

## 審議結果報告書

令和6年3月4日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ベイフォータス筋注50mg シリンジ、同筋注100mg シリンジ  
[一般名] ニルセビマブ（遺伝子組換え）  
[申請者名] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 令和5年2月28日

### [審議結果]

令和6年3月4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・食品衛生審議会薬事分科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6年2月20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] ベイフォータス筋注 50 mg シリンジ、同筋注 100 mg シリンジ  
[一般名] ニルセビマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 令和5年2月28日  
[剤形・含量] 1 シリンジ中にニルセビマブ（遺伝子組換え）50 mg 又は 100 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] ニルセビマブは、遺伝子組換え抗ヒト 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 に由来する。H 鎖の 261、263 及び 265 番目のアミノ酸残基は、それぞれ Tyr、Thr 及び Glu に置換されている。ニルセビマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ニルセビマブは、456 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ $\gamma$ 1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ $\kappa$  鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。  
Nirsevimab is a recombinant anti-human respiratory syncytial virus (RSV) F protein monoclonal antibody derived from human IgG1. In the H-chain, amino acid residues at positions 261, 263 and 265 are substituted by Tyr, Thr and Glu, respectively. Nirsevimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Nirsevimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains ( $\gamma$ 1-chains) consisting of 456 amino acid residues each and 2 L-chains ( $\kappa$ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]  
アミノ酸配列：

L 鎖

```
DIQMTQSPSS LSAAVGDRVT ITCQASQDIV NYLNWYQQKP GKAPKLLIYV  
ASNLETGVPS RFSGSGSGTD FSLTISSLQP EDVATYYCQQ YDNLPLTFGG  
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  
LSSPVTKSFN RGEC
```

## H鎖

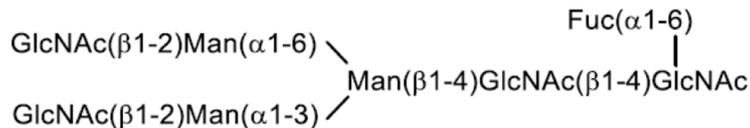
QVQLVQSGAE VKKPGSSVMV SCQASGGLLE DYIINWVRQA PGQGPEWMGG  
IIPVLGTVHY GPKFQGRVTI TADESTDTAY MELSSLRSED TAMYYCATET  
ALVVSETYLP HYFDNWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA  
LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS  
SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKRVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF  
LFPPKPKDTL YITREPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP  
REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVS NKALPAP IEKTISKAKG  
QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQGPENNY  
KTTTPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL  
SLSPGK

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：L鎖 C214-H鎖 C229、H鎖 C235-H鎖 C235、H鎖 C238-H鎖 C238

部分的ピログルタミン酸：H鎖 Q1、糖鎖結合：H鎖 N306、部分的プロセシング：H鎖 K456

主な糖鎖構造の推定構造



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：C<sub>6494</sub>H<sub>10060</sub>N<sub>1708</sub>O<sub>2050</sub>S<sub>46</sub>（タンパク質部分、4本鎖）

H鎖 C<sub>2223</sub>H<sub>3438</sub>N<sub>582</sub>O<sub>688</sub>S<sub>17</sub>

L鎖 C<sub>1024</sub>H<sub>1596</sub>N<sub>272</sub>O<sub>337</sub>S<sub>6</sub>

分子量：約 146,000

[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、下記の承認条件を付した上で、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。なお、免疫不全を伴う児、ダウン症候群の児又は在胎期間が29週未満の児における有効性、並びに過敏症及び血小板減少の発現状況について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

生後初回のRSウイルス感染流行期には、通常、体重5kg未満の新生児及び乳児は50mg、体重5kg以上の新生児及び乳児は100mgを1回、筋肉内注射する。

生後2回目のRSウイルス感染流行期には、通常、200mgを1回、筋肉内注射する。

[承認条件]

1. 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6年1月19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] ベイフォータス筋注 50 mg シリンジ、同筋注 100 mg シリンジ

[一般名] ニルセビマブ（遺伝子組換え）

[申請者] アストラゼネカ株式会社

[申請年月日] 令和5年2月28日

[剤形・含量] 1シリンジ中にニルセビマブ（遺伝子組換え）50 mg 又は 100 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

下記の新生児、乳児及び幼児におけるRSウイルス感染による下気道疾患の発症抑制又は予防

1. 生後初回のRSウイルス感染流行期を迎える全ての新生児及び乳児
2. 生後2回目のRSウイルス感染流行期を迎える以下の乳児及び幼児
  - ・過去6カ月以内に慢性肺疾患の治療を受けた24カ月齢以下の乳児及び幼児
  - ・24カ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患の乳児及び幼児
  - ・24カ月齢以下のダウン症候群の乳児及び幼児
  - ・24カ月齢以下の免疫不全を伴う乳児及び幼児
  - ・24カ月齢以下の嚢胞性線維症の乳児及び幼児
  - ・24カ月齢以下の神経筋疾患の乳児及び幼児
  - ・24カ月齢以下の先天性気道異常を有する乳児及び幼児

[申請時の用法・用量]

生後初回のRSウイルス感染流行期を迎える新生児及び乳児には、体重5 kg未満の場合1回50 mgを、体重5 kg以上の場合1回100 mgを筋肉内注射する。

生後2回目のRSウイルス感染流行期を迎える乳児及び幼児には、1回200 mgを筋肉内注射する。

[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 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
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 .....	9
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 .....	15
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	16
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 ..	17
7. 臨床の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 .....	27
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 .....	52
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	53
10. その他 .....	53

[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、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ウイルスの 1 つである。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<sup>1)</sup>。RSV による呼吸器感染症は、早産児、CHD 及び CLD 等を有する小児で特に重篤化しやすく<sup>2)</sup>、無呼吸等の呼吸障害に至り、死に至る場合もある<sup>3)</sup>。

本薬は、MedImmune 社（現：AstraZeneca 社のバイオ医薬品研究開発部門）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 の感染性を中和し、RSV 増殖が抑制され、RSV による下気道疾患の発症を抑制する。本薬は、申請者であるアストラゼネカ株式会社が類薬として販売しているシナジス筋注液 50mg 他（一般名：パリビズマブ、月 1 回投与）と同じ F タンパク質を標的とするものの、消失半減期の延長を目的とした本薬 Fc 領域の YTE 置換<sup>4)</sup>が導入されており、本剤の投与頻度は 1 流行期当たり 1 回に低減されている。

2019 年 7 月から健康な正期産児及び後期早産児を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（MELODY 試験）等が実施され、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。本剤は 2022 年 10 月に欧州で、“新生児及び乳児に対する生後初回の RSV 感染流行期の RSV 感染による下気道疾患の発症抑制”に係る効能・効果で承認されており、20 年 月に、“RSV 感染による重症化リスク因子を有する乳幼児に対する生後 2 回目の RSV 感染流行期の投与”に係る効能・効果を追加する申請が行われている。また、米国では 2023 年 7 月に、“新生児及び乳児に対する生後初回の RSV 感染流行期、並びに重篤な RSV 感染症に対して脆弱な 24 カ月齢以下の児に対する生後 2 回目の RSV 感染流行期における、RSV による下気道感染症の発症抑制”に係る効能・効果で承認されている。

なお、本剤の審査中に、申請者より、本剤の申請効能・効果に含まれる重症化リスク因子を含む適応でパリビズマブの製造販売承認事項一部変更承認申請（申請日：2023 年 6 月 30 日）が行われた。ビジネス上の理由により、申請者内での両申請の情報共有には厳格な制限がかけられた結果、同様の審査内容に関する対応に一部乖離が見られ、審査を円滑かつ効率的に進める上では、申請者内で一貫した対応が取られるよう必要な情報共有体制を構築すべきであったと機構は考える。

## 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 融合タンパク質の F2 フラグメント及び F1 フラグメントから構成される立体構造エピトープに結合する、ヒト B 細胞由来のモノクローナル抗体（D25：表 5 参照）に、免疫原性の抑制及び生物活性の向上を目的とした最適化、血中半減期の延長を目的とした YTE 変異の導入等を行い、生体内における RSV-A 及び RSV-B に対する結合能を指標として本薬のリード抗体が選択された（結合エピトープは 3.1.1.1 参照）。当該抗体のアミノ酸配列情報に基づき、CHO 細胞での発現に最適な遺伝子配列で化学合成された遺伝子断片を用いて、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該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。

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

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

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

<sup>4)</sup> M257Y+S259T+T261E の 3 アミノ酸置換（J Biol Chem 2006; 281: 23514-24）

MCB、WCB、EOPCB 及び LIVCA 段階の細胞に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。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以外に、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。

MCB 及び WCB は [REDACTED] で保管される。MCB の [REDACTED] が、WCB は [REDACTED] 。

### 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、細胞融解、接種拡大培養、種培養、本培養、ハーベスト、 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] クロマトグラフィー、 [REDACTED] [REDACTED] ウイルス不活化、 [REDACTED] [REDACTED] クロマトグラフィー、 [REDACTED] [REDACTED] クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、 [REDACTED]・[REDACTED]、 [REDACTED]、 [REDACTED]、 [REDACTED] 及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、 [REDACTED]、 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] クロマトグラフィー、 [REDACTED] [REDACTED] ウイルス不活化、 [REDACTED] [REDACTED] クロマトグラフィー、 [REDACTED] [REDACTED] クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、 [REDACTED]・[REDACTED] [REDACTED]、 [REDACTED] 及び [REDACTED] 工程とされている。

原薬の製造工程について、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、EOPCB 及び LIVCA 段階の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、微生物限度試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験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、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のうち顕微鏡観察以外の試験は、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 <sub>10</sub> )			
	異種指向性マウス白血球ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小ウイルス
[REDACTED] [REDACTED] クロマトグラフィー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] ウイルス不活化	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] クロマトグラフィー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] クロマトグラフィー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] ウイルス除去ろ過 <sup>a)</sup>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
総ウイルスクリアランス指数	>17.99	>15.63	>10.19	>9.19

- a) ウイルス除去ろ過工程については、マウス微小ウイルスを用いた試験のみ実施された。申請者は、 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] した場合の異種指向性マウス白血球ウイルス、仮性狂犬病ウイルス及びレオウイルス 3 型に対する [REDACTED] [REDACTED] は、 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] であると説明している。
- b) [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] であったため、総ウイルスクリアランス指数の算出には用いなかった。

### 2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである (それぞれの製法を製法 1、

2、3 及び申請製法とする)。なお、非臨床試験及び初期臨床試験には製法 1、臨床試験には製法 2 及び 3 の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 1 から製法 2 : █████、█████、█████ 及び処方の変更
- 製法 2 から製法 3 : █████、█████、█████、█████ 等の変更
- 製法 3 から申請製法 : █████、█████、█████、█████ 及び █████ の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

## 2.1.5 特性

### 2.1.5.1 構造及び特性

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、分子量、ジスルフィド結合、翻訳後修飾(酸化、█████、█████、N 末端及び █████)、二次構造、三次構造、█████
物理的・化学的性質	サイズバリエーション、電荷バリエーション、█████、█████
糖鎖構造	糖鎖プロファイル
生物学的性質	FcγR 結合親和性 (I、IIa、IIb、█████ 及び IIIa (158V))、FcRn 結合親和性
	RSV 中和活性
	ADCC 活性、CDC 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 に対する中和活性は、RSV 感染による HEp-2 細胞の細胞死に対する抑制作用として、生細胞の指標となる █████ を定量することで確認された。
- ADCC 活性は、█████ 制御下に █████ を導入した、ヒト FcγRIIIa (158V) を発現するナチュラルキラー細胞をエフェクター細胞とし、RSV に感染した HEp-2 細胞を標的細胞とする █████ により検討された。本薬について、ADCC 活性は認められないことが確認された。
- CDC 活性は、█████ 存在下における、RSV に感染した HEp-2 細胞に対する細胞傷害活性として、生細胞の指標となる █████ を定量することで測定された。本薬について、CDC 活性は認められないことが確認された。

### 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 における特性解析結果等に基づき、█████、█████、█████、█████、█████、█████、█████ 及び █████ が目的物質関連物質とされた。高分子量体、切断体、不純物A\*、不純物B\* 及び微粒子が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、高分子量体、切断体及び微粒子は、原薬又は製剤の規格及び試験方法により管理される。不純物A\* 及び 不純物B\* は、製造工程で管理される。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物C\*、不純物D\*、不純物E\* が製造工程由来不純物とされた。宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物C\* 及び 不純物D\* は製造工程で

十分に除去されることが確認されている。 不純物E\* は安全性リスクアセスメントの結果、安全性上のリスクは最小限であると判断された。なお、HCP は原薬の規格及び試験方法により管理される。

## 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）、XXXXXXXXXX、pH、純度試験（CE-SDS（非還元）及びSEC）、キャピラリー等電点電気泳動、HCP、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（RSV 中和活性）、ポリソルベート 80 含量及び定量法（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

	ロット数 <sup>a)</sup>	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	-40±5℃	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> カ月 <sup>b)</sup>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 製容器
加速試験	3	5±3℃	12カ月	
苛酷試験	3	25±2℃/60±5% RH	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> カ月	

a) 申請製法で製造された原薬

b) XXXXカ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの減少傾向及びXXXXXXXXXXの増加傾向、XXXXにおけるXXXXXXXXXXの減少傾向及びXXXXXXXXXXの増加傾向並びにXXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの減少及びXXXXXXXXXXの増加が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX製容器を用いて、-45~-35℃で保存するとき、XXXX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、1 シリンジ（1 mL 容量）に、本薬 100 mg/mL を含有する内容液を 0.5 mL 又は 1.0 mL 充填した水性注射剤であり、ガラス製シリンジに薬液が充填されたコンビネーション製品である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-アルギニン塩酸塩、精製白糖、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、XXXXXXXXXX・XXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXX、XXXXXXXXXX・XXXX、XXXX、XXXXXXXXXX・XXXX、XXXXXXXXXX・XXXX及び組立て・表示・包装・保管・試験工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX・XXXX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

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法Ⅰ、Ⅱ及び申請製法とする）。なお、海外第Ⅰ相及び第Ⅰ/Ⅱ相試験には製法Ⅰ、D5290C00003 試験、MELODY 試験、MEDLEY 試験及び MUSIC 試験には製法Ⅱで製造された製剤が使用された。

- 製法Ⅰから製法Ⅱ：[ ]、[ ]、剤形（凍結乾燥製剤から液剤）、処方、[ ]等の変更
- 製法Ⅱから申請製法：[ ]、[ ]、[ ]等の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

### 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（[ ]法）、浸透圧、pH、純度試験 [CE-SDS（非還元）及び SEC]、キャピラリー等電点電気泳動、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（RSV 中和活性）、プレフィルドシリンジの機能性試験（[ ]及び[ ]）並びに定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

### 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

	製剤含量	ロット数 <sup>a)</sup>	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	50 mg	3	5±3℃	24 カ月 <sup>b)</sup>	ガラス製シリンジ及びプロモプチルゴム製プランジャーストッパー
	100 mg	3			
加速試験	50 mg	3	25±2℃/ 60±5% RH	3 カ月	
	100 mg	3			
苛酷試験	50 mg	3	40±2℃/ 75±5% RH	3 カ月	
	100 mg	3			
光安定性試験	100 mg	1	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 <sup>2</sup> 以上		

a) 原薬及び製剤の製法は申請製法である。

b) [ ] カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[ ]における[ ]の減少傾向及び[ ]の増加傾向、[ ]における[ ]の減少傾向及び[ ]の増加傾向並びに[ ]における[ ]の減少傾向及び[ ]の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化が大きくなった。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、50 mg 製剤及び 100 mg 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プロモプチルゴム製プランジャーストッパーを用いて、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、いずれも 24 カ月とされた。

### 2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程内管理試験、規格及び試験方法並びに安定性試験の組合せによる品質の管

理戦略が構築された(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：高分子量体、不純物A\*、切断体、高次構造、酸化体、微粒子、アミノ酸配列変異体、宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物C\*、不純物D\*、色調、澄明性、          、含量、ポリソルベート 80、          、採取容量、          、容器完全性、          、無菌性、エンドトキシン、ウイルス、マイコプラズマ、目的物質との同一性、生物活性、FcRn 結合活性

- 工程の特性解析

工程パラメータのリスクアセスメント及び工程特性解析試験により、CQA に影響を及ぼす重要工程パラメータが特定された。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、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。

### 2.R.1 新添加剤について

本剤には、筋肉内投与における使用前例量を上回る L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-アルギニン塩酸塩が添加剤として含まれる。

#### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-アルギニン塩酸塩はいずれも日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題ないと判断した。

#### 2.R.1.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。

全身影響について、L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-アルギニン塩酸塩とも静脈内投与時の使用前例(50 mg 及び 150 mg) の範囲内である。また、局所影響について、カニクイザル 1 カ月間反復投与毒性試験(1 回/週)において、本剤と同濃度の L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-アルギニン塩酸塩を含有した溶媒(生理食塩液)投与群で評価され(5.2 参照)、局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

以上より、当該添加物について、本剤の用法・用量において安全性上の懸念は低いと考えられた。

機構は、以上の評価結果を踏まえ、本剤において L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-アルギニン塩酸塩の使用は可能と考えるものの、本剤の投与回数は通常、RSV の感染流行期(シーズン 1 及び 2) に各 1 回であり、非臨床試験での安全性評価はカニクイザルを用いた 1 カ月反復投与毒性試験(1 回/週)において評価されており、長期間にわたり筋肉内投与を継続した際の局所刺激性に対する安全性の評価は実施されていないことから、本剤に限った承認とすべきであり、使用前例としては取り扱わないことが妥当と判断した。

### 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。非臨床薬理試験では、本薬の他、表5に示す抗体が用いられた。なお、特に記載のない限り、測定結果等は平均値で示す。

表5 非臨床薬理試験で用いられた抗体

D25	RSVに感染したヒトのメモリーB細胞から単離された本薬の親抗体
1G7	D25のFab領域における5つのアミノ酸の突然変異の導入により、 <i>in vitro</i> でのRSV-A及びRSV-B実験室株に対する中和活性を最適化した抗体。本薬とFab領域は同一であり、RSVに対する <i>in vitro</i> 中和活性(EC <sub>50</sub> )は本薬と同程度(CTD 4.2.1.1.1)であるが、Fc領域にYTE置換 <sup>a)</sup> は導入されていない。げっ歯類ではYTE置換を有するIgG抗体の消失が早く、曝露量が減少するため(J Immunol 2002; 169: 5171-80)、YTE置換が導入されていない1G7を用いてラットのRSV感染モデルにおける本薬の感染抑制効果が検討された。
1G7-TM	1G7とFab領域は同一で、Fc領域にTM置換(L234F+L235E+P331S) <sup>a)</sup> が導入されている抗体

a) FcγR及びC1qに対する結合が減少することによりエフェクター機能が低下すると考えられる(Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 2008; 64: 700-4)。

#### 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 Fタンパク質に対する結合(CTD 4.2.1.1.1, 4.2.1.1.2, 4.2.1.1.9, 参考CTD 4.2.1.1.3, 5.3.5.4.28)

Fタンパク質<sup>5)</sup>三量体(細胞膜融合前型立体構造)に対する1G7の結合親和性をバイオレイヤー干渉法により確認したとき、RSV-A(A2株)及びRSV-B(B9320株)のFタンパク質に対する平衡解離定数(K<sub>D</sub>)はそれぞれ0.12及び1.22 nmol/Lであった。

ビオチン標識した1G7、D25並びにFタンパク質を標的とする他のモノクローナル抗体[パリビズマブ、131-2A及び1331H(それぞれFタンパク質の抗原部位II、I及びIVに結合)]を用いて、HEp-2細胞に感染させたRSV-A(A2株)に対する結合性を検討した結果、1G7とFタンパク質の結合に対して、D25は競合的な阻害作用を示し、パリビズマブ、131-2A及び1331Hは阻害作用を示さなかった。

本薬のFab領域とRSV-A(A2株)又はRSV-B(B9320株)のFタンパク質三量体(細胞膜融合前型立体構造)と結合部位をX線結晶構造解析により検討した結果、本薬はF2サブユニットの62~69位及びF1サブユニットの196~212位の25アミノ酸残基に結合し、RSV-AとRSV-Bの結合部位は同様であった(表6)。

2015年2月~2021年6月までの間に国際的に収集された臨床分離株(RSV-A:2,875株、RSV-B:2,800株)のアミノ酸配列解析(参考CTD 5.3.5.4.28)において、前述の本薬結合部位となる25アミノ酸残基の保存度は表6のとおりであり、RSV-Aは25残基すべて、RSV-Bは22/25残基で99%超保存されていた。なお、RSV-BではI206M+Q209R変異を有する変異株の出現により206位及び209位の保存度が31.04%及び31.43%と低かった(変異の影響:3.1.6.3参照)。また、Fタンパク質で認められた変異の出現頻度は、RSV-Aでは本薬結合部位以外のT122Aが11.6%、RSV-Bでは本薬結合部位以外のF15L、A103V、L172Q、S173L及びK191Rが68.6~99.6%、並びに本薬結合部位のI206M及びQ209Rが68.2~68.9%であった。

<sup>5)</sup>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)。

表 6 F タンパク質三量体（細胞膜融合前型立体構造）における本薬結合部位のアミノ酸残基<sup>a)</sup>とその保存度<sup>b)</sup>

サブ ユニット	RSV-A			RSV-B		
	アミノ酸残基	結合様式 <sup>c)</sup>	保存度 (%)	アミノ酸残基	結合様式 <sup>c)</sup>	保存度 (%)
F2	S62		99.97	S62		100
	N63	H	100	N63	H	99.96
	I64		99.97	I64		100
	K65	H	99.86	K65	H	99.89
	E66	H	100	E66	H	99.96
	N67		100	T67		99.96
	K68	H, S	99.34	K68	H	99.57
	C69		100	C69		100
F1	K196		100	K196		100
	N197	H	99.79	N197	H	99.57
	Y198		100	Y198		100
	I199		99.97	I199		100
	D200	H	99.97	N200		100
	K201	H	100	N201	H	99.75
	Q202	H	100	Q202		100
	L203		100	L203		100
	L204		99.97	L204		100
	P205	H	100	P205		100
	I206		99.79	I206		31.04
	V207		99.97	V207		100
	N208	H	100	N208	H	100
	K209	H, S	100	Q209		31.43
	Q210	H	99.97	Q210		99.93
	S211		100	S211		98.82
C212		100	C212		100	

a) F タンパク質（細胞膜融合前型立体構造）において、本薬の結合部位から半径 5 Å 以内で 1 つ以上の原子を有すると特定されたアミノ酸残基

b) 2013 年分離された RSV（NCBI 参照配列は RSV-A : KX858754.1、RSV-B : KX858755.1）のアミノ酸配列を参照配列とし、2015～2021 年までの RSV 臨床分離株（RSV-A : 2875 株、RSV-B : 2800 株）におけるアミノ酸配列の保存度を算出した。

c) 抗原-抗体相互作用を強くする結合様式を記載（H : 水素結合、S : 塩橋）

### 3.1.1.2 FcRn に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1.4）

ヒト及びカニクイザルの FcRn に対する本薬の結合親和性を SPR 法により検討したとき、細胞エンドソーム内を想定した pH 6.0 における  $K_D$  はそれぞれ 161 及び 253 nmol/L であり、他の YTE 置換 IgG 抗体で報告されている FcRn に対する  $K_D$ （197～210 nmol/L、J Biol Chem 2006; 281: 23514-24）と同程度であった。

## 3.1.2 in vitro 抗ウイルス活性

### 3.1.2.1 RSV 実験室株に対する中和活性（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.6、4.2.1.1.8、4.2.1.1.9）

RSV-A（A2 株）又は RSV-B（B9320 株）を本薬、D25、1G7、1G7-TM 又はパリビズマブで処理後、HEp-2 細胞に添加して培養し、複製されたウイルス量を ELISA 法<sup>6)</sup>により検討した結果、*in vitro* 中和活性（ $EC_{50}$  値、ng/mL）は本薬で 1.6～2.1（A2 株）及び 1.8～2.4（B9320 株）、パリビズマブでそれぞれ 200.9～347（A2 株）及び 155.9～242（B9320 株）であり、同一抗体の RSV-A と RSV-B に対する中和活性に明確な差異は認められなかった。

### 3.1.2.2 RSV 海外臨床分離株に対する中和活性（CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.9、4.2.1.1.13、参考 CTD 5.3.5.4.18、5.3.5.4.19）

2003 年から 2017 年までに米国、オーストラリア、オランダ、イタリア、中国又はイスラエルで分離された RSV-A 及び RSV-B の臨床分離株（RSV-A : 70 株、RSV-B : 49 株）に対する本薬又は 1G7 の *in*

<sup>6)</sup> F タンパク質に対するモノクローナル抗体（抗原部位 IV を標的とするモノクローナル抗体（J Virol 1989; 63: 2941-50））を用いた。

*in vitro* 中和活性が検討され（試験法：3.1.2.1 参照）、*in vitro* 中和活性 [EC<sub>50</sub> 値、ng/mL：中央値（範囲）] は RSV-A で 3.2（0.48～15）、RSV-B で 2.9（0.3～59.7）であった。なお、EC<sub>50</sub> 値が最高値（59.7 ng/mL）を示した RSV-B（変異部位：K65Q+S211N）1 株を除くと、中和活性の EC<sub>50</sub> 値の範囲は 0.3～15 ng/mL であった（変異の影響：3.1.6.3 参照）。

