医薬品リスク管理計画対象製品

日本標準商品分類番号	87625

総合製品情報概要

抗RSウイルスヒトモノクローナル抗体製剤 薬価基準収載

ベイフォータス®筋注 50mg シリンジ 100mg シリンジ

Beyfortus® 筋肉内注射用ニルセビマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［8.1、11.1.1 参照］

サノフィ株式会社とアストラゼネカ株式会社は、日本国内においてベイフォータス®の共同プロモーションを行っています。

sanofi | AstraZeneca

CONTENTS

開発の経緯 …… 4
ベイフォータス®の特性 …… 5
製品情報（ドラッグインフォメーション） …… 6
臨床成績 …… 10
- 国際共同第Ⅲ相試験（MELODY試験） …… 12
- 海外後期第Ⅱ相試験（海外データ） …… 26
- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MEDLEY試験） …… 36
- 国際共同第Ⅱ相試験（MUSIC試験） …… 50

薬物動態 …… 60
- 投与量、投与経路別血清中濃度（外国人データ） …… 60
- 投与量別血清中濃度の推移（外国人データ） …… 61
- 体重別血清中濃度（外国人データを含む、MELODY試験） …… 62
- 吸収（外国人データ） …… 63
- 分布 …… 63
- 代謝 …… 63
- 排泄 …… 63
- 薬物相互作用 …… 63

薬効薬理 …… 64
- 作用機序 …… 64
- 非臨床試験 …… 66

安全性薬理試験及び毒性試験 …… 70
- 安全性薬理試験（カニクイザル） …… 70
- 毒性試験 …… 71

有効成分に関する理化学的知見 …… 74
製剤学的事項 …… 75
取扱い上の注意／包装／関連情報 …… 76
主要文献 …… 77
製造販売業者の氏名又は名称及び住所／文献請求先及び問い合わせ先 …… 78

開発の経緯

RSウイルスは、新生児、乳幼児及び低年齢の小児の下気道感染の最も一般的な原因とされており、世界的には2019年に5歳未満の小児のうち3300万人がRSウイルスによる下気道感染を発症し、360万人が入院したと推定されています[1)]。日本においても小児のRSウイルス感染症の報告数は年々増加しており、年間10万例以上が報告されています[2)]。RSウイルスによる下気道感染は、肺胞及び細気管支の感染、炎症を特徴とする重篤で生命を脅かす可能性のある疾患です[3)]。RSウイルス感染症の重要なリスク因子としては、早産児、慢性肺疾患、ダウン症候群、先天性心疾患（CHD）及び免疫不全症等の基礎疾患が挙げられますが、RSウイルス感染症による入院患者の大多数を占めているのは基礎疾患を有さない健康な小児であることから、RSウイルス感染症は基礎疾患の有無にかかわらず、幅広い小児にとって深刻な健康被害をもたらしうる重篤な疾患だといえ、すべての新生児及び乳幼児でRSウイルス感染症を予防することは、公衆衛生上の重要な優先事項と考えられます[4)]。

遺伝子組換えヒト免疫グロブリンG1κ（IgG1κ）モノクローナル抗体（mAb）のベイフォータス®は、RSウイルスFタンパク質の膜融合前構造に対する長期間作用型の中和抗体です。RSウイルスのA型及びB型のいずれのサブタイプに対しても中和活性を有します[5-7)]。ベイフォータス®は、Fc領域中でM252Y/S254T/T256E（YTE）の3つのアミノ酸を置換することで、血清中の消失半減期を延長しており、固定用量の単回投与によって少なくとも5ヵ月の発症抑制効果を得ることを目的として開発されました。

ベイフォータス®は、2022年1月に「生後初回のRSウイルス流行シーズンを迎える新生児及び乳幼児におけるRSウイルスによる下気道疾患の発症抑制」を適応として欧州で医薬品販売承認申請を提出し、2022年10月に欧州において承認されました。また、2022年9月に「生後初回又は2回目のRSウイルス流行シーズンを迎える新生児及び乳幼児におけるRSウイルスによる下気道疾患の発症抑制」を適応として米国で医薬品販売承認申請を提出し、2023年7月に承認されました。

本邦では、海外後期第Ⅱ相試験（D5290C00003試験）、国際共同第Ⅲ相試験（D5290C00004［MELODY試験］）、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（D5290C00005［MEDLEY試験］）及び免疫不全を有する小児対象の国際共同第Ⅱ相試験（D5290C00008［MUSIC試験］）から得られたベイフォータス®の有効性及び安全性の臨床成績に基づき、2024年3月に「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」を効能又は効果として、本剤の製造販売承認を取得しました。

ベイフォータス®の特性

1 ベイフォータス®は、RSウイルスFタンパク質の膜融合前構造に対する長期間作用型の遺伝子組換えヒト免疫グロブリンG1κ（IgG1κ）モノクローナル抗体（mAb）です。

（64ページ参照）

2 ベイフォータス®は、血清中の消失半減期を延長するように改良された抗体製剤です。

（64、65ページ参照）

3 ベイフォータス®の国際共同第Ⅲ相試験、海外後期第Ⅱ相試験で示された有効性は以下の通りでした。

・ベイフォータス®の単回投与によって、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）］における投与後150日（5ヵ月間）までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の相対リスクは対照群と比べて74.5%減少しました（95%CI：49.6，87.1、p<0.0001：ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル）【国際共同第Ⅲ相試験（MELODY試験※）、主要評価項目：検証的な解析項目】。

（19ページ参照）

・ベイフォータス®の単回投与によって、早産児（在胎期間29週以上35週未満）における投与後150日（5ヵ月間）までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の相対リスクは、対照群と比べて70.1%減少しました（95%CI：52.3，81.2、p<0.0001、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル）【海外後期第Ⅱ相試験※、主要評価項目：検証的な解析項目】。
また、入院を伴うRSウイルスによる下気道感染症の相対リスクは78.4%減少しました［95%CI：51.9，90.3、p=0.0002（名目上のp値）、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル］【海外後期第Ⅱ相試験※、副次評価項目】。

（29、30ページ参照）

4 ベイフォータス®単回投与360日後の抗RSウイルス中和活性は、100 IU/mLを上回っていました。

（25、35、48ページ参照）

5 50mg、100mgのプレフィルドシリンジ製剤です。体重に応じてあらかじめ用量が固定されており、細かく調整する必要はありません。

（76ページ参照）

6 重大な副作用として、重篤な過敏症反応、血小板減少が報告されています（承認時）。
主な副作用（発現割合0.1～1%未満）として、発疹、注射部位反応、発熱が報告されています。
詳細につきましては、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

※海外後期第Ⅱ相試験の全体集団には、一部承認外の低用量による成績が含まれます。また、MELODY試験の結果には、海外後期第Ⅱ相試験が含まれます。

ベイフォータス®の用法及び用量
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。

製品情報（ドラッグインフォメーション）

2025年8月作成（第2版）の電子化された添付文書（電子添文）に基づき作成

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［8.1、11.1.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベイフォータス®筋注50mgシリンジ	ベイフォータス®筋注100mgシリンジ
有効成分	1シリンジ（0.5mL）中 ニルセビマブ（遺伝子組換え）50mg	1シリンジ（1.0mL）中 ニルセビマブ（遺伝子組換え）100mg
添加剤	1シリンジ（0.5mL）中 L-ヒスチジン1.1mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物1.6mg、L-アルギニン塩酸塩8mg、精製白糖21mg、ポリソルベート80 0.1mg	1シリンジ（1.0mL）中 L-ヒスチジン2.2mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物3.3mg、L-アルギニン塩酸塩17mg、精製白糖41mg、ポリソルベート80 0.2mg

本剤の有効成分ニルセビマブ（遺伝子組換え）は、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。

3.2 製剤の性状

販売名	ベイフォータス®筋注50mgシリンジ	ベイフォータス®筋注100mgシリンジ
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）	
性状	無色～黄色の澄明～乳白光を呈する液	
pH	5.5～6.5	
浸透圧	290～440mOsm/kg	

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

〇生後初回の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

〇生後初回及び生後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

5.2 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。

5.3 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。

5.4 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。［16.5 参照］

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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50mg又は100mg、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200mg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50mg、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100mgとする。

8. 重要な基本的注意

8.1 アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応が他のIgG1モノクローナル抗体でまれに報告されている。臨床的に重大な過敏症反応又はアナフィラキシーの兆候や症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。［2.1、11.1.1 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血小板減少症、凝固障害等の出血リスクを有する患者、抗凝固療法を受けている患者

止血を確認できるまで投与部位を押さえるなど慎重に投与すること。出血により重篤な状態を招くおそれがある。

9.1.2 急性感染症又は発熱性疾患のある患者

中等度から重度の急性感染症又は発熱性疾患がある場合は、本剤の投与による有益性が危険性を上回ると医師が判断した場合を除き、本剤の投与を延期すること。一般に、軽度上気道感染症等の軽度な発熱性疾患は本剤の投与延期の理由とはならない。

9.1.3 体重1.6kg未満の児

臨床試験において体重1.6kg未満の児への投与経験はない。母集団薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、体重1.6kg未満の児におけるニルセビマブの曝露量は、体重1.6kg以上の児よりも高くなることが予測された。体重1.6kg未満の児への本剤の使用については、有益性と危険性を慎重に検討すること。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1. 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症反応（頻度不明）

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応があらわれることがある。[2.1、8.1 参照]

11.1.2 血小板減少（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	0.1～1%未満
皮膚	発疹
その他	注射部位反応、発熱

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤はRSウイルス検査のうち、ウイルス抗原検出及びウイルス培養を測定原理とする検査に干渉し、偽陰性になるおそれがある（RT-PCR法には干渉しない）。本剤投与後にこれらのRSウイルス検査を実施した場合の診断は、臨床所見等を含めて総合的に判断するよう特に注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 通常、大腿前外側部に筋肉内注射すること。臀筋への投与は坐骨神経を損傷するおそれがあるため、避けること。

14.2.2 本剤の200mg投与時や心肺バイパスを用いた手術後の補充投与時において、本剤を同一箇所へ繰り返し投与することは避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.3 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

・針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各投与対象者に対して適切な針長を決定すること。

・神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。

・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

14.2.4 本剤は単回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性

後期第Ⅱ相海外試験（D5290C00003試験）及び第Ⅲ相国際共同試験（D5290C00004試験）で承認用法及び用量に従い本剤投与を受けた児において本剤投与後に抗ニルセビマブ抗体が陽性となった被験者の割合は6.2%（155/2493例）であった。第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験（D5290C00005試験）で本剤投与後に抗ニルセビマブ抗体が陽性となった被験者の割合は、生後初回及び2回目のRSウイルス感染流行期を迎える児においてそれぞれ5.8%（34/587例）及び11.7%（21/180例）[注)]であった。第Ⅱ相国際共同試験（D5290C00008試験）で生後初回又は2回目のRSウイルス感染流行期を迎える児において本剤投与後に抗ニルセビマブ抗体が陽性となった被験者の割合は11.3%（11/97例）であった。抗ニルセビマブ抗体の発現による本剤の薬物動態、有効性及び安全性への影響は明らかではない。

注）生後初回及び2回目のRSウイルス感染流行期ともに本剤投与を受けた児

「禁忌を含む注意事項等情報」等は6～9ページをご参照ください。

臨床成績

臨床試験データパッケージ
承認時に評価された試験

相（試験番号等）	対象・例数	試験デザイン・主な評価項目	投与方法
海外後期第Ⅱ相（D5290C00003試験）（海外データ） 23ヵ国	生後初回のRSウイルス流行シーズンを迎える極早産児及び中等度早産児（在胎期間29週以上35週未満）1,453例 **最終解析**※1 ベイフォータス®群：969例（968例）［推奨用量となる体重5kg未満の被験者570例（572例）を含む］ プラセボ群：484例（479例）［推奨用量となる体重5kg未満の被験者290例（288例）を含む］	海外、後期第Ⅱ相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験 **主要評価項目（検証的な解析項目）：** 投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現 **副次評価項目：** 投与後150日までの入院を伴うRSウイルスによる下気道感染の発現、安全性及び忍容性、薬物動態、免疫原性	ベイフォータス®群：50mg単回筋肉内投与 プラセボ群：単回筋肉内投与
国際共同第Ⅲ相（D5290C00004試験：MELODY試験） 日本を含む31ヵ国	生後初回のRSウイルス流行シーズンを迎える健康な新生児及び乳児［在胎期間35週以上（日本では36週以上）］3,012例（うち日本人147例） **主要解析**※2 《主要コホート》 ベイフォータス®群：994例（987例） プラセボ群：496例（491例） **安全性解析**※3 《主要コホート》 上記に同じ 《安全性コホート》 ベイフォータス®群：1,015例（1,011例） プラセボ群：507例（505例） **最終解析（併合コホート）**※4 ベイフォータス®群：2,009例（1,997例） プラセボ群：1,003例（997例） 注：MELODY試験の臨床成績には、海外後期第Ⅱ相試験との有効性併合解析の結果が含まれています。	国際共同、第Ⅲ相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験 **主要評価項目（検証的な解析項目）：** 投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現 **副次評価項目：** 投与後150日までの入院を伴うRSウイルスによる下気道感染の発現、安全性及び忍容性、薬物動態、免疫原性	ベイフォータス®群：50mg（体重5kg未満）又は100mg（体重5kg以上）単回筋肉内投与 プラセボ群：単回筋肉内投与

※1：後期第Ⅱ相試験の最終解析（DBL：2019年2月14日）には、ランダム化されたすべての被験者の投与後360日までのデータが含まれた。プラセボにランダム化された2例が誤ってベイフォータス®を投与され、いずれもAs-treated解析対象集団（以下、全体集団）ではベイフォータス®群に含まれた。
※2：MELODY試験の主要解析（DCO：2021年3月11日）には、主要コホートでランダム化されたすべての被験者の投与後360日までのデータが含まれた。主要解析は主要コホートにおける有効性の最終解析であり、投与後150日までの有効性データが含まれた。
※3：MELODY試験の安全性解析（DCO：2022年3月31日）には、安全性コホートでランダム化されたすべての被験者の投与後150日までのデータが含まれた。MELODY試験の安全性解析のDCO時点で、主要コホートは試験を完了していた（投与後510日まで追跡調査を受けた）。安全性解析には、安全性コホートにおける投与後150日までの有効性データが含まれ、安全性解析は、安全性コホートの被験者が投与後360日まで追跡調査を受けた時点（投与後510日までの追跡調査は継続中）で追加の安全性解析を実施した。また、この時点でMELODY試験と後期第Ⅱ相試験の安全性の最終併合解析を実施した。
※4：MELODY試験の最終解析（DBL：2023年4月19日）には、ランダム化されたすべての被験者の投与後360日までの安全性データ並びに投与後510日までの呼吸器疾患の発現割合が含まれた。この最終解析では、安全性コホートの1例の治験薬の割付けをベイフォータス®からプラセボへ訂正した。

相（試験番号等）	対象・例数	試験デザイン・主な評価項目	投与方法
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相（D5290C00005試験：MEDLEY試験） 日本を含む25ヵ国	生後初回のRSウイルス流行シーズンを迎える早産児、及び生後初回及び2回目のRSウイルス流行シーズンを迎える慢性肺疾患（CLD）又は先天性心疾患（CHD）を有する小児 **主要解析（生後初回シーズン）**※5 《併合コホート（早産児コホート+CLD/CHDコホート）》 ベイフォータス®群：616例（614例） パリビズマブ群：309例（304例） **生後2回目シーズン解析**※6 《CLD/CHDコホートのみ》 ベイフォータス®/ベイフォータス®群：180例（180例） パリビズマブ/ベイフォータス®群：40例（40例） パリビズマブ/パリビズマブ群：42例（42例） **最終解析**※7 生後初回シーズン解析及び生後2回目シーズン解析と同一の被験者数で実施	国際共同、第Ⅱ/Ⅲ相、多施設、ランダム化、二重盲検、パリビズマブ対照試験 **主要評価項目：** 安全性及び忍容性 **副次評価項目：** 薬物動態、免疫原性、生後初回シーズン及び生後2回目シーズンにおいて投与後150日までに受診又は入院を要したRSウイルスによる下気道感染の発現	**生後初回シーズン** ベイフォータス®群：50mg（体重5kg未満）又は100mg（体重5kg以上）単回筋肉内投与後、月1回のプラセボの筋肉内投与を4回 パリビズマブ群：15mg/kg、月1回の筋肉内投与を5回 **生後2回目シーズン** CLD/CHDコホートのうち、生後初回シーズンでベイフォータス®を投与された被験者は、ベイフォータス®200mg単回筋肉内投与後、月1回のプラセボの筋肉内投与を4回 CLD/CHDコホートのうち、生後初回シーズンでパリビズマブを投与された被験者は、1：1の割合でベイフォータス®（200mg単回筋肉内投与後、月1回のプラセボの筋肉内投与を4回）又はパリビズマブ（15mg/kg、月1回の筋肉内投与を5回）に再びランダムに割付けた。
国際共同第Ⅱ相（D5290C00008試験：MUSIC試験） 日本を含む8ヵ国	ベイフォータス®投与時に24ヵ月齢以下の免疫不全を有する小児100例（生後初回シーズン：46例、生後2回目シーズン：54例） **最終解析**※8 ランダム化されず推奨用量のベイフォータス®を投与された免疫不全を有する100例 （生後初回シーズン46例及び生後2回目シーズン54例※9）	国際共同、第Ⅱ相、多施設、非盲検、非対照、単回投与試験 **主要評価項目：** 安全性及び忍容性 **副次評価項目：** 薬物動態、免疫原性、有効性（受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現）	**生後初回シーズン** ベイフォータス® 50mg（体重5kg未満）又は100mg（体重5kg以上）単回筋肉内投与 **生後2回目シーズン** ベイフォータス® 200mg単回筋肉内投与

※5：MEDLEY試験の主要解析（DCO：2021年5月3日）には、併合コホート（早産児コホート+CLD/CHDコホート）でランダム化されたすべての被験者が生後初回シーズンの投与後150日までの追跡調査を完了し、得られたすべての安全性、PK、ADA及び記述的な有効性データが含まれた。
※6：MEDLEY試験では、CLD/CHDコホートの被験者が生後2回目シーズンへ移行し、2回目の治験薬を投与された。生後2回目シーズン解析（DCO：2022年4月30日）には、CLD/CHDコホートでランダム化されたすべての被験者における生後2回目シーズンの投与後150日までのデータが含まれた。生後2回目シーズン解析には、生後初回シーズン（生後初回シーズンの投与後360日まで）及び生後2回目シーズン（生後2回目シーズンの少なくとも投与後150日まで）に得られたすべてのデータが含まれた。生後2回目シーズン解析では、ランダム化例数（投与例数）は、「生後初回シーズンの治験薬／生後2回目シーズンの治験薬」（例えば「パリビズマブ／ベイフォータス®」は生後初回シーズンでパリビズマブにランダム化され、生後2回目シーズンでベイフォータス®に再びランダム化された被験者数を指す）と表記した。
※7：MEDLEY試験の最終解析（DBL：2023年2月22日）には、生後初回シーズン及び生後2回目シーズンにおけるすべての被験者の投与後360日までのデータが含まれた。
※8：MUSIC試験の最終解析（DBL：2023年4月18日）には、すべての被験者の投与後360日までのデータが含まれた（生後初回シーズン及び生後2回目シーズン）。
※9：MUSIC試験の生後2回目シーズンの54例には、生後2回目シーズンでMUSIC試験に組み入れられ、計画された用量（200mg）の50%（100mg）を投与された2例（いずれも12.3ヵ月齢）を含む。

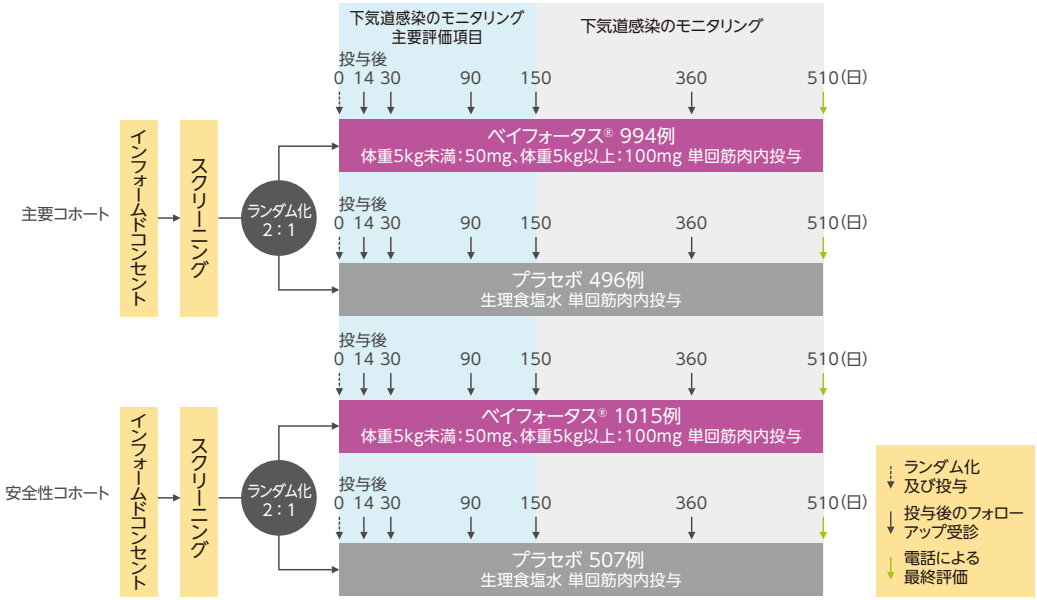
ADA=抗薬物抗体、DBL=データベースロック、DCO=データカットオフ、PK=薬物動態

国際共同第Ⅲ相試験（MELODY試験）[8-10)]

8）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（D5290C00004試験）（承認時評価資料）
9）Hammitt LL, et al. N Engl J Med. 2022;386(9):837-846
本試験は、アストラゼネカ株式会社及びサノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。
10）Muller WJ, et al. N Engl J Med. 2023;388(16):1533-1534
本試験は、アストラゼネカ株式会社及びサノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

本試験には、併合解析を行った海外後期第Ⅱ相試験に由来する低用量による成績が含まれますが、承認時に評価された資料であるため紹介します。

試験概要	
目　　的	生後初回のRSウイルス流行シーズンを迎える小児に対するベイフォータス®単回筋肉内投与の有効性と安全性を評価する。
対　　象	生後初回のRSウイルス流行シーズンを迎える健康な新生児及び乳児［在胎期間35週以上（日本では36週以上）］3,012例（うち日本人147例）※ 【主な組み入れ基準】 ・在胎期間35週以上の生後1年目の健康な新生児及び乳児 ・スクリーニング時に生後初回のRSウイルス流行シーズンを迎える新生児及び乳児 【主な除外基準】 ・国又は地域においてパリビズマブの投与基準を満たしている ・ランダム化前7日以内に発熱（38.0℃以上）又は急性疾患を有する ・活動性RSウイルス感染症又はRSウイルス感染症の既往歴がある ・パリビズマブ又は他のRSウイルスモノクローナル抗体、又はRSウイルスワクチン（母親のRSウイルスワクチン接種を含む）を受けたことがある
試験デザイン※	国際共同、第Ⅲ相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験



※：RSウイルス流行シーズンにおける被験者登録は、北半球では2019年7月23日に開始され、同年11月30日まで継続された。南半球の南アフリカでの被験者登録は2020年1月8日に開始され、2020年3月15日まで継続された。2020年3月11日にCOVID-19のパンデミックが宣言され、南半球の他の国で2020年4月から予定されていた被験者登録が中断された。その後、南半球における被験者登録は2021年4月9日に再開され、2021年7月1日に開始された北半球における被験者登録とともに、2021年10月22日の本試験の被験者登録の完了まで継続された。当初は約3,000例の被験者を単一のコホートとして登録することを計画していたが、パンデミックによる試験運用上の課題等に対応するため、試験デザインを変更し、被験者登録の中断までにランダム化された1,490例を対象に主要解析を実施した。新たに設定した安全性コホートへの被験者登録により、本試験で予定していた被験者数を確保することにした。

