市販直後調査
販売開始から6ヵ月間

2026年8月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
87625

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗RSウイルスヒトモノクローナル抗体製剤

筋肉内注射用クレスロビマブ（遺伝子組換え）製剤

エヌフロンシア®筋注シリンジ105mg

ENFLONSIA® for Intramuscular Injection Syringes 105mg

剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）
製剤の規制区分	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
規格・含量	1シリンジ（0.7 mL）中に、クレスロビマブ（遺伝子組換え）105 mgを含有
一般名	和名：クレスロビマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Clesrovimab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2026年6月19日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2026年8月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	MSDカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961 ＜受付時間＞9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.msdconnect.jp/

本IFは2026年6月作成の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

Ⅱ．名称に関する項目 4

1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 5
5. 化学名（命名法）又は本質 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 5

Ⅲ．有効成分に関する項目 6

1. 物理化学的性質 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ．製剤に関する項目 7

1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 8
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

Ⅴ．治療に関する項目 9

1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量 9
4. 用法及び用量に関連する注意 10
5. 臨床成績 11

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 27

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 27
2. 薬理作用 27

Ⅶ．薬物動態に関する項目 33

1. 血中濃度の推移 33
2. 薬物速度論的パラメータ 34
3. 母集団（ポピュレーション）解析 34
4. 吸収 35
5. 分布 35
6. 代謝 35
7. 排泄 35
8. トランスポーターに関する情報 35
9. 透析等による除去率 36
10. 特定の背景を有する患者 36
11. その他 36

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 . . 37

1. 警告内容とその理由 37
2. 禁忌内容とその理由 37
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 37
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 37
5. 重要な基本的注意とその理由 37
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 37
7. 相互作用 38
8. 副作用 39
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 41
10. 過量投与 41

11. 適用上の注意.....41
12. その他の注意.....42
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 43
1. 薬理試験.....43
2. 毒性試験.....43
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 45
1. 規制区分.....45
2. 有効期間.....45
3. 包装状態での貯法.....45
4. 取扱い上の注意.....45
5. 患者向け資材.....45
6. 同一成分・同効薬.....45
7. 国際誕生年月日.....45
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....45
9. 効能又は効果追加、用法及び用量
変更追加等の年月日及びその内容.....45
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容.....45
11. 再審査期間.....45
12. 投薬期間制限に関する情報.....46
13. 各種コード.....46
14. 保険給付上の注意.....46
Ⅺ. 文献..... 47
1. 引用文献.....47
2. その他の参考文献.....47
Ⅻ. 参考資料..... 48
1. 主な外国での発売状況.....48
2. 海外における臨床支援情報.....49
ⅩⅢ. 備考 50
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報.....50
2. その他の関連資料.....50

略語表

略語	定義	
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AESI	Adverse event(s) of special interest	特に注目すべき有害事象
APaT	All participants as treated	治験薬を 1 回以上投与された全ての治験参加者
ARI	Acute respiratory infection	急性呼吸器感染症
$AUC_{0\text{-}150day}$	Area under the concentration-time curve over first 150 days	投与後最初の 150 日目までの濃度－時間曲線下面積
C_{day7}	Concentration on Day 7	投与後 7 日目の濃度
C_{day150}	Concentration on Day 150	投与後 150 日目の濃度
C_{day240}	Concentration on Day 240	投与後 240 日目の濃度
CHD	Congenital heart disease	先天性心疾患
CI	Confidence interval	信頼区間
CLD	Chronic lung disease	慢性肺疾患
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
EC_{50}	Effective concentration of mAb in serum that corresponds to 50% reduction in viral load after RSV A and RSV B strain challenge	RSV A 及び RSV B 株感染後のウイルス量を 50%減少させる血清中 mAb 有効濃度
EC_{90}	Effective concentration of mAb in serum that corresponds to 90% reduction in viral load after RSV A and RSV B strain challenge	RSV A 及び RSV B 株感染後のウイルス量を 90%減少させる血清中 mAb 有効濃度
ECMO	Extra-corporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	－
F	Fusion (glycoprotein)	融合（糖蛋白）
Fab	Fragment antigen-binding; region on an antibody that binds to antigens	抗原結合フラグメント；抗原に結合する抗体上の領域
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	Fragment crystallizable region	結晶性フラグメント
hERG	Human ether-à go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
IC_{50}	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG1	Immunoglobulin G, subclass 1	免疫グロブリン G、サブクラス 1
IM	Intramuscular	筋肉内
IV	Intravenous	静脈内
K_D	Equilibrium dissociation constant; affinity	平衡解離定数；親和性
LALA	Referring to amino acid substitutions in the Fc region, leucine (L) to alanine (A) at positions 234 and 235, ie, L234A and L235A (LALA)	Fc 領域 234 及び 235 番ロイシン（L）のアラニン（A）へのアミノ酸置換、すなわち L234A 及び L235A（LALA）を指す
LRI	Lower respiratory infection	下気道感染症
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MALRI	Medically attended lower respiratory infection	医療介入が必要な下気道感染症
MARM	Monoclonal antibody-resistant (viral) mutant	モノクローナル抗体耐性（ウイルス）変異株
N 蛋白	RSV nucleocapsid protein	RSV ヌクレオカプシド蛋白
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
QTc	Corrected QT Interval	補正した QT 間隔
RB-1	Anti-respiratory syncytial virus antibody, parental to clesrovimab	クレスロビマブの親抗 RS ウイルス抗体
RSV	Respiratory syncytial virus	RS ウイルス
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SNA	Serum neutralizing antibody	血清中和抗体
YTE	Amino acid substitutions M252Y/S254T/T256E	M252Y/S254T/T256E のアミノ酸置換

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

RS ウイルス（respiratory syncytial virus: RSV）は、乳幼児における細気管支炎、下気道感染症及び入院の最大の原因である[1]。RSV には 2 つの血清型（A 型及び B 型）があり、いずれの型も RSV 感染流行期に蔓延する[2]。世界的に、RSV に感染した乳幼児では、後遺症としてアレルギー性鼻炎・結膜炎[3]、反復性喘鳴及び喘息等の慢性疾患を発症するリスクが高い[4]。

RSV 感染症は、早産児や基礎疾患を有する乳幼児で重症化する傾向がある。RSV 感染症の重症化リスクには、早産児、慢性肺疾患（CLD）、先天性心疾患（CHD）、免疫不全、ダウン症候群などが含まれる[5]。一方で、RSV による 2 歳未満の入院患者の 90%は RSV 感染症重症化のリスクファクターを有していなかったことが報告されている[6]。そのため、健康な乳幼児及び重症化リスクの高い乳幼児を含む全ての乳幼児における RSV 感染、RSV 感染による疾患及び関連する入院を減少させることは依然として重要な課題となっている。

エヌフロンシア®（以降、本剤）は、Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA が開発した長期間作用型の完全ヒト型 IgG1 モノクローナル抗体である。Fc 領域に YTE 置換を導入することで消失半減期を延長させており、1 回の投与で 1 回の RSV 感染流行期全体を通じて乳幼児を保護することを目指した。本剤は、生後初回の RSV 感染流行期中、体重にかかわらず固定用量を 1 回筋肉内注射する。

RSV 感染予防を目的とした既存のモノクローナル抗体と同様に、本剤は RSV 外膜に存在する F 蛋白を標的としてウイルスが細胞に侵入することを阻止するが、既存のモノクローナル抗体とは異なる抗原部位Ⅳに結合する。抗原部位 IV のエピトープの保存性は RSV A 型株、B 型株共に高く、本剤に対して耐性を持つ変異ウイルスが発現しづらいことが期待されている[7]。

本剤の開発にあたり、日本人を含む健康な早産児及び正期産児を対象とした国際共同後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験（004 試験）及び RSV 感染症の重症化リスクが高い乳幼児を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（007 試験）の結果をもとに、国内での製造販売承認申請を行い、2026 年 6 月に、重篤な RSV 感染症のリスクを有する新生児及び乳児を含む全ての新生児及び乳児における RSV 感染による下気道疾患の発症抑制／予防の適応にて製造販売承認を取得した。

なお、海外における本剤の主な承認状況として、米国では 2025 年 6 月に、EU では 2026 年 4 月に承認されている。

2. 製品の治療学的特性

(1) クレスロビマブは、Fc 領域に YTE アミノ酸置換を導入した長期間作用型の完全ヒト免疫グロブリン G1κ（IgG1κ）中和モノクローナル抗体である。

（「Ⅵ．2．(1)作用部位・作用機序」の項参照）

(2) クレスロビマブは、RSV 外膜融合（F）タンパク上の抗原部位Ⅳに結合し、RSV の細胞内への侵入を阻害する。抗原部位Ⅳは、GenBank データベースにおける RSV 遺伝子配列において高度に保存されていた（99.8%）（2024 年 4 月 15 日時点）。

（「Ⅵ．2．(1)作用部位・作用機序」の項参照）

(3) 健康な早産児及び正期産児を対象とした国際共同後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験［CLEVER（004）試験］において、本剤群の投与後 150 日目までの RSV に関連する MALRI（外来及び入院）の発現率はプラセボ群と比較して低下し［有効率：60.4%（95%CI：44.1, 71.9、p<0.001）］、プラセボ群に対する優越性が示された（主要評価項目）。また、本剤群の投与後 150 日目までの RSV に関連する入院率はプラセボ群と比較して低下し［有効率：84.2%（95%CI：66.6, 92.6、p<0.001）］、プラセボ群に対する優越性が示された（副次評価項目）。

（「Ⅴ．5．(4)検証的試験」の項参照）

(4) RSV 感染症の重症化リスクが高い乳幼児を対象とした国際共同第Ⅲ相試験［SMART（007）試験］において、投与後 150 日目までの RSV に関連する MALRI（外来及び入院）の発現率及び RSV に関連する入院率は、本剤群とパリビズマブ群で概して同程度であった。

（「Ⅴ．5．(4)検証的試験」の項参照）

(5) 乳幼児にクレスロビマブを筋肉内投与した際、体重5 kgの典型的な乳幼児のRSウイルスに対する血清中和抗体価は、投与後4時間でベースラインの約7倍の増加、その最大値は約7日でベースラインの約78倍の増加と推定された。

（「Ⅶ．11．その他」の項参照）

(6) 臨床試験に基づく主な副作用（発現頻度1%以上6%未満）は、注射部位腫脹、注射部位紅斑、発疹である。

重大な副作用として、重篤な過敏症反応（頻度不明）が報告されている。

（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤はプレフィルドシリンジ製剤である。生後初回の RSV 感染流行期中、体重にかかわらず固定用量で使用可能である。

（「Ⅳ．1．(1)剤形の区別」の項、「Ⅴ．3．用法及び用量」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「Ⅰ．6．RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動： 副作用、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動： 電子添文による情報提供

Ⅰ．概要に関する項目

追加の医薬品安全性監視活動： 市販直後調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

追加のリスク最小化活動： 市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和　　名

エヌフロンシア® 筋注シリンジ 105 mg

(2) 洋　　名

ENFLONSIA® for Intramuscular Injection Syringes 105 mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

クレスロビマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Clesrovimab（Genetical Recombination）（JAN）
clesrovimab（INN）

(3) ステム（stem）

抗ウイルスモノクローナル抗体：-vi-mab

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

重鎖

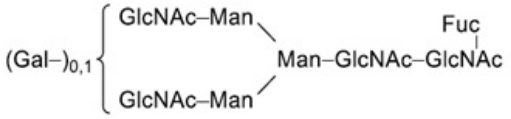
```
EVQLVESGGG LVRPGRSLRL SCTVSGFSFD DSAMSWVRQA PGKGLEWISF  50↵
IKSKTYGGTK EYAASVKGRF TISRDDSKNI AYLQMNSLKT EDTAVYYCTR  100
GAPYGGNSDY YYGLDVWGQG TTVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA  150
ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS  200
SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV  250
FLFPPKPKDT LYITREPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK  300
PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK  350
GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN  400
YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS  450
LSLSPGK                                                 457
```

