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]

2.7.4　臨床的安全性
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 10
2.7.4.1 医薬品への曝露 11
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
2.7.4.1.1.1 緒言 11
2.7.4.1.1.2 安全性データを示す試験の概要及び併合方法 11
2.7.4.1.1.2.1 試験の概要 11
2.7.4.1.1.2.2 試験データの併合及び併合の根拠 19
2.7.4.1.1.3 薬理学的クラスエフェクト 21
2.7.4.1.1.4 関連する非臨床所見 22
2.7.4.1.1.5 安全性評価項目及び評価方法 23
2.7.4.1.1.5.1 安全性評価項目 23
2.7.4.1.1.5.2 本概要に示す安全性データ 26
2.7.4.1.1.6 解析方法 26
2.7.4.1.1.6.1 全般的な統計手法 26
2.7.4.1.1.6.2 As-treated 解析対象集団 27
2.7.4.1.1.6.3 有害事象 27
2.7.4.1.1.6.4 注目すべき有害事象 28
2.7.4.1.1.6.5 皮膚反応及び皮膚過敏症反応 28
2.7.4.1.1.6.6 新規発症慢性疾患（NOCD） 28
2.7.4.1.1.6.7 治験薬に関連すると判断された事象 28
2.7.4.1.1.6.8 ワクチン接種及びワクチン接種後 7 日以内又は 28 日以内に発現した事象 29
2.7.4.1.1.6.9 臨床検査値 29
2.7.4.1.1.6.10 部分集団解析 29
2.7.4.1.1.6.11 免疫原性の解析 32
2.7.4.1.1.7 安全性試験の要約 32
2.7.4.1.1.8 被験者の内訳 32
2.7.4.1.1.8.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 32
2.7.4.1.1.8.2 MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 33
2.7.4.1.1.8.3 MEDLEY 34
2.7.4.1.1.8.4 MUSIC 36
2.7.4.1.1.9 曝露状況 36
2.7.4.1.1.9.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 36
2.7.4.1.1.9.2 MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 36
2.7.4.1.1.9.3 MEDLEY 37
2.7.4.1.1.9.4 MUSIC 39
2.7.4.1.1.9.5 全試験 39
2.7.4.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 40
2.7.4.1.2.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 40
2.7.4.1.2.1.1 人口統計学的特性及び基準値の特性 40

2.7.4.1.2.1.2 病歴 43
2.7.4.1.2.2 MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 44
2.7.4.1.2.2.1 人口統計学的特性及び基準値の特性 44
2.7.4.1.2.2.2 病歴 44
2.7.4.1.2.3 MEDLEY 44
2.7.4.1.2.3.1 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 44
2.7.4.1.2.3.2 シーズン 2 の CLD/CHD コホート、CLD 及び CHD 部分集団 45
2.7.4.1.2.4 MUSIC 45
2.7.4.1.2.5 全試験 46
2.7.4.2 有害事象 47
2.7.4.2.1 有害事象の解析 47
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 47
2.7.4.2.1.1.1 有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 47
2.7.4.2.1.1.2 有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 48
2.7.4.2.1.1.3 有害事象の概要：MEDLEY 50
2.7.4.2.1.1.4 有害事象の概要：MUSIC 56
2.7.4.2.1.1.5 有害事象の概要：Study 1 及び Study 2 57
2.7.4.2.1.2 有害事象 59
2.7.4.2.1.2.1 有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 59
2.7.4.2.1.2.2 有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 82
2.7.4.2.1.2.3 有害事象：MEDLEY シーズン 1 82
2.7.4.2.1.2.4 有害事象：MEDLEY シーズン 2 88
2.7.4.2.1.2.5 有害事象：MUSIC 95
2.7.4.2.1.3 死亡 96
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 98
2.7.4.2.1.4.1 重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 98
2.7.4.2.1.4.2 重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 103
2.7.4.2.1.4.3 重篤な有害事象：MEDLEY 103
2.7.4.2.1.4.4 重篤な有害事象：MUSIC 110
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 112
2.7.4.2.1.5.1 有害事象による中止 112
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 112
2.7.4.2.1.6.1 皮膚反応及び皮膚過敏症反応 112
2.7.4.2.1.6.2 局所的な注射部位反応 133
2.7.4.2.1.6.3 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 MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象 140
2.7.4.2.1.6.4 新規発症慢性疾患（NOCD） 155
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 157
2.7.4.3 臨床検査値の評価 157
2.7.4.3.1 日本の実施医療機関における臨床検査結果 158
2.7.4.3.1.1 MELODY（主要コホート及び安全性コホート） 158
2.7.4.3.1.2 MEDLEY 159
2.7.4.3.1.3 MUSIC 160
2.7.4.3.2 臨床検査値に関連する有害事象 160
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 161

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 161
2.7.4.5.1 内因性要因 161
2.7.4.5.1.1 月齢による影響 163
2.7.4.5.1.1.1 新生児（ランダム化時に生後 28 日未満） 163
2.7.4.5.1.1.2 ランダム化時の月齢（3.0 か月以下、3.0 か月超 6.0 か月以下及び 6.0 か月超） 166
2.7.4.5.1.2 体重による影響 167
2.7.4.5.1.2.1 体重 2.5 kg 未満（シーズン 1 の Day 1） 167
2.7.4.5.1.2.2 体重 5 kg 未満、5 kg 以上（シーズン 1 の Day 1） 169
2.7.4.5.1.2.3 体重 7 kg 未満（シーズン 2 の Day 1） 170
2.7.4.5.1.3 性別による影響 170
2.7.4.5.1.4 人種による影響 170
2.7.4.5.1.5 在胎期間による影響 171
2.7.4.5.2 外因性要因 172
2.7.4.5.2.1 ワクチン接種による影響 172
2.7.4.5.2.1.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 172
2.7.4.5.2.1.2 MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 179
2.7.4.5.3 抗体依存性増強 183
2.7.4.5.4 バイパス手術後に治験薬を補充投与された慢性肺疾患／先天性心疾患の被験者（MEDLEY シーズン 1 及びシーズン 2） 185
2.7.4.5.5 抗薬物抗体による影響 185
2.7.4.5.5.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 186
2.7.4.5.5.2 MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 187
2.7.4.5.5.3 MEDLEY シーズン 1 及びシーズン 2 187
2.7.4.5.5.3.1 MEDLEY シーズン 1：免疫原性及び安全性 187
2.7.4.5.5.3.2 MEDLEY シーズン 2：免疫原性及び安全性 188
2.7.4.5.5.4 MUSIC 189
2.7.4.5.6 薬物相互作用 189
2.7.4.5.7 妊娠及び授乳時の使用 189
2.7.4.5.8 過量投与 189
2.7.4.5.9 薬物乱用 190
2.7.4.5.10 離脱症状及び反跳現象 190
2.7.4.5.11 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 190
2.7.4.6 副作用の表示 190
2.7.4.7 市販後データ 191

表目次

表 1 本概要に記載した臨床試験 10
表 2 ニルセビマブの臨床的安全性評価に用いた試験 13
表 3 臨床検査 25

表 4 本概要に示す安全性解析の概要 26
表 5 安全性評価に用いた解析対象集団及び部分集団の例数 30
表 6 被験者の内訳：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 33
表 7 被験者の内訳：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 34
表 8 曝露状況：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 36
表 9 曝露状況：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 37
表 10 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの曝露状況：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 37
表 11 全試験併合の曝露状況：As-treated 解析対象集団 40
表 12 人口統計学的特性：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 41
表 13 基準値の特性：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 42
表 14 いずれかの投与群で 1%超に認められた病歴の要約：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 43
表 15 免疫不全に関する被験者背景（選択基準別）：MUSIC、As-treated 解析対象集団 46
表 16 少なくとも Day 151 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 47
表 17 少なくとも Day 151 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 49
表 18 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 51
表 19 在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団におけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 52
表 20 シーズン 2 の少なくとも Day 151 までの有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 54
表 21 有害事象の概要：MUSIC、As-treated 解析対象集団 56
表 22 少なくとも Day 151 までの有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 59
表 23 少なくとも Day 151 までのグレード 3 以上の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 62
表 24 少なくとも Day 151 までの治験薬に関連すると判断された有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 66
表 25 投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 69

表 26 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 83
表 27 シーズン 2 の少なくとも Day 151 までの有害事象（いずれかの投与群で 3%以上）：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 88
表 28 シーズン 2 の少なくとも Day 151 までのグレード 3 以上の有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 90
表 29 シーズン 2 の初回投与後の時期別有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 93
表 30 ニルセビマブの臨床試験で報告された死亡一覧 96
表 31 少なくとも Day 151 までの重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 98
表 32 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの重篤な有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 104
表 33 CLD/CHD コホートにおけるシーズン 2 の少なくとも Day 151 までの重篤な有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 108
表 34 重篤な有害事象：MUSIC、As-treated 解析対象集団 110
表 35 少なくとも Day 151 までの治験薬に関連すると判断された皮膚反応：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 118
表 36 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の少なくとも Day 361 までの治験薬に関連すると判断された皮膚反応：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 120
表 37 治験薬に関連すると判断された皮膚反応：MUSIC、As-treated 解析対象集団 121
表 38 皮膚過敏症反応：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 122
表 39 皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：Study 3 及び MELODY 123
表 40 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の少なくとも Day 361 までの皮膚過敏症反応：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 129
表 41 皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：MEDLEY、シーズン 1 131
表 42 皮膚過敏症反応：MUSIC、As-treated 解析対象集団 133
表 43 局所的な注射部位反応：MELODY 134
表 44 局所的な注射部位反応：Study 3 136
表 45 局所的な注射部位反応：MEDLEY 138
表 46 少なくとも Day 151 までの治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 141

表 47 少なくとも Day 151 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 142
表 48 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 147
表 49 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 148
表 50 シーズン 2 の少なくとも Day 151 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 151
表 51 MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MUSIC、As-treated 解析対象集団..... 154
表 52 Day 361 までの NOCD：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団..... 156
表 53 Day 361 までの NOCD：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 ... 156
表 54 少なくとも Day 151 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、新生児..... 164
表 55 少なくとも Day 151 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団、シーズン 1 の Day 1 で体重 2.5 kg 未満の被験者 168
表 56 ワクチン接種の状況：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 172
表 57 ワクチン接種の状況：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 180
表 58 受診を要した下気道感染の有害事象の発現割合：MELODY 主要コホート（ITT1 解析対象集団） 183
表 59 Day 362～Day 511 に入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患（検査を問わない）を発現した症例の詳細：MELODY 主要コホート（ITT1 解析対象集団）184

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..... 19
図 2 フォレストプロット：有害事象の発現割合の部分集団解析（MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団） 162
図 3 フォレストプロット：有害事象の発現割合の部分集団解析（MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団） 163

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
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CCDS	company core data sheet：企業中核データシート
CHD	congenital heart disease：先天性心疾患
CI	confidence interval：信頼区間
CLD	chronic lung disease：慢性肺疾患
COVID-19	coronavirus infectious disease - 2019：新型コロナウイルス感染症
CRF	case report form：症例報告書
CSR	clinical study report：治験総括報告書
DCO	data cut off：データカットオフ
DPT	diphtheria, pertussis (whooping cough), and tetanus：ジフテリア-百日咳-破傷風
eCRF	electronic case report form：電子症例報告書
Fc	fragment crystallisable：Fc 領域
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
Ig	immunoglobulin：免疫グロブリン
ISA	Integrated Safety Analysis
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限
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
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
MELODY 安全性コホート	MELODY (Safety Cohort)
MELODY 主要コホート	MELODY (Primary Cohort)
MELODY 主要コホート／Study 3 安全性併合集団	MELODY (Primary Cohort)/Study 3 Safety Pool
MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団	MELODY (Primary Cohort)/Study 3 (Proposed Dose) Safety Pool
MELODY 併合コホート	MELODY (All Subjects)
MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団	MELODY (All Subjects)/Study 3 Safety Pool
MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団	MELODY (All Subjects)/Study 3 (Proposed Dose) Safety Pool
NCI CTCAE	National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events：米国国立がん研究所有害事象共通用語規準

略語及び専門用語	用語の説明
NIRS/NIRS	MEDLEY においてシーズン 1 でニルセビマブ、シーズン 2 でニルセビマブが投与された群
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
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：医薬品医療機器総合機構
PT	preferred term：基本語
SAP	statistical analysis plan：統計解析計画書
SMQ	standardized MedDRA query：MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	half-life：消失半減期
YTE	M252Y/S254T/T256E substitutions in the immunoglobulin heavy chain to increase FcRn affinity that results in the increased half-life of an antibody：抗体の半減期を改変する免疫グロブリン重鎖定常領域のアミノ酸置換（M252Y/S254T/T256E）
シーズン 1	生後初回の RS ウイルス流行シーズン
シーズン 2	生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン
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。

本概要に記載した臨床試験

本概要に記載した臨床試験を表 1 に示す。

表 1　　本概要に記載した臨床試験

Study number (study abbreviation) status	Subject population	Title	Location in Module 5
D5290C00001 (Study 1) [a] Completed	Healthy adults, aged ≥ 18 to < 50 years	A Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897 in Healthy Adults	5.3.3.1
D5290C00002 (Study 2) [b] Completed	Preterm infants born ≥ 32 to < 35 wGA	Phase Ib/IIa Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897, a Monoclonal Antibody with an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants	5.3.3.1
D5290C00003 (Study 3) Completed	Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA	A Phase IIb Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants	5.3.5.1
D5290C00004 (MELODY) Ongoing	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants	5.3.5.1
D5290C00005 (MEDLEY) Ongoing	Infants eligible to receive palivizumab; preterm infants born < 35 wGA and infants with CLD of prematurity or hemodynamically significant CHD	A Phase II/III Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children	5.3.5.1
D5290C00008 (MUSIC) Ongoing	Immunocompromised children up to 24 months age at the time of dose administration	A Phase 2, Open-label, Uncontrolled, Single-dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Occurrence of Antidrug Antibody for Nirsevimab in Immunocompromised Children ≤ 24 Months of Age	5.3.5.2

[a] First-time-in-human study.

[b] First-time-in-infants study.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MEDI8897 = nirsevimab; wGA = weeks gestational age.

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 緒言

本概要では、以下の集団を対象とした RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制について、臨床データパッケージから得られたニルセビマブの安全性を裏付ける情報を提示する。

(i) 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小児、並びに

(ii) 生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児。未熟児の慢性肺疾患（CLD）、血行動態に異常のある先天性心疾患（CHD）、免疫不全、ダウン症候群、嚢胞性線維症、神経筋疾患及び先天性気道形成異常を含むがこれらに限定されない。

ニルセビマブは RS ウイルス F タンパク質に結合する完全ヒトモノクローナル抗体（mAb）であり、ヒトでは内因性標的を有しない。毒性プログラムでは、ニルセビマブに関連する安全性に懸念は認められず、組織交差反応性の検討ではニルセビマブと正常なヒト組織並びに若齢者、新生児及び胎児由来の組織に交差反応性は認められなかった（毒性試験の概要文 2.6.6.8 項）。したがって、ニルセビマブの潜在的なリスクは、主に免疫グロブリン（mAb を含む）に関連する一般的な安全性リスクに基づいており、臨床開発プログラム全体を通してその安全性が評価された。これらのリスクには、即時型過敏症（アナフィラキシーを含む）及び免疫複合体疾患が含まれる。また、ニルセビマブに類似の作用機序を有する mAb であるパリビズマブの市販後において血小板減少症が認められたため、血小板減少症も潜在的なリスクに含まれている。これらのリスクは、臨床開発プログラムにおける注目すべき有害事象である。

2.7.4.1.1.2 安全性データを示す試験の概要及び併合方法

2.7.4.1.1.2.1 試験の概要

ニルセビマブの臨床開発プログラムには、成人を対象とした第 I 相試験、早産児を対象とした後期第 I 相／前期第 II 相試験、小児を対象とした 3 つの主要な試験及び免疫不全を有する小児を対象とした非盲検試験が含まれる。

健康成人を対象とした第 I 相試験である D5290C00001 試験（Study 1）及び在胎期間 32 週以上 35 週未満の早産児を対象とした後期第 I 相／前期第 II 相試験である D5290C00002 試験（Study 2）は、いずれも単回用量漸増試験であり、安全性、薬物動態（PK）及び抗薬物抗体（ADA）の評価を目的とし、既に完了している。Study 1 は成人を対象とした試験であり、Study 2 は異なる試験デザインで 10 mg、25 mg 及び 50 mg の用量を評価した小規模な用量漸増試験であるため、これらの試験の安全性データは各試験の治験総括報告書（CSR）に示し、簡潔な要約を 2.7.4.2.1.1.5 項に示した。また、米国食品医薬品局（FDA）の要請に基づき、Study 2 の局所的な注射部位反応の要約を 2.7.4.2.1.6.2 項に示し、叙述を含むその他の安全性の結果は CSR に示した。

後期第 II 相試験である D5290C00003 試験（Study 3）は、在胎期間 29 週以上 35 週未満の極早産児及び中等度早産児を対象に投与時の体重を問わずニルセビマブ 50 mg を単回筋肉内投与した試験であり、既に完了している。本試験の結果に基づき、その後の試験（第 III 相 D5290C00004

試験［MELODY、実施中］、第 II/III 相 D5290C00005 試験［MEDLEY、実施中］及び第 II 相 D5290C00008 試験［MUSIC、実施中］）では体重別固定用量が用いられている。

ニルセビマブを投与された 3680 例（推奨用量での投与は 3284 例）の安全性データが現在得られているが、本概要では評価資料である Study 3、MELODY 及び MEDLEY の 3 試験でニルセビマブを投与された 3620 例（推奨用量での投与は 3224 例）からこれまでに得られている安全性データを中心に示す。さらに、免疫不全を有する小児を対象に安全性、PK 及び ADA の評価を目的とした第 II 相試験（MUSIC）において、ニルセビマブを投与された 60 例から得られた安全性情報も併せて示す。

これらの試験デザインの概要を表 2 に示し、次に詳細を記載する。

表 2　　ニルセビマブの臨床的安全性評価に用いた試験

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／ 実施医療機関	用法及び用量	解析別のランダム化例数 （投与例数）
完了				
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）／Day 361 まで	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 （第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Table 14.1.2.2）	**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	<u>**最終解析**</u> ニルセビマブ：969 例 （968 例[a]）（推奨用量となる体重 5 kg 未満の被験者 570 例［572 例[a]］を含む） プラセボ：484 例（479 例[a]）（推奨用量となる体重 5 kg 未満の被験者 290 例［288 例[a]］を含む）
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）	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）（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.1.2.1.a）	**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	<u>**主要解析**[b]</u> **主要コホート：** • **ニルセビマブ**：994 例（987 例） • **プラセボ**：496 例（491 例） <u>**安全性解析**[c]</u> **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）：**

表 2　　ニルセビマブの臨床的安全性評価に用いた試験

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／ 実施医療機関	用法及び用量	解析別のランダム化例数 （投与例数）
				• **ニルセビマブ**：2009 例（1998 例） • **プラセボ**：1003 例（996 例）
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） （第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.2.1.1）	**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	**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

表 2　　ニルセビマブの臨床的安全性評価に用いた試験

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／ 実施医療機関	用法及び用量	解析別のランダム化例数 （投与例数）
			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り付け	ブ[f]：42 例（42 例）
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） （第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.1.2）	**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。
Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC でニルセビマブを投与された被験者[h]				3680 例（推奨用量での投与 3284 例）
Study 3、MELODY 及び MEDLEY で生後初回の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブ投与時の体重が 2.5 kg 未満の被験者				275 例
Study 3、MELODY 及び MEDLEY で生後初回の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された新生児の被験者				610 例（MEDLEY の RS ウイルス感染に高リスクの新生児 46 例を含む）

表 2　　ニルセビマブの臨床的安全性評価に用いた試験

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／ 実施医療機関	用法及び用量	解析別のランダム化例数 （投与例数）
生後初回の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された被験者				3615 例（推奨用量での投与 3219 例）
生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された被験者				245 例 [j]

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

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

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

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

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

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

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

[h] MELODY（主要コホート及び安全性コホート）、MEDLEY（シーズン 1 及びシーズン 2）及び MUSIC（シーズン 1 及びシーズン 2）のデータを含む。

[i] MELODY（主要コホート及び安全性コホート）、Study 3 で Day 1（治験薬投与時）の体重が 5 kg 未満、MEDLEY（シーズン 1 及びシーズン 2）及び MUSIC（シーズン 1 及びシーズン 2）のデータを含む。

[j] 生後 2 年目（1[redacted] か月齢）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 1 例を含む。

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、CSR = 治験総括報告書、DCO = データカットオフ、PK = 薬物動態

MELODY 及び Study 3 の試験デザインの概要

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び在胎期間 35 週以上の後期早産児（MELODY：2994 例）並びに在胎期間 29 週以上 35 週未満の極早産児及び中等度早産児（Study 3：1453 例）におけるニルセビマブの有効性及び安全性を評価するデータを得るため、MELODY と Study 3 では類似した試験デザインを用いた（ニルセビマブ群とプラセボ群に 2：1 の割合でランダム化、二重盲検、プラセボ対照）。本概要には、MELODY の主要コホートの Day 361 まで及び安全性コホートの少なくとも Day 151 までの安全性及び ADA データ、並びに最終解析が完了している Study 3 の Day 361 までの安全性データが含まれる。

MEDLEY の試験デザインの概要

MEDLEY は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染による重症化リスクが高い在胎期間 35 週未満の早産児、及び未熟児の CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する小児（各コホートに在胎期間 29 週未満の小児を含む）（合計 925 例、早産児コホート 616 例及び CLD/CHD コホート 309 例を含む）を対象にニルセビマブの安全性を評価するパリビズマブ対照試験である。本試験の適格性を満たす CLD と CHD の定義には、パリビズマブの添付文書（Synagis SmPC 2021、Synagis PI 2021 を含む）に記載される定義を用いた。本試験のシーズン 1 では、早産児コホート及び CLD/CHD コホートの被験者はニルセビマブ群又はパリビズマブ群に 2：1 の割合でランダム化された。本試験のシーズン 2 では、CLD/CHD コホートの被験者が 2 回目の治験薬を投与された。シーズン 1 にパリビズマブを投与された CLD/CHD コホートの被験者は、シーズン 2 にニルセビマブ群又はパリビズマブ群に 1：1 の割合で再度ランダム化された。すなわち、本試験のシーズン 2 には以下の 3 つの投与群が含まれた。

- NIRS/NIRS 群：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（180 例）
- PALI/PALI 群：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（42 例）
- PALI/NIRS 群：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（40 例）

本概要には、MEDLEY のシーズン 1 の Day 361 まで及びシーズン 2 の少なくとも Day 151 までの安全性及び ADA データが含まれる。

MUSIC の試験デザインの概要

MUSIC は、免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児を対象とした第 II 相非盲検試験である。本試験には、生後 1 年目（生後初回の RS ウイルス流行シーズン）に体重別固定用量に基づきニルセビマブ 50 mg を投与された被験者（投与時の体重 5 kg 未満）又は 100 mg を投与された被験者（投与時の体重 5 kg 以上）（35 例）及び生後 2 年目（生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン）にニルセビマブ 200 mg を投与された被験者（25 例）の 2 つの投与群が含まれた。中間解析には、2021 年末までに各国で本試験に登録された全被験者の少なくとも Day 151 までの安全性及び免疫原性データを含めた。

対象集団

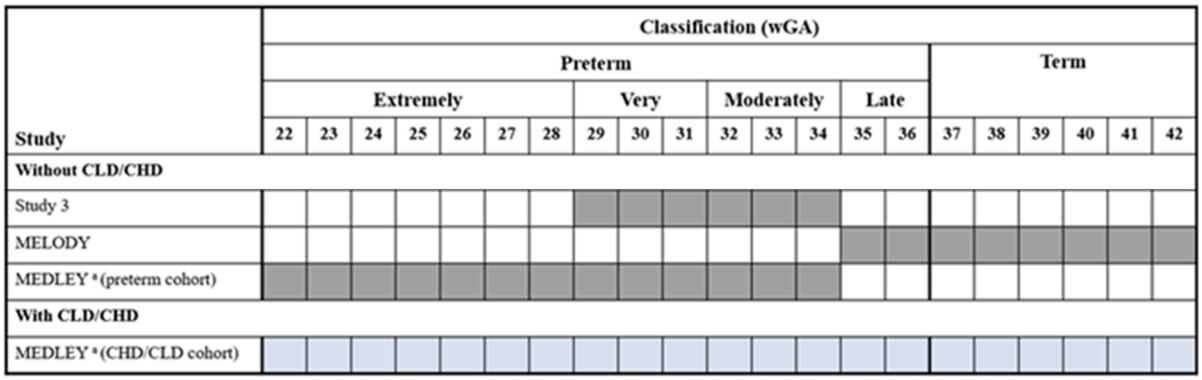
Study 3、MELODY 及び MEDLEY の 3 試験（評価資料）の対象集団を図 1 に示す。これらの試験の対象被験者を以下の区分（出生時の在胎期間）で示した。

- 正期産児：在胎期間 37 週以上

- 後期早産児：在胎期間 35 週以上 37 週未満
- 中等度早産児：在胎期間 32 週以上 35 週未満
- 極早産児：在胎期間 29 週以上 32 週未満
- 超早産児：在胎期間 29 週未満

MUSIC の組入れ基準に在胎期間に関したものは含まれていない。

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



[a] Palivizumab eligible, according to approved indication (SYNAGIS® PI 2021, SYNAGIS SmPC 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.

用法及び用量

Study 3 では、ニルセビマブ群にランダム化された全被験者は投与時の体重を問わずニルセビマブ 50 mg の単回筋肉内投与を受けた。Study 3 の解析結果から体重の大きな被験者でニルセビマブの血清中曝露量が低いことが示され、有効性の低下に関連していると考えられた。そのため、MELODY 及び MEDLEY では体重別固定用量（投与時の体重 5 kg 未満では 50 mg、5 kg 以上では 100 mg）が用いられ、その後の MUSIC にもこの用量が適用された。MELODY 及び MEDLEY でニルセビマブ群にランダム化された全被験者の生後初回の RS ウイルス流行シーズンでは、体重別固定用量に基づきニルセビマブの推奨用量を投与することとされた。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小児におけるニルセビマブの推奨用量は、投与時の体重 5 kg 未満では 50 mg、5 kg 以上では 100 mg の単回筋肉内投与である。

MEDLEY 及び MUSIC で対象に含めた生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児に対しては、ニルセビマブの推奨用量を 200 mg（100 mg × 2 か所の筋肉内投与）とした。

2.7.4.1.1.2.2　試験データの併合及び併合の根拠

本概要に示す安全性の併合解析には、実施中の MELODY の主要コホート（Day 361 まで）及び安全性コホート（少なくとも Day 151 まで）の安全性及び ADA データ、並びに完了した Study 3 の Day 361 までのすべてのデータが含まれる。

安全性データを併合した MELODY 及び Study 3 は、いずれもプラセボ対照、ランダム化、二重盲検試験であった。また、安全性評価項目は同一であり、いずれも健康な小児を対象とした。両試験の選択／除外基準は在胎期間を除き類似していた。MELODY では在胎期間 35 週 0 日以上の後期早産児及び正期産児を対象とし、Study 3 では在胎期間 29 週 0 日から 34 週 6 日までの早産児を対象とした。しかし、対象集団の在胎期間の差は 2 試験の併合を妨げるものではない。MELODY 及び Study 3 では、American Academy of Pediatrics 又は試験に参加した地域若しくは各国のガイドラインでパリビズマブの投与対象とならない小児を組み入れた。両試験の投与群は類似しており（表 2）、ニルセビマブ群又はプラセボ群のランダム化の割合（2：1）は同じであった。ランダム化の際は、半球（北半球又は南半球）及びランダム化時の月齢（3.0 か月以下、3.0 か月超 6.0 か月以下、6.0 か月超）による層別化が行われた。MELODY でニルセビマブ群にランダム化された被験者には、投与時の体重が 5 kg 未満の場合は 50 mg の、5 kg 以上の場合は 100 mg のニルセビマブが単回筋肉内投与された。Study 3 では、ニルセビマブ群にランダム化された全被験者にニルセビマブ 50 mg が単回筋肉内投与された。これらを踏まえ、この 2 試験を安全性の併合解析の対象として選択した。

MEDLEY 及び MUSIC の安全性データは MELODY 及び Study 3 の併合に加えず、本概要では各試験のデータを個別に示した。MEDLEY はパリビズマブの投与対象となる RS ウイルス感染による重症化リスクが高い被験者を対象とし、パリビズマブを実薬対照とした試験であった。一方、MELODY 及び Study 3 はパリビズマブの投与対象となる被験者を除外したことから、MEDLEY を併合に含めなかった。また、非盲検非対照試験である MUSIC も併合に含めなかった。MUSIC は RS ウイルス感染による重症化リスクが高い免疫不全を有する被験者を対象とし有害事象の発現割合が異なると予測されたこと、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える前のより月齢の高い被験者が含まれていたことから、併合の対象外とした。Study 1 及び Study 2 の安全性データについては、Study 1 は成人を対象とし、Study 2 は異なるデザインを用いた小規模の用量漸増試験であることから MELODY 及び Study 3 の併合に加えなかった。

本概要には、以下の安全性の併合データを示した。

- MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合データ（3854 例［ニルセビマブ群 2570 例、プラセボ群 1284 例］）：MELODY の主要コホート及び安全性コホートで治験薬を投与された全被験者並びに Study 3 で投与時の体重が 5 kg 未満で治験薬を投与された被験者からなる併合データ。これには推奨用量が投与された被験者のみが含まれる。この集団は以下に示す MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合データの部分集団である。
- MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合データ（4441 例［ニルセビマブ群 2966 例、プラセボ群 1475 例］）：MELODY の主要コホート及び安全性コホートで治験薬を投与された全被験者並びに Study 3 で治験薬を投与された全被験者からなる併合データ。

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合データは、プラセボを対照としてニルセビマブを評価した最大の併合データであり、企業中核データシート（CCDS）の副作用及び潜在的なリスクの評価に用いた。FDA との pre-BLA meeting（2022 年 7 月 26 日）後に、[redacted]との助言を得たため、本概要では主に MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合データの結果を示す。

2 つの安全性併合解析が計画され、MELODY の主要解析及び安全性解析の時点でそれぞれ実施された。最初の解析は MELODY 主要コホートの全被験者（北半球の 2020 年 RS ウイルス流行シーズンに組み入れられ少なくとも Day 151 まで追跡調査された 1 例を除く）で Day 361 までの追跡調査を完了した時点で実施した。最初の解析には、Study 3 のすべての安全性及び ADA データ、並びに MELODY 主要コホートにおけるデータカットオフ（DCO）時点で得られたすべての安全性及び ADA データを含めた。2 回目の解析（安全性解析）は、MELODY 安全性コホートの全被験者で少なくとも Day 151 までの追跡調査を完了した時点で実施し、Study 3 のすべての安全性及び ADA データ、並びに MELODY 併合コホート（主要コホート及び安全性コホート）の DCO 時点のすべての安全性及び ADA データを含めた。

また、全試験の併合データについては、投与群別及びニルセビマブの用量別の人口統計学的特性及び曝露量のみを示した。これには、Study 2、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC（臨床データパッケージに含まれる小児を組み入れた試験）で治験薬を投与された全被験者のデータが含まれる。

2.7.4.1.1.3 薬理学的クラスエフェクト

ニルセビマブは、RS ウイルス F タンパク質の融合前高次構造に対する、遺伝子組換えヒト免疫グロブリン（Ig）G1κ mAb である。この抗体は、Fc 領域中で M252Y/S254T/T256E（YTE）の 3 つのアミノ酸を置換することで、終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）が延長されており、RS ウイルス流行シーズンを通じて RS ウイルス感染症の発症抑制が期待される。現在、同様の薬理学的作用機序を有し RS ウイルス感染症の発症抑制を目的として承認されている薬剤はパリビズマブのみであり（1998 年に米国、1999 年に欧州連合、2012 年に日本で承認）、その使用は RS ウイルス感染による重症化リスクが高い小児に限られている。パリビズマブは、RS ウイルス F タンパク質の A 抗原部位（抗原部位 II）のエピトープに対するヒト IgG1κ mAb であり、ニルセビマブが結合する抗原部位 Ø（ゼロ）とは異なる部位で結合する（Johnson et al 1997、SYNAGIS SmPC 2021、SYNAGIS PI 2021、シナジス添付文書 2021、McLellan 2015）。パリビズマブは Fc 領域を改変していないことから、血清中の $t_{1/2}$（約 1 か月）に基づき RS ウイルス流行シーズンを通じて毎月投与する必要がある（SYNAGIS PI 2021、SYNAGIS SmPC 2021、シナジス添付文書 2021）。また、パリビズマブに由来し、RS ウイルス F タンパク質に対する親和性がパリビズマブより高いヒト IgG1 mAb である motavizumab も臨床開発がなされていた（Carbonell-Estrany et al 2010）。

ニルセビマブは、その作用機序に基づき忍容可能な安全性プロファイルを有すると考えられた。毒性プログラムでは、ニルセビマブに関連する安全性に懸念は認められなかった（2.7.4.1.1.4 項）。したがって、ニルセビマブの潜在的なリスクは、主に免疫グロブリンに関連する一般的な安全性リスクに基づいており、臨床開発プログラム全体を通して安全性が評価された。ポリクローナル免疫グロブリン製剤及び mAb を含む免疫グロブリン投与に関連するリスクには、即時型（Type 1）過敏症反応（アナフィラキシーを含む）及び免疫複合体疾患（Type 3 過敏症）が含まれる。また、ニルセビマブと類似の作用機序を有する mAb であるパリビズマブの市販後において、重度の血小板減少症（血小板数 50000/μL 未満）が認められたため、血小板減少症も潜在的なリスクに含まれており、パリビズマブの添付文書にも記載されている（SYNAGIS PI 2021、SYNAGIS SmPC 2021、シナジス添付文書 2021）。過敏症（アナフィラキシーを含む）、免疫複合体疾患及び血小板減少症は、Study 3、MEDLEY、MELODY 及び MUSIC を含むニルセビマブの臨床試験で注目すべき有害事象として評価した。mAb を含む免疫グロブリンの投与には注射部位反応のリスクもある。注射部位反応は、注射部位の炎症、発赤、痒み、疼痛、あざ、感染又は過度の出血として認められる可能性がある。

ウイルス特異的抗体が感染及び／又は疾患を阻害せずに促進してしまう現象である抗体依存性増強（それぞれ感染の抗体依存性増強、疾患の抗体依存性増強）は、薬理学的クラスに基づく理論上のリスクである（van Erp et al 2019、Lee et al 2020、Karthik et al 2020）。抗体依存性増強は、Fc 受容体産生細胞に作用しウイルス感染の増加、又は炎症の増強及び疾患重症度の悪化の要因となる過度の Fc 媒介エフェクター機能を引き起こす。疾患の抗体依存性増強の機序の多くは解明されておらず、過度の Fc 媒介エフェクター機能はその機序の一部である可能性がある。抗体依存性増強は呼吸器疾患増強の機序の一つであり、医学的介入歴（ワクチン等）に関連するウイルス性呼吸器感染の重度の臨床所見と定義される（Lee et al 2020）。呼吸器疾患増強は、ホルマリン不活化 RS ウイルスワクチンを接種し RS ウイルス血清反応陰性であった小児が、野生型ウイルスに市中感染した際に増強された RS ウイルス性疾患を発現するときに見られる（Acosta et al 2015）。ニルセビマブの開発プログラムにおける非臨床試験で、コットンラットモデルを対象に IG7（ニルセビマブの非 YTE バージョン）を用いて抗体依存性増強の可能性を評価した（2.7.4.1.1.4 項及び非臨床薬理試験 2.6.2.2.5 項）。その結果、評価したいずれの用量（準有効用量を含む）でも RS ウイルス感染増強のエビデンスは認められず、これらの試験では疾患増強のエビデンスも認められなかった。重度の臨床症状は自然感染でも認められ、自然感染において呼吸器疾患増強と重度の臨床症状を鑑別するバイオマーカーはないことから、抗体依存性増強の臨床評価には介入群と対照群との間で重症例の割合の比較が必要である（Arvin et al 2020）。

臨床試験では、これらの理論上のリスクに対処するためデータを収集した。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の被験者では、以下に詳細を示すとおり潜在的なリスクである即時型過敏症（アナフィラキシーを含む）を観察した。即時型過敏症は標準的な臨床診療により管理された。

- 被験者の保護者／法定代理人は、過敏症の徴候や症状を速やかに特定する助けとなる詳細情報が記載されたカードの提供を受け、過敏症発現の際は治験責任（分担）医師／実施医療機関の担当者に速やかに報告するよう指導を受けた。治験責任（分担）医師／実施医療機関の担当者は、事象を知ってから 24 時間以内に治験依頼者に報告することとした。
- 治験実施計画書にベースライン評価として投与前の身体所見（バイタルサインを含む）を規定し、被験者は投与 30 分後及び 60 分後にバイタルサインの測定を受け、投与後 60 分間観察された。

抗体依存性増強による呼吸器疾患増強の可能性のある被験者を特定し、疾患重症度の特徴をより明らかにするため、RS ウイルス感染症の調査を実施しデータを収集した（臨床的有効性 2.7.3.1.2.2 項）。

2.7.4.1.1.4 関連する非臨床所見

全体として、非臨床試験のデータにニルセビマブに関連する安全性に懸念は認められなかった。

ヒト及びサルではニルセビマブの抗原（RS ウイルス F タンパク質）の内因性の発現はなく、ニルセビマブと Fc 受容体との結合はヒトとカニクイザルで類似していることから（Dall'Acqua et al 2006）、非臨床安全性評価のモデルとしてカニクイザルを用いることは適切である。

カニクイザルの毒性試験では、ニルセビマブを 300 mg/kg までの用量で週 1 回静脈内投与又は 300 mg までの用量で週 1 回筋肉内投与（合計 5 回投与）したとき、局所性又は全身性の有害作用は認められず、カニクイザルでの無毒性量は 300 mg/kg の静脈内投与又は 300 mg の筋肉内投与と

判断された。ADA は投与期間中には認められず、回復期間中にニルセビマブを投与された 12 頭中 4 頭及び対照動物 6 頭中 0 頭が ADA 陽性となり、トキシコキネティクスに対する影響には、ばらつきが認められた。

また、成人由来組織並びに若齢者、新生児及び胎児由来組織パネルの凍結切片に対する組織交差反応性を検討したところ、ニルセビマブの標的がウイルスに特異的な非内因性標的であることから予想されるように、いずれのヒト組織においてもニルセビマブによる交差反応性は認められなかった。

さらに、RS ウイルスに感染したコットンラットモデルで IG7 を用いて RS ウイルス感染の抗体依存性増強の可能性を評価した（非臨床薬理試験 2.6.2.2.5 項）。その結果、検討したいずれの用量（有効用量から RSV A2 では 0.125 mg/kg、RSV B9320 では 0.03125 mg/kg まで）においても RS ウイルス感染増強のエビデンスは認められなかった。また、IG7 を予防投与した動物は RS ウイルス接種後に防御的免疫応答を獲得し、IG7 の消失後も RS ウイルス感染に対する防御効果を示した。これらの試験では、疾患増強のエビデンスも認められなかった。

2.7.4.1.1.5 安全性評価項目及び評価方法

2.7.4.1.1.5.1 安全性評価項目

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の安全性評価項目は類似していた。有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、新規発症慢性疾患（NOCD）及び皮膚反応は、各試験の同意取得時から Day 361 まで収集した。MELODY では、受診を要した呼吸器疾患を Day 362 から Day 511 まで収集した。各試験のその他の安全性評価項目の評価時期については、各試験の治験実施計画書を参照のこと。

本概要に示す有害事象の要約は治験薬投与後に発現又は悪化した有害事象に基づく。Study 3、MELODY 及び MUSIC では、治験薬投与後から Day 361 までに発現した有害事象と定義した。

MEDLEY では治験薬投与後に発現又は悪化した有害事象を以下のとおり定義した。

- シーズン 1：シーズン 1 の Day 1（シーズン 1 の開始日）の投与後からシーズン 1 の Day 361（シーズン 1 の終了日）まで又はシーズン 2 の初回投与（シーズン 2 の開始日）までに発現した有害事象
- シーズン 2：シーズン 2 の Day 1（シーズン 2 の開始日）の投与後からシーズン 2 の Day 361（シーズン 2 の終了日）までに発現した有害事象
- シーズン 1 + シーズン 2：シーズン 1 の Day 1（シーズン 1 の開始日）の投与後からシーズン 2 の Day 361（シーズン 2 の終了日）までに発現した有害事象

有害事象の重症度、治験薬との因果関係、可能性のある病因及び重篤な有害事象の基準に該当するかについては治験責任（分担）医師が評価した。

ニルセビマブの臨床開発プログラムにおいて潜在的なリスクである過敏症の詳細な評価（皮膚反応及び皮膚過敏症の特徴評価を含む）を行うため、FDA のガイダンスに基づき追加の手順を実施した。追加の手順には、皮膚反応専用の電子症例報告書（eCRF）、治験実施計画書で規定した Day 361 までの皮膚反応の評価（重症度、持続期間、治験薬との因果関係又は投与から発現までの期間を問わない）、及び皮膚反応として報告すべき皮膚関連の有害事象の種類に関する治験責

任（分担）医師のための eCRF ガイドラインの情報が含まれた。注目すべき有害事象として過敏症（アナフィラキシーを含む）、血小板減少症及び免疫複合体疾患を評価した。

2.7.4.1.1.3 項に示したとおり、潜在的なリスクの即時型過敏症（アナフィラキシーを含む）について被験者を観察した。これらの反応は標準的な臨床診療により管理された。

皮膚及び皮下組織の有害事象（すなわち治験薬投与に関連する発疹及び注射部位反応、又は小児期の定期予防接種に関連するワクチン接種部位の反応）は、膿痂疹、水痘、及び疥癬又は孤立性の皮膚病変（単一の丘疹、斑又は虫刺され）と確実に診断できる少数の例外を除き、皮膚反応として収集した。皮膚反応として報告すべき皮膚関連の有害事象の種類について、治験責任（分担）医師にガイダンスを提供し、皮膚反応については専用の症例報告書（CRF）を用いて追加のデータを収集した（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.2、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Appendix 16.1.2、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Appendix 16.1.2 及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Appendix 16.1.2 の CRF ガイドライン）。MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の皮膚反応の報告に関するガイダンスは Study 3 の後に改訂された（例：対象集団におけるニルセビマブの安全性プロファイルをより適切に評価するため、皮膚反応として報告すべき有害事象の種類からおむつ皮膚炎を削除し［MELODY、MEDLEY 及び MUSIC］、小児期の定期予防接種に伴う注射部位及びワクチン接種部位の反応を追加した［MELODY 及び MEDLEY］）。

皮膚反応の評価は、重症度、持続期間、投与からの発現までの期間又は治験薬との因果関係を問わず、投与後に発現したすべての皮膚又は皮膚関連の有害事象を対象に実施した。投与後 7 日以内に発現したすべての発疹を含む皮膚又は皮膚関連の反応について評価を実施するため、被験者は発現後速やかに実施医療機関に来院することとした。皮膚反応の特徴（紅斑性、斑状丘疹状、蕁麻疹様等）、部位、分布、関連する全身症状（発熱、嗜眠、関節の症状等）の有無、直近の薬剤投与又はワクチン接種、及び直近のウイルス性疾患を含む皮膚反応の詳細な情報を病因の特定を助けるために皮膚反応専用の CRF に収集した。また、治験責任（分担）医師は皮膚反応が過敏症／アレルギー反応であるかを評価し（Study 3、MELODY 及び MEDLEY では治験薬に関連すると判断された場合のみ皮膚過敏症として報告することとし、MUSIC では治験薬との因果関係を問わず皮膚過敏症として報告することとした）、病因の評価を提供するよう指示された。過敏症のシグナル及び病因の評価の第一の方法は治験責任（分担）医師の報告に基づいたが、過敏症の症例の見過ごしを防ぐために皮膚反応専用の CRF で収集した情報も活用した。

NOCD は、治験薬投与後に新規に診断された慢性かつ持続性の、治験責任（分担）医師により医学的に重要と判断された状態と定義した。NOCD は、糖尿病、自己免疫疾患（ループス、関節リウマチ等）及び神経疾患（てんかん等）を含むがこれらに限定されない。軽度の湿疹、組入れ時に認められていた先天性異常の診断又は急性疾患（上気道感染、中耳炎、気管支炎等）は NOCD には該当しない。

有害事象の重症度は、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の小児の評価に適用可能な場合は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）の最新版、又は各試験の治験実施計画書付録に示した重症度スケールに基づき評価した（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Appendix 16.1.1、Appendix A、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Appendix 16.1.1、Appendix A、第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Appendix 16.1.1、Appendix A、第 5 部 3.3.1 項 Study 2 CSR Appendix 16.1.1、Appendix 2 及び第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Appendix 16.1.1、Appendix 2）。いずれの試験も有害事象の重症度の評価には可能な場合は NCI CTCAE、その他の場合は付録に示した重症度スケールを用いるよう eCRF ガイドラインに記載した。2 つの重症度スケールは、いずれも 5 段階評価（軽度［1］から死亡［5］）であり、日常生活の活動への影響を評価する点で同様であった。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、バイタルサインの測定及び身体所見をスクリーニング来院時、投与日並びに追跡期間中の Day 8、Day 15（MELODY 及び MEDLEY のみ）、Day 31、Day 61（MEDLEY のみ）、Day 91、Day 121（MEDLEY のみ）、Day 151 及び Day 361 に実施した。身体所見については、実施の有無のみを CRF に記録した。身体所見での異常は有害事象として記録した。

臨床検査データは、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言に基づき MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の日本の実施医療機関で収集した。日本人被験者を組み入れなかった Study 3 では臨床検査を実施しなかった。MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、表 3 に示す臨床検査をベースライン（スクリーニング又は Day 1 投与前）並びに追跡期間中（Day 8、Day 31 及び Day 151）に実施した。MEDLEY では、CLD/CHD/ダウン症候群コホートの被験者を対象にシーズン 2 のベースライン（シーズン 1 の Day 361 又はシーズン 2 の Day 1 投与前）及び追跡期間中（Day 8、Day 31 及び Day 151）にも臨床検査を実施した。

治験実施計画書に基づき、治験責任（分担）医師が臨床的に重要と判断した臨床検査所見は有害事象として報告した。

表 3　　臨床検査

Serum chemistry [a]	
AST	Creatinine
ALT	Blood urea nitrogen
TBL	
Haematology	
White blood cell count with differential	Haemoglobin
Platelet count	Haematocrit
Red blood cell count	

[a] Tests for AST, ALT, and TBL were to be conducted concurrently and assessed concurrently.
ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; TBL = total bilirubin.

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、それぞれ同じ独立データモニタリング委員会が定期的に安全性データを評価し、試験の実施継続について提言を行った。

MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の実施中、2020 年 3 月 11 日に世界保健機関が宣言した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック（Cucinotta and Vanelli 2020）が継続していた。COVID-19 関連の制限措置による試験への影響を抑えるため、MELODY 及び MEDLEY への被験者登録を北半球では 2020 年／2021 年、南半球では 2020 年に中断した。MELODY、MEDLEY 及び MUSIC で COVID-19 に関連して取られた措置の詳細は各試験の中間 CSR（第 5 部 3.5.1 項）に示した。COVID-19 のパンデミックにより、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では被験者の安全及び試験データの完全性を確保しつつ安全性データを収集するための対策が実行された。この対策には、有害事象、併用薬、皮膚反応及び呼吸器疾患の評価のために電話又はビデオ会議を用いること、自宅訪問並びに電話又はビデオ会議によるリモートでの下気道感染の評価を実施することが含まれた。全体として、COVID-19 関連により試験を中止した被験者の割合は非常に低く（MELODY：0.1%、MEDLEY シーズン 1：0.5%、MEDLEY シーズン 2：0%、MUSIC：0%、以下同順）、治験実施計画書からの重要な逸脱（0.3%、5.5%、0.4%、0%）及び COVID-19 による来院の中止／延期（25.6%、24.2%、5%、0%）は試験結果の解釈に影響を及ぼさないと判断された。

2.7.4.1.1.5.2 本概要に示す安全性データ

本概要に示す安全性併合解析、MEDLEY 及び MUSIC の安全性パラメータを表 4 に示す。臨床検査及びバイタルサインの結果は併合せず、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の試験ごとに 2.7.4.3 項及び 2.7.4.4 項に簡潔に記載した。臨床検査データは MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の日本人被験者を対象に収集した（PMDA の助言に基づく）。Study 3 には日本人被験者を組み入れておらず、臨床検査データを収集しなかった。

本概要に示す追加の安全性パラメータとして、Study 2 を含む小児を対象とした試験の用量別のすべての局所性注射部位反応、投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内に発現した有害事象の要約、並びに追加の部分集団解析の結果（詳細は 2.7.4.1.1.6.10 項）を含めた。

表 4　　本概要に示す安全性解析の概要

Safety parameter	Pooled data set		MEDLEY	MUSIC	All studies [a]
	MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団	MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団			
Subject disposition	X	X	X	X	
Demographics	X	X	X	X	X
Baseline characteristics	X	X	X	X	
Medical history	X	X	X	X	
Exposure to IP	X	X	X	X	X
Adverse events	X	X	X	X	
ADA	X	X	X	X	

[a] Study 2 + Study 3 + MELODY + MEDLEY (Season 1) + MUSIC.
ADA = antidrug antibody; IP = investigational product.

2.7.4.1.1.6 解析方法

解析方法の詳細は、併合データについては Integrated Safety Analysis（ISA）統計解析計画書（SAP）（第 5 部 3.5.3 項）に、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の各試験については各試験の SAP（第 5 部 3.5.1 項及び 3.5.2 項）に示した。

解析方法の概要、安全性解析対象集団、並びに MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団及び MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団の有害事象データ解析について以下に示す。

2.7.4.1.1.6.1 全般的な統計手法

安全性及び ADA のデータは、特に記載のない限り併合解析の安全性解析対象集団又は各試験の安全性解析対象集団に基づき記述統計を用いて要約した。すべての連続変数は、記述統計を用いて例数、平均値、標準偏差、中央値、最大値及び最小値を示した。すべてのカテゴリカル変数は例数及び割合を用いて要約した。人口統計学的特性及び基準値の特性については、各項目で欠測データがある被験者を要約（平均値及び割合等）から除外した。すべての解析には SAS®、Version 9.4（SAS Institute Inc., Cary, North Carolina）又はそれ以降のバージョンを用いた。

安全性パラメータに対する統計学的検定は実施しなかった。以下に示す場合、Agresti 2013 に記載の層調整した割合の差を求めるため、Miettinen-Nurminen 信頼限界（Miettinen and Nurminen 1985）を用いて試験について層調整したニルセビマブとプラセボの割合の差の両側 95%信頼区間（CI）を算出した。

原則、治験薬の初回投与前の欠測のない直近の評価をベースラインとした。第 5 部 3.5.3 項の ISA SAP に示したとおり、全般的なルールとして有害事象の発現日及び消失日の部分的データ又は欠測データを除き、欠測値の補完は行わなかった。

2.7.4.1.1.6.2 As-treated 解析対象集団

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団及び MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団の解析では、被験者に投与された治験薬に基づく As-treated 解析対象集団を用いた。

MEDLEY シーズン 1 の As-treated 解析対象集団には、シーズン 1 で治験薬を投与された被験者を含めた。この集団では、シーズン 1 で実際に投与された治験薬に基づき解析を行った。シーズン 1 に誤ってニルセビマブとパリビズマブの両方を投与された被験者については、安全性データの要約では用量を問わずニルセビマブを投与された被験者はニルセビマブ群に含めた。ADA の要約では、最初に投与された治験薬に基づき解析を実施し、異なる投与群の治験薬が投与された時点までに収集されたデータを要約に含め、以降のデータはすべて一覧表に示した。シーズン 2 の As-treated 解析対象集団には、シーズン 2 で治験薬を投与された被験者を含めた。この集団では、2 シーズン（シーズン 1 及びシーズン 2）を通じて実際に投与された治験薬に基づき解析を行った。

MUSIC では、本試験に組み入れられ（書面による同意が取得され）ニルセビマブを投与された被験者を As-treated 解析対象集団に含めた。

2.7.4.1.1.6.3 有害事象

有害事象のコーディングには、併合解析及び MEDLEY では国際医薬用語集（MedDRA）version 23.1 を用い、MUSIC では MedDRA version 25.0 を用いた。Day 361 までに発現した有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は器官別大分類及び基本語（PT）を用いて要約した。詳細は、併合データについては第 5 部 3.5.3 項 ISA SAP 及び SAP Addendum を、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC については各試験の SAP を参照のこと。器官別大分類及び PT 別に有害事象が 1 件以上認められた例数及び割合を示した（同じ有害事象を複数回発現した被験者は 1 回のみカウントした）。また、有害事象を最も重い重症度で要約した。同じ有害事象を複数回発現した被験者については、重症度は最も重いグレードとし、治験薬との因果関係は 1 回以上ありと判断されていれば関連ありとした。有害事象の合計件数も示した（すなわち同一被験者に複数回発現した同じ有害事象も複数回分カウントした）。有害事象、注目すべき有害事象、治験薬に関連すると判断された皮膚反応（皮膚過敏症反応を含む）を投与後の時期別（1 日以内、3 日以内、7 日以内、14 日以内）に要約した。MEDLEY では、ニルセビマブ群の被験者は 1 回の実薬投与後に月 1 回のプラセボ投与を 4 回受けたことから、実薬投与に関連する有害事象を評価するため、治験薬の初回投与から 30 日後までの有害事象の概要並びに器官別大分類及び PT 別の有害事象を事後解析（主要解析後かつシーズン 2 解析のデータベースロック前）で評価した。MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団及び MUSIC では、投与後の時期別の要約として、有害事象、注目すべき有害事象及び治験薬に関連すると判断された皮膚反応（皮膚過敏症反応を含む）の投与後 30 日以内の評価を事後解析として追加した。

比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）は PT 別に要約した。MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団及び MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、有害事象及び重篤な有害事象を発現した被験者の割合について、試験で層調整したニルセビマブ群及びプラセボ群間の試験間での共通の差の両側 95% CI を算出した。

2.7.4.1.1.6.4　注目すべき有害事象

過敏症（アナフィラキシーを含む）、免疫複合体疾患及び血小板減少症を注目すべき有害事象として事前に規定した。注目すべき有害事象の発現例数及び発現割合を投与群別並びに器官別大分類及び PT 別に要約した。

なお、注目すべき有害事象は、治験責任（分担）医師が報告時に特定することとした。注目すべき有害事象の主要な評価は、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象に基づいた（治験責任［分担］医師の評価に基づく注目すべき有害事象）。

さらに注目すべき有害事象について補助的な評価を行うために MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の解析も行った。この解析には、過敏症の MedDRA 標準検索式（SMQ）の狭域検索、アナフィラキシー反応の SMQ の狭域及び広域検索、並びに血小板減少症と免疫複合体疾患の PT に基づく試験特有のクエリを用いた。過敏症の SMQ の狭域検索には、免疫複合体疾患の PT が含まれた。これらの SMQ 及び PT の特定は社内医学専門家が行い、MELODY の主要解析のデータベースロック前に個別文書を作成した（第 5 部 3.5.3 項、AESI MedDRA Compatible PTs and Anatomical Therapeutic Chemical Codes for healthcare resource utilisation and Vaccine Co-administration Analyses）。

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 MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現例数及び発現割合を、治験薬の初回投与後の時期別（1 日以内、3 日以内、7 日以内、14 日以内、30 日以内）に投与群別並びに器官別大分類及び PT 別に要約した。

2.7.4.1.1.6.5　皮膚反応及び皮膚過敏症反応

皮膚反応専用の eCRF ページに報告され、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応（皮膚過敏症反応を含む）の発現例数及び発現割合を、投与群別並びに器官別大分類及び PT 別に要約した。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団及び MEDLEY について、皮膚反応の特徴、器官別大分類及び PT 別の皮膚反応、治験薬の初回投与後の時期別（1 日以内、3 日以内、7 日以内、14 日以内、30 日以内）の器官別大分類及び PT 別の皮膚反応、器官別大分類及び PT 別の皮膚過敏症反応、並びに治験薬の初回投与後の時期別（1 日以内、3 日以内、7 日以内、14 日以内、30 日以内）の器官別大分類及び PT 別の皮膚過敏症反応の要約を示した。

2.7.4.1.1.6.6　新規発症慢性疾患（NOCD）

NOCD には有害事象の eCRF で NOCD として特定された糖尿病、自己免疫疾患（ループス、関節リウマチ等）及び神経疾患（てんかん等）が含まれるが、これらに限定されない。NOCD の発現例数及び発現割合を投与群別並びに器官別大分類及び PT 別に要約した。

2.7.4.1.1.6.7　治験薬に関連すると判断された事象

治験薬に関連すると判断された有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、皮膚反応及び NOCD の発現割合を投与群別並びに器官別大分類及び PT 別に要約した。

2.7.4.1.1.6.8 ワクチン接種及びワクチン接種後 7 日以内又は 28 日以内に発現した事象

事前に規定した 7 種類のワクチン（結核ワクチン、インフルエンザワクチン、麻疹／流行性耳下腺炎／風疹／水痘ワクチン、ロタウイルスワクチン、ジフテリア-百日咳-破傷風（DPT）含有混合ワクチン、肺炎球菌ワクチン、B 型肝炎ワクチン）を接種した例数及び治験薬投与の前後 7 日以内のワクチンの合計接種回数を含むワクチン接種の状況を、ワクチンの種類別及び投与群別に要約した。1 回目及び 2 回目の解析では治験薬投与の前後 14 日以内のワクチン接種について同様に要約し、2 回目の解析のみ治験薬投与当日について同様に要約した。MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団及び MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、ワクチンを併用接種（治験薬投与日、治験薬投与の前後 7 日以内又は前後 14 日以内）した被験者を対象に、ワクチン接種後 7 日又は 28 日以内に発現した有害事象（器官別大分類及び PT 別）を投与群別に要約した（第 5 部 3.5.3 項 ISA SAP 及び SAP addendum）。割合は、ワクチンを併用接種（治験薬投与日、治験薬投与の前後 7 日以内又は前後 14 日以内）した例数を分母として算出した。

2.7.4.1.1.6.9 臨床検査値

臨床検査値（日本の実施医療機関の被験者のみで収集）は、投与群別に来院日ごとに要約した。各検査項目について、Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events の定義に基づき重症度（グレード）を分類し、グレード 3～4 の最悪値の割合を投与群別に示した。

ベースラインから 2 グレード以上の臨床検査値の悪化に関連する情報を含む表を用いて臨床検査値を評価した。すべての血液生化学検査及び血液学検査の結果は一覧表に示した。

定量下限（LLOQ）未満の臨床検査値について、要約では LLOQ の半量の値を用いて補完した。一覧表には「<LLOQ」と記した。

2.7.4.1.1.6.10 部分集団解析

ニルセビマブの臨床開発プログラムで安全性を評価した部分集団を表 5 に示す。

最も重要と考えられる Day 1 の体重別部分集団及び新生児集団の安全性解析の詳細を 2.7.4.5.1 項に示した。ニルセビマブはヒトでは内因性標的を有しないことから、臨床開発プログラムで評価されたニルセビマブの用量では、対象集団において曝露量と安全性の関連性はないと予想される。ニルセビマブ 20 mg/kg 超を投与された被験者（生後初回の RS ウイルス流行シーズンの投与時の体重が 2.5 kg 未満の被験者）及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンの投与時の体重が 7.0 kg 未満であった 6 例の被験者を対象に安全性を評価した。

FDA の助言に基づき、本概要に示す安全性の部分集団解析には、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では性別（男性、女性）及び人種（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、その他）、Study 3 では体重 5 kg 未満の部分集団を含めた。人口統計学的特性の CRF では複数の人種を選択可能であったが、白人、及び黒人又はアフリカ系アメリカ人の部分集団には複数の人種を選択した被験者は含めなかった。その他の人種の部分集団には、複数の人種を選択した被験者、人種不明の被験者、白人若しくは黒人又はアフリカ系アメリカ人以外の人種の被験者を含めた。

表 5　　安全性評価に用いた解析対象集団及び部分集団の例数

Study population	As-treated population (N)				Module 2.7.4/CSR location
	Palivizumab	Placebo	Nirsevimab	Total	
MELODY 併合コホート	–	996	1998	2994	
< 2.5 kg weight on Day 1	–	24	48	72	CSR Section 12.2.6.2
≥ 2.5 kg and < 5 kg weight on Day 1	–	364	751	1115	CSR Section 12.2.6.2
≥ 5 kg weight on Day 1	–	608	1199	1807	CSR Section 12.2.6.2
Neonates (< 28 days at randomisation)	–	220	431	651	CSR Section 12.2.6.1
MELODY 主要コホート（主要解析）	–	491	987	1478	
≤ 3.0 months at randomisation	–	282	573	855	CSR Section 12.2.6.1
> 3.0 months to ≤ 6.0 months at randomisation	–	160	316	476	CSR Section 12.2.6.1
> 6.0 months at randomisation	–	49	98	147	CSR Section 12.2.6.1
Study 3	–	479	968	1447	
≤ 2.5 kg weight on Day 1	–	96	186	282	CSR Section 12.2.3.7.2
> 2.5 kg and ≤ 5 kg weight on Day 1	–	198	401	599	CSR Section 12.2.3.7.2
> 5 kg weight on Day 1	–	184	377	561	CSR Section 12.2.3.7.2
< 5 kg on Day 1	–	288	572	860	Section 2.7.4.5.1.2.2
≤ 3.0 months at randomisation	–	255	517	772	CSR Section 12.2.3.7.1
> 3.0 months to ≤ 6.0 months at randomisation	–	150	320	470	CSR Section 12.2.3.7.1
> 6.0 months at randomisation	–	74	131	205	CSR Section 12.2.3.7.1
≤ 8 months at randomisation	–	468	951	1419	CSR Section 12.2.3.7.3
> 8 months at randomisation	–	11	17	28	CSR Section 12.2.3.7.3
MEDLEY シーズン 1	304	–	614	918	
< 2.5 kg weight on Season 1 Day 1	30	–	59	89	CSR Section 12.1.2.2.5
≥ 2.5 kg and < 5 kg weight on Season 1 Day 1	144	–	285	429	CSR Section 12.1.2.2.5
≥ 5 kg weight on Season 1 Day 1	130	–	269	399	CSR Section 12.1.2.2.5
Neonates (< 28 days at randomisation)	29	–	46	75	CSR Section 12.1.2.2.5
≤ 3.0 months at Season 1 randomisation	140	–	273	413	CSR Section 12.1.2.2.5
> 3.0 months to ≤ 6.0 months at Season 1 randomisation	101	–	209	310	CSR Section 12.1.2.2.5
> 6.0 months at Season 1 randomisation	63	–	132	195	CSR Section 12.1.2.2.5
GA < 29 weeks	68	–	128	196	CSR Section 12.1.2.2.5
CLD[a]	68	–	146	214	CSR Section 12.1.2.2.5
CHD[a]	33	–	70	103	CSR Section 12.1.2.2.5
GA < 32 weeks and with CLD	52	–	116	168	CSR Section 12.1.2.2.5

表 5　　安全性評価に用いた解析対象集団及び部分集団の例数

Study population	As-treated population (N)				Module 2.7.4/CSR location
	Palivizumab	Placebo	Nirsevimab	Total	
GA < 29 weeks and without CLD or CHD	28	–	48	76	CSR Section 12.1.2.2.5
MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団	–	1475	2966	4441	
< 2.5 kg weight on Day 1[c]	–	102	216	318	Section 2.7.4.5.1.2.1
< 5 kg weight on Day 1	–	676	1371	2047	Section 2.7.4.5.1.2.2
≥ 5 kg weight on Day 1	–	798	1591	2389	Section 2.7.4.5.1.2.2
Neonates (< 28 days at randomisation)	–	291	564	855	Section 2.7.4.5.1.1.1
MELODY 主要コホート／Study 3 安全性併合集団	–	970	1955	2925	
≤ 3.0 months at randomisation	–	537	1090	1627	Section 2.7.4.5.1.1.2
> 3.0 months to ≤ 6.0 months at randomisation	–	310	636	946	Section 2.7.4.5.1.1.2
> 6.0 months at randomisation	–	123	229	352	Section 2.7.4.5.1.1.2
MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団	–	1284	2570	3854	
< 2.5 kg weight on Day 1 [b]	–	102	216	318	Section 2.7.4.5.1.2.1[c]
< 5 kg weight on Day 1	–	676	1371	2047	Section 2.7.4.5.1.2.2
≥ 5 kg weight on Day 1	–	608	1099	1807	Section 2.7.4.5.1.2.2
Neonates (< 28 days at randomisation) [b]	–	291	564	855	Section 2.7.4.5.1.1.1
MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団	–	779	1559	2338	
≤ 3.0 months at randomisation	–	527	1063	1590	Section 2.7.4.5.1.1.2
> 3.0 months to ≤ 6.0 months at randomisation	–	201	398	599	Section 2.7.4.5.1.1.2
> 6.0 months at randomisation	–	51	98	149	Section 2.7.4.5.1.1.2

[a] Infants with CHD and CLD are counted in both the CHD and CLD subpopulations.
[b] The results are the same for the MELODY/Study 3 Safety Pool and the MELODY/Study 3 (Proposed Dose) Safety Pool for these subgroups since all nirsevimab group subjects weighing < 2.5 kg on Day 1 and neonates received the proposed dose.
[c] All subjects in the nirsevimab group with weight on Day 1 < 2.5 kg in the MELODY/Study 3 (All Subjects) Safety Pool received the proposed dose.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; CSR = clinical study report; GA = gestational age.

Source: Table 14.1.1, Table 14.3.1.1.1.2, Table 14.3.1.1.1.3, Table 14.3.1.1.1.5, Table 14.3.1.1.1.11.a, Table 14.3.1.1.1.12.a, Table 14.3.1.1.2.a, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Table 14.1.5.1, Table 14.3.2.1.3.1, Table 14.3.2.1.4.1, Table 14.3.2.1.1.1, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1; Table 14.1.3, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Table 1.1.4.2, Table 1.1.3.1, Table 1.1.3.2, ISA, Module 5.3.5.3

すべての有害事象及び治験薬に関連すると判断された有害事象（いずれも有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、皮膚反応、NOCD を含む）は、ランダム化時に層別化に用いた月齢別（3.0 か月以下、3.0 か月超 6.0 か月以下、6.0 か月超）、Day 1 の体重別（2.5 kg 未満、5 kg 未満、5 kg 以上）及び新生児（ランダム化時に生後 28 日以内）の部分集団ごとに要約した。

各部分集団について、有害事象、注目すべき有害事象、治験薬に関連すると判断された皮膚反応（皮膚過敏症反応を含む）の発現例数及び発現割合を治験薬投与後の時期別（1 日以内、3 日以内、7 日以内、14 日以内）に要約した。

MELODY 併合コホート／Study 3 及び MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量の両安全性併合集団について、部分集団間での一貫性を示すため、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合の差（ニルセビマブ群対プラセボ群）及び Miettinen-Nurminen 信頼限界を用いて算出した層調整した割合の差の両側 95% CI をフォレストプロットで示した。

2.7.4.1.1.6.11 免疫原性の解析

ニルセビマブに対する ADA の発現については、ADA 陽性となった例数及び割合を投与群別に要約した。ニルセビマブの YTE 領域（M252Y/S254T/T256E の 3 アミノ酸置換）に対する ADA の検出割合及び発現割合並びにニルセビマブの中和抗体の検出割合及び発現割合を投与群別に要約した。安全性に対する ADA の影響を評価するため、器官別大分類及び PT 別の有害事象並びに重篤な有害事象をベースライン後の ADA の状態別（Day 361 までの ADA 陽性の有無別）に要約した。

MEDLEY シーズン 2 では、PALI/NIRS 群についてのみニルセビマブに対する ADA の発現を要約した。シーズン 1 + シーズン 2 では、PALI/PALI 群におけるパリビズマブに対する ADA 及び NIRS/NIRS 群におけるニルセビマブに対する ADA の発現を要約した。

また、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、ランダム化時に層別化に用いた月齢別（3.0 か月以下、3.0 か月超 6.0 か月以下、6.0 か月超）、Day 1 の体重別（5 kg 未満、5 kg 以上）及び在胎期間別（29 週以上 32 週以下、32 週超 35 週未満、35 週以上 37 週未満、37 週以上）に ADA の発現を要約した。

2.7.4.1.1.7 安全性試験の要約

本概要に示す安全性評価に含まれる試験（Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC）の要約を臨床的有効性 2.7.3.2.2 項に示した。ニルセビマブの臨床開発プログラムにおける第 I 相試験 2 試験の安全性の結果の要約を 2.7.4.2.1.1.5 項に示した。申請パッケージに含まれる全試験について、個々の試験のまとめを 2.7.6 項に示した。

2.7.4.1.1.8 被験者の内訳

2.7.4.1.1.8.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

MELODY の被験者と Study 3 で投与時の体重が 5 kg 未満であった被験者で構成される MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、3873 例がニルセビマブ群（2580 例）又はプラセボ群（1293 例）に 2：1 の割合でランダム化された（表 6）。ランダム化された 3873 例中 3854 例（ニルセビマブ群 2568 例、プラセボ群 1286 例）に治験薬が投与され As-treated 解析対象集団に含まれた。

ニルセビマブ群とプラセボ群で被験者の内訳は類似しており、Day 151 までの追跡調査を完了した被験者（ニルセビマブ群 2446 例［95.2%］vs プラセボ群 1223 例［95.1%］、以下同順）、

Day 361 までの追跡調査を完了した被験者（1506 例［58.6%］vs 755 例［58.7%］）及び試験を完了した被験者（1443 例［56.2%］vs 722 例［56.1%］）の割合は同程度であった。

ニルセビマブ群 131 例（5.1%）及びプラセボ群 71 例（5.5%）が試験を中止した。主な中止理由は追跡不能及び親／保護者による同意撤回であり、いずれの割合も両投与群で同程度であった。

表 6　　被験者の内訳：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

	Number (%) of subjects		
	Placebo	Nirsevimab	Total
Subjects randomised	1293	2580	3873
Subjects randomised and dosed	1286	2568	3854
Study phase status			
Completed Day 151 follow-up[a]	1223 (95.1)	2446 (95.2)	3669 (95.2)
Completed Day 361 follow-up[b]	755 (58.7)	1506 (58.6)	2261 (58.7)
Completed the study	722 (56.1)	1443 (56.2)	2165 (56.2)
Early discontinuation	71 (5.5)	131 (5.1)	202 (5.2)
Death[c]	4 (0.3)	7 (0.3)	11 (0.3)
Lost To Follow-Up	25 (1.9)	58 (2.3)	83 (2.2)
Withdrawal By Parent/Guardian	29 (2.3)	40 (1.6)	69 (1.8)
Covid-19 Pandemic	1 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
Other	12 (0.9)	23 (0.9)	35 (0.9)

[a] Subjects who had Day 151 visit from Study 3, and subjects who were followed up for at least 150 days post dose from the MELODY study were included.

[b] Subjects who had Day 361 visit from Study 3, and subjects who were followed up for at least 360 days post dose from the MELODY study were included.

[c] 3 deaths in Placebo group and 6 deaths in Nirsevimab group occurred within 360 days post dose; 1 death in Placebo group and 1 death in Nirsevimab group occurred after 360 days post dose.

Unless otherwise specified, denominator used in the percentage calculation is the number of subjects in as-treated population.
Source: Table 1.1.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.1.1.8.2　MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を含む MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、スクリーニングされた 4860 例中 4466 例が組み入れられ、ニルセビマブ群（2979 例）又はプラセボ群（1487 例）に 2：1 の割合でランダム化された（表 7）。ランダム化された 4466 例中 4441 例（ニルセビマブ群 2964 例、プラセボ群 1477 例）に治験薬が投与され As-treated 解析対象集団に含まれた。

ニルセビマブ群とプラセボ群で被験者の内訳は類似しており、Day 151 までの追跡調査を完了した被験者（ニルセビマブ群 2831 例［95.5%］vs プラセボ群 1410 例［95.5%］、以下同順）、Day 361 までの追跡調査を完了した被験者（1877 例［63.3%］vs 936 例［63.4%］）及び試験を完了した被験者（1814 例［61.2%］vs 903 例［61.1%］）の割合は同程度であった（MELODY は実施中）。

ニルセビマブ群 156 例（5.3%）及びプラセボ群 81 例（5.5%）が試験を中止した。主な中止理由は追跡不能及び親／保護者による同意撤回であり、いずれの割合も両投与群で同程度であっ

た。治験薬を投与された被験者で有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。ニルセビマブ群に割り付けられた 1 例（MELODY、被験者番号 [redacted]）は、治験薬投与前に低酸素血症（グレード 1、非重篤）の有害事象のため、治験責任（分担）医師の判断に基づき試験を中止した（中止理由は「その他」と記録された。第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Listing 16.2.1.1.a 及び Listing 16.2.7.2.a）。Study 3 及び MELODY は単回投与試験であるため、治験薬の投与中止に至った有害事象は該当せず評価しなかった。

表 7　　被験者の内訳：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

	Number (%) of subjects		
	Placebo	Nirsevimab	Total
Subjects screened[a]	-	-	4860
Screen failures[b]	-	-	394 (8.1)
Did not meet inclusion/exclusion criteria[c]	-	-	256 (65.0)
Lost to follow-up[c]	-	-	12 (3.0)
Withdrawal of consent[c]	-	-	105 (26.6)
Other[c]	-	-	21 (5.3)
Subjects randomised	1487	2979	4466
Subjects randomised and dosed	1477	2964	4441
Study phase status			
Completed Day 151 follow-up[d]	1410 (95.5)	2831 (95.5)	4241 (95.5)
Completed Day 361 follow-up[e]	936 (63.4)	1877 (63.3)	2813 (63.3)
Completed the study	903 (61.1)	1814 (61.2)	2717 (61.2)
Early discontinuation	81 (5.5)	156 (5.3)	237 (5.3)
Death[f]	4 (0.3)	7 (0.2)	11 (0.2)
Lost To Follow-Up	31 (2.1)	72 (2.4)	103 (2.3)
Withdrawal By Parent/Guardian	33 (2.2)	49 (1.7)	82 (1.8)
Covid-19 Pandemic	1 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
Other	12 (0.8)	25 (0.8)	37 (0.8)

[a] Subjects signed the informed consent.

[b] Denominator is the number of subjects screened.

[c] Denominator is the number of screen failures.

[d] Subjects who had Day 151 visit from Study 3, and subjects who were followed up for at least 150 days post dose from the MELODY study were included.

[e] Subjects who had Day 361 visit from Study 3, and subjects who were followed up for at least 360 days post dose from the MELODY study were included.

[f] 3 deaths in Placebo group and 6 deaths in Nirsevimab group occurred within 360 days post dose; 1 death in Placebo group and 1 death in Nirsevimab group occurred after 360 days post dose.

Unless otherwise specified, denominator used in the percentage calculation is the number of subjects in as-treated population.

Source: Table 1.1.1.1, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.1.1.8.3　MEDLEY

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

MEDLEY では、スクリーニングされた 960 例中 925 例が組み入れられ、ニルセビマブ群（616 例）又はパリビズマブ群（309 例）に 2：1 の割合でランダム化された（第 5 部 3.5.1 項

MEDLEY 中間 CSR Figure 2）。このうち治験薬を投与された 918 例（ニルセビマブ群 614 例、パリビズマブ群 304 例）が As-treated 解析対象集団に含まれた。

ニルセビマブ群とパリビズマブ群で被験者の内訳は類似しており、投与を完了した被験者（ニルセビマブ群 554 例［89.9%］vs パリビズマブ群 273 例［88.3%］、以下同順）、Day 151 までの追跡調査を完了した被験者（593 例［96.3%］vs 293 例［94.8%］）及び Day 361 までの追跡調査（すなわちシーズン 1）を完了した被験者（543 例［88.1%］vs 263 例［85.1%］）の割合は同程度であった。

ニルセビマブ群 73 例（11.9%）及びパリビズマブ群 46 例（14.9%）が試験を中止した。主な中止理由は親／保護者による同意撤回であった。ニルセビマブ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は、有害事象（斑状丘疹状皮疹）により投与中止に至った。当該事象は治験薬（プラセボ）投与に関連すると判断された（詳細は 2.7.4.2.1.5.1 項及び第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.2.3.1 項）。

CLD/CHD を有さない在胎期間 35 週未満の早産児コホートでは、615 例がニルセビマブ群（407 例）又はパリビズマブ群（208 例）にランダム化された。ランダム化された 615 例中 612 例に治験薬が投与された（ニルセビマブ群 1 例及びパリビズマブ群 2 例には治験薬が投与されなかった）。587 例（95.4%）（ニルセビマブ群 389 例［95.6%］vs パリビズマブ群 198 例［95.2%］、以下同順）が Day 151 までの追跡調査を完了し、544 例（88.5%）（363 例［89.2%］vs 181 例［87.0%］）がシーズン 1 を完了し治験実施計画書に基づき試験を完了したと判断された。

CLD/CHD コホートでは、310 例がニルセビマブ群（209 例）又はパリビズマブ群（101 例）にランダム化された。ランダム化された 310 例中 306 例に治験薬が投与された（ニルセビマブ群 1 例及びパリビズマブ群 3 例には治験薬が投与されなかった）。299 例（96.5%）（ニルセビマブ群 204 例［97.6%］vs パリビズマブ群 95 例［94.1%］、以下同順）が Day 151 までの追跡調査を完了し、262 例（84.5%）（180 例［86.1%］vs 82 例［81.2%］）がシーズン 1 を完了した。

シーズン 2 の CLD/CHD コホート、CLD 及び CHD 部分集団

シーズン 1 の CLD/CHD コホートでシーズン 2 も試験を継続した被験者を対象としたシーズン 2 解析（DCO：2022 年 4 月 30 日）の結果を示す。

シーズン 1 の CLD/CHD コホート 310 例のうち、シーズン 1 を完了した 262 例（84.5%）がシーズン 2 も試験を継続した。シーズン 1 にニルセビマブを投与された被験者はシーズン 2 に 2 回目のニルセビマブを投与された（NIRS/NIRS 群 180 例）。シーズン 1 にパリビズマブを投与された被験者はニルセビマブ（PALI/NIRS 群 40 例）又はパリビズマブ（PALI/PALI 群 42 例）に 1：1 の割合でランダム化された。

シーズン 2 に移行した全被験者（262 例）に治験薬が投与された（NIRS/NIRS 群 180 例［68.7%］vs PALI/NIRS 群 40 例［15.3%］vs PALI/PALI 群 42 例［16.0%］、以下同順）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.1.2）。そのうち 250 例（95.4%）（173 例［96.1%］vs 38 例［95.0%］vs 39 例［92.9%］）が治験薬の投与を完了し（すなわち治験薬の投与を中止せず）、12 例（4.6%）（7 例［3.9%］vs 2 例［5.0%］vs 3 例［7.1%］）が治験薬の投与を中止した。投与中止の主な理由は親／保護者による同意撤回であった。6 例（3 例 vs 1 例 vs 2 例）の投与中止理由は「その他」であった。252 例（96.2%）（174 例［96.7%］vs 38 例［95.0%］vs 40 例［95.2%］）が Day 151 までの追跡調査を完了し、104 例（39.7%）（69 例［38.3%］vs 18 例［45.0%］vs 17 例［40.5%］）が Day 361 までの追跡調査（すなわちシーズン 2）を完了した（試験実施中）。NIRS/NIRS 群の 2 例がその他の理由により試験を中止した。

2.7.4.1.1.8.4 MUSIC

MUSIC では、スクリーニングされた 64 例のうち、2021 年末までに 60 例が組み入れられ、DCO 時点で 60 例に治験薬が投与された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.1.1_a 及び Table 14.1.3）。そのうち 36 例がニルセビマブ 50 mg 又は 100 mg を投与され、24 例がニルセビマブ 200 mg を投与された。全被験者が北半球の治験実施医療機関で組み入れられた。

試験を中止した被験者は 2 例（3.3%）であり、中止理由は 1 例（1.7%）が死亡（死因はニルセビマブに関連しないと判断された腫瘍出血）、1 例（1.7%）がその他（被験者は別の臨床試験に組み入れられたため、治験責任［分担］医師により中止とされた）であった。Day 151 までの追跡調査を完了した被験者は 52 例（86.7%）、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。試験継続中の被験者は 48 例であった。MUSIC は単回投与試験であるため、治験薬の投与中止に至った有害事象は該当せず評価しなかった。

2.7.4.1.1.9 曝露状況

2.7.4.1.1.9.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団の As-treated 解析対象集団の全被験者にニルセビマブ又はプラセボが単回投与された（表 8）。ニルセビマブ群では 1377 例（53.6%）に 50 mg が投与され、1193 例（46.4%）に 100 mg が投与された。

MELODY では、ダウン症候群の 4 例及び嚢胞性線維症を有する 3 例にニルセビマブが投与された（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Listing 16.2.4.2.b 及び Listing 16.2.5.1.b）。Study 3 ではダウン症候群又は嚢胞性線維症を有する被験者はいなかった（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.4.2）。

表 8　　曝露状況：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

Treatment received	Statistics	Total
Placebo	n	1284
Nirsevimab	n	2570
50 mg	n (%)	1377 (53.6)
100 mg	n (%)	1193 (46.4)

A subject who received any nirsevimab dose was classified into nirsevimab group.
n = number of subjects.
Source: Table 1.2.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

Study 3 で推奨用量のニルセビマブを投与された例数及び MELODY でニルセビマブを投与された例数を、在胎期間と投与時の体重、在胎期間と投与時の月齢、投与時の月齢と投与時の体重別に第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 94 に示した。

2.7.4.1.1.9.2 MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団の As-treated 解析対象集団の全被験者にニルセビマブ又はプラセボが単回投与された（表 9）。ニルセビマブ群では 1773 例（59.8%）に 50 mg が投与され、1193 例（40.2%）に 100 mg が投与された。Study 3 では、プラセボ群に割り付けられた 2 例に誤ってニルセビマブが投与され、安全性の解析では当該 2 例をニルセビマブ群に含めた。MELODY では、全被験者に割り付けられたとおりの治験薬が投与された。

表 9　曝露状況：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

Treatment received	Statistics	Total
Placebo	n	1475
Nirsevimab	n	2966
50 mg	n (%)	1773 (59.8)
100 mg	n (%)	1193 (40.2)

A subject who received any nirsevimab dose was classified into nirsevimab group.
n = number of subjects.
Source: Table 1.2.1.1, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.1.1.9.3　MEDLEY

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

シーズン 1 では 918 例（ニルセビマブ群 614 例、パリビズマブ群 304 例）に治験薬が投与された（表 10）。全被験者に割り付けられたとおりの治験薬が投与された。全体で、いずれの投与群でも 90%近くの被験者が計画どおり 5 回の投与（ニルセビマブ群では実薬 1 回とプラセボ 4 回、パリビズマブ群では実薬 5 回投与）を受けた。ニルセビマブ群の 98.2%が 1 回実薬を投与され、パリビズマブ群の 88.2%が 5 回実薬を投与された。

パリビズマブ群で 6 回以上実薬を投与された 7 例は、いずれも補充投与を受けた被験者であった。ニルセビマブ群で 2 回以上実薬を投与された 11 例のうち、8 例は補充投与を受け、早産児コホートの 3 例は誤ってシーズン 1 の Day 31 の来院時に 2 回目のニルセビマブを投与された。早産児コホートの別の 1 例（被験者番号 [redacted]）にも誤って Day 31 の来院時に 2 回目のニルセビマブが投与され治験実施計画書からの重要な逸脱とされたが、入力データに問題がある可能性があったため 2 回以上実薬を投与された被験者としてカウントされなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.1 項）。シーズン 1 では、合計 18 例（ニルセビマブ群 8 例、パリビズマブ群 10 例）の CHD を有する被験者に補充投与が行われた。

シーズン 1 では、ニルセビマブを投与された 9 例（早産児コホート 2 例、CLD/CHD コホート 7 例）がダウン症候群の被験者であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.4.3 及び Listing 16.2.5.1.1）。ニルセビマブを投与された 2 例（いずれも早産児コホート）は嚢胞性線維症を有していた。

表 10　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの曝露状況：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

Parameter	Number (%) of subjects					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N=304)	Nirse-vimab (N=614)	Palivi-zumab (N=206)	Nirse-vimab (N=406)	Palivi-zumab (N=98)	Nirse-vimab (N=208)
Number of doses received						
0	0	0	0	0	0	0
1	7 (2.3)	16 (2.6)	7 (3.4)	13 (3.2)	0	3 (1.4)
2	4 (1.3)	12 (2.0)	3 (1.5)	8 (2.0)	1 (1.0)	4 (1.9)
3	2 (0.7)	3 (0.5)	0	3 (0.7)	2 (2.0)	0

表 10　　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの曝露状況：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

Parameter	Number (%) of subjects					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N=304)	Nirse-vimab (N=614)	Palivi-zumab (N=206)	Nirse-vimab (N=406)	Palivi-zumab (N=98)	Nirse-vimab (N=208)
4	16 (5.3)	31 (5.0)	9 (4.4)	20 (4.9)	7 (7.1)	11 (5.3)
5	268 (88.2)	546 (88.9)	187 (90.8)	362 (89.2)	81 (82.7)	184 (88.5)
≥ 6	7 (2.3)	6 (1.0)	0	0	7 (7.1)	6 (2.9)
Number of active doses received						
0	0	0	0	0	0	0
1	7 (2.3)	603 (98.2)	7 (3.4)	403 (99.3)	0	200 (96.2)
2	4 (1.3)	11 (1.8)	3 (1.5)	3 (0.7)	1 (1.0)	8 (3.8)
3	2 (0.7)	0	0	0	2 (2.0)	0
4	16 (5.3)	0	9 (4.4)	0	7 (7.1)	0
5	268 (88.2)	0	187 (90.8)	0	81 (82.7)	0
≥ 6	7 (2.3)	0	0	0	7 (7.1)	0
Cumulative number of doses received						
0	0	0	0	0	0	0
≥ 1	304 (100.0)	614 (100.0)	206 (100.0)	406 (100.0)	98 (100.0)	208 (100.0)
≥ 2	297 (97.7)	598 (97.4)	199 (96.6)	393 (96.8)	98 (100.0)	205 (98.6)
≥ 3	293 (96.4)	586 (95.4)	196 (95.1)	385 (94.8)	97 (99.0)	201 (96.6)
≥ 4	291 (95.7)	583 (95.0)	196 (95.1)	382 (94.1)	95 (96.9)	201 (96.6)
≥ 5	275 (90.5)	552 (89.9)	187 (90.8)	362 (89.2)	88 (89.8)	190 (91.3)
≥ 6	7 (2.3)	6 (1.0)	0	0	7 (7.1)	6 (2.9)
Cumulative number of active doses received						
0	0	0	0	0	0	0
≥ 1	304 (100.0)	614 (100.0)	206 (100.0)	406 (100.0)	98 (100.0)	208 (100.0)
≥ 2	297 (97.7)	11 (1.8)	199 (96.6)	3 (0.7)	98 (100.0)	8 (3.8)
≥ 3	293 (96.4)	0	196 (95.1)	0	97 (99.0)	0
≥ 4	291 (95.7)	0	196 (95.1)	0	95 (96.9)	0
≥ 5	275 (90.5)	0	187 (90.8)	0	88 (89.8)	0
≥ 6	7 (2.3)	0	0	0	7 (7.1)	0
Receiving planned volume of doses	272 (89.5)	0	186 (90.3)	0	86 (87.8)	0
Receiving planned active doses	273 (89.8)	614 (100.0)	187 (90.8)	406 (100.0)	86 (87.8)	208 (100.0)
Receiving ≥ 1 dose out of 2-day window	85 (28.0)	182 (29.6)	55 (26.7)	129 (31.8)	30 (30.6)	53 (25.5)
Receiving ≥ 1 active dose out of 2-day window	85 (28.0)	2 (0.3)	55 (26.7)	2 (0.5)	30 (30.6)	0
Receiving ≥ 1 dose out of 7-day window	24 (7.9)	53 (8.6)	13 (6.3)	36 (8.9)	11 (11.2)	17 (8.2)

表 10　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの曝露状況：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

Parameter	Number (%) of subjects					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N=304)	Nirse-vimab (N=614)	Palivi-zumab (N=206)	Nirse-vimab (N=406)	Palivi-zumab (N=98)	Nirse-vimab (N=208)
Receiving ≥ 1 active dose out of 7-day window	24 (7.9)	0	13 (6.3)	0	11 (11.2)	0
Missing ≥ 1 dose	31 (10.2)	64 (10.4)	19 (9.2)	44 (10.8)	12 (12.2)	20 (9.6)
Missing ≥ 1 active dose	31 (10.2)	0	19 (9.2)	0	12 (12.2)	0
Receiving any dose of wrong treatment [a]	0	0	0	0	0	0

[a] Subjects who were randomised to the palivizumab group but received nirsevimab or placebo, and subjects who were randomised to the nirsevimab group but received palivizumab.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; N = number of subjects.
Source: Table 14.3.1.1, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

シーズン 2 の CLD/CHD コホート、CLD 及び CHD 部分集団

シーズン 2 では、262 例（NIRS/NIRS 群 180 例、PALI/PALI 群 42 例、PALI/NIRS 群 40 例）に治験薬が投与された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.1.2）。

すべての投与群で 90%以上の被験者が計画どおり 5 回（NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群では実薬 1 回及びプラセボ 4 回、PALI/PALI 群では実薬 5 回）投与された。NIRS/NIRS 群の 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）が 2 回以上実薬を投与され、いずれも補充投与を受けた被験者であった。誤った治験薬を投与された被験者はいなかった。

シーズン 2 では、全体で 2 例（いずれも NIRS/NIRS 群）が補充投与を受けた。

シーズン 2 では、ニルセビマブを投与された 8 例（NIRS/NIRS 群 6 例、PALI/NIRS 群 2 例）がダウン症候群の被験者であり、嚢胞性線維症を有する被験者はいなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.4.3 及び Listing 16.2.5.1.2）。

2.7.4.1.1.9.4　MUSIC

本試験は単回投与試験であり、59 例（98.3%）が計画どおりのニルセビマブ投与を完了した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Listing 16.2.5.1）。生後 2 年目コホートの 1 例（4.0%）（1[redacted] か月齢）に、計画された用量（200 mg）の 50%の用量（100 mg）が投与され、治験実施計画書からの重要な逸脱として報告された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Listing 16.2.2.1）。当該被験者は生後 1 年目コホート（50/100 mg）の As-treated 解析対象集団に含めた。

MUSIC にはダウン症候群又は嚢胞性線維症を有する被験者は組み入れられなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Listing 16.2.4.2）

2.7.4.1.1.9.5　全試験

小児を組み入れた全試験（Study 2 + Study 3 + MELODY + MEDLEY + MUSIC）でニルセビマブを投与された被験者は 3711 例であった（表 11）。

表 11　　全試験併合の曝露状況：As-treated 解析対象集団

Treatment received	Statistics	Total
Placebo	n	1493
Palivizumab	n	304
Nirsevimab n (%)	n	3711
	10 mg	8 (0.2)
	25 mg	31 (0.8)
	50 mg	2153 (58.0)
	67 mg	1 (<0.1)
	100 mg	1485 (40.0)
	150 mg	3 (<0.1)
	200 mg	30 (0.8)

A subject who received any nirsevimab dose was classified into nirsevimab group.
For MEDLEY, dose regimen of Season 1 is reported; if a subject received multiple nirsevimab doses in Season 1, cumulative dose is reported.
n = number of subjects in treatment group.
Source: Table 2.2.1, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.1.2　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.2.1　MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

2.7.4.1.2.1.1　人口統計学的特性及び基準値の特性

全体として、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団に含まれた対象集団は、正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）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）を代表するものであった。

人口統計学的特性はニルセビマブ群とプラセボ群で類似していた（表 12）。全体で、白人が 56.6%、非ヒスパニック又はラテン系が 69.6%、男性が 52.1%であった。ランダム化時の月齢の中央値（範囲）は 2.23 か月（0.00～14.00 か月）であった。

基準値の特性はニルセビマブ群とプラセボ群で類似していた（表 13）。全体で、Day 1 の体重は過半数（53.1%）の被験者が 5 kg 未満であった（5 kg 以上 46.9%）。Day 1 の体重の最小値は、ニルセビマブ群で 1.6 kg、プラセボ群で 1.2 kg であった。全体で、出生時の体重が 2.5 kg 以下の被験者は 31.9%、2.5 kg 超の被験者は 68.1%であった。過半数（68.3%）の被験者で在胎期間は 37 週以上であった。

新生児の部分集団には、ランダム化時に生後 28 日未満の全被験者が含まれた（2.7.4.5.1.1.1 項）。新生児の部分集団の人口統計学的特性及び基準値の特性は、ランダム化時の月齢の中央値（0.4 か月）及び Day 1 の体重の平均値（新生児の部分集団：ニルセビマブ群 3.07 kg vs プラセボ群 3.02 kg、全体：ニルセビマブ 5.05 kg vs プラセボ群 5.03 kg）を除き、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団全体と類似していた（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.1.4.2、Table 1.1.8.1 及び Table 1.1.10.1）。

Study 3 には、ダウン症候群又は嚢胞性線維症を有する被験者は組み入れられなかった（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.4.2）。MELODY には、ダウン症候群の被験者 4 例及び嚢胞性線

維症を有する被験者 4 例がランダム化された（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.1.4）。

Day 1 の体重が 2.5 kg 未満の部分集団の人口統計学的特性及び基準値の特性は、ランダム化時の月齢の中央値（0.7 か月）、Day 1 の体重の平均値（Day 1 の体重が 2.5 kg 未満の部分集団：ニルセビマブ群 2.14 kg、プラセボ群 2.13 kg、全体：ニルセビマブ群 5.25 kg、プラセボ群 5.23 kg）、並びに大半の被験者の在胎期間が 32 週超 35 週未満（41.2%）及び 29 週以上 32 週以下（34.9%）であることを除き、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団全体と類似していた（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.1.4.1、Table 1.1.9 及び Table 1.1.11）。

新生児の部分集団及び Day 1 の体重が 2.5 kg 未満の部分集団の全被験者が推奨用量の治験薬を投与された。

表 12　　人口統計学的特性：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

Characteristic	Statistics	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
Age (months) at randomisation	n	1284	2570	3854
	Mean	2.666	2.664	2.665
	SD	2.1328	2.0661	2.0883
	Median	2.201	2.267	2.234
	Min	0.03	0.00	0.00
	Max	14.00	11.86	14.00
Age group n (%)	Age ≤ 3.0 months	828 (64.5)	1675 (65.2)	2503 (64.9)
	Age > 3.0 to ≤ 6.0 months	362 (28.2)	716 (27.9)	1078 (28.0)
	Age > 6.0 months	94 (7.3)	179 (7.0)	273 (7.1)
	Total	1284	2570	3854
	Neonates	291 (22.7)	564 (21.9)	855 (22.2)
Sex n (%)	Female	637 (49.6)	1208 (47.0)	1845 (47.9)
	Male	647 (50.4)	1362 (53.0)	2009 (52.1)
	Total	1284	2570	3854
Race[a] n (%)	American Indian or Alaska Native	52 (4.0)	92 (3.6)	144 (3.7)
	Asian	56 (4.4)	111 (4.3)	167 (4.3)
	Black or African American	178 (13.9)	416 (16.2)	594 (15.4)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	11 (0.9)	21 (0.8)	32 (0.8)
	White	740 (57.6)	1441 (56.2)	2181 (56.6)
	Other	236 (18.4)	460 (17.9)	696 (18.1)
	Multiple categories checked	11 (0.9)	25 (1.0)	36 (0.9)
	Total	1284	2566	3850
Ethnicity n (%)	Hispanic or Latino	375 (29.3)	793 (30.9)	1168 (30.4)
	Not Hispanic or Latino	907 (70.7)	1772 (69.1)	2679 (69.6)
	Total	1282	2565	3847

[a] Each race category counts subjects who selected only that category; "Multiple Categories checked" counts subjects who selected more than one race category.

Total row includes the number of subjects with non-missing data for the corresponding characteristic and was used as the denominator for calculating percentages for all categories.

Neonates include all subjects with age < 28 days at randomisation.

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

Source: Table 1.1.3.2, ISA, Module 5.3.5.3

表 13　基準値の特性：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

Characteristic	Statistics	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
Weight (kg) on Day 1	n	1284	2570	3854
	Mean	5.03	5.05	5.05
	SD	1.96	1.95	1.96
	Median	4.80	4.80	4.80
	Min	1.2	1.6	1.2
	Max	11.5	11.5	11.5
Weight group on Day 1 n (%)	Weight < 5 kg	676 (52.6)	1371 (53.3)	2047 (53.1)
	Weight ≥ 5 kg	608 (47.4)	1199 (46.7)	1807 (46.9)
	Total	1284	2570	3854
	Weight < 2.5 kg	102 (7.9)	216 (8.4)	318 (8.3)
Birth weight (kg)	n	1284	2570	3854
	Mean	2.86	2.87	2.87
	SD	0.75	0.77	0.77
	Median	3.00	3.00	3.00
	Min	0.8	0.8	0.8
	Max	4.6	6.9	6.9
Birth weight group n (%)	Weight ≤ 2.5 kg	414 (32.2)	814 (31.7)	1228 (31.9)
	Weight > 2.5 kg	870 (67.8)	1756 (68.3)	2626 (68.1)
	Total	1284	2570	3854
Gestational age (weeks)	n	1284	2570	3854
	Mean	37.2	37.2	37.2
	SD	2.9	2.9	2.9
	Median	38.0	38.0	38.0
	Min	29	29	29
	Max	42	42	42
Gestational age group n (%)	≥ 29 to ≤ 32 weeks	115 (9.0)	219 (8.5)	334 (8.7)
	> 32 to < 35 weeks	173 (13.5)	346 (13.5)	519 (13.5)
	≥ 35 to < 37 weeks	121 (9.4)	246 (9.6)	367 (9.5)
	≥ 37 weeks	875 (68.1)	1759 (68.4)	2634 (68.3)
	Total	1284	2570	3854
Multiple birth n (%)	Yes	188 (14.6)	377 (14.7)	565 (14.7)
	No	1096 (85.4)	2193 (85.3)	3289 (85.3)
	Total	1284	2570	3854

Total row includes the number of subjects with non-missing data for the corresponding characteristic and was used as the denominator for calculating percentages for all categories.

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

Source: Table 1.1.4.2, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.1.2.1.2 病歴

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団の病歴は、生後 1 年目の正期産児及び早産児の集団によく見られる状態と一致しており、ニルセビマブ群とプラセボ群で概ね類似していた。病歴を有する被験者の割合はニルセビマブ群（37.5%）とプラセボ群（39.0%）で同程度であった（表 14）。

多くの病歴は、器官別大分類の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（ニルセビマブ群 11.2% vs プラセボ群 11.8%、以下同順）、「妊娠、産褥および周産期の状態」（8.1% vs 9.3%）及び「先天性、家族性および遺伝性障害」（7.5% vs 7.2%）に含まれた。

表 14　いずれかの投与群で 1%超に認められた病歴の要約：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class[a] Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
Subjects with at least one medical history finding	501 (39.0)	963 (37.5)	1464 (38.0)
血液およびリンパ系障害	**36 (2.8)**	**72 (2.8)**	**108 (2.8)**
貧血	17 (1.3)	27 (1.1)	44 (1.1)
新生児貧血	13 (1.0)	27 (1.1)	40 (1.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	**93 (7.2)**	**194 (7.5)**	**287 (7.4)**
心房中隔欠損症	30 (2.3)	41 (1.6)	71 (1.8)
胃腸障害	**76 (5.9)**	**161 (6.3)**	**237 (6.1)**
胃食道逆流性疾患	32 (2.5)	61 (2.4)	93 (2.4)
臍ヘルニア	15 (1.2)	38 (1.5)	53 (1.4)
肝胆道系障害	**64 (5.0)**	**130 (5.1)**	**194 (5.0)**
黄疸	26 (2.0)	59 (2.3)	85 (2.2)
高ビリルビン血症	27 (2.1)	56 (2.2)	83 (2.2)
感染症および寄生虫症	**107 (8.3)**	**163 (6.3)**	**270 (7.0)**
上気道感染	15 (1.2)	13 (0.5)	28 (0.7)
臨床検査	**19 (1.5)**	**25 (1.0)**	**44 (1.1)**
代謝および栄養障害	**38 (3.0)**	**104 (4.0)**	**142 (3.7)**
低血糖	10 (0.8)	32 (1.2)	42 (1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**17 (1.3)**	**31 (1.2)**	**48 (1.2)**
神経系障害	**19 (1.5)**	**29 (1.1)**	**48 (1.2)**
妊娠、産褥および周産期の状態	**120 (9.3)**	**208 (8.1)**	**328 (8.5)**
新生児黄疸	105 (8.2)	180 (7.0)	285 (7.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**152 (11.8)**	**289 (11.2)**	**441 (11.4)**
新生児呼吸窮迫症候群	77 (6.0)	138 (5.4)	215 (5.6)
鼻閉	19 (1.5)	46 (1.8)	65 (1.7)
新生児一過性頻呼吸	19 (1.5)	23 (0.9)	42 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	**95 (7.4)**	**177 (6.9)**	**272 (7.1)**
湿疹	22 (1.7)	41 (1.6)	63 (1.6)

表 14　いずれかの投与群で 1%超に認められた病歴の要約：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class[a] Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
おむつ皮膚炎	17 (1.3)	36 (1.4)	53 (1.4)

[a] Subjects were counted once for each System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of events.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
Source: Table 1.1.5.2, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.1.2.2　MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

2.7.4.1.2.2.1　人口統計学的特性及び基準値の特性

全体として、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団に含まれた対象集団は、正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）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）を代表するものであった。

人口統計学的特性はニルセビマブ群とプラセボ群で類似していた（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.1.3.1）。全体で、白人が 59.1%、非ヒスパニック又はラテン系が 70.2%、男性が 52.2%であった。ランダム化時の月齢の中央値（範囲）は 2.60 か月（0.00～14.00 か月）であった。

基準値の特性はニルセビマブ群とプラセボ群で類似していた（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.1.4.1）。全体で、Day 1 の体重は 5 kg 未満が 46.1%、5 kg 以上が 53.9%であった。全体で、出生時の体重は 2.5 kg 以下が 39.7%、2.5 kg 超が 60.3%であった。過半数（59.3%）の被験者で在胎期間は 37 週以上であった。

2.7.4.1.2.2.2　病歴

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団の病歴は、生後 1 年目の正期産児及び早産児の集団によく見られる状態と一致しており、ニルセビマブ群とプラセボ群で概ね類似していた。病歴を有する被験者の割合はニルセビマブ群（39.6%）とプラセボ群（40.6%）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.1.5.1）。

多くの病歴は、器官別大分類の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（ニルセビマブ群 12.9% vs プラセボ群 13.3%、以下同順）、「妊娠、産褥および周産期の状態」（8.5% vs 9.8%）及び「先天性、家族性および遺伝性障害」（8.1% vs 7.2%）に含まれた。

2.7.4.1.2.3　MEDLEY

2.7.4.1.2.3.1　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

人口統計学的特性及び基準値の特性は、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートでニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね類似していた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.6.1.1）。

併合コホートでは、大半が白人（79.2%）及び非ヒスパニック又はラテン系（84.8%）であり、約半数（53.5%）が男性であった。ランダム化時の月齢の中央値（範囲）は 3.5 か月（0.07～12.25 か月）であった。Day 1 の体重は半数以上（56.5%）が 5 kg 未満であった。在胎期間は大半（85.1%）が 35 週未満の早産児であり、29 週未満が 21.6%、29 週以上 32 週未満が 21.5%、32 週以上 35 週未満が 41.9%であった。本試験には、嚢胞性線維症を有する被験者が 2 例（0.3%）（いずれも早産児コホート）、及びダウン症候群の被験者が 12 例（1.3%）（早産児コホート 2 例、CLD/CHD コホート 10 例［CLD 又は CHD を有さず CLD/CHD コホートに組み入れられた日本の 1 例（被験者番号 [redacted]）を含む］）組み入れられた。

人口統計学的特性及び基準値の特性は、各コホート特有の主な基準値の特性（在胎期間、CLD/CHD の有無及び呼吸器等の関連する基礎疾患の有無）を除き、早産児コホート及び CLD/CHD コホートと併合コホートで概ね類似していた。

病歴のプロファイルは、各コホート及び部分集団に特有のものであり、これらの各集団の特性（病歴の種類や割合）と一致するものであった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 10.1.4.2 項及び Table 14.1.8.2.1）。併合コホート並びに早産児コホート及び CLD/CHD コホートの各コホートでは、病歴の種類はニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね類似していた。CHD 部分集団では、本集団の特性（血行動態に異常のある CHD）を反映した器官別大分類（「先天性、家族性および遺伝性障害」）の割合はニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね類似していた。しかし、心不全（心不全及び慢性心不全の PT グループ）の割合はニルセビマブ群（18.6%）でパリビズマブ群（9.1%）と比較して高く、ニルセビマブ群の被験者で基礎疾患の重症度がより高いことが示唆された。

2.7.4.1.2.3.2 シーズン 2 の CLD/CHD コホート、CLD 及び CHD 部分集団

MEDLEY シーズン 2 に参加した CLD/CHD コホートの 262 例の人口統計学的特性及び基準値の特性は、投与時の体重及び月齢を除き、シーズン 1 に収集したデータと概ね同一であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.6.1.2）。

全体で、白人が 225 例（85.9%）、非ヒスパニック又はラテン系が 239 例（91.2%）、男性が 151 例（57.6%）であった。シーズン 1 のランダム化時の月齢の中央値（範囲）は 4.8 か月（0.20～11.14 か月）、Day 1 の体重の中央値（範囲）は 9.8 kg（6.1～15.7 kg）であった。シーズン 2 の投与時の体重は、大半の被験者（97.7%）で 7 kg 以上であり（10 kg 以上は 43.9%）、7 kg 未満は 6 例（2.3%）のみであった。シーズン 2 の組入れ時では、CLD を有する被験者が 189 例（72.1%）（NIRS/NIRS 群 73.3% vs PALI/NIRS 群 62.5% vs PALI/PALI 群 76.2%、以下同順）、CHD を有する被験者が 81 例（30.9%）（31.1% vs 35.0% vs 26.2%）であった。ダウン症候群の被験者は 10 例（3.2%）、嚢胞性線維症を有する被験者はいなかった。

病歴はシーズン 1 のスクリーニング時に収集したため、シーズン 1 のスクリーニング時に収集された病歴を CLD/CHD コホートのシーズン 2 の病歴として用いた。

2.7.4.1.2.4 MUSIC

MUSIC では、大半が男性（42 例［70.0%］）、アジア人（28 例［46.7%］）又は白人（24 例［40.0%］）、非ヒスパニック又はラテン系（53 例［88.3%］）、出生時の体重が 2.5 kg 超（52 例［86.7%］）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR 10.4.1 項及び Table 14.1.4_a）。半数弱の被験者（28 例［46.7%］）が、同意取得時に複合型免疫不全（重症複合型免疫不全、X 連鎖高 IgM 症候群等）、抗体欠損症（X 連鎖無ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症、非 X 連鎖高 IgM 症候群等）、又はその他の免疫不全（ウィスコット・オルドリック症候群、ディジョージ症候群等）のうち 1 つ以上の診断を有していた（表 15）。

MUSIC にはダウン症候群又は嚢胞性線維症を有する被験者は組み入れられなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Listing 16.2.4.2）。

生後 1 年目の被験者における治験薬投与時の月齢の中央値（範囲）は 8.25 か月（0.7～12.3 か月）であった。生後 1 年目の被験者の体重の平均値（標準偏差）は 7.04（1.879）kg であった（範囲：2.9～11.2 kg）。

生後 2 年目の被験者では、治験薬投与時の月齢は全被験者で 12 か月超であり、中央値（範囲）は 17.75 か月（12.2～23.9 か月）であった。体重の平均値（標準偏差）は 10.03（1.726）kg であった（範囲：6.2～14.7 kg）。

本試験の対象集団で予測されたとおり、病歴を有する被験者の割合は高く、全被験者が病歴を有し、302 件の病歴が報告された。報告割合が上位 3 つの病歴の器官別大分類は、「先天性、家族性および遺伝性障害」（51.7%）、「血液およびリンパ系障害」（38.3%）、「皮膚および皮下組織障害」（31.7%）であった。

表 15　　免疫不全に関する被験者背景（選択基準別）：MUSIC、As-treated 解析対象集団

選択基準 [a]	全体 (N = 60)
2 (a) 複合型免疫不全（重症複合型免疫不全、X 連鎖高免疫グロブリン M［IgM］症候群等）、抗体欠損症（X 連鎖無ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症、非 X 連鎖高 IgM 症候群等）又はその他の免疫不全（ウィスコット・オルドリック症候群、ディジョージ症候群等）と診断された	28 (46.7)
2 (b) ヒト免疫不全ウイルス感染症と診断された	1 (1.7)
2 (c) 臓器又は骨髄移植歴がある	12 (20.0)
2 (d) 免疫抑制性の化学療法を受けている	9 (15.0)
2 (e) 高用量の全身性ステロイド療法（プレドニゾロン相当量として 0.5 mg/kg 隔日投与以上、ただし吸入剤又は局所使用を除く）を受けている	17 (28.3)
2 (f) その他の免疫抑制療法（例：アザチオプリン、メトトレキサート、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムス、サイトカイン阻害薬等）を受けている	9 (15.0)

[a] 2 つ以上に該当する被験者も適格とした。

N = 治験薬を投与された例数

Source: 第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.1.4_a

2.7.4.1.2.5　全試験

Study 2、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC（臨床データパッケージに含まれる小児を組み入れた試験）でニルセビマブを投与された全被験者の人口統計学的特性は、第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 2.1.1 を参照のこと。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

2.7.4.2.1.1.1 有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）からなる MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、いずれの有害事象のカテゴリにおいてもニルセビマブ群とプラセボ群で発現割合は概ね同程度であった（表 16）。有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群で 84.0%、プラセボ群で 82.6%であった。投与後の時期別の有害事象の発現割合は、各評価時期（1 日以内、3 日以内、7 日以内、14 日以内、30 日以内）で両投与群で概ね同程度であった。重症度は大半がグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 以上の有害事象（ニルセビマブ群 4.0%、プラセボ群 6.3%、以下同順）及び重篤な有害事象（7.6%、10.5%）の発現割合は両投与群で同程度であった。

試験期間中、Day 361 までに 9 例が死亡した（ニルセビマブ群 6 例［0.2%］、プラセボ群 3 例［0.2%］）（詳細は 2.7.4.2.1.3 項）。治験薬に関連すると判断された死亡又は RS ウイルスによる死亡と確認若しくは報告された死亡はなかった。

治験薬に関連すると判断された有害事象（ニルセビマブ群 1.3% vs プラセボ群 1.4%、以下同順）、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象（0.2% vs 0%）、治験薬に関連すると判断された皮膚反応（0.6% vs 0.3%）及び NOCD（0.1% vs 0.3%）の発現割合は低く、両投与群で概ね同程度であった。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合も両投与群で同程度であった（23.0% vs 22.6%）。治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（0.5% vs 0.2%）。

表 16　少なくとも Day 151 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

Subjects[a] with	Number (%) of subjects[a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
At least one event	1060 (82.6)	2158 (84.0)	3218 (83.5)
Occurring ≤ 1 day post dose	14 (1.1)	50 (1.9)	64 (1.7)
Occurring ≤ 3 days post dose	68 (5.3)	151 (5.9)	219 (5.7)
Occurring ≤ 7 days post dose	170 (13.2)	316 (12.3)	486 (12.6)
Occurring ≤ 14 days post dose	309 (24.1)	632 (24.6)	941 (24.4)
Occurring ≤ 30 days post dose	505 (39.3)	1044 (40.6)	1549 (40.2)
At least one investigational product-related event	18 (1.4)	33 (1.3)	51 (1.3)
At least one event of ≥ Grade 3 severity[b]	81 (6.3)	102 (4.0)	183 (4.7)
Occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post dose	2 (0.2)	4 (0.2)	6 (0.2)
Occurring ≤ 7 days post dose	5 (0.4)	9 (0.4)	14 (0.4)
Occurring ≤ 14 days post dose	8 (0.6)	14 (0.5)	22 (0.6)
Occurring ≤ 30 days post dose	17 (1.3)	23 (0.9)	40 (1.0)

表 16　少なくとも Day 151 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

Subjects[a] with	Number (%) of subjects[a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
At least one investigational product-related event ≥ Grade 3 severity[b]	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post dose	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
Occurring ≤ 7 days post dose	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Occurring ≤ 14 days post dose	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Occurring ≤ 30 days post dose	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Any AE with outcome death (Grade 5 severity[b])	3 (0.2)	6 (0.2)	9 (0.2)
At least one serious[c] event	135 (10.5)	195 (7.6)	330 (8.6)
At least one serious[c] and/or ≥ Grade 3 severity[b] event	143 (11.1)	208 (8.1)	351 (9.1)
At least one investigational product-related serious[c] event	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
At least one AESI based on investigator's assessment	0	6 (0.2)	6 (0.2)
At least one AESI based on selected MedDRA preferred term codes	290 (22.6)	590 (23.0)	880 (22.8)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred term codes	3 (0.2)	13 (0.5)	16 (0.4)
At least one skin reaction	332 (25.9)	650 (25.3)	982 (25.5)
At least one investigational product-related skin reaction	4 (0.3)	15 (0.6)	19 (0.5)
At least one skin hypersensitivity reaction	0	9 (0.4)	9 (0.2)
At least one NOCD	4 (0.3)	3 (0.1)	7 (0.2)
At least one investigational product-related NOCD	0	0	0

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

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

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

MedDRA version 23.1.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NOCD = new onset chronic disease.

Source: Table 1.3.1.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.1.2　有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、いずれの有害事象のカテゴリにおいてもニルセビマブ群とプラセボ群で発現割合は概ね同程度であった（表 17）。有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群で 84.5%、プラセボ群で 83.5%であった。投与後の時期別の有害事象の発現割合は、各評価時期（1 日以内、3 日以内、7 日以内、14 日以内、30 日以内）で両投与群で概ね同程度であった。グレード 3 以上の有害事象（ニルセビマブ群 4.7%、プラセボ群 6.6%、以下同順）及び重篤な有害事象（7.9%、10.5%）の発現割合は両投与群で同程度であった。

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団で認められた事象以外に新たな死亡は認められなかった（詳細は 2.7.4.2.1.1.1 項及び 2.7.4.2.1.3 項）。

治験薬に関連すると判断された有害事象（ニルセビマブ群 1.6% vs プラセボ群 1.7%、以下同順）、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象（0.3% vs 0.2%）、治験薬に関連すると判断された皮膚反応（0.7% vs 0.5%）及び NOCD（0.2% vs 0.4%）の発現割合は低く、両投与群で概ね同程度であった。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合も両投与群で同程度であった（23.2% vs 22.6%）。治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（0.6% vs 0.3%）。プラセボ群の 1 例に治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象として新生児発熱が認められた。治験薬に関連すると判断された NOCD はなかった。

表 17　少なくとも Day 151 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

Subjects[a] with	Number (%) of subjects[a]		
	Placebo (N=1475)	Nirsevimab (N=2966)	Total (N=4441)
At least one event	1231 (83.5)	2507 (84.5)	3738 (84.2)
Occurring ≤ 1 day post dose	23 (1.6)	62 (2.1)	85 (1.9)
Occurring ≤ 3 days post dose	83 (5.6)	177 (6.0)	260 (5.9)
Occurring ≤ 7 days post dose	203 (13.8)	373 (12.6)	576 (13.0)
Occurring ≤ 14 days post dose	357 (24.2)	733 (24.7)	1090 (24.5)
Occurring ≤ 30 days post dose	594 (40.3)	1221 (41.2)	1815 (40.9)
At least one investigational product-related event	25 (1.7)	47 (1.6)	72 (1.6)
At least one event of ≥ Grade 3 severity[b]	98 (6.6)	138 (4.7)	236 (5.3)
Occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post dose	2 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.1)
Occurring ≤ 7 days post dose	5 (0.3)	9 (0.3)	14 (0.3)
Occurring ≤ 14 days post dose	9 (0.6)	14 (0.5)	23 (0.5)
Occurring ≤ 30 days post dose	19 (1.3)	23 (0.8)	42 (0.9)
At least one investigational product-related event ≥ Grade 3 severity[b]	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post dose	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
Occurring ≤ 7 days post dose	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Occurring ≤ 14 days post dose	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Occurring ≤ 30 days post dose	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Any AE with outcome death (Grade 5 severity[b])	3 (0.2)	6 (0.2)	9 (0.2)
At least one serious[c] event	155 (10.5)	233 (7.9)	388 (8.7)
At least one serious[c] and/or ≥ Grade 3 severity[b] event	168 (11.4)	256 (8.6)	424 (9.5)
At least one investigational product-related serious[c] event	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
At least one AESI based on investigator's assessment	3 (0.2)	9 (0.3)	12 (0.3)
At least one AESI based on selected MedDRA preferred term codes	334 (22.6)	689 (23.2)	1023 (23.0)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred term codes	5 (0.3)	18 (0.6)	23 (0.5)
At least one skin reaction	385 (26.1)	791 (26.7)	1176 (26.5)

表 17　少なくとも Day 151 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

Subjects[a] with	Number (%) of subjects[a]		
	Placebo (N=1475)	Nirsevimab (N=2966)	Total (N=4441)
At least one investigational product-related skin reaction	7 (0.5)	21 (0.7)	28 (0.6)
At least one skin hypersensitivity reaction	3 (0.2)	12 (0.4)	15 (0.3)
At least one NOCD	6 (0.4)	7 (0.2)	13 (0.3)
At least one investigational product-related NOCD	0	0	0

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

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

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

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NOCD = new onset chronic disease.

Source: Table 1.3.1.1.1, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.1.3　有害事象の概要：MEDLEY

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

シーズン 1 の Day 361 までの有害事象、治験薬に関連すると判断された有害事象、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び／又はグレード 3 以上の有害事象、注目すべき有害事象、治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象並びに治験薬に関連すると判断された皮膚反応の発現割合は、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった（表 18）。CLD/CHD コホートでは、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合がニルセビマブ群（23.6%）でパリビズマブ群（15.3%）と比較して数値的に高かった。しかし、同様の傾向は初回投与から 30 日後までの間の複数の評価時期のいずれにおいても認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.10.1 及び Table 14.3.4.14.1）。治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で同程度であった。試験期間中、治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象、治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象（死亡を含む）又は治験薬に関連すると判断された NOCD は認められなかった。

初回投与後 30 日以内に発現した有害事象の発現割合は、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートのいずれもニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.10.1）。

表 18　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

Subjects [a] with	Number (%) of subjects					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N=304)	Nirse-vimab (N=614)	Palivi-zumab (N=206)	Nirse-vimab (N=406)	Palivi-zumab (N=98)	Nirse-vimab (N=208)
≥ 1 event	215 (70.7)	444 (72.3)	141 (68.4)	287 (70.7)	74 (75.5)	157 (75.5)
Occurring ≤ 1 day post any dose	13 (4.3)	30 (4.9)	9 (4.4)	21 (5.2)	4 (4.1)	9 (4.3)
Occurring ≤ 3 days post any dose	38 (12.5)	77 (12.5)	27 (13.1)	52 (12.8)	11 (11.2)	25 (12.0)
Occurring ≤ 7 days post any dose	77 (25.3)	149 (24.3)	49 (23.8)	103 (25.4)	28 (28.6)	46 (22.1)
Occurring ≤ 14 days post any dose	139 (45.7)	248 (40.4)	88 (42.7)	167 (41.1)	51 (52.0)	81 (38.9)
≥ 1 IP-related event	6 (2.0)	10 (1.6)	4 (1.9)	6 (1.5)	2 (2.0)	4 (1.9)
≥ 1 event of ≥ Grade 3 [b]	25 (8.2)	50 (8.1)	8 (3.9)	18 (4.4)	17 (17.3)	32 (15.4)
Occurring ≤ 1 day post any dose	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
Occurring ≤ 3 days post any dose	4 (1.3)	2 (0.3)	2 (1.0)	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Occurring ≤ 7 days post any dose	5 (1.6)	6 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.2)	2 (2.0)	5 (2.4)
Occurring ≤ 14 days post any dose	10 (3.3)	14 (2.3)	3 (1.5)	2 (0.5)	7 (7.1)	12 (5.8)
≥ 1 IP-related event of ≥Grade 3 [b]	0	0	0	0	0	0
Any AE with outcome death	1 (0.3)	5 (0.8)	0	2 (0.5)	1 (1.0)	3 (1.4)
≥ 1 serious [c] event	38 (12.5)	80 (13.0)	13 (6.3)	35 (8.6)	25 (25.5)	45 (21.6)
≥ 1 serious [c] and/or ≥Grade 3 [b] event	39 (12.8)	84 (13.7)	13 (6.3)	35 (8.6)	26 (26.5)	49 (23.6)
≥ 1 IP-related serious [c] event	0	0	0	0	0	0
≥ 1 AESI based on Investigator assessments	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	2 (1.0)
≥ 1 AESI based on selected MedDRA PT codes	47 (15.5)	117 (19.1)	32 (15.5)	68 (16.7)	15 (15.3)	49 (23.6)
≥ 1 IP-related AESI based on selected MedDRA PT codes	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)	0	1 (0.5)
≥ 1 IP-related skin reaction	2 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.5)
≥ 1 skin reaction	57 (18.8)	137 (22.3)	38 (18.4)	84 (20.7)	19 (19.4)	53 (25.5)
≥ 1 skin hypersensitivity reaction	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)
≥ 1 NOCD	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)
≥ 1 IP-related NOCD	0	0	0	0	0	0
≥ 1 event related to COVID-19	6 (2.0)	17 (2.8)	2 (1.0)	11 (2.7)	4 (4.1)	6 (2.9)
≥ 1 confirmed COVID-19 [d]	6 (2.0)	15 (2.4)	2 (1.0)	10 (2.5)	4 (4.1)	5 (2.4)
≥ 1 suspected COVID-19	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)

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

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

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

[d] COVID-19 confirmed events include COVID-19 positive asymptomatic and symptomatic events.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 was from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever came earlier.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NOCD = new onset chronic disease; PT = preferred term.

Source: Table 14.3.2.1.1.1, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

シーズン 1 の在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団

在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の各部分集団では、有害事象の発現割合はニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった（表 19）。発現割合に投与群間で比較的大きな差が認められたカテゴリは MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象のみであり、在胎期間 29 週未満（ニルセビマブ群 18.8% vs パリビズマブ群 11.8%、以下同順）、CLD（16.4% vs 8.8%）及び CHD（40.0% vs 30.3%）のいずれの部分集団でもニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して発現割合が高かった。CLD/CHD コホートと同様に、いずれの部分集団でも同様の傾向は初回投与から 30 日後までの間の複数の評価時期のいずれにおいても認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.10.1）。治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で同程度であった。いずれの部分集団でも、治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象、治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象（死亡を含む）又は治験薬に関連すると判断された NOCD は認められなかった。

これらの主な部分集団では、初回投与後 30 日以内に発現した有害事象の発現割合はニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.10.1）。

表 19　在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団におけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

	Number (%) of subjects					
	< 29 wGA		CLD		CHD	
Subjects [a] with	Palivizumab (N=68)	Nirsevimab (N=128)	Palivizumab (N=68)	Nirsevimab (N=146)	Palivizumab (N=33)	Nirsevimab (N=70)
≥ 1 event	52 (76.5)	102 (79.7)	46 (67.6)	101 (69.2)	29 (87.9)	61 (87.1)
Occurring ≤ 1 day post any dose	5 (7.4)	5 (3.9)	3 (4.4)	5 (3.4)	1 (3.0)	5 (7.1)
Occurring ≤ 3 days post any dose	10 (14.7)	20 (15.6)	5 (7.4)	15 (10.3)	7 (21.2)	13 (18.6)
Occurring ≤ 7 days post any dose	23 (33.8)	31 (24.2)	18 (26.5)	29 (19.9)	11 (33.3)	21 (30.0)
Occurring ≤ 14 days post any dose	36 (52.9)	52 (40.6)	31 (45.6)	51 (34.9)	20 (60.6)	35 (50.0)
≥ 1 IP-related event	2 (2.9)	3 (2.3)	1 (1.5)	3 (2.1)	1 (3.0)	2 (2.9)

表 19　在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団におけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

Subjects [a] with	Number (%) of subjects					
	< 29 wGA		CLD		CHD	
	Palivizumab (N=68)	Nirsevimab (N=128)	Palivizumab (N=68)	Nirsevimab (N=146)	Palivizumab (N=33)	Nirsevimab (N=70)
≥ 1 event of ≥Grade 3 [b]	8 (11.8)	14 (10.9)	7 (10.3)	14 (9.6)	10 (30.3)	20 (28.6)
Occurring ≤ 1 day post any dose	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0	0
Occurring ≤ 3 days post any dose	1 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.7)	2 (6.1)	1 (1.4)
Occurring ≤ 7 days post any dose	1 (1.5)	2 (1.6)	0	3 (2.1)	2 (6.1)	2 (2.9)
Occurring ≤ 14 days post any dose	3 (4.4)	4 (3.1)	2 (2.9)	6 (4.1)	5 (15.2)	7 (10.0)
≥ 1 IP-related event of ≥Grade 3[b]	0	0	0	0	0	0
Any AE with outcome death	0	0	0	0	1 (3.0)	3 (4.3)
≥ 1 serious [c] event	13 (19.1)	23 (18.0)	13 (19.1)	21 (14.4)	12 (36.4)	25 (35.7)
≥ 1 serious [c] and/or ≥Grade 3[b] event	13 (19.1)	24 (18.8)	13 (19.1)	23 (15.8)	13 (39.4)	28 (40.0)
≥ 1 IP-related serious [c] event	0	0	0	0	0	0
≥ 1 AESI based on Investigator assessments	0	0	0	0	0	2 (2.9)
≥ 1 AESI based on selected MedDRA PT codes	8 (11.8)	24 (18.8)	6 (8.8)	24 (16.4)	10 (30.3)	28 (40.0)
≥ 1 IP-related AESI based on selected MedDRA PT codes	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0	1 (1.4)
≥ 1 IP-related skin reaction	1 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (1.4)
≥ 1 skin reaction	13 (19.1)	31 (24.2)	12 (17.6)	33 (22.6)	8 (24.2)	25 (35.7)
≥ 1 skin hypersensitivity reaction	0	0	0	0	0	1 (1.4)
≥ 1 NOCD	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0	0
≥ 1 IP-related NOCD	0	0	0	0	0	0
≥ 1 event related to COVID-19	2 (2.9)	4 (3.1)	2 (2.9)	5 (3.4)	2 (6.1)	1 (1.4)
≥ 1 confirmed COVID-19 [d]	2 (2.9)	3 (2.3)	2 (2.9)	4 (2.7)	2 (6.1)	1 (1.4)
≥ 1 suspected COVID-19	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0	0

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

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

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

[d] COVID-19 confirmed events include COVID-19 positive asymptomatic and symptomatic events.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 was from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever came earlier.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOCD = new onset chronic disease; PT = preferred term; wGA = weeks gestational age.
Source: Table 14.3.2.1.1.1, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

シーズン 2 の CLD/CHD コホート、CLD 及び CHD 部分集団

シーズン 2 の Day 151 までの有害事象の発現割合は、全投与群で概ね同程度であった（表 20）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は低く、全投与群で概ね同程度であった。グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群で PALI/PALI 群と比較して数値的に高かった。しかし、同様の傾向は初回投与から 30 日後までの間の複数の評価時期のいずれにおいても認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.10.2）。

死亡に至った有害事象、治験薬に関連すると判断された有害事象、NOCD 又は治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

表 20　シーズン 2 の少なくとも Day 151 までの有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

Subjects [a] with	Number (%) of subjects		
	PALI/PALI (N=42)	PALI/NIRS (N=40)	NIRS/NIRS (N=180)
≥ 1 event	29 (69.0)	29 (72.5)	126 (70.0)
Occurring ≤ 1 day post any dose	0	1 (2.5)	4 (2.2)
Occurring ≤ 3 days post any dose	5 (11.9)	8 (20.0)	22 (12.2)
Occurring ≤ 7 days post any dose	8 (19.0)	14 (35.0)	41 (22.8)
Occurring ≤ 14 days post any dose	18 (42.9)	15 (37.5)	76 (42.2)
≥ 1 IP-related event	0	0	0
≥ 1 event of ≥Grade 3 [b]	1 (2.4)	4 (10.0)	14 (7.8)
Occurring ≤ 1 day post any dose	0	0	0 (0.0)
Occurring ≤ 3 days post any dose	0	0	1 (0.6)
Occurring ≤ 7 days post any dose	0	0	2 (1.1)
Occurring ≤ 14 days post any dose	0	2 (5.0)	3 (1.7)
≥ 1 IP-related event of ≥Grade 3 [b]	0	0	0
Any AE with outcome death	0	0	0
≥ 1 serious [c] event	0	4 (10.0)	17 (9.4)
≥ 1 serious [c] or ≥Grade 3 [b] event	1 (2.4)	4 (10.0)	20 (11.1)
≥ 1 IP-related serious [c] event	0	0	0
≥ 1 AESI based on Investigator assessments	0	0	0
≥ 1 AESI based on selected MedDRA PT codes	4 (9.5)	4 (10.0)	24 (13.3)
≥ 1 IP-related AESI based on selected MedDRA PT codes	0	0	0
≥ 1 IP-related skin reaction	0	0	0
≥ 1 skin reaction	5 (11.9)	4 (10.0)	24 (13.3)
≥ 1 skin hypersensitivity reaction	0	0	0

表 20　シーズン 2 の少なくとも Day 151 までの有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

Subjects [a] with	Number (%) of subjects		
	PALI/PALI (N=42)	PALI/NIRS (N=40)	NIRS/NIRS (N=180)
≥ 1 NOCD	0	0	0
≥ 1 IP-related NOCD	0	0	0
≥ 1 event related to COVID-19	5 (11.9)	4 (10.0)	13 (7.2)
≥ 1 confirmed COVID-19 [d]	5 (11.9)	4 (10.0)	10 (5.6)
≥ 1 suspected COVID-19	0	0	3 (1.7)

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

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

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

[d] COVID-19 confirmed events include COVID-19 positive asymptomatic and symptomatic events.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 2 is from Season 2, Day 1 to Season 2, Day 361.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NIRS = nirsevimab; NOCD = new onset chronic disease; PALI = palivizumab; PT = preferred term.

Source: Table 14.3.2.1.1.2, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群の例数は少なく、特に CHD の部分集団で少なかったが、シーズン 2 の少なくとも Day 151 までの有害事象の発現割合は全投与群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.1.2）。グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は CLD 部分集団及び CHD 部分集団の全投与群で概ね低かった。発現割合に投与群間で比較的大きな差が認められたのは CLD 部分集団及び CHD 部分集団のグレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象、並びに CHD 部分集団の MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象のみであり、いずれも NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群で PALI/PALI 群と比較して数値的に高かった。しかし、同様の傾向はシーズン 2 の初回投与から 30 日後までの間の複数の評価時期のいずれにおいても認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.10.2）。グレード 3 以上の有害事象の発現時期はすべて初回投与後 14 日超 30 日以内であった。

CLD 部分集団及び CHD 部分集団では、死亡に至った有害事象、治験薬に関連すると判断された有害事象、NOCD 又は治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

CLD/CHD コホート、CLD 部分集団及び CHD 部分集団では、初回投与後 30 日以内に発現した有害事象の発現割合は全投与群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.10.2）。

CLD/CHD コホートでシーズン 1 とシーズン 2 の両方に参加し、2 つのシーズンを通して同じ治験薬を投与された NIRS/NIRS 群及び PALI/PALI 群の被験者について、シーズン 1 とシーズン 2 を合わせた安全性データ（シーズン 1 の Day 1［シーズン 1 開始日］からシーズン 2 の Day 361［シーズン 2 の終了日］までに発現した有害事象を含む）を第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.3 項に示した。

2.7.4.2.1.1.4 有害事象の概要：MUSIC

治験薬を投与された生後 1 年目及び 2 年目の 60 例のうち、48 例（80.0%）に有害事象が認められた（表 21）。有害事象の時期別発現例数（発現割合）は、投与後 3 日以内が 7 例（11.7%）、7 日以内が 15 例（25.0%）、14 日以内が 20 例（33.3%）、30 日以内が 33 例（55.0%）であった。

グレード 3 以上の有害事象は 19 例（31.7%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象の時期別発現例数（発現割合）は、投与後 1 日以内が 0 例、3 日以内が 1 例（1.7%）、7 日以内が 2 例（3.3%）、14 日以内が 3 例（5.0%）、30 日以内が 6 例（10.0%）であった。

重篤な有害事象は 18 例（30.0%）に認められ、グレード 3 以上の重篤な有害事象は 16 例（26.7%）に認められた。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった。

治験薬に関連すると判断された有害事象は 5 例（8.3%）に認められた。治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象はなかった。

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は 4 例（6.7%）に認められ、そのうち 1 例（1.7%）に治験薬に関連すると判断された事象（紅斑）が認められた。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は 15 例（25.0%）に認められ、そのうち 1 例（1.7%）に治験薬に関連すると判断された事象（発疹）が認められた。

皮膚反応は 13 例（21.7%）に認められた。治験薬に関連すると判断された皮膚反応は 2 例（3.3%）、皮膚過敏症反応は 4 例（6.7%）、治験薬に関連すると判断された皮膚過敏症反応は 1 例（1.7%）に認められた。

死亡に至った有害事象が 1 例（1.7%）に認められたが、治験薬に関連しないと判断された（2.7.4.2.1.3 項）。NOCD は認められなかった。

表 21　有害事象の概要：MUSIC、As-treated 解析対象集団

	Number (%) of subjects
Subjects [a] with	Total (N=60)
At least one event	48 (80.0)
Occurring within 1 day of IP administration	3 (5.0)
Occurring within 3 days of IP administration	7 (11.7)
Occurring within 7 days of IP administration	15 (25.0)
Occurring within 14 days of IP administration	20 (33.3)
Occurring within 30 days of IP administration	33 (55.0)
At least one IP-related event	5 (8.3)
At least one IP-related event of grade 3 severity [b] or higher	0
At least one event of grade 3 severity [b] or higher	19 (31.7)
Occurring within 1 day of IP administration	0
Occurring within 3 days of IP administration	1 (1.7)
Occurring within 7 days of IP administration	2 (3.3)
Occurring within 14 days of IP administration	3 (5.0)
Occurring within 30 days of IP administration	6 (10.0)
Any AE with outcome death (grade 5 severity [b])	1 (1.7)
At least one serious [c] event	18 (30.0)
At least one IP-related serious [c] event	0

表 21　有害事象の概要：MUSIC、As-treated 解析対象集団

Subjects [a] with	Number (%) of subjects Total (N=60)
At least one serious [c] event of grade 3 severity [b] or higher	16 (26.7)
At least one IP-related serious [c] event of grade 3 severity [b] or higher	0
At least one AESI based on investigator assessment	4 (6.7)
At least one IP-related AESI based on investigator assessment	1 (1.7)
At least one AESI based on selected MedDRA PT codes	15 (25.0)
At least one IP-related AESI based on selected MedDRA PT codes	1 (1.7)
At least one skin reaction	13 (21.7)
At least one IP-related skin reaction	2 (3.3)
At least one skin hypersensitivity reaction	4 (6.7)
At least one IP-related skin hypersensitivity reaction	1 (1.7)
At least one NOCD	0
At least one IP-related NOCD	0

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

[b] Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, Grade 5: Fatal. If the same event occurred multiple times within a particular subject, the highest severity was reported.

[c] Serious adverse event criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalisation or prolongation of existing inpatient hospitalisation, persistent or significant disability/incapacity, important medical event.

Time relative to dosing of 'within 1 day' was defined as any event started on study day 1; 'within 3 days' was defined as any event started on study day ≤ 3; 'within 7 days' was defined as any event started on study day ≤ 7; ‘within 14 days' was defined as any event started on study day ≤ 14; ‘within 30 days’ was defined as any event started on study day ≤ 30.

Percentages were based on the number of subjects N.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects as per actual dose administered; NOCD = new onset chronic disease; PT = preferred term.

Source: Table 14.3.1.1_a, MUSIC iCSR, Module 5.3.5.2

2.7.4.2.1.1.5　有害事象の概要：Study 1 及び Study 2

Study 1：健康成人を対象にニルセビマブの安全性、忍容性及び PK を評価する第 I 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験

本試験の詳細及びすべての結果は第 5 部 3.3.1 項 Study 1 CSR（Griffin et al 2017）を参照のこと。試験デザイン及び PK の結果の簡潔な要約は臨床薬理試験 2.7.2.2 項を参照のこと。

成人を対象に初めてヒトに投与した本試験では、ニルセビマブの臨床開発プログラムにおける最高用量を用いた。コホート 1～4 の被験者はニルセビマブ単回投与群（300 mg、1000 mg 若しくは 3000 mg 静脈内投与又は 100 mg 筋肉内投与）又はプラセボ群に 6：2 の割合でランダム化された。コホート 5 の被験者はニルセビマブ 300 mg 筋肉内投与群（78 例）又はプラセボ群（26 例）に 3：1 の割合でランダム化された。すべての被験者は安全性及び PK 評価のため投与後約 360 日間（ニルセビマブ半減期の約 5 倍の期間）追跡調査を受けた。

安全性の結果：健康成人におけるニルセビマブの安全性プロファイルは良好であり、有害事象の発現割合はニルセビマブを投与された被験者（64/102 例、62.7%）とプラセボを投与された被験者（21/34 例、61.8%）で同程度であった。大半の有害事象は軽度又は中等度であった。重度の有害事象として眼外傷、銃創（各 1 例、いずれもニルセビマブ 300 mg 筋肉内投与）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 例、プラセボ投与）の 3 件が報告されたが、いずれも治験薬に関連しないと判断された。重篤な有害事象は銃創及び虫垂炎の 2 件（いずれもニルセビマブ 300 mg 筋肉内投与）であった。死亡及び即時型過敏症は認められなかった。ADA の発現割合は低く、ニルセビマブを投与された被験者とプラセボを投与された被験者で同程度であった。ベースライン後に ADA が陽性となった被験者はニルセビマブを投与された被験者で 14/102 例（13.7%）、プラセボを投与された被験者で 5/33 例（15.2%）であった。Day 361 に ADA が陽性となった被験者はニルセビマブを投与された被験者で 5/95 例（5.3%）、プラセボを投与された被験者で 3/28 例（10.7%）であった。Day 361 で最も高かった抗体価はニルセビマブを投与された被験者及びプラセボを投与された被験者のいずれにおいても 1：200 であった。ADA の有無及び抗体価による PK 又は安全性プロファイルへの影響は認められなかった。

Study 2：健康な早産児を対象に RS ウイルスに対する半減期を延長した mAb であるニルセビマブの安全性、忍容性及び PK を評価する後期第 I 相／前期第 II 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験

本試験の詳細及びすべての結果は第 5 部 3.3.1 項 Study 2 CSR を参照のこと。試験デザイン及び PK の結果の簡潔な要約は臨床薬理試験 2.7.2.2 項を参照のこと。

本試験は在胎期間 32 週 0 日から 34 週 6 日までの健康な早産児を対象とした初めて小児にニルセビマブを投与する試験であった。用量漸増コホートでニルセビマブ筋肉内投与の用量漸増を評価し、さらに追加の PK 及び安全性データを収集するため用量拡大コホートを設けた。3 用量の逐次的な用量漸増コホートに各 10 例を組み入れ、各コホートで被験者をニルセビマブ群又はプラセボ群に 4：1 の割合でランダム化した。ニルセビマブの用量は 10 mg、25 mg 及び 50 mg であった。25 mg 用量漸増コホートの完了後、50 mg 用量漸増コホートの 10 例と並行して 25 mg 用量拡大コホートに 30 例を組み入れた（ニルセビマブ群又はプラセボ群に 4：1 の割合でランダム化）。同様に、50 mg 用量漸増コホートの完了後、50 mg 用量拡大コホートに 30 例を組み入れた（ニルセビマブ群又はプラセボ群に 4：1 の割合でランダム化）。被験者は安全性、PK 及び ADA 評価のため投与後約 360 日間追跡調査を受けた。

安全性の結果：本試験には合計 89 例がランダム化され治験薬を投与された。在胎期間の平均値（範囲）はニルセビマブ群及びプラセボ群のいずれも 33 週（32～34 週）であった。有害事象の発現割合は、ニルセビマブを投与された被験者（93.0%）とプラセボを投与された被験者（94.4%）で同程度であった。全体として、有害事象の発現割合、種類、重症度及び傾向は、健康な早産児集団で予測されるものであった。重篤な有害事象は 3 例に 5 件認められ、これらは下気道感染及び熱性痙攣であった。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった。比較的よく見られた有害事象は、ニルセビマブを投与された被験者とプラセボを投与された被験者で類似していた。ニルセビマブを投与された被験者とプラセボを投与された被験者で共通の比較的よく見られた有害事象は、上気道感染、胃腸炎、咳嗽及び中耳炎であった。治験薬に関連すると判断された有害事象は 5 例に 6 件（発熱、鼻閉［2 例］、胃腸炎、上気道感染及び喘鳴。いずれもグレード 1）認められ、すべてニルセビマブを投与された被験者（25 mg 2 例、50 mg 3 例）での発現であった。用量漸増に伴う安全性のシグナルは認められなかった。

ニルセビマブを投与された被験者で ADA 陽性となった割合は、ベースライン後のいずれかの時点では 28.2%、Day 361 では 26.5%であり、Day 151 では ADA 陽性例はいなかった。プラセボを投与された 18 例は、ベースライン後の検体が得られなかった 1 例を除きすべて ADA 陰性で

あった。ADA 陽性例で ADA 陰性例と比較して下気道感染（ADA 陽性 9/20 例［45.0%］vs ADA 陰性 12/51 例［23.5%］）及び皮膚関連事象（ADA 陽性 12/20 例［60.0%］vs ADA 陰性 22/51 例［43.1%］）の増加が認められた。過敏症に該当する皮膚関連事象はなかった。

2.7.4.2.1.2 有害事象

2.7.4.2.1.2.1 有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

器官別大分類別の有害事象

器官別大分類別の有害事象の発現割合は、両投与群で概ね同程度であった（表 22）。比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 71.5% vs プラセボ群 72.4%、以下同順）、「皮膚および皮下組織障害」（29.0% vs 28.4%）、「胃腸障害」（23.8% vs 24.2%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（20.6% vs 20.6%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（13.6% vs 11.3%）であった。

PT 別の有害事象

比較的よく見られた PT 別の有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（ニルセビマブ群 31.8% vs プラセボ群 29.9%、以下同順）、上咽頭炎（19.0% vs 21.0%）及び発熱（11.8% vs 10.3%）であった（表 22）。これらの有害事象の発現割合は、両投与群で同程度であった。

表 22　少なくとも Day 151 までの有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
Total number of TEAEs	4810	9462	14272
Subjects with any TEAE	1060 (82.6)	2158 (84.0)	3218 (83.5)
血液およびリンパ系障害	**47 (3.7)**	**86 (3.3)**	**133 (3.5)**
貧血	19 (1.5)	33 (1.3)	52 (1.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	**33 (2.6)**	**75 (2.9)**	**108 (2.8)**
眼障害	**12 (0.9)**	**34 (1.3)**	**46 (1.2)**
胃腸障害	**311 (24.2)**	**611 (23.8)**	**922 (23.9)**
下痢	103 (8.0)	193 (7.5)	296 (7.7)
生歯	80 (6.2)	159 (6.2)	239 (6.2)
便秘	50 (3.9)	108 (4.2)	158 (4.1)
嘔吐	32 (2.5)	74 (2.9)	106 (2.8)
胃食道逆流性疾患	32 (2.5)	63 (2.5)	95 (2.5)
乳児仙痛	12 (0.9)	45 (1.8)	57 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**145 (11.3)**	**349 (13.6)**	**494 (12.8)**
発熱	132 (10.3)	303 (11.8)	435 (11.3)
免疫系障害	**38 (3.0)**	**65 (2.5)**	**103 (2.7)**
食物アレルギー	16 (1.2)	29 (1.1)	45 (1.2)

表 22　少なくとも Day 151 までの有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
感染症および寄生虫症	**929 (72.4)**	**1838 (71.5)**	**2767 (71.8)**
上気道感染	384 (29.9)	816 (31.8)	1200 (31.1)
上咽頭炎	269 (21.0)	489 (19.0)	758 (19.7)
胃腸炎	110 (8.6)	244 (9.5)	354 (9.2)
鼻炎	118 (9.2)	229 (8.9)	347 (9.0)
細気管支炎	114 (8.9)	169 (6.6)	283 (7.3)
結膜炎	74 (5.8)	156 (6.1)	230 (6.0)
中耳炎	83 (6.5)	151 (5.9)	234 (6.1)
ウイルス性上気道感染	68 (5.3)	147 (5.7)	215 (5.6)
気管支炎	63 (4.9)	103 (4.0)	166 (4.3)
下気道感染	62 (4.8)	96 (3.7)	158 (4.1)
急性中耳炎	36 (2.8)	92 (3.6)	128 (3.3)
ウイルス性発疹	44 (3.4)	86 (3.3)	130 (3.4)
咽頭炎	36 (2.8)	76 (3.0)	112 (2.9)
口腔カンジダ症	42 (3.3)	74 (2.9)	116 (3.0)
COVID-19	33 (2.6)	54 (2.1)	87 (2.3)
喉頭炎	33 (2.6)	48 (1.9)	81 (2.1)
皮膚真菌感染	22 (1.7)	38 (1.5)	60 (1.6)
尿路感染	21 (1.6)	38 (1.5)	59 (1.5)
突発性発疹	28 (2.2)	34 (1.3)	62 (1.6)
肺炎	18 (1.4)	30 (1.2)	48 (1.2)
ウイルス感染	18 (1.4)	28 (1.1)	46 (1.2)
ばら疹	10 (0.8)	26 (1.0)	36 (0.9)
水痘	11 (0.9)	26 (1.0)	37 (1.0)
手足口病	16 (1.2)	23 (0.9)	39 (1.0)
体部白癬	13 (1.0)	21 (0.8)	34 (0.9)
ウイルス性下気道感染	14 (1.1)	19 (0.7)	33 (0.9)
耳感染	15 (1.2)	16 (0.6)	31 (0.8)
RS ウイルス細気管支炎	22 (1.7)	13 (0.5)	35 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	**104 (8.1)**	**215 (8.4)**	**319 (8.3)**
ワクチン接種合併症	45 (3.5)	83 (3.2)	128 (3.3)
節足動物咬傷	22 (1.7)	34 (1.3)	56 (1.5)
臨床検査	**40 (3.1)**	**76 (3.0)**	**116 (3.0)**
SARS-CoV-2 検査陰性	24 (1.9)	44 (1.7)	68 (1.8)
代謝および栄養障害	**23 (1.8)**	**45 (1.8)**	**68 (1.8)**
神経系障害	**25 (1.9)**	**43 (1.7)**	**68 (1.8)**

表 22　少なくとも Day 151 までの有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
精神障害	**17 (1.3)**	**35 (1.4)**	**52 (1.3)**
易刺激性	15 (1.2)	24 (0.9)	39 (1.0)
生殖系および乳房障害	**20 (1.6)**	**24 (0.9)**	**44 (1.1)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**265 (20.6)**	**530 (20.6)**	**795 (20.6)**
鼻閉	94 (7.3)	208 (8.1)	302 (7.8)
鼻漏	75 (5.8)	171 (6.7)	246 (6.4)
咳嗽	58 (4.5)	120 (4.7)	178 (4.6)
鼻閉塞	17 (1.3)	31 (1.2)	48 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	**365 (28.4)**	**746 (29.0)**	**1111 (28.8)**
おむつ皮膚炎	115 (9.0)	256 (10.0)	371 (9.6)
発疹	56 (4.4)	114 (4.4)	170 (4.4)
湿疹	55 (4.3)	104 (4.0)	159 (4.1)
汗疹	39 (3.0)	67 (2.6)	106 (2.8)
アトピー性皮膚炎	27 (2.1)	62 (2.4)	89 (2.3)
皮膚炎	32 (2.5)	56 (2.2)	88 (2.3)
脂漏性皮膚炎	24 (1.9)	56 (2.2)	80 (2.1)
皮膚乾燥	23 (1.8)	43 (1.7)	66 (1.7)
接触皮膚炎	17 (1.3)	36 (1.4)	53 (1.4)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted in decreasing frequency by system organ class, then preferred term for the total column.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted once in that preferred term.

