

●

抗RSウイルスヒトモノクローナル抗体製剤 バイフォータス[®]筋注 臨床試験成績等の概要

●

第27回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会
予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会

2024年9月4日

サノフィ株式会社

製品概要

販売名	バイフォータス®筋注50mgシリンジ/バイフォータス®筋注100mgシリンジ
一般名	ニルセビマブ
効能または効果	<p>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</p> <p>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</p>
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

製品概要

効能又は効果に関連する注意

重篤なRSウイルス感染症のリスクを有する新生児、乳児及び幼児に使用する場合、以下のいずれかに該当することを確認した上で投与すること。

- 生後初回のRSウイルス感染流行期の、流行初期において
 - ・在胎期間28週以下の早産で、12カ月齢以下の新生児及び乳児
 - ・在胎期間29～35週の早産で、6カ月齢以下の新生児及び乳児
- 生後初回及び生後2回目のRSウイルス感染流行期の、流行初期において
 - ・過去6カ月以内に慢性肺疾患の治療を受けた24カ月齢以下の新生児、乳児及び幼児
 - ・24カ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患の新生児、乳児及び幼児
 - ・24カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児
 - ・24カ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児及び幼児

用法および用量

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。

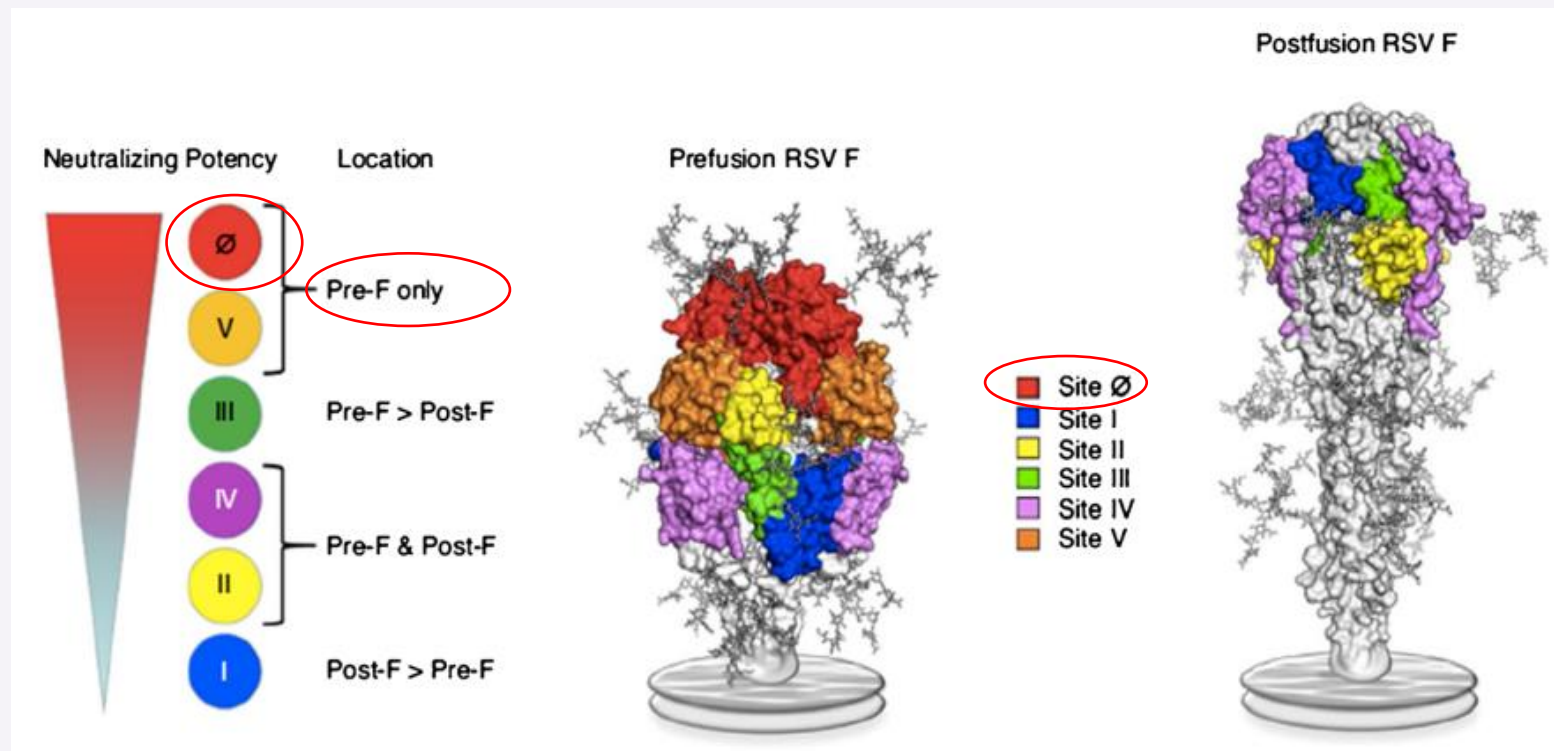
生後2回目のRSウイルス感染流行期には、通常、200mgを1回、筋肉内注射する。

予防接種の新たなモダリティ：モノクローナル抗体製剤

- 予防接種 (immunization)
 - **Active immunization** (抗原を注射し免疫を能動的に誘導)
 - **Passive immunization** (抗体などを注射し免疫を受動的に付与)
- Passive immunizationはactive immunizationで免疫を**十分に誘導できない者** (新生児・乳児) において遅延なく効果を発揮するための方法
- モノクローナル抗体製剤のようなpassive immunizationはactive immunizationが開発された当時は**存在せず**、長期間作用型モノクローナル抗体が承認されるまでは**作用時間の制限**があった。

ニルセビマブについて

- RSウイルスに対する完全ヒトモノクローナル抗体製剤
- YTE substitutionというアミノ酸配列の配列変更
→半減期を大幅に伸ばした
- RSウイルスのFタンパクのsite \emptyset というエピトープに結合
- 宿主細胞の細胞膜との融合を阻害してウイルスを中和
- 筋注用pre-filled syringe