軽鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRTSQDVR GALAWYQQKP GKAPKLLIFD  50↵
ASSLETGVPS RFSGSGSGTV FTLTISSLQP EDFAAYYCQQ FLDFPFTFGQ  100
GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  200
LSSPVTKSFN RGEC                                         214
```

糖鎖結合：重鎖 N307
ジスルフィド結合：重鎖 C230－軽鎖 C214、重鎖 C236－重鎖 C-236、重鎖 C239－重鎖 C239
部分的プロセシング：重鎖 K457

主な糖鎖の推定構造



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{6526}H_{10092}N_{1732}O_{2042}S_{40}$（タンパク質部分、4 本鎖）
重鎖 $C_{2231}H_{3448}N_{590}O_{689}S_{14}$
軽鎖 $C_{1032}H_{1602}N_{276}O_{332}S_{6}$
分子量：約 149,000

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：クレスロビマブは、遺伝子組換え抗 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 に由来し、H 鎖の 3 個のアミノ酸残基が置換（M262Y、S264T、T266E）されている。クレスロビマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生され、457 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である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：MK-1654

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明～僅かに乳白光を呈する液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH：5.5～6.5

等電点：8.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	－40℃以下	非公開	プラスチックバッグ（容器）	規格内
加速試験	5±3℃	6箇月		不純物の増加が認められた。
苛酷試験	25±2℃／60±5%RH	6箇月		不純物の増加が認められた。

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、微生物限度試験、相対力価、定量法

RH：相対湿度（relative humidity）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験

・ペプチドマップ

定量法

・紫外可視吸光度測定法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（プレフィルドシリンジ）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	エヌフロンシア®筋注シリンジ105 mg
性状	無色～微黄色の澄明～僅かに乳白光を呈する液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.5～6.5

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エヌフロンシア®筋注シリンジ105 mg
有効成分	クレスロビマブ（遺伝子組換え）注)
分量／容量 （1シリンジ中）	105 mg/0.7 mL
添加剤	L-ヒスチジン（0.55 mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（0.74 mg）、L-アルギニン塩酸塩（10.33 mg）、精製白糖（35 mg）、ポリソルベート80（0.14 mg）

注）本剤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を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	36 箇月 （継続中）	ガラスシリンジ	36 箇月まで規格内
加速試験	25±2℃／ 60±5%RH	6 箇月		不純物の増加が認められた。
苛酷試験	40±2℃／ 75±5%RH	3 箇月		不純物の増加が認められた。
光安定性試験	25℃／総照度として 120 万 lux･hr 以上、総近紫外放射エネルギーとして 200 W･h/m^2 以上（ICH Q1B ガイドライン）		ガラスシリンジ（曝光及び遮光）	曝光条件下では、分解物の増加が認められた。

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、相対力価、定量法
RH：相対湿度（relative humidity）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない
他のワクチン又は薬剤と混合してはならない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

シリンジ 0.7 mL 1 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ本体：ガラス
チップキャップ：合成ゴム
プランジャー栓：合成ゴム

11. 別途提供される資材類

エヌフロンシア®筋注シリンジ 105mg 使用方法

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

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及び乳児に使用する場合、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35週以下の早産で、12ヵ月齢以下の新生児及び乳児

・過去6ヵ月以内に慢性肺疾患の治療を受けた12ヵ月齢以下の新生児及び乳児

・12ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患の新生児及び乳児

・12ヵ月齢以下のダウン症候群の新生児及び乳児

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。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

5.1 RSV感染症の重症化リスクが高い乳児及び幼児として、在胎期間35週以下の早産児又は慢性肺疾患（CLD）／先天性心疾患（CHD）を対象としたSMART（007）試験の結果、有効性は本剤群とパリビズマブ群で概して同程度であったことから、SMART（007）試験の対象とした基準を参考に記載した。

また、CLEVER（004）試験及びSMART（007）試験の結果から、ダウン症候群の新生児及び乳児に対しても有効性が期待できると考えられたことから設定した。

5.2 本剤の適正使用の観点から、類薬と同様に学会等で提唱されるガイドライン等を参考とし、症例ごとに投与の必要性を判断することが適切であると考えた。

5.3 RSVによる上気道疾患発症例等に対する有効性は確認されていないことから、類薬と同様に設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

健康な早産児及び正期産児における推奨用量の根拠

健康な早産児及び正期産児を対象としたCLEVER（004）試験において、主要評価項目である投与後150日目までのRSVに関連する医療介入が必要な下気道感染症（MALRI）の発現率は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められ、生後初回のRSV感染流行期に本剤105 mgを単回筋肉内投与することの有効性が示された。さらに、曝露－反応解析の結果、本剤105 mgを単回筋肉内投与したときの曝露量範囲において、曝露量と有効性との関係は比較的一定であることが示された。また、生後初回のRSV感染流行期前又は流行期中に生まれた健康な早産児及び正期産児における本剤105 mgの忍容性は良好であり、安全性プロファイルはプラセボと同様であった。

これらの結果から、生後初回の RSV 感染流行期を迎える全ての健康な早産児及び正期産児に対する本剤の単回筋肉内投与の臨床用量として 105 mg が支持された。

RSV 感染症の重症化リスクが高い乳児における推奨用量の根拠

SMART（007）試験は、RSV 感染症の重症化リスクが高い 2 歳以下の乳幼児を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討する国際共同第Ⅲ相試験であるが、本剤の有効性が実薬対照であるパリビズマブに対して非劣性を示す検出力は有していなかった。そこで、CLEVER（004）試験から得られた本剤の有効性を薬物動態の結果に基づき SMART（007）試験の乳幼児に外挿することを検討した。

SMART（007）試験の RSV 感染症の重症化リスクが高いグループの全ての乳児における生後初回の RSV 感染流行期の平均的な曝露量は、CLEVER（004）試験の集団と比較して数値的には高い傾向を示したが、その範囲は重なっており、両試験の曝露量は概して同程度と考えられた。

SMART（007）試験での RSV に関連する MALRI の発現率は、生後初回の RSV 感染流行期に本剤を投与された治験参加者とパリビズマブを投与された治験参加者で概して同程度であった。また、安全性プロファイルは、投与群間で概して同様であった。

これらの結果から、生後初回の RSV 感染流行期を迎える RSV 感染症の重症化リスクが高い乳児に対しても本剤の単回筋肉内投与の臨床用量として 105 mg が支持された。

日本人乳児における推奨用量の根拠

本剤の曝露量は日本人と外国人の乳児で概して同程度であり、薬物動態と血清中和抗体価の関係も同様と考えられた。また、CLEVER（004）試験及び SMART（007）試験で日本人乳児に本剤 105 mg を投与したときの有効性は、乳児全体集団と概して同様であった。日本人集団での安全性についても、乳児全体集団と同様に安全性上の懸念は特段認められなかった。以上より、日本人乳児に対しても、乳児全体集団と同じ用量が適用可能と考えられた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 RS ウイルス感染流行期に心肺バイパスを用いた心臓手術又は体外式膜型人工肺（ECMO）を用いた処置を受けた乳児には、本剤の適切な血清中濃度を確保するため、術後又は処置後安定した時点で速やかに、本剤 105 mg を補充投与することが望ましい。［14.2.4 参照］

7.2 パリビズマブから本剤への切替えは避けること。同一 RS ウイルス感染流行期において、パリビズマブの投与開始後に本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討したデータはない。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

7.1 RSV 感染流行期に心肺バイパスを用いた心臓手術又は ECMO を用いた処置を受けた乳児について、本剤の血清中濃度が低下する可能性があることから設定した。

7.2 同一 RS ウイルス感染流行期においてパリビズマブの投与開始後に本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討したデータはないことから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験の相 試験番号 国内/海外	目的	試験デザイン	対象†	用法及び用量 （投与方法、投与経路、投与期間）
評価資料				
第Ⅰ相 003 試験 国内	安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増単回投与	日本人健康成人男性 44 例	・クレスロビマブ 100 mg、300 mg 又はプラセボを単回筋肉内投与 ・クレスロビマブ 300 mg、1000 mg 又はプラセボを単回静脈内投与
後期第Ⅱ相／第Ⅲ相 004 試験：CLEVER 国際共同	有効性及び安全性	無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検	健康早産児及び正期産児 3632 例（日本人 186 例を含む）	・本剤 105 mg 又はプラセボを単回筋肉内投与
第Ⅲ相 007 試験：SMART 国際共同	安全性、有効性及び薬物動態	無作為化、実薬対照、2 パート、多施設共同、部分盲検	RSV 感染症の重症化リスクが高い乳児及び幼児 901 例（日本人 25 例を含む）	生後初回の RSV 感染流行期 パート 1（二重盲検）： ・本剤群：1 日目に本剤 105 mg、28 日目にプラセボを単回筋肉内投与 ・パリビズマブ群：1 日目と 28 日目にパリビズマブ 15 mg/kg を筋肉内投与 パート 2（非盲検）： ・パリビズマブ群：パリビズマブ 15 mg/kg を月 1 回、最大 3 回筋肉内投与
参考資料				
第Ⅰ相 001 試験 海外	安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学	無作為化、プラセボ対照、2 パート、二重盲検、用量漸増単回投与	健康成人 152 例	パート 1： ・クレスロビマブ 100 mg、300 mg 又はプラセボを単回筋肉内投与 ・クレスロビマブ 300 mg、1000 mg、3000 mg 又はプラセボを単回静脈内投与 パート 2： ・クレスロビマブ 300 mg 又はプラセボを単回筋肉内投与 ・クレスロビマブ 1000 mg 又はプラセボを単回静脈内投与
後期第Ⅰ相／前期第Ⅱ相 002 試験 海外	安全性、忍容性及び薬物動態	無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、用量漸増単回投与	健康な後期早産児及び正期産児 183 例	後期早産児（在胎期間 29～35 週以下）： ・クレスロビマブ 20 mg、50 mg、75 mg、100 mg 又はプラセボを単回筋肉内投与 正期産児（在胎期間 35 週超）： ・クレスロビマブ 100 mg 又はプラセボを単回筋肉内投与
第Ⅰ相 008 試験 海外	安全性及び忍容性	多施設共同、非盲検、単回投与	健康な成人男性及び小児男女、並びに正期産児及び早産児の男女 75 例	・クレスロビマブ 105 mg を単回筋肉内投与

†：無作為化例数

注）本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。
効能又は効果
1. 生後初回の RS ウイルス（Respiratory Syncytial Virus）感染流行期の重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児及び乳児における、RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制
2. 生後初回の RS ウイルス感染流行期の 1.以外のすべての新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の予防
用法及び用量
生後初回の RS ウイルス感染流行期に、通常、クレスロビマブ（遺伝子組換え）として 105 mg を 1 回、筋肉内注射する。

(2) 臨床薬理試験

1）忍容性試験

①海外第Ⅰ相試験（001 試験）[8)]

外国人の健康成人男性117例及び女性35例を対象に、筋肉内投与（IM）ではクレスロビマブ100 mg、300 mg又はプラセボ、静脈内投与（IV）ではクレスロビマブ300 mg、1000 mg、3000 mg又はプラセボを単回投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験を実施した。

クレスロビマブを投与した 114 例中 54 例（47.4%）に有害事象が認められ、うち 23 例で副作用が報告された。主な有害事象（5%以上）は、頭痛、鼻閉、口腔咽頭痛、鼻漏、血管穿刺部位出血であった。注射部位における有害事象は、クレスロビマブ 100 mg IM、300 mg IM及びプラセボ（IM）の各1例に注射部位疼痛、クレスロビマブ300 mg IMの1例に注射部位出血が認められた。重篤な有害事象として、プラセボ群に脛骨骨折1例が認められたが、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。死亡、重篤な副作用及び中止に至った有害事象は認められなかった。