Subjects with events in more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms.

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 1.3.2.2.2, ISA, Module 5.3.5.3

重症度別の有害事象

多くの有害事象の重症度はグレード 1（ニルセビマブ群 59.6% vs プラセボ群 53.7%、以下同順）又はグレード 2（20.4% vs 22.5%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.3.2）。グレード 3 の有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群（3.5%）でプラセボ群（5.7%）と比較して低かった。グレード 4 又は 5 の有害事象は少なく、発現割合は各投与群で 1%以下であった（表 23。グレード 5 の有害事象については 2.7.4.2.1.3 項参照）。比較的よく見られたグレード 3 の有害事象（いずれかの投与群で 0.5%超）は、細気管支炎（ニルセビマブ群 0.5% vs プラセボ群 1.4%、以下同順）及び下気道感染（0.4% vs 0.7%）であった。グレード 4 の有害事象は、下気道感染がプラセボ群で 2/1284 例（0.2%）に認められたほかは、いずれもいずれかの投与群で 1 例のみの発現であった。グレード 5 の有害事象は、胃腸炎（ニルセビマブ群 2 例［0.1%未満］）、死亡（ニルセビマブ群 2 例［0.1%未満］）及び肺炎（プラセボ群 2 例［0.2%］）であり、いずれも治験薬

に関連しないと判断された（2.7.4.2.1.3 項）。その他のグレード 5 の有害事象の発現例数は各 1 例であった。

グレード 3 以上の有害事象の大半は重篤な有害事象であり、該当症例の叙述を各試験の CSR に示した。

表 23　少なくとも Day 151 までのグレード 3 以上の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Highest severity [b]	Number (%) of subjects [a]		
		Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
Subjects with at least one event	**Grade 3**	**73 (5.7)**	**89 (3.5)**	**162 (4.2)**
	Grade 4	**5 (0.4)**	**7 (0.3)**	**12 (0.3)**
	Grade 5	**3 (0.2)**	**6 (0.2)**	**9 (0.2)**
血液およびリンパ系障害	**Grade 3**	**4 (0.3)**	**0**	**4 (0.1)**
貧血	Grade 3	3 (0.2)	0	3 (<0.1)
新生児貧血	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心臓障害	**Grade 3**	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**
	Grade 4	**0**	**2 (<0.1)**	**2 (<0.1)**
	Grade 5	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**
心停止	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心不全	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
うっ血性心不全	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心筋炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心嚢液貯留	Grade 5	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	**Grade 3**	**1 (<0.1)**	**6 (0.2)**	**7 (0.2)**
先天性涙道狭窄	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
包茎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
気管支原性嚢胞	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ミトコンドリア脳筋症	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
筋ジストロフィー	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
幽門狭窄	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心室中隔欠損症	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
耳および迷路障害	**Grade 3**	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
両耳難聴	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃腸障害	**Grade 3**	**4 (0.3)**	**7 (0.3)**	**11 (0.3)**
	Grade 4	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**
下痢	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
	Grade 4	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
便秘	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
嘔吐	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
小腸炎	Grade 3	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
鼠径ヘルニア	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
アレルギー性大腸炎	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

表 23　少なくとも Day 151 までのグレード 3 以上の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Highest severity [b]	Number (%) of subjects [a]		
		Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
大腸炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
胃排出不全	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腸閉塞	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
吸収不良	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
食道穿孔	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**Grade 3**	**3 (0.2)**	**2 (<0.1)**	**5 (0.1)**
	Grade 5	**0**	**2 (<0.1)**	**2 (<0.1)**
発熱	Grade 3	2 (0.2)	2 (<0.1)	4 (0.1)
死亡	Grade 5	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
新生児発熱	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肝胆道系障害	**Grade 4**	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
黄疸	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	**Grade 3**	**61 (4.8)**	**70 (2.7)**	**131 (3.4)**
	Grade 4	**4 (0.3)**	**3 (0.1)**	**7 (0.2)**
	Grade 5	**2 (0.2)**	**2 (<0.1)**	**4 (0.1)**
上気道感染	Grade 3	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
上咽頭炎	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃腸炎	Grade 3	1 (<0.1)	5 (0.2)	6 (0.2)
	Grade 5	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
ウイルス性上気道感染	Grade 3	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
中耳炎	Grade 3	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
細気管支炎	Grade 3	18 (1.4)	14 (0.5)	32 (0.8)
気管支炎	Grade 3	7 (0.5)	4 (0.2)	11 (0.3)
急性中耳炎	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
下気道感染	Grade 3	9 (0.7)	10 (0.4)	19 (0.5)
	Grade 4	2 (0.2)	0	2 (<0.1)
COVID-19	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
突発性発疹	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尿路感染	Grade 3	2 (0.2)	0	2 (<0.1)
喉頭炎	Grade 3	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
肺炎	Grade 3	5 (0.4)	11 (0.4)	16 (0.4)
	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
	Grade 5	2 (0.2)	0	2 (<0.1)
ウイルス性下気道感染	Grade 3	2 (0.2)	5 (0.2)	7 (0.2)
	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
扁桃炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
感染性クループ	Grade 4	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
RS ウイルス細気管支炎	Grade 3	6 (0.5)	4 (0.2)	10 (0.3)

表 23　少なくとも Day 151 までのグレード 3 以上の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Highest severity [b]	Number (%) of subjects [a]		
		Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
RS ウイルス肺炎	Grade 3	3 (0.2)	2 (<0.1)	5 (0.1)
ロタウイルス胃腸炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ウイルス性肺炎	Grade 3	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
RS ウイルス気管支炎	Grade 3	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
敗血症	Grade 3	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
気管気管支炎	Grade 3	2 (0.2)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
アデノウイルス性上気道感染	Grade 3	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
アデノウイルス感染	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
大腸菌性尿路感染	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
腎盂腎炎	Grade 3	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
細菌性敗血症	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ボツリヌス中毒	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
サイトメガロウイルス感染	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
アデノウイルス性胃腸炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ノロウイルス性胃腸炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
サルモネラ菌性胃腸炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
感染	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
縦隔炎	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
髄膜炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
細菌性髄膜炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
細菌性肺炎	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
	Grade 4	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
モラクセラ菌性肺炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肺炎球菌性肺炎	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
新生児敗血症	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ブドウ球菌性膿瘍	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
レンサ球菌性敗血症	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	**Grade 3**	**2 (0.2)**	**3 (0.1)**	**5 (0.1)**
	Grade 5	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
熱傷	Grade 3	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
偶発的過量投与	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
大腿骨骨折	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
処置後腫脹	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
頭蓋底骨折	Grade 5	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
臨床検査	**Grade 3**	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**
SARS-CoV-2 検査陰性	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
	Grade 3	**4 (0.3)**	**6 (0.2)**	**10 (0.3)**

表 23　少なくとも Day 151 までのグレード 3 以上の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Highest severity [b]	Number (%) of subjects [a]		
		Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
代謝および栄養障害	**Grade 4**	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
食欲減退	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
乳製品不耐症	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
脱水	Grade 3	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
発育不全	Grade 3	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
栄養補給障害	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
高カリウム血症	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
低血糖	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
低リン酸血症	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
乳酸アシドーシス	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
神経系障害	**Grade 3**	**3 (0.2)**	**4 (0.2)**	**7 (0.2)**
	Grade 4	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**
筋緊張低下	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
熱性痙攣	Grade 3	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
痙攣発作	Grade 3	2 (0.2)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
脳血管発作	Grade 4	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
顔面麻痺	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
脳室内出血	Grade 4	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
精神障害	**Grade 3**	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
凝視	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎および尿路障害	**Grade 3**	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
急性腎障害	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**Grade 3**	**3 (0.2)**	**7 (0.3)**	**10 (0.3)**
	Grade 4	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
	Grade 5	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
アレルギー性鼻炎	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
誤嚥性肺炎	Grade 3	0	3 (0.1)	3 (<0.1)
無呼吸	Grade 3	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
気管支反応性亢進	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
呼吸不全	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
喉頭狭窄	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
気胸	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺高血圧症	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺静脈狭窄	Grade 5	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
睡眠時無呼吸症候群	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 23　少なくとも Day 151 までのグレード 3 以上の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Highest severity [b]	Number (%) of subjects [a]		
		Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
皮膚および皮下組織障害	**Grade 3**	**0**	**3 (0.1)**	**3 (<0.1)**
おむつ皮膚炎	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
発疹	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
湿疹	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血管障害	**Grade 3**	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**	**3 (<0.1)**
川崎病	Grade 3	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
ショック	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and frequency descending order for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
[b] Grade 3 = severe, Grade 4 = life-threatening, Grade 5 = fatal.

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
Source: Table 1.3.2.3.2, ISA, Module 5.3.5.3

治験薬に関連すると判断された有害事象

治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（表 24）。重症度は、MELODY のニルセビマブ群 1 例に治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象の皮膚過敏症として報告された発疹がグレード 3 であったほかは、いずれもグレード 1 又は 2 であった（2.7.4.2.1.6.1 項及び 2.7.4.2.1.6.3 項。第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.7.4 及び第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Listing 16.2.7.3.a）。比較的よく見られた治験薬に関連すると判断された有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、斑状丘疹状皮疹（ニルセビマブ群 0.3% vs プラセボ群 0%、以下同順）、易刺激性（0.2% vs 0.2%）、発熱（0.1% vs 0.2%）、発疹（0.1% vs 0%）、下痢（0.1%未満 vs 0%）、注射部位疼痛（0.1%未満 vs 0%）及び好中球数減少（0% vs 0.2%）であった。

治験薬に関連すると判断された皮膚反応の詳細は 2.7.4.2.1.6.1 項に示した。

表 24　少なくとも Day 151 までの治験薬に関連すると判断された有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
Total number of TEAEs	23	34	57
Subjects with any TEAE	18 (1.4)	33 (1.3)	51 (1.3)
血液およびリンパ系障害	**2 (0.2)**	**0**	**2 (<0.1)**
貧血	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
好中球減少症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 24　少なくとも Day 151 までの治験薬に関連すると判断された有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
胃腸障害	**2 (0.2)**	**2 (<0.1)**	**4 (0.1)**
下痢	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
便秘	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
嘔吐	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4 (0.3)**	**7 (0.3)**	**11 (0.3)**
発熱	3 (0.2)	3 (0.1)	6 (0.2)
注射部位疼痛	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
活動性低下	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
注射部位腫脹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
新生児発熱	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	**2 (0.2)**	**1 (<0.1)**	**3 (<0.1)**
胃腸炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
咽頭炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
上気道感染	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**
ワクチン接種合併症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
臨床検査	**2 (0.2)**	**1 (<0.1)**	**3 (<0.1)**
肝酵素上昇	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
好中球数減少	2 (0.2)	0	2 (<0.1)
代謝および栄養障害	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
食欲減退	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
神経系障害	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**	**3 (<0.1)**
過眠症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
傾眠	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
精神障害	**3 (0.2)**	**4 (0.2)**	**7 (0.2)**
易刺激性	3 (0.2)	4 (0.2)	7 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**
鼻閉	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	**4 (0.3)**	**15 (0.6)**	**19 (0.5)**
斑状丘疹状皮疹	0	7 (0.3)	7 (0.2)
発疹	0	3 (0.1)	3 (<0.1)
皮膚炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
薬疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
点状出血	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
丘疹性皮疹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚色素減少	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

表 24　少なくとも Day 151 までの治験薬に関連すると判断された有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
湿疹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
紅斑	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
斑状皮疹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and descending frequency order for preferred term by nirsevimab group.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted once in that preferred term.

Subjects with events in more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms.

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activity; N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 1.3.3.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

時期別の有害事象

投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内の有害事象の発現割合は、両投与群で概ね同程度であった（表 25）。

反応原性の指標として評価した発熱及び注射部位反応の投与後 1 日以内及び 7 日以内の発現割合は低かった。投与後 1 日以内の発熱（ニルセビマブ群 0.2% vs プラセボ群 0.2%、以下同順）及び注射部位反応（PT：注射部位疼痛、注射部位硬結及び注射部位腫脹）（0.2% vs 0%）の発現割合は低かった。同様に、投与後 7 日以内の発熱（0.5% vs 0.6%）及び注射部位反応（PT：注射部位疼痛、注射部位硬結及び注射部位腫脹）（0.3% vs 0%）の発現割合も低かった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 65.1 及び Table 65.2）。

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)
Total number of TEAEs	17	56	78	167	199	361	402	781	805	1545
Subjects with at least one event	14 (1.1)	50 (1.9)	68 (5.3)	151 (5.9)	170 (13.2)	316 (12.3)	309 (24.1)	632 (24.6)	505 (39.3)	1044 (40.6)
血液およびリンパ系障害	**0**	**3 (0.1)**	**0**	**3 (0.1)**	**1 (<0.1)**	**5 (0.2)**	**6 (0.5)**	**12 (0.5)**	**9 (0.7)**	**17 (0.7)**
貧血	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	1 (<0.1)	5 (0.2)	5 (0.4)	6 (0.2)	8 (0.6)	9 (0.4)
新生児貧血	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	3 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.2)
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心臓障害	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**2 (0.2)**	**3 (0.1)**
チアノーゼ	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
上室性期外収縮	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
心筋炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	**0**	**1 (<0.1)**	**0**	**4 (0.2)**	**1 (<0.1)**	**8 (0.3)**	**7 (0.5)**	**12 (0.5)**	**10 (0.8)**	**21 (0.8)**
先天性涙道狭窄	0	1 (<0.1)	0	4 (0.2)	1 (<0.1)	5 (0.2)	3 (0.2)	7 (0.3)	4 (0.3)	11 (0.4)
斜頭症	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (0.2)	2 (<0.1)
大動脈形成不全	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心房中隔欠損症	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
発育性股関節形成不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
陰嚢水瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
筋ジストロフィー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
動脈管開存症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
幽門狭窄	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
先天性毛細血管拡張症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
停留精巣	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
フェニルケトン尿症	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)
包茎	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
耳および迷路障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (<0.1)**	**0**
中耳滲出液	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
鼓膜充血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
内分泌障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (<0.1)**	**0**
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
眼障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**2 (0.2)**	**2 (<0.1)**
眼瞼炎	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
結膜出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
眼脂	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
斜視	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
胃腸障害	**3 (0.2)**	**5 (0.2)**	**10 (0.8)**	**18 (0.7)**	**22 (1.7)**	**45 (1.8)**	**50 (3.9)**	**101 (3.9)**	**95 (7.4)**	**174 (6.8)**
下痢	2 (0.2)	3 (0.1)	4 (0.3)	7 (0.3)	6 (0.5)	12 (0.5)	12 (0.9)	24 (0.9)	20 (1.6)	35 (1.4)
乳児仙痛	0	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)	5 (0.4)	15 (0.6)	9 (0.7)	33 (1.3)
嘔吐	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)	4 (0.3)	6 (0.2)	7 (0.5)	13 (0.5)	10 (0.8)	21 (0.8)
生歯	0	0	0	0	0	2 (<0.1)	4 (0.3)	13 (0.5)	6 (0.5)	20 (0.8)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (<0.1)	4 (0.2)	3 (0.2)	6 (0.2)	11 (0.9)	18 (0.7)
便秘	0	0	4 (0.3)	1 (<0.1)	5 (0.4)	5 (0.2)	10 (0.8)	8 (0.3)	18 (1.4)	17 (0.7)
臍ヘルニア	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	7 (0.3)	4 (0.3)	16 (0.6)
鼓腸	0	1 (<0.1)	0	4 (0.2)	0	6 (0.2)	3 (0.2)	10 (0.4)	5 (0.4)	15 (0.6)
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)
腹痛	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	2 (<0.1)	4 (0.3)	3 (0.1)
裂肛	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
小腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
吐血	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
上腹部痛	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)
空気嚥下	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
変色便	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
硬便	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
歯肉嚢胞	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血便排泄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃排出不全	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)
メレナ	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
粘液便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
吐き戻し	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
口内炎	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
軟便	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
胃炎	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
痔核	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
乳児吐出	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
口唇潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (0.2)**	**12 (0.5)**	**3 (0.2)**	**18 (0.7)**	**11 (0.9)**	**24 (0.9)**	**13 (1.0)**	**42 (1.6)**	**28 (2.2)**	**75 (2.9)**
発熱	2 (0.2)	5 (0.2)	2 (0.2)	9 (0.4)	8 (0.6)	12 (0.5)	9 (0.7)	26 (1.0)	23 (1.8)	55 (2.1)
不快感	0	0	0	1 (<0.1)	0	3 (0.1)	0	4 (0.2)	0	6 (0.2)
注射部位疼痛	0	4 (0.2)	0	4 (0.2)	0	4 (0.2)	1 (<0.1)	5 (0.2)	1 (<0.1)	6 (0.2)
注射部位硬結	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
倦怠感	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)
活動性低下	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
注射部位腫脹	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
末梢腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ワクチン接種部位紅斑	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ワクチン接種部位丘疹	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
無力症	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
新生児発熱	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
乾燥症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
肝胆道系障害	**0**	**0**	**0**	**3 (0.1)**	**0**	**7 (0.3)**	**1 (<0.1)**	**11 (0.4)**	**2 (0.2)**	**12 (0.5)**
黄疸	0	0	0	3 (0.1)	0	6 (0.2)	0	9 (0.4)	1 (<0.1)	10 (0.4)
胆石症	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
新生児肝炎	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (<0.1)**	**0**	**2 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**6 (0.2)**	**1 (<0.1)**	**8 (0.3)**
乳アレルギー	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	3 (0.1)	0	4 (0.2)
食物アレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
動物アレルギー	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
節足動物咬傷アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	**2 (0.2)**	**8 (0.3)**	**34 (2.6)**	**54 (2.1)**	**91 (7.1)**	**133 (5.2)**	**163 (12.7)**	**291 (11.3)**	**295 (23.0)**	**550 (21.4)**
上気道感染	0	3 (0.1)	7 (0.5)	20 (0.8)	21 (1.6)	42 (1.6)	36 (2.8)	90 (3.5)	76 (5.9)	181 (7.0)
上咽頭炎	0	2 (<0.1)	5 (0.4)	12 (0.5)	19 (1.5)	26 (1.0)	35 (2.7)	53 (2.1)	64 (5.0)	108 (4.2)
鼻炎	1 (<0.1)	0	8 (0.6)	6 (0.2)	24 (1.9)	24 (0.9)	38 (3.0)	51 (2.0)	49 (3.8)	78 (3.0)
胃腸炎	0	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.2)	4 (0.3)	7 (0.3)	8 (0.6)	17 (0.7)	13 (1.0)	33 (1.3)
口腔カンジダ症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	5 (0.2)	4 (0.3)	14 (0.5)	14 (1.1)	29 (1.1)
結膜炎	0	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.3)	5 (0.2)	7 (0.5)	11 (0.4)	19 (1.5)	27 (1.1)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.3)	4 (0.2)	5 (0.4)	8 (0.3)	10 (0.8)	20 (0.8)

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)
細気管支炎	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.3)	4 (0.2)	8 (0.6)	8 (0.3)	18 (1.4)	18 (0.7)
中耳炎	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.3)	5 (0.2)	7 (0.5)	11 (0.4)
気管支炎	0	0	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	0	3 (0.2)	2 (<0.1)	4 (0.3)	9 (0.4)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	3 (0.1)	5 (0.4)	9 (0.4)
下気道感染	0	0	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	0	3 (0.2)	2 (<0.1)	9 (0.7)	8 (0.3)
ウイルス性発疹	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	3 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)	4 (0.3)	8 (0.3)
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (0.1)	2 (0.2)	5 (0.2)
毛包炎	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)	2 (0.2)	5 (0.2)
急性中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	5 (0.2)
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0	4 (0.2)
膿痂疹	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	4 (0.2)
咽頭炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	3 (0.1)	4 (0.3)	4 (0.2)
体部白癬	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	2 (0.2)	2 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)	0	3 (0.1)
尿路感染	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (0.2)	3 (0.1)
感染性クループ	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
涙小管炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
涙嚢炎	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
眼感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)
喉頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)
臍炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
肺炎	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (0.2)	2 (<0.1)
RS ウイルス細気管支炎	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)	7 (0.5)	2 (<0.1)
気管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)
肛門膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)
細菌性疾患キャリアー	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
水疱性膿痂疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)
細菌性結膜炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
突発性発疹	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)
真菌感染	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ロタウイルス胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
手足口病	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (<0.1)
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ウイルス性下気道感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
口腔真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
咽頭扁桃炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
膿皮症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
ばら疹	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)
新生児敗血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
皮膚カンジダ	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
レンサ球菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
ワクチン接種部位感染	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ワクチン接種部位膿疱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
顎膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
アデノウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)
COVID-19	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	3 (0.2)	0
大腸菌性胃腸炎	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
細菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
外耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
細菌性肺炎	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
RS ウイルス気管支炎	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
頭部白癬	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
気管気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	**1 (<0.1)**	**0**	**2 (0.2)**	**3 (0.1)**	**4 (0.3)**	**5 (0.2)**	**9 (0.7)**	**12 (0.5)**	**24 (1.9)**	**38 (1.5)**
ワクチン接種合併症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	0	3 (0.2)	3 (0.1)	13 (1.0)	19 (0.7)
節足動物咬傷	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)	5 (0.4)	3 (0.1)	10 (0.8)	8 (0.3)
頭部損傷	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
鼻部損傷	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
交通事故	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
角膜擦過傷	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
転倒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)
口唇損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
処置後合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
処置後紅斑	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
第 2 度熱傷	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
処置後腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
熱傷	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (0.1)**	**4 (0.3)**	**6 (0.2)**	**9 (0.7)**	**10 (0.4)**
SARS-CoV-2 検査陰性	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	5 (0.4)	3 (0.1)
体温上昇	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
心雑音	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
機能性心雑音	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
SARS-CoV-2 検査陽性	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
好中球数減少	0	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0
代謝および栄養障害	**0**	**1 (<0.1)**	**0**	**3 (0.1)**	**0**	**6 (0.2)**	**3 (0.2)**	**7 (0.3)**	**8 (0.6)**	**12 (0.5)**
ラクトース不耐性	0	0	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0	3 (0.1)
体重増加不良	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
発育不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
乳製品不耐症	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	3 (0.2)	1 (<0.1)
食欲減退	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
栄養補給障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
乳酸アシドーシス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)
乳児の栄養摂取不良	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
低リン酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
過少体重	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
頭部変形	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
関節障害	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (<0.1)**	**0**	**2 (<0.1)**	**0**	**7 (0.3)**
血管腫	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	4 (0.2)
皮膚血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)
アクロコルドン	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
神経系障害	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**	**2 (0.2)**	**4 (0.2)**	**4 (0.3)**	**6 (0.2)**	**5 (0.4)**	**8 (0.3)**
傾眠	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.2)	2 (<0.1)	2 (0.2)	2 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
過眠症	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
筋緊張亢進	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
眼振	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
振戦	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
発作様現象	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	**0**	**0**	**1 (<0.1)**	**0**	**2 (0.2)**	**1 (<0.1)**	**5 (0.4)**	**1 (<0.1)**	**6 (0.5)**	**2 (<0.1)**
新生児黄疸	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (0.2)	1 (<0.1)	3 (0.2)	1 (<0.1)
臍肉芽腫	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	0	3 (0.2)	1 (<0.1)
精神障害	**4 (0.3)**	**5 (0.2)**	**5 (0.4)**	**6 (0.2)**	**5 (0.4)**	**6 (0.2)**	**7 (0.5)**	**8 (0.3)**	**7 (0.5)**	**11 (0.4)**
易刺激性	4 (0.3)	4 (0.2)	5 (0.4)	5 (0.2)	5 (0.4)	5 (0.2)	7 (0.5)	7 (0.3)	7 (0.5)	9 (0.4)
不安	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**	**6 (0.5)**	**4 (0.2)**
後天性陰嚢水瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
亀頭包皮炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
乳房腫大	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
陰茎癒着	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
生殖器痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
性器潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
陰嚢腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
精巣腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
腟分泌物	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**3 (0.1)**	**6 (0.5)**	**17 (0.7)**	**16 (1.2)**	**39 (1.5)**	**36 (2.8)**	**90 (3.5)**	**71 (5.5)**	**172 (6.7)**
鼻閉	0	1 (<0.1)	4 (0.3)	9 (0.4)	8 (0.6)	19 (0.7)	17 (1.3)	44 (1.7)	33 (2.6)	80 (3.1)
鼻漏	0	1 (<0.1)	0	3 (0.1)	3 (0.2)	7 (0.3)	7 (0.5)	17 (0.7)	15 (1.2)	39 (1.5)
咳嗽	0	2 (<0.1)	0	3 (0.1)	0	5 (0.2)	2 (0.2)	13 (0.5)	8 (0.6)	27 (1.1)
鼻閉塞	0	0	2 (0.2)	2 (<0.1)	4 (0.3)	2 (<0.1)	6 (0.5)	6 (0.2)	7 (0.5)	14 (0.5)
血管運動性鼻炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	4 (0.2)	1 (<0.1)	6 (0.2)	3 (0.2)	8 (0.3)
無呼吸	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
カタル	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (0.2)	2 (<0.1)
くしゃみ	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
息詰まり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
呼吸異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
呼吸器症状	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
上気道うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
上気道刺激症状	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)
上気道性喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	**3 (0.2)**	**12 (0.5)**	**13 (1.0)**	**29 (1.1)**	**32 (2.5)**	**57 (2.2)**	**57 (4.4)**	**129 (5.0)**	**118 (9.2)**	**248 (9.6)**
おむつ皮膚炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.3)	3 (0.1)	7 (0.5)	9 (0.4)	11 (0.9)	32 (1.2)	34 (2.6)	68 (2.6)
発疹	0	1 (<0.1)	0	4 (0.2)	2 (0.2)	7 (0.3)	3 (0.2)	12 (0.5)	7 (0.5)	29 (1.1)
汗疹	0	0	0	0	3 (0.2)	6 (0.2)	6 (0.5)	9 (0.4)	11 (0.9)	22 (0.9)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	3 (0.1)	4 (0.3)	9 (0.4)	11 (0.9)	19 (0.7)
湿疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.3)	2 (<0.1)	6 (0.5)	9 (0.4)	12 (0.9)	18 (0.7)
皮膚炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.3)	6 (0.2)	6 (0.5)	12 (0.5)	8 (0.6)	17 (0.7)
接触皮膚炎	0	2 (<0.1)	0	3 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.2)	6 (0.5)	9 (0.4)	6 (0.5)	16 (0.6)
皮膚乾燥	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)	2 (0.2)	5 (0.2)	6 (0.5)	12 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	0	3 (0.1)	0	6 (0.2)	0	7 (0.3)	0	7 (0.3)	1 (<0.1)	10 (0.4)
乳児性ざ瘡	0	0	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	5 (0.2)	2 (0.2)	7 (0.3)
丘疹性皮疹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)	3 (0.2)	3 (0.1)	4 (0.3)	5 (0.2)	5 (0.4)	7 (0.3)
新生児中毒性紅斑	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.2)	2 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)	3 (0.2)	5 (0.2)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)	8 (0.6)	4 (0.2)
乳児湿疹	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)	4 (0.3)	4 (0.2)
皮膚刺激	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.2)
皮膚色素減少	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (0.1)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)	0	3 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)
脂漏	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
水疱	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
カフェ・オ・レ斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
皮膚症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
薬疹	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)
紅斑	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
間擦疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
毛孔性角化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
爪変色	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
神経皮膚炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
点状出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
白色粃糠疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
痒疹	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
嵌入爪	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
丘疹	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
口囲皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
皮膚反応	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
一過性新生児膿疱性メラノーシス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
外科および内科処置	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (<0.1)**	**0**	**2 (<0.1)**
鉗子による血管遮断	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
口腔手術	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (<0.1)**	**0**	**3 (0.1)**
チアノーゼ	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
ショック	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and frequency descending order for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred term.

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 1.3.2.7.2, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.2.2 有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

器官別大分類別の有害事象

器官別大分類別の有害事象の発現割合は、両投与群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.1.1）。比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 72.8% vs プラセボ群 73.7%、以下同順）、「皮膚および皮下組織障害」（28.4% vs 27.5%）、「胃腸障害」（24.4% vs 24.9%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（20.7% vs 20.4%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（13.9% vs 12.3%）であった。

PT 別の有害事象

比較的よく見られた PT 別の有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（ニルセビマブ群 33.1% vs プラセボ群 30.8%、以下同順）、上咽頭炎（19.3% vs 20.9%）及び発熱（12.1% vs 11.3%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.1.1）。これらの有害事象の発現割合は、両投与群で同程度であった。

重症度別の有害事象

比較的よく見られたグレード 3 の有害事象（いずれかの投与群で 0.5%超）は、細気管支炎（ニルセビマブ群 0.6% vs プラセボ群 1.4%、以下同順）、下気道感染（0.6% vs 0.7%）、肺炎（0.5% vs 0.4%）及び気管支炎（0.3% vs 0.6%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.3.1）。グレード 4 及び 5 の有害事象は、死亡（ニルセビマブ群 2 例）、胃腸炎（ニルセビマブ群 2 例）、下気道感染（プラセボ群 3 例）及び肺炎（プラセボ群 2 例）のほかはいずれも 1 例のみの発現であった。

治験薬に関連すると判断された有害事象

治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.3.1.1）。比較的よく見られた治験薬に関連すると判断された有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、斑状丘疹状皮疹（ニルセビマブ群 0.2% vs プラセボ群 0%、以下同順）、易刺激性（0.2% vs 0.3%）、発疹（0.2% vs 0.1%）、嘔吐（0% vs 0.2%）、過眠症（0.1% vs 0%）、注射部位疼痛（0.1%未満 vs 0%）、発熱（0.1% vs 0.2%）及び丘疹性皮疹（0.1%未満 vs 0.1%）であった。

時期別の有害事象

投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内の有害事象の発現割合は、両投与群で概ね同程度であり、投与群間で臨床的に意味のある差が認められた PT はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.7.1）。ニルセビマブ群で投与後 1 日以内に発現した有害事象は、いずれも非重篤かつグレード 1 であった（表 17、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.7.3.1 及び Listing 16.2.7.4、第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Listing 16.2.7.1.a）。いずれの評価時期でも、投与群間で臨床的に意味のある差が認められた PT はなかった。

2.7.4.2.1.2.3 有害事象：MEDLEY シーズン 1

器官別大分類及び PT 別の有害事象：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

MEDLEY 併合コホートでは、Day 361 までの有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群（72.3%）とパリビズマブ群（70.7%）で同程度であった（表 26）。比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で 20%超）は、「感染症および寄生虫症」（ニルセビマ

ブ群 59.1% vs パリビズマブ群 57.2%、以下同順）及び「胃腸障害」（22.6% vs 23.7%）であった。比較的よく見られた PT 別の有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（24.1% vs 25.7%）、発熱（13.5% vs 14.1%）、鼻炎（12.2% vs 13.2%）及び上咽頭炎（9.3% vs 12.8%）であった。投与群間で臨床的に意味のある差が認められた PT はなかった。

早産児コホート及び CLD/CHD コホートのニルセビマブ群及びパリビズマブ群における有害事象プロファイルは、併合コホートと概ね類似していた。

表 26　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivizumab (N=304)	Nirsevimab (N=614)	Palivizumab (N=206)	Nirsevimab (N=406)	Palivizumab (N=98)	Nirsevimab (N=208)
Total number of TEAEs	978	1911	602	1166	376	745
Subjects with any TEAE	215 (70.7)	444 (72.3)	141 (68.4)	287 (70.7)	74 (75.5)	157 (75.5)
血液およびリンパ系障害	**11 (3.6)**	**22 (3.6)**	**7 (3.4)**	**13 (3.2)**	**4 (4.1)**	**9 (4.3)**
貧血	6 (2.0)	12 (2.0)	5 (2.4)	10 (2.5)	1 (1.0)	2 (1.0)
鉄欠乏性貧血	3 (1.0)	5 (0.8)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (2.0)	3 (1.4)
心臓障害	**11 (3.6)**	**10 (1.6)**	**2 (1.0)**	**3 (0.7)**	**9 (9.2)**	**7 (3.4)**
心不全	5 (1.6)	1 (0.2)	0	0	5 (5.1)	1 (0.5)
洞性徐脈	2 (0.7)	0	0	0	2 (2.0)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	**18 (5.9)**	**13 (2.1)**	**12 (5.8)**	**6 (1.5)**	**6 (6.1)**	**7 (3.4)**
斜頭症	3 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	2 (2.0)	1 (0.5)
眼障害	**11 (3.6)**	**14 (2.3)**	**5 (2.4)**	**9 (2.2)**	**6 (6.1)**	**5 (2.4)**
乱視	2 (0.7)	1 (0.2)	0	0	2 (2.0)	1 (0.5)
胃腸障害	**72 (23.7)**	**139 (22.6)**	**44 (21.4)**	**75 (18.5)**	**28 (28.6)**	**64 (30.8)**
便秘	20 (6.6)	37 (6.0)	10 (4.9)	16 (3.9)	10 (10.2)	21 (10.1)
生歯	16 (5.3)	31 (5.0)	12 (5.8)	18 (4.4)	4 (4.1)	13 (6.3)
下痢	12 (3.9)	29 (4.7)	6 (2.9)	18 (4.4)	6 (6.1)	11 (5.3)
嘔吐	12 (3.9)	15 (2.4)	8 (3.9)	9 (2.2)	4 (4.1)	6 (2.9)
胃食道逆流性疾患	9 (3.0)	13 (2.1)	6 (2.9)	7 (1.7)	3 (3.1)	6 (2.9)
乳児仙痛	6 (2.0)	9 (1.5)	5 (2.4)	7 (1.7)	1 (1.0)	2 (1.0)
鼓腸	5 (1.6)	1 (0.2)	5 (2.4)	1 (0.2)	0	0
胃炎	2 (0.7)	1 (0.2)	0	0	2 (2.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**52 (17.1)**	**99 (16.1)**	**36 (17.5)**	**61 (15.0)**	**16 (16.3)**	**38 (18.3)**
発熱	43 (14.1)	83 (13.5)	33 (16.0)	54 (13.3)	10 (10.2)	29 (13.9)

表 26　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivizumab (N=304)	Nirsevimab (N=614)	Palivizumab (N=206)	Nirsevimab (N=406)	Palivizumab (N=98)	Nirsevimab (N=208)
感染症および寄生虫症	**174 (57.2)**	**363 (59.1)**	**114 (55.3)**	**241 (59.4)**	**60 (61.2)**	**122 (58.7)**
上気道感染	78 (25.7)	148 (24.1)	55 (26.7)	109 (26.8)	23 (23.5)	39 (18.8)
鼻炎	40 (13.2)	75 (12.2)	27 (13.1)	48 (11.8)	13 (13.3)	27 (13.0)
上咽頭炎	39 (12.8)	57 (9.3)	20 (9.7)	36 (8.9)	19 (19.4)	21 (10.1)
ウイルス性上気道感染	15 (4.9)	35 (5.7)	6 (2.9)	16 (3.9)	9 (9.2)	19 (9.1)
細気管支炎	13 (4.3)	32 (5.2)	9 (4.4)	22 (5.4)	4 (4.1)	10 (4.8)
気管支炎	11 (3.6)	25 (4.1)	8 (3.9)	16 (3.9)	3 (3.1)	9 (4.3)
結膜炎	10 (3.3)	25 (4.1)	8 (3.9)	19 (4.7)	2 (2.0)	6 (2.9)
胃腸炎	16 (5.3)	25 (4.1)	14 (6.8)	17 (4.2)	2 (2.0)	8 (3.8)
咽頭炎	9 (3.0)	23 (3.7)	8 (3.9)	18 (4.4)	1 (1.0)	5 (2.4)
中耳炎	8 (2.6)	20 (3.3)	5 (2.4)	14 (3.4)	3 (3.1)	6 (2.9)
下気道感染	12 (3.9)	19 (3.1)	5 (2.4)	11 (2.7)	7 (7.1)	8 (3.8)
手足口病	6 (2.0)	16 (2.6)	5 (2.4)	12 (3.0)	1 (1.0)	4 (1.9)
急性中耳炎	14 (4.6)	16 (2.6)	9 (4.4)	12 (3.0)	5 (5.1)	4 (1.9)
耳感染	8 (2.6)	13 (2.1)	6 (2.9)	8 (2.0)	2 (2.0)	5 (2.4)
COVID-19	3 (1.0)	11 (1.8)	2 (1.0)	10 (2.5)	1 (1.0)	1 (0.5)
喉頭炎	7 (2.3)	11 (1.8)	5 (2.4)	8 (2.0)	2 (2.0)	3 (1.4)
口腔カンジダ症	6 (2.0)	10 (1.6)	3 (1.5)	8 (2.0)	3 (3.1)	2 (1.0)
肺炎	4 (1.3)	8 (1.3)	3 (1.5)	2 (0.5)	1 (1.0)	6 (2.9)
ばら疹	5 (1.6)	8 (1.3)	3 (1.5)	3 (0.7)	2 (2.0)	5 (2.4)
尿路感染	4 (1.3)	8 (1.3)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (3.1)	6 (2.9)
RS ウイルス細気管支炎	3 (1.0)	6 (1.0)	2 (1.0)	0	1 (1.0)	6 (2.9)
カンジダ感染	3 (1.0)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	3 (3.1)	1 (0.5)
気管気管支炎	3 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	2 (2.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**29 (9.5)**	**43 (7.0)**	**14 (6.8)**	**23 (5.7)**	**15 (15.3)**	**20 (9.6)**
ワクチン接種合併症	19 (6.3)	25 (4.1)	11 (5.3)	18 (4.4)	8 (8.2)	7 (3.4)
節足動物咬傷	3 (1.0)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	3 (3.1)	1 (0.5)
臨床検査	**14 (4.6)**	**34 (5.5)**	**7 (3.4)**	**16 (3.9)**	**7 (7.1)**	**18 (8.7)**
SARS-CoV-2 検査陰性	10 (3.3)	19 (3.1)	6 (2.9)	13 (3.2)	4 (4.1)	6 (2.9)
SARS-CoV-2 検査陽性	3 (1.0)	4 (0.7)	0	0	3 (3.1)	4 (1.9)
代謝および栄養障害	**8 (2.6)**	**20 (3.3)**	**2 (1.0)**	**5 (1.2)**	**6 (6.1)**	**15 (7.2)**
発育不全	2 (0.7)	3 (0.5)	0	0	2 (2.0)	3 (1.4)

表 26　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N=304)	Nirse-vimab (N=614)	Palivi-zumab (N=206)	Nirse-vimab (N=406)	Palivi-zumab (N=98)	Nirse-vimab (N=208)
低カリウム血症	2 (0.7)	2 (0.3)	0	0	2 (2.0)	2 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**45 (14.8)**	**93 (15.1)**	**30 (14.6)**	**58 (14.3)**	**15 (15.3)**	**35 (16.8)**
鼻閉	13 (4.3)	41 (6.7)	11 (5.3)	33 (8.1)	2 (2.0)	8 (3.8)
鼻漏	12 (3.9)	23 (3.7)	10 (4.9)	13 (3.2)	2 (2.0)	10 (4.8)
咳嗽	6 (2.0)	16 (2.6)	4 (1.9)	11 (2.7)	2 (2.0)	5 (2.4)
胸水	3 (1.0)	2 (0.3)	0	0	3 (3.1)	2 (1.0)
肺水腫	3 (1.0)	2 (0.3)	0	0	3 (3.1)	2 (1.0)
乳び胸	2 (0.7)	1 (0.2)	0	0	2 (2.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**51 (16.8)**	**133 (21.7)**	**32 (15.5)**	**86 (21.2)**	**19 (19.4)**	**47 (22.6)**
おむつ皮膚炎	6 (2.0)	28 (4.6)	3 (1.5)	17 (4.2)	3 (3.1)	11 (5.3)
発疹	9 (3.0)	22 (3.6)	3 (1.5)	12 (3.0)	6 (6.1)	10 (4.8)
汗疹	11 (3.6)	18 (2.9)	9 (4.4)	16 (3.9)	2 (2.0)	2 (1.0)
アトピー性皮膚炎	7 (2.3)	14 (2.3)	7 (3.4)	6 (1.5)	0	8 (3.8)
皮膚乾燥	4 (1.3)	14 (2.3)	1 (0.5)	8 (2.0)	3 (3.1)	6 (2.9)
湿疹	11 (3.6)	14 (2.3)	10 (4.9)	7 (1.7)	1 (1.0)	7 (3.4)
乳児湿疹	5 (1.6)	10 (1.6)	3 (1.5)	7 (1.7)	2 (2.0)	3 (1.4)
斑状丘疹状皮疹	3 (1.0)	4 (0.7)	1 (0.5)	3 (0.7)	2 (2.0)	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	3 (1.0)	3 (0.5)	0	2 (0.5)	3 (3.1)	1 (0.5)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 was from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever came earlier.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19= coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; PT = preferred term; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.2.1.2.1, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

器官別大分類及び PT 別の有害事象：シーズン 1 の在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団

各部分集団で、Day 361 までの有害事象の発現割合はニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった（在胎期間 29 週未満：ニルセビマブ群 70.7% vs パリビズマブ群 68.4%［以下同

順］、CLD：69.2% vs 67.6%、CHD：87.1% vs 87.9%）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.2.1）。

在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の各部分集団の有害事象の発現割合を器官別大分類及び PT 別に要約した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.2.1）。比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの部分集団のいずれかの投与群で 20%以上）は、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。これらの部分集団では、投与群間で臨床的に意味のある差が認められた PT はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.2.1 及び 12.2.2 項）。

重症度別の有害事象：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

併合コホートでは、大半の被験者で有害事象はグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.3.1）。グレード 3 以上の有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群（8.1%）とパリビズマブ群（8.2%）で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.1.1）。グレード 3 以上の有害事象の多くはグレード 3 であり（ニルセビマブ群 6.8% vs パリビズマブ群 6.9%、以下同順）、次いでグレード 4（0.5% vs 1.0%）及びグレード 5（0.8% vs 0.3%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.3.1）。治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象はなかった。

比較的よく見られた器官別大分類別のグレード 3 以上の有害事象は「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 4.1% vs パリビズマブ群 3.9%、以下同順）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 の有害事象（PT）は、細気管支炎（8 例 vs 2 例）、肺炎、RS ウイルス細気管支炎（各 4 例 vs 0 例）、胃腸炎、敗血症、低酸素症（各 2 例 vs 0 例）、肺水腫（1 例 vs 2 例）、上気道感染（1 例 vs 4 例）、貧血、鼠径ヘルニア、下気道感染、洞性徐脈及び尿路感染（各 0 例 vs 2 例）であった。グレード 4 又は 5 の有害事象（PT）はいずれも 1 例のみの発現であった。グレード 5 の有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.3 項を参照のこと。

早産児コホート及び CLD/CHD コホートでは、グレード 3 以上の有害事象の発現割合はニルセビマブ群とパリビズマブ群で同程度であったが、いずれの投与群でも CLD/CHD コホート（ニルセビマブ群 15.4% vs パリビズマブ群 17.3%、以下同順）で早産児コホート（4.4% vs 3.9%）と比較して発現割合が高かった（表 18）。早産児コホートでは、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 の有害事象（PT）は細気管支炎（3 例 vs 0 例）及び肺炎（2 例 vs 0 例）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.3.1）。CLD/CHD コホートでは、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 の有害事象（PT）は、細気管支炎（5 例 vs 2 例）、RS ウイルス細気管支炎（4 例 vs 0 例）、胃腸炎、肺炎、低酸素症（各 2 例 vs 0 例）、上気道感染（1 例 vs 3 例）、肺水腫（1 例 vs 2 例）、洞性徐脈及び下気道感染（各 0 例 vs 2 例）であった。

重症度別の有害事象：シーズン 1 の在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団

各部分集団で、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.3.1）。ニルセビマブ群及びパリビズマブ群のグレード 3 の有害事象の発現割合は、在胎期間 29 週未満の部分集団ではそれぞれ 10.9%及び 11.8%、CLD 部分集団ではそれぞれ 9.6%及び 10.3%、CHD 部分集団ではそれぞれ 21.4%及び 18.2%であった。グレード 4 の有害事象は CHD 部分集団でそれぞれ 2.9%及び 9.1%の被験者に認められ、在胎期間 29 週未満及び CLD の部分集団では認められなかった。グレード 5 の有害事象は CHD 部分集団でそれぞれ 4.3%及び 3.0%の被験者に認められ、在胎期間 29 週未満及び CLD の部分集団では認められなかった。

在胎期間 29 週未満の部分集団では、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 の有害事象（PT）は、細気管支炎（ニルセビマブ群 6 例 vs パリビズマブ群 1 例、以下同順）、RS ウイルス細気管支炎（3 例 vs 0 例）、上気道感染（1 例 vs 2 例）及び鼠径ヘルニア（0 例 vs 2 例）であった。

CLD 部分集団では、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 の有害事象（PT）は、細気管支炎（ニルセビマブ群 4 例 vs パリビズマブ群 1 例、以下同順）、RS ウイルス細気管支炎（3 例 vs 0 例）及び上気道感染（1 例 vs 2 例）であった。

CHD 部分集団では、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 の有害事象（PT）は、低酸素症（ニルセビマブ群 2 例 vs パリビズマブ群 0 例、以下同順）、肺炎（2 例 vs 0 例）、肺水腫（1 例 vs 2 例）及び洞性徐脈（0 例 vs 2 例）であった。

CHD 部分集団におけるグレード 4 の有害事象（PT）の発現例数は各投与群で 1 例以下であり、心不全（ニルセビマブ群 1 例 vs パリビズマブ群 1 例、以下同順）、房室中隔欠損、うっ血性心不全、心原性ショック、肺水腫、横隔膜筋力低下、心室中隔欠損症（各 0 例 vs 1 例）、ファロー四徴、肺炎、塞栓性脳卒中、肺高血圧クリーゼ、肺動脈狭窄及び敗血症性ショック（各 1 例 vs 0 例）であった。CHD 部分集団におけるグレード 5 の有害事象（PT）の発現例数はいずれかの投与群で 1 例であり、うっ血性心不全、心原性ショック及び肺炎（各 1 例 vs 0 例）及び細気管支炎（0 例 vs 1 例）であった。

治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.1.1）。

治験薬に関連すると判断された有害事象：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

併合コホートでは、治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群（1.6%）とパリビズマブ群（2.0%）で同程度であった。重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.4.1.1 及び Listing 16.2.7.3.1）。比較的よく見られた治験薬に関連すると判断された有害事象（PT）（いずれかの投与群で 2 例以上）は、激越（ニルセビマブ群 3 例 vs パリビズマブ群 0 例、以下同順）、体温上昇（2 例 vs 0 例）及び発熱（1 例 vs 2 例）であった。

早産児コホート及び CLD/CHD コホートの治験薬に関連すると判断された有害事象のプロファイルは併合コホートと類似しており、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

治験薬に関連すると判断された有害事象：シーズン 1 の在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団

在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の各部分集団では、治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は低く、両投与群で同程度であり、臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.4.1.1）。

時期別の有害事象：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

MEDLEY では、ニルセビマブ群の被験者に実薬が 1 回投与された後に、月 1 回の頻度でプラセボが 4 回投与されたため、本項ではニルセビマブの安全性評価に際し、シーズン 1 のニルセビマブ初回投与から時期別の有害事象を示した。

併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートでは、シーズン 1 の初回投与後 1、3、7 及び 14 日以内に発現した有害事象に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.7.1）。

シーズン 1 の初回投与後 30 日以内に発現した器官別大分類及び PT 別の有害事象についても、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートともに投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.11.1）。

時期別の有害事象：シーズン 1 の在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団

在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の各部分集団では、シーズン 1 の初回投与後 1、3、7 及び 14 日以内に発現した有害事象に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.7.1）。

シーズン 1 の初回投与後 30 日以内に発現した器官別大分類及び PT 別の有害事象についても、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.11.1）。

2.7.4.2.1.2.4 有害事象：MEDLEY シーズン 2

器官別大分類及び PT 別の有害事象：シーズン 2 の CLD/CHD コホート

シーズン 2 の少なくとも Day 151 までの有害事象の発現割合は、NIRS/NIRS 群で 70.0%、PALI/NIRS 群で 72.5%、PALI/PALI 群で 69.0%であった（表 27）。

比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で 20%以上）は、「感染症および寄生虫症」（NIRS/NIRS 群 57.8% vs PALI/NIRS 群 62.5% vs PALI/PALI 群 57.1%、以下同順）、「胃腸障害」（17.8% vs 22.5% vs 26.2%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（12.2% vs 20.0% vs 11.9%）であった。

PT 別の有害事象の発現割合に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。比較的よく見られた有害事象（PT）（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（NIRS/NIRS 群 25.0% vs PALI/NIRS 群 17.5% vs PALI/PALI 群 16.7%、以下同順）、上咽頭炎（12.2% vs 15.0% vs 21.4%）、発熱（11.7% vs 20.0% vs 11.9%）、鼻炎（12.2% vs 10.0% vs 14.3%）及び下痢（5.0% vs 5.0% vs 11.9%）であった。

表 27　シーズン 2 の少なくとも Day 151 までの有害事象（いずれかの投与群で 3%以上）：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	PALI/PALI (N=42)	PALI/NIRS (N=40)	NIRS/NIRS (N=180)
Total number of TEAEs	118	120	534
Subjects with any TEAE	29 (69.0)	29 (72.5)	126 (70.0)
胃腸障害	**11 (26.2)**	**9 (22.5)**	**32 (17.8)**
下痢	5 (11.9)	2 (5.0)	9 (5.0)
生歯	2 (4.8)	0	7 (3.9)
嘔吐	3 (7.1)	3 (7.5)	6 (3.3)
便秘	2 (4.8)	1 (2.5)	5 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5 (11.9)**	**8 (20.0)**	**22 (12.2)**
発熱	5 (11.9)	8 (20.0)	21 (11.7)
感染症および寄生虫症	**24 (57.1)**	**25 (62.5)**	**104 (57.8)**
上気道感染	7 (16.7)	7 (17.5)	45 (25.0)
上咽頭炎	9 (21.4)	6 (15.0)	22 (12.2)

表 27　シーズン 2 の少なくとも Day 151 までの有害事象（いずれかの投与群で 3%以上）：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	PALI/PALI (N=42)	PALI/NIRS (N=40)	NIRS/NIRS (N=180)
鼻炎	6 (14.3)	4 (10.0)	22 (12.2)
ウイルス性上気道感染	2 (4.8)	4 (10.0)	13 (7.2)
胃腸炎	2 (4.8)	1 (2.5)	12 (6.7)
COVID-19	3 (7.1)	3 (7.5)	9 (5.0)
急性中耳炎	2 (4.8)	4 (10.0)	8 (4.4)
咽頭炎	0	2 (5.0)	8 (4.4)
細気管支炎	1 (2.4)	0	7 (3.9)
結膜炎	2 (4.8)	1 (2.5)	7 (3.9)
耳感染	3 (7.1)	2 (5.0)	6 (3.3)
中耳炎	0	3 (7.5)	5 (2.8)
気管支炎	1 (2.4)	3 (7.5)	4 (2.2)
下気道感染	0	3 (7.5)	4 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (4.8)**	**2 (5.0)**	**9 (5.0)**
ワクチン接種合併症	2 (4.8)	0	1 (0.6)
臨床検査	**3 (7.1)**	**5 (12.5)**	**8 (4.4)**
SARS-CoV-2 検査陰性	1 (2.4)	3 (7.5)	4 (2.2)
SARS-CoV-2 検査陽性	2 (4.8)	1 (2.5)	1 (0.6)
神経系障害	**2 (4.8)**	**2 (5.0)**	**4 (2.2)**
発達性会話障害	2 (4.8)	1 (2.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (7.1)**	**7 (17.5)**	**31 (17.2)**
鼻漏	2 (4.8)	4 (10.0)	13 (7.2)
皮膚および皮下組織障害	**6 (14.3)**	**2 (5.0)**	**23 (12.8)**
おむつ皮膚炎	1 (2.4)	0	8 (4.4)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted alphabetically for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

TEAEs reporting period for Season 2 is from Season 2, Day 1 to Season 2, Day 361.

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; PT = preferred term; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.2.1.2.2, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

器官別大分類及び PT 別の有害事象：シーズン 2 の CLD 部分集団及び CHD 部分集団

PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群の例数は少なく、特に CHD 部分集団で少なかったが、各部分集団のシーズン 2 の有害事象の発現割合は両投与群で概ね同程度であった（CLD 部分集団：NIRS/NIRS 群 65.2% vs PALI/NIRS 群 60.0% vs PALI/PALI 群 71.9%［以下同順］、CHD 部分集

団：80.4% vs 92.9% vs 63.6%）。これらの部分集団では、PT 別の有害事象の発現割合に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で 20%以上）は、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。

CLD 部分集団及び CHD 部分集団では、PT 別の有害事象の発現割合に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。比較的よく見られた有害事象（PT）（いずれかの投与群で 15%超）は、上気道感染（CLD 部分集団：NIRS/NIRS 群 19.7% vs PALI/NIRS 群 12.0% vs PALI/PALI 群 15.6%［以下同順］、CHD 部分集団：39.3% vs 21.4% vs 18.2%）、上咽頭炎（CLD 部分集団：14.4% vs 16.0% vs 25.0%、CHD 部分集団：5.4% vs 14.3% vs 18.2%）、発熱（CLD 部分集団：6.8% vs 8.0% vs 12.5%、CHD 部分集団：23.2% vs 42.9% vs 9.1%）、鼻炎（CLD 部分集団：15.2% vs 16.0% vs 15.6%、CHD 部分集団：5.4% vs 0% vs 9.1%）、鼻漏（CLD 部分集団：3.0% vs 8.0% vs 6.3%、CHD 部分集団：16.1% vs 14.3% vs 0%）、嘔吐（CLD 部分集団：0.8% vs 0% vs 6.3%、CHD 部分集団：8.9% vs 21.4% vs 9.1%）及び SARS-CoV-2 検査陰性（CLD 部分集団：0.8% vs 0% vs 3.1%、CHD 部分集団：7.1% vs 21.4% vs 0%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.13.2）。

重症度別の有害事象：シーズン 2 の CLD/CHD コホート

シーズン 2 の CLD/CHD コホートでは、大半の被験者で有害事象の重症度はグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.3.2）。グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、NIRS/NIRS 群（7.8%）及び PALI/NIRS 群（10.0%）で PALI/PALI 群（2.4%）と比較して数値的に高かった（表 28）。投与群間でグレード 3 の有害事象の発現割合に数値的な差が認められたものの、これらは主に器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象によるものであり、ニルセビマブに起因する可能性が低いことが示唆された。治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象はなかった。

グレード 3 以上の有害事象の多くはグレード 3 であり（NIRS/NIRS 群 7.2% vs PALI/NIRS 群 10.0% vs PALI/PALI 群 2.4%、以下同順）、次いでグレード 4（0.6% vs 0% vs 0%）であった。グレード 5 の有害事象は認められなかった（表 28）。比較的よく見られた器官別大分類別のグレード 3 以上の有害事象は「感染症および寄生虫症」であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 以上の有害事象（PT）は、下気道感染（1.1% vs 2.5% vs 0%）、COVID-19（1.1% vs 0% vs 0%）、急性中耳炎（0% vs 5.0% vs 0%）、上気道感染（1.1% vs 0% vs 0%）及びウイルス性気管支炎（1.1% vs 0% vs 0%）であった。NIRS/NIRS 群の 1 例（被験者番号 [redacted]）にグレード 4 の有害事象（PT：ファロー四徴）が認められた（当該被験者はファロー四徴のため心臓手術を受けた）。

表 28　シーズン 2 の少なくとも Day 151 までのグレード 3 以上の有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Highest severity [b]	Number (%) of subjects [a]		
		PALI/PALI (N=42)	PALI/NIRS (N=40)	NIRS/NIRS (N=180)
Subjects with at least one event	Grade 3	1 (2.4)	4 (10.0)	13 (7.2)
	Grade 4	0	0	1 (0.6)
心臓障害	**Grade 3**	**0**	**0**	**2 (1.1)**
不整脈	Grade 3	0	0	1 (0.6)

表 28　シーズン 2 の少なくとも Day 151 までのグレード 3 以上の有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Highest severity [b]	Number (%) of subjects [a]		
		PALI/PALI (N=42)	PALI/NIRS (N=40)	NIRS/NIRS (N=180)
房室ブロック	Grade 3	0	0	1 (0.6)
心不全	Grade 3	0	0	1 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	**Grade 4**	**0**	**0**	**1 (0.6)**
ファロー四徴	Grade 4	0	0	1 (0.6)
胃腸障害	**Grade 3**	**0**	**0**	**2 (1.1)**
十二指腸潰瘍	Grade 3	0	0	1 (0.6)
腸閉塞	Grade 3	0	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**Grade 3**	**0**	**0**	**1 (0.6)**
発熱	Grade 3	0	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	**Grade 3**	**1 (2.4)**	**4 (10.0)**	**10 (5.6)**
上気道感染	Grade 3	0	0	2 (1.1)
上咽頭炎	Grade 3	0	0	1 (0.6)
胃腸炎	Grade 3	1 (2.4)	0	1 (0.6)
COVID-19	Grade 3	0	0	2 (1.1)
急性中耳炎	Grade 3	0	2 (5.0)	0
耳感染	Grade 3	0	1 (2.5)	0
下気道感染	Grade 3	0	1 (2.5)	2 (1.1)
ウイルス性気管支炎	Grade 3	0	0	2 (1.1)
尿路感染	Grade 3	0	0	1 (0.6)
ヒトヘルペスウイルス 6 感染	Grade 3	0	0	1 (0.6)
ロタウイルス感染	Grade 3	0	0	1 (0.6)
肺炎	Grade 3	0	0	1 (0.6)
骨膿瘍	Grade 3	0	1 (2.5)	0
消化管感染	Grade 3	0	1 (2.5)	0
乳様突起炎	Grade 3	0	1 (2.5)	0
血管障害	**Grade 3**	**0**	**0**	**1 (0.6)**
チアノーゼ	Grade 3	0	0	1 (0.6)

[a] Number (%) of subjects with AEs sorted alphabetically for system organ class and frequency descending order for preferred term. Subjects with multiple AEs in the same preferred term were counted only once in each of those preferred terms. Subjects with AE in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred terms.

[b] Grade 3 = severe, Grade 4 = life-threatening, Grade 5 = fatal. Severity grade displayed if there is an occurrence in at least one group. Grade rows are not mandatory if there is no TEAE at certain preferred terms/grades.

TEAEs reporting period for Season 2 is from Season 2, Day 1 to Season 2, Day 361.

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.2.3.2, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

重症度別の有害事象：シーズン 2 の CLD 部分集団及び CHD 部分集団

シーズン 2 の CLD 部分集団及び CHD 部分集団におけるグレード 3 以上の有害事象を要約した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.3.2）。

CLD 部分集団及び CHD 部分集団では、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は各投与群で概ね低かった。比較的大きな差が認められたのはグレード 3 以上の有害事象の発現割合であり、NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群で PALI/PALI 群と比較して数値的に高かった。しかし、これらの差はシーズン 2 の初回投与から 30 日後までのいずれの評価時期でも認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.10.2）。グレード 3 以上の有害事象はすべて初回投与から 14 日超後に発現した。

グレード 3 の有害事象の発現割合は、CLD 部分集団では NIRS/NIRS 群 6.8% vs PALI/NIRS 群 8.0% vs PALI/PALI 群 3.1%（以下同順）、CHD 部分集団では 10.7% vs 14.3% vs 0%であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.1.2）。グレード 4 の有害事象の発現割合は、CLD 部分集団では 0% vs 0% vs 0%、CHD 部分集団では 1.8% vs 0% vs 0%であった。グレード 5 の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.3.2）。

CLD 部分集団で、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 の有害事象（PT）は下気道感染（NIRS/NIRS 群 2 例 vs PALI/NIRS 群 1 例 vs PALI/PALI 群 0 例、以下同順）、ウイルス性気管支炎（2 例 vs 0 例 vs 0 例）及び急性中耳炎（0 例 vs 2 例 vs 0 例）であった。CHD 部分集団では、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 の有害事象（PT）はなかった。CHD 部分集団では、NIRS/NIRS 群の 1 例にグレード 4 の有害事象（PT：ファロー四徴）が認められた。

治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.1.2）。

治験薬に関連すると判断された有害事象：シーズン 2

シーズン 2 に治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.1.2）。

時期別の有害事象：シーズン 2 の CLD/CHD コホート

シーズン 2 の CLD/CHD コホートでは、初回投与後 1、3、7 及び 14 日以内に発現した有害事象に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（表 29）。

シーズン 2 の初回投与後 30 日以内に発現した有害事象にも投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 14.3.2.2.10.2）。初回投与後 30 日以内に発現したグレード 3 以上の有害事象はすべて投与後 14 日以上 30 日以内に発現した。

表 29　　シーズン 2 の初回投与後の時期別有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]											
	Within 1 day			Within 3 days			Within 7 days			Within 14 days		
	PALI/ PALI (N=42)	PALI/ NIRS (N=40)	NIRS/ NIRS (N=180)	PALI/ PALI (N=42)	PALI/ NIRS (N=40)	NIRS/ NIRS (N=180)	PALI/ PALI (N=42)	PALI/ NIRS (N=40)	NIRS/ NIRS (N=180)	PALI/ PALI (N=42)	PALI/ NIRS (N=40)	NIRS/ NIRS (N=180)
Subjects with at least one event	0	0	2 (1.1)	0	1 (2.5)	4 (2.2)	2 (4.8)	4 (10.0)	7 (3.9)	9 (21.4)	4 (10.0)	28 (15.6)
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**2 (4.8)**	**0**	**3 (1.7)**
小腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	2 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**2 (1.1)**	**0**	**0**	**3 (1.7)**
発熱	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)	0	0	2 (1.1)
感染症および寄生虫症	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**2 (1.1)**	**1 (2.4)**	**2 (5.0)**	**4 (2.2)**	**5 (11.9)**	**2 (5.0)**	**20 (11.1)**
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (2.4)	0	3 (1.7)	2 (4.8)	1 (2.5)	8 (4.4)
鼻炎	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (2.4)	0	4 (2.2)
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	3 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.5)**	**0**	**0**	**2 (5.0)**	**0**	**1 (2.4)**	**2 (5.0)**	**3 (1.7)**
鼻漏	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0	1 (2.5)	0	1 (2.4)	1 (2.5)	2 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.4)**	**1 (2.5)**	**1 (0.6)**	**1 (2.4)**	**1 (2.5)**	**4 (2.2)**
おむつ皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	3 (1.7)

[a] Number (%) of subjects with AEs sorted alphabetically for system organ class and frequency descending order for preferred term. Subjects with multiple AEs in the same preferred term were counted only once in each of those preferred terms. Subjects with AE in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred terms.

Treatment-emergent AEs reporting period for Season 2 was from Season 2 Day 1 to Season 2 Day 361.

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab.

Source: Table 14.3.2.2.7.2, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

時期別の有害事象：シーズン 2 の CLD 部分集団及び CHD 部分集団

CLD 部分集団及び CHD 部分集団では、シーズン 2 の初回投与後 1、3、7 及び 14 日以内に発現した有害事象に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.7.2）。

シーズン 2 の初回投与後 30 日以内に発現した器官別大分類及び PT 別の有害事象にも、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.11.2）。

2.7.4.2.1.2.5 有害事象：MUSIC

全体で有害事象が 48 例（80.0%）に 378 件認められた。比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」（41 例［68.3%］）、「皮膚および皮下組織障害」（25 例［41.7%］）及び「胃腸障害」（21 例［35.0%］）であった。比較的よく見られた PT 別の有害事象は上気道感染（21 例［35.0%］）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.1.1_a）。

大半の有害事象はグレード 2（22 例［36.7%］）又は 3（16 例［26.7%］）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.1.2_a）。グレード 4 及び 5 の有害事象の発現割合は低く、それぞれ 2 例（3.3%）及び 1 例（1.7%）であった。

治験薬に関連すると判断された有害事象は 5 例（8.3%）に 7 件認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.1.3_a）。比較的よく見られた治験薬に関連すると判断された有害事象は発熱（4 例［6.7%］）であった。その他の治験薬に関連すると判断された有害事象はすべて 1 例（1.7%）の発現であった。治験薬に関連すると判断された有害事象はすべて投与後 7 日以内に発現し、グレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.1.3.1_a 及び Table 14.3.1.1.4_a）。

有害事象の時期別発現例数（発現割合）は投与後 1 日以内が 3 例（5.0%）5 件、3 日以内が 7 例（11.5%）10 件、7 日以内が 15 例（25.0%）21 件、14 日以内が 20 例（33.3%）38 件、30 日以内が 33 例（55.0%）69 件であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.1.1.1_a）。投与後 1 日以内に発現した有害事象はすべて非重篤かつグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.1.2.1_a 及び Table 14.3.1.2.1.1_a）。投与後 1 日以内に発現し治験薬に関連すると判断された有害事象は以下のとおりであった。

- 「胃腸障害」 - 腹痛（1 例［1.7%］）
- 「一般・全身障害および投与部位の状態」 - 発熱（3 例［5.0%］）
- 「皮膚および皮下組織障害」 - 発疹（1 例［1.7%］）

比較的よく見られた投与後 30 日以内に発現した有害事象（発現割合 5%以上）は以下のとおりであった。

- 「一般・全身障害および投与部位の状態」 - 発熱（10 例［16.7%］）
- 「感染症および寄生虫症」 - 上気道感染（7 例［11.7%］）
- 「胃腸障害」 - 嘔吐（6 例［10.0%］）

その他の投与後 30 日以内に発現した有害事象はすべて 3 例（5.0%）未満の発現であった。

2.7.4.2.1.3 死亡

被験者をニルセビマブ又はプラセボに 2：1 の割合でランダム化した試験からなる MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、死亡が 9 例（ニルセビマブ群 6 例［0.2%］、プラセボ群 3［0.2%］）に認められた（表 30）。MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では追加の死亡は報告されなかった。

Study 3 では、試験終了から 6 日後の Day 367 に追加の死亡がプラセボ群の 1 例に認められた（死因は急性気管支肺炎）（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.7.10）。当該事象は治験薬に関連しないと判断された。

MELODY 主要コホートでは、Day 361 以降（Day 440）に追加の死亡がニルセビマブ群の 1 例に認められた（死因は有害事象に関連しない交通事故、被験者番号 [redacted]）（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Listing 16.2.7.9.a 及び Listing 16.2.7.9.1.a）。また、本試験に組み入れられたものの、スクリーニング後に脱落し治験薬を投与されなかった 1 例（被験者番号 [redacted]）がレンサ球菌性髄膜炎により死亡した。

MEDLEY シーズン 1（ランダム化の割合がニルセビマブ群対パリビズマブ群で 2：1 であった）では、死亡に至った有害事象がニルセビマブ群 5 例（0.8%）及びパリビズマブ群 1 例（0.3%）に認められた。これらの被験者は複数の重篤な基礎疾患を有していた。シーズン 2 では死亡に至った有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.1.2）。

MUSIC では、1 例（1.7%）（生後 [redacted] 年目、被験者番号 [redacted]）に死亡に至った有害事象として腫瘍出血が認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.3.1_a）。また、本試験に組み入れられたものの、スクリーニング後に脱落した 1 例（被験者番号 [redacted]）が盲腸炎及びステノトロフォモナス菌血症に続発した敗血症性ショックにより死亡した。

これら 4 試験で認められた死亡はいずれも治験薬に関連しないと判断され、RS ウイルスが原因と確認又は報告された死亡はなかった。

死亡した各被験者の叙述は、第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR 14.4 項、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR 14.3.3 項、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 14.4 項及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Appendix 16.2.7 項に示した。投与後 30 日以内に死亡した 3 例のうち 1 例（肺炎により死亡した MEDLEY の被験者番号 [redacted]）で剖検が実施された。剖検の報告については第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Appendix Autopsy Report を参照のこと。

表 30　　ニルセビマブの臨床試験で報告された死亡一覧

Treatment group Study	Subject	Study Day of death	Cause of death[a]	Preferred term (days since AE onset)	Relationship to IP
Placebo					
Study 3	[redacted]	343	Pericardial effusion that led to death	心嚢液貯留 (1)	Not related
Study 3	[redacted]	26	Nosocomial pneumonia, *E coli* meningitis	肺炎 (2)	Not related
Study 3	[redacted]	109	Pneumonia complicated by left-sided empyema	肺炎 (1)	Not related
Nirsevimab					
Study 3	[redacted]	123	Unknown	死亡 (1)	Not related

表 30　　ニルセビマブの臨床試験で報告された死亡一覧

Treatment group Study	Subject	Study Day of death	Cause of death[a]	Preferred term (days since AE onset)	Relationship to IP
Study 3	[redacted]	97	Pulmonary vein stenosis	肺静脈狭窄 (24)	Not related
MELODY (Primary Cohort)	[redacted]	143	Diarrhoea	胃腸炎 (1)	Not related
MELODY (Primary Cohort)	[redacted]	338	Acute gastroenteritis	胃腸炎 (3)	Not related
MELODY (Primary Cohort)	[redacted]	140	Unknown	死亡 (0)	Not related
MELODY (Safety Cohort)	[redacted]	286	Skull base fracture	頭蓋底骨折 (0)	Not related
MEDLEY Season 1 Preterm cohort	[redacted]	162	Severe COVID-19	COVID-19 (14)	Not related
MEDLEY Season 1 Preterm cohort	[redacted]	52	Atrophy-caused acute bronchiolitis, which led to acute cardiovascular failure, and respiratory failure leading to death	細気管支炎 (38)	Not related
MEDLEY Season 1 CLD/CHD cohort	[redacted]	19	Sudden death due to bronchopneumonia	肺炎 (1)	Not related
MEDLEY Season 1 CLD/CHD cohort	[redacted]	66	Cardiogenic shock	心原性ショック (2)	Not related
MEDLEY Season 1 CLD/CHD cohort	[redacted]	19	The cause of death is congestive heart failure, pulmonary atresia	うっ血性心不全 (1)	Not related
MUSIC	[redacted]	125	Possible haemorrhage in tumour	腫瘍出血 (0)	Not related
Palivizumab					
MEDLEY Season 1 CLD/CHD cohort	[redacted]	155	Respiratory insufficiency due to bronchiolitis	細気管支炎 (8)	Not related

[a] Cause of death as reported by the investigator. For further details, see full narratives in Section 14.4, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Section 14.3.3, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Section 14.4, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1.

Note: no deaths occurred in Study 1 or Study 2. All deaths in MELODY and Study 3 were in subjects who received the proposed dose.

AE = adverse event; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; IP = investigational product.
Source: Listing 16.2.7.9.a, Listing 16.2.7.9.b, Listing 16.2.7.9.1.a and Listing 16.2.7.9.1.b, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Table 46, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Listing 16.2.7.10.1.1 and Listing 16.2.7.10.2.1, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1; Table 14.3.3.1_a and Listing 16.2.7.8.1, MUSIC iCSR, Module 5.3.5.2

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

重篤な有害事象の発現割合はニルセビマブ群（7.6%）でプラセボ群（10.5%）と比較してわずかに低かった（表 31）。比較的よく見られた器官別大分類別の重篤な有害事象は、いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 5.5% vs プラセボ群 8.6%、以下同順）であった。各 PT 別の重篤な有害事象の発現割合は投与群間で概ね同程度であった。比較的よく見られた PT 別の重篤な有害事象（いずれかの投与群で 1%超）は細気管支炎（1.3% vs 2.6%）であった。

熱性痙攣の重篤な有害事象がニルセビマブ群 4 例に認められた（プラセボ群では認められなかった）。いずれも治験薬に関連しないと判断され、発現時期は投与後 53～309 日の範囲内であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Listing 16.2.7.4.a 及び第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.7.3）。いずれも感染症との併発であった。

ニルセビマブ群では、治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は認められなかった。プラセボ群の 1 例に治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象として新生児発熱が認められた（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.1.6.2）。

投与後 1 日以内に発現した重篤な有害事象はなかった。投与後 7、14 及び 30 日以内に発現した重篤な有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.1.5.2）。

表 31　少なくとも Day 151 までの重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
Total number of TESAEs	191	255	446
Subjects with any TESAE	135 (10.5)	195 (7.6)	330 (8.6)
血液およびリンパ系障害	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**
低色素性貧血	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
新生児貧血	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心臓障害	**2 (0.2)**	**2 (<0.1)**	**4 (0.1)**
心停止	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心不全	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
うっ血性心不全	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心筋炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心嚢液貯留	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 31　少なくとも Day 151 までの重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
先天性、家族性および遺伝性障害	**1 (<0.1)**	**3 (0.1)**	**4 (0.1)**
気管支原性嚢胞	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
筋ジストロフィー	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
幽門狭窄	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
フェニルケトン尿症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
耳および迷路障害	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
両耳難聴	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃腸障害	**13 (1.0)**	**18 (0.7)**	**31 (0.8)**
下痢	1 (<0.1)	4 (0.2)	5 (0.1)
胃食道逆流性疾患	0	3 (0.1)	3 (<0.1)
小腸炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
嘔吐	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
腹痛	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
アレルギー性大腸炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃排出不全	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
嵌頓臍ヘルニア	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
鼡径ヘルニア	6 (0.5)	1 (<0.1)	7 (0.2)
吸収不良	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
アレルギー性胃腸炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
大腸炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
便秘	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
食中毒	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
腸閉塞	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (0.2)**	**10 (0.4)**	**13 (0.3)**
発熱	2 (0.2)	7 (0.3)	9 (0.2)
死亡	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
新生児発熱	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
肝胆道系障害	**0**	**3 (0.1)**	**3 (<0.1)**
黄疸	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
胆石症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
免疫系障害	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
乳アレルギー	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	**110 (8.6)**	**141 (5.5)**	**251 (6.5)**
細気管支炎	33 (2.6)	34 (1.3)	67 (1.7)
肺炎	12 (0.9)	17 (0.7)	29 (0.8)

表 31　少なくとも Day 151 までの重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
胃腸炎	5 (0.4)	16 (0.6)	21 (0.5)
下気道感染	10 (0.8)	16 (0.6)	26 (0.7)
気管支炎	13 (1.0)	12 (0.5)	25 (0.6)
ウイルス性下気道感染	2 (0.2)	7 (0.3)	9 (0.2)
尿路感染	7 (0.5)	7 (0.3)	14 (0.4)
上気道感染	5 (0.4)	6 (0.2)	11 (0.3)
RS ウイルス細気管支炎	11 (0.9)	5 (0.2)	16 (0.4)
ウイルス性上気道感染	0	4 (0.2)	4 (0.1)
喉頭炎	2 (0.2)	3 (0.1)	5 (0.1)
RS ウイルス肺炎	3 (0.2)	3 (0.1)	6 (0.2)
アデノウイルス性上気道感染	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
大腸菌性尿路感染	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
上咽頭炎	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
中耳炎	2 (0.2)	2 (<0.1)	4 (0.1)
ウイルス性肺炎	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
敗血症	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
ウイルス感染	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
四肢膿瘍	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
頚部膿瘍	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肛門膿瘍	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ボツリヌス中毒	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ウイルス性気管支炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
COVID-19	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
COVID-19 肺炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
ウイルス性結膜炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
感染性クループ	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
大腸菌性腎盂腎炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
突発性発疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ロタウイルス胃腸炎	2 (0.2)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
膿痂疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
感染	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
急性中耳炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
百日咳	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
咽頭扁桃炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺炎球菌性肺炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎盂腎炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
RS ウイルス気管支炎	2 (0.2)	1 (<0.1)	3 (<0.1)

表 31　少なくとも Day 151 までの重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
新生児敗血症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ブドウ球菌性膿瘍	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
レンサ球菌性敗血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
扁桃炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
気管気管支炎	3 (0.2)	1 (<0.1)	4 (0.1)
尿路性敗血症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
アデノウイルス感染	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
細菌性敗血症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
蜂巣炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
サイトメガロウイルス感染	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
大腸菌性胃腸炎	2 (0.2)	0	2 (<0.1)
アデノウイルス性胃腸炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
髄膜炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
細菌性髄膜炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
細菌性肺炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
シュードモナス性菌血症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
傷害、中毒及び処置合併症	**4 (0.3)**	**7 (0.3)**	**11 (0.3)**
転倒	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
偶発的過量投与	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
毒性物質曝露	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
大腿骨骨折	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
頭蓋底骨折	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
熱傷	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
子供の偶発的製品曝露	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
脳振盪	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
頭部損傷	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
代謝および栄養障害	**3 (0.2)**	**6 (0.2)**	**9 (0.2)**
脱水	2 (0.2)	2 (<0.1)	4 (0.1)
低血糖	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
食欲減退	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
発育不全	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

表 31　少なくとも Day 151 までの重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
食物拒否	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
乳製品不耐症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**
側弯症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
眼瞼血管腫	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
神経系障害	**6 (0.5)**	**8 (0.3)**	**14 (0.4)**
熱性痙攣	0	4 (0.2)	4 (0.1)
痙攣発作	2 (0.2)	2 (<0.1)	4 (0.1)
筋緊張低下	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
くも膜下出血	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
脳血管発作	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
顔面麻痺	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
特発性全般てんかん	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
点頭てんかん	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
脳室内出血	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
新生児黄疸	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
精神障害	**1 (<0.1)**	**3 (0.1)**	**4 (0.1)**
小児期の行動性不眠症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
睡眠時驚愕	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
凝視	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
易刺激性	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
腎および尿路障害	**0**	**2 (<0.1)**	**2 (<0.1)**
腎結石症	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
生殖系および乳房障害	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**
陰茎癒着	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (0.2)**	**7 (0.3)**	**9 (0.2)**
誤嚥性肺炎	0	3 (0.1)	3 (<0.1)
無呼吸	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
誤嚥	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺静脈狭窄	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
喉頭狭窄	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**
アレルギー性皮膚炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 31　少なくとも Day 151 までの重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
血管障害	**1 (<0.1)**	**3 (0.1)**	**4 (0.1)**
川崎病	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
ショック	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and descending frequency order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects: TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
Source: Table 1.4.1.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.4.2　重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

重篤な有害事象の発現割合はニルセビマブ群（7.9%）とプラセボ群（10.5%）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.1.1.1）。比較的よく見られた器官別大分類別の重篤な有害事象は、いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 5.9% vs プラセボ群 8.7%）であった。PT 別の有害事象の発現割合は、投与群間で概ね同程度であった。比較的よく見られた PT 別の重篤な有害事象（いずれかの投与群で 1%超）は細気管支炎（ニルセビマブ群 1.5% vs プラセボ群 2.6%）であった。

治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はニルセビマブ群では認められず、プラセボ群の 1 例に治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象として新生児発熱が認められた（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.1.6.1）。

投与後 1 日以内に発現した重篤な有害事象はなかった。投与後 7、14 及び 30 日以内に発現した重篤な有害事象の発現割合は、両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.1.5.1）。

2.7.4.2.1.4.3　重篤な有害事象：MEDLEY

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

併合コホートでは、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%）で同程度であった（表 32）。比較的よく見られた器官別大分類別の重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2%超）は「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 8.3% vs パリビズマブ群 6.6%、以下同順）であった。ニルセビマブ群で 3 例以上に見られた重篤な有害事象（PT）は、細気管支炎（12 例 vs 4 例）、胃腸炎（6 例 vs 1 例）、気管支炎（5 例 vs 2 例）、肺炎（5 例 vs 1 例）、RS ウイルス細気管支炎（4 例 vs 2 例）、COVID-19 及びウイルス性上気道感染（各 3 例 vs 1 例）であった。初回投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内に発現した重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.3.9.1 及び Table 14.3.2.2.10.1）。

早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおいても、重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（早産児コホート：ニルセビマブ群 8.6% vs パリビズマブ群 6.3%、CLD/CHD コホート：ニルセビマブ群 21.6% vs パリビズマブ群 25.5%）。一方、CLD/CHD コホートの重篤な有害事象の発現割合は早産児コホートと比較して高かった。この差は主に CLD/CHD コホートで器官別大分類「感染症および寄生虫症」の発現割合が高かったことによるものと考えられた。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.3.4.1）。

表 32　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの重篤な有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivizumab (N=304)	Nirsevimab (N=614)	Palivizumab (N=206)	Nirsevimab (N=406)	Palivizumab (N=98)	Nirsevimab (N=208)
Total number of TESAEs	59	114	17	39	42	75
Subjects with any TESAE	38 (12.5)	80 (13.0)	13 (6.3)	35 (8.6)	25 (25.5)	45 (21.6)
血液およびリンパ系障害	**1 (0.3)**	**0**	**1 (0.5)**	**0**	**0**	**0**
貧血	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
心臓障害	**6 (2.0)**	**5 (0.8)**	**2 (1.0)**	**1 (0.2)**	**4 (4.1)**	**4 (1.9)**
第二度房室ブロック	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
徐脈	2 (0.7)	1 (0.2)	2 (1.0)	1 (0.2)	0	0
心不全	2 (0.7)	1 (0.2)	0	0	2 (2.0)	1 (0.5)
うっ血性心不全	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
心原性ショック	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
三尖弁閉鎖不全症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	**5 (1.6)**	**2 (0.3)**	**3 (1.5)**	**0**	**2 (2.0)**	**2 (1.0)**
ファロー四徴	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
心室中隔欠損症	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
心房中隔欠損症	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
房室中隔欠損	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
頭蓋骨癒合症	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
血管奇形	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
眼障害	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**0**
未熟児網膜症	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
胃腸障害	**4 (1.3)**	**7 (1.1)**	**1 (0.5)**	**4 (1.0)**	**3 (3.1)**	**3 (1.4)**
裂肛	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
腹水	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
腸炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
胃瘻	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
嵌頓臍径ヘルニア	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
臍径ヘルニア	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.2)	0	0

表 32　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの重篤な有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N=304)	Nirse-vimab (N=614)	Palivi-zumab (N=206)	Nirse-vimab (N=406)	Palivi-zumab (N=98)	Nirse-vimab (N=208)
腸重積症	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
腹部膨満	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
下痢	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
嘔吐	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (0.7)**	**5 (0.8)**	**0**	**1 (0.2)**	**2 (2.0)**	**4 (1.9)**
発熱	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)
疲労	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
高体温症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
全身性炎症反応症候群	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
泣き	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
末梢性浮腫	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
感染症および寄生虫症	**20 (6.6)**	**51 (8.3)**	**7 (3.4)**	**22 (5.4)**	**13 (13.3)**	**29 (13.9)**
細気管支炎	4 (1.3)	12 (2.0)	0	5 (1.2)	4 (4.1)	7 (3.4)
胃腸炎	1 (0.3)	6 (1.0)	1 (0.5)	0	0	6 (2.9)
気管支炎	2 (0.7)	5 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.7)	1 (1.0)	2 (1.0)
肺炎	1 (0.3)	5 (0.8)	0	2 (0.5)	1 (1.0)	3 (1.4)
RS ウイルス細気管支炎	2 (0.7)	4 (0.7)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	4 (1.9)
COVID-19	1 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.7)	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	3 (0.5)	0	0	1 (1.0)	3 (1.4)
ウイルス性下気道感染	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)
敗血症	1 (0.3)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.5)
尿路感染	1 (0.3)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.5)
アデノウイルス感染	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
細菌感染	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
涙嚢炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
胃感染	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
ウイルス性消化管感染	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
手足口病	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
下気道感染	2 (0.7)	1 (0.2)	0	0	2 (2.0)	1 (0.5)
RS ウイルス肺炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.2)	0	0
腎盂腎炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0

表 32　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの重篤な有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivizumab (N=304)	Nirsevimab (N=614)	Palivizumab (N=206)	Nirsevimab (N=406)	Palivizumab (N=98)	Nirsevimab (N=208)
急性腎盂腎炎	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
陰嚢感染	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
敗血症性ショック	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
上気道感染	4 (1.3)	1 (0.2)	2(1.0)	0	2 (2.0)	1 (0.5)
水痘	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
ウイルス感染	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
上咽頭炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
咽頭炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	**3 (1.0)**	**3 (0.5)**	**0**	**1 (0.2)**	**3 (3.1)**	**2 (1.0)**
胃瘻管部合併症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
頭部損傷	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
頭蓋骨骨折	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
気管内挿管合併症	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
下肢骨折	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
ワクチン接種合併症	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
臨床検査	**1 (0.3)**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.0)**	**0**
酸素飽和度低下	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害	**1 (0.3)**	**5 (0.8)**	**1 (0.5)**	**0**	**0**	**5 (2.4)**
発育不全	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (1.0)
栄養補給不耐性	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (1.0)
脱水	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
栄養補給障害	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
過小食	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
過少体重	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**0**
血管腫	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
神経系障害	**1 (0.3)**	**4 (0.7)**	**0**	**1 (0.2)**	**1 (1.0)**	**3 (1.4)**
ジスキネジア	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
塞栓性脳卒中	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
頭蓋内出血	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)

表 32　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの重篤な有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N=304)	Nirse-vimab (N=614)	Palivi-zumab (N=206)	Nirse-vimab (N=406)	Palivi-zumab (N=98)	Nirse-vimab (N=208)
筋緊張低下	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
意識消失	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
てんかん	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
腎および尿路障害	**0**	**2 (0.3)**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.0)**
尿路結石	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
水腎症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.5)**
不正子宮出血	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**6 (2.0)**	**5 (0.8)**	**0**	**0**	**6 (6.1)**	**5 (2.4)**
気管支肺異形成症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
低酸素症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
乳児無呼吸	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
肺動脈狭窄	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
肺高血圧クリーゼ	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
呼吸窮迫	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
貧血性低酸素症	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
無呼吸	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
乳び胸	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
横隔膜筋力低下	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
喉頭狭窄	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
肺水腫	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**0**
血管浮腫	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
社会環境	**0**	**2 (0.3)**	**0**	**2 (0.5)**	**0**	**0**
社会問題	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
社会的入院	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 is from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to 1st dose of Season 2, whichever comes earlier.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

Source: Table 14.3.3.1.1, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団

各部分集団において、重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（在胎期間 29 週未満：ニルセビマブ群 18.0% vs パリビズマブ群 19.1%［以下同順］、CLD：14.4% vs 19.1%、CHD：35.7% vs 36.4%）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.1.1 及び Table 14.3.3.1.1）。

治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.3.4.1）。

シーズン 2 の CLD/CHD コホート、並びに CLD 及び CHD 部分集団

CLD/CHD コホート

シーズン 2 の CLD/CHD コホートにおける器官別大分類及び PT 別の重篤な有害事象の発現割合を表 33 に示す。

全体で重篤な有害事象の発現割合は低く、NIRS/NIRS 群（9.4%）及び PALI/NIRS 群（10.0%）で PALI/PALI 群（0%）と比較して数値的に高かった。しかし、この差は初回投与後 30 日までのいずれの評価時期でも認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.10.2）。

比較的よく見られた器官別大分類別の重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2%超）は、「感染症および寄生虫症」（NIRS/NIRS 群 7.2% vs PALI/NIRS 群 10.0% vs PALI/PALI 群 0%、以下同順）及び「神経系障害」（0% vs 2.5% vs 0%）であった。比較的よく見られた重篤な有害事象（PT）（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ウイルス性気管支炎（3 例 vs 0 例 vs 0 例）、COVID-19（2 例 vs 0 例 vs 0 例）、胃腸炎（2 例 vs 0 例 vs 0 例）、下気道感染（2 例 vs 1 例 vs 0 例）及び上気道感染（2 例 vs 0 例 vs 0 例）であった。

治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.3.4.2）。

シーズン 2 では、初回投与後 7 日以内に発現した重篤な有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。初回投与後 30 日以内に発現した重篤な有害事象の発現割合は、NIRS/NIRS 群で 2.2%、PALI/NIRS 群で 2.5%、PALI/PALI 群で 0%であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.3.9.2 及び Table 14.3.2.2.10.2）。

表 33　CLD/CHD コホートにおけるシーズン 2 の少なくとも Day 151 までの重篤な有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	PALI/PALI (N=42)	PALI/NIRS (N=40)	NIRS/NIRS (N=180)
Total number of TESAEs	0	8	22
Subjects with any TESAE	0	4 (10.0)	17 (9.4)
心臓障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**
不整脈	0	0	1 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**
ファロー四徴	0	0	1 (0.6)

表 33　CLD/CHD コホートにおけるシーズン 2 の少なくとも Day 151 までの重篤な有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	PALI/PALI (N=42)	PALI/NIRS (N=40)	NIRS/NIRS (N=180)
胃腸障害	**0**	**0**	**2 (1.1)**
十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.6)
腸閉塞	0	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	**0**	**4 (10.0)**	**13 (7.2)**
ウイルス性気管支炎	0	0	3 (1.7)
COVID-19	0	0	2 (1.1)
胃腸炎	0	0	2 (1.1)
下気道感染	0	1 (2.5)	2 (1.1)
上気道感染	0	0	2 (1.1)
咽頭炎	0	0	1 (0.6)
肺炎	0	0	1 (0.6)
ロタウイルス感染	0	0	1 (0.6)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.6)
骨膿瘍	0	1 (2.5)	0
耳感染	0	1 (2.5)	0
消化管感染	0	1 (2.5)	0
乳様突起炎	0	1 (2.5)	0
中耳炎	0	1 (2.5)	0
急性中耳炎	0	1 (2.5)	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**
発育不全	0	0	1 (0.6)
神経系障害	**0**	**1 (2.5)**	**0**
眼振	0	1 (2.5)	0
腎および尿路障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**
尿路結石	0	0	1 (0.6)
血管障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**
チアノーゼ	0	0	1 (0.6)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

TESAE reporting period for Season 2 was from Season 2, Day 1 to Season 2, Day 361.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; PT = preferred term; SOC = system organ class; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

Source: Table 14.3.3.1.2, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

CLD 部分集団及び CHD 部分集団

シーズン 2 の CLD 部分集団及び CHD 部分集団における器官別大分類及び PT 別の重篤な有害事象の発現割合を要約した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.3.1.2）。

CLD 部分集団及び CHD 部分集団では、重篤な有害事象の発現割合は概して低かった。いずれの部分集団でも、重篤な有害事象の発現割合は NIRS/NIRS 群（CLD 部分集団 9.8% vs CHD 部分集団 8.9%、以下同順）及び PALI/NIRS 群（8.0% vs 14.3%）で PALI/PALI 群（0% vs 0%）と比較して数値的に高かった。

治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.3.4.2）。

2.7.4.2.1.4.4 重篤な有害事象：MUSIC

MUSIC では、重篤な有害事象が 18 例（30.0%）に 36 件認められた（表 34）。PT 別の重篤な有害事象はいずれも 2 例（3.3%）以下の発現であった。

投与後 1 日以内に発現した重篤な有害事象はなかった。投与後 3 日以内に 1 例（1.7%）に 1 件、7 日以内に 2 例（3.3%）に 2 件、14 日以内に 3 例（5.0%）に 3 件、30 日以内に 5 例（8.3%）に 6 件の重篤な有害事象が発現した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.2.1.1_a）。

表 34 重篤な有害事象：MUSIC、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.0)	Number (%) of subjects [a] Total (N=60)
Total number of serious TEAEs	36
Subjects with any serious TEAE	18 (30.0)
内分泌障害	**1 (1.7)**
副腎機能不全	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (1.7)**
発熱	1 (1.7)
肝胆道系障害	**1 (1.7)**
肝細胞融解	1 (1.7)
免疫系障害	**2 (3.3)**
移植片対宿主病	1 (1.7)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	**12 (20.0)**
COVID-19	2 (3.3)
ウイルス性消化管感染	2 (3.3)
下気道感染	2 (3.3)
ウイルス性上気道感染	2 (3.3)
細菌感染	1 (1.7)
蜂巣炎	1 (1.7)
医療機器関連敗血症	1 (1.7)
胃腸炎	1 (1.7)

表 34　　重篤な有害事象：MUSIC、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.0)	Number (%) of subjects [a] Total (N=60)
ウイルス性下気道感染	1 (1.7)
肺炎	1 (1.7)
ウイルス性肺炎	1 (1.7)
ライノウイルス感染	1 (1.7)
敗血症	1 (1.7)
上気道感染	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (3.3)**
胃瘻造設不成功	1 (1.7)
医原性損傷	1 (1.7)
代謝および栄養障害	**2 (3.3)**
脱水	1 (1.7)
低ナトリウム血症	1 (1.7)
栄養障害	1 (1.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (1.7)**
腫瘍出血	1 (1.7)
神経系障害	**2 (3.3)**
てんかん	1 (1.7)
痙攣発作	1 (1.7)
腎および尿路障害	**2 (3.3)**
ネフローゼ症候群	2 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (3.3)**
アデノイド肥大	1 (1.7)
呼吸窮迫	1 (1.7)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than one preferred term were counted once in each of those preferred terms.

Subjects with events in more than one preferred term within the same system organ class were counted only once in that system organ class.

Included TEAEs with an onset on or after dosing of nirsevimab and within 361 days post dose.

Percentages were based on the number of subjects N.

COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects as per actual dose administered; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.1.2.1_a, MUSIC iCSR, Module 5.3.5.2

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 有害事象による中止

Study 3、MELODY 及び MUSIC は単回投与試験であるため、治験薬の投与中止に至った有害事象は評価しなかった。MEDLEY では、ニルセビマブ群の 1 例（0.2%）がプラセボ投与に関連する有害事象により投与を中止した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.1.1 及び Listing 16.2.7.1.1.1）。当該被験者（被験者番号 [redacted]）は早産児コホートの [redacted] か月齢で白人の男性であり、Day 93（シーズン 1 の Day 91 の来院）に非重篤でグレード 1 の斑状丘疹状皮疹により治験薬の投与を中止した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.7.1.2.1）。当該事象は治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象（皮膚過敏症事象）とされ、治験薬に関連すると判断された。当該事象はシーズン 1 の Day 91 の来院時のプラセボ投与に伴い発生し、同日に消失した。当該被験者には事象発現前のシーズン 1 の Day 31 の来院時に誤ってニルセビマブが投与された。当該被験者の PK データからは、シーズン 1 の Day 91 来院時にニルセビマブが投与されたことを示す結果は得られなかった。また、当該被験者のベースライン後のニルセビマブに対する ADA は陰性であった。

4 試験全体で、治験薬を投与された被験者に有害事象による試験中止はなかった（2.7.4.1.1.8 項）。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.6.1 皮膚反応及び皮膚過敏症反応

全試験における皮膚反応及び皮膚過敏症反応

皮膚及び皮下組織の有害事象は、膿痂疹、水痘及び疥癬又は孤立性の皮膚病変（単一の丘疹、斑又は虫刺され）と確実に診断できる少数の例外を除き皮膚反応として収集した。詳細情報は皮膚反応専用の CRF を用いて収集した。また、治験責任（分担）医師は皮膚反応が過敏症／アレルギー反応であるかを評価し、病因の評価を提供するよう指示された。Study 3、MELODY 及び MEDLEY では治験薬に関連すると判断された場合のみ皮膚過敏症として報告し、MUSIC では治験薬との因果関係を問わず皮膚過敏症として報告するよう CRF のガイドラインに記載した（2.7.4.1.1.5.1 項）。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団、MEDLEY 及び MUSIC における結果の詳細を以下に示す。

4 試験を通じて 15%超の被験者に皮膚反応が認められ、特に生後 1 年目に多い皮膚の発疹を反映した結果と考えられた。Study 3、MELODY 及び MEDLEY の 3 試験では、皮膚反応はニルセビマブ群と対照群で概ね類似し、PT 別の評価による何らかの傾向は認められなかった。非盲検試験である MUSIC 試験においても PT 別の安全性シグナルは認められなかった。

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団及び MEDLEY シーズン 1 における生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児の Day 361 までの結果では、治験薬に関連すると判断された皮膚反応の発現割合は低く（0.6%以下）、ニルセビマブ群と対照群で同程度であった。MEDLEY シーズン 2 では、治験薬に関連すると判断された皮膚反応はなかった。これらの試験結果と一致し、MUSIC の免疫不全を有する被験者集団では治験薬に関連すると判断された皮膚反応は 2 例に認められた。

治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応の発現割合も全試験で低かった。MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団及び MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、皮膚過敏症反応の発現割合はそれぞれ 0.2%（9/3854 例、ニルセビマブ群 0.4%［9/2570 例］vs プラセボ群 0.0%［0/1284 例］）及び 0.3%（15/4441 例、ニルセビマブ群 0.4%［12/2966 例］vs プラセボ群 0.2%［3/1475 例］）であった。しかし、ニルセビマブ群で皮膚過敏症反応として報告された 4 例 4 件の事象は、その特性及び投与後の発現までの期間に基づく評価では過敏症の臨床的な特徴と一致しなかった。MEDLEY シーズン 1 では、Day 361 までに皮膚過敏症反応がニルセビマブ群の 2 例（0.3%）に認められた。しかし、いずれの投与群でもシーズン 1 の初回投与後 30 日以内又はシーズン 2 の少なくとも Day 151 までに皮膚過敏症反応は認められなかった。また、シーズン 1 及びシーズン 2 で合計 2 回のニルセビマブを投与され、理論上は過敏症のリスクが高い NIRS/NIRS 群の 180 例では皮膚過敏症反応は認められなかった。MUSIC で生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された免疫不全を有する 60 例では、治験薬に関連すると判断された皮膚過敏症反応が 1 例に認められた。

治験薬に関連すると判断された皮膚過敏症反応が認められ、かつベースライン後にニルセビマブに対する ADA が陽性となった被験者は全試験を通じて 1 例のみであった。当該被験者は MEDLEY の CLD/CHD コホートの被験者であり、シーズン 1 の Day 361 に ADA 陽性となった。ベースライン、Day 31 及び Day 151 の結果は陰性であった。当該被験者には、即時型過敏症の発現が予想された期間から大きく外れた時期に皮膚過敏症として接触皮膚炎が認められた。当該事象は治験薬に関連しないと判断され、また注目すべき有害事象として報告されなかった。

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

すべての関連する事象を考慮し、CCDS ではプラセボ対照試験である MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団でニルセビマブ投与後 14 日以内に発現した発疹、斑状丘疹状皮疹及び斑状皮疹の PT に基づく発疹を副作用とした（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Listing 16.2.7.1.4.b 及び第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.7.3）。MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、ニルセビマブ群の 19 例に治験薬との因果関係を問わずこれらの PT に該当する事象が 1 件以上認められ、シーズン 1 での発現頻度は 19/2570 例（0.7%）であった（1/1000 以上から 1/100 未満は「uncommon」と定義）（第 5 部 3.5.3 項 ISA Figure 61.2）。

皮膚反応

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

皮膚反応の発現割合はニルセビマブ群（25.0%［643/2570 例］）とプラセボ群（25.5%［328/1484 例］）で同程度であった。

皮膚反応の CRF で報告された皮膚反応の特徴の要約を第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.5.1.2 に示した。両投与群で比較的よく見られた皮膚反応（発現割合 10%超）は紅斑性であった。蕁麻疹様又は血管浮腫を伴うとして報告された皮膚反応の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（蕁麻疹様：ニルセビマブ群 45 例［1.8%］vs プラセボ群 23 例［1.8%］［以下同順］、血管浮腫を伴

う：5 例［0.2%］vs 1 例［0.1%］）。蕁麻疹様又は血管浮腫を伴うとされた皮膚反応に治験薬に関連すると判断された事象はなく、1 件を除き投与後 7 日超の発現であった。ニルセビマブ群の 1 例（MELODY 被験者番号 [redacted]）にグレード 1 の非重篤な動物アレルギー（PT）が Day 2 に発現した。当該事象の詳細は以下で述べる（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Listing 16.2.7.6.a 及び Listing 16.2.7.7.a、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.7.8 及び Listing 16.2.7.8.1）。比較的よく見られた皮膚反応の部位（発現割合 15%超）は、いずれの投与群でも胴であった。全身性の皮膚反応及び対称性の皮膚反応の発現割合は両投与群で同程度であった（全身性：12.6% vs 12.6%、対称性：12.5% vs 13.9%）。全身症状（発熱、咽頭炎、嗜眠、下痢、関節症状）を伴う皮膚反応の発現割合は各投与群で 10%未満であった。ウイルス性疾患を直近で発現していた被験者での皮膚反応の発現割合は両投与群で同程度であった。皮膚反応発現前 14 日以内に薬剤投与又はワクチン接種を受けた被験者の割合はニルセビマブ群で 7.6%、プラセボ群で 6.9%であった。

器官別大分類及び PT 別の皮膚反応（治験薬との因果関係及び治験薬投与後の発現時期を問わない）は両投与群で概ね類似し、いずれの PT でも投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.5.2.2）。薬物過敏症（ニルセビマブ群 0.3%［7/2570 例］vs プラセボ群 0.4%［5/1284 例］、以下同順）、過敏症（< 0.1%［1/2570 例］vs < 0.1%［1/1284 例］）及び薬疹（0.1%［3/2570 例］vs < 0.1%［1/1284 例］）の PT の発現割合は両投与群で同程度であった。ニルセビマブ群の 1 例（MELODY 被験者番号 [redacted]）に発現した薬疹 1 件（詳細は以下に示す治験薬に関連すると判断された皮膚反応を参照）を除き、いずれの投与群でも薬物過敏症、過敏症及び薬疹の PT は治験薬に関連しないと判断された。発現時期は、即時型過敏症の発現が予想された期間を大きく外れる Day 73～Day 343 であった。

同様に、蕁麻疹（ニルセビマブ群 0.9%［22/2570 例］vs プラセボ群 0.6%［8/1284 例］、以下同順）、特発性蕁麻疹（< 0.1%［1/2570 例］vs 0%［0/1284 例］）、接触蕁麻疹（0%［0/2570 例］vs < 0.1%［1/1284 例］）及び丘疹状蕁麻疹（0%［0/2570 例］vs < 0.1%［1/1284 例］）の PT の発現割合は両投与群で概ね同程度であり、治験薬に関連すると判断された事象はなく、発現時期は Day 9～Day 350 であった。Study 3 又は MELODY では、血管浮腫の PT で報告された事象はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Listing 16.2.7.1.a 及び第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.7.3）。投与後 7 日以内に蕁麻疹、血管浮腫又は過敏症の PT として報告された有害事象（皮膚反応として報告されたかを問わない）はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.7.1 及び Table 1.3.2.7.2）。

投与後のいずれの評価時期（投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内）においても、皮膚反応の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.5.3.2）。皮膚反応の時期別発現割合は、投与後 1 日以内がニルセビマブ群で 0.5%及びプラセボ群で 0.2%（以下同順）、投与後 3 日以内が 1.1%及び 0.9%、投与後 7 日以内が 1.9%及び 2.1%、投与後 14 日以内が 3.7%及び 3.5%、投与後 30 日以内が 6.7%及び 6.4%であった。前述のとおり、投与後 1、3 又は 7 日以内に蕁麻疹、血管浮腫又は過敏症の PT として報告された有害事象（皮膚反応として報告された有害事象を含む）はなかった。ニルセビマブ群の 1 例（MELODY 被験者番号 [redacted]）において胴及び腕にグレード 1 の非重篤な動物アレルギー（PT）が Day 2 に認められ、全身性の蕁麻疹様の皮膚反応とされた。治験責任（分担）医師により当該事象は保護者が犬アレルギーに関連すると考えていると報告され（報告事象名「犬アレルギーに関連する可能性のある蕁麻疹（hives possibly related to dog allergy）」）、治験薬に関連しないと判断された。投与後 14 日以内に「アレルギー」の用語を含む PT（食物アレルギー、乳アレルギー及び節足動物咬傷アレルギー）がニルセビマブ群の各 1 例（それぞれ MELODY 被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）に発現した。いずれも蕁麻疹様とは判断されず、投与後 7 日超

での発現であり、治験薬に関連しないと判断された（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Listing 16.2.7.7.a 及び Listing 16.2.7.1.a）。

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

皮膚反応の発現割合はニルセビマブ群（26.4%［791/2966 例］）とプラセボ群（25.8%［385/1475 例］）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.5.2.1）。

皮膚反応専用の CRF に収集された皮膚反応の特徴は両投与群で概ね類似していた（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.5.1.1）。

器官別大分類及び PT 別の皮膚反応（治験薬との因果関係及び投与後の発現時期を問わない）は両投与群で概ね類似し、いずれの PT でも投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.5.2.1）。

投与後短期間のいずれの評価時期（投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内）においても、皮膚反応の発現割合は両投与群で同程度であった。皮膚反応の時期別発現割合は、投与後 1 日以内がニルセビマブ群で 0.5%及びプラセボ群で 0.3%（以下同順）、投与後 3 日以内が 1.1%及び 1.0%、投与後 7 日以内が 2.1%及び 2.4%、投与後 14 日以内が 3.8%及び 3.6%、投与後 30 日以内が 6.9%及び 6.2%であった。投与後短期間では、注射部位反応及び斑状丘疹状皮疹の PT の発現割合がニルセビマブ群でプラセボ群と比較して高かった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.5.3.1）。

MEDLEY シーズン 1

併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホート

併合コホートでは、皮膚反応の発現割合はニルセビマブ群（21.7%［133/614 例］）とパリビズマブ群（18.1%［55/304 例］）で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.6.1.1）。

皮膚反応の特徴を第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.6.1.1 に要約した。両投与群で比較的よく見られた皮膚反応は紅斑性であった。蕁麻疹様又は血管浮腫を伴うとされた皮膚反応の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（蕁麻疹様：ニルセビマブ群 1.6%［10/614 例］vs パリビズマブ群 1.0%［3/304 例］［以下同順］、血管浮腫を伴う：0.2%［1/614 例］vs 0%［0/304 例］）。蕁麻疹様又は血管浮腫を伴うとされた皮膚反応はいずれも初回投与から 30 日を超えた後（即時型過敏症の発現が予想された期間の範囲外）に発現し、治験薬に関連しないと判断された。ニルセビマブ群の 1 例（早産児コホートの被験者番号 [redacted]）で報告されたグレード 3 の重篤な血管浮腫（詳細は以下に示す）を除き非重篤なグレード 1 の事象であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.7.6.1、Listing 16.2.7.1.1.1 及び Listing 16.2.7.7.1）。

比較的よく見られた皮膚反応の部位は、胴及び顔であり、発現割合は両投与群で同程度であった（胴：ニルセビマブ群 12.5% vs パリビズマブ群 10.9%［以下同順］、顔：12.1% vs 10.9%）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.6.1.1）。全身性の皮膚反応と対称性の皮膚反応の発現割合は同程度であった（全身性：10.1% vs 7.6%、対称性：10.3% vs 7.9%）。全身症状（発熱、咽頭炎、嗜眠、下痢）を伴う皮膚反応の発現割合は各投与群で 10%未満であった。ウイルス性疾患を直近で発現していた被験者での皮膚反応の発現割合は両投与群で同程度であった。皮膚反応発現前 14 日以内に薬剤投与又はワクチン接種を受けた被験者の割合は両投与群で同程度であった。

早産児コホート及び CLD/CHD コホートの結果は併合コホートの結果と概ね類似し、両投与群でも類似していた。CHD 部分集団では、少なくとも Day 361 までの皮膚反応の発現割合はニルセ

ビマブ群でパリビズマブ群と比較して数値的に高かったが、この部分集団では例数が少なかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.6.2.1）。

併合コホート、早産児コホート、CLD/CHD コホート、在胎期間 29 週未満の部分集団及び CLD 部分集団では、器官別大分類及び PT 別の皮膚反応（治験薬との因果関係又は初回投与後の発現時期を問わない）は両投与群で概ね類似し、いずれの PT でも投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.6.2.1）。CHD 部分集団では、少なくとも Day 361 までの皮膚反応の発現割合はニルセビマブ群（32.9%）でパリビズマブ群（18.2%）と比較して数値的に高かったが、これは主に発疹の発現割合の差（ニルセビマブ群 11.4%、パリビズマブ群 6.1%）によるものと考えられた。

薬物過敏症（PT）がニルセビマブ群 1 例（0.2%［1/614 例］、CLD/CHD コホートの CHD 部分集団、被験者番号 [redacted]）及びパリビズマブ群 1 例（0.3%［1/304 例］、早産児コホート、被験者番号 [redacted]）に認められた。いずれも抗生物質に関連し、治験薬に関連しないと判断され、実薬の最終投与から 14 日超後の発現であった。

同様に、蕁麻疹（ニルセビマブ群 0.3%［2/614 例］vs パリビズマブ群 0.7%［2/304 例］、以下同順）及び丘疹状蕁麻疹（0.2%［1/614 例］vs 0%［0/304 例］）の PT はいずれも治験薬に関連しないと判断された。

アトピー性疾患の家族歴を有するニルセビマブ群の 1 例（早産児コホート、被験者番号 [redacted]）に血管浮腫（PT）（グレード 3 の重篤な有害事象、Day 143 に発現）が認められ、粉ミルクを変えたことに関連すると考えられる瞼の血管浮腫発現後に観察のため入院した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.7.1.1.1、Listing 16.2.4.2、Listing 16.2.4.3、Listing 16.2.4.4 及び Listing 16.2.7.6.1）。

前述の両投与群で認められた過敏症及び蕁麻疹（PT）並びにニルセビマブ群で認められた血管浮腫は、いずれも即時型過敏症の発現が予想された期間の範囲外である実薬の最終投与から 14 日超後に発現した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.3.1、Listing 16.2.7.6.1、Listing 16.2.7.7.1 及び Listing 16.2.7.1.1.1）。初回投与後 30 日以内に蕁麻疹、血管浮腫又は過敏症の PT として報告された有害事象（皮膚反応として報告されたかを問わない）はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.11.1）。

初回投与後のいずれの評価時期（投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内）においても、皮膚反応の発現割合は低かった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.10.1 及び Table 14.3.6.3.1）。併合コホート、早産児コホート、CLD/CHD コホート、在胎期間 29 週未満の部分集団、CLD 部分集団及び CHD 部分集団では、初回投与後 1、3、7 及び 14 日以内の皮膚反応は両投与群で類似し、各 PT に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.6.3.1）。初回投与後のいずれの評価時期でも蕁麻疹又は血管浮腫の PT は認められなかった。Day 3 にニルセビマブ群で発現した食物アレルギー1 件（グレード 1、非重篤）は両脚及び腹部の斑状丘疹状皮疹とされ、治験責任（分担）医師によりケフィアに対するアレルギー反応によるものと判断された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.7.1.1.1、Listing 16.2.7.6.1 及び Listing 16.2.7.7.1）。

MEDLEY シーズン 2

CLD/CHD コホート

全被験者では、皮膚反応の発現割合は NIRS/NIRS 群（12.8%）、PALI/NIRS 群（7.5%）及び PALI/PALI 群（11.9%）で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.6.1.2）。

蕁麻疹様と判断された皮膚反応の発現割合は、NIRS/NIRS 群で 1.1%、PALI/NIRS 群で 0%、PALI/PALI 群で 0%であった。いずれもシーズン 2 の初回投与後 30 日超（即時型過敏症の発現が予想された期間の範囲外）の発現であり、治験薬に関連しないと判断され、非重篤でグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.7.6.2、Listing 16.2.7.1.1.2 及び Listing 16.2.7.7.2）。血管浮腫を伴う皮膚反応は認められなかった。

比較的よく見られた皮膚反応の部位は胴（NIRS/NIRS 群 8.3% vs PALI/NIRS 群 7.5% vs PALI/PALI 群 4.8%［以下同順］）及び顔（6.7% vs 0% vs 0%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.6.1.2）。全身性の皮膚反応及び対称性の皮膚反応の発現割合はすべての投与群で同程度であった（全身性：7.2% vs 2.5% vs 4.8%、対称性：6.1% vs 5.0% vs 7.1%）。全身症状（発熱、咽頭炎、嗜眠、下痢）を伴う皮膚反応の発現割合は各投与群で 10%未満であった。ウイルス性疾患を直近で発現した被験者での皮膚反応の発現割合（2.8% vs 2.5% vs 2.4%）はすべての投与群で同程度であった。皮膚反応発現前 14 日以内に薬剤投与又はワクチン接種を受けた被験者の割合はすべての投与群で同程度であった。

器官別大分類及び PT 別の皮膚反応（治験薬との因果関係又はシーズン 2 の初回投与後の発現時期を問わない）はすべての投与群で概ね類似し、いずれの PT でも投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.6.2.2）。MEDLEY シーズン 2 では、薬物過敏症（PT）は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.7.6.2）。

シーズン 2 の初回投与後のいずれの評価時期（投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内）においても、皮膚反応の発現割合は低かった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.10.2 及び Table 14.3.6.3.2）。初回投与後 1、3、7 及び 14 日以内の皮膚反応はすべての投与群で類似し、各 PT に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.6.3.2）。いずれの投与群でもシーズン 2 の初回投与後 3 日以内に発現した皮膚反応はなかった。初回投与後のいずれの評価時期でも蕁麻疹又は血管浮腫の PT の事象は認められなかった。

CLD 部分集団及び CHD 部分集団

CHD 部分集団では、皮膚反応の発現割合は NIRS/NIRS 群（25.0%）及び PALI/NIRS 群（21.4%）で PALI/PALI 群（9.1%）と比較して高く、皮膚反応の発現に数値的な差が認められた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.6.1.2）。しかし、CHD 部分集団では各投与群の例数が少なかった。CHD 部分集団の 2 例（PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群各 1 例）にシーズン 2 の初回投与後 7 日以内に皮膚反応が発現した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.6.3.2）。

MUSIC

MUSIC では、皮膚反応が 13 例（21.7%）に認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.4.1_a）。比較的よく見られた PT 別の皮膚反応（2 例［3.3%］以上に発現）は、乳児湿疹（4 例［6.7%］）、発疹（3 例［5.0%］）、湿疹、紅斑及び食物アレルギー（各 2 例［3.3%］）であった。

蕁麻疹様と評価された皮膚反応は 3 例（5.0%）に認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.4_a）。血管浮腫を伴う皮膚反応は認められなかった。

皮膚反応の時期別発現例数（発現割合）は、投与後 1 日以内が 1 例（1.7%）、3 日以内が 2 例（3.3%）、7 日以内が 3 例（5.0%）、14 日以内が 5 例（8.3%）、30 日以内が 7 例（11.7%）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.4.1.1_a）。

治験薬に関連すると判断された皮膚反応

治験薬に関連すると判断された皮膚反応を発現した被験者のすべての叙述は、第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR 14.4 項、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR 14.3.3 項、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 14.4 項及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Appendix 16.2.7 を参照のこと。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

治験薬に関連すると判断された皮膚反応の発現割合は低く、ニルセビマブ群で 0.6%（15/2570 例）、プラセボ群で 0.3%（4/1284 例）であった（表 35）。ニルセビマブ群で 2 例以上に認められた PT は斑状丘疹状皮疹（7 例［0.3%］）及び発疹（3 例［0.1%］）のみであった。プラセボ群で 2 例以上に認められた事象はなかった。重篤な有害事象と判断された事象はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.3.1.2）。治験薬に関連すると判断された皮膚反応のうち、ニルセビマブ群の 6 例（PT：発疹 2 例、点状出血 1 例、斑状丘疹状皮疹 2 例、丘疹性皮疹 1 例）が皮膚過敏症反応と判断され、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象として報告された。プラセボ群で皮膚過敏症反応と判断された事象はなかった（詳細は表 39 及び 2.7.4.2.1.6.3 項）。治験薬に関連すると判断されたその他の皮膚反応は注射部位腫脹及び発疹（ニルセビマブ群）であり、Day 1 又はそれ以降の発現を問わずいずれの投与群でも蕁麻疹様又は血管浮腫を伴うとして報告された事象はなかった。

治験薬に関連すると判断された皮膚反応の時期別発現割合は、投与後 1 日以内がニルセビマブ群で 0.2%、プラセボ群で 0.1%未満（以下同順）、3 日以内が 0.4%及び 0.2%、7 日以内が 0.5%及び 0.2%、14 日以内が 0.5%及び 0.3%、30 日以内が 0.5%及び 0.3%であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.3.5.2）。

Study 3 及び MELODY で皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧を表 39 に示す。なお、一覧では Study 3 において推奨用量で投与された被験者がわかるように示した。

表 35　少なくとも Day 151 までの治験薬に関連すると判断された皮膚反応：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
Total number of TEAEs	4	15	19
Subjects with any TEAE	4 (0.3)	15 (0.6)	19 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
注射部位腫脹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	**4 (0.3)**	**14 (0.5)**	**18 (0.5)**
斑状丘疹状皮疹	0	7 (0.3)	7 (0.2)
発疹	0	3 (0.1)	3 (<0.1)
皮膚炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
薬疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
点状出血	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
丘疹性皮疹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
湿疹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
紅斑	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 35　少なくとも Day 151 までの治験薬に関連すると判断された皮膚反応：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
斑状皮疹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and descending frequency order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 1.4.3.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

全体で、治験薬に関連すると判断された皮膚反応の発現割合は低く、ニルセビマブ群（21 例［0.7%］）とプラセボ群（7 例［0.5%］）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.3.1.1）。ニルセビマブ群で 2 例以上に認められた PT は斑状丘疹状皮疹（7 例［0.2%］）及び発疹（6 例［0.2%］）のみであった。プラセボ群で 2 例以上に認められた PT は発疹及び丘疹性皮疹（各 2 例［0.1%］）のみであった。重篤な有害事象はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.3.1.1）。

治験薬に関連すると判断された皮膚反応の時期別発現割合は、投与後 1 日以内がニルセビマブ群で 0.3%、プラセボ群で 0.3%未満（以下同順）、3 日以内が 0.5%及び 0.3%、7 日以内が 0.6%及び 0.4%、14 日以内が 0.6%及び 0.5%、30 日以内が 0.7%及び 0.5%であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.3.5.1）。

MEDLEY シーズン 1：併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホート

シーズン 1 の併合コホートでは、治験薬に関連すると判断された皮膚反応の発現割合は低く、両投与群で同程度であった。治験薬に関連すると判断された皮膚反応は、ニルセビマブ群 2 例（0.3%）（発疹及び斑状丘疹状皮疹が各 1 例）及びパリビズマブ群 2 例（0.7%）（注射部位硬結及び斑状皮疹が各 1 例）に認められた（表 36）。4 例中 3 例（ニルセビマブ群の発疹並びにパリビズマブ群の注射部位硬結及び斑状皮疹）は初回投与後 14 日以内（いずれも初回投与後 3 日以内）に発現した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.5.6.1）。

重症度はいずれもグレード 1 であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.7.7.1）。ニルセビマブ群で認められた治験薬に関連すると判断された皮膚反応のうち 1 件が治験責任（分担）医師の評価に基づき注目すべき有害事象（皮膚過敏症反応）とされた（詳細は 2.7.4.2.1.5.1 項）。これらの事象の簡潔な叙述を第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.2 項に示し、完全な叙述を第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 14.4 項に示した。

表 36　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の少なくとも Day 361 までの治験薬に関連すると判断された皮膚反応：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート (< 35 wGA without CLD/CHD)		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N=304)	Nirse-vimab (N=614)	Palivi-zumab (N=206)	Nirse-vimab (N=406)	Palivi-zumab (N=98)	Nirse-vimab (N=208)
Total number of TEAEs	2	2	1	1	1	1
Subjects with any TEAE	2 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (1.0)**	**0 (0.0)**
注射部位硬結	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	**1 (0.3)**	**2 (0.3)**	**1 (0.5)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.5)**
発疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and frequency descending order for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred term.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 is from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to 1st dose of Season 2, whichever comes earlier.

AE = adverse event; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 14.3.5.1.1, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

MEDLEY シーズン 2

シーズン 2 では、治験薬に関連すると判断された皮膚反応は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.5.1.2、Table 14.3.5.4.2、Table 14.3.5.6.2 及び Table 14.3.5.5.2）。

MUSIC

MUSIC では治験薬に関連すると判断された皮膚反応は 2 例（3.3%）に認められ、そのうち生後 1 年目の 1 例は投与後 1 日以内に発疹を発現し、別の生後 2 年目の 1 例は投与後 3 日以内に紅斑を発現した（表 37 及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.4.1.1_a）重症度はいずれもグレード 1 であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.4.3_a）。治験薬に関連すると判断された皮膚反応の特徴は第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR 12.2.5 を参照のこと。

表 37　　治験薬に関連すると判断された皮膚反応：MUSIC、As-treated 解析対象集団

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 25.0)	Number (%) of subjects [a] (N=60)
Total number of investigational product-related treatment-emergent skin reactions	2
Subjects with any investigational product-related treatment-emergent skin reaction	2 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	**2 (3.3)**
紅斑 [b]	1 (1.7)
発疹	1 (1.7)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term.

[b] The IP-related event of erythema in Subject [redacted] was also reported as a skin hypersensitivity event and an AESI based on Investigator assessment.

Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than one preferred term were counted once in each of those preferred terms.

Subjects with events in more than one preferred term within the same system organ class were counted only once in that system organ class.

Includes TEAEs with an onset on or after dosing of nirsevimab and within 361 days post dose.

Percentages are based on the number of subjects N.

AESI = adverse event of special interest; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects as per actual dose administered; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.1.4.2_a, MUSIC iCSR, Module 5.3.5.2

皮膚過敏症反応

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応の発現割合は低く、ニルセビマブ群では 0.4%（9/2570 例）（PT：発疹、斑状丘疹状皮疹［各 2 例］、皮膚炎、湿疹、点状出血、丘疹性皮疹及び脂漏性皮膚炎［各 1 例］）であり、プラセボ群では認められなかった（表 38）。

発疹の事象（PT：発疹、斑状丘疹状皮疹及び丘疹性皮疹）のみが投与後短期間（いずれも 3 日以内）に発現した（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.6.2.2）。通常、即時型過敏症は曝露後数分から数時間単位で発現し、皮膚所見には蕁麻疹及び／又は血管浮腫が含まれる。治験薬投与日（Day 1）又はそれ以降の発現を問わず、治験責任（分担）医師により蕁麻疹様又は血管浮腫を伴うと判断された皮膚過敏症はなかった。ニルセビマブ群で認められた湿疹（Day 151）、皮膚炎（Day 31）、脂漏性皮膚炎（Day 17）及び点状出血（Day 120）は、治験依頼者の評価では、その特性及び投与から発現までの期間に基づき即時型過敏症の臨床的な特徴と一致しなかった（表 39）。これらの事象は治験薬に関連しないと判断され、また治験責任（分担）医師の評価に基づき注目すべき有害事象として報告されなかった。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団で治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応が認められた被験者では、Day 361 までの評価でベースライン後のニルセビマブに対する ADA は陰性であった（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.11.3 及び第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Listing 16.2.11.2.a）。

表 38　皮膚過敏症反応：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
Total number of TEAEs	0	9	9
Subjects with any TEAE	0	9 (0.4)	9 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**9 (0.4)**	**9 (0.2)**
発疹	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
斑状丘疹状皮疹	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
湿疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
点状出血	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
丘疹性皮疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
脂漏性皮膚炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and descending frequency order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Table 1.4.6.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応の発現割合は低く、ニルセビマブ群では 0.4%（12/2966 例）、プラセボ群で 0.2%（3/1475 例）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.6.1.1）。MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、投与後短期間のすべての評価時期（投与後 1、3、7 及び 14 日以内）で皮膚過敏症反応の発現割合は投与群間で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.6.2.1）。

Study 3 及び MELODY の全被験者における皮膚過敏症反応又は治験責任（分担）医師の評価に基づく治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧を表 39 に示す。

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団で治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応が認められた被験者では、Day 361 までの評価でベースライン後のニルセビマブに対する ADA は陰性であった（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.11.3 及び第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Listing 16.2.11.2.a）。

表 39　皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：Study 3 及び MELODY

Treatment Study Subject number	Relationship to IP	Skin hypersensitivity reaction in CRF (yes/no)/ AESI in CRF (yes/no)	Toxicity grade / Seriousness / PT (reported term) / Diagnosis [c]	Study day of AE onset (Duration) Outcome	Systemic symptoms	Recent viral illness	Medications or vaccines within 14 days AE onset	Description
Nirsevimab								
Study 3 [redacted] [a]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 発疹 (skin rash) / Diagnosis: Maculopapular rash	Day 1 (1 day) Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular rash with generalised distribution on the neck and trunk
Study 3 [redacted]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 発疹 (skin rash) / Diagnosis: Skin reaction to touch (single lesion on thigh)	Day 1 (1 day) Resolved	None reported	No	None reported	Erythematous macular rash on the legs
Study 3 [redacted]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 斑状皮疹 (erythematous macular rash) / Diagnosis: Erythematous macular rash	Day 1 (7 days) Resolved	None reported	No	None reported	Erythematous macular rash on the legs
Study 3 [redacted] [b]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 発疹 (rash) / Diagnosis: Rash	Day 3 (13 days) Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular rash with generalised and symmetrical distribution on the neck and trunk
Study 3 [redacted] [b]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 点状出血 (petechia) / Diagnosis: Petechia	Day 120 (2 days) Resolved	None reported	No	Pneumococcal Conjugate vaccine	Petechia with generalised distribution on the face, trunk, and arms
Study 3 [redacted] [a]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 斑状丘疹状皮疹 (papular macular reaction) / Diagnosis: macular papular reaction	Day 1 (1 day) Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular rash on legs

表 39　皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：Study 3 及び MELODY

Treatment Study Subject number	Relationship to IP	Skin hypersensitivity reaction in CRF (yes/no)/ AESI in CRF (yes/no)	Toxicity grade / Seriousness / PT (reported term) / Diagnosis [c]	Study day of AE onset (Duration) Outcome	Systemic symptoms	Recent viral illness	Medications or vaccines within 14 days AE onset	Description
Study 3 [redacted]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 注射部位反応 (macular papular reaction at point of injection) / Diagnosis: same as reported term	Day 1 (8 days) Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular on legs
Study 3 [redacted]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 湿疹 (skin reaction eczema) / Diagnosis: Eczema	Day 11 (-) Not resolved	None reported	No	None reported	Pruritic eczema on the face
Study 3 [redacted]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 発疹 (skin rash) / Diagnosis: skin rash	Day 16 (3 days) Resolved	None reported	No	Vaccines Rotarix	Maculopapular rash with a generalised and symmetrical distribution on the neck and trunk
MELODY Primary Cohort [redacted] [b]	Related	Yes/ Yes	Grade 3 / Nonserious / 発疹 (skin rash possibly related to IP) / Diagnosis: IP	Day 7 (20 days) Resolved	None reported	No	Protectis (a probiotic)	Macular rash with a generalised distribution on the head, face, neck, trunk, arms, hands, legs, feet, buttocks/groin
MELODY Primary Cohort [redacted] [b]	Not related	Yes/ No	Grade 1 / Nonserious / 湿疹 (eczema) / Diagnosis: Eczema	Day 151 (-) Not resolved	None reported	No	None reported	Macular, papular, and maculopapular with symmetrical distribution on the face
MELODY Primary Cohort [redacted] [a]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 注射部位腫脹 (swelling at the injection site) / Diagnosis: IP injection reaction	Day 1 (2 days) Resolved	None reported	No	None reported	Swelling at the IP injection site on the leg

表 39　皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：Study 3 及び MELODY

Treatment Study Subject number	Relationship to IP	Skin hypersensitivity reaction in CRF (yes/no)/ AESI in CRF (yes/no)	Toxicity grade / Seriousness / PT (reported term) / Diagnosis [c]	Study day of AE onset (Duration) Outcome	Systemic symptoms	Recent viral illness	Medications or vaccines within 14 days AE onset	Description
MELODY Primary Cohort [redacted] [a]	Related	No/ No	Grade 2 / Nonserious / 薬疹 (skin rash due to IP) / Diagnosis: Suspected allergic reaction to investigational product	Day 6 (6 days) Resolved	None reported	No	None reported	Erythematous pruritic papular rash on the trunk and buttocks/groin
MELODY Primary Cohort [redacted] [a]	Related	No/ No	Grade 2 / Nonserious / 発疹 (exanthema possibly due to viral infection or IP) / Diagnosis: unknown	Day 11 (18 days) Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular rash with generalised distribution on the trunk, arms, and legs
MELODY Safety Cohort [redacted]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 斑状丘疹状皮疹 (Maculopapular rash) / Diagnosis: Possibly related to the research product	Day 2 (1 day) Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular with symmetrical distribution on face
MELODY Safety Cohort [redacted]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 丘疹性皮疹 (Erythematous papular rash) / Diagnosis: Unknown	Day 1 (6 days) Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular, erythematous with generalised distribution on the face, trunk, arms, hands and legs
MELODY Safety Cohort [redacted]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 皮膚炎 (Dermatitis) / Diagnosis: Unknown	Day 1 (6 days) Resolved	None reported	No	None reported	Macular on the neck and trunk
MELODY Safety Cohort [redacted]	Not related	Yes/ No	Grade 1 / Nonserious / 脂漏性皮膚炎 (seborrheic dermatitis) / Diagnosis: Unknown	Day 17 (14 days) Resolved	None reported	No	None reported	Macular and maculopapular located on the head and face

表 39　皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：Study 3 及び MELODY

Treatment Study Subject number	Relationship to IP	Skin hypersensitivity reaction in CRF (yes/no)/ AESI in CRF (yes/no)	Toxicity grade / Seriousness / PT (reported term) / Diagnosis [c]	Study day of AE onset (Duration) Outcome	Systemic symptoms	Recent viral illness	Medications or vaccines within 14 days AE onset	Description
MELODY Safety Cohort [redacted]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 斑状丘疹状皮疹 (Erythematous maculopapular rash) / Diagnosis: Hypersensitivity Type 1	Day 1 (1 day) Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular erythematous with symmetrical distribution on the legs
MELODY Safety Cohort [redacted]	Not related	Yes/ No	Grade 1 / Nonserious / 皮膚炎 (dermatitis) / Diagnosis: Unknown	Day 31 (5 days) Resolved	None reported	No	None reported	Erythematous, macular, maculopapular located on the head and face
MELODY Safety Cohort [redacted]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 斑状丘疹状皮疹 (Unspecified allergic reaction presented as maculopapular rash) / Diagnosis: Suspected allergic reaction to IP	Day 1 (3 days) Resolved	None reported	No	None reported	Erythematous maculopapular rash with a generalised distribution on the head, face, neck, trunk arms, and legs
MELODY Safety Cohort [redacted]	Related	No/ No	Grade 2 / Nonserious / 斑状丘疹状皮疹 (maculopapular rash) / Diagnosis: investigational product	Day 4 (6 days) Resolved	Fever, lethargy, diarrhoea	No	None reported	Pruritic, maculopapular with a generalised and symmetrical distribution on the face, neck, trunk, arms, hands, legs, feet, and buttocks/groin
MELODY Safety Cohort [redacted]	Related	Yes/ No	Grade 1 / Nonserious / 斑状丘疹状皮疹 (maculopapular rash) / Diagnosis: maculopapular rash possibly related to the research product	Day 3 (10 days) Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular with a generalised and symmetrical distribution on the face, trunk, arms, legs, and buttocks/groin

表 39　皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：Study 3 及び MELODY

Treatment Study Subject number	Relationship to IP	Skin hypersensitivity reaction in CRF (yes/no)/ AESI in CRF (yes/no)	Toxicity grade / Seriousness / PT (reported term) / Diagnosis [c]	Study day of AE onset (Duration) Outcome	Systemic symptoms	Recent viral illness	Medications or vaccines within 14 days AE onset	Description
MELODY Safety Cohort [redacted]	Related	Yes/ No	Grade 1 / Nonserious / 斑状丘疹状皮疹 (maculopapular rash) / Diagnosis: investigation product	Day 2 (10 days) Resolved	Fever	Yes	None reported	Maculopapular with a symmetrical distribution on the face, trunk, and arms
Placebo								
Study 3 [redacted]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 発疹 (skin rash) / Diagnosis: Skin rash	Day 1 (5 days) Resolved	None reported	No	None reported	Macular rash with symmetrical distribution on the legs and feet
Study 3 [redacted]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 発疹 (rash) /Diagnosis: Transient mild hypersensitivity reaction	Day 1 (1 day) Resolved	None reported	No	None reported	Erythematous macular rash with generalised distribution on neck, trunk, legs, and feet
Study 3 [redacted]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 丘疹性皮疹 (papular rash on back, chest, abdomen plus fever 99.6 F. Symptoms are related, No PI diagnosis) / Diagnosis: Papular rash with fever	Day 1 (3 days) Resolved	Fever 37.6 °C	No	None reported	Papular rash with symmetrical distribution on the trunk
Study 3 [redacted]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 紅斑 (facial erythema) / Diagnosis: erythematous face	Day 1 (2 days) Resolved	Concurrent related AE of Grade 1 nonserious Pyrexia reported	No	Vaccines: Oral polio, rotavirus, DTAP-IPV/Hib	Erythematous papular rash with symmetrical distribution on the face

表 39　皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：Study 3 及び MELODY

Treatment Study Subject number	Relationship to IP	Skin hypersensitivity reaction in CRF (yes/no)/ AESI in CRF (yes/no)	Toxicity grade / Seriousness / PT (reported term) / Diagnosis [c]	Study day of AE onset (Duration) Outcome	Systemic symptoms	Recent viral illness	Medications or vaccines within 14 days AE onset	Description
MELODY Primary Cohort [redacted]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 丘疹性皮疹 (rash papular) / Diagnosis: possible related to heat rash or IP	Day 3 (20 days) Resolved	Fever	No	None reported	Erythematous papular rash and dry skin with a generalised distribution on the face, neck, trunk, arms, and legs
MELODY Primary Cohort [redacted]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 斑状皮疹 (macula fine rash all over torso) / Diagnosis: unknown (unspecified)	Day 8 (29 days) Resolved	None reported	No	None reported	Macular rash on the trunk
MELODY Safety Cohort [redacted]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 湿疹 (Exacerbation of Eczema) / Diagnosis: Pre-existing eczema captured as medical history	Day 4 (4 days) Resolved	None reported	No	Other: Hydrocortisone 1% Cream	Papular, other reaction: eczematous with generalised distribution on the neck, trunk, arms, legs, and buttocks/groin

[a] Missing Day 1 weight; not counted in proposed dose pool.
[b] Received proposed dose.
[c] Diagnosis reported by investigator on skin reaction CRF.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CRF = case report form; IP = investigational product; PI = principal investigator; PT = preferred term.

Source: Listing 16.2.5.2.a, Listing 16.2.7.3.a, Listing 16.2.7.3.b, Listing 16.2.7.6.a, Listing 16.2.7.7.a, Listing 16.2.7.7.b, Listing 16.2.13.a, and Listing 16.2.13.b, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Listing 16.2.7.8, 16.2.7.8.1 and Listing 16.2.7.8.2, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1

MEDLEY シーズン 1：併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホート

治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症／アレルギー反応はニルセビマブ群で 2 例（0.3%）に認められた（表 40）（これらの事象の特徴は表 41 参照）。

- 早産児コホートの 1 例（被験者番号 [redacted]）に認められた非重篤でグレード 1 の斑状丘疹状皮疹は、注目すべき有害事象としても報告され、また治験薬に関連すると判断された。当該事象はニルセビマブ（実薬）初回投与から 92 日後のプラセボ投与時に発現した。事象発現前のシーズン 1 の Day 31 来院時に、当該被験者に誤ってプラセボではなくニルセビマブが投与された。PK データの評価の結果、シーズン 1 の Day 91 来院時に当該被験者にニルセビマブが投与されたことは示されなかった。当該被験者ではベースライン後の Day 211 及び Day 354 にニルセビマブに対する ADA は陰性であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.2.3 項、12.1.2.4 項、Listing 16.2.5.3.1、Listing 16.2.7.5.3 及び Listing 16.2.11.2.1.1）。
- CLD/CHD コホートの 1 例（被験者番号 [redacted]）に Day 209 に認められた非重篤でグレード 1 の接触皮膚炎は、治験薬に関連しないと判断され、また注目すべき有害事象として報告されなかった。当該被験者はベースライン時、Day 31 及び Day 151 に ADA 陰性であり、Day 361 に ADA 陽性となった。皮膚過敏症である接触皮膚炎は即時型過敏症の発現が予想された期間からは外れた時期に発現した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.2.4 項 Listing 16.2.7.7.1、Listing 16.2.7.1.1.1、Listing 16.2.7.5.1 及び Listing 16.2.11.2.1.1）。

いずれの事象もニルセビマブ投与から発現までの期間に基づき即時型過敏症の特徴とは一致しなかった。

表 40 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の少なくとも Day 361 までの皮膚過敏症反応：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート (< 35 wGA without CLD/CHD)		CLD/CHD コホート	
	Palivizumab (N=304)	Nirsevimab (N=614)	Palivizumab (N=206)	Nirsevimab (N=406)	Palivizumab (N=98)	Nirsevimab (N=208)
Total number of TEAEs	0	2	0	1	0	1
Subjects with any TEAE	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**0 (0.0)**	**2 (0.3)**	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.5)**
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0	0	0 (0.0)	1 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0	0

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and frequency descending order for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred term.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 is from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to 1st dose of Season 2, whichever comes earlier.

AE = adverse event; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 14.3.6.4.1, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

表 41　皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：MEDLEY、シーズン 1

Treatment Subject number Age/sex/race/ Country/ Wt on Day 1	Relationship to IP	Skin hypersensitivity in CRF (yes/no)/ AESI in CRF (yes/no)	Toxicity grade Seriousness PT (reported term) Diagnosis [b]	Onset of AE (Duration)/ Outcome	Systemic symptoms	Recent viral illness	Medications or vaccines within 14 days onset of AE	Description
Nirsevimab								
Subject [a] [redacted] Preterm Cohort [redacted]/M/W/Spain [redacted].8 kg on Day 1	Related	Yes/ Yes	Grade 1 Nonserious 斑状丘疹状皮疹 (maculopapular rash) Diagnosis: Investigational Product	Day 93 (1 day)/ Study drug withdrawn/ Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular rash with a generalised distribution on the face and trunk.
Subject [redacted] CLD/CHD Cohort [redacted]/F/W/USA [redacted].3 kg on Day 1	Related	No/ No	Grade 1 Nonserious 発疹 (diffuse rash) Diagnosis: diffuse generalised rash	Day 2 (3 days)/ Resolved	None reported	No	None reported	Diffuse erythematous rash with a generalised distribution on the head, face, neck, trunk, arms, hands, legs, feet, and buttocks/groin
Subject [redacted] CLD/CHD Cohort [redacted]/M/W/USA [redacted].9 kg on Day 1	Not related	Yes/ No	Grade 1 Nonserious 接触皮膚炎 (allergic reaction: contact dermatitis) Diagnosis: oats and rice	Day 209 (24 days)/ Resolved	None reported	No	None reported	Generalised urticarial on the face and trunk

表 41　皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：MEDLEY、シーズン 1

Treatment Subject number Age/sex/race/ Country/ Wt on Day 1	Relationship to IP	Skin hypersensitivity in CRF (yes/no)/ AESI in CRF (yes/no)	Toxicity grade Seriousness PT (reported term) Diagnosis [b]	Onset of AE (Duration)/ Outcome	Systemic symptoms	Recent viral illness	Medications or vaccines within 14 days onset of AE	Description
Palivizumab								
Subject [redacted] Preterm Cohort [redacted]/M/W/Hungary [redacted].5 kg on Day 1	Related	No/ No	Grade 1 Nonserious 斑状皮疹 (erythematous and macular rashes) Diagnosis [c]	Day 1 (3 days)/ Resolved	None reported	No	Vaccines: Prevnar 13 and Pentaxim	Erythematous macular rash on the trunk
Subject [redacted] CLD/CHD Cohort [redacted]/F/W/France [redacted].3 kg on Day 1	Related	No/ No	Grade 1 Nonserious 注射部位硬結 (induration located at the injection point) Diagnosis: no suspected aetiology	Day 1 (2 days)/ Resolved	None reported	No	Vaccines: Prevnar and Hexion	Erythematous induration on the legs

[a] This event was recorded as a skin hypersensitivity reaction and AESI.

[b] Diagnosis reported by investigator on skin reaction CRF.

[c] Refer to Listing 16.2.7.6.1 MEDLEY iCSR (text for diagnosis too long to include in table).

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; CRF = case report form; F = female; iCSR = interim clinical study report; IP = investigational product; M = male; PT = preferred term; USA = United States of America; W = white; Wt = weight.

Source: Listing 16.2.4.2, Listing 16.2.7.6.1, and Listing 16.2.7.7.1, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

MEDLEY シーズン 2

シーズン 2 に治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.5.1.2、Table 14.3.5.4.2、Table 14.3.5.6.2 及び Table 14.3.5.5.2）。

MUSIC

皮膚過敏症反応は 4 例（6.7%）に 5 件認められた（表 42）。2 例以上に認められた PT 別の皮膚過敏症反応は食物アレルギー（2 例［3.3%］）のみであった。投与後 1 日以内に発現した皮膚過敏症反応はなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.4.4.1_a）。治験薬に関連すると判断された皮膚過敏症反応は生後 2 年目の 1 例（1.7%）に認められた紅斑（PT）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.4.5_a）。皮膚過敏症反応の特徴は第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR 12.2.6 項を参照のこと。

表 42　　皮膚過敏症反応：MUSIC、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.0)	Number (%) of subjects [a] Total (N=60)
Total number of treatment-emergent skin hypersensitivity reactions	5
Subjects with any treatment-emergent skin hypersensitivity reaction	4 (6.7)
免疫系障害	**3 (5.0)**
食物アレルギー	2 (3.3)
造影剤アレルギー	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	**2 (3.3)**
紅斑	1 (1.7)
蕁麻疹	1 (1.7)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than one preferred term were counted once in each of those preferred terms.

