(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0055097
(43) 공개일자 2024년04월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/10 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/1027 (2013.01)
A61P 31/14 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7011813
(22) 출원일자(국제) 2022년09월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년04월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/076311
(87) 국제공개번호 WO 2023/039584
국제공개일자 2023년03월16일
(30) 우선권주장
63/261,117 2021년09월13일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
메디뮨 리미티드
영국 씨비2 0에이에이 케임브리지 케임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭 애비뉴 1
사노피 파스퇴르 인크
미국 펜실바니아주 18370 스위프트워터 디스커버리 드라이브
(72) 발명자
빌라파나, 토냐 루아나
미국 19850-5437 델라웨어 윌밍톤 콩코드 파이크 1800 피.오. 박스 15437 아스트라제네카 파마슈티칼스 엘피
리치, 아만다
미국 19850-5437 델라웨어 윌밍톤 콩코드 파이크 1800 피.오. 박스 15437 아스트라제네카 파마슈티칼스 엘피
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이윤기

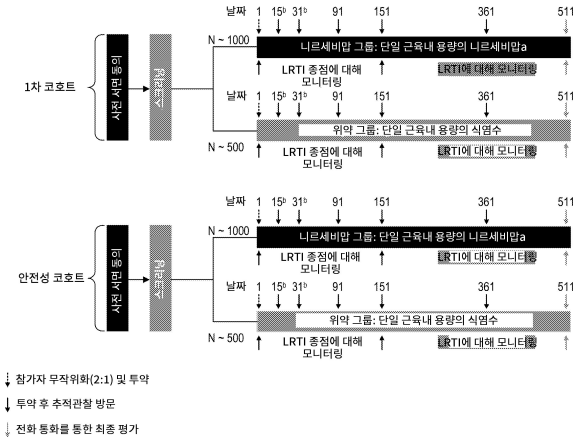
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **니르세비맙을 사용한 호흡기 세포융합 바이러스 하기도 감염의 예방**

(57) 요 약

본 개시내용은 니르세비맙을 투여함으로써 RSV 하기도 감염을 예방하거나, 위험을 감소시키거나, 완화하는 방법을 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자
에써, 마크 토마스
미국 20878 메릴랜드 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 메디뮨, 엘엘씨
윌킨스, 디어드리 일레인
미국 20878 메릴랜드 게이더스버그 원 메디뮨 웨이 메디뮨, 엘엘씨
벨비 함렌, 울리카
스웨덴 에스-151 85 쇠데르텔리에 아스트라제네카 아베

(30) 우선권주장
63/266,594 2022년01월10일 미국(US)
63/363,633 2022년04월26일 미국(US)
63/364,554 2022년05월11일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

호흡기 세포융합 바이러스(RSV; respiratory syncytial virus) 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 유아 또는 소아 대상체에서 RSV 하기도 감염(LRTI)을 예방하는 방법으로서, 단일 용량이 5개월 초과의 기간 동안 RSV LRTI를 예방하는 데 효과적인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 1개월, 약 2개월, 또는 약 3개월 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, RSV 유행기간의 시작은 2주의 기간에 걸친 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 역치를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의되고, 역치는 3% 내지 13%이고, 선택적으로 (i) RSV 시험은 PCR 시험이고 역치는 3%이거나 (ii) RSV 시험은 항원 시험이고 역치는 10%인, 방법.

청구항 4

마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 유아 또는 소아 대상체에서 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI)을 예방하는 방법으로서, 단일 용량이 다음 RSV 유행기간에 걸쳐 RSV LRTI를 예방하는 데 효과적인, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월 또는 약 7개월 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여되는, 방법.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 마지막 RSV 유행기간의 종료는 1주 기간에 걸쳐 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 역치 미만인 첫 번째 주에 의해 정의되고, 역치는 3% 내지 13%이고, 선택적으로 (i) RSV 시험은 PCR 시험이고 역치는 3%이거나 (ii) RSV 시험은 항원 시험이고 역치는 10%인, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 RSV 감염의 발생 위험이 높은, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 대상체가 재태 연령 29주 미만으로 출생하고/하거나; 만성 폐 질환(CLD), 선천성 심장 질환(CHD), 억제된 면역계, 손상된 면역계, 면역결핍, 신경근 장애, 다운 증후군, 선천성 기도(airway) 기형 및/또는 낭성 섬유증을 갖는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 단일 용량의 니르세비맙의 양이 대상체에서 12.8 일·mg/mL 초과의 혈청 $AUC_{0-\infty}$을 산출하는 데 효과적인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 단일 용량의 니르세비맙의 양이 투여 시 대상체의 RSV 중화 항체(Nab) 수준과 비교하여 투여 후 약 12개월째