### 3.1.3 *in vivo* ウイルス増殖抑制効果（CTD 4.2.1.1.10、4.2.1.1.11）

1G7（RSV-A 接種群：0.125～3 mg/kg、RSV-B 接種群：0.031～1.5 mg/kg）又はパリビズマブ（RSV-A 接種群及び RSV-B 接種群：0.25～8 mg/kg）をコットンラット（各群雌 4 例）に単回筋肉内投与し、1 日後に RSV-A（A2 株、1×10<sup>6</sup> PFU）又は RSV-B（B9320 株、2.7×10<sup>5</sup> PFU）を鼻腔内接種した 4 日後の肺内ウイルス力価（プラークアッセイ法）は、対照群（抗体非投与群）と比較して、用量依存的な減少が認められ、対照群の 1/100 又は 1/1,000 のウイルス力価となる抗体濃度は表 7 のとおりであった。

表 7 コットンラット RSV 感染モデルにおける肺内ウイルス力価減少作用<sup>a)</sup>

抗体	C1 (µg/mL)		C2 (µg/mL)	
	RSV-A (A2 株)	RSV-B (B9320 株)	RSV-A (A2 株)	RSV-B (B9320 株)
1G7	2.9	1.8	6.8	5.8
パリビズマブ	18.7	6.9	76.4	51.4

a) 対照群（抗体非投与群）と比較して肺内ウイルス力価を 2 log<sub>10</sub> 及び 3 log<sub>10</sub> 減少させる血清中本薬濃度を C1 及び C2 と記載

### 3.1.4 Fc 領域のエフェクター機能に関する検討（CTD 4.2.1.1.6、参考 CTD 4.2.1.1.7）

ヒト FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb 及び FcγRIIIa（高親和性 V158 多型）に対する本薬の結合親和性を SPR 法により検討した結果、本薬は FcγR に結合し、K<sub>D</sub> はそれぞれ 8.94×10<sup>-9</sup>、1.87×10<sup>-5</sup>、5.30×10<sup>-4</sup> 及び 1.60×10<sup>-5</sup> mol/L であった。また、本薬又はパリビズマブの Fc 領域を介したエフェクター機能により誘導される作用（ADCP、ADNP、ADCD、ADNKA 及び ADCC）は同程度であった（表 8）。

表 8 Fc 領域のエフェクター機能に関する相対的活性

抗体	ADCP <sup>a)</sup>	ADNP <sup>a)</sup>	ADCD <sup>a)</sup>	ADNKA <sup>b)</sup>	ADCC <sup>b)</sup>
本薬	++	+	++	+	+
パリビズマブ	++	+	++	+	+

+：陰性対照と比較して活性が示されたが、統計学的に有意差なし。

++：陰性対照と比較して活性が示され、統計学的に有意差あり。

a) RSV-A (A2 株) の F タンパク質がコーティングされた蛍光標識ビーズと各抗体の複合体と、ヒト単球系細胞株 (THP-1 細胞) (ADCP)、初代ヒト好中球 (ADNP) 又はモルモット補体 C3 (ADCD) との共培養により評価。

b) RSV-A (A2 株) の F タンパク質がコーティングされたプレート (ADNKA) 又は標的細胞 (ADCC) に各抗体を添加後、初代ヒト NK 細胞と共培養により評価。

1G7 又は TM 置換の導入によりエフェクター機能を低下させた 1G7-TM (いずれも 0.5、1 又は 2 mg/kg) の *in vivo* ウイルス増殖抑制効果を RSV-A (A2 株、1×10<sup>6</sup> PFU) を用いて検討（試験法：3.1.3 参照）した結果、肺及び鼻甲介のウイルス力価は、対照群（抗体非投与群）と比較して、両抗体ともに用量依存的かつ同程度の減少を示したことから、本薬の RSV 増殖抑制効果は中和活性によるものと示唆された。

### 3.1.5 抗体依存性感染増強（ADE）作用に関する検討（CTD 4.2.1.1.10、4.2.1.1.11、4.2.1.1.12）

コットンラットを用いた RSV 感染モデルでの検討（3.1.3 参照）において、RSV-A 又は RSV-B に対する十分な中和活性が期待できない（血清中 1G7 濃度 1 µg/mL 以下）1G7 投与群と対照群（抗体非投与群）の肺組織中ウイルス量に大きな違いは認められなかった。コットンラット（各群雌 12 例）に 1G7（6 mg/kg）又は陰性対照（抗 HIV ヒト IgG1 抗体）を単回筋肉内投与し、1 日後に RSV-A（A2 株、1×10<sup>6</sup> PFU）を鼻腔内接種した 77 日後に RSV-A（A2 株、1×10<sup>6</sup> PFU）を再接種した結果、再接種時点の血清

中 1G7 濃度は RSV-A に対する中和活性を示さない検出限界以下であった。1G7 群及び陰性対照群ともに再接種 4 日後の時点で、肺及び鼻甲介のウイルス力価は検出限界以下となったことから、1G7 は RSV 初回感染により誘導される免疫応答に対して影響を及ぼさず、血清中濃度低下後も RSV 感染を増強しないことが示唆された。

### 3.1.6 耐性プロファイル

#### 3.1.6.1 *in vitro* 逃避変異選択試験及び変異株の複製能 (CTD 4.2.1.1.8、参考 CTD 4.3 : J Infect Dis 2018; 218: 572-80)

高濃度の本薬存在下 (250 ng/mL) で、RSV-A (A2 株) 又は RSV-B (B9320 株) を HEp-2 細胞に感染させて 3 回継代した後の、培養上清中の F タンパク質のアミノ酸配列が解析され、A2 株で 1 種類 (N67I+N208Y)、B9320 株で 4 種類 (N208D、N208S、K68N+N201S 及び K68N+N208S) の変異が認められた。これらの変異はすべて本薬の結合部位内 (3.1.1.1 参照) で生じており、これらの変異ウイルスに対する本薬の中和活性は著しく低下したことから (EC<sub>50</sub> 値が野生型の 475~250,000 倍超)、本薬に対する逃避変異と考えられたが、パリビズマブの中和活性には影響を及ぼさなかった (表 9)。なお、これら逃避変異株のウイルス複製能は、野生型ウイルスと同程度であった。また、N67I の変異は、本薬非存在下でも A2 株を継代した際に認められていた。

表 9 継代培養により認められた F タンパク質の逃避変異及び変異ウイルスに対する中和活性変化

	アミノ酸変異	本薬の中和活性変化 <sup>a)</sup>	パリビズマブの中和活性変化 <sup>a)</sup>
RSV-A (A2 株)	N67I+N208Y	475	0.9
RSV-B (B9320 株)	N208D	> 250,000	1.7
	N208S	14,623	0.5
	K68N+N201S	5,532	0.3
	K68N+N208S	> 250,000	0.9

a) 野生型ウイルス (A2 株又は B9320 株) に対する EC<sub>50</sub> を 1 とした時の変異株に対する EC<sub>50</sub> の比

#### 3.1.6.2 変異を導入した F タンパク質に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.9)

逃避変異株 (3.1.6.1 参照) で認められたアミノ酸変異を導入した F タンパク質 (細胞膜融合前型立体構造) に対する 1G7 の結合親和性がバイオレイヤー干渉法により検討され、K<sub>D</sub> の変化は表 10 のとおりであった。N67I 単独変異を除き 4.6 倍以上の結合親和性の低下が認められ、RSV-B では一部の変異導入 F タンパク質で最高濃度の 1G7 でも結合が認められなかった。

表 10 逃避変異株で認められた変異導入 F タンパク質に対する結合親和性変化

アミノ酸変異	RSV-A			RSV-B					
	N67I	N208Y	N67I+N208Y	K68N	N201S	N208D	N208S	K68N+N201S	K68N+N208S
結合親和性変化 <sup>a)</sup>	0.8	4.6	55.6	11.8	29	結合が認められず			

a) 野生型ウイルス (A2 株又は B9320 株) に対する K<sub>D</sub> を 1 とした時の変異株に対する K<sub>D</sub> の比

#### 3.1.6.3 変異導入株に対する中和活性 (CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.9、参考 CTD 5.3.5.4.9、5.3.5.4.18、5.3.5.4.19、5.3.5.4.28)

F タンパク質に、本薬の結合部位近傍であって臨床分離株で分離頻度が高い各種アミノ酸変異 (10.1 参照) を導入した RSV-A (A2 株) 及び RSV-B (B9320 株) の変異株に対する本薬又は 1G7 の *in vitro* 中和活性が検討され (試験法 : 3.1.2.1 参照)、野生型と比較して中和活性低下 (EC<sub>50</sub> 値が 5 倍以上上昇) が見られた変異株のアミノ酸変異及び中和活性変化比は表 11 のとおりであった。なお、パリビズマブの耐性変異 (K272E、K272N、K272T 及び K272Q) を導入した RSV-A (A2 株) に対する 1G7 の *in vitro* 中和活性 (EC<sub>50</sub> 値) は 0.44~3.2 ng/mL であり、野生型に対する EC<sub>50</sub> 値 (1.5~2.2 ng/mL) と同程度であ

った。

表 11 変異導入株に対する中和活性変化

	アミノ酸変異	EC <sub>50</sub> (ng/mL)	中和活性変化比 <sup>a)</sup>
RSV-A	K68E	8.535	12.6
	K68N	8.4	5.1
	S275F	5.999	6.4
	N67I+N208Y	174.3	102.5
RSV-B	K68N	52.787	29.9
	N201S	142	64.5
		221.478	126.7
	L203I	17,878	3,005
	I206M	7.0	5.0
	N208D	>200,000	>90,000
	N208S	54,161	24,618.6
	K65Q+K68N	7,372	1,239
	K65Q+S211N	107	35.7
	K68N+N201S	29,565	13,438.6
	K68N+N208S	>200,000	>90,000
	K68Q+I206M+Q209R	91.696	46.4
	N201T+I206M+Q209R	>600	>417.8

a) 野生型ウイルス (A2 株又は B9320 株) に対する EC<sub>50</sub> (A2 株 : 1.7~3.1 ng/mL、B9320 株 : 1.5~3.0 ng/mL) を 1 とした時の各変異導入株に対する EC<sub>50</sub> の比

### 3.2 副次的薬理試験

本薬は F タンパク質に対する抗体であり、ヒト正常組織等を用いた組織交差反応性試験 (5.7.1 参照) において交差反応性が認められなかったことから、副次的薬理試験は実施されていない。

### 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理は、カニクイザルを用いた 1 カ月反復投与毒性試験 (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 本薬の薬理作用について

機構は、以下のように考える。

提出された資料等より、本薬の主な薬理作用は、中和活性 (F タンパク質と本薬の結合によってウイルス感染の成立が阻止されることでウイルス複製が阻害される) と考えられ、RSV の増殖抑制効果は薬理作用の観点から期待できると判断した。また、検討された範囲で本薬による ADE 作用を示唆する所見は認められておらず、非臨床薬理の観点から大きな懸念は示されていない。

### 3.R.2 国内臨床分離株に対する中和活性について

申請者は、国内臨床分離株における変異株の発生状況について、以下のとおり説明している。

申請者によるサーベイランス研究 (分離年 : 2017~2021 年) 及び NCBI Genebank データベース (分離年 : 2010~2021 年) における国内臨床分離変異株のアミノ酸配列解析 (RSV-A : 82 株、RSV-B : 120 株) を実施した結果、RSV-A では 25 アミノ酸残基の本薬結合部位 (3.1.1.1 参照) に変異は認められず、RSV-B の変異状況は表 12 のとおりであった。表 6 同様に I206M+Q209R 変異が多く認められる傾向はあったものの、本薬の中和活性が大きく低下する変異 (表 11) を有するウイルスは K68Q+I206M+Q209R 変異を有する RSV-B 1 株のみであり、現時点で RSV 変異株に明確な国内外差はなく、主要な国際共同臨床試験成績から、日本人に対する本剤の有効性を評価することは可能と考えられる。

表 12 国内臨床分離株 (RSV-B) で認められた本薬結合部位の変異

アミノ酸変異	変異株の分離頻度
Q209K	0.83% (1/120 株)
S211G	0.83% (1/120 株)
I206M+Q209R	85.0% (102/120 株)
K68Q+I206M+Q209R	0.83% (1/120 株)

機構は、以下のように考える。

国内外ともにFタンパク質の本薬結合部位における主な変異は、RSV-BのI206M+Q209R変異であり、RSV-A及びRSV-Bの本薬結合部位のその他のアミノ酸残基の保存度は高く、明確な国内外差は認められていないことを確認し、日本人に対する本剤の有効性を国際共同試験から評価可能との申請者の考えは、非臨床薬理の視点から理解できると判断した。

### 3.R.3 本薬に対する低感受性変異株の本薬の有効性への影響について

申請者は、本薬に対する低感受性変異株の分離状況について、以下のように説明している。

2015年2月～2021年6月までの間に国際的に収集された臨床分離株 (RSV-A : 2875 株、RSV-B : 2800 株) のアミノ酸配列解析 (参考 CTD 5.3.5.4.28) の結果、本薬結合部位で認められた変異は、RSV-B の I206M 及び Q209R であった。野生型と比較した本薬の中和活性は、I206M 単独変異 (分離頻度 0.64%) では最大 5.0 倍低下したが、I206M+Q209R 二重変異 (分離頻度 65.82%) では維持されていた (EC<sub>50</sub> 値が 0.23 倍低下)。また、野生型と比較して本薬の *in vitro* 中和活性が 5.0 倍以上低下した F タンパク質変異株 (表 11) の分離頻度は合計で 1%未満であり、増加する傾向は認められていない。

本薬の臨床試験において、本薬投与後に RSV 陽性 (RT-PCR 法) が確認された被験者 (D5290C00003 試験 39 例、MELODY 試験 91 例、MEDLEY 試験 13 例 (シーズン 1 12 例、シーズン 2 NIR/NIR 群 1 例) 及び MUSIC 試験 4 例) より採取した RSV (RSV-A : 89 検体、RSV-B : 58 検体) を用いて、F タンパク質の塩基配列を解析した結果、本薬結合部位におけるアミノ酸変異<sup>7)</sup>は以下のとおりであり、本薬に対する低感受性変異を有するウイルスはほとんど認められなかった。

- RSV-A では、F タンパク質の本薬結合部位にアミノ酸変異は認められなかった。
- RSV-B では、主に I206M+Q209R 変異 (野生型の中和活性と比較した変異株の中和活性 : 0.23 倍低下、以下同様) 及び I206M+Q209R+S211N 変異 (0.5 倍低下) が認められたが、2015～2021 年の臨床分離株でも報告されている変異株であり (Lancet Infect Dis 2023; 23: 856-66)、プラセボ群の分離頻度と大きな差異は認められなかった。その他、中和活性が評価できなかった変異株を含め、I64T+K68E+I206M+Q209R 変異 (447.09 倍超低下)、N208S 変異 (386.60 倍超低下)、L204S+I206M+Q209R+S211N 変異 (NA<sup>8)</sup>)、I64T+K68E 変異 (280 倍超低下)、N200Y 変異 (NA) 及び N208I 変異 (NA) が各 1 例で認められた。

以上より、*in vitro* 中和活性が 5 倍以上低下する変異株が、臨床現場から分離されることは稀であり、現時点で、変異株が本薬の有効性に大きな影響を与えていないと考えられる。なお、申請者は、サーベイランス活動を継続し、新規 RSV 変異株に対する本薬の中和活性への影響を引き続き検討していくことを予定している。

<sup>7)</sup> 本剤投与後に RSV-A は 4%以上、RSV-B は 5%以上のアレル頻度で認められたアミノ酸変異。アミノ酸変異は 2013 年に分離された RSV (NCBI 参照配列は RSV-A : KX858754.1、RSV-B : KX858755.1) のアミノ酸配列を参照配列として判定した。

<sup>8)</sup> 検体量不足のため、本薬による中和活性は評価されていない。

機構は、以下のように考える。

F タンパク質上の本薬結合部位はアミノ酸残基の保存度が高く（表 6）、低感受性変異株の分離頻度は低いことを踏まえると、RSV の変異による本薬の有効性への影響は現時点では大きくない。しかしながら、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は、製造販売後も引き続きサーベイランス、公表文献等も含めて情報収集し、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

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。PK の検討には本薬が用いられ、血清中並びに鼻腔内及び気管支肺胞洗浄液中の本薬濃度は ELISA 法（定量下限：0.05 又は 0.50  $\mu\text{g/mL}$  [血清中]、5  $\text{ng/mL}$  [洗浄液中]）、血清中 ADA は ECL 法（検出感度：26.04  $\text{ng/mL}$ ）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、静脈内又は筋肉内投与後は血液や間質液に分布し、ペプチド及びアミノ酸へと分解されて再利用又は排泄されると推定されることから、主な作用部位である鼻腔内及び肺内への移行に関する検討結果が提出されたが、それ以外の分布並びに代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差で示す。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.3.2.1）

雌雄サルに本薬を 4 週間、週 1 回反復静脈内又は筋肉内投与したときの PK パラメータは表 13 のとおりであり、雌雄いずれかで PK パラメータが一貫して高値を示す傾向は認められなかった。本薬を反復静脈内投与したとき、5 回目投与後の本薬の  $C_{\text{max}}$  及び AUC は用量比を下回る増加となった。

投与全例を対象とした ADA 発現状況評価では、投与 1 日目（Day 1）及び 29 日目（Day 29）に ADA の発現は認められなかったが、回復期（Day 57～169）の ADA 評価（300  $\text{mg}$  投与群について、雌雄各 3 例対象）では静脈内投与群及び筋肉内投与群ともに雌雄各 1 例に ADA の発現が認められた。

表 13 本薬反復投与時の PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	投与回数	性別	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{\text{max}}$ (day)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ ) <sup>a)</sup>	$t_{1/2}$ (day) <sup>b)</sup>
静脈内	50	1 回目	雄	1,474 ± 31.14	0.02 [0.02, 0.02]	5,531 ± 653.1	—
			雌	1,882 ± 403.1	0.02 [0.02, 0.52]	6,287 ± 708.8	—
		5 回目	雄	4,518 ± 614.8	0.02 [0.02, 0.02]	6,569 ± 897.8	—
			雌	3,027 ± 167.6	0 [0, 0.02]	5,135 ± 126	—
	300	1 回目	雄	11,110 ± 3455	0.02 [0.02, 0.02]	32,680 ± 3,518	—
			雌	6,454 ± 714.6	0.02 [0.02, 0.02]	27,410 ± 3,482	—
5 回目		雄	14,410 ± 2874	0.02 [0, 0.5]	20,470 ± 3,811	40.04 ± 18.85	
		雌	12,310 ± 2279	0.02 [0.02, 0.5]	18,950 ± 3,367	40.85 ± 14.02	
筋肉内	1 回目	雄	1,578 ± 306.3	2.5 [1, 3]	8,852 ± 1,496	—	
		雌	1,969 ± 403	1.5 [1, 7]	9,815 ± 1,045	—	
	5 回目	雄	4,477 ± 808.2	1.25 [0, 2]	7,531 ± 1,240	44.23 ± 8.276	
		雌	5,487 ± 611.9	0.75 [0, 2]	9,494 ± 592.8	37.03 ± 6.74	

投与例数：雌雄各 3 例（50  $\text{mg/kg}$ ）又は 6 例（300  $\text{mg/kg}$ ）、 $C_{\text{max}}$  及び  $t_{\text{max}}$  は Day 31 までの血清中本薬濃度に基づく

$t_{\text{max}}$ ：中央値 [最小値, 最大値]、—：未検討

a) 投与 1 回目：AUC<sub>1-8day</sub>、投与 5 回目：AUC<sub>29-31day</sub>

b) 回復期が設定された 300  $\text{mg/kg}$  投与群の雌雄各 3 例の血清中本薬濃度に基づく

#### 4.2 分布

##### 4.2.1 鼻腔内及び肺内分布（CTD 4.2.2.7.1）

雄性サル（5 例/群）に本薬 50 又は 150  $\text{mg/kg}$  を 30 分かけて持続静脈内投与したとき、投与 72 時間後

の鼻腔内洗浄液及び気管支肺胞洗浄液中の本薬濃度は血清中濃度の 0.0073～0.0103%及び 0.0165～0.03%であった。

#### 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、本薬のサルでの生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。

#### 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 F タンパク質に特異的な結合能を有するヒト抗体であることから、F タンパク質結合性の観点からヒト以外の動物において交差反応性を示す可能性は低いものの、カニクイザル FcRn に対し、ヒト FcRn と同様に結合することから、反復投与毒性試験の動物種はカニクイザルが選択された。

##### 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) において、静脈内投与での 300 mg/kg 初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 300 mg/kg 超であった。

##### 5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 4 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 14)。全身毒性は認められなかった。筋肉内又は静脈内投与において認められた脾臓赤脾髄のマクロファージ肥大/過形成及び血中イムノグロブリン濃度の増加は、異種タンパクである本薬投与に伴う二次的な変化であり毒性学的意義は低いと申請者は判断している。本薬投与時の無毒性量は、静脈内投与で 300 mg/kg/週、筋肉内投与で 300 mg/週と判断された。静脈内投与における無毒性量投与時の血清中本薬曝露量 (AUC<sub>1-31</sub>: 208.500 mg·day/mL、雌雄平均) と、生後初回の流行期投与であるシーズン 1 (50 又は 100 mg 投与) での臨床曝露量 (AUC<sub>0-365 day</sub>: 12.200 mg·day/mL) と比較した場合の安全域は約 17 倍、生後 2 回目の流行期投与となるシーズン 2 (200 mg 投与) での臨床曝露量 (AUC<sub>0-365 day</sub>: 21.500 mg·day/mL) と比較した場合の安全域は約 10 倍であった。

表 14 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 カニクイザル	静脈内 又は 筋肉内	4 週間 (1 回/ 週) + 回 復 25 週 間	静脈内: 0 <sup>a)</sup> 、50、 300 mg/kg  筋肉内: 0 <sup>a)</sup> 、300 mg/個体	静脈内投与 300 mg/kg: 血中イムノグロブリン高値 (雄)  筋肉内投与 300 mg/個体: 脾臓赤脾髄マクロファージ肥大/過形成 (雌雄)、血中イムノグロブリン高値 (雄)  回復期間終了時 静脈内投与 300 mg/kg: 血中イムノグロブリン高値 (雄)	静脈内: 300 mg/kg  筋肉内: 300 mg/個 体	4.2.3.2-1

a) 同一個体に対し、生理食塩液を静脈内に、30 mM L-ヒスチジン/L-ヒスチジン塩酸塩、80 mM L-アルギニン塩酸塩、120 mM 精製白糖及び 0.04% (w/v) ポリソルベート 80 (pH 6.0) 含有生理食塩液を筋肉内にそれぞれ投与した。

##### 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、臨床での投与対象集団（24 カ月齢以下の児）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。

#### 5.6 局所刺激性試験

静脈内及び皮下投与時の局所刺激性は、静脈内及び皮下投与による反復投与毒性試験（5.2 参照）で評価され、本薬投与に関連した局所刺激性は認められなかった。

#### 5.7 その他の試験

##### 5.7.1 組織交差反応性試験

ヒト健康成人由来の正常組織、胎児、新生児及び乳児組織の凍結切片を用いて組織交差反応性が検討され、評価した全ての組織において交差性は認められなかった（表 15）。

表 15 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
ヒト正常組織	凍結組織切片に免疫組織化学法で、本薬（2 及び 40 µg/mL）の組織結合能を評価	なし	4.2.3.7.7-1
ヒト胎児、新生児 及び乳児組織	凍結組織切片に免疫組織化学法で、本薬（1.5 及び 30 µg/mL）の組織結合能を評価	なし	4.2.3.7.7-2

#### 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

本剤の開発過程において、原薬及び製剤の製造方法及び製造所、製剤の剤形（凍結乾燥製剤から液剤）が変更され、いずれの変更前後でも同等性／同質性が確認されている（2.1.4 及び 2.2.3 参照）。

血清中本薬濃度は ELISA 法（定量下限：0.50 µg/mL）、本薬に対する血清中 ADA 及び中和抗体濃度は ECL 法（検出感度：5.43～22.92 及び 23.40～29.90 ng/mL）、RSV 中和活性はマイクロ中和分析法（定量下限：50 IU/mL）により測定された。

## 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。特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差（評価例数）で示す。

### 6.2.1 健康成人における検討

#### 6.2.1.1 海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1.1 : D5290C00001 試験<2014 年 4 月～2015 年 6 月>）

外国人健康成人（PK 及び ADA 評価例数：102 例）に本薬 300、1,000 若しくは 3,000 mg を単回点滴静脈内投与（点滴速度：15 mg/分）、又は本薬 100 若しくは 300 mg を三角筋に単回筋肉内投与したときの PK パラメータは表 16 のとおりであり、筋肉内投与時の曝露量比は用量比を下回った。本薬 300 mg を単回筋肉内投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 77.3%であった。また、被験者の 13.7%（14/102 例；1,000 mg 静脈内投与群 1 例、300 mg 筋肉内投与群 13 例）で本薬投与後に ADA の発現が認められた。