Subjects with events in more than one preferred term within the same system organ class were counted only once in that system organ class.

Included TEAEs with an onset on or after dosing of nirsevimab and within 361 days post dose.

Percentages were based on the number of subjects N.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects as per actual dose administered; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.1.4.4_a, MUSIC iCSR, Module 5.3.5.2

2.7.4.2.1.6.2　局所的な注射部位反応

Study 2 及び MUSIC では、局所的な注射部位反応は認められなかった（第 5 部 3.3.1 項 Study 2 CSR Table 14.3.1_2 及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.1.1_a）。

MELODY、Study 3 及び MEDLEY の投与群別及び用量別の注射部位反応の要約をそれぞれ表 43、表 44 及び表 45 に示す。Study 3、MELODY 及び MEDLEY で認められたすべての注射部位反応はグレード 1 の非重篤な事象であった。

表 43　局所的な注射部位反応：MELODY

Treatment group/ Subject ID/ Age/sex/race/country/ Weight on Day 1	Dose	Study day onset of AE (Duration)	Relationship to IP	Toxicity grade/ Seriousness	PT (Reported term)	Treatment required for AE/ outcome
Nirsevimab						
[redacted] (Primary cohort) [redacted] months/M/W/ Russian Federation/ 1[redacted].5 kg	100 mg	Day 1 (2 days)	Related	Grade 1/ Nonserious	注射部位腫脹 (Swelling at the injection site)	None/ Recovered or Resolved
[redacted] (Primary cohort) [redacted] months/M/W/ United States/ [redacted].3 kg	100 mg	Day 1 (1 day)	Related	Grade 1/ Nonserious	注射部位疼痛 (Pain at injection site)	Paracetamol/ Recovered or Resolved
[redacted] (Safety cohort) [redacted] months/M/W/ Spain/ [redacted].5 kg	100 mg	Day 1 (4 days)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位硬結 (Induration where the shot is given, no redness or swelling)	None/ Recovered or Resolved
[redacted] (Primary cohort) [redacted] months/M/W/ Spain/ [redacted].7 kg	50 mg	Day 1 (2 days)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位疼痛 (Injection site pain)	Paracetamol/ Recovered or Resolved

表 43　局所的な注射部位反応：MELODY

Treatment group/ Subject ID/ Age/sex/race/country/ Weight on Day 1	Dose	Study day onset of AE (Duration)	Relationship to IP	Toxicity grade/ Seriousness	PT (Reported term)	Treatment required for AE/ outcome
[redacted] (Primary cohort) [redacted] months/M/American Indian or Alaska Native/ United States/ [redacted].1 kg	50 mg	Day 20 (1 day)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位疼痛 (Vaccine injection site pain)	Paracetamol/ Recovered or Resolved
[redacted] (Safety cohort) [redacted] months/M/Other/ Panama/ [redacted]3 kg	100 mg	Day 1 (4 days)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位疼痛 (Pain at injection site)	Diclofenac/ Recovered or Resolved

AE = adverse event; ID = identification; IP = investigational product; M = male; PT = preferred term; W = white.
Source: Listing 16.2.7.1.a, Listing 16.2.7.1.b, Listing 16.2.12.1.4.a, Listing 16.2.12.1.5.a, Listing 16.2.12.1.6.a, Listing 16.2.13 MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

表 44　局所的な注射部位反応：Study 3

Treatment group/ Subject ID/ Age/sex/race /country/ Weight on Day 1	Dose	Study day onset of AE (Duration)	Relationship to IP	Toxicity grade/ Seriousness	PT (reported Term)	Treatment required for AE/ Outcome
Nirsevimab						
[redacted] months/F/Other/ South Africa/ [redacted].6 kg	50 mg	Day 1 (2 days)	Related	Grade 1/ Nonserious	注射部位疼痛 Injection site pain (thigh)	Paracetamol/ Recovered or Resolved
[redacted] months/M/Other/ South Africa/ [redacted].7 kg	50 mg	Day 8 (1 day)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位疼痛 (Pain in left thigh (injection site))	None/ Recovered or Resolved
[redacted] months/F/W/ France/ [redacted].7 kg	50 mg	Day 7 (3 days)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位硬結 (Induration on injection site)	None/ Recovered or Resolved
[redacted] months/M/W/ France/ [redacted].3 kg	50 mg	Day 1 (8 days)	Related	Grade 1/ Nonserious	注射部位反応 (Macular Papular reaction at the point of injection)	None/ Recovered or Resolved
[redacted] months/F/W/ France/ [redacted].4 kg	50 mg	Day 1 (1 day)	Related	Grade 1/ Nonserious	注射部位浮腫 (Edema on injection site)	None/ Recovered or Resolved

表 44　局所的な注射部位反応：Study 3

Treatment group/ Subject ID/ Age/sex/race /country/ Weight on Day 1	Dose	Study day onset of AE (Duration)	Relationship to IP	Toxicity grade/ Seriousness	PT (reported Term)	Treatment required for AE/ Outcome
[redacted] [redacted] months/M/W/ France/ [redacted].8 kg	50 mg	Day 1 (1 day)	Related	Grade 1/ Nonserious	注射部位硬結 (Induration on injection site)	None/ Recovered or Resolved
Placebo						
[redacted] [redacted] months/M/Other/ South Africa/ [redacted].6 kg	Placebo	Day 11 (1 day)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位疼痛 (Pain (injection site))	Paracetamol/ Recovered or Resolved

AE = adverse event; F = female; ID = identification; IP = investigational product; M = male; W = white.
Source: Listing 16.2.10, Listing 16.2.7.3 Study 3 CSR, Module 5.3.5.1

表 45　局所的な注射部位反応：MEDLEY

Treatment group/ Subject ID/ Age/sex/race /country/ Weight on Day 1	Dose	Study day onset of AE (Duration)	Relationship to IP	Toxicity Grade/ Seriousness	PT (Reported term)	Treatment Required for AE/ Outcome
Season 1: Nirsevimab						
[redacted] [redacted] months /M /W /Russian Federation / [redacted].0 kg	50 mg	Day 93 (2 days)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位紅斑 (Hyperemia at the injection site)	None/ Recovered or Resolved
[redacted] / [redacted] months /M /Native Hawaiian or other Pacific Islander / France / [redacted].3 kg	100 mg	Day 1 (1 day)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位紅斑 (Erythema at injection site)	None/ Recovered or Resolved
[redacted] [redacted] months/ F /W Russian Federation / [redacted].3 kg	50 mg	Day 60 (2 days)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位反応 (Injection site reaction, redness, infiltration)	None/ Recovered or Resolved
Season 1: Palivizumab						
[redacted] / [redacted] months /M /W Russian Federation [redacted].1 kg	15 mg/kg	Day 92 (2 days)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位紅斑 (Hyperemia at the injection site)	None/ Recovered or Resolved

表 45　局所的な注射部位反応：MEDLEY

Treatment group/ Subject ID/ Age/sex/race /country/ Weight on Day 1	Dose	Study day onset of AE (Duration)	Relationship to IP	Toxicity Grade/ Seriousness	PT (Reported term)	Treatment Required for AE/ Outcome
[redacted] [redacted] months /F /W / France [redacted].3 kg	15 mg/kg	Day 1 (2 days)	Related	Grade 1/ Nonserious	注射部位硬結 (Induration located at the injection point)	None/ Recovered or Resolved
Season 2: There were no injection site reactions in MEDLEY Season 2						

AE = adverse event; F = female; ID = identification; IP = investigational product; M = male; PT = preferred term; W = white.
Source: Listing 16.2.7.1.1.1, Listing 16.2.10.1, Listing 16.2.10.2, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

2.7.4.2.1.6.3 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MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象

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

本項では MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団、並びに MEDLEY 及び MUSIC の各試験の注目すべき有害事象の要約を示す。全体で、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象が認められた被験者は非常に少数であり、いずれも非重篤であった。ベースライン後の評価可能な検体で ADA 陽性となった被験者はいなかった。皮膚過敏症として評価された注目すべき有害事象は、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団で 12 件（そのうち 9 件はニルセビマブ群、いずれも治験薬に関連すると判断された）、MUSIC で 5 件（1 件は治験薬に関連すると判断された）、MEDLEY シーズン 1 で 1 件認められた（2.7.4.2.1.6.1 項）。血小板減少症として評価された注目すべき有害事象は MEDLEY シーズン 1 に 2 件認められ、いずれも治験薬に関連しないと判断された。MEDLEY シーズン 2 に注目すべき有害事象は認められなかった。

Study 3、MELODY、MEDLEY の 3 試験全体で、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の多くは過敏症（アナフィラキシーを含む）のカテゴリに該当した。プラセボ対照試験からなる MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、ニルセビマブ群とプラセボ群で MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合の差はわずかであった。MEDLEY シーズン 1 の CLD/CHD コホート、CLD 部分集団及び CHD 部分集団では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合はニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して数値的に高く、これは過敏症のカテゴリの事象によるものであった。なお、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団及び MEDLEY シーズン 1 では、即時型過敏症の発現が予想された期間を含む投与後短期間のいずれの評価時期（投与後［MEDLEY では初回投与後］1、3、7、14 又は 30 日以内）でも MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合にニルセビマブ群と対照群で差は見られなかった。MEDLEY シーズン 2 では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は 3 つの投与群で同程度であった。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、ニルセビマブに関連するアナフィラキシー、重篤なアレルギー反応又は血小板減少症は認められず、ニルセビマブ群又は対照群で治験責任（分担）医師の評価に基づく免疫複合体疾患も認められなかった。MUSIC では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の免疫複合体疾患として、若年性特発性関節炎の基礎疾患（ベースライン時に認められていた）の悪化が生後 2 年目に治験薬を投与された 1 例に認められた。当該被験者のベースライン後の ADA は Day 151 まで陰性であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR 12.2.4 項）。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

<u>治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象</u>

全体で、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群で 6 例（0.2%）に認められ、プラセボ群では認められなかった（表 46）。2 例以上に認められた事象は発疹及び斑状丘疹状皮疹（各 2 例［< 0.1%］）のみであった。いずれも治験責任

（分担）医師の評価に基づき皮膚過敏症反応とされ、治験薬に関連すると判断された。重篤な有害事象はなかった（詳細はそれぞれ 2.7.4.2.1.6.1 項及び第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.3.1.2 及び Table 1.4.2.1.2）。すべての発疹に関する有害事象は投与後 7 日以内に発現し、点状出血は投与後 31 日以降に発現した（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.5.2）。

重症度は、MELODY 主要コホートのニルセビマブ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）で認められたグレード 3 の発疹 1 件を除き、すべてグレード 1 であった。この発疹は体表全体に広がる黄斑（macular）と判断され、全身症状は認められず、投与 6 日後の発現から 20 日間持続した（表 39）。発疹はグレード 3 と報告されたが、治療薬は使用されなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR 12.2.3 項及び Listing 16.2.7.7.a）。当該事象の発現時期は即時型過敏症の発現が予想された期間の範囲外であった。

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象が認められたニルセビマブ群の被験者において、ベースライン後のニルセビマブに対する ADA は陰性であった。治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象の叙述は第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR 14.4 項及び第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR 14.3.3 項を参照のこと。

注目すべき有害事象の血小板減少症は認められなかったが、血小板減少症 1 件が有害事象として報告され、点状出血 1 件が注目すべき有害事象の過敏症として報告された。血小板減少症（MELODY 安全性コホート、被験者番号 [redacted]）は、グレード 1 の非重篤な有害事象であり、治験責任（分担）医師により「続発性血小板減少症」と報告された。Day 239 に発現し（持続期間 8 日で治療せずに回復）治験薬に関連しないと判断された（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR 12.2.3 項）。新生児（Study 3 の被験者番号 [redacted]）に発現した点状出血は注目すべき有害事象として報告され、治験責任（分担）医師により治験薬に関連する皮膚過敏症反応と判断された（表 39 及び 2.7.4.5.1.1.1 項）。点状出血は投与から 4 か月後に発現し（持続期間は 1 日と報告された）、保護者からの説明に基づき治験責任（分担）医師により報告された。被験者は医療機関を受診しておらず、当該事象に関する臨床検査も実施されなかった（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR 12.2.3.4 項）。治験依頼者の評価で、当該事象の発現時期及び特徴は即時型過敏症に一致しなかった（2.7.4.2.1.6.1 項）。

免疫複合体疾患は認められなかった。

表 46　少なくとも Day 151 までの治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
Total number of TEAEs	0	6	6
Subjects with any TEAE	0	6 (0.2)	6 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**6 (0.2)**	**6 (0.2)**
発疹	0	2 (<0.1)[b]	2 (<0.1)
斑状丘疹状皮疹	0	2 (<0.1)[c]	2 (<0.1)
点状出血	0	1 (<0.1)[d]	1 (<0.1)
丘疹性皮疹	0	1 (<0.1)[e]	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and descending frequency order by total column.

[b] Subject [redacted] in Study 3 and Subject [redacted] in MELODY Primary Cohort; events were recorded as skin hypersensitivity reactions and were considered IP-related by the investigator (Section 2.7.4.2.1.6.1).
[c] Subjects [redacted] and [redacted] in MELODY Safety Cohort; events were recorded as skin hypersensitivity reactions and were considered IP-related by the investigator (Section 2.7.4.2.1.6.1).
[d] Subject [redacted] in Study 3; event was recorded as skin hypersensitivity reactions and was considered IP-related by the investigator (Section 2.7.4.2.1.6.1).
[e] Subject [redacted] in the MELODY Safety Cohort (Section 2.7.4.2.1.6.1); event was recorded as skin hypersensitivity reactions and was considered IP-related by the investigator.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term.
Subjects with events in more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms.
AE = adverse event; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Table 1.4.2.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象

MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象（2.7.4.1.1.6.4 項に定義）の発現割合はニルセビマブ群（23.0%）とプラセボ群（22.6%）で同程度であり（以下同順）、過敏症（アナフィラキシーを含む）のカテゴリの PT の発現割合は 22.5%及び 22.4%、血小板減少症のカテゴリの PT の発現割合は 0.7%及び 0.4%であった（表 47）。MedDRA PT で定義された免疫複合体疾患は認められなかった。比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 1%超）は、咳嗽（4.7% vs 4.5%）、発疹（4.4% vs 4.4%）、湿疹（4.0% vs 4.3%）、アトピー性皮膚炎（2.4% vs 2.1%）、皮膚炎（2.2% vs 2.5%）、接触皮膚炎（1.4% vs 1.3%）及び鼻閉塞（1.2% vs 1.3%）であった。

治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群（0.5%）とプラセボ群（0.2%）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.11.2）。ニルセビマブ群で 2 例以上に認められた事象は斑状丘疹状皮疹（7 例［0.3%］vs 0 例）及び発疹（3 例［0.1%］vs 0 例）のみであった。プラセボ群で 2 例以上に認められた事象はなかった。

投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内の MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.10.2）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の時期別発現割合は、投与後 1 日以内がニルセビマブ群 0.4%及びプラセボ群 0.2%（以下同順）、投与後 3 日以内が 0.9%及び 0.5%、投与後 7 日以内が 1.4%及び 1.6%、投与後 14 日以内が 3.1%及び 2.7%、投与後 30 日以内が 6.0%及び 4.9%であった。投与後 14 日以内に発現した事象はすべて過敏症のカテゴリに該当した。

表 47　少なくとも Day 151 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

AESI System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
Total number of TEAEs	394	776	1170
Subjects with any TEAE	290 (22.6)	590 (23.0)	880 (22.8)
過敏症（アナフィラキシーを含む）	**287 (22.4)**	**578 (22.5)**	**865 (22.4)**
心臓障害	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**	**3 (<0.1)**
心停止	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
チアノーゼ	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)

表 47　少なくとも Day 151 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

AESI System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a] Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
眼障害	**6 (0.5)**	**10 (0.4)**	**16 (0.4)**
アレルギー性結膜炎	4 (0.3)	5 (0.2)	9 (0.2)
眼充血	0	3 (0.1)	3 (<0.1)
眼瞼浮腫	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
眼瞼腫脹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
眼部腫脹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
胃腸障害	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**
アレルギー性大腸炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
アレルギー性胃腸炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**
浮腫	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
免疫系障害	**11 (0.9)**	**12 (0.5)**	**23 (0.6)**
薬物過敏症	6 (0.5)	8 (0.3)	14 (0.4)
過敏症	2 (0.2)	4 (0.2)	6 (0.2)
アナフィラキシー反応	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
複合アレルギー	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
保存剤に対する反応	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	**1 (<0.1)**	**4 (0.2)**	**5 (0.1)**
感染性皮膚炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
膿疱性皮疹	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
臨床検査	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
血中免疫グロブリン E 増加	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**94 (7.3)**	**189 (7.4)**	**283 (7.3)**
咳嗽	58 (4.5)	120 (4.7)	178 (4.6)
鼻閉塞	17 (1.3)	31 (1.2)	48 (1.2)
アレルギー性鼻炎	11 (0.9)	13 (0.5)	24 (0.6)
くしゃみ	1 (<0.1)	7 (0.3)	8 (0.2)
喘鳴	2 (0.2)	6 (0.2)	8 (0.2)
喘息	2 (0.2)	5 (0.2)	7 (0.2)
息詰まり	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
上気道性喘鳴	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
気管支痙攣	3 (0.2)	2 (<0.1)	5 (0.1)
呼吸不全	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
上気道閉塞	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
頻呼吸	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	**205 (16.0)**	**407 (15.8)**	**612 (15.9)**

表 47　少なくとも Day 151 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

AESI System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
発疹	56 (4.4)	114 (4.4)	170 (4.4)
湿疹	55 (4.3)	104 (4.0)	159 (4.1)
アトピー性皮膚炎	27 (2.1)	62 (2.4)	89 (2.3)
皮膚炎	32 (2.5)	56 (2.2)	88 (2.3)
接触皮膚炎	17 (1.3)	36 (1.4)	53 (1.4)
蕁麻疹	8 (0.6)	22 (0.9)	30 (0.8)
乳児湿疹	9 (0.7)	21 (0.8)	30 (0.8)
斑状丘疹状皮疹	8 (0.6)	20 (0.8)	28 (0.7)
アレルギー性皮膚炎	5 (0.4)	10 (0.4)	15 (0.4)
紅斑	4 (0.3)	5 (0.2)	9 (0.2)
薬疹	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
貨幣状湿疹	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
紅斑性皮疹	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
斑状皮疹	3 (0.2)	2 (<0.1)	5 (0.1)
特発性蕁麻疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
そう痒症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
そう痒性皮疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
中毒性皮疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
口囲皮膚炎	3 (0.2)	0	3 (<0.1)
皮膚反応	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
接触蕁麻疹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
丘疹状蕁麻疹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血管障害	**0**	**3 (0.1)**	**3 (<0.1)**
チアノーゼ	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
ショック	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血小板減少症	**5 (0.4)**	**18 (0.7)**	**23 (0.6)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
血小板減少症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	**3 (0.2)**	**10 (0.4)**	**13 (0.3)**
挫傷	2 (0.2)	9 (0.4)	11 (0.3)
処置後出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**4 (0.2)**	**4 (0.1)**
鼻出血	0	4 (0.2)	4 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	**2 (0.2)**	**3 (0.1)**	**5 (0.1)**
点状出血	0	3 (0.1)	3 (<0.1)
斑状出血	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 47　少なくとも Day 151 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

AESI System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a] Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
皮下出血	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and descending frequency order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Table 1.4.2.6.2, ISA, Module 5.3.5.3

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象

全体で、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群で 9 例（0.3%）、プラセボ群で 3 例（0.2%）に認められた（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.1.1）。両投与群で 2 例以上に認められた事象は発疹（ニルセビマブ群 4 例［0.1%］、プラセボ群 2 例［0.1%］）のみであった。ニルセビマブ群では斑状丘疹状皮疹が 2 例（< 0.1%）に認められた。いずれも治験責任（分担）医師の評価に基づき皮膚過敏症反応とされ、治験薬に関連すると判断された（これらの事象の特徴は 2.7.4.2.1.6.1 項、表 39、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.7.7 及び Listing 16.2.7.8.2、第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Listing 16.2.7.5.1.a 及び Listing 16.2.7.6.a を参照）。重篤な有害事象はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.1.1）。MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象が認められたニルセビマブ群の被験者におけるベースライン後のニルセビマブに対する ADA は陰性であった。

MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象

MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象（2.7.4.1.1.6.4 項に定義）の発現割合はニルセビマブ群（23.2%）とプラセボ群（22.6%）で同程度であり（以下同順）、過敏症（アナフィラキシーを含む）のカテゴリの PT の発現割合はそれぞれ 22.7%及び 22.4%、血小板減少症のカテゴリの PT の発現割合はそれぞれ 0.8%及び 0.4%であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.6.1）。MedDRA PT で定義された免疫複合体疾患は認められなかった。比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 1%超）は、発疹（4.5% vs 4.4%）、咳嗽（4.6% vs 4.3%）、湿疹（4.0% vs 4.3%）、アトピー性皮膚炎（2.5% vs 2.2%）、皮膚炎（2.1% vs 2.4%）、鼻閉塞（1.4% vs 1.5%）及び接触皮膚炎（1.2% vs 1.3%）であった。

治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群（0.6%）とプラセボ群（0.3%）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.11.1）。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた事象は斑状丘疹状皮疹（ニルセビマブ群 7 例［0.2%］vs プラセボ群 0 例、以下同順）及び発疹（6 例［0.2%］vs 2 例［0.1%］）のみであった。

投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内の MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は両投与群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.10.1）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の時期別発現割合は、投与後 1 日以内がニルセビマブ群 0.5%及びプラセボ群 0.3%（以下同順）、投与後 3 日以内が 0.9%及び 0.5%、投与後 7 日以内が 1.5%及び 1.7%、投与後 14 日以内が 3.1%及び 2.9%であった。投与後 14 日以内に発現した事象は、Study 3 のニルセビマブ群 1 例（被験者番号 [redacted]）で投与後 1 日以内に発現した血腫を除き、いずれも過敏症のカテゴリに該当した（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR 14.3.3 項）。

MEDLEY 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

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象

併合コホートでは、シーズン 1 の Day 361 までの治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群で 3 例（0.5%）に認められ、パリビズマブ群では認められなかった（表 48）。治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象が認められた被験者では、シーズン 1 の Day 361 までのいずれの評価時期でもベースライン後のニルセビマブに対する ADA は陰性であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.11.2.1.1）。ニルセビマブ群で認められた注目すべき有害事象は、過敏症 1 例（皮膚過敏症）及び血小板減少症 2 例であった（初回投与後 30 日以内の発現なし）。以下に詳細を示す。

- 早産児コホートの 1 例（被験者番号 [redacted]）で初回投与（実薬）から 92 日後のプラセボ投与日に非重篤なグレード 1 の斑状丘疹状皮疹が発現した。当該事象は皮膚過敏症反応と評価され、治験薬に関連すると判断された。当該被験者は同日に治験薬の投与を中止した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.2.3.1 項）。
- CHD を有する 1 例（被験者番号 [redacted]）でニルセビマブ投与から 51 日後に非重篤なグレード 2 のヘパリン起因性血小板減少症が発現した。当該事象は治験薬に関連しないと判断された。当該被験者には、事象発現前に本試験外でパリビズマブも投与されていた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.2.3.1 項）。
- ダウン症候群及び CHD を有する 1 例（被験者番号 [redacted]）でニルセビマブの初回投与から 39 日後に非重篤なグレード 1 の血小板減少症が敗血症と同日に認められた。当該事象は治験薬に関連しないと判断された。2 日後に血小板減少症は消失し、肺炎が報告された。被験者は初回投与（実薬）から 65 日後に心原性ショックにより死亡した。当該事象は心不全のための入院中、共通房室弁口修復のための緊急外科手術の直後に発現し、院内感染肺炎、敗血症及び最終的に心原性ショックによる死亡に至った（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 14.4 項）。

MEDLEY シーズン 1 では、免疫複合体疾患は認められなかった。

表 48　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N=304)	Nirse-vimab (N=614)	Palivi-zumab (N=206)	Nirse-vimab (N=406)	Palivi-zumab (N=98)	Nirse-vimab (N=208)
Total number of AESIs	0	3	0	1	0	2
Subjects with any AESI	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	2 (1.0)
血液およびリンパ系障害	**0**	**2 (0.3)**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.0)**
ヘパリン起因性血小板減少症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
血小板減少症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**0**
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 was from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever came earlier.

AESI = adverse event of special interest; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; PT = preferred term; SOC = system organ class.

Source: Table 14.3.4.1.1, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

<u>MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象</u>

併合コホートでは、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合はニルセビマブ群（19.1%）とパリビズマブ群（15.5%）で概ね同程度であり（以下同順）、過敏症（アナフィラキシーを含む）のカテゴリの PT の発現割合は 18.2%及び 15.1%、血小板減少症のカテゴリの PT の発現割合は 1.0%及び 0.3%であった（表 49）。MedDRA PT で定義された免疫複合体疾患は認められなかった。

注目すべき有害事象の過敏症のカテゴリで比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 2%超）は、発疹（ニルセビマブ群 3.6% vs パリビズマブ群 3.0%、以下同順）、湿疹（2.3% vs 3.6%）、咳嗽（2.6% vs 2.0%）及びアトピー性皮膚炎（2.3% vs 2.3%）であった。注目すべき有害事象の血小板減少症のカテゴリで比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 2 例超）は挫傷（3 例 vs 0 例）であった。

早産児コホートでは、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合はニルセビマブ群（16.7%）とパリビズマブ群（15.5%）で同程度であり、併合コホートの結果と同様であった。CLD/CHD コホートでは、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合はニルセビマブ群（23.6%）でパリビズマブ群（15.3%）と比較して数値的に高かった。これは、主に器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に含まれ（ニルセビマブ群 17.3% vs パリビズマブ群 11.2%）、過敏症のカテゴリに該当する事象の発現割合がニルセビマブ群（21.6%）でパリビズマブ群（14.3%）と比較して高かったことによるものであった。この差は過敏症の発現が予想され

た期間を含む初回投与から 30 日後までのいずれの評価時期でも認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.10.1 及び Table 14.3.4.14.1）。MedDRA PT で定義された免疫複合体疾患は認められなかった。

治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は、ニルセビマブ群の 2 例（0.3%）及びパリビズマブ群の 1 例（0.3%）に認められた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.4.9.1）。認められた事象は、ニルセビマブ群で各 1 例に認められた発疹及び斑状丘疹状皮疹、並びにパリビズマブ群の 1 例に認められた斑状皮疹であった。

表 49　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

AESI System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N=304)	Nirse-vimab (N=614)	Palivi-zumab (N=206)	Nirse-vimab (N=406)	Palivi-zumab (N=98)	Nirse-vimab (N=208)
Total number of TEAEs	65	151	45	91	20	60
Subjects with any TEAE	47 (15.5)	117 (19.1)	32 (15.5)	68 (16.7)	15 (15.3)	49 (23.6)
過敏症（アナフィラキシーを含む）	**46 (15.1)**	**112 (18.2)**	**32 (15.5)**	**67 (16.5)**	**14 (14.3)**	**45 (21.6)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.5)**
ヘパリン起因性血小板減少症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
眼障害	**0**	**2 (0.3)**	**0**	**2 (0.5)**	**0**	**0**
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
眼窩周囲腫脹	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (0.3)**	**4 (0.7)**	**0**	**1 (0.2)**	**1 (1.0)**	**3 (1.4)**
腫脹	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)
医療機器使用部位発疹	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
ワクチン接種部位蕁麻疹	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
浮腫	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
免疫系障害	**2 (0.7)**	**1 (0.2)**	**2 (1.0)**	**0**	**0**	**1 (0.5)**
薬物過敏症	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
栄養補助製品アレルギー	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
感染症および寄生虫症	**2 (0.7)**	**0**	**2 (1.0)**	**0**	**0**	**0**
感染性皮膚炎	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
生殖系および乳房障害	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**0**
陰嚢皮膚炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0

表 49　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

AESI System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N=304)	Nirse-vimab (N=614)	Palivi-zumab (N=206)	Nirse-vimab (N=406)	Palivi-zumab (N=98)	Nirse-vimab (N=208)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**12 (3.9)**	**26 (4.2)**	**9 (4.4)**	**18 (4.4)**	**3 (3.1)**	**8 (3.8)**
咳嗽	6 (2.0)	16 (2.6)	4 (1.9)	11 (2.7)	2 (2.0)	5 (2.4)
鼻閉塞	4 (1.3)	7 (1.1)	4 (1.9)	7 (1.7)	0	0
喘息	0	3 (0.5)	0	2 (0.5)	0	1 (0.5)
気管支痙攣	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)
喘鳴	1 (0.3)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.5)
呼吸窮迫	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
アレルギー性咳嗽	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**35 (11.5)**	**89 (14.5)**	**24 (11.7)**	**53 (13.1)**	**11 (11.2)**	**36 (17.3)**
発疹	9 (3.0)	22 (3.6)	3 (1.5)	12 (3.0)	6 (6.1)	10 (4.8)
アトピー性皮膚炎	7 (2.3)	14 (2.3)	7 (3.4)	6 (1.5)	0	8 (3.8)
湿疹	11 (3.6)	14 (2.3)	10 (4.9)	7 (1.7)	1 (1.0)	7 (3.4)
接触皮膚炎	1 (0.3)	11 (1.8)	0	7 (1.7)	1 (1.0)	4 (1.9)
乳児湿疹	5 (1.6)	10 (1.6)	3 (1.5)	7 (1.7)	2 (2.0)	3 (1.4)
皮膚炎	0	7 (1.1)	0	6 (1.5)	0	1 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	3 (1.0)	4 (0.7)	1 (0.5)	3 (0.7)	2 (2.0)	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	2 (1.0)
口囲皮膚炎	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	2 (1.0)
紅斑性皮疹	0	2 (0.3)	0	2 (0.5)	0	0
蕁麻疹	2 (0.7)	2 (0.3)	2 (1.0)	2 (0.5)	0	0
血管浮腫	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
紅斑	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
斑状皮疹	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.2)	0	0
丘疹状蕁麻疹	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
新生児発疹	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
血管障害	**1 (0.3)**	**2 (0.3)**	**0**	**0**	**1 (1.0)**	**2 (1.0)**
チアノーゼ	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (1.0)
低血圧	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
血小板減少症	**1 (0.3)**	**6 (1.0)**	**0**	**1 (0.2)**	**1 (1.0)**	**5 (2.4)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**2 (0.3)**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.0)**
ヘパリン起因性血小板減少症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)

表 49　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

AESI System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N=304)	Nirse-vimab (N=614)	Palivi-zumab (N=206)	Nirse-vimab (N=406)	Palivi-zumab (N=98)	Nirse-vimab (N=208)
血小板減少症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**3 (0.5)**	**0**	**0**	**0**	**3 (1.4)**
挫傷	0	3 (0.5)	0	0	0	3 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.3)**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.2)**	**1 (1.0)**	**0**
鼻出血	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	0

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 was from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever came earlier.

AESI = adverse event of special interest; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.4.5.1, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

<u>在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団</u>

3 つの部分集団、特に CLD 部分集団及び CHD 部分集団では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合はニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して数値的に高かった。しかし、早産児コホート及び CLD/CHD コホートと同様に、いずれの部分集団でも、この差は初回投与から 30 日後のいずれの評価時期でも認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.4.8.1）。

CLD 部分集団では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象はニルセビマブ群の 24 例（16.4%）及びパリビズマブ群の 6 例（8.8%）に認められた。注目すべき有害事象の過敏症のカテゴリに該当する事象はニルセビマブ群の 23 例（15.8%）及びパリビズマブ群の 5 例（7.4%）に認められ、比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、アトピー性皮膚炎（ニルセビマブ群 6 例 vs パリビズマブ群 0 例、以下同順）、発疹（5 例 vs 3 例）、咳嗽（4 例 vs 1 例）、湿疹（3 例 vs 0 例）及び口囲皮膚炎（2 例 vs 0 例）であった。注目すべき有害事象の過敏症のカテゴリに該当する事象はすべてグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.3.1）。注目すべき有害事象の血小板減少症のカテゴリに該当する事象は、ニルセビマブ群の 1 例に認められたグレード 1 の挫傷及びパリビズマブ群の 1 例に認められたグレード 1 の鼻出血であった。

CHD 部分集団では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象はニルセビマブ群の 28 例（40.0%）及びパリビズマブ群の 10 例（30.3%）に認められた。注目すべき有害事象の過敏症のカテゴリに該当する事象はニルセビマブ群の 25 例（35.7%）及びパリビズマブ群の 10 例

（30.3%）に認められ、比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、発疹（ニルセビマブ群 8 例 vs パリビズマブ群 4 例、以下同順）、湿疹（4 例 vs 1 例）、乳児湿疹（3 例 vs 2 例）、接触皮膚炎（4 例 vs 0 例）、咳嗽（2 例 vs 1 例）及びアトピー性皮膚炎（2 例 vs 0 例）であった。重症度は 2 件を除きグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.3.1）。ファロー四徴を有するニルセビマブ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）にグレード 3 の気管支痙攣が発現し、肺動脈／シャント狭窄に対するバルーン／ステント血管形成術を伴う心臓カテーテル再挿入後に 24 時間の再挿管が必要となった。被験者は全身性及び吸入ステロイド、気管支拡張薬による治療を受けた。注目すべき有害事象の血小板減少症のカテゴリに該当する事象は、ニルセビマブ群の 4 例（5.7%）に認められ、パリビズマブ群には認められなかった。認められた事象は、グレード 1 の挫傷（2 例）、グレード 2 のヘパリン起因性血小板減少症（治験責任［分担］医師の評価に基づく注目すべき有害事象としても報告され、治験薬に関連しないと判断された）及びグレード 1 の血小板減少症（各 1 例）であった。

MEDLEY シーズン 2 の CLD/CHD コホート、CLD 及び CHD 部分集団

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象

シーズン 2 の少なくとも Day 151 までに、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.1.2）。

MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象

CLD/CHD コホート

MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は NIRS/NIRS 群（13.3%）、PALI/NIRS 群（10.0%）及び PALI/PALI 群（9.5%）で同程度であり（以下同順）、過敏症（アナフィラキシーを含む）のカテゴリの PT の発現割合は 12.2% vs 7.5% vs 9.5%、血小板減少症のカテゴリの PT の発現割合は 2.0% vs 2.5% vs 0%であった（表 50）。注目すべき有害事象の過敏症のカテゴリで比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 2%超）は、発疹（1.7% vs 2.5% vs 2.4%）、接触皮膚炎（0.6% vs 2.5% vs 2.4%）、湿疹（2.2% vs 0% vs 2.4%）、鼻閉塞（0% vs 0% vs 2.4%）、上気道性喘鳴（0% vs 2.5% vs 0%）及び喘鳴（0% vs 2.5% vs 0%）であった。注目すべき有害事象の血小板減少症のカテゴリで比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 2%以上）は挫傷（0.6% vs 2.5% vs 0%）であった。シーズン 2 において、MedDRA PT で定義された免疫複合体疾患は認められなかった。

シーズン 2 の初回投与後 1 日以内に MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現はなかった。初回投与後 30 日以内の MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は NIRS/NIRS 群、PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.4.8.2 及び Table 14.3.2.2.10.2）。

表 50　シーズン 2 の少なくとも Day 151 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

AESI System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	PALI/PALI (N=42)	PALI/NIRS (N=40)	NIRS/NIRS (N=180)
Total number of TEAEs	5	5	33
Subjects with any TEAE	4 (9.5)	4 (10.0)	24 (13.3)
過敏症（アナフィラキシーを含む）	**4 (9.5)**	**3 (7.5)**	**22 (12.2)**
眼障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**

表 50　シーズン 2 の少なくとも Day 151 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

AESI System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	PALI/PALI (N=42)	PALI/NIRS (N=40)	NIRS/NIRS (N=180)
眼のアレルギー	0	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**1 (0.6)**
浮腫	0	0	1 (0.6)
免疫系障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**
過敏症	0	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (2.4)**	**2 (5.0)**	**5 (2.8)**
咳嗽	0	0	3 (1.7)
喘息	0	0	1 (0.6)
咳喘息	0	0	1 (0.6)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.6)
鼻閉塞	1 (2.4)	0	0
上気道性喘鳴	0	1 (2.5)	0
喘鳴	0	1 (2.5)	0
皮膚および皮下組織障害	**3 (7.1)**	**2 (5.0)**	**15 (8.3)**
湿疹	1 (2.4)	0	4 (2.2)
発疹	1 (2.4)	1 (2.5)	3 (1.7)
皮膚炎	0	0	2 (1.1)
アトピー性皮膚炎	0	0	2 (1.1)
蕁麻疹	0	0	2 (1.1)
接触皮膚炎	1 (2.4)	1 (2.5)	1 (0.6)
薬疹	0	0	1 (0.6)
貨幣状湿疹	0	0	1 (0.6)
血管障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**
チアノーゼ	0	0	1 (0.6)
血小板減少症	**0**	**1 (2.5)**	**4 (2.2)**
胃腸障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**
裂肛出血	0	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1 (2.5)**	**1 (0.6)**
挫傷	0	1 (2.5)	1 (0.6)
血管障害	**0**	**0**	**2 (1.1)**
血腫	0	0	2 (1.1)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted in alphabetical order for system organ class and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

TEAE reporting period for Season 2 was from Season 2, Day 1 to Season 2, Day 361.

AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Table 14.3.4.5.2, MEDLEY iCSR, Module 5.3.5.1

CLD 部分集団及び CHD 部分集団

シーズン 2 の CLD 部分集団及び CHD 部分集団において、器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」、「免疫系障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」及び「血管障害」に含まれる過敏症（アナフィラキシーを含む）のカテゴリに関連する PT、並びに「胃腸障害」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「血管障害」に含まれる血小板減少症のカテゴリに関連する PT を含む MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合を、器官別大分類及び PT 別に要約した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.4.5.2）。

両部分集団では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合はすべての投与群で同程度であった。血小板減少症のカテゴリでは両部分集団で投与群間に数値的な差が認められたものの、すべての事象はグレード 1 又は 2 で非重篤であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.3.2 及び Table 14.3.3.1.2）。

CLD 部分集団では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象が NIRS/NIRS 群の 13 例（9.8%）、PALI/NIRS 群の 1 例（4.0%）及び PALI/PALI 群の 3 例（9.4%）（以下同順）に認められた。過敏症のカテゴリに該当する PT は 11 例（8.3%）、1 例（4.0%）及び 3 例（9.4%）に認められ、比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は湿疹（3 例 vs 0 例 vs 1 例）、咳嗽（3 例 vs 0 例 vs 0 例）及び接触皮膚炎（1 例 vs 0 例 vs 1 例）であった。過敏症のカテゴリの事象はいずれもグレード 1 又は 2 であった。血小板減少症のカテゴリの事象は NIRS/NIRS 群の 2 例に認められ、他の投与群では認められず、いずれもグレード 1 又は 2 であった。

CHD 部分集団では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象が NIRS/NIRS 群の 13 例（23.2%）、PALI/NIRS 群の 3 例（21.4%）及び PALI/PALI 群の 1 例（9.1%）（以下同順）に認められた。過敏症のカテゴリに該当する PT は 12 例（21.4%）、2 例（14.3%）及び 1 例（9.1%）に認められ、比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は発疹（3 例 vs 1 例 vs 1 例）、皮膚炎（2 例 vs 0 例 vs 0 例）及びアトピー性皮膚炎（2 例 vs 0 例 vs 0 例）であった。過敏症のカテゴリの事象はいずれもグレード 1 又は 2 であった。血小板減少症のカテゴリの事象は NIRS/NIRS 群の 3 例及び PALI/NIRS 群の 1 例に認められ、PALI/PALI 群では認められず、いずれもグレード 1 又は 2 であった。

シーズン 2 の初回投与後 30 日以内の MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は、CLD 部分集団では NIRS/NIRS 群で 2.3%、PALI/NIRS 群で 0%、PALI/PALI 群で 0%（以下同順）であった。CHD 部分集団では、1.8%、14.3%及び 9.1%であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.2.10.2）。

MUSIC

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は 4 例（6.7%）に 5 件認められ、いずれもグレード 1 の皮膚過敏症と判断された。認められた事象は、食物アレルギー（2 例［3.3%］）、造影剤アレルギー、紅斑及び蕁麻疹（各 1 例［1.7%］）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR 12.2.3 項、12.2.4 項、Table 14.3.1.3.1.1_a 及び Table 14.3.1.3.1.3_a）。このうち紅

斑のみが治験薬に関連すると判断された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.3.1.2_a）。

投与後 1 日以内に発現した事象はなかった。紅斑は投与後 3 日以内、蕁麻疹は投与後 7 日以内、食物アレルギー1 件は投与後 30 日以内に発現した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.3.1.1.1_a）。

MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象

全体で、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は 15 例（25.0%）に 24 件認められた（表 51）。大半が MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の過敏症（アナフィラキシーを含む）であり、14 例（23.3%）に認められた。過敏症のカテゴリで比較的よく見られた器官別大分類は「皮膚および皮下組織障害」（13 例［21.7%］）であった。MedDRA PT で定義された血小板減少症及び免疫複合体疾患は各 1 例に認められ、いずれも治験薬に関連しないと判断された。免疫複合体疾患は、生後 2 年目に治験薬（200 mg 群）を投与された 1 例（被験者番号 [redacted]）に認められた。本事象は、若年性特発性関節炎の基礎疾患（ベースライン時に認められていた）の悪化として報告された若年性特発性関節炎であり、グレード 2 の非重篤であった。当該被験者では Day 151 までのベースライン後の ADA は陰性であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR 12.2.4 項）。

治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は、生後 1 年目の被験者に投与後 1 日以内に発現した発疹 1 例のみであった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.3.2.2_a 及び Table 14.3.1.3.2.2.1_a）。

そのほかに投与後 1 日以内に発現した MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象はなかった。蕁麻疹が投与後 7 日以内、乳児湿疹が投与後 14 日以内、若年性特発性関節炎が投与後 30 日以内に発現した。その他の事象の発現時期はすべて投与後 30 日超であった。

MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の重症度はいずれもグレード 1（9 例［15.0%］）又は 2（5 例［8.3%］）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.3.2.3_a）。

表 51　MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MUSIC、As-treated 解析対象集団

Standardised MedDRA queries System organ class Preferred term (MedDRA version 25.0)	Number (%) of subjects [a] Total (N=60)
Total number of TEAEs of special interest	24
Subjects with any TEAE of special interest	15 (25.0)
過敏症（アナフィラキシーを含む）	**14 (23.3)**
眼障害	**1 (1.7)**
眼瞼浮腫	1 (1.7)
免疫系障害	**1 (1.7)**
造影剤アレルギー	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	**13 (21.7)**
乳児湿疹	4 (6.7)
発疹	4 (6.7)
湿疹	2 (3.3)

表 51　　MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MUSIC、As-treated 解析対象集団

Standardised MedDRA queries System organ class Preferred term (MedDRA version 25.0)	Number (%) of subjects [a] Total (N=60)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.7)
接触皮膚炎	1 (1.7)
手皮膚炎	1 (1.7)
蕁麻疹	1 (1.7)
免疫複合体疾患	**1 (1.7)**
筋骨格系および結合組織障害	**1 (1.7)**
若年性特発性関節炎	1 (1.7)
血小板減少症	**1 (1.7)**
傷害、中毒および処置合併症	**1 (1.7)**
挫傷	1 (1.7)

[a] Number (%) of subjects with adverse events of special interest, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than one preferred term were counted once in each of those preferred terms.

Subjects with events in more than one preferred term within the same system organ class were counted only once in that system organ class.

Included TEAEs with an onset on or after dosing of nirsevimab and within 361 days post dose.

Percentages were based on the number of subjects N.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects as per actual dose administered; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.1.3.2.1_a, MUSIC iCSR, Module 5.3.5.2

2.7.4.2.1.6.4　新規発症慢性疾患（NOCD）

NOCD は、治験薬投与後に新規に診断された慢性かつ持続性の、治験責任（分担）医師により医学的に重要と判断された状態と定義した。

NOCD が認められた被験者の叙述は第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR 14.4 項、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR 14.3.3 項及び第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 14.4 項を参照のこと。

NOCD：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

全体で、NOCD の発現割合は低く、ニルセビマブ群の 3 例（0.1%）及びプラセボ群の 4 例（0.3%）に認められた（表 52）。ニルセビマブ群では、喘息が 2 例（< 0.1%）、PFAPA 症候群が 1 例（< 0.1%）に認められた。プラセボ群では、甲状腺機能低下症が 2 例（0.2%）、慢性気管支炎及び小児喘息が各 1 例（< 0.1%）に認められた。治験薬に関連すると判断された事象はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.4.5.2）。

表 52　Day 361 までの NOCD：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
Total number of TEAEs	4	3	7
Subjects with any TEAE	4 (0.3)	3 (0.1)	7 (0.2)
内分泌障害	**2 (0.2)**	**0**	**2 (<0.1)**
甲状腺機能低下症	2 (0.2)	0	2 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
PFAPA 症候群	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (0.2)**	**2 (<0.1)**	**4 (0.1)**
喘息	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
慢性気管支炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
小児喘息	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and frequency descending order by total column.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms.

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NOCD = new onset chronic disease; PFAPA = periodic fever, aphthous stomatitis pharyngitis, adenitis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 1.4.4.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

NOCD：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

全体で、NOCD の発現割合は低く、ニルセビマブ群の 7 例（0.2%）及びプラセボ群の 6 例（0.4%）に認められた（表 53）。ニルセビマブ群で 2 例以上に認められた事象は喘息（5 例［0.2%］）のみであった。プラセボ群では、甲状腺機能低下症及び喘息が各 2 例（0.1%）に認められた。治験薬に関連すると判断された事象はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.4.5.1）。

表 53　Day 361 までの NOCD：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1475)	Nirsevimab (N=2966)	Total (N=4441)
Total number of TEAEs	6	7	13
Subjects with any TEAE	6 (0.4)	7 (0.2)	13 (0.3)
内分泌障害	**2 (0.1)**	**0**	**2 (<0.1)**
甲状腺機能低下症	2 (0.1)	0	2 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
PFAPA 症候群	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (0.3)**	**6 (0.2)**	**10 (0.2)**
喘息	2 (0.1)	5 (0.2)	7 (0.2)
喘鳴	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
慢性気管支炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 53　　Day 361 までの NOCD：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 23.1)	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N=1475)	Nirsevimab (N=2966)	Total (N=4441)
小児喘息	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and frequency descending order by total column.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms.

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NOCD = new onset chronic disease; PFAPA = periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 1.4.4.1.1, ISA, Module 5.3.5.3

NOCD：MEDLEY 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

シーズン 1 の併合コホートでは、NOCD がニルセビマブ群の 2 例（0.3%）に認められ（PT：喘息、尿路結石）、パリビズマブ群では認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.7.1.1）。NOCD が認められた被験者は早産児コホート及び CLD/CHD コホートの各 1 例であった。治験薬に関連すると判断された事象はなかった。簡潔な叙述を第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.2.5 項に示した。

NOCD：MEDLEY シーズン 2 の CLD/CHD コホート、CLD 及び CHD 部分集団

シーズン 2 では NOCD は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.1.2）。

NOCD：MUSIC

MUSIC では NOCD は認められなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.6.1_a）。

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

試験中に報告された死亡、注目すべき有害事象、NOCD 及び治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応を発現した被験者の叙述は各試験の CSR に示した。MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、血小板減少症のカテゴリに該当する MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の叙述も示した。さらに MUSIC では、治験薬に関連すると判断された有害事象、グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常、臨床検査に関連する有害事象の叙述も示した。完全な叙述は第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR 14.4 項、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR 14.3.3 項、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 14.4 項及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Appendix 16.2.7 を参照のこと。すべての試験の重篤な有害事象の叙述は各試験の CSR を参照のこと。

2.7.4.3　　臨床検査値の評価

2.7.4.1.1.5.2 項に記載のとおり、臨床検査データは MELODY、MEDLEY 及び MUSIC において日本の実施医療機関のみで収集され、試験間でのデータ併合は行わなかった（Study 3 については日本の実施医療機関はなし）。臨床検査データは、各試験の CSR に要約した（第 5 部 3.5.1 項

MELODY 中間 CSR 12.4 項、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.4 項、第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR 12.4 項）。

MELODY、MEDLEY 及び MUSIC における日本の実施医療機関の被験者データで、血液学検査値及び肝機能又は腎機能検査値に何らかの傾向又は臨床的に意味のあるベースラインからの変化は観察されなかった。また、これらのいずれの臨床試験においても Hy's Law の疑いのある被験者はなかった。

これらの日本の被験者の臨床検査値の評価に加え、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団、並びに MEDLEY 及び MUSIC のすべての被験者の血液学検査値、肝機能又は腎機能障害を評価するために、器官別大分類で「血液およびリンパ系障害」、「肝胆道系障害」、「臨床検査」及び「腎および尿路障害」に該当する臨床検査値と関連する有害事象を器官別大分類及び PT 別に示した。

これらの器官別大分類に該当する臨床検査値と関連する有害事象の評価の結果、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC で該当する有害事象を発現した被験者の割合は低く、また、有害事象全体又は PT 別のいずれにおいても投与群間で臨床的に意味のある差異は認められなかった。これらの器官別大分類に該当した臨床検査値と関連する有害事象は、免疫不全を有する小児集団で予測される事象であり、被験者の基礎疾患又はその治療（化学療法等）と関連していた。

2.7.4.3.1 日本の実施医療機関における臨床検査結果

2.7.4.1.1.5.1 項に記載のとおり、臨床検査データは、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC において日本の実施医療機関からのみ収集された。

各試験において、評価した臨床検査値に何らかの傾向又は臨床的に意味のあるベースラインからの変化は観察されなかった。

2.7.4.3.1.1 MELODY（主要コホート及び安全性コホート）

MELODY では、臨床検査データは日本の実施医療機関の被験者 146 例（ニルセビマブ群 99 例、プラセボ群 47 例）から収集した（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR 12.4.1 項）。

血液学検査値（血小板を含む）並びに肝機能及び腎機能検査値の平均値に、いずれの来院時点においても臨床的に意味のあるベースラインからの変化は観察されなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.3.4.2.2［complete blood count］、Table 14.3.4.3.2［white blood cell with differential］、Table 14.3.4.4.2［liver function］及び Table 14.3.4.5.2［chemistry – general］）。

グレード 3 以上のヘモグロビンの異常値が認められた被験者は、ニルセビマブ群で 2 例（2.0%）であり、プラセボ群では認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.3.4.1）。

2 グレード以上の悪化によりグレード 3 又は 4 のヘモグロビンの異常値が認められた被験者は、ニルセビマブ群で 2 例（2.0%）であり、プラセボ群では認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR 12.4.1 項及び Table 14.3.4.2.1）。

グレード 3 以上のビリルビンの異常値が認められた被験者は、ニルセビマブ群で 18 例（18.2%）、プラセボ群で 7 例（14.9%）であった。これらの被験者のうち、ニルセビマブ群の多くはグレード 3（12 例、12.1%）であり、グレード 4 は 6 例であった。プラセボ群では大半がグレード 4（6 例、12.8%）であり、グレード 3 は 1 例であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.3.4.1）。

2 グレード以上の悪化によりグレード 3 又は 4 のビリルビンの異常値が認められた被験者は、ニルセビマブ群で 7 例（7.1%）、プラセボ群で 6 例（12.8%）であった。このうち、グレード 0 から 4 への悪化がニルセビマブ群の 2 例（2.0%）及びプラセボ群の 3 例（6.4%）で認められ、グレード 1 から 4 への悪化は両投与群で各 2 例（ニルセビマブ群 2.0%、プラセボ群 4.3%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Table 14.3.4.4.1）。

その他の肝機能検査値（肝トランスアミナーゼ）にグレード 3 以上の異常値又は 2 グレード以上の悪化が認められた被験者はいなかった。

グレード 3 以上のクレアチニンの異常値が認められた被験者はいなかった。ニルセビマブ群の 1 例（1.3%）で、クレアチニン値に 2 グレード以上の悪化（グレード 0 から 2）が認められたが、臨床的に重要とは判断されなかった。

臨床検査値にグレード 3 以上の異常値又は 2 グレード以上の悪化が認められた被験者の詳細は、第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR 12.4.1 項に記載した。

2.7.4.3.1.2 MEDLEY

MEDLEY では、臨床検査データは日本の実施医療機関からのみ収集され、データが得られた被験者数はシーズン 1 で 33 例（ニルセビマブ群 24 例、パリビズマブ群 9 例）、シーズン 2 で 12 例（NIRS/NIRS 群 8 例、PALI/NIRS 群 3 例、PALI/PALI 群 1 例）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.4 項及び 12.2.4 項）。

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、並びにシーズン 2 の CLD/CHD コホートにおいて評価した赤血球数若しくは白血球数、又は肝機能検査値若しくは血液生化学検査値について、いずれの来院時点においても臨床的に意味のあるベースラインからの変化は観察されなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.4 項［シーズン 1］及び 12.2.4 項［シーズン 2］）。

シーズン 1 において、ニルセビマブ群（早産児コホート）の 1 例でグレード 3 以上のヘモグロビンの異常値が認められた。また、ニルセビマブ群（早産児コホート）の別の 1 例で、ベースラインから 2 グレード以上悪化した（グレード 0 から 2）ヘモグロビン値が認められた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.10.1.1 及び Table 14.3.10.2.1.1）。血小板数又は白血球数にグレード 3 以上の異常値又はベースラインから 2 グレード以上の悪化が認められた被験者はいなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.10.3.1.1）。

シーズン 1 において、グレード 3 以上のビリルビンの異常値が認められた被験者の割合は、ニルセビマブ群（50.0%、12/24 例［早産児コホート 8 例、CLD/CHD コホート 4 例］）に比べ、パリビズマブ群（88.9%、8/9 例［早産児コホート 5 例、CLD/CHD コホート 3 例］）で高かった。その他の肝機能検査値（肝トランスアミナーゼ）にグレード 3 以上の異常値が認められた被験者はいなかった。ビリルビン値にベースラインから 2 グレード以上の悪化が認められた被験者は、ニルセビマブ群（早産児コホート）の 2 例（9.5%）（ともにグレード 0 から 4）であり、パリビズマブ群では認められなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値にベースラインから 2 グレード以上の悪化が認められた被験者は、パリビズマブ群（CLD/CHD コホート）の 1 例（11.1%）（グレード 0 から 2）であった（ニルセビマブ群に発現なし）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.10.4.1.1）。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値に 2 グレード以上の悪化が認められた被験者はいずれの投与群にもいなかった。クレアチニン値にグレード 3 以上の異常値又は 2 グレード以上の悪化が認められた被験者はいずれの投与群にもいなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.10.1.1 及び Table 14.3.10.5.1.1）。

シーズン 2 において、赤血球数又は白血球数、肝機能検査値又は血液生化学検査値にいずれの来院時点においても臨床的に意味のあるベースラインからの変化は観察されなかった。

シーズン 2 において、ヘモグロビン値、血小板数、白血球数、若しくは ALT 値、AST 値、又はビリルビン値にベースラインから 2 グレード以上の悪化が認められた被験者は、いずれの投与群にもいなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.10.2.1.2［ヘモグロビン値、血小板数］、Table 14.3.10.3.1.2［白血球数］及び Table 14.3.10.4.1.2［ALT 値、AST 値、ビリルビン値］）。

血液学検査値、肝機能検査値又は血液生化学検査値に、グレード 3 又は 4 の異常値が認められた被験者はいなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.10.1.2）。

臨床検査値にグレード 3 以上の異常値又は 2 グレード以上の悪化が認められた被験者の詳細は、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.4 項に記載した。

2.7.4.3.1.3 MUSIC

MUSIC では、臨床検査データは日本の実施医療機関の 26 例の被験者から収集した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR 12.4 項）。

臨床検査値の平均値に、何らかの傾向又は臨床的に意味のあるベースラインからの変化は観察されなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.4.2.2［complete blood count］、Table 14.3.4.3.2［white blood cell with differential］、Table 14.3.4.4.2［liver function］及び Table 14.3.4.5.2［general chemistry］）。

白血球数にベースラインから 2 グレード以上の悪化が認められた被験者は 2 例（7.7%）で、グレード 0 から 4 の悪化及びグレード 1 から 3 の悪化が各 1 例（3.8%）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.4.3.1）。また、血小板数でグレード 3 が 1 例（3.8%）、白血球数でグレード 3 及びグレード 4 の異常値がそれぞれ 1 例（3.8%）及び 2 例（7.7%）で認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.4.1）。

ベースラインから 2 グレードの AST 値の悪化が 1 例（3.8%）で認められた。また、ALT 値にグレード 4 の異常値が 1 例（3.8%）、AST 値にグレード 3 の異常値が 1 例（3.8%）認められたが、ビリルビン値にグレード 3 又は 4 の異常値が認められた被験者はいなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.4.4.1）。クレアチニン値でグレード 3 又は 4 の異常値が認められた被験者はいなかった。ALT 値又は AST 値が基準値上限 3 倍以上かつビリルビン値が基準値上限 2 倍以上となった被験者はいなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Listing 16.2.8.3.1.1）。

臨床検査値にグレード 3 若しくは 4 の異常値又はベースラインから 2 グレード以上の悪化が認められた被験者の詳細は、第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Appendix 16.2.7 に記載した。

2.7.4.3.2 臨床検査値に関連する有害事象

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団において、臨床検査値と関連する有害事象の発現割合は低かった。臨床検査値と関連する有害事象が認められた被験者の割合は、以下の器官別大分類別でニルセビマブ群とプラセボ群で概ね同程度であり、PT 別でも臨床的に意味のある違いは認められなかった：「血液およびリンパ系障害」（ニルセビマブ群 3.3%［86/2570 例］vs プラセボ群 3.7%［47/1284 例］、以下同順）、「肝胆道系障害」（0.5%［12/2570 例］vs 0.2%［2/1284 例］）、「臨床検査」（3.0%［76/2570 例］vs 3.1%

［40/1284 例］）、「腎および尿路障害」（0.3%［8/2570 例］vs 0.2%［2/1284 例］）（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.1.2）。

MEDLEY シーズン 1：併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホート

MEDLEY シーズン 1 において、臨床検査値と関連する有害事象の発現割合は低く、有害事象が認められた被験者の割合は、器官別大分類別及び PT 別ともに、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.4.3 項及び Table 14.3.2.1.2.1）。

MEDLEY シーズン 2：CLD/CHD コホート、CLD 及び CHD 部分集団

MEDLEY シーズン 2 において、臨床検査値と関連する有害事象の発現割合は低く、有害事象が認められた被験者の割合は、器官別大分類別及び PT 別ともに、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.2.4.3 項及び Table 14.3.2.1.2.2）。

MUSIC

以下の器官別大分類に該当する臨床検査値と関連する有害事象の発現割合は低かった：「血液およびリンパ系障害」（18.3%［11/60 例］）、「肝胆道系障害」（5.0%［3/60 例］）、「臨床検査」（11.7%［7/60 例］）、「腎および尿路障害」（5.0%［3/60 例］）（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC 中間 CSR Table 14.3.1.1.1_a）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインは、2.7.4.1.1.5.1 項に規定する各時点で収集した。結果は、各試験の CSR に被験者ごとに示した（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Listing 16.2.9.a、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.9、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.9.1 及び Listing 16.2.9.2［RSV Season 1 and 2］）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

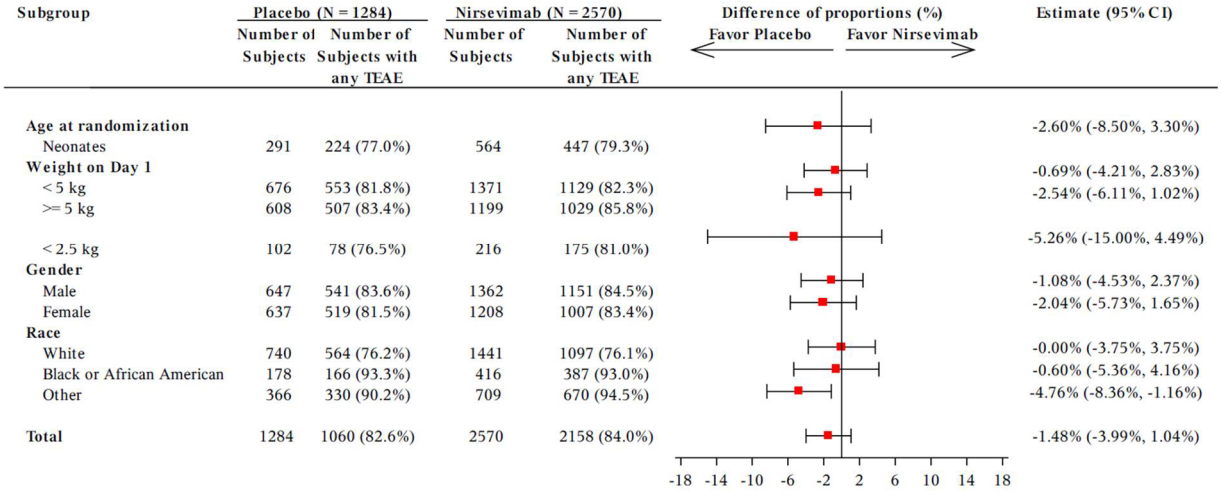
2.7.4.5.1 内因性要因

本項では、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団及び MEDLEY の臨床的に意味のある内因性要因（ランダム化時の月齢及び Day 1 の体重等）別の部分集団を対象にした安全性評価の結果を示す。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団及び MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団の内因性要因（ランダム化時の月齢、Day 1 の体重、性別及び人種）別の部分集団を対象にした有害事象の解析結果をフォレストプロットで示した（図 2 及び図 3）。フォレストプロットでは、有害事象の発現割合の差（ニルセビマブ群 vs プラセボ群）を内因性要因別の部分集団ごとに示した。これらの図において、割合の差がプラスの場合、有害事象の発現割合がプラセボ群に比べてニルセビマブ群で数値上低いことを表し（x 軸上に「favour nirsevimab」と表示）、マイナスの場合は、ニルセビマブ群がプラセボ群に比べて数値上高いことを表す（x 軸上に「favour placebo」と表示）。左右の線は、95% CI（Miettinen-Nurminen のスコア法に基づき試験について層調整）の下限値及び上限値を表す。各部分集団で例数が少ない又は有害事象を発現した例数が少ない場合は、それらの結果の解釈に注意が必要である。

有害事象の発現割合の差（ニルセビマブ群 vs プラセボ群）の推定値は全体集団では小さく、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団で-1.48%（95% CI：-3.99%、1.04%）、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団で-1.03%（95% CI：-3.32%、1.26%）であった。各部分集団における割合の差はいずれも数値上 0 付近となり、大部分は「favouring placebo」を示した。有害事象の発現割合は、いずれの併合集団においても内因性要因（月齢、体重、性別及び人種）別の部分集団及び全体集団ともにニルセビマブ群とプラセボ群で同程度であることが示された。

図 2　　フォレストプロット：有害事象の発現割合の部分集団解析（MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団）



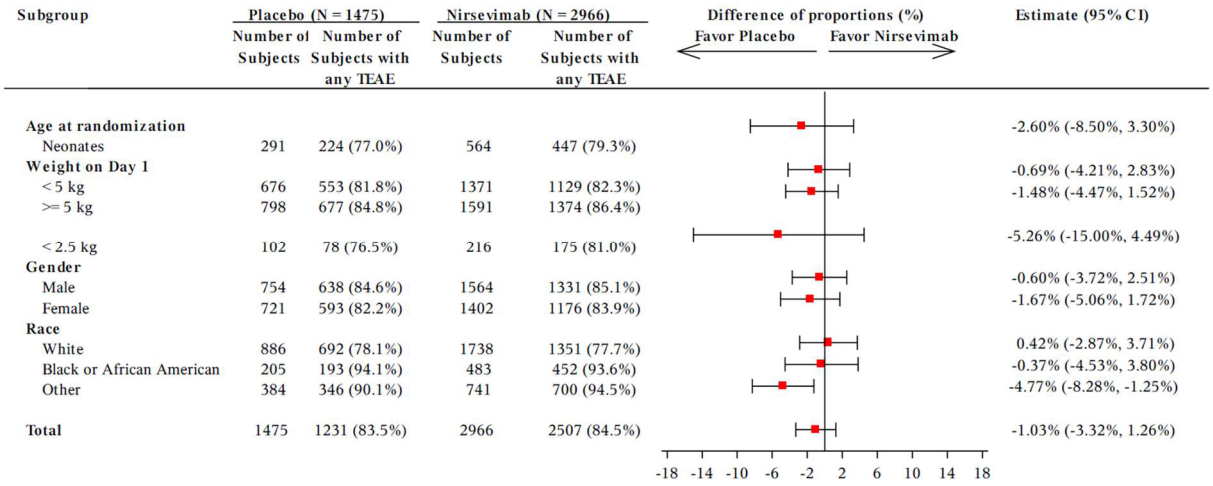
The left and right bars indicate the lower and upper limits of the 95% CI, the 2-sided 95% CIs of the common difference in proportions of placebo and nirsevimab groups (placebo – nirsevimab) stratified by study are computed from the Miettinen-Nurminen confidence limits for the stratum proportion differences.

Neonates include all subjects with age < 28 days at randomisation.

CI = Confidence interval; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Figure 1.1.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

図 3　　フォレストプロット：有害事象の発現割合の部分集団解析（MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団）



The left and right bars indicate the lower and upper limits of the 95% CI, the 2-sided 95% CIs of the common difference in proportions of placebo and nirsevimab groups (placebo – nirsevimab) stratified by study are computed from the Miettinen-Nurminen confidence limits for the stratum proportion differences.
Neonates include all subjects with age < 28 days at randomisation.
CI = Confidence interval; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Figure 1.1.1.1, ISA, Module 5.3.5.3

重篤な有害事象の発現割合の差（ニルセビマブ群 vs プラセボ群）の推定値は、全体集団で同様に小さく、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団で 2.17（95% CI：0.33、4.01）、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団で 2.19（95% CI：0.44、3.94）であった。各部分集団における割合の差は数値上 0 付近となり、大部分は「favouring nirsevimab」を示した。これらの解析データより、重篤な有害事象の発現割合は、有害事象の結果と同様に、いずれの併合集団においても内因性要因（月齢、体重、性別及び人種）別の部分集団及び全体集団ともにニルセビマブ群とプラセボ群で同程度であることが示された（第 5 部 3.5.3 項 ISA Figure 1.1.2.1 及び Figure 1.1.2.2）。

さらに、これらの内因性要因別の部分集団を対象に、詳細な安全性評価として、ランダム化時の月齢別及び Day 1 の体重別の解析結果を以下に示した。内因性要因に基づく各部分集団において、有害事象の発現割合や傾向にニルセビマブ群と対照群の間で臨床的に意味のある違いは認められず、各部分集団の安全性プロファイルは全体集団と類似していた。

2.7.4.5.1.1　月齢による影響

2.7.4.5.1.1.1　新生児（ランダム化時に生後 28 日未満）

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、新生児部分集団に 855 例が含まれ、このうち 564 例にニルセビマブが投与された。新生児部分集団には、ランダム化時に生後 28 日未満であったすべての新生児が含まれた。これらの被験者の多くはランダム化と同日に治験薬を投与されたが、Study 3 及び MELODY で合わせて 19 例（約 2%）の被験者は、ランダム化の翌日以降に治験薬を投与された（Day 2：11 例、Day 3：2 例、Day 5：2 例、Day 6：3 例、

Day 16：1 例）（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR Listing 16.2.5.1.a 及び Listing 16.2.5.1.b、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.4.1 及び Listing 16.2.5）。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団において、新生児に認められた有害事象の概要を表 54 に示した。これらの試験では、すべての被験者（564 例）で推奨用量のニルセビマブが投与された。有害事象の発現割合は、いずれのカテゴリもニルセビマブ群とプラセボ群で概ね同程度であった。投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内に MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象を発現した被験者の割合は、ニルセビマブ群とプラセボ群で概ね同程度であった。

有害事象の発現割合（ニルセビマブ群 79.3% vs プラセボ群 77.0%）及び重篤な有害事象の発現割合（ニルセビマブ群 12.9% vs プラセボ群 10.7%）は、ともに投与群間で同程度であり、器官別大分類及び PT 別ともに臨床的に意味のある違いは認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.6.1 及び Table 1.4.1.4.1）。治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群とプラセボ群で概ね同程度であった（それぞれ 0.5%及び 0.7%；第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.3.4.1）。ニルセビマブ群で認められた治験薬に関連すると判断された有害事象は傾眠、点状出血（Study 3、被験者番号 [redacted]）及び発疹（表 39）で、2 例以上に発現した事象はなかった。プラセボ群で認められた治験薬に関連すると判断された有害事象は貧血、嘔吐及び新生児発熱で、2 例以上に発現した事象はなかった。治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象、治験薬に関連すると判断された皮膚反応及び治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合はいずれもニルセビマブ群で 0.4%（いずれのカテゴリも点状出血及び発疹の 2 例）であり、プラセボ群で発現した事象はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.4.1、Table 1.4.2.14.1、Table 1.4.3.4.1 及び 2.7.4.2.1.6.1）。NOCD は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.4.4.1）。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団の新生児部分集団におけるニルセビマブの有害事象プロファイルは、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団の全体集団と同様であった。また、有害事象の種類及び発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群で概ね同程度であり、有害事象及び重篤な有害事象（器官別大分類又は PT 別）に投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

表 54　少なくとも Day 151 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、新生児

	Number (%) of subjects		
Subjects [a] with	Placebo (N=291)	Nirsevimab (N=564)	Total (N=855)
At least one event	224 (77.0)	447 (79.3)	671 (78.5)
Occurring ≤ 1 day post dose	2 (0.7)	5 (0.9)	7 (0.8)
Occurring ≤ 3 days post dose	9 (3.1)	25 (4.4)	34 (4.0)
Occurring ≤ 7 days post dose	28 (9.6)	63 (11.2)	91 (10.6)
Occurring ≤ 14 days post dose	61 (21.0)	131 (23.2)	192 (22.5)
Occurring ≤ 30 days post dose	109 (37.5)	215 (38.1)	324 (37.9)
At least one investigational product-related event	2 (0.7)	3 (0.5)	5 (0.6)
At least one event of ≥ Grade 3 severity[b]	25 (8.6)	33 (5.9)	58 (6.8)
Occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post dose	1 (0.3)	2 (0.4)	3 (0.4)
Occurring ≤ 7 days post dose	3 (1.0)	5 (0.9)	8 (0.9)
Occurring ≤ 14 days post dose	4 (1.4)	7 (1.2)	11 (1.3)

表 54　少なくとも Day 151 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、新生児

Subjects [a] with	Number (%) of subjects		
	Placebo (N=291)	Nirsevimab (N=564)	Total (N=855)
Occurring ≤ 30 days post dose	5 (1.7)	12 (2.1)	17 (2.0)
At least one investigational product-related event ≥ Grade 3 severity[b]	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
Occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post dose	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Occurring ≤ 7 days post dose	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
Occurring ≤ 14 days post dose	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
Occurring ≤ 30 days post dose	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
Any AE with outcome death (Grade 5 severity[b])	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
At least one serious[c] event	31 (10.7)	73 (12.9)	104 (12.2)
At least one serious[c] and/or ≥ Grade 3 severity[b] event	32 (11.0)	76 (13.5)	108 (12.6)
At least one investigational product-related serious[c] event	1 (0.3)	0	1 (0.1)
At least one AESI based on investigator's assessment	0	2 (0.4)	2 (0.2)
At least one AESI based on selected MedDRA preferred term codes	73 (25.1)	135 (23.9)	208 (24.3)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred term codes	0	2 (0.4)	2 (0.2)
At least one skin reaction	72 (24.7)	137 (24.3)	209 (24.4)
At least one investigational product-related skin reaction	0	2 (0.4)	2 (0.2)
At least one skin hypersensitivity reaction	0	4 (0.7)	4 (0.5)
At least one NOCD	0	0	0
At least one investigational product-related NOCD	0	0	0

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

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

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

Neonates were aged < 28 days at randomisation.

MedDRA version 23.1.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; N = number of subjects; NOCD = new onset chronic disease.

Source: Table 1.3.1.4.2, ISA, Module 5.3.5.3

MEDLEY シーズン 1

MEDLEY において、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える高リスク集団には、75 例の新生児部分集団の安全性データが含まれ、このうち 46 例（早産児コホート 40 例、CLD/CHD コホート 6 例）でニルセビマブが投与され、29 例（早産児コホート 22 例、CLD/CHD コホート 7 例）でパリビズマブが投与された。MEDLEY の Day 361 までの期間において、観察された新生児の安全性データの傾向は全体集団と一貫しており、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いた。

新生児部分集団では、有害事象、グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、パリビズマブ群に比べてニルセビマブ群で数値上低かった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 89.1）。新生児部分集団の 1 例（パリビズマブ群、CLD/CHD コホート）で、死亡に至った有害事象が認められた。治験薬に関連すると判断された有害事象及び NOCD は、いずれの投与群でも認められなかった。Day 31 までの期間に観察された有害事象の概要でも同様の結果であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 97.1）。

有害事象（器官別大分類及び PT 別）の要約を、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 89.2 に示した（各器官別大分類の有害事象の例数が少ないため、データの解釈には注意が必要である）。器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の発現割合の数値上の投与群間の違いは、パリビズマブ群に比べてニルセビマブ群で皮膚乾燥及び湿疹（それぞれ関連なし、グレード 1 又は 2）の例数が多いことが主な理由であった。

全体として、重篤な有害事象の発現割合は、パリビズマブ群（24.1%）に比べてニルセビマブ群（13.0%）で数値上低かった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 89.6）。比較的よく見られた器官別大分類別の重篤な有害事象は、「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 10.9% vs パリビズマブ群 10.3%）であった。2 例以上に発現した有害事象（PT 別）は、いずれの投与群でも認められなかった。

皮膚反応の発現割合は、パリビズマブ群（4/29 例、13.8%）に比べてニルセビマブ群（13/46 例、28.3%）で数値上高かった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 89.8）。全体として、皮膚過敏症又はアレルギー反応を発現した被験者はいなかった。比較的よく見られた皮膚反応の特徴（10%超）は、ニルセビマブ群では紅斑性（6/46 例、13.0%）及び斑状丘疹状（5/46 例、10.9%）、パリビズマブ群では紅斑性（4/29 例、13.8%）であった。ニルセビマブ群及びパリビズマブ群で比較的よく見られた器官別大分類別の皮膚反応は、「皮膚および皮下組織障害」に該当するものであった（それぞれ 12/46 例［26.1%］及び 4/29 例［13.8%］）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 89.9）。比較的よく見られた PT 別の皮膚反応は、ニルセビマブ群では湿疹（3/46 例、6.5%）、乳児湿疹及び発疹（各 2/46 例、4.3%）、パリビズマブ群では乳児湿疹（2/29 例、6.9%）であった。その他で 2 例以上に発現した皮膚反応（PT 別）は、いずれの投与群でも認められなかった。皮膚反応（PT 別）に投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

注目すべき点として、ニルセビマブ群で初回投与直後に認められた MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は、初回投与後 1 日以内に 1 例に発現した紅斑性皮疹（治験薬に関連なし、グレード 1、非重篤、過敏症のカテゴリに該当）のみであった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 97.2）。本事象は、早産児コホートの 1 例に発現した顔に限局した紅斑性の発疹であった（被験者番号 [redacted]；第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.7.6.1）。本被験者では、Day 361 までにベースライン後の ADA は陰性であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.11.2.1.1）。

2.7.4.5.1.1.2 ランダム化時の月齢（3.0 か月以下、3.0 か月超 6.0 か月以下及び 6.0 か月超）

ランダム化時の月齢の部分集団別の安全性解析は、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、MELODY 主要コホート／Study 3 安全性併合集団（第 5 部 3.5.3 項 ISA first analysis Table 1.3.1.2.2）及び MEDLEY シーズン 1 のみに対して行った。1 回目の解析において、ランダム化時の層別化に用いた月齢区分（3.0 か月以下、3.0 か月超 6.0 か月以下、6.0 か月超）の間で、安全性の結果に注目すべき違いは認められなかったため、MELODY 併合コホート／

Study 3 推奨用量安全性併合集団及び MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団を対象とした 2 回目の解析において、この月齢区分による有害事象の要約は行わなかった。

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団及び MELODY 主要コホート／Study 3 安全性併合集団

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団において、ニルセビマブ群の有害事象カテゴリ別の発現割合は、3 つの月齢の部分集団でプラセボ群と概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA first analysis Table 1.3.1.2.2）。すべての月齢の部分集団で、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群でわずかに高かった。ニルセビマブ群の有害事象カテゴリ別の発現割合は、月齢の部分集団間で同程度であった。これらの結果は、MELODY 主要コホート／Study 3 安全性併合集団でも同様であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA first analysis Table 1.3.1.2.1）。

MEDLEY シーズン 1

シーズン 1 におけるランダム化時の月齢別（3.0 か月以下、3.0 か月超 6.0 か月以下、6.0 か月超）の有害事象の概要を、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホート別に示した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.3.1）。併合コホート及び早産児コホートでは、月齢の各部分集団で、有害事象の発現割合はニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった。併合コホートの 6 か月齢超の部分集団では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合がパリビズマブ群に比べてニルセビマブ群で高く、この差は主に CLD/CHD コホートで認められた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.3.1）。3 か月齢以下の部分集団で、治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象、治験薬に関連すると判断された皮膚反応又は NOCD の報告はなかった。シーズン 1 におけるランダム化時の月齢別（3.0 か月以下、3.0 か月超 6.0 か月以下、6.0 か月超）の安全性解析の詳細は、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.2.2.5 項に記載した。

2.7.4.5.1.2 体重による影響

2.7.4.5.1.2.1 体重 2.5 kg 未満（シーズン 1 の Day 1）

シーズン 1 の Day 1 で体重 2.5 kg 未満の部分集団における安全性の結果を以下に示す。当該部分集団では、推奨用量のニルセビマブが投与され、体重換算（mg/kg）に基づく最高曝露量（最高 20～30 mg/kg）に達していることが確認された。MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、有害事象の種類及び発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群で概ね類似しており、シーズン 1 の Day 1 で体重 2.5 kg 未満の被験者の安全性プロファイルは全体集団と同様であった。

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団において、有害事象の発現割合は、プラセボ群（76.5%）に比べてニルセビマブ群（81.0%）で数値上高かった（表 55）。グレード 3 以上の有害事象の発現割合（ニルセビマブ群 10.2% vs プラセボ群 12.7%）及び重篤な有害事象の発現割合（ニルセビマブ群 21.3% vs プラセボ群 19.6%）は、いずれも投与群間で概ね同程度であり、器官別大分類及び PT 別ともに臨床的に意味のある違いは認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.2 及び Table 1.4.1.2）。治験薬に関連すると判断された有害事象は、シーズン 1 の Day 1 で体重 2.5 kg 未満の部分集団で 2 例報告され（PT：食欲減退及び点状出血）、ともに Study 3 のニルセビマブ群であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.3.2）。ニルセビマブ群の 1 例（0.5%）で報告された点状出血（PT）は、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象及び治験薬に関連する皮膚反応と判断され、皮膚過敏症反応と評価された（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.2 及び Table 1.4.3.2 及び 2.7.4.2.1.6.1 項）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は投与群間で概ね同程度であった（ニルセビマブ群 20.8% vs プラセボ群

19.6%）。シーズン 1 の Day 1 で体重 2.5 kg 未満の被験者において、プラセボ群の 2 例で死亡が報告された。ニルセビマブ群では死亡例はなかった（表 55）。シーズン 1 の Day 1 で体重 2.5 kg 未満の被験者に NOCD の報告はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.4.6）。

表 55　少なくとも Day 151 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団、シーズン 1 の Day 1 で体重 2.5 kg 未満の被験者

Subjects[a] with	Number (%) of subjects		
	Placebo (N=102)	Nirsevimab (N=216)	Total (N=318)
At least one event	78 (76.5)	175 (81.0)	253 (79.6)
Occurring ≤ 1 day post dose	1 (1.0)	5 (2.3)	6 (1.9)
Occurring ≤ 3 days post dose	7 (6.9)	11 (5.1)	18 (5.7)
Occurring ≤ 7 days post dose	10 (9.8)	23 (10.6)	33 (10.4)
Occurring ≤ 14 days post dose	21 (20.6)	48 (22.2)	69 (21.7)
Occurring ≤ 30 days post dose	38 (37.3)	77 (35.6)	115 (36.2)
At least one investigational product-related event	0	2 (0.9)	2 (0.6)
At least one event of ≥ Grade 3 severity[b]	13 (12.7)	22 (10.2)	35 (11.0)
Occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post dose	0	0	0
Occurring ≤ 7 days post dose	0	0	0
Occurring ≤ 14 days post dose	1 (1.0)	2 (0.9)	3 (0.9)
Occurring ≤ 30 days post dose	3 (2.9)	4 (1.9)	7 (2.2)
At least one investigational product-related event ≥ Grade 3 severity[b]	0	0	0
Occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post dose	0	0	0
Occurring ≤ 7 days post dose	0	0	0
Occurring ≤ 14 days post dose	0	0	0
Occurring ≤ 30 days post dose	0	0	0
Any AE with outcome death (Grade 5 severity[b])	2 (2.0)	0	2 (0.6)
At least one serious[c] event	20 (19.6)	46 (21.3)	66 (20.8)
At least one serious[c] and/or ≥ Grade 3 severity[b] event	20 (19.6)	48 (22.2)	68 (21.4)
At least one investigational product-related serious[c] event	0	0	0
At least one AESI based on investigator's assessment	0	1 (0.5)	1 (0.3)
At least one AESI based on selected MedDRA preferred term codes	20 (19.6)	45 (20.8)	65 (20.4)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred term codes	0	1 (0.5)	1 (0.3)
At least one skin reaction	30 (29.4)	58 (26.9)	88 (27.7)
At least one investigational product-related skin reaction	0	1 (0.5)	1 (0.3)
At least one skin hypersensitivity reaction	0	1 (0.5)	1 (0.3)
At least one NOCD	0	0	0
At least one investigational product-related NOCD	0	0	0

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, Grade 5: Fatal.

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

MedDRA version 23.1.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NOCD = new onset chronic disease.

Source: Table 1.3.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

MEDLEY シーズン 1 において、有害事象の発現割合は、併合コホートのいずれの体重別の部分集団（シーズン 1 の Day 1 の体重に基づく）でもニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった（ただし、MEDLEY の 2.5 kg 未満は例数が少ないため［ニルセビマブ群 59 例、パリビズマブ群 30 例］、データの解釈には注意が必要である）。2.5 kg 未満の部分集団では、有害事象の発現割合はニルセビマブ群で 66.1%（39/59 例）、パリビズマブ群で 73.3%（22/30 例）であり、重篤な有害事象の発現割合はニルセビマブ群で 20.3%（12/59 例）、パリビズマブ群で 10.0%（3/30 例）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.4.1）。ニルセビマブ群の 2.5 kg 未満の部分集団で 1 例の死亡が報告された（PT：細気管支炎）。2.5 kg 未満の部分集団において、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合はパリビズマブ群（33.3%）に比べてニルセビマブ群（22.0%）で数値上低かった。当該部分集団に、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象、治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象、治験薬に関連すると判断された皮膚反応又は NOCD の報告はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.3.2.1.4.1）。

2.7.4.5.1.2.2 体重 5 kg 未満、5 kg 以上（シーズン 1 の Day 1）

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団の体重 5 kg 未満及び 5 kg 以上の各部分集団における有害事象の発現割合は、いずれのカテゴリもニルセビマブ群とプラセボ群と概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.3.2）。グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、体重 5 kg 以上の部分集団と比べて 5 kg 未満の部分集団で両投与群ともにわずかに高かった。ニルセビマブ群の有害事象カテゴリ別の発現割合は、体重別の部分集団間で同程度であった。

Study 3 で推奨用量を投与された体重 5 kg 未満の部分集団における有害事象の発現割合は、いずれのカテゴリもニルセビマブ群とプラセボ群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 14.3.1.1.a）。ニルセビマブ群の 5 kg 未満の部分集団の有害事象プロファイルは、Study 3 の全体集団のプロファイルと一貫していた。

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団における体重 5 kg 未満及び 5 kg 以上の各部分集団における有害事象の発現割合は、いずれのカテゴリもニルセビマブ群とプラセボ群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.3.1）。グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、体重 5 kg 以上の部分集団と比べて 5 kg 未満の部分集団で両投与群ともにわずかに高かった。ニルセビマブ群の有害事象カテゴリ別の発現割合は、体重別の部分集団間で同程度であった。

MEDLEY において、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおける体重別の各部分集団で、有害事象の発現割合にニルセビマブ群とパリビズマブ群の間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.2.3 体重 7 kg 未満（シーズン 2 の Day 1）

MEDLEY シーズン 2 の Day 1 で体重 7 kg 未満であった被験者は 6 例であった（NIRS/NIRS 群 4 例、PALI/NIRS 群 1 例、PALI/PALI 群 1 例）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.1.6.1.2）。これらの被験者に発現した有害事象の一覧を第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.7.11 に示した。

有害事象は NIRS/NIRS 群で 4 例（23 件）、PALI/NIRS 群で 1 例（3 件）に認められ、PALI/PALI 群では認められなかった。比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」（NIRS/NIRS 群 4 例、PALI/NIRS 群 1 例）及び「胃腸障害」（NIRS/NIRS 群 4 例）であった。2 例以上に認められた PT 別の有害事象は、COVID-19（NIRS/NIRS 群 1 例、PALI/NIRS 群 1 例）及び上咽頭炎（NIRS/NIRS 群 2 例）であった。有害事象の大半は重症度がグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の事象は、NIRS/NIRS 群の 3 例（同一被験者に発現したウイルス性気管支炎、十二指腸潰瘍及び胃腸炎［いずれも重篤］、腸閉塞［重篤］並びに発熱［非重篤］）及び PALI/NIRS 群の 1 例（下気道感染［重篤］及び急性中耳炎［非重篤］）で報告された。NIRS/NIRS 群の 1 例で、Day 31 までに複数の有害事象が認められ（Day 22：発熱及び下痢、Day 23：嘔吐及び尿路感染）、いずれもグレード 1 で非重篤であった。治験薬に関連すると判断された有害事象又は注目すべき有害事象はなく、ベースライン以降で ADA 陽性となった被験者もいなかった。

2.7.4.5.1.3 性別による影響

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団において、ニルセビマブ群及びプラセボ群の有害事象の発現割合は男性の部分集団ではそれぞれ 84.5%（1151/1362 例）及び 83.6%（541/647 例）、女性の部分集団ではそれぞれ 83.4%（1007/1208 例）及び 81.5%（519/637 例）であり、投与群間で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.5）。有害事象の種類及び発現割合に、男女の部分集団間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.4 人種による影響

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団の人種別の各部分集団において、有害事象の種類及び発現割合に投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。有害事象の発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群で同程度であり、「白人」ではそれぞれ 76.1%（1097/1441 例）及び 76.2%（564/740 例）、「黒人又はアフリカ系アメリカ人」ではそれぞれ 93.0%（387/416 例）及び 93.3%（166/178 例）であり、PT 別でも臨床的に意味のある違いは認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.6）。「その他の人種」では、有害事象の発現割合に投与群間で数値上のわずかな差があり、ニルセビマブ群で 94.5%（670/709 例）、プラセボ群で 90.2%（330/366 例）であったが、PT 別では臨床的に意味のある違いは認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.6）。

人種の 3 つの部分集団において、有害事象の発現割合は、「白人」に比べて「黒人又はアフリカ系アメリカ人」及び「その他の人種」で数値上高く、ニルセビマブ群及びプラセボ群でも同様に認められた。この差は、以下の病歴（器官別大分類及び PT）を有する被験者の割合が、各部分集団で高かったことによるものと考えられる。

- 「感染症および寄生虫症」：ニルセビマブ群（白人 62.1%［895/1441 例］vs 黒人又はアフリカ系アメリカ人 82.9%［345/416 例］vs その他の人種 83.8%［594/709 例］、以下同順）、プラセボ群（66.2%［490/740 例］vs 80.3%［143/178 例］vs 80.9%［296/366 例］）。PT は主に以下のとおり。

- 上気道感染：ニルセビマブ群（27.1%［391/1441 例］vs 60.6%［252/416］vs 24.0%［170/709 例］）、プラセボ群（24.6%［182/740 例］vs 61.8%［110/178 例］vs 25.1%［92/366 例］）
- 胃腸炎：ニルセビマブ群（5.6%［80/1441 例］vs 16.1%［67/416 例］vs 13.5%［96/709 例］）、プラセボ群（4.9%［36/740 例］vs 17.4%［31/178 例］vs 11.7%［43/366 例］）
- 下気道感染：ニルセビマブ群（3.2%［46/1441 例］vs 7.7%［32/416 例］vs 2.5%［18/709 例］）、プラセボ群（4.3%［32/740 例］vs 6.7%［12/178 例］vs 4.9%［18/366 例］）

- 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」：ニルセビマブ群（白人 16.7%［240/1441 例］vs 黒人又はアフリカ系アメリカ人 36.1%［150/416 例］vs その他の人種 19.7%［140/709 例］、以下同順）、プラセボ群（15.3%［113/740 例］vs 42.7%［76/178 例］vs 20.8%［76/366 例］）。PT は主に以下のとおり。
  - 鼻閉：ニルセビマブ群（4.9%［70/1441 例］vs 23.8%［99/416 例］vs 5.5%［39/709 例］）、プラセボ群（3.9%［29/740 例］vs 25.3%［45/178 例］vs 5.5%［20/366 例］）
- 「皮膚および皮下組織障害」：ニルセビマブ群（白人 17.5%［252/1441 例］vs 黒人又はアフリカ系アメリカ人 47.4%［197/416 例］vs その他の人種 41.9%［297/709 例］、以下同順）、プラセボ群（18.2%［135/740 例］vs 47.8%［85/178 例］vs 39.6%［145/366 例］）。PT は主に以下のとおり。
  - 発疹：ニルセビマブ群（3.1%［45/1441 例］vs 9.6%［40/416 例］vs 4.1%［29/709 例］）、プラセボ群（2.8%［21/740 例］vs 9.6%［17/178 例］vs 4.9%［18/366 例］）

人種別の各部分集団において、重篤な有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群でプラセボ群と比較して数値上低く、「白人」ではそれぞれ 7.9%（114/1441 例）及び 11.1%（82/740 例）、「黒人又はアフリカ系アメリカ人」ではそれぞれ 8.7%（36/416 例）及び 11.8%（21/178 例）、「その他の人種」ではそれぞれ 6.3%（45/709 例）及び 8.7%（32/366 例）であった。重篤な有害事象の発現に人種別の部分集団間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.5 在胎期間による影響

在胎期間によるニルセビマブの安全性への影響は認められなかった。MEDLEY で、CLD 又は CHD の有無にかかわらず在胎期間 29 週未満の被験者を対象に、ニルセビマブの安全性をパリビズマブと比較検討した。有害事象の概要は 2.7.4.2.1.1.3 項に記載した。

プラセボ対照試験である Study 3 及び MELODY では、それぞれ在胎期間 29 週以上 35 週未満の被験者及び在胎期間 35 週以上の被験者を対象にニルセビマブの安全性を評価し、その結果を各試験の中間 CSR に示した。これらの試験の併合集団における有害事象の概要は、2.7.4.2.1.1.1 項（MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団）及び 2.7.4.2.1.1.2 項（MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団）に示した。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 ワクチン接種による影響

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団を対象に、小児の定期ワクチン接種による影響をプラセボ群と比較して評価した。治験薬投与と同日又は前後 7 日以内にワクチンを接種した被験者が少なく、ワクチン併用時の安全性データは限られていた。

併合集団から得られたワクチン接種後 7 日以内及び 28 日以内のデータにおいて、7 種類のいずれのワクチンを併用投与した場合でも、ニルセビマブ投与の有無で有害事象（PT 別）の発現割合に臨床的に意味のある違いは認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 90.1～90.4、Table 1.3.2.10.1.1～1.3.2.16.2.2）。

2.7.4.5.2.1.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

ワクチン接種の状況

ワクチン接種の状況はニルセビマブ群とプラセボ群で概ね同程度であった（表 56）。

治験薬投与と同日に何らかのワクチンを接種した被験者は、ニルセビマブ群で 0.7%、プラセボ群で 1.2%であり、それぞれの合計接種回数は 48 回及び 32 回であった。比較的接種回数の多かったワクチンは、DPT 含有混合ワクチン（他の抗原の追加の有無は問わない）（ニルセビマブ群 13 回 vs プラセボ群 8 回［以下同順］）、ロタウイルスワクチン（12 回 vs 9 回）及び肺炎球菌ワクチン（12 回 vs 7 回）であった。

治験薬投与の前後 7 日以内に何らかのワクチンを接種した被験者は、ニルセビマブ群で 7.4%、プラセボ群で 8.6%であり、それぞれの合計接種回数は 420 回及び 218 回であった。比較的接種回数の多かったワクチンは、DPT 含有混合ワクチン（他の抗原の追加の有無は問わない）（ニルセビマブ群 129 回 vs プラセボ群 57 回［以下同順］）、肺炎球菌ワクチン（103 回 vs 46 回）及びロタウイルスワクチン（100 回 vs 49 回）であった。

治験薬投与の前後 14 日以内に何らかのワクチンを接種した被験者は、ニルセビマブ群で 27.0%、プラセボ群で 28.9%であり、それぞれの合計接種回数は 1601 回及び 802 回であった。比較的接種回数の多かったワクチンは、DPT 含有混合ワクチン（他の抗原の追加の有無は問わない）（ニルセビマブ群 489 回 vs プラセボ群 230 回［以下同順］）、肺炎球菌ワクチン（426 回 vs 212 回）及びロタウイルスワクチン（417 回 vs 197 回）であった。

表 56　ワクチン接種の状況：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

Time of dosing	Vaccine class	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
On the same day as dosing	**Subjects with at least one dose[a], n (%)**			
	Any vaccine	16 (1.2)	19 (0.7)	35 (0.9)
	Hepatitis B vaccine	4 (0.3)	4 (0.2)	8 (0.2)
	Influenza vaccine	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	0	0	0
	Pneumococcal vaccines	7 (0.5)	12 (0.5)	19 (0.5)
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	8 (0.6)	13 (0.5)	21 (0.5)
	Rotavirus vaccine	9 (0.7)	12 (0.5)	21 (0.5)
	Tuberculosis vaccine	4 (0.3)	5 (0.2)	9 (0.2)

表 56　　ワクチン接種の状況：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

Time of dosing	Vaccine class	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
	Number of doses received, n			
	Any vaccine	32	48	80
	Hepatitis B vaccine	4	4	8
	Influenza vaccine	0	2	2
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	0	0	0
	Pneumococcal vaccines	7	12	19
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	8	13	21
	Rotavirus vaccine	9	12	21
	Tuberculosis vaccine	4	5	9
Within (±) 7 days of dosing	**Subjects with at least one dose[a], n (%)**			
	Any vaccine	110 (8.6)	190 (7.4)	300 (7.8)
	Hepatitis B vaccine	24 (1.9)	31 (1.2)	55 (1.4)
	Influenza vaccine	5 (0.4)	7 (0.3)	12 (0.3)
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	3 (0.2)	3 (0.1)	6 (0.2)
	Pneumococcal vaccines	46 (3.6)	103 (4.0)	149 (3.9)
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	56 (4.4)	125 (4.9)	181 (4.7)
	Rotavirus vaccine	49 (3.8)	100 (3.9)	149 (3.9)
	Tuberculosis vaccine	34 (2.6)	47 (1.8)	81 (2.1)
	Number of doses received, n			
	Any vaccine	218	420	638
	Hepatitis B vaccine	24	31	55
	Influenza vaccine	5	7	12
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	3	3	6
	Pneumococcal vaccines	46	103	149
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	57	129	186
	Rotavirus vaccine	49	100	149
	Tuberculosis vaccine	34	47	81
Within (±) 14 days of dosing	**Subjects with at least one dose[a], n (%)**			
	Any vaccine	371 (28.9)	694 (27.0)	1065 (27.6)
	Hepatitis B vaccine	60 (4.7)	104 (4.0)	164 (4.3)
	Influenza vaccine	22 (1.7)	32 (1.2)	54 (1.4)
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	9 (0.7)	10 (0.4)	19 (0.5)
	Pneumococcal vaccines	212 (16.5)	424 (16.5)	636 (16.5)
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	228 (17.8)	483 (18.8)	711 (18.4)
	Rotavirus vaccine	197 (15.3)	417 (16.2)	614 (15.9)
	Tuberculosis vaccine	72 (5.6)	122 (4.7)	194 (5.0)
	Number of doses received, n			
	Any vaccine	802	1601	2403

表 56　　ワクチン接種の状況：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

Time of dosing	Vaccine class	Placebo (N=1284)	Nirsevimab (N=2570)	Total (N=3854)
	Hepatitis B vaccine	60	105	165
	Influenza vaccine	22	32	54
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	9	10	19
	Pneumococcal vaccines	212	426	638
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	230	489	719
	Rotavirus vaccine	197	417	614
	Tuberculosis vaccine	72	122	194

[a] Subjects with more than one dose were counted once in each of those categories.
DPT = diphtheria, pertussis and tetanus; Hep B = hepatitis B; Hib = haemophilus influenzae type b; Men A = meningococcal A; Men C = meningococcal C; N = number of subjects.
Source: Table 1.3.2.9.2, ISA, Module 5.3.5.3

ワクチンと併用投与した被験者に発現した有害事象

治験薬投与と同日、前後 7 日以内又は前後 14 日以内にワクチンを接種した被験者について、ワクチン接種後 7 日以内及び 28 日以内に報告された有害事象の詳細を、ワクチンの種類ごとに以下に記載した。

すべてのワクチン

何らかのワクチンの接種後 7 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 90.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：発現した有害事象は、ニルセビマブ群で注射部位疼痛 1 件（1/19 例［5.3%］）、プラセボ群で鼻炎 2 件（2/16 例［12.5%］）のみであった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、ニルセビマブ群で発熱（3/190 例［1.6%］）及び注射部位疼痛（2/190 例［1.1%］）であった。このほかにニルセビマブ群で 2 例以上に発現した有害事象はなく、またプラセボ群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、発熱（ニルセビマブ群 5/694 例［0.7%］vs プラセボ群 2/371 例［0.5%］、以下同順）、鼻炎（4/694 例［0.6%］vs 3/371 例［0.8%］）、胃腸炎（3/694 例［0.4%］vs 0 例）、上気道感染（3/694 例［0.4%］vs 0 例）、ワクチン接種合併症（3/694 例［0.4%］vs 4/371 例［1.1%］）、上咽頭炎（1/694 例［0.1%］vs 3/371 例［0.8%］）及び鼻閉（0 例 vs 3/371 例［0.8%］）であった。

何らかのワクチンの接種後 28 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 90.4）：

- 治験薬投与と同日に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ニルセビマブ群で乳児仙痛及び上気道感染（各 2/19 例［10.5%］）であった。このほかにニルセビマブ群で 2 例以上に発現した有害事象はなく、またプラセボ群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 5 例以上）は、発熱（ニルセビマブ群 6/190 例［3.2%］vs プラセボ群 1/110 例

［0.9%］、以下同順）、おむつ皮膚炎（5/190 例［2.6%］vs 1/110 例［0.9%］）、乳児仙痛（5/190 例［2.6%］vs 0 例）及び鼻閉（5/190 例［2.6%］vs 5/110 例［4.5%］）であった。

- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 6 例以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 55/694 例［7.9%］vs プラセボ群 22/371 例［5.9%］、以下同順）、鼻閉（27/694 例［3.9%］vs 12/371 例［3.2%］）、上咽頭炎（24/694 例［3.5%］vs 17/371 例［4.6%］）、おむつ皮膚炎（15/694 例［2.2%］vs 5/371 例［1.3%］）、鼻炎（15/694 例［2.2%］vs 15/371 例［4.0%］）及び発熱（13/694 例［1.9%］vs 3/371 例［0.8%］）であった。

<u>DPT 含有混合ワクチン</u>

DPT 含有混合ワクチンの接種後 7 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.13.1.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群で注射部位疼痛 1 件（1/13 例［7.7%］）であった。このほかにニルセビマブ群又はプラセボ群で報告された有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ニルセビマブ群で注射部位反応及び発熱（各 2/125 例［1.6%］）であった。このほかにニルセビマブ群で 2 例以上に発現した有害事象はなく、またプラセボ群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、鼻炎（ニルセビマブ群 4/483 例［0.8%］vs プラセボ群 1/228 例［0.4%］、以下同順）、胃腸炎（3/483 例［0.6%］vs 0 例）、上気道感染（3/483 例［0.6%］vs 0 例）、発熱（3/483 例［0.6%］vs 1/228 例［0.4%］）、ワクチン接種合併症（3/483 例［0.6%］vs 2/228 例［0.9%］）及び鼻閉（0 例 vs 3/228 例［1.3%］）であった。

DPT 含有混合ワクチンの接種後 28 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.13.2.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ニルセビマブ群で乳児仙痛、急性中耳炎及び上気道感染（各 2/13 例［15.4%］）であった。このほかにニルセビマブ群で 2 例以上に発現した有害事象はなく、またプラセボ群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 6 例以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 13/125 例［10.4%］vs プラセボ群 1/56 例［1.8%］、以下同順）及び鼻閉（3/125 例［2.4%］vs 4/56 例［7.1%］）であった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 6 例以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 46/483 例［9.5%］vs プラセボ群 12/228 例［5.3%］、以下同順）及び上咽頭炎（16/483 例［3.3%］vs 14/228 例［6.1%］）であった。

肺炎球菌ワクチン

肺炎球菌ワクチンの接種後 7 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.14.1.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群の注射部位疼痛（1/12 例［8.3%］）であった。このほかにいずれかの投与群で報告された有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ニルセビマブ群の発熱（3/103 例［2.9%］）であった。このほかにニルセビマブ群で 2 例以上に発現した有害事象はなく、またプラセボ群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、発熱（ニルセビマブ群 4/424 例［0.9%］vs プラセボ群 1/212 例［0.5%］、以下同順）、胃腸炎（3/424 例［0.7%］vs 0 例）、上気道感染（3/424 例［0.7%］vs 0 例）及びワクチン接種合併症（1/424 例［0.2%］vs 3/212 例［1.4%］）であった。

肺炎球菌ワクチンの接種後 28 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.14.2.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ニルセビマブ群の乳児仙痛（2/12 例［16.7%］）であった。このほかにニルセビマブ群で 2 例以上に発現した有害事象はなく、またプラセボ群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 7/103 例［6.8%］vs プラセボ群 1/46 例［2.2%］、以下同順）、発熱（4/103 例［3.9%］vs 0 例）、おむつ皮膚炎（3/103 例［2.9%］vs 0 例）及び鼻炎（3/103 例［2.9%］vs 0 例）であった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 6 例以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 34/424 例［8.0%］vs プラセボ群 8/212 例［3.8%］、以下同順）及び上咽頭炎（15/424 例［3.5%］vs 13/212 例［6.1%］）であった。

ロタウイルスワクチン

ロタウイルスワクチンの接種後 7 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.12.1.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群の注射部位疼痛（1/12 例［8.3%］）及びプラセボ群の鼻炎（2/9 例［22.2%］）であった。このほかにいずれかの投与群で報告された有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ニルセビマブ群の発熱（2/100 例［2.0%］）及びプラセボ群の鼻炎（2/107 例［1.9%］）であった。このほかにいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。

- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、発熱（ニルセビマブ群 4/417 例［1.0%］vs プラセボ群 1/197 例［0.5%］、以下同順）、上気道感染（3/417 例［0.7%］vs 0 例）及びワクチン接種合併症（2/417 例［0.5%］vs 3/197 例［1.5%］）であった。

ロタウイルスワクチンの接種後 28 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.12.2.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ニルセビマブ群の乳児仙痛、急性中耳炎及び上気道感染（各 2/12 例［16.7%］）であった。このほかにニルセビマブ群で 2 例以上に発現した有害事象はなく、またプラセボ群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、ニルセビマブ群の上気道感染（9/100 例［9.0%］）、おむつ皮膚炎、上咽頭炎及び急性中耳炎（各 3/100 例［3.0%］）であった。プラセボ群で 3 例以上に発現した有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 6 例以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 38/417 例［9.1%］vs プラセボ群 8/197 例［4.1%］、以下同順）、上咽頭炎（19/417 例［4.6%］vs 11/197 例［5.6%］）及び鼻炎（7/417 例［1.6%］vs 11/197 例［5.6%］）であった。

<u>結核ワクチン</u>

結核ワクチンの接種後 7 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.10.1.2）：

- 治験薬投与と同日、若しくは前後 7 日又は 14 日以内に接種：有害事象の報告はなかった。

結核ワクチンの接種後 28 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.10.2.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群の鼻閉及び点状出血（各 1/5 例［20.0%］）であった。このほかにニルセビマブ群で報告された有害事象はなく、またプラセボ群で有害事象の報告はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、乳児仙痛（ニルセビマブ群 3/47 例［6.4%］vs プラセボ群 0 例、以下同順）、皮膚炎（2/47 例［4.3%］vs 0 例）及び上気道感染（1/47 例［2.1%］vs 3/34 例［8.8%］）であった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 7/122 例［5.7%］vs プラセボ群 5/72 例［6.9%］、以下同順）、おむつ皮膚炎（5/122 例［4.1%］vs 2/72 例［2.8%］）、皮膚炎（3/122 例［2.5%］vs 1/72 例［1.4%］）、乳児仙痛（3/122 例［2.5%］vs 1/72 例［1.4%］）及び鼻閉塞（0 例 vs 3/72 例［4.2%］）であった。

麻疹／流行性耳下腺炎／風疹／水痘ワクチン

麻疹／流行性耳下腺炎／風疹／水痘ワクチンの接種後 7 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.11.1.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：有害事象の報告はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群の下痢（1/3 例［33.3%］）であった。このほかにニルセビマブ群で報告された有害事象はなく、またプラセボ群で有害事象の報告はなかった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群で下痢（1/10 例［10.0%］）、プラセボ群で細気管支炎及び汗疹（各 1/9 例［11.1%］）であった。

麻疹／流行性耳下腺炎／風疹／水痘ワクチンの接種後 28 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.11.2.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：有害事象の報告はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群で下痢及び爪囲炎（各 1/3 例［33.3%］）、プラセボ群で上気道感染及び鼻閉（各 1/3 例［33.3%］）であった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ニルセビマブ群で鼻閉（2/10 例［20.0%］）、プラセボ群で鼻閉及び上気道感染（各 3/9 例［33.3%］）であった。このほかにいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。

インフルエンザワクチン

インフルエンザワクチンの接種後 7 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.15.1.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：有害事象の報告はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：有害事象の報告はなかった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：ニルセビマブ群で 2 例以上に発現した有害事象は、鼻炎（2/32 例［6.3%］）のみであった。プラセボ群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。

インフルエンザワクチンの接種後 28 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.15.2.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群で生歯、眼感染及び急性中耳炎（各 1/2 例［50.0%］）であった。プラセボ群で有害事象の報告はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：ニルセビマブ群で 2 例以上に発現した有害事象は、発熱（2/7 例［28.6%］）のみであった。プラセボ群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。

- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、発熱（ニルセビマブ群 3/32 例［9.4%］vs プラセボ群 0 例、以下同順）及び上気道感染（3/32 例［9.4%］vs 1/22 例［4.5%］）であった。

B 型肝炎ワクチン

B 型肝炎ワクチンの接種後 7 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.16.1.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：有害事象の報告はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群で注射部位疼痛及び発熱（各 1/31 例［3.2%］）、プラセボ群で鼻閉塞（1/24 例［4.2%］）であった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群で注射部位疼痛、発熱、機能性心雑音及び乳児性ざ瘡（各 1/104 例［1.0%］）、プラセボ群で注射部位疼痛、発熱、ワクチン接種合併症、易刺激性及び鼻閉（各 1/60 例［1.7%］）であった。

B 型肝炎ワクチンの接種後 28 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.16.2.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群で咳嗽及び鼻漏（各 1/4 例［25.0%］）、プラセボ群で鼠径ヘルニア（1/4 例［25.0%］）であった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 2/31 例［6.5%］vs プラセボ群 1/24 例［4.2%］）であった。このほかにいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 6/104 例［5.8%］vs プラセボ群 2/60 例［3.3%］）であった。このほかにいずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象はなかった。

2.7.4.5.2.1.2 MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

ワクチン接種の状況

治験薬投与と同日にワクチンを接種した被験者は、ニルセビマブ群及びプラセボ群ともに少なかった。同日に何らかのワクチンを接種した被験者は、ニルセビマブ群で 0.7%、プラセボ群で 1.1%であり、それぞれの合計接種回数は 50 回及び 32 回であった（表 57）。比較的接種回数の多かったワクチンは、DPT 含有混合ワクチン（他の抗原の追加の有無は問わない）（ニルセビマブ群 13 回 vs プラセボ群 8 回［以下同順］）、ロタウイルスワクチン（12 回 vs 9 回）及び肺炎球菌ワクチン（12 回 vs 7 回）であった。

治験薬投与の前後 7 日以内にワクチンを接種した被験者は、ニルセビマブ群及びプラセボ群ともに少なかった。何らかのワクチンを接種した被験者は、ニルセビマブ群で 6.8%、プラセボ群で 7.9%であり、それぞれの合計接種回数は 447 回及び 231 回であった。比較的接種回数の多かった

ワクチンは、DPT 含有混合ワクチン（他の抗原の追加の有無は問わない）（ニルセビマブ群 135 回 vs プラセボ群 61 回［以下同順］）、肺炎球菌ワクチン（109 回 vs 50 回）及びロタウイルスワクチン（107 回 vs 50 回）であった。

治験薬投与の前後 14 日以内に何らかのワクチンを接種した被験者は、ニルセビマブ群で 24.5%、プラセボ群で 26.6%であり、それぞれの合計接種回数は 1673 回及び 853 回であった。比較的接種回数の多かったワクチンは、DPT 含有混合ワクチン（他の抗原の追加の有無は問わない）（ニルセビマブ群 508 回 vs プラセボ群 248 回［以下同順］）、肺炎球菌ワクチン（443 回 vs 226 回）及びロタウイルスワクチン（431 回 vs 205 回）であった。

表 57　　ワクチン接種の状況：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

Time of dosing	Vaccine class	Placebo (N=1475)	Nirsevimab (N=2966)	Total (N=4441)
On the same day as dosing	**Subjects with at least one dose[a], n (%)**			
	Any vaccine	16 (1.1)	21 (0.7)	37 (0.8)
	Hepatitis B vaccine	4 (0.3)	4 (0.1)	8 (0.2)
	Influenza vaccine	0	4 (0.1)	4 (<0.1)
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	0	0	0
	Pneumococcal vaccines	7 (0.5)	12 (0.4)	19 (0.4)
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	8 (0.5)	13 (0.4)	21 (0.5)
	Rotavirus vaccine	9 (0.6)	12 (0.4)	21 (0.5)
	Tuberculosis vaccine	4 (0.3)	5 (0.2)	9 (0.2)
	Number of doses received, n			
	Any vaccine	32	50	82
	Hepatitis B vaccine	4	4	8
	Influenza vaccine	0	4	4
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella	0	0	0
	Pneumococcal vaccines	7	12	19
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	8	13	21
	Rotavirus vaccine	9	12	21
	Tuberculosis vaccine	4	5	9
Within (±) 7 days of dosing	**Subjects with at least one dose[a], n (%)**			
	Any vaccine	117 (7.9)	203 (6.8)	320 (7.2)
	Hepatitis B vaccine	27 (1.8)	35 (1.2)	62 (1.4)
	Influenza vaccine	6 (0.4)	10 (0.3)	16 (0.4)
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	3 (0.2)	4 (0.1)	7 (0.2)
	Pneumococcal vaccines	50 (3.4)	109 (3.7)	159 (3.6)
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	60 (4.1)	131 (4.4)	191 (4.3)
	Rotavirus vaccine	50 (3.4)	107 (3.6)	157 (3.5)
	Tuberculosis vaccine	34 (2.3)	47 (1.6)	81 (1.8)
	Number of doses received, n			
	Any vaccine	231	447	678
	Influenza vaccine	6	10	16
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	3	4	7

表 57　　ワクチン接種の状況：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

Time of dosing	Vaccine class	Placebo (N=1475)	Nirsevimab (N=2966)	Total (N=4441)
	Pneumococcal vaccines	50	109	159
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	61	135	196
	Rotavirus vaccine	50	107	157
	Tuberculosis vaccine	34	47	81
	Hepatitis B vaccine	27	35	62
Within (±) 14 days of dosing	**Subjects with at least one dose[a], n (%)**			
	Any vaccine	392 (26.6)	727 (24.5)	1119 (25.2)
	Hepatitis B vaccine	66 (4.5)	114 (3.8)	180 (4.1)
	Influenza vaccine	26 (1.8)	41 (1.4)	67 (1.5)
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	10 (0.7)	12 (0.4)	22 (0.5)
	Pneumococcal vaccines	226 (15.3)	441 (14.9)	667 (15.0)
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	243 (16.5)	502 (16.9)	745 (16.8)
	Rotavirus vaccine	205 (13.9)	431 (14.5)	636 (14.3)
	Tuberculosis vaccine	72 (4.9)	123 (4.1)	195 (4.4)
	Number of doses received, n			
	Any vaccine	853	1673	2526
	Hepatitis B vaccine	66	115	181
	Influenza vaccine	26	41	67
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	10	12	22
	Pneumococcal vaccines	226	443	669
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	248	508	756
	Rotavirus vaccine	205	431	636
	Tuberculosis vaccine	72	123	195

[a] Subjects with more than one dose were counted once in each of those categories.

DPT = diphtheria, pertussis and tetanus; Hep B = hepatitis B; Hib = haemophilus influenzae type b; Men A = meningococcal A; Men C = meningococcal C; N = number of subjects.

Source: Table 1.3.2.9.1, ISA, Module 5.3.5.3

ワクチンと併用投与した被験者に発現した有害事象

治験薬投与と同日、前後 7 日以内又は前後 14 日以内にワクチンを接種した被験者においてワクチン接種後 7 日以内及び 28 日以内に有害事象を発現した被験者の割合は、いずれのワクチンの種別も投与群間で概ね同程度であった。また、臨床的に意味のある違いはいずれの有害事象（PT 別）でも認められなかった。ワクチンを接種した被験者に発現した有害事象の要約を以下の表に示した。

Table	Table Location
AEs reported within 7 days after any vaccine vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 90.1, Appendix 2.7.4.8.5, Module 5.3.5.3
AEs reported within 28 days after any vaccine	

Table	Table Location
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 90.3, Appendix 2.7.4.8.5, Module 5.3.5.3
AEs reported within 7 days after Tuberculosis vaccination	
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.10.1.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 28 days after Tuberculosis vaccination	
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.10.2.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 7 days after Measles/Mumps/Rubella/Varicella Vaccination	
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.11.1.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 28 days after Measles/Mumps/Rubella/Varicella Vaccination	
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.11.2.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 7 days after Rotavirus Vaccination	
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.12.1.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 28 days after Rotavirus Vaccination	
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.12.2.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 7 days after Polyvalent Diphtheria-Poliomyelitis-Tetanus Containing Vaccination	
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.13.1.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 28 days after Polyvalent Diphtheria-Poliomyelitis-Tetanus Containing Vaccination	
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.13.2.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 7 days after Pneumococcal vaccination	
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.14.1.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 28 days after Pneumococcal vaccination	
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.14.2.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 7 days after Influenza vaccination	
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.15.1.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 28 days after Influenza vaccination	
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.15.2.1, ISA, Module 5.3.5.3

AE = adverse event; IP = investigational product.

2.7.4.5.3 抗体依存性増強

現時点で、ニルセビマブ投与により RS ウイルス感染症の抗体依存性増強が発現することを示すデータはない。複数の非臨床試験で、ニルセビマブ投与後の抗体依存性増強の潜在的なリスクを評価した（2.7.4.1.1.4 項及び非臨床薬理試験 2.6.2.2.5 項）。

自然感染でも重度の臨床的症状が発生する可能性があり、呼吸器疾患増強と鑑別するバイオマーカーがないため、臨床評価では介入群と対照群との間で重症例の割合の比較が必要である（Arvin et al 2020）。最初の RS ウイルス感染の際に疾患増強のリスクが最も高くなるが、臨床試験の結果からはその可能性は低いことが示唆された。MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団において、Day 151 までの入院を伴う受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（MA RSV LRTI）の発現割合（プラセボに対する相対リスク減少：77.3%、95% CI：50.3%～89.7%）及び MA RSV LRTI（非常に重度）の発現割合（プラセボに対する相対リスク減少：86.0%、95% CI：62.5%～94.8%）で、高い発症抑制効果が認められた。さらに、入院した被験者ではプラセボ群に比べてニルセビマブ群で RS ウイルスによる下気道感染の重症度が低い傾向が見られた（臨床的有効性 2.7.3.3.2.4.3 項）。

別の理論上の懸念として、血清中の抗ウイルス mAb 濃度が低い状況において、自然感染の際に、免疫複合体を原因とする疾患増強が発現する可能性がある。これは、mAb の血清濃度が低下するにしたがって顕著になると考えられる（第 5 部 3.5.1 項 MELODY 中間 CSR 11.3 項 Figure 9）。MELODY 主要コホートの南アフリカの被験者のうち、治験薬投与の 5 か月後に初めて RS ウイルスの曝露を受けた被験者を対象とした探索的有効性評価で、Day 151 から Day 361 の評価期間において、MA RSV LRTI の発現割合がプラセボ群に比べてニルセビマブ群で低い傾向が見られた（ハザード比：0.491、95% CI：0.158～1.523）（臨床的有効性 2.7.3.5 項）。ニルセビマブ濃度が低下する投与後 2 年目における RS ウイルス感染の発現状況を評価するためのデータとして、MELODY 主要コホートの Day 362～Day 511 のデータが得られており、MELODY 安全性コホートでも同様のデータを現在収集中である。

MELODY 主要コホートの Day 362～Day 511 の結果において、中央判定又は実施医療機関の検査で確認されたすべての MA RSV LRTI（検査を問わない）の発現割合は低く、投与群間で同程度であった（ニルセビマブ群 8/964 例［0.8%］、プラセボ群 4/482 例［0.8%］、表 58）。RS ウイルスによる細気管支炎で 2 例が入院した（すべての入院を伴う受診を要した RS ウイルスによる呼吸器疾患［検査を問わない］）。この 2 例は双子の被験者に Day 484 に認められたもので、双子のうち 1 例はニルセビマブを、もう 1 例はプラセボを投与されていた（本件の詳細は表 59）。各投与群でその他にも RS ウイルスによる事象を発現した被験者が見られたが、すべて外来であった。全体として、MELODY 主要コホートの生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン（Day 362～Day 511）の安全性の結果から、MA RSV LRTI の発現例数の増加はなく、プラセボ群に比べてニルセビマブ群の被験者で RS ウイルス感染症の重症度の増加は見られなかった。

表 58　受診を要した下気道感染の有害事象の発現割合：MELODY 主要コホート（ITT1 解析対象集団）

	MELODY 主要コホート to Day 151 (ITT1)		MELODY 主要コホート Day 362 to Day 511 (ITT1)	
Definition	Placebo (N=496) n (%)	Nirsevimab (N=994) n (%)	Placebo (N=496) n (%)	Nirsevimab (N=994) n (%)
All MA RSV (any test) LRTI	37 (7.5)	17 (1.7)	4/482 (0.8)	8/964 (0.8)

表 58　受診を要した下気道感染の有害事象の発現割合：MELODY 主要コホート（ITT1 解析対象集団）

Definition	MELODY 主要コホート to Day 151 (ITT1)		MELODY 主要コホート Day 362 to Day 511 (ITT1)	
	Placebo (N=496) n (%)	Nirsevimab (N=994) n (%)	Placebo (N=496) n (%)	Nirsevimab (N=994) n (%)
All MA RSV LRTI	33 (6.7)	15 (1.5)	3/482 (0.6)	7/964 (0.7)
MA RSV LRTI	25 (5.0)	12 (1.2)	2/482 (0.4)	7/964 (0.7)
All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation	11 (2.2)	9 (0.9)	1/482 (0.2)	1/964 (0.1)
All MA RSV respiratory illness with hospitalisation	9 (1.8)	7 (0.7)	0	0
MA RSV LRTI with hospitalisation	8 (1.6)	6 (0.6)	0	0
MA RSV LRTI (very severe)	7 (1.4)	5 (0.5)	0	0
All MA LRTI (any cause)	77 (15.5)	92 (9.3)	22/482 (4.6)	37/964 (3.8)
All MA respiratory illness with hospitalisation (any cause)	16 (3.2)	24 (2.4)	3/482 (0.6)	4/964 (0.4)

Rows are ordered by increasing level of severity for case definitions of MA RSV LRTI or respiratory illness. For details on case definitions see Table 4, Section 1.2.2.2, Module 2.7.3.

The ITT1 population included subjects in the ITT population and from the primary cohort, which included all subjects enrolled in the NH20[redacted], SH20[redacted], and 1 subject in Japan enrolled in NH20[redacted] enrolment seasons.

ITT = intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; n = number of subjects in a category; N = number of subjects; RSV = respiratory syncytial virus.

Source: For MELODY (Primary Cohort) data to Day 151: Table 14.2.8.2.a, Table 14.2.8.3.a, Table 14.2.1.1.a, Table 14.2.8.4.a, Table 14.2.8.5.a, Table 14.2.2.1.a, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1; Table 44.3, Table 27.1.1, Table 27.1.2, Appendix 2.7.3.6, Module 5.3.5.3. For MELODY (Primary cohort) data Day 362 to 511: Table 14.2.1.13.a, MELODY iCSR, Module 5.3.5.1

表 59　Day 362～Day 511 に入院を伴うすべての MA RSV 呼吸器疾患（検査を問わない）を発現した症例の詳細：MELODY 主要コホート（ITT1 解析対象集団）

	Subject [redacted] (nirsevimab group)	Subject [redacted] (placebo group)
Age/Sex/Race [a] /Country	[redacted]/F/W/Belgium	[redacted]/F/W/Belgium
Preferred Term for event	RS ウイルス細気管支炎	RS ウイルス細気管支炎
Days to event [b]	484	484
RSV confirmation	Positive by local test (PCR)	Positive by local test (PCR)
Physical exam findings	Wheeze	Wheeze
Clinical signs of severe disease	Oxygen saturation 90% Nasal flaring	Oxygen saturation 90% Nasal flaring Intercostal retractions
Duration of hospital stay	17 days	12 days
Respiratory support	Supplemental oxygen for 13 days	Supplemental oxygen for 8 days
Requirement for IV fluids	No	No
Other treatments	Salbutamol, ibuprofen, paracetamol	Ibuprofen, paracetamol

[a] Age = age at randomisation in months.

[b] Days between the date seen by the healthcare provider and the date of dosing.

F = female; ITT = intent-to-treat; IV = intravenous; MA = medically attended; PCR = polymerase chain reaction; RSV = respiratory syncytial virus; W = white.

Source: Listing 117, Appendix 2.7.4.8.5, Module 5.3.5.3

2.7.4.5.4 バイパス手術後に治験薬を補充投与された慢性肺疾患／先天性心疾患の被験者（MEDLEY シーズン 1 及びシーズン 2）

MEDLEY シーズン 1 では、ニルセビマブ群の 8 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]；第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.5.1.1）及びパリビズマブ群の 7 例が、心肺バイパスの外科手術に関連して治験薬を補充投与された。ニルセビマブ群で治験薬を補充投与された被験者に、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象又は皮膚過敏症反応の報告はなかった。8 例の限られたデータにおいて、ニルセビマブの安全性シグナルは観察されず、また、シーズン 1 の Day 361 までに行われた評価で、ベースライン後に検出可能な ADA が発現した被験者はいなかった。

シーズン 2 では、ニルセビマブ群の 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]；第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.5.1.2）が、心肺バイパスの外科手術に関連して治験薬を補充投与された。この 2 例に、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象又は皮膚過敏症反応の報告はなかった。2 例の限られたデータにおいて、ニルセビマブの安全性シグナルは観察されず、また、シーズン 2 の少なくとも Day 151 までに行われた評価で、ベースライン後に検出可能な ADA が発現した被験者はいなかった。

2.7.4.5.5 抗薬物抗体による影響

免疫原性及び ADA による安全性への影響を評価するデータとして、MEDLEY シーズン 1 の Day 361 までのデータ、並びに MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団、MEDLEY シーズン 2 及び MUSIC の少なくとも Day 151 までのデータが収集された。ADA 陽性は、ニルセビマブに対する ADA 抗体価が 50 以上と定義した。免疫原性に関する詳細は、第 5 部 3.5.3 項の Integrated Summary of Immunogenicity に記載した。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC において、ベースライン後から Day 361 までのいずれかの時点でニルセビマブに対して ADA 陽性となったニルセビマブ群の被験者の割合は次のとおりであった：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 4.7%（117/2482 例）、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 4.9%（141/2864 例）（Day 361 までの MELODY 主要コホート及び Study 3、並びに少なくとも Day 151 までの MELODY 安全性コホートのデータに基づく）、MEDLEY シーズン 1 5.8%（34/587 例、早産児コホート 24 例、CLD/CHD コホート 10 例）。

MEDLEY シーズン 2 の NIRS/NIRS 群で検体が入手できた CLD/CHD を有する被験者 180 例のうち、シーズン 1 の Day 361 における ADA 陽性例は 7/173 例（4.0%）であった。シーズン 2 の Day 31 及び Day 151 における ADA 陽性例はそれぞれ 1/90 例（1.1%）及び 0/158 例（0.0%）であった。これらの結果から、ニルセビマブ再投与時（シーズン 2）の免疫反応について、ニルセビマブ初回投与（シーズン 1）によるプライミング効果は認められなかった。また、シーズン 1 でベースライン後に ADA 陽性となったすべての被験者において、シーズン 2 では ADA 陽性が認

められなかったことから、2 回目のニルセビマブ投与（シーズン 2 の Day 1）による免疫反応の増強（ブースター効果）も認められなかった。注目すべき点として、シーズン 2 に 2 回目のニルセビマブを投与された集団及びその他のいずれの投与群においても、シーズン 2 で過敏症（又はその他の注目すべき有害事象）の報告はなかった。シーズン 1 でパリビズマブを投与されシーズン 2 でニルセビマブを投与された被験者（PALI/NIRS 群）では、シーズン 2 のベースライン後にニルセビマブに対する ADA 陽性となったのは、検体が入手できた 40 例中 1 例（2.5%）のみであった。この 1 例に、治験薬に関連すると判断された有害事象、注目すべき有害事象又は皮膚過敏症反応の発現はなかった。

MUSIC において、ベースライン後の ADA 陽性例は 2/60 例（3.3%）であった。2 例ともシーズン 2 でニルセビマブの初回投与を受けたのち、Day 361 に ADA 陽性となった。この 2 例に、治験薬に関連すると判断された有害事象、注目すべき有害事象又は皮膚過敏症反応の発現はなかった。

以下に、ニルセビマブ群の安全性評価の詳細をベースライン後の ADA 発現状況別に記載した。

全体として、ニルセビマブ群でベースライン後の ADA 陽性例は少なく、データは限られているが、ADA がニルセビマブの安全性に影響を及ぼしている可能性は低い。各試験で、ベースライン後の ADA 陽性例の安全性プロファイルは、ADA 陰性例又は対照群の被験者の安全性プロファイルと同様であった。非盲検の MUSIC でベースライン後の ADA 陽性例の 2 例においても安全性に懸念は認められなかった。

MEDLEY シーズン 1 の CLD/CHD コホートにおいて、ADA 発現例で懸念される有害事象として、Day 361 にベースライン後の ADA 陽性となったニルセビマブ群の 1 例で治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応が認められた。この皮膚過敏症の事象は、即時型過敏症の発現が予想された期間から大きく外れた時期に発現した接触皮膚炎であり、治験薬に関連しないと判断された（2.7.4.2.1.6.1 項）。いずれの試験でも治験責任（分担）医師の評価に基づく免疫複合体疾患は認められなかった。MedDRA PT に基づく免疫複合体疾患は MUSIC の 1 例で認められたが（ベースラインで認められた基礎疾患の悪化 1 件）、当該被験者の Day 151 までの評価ではベースライン後の ADA は陰性であった。

2.7.4.5.5.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

全体として、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、ニルセビマブ群で 117 例（4.7%）、プラセボ群で 17 例（1.4%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.5.3.2）。

ベースライン後の ADA 陽性例のうち、有害事象が報告された被験者は、ニルセビマブ群で 112/117 例（95.7%）、プラセボ群で 14/17 例（82.4%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.5.4.2）。ベースライン後に一度も ADA 陽性とならなかった被験者は、ニルセビマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 2453 例及び 1267 例で、そのうち有害事象が報告された被験者はそれぞれ 2044 例（83.3%）及び 1046 例（82.6%）であった。ニルセビマブ群におけるベースライン後の ADA 陽性例で比較的よく見られた有害事象（発現割合 10%超）は、以下のとおりであった（ベースライン後に ADA 陽性となった被験者、ベースライン後に一度も ADA 陽性とならなかった被験者の順で記載）（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.5.4.2）。

- 上気道感染：58/117 例（49.6%）、757/2453 例（30.9%）
- 胃腸炎：22/117 例（18.8%）、222/2453 例（9.1%）

- 鼻炎：20/117 例（17.1%）、209/2453 例（8.5%）
- おむつ皮膚炎：19/117 例（16.2%）、237/2453 例（9.7%）
- 鼻閉：19/117 例（16.2%）、189/2453 例（7.7%）
- 下痢：16/117 例（13.7%）、174/2453 例（7.1%）
- 細気管支炎：15/117 例（12.8%）、154/2453 例（6.3%）

重篤な有害事象が報告された被験者は、ベースライン後に ADA 陽性となった被験者で 14 例（12.0%）、ベースライン後に一度も ADA 陽性とならなかった被験者で 181 例（7.4%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.5.5.2）。ベースライン後に一度も ADA 陽性とならなかった被験者と比べて、ADA 陽性となった被験者のみで認められた有害事象（PT 別）の発現に一定の傾向は認められなかった。

2.7.4.5.5.2 MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

全体として、ベースライン後のいずれかの時点でニルセビマブに対して ADA 陽性となった被験者は、ニルセビマブ群で 141/2864 例（4.9%）、プラセボ群で 25/1427 例（1.8%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.5.3.1）。

ベースライン後に ADA 陽性となった被験者のうち有害事象が報告された被験者は、ニルセビマブ群で 134/141 例（95.0%）であった。ベースライン後に一度も ADA 陽性とならなかった被験者のうち有害事象が報告された被験者は 2371/2825 例（83.9%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.5.4.1）。

重篤な有害事象が報告された被験者は、ベースライン後に ADA 陽性となった被験者で 16/141 例（11.3%）、ベースライン後に一度も ADA 陽性とならなかった被験者で 217/2825 例（7.7%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.5.5.1）。

ニルセビマブ群で治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応が認められた 12 例のうち、ベースライン後に ADA 陽性となった被験者はいなかった（詳細は 2.7.4.2.1.6.1 項に記載）。

2.7.4.5.5.3 MEDLEY シーズン 1 及びシーズン 2

ニルセビマブ及びパリビズマブに対する ADA の測定にはそれぞれ異なる分析法を用いたため、ADA の発現割合及び抗体価を直接比較することはできなかった。

2.7.4.5.5.3.1 MEDLEY シーズン 1：免疫原性及び安全性

MEDLEY シーズン 1 の Day 361 までの解析において、Day 361 時点で ADA 検体が入手できたのは、被験者全体の 86.8%であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.4.1.1）。

シーズン 1 において検体が入手できた被験者のうち、ニルセビマブ群の 5.8%（34/587 例）（早産児コホート 24 例、CLD/CHD コホート 10 例）で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。また、パリビズマブ群の 6.9%（20/289 例）（早産児コホート 14 例、CLD/CHD コホート 6 例）でベースライン後にパリビズマブに対する ADA 陽性となった。ADA 陽性例が少ないため、これらのデータの解釈には注意が必要である。

シーズン 1 において、ニルセビマブ群の有害事象の発現割合は、ベースライン後のニルセビマブに対する ADA 陽性例で 79.4%（27/34 例）、ニルセビマブに対する ADA 陽性とならなかった

被験者で 71.9%（417/580 例）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.5.2.1 項、Table 63）。ベースライン後のニルセビマブに対する ADA 陽性例において比較的よく見られた有害事象（発現割合が 25%超）（ベースライン後のニルセビマブに対する ADA 陽性となった被験者、ニルセビマブに対する ADA 陽性とならなかった被験者の順で記載）は、上気道感染（13/34 例［38.2%］vs 135/580 例［23.3%］）、咳嗽（5/34 例［14.7%］vs 11/580 例［1.9%］）及び RS ウイルス細気管支炎（4/34 例［11.8%］vs 2/580 例［0.3%］）であった。シーズン 1 の早産児コホートと CLD/CHD コホートにおいても同様の結果であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.5.2.1 項）。

シーズン 1 において重篤な有害事象が報告された被験者は、ベースライン後のニルセビマブに対する ADA 陽性例で 8 例（23.5%）、ニルセビマブに対する ADA 陽性とならなかった被験者で 72 例（12.4%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.4.6.1）。

全体として、ADA 陽性例は少なかったものの、ADA がニルセビマブの安全性に影響を及ぼした可能性は低い。治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応がニルセビマブ群の 2 例（0.3%）で認められ、このうち Day 209 に事象が発現した 1 例は、Day 361 に初めて ADA 陽性となった。この皮膚過敏症の事象は、即時型過敏症の発現が予想された期間から大きく外れた時期に発現した接触皮膚炎であり、治験薬に関連しないと判断され、また注目すべき有害事象として報告されなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 12.1.2.4.3 項）。

2.7.4.5.5.3.2 MEDLEY シーズン 2：免疫原性及び安全性

シーズン 2 で 2 回目の治験薬を投与された CLD/CHD コホートの被験者のうち、シーズン 2 の Day 151 時点で 1 つ以上の ADA 検体を入手できた被験者は 88.2%であった（NIRS/NIRS 群 158/180 例［87.8%］vs PALI/NIRS 群 37/40 例［92.5%］vs PALI/PALI 群 36/42 例［85.7%］）。また、シーズン 2 の Day 361 時点で ADA の検体を入手できた被験者は 37.0%であった（NIRS/NIRS 群 66/180 例［36.7%］vs PALI/NIRS 群 17/40 例［42.5%］vs PALI/PALI 群 14/42 例［33.3%］）。シーズン 2 では、早産児コホートの被験者の参加はなかった。

シーズン 2 の NIRS/NIRS 群のうち、シーズン 1 の Day 361 における ADA 陽性例は 7/173 例（4.0%）であった。シーズン 2 における ADA 陽性例は、Day 31 で 1/90 例（1.1%）であり、Day 151 では 0/158 例（0.0%）であった。Day 361 のデータが限られているため（66 例）、最終解析においてデータが変わる可能性がある。これらの結果から、ニルセビマブ再投与時（シーズン 2）の免疫反応について、ニルセビマブ初回投与（シーズン 1）によるプライミング効果は認められなかった。また、シーズン 1 でベースライン後に ADA 陽性となったすべての被験者において、シーズン 2 では ADA 陽性が認められなかったことから、2 回目のニルセビマブ投与（シーズン 2 の Day 1）による免疫反応の増強（ブースター効果）も認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR 11.6.2 項）。

シーズン 1 でパリビズマブを投与されシーズン 2 でニルセビマブを投与された被験者（PALI/NIRS 群）で、シーズン 2 におけるベースライン後のニルセビマブに対する ADA 陽性例は、検体が入手できた被験者の 2.5%（1/40 例）であった。この 1 例に、治験薬に関連すると判断された有害事象、注目すべき有害事象又は皮膚過敏症反応の発現はなかった。

全体として、ADA 陽性例は少なかったものの、ADA がニルセビマブの安全性に影響を及ぼしている可能性は低い（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.4.5.2 及び Table 14.4.6.2）。注目すべき点として、シーズン 2 に 2 回目のニルセビマブを投与された被験者（NIRS/NIRS 群）及びその他のいずれの投与群においても、シーズン 2 で過敏症及びその他の注目すべき有害事象の報告はなかった（2.7.4.2.1.1.3 項）。

早産児コホートと CLD/CHD コホートでも同様の結果が得られた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.4.5.1 及び Table 14.4.6.1）。

シーズン 1 とシーズン 2 の通算期間において、治験薬投与下での ADA 発現割合は、NIRS/NIRS 群で 10.0%、PALI/PALI 群で 9.5%であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.4.7.3）。

シーズン 1 とシーズン 2 の通算期間で NIRS/NIRS 群及び PALI/PALI 群に発現した有害事象及び重篤な有害事象についてベースライン後の ADA 発現状況別の器官別大分類及び PT を要約した（NIRS/NIRS 群及び PALI/PALI 群それぞれで、ベースライン後のニルセビマブに対する ADA 陽性の有無別で要約）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Table 14.4.5.3 及び Table 14.4.6.3）。

シーズン 1 又はシーズン 2 における ADA 陽性例は少なかったものの、ADA がニルセビマブ又はパリビズマブの安全性に影響を及ぼしている可能性は低い。

2.7.4.5.5.4 MUSIC

MUSIC において、ベースライン後の ADA 陽性例は 3.3%（2/60 例）であった。この 2 例は、シーズン 2 で初めてニルセビマブを投与され、Day 361 に ADA 陽性となった。この 2 例に、治験薬に関連すると判断された有害事象、注目すべき有害事象又は皮膚過敏症反応の発現はなかった。

2.7.4.5.6 薬物相互作用

ニルセビマブの PK に対する薬物相互作用の影響を評価することを目的とした正式な試験は実施していない（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.8 項）。典型的な mAb であるニルセビマブは細胞内異化作用により消失し、肝臓を介する代謝排泄は主要な消失経路ではない。このことから、シトクロム P450 経路を誘導又は阻害する低分子医薬品は、ニルセビマブの PK に影響を与えないと考えられる。

ニルセビマブは、原因病原体である RS ウイルス上に存在するタンパク質を標的とし、ヒトの内因性標的を有さないこと、及び分子サイズが大きいことから、シトクロム P450 酵素を直接又は間接的に誘導又は阻害することはなく、これらの酵素により代謝される低分子化合物の PK に影響を与えることもないと考えられる。

2.7.4.5.7 妊娠及び授乳時の使用

本項に該当する記載はない。妊婦及び授乳中の女性はニルセビマブの投与対象ではないため、ニルセビマブのいずれの臨床試験にも含まれていない。

2.7.4.5.8 過量投与

過量投与の規制上の定義は、1 回の投与で推奨用量を超えて投与することである。ニルセビマブの臨床試験において、この定義に該当する過量投与が 1 件報告された。MEDLEY で、体重 4.97 kg の被験者にニルセビマブ 100 mg が単回筋肉内投与された。この被験者の体重は 5 kg 未満であったため、推奨された体重別固定用量に従いニルセビマブ 50 mg が単回投与されるはずであった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.2.1）。Day 89 までに当該被験者に有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY 中間 CSR Listing 16.2.7.1.1.1）。治験薬の曝露量が安全上の許容範囲内であったため、治験依頼者は当該事例を過量投与として取り扱う必要はないと判断した。

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

2.7.4.5.9 薬物乱用

ニルセビマブに関する薬物乱用又は薬物依存の可能性について、それらを裏付ける又は予測する情報はない。

2.7.4.5.10 離脱症状及び反跳現象

ニルセビマブの離脱症状及び反跳現象を評価することを目的とした正式な試験は実施していない。

2.7.4.5.11 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ニルセビマブの投与対象は小児のため、本項に該当する記載はない。なお、ニルセビマブの作用機序に基づき、ニルセビマブは自動車運転及び機械操作の能力に影響を及ぼさない、又は影響は少ないものと予想される。

2.7.4.6 副作用の表示

ニルセビマブの臨床開発プログラムから得られたデータ及び開発プログラムのその他の関連情報（完了試験や非臨床情報等）に基づく評価結果、並びにニルセビマブの開発プログラム以外の情報（文献レビュー等）から、ニルセビマブに関連すると判断する合理的な可能性のある有害事象はわずかであった。

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団におけるニルセビマブ群 2966 例の解析結果から、CCDS において副作用ととして記載すべきと判断した事象は以下のとおりであった。MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団でも同様の結果が示されており、この副作用の評価結果は一貫していた。

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

[a] Frequencies: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100); rare (≥ 1/10000 to < 1/1000); very rare (< 1/10000) and not known (cannot be estimated from available data).

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

[c] Injection site reaction was defined by the following grouped preferred terms: injection site reaction, injection site pain, injection site induration, injection site oedema, injection site swelling, occurring within 7 days post dose.

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

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = System Organ Class.