에 대상체에서 상승된 RSV Nab 수준(*예를 들어*, 5배 초과로 더 높음, 7배 초과로 더 높음)을 산출하는 데 효과적이고/이거나;

b) 단일 용량의 니르세비맙의 양이 RSV 감염이 확인되고 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체의 RSV Nab 수준과 비교하여 투여 후 약 12개월째에 대상체에서 상승된 RSV Nab 수준(*예를 들어*, 3배 초과로 더 높음)을 산출하는 데 효과적인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 단일 용량의 니르세비맙의 양은

투여 시 대상체가 체중이 5 kg을 초과하는 유아인 경우 50 mg,

투여 시 대상체가 체중이 5 kg 이상인 유아인 경우 100 mg, 또는

대상체가 이의 두 번째 RSV 유행기간에 진입하는 소아 대상체인 경우 200 mg인, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, RSV LRTI를 예방하는 것이 다음을 예방하는 것을 포함하는, 방법:

a) 의학적으로 진료된 RSV LRTI, 선택적으로 세기관지염 또는 폐렴;

b) RSV 관련 입원;

c) 중증의 RSV 감염; 및/또는

d) 매우 중증의 RSV 감염.

청구항 13

단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 유아 또는 소아 대상체에서 매우 중증의 호흡기세포융합 바이러스(RSV) 감염을 예방하는 방법으로서, 단일 용량이 5개월 초과 동안 매우 중증의 RSV 감염을 예방하는 데 효과적인, 방법.

청구항 14

단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 유아 또는 소아 대상체에서 모든 원인의 하기도 감염(LRTI) 또는 모든 원인의 LRTI 입원을 예방하는 방법으로서, 단일 용량이 5개월 초과 동안 모든 원인의 LRTI 또는 모든 원인의 입원을 예방하는 데 효과적인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 단일 용량의 니르세비맙의 양이 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체의 항생제 사용과 비교하여 대상체의 항생제 사용을 감소시키는 데 효과적인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 단일 용량의 니르세비맙이 근육내 또는 피하 투여되는, 방법.

청구항 17

대상체의 첫 번째 RSV 유행기간 전에 제1 용량의 니르세비맙을, 및 대상체의 두 번째 RSV 유행기간 전에 제2 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, RSV 감염의 발생 위험이 높은 대상체에서 RSV LRTI를 예방하는 방법으로서, 제1 용량의 니르세비맙의 양은

투여 시 대상체가 체중이 5 kg 미만인 경우 50 mg, 및

투여 시 대상체가 체중이 5 kg 이상인 경우 100 mg이고;

제2 용량의 니르세비맙의 양은 200 mg인, 방법.

청구항 18

다음 단계를 포함하는, 심장 수술을 받는 대상체에서 RSV LRTI를 예방하는, 방법:

a) 대상체의 첫 번째 RSV 유행기간 전에 제1 용량의 니르세비맙을 투여하는 단계로서,

i) 제1 용량의 니르세비맙의 양은 제1 용량의 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 미만인 경우 50 mg이거나;

ii) 제1 용량의 니르세비맙의 양은 제1 용량의 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 이상인 경우 100 mg인, 단계; 및

b) 심장 수술 후 제2 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계로서,

i) 제2 용량의 니르세비맙 양은 제2 용량의 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 미만이고 제2 용량이 제1 용량의 투여 후 90일 내에 투여되는 경우 50 mg이거나;

