

審議結果報告書

令和 8 年 5 月 29 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] エヌフロンシア筋注シリンジ105mg
[一 般 名] クレスロビマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] MSD株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 7 月14日

[審 議 結 果]

令和 8 年 5 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 8 年 5 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] エヌフロンシア筋注シリンジ 105 mg
[一 般 名] クレスロビマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 7 月 14 日
[剤形・含量] 1 シリンジ（0.7 mL）中にクレスロビマブ（遺伝子組換え）105 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質] クレスロビマブは、遺伝子組換え抗 respiratory syncytial ウイルス（RSV）F タンパク質

モノクローナル抗体であり、ヒト IgG1 に由来し、H 鎖の 3 個のアミノ酸残基が置換（M262Y、S264T、T266E）されている。クレスロビマブは、CHO 細胞により産生される。クレスロビマブは、457 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。

Clesrovimab is a recombinant anti-respiratory syncytial virus (RSV) F protein monoclonal antibody derived from human IgG1, whose amino acid residues in the H-chain are substituted at 3 positions (M262Y, S264T, T266E). Clesrovimab is produced in CHO cells. Clesrovimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 457 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

H鎖

```

EVQLVESGGG LVRPGRSLRL SCTVSGFSFD DSAMSWVRQA PGKGLEWISF
IKSKTYGGTK EYAASVKGRF TISRDDSKNI AYLQMNSLKT EDTAVYYCTR
GAPYGGNSDY YYGLDVWGQG TTVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA
ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVPS
SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV
FLFPPKPKDT LYITREPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK
PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK
GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN
YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS
LSLSPGK
    
```

L鎖

```

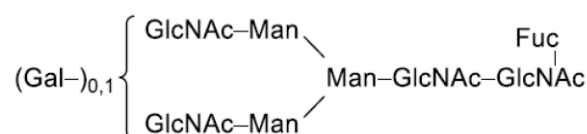
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRTSQDVR GALAWYQQKPK GKAPKLLIFD
ASSLETGVPS RFSGSGSGTV FTLTISSLQP EDFAAAYCQQ FLDFPFTFGQ
GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC
    
```

鎖内ジスルフィド結合：図中の実線

鎖間ジスルフィド結合：H鎖 C230－L鎖 C214、H鎖 C236－H鎖 C-236、H鎖 C239－H鎖 C239

糖鎖結合：H鎖 N307、部分的プロセッシング：H鎖 K457

主な糖鎖構造の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₅₂₆H₁₀₀₉₂N₁₇₃₂O₂₀₂₄S₄₀（タンパク質部分、4本鎖）

（H鎖）C₂₂₃₁H₃₄₄₈N₅₉₀O₆₈₉S₁₄

（L鎖）C₁₀₃₂H₁₆₀₂N₂₇₆O₃₃₂S₆

分子量：約 149,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制又は予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

1. 生後初回の RS ウイルス (Respiratory Syncytial Virus) 感染流行期の重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児及び乳児における、RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制
2. 生後初回の RS ウイルス感染流行期の 1. 以外のすべての新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の予防

[用法及び用量]

生後初回の RS ウイルス感染流行期に、通常、クレスロビマブ (遺伝子組換え) として 105 mg を 1 回、筋肉内注射する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 4 月 3 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] エンフロンシア筋注シリンジ 105 mg (申請時)
[一 般 名] クレスロビマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 7 月 14 日
[剤形・含量] 1 シリンジ (0.7 mL) 中にクレスロビマブ (遺伝子組換え) 105 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

1. 生後初回の RS ウイルス (Respiratory Syncytial Virus) 感染流行期の 2.以外の全ての新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の予防
2. 生後初回の RS ウイルス感染流行期の重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制

[申請時の用法・用量]

生後初回の RS ウイルス感染流行期には、通常、新生児及び乳児は 105 mg (0.7 mL) を 1 回、筋肉内注射する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	16
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	25
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	48
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	48

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

RSV は、ニューモウイルス科オルソニューモウイルス属に分類される RNA ウイルスであり、A 型と B 型に分類されるが、いずれの型も 2 歳以下の乳幼児が細気管支炎又は肺炎に罹患した場合の主要な原因となる。RSV による呼吸器感染症は、年度や地域によって流行期に違いはあるが、一定期間の流行を繰り返す疾患であり、生後 2 歳までの流行期にほとんどの児が感染し、特に 1 歳未満の乳児では 30～40%で下気道炎を発症する¹⁾。RSV による呼吸器感染症は、早産児及び CHD、CLD 等を有する小児で特に重篤化しやすく²⁾、入院や死に至る場合もある³⁾。

本薬は、Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA により創製された RSV に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、宿主細胞への感染時に重要な F タンパク質に特異的に結合して RSV の感染性を中和することで、RSV 増殖を抑制し、RSV による下気道疾患の発症を抑制する。また、本薬は消失半減期の延長を目的として Fc 領域に YTE 置換⁴⁾が導入されている。なお、本邦では、F タンパク質を標的とした中和抗体であるパリビズマブ（販売名：シナジス筋注液 50 mg 他）及びニルセビマブ（販売名：ベイフォータス筋注 50 mg シリンジ他）が、RSV 感染による下気道疾患の予防又は発症抑制に係る効能・効果で承認されている。

今般、健康な正期産児及び早産児を対象とした国際共同第 II/III 相試験（004 試験）成績等に基づき、本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。

海外では、2025 年 6 月に米国で“the prevention of RSV lower respiratory tract disease in neonates and infants who are born during or entering their first RSV season”の効能・効果で承認されて以降、2026 年 2 月現在、6 カ国で承認されている。欧州では、2024 年 11 月に承認申請され、2026 年 2 月現在、審査中である。

なお、本剤の販売名は「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付け医薬発第935号）を踏まえ、承認申請後に「エンフロンシア筋注シリンジ105 mg」から「エヌフロンシア筋注シリンジ105 mg」に変更された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

RSV 融合糖タンパク質に特異的なヒトメモリーB 細胞から、標的分子への結合親和性等を指標に本薬のリード抗体が単離され、Fc 領域に血中半減期の延長を目的とした YTE 置換⁴⁾が導入された。当該抗体のアミノ酸配列に基づき作製された遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

ICH Q5A (R2)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って MCB、WCB 及び LIVCA 細胞に対する特性解析及び純度試験が実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子を除き、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった。MCB 及び WCB は、液体窒素の気相中で保管される。MCB [REDACTED]、WCB [REDACTED]。

¹⁾ Am J Dis Child 1986; 140: 543-6、日本小児科学会雑誌 2009; 113: 1046-8

²⁾ N Engl J Med 2009; 360: 588-98、Clin Infect Dis 2012; 54: 810-7 等

³⁾ J Pediatr 1992; 121: 348-54、Arch Dis Child 2009; 94: 99-103 等

⁴⁾ M252Y/S254T/T256E (EU 番号)。本薬のアミノ酸配列では M262Y、S264T 及び T266E。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、播種細胞の拡大培養、種培養、生産培養、ハーベスト、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXX ウイルス不活化・デプスろ過、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外ろ過／透析ろ過、処方化、最終ろ過・充填及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXX、XXXX ウイルス不活化・デプスろ過、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び LIVCA 細胞について、純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、マイコプラズマ試験、XXXXXXXXXX 試験、外来性ウイルス試験（*in vitro* 試験）、バイオバーデン及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除き、ハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	レオウイルス 3 型	仮性狂犬病 ウイルス
XXXXXX クロマトグラフィー	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX ウイルス不活化	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXXXX クロマトグラフィー	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
ウイルス除去ろ過	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
総ウイルスクリアランス指数	>19.61	12.06	>15.08	>20.26

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程での製造方法の変更において、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法より前の製法（申請前製法）で製造された原薬を用いて製造された製剤が使用された。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

原薬について、表 2 に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾 (N 末端バリエーション、C 末端バリエーション、脱アミド化体及び酸化体)、ジスルフィド結合、遊離チオール、二次構造、三次構造、四次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、吸光係数、サイズバリエーション、電荷バリエーション
糖鎖構造	N 結合型糖鎖、オリゴ糖プロファイル
生物学的性質	FcγRIIIA (158V) 結合親和性、C1q 結合親和性、FcRn 結合親和性
	RSV-F 結合活性、RSV-F 結合親和性、RSV 中和活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- RSV 中和活性は、RSV ゲノム内にルシフェラーゼをコードする遺伝子を導入した RSV レポーターウイルスを感染させた[]細胞を用いて、ルシフェラーゼ発現量を評価することにより確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 項における特性解析結果等に基づき、*関連物質A、*関連物質B、*関連物質C、*関連物質Eが目的物質関連物質とされた。低分子量体及び高分子量体が目的物質由来不純物とされた。低分子量体及び高分子量体はいずれも、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP 及び *不純物A が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、純度試験（IEC、SEC 及び CE-SDS（非還元及び還元））、エンドトキシン、バイオバーデン、相対力価（RSV 中和活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請前製法	3	-40±5℃	■ カ月 ^{a)}	[]製バッグ
	申請製法	3		24 カ月 ^{a)}	
加速試験	申請製法	7	5±3℃	6 カ月	
苛酷試験	申請製法	7	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	

a) ■ カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験では、IEC における[]及び[]の増加傾向並びに SEC における高分子量体の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、[]の増加、IEC における[]及び[]の増加、SEC における高分子量体の増加、CE-SDS（非還元）における低分子量体の増加、CE-SDS（還元）における[]及び[]の減少並びに[]の減少傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、 製バッグを用いて-40℃以下で保存するとき、 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、ガラス製シリンジ（1.5 mL 容量）に、本薬 150 mg/mL を含有する薬液を 0.7 mL 充填したコンビネーション製品である。製剤には、精製白糖、L-アルギニン塩酸塩、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-ヒスチジン、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、融解・処方化、パイオバーデン低減ろ過・無菌ろ過、充填・施栓及び包装・表示・試験・保管工程からなる。

重要工程は、 ・ 及び ・ 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程での製造方法の変更において、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法より前の製法（申請前製法）で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（IEC、SEC 及び CE-SDS（非還元及び還元））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、相対力価（RSV 中和活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。なお、浸透圧は審査の過程で設定された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3 ^{a)}	5±3℃	36 カ月 ^{c)}	ガラス製シリンジ及び 臭化ブチルゴム製プランジャー栓
加速試験	3 ^{b)}	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
苛酷試験	3 ^{b)}	40±2℃/75±5%RH	3 カ月	
光安定性試験	1 ^{a)}	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) 原薬は申請前製法、製剤は申請製法で製造された

b) 原薬及び製剤は申請製法で製造された

c) カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、IEC における 及び の増加傾向、SEC における高分子量体の増加傾向、CE-SDS（非還元）における低分子量体の増加傾向並びに の減少傾向が認められた。

加速試験では、長期保存試験で認められた変化がさらに大きくなり、また、CE-SDS（還元）における [] 及び [] の減少並びに [] の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、[] の減少傾向、[] の増加傾向、IEC における [] の増加、SEC における高分子量体の増加、CE-SDS（還元）における [] 及び [] の減少、CE-SDS（非還元）における低分子量体の増加、[] の増加傾向並びに [] の減少傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラス製シリンジ及び臭化ブチルゴム製プランジャー栓を用いて、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ及び原材料の管理、工程内管理、規格及び試験方法等の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

- CQA の特定：

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

CQA：凝集、断片化、含量、ポリソルベート 80、外観、不溶性微粒子、採取容量、浸透圧、pH、HCP、宿主細胞由来 DNA、[]、エンドトキシン、バイオバーデン、外来性感染性物質、無菌、電荷バリエーション、[]、[]、容器完全性、同一性、相対力価

- 工程の特性解析

リスクアセスメント及び工程特性解析に基づき、工程パラメータが CQA 及び工程性能に及ぼす影響が評価され、各工程パラメータの重要度分類及び許容範囲の設定が行われた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験の成績が提出された。本薬の非臨床薬理試験では、本薬のほか、本薬の親抗体であり Fc 領域に YTE 置換が導入されていない RB-1 が用いられた。なお、本項での測定結果等は平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 作用機序に関連する検討

3.1.1.1 RSV F タンパク質に対する結合（CTD 4.2.1.1.1）

RSV の細胞膜融合前及び融合後の F タンパク質⁵⁾に対する本薬及び RB-1 の結合親和性が SPR 分析法により検討された。細胞膜融合前及び融合後の F タンパク質との平均解離定数 (K_D) は、本薬でそれぞれ 71 pmol/L 及び 480 pmol/L、RB-1 でそれぞれ 31 pmol/L 及び 410 pmol/L であった。

⁵⁾F タンパク質は細胞膜融合前の立体構造としてウイルス粒子の表面に発現しており、宿主細胞膜との融合に伴い、融合後の立体構造へ不可逆的に変化する（Viruses 2012; 4: 613-36）。

3.1.1.2 RSV 上の本薬のエピトープ (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、5.3.5.4.4)

RB-1 の Fab 領域と RSV-A (A2 株) に由来する F タンパク質とのエピトープがショットガン変異誘発法又はアラニンスキャニング変異誘発法により検討された。その結果、F タンパク質表面に露出している 368 アミノ酸残基のうち、R429 及び I432 をそれぞれアラニンに置換したところ、結合が大きく低下したことから、両アミノ酸残基が RB-1 との結合に重要であることが示された。

また、その他のエピトープが結晶構造解析により検討され、その結果は表 5 のとおりであった。エピトープの大部分は F タンパク質の Site IV 領域⁹⁾と重複していた。RB-1 と本薬の Fab 領域は同一であることから、本薬も F タンパク質の同一のアミノ酸に結合すると考えられる。

表 5 RB-1 と結合又は相互作用する RSV F タンパク質のアミノ酸残基

アミノ酸残基	
主要な結合アミノ酸残基	N426、K427、N428、R429、I432、K433、D440、Y441、S443、K445、G446、V447
RB-1 と相互作用する隣接プロトマーのアミノ酸残基 ^{a)}	E161 及び S182

a) RB-1 と相互作用する距離のカットオフ値を 3.5Å とした。

これらアミノ酸残基の保存性について、GenBank データベースに登録された RSV の臨床分離株 (RSV-A 及び RSV-B) 15,527 株のシーケンスデータ⁷⁾を基に確認した結果、15,495 株 (99.8%) で保存されていた。認められた変異とその発現頻度は表 6 のとおりである。

表 6 RSV F タンパク質のアミノ酸変異と発現頻度

アミノ酸変異	登録株数		発現頻度
	RSV-A	RSV-B	
I432T	5 株	1 株	0.039%
K433R	—	4 株	0.026%
K445R	3 株	1 株	0.026%
V447M	4 株	—	0.026%
S443T	2 株	1 株	0.019%
G446E	3 株	—	0.019%
D440N	—	2 株	0.013%
N426T	—	1 株	0.006%
N428D	1 株	—	0.006%
I432V	1 株	—	0.006%
K433Q	—	1 株	0.006%
G446V	—	1 株	0.006%
V447L	—	1 株	0.006%

—: 該当なし

さらに、2019 年から 2023 年に 8 カ国 (日本、アルジェリア、オーストラリア、コートジボワール、ケニア、英国、米国及びベトナム) で分離された RSV 臨床分離株 652 株を用いて、本薬結合部位におけるアミノ酸変異を評価した結果、R429C、R429H 及び K445R がそれぞれ 1 株 (0.2%) で認められた。

⁹⁾ F タンパク質 F1 サブユニットのアミノ酸残基 422 番から 438 番の領域 (J Virol 2010; 84: 12236-44)

⁷⁾ 2024 年 4 月 15 日時点

3.1.2 *in vitro* ウイルス中和活性

3.1.2.1 RSV 実験室株に対する中和活性 (CTD 4.2.1.1.1)

RSV-A (Long 株) 及び RSV-B (Washington 18537 株) に対する本薬 (3 ロット) 、RB-1 及びパリビズマブの中和活性が特異的免疫染色シグナル⁸⁾を指標に検討され、結果は表 7 のとおりであった。なお、試験番号 2 において本薬ロット間で Long 株に対する EC₅₀ 値に差が生じた理由は不明であるが、本薬の中和活性評価に影響を及ぼすものではないと申請者は説明している。

表 7 各被験薬の RSV 実験室株に対する抗ウイルス活性

試験 番号	被験薬	EC ₅₀ (範囲) (ng/mL)	
		Long 株	Washington 18537 株
1	RB-1	2.9 (2.4–3.7)	1.7 (1.1–2.6)
	パリビズマブ	211.5 (158.9–281.4)	165.9 (107.2–256.6)
2 ^{a)}	RB-1	6.2 (4.4–8.6) 3.5 (3.1–4.0)	0.8 (0.4–1.4)
	本薬 (ロット: ■■■)	11.6 (9.7–13.7) 6.1 (5.4–6.8)	2.6 (1.4–5.1)
	本薬 (ロット: ■■■)	1.3 (1.1–1.7) 0.8 (0.7–0.9)	0.5 (0.3–0.6)
	RB-1	7.2 (5.5–9.5)	9.0 (7.6–10.6)
	本薬 (ロット: ■■■)	9.6 (6.6–14.2)	5.2 (3.5–7.7)
	本薬 (ロット: ■■■)	6.4 (6.0–8.3)	3.6 (2.9–4.5)

a) 本薬のロット間で Long 株に対する EC₅₀ 値に差が認められたため、Long 株に対する評価は 2 回実施された。

3.1.2.2 RSV 実験室株及び海外臨床分離株に対する中和活性 (CTD 4.2.1.1.3)

RSV-A の実験室株 (A2 株) 並びに 1987 年から 2021 年に米国又はカナダで分離された RSV-A 及び RSV-B の臨床分離株に対する本薬、RB-1 及びパリビズマブの *in vitro* 中和活性が特異的免疫染色シグナルを指標に検討された (表 8)。各臨床分離株に対する本剤の EC₅₀ 値は参照株 (RSV-A : Long 株、RSV-B : Washington 18537 株) と比較して、RSV-A では 0.04～8.63 倍、RSV-B では 0.14～5.45 倍であり、血清型、分離年又は分離地域で本薬の抗ウイルス活性に大きな違いは認められなかった。

⁸⁾ 免疫染色にはマウス抗 RSV F タンパク質 mAb (MSD クローン 143-F3-1B8) 及びマウス抗 RSV N タンパク質 mAb (MSD クローン 34C9) の混液を用いているが、マウス抗 RSV N タンパク質 mAb のみで検出した場合でも、本薬の EC₅₀ が類似していたことから、本薬は感染ウイルス検出に影響しないことが示されている。

表 8 臨床分離株に対する本薬の中和活性

ウイルス株	血清型	分離年	分離地域	活性変化 ^{a)}	ウイルス株	血清型	分離年	分離地域	活性変化 ^{a)}
A2	A	1961	—	8.63	B-BCM-1	B	—	—	2.36
A-HMC-6	A	—	—	0.66	B-HMC-9	B	—	米国	1.03
A-HMC-12	A	—	—	2.05	B-HMC-11	B	—	米国	0.65
A-BCM-2	A	2005	米国	1.77	B-HMC-22	B	—	米国	5.45
A-BCM-3	A	1991	米国	1.02	B-HMC-24	B	—	米国	0.53
A-BCM-4	A	1987	米国	2.42	B-BCM-2	B	2004	米国	1.3
A-BCM-5	A	2004	米国	1.01	B-BCM-3	B	1993	米国	1.29
A-BCM-6	A	1994	米国	1.9	B-BCM-4	B	1993	米国	0.29
A-BCM-7	A	2005	米国	0.83	B-BCM-5	B	1994	米国	1.36
A-BCM-8	A	2005	米国	1.16	B-BCM-6	B	1993	米国	0.82
A-BCM-9	A	2004	米国	0.79	B-BCM-7	B	1991	米国	0.86
A-BCM-10	A	2012	米国	0.46	B-BCM-8	B	1992	米国	1.16
A-BCM-12	A	1991	米国	0.12	B-BCM-9	B	1993	米国	0.21
A-BCM-13	A	1993	米国	0.22	B-BCM-10	B	1993	米国	0.25
A-BCM-14	A	2004	米国	0.04	B-BCM-11	B	2005	米国	0.54
A-BCM-15	A	2005	米国	0.7	B-BCM-12	B	2005	米国	0.89
A-BCM-16	A	2010	米国	0.38	B-BCM-13	B	1993	米国	0.59
A-BCM-18	A	2004	米国	0.31	B-BCM-14	B	1993	米国	0.88
A-BCM-19	A	2012	米国	0.1	B-BCM-15	B	1994	米国	1.05
A-BCM-20	A	2004	米国	0.15	B-BCM-17	B	1993	米国	0.38
RSV-44396	A	2016	カナダ	1.53	B-BCM-18	B	1993	米国	0.93
RSV-16702	A	2006	カナダ	4.02	B-BCM-19	B	2005	米国	0.59
RSV-23248	A	2016	カナダ	3.98	B-BCM-20	B	1993	米国	0.16
RSV-23094	A	2016	カナダ	2.65	RSV-22909	B	2016	カナダ	0.14
RSV-46235	A	2015	カナダ	6.96	RSV_B_C03347	B	2019	米国	1.13
RSV_A_R00653	A	2017	米国	1.11	RSV_B_R06526	B	2021	米国	1.47
RSV_A_R06687	A	2021	米国	2.02	RSV_B_IP0035B	B	2018	米国	1.49
RSV_A_C03156	A	2018	米国	2.38	RSV_B_R06896	B	2021	米国	1.59
RSV_A_R04663	A	2019	米国	3.38	RSV_B_IP0187A	B	2021	米国	0.99
RSV_A_C02989	A	2018	米国	1.43	RSV_B_IP202050088	B	2016	米国	1.22
RSV_A_R04505	A	2019	米国	3.15					