RSV A型に対する血清中和抗体価における薬力学解析の結果、クレスロビマブを投与した全ての投与群において血清中和抗体価の上昇が認められたが、投与後360日目までにベースライン付近まで戻る傾向がみられた。

クレスロビマブを投与した3例（クレスロビマブ300 mg IM、300 mg IV及び3000 mg IVの各1例）において、ADA陽性が認められた。ADA陰性の治験参加者と比較して、ADA陽性の治験参加者で有害事象の増加は認められなかった。

②海外後期第Ⅰ相／前期第Ⅱ相試験（002 試験）[9)]

外国人の後期早産児（在胎期間29～35週以下）141例及び正期産児（在胎期間35週超）40例を対象に、後期早産児にはクレスロビマブ20 mg、50 mg、75 mg、100 mg又はプラセボ、正期産児にはクレスロビマブ 100 mg 又はプラセボを単回筋肉内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験を実施した。

有害事象の発現割合は、後期早産児ではクレスロビマブ20 mg投与100%（6/6例）、50 mg投与81.8%（27/33例）、75 mg投与82.5%（33/40例）、100 mg投与81.3%（26/32例）、正期産児ではクレスロビマブ 100 mg 投与 84.4%（27/32 例）、プラセボ投与では86.8%（33/38 例）であった。投与後14日目までにクレスロビマブ投与及びプラセボ投与（合計）で5%超に認められた有害事象は、易刺激性、鼻閉、傾眠、上気道感染及び下痢であった。投与後2時間以内に、急性過敏症又はアレルギー反応の副作用は認められなかった。

注射部位における有害事象の発現割合は、後期早産児ではクレスロビマブ 20 mg 投与 50%（3/6例）、50 mg投与9.1%（3/33例）、75 mg投与12.5%（5/40例）、100 mg投与6.3%（2/32例）、正期産児ではクレスロビマブ100 mg投与6.3%（2/32例）、プラセボ投与では5.3%（2/38例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は、後期早産児ではクレスロビマブ 20 mg 投与 16.7%（1/6 例）、50 mg投与12.1%（4/33例）、75 mg投与2.5%（1/40例）、100 mg投与9.4%（3/32例）、正期産児ではクレスロビマブ 100 mg 投与 18.8%（6/32 例）、プラセボ投与では15.8%（6/38 例）であった。いずれの投与においても死亡、重篤な副作用及び中止に至った有害事象は認められなかった。

クレスロビマブに対するADA陽性の割合は、投与後150日目、365日目及び545日目までの評価において、それぞれ13.1%、22.8%及び36.7%であった。ADAの発現と薬物動態との関連性は認められなかった。

③国内第Ⅰ相試験（003 試験）[10)]

日本人の健康成人男性 44 例を対象に、IM ではクレスロビマブ 100 mg、300 mg 又はプラセボ、IV ではクレスロビマブ 300 mg、1000 mg 又はプラセボを単回投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験を実施した。

有害事象の発現割合は、クレスロビマブ 100 mg IM 33.3%（2/6 例）、300 mg IM 77.8%（7/9 例）、クレスロビマブ 300 mg IV 33.3%（3/9 例）、1000 mg IV 77.8%（7/9 例）及びプラセボ投与 63.6%（7/11 例）であった。副作用は、クレスロビマブ 100 mg IM、300 mg IM、クレスロビマブ 1000 mg IV 及びプラセボ投与に下痢が各 1 例認められた。

重篤な有害事象として、クレスロビマブ 300 mg IV に腱断裂が 1 例に認められたが、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。いずれの投与においても死亡、重篤な副作用及び中止に至った有害事象は認められなかった。

RSV A 型に対する血清中和抗体価における薬力学解析の結果、クレスロビマブを投与した全ての投与において血清中和抗体価の上昇が認められたが、投与後 360 日目までにベースライン付近まで戻る傾向がみられた。

クレスロビマブを投与した治験参加者 33 例のうち、クレスロビマブ 100 mg IM 1 例（3.0%）に ADA 陽性が認められた。ADA 陰性の治験参加者と比較して、ADA 陽性の治験参加者で有害事象の増加は認められなかった。

2）QTc の評価 [11)]

モノクローナル抗体はサイズが大きいため血漿の細胞膜を通過できず、hERG チャネルの内孔を遮断できないと考えられる。したがって、クレスロビマブ投与時の hERG チャネル活性を評価する Thorough QTc 試験は実施しなかった。

第Ⅰ相試験（001 及び 003 試験）では、健康成人にクレスロビマブ 100 mg 及び 300 mg を単回筋肉内投与、並びにクレスロビマブ 300 mg、1000 mg 及び 3000 mg を単回静脈内投与した際の安全性に関する心電図検査を実施した。全ての用量及び時点における QTc はいずれも 500 msec 未満であり、ベースラインからの変化量はいずれも 60 msec 未満であった。成人にクレスロビマブを 3000 mg まで投与した場合でも QTc への影響は認められなかったことから、乳幼児に本剤を投与した際にも QTc への影響はないことが予想され、乳幼児を対象とした試験では心電図測定を実施しなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。
生後初回の RS ウイルス感染流行期に、通常、クレスロビマブ（遺伝子組換え）として 105 mg を 1 回、筋肉内注射する。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国際共同後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（004 試験：CLEVER）（jRCT2051210019）[12, 13]

目的	健康な早産児及び正期産児を対象に、本剤を投与した際の有効性及び安全性についてプラセボを対照として評価する。
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験
対象†	生後 1 年以内で初回 RSV 感染流行期を迎える健康な正期産児／後期早産児（在胎期間 35 週以上）及び早期早産児／中期早産児（在胎期間 29 週以上 35 週未満） 3632 例（日本人 186 例を含む） 本剤群：2421 例（日本人 129 例を含む） プラセボ群：1211 例‡（日本人 57 例を含む）
主な選択基準	同意取得時に生後 1 年以内*であり、かつ初回の RSV 感染流行期前又は流行期中に生まれた健康な男女の早産児及び正期産児 *後期第Ⅱ相コホートに組み入れられる乳児：生後 2 週間超 1 年以内 第Ⅲ相コホートに組み入れられる乳児：生後 1 年以内
主な除外基準	パリビズマブの投与が推奨される参加者
試験方法	投与後 365 日目までを生後初回の RSV 感染流行期、投与後 365 日目から 515 日目までを生後 2 回目の RSV 感染流行期とした。 治験参加者は、地域（北半球、南半球）、在胎期間［29 週以上 35 週未満（早期及び中期早産児）、35 週以上（後期早産児及び正期産児）］及び同意取得時の月齢（6 ヵ月未満、6 ヵ月以上）を層別因子として、本剤群又はプラセボ群に 2：1 の比で無作為に割り付け、本剤 105 mg 若しくはプラセボ（生理食塩液）を 1 回筋肉内投与した。

投与群	治験薬	用量（力価）	投与量	投与方法
本剤群	クレスロビマブ	105 mg（150 mg/mL）	0.7 mL	1 日目に単回投与
プラセボ群	生理食塩液	0 mg	0.7 mL	

主要評価項目	有効性 ・投与後 150 日目までの RSV に関連する MALRI§（外来及び入院）の発現率 安全性 ・投与後 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象の発現割合 ・投与後 5 日目までの事前に規定した発熱（直腸温が 39.0℃以上又は腋窩温が 38.7℃以上）の発現割合 ・投与後 5 日目までの事前に規定した全身性の有害事象の発現割合 ・投与後 42 日目までに認められた特に注目すべき有害事象（AESI）のアナフィラキシー／過敏症の発現割合 ・投与後 42 日目までに認められた AESI の発疹の発現割合 ・投与後 42 日目までに認められた非重篤な有害事象の発現割合 ・治験参加期間中の重篤な有害事象の発現割合
副次評価項目	有効性 ・投与後 150 日目までの RSV に関連する入院‖率 ・投与後 180 日目までの RSV に関連する MALRI§（外来及び入院）の発現率
主な探索的評価項目	有効性 ・投与後 180 日目までの RSV に関連する入院‖率 ・投与後 150 日目まで、及び投与後 180 日目までの RSV に関連する重度の MALRI¶（外来及び入院）の発現率 ・投与後 150 日目まで、及び投与後 180 日目までの RSV に関連する下気道感染症（LRI）による入院#率 ・投与後 150 日目まで、及び投与後 180 日目までの RSV に関連する急性呼吸器感

<table>
<tr><td></td><td>染症（ARI）††（外来及び入院）の発現率

<u>薬物動態</u>
・投与後 7 日目、150 日目及び 240 日目のクレスロビマブの血清中濃度

<u>免疫原性</u>
・投与前並びに投与後 150 日目、240 日目、365 日目及び 515 日目の ADA 陽性の割合</td></tr>
<tr><td>事後解析の評価項目</td><td>投与後 150 日目まで、及び投与後 180 日目までの LRI の指標又は程度を 2 つ以上発現した RSV に関連する MALRI‡‡（外来及び入院）の発現率</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td><u>解析対象集団</u>
<table>
<tr><th>解析対象集団</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>有効性解析対象集団：FAS</td><td>無作為化後、治験薬を投与され、かつ特定の治験実施計画書の逸脱により有効性解析対象から除外されなかった全ての治験参加者</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象集団：APaT</td><td>無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された全ての治験参加者</td></tr>
</table>
<u>有効性</u>
投与後 150 日目までの RSV に関連する MALRI§（外来及び入院）及び RSV に関連する入院については、仮説検定が実施された。
主要評価項目である投与後 150 日目までの RSV に関連する MALRI§（外来及び入院）の発現率は、Zou により提案されたロバスト分散による modified Poisson regression を用いて、有効率の推定値及び 95%CI を算出した。統計学的な成功基準は、有効率の 95%CI の下限が、25%を超えることとした。
副次評価項目である投与後 150 日目までの RSV に関連する入院率についても主要評価項目と同様に有効率の推定値及び 95%CI を算出した。統計学的な成功基準は、有効率の 95%CI の下限が、0%を超えることとした。

<u>安全性</u>
有害事象の発現割合の群間差の点推定値及び 95%CI は層別しない Miettinen and Nurminen の方法を用いて計算した。</td></tr>
</table>

†：無作為化例数
‡：プラセボ群の 1 例で誤って本剤が投与された。この治験参加者は有効性の主要解析ではプラセボ群に組み入れられ、安全性の解析では本剤群に組み入れられた。
§：咳嗽又は呼吸困難、かつ次のうち 1 つ以上が発現：喘鳴、胸壁の引き込み／陥凹、ラ音／断続性ラ音、低酸素血症、頻呼吸、呼吸器症状に起因する脱水、かつ上咽頭検体を用いた RT-PCR で RSV 陽性
‖：呼吸器疾患による入院、かつ上咽頭検体を用いた RT-PCR で RSV 陽性
¶：咳嗽又は呼吸困難、かつ次のうち 1 つ以上が発現：喘鳴、ラ音／断続性ラ音、胸壁の引き込み／陥凹、頻呼吸、呼吸器症状に起因する脱水、かつ重度の低酸素血症又は高流量式鼻カニュラ、酸素マスク若しくは機械的換気補助を要する、かつ上咽頭検体を用いた RT-PCR で RSV 陽性
#：咳嗽又は呼吸困難、かつ呼吸器疾患による入院、かつ次のうち 1 つ以上が発現：喘鳴、胸壁の引き込み／陥凹、ラ音／断続性ラ音、低酸素血症、頻呼吸、呼吸器症状に起因する脱水、かつ上咽頭検体を用いた RT-PCR で RSV 陽性
††：次のうち 1 つ以上が発現：咳嗽、呼吸困難、ロンカイ、喘鳴、ラ音／断続性ラ音、胸壁の引き込み／陥凹、低酸素血症、頻呼吸、呼吸器症状に起因する脱水、呼吸音の減少、気道又は胸部のうっ血、鼻水、鼻詰まり、発熱、授乳困難、かつ上咽頭検体を用いた RT-PCR で RSV 陽性
‡‡：次のうち 1 つ以上が発現：ロンカイ、喘鳴、ラ音／断続性ラ音、かつ次のうち 1 つ以上が発現：胸壁の引き込み／陥凹、低酸素血症、頻呼吸、呼吸器症状に起因する脱水、かつ上咽頭検体を用いた RT-PCR で RSV 陽性

注）本剤の承認された効能又は効果は以下のとおりである。
1. 生後初回の RS ウイルス（Respiratory Syncytial Virus）感染流行期の重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児及び乳児における、RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制
2. 生後初回の RS ウイルス感染流行期の 1.以外のすべての新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の予防

結果

＜主要評価項目＞

有効性

●投与後 150 日目までの RSV に関連する MALRI（外来及び入院）の発現率

投与後 150 日目までの RSV に関連する MALRI（外来及び入院）の発現率におけるプラセボ群に対する本剤群の有効率の推定値は 60.4%（95%CI：44.1, 71.9）であり、本剤群とプラセボ群の比較において統計学的に有意な差※が認められた。

※統計学的な成功基準は、有効率の 95%CI の下限が、25%を超えることとした。

早産児及び正期産児の乳児における投与後 150 日目までの MALRI（外来及び入院）の発現率（FAS 集団）

RSV に関連する評価項目	本剤群（n=2398）		プラセボ群（n=1201）		有効率（95%CI）† （p 値）
	例数	5ヵ月での発現率‡	例数	5ヵ月での発現率‡	
MALRI	60	0.026	74	0.065	60.4%（44.1, 71.9）（p<0.001）

n=FAS 集団に適格である治験参加者数

†：有効率の推定値及び 95%CI はロバスト分散を使った modified Poisson regression を用いて算出された。

‡：イベント発現者数を全治験参加者における追跡時間を合計した総追跡期間で除して算出された。追跡期間は、治験参加者がイベントを発現した時点、治験を中止した時点、又は投与後 150 日のいずれか最も早い時点までの期間とした。

日本人集団において、投与後 150 日目までの RSV に関連する MALRI（外来及び入院）の発現率におけるプラセボ群に対する本剤群の有効率の推定値は 56.8%（95%CI：-212.9, 94.0）であった。

安全性

投与後 365 日目までに認められた注射部位の有害事象の発現割合は、本剤群 11.7%（282/2409 例）、プラセボ群 12.0%（144/1202 例）であり、投与後 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象の発現割合は、本剤群で注射部位紅斑 4.4%（107/2409 例）、注射部位疼痛 6.5%（156/2409 例）及び注射部位腫脹 3.2%（77/2409 例）、プラセボ群で注射部位紅斑 3.6%（43/1202 例）、注射部位疼痛 8.0%（96/1202 例）及び注射部位腫脹 3.2%（38/1202 例）であった。

投与後 5 日目までの事前に規定した発熱の定義に合致した事象（直腸温が 39.0℃以上又は腋窩温が 38.7℃以上）の発現割合は、本剤群 0.5%（13/2409 例）、プラセボ群 1.2%（14/1202 例）であった。