表 16 外国人健康成人における PK パラメータ

投与経路	投与量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (day) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-inf</sub> (mg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL (mL/day) <sup>b)</sup>
静脈内	300 mg	97.0 ± 21.2 (6)	0.02 [0.02, 0.35] (6)	6.71 ± 1.45 (5)	117 ± 22.8 (5)	46.1 ± 7.96 (5)
	1,000 mg	334 ± 74.8 (6)	0.06 [0.06, 0.06] (6)	25.3 ± 4.30 (5)	92.0 ± 11.6 (5)	40.3 ± 6.20 (5)
	3,000 mg	1,160 ± 277 (6)	0.16 [0.15, 0.48] (6)	63.6 ± 6.62 (5)	89.8 ± 16.3 (5)	47.6 ± 5.04 (5)
筋肉内	100 mg	20.4 ± 6.00 (6)	3.62 [3.10, 13.0] (6)	2.25 ± 0.402 (5)	103 ± 11.6 (5)	45.5 ± 7.02 (5)
	300 mg	47.5 ± 12.5 (78)	6.2 [1.0, 28.3] (78)	5.19 ± 1.67 (75)	85.3 ± 26.3 (75)	64.6 ± 24.4 (75)

a) 中央値 [最小値, 最大値]（評価例数）

b) 筋肉内投与は CL/F

### 6.2.2 乳幼児（新生児を含む）における検討

#### 6.2.2.1 海外第 I/II 相試験（参考 CTD 5.3.3.1.2 : D5290C00002 試験<2015 年 1 月～2016 年 9 月>）

シーズン 1 を迎える在胎期間 32 週齢以上 35 週齢未満の健康な外国人早産児（PK 及び ADA 評価例数：71 例）に本薬 10、25 又は 50 mg を大腿前外側部に単回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった。投与 151 日目（Day 151）の抗 RSV 中和活性（幾何平均値）はプラセボ群で定量下限以下、10 mg 群で 471.60、25 mg 群で 732.05 及び 50 mg 群で 1,668.18 IU/mL であった。また、10 mg 群 3/8 例、25 mg 群 7/31 例及び 50 mg 群 10/32 例で本薬投与後に ADA の発現が認められた。

表 17 シーズン 1 を迎える健康な外国人早産児における PK パラメータ

投与量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (day) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-inf</sub> (mg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL/F (mL/day)
10 mg	23.2 ± 9.28 (5)	7.05 [6.96, 7.14] (5)	2.45 <sup>b)</sup> (1)	72.9 <sup>b)</sup> (1)	4.08 <sup>b)</sup> (1)
25 mg	30.9 ± 10.4 (29)	7.05 [5.98, 8.11] (29)	4.32 ± 1.07 (6)	66.2 ± 7.83 (6)	6.05 ± 1.31 (6)
50 mg	71.7 ± 15.9 (31)	7.02 [5.88, 8.06] (31)	7.51 ± 1.87 (14)	62.5 ± 9.35 (14)	7.01 ± 1.57 (14)

a) 中央値 [最小値, 最大値]（評価例数）

b) 個別値

#### 6.2.2.2 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.3 : MELODY 試験<2019 年 7 月～2023 年 4 月>）、第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1.4 : MEDLEY 試験<2019 年 7 月～2023 年 2 月>）、第 II 相試験（CTD 5.3.5.2.1 : MUSIC 試験<2020 年 8 月～2023 年 4 月>）

乳幼児（新生児を含む）を対象として、シーズン 1 では本薬 50 mg（体重 5 kg 未満）又は 100 mg（体重 5 kg 以上）、シーズン 2 では本薬 200 mg を大腿前外側部に筋肉内投与したときの血清中本薬濃度の推移及び投与 361 日目（Day 361）までの ADA の発現状況はそれぞれ表 18 及び表 19 のとおりであった。MELODY 試験、MEDLEY 試験及び MUSIC 試験で ADA 陽性だったのべ 193 例<sup>9)</sup>中 31 例で中和抗体

<sup>9)</sup> シーズン 1 及びシーズン 2 いずれも ADA 陽性だった被験者は重複して集計された。

が発現していた。本薬投与による抗 RSV 中和活性の推移は表 20 のとおりであり、ほとんどの被験者で Day 31 及び 151 の抗 RSV 中和活性はベースラインの 4 倍以上<sup>10)</sup>であった。

表 18 乳幼児に本薬を筋肉内投与したときの血清中本薬濃度推移 (µg/mL)

試験/シーズン		投与集団	投与量	Day 8	Day 31	Day 151	Day 361
MELODY	シーズン 1	正期産児及び後期早産児 (在胎期間 35 週以上)	50 mg	94.7±24.9 (40)	73.7±19.7 (470)	20.3±7.44 (618)	2.16±1.48 (659)
			100 mg	166±25.5 (59)	114±35.0 (878)	31.1±13.0 (969)	3.64±2.67 (1001)
MEDLEY	シーズン 1	早産児コホート (在胎期間 35 週 0 日以下)	50 mg	127±22.0 (13)	82.7±23.5 (95)	22.7±12.6 (176)	2.54±1.46 (198)
			100 mg	181±35.0 (3)	109±33.0 (65)	34.5±10.3 (120)	4.36±3.55 (138)
	シーズン 2	CLD/CHD コホート	50 mg	102±22.7 (5)	85.4±19.2 (46)	23.9±13.0 (77)	2.51±2.00 (87)
			100 mg	157±23.9 (3)	105±33.1 (56)	36.2±16.5 (94)	4.51±6.50 (92)
MUSIC	シーズン 1	免疫不全を伴う乳幼児	50/100 mg	142±31.2 (15)	84.3±36.7 (47)	24.7±13.8 (39)	2.76±2.52 (29)
	シーズン 2		200 mg	209±34.4 (11)	131±56.8 (50)	32.6±19.1 (44)	3.46±3.91 (38)

表 19 乳幼児に本薬を筋肉内投与したときの ADA 発現状況

試験/シーズン		投与集団	ADA 発現割合
MELODY	シーズン 1	正期産児及び後期早産児 (在胎期間 35 週以上)	6.5 (127/1945)
MEDLEY	シーズン 1	早産児コホート (在胎期間 35 週 0 日以下)	6.2 (24/385)
		CLD/CHD コホート	5.0 (10/202)
	シーズン 2	CLD/CHD コホート <sup>a)</sup>	11.7 (21/180)
MUSIC	シーズン 1	免疫不全を伴う乳幼児	6.4 (3/47)
	シーズン 2		16.0 (8/50)

発現割合 (%) (発現例数/ベースライン後に ADA が測定された被験者)

a) シーズン 1 及びシーズン 2 の両方で本薬投与を受けた乳幼児を集計

表 20 乳幼児に本薬を筋肉内投与したときの抗 RSV 中和活性の推移

試験/シーズン		投与集団	Day 31	Day 151	Day 361
MELODY	シーズン 1	正期産児及び後期早産児 (在胎期間 35 週以上)	143 [131, 157]	50.1 [46.6, 53.9]	6.29 [5.80, 6.82]
			98.1 (1,161/1,184)	95.1 (1,639/1,724)	61.7 (1,040/1,686)
MEDLEY	シーズン 1	早産児コホート (在胎期間 35 週 0 日以下)	263 [207, 334]	98.1 [84.5, 114]	14.9 [12.5, 17.7]
			98.6 (140/142)	98.0 (338/345)	81.4 (262/322)
	シーズン 2	CLD/CHD コホート <sup>a)</sup>	474 [384, 585]	158 [131, 190]	21.0 [16.8, 26.1]
			100 (97/97)	97.8 (177/181)	86.9 (153/176)
MUSIC	シーズン 1	免疫不全を伴う乳幼児	182 [108, 306]	80.1 [50.4, 127]	9.90 [6.12, 16.0]
	シーズン 2		97.6 (40/41)	94.7 (36/38)	82.8 (24/29)
			95.2 [41.6, 218]	50.9 [28.2, 92.1]	6.05 [2.82, 13.0]
			92.0 (23/25)	92.3 (36/39)	65.6 (21/32)

上段：幾何平均におけるベースライン値に対する比 [95%CI]

下段：ベースライン値の 4 倍以上の中和活性を示した被験者の割合 (%) (該当例数/評価例数)

a) シーズン 1 及び 2 の両方で本薬投与を受けた乳幼児を集計

### 6.2.3 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.4、5.3.3.5.6)

健康成人及び乳幼児 (新生児を含む) を対象とした 5 つの臨床試験<sup>11)</sup>から得られた PK データ (2,683 例、8,987 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.4.3) が実施された<sup>12)</sup>。本薬の PK は一次吸収及び一次消失を有する 2 コンパートメントモデルにより記述され、CL に対して体重、postmenstrual age<sup>13)</sup>、ADA、シーズン 1/シーズン 2 及び人種、中央コンパートメントの分布容積 (V2) に対して体重及び人種、コンパートメント間のクリアランス (Q) 及び末梢コンパートメントの分布容積 (V3) に対

<sup>10)</sup> ワクチンの有効性評価で用いられる一般的な基準 (Virus Res 2004; 103: 125-32)

<sup>11)</sup> 健康成人対象の第 I 相試験 (D5290C00001 試験)、乳幼児対象の第 I/II 相試験 (D5290C00002 試験)、第 II 相試験 (D5290C00003 試験)、第 III 相試験 (MELODY 試験)、第 II/III 相試験 (MEDLEY 試験; シーズン 1 及び 2)

<sup>12)</sup> PPK 解析の対象とされた被験者の各背景項目 (中央値 [範囲]) は以下のとおり。

ベースライン時の体重: 5.3 [1.6, 110] kg、ベースライン時の postmenstrual age<sup>13)</sup>: 11.5 [7.4, 606] カ月、基礎疾患 (CHD あり/CLD あり/CHD 及び CLD なし): 4.3%/9.5%/86.2%、ADA (陰性/陽性): 93.4%/6.6%、人種 (白人/黒人又はアフリカ系米国人/アジア人/アメリカ先住民又はアラスカの原住民/ハワイ諸島の先住民又は太平洋諸島の住民/複数の人種の混血/その他/欠測): 64.8%/21.9%/3.1%/2.3%/0.6%/1.2%/5.9%/0.1%、日本人 (日本人/その他): 2.3%/97.7%

<sup>13)</sup> 在胎期間と出生後月齢を足したもの

して体重が共変量として選択された<sup>14)</sup>。

その上で、PPK モデルを用いて推定した、D5290C00003 試験、MELODY 試験及び MEDLEY 試験のシーズン 1 で本薬が投与された日本人及び外国人乳幼児における本薬の PK パラメータ (AUC<sub>0-365day</sub>、C<sub>max</sub> 及び C<sub>Day151</sub>) の推定範囲は図 1 のとおりであり、日本人の PK パラメータは外国人よりも高値傾向であったが、外国人で認められた個別値の分布範囲内に含まれており、日本人と外国人の間で認められた PK の差異は臨床的に重要ではないと申請者は考察している。

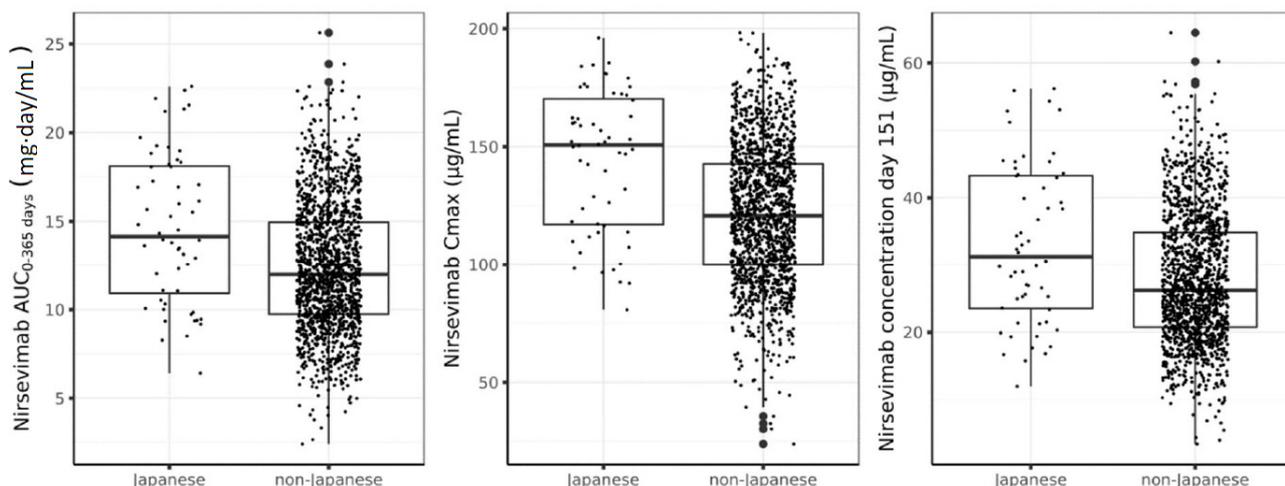


図 1 日本人及び外国人乳幼児における本薬の PK パラメータの推定範囲

箱：25～75%ile 値、箱内の線：中央値、ひげ線部：最小値は 25%ile 値から四分位範囲 (75%ile 値－25%ile 値) の 1.5 倍を引いた値の範囲内にある最小推定値。最大値は 75%ile 値から四分位範囲 (75%ile 値－25%ile 値) の 1.5 倍を足した値の範囲内にある最大推定値。

PPK モデルを用いて、MELODY 試験及び MEDLEY 試験で対象とされた乳幼児における本薬の PK パラメータ (推定値) は表 21 のとおりであった。

表 21 PPK モデルにより推定した乳幼児における本薬の PK パラメータ

試験/シーズン		投与量	評価例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (day)	AUC <sub>0-365day</sub> (mg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL (mL/day)
MELODY	シーズン 1	50/100 mg <sup>a)</sup>	954	120 ± 28.0	7 [2, 9]	12.2 ± 3.55	70.7 ± 11.4	4.03 ± 1.80
		50/100 mg <sup>a)</sup>	590	123 ± 27.1	7 [5, 11]	12.3 ± 3.34	72.9 ± 12.3	3.40 ± 1.61
MEDLEY	シーズン 2	200 mg	189	194 ± 42.2	6 [4, 12]	21.5 ± 5.52	71.2 ± 10.9	7.46 ± 2.64

t<sub>max</sub> は中央値 [最小値, 最大値]

a) 本薬 50 mg (投与時の体重 5 kg 未満) 又は 100 mg (投与時の体重 5 kg 以上) を投与

#### 6.2.4 曝露－反応関係に関する検討 (CTD 5.3.3.5.1～3、5.3.5.1.1)

申請用法・用量に従って本薬が投与された乳幼児 (新生児を含む) [D5290C00003 試験 (体重 5 kg 未満のみ) 及び MELODY 試験 (主要コホート)] から得られた PK 及び有効性データを用い、血漿中本薬濃度に関する 3 つの指標 (C<sub>Day151</sub>、AUC<sub>baselineCL</sub>、AUC<sub>0-365day</sub>) について、Day 151 までの受診を要した

<sup>14)</sup> 共変量として、CL に対して体重、postmenstrual age<sup>13)</sup>、ADA、人種、日本人/外国人及び CLD/CHD、V2 に対して体重、人種、日本人/外国人及び CLD/CHD、Q 及び V3 に対して体重が検討された。本薬 PK に対する CLD/CHD の有意な影響は認められなかったが、シーズン 2 の CLD/CHD 被験者における CL が PPK モデルによる予測値よりも低かったことから、CL に対するシーズン 1/シーズン 2 が共変量に含まれた。

RSVによる下気道感染（MARSV LRTI<sup>15)</sup>）の発現に関する曝露－反応解析が実施された。各PK指標の四分位点で層別した本剤群のプラセボ群に対するハザード比は、グループ間及び指標間で顕著な傾向の差は認められず、一貫して低値であった（表22）。

表22 各PK指標の四分位点で層別したMARSV LRTI発現のプラセボ群に対するハザード比

	Q1	Q2	Q3	Q4
C <sub>Day151</sub>	8/376 0.3 [0.14, 0.63]	4/375 0.15 [0.05, 0.41]	2/375 0.08 [0.02, 0.32]	4/376 0.18 [0.06, 0.52]
AUC <sub>baselineCL</sub>	6/376 0.243 [0.103, 0.57]	2/379 0.078 [0.019, 0.32]	7/374 0.283 [0.128, 0.62]	3/378 0.112 [0.035, 0.36]
AUC <sub>0-365day</sub>	5/376 0.19 [0.08, 0.48]	7/375 0.26 [0.12, 0.58]	2/375 0.08 [0.02, 0.32]	4/376 0.18 [0.06, 0.49]

上段：イベント発生数/評価例数、下段：プラセボ群に対するハザード比 [95%信頼区間]

本薬の有効性に係る目標曝露量の指標として、以下の点を考慮し、不確実性の高い仮定を必要とせず投与後5カ月間の曝露量全体をカバー可能な指標であるAUC<sub>baselineCL</sub>を用いて更なる検討が行われた。

- ・C<sub>Day151</sub>は単一時点の本薬濃度であり投与から消失までの曝露量全体を反映するものではないこと。
- ・AUC<sub>0-365day</sub>の推定には小児の成長速度に関する仮定<sup>16)</sup>を必要とすること。

申請用法・用量より少ない投与量の被験者も含めて本剤が投与された乳幼児（新生児を含む）[D5290C00003試験（全被験者）及びMELODY試験（主要コホート）]から得られたPK及び有効性データを用いた曝露－反応解析の結果は表23のとおりであった。当該結果から、第一四分位点<sup>17)</sup>超の集団と比較して、第一四分位点以下（AUC<sub>baselineCL</sub>：4.4～12.8 mg·day/mL）の集団の有効性が低くなる傾向が示唆されたため、本剤の有効性に係る目標曝露量はAUC<sub>baselineCL</sub>で12.8 mg·day/mLとすることが適切と考えられると申請者は考察している。

表23 AUC<sub>baselineCL</sub>の四分位点で層別したMARSV LRTI発現のプラセボ群に対するハザード比

AUC <sub>baselineCL</sub> (mg·day/mL) の範囲	Q1 (4.4～12.8)	Q2 (12.8超～18)	Q3 (18超～26.1)	Q4 (26.1超～50.1)
ハザード比	13/274 0.48 [0.250, 0.90]	9/400 0.27 [0.134, 0.55]	7/657 0.16 [0.073, 0.35]	7/551 0.19 [0.085, 0.42]

上段：イベント発生数/評価例数、下段：プラセボ群に対するハザード比 [95%信頼区間]

## 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（シーズン1：体重5kg未満の場合50mg/回、体重5kg以上の場合100mg/回を筋肉内投与、シーズン2：200mg/回を筋肉内投与）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。

- ・後期臨床試験（MELODY試験、MEDLEY試験及びMUSIC試験）では、投与対象となる児の平均的な体重を考慮して、類似した本薬曝露が得られるよう、シーズン1及びシーズン2に対し上記3

<sup>15)</sup> 受診（入院及び外来）を要し、以下の要件を満たした、RSVによる下気道感染と定義された。

- ① 呼吸器系分泌物のRT-PCR検査（中央検査）でRSV-A又はRSV-Bが検出されたもの
- ② 胸部聴診による下気道の所見（低音性連続性ラ音、ラ音、断続性ラ音、又は喘鳴音のいずれか一つ）を伴うもの
- ③ 重症度の指標となる徴候（安静時の呼吸数増加（2カ月齢未満は呼吸数60回/分以上、2～6カ月齢は呼吸数50回/分以上、6カ月齢超～2歳は呼吸数40回/分以上）、低酸素血症（高度1800m以下で酸素飽和度95%未満、又は高度1800m超で酸素飽和度92%未満）、急性低酸素症又は換気不全、新規発現の無呼吸、鼻腔開大、陥凹呼吸、呻吟発生、又は呼吸困難による脱水のいずれか一つ）を認めたもの。

なお、MEDLEY試験において、ベースライン時に呼吸数又は酸素飽和度の異常を認めるCLD/CHD患児が組入れられた場合は、身体所見及び胸部聴診による新規又は悪化の所見が必須とされた。

<sup>16)</sup> 各被験者のベースライン時の月齢及び体重の実測値に基づき、標準的な正期産児及び早産児の成長曲線〔正期産児：Public Health Nutr 2012; 15: 1603-10及びWHO child growth standards 2006（<https://www.who.int/publications/i/item/924154693X>、最終確認日：2023年12月12日）、早産児：Pediatrics 2010; 125: e214-24〕に従い体重が増加したと仮定した。

<sup>17)</sup> MELODY試験では、D5290C00003試験でのAUC<sub>baselineCL</sub>のQ1を超える曝露量を達成するために体重別固定用量を適用したため、各被験者のAUC<sub>baselineCL</sub>はD5290C00003試験での四分位数で集計した。

つの投与区分を設定した結果、MELODY 試験及び MEDLEY 試験では約 9 割以上の児で有効性に係る目標曝露量 ( $AUC_{\text{baselineCL}} : 12.8 \text{ mg}\cdot\text{day/mL}$ 、6.2.4 参照) が達成された (表 24)。

- 免疫不全を伴う乳幼児を対象とした MUSIC 試験では 14/96 例において急速な血清中本薬濃度の低下が生じた結果、MELODY 試験及び MEDLEY 試験と比較して目標曝露量を超えた被験者の割合が低かった (表 24)。低下した要因は不明であるものの、血中タンパク質喪失を生じうる基礎疾患<sup>18)</sup>の併発が影響した可能性が考えられる。なお、当該 14 例中 12 例では Day 151 の抗 RSV 中和活性が MEDLEY 試験 (シーズン 1) のパリビズマブ群における Day 151 の幾何平均値 ( $687 \text{ IU/mL}$ 、95% CI [616, 765]) よりも高値であった。ダウン症候群の児においても、MEDLEY 試験で目標曝露量を超えた被験者の割合は 72.7% (8/11 例) であり、MELODY 試験と比較して低い傾向が認められた。

表 24 MELODY 試験、MEDLEY 試験及び MUSIC 試験で目標曝露量 ( $AUC_{\text{baselineCL}} : 12.8 \text{ mg}\cdot\text{day/mL}$ ) を超えた被験者の割合

流行シーズン	MELODY 試験	MEDLEY 試験		MUSIC 試験
	正規産児及び後期早産児	早産児コホート	CLD/CHD コホート	免疫不全の乳幼児
シーズン 1	892/964 (92.5)	377/390 (96.7)	181/202 (89.6)	33/46 (71.7)
シーズン 2	—	—	187/190 (98.4)	39/50 (78.0)

該当例数/評価例数 (割合 (%))、—: 該当被験者なし

- 申請用法・用量では体重区分及び投与シーズンに応じて 50、100 又は 200 mg を投与するため、各投与区分内で低体重の児では本薬曝露量の上昇が想定される。PPK モデル (6.2.3 参照) を用いて在胎週数別 (29 週未満、29 週以上 35 週未満及び 35 週以上) にシーズン 1 (投与時点の体重: 1~11 kg) 及びシーズン 2 (投与時点の体重: 7~14 kg) の本薬の予測曝露量 ( $C_{\text{max}}$  及び  $AUC_{0-365 \text{ day}}$ ) をシミュレーションした結果、各投与区分の低体重の児で極端に曝露量が上昇する傾向は示唆されず、各投与区分内で低体重の部分集団において安全性上の懸念は示唆されなかった (7.R.3 参照)。本剤の臨床開発を通じて、低体重の児に対する本薬の投与経験は 1.6 kg までしか得られていないが、シミュレーション結果で最も高曝露が予想された児においても、予測曝露量は海外第 I 相試験 (D5290C00001 試験、健康成人に本薬 3,000 mg を単回静脈内投与) の本薬曝露量 ( $C_{\text{max}} : 1,14 \mu\text{g/mL}$  及び  $AUC_{0-365 \text{ day}} : 57.0 \text{ mg}\cdot\text{day/mL}$ 、事後推定値) のそれぞれ 1/3 及び 1/2 以下であり、D5290C00001 試験の安全性プロファイルは良好であったことも踏まえると、体重 1 kg 以上の児であれば本剤 50 mg を投与することに安全性上大きな懸念はないと考えている。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、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、免疫不全を伴う児の一部に生じた急速な血清中本薬濃度の低下の影響、及び臨床試験で投与実績のない低体重児 (体重 1.6 kg 未満) に対する注意喚起の要否も含め、本剤の申請用法・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、引き続き 7.R.6 で議論する。

<sup>18)</sup> 14 例の基礎疾患の内訳と、タンパク質喪失が疑われる疾患及びタンパク質喪失に至った機序に関する申請者の考察は以下のとおり  
 ネフローゼ症候群 (1 例) : 糸球体の機能異常により、腎からタンパク質を喪失  
 移植片対宿主病 (1 例) : 腸管の障害により、腸管からタンパク質を喪失  
 慢性肝疾患 (5 例) : 肝硬変、門脈圧亢進又は肝静脈流出閉塞等に起因して二次的に腸リンパ管拡張症や蛋白漏出性胃腸症を併発し、腸管からタンパク質を喪失  
 Omenn 症候群 (2 例、1 例は移植片対宿主病も併発) : 紅皮症及び慢性下痢により、皮膚及び腸管からタンパク質を喪失  
 HIV 感染症 (2 例) : HIV 腎症や腸管における日和見感染症により、腎や腸管からタンパク質を喪失  
 悪性腫瘍 (3 例) : 進行性の全身炎症によりタンパク質全般の異化が亢進