ベイフォータス®の用法及び用量
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。

方　　法	被験者を2：1の割合で固定用量のベイフォータス®群又はプラセボ（以下、対照）群にランダム化した。ベイフォータス®群では体重5kg未満は50mg、体重5kg以上は100mg、対照群では生理食塩水をそれぞれ単回筋肉内投与した。 ランダム化は半球（北半球、南半球）及びランダム化時の月齢（3.0ヵ月以下、3.0ヵ月超6.0ヵ月以下、6.0ヵ月超）により層別化した。 すべての被験者を治験薬投与後510日まで追跡調査した。
評価項目	**主要評価項目（検証的な解析項目）**：投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現 **副次評価項目**： ・投与後150日までの入院を伴うRSウイルスによる下気道感染の発現 ・投与後360日までの安全性及び忍容性 ・薬物動態（単回投与後の血清中ニルセビマブ濃度の評価） ・免疫原性（ベイフォータス®に対する血清中の抗薬物抗体（ADA）の評価） **探索的評価項目**： ・入院を伴うRSウイルスによる下気道感染（非常に重度）に対する有効性 ・投与後360日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の最初の発現　など
薬力学	ベイフォータス®単回投与により得られた血清中の抗RSウイルス中和活性の測定
解析計画	・本試験では、①主要解析（主要コホートのランダム化されたすべての被験者［北半球の2020/2021年のRSウイルス流行シーズンで登録された1例を除く］が治験薬投与後360日までの追跡調査を完了した時点で実施、ITT1集団）、②安全性解析（安全性コホートのすべての被験者が治験薬投与後150日までの追跡調査を完了した時点で実施）、及び③最終解析（すべての被験者が治験薬投与後510日までの追跡調査を完了した時点で実施）の3回において解析を実施した※。主要コホート及び安全性コホートを併合し、併合コホートとした。 ・ITT1集団を用いて実施した主要評価項目の主要解析において、投与群及びランダム化時の層別化因子（ランダム化時の月齢）を共変量に含めたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより、ベイフォータス®群及び対照群の間の治験薬投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現に関する相対リスク減少（RRR：1－相対リスク［RR］と定義）を推定した（検証的な解析項目）。主要コホートで南半球でのイベントが認められなかったため、本試験の主要解析では半球を共変量から除外し、投与群及びランダム化時の月齢のみを含む縮小モデルを用いた。 ・対照群に対するベイフォータス®群のRRR及びその両側95%CIを推定し、帰無仮説（受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現割合が投与群間で同一）を検定する両側p値を得た。両側p値が0.05以下の場合、統計学的に有意と判定した（ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル）。すべての有効性の解析について、関連する評価項目の定義に該当する被験者数（%）を集計し、複数のイベントを発現した被験者では最初のイベントのみを解析に含めた。 ・主要評価項目の副次解析には、ランダム化時の月齢グループで層別したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いた。 ・投与後150日までに受診を要したRSウイルスによる下気道感染のイベントを発現することなく脱落した被験者（親／保護者による中止、追跡不能、RSウイルスが原因ではない死亡など）は、層別化因子（ランダム化時の月齢）別に対照群で観察されたイベント発現割合を用いて多重代入法で補完した。 ・多重性を調整するため事前に規定した階層的検定手順（P14参照）を用い、本試験（主要コホート）及び後期第Ⅱ相試験のITT集団を併合（MELODY試験主要コホート／後期第Ⅱ相試験併合集団）した解析により、正期産児及び早産児での入院を伴うRSウイルスによる下気道感染に対する有効性を評価することとした。副次評価項目である投与後150日までの入院を伴うRSウイルスによる下気道感染の発現は適切に多重性を調整したうえで併合解析することを事前に規定した。また、探索的評価項目である正期産児及び早産児（在胎期間35週以上）における投与後150日までの入院を伴うRSウイルスによる下気道感染（非常に重度）についても併合解析を行うことを事前規定した。 ・主要評価項目の主要解析の頑健性を評価するため、主要評価項目の探索的解析及び感度分析を実施した。 ・受診を要したRSウイルスによる下気道感染の最初の発現までの期間のKaplan-Meier曲線を作成し、層別Cox比例ハザードモデルによりハザード比及びその95%CIを算出した。 ・さらに探索的評価項目として、南半球の南アフリカではCOVID-19パンデミックの影響により、投与後150日までRSウイルスの流行がなかったため、投与後150日から360日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の最初の発現までの期間についてもKaplan-Meier曲線を作成し、層別Cox比例ハザードモデルによりハザード比及びその95%CIを算出した。 ・最終解析時点でのデータは、いずれも、As-treated解析対象集団（以下、全体集団）の主要コホート及び安全性コホートの被験者を含むMELODY試験併合コホートのデータセットを用いて解析した。 ・ランダム化時の月齢、半球、性別、人種、体重、国及び地域によって層別したサブグループ解析を事前に計画した。
データカットオフ	主要コホート：2021年3月11日　安全性コホート：2022年3月31日

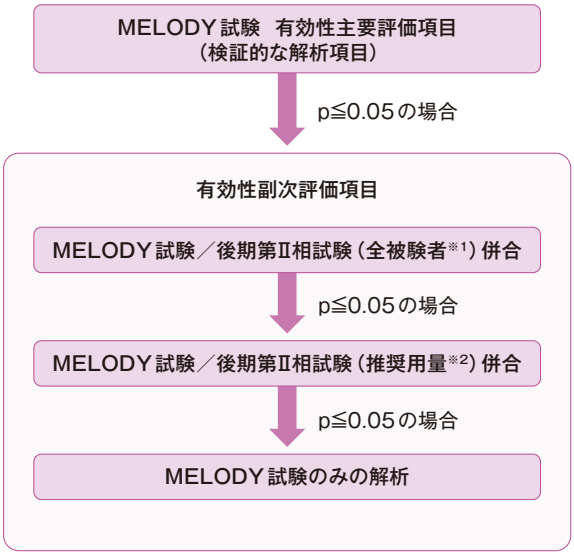
《受診を要したRSウイルスによる下気道感染の定義》

治験責任（分担）医師の判断に基づく下気道感染は、治験実施計画書で規定した以下の基準に該当する場合のみ、主要評価項目である「受診を要したRSウイルスによる下気道感染」の定義に合致していると判断した。

各列で1項目に該当する必要がある		
RSウイルス陽性	胸部聴診による下気道の所見の存在	重度の呼吸器疾患の臨床兆候の存在
・中央検査機関によるRT-PCRで陽性	・低音性連続性ラ音 ・ラ音 ・断続性ラ音 ・喘鳴音	・呼吸数の増加※1 ・低酸素血症※2 ・急性低酸素症又は換気不全 ・新規発現の無呼吸 ・鼻腔開大 ・陥凹呼吸 ・呻吟発生 ・呼吸困難による脱水

RT-PCR：Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction（逆転写ポリメラーゼ連鎖反応）
※1：安静時の呼吸数増加（2ヵ月齢未満は呼吸数60回／分以上、2～6ヵ月齢は呼吸数50回／分以上、6ヵ月齢超～2歳は呼吸数40回／分以上）
※2：低酸素血症（室内気：高度1,800m以下で酸素飽和度95%未満又は高度1,800m超で酸素飽和度92%未満）

《階層的検定手順に従った副次評価項目に対する有効性評価》



階層的検定にはMELODY試験の主要コホートのみを使用しました。
※1：MELODY試験 主要コホート／後期第Ⅱ相試験併合集団
※2：MELODY試験 主要コホート／後期第Ⅱ相試験推奨用量併合集団（後期第Ⅱ相試験で投与時の体重が5kg未満の被験者による有効性データ）。本併合データはMELODY試験及び後期第Ⅱ相試験併合データのサブグループであり、ランダム化され推奨用量を投与された被験者に限定されます。

後期第Ⅱ相試験の試験概要を含む臨床成績はP26～35をご参照ください。

対象（ITT集団）

項目		主要コホート			併合コホート（主要コホート+安全性コホート）		
		ベイフォータス®群 (N=994)	対照群 (N=496)	全体 (N=1,490)	ベイフォータス®群 (N=2,009)	対照群 (N=1,003)	全体 (N=3,012)
ランダム化時の月齢	平均月齢（標準偏差）	2.91 (2.21)	3.01 (2.25)	2.95 (2.22)	2.91 (2.22)	2.92 (2.27)	2.91 (2.24)
	3.0ヵ月以下	577 (58.0)	285 (57.5)	862 (57.9)	1,190 (59.2)	588 (58.6)	1,778 (59.0)
	3.0ヵ月超、6.0ヵ月以下	317 (31.9)	162 (32.7)	479 (32.1)	636 (31.7)	323 (32.2)	959 (31.8)
	6.0ヵ月超	100 (10.1)	49 (9.9)	149 (10.0)	183 (9.1)	92 (9.2)	275 (9.1)
性別	女性	464 (46.7)	257 (51.8)	721 (48.4)	938 (46.7)	500 (49.9)	1,438 (47.7)
	男性	530 (53.3)	239 (48.2)	769 (51.6)	1,071 (53.3)	503 (50.1)	1,574 (52.3)
人種※	アジア人	36 (3.6)	18 (3.6)	54 (3.6)	109 (5.4)	50 (5.0)	159 (5.3)
	白人	524 (52.9)	272 (54.8)	796 (53.5)	1,052 (52.4)	541 (53.9)	1,593 (52.9)
	アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	57 (5.8)	26 (5.2)	83 (5.6)	92 (4.6)	52 (5.2)	144 (4.8)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	286 (28.9)	136 (27.4)	422 (28.4)	299 (14.9)	138 (13.8)	437 (14.5)
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島出身者	6 (0.6)	5 (1.0)	11 (0.7)	15 (0.7)	8 (0.8)	23 (0.8)
	その他	70 (7.1)	38 (7.7)	108 (7.3)	420 (20.9)	206 (20.5)	626 (20.8)
	複数カテゴリ	12 (1.2)	1 (0.2)	13 (0.9)	19 (0.9)	8 (0.8)	27 (0.9)
治験薬投与時の体重	2.5kg未満	25 (2.5)	12 (2.4)	37 (2.5)	48 (2.4)	25 (2.5)	73 (2.4)
	5kg未満	403 (40.6)	192 (38.7)	595 (40.0)	800 (39.9)	392 (39.1)	1,192 (39.6)
	5kg以上	589 (59.4)	304 (61.3)	893 (60.0)	1,206 (60.1)	611 (60.9)	1,817 (60.4)
出生時の体重	2.5kg以下	145 (14.6)	88 (17.7)	233 (15.6)	272 (13.5)	140 (14.0)	412 (13.7)
	2.5kg超	848 (85.4)	408 (82.3)	1,256 (84.4)	1,736 (86.5)	863 (86.0)	2,599 (86.3)
在胎期間	35週以上37週未満	132 (13.3)	76 (15.4)	208 (14.0)	239 (11.9)	122 (12.2)	361 (12.0)
	37週以上	861 (86.7)	419 (84.6)	1,280 (86.0)	1,769 (88.1)	880 (87.8)	2,649 (88.0)
多子出産	あり	96 (9.7)	45 (9.1)	141 (9.5)	163 (8.1)	71 (7.1)	234 (7.8)
母乳による授乳歴	あり	884 (89.0)	433 (87.3)	1,317 (88.4)	1,824 (90.8)	905 (90.2)	2,729 (90.6)
家庭内喫煙者	あり	215 (21.7)	120 (24.2)	335 (22.5)	370 (18.4)	189 (18.9)	559 (18.6)

平均月齢を除き、n(%)。
※：人種は両親又は保護者の申告による。特定の人種カテゴリのみを選択した被験者をカウントし、「複数カテゴリ」では複数の人種カテゴリを選択した被験者をカウントした。

対象（日本人集団）

項目		主要コホート			併合コホート（主要コホート+安全性コホート）		
		ベイフォータス®群 (N=33)	対照群 (N=17)	全体 (N=50)	ベイフォータス®群 (N=100)	対照群 (N=47)	全体 (N=147)
ランダム化時の月齢	平均月齢（標準偏差）	2.06 (1.11)	2.30 (1.61)	2.14 (1.29)	2.10 (1.38)	2.16 (1.52)	2.12 (1.42)
	3.0ヵ月以下	27 (81.8)	14 (82.4)	41 (82.0)	84 (84.0)	38 (80.9)	122 (83.0)
	3.0ヵ月超、6.0ヵ月以下	6 (18.2)	2 (11.8)	8 (16.0)	13 (13.0)	7 (14.9)	20 (13.6)
	6.0ヵ月超	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (2.0)	3 (3.0)	2 (4.3)	5 (3.4)
性別	女性	14 (42.4)	6 (35.3)	20 (40.0)	47 (47.0)	17 (36.2)	64 (43.5)
	男性	19 (57.6)	11 (64.7)	30 (60.0)	53 (53.0)	30 (63.8)	83 (56.5)
人種※	アジア人	33 (100.0)	17 (100.0)	50 (100.0)	100 (100.0)	47 (100.0)	147 (100.0)
治験薬投与時の体重	平均体重（標準偏差）、kg	5.17 (1.16)	5.34 (1.77)	5.23 (1.38)	5.14 (1.31)	5.17 (1.49)	5.15 (1.37)
	2.5kg未満	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (2.0)	2 (2.0)	1 (2.1)	3 (2.0)
	5kg未満	11 (33.3)	7 (41.2)	18 (36.0)	40 (40.0)	20 (42.6)	60 (40.8)
	5kg以上	22 (66.7)	10 (58.8)	32 (64.0)	60 (60.0)	27 (57.4)	87 (59.2)
出生時の体重	2.5kg以下	6 (18.2)	1 (5.9)	7 (14.0)	15 (15.0)	3 (6.4)	18 (12.2)
	2.5kg超	27 (81.8)	16 (94.1)	43 (86.0)	85 (85.0)	44 (93.6)	129 (87.8)
在胎期間	35週以上37週未満	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (2.0)	1 (2.1)	3 (2.0)
	37週以上	32 (97.0)	17 (100.0)	49 (98.0)	98 (98.0)	46 (97.9)	144 (98.0)
多子出産	あり	6 (18.2)	0 (0.0)	6 (12.0)	10 (10.0)	0 (0.0)	10 (6.8)
兄弟姉妹の試験登録	あり	6 (18.2)	0 (0.0)	6 (12.0)	10 (10.0)	1 (2.1)	11 (7.5)
家庭内喫煙者	あり	13 (39.4)	4 (23.5)	17 (34.0)	29 (29.0)	10 (21.3)	39 (26.5)
ダウン症候群	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚢胞性線維症	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

平均月齢、平均体重を除き、n(%)。
※：人種は両親又は保護者の申告による。

有効性

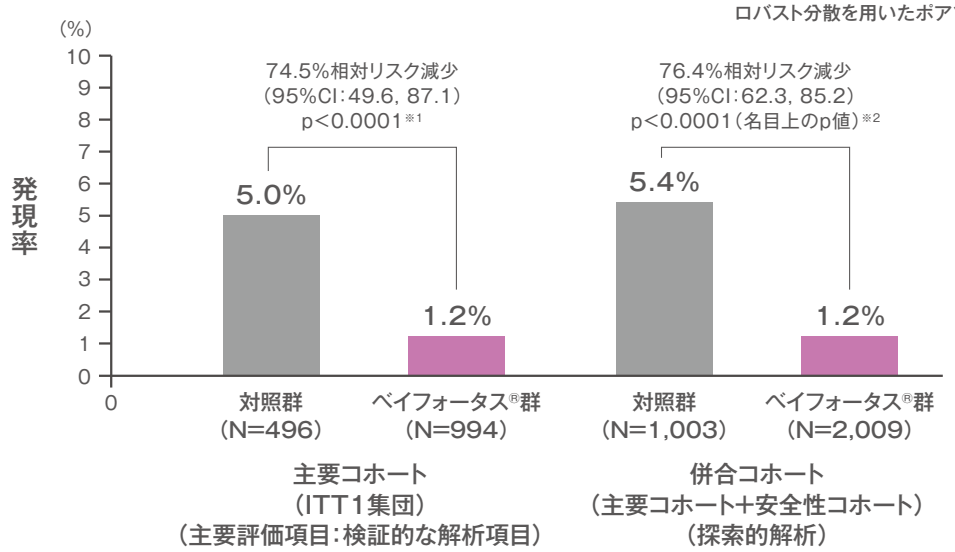
投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現〔主要コホート：主要評価項目（検証的な解析項目）〕

・主要コホートにおける投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現率は、ベイフォータス®群1.2%、対照群5.0%であり、対照群に対するベイフォータス®群の優越性が検証されました（相対リスク減少：74.5%、95%CI：49.6, 87.1、p<0.0001、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル）。

〔併合コホート：探索的解析〕

・併合コホートにおける投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現率（探索的解析）は、ベイフォータス®群1.2%、対照群5.4%であり、対照群と比較してベイフォータス®群で76.4%有意に減少しました（95%CI：62.3, 85.2、p<0.0001［名目上のp値］、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル）。

主要コホート及び併合コホート

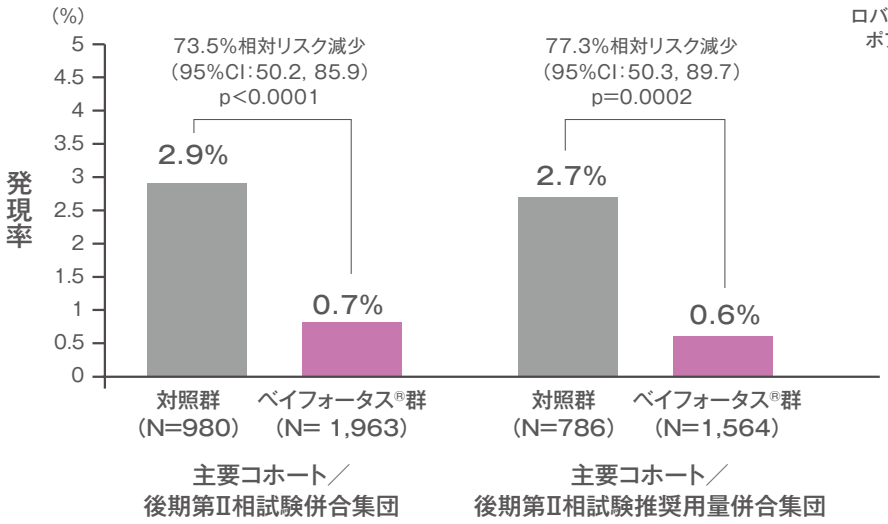


※1：ベイフォータス®群の対照群に対する相対リスク減少は、欠損データ補完後に得られたロバスト分散（層別化因子［ランダム化時の月齢］を共変量として含む）を用いたポアソン回帰に基づいて95%CI及びp値を推定した。
※2：ベイフォータス®群の対照群に対する相対リスク減少は、欠損データ補完後に得られたロバスト分散（層別化因子［ランダム化時の半球、月齢、コホート］を共変量として含む）を用いたポアソン回帰に基づいて95%CI及びp値を推定した。
*イベントがなく、投与後150日まで追跡されなかった被験者に対して多重代入法でデータの補完を行った。

投与後150日までの入院を伴うRSウイルスによる下気道感染の発現〔副次評価項目〕

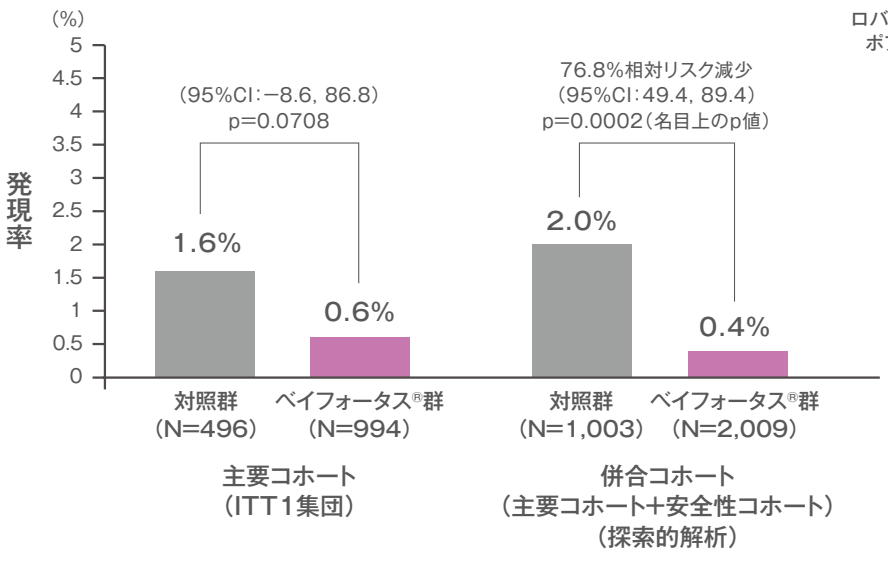
・副次評価項目である投与後150日までの入院を伴うRSウイルスによる下気道感染の発現に対する解析は、階層的検定手順に従って実施しました。
・主要コホート／後期第Ⅱ相試験併合集団における投与後150日までの入院を伴うRSウイルスによる下気道感染の発現率はベイフォータス®群0.7%、対照群2.9%であり、対照群と比較してベイフォータス®群は有意に発現率を減少しました（相対リスク減少：73.5%、95%CI：50.2, 85.9、p<0.0001、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル）。
・主要コホート／後期第Ⅱ相試験推奨用量併合集団における投与後150日までの入院を伴うRSウイルスによる下気道感染の発現率はベイフォータス®群0.6%、対照群2.7%であり、対照群と比較してベイフォータス®群は有意に発現率を減少しました（相対リスク減少：77.3%、95%CI：50.3, 89.7、p=0.0002、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル）。

主要コホート／後期第Ⅱ相試験併合集団及び主要コホート／後期第Ⅱ相試験推奨用量併合集団



・主要コホートでは統計学的に有意な結果は認められませんでした（p=0.0708、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル）。本試験における階層的検定手順に従った副次評価項目の検定はここで終了しました。
・併合コホートにおける対照群に対するベイフォータス®群の相対リスク減少（探索的解析）は、76.8%［95%CI：49.4, 89.4、p=0.0002（名目上のp値）、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル］でした。

主要コホート及び併合コホート



投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現〔ITT集団サブグループ解析〕〔主要評価項目〕

事前に規定されたサブグループ解析の結果は、以下のとおりでした。

サブグループ	対照群（N=496）		ベイフォータス®群（N=994）		相対リスク減少	相対リスク減少（95%CI）※
	n	イベント数（%）	n	イベント数（%）	対照群優位 ← → ベイフォータス®群優位	
半球						
北半球	342	25（7.3）	686	12（1.7）		76.1（52.8, 88.4）
南半球	154	0（0.0）	308	0（0.0）		N/A
ランダム化時の月齢						
3.0ヵ月以下	285	12（4.2）	577	10（1.7）		58.8（3.4, 82.8）
3.0ヵ月超	211	13（6.2）	417	2（0.5）		92.2（69.6, 98.8）
性別						
女性	257	13（5.1）	464	5（1.1）		78.7（41.7, 93.2）
男性	239	12（5.0）	530	7（1.3）		73.7（33.2, 90.3）
人種						
白人	272	17（6.3）	524	8（1.5）		75.6（44.1, 90.0）
非白人	224	8（3.6）	467	4（0.9）		76.0（20.7, 93.7）
治験薬投与時の体重						
5kg未満	192	7（3.6）	403	7（1.7）		52.4（-41.9, 84.0）
5kg以上	304	18（5.9）	589	5（0.8）		85.7（62.9, 95.2）