—：データ無し

a) 臨床分離株に対する EC₅₀ 値/参照株に対する EC₅₀ 値

3.1.3 *in vivo* 試験

3.1.3.1 *in vivo* ウイルス増殖抑制効果 (CTD 4.2.1.1.6)

RB-1 (0.025～5.0 mg/kg)、パリビズマブ (0.025～5.0 mg/kg) 又は融合前の F タンパク質に特異的に結合する抗 RSV 抗体である D25 (0.125～2.5 mg/kg) をコットンラット (各群雌 5 例) に単回筋肉内投与し、その 1 日後に RSV-A (A2 株、 1×10^5 PFU) を鼻腔内接種した。ウイルス接種 4 日後の肺内ウイルス力価を指標にウイルス中和活性を評価した結果、いずれの抗体でも用量依存的なウイルス中和活性が認められ、その EC₅₀ 値は RB-1 で 1.719 µg/mL、パリビズマブで 6.940 µg/mL、D25 で 1.956 µg/mL であった。

また、RB-1 又は D25 (いずれも 0.03～2.5 mg/kg) をコットンラット (各群雌 5 例) に単回筋肉内投与し、その 1 日後に RSV-A (A2 株、 1×10^5 PFU) 又は RSV-B (Washington 18537 株、 1×10^5 PFU) を鼻腔内接種した。ウイルス接種 4 日後の肺内及び鼻腔内のウイルス力価を指標にウイルス中和活性が評価され、結果は表 9 のとおりであった。

表9 *in vivo* ウイルス中和活性

ウイルス株	組織	RB-1		D25	
		EC ₅₀ (μg/mL)	EC ₉₀ (μg/mL)	EC ₅₀ (μg/mL)	EC ₉₀ (μg/mL)
RSV-A (A2 株)	肺内	1.1	10.3	2.7	11.8
	鼻腔内	9.9	22.6	4.2	16.1
RSV-B (Washington 18537 株)	肺内	1.9	6.4	4.1	12.8
	鼻腔内	8.5	20.4	25.7	>50.0

3.1.3.2 Fc 領域のエフェクター機能に関する検討 (CTD 4.2.1.1.6)

抗体の Fc 領域に L234A 及び L235A のアミノ酸変異を導入することで、FcγR への結合が大きく減少することが知られている⁹⁾。

RB-1 の Fc 領域に L234A 及び L235A を導入したときのウイルス中和活性に与える影響がコottonラット感染モデルを用いた *in vivo* ウイルス中和活性試験 (3.1.3.1 参照) と同様の方法で評価された。その結果、両アミノ酸変異非導入の RB-1 と両アミノ酸変異を導入した RB-1 とで EC₅₀ 値が同程度であったことから、本薬の抗ウイルス活性はエフェクター機能由来ではなく、中和活性によるものであることが示唆された。

3.1.4 耐性プロファイル

3.1.4.1 変異株に対する中和活性 (CTD 4.2.1.1.3)

RSV F タンパク質のアミノ酸変異のうち (3.1.1.2 参照)、GenBank に最も多く登録されていた I432T 変異及び GFP を RSV-A (A2 株) 又は RSV-B (Washington 18537 株) に導入した。当該変異株に対する本薬及び RB-1 の中和活性が GFP 陽性細胞数を指標に検討され、結果は表 10 のとおりであった。

表 10 変異株に対する *in vitro* ウイルス中和活性

ウイルス株		RB-1		本薬	
		EC ₅₀ (ng/mL)	中和活性変化 ^{a)}	EC ₅₀ (ng/mL)	中和活性変化 ^{a)}
RSV-A (A2 株)	変異導入なし	5.07	—	3.47	—
	I432T	6.79	1.34	14.04	4.05
RSV-B (Washington 18537 株)	変異導入なし	3.4	—	3.1	—
	I432T	10.8	3.18	5.1	1.65

a) 変異導入株の EC₅₀ 値/親株の EC₅₀ 値

3.1.4.2 *in vitro* 耐性誘導に関する検討 (CTD 4.2.1.1.3)

高濃度の本薬存在下 (開始濃度: 26 ng/mL、最終濃度: 10 μg/mL) で、RSV-A (A2 株) 又は RSV-B (Washington 18537 株) を HEp-2 細胞に感染させた。A2 株においては 6 回の継代で 4 株のモノクローナル抗体耐性変異株 (MARM) が得られ、さらにそれらを 3 回継代した後、F タンパク質のアミノ酸配列を解析したところ、RB-1 の結合領域内にそれぞれ G446E、S443P+K445N、S443P+G446E、S443P のアミノ酸変異を有していた。また、Washington 18537 株においては 9 回の継代によって、RB-1 の結合領域内に S443P のアミノ酸変異を有する 1 株の MARM が得られた。

上記 5 株の MARM に対する、本薬及び RB-1 のウイルス中和活性 (EC₅₀ 値) を検討したところ、すべての株で参照株 (A2 株又は Washington 18537 株) の 1,000 倍超を示し、中和活性を示さなかった。

⁹⁾ Nature 2007; 449: 101-4、J Virol 2001; 75: 12161-8

3.1.5 サイトカイン放出誘導能 (CTD 4.2.1.1.4、4.2.1.1.5)

本薬の各種サイトカイン (IFN- γ 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-13 及び TNF- α) 放出誘導能が評価された。

開発初期の検討として、ヒト PBMC 及びヘパリン処理した全血を用いて、被験物質 (本薬、OKT3 アナログ、TGN1412 アナログ及びトラスツズマブ) による各種サイトカインの放出能を電気化学発光法で評価した。その結果、本薬によるサイトカイン放出について、ヒト PBMC を用いた場合には、陰性対照である Dulbecco's phosphate buffered saline と同程度であったが、全血を用いた場合には、IL-1 β 、IL-6、IL-8 及び TNF- α で全血のみの場合と比較して 2 倍以上の放出が認められた。

次に、ヘパリン処理した全血を用いて、被験物質 (本薬、OKT3 アナログ、TGN1412 アナログ、トラスツズマブ、パリビズマブ、研究用抗 CMV YTE 抗体及び LPS) による各種サイトカイン放出を評価した。その結果、本薬によるサイトカイン放出量は、陽性対照である OKT3 アナログ、TGN1412 アナログ及び LPS よりも低値を示し、陰性対照である他の抗体 (トラスツズマブ、パリビズマブ、研究用抗 CMV YTE 抗体) 及び全血と同程度であった。

申請者は、以上の結果及び以下の点等を踏まえ、ヒトにおける本薬投与によるサイトカイン放出の懸念は小さいと判断している。

- 本薬は RSV 由来の外來性タンパク質に結合するモノクローナル抗体であること。
- 本剤の国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (004 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (007 試験) 及び海外における本剤の製造販売後の自発報告において、サイトカイン放出症候群又はサイトカインストームに該当する有害事象¹⁰⁾は認められていないこと。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 赤血球及び血小板への結合 (CTD 4.2.1.2.1)

ヒト及びアカゲザルの赤血球及び血小板への本薬の結合がフローサイトメトリーを用いて評価され、陰性対照であるトラスツズマブ及びプロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシシン 9 型 (PCSK9) を標的とする抗体と同程度であった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理は、Wistar Han ラットを用いた 2 週間静脈内及び筋肉内反復投与毒性試験 (5.2 参照) における一般状態観察等で評価され、本薬による中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 RSV に対する本薬の中和活性及び本薬に対する耐性プロファイルについて

申請者は、以下のように説明している。

本薬は、既存の抗 RSV 抗体であるパリビズマブ及びニルセビマブと同様に RSV の F タンパク質に結合するモノクローナル抗体であるが、両抗体とは異なり、RSV の F タンパク質の Site IV に結合する。

以下の点を踏まえると、本薬の中和活性が低下する変異株が医療現場から分離されることは稀であり、非臨床薬理の観点から本薬の有効性は期待できると考える。

¹⁰⁾ MedDRA PT サイトカインストーム、サイトカイン放出症候群及び全身性炎症反応症候群に該当する事象

- GenBank に登録されている RSV 株のゲノム配列データを踏まえると、本薬の結合部位における保存性は高く、本薬の中和活性の低下が確認されている変異（I432 における変異及び *in vitro* 耐性誘導試験で認められた変異（3.1.4.2 参照））は、2024 年 4 月現在において稀である又は登録されていないこと（3.1.1.2 参照）。
- RSV の実験室株及び 1987 年から 2021 年に米国又はカナダで分離された臨床分離株を用いて本薬の中和活性を検討した結果（3.1.2.2 参照）、参照株と比較して 5 倍以上中和活性の低下した株が 3 株認められたものの、それ以外では概ね良好な中和活性を示したこと。

機構は、以下のように考える。

現時点において得られている情報からは、RSV に対する本薬の中和活性は期待できると判断した。

ただし、*in vitro* において本薬の中和活性の低下が確認されている変異（I432 における変異及び *in vitro* 耐性誘導試験で認められた変異）が認められており、臨床試験（004 試験及び 007 試験）においても *in vitro* で中和活性の低下が認められた変異を有する株が検出されていること（表 11 参照）を踏まえると、変異株の流行発生状況及びそれらの本薬の中和活性への影響については、公表文献を含めて製造販売後も引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に提供する必要がある。

表 11 臨床試験（004 試験及び 007 試験）において認められた RSV F タンパク質上のアミノ酸変異

試験名 (検出期間)	RSV 血清型	本剤群で検出された F タンパク質上のアミノ酸変異
004 試験 (Day 1～364)	RSV-A	G446R (2 株)、G446E、G446W
	RSV-B	G446E (2 株)、G446R、I432V
007 試験 (シーズン 1 の Day 1～180)	RSV-A	G446R、G446W
	RSV-B	G446E、G446R

3.R.2 国内分離株に対する本薬の中和活性について

申請者は、国内臨床分離株に対する本薬の中和活性について、以下のとおり説明している。

グローバル RSV サーベイランス試験、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（004 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（007 試験）、並びに遺伝子配列データベース（GenBank 及び GISAID）にて登録されている国内臨床分離株における本薬結合部位のアミノ酸配列データ¹¹⁾を解析したところ、GenBank の 655 検体中 1 検体及び GISAID の 955 検体中 1 検体で I432T 置換を有していたが、その他のサーベイランス試験及び臨床試験における国内臨床分離株（それぞれ 101 検体及び 211 検体）では、本薬結合部位のアミノ酸変異は認められなかった。

したがって、現時点までの情報を踏まえると、国内臨床分離株において、本薬結合部位にアミノ酸変異を有する株は稀であり、本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、提出された海外臨床分離株に対する中和活性の成績及び申請者の説明を踏まえると、国内臨床分離株に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.3 本薬の抗体依存性感染増強（ADE）作用について

申請者は、以下の点等を踏まえると、本薬の ADE 作用の懸念は小さいと考える旨を説明している。

- 本薬は RSV の F タンパク質を標的とし、ヒトタンパク質とは交差反応しないこと。

¹¹⁾ 2025 年 6 月時点のデータ

- 本薬は融合前 RSV F タンパク質のエピトープに対して高親和性を示し、かつ低濃度で RSV に対する中和活性を示すこと（3.1.1.1 及び 3.1.2 参照）。
- 臨床試験（004 試験及び 007 試験）において、本剤群で認められた RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）の発現率及び RSV に関連する入院率は、対照群（プラセボ群又はパリビズマブ群）と比較して低値又は同程度であり、ADE を示唆する疾患の増強又は変動は認められていないこと。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びサルを用いた静脈内又は筋肉内投与試験等の成績が提出された。血清又は血漿中本薬濃度は ECL 法（定量下限：0.0274 又は 0.1 µg/mL）又は LC-MS/MS（定量下限：0.5 µg/mL）、本薬に対する血清中 ADA は ECL 法（検出感度：0.80 ng/mL）を用いて検出された。本薬は IgG1 モノクローナル抗体であり、ペプチド及びアミノ酸へ分解され再利用又は排泄されると考えられることから、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.2.2）

雄性ラット及び雌性サルに本薬を単回静脈内又は筋肉内投与したときの PK パラメータは表 12 のとおりであった。いずれの動物種においても、本薬を静脈内投与したときの曝露量は、検討した用量範囲で概ね用量に比例して増加した。

表 12 本薬単回投与時の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	AUC _{last} (µg·日/mL)	AUC _{inf} (µg·日/mL)	CL ^{a)} (mL/日/kg)	V ^{b)} (mL/kg)	BA ^{c)} (%)
雄ラット	静脈内	3	4	—	352±24.8	8.55±0.615	91.4±27.2	
		10	4	—	1,060±157	9.58±1.30	95.5±15.8	
		30	4	—	3,350±190	8.98±0.522	51.6±4.14	
	筋肉内	3	4	—	317±49.8	9.64±1.54	96.1±12.8	90.1
雌サル	静脈内	1	4	190±36.5	329±51.5	3.10±0.511	77.3±20.0	
		10	4	2,090±192	3,950±512	2.57±0.345	71.9±10.8	
		30	4	6,240±850	13,500±1,440	2.24±0.236	78.1±11.7	
	筋肉内	10	4	1,980±103	4,300±998	2.43±0.567	78.1±11.3	94.7

平均値±標準偏差、—：未算出

a) 筋肉内投与では CL/F

b) 筋肉内投与では V/F

c) BA は、ラットでは AUC_{inf} の比、サルでは AUC_{last} の比に基づき算出された。

4.1.2 反復投与試験（CTD 4.2.3.2.1）

雌雄ラットに本薬 30、100 又は 300 mg/kg を 1 日 1 回、3 日間隔で 13 日間（計 5 回）静脈内投与したときの PK パラメータは表 13 のとおりであり、本薬の曝露量に明確な雌雄差は認められなかった。検討した用量範囲において、1 日目の本薬 C_{max} は概ね用量に比例して増加した一方、13 日目の本薬 C_{max} 及び AUC_{0-72h} は用量比を下回る増加を示した。

本薬 30 mg/kg 投与群の雌 1 例で 13 日目の投与以降に ADA の発現が認められ、当該 1 例では血清中からの本薬の消失が早い傾向が認められた。

表 13 本薬反復静脈内投与時の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定日	雌雄	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-72 h} (μg・日/mL)	t _{1/2} (日)
30	1 日目	雄	3 例/時点	776±14.2	0.25	—	—
		雌	3 例/時点	718±46.2	0.25	—	—
	13 日目	雄	3～10 例/時点	1,280±23.3	0.25	2,470	13.2
		雌	3～10 例/時点	1,140±180	0.25	1,940	10.2
100	1 日目	雄	3 例/時点	2,530±111	0.25	—	—
		雌	3 例/時点	2190 ^{b)}	0.25	—	—
	13 日目	雄	3～10 例/時点	3,870±128	0.25	5,800	11.6
		雌	3～10 例/時点	3,250±30.6	0.25	4,920	9.93
300	1 日目	雄	3 例/時点	7,650±307	0.25	—	—
		雌	3 例/時点	6,600±103	0.25	—	—
	13 日目	雄	3～10 例/時点	9,680±262	0.25	10,800	14.1
		雌	3～10 例/時点	7,970±103	0.25	8,990	16.8

平均値又は平均値±標準誤差、—：未算出

a) 各時点の平均血清中本薬濃度が最も高かった時点はいずれの投与量、測定日においても 0.25 h であった。

b) 2 例

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3.1)

雌性マウス (2 例/時点) に対して本薬の蛍光標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与後 14 日目までの各組織/全血中濃度比は表 14 のとおりであった。

表 14 本薬の蛍光標識体を単回静脈内投与時の本薬の各組織/全血中濃度比

組織	測定時点				
	2 時間	2 日目	5 日目	10 日目	14 日目
血漿	1.71	2.33	1.65	1.57	1.51
肝臓	0.562	1.055	0.667	0.642	0.989
腎臓	0.372	0.522	0.347	0.365	0.970
心臓	0.292	0.397	0.314	0.342	0.485
肺	0.642	1.26	0.684	0.530	1.02
脾臓	0.326	0.585	0.318	0.359	2.08
回腸	0.215	0.466	0.258	0.319	0.730
膀胱	0.046	0.180	0.109	0.142	0.889

2 例/時点における平均値

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の非臨床薬物動態特性の一定の把握は可能と考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

反復投与毒性試験、局所刺激性試験及び組織交差反応性試験の成績が提出された。本薬は、外来性因子である RSV の F タンパク質に特異的な結合能を有することから、動物に交差反応性を示す可能性は低いものの、非特異的な結合によるオフターゲット毒性を評価する目的で、反復投与毒性試験の動物種としてラットが選択された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬を用いた単回投与毒性試験は実施されていない。本薬の反復投与毒性試験 (5.2 参照) 及び局所刺激性試験 (5.6 参照) において、静脈内投与での 300 mg/kg 初回投与及び筋肉内投与での 25 mg/回投与時

に急性症状及び死亡例は認められず、概略の致死量は静脈内投与で 300 mg/kg 超、筋肉内投与で 25 mg/回超¹²⁾と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 2 週間反復静脈内及び筋肉内投与毒性試験が実施された (表 15)。全身毒性は認められなかった。局所毒性として静脈内投与では投与部位における血管周囲出血、筋肉内投与では投与部位における四頭筋及び皮下組織の炎症並びに所属リンパ節 (右腸骨及び鼠径部リンパ節) のリンパ組織過形成が認められたが、忍容性が認められ、休薬後に回復性が確認された。本薬投与時の無毒性量は、静脈内投与で 300 mg/kg/回、筋肉内投与で 25 mg/回¹²⁾と判断された。静脈内投与における無毒性量投与時の血中本薬曝露量 (AUC_{0-72h}: 9,890 µg・日/mL、雌雄平均) と、在胎期間 25 週以上の生後 0~8 カ月の新生児及び乳児に本薬 105 mg を筋肉内投与した際の臨床曝露量 (AUC_{0-72h}: 226 µg・日/mL) と比較した場合の安全域は約 44 倍であった。

表 15 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄 Wistar Hanover ラット	静脈内 又は 筋肉内	2 週間 (静脈内: 投与 1、4、7、10、13 日の計 5 回、筋肉内: 投与 1、13 日の計 2 回) + 回復 4 週間	静脈内: 0 ^{a)} 、30、100、300 mg/kg/回 筋肉内: 0 ^{a)} 、25 mg/回	静脈内投与 300 mg/kg/回: 投与部位 (尾) 限局性血管周囲出血 (雌雄) 筋肉内投与 25 mg/回: 投与部位四頭筋・皮下組織炎症 (雌雄)、右腸骨・鼠径部リンパ節リンパ組織過形成 回復性: あり	静脈内: 300 mg/kg/回超 筋肉内: 25 mg/回超	4.2.3.2.1

a) 溶媒: 0.698 mg/mL L-ヒスチジン、1.153 mg/mL L-ヒスチジン塩酸塩水和物、70 mg/mL 精製白糖及び 0.20 mg/mL ポリソルベート 80 含有液 (pH 5.9)

5.3 遺伝毒性試験

本薬はモノクローナル抗体であり、核膜及びミトコンドリア膜を通過せず、DNA 及び核内の他の染色体物質と直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性の懸念は低いと判断され、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は、ヒトにおける投与期間が短期間であること及び外来性因子を標的とすることから、がん原性の懸念は低いと判断され、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は外来性因子を標的とし、ヒト組織と交差性を示さないこと、及び臨床での投与対象集団 (新生児及び乳児) に妊娠可能な女性は含まれないことから、生殖発生毒性試験は実施されていない。なお、本薬を用いた反復投与毒性試験 (5.2 参照) では雌雄生殖器に対する影響は認められず、組織交差反応性試験 (5.7.1 参照) ではヒト生殖組織 (胎盤を含む) への本薬の結合は認められなかった。

¹²⁾ 2 週間筋肉内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.1) の体重当たりの投与量は 97.9 mg/kg、単回筋肉内投与局所刺激性試験 (CTD 4.2.3.6.1) の体重当たりの投与量は 117.6 mg/kg であったと説明されている。

5.6 局所刺激性試験

ラットを用いた市販予定製剤（本薬 150 mg/mL）の単回筋肉内投与局所刺激性試験が実施され、局所刺激性は認められなかった（表 16）。

また、ラットを用いた反復静脈内及び筋肉内投与時の局所刺激性が評価され（5.2 参照）、投与局所に影響は認められたものの、忍容性は良好であった。

表 16 局所刺激性試験の概要

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 Wistar Hannover ラット	本薬市販予定製剤（150 mg/mL）0 ^{a)} 又は 25 mg/回を単回筋肉内投与し、局所刺激性を評価	所見なし 局所刺激性は認められなかった	4.2.3.6.1

a) 溶媒：0.78 mg/mL L-ヒスチジン、1.05 mg/mL L-ヒスチジン塩酸塩水和物、50 mg/mL 精製白糖、14.75 mg/mL L-アルギニン塩酸塩及び 0.20 mg/mL ポリソルベート 80 含有液（pH 6.0）

5.7 その他の試験

5.7.1 組織交差反応性試験

ヒト健康成人、乳幼児及び新生児組織の凍結切片を用いて組織交差反応性が検討され、評価したすべての組織において、毒性学的に意義のある交差性は認められなかった（表 17）。