## 6.R.2 心肺バイパス手術後の本薬の補充投与について

申請者は、CHD 患者では本剤投与後に心肺バイパス手術が実施される場合があることを説明した上で、心肺バイパス手術後における本薬の補充投与について、以下のように説明している。

- 詳細な機序は不明なものの、心肺バイパス手術を受けた児では、失血、その他の理由により血清中抗体濃度が低下する可能性があり、パリビズマブでも心肺バイパス手術前後で血清中濃度が 58%低下したとの報告がある (JPediatr 2003; 143: 532-40)。CHD 患者を対象に含めた MEDLEY 試験では、本剤の消失半減期 (約 70~90 日 ; 表 16 及び表 17 参照) を考慮し、表 25 の用量で補充投与が可能となる設定がなされた。

表 25 MEDLEY 試験における心肺バイパス手術後の本薬の補充投与量

投与時点	補充投与量
各シーズンの投与から 90 日以内	流行シーズン及び体重に応じて通常用量と同量を投与 (50~200 mg)
各シーズンの投与から 90 日超	シーズン 1 では 50 mg、シーズン 2 では 100 mg を投与

- MEDLEY 試験では、心肺バイパス手術が実施された本剤群 6/13 例<sup>19)</sup> (シーズン 1 : 4/10 例、シーズン 2 : 2/3 例) で手術前及び手術後それぞれ約 3 週間以内の血清中本薬濃度が測定され、手術直後に 12%~65%の血清中本薬濃度低下が認められた。
- MEDLEY 試験において、心肺バイパス手術後に本剤の補充投与を受けた症例のシーズン 1 及び 2 の C<sub>Day151</sub> はそれぞれ 77.8±29.7 (7 例) 及び 73.6 (2 例) µg/mL であり、手術が実施されていない児 (表 18 参照) より高値であった。また、PPK モデル (6.2.3 参照)<sup>20)</sup>を用いて、心肺バイパス手術の 10 日後に本薬を補充投与したときの血清中本薬濃度推移を予測した結果は図 2 のとおりであり、補充投与により血清中本薬濃度が再上昇すること、各シーズンの投与から 90 日以内の補充投与の場合は手術未実施例より C<sub>max</sub> が高くなる可能性が示唆されたものの、推定された C<sub>max</sub> は海外第 I 相試験 (D5290C00001 試験、健康成人に本薬 3,000 mg を単回静脈内投与) における本薬 C<sub>max</sub> (1,140 µg/mL、事後推定値) の 1/3 以下であった。また、心肺バイパス手術後の本薬の補充投与が行われた 10 例 [シーズン 1 : 8 例 (うち 100 mg の補充投与が行われたのは 5 例)、シーズン 2 : 2 例] において、注目すべき有害事象<sup>21)</sup>の発現は認められなかった。

<sup>19)</sup> 心肺バイパス手術が実施された 13 例の本薬投与例のうち、シーズン 1 の 2 例及びシーズン 2 の 1 例では補充投与が実施されなかった。また、シーズン 2 の 1 例において、心肺バイパス手術の施行日は、本剤投与から 90 日未満であったが、誤って本剤 100 mg が補充投与された。

<sup>20)</sup> 心肺バイパス手術後の血清中本薬濃度の低下を 0%又は 50%と仮定し、R の childsd5 パッケージの成長曲線に基づく各時点における年齢と体重の相関を用いて、シーズン 1 については投与 35 又は 125 日目、シーズン 2 については投与 30 又は 120 日目に手術を行った場合の血清中濃度推移を予測した。

<sup>21)</sup> MedDRA SMQ で「過敏症」(狭域)及び「アナフィラキシー反応」(広域)に含まれる事象、並びに MedDRA PT で点状出血、鼻出血、挫傷、斑状出血、後天性無巨核球性血小板減少症、無巨核球性血小板減少症、自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症、先天性血小板減少症、血小板減少症を伴う皮膚内臓血管腫症、血管腫・血小板減少症候群、HELLP 症候群、ヘパリン起因性血小板減少症、免疫性血小板減少症、MYH9 異常症、新生児同種免疫性血小板減少症、非免疫性ヘパリン起因性血小板減少症、血小板生成減少、輸血後紫斑病、放射線性血小板減少症、重症熱性血小板減少症候群、自然発生型ヘパリン起因性血小板減少症候群、血小板減少症、新生児血小板減少症、橈骨欠損血小板減少症候群、血小板減少性紫斑病、血小板減少症を伴う血栓症、血栓性血小板減少性紫斑病、ウィスコット・オルドリック症候群、血腫、出血、糸球体腎炎、心内膜炎、神経炎、多発性関節炎、関節腫脹、関節痛、3 型免疫複合体型反応、血清病、血清病様反応、血管炎及び紫斑に該当する事象。

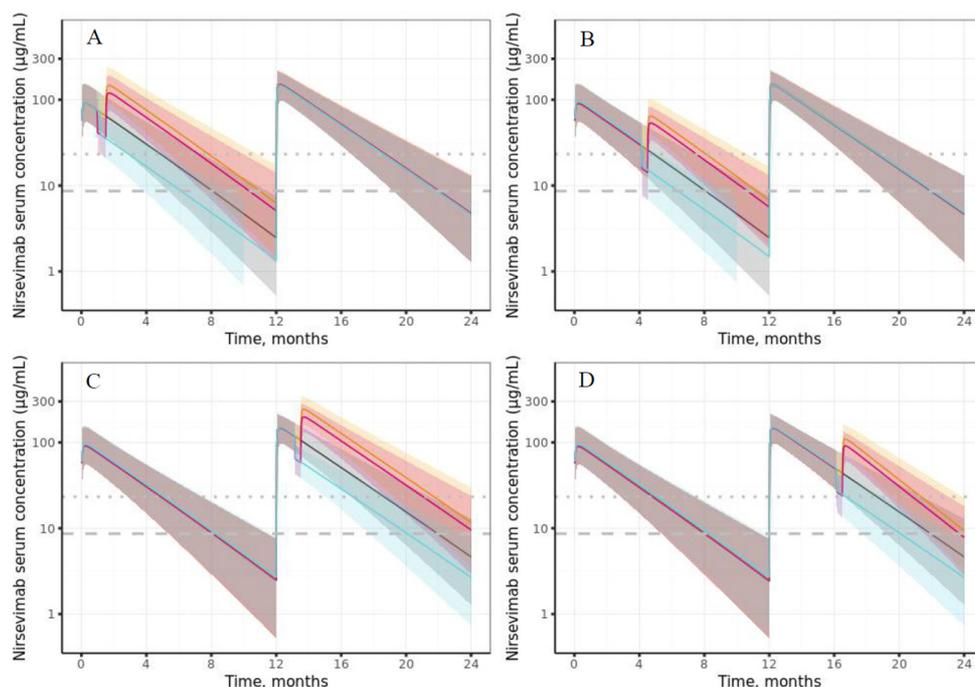


図2 心肺バイパス手術を受けた乳幼児における血清中本薬濃度の予測推移<sup>a)</sup>

実線：中央値、範囲：90パーセントイル予測区間

a) PPKモデルを用いて、以下の仮定を設定の上、シミュレーションが行われた。

- ・茶色の予測：心肺バイパス手術及び補充投与のいずれも実施しない。
  - ・青色の予測：心肺バイパス手術により血清中本薬濃度が50%低下したが補充投与は実施しない。
  - ・赤色の予測：心肺バイパス手術により血清中本薬濃度が50%低下し補充投与を実施する。
  - ・黄色の予測：心肺バイパス手術後の血清中本薬濃度の低下が0%と仮定した上で補充投与を実施する。
  - ・補充投与実施日は、以下のとおりとされた。
- A (左上)：シーズン1の本剤投与から45日後、B (右上)：シーズン1の本剤投与から135日後、C (左下)：シーズン2の本剤投与から40日後、D (右下)：シーズン2の本剤投与から130日後
- ・シーズン1における本剤投与開始時（ベースライン）の体重が5～15kgと想定し、その後、統計解析ソフトRのchilddsdパッケージで利用可能な成長曲線に基づき体重が成長すると仮定。

以上より、心肺バイパス手術後に表25に従い本剤を補充投与することは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

心肺バイパス手術後の本薬の補充投与量(表25)について、臨床薬理の観点から大きな問題はないが、臨床試験において実際に本薬の補充投与を受けた被験者は限られることから、心肺バイパス手術後の本薬補充投与時の安全性及び有効性について、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

申請者は各臨床試験における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。

- ・ ADAは本薬投与時に5.0～16.0%の児で発現が認められ、シーズン1より2の投与後に発現割合が高い傾向であった(表19参照)。ADAの発現有無別の血清中本薬濃度は表26のとおりであり、ADA陽性被験者では一貫して血清中本薬濃度が低い傾向が示唆された。PPKモデル(6.2.3参照)ではCLに対してADAが共変量として選択されたが、ADA陰性被験者と比較して陽性被験者でCLが1.12倍に上昇する程度であり、その影響は大きくないと考えられる。

表 26 ADA 発現有無別の血清中本薬濃度推移 (µg/mL)

試験/シーズン		投与集団	ADA 発現	Day 31	Day 151	Day 361
MELODY	シーズン 1	正期産児及び後期早産児 (在胎期間 35 週以上)	陽性	94.9±35.7 (110)	24.3±11.8 (116)	2.07±2.95 (117)
			陰性	101±36.1 (1,238)	27.1±12.3 (1,471)	3.13±2.32 (1,543)
MEDLEY	シーズン 1	早産児コホート (在胎期間 35 週 0 日以下)	陽性	—	6.30 <sup>a)</sup> (1)	1.69±1.06 (20)
			陰性	92.8±29.9 (159)	27.1±10.9 (294)	3.37±2.71 (316)
		CLD/CHD コホート	陽性	—	7.35 <sup>a)</sup> (1)	1.79±1.22 (9)
			陰性	96.3±29.4 (100)	30.9±16.2 (169)	3.63±5.06 (170)
	シーズン 2 <sup>b)</sup>	CLD/CHD コホート	陽性	3.02 <sup>a)</sup> (1)	—	3.12±2.22 (13)
			陰性	151±70.2 (88)	51.9±25.0 (164)	6.57±4.73 (126)
MUSIC	シーズン 1	免疫不全を伴う乳幼児	陽性	—	12.6 <sup>a)</sup> (1)	0.50, 4.55 <sup>a)</sup> (2)
			陰性	84.3±36.7 (47)	24.7±13.8 (37)	2.78±2.55 (27)
	シーズン 2		陽性	158 <sup>a)</sup> (1)	—	算出せず <sup>c)</sup> (7)
			陰性	131±57.3 (49)	32.6±19.1 (44)	3.55±3.85 (31)

a) 例数が 1 例又は 2 例のため個別値を記載

b) シーズン 1 及び 2 の両方で本薬投与を受けた乳幼児を集計

c) 7 例中 4 例で血清中本薬濃度が定量下限未満であったため、平均値は算出されなかった

- MELODY 試験の併合コホートの無作為化例 [3,012 例 (本剤群 2,009 例、プラセボ群 1,003 例)] における Day 151 までの MA RSV LRTI<sup>15)</sup>の発現割合は、ADA 陽性被験者において本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 11.1% (4/36 例) 及び 0% (0/3 例)、陰性被験者でそれぞれ 1.0% (20/1973 例) 及び 5.4% (54/1000 例) であったが、ADA 陽性被験者の MA RSV LRTI<sup>15)</sup>はいずれも ADA 検出前に発現していた。なお、MEDLEY 試験及び MUSIC 試験では、COVID-19 感染症のパンデミック等により RSV 流行が発生しなかった 2020-2021 年シーズンに約 4~5 割の被験者が登録されており、イベント発現割合に基づく評価に限界はあるものの、ADA 陽性被験者で有効性が減弱する傾向は示唆されなかった<sup>22)</sup>。
- 各臨床試験における有害事象発現状況は表 27 のとおりであり、ADA 陽性例に特有の事象は認められなかった。注目すべき有害事象<sup>21)</sup>は D5290C00003 試験及び MELODY 試験 (併合) 並びに MEDLEY 試験の陽性被験者で発現割合が高い傾向であったものの、治験薬との因果関係が否定された事象又は ADA 陽性との時間的な関連がない事象であった。

<sup>22)</sup> MEDLEY 試験 [早産児コホート] : ADA 陽性 本薬群 0% (0/1 例)、PAL 群 0% (0/8 例)、ADA 陰性 本薬群 0.5% (2/406 例)、PAL 群 0.5% (1/200 例)、MEDLEY 試験 [CLD/CHD コホート (シーズン 1)] : ADA 陽性 本薬群 100% (1/1 例)、PAL 群 0% (0/2 例)、ADA 陰性 本薬群 0.5% (1/208 例)、PAL 群 2.0% (2/99 例)  
 なお、MEDLEY 試験 [CLD/CHD コホート (シーズン 2)] 及び MUSIC 試験では、Day 151 までに MA LSV LRTI は発現しなかった。

表 27 ADA 発現有無別の有害事象発現状況

試験名/投与シーズン		ADA 発現	投与群	有害事象	重篤な有害事象	注目すべき有害事象 <sup>2)</sup>
D5290C00003 試験 <sup>a)</sup> /MELODY 試験	シーズン 1	陽性	プラセボ群	21/24 (87.5)	2/24 (8.3)	4/24 (16.7)
			本剤群	143/155 (92.3)	20/155 (12.9)	47/155 (30.3)
		陰性 <sup>b)</sup>	プラセボ群	1,067/1,260 (84.7)	141/1,260 (11.2)	307/1,261 (24.3)
			本剤群	2,062/2,415 (85.4)	199/2,415 (8.2)	586/2,414 (24.3)
MEDLEY 試験	シーズン 1	陽性	PAL 群	15/20 (75.0)	1/20 (5.0)	3/20 (15.0)
			本剤群	27/34 (79.4)	8/34 (23.5)	11/34 (32.4)
		陰性	PAL 群	200/284 (70.4)	37/284 (13.0)	44/284 (15.5)
			本剤群	417/580 (71.9)	72/580 (12.4)	105/580 (18.1)
	シーズン 2	陽性	PAL/PAL 群	5/6 (83.3)	0/6 (0)	2/6 (33.3)
			PAL/NIR 群	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)
			NIR/NIR 群	15/21 (71.4)	1/21 (4.8)	5/21 (23.8)
		陰性	PAL/PAL 群	24/36 (66.7)	2/36 (5.6)	3/36 (8.3)
PAL/NIR 群	30/39 (76.9)		4/39 (10.3)	5/39 (12.8)		
		NIR/NIR 群	115/159 (72.3)	22/159 (13.8)	23/159 (14.5)	
MUSIC 試験	シーズン 1/2	陽性	本剤	11/11 (100)	5/11 (45.5)	2/11 (18.2)
		陰性 <sup>c)</sup>		69/86 (80.2)	26/86 (30.2)	27/89 (30.3)

発現例数/評価例数 (発現割合 (%))

- a) 申請用法・用量で本剤が投与された体重 5 kg 未満の被験者の安全性情報のみ併合した。  
 b) 本剤群に割り付けられたものの実際はプラセボが投与された被験者 1 例が、“有害事象”及び“重篤な有害事象”では本剤群、“注目すべき有害事象”ではプラセボ群として集計されている。  
 c) ベースライン以降 ADA 評価が行われなかった 3 例が、“有害事象”及び“重篤な有害事象”の解析から除外されている。

以上より、ADA の発現は本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えられる。

機構は、以下のように考える。

本剤投与後に ADA が検出された被験者数は限られており、結果解釈には注意を要するものの、実施された臨床試験において、ADA 陽性の被験者の血清中本薬濃度が低い傾向が認められているが、ADA 発現による本薬の有効性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できる。添付文書において、ADA 発現が認められた旨の情報提供を行うとともに、ADA が有効性及び安全性に及ぼす影響に関する報告がないか引き続き注視し、新たな知見が得られた場合は速やかに医療現場へ情報提供する必要があると考える。

## 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 28 に示す臨床試験成績が提出された。

表 28 臨床試験の概要

実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	主な評価項目 【主要評価項目】
海外	D5290C00003 試験	II	シーズン 1 を迎える早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満）	①969 例 ②484 例	①本剤 50 mg 又は②プラセボを単回筋肉内投与	有効性・安全性・PK 【MA RSV LRTI 発現割合】
国際共同	MELODY 試験	III	シーズン 1 を迎える正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）	〔主要コホート〕 ①994 例 ②496 例 〔安全性コホート〕 ①1,015 例 ②507 例	①本剤 50 mg（体重 5 kg 未満）若しくは 100 mg（体重 5 kg 以上）又は②プラセボを単回筋肉内投与	有効性・安全性・PK 【MA RSV LRTI 発現割合】
国際共同	MEDLEY 試験	II/III	〔早産児コホート〕 シーズン 1 を迎える早産児（在胎期間 35 週 0 日以下） 〔CLD/CHD コホート〕 シーズン 1 を迎える、生後 1 年以内の CLD 又は CHD を伴う児	〔早産児コホート〕 ①407 例 ②208 例 〔CLD/CHD コホート〕 a) ①209/180 例 ②101/82 例	〔早産児コホート、CLD/CHD コホート（シーズン 1）〕 ①本剤 50 mg（体重 5 kg 未満）若しくは 100 mg（体重 5 kg 以上）を単回筋肉内投与後、プラセボを月 1 回の頻度で 4 回筋肉内投与 ②パリビズマブ 15 mg/kg を月 1 回の頻度で 5 回筋肉内投与 〔CLD/CHD コホート（シーズン 2）〕 ①本剤 200 mg を単回筋肉内投与後、プラセボを月 1 回の頻度で 4 回筋肉内投与 ②本剤 200 mg を単回筋肉内投与後、プラセボを月 1 回の頻度で 4 回筋肉内投与、又はパリビズマブ 15 mg/kg を月 1 回の頻度で 5 回筋肉内投与	安全性・PK
国際共同	MUSIC 試験	II	シーズン 1 又は 2 を迎える、24 カ月齢以下の免疫不全を伴う児	46/54 例 <sup>a)</sup>	〔シーズン 1〕 本剤 50 mg（体重 5 kg 未満）又は 100 mg（体重 5 kg 以上）を単回筋肉内投与 〔シーズン 2〕 本剤 200 mg を単回筋肉内投与	安全性・PK

a) シーズン 1 の登録例数/シーズン 2 の登録例数

### 7.1 第 II 相試験

#### 7.1.1 海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.1.1 : D5290C00003 試験<2016 年 11 月～2018 年 12 月>）

シーズン 1 を迎える健康な極早産児及び中等度早産児（在胎期間 29 週 0 日～34 週 6 日；目標症例数 1,500 例〔本剤群 1,000 例、プラセボ群 500 例〕<sup>23)</sup>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、南アフリカ、チリ等 23 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 29 のとおりであった。

表 29 主な選択・除外基準

選択基準	1. スクリーニング時にシーズン 1 を迎える、在胎期間 29 週 0 日以上 34 週 6 日以下で生まれた健康な児
除外基準	1. 各地域のパリビズマブ投与基準を満たしているもの 2. 無作為化の 7 日以内に発熱、又は下気道疾患を伴うもの 3. RSV 感染歴がある、又は活動性の RSV 感染が認められるもの 4. パリビズマブ、抗 RSV 抗体、又は RSV ワクチン接種（母子免疫を含む）を受けたことがあるもの 5. CLD/CHD、気管支の異常、神経系の異常、免疫不全を伴うもの

用法・用量は、本剤 50 mg 又はプラセボを、前外側大腿部に単回筋肉内投与することとされた。

<sup>23)</sup> 米国食品医薬品局から本剤投与被験者数として 1,000 例の確保が求められたことに基づく。なお、目標症例数を 1,500 例（本剤群 1,000 例、プラセボ群 500 例）としたとき、主要評価項目の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現のプラセボ群のイベント発現割合を 8%、相対リスク減少率を 70%と仮定した場合、有意水準両側 5%の下、検出力は 99%超となる。

無作為化<sup>24)</sup>された 1,453 例（本剤群 969 例、プラセボ群 484 例）が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。そのうち、治験薬が投与された 1,447 例（本剤群 968 例、プラセボ群 479 例<sup>25)</sup>）が安全性解析対象集団とされた。中止例は本剤群 5.8%（56/969 例）及びプラセボ群 6.2%（30/484 例）に認められ、主な中止理由は追跡不能（本剤群 26 例、プラセボ群 11 例）、同意撤回（本剤群 21 例、プラセボ群 11 例）、死亡（本剤群 2 例、プラセボ群 4 例）等であった。

有効性の主要評価項目である、ITT 集団における Day 151 までの MA RSV LRTI<sup>15)</sup>の発現に基づく相対リスク減少率<sup>26)</sup>は表 30 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において統計学的な有意差が認められた。

**表 30 Day 151 までの MA RSV LRTI の発現に基づく相対リスク減少率 (ITT 集団)**

投与群	イベント発現割合	相対リスク減少率 (%) [95%信頼区間] <sup>a,b)</sup>	p 値 <sup>a,b)</sup>
プラセボ群	9.5% (46/484 例)	70.1 [52.3, 81.2]	< 0.0001
本剤群	2.6% (25/969 例)		

a) Day 151 までに MA RSV LRTI が発現せずに試験を中止した被験者は多重補完法により欠測補完された。

b) 投与群、北半球/南半球及び月齢 (3 カ月以下/3 カ月超~6 カ月以下/6 カ月超) 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

有害事象及び副作用は、本剤群で 86.2%（834/968 例）及び 2.3%（22/968 例）、プラセボ群で 86.8%（416/479 例）及び 2.1%（10/479 例）に認められ、主な事象は表 31 のとおりであった。

<sup>24)</sup> 北半球/南半球及び月齢 (3 カ月以下/3 カ月超~6 カ月以下/6 カ月超) が層別因子とされ、月齢 6 カ月超の被験者の組入れは約 500 例を目安とされた。

<sup>25)</sup> プラセボ群に割り付けられた被験者のうち 2 例で誤って本剤が投与されたため、本剤群として取り扱うこととされた。

<sup>26)</sup>  $\{1 - (\text{本剤群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合})\} \times 100$

表 31 いずれかの群で3%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	本剤群 (968 例)	プラセボ群 (479 例)	本剤群 (968 例)	プラセボ群 (479 例)
全有害事象/副作用	832 (86.2)	416 (86.8)	22 (2.3)	10 (2.1)
上気道感染	395 (40.8)	170 (35.5)	0	0
上咽頭炎	164 (16.9)	94 (19.6)	0	0
胃腸炎	122 (12.6)	46 (9.6)	0	0
発熱	111 (11.5)	64 (13.4)	1 (0.1)	1 (0.2)
鼻炎	111 (11.5)	50 (10.4)	0	0
下痢	100 (10.3)	50 (10.4)	0	0
細気管支炎	96 (9.9)	55 (11.5)	0	0
気管支炎	96 (9.9)	55 (11.5)	0	0
下気道感染	86 (8.9)	53 (11.1)	0	0
結膜炎	86 (8.9)	39 (8.1)	0	0
おむつ皮膚炎	76 (7.9)	36 (7.5)	0	0
鼻閉	71 (7.3)	24 (5.0)	0	0
中耳炎	64 (6.6)	42 (8.8)	0	0
鼻漏	63 (6.5)	29 (6.1)	0	0
生菌	62 (6.4)	32 (6.7)	0	0
咽頭炎	58 (6.0)	27 (5.6)	1 (0.1)	1 (0.2)
急性中耳炎	51 (5.3)	24 (5.0)	0	0
ウイルス性上気道感染	49 (5.1)	34 (7.1)	0	0
発疹	43 (4.4)	17 (3.5)	2 (0.4)	4 (0.4)
嘔吐	41 (4.2)	15 (3.1)	0	2 (0.4)
胃食道逆流性疾患	38 (3.9)	22 (4.6)	0	0
咳嗽	37 (3.8)	15 (3.1)	0	0
口腔カンジダ症	36 (3.7)	26 (5.4)	0	0
手足口病	36 (3.7)	14 (2.9)	0	0
便秘	34 (3.5)	21 (4.4)	0	0
湿疹	34 (3.5)	15 (3.1)	1 (0.1)	0
ウイルス性発疹	32 (3.3)	15 (3.1)	0	0
アトピー性皮膚炎	30 (3.1)	8 (1.7)	0	0
貧血	29 (3.0)	17 (3.5)	0	1 (0.2)
鼻閉塞	23 (2.4)	17 (3.5)	0	0
ワクチン接種合併症	23 (2.4)	15 (3.1)	0	0
皮膚炎	20 (2.1)	15 (3.1)	0	0

発現例数（発現割合（%））

死亡は、本剤群 2 例（死亡、肺静脈狭窄各 1 例）、プラセボ群 3 例（肺炎 2 例、心嚢液貯留 1 例）<sup>27)</sup>に認められたが、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 32 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 32 重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

本剤群	108 例 [細気管支炎 20 例、気管支炎、下気道感染各 14 例、肺炎 13 例、胃腸炎 9 例、ウイルス性肺炎 7 例、ウイルス性下気道感染 5 例、発熱、上気道感染各 3 例、下痢、嘔吐、感染性クループ、中耳炎、RS ウイルス肺炎、敗血症、熱傷、脱水、腎結石症、誤嚥性肺炎各 2 例、単径ヘルニア、RS ウイルス細気管支炎各 1 例（重複含む）]
プラセボ群	81 例 [細気管支炎 21 例、下気道感染 13 例、気管支炎 11 例、肺炎 10 例、単径ヘルニア 6 例、胃腸炎、尿路感染各 4 例、ウイルス性下気道感染、上気道感染各 3 例、ロタウイルス胃腸炎、RS ウイルス肺炎、ウイルス性肺炎、RS ウイルス細気管支炎各 2 例、下痢、発熱、敗血症、脱水各 1 例（重複含む）]