投与後 365 日目までに認められた全身性の有害事象の発現割合は、本剤群 75.9%（1829/2409 例）、プラセボ群 76.5%（920/1202 例）であり、投与後 5 日目までの事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は、本剤群で食欲減退 5.4%（131/2409 例）、易刺激性 21.5%（517/2409 例）及び傾眠 13.8%（333/2409 例）、プラセボ群で食欲減退 6.1%（73/1202 例）、易刺激性 22.0%（264/1202 例）及び傾眠 16.0%（192/1202 例）であった。

投与後 42 日目までに AESI のアナフィラキシー／過敏症は、本剤群で気管支痙攣が 1 例に認められたが、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。また、プラセボ群では AESI のアナフィラキシー／過敏症は認められなかった。

投与後 42 日目までに認められた AESI の発疹の発現割合は、本剤群 0.5%（11/2409 例）、プラセボ群 0.3%（4/1202 例）であり、本剤群で認められた AESI の発疹のうち、薬疹及び蕁麻疹の各 2 例、プラセボ群の薬疹 2 例は、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された。

投与後 365 日目までに認められた非重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 74.8%（1801/2409 例）、プラセボ群 75.5%（908/1202 例）であった。
投与後 365 日目までに認められた重篤な副作用は、本剤群で体温上昇 1 例、プラセボ群で前駆 B 細胞型急性白血病 1 例であった。
投与後 365 日目までに認められた死亡に至った有害事象は、本剤群で 7 例（死亡 3 例、乳児突然死症候群 1 例、ブドウ球菌性敗血症 1 例、誤嚥 1 例及び肺臓炎 1 例）、プラセボ群で 3 例（死亡 1 例、熱傷 1 例、並びに凝血異常、僧帽弁疾患、COVID-19、COVID-19 肺炎、急性腎障害及び急性呼吸不全 1 例）であったが、いずれも治験薬との関連なしと判定された。

投与後 365 日目までに認められた有害事象の要約（APaT 集団）

	本剤群 （N=2409）	プラセボ群 （N=1202）
	例数（%）	例数（%）
有害事象	1861（77.3）	932（77.5）
注射部位の有害事象	282（11.7）	144（12.0）
全身性の有害事象	1829（75.9）	920（76.5）
副作用†	696（28.9）	344（28.6）
易刺激性‡	371（15.4）	172（14.3）
傾眠‡	248（10.3）	129（10.7）
注射部位疼痛‡	156（6.5）	96（8.0）
死亡に至った有害事象	7（0.3）	3（0.2）
重篤な有害事象	278（11.5）	149（12.4）
重篤な副作用†	1（0.0）	1（0.1）

†：治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象
‡：主な副作用（発現割合 5%以上）

投与後 5 日目までの事前に規定した注射部位、全身性の有害事象及び発熱（APaT 集団）

	本剤群 （N=2409）	プラセボ群 （N=1202）
	例数（%）	例数（%）
投与後 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象	274（11.4）	141（11.7）
注射部位紅斑	107（4.4）	43（3.6）
注射部位疼痛	156（6.5）	96（8.0）
注射部位腫脹	77（3.2）	38（3.2）
投与後 5 日目までの事前に規定した発熱†	13（0.5）	14（1.2）
投与後 5 日目までの事前に規定した全身性の有害事象	726（30.1）	375（31.2）
食欲減退	131（5.4）	73（6.1）
易刺激性	517（21.5）	264（22.0）
傾眠	333（13.8）	192（16.0）

†：直腸温が 39.0℃以上又は腋窩温が 38.7℃以上と定義した

日本人集団では、投与後 365 日目までに認められた注射部位の有害事象の発現割合は、本剤群 9.3%（12/129 例）、プラセボ群 10.5%（6/57 例）であり、投与後 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象の発現割合は、本剤群で注射部位紅斑 8.5%（11/129 例）、注射部位疼痛 0.0%（0/129 例）、注射部位腫脹 4.7%（6/129 例）、プラセボ群で注射部位紅斑 7.0%（4/57 例）、注射部位疼痛 1.8%（1/57 例）、注射部位腫脹 5.3%（3/57 例）であった。
投与後 365 日目までに認められた全身性の有害事象の発現割合は、本剤群 58.9%（76/129 例）、プラセボ群 56.1%（32/57 例）であり、投与後 5 日目までの事前に規定した全身性の有害事象

の発現割合は、本剤群で食欲減退 0.0%（0/129 例）、易刺激性 5.4%（7/129 例）、傾眠 4.7%（6/129 例）、プラセボ群で食欲減退 5.3%（3/57 例）、易刺激性 12.3%（7/57 例）、傾眠 15.8%（9/57 例）であった。
AESI のアナフィラキシー／過敏症は投与後 42 日目までに認められなかった。
投与後 42 日目までに認められた AESI の発疹の発現割合は、本剤群 1.6%（2/129 例）、プラセボ群 0%であった。
投与後 42 日目までに認められた非重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 58.9%（76/129 例）、プラセボ群 57.9%（33/57 例）であった。
投与後 365 日目までに重篤な副作用及び死亡に至った有害事象は、本剤群及びプラセボ群のいずれにおいても認められなかった。

＜副次評価項目＞
有効性
●投与後 150 日目までの RSV に関連する入院率
投与後 150 日目までの RSV に関連する入院率におけるプラセボ群に対する本剤群の有効率の推定値は 84.2%（95%CI：66.6, 92.6）であり、本剤群とプラセボ群の比較において統計学的に有意な差※が認められた。
※統計学的な成功基準は、有効率の 95%CI の下限が、0%を超えることとした。

早産児及び正期産児の乳児における投与後 150 日目までの入院率（FAS 集団）

RSV に関連する評価項目	本剤群（n=2398）		プラセボ群（n=1201）		有効率（95%CI）† （p 値）
	例数	5ヵ月での入院率‡	例数	5ヵ月での入院率‡	
入院	9	0.004	28	0.024	84.2%（66.6, 92.6）（p<0.001）

n=FAS 集団に適格である治験参加者数
†：有効率の推定値及び 95%CI はロバスト分散を使った modified Poisson regression を用いて算出された。
‡：イベント発現者数を全治験参加者における追跡時間を合計した総追跡期間で除して算出された。追跡期間は、治験参加者がイベントを発現した時点、治験を中止した時点、又は投与後 150 日のいずれか最も早い時点までの期間とした。

日本人集団において、投与後 150 日目までの RSV に関連する入院率におけるプラセボ群に対する本剤群の有効率の推定値は 78.5%（95%CI：-174.7, 99.3）であった。

●投与後 180 日目までの RSV に関連する MALRI（外来及び入院）の発現率
投与後 180 日目までの RSV に関連する MALRI（外来及び入院）の発現率におけるプラセボ群に対する本剤群の有効率の推定値は、59.5%（95%CI：43.3, 71.1）であった。
日本人集団において、投与後 180 日目までの RSV に関連する MALRI（外来及び入院）の発現率におけるプラセボ群に対する本剤群の有効率の推定値は 56.8%（95%CI：-213.3, 94.0）であった。

＜RSV 感染症の評価項目に関する有効性の要約＞

早産児及び正期産児の乳児における投与後 150 日目までの RSV 感染症の評価項目に関する有効性の要約（FAS 集団）

RSV に関連する評価項目†	評価項目の種類	本剤群（n=2398）		プラセボ群（n=1201）		有効率（95%CI）‡（p 値）
		例数	150 日目までの発現率	例数	150 日目までの発現率	
重度の MALRI	探索的	2	0.001	12	0.010	91.7%（62.9, 98.1）
LRI による入院	探索的	5	0.002	27	0.023	90.9%（76.2, 96.5）
入院	副次	9	0.004	28	0.024	84.2%（66.6, 92.6）p<0.001
LRI の指標又は程度を 2 つ以上発現した MALRI	事後解析	10	0.004	41	0.035	88.0%（76.1, 94.0）
MALRI	主要	60	0.026	74	0.065	60.4%（44.1, 71.9）p<0.001
ARI	探索的	148	0.065	148	0.135	52.0%（39.5, 61.9）

n=FAS 集団に適格である治験参加者数

†：RSV に関連する評価項目を重症度の順に提示した。

‡：有効率の推定値及び 95%CI はロバスト分散を使った modified Poisson regression を用いて算出された。

早産児及び正期産児の乳児における投与後 180 日目までの RSV 感染症の評価項目に関する有効性の要約（FAS 集団）

RSV に関連する評価項目†	評価項目の種類	本剤群（n=2398）		プラセボ群（n=1201）		有効率（95%CI‡）
		例数	180 日目までの発現率	例数	180 日目までの発現率	
重度の MALRI	探索的	2	0.001	12	0.010	91.7%（62.9, 98.1）
LRI による入院	探索的	5	0.002	28	0.024	91.2%（77.2, 96.6）
入院	探索的	11	0.005	29	0.025	81.3%（62.5, 90.7）
LRI の指標又は程度を 2 つ以上発現した MALRI	事後解析	11	0.005	42	0.036	87.2%（75.1, 93.4）
MALRI	副次	64	0.027	77	0.068	59.5%（43.3, 71.1）
ARI	探索的	161	0.071	154	0.142	50.0%（37.4, 60.1）

n=FAS 集団に適格である治験参加者数

†：RSV に関連する評価項目を重症度の順に提示した。

‡：有効率の推定値及び 95%CI はロバスト分散を使った modified Poisson regression を用いて算出された。

薬物動態

●投与後 7 日目、150 日目及び 240 日目のクレスロビマブの血清中濃度

投与後 7 日目（1064 例）、150 日目（2107 例）及び 240 日目（992 例）のクレスロビマブの血清中濃度の幾何平均（95%CI）は、それぞれ 108.8 μg/mL（104.7, 113.1）、10.2 μg/mL（10.0, 10.4）及び 2.4 μg/mL（2.3, 2.5）であった。

免疫原性

●投与後 150 日目、240 日目、365 日目及び 515 日目の ADA 陽性の割合

投与後 150 日目、240 日目、365 日目及び 515 日目に ADA が陽性となった治験参加者の割合は、それぞれ 5.7%（120/2112 例）、10.6%（108/1021 例）、36.0%（202/561 例）及び 55.3%（325/588 例）であった。

②国際共同第Ⅲ相試験（007 試験：SMART）（jRCT2031210664）[14, 15]

2023 年 12 月 21 日までに組み入れられた治験参加者の初回投与後 42 日目までの安全性評価結果が得られた中間解析時点（2024 年 2 月 5 日データカットオフ）の結果を示す。

<table>
<tr><td>目的</td><td>RSV 感染症の重症化リスクが高い乳幼児を対象に、本剤を投与した際の安全性、有効性及び薬物動態についてパリビズマブを対照として評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、パリビズマブ対照、多施設共同、部分盲検、並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対象†</td><td>生後 1 年以内で初回 RSV 感染流行期を迎える、在胎期間 35 週 0 日以下の早産児又は慢性肺疾患若しくは血行動態に影響を及ぼす先天性心疾患を有する児 901 例（日本人 25 例を含む）
本剤群：450 例（日本人 12 例を含む）
パリビズマブ群：451 例（日本人 13 例を含む）</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>在胎期間が 35 週以下あるいは CLD 又は血行動態に影響を及ぼす CHD を有し、同意取得時に生後 1 年以内で初回の RSV 感染流行期前又は感染流行期中に生まれた男女の乳幼児</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・登録時に機械的換気を要している
・余命が 6 ヵ月未満である
・既知の肝機能又は腎機能障害、又は慢性てんかん性疾患を有している
・無作為化時に入院中であり、無作為化後 7 日以内に退院が見込まれていない場合
・重度の免疫不全又は重度の免疫抑制状態である</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本試験は、パート 1（二重盲検）とパート 2（非盲検）で構成され、パート 1 は投与後 1 日目から 60 日目まで、パート 2 は盲検解除の時点から治験参加終了までとした。
治験参加者は、地域（北半球、南半球）及び治験参加者の状態（CLD、CHD、非 CLD かつ非 CHD かつ在胎期間が 29 週未満、非 CLD かつ非 CHD かつ在胎期間が 29 週以上）を層別因子として、本剤群又はパリビズマブ群に 1：1 の比で無作為に割り付け、治験薬を筋肉内投与した。
<table>
<tr><th>投与群</th><th>治験薬</th><th>用量（力価）</th><th>投与量</th><th>投与方法</th></tr>
<tr><td colspan="5">パート 1</td></tr>
<tr><td rowspan="2">本剤群</td><td>クレスロビマブ</td><td>105 mg
（150 mg/mL）</td><td>0.7 mL</td><td>1 日目に単回投与‡</td></tr>
<tr><td>生理食塩液</td><td>0 mg</td><td>0.7 mL</td><td>28 日目に単回投与</td></tr>
<tr><td>パリビズマブ群</td><td>パリビズマブ</td><td>15 mg/kg
（100 mg/mL）</td><td>体重に応じた投与量</td><td>1 日目と 28 日目に投与‡</td></tr>
<tr><td colspan="5">パート 2</td></tr>
<tr><td>パリビズマブ群</td><td>パリビズマブ</td><td>15 mg/kg
（100 mg/mL）</td><td>体重に応じた投与量</td><td>月 1 回、
最大 3 回投与‡</td></tr>
</table>
‡：RSV 流行期間中に治験参加者の CHD に対して体外式膜型人工肺又は外科的介入を実施し、術中に人工心肺が必要となる場合、治験依頼者との協議に基づき、手術後に追加の治験薬投与を行う場合がある。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>主要
評価項目</td><td><u>安全性</u>
・各投与後 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象の発現割合
・各投与後 5 日目までの事前に規定した発熱（直腸温が 39.0℃以上又は腋窩温が 38.7℃以上）の発現割合
・各投与後 5 日目までの事前に規定した全身性の有害事象の発現割合
・初回投与後 42 日目までに認められた AESI のアナフィラキシー／過敏症の発現割合
・初回投与後 42 日目までに認められた AESI の発疹の発現割合
・初回投与後 42 日目まで及びその後の各投与後 14 日目までに認められた非重篤な有害事象の発現割合
・治験参加期間中に認められた重篤な有害事象の発現割合</td></tr>
<tr><td>副次
評価項目</td><td><u>有効性</u>
・初回投与後 150 日目までの RSV に関連する MALRI§（外来及び入院）の発現率
・初回投与後 150 日目までの RSV に関連する入院‖率

<u>薬物動態</u>
・初回投与後 7 日目、150 日目及び 240 日目のクレスロビマブの血清中濃度</td></tr>
<tr><td>主な探索的
評価項目</td><td><u>有効性</u>
・初回投与後 180 日目までの RSV に関連する MALRI§（外来及び入院）の発現率

<u>免疫原性</u>
・初回投与前並びに初回投与後 150 日目及び 240 日目の ADA 陽性の割合

<u>薬力学</u>
