

## 日本におけるニルセビマブの使用に関するコンセンサスガイドライン

日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会

### 改訂の要点

海外の先進諸国では National Immunization Program 等に組み入れられた取り組みが行われているため、海外の現状をアップデートした。

### はじめに

抗RSウイルスヒトモノクローナル抗体製剤「ニルセビマブ（Nirsevimab：商品名 ベイフォータス筋注 50 mg シリンジ、同筋注 100 mg シリンジ）、一般名 筋肉内注射用ニルセビマブ（遺伝子組換え）製剤」はRSウイルス（Respiratory Syncytial Virus）に対する長期間作用型のヒトIgG1モノクローナル抗体である。わが国でも2024年3月26日に薬機法に基づいて製造販売承認がなされ、同年5月22日から現場での実際の使用が可能となった。本剤の投与に際しては、本剤添付文書上の〈5. 効能又は効果に関連する注意〉に「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」と記載されており、今回、日本小児科学会が関連学会の協力のもと、「日本におけるRSウイルス感染症に対する抗体製剤・ワクチンの使用に関するコンセンサスガイドライン検討ワーキンググループ（以下、WG）」を組織した。WGは、システムティックレビューを実施できるだけの科学的根拠が十分でないことを前提に、関連各学会と協議の上で可能な限り最新のエビデンスを取り入れ、現在の医療状況を反映したコンセンサスに基づく「日本におけるニルセビマブの使用に関するコンセンサスガイドライン」をまとめた。

ニルセビマブの効能又は効果は添付文書<sup>1)</sup>上、二つの効能又は効果をもつため、下記の違いについて厳重に注意する必要がある。

1. 生後初回又は2回目のRSウイルス感染流行期の重篤なRSウイルス感染症のリスクを有する新生児、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

1.は、対象をハイリスク児に限定したRSウイルス感染による下気道疾患の「発症抑制」、すなわちハイリスク児の重症化抑制を目的とするもので健康保険適用である。

2.は、対象をハイリスク児に限定せず、すべての新生児及び乳児としてRSウイルス感染による下気道疾患の「予防」を目的とするもので健康保険適用外（自費診療）となる。

\*効能又は効果に〔RSウイルス感染による下気道疾患の予防〕があることで、すべての新生児及び乳児のRSウイルス予防戦略に寄与する可能性を持つが、現段階では健康保険適用外（自費診療）であることを十分認識し、保護者に説明した上で、使用を検討する必要がある。

る。

コンセンサスガイドラインは診療行為の選択肢を示すひとつの参考資料であって、患者の保護者と医療者は協働して最良の診療を選択する裁量が認められるべきである<sup>2)</sup>。このガイドラインについても作成趣旨を理解した上での活用をお願いしたい。

日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会

「日本におけるRSウイルス感染症に対する抗体製剤・ワクチンの使用に関するコンセンサスガイドライン検討ワーキンググループ」

日本小児科学会：森岡一朗（委員長）、多屋馨子、宮入 烈、齋藤昭彦、塚原宏一

日本感染症学会：永井英明、氏家無限

日本産科婦人科学会：川名 敬

日本新生児育成医学会：森岡一朗、野崎昌俊（副委員長）

日本小児呼吸器学会：岡田邦之、吉原重美

日本小児感染症学会：森 雅亮

日本小児循環器学会：山岸敬幸

アドバイザー：岡田賢司

## 総論

### 1. ニルセビマブの製剤特性と効能又は効果<sup>1)</sup>

ニルセビマブは、RSウイルスが宿主細胞に感染する際に重要なFタンパク質に特異的に結合してRSウイルスを中和し、RSウイルスの複製が抑制されることによりRSウイルスによる下気道疾患の発症を抑制する抗RSウイルスヒトモノクローナル抗体製剤である。血清中の消失半減期の延長を目的として、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、本剤の投与頻度は1流行期当たり1回に低減されている。また、ニルセビマブはサイトφというエピトープに結合するが、ここに結合する抗体は中和活性が高いとされる（パリビズマブはサイトIIという部位に結合する）<sup>3)</sup>。

ニルセビマブの国内承認申請において、有効性及び安全性に関する主な評価資料として、以下の臨床試験成績が提出された<sup>1)</sup>。（以下(1)～(4)については別添で詳述）

#### (1) 海外後期第II相試験（D5290C00003 試験）

在胎期間29週以上35週未満で生後初回のRSウイルス感染流行期を迎える健康な新生児及び乳児を対象

#### (2) 国際共同第III相試験（D5290C00004 [MELODY 試験]）

在胎期間35週以上（日本では在胎36週以上）で生後初回のRSウイルス感染流行期を迎える健康な新生児及び乳児を対象

(3) 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (D5290C00005 [MEDLEY 試験])

生後初回の RS ウイルス感染流行期を迎える早産児並びに生後初回又は 2 回目の RS ウイルス感染流行期を迎える慢性肺疾患 (chronic lung disease : CLD) 又は先天性心疾患 (congenital heart disease: CHD) を有する新生児、乳児及び幼児を対象とした実薬 (パリビズマブ) 対照ランダム化二重盲検群間比較試験

(4) 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])

生後初回又は 2 回目の RS ウイルス感染流行期を迎える免疫不全を有する 24 か月齢以下の新生児、乳児及び幼児を対象

承認された効能又は効果は以下の通りである<sup>1)</sup>。

- 生後初回又は 2 回目の RS ウイルス感染流行期の重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児、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 (健康保険適用)
- 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 (健康保険適用外、自費診療)

効能又は効果に関連する使用上の注意として、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場合は健康保険適用となる<sup>1)</sup>。

○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 か月齢以下の新生児及び乳児
- ・ 在胎期間 29～35 週の早産で、6 か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 か月以内に慢性肺疾患の治療を受けた 24 か月齢以下の新生児、乳児及び幼児
- ・ 24 か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 か月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児
- ・ 24 か月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児及び幼児