※：相対リスク減少及び95%CI（調整mid-P）は、層別なしのPROC GENMODを用いた厳密な条件法に基づいて推定した。CIは多重性を考慮して調整されていない。

ベイフォータス®の用法及び用量

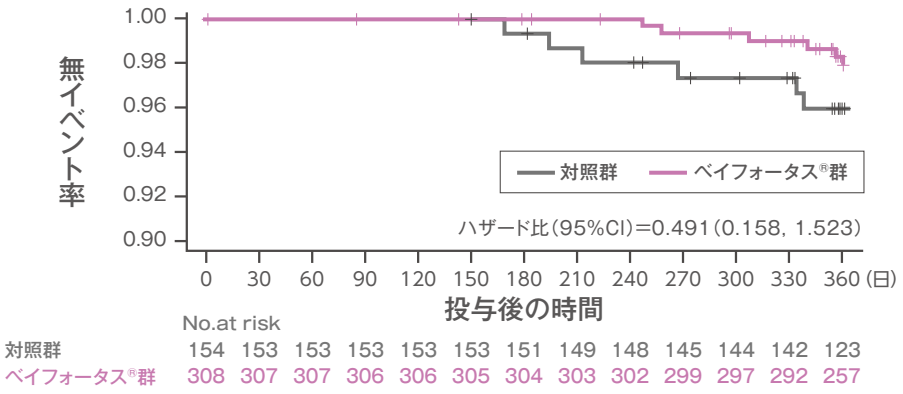
生後初回のRSウイルス感染流行期には、通常、体重5kg未満の新生児及び乳児は50mg、体重5kg以上の新生児及び乳児は100mgを1回、筋肉内注射する。

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。

投与後360日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の最初の発現までの期間（探索的評価項目：南アフリカ※、サブグループ解析）

・MELODY試験主要コホートの南アフリカの被験者において、対照群に対するベイフォータス®群の発現までの期間のハザード比は0.491（95%CI：0.158, 1.523）でした。

MELODY試験主要コホートの南アフリカの被験者における投与後360日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の最初の発現までの期間



※：南アフリカ（2020年の南半球）では、COVID-19パンデミック対策による行動制限により例年みられるRSウイルスの流行がなかったため、南アフリカの被験者はベイフォータス®投与から5ヵ月間RSウイルスへの曝露がなく、未感染のままであった。しかし、行動制限の解除後に被験者のRSウイルスへの曝露により、RSウイルス流行シーズンが遅れて到来した。

無イベント率は、Kaplan-Meier曲線から推定した投与後360日まで受診を要したRSウイルスによる下気道感染に罹患しなかった被験者の割合を示す。
＋は打ち切りデータを示す。

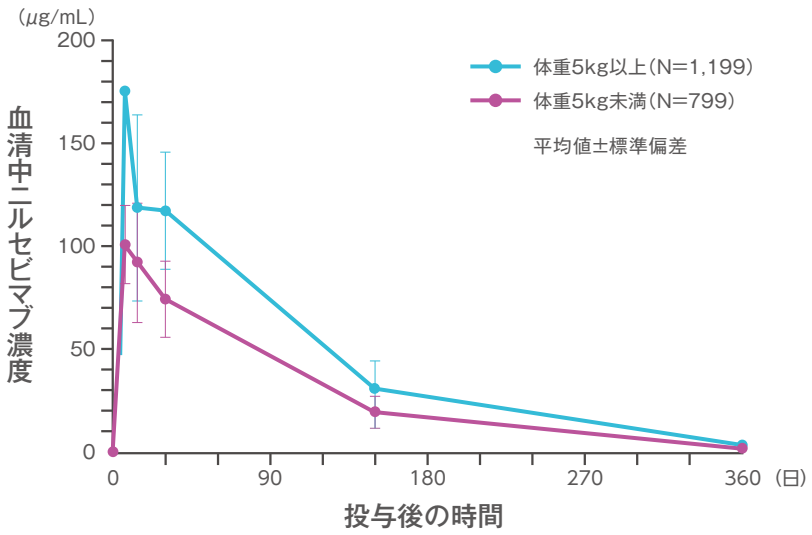
薬物動態〔副次評価項目〕

・生後初回のRSウイルス流行シーズンを迎える小児にベイフォータス®（体重5kg未満）又は100mg（体重5kg以上）を単回筋肉内投与したときの平均血清中ニルセビマブ濃度は、投与後30日の採血時点以降、一相性を示しながら低下し、非線形性は認められませんでした。

・投与後150日の平均血清中ニルセビマブ濃度は、体重5kg未満の被験者では19.6±7.7μg/mL、体重5kg以上の被験者では31.2±13.7μg/mLでした。

・消失半減期の推定値は、68.7±10.9日でした。

単回筋肉内投与時の血清中ニルセビマブ濃度の推移（外国人及び日本人データ）



免疫原性〔副次評価項目〕

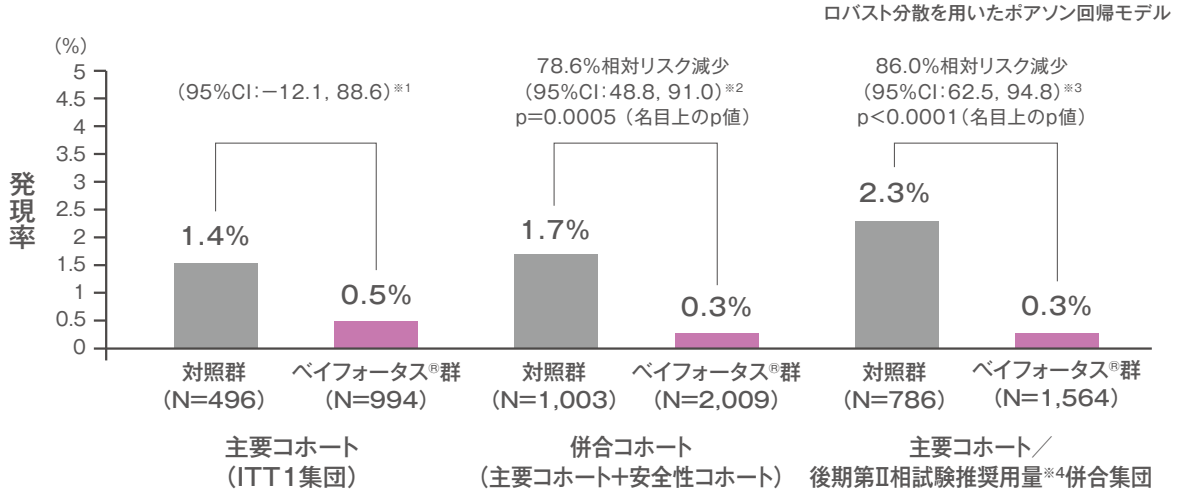
・併合コホートにおけるベースライン後に治験薬投与下でADAが陽性となった被験者の割合はベイフォータス®群で6.5%（127/1,945例）、対照群で1.5%（14/962例）でした。
・中和活性を有するADA発現割合はベイフォータス®群で1.4%（26/1,876例）、対照群で0.2%（2/933例）、YTE領域を標的とするADA発現割合はベイフォータス®群で5.0%（93/1,876例）、対照群で1.0%（9/933例）でした。
・投与後150日までのベイフォータス®のPK及び投与後360日までのベイフォータス®の安全性に対するADAの影響は確認できませんでした。
・ADA陽性で受診を要したRSウイルスによる下気道感染を発現した被験者数は限られていたため、有効性に対するADAの影響は評価できませんでした。

入院を伴うRSウイルスによる下気道感染（非常に重度※）に対する有効性〔探索的評価項目〕

投与後150日までの入院を伴うRSウイルスによる下気道感染（非常に重度）の発現について、対照群に対するベイフォータス®群の相対リスク減少は、MELODY試験主要コホート／後期第Ⅱ相試験推奨用量併合集団で86.0%（95% CI：62.5, 94.8）、MELODY試験併合コホートで78.6%（95%CI：48.8, 91.0）でした。また、審査の過程で照会事項に対する回答として提出され了承された主要コホートにおける事後解析の結果は以下の通りでした。

※「非常に重度」：酸素補給又は静脈内輸液を必要とした入院を伴うRSウイルスによる下気道感染と定義

正期産児及び早産児（在胎期間35週以上）における投与後150日までの入院を伴うRSウイルスによる下気道感染（非常に重度）に対する有効性



※1：審査の過程で照会事項に対する回答として提出され了承された事後解析データ（多重性調整なし）。
※2：MELODY試験の統計解析計画（SAP）補遺2で事前に規定されている（多重性調整なし）。
※3：MELODY試験の統計解析計画（SAP）補遺1で事前に規定されている（多重性調整なし）。
※4：推奨用量を投与されランダム化された全被験者を含む（すなわち、投与時の体重が5kg以上の被験者で、推奨用量以下の投与を受けた可能性のある被験者は本解析には含まない）。
データはイベントのあった被験者の数（%）で示した。複数のイベントが発生した被験者については、初回のイベントのみを解析に含めた。

ベイフォータス®の用法及び用量
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。

安全性

有害事象（全体集団）

・併合コホートにおける有害事象の発現割合は、ベイフォータス®群で86.2%（1,722/1,997例）、対照群で84.6%（843/997例）でした。
・主な有害事象（いずれかの投与群で10%以上）は、上気道感染［ベイフォータス®群32.1%（641例）、対照群31.8%（317例）、以下同順］、上咽頭炎［22.1%（441例）、23.8%（237例）］、発熱［14.7%（293例）、12.3%（123例）］、おむつ皮膚炎［11.2%（224例）、10.3%（103例）］、胃腸炎［10.7%（213例）、10.3%（103例）］及び鼻炎［10.1%（201例）、10.2%（102例）］でした。
・有害事象の重症度別の発現割合は、グレード1がベイフォータス®群60.9%、対照群56.4%、グレード2がベイフォータス®群21.4%、対照群24.1%でした。
・グレード3以上の有害事象の発現割合は、ベイフォータス®群4.0%（79例）、対照群4.1%（41例）でした。

投与後360日までにいずれかの群で10%以上発現した有害事象

事象	MELODY試験併合コホート		
	ベイフォータス®群 (N=1,997)	対照群 (N=997)	全体 (N=2,994)
全有害事象	8,564件	4,167件	12,731件
有害事象の発現割合 n(%)	1,722 (86.2)	843 (84.6)	2,565 (85.7)
上気道感染	641 (32.1)	317 (31.8)	958 (32.0)
上咽頭炎	441 (22.1)	237 (23.8)	678 (22.6)
発熱	293 (14.7)	123 (12.3)	416 (13.9)
おむつ皮膚炎	224 (11.2)	103 (10.3)	327 (10.9)
胃腸炎	213 (10.7)	103 (10.3)	316 (10.6)
鼻炎	201 (10.1)	102 (10.2)	303 (10.1)

MedDRA v25.1

治験薬に関連すると判断された有害事象

・治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、ベイフォータス®群で1.3%（25例）、対照群で1.5%（15例）でした。
・主な治験薬に関連すると判断された有害事象は易刺激性であり、ベイフォータス®群で4例（0.2%）、対照群で3例（0.3%）に認められました。

重篤な有害事象

・併合コホートにおける重篤な有害事象の発現割合は、ベイフォータス®群7.5%、対照群8.3%でした。
・主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で0.5%超）は、細気管支炎（ベイフォータス®群1.4%、対照群1.7%、以下同順）、胃腸炎（0.7%、0.5%）、肺炎（0.7%、0.5%）、RSウイルス細気管支炎（0.3%、1.0%）でした。
・ベイフォータス®群では、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は認められませんでした。対照群の1例に治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象として新生児発熱が認められました。

死亡に至った有害事象

・併合コホートでは、投与後360日までに4例の死亡が報告され、いずれもベイフォータス®群の被験者でした。内訳は、胃腸炎による死亡2例、頭蓋底骨折による死亡1例、原因不明1例でした。
・治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された死亡又はRSウイルスが原因と確認された死亡は認められませんでした。

投与中止に至った有害事象

本試験は単回投与試験であるため、治験薬の投与中止に至った有害事象は評価しませんでした。

有害事象（日本人集団）

・MELODY試験併合コホートの日本人集団における有害事象の発現割合は、ベイフォータス®群98.0%（97/99例）、対照群95.7%（45/47例）でした。

・主な有害事象（いずれかの投与群で20%以上）は、上気道感染［ベイフォータス®群59.6%（59例）、対照群55.3%（26例）、以下同順］、おむつ皮膚炎［28.3%（28例）、31.9%（15例）］、胃腸炎［24.2%（24例）、14.9%（7例）］、乳児湿疹［20.2%（20例）、14.9%（7例）］、上咽頭炎［19.2%（19例）、40.4%（19例）］、突発性発疹［18.2%（18例）、29.8%（14例）］でした。

投与後360日までにいずれかの群で10%以上発現した有害事象

事象	MELODY試験 併合コホート 日本人集団		
	ベイフォータス®群 (N=99)	対照群 (N=47)	全体 (N=146)
全有害事象	680件	269件	949件
有害事象の発現割合 n(%)	97 (98.0)	45 (95.7)	142 (97.3)
上気道感染	59 (59.6)	26 (55.3)	85 (58.2)
おむつ皮膚炎	28 (28.3)	15 (31.9)	43 (29.5)
胃腸炎	24 (24.2)	7 (14.9)	31 (21.2)
乳児湿疹	20 (20.2)	7 (14.9)	27 (18.5)
上咽頭炎	19 (19.2)	19 (40.4)	38 (26.0)
突発性発疹	18 (18.2)	14 (29.8)	32 (21.9)
便秘	15 (15.2)	2 (4.3)	17 (11.6)
下痢	15 (15.2)	6 (12.8)	21 (14.4)
発熱	15 (15.2)	3 (6.4)	18 (12.3)
鼻炎	14 (14.1)	4 (8.5)	18 (12.3)
COVID-19	12 (12.1)	4 (8.5)	16 (11.0)
中耳炎	11 (11.1)	3 (6.4)	14 (9.6)
湿疹	11 (11.1)	6 (12.8)	17 (11.6)
皮膚乾燥	11 (11.1)	3 (6.4)	14 (9.6)
接触皮膚炎	10 (10.1)	3 (6.4)	13 (8.9)
汗疹	10 (10.1)	6 (12.8)	16 (11.0)
手足口病	10 (10.1)	3 (6.4)	13 (8.9)
鼻漏	10 (10.1)	2 (4.3)	12 (8.2)
気管支炎	7 (7.1)	7 (14.9)	14 (9.6)
節足動物咬傷	3 (3.0)	5 (10.6)	8 (5.5)

MedDRA v25.1

治験薬に関連すると判断された有害事象（日本人集団）

MELODY試験併合コホートの日本人集団において、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象発現割合は、ベイフォータス®群2.0%（2/99例）、対照群6.4%（3/47例）でした。

・ベイフォータス®群：発熱1例、トランスアミナーゼ上昇1例
・対照群：好中球減少症1例、好中球数減少2例

重篤な有害事象

・日本人集団における重篤な有害事象の発現割合は、ベイフォータス®群で8.1%（8/99例）、対照群で2.1%（1/47例）でした。
・ベイフォータス®群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、アデノウイルス性上気道感染、肺炎及び熱性痙攣（各2例）でした。
・治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は認められませんでした。

死亡に至った有害事象

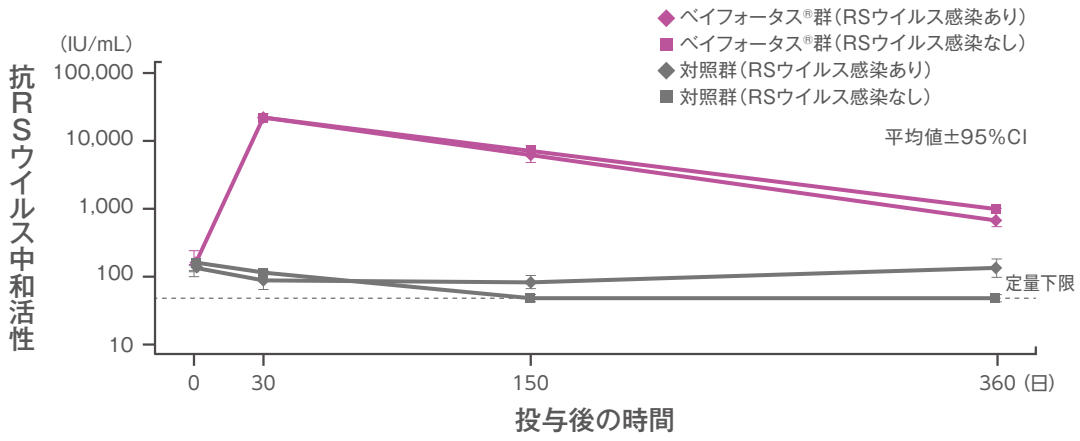
日本人集団では、死亡に至った有害事象は認められませんでした。

薬力学

ベイフォータス®単回投与により得られた血清中の抗RSウイルス中和活性の測定

投与後360日までの抗RSウイルス中和活性は、以下のとおりでした。

投与後360日までのRSウイルス感染状況別における血清中の抗RSウイルス中和活性（幾何平均濃度）（外国人及び日本人データ）

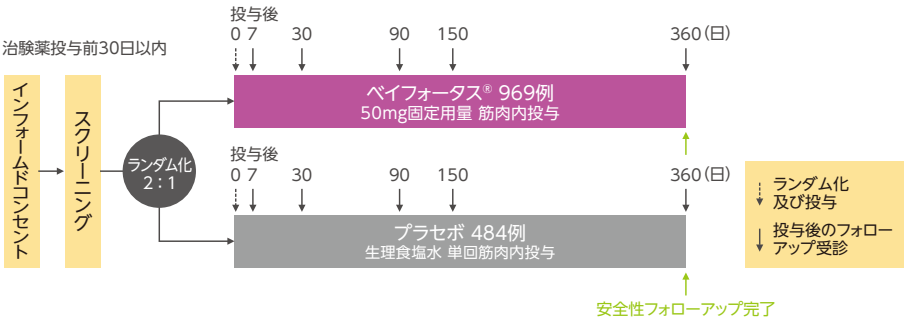


N：ベイフォータス®群（RSウイルス感染あり）	27	19	22	23
N：ベイフォータス®群（RSウイルス感染なし）	913	575	814	830
N：対照群（RSウイルス感染あり）	46	35	36	41
N：対照群（RSウイルス感染なし）	427	280	387	385

海外後期第Ⅱ相試験（海外データ）[11,12)]

11）社内資料：後期第Ⅱ相試験（D5290C00003試験）（承認時評価資料）
12）Griffin MP, et al. N Engl J Med. 2020;383(5):415-425
本試験は、アストラゼネカ株式会社及びサノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

本試験には、一部承認外の低用量による成績が含まれますが、承認時に評価された資料であるため紹介します。

試験概要	
目　　的	生後初回のRSウイルス流行シーズンを迎える健康な早産児における、ベイフォータス®単回筋肉内投与の有効性と安全性を評価する。
対　　象	生後初回のRSウイルス流行シーズンを迎える極早産児及び中等度早産児（在胎期間29週以上35週未満）1,453例※ 【主な組み入れ基準】 ・在胎期間29週0日～34週6日で出生した健康な早産児 ・スクリーニング時に生後初回のRSウイルス流行シーズンを迎える新生児及び乳児 【主な除外基準】 ・国又は地域においてパリビズマブの投与基準を満たしている ・ランダム化前7日以内に発熱（38.0℃以上）又は急性疾患を有する ・活動性RSウイルス感染症又はRSウイルス感染症の既往歴がある ・パリビズマブ又は他のRSウイルスモノクローナル抗体、又はRSウイルスワクチン（母親のRSウイルスワクチン接種を含む）を受けたことがある ※後期第Ⅱ相試験は2018年12月に完了し、COVID-19のパンデミックによる影響を受けなかった。対照群にランダム化された2例が誤ってベイフォータス®を投与され、いずれもAs-treated解析対象集団（以下、全体集団）ではベイフォータス®群に含まれた。
試験デザイン	海外、後期第Ⅱ相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験 
方　　法	被験者を2：1の割合で、ベイフォータス®群又はプラセボ（以下、対照）群にランダム化した。ベイフォータス®群では体重にかかわらず、すべての被験者に50mg固定用量、対照群では生理食塩水をそれぞれ単回筋肉内投与した。 ランダム化は半球（北半球、南半球）及びランダム化時の月齢（3.0ヵ月以下、3.0ヵ月超6.0ヵ月以下、6.0ヵ月超）により層別化した。 有効性は投与後150日まで評価し、安全性、薬物動態及び免疫原性についてはすべての被験者を360日まで追跡調査した。
評価項目	**主要評価項目（検証的な解析項目）**：投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現 **副次評価項目**： ・投与後150日までの入院を伴うRSウイルスによる下気道感染の発現 ・投与後360日までの安全性及び忍容性 ・薬物動態（単回投与後の血清中ニルセビマブ濃度の評価） ・免疫原性（ベイフォータス®に対する血清中の抗薬物抗体（ADA）の評価）

薬力学	ベイフォータス®単回投与により得られた血清中の抗RSウイルス中和活性の測定
解析計画	・投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現に関する相対リスク減少（RRR；1ー相対リスク[RR]と定義）を推定した（検証的な解析項目）。 ・対照群に対するベイフォータス®群のRRR及びその両側95%CIを推定し、帰無仮説（受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現割合が投与群間で同一）を検定する両側p値を得た。両側p値が0.05以下の場合、統計学的に有意と判定した（ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル）。主要評価項目で統計学的有意差が認められた場合に限り、副次評価項目の検定を行った。副次評価項目の「入院を伴うRSウイルスによる下気道感染の発現」は、多重性を調整したうえで、MELODY試験／後期第Ⅱ相試験の併合データを解析することとした（MELODY試験／後期第Ⅱ相試験の併合データを用いた階層的検定手順はP14参照）。 ・有効性解析対象集団は、ITT集団とした。 ・主要評価項目は、ランダム化時の層別化因子（ランダム化時の月齢[3.0ヵ月以下、3.0ヵ月超6.0ヵ月以下、6.0ヵ月超]及び半球[北半球、南半球]）において層別解析された。 ・投与後150日までに受診を要したRSウイルスによる下気道感染のイベントを発現することなく脱落した被験者（親／保護者による中止、追跡不能、RSウイルスが原因ではない死亡など）は、層別化因子（ランダム化時の月齢）別に対照群で観察されたイベント発現割合を用いて多重代入法で補完した。 ・本試験では、サブグループとしてランダム化された860例がベイフォータス®の推奨用量（体重5kg未満に対して50mg）を投与された。このサブグループを「後期第Ⅱ相試験推奨用量集団」と呼称し、MELODY試験の主要コホート及び後期第Ⅱ相試験推奨用量集団による有効性と安全性の併合解析を行った。さらに、後期第Ⅱ相試験推奨用量集団については、Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて有効性の事後解析を行った（承認時に評価された事後解析）。
データベースロック	2019年2月14日