表 17 組織交差反応性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト健康成人組織	凍結組織切片に免疫組織化学法で、本薬の親抗体である RB-1（抗 RSV 抗体、2 µg/mL）の組織結合能を評価	腎臓・脾臓間質マクロファージ・樹状細胞の染色像増加 ^{a)}	4.2.3.7.7.1
ヒト健康成人、乳幼児 及び新生児組織	凍結組織切片に免疫組織化学法で、本薬（2 及び 5 µg/mL）の組織結合能を評価	なし	4.2.3.7.7.2

a) 開発初期に実施した試験における最適化中の試験条件に由来する非特異的な変化であり、その後に実施された試験（CTD 4.2.3.7.7.2）で再現されなかったことから、毒性学的に重要ではないと判断されている。

5.R 機構における審査の概略

機構は、毒性学的観点から、本薬の筋肉内投与について特段の安全性上の懸念は示唆されていないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度は LC-MS/MS 法（定量下限：0.5 µg/mL）、本薬に対する血清中 ADA は ECL 法（検出感度：2.7～2.8 ng/mL）、RSV 中和活性¹³⁾は中和分析法又はウイルス減少中和検査により測定された。

臨床試験には、申請製法とは異なる製法（申請前製法）で製造された原薬及び製剤が使用されたが、品質特性に関する同等性／同質性評価により変更前後の原薬及び製剤の同等性／同質性が確認されている（2.1.4 及び 2.2.3 参照）。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及び乳幼児（新生児を含む）を対象とした臨床試験、PPK 解析等の成績が提出された。

¹³⁾ 中和分析法又はウイルス減少中和検査により 50%の反応が得られる本薬濃度における血清の希釈倍率が中和活性の指標とされた。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 001 試験<2017 年 6 月~2019 年 2 月>)、国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : 003 試験<2017 年 1 月~2017 年 12 月>)

外国人健康成人 (PK 及び ADA 評価例数 : 114 例) 及び日本人健康成人 (PK 及び ADA 評価例数 : 33 例) に本薬 300、1,000 若しくは 3,000 mg¹⁴⁾を 150 分以上かけて単回点滴静脈内投与又は本薬 100 mg 若しくは 300 mg を単回筋肉内投与¹⁵⁾したときの本薬の PK パラメータは表 18 のとおりであり、本薬を単回静脈内投与又は単回筋肉内投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-150 \text{ day}}$ は、概ね用量に比例して増加した。

また、外国人健康成人の 2.6% (3/114 例、本薬 300 mg 及び 3,000 mg 単回点滴静脈内投与群並びに本薬 300 mg 単回筋肉内投与群各 1 例) 及び日本人健康成人の 3.0% (1/33 例、本薬 100 mg 単回筋肉内投与群 1 例) で本薬投与後に ADA の発現が認められた。

表 18 外国人健康成人及び日本人健康成人における本薬の PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg)	外国人/日本人 (例数)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (日)	$AUC_{0-150 \text{ day}}$ (µg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	絶対 BA (%)
静脈内	300	外国人 (12)	107 (12.3)	0.17 [0.10, 0.17]	3,670 (14.0)	79.8 (13.6)	
		日本人 (9)	112 (9.2)	0.17 [0.10, 0.17]	—	75.9 (18.8)	
	1,000	外国人 (30)	322 (14.4)	0.17 [0.10, 0.33]	11,200 (26.0)	72.8 (29.3)	
		日本人 (9)	370 (13.3)	0.10 [0.10, 0.17]	—	91.2 (6.9)	
	3,000	外国人 (12)	1,050 (15.8)	0.17 [0.10, 0.17]	33,300 (23.4)	83.6 (16.0)	
筋肉内	100	外国人 (12)	11.1 (18.1)	5.97 [2.00, 11.99]	857 (13.0)	87.6 (14.1)	68.9
		日本人 (6)	11.2 (24.2)	9.53 [4.02, 27.09]	—	90.6 (14.6)	
	300	外国人 (48)	30.9 (23.2)	5.98 [2.00, 28.96]	2,520 (18.9)	78.0 (19.2)	
		日本人 (9)	33.2 (18.4)	6.03 [0.10, 13.20]	—	86.4 (21.0)	
							77.4

幾何平均値 (幾何 CV%)、 t_{max} は中央値 [範囲]

— : 算出なし

6.2.2 乳幼児 (新生児を含む) における検討

6.2.2.1 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.2)

乳幼児 (新生児を含む) を対象とした 3 つの臨床試験¹⁶⁾から得られた PK データ (2,942 例、5,850 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.5.1) が実施された。本薬の PK は一次吸収及び一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述され、クリアランス (CL/F 及び Q/F) 及び分布容積 (V_c/F 及び V_p/F) に対するアロメトリックスケーリングに基づく体重の影響、CL/F に対する成熟の影響¹⁷⁾、及び CL/F に対する人種 (アジア人、黒人/アフリカ系アフリカ人又は多人種) が共変量として選択された¹⁸⁾。

PPK モデルを用いて推定した、シーズン 1 を迎える健康な正期産児及び早産児を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (004 試験)、並びにシーズン 1 を迎える、在胎期間が 35 週以下の早産児又は CLD 若しくは血行動態に影響を及ぼす CHD を有する児を対象とした国際共同第 III 相試験 (007 試験) における本

¹⁴⁾ 本薬 3,000 mg の点滴静脈内投与は外国人健康成人のみ。

¹⁵⁾ 外国人健康成人では大腿前外側部又は三角筋、日本人健康成人男性では大腿前外側部に筋肉内投与された。

¹⁶⁾ 後期早産児及び正期産児対象の海外第 I/II 相試験 (002 試験)、シーズン 1 を迎える健康な正期産児及び早産児を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (004 試験)、並びにシーズン 1 を迎える、在胎期間が 35 週以下の早産児又は CLD 若しくは血行動態に影響を及ぼす CHD を有する児を対象とした国際共同第 III 相試験 (007 試験)

¹⁷⁾ 年齢に基づく成熟関数により表現された。

¹⁸⁾ 共変量として、CL/F に対する性別、人種 (白人等、アジア人、黒人/アフリカ系アメリカ人、多人種)、民族 (ヒスパニック/ラテン系、非ヒスパニック/ラテン系、報告なし、不明)、CHD、CLD、在胎期間及び ADA 発現状況 (陰性、未決定、陽性 (治療との関連あり・なし又は治療により抗体価上昇)、不明)、 V_c/F に対する性別、調整年齢 (生後年齢 + 在胎期間 - 40 週齢)、人種及び民族がそれぞれ検討された。

薬 105 mg を単回筋肉内投与したときの血清中本薬の PK パラメータ及び濃度推移は、表 19 及び表 20 のとおりであった。

申請者は、004 試験及び 007 試験のいずれにおいても血清中本薬の PK パラメータ及び濃度推移は日本人と外国人とで概ね同程度であり、臨床的に重要な差異はないと説明している。

表 19 PPK モデルにより推定した 004 試験及び 007 試験における本薬の PK パラメータ

試験	外国人/日本人 (例数)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (日)	$AUC_{0-150 \text{ day}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$)	$t_{1/2}$ (日)
004 試験	外国人 (2,175)	115 (23.7)	6.50 [5.90, 7.40]	6,240 (21.6)	43.7 (13.6)
	日本人 (129)	112 (13.8)	6.70 [6.20, 7.40]	6,580 (13.9)	47.9 (10.1)
007 試験	外国人 (422)	149 (24.2)	6.50 [5.50, 7.70]	7,710 (20.5)	44.0 (12.8)
	日本人 (12)	173 (8.8)	6.50 [5.98, 7.29]	8,770 (13.3)	46.8 (11.2)

幾何平均値 (幾何 CV%)、 t_{max} は中央値 [2.5 パーセンタイル値, 97.5 パーセンタイル値]

表 20 PPK モデルにより推定した 004 試験及び 007 試験における血清中本薬濃度推移 ($\mu\text{g/mL}$)

試験	外国人/日本人 (例数)	測定時点			
		Day 7	Day 150	Day 180	Day 240
004 試験	外国人 (2,175)	115 (23.6)	9.92 (36.6)	6.21 (43.4)	2.42 (58.9)
	日本人 (129)	112 (13.8)	12.5 (23.8)	8.21 (27.8)	3.51 (36.8)
007 試験	外国人 (422)	149 (23.9)	11.4 (35.2)	7.14 (41.9) ^{a)}	2.77 (56.7) ^{b)}
	日本人 (12)	172 (8.8)	13.2 (30.7)	8.47 (36.1)	3.50 (48.5)

幾何平均値 (幾何 CV%)

a) 421 例、b) 418 例

6.2.2.2 曝露－有効性解析 (CTD 5.3.3.5.2、5.3.3.5.3)

乳幼児 (新生児を含む) を対象とした 3 つの臨床試験¹⁹⁾から得られた RSV 中和活性データ (2,531 例、7,248 測定点) 及び PPK 解析 (6.2.2.1 参照) を用いて PK/PD モデル¹⁹⁾が構築された。構築した PK/PD モデルを用いて推定された、004 試験における本薬 105 mg 又はプラセボを単回筋肉内投与したときの抗 RSV 中和活性の推移は図 1 のとおりであった。また、体重 5 kg の児に本薬 105 mg を単回筋肉内投与したとき、Day 7 に抗 RSV 中和活性は最大 (ベースラインと比較して約 78 倍増加) となり、Day 150、Day 180 及び Day 240 にそれぞれベースラインと比較して約 11 倍、7 倍及び 4 倍となることが推定された。

¹⁹⁾ 出生時の抗 RSV 中和活性に対する在胎期間の影響及び出生から 6 カ月齢後の抗 RSV 中和活性のリバウンドをモデルに組み込んだ、線形の直接反応モデル

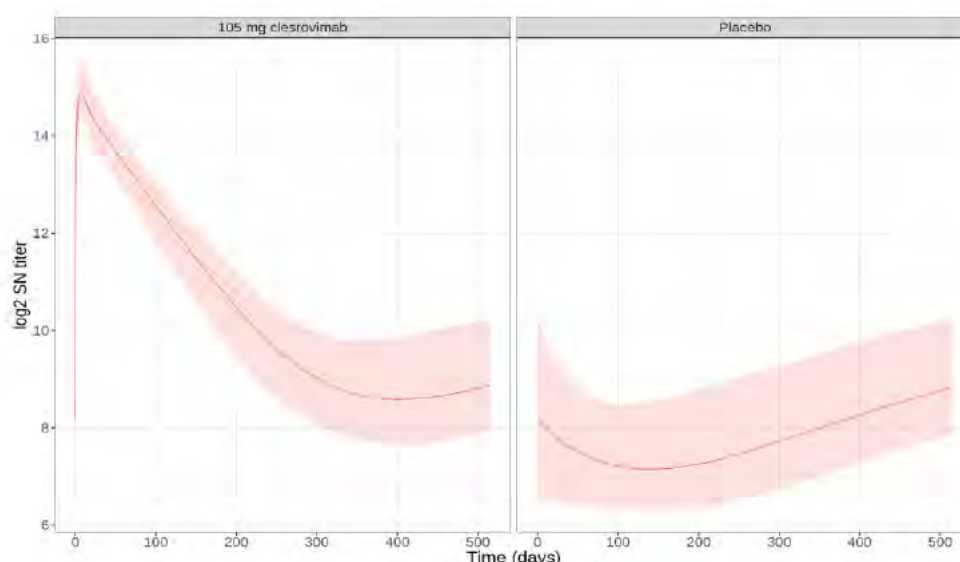


図1 004試験における本薬投与時の抗RSV中和活性の推移
 左図：本薬105 mg投与群、右図：プラセボ群
 縦軸：抗RSV中和抗体価、横軸：時間（日）
 赤線：抗RSV中和抗体価の推定値、赤網掛け：90パーセンタイル区間

また、004試験から得られた成績及びPPKモデル（6.2.2.1参照）に基づく本薬のAUC_{0-150 day}の個別推定値（範囲：3,050～11,700 $\mu\text{g}\cdot\text{日}/\text{mL}$ ）を用いて、有効性に関する曝露－反応解析が実施された。本薬のAUC_{0-150 day}の四分位値で群分けしたときの有効性の結果（Day 150までのRSVに関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）²⁰⁾の発現割合）は、表21のとおりであり、検討された曝露量範囲において、本薬のAUC_{0-150 day}とDay 150までのRSVに関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）の発現割合に明確な関連は認められなかった。

表21 004試験における本薬のAUC_{0-150 day}別の有効性の結果

評価項目	第1四分位まで	第2四分位まで	第3四分位まで	最大値まで	合計
Day 150までのRSVに関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）の発現割合	2.61 (15/575例)	3.68 (21/571例)	2.27 (13/573例)	1.92 (11/572例)	2.6 (60/2,291例)

%（例数）

各四分位のAUC_{0-150 day}推定値（ $\mu\text{g}\cdot\text{日}/\text{mL}$ ）は、下位から順に3,050以上5,430未満、5,430以上6,270未満、6,270以上7,240未満、7,240以上11,700以下

6.2.2.3 曝露－安全性解析

004試験及び007試験から得られた成績並びにPPKモデル（6.2.2.1参照）に基づく本薬のAUC_{0-150 day}の個別推定値（範囲：3,046～13,301 $\mu\text{g}\cdot\text{日}/\text{mL}$ ）を用いて、安全性に関する曝露－反応解析が実施された。本薬のAUC_{0-150 day}の四分位値で群分けしたときの有害事象、重篤な有害事象及び副作用の発現割合は、表22のとおりであった。004試験及び007試験の全体集団並びに007試験における在胎期間が35週以下の早産児、CLDを有する児及びCHDを有する児について、いずれの試験又は部分集団においても、

²⁰⁾ 受診（入院及び外来）を要し、以下のすべての要件を満たした、RSVによる下気道感染と定義された。

- ① 咳嗽又は呼吸困難
- ② 次のうち1つ以上が発現：喘鳴、胸壁の引き込み／陥凹、ラ音／断続性ラ音、低酸素血症、頻呼吸、呼吸器症状に起因する脱水
- ③ 上咽頭検体を用いたRT-PCRでRSV陽性

本薬の AUC_{0-150 day} と有害事象、重篤な有害事象又は副作用の発現割合に明確な関連性は認められなかった。

表 22 004 試験及び 007 試験における本薬の AUC_{0-150 day} 別の安全性の結果

試験又は部分集団		評価項目	第 1 四分位まで	第 2 四分位まで	第 3 四分位まで	最大値まで	合計
004 試験 ^{a)}		有害事象	82.8 (476/575 例)	78.7 (450/572 例)	77.5 (448/578 例)	71.0 (409/576 例)	77.5 (1,783/2,301 例)
		重篤な有害事象	9.4 (54/575 例)	7.5 (43/572 例)	13.3 (77/578 例)	16.7 (96/576 例)	11.7 (270/2,301 例)
		副作用	24.7 (142/575 例)	31.1 (178/572 例)	32.0 (185/578 例)	27.3 (157/576 例)	28.8 (662/2,301 例)
007 試験 ^{b)}	全体集団	有害事象	85.2 (92/108 例)	81.7 (89/109 例)	67.6 (73/108 例)	67.9 (74/109 例)	75.6 (328/434 例)
		重篤な有害事象	22.2 (24/108 例)	24.8 (27/109 例)	17.6 (19/108 例)	23.9 (26/109 例)	22.1 (96/434 例)
		副作用	43.5 (47/108 例)	36.7 (40/109 例)	25.9 (28/108 例)	22.0 (24/109 例)	32.0 (139/434 例)
	在胎期間 35 週以下	有害事象	85.9 (85/99 例)	79.8 (79/99 例)	69.7 (69/99 例)	65.0 (65/100 例)	75.1 (298/397 例)
		重篤な有害事象	20.2 (20/99 例)	23.2 (23/99 例)	18.2 (18/99 例)	22.0 (22/100 例)	20.9 (83/397 例)
		副作用	44.4 (44/99 例)	35.4 (35/99 例)	26.3 (26/99 例)	18.0 (18/100 例)	31.0 (123/397 例)
	CLD	有害事象	96.7 (29/30 例)	86.7 (26/30 例)	60.0 (18/30 例)	63.3 (19/30 例)	76.7 (92/120 例)
		重篤な有害事象	20.0 (6/30 例)	26.7 (8/30 例)	13.3 (4/30 例)	40.0 (12/30 例)	25.0 (30/120 例)
		副作用	56.7 (17/30 例)	43.3 (13/30 例)	16.7 (5/30 例)	23.3 (7/30 例)	35.0 (42/120 例)
	CHD	有害事象	83.3 (10/12 例)	76.9 (10/13 例)	91.7 (11/12 例)	76.9 (10/13 例)	82.0 (41/50 例)
		重篤な有害事象	33.3 (4/12 例)	30.8 (4/13 例)	41.7 (5/12 例)	38.5 (5/13 例)	36.0 (18/50 例)
		副作用	33.3 (4/12 例)	38.5 (5/13 例)	50.0 (6/12 例)	30.8 (4/13 例)	38.0 (19/50 例)

発現割合 (%) (例数)

各試験及び部分集団における各四分位の AUC_{0-150 day} (µg・日/mL) 推定値はそれぞれ以下のとおり

004 試験：下位から順に 3,046 以上 5,428 未満、5,428 以上 6,259 未満、6,259 以上 7,227 未満、7,227 以上 11,714 以下

007 試験 (全体集団)：下位から順に 3,943 以上 6,730 未満、6,730 以上 7,970 未満、7,970 以上 8,985 未満、8,985 以上 13,301 以下

007 試験 (在胎期間 35 週以下)：下位から順に 4,252 以上 6,842 未満、6,842 以上 8,083 未満、8,083 以上 9,131 未満、9,131 以上 13,301 以下

007 試験 (CLD)：下位から順に 5,168 以上 6,970 未満、6,970 以上 8,104 未満、8,104 以上 8,895 未満、8,895 以上 13,301 以下

007 試験 (CHD)：下位から順に 3,943 以上 6,390 未満、6,390 以上 6,898 未満、6,898 以上 8,164 未満、8,164 以上 9,741 以下

a) Day 42 までの非重篤な有害事象並びに Day 365 まで及び試験終了後に報告された重篤な有害事象が集計された。

b) 本薬投与後プラセボ投与開始前まで及びプラセボ投与後 14 日後までの非重篤な有害事象並びに生後 1 回目の流行シーズンの試験期間中に認められた重篤な有害事象が集計された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 申請用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の適切性について、臨床薬理の観点から以下のように説明している。

生後初回の RSV 流行シーズン (シーズン 1) を迎える後期早産児及び正期産児を対象とした第 I / II 相試験 (002 試験)²¹⁾ の PK データを用いた PPK 解析及びモデルに基づくメタアナリシス²²⁾ から、シーズン 1 を迎える健康な早産児及び正期産児に対し、本薬 105 mg の単回筋肉内投与により、RSV に関連す

²¹⁾ 後期早産児には本薬 20、50、75 又は 100 mg が、正期産児には本薬 100 mg がそれぞれ単回筋肉内投与された。

²²⁾ 002 試験の PK データは一次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述され、クリアランス (CL 及び Q) と分布容積 (Vc 及び Vp) にアロメトリックスケーリングに基づく体重の影響、CL に対する年齢の影響 (成熟関数として組入れ) 及び分布容積に対する年齢が共変量として選択された。文献報告における抗 RSV 中和活性と RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症 (MALRI) の関係性をモデル式で表現し、PPK モデルと組み合わせてシーズン 1 を迎える健康な早産児及び正期産児に本薬を投与したときの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症 (MALRI) の発現割合をシミュレーションした。

る医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）の発症を抑制する可能性が示唆された。また、本薬は外来抗原である RSV に対して直接作用するヒトモノクローナル抗体であり、RSV 感染症の重症化リスクの程度によらず効果を発揮すると考えられること等を踏まえ、シーズン 1 を迎える RSV 感染症の重症化リスクの高い児における本薬の用法・用量は、健康な早産児及び正期産児と同一とし、004 試験及び 007 試験を実施した。