\*2024 年 3 月 26 日に、類薬のパリビズマブで、RS ウイルス感染症の重症化リスクの高い、肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症、神経筋疾患を有する 24 か月齢以下の新生児、乳児、幼児に対して効能又は効果が追加になり、パリビズマブについては健康保険適用になった<sup>4)</sup>。一方、これらについては、ニルセビマブについては健康保険適用にならない。

## 2. ニルセビマブの投与タイミングについて

RS ウイルス感染症の流行は気象条件等により変動し、地域ごと、シーズンごとで異なる<sup>5)</sup>。投与計画を立てるために、各都道府県における直近数年間の感染症発生動向調査に基づく RS ウイルス感染症の流行状況、定点当たり報告数 (注: RS ウイルス感染症は 2003 年 11

月 5 日から 5 類感染症定点把握疾患となり、定点当たり報告数は 2018 年から公表されている。) などから、流行開始時期を推測する方法が報告されている<sup>6)~8)</sup>。これらを参考にして、都道府県ごとに各年度のシーズン前の投与開始月を統一することが望ましい。

流行終了時期についても各都道府県および年ごとで流行の終息するパターンが一定ではないので、その決定に明確な基準は設けにくい。流行開始時期同様、各都道府県における直近数年間の発生動向調査等を参考に流行が終焉する月を推定する。RS ウイルスの流行は変動するため、各都道府県内で周産期医療やその他ニルセビマブ投与に関わる小児科医等が中心となって審議し、投与開始月と投与終了月の検討を行うことが望ましい。

なお、社会保険診療報酬支払基金、国民健康保険連合会の審査員等との情報共有が有益である<sup>9)</sup>。

\* RS ウイルス感染症の流行について、明確な感染流行期を捉えにくい地域がある。また、生後一定の期間において生後初回の感染流行期を迎える場合と、感染流行期中に生まれてすぐに初回感染流行期を迎える場合がある(具体的な投与方法については、Q&A を参照)。

\* RS ウイルス感染症の流行が通年性の地域では、生後 12 か月齢までを初回感染流行期、生後 12~24 か月齢を生後 2 回目の感染流行期とすることも考慮される。

\* 添付文書上の「生後初回の RS ウイルス感染流行期」および「生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期」は、日常診療で用いられることのある「1 シーズン目」および「2 シーズン目」と同義と考える。

\* ニルセビマブは国際共同試験の結果から、1 回の投与で少なくとも 5~6 か月間の有効性が示されている<sup>1,10)</sup>。有効性の持続を補完するデータ<sup>11)</sup>として、国際共同第 III 相試験 (D5290C00004 [MELODY 試験]) 主要コホートでは南アフリカが含まれたが、治験期間の 2020 年には例年みられる時期に RS ウイルス感染症の流行が無く、RS ウイルス感染症流行シーズンが遅れて到来した。そのため、南アフリカの被験者では、投与後 150 日以降の期間における有効性について、追加のデータを得ることができた。事後解析として実施した投与後 360 日までに受診を要した 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探索的解析では、対照群に対するニルセビマブ群のハザード比は 0.491 (95%CI:0.158, 1.523) であった。また、国際共同第 II/III 相試験 (D5290C00008 [MEDLEY 試験]) において、生後初回シーズンでニルセビマブを投与した際、ニルセビマブの RS ウイルスに対する中和抗体価はパリビズマブの中和抗体価と比較して、投与後 31 日、151 日、361 日のいずれも高く、投与後 361 日時点においても、パリビズマブの投与後 (1 回目と 5 回目) よりも高い値を維持していた<sup>12)</sup>。日本の RS ウイルス感染症の流行期間は 5 か月以上続く場合があるが、投与後 361 日時点でもパリビズマブ投与後と同等に有効である可能性がある。

### 3. 投与量と投与方法<sup>1)</sup>

製剤はあらかじめ薬液がシリンジに充填されたプレフィルドシリンジであり、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。

\*後述の心肺バイパスを用いた心臓手術後を除き、1シーズン中にニルセビマブを連続2回投与する事については、現段階では用法及び用量の範囲外であり、有効性及び安全性の知見が不足している。

\*効能又は効果の1.に該当するが、1シーズン目にパリビズマブが投与された児が、2シーズン目にニルセビマブが投与されることは、③国際共同第II/III相試験（D5290C00005 [MEDLEY試験]）で検証もされており、投与可能である。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意<sup>1)</sup>

心肺バイパスを用いた心臓手術を受けた場合は、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。

#### 5. 筋肉内投与時の注意事項<sup>1)</sup>

(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。

(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。

(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。

なお、日本小児科学会が「小児に対するワクチンの筋肉内接種法について(改訂第3版)」に標準的な筋肉内投与方法を示しているので参照いただきたい<sup>13)</sup>。

#### 6. その他適用上の注意

(1)投与に関して(添付文書<sup>1)</sup>より改変)

・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。

・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。

・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。

・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には、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。

・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、軽症の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。

・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。

## (2) 副作用（添付文書<sup>1)</sup>より改変）

添付文書上、重大な副作用として以下の 2 項目があり注意を要する。

・アナフィラキシーショックがあらわれることがある（頻度不明）。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。

・血小板減少が現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。

## (3) ニルセビマブ投与前後のワクチン接種への影響

・ニルセビマブは、開発時の国際共同臨床試験において事前に規定した 7 種類のワクチン（BCG ワクチン、インフルエンザワクチン、麻疹／おたふくかぜ／風疹／水痘ワクチン、ロタウイルスワクチン、ジフテリア-百日咳-破傷風含有混合ワクチン、肺炎球菌ワクチン、B 型肝炎ワクチン）とニルセビマブの同日投与、前後 7 日以内投与及び前後 14 日以内投与の安全性を評価した結果、安全性に明らかな懸念は認められなかった。