ベイフォータス®の用法及び用量
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。

対象（ITT集団、推奨用量集団）

項目		ITT集団			推奨用量集団（サブグループ）		
		ベイフォータス®群 (N=969)	対照群 (N=484)	全体 (N=1,453)	ベイフォータス®群 (N=570)	対照群 (N=290)	全体 (N=860)
ランダム化時の月齢	平均月齢（標準偏差）	3.29 (2.22)	3.28 (2.31)	3.29 (2.25)	1.84 (1.10)	1.79 (1.17)	1.83 (1.12)
	28日未満	136 (14.0)	79 (16.3)	215 (14.8)	136 (23.9)	78 (26.9)	214 (24.9)
	3.0ヵ月以下	516 (53.3)	257 (53.1)	773 (53.2)	489 (85.8)	246 (84.8)	735 (85.5)
	3.0ヵ月超、6.0ヵ月以下	320 (33.0)	153 (31.6)	473 (32.6)	81 (14.2)	42 (14.5)	123 (14.3)
	6.0ヵ月超	133 (13.7)	74 (15.3)	207 (14.2)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.2)
性別	女性	468 (48.3)	224 (46.3)	692 (47.6)	272 (47.7)	140 (48.3)	412 (47.9)
	男性	501 (51.7)	260 (53.7)	761 (52.4)	298 (52.3)	150 (51.7)	448 (52.1)
人種※	アジア人	5 (0.5)	10 (2.1)	15 (1.0)	3 (0.5)	6 (2.1)	9 (1.0)
	白人	693 (71.6)	355 (73.3)	1,048 (72.2)	395 (69.4)	206 (71.0)	601 (70.0)
	アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	189 (19.5)	67 (13.8)	256 (17.6)	120 (21.1)	40 (13.8)	160 (18.6)
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島出身者	8 (0.8)	3 (0.6)	11 (0.8)	6 (1.1)	3 (1.0)	9 (1.0)
	その他	61 (6.3)	43 (8.9)	104 (7.2)	39 (6.9)	32 (11.0)	71 (8.3)
	複数カテゴリ	12 (1.2)	5 (1.0)	17 (1.2)	6 (1.1)	3 (1.0)	9 (1.0)
治験薬投与時の体重	2.5kg未満	168 (17.3)	78 (16.1)	246 (16.9)	168 (29.5)	78 (26.9)	246 (28.6)
	5kg未満	570 (58.8)	290 (59.9)	860 (59.2)	570 (100.0)	290 (100.0)	860 (100.0)
	5kg以上	394 (40.7)	191 (39.5)	585 (40.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出生時の体重	2.5kg以下	905 (93.4)	454 (93.8)	1,359 (93.5)	541 (94.9)	276 (95.2)	817 (95.0)
	2.5kg超	64 (6.6)	30 (6.2)	94 (6.5)	29 (5.1)	14 (4.8)	43 (5.0)
在胎期間	29週未満	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	29週以上32週未満	193 (20.1)	101 (20.9)	294 (20.3)	125 (22.2)	64 (22.1)	189 (22.2)
	32週以上35週未満	769 (79.9)	383 (79.1)	1,152 (79.7)	438 (77.8)	226 (77.9)	664 (77.8)
	35週以上37週未満	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	37週以上	NA	NA	NA	NA	NA	NA
多子出産	あり	366 (37.8)	185 (38.2)	551 (37.9)	213 (37.4)	119 (41.0)	332 (38.6)

平均月齢を除き、n(%)。NA：該当なし
※：人種は両親又は保護者の申告による。特定の人種カテゴリのみを選択した被験者をカウントし、「複数カテゴリ」では複数の人種カテゴリを選択した被験者をカウントした。

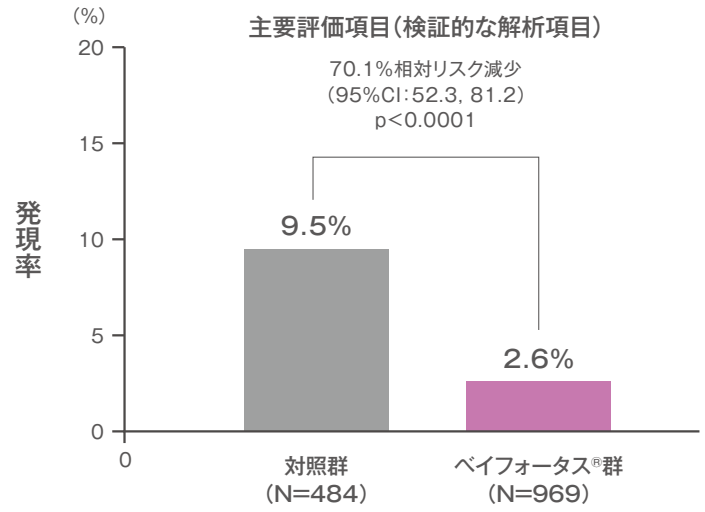
有効性

投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現〔主要評価項目（検証的な解析項目）〕

・ITT集団における投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現率は、ベイフォータス®群2.6%、対照群9.5%であり、対照群と比較してベイフォータス®群で70.1%減少することが検証されました（95%CI：52.3, 81.2、p<0.0001、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル）。

・サブグループ解析である後期第Ⅱ相試験推奨用量集団における投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現率（事後解析）は、ベイフォータス®群1.2%、対照群9.0%であり、対照群と比較してベイフォータス®群で86.2%減少しました（95%CI：68.0, 94.0、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現（ITT集団）



ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル
層別化因子：ランダム化時の月齢
[3.0ヵ月以下、3.0ヵ月超6.0ヵ月以下、6.0ヵ月超]
及び半球[北半球、南半球]

※：イベントがなく、投与後150日まで追跡されなかった被験者に対して多重代入法でデータの補完を行った。

ベイフォータス®の用法及び用量

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。

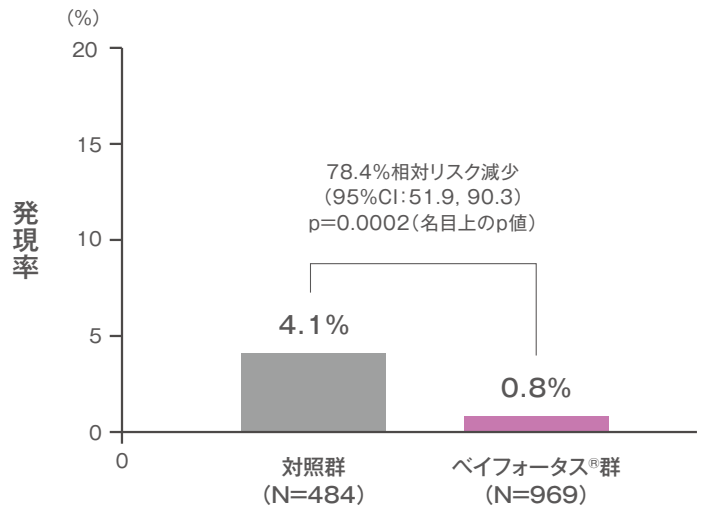
生後2回目のRSウイルス感染流行期には、通常、200mgを1回、筋肉内注射する。

投与後150日までの入院を伴うRSウイルスによる下気道感染の発現〔副次評価項目〕

・ITT集団における投与後150日までの入院を伴うRSウイルスによる下気道感染の発現率は、ベイフォータス®群0.8%、対照群4.1%であり、対照群と比較してベイフォータス®群で78.4%減少しました[95%CI：51.9, 90.3、p=0.0002（名目上のp値）、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル]。

・サブグループ解析である後期第Ⅱ相試験推奨用量集団における投与後150日までの入院を伴うRSウイルスによる下気道感染の発現率（事後解析）は、ベイフォータス®群0.5%、対照群4.5%であり、対照群と比較してベイフォータス®群で86.5%減少しました（95%CI：53.5, 96.1、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

入院を伴うRSウイルスによる下気道感染の発現（ITT集団）

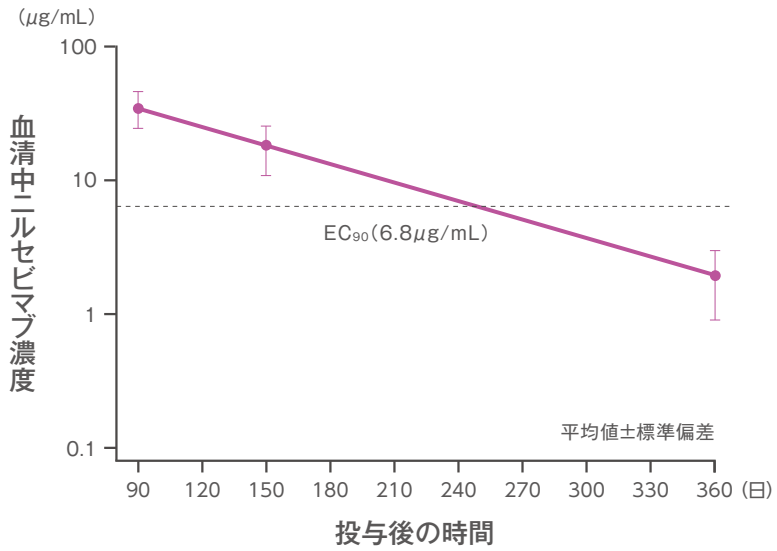


ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル

薬物動態〔副次評価項目〕

・ベイフォータス®50mg固定用量を単回筋肉内投与した際の平均血清中ニルセビマブ濃度は、投与後90日以降、一相性を示しながら低下し、非線形性は認められませんでした。
・消失半減期の推定値は、59.3±9.6日（平均値±標準偏差）でした。

単回筋肉内投与時の血清中ニルセビマブ濃度の推移（対数線形目盛り）（外国人データ）



Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

免疫原性〔副次評価項目〕

・ベイフォータス®群におけるADAの発現割合（ベースライン後に治験薬投与下でADAが陽性となった被験者の割合）は5.4%（50/929例）でした。
・ベイフォータス®群における中和活性を有するADA発現割合は0.3%（3/887例）であり、YTE領域を標的とするADA発現割合は3.2%（28/887例）でした。

ベイフォータス®の用法及び用量
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。

安全性〔副次評価項目〕

有害事象（後期第Ⅱ相試験 安全性解析対象集団）

海外後期第Ⅱ相試験の安全性解析対象集団における有害事象の発現割合は、ベイフォータス®群で86.2%（834例）、対照群で86.8%（416例）でした。主な有害事象（いずれかの投与群で10%以上）は、上気道感染［ベイフォータス®群40.8%（395例）、対照群35.5%（170例）、以下同順］、上咽頭炎［16.9%（164例）、19.6%（94例）］、胃腸炎［12.6%（122例）、9.6%（46例）］、発熱［11.5%（111例）、13.4%（64例）］、鼻炎［11.5%（111例）、10.4%（50例）］、下痢［10.3%（100例）、10.4%（50例）］、細気管支炎［9.9%（96例）、11.5%（55例）］、気管支炎［9.9%（96例）、11.5%（55例）］及び下気道感染［8.9%（86例）、11.1%（53例）］でした。

治験薬に関連すると判断された有害事象（副作用）

後期第Ⅱ相試験の安全性解析対象集団における治験薬に関連すると判断された有害事象（副作用）の発現割合はベイフォータス®群で2.3%（22例）、対照群で2.1%（10例）でした。主な副作用は発疹［ベイフォータス®群0.2%（2例）、対照群0.8%（4例）、以下同順］、嘔吐［なし、0.4%（2例）］、発熱［0.1%（1例）、0.2%（1例）］、咽頭炎［0.1%（1例）、0.2%（1例）］、湿疹［0.1%（1例）、なし］、貧血［なし、0.2%（1例）］でした。

重篤な有害事象

後期第Ⅱ相試験の安全性解析対象集団における重篤な有害事象は、ベイフォータス®群で11.2%（108例）、対照群で16.9%（81例）でした。主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で2%超）は、細気管支炎［ベイフォータス®群2.1%（20例）、対照群4.4%（21例）、以下同順］、下気道感染［1.4%（14例）、2.7%（13例）］、気管支炎［1.4%（14例）、2.3%（11例）］、肺炎［1.3%（13例）、2.1%（10例）］でした。

死亡に至った有害事象

後期第Ⅱ相試験の安全性解析対象集団における死亡例は、ベイフォータス®群2例（死亡、肺静脈狭窄各1例）、対照群3例（肺炎2例、心嚢液貯留1例）に認められましたが、治験薬との因果関係は否定されました。

投与中止に至った有害事象

本試験は単回投与試験であるため、治験薬の投与中止に至った有害事象は評価しませんでした。

後期第Ⅱ相試験でいずれかの群で10%以上発現した有害事象

事象	後期第Ⅱ相試験	
	ベイフォータス®群 (N=968)	対照群 (N=479)
全有害事象	834 (86.2)	416 (86.8)
上気道感染	395 (40.8)	170 (35.5)
上咽頭炎	164 (16.9)	94 (19.6)
胃腸炎	122 (12.6)	46 (9.6)
発熱	111 (11.5)	64 (13.4)
鼻炎	111 (11.5)	50 (10.4)
下痢	100 (10.3)	50 (10.4)
細気管支炎	96 (9.9)	55 (11.5)
気管支炎	96 (9.9)	55 (11.5)
下気道感染	86 (8.9)	53 (11.1)

なお、後期第Ⅱ相試験においては、下記の2つの集団において併合解析による安全性が解析されました。本資材では「MELODY試験併合コホート／後期第Ⅱ相試験推奨用量 安全性併合集団」の成績を記載します。

MELODY試験併合コホート／後期第Ⅱ相試験 安全性併合集団：
本集団には、MELODY試験の主要コホート及び安全性コホート（MELODY試験併合コホート）、並びに後期第Ⅱ相試験で治験薬を投与された全被験者が含められました。

MELODY試験併合コホート／後期第Ⅱ相試験推奨用量 安全性併合集団：
本集団には、MELODY試験の主要コホート及び安全性コホート（MELODY試験併合コホート）並びに後期第Ⅱ相試験において投与時の体重が5kg未満であり、推奨用量で投与された被験者が含められ、ベイフォータス®群又は対照群に2：1の割合でランダム化されました。ランダム化された3,872例中3,854例（ベイフォータス®群2,568例、対照群1,286例）に治験薬が投与され、全体集団に含められました。

有害事象（MELODY試験併合コホート／後期第Ⅱ相試験推奨用量 安全性併合集団）

- MELODY試験併合コホート／後期第Ⅱ相試験推奨用量 安全性併合集団における有害事象の発現割合は、ベイフォータス®群で85.9%（2,207例）、対照群で84.7%（1,088例）でした。
- 主な有害事象（いずれかの投与群で10%以上）は、上気道感染［ベイフォータス®群33.8%（869例）、対照群32.5%（417例）、以下同順］、上咽頭炎［20.4%（523例）、22.7%（292例）］、発熱［13.5%（348例）、11.8%（152例）］、胃腸炎［11.1%（284例）、10.0%（128例）］及びおむつ皮膚炎［10.5%（271例）、9.8%（126例）］でした。
- 有害事象の重症度別の発現割合は、グレード1がベイフォータス®群58.8%、対照群53.2%、グレード2がベイフォータス®群22.4%、対照群25.0%でした。
- グレード3以上の有害事象の発現割合は、ベイフォータス®群で4.7%（120例）、対照群で6.5%（84例）でした。
- ベイフォータス®群における有害事象の時期別発現例数（発現割合）は、投与後1日以内が49例（1.9%）55件、3日以内が150例（5.8%）166件、7日以内が315例（12.3%）360件、14日以内が631例（24.6%）780件、30日以内が1,044例（40.6%）1,546件でした。

投与後360日までにいずれかの群で10%以上発現した有害事象

事象	MELODY試験併合コホート／後期第Ⅱ相試験推奨用量 安全性併合集団		
	ベイフォータス®群 (N=2,570)	対照群 (N=1,284)	全体 (N=3,854)
全有害事象	10,823件	5,429件	16,252件
有害事象の発現割合 n(%)	2,207 (85.9)	1,088 (84.7)	3,295 (85.5)
上気道感染	869 (33.8)	417 (32.5)	1,286 (33.4)
上咽頭炎	523 (20.4)	292 (22.7)	815 (21.1)
発熱	348 (13.5)	152 (11.8)	500 (13.0)
胃腸炎	284 (11.1)	128 (10.0)	412 (10.7)
おむつ皮膚炎	271 (10.5)	126 (9.8)	397 (10.3)

後期第Ⅱ相試験において、対照群に誤ってベイフォータス®を投与した2例が含まれていました。
その2例の安全性に関してはベイフォータス®群として解析されています。

MedDRA v25.1

ベイフォータス®の用法及び用量
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。

治験薬に関連すると判断された有害事象

・治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は、ベイフォータス®群で1.3%（33例）、対照群で1.4%（18例）に認められました。
・主な治験薬に関連すると判断された有害事象（いずれかの投与群で2例以上）は、斑状丘疹状皮疹［ベイフォータス®群0.3%（7例）、対照群なし、以下同順］、易刺激性［0.2%（4例）、0.2%（3例）］、発熱［0.1%（3例）、0.2%（3例）］、発疹［0.1%（3例）、なし］、下痢［0.1%未満（2例）、なし］、注射部位疼痛［0.1%未満（2例）、なし］及び好中球数減少［なし、0.2%（2例）］でした。

重篤な有害事象

・MELODY試験併合コホート／後期第Ⅱ相試験推奨用量 安全性併合集団における重篤な有害事象の発現割合は、ベイフォータス®群で8.5%（219例）、対照群で11.2%（144例）でした。
・主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で1%超）は細気管支炎（ベイフォータス®群1.4%［37例］、対照群2.6%［33例］）でした。

死亡に至った有害事象

MELODY試験併合コホート／後期第Ⅱ相試験推奨用量 安全性併合集団では、投与後360日までに9例（ベイフォータス®群0.2%［6例］、対照群0.2%［3例］）の死亡が認められましたが、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された死亡又はRSウイルスが原因と確認された死亡はありませんでした。

投与中止に至った有害事象

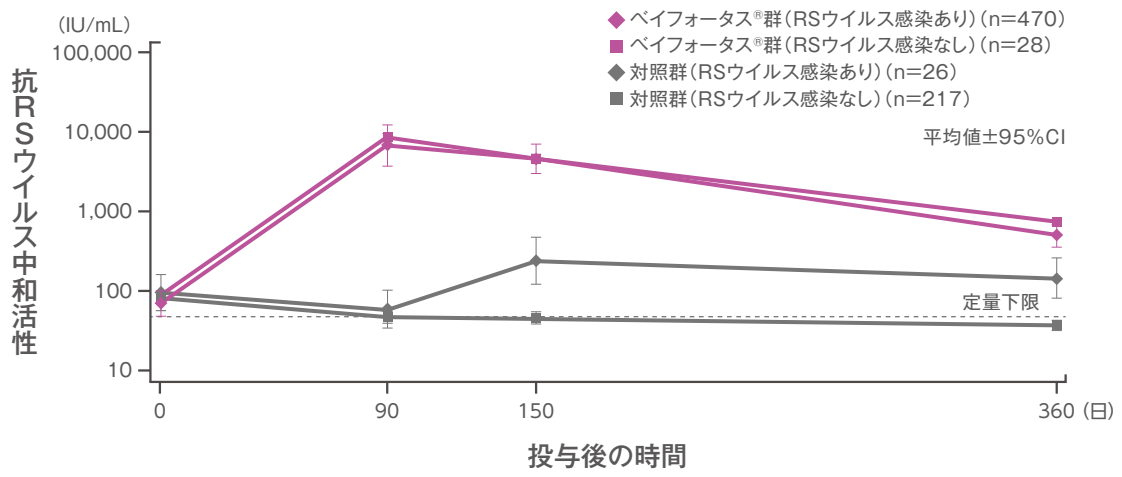
本試験は単回投与試験であるため、治験薬の投与中止に至った有害事象は評価しませんでした。

薬力学

ベイフォータス®単回投与により得られた血清中の抗RSウイルス中和活性の測定

投与後360日までの抗RSウイルス中和活性は、以下のとおりでした。

投与後360日までのRSウイルス感染状況別における血清中の抗RSウイルス中和活性（幾何平均濃度）（外国人データ）



ベイフォータス®の用法及び用量

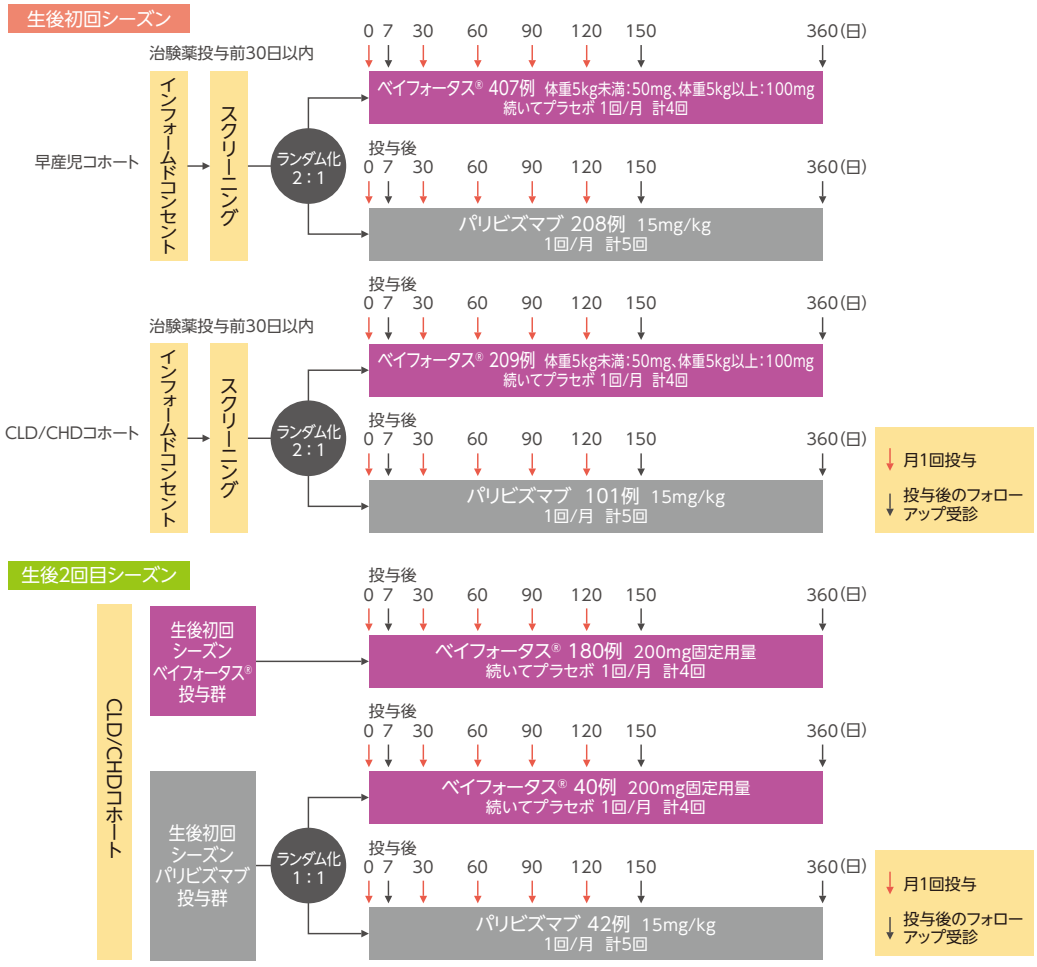
生後初回のRSウイルス感染流行期には、通常、体重5kg未満の新生児及び乳児は50mg、体重5kg以上の新生児及び乳児は100mgを1回、筋肉内注射する。

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。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MEDLEY試験）[13-15]

13）社内資料：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（D5290C00005試験）（承認時評価資料）
14）Domachowske J, et al. N Engl J Med. 2022;386(9):892-894
本試験は、アストラゼネカ株式会社及びサノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。
15）Wilkins D, et al. Pediatrics. 2024;154(5):e2024067174.
本試験は、アストラゼネカ株式会社及びサノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

試験概要	
目　　的	高リスクの小児を対象としたベイフォータス®の安全性を評価する。
対　　象	生後初回のRSウイルス流行シーズンを迎える早産児、及び慢性肺疾患（CLD）又は先天性心疾患（CHD）を有し、生後初回及び2回目のRSウイルス流行シーズンを迎える小児（生後初回シーズン：925例、生後2回目シーズン：262例） 【主な組み入れ基準】 1）早産児コホート CLD又は血行動態に異常のあるCHDを有さない在胎期間35週未満の生後1年以内の早産児 （日本では、在胎期間29～35週の6～12ヵ月齢の早産児とした。） 2）CLD/CHDコホート 未熟児CLD又は血行動態に異常のあるCHDを有する小児 （日本では、パリビズマブの投与対象であるダウン症候群の被験者をCLD/CHDコホートに含めた。） 【主な除外基準】 ・ランダム化前7日以内に発熱（38.0℃以上）又は急性疾患を有する ・ランダム化前又はランダム化時に下気道感染又は活動性下気道感染の既往がある。 ・ランダム化前又はランダム化時に活動性RSウイルス感染症又はRSウイルス感染症の既往歴がある。
試験デザイン	国際共同、第Ⅱ/Ⅲ相、多施設、ランダム化、二重盲検、パリビズマブ対照試験