ニルセビマブの臨床試験

COVID-19パンデミック開始



2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023

早期の臨床試験^{1,2}

海外後期第Ⅱ相試験³
在胎週数 ≥29~<35
の早産児

国際共同第Ⅲ相試験
(MELODY試験)^{4,5}
健康な正期産児・在胎週数≥35の後期早産児

日本を
含む

早産児
先天性心疾患
慢性肺疾患

国際共同第Ⅱ / Ⅲ相試験
(MEDLEY試験)⁶
パリビズマブ (シナジス) 適応患者

日本を
含む

国際共同第Ⅲ相試験
(MUSIC試験)⁷
免疫不全のある児

日本を
含む

早産児や基礎疾患を有する児だけでなく、
健康な正期産児を対象として開発

海外後期
第Ⅲ相試験
(HARMONIE試験)⁸
正期産児・在胎週数≥35の後期早産児

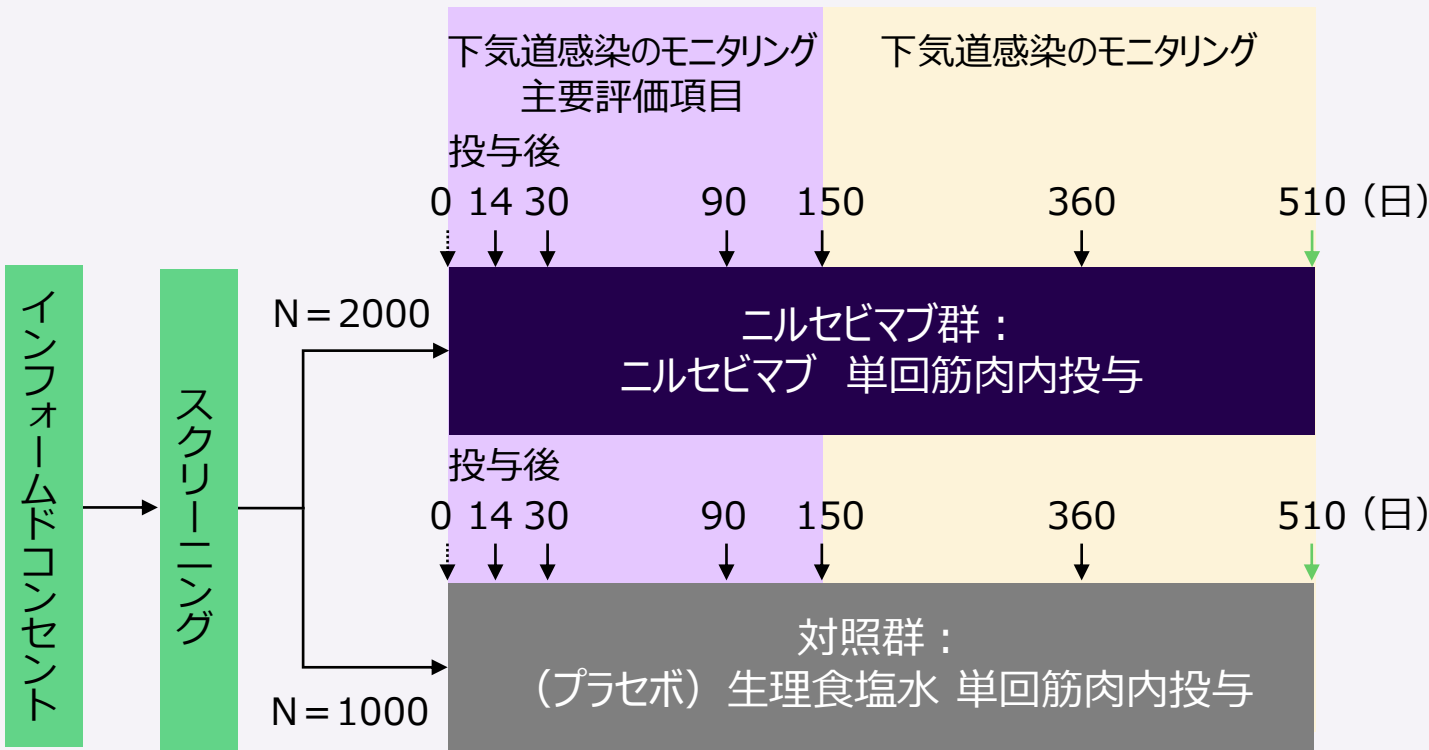
早産：22-37週 (22週未満は流産)
正期産：37-42週



1. Griffin MP, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61:e01714-16. 2. Domachowske JB, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37:886-92.
3. Griffin MP et al. *N Engl J Med* 2020; 383:415-25. 4. Hammitt LL et al. *N Engl J Med* 2022; 386:837-46.
5. Muller WJ, et al. *N Engl J Med* 2023; 388:1533-4. 6. Domachowske JB, et al. *N Engl J Med* 2022; 386:892-4.
7. Domachowske JB, et al. *Blood* 2023; 142:1173-5. 8. Drysdale SB, et al. *N Engl J Med* 2023;389:2425-35.

国際共同第Ⅲ相試験 (MELODY試験) デザイン

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

- 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など

↓ ランダム化及び投与
↓ 投与後のフォローアップ受診
↓ 電話による最終評価

日本人を含む、パリビズマブの適応のない健康な正期産児を対象としたピボタル試験

国際共同第Ⅲ相試験（MELODY試験） 受診を要したRSウイルスによる下気道感染の定義

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
<ul style="list-style-type: none"> ○ 中央検査機関によるRT-PCRで陽性 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 低音性連続性ラ音 ○ ラ音 ○ 断続性ラ音 ○ 喘鳴音 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 呼吸数の増加^a ○ 低酸素血症^b ○ 急性低酸素症又は換気不全 ○ 新規発現の無呼吸 ○ 鼻腔開大 ○ 陥凹呼吸 ○ 呻吟発生 ○ 呼吸困難による脱水

RT-PCR : Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (逆転写ポリメラーゼ連鎖反応)

a 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)

b 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)

国際共同第Ⅲ相試験 (MELODY試験)

対象 (ITT集団) ①

- COVID-19パンデミックにより、規制当局と相談の元、一時的に中断
- Primary cohortは一時中断前 (2019-2020 season) 、secondary cohortは再開後

項目、n (%)	Primary cohort (COVID-19パンデミック前の登録被験者)			Secondary cohort (COVID-19パンデミックの 制限解除後の登録被験者)			All subjects (primary cohort+secondary cohort)		
	ニルセビマブ群 N=994	対照群 N=496	合計 N=1,490	ニルセビマブ群 N=1,015	対照群 N=507	合計 N=1,522	ニルセビマブ群 N=2,009	対照群 N=1,003	合計 N=3,012
ランダム化時の月齢									
3.0ヵ月以下	577/994 (58.0)	285/496 (57.5)	862/1,490 (57.9)	613/1,015 (60.4)	303/507 (59.8)	916/1,522 (60.2)	1,190/2,009 (59.2)	588/1,003 (58.6)	1,778/3,012 (59.0)
3.0ヵ月超、 6.0ヵ月以下	317/994 (31.9)	162/496 (32.7)	479/1,490 (32.1)	319/1,015 (31.4)	161/507 (31.8)	480/1,522 (31.5)	636/2,009 (31.7)	323/1,003 (32.2)	959/3,012 (31.8)
6.0ヵ月超	100/994 (10.1)	49/496 (9.9)	149/1,490 (10.0)	83/1,015 (8.2)	43/507 (8.5)	126/1,522 (8.3)	183/2,009 (9.1)	92/1,003 (9.2)	275/3,012 (9.1)
在胎期間									
35週以上、37週未満	132/993 (13.3)	76/495 (15.4)	208/1,488 (14.0)	107/1,015 (10.5)	46/507 (9.1)	153/1,522 (10.1)	239/2,008 (11.9)	122/1,002 (12.2)	361/3,010 (12.0)
37週以上	861/993 (86.7)	419/495 (84.6)	1,280/1,488 (86.0)	908/1,015 (89.5)	461/507 (90.9)	1369/1,522 (89.9)	1,769/2,008 (88.1)	880/1,002 (87.8)	2,649/3,010 (88.0)
性別 女性、n (%)	464/994 (46.8)	257/496 (51.8)	721/1,490 (48.4)	474/1,015 (46.7)	243/507 (47.9)	717/1,522 (47.1)	938/2,009 (46.7)	500/1,003 (49.9)	1,438/3,012 (47.7)
体重									
5kg未満	403/992 (40.6)	192/496 (38.7)	595/1,488 (40.0)	397/1,014 (39.2)	200/507 (39.4)	597/1,521 (39.3)	800/2,006 (39.9)	392/1,003 (39.1)	1,192/3,009 (39.6)
5kg以上	589/992 (59.4)	304/496 (61.3)	893/1,488 (60.0)	617/1,014 (60.8)	307/507 (60.6)	924/1,521 (60.7)	1,206/2,006 (60.1)	611/1,003 (60.9)	1,817/3,009 (60.4)