ii) 제2 용량의 니르세비맙의 양은 제2 용량의 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 이상이고 제2 용량이 제1 용량의 투여 후 90일 내에 투여되는 경우 100 mg이거나;

iii) 제2 용량의 니르세비맙의 양은 제2 용량이 제1 용량의 투여 90일의 초과 후 투여되는 경우 50 mg인, 단계를 포함하고,

선택적으로 제2 용량은 대상체가 수술 후 안정되자마자 투여되고, 선택적으로 심장 수술은 심폐 우회술을 사용하는 심장병 수술인, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 니르세비맙의 용량이 출생 시 투여되는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 방법에서 사용하기 위한, 니르세비맙을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 방법을 위한, 약제의 제조에서의 니르세비맙의 용도.

청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 방법에서 사용하기 위한, 니르세비맙을 포함하는 제조 물품.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 본원에 참조로 포함되는, 2022년 5월 11일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/364,554호; 2022년 4월 26일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/363,633호, 2022년 1월 10일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/266,594호, 및 2021년 9월 13일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/261,117호의 이익을 주장한다.

[0002] 본 출원은 호흡기 세포융합 바이러스(RSV; respiratory syncytial virus)와 관련된 감염 또는 다른 질환의 예방에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)는 파라믹소바이러스(paramyxovirus) 과(family)에 속하는 일반 감기 바이러스이다. RSV는 병독성이고 쉽게 전파될 수 있다. 이는 유아 및 소아에서 하기도 감염(LRTI)의 가장 흔한 원인으로, 전세계적으로 매년 유행하고 있다. 모든 아동은 중증의 RSV LRTI에 걸릴 위험이 있다. 90%의 아동이 생후 첫 2년 내에 RSV에 감염된다; 그 중 최대 40%가 초기 증례를 포함하는 LRTI를 가질 것이다. 주로 세기관지염 또는 폐렴을 특징으로 하는 RSV LRTI는 이러한 소아의 폐 발달에서 급성 및 심지어 장기적인 결과를 포함하는 심각한 병을 나타낸다(Blanken et al., *N Engl J Med*. (2013) 368(19):1791-9).

[0004] 중증의 LRTI 증례는 종종 입원으로 이어진다. RSV 감염으로 인한 입원의 주요 위험 요인은 조산, 만성 폐 질환(CLD), 선천성 심장 질환, 손상된 면역성, 및 그 밖에 건강한 아동에서 6주 미만의 어린 연령이다. 그러나 RSV 감염으로 인한 의료 부담의 대부분은, 특히 건강한 유아에서, 진료실 방문 및 응급실 방문과 같은 병원 외부에

서 발생한다.

[0005] 모든 유아에서 RSV 병의 예방은 주요 공중 보건 우선순위이다. 그러나 50년 넘게 백신 개발을 시도했음에도 불구하고 허가된 백신은 없다. RSV에 대해 현재 승인된 유일한 예방은 RSV의 융합(F) 단백질을 표적화하는 인간화 모노클로날 항체인 팔리비주맙(Synagis®)이다. 팔리비주맙은 고위험 아동: 35주 이하의 재태 연령(GA)의 조산아, 미성숙 CLD를 갖는 아동, 및 혈류역학적으로 유의한 선천성 심장 질환(CHD)을 갖는 아동에서만 사용하도록 지시된다. 또한, 현지 또는 국가 권장 단체에 의해 팔리비주맙 사용에 대한 추가 제한이 실시되었다. 예를 들어, 미국에서는 미국 소아과 학회(AAP) 지침에 따라, 29주 이상 GA의 건강한 조산아에게는 팔리비주맙이 권장되지 않는다.