方　　法	生後初回シーズンでは、すべての被験者をベイフォータス®群又はパリビズマブ群に2：1の割合でランダム化した。ベイフォータス®群ではベイフォータス®体重別固定用量（体重5kg未満は50mg、5kg以上は100mg）を単回筋肉内投与後、プラセボを月1回計4回筋肉内投与した。パリビズマブ群では、パリビズマブ15mg/kgを月1回計5回筋肉内投与した。 生後2回目シーズンでは、生後初回シーズンに参加したCLD/CHDコホートの被験者を対象とした。 生後初回シーズンでベイフォータス®群にランダム化されたCLD/CHDコホートの被験者に、生後2回目シーズンで2回目のベイフォータス®を投与した（N/N群）。 生後初回シーズンでパリビズマブ群にランダム化されたCLD/CHDコホートの被験者は、生後2回目シーズンで再度、ベイフォータス®群（P/N群）又はパリビズマブ群（P/P群）に1：1の割合でランダム化された。生後2回目シーズンのベイフォータス®群には、ベイフォータス®200mg固定用量を単回筋肉内投与した後にプラセボを月1回計4回、パリビズマブ群にはパリビズマブ15mg/kgを月1回計5回それぞれ筋肉内投与した。
評価項目	**主要評価項目**：安全性及び忍容性 **副次評価項目**： ・薬物動態（血清中ニルセビマブ濃度及び血清中パリビズマブ濃度の評価） ・免疫原性（ベイフォータス®及びパリビズマブに対する血清中の抗薬物抗体（ADA）の評価） ・生後初回シーズン及び生後2回目シーズンにおいて投与後150日までに受診又は入院を要したRSウイルスによる下気道感染の発現
薬力学	ベイフォータス®単回投与により得られた血清中の抗RSウイルス中和活性の測定
解析計画	・本試験では、主要解析、生後2回目シーズン解析及び最終解析の3つの解析を計画した。 ・ベイフォータス®の安全性の結果は、As-treated解析対象集団（治験薬を投与されたすべての被験者からなり、実際に投与された治験薬に基づいて解析される）（以下、全体集団）を用いて投与群ごとに要約した。 ・有効性の結果は、いずれもITT集団（ランダム化されたすべての被験者からなり、ランダム化された投与群に基づいて解析される）を用いて要約した。生後初回シーズンの投与後150日までに受診又は入院を要したRSウイルスによる下気道感染の発現割合をすべての被験者を用いて生後初回シーズンの投与群（ベイフォータス®群及びパリビズマブ群）ごとに計算し、その95%CIを示した。 ・ランダム化時の月齢、半球、性別、人種、体重、在胎期間によって層別したサブグループ解析を事前に計画した。
データベースロック	2023年2月22日

《CLD/CHDの被験者の組み入れ基準》

CLDを有する被験者	CHDを有する被験者
ランダム化前6ヵ月以内に、医学的介入／管理（酸素補給、気管支拡張薬又は利尿薬）を要する未熟児のCLDと診断を受けた生後1年以内の小児	血行動態に異常のあるCHDの記録がある生後1年以内の小児（未手術又は部分的に治療したCHDであること） 注：血行動態に異常のある非チアノーゼ性心疾患を有する小児の場合は、肺高血圧症（肺動脈の測定血圧が40mmHg以上）を有する、又はCHDの管理に毎日の投薬を要すること。

対象（ITT集団）

項目		生後初回シーズン（併合コホート）			生後２回目シーズン			
		ベイフォータス®群 (N=616)	パリビズマブ群 (N=309)	全体 (N=925)	N/N群 (N=180)	P/P群 (N=42)	P/N群 (N=40)	全体 (N=262)
生後初回シーズンランダム化時の月齢※1	平均月齢（標準偏差）	3.95 (2.55)	3.84 (2.46)	3.91 (2.52)	4.89 (2.70)	4.22 (2.06)	4.73 (2.46)	4.76 (2.57)
	3.0ヵ月以下	274 (44.5)	144 (46.6)	418 (45.2)	49 (27.2)	14 (33.3)	10 (25.0)	73 (27.9)
	3.0ヵ月超、6.0ヵ月以下	210 (34.1)	101 (32.7)	311 (33.6)	76 (42.2)	19 (45.2)	19 (47.5)	114 (43.5)
	6.0ヵ月超	132 (21.4)	64 (20.7)	196 (21.2)	55 (30.6)	9 (21.4)	11 (27.5)	75 (28.6)
性別	女性	297 (48.2)	133 (43.0)	430 (46.5)	81 (45.0)	15 (35.7)	15 (37.5)	111 (42.4)
	男性	319 (51.8)	176 (57.0)	495 (53.5)	99 (55.0)	27 (64.3)	25 (62.5)	151 (57.6)
人種※2	アジア人	36 (5.8)	14 (4.5)	50 (5.4)	10 (5.6)	2 (4.8)	3 (7.5)	15 (5.7)
	白人	483 (78.4)	249 (80.8)	732 (79.2)	152 (84.4)	38 (90.5)	35 (87.5)	225 (85.9)
	アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	11 (1.8)	5 (1.6)	16 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	59 (9.6)	29 (9.4)	88 (9.5)	9 (5.0)	1 (2.4)	2 (5.0)	12 (4.6)
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島出身者	4 (0.6)	1 (0.3)	5 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	その他	17 (2.8)	6 (1.9)	23 (2.5)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.9)
	複数カテゴリ	6 (1.0)	4 (1.3)	10 (1.1)	3 (1.7)	1 (2.4)	0 (0.0)	4 (1.5)
治験薬投与時の体重	5kg未満	344 (56.1)	174 (57.2)	518 (56.5)	NE	NE	NE	NE
	5kg以上	269 (43.9)	130 (42.8)	399 (43.5)	NE	NE	NE	NE
	7kg未満	NE	NE	NE	4 (2.2)	1 (2.4)	1 (2.5)	6 (2.3)
	7kg以上	NE	NE	NE	176 (97.8)	41 (97.6)	39 (97.5)	256 (97.7)
	10kg未満	NE	NE	NE	99 (55.0)	23 (54.8)	25 (62.5)	147 (56.1)
	10kg以上	NE	NE	NE	81 (45.0)	19 (45.2)	15 (37.5)	115 (43.9)
出生時の体重	2.5kg以下	534 (86.7)	274 (88.7)	808 (87.4)	142 (78.9)	32 (76.2)	24 (60.0)	198 (75.6)
	2.5kg超	82 (13.3)	35 (11.3)	117 (12.6)	38 (21.1)	10 (23.8)	16 (40.0)	64 (24.4)
在胎期間	29週未満	130 (21.1)	70 (22.7)	200 (21.6)	71 (39.4)	16 (38.1)	16 (40.0)	103 (39.3)
	29週以上32週未満	128 (20.8)	71 (23.0)	199 (21.5)	33 (18.3)	8 (19.0)	2 (5.0)	43 (16.4)
	32週以上35週未満	262 (42.5)	126 (40.8)	388 (41.9)	25 (13.9)	7 (16.7)	4 (10.0)	36 (13.7)
	35週以上	96 (15.6)	42 (13.6)	138 (14.9)	51 (28.3)	11 (26.2)	18 (45.0)	80 (30.5)
多子出産	あり	189 (30.7)	107 (34.6)	296 (32.0)	35 (19.4)	8 (19.0)	5 (12.5)	48 (18.3)
母乳による授乳歴※3	あり	469 (76.1)	230 (74.4)	669 (75.6)	121 (67.2)	31 (83.8)	25 (62.5)	177 (67.6)
家庭内喫煙者	あり	130 (21.1)	61 (19.7)	191 (20.6)	41 (22.8)	11 (26.2)	10 (25.0)	62 (23.7)
現在デイケア中	はい	17 (2.8)	7 (2.3)	24 (2.6)	4 (2.2)	0 (0.0)	1 (2.5)	5 (1.9)
CHD※4	あり							81 (30.9)
CLD※4	あり							189 (72.1)

平均月齢を除き、n(%)。NE：未評価
※1：症例報告書より算出
※2：人種は両親又は保護者の申告による。特定の人種カテゴリのみを選択した被験者をカウントし、「複数カテゴリ」では複数の人種カテゴリを選択した被験者をカウントした。
※3：生後初回シーズンランダム化の前にデータを収集した。
※4：登録時

対象（日本人集団）

項目		生後初回シーズン（併合コホート）			生後２回目シーズン			
		ベイフォータス®群 (N=24)	パリビズマブ群 (N=9)	全体 (N=33)	N/N群 (N=8)	P/P群 (N=1)	P/N群 (N=3)	全体 (N=12)
生後初回シーズンランダム化時の月齢	平均月齢（標準偏差）	1.84 (1.32)	1.54 (1.23)	1.76 (1.29)	2.05 (1.08)	1.64 (0.0)	2.08 (2.07)	2.02 (1.24)
	3.0ヵ月以下	20 (83.3)	8 (88.9)	28 (84.8)	6 (75.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	9 (75.0)
	3.0ヵ月超、6.0ヵ月以下	4 (16.7)	1 (11.1)	5 (15.2)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (25.0)
	6.0ヵ月超	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性別	女性	11 (45.8)	3 (33.3)	14 (42.4)	3 (37.5)	0 (0.0)	2 (66.7)	5 (41.7)
	男性	13 (54.2)	6 (66.7)	19 (57.6)	5 (62.5)	1 (100.0)	1 (33.3)	7 (58.3)
人種※1	アジア人	24 (100.0)	9 (100.0)	33 (100.0)	8 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)
治験薬投与時の体重	平均体重（標準偏差）、kg	3.65 (1.35)	3.07 (0.99)	3.49 (1.27)	8.84 (0.63)	8.70 (0.0)	8.90 (1.18)	8.84 (0.71)
	5kg未満	18 (75.0)	8 (88.9)	26 (78.8)	—	—	—	—
	5kg以上	6 (25.0)	1 (11.1)	7 (21.2)	—	—	—	—
	7kg未満	—	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	7kg以上	—	—	—	8 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)
	10kg未満	—	—	—	8 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)
	10kg以上	—	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出生時の体重	2.5kg以下	18 (75.0)	6 (66.7)	24 (72.7)	4 (50.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	6 (50.0)
	2.5kg超	6 (25.0)	3 (33.3)	9 (27.3)	4 (50.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	6 (50.0)
在胎期間	平均在胎期間（標準偏差）、週	35.4 (2.99)	34.8 (3.77)	35.2 (3.17)	38.6 (1.69)	40 (0.0)	37.7 (0.58)	38.5 (1.51)
	29週未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	29週以上32週未満	2 (8.3)	2 (22.2)	4 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	32週以上35週未満	6 (25.0)	3 (33.3)	9 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	35週以上	16 (66.7)	4 (44.4)	20 (60.6)	8 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)
多子出産	あり	6 (25.0)	1 (11.1)	7 (21.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
兄弟姉妹の試験登録※2	あり	6 (25.0)	1 (11.1)	7 (21.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
家庭内喫煙者※2	あり	8 (33.3)	1 (11.1)	9 (27.3)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (25.0)
肺の基礎疾患※2	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CHD※2	あり	8 (33.3)	3 (33.3)	11 (33.3)	8 (100.0)	1 (100.0)	2 (66.7)	11 (91.7)
CLD※2	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ダウン症候群※2	あり	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (8.3)
嚢胞性線維症※2	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

平均月齢、平均体重、平均在胎期間を除き、n(%)。
※1：人種は両親又は保護者の申告による。
※2：生後初回シーズンランダム化の前にデータを収集した。

安全性〔主要評価項目〕

生後初回シーズン（生後初回シーズンの投与後360日まで）の有害事象（全体集団）

・生後初回シーズンの早産児コホート及びCLD/CHDコホートの併合コホートにおける有害事象の発現割合は、ベイフォータス®群で72.3%（444/614例）、パリビズマブ群で70.7%（215/304例）でした。
・主な有害事象（いずれかの群で10%以上）は、上気道感染（ベイフォータス®群24.3%［149例］、パリビズマブ群26.0%［79例］、以下同順）、発熱（13.5%［83例］、14.1%［43例］）、鼻炎（12.2%［75例］、13.2%［40例］）、上咽頭炎（9.3%［57例］、12.8%［39例］）でした。
・グレード3以上の有害事象の発現割合は、ベイフォータス®群で8.1%、パリビズマブ群で8.2%でした。

併合コホートのいずれかの群で10%以上発現した有害事象

事象	MEDLEY試験併合コホート	
	ベイフォータス®群 (N=614)	パリビズマブ群 (N=304)
全有害事象	1,911件	977件
有害事象の発現割合 n(%)	444 (72.3)	215 (70.7)
上気道感染	149 (24.3)	79 (26.0)
発熱	83 (13.5)	43 (14.1)
鼻炎	75 (12.2)	40 (13.2)
上咽頭炎	57 (9.3)	39 (12.8)

MedDRA v25.1

生後初回シーズンにおいて治験薬に関連すると判断された有害事象

・治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は、ベイフォータス®群で1.6%、パリビズマブ群で2.0%に認められました。
・主な治験薬に関連すると判断された有害事象（いずれかの群で2例以上）は、激越（ベイフォータス®群3例、パリビズマブ群0例、以下同順）、体温上昇（2例、0例）及び発熱（1例、2例）でした。

生後初回シーズンの重篤な有害事象

・生後初回シーズンの併合コホートにおける重篤な有害事象の発現割合は、ベイフォータス®群で13.0%（80/614例）、パリビズマブ群で12.5%（38/304例）でした。
・主な重篤な有害事象（ベイフォータス®群で3例以上）は、細気管支炎（ベイフォータス®群11例、パリビズマブ群4例、以下同順）、胃腸炎（6例、1例）、気管支炎（5例、2例）、肺炎（5例、1例）、RSウイルス細気管支炎（4例、2例）、COVID-19及びウイルス性上気道感染（各3例、1例）でした。
・治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は認められませんでした。

生後初回シーズンの死亡に至った有害事象

・生後初回シーズンではベイフォータス®群で5例の死亡が報告され、その内訳は早産児コホートで2例（細気管支炎及びCOVID-19）、CLD/CHDコホートで3例（うっ血性心不全、心原性ショック及び肺炎）でした。
・パリビズマブ群ではCLD/CHDコホートで1例（細気管支炎）の死亡が報告されました。
・これらの被験者はいずれもベースライン時に重度の複雑な基礎疾患を有しており、いずれの死亡も治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断されました。

生後初回シーズンの投与中止に至った有害事象

ベイフォータス®群の1例で、ベイフォータス®初回投与後90日（投与後30日にベイフォータス®が誤投与され、その誤投与後60日）のプラセボ投与日に有害事象（斑状丘疹状皮疹）が発現しました。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断され、同日、治験薬の投与を中止しました。

生後初回シーズン（生後初回シーズンの投与後360日まで）の有害事象（日本人集団）

・生後初回シーズンの併合コホートの日本人集団では、ベイフォータス®群、パリビズマブ群ですべての被験者に有害事象が発現しました。
・主な有害事象（いずれかの投与群で20%以上）は、上気道感染（ベイフォータス®群79.2%、パリビズマブ群77.8%、以下同順）、乳児湿疹（41.7%、55.6%）、皮膚乾燥（41.7%、33.3%）、便秘（33.3%、44.4%）、咽頭炎（25.0%、11.1%）、突発性発疹（20.8%、22.2%）、おむつ皮膚炎（25.0%、11.1%）、貧血（20.8%、0.0%）、湿疹（12.5%、22.2%）、眼脂（4.2%、33.3%）、節足動物咬傷（4.2%、22.2%）及びSARS-CoV-2検査陰性（20.8%、11.1%）でした。

併合コホートのいずれかの群で2例以上に発現した有害事象

事象	MEDLEY試験併合コホート 日本人集団	
	ベイフォータス®群 (N=24)	パリビズマブ群 (N=9)
全有害事象	177件	55件
有害事象の発現割合 n(%)	24 (100.0)	9 (100.0)
上気道感染	19 (79.2)	7 (77.8)
皮膚乾燥	10 (41.7)	3 (33.3)
乳児湿疹	10 (41.7)	5 (55.6)
便秘	8 (33.3)	4 (44.4)
おむつ皮膚炎	6 (25.0)	1 (11.1)
咽頭炎	6 (25.0)	1 (11.1)
貧血	5 (20.8)	0 (0.0)
突発性発疹	5 (20.8)	2 (22.2)
SARS-CoV-2検査陰性	5 (20.8)	1 (11.1)
接触皮膚炎	4 (16.7)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	3 (12.5)	1 (11.1)
下痢	3 (12.5)	1 (11.1)
発熱	3 (12.5)	0 (0.0)
結膜炎	3 (12.5)	0 (0.0)
手足口病	3 (12.5)	1 (11.1)
上咽頭炎	3 (12.5)	1 (11.1)
湿疹	3 (12.5)	2 (22.2)
汗疹	3 (12.5)	0 (0.0)
気管支炎	2 (8.3)	0 (0.0)
中耳炎	2 (8.3)	0 (0.0)
ウイルス性発疹	2 (8.3)	1 (11.1)
皮脂欠乏性湿疹	2 (8.3)	0 (0.0)
発疹	2 (8.3)	0 (0.0)
眼脂	1 (4.2)	3 (33.3)
節足動物咬傷	1 (4.2)	2 (22.2)

MedDRA v25.1

生後初回シーズンにおいて治験薬に関連すると判断された有害事象

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は認められませんでした。

生後初回シーズンの重篤な有害事象

・生後初回シーズンの併合コホートの日本人集団における重篤な有害事象の発現割合は、ベイフォータス®群で20.8%（5/24例）、パリビズマブ群で0.0%（0/9例）でした。
・ベイフォータス®群の重篤な有害事象は、気管支炎、胃腸炎、ウイルス性下気道感染、肺炎、乳児無呼吸が各1例（4.2%）でした。
・治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はありませんでした。

生後初回シーズンの死亡に至った有害事象

日本人集団では、死亡に至った有害事象は認められませんでした。

生後2回目シーズン（CLD/CHDコホートにおける投与後360日まで）の有害事象（全体集団）

・生後2回目シーズンのCLD/CHDコホートにおける有害事象の発現割合は、ベイフォータス®/ベイフォータス®（N/N）群で72.2%（130/180例）、パリビズマブ/ベイフォータス®（P/N）群で77.5%（31/40例）、パリビズマブ/パリビズマブ（P/P）群で69.0%（29/42例）でした。
・主な有害事象（いずれかの群で10%以上）は、上気道感染（N/N群26.7%、P/N群20.0%、P/P群21.4%、以下同順）、鼻炎（16.1%、15.0%、14.3%）、上咽頭炎（14.4%、17.5%、21.4%）、発熱（12.8%、 22.5%、14.3%）、COVID-19（8.9%、7.5%、11.9%）、ウイルス性上気道感染（8.3%、20.0%、4.8%）、中耳炎（6.7%、10.0%、4.8%）、急性中耳炎（6.1%、12.5%、4.8%）、下痢（5.6%、5.0%、16.7%）、細気管支炎（3.9%、10.0%、2.4%）、嘔吐（3.3%、10.0%、7.1%）、下気道感染（1.7%、10.0%、0.0%）でした。
・グレード3以上の有害事象の発現割合は、N/N群10.6%、P/N群10.0%及びP/P群4.8%でした。

CLD/CHDコホートにおけるいずれかの群で10%以上発現した有害事象

事象	N/N群 (N=180)	P/N群 (N=40)	P/P群 (N=42)
全有害事象	682件	155件	165件
有害事象の発現割合 n(%)	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)
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)
下痢	10 (5.6)	2 (5.0)	7 (16.7)
細気管支炎	7 (3.9)	4 (10.0)	1 (2.4)
嘔吐	6 (3.3)	4 (10.0)	3 (7.1)
下気道感染	3 (1.7)	4 (10.0)	0 (0.0)

MedDRA v25.1

生後2回目シーズンにおいて治験薬に関連すると判断された有害事象

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は認められませんでした。

生後2回目シーズンの重篤な有害事象

・生後2回目シーズンにおける重篤な有害事象の発現割合は、N/N群で12.8%（23/180例）、P/N群で10.0%（4/40例）、P/P群で4.8%（2/42例）でした。
・主な重篤な有害事象（いずれかの群で2例以上）は、ウイルス性気管支炎（N/N群3例、P/N群0例、P/P群0例、以下同順）、COVID-19（2例、0例、0例）、胃腸炎（3例、1例、1例）、下気道感染（2例、1例、0例）、肺炎（2例、2例、0例）、胸水（2例、0例、0例）でした。
・治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は認められませんでした。

生後2回目シーズンの死亡に至った有害事象

生後2回目シーズンでは死亡に至った有害事象は認められませんでした。

生後2回目シーズン（CLD/CHDコホートにおける投与後360日まで）の有害事象（日本人集団）

・生後2回目シーズンのCLD/CHDコホートの日本人集団における有害事象の発現割合はN/N群で100.0%（8/8例）、P/N群で100.0%（3/3例）、P/P群で0.0%（0/1例）でした。
・主な有害事象（いずれかの投与群で2例以上）は、下痢（N/N群：2/8例、P/N群：0/3例、P/P群：0/1例、以下同順）、上気道感染（7/8例、2/3例、0/1例）、結膜炎（3/8例、0/3例、0/1例）、手足口病（3/8例、0/3例、0/1例）、上咽頭炎（3/8例、1/3例、0/1例）、胃腸炎（2/8例、0/3例、0/1例）、咽頭炎（2/8例、1/3例、0/1例）及び鼻漏（2/8例、0/3例、0/1例）でした。

CLD/CHDコホートのいずれかの群で2例以上に発現した有害事象

事象	MEDLEY試験 CLD/CHDコホート　日本人集団		
	N/N群 (N=8)	P/N群 (N=3)	P/P群 (N=1)
全有害事象	63件	15件	0件
有害事象の発現割合 n(%)	8 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)
上気道感染	7 (87.5)	2 (66.7)	0 (0.0)
結膜炎	3 (37.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
手足口病	3 (37.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	3 (37.5)	1 (33.3)	0 (0.0)
下痢	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	2 (25.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
鼻漏	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA v25.1

治験薬に関連すると判断された有害事象

治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は認められませんでした。

生後2回目シーズンの重篤な有害事象

日本人集団では、重篤な有害事象は認められませんでした。

生後2回目シーズンの死亡に至った有害事象

日本人集団では、死亡に至った有害事象は認められませんでした。

薬物動態〔副次評価項目〕

・生後初回シーズン及び生後2回目シーズンのいずれにおいても、血清中ニルセビマブ濃度は一相性を示しながら経時的に低下しました。
・生後初回シーズンでは、体重5kg以上の集団と5kg未満の集団の間で血清中ニルセビマブ濃度に実質的な重なりが認められ、また、早産児コホートとCLD/CHDコホートの被験者の間でも血清中ニルセビマブ濃度は類似していました。
・CLD/CHDコホートの被験者では、生後2回目シーズンにおける血清中ニルセビマブ濃度が初回シーズンに比べてやや高くなりましたが、血清中ニルセビマブ濃度は、生後2回目シーズンで固定用量を投与したときと生後初回シーズンで体重別固定用量を投与したときの間で実質的な重なりが認められました。