国際共同第Ⅲ相試験 (MELODY試験) 対象 (ITT集団) ②

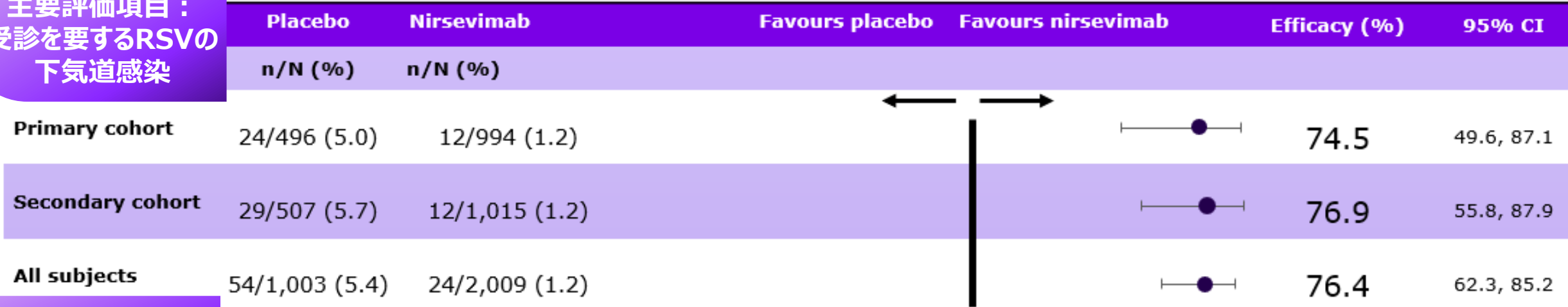
項目、n (%)	Primary cohort (COVID-19パンデミック前の登録被験者)			Secondary cohort (COVID-19パンデミックの 制限解除後の登録被験者)			All subjects (primary cohort+secondary cohort)		
	ニルセビマブ群 N=994	対照群 N=496	合計 N=1,490	ニルセビマブ群 N=1,015	対照群 N=507	合計 N=1,522	ニルセビマブ群 N=2,009	対照群 N=1,003	合計 N=3,012
人種*									
アメリカンインディアン 又は アラスカ先住民	57/991 (5.8)	26/496 (5.2)	83/1,487 (5.6)	35/1,015 (3.4)	26/507 (5.1)	61/1,522 (4.0)	92/2,006 (4.6)	52/1,003 (5.2)	144/3,009 (4.8)
アジア人	36/991 (3.6)	18/496 (3.6)	54/1,487 (3.6)	73/1,015 (7.2)	32/507 (6.3)	105/1,522 (6.9)	109/2,006 (5.4)	50/1,003 (5.0)	159/3,009 (5.3)
黒人又はアフリカ系 アメリカ人	286/991 (28.9)	136/496 (27.4)	422/1,487 (28.4)	13/1,015 (1.3)	2/507 (0.4)	15/1,522 (1.0)	299/2,006 (14.9)	138/1,003 (13.8)	437/3,009 (14.5)
ハワイ先住民又は その他の太平洋諸島 出身者	6/991 (0.6)	5/496 (1.0)	11/1,487 (0.7)	9/1,015 (0.9)	3/507 (0.6)	12/1,522 (0.8)	15/2,006 (0.7)	8/1,003 (0.8)	23/3,009 (0.8)
白人	524/991 (52.9)	272/496 (54.8)	796/1,487 (53.5)	528/1,015 (52.0)	269/507 (53.1)	797/1,522 (52.4)	1,052/2,006 (52.4)	541/1,003 (53.9)	1,593/3,009 (52.9)
その他又は複数カテゴリ	82/991 (8.3)	39/496 (7.9)	121/1,487 (8.1)	357/1,015 (35.2)	175/507 (34.5)	532/1,522 (35.0)	439/2,006 (21.9)	214/1,003 (21.3)	653/3,009 (21.7)

*各人種カテゴリは、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た。「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。

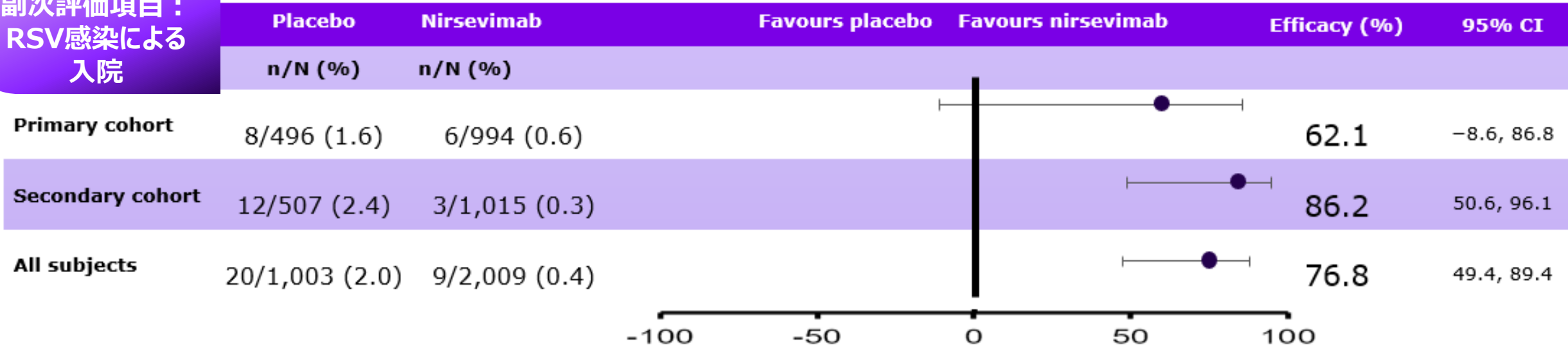
国際共同第Ⅲ相試験 (MELODY試験)

有効性

主要評価項目：
受診を要するRSVの
下気道感染



副次評価項目：
RSV感染による
入院



国際共同第Ⅲ相試験 (MELODY試験)

安全性

投与360日までにいずれかの群で10%以上発現した有害事象 (全体集団)

事象	All subjects (primary cohort + secondary cohort)		
	ニルセビマブ群 (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)

- 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、ニルセビマブ群で1.3% (25例)、対照群で1.5% (15例) であった。
 - 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、ニルセビマブ群で4例 (0.2%)、対照群で3例 (0.3%) に認められた。