・妊婦への組換え RS ウイルスワクチンとの関連（接種後 2 週間以上経過し、有効な妊婦への組換え RS ウイルスワクチン接種歴がある場合は、Q&A を参照）

妊婦に対して、能動免疫を目的とし、新生児及び乳児における RS ウイルスを原因とする下気道疾患の予防を目的とした組換え RS ワクチン（RS ウイルス母子免疫ワクチン）の接種が可能である。このワクチンを受けなかった場合、ワクチン接種後 2 週間以内に出生した児<sup>14)</sup>やワクチン接種により十分な免疫反応が起こらなかった可能性のある母親から生まれた児については、抗体移行がないと考えニルセビマブ投与を検討する。出生後のニルセビマブの投与については以下が考えられる。

○ 生後 RS ウイルス感染による下気道疾患のリスクとなる合併症がみられない在胎 36 週

以上の出生児には、健康保険適用外で自費診療になるがニルセビマブの投与を考慮する。

○ 生後 RS ウイルス感染による下気道疾患重症化のリスクとなる、早産、CLD、CHD、免疫不全、ダウン症候群等を合併し効能又は効果の 1. に該当する新生児、乳児および幼児には、発症抑制を目的とし、健康保険適用としてニルセビマブの投与を推奨する。

\* 妊娠中に組換え RS ウイルスワクチンを接種したかどうか、接種した場合の接種時期がわかるように母子健康手帳に必ず記載する。ニルセビマブの投与時には、接種歴を確認する。

#### (4) 基本的な感染予防対策の重要性

ニルセビマブを投与した場合でも、基本的な感染予防対策を実施することが重要である。

### 各論 (RS ウイルス感染による下気道疾患の「発症抑制」)

#### 健康保険適用の対象<sup>4)</sup>

##### 【早産児 慢性肺疾患】

在胎 35 週以下の早産児、慢性肺疾患を有する児は、RS ウイルス感染重症化リスクを有すると考えられるため、ニルセビマブによる重症化抑制を推奨する。

##### 1. 投与対象患者

RS ウイルス感染流行初期において

(1) 在胎期間 35 週以下で出生した早産児については、ニルセビマブの投与を推奨する。

- i. 在胎期間 28 週以下の早産で、生後 12 か月齢以下の新生児および乳児
- ii. 在胎期間 29～35 週の早産で、生後 6 か月齢以下の新生児および乳児

(2) 慢性肺疾患

慢性肺疾患<sup>\*1</sup>を有する小児に対しては、ニルセビマブによる予防を推奨する。

- i. 過去 6 か月以内に慢性肺疾患の治療<sup>\*2</sup>を受けた生後 24 か月齢以下の新生児、乳児および幼児

\*1 :慢性肺疾患とは、先天性奇形を除く肺の障害により酸素投与を必要とするような呼吸窮迫症状が新生児期に始まり日齢 28 を超えて続くもの<sup>15)</sup>

\*2 :酸素吸入、呼吸補助、利尿薬・副腎皮質ステロイド薬・気管支拡張薬などの投薬等

##### 【先天性心疾患】

先天性心疾患を有する RS ウイルス感染ハイリスク児を以下に定義し、RS ウイルス感染の重症化抑制を目的にニルセビマブの投与を推奨する。

##### 1.投与対象患者

RS ウイルス感染流行初期において

(1) 生後 24 か月齢以下の先天性心疾患児で、以下の症状等が認められる場合。

- i. 明らかに循環動態の異常を示す。
- ii. 未手術のもの、もしくは部分的修復術や姑息術を受け、症状が残存している。
- iii. 術前または術後において肺高血圧症を有している。
- iv. 手術（心臓または心外手術）、心臓カテーテル検査が予定されている。

- v. 循環動態の異常は軽度だが、免疫不全が想定される染色体異常・先天異常症候群、ないし呼吸器系の機能的・器質的異常を合併している。

(2) 生後 24 か月齢以下の乳幼児で心筋症、特発性肺動脈性肺高血圧、不整脈等（心臓移植待機中または移植直後を含む）を有し、明らかに循環動態の異常を示す場合。

## 2. 除外患者

RS ウイルス感染流行初期において、生後 24 か月齢以下の先天性心疾患を有する乳幼児であっても、以下の状態の場合は適応に含まれない。

### (1) 循環動態の異常を認めない心疾患

- i. 小さな体肺短絡性疾患（心房中隔欠損，心室中隔欠損，動脈管開存等）：特に心腔の拡大を認めない場合。
- ii. 軽症の弁狭窄、弁逆流：特に半月弁狭窄では圧較差 30mmHg 未満、房室弁狭窄では心腔の拡大を伴わない、弁逆流では心腔の拡大を伴わない場合。

(2) 手術およびカテーテル治療により完全修復され、リスクとなる染色体/遺伝子異常および呼吸器系ないし免疫系の器質的・機能的異常を伴わない場合。

## 3. 用量と投与計画に関する留意事項

体外循環による手術を行った場合の投与（総論参照）

### 【ダウン症候群】

以下の合併症・既往症・検査値異常を一つ以上呈したダウン症候群の児は、RS ウイルス感染重症化リスクを有すると考えられるため、生後 24 か月齢以下でニルセビマブによる重症化抑制を推奨する。

#### 1. 投与対象患者

RS ウイルス感染流行初期において

- (1) 解剖学的または生理的・機能的異常：顕著な巨舌、舌根沈下、気道軟化症などによる気道狭窄および合併する無呼吸、肺高血圧、肺低形成・異形成、肺気腫様変化。
- (2) 呼吸器またはウイルス感染症の既往：ウイルス感染症・呼吸器感染症による入院の既往がある。
- (3) 免疫に関する検査データ異常：リンパ球減少あるいは T 細胞減少<sup>\*3</sup>
- (4) 先天性心疾患合併（前述）

<sup>\*3</sup> :月齢により基準値が異なるが、リンパ球数は概ね 2,000/mm<sup>3</sup> 以下、T 細胞数は概ね 1,000/mm<sup>3</sup> 以下程度を 1 つの目安とする。

## 解説

ダウン症候群は先天性心疾患の有無にかかわらず RS ウイルス感染症の重症化リスクであることが示されている<sup>16)~19)</sup>。ダウン症候群の大半はトリソミー型（90~95%）であ