以下の点を踏まえ、シーズン 1 を迎える健康な早産児及び正期産児並びに RSV 感染症の重症化リスクが高い児における本薬の申請用法・用量は適切と考える。

- RSV 感染症の発症抑制に対する本薬の PK パラメータ又は抗 RSV 中和活性の絶対的な閾値は確立されていないものの、004 試験において、本薬の $AUC_{0-150\text{ day}}$ と有効性及び安全性の間で明確な関連性が認められなかったことから（6.2.2.2 及び 6.2.2.3 参照）、004 試験において認められた本薬曝露量範囲において、本薬の有効性は期待でき、かつ重大な安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えること。
- 004 試験に組み入れられた児並びに 007 試験における CHD を有する児、CLD を有する児及び在胎期間 35 週以下の早産児における本薬の曝露量は、図 2 のとおりであった。007 試験の在胎期間が 35 週以下の早産児、CHD を有する児及び CLD を有する児における本薬の $AUC_{0-150\text{ day}}$ は、004 試験と比較して高値傾向であったものの、分布範囲は概ね重なっており、また、いずれのサブグループにおいても本薬の $AUC_{0-150\text{ day}}$ と安全性に明確な関連性は認められなかったこと（6.2.2.3 参照）。
- 004 試験及び 007 試験に組み入れられ、PK 評価が可能であったダウン症候群の児 6 例における本薬の $AUC_{0-150\text{ day}}$ は、004 試験の全体集団の分布と比較して低値に偏る傾向は認められなかった（図 2 参照）。また、004 試験及び 007 試験において、免疫不全²³⁾を伴う児に対して本薬を投与したときの PK は得られなかったものの、本薬による RSV の中和に宿主の免疫系の調節を必要としないこと等を踏まえると、免疫不全を伴う児においても、本剤の有効性は期待できると考える。
- 本薬の臨床試験において組み入れられた児の体重の下限は 1.1 kg であった。PPK モデル（6.2.2.1 参照）を用いて体重 0.5～1.1 kg の低体重児において本薬を申請用法・用量で投与した時の本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-150\text{ day}}$ をシミュレーション²⁴⁾したところ、それぞれ 329 $\mu\text{g/mL}$ 及び 13,752 $\mu\text{g}\cdot\text{日/mL}$ と推定され、いずれも 004 試験及び 007 試験における本薬曝露量（表 19 参照）よりも高値となることが示唆された。当該予測曝露量は、健康成人を対象とした第 I 相試験（001 試験）において忍容性が確認されている本薬 3,000 mg を単回点滴静脈内投与したときの本薬曝露量（ $C_{\max}$: 1,050 $\mu\text{g/mL}$ 及び $AUC_{0-150\text{ day}}$: 33,300 $\mu\text{g}\cdot\text{日/mL}$ ）の 50%以下であり、体重 0.5～1.1 kg の低体重児において本薬を申請用法・用量で投与したときに安全性上の大きな懸念が生じる可能性は低いと考えるものの、体重 1.1 kg 未満の児に対する本剤の投与経験はないこと、曝露量が高値となる可能性があることを踏まえ、添付文書において、体重 1.1 kg 未満の児に対してはベネフィットとリスクを勘案して慎重に投与を決定する旨の注意喚起を行うこととする。

²³⁾ 以下のいずれかに該当する児

- 原発性免疫不全症又は二次性免疫不全
- 造血器悪性腫瘍、固形腫瘍、骨髄不全症、造血幹細胞移植実施又は固形臓器移植実施
- 腎疾患、リウマチ若しくは炎症性疾患を有する又は免疫抑制を伴う薬剤を使用している

²⁴⁾ 体重 0.5 kg、0.6 kg、0.7 kg、0.8 kg、0.9 kg、1.0 kg 及び 1.1 kg の仮想被験者を 1 例ずつ生成し、生後 1 日目に本薬を投与したときの本薬曝露量（各体重区分に該当する児の相対的頻度を重みとした平均値）をシミュレーションした。在胎期間、経時的な体重増加及び各体重区分に該当する児の相対的頻度は CDC 出生データベースに基づき算出した。

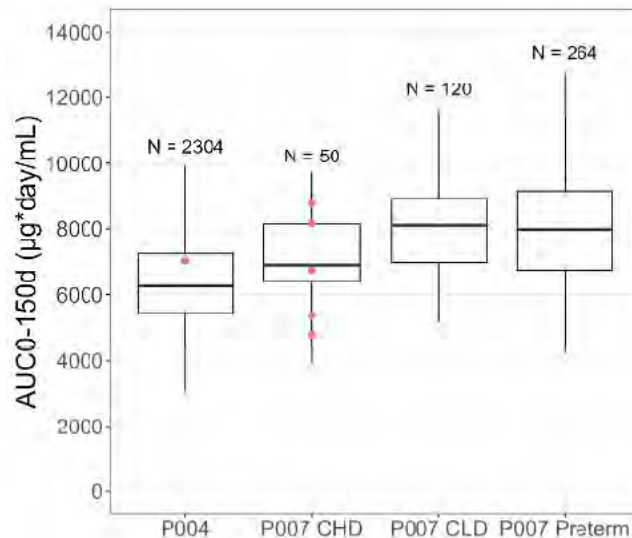


図2 004試験及び007試験サブグループでの本薬 AUC_{0-150 day}

左から順に、004試験、007試験のCHDを有する児、CLDを有する児、及び在胎期間35週以下の早産児

赤点：ダウン症候群の児における実測値

箱：25～75パーセンタイル値、箱内の線：中央値、ひげ線部：最小値は25パーセンタイル値から四分位範囲の1.5倍を引いた値の範囲内にある最小の実測値。最大値は75パーセンタイル値から四分位範囲の1.5倍を足した範囲内にある最大の実測値。

機構は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について、臨床薬理の観点から受入れ可能と考える。ただし、本剤の用法・用量の適切性については、臨床試験における有効性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）を踏まえて、7.R.5 で引き続き議論する。

6.R.2 心肺バイパス手術又は体外式膜型人工肺を用いた処置後の本薬の補充投与について

申請者は、心肺バイパス手術（CPB）又は体外式膜型人工肺（ECMO）を用いた処置後の本薬の補充投与について、以下のように説明している。

本薬を単回筋肉内投与した後の児に対して、CPB 又は ECMO を用いた処置を実施した場合、回路中のバイオマテリアル表面への本薬の吸着により、血清中本薬濃度が低下する可能性がある。以下の点から、個々の児における補充投与の必要性を検討の上で、補充投与が必要と考えられる場合には、本薬の投与からの経過日数によらず、術後安定した時点で速やかに本薬 105 mg の補充投与を実施することが望ましいと考える。

- 007 試験では、CPB 又は ECMO を用いた処置後に医療上の必要性に基づき、治験薬の補充投与が可能であった。実際に、007 試験シーズン 1 の本剤群では、8 例で CPB 又は ECMO を用いた処置が実施され、そのうち 3 例で本薬 105 mg の補充投与が行われた。そのうち 1 例（Day 157 に追加投与を実施）において追加投与後 13 日目に上気道感染の有害事象が認められたが、当該事象は非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。
- 007 試験において CPB 又は ECMO を用いた処置の前後の本薬 PK データは収集されなかったものの、本薬と同様に抗 RSV F タンパク質に対するモノクローナル抗体であるパリビズマブ及びニルセビマブにおいては、それぞれ 58% 及び 12～65% の血清中薬物濃度の低下が認められている²⁵⁾。PPK モデル（6.2.2.1 参照）を用いて、CPB 又は ECMO を用いた処置後に血清中本薬濃度が 50% 低下、又は全く低下しない場合における、本薬の補充投与の有無別の本薬曝露量をシミュレーションした

²⁵⁾ J Pediatr 2003; 143: 532-40、令和 6 年 2 月 20 日付け「ベイフォータス筋注 50 mg シリンジ、同筋注 100 mg シリンジ」審査報告書 6.R.2

結果は、表 23 のとおりであった。補充投与時に本薬の曝露量が最も上昇するケースとして、 t_{max} 付近となる Day 7 において、CPB 又は ECMO を用いた処置による本薬の血清中濃度の低下がなく、Day 8 に本薬 105 mg の補充投与を行った場合が想定される。当該条件における本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-150 \text{ day}}$ は、いずれも 004 試験及び 007 試験における本薬曝露量（表 19 参照）よりも高値となることが示唆された。しかしながら、当該予測曝露量は、001 試験で健康成人において忍容性が確認されている本薬 3,000 mg を単回点滴静脈内投与したときの本薬曝露量（ C_{max} : 1,050 $\mu\text{g/mL}$ 及び $AUC_{0-150 \text{ day}}$: 33,300 $\mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$ ）を下回っており、補充投与により本薬曝露量が最も上昇する場合においても、安全性上の大きな懸念が生じる可能性は低いと考える。

表 23 CPB 又は ECMO を用いた処置の実施後の乳幼児における血清中本薬曝露量

想定シナリオ		C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-150 \text{ day}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$)
本薬 PK に対する CPB 又は ECMO を用いた処置の影響	補充投与		
	なし	150 (24.0)	7,760 (20.2)
血清中本薬濃度の低下なし	あり	269 (22.2)	15,200 (19.8)
CPB 又は ECMO を用いた処置後、 血清中本薬濃度が 50%低下	なし	150 (24.1)	5,470 (20.4)
	あり	225 (22.2)	12,900 (19.7)

幾何平均値（幾何 CV%）

本薬 105 mg 筋肉内投与後 7 日目に CPB 又は ECMO を用いた処置を実施し、補充投与ありの場合には、8 日目に本薬 105 mg を筋肉内に補充投与

機構は、以下のように考える。

上記の予測結果を踏まえると、CPB 又は ECMO を用いた処置後の本薬の補充投与により本薬曝露量が最も上昇すると想定される条件であっても安全性上の懸念が生じる可能性が低いとの申請者の説明は理解可能である。その上で、本薬について CPB 又は ECMO を用いた処置後の血清中濃度の低下の程度は明確でなく、処置後に本薬血中濃度が著しく低下し、有効性に影響する可能性も否定できないことを踏まえると、本薬の単回筋肉内投与からの経過日数によらず、術後安定した時点で速やかに本薬 105 mg を補充投与することに大きな問題はない。ただし、臨床試験において本薬の補充投与を受けた治験参加者は極めて限られていることから、CPB 又は ECMO を用いた処置実施後に本薬を補充投与したときの安全性及び有効性については製造販売後において引き続き情報収集する必要がある。

6.R.3 ADA について

申請者は、004 試験及び 007 試験における ADA の発現状況、並びに ADA が本薬の PK、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

- 004 試験及び 007 試験において、本薬の投与後に ADA の発現が認められた児の割合²⁶⁾はそれぞれ 22.8% (515/2,254 例) 及び 13.0% (34/261 例) であった。また、PPK モデル（6.2.2.1 参照）により推定した、ADA 陰性例（2,198 例）と比較した ADA 陽性例（203 例）における $AUC_{0-150 \text{ day}}$ の幾何平均比（90%CI）は 0.94 (0.92, 0.97) であり、ADA 陽性例及び陰性例で本薬の PK は概ね同程度であった。
- 004 試験及び 007 試験における、Day 150 までの ADA 発現有無別での、Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）の発現率²⁷⁾ [95%CI]（発現割合）は、004 試験の

²⁶⁾ 004 試験では、Day 515 までに本薬投与後に 1 回以上 ADA が測定された治験参加者数を評価例数とし、そのうち 1 時点以上で ADA 陽性となった治験参加者を ADA 陽性例とした。また、007 試験では、Day 250 までに Day 240 に規定されていた ADA 評価が実施された治験参加者数を評価例数とし、そのうち 1 時点以上で ADA 陽性となった治験参加者を ADA 陽性例とした。

²⁷⁾ 初回イベント発現者数を、各被験者について投与後最大 150 日間の観察期間における追跡時間（イベント発現の有無にかかわらず）を合計した総追跡期間で除して算出された。

ADA 陽性例及び陰性例でそれぞれ 0.125 [0.068, 0.209] (14/120 例) 及び 0.022 [0.016, 0.030] (41/1,898 例) であり、007 試験の ADA 陽性例及び陰性例でそれぞれ 0.256 [0.053, 0.748] (3/13 例) 及び 0.030 [0.013, 0.059] (8/273 例) であった。Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症 (MALRI) の発現率は ADA 陰性例と比較して ADA 陽性例で高い傾向が認められたものの、ADA の初回評価時点 (Day 150) は RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症 (MALRI) のほぼすべてのイベントが発現した後であったため、ADA と RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症 (MALRI) の発現時期の関連性は評価できなかった。

- 004 試験及び 007 試験における ADA 発現有無別の重篤な有害事象、並びに特に注目すべき有害事象 (AESI) として規定されたアナフィラキシー/過敏症及び発疹²⁸⁾の発現割合は表 24 のとおりであった。004 試験及び 007 試験における重篤な有害事象の発現割合は、ADA 陽性例及び陰性例で概ね同程度であり、また、アナフィラキシー/過敏症又は発疹は ADA 陽性例において認められなかった。

表 24 004 試験及び 007 試験における ADA 発現有無別の重篤な有害事象、アナフィラキシー/過敏症及び発疹の発現割合

試験	ADA 発現 ^{a)}	重篤な有害事象 ^{b)}	アナフィラキシー/過敏症 ^{c)}	発疹 ^{c)}
004 試験	陽性	11.7 (42/358 例)	0 (0/120 例)	0 (0/120 例)
	陰性	11.9 (214/1,793 例)	0.1 (1/1,903 例)	0.5 (10/1,903 例)
007 試験	陽性	23.7 (9/38 例)	0 (0/38 例)	0 (0/38 例)
	陰性	22.7 (63/278 例)	0 (0/278 例)	0.7 (2/278 例)

% (例数)

a) 重篤な有害事象発現割合の集計において、ADA 発現有無は、004 試験及び 007 試験でそれぞれ Day 365 まで及び Day 240 までの ADA 発現状況に基づき評価された。

アナフィラキシー/過敏症及び発疹の集計において、ADA 発現有無は、004 試験及び 007 試験でそれぞれ Day 150 及び Day 240 までの ADA 発現状況に基づき評価された。

b) 004 試験及び 007 試験でそれぞれ Day 365 まで及び生後 1 回目の流行シーズンの試験期間中に認められた重篤な有害事象が集計された。

c) Day 42 までに認められたアナフィラキシー/過敏症又は発疹

機構は、以下のように考える。

本薬投与後に ADA 発現が認められた児の数は限られており、結果解釈には注意を要するものの、ADA の発現による本薬の PK 及び安全性への明確な影響は認められなかったとの申請者の説明は理解可能である。ただし、ADA 陽性例において Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症 (MALRI) の発現率が高い傾向が認められていることを踏まえ、添付文書において、ADA の発現が認められた旨及び有効性への影響は明らかでない旨の情報提供を行うとともに、製造販売後において ADA が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響に関する報告がないか注視し、新たな知見が得られた場合は速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

²⁸⁾ 各 AESI の定義は、以下のとおり。なお、AESI の収集期間は、初回の治験薬投与後の Day 1 から Day 42 (ただし、非盲検下でのパリビズマブ投与後に認められた事象は収集しない) とされた。

アナフィラキシー/過敏症: MedDRA PT アナフィラキシー、血管浮腫、気管支痙攣、薬物過敏症 (薬物に関連するアレルギー反応)、呼吸困難 (息苦しさ)、過敏症、発声障害及び喘鳴に該当する事象

発疹: MedDRA PT 急性汎発性発疹性膿疱症、薬疹、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、多形紅斑、剥脱性の性質を有する全身性皮膚疹 (剥脱性皮膚炎及び剥脱性発疹を含む)、ステイーヴンス・ジョンソン症候群、中毒表皮壊死融解症及び蕁麻疹に該当する事象

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 25 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 25 臨床試験の概要

実施地域	試験名 (JRCT 番号)	相	対象	登録例数	用法・用量	主な評価項目
国際共同	004 試験 (JRCT2051210019)	II/III	シーズン 1 を迎える健康な正期産児及び早産児（在胎期間 29 週以上）	① 2,421 例 ② 1,211 例	①本剤 105 mg 又は②プラセボを単回筋肉内投与	有効性 安全性
国際共同	007 試験 (JRCT2031210664)	III	シーズン 1 : シーズン 1 を迎える、在胎期間が 35 週以下の早産児又は CLD 若しくは血行動態に影響を及ぼす CHD を有する児 シーズン 2 : シーズン 1 に組み入れられた児のうち、シーズン 2 を迎える、CLD 若しくは CHD を有する又は RSV 感染症の重症化リスクが高い児	シーズン 1 : ① 450 例 ② 451 例 シーズン 2 : 117 例	シーズン 1 : ① 本剤 105 mg を単回筋肉内投与後、28 日目にプラセボを単回筋肉内投与 ② パリビズマブ 15 mg/kg を月 1 回の頻度で 3～5 回筋肉内投与 シーズン 2 : 本剤 210 mg を単回筋肉内投与	安全性 有効性 PK

7.1 国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2：004 試験＜2021 年 4 月～2024 年 7 月＞）

生後 1 年以内で初回 RSV 流行シーズン（シーズン 1）を迎える健康な正期産児／後期早産児（在胎期間 35 週以上）及び早期早産児／中期早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）（目標例数：3,300 例（本剤群 2,200 例、プラセボ群 1,100 例）²⁹⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、南アフリカ、米国、中国等 22 の国又は地域で実施された³⁰⁾。本試験の主な選択・除外基準は表 26 のとおりであった。

表 26 主な選択・除外基準

選択基準	- 健康である（既往歴及び身体所見・身体検査結果に基づく） - 正期産児／後期早産児（在胎期間が 35 週以上）又は早期早産児／中期早産児（在胎期間が 29 週以上 34 週 6 日以下） - 生後 2 週間超 1 年以内（後期第 II 相コホート）又は生後 1 年以内（第 III 相コホート）で初回 RSV 流行シーズンを迎える
除外基準	- 各国及び地域のガイドライン又は学会によりパリビズマブ投与が推奨されている - 本剤の成分に対する過敏症を有する - 筋肉内注射が禁忌となる出血障害を有する - 本剤投与前 72 時間以内に、直腸温 38.1℃又は腋窩体温 37.8℃以上の発熱がある - RSV 予防を目的としたワクチン（妊娠中の母体への RSV ワクチン接種を含む）又はモノクローナル抗体の投与歴がある

用法・用量は、本剤 105 mg 又はプラセボを、大腿部側面（外側広筋）に単回筋肉内投与することとされた。

無作為化³¹⁾された 3,632 例（本剤群 2,421 例、プラセボ群 1,211 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与さ

²⁹⁾ 本剤の使用に関する十分な安全性情報を収集することを目的として設定された。有効性について、本剤群 2,200 例及びプラセボ群 1,100 例とした場合、主要評価項目である Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）のプラセボ群の累積発生割合を 10%、有効率を 70%、脱落割合を 5%と仮定すると、片側有意水準 2.5%の下で、プラセボ群に対する本剤群の有効率が 25%を超えることを示すための検出力は 95%超となると計算された。なお、目標症例数は最大 10%増加させることができると規定された。

³⁰⁾ 生後 2 週間超 1 年以内の児（300 例）を対象とした後期第 II 相コホートに引き続き、生後 1 年以内の児（約 3,000 例）を対象とした第 III 相コホートが実施された。なお、すべての治験参加者に対し、シーズン 1（Day 365 まで）の評価が実施され、一部の治験参加者（後期第 II 相コホートの 300 例及び第 III 相コホートの最初の約 1,350 例）に対してはシーズン 2（Day 365 から Day 515 まで）のフォローアップが継続された。

³¹⁾ 地域（北半球／南半球）、在胎期間（29 週以上 35 週未満／35 週以上）及び同意取得時の月齢（6 カ月未満／6 カ月以上）が層別因子とされ、在胎期間 29 週以上 35 週未満の早期早産児／中期早産児は 600 例以上、0～8 カ月齢の治験参加者の組入れは全体の 90%以上とされた。

れた 3,614 例（本剤群 2,411 例、プラセボ群 1,203 例³²⁾）から、複数回試験に登録された 3 例を除いた 3,611 例（本剤群 2,409 例、プラセボ群 1,202 例）が安全性解析対象集団とされた。さらに、治験薬の不適切な保管（本剤群 5 例、プラセボ群 2 例）及び不正行為の疑い（本剤群 5 例）に該当する治験参加者を除いた 3,599 例（本剤群 2,398 例、プラセボ群 1,201 例）が最大解析対象集団（FAS）とされ、有効性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤群 6.8%（164/2,421 例）及びプラセボ群 7.0%（85/1,211 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（本剤群 75 例、プラセボ群 40 例）、追跡不能（本剤群 67 例、プラセボ群 35 例）、医師の判断（本剤群 15 例、プラセボ群 4 例）、死亡（本剤群 6 例、プラセボ群 3 例）等であった。

有効性の主要評価項目である、Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）³³⁾の発現率は、表 27 のとおりであり、有効率³⁴⁾の 95% CI の下限が事前規定された優越性マージン 25% を超えたことから、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

表 27 Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）の発現率（004 試験、FAS）

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (2,398 例)	プラセボ群 (1,201 例)	本剤群 (129 例)	プラセボ群 (57 例)
イベント数 (割合)	60 (2.5%)	74 (6.2%)	2 (1.6%)	2 (3.5%)
イベント発現率 ^{a)} (150 日当たりの発現者数)	0.026	0.065	0.016	0.036
有効率 (%) ^{b)} [95%CI] ^{c)}	60.4 [44.1, 71.9]		56.8 [-212.9, 94.0]	
p 値 ^{d)}	<0.001			

a) 初回イベント発現者数を、各治験参加者について投与後最大 150 日間の観察期間における追跡時間（イベント発現の有無にかかわらず）を合計した総追跡期間で除して算出された。

b) $\{1 - (\text{本剤群のイベント発現率} / \text{プラセボ群のイベント発現率})\} \times 100$

c) 投与群、地域（北半球／南半球）、在胎期間（29 週以上 35 週未満／35 週以上）及び同意取得時の月齢（6 カ月未満／6 カ月以上）を共変量とした（日本人部分集団に対しては投与群のみ）、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル。追跡期間の対数がオフセット項に設定された。有効率に対する優越性マージン 25%。

d) Communications in Statistics - Theory and Methods 1998; 27: 1305–22 の方法により算出

有害事象及び副作用³⁵⁾は、Day 365 までに本剤群 77.3%（1,862/2,409 例）及び 28.9%（696/2,409 例）、プラセボ群 77.7%（934/1,202 例）及び 28.6%（344/1,202 例）に認められ、主な事象は表 28 のとおりであった。