## 7.2 第Ⅲ相試験

### 7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3 : MELODY 試験<2019 年 7 月～2023 年 3 月>）

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（日本では 36 週以上）；目標

<sup>27)</sup> この他にプラセボ群で 1 例、試験終了の 6 日後に急性気管支肺炎による死亡が報告されており、中止例として扱われている。

症例数 3,000 例（本剤群 2,000 例、プラセボ群 1,000 例<sup>28)</sup>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、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、米国、パナマ、南アフリカ等 31 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 33 のとおりであった。

表 33 主な選択・除外基準

選択基準	1. スクリーニング時にシーズン 1 を迎える、在胎期間 35 週（日本では 36 週）0 日以上で生まれた、生後 1 年以内の健康な児
除外基準	1. 各地域のパリビズマブ投与基準を満たしているもの 2. 無作為化前 7 日以内に発熱のあったもの 3. 無作為化までに下気道感染の既往、又は活動性の下気道感染が認められるもの 4. RSV 感染歴がある、又は活動性の RSV 感染が認められるもの 5. パリビズマブ、抗 RSV 抗体、又は RSV ワクチン接種（母子免疫を含む）を受けたことがあるもの 6. CLD/CHD、気管支の異常、神経系の異常、免疫不全を伴うもの

用法・用量は、本剤 50 mg（体重 5 kg 未満の児）若しくは 100 mg（体重 5 kg 以上の児）又はプラセボを、前外側大腿部に単回筋肉内投与することとされた。

RSV の流行期に合わせて、北半球では 2019 年 7 月、南半球では 2020 年 1 月から組入れが開始されたが、新型コロナウイルス感染症の影響により 2020-2021 年シーズンは RSV がほとんど流行しなかったため、治験のオペレーションに困難を生じたことから試験は中断され、2020 年 12 月に米国食品医薬品局と協議の上、当該時点までに無作為化された 1,490 例のデータを対象に有効性に係る主解析を行うこととされた（主要コホート）。また、当該時点以降に無作為化された症例は主に安全性評価の対象とされ（安全性コホート）、主要コホートと安全性コホートを併せたものを併合コホートと定義した。

主要コホートに登録され、無作為化<sup>28)</sup>された 1,490 例（本剤群 994 例、プラセボ群 496 例）が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。併合コホート 3,012 例（本剤群 2,009 例、プラセボ群 1,003 例）のうち、治験薬が投与された 2,994 例（本剤群 1,997 例、プラセボ群 997 例）が安全性解析対象集団とされた。主要コホートの中止例は本剤群 4.0%（40/994 例）及びプラセボ群 4.2%（21/496 例）に認められ、主な中止理由は追跡不能（本剤群 9 例、プラセボ群 3 例）、同意撤回（本剤群 20 例、プラセボ群 14 例）、死亡（本剤群 4 例、プラセボ群 0 例）等であった。併合コホートの中止例は本剤群 6.8%（136/2,009 例）及びプラセボ群 8.0%（80/1,003 例）に認められ、主な中止理由は追跡不能（本剤群 61 例、プラセボ群 28 例）、同意撤回（本剤群 44 例、プラセボ群 35 例）、死亡（本剤群 5 例、プラセボ群 0 例）等であった。

有効性の主要評価項目である、ITT 集団における Day 151 までの MA RSV LRTI<sup>15)</sup>の発現に基づく相対リスク減少率<sup>26)</sup>は表 34 のとおりであり、全体集団では本剤群とプラセボ群との比較において統計学的な有意差が認められた。

表 34 Day 151 までの MA RSV LRTI の発現に基づく相対リスク減少率 (ITT 集団)

	イベント発現割合		相対リスク減少率 (%) [95%信頼区間] a),b)	p 値 a),b)
	プラセボ群	本剤群		
全体集団	5.0% (25/496 例)	1.2% (12/994 例)	74.5 [49.6, 87.1]	< 0.0001
日本人集団	5.9% (1/17 例)	9.1% (3/33 例)	-56.8 [-1,295.8, 82.4]	

a) Day 151 までに MA RSV LRTI が発現せずに試験を中止した被験者は多重補完法により欠測補完された。

b) 投与群及び月齢（3 カ月以下／3 カ月超～6 カ月以下／6 カ月超、全体集団のみ）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

<sup>28)</sup> 当初の目標症例数(3,000 例)は安全性データベースに係る米国食品医薬品局の要求及び主要評価項目の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現のプラセボ群のイベント発現割合を 8%、相対リスク減少率を 70%と仮定した場合、有意水準両側 5%の下、検出力は 99%超となる例数として設定された。また、試験中断を踏まえ、主要コホートを約 1500 例の被験者とした場合、主要評価項目の Day 151 までの MA RSV LRTI の発現のプラセボ群のイベント発現割合を 8%、相対リスク減少率を 70%と仮定した場合、有意水準両側 5%の下、検出力は 99%超となる。

有害事象及び副作用は、本剤群で 86.2% (1,722/1,997 例) 及び 1.3% (25/1,997 例)、プラセボ群で 84.6% (843/997 例) 及び 1.5% (15/997 例) に認められ、主な事象は表 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

	有害事象		副作用	
	本剤群 (1,997 例)	プラセボ群 (997 例)	本剤群 (1,997 例)	プラセボ群 (997 例)
全有害事象/副作用	1,722 (86.2)	843 (84.6)	25 (1.3)	15 (1.5)
上気道感染	641 (32.1)	317 (31.8)	0	1 (0.1)
上咽頭炎	441 (22.1)	237 (23.8)	0	0
発熱	293 (14.7)	123 (12.3)	2 (0.1)	2 (0.2)
おむつ皮膚炎	224 (11.2)	103 (10.3)	0	0
胃腸炎	213 (10.7)	103 (10.3)	1 (0.1)	0
鼻炎	201 (10.1)	102 (10.2)	0	0
下痢	172 (8.6)	89 (8.9)	2 (0.1)	0
鼻閉	164 (8.2)	86 (8.6)	1 (0.1)	1 (0.1)
中耳炎	154 (7.7)	78 (7.8)	0	0
鼻漏	152 (7.6)	65 (6.5)	0	0
細気管支炎	138 (6.9)	86 (8.6)	0	0
生歯	138 (6.9)	70 (7.0)	0	0
結膜炎	137 (6.9)	56 (5.6)	0	0
ウイルス性上気道感染	136 (6.8)	60 (6.0)	0	0
咳嗽	115 (5.8)	58 (5.8)	0	0
COVID-19	100 (5.0)	61 (6.1)	0	0
発疹	93 (4.7)	48 (4.8)	2 (0.1)	0
湿疹	90 (4.5)	52 (5.2)	0	1 (0.1)
便秘	88 (4.4)	39 (3.9)	0	1 (0.1)
ウイルス性発疹	85 (4.3)	30 (3.0)	0	0
急性中耳炎	83 (4.2)	44 (4.4)	0	0
ワクチン接種合併症	72 (3.6)	34 (3.4)	0	1 (0.1)
咽頭炎	72 (3.6)	28 (2.8)	0	0
気管支炎	62 (3.1)	34 (3.4)	0	0
汗疹	60 (3.0)	37 (3.7)	0	0
嘔吐	59 (3.0)	32 (3.2)	0	1 (0.1)
アトピー性皮膚炎	56 (2.8)	25 (2.5)	0	0
口腔カンジダ症	55 (2.8)	22 (2.2)	0	0
下気道感染	53 (2.7)	34 (3.4)	0	0
SARS-CoV-2 検査陰性	48 (2.4)	27 (2.7)	0	0
膿痂疹	44 (2.2)	31 (3.1)	0	0
皮膚炎	44 (2.2)	21 (2.1)	1 (0.1)	0
手足口病	43 (2.2)	19 (1.9)	0	0
乳児仙痛	41 (2.1)	11 (1.1)	0	0
皮膚乾燥	39 (2.0)	19 (1.9)	0	0
脂漏性皮膚炎	40 (2.0)	17 (1.7)	0	0
接触皮膚炎	39 (2.0)	16 (1.6)	0	0
ウイルス感染	37 (1.9)	21 (2.1)	0	0
突発性発疹	31 (1.6)	27 (2.7)	0	0
節足動物咬傷	27 (1.4)	22 (2.2)	0	0
RS ウイルス細気管支炎	18 (0.9)	24 (2.4)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は、本剤群 4 例 (胃腸炎 2 例、死亡、頭蓋底骨折各 1 例) に認められたが、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 36 のとおりであり、プラセボ群の新生児発熱 (1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。当該事象の転帰は、回復であった。

表 36 重篤な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

本剤群	149 例 [細気管支炎 27 例、胃腸炎 14 例、肺炎 13 例、尿路感染 7 例、下気道感染、発熱各 6 例、RS ウイルス細気管支炎 5 例、上気道感染、ウイルス性上気道感染、熱性痙攣各 4 例、下痢、喉頭炎、アデノウイルス性上気道感染、気管支炎、COVID-19、ウイルス性下気道感染各 3 例、胃食道逆流性疾患、大腸菌性尿路感染、上咽頭炎、ウイルス感染、痙攣発作、川崎病、ロタウイルス胃腸炎、RS ウイルス肺炎、ウイルス性肺炎各 2 例、低色素性貧血、気管支原性嚢胞、幽門狭窄、アレルギー性大腸炎、大腸炎、小腸炎、胃炎、胃排出不全、嘔吐、死亡、新生児発熱、黄疸、胆石症、乳アレルギー、頸部膿瘍、ボツリヌス中毒、ウイルス性気管支炎、COVID-19 肺炎、ウイルス性結膜炎、エンテロウイルス感染、大腸菌性腎盂腎炎、突発性発疹、クロストリジウム菌性胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、手足口病、膿痂疹、感染、急性中耳炎、百日咳、咽頭扁桃炎、誤嚥性肺炎、肺炎球菌性肺炎、腎盂腎炎、ブドウ球菌性膿瘍、レンサ球菌性敗血症、尿路性敗血症、偶発的過量投与、第 3 度熱傷、転倒、大腿骨骨折、手骨折、頭蓋底骨折、食欲減退、脱水、発育不全、食物拒否、低血糖、筋緊張低下、くも膜下出血、新生児黄疸、小児期の行動性不眠症、睡眠時驚愕、凝視、無呼吸、誤嚥、気管支反応性亢進、肺臓炎、点状出血、ショック各 1 例 (重複あり)]
プラセボ群	83 例 [細気管支炎 17 例、RS ウイルス細気管支炎 10 例、肺炎、胃腸炎、尿路感染各 5 例、気管支炎各 4 例、喉頭炎 3 例、上気道感染、RS ウイルス気管支炎、中耳炎、気管支炎、COVID-19 各 2 例、フェニルケトン尿症、大腸炎、アレルギー性胃腸炎、便秘、食中毒、腸閉塞、発熱、新生児発熱、ウイルス性下気道感染、ロタウイルス胃腸炎、RS ウイルス肺炎、COVID-19 肺炎、レンサ球菌性敗血症、四肢膿瘍、外耳道膿瘍、細菌性敗血症、蜂巣炎、大腸菌性胃腸炎、アデノウイルス性胃腸炎、ノロウイルス性胃腸炎、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、扁桃炎、子供の偶発的製品曝露、脳振盪、頭部損傷、熱傷、脱水、乳製品不耐症、側弯症、痙攣発作、顔面麻痺、特発性全般てんかん、川崎病各 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 98.0% (97/99 例) 及び 2.0% (2/99 例)、プラセボ群で 95.7% (45/47 例) 及び 6.4% (3/47 例) に認められ、主な事象は表 37 のとおりであった。

表 37 日本人部分集団においていずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

	有害事象		副作用	
	本剤群 (99 例)	プラセボ群 (47 例)	本剤群 (99 例)	プラセボ群 (47 例)
全有害事象/副作用	97 (98.0)	45 (95.7)	2 (2.0)	3 (6.4)
上気道感染	59 (59.6)	26 (55.3)	0	0
おむつ皮膚炎	28 (28.3)	15 (31.9)	0	0
胃腸炎	24 (24.2)	7 (14.9)	0	0
乳児湿疹	20 (20.2)	7 (14.9)	0	0
上咽頭炎	19 (19.2)	19 (40.4)	0	0
突発性発疹	18 (18.2)	14 (29.8)	0	0
下痢	15 (15.2)	6 (12.8)	0	0
発熱	15 (15.2)	3 (6.4)	1 (1.0)	0
便秘	15 (15.2)	2 (4.3)	0	0
鼻炎	14 (14.1)	4 (8.5)	0	0
COVID-19	12 (12.1)	4 (8.5)	0	0
湿疹	11 (11.1)	6 (12.8)	0	0
中耳炎	11 (11.1)	3 (6.4)	0	0
皮膚乾燥	11 (11.1)	3 (6.4)	0	0
汗疹	10 (10.1)	6 (12.8)	0	0
手足口病	10 (10.1)	3 (6.4)	0	0
接触皮膚炎	10 (10.1)	3 (6.4)	0	0
鼻漏	10 (10.1)	2 (4.3)	0	0
気管支炎	7 (7.1)	7 (14.9)	0	0
咽頭炎	7 (7.1)	2 (4.3)	0	0
ウイルス性発疹	7 (7.1)	2 (4.3)	0	0
ウイルス性上気道感染	7 (7.1)	2 (4.3)	0	0
食物アレルギー	7 (7.1)	1 (2.1)	0	0
結膜炎	6 (6.1)	2 (4.3)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	6 (6.1)	0	0	0
上気道の炎症	5 (5.1)	2 (4.3)	0	0
アデノウイルス性上気道感染	5 (5.1)	0	0	0
節足動物咬傷	3 (3.0)	5 (10.6)	0	0
RS ウイルス気管支炎	1 (1.0)	3 (6.4)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	3 (6.4)	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 38 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ている。

表 38 日本人部分集団で認められた重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

本剤群	8 例 [アデノウイルス性上気道感染、肺炎、熱性痙攣各 2 例、発熱、ウイルス性気管支炎、突発性発疹、手足口病、下気道感染、ウイルス性下気道感染、RS ウイルス細気管支炎、RS ウイルス気管支炎、尿路感染、ウイルス性上気道感染、川崎病各 1 例（重複あり）]
プラセボ群	1 例 [気管支炎 1 例]

### 7.3 安全性検討試験

#### 7.3.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.4：MEDLEY 試験＜2019 年 7 月～2023 年 1 月＞）

シーズン 1 を迎える早産児（在胎期間 35 週 0 日以下；早産児コホート）、及び CLD、CHD 又はダウン症候群を伴う児（CLD/CHD コホート）（目標症例数 900 例〔早産児コホート：本剤群 400 例、パリビズマブ群 200 例、CLD/CHD コホート：本剤群 200 例、パリビズマブ群 100 例〕）を対象に、本剤の安全性等を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、スペイン、ブルガリア、南アフリカ等 25 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 39 のとおりであった。

表 39 主な選択・除外基準

選択基準	〔両コホート共通〕 1-1. スクリーニング時にシーズン 1 を迎える児
	〔早産児コホート〕 2-1. 各地域のパリビズマブ投与基準を満たす、在胎期間 35 週 0 日以下で生まれた、生後 1 年以内の早産児。ただし、日本ではパリビズマブの投与対象に含まれていない、在胎期間 29～35 週で生まれた、6～12 カ月齢の早産児も対象に含める。 2-2. CLD 又は血行動態に異常のある CHD を有していない（日本では、ダウン症候群も有していない）もの。ただし、以下のいずれか一方のみ該当する児は対象に含める。 a) 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、合併症がない b) 大動脈狭窄、肺動脈弁狭窄又は大動脈縮窄のいずれか 1 つを有する
除外基準	〔CLD/CHD コホート〕 3-1. CLD の被験者：無作為化前 6 カ月以内に CLD と診断され、医学的介入／管理を必要とする、生後 1 年以内の児 3-2. CHD の被験者：血行動態に異常がある CHD を伴う、生後 1 年以内の児（未手術または部分的に治療した CHD であること） 3-3. ダウン症候群の被験者（日本のみ）：ダウン症候群の診断を受けた、生後 1 年以内の児
	1. 無作為化前 7 日以内に発熱のあったもの 2. 無作為化までに下気道感染の既往、又は活動性の下気道感染が認められるもの 3. RSV 感染歴がある、又は活動性の RSV 感染が認められるもの 4. パリビズマブ、抗 RSV 抗体、又は RSV ワクチン接種（母子免疫を含む）を受けたことがあるもの 5. 臨床的に重大な気道の先天異常、神経障害、免疫不全を伴うもの

用法・用量は、シーズン 1 では本剤 50 mg（体重 5 kg 未満の児）若しくは 100 mg（体重 5 kg 以上の児）を単回筋肉内投与した後、1 カ月毎にプラセボを計 4 回筋肉内投与、又はパリビズマブ 15 mg/kg を 1 カ月毎に計 5 回筋肉内投与することとされた。CLD/CHD コホートの被験者のみシーズン 2 の治験薬投与を受けることができ、本剤 200 mg を単回筋肉内投与した後、1 カ月毎にプラセボを計 4 回筋肉内投与、又はパリビズマブ 15 mg/kg を 1 カ月毎に計 5 回筋肉内投与することとされ、シーズン 1 に本剤投与を受けた被験者には本剤（NIR/NIR 群）、パリビズマブ投与を受けた患者には本剤（PAL/NIR 群）又はパリビズマブ（PAL/PAL 群）を投与することとされた。さらに、治験中に心肺バイパス術を受けた場合は、表 25 に従い補充投与を行うとされた。投与部位はいずれも前外側大腿部とされた。

#### 7.3.1.1 シーズン 1（早産児コホート、CLD/CHD コホート）

無作為化<sup>29)</sup>された 925 例〔本剤群 616 例（早産児コホート 407 例、CLD/CHD コホート 209 例）、パリビズマブ群 309 例（早産児コホート 208 例、CLD/CHD コホート 101 例）〕が ITT 集団とされ、そのうち治験薬が投与された 918 例〔本剤群 614 例（早産児コホート 406 例、CLD/CHD コホート 208 例）、パリビズマブ群 304 例（早産児コホート 206 例、CLD/CHD コホート 98 例）〕が安全性解析対象集団とされた。ITT 集団において中止例は本剤群 11.9%（73/616 例）及びパリビズマブ群 14.9%（46/309 例）に

<sup>29)</sup> 北半球/南半球及び月齢（3 カ月以下/3 カ月超～6 カ月以下/6 カ月超）が層別因子とされた。

認められ、主な中止理由は同意の撤回（本剤群 43 例、パリビズマブ群 28 例）、追跡不能（本剤群 17 例、パリビズマブ群 7 例）、死亡（本剤群 5 例、パリビズマブ群 1 例）等であった。

CLD/CHD コホートに組み入れられた被験者の基礎疾患（重複を含む）は、CLD が 217 例（本剤群 147 例、パリビズマブ群 70 例）、CHD が 104 例（本剤群 70 例、パリビズマブ群 34 例）、ダウン症候群 10 例<sup>30)</sup>（本剤群 7 例、パリビズマブ群 3 例）であった。

有害事象及び副作用は、投与後 360 日までに本剤群で 72.3%（444/614 例）及び 1.6%（10/614 例）、パリビズマブ群で 70.7%（215/304 例）及び 2.0%（6/304 例）に認められ、主な事象は表 40 のとおりであった。

表 40 いずれかの群で 4%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象				副作用			
	早産児コホート		CLD/CHD コホート		早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	本剤群 (406 例)	PAL 群 (206 例)	本剤群 (208 例)	PAL 群 (98 例)	本剤群 (406 例)	PAL 群 (206 例)	本剤群 (208 例)	PAL 群 (98 例)
全有害事象/副作用	287 (70.7)	141 (68.4)	157 (75.5)	74 (75.5)	6 (1.5)	4 (1.9)	4 (1.9)	2 (2.0)
上気道感染	110 (27.1)	56 (27.2)	39 (18.8)	23 (23.5)	0	0	0	0
発熱	54 (13.3)	33 (16.0)	29 (13.9)	10 (10.2)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0
鼻炎	48 (11.8)	27 (13.1)	27 (13.0)	13 (13.3)	0	0	0	0
上咽頭炎	36 (8.9)	20 (9.7)	21 (10.1)	19 (19.4)	0	0	0	0
鼻閉	33 (8.1)	11 (5.3)	8 (3.8)	2 (2.0)	0	0	0	0
細気管支炎	21 (5.2)	9 (4.4)	10 (4.8)	4 (4.1)	0	0	0	0
中耳炎	19 (4.7)	8 (3.9)	8 (3.8)	3 (3.1)	0	0	0	0
結膜炎	19 (4.7)	8 (3.9)	6 (2.9)	2 (2.0)	0	0	0	0
生歯	18 (4.4)	12 (5.8)	13 (6.3)	4 (4.1)	0	0	0	0
咽頭炎	18 (4.4)	8 (3.9)	5 (2.4)	1 (1.0)	0	0	0	0
下痢	18 (4.4)	6 (2.9)	11 (5.3)	6 (6.1)	0	1 (0.5)	0	0
ワクチン接種合併症	18 (4.4)	11 (5.3)	7 (3.4)	8 (8.2)	0	0	0	0
おむつ皮膚炎	17 (4.2)	3 (1.5)	11 (5.3)	3 (3.1)	0	0	0	0
胃腸炎	17 (4.2)	14 (6.8)	8 (3.8)	2 (2.0)	0	0	0	0
便秘	16 (3.9)	10 (4.9)	21 (10.1)	10 (10.2)	0	0	0	0
汗疹	16 (3.9)	9 (4.4)	2 (1.0)	2 (2.0)	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	16 (3.9)	6 (2.9)	20 (9.6)	9 (9.2)	0	0	0	0
気管支炎	16 (3.9)	8 (3.9)	9 (4.3)	3 (3.1)	0	0	0	0
鼻漏	13 (3.2)	10 (4.9)	10 (4.8)	2 (2.0)	0	0	0	0
SARS-CoV-2 検査陰性	13 (3.2)	6 (2.9)	6 (2.9)	4 (4.1)	0	0	0	0
急性中耳炎	12 (3.0)	9 (4.4)	4 (1.9)	5 (5.1)	0	0	0	0
発疹	12 (3.0)	3 (1.5)	9 (4.3)	6 (6.1)	0	0	1 (0.5)	0
下気道感染	11 (2.7)	5 (2.4)	8 (3.8)	7 (7.1)	0	0	0	0
嘔吐	9 (2.2)	8 (3.9)	6 (2.9)	4 (4.1)	0	1 (0.5)	0	0
湿疹	7 (1.7)	10 (4.9)	7 (3.4)	1 (1.0)	0	0	0	0
心不全	0	0	1 (0.5)	5 (5.1)	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））、PAL 群：パリビズマブ群

死亡は、本剤群 5 例〔（早産児コホート：細気管支炎、COVID-19 各 1 例）、（CLD/CHD コホート：うつ血性心不全、心原性ショック、肺炎各 1 例）、パリビズマブ群 1 例（CLD/CHD コホート：細気管支炎）に認められたが、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 41 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。

<sup>30)</sup> ダウン症候群の日本人被験者はパリビズマブ群の 1 例のみであり、他の 9 例は CLD 又は CHD を有するとして組入れられ、ダウン症候群でもある外国人被験者であった。

表 41 重篤な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

早産児 コホート	本剤群	35 例 [細気管支炎 4 例、気管支炎、COVID-19 各 3 例、肺炎 2 例、徐脈、未熟児網膜症、腸炎、嵌頓単径ヘルニア、単径ヘルニア、腸重積症、発熱、アデノウイルス感染、ウイルス性胃腸炎、手足口病、ウイルス性下気道感染、メタニューモウイルス細気管支炎、RS ウイルス肺炎、ウイルス性肺炎、腎盂腎炎、敗血症、尿路感染、水痘、ウイルス感染、頭部損傷、血管腫、筋緊張低下、血管浮腫、社会問題、社会的入院各 1 例 (重複含む)]
	PAL 群	13 例 [徐脈、上気道感染各 2 例、貧血、心房中隔欠損症、頭蓋骨癒合症、血管奇形、単径ヘルニア、気管支炎、COVID-19、ウイルス性肺炎、胃腸炎、ノロウイルス性胃腸炎、RS ウイルス細気管支炎、過少体重各 1 例 (重複含む)]
CLD/CHD コホート	本剤群	45 例 [細気管支炎 7 例、胃腸炎 6 例、RS ウイルス細気管支炎 4 例、肺炎、ウイルス性上気道感染各 3 例、気管支炎、発育不全、栄養補給不耐性各 2 例、第二度房室ブロック、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、三尖弁閉鎖不全症、ファロー四徴、心室中隔欠損症、裂肛、腹水、胃瘻、疲労、高体温症、発熱、全身性炎症反応症候群、細菌感染、涙嚢炎、胃感染、ウイルス性消化管感染、下気道感染、ウイルス性下気道感染、急性腎盂腎炎、陰嚢感染、敗血症、敗血症性ショック、上気道感染、尿路感染、胃腸管部合併症、頭蓋骨骨折、脱水、栄養補給障害、過小食、ジスキネジア、塞栓性脳卒中、頭蓋内出血、意識消失、尿路結石、水腎症、月経中間期出血、気管支肺異形成症、低酸素症、乳児無呼吸、肺動脈狭窄、肺高血圧クリーゼ、呼吸窮迫各 1 例 (重複含む)]
	PAL 群	25 例 [細気管支炎 4 例、心不全、下気道感染、上気道感染各 2 例、うっ血性心不全、心原性ショック、心室中隔欠損症、房室中隔欠損、腹部膨満、下痢、嘔吐、泣き、末梢性浮腫、RS ウイルス細気管支炎、肺炎、ウイルス性上気道感染、気管支炎、細菌感染、急性腎盂腎炎、敗血症、尿路感染、上咽頭炎、咽頭炎、気管内挿管合併症、下肢骨折、ワクチン接種合併症、酸素飽和度低下、てんかん、貧血性低酸素症、無呼吸、乳び胸、横隔膜筋力低下、喉頭狭窄、肺水腫各 1 例 (重複含む)]