るが、転座型やモザイク型も少数ながら認められる<sup>20)</sup>。ダウン症候群におけるRSウイルス感染の研究の多くはすべての核型を含んでいる。

### 【免疫不全】

以下の適応を満たす免疫不全児においては、生後24か月齢以下でニルセビマブによる重症化抑制を推奨する。

#### 1. 投与対象患者

##### (1) 原発性免疫不全症・二次性免疫不全

- i. T細胞機能異常を呈する原発性免疫不全症(複合免疫不全症, DiGeorge症候群など)
- ii. HIV (Human Immunodeficiency Virus) 感染、基礎疾患に対するステロイド・免疫抑制剤の使用など、二次的に生じた明らかなT細胞機能低下

### 解説

RSウイルスに対する生体防御において、様々な免疫細胞やサイトカイン・ケモカインが関与するが、なかでもT細胞による細胞性免疫が重要と考えられており、T細胞機能異常を呈する原発性免疫不全症患者は、RSウイルス感染症の重症化やウイルス排泄の遷延が問題となる<sup>21)~23)</sup>。また、HIV感染者でも、RSウイルス感染症の重症化が知られている<sup>24)</sup>。

T細胞機能異常とは、Tリンパ球減少またはT細胞機能低下(PHAに対する増殖応答の減少など)を指す。

免疫抑制療法を受けていない自己炎症性疾患、顆粒球異常症、補体異常症や、T細胞機能異常が軽度で、RSウイルス感染症の重症化が予測されない場合は除く。

##### (2) 造血器悪性腫瘍・固形腫瘍・骨髄不全症・造血幹細胞移植および固形臓器移植

- i. 高度の骨髄抑制が予想される化学療法施行中または施行予定患者
- ii. 再生不良性貧血などの免疫抑制を伴う骨髄不全症
- iii. 同種造血幹細胞移植予定患者およびその移植後
- iv. 造血が改善するまでの自家造血幹細胞移植患者
- v. 固形臓器移植予定患者およびその移植後

### 解説

1,522人の造血幹細胞移植が行われた患者の解析では3.1%がRSウイルスに感染し、そのうちの19.1%がPICU入室が必要であり、全感染患者中の致命率は2.1%であった<sup>25)</sup>。固形臓器移植患者でも、RSウイルス感染症の重症化の報告がある。これらを踏まえ、上記i-vが対象となる。

##### (3) 腎臓、リウマチ・炎症性疾患および免疫抑制を伴う薬剤の使用

- i. 以下の疾患に対する副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、生物学的製剤の使用<sup>\*4</sup>
  - ・リウマチ性疾患、自己炎症性疾患、炎症性腸疾患など
  - ・ネフローゼ症候群・慢性糸球体腎炎など
- ii. 使用薬剤に関わらず以下の腎疾患を有する児
  - ・先天性ネフローゼ症候群<sup>\*5\*6</sup>
  - ・慢性腹膜透析・血液透析中<sup>\*5</sup>

## 解説

RS ウイルス感染症は主に T 細胞を中心としたさまざまな免疫細胞によって制御されるため、獲得免疫が十分に機能しない乳幼児では、RS ウイルス感染症が重症化する可能性が指摘されている<sup>21)</sup>。

<sup>\*4</sup> :中等量以上の副腎皮質ステロイド療法（プレドニゾン換算で 0.5mg/kg/日以上用量を概ね 2 週間以上またはこれに準ずる投与量、ただし吸入・外用・関節内注射を除く）又は免疫抑制療法による治療中を含む。

<sup>\*5</sup> :薬物血行動態が個々の症例で大きく異なる可能性が考えられる。投与間隔、有効性について個別に判断すること。

<sup>\*6</sup> :尿中へ薬剤が喪失する可能性が考えられ、ニルセビマブ予防投与の有効性は証明されていない。投与においては RS ウイルスの曝露および感染のリスクを考慮し慎重に投与を決定すること。

## Ⅲ. 各論（RS ウイルス感染による下気道疾患の「予防」）

妊娠中に組換え RS ウイルスワクチンを接種しているかどうかについては、総論 6. (3) を参照のこと。

## 健康保険適用外 [自費診療]

### 海外での状況

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である<sup>26)</sup>。健康な正期産児を含むすべての新生児及び乳幼児は、重度の RS ウイルスによる下気道感染のリスクを有している<sup>27)</sup>。ニルセビマブはその医療上のアンメットニーズを満たすべく、生後初回の RS ウイルス感染流行期において、正期産児を含むすべての新生児及び乳児を RS ウイルス感染による下気道疾患から予防するために開発された。ニルセビマブは、国内では、より重症化リスクの高い児を除くすべての新生児及び乳児における予防の適応を取得しているが、現段階では健康保険適用外である。

海外においては、ニルセビマブは 2022 年 10 月に欧州で、“新生児及び乳児に対する生後初回の RS ウイルス感染流行期における RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制”に係る効能又は効果で承認されており<sup>28)</sup>、米国では 2023 年 7 月に、“新生児及び乳児に対する生後初回の RS ウイルス感染流行期、並びに重篤な RS ウイルス感染症に対して脆弱な 24 か月齢以下の児に対する生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期における、RS ウイルスによ

る下気道感染症の発症抑制”に係る効能又は効果が承認されている<sup>29)</sup>。それに伴い、既に一部の海外諸国では National Immunization Program 等に組み入れられている。National Immunization Program として導入された国を含め、すでに多くの国からリアルワールドでの有効性のデータが報告されている<sup>30)</sup>。

#### National Immunization Program に導入されている国

アメリカ、(イギリス\*)、フランス、カナダ、イタリア、ドイツ、スペイン、アイルランド、オランダ、ルクセンブルク、スウェーデン、チリ、オーストリア、フィンランド、ベルギー、ブラジル

#### アメリカ

全ての8か月未満の乳幼児に推奨されている。2023-24 シーズンから National Immunization Program に導入された<sup>31)</sup>。