・初回投与前並びに初回投与後 7 日目、150 日目及び 240 日目の RSV A 型に対する SNA の抗体価</td></tr>
<tr><td>事後解析の
評価項目</td><td>初回投与後 150 日目まで、及び投与後 180 日目までの、LRI の指標又は程度を 2 つ以上発現した RSV に関連する MALRI¶（外来及び入院）の発現率</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td><u>解析対象集団</u>
<table><tr><th>解析対象集団</th><th>定義</th></tr><tr><td>安全性解析対象集団：APaT</td><td>無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された全ての治験参加者</td></tr><tr><td>有効性解析対象集団：FAS</td><td>無作為化後、治験薬を投与され、かつ特定の治験実施計画書の逸脱により有効性解析対象から除外されなかった全ての治験参加者</td></tr></table>
<u>安全性</u>
有害事象の発現割合の群間差の点推定値及び 95%CI は層別しない Miettinen and Nurminen の方法を用いて計算した。

<u>有効性</u>
初回投与後 150 日目までの RSV に関連する MALRI（外来及び入院）の発現率については、Zou により提案されたロバスト分散を使った modified Poisson regression を用いて、有効率の推定値及び 95%CI を算出した。初回投与後 150 日目までの RSV に関連する入院率については、Chi-square distribution for Poisson variable を用いて、有効率の推定値及び正確な 95%CI を算出した。</td></tr>
</table>

†：無作為化例数

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

‖：呼吸器疾患による入院、かつ上咽頭検体を用いた RT-PCR で RSV 陽性

¶：次のうち 1 つ以上が発現：ロンカイ、喘鳴、ラ音／断続性ラ音、かつ次のうち 1 つ以上が発現：胸壁の引き込み／陥凹、低酸素血症、頻呼吸、呼吸器症状に起因する脱水、かつ上咽頭検体を用いた RT-PCR で RSV 陽性

結果

＜主要評価項目＞

安全性

本剤又はパリビズマブのいずれかの治験薬投与後に認められた注射部位の有害事象の発現割合は、本剤群 16.0%（71/445 例）、パリビズマブ群 17.1%（77/450 例）であり、いずれかの治験薬投与後 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象の発現割合は、本剤群で注射部位紅斑 7.0%（31/445 例）、注射部位疼痛 7.9%（35/445 例）及び注射部位腫脹 6.5%（29/445 例）、パリビズマブ群で注射部位紅斑 6.0%（27/450 例）、注射部位疼痛 11.3%（51/450 例）及び注射部位腫脹 5.3%（24/450 例）であった。

いずれかの治験薬投与後 5 日目までの事前に規定した発熱の定義に合致した事象（直腸温が 39.0℃以上又は腋窩温が 38.7℃以上）の発現割合は、本剤群 0.9%（4/445 例）、パリビズマブ群 1.3%（6/450 例）であった。

本剤又はパリビズマブのいずれかの治験薬投与後に認められた全身性の有害事象の発現割合は、本剤群 73.0%（325/445 例）、パリビズマブ群 79.3%（357/450 例）であり、いずれかの治験薬投与後 5 日目までの事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は、本剤群で食欲減退 13.3%（59/445 例）、易刺激性 29.9%（133/445 例）及び傾眠 19.8%（88/445 例）、パリビズマブ群で食欲減退 13.1%（59/450 例）、易刺激性 34.2%（154/450 例）及び傾眠 22.9%（103/450 例）であった。

AESI のアナフィラキシー／過敏症は、本剤又はパリビズマブのいずれの投与群においても初回投与後 42 日目までに認められなかった。初回投与後 42 日目までに認められた AESI の発疹の発現割合は、本剤群 0.7%（3/445 例）、パリビズマブ群 0.2%（1/450 例）であった。本剤群で認められた発疹の 3 例中 2 例は蕁麻疹で治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。本剤群の他の 1 例及びパリビズマブ群の 1 例は薬疹で、いずれも治験担当医師により副作用と判定された。

本剤又はパリビズマブの初回投与後 42 日目まで及びその後の各投与後 14 日目までに認められた非重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 67.9%（302/445 例）、パリビズマブ群 63.8%（287/450 例）であった。

治験参加期間中の重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 22.2%（99/445 例）、パリビズマブ群 24.9%（112/450 例）であった。重篤な副作用は、本剤群では認められず、パリビズマブ群で 2 例（いずれも無呼吸）に認められた。

死亡に至った有害事象の発現割合は、本剤群 1.8%（8/445 例）、パリビズマブ群 0.9%（4/450 例）であった。本剤群の 8 例（心機能障害 1 例、心筋梗塞 1 例、死亡 1 例、低酸素症 1 例、シャント閉塞 1 例、頭蓋骨骨折 1 例、間質性肺疾患 1 例、並びに低酸素症及び肺炎 1 例）、パリビズマブ群の 4 例（乳児突然死症候群 1 例、肺炎 1 例、肺胞出血 1 例、並びに脳損傷、肺うっ血及びチアノーゼ 1 例）は、いずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。

いずれかの治験薬投与後に認められた有害事象の要約（APaT 集団）

	本剤群 （N=445）	パリビズマブ群 （N=450）
	例数（%）	例数（%）
有害事象	335（75.3）	358（79.6）
注射部位の有害事象	71（16.0）	77（17.1）
全身性の有害事象	325（73.0）	357（79.3）
副作用†	141（31.7）	163（36.2）
易刺激性‡	88（19.8）	93（20.7）
傾眠‡	43（9.7）	63（14.0）
注射部位紅斑‡	31（7.0）	27（6.0）
注射部位腫脹‡	30（6.7）	24（5.3）
食欲減退‡	33（7.4）	31（6.9）
注射部位疼痛‡	35（7.9）	51（11.3）
死亡に至った有害事象	8（1.8）	4（0.9）
重篤な有害事象	99（22.2）	112（24.9）
重篤な副作用†	0（0.0）	2（0.4）

†：治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象
‡：主な副作用（発現割合 5%以上）

いずれかの治験薬投与後 5 日目までの事前に規定した注射部位、全身性の有害事象及び発熱（APaT 集団）

	本剤群 （N=445）	パリビズマブ群 （N=450）
	例数（%）	例数（%）
事前に規定した注射部位の有害事象	69（15.5）	76（16.9）
注射部位紅斑	31（7.0）	27（6.0）
注射部位疼痛	35（7.9）	51（11.3）
注射部位腫脹	29（6.5）	24（5.3）
初回投与後 5 日目までの事前に規定した発熱†	4（0.9）	6（1.3）
初回投与後 5 日目までの事前に規定した全身性の有害事象	180（40.4）	195（43.3）
食欲減退	59（13.3）	59（13.1）
易刺激性	133（29.9）	154（34.2）
傾眠	88（19.8）	103（22.9）

†：直腸温が 39.0℃以上又は腋窩温が 38.7℃以上と定義した

日本人集団では、本剤又はパリビズマブのいずれかの治験薬投与後に認められた注射部位の有害事象の発現割合は、本剤群 0.0%（0/12 例）、パリビズマブ群 7.7%（1/13 例）であり、投与後 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象は本剤群及びパリビズマブ群のいずれにおいても認められなかった。
本剤又はパリビズマブのいずれかの治験薬投与後に認められた全身性の有害事象の発現割合は、本剤群 66.7%（8/12 例）、パリビズマブ群 84.6%（11/13 例）であり、いずれかの治験薬投与後 5 日目までの事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は、本剤群で食欲減退 16.7%（2/12 例）、易刺激性 33.3%（4/12 例）、傾眠 16.7%（2/12 例）、パリビズマブ群で食欲減退 15.4%（2/13 例）、易刺激性 38.5%（5/13 例）、傾眠 15.4%（2/13 例）であった。
本剤又はパリビズマブの初回投与後 42 日目までに AESI のアナフィラキシー／過敏症及び発疹は、本剤群及びパリビズマブ群のいずれにおいても認められなかった。

治験参加期間中の非重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 66.7%（8/12 例）、パリビズマブ群 84.6%（11/13 例）であった。
治験参加期間中の重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 8.3%（1/12 例）、パリビズマブ群 38.5%（5/13 例）であった。重篤な副作用及び死亡に至った有害事象は、本剤群及びパリビズマブ群のいずれにおいても認められなかった。

＜副次評価項目＞

有効性

●初回投与後 150 日目までの RSV に関連する MALRI（外来及び入院）の発現率

初回投与後 150 日目までの RSV に関連する MALRI（外来及び入院）の発現率は、本剤群 3.6%（95%CI：2.0, 6.0）、パリビズマブ群 3.0%（95%CI：1.6, 5.3）であった。
日本人集団において、初回投与後 150 日目までの RSV に関連する MALRI（外来及び入院）は、本剤群では認められず、パリビズマブ群で 1 例に認められた。

●初回投与後 150 日目までの RSV に関連する入院率

初回投与後 150 日目までの RSV に関連する入院率は、本剤群 1.3%（95%CI：0.4, 3.0）、パリビズマブ群 1.5%（95%CI：0.6, 3.3）であった。
日本人集団では、初回投与後 150 日目までの RSV に関連する入院は、本剤群及びパリビズマブ群のいずれにおいても認められなかった。

薬物動態

●初回投与後 7 日目、150 日目及び 240 日目のクレスロビマブの血清中濃度

初回投与後 7 日目（399 例）、150 日目（301 例）及び 240 日目（257 例）のクレスロビマブの血清中濃度の幾何平均（95%CI）は、それぞれ 145.4 μg/mL（138.6, 152.5）、11.4 μg/mL（10.7, 12.0）及び 2.8 μg/mL（2.6, 3.0）であった。

＜主な探索的評価項目＞

有効性

●初回投与後 180 日目までの RSV に関連する MALRI（外来及び入院）の発現率

初回投与後 180 日目までの RSV に関連する MALRI（外来及び入院）の発現率は、本剤群 4.0%、パリビズマブ群 3.1%であった。

免疫原性

●初回投与後 150 日目及び 240 日目の ADA 陽性の割合

本剤群において、初回投与後 150 日目及び 240 日目に ADA が陽性となった治験参加者の割合は、それぞれ 4.5%（13/291 例）及び 12.7%（33/259 例）であった。

薬力学

●初回投与前並びに初回投与後 7 日目、150 日目及び 240 日目の RSV A 型に対する SNA の抗体価

RSV A 型に対する SNA の抗体価の幾何平均（95%CI）は、本剤の初回投与前（377 例）で 183.3（154.7, 217.1）、本剤の初回投与後 7 日目（370 例）で 45512.0（39753.8, 52104.3）、150 日目（279 例）で 3094.9（2735.0, 3502.1）、240 日目（251 例）で 814.4（726.1, 913.6）であった。

＜事後解析の評価項目＞

有効性

●初回投与後 150 日目まで、及び投与後 180 日目までの、LRI の指標又は程度を 2 つ以上発現した RSV に関連する MALRI（外来及び入院）の発現率

初回投与後 150 日目までの LRI の指標又は程度を 2 つ以上発現した RSV に関連する MALRI（外来及び入院）の発現率は、本剤群 1.8%（95%CI：0.7, 3.7）、パリビズマブ群 1.5%（95%CI：0.6, 3.3）であった。

初回投与後 180 日目までの LRI の指標又は程度を 2 つ以上発現した RSV に関連する MALRI（外来及び入院）の発現率は、本剤群 2.1%、パリビズマブ群 1.6%であった。

日本人集団において、初回投与後 150 日目まで、及び投与後 180 日目までの LRI の指標又は程度を 2 つ以上発現した RSV に関連する MALRI（外来及び入院）は、本剤群及びパリビズマブ群のいずれにおいても認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

抗 RS ウイルスヒトモノクローナル抗体：ニルセビマブ（遺伝子組換え）
抗 RS ウイルスヒト化モノクローナル抗体：パリビズマブ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

クレスロビマブは、Fc 領域に YTE アミノ酸置換を導入した長期間作用型の完全ヒト免疫グロブリン G1κ（IgG1κ）中和モノクローナル抗体である。クレスロビマブは、RSV 外膜融合（F）タンパク上の抗原部位Ⅳに保存されたエピトープに結合し、RSV の細胞内への侵入を阻害する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）*in vitro* 試験 [16)]

①RSV に対するクレスロビマブの結合親和性

RSV 融合前及び融合後の F 蛋白に対するクレスロビマブ及びその親抗体 RB-1（YTE 置換なし）の結合親和性を、Biacore を用いた表面プラズモン共鳴分析法により評価した。クレスロビマブは RSV 融合前及び融合後の F 蛋白に結合し、K_D はそれぞれ 71 pM 及び 480 pM であった。

Biacore を用いた表面プラズモン共鳴による RSV 融合前及び融合後 F 蛋白に対するクレスロビマブの結合親和性

抗体	RSV 融合前の F 蛋白			RSV 融合後の F 蛋白		
	k_{on}（$M^{-1}S^{-1}$）	k_{off}（S^{-1}）	K_D（pM）	k_{on}（$M^{-1}S^{-1}$）	k_{off}（S^{-1}）	K_D（pM）
親抗体 RB-1	4.4×10^6	1.4×10^{-4}	31	2.2×10^6	9.0×10^{-4}	410
クレスロビマブ	3.2×10^6	2.3×10^{-4}	71	1.4×10^6	7.0×10^{-4}	480

k_{on}：結合速度定数、k_{off}：解離速度定数、K_D：平衡解離定数（結合親和性）

②クレスロビマブの *in vitro* 中和活性

HEp-2 細胞（RSV A Long 株及び RSV B Washington 18537 株）を用いてクレスロビマブ及びパリビズマブ（対照薬）の中和活性を評価した。クレスロビマブは参照株の RSV A Long 株及び RSV B Washington 18537 株の両方を中和し、IC_{50} 値（平均±標準偏差）は、それぞれ 6.0±4.3 ng/mL（n=6）及び 3.0±2.0 ng/mL（n=4）であった。パリビズマブの IC_{50} 値（範囲）はそれぞれ 211.5（158.9～281.4）ng/mL 及び 165.9（107.2～256.6）ng/mL であった。

③*In vitro* ウイルス中和試験におけるクレスロビマブ又は親抗体 RB-1 による干渉の欠如

In vitro ウイルス中和試験において、マウス抗 RSV N 蛋白 mAb による免疫染色のみで RSV の感染を検出するのに十分であることを示すため、抗 F 蛋白 mAb 及び抗 N 蛋白 mAb の混液、又は抗 N 蛋白 mAb 単独で RSV を検出し比較した。その結果、両条件における親抗体 RB-1 の中和活性の IC_{50} 値（95%CI）は下表のとおり、類似していたことから、クレスロビマブは感染ウイルスの検出に干渉しないことが示唆された。

異なる検出用抗体を用いたときのクレスロビマブ親抗体 RB-1 の *in vitro* RSV 中和活性

実験 No.	親抗体 RB-1 の中和活性	