試験中止に至った有害事象は、本剤群 1 例 (斑状丘疹状皮疹) に認められた。当該症例では投与過誤により Day 31 にプラセボではなく本剤が投与されており、過敏性反応であると評価され、治験薬との因果関係は否定されなかった。

日本人部分集団について、早産児コホートに組み入れられた被験者が 21 名 (本剤群 16 例、パリビズマブ群 5 例) であり、CLD/CHD コホートに組み入れられた被験者の基礎疾患 (重複を含む) は、CLD が 0 例、CHD が 11 例 (本剤群 8 例、パリビズマブ群 3 例)、ダウン症候群が 1 例 (パリビズマブ群) であった。有害事象は、Day 361 までに本剤群で 100% (24/24 例)、パリビズマブ群で 100% (9/9 例) に認められ、主な事象は表 42 のとおりであった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されている。

死亡は認められなかったが、重篤な有害事象は本剤群のみで認められ、早産児コホートで 3 例 (気管支炎、ウイルス性下気道感染、肺炎各 1 例)、CLD/CHD コホートで 2 例 (胃腸炎、乳児無呼吸各 1 例) であった。

表 42 日本人部分集団において認められた主な有害事象<sup>a)</sup> (安全性解析対象集団)

	早産児コホート		CLD/CHD コホート	
	本剤群 (16 例)	PAL 群 (5 例)	本剤群 (8 例)	PAL 群 (4 例)
有害事象/副作用	16 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)
上気道感染	12 (75.0)	4 (80.0)	7 (87.5)	3 (75.0)
乳児湿疹	7 (43.8)	3 (60.0)	3 (37.5)	2 (50.0)
皮膚乾燥	5 (31.3)	1 (20.0)	5 (62.5)	2 (50.0)
咽頭炎	5 (31.3)	1 (20.0)	1 (12.5)	0
おむつ皮膚炎	5 (31.3)	1 (20.0)	1 (12.5)	0
貧血	5 (31.3)	0	0	0
便秘	4 (25.0)	2 (40.0)	4 (50.0)	2 (50.0)
SARS-CoV-2 検査陰性	4 (25.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	0

発現例数 (発現割合 (%))、PAL 群: パリビズマブ群

a) 早産児コホートの本剤群で 20%以上、又は CLD/CHD コホートの本剤群で 3 例以上認められた事象

なお、本試験では有効性も記述的に検討され、ITT 集団における Day 151 までの MA RSV LRTI<sup>15)</sup>の発現割合は、早産児コホートにおいて本剤群で 0.5% (2/407 例)、パリビズマブ群で 0.5% (1/208 例)、CLD/CHD コホートにおいて本剤群で 1.0% (2/209 例)、パリビズマブ群で 2.0% (2/101 例) であり、日本人部分集団において、Day 151 までに MA RSV LRTI<sup>15)</sup>は認められなかった。

### 7.3.1.2 シーズン2 (CLD/CHD コホート)

シーズン1から262例(本剤群180例、パリーブズマブ群82例)がシーズン2に移行し、シーズン1でパリーブズマブ群に割り付けられた82例は再度無作為化され、治験薬が投与された[本剤投与(PAL/NIR群)40例]又はパリーブズマブ投与(PAL/PAL群)42例]。治験薬を投与された262例全例が安全性解析対象集団とされた。中止例はNIR/NIR群3.3%(6/180例)、PAL/NIR群2.5%(1/40例)及びPAL/PAL群4.8%(2/42例)に認められ、主な中止理由は同意撤回(NIR/NIR群3例、PAL/NIR群1例、PAL/PAL群1例)等であった。

被験者の基礎疾患(重複を含む)は、CLDが189例(NIR/NIR群132例、PAL/NIR群25例、PAL/PAL群32例)、CHDが81例(NIR/NIR群56例、PAL/NIR群14例、PAL/PAL群11例)、ダウン症候群が9例(NIR/NIR群6例、PAL/NIR群2例、PAL/PAL群1例)であった。

有害事象は、Day 361までにNIR/NIR群72.2%(130/180例)、PAL/NIR群77.5%(31/40例)及びPAL/PAL群69.0%(29/42例)に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されている。主な事象は表43のとおりであった。

表43 いずれかの群で3%以上に認められた有害事象(安全性解析対象集団)

有害事象	NIR/NIR群(180例)	PAL/NIR群(40例)	PAL/PAL群(42例)
有害事象	130(72.2)	31(77.5)	29(69.0)
上気道感染	48(26.7)	8(20.0)	9(21.4)
鼻炎	29(16.1)	6(15.0)	6(14.3)
上咽頭炎	26(14.4)	7(17.5)	9(21.4)
発熱	23(12.8)	9(22.5)	6(14.3)
COVID-19	16(8.9)	3(7.5)	5(11.9)
ウイルス性上気道感染	15(8.3)	8(20.0)	2(4.8)
鼻漏	14(7.8)	4(10.0)	2(4.8)
胃腸炎	14(7.8)	2(5.0)	3(7.1)
中耳炎	12(6.7)	4(10.0)	2(4.8)
急性中耳炎	11(6.1)	5(12.5)	2(4.8)
結膜炎	11(6.1)	1(2.5)	3(7.1)
下痢	10(5.6)	2(5.0)	7(16.7)
細気管支炎	10(5.6)	0	2(4.8)
手足口病	9(5.0)	0	2(4.8)
咽頭炎	8(4.4)	2(5.0)	0
おむつ皮膚炎	8(4.4)	0	1(2.4)
気管支炎	7(3.9)	4(10.0)	1(2.4)
生歯	7(3.9)	0	2(4.8)
嘔吐	6(3.3)	4(10.0)	3(7.1)
咳嗽	6(3.3)	0	0
便秘	5(2.8)	2(5.0)	2(4.8)
SARS-CoV-2 検査陰性	4(2.2)	3(7.5)	1(2.4)
肺炎	4(2.2)	2(5.0)	1(2.4)
発疹	4(2.2)	2(5.0)	1(2.4)
ウイルス性胃腸炎	4(2.2)	2(5.0)	0
SARS-CoV-2 検査陽性	4(2.2)	1(2.5)	2(4.8)
下気道感染	3(1.7)	4(10.0)	0
喉頭炎	3(1.7)	2(5.0)	1(2.4)
ばら疹	3(1.7)	1(2.5)	2(4.8)
耳感染	2(1.1)	2(5.0)	2(4.8)
ワクチン接種合併症	1(0.6)	0	2(4.8)
発達性会話障害	0	1(2.5)	2(4.8)

発現例数(発現割合(%))

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44のとおりであった。

表 44 重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

NIR/NIR 群	23 例 [ウイルス性気管支炎、胃腸炎各 3 例、COVID-19、下気道感染、肺炎、胸水各 2 例、不整脈、フェロー四徴、十二指腸潰瘍、腸閉塞、細気管支炎、無菌性髄膜炎、咽頭炎、ロタウイルス感染、上気道感染、ウイルス性上気道感染、心カテーテル検査、発育不全、失神、尿路結石、チアノーゼ各 1 例（重複あり）]
PAL/NIR 群	4 例 [肺炎 2 例、胃腸炎、下気道感染、骨膿瘍、耳感染、消化管感染、乳様突起炎、中耳炎、急性中耳炎、眼振各 1 例（重複あり）]
PAL/PAL 群	2 例 [胃腸炎、ウイルス性下気道感染各 1 例]

日本人部分集団について、被験者の基礎疾患（重複を含む）は、CLD が 0 例、CHD が 11 例（NIR/NIR 群 8 例、PAL/NIR 群 2 例、PAL/PAL 群 1 例）、ダウン症候群が 1 例（PAL/NIR 群）であった。有害事象は、投与後 360 日までに NIR/NIR 群で 100%（8/8 例）、PAL/NIR 群で 100%（3/3 例）、PAL/PAL 群で 0%（0/1 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ている。主な事象は上気道感染（NIR/NIR 群 7 例、PAL/NIR 群 2 例）、上咽頭炎（NIR/NIR 群 3 例、PAL/NIR 群 1 例）、結膜炎（NIR/NIR 群 3 例、PAL/NIR 群 0 例）、手足口病（NIR/NIR 群 3 例、PAL/NIR 群 0 例）等であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

なお、本試験では有効性についても記述的に検討を行うとされており、シーズン 2 の投与後 Day 151 までに、ITT 集団のいずれの投与群でも MA RSV LRTI<sup>15)</sup>は認められなかった。

### 7.3.2 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：MUSIC 試験＜2020 年 8 月～2023 年 2 月＞）

シーズン 1 又は 2 を迎える免疫不全を伴う 24 カ月齢以下の児（目標症例数：100 例）を対象に、本剤の安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が日本、ウクライナ、米国、南アフリカ等 8 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 45 のとおりであった。

表 45 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>投与時にシーズン 1 又は 2 を迎える、24 カ月齢以下の児</li> <li>同意取得時に以下のいずれか 1 つを満たすもの <ol style="list-style-type: none"> <li>複合型免疫不全 [重症複合型免疫不全、X 連鎖高 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（ウイスコット・オールドリック症候群、ディジョージ症候群など）</li> <li>ヒト免疫不全ウイルス感染症</li> <li>臓器又は骨髄移植歴がある</li> <li>免疫抑制性の化学療法を受けている</li> <li>高用量の全身性コルチコステロイド療法（プレドニゾン相当量 0.5 mg/kg の隔日投与以上）を受けている</li> <li>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</li> </ol> </li> </ol>
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>以下のいずれかを満たす免疫不全状態以外の併存疾患を伴うもの。 <ol style="list-style-type: none"> <li>在胎期間 28 週以下で生まれた、12 カ月齢以下の早産児</li> <li>在胎期間 29～35 週で生まれた、6 カ月齢以下の早産児</li> <li>過去 6 カ月以内に医学的介入/管理を要した気管支肺異形成症の既往がある、24 カ月以下の被験者</li> <li>血行動態に異常がある CHD を伴う、24 カ月齢以下の被験者</li> <li>24 カ月齢以下のダウン症候群の被験者</li> </ol> </li> <li>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もの</li> <li>スクリーニング時又は治験薬投与時に RSV 感染を含む活動性感染が認められるもの</li> <li>治験薬投与前 7 日以内に発熱のあったもの</li> <li>免疫不全に起因するもの以外の、重大な併存疾患（腎不全、肝機能障害、急性又は慢性の肝感染症、痙攣、神経障害等）、気道の先天異常を伴うもの</li> <li>パリビズマブの投与を受けたことがあるもの</li> <li>他の臨床試験に組入れられている又は過去に何らかの治験薬の投与を受けたことがあるもの</li> </ol>

用法・用量は、シーズン 1 では本剤 50 mg（体重 5 kg 未満の児）又は 100 mg（体重 5 kg 以上の児）、シーズン 2 では本剤 200 mg を、前外側大腿部に単回筋肉内投与することとされた。

治験薬が投与された 100 例（シーズン 1：46 例、シーズン 2：54 例<sup>31)</sup>）が安全性解析対象集団とされ

<sup>31)</sup> プロトコルに規定された用量（200 mg）の 50%（100 mg）が誤って投与された 2 例を含む。

た。中止例は6.0% (6/100例) に認められ、中止理由は死亡3例、追跡不能、同意の撤回及びその他各1例であった。

有害事象及び副作用は、Day 361までに81.0% (81/100例) 及び6.0% (6/100例) に認められ、主な事象は表46のとおりであった。

表46 5%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

	有害事象	副作用
有害事象/副作用	81 (81.0)	6 (6.0)
上気道感染	36 (36.0)	0
発熱	26 (26.0)	4 (4.0)
嘔吐	21 (21.0)	0
COVID-19	20 (20.0)	0
下痢	18 (18.0)	0
鼻漏	13 (13.0)	0
上咽頭炎	12 (12.0)	0
おむつ皮膚炎	12 (12.0)	0
中耳炎	11 (11.0)	0
咳嗽	10 (10.0)	0
胃腸炎	9 (9.0)	0
ウイルス性上気道感染	8 (8.0)	0
下気道感染	8 (8.0)	0
発熱性好中球減少症	7 (7.0)	0
貧血	7 (7.0)	0
鼻炎	7 (7.0)	0
ウイルス性胃腸炎	7 (7.0)	0
結膜炎	6 (6.0)	0
便秘	6 (6.0)	0
急性中耳炎	6 (6.0)	0
発疹	5 (5.0)	1 (1.7)
手足口病	5 (5.0)	0
肺炎	5 (5.0)	0
ウイルス性消化管感染	5 (5.0)	0
皮膚乾燥	5 (5.0)	0

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は、3例 (下気道感染、敗血症性ショック、腫瘍出血各1例) に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

重篤な有害事象の発現状況は表47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ている。

表47 重篤な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

32例 [肺炎5例、COVID-19、下気道感染各4例、発熱3例、ネフローゼ症候群、発熱性好中球減少症、血小板減少症、菌血症、カンジダ性敗血症、クレブシエラ性敗血症、ライノウイルス感染、胃腸炎、ウイルス性下痢各2例、副腎機能不全、肝細胞融解、移植片対宿主病、血球貪食性リンパ組織球症、細菌感染、医療機器関連敗血症、ウイルス性下気道感染、ウイルス性肺炎、敗血症、上気道感染、胃瘻造設不成功、医原性損傷、脱水、低ナトリウム血症、栄養障害、腫瘍出血、てんかん、痙攣発作、アデノイド肥大、呼吸窮迫、貧血、鎌状赤血球症、溶血性貧血、腸閉塞、腸の軸捻転、移植拒絶反応、気管支炎、医療機器関連合併症、エンテロバクター性敗血症、大腸菌性腎盂腎炎、大腸菌性胃腸炎、ウイルス性消化管感染、ジアルジア症、クレブシエラ性菌血症、口腔ヘルペス、術後創感染、RSウイルス感染、敗血症性ショック、セラチア性敗血症、ブドウ球菌性菌血症、尿道炎、細菌性尿路感染、ウイルス性上気道感染、栄養補給不耐性、頭蓋内圧上昇、扁桃肥大各1例 (重複含む)]
---

日本人部分集団における有害事象及び副作用は、100% (26/26例) 及び7.7% (2/26例) に認められた。主な有害事象は上気道感染16例、上咽頭炎9例、下痢8例、嘔吐、おむつ皮膚炎各7例、発熱6例、COVID-195例、貧血、発熱性好中球減少症、便秘、皮膚乾燥、乳児湿疹、発疹各4例等であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は6例 (ネフローゼ症候群2例、副腎機能不全、血球貪食性リンパ組織球症、細菌感染、胃腸炎、下気道感染、肺炎各1例) で認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

なお、本試験では有効性についても記述的に検討を行うとされており、投与後Day 151までに安全性解析対象集団においてMA RSV LRTI<sup>15)</sup>は認められなかった。

## 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、本申請の開発戦略について、以下のように説明している。

- リスク因子を有する生後 24 カ月齢以下の児に対し、RSV 感染症の重症化抑制薬であるパリビズマブが長年にわたり使用されてきたが、リスク因子の有無によらず乳児は医学的介入を必要とする RSV 感染症のリスクがある (1.参照) と考えられることから、シーズン 1 はすべての乳児 (新生児を含む) を対象に、RSV 感染による下気道疾患の発症抑制に係る開発を行うこととした。
- パリビズマブと同様に重症化リスク因子を有する児におけるシーズン 1 及び 2 の RSV 感染による下気道疾患の発症抑制に対して、パリビズマブより投与頻度を低減できる本剤の開発を行うことに意義はあると考えた。
- 国際共同第Ⅲ相試験 (MELODY 試験) 等の計画段階で、申請者はパリビズマブにおいて 5 疾患 (先天代謝異常、神経筋疾患、気道狭窄、肺低形成、先天性食道閉鎖症) を伴う児に係る効能追加を目的とした医師主導治験計画を把握していた。本剤の臨床試験計画立案に当たり、機構から本剤の投与対象に前述の 5 疾患を伴う児を含める必要性の検討を勧められていたが、当該 5 疾患を伴う児に対するパリビズマブの RSV 感染症の重症化抑制についてエビデンスは確立しておらず、対象患者数も限られることから、本剤の開発対象に含める必要はないと申請者として判断した。

また申請者は、以下の検討結果を踏まえ、本申請に係る主要な臨床試験を、日本人を含めた国際共同試験として実施する計画としたことを説明している。

- 本薬は IgG1 モノクローナル抗体であり、類薬であるパリビズマブを含めて、PK に明確な民族差がある薬剤は報告されていなかった。日本人乳幼児の体重及び成長曲線は外国人乳幼児の分布範囲内に含まれており<sup>32)</sup>、パリビズマブと同様に民族間で類似した曝露が得られると推定された。また、本薬の標的は、ウイルス遺伝子産物の F タンパク質であることから、薬力学の観点でも民族差の懸念はないと考えられた。
- RSV 感染症は、北半球では通常 11 月～4 月、南半球では 5 月～9 月にかけて流行し、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、RSV 感染症の病態は参加国間で共通していた。また、RSV 感染症の診断は、患者背景 (月齢、在胎週数、先天性心肺疾患の有無等) と身体所見 (持続し増悪する咳、発熱、湿性又は乾性ラ音等) によって行われ、迅速抗原検出検査、RT-PCR 等によって確認される (小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011、Pediatrics 2014; 134: e1474-502 等) 点も、参加国間で共通していた。
- 本邦では RSV 感染症の治療薬は承認されておらず、重症化抑制を目的としたパリビズマブの発症抑制での投与及び発症後の対症療法が行われており、多くの参加国でこの状況は類似していた。なお、米国、英国等一部の国ではリバビリンのエアロゾルによる抗ウイルス療法が承認されていたが、有効性が明確に確認されていないこと、感染早期の投与が必要であること等から、日常的には使用しないよう米国小児学会から勧告されており、国際共同試験の実施を妨げるほどの差異ではないと考えられた。

<sup>32)</sup> 日本人：平成 12 年乳幼児身体発育調査報告書 (<https://www.mhlw.go.jp/houdou/0110/h1024-4.html> (2023 年 11 月 28 日確認))、日本小児科学会雑誌 2010; 114: 1771-806

外国人：WHO child growth standards: length/height for age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age, methods and development. (<https://www.who.int/publications/i/item/924154693X> (2023 年 11 月 28 日確認))、Pediatrics 2010; 125: e214-24

以上の開発戦略に基づき、申請者は、本申請の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。

- 本剤の有効性及び安全性はプラセボを対照とした海外第Ⅱ相試験（D5290C00003 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（MELODY 試験）を中心に評価することとし、在胎期間 35 週以上の後期早産児及び正期産児を対象とした MELODY 試験において本剤の有効性及び安全性が確認できたと考えている。
- 重症化リスク因子を有する児に対しては、在胎期間 35 週 0 日以下の早産児及び CLD/CHD/ダウン症候群の児を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MEDLEY 試験）並びに免疫不全を伴う児を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（MUSIC 試験）により、安全性を確認するとともに、PK 結果の外挿により有効性も確認できたと考えている。

また、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 MELODY 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：  
本剤の主な投与対象を乳幼児一般と設定していたことを踏まえ、シーズン 1 を迎える正期産児及び後期早産児（在胎期間 35 週以上）を対象とした。
- 有効性評価項目について：  
主要評価項目は MA RSV LRTI<sup>15)</sup>とし、合併症を引き起こしたり、医学的介入を必要とする可能性が低い病態と、受診（医師の診察、入院、投薬等）を必要とし、医学的に問題となる RSV による下気道感染を区別できるよう、呼吸器及び小児感染症専門家の意見も踏まえて定義した。なお、パリビズマブの臨床試験では「RSV による入院の発生率」を主要評価項目としたが、正期産児等ではイベント発生率が 1%未満と見込まれたことから、当該指標による有効性検証は困難と判断した。
- 評価期間について：  
RSV の流行期は一般的な年であれば 5 カ月間程度とされていること、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。

機構は、以下のように考える。

後述（7.R.5 参照）のとおり、後期早産児及び正期産児に係る本剤の適用を本邦の保険償還範囲外とすることを申請者が考えている点を踏まえると、パリビズマブ同様に、本剤の主な投与対象は重症化リスク因子を有する児となる可能性は想定されるものの、正期産児等を中心に有効性及び安全性を検証した上で、特殊集団における安全性及び有効性を別途試験において追加検討する国際開発戦略は、一定程度理解できる。内因性及び外因性の民族的要因に関する検討結果を踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験（MELODY 試験）等に本邦からも参画することは可能であり、本剤の PK パラメータが日本人で高くなる傾向が認められたものの、外国人の個別値の分布範囲内であり（6.2.3 参照）、本邦も参画した MELODY 試験成績を中心に、日本人での RSV 感染による下気道疾患の発症抑制効果を評価することは可能と判断した。

なお、MEDLEY 試験及び MUSIC 試験では在胎期間 35 週 0 日以下の早産児、CLD/CHD/ダウン症候群の児及び免疫不全を伴う児における有効性を PK による外挿に基づき説明する計画とされているが、PK に基づく有効性の外挿には以下の観点から限界があるため、機構は、副次評価項目として設定された MA RSV LRTI 発現割合等の臨床評価指標も含めて、有効性を総合的に判断することとした。

- 曝露－反応関係に関する検討の結果、PK/PD 指標として  $AUC_{baselineCL}$  が選択されているが（6.2.4 参照）、MUSIC 試験では投与後速やかな血清中本薬濃度の低下が一部の児で認められており、十分な

血清中本薬濃度が流行期を通じて維持されることを  $AUC_{baselineCL}$  に基づき担保できるのかは明確ではないこと（6.R.1 参照）。

- D5290C0003 試験（全被験者）及び MELODY 試験（主要コホート）を対象とした PK 指標の四分位点で層別した部分集団解析結果（表 23）では、閾値とした  $AUC_{baselineCL}$  : 12.8 mg·day/mL で層別される Q2 (12.8 超~18 mg·day/mL) のハザード比は、より AUC の高い Q3 及び Q4 よりも高く、閾値設定の妥当性は明確ではないこと。
- 免疫不全を伴う児では約 3 割の患児で目標曝露量が達成されておらず（表 24）、一部の患児で投与後速やかな血清中本薬濃度低下が認められたことを踏まえると、当該集団の PK/PD が正常産児等と同様であるとは判断できないこと。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 正常産児及び後期早産児における有効性

申請者は、正常産児及び後期早産児〔在胎期間 35 週以上（日本では 36 週以上）〕における有効性について、MELODY 試験結果に基づき以下のように説明している。

- MELODY 試験では、主要評価項目である ITT 集団における Day 151 までの MA RSV LRTI<sup>15)</sup>について、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な発現リスク減少が認められた（表 34）。入院を伴う MA RSV LRTI<sup>15)</sup>の発現割合についても、プラセボ群で 1.6% (8/496 例)、本剤群で 0.6% (6/994 例)、相対リスク減少率 (%) <sup>26)</sup> [95%信頼区間] は 62.2 [-8.6, 86.8] であり、プラセボ群と比較して本剤群でリスクの低下傾向が認められた。なお、安全性解析対象集団における MA RSV LRTI<sup>15)</sup>発現までの累積非発現割合に係る Kaplan-Meier 曲線は図 3 のとおりであり、観察期間の後半に MA RSV LRTI の累積非発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で急激に低下する傾向は認められておらず、シーズン 1 の投薬後、血清中本薬濃度の低下に伴い、翌シーズンに MA RSV LRTI の発現リスクが高くなることを推測させる結果は認められなかった。