投与方法：流行期（10月から翌3月）に投与する。例えば、流行期に生まれた児（例えば12月生まれ）は出生後から産科退院までに投与する。流行前/非流行期（例えば8月）に生まれた児は10月の流行開始時に小児科等で投与する<sup>32)</sup>。

妊婦へのRSウイルス母子免疫ワクチンの接種状況や、生後8か月未満でのニルセビマブの投与歴にかかわらず、重症RSウイルスの下気道疾患のハイリスクがある生後2回目のRSウイルス感染流行期に入る生後8か月から19か月の乳幼児は投与推奨される<sup>33)</sup>。

ハイリスクとみなされる乳幼児は以下のように示されている<sup>33)</sup>：

- ・慢性肺疾患を有し、生後2回目のRSウイルス感染流行開始前6か月以内に、コステロイドや利尿薬の投与、または酸素補助などの医療的サポートを必要とした児
- ・重度の免疫不全を有する児
- ・嚢胞性線維症の児：1歳未満に入院歴または安定期にも持続する胸部画像上の異常がみられるなど重度の肺疾患がある場合、または、身長に対し体重が10パーセント未満である場合
- ・アメリカ先住民またはアラスカ先住民族の児

#### \*イギリス

現時点で全ての乳幼児を対象としたニルセビマブの定期投与は導入されておらず、2025年シーズンは在胎32週未満で出生した早産児など約7,000人の高リスク児に限定して提供される<sup>34)</sup>。2024-25シーズンは、妊婦へのRSウイルス母子免疫ワクチンが導入された。高リスク児にはRSウイルス母子免疫ワクチン接種にかかわらずニルセビマブの投与を推奨している<sup>35,36)</sup>。

投与方法：通年性にRSウイルス母子免疫ワクチンの接種<sup>35,36)</sup>

生後2回目のRSウイルス感染流行期も投与が推奨される児<sup>37)</sup>：

- ・生後24か月未満の重症複合免疫不全症候群の児

## フランス

全ての 8 か月未満の乳幼児に投与が推奨されている。2023-24 シーズンから National Immunization Program に導入された<sup>38)</sup>。

投与方法：流行期（9月から翌1月）に投与する。例えば、流行期に生まれた児（例えば12月生まれ）は出生後から産科退院までに投与する。流行前/非流行期（例えば8月）に生まれた児は9月の流行開始時に小児科等で投与する<sup>39)</sup>。

2歳未満のハイリスク児に投与が推奨される<sup>40)</sup>：

過去6か月以内に気管支肺異形成の治療を要した2歳未満の小児、および血行動態的に重篤な先天性心疾患を有する2歳未満の小児（パリビズマブの適応と同様）

## カナダ

全ての8か月未満の乳幼児、2歳未満のハイリスク児に推奨されている。一部の州で2024-25シーズンから National Immunization Program に導入された<sup>41)</sup>。

投与方法：流行期（11月から翌4月）に投与する。例えば、流行期に生まれた児（例えば12月生まれ）は出生後から産科退院までに投与する。流行前/非流行期（例えば8月）に生まれた児は11月の流行開始時に小児科等で投与する<sup>41)</sup>。

生後2回目のRSウイルス感染流行期も投与が推奨される児<sup>41)</sup>：

- ・RSウイルス流行開始前の6か月間に、人工換気、酸素療法、または慢性的な内科的治療を必要とした慢性肺疾患
- ・呼吸器症状や発育遅延を伴う嚢胞性線維症
- ・血行動態異常を伴う心疾患
- ・重度の免疫不全
- ・呼吸分泌物の排出を障害する重度の先天性気道異常
- ・呼吸分泌物の排出を障害する神経筋疾患

## イタリア

一部の州で全ての乳幼児に2024-25シーズンから公費による National Immunization Program へ導入された<sup>42)</sup>。

投与方法：流行期（10月から翌3月）に投与する。例えば、流行期に生まれた児（例えば12月生まれ）は出生後から産科退院までに投与する。流行前/非流行期（例えば8月）に生まれた児は10月の流行開始時に小児科等で投与する<sup>43)</sup>。

生後2回目のRSウイルス感染流行期も投与が推奨される児<sup>44-46)</sup>：

- ・過去6か月以内に気管支肺異形成の治療を受けた2歳未満の児
- ・血行動態的に重篤な先天性心疾患を有する2歳未満の児
- ・生後2年目に確認された一次性または二次性免疫不全を有する児
- ・嚢胞性線維症、ダウン症候群、先天性横隔膜ヘルニア、神経筋疾患を有する児

## ドイツ

全ての乳幼児に推奨されている。2023-24 シーズンはハイリスク児のみが対象であったが、2024-25 シーズンから National Immunization Program へ導入された<sup>47)</sup>。

投与方法：流行期（10月から翌3月）に投与する。例えば、流行期に生まれた児（例えば12月生まれ）は出生後から産科退院までに投与する。流行前/非流行期（例えば8月）に生まれた児は10月の流行開始時に小児科等で投与する<sup>48)</sup>。

RSV 抗体製剤の使用は、RS ウイルス流行開始時に重症感染のリスクが高い小児において経済的である。対象は、RS ウイルス流行開始時点で24か月以下（パリビズマブ）または12か月以下（ニルセビマブ）の児で、以下のいずれかに該当する場合<sup>49)</sup>：

- ・RS ウイルス流行開始前6か月以内に気管支肺異形成に対して酸素投与、ステロイド、気管支拡張薬、利尿薬などの治療を要した児
- ・血行動態異常を伴う心疾患（例：左-右シャントや右-左シャントを伴う心疾患、肺高血圧、肺静脈うっ血など）を有する児
- ・21トリソミー（ダウン症候群）の児

## スペイン

州単位で全ての乳幼児に National Immunization Program へ導入されている<sup>50)</sup>。

投与方法：流行期（9月から翌3月）に投与する。例えば、流行期に生まれた児（例えば12月生まれ）は出生後から産科退院までに投与する。流行前/非流行期（例えば8月）に生まれた児は9月の流行開始時に小児科等で投与する<sup>51)</sup>。