³²⁾ プラセボ群に割り付けられ、本剤を投与された 1 例を含む。当該治験参加者は、有効性解析対象集団ではプラセボ群、安全性解析対象集団では本剤群として扱われた。

³³⁾ 受診（入院及び外来）を要し、以下の全ての要件を満たした、RSV による下気道感染と定義された。

① 咳嗽又は呼吸困難

② 次のうち 1 つ以上が発現：喘鳴、胸壁の引き込み／陥凹、ラ音／断続性ラ音、低酸素血症、頻呼吸、呼吸器症状に起因する脱水

③ 上咽頭検体を用いた RT-PCR で RSV 陽性

³⁴⁾ $\{1 - (\text{本剤群のイベント発現率} / \text{プラセボ群のイベント発現率})\} \times 100$

³⁵⁾ 治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと評価された有害事象

表 28 Day 365 までにいずれかの群で 1%以上に認められた有害事象及び副作用 (004 試験、安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (2,409 例)	プラセボ群 (1,202 例)	本剤群 (2,409 例)	プラセボ群 (1,202 例)
全有害事象/副作用	1,862 (77.3)	934 (77.7)	696 (28.9)	344 (28.6)
易刺激性	582 (24.2)	303 (25.2)	371 (15.4)	172 (14.3)
上気道感染	357 (14.8)	189 (15.7)	1 (0.0)	1 (0.1)
傾眠	347 (14.4)	199 (16.6)	248 (10.3)	129 (10.7)
体温上昇	215 (8.9)	110 (9.2)	25 (1.0)	11 (0.9)
鼻閉	205 (8.5)	98 (8.2)	3 (0.1)	0
咳嗽	201 (8.3)	93 (7.7)	2 (0.1)	0
鼻漏	170 (7.1)	72 (6.0)	3 (0.1)	2 (0.2)
食欲減退	161 (6.7)	93 (7.7)	83 (3.4)	54 (4.5)
注射部位疼痛	156 (6.5)	96 (8.0)	156 (6.5)	96 (8.0)
下痢	140 (5.8)	78 (6.5)	11 (0.5)	11 (0.9)
上咽頭炎	140 (5.8)	78 (6.5)	0	0
注射部位紅斑	107 (4.4)	43 (3.6)	107 (4.4)	43 (3.6)
気管支炎	82 (3.4)	34 (2.8)	0	0
注射部位腫脹	77 (3.2)	38 (3.2)	77 (3.2)	38 (3.2)
細気管支炎	76 (3.2)	38 (3.2)	0	0
生歯	74 (3.1)	27 (2.2)	0	0
COVID-19	68 (2.8)	33 (2.7)	0	0
嘔吐	65 (2.7)	29 (2.4)	7 (0.3)	1 (0.1)
おむつ皮膚炎	63 (2.6)	36 (3.0)	0	0
気道感染	59 (2.4)	26 (2.2)	0	0
発疹	59 (2.4)	19 (1.6)	3 (0.1)	1 (0.1)
便秘	52 (2.2)	28 (2.3)	2 (0.1)	2 (0.2)
結膜炎	52 (2.2)	25 (2.1)	1 (0.0)	0
鼻炎	52 (2.2)	23 (1.9)	1 (0.0)	0
肺炎	51 (2.1)	37 (3.1)	0	0
湿疹	50 (2.1)	17 (1.4)	2 (0.1)	2 (0.2)
鼓腸	48 (2.0)	21 (1.7)	9 (0.4)	1 (0.1)
胃腸炎	46 (1.9)	18 (1.5)	0	0
汗疹	45 (1.9)	19 (1.6)	0	0
発熱	43 (1.8)	22 (1.8)	6 (0.2)	4 (0.3)
腹痛	29 (1.2)	12 (1.0)	1 (0.0)	0
胃食道逆流性疾患	29 (1.2)	16 (1.3)	0	0
下気道感染	29 (1.2)	17 (1.4)	0	0
アトピー性皮膚炎	24 (1.0)	9 (0.7)	0	0
くしゃみ	16 (0.7)	13 (1.1)	0	0
乳児疳痛	13 (0.5)	12 (1.0)	0	0
RS ウイルス細気管支炎	6 (0.2)	15 (1.2)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は、本剤群 7 例 (死亡 3 例³⁰⁾、乳児突然死症候群、ブドウ球菌性敗血症、誤嚥、肺臓炎各 1 例)、プラセボ群 3 例 (死亡、熱傷、凝血異常・僧帽弁疾患・COVID-19・COVID-19 肺炎・急性腎障害・急性呼吸不全各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の発現状況は、表 29 のとおりであった。本剤群の体温上昇 (1 例) 及びプラセボ群の前駆 B 細胞型急性白血病 (1 例) は治験薬との因果関係ありとされ、その転帰はそれぞれ回復及び未回復であった。

³⁰⁾ うち 1 例は、Day 85 に試験を中止し、Day 487 に死亡した。

表 29 Day 365 までに認められた重篤な有害事象 (004 試験、安全性解析対象集団)

本剤群	282 例 [肺炎 43 例、細気管支炎 32 例、胃腸炎 20 例、気管支炎 16 例、下気道感染 13 例、尿路感染 12 例、熱性痙攣 10 例、上気道感染 9 例、ウイルス性肺炎 7 例、COVID-19、細菌性肺炎、RS ウイルス感染各 6 例、単径ヘルニア、RS ウイルス細気管支炎、喘息各 5 例、高ビリルビン血症、ウイルス性胃腸炎、喉頭炎、急性中耳炎、気道感染各 4 例、貧血、死亡、COVID-19 肺炎、蜂巣炎、赤痢、ロタウイルス胃腸炎、インフルエンザ、ライノウイルス感染、ウイルス感染、ウイルス性発疹、頭部損傷、痙攣発作各 3 例、停留精巣、下痢、アデノウイルス性胃腸炎、手足口病、パラインフルエンザウイルス感染、マイコプラズマ性肺炎、RS ウイルス肺炎、肺結核、急性腎盂腎炎、ブドウ球菌性敗血症、扁桃炎、頭蓋骨骨折、脱水、顔面麻痺各 2 例、心不全、先天性膀胱尿管逆流、包茎、未熟児網膜症、輪状咽頭機能不全、小腸炎、胃炎、胃食道逆流性疾患、吐血、嘔吐、発熱、乳児突然死症候群、新生児高ビリルビン血症、アデノウイルス感染、菌血症、マイコプラズマ性気管支炎、ウイルス性気管支炎、感染性クループ、デング熱、感染性下痢、エンテロウイルス感染、精巣上体炎、突発性発疹、ウイルス性消化管感染、HIV 感染、ヘルパンギーナ、膿痂疹、ウイルス性下気道感染、乳様突起炎、髄膜炎、メタニューモウイルス肺炎、上咽頭炎、骨髄炎、中耳炎、パラインフルエンザウイルス気管支炎、寄生虫性胃腸炎、咽頭炎、大腸菌性肺炎、インフルエンザ性肺炎、クレブシエラ菌性肺炎、鼻咽喉炎、サルモネラ菌血症、敗血症、副鼻腔炎、レンサ球菌性敗血症、気管炎、水痘帯状疱疹性肺炎、ウイルス性上気道感染、偶発的製品曝露、頭蓋脳損傷、硬膜外血腫、転倒、中毒、熱傷、体温上昇、栄養補給障害、栄養障害、脳損傷、ジスキネジア、てんかん、不全片麻痺、水頭症、運動発達遅滞、部分発作、てんかん重積状態、くも膜下出血、硬膜下滲出液、尿細管間質性腎炎、急性呼吸不全、無呼吸、誤嚥、BRUE、気管支閉塞、小児喘息、線維索性気管支炎、肺臓炎、呼吸窮迫、呼吸不全、チアノーゼ、血液量減少性ショック各 1 例 (重複あり)]
プラセボ群	151 例 [肺炎 30 例、細気管支炎 19 例、RS ウイルス細気管支炎 13 例、RS ウイルス肺炎 8 例、胃腸炎、気管支炎、COVID-19 各 7 例、単径ヘルニア 5 例、下気道感染、尿路感染、気道感染、COVID-19 肺炎各 4 例、RS ウイルス感染、熱性痙攣各 3 例、小腸炎、発熱、細菌性肺炎、ウイルス性胃腸炎、蜂巣炎、ウイルス感染、感染性下痢、中耳炎、ウイルス性喉頭炎、熱傷、体温上昇、体重減少、喘息、気管支閉塞各 2 例、凝血異常、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、心肺停止、僧帽弁疾患、下痢、嘔吐、横隔膜ヘルニア、腸炎、腸閉塞、臍ヘルニア、死亡、薬剤離脱症候群、高ビリルビン血症、乳アレルギー、上気道感染、ウイルス性肺炎、喉頭炎、ロタウイルス胃腸炎、手足口病、急性腎盂腎炎、扁桃炎、感染性クループ、ヘルパンギーナ、上咽頭炎、インフルエンザ性肺炎、細菌感染、カンピロバクター胃腸炎、コロナウイルス性肺炎、細菌性リンパ節炎、眼窩周囲蜂巣炎、レンサ球菌性菌血症、全身性ウイルス感染、細菌性扁桃炎、ウイルス性気管支炎、SARS-CoV-2 曝露、硬膜下出血、脱水、栄養補給障害、発育不全、ラクトース不耐性、体重増加不良、前駆 B 細胞型急性白血病、痙攣発作、急性腎障害、急性呼吸不全、呼吸不全、気管支反応性亢進、呼吸困難、間質性肺疾患、閉塞性気道障害、気胸、肺高血圧症、睡眠時無呼吸症候群、褥瘡性潰瘍各 1 例 (重複あり)]

日本人部分集団における有害事象及び副作用は、本剤群で 62.8% (81/129 例) 及び 11.6% (15/129 例)、プラセボ群で 57.9% (33/57 例) 及び 17.5% (10/57 例)、主な事象は表 30 のとおりであった。

表 30 Day 365 までに日本人部分集団においていずれかの群で 1%以上に認められた有害事象及び副作用
(004 試験、安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (129 例)	プラセボ群 (57 例)	本剤群 (129 例)	プラセボ群 (57 例)
全有害事象/副作用	81 (62.8)	33 (57.9)	15 (11.6)	10 (17.5)
注射部位紅斑	11 (8.5)	4 (7.0)	11 (8.5)	4 (7.0)
鼻漏	9 (7.0)	3 (5.3)	0	0
上気道の炎症	9 (7.0)	4 (7.0)	0	0
易刺激性	7 (5.4)	7 (12.3)	1 (0.8)	2 (3.5)
注射部位腫脹	6 (4.7)	3 (5.3)	6 (4.7)	3 (5.3)
上気道感染	6 (4.7)	4 (7.0)	0	0
傾眠	6 (4.7)	9 (15.8)	1 (0.8)	3 (5.3)
咳嗽	6 (4.7)	1 (1.8)	0	0
便秘	5 (3.9)	0	0	0
おむつ皮膚炎	5 (3.9)	0	0	0
下痢	4 (3.1)	1 (1.8)	0	0
発熱	4 (3.1)	2 (3.5)	0	0
RS ウイルス感染	4 (3.1)	1 (1.8)	0	0
体温上昇	4 (3.1)	5 (8.8)	0	1 (1.8)
乳児湿疹	4 (3.1)	4 (7.0)	0	0
汗疹	4 (3.1)	3 (5.3)	0	0
上咽頭炎	3 (2.3)	5 (8.8)	0	0
喘息	3 (2.3)	1 (1.8)	0	0
気管支炎	2 (1.6)	0	0	0
COVID-19	2 (1.6)	1 (1.8)	0	0
膿痂疹	2 (1.6)	0	0	0
肺炎	2 (1.6)	0	0	0
鼻炎	2 (1.6)	0	0	0
尿路感染	2 (1.6)	0	0	0
ウイルス感染	2 (1.6)	0	0	0
免疫反応	2 (1.6)	0	0	0
神経過敏	2 (1.6)	0	1 (0.8)	0
鼻閉	2 (1.6)	1 (1.8)	0	0
湿疹	2 (1.6)	2 (3.5)	0	0
脂漏性皮膚炎	2 (1.6)	1 (1.8)	0	0
小球性貧血	1 (0.8)	1 (1.8)	0	0
眼脂	1 (0.8)	1 (1.8)	0	0
胃腸炎	1 (0.8)	1 (1.8)	0	0
爪囲炎	1 (0.8)	1 (1.8)	0	0
皮膚炎	1 (0.8)	1 (1.8)	0	0
食欲減退	0	3 (5.3)	0	1 (1.8)
RS ウイルス肺炎	0	2 (3.5)	0	0
注射部位疼痛	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)
裂肛	0	1 (1.8)	0	0
横隔膜ヘルニア	0	1 (1.8)	0	0
鼠径ヘルニア	0	1 (1.8)	0	0
臍ヘルニア	0	1 (1.8)	0	0
エンテロウイルス感染	0	1 (1.8)	0	0
RS ウイルス細気管支炎	0	1 (1.8)	0	0
ライノウイルス感染	0	1 (1.8)	0	0
熱性痙攣	0	1 (1.8)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

日本人部分集団において、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象の発現状況は表 31 のとおりであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 31 Day 365 までに日本人部分集団で認められた重篤な有害事象 (004 試験、安全性解析対象集団)

本剤群	14 例 [喘息 3 例、肺炎、RS ウイルス感染、尿路感染各 2 例、気管支炎、ウイルス性気管支炎、膿痂疹、中耳炎、パラインフルエンザウイルス気管支炎、細菌性肺炎、ウイルス性肺炎、頭蓋骨骨折、顔面麻痺、線維素性気管支炎各 1 例 (重複あり)]
プラセボ群	9 例 [RS ウイルス肺炎 2 例、横隔膜ヘルニア、単径ヘルニア、臍ヘルニア、RS ウイルス感染、COVID-19、RS ウイルス細気管支炎、熱性痙攣、喘息各 1 例 (重複あり)]

7.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : 007 試験<2021 年 11 月～継続中 (データカットオフ日 : 2024 年 2 月 5 日) >)

生後 1 年以内で初回 RSV 流行シーズン (シーズン 1) を迎える、在胎期間 35 週 0 日以下の早産児又は CLD 若しくは血行動態に影響を及ぼす CHD を有する児 (目標例数 1,000 例 (本剤群 500 例、パリーブズマブ群 500 例)³⁷⁾ を対象に、本剤の安全性、有効性及び PK を検討することを目的として、実薬対照無作為化部分盲検並行群間比較試験が日本、南アフリカ、メキシコ等 27 の国又は地域で実施された。なお、本申請に当たっては、2023 年 12 月 21 日までに組み入れられた治験参加者のシーズン 1 初回投与後 Day 42 までの安全性評価結果が得られた 2024 年 2 月 5 日時点の中間解析の結果が提出された。本試験の主な選択・除外基準は表 32 のとおりであった。

表 32 主な選択・除外基準

選択基準	- 各地域のガイドライン又は学会によりパリーブズマブの投与が推奨されており、かつ、以下の基準を 1 つ以上満たす。 - 在胎期間が 35 週 0 日以下の早産児 - 以下の基準を満たす CLD 又は CHD を有する児 - 在胎期間が 32 週 0 日以下かつ医学的介入/管理 (酸素補給、気管支拡張薬又は慢性全身性コルチコステロイド) を出生後 28 日以上必要とする、又は各地域のガイドライン若しくは学会の基準による CLD を有する - 未手術若しくは部分的に治療した CHD、肺高血圧症 (肺動脈収縮期圧が 40 mmHg 以上又は収縮期血圧の 1/2 以上等) の記録がある非チアノーゼ性心疾患、管理のために毎日治療薬を必要とするうっ血性心不全、又は小児循環器専門医の診断、各地域のガイドライン若しくは学会の基準による、血行動態に影響を及ぼす CHD を有する - 生後 1 年以内で初回 RSV 流行シーズンを迎える
除外基準	- 組入れ時に人工呼吸器を必要とする - 余命が 6 カ月未満である - 既知の肝機能障害、腎機能障害又は慢性的発作性疾患を有する - 無作為化の時点で入院している (無作為化後 7 日以内に退院の見込みである場合を除く) - 重度免疫不全を有する又は重度の免疫抑制状態である - 無作為化後 60 日以内に心臓外科手術により CHD が血行動態に影響を及ぼさなくなる、又は人工心肺を必要とする心臓外科手術を実施することが予測される - 組入れの時点又は無作為化後 60 日以内に ECMO 又は持続的気道陽圧法を必要とする - 本試験期間中に心臓移植の実施が予測又は計画されている - 投与前 7 日以内に下気道感染症の症状 (咳嗽、呼吸困難かつ喘鳴、胸壁の引き込み/陥凹、頻呼吸が一つ以上) がある - 本剤又はパリーブズマブの成分に対する過敏症を有する - 筋肉内注射が禁忌となる出血障害を有する - 本剤投与前 72 時間以内に、直腸温 38.1℃又は腋窩体温 37.8℃以上の発熱がある - RSV 予防を目的としたワクチン (妊娠中の母体への RSV ワクチン接種を含む) 又はモノクローナル抗体の投与歴がある

本試験は、シーズン 1 の治験薬初回投与後の Day 1 から Day 60 まで (パート 1) は二重盲検、盲検解除の時点から治験参加終了まで (パート 2) は非盲検とされた。用法・用量は、パート 1 では本剤 105 mg 又はパリーブズマブ 15 mg/kg を筋肉内投与した後、Day 28 にプラセボ又はパリーブズマブ 15 mg/kg を筋肉内投与することとされ、パート 2 では、パリーブズマブ群のみ、RSV 流行シーズンに対する組入れの時期

³⁷⁾ 本剤の使用に関する十分な安全性情報を収集することを目的として設定された。また、有効性について、Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症 (MALRI) の各群の発現率の推定精度及び本剤群のパリーブズマブ群に対する有効率の推定精度も考慮された。

によってパリビズマブ 15 mg/kg を 1 カ月毎に計 3 回まで筋肉内投与することとされた。なお、シーズン 1 に組み入れられた治験参加者のうち、シーズン 2 参加に適格³⁸⁾と判断された治験参加者は、シーズン 2 開始の 4 週間前までに本剤 210 mg を単回筋肉内投与することとされた³⁹⁾。投与部位はいずれも大腿部側面（外側広筋）とされた。

データカットオフ時までに無作為化⁴⁰⁾された 901 例（本剤群 450 例、パリビズマブ群 451 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 896 例（本剤群 446 例、パリビズマブ群 450 例）から、2 回目投与でプラセボではなくパリビズマブを投与された本剤群の 1 例を除いた 895 例（本剤群 445 例、パリビズマブ群 450 例）が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 896 例のうち、治験薬の不適切な保管（本剤群 3 例、パリビズマブ群 12 例）及び不同意（パリビズマブ群 1 例）に該当する治験参加者を除いた 880 例（本剤群 443 例、パリビズマブ群 437 例）が最大解析対象集団（FAS）とされ、有効性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤群 7.8%（35/450 例）及びパリビズマブ群 6.9%（31/451 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（本剤群 17 例、パリビズマブ群 19 例）、死亡（本剤群 8 例、パリビズマブ群 4 例）、追跡不能（本剤群 7 例、パリビズマブ群 6 例）等であった。

データカットオフ時点でのシーズン 1 における有害事象及び副作用⁴¹⁾は、本剤群 75.3%（335/445 例）及び 31.7%（141/445 例）、パリビズマブ群 79.6%（358/450 例）及び 36.2%（163/450 例）に認められ、主な事象は表 33 のとおりであった。

³⁸⁾ 以下の選択基準の 1 つを満たす治験参加者は、シーズン 2 への組入れに適格と判断された。

- 選択基準 1b) で定義される CLD/CHD 群に組み入れられた治験参加者。CHD の治験参加者は以下の追加の基準を満たす必要がある。
シーズン 2 の開始時に血行動態に影響を及ぼす CHD を有する、又は被験者が血行動態に影響を及ぼす CHD の外科的修復（ECMO 又は人工心肺は含まない）を受けた場合は、CHD を管理するために引き続き薬物治療を必要とする、若しくは CHD に関連した追加の医療介入を必要とする
- 以下の条件を有する選択基準 1a) で定義される早期早産児又は中期早産児群に組み入れられた治験参加者。
 - ・ 咳嗽が上気道からの分泌物の除去能を持たないため、上気道からの分泌物の除去能が障害される神経筋疾患又は先天性肺異常
 - ・ ダウン症候群（21 番染色体のトリソミー）
 - ・ 栄養障害を伴う嚢胞性線維症（例：組入れ時の体重が 10 パーセントイル未満）
 - ・ アメリカ先住民及びアラスカ先住民

³⁹⁾ 本審査報告書では、本申請の対象となるシーズン 1 の結果のみを記載する。

⁴⁰⁾ 地域（北半球／南半球）及び治験参加者の状態（CLD／CHD／非 CLD かつ非 CHD かつ在胎期間が 29 週未満／非 CLD かつ非 CHD かつ在胎期間が 29 週以上）が層別因子とされ、CLD は 200 例以上、CHD は 100 例以上、0～8 カ月齢（8 カ月 29 日まで）の児を治験参加者全体の 90%以上とした。