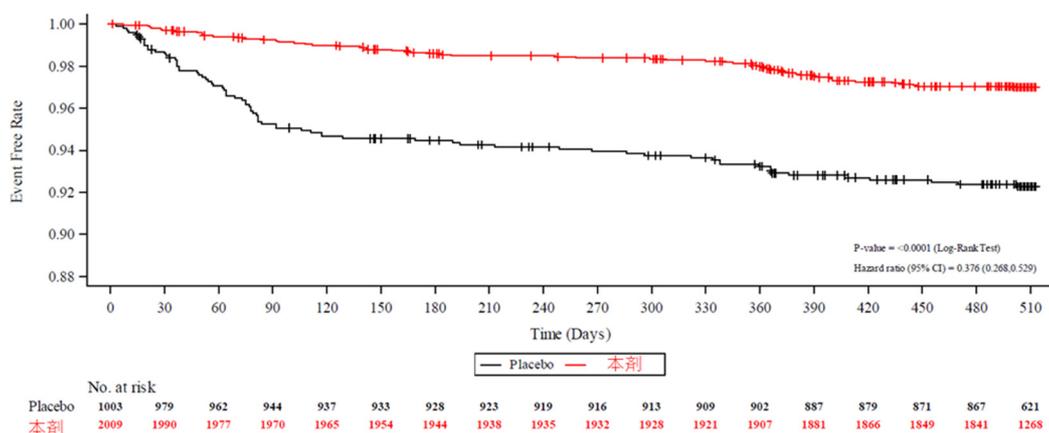


図 3 Day 510 までの MA RSV LRTI の累積非発現割合に係る Kaplan-Meier 曲線（安全性解析対象集団）

- MELODY 試験の ITT 集団における Day 151 までの MA RSV LRTI<sup>15)</sup>について、無作為化時の月齢及び治験薬投与初日の体重別の部分集団解析の結果は表 48 のとおりであり、一貫して本剤の有効性が示唆された。

表 48 MELODY 試験の Day 151 までの MA RSV LRTI 発現割合に関する部分集団解析結果 (ITT 集団)

		イベント発現割合		相対リスク減少率 (%) [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
		プラセボ群 (496 例)	本剤群 (994 例)	
無作為化時の月齢	3 カ月以下	4.2% (12/285 例)	1.7% (10/577 例)	58.8 [3.4, 82.8]
	3 カ月超 6 カ月以下	6.2% (10/162 例)	0.6% (2/317 例)	89.8 [58.1, 98.5]
	6 カ月超	6.1% (3/49 例)	0% (0/100 例)	100.0 [16.0, -]
治験薬投与時の体重	5 kg 未満	3.6% (7/192 例)	1.7% (7/403 例)	52.4 [-41.9, 84.0]
	5 kg 以上	5.9% (18/304 例)	0.8% (5/589 例)	85.7 [62.9, 95.2]

a) 投与群を共変量としたポアソン回帰モデル

- 優勢な RSV サブタイプは年ごとに交替することが知られており (J Clin Microbiol 2009; 47: 1800-10、Arch Virol 2012; 157: 1039-50 等)、MELODY 試験の MA RSV LRTI 発現例から分離された RSV のサブタイプは、主要コホートでは RSV-A (33/37 例)、安全性コホートでは RSV-B (35/41 例) が多くを占めていた。安全性コホートにおける Day 151 までの MA RSV LRTI<sup>15)</sup> の発現割合はプラセボ群で 5.7% (29/507 例)、本剤群で 1.2% (12/1015 例) であり、主要コホート (表 34) と同様の傾向であったことから、RSV-A 及び RSV-B の両サブタイプに対する有効性が示唆されたと考えている。
- MELODY 試験の ITT 集団における Day 151 までの MA RSV LRTI<sup>15)</sup> の日本人集団の結果は表 34 のとおりであった。本剤群でイベント発現割合が高い傾向が認められたが、主要コホートにおける日本人集団の被験者数は少なく評価には限界があること、また、併合コホートにおける日本人集団の Day 151 までの MA RSV LRTI<sup>15)</sup> の発現割合はプラセボ群で 4.3% (2/47 例)、本剤群で 3.0% (3/100 例) であったことから、日本人集団での有効性を否定する結果ではないと考えている。国内で流行している RSV 変異株を分析した結果、I206M+Q209R 変異が多く認められる傾向は海外とも共通しており、国内で逃避変異株が多い傾向は示唆されなかった (3.R.2 参照) ことから、日本人集団でも本剤の有効性は期待できると考えられる。

機構は、以下のように考える。

MELODY 試験において、シーズン 1 の正期産児及び後期早産児 [在胎期間 35 週以上 (日本では 36 週以上)] における本剤の Day 151 までの有効性は示されたと判断した。ITT 集団において、日本人集団では全体集団とは一貫しない結果が得られたが、当該結果に対する申請者の説明は理解可能であり、内因性・外因性民族的要因に差異はなく、臨床的に重要な PK の民族差は認められていない点を踏まえると、日本人においても本剤の有効性は期待できると判断した。なお、日本人における有効性は、製造販売後の調査等を通じて情報収集される必要がある。

#### 7.R.2.2 極早産児及び中等度早産児における有効性

申請者は、極早産児及び中等度早産児 (在胎期間 35 週未満) における有効性について、D5290C00003 試験及び MEDLEY 試験 (早産児コホート) の結果に基づき以下のように説明している。

- 在胎期間 29 週以上 35 週未満の早産児を対象とした海外第 II 相試験 (D5290C00003 試験) にて、ITT 集団のうち申請用法・用量に基づき本剤が投与された集団における、Day 151 までの MA RSV LRTI<sup>15)</sup> 及び入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合は表 49 のとおりであり、本剤投与時にイベント発現リスクの低下傾向が認められた。

表 49 D5290C00003 試験の Day 151 までの MA RSV LRTI 及び入院を伴う MA RSV LRTI の発現割合 (ITT 集団のうち申請用法・用量を投与された集団)

	イベント発現割合		相対リスク減少率 (%) [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
	プラセボ群	本剤群	
MA RSV LRTI	9.0% (26/290 例)	1.2% (7/570 例)	86.2 [68.0, 94.0]
入院を伴う MA RSV LRTI	4.5% (13/290 例)	0.5% (3/570 例)	86.5 [53.5, 96.1] <sup>b)</sup>

a) MA RSV LRTI : 北半球/南半球及び月齢 (3 カ月以下/3 カ月超~6 カ月以下/6 カ月超) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

入院を伴う MA RSV LRTI : 投与群を共変量としたポアソン回帰モデル

b) Day 151 までに入院を伴う MA RSV LRTI が発現せずに試験を中止した被験者は多重補完法により欠測補完された。

- D5290C00003 試験にて、ITT 集団のうち申請用法・用量に基づき本剤が投与された集団における無作為化時の月齢別の部分集団解析結果は表 50 のとおりであり、6 カ月以下の児については月齢によらず一貫した有効性が示唆された。6 カ月超の児のほとんどは、投与量不足 (体重 5 kg 超だが本剤 50 mg が投与された) のため表 50 の解析対象集団から除外された。なお、ITT 集団 (投与量が不足した被験者も含む) のうち、無作為化時の月齢が 6 カ月超の集団における MA RSV LRTI 発現割合はプラセボ群で 10.8% (8/74 例)、本剤群で 3.8% (5/133 例)、相対リスク減少率 (%) <sup>26)</sup> [95%信頼区間] は 65.2 [-2.5, 88.2] であり、申請用法・用量に基づき本剤が投与された月齢 6 カ月以下の児と比較して、相対リスク減少率が低くなる傾向が示唆された。

表 50 D5290C00003 試験の Day 151 までの MA RSV LRTI 発現割合に関する部分集団解析結果 (ITT 集団のうち申請用法・用量を投与された集団)

無作為化時の月齢	イベント発現割合		相対リスク減少率 (%) [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
	プラセボ群	本剤群	
3 カ月以下	8.5% (21/246 例)	1.4% (7/489 例)	83.2 [61.6, 93.4]
3 カ月超 6 カ月以下	11.9% (5/42 例)	0% (0/81 例)	100.0 [57.5, -]
6 カ月超	0% (0/2 例)	- (0 例)	-

a) 投与群を共変量としたポアソン回帰モデル

- MEDLEY 試験 (早産児コホート) は、在胎期間 35 週 0 日以下の早産児を対象として実施され、組入れられた児の在胎期間の最小値は 24 週、在胎期間の分布は 29 週未満 12.5% (77/615 例)、29 週以上 32 週未満 24.4% (150/615 例)、32 週以上 35 週未満 56.7% (349/615 例)、35 週 6.2% (38/615 例)、40 週 0.2% (1/615 例) であった。ITT 集団<sup>33)</sup>における Day 151 までの MA RSV LRTI<sup>15)</sup>の発現割合は本剤群で 0.5% (2/407 例)、パリビズマブ群で 0.5% (1/208 例) と同程度であり、入院を伴う MA RSV LRTI は認められなかった。また、本剤群で血清中本薬濃度及びベースライン値の 4 倍以上の抗 RSV 中和活性を示した被験者の割合 (表 18 及び表 20) は、MELODY 試験 (正期産児等) と類似していた。

機構は、以下のように考える。

シーズン 1 の極早産児及び中等度早産児 (在胎期間 35 週未満) について、正期産児及び後期早産児 (在胎期間 35 週以上) と同様に MA RSV LRTI の発症抑制効果はプラセボを対照に確認されており、その有効性はパリビズマブと比較して同程度であった。在胎期間が異なる集団間で本剤の有効性が異なる傾向は示唆されていないが、在胎期間 29 週未満の集団では検討された被験者数が限られることから、在胎期間が有効性に与える影響について、製造販売後の調査等を通じて情報収集される必要がある。

<sup>33)</sup> MEDLEY 試験の試験期間には COVID-19 感染症のパンデミック等により RSV 流行が発生しなかった 2020-2021 年シーズンが含まれるが、RSV 流行が発生したと考えられる 2019-2020 年シーズンに全体の 42.9% (264/615 例) の被験者が組入れられていた。

### 7.R.2.3 基礎疾患を伴う児における有効性

申請者は、CLD、CHD 又はダウン症候群の児における有効性について、以下のように説明している。

- 当該集団と正期産児等との PK の類似性を確認する目的で MEDLEY 試験を実施した結果、CLD/CHD コホートのシーズン 1 における血清中本薬濃度推移は MELODY 試験と類似していたが、シーズン 2 では、シーズン 1 及び MELODY 試験と比較して血清中本薬濃度が高い傾向が認められた(表 18)。なお、CLD/CHD コホートのシーズン 2 では RSV 中和活性のベースライン値に対する比が正期産児等と比較して低値傾向であったものの(表 20)、PAL/PAL 群の RSV 中和活性(幾何平均濃度)と比較して 10 倍程度高値で推移しており、臨床的に意義のある差異ではないと考えている。
- MEDLEY 試験 (CLD/CHD コホート) における MA RSV LRTI 発現割合は本剤群とパリビズマブ群で同程度であり(7.3.1 参照)、CLD を伴う児の本剤群とパリビズマブ群でそれぞれ 0.7% (1/147 例) 及び 1.4% (1/70 例)、CHD を伴う児のそれぞれ 1.4% (1/70 例) 及び 2.9% (1/34 例) で MA RSV LRTI が認められた<sup>34)</sup>。
- MEDLEY 試験では、ダウン症候群の児が合計 12 例 [(CLD/CHD コホート) PAL/PAL 群 1 例、PAL/NIR 群 2 例、NIR/NIR 群 7 例、(早産児コホート) 本剤群 2 例] 組み入れられ、MA RSV LRTI は認められなかった。ダウン症候群の児の血清中本薬濃度推移は、一部の被験者において低い傾向が認められた点(6.R.1 参照)を除き、CLD 又は CHD の児の分布の範囲内であった。

また申請者は、免疫不全を伴う児における有効性について、以下のように説明している。

- MUSIC 試験において、本剤投与後の血清中本薬濃度の急速な低下が 14.6% (14/96 例) で確認されたものの(6.R.1 参照)、血清中本薬濃度推移(表 18、平均値)は MELODY 試験と同様であった。また、MUSIC 試験ではすべての被験者で、Day 151 まで MA RSV LRTI<sup>15)</sup>発現は認められなかった。
- MUSIC 試験は、国内では 2020 年 9 月から、海外では 2021 年 6 月から組入れを行っており、約半数を占める海外症例については RSV 流行が発生した 2021-2022 年シーズンに本剤が投与され、MA RSV LRTI<sup>15)</sup>は認められなかった(7.3.2 参照)。RSV に感染した場合の死亡率は免疫不全を伴う児では最大 60%に達する可能性が報告されていること<sup>35)</sup>を踏まえると、一定の有効性は期待できると考える。
- 薬物動態に関する結果を踏まえ、免疫不全を伴う児の一部では正期産児等と同等の効果が得られない可能性がある旨、添付文書上で注意喚起を行う。

なお、申請者は、本剤の臨床試験には、早産児等として嚢胞性線維症の児 6 例、先天性気道異常の児 9 例が組み入れられていたことから、嚢胞性線維症又は先天性気道異常の児における有効性も期待できると説明している。

機構は、以下のように考える。

MEDLEY 試験及び MUSIC 試験は、臨床評価指標に基づいた有効性の検証を目的として計画されていないこと、また評価例数の約半数が COVID-19 感染症のパンデミック等により RSV 流行が発生しなかった 2020-2021 年シーズンであったこと等に留意が必要なものの、MEDLEY 試験 (CLD/CHD コホート)

<sup>34)</sup> MEDLEY 試験 (CLD/CHD コホート) の試験期間には COVID-19 感染症のパンデミック等により RSV 流行が発生しなかった 2020-2021 年シーズンが含まれるが、RSV 流行が発生したと考えられる 2019-2020 年シーズンに全体の 41.9% (130/310 例) の被験者が組み入れられた。

<sup>35)</sup> *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 1073-6、*J Infect Dis* 2013; 208: S217-26

では正期産児と同等以上の本薬曝露が確認されたこと、MA RSV LRTI の発症抑制傾向は示唆されたことから、CLD 及び CHD の児に対するシーズン 1 及び 2 への投与について、本剤の有効性は期待できると考える。一方、免疫不全又はダウン症候群の児の約 3 割では、血清中本薬濃度が低い傾向が示唆されており、他の基礎疾患の児と比較して有効性が減弱する可能性は否定できない。MUSIC 試験において MA RSV LRTI の発現は認められておらず、RSV は生後 2 歳までにはほぼすべての児が感染し、30～40% で下気道炎を発症するとされていること（1.参照）を踏まえると、一定の有効性は期待できる可能性はあると考えるものの、当該集団の有効性については専門協議で議論したい。

なお、本剤の薬物動態が基礎疾患により異なる可能性が示唆されていることを踏まえると、早産児等として臨床試験に偶発的に組み入れられた嚢胞性線維症患者等の集団に対する本剤の投与実績に基づき、当該集団における本剤の有効性について議論することは困難である。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

### 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。

本剤の D5290C00003 試験並びに後期臨床試験（MELODY 試験、MEDLEY 試験及び MUSIC 試験）における安全性の概要は表 51 のとおりであった。また、プラセボ対照試験（D5290C00003 試験、MELODY 試験）で申請用法・用量に従い投与された集団において、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象及び副作用は表 52 のとおりであった。細気管支炎、気管支炎、下気道感染等の RSV に関連して発現する事象は本剤群で発現割合が低い傾向が示唆され、その他の事象についてもプラセボ群と本剤群で大きな差異は認められなかった。

表 51 臨床試験における安全性の概要（安全性解析対象集団）

対象患者	試験名/投与シーズン		投与群	有害事象	副作用	重篤な有害事象	死亡
正期産児 後期早産児	MELODY 試験	シーズン1	プラセボ群 (997 例)	843 (84.6)	15 (1.5)	83 (8.3)	0
			本剤群 (1,997 例)	1,722 (86.2)	25 (1.3)	149 (7.5)	4 (0.2)
極早産児 中等度早産児	D5290C00003 試験	シーズン1	プラセボ群(479 例)	416 (86.8)	10 (2.1)	81 (16.9)	3 (0.6)
			本剤群 (968 例)	834 (86.2)	22 (2.3)	108 (11.2)	2 (0.2)
CLD CHD ダウン症候群	MEDLEY 試験 [早産児コホート]	シーズン1	PAL 群 (206 例)	141 (68.4)	4 (1.9)	13 (6.3)	0
			本剤群 (406 例)	287 (70.7)	6 (1.5)	35 (8.6)	2 (0.5)
		シーズン2	PAL 群 (98 例)	74 (75.5)	2 (2.0)	25 (25.5)	1 (1.0)
			本剤群 (208 例)	157 (75.5)	4 (1.9)	45 (21.6)	3 (1.4)
免疫不全	MUSIC 試験	シーズン1	PAL/PAL 群 (42 例)	29 (69.0)	0	2 (4.8)	0
			PAL/NIR 群 (40 例)	31 (77.5)	0	4 (10.0)	0
			NIR/NIR 群 (180 例)	130 (72.2)	0	23 (12.8)	0
免疫不全	MUSIC 試験	シーズン1	本剤 (48 例)	36 (75.0)	3 (6.3)	12 (25.0)	2 (4.2)
		シーズン2	本剤 (52 例)	45 (86.5)	3 (5.8)	20 (38.5)	1 (1.9)

発現例数（発現割合（%））

表 52 プラセボ対照試験で認められた主な有害事象及び副作用  
(D5290C00003 試験及び MELODY 試験の安全性解析対象集団のうち、申請用法・用量に従い治験薬が投与された症例)

	有害事象		副作用	
	プラセボ群 (1,284 例)	本剤群 (2,570 例)	プラセボ群 (1,284 例)	本剤群 (2,570 例)
全有害事象/副作用	1,088 (84.7)	2,207 (85.9)	18 (1.4)	33 (1.3)
上気道感染	417 (32.5)	869 (33.8)	1 (0.08)	0
上咽頭炎	292 (22.7)	523 (20.4)	0	0
発熱	152 (11.8)	348 (13.5)	3 (0.2)	3 (0.1)
胃腸炎	128 (10.0)	284 (11.1)	0	1 (0.04)
おむつ皮膚炎	126 (9.8)	271 (10.5)	0	0
鼻炎	126 (9.8)	252 (9.8)	0	0
下痢	117 (9.1)	218 (8.5)	0	2 (0.08)
鼻閉	96 (7.5)	210 (8.2)	1 (0.08)	1 (0.04)
細気管支炎	120 (9.3)	189 (7.4)	0	0
中耳炎	102 (7.9)	190 (7.4)	0	0
鼻漏	81 (6.3)	190 (7.4)	0	0
結膜炎	81 (6.3)	187 (7.3)	0	0
生菌	81 (6.3)	168 (6.5)	0	0
ウイルス性上気道感染	77 (6.0)	164 (6.4)	0	0
咳嗽	67 (5.2)	135 (5.3)	0	0
発疹	57 (4.4)	118 (4.6)	0	3 (0.1)
気管支炎	64 (5.0)	112 (4.4)	0	0
便秘	55 (4.3)	112 (4.4)	1 (0.08)	0
湿疹	59 (4.6)	108 (4.2)	1 (0.08)	0
下気道感染	68 (5.3)	103 (4.0)	0	0
急性中耳炎	56 (4.4)	103 (4.0)	0	0
COVID-19	61 (4.8)	100 (3.9)	0	0
ウイルス性発疹	39 (3.0)	100 (3.9)	0	0
咽頭炎	41 (3.2)	98 (3.8)	1 (0.08)	0
ワクチン接種合併症	48 (3.7)	86 (3.3)	1 (0.08)	0
嘔吐	39 (3.0)	81 (3.2)	1 (0.08)	0
口腔カンジダ症	42 (3.3)	80 (3.1)	0	0
アトピー性皮膚炎	28 (2.2)	73 (2.8)	0	0
汗疹	41 (3.2)	68 (2.6)	0	0
胃食道逆流性疾患	32 (2.5)	64 (2.5)	0	0
皮膚炎	33 (2.6)	57 (2.2)	0	1 (0.04)
脂漏性皮膚炎	24 (1.9)	56 (2.2)	0	0
手足口病	29 (2.3)	54 (2.1)	0	0
膿痂疹	36 (2.8)	52 (2.0)	0	0
SARS-CoV-2 検査陰性	27 (2.1)	48 (1.9)	0	0
突発性発疹	35 (2.7)	42 (1.6)	0	0
RS ウイルス細気管支炎	26 (2.0)	19 (0.7)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

また申請者は、本剤の申請用法・用量では各投与区分の低体重の児において本薬曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-365\text{ day}}$ ) が高くなること (6.R.1 参照) を踏まえ、投与区分別の安全性について以下のように説明している。

シーズン 1 について、早産児が対象とされた臨床試験 (D5290C00003 試験、MELODY 試験及び MEDLEY 試験) では、投与時の体重 2.5 kg 未満の児が本剤群で 275 例登録されており、当該部分集団における安全性の概要は表 53 のとおりであった。D5290C00003 試験/MELODY 試験併合集団において、重篤な有害事象は全体集団 (表 51) と比較して発現割合が高い傾向であったが、プラセボ群と本剤群で発現割合や事象の種類に大きな差異はなく、いずれも治験薬との因果関係は否定されていること等を踏まえ、安全性上の懸念はないと考えられた。

表 53 臨床試験（シーズン1）における体重 2.5 kg 未満の児の安全性の概要（安全性解析対象集団）

試験名/投与シーズン		投与群	有害事象	副作用	重篤な有害事象	死亡
D5290C00003 試験 /MELODY 試験	シーズン1	プラセボ群 (102 例)	81 (79.4)	0	21 (20.6)	2 (2.0)
		本剤群 (216 例)	176 (81.5)	2 (0.9)	47 (21.8)	0
MEDLEY 試験	シーズン1	PAL 群 (30 例)	22 (73.3)	0	3 (10.0)	0
		本剤群 (59 例)	39 (66.1)	0	12 (20.3)	1 (1.7)

発現例数（発現割合（%））

シーズン2 について、MEDLEY 試験（CLD/CHD コホート）及び MUSIC 試験における体重別の有害事象発現状況（中央値で層別）は表 54 のとおりであり、MEDLEY 試験では低体重の児で安全性上の懸念は示唆されなかった。MUSIC 試験では低体重の児に重篤な有害事象や副作用が偏って認められたものの、低体重集団で認められた重篤な有害事象及び死亡について治験薬との因果関係は否定されており、偶発的に低体重集団に多く上気道感染、発熱及び胃腸炎等感染症に関連する有害事象が認められたものと考えられた。さらに、MEDLEY 試験（CLD/CHD コホート）では治験薬投与時の体重が 7 kg<sup>36)</sup>未満の児は 6 例（PAL/PAL 群 1 例、PAL/NIR 群 1 例及び NIR/NIR 群 4 例）が登録され、有害事象は PAL/PAL 群では認められず、PAL/NIR 群 1 例及び NIR/NIR 群 4 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ている。MUSIC 試験では本剤投与時の体重が 7 kg 未満の児は 1 例であり、重篤な有害事象（肺炎、下気道感染及びウイルス性下気道感染）及び非重篤な有害事象が認められたが、すべての事象について治験薬との因果関係は否定されている。以上より、低体重の児でも本剤 200 mg 投与による安全性上の懸念は示唆されなかった。

表 54 臨床試験（シーズン2）における体重別（中央値で層別）の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

試験名/投与シーズン		投与群	有害事象	副作用	重篤な有害事象	死亡
MEDLEY 試験	9.8 kg 未満	PAL/PAL 群 (19 例)	13 (68.4)	0	2 (10.5)	0
		PAL/NIR 群 (20 例)	17 (85.0)	0	4 (20.0)	0
		NIR/NIR 群 (91 例)	66 (72.5)	0	11 (12.1)	0
	9.8 kg 以上	PAL/PAL 群 (23 例)	16 (69.6)	0	0	0
		PAL/NIR 群 (20 例)	14 (70.0)	0	0	0
		NIR/NIR 群 (89 例)	64 (71.9)	0	12 (13.5)	0
MUSIC 試験	9.85 kg 未満	本剤 (26 例)	26 (100.0)	3 (11.5)	16 (61.5)	1 (3.8)
	9.85 kg 以上	本剤 (26 例)	19 (73.1)	0	4 (15.4)	0

発現例数（発現割合（%））

なお、本剤の臨床試験に組み入れられた被験者の体重は 1.6 kg 以上であり、体重 1.6 kg 未満の児に対する本剤の投与経験はない点について、欧州の添付文書では体重 1.0 kg 以上 1.6 kg 未満の児については臨床試験成績が得られていない旨、また体重 1.0 kg 未満の児ではさらに曝露量が上昇するため、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している。本邦の医療環境について医学専門家に意見聴取した結果、ほとんどの低体重出生児が NICU 退出前後で本剤を投与されると想定され、施設により NICU 退出基準は異なるものの、少なくとも体重 1.5 kg 程度にはなっていることから、臨床試験における投与実績に基づき本邦の低体重の児における安全性は説明可能であり、特段の注意喚起は不要と考えている。

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。ただし、低体重の児については、体重 1.6 kg 未満の児に対する投与経験がないことを医療現場に対して適切に情報提供する必要があると考える。

<sup>36)</sup> 在胎期間 28 週間で、成長曲線の 3 パーセンタイル値 (0.79 kg) で出生した女児を想定した場合、通常の診療であれば postmenstrual age<sup>13)</sup> 37 週（体重 1.94 kg）前後でシーズン1 投与を受け、その 8~12 カ月後にシーズン2 投与を受ける場合、体重は 6.44~7.14 kg 程度と予測される。これを踏まえ、本薬曝露量予測も体重 7 kg を下限値として検討されている（6.R.1 参照）。

その上で機構は、パリビズ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、アナフィラキシーを含めた過敏症の発現状況について、以下のように説明している。