24か月未満である児に対して、各RS ウイルス流行開始前に投与する<sup>52)</sup>：

- ・著明なチアノーゼ性または非チアノーゼ性の血行動態的異常を伴う先天性心疾患
- ・気管支肺異形成
- ・重症RS ウイルス細気管支炎の高リスクとなる他の基礎疾患を有する患者（例：重度の免疫抑制状態 [腫瘍・血液疾患、一次性免疫不全、特に複合型や先天性無ガンマグロブリン血症、免疫抑制療法中]、先天代謝異常、神経筋疾患、重症肺疾患、呼吸障害を伴う遺伝症候群、ダウン症、嚢胞性線維症、緩和ケア中の児）

## 参考文献

- 1) ベイフォータス®添付文書. 医薬品医療機器総合機構.  
[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/780069\\_6250411G1022\\_2\\_01](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/780069_6250411G1022_2_01) (参照 2025-8-22)
- 2) 公益財団法人日本医療機能評価機構. EBM 医療情報事業 (Minds)  
<https://minds.jcqh.or.jp/> (参照 2024-3-26)
- 3) Taleb SA, Al Thani AA, Al Ansari K, et al. Human respiratory syncytial virus: pathogenesis, immune responses, and current vaccine approaches. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 ;37 :1817-1827.
- 4) シナジス®添付文書. 医薬品医療機器総合機構.  
[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/670227\\_6250404A1020\\_3\\_03](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/670227_6250404A1020_3_03) (参照 2024-3-26)
- 5) 菖蒲川由郷. RS ウイルス感染症—夏の流行が起きる気象条件. *小児科.* 2018 ; 59:363-368.
- 6) 楠田聡. モノクローナル抗体製剤. *周産期医学.* 2018 ; 48 :155-158
- 7) Yamagami H, Kimura H, Hashimoto T, et al. Detection of the onset of the epidemic period of respiratory syncytial virus infection in Japan. *Front Public Health.* 2019; 7:39.
- 8) 加納和彦, 有馬雄三, 木村博一,他. 日本における RS ウイルス (RSV) 感染症の疫学—感染症発生動向調査から見た RSV 流行時期の地域性—. *感染症学会誌.* 2018; 92(suppl):499.
- 9) 新井順一, 宮園弥生, 日高大介,他. 茨城県における適切なパリーブズマブ投与時期の検討. *日本新生児成育医学会誌.* 2018; 30: 331
- 10) Munro APS, Drysdale SB, Cathie K, et al. 180-day efficacy of nirsevimab against hospitalisation for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants (HARMONIE): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2025;9(6):404-412.
- 11) Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term Infants. *N Engl J Med.* 2022; 386: 837-846
- 12) AstraZeneca & Sanofi June 8, 2023 Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee: Event Materials <https://www.fda.gov/media/169323/download> (参照 2024-3-26)
- 13) 公益社団法人日本小児科学会「小児に対するワクチンの筋肉内接種法について (改訂第 4 版)」 [https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content\\_id=301](https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=301) (参照 2025-8-22)
- 14) アブリスボ筋注用 添付文書. 医薬品医療機器総合機構.  
[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/672212\\_631350AE1028\\_1\\_04](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/672212_631350AE1028_1_04) (参照 2025-8-25)

- 15) 藤村正哲. 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究. 厚生省心身障害研究「新生児の疾患とケアに関する研究」(主任研究者: 小川雄之亮). 平成7年報告書 p.35
- 16) Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, et al. Defining the incidence and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among children with chronic diseases. *Infect Dis Ther.* 2017; 6: 383-411.
- 17) Chan M, Park JJ, Shi T, et al. The burden of respiratory syncytial virus (RSV) associated acute lower respiratory infections in children with Down syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2017; 7: 020413.
- 18) Mitra S, El Azrak M, McCord H, et al. Hospitalization for respiratory syncytial virus in children with Down syndrome less than 2 years of age: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2018; 203: 92-100.
- 19) Beckhaus AA, Castro-Rodriguez JA. Down syndrome and the risk of severe RSV Infection: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2018; 142: e20180225.
- 20) Papavassiliou P, Charalsawadi C, Rafferty K, et al. Mosaicism for trisomy 21: a review. *Am J Med Genet A.* 2015;167A: 26-39.
- 21) Asner S, Stephens D, Pedulla P, et al. Risk factors and outcomes for respiratory syncytial virus-related infections in immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32: 1073-1076.
- 22) Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med.* 1986; 315: 77-81.
- 23) Mori M, Kawashima H, Nakamura H, et al. Nationwide survey of severe respiratory syncytial virus infection in children who do not meet indications for palivizumab in Japan. *J Infect Chemother.* 2011; 17: 254-263.
- 24) McMorrow ML, Tempia S, Walaza S, et al. The role of HIV in influenza- and respiratory syncytial virus-associated hospitalizations in South African children, 2011–2016. *Clin Infect Dis.* 2019; 68: 773–780.
- 25) Rowan CM, Gertz SJ, Zinter MS, et al. A multicenter investigation of respiratory syncytial viral infection in children with hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2018; 20: e12882-12888.
- 26) Giersing BK, Karron RA, Vekemans J, et al. Meeting report: WHO consultation on respiratory syncytial virus (RSV) vaccine development, Geneva, 25–26 April 2016. *Vaccine.* 2019; 37: 7355–7362.
- 27) Rha B, Curns AT, Lively JY, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among young children: 2015-2016. *Pediatrics.* 2020;146: e20193611.
- 28) EMA News New medicine to protect babies and infants from respiratory syncytial virus (RSV) infection. <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-protect-babies-and-infants-respiratory-syncytial-virus-rsv-infection> (参照 2024-3-26)
- 29) FDA NEWS RELEASE FDA Approves New Drug to Prevent RSV in Babies and