⁴¹⁾ 治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと評価された有害事象

表 33 いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象及び副作用 (007 試験シーズン 1、安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (445 例)	パリーブズマブ群 (450 例)	本剤群 (445 例)	パリーブズマブ群 (450 例)
全有害事象/副作用	335 (75.3)	358 (79.6)	141 (31.7)	163 (36.2)
易刺激性	137 (30.8)	158 (35.1)	88 (19.8)	93 (20.7)
傾眠	89 (20.0)	103 (22.9)	43 (9.7)	63 (14.0)
食欲減退	60 (13.5)	62 (13.8)	33 (7.4)	31 (6.9)
上気道感染	56 (12.6)	79 (17.6)	0	0
注射部位疼痛	35 (7.9)	51 (11.3)	35 (7.9)	51 (11.3)
注射部位紅斑	31 (7.0)	27 (6.0)	31 (7.0)	27 (6.0)
注射部位腫脹	30 (6.7)	24 (5.3)	30 (6.7)	24 (5.3)
細気管支炎	28 (6.3)	33 (7.3)	0	0
体温上昇	27 (6.1)	43 (9.6)	3 (0.7)	9 (2.0)
鼻閉	20 (4.5)	23 (5.1)	1 (0.2)	2 (0.4)
嘔吐	14 (3.1)	12 (2.7)	0	0
鼻漏	14 (3.1)	28 (6.2)	0	0
上咽頭炎	13 (2.9)	33 (7.3)	0	1 (0.2)
肺炎	13 (2.9)	17 (3.8)	0	0
気道感染	13 (2.9)	16 (3.6)	0	0
COVID-19	10 (2.2)	12 (2.7)	0	0
胃腸炎	10 (2.2)	15 (3.3)	0	0
便秘	9 (2.0)	17 (3.8)	2 (0.4)	0
下痢	9 (2.0)	9 (2.0)	0	0
咳嗽	9 (2.0)	18 (4.0)	0	0
汗疹	9 (2.0)	7 (1.6)	0	0
下気道感染	8 (1.8)	10 (2.2)	0	0
鼻炎	8 (1.8)	7 (1.6)	0	0
胃食道逆流性疾患	6 (1.3)	6 (1.3)	0	0
乳児疳痛	6 (1.3)	5 (1.1)	0	0
疼痛	6 (1.3)	4 (0.9)	0	0
発疹	6 (1.3)	13 (2.9)	0	1 (0.2)
おむつ皮膚炎	5 (1.1)	21 (4.7)	0	0
結膜炎	4 (0.9)	13 (2.9)	0	0
口腔カンジダ症	4 (0.9)	11 (2.4)	0	1 (0.2)
未熟児網膜症	3 (0.7)	5 (1.1)	0	0
発熱	3 (0.7)	11 (2.4)	1 (0.2)	3 (0.7)
ウイルス性肺炎	3 (0.7)	5 (1.1)	0	0
鼠径ヘルニア	2 (0.4)	6 (1.3)	0	0
尿路感染	2 (0.4)	9 (2.0)	0	0
ウイルス性上気道感染	2 (0.4)	5 (1.1)	0	0
無呼吸	2 (0.4)	6 (1.3)	0	2 (0.4)
気管支炎	1 (0.2)	7 (1.6)	0	0
紅斑	1 (0.2)	5 (1.1)	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	5 (1.1)	0	0
偶発的過量投与	0	6 (1.3)	0	0
SARS-CoV-2 検査陽性	0	5 (1.1)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は、本剤群 8 例 (心機能障害、心筋梗塞、死亡、低酸素症、シャント閉塞、頭蓋骨骨折、間質性肺疾患、低酸素症・肺炎各 1 例)、パリーブズマブ群 4 例 (乳児突然死症候群、肺炎、肺胞出血、脳損傷・肺うっ血・チアノーゼ各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の発現状況は、表 34 のとおりであった。パリーブズマブ群の無呼吸 (2 例) は治験薬との因果関係ありとされ、その転帰はいずれも回復であった。

表 34 007 試験で認められた重篤な有害事象 (007 試験シーズン 1、安全性解析対象集団)

本剤群	99 例 [細気管支炎 26 例、肺炎 12 例、COVID-19、胃腸炎各 8 例、下気道感染 6 例、ウイルス性肺炎、上気道感染、ウイルス感染各 3 例、単径ヘルニア、嘔吐、ロタウイルス胃腸炎、喉頭炎、RS ウイルス細気管支炎、気道感染、尿路感染、熱性痙攣、無呼吸、低酸素症、チアノーゼ各 2 例、貧血、心機能障害、心不全、心筋梗塞、先天性喉頭喘鳴、未熟児網膜症、下痢、腸炎、胃出血、胃炎、嵌頓単径ヘルニア、腸閉塞、死亡、薬剤離脱症候群、発熱、高ビリルビン血症、細菌感染、カンピロバクター胃腸炎、感染性クループ、エンテロウイルス性脳炎、エンテロウイルス感染、ウイルス性下気道感染、上咽頭炎、アデノウイルス性肺炎、ヘモフィルス性肺炎、RS ウイルス肺炎、肺敗血症、腎盂腎炎、RS ウイルス感染、ライノウイルス感染、サルモネラ性敗血症、扁桃炎、尿路性敗血症、ウイルス性上気道感染、頭部損傷、シャント閉塞、頭蓋骨骨折、体温上昇、低ナトリウム血症、栄養障害、乳児の栄養摂取不良、滑膜炎、水頭症、部分発作、発作様現象、新生児黄疸、息こらえ、誤嚥、気管支肺異形成症、慢性呼吸疾患、間質性肺疾患、喉頭痙攣、呼吸障害、呼吸不全各 1 例 (重複あり)]
パリエビズマブ群	112 例 [細気管支炎 21 例、肺炎 17 例、胃腸炎 9 例、尿路感染 7 例、COVID-19 6 例、ウイルス性肺炎 5 例、単径ヘルニア、下気道感染、上気道感染、体温上昇、無呼吸各 4 例、下痢、気管支炎各 3 例、新生児貧血、心不全、うっ血性心不全、未熟児網膜症、ウイルス感染、感染性クループ、RS ウイルス肺炎、アデノウイルス感染、COVID-19 肺炎、手足口病、細菌性肺炎、ミオクロームス、喉頭狭窄各 2 例、肺動脈弁狭窄、心室中隔欠損症、嘔吐、腸炎、嵌頓単径ヘルニア、臍ヘルニア、泣き、乳児突然死症候群、ロタウイルス胃腸炎、RS ウイルス細気管支炎、気道感染、ウイルス性下気道感染、RS ウイルス感染、ライノウイルス感染、扁桃炎、尿路性敗血症、ウイルス性上気道感染、顎膿瘍、ボルデテラ感染、細菌性結膜炎、医療機器関連感染、細菌性心内膜炎、サルモネラ菌性胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、膿瘍疹、サルモネラ菌性髄膜炎、メタニューモウイルス細気管支炎、メタニューモウイルス感染、口腔ヘルペス、慢性中耳炎、パラインフルエンザウイルス感染、インフルエンザ性肺炎、パラインフルエンザウイルス性肺炎、急性腎盂腎炎、ウイルス性気道感染、ロタウイルス感染、疥癬、敗血症、細菌重感染、気管支炎、小児虐待症候群、硬膜下血腫、低ナトリウム血症、高カリウム血症、熱性痙攣、水頭症、発作様現象、脳損傷、脳梗塞、運動障害、急性腎障害、尿管結石症、低酸素症、気管支肺異形成症、呼吸障害、呼吸不全、アデノイド肥大、BRUE、気管支痙攣、乳び胸、特発性間質性肺炎、喉頭浮腫、胸水、肺出血、肺うっ血、チアノーゼ、低血圧各 1 例 (重複あり)]

治験薬投与中止に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

日本人部分集団における有害事象及び副作用は、表 35 のとおりであり、本剤群で 66.7% (8/12 例) 及び 0% (0/12 例)、パリエビズマブ群で 84.6% (11/13 例) 及び 15.4% (2/13 例) であった。

表 35 日本人部分集団においていずれかの群で認められた有害事象及び副作用 (007 試験シーズン 1、安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (12 例)	パリエビズマブ群 (13 例)	本剤群 (12 例)	パリエビズマブ群 (13 例)
全有害事象/副作用	8 (66.7)	11 (84.6)	0	2 (15.4)
易刺激性	4 (33.3)	5 (38.5)	0	1 (7.7)
食欲減退	2 (16.7)	2 (15.4)	0	0
傾眠	2 (16.7)	2 (15.4)	0	0
先天性涙道狭窄	1 (8.3)	0	0	0
嘔吐	1 (8.3)	0	0	0
COVID-19	1 (8.3)	0	0	0
上気道感染	1 (8.3)	2 (15.4)	0	0
乳児湿疹	1 (8.3)	1 (7.7)	0	0
臍紅斑	1 (8.3)	0	0	0
未熟児網膜症	0	1 (7.7)	0	0
便秘	0	1 (7.7)	0	0
嵌頓単径ヘルニア	0	1 (7.7)	0	0
注射部位熱感	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
気管支炎	0	1 (7.7)	0	0
上咽頭炎	0	3 (23.1)	0	0
肺炎	0	2 (15.4)	0	0
RS ウイルス肺炎	0	1 (7.7)	0	0
ヘモグロビン減少	0	1 (7.7)	0	0
無呼吸	0	1 (7.7)	0	0
おむつ皮膚炎	0	1 (7.7)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

日本人部分集団において、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 1 例 (COVID-19) 及びパリエビズマブ群 5 例 (肺炎 2 例、未熟児網膜症、嵌頓単径ヘルニア、気管支炎、RS ウイルス肺炎、無呼吸各 1 例 (重複あり)) であり、いずれも治験薬と

の因果関係は否定された。

本試験において、有効性は副次評価項目として評価された。Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）の発現率は、表 36 のとおりであった。

表 36 Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）の発現率（007 試験シーズン 1、FAS）

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (443 例)	パリーブズマブ群 (437 例)	本剤群 (12 例)	パリーブズマブ群 (13 例)
イベント数 (割合)	14 (3.2%)	12 (2.7%)	0	1 (7.7%)
イベント発現率 ^{a)} (150 日当たりの発現者数)	0.036	0.030	0	0.080

a) 初回イベント発現者数を、各治験参加者について投与後最大 150 日間の観察期間における追跡時間（イベント発現の有無にかかわらず）を合計した総追跡期間で除して算出された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発戦略について

申請者は、本申請の開発戦略及び臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

- RSV は、乳幼児における細気管支炎、下気道感染及び入院の最大の原因である。RSV 感染による入院率は重症化リスク因子を有する児で相対的に高いものの、入院患児の過半数（約 65%）は重症化リスク因子を有していない児であることから（N Engl J Med 2009; 360: 588-98）、重症化リスク因子の有無によらず、すべての乳幼児の RSV 感染、RSV 感染症及び RSV に関連する入院を減少させることが重要と考え、シーズン 1 を迎えるすべての児を対象として、RSV 感染による下気道疾患の予防又は発症抑制に対する本剤の開発を行うこととした。
- 本剤の有効性及び安全性については、健康な正期産児／後期早産児（在胎期間 35 週以上）及び早期早産児／中期早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象としたプラセボ対照試験である国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（004 試験）を実施し、有効性を検証するとともに、安全性を評価することとした。
- また、重篤な RSV 感染症のリスクを有する児に対する検討として、在胎期間 35 週以下の早産児又は CLD 若しくは血行動態に影響を及ぼす CHD を有する児を対象とした実薬対照試験である国際共同第Ⅲ相試験（007 試験）を実施し、重篤な RSV 感染症のリスクを有する児における安全性を確認するとともに、PK 及び有効性に係る結果を踏まえて 004 試験で認められた有効性を当該児に外挿可能か、確認することとした。
- なお、本申請の対象外であるものの、重篤な RSV 感染症のリスクを有する 2 歳未満の乳幼児については、シーズン 2 における発症抑制に対しても開発を行っており、007 試験において、シーズン 1 に組み入れられた一部の治験参加者を対象に、シーズン 2 において本剤投与したときの安全性、有効性及び PK に係る検討を継続中である。

また、申請者は、以下の点を踏まえると、本剤の有効性及び安全性を評価する上で内因性及び外因性の民族的要因の影響は小さいと考えられることから、004 試験及び 007 試験を国際共同試験として実施したと説明している。

- 健康成人では本薬の PK に明らかな国内外差は認められておらず（6.2.1 参照）、乳幼児の体重及び成長曲線は日本人と外国人で大きな差異はないこと⁴²⁾を踏まえると、乳幼児において本剤の PK に国内外差が認められる可能性は低いと考えた。また、本薬は RSV の F タンパク質の高度に保存されたエピトープを標的とすることから、本邦と海外の RSV 臨床株に対する本薬の結合性に差が生じる可能性は低いと考えた。
- RSV 感染症は、初感染の場合、発熱、鼻汁等の上気道症状が数日間続き、病勢が進展した場合は細気管支炎や肺炎等の下気道炎の症状が出現するとされており、RS ウイルス感染症の病態及び診断方法は国内外で共通している⁴³⁾。なお、RSV 感染症は季節性の感染症であり、国際共同試験に参画する各地域で RSV 流行期は異なるものの、各地域の流行期を考慮した症例登録期間を設定することで、季節差が試験結果の解釈に影響を与えないよう調整した。
- 乳幼児の RSV 感染症に対する治療としては、吸入療法、酸素療法、薬物療法、肺理学療法等が実施され、重症例には高流量酸素療法及び人工呼吸管理等の呼吸サポートが行われるが、いずれも基本的に対症療法であり、治療方針や入院管理の基本的な方針は国内外で類似している⁴³⁾。また、重篤な RSV 感染症のリスクを有する児についても、早産児、CHD 及び CLD を有する児が国内外で共通して挙げられている。

さらに、申請者は、本申請の臨床データパッケージにおける主たる臨床試験である 004 試験及び 007 試験の試験計画について、以下のように説明している。

- 対象患者について：
シーズン 1 を迎えるすべての児を本剤の開発対象としたことを踏まえ、004 試験においては、シーズン 1 を迎える健康な正期産児／後期早産児（在胎期間 35 週以上）及び早期早産児／中期早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象とし、007 試験においては、パリビズマブの投与が推奨される重篤な RSV 感染症のリスクを有する児（在胎期間 35 週以下の早産児又は CLD 若しくは血行動態に影響を及ぼす CHD を有する児）を対象とすることとした。
- 有効性評価項目について：
パリビズマブの臨床試験では「RSV による入院の発生率」が主要評価項目とされていたが、近年、外来診療での治療環境が改善し、重篤な RSV 感染も外来で治療可能となったこと等を踏まえ、RSV による疾患の多くを占め、地域及び医療状況にかかわらず臨床的に重要な指標として、「RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）」を 004 試験の主要評価項目とした。その定義³³⁾は、公表文献⁴⁴⁾、RSV 専門家委員会並びに世界保健機関（WHO）及び米国 CDC ガイドライン等に基づき設定した。
- 有効性の評価期間について：
温帯での一般的な RSV 流行シーズンの期間は 5 カ月程度であること、本剤は流行期の初期に投与し、RSV 感染症の発症を抑制する薬剤であることから、主要評価項目の評価期間は流行期全体をカバーできるよう、150 日間と設定した。

⁴²⁾ 厚生労働省 平成 22 年乳幼児身体発育調査の概況について 調査結果の概要 (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/73-22-01.pdf>)、CDC Growth Charts Data Files (https://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm)（最終確認日：2026 年 4 月 3 日）

⁴³⁾ 小児 RS ウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン 2021、Pediatrics 2014; 134: e1474-502、Lancet 2022; 400: 392-406

⁴⁴⁾ Lancet 2010; 375: 1545-55、Pediatr Infect Dis J 2015; 34: 1086-92、J Clin Virol 2007; 38: 221-6

機構は、以下のように考える。

RSV 感染症は早産児や基礎疾患を有する児で重症化する傾向があり、それらの重症化リスク因子を有する児で本剤投与の必要性は特に高いと想定されるものの、重症化リスク因子を有する児以外の児でも RSV 感染により入院や重大な転帰をたどる可能性があることを踏まえると、健康な児において有効性を検証し、安全性を確認した上で、重篤な RSV 感染症のリスクを有する児における安全性及び有効性を別途の試験において追加検討するとの申請者の開発戦略は理解できる。

その上で、内因性及び外因性の民族的要因に関する申請者の説明を踏まえると、004 試験及び 007 試験を国際共同試験として実施したことに問題はなく、両試験成績から日本人での RSV 感染による下気道疾患の予防効果を評価することは可能と判断した。また、申請者の説明を踏まえると、004 試験及び 007 試験の対象患者、有効性評価項目及び有効性評価期間を上記のとおり設定することに大きな問題はない。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 健康な正期産児及び早産児における有効性について

申請者は、シーズン 1 を迎える健康な正期産児及び早産児における有効性について、004 試験の結果に基づき、以下のように説明している。

- 004 試験では、主要評価項目である、Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）の発現率について、プラセボ群と比較して本剤群の優越性が検証された（表 27）。また、Day 150 までの RSV に関連する入院率⁴⁵⁾（発現者数）についても、プラセボ群 0.024（28/1,201 例）、本剤群 0.004（9/2,398 例）（有効率 [95%CI]：84.2% [66.6, 92.6]）であり、プラセボ群と比較して本剤群で低下傾向が認められた。
- 004 試験の Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）の発現率について、背景因子別の部分集団解析の結果は表 37 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で一貫して低下する傾向が認められた。

⁴⁵⁾ 初回イベント発現者数を、各治験参加者について投与後最大 150 日間の観察期間における追跡時間（イベント発現の有無にかかわらず）を合計した総追跡期間で除して算出された。

表 37 Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症 (MALRI) の発現率に関する部分集団解析結果 (004 試験、FAS)

		本剤群	プラセボ群	有効率 (%) ^{a) b)} [95%CI] ^{b) c)}
在胎期間	29 週以上 35 週未満	0.022 (9/417 例)	0.110 (21/208 例)	79.8 [55.5, 90.8]
	35 週以上	0.026 (51/1,981 例)	0.056 (53/993 例)	52.6 [30.3, 67.8]
無作為化時点 の年齢	2 週以下 ^{d)}	0.010 (1/99 例)	0.115 (6/56 例)	91.2 [34.2, 99.6]
	6 カ月未満	0.025 (47/1,915 例)	0.072 (66/963 例)	65.3 [49.5, 76.4]
	6 カ月以上	0.028 (13/483 例)	0.035 (8/238 例)	19.5 [-101.3, 66.8]
無作為化時点 の体重	5 kg 未満	0.028 (23/860 例)	0.089 (36/428 例)	69.3 [47.9, 81.8]
	5 kg 以上	0.025 (37/1,538 例)	0.051 (38/773 例)	52.0 [24.3, 69.6]
性別	女性	0.016 (18/1,176 例)	0.057 (32/586 例)	72.7 [51.2, 84.7]
	男性	0.035 (42/1,222 例)	0.072 (42/615 例)	50.9 [24.4, 68.1]

イベント発現率 (イベント発現者数/評価例数)

なお、イベント発現率は、初回イベント発現者数を、各治験参加者について投与後最大 150 日間の観察期間における追跡期間 (イベント発現の有無にかかわらず) を合計した総追跡期間で除して算出された。

a) $\{1 - (\text{本剤群のイベント発現率} / \text{プラセボ群のイベント発現率})\} \times 100$

b) 無作為化時点の年齢別の解析を除き、投与群を共変量とした、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル。追跡期間の対数がオフセット項に設定された。無作為化時点の年齢別の解析では Chan and Bohidar の正確法。

c) 無作為化時点の年齢別の解析を除き、投与群を共変量とした、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルを用いて算出。無作為化時点の年齢別の解析では、Blaker の正確法により算出。

d) 6 カ月未満の集団のサブセット

- RSV には A 型と B 型の異なる血清型が存在するが、Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症 (MALRI) に関する本剤の有効率 (イベント発現率 ⁴⁵⁾) [95%CI] は、RSV-A では 44.4% [5.5, 67.3] (本剤群 0.012、プラセボ群 0.022)、RSV-B では 66.2% [47.2, 78.3] (本剤群 0.014、プラセボ群 0.041) であり、RSV のサブタイプ別で有効性に明らかな差は認められなかった。
- 004 試験の Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症 (MALRI) の日本人部分集団の結果は、表 27 のとおりであった。日本人部分集団における有効率 [95%CI] は 56.8% [-212.9, 94.0] であり、全体集団 (有効率 [95%CI] : 60.4% [44.1, 71.9]) と同様の傾向が認められたことから、日本人でも本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

004 試験成績を踏まえると、シーズン 1 を迎える健康な正期産児/後期早産児 (在胎期間 35 週以上) 及び早期早産児/中期早産児 (在胎期間 29 週以上 35 週未満) における本剤の有効性は示されたと判断する。日本人部分集団の結果及び本薬の PK に明らかな国内外差は認められていないこと (6.2.2.1 参照) を踏まえると、日本人においても本剤の有効性は期待できる。

7.R.2.2 重篤な RSV 感染症のリスクを有する児における有効性について

申請者は、シーズン 1 を迎える重篤な RSV 感染症のリスクを有する児における有効性について、007 試験成績に基づき、以下のように説明している。

- 重篤な RSV 感染症のリスクを有する児として、国内外のガイドライン等⁴⁶⁾を参考に、在胎期間 35 週以下の早産児、CLD 及び血行動態に異常のある CHD を有する児、ダウン症候群の児、並びに免