[0006] 건강한 조산아 및 만삭아에서 RSV에 대한 보호에 있어서 충족되지 않은 심각한 의학적 필요성이 존재한다. 3상 데이터는 RSV 융합(F) 단백질 나노입자를 사용하여 모체 면역화를 평가하는 연구로부터 얻을 수 있다. 그러나 해당 연구는 충분한 정밀도로 1차 종점을 충족하지 못했다; 의학적으로 유의한 RSV LRTI에 대해 보고된 유효성은 39.4%(97.52% CI, -1.0 내지 63.7)였다(Madhi et al., *N Engl J Med.*(2020) 383:426-39). 더 넓은 건강한 유아 집단에 대해 승인된 RSV 예방법이 없고 RSV에 대한 치료법이 없기 때문에, 환자가 심각한 RSV 병에 걸릴 때 이러한 환자에 대한 현재 관리는 단지 지지 케어에 불과하다. 따라서 RSV 감염을 예방하거나 완화하기 위해 모든 유아의 수동 면역화에 대한 필요성이 남아 있다. 유아의 RSV 감염에 대한 예방 또는 완화에서의 또 다른 고려사항은 RSV 유행기간의 지속기간이다. 예를 들어 RSV 유행기간은 5개월 이상, 예컨대 6개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 10개월 지속될 수 있다. 팔리비주맙은 RSV 유행기간 전체에 걸쳐 매월 투약되어야 하며, 이는 접근 가능성을 제한할 수 있다. 문헌[IMpact-RSV Study Group. "Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants." Pediatrics 102.3 (1998): 531-537]을 참고한다. 따라서, 단일 용량으로 유아의 RSV 감염을 예방하거나 완화하는 데 효과적인 수동 면역화에 대한 긴급한 필요성이 또한 여전히 남아 있다. 유사하게, RSV 유행기간 외에도 투여될 수 있는 단일 용량의 효과적인 수동 면역화가 필요하다.

발명의 내용

[0007] 본 개시내용은 특히 RSV 하기도 감염의 예방을 필요로 하는 유아 또는 소아 대상체에서 RSV 하기도 감염을 예방하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 방법은 RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 단일 용량은 5개월 초과 동안 RSV LRTI를 예방하는 데 효과적이다. 일부 구현예에서, 방법은 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 단일 용량은 다음 RSV 유행기간에 걸쳐 RSV LRTI를 예방하는 데 효과적이다.

[0008] 일부 구현예에서, 방법은 단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 투여는 RSV 유행기간당 1회 이하로 발생한다. 일부 구현예에서, 방법은 단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 투여는 년 1회 이하로 발생한다. 일부 구현예에서, 방법은 RSV 유행기간 외의 시점에 단일 용량의 니르세비맙을 유아 또는 소아 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 투여는 년 1회 이하로 발생한다. 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙은 근육내 투여된다.

[0009] 일부 구현예에서, 방법은 RSV 유행기간당 단일 용량의 니르세비맙을 유아 또는 소아 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 투여는 유행기간의 시작 전, 예를 들어 1개월, 2개월, 3개월 또는 그 초과 전이다. 일부 구현예에서, 방법은 5개월 초과 동안, 예를 들어 적어도 6개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 10개월 동안 보호하기에 충분한 RSV 유행기간당 단일 용량의 니르세비맙을 유아 또는 소아 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙은 적어도 11개월 또는 12개월 동안 보호하기에 충분하다.

[0010] 일부 구현예에서, 방법은 RSV 유행기간의 시작 시 또는 RSV 유행기간 동안 RSV 유행기간당 단일 용량의 니르세비맙을 유아 또는 소아 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, RSV 유행기간은 약 5개월 초과이고, 선택적으로 RSV 유행기간은 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 또는 약 10개월 길이이다. 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙은 5개월 초과 동안, 바람직하게는 적어도 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월 동안 RSV 감염 및/또는 RSV 질환에 대한 보호를 제공한다. 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙은 근육내 투여된다.

[0011] 일부 구현예에서, 방법은 매우 중증의 RSV 감염의 예방을 필요로 하는 유아 또는 소아 대상체에서 매우 중증의 RSV 감염을 예방하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 단일 용량은 5개월 초과 동안 매우 중증의 RSV 감염을 예방하는 데 효과적이다.

[0012] 일부 구현예에서, 방법은 모든 원인의 하기도 감염(LRTI) 또는 모든 원인의 LRTI 입원의 예방을 필요로 하는 유아 또는 소아 대상체에서 모든 원인의 하기도 감염(LRTI) 또는 모든 원인의 LRTI 입원을 예방하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 단일 용량은 5개월 초과 동안 모든 원인의 LRTI 또는 모든 원인의 입원을 예방하는 데 효과적이다.