免疫原性〔副次評価項目〕

生後初回シーズン

・生後初回シーズンの投与後360日時点でADA評価のための血清検体が得られた被験者の割合は、生後初回シーズンで治験薬を投与されたすべての被験者（併合コホートの被験者）の87.4%（802/918例）でした。
・生後初回シーズンの投与後360日までのベイフォータス®の安全性に対するADAの影響は確認できませんでした。

生後初回シーズン	ベイフォータス®群	早産児コホート	CLD/CHDコホート
ベースライン後360日までのいずれかの時点でのADA陽性率	5.8%（34/587例）	6.2%（24/385例）	5.0%（10/202例）
投与後360日時点でのADA陽性率	5.9%（32/538例）	6.6%（23/351例）	4.8%（9/187例）

生後2回目シーズン

・生後2回目シーズンに移行した262例のうち、生後2回目シーズンの投与後360日時点でADA評価のための血清検体が得られた被験者の割合は77.9%（204/262例）（N/N群：80.0%、P/N群90.0%、P/P群57.1%）でした。
・生後2回目シーズンにおけるCLD/CHDコホートのN/N群（180例）におけるADA陽性率は、投与後30日時点で1.1%（1/90例）、150日時点で0.0%（0/168例）、360日時点で9.0%（13/144例）でした。
・また、N/N群でのADA陽性率は、生後初回シーズンで5.6%（10/180例）、生後2回目シーズンで7.2%（13/180例）でした。
・生後初回シーズンでADA陽性となった被験者のうち、生後2回目シーズンでADAが検出された被験者は1例のみであり、ベイフォータス®の2回目投与（生後2回目シーズンの投与時）による免疫反応のブースト効果は示されませんでした。

生後2回目シーズン	N/N群
投与後30日時点のADA陽性率	1.1%（1/90例）
投与後150日時点のADA陽性率	0.0%（0/168例）
投与後360日時点のADA陽性率	9.0%（13/144例）

生後初回シーズン及び生後2回目シーズンにおいて投与後150日までに受診又は入院を要したRSウイルスによる下気道感染の発現〔副次評価項目〕

・生後初回シーズンの併合コホートで、投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現率は、ベイフォータス®群で0.6%（4/616例）、パリビズマブ群で1.0%（3/309例）でした。
・投与後150日までの入院を伴うRSウイルスによる下気道感染の発現率はベイフォータス®群で0.3%（2/616例）、パリビズマブ群で0.6%（2/309例）であり、いずれもCLD/CHDコホートで認められました。

生後初回シーズン	併合コホート		早産児コホート		CLD/CHDコホート	
	ベイフォータス®群	パリビズマブ群	ベイフォータス®群	パリビズマブ群	ベイフォータス®群	パリビズマブ群
投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現率、% (n/N)	0.6 (4/616)	1.0 (3/309)	0.5 (2/407)	0.5 (1/208)	1.0 (2/209)	2.0 (2/101)
投与後150日までの入院を伴うRSウイルスによる下気道感染の発現率、% (n/N)	0.3 (2/616)	0.6 (2/309)	0	0	1.0 (2/209)	2.0 (2/101)

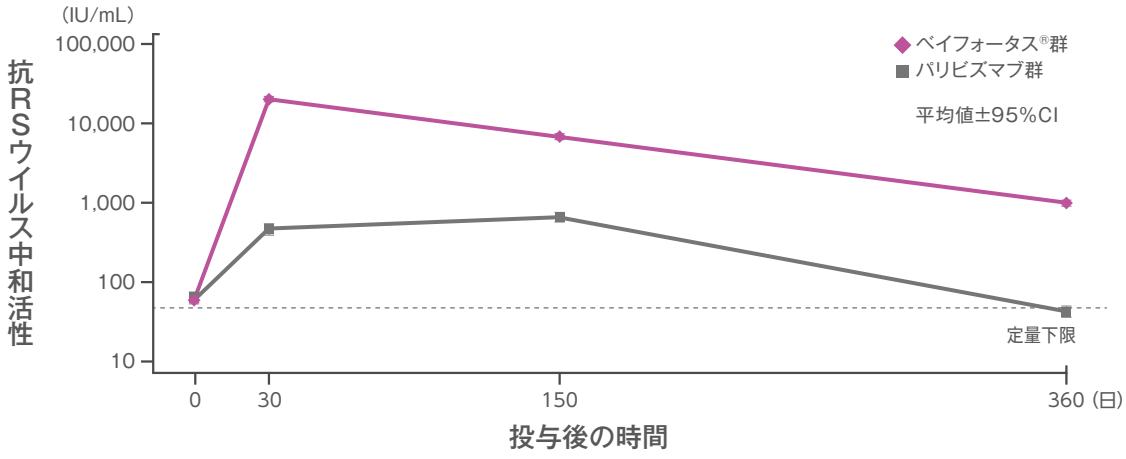
・生後2回目シーズンの投与後150日までの受診を要したRSウイルスによる下気道感染、入院を伴うRSウイルスによる下気道感染の発現は、いずれの投与群でも認められませんでした。

薬力学

ベイフォータス®単回投与により得られた血清中の抗RSウイルス中和活性の測定

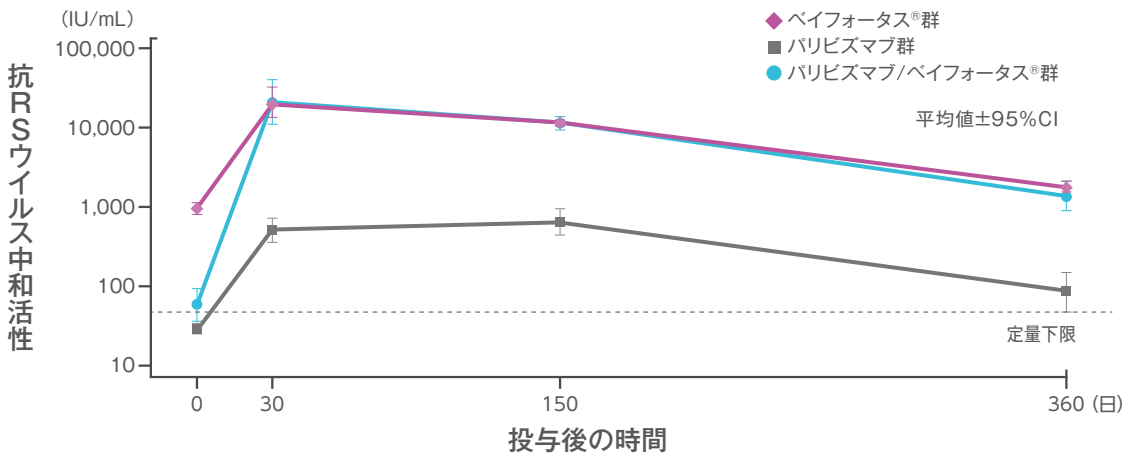
生後初回シーズン及び生後2回目シーズンの抗RSウイルス中和活性は、以下のとおりでした。

生後初回シーズンにおける投与後360日までの血清中の抗RSウイルス中和活性（幾何平均濃度）



N：ベイフォータス®群	585	246	549	520
N：パリビズマブ群	289	114	261	255

生後2回目シーズンにおける投与後360日までの血清中の抗RSウイルス中和活性（幾何平均濃度）



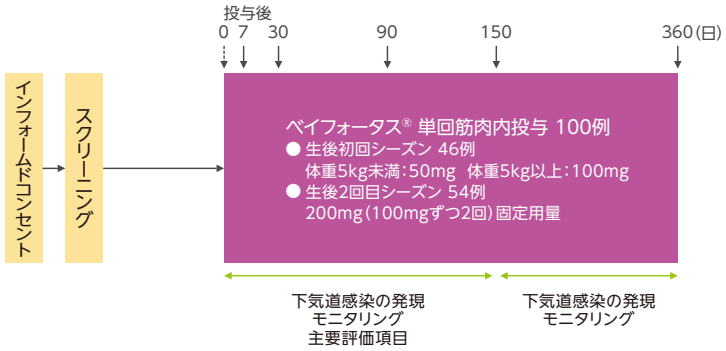
N：ベイフォータス®群	150	35	149	145
N：パリビズマブ群	37	16	35	35
N：パリビズマブ/ベイフォータス®群	35	9	36	34

※MEDLEY試験においては中和抗体価の測定を実施しましたが、ニルセビマブとパリビズマブの群間比較の検定は実施されておりません。

国際共同第Ⅱ相試験（MUSIC試験）[16、17]

16）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（D5290C00008試験）（承認時評価資料）
17）Domachowske J, et al. Pediatrics. 2024:e2024066508.
本試験は、アストラゼネカ株式会社及びサノフィ株式会社からの資金提供等による支援を受けた。

試験概要

目　　的	免疫不全を有する24ヵ月齢以下の小児を対象に、ベイフォータス®を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
対　　象	ベイフォータス®投与時に24ヵ月齢以下の免疫不全を有する小児100例（うち日本人26例） 【主な組み入れ基準】 同意取得時に、以下の条件に少なくとも1つ以上該当する被験者。 （a）複合型免疫不全（重症複合型免疫不全、X連鎖高免疫グロブリンM［IgM］症候群など）、抗体欠損症（X連鎖無ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症、非X連鎖高IgM症候群など）、又はその他の免疫不全（ウィスコット・オルドリック症候群、ディジョージ症候群など）と診断された。 （b）ヒト免疫不全ウイルス感染症と診断された。 （c）臓器又は骨髄移植歴がある。 （d）免疫抑制性の化学療法を受けている。 （e）高用量の全身性ステロイド療法（プレドニゾロン相当量として0.5mg/kg 隔日投与以上、ただし吸入剤又は局所使用を除く）を受けている。 （f）その他の免疫抑制療法（例：アザチオプリン、メトトレキサート、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムス、サイトカイン阻害薬など）を受けている。 【主な除外基準】 以下に示す免疫不全を伴う疾患以外の適応症（日本についてはパリビズマブが承認されている適応症を含む）のいずれかを満たす被験者。 （a）在胎期間28週以下の早産で、12ヵ月齢以下の被験者。 （b）在胎期間29～35週の早産で、6ヵ月齢以下の被験者。 （c）過去6ヵ月以内に医学的な管理を要した気管支肺異形成症の既往がある24ヵ月齢以下の被験者。 （d）血行動態に異常のある先天性心疾患を有する24ヵ月齢以下の被験者。 （e）ダウン症候群の24ヵ月齢以下の被験者。 スクリーニング時に酸素補給、機械的換気、膜型肺による体外酸素加法、持続陽圧呼吸療法又はその他の機械的呼吸もしくは心補助を要する被験者。
試験デザイン	国際共同、第Ⅱ相、多施設、非盲検、非対照、単回投与試験 
方　　法	すべての被験者に月齢及び体重（投与時）に基づいた用量のベイフォータス®を単回筋肉内投与した。 生後初回シーズンで体重が5kg未満：50mg、5kg以上：100mg 生後2回目シーズン：200mg（100mgずつ2回）固定用量 すべての被験者を投与後360日まで追跡調査した。

評価項目	**主要評価項目**：安全性及び忍容性 **副次評価項目**： ・薬物動態（単回投与後の血清中ニルセビマブ濃度の評価） ・免疫原性（ベイフォータス®に対する血清中の抗薬物抗体（ADA）の評価） ・有効性（受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現）
薬力学	ベイフォータス®単回投与により得られた血清中の抗RSウイルス中和活性の測定
解析計画	本試験では2回の中間解析及び最終解析の計3回において解析を実施した。最終解析はすべての被験者が本試験の最終来院（投与後360日）を完了した時点で実施した。 本試験では、正式な統計学的比較は計画せず、データの解釈は記述統計を用いた。カテゴリデータは例数及び割合を示し、連続変数は平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値を示した。
データカットオフ	中間解析1：2022年5月16日、中間解析2：2022年9月19日、最終解析：2023年2月17日

対象（全体集団）

項目		全体集団 (N=100)
投与時の月齢	平均月齢（標準偏差）	13.0 (6.2)
	12ヵ月齢未満	46 (46)
	12ヵ月齢以上	54 (54)
性別	女性	35 (35)
	男性	65 (65)
投与時の体重	5kg未満（全例 50mg投与）	7 (7)
	5kg以上10kg未満（100mg 投与41例、200mg 投与26例※1）	67 (67)
	10kg以上（全例200mg 投与）	26 (26)
在胎期間	中央値、週（最小値 - 最大値）	39.0 (31.0 - 42.0)
人種	アジア人	28 (28)
	アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	1 (1)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	20 (20)
	白人	45 (45)
	その他	4 (4)
	複数カテゴリ	2 (2)
民族	ヒスパニックまたはラテン系以外	93 (93)
	ヒスパニックまたはラテン系	7 (7)
国	ベルギー	6 (6)
	日本	26 (26)
	ポーランド	3 (3)
	南アフリカ	14 (14)
	スペイン	10 (10)
	ウクライナ	21 (21)
	アメリカ	1 (1)
	イギリス	19 (19)
免疫不全の状態※2	原発性の免疫不全	33 (33)
	高用量の全身性ステロイド療法※3	29 (29)
	免疫抑制性の化学療法を受けている	20 (20)
	臓器又は骨髄移植歴	16 (16)
	その他の免疫抑制療法※4	15 (15)
	ヒト免疫不全ウイルス感染症※5	8 (8)

平均月齢、在胎期間を除き、n（%）。
※1 200mg投与の予定だった12ヵ月齢以上の2例が100mg投与であった。体重はいずれも10kg未満だった。
※2 複数の免疫不全状態のカテゴリーに該当する可能性あり。
※3 高用量の全身性コルチコステロイド療法の定義：プレドニゾロン換算で隔日0.5mg/kg以上。
※4 化学療法又は全身性高用量ステロイド療法以外の免疫抑制療法
（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、サイトカイン阻害剤）。
※5 WHOのHIV/AIDS臨床病期分類では、6例が臨床病期1、1例が臨床病期3、1例が臨床病期4であった。

ベイフォータス®の用法及び用量
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。

対象（日本人集団）

項目		日本人集団 (N=26)
治験薬投与時の月齢	平均月齢（標準偏差）	12.26 (5.87)
	12ヵ月齢未満	14 (53.8)
	12ヵ月齢以上	12 (46.2)
性別	女性	6 (23.1)
	男性	20 (76.9)
人種※1	アジア人	26 (100.0)
	白人	0 (0.0)
	アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	0 (0.0)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0 (0.0)
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島出身者	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)
	複数カテゴリ	0 (0.0)
治験薬投与時の体重	平均体重（標準偏差）、kg	8.47 (1.75)
	5kg未満	0 (0.0)
	5kg以上10kg未満	20 (76.9)
	10kg以上	6 (23.1)
出生時の体重	平均体重（標準偏差）、kg	2.96 (0.421)
	2.5kg以下	4 (15.4)
	2.5kg超	22 (84.6)
在胎期間	平均在胎期間（標準偏差）、週	38.42 (1.36)
多子出産	あり	1 (3.8)
兄弟姉妹の試験登録	あり	0 (0.0)
母乳による授乳歴	あり	22 (84.6)
母乳による授乳中である	はい	10 (38.5)
家庭内喫煙者	あり	7 (26.9)
現在、デイケア利用中	はい	3 (11.5)
組み入れ基準内訳※2	(a) 複合型免疫不全	12 (46.2)
	(b) ヒト免疫不全ウイルス感染症	0 (0.0)
	(c) 臓器又は骨髄移植歴	7 (26.9)
	(d) 免疫抑制性の化学療法を受けている	5 (19.2)
	(e) 高用量の全身性ステロイド療法	6 (23.1)
	(f) その他の免疫抑制療法	5 (19.2)

平均月齢、平均体重、平均在胎期間を除き、n(%)。
※1：人種は両親又は保護者の申告による。特定の人種カテゴリのみを選択した被験者をカウントし、「複数カテゴリ」では複数の人種カテゴリを選択した被験者をカウントした。
※2：複数に該当する被験者を含む。

安全性〔主要評価項目〕

有害事象（全体集団）

・有害事象の発現割合は81.0%（81/100例）でした。
・主な有害事象（全体集団で20%以上）は、上気道感染36.0%（36例）、発熱26.0%（26例）、嘔吐21.0%（21例）、COVID-19 20%（20例）でした。
・有害事象の時期別発現例数（発現割合）件数は、投与後1日以内が4例（4.0%）6件、3日以内が9例（9.0%）12件、7日以内が23例（23.0%）31件、14日以内が34例（34.0%）65件、30日以内が54例（54.0%）111件でした。
・投与後1日以内に発現した有害事象は、すべて非重篤かつ重症度はグレード1又は2でした。

発現割合が10%以上の有害事象

事象	ベイフォータス®群 (N=100)
全有害事象	771件
有害事象の発現割合 n(%)	81 (81.0)
上気道感染	36 (36.0)
発熱	26 (26.0)
嘔吐	21 (21.0)
COVID-19	20 (20.0)
下痢	18 (18.0)
鼻漏	13 (13.0)
上咽頭炎	12 (12.0)
おむつ皮膚炎	12 (12.0)
中耳炎	11 (11.0)
咳嗽	10 (10.0)

MedDRA v25.1

治験薬に関連すると判断された有害事象

・治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は、6例（6.0%）に8件認められました。
・治験薬に関連すると判断された有害事象のうち最も多かった事象は発熱4.0%（4例）であり、それ以外の治験薬に関連すると判断された有害事象はすべて1例（1.0%）の発現でした。
・治験薬に関連すると判断された有害事象はすべて投与後7日以内に発現し、重症度はグレード1又は2でした。

重篤な有害事象（全体集団）

・全体集団における重篤な有害事象は32例（32.0%）に認められ、主な重篤な有害事象（全体集団で3%以上）は、肺炎5.0%（5例）、COVID-19 4.0%（4例）、下気道感染4.0%（4例）、発熱3.0%（3例）でした。いずれの重篤な有害事象も発現例数は5例（5.0%）以下でした。
・グレード3以上の重篤な有害事象は31例（31.0%）に認められました。
・投与後1日以内に発現した重篤な有害事象はありませんでした。投与後3日以内に1例（1.0%）に1件、7日以内に6例（6.0%）に6件、14日以内に8例（8.0%）に11件、30日以内に10例（10.0%）に16件の重篤な有害事象が発現しました。
・治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は認められませんでした。

死亡に至った有害事象

・全体集団において、死亡に至った有害事象が3例（3.0%）に認められました。
・認められた事象は、腫瘍出血（生後初回シーズン）、下気道感染（生後2回目シーズン）及び敗血症性ショック（生後初回シーズン）が各1例でした。これらの死亡は治験責任（分担）医師によりいずれも治験薬に関連しないと判断され、RSウイルスが原因と確認又は報告された死亡はありませんでした。

投与中止に至った有害事象

本試験は単回投与試験であるため、治験薬の投与中止に至った有害事象は評価しませんでした。

有害事象（日本人集団）

・日本人集団における有害事象の発現割合は100%（26/26例）であり、外国人集団と比較して高くなりました（外国人集団74.3%[55/74例]）。
・主な有害事象（日本人集団で30%超）は、上気道感染61.5%（16例）、上咽頭炎34.6%（9例）、下痢30.8%（8例）でした。
・上気道感染（日本人集団61.5%、外国人集団27.0%、以下同順）及び上咽頭炎（34.6%、4.1%）の発現割合は、日本人集団で外国人集団と比較して高くなりました。日本人集団で認められた上気道感染及び上咽頭炎の多くは重症度がグレード1又は2でした。
・日本人集団で認められた有害事象の重症度の内訳は、グレード1が7.7%（2/26例）、グレード2が57.7%（15/26例）、グレード3が30.8%（8/26例）、グレード4が3.8%（1/26例）でした。
・2例以上に認められたグレード3の有害事象は、発熱性好中球減少症11.5%（3/26例）及びネフローゼ症候群7.7%（2/26例）でした。グレード4の有害事象は、骨髄移植後に認められた好中球数減少及び血小板数減少でした。

発現割合が10%以上の有害事象

事象	ベイフォータス®群 (N=26)
全有害事象	255件
有害事象の発現割合 n(%)	26 (100.0)
上気道感染	16 (61.5)
上咽頭炎	9 (34.6)
下痢	8 (30.8)
嘔吐	7 (26.9)
おむつ皮膚炎	7 (26.9)
発熱	6 (23.1)
COVID-19	5 (19.2)
貧血	4 (15.4)
発熱性好中球減少症	4 (15.4)
便秘	4 (15.4)
皮膚乾燥	4 (15.4)
乳児湿疹	4 (15.4)
発疹	4 (15.4)
結膜炎	3 (11.5)
ウイルス性胃腸炎	3 (11.5)
鼻炎	3 (11.5)
好中球数減少	3 (11.5)
血小板数減少	3 (11.5)
鼻漏	3 (11.5)
汗疹	3 (11.5)

MedDRA v25.1

治験薬に関連すると判断された有害事象（日本人集団）

・治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は2/26例（7.7%）に3件認められ［発熱：2/26例（7.7%）及び発疹：1/26例（3.8%）］、重症度はいずれもグレード1又はグレード2でした。
・治験薬に関連すると判断されたグレード3以上の有害事象は発現しませんでした。

重篤な有害事象

・日本人集団における重篤な有害事象の発現割合は23.1%（6/26例）でした。2例以上に認められた重篤な有害事象は、ネフローゼ症候群7.7%（2/26例）でした。この2例の被験者はいずれも同意取得時に継続中の基礎疾患としてネフローゼ症候群を有しており、ベイフォータス®投与後の試験期間中にネフローゼ症候群が再燃しました。
・治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は認められませんでした。

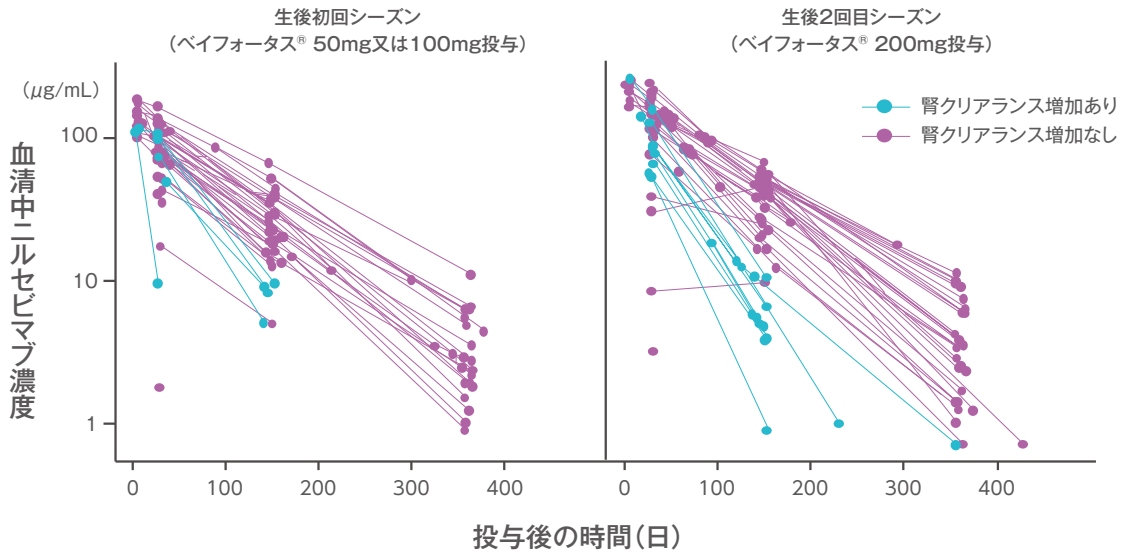
死亡に至った有害事象

日本人集団では、死亡に至った有害事象は認められませんでした。

薬物動態〔副次評価項目〕

・生後初回シーズン、生後2回目シーズンにおける血清中ニルセビマブ濃度の推移は以下のとおりでした。
・14例（14.0%）の被験者で血清中ニルセビマブ濃度の経時推移に急速な低下が認められました。
これらの被験者の大半は、血中タンパク質喪失（ネフローゼ症候群又は蛋白漏出性胃腸症）の兆候が認められました。