⁴⁶⁾ 日本におけるパブリズマブの使用に関するコンセンサスガイドライン (日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会)、日本におけるニルセビマブの使用に関するコンセンサスガイドライン 2025 年 8 月 31 日改訂 (日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会)、小児 RS ウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン 2021 (日本小児呼吸器学会/日本新生児成育医学会)、Pediatrics 2014; 134: 415-20

疫不全⁴⁷⁾を伴う児を想定し、007 試験では、上記の児が組入れ可能になるよう、各地域のガイドライン等によりパリーブズマブの投与が推奨される在胎期間 35 週以下の早産児又は CLD 若しくは血行動態に影響を及ぼす CHD を有する児を対象とした。

- 007 試験において、有効性は副次評価項目として評価され、Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症 (MALRI) の発現率は、本剤群とパリーブズマブ群とで同程度であった (表 36)。また、Day 150 までの RSV に関連する入院率⁴⁵⁾ (発現割合) についても、本剤群で 0.013 (5/443 例)、パリーブズマブ群で 0.015 (6/437 例) であり、本剤群とパリーブズマブ群で同程度であった。
- 007 試験の Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症 (MALRI) の発現率について、背景因子別の部分集団解析の結果は表 38 のとおりであり、各部分集団での有効性は概ね同程度であり、全体集団と一貫していた。

表 38 Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症 (MALRI) の発現率に関する部分集団解析結果 (007 試験シーズン 1、FAS)

		本剤群	パリーブズマブ群
治験参加者の状態	CHD	0.101 (4/50 例)	0.100 (4/48 例)
	CLD	0.037 (4/123 例)	0.028 (3/123 例)
	非 CLD かつ非 CHD かつ在胎期間 29 週未満	0 (0/26 例)	0 (0/24 例)
	非 CLD かつ非 CHD かつ在胎期間 29 週以上	0.027 (6/244 例)	0.022 (5/242 例)
無作為化時点の年齢	2 週以下 ^{a)}	0 (0/12 例)	0 (0/11 例)
	6 カ月未満	0.033 (12/406 例)	0.023 (8/378 例)
	6 カ月以上	0.065 (2/37 例)	0.078 (4/59 例)
無作為化時点の体重	5 kg 未満	0.033 (10/346 例)	0.028 (9/356 例)
	5 kg 以上	0.048 (4/97 例)	0.041 (3/81 例)
性別	女性	0.031 (6/219 例)	0.015 (3/220 例)
	男性	0.041 (8/224 例)	0.047 (9/217 例)

イベント発現率 (イベント発現者数/評価例数)

なお、イベント発現率は、初回イベント発現者数を、各治験参加者について投与後最大 150 日間の観察期間における追跡時間 (イベント発現の有無にかかわらず) を合計した総追跡期間で除して算出された。

a) 6 カ月未満の集団のサブセット

その上で、申請者は、以下の点を踏まえると、在胎期間 35 週以下の早産児、CLD 及び血行動態に異常のある CHD を有する児、ダウン症候群の児、並びに免疫不全を伴う児のいずれの集団においても、本剤の有効性は期待できる旨を説明している。

- 在胎期間 35 週以下の早産児並びに CLD 及び血行動態に異常のある CHD を有する児について：007 試験における本薬の曝露量 (AUC_{0-150 day}) は、004 試験に組み入れられた児における本薬曝露量と同程度以上であったこと (6.R.1 参照)、007 試験のいずれの児の部分集団においても Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症 (MALRI) の発現率は本剤群とパリーブズマブ群で同程度であったこと (表 38) から、004 試験で認められた有効性を当該児に外挿することは可能であり、本剤の有効性は期待できる。

⁴⁷⁾ 申請者は、以下のいずれかに該当する児を想定している。

- 原発性免疫不全症又は二次性免疫不全
- 造血器悪性腫瘍、固形腫瘍、骨髄不全症、造血幹細胞移植実施又は固形臓器移植実施
- 腎疾患、リウマチ若しくは炎症性疾患を有する又は免疫抑制を伴う薬剤を使用している

- ダウン症候群の児について：

004 試験に 2 例（本剤群 1 例、プラセボ群 1 例）、007 試験に 18 例（本剤群 6 例、パリビズマブ群 12 例）が組み入れられた。PK について、004 試験及び 007 試験に組み入れられ、PK 評価が可能であったダウン症候群の児 6 例における本薬の $AUC_{0-150\text{ day}}$ は、004 試験の全体集団の分布と比較して低値に偏る傾向は認められなかった（6.R.1 参照）。有効性について、004 試験に組み入れられた 2 例（本剤群 1 例、プラセボ群 1 例）では、Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）及び RSV に関連する入院はいずれも認められなかった⁴⁸⁾。007 試験に組み入れられた 18 例においては、Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）及び RSV に関連する入院は、本剤群（6 例）ではいずれも認められなかった一方で、パリビズマブ群（12 例）では 3 例及び 1 例に認められた⁴⁹⁾。以上を踏まえると、例数が少なく解釈には注意が必要であるものの、ダウン症候群の児においても本剤の有効性は期待できる。

- 免疫不全を伴う児について：

004 試験及び 007 試験において、2 例（HIV 感染症及び DiGeorge 症候群各 1 例）が組み入れられたものの、いずれも対照群に割り付けられたため、本剤を投与したときの PK は得られなかった。しかしながら、本薬による RSV の中和に宿主の免疫系の調節を必要としないこと等を踏まえると、免疫不全を伴う児においても、本剤の有効性は期待できる。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、シーズン 1 を迎える在胎期間 35 週以下の早産児並びに CLD 及び血行動態に異常のある CHD を有する児における本剤の有効性は期待できる。

ダウン症候群の児について、臨床試験に組み入れられた症例数は極めて限られるものの、004 試験及び 007 試験に組み入れられたダウン症候群の児における本薬の PK ($AUC_{0-150\text{ day}}$) は、004 試験の全体集団の分布と比較して低値に偏る傾向はなかったこと（6.R.1 参照）、Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）及び RSV に関連する入院は本剤群で認められておらず、有効性を否定する結果ではなかったことを踏まえると、ダウン症候群の児においても本剤の有効性は期待できる。

免疫不全を伴う児について、作用機序の観点等を踏まえると、免疫不全を伴う児における有効性が期待できるとの申請者の説明は一定程度の理解が可能であるものの、臨床試験において本剤の投与経験はなく、本剤の有効性の程度は明らかではない。

なお、以上の有効性に関する考察を踏まえた効能・効果等の適切性については、7.R.4 で議論する。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

⁴⁸⁾ プラセボ群の治験参加者 1 例は試験期間中に死亡したため、Day 135 までのフォローアップとなった。

⁴⁹⁾ 本剤群の 1 例及びパリビズマブ群の 1 例は試験期間中に死亡したため、それぞれ Day 6 及び Day 91 までのフォローアップとなった。

- 健康な正期産児／後期早産児（在胎期間 35 週以上）及び早期早産児／中期早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）を対象としたプラセボ対照試験である国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（004 試験）、並びに在胎期間 35 週以下の早産児又は CLD 若しくは血行動態に影響を及ぼす CHD を有する児を対象とした実薬対照試験である国際共同第Ⅲ相試験（007 試験）における安全性の概要は、表 39 のとおりであり、本剤群と対照群の間で安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。また、個別の有害事象及び副作用の発現状況についても、本剤群と対照群の間で明らかに差異のある事象は認められなかった（7.1 及び 7.2、表 28 及び表 33 参照）。本剤群で認められた重篤な有害事象について、004 試験の 1 例（体温上昇）は因果関係ありとされたものの、転帰は回復であった。また、004 試験及び 007 試験で認められた死亡は、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。
- 日本人部分集団で発現した有害事象の種類や発現割合は、全体集団と大きく異なるものではなく、安全性プロファイルは全体集団と同様であった（7.1 及び 7.2、表 30 及び表 35 参照）。
- 以上より、本剤の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容可能と考える。

表 39 004 試験（Day 365 まで）及び 007 試験シーズン 1 における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	004 試験		007 試験	
	本剤群 (2,409 例)	プラセボ群 (1,202 例)	本剤群 (445 例)	パリーブズマブ群 (450 例)
全有害事象	1,862 (77.3)	934 (77.7)	335 (75.3)	358 (79.6)
副作用	696 (28.9)	344 (28.6)	141 (31.7)	163 (36.2)
重篤な有害事象	282 (11.7)	151 (12.6)	99 (22.2)	112 (24.9)
死亡	7 (0.3)	3 (0.2)	8 (1.8)	4 (0.9)

発現例数（発現割合（%））

さらに、申請者は、007 試験成績を踏まえ、重篤な RSV 感染症のリスクを有する児における安全性について、以下のように説明している。

- 在胎期間 35 週以下の早産児、CLD 及び血行動態に異常のある CHD を有する児における安全性の概要は、表 40 のとおりであり、各部分集団における有害事象及び副作用の発現割合は、本剤群とパリーブズマブ群とで同程度であった。
- ダウン症候群の児における安全性について、以下の点を踏まえると、特段の懸念は認められていないと考える。
 - 004 試験には、ダウン症候群を有する治験参加者は 2 例（本剤群 1 例、プラセボ群 1 例）組み入れられた。本剤群の 1 例では有害事象の発現は認められず、プラセボ群の 1 例において、Day 135 に、COVID-19、急性呼吸不全、僧帽弁疾患、凝血異常、COVID-19 肺炎及び急性腎障害の複合的要因による死亡が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。
 - 007 試験には、ダウン症候群を有する治験参加者は 18 例（本剤群 6 例及びパリーブズマブ群 12 例）組み入れられた。有害事象及び副作用の発現割合は、本剤群 100%（6/6 例）及び 16.7%（1/6 例）、パリーブズマブ群 83.3%（10/12 例）及び 25.0%（3/12 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 66.7%（4/6 例）、パリーブズマブ群 58.3%（7/12 例）であったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。死亡は、Day 6 に本剤群 1 例（心筋梗塞）及び Day 91 にパリーブズマブ群 1 例（肺炎）が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 40 重篤な RSV 感染症のリスクを有する児における安全性の概要 (007 試験シーズン 1、安全性解析対象集団)

対象者	投与群	有害事象	副作用	重篤な有害事象	死亡
CHD	本剤群 (52 例)	43 (82.7)	19 (36.5)	19 (36.5)	5 (9.6)
	パリエビマブ群 (49 例)	41 (83.7)	24 (49.0)	20 (40.8)	2 (4.1)
CLD	本剤群 (123 例)	94 (76.4)	43 (35.0)	31 (25.2)	0
	パリエビマブ群 (126 例)	104 (82.5)	44 (34.9)	39 (31.0)	0
非 CLD かつ非 CHD かつ 在胎期間 29 週未満	本剤群 (26 例)	18 (69.2)	6 (23.1)	6 (23.1)	0
	パリエビマブ群 (24 例)	20 (83.3)	8 (33.3)	4 (16.7)	0
非 CLD かつ非 CHD かつ 在胎期間 29 週以上	本剤群 (244 例)	180 (73.8)	73 (29.9)	43 (17.6)	3 (1.2)
	パリエビマブ群 (251 例)	193 (76.9)	87 (34.7)	49 (19.5)	2 (0.8)

発現例数 (発現割合 (%))

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえ、本剤の安全性は忍容可能と判断した。

その上で機構は、ニルセビマブ及びパリエビマブの安全性プロファイルも参考に、以下の 7.R.3.2 に示す事象について追加検討を行った。

7.R.3.2 追加検討事項について

申請者は、本剤の臨床試験において特に注目すべき有害事象 (AESI) として設定した、アナフィラキシー/過敏症及び発疹⁵⁰⁾の発現状況について、以下のように説明している。

- アナフィラキシー/過敏症について、004 試験の本剤群 1 例に認められた。当該事象は、Day 3 に発現した非重篤な気管支痙攣であり、治験薬との因果関係は否定された。004 試験のプラセボ群及び 007 試験ではアナフィラキシー/過敏症は認められなかった。
- 発疹について、004 試験では本剤群 0.5% (11/2,409 例)、プラセボ群 0.3% (4/1,202 例) で認められた。いずれも非重篤な事象であり、治験薬との因果関係が否定された Grade 3 の 1 例 (本剤群の蕁麻疹) を除き、すべて Grade 1 の事象であった。007 試験では、本剤群 0.7% (3/445 例)、パリエビマブ群 0.2% (1/450 例) で認められた。いずれも非重篤な事象であり、Grade 1 の事象であった。
- 以上より、現時点では本剤において重篤な過敏症の明確なリスクは示唆されていないものの、本薬は IgG1 モノクローナル抗体であり、他の IgG1 抗体薬でアナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応が報告されていることから、本剤でも同様の事象が認められた場合に適切な処置が行われるよう、添付文書において重篤な過敏症反応について注意喚起を行う。

さらに、申請者は、ニルセビマブ及びパリエビマブにおいて重大な副作用として注意喚起されている血小板減少症の発現状況について、以下のように説明している。

- 004 試験及び 007 試験における血小板減少関連の有害事象⁵¹⁾について、004 試験のプラセボ群 1 例 (血小板減少症の悪化) のみに認められ、004 試験の本剤群及び 007 試験では認められなかった。
- 以上より、本剤投与時に血小板減少症に係るリスクは認められていないことから、添付文書において注意喚起を行う必要はないと考える。

⁵⁰⁾ 各 AESI の定義は、以下のとおり。なお、AESI の収集期間は、初回の治験薬投与後の Day 1 から Day 42 (ただし、非盲検下でのパリエビマブ投与後に認められた事象は収集しない) とされた。

アナフィラキシー/過敏症: MedDRA PT アナフィラキシー、血管浮腫、気管支痙攣、薬物過敏症 (薬物に関連するアレルギー反応)、呼吸困難 (息苦しさ)、過敏症、発声障害及び喘鳴に該当する事象

発疹: MedDRA PT 急性汎発性発疹性膿疱症、薬疹、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、多形紅斑、剥脱性の性質を有する全身性皮疹 (剥脱性皮膚炎及び剥脱性発疹を含む)、スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒表皮壊死融解症及び蕁麻疹に該当する事象

⁵¹⁾ MedDRA PT 血小板数減少、免疫性血小板減少症、血小板生成減少、血小板減少症、新生児血小板減少症、血小板減少性紫斑病、血小板減少症を伴う血栓症及び血栓性血小板減少性紫斑病に該当する事象

機構は、以下のように考える。

現時点では、本剤の過敏症及び血小板減少症に係る明確なリスクは示唆されていない。しかしながら、他の IgG1 抗体薬でアナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応が報告されていることから、本剤でも同様の事象が認められた場合に適切な処置が行われるよう、添付文書において重篤な過敏症反応について注意喚起を行うとの申請者の説明は受入れ可能である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

7.R.4.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

- 本邦において、乳幼児の RSV 感染症の予防に当たっては、長年にわたり、重篤な RSV 感染症リスクを有する児を対象としてパリビズマブ（販売名：シナジス筋注液 50 mg 他）が使用されてきた。2024 年に、長期間作用型の中和抗体薬であるニルセビマブ（販売名：ベイフォータス筋注 50 mg シリンジ他）及び妊婦への能動免疫による RSV を原因とする下気道疾患の予防を目的とした母子免疫ワクチンである組換え RS ウイルスワクチン（販売名：アブリスボ筋注用）が承認され、重篤な RSV 感染症リスクを有する児以外の児も RSV 感染症の予防対象となっている。なお、2026 年 4 月より母子免疫ワクチンの定期接種が開始されており、中和抗体薬の定期接種化についても議論が進んでいる状況である。
- 本剤は、重症化リスク因子の有無によらず、シーズン 1 を迎えるすべての児の RSV 感染、RSV 感染症及び RSV に関連する入院を減少させることを目的に開発しており、ニルセビマブと同様、すべての児を対象とした長期間作用型の中和抗体薬である。なお、母子免疫ワクチンは、本邦において定期接種の対象となる期間は妊娠 28 週から 36 週までに限定されていること、ワクチン接種後 14 日以内に出生した乳児においては胎児への抗体の移行が十分でない可能性があること、臨床試験において生後 6 カ月までの有効性が検証されており生後 6 カ月以降の有効性は確立していないことから、母子免疫ワクチンのみで RSV 感染症を完全に予防することは困難であり、中和抗体薬も重要な役割を果たすと考ええる。

機構は、有効性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）に関する検討を踏まえると、本剤は、シーズン 1 を迎える児における RSV 感染による下気道疾患の予防又は発症抑制のための選択肢を提供するものと考ええる。

7.R.4.2 効能・効果について

申請者は、類薬の効能・効果の設定経緯を踏まえて、本剤の効能・効果について、以下のように説明している。

- 本邦においては、RSV に対する中和抗体薬としてパリビズマブ及びニルセビマブが、表 41 の効能・効果にて承認されている。
- パリビズマブの投与対象は、重篤な RSV 感染症のリスクを有する児であり、当該児における RSV 感染による重篤な下気道疾患の「発症抑制」との効能・効果が付されている。

- ニルセビマブの投与対象には、重篤な RSV 感染症のリスクを有する児に加えて、当該児以外のすべての新生児及び乳児が含まれる。ニルセビマブの効能・効果の設定に当たっては、投与対象を医療現場でより適切に選択できるように、パリビズマブと同様に、重篤な RSV 感染症のリスクを有する児に対しては「発症抑制」、それ以外の児に対しては、感染症予防ワクチン等と同様に「予防」の効能・効果が付されている。その上で、臨床試験における検討状況等を踏まえて、添付文書の「効能・効果に関連する注意」の項において、重篤な RSV 感染症のリスクを有する児に使用する場合の具体的な投与対象集団（「発症抑制」に係る効能・効果にて使用する場合の投与対象）が規定されている。
- なお、パリビズマブ及びニルセビマブは、重篤な RS ウイルス感染症リスクを有する児に使用した場合のみ保険償還されている。特に、ニルセビマブでは、「発症抑制」に係る効能・効果の対象となる児のみが保険償還の対象とされている。

表 41 パリビズマブ及びニルセビマブの効能・効果

パリビズマブ
＜効能・効果＞ 下記の新生児、乳児及び幼児における RS ウイルス（Respiratory Syncytial Virus）感染による重篤な下気道疾患の発症抑制 RS ウイルス感染流行初期において ○在胎期間 28 週以下の早産で、12 カ月齢以下の新生児及び乳児 ○在胎期間 29 週～35 週の早産で、6 カ月齢以下の新生児及び乳児 ○過去 6 カ月以内に気管支肺炎形成症（BPD）の治療を受けた 24 カ月齢以下の新生児、乳児及び幼児 ○24 カ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患（CHD）の新生児、乳児及び幼児 ○24 カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児 ○24 カ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児及び幼児 ○24 カ月齢以下の肺低形成を伴う新生児、乳児及び幼児 ○24 カ月齢以下の気道狭窄を伴う新生児、乳児及び幼児 ○24 カ月齢以下の先天性食道閉鎖症の新生児、乳児及び幼児 ○24 カ月齢以下の先天代謝異常症の新生児、乳児及び幼児 ○24 カ月齢以下の神経筋疾患の新生児、乳児及び幼児
ニルセビマブ
＜効能・効果＞ 1. 生後初回又は 2 回目の RS ウイルス（Respiratory Syncytial Virus）感染流行期の重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児、乳児及び幼児における、RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制 2. 生後初回の RS ウイルス感染流行期の 1. 以外のすべての新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の予防 ＜効能・効果に関連する注意＞ 重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児、乳児及び幼児に使用する場合、以下のいずれかに該当することを確認した上で投与すること。 ○生後初回の RS ウイルス感染流行期の、流行初期において ・在胎期間 28 週以下の早産で、12 カ月齢以下の新生児及び乳児 ・在胎期間 29～35 週の早産で、6 カ月齢以下の新生児及び乳児 ○生後初回及び生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期の、流行初期において ・過去 6 カ月以内に慢性肺疾患の治療を受けた 24 カ月齢以下の新生児、乳児及び幼児 ・24 カ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患の新生児、乳児及び幼児 ・24 カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児 ・24 カ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児及び幼児

- 以上の経緯を踏まえ、本剤の効能・効果の設定に当たっては、ニルセビマブと同様に、重篤な RSV 感染症のリスクを有する児に対しては「発症抑制」、その他の児（主に健康な新生児及び乳児）に対しては「予防」の効能・効果を付した上で、添付文書の「効能・効果に関連する注意」の項において、重篤な RSV 感染症のリスクを有する児に使用する場合の投与対象集団を具体的に規定することとした。なお、申請者としては、本剤をすべての乳幼児における RSV 感染による疾病負担の軽減を目的として開発を進めてきたことから、当面は薬価収載に係る手続きを行わず、保険適用外として販売することを想定しているが、厚生科学審議会（予防接種・ワクチン分科会）等における中和抗体薬の定期接種化の議論の動向等を踏まえて改めて検討する予定である。

その上で、申請者は、臨床試験成績を踏まえ、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の適切性について、以下のとおり説明している。