[0013] 일부 구현예에서, 방법은 RSV 감염의 발생 위험이 높은(예를 들어, RSV LRTI가 발생할 위험이 높은) 대상체에서 RSV LRTI를 예방하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 대상체의 첫 번째 RSV 유행기간 전에 또는 그 동안 제1 용량의 니르세비맙을, 및 대상체의 두 번째 RSV 유행기간 전에 또는 그 동안 제2 용량의 니르세비맙을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용량의 니르세비맙의 양은 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 미만인 경우 50 mg이고 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 이상인 경우 100 mg이다. 일부 구현예에서, 제2 용량의 니르세비맙의 양은 200 mg이다.

[0014] 일부 구현예에서, 방법은 심장 수술을 받는 대상체에서 RSV LRTI를 예방하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 대상체의 첫 번째 RSV 유행기간 전에 제1 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계로서, 제1 용량의 니르세비맙의 양은 제1 용량의 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 미만인 경우 50 mg이거나, 제1 용량의 니르세비맙의 양은 제1 용량의 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 이상인 경우 100 mg인, 단계; 및 심장 수술 후 제2 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계로서, 제2 용량의 니르세비맙의 양은 제2 용량의 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 미만이고 제2 용량이 제1 용량의 투여 후 90일 내에 투여되는 경우 50 mg이거나, 제2 용량의 니르세비맙의 양은 제2 용량의 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 이상이고 제2 용량이 제1 용량의 투여 후 90일 내에 투여되는 경우 100 mg이거나, 제2 용량의 니르세비맙의 양은 제2 용량이 제1 용량의 투여 90일의 초과 후 투여되는 경우 50 mg인, 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용량은 대상체가 수술 후 안정되자마자 투여된다. 일부 구현예에서, 심장 수술은 심폐 우회술을 포함하는 심장병 수술(cardiac surgery)이다.

[0015] 일부 구현예에서, 방법은 심장 수술을 받는 대상체에서 RSV LRTI를 예방하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 대상체의 두 번째 RSV 유행기간 전에 제1 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계로서, 제1 용량의 니르세비맙의 양은 200 mg인, 단계; 및 심장 수술 후 제2 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계로서, 제2 용량의 니르세비맙의 양은 제2 용량이 제1 용량의 투여 후 90일 내에 투여되는 경우 200 mg이거나, 제2 용량의 니르세비맙의 양은 제2 용량이 제1 용량의 투여 90일의 초과 후 투여되는 경우 100 mg인, 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용량은 대상체가 수술 후 안정되자마자 투여된다. 일부 구현예에서, 심장 수술은 심폐 우회술을 포함하는 심장병 수술이다.

[0016] 일부 구현예에서, 니르세비맙의 용량은 출생 시 투여된다.

[0017] 본 발명의 다른 특징, 목적 및 장점은 하기 상세한 설명에서 명백하다. 그러나, 상세한 설명은, 본 발명의 구현예 및 양태를 나타내지만, 제한으로서가 아니라 예시로만 제공됨이 이해되어야 한다. 당업자에게 있어서 본 발명의 범위 내의 다양한 변화 및 변형은 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

[0018] 본원에 전체적으로 포함된 참고문헌의 내용은 본 개시내용과 불일치하지 않는 범위까지 포함된다. 불일치가 있는 경우, 본 개시내용을 우선한다.