投与360日後までの血清中ニルセビマブ濃度（外国人及び日本人データ）



免疫原性〔副次評価項目〕

・試験期間中に、治験薬投与下でADA陽性であった被験者は97例中11例（11.3%）でした。
・これらの被験者はいずれもYTE（M252Y/S254T/T256Eの3アミノ酸置換）に対して陽性であり、1例（1.0%）でニルセビマブに対する中和抗体が陽性を示しました。
・投与後360日にADA陽性であった被験者のうち、1例に治療に関連した有害事象（1日目の投与60分以内にグレード1の発熱）、1例に投与103日後に治療と無関係と評価されたグレード1の発疹がみられました。

有効性〔副次評価項目〕

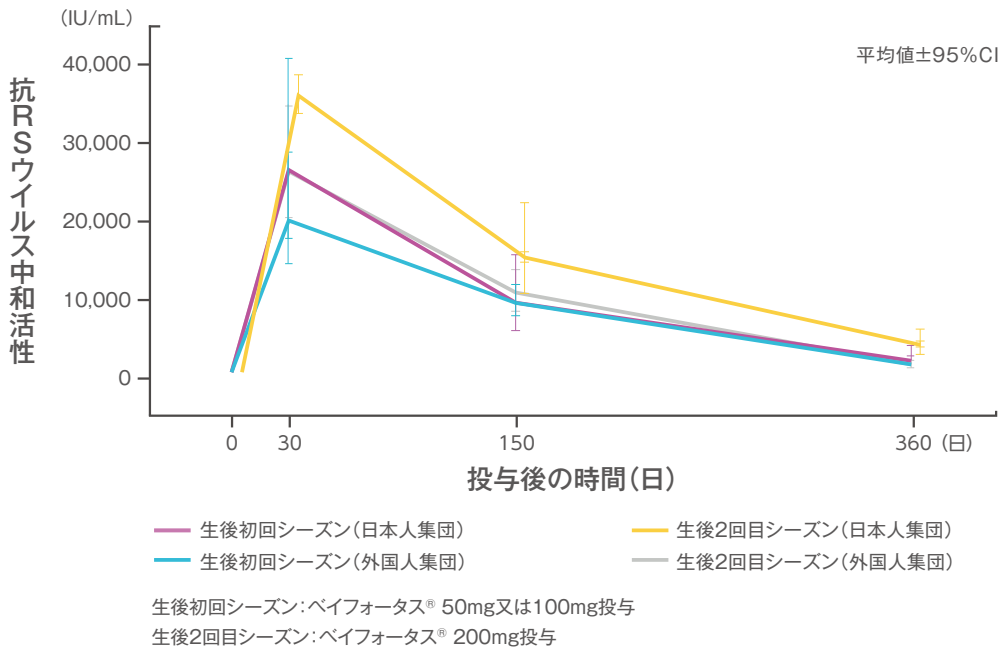
・投与後150日までに、プロトコールの定義に合致する受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現は認められませんでした。
・投与後150日以降に、3例のプロトコールの定義に合致しない受診を要したRSウイルスによる下気道感染の発現が認められ、うち1例は入院が必要でした。3例中2例は重症度の客観的な指標がなく、1例は地元で行われたPCR検査でRSV陽性反応がみられましたが、中央検査機関では陽性が確認されませんでした。

薬力学

ベイフォータス®単回投与により得られた血清中の抗RSウイルス中和活性の測定

生後初回シーズン、生後2回目シーズンにおける抗RSウイルス中和活性は以下のとおりでした。

血清中の抗RSウイルス中和活性（幾何平均濃度）（外国人及び日本人データ）

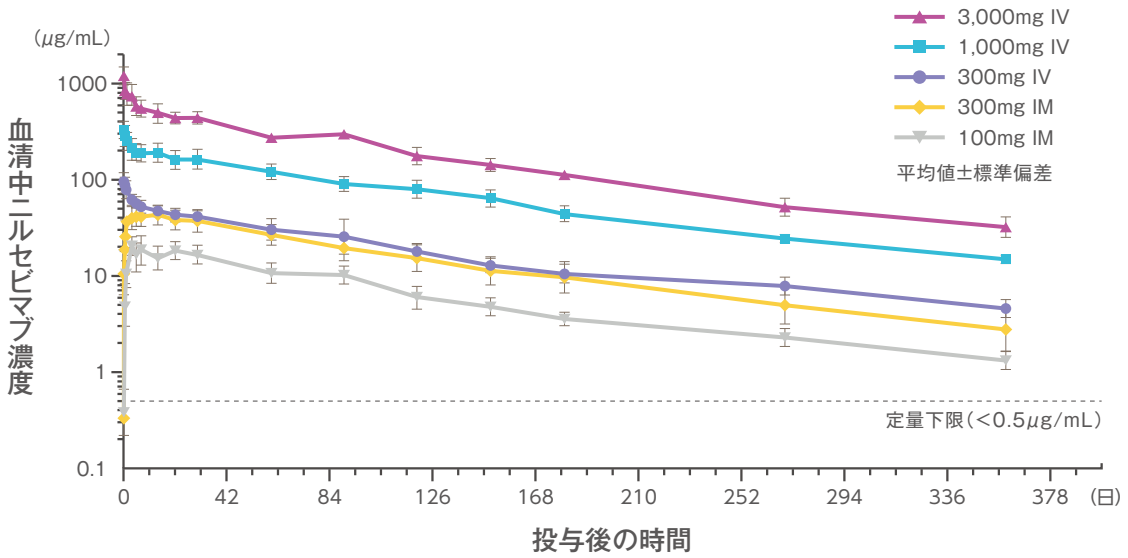


生後初回シーズン：ベイフォータス® 50mg又は100mg投与
生後2回目シーズン：ベイフォータス® 200mg投与

投与量、投与経路別血清中濃度（外国人データ）

健康成人にニルセビマブを単回静脈内（IV）投与、単回筋肉内（IM）投与した際の血清中濃度の推移は、以下のとおりでした[18,19]。

健康成人における単回静脈内投与、筋肉内投与時の血清中ニルセビマブ濃度の推移



	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (day·μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F※1 (mL/day)	V_z/F※2 (L)
300mg静脈内投与（n=6）	0.08, 172	97.0, 21.9	6714.8, 21.7※3	117, 19.6※3	46.1, 17.3※3	7.7, 24.8※3
1,000mg静脈内投与（n=6）	0.06, 0	333.8, 22.4	25320, 17※3	92.0, 12.6※3	40.3, 15.4※3	5.4, 26.7※3
3,000mg静脈内投与（n=6）	0.21, 62.7	1163, 23.8	63580, 10.4※3	89.8, 18.2※3	47.6, 10.6※3	6.1, 18.5※3
100mg筋肉内投与（n=6）	5.5, 71.4	20.4, 29.4	2249.1, 17.9※3	103, 11.3※3	45.5, 15.4※3	6.8, 24.5※3
300mg筋肉内投与（n=78）	9.4, 78.4	47.5, 26.2	5193.7, 32.1※4	85.3, 30.8※4	64.6, 37.7※4	7.4, 34※4

※1：筋肉内投与群のCL/F（血管外）　※2：筋肉内投与群のV_z/F（血管外）　※3：n=5　※4：n=75　（平均，%CV）

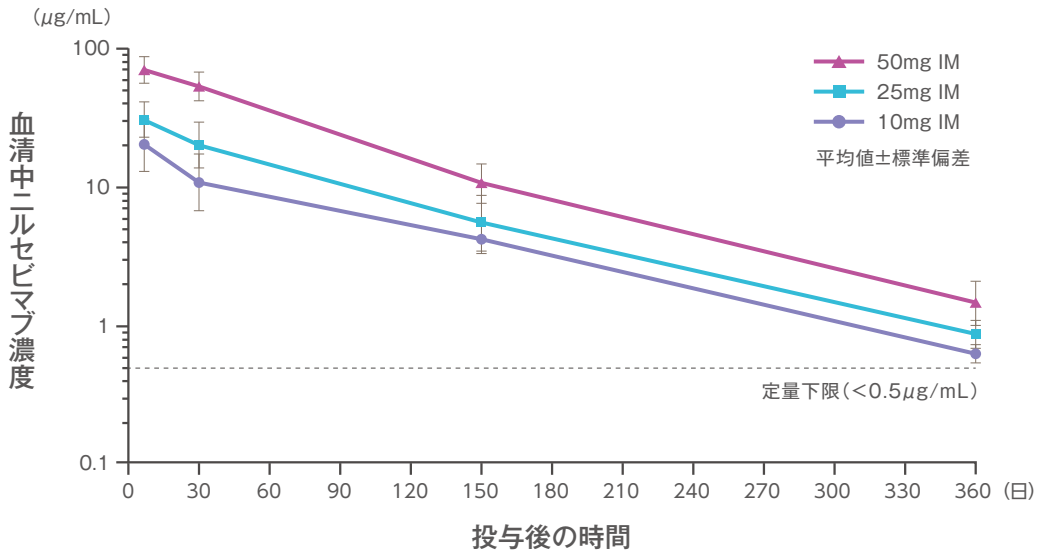
【対象】18歳以上50歳未満の健康成人136例（ニルセビマブ投与102例、プラセボ投与34例）
【方法】対象をランダムに割り付け、ニルセビマブ300、1,000、3,000mg又はプラセボを単回静脈内投与、もしくは100、300mg又はプラセボを単回筋肉内投与し、血清中ニルセビマブ濃度を測定した。

t_{max}：最高血清中濃度到達時間、C_{max}：最高血清中濃度、$AUC_{0\text{-}inf}$：投与後0時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、
$t_{1/2}$：消失半減期、CL：クリアランス、F：筋肉内投与後のバイオアベイラビリティ、V_z：分布容積

投与量別血清中濃度の推移（外国人データ）

生後初回のRSウイルス流行シーズンを迎える早産児（在胎期間32週以上35週未満）にニルセビマブ10、25又は50mgを単回筋肉内（IM）投与した際の血清中濃度の推移は、以下のとおりでした[18]。

早産児における単回筋肉内投与時の血清中濃度の推移



	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{1\text{-}151}$ (day·μg/mL)	AUC_{∞} (day·μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (mL/day)	V_z/F (mL)
10mg筋肉内投与（n=8）	7.04, 0.969※1	23.2, 40.0※1	1940, 41.7※1	2450※2	72.9※2	4.08※2	429※2
25mg筋肉内投与（n=31）	7.04, 5.60※3	30.9, 33.8※3	2260, 39※3	4320, 24.8※4	66.2, 11.8※4	6.05, 21.7※4	581, 27.4※4
50mg筋肉内投与（n=32）	6.93, 7.91※5	71.7, 22.1※5	5470, 26.4※5	7510, 25.0※6	62.5, 15.0※6	7.01, 22.4※6	633, 26.6※6

※1：n=5　※2：n=1　※3：n=29　※4：n=6　※5：n=31　※6：n=14　（平均, %CV）

【対象】生後初回のRSウイルス流行シーズンを迎える早産児（在胎期間32週以上35週未満）89例（ニルセビマブ投与71例、プラセボ投与18例）
【方法】ニルセビマブ10、25、50mg又はプラセボを単回筋肉内投与し、血清中ニルセビマブ濃度を測定した。

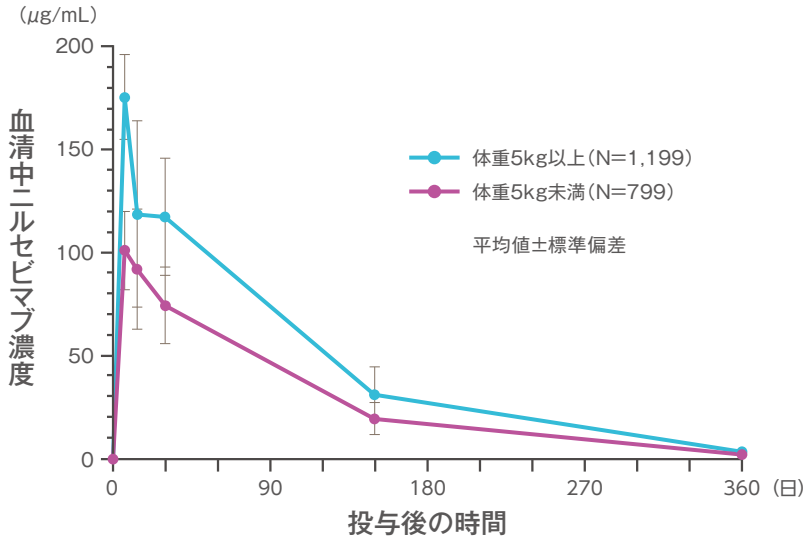
t_{max}：最高血清中濃度到達時間、C_{max}：最高血清中濃度、$AUC_{1\text{-}151}$：治験薬投与時から投与後150日までの血清中濃度－時間曲線下面積、
AUC_{∞}：投与後0時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、$t_{1/2}$：消失半減期、CL：クリアランス、F：筋肉内投与後のバイオアベイラビリティ、V_z：分布容積

ベイフォータス®の用法及び用量
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。

体重別血清中濃度（外国人データを含む、MELODY試験）

生後初回のRSウイルス流行シーズンを迎える健康な新生児及び乳児（在胎期間35週以上）にニルセビマブ50mg（体重5kg未満）又は100mg（体重5kg以上）を単回筋肉内投与した際の血清中濃度の推移は、以下のとおりでした[8)]。

健康な新生児及び乳児における単回筋肉内投与時の血清中濃度の推移



吸収（外国人データ）

母集団薬物動態解析で推定したニルセビマブを筋肉内投与した際の絶対バイオアベイラビリティは84％でした[20]。健康成人にニルセビマブ100mg又は300mgを単回筋肉内投与※した際の最高血清中濃度到達時間（中央値）は6日（範囲：1～28日）でした[21]。

※：ベイフォータス®（ニルセビマブ）の承認用法及び用量は50mgもしくは100mg（生後初回シーズン）又は200mg（生後2回目シーズン）を筋肉内注射である。

分布

母集団薬物動態解析で推定した体重5kgの小児におけるニルセビマブの中央コンパートメントの分布容積（Vc）及び末梢コンパートメントの分布容積（Vp）は、それぞれ216mL及び261mLでした。

代謝

ニルセビマブはヒトモノクローナル抗体であり、体内に広く分布しているタンパク質分解酵素により分解され、肝酵素では代謝されません。

排泄

母集団薬物動態解析で推定したニルセビマブの消失半減期は約71日であり、体重5kgの小児におけるクリアランス推定値は3.42mL/dayでした[22]。

薬物相互作用

ニルセビマブはRSウイルスに対して特異的に作用するため、ワクチン接種による免疫応答を妨げないと考えられます。

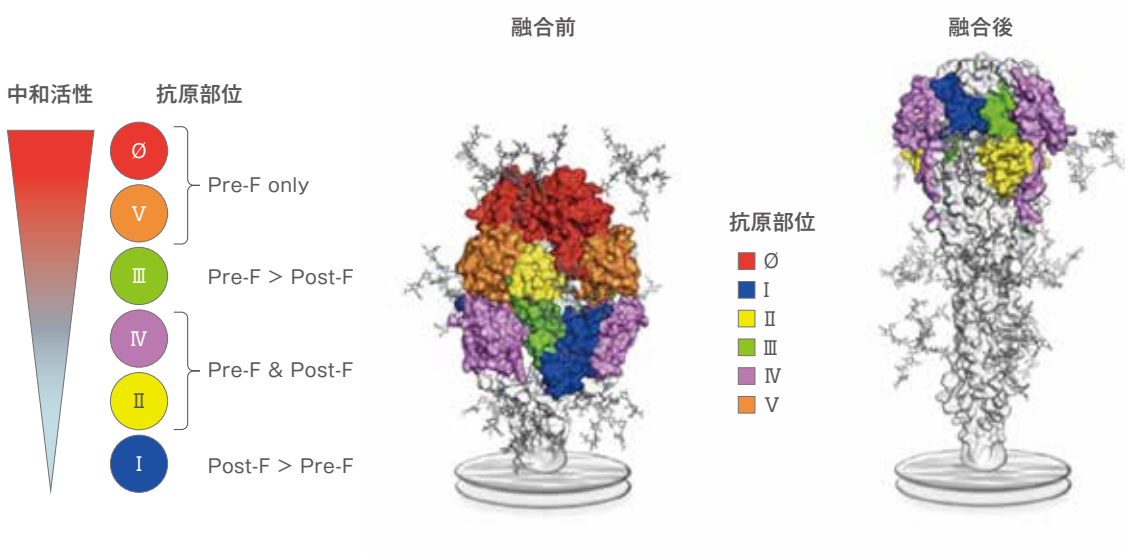
ベイフォータス®の用法及び用量
生後初回のRSウイルス感染流行期には、通常、体重5kg未満の新生児及び乳児は50mg、体重5kg以上の新生児及び乳児は100mgを1回、筋肉内注射する。
生後2回目のRSウイルス感染流行期には、通常、200mgを1回、筋肉内注射する。

作用機序

ベイフォータス®（ニルセビマブ）とは

・ベイフォータス®（ニルセビマブ）は、遺伝子組換えヒト免疫グロブリンG1κ（IgG1κ）モノクローナル抗体（mAb）であり[5]、RSウイルスFタンパク質の膜融合前構造に対する長期間作用型の中和抗体です。
・消失半減期を延長するため、Fc領域にYTE置換が導入されています[5]。
・ベイフォータス®は、融合前タンパク質上の抗原部位Ø における高度に保存されたエピトープに結合します（RSウイルスのサブタイプA型及びB型に対する平衡解離定数：それぞれ0.12nM及び1.22nM）[23]。ウイルス侵入過程に必須の膜融合段階を阻害することにより、ウイルスを中和し、細胞間の融合を阻止します。

RSウイルス Fタンパク質[24]

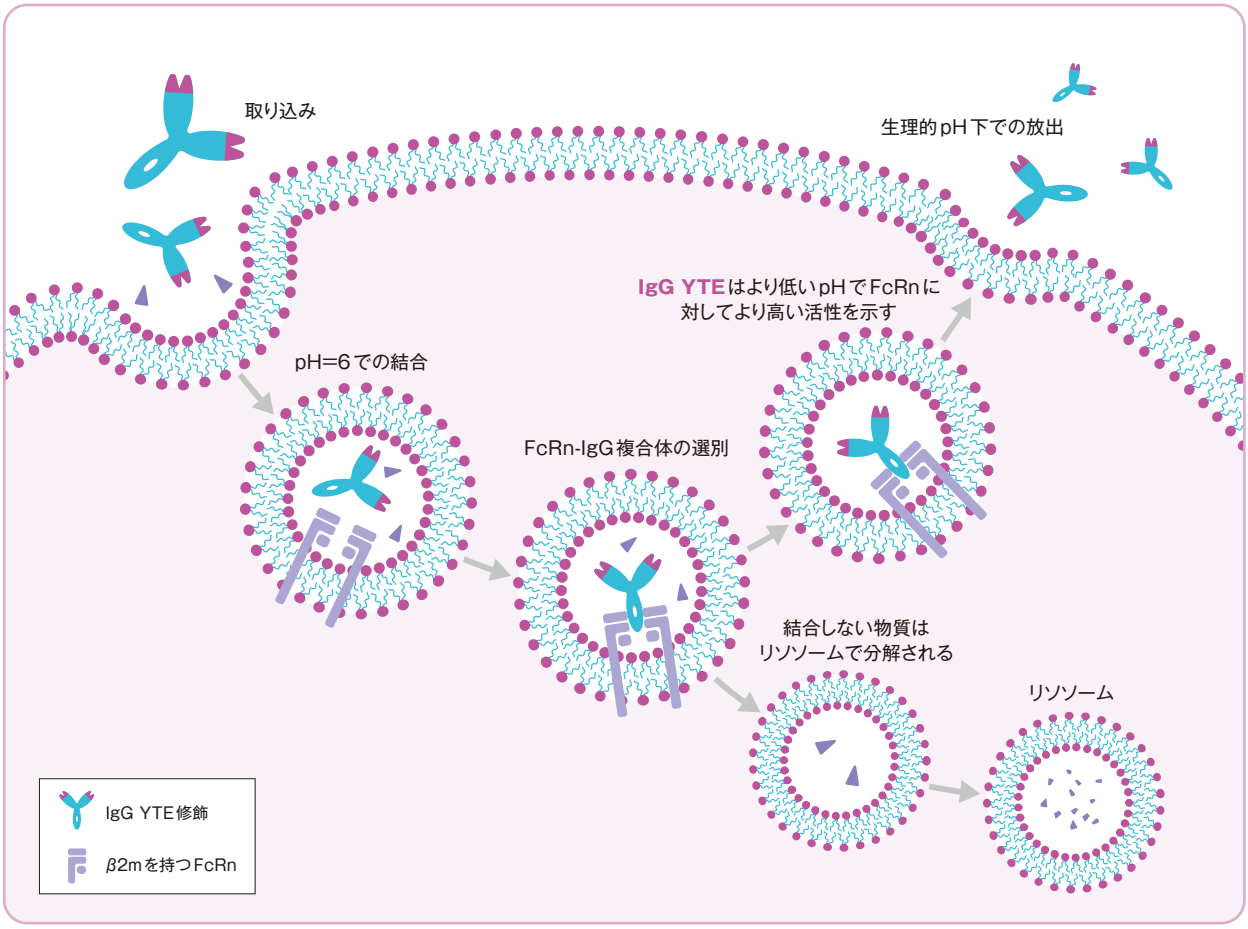


5）Zhu Q, et al. Sci Transl Med. 2017;9(388):eaaj1928
本試験は、アストラゼネカ株式会社の子会社であるMedImmuneからの資金提供等による支援を受けた。
23）社内資料：試験ID8897-0011：RSV Fタンパク質の融合前の高次構造に対するニルセビマブ／1G7の結合親和性
24）Taleb SA, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018;37(10):1817-1827

YTE修飾による血清中消失半減期の延長

・FcRnは、酸性条件下で、細胞内に取り込まれたIgGと結合し、IgGがリソソームで分解されることを抑制します[25]。また、細胞表面での中性条件下ではIgGと解離するため、IgGを細胞外に放出しリサイクリングすることで、IgGの血清中濃度を維持していると考えられています[25]。

・遺伝子組換えヒト免疫グロブリンG1κ（IgG1κ）モノクローナル抗体（mAb）であるベイフォータス®（ニルセビマブ）は、Fc領域中のYTE置換により、低pHでのヒトFcRnに対する抗体の親和性が増加しているため、抗体のリサイクリングの促進により、ヒトにおける血清中消失半減期の延長が認められています[5, 19, 26]。



5）Zhu Q, et al. Sci Transl Med. 2017;9(388):eaaj1928
本試験は、アストラゼネカ株式会社の子会社であるMedImmuneからの資金提供等による支援を受けた。
19）Griffin MP, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(3):e01714-e01716
本試験は、アストラゼネカ株式会社の子会社であるMedImmuneからの資金提供等による支援を受けた。
25）Roopenian DC, et al. Nat Rev Immunol. 2007;7(9):715-725
26）Robbie GJ, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(12):6147-6153
本試験は、アストラゼネカ株式会社の子会社であるMedImmuneからの資金提供等による支援を受けた。

非臨床試験

1）ニルセビマブのエフェクター機能（*in vitro*）[27)]

抗体依存性細胞貪食（ADCP）、抗体依存性好中球貪食（ADNP）、抗体依存性補体沈着（ADCD）、抗体依存性NK細胞活性（ADNKA）及び抗体依存性細胞傷害（ADCC）を含むニルセビマブのエフェクター機能を*in vitro*で評価しました。ニルセビマブは融合前Fタンパク質と免疫複合体を形成してマクロファージ細胞株であるTHP-1によるADCP活性を誘導し、また、融合前Fタンパク質と精製した補体成分C3と作用してADCD活性も誘導しました。