本剤の D5290C00003 試験並びに後期臨床試験（MELODY 試験、MEDLEY 試験及び MUSIC 試験）における過敏症関連の有害事象<sup>37)</sup>の発現状況は表 55 のとおり、本剤群で発現割合が高い傾向は認められなかった。本剤群で副作用は合計 21 例（斑状丘疹状皮疹 9 例、発疹 8 例、斑状皮疹、皮膚炎、薬疹及び湿疹各 1 例）に認められたが、いずれも軽度又は中等度の事象であり、転帰は湿疹 1 例（軽度）が未回復、その他は回復であった。MELODY 試験で認められた斑状丘疹状皮疹 1 例において ADA 発現が認められたが、ADA の検出は Day 360 の来院時点（Day 393）であり、ADA が影響を及ぼした可能性は低いと考えられる。

表 55 臨床試験における過敏症関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

対象患者	試験名/投与シーズン		投与群	有害事象	副作用	重篤な有害事象	死亡
正期産児/後期早産児	MELODY 試験	シーズン 1	プラセボ群 (997 例)	247 (24.8)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
			本剤群 (1,997 例)	500 (25.0)	10 (0.5)	2 (0.1)	0
極早産児/中等度早産児	D5290C00003 試験	シーズン 1	プラセボ群(479 例)	102 (21.3)	3 (0.6)	1 (0.2)	0
			本剤群 (968 例)	215 (22.2)	7 (0.7)	3 (0.3)	0
極早産児/中等度早産児 CLD/CHD/ダウン症候群	MEDLEY 試験	シーズン 1	PAL 群 (304 例)	46 (15.1)	1 (0.3)	0	0
			本剤群 (614 例)	111 (18.1)	2 (0.3)	2 (0.3)	0
シーズン 2		PAL/PAL 群 (42 例)	5 (11.9)	0	0	0	
		PAL/NIR 群 (40 例)	4 (10.0)	0	0	0	
CLD/CHD/ダウン症候群		NIR/NIR 群 (180 例)	26 (14.4)	0	1 (0.6)	0	
免疫不全	MUSIC 試験	シーズン 1/2	本剤 (100 例)	22 (22.0)	2 (2.0)	0	0

発現例数（発現割合 (%)）

また、海外製造販売後安全性情報として、2023 年 12 月 7 日時点までに 35 件の過敏症関連の有害事象が報告されており、主な事象は発疹 14 件、斑状丘疹状皮疹 4 件、蕁麻疹 3 件、急性呼吸不全、咳嗽、呼吸困難及び腫脹各 2 件等であった。重篤な事象 12 件について、本剤との因果関係は認められていない。なお、米国では重篤な過敏症反応を RMP 上重要な潜在的リスクに位置付け、シグナル評価を行うこととしている。

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ことを考えている。

さらに申請者は、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。

本剤の D5290C00003 試験並びに後期臨床試験（MELODY 試験、MEDLEY 試験及び MUSIC 試験）における血小板減少症関連の有害事象<sup>38)</sup>の発現状況は表 56 のとおりであり、重篤な有害事象や副作用は

<sup>37)</sup> MedDRA SMQ 「過敏症」（狭域）及び「アナフィラキシー反応」（広域）に含まれる事象

<sup>38)</sup> MedDRA PT で点状出血、鼻出血、挫傷、斑状出血、後天性無巨核球性血小板減少症、無巨核球性血小板減少症、自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症、先天性血小板減少症、血小板減少症を伴う皮膚内臓血管腫症、血管腫・血小板減少症候群、HELLP 症候群、ヘパリン起因性血小板減少症、免疫性血小板減少症、MYH9 異常症、新生児同種免疫性血小板減少症、非免疫性ヘパリン起因性血小板減少症、血小板生成減少、輸血後紫斑病、放射線性血小板減少症、重症熱性血小板減少症候群、自然発生型ヘパリン起因性血小板減少症候群、血小板減少症、新生児血小板減少症、橈骨欠損血小板減少症候群、血小板減少性紫斑病、血小板減少症を伴う血栓症、血栓性血小板減少性紫斑病、ウィスコット・オルドリック症候群、血腫及び出血に該当する事象。

ほとんど認められなかったことから、本剤で明確なリスクが示唆されているとは考えていない。ただし、類薬であるパリビズマブにおいて製造販売後に血小板減少症が認められていることから、添付文書で適切に注意喚起を行うことを考えている。

表 56 臨床試験における血小板減少症関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

対象患者	試験名/投与シーズン		投与群	有害事象	副作用	重篤な有害事象	死亡
正期産児/後期早産児	MELODY 試験	シーズン1	プラセボ群 (997 例)	5 (0.5)	0	0	0
			本剤群 (1,997 例)	18 (0.9)	0	1 (0.1)	0
極早産児/中等度早産児	D5290C00003 試験	シーズン1	プラセボ群(479 例)	3 (0.6)	0	0	0
			本剤群 (968 例)	10 (1.0)	1 (0.1)	0	0
極早産児/中等度早産児 CLD/CHD/ダウン症候群	MEDLEY 試験	シーズン1	PAL 群 (304 例)	1 (0.3)	0	0	0
			本剤群 (614 例)	6 (1.0)	0	0	0
シーズン2		PAL/PAL 群 (42 例)	0	0	0	0	
		PAL/NIR 群 (40 例)	1 (2.5)	0	0	0	
CLD/CHD/ダウン症候群	シーズン2	NIR/NIR 群 (180 例)	4 (2.2)	0	0	0	
免疫不全		MUSIC 試験	シーズン1/2	本剤 (100 例)	6 (6.0)	0	2 (2.0)

発現例数（発現割合 (%)）

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ものの、本剤でも類薬と同様に重篤な過敏症及び血小板減少症を引き起こす可能性は否定できず、添付文書において適切に注意喚起を行った上で、製造販売後の調査において引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考える。

RSV の病態等に関する申請者の説明（1.及び 7.R.1 参照）、並びに本剤の有効性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）における議論を踏まえ、本剤は 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である。本剤では、パリビズマブより投与頻度が減少する利点はあるものの、得られた臨床試験成績からは血清中本薬濃度が低値を示し、有効性が減弱する可能性が、免疫抑制を伴う児等の一部で想定されることから、対象となる児を適切に判断することが重要であり、血清中本薬濃度が低値を示した被験者の基礎疾患等に係る情報提供を行うとともに、曝露量低下をきたすリスク因子については製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.5 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明している。

得られた臨床試験成績を踏まえ、効能・効果に記載した「発症抑制」は既存薬のパリビズマブと同様に、重症化リスク因子を伴う児を想定した設定とし、「予防」は重篤な転帰を辿るリスクが低い在胎期間 36 週以上の健康な新生児及び乳児を想定した設定と考えている。

また、重症化リスク因子を伴う児として、パリビズマブでは、在胎期間が 29～35 週の児は生後 6 カ月齢までが投与対象とされている。しかしながら、乳幼児及び小児 1,000 人・年あたりの RSV 感染による入院件数は生後 0～6 カ月齢で 161 件、6～12 カ月齢で 78 件、12～24 カ月齢で 20 件であり、生後 6～

12 カ月齢の集団における入院リスクは 0～6 カ月齢の集団より低かったものの、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 (36.5 件) より高いとの調査結果 (JPediatr 2000; 137: 865-70) や、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 カ月齢で一貫して健康正期産児より 2 倍程度高かったとする報告 (Early Hum Dev 2018; 91: 541-6) 等を踏まえ、在胎期間が 29～35 週で生後 6～12 カ月齢の児についても本剤投与に一定の意義はあり、「発症抑制」の効能・効果に含められると考えている。加えて、嚢胞性線維症又は先天性気道異常を伴う児が偶発的に本剤の臨床試験に組み入れられたこと (7.R.2.3 参照) から、効能・効果に含めることを考えているとともに、RSV 感染症の重症化リスクが高い代表的な疾患である神経筋疾患についても、当初は開発対象に含める必要はないと判断していたが、再考した結果、効能・効果に含めることとした。

以上より、「発症抑制」及び「予防」の対象集団を明確に区別するため、申請効能・効果を以下のように整備したいと考えている。なお、「予防」目的での使用に関しては、RS ウイルス感染による下気道疾患の発現や重症化のリスクを考慮すると、本邦における保険償還の対象に含めることは困難と考えている。

- 下記の新生児、乳児及び幼児における RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制又は予防
1. 生後初回の RS ウイルス感染流行期を迎える全ての新生児及び乳児における、RS ウイルス感染による下気道疾患の予防
  2. 以下に例示する新生児、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  
生後初回及び 2 回目の RS ウイルス感染流行期を迎える以下の乳児及び幼児：
    - ・ 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 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 カ月齢以下のダウン症候群の新生児、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 カ月齢以下の嚢胞性線維症の新生児、乳児及び幼児
    - ・ 24 カ月齢以下の神経筋疾患の乳児及び幼児
    - ・ 24 カ月齢以下の先天性気道異常を有する乳児及び幼児

(下線部追加、取消線部削除)

機構は、以下のように考える。

RSV 感染症は、ほぼすべての乳幼児が罹患する感染症であるが、軽症例の場合は発熱、鼻汁等の上気道症状が数日間続く程度であり、下気道炎まで進展した場合も多くは入院を要せずに自然治癒する (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) とされており、パリビズマブと同様に効能・効果における「発症抑制」の対象は重症化リスク因子を伴う児とし、それ以外の正期産児及び後期早産児 (在胎期間 36 週以上) については感染症予防ワクチン等と同様に「予防」を目的とした使用であるとの申請者の記載方針は理解できる。また、本剤の検証的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「RS ウイルス感染による下気道疾患の予防」と設定することは可能と判断した。なお、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、免疫不全又はダウン症候群の児の約 3 割で血清中本薬濃度が低い傾向が示唆されていること等、

基礎疾患により本剤の PK、有効性及び安全性が異なる可能性が示唆されていることから、本剤の投与対象は、臨床試験において PK、有効性及び安全性に関する一定の評価が行われた集団とすることが妥当であり、嚢胞性線維症、先天性気道異常、神経筋疾患を投与対象に含めることは困難と判断した。さらに、在胎期間 29～35 週の早産児のうち 6 カ月超の児に対する申請用法・用量での本剤の有効性は確認されておらず（7.R.2.2 参照）、欧米のガイドラインの推奨状況も踏まえたパリビズマブの投与対象（シナジス筋注用 50 mg、同筋注用 100 mg に係る審査報告書（平成 13 年 11 月 6 日付け））は国内外において大きく変更されていない現状を踏まえると、パリビズマブの適用対象から除外された在胎期間 29～35 週の早産児のうち 6 カ月超の児は「予防」に係る効能・効果の対象になると考える。

なお、免疫不全又はダウン症候群の児については、臨床試験において MA RSV LRTI が認められなかった点（7.R.2.3 参照）も考慮し、有効性が減弱する可能性を理解した上で薬剤選択が行われるよう十分な情報提供が行われることを前提とすれば、投与対象に含められる可能性はある。また、早産児及び正期産児（シーズン 1）並びに CLD、CHD の児（シーズン 1 及び 2）について「発症抑制」に係る効能・効果で本剤を使用する場合は、児毎に重症化リスクの程度を慎重に検討する必要があり、学会等と連携の上、本剤の投与に関するガイドライン等を整備した上で、適正な投与対象が選択されるよう必要な措置を講じる必要がある。

以上を踏まえ、申請者が提示した申請効能・効果の改訂案は、重症化リスク因子を伴う児に対するシーズン 1 の投与が 1. と 2. のいずれに該当するのか明確ではないこと、早産児に対するシーズン 2 投与が可能であるかのように解釈できること等不明瞭な記載があることから、米国の効能・効果も参考に、以下のように整備することが適切と考える。

<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、流行初期を迎える、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、流行初期を迎える、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・効果に関連する使用上の注意>

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

なお、専門協議の議論を踏まえて免疫不全又はダウン症候群の児を投与対象として含めることが適切

と判断された場合、当該集団における本剤の有効性及び安全性は製造販売後の調査等において検討し、曝露量低下をきたすリスク因子等の知見が得られた場合は医療現場に速やかに情報提供する必要がある。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.6 用法・用量について

機構は、これまでの薬物動態、有効性及び安全性に係る議論（6.R.1、7.R.2 及び 7.R.3）に加え、効能・効果に係る議論（7.R.5 参照）を踏まえ、申請用法・用量を、効能・効果と整合するよう、以下のように整備することが適切と判断した。

生後初回の RS ウイルス感染流行期の、流行初期を迎える新生児及び乳児には、通常、体重 5 kg 未満の場合 1 回 50 mg を、体重 5 kg 以上の場合 1 回 100 mg を筋肉内注射する。

生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期の、流行初期を迎える乳児及び幼児には、通常、1 回 200 mg を筋肉内注射する。

（下線部追加）

以上の機構の判断の適切性は、専門協議で議論したい。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤では有効性及び安全性に係る検討事項がないことから、製造販売後に使用成績調査等の追加の医薬品安全性監視活動を計画していない。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（MELODY 試験）において日本人集団と全体集団の有効性は必ずしも一貫したものではなかったこと、MEDLEY 試験及び MUSIC 試験における有効性評価は COVID-19 感染流行の影響を受けており、各基礎疾患及び在胎期間が 29 週未満の児における有効性については引き続き検討が必要であること、類薬で認められている過敏症等の発現を注意深く確認する必要があると考えることから、製造販売後調査を実施し、本剤の有効性及び安全性について引き続き検討する必要があると考える。また機構は、低体重の児における安全性についても、製造販売後の調査において検討する必要があると考える。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

### 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 5.3.5.1.3）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、在胎期間 35 週以下の早産児（シーズン 1）、CLD、CHD、ダウン症候群又は免疫不全を伴う児（シーズン 1 及び 2）における RSV 感染による下気道疾患の発症抑制並びに正期産児及び在胎期間 36 週以上の早産児における 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。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、類薬であるパリビズマブと比較して投与頻度を低減できることも踏まえると、一定の臨床的意義はあると考える。

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。

## 10. その他

### 10.1 臨床分離株で分離頻度が高い各種アミノ酸変異（本薬の結合部位近傍のもの）

F タンパク質（細胞膜融合前型立体構造）における本薬の結合部位から半径 5 Å 以内のアミノ酸残基（3.1.1.1 参照）の変異、GeneBank 及び MedImmune データベース並びに OUTSMART-RSV 監視試験により臨床分離株で発現頻度の高いアミノ酸変異、*in vitro* 逃避変異選択試験で認められたアミノ酸変異（3.1.6.1 参照）から、表 57 のアミノ酸変異が選択された。

表 57 選択されたアミノ酸変異

RSV-A (A2 株)	N63T、N63S、I64V、K65R、E66K、N67I、K68E、K68M、K68N、K68R、N197D、N197H、N197K、N197T、I199M、D200N、L203F、I206T、I206V、V207A、V207I、N208Y、K209R、Q210L、S211G、D263Y、K272M、K272T、S275F、S275L、E66K+L203V、N67I+N208Y
RSV-B (B9320 株)	F15L、L22P、K65T、K65Q、K65R、E66D、T67I、K68N、A103V、N169S、L172Q、S173L、N197S、N201S、Q202R、L203I、I206L、I206M、V207L、N208D、N208S、Q209K、Q209L、Q209R、Q210H、S211N、S211I、P312H、S377N、K65Q+K68N、K65Q+S211N、K68N+N201S、K68N+N208S、N201S+Q209K、I206M+Q209L、I206M+Q209R、N201T+I206M+Q209R、I206M+Q209R、N63S+I206M+Q209R、K65R+I206M+Q209R、T67A+I206M+Q209R、K68N+I206M+Q209R、K68Q+I206M+Q209R、K68R+I206M+Q209R、A103V+L172Q+S173L、N197D+I206M+Q209R、N197S+I206M+Q209R、I206M+Q209R+S211I、I206M+Q209R+S211N、I206M+Q209R+M264I、I206M+Q209R+K272N、I206M+Q209R+K272Q、I206M+Q209R+K272R、I206M+Q209R+L273I、A103V+L172Q+S173L+P312H+S377N、A103V+N169S+L172Q+S173L

以上

## 審査報告 (2)

令和 6 年 2 月 19 日

### 申請品目

[販 売 名]           バイフォータス筋注 50 mg シリンジ、同筋注 100 mg シリンジ  
[一 般 名]           ニルセビマブ (遺伝子組換え)  
[申 請 者]           アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日]        令和 5 年 2 月 28 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) に記載した論点(「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置づけについて」、「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.6 用法・用量について」)に関する機構の判断は、専門委員から支持された。また、免疫不全又はダウン症候群の児において有効性が減弱する可能性について、医療現場に適切に情報提供した上で、製造販売後の調査を通じて十分に情報収集を行う必要があるとされた。

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 心肺バイパス手術後の本剤の補充投与について

申請者は、審査報告 (1) の最終化の過程で申請添付資料の確認を行ったところ、MEDLEY 試験における心肺バイパス手術後の補充投与量(表 25)について誤りがあり、正しくは下記(表 25 (訂正))のとおりであったことを説明した。

投与時点	補充投与量
各シーズンの投与から 90 日未満	流行シーズン及び体重に応じて通常用量と同量を投与 (50~200 mg)
各シーズンの投与から 90 日以上	シーズン 1 では 50 mg、シーズン 2 では 100 mg を投与

下線部を訂正

その上で申請者は、当該誤記載に関連して、以下のとおり説明している。

- 当該誤記載は、欧米向け申請添付資料の作成時に治験実施計画書から転記を誤った点を、本邦向け申請添付資料作成時に気付かずにそのまま提出したことが原因である。本件を受けて、改めて申請者にて申請添付資料の記載内容を確認したが、症例数の転記ミス等軽微な点を除き、誤記載は認められなかった。

- 欧米では、当該誤記載について審査過程で特段指摘はなく、MEDLEY 試験とは異なる補充投与の規定（90 日以内／90 日超）にて承認されたことから、本邦においても欧米と同様、各シーズンの投与から 90 日以内／90 日超で区切る規定の設定としたい。

機構は、特殊集団に対する用法・用量であってもデータに基づき設定されるべきであり、心肺バイパス手術後の本剤の補充投与については MEDLEY 試験の規定のとおり推奨することが適切であると判断した。当該機構の判断は、専門委員からも支持されたことから、申請者に対して添付文書等での補充投与に係る規定の変更を指示し、申請者は適切に対応した。

## 1.2 効能・効果及び用法・用量の記載について

機構は、効能・効果及び用法・用量について、本剤の投与対象を医療現場でより適切に選択できる記載となる整備が必要と判断し、以下の記載整備を申請者に指示し、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・効果に関連する使用上の注意>

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

### <用法・用量>

生後初回の RS ウイルス感染流行期には、通常、体重 5 kg 未満の新生児及び乳児は 50 mg、体重 5 kg 以上の新生児及び乳児は 100 mg を 1 回、筋肉内注射する。

生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期には、通常、200 mg を 1 回、筋肉内注射する。

### 1.3 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.7 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、免疫不全を伴う児、ダウン症候群の児等における有効性に関する情報を適切に収集し、医療現場に提供することが重要であるとの意見が出された。

機構は、審査報告（1）での検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）を整備し、表 58 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定し、表 59 に示す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を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 58 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な過敏症反応</li> <li>血小板減少</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>免疫不全を伴う児における有効性</li> <li>ダウン症候群の児における有効性</li> </ul>		

表 59 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> </ul>

申請者は、表 60 に示す特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を確認すると説明した。

表 60 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性について検討する。
調査方法	中央登録方式
対象	生後初回又は2回目のRSV感染流行期の重篤なRSV感染症のリスクを有する児のうち、基礎疾患に対する治療のため定期的な受診が見込まれる児
調査期間	3年9カ月（登録期間：3年間）
観察期間	本剤投与後150日間
予定症例数	1000例（安全性解析対象症例数）（免疫不全を伴う児及びダウン症候群の児：合わせて300例以上）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者背景</li> <li>本剤の投与状況（投与量、投与部位）</li> <li>本剤及びパリーブズマブの投与歴、母親に対する母子免疫RSVワクチンの接種歴</li> <li>本剤投与前後14日以内に接種されたワクチンに関する情報</li> <li>呼吸器感染関連事象、入院・受診の要否、RSV検出の有無、下気道所見</li> <li>有害事象</li> </ul>

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切に情報提供する必要があると考える。

## 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。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、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・効果]

~~下記の新生児、乳児及び幼児におけるRSウイルス感染による下気道疾患の発症抑制又は予防~~

~~1. 生後初回のRSウイルス感染流行期を迎える全ての新生児及び乳児~~

~~2. 生後又は2回目のRSウイルス（Respiratory Syncytial Virus）感染流行期を迎える、以下の重篤な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~~

~~・過去6カ月以内に慢性肺疾患の治療を受けた24カ月齢以下の乳児及び幼児~~

~~・24カ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患の乳児及び幼児~~

~~・24カ月齢以下のダウン症候群の乳児及び幼児~~

~~・24カ月齢以下の免疫不全を伴う乳児及び幼児~~

~~・24カ月齢以下の嚢胞性線維症の乳児及び幼児~~

~~・24カ月齢以下の神経筋疾患の乳児及び幼児~~

~~・24カ月齢以下の先天性気道異常を有する乳児及び幼児~~

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

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[用法・用量]

生後初回のRSウイルス感染流行期を迎える新生児及び乳児には、通常、体重5kg未満の新生児及び乳児は場合1回50mgを、体重5kg以上の新生児及び乳児は場合1回100mgを1回、筋肉内注射する。

生後2回目のRSウイルス感染流行期を迎える乳児及び幼児には、通常、1回200mgを1回、筋肉内注射する。

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[効能・効果に関連する注意]

1. 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

2. 本剤の投与に際しては、学会等から提唱されているガイドライン等を参考とし、個々の症例ごとに本剤の適用を考慮すること。

3. 既に発症した RS ウイルス感染症に対する本剤の治療効果は確立されていない。
4. 本剤の臨床試験において、免疫不全を伴う児の一部で、健康な児と比べて血清中ニルセビマブの速い消失が認められた。この原因は明確ではないが、血中タンパク質喪失を伴う病態（例：慢性肝疾患、悪性腫瘍、ネフローゼ症候群、HIV 感染症、オーメン症候群及び移植片対宿主）と関連している可能性がある。また、ダウン症候群の児の一部でも、健康な児と比べて血清中ニルセビマブの速い消失が認められた。これらの児では本剤の有効性が減弱する可能性があるため、他剤の使用も含め、本剤の投与可否を慎重に判断すること。

[用法・用量に関連する注意]

1. 心肺バイパスを用いた心臓手術により本剤の血清中濃度が低下するため、術後安定した時点で速やかに、以下の通り補充投与することが望ましい。

<本剤の初回投与から 90 日未満の場合>

生後初回の RS ウイルス感染流行期における補充投与は体重に応じて 50 mg 又は 100 mg、生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期における補充投与は 200 mg とする。

<本剤の初回投与から 90 日以上経過している場合>

生後初回の RS ウイルス感染流行期における補充投与は体重に関係なく 50 mg、生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期における補充投与は 100 mg とする。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCD	Antibody-dependent complement deposition	抗体依存性補体沈着
ADCP	Antibody-dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
ADE	Antibody-dependent enhancement	抗体依存性増強
ADNKA	Antibody-dependent NK cell activation	抗体依存性 NK 細胞活性
ADNP	Antibody-dependent neutrophil phagocytosis	抗体依存性好中球貪食
AUC	Area under the time-serum concentration curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-365</sub>	AUC from time 0 to 365 days	投与開始時から 365 日目までの AUC
AUC <sub>1-8</sub>	AUC from time 1 to 8 days	投与 1 日目から 8 日目までの AUC
AUC <sub>1-31</sub>	AUC from time 1 to 31 days	投与 1 日目から 31 日目までの AUC
AUC <sub>baseline CL</sub>	AUC derived from post-hoc clearance values at baseline from PPK model	PPK モデルから推定したベースラインの CL の事後推定値を用いて算出した AUC
AUC <sub>inf</sub>	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
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	Capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	キャピラリー SDS 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
CLD	Chronic lung disease	慢性肺疾患
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC <sub>x</sub>	x% Effective concentration	x%有効濃度
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EOPCB	End-of-production cell bank	製造終了後のセル・バンク
FcRn	Neonatal fragment crystallizable receptor	胎児性結晶性フラグメント受容体
FcγR	Fragment crystallizable γ receptor	Fc ガンマ受容体
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HEp-2 細胞	Human larynx carcinoma cell line	ヒト咽頭がん由来細胞
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議

略語	英語	日本語
ICH Q5A (R1)	—	「「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のウイルス安全性評価」について」（平成12年2月22日付け医薬審第329号）
ICH Q5B	—	「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日付け医薬審第3号）
ICH Q5D	—	「「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）
IgG	Immunoglobulin	免疫グロブリン
$K_D$	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
LIVCA	Limit-of-in-vitro-cell-age	<i>in vitro</i> 細胞齢上限
MA RSV LRTI	medically attended respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection	受診を要した RSV による下気道感染
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
NCBI	National Center for Biotechnology Information	米国国立生物工学情報センター
NICU	Neonatal intensive care unit	新生児集中治療室
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
RH	Relative humidity	相対湿度
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RSV	Respiratory syncytial virus	RS ウイルス
RSV-A	—	RSV サブタイプ A
RSV-B	—	RSV サブタイプ B
RT-PCR	Reverse transcriptase-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
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
V	Volume of distribution	分布容積
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
F タンパク質	Fusion protein of RSV	RSV の F タンパク質
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
パリビズマブ	—	パリビズマブ（遺伝子組換え）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ベイフォータス筋注 50 mg シリンジ、同筋注 100 mg シリンジ
本薬	—	ニルセビマブ（遺伝子組換え）