	抗 F 蛋白 mAb 及び抗 N 蛋白 mAb の混液	抗 N 蛋白 mAb 単独
	IC_{50} 値（95%CI）（ng/mL）	IC_{50} 値（95%CI）（ng/mL）
1	0.51（0.32, 0.78）	2.66（1.42, 5.05）
2	3.02（2.43, 4.14）	1.39（0.66, 2.67）

④クレスロビマブが結合する RSV 上のエピトープの決定

クレスロビマブの RSV F 蛋白上の結合エピトープをマッピングするため、ショットガン変異誘発法（又はアラニンスキャニング変異誘発法）を用いて接触アミノ酸残基を分析した結果、RSV F 蛋白の 2 つの残基、アルギニン 429 及びイソロイシン 432 がクレスロビマブの結合に重要であると同定された。

クレスロビマブ親抗体 RB-1 の Fab フラグメントと RSV F 蛋白の共結晶構造解析により、クレスロビマブの結合エピトープは、RSV F 蛋白の F1 サブユニット内に存在するアスパラギン 426、リジン 427、アスパラギン 428、アルギニン 429、イソロイシン 432、リジン 433、アスパラギン酸 440、チロシン 441、セリン 443、リジン 445、グリシン 446 及びバリン 447 残基であることが示された。

⑤クレスロビマブ結合部位における RSV の多様性の評価

2024 年 4 月 15 日時点の GenBank データベースにおける 15,527 の RSV 遺伝子配列において、RSV のクレスロビマブ結合エピトープは高度に保存されていた（99.8%）。そのデータベースでは 13 種類のクレスロビマブエピトープ変異体が同定され、そのうちの 1 種類の変異体 I432T は 5 つの RSV A 型株及び 1 つの RSV B 型株で同定された（0.04%）。この変異体では、クレスロビマブの中和活性が RSV A 型では 4 倍（野生株及び変異体に対する IC_{50} 値はそれぞれ 3.47 ng/mL 及び 14.04 ng/mL）、RSV B 型では 1.6 倍（IC_{50} 値はそれぞれ 3.1 ng/mL 及び 5.1 ng/mL）低下することが示された。また、RSV A 型のクレスロビマブ耐性関連置換 G446E が、3 つの RSV A 型変異体でみられた（0.02%）。

ショットガン変異誘発法でクレスロビマブ結合に重要であることが示された F 蛋白アミノ酸残基の一つであるアルギニン 429 は解析した 15,527 株全てで保存されていた。

2019 年から 2023 年に日本を含む北半球及び南半球の 8 ヵ国より臨床分離された RSV 652 株のうち塩基配列解析がなされた 555 株で、クレスロビマブ結合領域は高度に保存されていた（100%）[17]。

⑥RSV 実験室株及び RSV 臨床分離株に対するクレスロビマブの *in vitro* 中和活性

RSV A2 Australia（A-BCM-1）実験室株を用いた感染中和試験で、参照株に対する IC_{50} 値の変化倍率は 8.63 倍であった。

また、1987 年から 2021 年に分離された RSV 臨床分離株 59 株を用いた試験では、参照株に対するクレスロビマブの IC_{50} 値の変化倍率は RSV A 型で 0.04～6.95 倍及び RSV B 型で 0.14～5.45 倍の範囲であった。

⑦クレスロビマブ耐性ウイルス変異株の同定及び特性

クレスロビマブに対するウイルスの耐性を検討するために、クレスロビマブの親抗体 RB-1（YTE 置換なし）存在下で RSV A 型株又は RSV B 型株を培養細胞に連続感染させ、モノクローナル抗体耐性ウイルス変異株（MARM）を同定した結果、クレスロビマブ耐性株が RSV A 型で

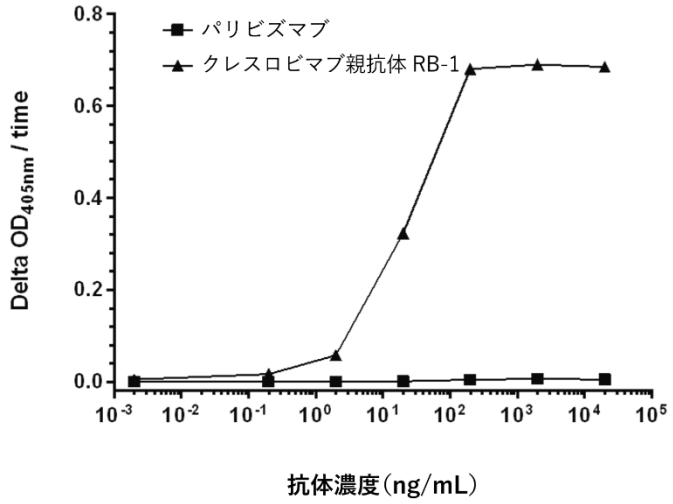
4 株、RSV B 型で 1 株出現した。クレスロビマブ耐性 RSV A 型 4 株では、クレスロビマブ結合エピトープ領域に G446E、S443P 及び K445N、S443P 及び G446E、又は S443P の変異を有していた。また、クレスロビマブ耐性 RSV B 型 1 株では同領域に S443P の変異を有していた。
RSV A 型 4 株の MARM に対して *in vitro* 中和試験を行った結果、クレスロビマブ及び親抗体 RB-1 は中和活性を示さなかった。また、4 株の MARM のうち、3 株は RSV A2 Long 実験室株と比較して、増殖能が低下し、残りの 1 株は同様の増殖パターンを示した。RSV B 型 1 株の MARM は、RSV B Washington 実験室株と比較して、増殖能が低下した。

⑧パリビズマブとの *in vitro* 結合性の比較

クレスロビマブとパリビズマブの RSV 結合部位について比較した。
Biacore を用いた試験では、クレスロビマブの親抗体 RB-1（100 μg/mL）は、パリビズマブ（40 μg/mL）存在下において RSV の融合前及び融合後の F 蛋白に結合することが示された。
別の試験（ELISA）では、融合前 F 蛋白 DS-CAV-1 及びその部位Ⅱのリジン 272 をグルタミン酸に、アスパラギン 268 をアルギニンに置換（K272E/N268R）した融合前 F 蛋白に対してパリビズマブは DS-CAV-1 にのみ結合し（EC_{50}：30.7 ng/mL）、部位Ⅱ変異蛋白には結合しなかった。クレスロビマブは DS-CAV-1（EC_{50}：9.5 ng/mL）及び部位Ⅱ変異蛋白（EC_{50}：10.0 ng/mL）の両方に結合した。また、親抗体 RB-1 についても部位Ⅱに K272E/N268R 置換を有する融合前 F 蛋白に結合することが確認された。

RSV の融合前 F 蛋白及び K272E/N268R 置換を有する融合前 F 蛋白に対する クレスロビマブ及びパリビズマブの ELISA による結合性

抗体	融合前 F 蛋白 DS-CAV-1	K272E/N268R 置換を有する融合前 F 蛋白
	EC_{50} 値（95%CI）（ng/mL）	EC_{50} 値（95%CI）（ng/mL）
クレスロビマブ	9.5（8.62, 10.46）	10.0（9.39, 10.71）
パリビズマブ	30.7（27.98, 33.88）	No binding



部位Ⅱに置換（K272E/N268R）を有する RSV 融合前 F 蛋白へのクレスロビマブ（MK-1654）親抗体 RB-1 及びパリビズマブの *in vitro* 結合性

⑨クレスロビマブとパリビズマブの併用による *in vitro* 抗ウイルス活性

クレスロビマブとパリビズマブの併用効果を RSV A（Long）株に対する *in vitro* ウイルス中和試験により検討した。パリビズマブを IC_{50} 値である 100 ng/mL の単一濃度に設定し、クレスロビマブを 0.05 から 10,000 ng/mL の濃度範囲で併用した結果、クレスロビマブは最低濃度でも 50%を超えるウイルス中和活性を示し、両抗体間に干渉はないことが示された。

⑩クレスロビマブの *in vitro* サイトカイン放出能

ヒト末梢血単核球及び全血を用いた *in vitro* サイトカイン放出試験において、クレスロビマブはサイトカイン放出を誘導しなかった。

2）*in vivo* 試験 [18)]

①RSV 感染試験における抗ウイルス活性

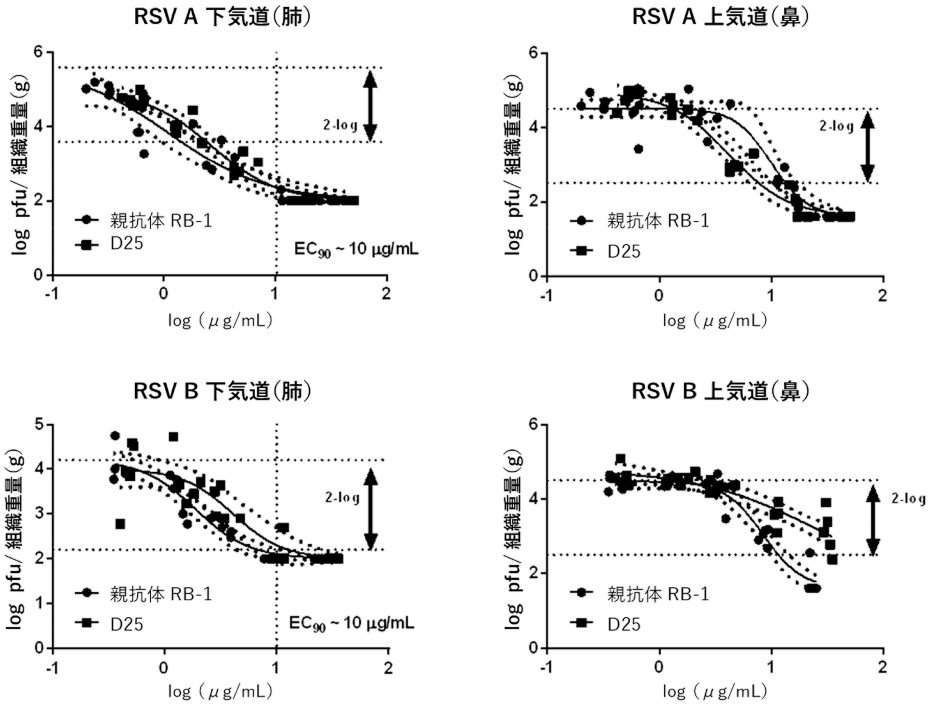
コットンラットにクレスロビマブ親抗体 RB-1※又は抗 RSV 抗体 D25 をそれぞれ 0.03、0.09、0.28、0.83 又は 2.5 mg/kg の用量で筋肉内投与し、その翌日、RSV A2 又は RSV B 18537 を経鼻投与することにより感染させた。感染 4 日後、下気道（肺）及び上気道（鼻）のウイルス量を測定し、*in vivo* 抗ウイルス活性を評価した。

RSV A 及び RSV B の下気道（肺）への感染に対する RB-1 の血清中濃度に基づく EC_{90} 値はそれぞれ 10.3 μg/mL 及び 6.4 μg/mL で、RSV A 及び RSV B の上気道（鼻）への感染に対する RB-1 の血清中濃度に基づく EC_{90} 値はそれぞれ 22.6 μg/mL 及び 20.4 μg/mL であった。それぞれの EC_{50} 値は下表に示した。また、本試験の PK/PD データから、血清中の RB-1 すなわちクレスロビマブは、RSV A 及び RSV B のいずれに対しても肺中ウイルス量を 2 log 超低下させた。

※げっ歯類では、抗体の YTE 置換により、血清中曝露量が減少することが知られているため親抗体 RB-1 を用いた。

コットンラットの RSV A 及び RSV B 感染モデルにおけるクレスロビマブ親抗体 RB-1 の抗ウイルス活性（EC_{90} 値及び EC_{50} 値）

抗体	RSV A				RSV B			
	EC_{90}（μg/mL）		EC_{50}（μg/mL）		EC_{90}（μg/mL）		EC_{50}（μg/mL）	
	肺	鼻	肺	鼻	肺	鼻	肺	鼻
親抗体 RB-1	10.3	22.6	1.1	9.9	6.4	20.4	1.9	8.5
D25	11.8	16.1	2.7	4.2	12.8	>50.0	4.1	25.7



コットンラットの RSV A 及び RSV B 感染モデルにおけるクレスロビマブ親抗体 RB-1 の抗ウイルス活性

②クレスロビマブの抗ウイルス活性に対するエフェクター機能の影響

クレスロビマブの Fc エフェクター機能の役割を評価するために、クレスロビマブ親抗体 RB-1 の Fc 領域の 234 位及び 235 位のロイシン（L）をいずれもアラニン（A）に置換した L234A/L235A（LALA 修飾 RB-1）を導入し、RB-1 及び LALA 修飾 RB-1 の *in vivo* 抗ウイルス活性を比較した。

コットンラットにクレスロビマブ親抗体 RB-1※又は LALA 修飾 RB-1 をそれぞれ 0.03、0.09、0.28、0.83 又は 2.5 mg/kg の用量で筋肉内投与し、その翌日、RSV A2 を経鼻投与することにより感染させた。感染 4 日後、下気道（肺）及び上気道（鼻）のウイルス量を測定し、*in vivo* 抗ウイルス活性を評価した。LALA 修飾 RB-1 は下表のとおり、RSV の肺及び鼻への感染に対して、非修飾 RB-1 と同様の IC_{50} 値を示した。

これらの結果から、コットンラット感染モデルにおいてエフェクター機能はクレスロビマブの *in vivo* 抗ウイルス活性に必須ではなく、その活性は抗体の可変領域に由来することが示唆された。

※げっ歯類では、抗体の YTE 置換により、血清中曝露量が減少することが知られているため親抗体 RB-1 を用いた。

コットンラット感染モデルにおける RB-1 及び LALA 修飾 RB-1 の肺及び鼻感染に対する抗ウイルス活性

抗体	実験 No.	肺	鼻
		IC_{50} 値（95%CI）（μg/mL）	IC_{50} 値（95%CI）（μg/mL）
親抗体 RB-1	1	1.069（0.8298, 1.377）	9.848（7.582, 12.79）
	2	0.830（0.647, 1.074）	11.61（9.724, 13.86）
LALA 修飾 RB-1	1	1.999（1.536, 2.602）	10.7（7.959, 12.75）
	2	1.138（0.862, 1.558）	11.04（8.803, 13.85）

3）臨床試験[17)]

CLEVER（004）試験及び SMART（007）試験で投与後 1 日目から 364 日目までに分離された RSV 株のクレスロビマブ結合部位（Ⅳ）にアミノ酸置換（RSV A 型で G446E、G446R 又は G446W、RSV B 型で I432V、G446E 又は G446R）が認められた。

4）交差耐性[17)]

クレスロビマブは、F タンパクに N262Y 置換を有する RSV A 型及び RSV B 型パリビズマブ耐性臨床分離株に対して、RSV A 型及び B 型参照株（それぞれ、RSV A Long 株及び RSV B Washington 株）と同程度の中和活性を示した。また、クレスロビマブは、臨床で報告されたニルセビマブ耐性置換（N208S、I64T+K68E、I64T+K68E+I206M+Q209R）を導入した RSV B Washington 株に対して、野生株と比較して同程度の中和活性を示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1)単回投与

健康な早産児及び正期産児、並びに RSV 感染症の重症化リスクが高い乳幼児 [19)]

乳幼児にクレスロビマブを 20～210 mg の用量範囲で単回筋肉内投与した際、概して薬物動態の線形性が認められた。生後初回の RSV 感染流行期にクレスロビマブを推奨用量の 105 mg で投与したときの血清中曝露量は、CLEVER（004）試験における新生児及び乳児、SMART（007）試験における在胎期間 35 週以下（在胎期間 29 週未満を含む）で出生した早産児及び乳児、並びに SMART（007）試験における CLD 又は CHD を有する新生児及び乳児のいずれにおいても同程度であった。

健康な早産児及び正期産児、並びに RSV 感染症の重症化リスクが高い乳児に対して、生後初回の RSV 感染流行期にクレスロビマブ 105 mg を単回筋肉内投与した際の母集団薬物動態解析に基づく薬物動態パラメータを表に示す。

生後初回の RSV 感染流行期にクレスロビマブ 105 mg を単回筋肉内投与した際の母集団薬物動態解析（日本人乳児を含む国際共同試験データ）に基づく血清中濃度及び薬物動態パラメータ［幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）］

対象集団	例数	$AUC_{0\text{-}150day}$	C_{max}	C_{day7}	C_{day150}	C_{day240}
004 試験 シーズン 1	2304	6250.8 (21.1)	114.9 (23.3)	114.7 (23.1)	10.1 (36.4)	2.5 (58.6)
007 試験 シーズン 1 先天性心疾患	50	6887.4 (23.4)	130.8 (21.3)	129.9 (21.3)	10.1 (47.5)	2.3 (78.3)
007 試験 シーズン 1 慢性肺疾患	120	8000.7 (17.9)	153.8 (22.0)	153.2 (21.7)	12.2 (23.0)	3.0 (35.3)
007 試験 シーズン 1 早産	264	7771.0 (20.1)	152.2 (24.5)	151.3 (24.2)	11.5 (36.6)	2.8 (59.6)

曝露量の単位は μg·day/mL（$AUC_{0\text{-}150day}$）又は μg/mL（C_{max}、C_{day7}、C_{day150} 及び C_{day240}）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

（参考）

臨床試験において、本剤を小児定期接種ワクチンと併用投与したときの安全性プロファイルは、本剤及び小児ワクチンを単独投与したときの安全性プロファイルと概して同様であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「Ⅶ. 3. (1) 解析方法」の項参照

(2) 吸収速度定数

小児の母集団薬物動態モデルに基づくと吸収速度定数は約 0.286/day と推定された[20]。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

体重 5 kg の典型的な乳幼児における見かけのクリアランスは 19.7 mL/day と推定された[20]。

(5) 分布容積

体重 5 kg の典型的な乳幼児におけるクレスロビマブの見かけの分布容積は、830 mL と推定された[20]。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法[21]

乳幼児におけるクレスロビマブの薬物動態学的特性を明らかにするため、002 試験、CLEVER（004）試験及び SMART（007）試験のデータを用いて小児の母集団薬物動態解析を実施した。
また、乳幼児におけるクレスロビマブの薬物動態と RSV に対する血清中和抗体価との関係を評価するため、002 試験、CLEVER（004）試験及び SMART（007）試験のデータを用いて小児の薬物動態／薬力学モデル解析を実施した。

(2) パラメータ変動要因[21]

002 試験、CLEVER（004）試験及び SMART（007）試験のデータを用いた母集団薬物動態解析により、時間依存的な体重、年齢、性別、人種、民族、CLD、CHD 及び時間依存的な ADA の発現状態等の共変量について、クレスロビマブの曝露量に及ぼす影響を評価した。