RS ウイルス感染症の重症化リスクの高い小児

MEDLEY において、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える超早産児（在胎期間 29 週未満）196 例及び CLD 又は CHD を有する小児 306 例を含む RS ウイルス感染症の重症化リスクの高い小児 918 例（ニルセビマブ群 614 例、パリビズマブ群 304 例）を対象に安全性を評価し

た。生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児にニルセビマブを投与したときの安全性プロファイルは、パリビズマブの安全性プロファイルと類似しており、正期産時及び早産児（在胎期間 29 週以上）（MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団）の安全性プロファイルとも一貫していた。

MEDLEY において、生後初回の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブ又はパリビズマブを投与され、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された CLD 又は CHD を有する小児 220 例を対象に安全性を評価した。生後初回及び 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された小児（180 例）のニルセビマブの安全性プロファイルは、生後初回の RS ウイルス流行シーズンにパリビズマブを投与され、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された小児（40 例）の安全性プロファイルと類似していた。また、これら両投与群の小児のニルセビマブの安全性プロファイルは、正期産時及び早産児（在胎期間 29 週以上）（MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団）の安全性プロファイルと一貫しており、また 2 回の RS ウイルス流行シーズンともパリビズマブを投与された小児の安全性プロファイルとも類似していた。

非盲検、非対照、単回投与試験である MUSIC において、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児（60 例）を対象に安全性を評価した。これらの被験者で認められた治療歴／病歴は、免疫不全症（複合型免疫不全、抗体欠損症又はその他の免疫不全）（28 例）、高用量の全身性ステロイド療法（17 例）、臓器又は骨髄移植歴（12 例）、免疫抑制性の化学療法（9 例）、その他の免疫抑制療法（9 例）、ヒト免疫不全ウイルス感染症（1 例）であった。MUSIC で認められたニルセビマブの安全性プロファイルは、免疫不全を有する小児集団で予測されたものであり、正期産時及び早産児（在胎期間 29 週以上）（MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団）の安全性プロファイルとも一貫していた。

2.7.4.7 市販後データ

ニルセビマブは 2022 年 10 月に欧州にて承認された。現時点において市販後データは得られていない。

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]

2.7.4.8　臨床的安全性　付録
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。

D5290C00003 試験（Study 3）（5.3.5.1.1）

最終解析

Table 14.3.1.1.1	Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.1.2	Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Highest Severity - As-Treated Population
Table 14.3.1.1.3	Investigational Product Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.2.1	Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.2.2	Investigational Product Related Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.3.1	Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.3.2	Investigational Product Related Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.4.1	Treatment-emergent Skin Reactions by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.4.2	Investigational Product Related Treatment-emergent Skin Reactions by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.5.1	Treatment-emergent Skin Hypersensitivity Reactions by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.5.2	Investigational Product Related Treatment-emergent Skin Hypersensitivity Reactions by System Organ Class and Preferred Term
Table 14.3.1.6.1	Treatment-emergent New Onset Chronic Disease by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.6.2	Investigational Product Related Treatment-emergent New Onset Chronic Disease by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population

D5290C00004 試験（MELODY）（5.3.5.1.3）

安全性解析（データカットオフ日：2022 年 3 月 31 日）

Table 14.3.1.1.1	Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population
Table 14.3.1.1.2	Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Highest Severity - As-treated Population
Table 14.3.1.1.3	Investigational Product Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population
Table 14.3.1.2.1	Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population
Table 14.3.1.2.2	Investigational Product Related Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population
Table 14.3.1.3.1.1	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest based on Investigator Assessment by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population
Table 14.3.1.3.1.2	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Based on Selected MedDRA Preferred Terms Codes by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population
Table 14.3.1.3.2	Investigational Product Related Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Based on Selected MedDRA Preferred Terms Codes by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population

Table 14.3.1.4.2	Investigational Product Related Treatment-Emergent Skin Reactions by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population
Table 14.3.1.6.1	Treatment-Emergent New Onset Chronic Disease by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population
Table 14.3.1.6.2	Investigational Product Related Treatment-Emergent New Onset Chronic Disease by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population
Table 14.3.1.7.2	Treatment-emergent Skin Reactions by System Organ Class and Preferred Term (As-treated Population)
Table 14.3.1.7.4	Treatment-emergent Skin Hypersensitivity Reactions by System Organ Class and Preferred Term (As-treated Population)

D5290C00005 試験（MEDLEY）（5.3.5.1.4）

シーズン 2 解析（データカットオフ日：2022 年 4 月 30 日）

Table 14.3.2.1.2.1	Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.2.1.2.2	Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.2.1.2.3	Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 1 + Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.2.3.1	Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Highest Severity (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.2.3.2	Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Highest Severity (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.2.4.1.1	Investigational Product Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.2.4.1.2	Investigational Product Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.3.1.1	Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.3.1.2	Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.3.1.3	Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 1 + Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.3.4.1	Investigational Product Related Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.3.4.2	Investigational Product Related Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.4.1.1	Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest based on Investigator's Assessment by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.4.1.2	Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest based on Investigator's Assessment by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.4.1.3	Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest based on Investigator's Assessment by System Organ Class and Preferred Term (Season 1 + Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.4.5.1	Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest based on Selected MedDRA Preferred Terms by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.4.5.2	Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest based on Selected MedDRA Preferred Terms by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.4.5.3	Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest based on Selected MedDRA

	Preferred Terms by System Organ Class and Preferred Term (Season 1 + Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.4.9.1	Investigational Product Related Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest based on Selected MedDRA Preferred Terms by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.4.9.2	Investigational Product Related Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest based on Selected MedDRA Preferred Terms by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.5.1.1	Investigational Product Related Treatment-emergent Skin Reactions Including Skin Hypersensitivity Reactions by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.5.1.2	Investigational Product Related Treatment-emergent Skin Reactions Including Skin Hypersensitivity Reactions by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.5.1.3	Investigational Product Related Treatment-emergent Skin Reactions Including Skin Hypersensitivity Reactions by System Organ Class and Preferred Term (Season 1 + Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.6.2.1	Treatment-emergent Skin Reactions by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.6.2.2	Treatment-emergent Skin Reactions by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.6.4.1	Treatment-emergent Skin Hypersensitivity Reactions by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.6.4.2	Treatment-emergent Skin Hypersensitivity Reactions by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.6.4.3	Treatment-emergent Skin Hypersensitivity Reactions by System Organ Class and Preferred Term (Season 1 + Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.7.1.1	Treatment-emergent New Onset Chronic Disease by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.7.1.2	Treatment-emergent New Onset Chronic Disease by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.7.1.3	Treatment-emergent New Onset Chronic Disease by System Organ Class and Preferred Term (Season 1 + Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.7.4.1	Investigational Product Related Treatment-emergent New Onset Chronic Disease by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.7.4.2	Investigational Product Related Treatment-emergent New Onset Chronic Disease by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)

D5290C00008 試験（MUSIC）（5.3.5.2.1）

中間解析（データカットオフ日：2022 年 5 月 16 日）

Table 14.3.1.1.1_a	Treatment-emergent adverse events by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.1.2_a	Treatment-emergent adverse events by system organ class and preferred term and by highest severity (as-treated population)
Table 14.3.1.1.3_a	Investigational product related treatment-emergent adverse events by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.1.4_a	Investigational product related treatment-emergent adverse events by system organ class and preferred term and by highest severity (as-treated population)
Table 14.3.1.2.1_a	Treatment-emergent serious adverse events by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.2.2_a	Investigational product related treatment-emergent serious adverse events by system organ class and preferred term (as-treated population)

Table 14.3.1.3.1.1_a	Treatment-emergent adverse events of special interest based on investigator assessment by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.3.1.2_a	Investigational product related treatment-emergent adverse events of special interest based on investigator assessment by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.3.2.1_a	Treatment-emergent adverse events of special interest based on selected MedDRA PT codes by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.3.2.2_a	Investigational product related treatment-emergent adverse events of special interest based on selected MedDRA PT codes by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.4.1_a	Treatment-emergent skin reactions by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.4.2_a	Investigational product related treatment-emergent skin reactions by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.4.4_a	Treatment-emergent skin hypersensitivity reactions by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.4.5_a	Investigational product related treatment-emergent skin hypersensitivity reactions by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.6.1_a	Treatment-emergent new onset chronic disease by system organ class and preferred term (as-treated population)

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]

2.7.4　臨床的安全性
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 10
2.7.4.1 医薬品への曝露 11
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
2.7.4.1.1.1 緒言 11
2.7.4.1.1.2 安全性データを示す試験の概要 11
2.7.4.1.1.2.1 試験の概要 11
2.7.4.1.1.2.2 試験データの併合及び併合の根拠 19
2.7.4.1.1.3 薬理学的クラスエフェクト 20
2.7.4.1.1.4 関連する非臨床所見 22
2.7.4.1.1.5 安全性評価項目及び評価方法 22
2.7.4.1.1.5.1 安全性評価項目 22
2.7.4.1.1.5.2 本概要に示す安全性データ 25
2.7.4.1.1.6 解析方法 25
2.7.4.1.1.6.1 全般的な統計手法 25
2.7.4.1.1.6.2 As-treated 解析対象集団 26
2.7.4.1.1.6.3 有害事象 26
2.7.4.1.1.6.4 注目すべき有害事象 27
2.7.4.1.1.6.5 皮膚反応及び皮膚過敏症反応 27
2.7.4.1.1.6.6 新規発症慢性疾患（NOCD） 27
2.7.4.1.1.6.7 治験薬に関連すると判断された事象 27
2.7.4.1.1.6.8 ワクチン接種及びワクチン接種後 7 日以内又は 28 日以内に発現した事象 28
2.7.4.1.1.6.9 臨床検査値 28
2.7.4.1.1.6.10 部分集団解析 28
2.7.4.1.1.6.11 免疫原性の解析 31
2.7.4.1.1.7 安全性試験の要約 32
2.7.4.1.1.8 被験者の内訳 32
2.7.4.1.1.8.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 32
2.7.4.1.1.8.2 MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 33
2.7.4.1.1.8.3 MEDLEY 34
2.7.4.1.1.8.4 MUSIC 35
2.7.4.1.1.9 曝露状況 36
2.7.4.1.1.9.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 36
2.7.4.1.1.9.2 MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 36
2.7.4.1.1.9.3 MEDLEY 37
2.7.4.1.1.9.4 MUSIC 39
2.7.4.1.1.9.5 全試験 39
2.7.4.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 40
2.7.4.1.2.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 41
2.7.4.1.2.1.1 人口統計学的特性及び基準値の特性 41

2.7.4.1.2.1.2 病歴 43
2.7.4.1.2.2 MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 45
2.7.4.1.2.2.1 人口統計学的特性及び基準値の特性 45
2.7.4.1.2.2.2 病歴 45
2.7.4.1.2.3 MEDLEY 45
2.7.4.1.2.3.1 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（ITT 解析対象集団） 45
2.7.4.1.2.3.2 シーズン 2 の CLD/CHD コホート、CLD 及び CHD 部分集団（ITT 解析対象集団） 46
2.7.4.1.2.4 MUSIC 46
2.7.4.1.2.5 全試験 47
2.7.4.2 有害事象 47
2.7.4.2.1 有害事象の解析 47
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 47
2.7.4.2.1.1.1 有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 47
2.7.4.2.1.1.2 有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 49
2.7.4.2.1.1.3 有害事象の概要：MEDLEY 51
2.7.4.2.1.1.4 有害事象の概要：MUSIC 58
2.7.4.2.1.1.5 有害事象の概要：Study 1 及び Study 2 59
2.7.4.2.1.2 有害事象 61
2.7.4.2.1.2.1 有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 61
2.7.4.2.1.2.2 有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 84
2.7.4.2.1.2.3 有害事象：MEDLEY シーズン 1 84
2.7.4.2.1.2.4 有害事象：MEDLEY シーズン 2 90
2.7.4.2.1.2.5 有害事象：MUSIC 97
2.7.4.2.1.3 死亡 98
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 100
2.7.4.2.1.4.1 重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 100
2.7.4.2.1.4.2 重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 105
2.7.4.2.1.4.3 重篤な有害事象：MEDLEY 106
2.7.4.2.1.4.4 重篤な有害事象：MUSIC 112
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 115
2.7.4.2.1.5.1 有害事象による中止 115
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 116
2.7.4.2.1.6.1 皮膚反応及び皮膚過敏症反応 116
2.7.4.2.1.6.2 局所的な注射部位反応 136
2.7.4.2.1.6.3 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 MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象 143
2.7.4.2.1.6.4 新規発症慢性疾患（NOCD） 159
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 161
2.7.4.3 臨床検査値の評価 161
2.7.4.3.1 日本の実施医療機関における臨床検査結果 161
2.7.4.3.1.1 MELODY（主要コホート及び安全性コホート） 162
2.7.4.3.1.2 MEDLEY 162
2.7.4.3.1.3 MUSIC 163
2.7.4.3.2 臨床検査値に関連する有害事象 164

2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 164
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 165
2.7.4.5.1 内因性要因 165
2.7.4.5.1.1 月齢による影響 167
2.7.4.5.1.1.1 新生児（ランダム化時に生後 28 日未満） 167
2.7.4.5.1.1.2 ランダム化時の月齢（3.0 か月以下、3.0 か月超 6.0 か月以下及び 6.0 か月超） 170
2.7.4.5.1.2 体重による影響 170
2.7.4.5.1.2.1 体重 2.5 kg 未満（シーズン 1 の Day 1） 170
2.7.4.5.1.2.2 体重 5 kg 未満、5 kg 以上（シーズン 1 の Day 1） 172
2.7.4.5.1.2.3 体重 7 kg 未満（シーズン 2 の Day 1） 173
2.7.4.5.1.3 性別による影響 173
2.7.4.5.1.4 人種による影響 174
2.7.4.5.1.5 在胎期間による影響 175
2.7.4.5.2 外因性要因 175
2.7.4.5.2.1 ワクチン接種による影響 175
2.7.4.5.2.1.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 175
2.7.4.5.2.1.2 MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 183
2.7.4.5.3 抗体依存性増強 186
2.7.4.5.4 バイパス手術後に治験薬を補充投与された慢性肺疾患／先天性心疾患の被験者（MEDLEY シーズン 1 及びシーズン 2） 187
2.7.4.5.5 抗薬物抗体による影響 188
2.7.4.5.5.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 189
2.7.4.5.5.2 MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 190
2.7.4.5.5.3 MEDLEY シーズン 1 及びシーズン 2 190
2.7.4.5.5.3.1 MEDLEY シーズン 1：免疫原性及び安全性 190
2.7.4.5.5.3.2 MEDLEY シーズン 2：免疫原性及び安全性 191
2.7.4.5.5.4 MUSIC 191
2.7.4.5.6 薬物相互作用 192
2.7.4.5.7 妊娠及び授乳時の使用 192
2.7.4.5.8 過量投与 192
2.7.4.5.9 薬物乱用 192
2.7.4.5.10 離脱症状及び反跳現象 192
2.7.4.5.11 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 192
2.7.4.6 副作用の表示 193
2.7.4.7 市販後データ 194
2.7.4.7.1 製造販売承認 194
2.7.4.7.2 調査期間中の患者の曝露量 194
2.7.4.7.3 安全性参照情報の変更 194
2.7.4.7.4 安全性に関する最新情報 194
2.7.4.7.5 結論及び措置 194

表目次

表 1 ニルセビマブの臨床的安全性評価に用いた試験 ... 13
表 2 臨床検査 ... 24
表 3 安全性評価に用いた解析対象集団及び部分集団の例数 ... 29
表 4 安全性評価に用いた解析対象集団及び部分集団の例数：MEDLEY シーズン 2、As-treated 解析対象集団 ... 31
表 5 被験者の内訳：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 ... 33
表 6 被験者の内訳：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 ... 34
表 7 曝露状況：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 ... 36
表 8 曝露状況：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 ... 37
表 9 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの曝露状況：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 ... 37
表 10 ニルセビマブの曝露状況：Study 2 + Study 3 + MELODY + MEDLEY + MUSIC、As-treated 解析対象集団 ... 40
表 11 人口統計学的特性：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、As-treated 解析対象集団 ... 41
表 12 基準値の特性：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、As-treated 解析対象集団 ... 42
表 13 いずれかの投与群で 1%超に認められた病歴の要約：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、As-treated 解析対象集団 ... 44
表 14 免疫不全に関する被験者背景（選択基準別）：MUSIC、As-treated 解析対象集団 ... 47
表 15 Day 361 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 ... 48
表 16 Day 361 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 ... 50
表 17 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 ... 51
表 18 在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団におけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 ... 53
表 19 シーズン 2 の Day 361 までの有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 ... 55
表 20 シーズン 2 の初回投与後 30 日以内に発現した有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 ... 56
表 21 有害事象の概要：MUSIC、As-treated 解析対象集団 ... 58
表 22 Day 361 までの有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 ... 61

表 23 Day 361 までのグレード 3 以上の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 64
表 24 Day 361 までの治験薬に関連すると判断された有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 69
表 25 投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 71
表 26 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 85
表 27 シーズン 2 の Day 361 までの有害事象（いずれかの投与群で 3%以上）：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 90
表 28 シーズン 2 の Day 361 までのグレード 3 以上の有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 92
表 29 シーズン 2 の初回投与後の時期別有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 95
表 30 ニルセビマブの臨床試験で Day 361 までに報告された死亡一覧 98
表 31 Day 361 までの重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 101
表 32 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの重篤な有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 106
表 33 CLD/CHD コホートにおけるシーズン 2 の Day 361 までの重篤な有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 111
表 34 重篤な有害事象：MUSIC、As-treated 解析対象集団 113
表 35 Day 361 までの治験薬に関連すると判断された皮膚反応：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 122
表 36 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の少なくとも Day 361 までの治験薬に関連すると判断された皮膚反応：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 123
表 37 治験薬に関連すると判断された皮膚反応：MUSIC、As-treated 解析対象集団 124
表 38 皮膚過敏症反応：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 125
表 39 皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：Study 3 及び MELODY 127
表 40 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの皮膚過敏症反応：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 133
表 41 皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：MEDLEY、シーズン 1 134
表 42 皮膚過敏症反応：MUSIC、As-treated 解析対象集団 136
表 43 局所的な注射部位反応：MELODY 137

表 44 局所的な注射部位反応：Study 3 139
表 45 局所的な注射部位反応：MEDLEY 141
表 46 Day 361 までの治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 145
表 47 Day 361 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 146
表 48 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 150
表 49 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 151
表 50 シーズン 2 の Day 361 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団 155
表 51 MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MUSIC、As-treated 解析対象集団 158
表 52 Day 361 までの NOCD：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 159
表 53 Day 361 までの NOCD：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 160
表 54 Day 361 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、新生児 168
表 55 Day 361 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団、シーズン 1 の Day 1 で体重 2.5 kg 未満の被験者 171
表 56 ワクチン接種の状況：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 176
表 57 ワクチン接種の状況：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 183
表 58 受診を要した下気道感染の有害事象の発現割合：MELODY 併合コホート、シーズン 1 及びシーズン 2（ITT 解析対象集団） 187
表 59 副作用 193

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 18
図 2 フォレストプロット：有害事象の発現割合の部分集団解析（MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団） 165
図 3 フォレストプロット：重篤な有害事象の発現割合の部分集団解析（MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団） 166

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
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CCDS	company core data sheet：企業中核データシート
CHD	congenital heart disease：先天性心疾患
CI	confidence interval：信頼区間
CLD	chronic lung disease：慢性肺疾患
COVID-19	coronavirus disease - 2019：新型コロナウイルス感染症
CRF	case report form：症例報告書
CSR	clinical study report：治験総括報告書
DCO	data cut off：データカットオフ
DPT	diphtheria, pertussis (whooping cough), and tetanus：ジフテリア-百日咳-破傷風
eCRF	electronic case report form：電子症例報告書
Fc	fragment crystallisable：Fc 領域
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
Ig	immunoglobulin：免疫グロブリン
ISA	Integrated Safety Analysis
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限
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
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
MELODY 安全性コホート	MELODY (Safety Cohort)
MELODY 主要コホート	MELODY (Primary Cohort)
MELODY 主要コホート／Study 3 安全性併合集団	MELODY (Primary Cohort)/Study 3 Safety Pool
MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団	MELODY (Primary Cohort)/Study 3 (Proposed Dose) Safety Pool
MELODY 併合コホート	MELODY (All Subjects)
MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団	MELODY (All Subjects)/Study 3 Safety Pool
MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団	MELODY (All Subjects)/Study 3 (Proposed Dose) Safety Pool
NCI CTCAE	National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events：米国国立がん研究所有害事象共通用語規準

略語及び専門用語	用語の説明
NIRS/NIRS	MEDLEY においてシーズン 1 でニルセビマブ、シーズン 2 でニルセビマブが投与された群
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
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：医薬品医療機器総合機構
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee：ファーマコビジランスリスク評価委員会
PSUR	Periodic Safety Update Report：定期的安全性報告
PT	preferred term：基本語
SAP	statistical analysis plan：統計解析計画書
SMQ	standardized MedDRA query：MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	half-life：消失半減期
YTE	M252Y/S254T/T256E substitutions in the immunoglobulin heavy chain to increase FcRn affinity that results in the increased half-life of an antibody：抗体の半減期を改変する免疫グロブリン重鎖定常領域のアミノ酸置換（M252Y/S254T/T256E）
シーズン 1	生後初回の RS ウイルス流行シーズン
シーズン 2	生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン
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。

本概要に記載した臨床試験

Study number (study abbreviation) status	Subject population	Title	Location in Module 5
Completed			
D5290C00001 (Study 1) [a]	Healthy adults, aged ≥ 18 to < 50 years	A Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897 in Healthy Adults	5.3.3.1
D5290C00002 (Study 2) [b]	Preterm infants born ≥ 32 to < 35 wGA	Phase Ib/IIa Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897, a Monoclonal Antibody with an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants	5.3.3.1
D5290C00003 (Study 3)	Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA	A Phase IIb Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants	5.3.5.1
D5290C00004 (MELODY)	Term and late preterm infants born ≥ 35 wGA	A Phase III Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants	5.3.5.1
D5290C00005 (MEDLEY)	Infants eligible to receive palivizumab; preterm infants born ≤ 35 wGA and infants with CLD of prematurity or hemodynamically significant CHD	A Phase II/III Randomised, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children	5.3.5.1
D5290C00008 (MUSIC)	Immunocompromised children up to 24 months age at the time of dose administration	A Phase 2, Open-label, Uncontrolled, Single-dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Occurrence of Antidrug Antibody for Nirsevimab in Immunocompromised Children ≤ 24 Months of Age	5.3.5.2

[a] First-time-in-human study.

[b] First-time-in-infants study.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MEDI8897 = nirsevimab; wGA = weeks gestational age.

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 緒言

本概要では、以下の集団を対象とした RS ウイルスによる下気道感染の発症抑制について、臨床データパッケージから得られたニルセビマブの安全性を裏付ける情報を提示する。

(i) 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小児、並びに

(ii) 生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンまで RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児。未熟児の慢性肺疾患（CLD）、血行動態に異常のある先天性心疾患（CHD）、免疫不全、ダウン症候群、嚢胞性線維症、神経筋疾患及び先天性気道形成異常を含むがこれらに限定されない。

ニルセビマブは RS ウイルス F タンパク質に結合する完全ヒトモノクローナル抗体（mAb）であり、ヒトでは内因性標的を有しない。毒性プログラムでは、ニルセビマブに関連する安全性に懸念は認められず、組織交差反応性の検討ではニルセビマブと正常なヒト組織並びに若齢者、新生児及び胎児由来の組織に交差反応性は認められなかった（毒性試験の概要文 2.6.6.8 項）。したがって、ニルセビマブの潜在的なリスクは、主に免疫グロブリン（mAb を含む）に関連する一般的な安全性リスクに基づいており、臨床開発プログラム全体を通してその安全性が評価された。これらのリスクには、即時型過敏症（アナフィラキシーを含む）及び免疫複合体疾患が含まれる。また、ニルセビマブに類似の作用機序を有する mAb であるパリビズマブの市販後において血小板減少症が認められたため、血小板減少症も潜在的なリスクに含まれている。これらのリスクは、臨床開発プログラムにおける注目すべき有害事象である。

2.7.4.1.1.2 安全性データを示す試験の概要

2.7.4.1.1.2.1 試験の概要

ニルセビマブの臨床開発プログラムには、成人を対象とした第 I 相試験、早産児を対象とした後期第 I 相／前期第 II 相試験、小児を対象とした 3 つの主要な試験及び免疫不全を有する小児を対象とした非盲検試験が含まれ、いずれも完了している。

健康成人を対象とした第 I 相試験である D5290C00001 試験（Study 1）及び在胎期間 32 週以上 35 週未満の早産児を対象とした後期第 I 相／前期第 II 相試験である D5290C00002 試験（Study 2）は、いずれも単回用量漸増試験であり、安全性、薬物動態（PK）及び抗薬物抗体（ADA）の評価を目的とし、既に完了している。Study 1 は成人を対象とした試験であり、Study 2 は異なる試験デザインで 10 mg、25 mg 及び 50 mg の用量を評価した小規模な用量漸増試験であるため、これらの試験の安全性データは各試験の治験総括報告書（CSR）に示し、簡潔な要約を 2.7.4.2.1.1.5 項に示した。また、米国食品医薬品局（FDA）の要請に基づき、Study 2 の局所的な注射部位反応の要約を 2.7.4.2.1.6.2 項に示し、叙述を含むその他の安全性の結果は CSR に示した。

後期第 II 相試験である D5290C00003 試験（Study 3）は、在胎期間 29 週以上 35 週未満の極早産児及び中等度早産児を対象に投与時の体重を問わずニルセビマブ 50 mg を単回筋肉内投与した試験である。本試験の結果に基づき、その後の試験（第 III 相 D5290C00004 試験［MELODY］、

第 II/III 相 D5290C00005 試験［MEDLEY］及び第 II 相 D5290C00008 試験［MUSIC］）では体重別固定用量が用いられている。

本概要では評価資料である Study 3、MELODY 及び MEDLEY の 3 試験でニルセビマブを投与された 3620 例並びに免疫不全を有する小児を対象に安全性、PK 及び ADA の評価を目的とした第 II 相試験（MUSIC）でニルセビマブを投与された 100 例を含む、ニルセビマブを投与された 3720 例（推奨用量での投与は 3324 例）の安全性データを中心に示す。

これらの試験デザインの概要を表 1 に示し、次に詳細を記載する。

表 1　　ニルセビマブの臨床的安全性評価に用いた試験

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）**	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）**	後期第 I 相／前期第 II 相、用量漸増、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照（安全性、PK 及び ADA）	生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える早産児（在胎期間 32 週以上 35 週未満）	**ニルセビマブ：**10、25 又は 50 mg 単回筋肉内投与 **プラセボ：**単回筋肉内投与	**ニルセビマブ：**71 例（71 例） **プラセボ：**18 例（18 例）
D5290C00003 **（Study 3）** **評価資料**	後期第 II 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照（有効性、安全性、PK 及び ADA） 有効性の主要評価項目：MA RSV LRTI 副次評価項目：入院を伴う MA RSV LRTI	生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満） 23 か国	**ニルセビマブ：**50 mg 単回筋肉内投与 **プラセボ：**単回筋肉内投与	**最終解析** [a] **ニルセビマブ：**969 例（968 例）（推奨用量となる体重 5 kg 未満の被験者 570 例［572 例］を含む） **プラセボ：**484 例（479 例）（推奨用量となる体重 5 kg 未満の被験者 290 例［288 例］を含む）
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）	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）

表 1　　ニルセビマブの臨床的安全性評価に用いた試験

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）
	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			安全性解析 [c] **主要コホート：** • 上記と同じ **安全性コホート：** • **ニルセビマブ**：1015 例（1011 例） • **プラセボ**：507 例（505 例） **最終解析（併合コホート）** [d] • **ニルセビマブ**：2009 例（1997 例） • **プラセボ**：1003 例（997 例）
D5290C00005 **（MEDLEY）** **評価資料**	第 II/III 相、ランダム化、二重盲検、パリビズマブ対照（安全性、記述的な有効性、PK 及び ADA）	生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎えるパリビズマブの適応となる小児 **シーズン 1**：CLD 又は CHD を有さない在胎期間 35 週 0 日以下の早産児（早産児コホート）並びに CLD 又は CHD を有する正期産児及び早産児（CLD/CHD コホート） **シーズン 2**：シーズン 1 でニルセビマブ又はパリビズマブを投与された 12 か月	**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	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）

表 1　　ニルセビマブの臨床的安全性評価に用いた試験

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）
		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）	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り付け	<u>シーズン 2 解析</u> [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） <u>最終解析</u> [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。
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）	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）を迎える免疫不全を有する小児及び生後 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）を迎える免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児 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：2019 年 ■月 ■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及び鼻腔検体が含まれた。MELODY 安全性コホートでニルセビマブ群にランダム化され、安全性解析（DCO：2022 年 3 月 31 日）でニルセビマブ群としてカウントされていた 1 例に、実際にはプラセボが投与されていたことが安全性解析と最終解析の間で判明し、投与群が変更された。

[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、CSR = 治験総括報告書、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

MELODY 及び Study 3 の試験デザインの概要

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児及び在胎期間 35 週以上の後期早産児（MELODY：3012 例）並びに在胎期間 29 週以上 35 週未満の極早産児及び中等度早産児（Study 3：1453 例）におけるニルセビマブの有効性及び安全性を評価するデータを得るため、MELODY と Study 3 では類似した試験デザインを用いた（ニルセビマブ群とプラセボ群に 2：1 の割合でランダム化、二重盲検、プラセボ対照）。本概要には、Study 3 及び MELODY の全被験者（MELODY の主要コホート及び安全性コホート）の Day 361 までの安全性及び ADA データ、並びに MELODY の全被験者のシーズン 2 の呼吸器疾患発現（Day 362～Day 511）の要約が含まれる。

MEDLEY の試験デザインの概要

MEDLEY は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染による重症化リスクが高い在胎期間 35 週 0 日以下の早産児、及び未熟児の CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有する小児（各コホートに在胎期間 29 週未満の小児を含む）（合計 925 例、早産児コホート 616 例及び CLD/CHD コホート 309 例を含む）を対象にニルセビマブの安全性を評価するパリビズマブ対照試験である。本試験の適格性を満たす CLD と CHD の定義には、パリビズマブの添付文書（Synagis SmPC 2021、Synagis PI 2021 を含む）に記載される定義を用いた。本試験のシーズン 1 では、早産児コホート及び CLD/CHD コホートの被験者はニルセビマブ群又はパリビズマブ群に 2：1 の割合でランダム化された。本試験のシーズン 2 では、CLD/CHD コホートの被験者が 2 回目の治験薬を投与された。シーズン 1 にパリビズマブを投与された CLD/CHD コホートの被験者は、シーズン 2 にニルセビマブ群又はパリビズマブ群に 1：1 の割合で再度ランダム化された。すなわち、本試験のシーズン 2 には以下の 3 つの投与群が含まれた。

- NIRS/NIRS 群：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（180 例）
- PALI/PALI 群：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（42 例）
- PALI/NIRS 群：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（40 例）

本概要には、MEDLEY のシーズン 1 の Day 361 まで及びシーズン 2 の Day 361 までの安全性及び ADA データが含まれる。

MUSIC の試験デザインの概要

MUSIC は、シーズン 1 又はシーズン 2 に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 24 か月齢以下の小児を対象とした第 II 相非盲検試験である。本試験には、生後 1 年目（生後初回の RS ウイルス流行シーズン）に体重別固定用量に基づきニルセビマブ 50 mg を投与された被験者（投与時の体重 5 kg 未満）又は 100 mg を投与された被験者（投与時の体重 5 kg 以上）（46 例）及び生後 2 年目（生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン）にニルセビマブ 200 mg を投与された被験者（54 例）の 2 つの投与群が含まれた。本概要には、本試験に登録された全被験者の Day 361 までの安全性及び ADA データの最終解析結果を含めた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR）。

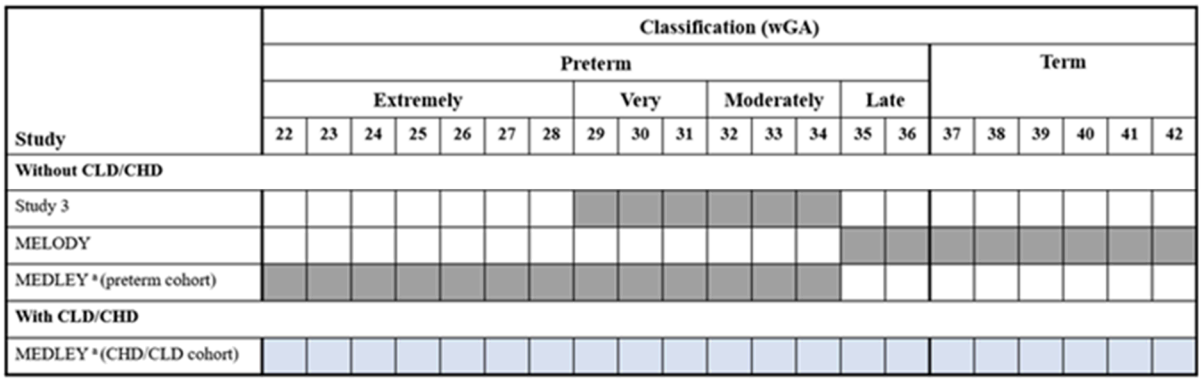
対象集団

Study 3、MELODY 及び MEDLEY の 3 試験（評価資料）の対象集団を図 1 に示す。これらの試験の対象被験者を以下の区分（出生時の在胎期間）で示した。

- 正期産児：在胎期間 37 週以上
- 後期早産児：在胎期間 35 週以上 37 週未満
- 中等度早産児：在胎期間 32 週以上 35 週未満
- 極早産児：在胎期間 29 週以上 32 週未満
- 超早産児：在胎期間 29 週未満

MUSIC の組入れ基準に在胎期間に関したものは含まれていない。

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



[a] Palivizumab eligible, according to approved indication (SYNAGIS® PI 2021, SYNAGIS SmPC 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.

用法及び用量

Study 3 では、ニルセビマブ群にランダム化された全被験者は投与時の体重を問わずニルセビマブ 50 mg の単回筋肉内投与を受けた。Study 3 の解析結果から体重の大きな被験者でニルセビマブの血清中曝露量が低いことが示され、有効性の低下に関連していると考えられた。そのため、MELODY 及び MEDLEY では体重別固定用量（投与時の体重 5 kg 未満では 50 mg、5 kg 以上では 100 mg）が用いられ、その後の MUSIC にもこの用量が適用された。MELODY 及び MEDLEY でニルセビマブ群にランダム化された全被験者の生後初回の RS ウイルス流行シーズン並びに MUSIC の生後 1 年目の被験者では、体重別固定用量に基づきニルセビマブの推奨用量を投与することとされた。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小児におけるニルセビマブの推奨用量は、投与時の体重 5 kg 未満では 50 mg、5 kg 以上では 100 mg の単回筋肉内投与である。

MEDLEY 及び MUSIC で対象に含めた生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の小児に対しては、ニルセビマブの推奨用量を 200 mg（100 mg × 2 か所の筋肉内投与）とした。

2.7.4.1.1.2.2 試験データの併合及び併合の根拠

本概要に示す安全性の併合解析には、完了したMELODYの主要コホート及び安全性コホート（Day 361まで）の安全性及びADAデータ、並びに完了したStudy 3のDay 361までのすべてのデータが含まれる。

安全性データを併合したMELODY及びStudy 3は、いずれもプラセボ対照、ランダム化、二重盲検試験であった。また、安全性評価項目は同一であり、いずれも健康な小児を対象とした。両試験の選択／除外基準は在胎期間を除き類似していた。MELODYでは在胎期間35週0日以上の後期早産児及び正期産児を対象とし、Study 3では在胎期間29週0日から34週6日までの早産児を対象とした。しかし、対象集団の在胎期間の差は2試験の併合を妨げるものではない。MELODY及びStudy 3では、American Academy of Pediatrics又は試験に参加した地域若しくは各国のガイドラインでパリビズマブの投与対象とならない小児を組み入れた。両試験の投与群は類似しており（表1）、ニルセビマブ群又はプラセボ群のランダム化の割合（2：1）は同じであった。ランダム化の際は、半球（北半球又は南半球）及びランダム化時の月齢（3.0か月以下、3.0か月超6.0か月以下、6.0か月超）による層別化が行われた。MELODYでニルセビマブ群にランダム化された被験者には、投与時の体重が5 kg未満の場合は50 mgの、5 kg以上の場合は100 mgのニルセビマブが単回筋肉内投与された。Study 3では、ニルセビマブ群にランダム化された全被験者にニルセビマブ50 mgが単回筋肉内投与された。これらを踏まえ、この2試験を安全性の併合解析の対象として選択した。

MEDLEY及びMUSICの安全性データはMELODY及びStudy 3の併合に加えず、本概要では各試験のデータを個別に示した。MEDLEYはパリビズマブの投与対象となるRSウイルス感染による重症化リスクが高い被験者を対象とし、パリビズマブを実薬対照とした試験であった。一方、MELODY及びStudy 3はパリビズマブの投与対象となる被験者を除外したことから、MEDLEYを併合に含めなかった。また、非盲検非対照試験であるMUSICも併合に含めなかった。MUSICはRSウイルス感染による重症化リスクが高い免疫不全を有する被験者を対象とし有害事象の発現割合が異なると予測されたこと、生後2回目のRSウイルス流行シーズンを迎える前のより月齢の高い被験者が含まれていたことから、併合の対象外とした。Study 1及びStudy 2の安全性データについては、Study 1は成人を対象とし、Study 2は異なるデザインを用いた小規模の用量漸増試験であることからMELODY及びStudy 3の併合に加えなかった。

本概要には、以下の安全性の併合データを示した。

- MELODY併合コホート／Study 3推奨用量安全性併合データ（3854例［ニルセビマブ群2570例、プラセボ群1284例］）：MELODYの主要コホート及び安全性コホートで治験薬を投与された全被験者並びにStudy 3で投与時の体重が5 kg未満で治験薬を投与された被験者からなる併合データ。これには推奨用量が投与された被験者のみが含まれる。この集団は以下に示すMELODY併合コホート／Study 3安全性併合データの部分集団である。
- MELODY併合コホート／Study 3安全性併合データ（4441例［ニルセビマブ群2966例、プラセボ群1475例］）：MELODYの主要コホート及び安全性コホートで治験薬を投与された全被験者並びにStudy 3で治験薬を投与された全被験者からなる併合データ。

MELODY併合コホート／Study 3安全性併合データは、プラセボを対照としてニルセビマブを評価した最大の併合データであり、企業中核データシート（CCDS）の副作用及び潜在的なリスクの評価に用いた。FDAとのpre-BLA meeting（2022年7月26日）後に、[redacted]

[redacted]との助言を得たため、本概要では主に当該データの結果を示す。

3 つの安全性併合解析が計画され、MELODY の主要解析、安全性解析及び最終解析の時点でそれぞれ実施された。最初の解析は MELODY 主要コホートの全被験者（北半球の 2020 年 RS ウイルス流行シーズンに組み入れられ少なくとも Day 151 まで追跡調査された 1 例を除く）で Day 361 までの追跡調査を完了した時点で実施した。最初の解析には、Study 3 のすべての安全性及び ADA データ、並びに MELODY 主要コホートにおけるデータカットオフ（DCO）時点で得られたすべての安全性及び ADA データを含めた。2 回目の解析（安全性解析）は、MELODY 安全性コホートの全被験者で少なくとも Day 151 までの追跡調査を完了した時点で実施し、Study 3 のすべての安全性及び ADA データ、並びに MELODY 併合コホート（主要コホート及び安全性コホート）の DCO 時点のすべての安全性及び ADA データを含めた。

3 回目の解析は、MELODY 安全性コホートの全被験者が Day 361 までの追跡調査を完了した時点で実施し、Study 3 のすべての安全性及び ADA データ、並びに MELODY 併合コホート（主要コホート及び安全性コホート）の DCO 時点のすべての安全性及び ADA データを含めた。

また、全試験の併合データについては、投与群別及びニルセビマブの用量別の人口統計学的特性及び曝露量のみを示した。これには、Study 2、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC（臨床データパッケージに含まれる小児を組み入れた試験）で治験薬を投与された全被験者のデータが含まれる。

2.7.4.1.1.3 薬理学的クラスエフェクト

ニルセビマブは、RS ウイルス F タンパク質の融合前高次構造に対する、遺伝子組換えヒト免疫グロブリン（Ig）G1κ mAb である。この抗体は、Fc 領域中で M252Y/S254T/T256E（YTE）の 3 つのアミノ酸を置換することで、終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）が延長されており、RS ウイルス流行シーズンを通じて RS ウイルス感染症の発症抑制が期待される。現在、同様の薬理学的作用機序を有し RS ウイルス感染症の発症抑制を目的として承認されている薬剤はパリビズマブのみであり（1998 年に米国、1999 年に欧州連合、2012 年に日本で承認）、その使用は RS ウイルス感染による重症化リスクが高い小児に限られている。パリビズマブは、RS ウイルス F タンパク質の A 抗原部位（抗原部位 II）のエピトープに対するヒト IgG1κ mAb であり、ニルセビマブが結合する抗原部位 Ø（ゼロ）とは異なる部位で結合する（Johnson et al 1997、SYNAGIS SmPC 2021、SYNAGIS PI 2021、シナジス添付文書 2021、McLellan 2015）。パリビズマブは Fc 領域を改変していないことから、血清中の $t_{1/2}$（約 1 か月）に基づき RS ウイルス流行シーズンを通じて毎月投与する必要がある（SYNAGIS PI 2021、SYNAGIS SmPC 2021、シナジス添付文書 2021）。また、パリビズマブに由来し、RS ウイルス F タンパク質に対する親和性がパリビズマブより高いヒト IgG1 mAb である motavizumab も臨床開発がなされていた（Carbonell-Estrany et al 2010）。

ニルセビマブは、内因性標的を有さず RS ウイルスに特異的な mAb としての作用機序に基づき忍容可能な安全性プロファイルを有すると考えられた。毒性プログラムでは、ニルセビマブに関連する安全性に懸念は認められなかった（2.7.4.1.1.4 項）。したがって、ニルセビマブの潜在的なリスクは、主に免疫グロブリンに関連する一般的な安全性リスクに基づいており、臨床開発プログラム全体を通して安全性が評価された。ポリクローナル免疫グロブリン製剤及び mAb を含む免疫グロブリン投与に関連するリスクには、即時型（Type 1）過敏症反応（アナフィラキシーを含む）及び免疫複合体疾患（Type 3 過敏症）が含まれる。また、ニルセビマブと類似の作用機序を有する mAb であるパリビズマブの市販後において、重度の血小板減少症（血小板数 50000/μL 未満）が認められたため、血小板減少症も潜在的なリスクに含まれており、パリビズマ

ブの添付文書にも記載されている（SYNAGIS PI 2021、SYNAGIS SmPC 2021、シナジス添付文書 2021）。過敏症（アナフィラキシーを含む）、免疫複合体疾患及び血小板減少症は、Study 3、MEDLEY、MELODY 及び MUSIC を含むニルセビマブの臨床試験で注目すべき有害事象として評価した。mAb を含む免疫グロブリンの投与には注射部位反応のリスクもある。注射部位反応は、注射部位の炎症、発赤、痒み、疼痛、あざ、感染又は過度の出血として認められる可能性がある。

ウイルス特異的抗体が感染及び／又は疾患を阻害せずに促進してしまう現象である抗体依存性増強（それぞれ感染の抗体依存性増強、疾患の抗体依存性増強）は、薬理学的クラスに基づく理論上のリスクである（van Erp et al 2019、Lee et al 2020、Karthik et al 2020）。抗体依存性増強は、Fc 受容体産生細胞に作用しウイルス感染の増加、又は炎症の増強及び疾患重症度の悪化の要因となる過度の Fc 媒介エフェクター機能を引き起こす。疾患の抗体依存性増強の機序の多くは解明されておらず、過度の Fc 媒介エフェクター機能はその機序の一部である可能性がある。抗体依存性増強は呼吸器疾患増強の機序の一つであり、医学的介入歴（ワクチン等）に関連するウイルス性呼吸器感染の重度の臨床所見と定義される（Lee et al 2020）。呼吸器疾患増強は、ホルマリン不活化 RS ウイルスワクチンを接種し RS ウイルス血清反応陰性であった小児が、野生型ウイルスに市中感染した際に増強された RS ウイルス性疾患を発現するときに見られる（Acosta et al 2015）。ニルセビマブの開発プログラムにおける非臨床試験で、コットンラットモデルを対象に IG7（ニルセビマブの非 YTE バージョン）を用いて抗体依存性増強の可能性を評価した（2.7.4.1.1.4 項及び非臨床薬理試験 2.6.2.2.5 項）。その結果、評価したいずれの用量（準有効用量を含む）でも RS ウイルス感染増強のエビデンスは認められず、これらの試験では疾患増強のエビデンスも認められなかった。重度の臨床症状は自然感染でも認められ、自然感染において呼吸器疾患増強と重度の臨床症状を鑑別するバイオマーカーはないことから、抗体依存性増強の臨床評価には介入群と対照群との間で重症例の割合の比較が必要である（Arvin et al 2020）。

臨床試験では、これらの理論上のリスクに対処するためデータを収集した。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の被験者では、以下に詳細を示すとおり潜在的なリスクである即時型過敏症（アナフィラキシーを含む）を観察した。即時型過敏症は標準的な臨床診療により管理された。

- 被験者の保護者／法定代理人は、過敏症の徴候や症状を速やかに特定する助けとなる詳細情報が記載されたカードの提供を受け、過敏症発現の際は治験責任（分担）医師／実施医療機関の担当者に速やかに報告するよう指導を受けた。治験責任（分担）医師／実施医療機関の担当者は、事象を知ってから 24 時間以内に治験依頼者に報告することとした。
- 治験実施計画書にベースライン評価として投与前の身体所見（バイタルサインを含む）を規定し、被験者は投与 30 分後及び 60 分後にバイタルサインの測定を受け、投与後 60 分間観察された。

抗体依存性増強による呼吸器疾患増強の可能性のある被験者を特定し、疾患重症度の特徴をより明らかにするため、RS ウイルス感染症の調査を実施しデータを収集した（臨床的有効性 2.7.3.1.2.2 項）。MELODY 併合コホートのシーズン 2（Day 362～Day 511）の安全性の結果では、ニルセビマブを投与された小児においてプラセボを投与された小児と比較して受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（MA RSV LRTI）の増加及び呼吸器疾患増強のエビデンスは認められなかった（詳細は 2.7.4.5.3 項）。

2.7.4.1.1.4 関連する非臨床所見

全体として、非臨床試験のデータにニルセビマブに関連する安全性に懸念は認められなかった。

ヒト及びサルではニルセビマブの抗原（RS ウイルス F タンパク質）の内因性の発現はなく、ニルセビマブと Fc 受容体との結合はヒトとカニクイザルで類似していることから（Dall'Acqua et al 2006）、非臨床安全性評価のモデルとしてカニクイザルを用いることは適切である。

カニクイザルの毒性試験では、ニルセビマブを 300 mg/kg までの用量で週 1 回静脈内投与又は 300 mg までの用量で週 1 回筋肉内投与（合計 5 回投与）したとき、局所性又は全身性の有害作用は認められず、カニクイザルでの無毒性量は 300 mg/kg の静脈内投与又は 300 mg の筋肉内投与と判断された。ADA は投与期間中には認められず、回復期間中にニルセビマブを投与された 12 頭中 4 頭及び対照動物 6 頭中 0 頭が ADA 陽性となり、トキシコキネティクスに対する影響には、ばらつきが認められた。

また、成人由来組織並びに若齢者、新生児及び胎児由来組織パネルの凍結切片に対する組織交差反応性を検討したところ、ニルセビマブの標的がウイルスに特異的な非内因性標的であることから予想されるように、いずれのヒト組織においてもニルセビマブによる交差反応性は認められなかった。

さらに、RS ウイルスに感染したコットンラットモデルで IG7 を用いて RS ウイルス感染の抗体依存性増強の可能性を評価した（非臨床薬理試験 2.6.2.2.5 項）。その結果、検討したいずれの用量（有効用量から RSV A2 では 0.125 mg/kg、RSV B9320 では 0.03125 mg/kg まで）においても RS ウイルス感染増強のエビデンスは認められなかった。また、IG7 を予防投与した動物は RS ウイルス接種後に防御的免疫応答を獲得し、IG7 の消失後も RS ウイルス感染に対する防御効果を示した。これらの試験では、疾患増強のエビデンスも認められなかった。

2.7.4.1.1.5 安全性評価項目及び評価方法

2.7.4.1.1.5.1 安全性評価項目

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の安全性評価項目は類似していた。有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、新規発症慢性疾患（NOCD）及び皮膚反応は、各試験の同意取得時から Day 361 まで収集した。MELODY では、シーズン 2（シーズン 2 前の追加投与なし）における呼吸器疾患発現の評価のため、受診を要した呼吸器疾患を Day 362 から Day 511 まで収集した。各試験のその他の安全性評価項目の評価時期については、各試験の治験実施計画書を参照のこと。

本概要に示す有害事象の要約は治験薬投与後に発現又は悪化した有害事象に基づく。Study 3、MELODY 及び MUSIC では、治験薬投与後から Day 361 までに発現した有害事象と定義した。

MEDLEY では治験薬投与後に発現又は悪化した有害事象を以下のとおり定義した。

- シーズン 1：シーズン 1 の Day 1（シーズン 1 の開始日）の投与後からシーズン 1 の Day 361（シーズン 1 の終了日）まで又はシーズン 2 の初回投与（シーズン 2 の開始日）までに発現した有害事象
- シーズン 2：シーズン 2 の Day 1（シーズン 2 の開始日）の投与後からシーズン 2 の Day 361（シーズン 2 の終了日）までに発現した有害事象

- シーズン 1 + シーズン 2：シーズン 1 の Day 1（シーズン 1 の開始日）の投与後からシーズン 2 の Day 361（シーズン 2 の終了日）までに発現した有害事象

有害事象の重症度、治験薬との因果関係、可能性のある病因及び重篤な有害事象の基準に該当するかについては治験責任（分担）医師が評価した。Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC における有害事象の重症度の評価は、小児に適用可能な場合は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）の最新版、又は各試験の治験実施計画書付録に示した重症度スケールを用いた（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.1、Appendix A、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Appendix 16.1.1、Appendix A、第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Appendix 16.1.1、Appendix A、第 5 部 3.3.1 項 Study 2 CSR Appendix 16.1.1、Appendix 2 及び第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Appendix 16.1.1、Appendix 2）。いずれの試験も有害事象の重症度の評価には可能な場合は NCI CTCAE、その他の場合は付録に示した重症度スケールを用いるよう電子症例報告書（eCRF）ガイドラインに記載した。2 つの重症度スケールは、いずれも 5 段階評価（軽度［1］から死亡［5］）であり、日常生活の活動への影響を評価する点で同様であった。

注目すべき有害事象として即時型過敏症（アナフィラキシーを含む）、血小板減少症及び免疫複合体疾患を評価した（2.7.4.1.1.3 項）。

ニルセビマブの臨床開発プログラムにおいて潜在的なリスクである過敏症の詳細な評価を行うため、FDA のガイダンスに基づき以下を含む追加の手順を実施した。

- 皮膚反応として収集される皮膚関連の各有害事象の特徴を評価するため、過敏症では皮膚症状がよく見られることから、過敏症の見過ごしを防ぐために皮膚反応専用の eCRF で追加の情報を収集した。追加の詳細については以下を参照のこと。
- 2.7.4.1.1.3 項に示したとおり、潜在的な事象の即時型過敏症について被験者を観察した。これらの反応は標準的な臨床診療により管理された。

皮膚及び皮下組織の有害事象（すなわち治験薬投与に関連する発疹及び注射部位反応、又は小児期の定期予防接種に関連するワクチン接種部位の反応）は、膿痂疹、水痘、及び疥癬又は孤立性の皮膚病変（単一の丘疹、斑又は虫刺され）と確実に診断できる少数の例外を除き、皮膚反応として収集した。皮膚反応として報告すべき皮膚関連の有害事象の種類について、治験責任（分担）医師にガイダンスを提供し、皮膚反応については専用の症例報告書（CRF）を用いて追加のデータを収集した（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Appendix 16.1.2、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Appendix 16.1.2、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Appendix 16.1.2 及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Appendix 16.1.2 の CRF ガイドライン）。MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の皮膚反応の報告に関するガイダンスは Study 3 の後に改訂された（例：対象集団におけるニルセビマブの安全性プロファイルをより適切に評価するため、皮膚反応として報告すべき有害事象の種類からおむつ皮膚炎を削除し［MELODY、MEDLEY 及び MUSIC］、小児期の定期予防接種に伴う注射部位及びワクチン接種部位の反応を追加した［MELODY 及び MEDLEY］）。

皮膚反応の評価は、重症度、持続期間、投与からの発現までの期間又は治験薬との因果関係を問わず、投与後に発現したすべての皮膚又は皮膚関連の有害事象を対象に Day 361 まで実施した。投与後 7 日以内に発現したすべての発疹を含む皮膚又は皮膚関連の反応について評価を実施するため、被験者は発現後速やかに実施医療機関に来院することとした。皮膚反応の特徴（紅斑性、斑状丘疹状、蕁麻疹様等）、部位、分布、関連する全身症状（発熱、嗜眠、関節の症状等）の有無、直近の薬剤投与又はワクチン接種、及び直近のウイルス性疾患を含む皮膚反応の詳細な情報を病因の特定を助けるために皮膚反応専用の CRF に収集した。また、治験責任（分担）医師は皮膚反応が過敏症／アレルギー反応であるかを評価し（Study 3、MELODY 及び MEDLEY で

は治験薬に関連すると判断された場合のみ皮膚過敏症として報告することとし、MUSIC では治験薬との因果関係を問わず皮膚過敏症として報告することとした）、病因の評価を提供するよう指示された。過敏症のシグナル及び病因の評価の第一の方法は治験責任（分担）医師の報告に基づいたが、過敏症の症例の見過ごしを防ぐために皮膚反応専用の CRF で収集した情報も活用した。

NOCD は、治験薬投与後に新規に診断された慢性かつ持続性の、治験責任（分担）医師により医学的に重要と判断された状態と定義した。NOCD は、糖尿病、自己免疫疾患（ループス、関節リウマチ等）及び神経疾患（てんかん等）を含むがこれらに限定されない。軽度の湿疹、組入れ時に認められていた先天性異常の診断又は急性疾患（上気道感染、中耳炎、気管支炎等）は NOCD には該当しない。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、バイタルサインの測定及び身体所見をスクリーニング来院時、投与日並びに追跡期間中の Day 8、Day 15（MELODY 及び MEDLEY のみ）、Day 31、Day 61（MEDLEY のみ）、Day 91、Day 121（MEDLEY のみ）、Day 151 及び Day 361 に実施した。身体所見については、実施の有無のみを CRF に記録した。身体所見での異常は有害事象として記録した。

臨床検査データは、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言に基づき MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の日本の実施医療機関で収集した。日本人被験者を組み入れなかった Study 3 では臨床検査を実施しなかった。MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、表 2 に示す臨床検査をベースライン（スクリーニング又は Day 1 投与前）並びに追跡期間中（Day 8、Day 31 及び Day 151）に実施した。MEDLEY では、CLD/CHD/ダウン症候群コホートの被験者を対象にシーズン 2 のベースライン（シーズン 1 の Day 361 又はシーズン 2 の Day 1 投与前）及び追跡期間中（Day 8、Day 31 及び Day 151）にも臨床検査を実施した。

治験実施計画書に基づき、治験責任（分担）医師が臨床的に重要と判断した臨床検査所見は有害事象として報告した。

表 2　　臨床検査

Serum chemistry [a]	
AST	Creatinine
ALT	Blood urea nitrogen
TBL	
Haematology	
White blood cell count with differential	Haemoglobin
Platelet count	Haematocrit
Red blood cell count	

[a] Tests for AST, ALT, and TBL were to be conducted concurrently and assessed concurrently.
ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; TBL = total bilirubin.

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、それぞれ同じ独立データモニタリング委員会が定期的に安全性データを評価し、試験の実施継続について提言を行った。

MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の実施中、2020 年 3 月 11 日に世界保健機関が宣言した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック（Cucinotta and Vanelli 2020）が継続していた。COVID-19 関連の制限措置による試験への影響を抑えるため、MELODY 及び MEDLEY への被験者登録を北半球では 2020 年／2021 年、南半球では 2020 年に中断した。MELODY、

MEDLEY 及び MUSIC で COVID-19 に関連して取られた措置の詳細は各試験の CSR（第 5 部 3.5.1 項及び第 5 部 3.5.2 項）に示した。COVID-19 のパンデミックにより、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では被験者の安全及び試験データの完全性を確保しつつ安全性データを収集するための対策が実行された。この対策には、有害事象、併用薬、皮膚反応及び呼吸器疾患の評価のために電話又はビデオ会議を用いること、自宅訪問並びに電話又はビデオ会議によるリモートでの下気道感染の評価を実施することが含まれた。

全体として、COVID-19 関連により試験を中止した被験者の割合は非常に低く（MELODY：0.1%、MEDLEY シーズン 1：0.5%、MEDLEY シーズン 2：0%、MUSIC：0%、以下同順）、治験実施計画書からの重要な逸脱（0.3%、5.5%、0.4%、0%）及び COVID-19 による来院の中止／延期（25.6%、24.3%、5.7%、0%）は試験結果の解釈に影響を及ぼさないと判断された。

2.7.4.1.1.5.2 本概要に示す安全性データ

本概要に示す安全性併合解析、MEDLEY 及び MUSIC の安全性パラメータは、被験者の内訳、人口統計学的特性、基準値の特性、病歴、治験薬への曝露状況、有害事象及び ADA であった。全試験併合集団（Study 2、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC で治験薬を投与された全被験者）の安全性パラメータは、人口統計学的特性及び治験薬への曝露状況のみであった。

臨床検査及びバイタルサインの結果は併合せず、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の試験ごとに 2.7.4.3 項及び 2.7.4.4 項に簡潔に記載した。臨床検査データは MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の日本人被験者を対象に収集した（PMDA の助言に基づく）。Study 3 には日本人被験者を組み入れておらず、臨床検査データを収集しなかった。

本概要に示す追加の安全性パラメータとして、Study 2 を含む小児を対象とした試験の用量別のすべての局所性注射部位反応、投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内に発現した有害事象の要約、並びに追加の部分集団解析の結果（詳細は 2.7.4.1.1.6.10 項）を含めた。

2.7.4.1.1.6 解析方法

解析方法の詳細は、併合データについては Integrated Safety Analysis（ISA）統計解析計画書（SAP）（第 5 部 3.5.3 項）に、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC の各試験については各試験の SAP（第 5 部 3.5.1 項及び 3.5.2 項）に示した。

解析方法の概要、安全性解析対象集団、並びに MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団及び MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団の有害事象データ解析について以下に示す。

2.7.4.1.1.6.1 全般的な統計手法

安全性及び ADA のデータは、特に記載のない限り併合解析の安全性解析対象集団又は各試験の安全性解析対象集団に基づき記述統計を用いて要約した。すべての連続変数は、記述統計を用いて例数、平均値、標準偏差、中央値、最大値及び最小値を示した。すべてのカテゴリカル変数は例数及び割合を用いて要約した。人口統計学的特性及び基準値の特性については、各項目で欠測データがある被験者を要約（平均値及び割合等）から除外した。すべての解析には SAS®、Version 9.4（SAS Institute Inc., Cary, North Carolina）又はそれ以降のバージョンを用いた。

安全性パラメータに対する統計学的検定は実施しなかった。以下に示す場合、Agresti 2013 に記載の層調整した割合の差を求めるため、Miettinen-Nurminen 信頼限界（Miettinen and Nurminen 1985）を用いて試験について層調整したニルセビマブとプラセボの割合の差の両側 95%信頼区間（CI）を算出した。

原則、治験薬の初回投与前の欠測のない直近の評価をベースラインとした。第 5 部 3.5.3 項の ISA SAP に示したとおり、全般的なルールとして有害事象の発現日及び消失日の部分的データ又は欠測データを除き、欠測値の補完は行わなかった。

2.7.4.1.1.6.2 As-treated 解析対象集団

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団及び MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団の解析では、被験者に投与された治験薬に基づく As-treated 解析対象集団を用いた。

MEDLEY シーズン 1 の As-treated 解析対象集団には、シーズン 1 で治験薬を投与された被験者を含めた。この集団では、シーズン 1 で実際に投与された治験薬に基づき解析を行った。シーズン 1 に誤ってニルセビマブとパリビズマブの両方を投与された被験者については、安全性データの要約では用量を問わずニルセビマブを投与された被験者はニルセビマブ群に含めた。ADA の要約では、最初に投与された治験薬に基づき解析を実施し、異なる投与群の治験薬が投与された時点までに収集されたデータを要約に含め、以降のデータはすべて一覧表に示した。シーズン 2 の As-treated 解析対象集団には、シーズン 2 で治験薬を投与された被験者を含めた。この集団では、2 シーズン（シーズン 1 及びシーズン 2）を通じて実際に投与された治験薬に基づき解析を行った。

MUSIC では、本試験に組み入れられ（書面による同意が取得され）ニルセビマブを投与された被験者を As-treated 解析対象集団に含めた。

2.7.4.1.1.6.3 有害事象

有害事象のコーディングには、併合解析及び MEDLEY では国際医薬用語集（MedDRA）version 25.1 を用い、MUSIC では MedDRA version 25.0 を用いた。Day 361 までに発現した有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は器官別大分類及び基本語（PT）を用いて要約した。詳細は、併合データについては第 5 部 3.5.3 項 ISA SAP 及び SAP Addendum を、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC については各試験の SAP を参照のこと。器官別大分類及び PT 別に有害事象が 1 件以上認められた例数及び割合を示した（同じ有害事象を複数回発現した被験者は 1 回のみカウントした）。また、有害事象を最も重い重症度で要約した。同じ有害事象を複数回発現した被験者については、重症度は最も重いグレードとし、治験薬との因果関係は 1 回以上ありと判断されていれば関連ありとした。有害事象の合計件数も示した（すなわち同一被験者に複数回発現した同じ有害事象も複数回分カウントした）。有害事象、注目すべき有害事象、治験薬に関連すると判断された皮膚反応（皮膚過敏症反応を含む）を投与後の時期別（1 日以内、3 日以内、7 日以内、14 日以内）に要約した。MEDLEY では、ニルセビマブ群の被験者は 1 回の実薬投与後に月 1 回のプラセボ投与を 4 回受けたことから、実薬投与に関連する有害事象を評価するため、治験薬の初回投与から 30 日後までの有害事象の概要並びに器官別大分類及び PT 別の有害事象を事後解析（主要解析後かつシーズン 2 解析のデータベースロック前）で評価した。MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団及び MUSIC では、投与後の時期別の要約として、有害事象、注目すべき有害事象及び治験薬に関連すると判断された皮膚反応（皮膚過敏症反応を含む）の投与後 30 日以内の評価を事後解析として追加した。

比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）は PT 別に要約した。MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団及び MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、有害事象及び重篤な有害事象を発現した被験者の割合について、試験で層調整したニルセビマブ群及びプラセボ群間の試験間での共通の差の両側 95% CI を算出した。

2.7.4.1.1.6.4 注目すべき有害事象

即時型（Type I）過敏症（アナフィラキシーを含む）、免疫複合体疾患及び血小板減少症を注目すべき有害事象として事前に規定した。注目すべき有害事象の発現例数及び発現割合を投与群別並びに器官別大分類及び PT 別に要約した。

なお、注目すべき有害事象は、治験責任（分担）医師が報告時に特定することとした。注目すべき有害事象の主要な評価は、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象に基づいた（治験責任［分担］医師の評価に基づく注目すべき有害事象）。

さらに注目すべき有害事象について補助的な評価を行うために、以下の検索基準に基づき MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の解析も行った。

- 注目すべき有害事象の即時型過敏症（アナフィラキシーを含む）の解析には、過敏症の MedDRA 標準検索式（SMQ）の狭域検索、並びにアナフィラキシー反応の SMQ の狭域及び広域検索を用いた。
- 注目すべき有害事象の血小板減少症及び免疫複合体疾患の解析には、PT に基づく試験特有のクエリを用いた。

過敏症の SMQ の狭域検索には、免疫複合体疾患の PT が含まれた。これらの SMQ 及び PT の特定は社内医学専門家が行い、MELODY の主要解析のデータベースロック前に個別文書を作成した（第 5 部 3.5.3 項、AESI MedDRA Compatible PTs and Anatomical Therapeutic Chemical Codes for healthcare resource utilisation and Vaccine Co-administration Analyses）。

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 MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現例数及び発現割合を、治験薬の初回投与後の時期別（1 日以内、3 日以内、7 日以内、14 日以内、30 日以内）に投与群別並びに器官別大分類及び PT 別に要約した。

2.7.4.1.1.6.5 皮膚反応及び皮膚過敏症反応

皮膚反応専用の eCRF ページに報告され、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応（皮膚過敏症反応を含む）の発現例数及び発現割合を、投与群別並びに器官別大分類及び PT 別に要約した。

皮膚反応の特徴、器官別大分類及び PT 別の皮膚反応、治験薬投与後（MEDLEY の各シーズンの初回投与後）の時期別（1 日以内、3 日以内、7 日以内、14 日以内、30 日以内）の器官別大分類及び PT 別の皮膚反応、器官別大分類及び PT 別の皮膚過敏症反応、並びに治験薬投与後（MEDLEY の各シーズンの初回投与後）の時期別（1 日以内、3 日以内、7 日以内、14 日以内、30 日以内）の器官別大分類及び PT 別の皮膚過敏症反応の要約を示した。

2.7.4.1.1.6.6 新規発症慢性疾患（NOCD）

NOCD には有害事象の eCRF で NOCD として特定された糖尿病、自己免疫疾患（ループス、関節リウマチ等）及び神経疾患（てんかん等）が含まれるが、これらに限定されない。NOCD の発現例数及び発現割合を投与群別並びに器官別大分類及び PT 別に要約した。

2.7.4.1.1.6.7 治験薬に関連すると判断された事象

治験薬に関連すると判断された有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、皮膚反応及び NOCD の発現割合を投与群別並びに器官別大分類及び PT 別に要約した。

2.7.4.1.1.6.8 ワクチン接種及びワクチン接種後 7 日以内又は 28 日以内に発現した事象

事前に規定した 7 種類のワクチン（結核ワクチン、インフルエンザワクチン、麻疹／流行性耳下腺炎／風疹／水痘ワクチン、ロタウイルスワクチン、ジフテリア-百日咳-破傷風（DPT）含有混合ワクチン、肺炎球菌ワクチン、B 型肝炎ワクチン）を接種した例数及び治験薬投与の前後 7 日以内のワクチンの合計接種回数を含むワクチン接種の状況を、ワクチンの種類別及び投与群別に要約した。治験薬投与の前後 14 日以内のワクチン接種について同様に要約し、2 回目及び 3 回目の安全性併合解析のみ治験薬投与当日について同様に要約した。MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団及び MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、ワクチンを併用接種（治験薬投与日、治験薬投与の前後 7 日以内又は前後 14 日以内）した被験者を対象に、ワクチン接種後 7 日又は 28 日以内に発現した有害事象（器官別大分類及び PT 別）を投与群別に要約した（第 5 部 3.5.3 項 ISA SAP 及び SAP addendum）。割合は、ワクチンを併用接種（治験薬投与日、治験薬投与の前後 7 日以内又は前後 14 日以内）した例数を分母として算出した。

2.7.4.1.1.6.9 臨床検査値

臨床検査値（日本の実施医療機関の被験者のみで収集）は、投与群別に来院日ごとに要約した。各検査項目について、Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events の定義に基づき重症度（グレード）を分類し、グレード 3～4 の最悪値の割合を投与群別に示した。

ベースラインから 2 グレード以上の臨床検査値の悪化に関連する情報を含む表を用いて臨床検査値を評価した。すべての血液生化学検査及び血液学検査の結果は一覧表に示した。

定量下限（LLOQ）未満の臨床検査値について、要約では LLOQ の半量の値を用いて補完した。一覧表には「<LLOQ」と記した。

2.7.4.1.1.6.10 部分集団解析

ニルセビマブの臨床開発プログラムで安全性を評価した部分集団を表 3 及び表 4 に示す。

最も重要と考えられる Day 1 の体重別部分集団及び新生児集団の安全性解析の詳細を 2.7.4.5.1 項に示した。ニルセビマブはヒトでは内因性標的を有しないことから、臨床開発プログラムで評価されたニルセビマブの用量では、対象集団において曝露量と安全性の関連性はないと予想される。ニルセビマブ 20 mg/kg 超を投与された被験者（生後初回の RS ウイルス流行シーズンの投与時の体重が 2.5 kg 未満の被験者）及び生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンの投与時の体重が 7.0 kg 未満であった 6 例の被験者を対象に安全性を評価した。

FDA の助言に基づき、本概要に示す安全性の部分集団解析には、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では性別（男性、女性）及び人種（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、その他）、Study 3（推奨用量を投与された被験者）では体重 5 kg 未満の部分集団を含めた。人口統計学的特性の CRF では複数の人種を選択可能であったが、白人、及び黒人又はアフリカ系アメリカ人の部分集団には複数の人種を選択した被験者は含めなかった。その他の人種の部分集団には、複数の人種を選択した被験者、人種不明の被験者、白人若しくは黒人又はアフリカ系アメリカ人以外の人種の被験者を含めた。

表 3　　安全性評価に用いた解析対象集団及び部分集団の例数

Study population	As-treated population (N)				Module 2.7.4/CSR location
	Palivizumab	Placebo	Nirsevimab	Total	
MELODY 併合コホート	–	997	1997	2994	
< 2.5 kg weight on Day 1	–	24	48	72	CSR Section 12.2.6.2
≥ 2.5 kg and < 5 kg weight on Day 1	–	364	751	1115	CSR Section 12.2.6.2
≥ 5 kg weight on Day 1	–	609	1198	1807	CSR Section 12.2.6.2
Neonates (< 28 days at randomisation)	–	220	431	651	CSR Section 12.2.6.1
MELODY 主要コホート（主要解析）	–	491	987	1478	
≤ 3.0 months at randomisation	–	282	573	855	CSR Section 12.2.6
> 3.0 months to ≤ 6.0 months at randomisation	–	160	316	476	CSR Section 12.2.6
> 6.0 months at randomisation	–	49	98	147	CSR Section 12.2.6
Study 3	–	479	968	1447	
≤ 2.5 kg weight on Day 1	–	96	186	282	CSR Section 12.2.3.7.2
> 2.5 kg and ≤ 5 kg weight on Day 1	–	198	401	599	CSR Section 12.2.3.7.2
> 5 kg weight on Day 1	–	184	377	561	CSR Section 12.2.3.7.2
< 5 kg on Day 1	–	288	572	860	Section 2.7.4.5.1.2.2
≤ 3.0 months at randomisation	–	255	517	772	CSR Section 12.2.3.7.1
> 3.0 months to ≤ 6.0 months at randomisation	–	150	320	470	CSR Section 12.2.3.7.1
> 6.0 months at randomisation	–	74	131	205	CSR Section 12.2.3.7.1
≤ 8 months at randomisation	–	468	951	1419	CSR Section 12.2.3.7.3
> 8 months at randomisation	–	11	17	28	CSR Section 12.2.3.7.3
MEDLEY シーズン 1	304	–	614	918	
< 2.5 kg weight on Season 1 Day 1	30	–	59	89	CSR Section 12.1.2.2.5
≥ 2.5 kg and < 5 kg weight on Season 1 Day 1	144	–	285	429	CSR Section 12.1.2.2.5
≥ 5 kg weight on Season 1 Day 1	130	–	269	399	CSR Section 12.1.2.2.5
Neonates (< 28 days at randomisation)	29	–	46	75	CSR Section 12.1.2.2.5
≤ 3.0 months at Season 1 randomisation	140	–	273	413	CSR Section 12.1.2.2.5
> 3.0 months to ≤ 6.0 months at Season 1 randomisation	101	–	209	310	CSR Section 12.1.2.2.5
> 6.0 months at Season 1 randomisation	63	–	132	195	CSR Section 12.1.2.2.5
GA < 29 weeks	68	–	128	196	CSR Section 12.1.2.2.5
CLD [a]	68	–	146	214	CSR Section 12.1.2.2.5
CHD [a]	33	–	70	103	CSR Section 12.1.2.2.5
GA < 32 weeks and with CLD	52	–	116	168	CSR Section 12.1.2.2.5

表 3　　安全性評価に用いた解析対象集団及び部分集団の例数

Study population	As-treated population (N)				Module 2.7.4/CSR location
	Palivizumab	Placebo	Nirsevimab	Total	
GA < 29 weeks and without CLD or CHD	28	–	48	76	CSR Section 12.1.2.2.5
MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団	–	1475	2966	4441	
< 2.5 kg weight on Day 1[c]	–	102	216	318	Section 2.7.4.5.1.2.1
< 5 kg weight on Day 1	–	676	1371	2047	Section 2.7.4.5.1.2.2
≥ 5 kg weight on Day 1	–	798	1591	2389	Section 2.7.4.5.1.2.2
Neonates (< 28 days at randomisation)	–	291	564	855	Section 2.7.4.5.1.1.1
MELODY 主要コホート／Study 3 安全性併合集団	–	970	1955	2925	
≤ 3.0 months at randomisation	–	537	1090	1627	Section 2.7.4.5.1.1.2
> 3.0 months to ≤ 6.0 months at randomisation	–	310	636	946	Section 2.7.4.5.1.1.2
> 6.0 months at randomisation	–	123	229	352	Section 2.7.4.5.1.1.2
MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団	–	1284	2570	3854	
< 2.5 kg weight on Day 1 [b]	–	102	216	318	Section 2.7.4.5.1.2.1 [c]
< 5 kg weight on Day 1	–	676	1371	2047	Section 2.7.4.5.1.2.2
≥ 5 kg weight on Day 1	–	608	1099	1807	Section 2.7.4.5.1.2.2
Neonates (< 28 days at randomisation) [b]	–	291	564	855	Section 2.7.4.5.1.1.1
MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団	–	779	1559	2338	
≤ 3.0 months at randomisation	–	527	1063	1590	Section 2.7.4.5.1.1.2
> 3.0 months to ≤ 6.0 months at randomisation	–	201	398	599	Section 2.7.4.5.1.1.2
> 6.0 months at randomisation	–	51	98	149	Section 2.7.4.5.1.1.2
MUSIC シーズン 1 及びシーズン 2	–	–	100	100	
< 12 months at dosing	–	–	46	46	CSR Section 10.3
≥ 12 months at dosing	–	–	54	54	CSR Section 10.3

[a] Infants with CHD and CLD are counted in both the CHD and CLD subpopulations.
[b] The results are the same for the MELODY/Study 3 Safety Pool and the MELODY/Study 3 (Proposed Dose) Safety Pool for these subgroups since all nirsevimab group subjects weighing < 2.5 kg on Day 1 and neonates received the proposed dose.
[c] All subjects in the nirsevimab group with weight on Day 1 < 2.5 kg in the MELODY/Study 3 (All Subjects) Safety Pool received the proposed dose.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; CSR = clinical study report; GA = gestational age.
Source: Table 14.1.1, Table 14.3.1.1.1.2, Table 14.3.1.1.1.3, Table 14.3.1.1.1.5, Table 14.3.1.1.1.11.a, Table 14.3.1.1.1.12.a, Table 14.3.1.1.2.a, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Table 14.1.5.1, Table 14.3.2.1.3.1, Table 14.3.2.1.4.1, Table 14.3.2.1.1.1, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1; Table 14.1.3, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Table 1.1.4.2, Table 1.1.3.1, Table 1.1.3.2, ISA, Module 5.3.5.3; Table 14.1.3, MUSIC CSR, Module 5.3.5.2

表 4　安全性評価に用いた解析対象集団及び部分集団の例数：MEDLEY シーズン 2、As-treated 解析対象集団

Study population	As-treated population (N)				Module 2.7.4/CSR location
	PALI/PALI	PALI/NIRS	NIRS/NIRS	Total	
MEDLEY シーズン 2	42	40	180	262	
CLD [a]	32	25	132	189	CSR Section 12.2.2.1
CHD [a]	11	14	56	81	CSR Section 12.2.2.1

[a] Infants with CHD and CLD are counted in both the CHD and CLD subpopulations.
CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; CSR = clinical study report; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab.
Source: Table 14.3.2.1.1.2, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

すべての有害事象及び治験薬に関連すると判断された有害事象（いずれも有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、皮膚反応、NOCD を含む）は、ランダム化時に層別化に用いた月齢別（3.0 か月以下、3.0 か月超 6.0 か月以下、6.0 か月超）、Day 1 の体重別（2.5 kg 未満、5 kg 未満、5 kg 以上）及び新生児（ランダム化時に生後 28 日以内）の部分集団ごとに要約した。

各部分集団について、有害事象、注目すべき有害事象、治験薬に関連すると判断された皮膚反応（皮膚過敏症反応を含む）の発現例数及び発現割合を治験薬投与後の時期別（1 日以内、3 日以内、7 日以内、14 日以内）に要約した。

MELODY 併合コホート／Study 3 及び MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量の両安全性併合集団について、部分集団間での一貫性を示すため、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合の差（ニルセビマブ群対プラセボ群）及び Miettinen-Nurminen 信頼限界を用いて算出した層調整した割合の差の両側 95% CI をフォレストプロットで示した。

2.7.4.1.1.6.11　免疫原性の解析

ニルセビマブに対する ADA の発現については、ADA 陽性となった例数及び割合を投与群別に要約した。ニルセビマブの YTE 領域（M252Y/S254T/T256E の 3 アミノ酸置換）に対する ADA の検出割合及び発現割合並びにニルセビマブに対する中和抗体の検出割合及び発現割合を投与群別に要約した。安全性に対する ADA の影響を評価するため、器官別大分類及び PT 別の有害事象並びに重篤な有害事象をベースライン後の ADA の状態別（Day 361 までの ADA 陽性の有無別）に要約した。

MEDLEY シーズン 2 では、PALI/NIRS 群についてのみニルセビマブに対する ADA の発現を要約した。シーズン 1 + シーズン 2 では、PALI/PALI 群におけるパリビズマブに対する ADA 及び NIRS/NIRS 群におけるニルセビマブに対する ADA の発現を要約した。

また、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、ランダム化時に層別化に用いた月齢別（3.0 か月以下、3.0 か月超 6.0 か月以下、6.0 か月超）、Day 1 の体重別（5 kg 未満、5 kg

以上）及び在胎期間別（29 週以上 32 週以下、32 週超 35 週未満、35 週以上 37 週未満、37 週以上）に ADA の発現を要約した。

2.7.4.1.1.7 安全性試験の要約

本概要に示す安全性評価に含まれる試験（Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC）の要約は臨床的有効性 2.7.3.2.2 項を参照のこと。ニルセビマブの臨床開発プログラムにおける第 I 相試験 2 試験の安全性の結果の要約を 2.7.4.2.1.1.5 項に示した。申請パッケージに含まれる全試験について、個々の試験のまとめを 2.7.6 項に示した。

2.7.4.1.1.8 被験者の内訳

3 回目の安全性併合解析の DCO 時点（すべてのランダム化された被験者で安全性、PK、ADA、RS ウイルス中和抗体及び RS ウイルス血清データについて Day 361 までの追跡調査が完了した時点）で、MELODY 安全性コホートは呼吸器疾患発現について Day 511 までの追跡調査を継続中であった（2.7.4.1.1.2.2 項）。

2.7.4.1.1.8.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

MELODY の被験者と Study 3 で投与時の体重が 5 kg 未満であった被験者で構成される MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、3872 例がニルセビマブ群（2579 例）又はプラセボ群（1293 例）に 2：1 の割合でランダム化された（表 5）。ランダム化された 3872 例中 3854 例（ニルセビマブ群 2568 例、プラセボ群 1286 例）に治験薬が投与され As-treated 解析対象集団に含まれた。

ニルセビマブ群とプラセボ群で被験者の内訳は類似しており、Day 151 までの追跡調査を完了した被験者（ニルセビマブ群 2537 例［98.8%］vs プラセボ群 1270 例［98.8%］、以下同順）、Day 361 までの追跡調査を完了した被験者（2482 例［96.7%］vs 1236 例［96.1%］）及び試験を完了した被験者（1816 例［70.7%］vs 911 例［70.8%］）の割合は同程度であった。

ニルセビマブ群 152 例（5.9%）及びプラセボ群 89 例（6.9%）が試験を中止した。主な中止理由は追跡不能及び親／保護者による同意撤回であり、いずれの割合も両投与群で同程度であった。

表 5　　被験者の内訳：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

	Number (%) of Subjects		
	Placebo	Nirsevimab	Total
Subjects randomised	1293	2579	3872
Subjects randomised and dosed	1286	2568	3854
Study phase status			
Completed Day 151 follow-up [a]	1270 (98.8)	2537 (98.8)	3807 (98.8)
Completed Day 361 follow-up [b]	1236 (96.1)	2482 (96.7)	3718 (96.5)
Completed the study [c]	911 (70.8)	1816 (70.7)	2727 (70.8)
Early discontinuation	89 (6.9)	152 (5.9)	241 (6.3)
Death [d]	4 (0.3)	7 (0.3)	11 (0.3)
Lost To Follow-Up	31 (2.4)	71 (2.8)	102 (2.6)
Withdrawal By Parent/Guardian	37 (2.9)	46 (1.8)	83 (2.2)
Covid-19 Pandemic	1 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
Other	16 (1.2)	25 (1.0)	41 (1.1)

[a] Subjects who had Day 151 visit from Study 3, and subjects who were followed up for at least 150 days post dose from the MELODY study were included.

[b] Subjects who had Day 361 visit from Study 3, and subjects who were followed up for at least 360 days post dose from the MELODY study were included.

[c] Subjects in the MELODY Safety Cohort were ongoing to Day 511.

[d] 3 deaths in Placebo group and 6 deaths in Nirsevimab group occurred within 360 days post dose; 1 death in Placebo group and 1 death in Nirsevimab group occurred after 360 days post dose.

Unless otherwise specified, denominator used in the percentage calculation is the number of subjects in as-treated population.
Source: Table 1.1.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.1.1.8.2　MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）を含む MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、スクリーニングされた 4860 例中 4465 例が組み入れられ、ニルセビマブ群（2978 例）又はプラセボ群（1487 例）に 2：1 の割合でランダム化された（表 6）。ランダム化された 4465 例中 4441 例（ニルセビマブ群 2964 例、プラセボ群 1477 例）に治験薬が投与され As-treated 解析対象集団に含まれた。

ニルセビマブ群とプラセボ群で被験者の内訳は類似しており、Day 151 までの追跡調査を完了した被験者（ニルセビマブ群 2922 例［98.6%］vs プラセボ群 1457 例［98.6%］、以下同順）、Day 361 までの追跡調査を完了した被験者（2853 例［96.3%］vs 1417 例［95.9%］）及び試験を完了した被験者（2187 例［73.8%］vs 1092 例［73.9%］）の割合は同程度であった（MELODY は実施中）。

ニルセビマブ群 177 例（6.0%）及びプラセボ群 99 例（6.7%）が試験を中止した。主な中止理由は追跡不能及び親／保護者による同意撤回であり、いずれの割合も両投与群で同程度であった。治験薬を投与された被験者で有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。ニルセビマブ群に割り付けられた 1 例（MELODY、被験者番号 [redacted]）は、治験薬投与前に低酸素血症（グレード 1、非重篤）の有害事象のため、治験責任（分担）医師の判断に基づき試験を中止した（中止理由は「その他」と記録された。第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.1.1.a 及

び Listing 16.2.7.2.a）。Study 3 及び MELODY は単回投与試験であるため、治験薬の投与中止に至った有害事象は該当せず評価しなかった。

表 6　　被験者の内訳：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

	Number (%) of Subjects		
	Placebo	Nirsevimab	Total
Subjects screened [a]	-	-	4860
Screen failures [b]	-	-	394 (8.1)
Did not meet inclusion/exclusion criteria [c]	-	-	258 (65.5)
Lost to follow-up [c]	-	-	12 (3.0)
Withdrawal of consent [c]	-	-	103 (26.1)
Other [c]	-	-	21 (5.3)
Subjects randomised	1487	2978	4465
Subjects randomised and dosed	1477	2964	4441
Study phase status			
Completed Day 151 follow-up [d]	1457 (98.6)	2922 (98.6)	4379 (98.6)
Completed Day 361 follow-up [e]	1417 (95.9)	2853 (96.3)	4270 (96.1)
Completed the study [f]	1092 (73.9)	2187 (73.8)	3279 (73.8)
Early discontinuation	99 (6.7)	177 (6.0)	276 (6.2)
Death [g]	4 (0.3)	7 (0.2)	11 (0.2)
Lost To Follow-Up	37 (2.5)	85 (2.9)	122 (2.7)
Withdrawal By Parent/Guardian	41 (2.8)	55 (1.9)	96 (2.2)
Covid-19 Pandemic	1 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
Other	16 (1.1)	27 (0.9)	43 (1.0)

[a] Subjects signed the informed consent.

[b] Denominator is the number of subjects screened.

[c] Denominator is the number of screen failures.

[d] Subjects who had Day 151 visit from Study 3, and subjects who were followed up for at least 150 days post dose from the MELODY study were included.

[e] Subjects who had Day 361 visit from Study 3, and subjects who were followed up for at least 360 days post dose from the MELODY study were included.

[f] Subjects in the MELODY Safety Cohort were ongoing to Day 511.

[g] 3 deaths in Placebo group and 6 deaths in Nirsevimab group occurred within 360 days post dose; 1 death in Placebo group and 1 death in Nirsevimab group occurred after 360 days post dose.

Unless otherwise specified, denominator used in the percentage calculation is the number of subjects in as-treated population.
Source: Table 1.1.1.1, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.1.1.8.3　MEDLEY

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

MEDLEY では、スクリーニングされた 960 例中 925 例が組み入れられ、ニルセビマブ群（616 例）又はパリビズマブ群（309 例）に 2：1 の割合でランダム化された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Figure 2）。このうち治験薬を投与された 918 例（ニルセビマブ群 614 例、パリビズマブ群 304 例）が As-treated 解析対象集団に含まれた。

ニルセビマブ群とパリビズマブ群で被験者の内訳は類似しており、投与を完了した被験者（ニルセビマブ群 554 例［89.9%］vs パリビズマブ群 273 例［88.3%］、以下同順）、Day 151 までの追跡調査を完了した被験者（593 例［96.3%］vs 293 例［94.8%］）及び Day 361 までの追跡調査（すなわちシーズン 1）を完了した被験者（543 例［88.1%］vs 263 例［85.1%］）の割合は同程度であった。

投与中止（ニルセビマブ群 60 例［9.7%］、パリビズマブ群 31 例［10.0%］）及び試験中止（ニルセビマブ群 73 例［11.9%］、パリビズマブ群 46 例［14.9%］）の主な理由は親／保護者による同意撤回であった。ニルセビマブ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は、有害事象（斑状丘疹状皮疹）により投与中止に至った。当該事象は治験薬（プラセボ）投与に関連すると判断された（詳細は 2.7.4.2.1.5.1 項並びに第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 12.1.2.3.1 項及び 12.1.2.4.3 項）。当該被験者は試験を継続し、安全性解析に含まれた。

CLD/CHD を有さない在胎期間 35 週 0 日以下の早産児コホートでは、615 例がニルセビマブ群（407 例）又はパリビズマブ群（208 例）にランダム化された。ランダム化された 615 例中 612 例に治験薬が投与された（ニルセビマブ群 1 例及びパリビズマブ群 2 例には治験薬が投与されなかった）。587 例（95.4%）（ニルセビマブ群 389 例［95.6%］vs パリビズマブ群 198 例［95.2%］、以下同順）が Day 151 までの追跡調査を完了し、544 例（88.5%）（363 例［89.2%］vs 181 例［87.0%］）がシーズン 1 を完了し治験実施計画書に基づき試験を完了したと判断された。

CLD/CHD コホートでは、310 例がニルセビマブ群（209 例）又はパリビズマブ群（101 例）にランダム化された。ランダム化された 310 例中 306 例に治験薬が投与された（ニルセビマブ群 1 例及びパリビズマブ群 3 例には治験薬が投与されなかった）。299 例（96.5%）（ニルセビマブ群 204 例［97.6%］vs パリビズマブ群 95 例［94.1%］、以下同順）が Day 151 までの追跡調査を完了し、262 例（84.5%）（180 例［86.1%］vs 82 例［81.2%］）がシーズン 1 を完了した。

シーズン 2 の CLD/CHD コホート、CLD 及び CHD 部分集団

シーズン 1 の CLD/CHD コホート 310 例のうち、シーズン 1 を完了した 262 例（84.5%）がシーズン 2 も試験を継続した。シーズン 1 にニルセビマブを投与された被験者はシーズン 2 に 2 回目のニルセビマブを投与された（NIRS/NIRS 群 180 例）。シーズン 1 にパリビズマブを投与された被験者はニルセビマブ（PALI/NIRS 群 40 例）又はパリビズマブ（PALI/PALI 群 42 例）に 1：1 の割合でランダム化された。

シーズン 2 に移行した全被験者（262 例）に治験薬が投与された（NIRS/NIRS 群、PALI/NIRS 群、PALI/PALI 群で 100%、以下同順）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.1.2）。そのうち 251 例（95.8%）（174 例［96.7%］vs 38 例［95.0%］vs 39 例［92.9%］）が治験薬の投与を完了し（すなわち治験薬の投与を中止せず）、11 例（4.2%）（6 例［3.3%］vs 2 例［5.0%］vs 3 例［7.1%］）が治験薬の投与を中止した。投与中止の主な理由は親／保護者による同意撤回であった。5 例（2 例 vs 1 例 vs 2 例）の投与中止理由は「その他」であった。256 例（97.7%）（176 例［97.8%］vs 40 例［100.0%］vs 40 例［95.2%］）が Day 151 までの追跡調査を完了し、253 例（96.6%）（174 例［96.7%］vs 39 例［97.5%］vs 40 例［95.2%］）が Day 361 までの追跡調査（すなわちシーズン 2）を完了した。9 例（3.4%）（6 例［3.3%］vs 1 例［2.5%］vs 2 例［4.8%］）が試験を中止し、主な中止理由は親／保護者による同意撤回であった。

2.7.4.1.1.8.4 MUSIC

MUSIC では、スクリーニングされた 106 例のうち、100 例が組み入れられ、治験薬を投与された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.1.1_a 及び Table 14.1.3）。そのうち 46 例がニルセビマブ

50 mg 又は 100 mg を投与され、54 例がニルセビマブ 200 mg を投与される予定であった。生後 2 年目で MUSIC に組み入れられた 2 例（いずれも 1[redacted] か月齢）には、計画された用量（200 mg）の 50%（100 mg）が投与された。

試験を中止した被験者は 6 例（6.0%）であった。中止理由は 3 例（3.0%）が死亡（腫瘍出血、下気道感染及び敗血症性ショックが各 1 例）であり、いずれもニルセビマブに関連しないと判断された。残りの中止理由は、親／保護者による同意撤回、その他（被験者は別の臨床試験に組み入れられたため、治験責任［分担］医師により中止とされた）及び追跡不能が各 1 例（1.0%）であった。Day 151 までの追跡調査を完了した被験者は 96 例（96.0%）、Day 361 までの追跡調査及び試験を完了した被験者は 94 例（94.0%）であった。MUSIC は単回投与試験であるため、治験薬の投与中止に至った有害事象は該当せず評価しなかった。

2.7.4.1.1.9 曝露状況

2.7.4.1.1.9.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団の As-treated 解析対象集団の全被験者にニルセビマブ又はプラセボが単回投与された（表 7）。ニルセビマブ群では 1377 例（53.6%）に 50 mg が投与され、1193 例（46.4%）に 100 mg が投与された。

MELODY では、ダウン症候群の 4 例及び嚢胞性線維症を有する 3 例にニルセビマブが投与された（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.4.2.b 及び Listing 16.2.5.1.b）。Study 3 ではダウン症候群又は嚢胞性線維症を有する被験者はいなかった（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.4.2）。

表 7　　曝露状況：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

Treatment received	Statistics	Total
Placebo	n	1284
Nirsevimab	n	2570
50 mg	n (%)	1377 (53.6)
100 mg	n (%)	1193 (46.4)

A subject who received any nirsevimab dose was classified into nirsevimab group.
n = number of subjects.
Source: Table 1.2.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

Study 3 で推奨用量のニルセビマブを投与された例数及び MELODY でニルセビマブを投与された例数を、在胎期間と投与時の体重、在胎期間と投与時の月齢、投与時の月齢と投与時の体重別に示した（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 94）。

2.7.4.1.1.9.2 MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団の As-treated 解析対象集団の全被験者にニルセビマブ又はプラセボが単回投与された（表 8）。ニルセビマブ群では 1773 例（59.8%）に 50 mg が投与され、1193 例（40.2%）に 100 mg が投与された。Study 3 では、プラセボ群に割り付けられた 2 例に誤ってニルセビマブが投与され、安全性の解析では当該 2 例をニルセビマブ群に含めた。MELODY では、全被験者に割り付けられたとおりの治験薬が投与された。

表 8　曝露状況：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

Treatment received	Statistics	Total
Placebo	n	1475
Nirsevimab	n	2966
50 mg	n (%)	1773 (59.8)
100 mg	n (%)	1193 (40.2)

A subject who received any nirsevimab dose was classified into nirsevimab group.
n = number of subjects.
Source: Table 1.2.1.1, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.1.1.9.3　MEDLEY

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

シーズン 1 では 918 例（ニルセビマブ群 614 例、パリビズマブ群 304 例）に治験薬が投与された（表 9）。全被験者に割り付けられたとおりの治験薬が投与された。全体で、いずれの投与群でも 90%近くの被験者が計画どおり 5 回の投与（ニルセビマブ群では実薬 1 回とプラセボ 4 回、パリビズマブ群では実薬 5 回投与）を受けた。ニルセビマブ群の全被験者が 1 回実薬を投与され、パリビズマブ群の 90.5%が 5 回実薬を投与された。

パリビズマブ群で 6 回以上実薬を投与された 7 例は、いずれも補充投与を受けた被験者であった。ニルセビマブ群で 2 回以上実薬を投与された 11 例のうち、8 例は補充投与を受け、早産児コホートの 3 例は誤ってシーズン 1 の Day 31 の来院時に 2 回目のニルセビマブを投与された。早産児コホートの別の 1 例（被験者番号 [redacted]）にも誤って Day 31 の来院時に 2 回目のニルセビマブが投与され治験実施計画書からの重要な逸脱とされたが、入力データに問題がある可能性があったため 2 回以上実薬を投与された被験者としてカウントされなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 12.1.1 項）。シーズン 1 では、合計 18 例（ニルセビマブ群 8 例、パリビズマブ群 10 例）の CHD を有する被験者に補充投与が行われた。

シーズン 1 では、ニルセビマブを投与された 9 例（早産児コホート 2 例、CLD/CHD コホート 7 例）がダウン症候群の被験者であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.4.3 及び Listing 16.2.5.1.1）。ニルセビマブを投与された 2 例（いずれも早産児コホート）は嚢胞性線維症を有していた。

表 9　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの曝露状況：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

Parameter	Number (%) of Subjects					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
Number of doses received						
0	0	0	0	0	0	0
1	7 (2.3)	16 (2.6)	7 (3.4)	13 (3.2)	0	3 (1.4)
2	4 (1.3)	12 (2.0)	3 (1.5)	8 (2.0)	1 (1.0)	4 (1.9)
3	2 (0.7)	3 (0.5)	0	3 (0.7)	2 (2.0)	0
4	16 (5.3)	31 (5.0)	9 (4.4)	20 (4.9)	7 (7.1)	11 (5.3)

表 9　　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの曝露状況：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

Parameter	Number (%) of Subjects					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
5	268 (88.2)	546 (88.9)	187 (90.8)	362 (89.2)	81 (82.7)	184 (88.5)
≥ 6	7 (2.3)	6 (1.0)	0	0	7 (7.1)	6 (2.9)
Number of active doses received						
0	0	0	0	0	0	0
1	7 (2.3)	603 (98.2)	7 (3.4)	403 (99.3)	0	200 (96.2)
2	4 (1.3)	11 (1.8)	3 (1.5)	3 (0.7)	1 (1.0)	8 (3.8)
3	2 (0.7)	0	0	0	2 (2.0)	0
4	16 (5.3)	0	9 (4.4)	0	7 (7.1)	0
5	268 (88.2)	0	187 (90.8)	0	81 (82.7)	0
≥ 6	7 (2.3)	0	0	0	7 (7.1)	0
Cumulative number of doses received						
0	0	0	0	0	0	0
≥ 1	304 (100.0)	614 (100.0)	206 (100.0)	406 (100.0)	98 (100.0)	208 (100.0)
≥ 2	297 (97.7)	598 (97.4)	199 (96.6)	393 (96.8)	98 (100.0)	205 (98.6)
≥ 3	293 (96.4)	586 (95.4)	196 (95.1)	385 (94.8)	97 (99.0)	201 (96.6)
≥ 4	291 (95.7)	583 (95.0)	196 (95.1)	382 (94.1)	95 (96.9)	201 (96.6)
≥ 5	275 (90.5)	552 (89.9)	187 (90.8)	362 (89.2)	88 (89.8)	190 (91.3)
≥ 6	7 (2.3)	6 (1.0)	0	0	7 (7.1)	6 (2.9)
Cumulative number of active doses received						
0	0	0	0	0	0	0
≥ 1	304 (100.0)	614 (100.0)	206 (100.0)	406 (100.0)	98 (100.0)	208 (100.0)
≥ 2	297 (97.7)	11 (1.8)	199 (96.6)	3 (0.7)	98 (100.0)	8 (3.8)
≥ 3	293 (96.4)	0	196 (95.1)	0	97 (99.0)	0
≥ 4	291 (95.7)	0	196 (95.1)	0	95 (96.9)	0
≥ 5	275 (90.5)	0	187 (90.8)	0	88 (89.8)	0
≥ 6	7 (2.3)	0	0	0	7 (7.1)	0
Receiving planned volume of doses	272 (89.5)	549 (89.4)	186 (90.3)	362 (89.2)	86 (87.8)	187 (89.9)
Receiving planned active doses	273 (89.8)	614 (100.0)	187 (90.8)	406 (100.0)	86 (87.8)	208 (100.0)
Receiving ≥ 1 dose out of 2-day window	85 (28.0)	182 (29.6)	55 (26.7)	129 (31.8)	30 (30.6)	53 (25.5)
Receiving ≥ 1 active dose out of 2-day window	85 (28.0)	2 (0.3)	55 (26.7)	2 (0.5)	30 (30.6)	0
Receiving ≥ 1 dose out of 7-day window	24 (7.9)	53 (8.6)	13 (6.3)	36 (8.9)	11 (11.2)	17 (8.2)
Receiving ≥ 1 active dose out of 7-day window	24 (7.9)	0	13 (6.3)	0	11 (11.2)	0
Missing ≥ 1 dose	31 (10.2)	64 (10.4)	19 (9.2)	44 (10.8)	12 (12.2)	20 (9.6)

表 9　　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの曝露状況：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

Parameter	Number (%) of Subjects					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
Missing ≥ 1 active dose	31 (10.2)	0	19 (9.2)	0	12 (12.2)	0
Receiving any dose of wrong treatment [a]	0	0	0	0	0	0

[a] Subjects who were randomised to the palivizumab group but received nirsevimab or placebo, and subjects who were randomised to the nirsevimab group but received palivizumab.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; N = number of subjects; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab.
Source: Table 14.3.1.1, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

シーズン 2 の CLD/CHD コホート、CLD 及び CHD 部分集団

シーズン 2 では、262 例（NIRS/NIRS 群 180 例、PALI/PALI 群 42 例、PALI/NIRS 群 40 例）に治験薬が投与された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.1.2）。

すべての投与群で 90%以上の被験者が計画どおり 5 回（NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群では実薬 1 回及びプラセボ 4 回、PALI/PALI 群では実薬 5 回）投与された。NIRS/NIRS 群の 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）が 2 回以上実薬を投与され、いずれも補充投与を受けた被験者であった。誤った治験薬を投与された被験者はいなかった。

シーズン 2 では、全体で 2 例（いずれも NIRS/NIRS 群）が補充投与を受けた。

シーズン 2 では、9 例（NIRS/NIRS 群 6 例、PALI/NIRS 群 2 例、PALI/PALI 群 1 例）がダウン症候群の被験者であり、嚢胞性線維症を有する被験者はいなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.4.3 及び Listing 16.2.5.1.2）。

2.7.4.1.1.9.4　MUSIC

単回投与試験である MUSIC では、全被験者が治験薬を投与された。98 例（98.0%）が計画どおりのニルセビマブ投与を完了した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Listing 16.2.5.1）。生後 2 年目コホートの 2 例（2.0%）（いずれも 1[redacted] か月齢）に、計画された用量（200 mg）の 50%の用量（100 mg）が投与され、治験実施計画書からの重要な逸脱として報告された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Listing 16.2.2.1）。当該 2 例は 50/100 mg の As-treated 解析対象集団に含めた。

MUSIC にはダウン症候群又は嚢胞性線維症を有する被験者は組み入れられなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Listing 16.2.4.2）

2.7.4.1.1.9.5　全試験

小児を対象とした全試験（Study 2 + Study 3 + MELODY + MEDLEY + MUSIC）でニルセビマブを投与された被験者は 3791 例であった（表 10）。

表 10　ニルセビマブの曝露状況：Study 2 + Study 3 + MELODY + MEDLEY + MUSIC、As-treated 解析対象集団

Treatment received	Statistics	Total
Nirsevimab received in 1st RSV season of life [a] n (%)	n	3697
	10 mg	8 (0.2)
	25 mg	31 (0.8)
	50 mg	2153 (58.2)
	67 mg	1 (<0.1)
	100 mg	1495 (40.4)
	150 mg	3 (<0.1)
	200 mg	6 (0.2)
Nirsevimab received in 2nd RSV season of life [b] n (%)	n	274
	100 mg	2 (0.7)
	150 mg	2 (0.7)
	200 mg	268 (97.8)
	300 mg	2 (0.7)
Total nirsevimab received n (%)	n	3791
	10 mg	8 (0.2)
	25 mg	31 (0.8)
	50 mg	2066 (54.5)
	100 mg	1411 (37.2)
	150 mg	1 (<0.1)
	200 mg	95 (2.5)
	250 mg	86 (2.3)
	267 mg	1 (<0.1)
	300 mg	84 (2.2)
	350 mg	3 (<0.1)
	400 mg	5 (0.1)

[a] Includes Study 2, Study 3, MELODY, MEDLEY Season 1, MUSIC subjects < 1 year old at dosing.

[b] Includes MEDLEY Season 2 nirsevimab/nirsevimab and palivizumab/nirsevimab groups, and MUSIC subjects ≥ 1 year old at dosing.

For MEDLEY, if a subject received multiple nirsevimab doses in one season, cumulative dose is reported.
n = number of subjects in treatment group; RSV = respiratory syncytial virus.
Source: Table 191.7, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.1.2　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団及び MUSIC は As-treated 解析対象集団の、MEDLEY は ITT 解析対象集団の人口統計学的特性及び基準値の特性並びに病歴を示した。

2.7.4.1.2.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

2.7.4.1.2.1.1 人口統計学的特性及び基準値の特性

全体として、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団に含まれた対象集団は、正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）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）を代表するものであった。

人口統計学的特性はニルセビマブ群とプラセボ群で類似していた（表 11）。全体で、白人が 56.6%、非ヒスパニック又はラテン系が 69.6%、男性が 52.1%であった。ランダム化時の月齢の中央値（範囲）は 2.23 か月（0.00～14.00 か月）であった。

基準値の特性はニルセビマブ群とプラセボ群で類似していた（表 12）。全体で、Day 1 の体重は過半数（53.1%）の被験者が 5 kg 未満であった（5 kg 以上 46.9%）。Day 1 の体重の最小値は、ニルセビマブ群で 1.6 kg、プラセボ群で 1.2 kg であった。全体で、出生時の体重が 2.5 kg 以下の被験者は 31.9%、2.5 kg 超の被験者は 68.1%であった。過半数（68.3%）の被験者で在胎期間は 37 週以上であった。

新生児の部分集団には、ランダム化時に生後 28 日未満の全被験者が含まれた（2.7.4.5.1.1.1 項）。新生児の部分集団の人口統計学的特性及び基準値の特性は、ランダム化時の月齢の中央値（0.4 か月）及び Day 1 の体重の平均値（新生児の部分集団：ニルセビマブ群 3.07 kg vs プラセボ群 3.02 kg、全体：ニルセビマブ 5.05 kg vs プラセボ群 5.03 kg）を除き、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団全体と類似していた（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.1.4.2、Table 1.1.8.1 及び Table 1.1.10.1）。

Study 3 には、ダウン症候群又は嚢胞性線維症を有する被験者は組み入れられなかった（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.4.2）。MELODY には、ダウン症候群の被験者 4 例及び嚢胞性線維症を有する被験者 4 例がランダム化された（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.1.4）。

Day 1 の体重が 2.5 kg 未満の部分集団の人口統計学的特性及び基準値の特性は、ランダム化時の月齢の中央値（0.7 か月）、Day 1 の体重の平均値（Day 1 の体重が 2.5 kg 未満の部分集団：ニルセビマブ群 2.14 kg、プラセボ群 2.13 kg、全体：ニルセビマブ群 5.25 kg、プラセボ群 5.23 kg）、並びに大半の被験者の在胎期間が 32 週超 35 週未満（41.2%）及び 29 週以上 32 週以下（34.9%）であることを除き、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団全体と類似していた（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.1.4.1、Table 1.1.9 及び Table 1.1.11）。

新生児の部分集団及び Day 1 の体重が 2.5 kg 未満の部分集団の全被験者が推奨用量のニルセビマブ又はプラセボを投与された。

表 11　人口統計学的特性：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、As-treated 解析対象集団

Characteristic	Statistics	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
Age (months) at randomisation	n	1284	2570	3854
	Mean	2.666	2.664	2.665
	SD	2.1328	2.0661	2.0883
	Median	2.201	2.267	2.234
	Min	0.03	0.00	0.00
	Max	14.00	11.86	14.00
Age group n (%)	Age ≤ 3.0 months	828 (64.5)	1675 (65.2)	2503 (64.9)

表 11　人口統計学的特性：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、As-treated 解析対象集団

Characteristic	Statistics	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
	Age > 3.0 to ≤ 6.0 months	362 (28.2)	716 (27.9)	1078 (28.0)
	Age > 6.0 months	94 (7.3)	179 (7.0)	273 (7.1)
	Total	1284	2570	3854
	Neonates	291 (22.7)	564 (21.9)	855 (22.2)
Sex n (%)	Female	637 (49.6)	1208 (47.0)	1845 (47.9)
	Male	647 (50.4)	1362 (53.0)	2009 (52.1)
	Total	1284	2570	3854
Race [a] n (%)	American Indian or Alaska Native	52 (4.0)	92 (3.6)	144 (3.7)
	Asian	56 (4.4)	111 (4.3)	167 (4.3)
	Black or African American	178 (13.9)	416 (16.2)	594 (15.4)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	11 (0.9)	21 (0.8)	32 (0.8)
	White	740 (57.6)	1441 (56.2)	2181 (56.6)
	Other	236 (18.4)	460 (17.9)	696 (18.1)
	Multiple categories checked	11 (0.9)	25 (1.0)	36 (0.9)
	Total	1284	2566	3850
Ethnicity n (%)	Hispanic or Latino	375 (29.3)	793 (30.9)	1168 (30.4)
	Not Hispanic or Latino	907 (70.7)	1772 (69.1)	2679 (69.6)
	Total	1282	2565	3847

[a] Each race category counts subjects who selected only that category; "Multiple Categories checked" counts subjects who selected more than one race category.

Total row includes the number of subjects with non-missing data for the corresponding characteristic and was used as the denominator for calculating percentages for all categories.

Neonates include all subjects with age < 28 days at randomisation.

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

Source: Table 1.1.3.2, ISA, Module 5.3.5.3

表 12　基準値の特性：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、As-treated 解析対象集団

Characteristic	Statistics	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
Weight (kg) on Day 1	n	1284	2570	3854
	Mean	5.03	5.05	5.05
	SD	1.96	1.95	1.96
	Median	4.80	4.80	4.80
	Min	1.2	1.6	1.2
	Max	11.5	11.5	11.5
Weight group on Day 1 n (%)	Weight < 5 kg	676 (52.6)	1371 (53.3)	2047 (53.1)
	Weight ≥ 5 kg	608 (47.4)	1199 (46.7)	1807 (46.9)

表 12　基準値の特性：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、As-treated 解析対象集団

Characteristic	Statistics	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
	Total	1284	2570	3854
	Weight < 2.5 kg	102 (7.9)	216 (8.4)	318 (8.3)
Birth weight (kg)	n	1284	2570	3854
	Mean	2.86	2.87	2.87
	SD	0.75	0.77	0.77
	Median	3.00	3.00	3.00
	Min	0.8	0.8	0.8
	Max	4.6	6.9	6.9
Birth weight group n (%)	Weight ≤ 2.5 kg	414 (32.2)	814 (31.7)	1228 (31.9)
	Weight > 2.5 kg	870 (67.8)	1756 (68.3)	2626 (68.1)
	Total	1284	2570	3854
Gestational age (weeks)	n	1284	2570	3854
	Mean	37.2	37.2	37.2
	SD	2.9	2.9	2.9
	Median	38.0	38.0	38.0
	Min	29	29	29
	Max	42	42	42
Gestational age group n (%)	≥ 29 to ≤ 32 weeks	115 (9.0)	219 (8.5)	334 (8.7)
	> 32 to < 35 weeks	173 (13.5)	346 (13.5)	519 (13.5)
	≥ 35 to < 37 weeks	121 (9.4)	246 (9.6)	367 (9.5)
	≥ 37 weeks	875 (68.1)	1759 (68.4)	2634 (68.3)
	Total	1284	2570	3854
Multiple birth n (%)	Yes	188 (14.6)	377 (14.7)	565 (14.7)
	No	1096 (85.4)	2193 (85.3)	3289 (85.3)
	Total	1284	2570	3854

Total row includes the number of subjects with non-missing data for the corresponding characteristic and was used as the denominator for calculating percentages for all categories.
Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; n = number of subjects in the analysis; SD = standard deviation.
Source: Table 1.1.4.2, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.1.2.1.2　病歴

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団の病歴は、生後 1 年目の正期産児及び早産児の集団によく見られる状態と一致しており、ニルセビマブ群とプラセボ群で概ね類似していた。病歴を有する被験者の割合はニルセビマブ群（37.7%）とプラセボ群（39.2%）で同程度であった（表 13）。

多くの病歴は、器官別大分類の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（ニルセビマブ群 11.3% vs プラセボ群 11.8%、以下同順）、「妊娠、産褥および周産期の状態」（8.1% vs 9.3%）及び「先天性、家族性および遺伝性障害」（7.5% vs 7.3%）に含まれた。

表 13　いずれかの投与群で 1%超に認められた病歴の要約：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、As-treated 解析対象集団

System organ class [a] Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
Subjects with at least one medical history finding	503 (39.2)	970 (37.7)	1473 (38.2)
血液およびリンパ系障害	**36 (2.8)**	**72 (2.8)**	**108 (2.8)**
貧血	17 (1.3)	27 (1.1)	44 (1.1)
新生児貧血	13 (1.0)	27 (1.1)	40 (1.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	**94 (7.3)**	**194 (7.5)**	**288 (7.5)**
心房中隔欠損症	30 (2.3)	41 (1.6)	71 (1.8)
胃腸障害	**76 (5.9)**	**162 (6.3)**	**238 (6.2)**
胃食道逆流性疾患	32 (2.5)	62 (2.4)	94 (2.4)
臍ヘルニア	15 (1.2)	38 (1.5)	53 (1.4)
肝胆道系障害	**64 (5.0)**	**133 (5.2)**	**197 (5.1)**
黄疸	26 (2.0)	61 (2.4)	87 (2.3)
高ビリルビン血症	27 (2.1)	57 (2.2)	84 (2.2)
感染症および寄生虫症	**107 (8.3)**	**164 (6.4)**	**271 (7.0)**
上気道感染	15 (1.2)	13 (0.5)	28 (0.7)
臨床検査	**19 (1.5)**	**25 (1.0)**	**44 (1.1)**
代謝および栄養障害	**38 (3.0)**	**105 (4.1)**	**143 (3.7)**
低血糖	10 (0.8)	32 (1.2)	42 (1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**17 (1.3)**	**31 (1.2)**	**48 (1.2)**
神経系障害	**20 (1.6)**	**29 (1.1)**	**49 (1.3)**
妊娠、産褥および周産期の状態	**120 (9.3)**	**209 (8.1)**	**329 (8.5)**
新生児黄疸	105 (8.2)	180 (7.0)	285 (7.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**152 (11.8)**	**290 (11.3)**	**442 (11.5)**
新生児呼吸窮迫症候群	77 (6.0)	138 (5.4)	215 (5.6)
鼻閉	19 (1.5)	46 (1.8)	65 (1.7)
新生児一過性頻呼吸	19 (1.5)	23 (0.9)	42 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	**95 (7.4)**	**177 (6.9)**	**272 (7.1)**
湿疹	22 (1.7)	41 (1.6)	63 (1.6)
おむつ皮膚炎	17 (1.3)	36 (1.4)	53 (1.4)

[a] Subjects were counted once for each system organ class and preferred term regardless of the number of events.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
Source: Table 1.1.5.2, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.1.2.2 MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

2.7.4.1.2.2.1 人口統計学的特性及び基準値の特性

全体として、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団に含まれた対象集団は、正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）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）を代表するものであった。

人口統計学的特性はニルセビマブ群とプラセボ群で類似していた（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.1.3.1）。全体で、白人が 59.1%、非ヒスパニック又はラテン系が 70.2%、男性が 52.2%であった。ランダム化時の月齢の中央値（範囲）は 2.60 か月（0.00～14.00 か月）であった。

基準値の特性はニルセビマブ群とプラセボ群で類似していた（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.1.4.1）。全体で、Day 1 の体重は 5 kg 未満が 46.1%、5 kg 以上が 53.9%であった。全体で、出生時の体重は 2.5 kg 以下が 39.7%、2.5 kg 超が 60.3%であった。過半数（59.3%）の被験者で在胎期間は 37 週以上であった。

2.7.4.1.2.2.2 病歴

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団の病歴は、生後 1 年目の正期産児及び早産児の集団によく見られる状態と一致しており、ニルセビマブ群とプラセボ群で概ね類似していた。病歴を有する被験者の割合はニルセビマブ群（39.9%）とプラセボ群（40.7%）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.1.5.1）。

多くの病歴は、器官別大分類の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（ニルセビマブ群 13.0% vs プラセボ群 13.3%、以下同順）、「妊娠、産褥および周産期の状態」（8.6% vs 9.8%）及び「先天性、家族性および遺伝性障害」（8.1% vs 7.3%）に含まれた。

2.7.4.1.2.3 MEDLEY

2.7.4.1.2.3.1 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（ITT 解析対象集団）

人口統計学的特性及び基準値の特性は、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートでニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね類似していた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.6.1.1）。

併合コホートでは、大半が白人（79.2%）及び非ヒスパニック又はラテン系（84.8%）であり、約半数（53.5%）が男性であった。ランダム化時の月齢の中央値（範囲）は 3.5 か月（0.07～12.25 か月）であった。Day 1 の体重は半数以上（56.5%）が 5 kg 未満であった。在胎期間は大半（85.1%）が 35 週未満の早産児であり、29 週未満が 21.6%、29 週以上 32 週未満が 21.5%、32 週以上 35 週未満が 41.9%であった。本試験には、嚢胞性線維症を有する被験者が 2 例（0.2%）（いずれも早産児コホート）、及びダウン症候群の被験者が 12 例（1.3%）（早産児コホート 2 例、CLD/CHD コホート 10 例［CLD 又は CHD を有さず CLD/CHD コホートに組み入れられた日本の 1 例（被験者番号 [redacted]）を含む］）組み入れられた。

人口統計学的特性及び基準値の特性は、各コホート特有の主な基準値の特性（在胎期間、CLD/CHD の有無及び呼吸器等の関連する基礎疾患の有無）を除き、早産児コホート及び CLD/CHD コホートと併合コホートで概ね類似していた。MEDLEY シーズン 1 の部分集団（在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD）の重なりの詳細は第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Figure 3 を参照のこと。

病歴のプロファイルは、各コホート及び部分集団に特有のものであり、これらの各集団の特性（病歴の種類や割合）と一致するものであった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 10.1.4.2 項及び Table 14.1.8.2.1）。併合コホート並びに早産児コホート及び CLD/CHD コホートの各コホートでは、病歴の種類はニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね類似していた。CHD 部分集団では、本集団の特性（血行動態に異常のある CHD）を反映した器官別大分類（「先天性、家族性および遺伝性障害」）の割合はニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね類似していた。しかし、心不全（心不全及び慢性心不全の PT グループ）の割合はニルセビマブ群（18.5%）でパリビズマブ群（6.1%）と比較して高く、ニルセビマブ群の被験者で基礎疾患の重症度がより高いことが示唆された。

2.7.4.1.2.3.2 シーズン 2 の CLD/CHD コホート、CLD 及び CHD 部分集団（ITT 解析対象集団）

MEDLEY シーズン 2 に参加した CLD/CHD コホートの 262 例の人口統計学的特性及び基準値の特性は、投与時の体重及び月齢を除き、シーズン 1 に収集したデータと概ね同一であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.6.1.2）。

全体で、白人が 225 例（85.9%）、非ヒスパニック又はラテン系が 239 例（91.2%）、男性が 151 例（57.6%）であった。シーズン 1 のランダム化時の月齢の中央値（範囲）は 4.6 か月（0.20～11.14 か月）、シーズン 2 Day 1 の体重の中央値（範囲）は 9.8 kg（6.1～15.7 kg）であった。シーズン 2 の投与時の体重は、大半の被験者（97.7%）で 7 kg 以上であり（10 kg 以上は 43.9%）、7 kg 未満は 6 例（2.3%）のみであった。シーズン 2 の組入れ時では、CLD を有する被験者が 189 例（72.1%）（NIRS/NIRS 群 73.3% vs PALI/NIRS 群 62.5% vs PALI/PALI 群 76.2%、以下同順）、CHD を有する被験者が 81 例（30.9%）（31.1% vs 35.0% vs 26.2%）であった。ダウン症候群の被験者は 9 例（3.4%）、嚢胞性線維症を有する被験者はいなかった。

病歴はシーズン 1 のスクリーニング時に収集したため、シーズン 1 のスクリーニング時に収集された病歴を CLD/CHD コホートのシーズン 2 の病歴として用いた。

2.7.4.1.2.4 MUSIC

全体として、大半が男性（65 例［65.0%］）、白人（45 例［45.0%］）又はアジア人（28 例［28.0%］）、非ヒスパニック又はラテン系（93 例［93.0%］）であった。出生時の体重の平均値は 3.20 kg であり、17 例（17.0%）が 2.5 kg 以下、83 例（83.0%）が 2.5 kg 超であった。ニルセビマブ 50 mg 又は 100 mg を投与された被験者における治験薬投与時の月齢の平均値は 7.6 か月（範囲：0.7～12.3 か月）、体重の平均値は 7.2 kg（範囲：2.9～11.2 kg）であった。生後 2 年目に本試験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 例を除き、ニルセビマブ 200 mg を投与された被験者における治験薬投与時の月齢の平均値は 17.9 か月（範囲：12.0～23.9 か月）、体重の平均値は 10.1 kg（範囲：6.2～14.7 kg）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR 10.4.1 項及び Table 14.1.4_a）。

MUSIC の選択基準別の免疫不全の状態を表 14 に示す。33 例（33.0%）が選択基準 2a（原発性免疫不全と診断された）、29 例（29.0%）が選択基準 2e（高用量の全身性ステロイド療法を受けている）、20 例（20.0%）が選択基準 2d（免疫抑制性の化学療法を受けている）、16 例（16.0%）が選択基準 2c（臓器又は骨髄移植歴がある）、15 例（15.0%）が選択基準 2f（その他の免疫抑制療法を受けている）、8 例（8.0%）が選択基準 2b（ヒト免疫不全ウイルス感染症と診断された）に該当した。各選択基準は完全に分けられるものではなく、被験者は選択基準 2 の複数の基準を満たしてもよいこととした（表 14）。

MUSIC にはダウン症候群又は嚢胞性線維症を有する被験者は組み入れられなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Listing 16.2.4.2）。

本試験の対象集団で予測されたとおり、病歴を有する被験者の割合は高く、全被験者が病歴を有し、511 件の病歴が報告された。報告割合が上位 3 つの病歴の器官別大分類は、「先天性、家族性および遺伝性障害」（42 例［42.0%］）、「血液およびリンパ系障害」（34 例［34.0%］）、「感染症および寄生虫症」（32 例［32.0%］）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.1.7.1_a）。

表 14　　免疫不全に関する被験者背景（選択基準別）：MUSIC、As-treated 解析対象集団

選択基準 [a]	全体 (N = 100)
2 (a) 複合型免疫不全（重症複合型免疫不全、X 連鎖高免疫グロブリン M［IgM］症候群等）、抗体欠損症（X 連鎖無ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症、非 X 連鎖高 IgM 症候群等）又はその他の免疫不全（ウィスコット・オルドリック症候群、ディジョージ症候群等）と診断された	33 (33.0)
2 (b) ヒト免疫不全ウイルス感染症と診断された	8 (8.0)
2 (c) 臓器又は骨髄移植歴がある	16 (16.0)
2 (d) 免疫抑制性の化学療法を受けている	20 (20.0)
2 (e) 高用量の全身性ステロイド療法（プレドニゾロン相当量として 0.5 mg/kg 隔日投与以上、ただし吸入剤又は局所使用を除く）を受けている	29 (29.0)
2 (f) その他の免疫抑制療法（例：アザチオプリン、メトトレキサート、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムス、サイトカイン阻害薬等）を受けている	15 (15.0)

[a] 2 つ以上に該当する被験者も適格とした。

N = 例数

Source: 第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.1.4_a

2.7.4.1.2.5 全試験

Study 2、Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC（臨床データパッケージに含まれる小児を組み入れた試験）でニルセビマブを投与された全被験者の人口統計学的特性は、第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 2.1.1 を参照のこと。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

2.7.4.2.1.1.1 有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）からなる MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、いずれの有害事象のカテゴリにおいてもニルセビマブ群とプラセボ群で発現割合は概ね同程度であった（表 15）。有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群で 85.9%、プ

ラセボ群で 84.7%であった。投与後の時期別の有害事象の発現割合は、各評価時期（1 日以内、3 日以内、7 日以内、14 日以内、30 日以内）で両投与群で概ね同程度であった。重症度は大半がグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 以上の有害事象（ニルセビマブ群 4.7%、プラセボ群 6.5%、以下同順）及び重篤な有害事象（8.5%、11.2%）の発現割合は両投与群で同程度であった。

試験期間中、Day 361 までに 9 例が死亡した（ニルセビマブ群 6 例［0.2%］、プラセボ群 3 例［0.2%］）（詳細は 2.7.4.2.1.3 項）。治験薬に関連すると判断された死亡又は RS ウイルスによる死亡と確認若しくは報告された死亡はなかった。

治験薬に関連すると判断された有害事象（ニルセビマブ群 1.3% vs プラセボ群 1.4%、以下同順）、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象（0.2% vs 0%）、治験薬に関連すると判断された皮膚反応（0.6% vs 0.3%）及び NOCD（0.3% vs 0.4%）の発現割合は低く、両投与群で概ね同程度であった。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合も両投与群で同程度であった（24.6% vs 24.2%）。治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（0.5% vs 0.2%）。

表 15　Day 361 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

Subjects [a] with	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
At least one event	1088 (84.7)	2207 (85.9)	3295 (85.5)
Occurring ≤ 1 day post dose	14 (1.1)	49 (1.9)	63 (1.6)
Occurring ≤ 3 days post dose	68 (5.3)	150 (5.8)	218 (5.7)
Occurring ≤ 7 days post dose	170 (13.2)	315 (12.3)	485 (12.6)
Occurring ≤ 14 days post dose	309 (24.1)	631 (24.6)	940 (24.4)
Occurring ≤ 30 days post dose	505 (39.3)	1044 (40.6)	1549 (40.2)
At least one investigational product-related event	18 (1.4)	33 (1.3)	51 (1.3)
At least one event of ≥ Grade 3 severity [b]	84 (6.5)	120 (4.7)	204 (5.3)
Occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post dose	2 (0.2)	4 (0.2)	6 (0.2)
Occurring ≤ 7 days post dose	5 (0.4)	9 (0.4)	14 (0.4)
Occurring ≤ 14 days post dose	8 (0.6)	14 (0.5)	22 (0.6)
Occurring ≤ 30 days post dose	17 (1.3)	23 (0.9)	40 (1.0)
At least one investigational product-related event ≥ Grade 3 severity [b]	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post dose	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
Occurring ≤ 7 days post dose	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Occurring ≤ 14 days post dose	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Occurring ≤ 30 days post dose	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Any AE with outcome death (Grade 5 severity [b])	3 (0.2)	6 (0.2)	9 (0.2)
At least one serious [c] event	144 (11.2)	219 (8.5)	363 (9.4)
At least one serious [c] and/or ≥ Grade 3 severity [b] event	152 (11.8)	237 (9.2)	389 (10.1)
At least one investigational product-related serious [c] event	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
At least one AESI based on investigator's assessment	0	6 (0.2)	6 (0.2)

表 15　Day 361 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

Subjects [a] with	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
At least one AESI based on selected MedDRA preferred term codes	311 (24.2)	633 (24.6)	944 (24.5)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred term codes	3 (0.2)	13 (0.5)	16 (0.4)
At least one skin reaction	362 (28.2)	718 (27.9)	1080 (28.0)
At least one investigational product-related skin reaction	4 (0.3)	15 (0.6)	19 (0.5)
At least one skin hypersensitivity reaction	0	8 (0.3)	8 (0.2)
At least one NOCD	5 (0.4)	7 (0.3)	12 (0.3)
At least one investigational product-related NOCD	0	0	0

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, Grade 5: Fatal.
[c] Serious adverse event criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalisation, prolongation of existing hospitalisation, persistent or significant disability/incapacity, important medical event, congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).

MedDRA version 25.1.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NOCD = new onset chronic disease.

Source: Table 1.3.1.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.1.2　有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、いずれの有害事象のカテゴリにおいてもニルセビマブ群とプラセボ群で発現割合は概ね同程度であった（表 16）。有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群で 86.2%、プラセボ群で 85.4%であった。投与後の時期別の有害事象の発現割合は、各評価時期（1 日以内、3 日以内、7 日以内、14 日以内、30 日以内）で両投与群で概ね同程度であった。グレード 3 以上の有害事象（ニルセビマブ群 5.3%、プラセボ群 6.8%、以下同順）及び重篤な有害事象（8.7%、11.1%）の発現割合は両投与群で同程度であった。

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団で認められた事象以外に新たな死亡は認められなかった（詳細は 2.7.4.2.1.1.1 項及び 2.7.4.2.1.3 項）。

治験薬に関連すると判断された有害事象（ニルセビマブ群 1.6% vs プラセボ群 1.7%、以下同順）、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象（0.3% vs 0.2%）、治験薬に関連すると判断された皮膚反応（0.7% vs 0.5%）及び NOCD（0.4% vs 0.5%）の発現割合は低く、両投与群で概ね同程度であった。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合も両投与群で同程度であった（24.7% vs 24.1%）。治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（0.6% vs 0.3%）。プラセボ群の 1 例に治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象として新生児発熱が認められた。治験薬に関連すると判断された NOCD はなかった。

表 16　Day 361 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

Subjects[a] with	Number (%) of Subjects[a]		
	Placebo (N = 1475)	Nirsevimab (N = 2966)	Total (N = 4441)
At least one event	1259 (85.4)	2556 (86.2)	3815 (85.9)
Occurring ≤ 1 day post dose	23 (1.6)	61 (2.1)	84 (1.9)
Occurring ≤ 3 days post dose	83 (5.6)	176 (5.9)	259 (5.8)
Occurring ≤ 7 days post dose	203 (13.8)	372 (12.5)	575 (12.9)
Occurring ≤ 14 days post dose	357 (24.2)	732 (24.7)	1089 (24.5)
Occurring ≤ 30 days post dose	594 (40.3)	1221 (41.2)	1815 (40.9)
At least one investigational product-related event	25 (1.7)	47 (1.6)	72 (1.6)
At least one event of ≥ Grade 3 severity [b]	101 (6.8)	156 (5.3)	257 (5.8)
Occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post dose	2 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.1)
Occurring ≤ 7 days post dose	5 (0.3)	9 (0.3)	14 (0.3)
Occurring ≤ 14 days post dose	9 (0.6)	14 (0.5)	23 (0.5)
Occurring ≤ 30 days post dose	19 (1.3)	23 (0.8)	42 (0.9)
At least one investigational product-related event ≥ Grade 3 severity [b]	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post dose	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
Occurring ≤ 7 days post dose	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Occurring ≤ 14 days post dose	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Occurring ≤ 30 days post dose	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Any AE with outcome death (Grade 5 severity [b])	3 (0.2)	6 (0.2)	9 (0.2)
At least one serious [c] event	164 (11.1)	257 (8.7)	421 (9.5)
At least one serious [c] and/or ≥ Grade 3 severity [b] event	177 (12.0)	285 (9.6)	462 (10.4)
At least one investigational product-related serious [c] event	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
At least one AESI based on investigator's assessment	3 (0.2)	9 (0.3)	12 (0.3)
At least one AESI based on selected MedDRA preferred term codes	355 (24.1)	732 (24.7)	1087 (24.5)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred term codes	5 (0.3)	18 (0.6)	23 (0.5)
At least one skin reaction	415 (28.1)	859 (29.0)	1274 (28.7)
At least one investigational product-related skin reaction	7 (0.5)	21 (0.7)	28 (0.6)
At least one skin hypersensitivity reaction	3 (0.2)	11 (0.4)	14 (0.3)
At least one NOCD	7 (0.5)	11 (0.4)	18 (0.4)
At least one investigational product-related NOCD	0	0	0

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

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

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

MedDRA version 25.1.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NOCD = new onset chronic disease.

Source: Table 1.3.1.1.1, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.1.3 有害事象の概要：MEDLEY

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

シーズン 1 の Day 361 までの有害事象、治験薬に関連すると判断された有害事象、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び／又はグレード 3 以上の有害事象、注目すべき有害事象、治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象並びに治験薬に関連すると判断された皮膚反応の発現割合は、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった（表 17）。CLD/CHD コホートでは、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合がニルセビマブ群（23.6%）でパリビズマブ群（15.3%）と比較して数値的に高かった。しかし、同様の傾向は初回投与から 30 日後までの間の複数の評価時期のいずれにおいても認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.2.10.1 及び Table 14.3.4.14.1）。治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で同程度であった。試験期間中、治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象、治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象（死亡を含む）又は治験薬に関連すると判断された NOCD は認められなかった。

初回投与後 30 日以内に発現した有害事象の発現割合は、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートのいずれもニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.2.10.1）。

表 17　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

	Number (%) of Subjects					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
Subjects [a] with	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
≥ 1 event	215 (70.7)	444 (72.3)	141 (68.4)	287 (70.7)	74 (75.5)	157 (75.5)
Occurring ≤ 1 day post any dose	13 (4.3)	30 (4.9)	9 (4.4)	21 (5.2)	4 (4.1)	9 (4.3)
Occurring ≤ 3 days post any dose	38 (12.5)	77 (12.5)	27 (13.1)	52 (12.8)	11 (11.2)	25 (12.0)
Occurring ≤ 7 days post any dose	77 (25.3)	148 (24.1)	49 (23.8)	103 (25.4)	28 (28.6)	45 (21.6)
Occurring ≤ 14 days post any dose	139 (45.7)	248 (40.4)	88 (42.7)	167 (41.1)	51 (52.0)	81 (38.9)
≥ 1 IP-related event	6 (2.0)	10 (1.6)	4 (1.9)	6 (1.5)	2 (2.0)	4 (1.9)
≥ 1 event of ≥ Grade 3 [b]	25 (8.2)	50 (8.1)	8 (3.9)	18 (4.4)	17 (17.3)	32 (15.4)
Occurring ≤ 1 day post any dose	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
Occurring ≤ 3 days post any dose	4 (1.3)	2 (0.3)	2 (1.0)	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Occurring ≤ 7 days post any dose	5 (1.6)	6 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.2)	2 (2.0)	5 (2.4)
Occurring ≤ 14 days post any dose	10 (3.3)	14 (2.3)	3 (1.5)	2 (0.5)	7 (7.1)	12 (5.8)

表 17　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

Subjects [a] with	Number (%) of Subjects					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
≥ 1 IP-related event of ≥ Grade 3 [b]	0	0	0	0	0	0
Any AE with outcome death	1 (0.3)	5 (0.8)	0	2 (0.5)	1 (1.0)	3 (1.4)
≥ 1 serious [c] event	38 (12.5)	80 (13.0)	13 (6.3)	35 (8.6)	25 (25.5)	45 (21.6)
≥ 1 serious [c] and/or ≥ Grade 3 [b] event	39 (12.8)	84 (13.7)	13 (6.3)	35 (8.6)	26 (26.5)	49 (23.6)
≥ 1 IP-related serious [c] event	0	0	0	0	0	0
≥ 1 AESI based on Investigator assessments	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	2 (1.0)
≥ 1 AESI based on selected MedDRA PT codes	47 (15.5)	116 (18.9)	32 (15.5)	67 (16.5)	15 (15.3)	49 (23.6)
≥ 1 IP-related AESI based on selected MedDRA PT codes	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)	0	1 (0.5)
≥ 1 IP-related skin reaction	2 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.5)
≥ 1 skin reaction	57 (18.8)	137 (22.3)	38 (18.4)	84 (20.7)	19 (19.4)	53 (25.5)
≥ 1 skin hypersensitivity reaction	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
≥ 1 NOCD	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	2 (1.0)
≥ 1 IP-related NOCD	0	0	0	0	0	0
≥ 1 event related to COVID-19	6 (2.0)	17 (2.8)	2 (1.0)	11 (2.7)	4 (4.1)	6 (2.9)
≥ 1 confirmed COVID-19 [d]	6 (2.0)	15 (2.4)	2 (1.0)	10 (2.5)	4 (4.1)	5 (2.4)
≥ 1 suspected COVID-19	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)

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

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

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

[d] COVID-19 confirmed events include COVID-19 positive asymptomatic and symptomatic events.

MedDRA version 25.1.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 was from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever came earlier.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19 = coronavirus disease - 2019; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NIRS = nirsevimab; NOCD = new onset chronic disease; PALI = palivizumab; PT = preferred term.

Source: Table 14.3.2.1.1.1, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

シーズン 1 の在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団

在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の各部分集団では、有害事象の発現割合はニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった（表 18）。発現割合に投与群間で比較的大きな差が認められたカテゴリは MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象のみであり、在胎期間 29 週未満（ニルセビマブ群 18.0% vs パリビズマブ群 11.8%、以下同順）、CLD（16.4% vs 8.8%）及び CHD（40.0% vs 30.3%）のいずれの部分集団でもニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して発現割合が高かった。CLD/CHD コホートと同様に、いずれの部分集団でも同様の傾向は初回投与から 30 日後までの間の複数の評価時期のいずれにおいても認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.2.10.1）。治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で同程度であった。いずれの部分集団でも、治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象、治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象（死亡を含む）又は治験薬に関連すると判断された NOCD は認められなかった。

これらの主な部分集団では、初回投与後 30 日以内に発現した有害事象の発現割合はニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.2.10.1）。

表 18　在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団におけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

	Number (%) of Subjects					
	< 29 wGA		CLD		CHD	
Subjects [a] with	PALI (N = 68)	NIRS (N = 128)	PALI (N = 68)	NIRS (N = 146)	PALI (N = 33)	NIRS (N = 70)
≥ 1 event	52 (76.5)	102 (79.7)	46 (67.6)	101 (69.2)	29 (87.9)	61 (87.1)
Occurring ≤ 1 day post any dose	5 (7.4)	5 (3.9)	3 (4.4)	5 (3.4)	1 (3.0)	5 (7.1)
Occurring ≤ 3 days post any dose	10 (14.7)	20 (15.6)	5 (7.4)	15 (10.3)	7 (21.2)	13 (18.6)
Occurring ≤ 7 days post any dose	23 (33.8)	31 (24.2)	18 (26.5)	29 (19.9)	11 (33.3)	21 (30.0)
Occurring ≤ 14 days post any dose	36 (52.9)	52 (40.6)	31 (45.6)	51 (34.9)	20 (60.6)	35 (50.0)
≥ 1 IP-related event	2 (2.9)	3 (2.3)	1 (1.5)	3 (2.1)	1 (3.0)	2 (2.9)
≥ 1 event of ≥ Grade 3 [b]	8 (11.8)	14 (10.9)	7 (10.3)	14 (9.6)	10 (30.3)	20 (28.6)
Occurring ≤ 1 day post any dose	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0	0
Occurring ≤ 3 days post any dose	1 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.7)	2 (6.1)	1 (1.4)
Occurring ≤ 7 days post any dose	1 (1.5)	2 (1.6)	0	3 (2.1)	2 (6.1)	2 (2.9)
Occurring ≤ 14 days post any dose	3 (4.4)	4 (3.1)	2 (2.9)	6 (4.1)	5 (15.2)	7 (10.0)
≥ 1 IP-related event of ≥ Grade 3 [b]	0	0	0	0	0	0
Any AE with outcome death	0	0	0	0	1 (3.0)	3 (4.3)
≥ 1 serious [c] event	13 (19.1)	23 (18.0)	13 (19.1)	21 (14.4)	12 (36.4)	25 (35.7)

表 18　在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団におけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

	Number (%) of Subjects					
	< 29 wGA		CLD		CHD	
Subjects [a] with	PALI (N = 68)	NIRS (N = 128)	PALI (N = 68)	NIRS (N = 146)	PALI (N = 33)	NIRS (N = 70)
≥ 1 serious [c] and/or ≥ Grade 3 [b] event	13 (19.1)	24 (18.8)	13 (19.1)	23 (15.8)	13 (39.4)	28 (40.0)
≥ 1 IP-related serious [c] event	0	0	0	0	0	0
≥ 1 AESI based on Investigator assessments	0	0	0	0	0	2 (2.9)
≥ 1 AESI based on selected MedDRA PT codes	8 (11.8)	23 (18.0)	6 (8.8)	24 (16.4)	10 (30.3)	28 (40.0)
≥ 1 IP-related AESI based on selected MedDRA PT codes	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0	1 (1.4)
≥ 1 IP-related skin reaction	1 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (1.4)
≥ 1 skin reaction	13 (19.1)	31 (24.2)	12 (17.6)	33 (22.6)	8 (24.2)	25 (35.7)
≥ 1 skin hypersensitivity reaction	0	0	0	0	0	0
≥ 1 NOCD	0	2 (1.6)	0	2 (1.4)	0	0
≥ 1 IP-related NOCD	0	0	0	0	0	0
≥ 1 event related to COVID-19	2 (2.9)	4 (3.1)	2 (2.9)	5 (3.4)	2 (6.1)	1 (1.4)
≥ 1 confirmed COVID-19 [d]	2 (2.9)	3 (2.3)	2 (2.9)	4 (2.7)	2 (6.1)	1 (1.4)
≥ 1 suspected COVID-19	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0	0

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

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

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

[d] COVID-19 confirmed events include COVID-19 positive asymptomatic and symptomatic events.

MedDRA version 25.1.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 was from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever came earlier.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19 = coronavirus disease - 2019; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NIRS = nirsevimab; NOCD = new onset chronic disease; PALI = palivizumab; PT = preferred term; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 14.3.2.1.1.1, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

シーズン 2 の CLD/CHD コホート、CLD 及び CHD 部分集団

シーズン 2 の Day 361 までの有害事象の発現割合は、CLD/CHD コホートの全投与群で概ね同程度であった（表 19）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は低く、全投与群で概ね同程度であった。グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群で PALI/PALI 群と比較して数値的に高かった。しかし、同様の傾向は初回投与から 30 日後までの間の複数の評価時期のいずれにおいても認められなかった（表 20）。

死亡に至った有害事象、治験薬に関連すると判断された有害事象、NOCD 又は治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

表 19　　シーズン 2 の Day 361 までの有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

Subjects [a] with	Number (%) of Subjects		
	PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)
≥ 1 event	29 (69.0)	31 (77.5)	130 (72.2)
Occurring ≤ 1 day post any dose	0	1 (2.5)	4 (2.2)
Occurring ≤ 3 days post any dose	5 (11.9)	8 (20.0)	22 (12.2)
Occurring ≤ 7 days post any dose	8 (19.0)	14 (35.0)	41 (22.8)
Occurring ≤ 14 days post any dose	18 (42.9)	15 (37.5)	76 (42.2)
≥ 1 IP-related event	0	0	0
≥ 1 event of ≥ Grade 3 [b]	2 (4.8)	4 (10.0)	19 (10.6)
Occurring ≤ 1 day post any dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post any dose	0	0	1 (0.6)
Occurring ≤ 7 days post any dose	0	0	2 (1.1)
Occurring ≤ 14 days post any dose	0	2 (5.0)	3 (1.7)
≥ 1 IP-related event of ≥ Grade 3 [b]	0	0	0
Any AE with outcome death	0	0	0
≥ 1 serious [c] event	2 (4.8)	4 (10.0)	23 (12.8)
≥ 1 serious [c] or ≥ Grade 3 [b] event	3 (7.1)	4 (10.0)	25 (13.9)
≥ 1 IP-related serious [c] event	0	0	0
≥ 1 AESI based on Investigator assessments	0	0	1 (0.6)
≥ 1 AESI based on selected MedDRA PT codes	5 (11.9)	5 (12.5)	28 (15.6)
≥ 1 IP-related AESI based on selected MedDRA PT codes	0	0	0
≥ 1 IP-related skin reaction	0	0	0
≥ 1 skin reaction	8 (19.0)	6 (15.0)	31 (17.2)
≥ 1 skin hypersensitivity reaction	0	0	0
≥ 1 NOCD	0	0	1 (0.6)
≥ 1 IP-related NOCD	0	0	0
≥ 1 event related to COVID-19	7 (16.7)	4 (10.0)	23 (12.8)
≥ 1 confirmed COVID-19 [d]	7 (16.7)	4 (10.0)	20 (11.1)
≥ 1 suspected COVID-19	0	0	3 (1.7)

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

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

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

[d] COVID-19 confirmed events include COVID-19 positive asymptomatic and symptomatic events.

MedDRA version 25.1.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 2 is from Season 2, Day 1 to Season 2, Day 361.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; COVID-19 = coronavirus disease - 2019; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NIRS = nirsevimab; NOCD = new onset chronic disease; PALI = palivizumab; PT = preferred term.

Source: Table 14.3.2.1.1.2, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群の例数は少なく、特に CHD の部分集団で少なかったが、シーズン 2 の Day 361 までの有害事象の発現割合は全投与群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.1.2）。グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は CLD 部分集団及び CHD 部分集団の全投与群で概ね低かった。CLD 部分集団及び CHD 部分集団では、死亡に至った有害事象、治験薬に関連すると判断された有害事象又は治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。治験責任（分担）医師の評価に基づく NOCD が CLD 部分集団の NIRS/NIRS 群で 1 件認められた。当該事象はグレード 1 の喘息であり、治験薬に関連しないと判断された。

発現割合に投与群間で比較的大きな差が認められたのは CLD 部分集団及び CHD 部分集団のグレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象、並びに CHD 部分集団の MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象のみであり、いずれも NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群で PALI/PALI 群と比較して数値的に高かった。

しかし、同様の傾向はシーズン 2 の初回投与から 30 日後までの間の複数の評価時期のいずれにおいても認められなかった（表 20）。グレード 3 以上の有害事象の発現時期はすべて初回投与後 14 日超 30 日以内であった。

ニルセビマブ投与と有害事象の関連性を評価するために初回投与後 30 日以内に発現した有害事象を示した（パリビズマブ群の被験者には実薬が 5 回投与されたのに対して、ニルセビマブ群の被験者には実薬が 1 回投与された後に月 1 回の頻度でプラセボが 4 回投与されたため）。また、ヒトでは内因性標的を有さず、細網内皮系を介するクリアランス機構により消失する mAb であるため、初回投与後 30 日以内に発現した有害事象の評価により、多くの有害事象についてニルセビマブとの因果関係の評価も可能となる。薬物過敏症反応は、曝露後数時間単位（即時型）又は数日から数週単位（遅延型）で発現する可能性がある（Demoly et al 2014、Brockow et al 2015）。すべての可能性を網羅するため、初回投与後 30 日以内に発現した有害事象の評価には保守的な方法を用いた。

シーズン 2 の初回投与後 30 日以内に発現した有害事象の発現割合は低く、全投与群で概ね同程度であった（表 20）。

表 20　シーズン 2 の初回投与後 30 日以内に発現した有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

	Number (%) of Subjects		
Subjects [a] with	PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)
≥ 1 event	11 (26.2)	11 (27.5)	54 (30.0)
Occurring ≤ 1 day post first dose	0	0	2 (1.1)
Occurring ≤ 3 days post first dose	0	1 (2.5)	4 (2.2)
Occurring ≤ 7 days post first dose	2 (4.8)	4 (10.0)	7 (3.9)
Occurring ≤ 14 days post first dose	9 (21.4)	4 (10.0)	28 (15.6)
≥ 1 IP-related event	0	0	0
≥ 1 event of ≥ Grade 3 [b]	1 (2.4)	1 (2.5)	3 (1.7)
Occurring ≤ 1 day post first dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post first dose	0	0	0

表 20　シーズン 2 の初回投与後 30 日以内に発現した有害事象の概要：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

Subjects [a] with	Number (%) of Subjects		
	PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)
Occurring ≤ 7 days post first dose	0	0	0
Occurring ≤ 14 days post first dose	0	0	0
≥ 1 IP-related event of ≥ Grade 3 [b]	0	0	0
Any AE with outcome death	0	0	0
≥ 1 serious [c] event	0	1 (2.5)	4 (2.2)
≥ 1 serious [c] and/or ≥ Grade 3 [b] event	1 (2.4)	1 (2.5)	4 (2.2)
≥ 1 IP-related serious [c] event	0	0	0
≥ 1 AESI based on investigator assessments	0	0	0
≥ 1 AESI based on selected MedDRA PT codes	1 (2.4)	2 (5.0)	4 (2.2)
≥ 1 IP-related AESI based on selected MedDRA PT codes	0	0	0
≥ 1 IP-related skin reaction	0	0	0
≥ 1 skin reaction	1 (2.4)	2 (5.0)	4 (2.2)
≥ 1 skin hypersensitivity reaction	0	0	0
≥ 1 NOCD	0	0	0
≥ 1 IP-related NOCD	0	0	0
≥ 1 event related to COVID-19	0	1 (2.5)	3 (1.7)
≥ 1 confirmed COVID-19 [d]	0	1 (2.5)	1 (0.6)
≥ 1 suspected COVID-19	0	0	2 (1.1)

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

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

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

[d] COVID-19 confirmed events include COVID-19 positive asymptomatic and symptomatic events.

Treatment-emergent adverse events reporting period was from Season 2, Day 1 to Season 2, Day 30 or the second dose of Season 2, whichever came earlier.

MedDRA version 25.1.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; COVID-19 = coronavirus disease - 2019; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NIRS = nirsevimab; NOCD = new onset chronic disease; PALI = palivizumab; PT = preferred term.