- 健康な早産児及び正期産児を対象とした 004 試験において、Day 150 までの RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）の発現率についてプラセボ群と比較して本剤群の優越性が検証され、RSV に関連する入院率についても本剤群でプラセボ群と比較して低下した（7.R.2.1 参照）。
- 重篤な RSV 感染症のリスクを有する児を対象とした 007 試験では、004 試験の治験参加者での曝露量と同程度以上の本薬曝露量が得られ（6.R.1 参照）、副次評価項目として評価した、RSV に関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）の発現率及び入院率も本剤群とパリビズマブ群とで同程度であった（7.R.2.2 参照）。以上の結果並びに RSV 感染症の病態や本剤の作用機序は健康な早産児及び正期産児と重篤な RSV 感染症のリスクを有する児で同じと想定されることも踏まえると、健康な早産児及び正期産児における本剤の有効性を RSV 感染症の重症化リスクが高い児へ外挿可能と考える。特に、在胎期間 35 週以下の早産児、CLD 及び血行動態に異常のある CHD を有する児、ダウン症候群の児、並びに免疫不全を伴う児のいずれの集団においても、007 試験の部分集団結果等を踏まえると本剤の有効性は期待できることから（7.R.2.2 参照）、「効能・効果に関連する注意」の項に当該集団を規定することは可能と考える。
- 以上を踏まえ、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のとおりに設定することは適切と考える。

＜効能・効果＞

- 生後初回の RS ウイルス（Respiratory Syncytial Virus）感染流行期の 2.以外の全ての新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の予防
- 生後初回の RS ウイルス感染流行期の重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制

＜効能・効果に関連する注意＞

重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児及び乳児に使用する場合、生後初回の RS ウイルス感染流行期において以下のいずれかに該当することを確認した上で投与すること。

- 在胎期間 35 週以下の早産で、12 カ月齢以下の新生児及び乳児
- 過去 6 カ月以内に慢性肺疾患の治療を受けた 12 カ月齢以下の新生児及び乳児
- 12 カ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患の新生児及び乳児
- 12 カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児及び乳児
- 12 カ月齢以下のダウン症候群の新生児及び乳児

- なお、パリビズマブの発症抑制に係る投与対象とされている肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症及び神経筋疾患の児も重篤な RSV 感染症のリスクを有していると考えられるものの、007 試験において当該疾患を伴う児は極めて少数例（喉頭狭窄：本剤群 1 例、気管支狭窄：パリビズマブ群 1 例）であったことから、本剤の「発症抑制」に係る効能・効果の対象として、「効能・効果に関連する注意」に当該集団を規定することは困難と考えた。

機構は、「発症抑制」に係る効能・効果の対象として、「効能・効果に関連する注意」に規定されている在胎期間 35 週以下の早産児のうち、在胎期間 29～35 週の早産児について、パリビズマブ及びニル

セビマブでは 6 カ月齢以下の児のみが対象とされている一方で、本剤では 12 カ月齢以下のすべての児を対象とすることの適切性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 6～12 カ月齢未満の乳児 1,000 人・年当たりの RSV 感染による入院件数は、在胎期間 36 週以上で基礎疾患のない児では 15.0 であるのに対し、在胎期間 29～32 週の早産児では 50.0、在胎期間 33～35 週の早産児では 34.5 と報告されており、在胎期間 29～35 週かつ 6～12 カ月齢未満の早産児のリスクの大きさは、パリビズマブの投与対象に含まれる生後 12～24 カ月齢の CHD を伴う児 (18.2) より高い (JPediatr 2000; 137: 865-70)。また、在胎期間 33～36 週の早産児での RSV による入院リスクは、生後 0～3 カ月齢、3～6 カ月齢、6～12 カ月齢のいずれにおいても、健康正期産児より 1.71～2.37 倍高くなっており、生後 12 カ月齢まで一貫してリスクが高い傾向であった (Early Hum Dev 2015; 91: 541-6)。これらの報告を踏まえると、在胎期間 35 週以下の早産児では 12 カ月齢まで RSV 感染症リスクは継続し、そのリスクの大きさは、パリビズマブの発症抑制に係る投与対象集団の一部と同程度と考える。
- 本剤の臨床試験 (004 試験及び 007 試験) において組み入れられた在胎期間 29 週以上 35 週未満の児における有効性の結果は、表 42 のとおりであった。例数に限りがあるため解釈には注意が必要であるものの、各集団での有効性は全体集団と概して同様であり、投与時の月齢 (6 カ月齢未満又は 6～12 カ月齢) によらず、在胎期間 29～35 週の児においても本剤の有効性は期待できると考える。

表 42 004 試験 (Day 365 まで) 及び 007 試験シーズン 1 での在胎期間 29 週以上 35 週未満の児における有効性 (FAS)

無作為化時点 の月齢	評価項目	004 試験			007 試験	
		本剤群	プラセボ群	有効率 (%) ^{a) b)} [95%CI] ^{b)}	本剤群	パリビズマブ群
6 カ月齢未満	RSV に 関 連 す る MALRI	0.024 (8/341 例)	0.120 (19/173 例)	79.9 [57.3, 91.3]	0.041 (10/281 例)	0.018 (4/251 例)
	RSV に関連する入院	0.006 (2/341 例)	0.067 (11/173 例)	91.2 [60.0, 98.0]	0.008 (2/281 例)	0.009 (2/251 例)
6～12 カ月齢	RSV に 関 連 す る MALRI	0.013 (1/76 例)	0.060 (2/35 例)	77.6 [-152.9, 98.0]	0 (0/18 例)	0.077 (2/30 例)
	RSV に関連する入院	0.013 (1/76 例)	0 (0/35 例)	—	0 (0/18 例)	0.037 (1/30 例)

イベント発現率 (イベント発現者数/評価例数)、—: 算出できず

なお、イベント発現率は、初回イベント発現者数を、各試験参加者について投与後最大 150 日間の観察期間における追跡時間 (イベント発現の有無にかかわらず) を合計した総追跡期間で除して算出された。

a) $\{1 - (\text{本剤群のイベント発現率} / \text{プラセボ群のイベント発現率})\} \times 100$

b) 投与群を共変量とした、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル。追跡期間の対数がオフセット項に設定された。

- 以上より、在胎期間 29～35 週かつ 6 カ月齢以上の早産児においても一定の RSV 感染症リスクが継続していること、本剤の臨床試験における部分集団解析から当該集団に対しても本剤の有効性は期待できること等から、在胎期間 29 週～35 週かつ 6 カ月齢以上の早産児を含め、在胎期間 35 週以下のすべての早産児を「発症抑制」の効能・効果に係る本剤の投与対象集団として含めることは妥当と考える。
- なお、令和 7 年 12 月時点の国内外における早産児に対するパリビズマブ及びニルセビマブの投与推奨状況は、表 43 及び表 44 のとおりであった。ニルセビマブの早産児に対する投与推奨集団について、本邦では、「発症抑制」の効能・効果に係る対象集団 (在胎期間 28 週以下では 12 カ月齢以下、在胎期間 29～35 週で 6 カ月齢以下) に対して推奨されている一方、米国では、在胎期間に関係なく、生後 8 カ月未満の児が対象とされていた。また、欧州 (英国、スペイン、イタリア、フランス及びドイツ) においては、基礎疾患のない早産児のうち、在胎期間 28 週以下の児では、いずれの

国においても12カ月齢未満で投与が推奨されていたが、在胎期間29～35週の児での推奨状況は各国で異なっていた。

表 43 国内外における早産児に対するパリーブズマブの投与推奨集団

	在胎期間 28 週以下	在胎期間 29～35 週
日本 ^{a)}	12 カ月齢以下	6 カ月齢以下
米国 ^{b)}	12 カ月齢未満 ^{b)}	該当なし
英国 ^{c)}	基礎疾患のない早産児では推奨されていない	
スペイン ^{d)} 、イタリア ^{e)} 、フランス ^{f)}	6 カ月齢未満 CLD・CHD を有する場合は 12 カ月齢未満	
ドイツ ^{g)}	6 カ月齢未満 治療を要する CLD・CHD を有する場合は 12 カ月齢未満	

a) 日本におけるパリーブズマブの使用に関するコンセンサスガイドライン 2019 年 4 月、b) Pediatrics 2014; 134: e620-38、Pediatrics 2025; 156: e2025073923、c) Respiratory syncytial virus: the greenbook, chapter27a、d) Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024、e) CALENDARIO VACCINALE PER LA VITA 5° EDIZIONE 2025、f) BEYFORTUS 50 et 100 mg, solution injectable en seringue préremplie: Extension d'indication et réévaluation à la demande de la CT、g) S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ Aktualisierung 2023 / Version 5.2 Amendment 1 (September 2024).

b) 現在、定期的な使用は推奨されていない

表 44 国内外における早産児及び正期産児に対するニルセビマブの投与推奨集団

	在胎期間 28 週以下	在胎期間 29～35 週	在胎期間 35 週超
日本 ^{a)}	12 カ月齢以下 (「発症抑制」の対象)	6 カ月齢以下 ^{b)} (「発症抑制」の対象)	該当なし ^{c)}
米国 ^{b)}	8 カ月齢未満		
英国 ^{c)}	12 カ月齢未満	32 週未満: 12 カ月齢未満 32 週以上: CLD・CHD・重症複合免疫不全症を有する場合は、12 カ月齢未満に推奨	CLD・CHD・重症複合免疫不全症を有する場合は、12 カ月齢未満に推奨
スペイン ^{d)}	12 カ月齢未満	在胎期間 35 週未満: 12 カ月齢未満 在胎期間 35 週: RSV 流行期開始時点で 6 カ月齢未満及び RSV 流行期間中に出生した児 (基礎疾患を有する場合は 12 カ月齢未満)	RSV 流行期開始時点で 6 カ月齢未満及び RSV 流行期間中に出生した児 (基礎疾患を有する場合は 12 カ月齢未満)
イタリア ^{e)}	12 カ月齢未満		
フランス ^{f)}	12 カ月齢未満	在胎期間 32 週未満: 12 カ月齢未満 在胎期間 32 週～35 週: 6 カ月齢未満	6 カ月齢未満
ドイツ ^{g)}	12 カ月齢未満		

a) 日本におけるニルセビマブの使用に関するコンセンサスガイドライン 2025 年 8 月 31 日改訂、b) MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2023; 72(34):920-5、c) Respiratory syncytial virus: the greenbook, chapter27a、d) Recomendaciones de utilización de nirsevimab para la temporada 2024-2025 en España、e) CALENDARIO VACCINALE PER LA VITA 5° EDIZIONE 2025、f) BEYFORTUS 50 et 100 mg, solution injectable en seringue préremplie: Extension d'indication et réévaluation à la demande de la CT、g) Epidemiologisches Bulletin 4/2025.

b) 「予防」の効能・効果に係る投与対象は 6 カ月齢超 12 カ月齢以下を含む

i) 「予防」の効能・効果に係る投与対象は 12 カ月齢以下

機構は、以下のように考える。

効能・効果の設定に当たって、パリーブズマブ及びニルセビマブと同様に、重篤な RSV 感染症のリスクを有する児に対しては「発症抑制」、その他の児に対しては「予防」の効能・効果を付すとの申請者の方針は理解できる。ただし、保険適用の是非は、厚生労働省において別途議論されるものであり、本申請の承認審査においては判断できない。また、004 試験で設定された主要評価項目に基づき、効能・効果を RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制又は予防と設定することは可能と判断した。

一方で、「発症抑制」に係る効能・効果にて使用する場合は投与対象として、添付文書の「効能・効果に関連する注意」の規定に当たっては、重篤な RSV 感染症のリスクを有することのみならず、臨床試験において有効性及び安全性に関する一定の評価が行われ、投与推奨の根拠となるデータが得られた集

団を規定することが適切と考える。

したがって、本剤の投与経験のない免疫不全を伴う児については、「効能・効果に関連する注意」に記載して「発症抑制」の効能・効果に係る対象として投与を推奨することは困難と考える。

また、在胎期間 29～35 週かつ 6 カ月齢以上の早産児について、当該児における RSV 感染症による入院リスクに関する申請者の説明に加えて、例数は限られるものの、当該児に対する本剤の投与経験が得られており、その結果は有効性を否定するものではなかったこと、欧米におけるニルセビマブの早産児に対する投与推奨状況等を踏まえると、本剤の「発症抑制」の効能・効果に係る投与対象として「効能・効果に関連する注意」の項に規定することは現時点では可能と考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.5 用法・用量について

機構は、本剤の PK、有効性及び安全性に係る議論（6.R.1、7.R.2 及び 7.R.3）を踏まえると、本剤の用法・用量を、シーズン 1 を迎える児に対し、本薬 105 mg の単回筋肉内投与とすることは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。

- 本剤の安全性プロファイル（7.R.3 参照）を踏まえると、RMP において設定すべき本剤の重要なリスクは、潜在的リスクである「重篤な過敏症反応（アナフィラキシー等）」のみと考える。当該事象の発現は極めてまれであると想定されることから、使用成績調査等において評価することは困難である。そのため、本剤の製造販売後において追加の医薬品安全性監視活動は実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナルを検出した上で、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討する。
- 免疫不全を伴う児における本剤投与時の有効性及び安全性に関する情報について、臨床試験では得られなかったものの、当該児に特有の PK、有効性及び安全性の懸念は現時点で特定されていないことから、製造販売後に通常の医薬品安全性監視活動を通じて収集する予定である。なお、免疫不全を伴う児における PK については、日常診療下での情報収集は困難であり、現時点では積極的な収集を予定していない。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 における検討及び以上の申請者の説明を踏まえると、現時点では、本剤の製造販売後において追加の医薬品安全性監視活動を実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナルを検出した上で、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討することに大きな問題はないと考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

なお、重篤な RSV 感染症のリスクを有するものの、臨床試験において本剤の投与経験がない又は極めて乏しく、本剤の「発症抑制」の効能・効果に係る投与対象として含めることが困難な集団（免疫不全を伴う児、肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症及び神経筋疾患の児）において、本剤投与時の安全性及び有効性に関する情報を収集し、医療現場に提供することは重要と考える。当該集団の対象者数は限られること等を踏まえると、通常の医薬品安全性監視活動を通じた情報収集には限界があることから、製造販売後臨床試験等により当該集団における本剤の安全性及び有効性を積極的に検討することが望ましい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、シーズン 1 を迎える、重篤な RSV 感染症のリスクを有する新生児及び乳児における RSV 感染による下気道疾患の発症抑制並びに当該児以外の新生児及び乳児における RSV 感染による下気道疾患の予防に対する本剤の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本剤は、RSV 感染症における下気道疾患の発症抑制薬として選択肢のひとつとなるものであり、臨床的意義があると考えている。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和 8 年 5 月 12 日

申請品目

〔販 売 名〕	エヌフロンシア筋注シリンジ 105 mg
〔一 般 名〕	クレスロビマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	MSD 株式会社
〔申請年月日〕	令和 7 年 7 月 14 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 効能・効果及び用法・用量の記載について

専門協議では、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下のような意見が示された。

- 免疫不全を伴う児について、理論的には効果は期待されるものの、臨床試験における投与経験がなく、有効性は十分に確立されていないことから、「発症抑制」の効能・効果に係る投与対象に含めることは困難との機構の判断は妥当と考える。一方で、免疫不全を伴う児を含め、本剤と類薬の間で「発症抑制」の効能・効果に係る投与対象が必ずしも一致していないため、医療現場における混乱がないよう、周知等を行うことが望ましい。

機構は、上記の意見を踏まえ、医療現場における混乱を可能な限り低減できるよう、適切に情報提供するように申請者に対して指示し、申請者は、適切に対応する旨を説明した。

また、機構は、専門協議における議論を踏まえ、効能・効果及び用法・用量を以下のとおり整備するとともに、効能・効果に関連する注意を以下のとおり修正するように申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

＜効能・効果＞

- ~~1. 生後初回の RS ウイルス (Respiratory Syncytial Virus) 感染流行期の 2. 以外の全ての新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の予防~~
- ~~2. 生後初回の RS ウイルス感染流行期の重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制~~
1. 生後初回の RS ウイルス (Respiratory Syncytial Virus) 感染流行期の重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児及び乳児における、RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制
2. 生後初回の RS ウイルス感染流行期の 1. 以外のすべての新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の予防

＜効能・効果に関連する注意＞

重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児及び乳児に使用する場合、~~生後初回の RS ウイルス感染流行期において~~以下のいずれかに該当することを確認した上で投与すること。

○生後初回の RS ウイルス感染流行期の、流行初期において

- ・ 在胎期間 35 週以下の早産で、12 カ月齢以下の新生児及び乳児
- ・ 過去 6 カ月以内に慢性肺疾患の治療を受けた 12 カ月齢以下の新生児及び乳児
- ・ 12 カ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患の新生児及び乳児
- ~~・ 12 カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児及び乳児~~
- ・ 12 カ月齢以下のダウン症候群の新生児及び乳児

(取消線部削除、下線部追加)

＜用法・用量＞

生後初回の RS ウイルス感染流行期には、通常、新生児及び乳児はクレスロビマブ (遺伝子組換え)として ~~105 mg (0.7 mL)~~ を 1 回、筋肉内注射する。

(取消線部削除、下線部追加)

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議では、審査報告 (1) 「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下のような意見が示された。

- ・ 製造販売後において、重篤な RSV 感染症のリスクを有するものの、臨床試験において本剤の投与経験がない又は極めて乏しい集団 (免疫不全を伴う児、肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症及び神経筋疾患の児) における本剤投与時の安全性及び有効性を積極的に検討することが望ましいとの機構の判断に強く賛同する。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、申請者に対し、パリビズマブの投与対象となっている重篤な RSV 感染症のリスクを有する児のうち、現時点で本剤の投与経験がない児 (免疫不全を伴う児、肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症及び神経筋疾患の児) を対象とした製造販売後臨床試験等を実施し、本剤の有効性、安全性等を評価することを検討するよう求め、申請者は了解した。

その上で、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 45 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 46 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 45 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
なし	重篤な過敏症反応（アナフィラキシー等）	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表 46 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
市販直後調査	なし	市販直後調査による情報提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年と判断する。

[効能・効果]

- ~~1. 生後初回の RS ウイルス（Respiratory Syncytial Virus）感染流行期の 2. 以外の全ての新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の予防~~
- ~~2. 生後初回の RS ウイルス感染流行期の重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制~~
1. 生後初回の RS ウイルス（Respiratory Syncytial Virus）感染流行期の重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児及び乳児における、RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制
2. 生後初回の RS ウイルス感染流行期の 1. 以外のすべての新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の予防

（申請時より取消線部削除、下線部追加）

[用法・用量]

生後初回の RS ウイルス感染流行期には、通常、新生児及び乳児はクレスロビマブ（遺伝子組換え）として 105 mg（0.7 mL）を 1 回、筋肉内注射する。

（申請時より取消線部削除、下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

〔略語等一覽〕

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADE	Antibody-dependent enhancement	抗体依存性感染増強
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AUC	Area under the time-concentration curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-150 day}	AUC from time 0 to 150 day	投与開始時点から 150 日までの AUC
AUC _{0-72 h}	AUC from time 0 to 72 hour	投与開始時点から 72 時間までの AUC
AUC _{inf}	AUC from time 0 to infinity	投与開始時点から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC from time 0 to time of last quantifiable concentration	投与開始時点から最終測定時点までの AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
C1q	Complement component 1, q subcomponent	—
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (United States)	米国疾病予防管理センター
CE-SDS	Capillary electrophoresis with sodium dodecyl sulfate	キャピラリードデシル硫酸ナトリウムゲル電気泳動
CHD	Congenital heart disease	先天性心疾患
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CLD	Chronic lung disease	慢性肺疾患
CMV	Cytomegalovirus	ヒトサイトメガロウイルス
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 による感染症
CPB	Cardiopulmonary bypass	心肺バイパス手術
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CV	Coefficient of variation	変動係数
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
EC ₉₀	90% effective concentration	90%有効濃度
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ECMO	Extra-corporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
██████	████████████████████ ████████████████████	████████████████████ ██████
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Fab	Fragment antigen-binding	抗原結合フラグメント
Fc	Fragment crystallizable	結晶化可能フラグメント
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
F タンパク質	Fusion protein of RSV	RSV の F タンパク質
GFP	Green fluorescent protein	緑色蛍光タンパク質
GISAID	Global initiative on sharing avian influenza data	—

HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R2) ガイドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について（令和 7 年 1 月 9 日付け医薬薬審発第 0109 第 3 号）
ICH Q5B ガイドライン	—	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審発第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン	—	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICH Q5E ガイドライン	—	生物由来（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号）
IEC	Ion-exchange chromatography	イオン交換クロマトグラフィー
IFN	Interferon	インターフェロン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法
LIVCA	Limit of in vitro cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MALRI	Medically attended lower respiratory infection	医療介入が必要な下気道感染症
MARM	monoclonal antibody-resistant mutant	モノクローナル抗体耐性変異株
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PFU	Plaque-forming unit	プラーク形成単位
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
Q	Intercompartmental clearance	コンパートメント間のクリアランス
Q/F	Apparent inter-compartmental clearance	コンパートメント間の見かけのクリアランス
RH	Relative humidity	相対湿度
RSV	Respiratory syncytial virus	RS ウイルス
RT-PCR	Reverse transcriptase-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SEC	Size-exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
$t_{\max}$	Time to reach maximum concentration	最高血清中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
V	Volume of distribution	分布容積
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V _c	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V _c /F	Apparent volume of central compartment	中心コンパートメントの見かけの分布容積
V _p	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
V _p /F	Apparent volume of peripheral compartment	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
シーズン 1	—	生後初回の RSV 流行シーズン
シーズン 2	—	生後 2 回目の RSV 流行シーズン
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	エヌフロンシア筋注シリンジ 105 mg
本薬	—	クレスロビマブ（遺伝子組換え）

※生物学的製剤の一般名については、「（遺伝子組換え）」を省略して記載した。