国際共同第Ⅲ相試験（MELODY試験）

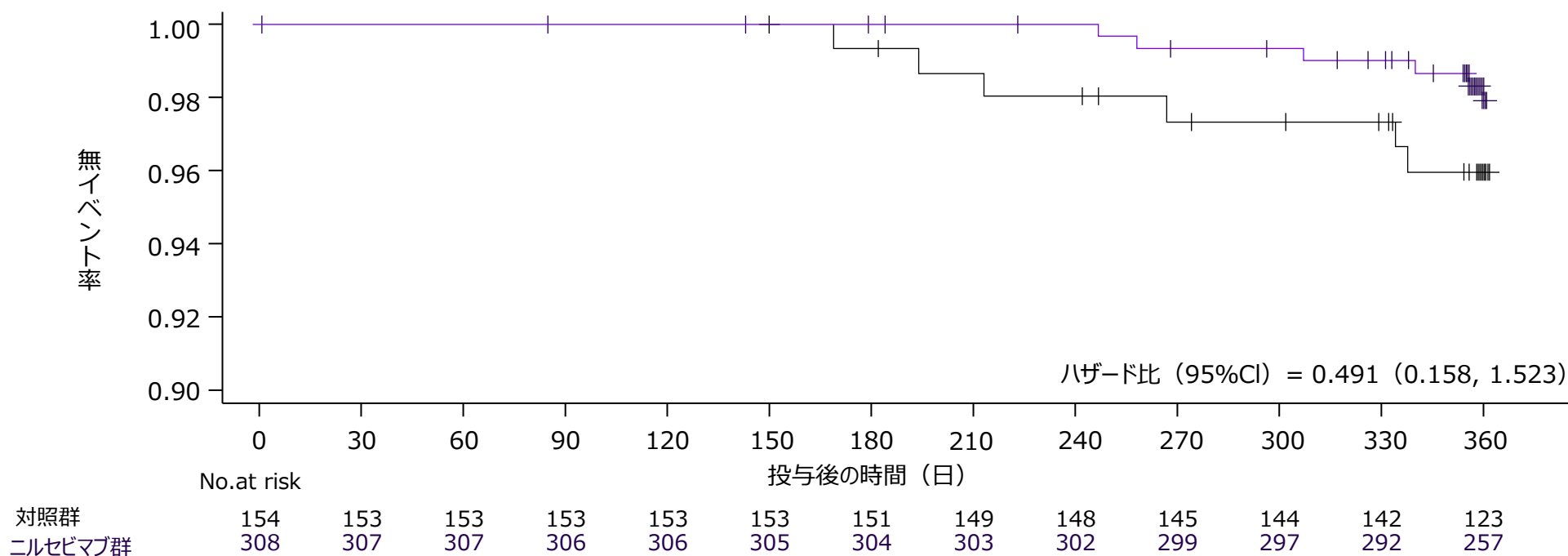
安全性

- 重篤な有害事象
 - 重篤な有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群7.5%、対照群8.3%であった。
 - 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（ニルセビマブ群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%）であった。
 - ニルセビマブ群では、治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は認められなかった。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た。
- 死亡に至った有害事象
 - 投与後360日までに4例の死亡が報告され、いずれもニルセビマブ群の被験者であった。内訳は、胃腸炎による死亡2例、頭蓋底骨折による死亡1例、原因不明1例であった。
 - 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なかった。

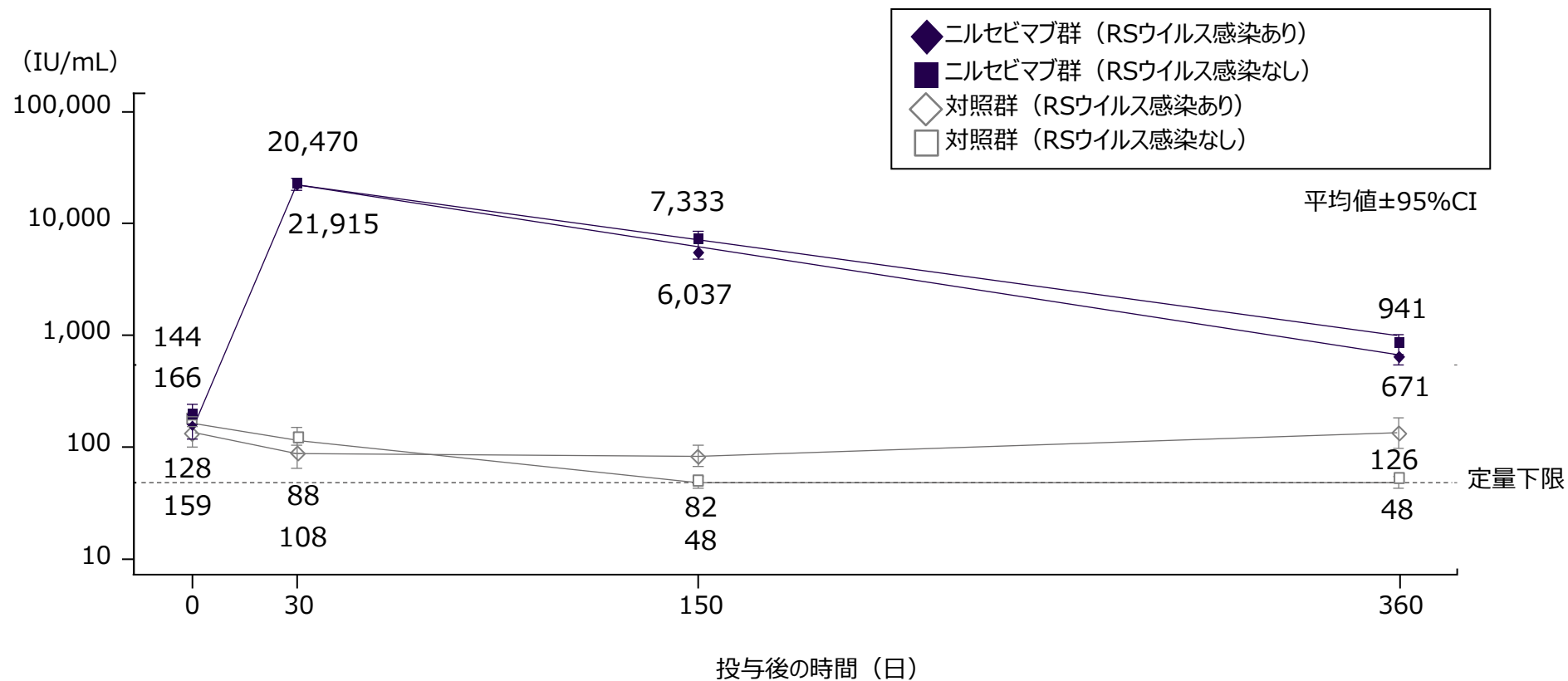
安全性プロファイルは対照群（プラセボ）と同様

国際共同第Ⅲ相試験（MELODY試験） 南アフリカにおける探索的解析

- 南アフリカ（2020年の南半球）では、COVID-19パンデミック対策による行動制限により例年みられるRSウイルスの流行がなかったため、南アフリカの被験者はニルセビマブ投与から5か月間RSウイルスへの曝露がなく、未感染のままであった。しかし、行動制限の解除後に被験者のRSウイルスへの曝露により、RSウイルス流行シーズンが遅れて到来した。
- 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発生率はニルセビマブ群で6/308（1.9%）、プラセボ群で6/154（3.9%）であった。