ニルセビマブの機能活性の要約

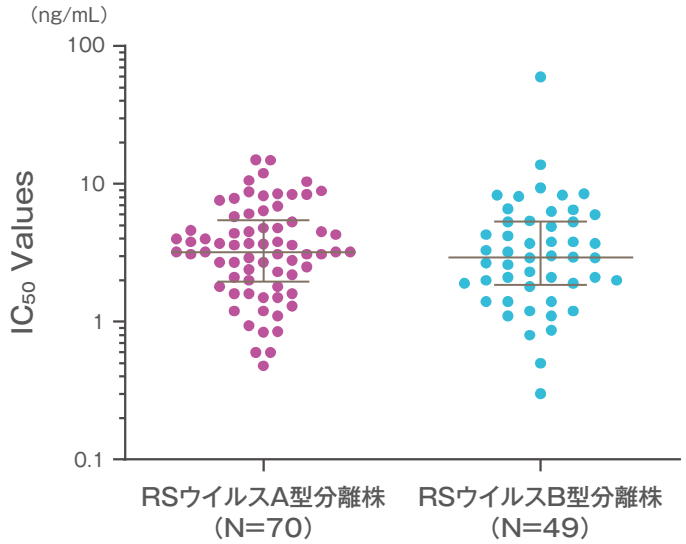
事象	ニルセビマブ	パリビズマブ	R347（陰性対照mAb）
ADCP	++	++	−
ADNP	+	+	−
ADCD	++	++	−
ADNKA	+	+	−
ADCC	+	+	−

+：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（one-way ANOVA後にDunnett多重比較検定）。
++：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（p≦0.05、one-way ANOVA後にDunnett多重比較検定）。

2）RSウイルスに対するニルセビマブの抗ウイルス活性（*in vitro*）[5-7)]

培養HEp-2細胞を用いた濃度反応モデルにおいて、*in vitro*でのRSウイルスに対するニルセビマブの抗ウイルス活性を測定しました。ニルセビマブはRSウイルスA型及びRSウイルスB型臨床分離株を中和し、IC_{50}中央値はそれぞれ3.2ng/mL（範囲：0.48～15ng/mL）及び2.9ng/mL（範囲：0.3～59.7ng/mL）でした。RSウイルス臨床分離株（RSウイルスA型70例及びRSウイルスB型49例）は2003年から2017年の間に米国、オーストラリア、オランダ、イタリア、中国及びイスラエルの被験者から採取され、流行株で最も一般的なRSウイルスF配列多型をコードしていました。

RSウイルスA型及びB型臨床分離株に対するニルセビマブ/1G7の*in vitro*効力値の分布



1G7：ニルセビマブの非YTE置換抗体

【方法】ELISA研究ベースのRSウイルス中和感受性アッセイ（AstraZeneca, Gaithersburg, MD, USA）を用いて、感染したHEp-2細胞におけるRSウイルスFタンパク質の発現を測定することにより、ウイルス複製を観察した。2003年から2017年の間に収集されたRSウイルスA型（N=70）およびRSウイルスB型（N=49）の臨床分離株のパネルに対してIC_{50}値を計算した。各単離株のIC_{50}値をサブタイプの関数としてプロットした。各データセットを中央値と四分位範囲で示す。

5）Zhu Q, et al. Sci Transl Med. 2017;9(388):eaaj1928
本試験は、アストラゼネカ株式会社の子会社であるMedImmuneからの資金提供等による支援を受けた。
6）Zhu Q, et al. J Infect Dis. 2018;218(4):572-580
本試験は、アストラゼネカ株式会社の子会社であるMedImmuneからの資金提供等による支援を受けた。
7）社内資料：試験ID8897-0002、試験ID8897-0011、試験ID8897O-1516、試験ID8897O-1617、試験MDMN-20140127：培養細胞におけるRSV A及びB臨床分離株に対するニルセビマブ／1G7の中和活性
27）社内資料：試験ID8897-0033：*In vitro*におけるニルセビマブのFcを介したエフェクター機能の評価

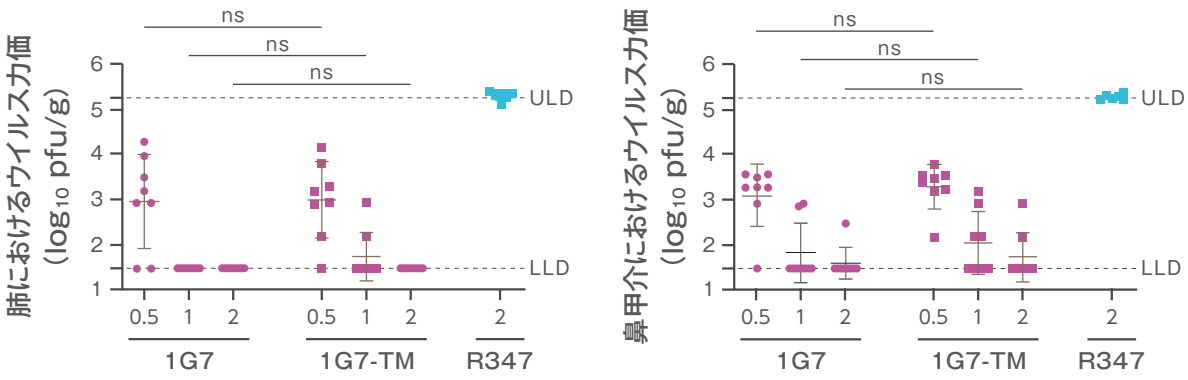
3）ニルセビマブの抗ウイルス活性及びRSウイルス感染に対する即時防御能（*in vivo*、コットンラット）[5, 28)]

*In vivo*における抗ウイルス活性及びRSウイルス感染に対する即時防御能を、コットンラットRSウイルス感染モデルで1G7を用いて評価しました。RSウイルスA型又はRSウイルスB型接種1日前に1G7を筋肉内投与したところ、上及び下気道におけるウイルス複製が完全に防御されました。

4）ニルセビマブの中和活性（*in vitro*、コットンラット）[29, 30)]

ニルセビマブは*in vitro*で固定化ヒトFcγR（FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB及びFcγRIII）に結合し、中和活性は親モノクローナル抗体の1G7及び1G7-TM（FcR結合能及びエフェクター機能を低下させるためにFc領域を改変したもの）と同程度でした[27)]。また、コットンラットRSウイルス感染モデルにおいて、1G7及び1G7-TMは肺及び鼻甲介のRSウイルス複製を同程度かつ用量依存的に減少させたことから、RSウイルス感染防御はFc介在性エフェクター機能ではなく中和活性によるものであることが強く示唆されました[29, 30)]。

コットンラットに1G7及び1G7-TMを予防的に投与し、RSウイルスA2を鼻腔内に接種した4日後の肺及び鼻甲介におけるウイルス量



【方法】1G7、1G7-TM、又はR347（陰性対照mAb）を予防投与したコットンラットの肺（左）及び鼻甲介（右）におけるウイルス力価をRSウイルスA2感染4日後にプラークアッセイで測定した。値は各群6～8匹の平均値±標準偏差を示す。水平破線は検出上限及び下限を示す。一元配置分散分析を用いた。

5）ニルセビマブの中和エスケープ変異株の解析（*in vitro*）[31, 32)]

培養細胞においてRSウイルスA2株及びRSウイルスB株をニルセビマブ存在下で3回継代し、ニルセビマブに対する中和エスケープ変異株を選択しました[31)]。

N67I:N208Yを有する遺伝子組換えRSウイルスA株の変異体は、ニルセビマブの中和作用に対する感受性が低下していました（野生株と比較してニルセビマブに対する感受性が103分の1に低下）。また、N208D又はN208S、K68N:N201S又はK68N:N208Sを有する遺伝子組換えRSウイルスB株の変異体は、ニルセビマブの中和作用に対する感受性が低下していました（それぞれ90,000分の1未満、24,000分の1未満、13,000分の1未満、90,000分の1未満に低下）[32)]。

中和エスケープ変異株で特定された耐性関連アミノ酸置換はいずれも、ニルセビマブの結合部位（62～69位及び196～212位のアミノ酸残基）内に位置しており[29)]、RSウイルスFタンパク質へのニルセビマブの結合力を低下させることが示されました。

5）Zhu Q, et al. Sci Transl Med. 2017;9(388):eaaj1928

本試験は、アストラゼネカ株式会社の子会社であるMedImmuneからの資金提供等による支援を受けた。

28）社内資料：試験ID8897-0006、試験ID8897-0007：コットンラットにおけるRSV A及びB実験室株に対するニルセビマブ／1G7の中和効力
29）社内資料：試験ID8897-0031：ヒトFcγ受容体（FcγR）に対するニルセビマブの結合親和性
30）社内資料：試験ID8897-0031：コットンラットにおけるRSV A及びB実験室株に対するニルセビマブ／1G7の中和効力
31）社内資料：試験ID8897-0003：耐性関連変異を特定するための*in vitro*でのニルセビマブ中和エスケープ変異株の選択
32）社内資料：試験ID8897-0011：耐性関連変異を特定するための*in vitro*でのニルセビマブ中和エスケープ変異株の選択

6）臨床でのウイルス学的サーベイランスによる耐性ウイルス評価[33, 34)]

ニルセビマブの結合部位における残基の保持を評価し、RSウイルスFタンパク質のシーケンス変異に関する経時的な出現頻度を確立することを目的として、2つのプロスペクティブ、受動的観察、多施設共同、RSウイルス分子学的サーベイランス試験（OUTSMART-RSV試験[33)]、INFORM試験[34)]）が実施されました。

その結果、観測されたRSウイルスFタンパク質のアミノ酸配列変異の頻度は低く（RSウイルスA変異株及びRSウイルスB変異株のアミノ酸残基で高度［99%超］に保存）、ニルセビマブ耐性に関連する置換を有する変異株の検出は1%未満でした。

2015年以来、ニルセビマブ結合部位のアミノ酸残基の多くは、RSウイルスA変異株のすべての部位（25部位）及びRSウイルスB変異株の25部位中22部位で高度（99%超）に保存されていました。

2017年以来、RSウイルスB変異株で検出されたニルセビマブ結合部位におけるI206M:Q209Rの同時置換は、ニルセビマブに対する完全な感受性を保持していました（I206M:Q209R、0.23倍の変化）。

2021年、流行が拡大したS211N置換についても、個別（対照の1.2倍の変化）及び同時置換（I206M:Q209R:S211N、0.5倍の変化）の両方でニルセビマブに対する感受性を保持していました。

33）社内資料：試験OUTSMART：RSV分子サーベイランス試験
34）社内資料：試験INFORM：RSV分子サーベイランス試験

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験（カニクイザル）[35)]

ICH S6（R1）ガイドライン及びICH S7Aガイドライン（「安全性薬理試験ガイドライン」）に従い、ニルセビマブの独立した安全性薬理試験は実施しませんでしたが、ニルセビマブの安全性薬理評価は、カニクイザルを用いたGLP適用の1ヵ月間反復投与毒性試験（試験1468-038）の一環として実施しました。ニルセビマブを雌雄のカニクイザル（3.1～4.2歳）に週1回（合計5回まで）50mg/kg静注内（IV）投与、300mg/kgIV投与又は300mg筋肉内（IM）投与したときの毒性を評価しました。ECGパラメータを治験薬投与時及び投与後28日の投与前及び投与24時間後、並びに回復期間終了時の剖検前に評価したところ、ニルセビマブに関連した有害な影響は認められませんでした。また、カニクイザルにおいて、ニルセビマブに関連する中枢神経系及び呼吸系への影響を示唆する一般状態の変化及び病理組織学的所見は認められませんでした。

毒性試験[36)]

1. 単回投与毒性試験（カニクイザル）

ニルセビマブについて独自の単回投与毒性試験は実施しませんでした。単回投与後の毒性は、カニクイザルを用いた1ヵ月間反復IV持続投与及びIM投与毒性試験（試験1468-038）の一部として評価しました。この試験の一般状態観察及び臨床検査に基づくと、ニルセビマブによる局所性及び全身性の有害な影響は認められませんでした。

2. 反復投与毒性試験（カニクイザル）

ニルセビマブの反復投与毒性を、カニクイザルを用いたGLP適用試験で評価しました（試験1468-038）。カニクイザルにニルセビマブを300mg/kg/週IVまで又は300mg/週IMの用量で週1回（合計5回）投与するとともに、25週間の回復期間をおいたところ、投与に関連した局所性及び全身性の有害な影響は認められませんでした。無毒性量（NOAEL）は300mg/kg/週IV及び300mg/週IMと判断されます。

反復投与毒性※1

動物種	投与期間（投与頻度）	性別	投与経路	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）	主な所見
カニクイザル	1ヵ月間（1回/週）	雌雄	IV投与及びIM投与	0（IV/IM）、50（IV）、300（IV）、300mg/頭（IM）※2	IV投与：300 IM投与：300mg/頭	特記なし

※1：GLP適用　※2：ニルセビマブ300mgを3mLの固定用量でIM投与した。

3. 遺伝毒性試験

ニルセビマブには遺伝子構成物質との相互作用はないと予想され、抗体製剤には遺伝毒性試験は必要ないと考えられることから、ICH S6（R1）ガイドライン［ICH S6（R1）2011］に従い、遺伝毒性の評価は実施しませんでした。

4. がん原性試験

ニルセビマブは非臨床モデル及びヒトに発現しないウイルス特異的標的に結合すること、また臨床使用時に間欠投与が予定されていることに基づき、がん原性試験は必要ないと考えられるため、ICH S6(R1)ガイドライン［ICH S6(R1)2011］に従い実施しませんでした。

5. 生殖発生毒性試験

ニルセビマブは非臨床モデル及びヒトに発現しないウイルス特異的標的に結合すること、また臨床での予定対象集団（乳幼児及び小児）に妊娠可能な女性は含まれないことから、ICH S6(R1)ガイドライン［ICH S6(R1) 2011］に従い、ニルセビマブについて、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験、並びに出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しませんでした。

6. 幼若動物を用いた毒性試験

幼若動物を用いた毒性試験でのニルセビマブの非臨床安全性は評価していません。GLP適用の1ヵ月間反復投与毒性試験（試験1468-038）において、若齢（3.1～4.2歳）のカニクイザルを用いてニルセビマブの検討を行った結果、発達中の器官系に対する被験物質関連の毒性及び薬理作用の可能性は認められませんでした。また、終了したいずれの非臨床安全性試験においても、受胎能並びに次世代児の成長及び／又は発達に対するニルセビマブ関連の影響の可能性は示されていません。

7. 局所刺激性試験（カニクイザル）

局所刺激性は1ヵ月間反復投与毒性試験（試験1468-038）の一部として評価しました。注射部位（IV及びIM）における紅斑／焼痂及び浮腫性の変化を皮膚Draizeスコアに基づいて評価しました。ニルセビマブに関連した局所刺激性の兆候は認められませんでした。

8. その他の毒性試験

1）組織交差反応性試験

ニルセビマブの組織交差反応性を、「PTC in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibodies for Human Use（ヒトに対するモノクローナル抗体医薬品の製造及び試験におけるPTC）」で推奨されているように、3名の健康ヒトドナー由来凍結ヒト組織パネルを用いたGLP適用試験において免疫組織化学法により評価しました（試験20046491）。その結果、いずれの組織においてもニルセビマブによる染色は認められなかったことから、ニルセビマブは組織交差反応性を示さないことが明らかになりました。ニルセビマブの組織交差反応性を、若齢者、新生児及び胎児由来の特定のヒト組織（入手可能な検体数に応じて1組織につき1～3名のドナー）の凍結切片を用いたGLP適用試験において免疫組織化学法によりさらに評価したところ（試験20060018）、ニルセビマブによる染色は認められなかったことから、ニルセビマブは若齢者、新生児及び胎児由来の一連の正常ヒト組織に対して組織交差反応性を示さないことが明らかになりました。

2）抗原性

ニルセビマブについて独立した抗原性試験は実施しませんでしたが、ニルセビマブの抗原性を、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（試験1468-038）の一環として、ICH S8及びICH S6(R1)ガイドライン並びにICH S6ガイダンス及び企業向けガイダンス案「The Non-clinical Safety Evaluation of the Immunotoxic Potential of Drugs and Biologics（医薬品及び生物学的製剤の免疫毒性に関する非臨床安全性評価）」［ICH S8 2006、ICH S6(R1) 2011、FDA 2020］に従い評価しました。カニクイザルを用いたGLP適用の1ヵ月間反復投与毒性試験での免疫原性の分析において、投与期間中のいずれの時点においてもADA陽性と判定された動物はいませんでした。回復期間中に18頭（ニルセビマブ投与群の12頭及び溶媒対照群の6頭）中4頭がADA陽性と判定され、トキシコキネティクスに対する影響にはばらつきが認められました。

3）免疫毒性試験

ニルセビマブについて独立した免疫毒性試験は実施しませんでしたが、ニルセビマブの免疫毒性の有無を、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（試験1468-038）の一環としての標準的パラメータを用いて、ICH S8及びICH S6(R1)ガイドライン並びにICH S6ガイドライン及び企業向けガイダンス案「The Non-clinical Safety Evaluation of the Immunotoxic Potential of Drugs and Biologics」[ICH S8 2006、ICH S6(R1) 2011、FDA 2020]に従い評価しました。評価したパラメータには、ニルセビマブに関連した潜在的免疫毒性のエビデンスは認められませんでした。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ニルセビマブ（遺伝子組換え）（Nirsevimab（Genetical Recombination））（JAN）

分子量：約149,000

本質：本剤は、遺伝子組換え抗ヒトRSウイルス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。本剤は、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（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

構造式：

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

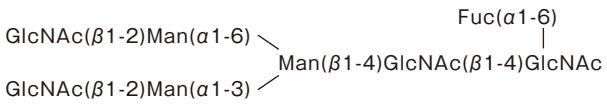
DIQMTQSPSS LSAAVGDRVT ITCQASQDIV NYLNWYQQKP GKAPKLLIYV
ASNLETGVPS RFSGSGSGTD FSLTISSLQP EDVATYYCQQ YDNLPLTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

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 KVSNKALPAP IEKTISKAKG
QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
SLSPGK

H鎖Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖N306：糖鎖結合；H鎖K456：部分的プロセシング
L鎖C214–H鎖C229, H鎖C235–H鎖C235, H鎖C238–H鎖C238：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6494}H_{10060}N_{1708}O_{2050}S_{46}$（タンパク質部分，4本鎖）
H鎖 $C_{2223}H_{3438}N_{582}O_{688}S_{17}$
L鎖 $C_{1024}H_{1596}N_{272}O_{337}S_{6}$

製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性[37)]

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	ガラス製シリンジ及びブロモブチルゴム製プランジャーストッパー	36箇月	規格内
加速試験	25±2℃/60±5%RH		3箇月	規格内
苛酷試験	40±2℃/75±5%RH		3箇月 （分解物の増加）	規格外
光安定性試験	総照度120万lux·h以上及び 総近紫外放射エネルギー200W·h/m^{2}以上		—	規格内

試験項目：純度試験、生物活性等

取扱い上の注意／包装／関連情報

取扱い上の注意

取扱い上の注意：本剤を落下若しくは損傷させた場合、外箱の安全シールが剥がれている場合、又は有効期限を超過している場合は使用しないこと。
激しく振とうしないこと。
凍結を避けること。
遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。
本剤を冷蔵庫から取り出した後は室温で保存し、8時間以内に使用すること。

規制区分：処方箋医薬品（注意ー医師等の処方箋により使用すること）

貯法：2～8℃で保存

有効期間：36箇月

包装

〈ベイフォータス® 筋注 50mg シリンジ〉
0.5mL［1 プレフィルドシリンジ］

〈ベイフォータス® 筋注 100mg シリンジ〉
1.0mL［1 プレフィルドシリンジ］



関連情報

承認番号：<ベイフォータス®筋注50mgシリンジ>30600AMX00127000
<ベイフォータス®筋注100mgシリンジ>30600AMX00128000

承認年月：2024年3月

薬価基準収載年月：2024年5月

販売開始年月：2024年5月

国際誕生年月：2022年10月

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。

保険給付上の注意：本剤は「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」に使用した場合に限り、保険給付される。

再審査期間満了年月：2032年3月（8年）

主要文献

1) Li Y, Wang X, et al. Lancet. 2022;399(10340):2047-64
2) 堤裕幸. 感染症学雑誌. 2005;79(11):857-63
3) Hall CB. N Engl J Med. 2001;344(25):1917-28
4) Giersing BK, et al. Vaccine. 2019;37(50):7355-62
5) Zhu Q, et al. Sci Transl Med. 2017;9(388):eaaj1928
6) Zhu Q, et al. J Infect Dis. 2018;218(4):572-580
7) 社内資料：試験ID8897-0002、試験ID8897-0011、試験ID8897O-1516、試験ID8897O-1617、試験MDMN-20140127：培養細胞におけるRSV A及びB臨床分離株に対するニルセビマブ／1G7 の中和活性
8) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（D5290C00004試験）（承認時評価資料）
9) Hammitt LL, et al. N Engl J Med. 2022;386(9):837-846
10) Muller WJ, et al. N Engl J Med. 2023;388(16):1533-1534
11) 社内資料：後期第Ⅱ相試験（D5290C00003試験）（承認時評価資料）
12) Griffin MP, et al. N Engl J Med. 2020;383(5):415-425
13) 社内資料：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（D5290C00005試験）（承認時評価資料）
14) Domachowske J, et al. N Engl J Med. 2022;386(9):892-894
15) Wilkins D, et al. Pediatrics. 2024;154(5):e2024067174.
16) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（D5290C00008試験）（承認時評価資料）
17) Domachowske J, et al. Pediatrics. 2024:e2024066508.
18) 社内資料：海外第I相試験（D5290C00002試験）
19) Griffin MP, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(3):e01714-e01716
20) 社内資料：バイオアベイラビリティ
21) 社内資料：吸収
22) 社内資料：排泄
23) 社内資料：試験ID8897-0011：RSV Fタンパク質の融合前の高次構造に対するニルセビマブ/1G7の結合親和性
24) Taleb SA, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018;37(10):1817-1827
25) Roopenian DC, et al. Nat Rev Immunol. 2007;7(9):715-725
26) Robbie GJ, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(12):6147-6153
27) 社内資料：試験ID8897-0033：*In vitro*におけるニルセビマブのFcを介したエフェクター機能の評価
28) 社内資料：試験ID8897-0006、試験ID8897-0007：コットンラットにおけるRSV A及びB実験室株に対するニルセビマブ／1G7の中和効力
29) 社内資料：試験ID8897-0031：ヒトFcγ受容体（FcγR）に対するニルセビマブの結合親和性
30) 社内資料：試験ID8897-0031：コットンラットにおけるRSV A及びB実験室株に対するニルセビマブ／1G7の中和効力
31) 社内資料：試験ID8897-0003：耐性関連変異を特定するための*in vitro*でのニルセビマブ中和エスケープ変異株の選択
32) 社内資料：試験ID8897-0011：耐性関連変異を特定するための*in vitro*でのニルセビマブ中和エスケープ変異株の選択
33) 社内資料：試験OUTSMART：RSV分子サーベイランス試験
34) 社内資料：試験INFORM：RSV分子サーベイランス試験
35) 社内資料：安全性薬理
36) 社内資料：毒性試験
37) 社内資料：品質に関する概括資料

製造販売業者の氏名又は名称及び住所／文献請求先及び問い合わせ先

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売
サノフィ株式会社
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

プロモーション提携
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
サノフィワクチンコールセンター
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-870-891
9:00-17:00　月～金（祝日・会社休日を除く）

e-MR
https://e-mr.sanofi.co.jp/

製造販売：サノフィ株式会社
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

プロモーション提携：アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

MAT-JP-2309068-6.0-08/2025
2025年8月作成