도면의 간단한 설명

[0019] **도 1**은 실시예 2에 기재된 연구에 대한 설계를 나타내는 다이어그램이다. 약동학 분석을 위한 혈액 샘플은 스크리닝 시 또는 제1일 투약 전, 제31일, 제151일 및 제361일에, 그리고 호흡기 감염으로 입원한 참가자로부터 제361일에 걸쳐 수집되었다. 안전성 평가는 제361일에 걸쳐 수행되었다. a: 용량 수준은 투약 시 체중별로 계층화되었다. 니르세비맙 그룹에서, 참가자는 5 kg 미만인 경우 니르세비맙 50 mg(0.5 mL)을, 또는 5 kg 이상인 경우 니르세비맙 100 mg(1.0 mL)을 제공받았다. 위약 그룹의 참가자는 상응하는 부피의 일반 식염수, 즉 5 kg 미만인 경우 0.5 mL, 또는 5 kg 이상인 경우 1.0 mL를 제공받았다. b: 일본에서는 제15일 방문이 혈액 샘플 수집(실험실 매개변수)을 위한 제8일 방문으로 대체되었다. 혈액 샘플은 또한 일본에서 제31일 및 제151일 방문에서 수집되었다. 유럽에서는 채혈량을 제한하기 위해 RSV 혈청학에 대한 제31일 평가가 제거되었다. 약동학 분석을 위한 혈액 샘플은 제31일 대신 제15일에 수집되었다. IM, 근육내; LRTI, 하기도 감염.

도 2는 치료 의향(ITT) 집단에서 처음 의학적으로 진료된 RSV 관련 LRTI까지의 시간을 나타내는 그래프이다. 사건-시간 분석으로부터의 카플란-마이어 곡선은 의학적으로 진료된 RSV 관련 LRTI가 없는 참가자 비율의 추정치를 나타낸다. 위험 비 및 해당 95% CI는 계층화된 비례 위험 모델로부터 얻어졌다. 눈금 표시는 검열된 데이터

를 표시한다.

도 3은 남아프리카로부터의 ITT 집단에서 처음 의학적으로 진료된 RSV 관련 LRTI까지의 시간을 나타내는 그래프이다. 사건-시간 분석으로부터의 카플란-마이어 곡선은 의학적으로 진료된 RSV 관련 LRTI가 없는 참가자 비율의 추정치를 나타낸다. 위험 비 및 해당 95% CI는 비례 위험 모델로부터 얻어졌다. 눈금 표시는 검열된 데이터를 표시한다.

도 4는 ITT 집단에 대한 투약 후 150일에 걸쳐 의학적으로 진료된 RSV 관련 LRTI의 발생률에 대한 하위그룹 분석을 나타내는 표이다. a: 상대 위험 감소 및 그의 95% CI(mid-P 조정됨)는 계층 없이 PROC GENMOD를 사용하여 정확한 조건부 방법에 기반하여 추정되었다. RRR: 상대 위험 감소.

도 5는 처음 150일에 의학적으로 진료된 LRTI가 발생한 참가자를 포함하여, 시간 경과에 따른 개별 니르세비맙 혈청 농도를 나타내는 그래프 패널이다. 더 어두운 선은 제151일 전에 의학적으로 진료된 RSV LRTI의 돌파감염(breakthrough case)을 갖는 참가자를 나타낸다. 제151일은 수직 회색 점선으로 표시된다.

도 6은 의학적으로 진료된 하기도 감염의 다양한 중증도에 대한 및 모든 원인의 호흡기 병으로 인한 입원에 대한 니르세비맙의 유효성을 실증하는 추가 통합 유효성 데이터를 제공한다. † = 강력한 분산을 갖는 포아송 회귀(공변량으로 연구 포함)에 기반하여 추정됨; 다중도에 대해 수정되지 않음; ‡ = 누락 데이터의 귀속이 포함됨; # = 보충 산소 또는 정맥내 수액을 필요로 하는 케이스로 정의됨(탐색 종점); CI = 신뢰도 구간.

도 7은 하위그룹에 걸쳐 의학적으로 진료된 LRTI에 대한 니르세비맙의 유효성을 실증하는 추가 통합 유효성 데이터를 제공한다. CI = 신뢰도 구간; RRR = 상대 위험 감소.

도 8은 150일에 걸쳐 의학적으로 진료된 하기도 감염(LRTI)에 대한 니르세비맙의 유효성을 실증하는 추가 통합 유효성 데이터를 제공한다. CI = 신뢰도 구간.

도 9는 위약과 비교하여 니르세비맙이 투여된 대상체에 대한 입원환자 의료 자원 활용에 관한 통합 유효성 데이터를 나타낸다. CPAP = 연속 기도(airway) 양압; HFNC = 고유량 비강 캐뉼라; ICU = 중환자실.