国際共同第Ⅲ相試験（MELODY試験） 薬力学：血清中抗RSウイルス中和活性

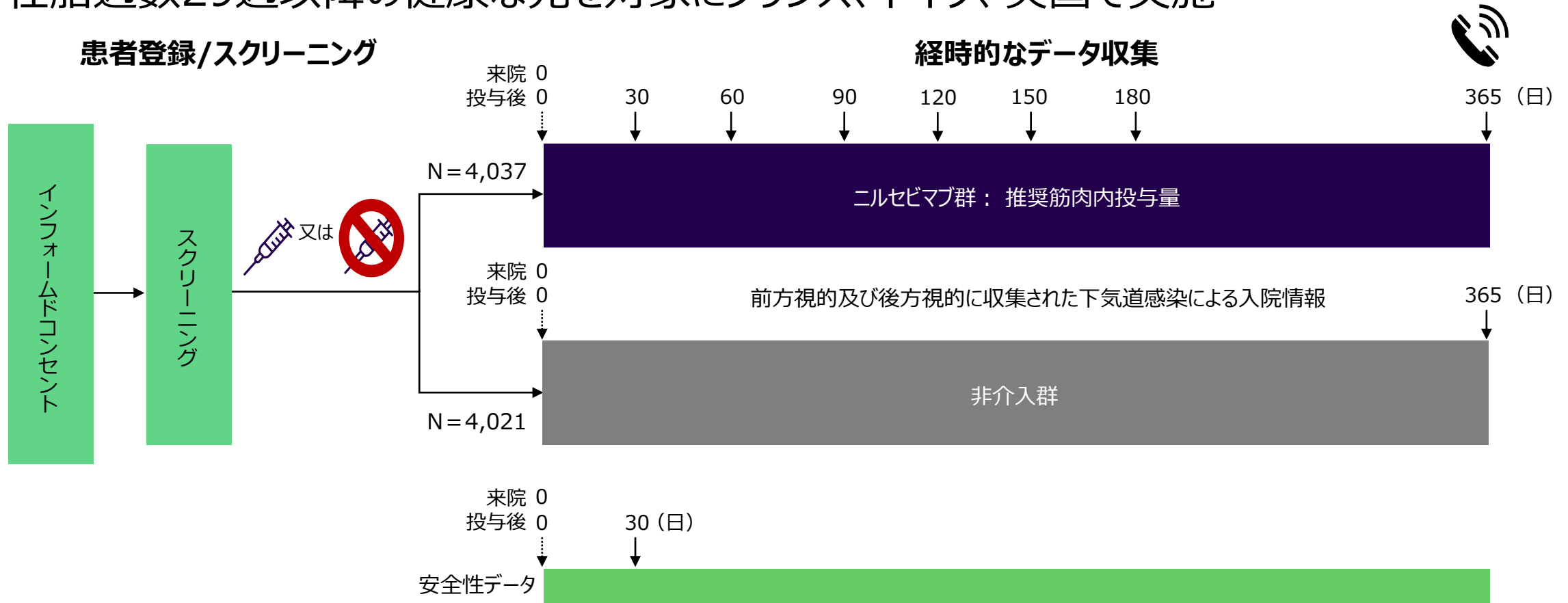


N : ニルセビマブ群 (RSウイルス感染あり)	64	39	58	56
N : ニルセビマブ群 (RSウイルス感染なし)	1851	1181	1725	1681
N : 対照群 (RSウイルス感染あり)	93	72	80	80
N : 対照群 (RSウイルス感染なし)	865	624	810	778

ニルセビマブ接種群において、中和抗体価は、ベースラインと比較して接種150日後に50倍以上、接種360日後においても7倍程度であった。

海外後期第Ⅲ相試験 (HARMONIE試験) デザイン

- 多施設、ランダム化、非盲検、非予防介入対照、単回投与試験
- 在胎週数29週以降の健康な児を対象にフランス、ドイツ、英国で実施



欧米において、シーズンを通して組み入れを実施し、主要評価項目として、入院を伴うRSウイルスによる下気道感染の発現を検討したランダム化比較試験

海外後期第Ⅲ相試験 (HARMONIE試験) 対象 (ITT集団) ①

	ニルセビマブ群 (N=4,037)	非介入群 (N=4,021)	全体 (N=8,058)
月齢 (月)			
平均月齢 (標準偏差)	4.53 (3.34)	4.48 (3.30)	4.51 (3.318)
月齢群 (月)、n (%)			
3.0ヵ月以下	1,962 (48.6)	1,954 (48.6)	3,916 (48.6)
3.0ヵ月超、6.0ヵ月以下	959 (23.8)	953 (23.7)	1,912 (23.7)
6.0ヵ月超	1,116 (27.6)	1,114 (27.7)	2,230 (27.7)
性別、n (%)			
男性	2,087 (51.7)	2,108 (52.4)	4,195 (52.1)
女性	1,950 (48.3)	1,913 (47.6)	3,863 (47.9)
出生時の在胎週数 (週)、n(%)			
37週未満	567 (14.0)	541 (13.5)	1,108 (13.8)
37週以上	3,434 (85.1)	3,434 (85.4)	6,868 (85.2)
欠損	36 (0.9)	46 (1.1)	82 (1.0)

海外後期第Ⅲ相試験 (HARMONIE試験) 対象 (ITT集団) ②

	ニルセビマブ群 (N=4,037)	非介入群 (N=4,021)	全体 (N=8,058)
ベースライン時の体重、n(%)			
5kg未満	1,537 (38.1)	1,524 (37.9)	3,061 (38.0)
5kg以上	2,500 (61.9)	2,497 (62.1)	4,997 (62.0)
新生児、n (%)			
新生児	946 (23.4)	963 (23.9)	1,909 (23.7)
国籍、n (%)			
フランス	1,090 (27.0)	1,087 (27.0)	2,177 (27.0)
ドイツ	895 (22.2)	894 (22.2)	1,789 (22.2)
イギリス	2,052 (50.8)	2,040 (50.7)	4,092 (50.8)
出生時の分類、n (%)			
流行シーズン中に出生	2,001 (49.6)	2,025 (50.4)	4,026 (50.0)
流行シーズン外に出生	2,036 (50.4)	1,996 (49.6)	4,032 (50.0)

海外後期第Ⅲ相試験 (HARMONIE試験) 有効性

- シーズン前に生まれた児が4032名 (50.0%)、シーズン中に生まれた児が4026名 (50.0%)

	ニルセビマブ群 (N=4,037)	非介入群 (N=4,021)	有効性 (%) (95% CI)
RSV下気道感染による入院 (主要評価項目)	11 (0.3%)	60 (1.5%)	83.2% (67.8, 92.0)
RSVによる重症な下気道感染* (副次評価項目)	5 (0.1%)	19 (0.5%)	75.7% (32.8, 92.9)
全ての下気道感染による入院 (副次評価項目)	45 (1.1%)	98 (2.4%)	58.0% (39.7, 71.2)

*RSV LRTI hospitalisation with oxygen saturation <90% and oxygen supplementation.