- 時間依存的な体重は、クレスロビマブの薬物動態に対する有意な共変量として特定されたが、曝露－反応関係が比較的一定であることを考慮すると、生後初回の RSV 感染流行期の乳児の体重の範囲内では、クレスロビマブの薬物動態に対する体重の影響の程度は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。
- 年齢及び人種が統計学的に有意な共変量として特定されたが、推奨用量である 105 mg に相当する曝露範囲での曝露－反応関係が比較的一定であることを考慮すると、これらの共変量がクレスロビマブの曝露量に及ぼす影響の程度は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。
- 他の共変量である性別、CLD、CHD 及び ADA の発現状態等はクレスロビマブの薬物動態に対して統計学的に有意ではなかった。

4. 吸収

クレスロビマブの絶対的バイオアベイラビリティは 77.8%と推定され、最高濃度到達時間の中央値（2.5%点－97.5%点）は 6.5（5.9～7.4）日であった[20)]。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

成人被験者から採取した鼻粘膜から、クレスロビマブが容易に検出された。鼻粘膜の上皮被覆液中のクレスロビマブ濃度は、血清中濃度の 1.4%～3.3%であった（外国人データ）[20)]。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

クレスロビマブは、異化経路により低分子ペプチドに分解される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

クレスロビマブの終末相の半減期は約 44.0 日であった[20)]。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

(1) RSV に対する血清中和抗体価 [22)]

RSV に対する血清中和抗体価は、クレスロビマブの血清中濃度と相関する。乳幼児にクレスロビマブを筋肉内投与した際、体重 5 kg の典型的な乳幼児の RSV に対する血清中和抗体価は、投与後 4 時間でベースラインの約 7 倍の増加、その最大値は約 7 日でベースラインの約 78 倍の増加と推定された。

(2) 曝露－反応解析 [23)]

母集団薬物動態解析から得られたクレスロビマブの $AUC_{0\text{-}150day}$ のベイズ推定値及び CLEVER（004）試験で得られた有効性データを用いて、複数の有効性評価項目についての曝露－反応解析を実施した。

CLEVER（004）試験で評価可能なクレスロビマブ濃度のデータが 1 時点以上あり、AUC が推定可能な被験者の曝露量（$AUC_{0\text{-}150day}$）を四分位値で区分化し、各有効性評価項目の発現割合を四分位区分間で比較した。いずれの有効性評価項目においても、曝露量依存的に意味のある変化を示す傾向はみられなかった。有効性評価項目のうち、RSV に関連する MALRI（主要評価項目）、RSV に関連する入院（副次評価項目）及び LRI の指標又は程度を 2 つ以上発現した RSV に関連する MALRI（事後解析の評価項目）の 3 項目については、更にモデルを用いた曝露－反応解析（ロジスティック回帰分析及び modified Poisson 回帰分析）を実施した。

RSV に関連する MALRI の曝露－反応解析では、曝露量の第 1 四分位区分及び第 2 四分位区分の方が第 3 四分位区分及び第 4 四分位区分よりも RSV に関連する MALRI の発現割合が数値上は高い傾向がみられたが、この傾向は統計学的に有意ではなかった。RSV に関連する入院及び LRI の指標又は程度を 2 つ以上発現した RSV に関連する MALRI については、曝露量依存的に変化を示す傾向は認められなかった。

以上のデータを総合すると、生後初回の RSV 感染流行期にクレスロビマブ 105 mg を単回筋肉内投与したときの曝露量範囲では、曝露量と有効性との関係は比較的一定であることが示された。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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者［8.1、11.1 参照］

(解説)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者に本剤を投与した場合、同様の症状を発現する可能性があるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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ヒト 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 参照］

(解説)

本剤の臨床試験では認められていないものの、他のヒト IgG1 モノクローナル抗体で重篤な過敏症反応が報告されており、本剤でも同様の事象が認められた場合には直ちに適切な処置が必要であることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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者、抗凝固療法を受けている者
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 1.1 kg 未満の児
体重 1.1 kg 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。臨床試験において体重 1.1 kg 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 1.1 kg 未満の児におけるクレスロビマブの曝露量は、体重 1.1 kg 以上の児よりも高くなることが予測された。

(解説)　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.1.1 新生児及び乳児では、出血により重篤な状態を招くおそれがあることから、筋肉内注射での一般的な注意事項として設定した。

9.1.2 急性感染症又は発熱性疾患による体内環境の変化により本剤の効果が正常に発揮されない可能性があることから、一般的な注意事項として設定した。

9.1.3 臨床試験において体重 1.1 kg 未満の児への投与経験はなく、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 1.1 kg 未満の児におけるクレスロビマブの曝露量は、体重 1.1 kg 以上の児よりも高くなることが予測されたことを踏まえ、使用の可否は慎重に判断されるべきであることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
重篤な過敏症反応（頻度不明）
［2.1、8.1 参照］

（解説）
本剤の臨床試験では認められていないが、他のヒト IgG1 モノクローナル抗体で重篤な過敏症反応が報告されており、本剤でも同様の事象が認められた場合には直ちに適切な処置が必要であることから設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上 6%未満
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位腫脹、注射部位紅斑
皮膚及び皮下組織障害	発疹

（解説）
本剤の臨床試験［CLEVER（004）試験及び SMART（007）試験］において、以下に該当する有害事象を副作用として記載した。頻度は、報告医による因果関係評価にかかわらず有害事象のデータに基づき、最も高い試験［CLEVER（004）試験又は SMART（007）試験］の数値を用い、保守的な値を示した。

・投与後 5 日目までに報告された注射部位の有害事象（事前に規定した有害事象として電子日誌により収集）：本剤群で 2 例以上に発現し、発現割合がプラセボ群よりも本剤群で高く、かつ不適切な投与方法のみによるとは考えにくい有害事象
・投与後 14 日目までに報告された全身性の有害事象（事前に規定した有害事象として投与後 5 日目まで電子日誌により収集、投与後 14 日目までの自発的な報告を含む）：本剤群で 2 例以上に発現し、発現割合がプラセボ群よりも本剤群で高く、かつ本剤の副作用として生物学的に妥当と考えられた有害事象

発疹は、過小評価を防ぐため、報告された発疹関連事象（発疹、紅斑性皮疹、丘疹性皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、アレルギー性皮膚炎、薬疹及び中毒性皮疹）を事後解析により合算し頻度を算出した。

◆項目別副作用発現頻度一覧表

国際共同後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（004 試験：CLEVER）、国際共同第Ⅲ相試験（007 試験：SMART）における各有害事象の発現頻度は、以下のとおりである。

事前に規定した有害事象（注射部位及び全身性の有害事象）並びに発疹関連の有害事象の集計（APaT 集団）

	004試験				007試験	
	プラセボ群（N=1202）		本剤群（N=2409）		本剤群（N=445）	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
初回投与後 5 日目までの事前に規定した有害事象	**420**	**(34.9)**	**839**	**(34.8)**	**165**	**(37.1)**
投与後 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象	**141**	**(11.7)**	**274**	**(11.4)**	**51**	**(11.5)**
注射部位紅斑	43	(3.6)	107	(4.4)	22	(4.9)
注射部位疼痛	96	(8.0)	156	(6.5)	24	(5.4)
注射部位腫脹	38	(3.2)	77	(3.2)	25	(5.6)
投与後 5 日目までの事前に規定した全身性の有害事象	**375**	**(31.2)**	**726**	**(30.1)**	**152**	**(34.2)**
食欲減退	73	(6.1)	131	(5.4)	42	(9.4)
易刺激性	264	(22.0)	517	(21.5)	111	(24.9)
傾眠	192	(13.8)	333	(13.8)	72	(16.2)
初回投与後 14 日目までの特定の発疹に関する有害事象	**23**	**(1.9)**	**55**	**(2.3)**	**3**	**(0.7)**
皮膚および皮下組織障害	**23**	**(1.9)**	**55**	**(2.3)**	**3**	**(0.7)**
発疹	11	(0.9)	41	(1.7)	2	(0.4)
丘疹性皮疹	2	(0.2)	6	(0.2)	0	(0.0)
薬疹	2	(0.2)	3	(0.1)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	4	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
紅斑性皮疹	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
小水疱性皮疹	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)
剥脱性発疹	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
斑状皮疹	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
中毒性皮疹	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.2)

治験参加者は、該当する各有害事象について1回のみカウントされた。

MedDRA ver. 28.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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の結果が陰性でも、臨床所見が RS ウイルス感染症と一致する場合には、RT-PCR 検査を行うことが望ましい。本剤は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が、RT-PCR 検査には干渉しない。

（解説）

本剤はモノクローナル抗体であることから、ウイルス抗原検出（抗原抗体反応）を利用した検査やウイルス培養検査において干渉を起こし偽陰性となる可能性が否定できない。これらの検査が陰性で臨床所見が RSV 感染症と一致する場合には、本剤の干渉を受けない RT-PCR 法による検査を行って診断することが望ましいため設定した。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤を振盪しないこと。

14.1.2 使用する約 15 分前に冷蔵庫から取り出し、常温に戻しておくこと。冷蔵庫から取り出した後は 48 時間以内に使用すること。48 時間以内に使用しなかった場合は廃棄すること。

14.1.3 使用前には必ず、粒子状物質又は変色がないかを目視により確認すること。本剤は無色～微黄色の澄明～僅かに乳白光を呈する液である。粒子状物質や変色が認められた場合には、使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は粘性があるため、25 ゲージ又はそれより太い針を使用すること。

14.2.2 シリンジのバックストップ及びキャップの隣に位置するルアーロックアダプターは外さないこと。

14.2.3 シリンジ内の全量を大腿前外側部に筋肉内注射すること。臀筋、主要な神経幹又は血管がある可能性がある部位には投与しないこと。

14.2.4 心肺バイパスを用いた心臓手術後又は ECMO を用いた処置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、投与ごとに注射部位を変えること。［7.1 参照］

14.2.5 神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。

14.2.6 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。

14.2.7 本剤は単回使用の製剤であり、再使用しないこと。

14.2.8 他のワクチンと同時に本剤を投与する場合、別のシリンジを用いて異なる部位に投与すること。同一のシリンジ又はバイアル内で本剤を他のワクチン又は薬剤と混合しないこと。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

14.1.1 抗体医薬品の一般的な取扱い方法として振盪しないこととした。

14.1.2 本剤の安定性を考慮し設定した。

14.1.3 粒子状物質や変色が認められた場合は、本剤の品質が変化している可能性があるため、使用しないこととした。

14.2.1 本剤の粘性を考慮し、用いるゲージサイズを設定した。

14.2.2 プレフィルドシリンジの基本的な注意事項を設定した。

14.2.3 本剤の用法は筋肉内注射であることを考慮し、筋肉内注射の基本的な注意事項を設定した。

14.2.4 同一箇所への筋肉内注射の繰り返し投与に対する基本的な注意事項を設定した。

14.2.5 筋肉内注射の基本的な注意事項を設定した。
14.2.6 筋肉内注射の基本的な注意事項を設定した。
14.2.7 単回使用の製剤での一般的な注意事項を設定した。
14.2.8 本剤を他のワクチンと混合して投与した経験や他のワクチンを同一部位に投与した経験がないため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 免疫原性
国際共同後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（004 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（007 試験）において、投与後 240 日目までに抗薬物抗体が陽性となった治験参加者の割合は、それぞれ 12.0%（124/1033 例）及び 13.0%（34/261 例）であった。
004 試験及び 007 試験において、抗薬物抗体の発現による本剤の薬物動態、RS ウイルス血清中和活性又は安全性への影響は特定されなかった。抗薬物抗体の発現による本剤の有効性への影響は明らかでない。

（解説）
一般的にモノクローナル抗体を含むタンパク製剤は免疫原性を有する可能性があるため、本剤の臨床試験における抗薬物抗体の発現状況並びに抗薬物抗体の発現によるクレスロビマブの薬物動態、RSV 血清中和活性、安全性及び有効性への影響について記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [24)]