Source: Table 14.3.2.2.10.2, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

CLD/CHD コホートでシーズン 1 とシーズン 2 の両方に参加し、2 つのシーズンを通して同じ治験薬を投与された NIRS/NIRS 群及び PALI/PALI 群の被験者のシーズン 1 とシーズン 2 を合わせた安全性データ（シーズン 1 の Day 1［シーズン 1 開始日］からシーズン 2 の Day 361［シーズン 2 の終了日］までに発現した有害事象を含む）については、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 12.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.1.4 有害事象の概要：MUSIC

全体で 81 例（81.0%）に有害事象が認められた（表 21）。有害事象の時期別発現例数（発現割合）は、投与後 3 日以内が 9 例（9.0%）、7 日以内が 23 例（23.0%）、14 日以内が 34 例（34.0%）、30 日以内が 54 例（54.0%）であった。

グレード 3 以上の有害事象は 35 例（35.0%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象の大半は投与後 30 日超の発現であり、投与後 30 日以内の発現は 11 例（11.0%）であった。

重篤な有害事象は 32 例（32.0%）に認められ、グレード 3 以上の重篤な有害事象は 31 例（31.0%）に認められた。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった。

治験薬に関連すると判断された有害事象は 6 例（6.0%）に認められた。治験薬に関連すると判断された有害事象はグレード 1 又は 2 であった。

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は 5 例（5.0%）に認められ、そのうち 1 例（1.0%）に治験薬に関連すると判断された事象（紅斑）が認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Listing 16.2.7.5.1）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は 29 例（29.0%）に認められ、そのうち 2 例（2.0%）に治験薬に関連すると判断された事象（発疹及び斑状丘疹状皮疹）が認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Listing 16.2.7.5.2）。

皮膚反応は 21 例（21.0%）に認められた。治験薬に関連すると判断された皮膚反応は 3 例（3.0%）、皮膚過敏症反応は 5 例（5.0%）、治験薬に関連すると判断された皮膚過敏症反応は 1 例（1.0%）に認められた。

死亡に至った有害事象が 3 例（3.0%）に認められたが、治験薬に関連しないと判断された（2.7.4.2.1.3 項）。NOCD は認められなかった。

表 21　　有害事象の概要：MUSIC、As-treated 解析対象集団

	Number (%) of Subjects
Subjects [a] with	Total (N = 100)
At least one event	81 (81.0)
Occurring within 1 day of IP administration	4 (4.0)
Occurring within 3 days of IP administration	9 (9.0)
Occurring within 7 days of IP administration	23 (23.0)
Occurring within 14 days of IP administration	34 (34.0)
Occurring within 30 days of IP administration	54 (54.0)
At least one IP-related event	6 (6.0)
At least one IP-related event of Grade 3 severity [b] or higher	0
At least one event of Grade 3 severity [b] or higher	35 (35.0)
Occurring within 1 day of IP administration	0
Occurring within 3 days of IP administration	1 (1.0)
Occurring within 7 days of IP administration	6 (6.0)
Occurring within 14 days of IP administration	8 (8.0)
Occurring within 30 days of IP administration	11 (11.0)
Any AE with outcome death (Grade 5 severity [b])	3 (3.0)
At least one serious [c] event	32 (32.0)
At least one IP-related serious [c] event	0
At least one serious[c] event of Grade 3 severity [b] or higher	31 (31.0)

表 21　有害事象の概要：MUSIC、As-treated 解析対象集団

Subjects [a] with	Number (%) of Subjects Total (N = 100)
At least one IP-related serious [c] event of Grade 3 severity [b] or higher	0
At least one AESI based on investigator assessment	5 (5.0)
At least one IP-related AESI based on investigator assessment	1 (1.0)
At least one AESI based on selected MedDRA PT codes	29 (29.0)
At least one IP-related AESI based on selected MedDRA PT codes	2 (2.0)
At least one skin reaction	21 (21.0)
At least one IP-related skin reaction	3 (3.0)
At least one skin hypersensitivity reaction	5 (5.0)
At least one IP-related skin hypersensitivity reaction	1 (1.0)
At least one NOCD	0
At least one IP-related NOCD	0

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

[b] Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, Grade 5: Fatal. If the same event occurred multiple times within a particular subject, the highest severity was reported.

[c] Serious adverse event criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalisation or prolongation of existing inpatient hospitalisation, persistent or significant disability/incapacity, important medical event.

MedDRA version 25.0.

Time relative to dosing of 'within 1 day' was defined as any event started on study day 1; 'within 3 days' was defined as any event started on study day ≤ 3; 'within 7 days' was defined as any event started on study day ≤ 7; ‘within 14 days' was defined as any event started on study day ≤ 14; ‘within 30 days’ was defined as any event started on study day ≤ 30.

Percentages were based on the number of subjects N.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NOCD = new onset chronic disease; PT = preferred term.

Source: Table 14.3.1.1_a, MUSIC CSR, Module 5.3.5.2

2.7.4.2.1.1.5　有害事象の概要：Study 1 及び Study 2

Study 1：健康成人を対象にニルセビマブの安全性、忍容性及び PK を評価する第 I 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験

本試験の詳細及びすべての結果は第 5 部 3.3.1 項 Study 1 CSR（Griffin et al 2017）を参照のこと。試験デザイン及び PK の結果の簡潔な要約は臨床薬理試験 2.7.2.2 項を参照のこと。

成人を対象に初めてヒトに投与した本試験では、ニルセビマブの臨床開発プログラムにおける最高用量を用いた。コホート 1～4 の被験者はニルセビマブ単回投与群（300 mg、1000 mg 若しくは 3000 mg 静脈内投与又は 100 mg 筋肉内投与）又はプラセボ群に 6：2 の割合でランダム化された。コホート 5 の被験者はニルセビマブ 300 mg 筋肉内投与群（78 例）又はプラセボ群（26 例）に 3：1 の割合でランダム化された。すべての被験者は安全性及び PK 評価のため投与後約 360 日間（ニルセビマブ半減期の約 5 倍の期間）追跡調査を受けた。

安全性の結果：健康成人におけるニルセビマブの安全性プロファイルは良好であり、有害事象の発現割合はニルセビマブを投与された被験者（64/102 例、62.7%）とプラセボを投与された被験者（21/34 例、61.8%）で同程度であった。大半の有害事象は軽度又は中等度であった。重度の有害事象として眼外傷、銃創（各 1 例、いずれもニルセビマブ 300 mg 筋肉内投与）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 例、プラセボ投与）の 3 件が報告されたが、いずれも治験薬に関連しないと判断された。重篤な有害事象は銃創及び虫垂炎の 2 件（いずれもニルセビマブ 300 mg 筋肉内投与）であった。死亡及び即時型過敏症は認められなかった。ADA の発現割合は、ニルセビマブを投与された被験者とプラセボを投与された被験者で同程度であった。ベースライン後に ADA が陽性となった被験者はニルセビマブを投与された被験者で 14/102 例（13.7%）、プラセボを投与された被験者で 5/33 例（15.2%）であった。Day 361 に ADA が陽性となった被験者はニルセビマブを投与された被験者で 5/95 例（5.3%）、プラセボを投与された被験者で 3/28 例（10.7%）であった。Day 361 で最も高かった抗体価はニルセビマブを投与された被験者及びプラセボを投与された被験者のいずれにおいても 1：200 であった。ADA の有無及び抗体価による PK 又は安全性プロファイルへの影響は認められなかった。

Study 2：健康な早産児を対象に RS ウイルスに対する半減期を延長した mAb であるニルセビマブの安全性、忍容性及び PK を評価する後期第 I 相／前期第 II 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験

本試験の詳細及びすべての結果は第 5 部 3.3.1 項 Study 2 CSR を参照のこと。試験デザイン及び PK の結果の簡潔な要約は臨床薬理試験 2.7.2.2 項を参照のこと。

本試験は在胎期間 32 週 0 日から 34 週 6 日までの健康な早産児を対象とした初めて小児にニルセビマブを投与する試験であった。用量漸増コホートでニルセビマブ筋肉内投与の用量漸増を評価し、さらに追加の PK 及び安全性データを収集するため用量拡大コホートを設けた。3 用量の逐次的な用量漸増コホートに各 10 例を組み入れ、各コホートで被験者をニルセビマブ群又はプラセボ群に 4：1 の割合でランダム化した。ニルセビマブの用量は 10 mg、25 mg 及び 50 mg であった。25 mg 用量漸増コホートの完了後、50 mg 用量漸増コホートの 10 例と並行して 25 mg 用量拡大コホートに 30 例を組み入れた（ニルセビマブ群又はプラセボ群に 4：1 の割合でランダム化）。同様に、50 mg 用量漸増コホートの完了後、50 mg 用量拡大コホートに 30 例を組み入れた（ニルセビマブ群又はプラセボ群に 4：1 の割合でランダム化）。被験者は安全性、PK 及び ADA 評価のため投与後約 360 日間追跡調査を受けた。

安全性の結果：本試験には合計 89 例がランダム化され治験薬を投与された。在胎期間の平均値（範囲）はニルセビマブ群及びプラセボ群のいずれも 33 週（32～34 週）であった。有害事象の発現割合は、ニルセビマブを投与された被験者（93.0%）とプラセボを投与された被験者（94.4%）で同程度であった。全体として、有害事象の発現割合、種類、重症度及び傾向は、健康な早産児集団で予測されるものであった。重篤な有害事象は 3 例に 5 件認められ、これらは下気道感染及び熱性痙攣であった。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった。比較的よく見られた有害事象は、ニルセビマブを投与された被験者とプラセボを投与された被験者で類似していた。ニルセビマブを投与された被験者とプラセボを投与された被験者で共通の比較的よく見られた有害事象は、上気道感染、胃腸炎、咳嗽及び中耳炎であった。治験薬に関連すると判断された有害事象は 5 例に 6 件（発熱、鼻閉［2 例］、胃腸炎、上気道感染及び喘鳴。いずれもグレード 1）認められ、すべてニルセビマブを投与された被験者（25 mg 2 例、50 mg 3 例）での発現であった。用量漸増に伴う安全性のシグナルは認められなかった。

ニルセビマブを投与された被験者で ADA 陽性となった割合は、ベースライン後のいずれかの時点では 28.2%、Day 361 では 26.5%であり、Day 151 では ADA 陽性例はいなかった。プラセボを投与された 18 例は、ベースライン後の検体が得られなかった 1 例を除きすべて ADA 陰性で

あった。ADA 陽性例で ADA 陰性例と比較して下気道感染（ADA 陽性 9/20 例［45.0%］vs ADA 陰性 12/51 例［23.5%］）及び皮膚関連事象（ADA 陽性 12/20 例［60.0%］vs ADA 陰性 22/51 例［43.1%］）の増加が認められた。過敏症に該当する皮膚関連事象はなかった。

2.7.4.2.1.2 有害事象

2.7.4.2.1.2.1 有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

器官別大分類別の有害事象

器官別大分類別の有害事象の発現割合は、両投与群で概ね同程度であった（表 22）。比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 74.9% vs プラセボ群 76.4%、以下同順）、「皮膚および皮下組織障害」（30.4% vs 29.7%）、「胃腸障害」（25.2% vs 26.0%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（22.4% vs 22.0%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（15.3% vs 12.8%）であった。

PT 別の有害事象

比較的よく見られた PT 別の有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（ニルセビマブ群 33.8% vs プラセボ群 32.5%、以下同順）、上咽頭炎（20.4% vs 22.7%）、発熱（13.5% vs 11.8%）、胃腸炎（11.1% vs 10.0%）及びおむつ皮膚炎（10.5% vs 9.8%）であった（表 22）。これらの有害事象の発現割合は、両投与群で同程度であった。

表 22　Day 361 までの有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
Total number of TEAEs	5429	10823	16252
Subjects with any TEAE	1088 (84.7)	2207 (85.9)	3295 (85.5)
血液およびリンパ系障害	**50 (3.9)**	**94 (3.7)**	**144 (3.7)**
貧血	19 (1.5)	33 (1.3)	52 (1.3)
胃腸障害	**334 (26.0)**	**648 (25.2)**	**982 (25.5)**
下痢	117 (9.1)	218 (8.5)	335 (8.7)
生歯	81 (6.3)	168 (6.5)	249 (6.5)
便秘	55 (4.3)	112 (4.4)	167 (4.3)
嘔吐	39 (3.0)	81 (3.2)	120 (3.1)
胃食道逆流性疾患	32 (2.5)	64 (2.5)	96 (2.5)
乳児仙痛	12 (0.9)	46 (1.8)	58 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**164 (12.8)**	**394 (15.3)**	**558 (14.5)**
発熱	152 (11.8)	348 (13.5)	500 (13.0)
免疫系障害	**39 (3.0)**	**70 (2.7)**	**109 (2.8)**
食物アレルギー	19 (1.5)	32 (1.2)	51 (1.3)
感染症および寄生虫症	**981 (76.4)**	**1925 (74.9)**	**2906 (75.4)**
上気道感染	417 (32.5)	869 (33.8)	1286 (33.4)

表 22　Day 361 までの有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
上咽頭炎	292 (22.7)	523 (20.4)	815 (21.1)
胃腸炎	128 (10.0)	284 (11.1)	412 (10.7)
鼻炎	126 (9.8)	252 (9.8)	378 (9.8)
細気管支炎	120 (9.3)	189 (7.4)	309 (8.0)
結膜炎	81 (6.3)	187 (7.3)	268 (7.0)
中耳炎	102 (7.9)	190 (7.4)	292 (7.6)
ウイルス性上気道感染	77 (6.0)	164 (6.4)	241 (6.3)
気管支炎	64 (5.0)	112 (4.4)	176 (4.6)
下気道感染	68 (5.3)	103 (4.0)	171 (4.4)
COVID-19	61 (4.8)	100 (3.9)	161 (4.2)
急性中耳炎	56 (4.4)	103 (4.0)	159 (4.1)
ウイルス性発疹	39 (3.0)	100 (3.9)	139 (3.6)
咽頭炎	41 (3.2)	98 (3.8)	139 (3.6)
口腔カンジダ症	42 (3.3)	80 (3.1)	122 (3.2)
手足口病	29 (2.3)	54 (2.1)	83 (2.2)
膿痂疹	36 (2.8)	52 (2.0)	88 (2.3)
突発性発疹	35 (2.7)	42 (1.6)	77 (2.0)
喉頭炎	14 (1.1)	47 (1.8)	61 (1.6)
皮膚真菌感染	23 (1.8)	38 (1.5)	61 (1.6)
ダニ皮膚炎	21 (1.6)	41 (1.6)	62 (1.6)
尿路感染	24 (1.9)	39 (1.5)	63 (1.6)
ウイルス感染	21 (1.6)	39 (1.5)	60 (1.6)
肺炎	21 (1.6)	36 (1.4)	57 (1.5)
水痘	16 (1.2)	35 (1.4)	51 (1.3)
ウイルス性胃腸炎	11 (0.9)	31 (1.2)	42 (1.1)
ばら疹	14 (1.1)	29 (1.1)	43 (1.1)
ウイルス性下気道感染	15 (1.2)	21 (0.8)	36 (0.9)
体部白癬	13 (1.0)	21 (0.8)	34 (0.9)
RS ウイルス細気管支炎	26 (2.0)	19 (0.7)	45 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	**118 (9.2)**	**240 (9.3)**	**358 (9.3)**
ワクチン接種合併症	48 (3.7)	86 (3.3)	134 (3.5)
節足動物咬傷	25 (1.9)	37 (1.4)	62 (1.6)
臨床検査	**41 (3.2)**	**74 (2.9)**	**115 (3.0)**
SARS-CoV-2 検査陰性	27 (2.1)	48 (1.9)	75 (1.9)
代謝および栄養障害	**25 (1.9)**	**50 (1.9)**	**75 (1.9)**
神経系障害	**28 (2.2)**	**47 (1.8)**	**75 (1.9)**

表 22　Day 361 までの有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
精神障害	**17 (1.3)**	**37 (1.4)**	**54 (1.4)**
易刺激性	15 (1.2)	25 (1.0)	40 (1.0)
生殖系および乳房障害	**22 (1.7)**	**26 (1.0)**	**48 (1.2)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**282 (22.0)**	**576 (22.4)**	**858 (22.3)**
鼻閉	96 (7.5)	210 (8.2)	306 (7.9)
鼻漏	81 (6.3)	190 (7.4)	271 (7.0)
咳嗽	67 (5.2)	135 (5.3)	202 (5.2)
鼻閉塞	17 (1.3)	31 (1.2)	48 (1.2)
アレルギー性鼻炎	13 (1.0)	15 (0.6)	28 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	**381 (29.7)**	**781 (30.4)**	**1162 (30.2)**
おむつ皮膚炎	126 (9.8)	271 (10.5)	397 (10.3)
発疹	57 (4.4)	118 (4.6)	175 (4.5)
湿疹	59 (4.6)	108 (4.2)	167 (4.3)
アトピー性皮膚炎	28 (2.2)	73 (2.8)	101 (2.6)
汗疹	41 (3.2)	68 (2.6)	109 (2.8)
皮膚炎	33 (2.6)	57 (2.2)	90 (2.3)
脂漏性皮膚炎	24 (1.9)	56 (2.2)	80 (2.1)
皮膚乾燥	23 (1.8)	44 (1.7)	67 (1.7)
接触皮膚炎	18 (1.4)	42 (1.6)	60 (1.6)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted in decreasing frequency by system organ class, then preferred term for the total column.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted once in that preferred term.

Subjects with events in more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms.

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 1.3.2.2.2, ISA, Module 5.3.5.3

重症度別の有害事象

多くの有害事象の重症度はグレード 1（ニルセビマブ群 58.8% vs プラセボ群 53.2%、以下同順）又はグレード 2（22.4% vs 25.0%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.3.2）。グレード 3 の有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群（4.2%）とプラセボ群（5.9%）で同程度であった。グレード 4 又は 5 の有害事象は少なく、発現割合は各投与群で 1%以下であった（表 23。グレード 5 の有害事象については 2.7.4.2.1.3 項参照）。比較的よく見られたグレード 3 の有害事象（いずれかの投与群で 0.5%超）は、細気管支炎（ニルセビマブ群 0.7% vs プラセボ群 1.5%、以下同順）及び下気道感染（0.4% vs 0.7%）であった。グレード 4 の有害事象は、下気道感染がプラセボ群で 2/1284 例（0.2%）に認められたほかは、いずれもいずれかの投与群で 1 例のみの発現であった。グレード 5 の有害事象は、胃腸炎（ニルセビマブ群 2 例［0.1%未満］）、死亡（ニルセ

ビマブ群 2 例［0.1%未満］）及び肺炎（プラセボ群 2 例［0.2%］）であり、いずれも治験薬に関連しないと判断された（2.7.4.2.1.3 項）。その他のグレード 5 の有害事象の発現例数は各 1 例であった。

グレード 3 以上の有害事象の大半は重篤な有害事象であり、該当症例の叙述を各試験の CSR に示した。

表 23　Day 361 までのグレード 3 以上の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Highest severity [b]	Number (%) of Subjects [a]		
		Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
Subjects with at least one event	**Grade 3**	**76 (5.9)**	**107 (4.2)**	**183 (4.7)**
	Grade 4	**5 (0.4)**	**7 (0.3)**	**12 (0.3)**
	Grade 5	**3 (0.2)**	**6 (0.2)**	**9 (0.2)**
血液およびリンパ系障害	**Grade 3**	**4 (0.3)**	**0**	**4 (0.1)**
貧血	Grade 3	3 (0.2)	0	3 (<0.1)
新生児貧血	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心臓障害	**Grade 3**	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**
	Grade 4	**0**	**2 (<0.1)**	**2 (<0.1)**
	Grade 5	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**
心停止	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心不全	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
うっ血性心不全	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心筋炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心嚢液貯留	Grade 5	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	**Grade 3**	**1 (<0.1)**	**6 (0.2)**	**7 (0.2)**
先天性涙道狭窄	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
包茎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
気管支原性嚢胞	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ミトコンドリア脳筋症	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
筋ジストロフィー	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
幽門狭窄	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心室中隔欠損症	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
耳および迷路障害	**Grade 3**	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
両耳難聴	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃腸障害	**Grade 3**	**4 (0.3)**	**7 (0.3)**	**11 (0.3)**
	Grade 4	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**
下痢	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
	Grade 4	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
便秘	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
嘔吐	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
小腸炎	Grade 3	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
鼠径ヘルニア	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

表 23　Day 361 までのグレード 3 以上の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Highest severity [b]	Number (%) of Subjects [a]		
		Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
アレルギー性大腸炎	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
大腸炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
胃排出不全	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腸閉塞	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
吸収不良	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
食道穿孔	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**Grade 3**	**3 (0.2)**	**2 (<0.1)**	**5 (0.1)**
	Grade 5	**0**	**2 (<0.1)**	**2 (<0.1)**
発熱	Grade 3	2 (0.2)	2 (<0.1)	4 (0.1)
死亡	Grade 5	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
新生児発熱	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肝胆道系障害	**Grade 4**	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
黄疸	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	**Grade 3**	**65 (5.1)**	**88 (3.4)**	**153 (4.0)**
	Grade 4	**4 (0.3)**	**3 (0.1)**	**7 (0.2)**
	Grade 5	**2 (0.2)**	**2 (<0.1)**	**4 (0.1)**
細気管支炎	Grade 3	19 (1.5)	17 (0.7)	36 (0.9)
下気道感染	Grade 3	9 (0.7)	11 (0.4)	20 (0.5)
	Grade 4	2 (0.2)	0	2 (<0.1)
肺炎	Grade 3	5 (0.4)	14 (0.5)	19 (0.5)
	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
	Grade 5	2 (0.2)	0	2 (<0.1)
気管支炎	Grade 3	7 (0.5)	5 (0.2)	12 (0.3)
RS ウイルス細気管支炎	Grade 3	7 (0.5)	5 (0.2)	12 (0.3)
胃腸炎	Grade 3	2 (0.2)	5 (0.2)	7 (0.2)
	Grade 5	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
ウイルス性下気道感染	Grade 3	2 (0.2)	5 (0.2)	7 (0.2)
	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ウイルス性上気道感染	Grade 3	1 (<0.1)	4 (0.2)	5 (0.1)
上気道感染	Grade 3	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
中耳炎	Grade 3	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
COVID-19	Grade 3	0	3 (0.1)	3 (<0.1)
	Grade 4	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
喉頭炎	Grade 3	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
ウイルス性肺炎	Grade 3	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
アデノウイルス性上気道感染	Grade 3	0	3 (0.1)	3 (<0.1)
上咽頭炎	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
急性中耳炎	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

表 23　Day 361 までのグレード 3 以上の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Highest severity [b]	Number (%) of Subjects [a]		
		Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
手足口病	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
突発性発疹	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ウイルス感染	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
RS ウイルス肺炎	Grade 3	3 (0.2)	1 (<0.1)	4 (0.1)
気管気管支炎	Grade 3	2 (0.2)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
ロタウイルス胃腸炎	Grade 3	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
尿路感染	Grade 3	2 (0.2)	0	2 (<0.1)
RS ウイルス気管支炎	Grade 3	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
腎盂腎炎	Grade 3	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
扁桃炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
アデノウイルス感染	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
細菌性敗血症	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ボツリヌス中毒	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
サイトメガロウイルス感染	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
アデノウイルス性胃腸炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
クロストリジウム菌性胃腸炎	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ノロウイルス性胃腸炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
サルモネラ菌性胃腸炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
感染	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
縦隔炎	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
髄膜炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
細菌性髄膜炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
細菌性肺炎	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
	Grade 4	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
モラクセラ菌性肺炎	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肺炎球菌性肺炎	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
新生児敗血症	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ブドウ球菌性膿瘍	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
レンサ球菌性敗血症	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	**Grade 3**	**2 (0.2)**	**3 (0.1)**	**5 (0.1)**
	Grade 5	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
熱傷	Grade 3	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
偶発的過量投与	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
大腿骨骨折	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
頭蓋底骨折	Grade 5	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
臨床検査	**Grade 3**	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**
SARS-CoV-2 検査陰性	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 23　Day 361 までのグレード 3 以上の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Highest severity [b]	Number (%) of Subjects [a]		
		Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
代謝および栄養障害	**Grade 3**	**4 (0.3)**	**7 (0.3)**	**11 (0.3)**
	Grade 4	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
食欲減退	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
乳製品不耐症	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
脱水	Grade 3	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
発育不全	Grade 3	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
栄養障害	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
栄養補給障害	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
高カリウム血症	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
低血糖	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
低リン血症	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
乳酸アシドーシス	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
神経系障害	**Grade 3**	**3 (0.2)**	**4 (0.2)**	**7 (0.2)**
	Grade 4	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**
筋緊張低下	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
熱性痙攣	Grade 3	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
痙攣発作	Grade 3	2 (0.2)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
脳血管発作	Grade 4	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
顔面麻痺	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
脳室内出血	Grade 4	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
精神障害	**Grade 3**	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
凝視	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎および尿路障害	**Grade 3**	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
急性腎障害	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**Grade 3**	**3 (0.2)**	**7 (0.3)**	**10 (0.3)**
	Grade 4	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
	Grade 5	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
アレルギー性鼻炎	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
喘息	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
無呼吸	Grade 3	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
	Grade 4	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
気管支反応性亢進	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
呼吸不全	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
喉頭狭窄	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
気胸	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺高血圧症	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

表 23　Day 361 までのグレード 3 以上の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Highest severity [b]	Number (%) of Subjects [a]		
		Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
肺静脈狭窄	Grade 5	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
睡眠時無呼吸症候群	Grade 3	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
頻呼吸	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	**Grade 3**	**0**	**3 (0.1)**	**3 (<0.1)**
おむつ皮膚炎	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
発疹	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
湿疹	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血管障害	**Grade 3**	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**	**3 (<0.1)**
川崎病	Grade 3	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
ショック	Grade 3	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and frequency descending order for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

[b] Grade 3 = severe, Grade 4 = life-threatening, Grade 5 = fatal.

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Source: Table 1.3.2.3.2, ISA, Module 5.3.5.3

治験薬に関連すると判断された有害事象

治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（表 24）。重症度は、MELODY のニルセビマブ群 1 例に治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象の皮膚過敏症として報告された発疹がグレード 3 であったほかは、いずれもグレード 1 又は 2 であった（2.7.4.2.1.6.1 項及び 2.7.4.2.1.6.2 項。第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.7.4 及び第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.7.3.a）。比較的よく見られた治験薬に関連すると判断された有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、斑状丘疹状皮疹（ニルセビマブ群 0.3% vs プラセボ群 0%、以下同順）、易刺激性（0.2% vs 0.2%）、発熱（0.1% vs 0.2%）、発疹（0.1% vs 0%）、下痢（0.1%未満 vs 0%）、注射部位疼痛（0.1%未満 vs 0%）及び好中球数減少（0% vs 0.2%）であった。

治験薬に関連すると判断された皮膚反応の詳細は 2.7.4.2.1.6.1 項に示した。

表 24　Day 361 までの治験薬に関連すると判断された有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
Total number of TEAEs	23	34	57
Subjects with any TEAE	18 (1.4)	33 (1.3)	51 (1.3)
血液およびリンパ系障害	**2 (0.2)**	**0**	**2 (<0.1)**
貧血	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
好中球減少症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
胃腸障害	**2 (0.2)**	**2 (<0.1)**	**4 (0.1)**
下痢	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
便秘	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
嘔吐	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4 (0.3)**	**7 (0.3)**	**11 (0.3)**
発熱	3 (0.2)	3 (0.1)	6 (0.2)
注射部位疼痛	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
活動性低下	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
注射部位腫脹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
新生児発熱	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	**2 (0.2)**	**1 (<0.1)**	**3 (<0.1)**
胃腸炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
咽頭炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
上気道感染	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**
ワクチン接種合併症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
臨床検査	**2 (0.2)**	**1 (<0.1)**	**3 (<0.1)**
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
好中球数減少	2 (0.2)	0	2 (<0.1)
代謝および栄養障害	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
食欲減退	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
神経系障害	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**	**3 (<0.1)**
過眠症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
傾眠	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
精神障害	**3 (0.2)**	**4 (0.2)**	**7 (0.2)**
易刺激性	3 (0.2)	4 (0.2)	7 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**
鼻閉	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	**4 (0.3)**	**15 (0.6)**	**19 (0.5)**
斑状丘疹状皮疹	0	7 (0.3)	7 (0.2)
発疹	0	3 (0.1)	3 (<0.1)

表 24　Day 361 までの治験薬に関連すると判断された有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
皮膚炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
薬疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
点状出血	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
丘疹性皮疹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚色素減少	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
湿疹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
紅斑	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
斑状皮疹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and descending frequency order for preferred term by nirsevimab group.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted once in that preferred term.

Subjects with events in more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms.

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activity; N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 1.3.3.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

時期別の有害事象

投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内の有害事象の発現割合は、両投与群で概ね同程度であった（表 25）。

反応原性の指標として評価した発熱及び注射部位反応の投与後 1 日以内及び 7 日以内の発現割合は低かった。投与後 1 日以内の発熱（ニルセビマブ群 0.2% vs プラセボ群 0.2%、以下同順）及び注射部位反応（PT：注射部位疼痛、注射部位硬結及び注射部位腫脹）（0.2% vs 0%）の発現割合は低かった。同様に、投与後 7 日以内の発熱（0.5% vs 0.6%）及び注射部位反応（PT：注射部位疼痛、注射部位硬結及び注射部位腫脹）（0.3% vs 0%）の発現割合も低かった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 65.1 及び Table 65.2）。

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)
Total number of TEAEs	17	55	78	166	199	360	402	780	805	1546
Subjects with at least one event	14 (1.1)	49 (1.9)	68 (5.3)	150 (5.8)	170 (13.2)	315 (12.3)	309 (24.1)	631 (24.6)	505 (39.3)	1044 (40.6)
血液およびリンパ系障害	**0**	**3 (0.1)**	**0**	**3 (0.1)**	**1 (<0.1)**	**5 (0.2)**	**6 (0.5)**	**12 (0.5)**	**9 (0.7)**	**17 (0.7)**
貧血	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	1 (<0.1)	5 (0.2)	5 (0.4)	6 (0.2)	8 (0.6)	9 (0.4)
新生児貧血	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	3 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.2)
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心臓障害	**0**	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**
上室性期外収縮	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
心筋炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	**0**	**1 (<0.1)**	**0**	**4 (0.2)**	**1 (<0.1)**	**8 (0.3)**	**7 (0.5)**	**12 (0.5)**	**10 (0.8)**	**21 (0.8)**
先天性涙道狭窄	0	1 (<0.1)	0	4 (0.2)	1 (<0.1)	5 (0.2)	3 (0.2)	7 (0.3)	4 (0.3)	11 (0.4)
斜頭症	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (0.2)	2 (<0.1)
大動脈形成不全	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心房中隔欠損症	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
発育性股関節形成不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
陰嚢水瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
筋ジストロフィー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
動脈管開存症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
幽門狭窄	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
先天性毛細血管拡張症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
停留精巣	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
フェニルケトン尿症	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
包茎	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)
耳および迷路障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (<0.1)**	**0**
中耳滲出液	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
鼓膜充血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
内分泌障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (<0.1)**	**0**
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
眼障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**2 (0.2)**	**2 (<0.1)**
眼瞼炎	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
結膜出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
眼脂	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
斜視	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
胃腸障害	**3 (0.2)**	**5 (0.2)**	**10 (0.8)**	**18 (0.7)**	**22 (1.7)**	**45 (1.8)**	**50 (3.9)**	**101 (3.9)**	**95 (7.4)**	**175 (6.8)**
下痢	2 (0.2)	3 (0.1)	4 (0.3)	7 (0.3)	6 (0.5)	12 (0.5)	12 (0.9)	24 (0.9)	20 (1.6)	35 (1.4)
乳児仙痛	0	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)	5 (0.4)	15 (0.6)	9 (0.7)	33 (1.3)
嘔吐	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)	4 (0.3)	6 (0.2)	7 (0.5)	13 (0.5)	10 (0.8)	21 (0.8)
生歯	0	0	0	0	0	2 (<0.1)	4 (0.3)	13 (0.5)	6 (0.5)	20 (0.8)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (<0.1)	4 (0.2)	3 (0.2)	6 (0.2)	11 (0.9)	19 (0.7)
便秘	0	0	4 (0.3)	1 (<0.1)	5 (0.4)	5 (0.2)	10 (0.8)	8 (0.3)	18 (1.4)	17 (0.7)
臍ヘルニア	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	7 (0.3)	4 (0.3)	16 (0.6)
鼓腸	0	1 (<0.1)	0	4 (0.2)	0	6 (0.2)	3 (0.2)	10 (0.4)	5 (0.4)	15 (0.6)
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)
腹痛	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	2 (<0.1)	4 (0.3)	3 (0.1)
裂肛	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
小腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
吐血	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
上腹部痛	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)
空気嚥下	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)
変色便	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
硬便	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
歯肉嚢胞	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血便排泄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃排出不全	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)
メレナ	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
粘液便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
吐き戻し	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
口内炎	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
軟便	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
胃炎	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
痔核	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
乳児吐出	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
口唇潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (0.2)**	**12 (0.5)**	**3 (0.2)**	**18 (0.7)**	**11 (0.9)**	**24 (0.9)**	**13 (1.0)**	**42 (1.6)**	**28 (2.2)**	**75 (2.9)**
発熱	2 (0.2)	5 (0.2)	2 (0.2)	9 (0.4)	8 (0.6)	12 (0.5)	9 (0.7)	26 (1.0)	23 (1.8)	55 (2.1)
不快感	0	0	0	1 (<0.1)	0	3 (0.1)	0	4 (0.2)	0	6 (0.2)
注射部位疼痛	0	4 (0.2)	0	4 (0.2)	0	4 (0.2)	1 (<0.1)	5 (0.2)	1 (<0.1)	6 (0.2)
注射部位硬結	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
倦怠感	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
活動性低下	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)
注射部位腫脹	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
末梢腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ワクチン接種部位紅斑	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ワクチン接種部位丘疹	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
無力症	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
新生児発熱	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
乾燥症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
肝胆道系障害	**0**	**0**	**0**	**3 (0.1)**	**0**	**7 (0.3)**	**1 (<0.1)**	**11 (0.4)**	**2 (0.2)**	**12 (0.5)**
黄疸	0	0	0	3 (0.1)	0	6 (0.2)	0	9 (0.4)	1 (<0.1)	10 (0.4)
胆石症	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
新生児肝炎	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (<0.1)**	**0**	**2 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**6 (0.2)**	**1 (<0.1)**	**7 (0.3)**
乳アレルギー	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	3 (0.1)	0	4 (0.2)
食物アレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
動物アレルギー	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
節足動物咬傷アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	**2 (0.2)**	**8 (0.3)**	**34 (2.6)**	**54 (2.1)**	**91 (7.1)**	**134 (5.2)**	**163 (12.7)**	**292 (11.4)**	**295 (23.0)**	**552 (21.5)**
上気道感染	0	3 (0.1)	7 (0.5)	20 (0.8)	21 (1.6)	42 (1.6)	36 (2.8)	90 (3.5)	76 (5.9)	182 (7.1)
上咽頭炎	0	2 (<0.1)	5 (0.4)	12 (0.5)	19 (1.5)	26 (1.0)	35 (2.7)	53 (2.1)	64 (5.0)	108 (4.2)
鼻炎	1 (<0.1)	0	8 (0.6)	6 (0.2)	24 (1.9)	24 (0.9)	38 (3.0)	51 (2.0)	49 (3.8)	78 (3.0)
胃腸炎	0	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.2)	4 (0.3)	7 (0.3)	8 (0.6)	17 (0.7)	13 (1.0)	33 (1.3)
口腔カンジダ症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	5 (0.2)	4 (0.3)	14 (0.5)	14 (1.1)	29 (1.1)
結膜炎	0	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.3)	5 (0.2)	7 (0.5)	11 (0.4)	19 (1.5)	27 (1.1)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.3)	4 (0.2)	5 (0.4)	8 (0.3)	10 (0.8)	20 (0.8)
細気管支炎	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.3)	4 (0.2)	8 (0.6)	8 (0.3)	18 (1.4)	18 (0.7)

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)
中耳炎	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.3)	5 (0.2)	7 (0.5)	11 (0.4)
気管支炎	0	0	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	0	3 (0.2)	2 (<0.1)	4 (0.3)	9 (0.4)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	3 (0.1)	5 (0.4)	9 (0.4)
下気道感染	0	0	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	0	3 (0.2)	2 (<0.1)	9 (0.7)	8 (0.3)
ウイルス性発疹	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	3 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)	4 (0.3)	8 (0.3)
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (0.1)	2 (0.2)	5 (0.2)
毛包炎	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)	2 (0.2)	5 (0.2)
急性中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	5 (0.2)
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0	4 (0.2)
膿痂疹	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	4 (0.2)
咽頭炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	3 (0.1)	4 (0.3)	4 (0.2)
体部白癬	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	2 (0.2)	2 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)	0	3 (0.1)
尿路感染	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (0.2)	3 (0.1)
感染性クループ	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
涙小管炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
涙嚢炎	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
眼感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)
喉頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)
臍炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
肺炎	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (0.2)	2 (<0.1)
RS ウイルス細気管支炎	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)	7 (0.5)	2 (<0.1)
無症候性 COVID-19	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
気管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)
肛門膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)
細菌性疾患キャリアー	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
水疱性膿痂疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)
細菌性結膜炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
突発性発疹	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)
真菌感染	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ロタウイルス胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
手足口病	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (<0.1)
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ウイルス性下気道感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
口腔真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
咽頭扁桃炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
膿皮症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
ばら疹	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)
新生児敗血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
皮膚カンジダ	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
レンサ球菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
ワクチン接種部位感染	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ワクチン接種部位膿疱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
顎膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
アデノウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)
COVID-19	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	3 (0.2)	0
大腸菌性胃腸炎	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
細菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
外耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
細菌性肺炎	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
RS ウイルス気管支炎	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
頭部白癬	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
気管気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	**1 (<0.1)**	**0**	**2 (0.2)**	**3 (0.1)**	**4 (0.3)**	**5 (0.2)**	**9 (0.7)**	**12 (0.5)**	**24 (1.9)**	**38 (1.5)**
ワクチン接種合併症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	0	3 (0.2)	3 (0.1)	13 (1.0)	19 (0.7)
節足動物咬傷	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)	5 (0.4)	3 (0.1)	10 (0.8)	8 (0.3)
頭部損傷	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
鼻部損傷	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
交通事故	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
角膜擦過傷	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
転倒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)
口唇損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
処置後合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
処置後紅斑	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
第 2 度熱傷	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
処置後腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
熱傷	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (<0.1)**	**4 (0.3)**	**5 (0.2)**	**9 (0.7)**	**9 (0.4)**
SARS-CoV-2 検査陰性	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	5 (0.4)	3 (0.1)
体温上昇	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
心雑音	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
機能性心雑音	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
好中球数減少	0	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0
代謝および栄養障害	**0**	**1 (<0.1)**	**0**	**3 (0.1)**	**0**	**6 (0.2)**	**3 (0.2)**	**7 (0.3)**	**8 (0.6)**	**12 (0.5)**
ラクトース不耐性	0	0	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0	3 (0.1)
体重増加不良	0	0	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
発育不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
乳製品不耐症	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	3 (0.2)	1 (<0.1)
食欲減退	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
栄養補給障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
乳酸アシドーシス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
乳児の栄養摂取不良	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)
低リン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
過少体重	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
頭部変形	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
関節障害	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (<0.1)**	**0**	**2 (<0.1)**	**0**	**7 (0.3)**
血管腫	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	4 (0.2)
皮膚血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)
アクロコルドン	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
神経系障害	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**	**2 (0.2)**	**4 (0.2)**	**4 (0.3)**	**6 (0.2)**	**5 (0.4)**	**8 (0.3)**
傾眠	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.2)	2 (<0.1)	2 (0.2)	2 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
過眠症	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
筋緊張亢進	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
眼振	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
振戦	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
発作様現象	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	**0**	**0**	**1 (<0.1)**	**0**	**2 (0.2)**	**1 (<0.1)**	**5 (0.4)**	**1 (<0.1)**	**6 (0.5)**	**2 (<0.1)**
新生児黄疸	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (0.2)	1 (<0.1)	3 (0.2)	1 (<0.1)
臍肉芽腫	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	0	3 (0.2)	1 (<0.1)
精神障害	**4 (0.3)**	**5 (0.2)**	**5 (0.4)**	**6 (0.2)**	**5 (0.4)**	**6 (0.2)**	**7 (0.5)**	**8 (0.3)**	**7 (0.5)**	**11 (0.4)**
易刺激性	4 (0.3)	4 (0.2)	5 (0.4)	5 (0.2)	5 (0.4)	5 (0.2)	7 (0.5)	7 (0.3)	7 (0.5)	9 (0.4)
不安	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**	**6 (0.5)**	**4 (0.2)**

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)
後天性陰嚢水瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
亀頭包皮炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
乳房腫大	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
陰茎癒着	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
生殖器痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
性器潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
陰嚢腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
精巣腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
腟分泌物	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**3 (0.1)**	**6 (0.5)**	**17 (0.7)**	**16 (1.2)**	**39 (1.5)**	**36 (2.8)**	**90 (3.5)**	**71 (5.5)**	**172 (6.7)**
鼻閉	0	1 (<0.1)	4 (0.3)	9 (0.4)	8 (0.6)	19 (0.7)	17 (1.3)	44 (1.7)	33 (2.6)	80 (3.1)
鼻漏	0	1 (<0.1)	0	3 (0.1)	3 (0.2)	7 (0.3)	7 (0.5)	17 (0.7)	15 (1.2)	39 (1.5)
咳嗽	0	2 (<0.1)	0	3 (0.1)	0	5 (0.2)	2 (0.2)	13 (0.5)	8 (0.6)	27 (1.1)
鼻閉塞	0	0	2 (0.2)	2 (<0.1)	4 (0.3)	2 (<0.1)	6 (0.5)	6 (0.2)	7 (0.5)	14 (0.5)
血管運動性鼻炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	4 (0.2)	1 (<0.1)	6 (0.2)	3 (0.2)	8 (0.3)
無呼吸	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
カタル	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (0.2)	2 (<0.1)
くしゃみ	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
息詰まり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
呼吸異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
呼吸器症状	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
上気道うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
上気道刺激症状	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
上気道性喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)
皮膚および皮下組織障害	**3 (0.2)**	**11 (0.4)**	**13 (1.0)**	**28 (1.1)**	**32 (2.5)**	**56 (2.2)**	**57 (4.4)**	**128 (5.0)**	**118 (9.2)**	**247 (9.6)**
おむつ皮膚炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (0.3)	3 (0.1)	7 (0.5)	9 (0.4)	11 (0.9)	32 (1.2)	34 (2.6)	68 (2.6)
発疹	0	1 (<0.1)	0	4 (0.2)	2 (0.2)	7 (0.3)	3 (0.2)	12 (0.5)	7 (0.5)	29 (1.1)
汗疹	0	0	0	0	3 (0.2)	6 (0.2)	6 (0.5)	9 (0.4)	11 (0.9)	22 (0.9)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	3 (0.1)	4 (0.3)	9 (0.4)	11 (0.9)	19 (0.7)
湿疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.3)	2 (<0.1)	6 (0.5)	9 (0.4)	12 (0.9)	18 (0.7)
皮膚炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (0.3)	6 (0.2)	6 (0.5)	12 (0.5)	8 (0.6)	17 (0.7)
接触皮膚炎	0	2 (<0.1)	0	3 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.2)	6 (0.5)	9 (0.4)	6 (0.5)	16 (0.6)
皮膚乾燥	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)	2 (0.2)	5 (0.2)	6 (0.5)	12 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	0	3 (0.1)	0	6 (0.2)	0	7 (0.3)	0	7 (0.3)	1 (<0.1)	10 (0.4)
乳児性ざ瘡	0	0	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	5 (0.2)	2 (0.2)	7 (0.3)
丘疹性皮疹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)	3 (0.2)	3 (0.1)	4 (0.3)	5 (0.2)	5 (0.4)	7 (0.3)
新生児中毒性紅斑	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.2)	2 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)	3 (0.2)	5 (0.2)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)	8 (0.6)	4 (0.2)
乳児湿疹	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)	4 (0.3)	4 (0.2)
皮膚刺激	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (0.1)
皮膚色素減少	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (0.1)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)	0	3 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (<0.1)
脂漏	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
水疱	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
カフェ・オ・レ斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
皮膚症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
薬疹	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
紅斑	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

表 25　　投与後の時期（1、3、7、14 及び 30 日以内）別の有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]									
	Within 1 day		Within 3 days		Within 7 days		Within 14 days		Within 30 days	
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)
間擦疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
毛孔性角化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
爪変色	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
神経皮膚炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
点状出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
白色粃糠疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
痒疹	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
嵌入爪	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
丘疹	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
口囲皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
皮膚反応	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
一過性新生児膿疱性メラノーシス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
外科および内科処置	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (<0.1)**	**0**	**2 (<0.1)**
鉗子による血管遮断	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
口腔手術	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血管障害	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**4 (0.2)**
チアノーゼ	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (0.1)
ショック	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and frequency descending order for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred term.

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 1.3.2.7.2, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.2.2 有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

器官別大分類別の有害事象

器官別大分類別の有害事象の発現割合は、両投与群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.1.1）。比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 75.8% vs プラセボ群 77.2%、以下同順）、「皮膚および皮下組織障害」（29.6% vs 28.5%）、「胃腸障害」（25.6% vs 26.5%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（22.3% vs 21.6%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（15.4% vs 13.6%）であった。

PT 別の有害事象

比較的よく見られた PT 別の有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（ニルセビマブ群 34.9% vs プラセボ群 33.0%、以下同順）、上咽頭炎（20.4% vs 22.4%）、発熱（13.6% vs 12.7%）、胃腸炎（11.3% vs 10.1%）及び鼻炎（10.5% vs 10.3%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.1.1）。これらの有害事象の発現割合は、両投与群で同程度であった。

重症度別の有害事象

比較的よく見られたグレード 3 の有害事象（いずれかの投与群で 0.5%超）は、細気管支炎（ニルセビマブ群 0.7% vs プラセボ群 1.4%、以下同順）、下気道感染（0.6% vs 0.7%）、肺炎（0.6% vs 0.4%）及び気管支炎（0.3% vs 0.6%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.3.1）。グレード 4 及び 5 の有害事象は、死亡（ニルセビマブ群 2 例）、胃腸炎（ニルセビマブ群 2 例）、下気道感染（プラセボ群 3 例）及び肺炎（プラセボ群 2 例）のほかはいずれも 1 例のみの発現であった。

治験薬に関連すると判断された有害事象

治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.3.1.1）。比較的よく見られた治験薬に関連すると判断された有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、斑状丘疹状皮疹（ニルセビマブ群 0.2% vs プラセボ群 0%、以下同順）、易刺激性（0.2% vs 0.3%）、発疹（0.2% vs 0.1%）、嘔吐（0% vs 0.2%）、過眠症（0.1% vs 0%）、注射部位疼痛（0.1%未満 vs 0%）、発熱（0.1% vs 0.2%）及び丘疹性皮疹（0.1%未満 vs 0.1%）であった。

時期別の有害事象

投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内の有害事象の発現割合は、両投与群で概ね同程度であり、投与群間で臨床的に意味のある差が認められた PT はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.7.1）。ニルセビマブ群で投与後 1 日以内に発現した有害事象は、いずれも非重篤かつグレード 1 であった（表 16、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.7.3.1 及び Listing 16.2.7.4、第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.7.1.a）。いずれの評価時期でも、投与群間で臨床的に意味のある差が認められた PT はなかった。

2.7.4.2.1.2.3 有害事象：MEDLEY シーズン 1

器官別大分類及び PT 別の有害事象：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

MEDLEY 併合コホートでは、Day 361 までの有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群（72.3%）とパリビズマブ群（70.7%）で同程度であった（表 26）。比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で 20%超）は、「感染症および寄生虫症」（ニルセビマ

ブ群 59.1% vs パリビズマブ群 57.2%、以下同順）及び「胃腸障害」（22.6% vs 23.7%）であった。比較的よく見られた PT 別の有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（24.3% vs 26.0%）、発熱（13.5% vs 14.1%）、鼻炎（12.2% vs 13.2%）及び上咽頭炎（9.3% vs 12.8%）であった。投与群間で臨床的に意味のある差が認められた PT はなかった。

早産児コホート及び CLD/CHD コホートのニルセビマブ群及びパリビズマブ群における有害事象プロファイルは、併合コホートと概ね類似していた。

表 26　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
Total number of TEAEs	977	1911	601	1165	376	746
Subjects with any TEAE	215 (70.7)	444 (72.3)	141 (68.4)	287 (70.7)	74 (75.5)	157 (75.5)
血液およびリンパ系障害	**11 (3.6)**	**22 (3.6)**	**7 (3.4)**	**13 (3.2)**	**4 (4.1)**	**9 (4.3)**
貧血	6 (2.0)	12 (2.0)	5 (2.4)	10 (2.5)	1 (1.0)	2 (1.0)
鉄欠乏性貧血	3 (1.0)	5 (0.8)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (2.0)	3 (1.4)
心臓障害	**11 (3.6)**	**10 (1.6)**	**2 (1.0)**	**3 (0.7)**	**9 (9.2)**	**7 (3.4)**
心不全	5 (1.6)	1 (0.2)	0	0	5 (5.1)	1 (0.5)
洞性徐脈	2 (0.7)	0	0	0	2 (2.0)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	**18 (5.9)**	**13 (2.1)**	**12 (5.8)**	**6 (1.5)**	**6 (6.1)**	**7 (3.4)**
斜頭症	3 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	2 (2.0)	1 (0.5)
眼障害	**11 (3.6)**	**15 (2.4)**	**5 (2.4)**	**9 (2.2)**	**6 (6.1)**	**6 (2.9)**
乱視	2 (0.7)	1 (0.2)	0	0	2 (2.0)	1 (0.5)
胃腸障害	**72 (23.7)**	**139 (22.6)**	**44 (21.4)**	**75 (18.5)**	**28 (28.6)**	**64 (30.8)**
便秘	20 (6.6)	37 (6.0)	10 (4.9)	16 (3.9)	10 (10.2)	21 (10.1)
生歯	16 (5.3)	31 (5.0)	12 (5.8)	18 (4.4)	4 (4.1)	13 (6.3)
下痢	12 (3.9)	29 (4.7)	6 (2.9)	18 (4.4)	6 (6.1)	11 (5.3)
嘔吐	12 (3.9)	15 (2.4)	8 (3.9)	9 (2.2)	4 (4.1)	6 (2.9)
胃食道逆流性疾患	9 (3.0)	13 (2.1)	6 (2.9)	7 (1.7)	3 (3.1)	6 (2.9)
乳児仙痛	6 (2.0)	9 (1.5)	5 (2.4)	7 (1.7)	1 (1.0)	2 (1.0)
鼓腸	5 (1.6)	1 (0.2)	5 (2.4)	1 (0.2)	0	0
胃炎	2 (0.7)	1 (0.2)	0	0	2 (2.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**52 (17.1)**	**98 (16.0)**	**36 (17.5)**	**60 (14.8)**	**16 (16.3)**	**38 (18.3)**
発熱	43 (14.1)	83 (13.5)	33 (16.0)	54 (13.3)	10 (10.2)	29 (13.9)
感染症および寄生虫症	**174 (57.2)**	**363 (59.1)**	**114 (55.3)**	**241 (59.4)**	**60 (61.2)**	**122 (58.7)**
上気道感染	79 (26.0)	149 (24.3)	56 (27.2)	110 (27.1)	23 (23.5)	39 (18.8)
鼻炎	40 (13.2)	75 (12.2)	27 (13.1)	48 (11.8)	13 (13.3)	27 (13.0)

表 26　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
上咽頭炎	39 (12.8)	57 (9.3)	20 (9.7)	36 (8.9)	19 (19.4)	21 (10.1)
ウイルス性上気道感染	15 (4.9)	36 (5.9)	6 (2.9)	16 (3.9)	9 (9.2)	20 (9.6)
細気管支炎	13 (4.3)	31 (5.0)	9 (4.4)	21 (5.2)	4 (4.1)	10 (4.8)
気管支炎	11 (3.6)	25 (4.1)	8 (3.9)	16 (3.9)	3 (3.1)	9 (4.3)
結膜炎	10 (3.3)	25 (4.1)	8 (3.9)	19 (4.7)	2 (2.0)	6 (2.9)
胃腸炎	16 (5.3)	25 (4.1)	14 (6.8)	17 (4.2)	2 (2.0)	8 (3.8)
中耳炎	11 (3.6)	27 (4.4)	8 (3.9)	19 (4.7)	3 (3.1)	8 (3.8)
咽頭炎	9 (3.0)	23 (3.7)	8 (3.9)	18 (4.4)	1 (1.0)	5 (2.4)
下気道感染	12 (3.9)	19 (3.1)	5 (2.4)	11 (2.7)	7 (7.1)	8 (3.8)
手足口病	6 (2.0)	16 (2.6)	5 (2.4)	12 (3.0)	1 (1.0)	4 (1.9)
急性中耳炎	14 (4.6)	16 (2.6)	9 (4.4)	12 (3.0)	5 (5.1)	4 (1.9)
COVID-19	3 (1.0)	11 (1.8)	2 (1.0)	10 (2.5)	1 (1.0)	1 (0.5)
喉頭炎	7 (2.3)	11 (1.8)	5 (2.4)	8 (2.0)	2 (2.0)	3 (1.4)
口腔カンジダ症	6 (2.0)	10 (1.6)	3 (1.5)	8 (2.0)	3 (3.1)	2 (1.0)
肺炎	4 (1.3)	8 (1.3)	3 (1.5)	2 (0.5)	1 (1.0)	6 (2.9)
ばら疹	5 (1.6)	8 (1.3)	3 (1.5)	3 (0.7)	2 (2.0)	5 (2.4)
尿路感染	4 (1.3)	8 (1.3)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (3.1)	6 (2.9)
耳感染	5 (1.6)	5 (0.8)	3 (1.5)	2 (0.5)	2 (2.0)	3 (1.4)
RS ウイルス細気管支炎	3 (1.0)	6 (1.0)	2 (1.0)	0	1 (1.0)	6 (2.9)
カンジダ感染	3 (1.0)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	3 (3.1)	1 (0.5)
気管気管支炎	3 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	2 (2.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**29 (9.5)**	**43 (7.0)**	**14 (6.8)**	**23 (5.7)**	**15 (15.3)**	**20 (9.6)**
ワクチン接種合併症	19 (6.3)	25 (4.1)	11 (5.3)	18 (4.4)	8 (8.2)	7 (3.4)
節足動物咬傷	3 (1.0)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	3 (3.1)	1 (0.5)
臨床検査	**14 (4.6)**	**34 (5.5)**	**7 (3.4)**	**16 (3.9)**	**7 (7.1)**	**18 (8.7)**
SARS-CoV-2 検査陰性	10 (3.3)	19 (3.1)	6 (2.9)	13 (3.2)	4 (4.1)	6 (2.9)
SARS-CoV-2 検査陽性	3 (1.0)	4 (0.7)	0	0	3 (3.1)	4 (1.9)
代謝および栄養障害	**8 (2.6)**	**20 (3.3)**	**2 (1.0)**	**5 (1.2)**	**6 (6.1)**	**15 (7.2)**
発育不全	2 (0.7)	3 (0.5)	0	0	2 (2.0)	3 (1.4)
低カリウム血症	2 (0.7)	2 (0.3)	0	0	2 (2.0)	2 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**45 (14.8)**	**93 (15.1)**	**30 (14.6)**	**58 (14.3)**	**15 (15.3)**	**35 (16.8)**
鼻閉	13 (4.3)	41 (6.7)	11 (5.3)	33 (8.1)	2 (2.0)	8 (3.8)

表 26　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
鼻漏	12 (3.9)	23 (3.7)	10 (4.9)	13 (3.2)	2 (2.0)	10 (4.8)
咳嗽	6 (2.0)	16 (2.6)	4 (1.9)	11 (2.7)	2 (2.0)	5 (2.4)
胸水	3 (1.0)	2 (0.3)	0	0	3 (3.1)	2 (1.0)
肺水腫	3 (1.0)	2 (0.3)	0	0	3 (3.1)	2 (1.0)
乳び胸	2 (0.7)	1 (0.2)	0	0	2 (2.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**51 (16.8)**	**134 (21.8)**	**32 (15.5)**	**87 (21.4)**	**19 (19.4)**	**47 (22.6)**
おむつ皮膚炎	6 (2.0)	28 (4.6)	3 (1.5)	17 (4.2)	3 (3.1)	11 (5.3)
発疹	9 (3.0)	21 (3.4)	3 (1.5)	12 (3.0)	6 (6.1)	9 (4.3)
汗疹	11 (3.6)	18 (2.9)	9 (4.4)	16 (3.9)	2 (2.0)	2 (1.0)
アトピー性皮膚炎	7 (2.3)	14 (2.3)	7 (3.4)	6 (1.5)	0	8 (3.8)
湿疹	11 (3.6)	14 (2.3)	10 (4.9)	7 (1.7)	1 (1.0)	7 (3.4)
皮膚乾燥	4 (1.3)	14 (2.3)	1 (0.5)	8 (2.0)	3 (3.1)	6 (2.9)
乳児湿疹	5 (1.6)	10 (1.6)	3 (1.5)	7 (1.7)	2 (2.0)	3 (1.4)
斑状丘疹状皮疹	3 (1.0)	4 (0.7)	1 (0.5)	3 (0.7)	2 (2.0)	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	3 (1.0)	3 (0.5)	0	2 (0.5)	3 (3.1)	1 (0.5)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 was from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever came earlier.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19= coronavirus disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; PT = preferred term; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.2.1.2.1, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

器官別大分類及び PT 別の有害事象：シーズン 1 の在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団

各部分集団で、Day 361 までの有害事象の発現割合はニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった（在胎期間 29 週未満：ニルセビマブ群 79.7% vs パリビズマブ群 76.5%［以下同順］、CLD：69.2% vs 67.6%、CHD：87.1% vs 87.9%）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.2.1）。

在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の各部分集団の有害事象の発現割合を器官別大分類及び PT 別に要約した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.2.1）。比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの部分集団のいずれかの投与群で 20%以上）は、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。これらの部分集団では、

投与群間で臨床的に意味のある差が認められた PT はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.2.1 及び 12.2.2 項）。

重症度別の有害事象：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

併合コホートでは、大半の被験者で有害事象はグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.3.1）。グレード 3 以上の有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群（8.1%）とパリビズマブ群（8.2%）で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.1.1）。グレード 3 以上の有害事象の多くはグレード 3 であり（ニルセビマブ群 6.8% vs パリビズマブ群 6.9%、以下同順）、次いでグレード 4（0.5% vs 1.0%）及びグレード 5（0.8% vs 0.3%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.3.1）。治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象はなかった。

比較的よく見られた器官別大分類別のグレード 3 以上の有害事象は「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 4.1% vs パリビズマブ群 3.9%、以下同順）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 の有害事象（PT）は、細気管支炎（8 例 vs 2 例）、肺炎、RS ウイルス細気管支炎（各 4 例 vs 0 例）、胃腸炎、敗血症、低酸素症（各 2 例 vs 0 例）、肺水腫（1 例 vs 2 例）、上気道感染（1 例 vs 4 例）、貧血、鼡径ヘルニア、下気道感染、洞性徐脈及び尿路感染（各 0 例 vs 2 例）であった。グレード 4 又は 5 の有害事象（PT）はいずれも 1 例のみの発現であった。グレード 5 の有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.3 項を参照のこと。

早産児コホート及び CLD/CHD コホートでは、グレード 3 以上の有害事象の発現割合はニルセビマブ群とパリビズマブ群で同程度であったが、いずれの投与群でも CLD/CHD コホート（ニルセビマブ群 15.4% vs パリビズマブ群 17.3%、以下同順）で早産児コホート（4.4% vs 3.9%）と比較して発現割合が高かった（表 17）。早産児コホートでは、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 の有害事象（PT）は細気管支炎（3 例 vs 0 例）及び肺炎（2 例 vs 0 例）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.3.1）。CLD/CHD コホートでは、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 の有害事象（PT）は、細気管支炎（5 例 vs 2 例）、RS ウイルス細気管支炎（4 例 vs 0 例）、胃腸炎、肺炎、低酸素症（各 2 例 vs 0 例）、上気道感染（1 例 vs 3 例）、肺水腫（1 例 vs 2 例）、洞性徐脈及び下気道感染（各 0 例 vs 2 例）であった。

重症度別の有害事象：シーズン 1 の在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団

各部分集団で、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.3.1）。ニルセビマブ群及びパリビズマブ群のグレード 3 の有害事象の発現割合は、在胎期間 29 週未満の部分集団ではそれぞれ 10.9%及び 11.8%、CLD 部分集団ではそれぞれ 9.6%及び 10.3%、CHD 部分集団ではそれぞれ 21.4%及び 18.2%であった。グレード 4 の有害事象は CHD 部分集団でそれぞれ 2.9%及び 9.1%の被験者に認められ、在胎期間 29 週未満及び CLD の部分集団では認められなかった。グレード 5 の有害事象は CHD 部分集団でそれぞれ 4.3%及び 3.0%の被験者に認められ、在胎期間 29 週未満及び CLD の部分集団では認められなかった。

在胎期間 29 週未満の部分集団では、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 の有害事象（PT）は、細気管支炎（ニルセビマブ群 6 例 vs パリビズマブ群 1 例、以下同順）、RS ウイルス細気管支炎（3 例 vs 0 例）、上気道感染（1 例 vs 2 例）及び鼡径ヘルニア（0 例 vs 2 例）であった。

CLD 部分集団では、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 の有害事象（PT）は、細気管支炎（ニルセビマブ群 4 例 vs パリビズマブ群 1 例、以下同順）、RS ウイルス細気管支炎（3 例 vs 0 例）及び上気道感染（1 例 vs 2 例）であった。

CHD 部分集団では、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 の有害事象（PT）は、低酸素症（ニルセビマブ群 2 例 vs パリビズマブ群 0 例、以下同順）、肺炎（2 例 vs 0 例）、肺水腫（1 例 vs 2 例）及び洞性徐脈（0 例 vs 2 例）であった。

CHD 部分集団におけるグレード 4 の有害事象（PT）の発現例数は各投与群で 1 例以下であり、心不全（ニルセビマブ群 1 例 vs パリビズマブ群 1 例、以下同順）、房室中隔欠損、うっ血性心不全、心原性ショック、肺水腫、横隔膜筋力低下、心室中隔欠損症（各 0 例 vs 1 例）、ファロー四徴、肺炎、塞栓性脳卒中、肺高血圧クリーゼ、肺動脈狭窄及び敗血症性ショック（各 1 例 vs 0 例）であった。CHD 部分集団におけるグレード 5 の有害事象（PT）の発現例数はいずれかの投与群で 1 例であり、うっ血性心不全、心原性ショック、肺炎（各 1 例 vs 0 例）及び細気管支炎（0 例 vs 1 例）であった。

治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.1.1）。

治験薬に関連すると判断された有害事象：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

併合コホートでは、治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群（1.6%）とパリビズマブ群（2.0%）で同程度であった。重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.4.1.1 及び Listing 16.2.7.3.1）。比較的よく見られた治験薬に関連すると判断された有害事象（PT）（いずれかの投与群で 2 例以上）は、激越（ニルセビマブ群 3 例 vs パリビズマブ群 0 例、以下同順）、体温上昇（2 例 vs 0 例）及び発熱（1 例 vs 2 例）であった。

早産児コホート及び CLD/CHD コホートの治験薬に関連すると判断された有害事象のプロファイルは併合コホートと類似しており、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

治験薬に関連すると判断された有害事象：シーズン 1 の在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団

在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の各部分集団では、治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は低く、両投与群で同程度であり、臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.4.1.1）。

時期別の有害事象：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

MEDLEY では、パリビズマブ群の被験者には実薬が 5 回投与されたのに対し、ニルセビマブ群の被験者には実薬が 1 回投与された後に月 1 回の頻度でプラセボが 4 回投与されたため、本項ではニルセビマブの安全性評価に際し、シーズン 1 の初回投与から時期別の有害事象を示した。

併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートでは、シーズン 1 の初回投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内に発現した有害事象に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.2.7.1 及び Table 14.3.2.2.11.1）。

時期別の有害事象：シーズン 1 の在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団

在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の各部分集団では、シーズン 1 の初回投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内に発現した有害事象に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.2.7.1 及び Table 14.3.2.2.11.1）。

2.7.4.2.1.2.4 有害事象：MEDLEY シーズン 2

器官別大分類及び PT 別の有害事象：シーズン 2 の CLD/CHD コホート

シーズン 2 の Day 361 までの有害事象の発現割合は、NIRS/NIRS 群で 72.2%、PALI/NIRS 群で 77.5%、PALI/PALI 群で 69.0%であった（表 27）。

比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で 20%以上）は、「感染症および寄生虫症」（NIRS/NIRS 群 61.7% vs PALI/NIRS 群 67.5% vs PALI/PALI 群 57.1%、以下同順）、「胃腸障害」（18.3% vs 25.0% vs 26.2%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（13.3% vs 22.5% vs 14.3%）であった。

PT 別の有害事象の発現割合に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。比較的よく見られた有害事象（PT）（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（NIRS/NIRS 群 26.7% vs PALI/NIRS 群 20.0% vs PALI/PALI 群 21.4%、以下同順）、鼻炎（16.1% vs 15.0% vs 14.3%）、上咽頭炎（14.4% vs 17.5% vs 21.4%）、発熱（12.8% vs 22.5% vs 14.3%）、COVID-19（8.9% vs 7.5% vs 11.9%）、ウイルス性上気道感染（8.3% vs 20.0% vs 4.8%）、急性中耳炎（6.1% vs 12.5% vs 4.8%）及び下痢（5.6% vs 5.0% vs 16.7%）であった。

表 27　シーズン 2 の Day 361 までの有害事象（いずれかの投与群で 3%以上）：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)
Total number of TEAEs	165	155	682
Subjects with any TEAE	29 (69.0)	31 (77.5)	130 (72.2)
胃腸障害	**11 (26.2)**	**10 (25.0)**	**33 (18.3)**
下痢	7 (16.7)	2 (5.0)	10 (5.6)
生歯	2 (4.8)	0	7 (3.9)
嘔吐	3 (7.1)	4 (10.0)	6 (3.3)
便秘	2 (4.8)	2 (5.0)	5 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**6 (14.3)**	**9 (22.5)**	**24 (13.3)**
発熱	6 (14.3)	9 (22.5)	23 (12.8)
感染症および寄生虫症	**24 (57.1)**	**27 (67.5)**	**111 (61.7)**
上気道感染	9 (21.4)	8 (20.0)	48 (26.7)
鼻炎	6 (14.3)	6 (15.0)	29 (16.1)
上咽頭炎	9 (21.4)	7 (17.5)	26 (14.4)
COVID-19	5 (11.9)	3 (7.5)	16 (8.9)
ウイルス性上気道感染	2 (4.8)	8 (20.0)	15 (8.3)
胃腸炎	3 (7.1)	2 (5.0)	14 (7.8)
中耳炎	2 (4.8)	4 (10.0)	12 (6.7)
結膜炎	3 (7.1)	1 (2.5)	11 (6.1)
急性中耳炎	2 (4.8)	5 (12.5)	11 (6.1)
細気管支炎	2 (4.8)	0	10 (5.6)
手足口病	2 (4.8)	0	9 (5.0)
咽頭炎	0	2 (5.0)	8 (4.4)

表 27　シーズン 2 の Day 361 までの有害事象（いずれかの投与群で 3%以上）：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)
気管支炎	1 (2.4)	4 (10.0)	7 (3.9)
ウイルス性胃腸炎	0	2 (5.0)	4 (2.2)
肺炎	1 (2.4)	2 (5.0)	4 (2.2)
喉頭炎	1 (2.4)	2 (5.0)	3 (1.7)
下気道感染	0	4 (10.0)	3 (1.7)
ばら疹	2 (4.8)	1 (2.5)	3 (1.7)
耳感染	2 (4.8)	2 (5.0)	2 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	**3 (7.1)**	**2 (5.0)**	**12 (6.7)**
ワクチン接種合併症	2 (4.8)	0	1 (0.6)
臨床検査	**3 (7.1)**	**5 (12.5)**	**13 (7.2)**
SARS-CoV-2 検査陰性	1 (2.4)	3 (7.5)	4 (2.2)
SARS-CoV-2 検査陽性	2 (4.8)	1 (2.5)	4 (2.2)
神経系障害	**2 (4.8)**	**3 (7.5)**	**6 (3.3)**
発達性会話障害	2 (4.8)	1 (2.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (9.5)**	**7 (17.5)**	**33 (18.3)**
鼻漏	2 (4.8)	4 (10.0)	14 (7.8)
咳嗽	0	0	6 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	**7 (16.7)**	**3 (7.5)**	**24 (13.3)**
おむつ皮膚炎	1 (2.4)	0	8 (4.4)
発疹	1 (2.4)	2 (5.0)	4 (2.2)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted alphabetically for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

TEAEs reporting period for Season 2 is from Season 2, Day 1 to Season 2, Day 361.

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; PT = preferred term; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.2.1.2.2, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

器官別大分類及び PT 別の有害事象：シーズン 2 の CLD 部分集団及び CHD 部分集団

PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群の例数は少なく、特に CHD 部分集団で少なかったが、各部分集団のシーズン 2 の有害事象の発現割合は両投与群で概ね同程度であった（CLD 部分集団：NIRS/NIRS 群 68.2% vs PALI/NIRS 群 68.0% vs PALI/PALI 群 71.9%［以下同順］、CHD 部分集団：80.4% vs 92.9% vs 63.6%）。これらの部分集団では、PT 別の有害事象の発現割合に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で20%以上）は、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。

CLD 部分集団及び CHD 部分集団では、PT 別の有害事象の発現割合に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。比較的よく見られた有害事象（PT）（いずれかの投与群で 15%超）は、上気道感染（CLD 部分集団：NIRS/NIRS 群 22.7% vs PALI/NIRS 群 16.0% vs PALI/PALI 群 21.9%［以下同順］、CHD 部分集団：37.5% vs 21.4% vs 18.2%）、上咽頭炎（CLD 部分集団：16.7% vs 20.0% vs 25.0%、CHD 部分集団：7.1% vs 14.3% vs 18.2%）、発熱（CLD 部分集団：7.6% vs 8.0% vs 12.5%、CHD 部分集団：26.8% vs 50.0% vs 18.2%）、鼻炎（CLD 部分集団：19.7% vs 24.0% vs 15.6%、CHD 部分集団：7.1% vs 0% vs 9.1%）、鼻漏（CLD 部分集団：3.0% vs 8.0% vs 6.3%、CHD 部分集団：17.9% vs 14.3% vs 0%）、嘔吐（CLD 部分集団：0.8% vs 4.0% vs 6.3%、CHD 部分集団：8.9% vs 21.4% vs 9.1%）及び SARS-CoV-2 検査陰性（CLD 部分集団：0.8% vs 0% vs 3.1%、CHD 部分集団：7.1% vs 21.4% vs 0%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.2.13.2）。

重症度別の有害事象：シーズン 2 の CLD/CHD コホート

シーズン 2 の CLD/CHD コホートでは、大半の被験者で有害事象の重症度はグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.3.2）。グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、NIRS/NIRS 群（10.6%）及び PALI/NIRS 群（10.0%）で PALI/PALI 群（4.8%）と比較して数値的に高かった（表 19）。投与群間でグレード 3 の有害事象の発現割合に数値的な差が認められたものの、これらは主に器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象によるものであり、ニルセビマブに起因する可能性が低いことが示唆された。治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象はなかった。

グレード 3 以上の有害事象の多くはグレード 3 であり（NIRS/NIRS 群 10.0% vs PALI/NIRS 群 10.0% vs PALI/PALI 群 4.8%、以下同順）、次いでグレード 4（0.6% vs 0% vs 0%）であった。グレード 5 の有害事象は認められなかった（表 28）。比較的よく見られた器官別大分類別のグレード 3 以上の有害事象は「感染症および寄生虫症」であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 以上の有害事象（PT）は、下気道感染（1.1% vs 2.5% vs 0%）、COVID-19（1.1% vs 0% vs 0%）、急性中耳炎（0% vs 5.0% vs 0%）、肺炎（1.7% vs 0% vs 0%）、胃腸炎（1.1% vs 0% vs 2.4%）及びウイルス性気管支炎（1.1% vs 0% vs 0%）であった。NIRS/NIRS 群の 1 例（被験者番号 [redacted]）にグレード 4 の有害事象（PT：ファロー四徴）が認められた（当該被験者はファロー四徴のため心臓手術を受けた）。グレード 5 の有害事象（死亡に至った有害事象）は認められなかった。

表 28　シーズン 2 の Day 361 までのグレード 3 以上の有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Highest severity [b]	Number (%) of Subjects [a]		
		PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)
Subjects with at least one event	Grade 3	2 (4.8)	4 (10.0)	18 (10.0)
	Grade 4	0	0	1 (0.6)
心臓障害	**Grade 3**	**0**	**0**	**2 (1.1)**
不整脈	Grade 3	0	0	1 (0.6)
房室ブロック	Grade 3	0	0	1 (0.6)

表 28　シーズン 2 の Day 361 までのグレード 3 以上の有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Highest severity [b]	Number (%) of Subjects [a]		
		PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)
心不全	Grade 3	0	0	1 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	**Grade 4**	**0**	**0**	**1 (0.6)**
ファロー四徴	Grade 4	0	0	1 (0.6)
胃腸障害	**Grade 3**	**0**	**0**	**2 (1.1)**
十二指腸潰瘍	Grade 3	0	0	1 (0.6)
腸閉塞	Grade 3	0	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**Grade 3**	**0**	**0**	**1 (0.6)**
発熱	Grade 3	0	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	**Grade 3**	**2 (4.8)**	**4 (10.0)**	**13 (7.2)**
上気道感染	Grade 3	0	0	1 (0.6)
上咽頭炎	Grade 3	0	0	1 (0.6)
胃腸炎	Grade 3	1 (2.4)	0	2 (1.1)
COVID-19	Grade 3	0	0	2 (1.1)
急性中耳炎	Grade 3	0	2 (5.0)	0
耳感染	Grade 3	0	1 (2.5)	0
下気道感染	Grade 3	0	1 (2.5)	2 (1.1)
ウイルス性気管支炎	Grade 3	0	0	2 (1.1)
尿路感染	Grade 3	0	0	1 (0.6)
ヒトヘルペスウイルス 6 感染	Grade 3	0	0	1 (0.6)
ロタウイルス感染	Grade 3	0	0	1 (0.6)
肺炎	Grade 3	0	0	3 (1.7)
骨膿瘍	Grade 3	0	1 (2.5)	0
消化管感染	Grade 3	0	1 (2.5)	0
乳様突起炎	Grade 3	0	1 (2.5)	0
ウイルス性下気道感染	Grade 3	1 (2.4)	0	0
細気管支炎	Grade 3	0	0	1 (0.6)
無菌性髄膜炎	Grade 3	0	0	1 (0.6)
血管障害	**Grade 3**	**0**	**0**	**1 (0.6)**
チアノーゼ	Grade 3	0	0	1 (0.6)

[a] Number (%) of subjects with AEs sorted alphabetically for system organ class and frequency descending order for preferred term. Subjects with multiple AEs in the same preferred term were counted only once in each of those preferred terms. Subjects with AE in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred terms.

[b] Grade 3 = severe, Grade 4 = life-threatening, Grade 5 = fatal. Severity grade displayed if there is an occurrence in at least one group. Grade rows are not mandatory if there is no TEAE at certain preferred terms/grades.

TEAEs reporting period for Season 2 is from Season 2, Day 1 to Season 2, Day 361.

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Table 14.3.2.3.2, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

重症度別の有害事象：シーズン 2 の CLD 部分集団及び CHD 部分集団

シーズン 2 の CLD 部分集団及び CHD 部分集団におけるグレード 3 以上の有害事象を要約した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.3.2）。

CLD 部分集団及び CHD 部分集団では、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は各投与群で概ね低かった。比較的大きな差が認められたのはグレード 3 以上の有害事象の発現割合であり、NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群で PALI/PALI 群と比較して数値的に高かった。しかし、これらの差はシーズン 2 の初回投与から 30 日後までのいずれの評価時期でも認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.2.10.2）。グレード 3 以上の有害事象はすべて初回投与から 14 日超後に発現した。

グレード 3 の有害事象の発現割合は、CLD 部分集団では NIRS/NIRS 群 7.6% vs PALI/NIRS 群 8.0% vs PALI/PALI 群 6.3%（以下同順）、CHD 部分集団では 17.9% vs 14.3% vs 0%であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.1.2）。グレード 4 の有害事象の発現割合は、CLD 部分集団では 0% vs 0% vs 0%、CHD 部分集団では 1.8% vs 0% vs 0%であった。グレード 5 の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.3.2）。

CLD 部分集団で、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 の有害事象（PT）は下気道感染（NIRS/NIRS 群 2 例 vs PALI/NIRS 群 1 例 vs PALI/PALI 群 0 例、以下同順）、胃腸炎（2 例 vs 0 例 vs 1 例）、ウイルス性気管支炎（2 例 vs 0 例 vs 0 例）、肺炎（2 例 vs 0 例 vs 0 例）及び急性中耳炎（0 例 vs 2 例 vs 0 例）であった。CHD 部分集団で、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 の有害事象（PT）は胸水（2 例 vs 0 例 vs 0 例）及び肺炎（2 例 vs 0 例 vs 0 例）であった。CHD 部分集団では、NIRS/NIRS 群の 1 例にグレード 4 の有害事象（PT：ファロー四徴）が認められた。

治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.1.2）。

治験薬に関連すると判断された有害事象：シーズン 2

シーズン 2 に治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.1.2）。

時期別の有害事象：シーズン 2 の CLD/CHD コホート

シーズン 2 の CLD/CHD コホートでは、初回投与後 1、3、7 及び 14 日以内に発現した有害事象に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（表 29）。

シーズン 2 の初回投与後 30 日以内に発現した有害事象にも投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.2.10.2）。初回投与後 30 日以内に発現したグレード 3 以上の有害事象はすべて投与後 14 日以上 30 日以内に発現した。

表 29　　シーズン 2 の初回投与後の時期別有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]											
	Within 1 day			Within 3 days			Within 7 days			Within 14 days		
	PALI/ PALI (N=42)	PALI/ NIRS (N=40)	NIRS/ NIRS (N=180)	PALI/ PALI (N=42)	PALI/ NIRS (N=40)	NIRS/ NIRS (N=180)	PALI/ PALI (N=42)	PALI/ NIRS (N=40)	NIRS/ NIRS (N=180)	PALI/ PALI (N=42)	PALI/ NIRS (N=40)	NIRS/ NIRS (N=180)
Subjects with at least one event	0	0	2 (1.1)	0	1 (2.5)	4 (2.2)	2 (4.8)	4 (10.0)	7 (3.9)	9 (21.4)	4 (10.0)	28 (15.6)
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**2 (4.8)**	**0**	**3 (1.7)**
小腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	2 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**2 (1.1)**	**0**	**0**	**3 (1.7)**
発熱	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)	0	0	2 (1.1)
感染症および寄生虫症	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**2 (1.1)**	**1 (2.4)**	**2 (5.0)**	**4 (2.2)**	**5 (11.9)**	**2 (5.0)**	**20 (11.1)**
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (2.4)	0	3 (1.7)	2 (4.8)	1 (2.5)	8 (4.4)
鼻炎	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (2.4)	0	4 (2.2)
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	3 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.5)**	**0**	**0**	**2 (5.0)**	**0**	**1 (2.4)**	**2 (5.0)**	**3 (1.7)**
鼻漏	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0	1 (2.5)	0	1 (2.4)	1 (2.5)	2 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.4)**	**1 (2.5)**	**1 (0.6)**	**1 (2.4)**	**1 (2.5)**	**4 (2.2)**
おむつ皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	3 (1.7)

[a] Number (%) of subjects with AEs sorted alphabetically for system organ class and frequency descending order for preferred term. Subjects with multiple AEs in the same preferred term were counted only once in each of those preferred terms. Subjects with AE in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred terms.

Treatment-emergent AEs reporting period for Season 2 was from Season 2, Day 1 to Season 2, Day 361.

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab.

Source: Table 14.3.2.2.7.2, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

時期別の有害事象：シーズン 2 の CLD 部分集団及び CHD 部分集団

CLD 部分集団及び CHD 部分集団では、シーズン 2 の初回投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内に発現した有害事象に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.2.7.2 及び Table 14.3.2.2.11.2）。

2.7.4.2.1.2.5 有害事象：MUSIC

全体で有害事象が 81 例（81.0%）に 771 件認められた。比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」（73 例［73.0%］）、「皮膚および皮下組織障害」（42 例［42.0%］）及び「胃腸障害」（33 例［33.0%］）であった。比較的よく見られた PT 別の有害事象は上気道感染（36 例［36.0%］）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.1.1_a）。

大半の有害事象はグレード 1（22 例［22.0%］）、2（24 例［24.0%］）又は 3（28 例［28.0%］）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.1.2_a）。グレード 4 及び 5 の有害事象の発現割合は低く、それぞれ 4 例（4.0%）及び 3 例（3.0%）であった。

治験薬に関連すると判断された有害事象は 6 例（6.0%）に 8 件認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.1.3_a）。比較的よく見られた治験薬に関連すると判断された有害事象は発熱（4 例［4.0%］）であった。その他の治験薬に関連すると判断された有害事象はすべて 1 例（1.0%）の発現であった。治験薬に関連すると判断された有害事象はすべて投与後 7 日以内に発現し、グレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.1.3.1_a 及び Table 14.3.1.1.4_a）。

有害事象の時期別発現例数（発現割合）は投与後 1 日以内が 4 例（4.0%）6 件、3 日以内が 9 例（9.0%）12 件、7 日以内が 23 例（23.0%）31 件、14 日以内が 34 例（34.0%）65 件、30 日以内が 54 例（54.0%）111 件であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.1.1.1_a）。投与後 1 日以内に発現した有害事象はすべて非重篤かつグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.1.2.1_a 及び Table 14.3.1.2.1.1_a）。投与後 1 日以内に発現し治験薬に関連すると判断された有害事象は以下のとおりであった。

- 「一般・全身障害および投与部位の状態」 - 発熱（4 例［4.0%］）
- 「胃腸障害」 - 腹痛（1 例［1.0%］）
- 「皮膚および皮下組織障害」 - 発疹（1 例［1.0%］）

比較的よく見られた投与後 30 日以内に発現した有害事象（発現割合 5%以上）は以下のとおりであった。

- 「一般・全身障害および投与部位の状態」 - 発熱（13 例［13.0%］）
- 「感染症および寄生虫症」 - 上気道感染（9 例［9.0%］）
- 「胃腸障害」 - 嘔吐（8 例［8.0%］）

その他の投与後 30 日以内に発現した有害事象はすべて 3 例（3.0%）以下の発現であった。

MUSIC で比較的よく見られた有害事象は免疫不全を有する小児で予測される有害事象と同様であり、新たな安全性シグナルは特定されなかった。

2.7.4.2.1.3 死亡

被験者をニルセビマブ又はプラセボに 2：1 の割合でランダム化した試験からなる MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、死亡が 9 例（ニルセビマブ群 6 例［0.2%］、プラセボ群 3［0.2%］）に認められた（表 30）。MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では追加の死亡は報告されなかった。

Study 3 では、試験終了から 6 日後の Day 367 に追加の死亡がプラセボ群の 1 例に認められた（死因は急性気管支肺炎）（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.7.10）。当該事象は治験薬に関連しないと判断された。

MELODY 主要コホートでは、Day 361 以降（Day 440）に追加の死亡がニルセビマブ群の 1 例に認められた（死因は有害事象に関連しない交通事故、被験者番号 [redacted]）（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.7.9.a 及び Listing 16.2.7.9.1.a）。また、スクリーニング後にレンサ球菌性髄膜炎により死亡し、治験薬を投与されなかった被験者が 1 例（被験者番号 [redacted]）認められた（スクリーニング脱落として記録された）。

MEDLEY シーズン 1（ランダム化の割合がニルセビマブ群対パリビズマブ群で 2：1 であった）では、死亡に至った有害事象がニルセビマブ群 5 例（0.8%）及びパリビズマブ群 1 例（0.3%）に認められた。これらの被験者は複数の重篤な基礎疾患を有していた。シーズン 2 では死亡に至った有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.1.2）。

MUSIC では、死亡に至った有害事象が 3 例（3.0%）に認められた。認められた事象は、腫瘍出血（生後 [redacted] 年目、被験者番号 [redacted]）、下気道感染（生後 [redacted] 年目、被験者番号 [redacted]）及び敗血症性ショック（生後 [redacted] 年目、被験者番号 [redacted]）が各 1 例であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.3.1_a）。

また、本試験に組み入れられたものの、盲腸炎及びステノトロフォモナス菌血症に続発した敗血症性ショックにより死亡した 1 例（被験者番号 [redacted]）には、治験薬は投与されなかった（スクリーニング脱落として記録された）。

これら 4 試験で認められた死亡はいずれも治験薬に関連しないと判断され、RS ウイルスが原因と確認又は報告された死亡はなかった。

死亡した各被験者の叙述は、第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR 14.4 項、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR 14.3.3 項、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 14.4 項及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Appendix 16.2.7 に示した。投与後 30 日以内に死亡した 3 例のうち 1 例（肺炎により死亡した MEDLEY の被験者番号 [redacted]）で剖検が実施された。剖検の報告については第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Appendix Autopsy Report を参照のこと。

表 30　　ニルセビマブの臨床試験で Day 361 までに報告された死亡一覧

Treatment group Study	Subject	Study Day of death	Cause of death [a]	Preferred term (days since AE onset)	Relationship to IP
Placebo					
Study 3	[redacted]	343	Pericardial effusion that led to death	心嚢液貯留 (1)	Not related
Study 3	[redacted]	26	Nosocomial pneumonia, *E coli* meningitis	肺炎 (2)	Not related

表 30　　ニルセビマブの臨床試験で Day 361 までに報告された死亡一覧

Treatment group Study	Subject	Study Day of death	Cause of death [a]	Preferred term (days since AE onset)	Relationship to IP
Study 3	[redacted]	109	Pneumonia complicated by left-sided empyema	肺炎 (1)	Not related
Nirsevimab					
Study 3	[redacted]	123	Unknown	死亡 (1)	Not related
Study 3	[redacted]	97	Pulmonary vein stenosis	肺静脈狭窄 (24)	Not related
MELODY (Primary Cohort)	[redacted]	143	Diarrhoea	胃腸炎 (1)	Not related
MELODY (Primary Cohort)	[redacted]	338	Acute gastroenteritis	胃腸炎 (3)	Not related
MELODY (Primary Cohort)	[redacted]	140	Unknown	死亡 (0)	Not related
MELODY (Safety Cohort)	[redacted]	286	Skull base fracture	頭蓋底骨折 (0)	Not related
MEDLEY Season 1 Preterm cohort	[redacted]	162	Severe COVID-19	COVID-19 (14)	Not related
MEDLEY Season 1 Preterm cohort	[redacted]	52	Atrophy-caused acute bronchiolitis, which led to acute cardiovascular failure, and respiratory failure leading to death	細気管支炎 (38)	Not related
MEDLEY Season 1 CLD/CHD cohort	[redacted]	19	Sudden death due to bronchopneumonia	肺炎 (1)	Not related
MEDLEY Season 1 CLD/CHD cohort	[redacted]	66	Cardiogenic shock	心原性ショック (2)	Not related
MEDLEY Season 1 CLD/CHD cohort	[redacted]	19	The cause of death is congestive heart failure, pulmonary atresia	うっ血性心不全 (1)	Not related
MUSIC	[redacted]	69	Acute respiratory distress syndrome	下気道感染 (11)	Not related
MUSIC	[redacted]	125	Possible haemorrhage in tumour	腫瘍出血 (1)	Not related
MUSIC	[redacted]	341	Septic shock	敗血症性ショック (10)	Not related

表 30　　ニルセビマブの臨床試験で Day 361 までに報告された死亡一覧

Treatment group Study	Subject	Study Day of death	Cause of death [a]	Preferred term (days since AE onset)	Relationship to IP
Palivizumab					
MEDLEY Season 1 CLD/CHD cohort	[redacted]	155	Respiratory insufficiency due to bronchiolitis	細気管支炎 (8)	Not related

[a] Cause of death as reported by the investigator. For further details, see full narratives in Section 14.4, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Section 14.3.3, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Section 14.4, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1.

Note: no deaths occurred in Study 1 or Study 2. All deaths in MELODY and Study 3 were in subjects who received the proposed dose.

AE = adverse event; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19 = coronavirus disease - 2019; IP = investigational product.

Source: Listing 16.2.7.9.a and Listing 16.2.7.9.1.a, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Table 46, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1; Listing 16.2.7.10.1.1 and Listing 16.2.7.10.2.1, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1; Table 14.3.3.1_a and Listing 16.2.7.8.1, MUSIC CSR, Module 5.3.5.2

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

重篤な有害事象の発現割合はニルセビマブ群（8.5%）でプラセボ群（11.2%）と比較してわずかに低かった（表 31）。比較的よく見られた器官別大分類別の重篤な有害事象は、いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 6.3% vs プラセボ群 9.3%、以下同順）であった。各 PT 別の重篤な有害事象の発現割合は投与群間で概ね同程度であった。比較的よく見られた PT 別の重篤な有害事象（いずれかの投与群で 1%超）は細気管支炎（1.4% vs 2.6%）であった。

熱性痙攣の重篤な有害事象がニルセビマブ群 4 例に認められた（プラセボ群では認められなかった）。いずれも治験薬に関連しないと判断され、発現時期は投与後 53～309 日の範囲内であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.7.4.a 及び第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.7.3）。いずれも感染症との併発であった。

ニルセビマブ群では、治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は認められなかった。プラセボ群の 1 例に治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象として新生児発熱が認められた（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.1.6.2）。

投与後 1 日以内に発現した重篤な有害事象はなかった。投与後 7、14 及び 30 日以内に発現した重篤な有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.1.5.2）。

表 31　Day 361 までの重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
Total number of TESAEs	200	289	489
Subjects with any TESAE	144 (11.2)	219 (8.5)	363 (9.4)
血液およびリンパ系障害	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**
低色素性貧血	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
新生児貧血	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心臓障害	**2 (0.2)**	**2 (<0.1)**	**4 (0.1)**
心停止	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心不全	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
うっ血性心不全	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心筋炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心嚢液貯留	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	**1 (<0.1)**	**3 (0.1)**	**4 (0.1)**
気管支原性嚢胞	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
筋ジストロフィー	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
幽門狭窄	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
フェニルケトン尿症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
耳および迷路障害	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
両耳難聴	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃腸障害	**13 (1.0)**	**19 (0.7)**	**32 (0.8)**
下痢	1 (<0.1)	4 (0.2)	5 (0.1)
胃食道逆流性疾患	0	3 (0.1)	3 (<0.1)
小腸炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
嘔吐	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
腹痛	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
アレルギー性大腸炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃排出不全	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
嵌頓臍ヘルニア	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
鼡径ヘルニア	6 (0.5)	1 (<0.1)	7 (0.2)
吸収不良	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
アレルギー性胃腸炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
大腸炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
便秘	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
食中毒	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
腸閉塞	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (0.2)**	**11 (0.4)**	**14 (0.4)**
発熱	2 (0.2)	8 (0.3)	10 (0.3)

表 31　Day 361 までの重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
死亡	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
新生児発熱	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
肝胆道系障害	**0**	**3 (0.1)**	**3 (<0.1)**
黄疸	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
胆石症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
免疫系障害	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
乳アレルギー	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	**119 (9.3)**	**162 (6.3)**	**281 (7.3)**
細気管支炎	33 (2.6)	37 (1.4)	70 (1.8)
肺炎	12 (0.9)	21 (0.8)	33 (0.9)
胃腸炎	7 (0.5)	19 (0.7)	26 (0.7)
下気道感染	10 (0.8)	16 (0.6)	26 (0.7)
気管支炎	13 (1.0)	13 (0.5)	26 (0.7)
ウイルス性下気道感染	2 (0.2)	8 (0.3)	10 (0.3)
尿路感染	8 (0.6)	7 (0.3)	15 (0.4)
RS ウイルス細気管支炎	12 (0.9)	6 (0.2)	18 (0.5)
上気道感染	5 (0.4)	6 (0.2)	11 (0.3)
ウイルス性上気道感染	0	5 (0.2)	5 (0.1)
アデノウイルス性上気道感染	0	3 (0.1)	3 (<0.1)
COVID-19	2 (0.2)	3 (0.1)	5 (0.1)
喉頭炎	3 (0.2)	3 (0.1)	6 (0.2)
誤嚥性肺炎	0	3 (0.1)	3 (<0.1)
ウイルス性肺炎	0	3 (0.1)	3 (<0.1)
大腸菌性尿路感染	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
ロタウイルス胃腸炎	3 (0.2)	2 (<0.1)	5 (0.1)
上咽頭炎	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
中耳炎	2 (0.2)	2 (<0.1)	4 (0.1)
RS ウイルス肺炎	3 (0.2)	2 (<0.1)	5 (0.1)
敗血症	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
ウイルス感染	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
四肢膿瘍	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
頚部膿瘍	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肛門膿瘍	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ボツリヌス中毒	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ウイルス性気管支炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
COVID-19 肺炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
ウイルス性結膜炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

表 31　Day 361 までの重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
感染性クループ	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
エンテロウイルス感染	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
大腸菌性腎盂腎炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
突発性発疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
手足口病	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
膿痂疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
感染	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
急性中耳炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
百日咳	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
咽頭扁桃炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺炎球菌性肺炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎盂腎炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
RS ウイルス気管支炎	2 (0.2)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
新生児敗血症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ブドウ球菌性膿瘍	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
レンサ球菌性敗血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
扁桃炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
気管気管支炎	3 (0.2)	1 (<0.1)	4 (0.1)
尿路性敗血症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
外耳道膿瘍	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
アデノウイルス感染	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
細菌性敗血症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
蜂巣炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
サイトメガロウイルス感染	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
大腸菌性胃腸炎	2 (0.2)	0	2 (<0.1)
アデノウイルス性胃腸炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
髄膜炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
細菌性髄膜炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
細菌性肺炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
シュードモナス性菌血症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

表 31　Day 361 までの重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
傷害、中毒及び処置合併症	**4 (0.3)**	**9 (0.4)**	**13 (0.3)**
転倒	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
偶発的過量投与	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
毒性物質曝露	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
大腿骨骨折	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
手骨折	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
頭蓋底骨折	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
熱傷	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
子供の偶発的製品曝露	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
脳振盪	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
頭部損傷	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
代謝および栄養障害	**3 (0.2)**	**6 (0.2)**	**9 (0.2)**
脱水	2 (0.2)	2 (<0.1)	4 (0.1)
低血糖	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
食欲減退	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
発育不全	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
食物拒否	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
乳製品不耐症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**
側弯症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
眼瞼血管腫	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
神経系障害	**6 (0.5)**	**9 (0.4)**	**15 (0.4)**
熱性痙攣	0	5 (0.2)	5 (0.1)
痙攣発作	2 (0.2)	2 (<0.1)	4 (0.1)
筋緊張低下	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
くも膜下出血	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
脳血管発作	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
顔面麻痺	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
特発性全般てんかん	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
点頭てんかん	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
脳室内出血	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
新生児黄疸	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
精神障害	**1 (<0.1)**	**3 (0.1)**	**4 (0.1)**
小児期の行動性不眠症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

表 31　Day 361 までの重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
睡眠時驚愕	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
凝視	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
易刺激性	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
腎および尿路障害	**0**	**2 (<0.1)**	**2 (<0.1)**
腎結石症	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
生殖系および乳房障害	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**
陰茎癒着	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (0.2)**	**6 (0.2)**	**8 (0.2)**
無呼吸	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
誤嚥	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
気管支反応性亢進	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺臓炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺静脈狭窄	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
喉頭狭窄	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**
点状出血	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
アレルギー性皮膚炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血管障害	**1 (<0.1)**	**3 (0.1)**	**4 (0.1)**
川崎病	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
ショック	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and descending frequency order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term.

Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects: TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

Source: Table 1.4.1.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.4.2　重篤な有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

重篤な有害事象の発現割合はニルセビマブ群（8.7%）とプラセボ群（11.1%）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.1.1.1）。比較的よく見られた器官別大分類別の重篤な有害事象は、いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 6.6% vs プラセボ群 9.4%）であった。PT 別の有害事象の発現割合は、投与群間で概ね同程度であった。比較的よく見られた PT 別の重篤な有害事象（いずれかの投与群で 1%超）は細気管支炎（ニルセビマブ群 1.6% vs プラセボ群 2.6%）であった。

治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はニルセビマブ群では認められず、プラセボ群の 1 例に治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象として新生児発熱が認められた（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.1.6.1）。

投与後 1 日以内に発現した重篤な有害事象はなかった。投与後 7、14 及び 30 日以内に発現した重篤な有害事象の発現割合は、両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.1.5.1）。

2.7.4.2.1.4.3 重篤な有害事象：MEDLEY

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

併合コホートでは、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%）で同程度であった（表 32）。比較的よく見られた器官別大分類別の重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2%超）は「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 8.3% vs パリビズマブ群 6.6%、以下同順）であった。ニルセビマブ群で 3 例以上に見られた重篤な有害事象（PT）は、細気管支炎（11 例 vs 4 例）、胃腸炎（6 例 vs 1 例）、気管支炎（5 例 vs 2 例）、肺炎（5 例 vs 1 例）、RS ウイルス細気管支炎（4 例 vs 2 例）、COVID-19 及びウイルス性上気道感染（各 3 例 vs 1 例）であった。初回投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内に発現した重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.3.9.1 及び Table 14.3.2.2.10.1）。

早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおいても、重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（早産児コホート：ニルセビマブ群 8.6% vs パリビズマブ群 6.3%、CLD/CHD コホート：ニルセビマブ群 21.6% vs パリビズマブ群 25.5%）。一方、CLD/CHD コホートの重篤な有害事象の発現割合は早産児コホートと比較して高かった。この差は主に CLD/CHD コホートで器官別大分類「感染症および寄生虫症」の発現割合が高かったことによるものと考えられた。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.3.4.1）。

表 32　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの重篤な有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
Total number of TESAEs	59	114	17	39	42	75
Subjects with any TESAE	38 (12.5)	80 (13.0)	13 (6.3)	35 (8.6)	25 (25.5)	45 (21.6)
血液およびリンパ系障害	**1 (0.3)**	**0**	**1 (0.5)**	**0**	**0**	**0**
貧血	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
心臓障害	**6 (2.0)**	**5 (0.8)**	**2 (1.0)**	**1 (0.2)**	**4 (4.1)**	**4 (1.9)**
第二度房室ブロック	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
徐脈	2 (0.7)	1 (0.2)	2 (1.0)	1 (0.2)	0	0
心不全	2 (0.7)	1 (0.2)	0	0	2 (2.0)	1 (0.5)
うっ血性心不全	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
心原性ショック	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
三尖弁閉鎖不全症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)

表 32　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの重篤な有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
先天性、家族性および遺伝性障害	**5 (1.6)**	**2 (0.3)**	**3 (1.5)**	**0**	**2 (2.0)**	**2 (1.0)**
ファロー四徴	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
心室中隔欠損症	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
心房中隔欠損症	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
房室中隔欠損	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
頭蓋骨癒合症	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
血管奇形	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
眼障害	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**0**
未熟児網膜症	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
胃腸障害	**4 (1.3)**	**7 (1.1)**	**1 (0.5)**	**4 (1.0)**	**3 (3.1)**	**3 (1.4)**
裂肛	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
腹水	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
腸炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
胃瘻	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
嵌頓臍径ヘルニア	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
臍径ヘルニア	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.2)	0	0
腸重積症	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
腹部膨満	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
下痢	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
嘔吐	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (0.7)**	**5 (0.8)**	**0**	**1 (0.2)**	**2 (2.0)**	**4 (1.9)**
発熱	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)
疲労	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
高体温症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
全身性炎症反応症候群	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
泣き	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
末梢性浮腫	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
感染症および寄生虫症	**20 (6.6)**	**51 (8.3)**	**7 (3.4)**	**22 (5.4)**	**13 (13.3)**	**29 (13.9)**
細気管支炎	4 (1.3)	11 (1.8)	0	4 (1.0)	4 (4.1)	7 (3.4)
胃腸炎	1 (0.3)	6 (1.0)	1 (0.5)	0	0	6 (2.9)
気管支炎	2 (0.7)	5 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.7)	1 (1.0)	2 (1.0)
肺炎	1 (0.3)	5 (0.8)	0	2 (0.5)	1 (1.0)	3 (1.4)
RS ウイルス細気管支炎	2 (0.7)	4 (0.7)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	4 (1.9)

表 32　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの重篤な有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
COVID-19	1 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.7)	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	3 (0.5)	0	0	1 (1.0)	3 (1.4)
ウイルス性下気道感染	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)
敗血症	1 (0.3)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.5)
尿路感染	1 (0.3)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.5)
アデノウイルス感染	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
細菌感染	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
涙嚢炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
胃感染	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
ウイルス性消化管感染	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
手足口病	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
下気道感染	2 (0.7)	1 (0.2)	0	0	2 (2.0)	1 (0.5)
メタニューモウイルス細気管支炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
RS ウイルス肺炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.2)	0	0
腎盂腎炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
急性腎盂腎炎	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
陰嚢感染	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
敗血症性ショック	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
上気道感染	4 (1.3)	1 (0.2)	2(1.0)	0	2 (2.0)	1 (0.5)
水痘	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
ウイルス感染	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
上咽頭炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
咽頭炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	**3 (1.0)**	**3 (0.5)**	**0**	**1 (0.2)**	**3 (3.1)**	**2 (1.0)**
胃瘻管部合併症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
頭部損傷	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
頭蓋骨骨折	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
気管内挿管合併症	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
下肢骨折	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
ワクチン接種合併症	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0

表 32　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの重篤な有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
臨床検査	**1 (0.3)**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.0)**	**0**
酸素飽和度低下	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害	**1 (0.3)**	**5 (0.8)**	**1 (0.5)**	**0**	**0**	**5 (2.4)**
発育不全	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (1.0)
栄養補給不耐性	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (1.0)
脱水	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
栄養補給障害	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
過小食	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
過少体重	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**0**
血管腫	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
神経系障害	**1 (0.3)**	**4 (0.7)**	**0**	**1 (0.2)**	**1 (1.0)**	**3 (1.4)**
ジスキネジア	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
塞栓性脳卒中	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
頭蓋内出血	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
筋緊張低下	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
意識消失	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
てんかん	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
腎および尿路障害	**0**	**2 (0.3)**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.0)**
尿路結石	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
水腎症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.5)**
月経中間期出血	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**6 (2.0)**	**5 (0.8)**	**0**	**0**	**6 (6.1)**	**5 (2.4)**
気管支肺異形成症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
低酸素症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
乳児無呼吸	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
肺動脈狭窄	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
肺高血圧クリーゼ	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
呼吸窮迫	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
貧血性低酸素症	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
無呼吸	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0

表 32　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの重篤な有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
乳び胸	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
横隔膜筋力低下	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
喉頭狭窄	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
肺水腫	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**0**
血管浮腫	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
社会環境	**0**	**2 (0.3)**	**0**	**2 (0.5)**	**0**	**0**
社会問題	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
社会的入院	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 is from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever comes earlier.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19 = coronavirus disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; PT = preferred term; SOC = system organ class; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

Source: Table 14.3.3.1.1, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団

各部分集団において、重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（在胎期間 29 週未満：ニルセビマブ群 18.0% vs パリビズマブ群 19.1%［以下同順］、CLD：14.4% vs 19.1%、CHD：35.7% vs 36.4%）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.1.1 及び Table 14.3.3.1.1）。

治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.3.4.1）。

シーズン 2 の CLD/CHD コホート

シーズン 2 の CLD/CHD コホートにおける器官別大分類及び PT 別の重篤な有害事象の発現割合を表 33 に示す。

全体で重篤な有害事象の発現割合は低く、NIRS/NIRS 群（12.8%）及び PALI/NIRS 群（10.0%）で PALI/PALI 群（4.8%）と比較して数値的に高かった。しかし、この差は初回投与後 30 日までのいずれの評価時期でも認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.2.10.2）。

比較的よく見られた器官別大分類別の重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2%超）は、「感染症および寄生虫症」（NIRS/NIRS 群 8.9% vs PALI/NIRS 群 10.0% vs PALI/PALI 群 4.8%、以下同順）及び「神経系障害」（0.6% vs 2.5% vs 0%）であった。比較的よく見られた重篤な有害事象

（PT）（いずれかの投与群で 2 例以上）は、胃腸炎（3 例 vs 1 例 vs 1 例）、ウイルス性気管支炎（3 例 vs 0 例 vs 0 例）、肺炎（2 例 vs 2 例 vs 0 例）、下気道感染（2 例 vs 1 例 vs 0 例）、COVID-19（2 例 vs 0 例 vs 0 例）及び胸水（2 例 vs 0 例 vs 0 例）であった。

治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.3.4.2）。

シーズン 2 では、初回投与後 7 日以内に発現した重篤な有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。初回投与後 30 日以内に発現した重篤な有害事象の発現割合は、NIRS/NIRS 群で 2.2%、PALI/NIRS 群で 2.5%、PALI/PALI 群で 0%であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.3.9.2 及び Table 14.3.2.2.10.2）。

表 33　CLD/CHD コホートにおけるシーズン 2 の Day 361 までの重篤な有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)
Total number of TESAEs	2	11	29
Subjects with any TESAE	2 (4.8)	4 (10.0)	23 (12.8)
心臓障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**
不整脈	0	0	1 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**
ファロー四徴	0	0	1 (0.6)
胃腸障害	**0**	**0**	**2 (1.1)**
十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.6)
腸閉塞	0	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	**2 (4.8)**	**4 (10.0)**	**16 (8.9)**
ウイルス性気管支炎	0	0	3 (1.7)
胃腸炎	1 (2.4)	1 (2.5)	3 (1.7)
COVID-19	0	0	2 (1.1)
下気道感染	0	1 (2.5)	2 (1.1)
肺炎	0	2 (5.0)	2 (1.1)
細気管支炎	0	0	1 (0.6)
無菌性髄膜炎	0	0	1 (0.6)
咽頭炎	0	0	1 (0.6)
ロタウイルス感染	0	0	1 (0.6)
上気道感染	0	0	1 (0.6)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.6)
骨膿瘍	0	1 (2.5)	0
耳感染	0	1 (2.5)	0
消化管感染	0	1 (2.5)	0
ウイルス性下気道感染	1 (2.4)	0	0
乳様突起炎	0	1 (2.5)	0
中耳炎	0	1 (2.5)	0

表 33　CLD/CHD コホートにおけるシーズン 2 の Day 361 までの重篤な有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a] PALI/PALI (N = 42)	 PALI/NIRS (N = 40)	 NIRS/NIRS (N = 180)
急性中耳炎	0	1 (2.5)	0
臨床検査	**0**	**0**	**1 (0.6)**
心カテーテル検査	0	0	1 (0.6)
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**
発育不全	0	0	1 (0.6)
神経系障害	**0**	**1 (2.5)**	**1 (0.6)**
失神	0	0	1 (0.6)
眼振	0	1 (2.5)	0
腎および尿路障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**
尿路結石	0	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**2 (1.1)**
胸水	0	0	2 (1.1)
血管障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**
チアノーゼ	0	0	1 (0.6)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted alphabetically for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

TESAE reporting period for Season 2 was from Season 2, Day 1 to Season 2, Day 361.

AE = adverse event; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; COVID-19 = coronavirus disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; PT = preferred term; SOC = system organ class; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

Source: Table 14.3.3.1.2, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

CLD 部分集団及び CHD 部分集団

シーズン 2 の CLD 部分集団及び CHD 部分集団における器官別大分類及び PT 別の重篤な有害事象の発現割合を要約した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.3.1.2）。

CLD 部分集団及び CHD 部分集団では、重篤な有害事象の発現割合は概して低かった。いずれの部分集団でも、重篤な有害事象の発現割合は NIRS/NIRS 群（CLD 部分集団 10.6% vs CHD 部分集団 17.9%、以下同順）及び PALI/NIRS 群（8.0% vs 14.3%）で PALI/PALI 群（6.3% vs 0%）と比較して数値的に高かった。

治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.3.4.2）。

2.7.4.2.1.4.4　重篤な有害事象：MUSIC

MUSIC では、重篤な有害事象が 32 例（32.0%）に 86 件認められた（表 34）。PT 別の重篤な有害事象はいずれも 4 例（4.0%）以下の発現であった。

投与後 1 日以内に発現した重篤な有害事象はなかった。投与後 3 日以内に 1 例（1.0%）に 1 件、7 日以内に 6 例（6.0%）に 6 件、14 日以内に 8 例（8.0%）に 11 件、30 日以内に 10 例（10.0%）に 16 件の重篤な有害事象が発現した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.2.1.1_a）。

表 34　　重篤な有害事象：MUSIC、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.0)	Number (%) of Subjects [a] Total (N = 100)
Total number of TESAEs	86
Subjects with any TESAE	32 (32.0)
血液およびリンパ系障害	**5 (5.0)**
発熱性好中球減少症	2 (2.0)
血小板減少症	2 (2.0)
貧血	1 (1.0)
溶血性貧血	1 (1.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	**1 (1.0)**
鎌状赤血球症	1 (1.0)
内分泌障害	**1 (1.0)**
副腎機能不全	1 (1.0)
胃腸障害	**2 (2.0)**
腸閉塞	1 (1.0)
腸の軸捻転	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4 (4.0)**
発熱	3 (3.0)
医療機器関連合併症	1 (1.0)
肝胆道系障害	**1 (1.0)**
肝細胞融解	1 (1.0)
免疫系障害	**3 (3.0)**
移植片対宿主病	1 (1.0)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (1.0)
移植拒絶反応	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	**24 (24.0)**
肺炎	5 (5.0)
COVID-19	4 (4.0)
下気道感染	4 (4.0)
菌血症	2 (2.0)
カンジダ性敗血症	2 (2.0)
胃腸炎	2 (2.0)
クレブシエラ性敗血症	2 (2.0)
ライノウイルス感染	2 (2.0)
ウイルス性下痢	2 (2.0)

表 34　　重篤な有害事象：MUSIC、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.0)	Number (%) of Subjects [a] Total (N = 100)
細菌感染	1 (1.0)
気管支炎	1 (1.0)
医療機器関連敗血症	1 (1.0)
エンテロバクター性敗血症	1 (1.0)
大腸菌性腎盂腎炎	1 (1.0)
大腸菌性胃腸炎	1 (1.0)
ウイルス性消化管感染	1 (1.0)
ジアルジア症	1 (1.0)
クレブシエラ性菌血症	1 (1.0)
ウイルス性下気道感染	1 (1.0)
口腔ヘルペス	1 (1.0)
ウイルス性肺炎	1 (1.0)
術後創感染	1 (1.0)
RS ウイルス感染	1 (1.0)
敗血症	1 (1.0)
敗血症性ショック	1 (1.0)
セラチア性敗血症	1 (1.0)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.0)
上気道感染	1 (1.0)
尿道炎	1 (1.0)
細菌性尿路感染	1 (1.0)
ウイルス性上気道感染	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (2.0)**
胃瘻造設不成功	1 (1.0)
医原性損傷	1 (1.0)
代謝および栄養障害	**3 (3.0)**
脱水	1 (1.0)
栄養補給不耐性	1 (1.0)
低ナトリウム血症	1 (1.0)
栄養障害	1 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (1.0)**
腫瘍出血	1 (1.0)
神経系障害	**3 (3.0)**
てんかん	1 (1.0)
頭蓋内圧上昇	1 (1.0)
痙攣発作	1 (1.0)

表 34　　重篤な有害事象：MUSIC、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.0)	Number (%) of Subjects [a] Total (N = 100)
腎および尿路障害	**2 (2.0)**
ネフローゼ症候群	2 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (2.0)**
アデノイド肥大	1 (1.0)
呼吸窮迫	1 (1.0)
扁桃肥大	1 (1.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted alphabetically for SOC and by decreasing frequency for PT.

Subjects with multiple events in the same PT were counted only once in that PT. Subjects with events in more than one PT were counted once in each of those PTs.

Subjects with events in more than one PT within the same SOC were counted only once in that SOC.

Included TEAEs with an onset on or after dosing of nirsevimab and within 361 days post dose.

Percentages were based on the number of subjects N.

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

Source: Table 14.3.1.2.1_a, MUSIC CSR, Module 5.3.5.2

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1　有害事象による中止

Study 3、MELODY 及び MUSIC は単回投与試験であるため、治験薬の投与中止に至った有害事象は評価しなかった。MEDLEY では、ニルセビマブ群の 1 例（0.2%）がプラセボ投与に関連する有害事象により投与を中止した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.1.1 及び Listing 16.2.7.1.1.1）。当該被験者（被験者番号 [redacted]）は早産児コホートの [redacted] か月齢で白人の男性であり、Day 93（シーズン 1 の Day 91 の来院）に非重篤でグレード 1 の斑状丘疹状皮疹により治験薬の投与を中止した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.7.1.2.1）。当該事象は治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象（皮膚過敏症事象）とされ、治験薬に関連すると判断された。当該事象はシーズン 1 の Day 91 の来院時のプラセボ投与に伴い発生し、同日に消失した。当該被験者には事象発現前のシーズン 1 の Day 31 の来院時に誤ってニルセビマブが投与された。当該被験者の PK データからは、シーズン 1 の Day 91 来院時にニルセビマブが投与されたことを示す結果は得られなかった。また、当該被験者のベースライン後のニルセビマブに対する ADA は陰性であった。

NIRS/NIRS 群、PALI/NIRS 群又は PALI/PALI 群で有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.1.2 及び Listing 16.2.7.1.1.2）。

4 試験全体で、死亡に至った有害事象を除き、治験薬を投与された被験者に有害事象による試験中止はなかった（2.7.4.1.1.8 項）。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.6.1 皮膚反応及び皮膚過敏症反応

全試験における皮膚反応及び皮膚過敏症反応

皮膚及び皮下組織の有害事象は、膿痂疹、水痘及び疥癬又は孤立性の皮膚病変（単一の丘疹、斑又は虫刺され）と確実に診断できる少数の例外を除き皮膚反応として収集した。詳細情報は皮膚反応専用の CRF を用いて収集した。また、治験責任（分担）医師は皮膚反応が過敏症／アレルギー反応であるかを評価し、病因の評価を提供するよう指示された。Study 3、MELODY 及び MEDLEY では治験薬に関連すると判断された場合のみ皮膚過敏症として報告し、MUSIC では治験薬との因果関係を問わず皮膚過敏症として報告するよう CRF のガイドラインに記載した（2.7.4.1.1.5.1 項）。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団、MEDLEY 及び MUSIC における結果の詳細を以下に示す。

4 試験を通じて 15%超の被験者に皮膚反応が認められ、特に生後 1 年目に多い皮膚の発疹を反映した結果と考えられた。Study 3、MELODY 及び MEDLEY の 3 試験では、皮膚反応はニルセビマブ群と対照群で概ね類似し、PT 別の評価による何らかの傾向は認められなかった。非盲検試験である MUSIC 試験においても PT 別の安全性シグナルは認められなかった。

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団及び MEDLEY シーズン 1 における生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児の Day 361 までの結果では、治験薬に関連すると判断された皮膚反応の発現割合は低く（0.6%以下）、ニルセビマブ群と対照群で同程度であった。MEDLEY シーズン 2 では、Day 361 までに治験薬に関連すると判断された皮膚反応はなかった。これらの試験結果と一致し、MUSIC の免疫不全を有する被験者集団では治験薬に関連すると判断された皮膚反応は 3 例のみに認められた。

治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応の発現割合も全試験で低かった。MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団及び MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、皮膚過敏症反応の発現割合はそれぞれ 0.2%（8/3854 例、ニルセビマブ群 0.3%［8/2570 例］vs プラセボ群 0.0%［0/1284 例］）及び 0.3%（14/4441 例、ニルセビマブ群 0.4%［11/2966 例］vs プラセボ群 0.2%［3/1475 例］）であった。しかし、ニルセビマブ群で皮膚過敏症反応として報告された 4 例 4 件の事象は、その特性及び投与後の発現までの期間に基づく評価では過敏症の臨床的な特徴と一致しなかった。MEDLEY シーズン 1 では、Day 361 までに時間的にプラセボと関連のある皮膚過敏症反応がニルセビマブ群の 1 例に認められた。しかし、いずれの投与群でもシーズン 1 の初回投与後 30 日以内又はシーズン 2 の少なくとも Day 151 までに皮膚過敏症反応は認められなかった。また、シーズン 1 及びシーズン 2 で合計 2 回のニルセビマブを投与され、理論上は過敏症のリスクが高い NIRS/NIRS 群の 180 例では皮膚過敏症反応は認められなかった。MUSIC で生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された免疫不全を有する 100 例では、治験薬に関連すると判断された皮膚過敏症反応が 1 例に認められた。

皮膚過敏症反応が認められ、かつベースライン後にニルセビマブに対する ADA が陽性となった被験者は全試験を通じて 1 例であった。当該被験者（被験者番号 [redacted]）は MELODY 安全性コホートの被験者であり、Day 1 に斑状丘疹状皮疹を発現し（注目すべき有害事象としても記録された）、Day 361 の来院時（Day 393）に初めて ADA が検出された。

通常、即時型過敏症は曝露後数分から数時間単位で発現し、蕁麻疹及び／又は血管浮腫を含む皮膚症状を呈す。Study 3、MELODY 及び MEDLEY では、投与後（MEDLEY では各シーズンの初回投与後）7 日以内に蕁麻疹、血管浮腫又は過敏症の PT で報告された事象はなく、また皮膚反応の CRF に蕁麻疹様又は血管浮腫を伴う治験薬に関連すると判断された皮膚反応（関連する皮膚過敏症反応を含む）もなかった。非盲検試験である MUSIC では、Day 7 に卵アレルギーに起因する蕁麻疹が 1 件認められ、治験薬に関連しないと判断された。当該被験者は、Day 113 に 2 件目の卵アレルギーに起因する事象（食物アレルギー）を発現した。また、ベースライン時にオーメン症候群、移植片対宿主病歴等の重要な皮膚所見を有していた 1 例で、治験薬に関連すると判断された皮膚過敏症反応（紅斑、注目すべき有害事象としても記録された）が Day 1 に発現し、皮膚反応の eCRF にて蕁麻疹様と評価された。

すべての関連する事象を考慮し、CCDS ではプラセボ対照試験である MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団でニルセビマブ投与後 14 日以内に発現した発疹、斑状丘疹状皮疹及び斑状皮疹の PT に基づく発疹を副作用とした（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.7.1.4.b 及び第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.7.3）。MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、ニルセビマブ群の 19 例に治験薬との因果関係を問わずこれらの PT に該当する事象が 1 件以上認められ、シーズン 1 での発現頻度は 19/2570 例（0.7%）であった（1/1000 以上から 1/100 未満は「uncommon」と定義）（第 5 部 3.5.3 項 ISA Figure 61.2）。

皮膚反応

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

皮膚反応の発現割合はニルセビマブ群（27.6%［710/2570 例］）とプラセボ群（27.9%［358/1284 例］）で同程度であった。

皮膚反応の CRF で報告された皮膚反応の特徴の要約を示した（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.5.1.2）。両投与群で比較的よく見られた皮膚反応（発現割合 10%超）は紅斑性であった。蕁麻疹様又は血管浮腫を伴うとして報告された皮膚反応の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（蕁麻疹様：ニルセビマブ群 57 例［2.2%］vs プラセボ群 29 例［2.3%］［以下同順］、血管浮腫を伴う：5 例［0.2%］vs 1 例［0.1%］）。蕁麻疹様又は血管浮腫を伴うとされた皮膚反応に治験薬に関連すると判断された事象はなく、1 件を除き投与後 7 日超の発現であった。ニルセビマブ群の 1 例（MELODY 被験者番号 [redacted]）にグレード 1 の非重篤な動物アレルギー（PT）が Day 2 に発現した。当該事象の詳細は以下で述べる（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.7.6.a 及び Listing 16.2.7.7.a、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.7.8 及び Listing 16.2.7.8.1）。比較的よく見られた皮膚反応の部位（発現割合 18%超）は、いずれの投与群でも胴であった。全身性の皮膚反応及び対称性の皮膚反応の発現割合は両投与群で同程度であった（全身性：14.2% vs 14.1%、対称性：13.9% vs 15.1%）。全身症状（発熱、咽頭炎、嗜眠、下痢、関節症状）を伴う皮膚反応の発現割合は各投与群で 10%以下であった。ウイルス性疾患を直近で発現していた被験者での皮膚反応の発現割合は両投与群で同程度であった。皮膚反応発現前 14 日以内に薬剤投与又はワクチン接種を受けた被験者の割合はニルセビマブ群で 8.4%、プラセボ群で 7.4%であった。

器官別大分類及び PT 別の皮膚反応（治験薬との因果関係及び治験薬投与後の発現時期を問わない）は両投与群で概ね類似し、いずれの PT でも投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.5.2.2）。薬物過敏症（ニルセビマブ群 0.3%［8/2570 例］vs プラセボ群 0.3%［4/1284 例］、以下同順）、過敏症（< 0.1%［1/2570 例］vs < 0.1%［1/1284 例］）及び薬疹（0.2%［4/2570 例］vs 0.2%［3/1284 例］）の PT の発現割合は両投与群で同程度であった。ニルセビマブ群の 1 例（MELODY 被験者番号 [redacted]）に発現した薬疹

1 件（詳細は以下に示す治験薬に関連すると判断された皮膚反応を参照）を除き、いずれの投与群でも薬物過敏症、過敏症及び薬疹の PT は治験薬に関連しないと判断された。発現時期は、即時型過敏症の発現が予想された期間を大きく外れる Day 73～Day 343 であった。

同様に、蕁麻疹（ニルセビマブ群 0.9%［23/2570 例］vs プラセボ群 0.8%［10/1284 例］、以下同順）、特発性蕁麻疹（< 0.1%［1/2570 例］vs 0%［0/1284 例］）、接触蕁麻疹（0%［0/2570 例］vs < 0.1%［1/1284 例］）及び丘疹状蕁麻疹（0%［0/2570 例］vs < 0.1%［1/1284 例］）の PT の発現割合は両投与群で概ね同程度であり、治験薬に関連すると判断された事象はなく、発現時期は Day 9～Day 350 であった。Study 3 又は MELODY では、血管浮腫の PT で報告された事象はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.7.1.a 及び第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.7.3）。投与後 7 日以内に蕁麻疹、血管浮腫又は過敏症の PT として報告された有害事象（皮膚反応として報告されたかを問わない）はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.7.1 及び Table 1.3.2.7.2）。

投与後のいずれの評価時期（投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内）においても、皮膚反応の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.5.3.2）。皮膚反応の時期別発現割合は、投与後 1 日以内がニルセビマブ群で 0.5%及びプラセボ群で 0.2%（以下同順）、投与後 3 日以内が 1.1%及び 0.9%、投与後 7 日以内が 1.9%及び 2.1%、投与後 14 日以内が 3.8%及び 3.5%、投与後 30 日以内が 6.8%及び 6.4%であった。前述のとおり、投与後 1、3 又は 7 日以内に蕁麻疹、血管浮腫又は過敏症の PT として報告された有害事象（皮膚反応として報告された有害事象を含む）はなかった。ニルセビマブ群の 1 例（MELODY 被験者番号 [redacted]）において胴及び腕にグレード 1 の非重篤な動物アレルギー（PT）が Day 2 に認められ、全身性の蕁麻疹様の皮膚反応とされた。治験責任（分担）医師により当該事象は保護者が犬アレルギーに関連すると考えていると報告され（報告事象名「犬アレルギーに関連する可能性のある蕁麻疹（hives possibly related to dog allergy）」）、治験薬に関連しないと判断された。投与後 14 日以内に「アレルギー」の用語を含む PT（食物アレルギー、乳アレルギー及び節足動物咬傷アレルギー）がニルセビマブ群の各 1 例（それぞれ MELODY 被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）に発現した。いずれも蕁麻疹様とは判断されず、投与後 7 日超での発現であり、治験薬に関連しないと判断された（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.7.7.a 及び Listing 16.2.7.1.a）。

<u>MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団</u>

皮膚反応の発現割合はニルセビマブ群（29.0%［859/2966 例］）とプラセボ群（28.1%［415/1475 例］）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.5.2.1）。

皮膚反応専用の CRF に収集された皮膚反応の特徴は両投与群で概ね類似していた（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.5.1.1）。

器官別大分類及び PT 別の皮膚反応（治験薬との因果関係及び投与後の発現時期を問わない）は両投与群で概ね類似し、いずれの PT でも投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.5.2.1）。

投与後短期間のいずれの評価時期（投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内）においても、皮膚反応の発現割合は両投与群で同程度であった。皮膚反応の時期別発現割合は、投与後 1 日以内がニルセビマブ群で 0.5%及びプラセボ群で 0.3%（以下同順）、投与後 3 日以内が 1.1%及び 1.0%、投与後 7 日以内が 2.1%及び 2.4%、投与後 14 日以内が 3.9%及び 3.6%、投与後 30 日以内が 7.0%及び 6.2%であった。投与後短期間では、注射部位反応及び斑状丘疹状皮疹の PT の発現割合がニルセビマブ群でプラセボ群と比較して高かった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.5.3.1）。

MEDLEY 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

併合コホートでは、皮膚反応の発現割合はニルセビマブ群（22.3%［137/614 例］）とパリビズマブ群（18.8%［57/304 例］）で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.1.1）。

皮膚反応の特徴を要約した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.6.1.1）。両投与群で比較的よく見られた皮膚反応は紅斑性であった。蕁麻疹様又は血管浮腫を伴うとされた皮膚反応の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（蕁麻疹様：ニルセビマブ群 1.6%［10/614 例］vs パリビズマブ群 1.0%［3/304 例］［以下同順］、血管浮腫を伴う：0.2%［1/614 例］vs 0%［0/304 例］）。蕁麻疹様又は血管浮腫を伴うとされた皮膚反応はいずれも初回投与から 30 日を超えた後（即時型過敏症の発現が予想された期間の範囲外）に発現し、治験薬に関連しないと判断された。ニルセビマブ群の 1 例（早産児コホートの被験者番号 [redacted]）で報告されたグレード 3 の重篤な血管浮腫（詳細は以下に示す）を除き非重篤なグレード 1 の事象であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.7.6.1、Listing 16.2.7.1.1.1 及び Listing 16.2.7.7.1）。

比較的よく見られた皮膚反応の部位は、胴及び顔であり、発現割合は両投与群で同程度であった（胴：ニルセビマブ群 12.5% vs パリビズマブ群 10.9%［以下同順］、顔：12.1% vs 10.9%）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.6.1.1）。全身性の皮膚反応と対称性の皮膚反応の発現割合は同程度であった（全身性：10.1% vs 7.6%、対称性：10.4% vs 7.9%）。全身症状（発熱、咽頭炎、嗜眠、下痢）を伴う皮膚反応の発現割合は各投与群で 10%未満であった。ウイルス性疾患を直近で発現していた被験者での皮膚反応の発現割合は両投与群で同程度であった。皮膚反応発現前 14 日以内に薬剤投与又はワクチン接種を受けた被験者の割合は両投与群で同程度であった。

早産児コホート及び CLD/CHD コホートの結果は併合コホートの結果と概ね類似し、両投与群でも類似していた。CHD 部分集団では、少なくとも Day 361 までの皮膚反応の発現割合はニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して数値的に高かったが、この部分集団では例数が少なかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.6.1.1）。

併合コホート、早産児コホート、CLD/CHD コホート、在胎期間 29 週未満の部分集団及び CLD 部分集団では、器官別大分類及び PT 別の皮膚反応（治験薬との因果関係又は初回投与後の発現時期を問わない）は両投与群で概ね類似し、いずれの PT でも投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.6.2.1）。CHD 部分集団では、少なくとも Day 361 までの皮膚反応の発現割合はニルセビマブ群（35.7%）でパリビズマブ群（24.2%）と比較して数値的に高かった。これは主に接触皮膚炎（ニルセビマブ 4.3%、パリビズマブ群 0%、以下同順）及びアトピー性皮膚炎（2.9%、0%）の発現割合の差によるものと考えられたが、PT 全体にわたる傾向は見られなかった。

薬物過敏症（PT）がニルセビマブ群 1 例（0.2%［1/614 例］、CLD/CHD コホートの CHD 部分集団、被験者番号 [redacted]）及びパリビズマブ群 1 例（0.3%［1/304 例］、早産児コホート、被験者番号 [redacted]）に認められた。いずれも抗生物質に関連し、治験薬に関連しないと判断され、実薬の最終投与から 14 日超後の発現であった。

同様に、蕁麻疹（ニルセビマブ群 0.3%［2/614 例］vs パリビズマブ群 0.7%［2/304 例］、以下同順）及び丘疹状蕁麻疹（0.2%［1/614 例］vs 0%［0/304 例］）の PT はいずれも治験薬に関連しないと判断された。

アトピー性疾患の家族歴を有するニルセビマブ群の 1 例（早産児コホート、被験者番号 [redacted]）に血管浮腫（PT）（グレード 3 の重篤な有害事象、Day 143 に発現）が認められ、

粉ミルクを変えたことに関連すると考えられる瞼の血管浮腫発現後に観察のため入院した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.7.1.1.1、Listing 16.2.4.2、Listing 16.2.4.3、Listing 16.2.4.4 及び Listing 16.2.7.6.1）。

前述の両投与群で認められた過敏症及び蕁麻疹（PT）並びにニルセビマブ群で認められた血管浮腫は、いずれも即時型過敏症の発現が予想された期間の範囲外である実薬の最終投与から 14 日超後に発現した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.2.3.1、Listing 16.2.7.6.1、Listing 16.2.7.7.1 及び Listing 16.2.7.1.1.1）。初回投与後 30 日以内に蕁麻疹、血管浮腫又は過敏症の PT として報告された有害事象（皮膚反応として報告されたかを問わない）はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.2.11.1）。

初回投与後のいずれの評価時期（投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内）においても、皮膚反応の発現割合は低かった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.2.10.1 及び Table 14.3.6.3.1）。併合コホート、早産児コホート、CLD/CHD コホート、在胎期間 29 週未満の部分集団、CLD 部分集団及び CHD 部分集団では、初回投与後 1、3、7 及び 14 日以内の皮膚反応は両投与群で類似し、各 PT に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.6.3.1）。初回投与後のいずれの評価時期でも蕁麻疹又は血管浮腫の PT は認められなかった。Day 3 にニルセビマブ群で発現した食物アレルギー1 件（グレード 1、非重篤）は両脚及び腹部の斑状丘疹状皮疹とされ、治験責任（分担）医師によりケフィアに対するアレルギー反応によるものと判断された。ニルセビマブ群で乳アレルギー（Grade 2、非重篤）が Day 7 に発現し、治験責任（分担）医師により乳製品に起因すると判断された（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.7.1.1.1、Listing 16.2.7.6.1 及び Listing 16.2.7.7.1）。

<u>MEDLEY シーズン 2 の CLD/CHD コホート</u>

全被験者では、皮膚反応の発現割合は NIRS/NIRS 群（17.2%）、PALI/NIRS 群（15.0%）及び PALI/PALI 群（19.0%）で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.1.2）。

蕁麻疹様と判断された皮膚反応の発現割合は、NIRS/NIRS 群で 1.1%、PALI/NIRS 群で 0%、PALI/PALI 群で 0%であった。いずれもシーズン 2 の初回投与後 30 日超（即時型過敏症の発現が予想された期間の範囲外）の発現であり、治験薬に関連しないと判断され、非重篤でグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.7.6.2、Listing 16.2.7.1.1.2 及び Listing 16.2.7.7.2）。血管浮腫を伴う皮膚反応は認められなかった。

比較的よく見られた皮膚反応の部位は胴（NIRS/NIRS 群 9.4% vs PALI/NIRS 群 12.5% vs PALI/PALI 群 4.8%［以下同順］）及び顔（8.9% vs 0% vs 11.9%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.6.1.2）。全身性の皮膚反応及び対称性の皮膚反応の発現割合はすべての投与群で同程度であった（全身性：8.9% vs 2.5% vs 9.5%、対称性：9.4% vs 10.0% vs 11.9%）。全身症状（発熱、咽頭炎、嗜眠、下痢）を伴う皮膚反応の発現割合は各投与群で 10%以下であった。ウイルス性疾患を直近で発現した被験者での皮膚反応の発現割合（3.9% vs 2.5% vs 2.4%）はすべての投与群で同程度であった。皮膚反応発現前 14 日以内に薬剤投与又はワクチン接種を受けた被験者の割合はすべての投与群で同程度であった。

器官別大分類及び PT 別の皮膚反応（治験薬との因果関係又はシーズン 2 の初回投与後の発現時期を問わない）はすべての投与群で概ね類似し、いずれの PT でも投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.6.2.2）。MEDLEY シーズン 2 では、薬物過敏症（PT）は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.7.6.2）。

NIRS/NIRS 群 1 例（0.6%［1/180 例］）（CHD/CLD コホート、CHD 部分集団、被験者番号 [redacted]）で過敏症（PT）が認められた。実薬投与後 30 日超に発現し、環境アレルギーに起因し治験薬に関連しないと判断された。当該事象は皮膚反応として記録されなかった。

シーズン 2 の初回投与後のいずれの評価時期（投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内）においても、皮膚反応の発現割合は低かった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.2.10.2 及び Table 14.3.6.3.2）。初回投与後 1、3、7 及び 14 日以内の皮膚反応はすべての投与群で類似し、各 PT に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.6.3.2）。いずれの投与群でもシーズン 2 の初回投与後 3 日以内に発現した皮膚反応はなかった。シーズン 2 の初回投与後 30 日以内のいずれの評価時期でも蕁麻疹又は血管浮腫の PT の事象は認められなかった。

CLD 部分集団及び CHD 部分集団

CHD 部分集団では、皮膚反応の発現割合は NIRS/NIRS 群（28.6%）及び PALI/NIRS 群（28.6%）で PALI/PALI 群（18.2%）と比較して高く、皮膚反応の発現に数値的な差が認められた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.6.1.2）。しかし、CHD 部分集団では各投与群の例数が少なかった。CHD 部分集団の 2 例（PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群各 1 例）にシーズン 2 の初回投与後 7 日以内に皮膚反応が発現した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.6.3.2）。

MUSIC

MUSIC では、皮膚反応が 21 例（21.0%）に認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.4.1_a）。比較的よく見られた PT 別の皮膚反応（2 例［2.0%］以上に発現）は、乳児湿疹（4 例［4.0%］）、湿疹、紅斑、発疹、蕁麻疹（各 3 例［3.0%］）及び食物アレルギー（2 例［2.0%］）であった。

皮膚反応専用の eCRF にて蕁麻疹様と評価された皮膚反応は 6 例（6.0%）に認められ（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.4_a）、そのうち治験薬に関連すると判断された事象は 1 例のみに認められた（皮膚過敏症反応及び注目すべき有害事象として記録された紅斑）。血管浮腫を伴う皮膚反応は認められなかった。

皮膚反応の時期別発現例数（発現割合）は、投与後 1 日以内が 1 例（1.0%）、3 日以内が 3 例（3.0%）、7 日以内が 4 例（4.0%）、14 日以内が 6 例（6.0%）、30 日以内が 8 例（8.0%）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.4.1.1_a）。

治験薬に関連すると判断された皮膚反応

治験薬に関連すると判断された皮膚反応を発現した被験者のすべての叙述は、第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR 14.4 項、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR 14.3.3 項、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 14.4 項及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Appendix 16.2.7 を参照のこと。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

治験薬に関連すると判断された皮膚反応の発現割合は低く、ニルセビマブ群で 0.6%（15/2570 例）、プラセボ群で 0.3%（4/1284 例）であった（表 35）。ニルセビマブ群で 2 例以上に認められた PT は斑状丘疹状皮疹（7 例［0.3%］）及び発疹（3 例［0.1%］）のみであった。プラセボ群で 2 例以上に認められた事象はなかった。重篤な有害事象と判断された事象はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.3.1.2）。治験薬に関連すると判断された皮膚反応のうち、ニルセビマブ群の 6 例（PT：発疹 2 例、点状出血 1 例、斑状丘疹状皮疹 2 例、丘疹性皮疹 1 例）が皮膚過敏症反応と判断され、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象として報告された。プラセボ群で皮膚過敏症反応と判断された事象はなかった（詳細は表 39 及び 2.7.4.2.1.6.3

項）。ニルセビマブ群で認められた注射部位腫脹を含むその他の治験薬に関連すると判断された皮膚反応において、Day 1 又はそれ以降の発現を問わずいずれの投与群でも蕁麻疹様又は血管浮腫を伴うとして報告された事象はなかった。

治験薬に関連すると判断された皮膚反応の時期別発現割合は、投与後 1 日以内がニルセビマブ群で 0.2%、プラセボ群で 0.1%未満（以下同順）、3 日以内が 0.4%及び 0.2%、7 日以内が 0.5%及び 0.2%、14 日以内が 0.5%及び 0.3%、30 日以内が 0.5%及び 0.3%であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.3.5.2）。

Study 3 及び MELODY で皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧を表 39 に示す。なお、一覧では Study 3 において推奨用量で投与された被験者がわかるように示した。

表 35　Day 361 までの治験薬に関連すると判断された皮膚反応：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
Total number of TEAEs	4	15	19
Subjects with any TEAE	4 (0.3)	15 (0.6)	19 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
注射部位腫脹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	**4 (0.3)**	**14 (0.5)**	**18 (0.5)**
斑状丘疹状皮疹	0	7 (0.3)	7 (0.2)
発疹	0	3 (0.1)	3 (<0.1)
皮膚炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
薬疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
点状出血	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
丘疹性皮疹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
湿疹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
紅斑	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
斑状皮疹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and descending frequency order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 1.4.3.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

全体で、治験薬に関連すると判断された皮膚反応の発現割合は低く、ニルセビマブ群（21 例［0.7%］）とプラセボ群（7 例［0.5%］）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.3.1.1）。ニルセビマブ群で 2 例以上に認められた PT は斑状丘疹状皮疹（7 例［0.2%］）及び発疹（6 例［0.2%］）のみであった。プラセボ群で 2 例以上に認められた PT は

発疹及び丘疹性皮疹（各 2 例［0.1%］）のみであった。重篤な有害事象はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.3.1.1）。

治験薬に関連すると判断された皮膚反応の時期別発現割合は、投与後 1 日以内がニルセビマブ群で 0.3%、プラセボ群で 0.3%未満（以下同順）、3 日以内が 0.5%及び 0.3%、7 日以内が 0.6%及び 0.4%、14 日以内が 0.6%及び 0.5%、30 日以内が 0.7%及び 0.5%であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.3.5.1）。

MEDLEY 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

シーズン 1 の併合コホートでは、治験薬に関連すると判断された皮膚反応の発現割合は低く、両投与群で同程度であった。治験薬に関連すると判断された皮膚反応は、ニルセビマブ群 2 例（0.3%）（発疹及び斑状丘疹状皮疹が各 1 例）及びパリビズマブ群 2 例（0.7%）（注射部位硬結及び斑状皮疹が各 1 例）に認められた（表 36）。4 例中 3 例（ニルセビマブ群の発疹並びにパリビズマブ群の注射部位硬結及び斑状皮疹）は初回投与後 14 日以内（いずれも初回投与後 3 日以内）に発現した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.5.6.1）。

重症度はいずれもグレード 1 であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.7.7.1）。ニルセビマブ群で認められた治験薬に関連すると判断された皮膚反応のうち 1 件が治験責任（分担）医師の評価に基づき注目すべき有害事象（皮膚過敏症反応）とされた（詳細は 2.7.4.2.1.5.1 項）。これらの事象の簡潔な叙述を示し（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 12.1.2 項）、完全な叙述も示した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 14.4 項）。

表 36　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の少なくとも Day 361 までの治験薬に関連すると判断された皮膚反応：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート (≤ 35 wGA without CLD/CHD)		CLD/CHD コホート	
	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
Total number of TEAEs	2	2	1	1	1	1
Subjects with any TEAE	2 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (0.3)**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.0)**	**0**
注射部位硬結	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	**1 (0.3)**	**2 (0.3)**	**1 (0.5)**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.5)**
発疹	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
斑状皮疹	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and frequency descending order for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred term.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 is from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever comes earlier.

AE = adverse event; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; TEAE = treatment-emergent adverse event; wGA = weeks gestational age.
Source: Table 14.3.5.1.1, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

MEDLEY シーズン 2

シーズン 2 では、治験薬に関連すると判断された皮膚反応（皮膚過敏症反応を含む）は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.5.1.2、Table 14.3.5.4.2、Table 14.3.5.6.2 及び Table 14.3.5.5.2）。

MUSIC

MUSIC では治験薬に関連すると判断された皮膚反応は 3 例（3.0%）に認められ、そのうち生後 1 年目の 1 例は投与後 1 日以内に発疹を発現し、別の生後 1 年目の 1 例は投与後 3 日以内に斑状丘疹状皮疹を発現し、生後 2 年目の 1 例は投与後 3 日以内に紅斑を発現した（表 37 及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.4.1.1_a）。重症度はいずれもグレード 1 であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.4.3_a）。治験薬に関連すると判断された皮膚反応の特徴は第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR 12.2.5 を参照のこと。治験薬に関連すると判断された皮膚反応の完全な叙述を第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Appendix 16.2.7 に示した。

表 37　　治験薬に関連すると判断された皮膚反応：MUSIC、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.0)	Number (%) of Subjects [a] (N = 100)
Total number of IP-related treatment-emergent skin reactions	3
Subjects with any IP-related treatment-emergent skin reaction	3 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	**3 (3.0)**
紅斑 [b]	1 (1.0)
発疹	1 (1.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted alphabetically for SOC and by decreasing frequency for PT.

[b] The IP-related event of erythema in Subject [redacted] was also reported as a skin hypersensitivity event and an AESI based on investigator assessment.

Subjects with multiple events in the same PT were counted only once in that PT. Subjects with events in more than one PT were counted once in each of those PTs.

Subjects with events in more than one PT within the same SOC were counted only once in that SOC.

Includes TEAEs with an onset on or after dosing of nirsevimab and within 361 days post dose.

Percentages are based on the number of subjects N.