RSV下気道感染による入院等に対して一貫した有効性

海外後期第Ⅲ相試験 (HARMONIE試験)

安全性

投与30日までにいずれかの群で1%以上発現した有害事象 (全体集団)

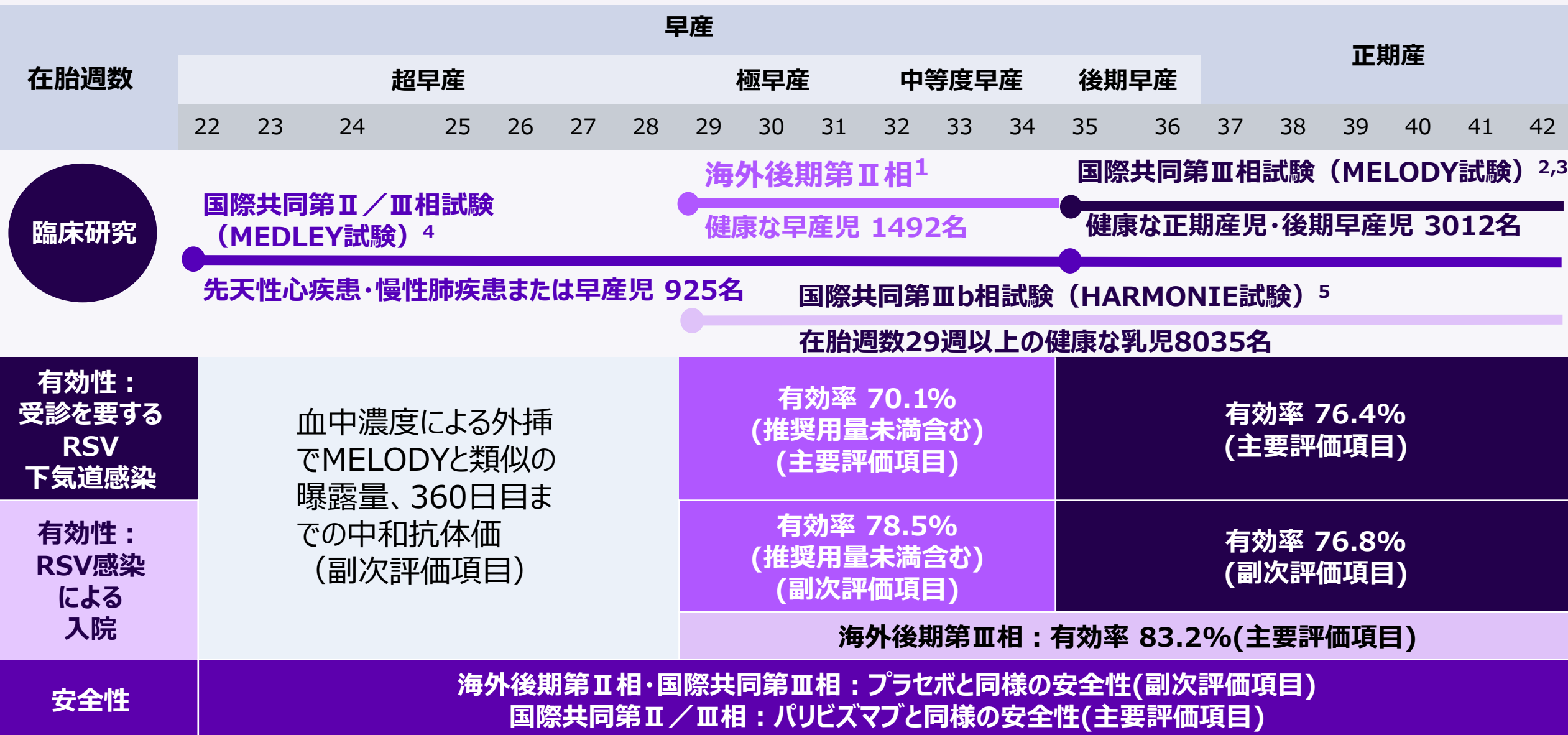
有害事象の分類	ニルセビマブ群 (N=4,015) n (%)	非介入群 (N=4,020) n (%)
器官別大分類及び基本語ごとの受診を要した有害事象#	1,185 (29.5)	1,102 (27.4)
皮膚及び皮下組織障害	94 (2.3)	89 (2.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態	119 (3.0)	88 (2.2)
発熱	101 (2.5)	77 (1.9)
感染症及び寄生虫症	863 (21.5)	799 (19.9)
鼻咽喉頭炎	192 (4.8)	173 (4.3)
細気管支炎	98 (2.4)	143 (3.6)
結膜炎	114 (2.8)	92 (2.3)
ウイルス感染	96 (2.4)	75 (1.9)
耳感染症	82 (2.0)	79 (2.0)
上気道感染症	55 (1.4)	60 (1.5)
鼻炎	53 (1.3)	39 (1.0)
気管支炎	43 (1.1)	46 (1.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	184 (4.6)	196 (4.9)
咳	94 (2.3)	107 (2.7)
鼻漏	58 (1.4)	69 (1.7)
鼻閉	43 (1.1)	32 (0.8)
胃腸障害	168 (4.2)	151 (3.8)
下痢	48 (1.2)	42 (1.0)
胃食道逆流症	46 (1.1)	41 (1.0)

海外後期第Ⅲ相試験（HARMONIE試験） 安全性

- 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、ニルセビマブ群で2.1%（86例）であった（対照群は非介入であるため該当なし）。
- 重篤な有害事象
 - 重篤な有害事象の発現割合は、ニルセビマブ群2.2%、対照群1.7%であった。
 - いずれかの投与群で0.5%超の重篤な有害事象は認めなかった。
 - ニルセビマブ群では、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点頭てんかんが認められた（ただし、サンプルサイズから想定される自然発生率の範囲内）。対照群では、治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は認められなかった。
- 死亡に至った有害事象
 - 両群で報告されなかった。