安全性薬理は、Wistar Han ラットを用いた 2 週間静脈内及び筋肉内反復投与毒性試験における一般状態観察等で評価し、クレスロビマブによる中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響は認められなかった。（「Ⅸ. 2. (2) 反復投与毒性試験」及び「Ⅸ. 2. (6)局所刺激性試験」の項参照）

(3) その他の薬理試験 [25)]

赤血球及び血小板への結合

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

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [26)]

クレスロビマブを用いた単回投与毒性試験は実施していない。クレスロビマブの反復投与毒性試験及び局所刺激性試験において、静脈内投与での 300mg/kg 初回投与及び筋肉内投与での 25mg/回投与時に急性症状及び死亡例は認められず、概略の致死量は静脈内投与で 300mg/kg 超、筋肉内投与で 25mg/回超†と判断された。

† 2 週間筋肉内投与毒性試験の体重当たりの投与量は 97.9mg/kg、単回筋肉内投与局所刺激性試験の体重当たりの投与量は 117.6mg/kg であった。

(2) 反復投与毒性試験 [24)]

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

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

‡：溶媒：0.698mg/mL L-ヒスチジン、1.153mg/mL L-ヒスチジン塩酸塩水和物、70mg/mL 精製白糖及び 0.20mg/mL ポリソルベート 80 含有液（pH5.9）

†2 週間筋肉内投与毒性試験の体重当たりの投与量は 97.9mg/kg、単回筋肉内投与局所刺激性試験の体重当たりの投与量は 117.6mg/kg であった。

(3) 遺伝毒性試験 [27)]

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

(4) がん原性試験 [28)]

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

(5) 生殖発生毒性試験 [29)]

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

(6) 局所刺激性試験 [30)]

ラットを用いた市販予定製剤（クレスロビマブ 150 mg/mL）の単回筋肉内投与局所刺激性試験を実施し、局所刺激性は認められなかった。

試験系	試験方法	主な所見
雌雄 Wistar Hannover ラット	クレスロビマブ市販予定製剤（150mg/mL） 0§ 又は 25 mg/回を単回筋肉内投与し、 局所刺激性を評価	所見なし 局所刺激性は認められなかった

§：溶媒：0.78mg/mL L-ヒスチジン、1.05mg/mL L-ヒスチジン塩酸塩水和物、50mg/mL 精製白糖、14.75mg/mL L-アルギニン塩酸塩及び 0.20mg/mL ポリソルベート 80 含有液（pH6.0）

また、ラットを用いて反復静脈内及び筋肉内投与時の局所刺激性を評価し、投与局所に影響は認められたものの、忍容性は良好であった。

(7) その他の特殊毒性

組織交差反応性試験 [31)]

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

試験系	試験方法	主な所見
ヒト健康成人組織	凍結組織切片に免疫組織化学法で、クレスロビマブの親抗体である RB-1（抗 RSV 抗体 2 μg/mL）の組織結合能を評価	腎臓・膵臓間質マクロファージ・樹状細胞の染色像増加‖
ヒト健康成人、乳幼児及び新生児組織	凍結組織切片に免疫組織化学法で、クレスロビマブ（2 及び 5 μg/mL）の組織結合能を評価	なし

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

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：エヌフロンシア® 筋注シリンジ 105 mg　生物由来製品、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：クレスロビマブ（遺伝子組換え）　該当しない

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.3 本剤が落下又は破損した場合、外箱のセキュリティーシールが破れた場合、使用期限が過ぎた場合は使用しないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ニルセビマブ（遺伝子組換え）、パリビズマブ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2025 年 6 月 9 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エヌフロンシア ® 筋注シリンジ 105 mg	2026 年 6 月 19 日	30800AMX00147000	薬価基準未収載	2026 年 8 月 21 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8 年：2026 年 6 月 19 日～2034 年 6 月 18 日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
エヌフロンシア ® 筋注シリンジ 105 mg	−	−	182157401	−

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

XI．文献

1. 引用文献

1） Suh M, et al. J Infect Dis. 2022; 226(Suppl 2): S154-S163.(PMID: 35968878)
2） 「RSウイルス感染症とは」（国立危機管理研究機構　感染症情報提供サイト）
https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idwr/topics/040/index.html （2026年6月19日アクセス）
3） Díez-Domingo J, et al. BMC Infect Dis. 2014; 14: 544.(PMID: 25358423)
4） Shi T, et al. J Infect Dis. 2020; 222(Suppl 7): S628-S633.(PMID: 31370064)
5） Okubo Y, et al. Pediatr Infect Dis J. 2024; 43(3): 187-93.(PMID: 37991478)
6） Kobayashi Y, et al. Pediatr Int. 2022; 64(1): e14957.(PMID: 34388302)
7） Tang A, et al. Nat Commun. 2019; 10(1): 4153.(PMID: 31515478)
8） 社内資料：海外第Ⅰ相試験（001試験）（2026年6月19日承認、CTD2.7.6.2）
9） 社内資料：海外後期第Ⅰ相／前期第Ⅱ相試験（002試験）（2026年6月19日承認、CTD2.7.6.2）
10） 社内資料：国内第Ⅰ相試験（003試験）（2026年6月19日承認、CTD2.7.6.2）
11） 社内資料：QTcの評価（2026年6月19日承認、CTD2.7.2.3.5.2）
12） 社内資料：国際共同後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（004試験）（2026年6月19日承認、CTD2.7.6.3）
13） Zar HJ, et al. N Engl J Med. 2025; 393: 1292-303.(PMID: 40961446)
14） 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（007試験）（2026年6月19日承認、CTD2.7.6.3）
15） Zar HJ, et al. N Engl J Med. 2025; 393: 1343-5.(PMID: 40961423)
16） 社内資料：*In vitro*試験（2026年6月19日承認、CTD2.6.2.2.1 ）
17） 社内資料：ウイルス学的応答：RSV F遺伝子配列同定（2026年6月19日承認、CTD2.7.3.2.3 ）
18） 社内資料：*In vivo*試験（2026年6月19日承認、CTD2.6.2.2.2 ）
19） 未公表社内資料：小児の母集団薬物動態解析（2026年6月19日承認）
20） 社内資料：クレスロビマブのPK（2026年6月19日承認、CTD2.7.2.1.3 ）
21） 社内資料：小児の母集団PK（2026年6月19日承認、CTD2.7.2.2.3.3 ）
22） 社内資料：PD及びその他の安全性評価項目（2026年6月19日承認、CTD2.7.2.1.4）
23） 社内資料：曝露－反応解析（2026年6月19日承認、CTD2.7.2.2.4）
24） 社内資料：反復投与毒性試験（2026年6月19日承認、CTD 2.6.6.3）
25） 社内資料：副次的薬理試験（2026年6月19日承認、CTD 2.6.2.3）
26） 社内資料：単回投与毒性試験（2026年6月19日承認、CTD 2.6.6.2）
27） 社内資料：遺伝毒性試験（2026年6月19日承認、CTD 2.6.6.4）
28） 社内資料：がん原性試験（2026年6月19日承認、CTD 2.6.6.5）
29） 社内資料：生殖発生毒性試験（2026年6月19日承認、CTD 2.6.6.6）
30） 社内資料：局所刺激性試験（2026年6月19日承認、CTD 2.6.6.7）
31） 社内資料：その他の毒性試験（2026年6月19日承認、CTD 2.6.6.8）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2026 年 6 月現在、本剤は米国、カナダ、オーストラリア及び EU を含む 40 以上の国又は地域で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

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

米国での承認状況（2026 年 8 月時点）

国名	米国
販売名	ENFLONSIA™
剤形・含量	105 mg/0.7 mL in a single-dose prefilled syringe
承認年月	2025 年 6 月
効能又は効果	生後初回の RS ウイルス感染流行期を迎える新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の予防
用法及び用量	生後初回の RS ウイルス感染流行期を迎える新生児及び乳児に対して推奨用量 105 mg を単回筋肉内投与する。

（2025 年 6 月の米国添付文書）

EU での承認状況（2026 年 8 月時点）

国名	EU
販売名	Enflonsia
剤形・含量	Each pre-filled syringe contains 105 mg of clesrovimab in 0.7 mL.
承認年月	2026 年 4 月
効能又は効果	生後初回の RS ウイルス感染流行期の新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の予防
用法及び用量	新生児及び乳児：生後初回の RS ウイルス感染流行期 推奨用量 105 mg/0.7 mL を単回筋肉内投与する。

（2026 年 6 月の EU 添付文書）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」は設定されていない。米国及びEUの添付文書の記載は以下のとおりである。

米国添付文書の記載内容（2025年6月版）
8.1 Pregnancy ENFLONSIA is not indicated for use in females of reproductive potential. **8.2 Lactation** ENFLONSIA is not indicated for use in females of reproductive potential.
EU添付文書の記載内容（2026年6月版）
4.6 Fertility, pregnancy and lactation Not relevant.

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文の「9.7小児等」は設定されていない。米国及びEUの添付文書の記載は以下のとおりである。

米国添付文書の記載内容（2025年6月版）
8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of ENFLONSIA have been established for the prevention of RSV lower respiratory tract disease in neonates and infants born during or entering their first RSV season and the information on this use is discussed throughout the labeling. The safety and effectiveness of ENFLONSIA have not been established in children older than 12 months of age.
EU添付文書の記載内容（2026年6月版）
4.2 Posology and method of administration For neonates and infants born during the RSV season, Enflonsia should be administered starting from birth. For infants born outside the RSV season, it should be administered once prior to the start of their first RSV season (see section 5.1). Dosing in infants with a body weight between 0.5 kg and 1.1 kg is based on extrapolation; no clinical data are available. Exposure in infants < 1.1 kg is anticipated to yield higher exposures than in those weighing more. The benefits and risks of clesrovimab in infants < 1.1 kg should be carefully considered. There are limited clinical data available in extremely preterm infants (gestational age (GA) < 29 weeks) who are of chronological age less than 8 weeks. No clinical data are available in infants with a postmenstrual age (GA plus chronological age) of less than 32 weeks (see section 5.1). *Infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass* For infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass during the RSV season, an additional 105 mg dose is recommended as soon as the infant is stable after surgery to ensure adequate clesrovimab serum levels. *Children from 1 to 18 years of age* The safety and efficacy of clesrovimab in children aged 1 to 18 years have not yet been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

エヌフロンシア®筋注シリンジ 105mg 使用方法

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

2026年8月改訂