AE = adverse events; AESI = adverse event of special interest; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Number of subjects; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.1.4.2_a, MUSIC CSR, Module 5.3.5.2

皮膚過敏症反応

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応の発現割合は低く、ニルセビマブ群では0.3%（8/2570 例）（PT：湿疹、発疹、斑状丘疹状皮疹［各 2 例］、点状出血及び丘疹性皮疹［各 1 例］）であり、プラセボ群では認められなかった（表 38）。

発疹の事象（PT：発疹、丘疹性皮疹及び斑状丘疹状皮疹）のみが投与後短期間（いずれも 3 日以内）に発現した（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.6.2.2）。通常、即時型過敏症は曝露後数分から数時間単位で発現し、皮膚所見には蕁麻疹及び／又は血管浮腫が含まれる。治験薬投与日（Day 1）又はそれ以降の発現を問わず、治験責任（分担）医師により蕁麻疹様又は血管浮腫を伴うと判断された皮膚過敏症はなかった。ニルセビマブ群で認められた湿疹（Day 151 及び Day 224）及び点状出血（Day 120）は、治験依頼者の評価では、その特性及び投与から発現までの期間に基づき即時型過敏症の臨床的な特徴と一致しなかった（表 39）。これらの事象は治験薬に関連しないと判断され、また治験責任（分担）医師の評価に基づき注目すべき有害事象として報告されなかった。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団で治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応が認められた被験者では、ベースライン後のニルセビマブに対する ADA は 1 例（MELODY 安全性コホート、被験者番号 [redacted]）で陽性であった。当該被験者では Day 1 に斑状丘疹状皮疹（注目すべき有害事象としても記録された）が認められ、Day 361 の来院時に初めて ADA が検出された（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.11.3 及び第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.11.2.a）。

表 38　　皮膚過敏症反応：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
Total number of TEAEs	0	8	8
Subjects with any TEAE	0	**8 (0.3)**	**8 (0.2)**
皮膚および皮下組織障害	**0**	8 (0.3)	8 (0.2)
湿疹	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
発疹	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
斑状丘疹状皮疹	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
点状出血	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
丘疹性皮疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and descending frequency order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Table 1.4.6.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応の発現割合は低く、ニルセビマブ群では 0.4%（11/2966 例）、プラセボ群で 0.2%（3/1475 例）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.6.1.1）。MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、投与後短期間のすべての評価時期（投与後 1、3、7 及び 14 日以内）で皮膚過敏症反応の発現割合は投与群間で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.6.2.1）。

Study 3 及び MELODY の全被験者における皮膚過敏症反応又は治験責任（分担）医師の評価に基づく治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧を表 39 に示す。

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団で治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応が認められた被験者では、ベースライン後のニルセビマブに対する ADA は 1 例（MELODY 安全性コホート、被験者番号 [redacted]）で陽性であった。当該被験者では Day 1 に斑状丘疹状皮疹（注目すべき有害事象としても記録された）が認められ、Day 361 の来院時に初めて ADA が検出された（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.11.3 及び第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.11.2.a）。

表 39　皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：Study 3 及び MELODY

Treatment Study Subject number	Relationship to IP	Skin hypersensitivity reaction in CRF (yes/no)/ AESI in CRF (yes/no)	Toxicity grade / Seriousness / PT (reported term) / Diagnosis [c]	Study day of AE onset (Duration) Outcome	Systemic symptoms	Recent viral illness	Medications or vaccines within 14 days AE onset	Description
Nirsevimab								
Study 3 [redacted] [a]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 発疹 (skin rash) / Diagnosis: Maculopapular rash	Day 1 (1 day) Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular rash with generalised distribution on the neck and trunk
Study 3 [redacted]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 発疹 (skin rash) / Diagnosis: Skin reaction to touch (single lesion on thigh)	Day 1 (1 day) Resolved	None reported	No	None reported	Erythematous macular rash on the legs
Study 3 [redacted]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 斑状皮疹 (erythematous macular rash) / Diagnosis: Erythematous macular rash	Day 1 (7 days) Resolved	None reported	No	None reported	Erythematous macular rash on the legs
Study 3 [redacted] [b]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 発疹 (rash) / Diagnosis: Rash	Day 3 (13 days) Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular rash with generalised and symmetrical distribution on the neck and trunk
Study 3 [redacted] [b]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 点状出血 (petechia) / Diagnosis: Petechia	Day 120 (2 days) Resolved	None reported	No	Pneumococcal Conjugate vaccine	Petechia with generalised distribution on the face, trunk, and arms
Study 3 [redacted] [a]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 斑状丘疹状皮疹 (papular macular reaction) / Diagnosis: macular papular reaction	Day 1 (1 day) Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular rash on legs

表 39　皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：Study 3 及び MELODY

Treatment Study Subject number	Relationship to IP	Skin hypersensitivity reaction in CRF (yes/no)/ AESI in CRF (yes/no)	Toxicity grade / Seriousness / PT (reported term) / Diagnosis [c]	Study day of AE onset (Duration) Outcome	Systemic symptoms	Recent viral illness	Medications or vaccines within 14 days AE onset	Description
Study 3 [redacted]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 注射部位反応 (macular papular reaction at point of injection) / Diagnosis: same as reported term	Day 1 (8 days) Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular on legs
Study 3 [redacted]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 湿疹 (skin reaction eczema) / Diagnosis: Eczema	Day 11 (-) Not resolved	None reported	No	None reported	Pruritic eczema on the face
Study 3 [redacted]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 発疹 (skin rash) / Diagnosis: skin rash	Day 16 (3 days) Resolved	None reported	No	Vaccines Rotarix	Maculopapular rash with a generalised and symmetrical distribution on the neck and trunk
MELODY Primary Cohort [redacted] [b]	Related	Yes/ Yes	Grade 3 / Nonserious / 発疹 (skin rash possibly related to IP) / Diagnosis: IP	Day 7 (20 days) Resolved	None reported	No	Protectis (a probiotic)	Macular rash with a generalised distribution on the head, face, neck, trunk, arms, hands, legs, feet, buttocks/groin
MELODY Primary Cohort [redacted] [b]	Not related	Yes/ No	Grade 1 / Nonserious / 湿疹 (eczema) / Diagnosis: Eczema	Day 151 (-) Not resolved	None reported	No	None reported	Macular, papular, and maculopapular with symmetrical distribution on the face
MELODY Primary Cohort [redacted] [b]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 注射部位腫脹 (swelling at the injection site) / Diagnosis: IP injection reaction	Day 1 (2 days) Resolved	None reported	No	None reported	Swelling at the IP injection site on the leg

表 39　皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：Study 3 及び MELODY

Treatment Study Subject number	Relationship to IP	Skin hypersensitivity reaction in CRF (yes/no)/ AESI in CRF (yes/no)	Toxicity grade / Seriousness / PT (reported term) / Diagnosis [c]	Study day of AE onset (Duration) Outcome	Systemic symptoms	Recent viral illness	Medications or vaccines within 14 days AE onset	Description
MELODY Primary Cohort [redacted] [b]	Related	No/ No	Grade 2 / Nonserious / 薬疹 (skin rash due to IP) / Diagnosis: Suspected allergic reaction to investigational product	Day 6 (6 days) Resolved	None reported	No	None reported	Erythematous pruritic papular rash on the trunk and buttocks/groin
MELODY Primary Cohort [redacted] [b]	Related	No/ No	Grade 2 / Nonserious / 発疹 (exanthema possibly due to viral infection or IP) / Diagnosis: unknown	Day 11 (18 days) Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular rash with generalised distribution on the trunk, arms, and legs
MELODY Safety Cohort [redacted] [b]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 斑状丘疹状皮疹 (Maculopapular rash) / Diagnosis: Possibly related to the research product	Day 2 (1 day) Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular with symmetrical distribution on face
MELODY Safety Cohort [redacted] [b]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 丘疹性皮疹 (Erythematous papular rash) / Diagnosis: Unknown	Day 1 (6 days) Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular, erythematous with generalised distribution on the face, trunk, arms, hands and legs
MELODY Safety Cohort [redacted] [b]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 皮膚炎 (Dermatitis) / Diagnosis: Unknown	Day 1 (6 days) Resolved	None reported	No	None reported	Macular on the neck and trunk
MELODY Safety Cohort [redacted] [b]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 斑状丘疹状皮疹 (Erythematous maculopapular rash) / Diagnosis: Hypersensitivity Type 1	Day 1 (1 day) Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular erythematous with symmetrical distribution on the legs

表 39　皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：Study 3 及び MELODY

Treatment Study Subject number	Relationship to IP	Skin hypersensitivity reaction in CRF (yes/no)/ AESI in CRF (yes/no)	Toxicity grade / Seriousness / PT (reported term) / Diagnosis [c]	Study day of AE onset (Duration) Outcome	Systemic symptoms	Recent viral illness	Medications or vaccines within 14 days AE onset	Description
MELODY Safety Cohort [redacted] [b]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 斑状丘疹状皮疹 (Unspecified allergic reaction presented as maculopapular rash) / Diagnosis: Suspected allergic reaction to IP	Day 1 (3 days) Resolved	None reported	No	None reported	Erythematous maculopapular rash with a generalised distribution on the head, face, neck, trunk arms, and legs
MELODY Safety Cohort [redacted] [b]	Related	No/ No	Grade 2 / Nonserious / 斑状丘疹状皮疹 (maculopapular rash) / Diagnosis: investigational product	Day 4 (6 days) Resolved	Fever, lethargy, diarrhoea	No	None reported	Pruritic, maculopapular with a generalised and symmetrical distribution on the face, neck, trunk, arms, hands, legs, feet, and buttocks/groin
MELODY Safety Cohort [redacted] [b]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 斑状丘疹状皮疹 (maculopapular rash) / Diagnosis: maculopapular rash possibly related to the research product	Day 3 (10 days) Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular with a generalised and symmetrical distribution on the face, trunk, arms, legs, and buttocks/groin
MELODY Safety Cohort [redacted] [b]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 斑状丘疹状皮疹 (maculopapular rash) / Diagnosis: investigation product	Day 2 (10 days) Resolved	Fever	Yes	None reported	Maculopapular with a symmetrical distribution on the face, trunk, and arms
MELODY Safety Cohort [redacted] [b]	Not related	Yes/ No	Grade 1 / Nonserious / 湿疹 (eczema) / Diagnosis: allergic ‘eczema’	Day 224 (3 days) Resolved	None Reported	No	None reported	Urticarial with a generalised distribution on the neck and trunk

表 39　皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：Study 3 及び MELODY

Treatment Study Subject number	Relationship to IP	Skin hypersensitivity reaction in CRF (yes/no)/ AESI in CRF (yes/no)	Toxicity grade / Seriousness / PT (reported term) / Diagnosis [c]	Study day of AE onset (Duration) Outcome	Systemic symptoms	Recent viral illness	Medications or vaccines within 14 days AE onset	Description
Placebo								
Study 3 [redacted]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 発疹 (skin rash) / Diagnosis: Skin rash	Day 1 (5 days) Resolved	None reported	No	None reported	Macular rash with symmetrical distribution on the legs and feet
Study 3 [redacted]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 発疹 (rash) /Diagnosis: Transient mild hypersensitivity reaction	Day 1 (1 day) Resolved	None reported	No	None reported	Erythematous macular rash with generalised distribution on neck, trunk, legs, and feet
Study 3 [redacted]	Related	Yes/ Yes	Grade 1 / Nonserious / 丘疹性皮疹 (papular rash on back, chest, abdomen plus fever 99.6 F. Symptoms are related, No PI diagnosis) / Diagnosis: Papular rash with fever	Day 1 (3 days) Resolved	Fever 37.6 °C	No	None reported	Papular rash with symmetrical distribution on the trunk
Study 3 [redacted] [b]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 紅斑 (facial erythema) / Diagnosis: erythematous face	Day 1 (2 days) Resolved	Concurrent related AE of Grade 1 nonserious Pyrexia reported	No	Vaccines: Oral polio, rotavirus, DTAP-IPV/Hib	Erythematous papular rash with symmetrical distribution on the face
MELODY Primary Cohort [redacted] [b]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 丘疹性皮疹 (rash papular) / Diagnosis: possible related to heat rash or IP	Day 3 (20 days) Resolved	Fever	No	None reported	Erythematous papular rash and dry skin with a generalised distribution on the face, neck, trunk, arms, and legs

表 39　皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：Study 3 及び MELODY

Treatment Study Subject number	Relationship to IP	Skin hypersensitivity reaction in CRF (yes/no)/ AESI in CRF (yes/no)	Toxicity grade / Seriousness / PT (reported term) / Diagnosis [c]	Study day of AE onset (Duration) Outcome	Systemic symptoms	Recent viral illness	Medications or vaccines within 14 days AE onset	Description
MELODY Primary Cohort [redacted] [b]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 斑状皮疹 (macula fine rash all over torso) / Diagnosis: unknown (unspecified)	Day 8 (29 days) Resolved	None reported	No	None reported	Macular rash on the trunk
MELODY Safety Cohort [redacted] [b]	Related	No/ No	Grade 1 / Nonserious / 湿疹 (Exacerbation of Eczema) / Diagnosis: Pre-existing eczema captured as medical history	Day 4 (4 days) Resolved	None reported	No	Other: Hydrocortisone 1% Cream	Papular, other reaction: eczematous with generalised distribution on the neck, trunk, arms, legs, and buttocks/groin

[a] Missing Day 1 weight; not counted in proposed dose pool.
[b] Received proposed dose.
[c] Aetiology/diagnosis reported by investigator on skin reaction CRF.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CRF = case report form; IP = investigational product; PI = principal investigator; PT = preferred term.

Source: Listing 16.2.5.2.a, Listing 16.2.7.3.a, Listing 16.2.7.3.b, Listing 16.2.7.6.a, Listing 16.2.7.7.a, Listing 16.2.7.7.b, Listing 16.2.13.a, and Listing 16.2.13.b, MELODY CSR, Module 5.3.5.1; Listing 16.2.7.8, 16.2.7.8.1 and Listing 16.2.7.8.2, Study 3 CSR, Module 5.3.5.1

MEDLEY 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

治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症／アレルギー反応はニルセビマブ群で 1 例（0.2%）に認められた（表 40）（当該事象の特徴は表 41 参照）。

- 早産児コホートの 1 例（被験者番号 [redacted]）に認められた非重篤でグレード 1 の斑状丘疹状皮疹は、注目すべき有害事象としても報告され、また治験薬に関連すると判断された。当該事象はニルセビマブ（実薬）初回投与から 92 日後のプラセボ投与時に発現した。事象発現前のシーズン 1 の Day 31 来院時に、当該被験者に誤ってプラセボではなくニルセビマブが投与された。PK データの評価の結果、シーズン 1 の Day 91 来院時に当該被験者にニルセビマブが投与されたことは示されなかった。当該被験者ではベースライン後の Day 211 及び Day 354 にニルセビマブに対する ADA は陰性であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 12.1.2.3 項、12.1.2.4 項、Listing 16.2.5.3.1、Listing 16.2.7.5.3 及び Listing 16.2.11.2.1.1）。

当該事象はニルセビマブ投与から発現までの期間に基づき即時型過敏症の特徴とは一致しなかった。

表 40 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの皮膚過敏症反応：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート (≤ 35 wGA without CLD/CHD)		CLD/CHD コホート	
	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
Total number of TEAEs	0	1	0	1	0	0
Subjects with any TEAE	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**0**
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and frequency descending order for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred terms. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 is from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever comes earlier.

AE = adverse event; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; TEAE = treatment-emergent adverse event; wGA = weeks gestational age.

Source: Table 14.3.6.4.1, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

表 41　皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：MEDLEY、シーズン 1

Treatment Subject number Age/sex/race/ Country/ Wt on Day 1	Relationship to IP	Skin hypersensitivity in CRF (yes/no)/ AESI in CRF (yes/no)	Toxicity grade Seriousness PT (reported term) Diagnosis [b]	Onset of AE (Duration)/ Outcome	Systemic symptoms	Recent viral illness	Medications or vaccines within 14 days onset of AE	Description
Nirsevimab								
Subject [a] [redacted] Preterm Cohort [redacted]/M/W/Spain [redacted].8 kg on Day 1	Related	Yes/ Yes	Grade 1 Nonserious 斑状丘疹状皮疹 (maculopapular rash) Diagnosis: Investigational Product	Day 93 (1 day)/ Study drug withdrawn/ Resolved	None reported	No	None reported	Maculopapular rash with a generalised distribution on the face and trunk.
Subject [redacted] CLD/CHD Cohort [redacted]/F/W/USA [redacted].3 kg on Day 1	Related	No/ No	Grade 1 Nonserious 発疹 (diffuse rash) Diagnosis: diffuse generalised rash	Day 2 (3 days)/ Resolved	None reported	No	None reported	Diffuse erythematous rash with a generalised distribution on the head, face, neck, trunk, arms, hands, legs, feet, and buttocks/groin
Palivizumab								
Subject [redacted] Preterm Cohort [redacted]/M/W/Hungary [redacted].5 kg on Day 1	Related	No/ No	Grade 1 Nonserious 斑状皮疹 (erythematous and macular rashes) Diagnosis [c]	Day 1 (3 days)/ Resolved	None reported	No	Vaccines: Prevnar 13 and Pentaxim	Erythematous macular rash on the trunk

表 41　皮膚過敏症反応又は治験薬に関連すると判断された皮膚反応が発現した症例一覧：MEDLEY、シーズン 1

Treatment Subject number Age/sex/race/ Country/ Wt on Day 1	Relationship to IP	Skin hypersensitivity in CRF (yes/no)/ AESI in CRF (yes/no)	Toxicity grade Seriousness PT (reported term) Diagnosis [b]	Onset of AE (Duration)/ Outcome	Systemic symptoms	Recent viral illness	Medications or vaccines within 14 days onset of AE	Description
Subject [redacted] CLD/CHD Cohort [redacted]/F/W/France [redacted].3 kg on Day 1	Related	No/ No	Grade 1 Nonserious 注射部位硬結 (induration located at the injection point) Diagnosis: no suspected aetiology	Day 1 (2 days)/ Resolved	None reported	No	Vaccines: Prevnar and Hexion	Erythematous induration on the legs

[a] This event was recorded as a skin hypersensitivity reaction and AESI.

[b] Aetiology/diagnosis reported by investigator on skin reaction CRF.

[c] Refer to Listing 16.2.7.6.1 MEDLEY CSR (text for diagnosis too long to include in table).

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; CRF = case report form; F = female; CSR = clinical study report; IP = investigational product; M = male; PT = preferred term; USA = United States of America; W = white; Wt = weight.

Source: Listing 16.2.4.2, Listing 16.2.7.6.1, and Listing 16.2.7.7.1, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

MEDLEY シーズン 2

シーズン 2 に治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.5.1.2、Table 14.3.5.4.2、Table 14.3.5.6.2 及び Table 14.3.5.5.2）。

MUSIC

皮膚過敏症反応は 5 例（5.0%）に 6 件認められた（表 42）。2 例以上に認められた PT 別の皮膚過敏症反応は食物アレルギー及び蕁麻疹（各 2 例［2.0%］）のみであった。投与後 1 日以内に発現した皮膚過敏症反応はなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.4.4.1_a）。治験薬に関連すると判断された皮膚過敏症反応は生後 2 年目の 1 例（1.0%）に認められた紅斑（PT）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.4.5_a）。皮膚過敏症反応の特徴は第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR 12.2.6 項を参照のこと。

表 42　　皮膚過敏症反応：MUSIC、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.0)	Number (%) of Subjects [a] Total (N = 100)
Total number of treatment-emergent skin hypersensitivity reactions	6
Subjects with any treatment-emergent skin hypersensitivity reaction	5 (5.0)
免疫系障害	**3 (3.0)**
食物アレルギー	2 (2.0)
造影剤アレルギー	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	**3 (3.0)**
蕁麻疹	2 (2.0)
紅斑	1 (1.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted alphabetically for SOC and by decreasing frequency for PT.

Subjects with multiple events in the same PT were counted only once in that PT. Subjects with events in more than one PT were counted once in each of those PTs.

Subjects with events in more than one PT within the same SOC were counted only once in that SOC.

Included TEAEs with an onset on or after dosing of nirsevimab and within 361 days post dose.

Percentages were based on the number of subjects.

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.1.4.4_a, MUSIC CSR, Module 5.3.5.2

2.7.4.2.1.6.2　局所的な注射部位反応

Study 2 及び MUSIC では、局所的な注射部位反応は認められなかった（第 5 部 3.3.1 項 Study 2 CSR Table 14.3.1_2 及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.1.1_a）。

MELODY、Study 3 及び MEDLEY の投与群別及び用量別の注射部位反応の要約をそれぞれ表 43、表 44 及び表 45 に示す。Study 3、MELODY 及び MEDLEY で認められたすべての注射部位反応はグレード 1 の非重篤な事象であった。

表 43　局所的な注射部位反応：MELODY

Treatment group/ Subject ID/ Age/sex/race/country/ Weight on Day 1	Dose	Study day onset of AE (Duration)	Relationship to IP	Toxicity grade/ Seriousness	PT (Reported term)	Treatment required for AE/ outcome
Nirsevimab						
[redacted] (Primary cohort) [redacted] months/M/W/ Russian Federation/ 1[redacted].5 kg	100 mg	Day 1 (2 days)	Related	Grade 1/ Nonserious	注射部位腫脹 (Swelling at the injection site)	None/ Recovered or Resolved
[redacted] (Primary cohort) [redacted] months/M/W/ United States/ [redacted].3 kg	100 mg	Day 1 (1 day)	Related	Grade 1/ Nonserious	注射部位疼痛 (Pain at injection site)	Paracetamol/ Recovered or Resolved
[redacted] (Safety cohort) [redacted] months/M/W/ Spain/ [redacted].5 kg	100 mg	Day 1 (4 days)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位硬結 (Induration where the shot is given, no redness or swelling)	None/ Recovered or Resolved
[redacted] (Primary cohort) [redacted] months/M/W/ Spain/ [redacted].7 kg	50 mg	Day 1 (2 days)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位疼痛 (Injection site pain)	Paracetamol/ Recovered or Resolved

表 43　局所的な注射部位反応：MELODY

Treatment group/ Subject ID/ Age/sex/race/country/ Weight on Day 1	Dose	Study day onset of AE (Duration)	Relationship to IP	Toxicity grade/ Seriousness	PT (Reported term)	Treatment required for AE/ outcome
[redacted] (Primary cohort) [redacted] months/M/American Indian or Alaska Native/ United States/ [redacted].1 kg	50 mg	Day 20 (1 day)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位疼痛 (Vaccine injection site pain)	Paracetamol/ Recovered or Resolved
[redacted] (Safety cohort) [redacted] months/M/Other/ Panama/ [redacted].3 kg	100 mg	Day 1 (4 days)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位疼痛 (Pain at injection site)	Diclofenac/ Recovered or Resolved

AE = adverse event; ID = identification; IP = investigational product; M = male; PT = preferred term; W = white.
Source: Listing 16.2.7.1.a, Listing 16.2.7.1.b, Listing 16.2.12.1.4.a, Listing 16.2.12.1.5.a, Listing 16.2.12.1.6.a, Listing 16.2.13 MELODY CSR, Module 5.3.5.1

表 44　局所的な注射部位反応：Study 3

Treatment group/ Subject ID/ Age/sex/race /country/ Weight on Day 1	Dose	Study day onset of AE (Duration)	Relationship to IP	Toxicity grade/ Seriousness	PT (reported Term)	Treatment required for AE/ Outcome
Nirsevimab						
[redacted] months/F/Other/ South Africa/ [redacted].6 kg	50 mg	Day 1 (2 days)	Related	Grade 1/ Nonserious	注射部位疼痛 Injection site pain (thigh)	Paracetamol/ Recovered or Resolved
[redacted] months/M/Other/ South Africa/ [redacted].7 kg	50 mg	Day 8 (1 day)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位疼痛 (Pain in left thigh (injection site))	None/ Recovered or Resolved
[redacted] months/F/W/ France/ [redacted].7 kg	50 mg	Day 7 (3 days)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位硬結 (Induration on injection site)	None/ Recovered or Resolved
[redacted] months/M/W/ France/ [redacted].3 kg	50 mg	Day 1 (8 days)	Related	Grade 1/ Nonserious	注射部位反応 (Macular Papular reaction at the point of injection)	None/ Recovered or Resolved
[redacted] months/F/W/ France/ [redacted].4 kg	50 mg	Day 1 (1 day)	Related	Grade 1/ Nonserious	注射部位浮腫 (Oedema on injection site)	None/ Recovered or Resolved

表 44　局所的な注射部位反応：Study 3

Treatment group/ Subject ID/ Age/sex/race /country/ Weight on Day 1	Dose	Study day onset of AE (Duration)	Relationship to IP	Toxicity grade/ Seriousness	PT (reported Term)	Treatment required for AE/ Outcome
[redacted] [redacted] months/M/W/ France/ [redacted].8 kg	50 mg	Day 1 (1 day)	Related	Grade 1/ Nonserious	注射部位硬結 (Induration on injection site)	None/ Recovered or Resolved
Placebo						
[redacted] [redacted] months/M/Other/ South Africa/ [redacted].6 kg	Placebo	Day 11 (1 day)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位疼痛 (Pain (injection site))	Paracetamol/ Recovered or Resolved

AE = adverse event; F = female; ID = identification; IP = investigational product; M = male; W = white.
Source: Listing 16.2.10, Listing 16.2.7.3 Study 3 CSR, Module 5.3.5.1

表 45　局所的な注射部位反応：MEDLEY

Treatment group/ Subject ID/ Age/sex/race /country/ Weight on Day 1	Dose	Study day onset of AE (Duration)	Relationship to IP	Toxicity Grade/ Seriousness	PT (Reported term)	Treatment Required for AE/ Outcome
Season 1: Nirsevimab						
[redacted] [redacted] months /M /W /Russian Federation / [redacted].0 kg	50 mg	Day 93 (2 days)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位紅斑 (Hyperaemia at the injection site)	None/ Recovered or Resolved
[redacted] / [redacted] months /M /Native Hawaiian or other Pacific Islander / France / [redacted].3 kg	100 mg	Day 1 (1 day)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位紅斑 (Erythema at injection site)	None/ Recovered or Resolved
[redacted] [redacted] months/ F /W Russian Federation / [redacted].3 kg	50 mg	Day 60 (2 days)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位反応 (Injection site reaction, redness, infiltration)	None/ Recovered or Resolved
Season 1: Palivizumab						
[redacted] / [redacted] months /M /W Russian Federation [redacted].1 kg	15 mg/kg	Day 92 (2 days)	Not related	Grade 1/ Nonserious	注射部位紅斑 (Hyperemia at the injection site)	None/ Recovered or Resolved

表 45　　局所的な注射部位反応：MEDLEY

Treatment group/ Subject ID/ Age/sex/race /country/ Weight on Day 1	Dose	Study day onset of AE (Duration)	Relationship to IP	Toxicity Grade/ Seriousness	PT (Reported term)	Treatment Required for AE/ Outcome
[redacted] [redacted] months /F /W / France [redacted].3 kg	15 mg/kg	Day 1 (2 days)	Related	Grade 1/ Nonserious	注射部位硬結 (Induration located at the injection point)	None/ Recovered or Resolved
Season 2: There were no injection site reactions in MEDLEY Season 2						

AE = adverse event; F = female; ID = identification; IP = investigational product; M = male; PT = preferred term; W = white.
Source: Listing 16.2.7.1.1.1, Listing 16.2.10.1, Listing 16.2.10.2, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

2.7.4.2.1.6.3 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 MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象

ニルセビマブの臨床開発プログラムでは注目すべき有害事象として即時型過敏症（アナフィラキシーを含む）、免疫複合体疾患及び血小板減少症を特定し、ファーマコビジランスの強化及びリスク最小化活動が行われた（過敏症のリスク最小化のために臨床試験で実施された措置については 2.7.4.1.1.5.1 項を参照のこと）。免疫不全を有する被験者を対象とした MUSIC では、治験責任（分担）医師が臨床的に重要かつ病因不明と判断した予期せぬ血小板減少症の報告について、治験実施計画書にガイドラインを記載した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR 9.9 項）。

注目すべき有害事象は、治験責任（分担）医師の評価及び検索基準に基づき MedDRA PT で定義された事象の両方を用いて詳細に評価した（2.7.4.1.1.6.4 項）。本項では MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団、並びに MEDLEY 及び MUSIC の各試験の治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象及び MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の要約を示す。

全体で、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象が認められた被験者は非常に少数であり、いずれも非重篤であった。皮膚過敏症として評価された注目すべき有害事象は、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団で 12 件（そのうち 9 件はニルセビマブ群、いずれも治験薬に関連すると判断された）、MUSIC で 5 例に 6 件（1 件は治験薬に関連すると判断された）、MEDLEY シーズン 1 で 1 件（時間的にプラセボに関連すると判断された）認められた（2.7.4.2.1.6.1 項）。全体で、治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応が Day 1 に認められた 1 例（MELODY）が、Day 361 に初めてニルセビマブに対する ADA 陽性となった。血小板減少症として評価された注目すべき有害事象は MEDLEY で 3 件（シーズン 1 に 2 件、シーズン 2 に 1 件）認められ、いずれも治験薬に関連しないと判断された。

Study 3、MELODY、MEDLEY の 3 試験全体で、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の多くは過敏症（アナフィラキシーを含む）のカテゴリに該当した。プラセボ対照試験からなる MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、ニルセビマブ群とプラセボ群で MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合の差はわずかであった。MEDLEY シーズン 1 の CLD/CHD コホート、CLD 部分集団及び CHD 部分集団では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合はニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して数値的に高く、これは過敏症のカテゴリの事象によるものであった。なお、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団及び MEDLEY シーズン 1 では、即時型過敏症の発現が予想された期間を含む投与後短期間のいずれの評価時期（投与後［MEDLEY では初回投与後］1、3、7、14 又は 30 日以内）でも MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合にニルセビマブ群と対照群で差は見られなかった。MEDLEY シーズン 2 では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は 3 つの投与群で同程度であった。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、ニルセビマブに関連するアナフィラキシー、重篤なアレルギー反応又は血小板減少症は認められず、ニルセビマブ群又は対照群で治験責任（分担）医師の評価に基づく免疫複合体疾患も認められなかった。MUSIC では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の免疫複合体疾患として、若年性特発性関節炎の基礎疾患（ベースライン時に認められていた）の悪化が生後 2 年目に治験薬を投与された 2 例に 2 件認められた。これらの被験者のベースライン後の ADA は Day 361 まで陰性であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR 12.2.4 項）。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象

全体で、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群で 6 例（0.2%）に認められ、プラセボ群では認められなかった（表 46）。2 例以上に認められた事象は発疹及び斑状丘疹状皮疹（各 2 例［< 0.1%］）のみであった。いずれも治験責任（分担）医師の評価に基づき皮膚過敏症反応とされ、治験薬に関連すると判断された。重篤な有害事象はなかった（詳細はそれぞれ 2.7.4.2.1.6.1 項及び第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.3.1.2 及び Table 1.4.2.1.2）。すべての発疹に関する有害事象は投与後 7 日以内に発現し、点状出血は投与後 31 日以降に発現した（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.5.2）。ニルセビマブを投与された被験者ではアナフィラキシー又はその他の重篤なアレルギー反応は認められなかった。

重症度は、MELODY 主要コホートのニルセビマブ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）で認められたグレード 3 の発疹 1 件を除き、すべてグレード 1 であった。この発疹は体表全体に広がる黄斑（macular）と判断され、全身症状は認められず、投与 6 日後の発現から 20 日間持続した（表 39）。発疹はグレード 3 と報告されたが、治療薬は使用されなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR 12.2.3 項及び Listing 16.2.7.7.a）。当該事象の発現時期は即時型過敏症の発現が予想された期間の範囲外であった。

治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応の注目すべき有害事象が認められた 1 例（MELODY 安全性コホート、被験者番号 [redacted]）において、ベースライン後のニルセビマブに対する ADA は陽性であった。当該被験者では Day 1 に斑状丘疹状皮疹が認められ、Day 361 の来院時に初めて ADA が検出された（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.11.2.a）。治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象の叙述は第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR 14.4 項及び第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR 14.3.3 項を参照のこと。

注目すべき有害事象の血小板減少症は認められなかったが、血小板減少症 1 件が有害事象として報告され、点状出血 1 件が注目すべき有害事象の過敏症として報告された。血小板減少症（MELODY 安全性コホート、被験者番号 [redacted]）は、グレード 1 の非重篤な有害事象であり、治験責任（分担）医師により「続発性血小板減少症」と報告された。Day 239 に発現し（持続期間 8 日で治療せずに回復）治験薬に関連しないと判断された（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR 12.2.3 項）。新生児（Study 3 の被験者番号 [redacted]）に発現した点状出血は注目すべき有害事象として報告され、治験責任（分担）医師により治験薬に関連する皮膚過敏症反応と判断された（表 39 及び 2.7.4.5.1.1.1 項）。点状出血は投与から 4 か月後に発現し（持続期間は 1 日と報告された）、保護者からの説明に基づき治験責任（分担）医師により報告された。被験者は医療機関を受診しておらず、当該事象に関する臨床検査も実施されなかった（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR 12.2.3.4 項）。治験依頼者の評価で、当該事象の発現時期及び特徴は即時型過敏症に一致せず（2.7.4.2.1.6.1 項）、点状出血の原因となる血小板減少症又は免疫複合体疾患を示唆する出血又はその他の組織における有害事象は認められなかった。

免疫複合体疾患は認められなかった。

表 46　Day 361 までの治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
Total number of TEAEs	0	6	6
Subjects with any TEAE	0	6 (0.2)	6 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**6 (0.2)**	**6 (0.2)**
発疹	0	2 (<0.1) [b]	2 (<0.1)
斑状丘疹状皮疹	0	2 (<0.1) [c]	2 (<0.1)
点状出血	0	1 (<0.1) [d]	1 (<0.1)
丘疹性皮疹	0	1 (<0.1) [e]	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and descending frequency order by total column.
[b] Subject [redacted] in Study 3 and Subject [redacted] in MELODY Primary Cohort; events were recorded as skin hypersensitivity reactions and were considered IP-related by the investigator (Section 2.7.4.2.1.6.1).
[c] Subjects [redacted] and [redacted] in MELODY Safety Cohort; events were recorded as skin hypersensitivity reactions and were considered IP-related by the investigator (Section 2.7.4.2.1.6.1).
[d] Subject [redacted] in Study 3; event was recorded as skin hypersensitivity reactions and was considered IP-related by the investigator (Section 2.7.4.2.1.6.1).
[e] Subject [redacted] in the MELODY Safety Cohort (Section 2.7.4.2.1.6.1); event was recorded as skin hypersensitivity reactions and was considered IP-related by the investigator.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term.
Subjects with events in more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms.
AE = adverse event; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Table 1.4.2.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象

MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象（2.7.4.1.1.6.4 項に定義）の発現割合はニルセビマブ群（24.6%）とプラセボ群（24.2%）で同程度であり（以下同順）、過敏症（アナフィラキシーを含む）のカテゴリの PT の発現割合は 24.1%及び 23.8%、血小板減少症のカテゴリの PT の発現割合は 0.9%及び 0.5%であった（表 47）。MedDRA PT で定義された免疫複合体疾患は認められなかった。比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 1%超）は、咳嗽（5.3% vs 5.2%）、発疹（4.6% vs 4.4%）、湿疹（4.2% vs 4.6%）、アトピー性皮膚炎（2.8% vs 2.2%）、皮膚炎（2.2% vs 2.6%）、接触皮膚炎（1.6% vs 1.4%）及び鼻閉塞（1.2% vs 1.3%）であった。

治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群（0.5%）とプラセボ群（0.2%）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.11.2）。ニルセビマブ群で 2 例以上に認められた事象は斑状丘疹状皮疹（7 例［0.3%］vs 0 例）及び発疹（3 例［0.1%］vs 0 例）のみであった。プラセボ群で 2 例以上に認められた事象はなかった。

投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内の MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.10.2）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の時期別発現割合は、投与後 1 日以内がニルセビマブ群 0.4%及びプラセボ

群 0.2%（以下同順）、投与後 3 日以内が 0.9%及び 0.5%、投与後 7 日以内が 1.4%及び 1.6%、投与後 14 日以内が 3.1%及び 2.7%、投与後 30 日以内が 6.0%及び 4.9%であった。投与後 14 日以内に発現した事象はすべて過敏症のカテゴリに該当した。

表 47　Day 361 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

AESI System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
Total number of TEAEs	430	857	1287
Subjects with any TEAE	311 (24.2)	633 (24.6)	944 (24.5)
過敏症（アナフィラキシーを含む）	**306 (23.8)**	**619 (24.1)**	**925 (24.0)**
心臓障害	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
心停止	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
眼障害	**7 (0.5)**	**12 (0.5)**	**19 (0.5)**
アレルギー性結膜炎	4 (0.3)	6 (0.2)	10 (0.3)
眼充血	0	4 (0.2)	4 (0.1)
眼瞼浮腫	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
眼瞼腫脹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
眼部腫脹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
眼窩周囲浮腫	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
胃腸障害	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**	**2 (<0.1)**
アレルギー性大腸炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
アレルギー性胃腸炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (<0.1)**	**0**	**1 (<0.1)**
浮腫	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
免疫系障害	**10 (0.8)**	**13 (0.5)**	**23 (0.6)**
薬物過敏症	5 (0.4)	9 (0.4)	14 (0.4)
過敏症	2 (0.2)	2 (<0.1)	4 (0.1)
複合アレルギー	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
アナフィラキシー反応	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
保存剤に対する反応	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	**1 (<0.1)**	**3 (0.1)**	**4 (0.1)**
膿疱性皮疹	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
感染性皮膚炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
臨床検査	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
血中免疫グロブリン E 増加	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**107 (8.3)**	**210 (8.2)**	**317 (8.2)**
咳嗽	67 (5.2)	135 (5.3)	202 (5.2)
鼻閉塞	17 (1.3)	31 (1.2)	48 (1.2)
アレルギー性鼻炎	13 (1.0)	15 (0.6)	28 (0.7)
くしゃみ	1 (<0.1)	7 (0.3)	8 (0.2)
喘鳴	4 (0.3)	8 (0.3)	12 (0.3)

表 47　Day 361 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

AESI System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects [a] Placebo (N = 1284)	 Nirsevimab (N = 2570)	 Total (N = 3854)
喘息	2 (0.2)	7 (0.3)	9 (0.2)
息詰まり	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
上気道性喘鳴	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
気管支痙攣	3 (0.2)	2 (<0.1)	5 (0.1)
呼吸不全	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
上気道閉塞	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
頻呼吸	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	**216 (16.8)**	**436 (17.0)**	**652 (16.9)**
発疹	57 (4.4)	118 (4.6)	175 (4.5)
湿疹	59 (4.6)	108 (4.2)	167 (4.3)
アトピー性皮膚炎	28 (2.2)	73 (2.8)	101 (2.6)
皮膚炎	33 (2.6)	57 (2.2)	90 (2.3)
接触皮膚炎	18 (1.4)	42 (1.6)	60 (1.6)
蕁麻疹	10 (0.8)	23 (0.9)	33 (0.9)
乳児湿疹	9 (0.7)	22 (0.9)	31 (0.8)
斑状丘疹状皮疹	8 (0.6)	20 (0.8)	28 (0.7)
アレルギー性皮膚炎	6 (0.5)	12 (0.5)	18 (0.5)
紅斑	5 (0.4)	5 (0.2)	10 (0.3)
薬疹	3 (0.2)	4 (0.2)	7 (0.2)
紅斑性皮疹	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
貨幣状湿疹	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
斑状皮疹	3 (0.2)	2 (<0.1)	5 (0.1)
手皮膚炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
特発性蕁麻疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
そう痒症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
そう痒性皮疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
中毒性皮疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
慢性蕁麻疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
口囲皮膚炎	3 (0.2)	0	3 (<0.1)
皮膚反応	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
接触蕁麻疹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
丘疹状蕁麻疹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血管障害	**1 (<0.1)**	**4 (0.2)**	**5 (0.1)**
チアノーゼ	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
ショック	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血小板減少症	**7 (0.5)**	**23 (0.9)**	**30 (0.8)**

表 47　Day 361 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

AESI System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects [a] Placebo (N = 1284)	 Nirsevimab (N = 2570)	 Total (N = 3854)
血液およびリンパ系障害	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
血小板減少症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	**5 (0.4)**	**13 (0.5)**	**18 (0.5)**
挫傷	4 (0.3)	12 (0.5)	16 (0.4)
処置後出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**5 (0.2)**	**5 (0.1)**
鼻出血	0	5 (0.2)	5 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	**2 (0.2)**	**4 (0.2)**	**6 (0.2)**
点状出血	0	4 (0.2)	4 (0.1)
斑状出血	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
皮下出血	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and descending frequency order for preferred term.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted once in that preferred term.
Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.
AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Table 1.4.2.6.2, ISA, Module 5.3.5.3

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象

全体で、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群で 9 例（0.3%）、プラセボ群で 3 例（0.2%）に認められた（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.1.1）。両投与群で 2 例以上に認められた事象は発疹（ニルセビマブ群 4 例［0.1%］、プラセボ群 2 例［0.1%］）のみであった。ニルセビマブ群では斑状丘疹状皮疹が 2 例（< 0.1%）に認められた。いずれも治験責任（分担）医師の評価に基づき皮膚過敏症反応とされ、治験薬に関連すると判断された（これらの事象の特徴は 2.7.4.2.1.6.1 項、表 39、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.7.7 及び Listing 16.2.7.8.2、第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.7.5.1.a 及び Listing 16.2.7.6.a を参照）。重篤な有害事象はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.1.1）。MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、Day 1 に治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象の皮膚過敏症反応が認められたニルセビマブ群の 1 例においてベースライン後のニルセビマブに対する ADA 陽性が Day 361 に認められた（上記参照）。

MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象

MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象（2.7.4.1.1.6.4 項に定義）の発現割合はニルセビマブ群（24.7%）とプラセボ群（24.1%）で同程度であり（以下同順）、過敏症（アナフィラキシーを含む）のカテゴリの PT の発現割合はそれぞれ 24.1%及び 23.7%、血小板減少症のカテゴリの PT の発現割合はそれぞれ 0.9%及び 0.5%であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.6.1）。

MedDRA PT で定義された免疫複合体疾患は認められなかった。比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 1%超）は、咳嗽（5.1% vs 4.9%）、発疹（4.6% vs 4.5%）、湿疹（4.2% vs 4.5%）、アトピー性皮膚炎（2.9% vs 2.2%）、皮膚炎（2.2% vs 2.4%）、鼻閉塞（1.4% vs 1.5%）及び接触皮膚炎（1.4% vs 1.4%）であった。

治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群（0.6%）とプラセボ群（0.3%）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.11.1）。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた事象は斑状丘疹状皮疹（ニルセビマブ群 7 例［0.2%］vs プラセボ群 0 例、以下同順）及び発疹（6 例［0.2%］vs 2 例［0.1%］）のみであった。

投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内の MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は両投与群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.10.1）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の時期別発現割合は、投与後 1 日以内がニルセビマブ群 0.5%及びプラセボ群 0.3%（以下同順）、投与後 3 日以内が 0.9%及び 0.5%、投与後 7 日以内が 1.5%及び 1.7%、投与後 14 日以内が 3.1%及び 2.9%であった。投与後 14 日以内に発現した事象は、Study 3 のニルセビマブ群 1 例（被験者番号 [redacted]）で投与後 1 日以内に発現した血腫を除き、いずれも過敏症のカテゴリに該当した（第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR 14.3.3 項）。

MEDLEY 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

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象

併合コホートでは、シーズン 1 の Day 361 までの治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群で 3 例（0.5%）に認められ、パリビズマブ群では認められなかった（表 48）。治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象が認められた被験者では、シーズン 1 の Day 361 までのいずれの評価時期でもベースライン後のニルセビマブに対する ADA は陰性であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.11.2.1.1）。ニルセビマブ群で認められた注目すべき有害事象は、時間的にプラセボに関連し治験薬に関連すると判断された過敏症 1 例（皮膚過敏症）及び治験薬に関連しないと判断された血小板減少症 2 例（CHD を有する被験者）（血小板減少症及びヘパリン起因性血小板減少症）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 12.1.2.3.1 項及び 14.4 項）。

MEDLEY シーズン 1 では、免疫複合体疾患は認められなかった。

表 48　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
Total number of AESIs	0	3	0	1	0	2
Subjects with any AESI	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	2 (1.0)
血液およびリンパ系障害	**0**	**2 (0.3)**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.0)**
ヘパリン起因性血小板減少症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
血小板減少症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**0**
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 was from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever came earlier.

AESI = adverse event of special interest; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; PT = preferred term; SOC = system organ class.

Source: Table 14.3.4.1.1, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象

併合コホートでは、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合はニルセビマブ群（18.9%）とパリビズマブ群（15.5%）で概ね同程度であり（以下同順）、過敏症（アナフィラキシーを含む）のカテゴリの PT の発現割合は 18.1%及び 15.1%、血小板減少症のカテゴリの PT の発現割合は 1.0%及び 0.3%であった（表 49）。MedDRA PT で定義された免疫複合体疾患は認められなかった。

注目すべき有害事象の過敏症のカテゴリで比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 2%超）は、発疹（ニルセビマブ群 3.4% vs パリビズマブ群 3.0%、以下同順）、湿疹（2.3% vs 3.6%）、咳嗽（2.6% vs 2.0%）及びアトピー性皮膚炎（2.3% vs 2.3%）であった。注目すべき有害事象の血小板減少症のカテゴリで比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 2 例超）は挫傷（3 例 vs 0 例）であった。

早産児コホートでは、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合はニルセビマブ群（16.5%）とパリビズマブ群（15.5%）で同程度であり、併合コホートの結果と同様であった。CLD/CHD コホートでは、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合はニルセビマブ群（23.6%）でパリビズマブ群（15.3%）と比較して数値的に高かった。これは、主に器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に含まれ（ニルセビマブ群 16.8% vs パリビズマブ群 11.2%）、過敏症のカテゴリに該当する事象の発現割合がニルセビマブ群（21.6%）でパリビズマブ群（14.3%）と比較して高かったことによるものであった。この差は過敏症の発現が予想された期間を含む初回投与から 30 日後までのいずれの評価時期でも認められなかった（第 5 部 3.5.1

項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.2.10.1 及び Table 14.3.4.14.1）。MedDRA PT で定義された免疫複合体疾患は認められなかった。

治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は、ニルセビマブ群の 2 例（0.3%）及びパリビズマブ群の 1 例（0.3%）に認められた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.4.9.1）。認められた事象は、ニルセビマブ群で各 1 例に認められた発疹及び斑状丘疹状皮疹、並びにパリビズマブ群の 1 例に認められた斑状皮疹であった。

表 49　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

AESI System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
Total number of TEAEs	65	149	45	90	20	59
Subjects with any TEAE	47 (15.5)	116 (18.9)	32 (15.5)	67 (16.5)	15 (15.3)	49 (23.6)
過敏症（アナフィラキシーを含む）	**46 (15.1)**	**111 (18.1)**	**32 (15.5)**	**66 (16.3)**	**14 (14.3)**	**45 (21.6)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.5)**
ヘパリン起因性血小板減少症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
眼障害	**0**	**2 (0.3)**	**0**	**2 (0.5)**	**0**	**0**
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
眼窩周囲腫脹	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (0.3)**	**3 (0.5)**	**0**	**0**	**1 (1.0)**	**3 (1.4)**
腫脹	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
医療機器使用部位発疹	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
ワクチン接種部位蕁麻疹	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
浮腫	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
免疫系障害	**2 (0.7)**	**1 (0.2)**	**2 (1.0)**	**0**	**0**	**1 (0.5)**
薬物過敏症	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
栄養補助製品アレルギー	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
感染症および寄生虫症	**2 (0.7)**	**0**	**2 (1.0)**	**0**	**0**	**0**
感染性皮膚炎	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
生殖系および乳房障害	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**0**
陰嚢皮膚炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0

表 49　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

AESI System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**12 (3.9)**	**26 (4.2)**	**9 (4.4)**	**18 (4.4)**	**3 (3.1)**	**8 (3.8)**
咳嗽	6 (2.0)	16 (2.6)	4 (1.9)	11 (2.7)	2 (2.0)	5 (2.4)
鼻閉塞	4 (1.3)	7 (1.1)	4 (1.9)	7 (1.7)	0	0
喘息	0	3 (0.5)	0	2 (0.5)	0	1 (0.5)
気管支痙攣	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)
喘鳴	1 (0.3)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (0.5)
呼吸窮迫	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
アレルギー性咳嗽	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**35 (11.5)**	**88 (14.3)**	**24 (11.7)**	**53 (13.1)**	**11 (11.2)**	**35 (16.8)**
発疹	9 (3.0)	21 (3.4)	3 (1.5)	12 (3.0)	6 (6.1)	9 (4.3)
アトピー性皮膚炎	7 (2.3)	14 (2.3)	7 (3.4)	6 (1.5)	0	8 (3.8)
湿疹	11 (3.6)	14 (2.3)	10 (4.9)	7 (1.7)	1 (1.0)	7 (3.4)
接触皮膚炎	1 (0.3)	11 (1.8)	0	7 (1.7)	1 (1.0)	4 (1.9)
乳児湿疹	5 (1.6)	10 (1.6)	3 (1.5)	7 (1.7)	2 (2.0)	3 (1.4)
皮膚炎	0	7 (1.1)	0	6 (1.5)	0	1 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	3 (1.0)	4 (0.7)	1 (0.5)	3 (0.7)	2 (2.0)	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	2 (1.0)
口囲皮膚炎	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	2 (1.0)
紅斑性皮疹	0	2 (0.3)	0	2 (0.5)	0	0
蕁麻疹	2 (0.7)	2 (0.3)	2 (1.0)	2 (0.5)	0	0
血管浮腫	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
紅斑	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
斑状皮疹	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.2)	0	0
丘疹状蕁麻疹	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
新生児発疹	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0
血管障害	**1 (0.3)**	**2 (0.3)**	**0**	**0**	**1 (1.0)**	**2 (1.0)**
チアノーゼ	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (1.0)
低血圧	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
血小板減少症	**1 (0.3)**	**6 (1.0)**	**0**	**1 (0.2)**	**1 (1.0)**	**5 (2.4)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**2 (0.3)**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.0)**

表 49　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるシーズン 1 の Day 361 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

AESI System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	PALI (N = 304)	NIRS (N = 614)	PALI (N = 206)	NIRS (N = 406)	PALI (N = 98)	NIRS (N = 208)
ヘパリン起因性血小板減少症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
血小板減少症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**3 (0.5)**	**0**	**0**	**0**	**3 (1.4)**
挫傷	0	3 (0.5)	0	0	0	3 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.3)**	**1 (0.2)**	**0**	**1 (0.2)**	**1 (1.0)**	**0**
鼻出血	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	0

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 was from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever came earlier.

AESI = adverse event of special interest; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.4.5.1, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

<u>在胎期間 29 週未満、CLD 及び CHD の部分集団</u>

3 つの部分集団、特に CLD 部分集団及び CHD 部分集団では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合はニルセビマブ群でパリビズマブ群と比較して数値的に高かった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.4.5.1）。しかし、早産児コホート及び CLD/CHD コホートと同様に、いずれの部分集団でも、この差は初回投与から 30 日後のいずれの評価時期でも認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.4.8.1）。

CLD 部分集団では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象はニルセビマブ群の 24 例（16.4%）及びパリビズマブ群の 6 例（8.8%）に認められた。注目すべき有害事象の過敏症のカテゴリに該当する事象はニルセビマブ群の 23 例（15.8%）及びパリビズマブ群の 5 例（7.4%）に認められ、比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、アトピー性皮膚炎（ニルセビマブ群 6 例 vs パリビズマブ群 0 例、以下同順）、発疹（4 例 vs 3 例）、咳嗽（4 例 vs 1 例）、湿疹（3 例 vs 0 例）及び口囲皮膚炎（2 例 vs 0 例）であった。注目すべき有害事象の過敏症のカテゴリに該当する事象はすべてグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.3.1）。注目すべき有害事象の血小板減少症のカテゴリに該当する事象は、ニルセビマブ群の 1 例に認められたグレード 1 の挫傷及びパリビズマブ群の 1 例に認められたグレード 1 の鼻出血であった。

CHD 部分集団では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象はニルセビマブ群の 28 例（40.0%）及びパリビズマブ群の 10 例（30.3%）に認められた。注目すべき有害事象の過敏症のカテゴリに該当する事象はニルセビマブ群の 25 例（35.7%）及びパリビズマブ群の 10 例（30.3%）に認められ、比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、発疹（ニルセビマブ群 7 例 vs パリビズマブ群 4 例、以下同順）、湿疹（4 例 vs 1 例）、乳児湿疹（3 例 vs 2 例）、接触皮膚炎（4 例 vs 0 例）、咳嗽（2 例 vs 1 例）及びアトピー性皮膚炎（2 例 vs 0 例）であった。重症度は 2 件を除きグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.3.1）。ファロー四徴を有するニルセビマブ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）にグレード 3 の気管支痙攣が発現し、肺動脈／シャント狭窄に対するバルーン／ステント血管形成術を伴う心臓カテーテル再挿入後に 24 時間の再挿管が必要となった。被験者は全身性及び吸入ステロイド、気管支拡張薬による治療を受けた。注目すべき有害事象の血小板減少症のカテゴリに該当する事象は、ニルセビマブ群の 4 例（5.7%）に認められ、パリビズマブ群には認められなかった。認められた事象は、グレード 1 の挫傷（2 例）、グレード 2 のヘパリン起因性血小板減少症（治験責任［分担］医師の評価に基づく注目すべき有害事象としても報告され、治験薬に関連しないと判断された）及びグレード 1 の血小板減少症（各 1 例）であった。

MEDLEY シーズン 2 の CLD/CHD コホート、CLD 及び CHD 部分集団

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象

シーズン 2 の Day 361 までに、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象が NIRS/NIRS 群の 1 例に認められた。当該被験者は CLD/CHD コホートの CHD 部分集団の被験者であり、Day 254 に汎血球減少症を発現した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.4.1.2）。汎血球減少症（グレード 2）は、治験責任医師により併発する無菌性髄膜炎ばら疹によるものと判断され、治験薬に関連しないと判断された。来院時の血小板数は 59,000/μL（基準範囲 150,000～450,000/μL）であり、血小板輸血を要した。退院時の血小板数は 105,000/μL であった。白血球数は、来院時が 1,800/μL（基準範囲 4,000～12,000/ μL）、退院時が 3,600/μL であった。当該被験者では、ニルセビマブに対するベースライン後の ADA はシーズン 2 の初回投与から Day 361 までのいずれの評価時点においても陰性であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.11.2.1.2）。

MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象

CLD/CHD コホート

シーズン 2 における MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は NIRS/NIRS 群（15.6%）、PALI/NIRS 群（12.5%）及び PALI/PALI 群（11.9%）で同程度であり（以下同順）、過敏症（アナフィラキシーを含む）のカテゴリの PT の発現割合は 14.4% vs 10.0% vs 11.9%、血小板減少症のカテゴリの PT の発現割合は 2.2% vs 2.5% vs 0%であった（表 50）。注目すべき有害事象の過敏症のカテゴリで比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 2%超）は、咳嗽（3.3% vs 0% vs 0%）、アトピー性皮膚炎（1.7% vs 0% vs 2.4%）、発疹（2.2% vs 5.0% vs 2.4%）、接触皮膚炎（0.6% vs 2.5% vs 2.4%）、湿疹（2.2% vs 0% vs 2.4%）、鼻閉塞（0% vs 0% vs 2.4%）、アレルギー性鼻炎（0.6% vs 0% vs 2.4%）、上気道性喘鳴（0% vs 2.5% vs 0%）及び喘鳴（0% vs 2.5% vs 0%）であった。注目すべき有害事象の血小板減少症のカテゴリで比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 2%以上）は挫傷（1.1% vs 2.5% vs 0%）のみであった。シーズン 2 において、MedDRA PT で定義された免疫複合体疾患は認められなかった。

シーズン 2 の初回投与後 1 日以内に MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現はなかった。初回投与後 30 日以内の MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は

NIRS/NIRS 群、PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.4.8.2 及び Table 14.3.2.2.10.2）。

表 50　シーズン 2 の Day 361 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

AESI System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)
Total number of TEAEs	7	6	40
Subjects with any TEAE	5 (11.9)	5 (12.5)	28 (15.6)
過敏症（アナフィラキシーを含む）	**5 (11.9)**	**4 (10.0)**	**26 (14.4)**
眼障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**
眼のアレルギー	0	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**1 (0.6)**
浮腫	0	0	1 (0.6)
免疫系障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**
過敏症	0	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (4.8)**	**2 (5.0)**	**9 (5.0)**
咳嗽	0	0	6 (3.3)
喘息	0	0	2 (1.1)
咳喘息	0	0	1 (0.6)
アレルギー性鼻炎	1 (2.4)	0	1 (0.6)
鼻閉塞	1 (2.4)	0	0
上気道性喘鳴	0	1 (2.5)	0
喘鳴	0	1 (2.5)	0
皮膚および皮下組織障害	**4 (9.5)**	**3 (7.5)**	**17 (9.4)**
湿疹	1 (2.4)	0	4 (2.2)
発疹	1 (2.4)	2 (5.0)	4 (2.2)
皮膚炎	0	0	2 (1.1)
アトピー性皮膚炎	1 (2.4)	0	3 (1.7)
蕁麻疹	0	0	2 (1.1)
接触皮膚炎	1 (2.4)	1 (2.5)	1 (0.6)
薬疹	0	0	1 (0.6)
貨幣状湿疹	0	0	1 (0.6)
血管障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**
チアノーゼ	0	0	1 (0.6)
血小板減少症	**0**	**1 (2.5)**	**4 (2.2)**
胃腸障害	**0**	**0**	**1 (0.6)**
裂肛出血	0	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1 (2.5)**	**2 (1.1)**
挫傷	0	1 (2.5)	2 (1.1)
血管障害	**0**	**0**	**2 (1.1)**

表 50　シーズン 2 の Day 361 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MEDLEY、As-treated 解析対象集団

AESI System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)
血腫	0	0	2 (1.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted in alphabetical order for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

TEAE reporting period for Season 2 was from Season 2, Day 1 to Season 2, Day 361.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.4.5.2, MEDLEY CSR, Module 5.3.5.1

CLD 部分集団及び CHD 部分集団

シーズン 2 の CLD 部分集団及び CHD 部分集団において、器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」、「免疫系障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」及び「血管障害」に含まれる過敏症（アナフィラキシーを含む）のカテゴリに関連する PT、並びに「胃腸障害」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「血管障害」に含まれる血小板減少症のカテゴリに関連する PT を含む MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合を、器官別大分類及び PT 別に要約した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.4.5.2）。

両部分集団では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合はすべての投与群で同程度であった。血小板減少症のカテゴリでは両部分集団で投与群間に数値的な差が認められたものの、すべての事象はグレード 1 又は 2 で非重篤であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.3.2 及び Table 14.3.3.1.2）。

CLD 部分集団では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象が NIRS/NIRS 群の 15 例（11.4%）、PALI/NIRS 群の 2 例（8.0%）及び PALI/PALI 群の 4 例（12.5%）（以下同順）に認められた。過敏症のカテゴリに該当する PT は 13 例（9.8%）、2 例（8.0%）及び 4 例（12.5%）に認められ、比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は湿疹（3 例 vs 0 例 vs 1 例）、咳嗽（4 例 vs 0 例 vs 0 例）及び喘息（2 例 vs 0 例 vs 0 例）であった。過敏症のカテゴリの事象はいずれもグレード 1 又は 2 であった。血小板減少症のカテゴリの事象は NIRS/NIRS 群の 2 例に認められ、他の投与群では認められず、いずれもグレード 1 又は 2 であった。

CHD 部分集団では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象が NIRS/NIRS 群の 15 例（26.8%）、PALI/NIRS 群の 3 例（21.4%）及び PALI/PALI 群の 1 例（9.1%）（以下同順）に認められた。過敏症のカテゴリに該当する PT は 14 例（25.0%）、2 例（14.3%）及び 1 例（9.1%）に認められ、比較的よく見られた事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は発疹（3 例 vs 1 例 vs 1 例）、皮膚炎（2 例 vs 0 例 vs 0 例）、アトピー性皮膚炎（2 例 vs 0 例 vs 0 例）及び咳嗽（2 例 vs 0 例 vs 0 例）であった。過敏症のカテゴリの事象はいずれもグレード 1 又は 2 であった。血小板減少症のカテゴリの事象は NIRS/NIRS 群の 3 例及び PALI/NIRS 群の 1 例に認められ、PALI/PALI 群では認められず、いずれもグレード 1 又は 2 であった。

シーズン 2 の初回投与後 30 日以内の MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は、CLD 部分集団では NIRS/NIRS 群で 2.3%、PALI/NIRS 群で 0%、PALI/PALI 群で 0%（以下

同順）であった。CHD 部分集団では、1.8%、14.3%及び 9.1%であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.2.10.2）。

MUSIC

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は 5 例（5.0%）に 6 件認められ、いずれもグレード 1 の皮膚過敏症と判断された。認められた事象は、食物アレルギー、蕁麻疹（各 2 例［2.0%］）、造影剤アレルギー及び紅斑（各 1 例［1.0%］）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR 12.2.3 項、12.2.4 項、Table 14.3.1.3.1.1_a 及び Table 14.3.1.3.1.3_a）。このうち紅斑のみが治験薬に関連すると判断された（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.3.1.2_a）。

投与後 1 日以内に発現した事象はなかった。紅斑は投与後 3 日以内、蕁麻疹 1 件は投与後 7 日以内、食物アレルギー1 件は投与後 30 日以内に発現した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.3.1.1.1_a）。

MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象

全体で、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は 29 例（29.0%）に 42 件認められた（表 51）。大半が MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の過敏症（アナフィラキシーを含む）であり、22 例（22.0%）に認められた。過敏症のカテゴリで比較的よく見られた器官別大分類は「皮膚および皮下組織障害」（22 例［22.0%］）であった。MedDRA PT で定義された血小板減少症及び免疫複合体疾患は、それぞれ 6 例（6.0%）及び 2 例（2.0%）に認められ、いずれも治験薬に関連しないと判断された。免疫複合体疾患は、生後 2 年目に治験薬（200 mg 群）を投与された 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）に認められた。これらの事象は、いずれも若年性特発性関節炎の基礎疾患（ベースライン時に認められていた）の悪化として報告された若年性特発性関節炎であり、非重篤（グレード 2 以下）であった。これらの被験者では Day 361 までのベースライン後の ADA は陰性であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR 12.2.4 項）。

治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は 2 例（2.0%）に 2 件認められた。そのうち 1 件は、投与後 1 日以内に発現し、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の過敏症（アナフィラキシーを含む）として報告された「皮膚および皮下組織障害」（器官別大分類）の発疹（PT）であった。残りの 1 件は、投与後 3 日以内に発現した斑状丘疹状皮疹（PT）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.3.2.2_a 及び Table 14.3.1.3.2.2.1_a）。

そのほかに投与後 3 日以内に発現した MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象はなかった。アトピー性皮膚炎、蕁麻疹及び若年性特発性関節炎（各 1 件）が投与後 7 日以内、乳児湿疹及び血小板減少症（各 1 件）が投与後 14 日以内、乳児湿疹（1 件）が投与後 30 日以内に発現した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.3.2.1.1_a）。その他の事象の発現時期はすべて投与後 30 日超であった。

MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の重症度の多くはグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は 2 例（2.0%）に認められ、いずれも「血液およびリンパ系障害」（器官別大分類）の血小板減少症（PT）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.3.2.3_a）。

表 51　MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象：MUSIC、As-treated 解析対象集団

Standardised MedDRA queries System organ class Preferred term (MedDRA v25.0)	Number (%) of Subjects [a] Total (N = 100)
Total number of TEAEs of special interest	42
Subjects with any TEAE of special interest	29 (29.0)
過敏症（アナフィラキシーを含む）	**22 (22.0)**
眼障害	**1 (1.0)**
眼瞼浮腫	1 (1.0)
免疫系障害	**1 (1.0)**
造影剤アレルギー	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	**22 (22.0)**
発疹	5 (5.0)
乳児湿疹	4 (4.0)
湿疹	3 (3.0)
蕁麻疹	3 (3.0)
アトピー性皮膚炎	2 (2.0)
皮膚炎	1 (1.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.0)
接触皮膚炎	1 (1.0)
手皮膚炎	1 (1.0)
斑状皮疹	1 (1.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.0)
小水疱性皮疹	1 (1.0)
皮膚反応	1 (1.0)
免疫複合体疾患	**2 (2.0)**
筋骨格系および結合組織障害	**2 (2.0)**
若年性特発性関節炎	2 (2.0)
血小板減少症	**6 (6.0)**
血液およびリンパ系障害	**3 (3.0)**
血小板減少症	3 (3.0)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (2.0)**
挫傷	2 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	**1 (1.0)**
点状出血	1 (1.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted alphabetically for SOC and by decreasing frequency for PT.

Subjects with multiple events in the same PT were counted only once in that PT. Subjects with events in more than one PT were counted once in each of those PTs.

Subjects with events in more than one PT within the same SOC were counted only once in that SOC.

Included TEAEs with an onset on or after dosing of nirsevimab and within 361 days post dose.

Percentages were based on the number of subjects N.
AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Table 14.3.1.3.2.1_a, MUSIC CSR, Module 5.3.5.2

2.7.4.2.1.6.4 新規発症慢性疾患（NOCD）

NOCD は、治験薬投与後に新規に診断された慢性かつ持続性の、治験責任（分担）医師により医学的に重要と判断された状態と定義した。

NOCD が認められた被験者の叙述は第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR 14.4 項、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR 14.3.3 項及び第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 14.4 項を参照のこと。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

全体で、NOCD の発現割合は低く、ニルセビマブ群の 7 例（0.3%）及びプラセボ群の 5 例（0.4%）に認められた（表 52）。ニルセビマブ群では、喘息が 4 例（0.2%）、気管支閉塞が 2 例（< 0.1%）、PFAPA 症候群が 1 例（< 0.1%）に認められた。プラセボ群では、甲状腺機能低下症が 2 例（0.2%）、喘息、慢性気管支炎及び小児喘息が各 1 例（< 0.1%）に認められた。治験薬に関連すると判断された事象はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.4.5.2）。

表 52　Day 361 までの NOCD：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
Total number of TEAEs	5	7	12
Subjects with any TEAE	5 (0.4)	7 (0.3)	12 (0.3)
内分泌障害	**2 (0.2)**	**0**	**2 (<0.1)**
甲状腺機能低下症	2 (0.2)	0	2 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
PFAPA 症候群	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (0.2)**	**6 (0.2)**	**9 (0.2)**
喘息	1 (<0.1)	4 (0.2)	5 (0.1)
気管支閉塞	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
慢性気管支炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
小児喘息	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and frequency descending order by total column.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms.
AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NOCD = new onset chronic disease; PFAPA = periodic fever, aphthous stomatitis pharyngitis, adenitis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Table 1.4.4.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

全体で、NOCD の発現割合は低く、ニルセビマブ群の 11 例（0.4%）及びプラセボ群の 7 例（0.5%）に認められた（表 53）。ニルセビマブ群で 2 例以上に認められた事象は喘息（7 例［0.2%］）及び気管支閉塞（2 例［< 0.1%］）のみであった。プラセボ群では、喘息が 3 例（0.2%）、甲状腺機能低下症が 2 例（0.1%）に認められた。治験薬に関連すると判断された事象はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.4.5.1）。

表 53　Day 361 までの NOCD：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

System organ class Preferred term (MedDRA version 25.1)	Number (%) of Subjects [a]		
	Placebo (N = 1475)	Nirsevimab (N = 2966)	Total (N = 4441)
Total number of TEAEs	7	11	18
Subjects with any TEAE	7 (0.5)	11 (0.4)	18 (0.4)
内分泌障害	**2 (0.1)**	**0**	**2 (<0.1)**
甲状腺機能低下症	2 (0.1)	0	2 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
PFAPA 症候群	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5 (0.3)**	**10 (0.3)**	**15 (0.3)**
喘息	3 (0.2)	7 (0.2)	10 (0.2)
気管支閉塞	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
喘鳴	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
慢性気管支炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
小児喘息	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted on alphabetical order for system organ class and frequency descending order by total column.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term. Subjects with events in more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms.

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NOCD = new onset chronic disease; PFAPA = periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 1.4.4.1.1, ISA, Module 5.3.5.3

MEDLEY 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

シーズン 1 の併合コホートでは、NOCD がニルセビマブ群の 3 例（0.5%）に認められ（PT：喘息、気管支肺異形成症、尿路結石）、パリビズマブ群では認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.7.1.1）。NOCD が認められた被験者は早産児コホートの 1 例及び CLD/CHD コホートの 2 例であった。治験薬に関連すると判断された事象はなかった。簡潔な叙述を示した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 12.1.2.5 項）。

MEDLEY シーズン 2 の CLD/CHD コホート、CLD 及び CHD 部分集団

シーズン 2 では、NOCD が CLD/CHD コホートのニルセビマブ群 1 例（0.6%）に認められ（PT：喘息）、パリビズマブ群では認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.7.1.2）。

MUSIC

MUSIC では NOCD は認められなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.6.1_a）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

試験中に報告された死亡、注目すべき有害事象、NOCD 及び治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応を発現した被験者の叙述は各試験の CSR に示した。MELODY、MEDLEY 及び MUSIC では、血小板減少症のカテゴリに該当する MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の叙述も示した。さらに MUSIC では、治験薬に関連すると判断された有害事象、グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常及び臨床検査に関連する有害事象の叙述も示した。完全な叙述は第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR 14.4 項、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR 14.3.3 項、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 14.4 項及び第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Appendix 16.2.7 を参照のこと。すべての試験の重篤な有害事象の叙述は各試験の CSR を参照のこと。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.1.1.5.2 項に記載のとおり、臨床検査データは MELODY、MEDLEY 及び MUSIC において日本の実施医療機関のみで収集され、試験間でのデータ併合は行わなかった（Study 3 については日本の実施医療機関はなし）。臨床検査データは、各試験の CSR に要約した（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR 12.4 項、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 12.1.4 項、第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR 12.4 項）。

MELODY、MEDLEY 及び MUSIC における日本の実施医療機関の被験者データで、血液学検査値及び肝機能又は腎機能検査値に何らかの傾向又は臨床的に意味のあるベースラインからの変化は観察されなかった。また、これらのいずれの臨床試験においても Hy’s Law の疑いのある被験者はなかった。

これらの日本の被験者の臨床検査値の評価に加え、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団、並びに MEDLEY 及び MUSIC のすべての被験者の血液学検査値、肝機能又は腎機能障害を評価するために、器官別大分類で「血液およびリンパ系障害」、「肝胆道系障害」、「臨床検査」及び「腎および尿路障害」に該当する臨床検査値と関連する有害事象を器官別大分類及び PT 別に示した。

これらの器官別大分類に該当する臨床検査値と関連する有害事象の評価の結果、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC で該当する有害事象を発現した被験者の割合は低く、また、有害事象全体又は PT 別のいずれにおいても投与群間で臨床的に意味のある差異は認められなかった。これらの器官別大分類に該当した臨床検査値と関連する有害事象は、免疫不全を有する小児集団で予測される事象であり、被験者の基礎疾患又はその治療（化学療法等）と関連していた。

2.7.4.3.1 日本の実施医療機関における臨床検査結果

2.7.4.1.1.5.2 項に記載のとおり、臨床検査データは、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC において日本の実施医療機関からのみ収集された。

各試験において、評価した臨床検査値に何らかの傾向又は臨床的に意味のあるベースラインからの変化は観察されなかった。

2.7.4.3.1.1 MELODY（主要コホート及び安全性コホート）

MELODY では、臨床検査データは日本の実施医療機関の被験者 146 例（ニルセビマブ群 99 例、プラセボ群 47 例）から収集した（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR 12.4.1 項）。

血液学検査値（血小板を含む）並びに肝機能及び腎機能検査値の平均値に、いずれの来院時点においても臨床的に意味のあるベースラインからの変化は観察されなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.3.4.2.2［complete blood count］、Table 14.3.4.3.2［white blood cell with differential］、Table 14.3.4.4.2［liver function］及び Table 14.3.4.5.2［chemistry – general］）。

グレード 3 以上のヘモグロビンの異常値が認められた被験者は、ニルセビマブ群で 2 例（2.0%）であり、プラセボ群では認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.3.4.1）。

2 グレード以上の悪化によりグレード 3 又は 4 のヘモグロビンの異常値が認められた被験者は、ニルセビマブ群で 2 例（2.0%）であり、プラセボ群では認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR 12.4.1 項及び Table 14.3.4.2.1）。

グレード 3 以上のビリルビンの異常値が認められた被験者は、ニルセビマブ群で 18 例（18.2%）、プラセボ群で 8 例（17.0%）であった。これらの被験者のうち、ニルセビマブ群の多くはグレード 3（12 例、12.1%）であり、グレード 4 は 6 例であった。プラセボ群では大半がグレード 4（7 例、14.9%）であり、グレード 3 は 1 例であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.3.4.1）。

2 グレード以上の悪化によりグレード 3 又は 4 のビリルビンの異常値が認められた被験者は、ニルセビマブ群で 7 例（7.1%）、プラセボ群で 7 例（14.9%）であった。このうち、グレード 0 から 4 への悪化がニルセビマブ群の 2 例（2.0%）及びプラセボ群の 3 例（6.4%）で認められ、グレード 1 から 4 への悪化はニルセビマブ群で 2 例（2.0%）、プラセボ群で 3 例（6.4%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.3.4.4.1）。

その他の肝機能検査値（肝トランスアミナーゼ）にグレード 3 以上の異常値又は 2 グレード以上の悪化が認められた被験者はいなかった。

グレード 3 以上のクレアチニンの異常値が認められた被験者はいなかった。ニルセビマブ群の 1 例（1.3%）で、クレアチニン値に 2 グレード以上の悪化（グレード 0 から 2）が認められたが、臨床的に重要とは判断されなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Table 14.3.4.5.1）。

臨床検査値にグレード 3 以上の異常値又は 2 グレード以上の悪化が認められた被験者の詳細は、第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR 12.4.1 項に記載した。

2.7.4.3.1.2 MEDLEY

MEDLEY では、臨床検査データは日本の実施医療機関からのみ収集され、データが得られた被験者数はシーズン 1 で 33 例（ニルセビマブ群 24 例、パリビズマブ群 9 例）、シーズン 2 で 12 例（NIRS/NIRS 群 8 例、PALI/NIRS 群 3 例、PALI/PALI 群 1 例）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 12.1.4 項及び 12.2.4 項）。

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、並びにシーズン 2 の CLD/CHD コホートにおいて評価した赤血球数若しくは白血球数、又は肝機能検査値若しくは血液生化学検査値について、いずれの来院時点においても臨床的に意味のあるベースラインからの変化は観察されなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 12.1.4 項［シーズン 1］及び 12.2.4 項［シーズン 2］）。

シーズン 1 において、ニルセビマブ群（早産児コホート）の 1 例でグレード 3 以上のヘモグロビンの異常値が認められた。また、ニルセビマブ群（早産児コホート）の別の 1 例で、ベースラインから 2 グレード以上悪化した（グレード 0 から 2）ヘモグロビン値が認められた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.10.1.1 及び Table 14.3.10.2.1.1）。血小板数又は白血球数にグレード 3 以上の異常値又はベースラインから 2 グレード以上の悪化が認められた被験者はいなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.10.3.1.1）。

シーズン 1 において、グレード 3 以上のビリルビンの異常値が認められた被験者の割合は、ニルセビマブ群（50.0%、12/24 例［早産児コホート 8 例、CLD/CHD コホート 4 例］）に比べ、パリビズマブ群（88.9%、8/9 例［早産児コホート 5 例、CLD/CHD コホート 3 例］）で高かった。その他の肝機能検査値（肝トランスアミナーゼ）にグレード 3 以上の異常値が認められた被験者はいなかった。ビリルビン値にベースラインから 2 グレード以上の悪化が認められた被験者は、ニルセビマブ群（早産児コホート）の 2 例（9.5%）（ともにグレード 0 から 4）であり、パリビズマブ群では認められなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値にベースラインから 2 グレード以上の悪化が認められた被験者は、パリビズマブ群（CLD/CHD コホート）の 1 例（11.1%）（グレード 0 から 2）であった（ニルセビマブ群に発現なし）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.10.4.1.1）。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値に 2 グレード以上の悪化が認められた被験者はいずれの投与群にもいなかった。クレアチニン値にグレード 3 以上の異常値又は 2 グレード以上の悪化が認められた被験者はいずれの投与群にもいなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.10.1.1 及び Table 14.3.10.5.1.1）。

シーズン 2 において、赤血球数又は白血球数、肝機能検査値又は血液生化学検査値にいずれの来院時点においても臨床的に意味のあるベースラインからの変化は観察されなかった。

シーズン 2 において、ヘモグロビン値、血小板数、白血球数、若しくは ALT 値、AST 値、又はビリルビン値にベースラインから 2 グレード以上の悪化が認められた被験者は、いずれの投与群にもいなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.10.2.1.2［ヘモグロビン値、血小板数］、Table 14.3.10.3.1.2［白血球数］及び Table 14.3.10.4.1.2［ALT 値、AST 値、ビリルビン値］）。

血液学検査値、肝機能検査値又は血液生化学検査値に、グレード 3 又は 4 の異常値が認められた被験者はいなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.10.1.2）。

臨床検査値にグレード 3 以上の異常値又は 2 グレード以上の悪化が認められた被験者の詳細は、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 12.4 項に記載した。

2.7.4.3.1.3 MUSIC

MUSIC では、臨床検査データは日本の実施医療機関の 26 例の被験者から収集した（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR 12.4 項）。

臨床検査値の平均値に、何らかの傾向又は臨床的に意味のあるベースラインからの変化は観察されなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.4.2.2［complete blood count］、Table 14.3.4.3.2［white blood cell with differential］、Table 14.3.4.4.2［liver function］及び Table 14.3.4.5.2［general chemistry］）。

白血球数にベースラインから 2 グレード以上の悪化が認められた被験者は 2 例（7.7%）で、グレード 0 から 4 の悪化及びグレード 1 から 3 の悪化が各 1 例（3.8%）であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.4.3.1）。また、血小板数でグレード 3 が 1 例（3.8%）、白血球数でグレード 3 及びグレード 4 の異常値がそれぞれ 1 例（3.8%）及び 2 例（7.7%）で認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.4.1）。

ベースラインから 2 グレードの AST 値の悪化が 1 例（3.8%）で認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.4.4.1）。また、ALT 値にグレード 4 の異常値が 1 例（3.8%）、AST 値にグレード 3 の異常値が 1 例（3.8%）認められたが、ビリルビン値にグレード 3 又は 4 の異常値が認められた被験者はいなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.4.1）。クレアチニン値でグレード 3 又は 4 の異常値が認められた被験者はいなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.4.1）。ALT 値又は AST 値が基準値上限 3 倍以上かつビリルビン値が基準値上限 2 倍以上となった被験者はいなかった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Listing 16.2.8.3.1.1）。

臨床検査値にグレード 3 若しくは 4 の異常値又はベースラインから 2 グレード以上の悪化が認められた被験者の詳細は、第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Appendix 16.2.7 に記載した。

2.7.4.3.2 臨床検査値に関連する有害事象

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団において、臨床検査値と関連する有害事象の発現割合は低かった。臨床検査値と関連する有害事象が認められた被験者の割合は、以下の器官別大分類別でニルセビマブ群とプラセボ群で概ね同程度であり、PT 別でも臨床的に意味のある違いは認められなかった：「血液およびリンパ系障害」（ニルセビマブ群 3.7%［94/2570 例］vs プラセボ群 3.9%［50/1284 例］、以下同順）、「肝胆道系障害」（0.5%［12/2570 例］vs 0.2%［2/1284 例］）、「臨床検査」（2.9%［74/2570 例］vs 3.2%［41/1284 例］）、「腎および尿路障害」（0.3%［8/2570 例］vs 0.2%［2/1284 例］）（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.1.2）。

MEDLEY シーズン 1：併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホート

MEDLEY シーズン 1 において、臨床検査値と関連する有害事象の発現割合は低く、有害事象が認められた被験者の割合は、器官別大分類別及び PT 別ともに、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 12.1.4.3 項及び Table 14.3.2.1.2.1）。

MEDLEY シーズン 2：CLD/CHD コホート、CLD 及び CHD 部分集団

MEDLEY シーズン 2 において、臨床検査値と関連する有害事象の発現割合は低く、有害事象が認められた被験者の割合は、器官別大分類別及び PT 別ともに、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 12.2.4.3 項及び Table 14.3.2.1.2.2）。

MUSIC

以下の器官別大分類に該当する臨床検査値と関連する有害事象の発現割合は低かった：「血液およびリンパ系障害」（19.0%［19/100 例］）、「肝胆道系障害」（4.0%［4/100 例］）、「臨床検査」（10.0%［10/100 例］）、「腎および尿路障害」（5.0%［5/100 例］）（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.3.1.1.1_a）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインは、2.7.4.1.1.5.1 項に規定する各時点で収集した。結果は、各試験の CSR に被験者ごとに示した（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.9.a、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.9、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.9.1 及び Listing 16.2.9.2［RSV Season 1 and 2］、第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Listing 16.2.9）。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

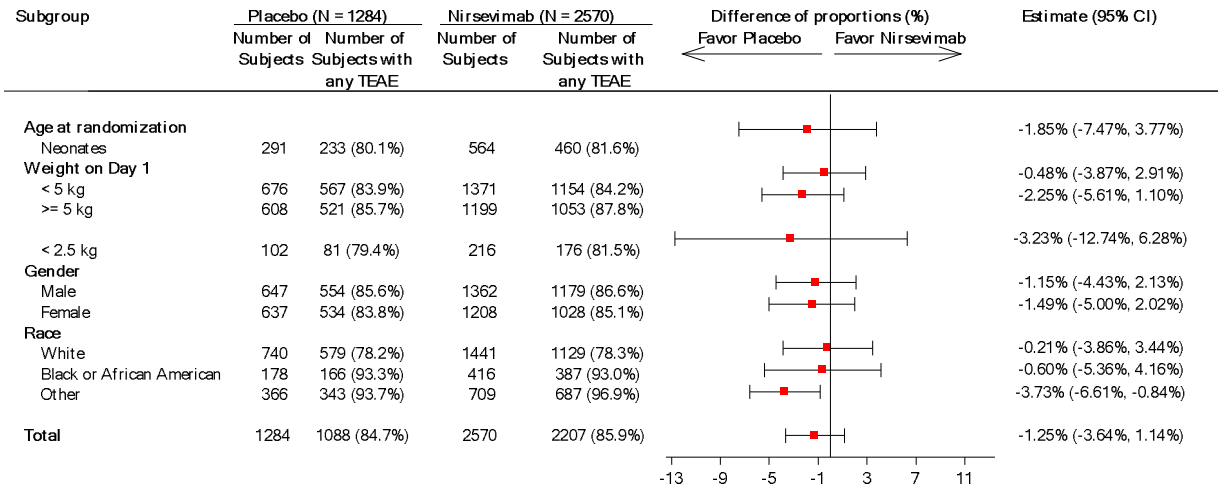
2.7.4.5.1　内因性要因

本項では、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団及び MEDLEY の臨床的に意味のある内因性要因（ランダム化時の月齢及び Day 1 の体重等）別の部分集団を対象にした安全性評価の結果を示す。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団の内因性要因（ランダム化時の月齢、Day 1 の体重、性別及び人種）別の部分集団を対象にした有害事象及び重篤な有害事象の解析結果をフォレストプロットで示した（それぞれ図 2 及び図 3）。フォレストプロットでは、有害事象（図 2）及び重篤な有害事象（図 3）の発現割合の差（ニルセビマブ群 vs プラセボ群）を内因性要因別の部分集団ごとに示した。これらの図において、割合の差がプラスの場合、有害事象／重篤な有害事象の発現割合がプラセボ群に比べてニルセビマブ群で数値上低いことを表し（x 軸上に「favour nirsevimab」と表示）、マイナスの場合は、ニルセビマブ群がプラセボ群に比べて数値上高いことを表す（x 軸上に「favour placebo」と表示）。左右の線は、95% CI（Miettinen-Nurminen のスコア法に基づき試験について層調整）の下限値及び上限値を表す。各部分集団で例数が少ない又は有害事象／重篤な有害事象を発現した例数が少ない場合は、それらの結果の解釈に注意が必要である。

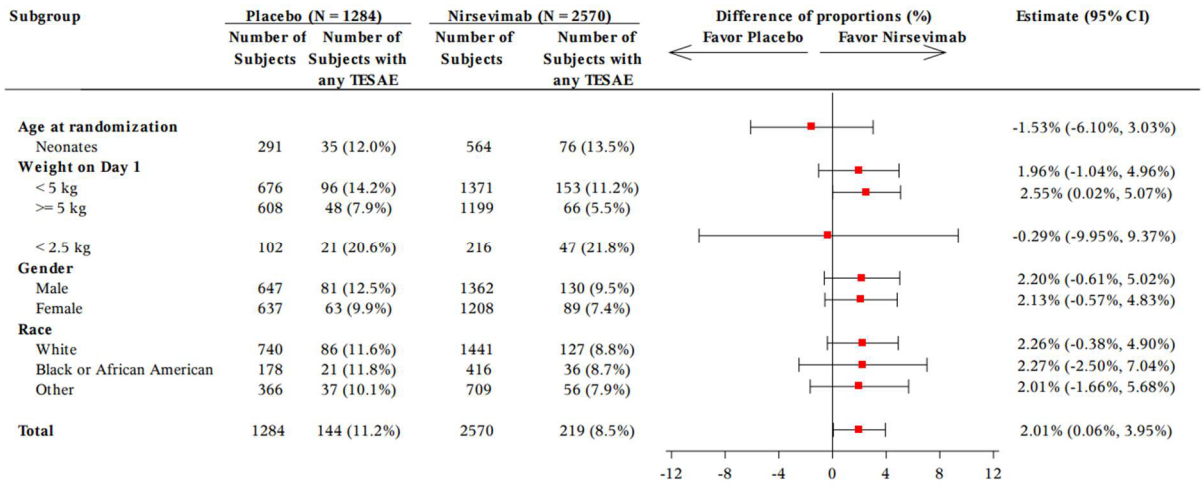
有害事象の発現割合の差（ニルセビマブ群 vs プラセボ群）の推定値は全体集団では小さく、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団で-1.25%（95% CI：-3.64%、1.14%）（図 2）、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団で-0.88%（95% CI：-3.07%、1.32%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Figure 1.1.1.1）。各部分集団における割合の差はいずれも数値上 0 付近となり、大部分は「favouring placebo」を示した。有害事象の発現割合は、いずれの併合集団においても内因性要因（月齢、体重、性別及び人種）別の部分集団及び全体集団ともにニルセビマブ群とプラセボ群で同程度であることが示された。

図 2　フォレストプロット：有害事象の発現割合の部分集団解析（MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団）



The left and right bars indicate the lower and upper limits of the 95% CI, the 2-sided 95% CIs of the common difference in proportions of placebo and nirsevimab groups (placebo – nirsevimab) stratified by study are computed from the Miettinen-Nurminen confidence limits for the stratum proportion differences.
Neonates include all subjects with age < 28 days at randomisation.
CI = Confidence interval; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Figure 1.1.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

図 3　　フォレストプロット：重篤な有害事象の発現割合の部分集団解析（MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団）



The left and right bars indicate the lower and upper limits of the 95% CI, the 2-sided 95% CIs of the common difference in proportions of placebo and nirsevimab groups (placebo – nirsevimab) stratified by study are computed from the Miettinen-Nurminen confidence limits for the stratum proportion differences.
Neonates include all subjects with age < 28 days at randomisation.
CI = Confidence interval; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Figure 1.1.2.2, ISA, Module 5.3.5.3

重篤な有害事象の発現割合の差（ニルセビマブ群 vs プラセボ群）の推定値は、全体集団で同様に小さく、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団で 2.01（95% CI：0.06、3.95）（図 3）、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団で 2.05（95% CI：0.21、3.89）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Figure 1.1.2.1）。各部分集団における割合の差は数値上 0 付近となり、大部分は「favouring nirsevimab」を示した。これらの解析データより、重篤な有害事象の発現割合は、有害事象の結果と同様に、いずれの併合集団においても内因性要因（月齢、体重、性別及び人種）別の部分集団及び全体集団ともにニルセビマブ群とプラセボ群で同程度であることが示された。

さらに、これらの内因性要因別の部分集団を対象に、詳細な安全性評価として、ランダム化時の月齢別及び Day 1 の体重別の解析結果を以下に示した。内因性要因に基づく各部分集団において、有害事象の発現割合や傾向にニルセビマブ群と対照群の間で臨床的に意味のある違いは認められず、各部分集団の安全性プロファイルは全体集団と類似していた。

2.7.4.5.1.1 月齢による影響

2.7.4.5.1.1.1 新生児（ランダム化時に生後 28 日未満）

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団では、新生児部分集団に 855 例が含まれ、このうち 564 例にニルセビマブが投与された。新生児部分集団には、ランダム化時に生後 28 日未満であったすべての新生児が含まれた。これらの被験者の多くはランダム化と同日に治験薬を投与されたが、Study 3 及び MELODY で合わせて 19 例（約 2%）の被験者は、ランダム化の翌日以降に治験薬を投与された（Day 2：11 例、Day 3：2 例、Day 5：2 例、Day 6：3 例、Day 16：1 例）（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 16.2.5.1.a 及び Listing 16.2.5.1.b、第 5 部 3.5.1 項 Study 3 CSR Listing 16.2.4.1 及び Listing 16.2.5）。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団において、新生児に認められた有害事象の概要を表 54 に示した。これらの試験では、すべての被験者（564 例）で推奨用量のニルセビマブが投与された。有害事象の発現割合は、いずれのカテゴリもニルセビマブ群とプラセボ群で概ね同程度であった。投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内に MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象を発現した被験者の割合は、ニルセビマブ群とプラセボ群で概ね同程度であった。

有害事象の発現割合（ニルセビマブ群 81.6% vs プラセボ群 80.1%）及び重篤な有害事象の発現割合（ニルセビマブ群 13.5% vs プラセボ群 12.0%）は、ともに投与群間で同程度であり、器官別大分類及び PT 別ともに臨床的に意味のある違いは認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.6.1 及び Table 1.4.1.4.1）。治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は低く、ニルセビマブ群とプラセボ群で概ね同程度であった（それぞれ 0.5%及び 0.7%；第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.3.4.1）。ニルセビマブ群で認められた治験薬に関連すると判断された有害事象は傾眠、点状出血（Study 3、被験者番号 [redacted]）及び発疹（表 39）で、2 例以上に発現した事象はなかった。プラセボ群で認められた治験薬に関連すると判断された有害事象は貧血、嘔吐及び新生児発熱で、2 例以上に発現した事象はなかった。治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象、治験薬に関連すると判断された皮膚反応及び治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合はいずれもニルセビマブ群で 0.4%（いずれのカテゴリも点状出血及び発疹の 2 例）であり、プラセボ群で発現した事象はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.4.1、Table 1.4.2.14.1、Table 1.4.3.4.1 及び 2.7.4.2.1.6.1）。NOCD の発現割合は、ニルセビマブ群で 0.7%（喘息及び気管支閉塞［各 2 例］）であり、プラセボ群では認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.4.4.1）。

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団の新生児部分集団におけるニルセビマブの有害事象プロファイルは、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団の全体集団と同様であった。また、有害事象の種類及び発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群で概ね同程度であり、有害事象及び重篤な有害事象（器官別大分類又は PT 別）に投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

表 54　Day 361 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、新生児

Subjects [a] with	Number (%) of Subjects		
	Placebo (N = 291)	Nirsevimab (N = 564)	Total (N = 855)
At least one event	233 (80.1)	460 (81.6)	693 (81.1)
Occurring ≤ 1 day post dose	2 (0.7)	5 (0.9)	7 (0.8)
Occurring ≤ 3 days post dose	9 (3.1)	25 (4.4)	34 (4.0)
Occurring ≤ 7 days post dose	28 (9.6)	63 (11.2)	91 (10.6)
Occurring ≤ 14 days post dose	61 (21.0)	131 (23.2)	192 (22.5)
Occurring ≤ 30 days post dose	109 (37.5)	215 (38.1)	324 (37.9)
At least one investigational product-related event	2 (0.7)	3 (0.5)	5 (0.6)
At least one event of ≥ Grade 3 severity [b]	26 (8.9)	39 (6.9)	65 (7.6)
Occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post dose	1 (0.3)	2 (0.4)	3 (0.4)
Occurring ≤ 7 days post dose	3 (1.0)	5 (0.9)	8 (0.9)
Occurring ≤ 14 days post dose	4 (1.4)	7 (1.2)	11 (1.3)
Occurring ≤ 30 days post dose	5 (1.7)	12 (2.1)	17 (2.0)
At least one investigational product-related event ≥ Grade 3 severity [b]	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
Occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post dose	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Occurring ≤ 7 days post dose	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
Occurring ≤ 14 days post dose	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
Occurring ≤ 30 days post dose	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
Any AE with outcome death (Grade 5 severity [b])	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
At least one serious [c] event	35 (12.0)	76 (13.5)	111 (13.0)
At least one serious [c] and/or ≥ Grade 3 severity [b] event	36 (12.4)	82 (14.5)	118 (13.8)
At least one investigational product-related serious [c] event	1 (0.3)	0	1 (0.1)
At least one AESI based on investigator's assessment	0	2 (0.4)	2 (0.2)
At least one AESI based on selected MedDRA preferred term codes	83 (28.5)	149 (26.4)	232 (27.1)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred term codes	0	2 (0.4)	2 (0.2)
At least one skin reaction	81 (27.8)	151 (26.8)	232 (27.1)
At least one investigational product-related skin reaction	0	2 (0.4)	2 (0.2)
At least one skin hypersensitivity reaction	0	3 (0.5)	3 (0.4)
At least one NOCD	0	4 (0.7)	4 (0.5)
At least one investigational product-related NOCD	0	0	0

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

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

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

Neonates were aged < 28 days at randomisation.

MedDRA version 25.1.
AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; N = number of subjects; NOCD = new onset chronic disease.
Source: Table 1.3.1.4.2, ISA, Module 5.3.5.3

MEDLEY シーズン 1

MEDLEY において、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える高リスク集団には、75 例の新生児部分集団の安全性データが含まれ、このうち 46 例（早産児コホート 40 例、CLD/CHD コホート 6 例）でニルセビマブが投与され、29 例（早産児コホート 22 例、CLD/CHD コホート 7 例）でパリビズマブが投与された。MEDLEY の Day 361 までの期間において、観察された新生児の安全性データの傾向は全体集団と一貫しており、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いた。

新生児部分集団では、有害事象、グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、パリビズマブ群に比べてニルセビマブ群で数値上低かった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 89.1）。新生児部分集団の 1 例（パリビズマブ群、CLD/CHD コホート）で、死亡に至った有害事象が認められた。治験薬に関連すると判断された有害事象及び NOCD は、いずれの投与群でも認められなかった。Day 31 までの期間に観察された有害事象の概要でも同様の結果であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 97.1）。

有害事象（器官別大分類及び PT 別）の要約を、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 89.2 に示した（各器官別大分類の有害事象の例数が少ないため、データの解釈には注意が必要である）。器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の発現割合の数値上の投与群間の違いは、パリビズマブ群に比べてニルセビマブ群で皮膚乾燥、湿疹及び汗疹（いずれも関連なし、グレード 1 又は 2）の例数が多いことが主な理由であった。

全体として、重篤な有害事象の発現割合は、パリビズマブ群（24.1%）に比べてニルセビマブ群（13.0%）で数値上低かった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 89.6）。比較的よく見られた器官別大分類別の重篤な有害事象は、「感染症および寄生虫症」（ニルセビマブ群 10.9% vs パリビズマブ群 10.3%）であった。2 例以上に発現した有害事象（PT 別）は、いずれの投与群でも認められなかった。

皮膚反応の発現割合は、パリビズマブ群（4/29 例、13.8%）に比べてニルセビマブ群（13/46 例、28.3%）で数値上高かった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 89.8）。全体として、皮膚過敏症又はアレルギー反応を発現した被験者はいなかった。比較的よく見られた皮膚反応の特徴（10%超）は、ニルセビマブ群では紅斑性（6/46 例、13.0%）及び斑状丘疹状（5/46 例、10.9%）、パリビズマブ群では紅斑性（4/29 例、13.8%）であった。ニルセビマブ群及びパリビズマブ群で比較的よく見られた器官別大分類別の皮膚反応は、「皮膚および皮下組織障害」に該当するものであった（それぞれ 12/46 例［26.1%］及び 4/29 例［13.8%］）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 89.9）。比較的よく見られた PT 別の皮膚反応は、ニルセビマブ群では湿疹（3/46 例、6.5%）、乳児湿疹及び発疹（各 2/46 例、4.3%）、パリビズマブ群では乳児湿疹（2/29 例、6.9%）であった。その他で 2 例以上に発現した皮膚反応（PT 別）は、いずれの投与群でも認められなかった。皮膚反応（PT 別）に投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

注目すべき点として、ニルセビマブ群で初回投与直後に認められた MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は、初回投与後 1 日以内に 1 例に発現した紅斑性皮疹（治験薬に関連なし、グレード 1、非重篤、過敏症のカテゴリに該当）のみであった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 97.2）。本事象は、早産児コホートの 1 例に発現した顔に限局した紅斑性の発疹であった

（被験者番号 [redacted]；第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.7.6.1）。本被験者では、Day 361 までにベースライン後の ADA は陰性であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.11.2.1.1）。

2.7.4.5.1.1.2 ランダム化時の月齢（3.0 か月以下、3.0 か月超 6.0 か月以下及び 6.0 か月超）

ランダム化時の月齢の部分集団別の安全性解析は、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団、MELODY 主要コホート／Study 3 安全性併合集団（第 5 部 3.5.3 項 ISA first analysis Table 1.3.1.2.2）及び MEDLEY シーズン 1 のみに対して行った。1 回目の解析において、ランダム化時の層別化に用いた月齢区分（3.0 か月以下、3.0 か月超 6.0 か月以下、6.0 か月超）の間で、安全性の結果に注目すべき違いは認められなかったため、MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団及び MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団を対象とした 2 回目の解析において、この月齢区分による有害事象の要約は行わなかった。

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団及び MELODY 主要コホート／Study 3 安全性併合集団

MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団において、ニルセビマブ群の有害事象カテゴリ別の発現割合は、3 つの月齢の部分集団でプラセボ群と概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.2.2）。すべての月齢の部分集団で、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群でわずかに高かった。ニルセビマブ群の有害事象カテゴリ別の発現割合は、月齢の部分集団間で同程度であった。これらの結果は、MELODY 主要コホート／Study 3 安全性併合集団でも同様であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.2.1）。

MEDLEY シーズン 1

シーズン 1 におけるランダム化時の月齢別（3.0 か月以下、3.0 か月超 6.0 か月以下、6.0 か月超）の有害事象の概要を、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホート別に示した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.3.1）。併合コホート及び早産児コホートでは、月齢の各部分集団で、有害事象の発現割合はニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった。併合コホートの 6 か月齢超の部分集団では、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合がパリビズマブ群に比べてニルセビマブ群で高く、この差は主に CLD/CHD コホートで認められた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.3.1）。3 か月齢以下の部分集団で、治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象、治験薬に関連すると判断された皮膚反応又は治験薬に関連すると判断された NOCD の報告はなかった。シーズン 1 におけるランダム化時の月齢別（3.0 か月以下、3.0 か月超 6.0 か月以下、6.0 か月超）の安全性解析の詳細は、第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 12.1.2.2.5 項に記載した。

2.7.4.5.1.2 体重による影響

2.7.4.5.1.2.1 体重 2.5 kg 未満（シーズン 1 の Day 1）

シーズン 1 の Day 1 で体重 2.5 kg 未満の部分集団における安全性の結果を以下に示す。当該部分集団では、推奨用量のニルセビマブが投与され、体重換算（mg/kg）に基づく最高曝露量（最高 20～30 mg/kg）に達していることが確認された。MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団では、有害事象の種類及び発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群で概ね類似しており、シーズン 1 の Day 1 で体重 2.5 kg 未満の被験者の安全性プロファイルは全体集団と同様であった。

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団において、有害事象の発現割合は、プラセボ群（79.4%）に比べてニルセビマブ群（81.5%）で数値上高かった（表 55）。グレード 3 以上の有害事象の発現割合（ニルセビマブ群 10.6% vs プラセボ群 12.7%）及び重篤な有害事象の発現割合（ニルセビマブ群 21.8% vs プラセボ群 20.6%）は、いずれも投与群間で概ね同程度であり、器官別大分類及び PT 別ともに臨床的に意味のある違いは認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.2 及び Table 1.4.1.2）。治験薬に関連すると判断された有害事象は、シーズン 1 の Day 1 で体重 2.5 kg 未満の部分集団で 2 例報告され（PT：食欲減退及び点状出血）、ともに Study 3 のニルセビマブ群であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.3.2）。ニルセビマブ群の 1 例（0.5%）で報告された点状出血（PT）は、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象及び治験薬に関連する皮膚反応と判断され、皮膚過敏症反応と評価された（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.2.2 及び Table 1.4.3.2 及び 2.7.4.2.1.6.1 項）。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は投与群間で概ね同程度であった（ニルセビマブ群 22.2% vs プラセボ群 19.6%）。シーズン 1 の Day 1 で体重 2.5 kg 未満の被験者において、プラセボ群の 2 例で死亡が報告された。ニルセビマブ群では死亡例はなかった（表 55）。シーズン 1 の Day 1 で体重 2.5 kg 未満の被験者に NOCD の報告はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.4.4.6）。

表 55　Day 361 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団、シーズン 1 の Day 1 で体重 2.5 kg 未満の被験者

Subjects [a] with	Number (%) of Subjects		
	Placebo (N = 102)	Nirsevimab (N = 216)	Total (N = 318)
At least one event	81 (79.4)	176 (81.5)	257 (80.8)
Occurring ≤ 1 day post dose	1 (1.0)	5 (2.3)	6 (1.9)
Occurring ≤ 3 days post dose	7 (6.9)	11 (5.1)	18 (5.7)
Occurring ≤ 7 days post dose	10 (9.8)	23 (10.6)	33 (10.4)
Occurring ≤ 14 days post dose	21 (20.6)	48 (22.2)	69 (21.7)
Occurring ≤ 30 days post dose	38 (37.3)	77 (35.6)	115 (36.2)
At least one investigational product-related event	0	2 (0.9)	2 (0.6)
At least one event of ≥ Grade 3 severity [b]	13 (12.7)	23 (10.6)	36 (11.3)
Occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post dose	0	0	0
Occurring ≤ 7 days post dose	0	0	0
Occurring ≤ 14 days post dose	1 (1.0)	2 (0.9)	3 (0.9)
Occurring ≤ 30 days post dose	3 (2.9)	4 (1.9)	7 (2.2)
At least one investigational product-related event ≥ Grade 3 severity [b]	0	0	0
Occurring ≤ 1 day post dose	0	0	0
Occurring ≤ 3 days post dose	0	0	0
Occurring ≤ 7 days post dose	0	0	0
Occurring ≤ 14 days post dose	0	0	0
Occurring ≤ 30 days post dose	0	0	0
Any AE with outcome death (Grade 5 severity [b])	2 (2.0)	0	2 (0.6)
At least one serious [c] event	21 (20.6)	47 (21.8)	68 (21.4)
At least one serious [c] and/or ≥ Grade 3 severity [b] event	21 (20.6)	49 (22.7)	70 (22.0)
At least one investigational product-related serious [c] event	0	0	0
At least one AESI based on investigator's assessment	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 55　Day 361 までの有害事象の概要：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団、シーズン 1 の Day 1 で体重 2.5 kg 未満の被験者

Subjects [a] with	Number (%) of Subjects		
	Placebo (N = 102)	Nirsevimab (N = 216)	Total (N = 318)
At least one AESI based on selected MedDRA preferred term codes	20 (19.6)	48 (22.2)	68 (21.4)
At least one investigational product-related AESI based on selected MedDRA preferred term codes	0	1 (0.5)	1 (0.3)
At least one skin reaction	31 (30.4)	61 (28.2)	92 (28.9)
At least one investigational product-related skin reaction	0	1 (0.5)	1 (0.3)
At least one skin hypersensitivity reaction	0	1 (0.5)	1 (0.3)
At least one NOCD	0	0	0
At least one investigational product-related NOCD	0	0	0

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
[b] Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, Grade 5: Fatal.
[c] Serious adverse event criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalisation, prolongation of existing hospitalisation, persistent or significant disability/incapacity, important medical event, congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the subject).

MedDRA version 25.1.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; NOCD = new onset chronic disease.

Source: Table 1.3.1.2, ISA, Module 5.3.5.3

MEDLEY シーズン 1 において、有害事象の発現割合は、併合コホートのいずれの体重別の部分集団（シーズン 1 の Day 1 の体重に基づく）でもニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった（ただし、MEDLEY の 2.5 kg 未満は例数が少ないため［ニルセビマブ群 59 例、パリビズマブ群 30 例］、データの解釈には注意が必要である）。2.5 kg 未満の部分集団では、有害事象の発現割合はニルセビマブ群で 66.1%（39/59 例）、パリビズマブ群で 73.3%（22/30 例）であり、重篤な有害事象の発現割合はニルセビマブ群で 20.3%（12/59 例）、パリビズマブ群で 10.0%（3/30 例）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.4.1）。ニルセビマブ群の 2.5 kg 未満の部分集団で 1 例の死亡が報告された（PT：細気管支炎）。2.5 kg 未満の部分集団において、MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合はパリビズマブ群（33.3%）に比べてニルセビマブ群（22.0%）で数値上低かった。当該部分集団に、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象、治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象、治験薬に関連すると判断された皮膚反応又は治験薬に関連すると判断された NOCD の報告はなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.3.2.1.4.1）。

2.7.4.5.1.2.2　体重 5 kg 未満、5 kg 以上（シーズン 1 の Day 1）

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団の体重 5 kg 未満及び 5 kg 以上の各部分集団における有害事象の発現割合は、いずれのカテゴリもニルセビマブ群とプラセボ群と概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.3.2）。グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、体重 5 kg 以上の部分集団と比べて 5 kg 未満の部分集団で両投与群ともにわずかに高かった。ニルセビマブ群の有害事象カテゴリ別の発現割合は、体重別の部分集団間で同程度であった。

Study 3 で推奨用量を投与された体重 5 kg 未満の部分集団における有害事象の発現割合は、いずれのカテゴリもニルセビマブ群とプラセボ群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 14.3.1.1.a）。ニルセビマブ群の 5 kg 未満の部分集団の有害事象プロファイルは、Study 3 の全体集団のプロファイルと一貫していた。

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団における体重 5 kg 未満及び 5 kg 以上の各部分集団における有害事象の発現割合は、いずれのカテゴリもニルセビマブ群とプラセボ群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.3.1）。グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、体重 5 kg 以上の部分集団と比べて 5 kg 未満の部分集団で両投与群ともにわずかに高かった。ニルセビマブ群の有害事象カテゴリ別の発現割合は、体重別の部分集団間で同程度であった。

MEDLEY において、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおける体重別の各部分集団で、有害事象の発現割合にニルセビマブ群とパリビズマブ群の間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.2.3 体重 7 kg 未満（シーズン 2 の Day 1）

MEDLEY シーズン 2 の Day 1 で体重 7 kg 未満であった被験者は 6 例であった（NIRS/NIRS 群 4 例、PALI/NIRS 群 1 例、PALI/PALI 群 1 例）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.1.6.1.2）。これらの被験者に発現した有害事象の一覧を示した（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.7.11）。

有害事象は NIRS/NIRS 群で 4 例（28 件）、PALI/NIRS 群で 1 例（4 件）に認められ、PALI/PALI 群では認められなかった。比較的よく見られた器官別大分類別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」（NIRS/NIRS 群 3 例、PALI/NIRS 群 1 例）及び「胃腸障害」（NIRS/NIRS 群 4 例）であった。2 例以上に認められた PT 別の有害事象は、COVID-19（NIRS/NIRS 群 1 例、PALI/NIRS 群 1 例）及び上咽頭炎（NIRS/NIRS 群 2 例）であった。有害事象の大半は重症度がグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の事象は、NIRS/NIRS 群の 3 例（同一被験者に発現したウイルス性気管支炎、十二指腸潰瘍及び胃腸炎［いずれも重篤］、腸閉塞［重篤］並びに発熱［非重篤］）及び PALI/NIRS 群の 1 例（下気道感染［重篤］及び急性中耳炎［非重篤］）で報告された。NIRS/NIRS 群の 1 例で、Day 31 までに複数の有害事象が認められ（Day 22：発熱及び下痢、Day 23：嘔吐及び尿路感染）、いずれもグレード 1 で非重篤であった。治験薬に関連すると判断された有害事象又は注目すべき有害事象はなく、ベースライン以降で ADA 陽性となった被験者もいなかった。

MUSIC のシーズン 2 の Day 1 で体重 7 kg 未満であった被験者は、1 例のみであった（被験者番号 [redacted]）（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Listing 16.2.4.1）。当該被験者において、肺炎、下気道感染、便秘、鉄欠乏性貧血、ウイルス性下気道感染、アデノウイルス性上気道感染及び COVID-19 の有害事象が認められた（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Listing 16.2.7.1）。このうち、肺炎（Day 7、グレード 3）、下気道感染（Day 28、グレード 3）及びウイルス性下気道感染（Day 154、グレード 2）は重篤な有害事象であった。その他の事象は非重篤かつグレード 2 以下であった。Day 192 に報告されたグレード 1 の便秘以外のすべての有害事象は回復しており、治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった。

2.7.4.5.1.3 性別による影響

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団において、ニルセビマブ群及びプラセボ群の有害事象の発現割合は男性の部分集団ではそれぞれ 86.6%（1179/1362 例）及び 85.6%（554/647 例）、女性の部分集団ではそれぞれ 85.1%（1028/1208 例）及び 83.8%（534/637 例）で

あり、投与群間で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.5）。有害事象の種類及び発現割合に、男女の部分集団間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.4 人種による影響

MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団の人種別の各部分集団において、有害事象の種類及び発現割合に投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。有害事象の発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群で同程度であり、「白人」ではそれぞれ 78.3%（1129/1441 例）及び 78.2%（579/740 例）、「黒人又はアフリカ系アメリカ人」ではそれぞれ 93.0%（387/416 例）及び 93.3%（166/178 例）であり、PT 別でも臨床的に意味のある違いは認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.6）。「その他の人種」では、有害事象の発現割合に投与群間で数値上のわずかな差があり、ニルセビマブ群で 96.9%（687/709 例）、プラセボ群で 93.7%（343/366 例）であったが、PT 別では臨床的に意味のある違いは認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.1.6）。

人種の 3 つの部分集団において、有害事象の発現割合は、「白人」に比べて「黒人又はアフリカ系アメリカ人」及び「その他の人種」で数値上高く、ニルセビマブ群及びプラセボ群でも同様に認められた。この差は、以下の病歴（器官別大分類及び PT）を有する被験者の割合が、各部分集団で高かったことによるものと考えられる。

- 「感染症および寄生虫症」：ニルセビマブ群（白人 62.1%［895/1441 例］vs 黒人又はアフリカ系アメリカ人 82.9%［345/416 例］vs その他の人種 83.8%［594/709 例］、以下同順）、プラセボ群（66.2%［490/740 例］vs 80.3%［143/178 例］vs 80.9%［296/366 例］）。PT は主に以下のとおり。
  - 上気道感染：ニルセビマブ群（27.1%［391/1441 例］vs 60.6%［252/416］vs 24.0%［170/709 例］）、プラセボ群（24.6%［182/740 例］vs 61.8%［110/178 例］vs 25.1%［92/366 例］）
  - 胃腸炎：ニルセビマブ群（5.6%［80/1441 例］vs 16.1%［67/416 例］vs 13.5%［96/709 例］）、プラセボ群（4.9%［36/740 例］vs 17.4%［31/178 例］vs 11.7%［43/366 例］）
  - 下気道感染：ニルセビマブ群（3.2%［46/1441 例］vs 7.7%［32/416 例］vs 2.5%［18/709 例］）、プラセボ群（4.3%［32/740 例］vs 6.7%［12/178 例］vs 4.9%［18/366 例］）
- 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」：ニルセビマブ群（白人 16.7%［240/1441 例］vs 黒人又はアフリカ系アメリカ人 36.1%［150/416 例］vs その他の人種 19.7%［140/709 例］、以下同順）、プラセボ群（15.3%［113/740 例］vs 42.7%［76/178 例］vs 20.8%［76/366 例］）。PT は主に以下のとおり。
  - 鼻閉：ニルセビマブ群（4.9%［70/1441 例］vs 23.8%［99/416 例］vs 5.5%［39/709 例］）、プラセボ群（3.9%［29/740 例］vs 25.3%［45/178 例］vs 5.5%［20/366 例］）
- 「皮膚および皮下組織障害」：ニルセビマブ群（白人 17.5%［252/1441 例］vs 黒人又はアフリカ系アメリカ人 47.4%［197/416 例］vs その他の人種 41.9%［297/709 例］、以下同順）、プラセボ群（18.2%［135/740 例］vs 47.8%［85/178 例］vs 39.6%［145/366 例］）。PT は主に以下のとおり。

– 発疹：ニルセビマブ群（3.1%［45/1441 例］vs 9.6%［40/416 例］vs 4.1%［29/709 例］）、プラセボ群（2.8%［21/740 例］vs 9.6%［17/178 例］vs 4.9%［18/366 例］）

人種別の各部分集団において、重篤な有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群でプラセボ群と比較して数値上低く、「白人」ではそれぞれ 8.8%（127/1441 例）及び 11.6%（86/740 例）、「黒人又はアフリカ系アメリカ人」ではそれぞれ 8.7%（36/416 例）及び 11.8%（21/178 例）、「その他の人種」ではそれぞれ 7.9%（56/709 例）及び 10.1%（37/366 例）であった。重篤な有害事象の発現に人種別の部分集団間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.5 在胎期間による影響

在胎期間によるニルセビマブの安全性への影響は認められなかった。MEDLEY で、CLD 又は CHD の有無にかかわらず在胎期間 29 週未満の被験者を対象に、ニルセビマブの安全性をパリビズマブと比較検討した。有害事象の概要は 2.7.4.2.1.1.3 項に記載した。

プラセボ対照試験である Study 3 及び MELODY では、それぞれ在胎期間 29 週以上 35 週未満の被験者及び在胎期間 35 週以上の被験者を対象にニルセビマブの安全性を評価し、その結果を各試験の CSR に示した。これらの試験の併合集団における有害事象の概要は、2.7.4.2.1.1.1 項（MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団）及び 2.7.4.2.1.1.2 項（MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団）に示した。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 ワクチン接種による影響

MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団を対象に、小児の定期ワクチン接種による影響をプラセボ群と比較して評価した。治験薬投与と同日又は前後 7 日以内にワクチンを接種した被験者が少なく、ワクチン併用時の安全性データは限られていた。

併合集団から得られたワクチン接種後 7 日以内及び 28 日以内のデータにおいて、7 種類のいずれのワクチンを併用投与した場合でも、ニルセビマブ投与の有無で有害事象（PT 別）の発現割合に臨床的に意味のある違いは認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 90.1～Table 90.4、Table 1.3.2.10.1.1～Table 1.3.2.16.2.2）。

2.7.4.5.2.1.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

ワクチン接種の状況

ワクチン接種の状況はニルセビマブ群とプラセボ群で概ね同程度であった（表 56）。

治験薬投与と同日に何らかのワクチンを接種した被験者は、ニルセビマブ群で 0.7%、プラセボ群で 1.2%であり、それぞれの合計接種回数は 48 回及び 32 回であった。比較的接種回数の多かったワクチンは、DPT 含有混合ワクチン（他の抗原の追加の有無は問わない）（ニルセビマブ群 13 回 vs プラセボ群 8 回［以下同順］）、ロタウイルスワクチン（12 回 vs 9 回）及び肺炎球菌ワクチン（12 回 vs 7 回）であった。

治験薬投与の前後 7 日以内に何らかのワクチンを接種した被験者は、ニルセビマブ群で 7.4%、プラセボ群で 8.6%であり、それぞれの合計接種回数は 420 回及び 218 回であった。比較的接種回数の多かったワクチンは、DPT 含有混合ワクチン（他の抗原の追加の有無は問わない）（ニルセビマブ群 129 回 vs プラセボ群 57 回［以下同順］）、肺炎球菌ワクチン（103 回 vs 46 回）及びロタウイルスワクチン（100 回 vs 49 回）であった。

治験薬投与の前後 14 日以内に何らかのワクチンを接種した被験者は、ニルセビマブ群で 27.0%、プラセボ群で 28.9%であり、それぞれの合計接種回数は 1601 回及び 802 回であった。比較的接種回数の多かったワクチンは、DPT 含有混合ワクチン（他の抗原の追加の有無は問わない）（ニルセビマブ群 489 回 vs プラセボ群 230 回［以下同順］）、肺炎球菌ワクチン（426 回 vs 212 回）及びロタウイルスワクチン（417 回 vs 197 回）であった。

表 56　　ワクチン接種の状況：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

Time of dosing	Vaccine class	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
On the same day as dosing	**Subjects with at least one dose [a], n (%)**			
	Any vaccine	16 (1.2)	19 (0.7)	35 (0.9)
	Hepatitis B vaccine	4 (0.3)	4 (0.2)	8 (0.2)
	Influenza vaccine	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	0	0	0
	Pneumococcal vaccines	7 (0.5)	12 (0.5)	19 (0.5)
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	8 (0.6)	13 (0.5)	21 (0.5)
	Rotavirus vaccine	9 (0.7)	12 (0.5)	21 (0.5)
	Tuberculosis vaccine	4 (0.3)	5 (0.2)	9 (0.2)
	Number of doses received, n			
	Any vaccine	32	48	80
	Hepatitis B vaccine	4	4	8
	Influenza vaccine	0	2	2
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	0	0	0
	Pneumococcal vaccines	7	12	19
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	8	13	21
	Rotavirus vaccine	9	12	21
	Tuberculosis vaccine	4	5	9
Within (±) 7 days of dosing	**Subjects with at least one dose [a], n (%)**			
	Any vaccine	112 (8.7)	191 (7.4)	303 (7.9)
	Hepatitis B vaccine	24 (1.9)	31 (1.2)	55 (1.4)
	Influenza vaccine	5 (0.4)	7 (0.3)	12 (0.3)
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	3 (0.2)	3 (0.1)	6 (0.2)
	Pneumococcal vaccines	47 (3.7)	104 (4.0)	151 (3.9)
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	57 (4.4)	125 (4.9)	182 (4.7)
	Rotavirus vaccine	49 (3.8)	100 (3.9)	149 (3.9)
	Tuberculosis vaccine	34 (2.6)	47 (1.8)	81 (2.1)
	Number of doses received, n			
	Any vaccine	220	421	641
	Hepatitis B vaccine	24	31	55
	Influenza vaccine	5	7	12
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	3	3	6
	Pneumococcal vaccines	47	104	151

表 56　　ワクチン接種の状況：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

Time of dosing	Vaccine class	Placebo (N = 1284)	Nirsevimab (N = 2570)	Total (N = 3854)
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	58	129	187
	Rotavirus vaccine	49	100	149
	Tuberculosis vaccine	34	47	81
Within (±) 14 days of dosing	**Subjects with at least one dose [a], n (%)**			
	Any vaccine	374 (29.1)	695 (27.0)	1069 (27.7)
	Hepatitis B vaccine	60 (4.7)	104 (4.0)	164 (4.3)
	Influenza vaccine	22 (1.7)	33 (1.3)	55 (1.4)
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	9 (0.7)	10 (0.4)	19 (0.5)
	Pneumococcal vaccines	213 (16.6)	425 (16.5)	638 (16.6)
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	230 (17.9)	483 (18.8)	713 (18.5)
	Rotavirus vaccine	197 (15.3)	416 (16.2)	613 (15.9)
	Tuberculosis vaccine	72 (5.6)	122 (4.7)	194 (5.0)
	Number of doses received, n			
	Any vaccine	805	1603	2408
	Hepatitis B vaccine	60	105	165
	Influenza vaccine	22	34	56
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	9	10	19
	Pneumococcal vaccines	213	427	640
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	232	489	721
	Rotavirus vaccine	197	416	613
	Tuberculosis vaccine	72	122	194

[a] Subjects with more than one dose were counted once in each of those categories.
DPT = diphtheria, pertussis and tetanus; Hep B = hepatitis B; Hib = haemophilus influenzae type b; Men A = meningococcal A; Men C = meningococcal C; N = number of subjects.
Source: Table 1.3.2.9.2, ISA, Module 5.3.5.3

ワクチンと併用投与した被験者に発現した有害事象

治験薬投与と同日、前後 7 日以内又は前後 14 日以内にワクチンを接種した被験者について、ワクチン接種後 7 日以内及び 28 日以内に報告された有害事象の詳細を、ワクチンの種類ごとに以下に記載した。

すべてのワクチン

何らかのワクチンの接種後 7 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 90.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：発現した有害事象は、ニルセビマブ群で注射部位疼痛 1 件（1/19 例［5.3%］）、プラセボ群で鼻炎 2 件（2/16 例［12.5%］）のみであった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、ニルセビマブ群で発熱（3/191 例［1.6%］）及び注射部位疼痛（2/191 例［1.0%］）、プラセボ群で鼻炎（2/112 例［1.8%］）であった。このほかにニルセビマ

ブ群で 2 例以上に発現した有害事象はなく、またプラセボ群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。

- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、発熱（ニルセビマブ群 5/695 例［0.7%］vs プラセボ群 2/374 例［0.5%］、以下同順）、鼻炎（4/695 例［0.6%］vs 3/374 例［0.8%］）、胃腸炎（3/695 例［0.4%］vs 0 例）、上気道感染（3/695 例［0.4%］vs 0 例）、ワクチン接種合併症（3/695 例［0.4%］vs 4/374 例［1.1%］）、上咽頭炎（1/695 例［0.1%］vs 3/374 例［0.8%］）及び鼻閉（0 例 vs 3/374 例［0.8%］）であった。

何らかのワクチンの接種後 28 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 90.4）：

- 治験薬投与と同日に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ニルセビマブ群で乳児仙痛、急性中耳炎及び上気道感染（各 2/19 例［10.5%］）であった。このほかにニルセビマブ群で 2 例以上に発現した有害事象はなく、またプラセボ群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 5 例以上）は、発熱（ニルセビマブ群 6/191 例［3.1%］vs プラセボ群 1/112 例［0.9%］、以下同順）、おむつ皮膚炎（5/191 例［2.6%］vs 1/112 例［0.9%］）、乳児仙痛（5/191 例［2.6%］vs 0 例）及び鼻閉（5/191 例［2.6%］vs 5/112 例［4.5%］）であった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 6 例以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 55/695 例［7.9%］vs プラセボ群 22/374 例［5.9%］、以下同順）、鼻閉（27/695 例［3.9%］vs 12/374 例［3.2%］）、上咽頭炎（24/695 例［3.5%］vs 17/374 例［4.5%］）、おむつ皮膚炎（15/695 例［2.2%］vs 5/374 例［1.3%］）、鼻炎（15/695 例［2.2%］vs 15/374 例［4.0%］）、発熱（13/695 例［1.9%］vs 3/374 例［0.8%］）、下痢（5/695 例［0.7%］vs 8/374 例［2.1%］）、結膜炎（8/695 例［1.2%］vs 1/374 例［0.3%］）、胃腸炎（6/695 例［0.9%］vs 5/374 例［1.3%］）及び乳児仙痛（7/695 例［1.0%］vs 2/374 例［0.5%］）であった。

<u>DPT 含有混合ワクチン</u>

DPT 含有混合ワクチンの接種後 7 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.13.1.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群で注射部位疼痛 1 件（1/13 例［7.7%］）であった。このほかにニルセビマブ群又はプラセボ群で報告された有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ニルセビマブ群で注射部位反応及び発熱（各 2/125 例［1.6%］）であった。このほかにニルセビマブ群で 2 例以上に発現した有害事象はなく、またプラセボ群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、鼻炎（ニルセビマブ群 4/483 例［0.8%］vs プラセボ群 1/230 例［0.4%］、以下同順）、胃腸炎（3/483 例［0.6%］vs 0 例）、上気道感染（3/483 例［0.6%］vs 0 例）、発熱（3/483 例［0.6%］vs 1/230 例［0.4%］）、ワクチン接種合併

症（3/483 例［0.6%］vs 2/230 例［0.9%］）及び鼻閉（0 例 vs 3/230 例［1.3%］）であった。

DPT 含有混合ワクチンの接種後 28 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.13.2.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ニルセビマブ群で乳児仙痛、急性中耳炎及び上気道感染（各 2/13 例［15.4%］）であった。このほかにニルセビマブ群で 2 例以上に発現した有害事象はなく、またプラセボ群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 6 例以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 13/125 例［10.4%］vs プラセボ群 1/57 例［1.8%］、以下同順）及び鼻閉（3/125 例［2.4%］vs 4/57 例［7.0%］）であった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 6 例以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 46/483 例［9.5%］vs プラセボ群 12/230 例［5.2%］、以下同順）及び上咽頭炎（16/483 例［3.3%］vs 14/230 例［6.1%］）であった。

肺炎球菌ワクチン

肺炎球菌ワクチンの接種後 7 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.14.1.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群の注射部位疼痛（1/12 例［8.3%］）であった。このほかにいずれかの投与群で報告された有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ニルセビマブ群の発熱（3/104 例［2.9%］）であった。このほかにニルセビマブ群で 2 例以上に発現した有害事象はなく、またプラセボ群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、発熱（ニルセビマブ群 4/425 例［0.9%］vs プラセボ群 1/213 例［0.5%］、以下同順）、胃腸炎（3/425 例［0.7%］vs 0 例）、上気道感染（3/425 例［0.7%］vs 0 例）及びワクチン接種合併症（1/425 例［0.2%］vs 3/213 例［1.4%］）であった。

肺炎球菌ワクチンの接種後 28 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.14.2.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ニルセビマブ群の乳児仙痛（2/12 例［16.7%］）であった。このほかにニルセビマブ群で 2 例以上に発現した有害事象はなく、またプラセボ群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 7/104 例［6.7%］vs プラセボ群 1/47 例

［2.1%］、以下同順）、発熱（4/104 例［3.8%］vs 0 例）、おむつ皮膚炎（3/104 例［2.9%］vs 0 例）及び鼻炎（3/104 例［2.9%］vs 0 例）であった。

- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 6 例以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 34/425 例［8.0%］vs プラセボ群 8/213 例［3.8%］、以下同順）及び上咽頭炎（15/425 例［3.5%］vs 13/213 例［6.1%］）であった。

ロタウイルスワクチン

ロタウイルスワクチンの接種後 7 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.12.1.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群の注射部位疼痛（1/12 例［8.3%］）及びプラセボ群の鼻炎（2/9 例［22.2%］）であった。このほかにいずれかの投与群で報告された有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ニルセビマブ群の発熱（2/100 例［2.0%］）及びプラセボ群の鼻炎（2/49 例［4.1%］）であった。このほかにいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、発熱（ニルセビマブ群 4/416 例［1.0%］vs プラセボ群 1/197 例［0.5%］、以下同順）、上気道感染（3/416 例［0.7%］vs 0 例）及びワクチン接種合併症（2/416 例［0.5%］vs 3/197 例［1.5%］）であった。

ロタウイルスワクチンの接種後 28 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.12.2.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ニルセビマブ群の乳児仙痛、急性中耳炎及び上気道感染（各 2/12 例［16.7%］）であった。このほかにニルセビマブ群で 2 例以上に発現した有害事象はなく、またプラセボ群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、ニルセビマブ群の上気道感染（9/100 例［9.0%］）、おむつ皮膚炎、上咽頭炎及び急性中耳炎（各 3/100 例［3.0%］）であった。プラセボ群で 3 例以上に発現した有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 6 例以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 38/416 例［9.1%］vs プラセボ群 8/197 例［4.1%］、以下同順）、上咽頭炎（18/416 例［4.3%］vs 11/197 例［5.6%］）及び鼻炎（7/416 例［1.7%］vs 11/197 例［5.6%］）であった。

結核ワクチン

結核ワクチンの接種後 7 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.10.1.2）：

- 治験薬投与と同日、若しくは前後 7 日又は 14 日以内に接種：有害事象の報告はなかった。

結核ワクチンの接種後 28 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.10.2.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群の鼻閉及び点状出血（各 1/5 例［20.0%］）であった。このほかにニルセビマブ群で報告された有害事象はなく、またプラセボ群で有害事象の報告はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、乳児仙痛（ニルセビマブ群 3/47 例［6.4%］vs プラセボ群 0 例、以下同順）、皮膚炎（2/47 例［4.3%］vs 0 例）及び上気道感染（1/47 例［2.1%］vs 3/34 例［8.8%］）であった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 7/122 例［5.7%］vs プラセボ群 5/72 例［6.9%］、以下同順）、おむつ皮膚炎（5/122 例［4.1%］vs 2/72 例［2.8%］）、皮膚炎（3/122 例［2.5%］vs 1/72 例［1.4%］）、乳児仙痛（3/122 例［2.5%］vs 1/72 例［1.4%］）及び鼻閉塞（0 例 vs 3/72 例［4.2%］）であった。

麻疹／流行性耳下腺炎／風疹／水痘ワクチン

麻疹／流行性耳下腺炎／風疹／水痘ワクチンの接種後 7 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.11.1.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：有害事象の報告はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群の下痢（1/3 例［33.3%］）であった。このほかにニルセビマブ群で報告された有害事象はなく、またプラセボ群で有害事象の報告はなかった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群で下痢（1/10 例［10.0%］）、プラセボ群で細気管支炎及び汗疹（各 1/9 例［11.1%］）であった。

麻疹／流行性耳下腺炎／風疹／水痘ワクチンの接種後 28 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.11.2.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：有害事象の報告はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群で下痢及び爪囲炎（各 1/3 例［33.3%］）、プラセボ群で上気道感染及び鼻閉（各 1/3 例［33.3%］）であった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ニルセビマブ群で鼻閉（2/10 例［20.0%］）、プラセボ群で鼻閉及び上気道感染（各 3/9 例［33.3%］）であった。このほかにいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。

インフルエンザワクチン

インフルエンザワクチンの接種後 7 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.15.1.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：有害事象の報告はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：有害事象の報告はなかった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：ニルセビマブ群で 2 例以上に発現した有害事象は、鼻炎（2/33 例［6.1%］）のみであった。プラセボ群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。

インフルエンザワクチンの接種後 28 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.15.2.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群で生歯、眼感染及び急性中耳炎（各 1/2 例［50.0%］）であった。プラセボ群で有害事象の報告はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：ニルセビマブ群で 2 例以上に発現した有害事象は、発熱（2/7 例［28.6%］）のみであった。プラセボ群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、発熱（ニルセビマブ群 3/33 例［9.1%］vs プラセボ群 0 例、以下同順）及び上気道感染（3/33 例［9.1%］vs 1/22 例［4.5%］）であった。

B 型肝炎ワクチン

B 型肝炎ワクチンの接種後 7 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.16.1.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：有害事象の報告はなかった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群で注射部位疼痛及び発熱（各 1/31 例［3.2%］）、プラセボ群で鼻閉塞（1/24 例［4.2%］）であった。
- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群で注射部位疼痛、発熱、機能性心雑音及び乳児性ざ瘡（各 1/104 例［1.0%］）、プラセボ群で注射部位疼痛、発熱、ワクチン接種合併症、易刺激性及び鼻閉（各 1/60 例［1.7%］）であった。

B 型肝炎ワクチンの接種後 28 日以内に発現した有害事象（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.3.2.16.2.2）：

- 治験薬投与と同日に接種：報告された有害事象は、ニルセビマブ群で咳嗽及び鼻漏（各 1/4 例［25.0%］）、プラセボ群で鼡径ヘルニア（1/4 例［25.0%］）であった。
- 治験薬投与の前後 7 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 2/31 例［6.5%］vs プラセボ群 1/24 例

［4.2%］）であった。このほかにいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。

- 治験薬投与の前後 14 日以内に接種：比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 6/104 例［5.8%］vs プラセボ群 2/60 例［3.3%］）であった。このほかにいずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象はなかった。

2.7.4.5.2.1.2 MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

ワクチン接種の状況

治験薬投与と同日にワクチンを接種した被験者は、ニルセビマブ群及びプラセボ群ともに少なかった。同日に何らかのワクチンを接種した被験者は、ニルセビマブ群で 0.7%、プラセボ群で 1.1%であり、それぞれの合計接種回数は 50 回及び 32 回であった（表 57）。比較的接種回数の多かったワクチンは、DPT 含有混合ワクチン（他の抗原の追加の有無は問わない）（ニルセビマブ群 13 回 vs プラセボ群 8 回［以下同順］）、ロタウイルスワクチン（12 回 vs 9 回）及び肺炎球菌ワクチン（12 回 vs 7 回）であった。

治験薬投与の前後 7 日以内にワクチンを接種した被験者は、ニルセビマブ群及びプラセボ群ともに少なかった。何らかのワクチンを接種した被験者は、ニルセビマブ群で 6.8%、プラセボ群で 7.9%であり、それぞれの合計接種回数は 447 回及び 231 回であった。比較的接種回数の多かったワクチンは、DPT 含有混合ワクチン（他の抗原の追加の有無は問わない）（ニルセビマブ群 135 回 vs プラセボ群 61 回［以下同順］）、肺炎球菌ワクチン（109 回 vs 50 回）及びロタウイルスワクチン（107 回 vs 50 回）であった。

治験薬投与の前後 14 日以内に何らかのワクチンを接種した被験者は、ニルセビマブ群で 24.5%、プラセボ群で 26.6%であり、それぞれの合計接種回数は 1673 回及び 853 回であった。比較的接種回数の多かったワクチンは、DPT 含有混合ワクチン（他の抗原の追加の有無は問わない）（ニルセビマブ群 508 回 vs プラセボ群 248 回［以下同順］）、肺炎球菌ワクチン（443 回 vs 226 回）及びロタウイルスワクチン（431 回 vs 205 回）であった。

表 57　　ワクチン接種の状況：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

Time of dosing	Vaccine class	Placebo (N = 1475)	Nirsevimab (N = 2966)	Total (N = 4441)
On the same day as dosing	**Subjects with at least one dose [a], n (%)**			
	Any vaccine	16 (1.1)	21 (0.7)	37 (0.8)
	Hepatitis B vaccine	4 (0.3)	4 (0.1)	8 (0.2)
	Influenza vaccine	0	4 (0.1)	4 (<0.1)
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	0	0	0
	Pneumococcal vaccines	7 (0.5)	12 (0.4)	19 (0.4)
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	8 (0.5)	13 (0.4)	21 (0.5)
	Rotavirus vaccine	9 (0.6)	12 (0.4)	21 (0.5)
	Tuberculosis vaccine	4 (0.3)	5 (0.2)	9 (0.2)
	Number of doses received, n			
	Any vaccine	32	50	82
	Hepatitis B vaccine	4	4	8
	Influenza vaccine	0	4	4

表 57　　ワクチン接種の状況：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

Time of dosing	Vaccine class	Placebo (N = 1475)	Nirsevimab (N = 2966)	Total (N = 4441)
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella	0	0	0
	Pneumococcal vaccines	7	12	19
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	8	13	21
	Rotavirus vaccine	9	12	21
	Tuberculosis vaccine	4	5	9
Within (±) 7 days of dosing	**Subjects with at least one dose [a], n (%)**			
	Any vaccine	119 (8.1)	204 (6.9)	323 (7.3)
	Hepatitis B vaccine	27 (1.8)	35 (1.2)	62 (1.4)
	Influenza vaccine	6 (0.4)	10 (0.3)	16 (0.4)
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	3 (0.2)	4 (0.1)	7 (0.2)
	Pneumococcal vaccines	51 (3.5)	110 (3.7)	161 (3.6)
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	61 (4.1)	131 (4.4)	192 (4.3)
	Rotavirus vaccine	50 (3.4)	107 (3.6)	157 (3.5)
	Tuberculosis vaccine	34 (2.3)	47 (1.6)	81 (1.8)
	Number of doses received, n			
	Any vaccine	233	448	681
	Hepatitis B vaccine	27	35	62
	Influenza vaccine	6	10	16
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	3	4	7
	Pneumococcal vaccines	51	110	161
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	62	135	197
	Rotavirus vaccine	50	107	157
	Tuberculosis vaccine	34	47	81
Within (±) 14 days of dosing	**Subjects with at least one dose [a], n (%)**			
	Any vaccine	395 (26.8)	728 (24.5)	1123 (25.3)
	Hepatitis B vaccine	66 (4.5)	114 (3.8)	180 (4.1)
	Influenza vaccine	26 (1.8)	42 (1.4)	68 (1.5)
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	10 (0.7)	12 (0.4)	22 (0.5)
	Pneumococcal vaccines	227 (15.4)	442 (14.9)	669 (15.1)
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	245 (16.6)	502 (16.9)	747 (16.8)
	Rotavirus vaccine	205 (13.9)	430 (14.5)	635(14.3)
	Tuberculosis vaccine	72 (4.9)	123 (4.1)	195 (4.4)
	Number of doses received, n			
	Any vaccine	856	1675	2531
	Hepatitis B vaccine	66	115	181
	Influenza vaccine	26	43	69
	Measles/Mumps/Rubella/Varicella vaccine	10	12	22
	Pneumococcal vaccines	227	444	671

表 57　　ワクチン接種の状況：MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

Time of dosing	Vaccine class	Placebo (N = 1475)	Nirsevimab (N = 2966)	Total (N = 4441)
	Polyvalent DPT-containing vaccine (with or without polio, Hep B, Men A, Men C, Hib)	250	508	758
	Rotavirus vaccine	205	430	635
	Tuberculosis vaccine	72	123	195

[a] Subjects with more than one dose were counted once in each of those categories.
DPT = diphtheria, pertussis and tetanus; Hep B = hepatitis B; Hib = haemophilus influenzae type b; Men A = meningococcal A; Men C = meningococcal C; N = number of subjects.
Source: Table 1.3.2.9.1, ISA, Module 5.3.5.3

ワクチンと併用投与した被験者に発現した有害事象

治験薬投与と同日、前後 7 日以内又は前後 14 日以内にワクチンを接種した被験者においてワクチン接種後 7 日以内及び 28 日以内に有害事象を発現した被験者の割合は、いずれのワクチンの種別も投与群間で概ね同程度であった。また、臨床的に意味のある違いはいずれの有害事象（PT 別）でも認められなかった。ワクチンを接種した被験者に発現した有害事象の要約を以下の表に示した。

Table	**Table Location**
AEs reported within 7 days after any vaccine vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 90.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 28 days after any vaccine vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 90.3, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 7 days after Tuberculosis Vaccination vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing AEs reported within 28 days after Tuberculosis Vaccination vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.10.1.1, ISA, Module 5.3.5.3 Table 1.3.2.10.2.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 7 days after Measles/Mumps/Rubella/Varicella Vaccination vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing AEs reported within 28 days after Measles/Mumps/Rubella/Varicella Vaccination vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.11.1.1, ISA, Module 5.3.5.3 Table 1.3.2.11.2.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 7 days after Rotavirus Vaccination vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing AEs reported within 28 days after Rotavirus Vaccination vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.12.1.1, ISA, Module 5.3.5.3 Table 1.3.2.12.2.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 7 days after Polyvalent Diphtheria-Poliomyelitis-Tetanus Containing Vaccination	

Table	Table Location
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.13.1.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 28 days after Polyvalent Diphtheria-Poliomyelitis-Tetanus Containing Vaccination	Table 1.3.2.13.2.1, ISA, Module 5.3.5.3
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	
AEs reported within 7 days after Pneumococcal Vaccination	
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.14.1.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 28 days after Pneumococcal Vaccination	
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.14.2.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 7 days after Influenza Vaccination	
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.15.1.1, ISA, Module 5.3.5.3
AEs reported within 28 days after Influenza Vaccination	
vaccination within the same day or within 7 or 14 days before or after IP dosing	Table 1.3.2.15.2.1, ISA, Module 5.3.5.3

AE = adverse event; IP = investigational product.

2.7.4.5.3 抗体依存性増強

現時点で、ニルセビマブ投与により RS ウイルス感染症の抗体依存性増強が発現することを示すデータはない。複数の非臨床試験で、ニルセビマブ投与後の抗体依存性増強の潜在的なリスクを評価した（2.7.4.1.1.4 項及び非臨床薬理試験 2.6.2.2.5 項）。

自然感染でも重度の臨床的症状が発生する可能性があり、呼吸器疾患増強と鑑別するバイオマーカーがないため、臨床評価では介入群と対照群との間で重症例の割合の比較が必要である（Arvin et al 2020）。最初の RS ウイルス感染の際に疾患増強のリスクが最も高くなるが、臨床試験の結果からはその可能性は低いことが示唆された。MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団において、Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合（プラセボに対する相対リスク減少：77.3%、95% CI：50.3%～89.7%）及び MA RSV LRTI（非常に重度）の発現割合（プラセボに対する相対リスク減少：86.0%、95% CI：62.5%～94.8%）で、高い発症抑制効果が認められた。さらに、入院した被験者ではプラセボ群に比べてニルセビマブ群で RS ウイルスによる下気道感染の重症度が低い傾向が見られた（臨床的有効性 2.7.3.3.2.4.3 項）。

別の理論上の懸念として、血清中の抗ウイルス mAb 濃度が低い状況において、自然感染の際に、免疫複合体を原因とする疾患増強が発現する可能性がある。これは、mAb の血清濃度が低下するにしたがって顕著になると考えられる（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Figure 9）。MELODY 主要コホートの南アフリカの被験者のうち、治験薬投与の 5 か月後に初めて RS ウイルスの曝露を受けた被験者を対象とした探索的有効性評価で、Day 151 から Day 361 の評価期間において、MA RSV LRTI の発現割合がプラセボ群に比べてニルセビマブ群で低い傾向が見られた（ハザード比：0.491、95% CI：0.158～1.523）（臨床的有効性 2.7.3.5 項）。

ニルセビマブ濃度が低下するシーズン 2（Day 362～Day 511）における RS ウイルス感染の発現状況を評価するためのデータとして、MELODY 併合コホートのデータが得られている。

MELODY 併合コホートの Day 362～Day 511 の結果において、中央判定又は実施医療機関の検査で確認されたすべての MA RSV LRTI（検査を問わない）の発現割合は低く、投与群間で同程度

であった（ニルセビマブ群 1.8%例［35/1944 例］、プラセボ群 2.1%［20/967 例］、表 58）。すべての入院を伴う受診を要した RS ウイルスによる呼吸器疾患（検査を問わない）の発現割合は投与群間で同程度であった（ニルセビマブ群 0.5%［10/1944 例］、プラセボ群 0.6%［6/967 例］）。入院したニルセビマブ群（10 例）及びプラセボ群（6 例）の被験者の医療資源の利用状況をレビューした結果、プラセボ群に比べてニルセビマブ群の被験者で呼吸器疾患の重症度の増加は見られなかった（第 5 部 3.5.1 項 MELODY CSR Listing 259）。全体として、MELODY 併合コホートの生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズン（Day 362～Day 511）の安全性の結果から、MA RSV LRTI の発現例数の増加はなく、プラセボ群に比べてニルセビマブ群の被験者で RS ウイルス感染症の重症度の増加は見られなかった。

表 58　受診を要した下気道感染の有害事象の発現割合：MELODY 併合コホート、シーズン 1 及びシーズン 2（ITT 解析対象集団）

	MELODY 併合コホート to Day 151 (ITT)		MELODY 併合コホート Day 362 to Day 511 (ITT)	
Definition	Placebo (N = 1003) n (%)	Nirsevimab (N = 2009) n (%)	Placebo (N = 1003) n (%)	Nirsevimab (N = 2009) n (%)
All MA RSV (any test) LRTI	75 (7.5)	34 (1.7)	20/967 (2.1)	35/1944 (1.8)
All MA RSV LRTI	69 (6.9)	29 (1.4)	18/967 (1.9)	30/1944 (1.5)
MA RSV LRTI	54 (5.4)	24 (1.2)	10/967 (1.0)	19/1944 (1.0)
All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation	26 (2.6)	15 (0.7)	6/967 (0.6)	10/1944 (0.5)
All MA RSV respiratory illness with hospitalisation	22 (2.2)	10 (0.5)	4/967 (0.4)	6/1944 (0.3)
MA RSV LRTI with hospitalisation	20 (2.0)	9 (0.4)	3/967 (0.3)	3/1944 (0.2)
MA RSV LRTI (very severe)	17 (1.7)	7 (0.3)	3/967 (0.3)	3/1944 (0.2)
All MA LRTI (any cause)	139 (13.9)	172 (8.6)	71/967 (7.3)	134/1944 (6.9)
All MA respiratory illness with hospitalisation (any cause)	37 (3.7)	45 (2.2)	11/967 (1.1)	21/1944 (1.1)

Rows are ordered by increasing level of severity for case definitions of MA RSV LRTI or respiratory illness. For details on case definitions see Table 5, Section 1.2.2.3, Module 2.7.3.

ITT = intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; MA = medically attended; n = number of subjects in a category; RSV = respiratory syncytial virus.