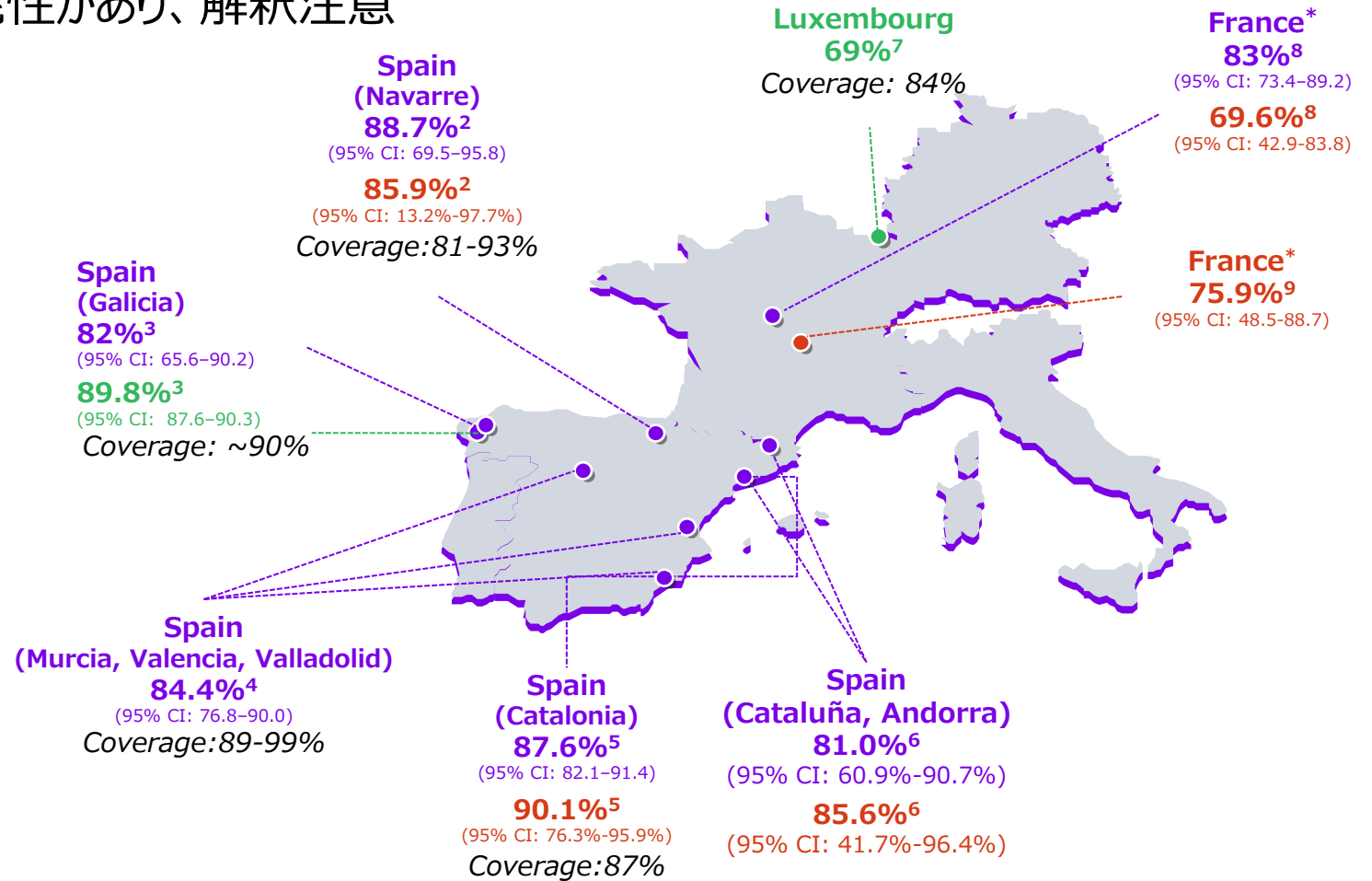
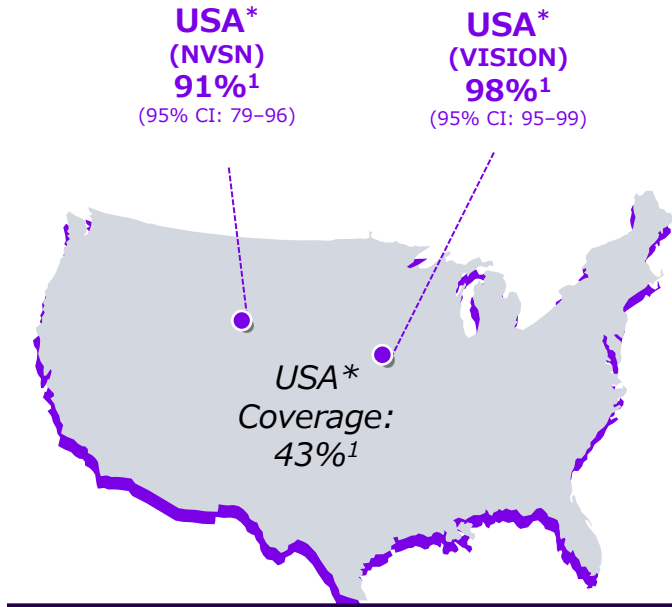
暫定結果において、安全性プロファイルはMELODY試験の結果と同様であった

ニルセビマブの有効性・安全性まとめ



欧米諸国で導入後の観察研究におけるRSV関連入院に対する有効性 (effectiveness)

実社会における評価が可能である一方、観察研究としてのバイアスや交絡の可能性があり、解釈注意



臨床的アウトカムと文字色

RSV関連入院に対する有効性#

RSV関連ICU入室に対する有効性#

RSV関連入院による相対リスク減
(ニルセビマブ導入前の過去データと比較)

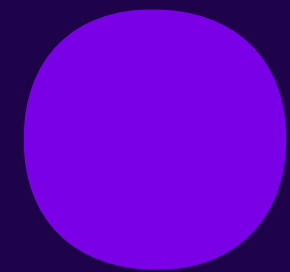
* Demand in France & US exceeded supply available
Immunized vs non-immunized

2023-2024シーズンにおける高い接種率と臨床試験の有効性を裏付ける結果

定期接種化に向けた供給準備の考え方

- 本予防接種は、早産児や基礎疾患を有する児だけでなく、健康な正期産児を対象として開発された。
- 有効性・安全性の観点から、有用性は高いと考えられる。
- 健康な正期産児を含めた集団における費用対効果については今後検討されると考えられる。
- 本予防接種が、仮にすべての新生児・乳児等を対象として定期接種化され、その後のシェアが急速に最大化し、その状態が維持された場合においても、安定供給を行うことを目指して準備を進めている。

補足資料

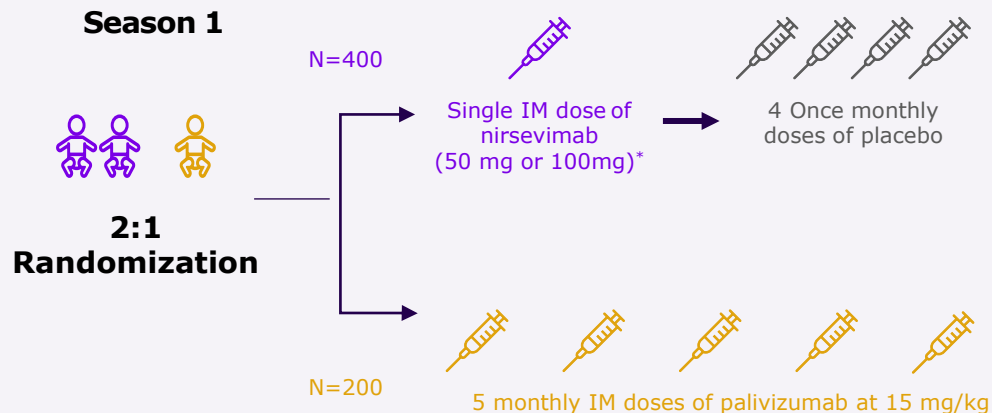


国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MEDLEY試験)

デザイン

多施設、ランダム化、二重盲検、パリバズマブ対照試験

早産児
コホート



主要評価項目

- 投与後360日までの安全性及び忍容性

副次評価項目

- 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など

先天性心疾患・
慢性肺疾患
コホート



先天性心疾患 (CHD)
慢性肺疾患 (CLD)

sanofi

*50 mg in infants <5 kg and 100 mg in infants ≥5 kg

[†]In season 2, single IM dose of nirsevimab was administered in 2 or 3 injections on the basis of weights as palivizumab for maintaining the blind

5 monthly IM doses of palivizumab at 15 mg/kg 26

Domachowske J, et al. N Engl J Med. 2022; 386:892-894.