도 10은 위약과 비교하여 니르세비맙이 투여된 대상체에 대한 외래환자 방문 및 항생제 사용에 관한 통합 유효성 데이터를 나타낸다. † = 로그 추적관찰 시간을 오프셋으로 사용하여 포아송 회귀에 기반하여 추정됨; ‡ = 총 사례 수/총 추적관찰 시간(5개월)의 100x로 계산됨; CI = 신뢰도 구간; RRR = 상대 위험 감소.

도 11a는 IIb상에서 니르세비맙 또는 위약으로의 면역화 후 RSV 중화 항체 수준 및 기준선으로부터의 상승 배율을 나타낸다. CI = 신뢰도 구간; LLOQ = 정량 하한; RSV = 호흡기 세포융합 바이러스; RSV+ = RSV 감염에서 양성으로 확인됨. RSV- = RSV 감염이 확인되지 않거나 시험되지 않음.

도 11b는 III상(MELODY)에서 니르세비맙 또는 위약으로의 면역화 후 RSV 중화 항체 수준 및 기준선으로부터의 상승 배율을 나타낸다. CI = 신뢰도 구간; LLOQ = 정량 하한; RSV = 호흡기 세포융합 바이러스; RSV+ = RSV 감염에서 양성으로 확인됨. RSV- = RSV 감염이 확인되지 않거나 시험되지 않음.

도 12a는 IIb상에서 니르세비맙 또는 위약으로의 면역화 후 기준선으로부터의 제361일에 걸친 RSV 중화 항체 수준의 기하 평균 상승 배율(GMFR)을 나타낸다. CI = 신뢰도 구간; RSV 포함 = RSV 감염이 확인됨; RSV 비포함 = RSV 감염이 확인되지 않음.

도 12b는 III상(MELODY)에서 니르세비맙 또는 위약으로의 면역화 후 기준선으로부터의 제361일에 걸친 RSV 중화 항체 수준의 기하 평균 상승 배율(GMFR)을 나타낸다. CI = 신뢰도 구간; RSV = 호흡기 세포융합 바이러스; RSV 포함 = RSV 감염이 확인됨; RSV 비포함 = RSV 감염이 확인되지 않음.

도 13a는 IIb상 및 III상(MELODY) 시험에서의 환자에 대한 기준선 RSV 중화 항체 수준을 나타낸다. CI = 신뢰도 구간; GMC = 기하 평균 농도; NH = 북반구; SH = 남반구; LLOQ = 정량 하한.

도 13b는 IIb상 및 III상(MELODY) 시험에서 연령 그룹에 걸쳐 기준선 RSV 중화 항체 수준을 비교한다. CI = 신뢰도 구간; GMC = 기하 평균 농도; LLOQ = 정량 하한.

도 14는 IIb상(연구 3) 및 III상 MELODY 연구에 걸쳐 RSV LRTI를 감소시키는 니르세비맙의 유효성의 통합 분석을 나타낸다. CI = 신뢰도 구간; LRTI = 하기도 감염; MA = 의학적으로 진료된; RRR = 상대 위험 감소; RSV = 호흡기 세포융합 바이러스; wkGA = 재태 주수(weeks gestational age).

도 15a는 노출 사분위수 빈(bin)에 의한 연구별 처음 의학적으로 진료된 RSV LRTI까지의 시간에 대한 카플란-마이어 추정치를 나타낸다. MA RSV LRTI = 의학적으로 진료된 RSV 하기도 감염; Q = 사분위수.

도 15b는 제151일에 걸친, 노출 사분위수 빈별 통합 최종 노출 반응 모델의 예측변수의 포레스트 플롯을 나타낸다. AUC = 농도 시간 곡선 아래 면적; CI = 신뢰도 구간; HR = 위험 비.