Sources: For MELODY (All Subjects) data to Day 151: Table 178.3, Table 178.5, and Table 252.4, ISA, Module 5.3.5.3; Table 14.2.1.1, Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.3.1.2, and Table 14.2.8.1.c, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

For MELODY (All Subjects) data Day 362 to 511: Table 14.2.1.13, MELODY CSR, Module 5.3.5.1

2.7.4.5.4　バイパス手術後に治験薬を補充投与された慢性肺疾患／先天性心疾患の被験者（MEDLEY シーズン 1 及びシーズン 2）

MEDLEY シーズン 1 では、ニルセビマブ群の 8 例（被験者番号 [redacted]；第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.5.1.1）及びパリビズマブ群の 7 例が、心肺バイパスの外科手術に関連して治験薬を補充投与された。ニルセビマブ群で治験薬を補充投与された被験者に、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象又は皮膚過敏症反応の報告はなかった。

8 例の限られたデータにおいて、ニルセビマブの安全性シグナルは観察されず、また、シーズン 1 の Day 361 までに行われた評価で、ベースライン後に検出可能な ADA が発現した被験者はいなかった。

シーズン 2 では、ニルセビマブ群の 2 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]；第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.5.1.2）が、心肺バイパスの外科手術に関連して治験薬を補充投与された。この 2 例に、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象又は皮膚過敏症反応の報告はなかった。2 例の限られたデータにおいて、ニルセビマブの安全性シグナルは観察されず、また、シーズン 2 の Day 361 までにベースライン後に検出可能な ADA が発現した被験者はいなかった。

2.7.4.5.5 抗薬物抗体による影響

免疫原性及び ADA による安全性への影響を評価するデータとして、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団、MEDLEY シーズン 1 及びシーズン 2 並びに MUSIC シーズン 1 及びシーズン 2 の Day 361 までのデータが収集された。ADA 陽性は、ニルセビマブに対する ADA 抗体価が 50 以上と定義した。免疫原性に関する詳細は、Integrated Summary of Immunogenicity（第 5 部 3.5.3 項）に記載した。

Study 3、MELODY、MEDLEY 及び MUSIC において、ベースライン後から Day 361 までのいずれかの時点でニルセビマブに対して ADA 陽性となったニルセビマブ群の被験者の割合は次のとおりであった：MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団 6.2%（155/2493 例）、MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団 6.2%（179/2875 例）（Day 361 までの MELODY 主要コホート及び安全性コホート並びに Study 3 のデータに基づく）、MEDLEY シーズン 1 5.8%（34/587 例、早産児コホート 24 例、CLD/CHD コホート 10 例）。

MEDLEY の NIRS/NIRS 群でシーズン 2 まで継続した CLD/CHD を有する被験者 180 例のうち、シーズン 1 の Day 361 までの ADA 陽性例は 8/180 例（4.4%）であった。シーズン 2 の Day 31 及び Day 151 における ADA 陽性例はそれぞれ 1/90 例（1.1%）及び 0/168 例（0.0%）であった。これらの結果から、ニルセビマブ再投与時（シーズン 2）の免疫反応について、ニルセビマブ初回投与（シーズン 1）によるプライミング効果は認められなかった。また、シーズン 1 でベースライン後に ADA 陽性となった 8 例のうち、シーズン 2 で ADA 陽性となった被験者は 1 例であったことから、2 回目のニルセビマブ投与（シーズン 2 の Day 1）による免疫反応の増強（ブースター効果）も認められなかった。注目すべき点として、シーズン 2 に 2 回目のニルセビマブを投与された集団及びその他のいずれの投与群においても、シーズン 2 で過敏症（又はその他の注目すべき有害事象）の報告はなかった。シーズン 1 でパリビズマブを投与されシーズン 2 でニルセビマブを投与された被験者（PALI/NIRS 群）では、シーズン 2 のベースライン後にニルセビマブに対する ADA 陽性となったのは、検体が入手できた 40 例中 1 例（2.5%）のみであった。この 1 例に、治験薬に関連すると判断された有害事象、注目すべき有害事象又は皮膚過敏症反応の発現はなかった。

MUSIC において、ベースライン後の ADA 陽性例は 11/97 例（11.3%）であった。これら 11 例のうち、シーズン 1 でニルセビマブの初回投与を受けた被験者は 3 例、シーズン 2 でニルセビマブの初回投与を受けた被験者は 8 例であった。ADA 陽性例のうち 1 例は投与 1 時間後に治験薬に関連すると判断されたグレード 1 の発熱を発現し、別の 1 例は ADA 検出前に化学療法による皮疹を発現した。残りの ADA 陽性例では、治験薬に関連すると判断された有害事象、注目すべき有害事象又は皮膚過敏症反応の発現はなかった。

以下に、ニルセビマブ群の安全性評価の詳細をベースライン後の ADA 発現状況別に記載した。

全体として、ニルセビマブ群でベースライン後の ADA 陽性例は少なく、データは限られているが、ADA がニルセビマブの安全性に影響を及ぼしている可能性は低い。各試験で、ベースライン後の ADA 陽性例の安全性プロファイルは、ADA 陰性例又は対照群の被験者の安全性プロファイルと同様であった。非盲検の MUSIC でベースライン後の ADA 陽性例においても安全性に懸念は認められなかった。

いずれの試験でも治験責任（分担）医師の評価に基づく免疫複合体疾患は認められなかった。MedDRA PT に基づく免疫複合体疾患は MUSIC の 2 例で認められたが（ベースラインで認められた基礎疾患の悪化）、これらの被験者の Day 361 までの評価ではベースライン後の ADA は陰性であった。

2.7.4.5.5.1 MELODY 併合コホート／Study 3 推奨用量安全性併合集団

全体として、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、ニルセビマブ群で 155 例（6.2%）、プラセボ群で 24 例（1.9%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.5.3.2）。

ベースライン後の ADA 陽性例のうち、有害事象が報告された被験者は、ニルセビマブ群で 143/155 例（92.3%）、プラセボ群で 21/24 例（87.5%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.5.4.2）。ベースライン後に一度も ADA 陽性とならなかった被験者は、ニルセビマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 2415 例及び 1260 例で、そのうち有害事象が報告された被験者はそれぞれ 2062 例（85.4%）及び 1067 例（84.7%）であった。ニルセビマブ群におけるベースライン後の ADA 陽性例で比較的よく見られた有害事象（発現割合 10%超）は、以下のとおりであった（ベースライン後に ADA 陽性となった被験者、ベースライン後に一度も ADA 陽性とならなかった被験者の順で記載）（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.5.4.2）。

- 上気道感染：75/155 例（48.4%）、793/2415 例（32.8%）
- 上咽頭炎：31/155 例（20.0%）、490/2415 例（20.3%）
- 胃腸炎：28/155 例（18.1%）、256/2415 例（10.6%）
- 鼻炎：22/155 例（14.2%）、230/2415 例（9.5%）
- おむつ皮膚炎：23/155 例（14.8%）、248/2415 例（10.3%）
- 鼻閉：22/155 例（14.2%）、188/2415 例（7.8%）
- 下痢：22/155 例（14.2%）、193/2415 例（8.0%）
- 細気管支炎：21/155 例（13.5%）、167/2415 例（6.9%）

重篤な有害事象が報告された被験者は、ベースライン後に ADA 陽性となった被験者で 20 例（12.9%）、ベースライン後に一度も ADA 陽性とならなかった被験者で 199 例（8.2%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.5.5.2）。ベースライン後に一度も ADA 陽性とならなかった被験者と比べて、ADA 陽性となった被験者のみで認められた有害事象（PT 別）の発現に一定の傾向は認められなかった。

2.7.4.5.5.2 MELODY 併合コホート／Study 3 安全性併合集団

全体として、ベースライン後のいずれかの時点でニルセビマブに対して ADA 陽性となった被験者は、ニルセビマブ群で 179/2875 例（6.2%）、プラセボ群で 32/1430 例（2.2%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.5.3.1）。

ベースライン後に ADA 陽性となった被験者のうち有害事象が報告された被験者は、ニルセビマブ群で 165/179 例（92.2%）であった。ベースライン後に一度も ADA 陽性とならなかった被験者のうち有害事象が報告された被験者は 2389/2787 例（85.7%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.5.4.1）。

重篤な有害事象が報告された被験者は、ベースライン後に ADA 陽性となった被験者で 22/179 例（12.3%）、ベースライン後に一度も ADA 陽性とならなかった被験者で 235/2787 例（8.4%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISA Table 1.5.5.1）。

ニルセビマブ群で治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応が認められ、かつベースライン後にニルセビマブに対する ADA が陽性となった被験者は、1 例（MELODY）であった（詳細は 2.7.4.2.1.6.1 項に記載）。

2.7.4.5.5.3 MEDLEY シーズン 1 及びシーズン 2

ニルセビマブ及びパリビズマブに対する ADA の測定にはそれぞれ異なる分析法を用いたため、ADA の発現割合及び抗体価を直接比較することはできなかった。

2.7.4.5.5.3.1 MEDLEY シーズン 1：免疫原性及び安全性

MEDLEY シーズン 1 の Day 361 までの解析において、Day 361 時点で ADA 検体が入手できたのは、被験者全体の 87.6%であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.4.1.1）。

シーズン 1 において検体が入手できた被験者のうち、ニルセビマブ群の 5.8%（34/587 例）（早産児コホート 24 例、CLD/CHD コホート 10 例）で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。また、パリビズマブ群の 6.9%（20/289 例）（早産児コホート 14 例、CLD/CHD コホート 6 例）でベースライン後にパリビズマブに対する ADA 陽性となった。ADA 陽性例が少ないため、これらのデータの解釈には注意が必要である。

シーズン 1 において、ニルセビマブ群の有害事象の発現割合は、ベースライン後のニルセビマブに対する ADA 陽性例で 79.4%（27/34 例）、ニルセビマブに対する ADA 陽性とならなかった被験者で 71.9%（417/580 例）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.4.5.1）。ベースライン後のニルセビマブに対する ADA 陽性例において比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%超）（ベースライン後のニルセビマブに対する ADA 陽性となった被験者、ニルセビマブに対する ADA 陽性とならなかった被験者の順で記載）は、上気道感染（13/34 例［38.2%］vs 135/580 例［23.3%］）、鼻閉（4/34 例［11.8%］vs 37/580 例［6.4%］）、咳嗽（5/34 例［14.7%］vs 11/580 例［1.9%］）及び RS ウイルス細気管支炎（4/34 例［11.8%］vs 2/580 例［0.3%］）であった。シーズン 1 の早産児コホートと CLD/CHD コホートにおいても同様の結果であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 12.1.5.2.1 項）。

シーズン 1 において重篤な有害事象が報告された被験者は、ベースライン後のニルセビマブに対する ADA 陽性例で 8 例（23.5%）、ニルセビマブに対する ADA 陽性とならなかった被験者で 72 例（12.4%）であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.4.6.1）。

全体として、ADA 陽性例は少なかったものの、ADA がニルセビマブの安全性に影響を及ぼした可能性は低い。治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症反応がニルセビマブ群の 2 例

（0.3%）で認められ、このうち Day 209 に事象が発現した 1 例は、Day 361 に初めて ADA 陽性となった。この皮膚過敏症の事象は、即時型過敏症の発現が予想された期間から大きく外れた時期に発現した接触皮膚炎であり、治験薬に関連しないと判断され、また注目すべき有害事象として報告されなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 12.1.2.4.3 項）。

2.7.4.5.5.3.2 MEDLEY シーズン 2：免疫原性及び安全性

シーズン 2 の NIRS/NIRS 群のうち、シーズン 1 の Day 361 における ADA 陽性例は 7/174 例（4.0%）であった。シーズン 2 における ADA 陽性例は、Day 31 で 1/90 例（1.1%）、Day 151 では 0/168 例（0.0%）、Day 361 で 13/144 例（9.0%）であった。これらの結果から、ニルセビマブ再投与時（シーズン 2）の免疫反応について、ニルセビマブ初回投与（シーズン 1）によるプライミング効果は認められなかった。また、シーズン 1 でベースライン後に ADA 陽性となったすべての被験者において、シーズン 2 では ADA 陽性が認められなかったことから、2 回目のニルセビマブ投与（シーズン 2 の Day 1）による免疫反応の増強（ブースター効果）も認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR 11.6.2 項）。

シーズン 1 でパリビズマブを投与されシーズン 2 でニルセビマブを投与された被験者（PALI/NIRS 群）で、シーズン 2 におけるベースライン後のニルセビマブに対する ADA 陽性例は、検体が入手できた被験者の 2.5%（1/40 例）であった。この 1 例に、治験薬に関連すると判断された有害事象、注目すべき有害事象又は皮膚過敏症反応の発現はなかった。

全体として、ADA 陽性例は少なかったものの、ADA がニルセビマブの安全性に影響を及ぼしている可能性は低い（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.4.5.2 及び Table 14.4.6.2）。注目すべき点として、シーズン 2 に 2 回目のニルセビマブを投与された被験者（NIRS/NIRS 群）及びその他のいずれの投与群においても、シーズン 2 で過敏症及びその他の注目すべき有害事象の報告はなかった（2.7.4.2.1.1.3 項）。

早産児コホートと CLD/CHD コホートでも同様の結果が得られた（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.4.5.1 及び Table 14.4.6.1）。

シーズン 1 とシーズン 2 の通算期間において、治験薬投与下での ADA 発現割合は、NIRS/NIRS 群で 11.7%、PALI/PALI 群で 14.3%であった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.4.7.3）。

シーズン 1 とシーズン 2 の通算期間で NIRS/NIRS 群及び PALI/PALI 群に発現した有害事象及び重篤な有害事象についてベースライン後の ADA 発現状況別の器官別大分類及び PT を要約した（NIRS/NIRS 群及び PALI/PALI 群それぞれで、ベースライン後のニルセビマブに対する ADA 陽性の有無別で要約）（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Table 14.4.5.3 及び Table 14.4.6.3）。

シーズン 1 又はシーズン 2 における ADA 陽性例は少なかったものの、ADA がニルセビマブ又はパリビズマブの安全性に影響を及ぼしている可能性は低い。

2.7.4.5.5.4 MUSIC

MUSIC において、ベースライン後の ADA 陽性例は 11/97 例（11.3%）であった。これら 11 例のうち、シーズン 1 でニルセビマブの初回投与を受けた被験者は 3 例、シーズン 2 でニルセビマブ初回投与を受けた被験者は 8 例であった（第 5 部 3.5.2 項 MUSIC CSR Table 14.4.1.4_a 及び Table 14.4.1.3_a）。

ADA 陽性例のうち 1 例は投与 1 時間後に治験薬に関連すると判断されたグレード 1 の発熱を発現し、別の 1 例は ADA 検出前に化学療法による皮疹を発現した。残りの ADA 陽性例では、治

験薬に関連すると判断された有害事象、注目すべき有害事象又は皮膚過敏症反応の発現はなかった。

2.7.4.5.6 薬物相互作用

ニルセビマブの PK に対する薬物相互作用の影響を評価することを目的とした正式な試験は実施していない（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.8 項）。典型的な mAb であるニルセビマブは細胞内異化作用により消失し、肝臓を介する代謝排泄は主要な消失経路ではない。このことから、シトクロム P450 経路を誘導又は阻害する低分子医薬品は、ニルセビマブの PK に影響を与えないと考えられる。

ニルセビマブは、原因病原体である RS ウイルス上に存在するタンパク質を標的とし、ヒトの内因性標的を有さないこと、及び分子サイズが大きいことから、シトクロム P450 酵素を直接又は間接的に誘導又は阻害することはなく、これらの酵素により代謝される低分子化合物の PK に影響を与えることもないと考えられる。

2.7.4.5.7 妊娠及び授乳時の使用

本項に該当する記載はない。妊婦及び授乳中の女性はニルセビマブの投与対象ではないため、ニルセビマブのいずれの臨床試験にも含まれていない。

2.7.4.5.8 過量投与

過量投与の規制上の定義は、1 回の投与で推奨用量を超えて投与することである。ニルセビマブの臨床試験において、この定義に該当する過量投与が 1 件報告された。MEDLEY で、体重 4.97 kg の被験者にニルセビマブ 100 mg が単回筋肉内投与された。この被験者の体重は 5 kg 未満であったため、推奨された体重別固定用量に従いニルセビマブ 50 mg が単回投与されるはずであった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.2.1）。Day 89 までに当該被験者に有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 MEDLEY CSR Listing 16.2.7.1.1.1）。治験薬の曝露量が安全上の許容範囲内であったため、治験依頼者は当該事例を過量投与として取り扱う必要はないと判断した。

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

2.7.4.5.9 薬物乱用

ニルセビマブに関する薬物乱用又は薬物依存の可能性について、それらを裏付ける又は予測する情報はない。

2.7.4.5.10 離脱症状及び反跳現象

ニルセビマブの離脱症状及び反跳現象を評価することを目的とした正式な試験は実施していない。

2.7.4.5.11 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ニルセビマブの投与対象は小児のため、本項に該当する記載はない。なお、ニルセビマブの作用機序に基づき、ニルセビマブは自動車運転及び機械操作の能力に影響を及ぼさない、又は影響は少ないものと予想される。

2.7.4.6 副作用の表示

ニルセビマブの臨床開発プログラムから得られたデータ及び開発プログラムのその他の関連情報（完了試験や非臨床情報等）に基づく評価結果、並びにニルセビマブの開発プログラム以外の情報（文献レビュー等）から、ニルセビマブに関連すると判断する合理的な可能性のある有害事象はわずかであった。副作用及び発現頻度のカテゴリを表 59 に示した。

表 59 副作用

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

[a] Frequencies: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100); rare (≥ 1/10000 to < 1/1000); very rare (< 1/10000) and not known (cannot be estimated from available data).

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

[c] Injection site reaction was defined by the following grouped preferred terms: injection site reaction, injection site pain, injection site induration, injection site oedema, injection site swelling, occurring within 7 days post dose.

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

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class.

RS ウイルス感染症の重症化リスクの高い小児

MEDLEY において、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える超早産児（在胎期間 29 週未満）196 例及び CLD 又は CHD を有する小児 306 例を含む RS ウイルス感染症の重症化リスクの高い小児 918 例（ニルセビマブ群 614 例、パリビズマブ群 304 例）を対象に安全性を評価した。生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児にニルセビマブを投与したときの安全性プロファイルは、パリビズマブの安全性プロファイルと類似していた。

MEDLEY において、生後初回の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブ又はパリビズマブを投与され、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された CLD 又は CHD を有する小児 220 例を対象に安全性を評価した。生後初回及び 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された小児（180 例）のニルセビマブの安全性プロファイルは、生後初回の RS ウイルス流行シーズンにパリビズマブを投与され、生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された小児（40 例）の安全性プロファイルと類似していた。また、これら両投与群の小児のニルセビマブの安全性プロファイルは、2 回の RS ウイルス流行シーズンともパリビズマブを投与された小児の安全性プロファイルと類似していた。

非盲検、非対照、単回投与試験である MUSIC において、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンにニルセビマブを投与された免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児（100 例）を対象に安全性を評価した。これらの被験者で認められた治療歴／病歴は、原発性免疫不全（複合型免疫不全、抗体欠損症又はその他の免疫不全）（33 例）、高用量の全身性ステロイド療法（29 例）、臓器又は骨髄移植歴（16 例）、免疫抑制性の化学療法（20 例）、その他の免疫抑制療法（15 例）、ヒト免疫不全ウイルス感染症（8 例）であった。MUSIC で認められたシーズン 1 及びシーズン 2 に投与されたニルセビマブの安全性プロファイルは、免疫不全を有する小児集団

で予測されたものであり、正期産時及び早産児（在胎期間 29 週以上）（Study 3 及び MELODY）におけるニルセビマブの安全性プロファイルとも一貫していた。シーズン 2 にニルセビマブを投与された小児において、新たな副作用は特定されなかった。

2.7.4.7 市販後データ

本項では、ニルセビマブの安全性に関する市販後データとして、ベイフォータス（一般名：ニルセビマブ）の定期的ベネフィット・リスク評価報告（調査期間：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）について要約する。

2.7.4.7.1 製造販売承認

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、ベイフォータス筋注剤は、5 つの市場（欧州経済領域、英国、カナダ、米国及びブラジル）で承認されている。

2.7.4.7.2 調査期間中の患者の曝露量

ベイフォータスは当該調査期間中に発売され、発売以来、世界における患者の曝露量は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、900933 ユニットと推定された。

2.7.4.7.3 安全性参照情報の変更

当該調査期間中に、ベイフォータスの CCDS（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付、version [redacted]）の「4.4 Special Warnings and Precautions」に、タンパク質喪失状態の小児に関する以下の注意喚起が追記された。

> Use in individuals with protein-losing conditions
>
> In some individuals with protein-losing conditions, an increased clearance of nirsevimab was observed in clinical trials (see section 5.2). Nirsevimab may not provide the same level of protection in individuals with significant protein loss.

2.7.4.7.4 安全性に関する最新情報

当該調査期間以降に、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間を対象とした定期的安全性報告（PSUR）に対するファーマコビジランスリスク評価委員会（PRAC）の PSUR 評価報告書（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）を受領した。PRAC の勧告として、製造販売業者は次回の PSUR において、多形紅斑及びその他の重篤な皮膚反応を注意深く監視することが求められている。また、20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日、FDA は、ベイフォータスの使用により報告された重篤な皮膚・過敏症反応の市販後症例に関する情報提供依頼書（Request for Information）を発出した。当該安全性トピックについて評価を行ったが、新たな安全性の問題や懸念は特定されなかった。

2.7.4.7.5 結論及び措置

当該調査期間中に、安全性に係る重要な措置の実施、又は提案はなかった。

ベイフォータスによる治療の有益性は、臨床プログラム及び市販後の安全性の経験と比較検討している。当該調査期間中に入手したデータに加え、入手可能な有効性・安全性の累積データを評価したが、ベイフォータスのベネフィット・リスクプロファイルに変更はなかった。

ベイフォータスの定期的ベネフィット・リスク評価報告及びCCDSの情報は、既知のベネフィット・リスクプロファイルを正確に反映していると考える。

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]

2.7.4.8　臨床的安全性　付録
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。

D5290C00003 試験（Study 3）（5.3.5.1.1）

最終解析

Table 14.3.1.1.1	Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.1.2	Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Highest Severity - As-Treated Population
Table 14.3.1.1.3	Investigational Product Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.2.1	Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.2.2	Investigational Product Related Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.3.1	Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.3.2	Investigational Product Related Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.4.1	Treatment-emergent Skin Reactions by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.4.2	Investigational Product Related Treatment-emergent Skin Reactions by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.5.1	Treatment-emergent Skin Hypersensitivity Reactions by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.5.2	Investigational Product Related Treatment-emergent Skin Hypersensitivity Reactions by System Organ Class and Preferred Term
Table 14.3.1.6.1	Treatment-emergent New Onset Chronic Disease by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population
Table 14.3.1.6.2	Investigational Product Related Treatment-emergent New Onset Chronic Disease by System Organ Class and Preferred Term - As-Treated Population

D5290C00004 試験（MELODY）（5.3.5.1.3）

最終解析

Table 14.3.1.1.1	Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population
Table 14.3.1.1.2	Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Highest Severity - As-treated Population
Table 14.3.1.1.3	Investigational Product Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population
Table 14.3.1.2.1	Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population
Table 14.3.1.2.2	Investigational Product Related Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population
Table 14.3.1.3.1.1	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest based on Investigator Assessment by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population
Table 14.3.1.3.1.2	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Based on Selected MedDRA Preferred Terms Codes by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population
Table 14.3.1.3.2	Investigational Product Related Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Based on Selected MedDRA Preferred Terms Codes by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population

Table 14.3.1.4.2	Investigational Product Related Treatment-Emergent Skin Reactions by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population
Table 14.3.1.6.1	Treatment-Emergent New Onset Chronic Disease by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population
Table 14.3.1.6.2	Investigational Product Related Treatment-Emergent New Onset Chronic Disease by System Organ Class and Preferred Term - As-treated Population
Table 14.3.1.7.2	Treatment-emergent Skin Reactions by System Organ Class and Preferred Term (As-treated Population)
Table 14.3.1.7.4	Treatment-emergent Skin Hypersensitivity Reactions by System Organ Class and Preferred Term (As-treated Population)

D5290C00005 試験（MEDLEY）（5.3.5.1.4）

最終解析

Table 14.3.2.1.2.1	Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.2.1.2.2	Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.2.1.2.3	Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 1 + Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.2.3.1	Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Highest Severity (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.2.3.2	Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Highest Severity (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.2.4.1.1	Investigational Product Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.2.4.1.2	Investigational Product Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.3.1.1	Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.3.1.2	Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.3.1.3	Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 1 + Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.3.4.1	Investigational Product Related Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.3.4.2	Investigational Product Related Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.4.1.1	Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest based on Investigator's Assessment by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.4.1.2	Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest based on Investigator's Assessment by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.4.1.3	Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest based on Investigator's Assessment by System Organ Class and Preferred Term (Season 1 + Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.4.5.1	Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest based on Selected MedDRA Preferred Terms by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.4.5.2	Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest based on Selected MedDRA Preferred Terms by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.4.5.3	Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest based on Selected MedDRA

	Preferred Terms by System Organ Class and Preferred Term (Season 1 + Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.4.9.1	Investigational Product Related Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest based on Selected MedDRA Preferred Terms by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.4.9.2	Investigational Product Related Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest based on Selected MedDRA Preferred Terms by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.5.1.1	Investigational Product Related Treatment-emergent Skin Reactions Including Skin Hypersensitivity Reactions by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.5.1.2	Investigational Product Related Treatment-emergent Skin Reactions Including Skin Hypersensitivity Reactions by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.5.1.3	Investigational Product Related Treatment-emergent Skin Reactions Including Skin Hypersensitivity Reactions by System Organ Class and Preferred Term (Season 1 + Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.6.2.1	Treatment-emergent Skin Reactions by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.6.2.2	Treatment-emergent Skin Reactions by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.6.4.1	Treatment-emergent Skin Hypersensitivity Reactions by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.6.4.2	Treatment-emergent Skin Hypersensitivity Reactions by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.6.4.3	Treatment-emergent Skin Hypersensitivity Reactions by System Organ Class and Preferred Term (Season 1 + Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.7.1.1	Treatment-emergent New Onset Chronic Disease by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.7.1.2	Treatment-emergent New Onset Chronic Disease by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.7.1.3	Treatment-emergent New Onset Chronic Disease by System Organ Class and Preferred Term (Season 1 + Season 2), As-treated Population (Season 2)
Table 14.3.7.4.1	Investigational Product Related Treatment-emergent New Onset Chronic Disease by System Organ Class and Preferred Term (Season 1), As-treated Population (Season 1)
Table 14.3.7.4.2	Investigational Product Related Treatment-emergent New Onset Chronic Disease by System Organ Class and Preferred Term (Season 2), As-treated Population (Season 2)

D5290C00008 試験（MUSIC）（5.3.5.2.1）

最終解析

Table 14.3.1.1.1_a	Treatment-emergent adverse events by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.1.2_a	Treatment-emergent adverse events by system organ class and preferred term and by highest severity (as-treated population)
Table 14.3.1.1.3_a	Investigational product related treatment-emergent adverse events by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.1.4_a	Investigational product related treatment-emergent adverse events by system organ class and preferred term and by highest severity (as-treated population)
Table 14.3.1.2.1_a	Treatment-emergent serious adverse events by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.2.2_a	Investigational product related treatment-emergent serious adverse events by system organ class and preferred term (as-treated population)

Table 14.3.1.3.1.1_a	Treatment-emergent adverse events of special interest based on investigator assessment by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.3.1.2_a	Investigational product related treatment-emergent adverse events of special interest based on investigator assessment by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.3.2.1_a	Treatment-emergent adverse events of special interest based on selected MedDRA PT codes by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.3.2.2_a	Investigational product related treatment-emergent adverse events of special interest based on selected MedDRA PT codes by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.4.1_a	Treatment-emergent skin reactions by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.4.2_a	Investigational product related treatment-emergent skin reactions by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.4.4_a	Treatment-emergent skin hypersensitivity reactions by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.4.5_a	Investigational product related treatment-emergent skin hypersensitivity reactions by system organ class and preferred term (as-treated population)
Table 14.3.1.6.1_a	Treatment-emergent new onset chronic disease by system organ class and preferred term (as-treated population)

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]

2.7.5　参考文献
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。

参考文献

Acosta et al 2015

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

Agresti 2013

Agresti A. Categorical data analysis. 3rd ed. NJ: John Wiley & Sons; 2013. 231 p.

Arvin et al 2020

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

AWMF 2017

[Association of the Scientific Medical Societies in Germany]. [Management of community-acquired pneumonia in children and adolescents (pCAP)] [Internet]. 2017 Mar 31 [cited 2022 Sep 7]. Available from: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/048-013.html German.

Baraldi et al 2014

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

Beyer et al 2004

Beyer WEP, Palache AM, Lüchters G, Nauta J, Osterhaus ADME. Seroprotection rate, mean fold increase, seroconversion rate: which parameter adequately expresses seroresponse to influenza vaccination? Virus Res. 2004;103(1-2):125-32.

Bont et al 2016

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

Carbonell-Estrany et al 2010

Carbonell-Estrany X, Simões EAF, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, et al; Motavizumab Study Group. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. Pediatrics. 2010;125(1):e35-51.

CDC 2021a

Centers for Disease Control and Prevention. Increased interseasonal respiratory syncytial virus (RSV) activity in parts of the southern United States [Internet]. 2021 Jun 10 [cited 2022 Sep 7]. Available from: https://emergency.cdc.gov/han/2021/pdf/CDC-HAN-443-Increased-Interseasonal-RSV-Activity-06.10.21.pdf

CDC 2021b

Centers for Disease Control and Prevention. The national respiratory and enteric virus surveillance system (NREVSS). RSV national trends [Internet]. 2021 Aug 25 [cited 2022 Sep 7]. Available from: https://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/rsv/natl-trend.html

Chaw et al 2020a

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

Chaw et al 2020b

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

Corneli et al 2007

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

CPS 2021

Canadian Paediatric Society. Bronchiolitis: recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age [Internet]. Updated 2021 Nov 30 [cited 2022 Sep 7]. Available from: https://www.cps.ca/en/documents/position/bronchiolitis

Cucinotta and Vanelli 2020

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

Dall'Acqua et al 2006

Dall'Acqua WF, Kiener PA, Wu H. Properties of human IgG1s engineered for enhanced binding to the neonatal Fc receptor (FcRn). J Biol Chem. 2006;281(33):23514-24.

Deming et al 2013

Deming DJ, Patel N, McCarthy MP, Mishra L, Shapiro AM, Suzich JA. Potential for palivizumab interference with commercially available antibody-antigen based respiratory syncytial virus diagnostic assays. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(10):1144-6.

Domachowske et al 2018

Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Villafana T, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MEDI8897, an extended half-life single-dose respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody administered as a single dose to healthy preterm infants. Pediatr Infect Dis J. 2018;37(9):886-92.

Domachowske et al 2021

Domachowske JB, Anderson EJ, Goldstein M. The future of respiratory syncytial virus disease prevention and treatment. Infect Dis Ther. 2021;10(Suppl 1):47-60.

Domachowske et al 2022

Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al; MEDLEY Study Group. Safety of nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity. N Engl J Med. 2022;386(9):892-4.

FDA 2017

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Draft guidance. Respiratory syncytial virus infection: developing antiviral drugs for prophylaxis and treatment guidance for industry [Internet]. 2017 Oct [cited 2022 Sep 7]. Available from: https://www.fda.gov/media/108437/download

Fernandes et al 2013

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

Fogleman 2014

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

Gadomski and Scribani 2014

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

Giersing et al 2019

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

Green et al 2010

Green RJ, Zar HJ, Jeena PM, Madhi SA, Lewis H. South African guideline for the diagnosis, management and prevention of acute viral bronchiolitis in children. S Afr Med J. 2010;100(5):320, 322-5.

Griffin et al 2017

Griffin MP, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Kankam MK, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of MEDI8897, the respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody with an extended half-life, in healthy adults. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(3):e01714-6.

Griffin et al 2020

Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al; Nirsevimab Study Group. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. N Engl J Med. 2020;383(5):415-25.

Hall 2001

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

Hall et al 2013

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

Hammitt et al 2022

Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Cots MB, Bosheva M, Madhi SA, et al; MELODY Study Group. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. N Engl J Med. 2022;386(9):837-46.

HAS 2019

[French National Authority for Health]. [Support for the first episode of acute bronchiolitis in infants less than 12 months of age] [Internet]. 2019 Nov 14 [cited 2022 Sep 7]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118113/fr/prise-en-charge-du-1er-episode-de-bronchiolite-aigue-chez-le-nourrisson-de-moins-de-12-mois French.

Hashim et al 2015

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

Hryniewicz et al 2016

Hryniewicz W, Albrechta P, Radzikowskie A. [Recommendations for the management of community-acquired infections] [Internet]. 2016 [cited 2022 Sep 7]. Available from: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/Rekomendacje2016.pdf Polish.

Johnson et al 1997

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

Karthik et al 2020

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

Kerr 2007

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

Laham et al 2017

Laham FR, Mansbach JM, Piedra PA, Hasegawa K, Sullivan AF, Espinola JA, et al. Clinical profiles of respiratory syncytial virus subtypes A and B among children hospitalized with bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J. 2017;36(8):808-10.

Lee et al 2020

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

Li et al 2019

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

Li et al 2022

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

Liu et al 2020

Liu H, Lu B, Tabor DE, Tovchigrechko A, Wilkins D, Jin H, et al. Characterization of human respiratory syncytial virus (RSV) isolated from HIV-exposed-uninfected and HIV-unexposed infants in South Africa during 2015-2017. Influenza Other Respir Viruses. 2020;14(4):403-11.

Madhi et al 2004

Madhi SA, Klugman KP; Vaccine Trialist Group. A role for Streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia. Nat Med. 2004;10(8):811-3.

MCIN 2010

Spanish Ministry for Science and Innovation. Working Group of the Clinical Practice Guideline on Acute Bronchiolitis; Sant Joan de Déu Foundation Fundació Sant Joan de Déu, coordinator; Clinical Practice Guideline on Acute Bronchiolitis; Quality Plan for the Spanish National Healthcare System of the Spanish Ministry for Health and Social Policy; Catalan Agency for Health Technology Assessment, 2010; Clinical Practice Guidelines in the Spanish National Healthcare System: CAHTA no. 2007/05. [Internet]. 2010 [cited 2022 Sep 7]. Available from: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/GPC_475_Bronchiolitis_AIAQS_compl_en.pdf

McLellan 2015

McLellan JS. Neutralizing epitopes on the respiratory syncytial virus fusion glycoprotein. Curr Opin Virol. 2015;11:70-5.

Miettinen and Nurminen 1985

Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Stat Med. 1985;4(2):213-26.

Mikasa et al 2016

Mikasa K, Aoki N, Aoki Y, Abe S, Iwata S, Ouchi K, et al. JAID/JSC guidelines for the treatment of respiratory infectious diseases: the Japanese Association for Infectious Diseases/Japanese Society of Chemotherapy - The JAID/JSC guide to clinical management of infectious disease/guideline-preparing committee respiratory infectious disease WG. J Infect Chemother. 2016;22(7 Suppl):S1-65.

MINSAL 2013

Chile Ministry of Health. [Outpatient management of lower respiratory infection in children under 5 years] [Internet]. 2013 [cited 2022 Sep 7]. Available from: https://www.minsal.cl/portal/url/item/7220fdc4341244a9e04001011f0113b9.pdf Spanish.

Moreno et al 2021

Moreno L, Ferrero F, Vidaurreta S, Nadeo J, Abram L, Maffey A. [Recommendations for the management of acute lower respiratory infections in children under 2 years of age. Update 2021]. Arch Argent Pediatr. 2021;119(4):S171-97. Spanish.

Murray et al 2014

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

NCBI Resource Coordinators 2016

NCBI Resource Coordinators. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. Nucleic Acids Res. 2016;44(D1):D7-19.

NHIF 2020 2022

[National Health Insurance Fund]. [Bulgarian National Health Insurance Fund Guidelines] [Internet]. 2020 2022 [cited 2022 Sep 7]. Available from: https://www.nhif.bg Bulgarian.

NICE 2021

United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. NICE guideline [NG9] [Internet]. Updated 2021 Aug 9 [cited 2022 Sep 7]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng9

O'Brien et al 2019

O'Brien S, Borland ML, Cotterell E, Armstrong D, Babl F, Bauert P, et al; Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT) Network, Australasia. Australasian bronchiolitis guideline. J Paediatr Child Health. 2019;55(1):42-53.

Patton et al 2015

Patton K, Aslam S, Shambaugh C, Lin R, Heeke D, Frantz C, et al. Enhanced immunogenicity of a respiratory syncytial virus (RSV) F subunit vaccine formulated with the adjuvant GLA-SE in cynomolgus macaques. Vaccine. 2015;33(36):4472-8.

Ralston et al 2014

Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al; American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics. 2014;134(5):e1474-502.

Reeves et al 2020

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

Rha et al 2020

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

Ruckwardt et al 2019

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

SBP 2017

Brazilian Society of Pediatrics. Guidelines for the management of infection caused by respiratory syncytial virus (RSV) [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep 7]. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Diretrizes_manejo_infeccao_causada_VSR2017.pdf

Staadegaard et al 2021

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

SYNAGIS® PI 2021

SYNAGIS® (palivizumab) injection, for intramuscular use. Prescribing Information. Sobi Inc, Waltham, MA USA [Internet]. Revised 2021 Nov [cited 2022 Sep 29]. Available from: https://www.synagis.com/synagis.pdf

Synagis SmPC 2021

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

Tapiainen et al 2016

Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonon J, Jylkkä H, Meinander T, Nuolivirta K, et al. Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. Acta Paediatr. 2016;105(1):44-9.

TTS 2009

Turkish Thoracic Society. Diagnosis and treatment of acute bronchiolitis reconciliation report. Turk Thorac J. 2009;10(Suppl 1):A1-7.

Turnham et al 2017

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

Ujiie et al 2021

Ujiie M, Tsuzuki S, Nakamoto T, Iwamoto N. Resurgence of respiratory syncytial virus infections during COVID-19 pandemic, Tokyo, Japan. CDC. Emerg Infect Dis [Internet]. 2021 Nov [cited 2022 Sep 7];27(11):2969-70. Epub 2021 Aug 13. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/11/21-1565_article

Union of Paediatricians of Russia, 2021

Union of Paediatricians of Russia (Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation). Acute Bronchiolitis [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 7]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/360_2

van Erp et al 2019

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

van Summeren et al 2021

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

Weinberger et al 2015

Weinberger DM, Klugman KP, Steiner CA, Simonsen L, Viboud C. Association between respiratory syncytial virus activity and pneumococcal disease in infants: a time series analysis of US hospitalization data. PLoS Med. 2015;12(1):e1001776.

Williams et al 2021

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

Zhu et al 2017

Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. Sci Transl Med. 2017;9(388):eaaj1928.

シナジス®添付文書 2021

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

第 2 部　CTD の概要

一般名：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.7.5　参考文献
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。

参考文献

AAP 2014

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. Pediatrics. 2014;134(2):415-20.

Acosta et al 2015

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

Agresti 2013

Agresti A. Categorical data analysis. 3rd ed. NJ: John Wiley & Sons; 2013. 231 p.

Arriola et al 2020

Arriola CS, Kim L, Langley G, Anderson EJ, Openo K, Martin AM et al. Estimated burden of community-onset respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children aged <2 years in the United States, 2014-15. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020;9(5):587-95.

Arvin et al 2020

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

Asner et al 2013

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

AWMF 2017

[Association of the Scientific Medical Societies in Germany]. [Management of community-acquired pneumonia in children and adolescents (pCAP)] [Internet]. [cited 2021 Oct 13]. Available from: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/048-013.html German.

Baek et al 2012

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

Baraldi et al 2014

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

Beyer et al 2004

Beyer WEP, Palache AM, Lüchters G, Nauta J, Osterhaus ADME. Seroprotection rate, mean fold increase, seroconversion rate: which parameter adequately expresses seroresponse to influenza vaccination? Virus Res. 2004;103(1-2):125-32.

Billard and Bont 2023

Billard MN, Bont LJ. The link between respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood. Lancet. 2023;401(10389):1632-3.

Bont et al 2016

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

Brockow et al 2015

Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). Allergo J Int. 2015;24(3):94-105.

Carbonell-Estrany et al 2010

Carbonell-Estrany X, Simões EAF, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M et al; Motavizumab Study Group. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. Pediatrics. 2010;125(1):e35-51.

Chaw et al 2020a

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

Chaw et al 2020b

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

CPS 2021

Canadian Paediatric Society. Bronchiolitis: recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age [Internet]. Updated 2021 Nov 30 [cited 2021 Oct 13]. Available from: https://www.cps.ca/en/documents/position/bronchiolitis

Cromer et al 2017

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

Cucinotta and Vanelli 2020

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

Dall'Acqua et al 2006

Dall'Acqua WF, Kiener PA, Wu H. Properties of human IgG1s engineered for enhanced binding to the neonatal Fc receptor (FcRn). J Biol Chem. 2006;281(33):23514-24.

Deming et al 2013

Deming DJ, Patel N, McCarthy MP, Mishra L, Shapiro AM, Suzich JA. Potential for palivizumab interference with commercially available antibody-antigen based respiratory syncytial virus diagnostic assays. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(10):1144-6.

Demoly et al 2014

Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA et al. International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014;69(4):420-37.

Domachowske et al 2018

Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Villafana T et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MEDI8897, an extended half-life single-dose respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody administered as a single dose to healthy preterm infants. Pediatr Infect Dis J. 2018;37(9):886-92.

Domachowske et al 2022

Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K et al; MEDLEY Study Group. Safety of nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity. N Engl J Med. 2022;386(9):892-4.

EMA 2018

European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of medicinal products indicated for the prophylaxis or treatment of respiratory syncytial virus (RSV) disease [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-indicated-prophylaxis-treatment-respiratory_en.pdf

Escobar et al 2013

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

FDA 2017

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Draft guidance. Respiratory syncytial virus infection: developing antiviral drugs for prophylaxis and treatment guidance for industry [Internet]. 2017 Oct [cited 2021 Jul 19]. Available from: https://www.fda.gov/media/108437/download

Forster et al 2004

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

Giersing et al 2019

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

Green et al 2010

Green RJ, Zar HJ, Jeena PM, Madhi SA, Lewis H. South African guideline for the diagnosis, management and prevention of acute viral bronchiolitis in children. S Afr Med J. 2010;100(5):320, 322-5.

Griffin et al 2017

Griffin MP, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Kankam MK et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of MEDI8897, the respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody with an extended half-life, in healthy adults. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(3):e01714-6.

Griffin et al 2020

Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P et al; Nirsevimab Study Group. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. N Engl J Med. 2020;383(5):415-25.

Hall 2001

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

Hall et al 2009

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

Hall 2012

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

Hall et al 2013

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

Hammitt et al 2022

Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Cots MB, Bosheva M, Madhi SA et al; MELODY Study Group. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. N Engl J Med. 2022;386(9):837-46.

Hansen et al 2022

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

HAS 2019

[French National Authority for Health]. [Management of the first episode of acute bronchiolitis in infants less than 12 months of age] [Internet]. 2019 Nov 14 [cited 2021 Oct 13]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118113/fr/prise-en-charge-du-1er-episode-de-bronchiolite-aigue-chez-le-nourrisson-de-moins-de-12-mois French.

Hashim et al 2015

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

Heikkinen et al 2017

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

Hoover et al 2018

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

Hryniewicz et al 2016

Hryniewicz W, Albrechta P, Radzikowskiego A. [Recommendations for the management of community-acquired infections] [Internet]. [cited 2021 Oct 13]. Available from: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/Rekomendacje2016.pdf Polish.

Johnson et al 1997

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

Karthik et al 2020

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

Komoyo et al 2021

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

Laham et al 2017

Laham FR, Mansbach JM, Piedra PA, Hasegawa K, Sullivan AF, Espinola JA et al. Clinical profiles of respiratory syncytial virus subtypes A and B among children hospitalized with bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J. 2017;36(8):808-10.

Lee et al 2020

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

Li et al 2022

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

Liu et al 2020

Liu H, Lu B, Tabor DE, Tovchigrechko A, Wilkins D, Jin H et al. Characterization of human respiratory syncytial virus (RSV) isolated from HIV-exposed-uninfected and HIV-unexposed infants in South Africa during 2015-2017. Influenza Other Respir Viruses. 2020;14(4):403-11.

Lively et al 2019

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

Madhi et al 2004

Madhi SA, Klugman KP; Vaccine Trialist Group. A role for Streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia. Nat Med. 2004;10(8):811-3.

Manzoni et al 2017

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

MCIN 2010

Spanish Ministry for Science and Innovation. Working Group of the Clinical Practice Guideline on Acute Bronchiolitis; Sant Joan de Déu Foundation Fundació Sant Joan de Déu, coordinator; Clinical Practice Guideline on Acute Bronchiolitis; Quality Plan for the Spanish National Healthcare System of the Spanish Ministry for Health and Social Policy; Catalan Agency for Health Technology Assessment, 2010; Clinical Practice Guidelines in the Spanish National Healthcare System: CAHTA no. 2007/05 [Internet]. [cited 2021 Oct 13]. Available from: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/GPC_475_Bronchiolitis_AIAQS_compl_en.pdf

McLellan 2015

McLellan JS. Neutralizing epitopes on the respiratory syncytial virus fusion glycoprotein. Curr Opin Virol. 2015;11:70-5.

Miettinen and Nurminen 1985

Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Stat Med. 1985;4(2):213-26.

Mikasa et al 2016

Mikasa K, Aoki N, Aoki Y, Abe S, Iwata S, Ouchi K et al. JAID/JSC guidelines for the treatment of respiratory infectious diseases: the Japanese Association for Infectious Diseases/Japanese Society of Chemotherapy - The JAID/JSC guide to clinical management of infectious disease/guideline-preparing committee respiratory infectious disease WG. J Infect Chemother. 2016;22(7 Suppl):S1-65.

MINSAL 2013

Chile Ministry of Health. [Outpatient management of lower respiratory infection in children under 5 years] [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 13]. Available from: http://www.repositoriodigital.minsal.cl/bitstream/handle/2015/498/IRA-MENORES-5-a%c3%b1os-2013.pdf?sequence=1&isAllowed=y Spanish.

Mitchell et al 2017

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

Moreno et al 2021

Moreno L, Ferrero F, Vidaurreta S, Nadeo J, Abram L, Maffey A. [Recommendations for the management of acute lower respiratory infections in children under 2 years of age. Update 2021]. Arch Argent Pediatr. 2021;119(4):S171-97. Spanish.

Moyes et al 2013

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

Murray et al 2014

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

NCBI Resource Coordinators 2016

NCBI Resource Coordinators. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. Nucleic Acids Res. 2016;44(D1):D7-19.

NHIF Guidelines 2020 2022

[National Health Insurance Fund]. [Bulgarian National Health Insurance Fund Guidelines] [Internet]. 2020 2022 [cited 2021 Dec 12]. Available from: https://www.nhif.bg Bulgarian.

NICE 2021

United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. NICE guideline [NG9] [Internet]. Updated 2021 Aug 9 [cited 2021 Oct 13]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng9

O'Brien et al 2019

O'Brien S, Borland ML, Cotterell E, Armstrong D, Babl F, Bauert P et al; Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT) Network, Australasia. Australasian bronchiolitis guideline. J Paediatr Child Health. 2019;55(1):42-53.

Otani et al 2022

Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: a work group report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. J Allergy Clin Immunol. 2022;149(5):1525-60.

Patton et al 2015

Patton K, Aslam S, Shambaugh C, Lin R, Heeke D, Frantz C et al. Enhanced immunogenicity of a respiratory syncytial virus (RSV) F subunit vaccine formulated with the adjuvant GLA-SE in cynomolgus macaques. Vaccine. 2015;33(36):4472-8.

Pérez-Yarza et al 2007

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

Pokrzywinski et al 2019

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

Rainisch et al 2020

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

Ralston et al 2014

Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM et al; American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics. 2014;134(5):e1474-502.

Reeves et al 2020

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

Reiche and Schweiger 2009

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

Resch et al 2009

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

Rha et al 2020

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

Robbie et al 2012

Robbie GJ, Zhao L, Mondick J, Losonsky G, Roskos LK. Population pharmacokinetics of palivizumab, a humanized anti-respiratory syncytial virus monoclonal antibody, in adults and children. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(9):4927-36. Erratum in: Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(9):4927-36. Erratum in Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(10):5431.

Romero et al 2010

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

Ruckwardt et al 2019

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

Ruotsalainen et al 2010

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

SBP 2017

Brazilian Society of Pediatrics. Guidelines for the management of infection caused by respiratory syncytial virus (RSV) [Internet]. 2017 [cited 2021 Oct 13]. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Diretrizes_manejo_infeccao_causada_VSR2017.pdf

Sigurs et al 2005

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

SYNAGIS® PI 2021

SYNAGIS® (palivizumab) injection, for intramuscular use. Prescribing Information. Sobi Inc, Waltham, MA USA [Internet]. Revised 2021 Nov [cited 2022 Sep 29]. Available from: https://www.synagis.com/synagis.pdf

SYNAGIS SmPC 2021

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

Tapiainen et al 2016

Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonon J, Jylkkä H, Meinander T, Nuolivirta K et al. Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. Acta Paediatr. 2016;105(1):44-9.

Thorburn 2009

Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. Arch Dis Child. 2009;94(2):99-103.

TTS 2009

Turkish Thoracic Society. Diagnosis and treatment of acute bronchiolitis reconciliation report. Turk Thorac J. 2009;10(Suppl 1):A1-7.

Turnham et al 2017

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

UKHSA 2021

UK Health Security Agency: Respiratory syncytial virus (RSV): symptoms, transmission, prevention, treatment [Internet]. [cited 2023 Apr 28]. Available from: https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-rsv-symptoms-transmission-prevention-treatment/respiratory-syncytial-virus-rsv-symptoms-transmission-prevention-treatment

Union of Paediatricians of Russia 2021

Union of Paediatricians of Russia. Federal Clinical Recommendations for Care for Children with Acute Bronchiolitis. 2021.

van Erp et al 2019

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

Venter et al 2001

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

Virazole® PI 2019

Virazole (ribavirin for inhalation solution, USP). Prescribing Information. Bridgewater, NJ: Bausch Health US, LLC. [Internet]. Revised 2019 May [cited 2023 May 5]. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=adf16e64-345f-469a-b987-3fbdd17e0ac2&type=display

Weinberger et al 2015

Weinberger DM, Klugman KP, Steiner CA, Simonsen L, Viboud C. Association between respiratory syncytial virus activity and pneumococcal disease in infants: a time series analysis of US hospitalization data. PLoS Med. 2015;12(1):e1001776.

Wong et al 2018

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

Zhou et al 2012

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

Zhu et al 2017

Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. Sci Transl Med. 2017;9(388):eaaj1928.

シナジス®添付文書 2021

Available from: https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6250404A1020_3_02/（2023 年 7 月 10 日アクセス）

第 2 部　CTD の概要

一般名：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.7.6　個々の試験のまとめ
ニルセビマブ（遺伝子組換え）

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

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

試験番号 （略称） 実施国	第 5 部の試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	解析別のランダム化例数（投与例数）	対象集団	試験実施状況、報告書の種類
D5290C00001 （Study 1） 1 か国 参考資料	5.3.3.1.1	安全性、PK 及び ADA	第 I 相、用量漸増、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	**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）	18 歳以上 50 歳未満の健康成人	完了 完全な報告書
D5290C00002 （Study 2） 3 か国 参考資料	5.3.3.1.2	安全性、PK 及び ADA	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	**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）	生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える中等度早産児（在胎期間 32 週以上 35 週未満）	完了 完全な報告書
D5290C00003 （Study 3） 23 か国 評価資料	5.3.5.1.1	有効性、安全性、PK 及び ADA	後期第 II 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	**ニルセビマブ：**50 mg 単回筋肉内投与 **プラセボ：**単回筋肉内投与	**最終解析** [a] **ニルセビマブ：**969 例（968 例 [a]） （推奨用量となる体重が 5 kg 未満の被験者 570 例［572 例 [a]］を含む） **プラセボ：**484 例（479 例 [a]） （推奨用量となる体重が 5 kg 未満の被験者 290 例［288 例 [a]］を含む）	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）	完了 完全な報告書

試験番号 （略称） 実施国	第 5 部の試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	解析別のランダム化例数（投与例数）	対象集団	試験実施状況、報告書の種類
D5290C00004 （MELODY） 31 か国（日本を含む） 評価資料	5.3.5.1.3	有効性、安全性、PK 及び ADA	第 III 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	**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）	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）	実施中 中間報告書

試験番号 （略称） 実施国	第 5 部の試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	解析別のランダム化例数（投与例数）	対象集団	試験実施状況、報告書の種類
D5290C00005 （MEDLEY） 25 か国（日本を含む） 評価資料	5.3.5.1.4	安全性、記述的な有効性、PK 及び ADA	第 II/III 相、ランダム化、二重盲検、パリビズマブ対照	**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り付け	**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）	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）	実施中 中間報告書

試験番号 （略称） 実施国	第 5 部の試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	解析別のランダム化例数（投与例数）	対象集団	試験実施状況、報告書の種類
D5290C00008 （MUSIC） 6 か国（日本を含む） 評価資料	5.3.5.2.1	安全性、記述的な有効性、PK 及び ADA	第 II 相、非盲検、非対照、単回投与	**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。	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	実施中 中間報告書

[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 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 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 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 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 = 先天性心疾患、CLD = 慢性肺疾患、CSR = 治験総括報告書、DCO = データカットオフ、PK = 薬物動態

2.7.6.2.1 海外第 I 相試験（D5290C00001）

2.7.6.2.1.1 方法

治験の標題	健康成人を対象としたニルセビマブの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 I 相ランダム化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験
治験期間	最初の被験者の同意取得日：2014 年 4 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：2015 年 6 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 I 相
実施施設	1 か国、1 施設

2.7.6.2.1.1.1 目的

主要目的

健康成人を対象に、ニルセビマブを 300、1000 若しくは 3000 mg の固定用量で単回投与（静脈内）又は 100 若しくは 300 mg の固定用量で単回投与（筋肉内）したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較する。

副次目的

1 ニルセビマブ単回投与後の血清中のニルセビマブ薬物動態（PK）を評価する。

2 ニルセビマブに対する血清中の抗薬物抗体（ADA）反応を評価する。

探索的目的

1 血清中及び鼻腔内洗浄液中の内因性の抗 RS ウイルス中和抗体価を測定し、その経時的変化を評価する。

2 ニルセビマブの抗 RS ウイルス中和活性が 6 か月間以上維持されることを明らかにする。

3 鼻腔内洗浄液中のニルセビマブ濃度を測定する。

2.7.6.2.1.1.2 試験デザイン

本試験は、健康成人を対象にニルセビマブを 300、1000 若しくは 3000 mg の固定用量で単回投与（静脈内）又は 100 若しくは 300 mg の固定用量で単回投与（筋肉内）したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較するヒトへの最初の第 I 相ランダム化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験である。本試験では、被験者を以下の 5 コホートに割り付けた。

- コホート 1：ニルセビマブ 300 mg（6 例）又はプラセボ（2 例）を単回投与（静脈内）
- コホート 2：ニルセビマブ 1000 mg（6 例）又はプラセボ（2 例）を単回投与（静脈内）
- コホート 3：ニルセビマブ 3000 mg（6 例）又はプラセボ（2 例）を単回投与（静脈内）
- コホート 4：ニルセビマブ 100 mg（6 例）又はプラセボ（2 例）を単回投与（筋肉内）
- コホート 5：ニルセビマブ 300 mg（78 例）又はプラセボ（26 例）を単回投与（筋肉内）

すべての被験者を対象に、投与後約 360 日（ニルセビマブの消失半減期［$t_{1/2}$］の約 5 倍の期間）までの安全性の追跡調査を実施することとした。

2.7.6.2.1.1.3 対象集団及び被験者数

本試験は、スクリーニング時点で 18～49 歳の健康成人を対象とした。

被験者数は合計 136 例を予定した。静脈内投与の各コホートでは、8 例をニルセビマブ又はプラセボに 3：1 の割合でランダムに割り付け（合計 24 例）、筋肉内投与のコホートでは、8 例をニルセビマブ 100 mg 又はプラセボに、104 例をニルセビマブ 300 mg 又はプラセボに、それぞれ 3：1 の割合でランダムに割り付ける予定とした。本試験での解析は、いずれも記述的であり、統計学的に検証すべき仮説はないため、正式な被験者数の算出は行わなかった。

2.7.6.2.1.1.4 治験薬、用量及び投与方法

静脈内投与コホートでは、ニルセビマブ 300、1000 若しくは 3000 mg の固定用量、又はプラセボを単回投与（静脈内）した。筋肉内投与コホートでは、ニルセビマブ 100 若しくは 300 mg の固定用量、又はプラセボを単回投与（筋肉内）した。

静脈内投与について、コホート 1（ニルセビマブ 300 mg 又はプラセボ）では、最初の 2 例をニルセビマブ又はプラセボに 1：1 の割合でランダムに割り付け、投与した。これらの 2 例を投与後 48 時間観察した後、コホート 1 の残りの被験者をニルセビマブ又はプラセボに 5：1 の割合でランダムに割り付け、投与した。次用量への漸増は、漸増直前の用量で投与後 7 日間の安全性追跡調査を行い、安全性の懸念が認められなかった場合に実施した。いずれの用量も、治験実施計画書に規定した静脈内持続注入時間に沿って、輸液バッグ内の治験薬調製液をすべて投与した。

筋肉内投与について、コホート 4（ニルセビマブ 100 mg 又はプラセボ）では、コホート 1 での投与後 7 日間の安全性追跡調査を行い、安全性の懸念が認められなかった場合に実施した。コホート 5（ニルセビマブ 300 mg 又はプラセボ）への漸増は、コホート 4 で投与後 7 日間の安全性追跡調査を行い、安全性の懸念が認められなかった場合に実施した。治験薬（ニルセビマブ又はプラセボ）は筋肉内注射で上腕三角筋中央部に投与した。

2.7.6.2.1.1.5 試験期間

すべての被験者を投与後 360 日（Day 361）まで追跡調査することとした。

2.7.6.2.1.1.6 解析方法

治験薬を投与したすべての被験者を As-treated 解析対象集団に含めた。解析では、実際に投与した治験薬の投与群に被験者を含めて、各データを投与群ごとに要約した。プラセボ群はすべてのコホートのデータを併合して解析した。

安全性の解析は As-treated 解析対象集団を用いた。有害事象及び重篤な有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）（Version 18.0）を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に、事象の種類、発現割合、重症度及び治験薬との関連性を投与群ごと及びニルセビマブ群全体で要約した。各被験者に発現したすべての有害事象の発現割合を算出した。ある有害事象が同一被験者に複数回発現した場合は、1 件として発現割合を算出し、重症度及び治験薬との関連性が最も高い事象を報告した。

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象には、アナフィラキシーを含む過敏症、注入に伴う反応、血小板減少症、肝機能異常及び免疫複合体疾患（血管炎、心内膜炎、神経

炎、糸球体腎炎など）を含めた。MedDRA を用いて SOC 及び PT 別に投与群ごと及びニルセビマブ群全体で注目すべき有害事象を要約した。

治験薬投与後の新規発症慢性疾患（NOCD）には、糖尿病、喘息、自己免疫疾患（ループス、関節リウマチなど）及び神経疾患（てんかんなど）などを含めた。MedDRA を用いて SOC 及び PT 別に投与群ごと及びニルセビマブ群全体で NOCD を要約した。

臨床検査値は、投与群ごと及びニルセビマブ群全体で Visit ごとに要約した。各臨床検査項目について、米国保健社会福祉省のガイダンス「Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials（2007）」で定義された最悪グレード 3 から 4 に該当する臨床検査値の発現割合を投与群ごと及びニルセビマブ群全体で示した。また、ベースラインから 2 グレード以上の悪化が含まれるシフトテーブルを示した。

PK の解析は、ノンコンパートメント解析により実施した。血清中ニルセビマブ濃度を採血時点ごとに要約した。また、単回投与（静脈内）したときの PK パラメータとして、血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）、最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、終末相における $t_{1/2}$、投与後 0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{[0-\infty]}$）、定常状態における分布容積（V_{ss}）、終末相における分布容積（V_z）及び全身クリアランス（CL）を算出した。同様に、単回投与（筋肉内）したときの AUC、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、全身クリアランス（CL/F）、バイオアベイラビリティ（F）、定常状態における分布容積（V_{ss}/F）及び終末相における分布容積（V_z/F）を算出した。

ニルセビマブに対する ADA 陽性であった被験者数及び割合を投与群ごと及びニルセビマブ群全体で要約した。ADA 抗体価については評価時点別に被験者ごとの一覧表を作成した。血清中ニルセビマブ PK 及び安全性に及ぼす ADA の影響を評価した。

血清中抗 RS ウイルス中和抗体価は、Visit ごとの幾何平均抗体価（GMT）及び幾何平均上昇倍率（GMFR）を 95%信頼区間とともに投与群ごとに要約した。

Day 90 及び投与後 6 か月の 2 時点で中間解析を実施し、安全性、血清中ニルセビマブ PK 及び ADA データを評価した。最終解析は、すべての被験者が Day 361 の Visit を完了した後に実施した。

2.7.6.2.1.2 結果

2.7.6.2.1.2.1 被験者の内訳

合計 342 例の被験者がスクリーニング検査を受けた。これらの被験者のうち、206 例がスクリーニング検査で脱落し、その主な理由は選択／除外基準に不適格であった。組入れ基準を満たした 136 例が米国の 1 施設でランダム化された。これらのすべての被験者に治験薬を投与し、As-treated 解析対象集団に含めた。125 例（91.9%）が Day 361 までの本試験を完了した。2 例（ニルセビマブ 300 mg 筋肉内投与群及びプラセボ群各 1 例）は同意撤回、1 例（プラセボ群）は試験手順不遵守により試験を中止し、8 例（ニルセビマブ群全体及びプラセボ群各 4 例）は追跡不能となった。

2.7.6.2.1.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースライン特性は、ニルセビマブ群全体とプラセボ群で同様であった。女性の割合はニルセビマブ群全体で 52.9%、プラセボ群で 55.9%であり、被験者の半数以上

（ニルセビマブ群全体で 54.9%、プラセボ群で 61.8%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。

2.7.6.2.1.2.3 薬物動態

健康成人にニルセビマブ 300、1000 又は 3000 mg を単回投与（静脈内）したときのニルセビマブの PK は線形性及び用量比例性を示し、100 又は 300 mg を単回投与（筋肉内）したときのニルセビマブの PK は用量比をやや下回った。ニルセビマブの $t_{1/2}$ の平均値は、各静脈内及び筋肉内投与群で 85～117 日の範囲であり、M252Y/S254T/T256E の 3 アミノ配置換による $t_{1/2}$ の延長が確認された。静脈内投与コホートにおける CL の平均値は 40.3～47.6 mL/day、筋肉内投与コホートにおける CL/F の平均値は 45.5～64.6 mL/day の範囲であった。ニルセビマブ 300 mg の静脈内投与コホートに対するニルセビマブ 300 mg 筋肉内投与コホートのバイオアベイラビリティは、77.3%であった。大部分の被験者を対象として母集団 PK モデルを用いて推定した CL は 43.2 mL/day であり、V_z は 3.2 L であった。モデルを用いて推定した筋肉内投与後のバイオアベイラビリティは 87%であった。筋肉内投与後の t_{max} は 5～9 日であった。すべての用量で、血清中ニルセビマブ濃度は血清中抗 RS ウイルス中和抗体価と相関しており、ニルセビマブの抗 RS ウイルス活性が確認された。

2.7.6.2.1.2.4 免疫原性

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）はニルセビマブ群全体とプラセボ群ともに低く、投与群間で同程度であった。ベースライン後に ADA 陽性であった被験者は、ニルセビマブ群全体で 102 例中 14 例（13.7%）、プラセボ群で 33 例中 5 例（15.2%）であった。ニルセビマブ群全体での抗体価の最高値は 1：800 であった。Day 361 に ADA 陽性であった被験者は、ニルセビマブ群全体で 95 例中 5 例（5.3%）、プラセボ群で 28 例中 3 例（10.7%）であった。Day 361 の抗体価の最高値は、いずれの投与群でも 1：200 であった。ニルセビマブの PK 又は安全性プロファイルに対する ADA の影響は認められなかった。

2.7.6.2.1.2.5 安全性

全体として、健康成人を対象にニルセビマブを投与したときの安全性プロファイルは、プラセボを投与したときと同様であった。用量と関連する安全性の懸念は認められず、治験実施計画書の規定とおりに用量漸増が進められた。有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、ニルセビマブ群全体で 62.7%（64/102 例）、プラセボ群で 61.8%（21/34 例）であった。重篤な有害事象は、ニルセビマブ群の 2 例（銃創及び虫垂炎）に発現した。重症度がグレード 3 以上の有害事象は 3 例に発現し、内訳は、グレード 4 の銃創がニルセビマブ群で 1 例、グレード 3 の眼外傷がニルセビマブ群で 1 例、グレード 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加がプラセボ群で 1 例であった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群全体で 17.6%（18/102 例）、プラセボ群で 29.4%（10/34 例）であった。ニルセビマブ群全体で比較的よく見られた有害事象（2%以上）は、上気道感染（19/102 例［18.6%］）、頭痛（9/102 例［8.8%］）、尿路感染（6/102 例［5.9%］）、接触性皮膚炎（5/102 例［4.9%］）、筋骨格痛（5/102 例［4.9%］）、悪心（5/102 例［4.9%］）及び嘔吐（5/102 例［4.9%］）であった。プラセボ群で比較的よく見られた有害事象（2%以上）は、頭痛（6/34 例［17.6%］）、上気道感染（3/34 例［8.8%］）、悪心（2/34 例［5.9%］）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2/34 例［5.9%］）及び錯感覚（2/34 例［5.9%］）であった。2 型糖尿病の NOCD がプラセボ群の 1 例に認められた。注目すべき有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び試験期間中の死亡は、いずれも認められなかった。臨床検査値及びバイタルサイン測定値に顕著な変動は認められなかった。

2.7.6.2.1.2.6 抗 RS ウイルス中和抗体

ベースライン時の抗 RS ウイルス中和抗体価は被験者間でばらつきがあり、50%阻害濃度（log_2）は 5.06～11.69 であった。ベースライン時の抗 RS ウイルス中和抗体の GMT は、すべての投与群で同程度であった。ニルセビマブ投与後、抗 RS ウイルス中和抗体価は用量依存的に上昇し、Day 181 の抗 RS ウイルス中和抗体価は、プラセボ群と比較してすべてのニルセビマブ群で高かった。

2.7.6.2.1.3 結論

- 有害事象の発現割合はニルセビマブ群全体とプラセボ群で同程度であり、健康成人におけるニルセビマブの安全性プロファイルは良好であった。
- ニルセビマブの $t_{1/2}$ の平均値は、各静脈内投与及び筋肉内投与群において、85～117 日の範囲であり、標準的な免疫グロブリン G1 抗体の 3～4 倍の値であった。
- ADA 発現割合及び ADA 抗体価は低く、ニルセビマブの PK 又は安全性に対する ADA の影響は認められなかった。
- 血清中抗 RS ウイルス中和抗体価は、ニルセビマブ投与後に上昇し、すべてのニルセビマブ群で投与後 180 日までベースライン時と比較して高かった。
- 本試験の結果は、RS ウイルス流行シーズン期間中、新生児又は乳幼児を RS ウイルスから防御するニルセビマブ単回投与（筋肉内）の試験実施を支持するものであった。

2.7.6.2.2 海外後期第 I 相／前期第 II 相試験（D5290C00002）

2.7.6.2.2.1 方法

治験の標題	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、忍容性及び薬物動態を評価する後期第 I 相／前期第 II 相ランダム化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験
治験期間	最初の被験者の組入れ日：2015 年 1 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：2016 年 9 月 28 日
開発フェーズ	後期第 I 相／前期第 II 相
実施施設	3 か国、10 施設

2.7.6.2.2.1.1 目的

主要目的

健康な早産児（在胎期間 32 週 0 日～34 週 6 日）に、ニルセビマブを 10、25 又は 50 mg のいずれかの固定用量で単回投与（筋肉内）したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較する。

副次目的

- ニルセビマブ単回投与（筋肉内）後の血清中濃度を評価する。
- ニルセビマブに対する血清中の抗薬物抗体（ADA）反応を評価する。

探索的目的

- 受診を要した RS ウイルスによる下気道感染に対する発症抑制効果のデータ収集及び評価を開始する。
- 血清中の抗 RS ウイルス中和抗体価を測定する。

2.7.6.2.2.1.2 試験デザイン

本試験は、健康な早産児（在胎期間 32 週 0 日～34 週 6 日）を対象にニルセビマブを固定用量で単回投与（筋肉内）した際の安全性及び忍容性をプラセボと比較する後期第 I 相／前期第 II 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。

新生児又は乳幼児に初めてニルセビマブを投与する本試験では、用量漸増法を採用した。ニルセビマブ 10、25 又は 50 mg の 3 用量の逐次的な用量漸増コホートを計画し、各コホート（10 例）ではニルセビマブ又はプラセボに 4：1 の割合でランダムに割り付けた。

用量漸増コホートでは、ニルセビマブを単回投与（筋肉内）し、投与後 14 日間の安全性プロファイルが許容可能であることを用量漸増委員会（DEC）が確認した後、次用量の用量漸増コホートへ移行することとした。

さらに、薬物動態（PK）及び安全性に関する追加データを得るために、規模拡大コホートを設定した。25 mg 用量漸増コホートの投与が完了し、本用量における安全性プロファイルが許容可能であることを DEC が判断した後、10 例の 50 mg 用量漸増コホートと並行して、30 例を 25 mg 規模拡大コホート（ニルセビマブ又はプラセボで 4：1 の割合）に組み入れることとした。同様に、50 mg 用量漸増コホートの投与が完了し、安全性プロファイルが許容範囲であると DEC が判

断した後、30 例を 50 mg 規模拡大コホート（ニルセビマブ又はプラセボで 4：1 の割合）に組み入れることとした。

すべての被験者を対象に、安全性、PK 及び ADA の評価のため、投与後約 360 日（Day 361）まで追跡調査することとした。

2.7.6.2.2.1.3 対象集団及び被験者数

健康な早産児（在胎期間 32 週 0 日～34 週 6 日）で、スクリーニング時に生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える者を対象とした。

合計 89 例の健康な早産児をニルセビマブ又はプラセボに 4：1 の割合でランダムに割り付け、用量漸増／規模拡大試験デザインに基づき、治験薬を投与した。本試験における解析は、すべて記述的であり、統計学的に検証すべき仮説はないため、正式な被験者数の算出は行わなかった。

2.7.6.2.2.1.4 治験薬、用量及び投与方法

ニルセビマブ 10、25、50 mg 又はプラセボ（生理食塩水）を筋肉内注射により単回投与した。

2.7.6.2.2.1.5 試験期間

すべての被験者を単回投与後 360 日（Day 361）まで追跡調査することとした。

2.7.6.2.2.1.6 解析方法

すべての安全性解析は As-treated 解析対象集団を用いた。重篤な有害事象、注目すべき有害事象（肝機能異常、アナフィラキシーを含む過敏症、免疫複合体疾患［血管炎、心内膜炎、神経炎、糸球体腎炎など］、血小板減少症）、新規発症慢性疾患（NOCD）、及び受診を要した下気道感染を含む有害事象は、投与群別に要約し、ニルセビマブ群の合計も示した。有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）（Version 19.0）を用いてコード化し、種類、発現割合、重篤性、重症度及び治験薬との関連性を含めて要約した。小児の評価では、臨床検査値を除き米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）の version 4.03 版を用いて重症度を評価した。臨床検査値は、Visit ごとで投与群別に要約し、ニルセビマブ群の合計も示した。各臨床検査項目について、AIDS Clinical Trial Group の小児毒性表で定義された最悪グレード 3 から 4 に該当する臨床検査値の発現割合を投与群別に要約し、ニルセビマブ群の合計も示した。また、臨床検査値では、ベースラインから 2 グレード以上の悪化が含まれるシフトテーブルを示した。安全性評価項目では、統計学的な仮説検証は行わなかった。

PK の解析は、ノンコンパートメント解析により実施した。PK パラメータの推定には、実際のサンプル採取時間を用いた。要約統計量の算出及び平均値のプロットには、名目上の時間を用いた。PK パラメータは投与群別に要約した。血清中ニルセビマブ濃度は、評価時点別で被験者ごとに一覧表に示した。ニルセビマブに対する ADA 陽性であった被験者数及び割合は、Visit ごとに、投与群別に要約し、ニルセビマブ群の合計も示した。ADA 陽性例については、ADA 抗体価の結果も要約した。ベースラインで ADA 陽性であった被験者とベースライン後に ADA 陽性であった被験数及び割合も要約した。ベースライン後の陽性例については、持続的な陽性と一時的な陽性の割合も示した。ベースライン後に ADA 陽性であった被験者について、MedDRA の器官別大分類及び基本語別に有害事象を要約した。ADA の PK への影響について、PK プロファイルを視覚的に確認し評価した。

治験薬投与日（Day 1）から Day 151 までの受診を要した RS ウイルスによる下気道感染の発現割合を探索的有効性評価項目とした。有効性は RS ウイルスの検査結果に基づいて評価した。ま

た、Day 1 から Day 151 までの受診を要したすべての下気道感染（RS ウイルスの中央検査結果を問わない）の発現割合についても追加解析を行った。血清中の抗 RS ウイルス中和抗体価の解析は、対数正規分布を仮定し、t 分布を用いて、各 Visit におけるニルセビマブ各群又はプラセボ群の幾何平均抗体価（GMT）及び幾何平均上昇倍率（GMFR）を対応する 95%信頼区間とともに算出した。また、ベースラインの GMT 及び対応する 95%信頼区間も算出した。ニルセビマブの PK 及び血清中の抗 RS ウイルス中和抗体の関係をパラメトリックな相関分析により評価した。

2.7.6.2.2.2 結果

2.7.6.2.2.2.1 被験者の内訳

米国、南アフリカ及びチリの 10 施設で合計 89 例の被験者が試験に登録された。すべての被験者にニルセビマブ又はプラセボが投与され、As-treated 解析対象集団に含まれた（ニルセビマブ 10 mg 群：8 例、ニルセビマブ 25 mg 群：31 例、ニルセビマブ 50 mg 群：32 例、プラセボ群：18 例）。85 例が試験を完了し、ニルセビマブ 50 mg 群の 2 例及びプラセボ群の 2 例が試験を中止した。

2.7.6.2.2.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

ニルセビマブ群全体及びプラセボ群の被験者の平均月齢（標準偏差）は、それぞれ 6.50（2.64）か月及び 6.95（2.63）か月であった。全体として、平均在胎期間は 33.1 週、体重（範囲）は 1.90～10.30 kg であった。被験者の約 60%が女性、57%が黒人又はアフリカ系アメリカ人、89%がヒスパニック系又はラテン系以外であった。

2.7.6.2.2.2.3 安全性

本試験の主要目的は、ニルセビマブの安全性及び忍容性をプラセボと比較し評価することであった。最高用量である 50 mg を含むいずれの投与量でも安全性シグナルは認められなかった。また、有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、プラセボ群（94.4%［17/18 例］）とニルセビマブ群全体（93.0%［66/71 例］）で同程度であった。全体として、有害事象の発現割合、種類、重症度及びパターンは、健康な早産児での発現が予想される範囲のものであった。

全体として、ほとんどの有害事象は、重症度がグレード 1 又は 2（軽度又は中等度）であり、5 例（ニルセビマブ 25 mg 群で 2 例、ニルセビマブ 50 mg 群で 3 例）を除き、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。ニルセビマブを投与された 3 例の被験者で合計 5 件の重篤な有害事象が認められたが、これらは下気道感染又は熱性痙攣であり、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。注目すべき有害事象、NOCD 及び死亡は報告されなかった。ニルセビマブ群全体で比較的よく見られた有害事象（20%以上）は、上気道感染（ニルセビマブ群 69.0%［49/71 例］vs プラセボ群 66.7%［12/18 例］、以下同順）、胃腸炎（29.6%［21/71 例］vs 22.2%［4/18 例］）、咳嗽（25.4%［18/71 例］vs 22.2%［4/18 例］）、発熱（22.5%［16/71 例］vs 16.7%［3/18 例］）及び中耳炎（21.1%［15/71 例］vs 22.2%［4/18 例］）であった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、臨床的に重要な所見は認められなかった。また、バイタルサイン及び身体所見に臨床的に重要な変動は認めらなかった。

2.7.6.2.2.2.4 薬物動態及び免疫原性

本試験の副次目的は、ニルセビマブ単回投与（筋肉内）後の血清中ニルセビマブ濃度の評価及びニルセビマブに対する血清中の ADA 反応の評価である。健康な早産児に 10、25 又は 50 mg を

単回投与（筋肉内）した後の消失半減期は 62.5～72.9 日と推定された。ニルセビマブ 50 mg 投与後の Day 151 では、全体の 87%で血清中ニルセビマブ濃度が EC_{90} の閾値である 6.8 μg/mL を上回った。

ベースライン後のいずれかの時点で ADA 陽性であった被験者の割合は、ニルセビマブ投与後の検体が入手できた被験者のうち 28.2%（20/71 例）であった。Day 151 で ADA 陽性例は認められなかったが、Day 361 で ADA 陽性であった被験者の割合は 26.5%（18/68 例）であった。Day 361 で ADA 陽性であった被験者の割合が変動した理由は不明である。ADA 陽性であった被験者に関連する安全性の所見はなかった。ADA 陽性例では、ADA 陰性例と比較して下気道感染を発現した被験者の割合はわずかに増加し、全期間及び Day 151 までに非特異的な皮膚関連事象（皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、おむつ皮膚炎、皮膚乾燥、湿疹、発疹及び丘疹性皮疹を含む）を発現した被験者の割合が増加した。Day 151 後は、皮膚関連事象の増加は認められなかった。また、過敏症に関連する皮膚関連事象は報告されなかった。

Day 151 までのニルセビマブの血清中曝露量は ADA 陽性例及び ADA 陰性例で同程度であり、Day 151 までは ADA による PK への影響はないことが示唆された。しかし、ADA 陽性例の大部分は Day 361 で ADA 陽性となり、ADA 陽性例では血清中ニルセビマブ濃度が定量下限未満（BLQ）である割合が高かったため（ニルセビマブ 25 mg 群：ADA 陽性 7/7 例が BLQ、ADA 陰性 18/24 例が BLQ、ニルセビマブ 50 mg 群：ADA 陽性 9/10 例が BLQ、ADA 陰性 5/19 例が BLQ）、Day 151 から Day 361 の期間でのニルセビマブの曝露量は、血清中の ADA による影響を受けた可能性がある。

2.7.6.2.2.2.5 探索的評価項目の結果

本試験の探索的な目的は、受診を要した RS ウイルスによる下気道感染に対する発症抑制の有効性の評価である。ニルセビマブ 10 mg 群の 1 例に、Day 151 までの受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（受診を要した下気道感染の客観的な臨床基準を満たし、かつ RS ウイルスが陽性となった事象）が発現した。また、ニルセビマブ 10 mg 群の別の 1 例で、Day 151 までに RS ウイルスが陽性となった。本被験者は、呼吸器疾患のため医師の診察を必要としたが、当該事象は受診を要した下気道感染の客観的な臨床基準を満たすものではなかった。プラセボ群、ニルセビマブ 25 mg 群及びニルセビマブ 50 mg 群では、Day 151 までの受診を要した RS ウイルスによる下気道感染が報告された被験者は認められなかった。Day 151 以降では、受診を要した RS ウイルスによる下気道感染を発現した被験者はプラセボ群で 2 例、ニルセビマブ 25 mg 群で 2 例及びニルセビマブ 50 mg 群で 2 例の合計 6 例であった。

血清中抗 RS ウイルス中和抗体価を測定したところ、ニルセビマブ投与後に中和抗体価の上昇が確認された。この上昇は用量依存的であり、ニルセビマブ各群の 95%以上の被験者がベースラインから 4 倍以上の中和抗体価の上昇を示した。プラセボ群では Day 151 にベースラインから 3 倍以上の中和抗体価の上昇を示した被験者は認められなかったが、ニルセビマブ群全体では 89.4%がベースラインから 3 倍以上の上昇を示した。興味深いことに、プラセボ群では Day 361 に、80%の被験者がベースラインから 3 倍以上の中和抗体価の上昇を示した。このことは RS ウイルスに曝露され、陽転化したことを示唆している。また、ニルセビマブ群全体では、Day 361 にベースラインから 3 倍以上の中和抗体価の上昇を示した被験者は 58.1%のみであった。ニルセビマブ群でも同様に RS ウイルスへの曝露を受けたと考えられるが、抗 RS ウイルス中和抗体価が上昇しなかった理由は不明である。

2.7.6.2.2.3 結論

- 有害事象の発現割合はプラセボ群とニルセビマブ群全体で同程度であり、健康な早産児における許容可能な安全性プロファイルが示された。また、投与量の漸増や最高用量であるニルセビマブ 50 mg 群（筋肉内）でも、安全性に関するシグナルは認められなかった。
- 新生児又は乳幼児でもニルセビマブの長い消失半減期が確認され、Day 151 までの期間（すなわち一般的な 5 か月間の RS 流行シーズン）に、本試験におけるニルセビマブ投与（筋肉内）による RS ウイルス感染症に対する発症抑制効果が示唆された。血清中ニルセビマブ濃度は、すべてのニルセビマブの用量にて血清中抗 RS ウイルス中和抗体と相関しており、ニルセビマブの抗 RS ウイルス活性が確認された。
- 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 Day 151 と比較して Day 361 で高かった。Day 151 では ADA によるニルセビマブの PK への影響は認められなかったが、Day 151 から Day 361 にかけては影響があった可能性がある。ADA 陽性であった被験者に関連する安全性の所見はなかった。ADA 陽性例では、下気道感染及び皮膚関連事象の増加が認められた。また、報告された皮膚関連事象はすべて非特異的であり、過敏症に関連する事象は認められなかった。
- 血清中抗 RS ウイルス中和抗体価は、ニルセビマブ投与後に上昇した。ニルセビマブ各群において、血清中抗 RS ウイルス中和抗体価は、一般的な RS ウイルス流行シーズンに相当する Day 151 までを通してベースライン時より高く、さらに、Day 361 までを通してベースライン時より高く維持された。

2.7.6.2.3 海外後期第 II 相試験（D5290C00003）

2.7.6.2.3.1 方法

治験の標題	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後期第 II 相ランダム化プラセボ対照二重盲検試験
治験期間	最初の被験者の組入れ日：2016 年 11 月 3 日 最後の被験者の最終来院日：2018 年 12 月 6 日
開発フェーズ	後期第 II 相
実施施設	23 か国、194 施設

2.7.6.2.3.1.1 目的

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 を単回投与（筋肉内）したときの有効性について、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）で確認された受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（MA RSV LRTI）の減少を指標にプラセボと比較する。

副次目的

1 RT-PCR で確認された入院を伴う MA RSV LRTI 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。

2 固定用量で単回投与（筋肉内）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。

3 ニルセビマブの単回投与後の血清中濃度を評価する。

4 ニルセビマブに対する血清中の抗薬物抗体（ADA）反応を評価する。

探索的目的

プラセボの投与を受けた被験者と比較して、ニルセビマブの投与を受けた被験者の医療資源の利用及び介護者の負担について評価する。

2.7.6.2.3.1.2 試験デザイン

本試験は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える健康な早産児を対象にして、MA RSV LRTI の減少を指標にニルセビマブの有効性を評価する後期第 II 相ランダム化二重盲検プラセボ対照単回投与試験である。本試験には、米国小児科学会や試験に参加する地域のガイドラインで RS ウイルス感染症に対する予防薬の適応外となる健康な早産児（在胎期間 29 週 0 日～34 週 6 日）を組み入れた。この集団はパリビズマブ投与の適応とならないため、プラセボを用いた有効性及び安全性評価の試験実施が許容された。被験者数は合計 1500 例を予定し、ニルセビマブ 50 mg（1000 例）又はプラセボ（500 例）に 2：1 の割合でランダムに割り付けた。層別割付け因子として半球（北半球、南半球）及び月齢（3 か月以下、3 か月超～6 か月以下、6 か月超）を用いた。月齢 6 か月超の被験者の組入れは約 500 例を上限とした。すべての被験者を投与後約 360 日（Day 361）まで追跡調査することとした。

2.7.6.2.3.1.3 対象集団及び被験者数

本試験には、米国小児科学会や試験に参加する地域のガイドラインで RS ウイルス感染症に対する予防薬の適応外となる、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）を組み入れた。

被験者数は合計 1500 例を予定した。MA RSV LRTI のプラセボ群での発現割合を 8%と仮定すると、約 1500 例の被験者を 2：1 の割合でニルセビマブ群及びプラセボ群に割り付けた場合、99%超の検出力で 70%の相対リスク減少（RRR）を検出することが可能である。両側 $\alpha = 0.05$ でニルセビマブ群及びプラセボ群を比較する検出力はロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルに基づいて算出した。

2.7.6.2.3.1.4 治験薬、用量及び投与方法

ニルセビマブ 50 mg 又はプラセボ（生理食塩水）を単回投与した。治験薬（ニルセビマブ又はプラセボ）は筋肉内注射で前外側大腿部に投与した。

2.7.6.2.3.1.5 試験期間

すべての被験者を投与後 360 日（Day 361）まで追跡調査することとした。

2.7.6.2.3.1.6 解析方法

主要評価項目は、Day 151 までの MA RSV LRTI（入院及び外来）の発現割合であった。2 回以上イベントを発現した被験者は初回イベントのみを主要解析に含めた。主要評価項目の主要解析は、Intent-to-treat（ITT）解析対象集団を用いた。主要解析では、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルによりニルセビマブ群及びプラセボ群の間の MA RSV LRTI の発現の相対リスクを推定し、RRR（1-相対リスク）及び両側 95%信頼区間（CI）を求めた。さらに、ニルセビマブ群及びプラセボ群の間で MA RSV LRTI の発現割合が同じであるとした帰無仮説に基づく両側検定を上記の解析モデルを用いて行った。両側 p 値が 0.05 以下の場合、統計学的に有意であるとした。これらの解析は Per-protocol 解析対象集団でも行った。主要評価項目の重要な副次的解析として Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて投与群間を比較した。

ニルセビマブを単回投与した際の、血清中ニルセビマブ濃度データの記述統計量を投与群ごとに示した。解析可能な被験者については、ノンコンパートメント解析により半減期を推定した。

ニルセビマブに対する ADA の発現については、ADA 陽性の被験者数及び割合を投与群ごとに要約した。ADA 抗体価については時点別の被験者ごとの一覧表を作成した。薬物動態（PK）、有効性及び安全性に対する ADA の影響を評価した。

すべての安全性解析は As-treated 解析対象集団を用いた。ニルセビマブの安全性は、主に有害事象及び重篤な有害事象の発現状況に基づき評価した。有害事象の重症度分類は、小児の評価に適用される米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）の最新版を用いた。有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）（Version 21.0）を用いてコード化し、事象の種類、発現割合、重症度及び治験薬との関連性を投与群ごとに要約した。その他の安全性評価には、注目すべき有害事象（アナフィラキシーを含む過敏症、血小板減少症、免疫複合体疾患［血管炎、心内膜炎、神経炎、糸球体腎炎など］）及び治験薬投与後の新規発症慢性疾患（NOCD）の発現を含めた。

2.7.6.2.3.2 結果

2.7.6.2.3.2.1 被験者の内訳

合計 1540 例の被験者がスクリーニングされ、そのうち 1453 例がプラセボ（484 例）又はニルセビマブ（969 例）にランダムに割り付けられた。ランダム化された 1453 例のうち、481 例にプラセボ、966 例にニルセビマブが投与された。6 例（各群 3 例）はいずれの治験薬も投与されなかった。プラセボ群の 2 例は誤ってニルセビマブが投与され、As-treated 解析対象集団ではニルセビマブ群に含められた。ニルセビマブ群の 913 例（94.2%）及びプラセボ群の 454 例（93.8%）が試験を完了した。1453 例が ITT 解析対象集団、1447 例が As-treated 解析対象集団、1444 例が Per-protocol 解析対象集団に含まれた。

2.7.6.2.3.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的及びベースライン特性は、ニルセビマブ群とプラセボ群で同様であった。大多数は白人（72.2%）で、非ヒスパニック・ラテン系（78.2%）であった。約半数が男性（52.4%）であった。平均月齢は 3.29 か月（範囲：0.1～11.9 か月）であり、治験薬投与日（Day 1）の平均体重は 4.57 kg（範囲：1.2～11.1 kg）であった。

2.7.6.2.3.2.3 有効性

ITT 解析対象集団を用いた主要解析の結果、Day 151 までの MA RSV LRTI のニルセビマブ群での発現率をプラセボ群と比較したときの RRR は 70.1%（95% CI：52.3～81.2%、p < 0.0001）であった（表 2.7.6.2.3-1）。主要解析と同じモデルに基づき Per-protocol 解析対象集団を用いた解析及び ITT 解析対象集団を用いた補助解析（追跡期間により調整したロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル解析及び層別化 CMH 検定）でも同様の結果が示された（表 2.7.6.2.3-1）。さらに、欠測データ補完に異なる方法を用いた感度分析においても主要解析と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.2.3-1　Day 151 までの MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合（ITT 解析対象集団）

Endpoint	Analysis	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	RRR (95% CI)	P Value
Medically attended RSV-confirmed LRTI	Observed events	46 (9.5%)	25 (2.6%)	70.1% (52.3%, 81.2%)	< 0.0001
	Subjects requiring imputation[a] (Poisson regression)	11 (2.3%)	24 (2.5%)		
	Observed events (CMH)	46 (9.5%)	25 (2.6%)	72.9% (56.5%, 83.1%)	< 0.0001
RSV LRTI hospitalization	Observed events	20 (4.1%)	8 (0.8%)	78.4% (51.9%, 90.3%)	0.0002
	Subjects requiring imputation[a] (Poisson regression)	11 (2.3%)	24 (2.5%)		
	Observed events (CMH)	20 (4.1%)	8 (0.8%)	80.0% (55.0%, 91.1%)	< 0.0001

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ITT = Intent-to-treat; LRTI = lower respiratory tract infection; RRR = relative risk reduction; RSV = respiratory syncytial virus.

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

ニルセビマブは、RS ウイルス A 型及び B 型のいずれのサブタイプに対しても効果を示した。Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合は、RS ウイルス A 型及び B 型のいずれのサブタイプでも同程度であり、プラセボ群と比較してニルセビマブ群で低かった（RS ウイルス A 型：1.1% vs 5.0%、RS ウイルス B 型：1.4% vs 4.5%）。

主要解析と同じモデルに基づき ITT 解析対象集団を用いた解析では、Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI のニルセビマブ群での発現率をプラセボ群と比較したときの RRR は 78.4%（95% CI：51.9～90.3%、p = 0.0002）であった（表 2.7.6.2.3-1）。主要解析を同じモデルに基づき Per-protocol 解析対象集団を用いた解析と ITT 解析対象集団を用いた補助解析（CMH 検定）でも同様の結果が示された。

主要評価項目の部分集団解析では、半球（北半球、南半球）、ランダム化時の月齢、出生時体重、治験薬投与時の体重、在胎期間及び本試験に組み入れた兄弟の有無について一貫した結果が示された。Day 151 までの RRR について各部分集団及び投与群との間に統計的に有意な相互作用は観察されず、いずれの部分集団でもプラセボ群と比較してニルセビマブ群で良好な結果が認められた。体重 5 kg 超の被験者で有効性が確認されたが、より体重の軽い被験者でみられた効果よりも低かった。事後的な曝露－反応解析の結果から、体重 5 kg 以上に 100 mg を投与することにより体重 5 kg 未満に 50 mg を投与した場合と同様の曝露が得られ、有効性の改善が期待できることが示唆された。

Day 151 までのすべての受診を要した下気道感染（治験実施計画書の定義を満たす事象及び満たさない事象の両方を含む）の発現率は、プラセボ群で 25.8%、ニルセビマブ群で 19.7%であった。治験実施計画書の定義を満たす MA RSV LRTI の発現率はプラセボ群で 9.5%、ニルセビマブ群で 2.6%であった（表 2.7.6.2.3-1）。RS ウイルス以外の原因による下気道感染（治験実施計画書の定義を満たす事象及び満たさない事象の両方を含む）の発現率は投与群間で概ね同程度であり、他のウイルスによる感染がニルセビマブ群で増加しなかったことを示唆している。

一部の評価項目は比較的限られたデータではあったが、ニルセビマブ群では医療資源の利用及び介護者の負担が減少する傾向が認められた。

2.7.6.2.3.2.4 薬物動態及び免疫原性

ニルセビマブの 50 mg 固定用量を単回投与（筋肉内）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減衰し、非線形性は示されなかった。この結果は、ニルセビマブの分布相が Day 91 より前に終了していること、並びに、RS ウイルスへの曝露の有無にかかわらず非特異的異化作用が唯一のニルセビマブの排泄経路であることを示している。Day 151 における血清中ニルセビマブ濃度は、97.8%（833/851 例）の被験者で目標とした EC_{90}（6.8 μg/mL）を超えていた。さらに、追跡期間のいずれの時点でも、ADA 陽性及び ADA 陰性であった被験者の間で血清中濃度のプロファイルに差は認められず、曝露量は重複していた。これらの結果から、ニルセビマブの全身曝露量に対する ADA 発現の明らかな影響はないことが確認された。大半の被験者はスパースサンプリングであったため、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）であり、第 Ib/IIa 相試験で得られた結果と一貫していた。

ADA 評価のための血清検体が得られた被験者のうち、ベースライン後に ADA 陽性であった被験者はプラセボ群で 3.8%（18/469 例）、ニルセビマブ群で 5.6%（52/929 例）であった。ADA 抗体価は、プラセボ群で 1：50～1：400、ニルセビマブ群で 1：50～1：6400 であった。

ベースライン後に ADA 陽性であったプラセボ群の被験者のうち、YTE 領域を標的とする ADA 陽性であった被験者は Day 151 で 6 例中 0 例及び Day 361 で 8 例中 5 例（62.5%）であり、中和活性を有する ADA が Day 361 で 1 例（12.5%）に認められた。ベースライン後に ADA 陽性であったニルセビマブ群の被験者のうち、YTE 領域を標的とする ADA 陽性であった被験者は Day 151 で 17 例中 4 例（23.5%）及び Day 361 で 30 例中 23 例（76.7%）であり、中和活性を有する ADA が Day 361 で 3 例（10.0%）に認められた。

全体として、ベースライン後に ADA 陽性であった被験者について、PK、有効性又は安全性に対する影響は認められなかった。

2.7.6.2.3.2.5 安全性

ニルセビマブ群及びプラセボ群で報告された有害事象の種類及び発現割合は同様であり、ニルセビマブの忍容性は良好であった。有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合はニルセビマブ群で 86.2%、プラセボ群で 86.8%であった（表 2.7.6.2.3-2）。比較的よく見られた有害事象（ニルセビマブ群で 10%超）は、上気道感染（ニルセビマブ群 40.8% vs プラセボ群 35.5%、以下同順）、上咽頭炎（16.9% vs 19.6%）、胃腸炎（12.6% vs 9.6%）、発熱（11.5% vs 13.4%）、鼻炎（11.5% vs 10.4%）及び下痢（10.3% vs 10.4%）であった。

有害事象の大半は重症度がグレード 1（ニルセビマブ群 50.8%、プラセボ群 44.1%）又はグレード 2（ニルセビマブ群 27.4%、プラセボ群 30.3%）であった。グレード 3 以上の有害事象は、ニルセビマブ群の 77 例（8.0%）、プラセボ群の 60 例（12.5%）で認められた。比較的よく見られたグレード 3 の有害事象（ニルセビマブ群で 1%以上）は、下気道感染（ニルセビマブ群 1.5% vs プラセボ群 2.3%、以下同順）及び細気管支炎（1.0% vs 2.5%）であった。グレード 4 又は 5 の有害事象の発現割合はいずれの投与群でも 1%以下であった。

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群（2.3%）とプラセボ群（2.1%）で同程度であった。ニルセビマブ群で 2 例以上に認められた治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は、過眠症（ニルセビマブ群 4/968 例［0.4%］ vs プラセボ群 0/479 例、以下同順）、発疹（4/968 例［0.4%］ vs 2/479 例［0.4%］）及び易刺激性（2/968 例［0.2%］ vs 1/479 例［0.2%］）であった。

注目すべき有害事象の発現割合はニルセビマブ群で 0.5%、プラセボ群で 0.6%であった。皮膚過敏反応（ニルセビマブ群 0.5%、プラセボ群 0.6%）及び NOCD（ニルセビマブ群 0.4%、プラセボ群 0.8%）の発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群ともに低く、概ね同程度であった。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程度であった（ニルセビマブ群 32.9%、プラセボ群 30.9%）。

Day 361 までに 5 例の死亡が報告され、ニルセビマブ群で 2 例（肺静脈狭窄及び原因不明）、プラセボ群で 3 例（心嚢液貯留、院内肺炎/大腸菌による髄膜炎及び左側膿胸を合併した肺炎）であった。試験終了の 6 日後（Day 367）にプラセボ群の 1 例で死亡が報告された（急性気管支肺炎）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された死亡例はなかった。

重篤な有害事象の発現割合はニルセビマブ群と比較してプラセボ群で数値的に高かった（ニルセビマブ群 11.2% vs プラセボ群 16.9%）。高頻度で報告された重篤な有害事象（ニルセビマブ群で 1%超）は、細気管支炎（ニルセビマブ群 2.1% vs プラセボ群 4.4%、以下同順）、気管支炎（1.4% vs 2.3%）、下気道感染（1.4% vs 2.7%）及び肺炎（1.3% vs 2.1%）であった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.6.2.3-2 いずれかの投与群で 1%超の被験者に報告された有害事象（器官別大分類及び基本語別）（As-treated 解析対象集団）

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 21.0)	Placebo N = 479	Nirsevimab N = 968
Subjects with at least one event	416 (86.8%)	834 (86.2%)
血液およびリンパ系障害	**31 (6.5%)**	**47 (4.9%)**
貧血	17 (3.5%)	29 (3.0%)
先天性、家族性および遺伝性障害	**22 (4.6%)**	**32 (3.3%)**
斜頭症	3 (0.6%)	15 (1.5%)
胃腸障害	**146 (30.5%)**	**263 (27.2%)**
腹痛	10 (2.1%)	6 (0.6%)
便秘	21 (4.4%)	34 (3.5%)
下痢	50 (10.4%)	100 (10.3%)
胃食道逆流性疾患	22 (4.6%)	38 (3.9%)
鼠径ヘルニア	8 (1.7%)	2 (0.2%)
生歯	32 (6.7%)	62 (6.4%)
嘔吐	15 (3.1%)	41 (4.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**70 (14.6%)**	**127 (13.1%)**
発熱	64 (13.4%)	111 (11.5%)
感染症および寄生虫症	**377 (78.7%)**	**747 (77.2%)**
ダニ皮膚炎	8 (1.7%)	13 (1.3%)
細気管支炎	55 (11.5%)	96 (9.9%)
気管支炎	55 (11.5%)	96 (9.9%)
カンジダ性おむつ皮疹	6 (1.3%)	12 (1.2%)
結膜炎	39 (8.1%)	86 (8.9%)
感染性クループ	6 (1.3%)	12 (1.2%)
耳感染	13 (2.7%)	23 (2.4%)
突発性発疹	11 (2.3%)	21 (2.2%)
皮膚真菌感染	8 (1.7%)	5 (0.5%)
胃腸炎	46 (9.6%)	122 (12.6%)
ウイルス性胃腸炎	6 (1.3%)	14 (1.4%)
手足口病	14 (2.9%)	36 (3.7%)
膿痂疹	6 (1.3%)	12 (1.2%)
喉頭炎	10 (2.1%)	24 (2.5%)
下気道感染	53 (11.1%)	86 (8.9%)
ウイルス性下気道感染	7 (1.5%)	14 (1.4%)
上咽頭炎	94 (19.6%)	164 (16.9%)
口腔カンジダ症	26 (5.4%)	36 (3.7%)
中耳炎	42 (8.8%)	64 (6.6%)
急性中耳炎	24 (5.0%)	51 (5.3%)
咽頭炎	27 (5.6%)	58 (6.0%)
肺炎	13 (2.7%)	20 (2.1%)

System Organ Class[a] Preferred Term (MedDRA Version 21.0)	Placebo N = 479	Nirsevimab N = 968
鼻炎	50 (10.4%)	111 (11.5%)
扁桃炎	5 (1.0%)	17 (1.8%)
上気道感染	170 (35.5%)	395 (40.8%)
尿路感染	11 (2.3%)	12 (1.2%)
水痘	11 (2.3%)	19 (2.0%)
ウイルス性発疹	15 (3.1%)	32 (3.3%)
ウイルス性上気道感染	34 (7.1%)	49 (5.1%)
傷害、中毒および処置合併症	**32 (6.7%)**	**63 (6.5%)**
節足動物咬傷	6 (1.3%)	14 (1.4%)
ワクチン接種合併症	15 (3.1%)	23 (2.4%)
精神障害	**9 (1.9%)**	**14 (1.4%)**
易刺激性	8 (1.7%)	11 (1.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**91 (19.0%)**	**203 (21.0%)**
咳嗽	15 (3.1%)	37 (3.8%)
鼻閉	24 (5.0%)	71 (7.3%)
鼻閉塞	17 (3.5%)	23 (2.4%)
鼻漏	29 (6.1%)	63 (6.5%)
皮膚および皮下組織障害	**110 (23.0%)**	**237 (24.5%)**
皮膚炎	15 (3.1%)	20 (2.1%)
アトピー性皮膚炎	8 (1.7%)	30 (3.1%)
おむつ皮膚炎	36 (7.5%)	76 (7.9%)
湿疹	15 (3.1%)	34 (3.5%)
発疹	17 (3.5%)	43 (4.4%)
脂漏性皮膚炎	7 (1.5%)	17 (1.8%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: Events that occurred after 360 days post dose were excluded.

[a] Subjects were counted once for each system organ class and preferred term regardless of the number of events.

Source: Table 14.3.1.1.1.

2.7.6.2.3.3 結論

- ニルセビマブは、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える健康な早産児を対象に、プラセボと比較して、MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合を低下させ、高い有効性を示した。RS ウイルスのいずれのサブタイプ（RS ウイルス A 及び RS ウイルス B）でもニルセビマブの有効性は示された。
- 健康な早産児におけるニルセビマブの安全性プロファイルはプラセボと同様であり、懸念される安全性の所見は認められなかった。
- ニルセビマブの消失半減期は 59.3 日（48 例のデータに基づく平均値）と推定され、健康な早産児で想定される範囲内であった。

- 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）は低く、ADA 発現例において PK、有効性及び安全性への影響は認められなかった。

2.7.6.2.4 国際共同第 III 相試験（D5290C00004）

2.7.6.2.4.1 方法

治験の標題	健康な正期産児及び後期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第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験（MELODY）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：2019 年 7 月 23 日 最後の被験者の最終来院日：該当せず
開発フェーズ	第 III 相
実施施設	主要コホート：21 か国、160 施設 安全性コホート：29 か国、130 施設

2.7.6.2.4.1.1 目的

主要目的

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児／後期早産児（在胎期間 35 週以上、日本では 36 週以上）を対象に、ニルセビマブを固定用量で単回投与（筋肉内）したときの有効性について、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応で確認された受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（MA RSV LRTI）の減少を指標にプラセボと比較する。

副次目的

- 入院を伴う MA RSV LRTI 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。
- 固定用量で単回投与（筋肉内）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。
- ニルセビマブの単回投与後の血清中濃度を評価する。
- ニルセビマブに対する血清中の抗薬物抗体（ADA）反応を評価する。

探索的目的

- プラセボが投与された被験者と比較して、ニルセビマブが投与された被験者の医療資源の利用及び介護者の負担について評価する。
- ニルセビマブ単回投与により得られた血清中の抗 RS ウイルス中和抗体価を測定し、プラセボが投与された被験者の母体由来及び感染により産生された血清中の抗 RS ウイルス中和抗体価と比較する。
- 各種 RS ウイルスタンパク質に対する抗体応答の測定により RS ウイルスへの曝露を評価する。
- 遺伝子型及び表現型解析によりニルセビマブに対する耐性を明らかにする。
- Day 152 以降の MA RSV LRTI の発現割合をプラセボと比較する。

2.7.6.2.4.1.2 試験デザイン

D5290C00004（MELODY）試験は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児／後期早産児（在胎期間 35 週以上、日本では 36 週以上）を対象に、ニルセビマブによる MA RSV LRTI の発症抑制効果を評価する第 III 相多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照単回投与試験である。すべての被験者の Day 511 までの追跡調査結果は、最終解析の治験総括報告書にて提示する予定である。

本試験は、当初、約 3000 例の被験者を組み入れ、主要評価項目を解析する予定であった。しかしながら、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックが RS ウイルス流行に影響を及ぼしたため、治験実施計画書を改訂し、組み入れた最初の 1500 例を対象に主要評価項目の MA RSV LRTI を解析することとした（主要コホート）。主要評価項目に対する統計学的検出力は維持（90%超）されたが、副次評価項目の入院を伴う MA RSV LRTI に対する統計学的検出力は減じられた。本試験は、主要コホート（ランダム化された 1490 例）及び安全性コホート（ランダム化された 1522 例）の 2 つのコホートで構成されている。各コホートで、ニルセビマブの固定用量（体重 5 kg 未満の被験者は 50 mg、5 kg 以上の被験者は 100 mg）又はプラセボの単回投与（筋肉内）に 2：1 の割合で被験者をランダムに割り付けた。主要コホートへの組入れは完了しており、北半球では 2019/2020 年の RS ウイルス流行シーズンの被験者、南半球（南アフリカの 1 か国のみ）では 2020 年の RS ウイルス流行シーズンの被験者を含めた。また、COVID-19 パンデミックによる試験中断前に、北半球の 2020/2021 年の RS ウイルス流行シーズンに日本で 1 例を追加で組み入れた。安全性コホートの組入れは完了しており、北半球では 2020/2021 年の RS ウイルス流行シーズンの被験者、南半球では 2021 年の RS ウイルス流行シーズンの被験者を含めた。

有効性評価では、主要コホート、並びに主要コホート及び安全性コホートを併合した MELODY 併合コホートのデータセットを用いた。主要コホート及び安全性コホートには、同じ治験実施計画書で二重盲検の下、正期産児集団及び後期早産児が組み入れられた。本データセットには、Day 511 までの主要コホートのデータ及び Day 151 までの安全性コホートのデータが含まれている。また、安全性評価では、MELODY 併合コホートのデータセットを用い、安全性解析のデータカットオフ日時点で得られた Day 361 までの両コホートの安全性データをすべて含めた。

2.7.6.2.4.1.3 対象集団及び被験者数

本試験は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児／後期早産児（在胎期間 35 週以上、日本では 36 週以上）を対象とした。嚢胞性線維症やダウン症候群などの基礎疾患を有する被験者は、他のリスク因子がない場合に適格とした。全体で 3012 例をニルセビマブ（2009 例）又はプラセボ（1003 例）に、2：1 の割合でランダムに割り付けた。層別割付け因子として、半球（北半球と南半球）及びランダム化時の月齢（3 か月以下、3 か月超～6 か月以下、6 か月超）を用いた。月齢 6 か月超の被験者の組入れは、約 500 例を上限とした。

被験者数は、安全性データベースの要件に基づいて 3000 例とした。試験開始当初、有効性の主要評価項目の解析時に 99%以上の検出力を有し、MA RSV LRTI のプラセボ群での発現割合を 8%と仮定すると、主要コホートの約 1500 例の被験者数では、99%以上の検出力で 70%の RRR を検出することが可能であった。その後の COVID-19 パンデミックの影響により、MA RSV LRTI のプラセボ群での発現割合が 4%以上に減少した場合でも、90%以上の検出力で 70%の相対リスク減少（RRR）を検出することが可能であった。

2.7.6.2.4.1.4 治験薬、用量及び投与方法

ニルセビマブ（体重 5 kg 未満の被験者に 50 mg 固定用量、5 kg 以上の被験者に 100 mg 固定用量）又はプラセボ（生理食塩水）を単回投与した。治験薬（ニルセビマブ又はプラセボ）は筋肉内注射で前外側大腿部に投与した。

2.7.6.2.4.1.5 試験期間

すべての被験者を投与後 510 日（Day 511）まで追跡調査することとした。

2.7.6.2.4.1.6 解析方法

本試験では、主に、主要解析、安全性解析及び最終解析の 3 回の解析を計画した。最終解析の結果は、別途、最終治験総括報告書にて提示する予定である。

主要解析は、主要コホートのすべてのランダム化された被験者（北半球の 2020/2021 年の RS ウイルス流行シーズンに日本で組み入れた 1 例を除く）が Day 361 までの追跡調査を完了した時点で実施した。主要解析には、データカットオフ日（2021 年 3 月 11 日）時点で収集した有効性、安全性、薬物動態（PK）及び ADA のすべてのデータを含めた。有効性の主要評価項目及び副次評価項目の解析は、Intent-to-treat 1（ITT1）解析対象集団（ITT 解析対象集団［ランダム化されたすべての被験者と定義］のうち、主要コホートのすべての被験者と定義）を用いた。ITT1 解析対象集団では、ランダム化された投与群に基づいてデータを解析した。

安全性解析は、安全性コホートのすべてのランダム化された被験者が少なくとも Day 151 まで追跡調査を終了した後に実施した。本解析には、データカットオフ日（2022 年 3 月 31 日）時点で MELODY の全被験者から得られた有効性、PK、ADA、抗 RS ウイルス中和抗体、RS ウイルス血清学及び安全性のすべてのデータを含めた。

ITT1 解析対象集団を用いて実施した主要評価項目の主要解析において、投与群及びランダム化時の層別割付け因子（ランダム化時の月齢）を共変量に含めたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより、ニルセビマブ群及びプラセボ群の間の MA RSV LRTI の Day 151 までの発現の相対リスクを推定した。主要解析のためのデータベースロック前の盲検下レビュー中に、主要コホートの南半球の被験者では Day 151 までに MA RSV LRTI が発現しなかったことが明らかになった。このことが既知の収束又は推定に関する問題を引き起こすと考えられたため、層別割付け因子の半球をフルモデルから除き、代わりに縮小モデル（共変量として投与群及びランダム化時の層別割付け因子の月齢のみを含む）を用いることとした。主要評価項目の他の解析についても同様に検討し、該当のモデルから半球を除いた。

MA RSV LRTI を複数回発現した被験者については、1 回目の発現のみを主要解析に用いた。RRR（1-相対リスク）及びその両側 95%信頼区間（CI）を求めた。さらに、ニルセビマブ群及びプラセボ群の間で MA RSV LRTI の発現割合が同じであるとした帰無仮説に基づく両側検定を、当該解析モデルを用いて行った。主要評価項目の副次解析には、ランダム化時の月齢グループで層別した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた。両側 p 値が 0.05 以下の場合、統計学的に有意であるとした。

主要コホートでの副次評価項目である Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合では、1 回目の発現のみを解析に用いた。より重篤の RS ウイルス感染症管理が入院から外来治療に移行しつつあることから、ITT1 解析対象集団での入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合が極端に低くなり（プラセボ群で約 1%と想定）、主要コホートのデータのみを用いた副次解析では有意水準（$p \leq 0.05$）に達しない可能性があった。そのため、事前に規定した多重性を調整するための階層的検定手順を用いて、本試験（主要コホート）及び後期第 II 相試験（Study 3）の ITT 解析

対象集団を併合（MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団）した解析により、正期産児及び早産児での入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性を評価することとした。さらに、入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合について、本試験の主要コホート及び Study 3 の ITT 解析対象集団で体重 5 kg 未満の被験者を併合（MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団）した解析、並びに MELODY 主要コホートのみを対象とした解析を実施した。MELODY 主要コホートを対象とした解析では、共変量に投与群を含めたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルを用い、併合解析では当該モデルの共変量に「試験」も含めた。

追加の有効性評価項目である 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 として定義され、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評価項目とした。MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団を用いて本評価項目を解析した。共変量に投与群のみを含めたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルを用い、ニルセビマブ群及びプラセボ群の間の MA RSV LRTI（非常に重度）の発現の相対リスクを推定した。当該モデルは「試験」を共変量とした当初の解析計画から逸脱しており、意図しない過失であった。

MELODY 併合コホートでの探索的な有効性評価について、共変量に投与群及びコホート（各被験者を組み入れたコホート）を含めたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルを用い、Day 151 までの MA RSV LRTI、Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI、及び Day 151 までの MA RSV LRTI（非常に重度）の発現に対して、ニルセビマブ群及びプラセボ群の間の相対リスクを推定した。

また、追加の探索的解析を主要コホートのみを用いて実施し、Day 362 から Day 511 までの呼吸器疾患（5 つの RS ウイルス感染症の定義及び追加した 2 つの原因を問わない呼吸器疾患の定義）を評価した。当該データは、血清中ニルセビマブ濃度が低い状態である生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンに RS ウイルス感染症が重症化する可能性を評価するために収集した。

2.7.6.2.4.2.5 項に示した安全性の解析時点でのデータは、いずれも、As-treated 解析対象集団の主要コホート及び安全性コホートの被験者を含む MELODY 併合コホートのデータセットを用いて解析した。安全性評価項目は、主要コホートでは Day 361 まで、安全性コホートでは少なくとも Day 151 までのデータを投与群ごとに記述的に要約した。

2.7.6.2.4.2 結果

2.7.6.2.4.2.1 被験者の内訳

主要コホートでは、21 か国の 160 施設で合計 1626 例の被験者がスクリーニング検査を受けた。これらの被験者のうち、136 例がスクリーニング検査で脱落した。その理由は選択／除外基準に不適格（98 例）、追跡不能（6 例）、同意撤回（25 例）又はその他の理由（7 例）であった。1490 例がニルセビマブ（994 例）又はプラセボ（496 例）にランダムに割り付けられた。これらの 1490 例のうち、ニルセビマブ群では 987 例、プラセボ群では 491 例に治験薬が投与され、12 例（ニルセビマブ群 7 例、プラセボ群 5 例）には治験薬が投与されなかった。ほとんどの被験者（ニルセビマブ群 977 例［98.3%］、プラセボ群 488 例［98.4%］）が Day 151 の追跡調査を完了した。主要解析のデータカットオフ日（2021 年 3 月 11 日）時点で、試験を完了した被験者はニルセビマブ群で 89 例（9.0%）及びプラセボ群で 43 例（8.7%）であった。試験中止の主な理由は、両投与群で、親／代諾者による同意撤回（34 例）及び追跡不能（12 例）であった。

MELODY 併合コホートでは、3319 例の被験者がスクリーニング検査を受けた。これらの被験者のうち、307 例がスクリーニング検査で脱落した。その理由は選択／除外基準に不適格（190 例）、追跡不能（11 例）、同意撤回（92 例）又はその他の理由（14 例）であった。

3012 例がニルセビマブ（2009 例）又はプラセボ（1003 例）にランダムに割り付けられた。これらの 3012 例のうち、ニルセビマブ群では 1998 例、プラセボ群では 996 例に治験薬が投与され、18 例（ニルセビマブ群 11 例、プラセボ群 7 例）には治験薬が投与されなかった。ほとんどの被験者（ニルセビマブ群 1886 例［93.9%］、プラセボ群 938 例［93.5%］）が Day 151 の追跡調査を完了した。安全性解析のデータカットオフ日（2022 年 3 月 31 日）時点で、試験を完了した被験者はニルセビマブ群で 907 例（45.1%）及びプラセボ群で 450 例（44.9%）であった。試験中止の主な理由は、両投与群で、追跡不能（68 例）及び親／代諾者による同意撤回（65 例）であった。

2.7.6.2.4.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースライン特性は、ニルセビマブ群とプラセボ群で同様であった。主要コホートでは、約半数の被験者が白人（53.5%）で、男性（51.6%）であった。ランダム化時の月齢の中央値は 2.60 か月（範囲：0.03～11.10 か月）であり、Day 1 の体重の中央値は 5.50 kg（範囲：1.8～11.5 kg）であった。

MELODY 併合コホートでは、約半数の被験者が白人（52.9%）で、男性（52.3%）であった。ランダム化時の月齢の中央値は 2.53 か月（範囲：0.00～14.00 か月）であり、Day 1 の体重の中央値は 5.50 kg（範囲：1.8～11.5 kg）であった。

2.7.6.2.4.2.3 有効性

主要コホートの ITT1 解析対象集団における主要評価項目の主要解析の結果、Day 151 までの MA RSV LRTI のニルセビマブ群での発現割合をプラセボ群と比較したときの RRR は 74.5%（95% CI：49.6, 87.1、p < 0.0001）であり、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある有効性が示された（表 2.7.6.2.4-1）。補助解析（層別化 CMH 検定及び追跡期間により調整したロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル解析）でも同様の結果が示された。さらに、MA RSV LRTI が発現せず、Day 151 まで追跡されなかった被験者に対して、MA RSV LRTI の有無の欠測データ補完に異なる方法を用いた補足的解析でも、主要解析と同様の結果が示された。また、有効性に対する COVID-19 パンデミックによる影響を評価した感度分析の結果、主要解析の結果の頑健性が支持された。

MELODY 併合コホートでの探索的解析の結果、Day 151 までの MA RSV LRTI のニルセビマブ群での発現割合をプラセボ群と比較したときの RRR は 76.4%（95% CI：62.3, 85.2、p < 0.0001 [名目上]）であり、主要解析の結果と一貫していた（表 2.7.6.2.4-1）。

表 2.7.6.2.4-1　Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合

Analysis	Placebo	Nirsevimab	RRR (95% CI)	p-value
MELODY 主要コホート				
Number of subjects	496	994	NA	
Observed events	25 (5.0%)	12 (1.2%)		
Subjects requiring imputation [a]	6 (1.2%)	15 (1.5%)		
Efficacy [b]			74.53 (49.63, 87.12)	<0.0001
MELODY 併合コホート				
Number of subjects	1003	2009	NA	
Observed events	54 (5.4%)	24 (1.2%)		
Subjects requiring imputation [a]	17 (1.7%)	31 (1.5%)		
Efficacy [c]			76.36 (62.27, 85.18)	<0.0001

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

[b] Relative risk reduction of 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 after missing data imputation.

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

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

主要コホート及び安全性コホートで、主要評価項目の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合は、RS ウイルス A 型及び B 型のいずれのサブタイプでも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 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。

副次評価項目の Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI に対する解析は、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義のある有効性が示されたが、MELODY 主要コホート（プラセボに対する RRR：62.1%、95% CI：-8.6, 86.8、p = 0.0708）では統計学的に有意ではなかった（表 2.7.6.2.4-2）。補助解析（層別化 CMH 検定及び追跡期間により調整したロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル解析）でも同様の結果が示された。

MELODY 併合コホートでの探索的解析の結果、Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI のニルセビマブ群での発現割合をプラセボ群と比較したときの RRR は 76.8%（95% CI：49.4, 89.4、p = 0.0002 [名目上]）であり、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団での併合解析の結果と一貫していた（表 2.7.6.2.4-2）。

表 2.7.6.2.4-2　Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合

Analysis	Placebo	Nirsevimab	RRR (95% CI)	p-value
MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団				
Number of subjects	980	1963	NA	
Subjects with observed events	28 (2.9)	14 (0.7)		
Subjects requiring imputation [a]	17 (1.7)	39 (2.0)		
Efficacy [b]			73.46 (50.16, 85.87)	<0.0001
MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団				
Number of subjects	786	1564	NA	
Subjects with observed events	21 (2.7)	9 (0.6)		
Subjects requiring imputation [a]	10 (1.3)	25 (1.6)		
Efficacy [b]			77.31 (50.26, 89.65)	0.0002
MELODY 主要コホート				
Number of subjects	496	994	NA	
Subjects with observed events	8 (1.6)	6 (0.6)		
Subjects requiring imputation [a]	6 (1.2)	15 (1.5)		
Efficacy [b]			62.15 (-8.57, 86.80)	0.0708
MELODY 併合コホート				

表 2.7.6.2.4-2　Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合

Analysis	Placebo	Nirsevimab	RRR (95% CI)	p-value
Number of subjects	1003	2009	NA	
Subjects with observed events	20 (2.0)	9 (0.4)		
Subjects requiring imputation [a]	18 (1.8)	31 (1.5)		
Efficacy [c]			76.84 (49.36, 89.41)	0.0002

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

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

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

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

事前に規定した MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団を対象とした MA RSV LRTI（非常に重度）の併合解析では、Day 151 までの MA RSV LRTI（非常に重度）のニルセビマブ群での発現割合をプラセボ群と比較したときの RRR は 86.0%（95% CI：62.5, 94.8、$p < 0.0001$）であった。

MELODY 併合コホートでの探索的解析の結果、Day 151 までの MA RSV LRTI（非常に重度）のニルセビマブ群での発現割合をプラセボ群と比較したときの RRR は 78.6%（95% CI：48.8, 91.0、$p = 0.0005$ [名目上]）であり、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団での併合解析の結果と一貫していた（MELODY 主要コホートでは RRR：64.2%［95% CI：-12.1, 88.6］）。

すべての受診を要した下気道感染（原因を問わない）及び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）に対するニルセビマブによる発症抑制例数も評価した。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、すべての受診を要した下気道感染（原因を問わない）で 93.6 例（95% CI：63.0, 124.0）、入院を伴うすべての受診を要した呼吸器疾患（原因を問わない）で 17.7 例（95% CI：2.0, 33.0）と推定された。

2.7.6.2.4.2.4 薬物動態及び免疫原性

ニルセビマブの固定用量（Day 1 の体重が 5 kg 未満の被験者は 50 mg、5 kg 以上の被験者は 100 mg）を単回投与（筋肉内）したときの平均血清中ニルセビマブ濃度は、Day 31 の採血時点以降、一相性を示しながら低下し、PK の非線形性は認められなかった。平均血清中ニルセビマブ濃度は体重 5 kg 以上の集団と 5 kg 未満の集団で同程度であり、これらの 2 集団の間で血清中ニルセビマブ濃度の個別データは実質的に重複した。

ベースライン後に ADA 陽性であった被験者の割合は、ニルセビマブ群で 4.6%（89/1935 例）、プラセボ群で 0.7%（7/958 例）であった。ADA 抗体価の中央値は概して低く、ベースライン後に ADA 陽性であった被験者において、Day 151 までのニルセビマブの有効性及び PK に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.5 安全性

MELODY 併合コホートでの安全性の結果を以下に示す。

ニルセビマブ群及びプラセボ群で認められた有害事象の種類及び発現割合は同様であり、ニルセビマブの忍容性は良好であった。有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、ニルセビマブ群で 83.7%、プラセボ群で 81.8%であった。ニルセビマブ群で比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（ニルセビマブ群 29.4% vs プラセボ群 28.5%、以下同順）、上咽頭炎（20.4% vs 21.5%）、発熱（12.4% vs 10.3%）及びおむつ皮膚炎（10.5% vs 9.6%）であった。

有害事象の大半は重症度がグレード 1（ニルセビマブ群 61.9% vs プラセボ群 57.1%、以下同順）又はグレード 2（18.8% vs 20.9%）であった。重症度がグレード 3 以上の有害事象は、ニルセビマブ群で 61 例（3.1%）、プラセボ群で 38 例（3.8%）に認められた。ニルセビマブ群で比較的よく見られたグレード 3 の有害事象は、細気管支炎（0.5% vs 0.8%）、RS ウイルス細気管支炎（0.2% vs 0.5%）、気管支炎（0.1% vs 0.3%）、肺炎（0.3% vs 0.1%）及び胃腸炎（0.2% vs 0.0%）であった。グレード 4 又は 5 の有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも 1%以下であった。

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群（1.3%）とプラセボ群（1.5%）で同程度であった。比較的よく見られた治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は易刺激性であり、ニルセビマブ群で 4 例（0.2%）、プラセボ群で 3 例（0.3%）であった。

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新規発症慢性疾患（NOCD）の発現割合は、いずれの投与群でも低かった。治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は、ニルセビマブ群の 4 例（0.2%）（グレード 1 の斑状丘疹状皮疹 2 例、グレード 3 の発疹 1 例、グレード 1 の丘疹性皮疹 1 例）で認められた。いずれも皮膚過敏症反応と特定され、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された。これらの事象を発現した被験者では、ベースライン後に ADA は検出されなかった。NOCD はニルセビマブ群で 3 例（0.2%）、プラセボ群で 2 例（0.2%）に認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された NOCD はなかった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応は、ニルセビマブ群で 12 例（0.6%）（投与後 1 日以内～14 日以内に発現）、プラセボ群で 3 例（0.3%）（投与後 3 日以内～14 日以内に発現）に認められた。

ベースライン後に ADA 陽性であった被験者では、試験期間中の安全性に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。

Day 361 までに 4 例の死亡が報告され、いずれもニルセビマブ群の被験者であった。内訳は、胃腸炎による死亡が 2 例、頭蓋底骨折による死亡が 1 例、死因不明が 1 例であった。死因不明の 1 例については、Day 1 にニルセビマブ 50 mg が投与され、Day 140 に死亡が報告された。剖検は実施されず、原因は不明のままである。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された死亡例はなかった。治験薬投与下でない死亡は 2 例報告され、内訳は、Day 362 以降の Day 440 に死亡したニルセビマブ群の 1 例（交通事故による）、及びランダム化されたが治験薬を投与されなかった 1 例（レンサ球菌性髄膜炎）であった。

重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、ニルセビマブ群とプラセボ群で同程度（ニルセビマブ群 6.3% vs プラセボ群 7.4%、以下同順）であった。重篤な有害事象及び／又は重症度がグレード 3 以上の有害事象は、ニルセビマブ群で 132 例（6.6%）、プラセボ群で 76 例（7.6%）に認められた。比較的よく見られた重篤な有害事象（いずれかの投与群で 0.5%超）は、細気管支炎（1.2% vs 1.7%）、胃腸炎（0.6% vs 0.3%）及び肺炎（0.5% vs 0.5%）であった。

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は、プラセボ群で1件（新生児発熱）認められた。

表 2.7.6.2.4-3　いずれかの投与群で 1%以上の被験者に報告された治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（As-treated 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 23.1) [b]	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N = 996)	Nirsevimab (N = 1998)	Total (N = 2994)
Total number of TEAEs	3548	7203	10751
Subjects with at least one event	815 (81.8)	1673 (83.7)	2488 (83.1)
胃腸障害	**222 (22.3)**	**460 (23.0)**	**682 (22.8)**
下痢	75 (7.5)	147 (7.4)	222 (7.4)
生歯	69 (6.9)	129 (6.5)	198 (6.6)
便秘	34 (3.4)	84 (4.2)	118 (3.9)
嘔吐	25 (2.5)	52 (2.6)	77 (2.6)
乳児仙痛	11 (1.1)	40 (2.0)	51 (1.7)
胃食道逆流性疾患	14 (1.4)	32 (1.6)	46 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**112 (11.2)**	**284 (14.2)**	**396 (13.2)**
発熱	103 (10.3)	248 (12.4)	351 (11.7)
免疫系障害	**33 (3.3)**	**58 (2.9)**	**91 (3.0)**
食物アレルギー	15 (1.5)	27 (1.4)	42 (1.4)
感染症および寄生虫症	**710 (71.3)**	**1413 (70.7)**	**2123 (70.9)**
上気道感染	284 (28.5)	588 (29.4)	872 (29.1)
上咽頭炎	214 (21.5)	407 (20.4)	621 (20.7)
鼻炎	94 (9.4)	178 (8.9)	272 (9.1)
胃腸炎	85 (8.5)	173 (8.7)	258 (8.6)
細気管支炎	80 (8.0)	118 (5.9)	198 (6.6)
中耳炎	59 (5.9)	115 (5.8)	174 (5.8)
ウイルス性上気道感染	51 (5.1)	119 (6.0)	170 (5.7)
結膜炎	49 (4.9)	106 (5.3)	155 (5.2)
ウイルス性発疹	27 (2.7)	77 (3.9)	104 (3.5)
急性中耳炎	32 (3.2)	66 (3.3)	98 (3.3)
COVID-19	33 (3.3)	54 (2.7)	87 (2.9)
気管支炎	33 (3.3)	53 (2.7)	86 (2.9)
下気道感染	28 (2.8)	46 (2.3)	74 (2.5)
咽頭炎	22 (2.2)	50 (2.5)	72 (2.4)
口腔カンジダ症	22 (2.2)	49 (2.5)	71 (2.4)
膿痂疹	28 (2.8)	40 (2.0)	68 (2.3)
皮膚真菌感染	18 (1.8)	35 (1.8)	53 (1.8)
ウイルス感染	18 (1.8)	26 (1.3)	44 (1.5)
ダニ皮膚炎	13 (1.3)	30 (1.5)	43 (1.4)
突発性発疹	20 (2.0)	23 (1.2)	43 (1.4)
尿路感染	15 (1.5)	28 (1.4)	43 (1.4)

表 2.7.6.2.4-3 いずれかの投与群で 1%以上の被験者に報告された治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（As-treated 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 23.1) [b]	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N = 996)	Nirsevimab (N = 1998)	Total (N = 2994)
喉頭炎	7 (0.7)	30 (1.5)	37 (1.2)
体部白癬	12 (1.2)	20 (1.0)	32 (1.1)
RS ウイルス細気管支炎	20 (2.0)	12 (0.6)	32 (1.1)
ばら疹	10 (1.0)	21 (1.1)	31 (1.0)
ウイルス性下気道感染	12 (1.2)	10 (0.5)	22 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	**82 (8.2)**	**178 (8.9)**	**260 (8.7)**
ワクチン接種合併症	31 (3.1)	69 (3.5)	100 (3.3)
節足動物咬傷	19 (1.9)	24 (1.2)	43 (1.4)
臨床検査	**40 (4.0)**	**70 (3.5)**	**110 (3.7)**
SARS-CoV-2 検査陰性	24 (2.4)	44 (2.2)	68 (2.3)
精神障害	**13 (1.3)**	**31 (1.6)**	**44 (1.5)**
易刺激性	11 (1.1)	21 (1.1)	32 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**210 (21.1)**	**411 (20.6)**	**621 (20.7)**
鼻閉	84 (8.4)	162 (8.1)	246 (8.2)
鼻漏	59 (5.9)	133 (6.7)	192 (6.4)
咳嗽	49 (4.9)	100 (5.0)	149 (5.0)
アレルギー性鼻炎	10 (1.0)	11 (0.6)	21 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	**295 (29.6)**	**605 (30.3)**	**900 (30.1)**
おむつ皮膚炎	92 (9.2)	209 (10.5)	301 (10.1)
発疹	47 (4.7)	89 (4.5)	136 (4.5)
湿疹	48 (4.8)	86 (4.3)	134 (4.5)
汗疹	35 (3.5)	59 (3.0)	94 (3.1)
アトピー性皮膚炎	24 (2.4)	45 (2.3)	69 (2.3)
皮膚炎	20 (2.0)	43 (2.2)	63 (2.1)
皮膚乾燥	19 (1.9)	38 (1.9)	57 (1.9)
脂漏性皮膚炎	17 (1.7)	40 (2.0)	57 (1.9)
接触皮膚炎	15 (1.5)	33 (1.7)	48 (1.6)
乳児湿疹	9 (0.9)	20 (1.0)	29 (1.0)
蕁麻疹	7 (0.7)	20 (1.0)	27 (0.9)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in each of those preferred terms. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

[b] Preferred term includes only subjects with TEAEs ≥ 1 percent in either group but system organ class includes all subjects.

COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in treatment group; SARS CoV 2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.6.2.4.3 結論

- 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、ニルセビマブの投与による統計学的に有意かつ臨床的に意義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た。
- 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。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）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、入院を伴う MA RSV LRTI について、ニルセビマブの投与による統計学的に有意かつ臨床的に意義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 主要コホート単独では、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）。
- より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）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、すべての受診を要した下気道感染（原因を問わない）で 93.6 例（95% CI：63.0, 124.0）、入院を伴うすべての受診を要した呼吸器疾患（原因を問わない）で 17.7 例（95% CI：2.0, 33.0）と推定された。
- Day 1 の体重が 5 kg 以上と 5 kg 未満の被験者の部分集団のいずれにおいても、血清中ニルセビマブ濃度は、Day 31 以降、一相性を示しながら低下し、PK の非線形性は認められなかった。これらの 2 集団の間で血清中ニルセビマブ濃度の個別データの分布には大きな重なりが認められた。
- MELODY 併合コホートを対象とした安全性解析の結果、有害事象の発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群で同程度であった。重篤な有害事象及び／又は重症度がグレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象、及び治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応の発現割合は、ニルセビマブ群とプラセボ群ともに低く、同程度であった。
- 治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象はニルセビマブ群の 4 例（0.2%）（斑状丘疹状皮疹［2 例］、発疹及び丘疹性皮疹［各 1 例］）に認められた。いずれも皮膚過敏症反応と特定され、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると

判断された。これらの事象のうち、発疹のみがグレード 3 で、それ以外はグレード 1 であった。

- NOCD は、ニルセビマブ群で 3 例（0.2%）、プラセボ群で 2 例（0.2%）に認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された NOCD はなかった。
- 治験責任（分担）医師によりニルセビマブに関連すると判断された死亡又は重篤な有害事象はなかった。なお、Day 361 までにニルセビマブ群で 4 例の死亡が報告された（プラセボ群での報告はなし）。
- ベースライン後に ADA 陽性であった被験者の割合及び ADA 抗体価の中央値は概して低かった。ベースライン後に ADA 陽性であった被験者では、試験期間中の PK、有効性及び安全性に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。
- 本試験の結果から、ニルセビマブの単回投与（筋肉内）が、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 RS ウイルスによる下気道感染の発症を抑制することが示された。

2.7.6.2.5 国際共同第 II/III 相試験（D5290C00005）

2.7.6.2.5.1 方法

治験の標題	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第 II/III 相ランダム化二重盲検パリビズマブ対照試験（MEDLEY）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：2019 年 7 月 30 日 最後の被験者の最終来院日：該当せず
開発フェーズ	第 II/III 相
実施施設	25 か国、126 施設

2.7.6.2.5.1.1 目的

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、及び慢性肺疾患（CLD）又は先天性心疾患（CHD）を有し、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小児を対象に、ニルセビマブを投与したとき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を評価する。
- ニルセビマブ及びパリビズマブに対する血清中の抗薬物抗体（ADA）反応を評価する。
- 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える 5 kg 未満の小児にニルセビマブ 50 mg 若しくは 5 kg 以上の小児にニルセビマブ 100 mg を単回投与（筋肉内）したとき、又は生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児にニルセビマブ 200 mg を単回投与（筋肉内）したときの有効性（記述的）について、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）で確認された受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（MA RSV LRTI）（入院及び外来）及び入院を伴う MA RSV LRTI の減少を指標にパリビズマブと比較する。

探索的目的

- ニルセビマブ単回投与により得られた血清中抗 RS ウイルス中和活性を測定し、パリビズマブを月 1 回計 5 回投与したときと比較する。
- ニルセビマブが投与された被験者及びパリビズマブが投与された被験者の各種 RS ウイルスタンパク質に対する抗体応答の測定により、RS ウイルスへの曝露を評価する。
- ニルセビマブが投与された被験者及びパリビズマブが投与された被験者の母体由来の RS ウイルス抗原特異的抗体レベルを評価する。
- パリビズマブが投与された被験者と比較して、ニルセビマブが投与された被験者の医療資源の利用及び介護者の負担について評価する。
- RS ウイルスの遺伝子型及び表現型解析によりニルセビマブ及びパリビズマブに対する耐性の特性を明らかにする。
- Day 152 以降の RT-PCR で確認された MA RSV LRTI の発現割合をパリビズマブと比較して評価する。

2.7.6.2.5.1.2 試験デザイン

D5290C00005（MEDLEY）試験は、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズン（以下、それぞれシーズン 1 又はシーズン 2）を迎える、パリビズマブの投与対象となる高リスクの小児を対象にニルセビマブの安全性、薬物動態（PK）、ADA 反応及び有効性（記述的）を評価する第 II/III 相ランダム化二重盲検パリビズマブ対照試験である。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投与対象となる小児約 900 例を、（1）CLD/CHD を有しない早産児（在胎期間 35 週未満）約 600 例を含む早産児コホート、又は（2）未熟児の CLD 若しくは血行動態に異常のある CHD を有する小児約 300 例を含む CLD/CHD コホートのいずれかに組み入れることとした。血行動態に異常のある CHD を有する小児は少なくとも 100 例組み入れることとした。各コホート内の層別割付け因子として、半球（北半球、南半球）及びシーズン 1 のランダム化時の月齢（3 か月以下、3 か月超から 6 か月以下、6 か月超）を用いた。日本では、パリビズマブの投与対象であるダウン症候群の被験者を CLD/CHD コホートに含めた。

シーズン 1 では、すべての被験者をニルセビマブ群（合計約 600 例：早産児コホートに約 400 例及び CLD/CHD コホートに約 200 例）又はパリビズマブ群（合計約 300 例：早産児コホートに約 200 例及び CLD/CHD コホートに約 100 例）に 2：1 の割合でランダムに割り付けた。ニルセビマブ群の被験者には、固定用量のニルセビマブを単回投与（筋肉内）後、プラセボを月 1 回計 4 回筋肉内投与した。ニルセビマブの投与量は、体重別固定用量（体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）とした。パリビズマブ群の被験者には、パリビズマブ 15 mg/kg を月 1 回計 5 回筋肉内投与した。

シーズン 2 では、既にシーズン 1 に参加した CLD/CHD コホートの約 300 例を対象とした。シーズン 1 でニルセビマブ群にランダム化された CLD/CHD コホートの被験者に、シーズン 2 で 2 回目のニルセビマブを投与した（ニルセビマブ／ニルセビマブ［NIRS/NIRS］群：約 200 例）。シーズン 1 でパリビズマブ群にランダム化された CLD/CHD コホートの被験者は、シーズン 2 で再度、ニルセビマブ群（パリビズマブ／ニルセビマブ［PALI/NIRS］群：約 50 例）又はパリビズマブ群（パリビズマブ／パリビズマブ［PALI/PALI］群：約 50 例）に 1：1 の割合でランダに割り付けた。シーズン 2 のニルセビマブ群の被験者には、ニルセビマブの 200 mg 固定用量を単回投与（筋肉内）後にプラセボを月 1 回計 4 回、パリビズマブ群の被験者には、パリビズマブ 15 mg/kg を月 1 回計 5 回、それぞれ筋肉内投与した。

シーズン 1 でパリビズマブ群にランダム化された CLD/CHD を有する被験者に対して、シーズン 2 で再度ランダム化された投与群の盲検性を維持するため、盲検解除の潜在的リスクを有するデータは、データ処理を担う第三者機関によってシーズン毎に分割して管理された。主要解析のデータベースロックが実施された時点で、シーズン 1 の盲検を解除されたデータのみが解析用として治験依頼者に送付された。臨床試験の完全性を維持するため、シーズンに関わらず、治験実施医療機関スタッフ、被験者、並びに治験実施医療機関との連絡に関与する治験チームの担当者に対しては、本試験終了時まで盲検性を維持することとした。

本項では、シーズン 2 解析の結果（データカットオフ［DCO］日：2022 年 4 月 30 日）として、DCO 時点で得られた安全性、有効性、PK 及び ADA のデータを含めた。本解析は、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 Visit）の追跡調査を完了した後に実施した。また、シーズン 1（シーズン 1 の Day 361 まで）に得られたデータもすべて含めた。

本項で示した解析に加え、シーズン 2 に移行した CLD/CHD コホートのすべての被験者がシーズン 2 の Day 361 までの追跡調査を完了した時点で、最終解析を実施する予定である。

2.7.6.2.5.1.3 対象集団及び被験者数

本試験は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える CHD 又は CLD を有さない在胎期間 35 週未満の早産児を含むパリビズマブの投与対象となる小児（早産児コホート）、及び生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える CLD 及び／又は CHD を有する小児（CLD/CHD コホート）を対象とした。

以下の選択基準などを設けた。

- 早産児コホート（CLD 又は血行動態に異常のある CHD［又は、日本でのみダウン症候群］の被験者を除く）：国又は地域のガイドラインに従い、パリビズマブの投与対象として適格な在胎期間 35 週未満の生後 1 年以内の早産児（日本では在胎期間 29～35 週の 6～12 か月齢の早産児）。以下に該当する被験者を含む。
  - 軽微な心房中隔欠損症若しくは心室中隔欠損症又は動脈管開存症を有し、いずれも合併症がない、又は
  - 大動脈狭窄、肺動脈弁狭窄又は大動脈縮窄のいずれか 1 つを有している。
- CLD/CHD コホート（日本ではダウン症候群を含む）
  - CLD を有する被験者－ランダム化前 6 か月以内に、医学的介入／管理（酸素補給、気管支拡張薬又は利尿薬）を要する未熟児の CLD と診断を受けた生後 1 年以内の小児。
  - CHD を有する被験者－血行動態に異常のある CHD の記録がある生後 1 年以内の小児（未手術又は部分的に治療した CHD であること）
    注：血行動態に異常のある非チアノーゼ性心疾患を有する小児の場合は、肺高血圧症（肺動脈の測定血圧が 40 mmHg 以上）を有する、又は CHD の管理に毎日の投薬を要すること。

以下の除外基準などを設けた。

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

シーズン 1 の CLD/CHD コホートの被験者は、シーズン 2 に移行した。シーズン 1 でニルセビマブが投与された被験者は、シーズン 2 でもニルセビマブ投与群に割り付けられ（NIRS/NIRS 群）、シーズン 1 でパリビズマブが投与された被験者は、シーズン 2 ではニルセビマブ群（PALI/NIRS 群）又はパリビズマブ群（PALI/PALI 群）に再度ランダムに割り付けられた。

安全性については、シーズン 1 に 600 例の被験者にニルセビマブを投与することにより、実際の事象発現割合が 0.5%の場合、1 件以上の有害事象が観察される確率は 95%であった。有害事象が観察されない場合、実際の事象発現割合が 0.5%未満であることが 95%の信頼度で示された。本症例数は安全性評価に基づき設定された。

有効性（記述的）については、ニルセビマブ群とプラセボ群の有効性が数値的に類似していることを示すため、シーズン 1 の約 600 例にニルセビマブ、約 300 例にパリビズマブを投与するこ

ととした。パリビズマブ群の RS ウイルスによる下気道感染（RSV LRTI）の発現割合を 6%と仮定した場合、パリビズマブ群ではシーズン 1 に約 18 件のイベントが認められることになり、ニルセビマブ群の RSV LRTI の発現割合を 6%と仮定した場合、シーズン 1 に約 36 件のイベントが認められることになる。しかしながら、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックに関連する措置により RS ウイルスの流行が大きく抑制されたため、イベントの発現割合は顕著に低くなる可能性があった。

2.7.6.2.5.1.4 治験薬、用量及び投与方法

シーズン 1 では、ニルセビマブを、体重 5 kg 未満の小児に 50 mg 固定用量、5 kg 以上の小児に 100 mg 固定用量で単回投与し、その後、プラセボ（0.9%生理食塩水）を月 1 回計 4 回投与した。シーズン 2 では、ニルセビマブを 200 mg 固定用量で単回投与し（異なる注射部位に 1 mL ずつ 2 回）、その後、プラセボ（0.9%生理食塩水）を月 1 回計 4 回投与した。

両シーズンとも、パリビズマブを 15 mg/kg の用量で月 1 回計 5 回投与した。

いずれの治験薬も筋肉内注射で前外側大腿部に投与し、可能であれば、投与 2 回目以降は注射部位を変えることとした（例：右大腿部の次は左大腿部）。

2.7.6.2.5.1.5 試験期間

両シーズンとも、すべての被験者を投与後 360 日（Day 361）まで追跡調査することとした。

2.7.6.2.5.1.6 解析方法

本試験では、主要解析、シーズン 2 解析及び最終解析の計 3 つの解析を計画した。最終解析の結果は、別途、最終治験総括報告書にて提示する予定である。

主要解析は、すべてのランダム化された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の追跡調査（シーズン 1 の Day 151 の Visit）を完了した後に実施した。主要解析には、2021 年 5 月 3 日の DCO 時点で得られたシーズン 1 の少なくとも Day 151 までの安全性、有効性、PK 及び ADA のすべてのデータを含めた。なお、主要解析に必要とされる検体の検査機関への到着が遅れたため、第三者機関による PK 及び ADA の結果を含むデータの転送は 2 回に分けて実施され、結果として、データベースロック日が 2 つ（2021 年 6 月 10 日及び 2021 年 7 月 19 日）となった。これらのデータベースロックのもとで PK モデリングを開始し、データに依存するその後の解析などのスケジュールへの影響を最小限に抑えた。

シーズン 2 解析は、シーズン 2 に移行した 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 Visit）の追跡調査を完了した後に実施した。本解析には、DCO 日（2022 年 4 月 30 日）時点で得られたシーズン 2 の少なくとも Day 151 までの安全性、有効性、PK 及び ADA のデータを含めた。また、シーズン 1 の Day 361 の Visit（シーズン 1 の初回投与後 360 日［シーズン 1 終了］）までに得られたシーズン 1 のデータをすべて含めた。

ニルセビマブの安全性の結果は、As-treated 解析対象集団（治験薬を投与されたすべての被験者からなり、実際に投与された治験薬に基づいて解析される）を用いて投与群ごとに要約した。シーズン 1 の要約には、解析データセットに早産児コホート及び CLD/CHD コホートの被験者を含め、シーズン 1 の投与群（ニルセビマブ群及びパリビズマブ群）ごとに示した。シーズン 2 の要約には、シーズン 2 のすべての被験者（CLD/CHD を有する被験者）を含め、シーズン 1 からシーズン 2 の投与群（NIRS/NIRS 群、PALI/NIRS 群又は PALI/PALI 群）ごとに示した。すべての安全性評価項目をシーズン 1（シーズン 1 の Day 361 まで）のニルセビマブ群とパリビズマブ群

ごと、並びにシーズン 2（シーズン 2 の少なくとも Day 151 まで）の NIRS/NIRS 群、PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群ごとに記述的に要約した。また、NIRS/NIRS 群及び PALI/PALI 群については、結果の一部を両シーズンのデータを併合して示した。

有効性の結果は、いずれも Intent-to-treat 解析対象集団（ランダム化されたすべての被験者からなり、ランダム化された投与群に基づいて解析される）を用いて要約した。RS ウイルス検査結果（リアルタイム RT-PCR を用いて中央検査機関が実施）及び治験実施計画書規定の客観的な下気道感染の基準に基づいた、シーズン 1 の Day 151 まで（すなわち、5 か月間の RS ウイルス流行シーズン期間中）の MA RSV LRTI（入院及び外来）の発現割合を、約 900 例すべての被験者を用いてシーズン 1 の投与群（ニルセビマブ群及びパリビズマブ群）ごとに計算し、その 95%信頼区間を示した。シーズン 2 では、シーズン 2 の Day 151 までの MA RSV LRTI（入院及び外来）の発現について、シーズン 1 と同様の解析を実施し、NIRS/NIRS 群、PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群ごとに要約した。

2.7.6.2.5.2 結果

2.7.6.2.5.2.1 被験者の内訳

シーズン 1 では、合計 960 例の被験者がスクリーニング検査を受けた。これらの被験者のうち、35 例がスクリーニング検査で脱落し、その理由は選択／除外基準に不適格、同意撤回又はその他の理由であった。合計 925 例がニルセビマブ群（616 例）又はパリビズマブ群（309 例）にランダムに割り付けられ、コホート別の内訳は、早産児コホートが 615 例、CLD/CHD コホートが 310 例であった。早産児コホートでは 615 例中 612 例に、CLD/CHD コホートでは 310 例中 306 例に治験薬が投与された。本試験に特有の重要な部分集団として、200 例の在胎期間 29 週未満の被験者、104 例の CHD を有する被験者、217 例の CLD を有する被験者がランダム化された。全体で、ほとんどの被験者（ニルセビマブ群 96.3%［593/616 例］、パリビズマブ群 94.8%［293/309 例］）が少なくとも Day 151 までの追跡調査を完了し、その被験者のほとんど（ニルセビマブ群 88.1%［543/616 例］、パリビズマブ群 85.1%［263/309 例］）が Day 361 までの追跡調査を完了（シーズン 1 を完了）した。

シーズン 2 では、シーズン 1 の CLD/CHD コホートの 262 例がシーズン 2 に移行した。シーズン 1 でニルセビマブが投与された CLD/CHD コホートの 180 例に、シーズン 2 で 2 回目のニルセビマブが投与された（NIRS/NIRS 群）。シーズン 1 でパリビズマブが投与された CLD/CHD コホートの被験者は、パリビズマブの 2 コース目（PALI/PALI 群）に 42 例、ニルセビマブ（PALI/NIRS 群）に 40 例と、それぞれ 1：1 の割合でランダムに割り付けられた。全体で、ほとんどの被験者（NIRS/NIRS 群 96.7%［174/180 例］、PALI/NIRS 群 95.0%［38/40 例］、PALI/PALI 群 95.2%［40/42 例］）が少なくとも Day 151 までの追跡調査を完了し、概ね半数近くの被験者（NIRS/NIRS 群 38.3%［69/180 例］、PALI/NIRS 群 45.0%［18/40 例］、PALI/PALI 群 40.5%［17/42 例］）が Day 361 までの追跡調査を完了（シーズン 2 を完了）した。

2.7.6.2.5.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的及びベースライン特性は、併合コホート（早産児コホート ＋CLD/CHD コホート）、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおいて、それぞれニルセビマブ群とパリビズマブ群の間で、概ね均衡が取れていた。シーズン 1 の被験者では、大半が白人（79.2%［732/925 例］）であり、早産児（在胎期間 35 週未満：85.1%［787/925 例］）であった。ランダム化時の月齢の中央値は 3.5 か月（範囲：0.07～12.25 か月）であり、シーズン 1 の Day 1 の体重の中央値は 4.5 kg（範囲：1.7～12.2 kg）であった。シーズン 2 に移行した被験者では、シーズン 2 の Day 1 の体重の中央値は 9.9 kg（範囲：6.1～15.7 kg）であった。

2.7.6.2.5.2.3 安全性

シーズン 1（シーズン 1 の Day 361 まで）

シーズン 1 の Day 361 までで、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおいて、ニルセビマブ群の有害事象の発現状況はパリビズマブ群と同様であった（表 2.7.6.2.5-1）。有害事象の種類及び発現割合は、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同様であり、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象（治験責任［分担］医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応を含む）、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新規発症慢性疾患（NOCD）の発現割合は低かった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象及び治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された NOCD は認められなかった。

併合コホートで、有害事象を 1 件以上発現した被験者は、ニルセビマブ群で 614 例中 444 例（72.3%）、パリビズマブ群で 304 例中 215 例（70.7%）であった。有害事象の大半は重症度がグレード 1 又はグレード 2 であった。比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（ニルセビマブ群 24.1%［148/614 例］vs パリビズマブ群 25.7%［78/304 例］、以下同順）、発熱（13.5%［83/614 例］vs 14.1%［43/304 例］）、鼻炎（12.2%［75/614 例］vs 13.2%［40/304 例］）及び上咽頭炎（9.3%［57/614 例］vs 12.8%［39/304 例］）であった。

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群とパリビズマブ群ともに低く、投与群間で同程度であった（ニルセビマブ群 1.6%［10/614 例］vs パリビズマブ群 2.0%［6/304 例］、以下同順）。比較的よく見られた治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、激越（3 例 vs 0 例）、体温上昇（2 例 vs 0 例）及び発熱（1 例 vs 2 例）であった。

ニルセビマブに関連するアナフィラキシー反応及び重篤なアレルギー反応は認められなかった。治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は、ニルセビマブ群で過敏症が 1 件及び血小板減少症が 2 件で合計 3 件認められ、基本語（PT）は斑状丘疹状皮疹（皮膚過敏症反応と特定）、ヘパリン起因性血小板減少症及び血小板減少症であった。斑状丘疹状皮疹は、ニルセビマブ投与後 92 日（Day 93）のプラセボ投与日に発現した。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断され、同日、治験薬の投与を中止した。ヘパリン起因性血小板減少症は、CHD を有する被験者でニルセビマブ投与後 51 日（Day 52）に発現し、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。本被験者は、ヘパリン起因性血小板減少症の発現前に本試験外でパリビズマブも投与されていた。血小板減少症は、CHD を有する被験者でニルセビマブ投与後 39 日（Day 40）に発現し（同日、敗血症も発現）、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。本被験者は院内肺炎も発現し、その後、死亡した。国際医薬用語集（MedDRA）PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は、併合コホート及び早産児コホートでは、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった。CLD/CHD コホートでは、Day 361 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は、パリビズマブ群（15.3%［15/98 例］）と比較してニルセビマブ群（23.6%［49/208 例］）で数値的に高かった。これは、アナフィラキシー反応を含む過敏症のカテゴリー内の PT の発現割合が、概ねパリビズマブ群と比較してニルセビマブ群で高かったことによるものであった。

ニルセビマブ群では、ニルセビマブ単回投与後にプラセボを月 1 回計 4 回投与したことから、ニルセビマブ投与に対する有害事象を評価するため、主要解析後の事後解析として Day 31（初回投与後 30 日）までの有害事象を評価した。併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおける Day 31 までの有害事象の種類及び発現割合は、ニルセビマブ群とパリビズマブ

群で概ね同様であった。注目すべき点として、CLD/CHD コホートで認められた MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合の数値的な群間差は、Day 31 までの各評価時期（初回投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内）で、いずれにおいても認められなかった。

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応は、ニルセビマブ群で 2 例（0.3%［2/614 例］）、パリビズマブ群で 2 例（0.7%［2/304 例］）に認められた。これらの事象は、ニルセビマブ群では斑状丘疹状皮疹（皮膚過敏症反応と特定され、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象として記録された）及び発疹、パリビズマブ群では注射部位硬結及び斑状皮疹であり、いずれもグレード 1 であった。皮膚過敏症反応はニルセビマブ群の 2 例に認められた。これらの事象は、上述の斑状丘疹状皮疹と接触皮膚炎であった。斑状丘疹状皮疹は、早産児コホートの 1 例に発現し、本被験者では Day 361 まで ADA 陽性とならなかった。接触皮膚炎（ニルセビマブ投与後 208 日［Day 209］に発現。食物接触によるものであり、治験責任［分担］医師により治験薬と関連なしと判断され、治験責任［分担］医師により注目すべき有害事象として記録されず）は、CLD/CHD コホートの被験者に発現した。本被験者での ADA はベースライン時、Day 31 及び Day 151 に陰性であり、Day 361 に ADA 陽性となった。いずれの事象も、ニルセビマブ投与から発現までの経過時間から即時型過敏症反応の特徴とは一致していなかった。

治験薬投与後の NOCD は、ニルセビマブ群の 2 例に認められた。2 例中 1 例は早産児コホートの被験者であり、Day 192 に非重篤なグレード 2 の喘息を発現した。残り 1 例は CLD/CHD コホートの被験者であり、Day 101 に重篤なグレード 2 の尿路結石を発現した。いずれの事象も治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。

シーズン 1 ではニルセビマブ群で 5 例の死亡が報告され、その内訳は早産児コホートで 2 例（細気管支炎及び COVID-19）、CLD/CHD コホートで 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 CLD/CHD コホートで 1 例（細気管支炎）の死亡が報告された。いずれの死亡も治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。これらの被験者はいずれもベースライン時に重度の複雑な基礎疾患を有していた。

併合コホートでは、重篤な有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で同程度であった（ニルセビマブ群 13.0%［80/614 例］vs パリビズマブ群 12.5%［38/304 例］、以下同順）。ニルセビマブ群で比較的よく見られた重篤な有害事象（3 例以上）は、細気管支炎（12 例 vs 4 例）、胃腸炎（6 例 vs 1 例）、気管支炎（5 例 vs 2 例）、肺炎（5 例 vs 1 例）、RS ウイルス細気管支炎（4 例 vs 2 例）並びに COVID-19 及びウイルス性上気道感染（各 3 例 vs 1 例）であった。いずれの重篤な有害事象も治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。

表 2.7.6.2.5-1　併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるいずれかの投与群で 4%以上の被験者に報告された有害事象（器官別大分類及び基本語別）（シーズン 1 の Day 361 まで）（As-treated 解析対象集団）

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects[a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N=304)	Nirse-vimab (N=614)	Palivi-zumab (N=206)	Nirse-vimab (N=406)	Palivi-zumab (N=98)	Nirse-vimab (N=208)
Total number of TEAEs	978	1911	602	1166	376	745
Subjects with any TEAE	215 (70.7)	444 (72.3)	141 (68.4)	287 (70.7)	74 (75.5)	157 (75.5)
胃腸障害	**72 (23.7)**	**139 (22.6)**	**44 (21.4)**	**75 (18.5)**	**28 (28.6)**	**64 (30.8)**

表 2.7.6.2.5-1 併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおけるいずれかの投与群で 4%以上の被験者に報告された有害事象（器官別大分類及び基本語別）（シーズン 1 の Day 361 まで）（As-treated 解析対象集団）

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects[a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N=304)	Nirse-vimab (N=614)	Palivi-zumab (N=206)	Nirse-vimab (N=406)	Palivi-zumab (N=98)	Nirse-vimab (N=208)
便秘	20 (6.6)	37 (6.0)	10 (4.9)	16 (3.9)	10 (10.2)	21 (10.1)
生歯	16 (5.3)	31 (5.0)	12 (5.8)	18 (4.4)	4 (4.1)	13 (6.3)
下痢	12 (3.9)	29 (4.7)	6 (2.9)	18 (4.4)	6 (6.1)	11 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**52 (17.1)**	**99 (16.1)**	**36 (17.5)**	**61 (15.0)**	**16 (16.3)**	**38 (18.3)**
発熱	43 (14.1)	83 (13.5)	33 (16.0)	54 (13.3)	10 (10.2)	29 (13.9)
感染症および寄生虫症	**174 (57.2)**	**363 (59.1)**	**114 (55.3)**	**241 (59.4)**	**60 (61.2)**	**122 (58.7)**
上気道感染	78 (25.7)	148 (24.1)	55 (26.7)	109 (26.8)	23 (23.5)	39 (18.8)
鼻炎	40 (13.2)	75 (12.2)	27 (13.1)	48 (11.8)	13 (13.3)	27 (13.0)
上咽頭炎	39 (12.8)	57 (9.3)	20 (9.7)	36 (8.9)	19 (19.4)	21 (10.1)
ウイルス性上気道感染	15 (4.9)	35 (5.7)	6 (2.9)	16 (3.9)	9 (9.2)	19 (9.1)
細気管支炎	13 (4.3)	32 (5.2)	9 (4.4)	22 (5.4)	4 (4.1)	10 (4.8)
気管支炎	11 (3.6)	25 (4.1)	8 (3.9)	16 (3.9)	3 (3.1)	9 (4.3)
結膜炎	10 (3.3)	25 (4.1)	8 (3.9)	19 (4.7)	2 (2.0)	6 (2.9)
胃腸炎	16 (5.3)	25 (4.1)	14 (6.8)	17 (4.2)	2 (2.0)	8 (3.8)
急性中耳炎	14 (4.6)	16 (2.6)	9 (4.4)	12 (3.0)	5 (5.1)	4 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	**29 (9.5)**	**43 (7.0)**	**14 (6.8)**	**23 (5.7)**	**15 (15.3)**	**20 (9.6)**
ワクチン接種合併症	19 (6.3)	25 (4.1)	11 (5.3)	18 (4.4)	8 (8.2)	7 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**45 (14.8)**	**93 (15.1)**	**30 (14.6)**	**58 (14.3)**	**15 (15.3)**	**35 (16.8)**
鼻閉	13 (4.3)	41 (6.7)	11 (5.3)	33 (8.1)	2 (2.0)	8 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	**51 (16.8)**	**133 (21.7)**	**32 (15.5)**	**86 (21.2)**	**19 (19.4)**	**47 (22.6)**
おむつ皮膚炎	6 (2.0)	28 (4.6)	3 (1.5)	17 (4.2)	3 (3.1)	11 (5.3)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 was from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever came earlier.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.2.1.2.1.