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MEDLEY試験)

対象 (ITT集団)

生後初回シーズン

項目、n (%)		全体 (N=925)		早産児コホート (N=615)		CLD/CHDコホート (N=310)	
		ニルセビマブ群 (N=616)	パリビズマブ群 (N=309)	ニルセビマブ群 (N=407)	パリビズマブ群 (N=208)	ニルセビマブ群 (N=209)	パリビズマブ群 (N=101)
月齢	3ヵ月以下	274 (44.5)	144 (46.6)	214 (52.6)	113 (54.3)	60 (28.7)	31 (30.7)
	3ヵ月超、6ヵ月以下	210 (34.1)	101 (32.7)	126 (31.0)	59 (28.4)	84 (40.2)	42 (41.6)
	6ヵ月超	132 (21.4)	64 (20.7)	67 (16.5)	36 (17.3)	5 (31.1)	28 (27.7)
性別	女性	297 (48.2)	133 (43.0)	201 (49.4)	93 (44.7)	96 (45.9)	40 (39.6)
体重	5kg未満	344 (56.1)	174 (57.2)	243 (60.0)	123 (59.7)	101 (48.6)	51 (52.0)
	5kg以上	269 (43.9)	130 (42.8)	162 (40.0)	83 (40.3)	107 (51.4)	47 (48.0)
人種 ^a	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)	11 (2.7)	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア人	36 (5.8)	14 (4.5)	26 (6.4)	9 (4.3)	10 (4.8)	5 (5.0)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	59 (9.6)	29 (9.4)	49 (12.0)	24 (11.6)	10 (4.8)	5 (5.0)
	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)	3 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.3) ^c	
	白人	483 (78.4)	249 (80.8)	305 (74.9)	160 (77.3)	178 (85.2)	89 (88.1)
	その他 / 複数カテゴリ ^b	23 (3.7)	10 (3.2)	13 (3.2)	8 (3.8)	10 (4.8)	2 (2.0)

a 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た。

b 複数の人種カテゴリを選択した被験者は「複数カテゴリ」にカウントした。

c いずれかの投与群 (ニルセビマブ群、パリビズマブ群) に1例又は複数の被験者がいる場合は、試験の盲検化を維持するために両方の投与群にまたがって表示した。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MEDLEY試験)

安全性

投与360日までにいずれかの群で10%以上発現した有害事象 (全体集団)

事象	MEDLEY試験併合コホート	
	ニルセビマブ群 (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)

- 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、ニルセビマブ群で1.6% (10例)、対照群で2.0% (6例) であった。
 - 主な治験薬に関連すると判断された有害事象は、激越 (ニルセビマブ群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) であった。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MEDLEY試験）

安全性

- 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、ニルセビマブ群で13.0%（80/614例）、パリビズマブ群で12.5%（38/304例）であった。
 - 主な重篤な有害事象（ニルセビマブ群で3例以上）は、細気管支炎（ニルセビマブ群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）であった。
 - 治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は認められなかった。
- 死亡に至った有害事象
 - 生後初回シーズンではニルセビマブ群で5例の死亡が報告され、その内訳は早産児コホートで2例（細気管支炎及びCOVID-19）、CLD/CHDコホートで3例（うっ血性心不全、心原性ショック及び肺炎）であった。パリビズマブ群ではCLD/CHDコホートで1例（細気管支炎）の死亡が報告された。
 - 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た。

安全性プロファイルはパリビズマブと同様

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MEDLEY試験） 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発現

生後初回シーズンにおいて、7例が投与後150日までに受診を要したRSウイルスによる下気道感染を発現した。

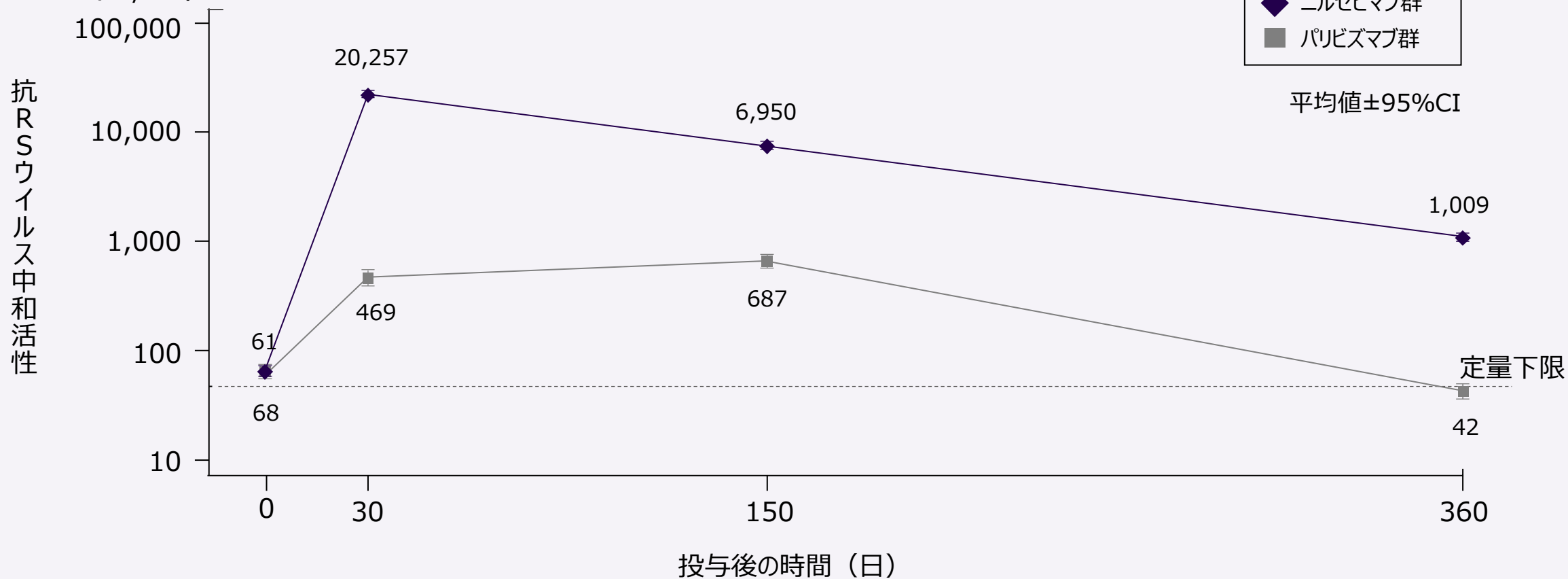
- ニルセビマブ群：4/616（0.6%）
- パリビズマブ群：3/309（1.0%）

n (%)	早産児コホート（N=615）		CLD/CHDコホート（N=310）	
	パリビズマブ群 （N=208）	ニルセビマブ群 （N=407）	パリビズマブ群 （N=101）	ニルセビマブ群 （N=209）
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発現	1（0.5）	2（0.5）	2（2.0）	2（1.0）

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MEDLEY試験）

薬力学：血清中抗RSウイルス中和活性

生後初回シーズン (IU/mL)



N: ニルセビマブ群

585

246

549

520

N: パリビズマブ群

289

114

261

255

sanofi

※MEDLEY試験においては中和抗体価の測定を実施したが、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いない。