- Toddlers <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-prevent-rsv-babies-and-toddlers>(参照 2024-3-26)
- 30) Sumsuzzman DM, Wang Z, Langley JM, et al. Real-world effectiveness of nirsevimab against respiratory syncytial virus disease in infants: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2025;9(6):393-403.
  - 31) CDC Recommends a Powerful New Tool to Protect Infants from the Leading Cause of Hospitalization. <https://www.cdc.gov/media/releases/2023/p-0803-new-tool-prevent-infant-hospitalization-.html> (参照 2025-7-27)
  - 32) CDC. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices -United States, 2023. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7234a4.htm> (参照 2025-7-27)
  - 33) American Academy of Pediatrics. Nirsevimab Frequently Asked Questions. <https://www.aap.org/en/patient-care/respiratory-syncytial-virus-rsv-prevention/nirsevimab-frequently-asked-questions/?srsltid=AfmBOooc8-ITw-8Zn07VunWpYWgbsTGQ6yzZ4fT4NAzKHGqwzhUiP69v> (参照 2025-7-27)
  - 34) NHS England. NHS to roll out long-lasting 'suit of armour' jab to protect thousands of premature babies from RSV. <https://www.england.nhs.uk/2025/07/nhs-to-roll-out-long-lasting-suit-of-armour-jab-to-protect-thousands-of-premature-babies-from-rsv/> (参照 2025-7-27)
  - 35) GOV.UK. Respiratory syncytial virus (RSV) vaccination programme. <https://www.gov.uk/government/collections/respiratory-syncytial-virus-rsv-vaccination-programme> (参照 2025-7-27)
  - 36) GOV.UK. Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, 11 September 2023 <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-for-infants-and-older-adults-jcvi-full-statement-11-september-2023> (参照 2025-7-27)
  - 37) UK Health Security Agency. Respiratory syncytial virus: the green book, chapter 27a [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/686fbfcf2557debd867cbf9d/Green\\_Book\\_Chapter27a\\_RSV\\_14July2025.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/686fbfcf2557debd867cbf9d/Green_Book_Chapter27a_RSV_14July2025.pdf) (参照 2025-8-22)
  - 38) HAS. BEYFORTUS 50 et 100 mg. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20356\\_BEYFORTUS\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT20356.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20356_BEYFORTUS_PIC_INS_AvisDef_CT20356.pdf)(参照 2025-7-27)
  - 39) Republique Francaise. DGS-Urgent. [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent\\_2023-14\\_-\\_traitement\\_preventif\\_vrs.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_2023-14_-_traitement_preventif_vrs.pdf) (参照 2025-7-27)
  - 40) HAS Opinion on nirsevimab. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21050\\_BEYFORTUS\\_PIC\\_MCI\\_EI\\_AvisDef\\_CT20935&21050.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21050_BEYFORTUS_PIC_MCI_EI_AvisDef_CT20935&21050.pdf)(参照 2025-7-27)
  - 41) An Advisory Committee Statement. Statement on the prevention of respiratory syncytial

- virus (RSV) disease in infants. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-statement-prevention-respiratory-syncytial-virus-disease-infants/naci-statement-2024-05-17.pdf> (参照 2025-7-27)
- 42) Conferenza Stato-Regioni, Intesa, Rep. atti n. 188/CSR, 17 ottobre 2024. <https://www.statoregioni.it/media/lhnb3llv/p-fs-csr-atto-rep-n-188-17ott2024.pdf> (参照 2025-8-22)
- 43) Società Italiana di Pediatria. CALENDARIO VACCINALE PER LA VITA (LIFETIME VACCINATION SCHEDULE) <https://sip.it/wp-content/uploads/2024/12/Documento-Calendario-per-la-Vita-2025-Last.pdf> (参照 2025-8-22)
- 44) Italy Conferenza Stato-Regioni <https://www.statoregioni.it/media/lhnb3llv/p-fs-csr-atto-rep-n-188-17ott2024.pdf> (参照 2025-7-27)
- 45) AIFA. List Of Drugs That Can Be Dispensed At The Expense Of The NHS Pursuant To Law 648/96 And Related Therapeutic Indications. [internet]. 2023 Apr 19 [Cited 2023 May 2]. Available from: <https://www.aifa.gov.it/legge-648-96> (参照 2025-7-27)
- 46) Manti S, Staiano A, Orfeo L, et al. UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr* 2023; 49 (1):19.
- 47) Robert Koch-Institut. Publikationen und Daten. <https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/publikationen-node.html> (参照 2025-7-27)
- 48) Bundesministerium für Gesundheit. RSV-Prophylaxeverordnung. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/rsv-prophylaxeverordnung.html> (参照 2025-8-22)
- 49) Germany G-BA Medicinal Products Directive Annex 4 Therapy instructions: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-957/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2024-10-15.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-957/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2024-10-15.pdf)(参照 2025-7-27)
- 50) Manzanares A, Pardo-Seco J, Rivero-Calle I, et al. Respiratory syncytial virus–related lower respiratory tract infection hospitalizations in infants receiving nirsevimab in Galicia (Spain): the NIRSE-GAL study. *Eur J Pediatr*. 2025; 184: 321.
- 51) Martínón-Torres F, Mirás-Carballal S, Durán-Parrondo C. Early lessons from the implementation of universal respiratory syncytial virus prophylaxis in infants with long-acting monoclonal antibodies, Galicia, Spain, September and October 2023. *Euro Surveill*. 2023;28(49):2300606.
- 52) Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024. [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Nirsevimab\\_2023.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Nirsevimab_2023.pdf) (参照 2025-8-22)

【別添】〔主な臨床試験での有効性および安全性〕(添付文書<sup>1)</sup>より抜粋)

(1) 海外後期第Ⅱ相試験 (D5290C00003 試験)

在胎期間 29 週以上 35 週未満で生後初回の RS ウイルス感染流行期を迎える健康な新生児及び乳児を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検群間比較試験であり、本剤 50 mg 又はプラセボを単回筋肉内投与した。主要評価項目は、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であった。