シーズン 2 の安全性（シーズン 2 の少なくとも Day 151 まで）

シーズン 2 の少なくとも Day 151 までで、有害事象の種類及び発現割合は投与群（NIRS/NIRS 群、PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群）間で概ね同様であり、有害事象の発現状況は投与群間で同様であった。As-treated 解析対象集団の被験者数は、NIRS/NIRS 群（180 例）と比較して PALI/NIRS 群（40 例）及び PALI/PALI 群（42 例）で少なかった（表 2.7.6.2.5-2）。

MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は、シーズン 2 の CLD/CHD コホートでは、いずれの投与群でも低く、投与群間で概ね同程度であった。グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、PALI/PALI 群と比較して NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群で数値的に高かったが、これは、Day 31 までの各評価時期で、いずれにおいても認められなかった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、NOCD 並びに治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症及び注目すべき有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。シーズン 2 では死亡は報告されなかった。

シーズン 2 の CLD/CHD コホートで有害事象を 1 件以上発現した被験者は、NIRS/NIRS 群で 180 例中 126 例（70.0%）、PALI/NIRS 群で 40 例中 29 例（72.5%）、PALI/PALI 群で 42 例中 29 例（69.0%）であった。有害事象のほとんどは重症度がグレード 1 又はグレード 2 であった。比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（NIRS/NIRS 群 25.0%［45/180 例］、PALI/NIRS 群 17.5%［7/40 例］、PALI/PALI 群 16.7%［7/42 例］、以下同順）、上咽頭炎（12.2%［22/180 例］、15.0%［6/40 例］、21.4%［9/42 例］）、発熱（11.7%［21/180 例］、20.0%［8/40 例］、11.9%［5/42 例］）、鼻炎（12.2%［22/180 例］、10.0%［4/40 例］、14.3%［6/42 例］）及び下痢（5.0%［9/180 例］、5.0%［2/40 例］、11.9%［5/42 例］）であった。

アナフィラキシー反応及び重篤なアレルギー反応は認められなかった。シーズン 2 では、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は認められなかった。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は、CLD/CHD コホートの投与群（NIRS/NIRS 群 13.3%［24/180 例］、PALI/NIRS 群 10.0%［4/40 例］、PALI/PALI 群 9.5%［4/42 例］、以下同順）間で同程度であった。CLD 及び CHD の部分集団で、投与群間で認められた唯一の顕著な差は、CHD 部分集団での MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合が PALI/PALI 群（9.1%［1/11 例］）と比較して NIRS/NIRS 群（23.2%［13/56 例］）及び PALI/NIRS 群（21.4%［3/14 例］）で数値的に高かったことであった。しかしながら、この投与群間の差は、シーズン 2 の Day 31 までの各評価時期で、いずれにおいても認められなかった。

シーズン 2 の Day 31 までに発現した器官別大分類及び PT 別の有害事象の発現割合に、CLD/CHD コホートの投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、PALI/PALI 群（0%［0/42 例］）と比較して NIRS/NIRS 群（9.4%［17/180 例］）及び PALI/NIRS 群（10.0%［4/40 例］）で数値的に高かった。比較的よく見られた重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ウイルス性気管支炎（NIRS/NIRS 群 3 例、PALI/NIRS 群 0 例、PALI/PALI 群 0 例、以下同順）、COVID-19（2 例、0 例、0 例）、胃腸炎（2 例、0 例、0 例）、下気道感染（2 例、1 例、0 例）及び上気道感染（2 例、0 例、0 例）であった。

表 2.7.6.2.5-2 いずれかの投与群で 3%以上の被験者に報告された有害事象（器官別大分類及び基本語別）（シーズン 2 の少なくとも Day 151 まで）（As-treated 解析対象集団）

System organ class Preferred term (MedDRA v23.1)	Number (%) of subjects[a]		
	PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)
Total number of TEAEs	118	120	534
Subjects with any TEAE	29 (69.0)	29 (72.5)	126 (70.0)
胃腸障害	**11 (26.2)**	**9 (22.5)**	**32 (17.8)**
下痢	5 (11.9)	2 (5.0)	9 (5.0)
生歯	2 (4.8)	0 (0.0)	7 (3.9)
嘔吐	3 (7.1)	3 (7.5)	6 (3.3)
便秘	2 (4.8)	1 (2.5)	5 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5 (11.9)**	**8 (20.0)**	**22 (12.2)**
発熱	5 (11.9)	8 (20.0)	21 (11.7)
感染症および寄生虫症	**24 (57.1)**	**25 (62.5)**	**104 (57.8)**
上気道感染	7 (16.7)	7 (17.5)	45 (25.0)
上咽頭炎	9 (21.4)	6 (15.0)	22 (12.2)
鼻炎	6 (14.3)	4 (10.0)	22 (12.2)
ウイルス性上気道感染	2 (4.8)	4 (10.0)	13 (7.2)
胃腸炎	2 (4.8)	1 (2.5)	12 (6.7)
COVID-19	3 (7.1)	3 (7.5)	9 (5.0)
急性中耳炎	2 (4.8)	4 (10.0)	8 (4.4)
咽頭炎	0 (0.0)	2 (5.0)	8 (4.4)
細気管支炎	1 (2.4)	0 (0.0)	7 (3.9)
結膜炎	2 (4.8)	1 (2.5)	7 (3.9)
耳感染	3 (7.1)	2 (5.0)	6 (3.3)
中耳炎	0 (0.0)	3 (7.5)	5 (2.8)
気管支炎	1 (2.4)	3 (7.5)	4 (2.2)
下気道感染	0 (0.0)	3 (7.5)	4 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (4.8)**	**2 (5.0)**	**9 (5.0)**
ワクチン接種合併症	2 (4.8)	0 (0.0)	1 (0.6)
臨床検査	**3 (7.1)**	**5 (12.5)**	**8 (4.4)**
SARS-CoV-2 検査陰性	1 (2.4)	3 (7.5)	4 (2.2)
SARS-CoV-2 検査陽性	2 (4.8)	1 (2.5)	1 (0.6)
神経系障害	**2 (4.8)**	**2 (5.0)**	**4 (2.2)**
発達性会話障害	2 (4.8)	1 (2.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (7.1)**	**7 (17.5)**	**31 (17.2)**
鼻漏	2 (4.8)	4 (10.0)	13 (7.2)
皮膚および皮下組織障害	**6 (14.3)**	**2 (5.0)**	**23 (12.8)**
おむつ皮膚炎	1 (2.4)	0 (0.0)	8 (4.4)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted alphabetically for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

TEAEs reporting period for Season 2 is from Season 2, Day 1 to Season 2, Day 361.

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.2.1.2.2.

2.7.6.2.5.2.4 薬物動態及び免疫原性（シーズン 1 及びシーズン 2）

シーズン 1 及びシーズン 2 のいずれにおいても、血清中ニルセビマブ濃度は、一相性を示しながら経時的に低下した。シーズン 1 では、体重 5 kg 以上の集団と 5 kg 未満の集団の間で血清中ニルセビマブ濃度に実質的な重なりが認められ、また、早産児コホートと CLD/CHD コホートの被験者の間でも血清中ニルセビマブ濃度は類似していた。CLD/CHD コホートの被験者では、シーズン 2 における血清中ニルセビマブ濃度がやや高かったが、血清中ニルセビマブ濃度は、シーズン 2 で固定用量を投与したときとシーズン 1 で体重別固定用量を投与したときの間で実質的な重なりが認められた。

シーズン 1 の Day 361 時点で ADA 評価のための血清検体が得られた被験者の割合は、シーズン 1 で治験薬を投与されたすべての被験者（併合コホートの被験者）の 86.8%（797/918 例）であった。シーズン 2 に移行し、初回又は 2 回目のニルセビマブ又はパリビズマブを投与された CLD/CHD コホートの 262 例のうち、シーズン 2 の Day 151 時点で ADA 評価のための血清検体が得られた被験者の割合は 88.2%（231/262 例）（NIRS/NIRS 群 87.8%［158/180 例］、PALI/NIRS 群 92.5%［37/40 例］、PALI/PALI 群 85.7%［36/42 例］、以下同順）であり、シーズン 2 の Day 361 に ADA 評価のための血清検体が得られた被験者の割合は 37.0%（97/262 例）（36.7%［66/180 例］、42.5%［17/40 例］、33.3%［14/42 例］）であった。早産児コホートの被験者はシーズン 2 に参加しなかった。

シーズン 1 に ADA 評価のための血清検体が得られた被験者のうち、ベースライン後 Day 361 までのいずれかの時点で ADA 陽性であった被験者の割合は、ニルセビマブ群で 5.8%（34/587 例）であり、コホート別では、早産児コホートで 6.2%（24/385 例）、CLD/CHD コホートで 5.0%（10/202 例）であった。シーズン 1 の Day 361 に ADA 陽性であった被験者の割合は、ニルセビマブ群で 6.0%（32/534 例）であり、コホート別では、早産児コホートで 6.6%（23/348 例）、CLD/CHD コホートで 4.8%（9/186 例）であった。シーズン 1 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低かったものの、ADA 陽性例と ADA 陰性例の間で安全性プロファイルを比較した。その結果、シーズン 1 の Day 361 までのニルセビマブの安全性に及ぼす ADA の明らかな影響は認められなかった。

シーズン 2 の NIRS/NIRS 群で、ADA 評価のための血清検体が得られた CLD/CHD コホートの被験者 180 例について、シーズン 1 の Day 361 時点で ADA 陽性であった被験者は 173 例中 7 例（4.0%）であった。シーズン 2 の Day 31 及び Day 151 時点で ADA 陽性であった被験者は、それぞれ 90 例中 1 例（1.1%）及び 158 例中 0 例（0.0%）であり、ニルセビマブの 1 回目の投与による免疫プライミング効果は示されなかった。シーズン 1 のベースライン後に ADA 陽性であったいずれの被験者でも、シーズン 2 では ADA 陽性とはならず、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。

NIRS/NIRS 群における安全性をシーズン 2、及びシーズン 1 とシーズン 2 を併合して、ベースライン後の ADA 発現状況ごとに評価した。シーズン 1 又はシーズン 2 に NIRS/NIRS 群で発現し

た ADA の安全性に及ぼす影響は、シーズン 2 の少なくとも Day 151 まで認められなかった。また、シーズン 2 では、NIRS/NIRS 群及び他の投与群でも過敏症及び他の注目すべき有害事象は認められなかった。

シーズン 1 でパリビズマブを投与され、シーズン 2 でニルセビマブを投与された被験者（PALI/NIRS 群）で、ADA 評価のための血清検体が得られた 40 例のうち、ベースライン後にニルセビマブに対する ADA 陽性であった被験者は 1 例（2.5%）であった。本被験者は試験を完了し、ニルセビマブの投与後 360 日（Day 361）まで本被験者には治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、注目すべき有害事象及び皮膚過敏症反応は認められなかった。

データは限られてはいるものの、いずれのシーズンでもニルセビマブに対する ADA による PK 及び有効性への明らかな影響は認められなかった。

2.7.6.2.5.2.5 有効性

併合コホートで、シーズン 1 の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合は、ニルセビマブ群で 0.6%（4/616 例）、パリビズマブ群で 1.0%（3/309 例）であり、ニルセビマブ群とプラセボ群ともに低く、同程度であった。これらのニルセビマブ群とパリビズマブ群の MA RSV LRTI の発現割合は、早産児コホート（ニルセビマブ群 0.5%［2/407 例］vs パリビズマブ群 0.5%［1/208 例］、以下同順）と CLD/CHD コホート（1.0%［2/209 例］vs 2.0%［2/101 例］）の間に分布していた。シーズン 1 の Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合は、ニルセビマブ群で 0.3%（2/616 例）、パリビズマブ群で 0.6%（2/309 例）であった。これらの入院を伴う MA RSV LRTI は、いずれも CLD/CHD コホートで認められた（ニルセビマブ群 1.0%［2/209 例］、パリビズマブ群 2.0%［2/101 例］）。シーズン 1 の Day 151 までの MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI は、いずれも発現例数が少なく、ニルセビマブ群ではすべて RS ウイルス A 型によるものであった。シーズン 1 のすべての受診を要した下気道感染（MA LRTI）（原因を問わない）の発現割合も、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおいて、それぞれニルセビマブ群とパリビズマブ群で同程度であった。

シーズン 2 では、シーズン 2 の Day 151 までに MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI は、いずれの投与群（NIRS/NIRS 群、PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群）でも認められなかった。すべての MA LRTI（原因を問わない）の発現割合は、いずれの投与群でも低かった。

2.7.6.2.5.3 結論

- シーズン 1 での併合コホート、早産児並びに CLD 及び/又は CHD を有する小児において、ニルセビマブの安全性及び忍容性のプロファイルは、現在の標準的な感染予防策であるパリビズマブと同様であった。また、シーズン 2 でニルセビマブを投与した CLD/CHD を有する小児での安全性の結果は、パリビズマブを投与した小児と同様であった。
- シーズン 1 における血清中ニルセビマブ濃度プロファイルは、早産児コホートの被験者と CLD/CHD コホートの被験者の間で類似していた。CLD/CHD コホートの被験者では、シーズン 2 における血清中ニルセビマブ濃度がシーズン 1 と比較してやや高かった。
- シーズン 1 における初回のニルセビマブ投与がシーズン 2 における投与前の ADA 反応の原因になったエビデンス（プライミング効果）はなく、また、シーズン 1 でニルセビマブに対する ADA 陽性であった被験者においてシーズン 2 での 2 回目の投与により

ADA 反応が増幅されたとするエビデンス（ブースト効果）も認められなかった。データは限られているものの、いずれのシーズンでもニルセビマブに対する ADA による PK 及び有効性への明らかな影響は認められなかった。

- シーズン 1 では、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートで、MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合は、いずれもニルセビマブ群とプラセボ群ともに低く、投与群間で差はなかった。シーズン 2 では、シーズン 2 の Day 151 までの MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI は認められなかった。
- シーズン 1 及びシーズン 2 と連続してニルセビマブを投与した被験者並びにシーズン 1 でパリビズマブを投与し、シーズン 2 でニルセビマブを投与した被験者で、有害事象の発現増加（過敏症の増加を含む）又は悪化は認められなかった。

2.7.6.2.6 国際共同第 II 相試験（D5290C00008）

2.7.6.2.6.1 方法

治験の標題	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、薬物動態、並びに抗薬物抗体を評価する第 II 相非盲検非対照単回投与試験（MUSIC）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：2020 年 8 月 19 日 最後の被験者の最終来院日：該当せず
開発フェーズ	第 II 相
実施施設	6 か国、22 施設

2.7.6.2.6.1.1 目的

主要目的

免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児を対象に、ニルセビマブを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- ニルセビマブの薬物動態（PK）を評価する。
- ニルセビマブに対する血清中の抗薬物抗体（ADA）反応を評価する。
- 24 か月齢以下の小児に単回投与（筋肉内）したときのニルセビマブの有効性を評価する。

探索的目的

- ニルセビマブ単回投与により得られた血清中の抗 RS ウイルス中和活性を測定する。
- 各種 RS ウイルスタンパク質に対する抗体応答の測定により、RS ウイルスへの曝露を評価する。
- 遺伝子型及び表現型解析によりニルセビマブに対する耐性を明らかにする。
- ニルセビマブが投与された被験者の医療資源の利用について評価する。

2.7.6.2.6.1.2 試験デザイン

D5290C00008（MUSIC）試験は、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 の発現並びに有効性（記述的）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、組入れ／スクリーニング期間（スクリーニング Visit［Visit 1］を含む、治験薬投与 Visit［Visit 2］の 30 日前から Visit 2 までの期間）、治験薬投与 Visit（Visit 2）（ニルセビマブを投与）及び追跡期間（Visit 3 から Visit 7 を含む、Day 361 までの期間）で構成された。本項では中間解析の結果を示した。中間解析では、2021 年末までに組み入れた被験者について、データカットオフ日（2022 年 5 月 16 日）時点で得られた少なくとも Day 151 までのすべてのデータ（安全性、PK、ADA 及び有効性［記述的］）を含めた。本試験に組み入れたすべての被験者が Day 361 までの追跡調査を完了した時点で、最終解析を実施する予定である。

2.7.6.2.6.1.3 対象集団及び被験者数

本試験は、投与時に 24 か月齢以下の免疫不全を有する小児を対象とした。

以下の選択基準などを設けた。

- 同意取得時に以下の条件に少なくとも 1 つ以上該当する被験者。
  - (a) 複合型免疫不全（重症複合型免疫不全、X 連鎖高免疫グロブリン M［IgM］症候群など）、抗体欠損症（X 連鎖無ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症、非 X 連鎖高 IgM 症候群など）、又はその他の免疫不全（ウィスコット・オルドリック症候群、ディジョージ症候群など）と診断された。
  - (b) ヒト免疫不全ウイルス感染症と診断された。
  - (c) 臓器又は骨髄移植歴がある。
  - (d) 免疫抑制性の化学療法を受けている。
  - (e) 高用量の全身性ステロイド療法（プレドニゾロン相当量として 0.5 mg/kg 隔日投与以上、ただし吸入剤又は局所使用を除く）を受けている。
  - (f) その他の免疫抑制療法（例：アザチオプリン、メトトレキサート、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムス、サイトカイン阻害薬など）を受けている。

以下の除外基準などを設けた。

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

本試験には約 100 例の被験者を組み入れる計画とした。リスク評価に際し、100 例の被験者にニルセビマブを投与することにより、真の発現割合が 3%の有害事象が 1 件以上観察される確率は 95%であった。言い換えると、観察されなかった有害事象があった場合、その有害事象の真の発現割合が 3%以下である信頼度は 95%となる。

2.7.6.2.6.1.4 治験薬、用量及び投与方法

すべての被験者に月齢及び体重（投与時）に基づいた用量のニルセビマブを単回投与した。生後 1 年目で体重が 5 kg 未満の被験者には 50 mg 固定用量のニルセビマブを、5 kg 以上の被験者には 100 mg 固定用量のニルセビマブを単回投与した。生後 2 年目の被験者には 200 mg（100 mg ず

つ 2 回）固定用量のニルセビマブを単回投与した。ニルセビマブは筋肉内注射で前外側大腿部に投与した。

2.7.6.2.6.1.5 試験期間

すべての被験者を投与後 360 日（Day 361）まで追跡調査することとした。

2.7.6.2.6.1.6 解析方法

本試験では、中間解析及び最終解析の計 2 回の解析を計画した。中間解析は、2021 年末までに各国で組み入れたすべての被験者が Day 151 まで追跡調査を完了した後に実施した。中間解析では、2021 年末までに各国で組み入れた被験者について、少なくとも Day 151 までに得られたすべてのデータ（安全性、PK、ADA 及び有効性［記述的］）を評価した。最終解析は、すべての被験者が本試験の最終来院（Day 361）を完了した時点で実施する予定である。

本試験では、正式な統計学的比較は計画せず、データの解釈は記述統計を用いた。カテゴリーデータは例数及び割合を示し、連続変数は平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値を示した。

2.7.6.2.6.2 結果

2.7.6.2.6.2.1 被験者の内訳

合計 64 例の被験者がスクリーニング検査を受け、その結果、4 例が脱落した。中間解析時点では、2021 年末までに 60 例が組み入れられた。これらの被験者のうち、ニルセビマブ 50 mg 又は 100 mg が 36 例に投与され、ニルセビマブ 200 mg が 24 例に投与された。

全体で 2 例（3.3%）が試験を中止し、試験中止の理由は死亡（腫瘍出血）（1 例［1.7%］）及びその他の理由（他の臨床試験に組み入れられたため、治験責任［分担］医師の判断により試験を中止）（1 例［1.7%］）であった。Day 151 までの追跡調査を 52 例（86.7%）が完了し、Day 361 までの追跡調査を 10 例（16.7%）が完了した。中間解析時点で 48 例が試験を継続していた。

治験実施計画書からの重要な逸脱が 3 例（5.0%）に認められた。内訳は、治験薬遵守（1 例［1.7%］）及び臨床検査評価（2 例［3.3%］）に関する逸脱であった。新型コロナウイルス感染症パンデミックにより来院の中止／延期をした被験者はいなかった。

ほとんどの被験者に規定どおりのニルセビマブの用量が投与された（59 例［98.3%］）。1[redacted] か月齢の 1 例（1.7%）は、ニルセビマブの 200 mg を投与する予定であったが、当該用量の 50%（100 mg）が投与され、治験実施計画書からの重要な逸脱として報告された。

2.7.6.2.6.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

被験者の大半は男性（42 例［70.0%］）で、人種がアジア人（28 例［46.7%］）又は白人（24 例［40.0%］）、民族が非ヒスパニック・ラテン系（53 例［88.3%］）であった。出生時体重の平均値は 3.12 kg であり、2.5 kg 以下が 8 例（13.3%）、2.5 kg 超が 52 例（86.7%）であった。在胎期間の平均値は 38.47 週であった。治験薬投与時の月齢の平均値は、ニルセビマブ 50 mg/100 mg を投与した被験者で 7.33 か月、ニルセビマブ 200 mg を投与した被験者で 17.58 か月であった。スクリーニング時の体重の平均値は、ニルセビマブ 50 mg/100 mg を投与した被験者で 7.04 kg、ニルセビマブ 200 mg を投与した被験者で 10.03 kg であった。

2.7.6.2.6.1.3 項に示した選択基準について、選択基準 a（原発性免疫不全と診断された）に 28 例（46.7%）、選択基準 e（高用量の全身性ステロイド療法を受けている）に 17 例（28.3%）、選択基準 c（臓器又は骨髄移植歴あり）に 12 例（20.0%）、選択基準 d（免疫抑制性の化学療法を受けている）に 9 例（15.0%）、選択基準 f（その他の免疫抑制療法を受けている）に 9 例（15.0%）、選択基準 b（ヒト免疫不全ウイルス感染症と診断された）に 1 例（1.7%）が該当した。

2.7.6.2.6.2.3 安全性

有害事象を 1 件以上発現した被験者は 48 例（80.0%）であり、比較的よく見られた有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」、「皮膚および皮下組織障害」及び「胃腸障害」であった。比較的よく見られた有害事象（基本語［PT］）は上気道感染（21 例［35.0%］）であった。

有害事象の大半は重症度がグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の有害事象は 16 例（26.7%）に認められ、グレード 4 及び 5 の有害事象の発現割合は低かった（それぞれ 2 例［3.3%］及び 1 例［1.7%］）。死亡に至った有害事象（腫瘍出血）が 1 例（1.7%）に認められ、本事象は治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。新規発症慢性疾患（NOCD）は認められなかった。

重篤な有害事象は 18 例（30.0%）に認められ、グレード 3 以上の重篤な有害事象は 16 例（26.7%）に認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は認められず、いずれの重篤な有害事象も発現例数は 2 例（3.3%）以下であった。

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は 5 例（8.3%）に認められ、いずれの事象もグレード 1 又は 2 であり、投与後 7 日以内に発現した。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断されたアナフィラキシー、重度の過敏症及び血小板減少症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は 4 例（6.7%）に認められ、いずれも皮膚過敏症反応と特定された。投与後 1 日以内に発現した治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象はなかった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象（紅斑）が 1 例（1.7%）で認められ、本事象は投与後 3 日以内に発現した。治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象はいずれもグレード 1 であった。

国際医薬用語集（MedDRA）PT で定義された注目すべき有害事象は 15 例（25.0%）に認められ、これらの事象のほとんどが過敏症のカテゴリーの PT であった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象である過敏症は 1 例（1.7%）（発疹）で認められた。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の大半はグレード 1 であった。

皮膚反応は 13 例（21.7%）に認められ、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応は 2 例（3.3%）（グレード 1 の発疹及び紅斑）に認められた。紅斑は治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象及び皮膚過敏症反応としても報告された。皮膚過敏症反応は 4 例（6.7%）に認められ、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚過敏症反応は 1 例（1.7%）（グレード 1 の紅斑）に認められた。紅斑は治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象及び皮膚反応としても報告された。

臨床検査では、白血球数にベースラインから 2 グレード以上の悪化が 2 例（7.7%）で認められた。内訳は、グレード 0 から 4 への悪化が 1 例（3.8%）、グレード 1 から 3 への悪化が 1 例

（3.8%）であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値にベースラインから 2 グレード（グレード 1 から 3）の悪化が 1 例（3.8%）で認められた。

血小板数でグレード 3 の異常値が 1 例（3.8%）で認められ、白血球数ではグレード 3 の異常値が 1 例（3.8%）及びグレード 4 の異常値が 2 例（7.7%）で認められた。AST 値でグレード 3 の異常値が 1 例（3.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ値でグレード 4 の異常値が 1 例（3.8%）で認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された臨床検査値異常は認められなかった。

治験薬投与下で ADA 陽性であった被験者に、皮膚過敏症反応、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象及び MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象は認められなかった。安全性に及ぼす ADA の明らかな影響は認められなかった。

表 2.7.6.2.6-1　2 例以上の被験者に報告された治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（As-treated 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 25.0)	Number (%) of subjects [a] Nirsevimab (N = 60)
Total number of TEAEs	378
Subjects with at least one event	48 (80.0)
血液およびリンパ系障害	**11 (18.3)**
発熱性好中球減少症	5 (8.3)
貧血	4 (6.7)
鉄欠乏性貧血	2 (3.3)
内分泌障害	**3 (5.0)**
副腎機能不全	2 (3.3)
胃腸障害	**21 (35.0)**
嘔吐	14 (23.3)
下痢	12 (20.0)
便秘	4 (6.7)
腹痛	3 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**19 (31.7)**
発熱	17 (28.3)
免疫系障害	**5 (8.3)**
食物アレルギー	2 (3.3)
感染症および寄生虫症	**41 (68.3)**
上気道感染	21 (35.0)
上咽頭炎	8 (13.3)
COVID-19	6 (10.0)
ウイルス性上気道感染	6 (10.0)
下気道感染	5 (8.3)
中耳炎	5 (8.3)
ウイルス性胃腸炎	4 (6.7)
結膜炎	3 (5.0)

表 2.7.6.2.6-1　2 例以上の被験者に報告された治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（As-treated 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 25.0)	Number (%) of subjects [a] Nirsevimab (N = 60)
鼻炎	3 (5.0)
突発性発疹	2 (3.3)
胃腸炎	2 (3.3)
ウイルス性消化管感染	2 (3.3)
ウイルス性下気道感染	2 (3.3)
外耳炎	2 (3.3)
ライノウイルス感染	2 (3.3)
臨床検査	**7 (11.7)**
好中球数減少	3 (5.0)
血小板数減少	3 (5.0)
代謝および栄養障害	**6 (10.0)**
低ナトリウム血症	3 (5.0)
神経系障害	**2 (3.3)**
痙攣発作	2 (3.3)
腎および尿路障害	**3 (5.0)**
ネフローゼ症候群	2 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**10 (16.7)**
鼻漏	7 (11.7)
咳嗽	2 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	**25 (41.7)**
おむつ皮膚炎	9 (15.0)
乳児湿疹	4 (6.7)
発疹	4 (6.7)
皮膚乾燥	3 (5.0)
汗疹	3 (5.0)
湿疹	2 (3.3)
紅斑	2 (3.3)
血管障害	**4 (6.7)**
高血圧	2 (3.3)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than one preferred term were counted once in each of those preferred terms. Subjects with events in more than one preferred term within the same system organ class were counted only once in that system organ class. Included TEAEs with an onset on or after dosing of nirsevimab and within 361 days post dose. Percentages were based on the number of subjects N.

COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects as per actual dose administered; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.1.1.1.a

2.7.6.2.6.2.4 薬物動態及び免疫原性

平均血清中ニルセビマブ濃度は、ニルセビマブ 50 mg 又は 100 mg を投与した被験者と比較して 200 mg を投与した被験者で高かったが、個別データは両投与群間で実質的に重なっていた。

試験期間中に、治験薬投与下で ADA 陽性であった被験者は 60 例中 2 例（3.3%）であり、いずれの被験者も YTE（M252Y/S254T/T256E の 3 アミノ酸置換）に対して陽性、中和抗体は陰性を示した。PK に及ぼす ADA の明らかな影響は認められなかった。

2.7.6.2.6.2.5 有効性

治験実施計画書で定義した受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（MA RSV LRTI）の発現は認められなかった。Day 151 までに、治験実施計画書の定義への該当性を問わない MA RSV LRTI が 1 例（1.7%）に発現した（データベースロック後に、治験実施医療機関により当該事象は上気道感染であることが確認され、最終解析時の治験総括報告書で修正予定である）。

2.7.6.2.6.3 結論

- 中間解析時点において、免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児を対象に、ニルセビマブを投与したときの安全性及び忍容性に新たな懸念は認められなかった。
- 治験責任（分担）医師により、治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象、治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象及び治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象、並びに NOCD は認められなかった。
- 治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断されたアナフィラキシー、重度の過敏症及び血小板減少症は認められなかった
- 治験実施計画書で定義した MA RSV LRTI は発現しなかった。
- 血清中ニルセビマブ濃度は、免疫不全を有さない小児を対象とした過去の試験の結果から予測されたとおりであった。
- ADA の発現割合（治験薬投与下で ADA 陽性であった被験者の割合）は 3.3%（2/60 例）であった。安全性及び PK に及ぼす ADA の明らかな影響は認められなかった。

第 2 部　CTD の概要

一般名：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.7.6　個々の試験のまとめ
ニルセビマブ（遺伝子組換え）

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

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

試験番号 （略称） 実施国	第 5 部の試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	解析別のランダム化例数（投与例数）	対象集団	試験実施状況、報告書の種類
D5290C00001 （Study 1） 1 か国 参考資料	5.3.3.1.1	安全性、PK 及び ADA	第 I 相、用量漸増、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	**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）	18 歳以上 50 歳未満の健康成人	完了 完全な報告書
D5290C00002 （Study 2） 3 か国 参考資料	5.3.3.1.2	安全性、PK 及び ADA	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	**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）	生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える中等度早産児（在胎期間 32 週以上 35 週未満）	完了 完全な報告書
D5290C00003 （Study 3） 23 か国 評価資料	5.3.5.1.1	有効性、安全性、PK 及び ADA	後期第 II 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	**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が 5 kg 未満の被験者 570 例［572 例］を含む） **プラセボ：**484 例（479 例） （推奨用量となる体重が 5 kg 未満の被験者 290 例［288 例］を含む）	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）	完了 完全な報告書

試験番号 （略称） 実施国	第 5 部の試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	解析別のランダム化例数（投与例数）	対象集団	試験実施状況、報告書の種類
D5290C00004 （MELODY） 31 か国（日本を含む） 評価資料	5.3.5.1.3	有効性、安全性、PK 及び ADA	第 III 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	**ニルセビマブ：**50 mg（体重 5 kg 未満）又は 100 mg（体重 5 kg 以上）単回筋肉内投与 **プラセボ：**単回筋肉内投与	**主要解析**[b] **主要コホート：** **ニルセビマブ：**994 例（987 例） **プラセボ：**496 例（491 例） **安全性解析**[c] **主要コホート：** 上記と同じ **安全性コホート：** **ニルセビマブ：**1015 例（1011 例） **プラセボ：**507 例（505 例） **最終解析** **（併合コホート）**[d]**：** **ニルセビマブ：**2009 例（1997 例） **プラセボ：**1003 例（997 例）	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）	完了 完全な報告書

試験番号 （略称） 実施国	第 5 部の試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	解析別のランダム化例数（投与例数）	対象集団	試験実施状況、報告書の種類
D5290C00005 （MEDLEY） 25 か国（日本を含む） 評価資料	5.3.5.1.4	安全性、記述的な有効性、PK 及び ADA	第 II/III 相、ランダム化、二重盲検、パリビズマブ対照	**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り付け	**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] 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。	生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎えるパリビズマブの適応となる小児 **シーズン 1：**CLD 又は CHD を有さない在胎期間 35 週 0 日以下の早産児（早産児コホート）並びに CLD 又は CHD を有する正期産児及び早産児（CLD/CHD コホート） **シーズン 2：**シーズン 1 でニルセビマブ又はパリビズマブを投与された 12 か月齢以上 24 か月齢以下の CLD 又は CHD を有する小児（CLD/CHD コホート）	完了 完全な報告書

試験番号 （略称） 実施国	第 5 部の試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	解析別のランダム化例数（投与例数）	対象集団	試験実施状況、報告書の種類
D5290C00008 （MUSIC） 8 か国（日本を含む） 評価資料	5.3.5.2.1	安全性、記述的な有効性、PK 及び ADA	第 II 相、非盲検、非対照、単回投与	**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] 免疫不全を有する 100 例（生後 1 年目 46 例、生後 2 年目 54 例 [i]） なお、MUSIC ではランダム化は実施しなかった。	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	完了 完全な報告書

[a] Study 3 の最終解析（DBL：2019 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 までの追跡調査を受けた）。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及び 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 = 先天性心疾患、CLD = 慢性肺疾患、DBL = データベースロック、DCO = データカットオフ、PK = 薬物動態

2.7.6.2.4 国際共同第 III 相試験（D5290C00004）

2.7.6.2.4.1 方法

治験の標題	健康な正期産児及び後期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第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験（MELODY）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：2019 年 7 月 23 日 最後の被験者の最終来院日：2023 年 3 月 21 日
開発フェーズ	第 III 相
実施施設	主要コホート：21 か国、160 施設 安全性コホート：29 か国、130 施設

2.7.6.2.4.1.1 目的

主要目的

生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児／後期早産児（在胎期間 35 週以上、日本では 36 週以上）を対象に、ニルセビマブを固定用量で単回投与（筋肉内）したときの有効性について、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応で確認された受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（MA RSV LRTI）の減少を指標にプラセボと比較する。

副次目的

- 入院を伴う MA RSV LRTI 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。
- 固定用量で単回投与（筋肉内）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。
- ニルセビマブの単回投与後の血清中濃度を評価する。
- ニルセビマブに対する血清中の抗薬物抗体（ADA）反応を評価する。

探索的目的

- プラセボが投与された被験者と比較して、ニルセビマブが投与された被験者の医療資源の利用及び介護者の負担について評価する。
- ニルセビマブ単回投与により得られた血清中の抗 RS ウイルス中和抗体価を測定し、プラセボが投与された被験者の母体由来及び感染により産生された血清中の抗 RS ウイルス中和抗体価と比較する。
- 各種 RS ウイルスタンパク質に対する抗体応答の測定により RS ウイルスへの曝露を評価する。
- 遺伝子型及び表現型解析によりニルセビマブに対する耐性を明らかにする。
- Day 152 以降の MA RSV LRTI の発現割合をプラセボと比較する。

2.7.6.2.4.1.2 試験デザイン

D5290C00004（MELODY）試験は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児／後期早産児（在胎期間 35 週以上、日本では 36 週以上）を対象に、ニルセビマブによる MA RSV LRTI の発症抑制効果を評価する第 III 相多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照単回投与試験である。すべての被験者について Day 511 までの追跡調査が完了した。

本試験は、当初、約 3000 例の被験者を組み入れ、主要評価項目を解析する予定であった。しかしながら、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックが RS ウイルス流行に影響を及ぼしたため、治験実施計画書を改訂し、組み入れた最初の 1500 例を対象に主要評価項目の MA RSV LRTI を解析することとした（主要コホート）。主要評価項目に対する統計学的検出力は維持（90%超）されたが、副次評価項目の入院を伴う MA RSV LRTI に対する統計学的検出力は減じられた。本試験は、主要コホート（ランダム化された 1490 例）及び安全性コホート（ランダム化された 1522 例）の 2 つのコホートで構成されている。各コホートで、ニルセビマブの固定用量（体重 5 kg 未満の被験者は 50 mg、5 kg 以上の被験者は 100 mg）又はプラセボの単回投与（筋肉内）に 2：1 の割合で被験者をランダムに割り付けた。主要コホートへの組入れは完了しており、北半球では 2019/2020 年の RS ウイルス流行シーズンの被験者、南半球（南アフリカの 1 か国のみ）では 2020 年の RS ウイルス流行シーズンの被験者を含めた。また、COVID-19 パンデミックによる試験中断前に、北半球の 2020/2021 年の RS ウイルス流行シーズンに日本で 1 例を追加で組み入れた。安全性コホートの組入れは完了しており、北半球では 2020/2021 年の RS ウイルス流行シーズンの被験者、南半球では 2021 年の RS ウイルス流行シーズンの被験者を含めた。

有効性評価では、主要コホート、並びに主要コホート及び安全性コホートを併合した MELODY 併合コホートのデータセットを用いた。主要コホート及び安全性コホートには、同じ治験実施計画書で二重盲検の下、正期産児集団及び後期早産児が組み入れられた。本データセットには、Day 511 までの主要コホートのデータ及び安全性コホートのデータが含まれている。また、安全性評価では、MELODY 併合コホートのデータセットを用い、最終解析のデータベースロック時点で得られた Day 361 までの両コホートの安全性データをすべて含めた。

2.7.6.2.4.1.3 対象集団及び被験者数

本試験は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える正期産児／後期早産児（在胎期間 35 週以上、日本では 36 週以上）を対象とした。嚢胞性線維症やダウン症候群などの基礎疾患を有する被験者は、他のリスク因子がない場合に適格とした。全体で 3012 例をニルセビマブ（2009 例）又はプラセボ（1003 例）に、2：1 の割合でランダムに割り付けた。層別割付け因子として、半球（北半球と南半球）及びランダム化時の月齢（3 か月以下、3 か月超～6 か月以下、6 か月超）を用いた。月齢 6 か月超の被験者の組入れは、約 500 例を上限とした。

被験者数は、安全性データベースの要件に基づいて 3000 例とした。試験開始当初、有効性の主要評価項目の解析時に 99%以上の検出力を有し、MA RSV LRTI のプラセボ群での発現割合を 8%と仮定すると、主要コホートの約 1500 例の被験者数では、99%以上の検出力で 70%の RRR を検出することが可能であった。その後の COVID-19 パンデミックの影響により、MA RSV LRTI のプラセボ群での発現割合が 4%以上に減少した場合でも、90%以上の検出力で 70%の相対リスク減少（RRR）を検出することが可能であった。

2.7.6.2.4.1.4 治験薬、用量及び投与方法

ニルセビマブ（体重 5 kg 未満の被験者に 50 mg 固定用量、5 kg 以上の被験者に 100 mg 固定用量）又はプラセボ（生理食塩水）を単回投与した。治験薬（ニルセビマブ又はプラセボ）は筋肉内注射で前外側大腿部に投与した。

2.7.6.2.4.1.5 試験期間

すべての被験者を投与後 510 日（Day 511）まで追跡調査することとした。

2.7.6.2.4.1.6 解析方法

本試験では、主に、主要解析、安全性解析及び最終解析の 3 回の解析を計画した。本項には最終解析の結果を示した。

主要解析は、主要コホートのすべてのランダム化された被験者（北半球の 2020/2021 年の RS ウイルス流行シーズンに日本で組み入れた 1 例を除く）が Day 361 までの追跡調査を完了した時点で実施した。主要解析には、データカットオフ日（2021 年 3 月 11 日）時点で収集した有効性、安全性、薬物動態（PK）及び ADA のすべてのデータを含めた。有効性の主要評価項目及び副次評価項目の解析は、Intent-to-treat 1（ITT1）解析対象集団（ITT 解析対象集団［ランダム化されたすべての被験者と定義］のうち、主要コホートのすべての被験者と定義）を用いた。ITT1 解析対象集団では、ランダム化された投与群に基づいてデータを解析した。

安全性解析は、安全性コホートのすべてのランダム化された被験者が少なくとも Day 151 まで追跡調査を終了した後に実施した。本解析には、データカットオフ日（2022 年 3 月 31 日）時点で MELODY の全被験者から得られた有効性、PK、ADA、抗 RS ウイルス中和抗体、RS ウイルス血清学及び安全性のすべてのデータを含めた。

最終解析は、すべてのランダム化された被験者が Day 511 までの追跡調査を完了した時点で実施した。最終解析には、主要コホート及び安全性コホートで収集したすべてのデータを含む最終のデータセット（データベースロック日：2023 年 4 月 19 日）を用いた。

ITT1 解析対象集団を用いて実施した主要評価項目の主要解析において、投与群及びランダム化時の層別割付け因子（ランダム化時の月齢）を共変量に含めたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより、ニルセビマブ群及びプラセボ群の間の MA RSV LRTI の Day 151 までの発現の相対リスクを推定した。主要解析のためのデータベースロック前の盲検下レビュー中に、主要コホートの南半球の被験者では Day 151 までに MA RSV LRTI が発現しなかったことが明らかになった。このことが既知の収束又は推定に関する問題を引き起こすと考えられたため、層別割付け因子の半球をフルモデルから除き、代わりに縮小モデル（共変量として投与群及びランダム化時の層別割付け因子の月齢のみを含む）を用いることとした。主要評価項目の他の解析についても同様に検討し、該当のモデルから半球を除いた。

MA RSV LRTI を複数回発現した被験者については、1 回目の発現のみを主要解析に用いた。RRR（1-相対リスク）及びその両側 95%信頼区間（CI）を求めた。さらに、ニルセビマブ群及びプラセボ群の間で MA RSV LRTI の発現割合が同じであるとした帰無仮説に基づく両側検定を、当該解析モデルを用いて行った。主要評価項目の副次解析には、ランダム化時の月齢グループで層別した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた。両側 p 値が 0.05 以下の場合、統計学的に有意であるとした。

主要コホートでの副次評価項目である Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合では、1 回目の発現のみを解析に用いた。より重篤の RS ウイルス感染症管理が入院から外来治療

に移行しつつあることから、ITT1 解析対象集団での入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合が極端に低くなり（プラセボ群で約 1%と想定）、主要コホートのデータのみを用いた副次解析では有意水準（p≤0.05）に達しない可能性があった。そのため、事前に規定した多重性を調整するための階層的検定手順を用いて、本試験（主要コホート）及び後期第 II 相試験（Study 3）の ITT 解析対象集団を併合（MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団）した解析により、正期産児及び早産児での入院を伴う MA RSV LRTI に対する有効性を評価することとした。さらに、入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合について、本試験の主要コホート及び Study 3 の ITT 解析対象集団で体重 5 kg 未満の被験者を併合（MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団）した解析、並びに MELODY 主要コホートのみを対象とした解析を実施した。MELODY 主要コホートを対象とした解析では、共変量に投与群を含めたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルを用い、併合解析では当該モデルの共変量に「試験」も含めた。

追加の有効性評価項目である 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 として定義され、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評価項目とした。MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団を用いて本評価項目を解析した。共変量に投与群のみを含めたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルを用い、ニルセビマブ群及びプラセボ群の間の MA RSV LRTI（非常に重度）の発現の相対リスクを推定した。当該モデルは「試験」を共変量とした当初の解析計画から逸脱しており、意図しない過失であった。

MELODY 併合コホートでの探索的な有効性評価について、共変量に投与群及びコホート（各被験者を組み入れたコホート）を含めたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルを用い、Day 151 までの MA RSV LRTI、Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI、及び Day 151 までの MA RSV LRTI（非常に重度）の発現に対して、ニルセビマブ群及びプラセボ群の間の相対リスクを推定した。

また、追加の探索的解析を主要コホートのみを用いて実施し、Day 362 から Day 511 までの呼吸器疾患（5 つの RS ウイルス感染症の定義及び追加した 2 つの原因を問わない呼吸器疾患の定義）を評価した。当該データは、血清中ニルセビマブ濃度が低い状態である生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンに RS ウイルス感染症が重症化する可能性を評価するために収集した。

2.7.6.2.4.2.5 項に示した最終解析時点でのデータは、いずれも、As-treated 解析対象集団の主要コホート及び安全性コホートの被験者を含む MELODY 併合コホートのデータセットを用いて解析した。安全性評価項目は、Day 361 までのデータを投与群ごとに記述的に要約した。

最終解析時に実施した他の解析には、As-treated 解析対象集団を用いた生後 2 年目の喘鳴の評価、抗 RS ウイルス中和活性及び RS ウイルス血清学の解析、並びに最終解析時のすべての PK データの要約を含めた。

2.7.6.2.4.2 結果

2.7.6.2.4.2.1 被験者の内訳

主要コホートでは、21 か国の 160 施設で合計 1626 例の被験者がスクリーニング検査を受けた。これらの被験者のうち、136 例がスクリーニング検査で脱落した。その理由は選択／除外基準に不適格（98 例）、追跡不能（6 例）、同意撤回（25 例）又はその他の理由（7 例）であった。1490 例がニルセビマブ（994 例）又はプラセボ（496 例）にランダムに割り付けられた。これらの 1490 例のうち、ニルセビマブ群では 987 例、プラセボ群では 491 例に治験薬が投与され、12 例（ニルセビマブ群 7 例、プラセボ群 5 例）には治験薬が投与されなかった。ほとんどの被験者（ニルセビマブ群 977 例［98.3%］、プラセボ群 488 例［98.4%］）が Day 151 の追跡調査

を完了した。主要解析のデータカットオフ日（2021 年 3 月 11 日）時点で、試験を完了した被験者はニルセビマブ群で 89 例（9.0%）及びプラセボ群で 43 例（8.7%）であった。試験中止の主な理由は、両投与群で、親／代諾者による同意撤回（34 例）及び追跡不能（12 例）であった。

MELODY 併合コホートでは、3319 例の被験者がスクリーニング検査を受けた。これらの被験者のうち、307 例がスクリーニング検査で脱落した。その理由は選択／除外基準に不適格（192 例）、追跡不能（11 例）、同意撤回（90 例）又はその他の理由（14 例）であった。3012 例がニルセビマブ（2009 例）又はプラセボ（1003 例）にランダムに割り付けられた。これらの 3012 例のうち、ニルセビマブ群では 1997 例、プラセボ群では 997 例に治験薬が投与され、18 例（ニルセビマブ群 11 例、プラセボ群 7 例）には治験薬が投与されなかった。ほとんどの被験者（ニルセビマブ群 1977 例［98.4%］、プラセボ群 985 例［98.2%］）が Day 151 の追跡調査を完了した。試験を完了した被験者はニルセビマブ群で 1873 例（93.2%）及びプラセボ群で 923 例（92.0%）であった。試験中止の主な理由は、両投与群で、追跡不能（89 例）及び親／代諾者による同意撤回（79 例）であった。

2.7.6.2.4.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースライン特性は、ニルセビマブ群とプラセボ群で同様であった。主要コホートでは、約半数の被験者が白人（53.5%）で、男性（51.6%）であった。ランダム化時の月齢の中央値は 2.60 か月（範囲：0.03～11.10 か月）であり、Day 1 の体重の中央値は 5.50 kg（範囲：1.8～11.5 kg）であった。

MELODY 併合コホートでは、約半数の被験者が白人（52.9%）で、男性（52.3%）であった。ランダム化時の月齢の中央値は 2.53 か月（範囲：0.00～14.00 か月）であり、Day 1 の体重の中央値は 5.50 kg（範囲：1.8～11.5 kg）であった。

2.7.6.2.4.2.3 有効性

主要コホートの ITT1 解析対象集団における主要評価項目の主要解析の結果、Day 151 までの MA RSV LRTI のニルセビマブ群での発現割合をプラセボ群と比較したときの RRR は 74.5%（95% CI：49.6, 87.1、$p < 0.0001$）であり、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある有効性が示された（表 2.7.6.2.4-1）。補助解析（層別化 CMH 検定及び追跡期間により調整したロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル解析）でも同様の結果が示された。さらに、MA RSV LRTI が発現せず、Day 151 まで追跡されなかった被験者に対して、MA RSV LRTI の有無の欠測データ補完に異なる方法を用いた補足的解析でも、主要解析と同様の結果が示された。また、有効性に対する COVID-19 パンデミックによる影響を評価した感度分析の結果、主要解析の結果の頑健性が支持された。

MELODY 併合コホートでの探索的解析の結果、Day 151 までの MA RSV LRTI のニルセビマブ群での発現割合をプラセボ群と比較したときの RRR は 76.4%（95% CI：62.3, 85.2、$p < 0.0001$ [名目上]）であり、主要解析の結果と一貫していた（表 2.7.6.2.4-1）。

表 2.7.6.2.4-1 Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合

Analysis	Placebo	Nirsevimab	RRR (95% CI)	p-value
MELODY 主要コホート				
Number of subjects	496	994	NA	
Observed events	25 (5.0%)	12 (1.2%)		
Subjects requiring imputation [a]	6 (1.2%)	15 (1.5%)		
Efficacy [b]			74.53 (49.63, 87.12)	<0.0001
MELODY 併合コホート				
Number of subjects	1003	2009	NA	
Observed events	54 (5.4%)	24 (1.2%)		
Subjects requiring imputation [a]	17 (1.7%)	31 (1.5%)		
Efficacy [c]			76.36 (62.27, 85.18)	<0.0001

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

[b] Relative risk reduction of nirsevimab vs 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 after missing data imputation.

[c] Relative risk reduction of nirsevimab vs placebo, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance (including stratification factors [hemisphere and age at randomisation and cohort] as covariates) obtained after missing data imputation.

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

主要コホート及び安全性コホートで、主要評価項目の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合は、RS ウイルス A 型及び B 型のいずれのサブタイプでも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 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。

副次評価項目の Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI に対する解析は、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義のある有効性が示されたが、MELODY 主要コホート（プラセボに対する RRR：62.1%、95% CI：-8.6, 86.8、$p = 0.0708$）では統計学的に有意ではなかった（表 2.7.6.2.4-2）。補助解析（層別化 CMH 検定及び追跡期間により調整したロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル解析）でも同様の結果が示された。

MELODY 併合コホートでの探索的解析の結果、Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI のニルセビマブ群での発現割合をプラセボ群と比較したときの RRR は 76.8%（95% CI：49.4, 89.4、$p = 0.0002$ [名目上]）であり、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団での併合解析の結果と一貫していた（表 2.7.6.2.4-2）。

表 2.7.6.2.4-2 Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合

Analysis	Placebo	Nirsevimab	RRR (95% CI)	p-value
MELODY 主要コホート／Study 3 併合集団				
Number of subjects	980	1963	NA	

表 2.7.6.2.4-2 Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合

Analysis	Placebo	Nirsevimab	RRR (95% CI)	p-value
Subjects with observed events	28 (2.9)	14 (0.7)		
Subjects requiring imputation [a]	17 (1.7)	39 (2.0)		
Efficacy [b]			73.46 (50.16, 85.87)	<0.0001
MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団				
Number of subjects	786	1564	NA	
Subjects with observed events	21 (2.7)	9 (0.6)		
Subjects requiring imputation [a]	10 (1.3)	25 (1.6)		
Efficacy [b]			77.31 (50.26, 89.65)	0.0002
MELODY 主要コホート				
Number of subjects	496	994	NA	
Subjects with observed events	8 (1.6)	6 (0.6)		
Subjects requiring imputation [a]	6 (1.2)	15 (1.5)		
Efficacy [b]			62.15 (-8.57, 86.80)	0.0708
MELODY 併合コホート				
Number of subjects	1003	2009	NA	
Subjects with observed events	20 (2.0)	9 (0.4)		
Subjects requiring imputation [a]	18 (1.8)	31 (1.5)		
Efficacy [c]			76.84 (49.36, 89.41)	0.0002

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

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

[c] Relative risk reduction of nirsevimab vs placebo, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance (including study and cohort as covariates) obtained after missing data imputation.

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

事前に規定した MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団を対象とした MA RSV LRTI（非常に重度）の併合解析では、Day 151 までの MA RSV LRTI（非常に重度）のニルセビマブ群での発現割合をプラセボ群と比較したときの RRR は 86.0%（95% CI：62.5, 94.8、$p < 0.0001$）であった。

MELODY 併合コホートでの探索的解析の結果、Day 151 までの MA RSV LRTI（非常に重度）のニルセビマブ群での発現割合をプラセボ群と比較したときの RRR は 78.6%（95% CI：48.8, 91.0、$p = 0.0005$ [名目上]）であり、MELODY 主要コホート／Study 3 推奨用量併合集団での併合解析の結果と一貫していた（MELODY 主要コホートでは RRR：64.2%［95% CI：-12.1, 88.6］）。

すべての受診を要した下気道感染（原因を問わない）及び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）に対するニルセビマブによる発症抑制例数も評価した。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、すべての受診を要した下気道感染（原因を問わない）で 93.6 例（95% CI：63.0, 124.0）、入院を伴うすべての受診を要した呼吸器疾患（原因を問わない）で 17.7 例（95% CI：2.0, 33.0）と推定された。

2.7.6.2.4.2.4 薬物動態、薬力学、RS ウイルス血清学及び免疫原性

ニルセビマブの固定用量（Day 1 の体重が 5 kg 未満の被験者は 50 mg、5 kg 以上の被験者は 100 mg）を単回投与（筋肉内）したときの平均血清中ニルセビマブ濃度は、Day 31 の採血時点以降、一相性を示しながら低下し、PK の非線形性は認められなかった。平均血清中ニルセビマブ濃度は体重 5 kg 以上の集団と 5 kg 未満の集団で同程度であり、これらの 2 集団の間で血清中ニルセビマブ濃度の個別データは実質的に重複した。

抗 RS ウイルス中和活性（幾何平均濃度）は、ニルセビマブ投与後の Day 31 にベースラインから 140 倍を超える上昇を示し、Day 151 ではベースラインと比較して約 50 倍高かった。抗 RS ウイルス中和活性は、予想どおり、Day 151 から Day 361 にかけて低下したが、ニルセビマブ群ではベースラインより高く維持された。ニルセビマブ群において抗 RS ウイルス中和活性が Day 361 まで高値を維持していたことから、Day 151 を超える期間でのニルセビマブによる発症抑制効果がさらに支持された。

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

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

ベースライン後に ADA 陽性であ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）であった。Day 151 までのニルセビマブの PK 及び Day 361 までのニルセビマブの安全性に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。ADA 陽性で MA RSV LRTI を発現した被験者数は限られていたため、有効性に対する ADA の影響は評価できなかった。

2.7.6.2.4.2.5 安全性

MELODY 併合コホートでの安全性の結果を以下に示す。

ニルセビマブ群及びプラセボ群で認められた有害事象の種類及び発現割合は同様であり、ニルセビマブの忍容性は良好であった。有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、ニルセビマブ群で 86.2%、プラセボ群で 84.6%であった。ニルセビマブ群で比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（ニルセビマブ群 32.1% vs プラセボ群 31.8%、以下同順）、上咽頭炎（22.1% vs 23.8%）、発熱（14.7% vs 12.3%）、おむつ皮膚炎（11.2% vs 10.3%）、胃腸炎（10.7% vs 10.3%）及び鼻炎（10.1% vs 10.2%）であった。

有害事象の大半は重症度がグレード 1（ニルセビマブ群 60.9% vs プラセボ群 56.4%、以下同順）又はグレード 2（21.4% vs 24.1%）であった。重症度がグレード 3 以上の有害事象は、ニルセビマブ群で 79 例（4.0%）、プラセボ群で 41 例（4.1%）に認められた。ニルセビマブ群で比較的よく見られたグレード 3 の有害事象は、細気管支炎（0.6% vs 0.9%）、RS ウイルス細気管支炎

（0.2% vs 0.6%）及び肺炎（0.5% vs 0.1%）であった。グレード 4 又は 5 の有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも 0.2%以下であった。

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群（1.3%）とプラセボ群（1.5%）で同程度であった。比較的よく見られた治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は易刺激性であり、ニルセビマブ群で 4 例（0.2%）、プラセボ群で 3 例（0.3%）であった。

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象（即時型［I 型］過敏反応［アナフィラキシー含む］、免疫複合体疾患及び血小板減少症と定義）及び新規発症慢性疾患（NOCD）の発現割合は、いずれの投与群でも低かった。治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は、ニルセビマブ群の 4 例（0.2%）（グレード 1 の斑状丘疹状皮疹 2 例、グレード 3 の発疹 1 例、グレード 1 の丘疹性皮疹 1 例）で認められた。いずれも皮膚過敏症反応と特定され、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された。これらの事象を発現した被験者では、ベースライン後に ADA は検出されなかった。NOCD はニルセビマブ群で 7 例（0.4%）、プラセボ群で 3 例（0.3%）に認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された NOCD はなかった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応は、ニルセビマブ群で 12 例（0.6%）（投与後 1 日以内～14 日以内に発現）、プラセボ群で 3 例（0.3%）（投与後 3 日以内～14 日以内に発現）に認められた。

ベースライン後に ADA 陽性であった被験者では、Day 361 までの安全性に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。

Day 361 までに 4 例の死亡が報告され、いずれもニルセビマブ群の被験者であった。内訳は、胃腸炎による死亡が 2 例、頭蓋底骨折による死亡が 1 例、死因不明が 1 例であった。死因不明の 1 例については、Day 1 にニルセビマブ 50 mg が投与され、Day 140 に死亡が報告された。剖検は実施されず、原因は不明のままである。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された死亡例はなかった。これらの死因は、これらの被験者が組み入れられた地域でよく見られる乳児の死因又は基礎疾患によるものであった。治験薬投与下でない死亡は 2 例報告され、内訳は、Day 362 以降の Day 440 に死亡したニルセビマブ群の 1 例（交通事故による）、及びランダム化されたが治験薬を投与されなかった 1 例（遅発型新生児敗血症）であった。

重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、ニルセビマブ群とプラセボ群で同程度（ニルセビマブ群 7.5% vs プラセボ群 8.3%、以下同順）であった。重篤な有害事象及び／又は重症度がグレード 3 以上の有害事象は、ニルセビマブ群で 161 例（8.1%）、プラセボ群で 85 例（8.5%）に認められた。比較的よく見られた重篤な有害事象（いずれかの投与群で 0.5%超）は、細気管支炎（1.4% vs 1.7%）、胃腸炎（0.7% vs 0.5%）、肺炎（0.7% vs 0.5%）及び RS ウイルス細気管支炎（0.3% vs 1.0%）であった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は、プラセボ群で 1 件（新生児発熱）認められた。

表 2.7.6.2.4-3　いずれかの投与群で 1%以上の被験者に報告された治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（As-treated 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 25.1) [b]	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N = 997)	Nirsevimab (N = 1997)	Total (N = 2994)
Total number of TEAEs	4167	8564	12731
Subjects with at least one event	843 (84.6)	1722 (86.2)	2565 (85.7)
胃腸障害	**245 (24.6)**	**497 (24.9)**	**742 (24.8)**

表 2.7.6.2.4-3　いずれかの投与群で 1%以上の被験者に報告された治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（As-treated 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 25.1) [b]	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N = 997)	Nirsevimab (N = 1997)	Total (N = 2994)
下痢	89 (8.9)	172 (8.6)	261 (8.7)
生歯	70 (7.0)	138 (6.9)	208 (6.9)
便秘	39 (3.9)	88 (4.4)	127 (4.2)
嘔吐	32 (3.2)	59 (3.0)	91 (3.0)
乳児仙痛	11 (1.1)	41 (2.1)	52 (1.7)
胃食道逆流性疾患	14 (1.4)	33 (1.7)	47 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**131 (13.1)**	**329 (16.5)**	**460 (15.4)**
発熱	123 (12.3)	293 (14.7)	416 (13.9)
免疫系障害	**34 (3.4)**	**63 (3.2)**	**97 (3.2)**
食物アレルギー	18 (1.8)	30 (1.5)	48 (1.6)
感染症および寄生虫症	**762 (76.4)**	**1500 (75.1)**	**2262 (75.6)**
上気道感染	317 (31.8)	641 (32.1)	958 (32.0)
上咽頭炎	237 (23.8)	441 (22.1)	678 (22.6)
胃腸炎	103 (10.3)	213 (10.7)	316 (10.6)
鼻炎	102 (10.2)	201 (10.1)	303 (10.1)
中耳炎	78 (7.8)	154 (7.7)	232 (7.7)
細気管支炎	86 (8.6)	138 (6.9)	224 (7.5)
ウイルス性上気道感染	60 (6.0)	136 (6.8)	196 (6.5)
結膜炎	56 (5.6)	137 (6.9)	193 (6.4)
COVID-19	61 (6.1)	100 (5.0)	161 (5.4)
ウイルス性発疹	30 (3.0)	85 (4.3)	115 (3.8)
急性中耳炎	44 (4.4)	83 (4.2)	127 (4.2)
咽頭炎	28 (2.8)	72 (3.6)	100 (3.3)
気管支炎	34 (3.4)	62 (3.1)	96 (3.2)
下気道感染	34 (3.4)	53 (2.7)	87 (2.9)
口腔カンジダ症	22 (2.2)	55 (2.8)	77 (2.6)
膿痂疹	31 (3.1)	44 (2.2)	75 (2.5)
手足口病	19 (1.9)	43 (2.2)	62 (2.1)
突発性発疹	27 (2.7)	31 (1.6)	58 (1.9)
ウイルス感染	21 (2.1)	37 (1.9)	58 (1.9)
皮膚真菌感染	19 (1.9)	35 (1.8)	54 (1.8)
喉頭炎	11 (1.1)	38 (1.9)	49 (1.6)
ダニ皮膚炎	15 (1.5)	32 (1.6)	47 (1.6)
尿路感染	18 (1.8)	29 (1.5)	47 (1.6)
RS ウイルス細気管支炎	24 (2.4)	18 (0.9)	42 (1.4)
ばら疹	14 (1.4)	24 (1.2)	38 (1.3)
肺炎	11 (1.1)	23 (1.2)	34 (1.1)

表 2.7.6.2.4-3　いずれかの投与群で 1%以上の被験者に報告された治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（As-treated 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 25.1) [b]	Number (%) of subjects [a]		
	Placebo (N = 997)	Nirsevimab (N = 1997)	Total (N = 2994)
体部白癬	12 (1.2)	20 (1.0)	32 (1.1)
水痘	10 (1.0)	22 (1.1)	32 (1.1)
ウイルス性胃腸炎	8 (0.8)	22 (1.1)	30 (1.0)
ウイルス性下気道感染	13 (1.3)	12 (0.6)	25 (0.8)
カンジダ性おむつ皮疹	3 (0.3)	19 (1.0)	22 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	**96 (9.6)**	**203 (10.2)**	**299 (10.0)**
ワクチン接種合併症	34 (3.4)	72 (3.6)	106 (3.5)
節足動物咬傷	22 (2.2)	27 (1.4)	49 (1.6)
臨床検査	**41 (4.1)**	**68 (3.4)**	**109 (3.6)**
SARS-CoV-2 検査陰性	27 (2.7)	48 (2.4)	75 (2.5)
精神障害	**13 (1.3)**	**33 (1.7)**	**46 (1.5)**
易刺激性	11 (1.1)	22 (1.1)	33 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**227 (22.8)**	**458 (22.9)**	**685 (22.9)**
鼻閉	86 (8.6)	164 (8.2)	250 (8.4)
鼻漏	65 (6.5)	152 (7.6)	217 (7.2)
咳嗽	58 (5.8)	115 (5.8)	173 (5.8)
アレルギー性鼻炎	12 (1.2)	13 (0.7)	25 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	**311 (31.2)**	**640 (32.0)**	**951 (31.8)**
おむつ皮膚炎	103 (10.3)	224 (11.2)	327 (10.9)
湿疹	52 (5.2)	90 (4.5)	142 (4.7)
発疹	48 (4.8)	93 (4.7)	141 (4.7)
汗疹	37 (3.7)	60 (3.0)	97 (3.2)
アトピー性皮膚炎	25 (2.5)	56 (2.8)	81 (2.7)
皮膚炎	21 (2.1)	44 (2.2)	65 (2.2)
皮膚乾燥	19 (1.9)	39 (2.0)	58 (1.9)
脂漏性皮膚炎	17 (1.7)	40 (2.0)	57 (1.9)
接触皮膚炎	16 (1.6)	39 (2.0)	55 (1.8)
乳児湿疹	9 (0.9)	21 (1.1)	30 (1.0)
蕁麻疹	9 (0.9)	21 (1.1)	30 (1.0)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in each of those preferred terms. Subjects with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

[b] Preferred term includes only subjects with TEAEs ≥ 1 percent in either group but system organ class includes all subjects.

COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in treatment group; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.6.2.4.3 結論

- 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、ニルセビマブの投与による統計学的に有意かつ臨床的に意義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た。
- 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。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）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、入院を伴う MA RSV LRTI について、ニルセビマブの投与による統計学的に有意かつ臨床的に意義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 主要コホート単独では、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、$p = 0.0708$）。
- より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）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、すべての受診を要した下気道感染（原因を問わない）で 93.6 例（95% CI：63.0, 124.0）、入院を伴うすべての受診を要した呼吸器疾患（原因を問わない）で 17.7 例（95% CI：2.0, 33.0）と推定された。
- Day 1 の体重が 5 kg 以上と 5 kg 未満の被験者の部分集団のいずれにおいても、血清中ニルセビマブ濃度は、Day 31 以降、一相性を示しながら低下し、PK の非線形性は認められなかった。これらの 2 集団の間で血清中ニルセビマブ濃度の個別データの分布には大きな重なりが認められた。
- MELODY 併合コホートを対象とした安全性解析の結果、有害事象の発現割合はニルセビマブ群とプラセボ群で同程度であった。重症度がグレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象、及び治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応の発現割合は、ニルセビマブ群とプラセボ群ともに低く、同程度であった。
- 治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象はニルセビマブ群の 4 例（0.2%）（斑状丘疹状皮疹［2 例］、発疹及び丘疹性皮疹［各 1 例］）に認められた。いずれも皮膚過敏症反応と特定され、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された。これらの事象のうち、発疹のみがグレード 3 で、それ以外はグレード 1 であった。

- NOCD は、ニルセビマブ群で 7 例（0.4%）、プラセボ群で 3 例（0.3%）に認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された NOCD はなかった。
- Day 361 までにニルセビマブ群で 4 例の死亡が報告された（プラセボ群での報告はなし）。治験責任（分担）医師によりニルセビマブに関連すると判断された死亡又は重篤な有害事象はなかった。
- ベースライン後に ADA 陽性であった被験者の割合は低かった。ベースライン後に ADA 陽性であった被験者では、Day 151 までのニルセビマブの PK 及び Day 361 までのニルセビマブの安全性に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。ADA 陽性で MA RSV LRTI を発現した被験者数は限られていたため、有効性に対する ADA の影響は評価できなかった。
- 本試験の結果から、ニルセビマブの単回投与（筋肉内）が、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 RS ウイルスによる下気道感染の発症を抑制することが示された。

2.7.6.2.5 国際共同第 II/III 相試験（D5290C00005）

2.7.6.2.5.1 方法

治験の標題	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第 II/III 相ランダム化二重盲検パリビズマブ対照試験（MEDLEY）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：2019 年 7 月 30 日 最後の被験者の最終来院日：2023 年 1 月 20 日
開発フェーズ	第 II/III 相
実施施設	25 か国、126 施設

2.7.6.2.5.1.1 目的

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、及び慢性肺疾患（CLD）又は先天性心疾患（CHD）を有し、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小児を対象に、ニルセビマブを投与したとき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を評価する。
- ニルセビマブ及びパリビズマブに対する血清中の抗薬物抗体（ADA）反応を評価する。
- 生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える 5 kg 未満の小児にニルセビマブ 50 mg 若しくは 5 kg 以上の小児にニルセビマブ 100 mg を単回投与（筋肉内）したとき、又は生後 2 回目の RS ウイルス流行シーズンを迎える小児にニルセビマブ 200 mg を単回投与（筋肉内）したときの有効性（記述的）について、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）で確認された受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（MA RSV LRTI）（入院及び外来）及び入院を伴う MA RSV LRTI の減少を指標にパリビズマブと比較する。

探索的目的

- ニルセビマブ単回投与により得られた血清中抗 RS ウイルス中和活性を測定し、パリビズマブを月 1 回計 5 回投与したときと比較する。
- ニルセビマブが投与された被験者及びパリビズマブが投与された被験者の各種 RS ウイルスタンパク質に対する抗体応答の測定により、RS ウイルスへの曝露を評価する。
- ニルセビマブが投与された被験者及びパリビズマブが投与された被験者の母体由来の RS ウイルス抗原特異的抗体レベルを評価する。
- パリビズマブが投与された被験者と比較して、ニルセビマブが投与された被験者の医療資源の利用及び介護者の負担について評価する。
- RS ウイルスの遺伝子型及び表現型解析によりニルセビマブ及びパリビズマブに対する耐性の特性を明らかにする。
- Day 152 以降の RT-PCR で確認された MA RSV LRTI の発現割合をパリビズマブと比較して評価する。

2.7.6.2.5.1.2 試験デザイン

D5290C00005（MEDLEY）試験は、生後初回又は 2 回目の RS ウイルス流行シーズン（以下、それぞれシーズン 1 又はシーズン 2）を迎える、パリビズマブの投与対象となる高リスクの小児を対象にニルセビマブの安全性、薬物動態（PK）、ADA 反応及び有効性（記述的）を評価する第 II/III 相ランダム化二重盲検パリビズマブ対照試験である。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投与対象となる小児約 900 例を、（1）CLD/CHD を有しない早産児（在胎期間 35 週 0 日以下）約 600 例を含む早産児コホート、又は（2）未熟児の CLD 若しくは血行動態に異常のある CHD を有する小児約 300 例を含む CLD/CHD コホートのいずれかに組み入れる計画とした。血行動態に異常のある CHD を有する小児は少なくとも 100 例組み入れることとした。各コホート内の層別割付け因子として、半球（北半球、南半球）及びシーズン 1 のランダム化時の月齢（3 か月以下、3 か月超から 6 か月以下、6 か月超）を用いた。日本では、パリビズマブの投与対象であるダウン症候群の被験者を CLD/CHD コホートに含めた。

シーズン 1 では、すべての被験者をニルセビマブ群（合計約 600 例：早産児コホートに約 400 例及び CLD/CHD コホートに約 200 例）又はパリビズマブ群（合計約 300 例：早産児コホートに約 200 例及び CLD/CHD コホートに約 100 例）に 2：1 の割合でランダムに割り付けた。ニルセビマブ群の被験者には、固定用量のニルセビマブを単回投与（筋肉内）後、プラセボを月 1 回計 4 回筋肉内投与した。ニルセビマブの投与量は、体重別固定用量（体重 5 kg 未満は 50 mg、5 kg 以上は 100 mg）とした。パリビズマブ群の被験者には、パリビズマブ 15 mg/kg を月 1 回計 5 回筋肉内投与した。

シーズン 2 では、既にシーズン 1 に参加した CLD/CHD コホートの約 300 例を対象とした。シーズン 1 でニルセビマブ群にランダム化された CLD/CHD コホートの被験者に、シーズン 2 で 2 回目のニルセビマブを投与した（ニルセビマブ／ニルセビマブ［NIRS/NIRS］群：約 200 例）。シーズン 1 でパリビズマブ群にランダム化された CLD/CHD コホートの被験者は、シーズン 2 で再度、ニルセビマブ群（パリビズマブ／ニルセビマブ［PALI/NIRS］群：約 50 例）又はパリビズマブ群（パリビズマブ／パリビズマブ［PALI/PALI］群：約 50 例）に 1：1 の割合でランダムに割り付けた。シーズン 2 のニルセビマブ群の被験者には、ニルセビマブの 200 mg 固定用量を単回投与（筋肉内）後にプラセボを月 1 回計 4 回、パリビズマブ群の被験者には、パリビズマブ 15 mg/kg を月 1 回計 5 回、それぞれ筋肉内投与した。

シーズン 1 でパリビズマブ群にランダム化された CLD/CHD を有する被験者に対して、シーズン 2 で再度ランダム化された投与群の盲検性を維持するため、盲検解除の潜在的リスクを有するデータは、データ処理を担う第三者機関によってシーズン毎に分割して管理された。主要解析のデータベースロックが実施された時点で、シーズン 1 の盲検を解除されたデータのみが解析用として治験依頼者に送付された。臨床試験の完全性を維持するため、シーズンに関わらず、治験実施医療機関スタッフ、被験者、並びに治験実施医療機関との連絡に関与する治験チームの担当者に対しては、本試験終了時まで盲検性を維持した。

最終解析にはデータベースロック時点（2023 年 2 月 22 日）で得られた安全性、有効性、PK 及び ADA のデータを含めた。本解析は、CLD/CHD コホートのすべての被験者がシーズン 2 の Day 361 までの追跡調査を完了した後に実施した。また、シーズン 1（シーズン 1 の Day 361 まで）に得られたデータもすべて含めた。

2.7.6.2.5.1.3 対象集団及び被験者数

本試験は、生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える CHD 又は CLD を有さない在胎期間 35 週 0 日以下の早産児を含むパリビズマブの投与対象となる小児（早産児コホート）、及び生後初回の RS ウイルス流行シーズンを迎える CLD 及び／又は CHD を有する小児（CLD/CHD コホート）を対象とした。

以下の選択基準などを設けた。

- 早産児コホート（CLD 又は血行動態に異常のある CHD［又は、日本でのみダウン症候群］の被験者を除く）：国又は地域のガイドラインに従い、パリビズマブの投与対象として適格な在胎期間 35 週 0 日以下の生後 1 年以内の早産児（日本では在胎期間 29～35 週の 6～12 か月齢の早産児）。以下に該当する被験者を含む。
  - 軽微な心房中隔欠損症若しくは心室中隔欠損症又は動脈管開存症を有し、いずれも合併症がない、又は
  - 大動脈狭窄、肺動脈弁狭窄又は大動脈縮窄のいずれか 1 つを有している。
- CLD/CHD コホート（日本ではダウン症候群を含む）
  - CLD を有する被験者－ランダム化前 6 か月以内に、医学的介入／管理（酸素補給、気管支拡張薬又は利尿薬）を要する未熟児の CLD と診断を受けた生後 1 年以内の小児。
  - CHD を有する被験者－血行動態に異常のある CHD の記録がある生後 1 年以内の小児（未手術又は部分的に治療した CHD であること）
    注：血行動態に異常のある非チアノーゼ性心疾患を有する小児の場合は、肺高血圧症（肺動脈の測定血圧が 40 mmHg 以上）を有する、又は CHD の管理に毎日の投薬を要すること。

以下の除外基準などを設けた。

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

シーズン 1 の CLD/CHD コホートの被験者は、シーズン 2 に移行した。シーズン 1 でニルセビマブが投与された被験者は、シーズン 2 でもニルセビマブ投与群に割り付けられ（NIRS/NIRS 群）、シーズン 1 でパリビズマブが投与された被験者は、シーズン 2 ではニルセビマブ群（PALI/NIRS 群）又はパリビズマブ群（PALI/PALI 群）に再度ランダムに割り付けられた。

安全性については、シーズン 1 に 600 例の被験者にニルセビマブを投与することにより、実際の事象発現割合が 0.5%の場合、1 件以上の有害事象が観察される確率は 95%であった。有害事象が観察されない場合、実際の事象発現割合が 0.5%未満であることが 95%の信頼度で示された。本症例数は安全性評価に基づき設定された。

有効性（記述的）については、ニルセビマブ群とパリビズマブ群の有効性が数値的に類似していることを示すため、シーズン 1 の約 600 例にニルセビマブ、約 300 例にパリビズマブを投与す

ることとした。パリビズマブ群の RS ウイルスによる下気道感染（RSV LRTI）の発現割合を 6%と仮定した場合、パリビズマブ群ではシーズン 1 に約 18 件のイベントが認められることになり、ニルセビマブ群の RSV LRTI の発現割合を 6%と仮定した場合、シーズン 1 に約 36 件のイベントが認められることになる。しかしながら、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックに関連する措置により RS ウイルスの流行が大きく抑制されたため、イベントの発現割合は顕著に低くなる可能性があった。

2.7.6.2.5.1.4 治験薬、用量及び投与方法

シーズン 1 では、ニルセビマブを、体重 5 kg 未満の小児に 50 mg 固定用量、5 kg 以上の小児に 100 mg 固定用量で単回投与し、その後、プラセボ（0.9%生理食塩水）を月 1 回計 4 回投与した。シーズン 2 では、ニルセビマブを 200 mg 固定用量で単回投与し（異なる注射部位に 1 mL ずつ 2 回）、その後、プラセボ（0.9%生理食塩水）を月 1 回計 4 回投与した。

両シーズンとも、パリビズマブを 15 mg/kg の用量で月 1 回計 5 回投与した。

いずれの治験薬も筋肉内注射で前外側大腿部に投与し、可能であれば、投与 2 回目以降は注射部位を変えることとした（例：右大腿部の次は左大腿部）。

2.7.6.2.5.1.5 試験期間

両シーズンとも、すべての被験者を投与後 360 日（Day 361）まで追跡調査することとした。

2.7.6.2.5.1.6 解析方法

本試験では、主要解析、シーズン 2 解析及び最終解析の計 3 つの解析を計画した。本項には最終解析の結果を示した。

主要解析は、すべてのランダム化された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の追跡調査（シーズン 1 の Day 151 の Visit）を完了した後に実施した。主要解析には、2021 年 5 月 3 日の DCO 時点で得られたシーズン 1 の少なくとも Day 151 までの安全性、有効性、PK 及び ADA のすべてのデータを含めた。なお、主要解析に必要とされる検体の検査機関への到着が遅れたため、第三者機関による PK 及び ADA の結果を含むデータの転送は 2 回に分けて実施され、結果として、データベースロック日が 2 つ（2021 年 6 月 10 日及び 2021 年 7 月 19 日）となった。これらのデータベースロックのもとで PK モデリングを開始し、データに依存するその後の解析などのスケジュールへの影響を最小限に抑えた。

シーズン 2 解析は、シーズン 2 に移行した 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 Visit）の追跡調査を完了した後に実施した。本解析には、DCO 日（2022 年 4 月 30 日）時点で得られたシーズン 2 の少なくとも Day 151 までの安全性、有効性、PK 及び ADA のデータを含めた。また、シーズン 1 の Day 361 の Visit（シーズン 1 の初回投与後 360 日［シーズン 1 終了］）までに得られたシーズン 1 のデータをすべて含めた。

最終解析はすべての被験者が本試験の最終 Visit（シーズン 2 の Day 361）を完了した後に実施し、本試験で得られたデータをすべて含めた。

ニルセビマブの安全性の結果は、As-treated 解析対象集団（治験薬を投与されたすべての被験者からなり、実際に投与された治験薬に基づいて解析される）を用いて投与群ごとに要約した。シーズン 1 の要約には、解析データセットに早産児コホート及び CLD/CHD コホートの被験者を含め、シーズン 1 の投与群（ニルセビマブ群及びパリビズマブ群）ごとに示した。シーズン 2 の要約には、シーズン 2 のすべての被験者（CLD/CHD を有する被験者）を含め、シーズン 1 から

シーズン 2 の投与群（NIRS/NIRS 群、PALI/NIRS 群又は PALI/PALI 群）ごとに示した。すべての安全性評価項目をシーズン 1（シーズン 1 の Day 361 まで）のニルセビマブ群とパリビズマブ群ごと、並びにシーズン 2（シーズン 2 の Day 361 まで）の NIRS/NIRS 群、PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群ごとに記述的に要約した。また、NIRS/NIRS 群及び PALI/PALI 群については、結果の一部を両シーズンのデータを併合して示した。

有効性の結果は、いずれも Intent-to-treat 解析対象集団（ランダム化されたすべての被験者からなり、ランダム化された投与群に基づいて解析される）を用いて要約した。RS ウイルス検査結果（リアルタイム RT-PCR を用いて中央検査機関が実施）及び治験実施計画書規定の客観的な下気道感染の基準に基づいた、シーズン 1 の Day 151 まで（すなわち、5 か月間の RS ウイルス流行シーズン期間中）の MA RSV LRTI（入院及び外来）の発現割合を、約 900 例すべての被験者を用いてシーズン 1 の投与群（ニルセビマブ群及びパリビズマブ群）ごとに計算し、その 95%信頼区間を示した。シーズン 2 では、シーズン 2 の Day 151 までの MA RSV LRTI（入院及び外来）の発現について、シーズン 1 と同様の解析を実施し、NIRS/NIRS 群、PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群ごとに要約した。

2.7.6.2.5.2 結果

2.7.6.2.5.2.1 被験者の内訳

シーズン 1 では、合計 960 例の被験者がスクリーニング検査を受けた。これらの被験者のうち、35 例がスクリーニング検査で脱落し、その理由は選択／除外基準に不適格、同意撤回又はその他の理由であった。合計 925 例がニルセビマブ群（616 例）又はパリビズマブ群（309 例）にランダムに割り付けられ、コホート別の内訳は、早産児コホートが 615 例、CLD/CHD コホートが 310 例であった。早産児コホートでは 615 例中 612 例に、CLD/CHD コホートでは 310 例中 306 例に治験薬が投与された。本試験に特有の重要な部分集団として、200 例の在胎期間 29 週未満の被験者、104 例の CHD を有する被験者、217 例の CLD を有する被験者がランダム化された。全体で、ほとんどの被験者（ニルセビマブ群 96.3%［593/616 例］、パリビズマブ群 94.8%［293/309 例］）が少なくとも Day 151 までの追跡調査を完了し、その被験者のほとんど（ニルセビマブ群 88.1%［543/616 例］、パリビズマブ群 85.1%［263/309 例］）が Day 361 までの追跡調査を完了（シーズン 1 を完了）した。

シーズン 2 では、シーズン 1 の CLD/CHD コホートの 262 例がシーズン 2 に移行した。シーズン 1 でニルセビマブが投与された CLD/CHD コホートの 180 例に、シーズン 2 で 2 回目のニルセビマブが投与された（NIRS/NIRS 群）。シーズン 1 でパリビズマブが投与された CLD/CHD コホートの被験者は、パリビズマブの 2 コース目（PALI/PALI 群）に 42 例、ニルセビマブ（PALI/NIRS 群）に 40 例と、それぞれ 1：1 の割合でランダムに割り付けられた。全体で、ほとんどの被験者（NIRS/NIRS 群 97.8%［176/180 例］、PALI/NIRS 群 100.0%［40/40 例］、PALI/PALI 群 95.2%［40/42 例］）が少なくとも Day 151 までの追跡調査を完了し、ほとんどの被験者（NIRS/NIRS 群 96.7%［174/180 例］、PALI/NIRS 群 97.5%［39/40 例］、PALI/PALI 群 95.2%［40/42 例］）が Day 361 までの追跡調査を完了（シーズン 2 を完了）した。

2.7.6.2.5.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的及びベースライン特性は、併合コホート（早産児コホート ＋CLD/CHD コホート）、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおいて、それぞれニルセビマブ群とパリビズマブ群の間で、概ね均衡が取れていた。シーズン 1 の被験者では、大半が白人（79.2%［732/925 例］）であり、早産児（在胎期間 35 週未満：85.1%［787/925 例］）であった。ランダム化時の月齢の中央値は 3.5 か月（範囲：0.07～12.25 か月）であり、シーズン 1 の Day 1 の体重の中央値

は 4.5 kg（範囲：1.7～12.2 kg）であった。シーズン 2 に移行した被験者では、シーズン 2 の Day 1 の体重の中央値は 9.9 kg（範囲：6.1～15.7 kg）であった。

2.7.6.2.5.2.3 安全性

シーズン 1（シーズン 1 の Day 361 まで）

シーズン 1 の Day 361 までで、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおいて、ニルセビマブ群の有害事象の発現状況はパリビズマブ群と同様であった（表 2.7.6.2.5-1）。有害事象の種類及び発現割合は、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同様であり、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象（治験責任［分担］医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応を含む）、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新規発症慢性疾患（NOCD）の発現割合は低かった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象及び治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された NOCD は認められなかった。

併合コホートで、有害事象を 1 件以上発現した被験者は、ニルセビマブ群で 614 例中 444 例（72.3%）、パリビズマブ群で 304 例中 215 例（70.7%）であった。有害事象の大半は重症度がグレード 1 又はグレード 2 であった。比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（ニルセビマブ群 24.3%［149/614 例］vs パリビズマブ群 26.0%［79/304 例］、以下同順）、発熱（13.5%［83/614 例］vs 14.1%［43/304 例］）、鼻炎（12.2%［75/614 例］vs 13.2%［40/304 例］）及び上咽頭炎（9.3%［57/614 例］vs 12.8%［39/304 例］）であった。

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群とパリビズマブ群ともに低く、投与群間で同程度であった（ニルセビマブ群 1.6%［10/614 例］vs パリビズマブ群 2.0%［6/304 例］、以下同順）。比較的よく見られた治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、激越（3 例 vs 0 例）、体温上昇（2 例 vs 0 例）及び発熱（1 例 vs 2 例）であった。

ニルセビマブに関連するアナフィラキシー反応及び重篤なアレルギー反応は認められなかった。治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は、ニルセビマブ群で過敏症が 1 件及び血小板減少症が 2 件で合計 3 件認められ、基本語（PT）は斑状丘疹状皮疹（皮膚過敏症反応と特定）、ヘパリン起因性血小板減少症及び血小板減少症であった。斑状丘疹状皮疹は、ニルセビマブ初回投与後 92 日（Day 93）（本被験者は Day 31 にニルセビマブが誤投与され、その誤投与後 61 日）のプラセボ投与日に発現した。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断され、同日、治験薬の投与を中止した。ヘパリン起因性血小板減少症は、CHD を有する被験者でニルセビマブ投与後 51 日（Day 52）に発現し、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。本被験者は、ヘパリン起因性血小板減少症の発現前に本試験外でパリビズマブも投与されていた。血小板減少症は、CHD を有する被験者でニルセビマブ投与後 39 日（Day 40）に発現し（同日、敗血症も発現）、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。本被験者は院内肺炎も発現し、その後、死亡した。国際医薬用語集（MedDRA）PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は、併合コホート及び早産児コホートでは、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同程度であった。CLD/CHD コホートでは、Day 361 までの MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は、パリビズマブ群（15.3%［15/98 例］）と比較してニルセビマブ群（23.6%［49/208 例］）で数値的に高かった。これは、アナフィラキシー反応を含む過敏症のカテゴリー内の PT の発現割合が、概ねパリビズマブ群と比較してニルセビマブ群で高かったことによるものであった。

ニルセビマブ群では、ニルセビマブ単回投与後にプラセボを月 1 回計 4 回投与したことから、ニルセビマブ投与に対する有害事象を評価するため、主要解析後の事後解析として Day 31（初回投与後 30 日）までの有害事象を評価した。併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおける Day 31 までの有害事象の種類及び発現割合は、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で概ね同様であった。注目すべき点として、CLD/CHD コホートで認められた MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合の数値的な群間差は、Day 31 までの各評価時期（初回投与後 1、3、7、14 及び 30 日以内）で、いずれにおいても認められなかった。

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応は、ニルセビマブ群で 2 例（0.3%［2/614 例］）、パリビズマブ群で 2 例（0.7%［2/304 例］）に認められた。これらの事象は、ニルセビマブ群では斑状丘疹状皮疹（皮膚過敏症反応と特定され、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象として記録された）及び発疹、パリビズマブ群では注射部位硬結及び斑状皮疹であり、いずれもグレード 1 であった。皮膚過敏症反応はニルセビマブ群の 1 例に認められた。本事象は、上述の斑状丘疹状皮疹であった。斑状丘疹状皮疹は、早産児コホートの 1 例に発現し、本被験者では Day 361 まで ADA 陽性とならなかった。本事象は、ニルセビマブ投与から発現までの経過時間から即時型過敏症反応の特徴とは一致していなかった（ニルセビマブ初回投与後 92 日及び Day 31 のニルセビマブの誤投与後 61 日）。

治験薬投与後の NOCD は、ニルセビマブ群の 614 例中 3 例（0.5%）に認められた。3 例中 1 例は早産児コホートの被験者であり、Day 192 に非重篤なグレード 2 の喘息を発現した。1 例は CLD/CHD コホートの被験者であり、Day 101 に重篤なグレード 2 の尿路結石を発現した。残り 1 例は CLD/CHD コホートの被験者であり、Day 110 に非重篤なグレード 2 の気管支肺異形成症（報告された用語：asthma, yes, worsening/exacerbation of underlying bronchopulmonary dysplasia）を発現した。いずれの事象も治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。

シーズン 1 ではニルセビマブ群で 5 例の死亡が報告され、その内訳は早産児コホートで 2 例（細気管支炎及び COVID-19）、CLD/CHD コホートで 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 CLD/CHD コホートで 1 例（細気管支炎）の死亡が報告された。いずれの死亡も治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。これらの被験者はいずれもベースライン時に重度の複雑な基礎疾患を有していた。

併合コホートでは、重篤な有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群とパリビズマブ群で同程度であった（ニルセビマブ群 13.0%［80/614 例］vs パリビズマブ群 12.5%［38/304 例］、以下同順）。ニルセビマブ群で比較的よく見られた重篤な有害事象（3 例以上）は、細気管支炎（11 例 vs 4 例）、胃腸炎（6 例 vs 1 例）、気管支炎（5 例 vs 2 例）、肺炎（5 例 vs 1 例）、RS ウイルス細気管支炎（4 例 vs 2 例）並びに COVID-19 及びウイルス性上気道感染（各 3 例 vs 1 例）であった。いずれの重篤な有害事象も治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。

表 2.7.6.2.5-1　併合コホートのいずれかの投与群で 4%以上の被験者に報告された有害事象（器官別大分類及び基本語別）（シーズン 1 の Day 361 まで）（As-treated 解析対象集団）

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of subjects[a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N=304)	Nirse-vimab (N=614)	Palivi-zumab (N=206)	Nirse-vimab (N=406)	Palivi-zumab (N=98)	Nirse-vimab (N=208)
Total number of TEAEs	977	1911	601	1165	376	746
Subjects with any TEAE	215 (70.7)	444 (72.3)	141 (68.4)	287 (70.7)	74 (75.5)	157 (75.5)

表 2.7.6.2.5-1 併合コホートのいずれかの投与群で 4%以上の被験者に報告された有害事象（器官別大分類及び基本語別）（シーズン 1 の Day 361 まで）（As-treated 解析対象集団）

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of subjects[a]					
	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	Palivi-zumab (N=304)	Nirse-vimab (N=614)	Palivi-zumab (N=206)	Nirse-vimab (N=406)	Palivi-zumab (N=98)	Nirse-vimab (N=208)
胃腸障害	**72 (23.7)**	**139 (22.6)**	**44 (21.4)**	**75 (18.5)**	**28 (28.6)**	**64 (30.8)**
便秘	20 (6.6)	37 (6.0)	10 (4.9)	16 (3.9)	10 (10.2)	21 (10.1)
生歯	16 (5.3)	31 (5.0)	12 (5.8)	18 (4.4)	4 (4.1)	13 (6.3)
下痢	12 (3.9)	29 (4.7)	6 (2.9)	18 (4.4)	6 (6.1)	11 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**52 (17.1)**	**98 (16.0)**	**36 (17.5)**	**60 (14.8)**	**16 (16.3)**	**38 (18.3)**
発熱	43 (14.1)	83 (13.5)	33 (16.0)	54 (13.3)	10 (10.2)	29 (13.9)
感染症および寄生虫症	**174 (57.2)**	**363 (59.1)**	**114 (55.3)**	**241 (59.4)**	**60 (61.2)**	**122 (58.7)**
上気道感染	79 (26.0)	149 (24.3)	56 (27.2)	110 (27.1)	23 (23.5)	39 (18.8)
鼻炎	40 (13.2)	75 (12.2)	27 (13.1)	48 (11.8)	13 (13.3)	27 (13.0)
上咽頭炎	39 (12.8)	57 (9.3)	20 (9.7)	36 (8.9)	19 (19.4)	21 (10.1)
ウイルス性上気道感染	15 (4.9)	36 (5.9)	6 (2.9)	16 (3.9)	9 (9.2)	20 (9.6)
細気管支炎	13 (4.3)	31 (5.0)	9 (4.4)	21 (5.2)	4 (4.1)	10 (4.8)
気管支炎	11 (3.6)	25 (4.1)	8 (3.9)	16 (3.9)	3 (3.1)	9 (4.3)
結膜炎	10 (3.3)	25 (4.1)	8 (3.9)	19 (4.7)	2 (2.0)	6 (2.9)
胃腸炎	16 (5.3)	25 (4.1)	14 (6.8)	17 (4.2)	2 (2.0)	8 (3.8)
急性中耳炎	14 (4.6)	16 (2.6)	9 (4.4)	12 (3.0)	5 (5.1)	4 (1.9)
中耳炎	11 (3.6)	27 (4.4)	8 (3.9)	19 (4.7)	3 (3.1)	8 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	**29 (9.5)**	**43 (7.0)**	**14 (6.8)**	**23 (5.7)**	**15 (15.3)**	**20 (9.6)**
ワクチン接種合併症	19 (6.3)	25 (4.1)	11 (5.3)	18 (4.4)	8 (8.2)	7 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**45 (14.8)**	**93 (15.1)**	**30 (14.6)**	**58 (14.3)**	**15 (15.3)**	**35 (16.8)**
鼻閉	13 (4.3)	41 (6.7)	11 (5.3)	33 (8.1)	2 (2.0)	8 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	**51 (16.8)**	**134 (21.8)**	**32 (15.5)**	**87 (21.4)**	**19 (19.4)**	**47 (22.6)**
おむつ皮膚炎	6 (2.0)	28 (4.6)	3 (1.5)	17 (4.2)	3 (3.1)	11 (5.3)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

Treatment-emergent adverse events reporting period for Season 1 was from Season 1, Day 1 to Season 1, Day 361 or the last day prior to first dose of Season 2, whichever came earlier.

CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.2.1.2.1.

シーズン 2 の安全性（シーズン 2 の Day 361 まで）

シーズン 2 の Day 361 までで、有害事象の種類及び発現割合は投与群（NIRS/NIRS 群、PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群）間で概ね同様であり、有害事象の発現状況は投与群間で同様であった。As-treated 解析対象集団の被験者数は、NIRS/NIRS 群（180 例）と比較して PALI/NIRS 群（40 例）及び PALI/PALI 群（42 例）で少なかった（表 2.7.6.2.5-2）。

MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は、シーズン 2 の CLD/CHD コホートでは、いずれの投与群でも低く、投与群間で概ね同程度であった。グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、PALI/PALI 群と比較して NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群で数値的に高かったが、これは、Day 31 までの各評価時期で、いずれにおいても認められなかった。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 例に発現した。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された NOCD 及び治験責任（分担）医師の評価に基づく皮膚過敏症は、いずれの投与群でも認められなかった。シーズン 2 では死亡は報告されなかった。

シーズン 2 の CLD/CHD コホートで有害事象を 1 件以上発現した被験者は、NIRS/NIRS 群で 180 例中 130 例（72.2%）、PALI/NIRS 群で 40 例中 31 例（77.5%）、PALI/PALI 群で 42 例中 29 例（69.0%）であった。有害事象のほとんどは重症度がグレード 1 又はグレード 2 であった。比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 10%超）は、上気道感染（NIRS/NIRS 群 26.7%、PALI/NIRS 群 20.0%、PALI/PALI 群 21.4%、以下同順）、鼻炎（16.1%、15.0%、14.3%）、上咽頭炎（14.4%、17.5%、21.4%）、発熱（12.8%、22.5%、14.3%）、COVID-19（8.9%、7.5%、11.9%）、ウイルス性上気道感染（8.3%、20.0%、4.8%）、急性中耳炎（6.1%、12.5%、4.8%）及び下痢（5.6%、5.0%、16.7%）であった。

アナフィラキシー反応及び重篤なアレルギー反応は認められなかった。

シーズン 2 では、治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は、NIRS/NIRS 群の 1 例に認められた。本事象は汎血球減少症であり、シーズン 2 の Day 253 に認められ、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合は、CLD/CHD コホートの投与群（NIRS/NIRS 群 15.6%［28/180 例］、PALI/NIRS 群 12.5%［5/40 例］、PALI/PALI 群 11.9%［5/42 例］、以下同順）間で同程度であった。CLD 及び CHD の部分集団で、投与群間で認められた唯一の顕著な差は、CHD 部分集団での MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の発現割合が PALI/PALI 群（9.1%［1/11 例］）と比較して NIRS/NIRS 群（26.8%［15/56 例］）及び PALI/NIRS 群（21.4%［3/14 例］）で数値的に高かったことであった。しかしながら、この投与群間の差は、シーズン 2 の Day 31 までの各評価時期で、いずれにおいても認められなかった。

シーズン 2 の Day 31 までに発現した器官別大分類及び PT 別の有害事象の発現割合に、CLD/CHD コホートの投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

治験薬投与後の NOCD は NIRS/NIRS 群の 180 例中 1 例（0.6%）に認められた。本事象は CLD コホートで Day 326 に発現した非重篤なグレード 1 の喘息であり、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。

重篤な有害事象の発現割合は、PALI/PALI 群（4.8%［2/42 例］）と比較して NIRS/NIRS 群（12.8%［23/180 例］）及び PALI/NIRS 群（10.0%［4/40 例］）で数値的に高かった。比較的よく見られた重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、ウイルス性気管支炎

（NIRS/NIRS 群 3 例、PALI/NIRS 群 0 例、PALI/PALI 群 0 例、以下同順）、COVID-19（2 例、0 例、0 例）、胃腸炎（3 例、1 例、1 例）、下気道感染（2 例、1 例、0 例）、肺炎（2 例、2 例、0 例）及び胸水（2 例、0 例、0 例）であった。PT 別の発現割合に、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.5-2 いずれかの投与群で 3%以上の被験者に報告された有害事象（器官別大分類及び基本語別）（シーズン 2 の Day 361 まで）（As-treated 解析対象集団）

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of subjects[a]		
	PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)
Total number of TEAEs	165	155	682
Subjects with any TEAE	29 (69.0)	31 (77.5)	130 (72.2)
胃腸障害	**11 (26.2)**	**10 (25.0)**	**33 (18.3)**
下痢	7 (16.7)	2 (5.0)	10 (5.6)
生歯	2 (4.8)	0 (0.0)	7 (3.9)
嘔吐	3 (7.1)	4 (10.0)	6 (3.3)
便秘	2 (4.8)	2 (5.0)	5 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**6 (14.3)**	**9 (22.5)**	**24 (13.3)**
発熱	6 (14.3)	9 (22.5)	23 (12.8)
感染症および寄生虫症	**24 (57.1)**	**27 (67.5)**	**111 (61.7)**
上気道感染	9 (21.4)	8 (20.0)	48 (26.7)
鼻炎	6 (14.3)	6 (15.0)	29 (16.1)
上咽頭炎	9 (21.4)	7 (17.5)	26 (14.4)
COVID-19	5 (11.9)	3 (7.5)	16 (8.9)
ウイルス性上気道感染	2 (4.8)	8 (20.0)	15 (8.3)
胃腸炎	3 (7.1)	2 (5.0)	14 (7.8)
中耳炎	2 (4.8)	4 (10.0)	12 (6.7)
結膜炎	3 (7.1)	1 (2.5)	11 (6.1)
急性中耳炎	2 (4.8)	5 (12.5)	11 (6.1)
細気管支炎	2 (4.8)	0 (0.0)	10 (5.6)
手足口病	2 (4.8)	0 (0.0)	9 (5.0)
咽頭炎	0 (0.0)	2 (5.0)	8 (4.4)
気管支炎	1 (2.4)	4 (10.0)	7 (3.9)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	2 (5.0)	4 (2.2)
肺炎	1 (2.4)	2 (5.0)	4 (2.2)
喉頭炎	1 (2.4)	2 (5.0)	3 (1.7)
下気道感染	0 (0.0)	4 (10.0)	3 (1.7)
ばら疹	2 (4.8)	1 (2.5)	3 (1.7)
耳感染	2 (4.8)	2 (5.0)	2 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	**3 (7.1)**	**2 (5.0)**	**12 (6.7)**
ワクチン接種合併症	2 (4.8)	0 (0.0)	1 (0.6)
臨床検査	**3 (7.1)**	**5 (12.5)**	**13 (7.2)**

表 2.7.6.2.5-2 いずれかの投与群で 3%以上の被験者に報告された有害事象（器官別大分類及び基本語別）（シーズン 2 の Day 361 まで）（As-treated 解析対象集団）

System organ class Preferred term (MedDRA v25.1)	Number (%) of subjects[a]		
	PALI/PALI (N = 42)	PALI/NIRS (N = 40)	NIRS/NIRS (N = 180)
SARS-CoV-2 検査陰性	1 (2.4)	3 (7.5)	4 (2.2)
SARS-CoV-2 検査陽性	2 (4.8)	1 (2.5)	4 (2.2)
神経系障害	**2 (4.8)**	**3 (7.5)**	**6 (3.3)**
発達性会話障害	2 (4.8)	1 (2.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (9.5)**	**7 (17.5)**	**33 (18.3)**
鼻漏	2 (4.8)	4 (10.0)	14 (7.8)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	**7 (16.7)**	**3 (7.5)**	**24 (13.3)**
おむつ皮膚炎	1 (2.4)	0 (0.0)	8 (4.4)
発疹	1 (2.4)	2 (5.0)	4 (2.2)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted alphabetically for SOC and frequency descending order for PT. Subjects with multiple events for the same PT were counted only once for each of those PTs. Subjects with events in >1 PT were counted once for each of those PTs.

TEAEs reporting period for Season 2 was from Season 2, Day 1 to Season 2, Day 361.

AE = adverse event; COVID 19 = coronavirus disease 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NIRS = nirsevimab; PALI = palivizumab; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.2.1.2.2.

2.7.6.2.5.2.4 薬物動態、薬力学、RS ウイルス血清学及び免疫原性（シーズン 1 及びシーズン 2）

シーズン 1 及びシーズン 2 のいずれにおいても、血清中ニルセビマブ濃度は、一相性を示しながら経時的に低下した。シーズン 1 では、体重 5 kg 以上の集団と 5 kg 未満の集団の間で血清中ニルセビマブ濃度に実質的な重なりが認められ、また、早産児コホートと CLD/CHD コホートの被験者の間でも血清中ニルセビマブ濃度は類似していた。CLD/CHD コホートの被験者では、シーズン 2 における血清中ニルセビマブ濃度がやや高かったが、血清中ニルセビマブ濃度は、シーズン 2 で固定用量を投与したときとシーズン 1 で体重別固定用量を投与したときの間で実質的な重なりが認められた。

シーズン 1 でニルセビマブを投与した際、Day 31 における抗 RS ウイルス中和活性は、98%の被験者でベースラインから 4 倍以上の上昇を示した。Day 151 にはベースラインから 115 倍を超える上昇が認められ、Day 361 でもベースラインより高値を維持していた。抗 RS ウイルス中和活性が Day 361 まで高値を維持していたことから、抗 RS ウイルス中和活性による Day 151 を超える期間での発症抑制効果がさらに支持された。

パリビズマブ投与後の抗 RS ウイルス中和活性は、ニルセビマブ投与後に認められた抗 RS ウイルス中和活性と比較して低く、この結果は、パリビズマブと比較してニルセビマブの中和活性が強いことを示した非臨床感染モデルのデータと一致していた。

シーズン 2 でニルセビマブを投与した際、Day 151 における抗 RS ウイルス中和活性は、NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群でそれぞれベースラインから 10 倍及び 157 倍を超える上昇を示した。抗 RS ウイルス中和活性の上昇は、NIRS/NIRS 群と比較して PALI/NIRS 群で大きかったが、これはシーズン 2 のベースライン値が PALI/NIRS 群でより低かったことが反映された結果であった。NIRS/NIRS 群及び PALI/NIRS 群における抗 RS ウイルス中和活性は、Day 151 から Day 361 にかけて低下したが、シーズン 2 のベースラインより高値を維持していた。

予想どおり、ニルセビマブとパリビズマブの両投与群で投与後に融合前 F タンパク質に対する抗体濃度が測定可能であった。シーズン 1 でニルセビマブを投与した際、Day 31 における RS ウイルス融合前 F タンパク質抗原に対する血清中抗体濃度の幾何平均値は、99%超の被験者でベースラインから 4 倍以上の上昇を示し、この結果は、ニルセビマブの作用機序と一致していた。予想どおり、ニルセビマブ群の融合前 F タンパク質抗体レベルは経時的に低下したが、ベースラインより高値を維持していた。ニルセビマブ群の RS ウイルス融合後 F タンパク質抗原に対する血清中抗体濃度の幾何平均値は経時的に低下した。

シーズン 2 における融合前 F タンパク質抗体レベルの最大値は、PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群と比較して NIRS/NIRS 群で高かったが、融合後 F タンパク質抗体レベルは、NIRS/NIRS 群と比較して PALI/NIRS 群及び PALI/ PALI 群で高かった。これらの結果は、各モノクローナル抗体の抗原認識部位が異なることと一致していた。NIRS/NIRS 群と PALI/NIRS 群では、シーズン 2 の Day 31 において融合前 F タンパク質抗体レベルが最大値に達し、シーズン 1 で示されたニルセビマブの PK の結果と一致していた。PALI/PALI 群における融合前 F タンパク質抗体レベル及び融合後 F タンパク質抗体レベルは、いずれも Day 151 に最大値に達した。

シーズン 1 の Day 361 時点で ADA 評価のための血清検体が得られた被験者の割合は、シーズン 1 で治験薬を投与されたすべての被験者（併合コホートの被験者）の 87.4%（802/918 例）であった。シーズン 2 に移行し、初回又は 2 回目のニルセビマブ又はパリビズマブを投与された CLD/CHD コホートの 262 例のうち、シーズン 2 の Day 361 時点で ADA 評価のための血清検体が得られた被験者の割合は 77.9%（204/262 例）（NIRS/NIRS 群 80.0%［144/180 例］、PALI/NIRS 群 90.0%［36/40 例］、PALI/PALI 群 57.1%［24/42 例］）であった。早産児コホートの被験者はシーズン 2 に参加しなかった。

シーズン 1 に ADA 評価のための血清検体が得られた被験者のうち、ベースライン後 Day 361 までのいずれかの時点で ADA 陽性であった被験者の割合は、ニルセビマブ群で 5.8%（34/587 例）であり、コホート別では、早産児コホートで 6.2%（24/385 例）、CLD/CHD コホートで 5.0%（10/202 例）であった。シーズン 1 の Day 361 に ADA 陽性であった被験者の割合は、ニルセビマブ群で 5.9%（32/538 例）であり、コホート別では、早産児コホートで 6.6%（23/351 例）、CLD/CHD コホートで 4.8%（9/187 例）であった。シーズン 1 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低かったものの、ADA 陽性例と ADA 陰性例の間で安全性プロファイルを比較した。その結果、シーズン 1 の Day 361 までのニルセビマブの安全性に及ぼす ADA の明らかな影響は認められなかった。

シーズン 2 の NIRS/NIRS 群で、ADA 評価のための血清検体が得られた CLD/CHD コホートの被験者 180 例について、シーズン 1 の Day 361 時点で ADA 陽性であった被験者は 174 例中 7 例（4.0%）であった。シーズン 2 の Day 31、Day 151 及び Day 361 時点で ADA 陽性であった被験者は、それぞれ 90 例中 1 例（1.1%）、168 例中 0 例（0.0%）及び 144 例中 13 例（9.0%）であり、ニルセビマブの 1 回目の投与による免疫プライミング効果は示されなかった。シーズン 1 のベースライン後に ADA 陽性であった 8 例のうち、シーズン 2 で ADA 陽性となったのは 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。

NIRS/NIRS 群における安全性をシーズン 2、及びシーズン 1 とシーズン 2 を併合して、ベースライン後の ADA 発現状況ごとに評価した。シーズン 1 又はシーズン 2 に NIRS/NIRS 群で発現した ADA の安全性に及ぼす影響は、シーズン 2 の少なくとも Day 361 まで認められなかった。また、シーズン 2 では、NIRS/NIRS 群及び他の投与群でも過敏症及び他の注目すべき有害事象は認められなかった。

シーズン 1 でパリビズマブを投与され、シーズン 2 でニルセビマブを投与された被験者（PALI/NIRS 群）で、ADA 評価のための血清検体が得られた 40 例のうち、ベースライン後にニルセビマブに対する ADA 陽性であった被験者は 1 例（2.5%）であった。本被験者は試験を完了し、ニルセビマブの投与後 360 日（Day 361）まで本被験者には治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、注目すべき有害事象及び皮膚過敏症反応は認められなかった。

Day 151 までの結果に基づくと、ADA による PK への明らかな影響は認められなかった。両シーズンともに ADA 陽性で MA RSV LRTI を発現した被験者数は限られていたため、ADA による有効性への影響は評価できなかった。

2.7.6.2.5.2.5 有効性

併合コホートで、シーズン 1 の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現割合は、ニルセビマブ群で 0.6%（4/616 例）、パリビズマブ群で 1.0%（3/309 例）であり、ニルセビマブ群とパリビズマブ群ともに低く、同程度であった。これらのニルセビマブ群とパリビズマブ群の MA RSV LRTI の発現割合は、早産児コホート（ニルセビマブ群 0.5%［2/407 例］vs パリビズマブ群 0.5%［1/208 例］、以下同順）と CLD/CHD コホート（1.0%［2/209 例］vs 2.0%［2/101 例］）の間に分布していた。シーズン 1 の Day 151 までの入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合は、ニルセビマブ群で 0.3%（2/616 例）、パリビズマブ群で 0.6%（2/309 例）であった。これらの入院を伴う MA RSV LRTI は、いずれも CLD/CHD コホートで認められた（ニルセビマブ群 1.0%［2/209 例］、パリビズマブ群 2.0%［2/101 例］）。シーズン 1 の Day 151 までの MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI は、いずれも発現例数が少なく、ニルセビマブ群ではすべて RS ウイルス A 型によるものであった。シーズン 1 のすべての受診を要した下気道感染（MA LRTI）（原因を問わない）の発現割合も、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートにおいて、それぞれニルセビマブ群とパリビズマブ群で同程度であった。

シーズン 2 では、シーズン 2 の Day 151 までに MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI は、いずれの投与群（NIRS/NIRS 群、PALI/NIRS 群及び PALI/PALI 群）でも認められなかった。すべての MA LRTI（原因を問わない）の発現割合は、いずれの投与群でも低かった。

2.7.6.2.5.3 結論

- シーズン 1 での併合コホート、早産児並びに CLD 及び/又は CHD を有する小児において、ニルセビマブの安全性及び忍容性のプロファイルは、現在の標準的な感染予防策であるパリビズマブと同様で良好であった。また、シーズン 2 でニルセビマブを投与した CLD/CHD を有する小児での安全性及び忍容性は、パリビズマブを投与した小児と同様で良好であった。
- シーズン 1 における血清中ニルセビマブ濃度プロファイルは、早産児コホートの被験者と CLD/CHD コホートの被験者の間で類似しており、健康な小児を対象とした試験での結果と同様であった。CLD/CHD コホートの被験者では、シーズン 2 における血清中ニルセビマブ濃度がシーズン 1 と比較してやや高かった。

- 抗 RS ウイルス中和活性はパリビズマブ投与後と比較してニルセビマブ投与後で高かった。
- シーズン 1 における初回のニルセビマブ投与がシーズン 2 における投与前の ADA 反応の原因になったエビデンス（プライミング効果）はなく、また、シーズン 1 でニルセビマブに対する ADA 陽性であった被験者においてシーズン 2 での 2 回目の投与により ADA 反応が増幅されたとするエビデンス（ブースト効果）も認められなかった。Day 151 までの結果に基づくと、ニルセビマブに対する ADA による PK への明らかな影響は認められなかった。両シーズンともに ADA 陽性で MA RSV LRTI を発現した被験者数は限られていたため、ADA による有効性への影響は評価できなかった。
- シーズン 1 では、併合コホート、早産児コホート及び CLD/CHD コホートで、MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合は、いずれもニルセビマブ群とパリビズマブ群ともに低く、投与群間で差はなかった。シーズン 2 では、シーズン 2 の Day 151 までの MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI は認められなかった。
- シーズン 1 及びシーズン 2 と連続してニルセビマブを投与した被験者並びにシーズン 1 でパリビズマブを投与し、シーズン 2 でニルセビマブを投与した被験者で、有害事象の発現増加（過敏症の増加を含む）又は悪化は認められなかった。

2.7.6.2.6 国際共同第 II 相試験（D5290C00008）

2.7.6.2.6.1 方法

治験の標題	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、薬物動態、並びに抗薬物抗体を評価する第 II 相非盲検非対照単回投与試験（MUSIC）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：2020 年 8 月 19 日 最後の被験者の最終来院日：2023 年 2 月 17 日
開発フェーズ	第 II 相
実施施設	8 か国、28 施設

2.7.6.2.6.1.1 目的

主要目的

免疫不全を有する 24 か月齢以下の小児を対象に、ニルセビマブを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- ニルセビマブの薬物動態（PK）を評価する。
- ニルセビマブに対する血清中の抗薬物抗体（ADA）反応を評価する。
- 24 か月齢以下の小児に単回投与（筋肉内）したときのニルセビマブの有効性を評価する。

探索的目的

- ニルセビマブ単回投与により得られた血清中の抗 RS ウイルス中和活性を測定する。
- 各種 RS ウイルスタンパク質に対する抗体応答の測定により、RS ウイルスへの曝露を評価する。
- 遺伝子型及び表現型解析によりニルセビマブに対する耐性を明らかにする。
- ニルセビマブが投与された被験者の医療資源の利用について評価する。

2.7.6.2.6.1.2 試験デザイン

D5290C00008（MUSIC）試験は、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 の発現並びに有効性（記述的）を評価する第 II 相非盲検非対照単回投与試験である。

本試験は、組入れ／スクリーニング期間（スクリーニング Visit［Visit 1］を含む、治験薬投与 Visit［Visit 2］の 30 日前から Visit 2 までの期間）、治験薬投与 Visit（Visit 2）（ニルセビマブを投与）及び追跡期間（Visit 3 から Visit 7 を含む、Day 361 までの期間）で構成された。

2.7.6.2.6.1.3 対象集団及び被験者数

本試験は、投与時に 24 か月齢以下の免疫不全を有する小児を対象とした。

以下の選択基準などを設けた。

- 同意取得時に以下の条件に少なくとも 1 つ以上該当する被験者。
  - (a) 複合型免疫不全（重症複合型免疫不全、X 連鎖高免疫グロブリン M［IgM］症候群など）、抗体欠損症（X 連鎖無ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症、非 X 連鎖高 IgM 症候群など）、又はその他の免疫不全（ウィスコット・オルドリック症候群、ディジョージ症候群など）と診断された。
  - (b) ヒト免疫不全ウイルス感染症と診断された。
  - (c) 臓器又は骨髄移植歴がある。
  - (d) 免疫抑制性の化学療法を受けている。
  - (e) 高用量の全身性ステロイド療法（プレドニゾロン相当量として 0.5 mg/kg 隔日投与以上、ただし吸入剤又は局所使用を除く）を受けている。
  - (f) その他の免疫抑制療法（例：アザチオプリン、メトトレキサート、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムス、サイトカイン阻害薬など）を受けている。

以下の除外基準などを設けた。

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

本試験には約 100 例の被験者を組み入れる計画とした。リスク評価に際し、100 例の被験者にニルセビマブを投与することにより、真の発現割合が 3%の有害事象が 1 件以上観察される確率は 95%であった。言い換えると、観察されなかった有害事象があった場合、その有害事象の真の発現割合が 3%以下である信頼度は 95%となる。

2.7.6.2.6.1.4 治験薬、用量及び投与方法

すべての被験者に月齢及び体重（投与時）に基づいた用量のニルセビマブを単回投与した。生後 1 年目で体重が 5 kg 未満の被験者には 50 mg 固定用量のニルセビマブを、5 kg 以上の被験者には 100 mg 固定用量のニルセビマブを単回投与した。生後 2 年目の被験者には 200 mg（100 mg ずつ 2 回）固定用量のニルセビマブを単回投与した。ニルセビマブは筋肉内注射で前外側大腿部に投与した。

2.7.6.2.6.1.5 試験期間

すべての被験者を投与後 360 日（Day 361）まで追跡調査した。

2.7.6.2.6.1.6 解析方法

本試験では、2 回の中間解析及び最終解析の計 3 回の解析を実施した。本項には最終解析の結果を示した。

- 中間解析 1 は、2021 年末までに各国で組み入れたすべての被験者が Day 151 まで追跡調査を完了した後に実施した。本中間解析では、2021 年に各国で組み入れた被験者 60 例について、データカットオフ（2022 年 5 月 16 日）時点で少なくとも Day 151 までに得られたすべてのデータ（安全性、PK、ADA 及び有効性［記述的］）を評価した。
- 中間解析 2 は、組み入れられた 100 例すべての被験者が Day 151 まで追跡調査を完了した後に実施した。本中間解析では、データカットオフ（2022 年 9 月 19 日）時点で少なくとも Day 151 までに得られたすべてのデータ（安全性、PK、ADA 及び有効性［記述的］）を評価した。
- 最終解析は、すべての被験者が本試験の最終来院（Day 361）を完了した時点で実施した。

本試験では、正式な統計学的比較は計画せず、データの解釈は記述統計を用いた。カテゴリーデータは例数及び割合を示し、連続変数は平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値を示した。

2.7.6.2.6.2 結果

2.7.6.2.6.2.1 被験者の内訳

合計 106 例の被験者がスクリーニング検査を受け、その結果、6 例（5.7%）が脱落し、100 例が組み入れられた。これらの被験者のうち、ニルセビマブ 50 mg 又は 100 mg が 48 例に投与され、ニルセビマブ 200 mg が 52 例に投与された。

ほとんどの被験者（98 例［98.0%］）にニルセビマブが計画どおりの用量で投与された。生後 2 年目の被験者 2 例（2.0%）ではニルセビマブ 200 mg を投与する予定であったが、当該用量の 50%（100 mg）が投与され、治験実施計画書からの重要な逸脱として報告された。

本試験終了までに、全体で 6 例（6.0%）が試験を中止し、試験中止の理由は死亡（死因：下気道感染、敗血症性ショック及び腫瘍出血）が 3 例（3.0%）、並びに同意撤回、追跡不能及びその他の理由（他の臨床試験に組み入れられたため、治験責任［分担］医師の判断により試験を中止）が各 1 例（1.0%）であった。94 例（94.0%）が本試験を完了した。

治験実施計画書からの重要な逸脱が 10 例（10.0%）に認められた。内訳は、臨床検査評価（6 例［6.0%］）、治験薬投与（2 例［2.0%］）及び選択／除外基準（2 例［2.0%］）に関する逸脱であった。

14 例（14.0%）が新型コロナウイルス感染症パンデミックにより規定どおりに来院しなかった。また、ウクライナの 21 例（21.0%）はウクライナ／ロシア紛争により規定どおりに来院しなかった。

2.7.6.2.6.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

被験者の大半は男性（65 例［65.0%］）で、人種が白人（45 例［45.0%］）又はアジア人（28 例［28.0%］）、民族が非ヒスパニック・ラテン系（93 例［93.0%］）であった。出生時体重の平均値は 3.20 kg であり、2.5 kg 以下が 17 例（17.0%）、2.5 kg 超が 83 例（83.0%）であった。在胎期間の平均値は 38.41 週であった。治験薬投与時の月齢の平均値は、ニルセビマブ 50 mg/100 mg を投与した被験者で 7.64 か月、ニルセビマブ 200 mg を投与した被験者で 17.90 か月であった。スクリーニング時の体重の平均値は、ニルセビマブ 50 mg/100 mg を投与した被験者で 7.19 kg、ニルセビマブ 200 mg を投与した被験者で 10.12 kg であった。

被験者は複数の原因により免疫不全状態である可能性があった。2.7.6.2.6.1.3 項に示した選択基準について、選択基準 a（原発性免疫不全と診断された）に 33 例（33.0%）、選択基準 e（高用量の全身性ステロイド療法を受けている）に 29 例（29.0%）、選択基準 d（免疫抑制性の化学療法を受けている）に 20 例（20.0%）、選択基準 c（臓器又は骨髄移植歴あり）に 16 例（16.0%）、選択基準 f（その他の免疫抑制療法を受けている）に 15 例（15.0%）、選択基準 b（ヒト免疫不全ウイルス感染症と診断された）に 8 例（8.0%）が該当した。

2.7.6.2.6.2.3 安全性

有害事象を 1 件以上発現した被験者は 81 例（81.0%）であり、比較的よく見られた有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（73 例［73.0%］）、「皮膚および皮下組織障害」（42 例［42.0%］）及び「胃腸障害」（33 例［33.0%］）であった。比較的よく見られた有害事象（基本語［PT］）は上気道感染（36 例［36.0%］）、発熱（26 例［26.0%］）及び嘔吐（21 例［21.0%］）であった。

重症度がグレード 1（22 例［22.0%］）、グレード 2（24 例［24.0%］）及びグレード 3（28 例［28.0%］）の有害事象の発現割合は同程度であった。グレード 4 及び 5 の有害事象の発現割合は低かった（それぞれ 4 例［4.0%］及び 3 例［3.0%］）。死亡に至った有害事象（下気道感染、敗血症性ショック及び腫瘍出血）が 3 例（3.0%）に認められ、本事象は治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。新規発症慢性疾患（NOCD）は認められなかった。

重篤な有害事象は 32 例（32.0%）に認められ、グレード 3 以上の重篤な有害事象は 31 例（31.0%）に認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は認められず、いずれの重篤な有害事象も発現例数は 5 例（5.0%）以下であった。

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は 6 例（6.0%）に認められ、いずれの事象もグレード 1 又は 2 であり、投与後 7 日以内に発現した。

治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は 5 例（5.0%）に認められ、いずれも皮膚過敏症反応と特定された。投与後 1 日以内に発現した治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象はなかった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象（紅斑）が 1 例（1.0%）で認められ、本事象は投与後 3 日以内に発現した。治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象はいずれも非重篤であり、グレード 1 であった。

国際医薬用語集（MedDRA）PT で定義された注目すべき有害事象は 29 例（29.0%）に認められ、これらの事象のほとんど（22 例［22.0%］）が過敏症のカテゴリの PT であった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象である過敏症が投与後 1 日以内に 1 例（1.0%）（発疹）で認められた。MedDRA PT で定義された注目すべき有害事象の大半はグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の MedDRA PT で定義

された注目すべき有害事象は 2 例（2.0%）に 3 件認められ（血小板減少症）、これらの事象は重篤な有害事象であり、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。

皮膚反応は 21 例（21.0%）に認められ、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応は 3 例（3.0%）（グレード 1 の紅斑、発疹及び斑状丘疹状皮疹）に認められた。皮膚過敏症反応は 5 例（5.0%）に認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚過敏症反応は 1 例（1.0%）（グレード 1 の紅斑）に認められた。紅斑は治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象としても報告された。

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された免疫複合体病、アナフィラキシー、その他の重度の過敏症及び重篤な血小板減少症は認められなかった。

臨床検査値の評価は As-treated の日本人部分集団（26 例）のみを対象に実施した。白血球数にベースラインから 2 グレード以上の悪化が 26 例中 2 例（7.7%）で認められた。内訳は、グレード 0 から 4 への悪化が 26 例中 1 例（3.8%）、グレード 1 から 3 への悪化が 26 例中 1 例（3.8%）であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値にベースラインから 2 グレード（グレード 1 から 3）の悪化が 26 例中 1 例（3.8%）で認められた。

血小板数でグレード 3 の異常値が 26 例中 1 例（3.8%）で認められ、白血球数ではグレード 3 の異常値が 26 例中 1 例（3.8%）及びグレード 4 の異常値が 26 例中 2 例（7.7%）で認められた。AST 値でグレード 3 の異常値が 26 例中 1 例（3.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ値でグレード 4 の異常値が 26 例中 1 例（3.8%）で認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された臨床検査値異常は認められなかった。

治験薬投与下で ADA 陽性であった被験者に、皮膚過敏症反応、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された皮膚反応及び治験責任（分担）医師の評価に基づく注目すべき有害事象は認められなかった。ADA 陽性であった被験者の 1 例に治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象（治験薬投与後 60 分以内に発現したグレード 1 の発熱）が認められた。また、ADA 陽性であった別の 1 例に皮膚反応（Day 104 に発現したグレード 1 の斑状皮疹）が認められたが、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。両被験者とも Day 361 に ADA 陽性であった。安全性に及ぼす ADA の明らかな影響は認められなかった。

表 2.7.6.2.6-1　2 例以上の被験者に報告された治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（As-treated 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 25.0)	Number (%) of subjects [a] Nirsevimab (N = 100)
Total number of TEAEs	771
Subjects with at least one event	81 (81.0)
血液およびリンパ系障害	**19 (19.0)**
貧血	7 (7.0)
発熱性好中球減少症	7 (7.0)
好中球減少症	4 (4.0)
血小板減少症	3 (3.0)
溶血性貧血	2 (2.0)
鉄欠乏性貧血	2 (2.0)
内分泌障害	**4 (4.0)**

表 2.7.6.2.6-1　2 例以上の被験者に報告された治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（As-treated 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 25.0)	Number (%) of subjects [a] Nirsevimab (N = 100)
副腎機能不全	2 (2.0)
胃腸障害	**33 (33.0)**
嘔吐	21 (21.0)
下痢	18 (18.0)
便秘	6 (6.0)
腹痛	4 (4.0)
口内炎	3 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**30 (30.0)**
発熱	26 (26.0)
免疫系障害	**6 (6.0)**
食物アレルギー	2 (2.0)
感染症および寄生虫症	**73 (73.0)**
上気道感染	36 (36.0)
COVID-19	20 (20.0)
上咽頭炎	12 (12.0)
中耳炎	11 (11.0)
胃腸炎	9 (9.0)
下気道感染	8 (8.0)
ウイルス性上気道感染	8 (8.0)
ウイルス性胃腸炎	7 (7.0)
鼻炎	7 (7.0)
結膜炎	6 (6.0)
急性中耳炎	6 (6.0)
ウイルス性消化管感染	5 (5.0)
手足口病	5 (5.0)
肺炎	5 (5.0)
皮膚真菌感染	4 (4.0)
ウイルス性下痢	4 (4.0)
耳感染	3 (3.0)
外耳炎	3 (3.0)
咽頭炎	3 (3.0)
ウイルス性鼻炎	3 (3.0)
ダニ皮膚炎	2 (2.0)
菌血症	2 (2.0)
カンジダ性敗血症	2 (2.0)
細菌性結膜炎	2 (2.0)
突発性発疹	2 (2.0)

表 2.7.6.2.6-1　2 例以上の被験者に報告された治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（As-treated 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 25.0)	Number (%) of subjects [a] Nirsevimab (N = 100)
インフルエンザ	2 (2.0)
クレブシエラ性敗血症	2 (2.0)
口腔ヘルペス	2 (2.0)
爪囲炎	2 (2.0)
RS ウイルス感染	2 (2.0)
ライノウイルス感染	2 (2.0)
ばら疹	2 (2.0)
尿路感染	2 (2.0)
ウイルス感染	2 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	**8 (8.0)**
節足動物咬傷	3 (3.0)
挫傷	2 (2.0)
臨床検査	**10 (10.0)**
好中球数減少	3 (3.0)
血小板数減少	3 (3.0)
血中ビリルビン増加	2 (2.0)
SARS-CoV-2 検査陽性	2 (2.0)
代謝および栄養障害	**13 (13.0)**
低カリウム血症	3 (3.0)
低ナトリウム血症	3 (3.0)
高ナトリウム血症	2 (2.0)
低アルブミン血症	2 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	**6 (6.0)**
若年性特発性関節炎	2 (2.0)
神経系障害	**7 (7.0)**
熱性痙攣	2 (2.0)
痙攣発作	2 (2.0)
腎および尿路障害	**5 (5.0)**
ネフローゼ症候群	2 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**26 (26.0)**
鼻漏	13 (13.0)
咳嗽	10 (10.0)
鼻閉	4 (4.0)
アデノイド肥大	2 (2.0)
カタル	2 (2.0)
扁桃肥大	2 (2.0)

表 2.7.6.2.6-1　2 例以上の被験者に報告された治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（As-treated 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA Version 25.0)	Number (%) of subjects [a] Nirsevimab (N = 100)
皮膚および皮下組織障害	**42 (42.0)**
おむつ皮膚炎	12 (12.0)
皮膚乾燥	5 (5.0)
発疹	5 (5.0)
乳児湿疹	4 (4.0)
紅斑	4 (4.0)
汗疹	4 (4.0)
湿疹	3 (3.0)
蕁麻疹	3 (3.0)
アトピー性皮膚炎	2 (2.0)
外科および内科処置	**7 (7.0)**
中心静脈カテーテル除去	2 (2.0)
幹細胞移植	2 (2.0)
血管障害	**5 (5.0)**
高血圧	3 (3.0)

[a] Number (%) of subjects with adverse events, sorted alphabetically for system organ class and by decreasing frequency for preferred term. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than one preferred term were counted once in each of those preferred terms. Subjects with events in more than one preferred term within the same system organ class were counted only once in that system organ class. Included TEAEs with an onset on or after dosing of nirsevimab and within 361 days post dose. Percentages were based on the number of subjects N.

COVID-19 = coronavirus infectious disease - 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects as per actual dose administered; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.1.1.1.a

2.7.6.2.6.2.4 薬物動態及び免疫原性

平均血清中ニルセビマブ濃度は、ニルセビマブ 50 mg 又は 100 mg を投与した被験者と比較して 200 mg を投与した被験者で高かったが、個別データは両投与群間で実質的に重なっていた。14 例（14.0%）の被験者で血清中ニルセビマブ濃度の経時推移に急速な低下が認められた。これらの被験者の大半は、血中タンパク質喪失（ネフローゼ症候群又は蛋白漏出性胃腸症）の徴候が認められた。

試験期間中に、治験薬投与下で ADA 陽性であった被験者は 97 例中 11 例（11.3%）であった。これらの被験者はいずれも YTE（M252Y/S254T/T256E の 3 アミノ酸置換）に対して陽性であり、1 例（1.0%）でニルセビマブに対する中和抗体が陽性を示した。Day 151 までの PK に及ぼす ADA の明らかな影響は認められなかった。

2.7.6.2.6.2.5 有効性

治験実施計画書で定義した受診を要した RS ウイルスによる下気道感染（MA RSV LRTI）は認められなかった。Day 151 までに、治験実施施設及び中央検査機関による RS ウイルス陽性の報告はなかった。

Day 151 から Day 361 まで、その他の（治験実施計画書で定義していない）MA RSV LRTI の発現割合は低かった。

2.7.6.2.6.2.6 探索的評価項目

抗 RS ウイルス中和活性の幾何平均濃度はニルセビマブ 50 mg/100 mg を投与した被験者と比較して 200 mg を投与した被験者で高かったが、個別データの分布は両投与群間で実質的に重なっていた。Day 361 に抗体反応が評価可能であった 61 例中 45 例（73.77%）で抗 RS ウイルス中和活性がベースラインから 4 倍以上の上昇を示した（95%信頼区間［CI］：60.929～84.204）。

Day 361 に、融合前 F タンパク質 RS ウイルス抗原に対する抗体応答が 31 例（95% CI：35.750～61.274）に、融合後 F タンパク質 RS ウイルス抗原に対する抗体応答が 19 例（95% CI：18.912～42.417）に、ヌクレオカプシド RS ウイルス抗原に対する抗体応答が 14 例（95% CI：12.507～33.970）に、A 型糖タンパク質 RS ウイルス抗原に対する抗体応答が 14 例（95% CI：12.507～33.970）に、B 型糖タンパク質 RS ウイルス抗原に対する抗体応答が 12 例（95% CI：10.082～30.462）にそれぞれ認められた。

2.7.6.2.6.3 結論

- 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を投与したときの良好な安全性プロファイルが示され、忍容性は良好であった。
- 治験責任（分担）医師により、治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象、治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象及び治験薬に関連すると判断されたグレード 3 以上の有害事象、並びに NOCD は認められなかった。
- 治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された免疫複合体病、アナフィラキシー、その他の重度の過敏症及び重篤な血小板減少症は認められなかった。
- 試験期間中に治験実施計画書で定義した MA RSV LRTI は認められなかった。
  - Day 151 までに治験実施施設及び中央検査機関による RS ウイルス陽性の報告はなかった。
- 血清中ニルセビマブ濃度は、100 例中 14 例で血清中ニルセビマブ濃度の経時推移に急速な低下が認められたことを除き、過去の試験の結果と一致していた。これらの被験者の大半は、血中タンパク質喪失（ネフローゼ症候群又は蛋白漏出性胃腸症）の徴候が認められた。
- ADA の発現割合（治験薬投与下で ADA 陽性であった被験者の割合）は 11.3%（11/97 例）であった。得られたデータからは、試験期間中の安全性及び Day 151 までの PK に及ぼす ADA の明らかな影響は認められなかった。