本試験では、1,453 例の新生児及び乳児が本剤 (969 例) 又はプラセボ (484 例) に 2 : 1 の比率でランダム化された。

承認された用法・用量に従い本剤投与を受けた集団において、治験薬投与後 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割合は本剤群 1.2% (7/570 例)、プラセボ群 9.0% (26/290 例) であり、相対リスク減少は 86.2% (95%信頼区間:68.0~94.0%) であった (Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

承認された用法・用量に従い本剤投与を受けた 572 例中、治験薬に関連すると判断された有害事象は 8 例 (1.4%) に認められ、2 例以上に認められた事象はなかった。

(2) 国際共同第Ⅲ相試験 (D5290C00004 [MELODY 試験])

在胎期間 35 週以上 (日本では在胎 36 週以上) で生後初回の RS ウイルス感染流行期を迎える健康な新生児及び乳児を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検群間比較試験であり、本剤 (体重 5kg 未満 50mg、5kg 以上 100mg) 又はプラセボを単回筋肉内投与した。主要評価項目は、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であった。

本試験は主要コホート及び安全性コホートからなり、合計 (併合コホート) で 3,012 例 (うち日本人 147 例) の新生児及び乳児が本剤 (2,009 例) 又はプラセボ (1,003 例) に 2 : 1 の比率でランダム化された。

主要解析 (主要コホート) では、治験薬投与後 150 日までに受診を要した RS ウイルスによる下気道感染について、本剤による統計学的に有意な有効性が示された。

併合コホートで本剤を投与された 1,997 例中、治験薬に関連すると判断された有害事象は 25 例 (1.3%) に認められ、2 例以上に認められた事象は斑状丘疹状皮疹 6 例 (0.3%)、易刺激性 4 例 (0.2%)、下痢 2 例 (0.1%)、発熱 2 例 (0.1%) 及び発疹 2 例 (0.1%) であった。

(3) 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (D5290C00005 [MEDLEY 試験])

生後初回の RS ウイルス感染流行期を迎える早産児並びに生後初回又は 2 回目の RS ウイルス感染流行期を迎える慢性肺疾患 (CLD) 又は先天性心疾患 (CHD) を有する新生児、乳児及び幼児を対象とした実薬 (パリビズマブ) 対照ランダム化二重盲検群間比較試験であった。

本試験では、在胎期間 35 週 0 日以下 (日本では在胎 35 週以下) の早産児 615 例 (うち日本人 21 例)、及び CLD 又は CHD (日本ではダウン症候群を含む) を有する生後 1 年以内の新生児及び乳児 310 例 (うち日本人 12 例) を本剤 (616 例、体重 5kg 未満 50mg、5kg 以上 100mg 単回筋肉内投与) 又はパリビズマブ (309 例、15mg/kg 月 1 回計 5 回筋肉内投

与)に2:1の比率でランダム化した。

本試験で生後初回のRSウイルス感染流行期に治験薬を投与されたCLD又はCHDを有する被験者262例に対して2回目の投与を生後2回目の流行期に行った。生後初回の流行期に本剤を投与された180例には本剤(200mg単回筋肉内投与)を投与し、生後初回の流行期にパリビズマブを投与された82例は本剤(40例、200mg単回筋肉内投与)又はパリビズマブ(42例、15mg/kg月1回計5回筋肉内投与)に1:1の比率でランダム化された。

生後初回のRSウイルス感染流行期に本剤を投与された614例中、治験薬と関連すると判断された有害事象は10例(1.6%)に認められ、2例以上に認められた事象は激越3例(0.5%)及び体温上昇2例(0.3%)であった。生後2回目のRSウイルス感染流行期に本剤を投与された220例中治験薬と関連すると判断された有害事象は認められなかった。生後初回のRSウイルス感染流行期を迎えるCLD又はCHDを有さない早産児、並びに生後初回又は2回目のRSウイルス感染流行期を迎えるCLD又はCHDを有する児に本剤を承認された用法・用量で投与したときの血清中ニルセビマブ濃度は、有効性が検証された試験(D5290C00004試験)の健康な新生児及び乳児と同程度であった。

なお、生後初回のRSウイルス感染流行期において、治験薬投与後150日までに受診を要したRSウイルスによる下気道感染は本剤群4例(0.6%)及びパリビズマブ群3例(1.0%)に認められた。また、生後2回目のRSウイルス感染流行期に、治験薬投与後150日までは、受診を要したRSウイルスによる下気道感染はいずれの投与群においても認められなかった。

#### (4)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])

生後初回又は2回目のRSウイルス感染流行期を迎える時に、免疫不全を有する24か月齢以下の新生児、乳児及び幼児を対象とした非盲検非対照単回投与試験が実施された。本試験において、免疫不全を有する新生児、乳児及び幼児100例(うち日本人26例)に本剤(生後初回のRSウイルス感染流行期を迎える新生児及び乳児[生後1年以内]:体重5kg未満50mg、5kg以上100mg、生後2回目のRSウイルス感染流行期を迎える乳児及び幼児[生後1年超2年以内]:200mg)を単回筋肉内投与した。被験者の内訳は、複合免疫不全症、抗体欠損症及びその他の免疫不全症33例、ヒト免疫不全ウイルス感染症8例、臓器又は骨髄移植後16例、免疫抑制性化学療法施行中20例、高用量の全身性ステロイド療法施行中29例、その他の免疫抑制療法施行中15例であった。

本剤を投与された100例中、治験薬と関連すると判断された有害事象は6例(6.0%)に認められ、2例以上に認められた事象は発熱4例(4.0%)であった。

血清中ニルセビマブ濃度のより速やかな低下が認められた被験者を除外した集団において、本剤を承認された用法・用量で投与したときの治験薬投与後150日における血清中ニルセビマブ濃度は、有効性が検証された試験(D5290C00004試験)の健康な新生児及び乳児と同程度であった。なお、治験薬投与後150日までは、受診を要するRSウイルスによる下気道感染は認められなかった。