도 16은 MELODY 시험의 모든 대상체에 대해 투약 후 150일에 걸쳐 상이한 중증도의 의학적으로 진료된 RSV LRTI의 발생률을 나타낸다(ITT 집단). ITT 집단 = 무작위화를 거친 모든 유아; MA RSV LRTI = 의학적으로 진료된 RSV 하기도 감염; CI = 신뢰도 구간.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 본 개시내용은 유행기간당 단일 용량을 사용하여, 니르세비맙을 사용하는 RSV 감염의 예방을 제공하며, 용량은 RSV 유행기간 외에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원의 예방 방법은 RSV 관련 LRTI를 예방한다. 일부 구현예에서, 본원의 예방 방법은 RSV 관련 입원을 예방한다. 방법은 이의 첫 번째 RSV 유행기간에 진입하는 모든 유아 및 이의 첫 번째 또는 두 번째 RSV 유행기간에 진입하는 RSV 감염의 발생 위험이 높은 아동(예를 들어, CLD 또는 CHD를 갖는 아동)의 수동 면역화를 제공하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 방법은 5개월 이상(예를 들어, 6, 7, 8, 9, 10개월) 동안 RSV 감염을 효과적으로 완화하거나 예방하는 RSV 유행기간당 1회 또는 RSV 유행기간 전 투약을 통해 모든 유아를 RSV 질환으로부터 보호할 비용 효과적인 기회를 제공할 수 있다.

[0021] 본 개시내용은 RSV 유행기간의 길이(전형적으로 특정 지역에서는 5개월이지만 다른 지리적 구역, 예를 들어 더 열대 위치에서는 잠재적으로 더 김)를 넘어 지속될 수 있는, 니르세비맙을 사용한 치료로부터 예상외로 긴 보호 효과의 지속기간을 확인한다. 예상치 않게, 본원의 방법에 따라 투약된 니르세비맙의 예방적 보호 효과는 위약과 비교하여 투약 후 150일을 넘어, 예를 들어 적어도 8개월까지 지속되는 것으로 본원에 나타났다. 이러한 놀라운 장점으로 인해, 본 발명자들은 단일 용량의 니르세비맙이 5개월 RSV 유행기간(온대 기후에서 RSV 유행기간의 전형적 길이)을 넘어 (예를 들어, LRTI 또는 RSV와 관련된 입원에 대해) 보호를 제공하기 위해 사용될 수 있고, 일부 열대 기후에서 관찰되는 것과 같은 더 긴 유행기간, 예를 들어, 적어도 8개월 또는 12개월만큼 동안에 걸쳐서도 보호를 제공할 수 있음을 발견하였다. 이러한 예상치 못한 보호 기간에 기반하여, 본 발명자들은 니르세비맙이 유행기간의 시작 전(예를 들어, 몇 주 내지 몇 달 전)에 투약되어 더 큰 백분율의 적격 환자에 대한 더 효과적인 보장을 가능하게 하고/하거나 더 긴 유행기간을 갖는 지역에서(예를 들어, 열대 또는 아열대 기후에서) RSV 유행기간 전체에 걸쳐 보호를 허용할 수 있다는 것을 결정했다. 따라서, 단일 용량의 니르세비맙 치료는 현지 RSV 유행기간의 길이에 관계없이, RSV 유행기간의 시작 전(즉, 적어도 2주, 3주 이상 전)에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙 치료는 RSV 유행기간의 시작 1개월, 2개월, 3개월 또는 그 초과 전에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙 치료는 RSV 유행기간 내이건 외이건 관계없이, 연중 언제든지 투여될 수 있다.

[0022] RSV 유행기간의 시작 및 끝은 각 지리적 지역의 의료 전문가 및 역학자에 의해, 예를 들어, 숙련된 의사(practitioner)에게 알려진 과거 경향에 의해 또는 다른 감시 방법 중, RSV에 대해 양성반응을 보이는 환자의 백분율에 대한 보고를 평가함으로써 결정될 수 있다. 온대 기후의 전형적인 RSV 유행기간은 약 5개월(예를 들어, 3개월, 4개월 또는 5개월)까지 지속된다. 일부 상황에서, RSV 유행기간은 현지 기후 또는 현지 역학자 경향으로 인해 더 길 수 있다(예를 들어, 약 6개월, 7개월, 8개월 길이 이상). 일부 상황에서, RSV 유행기간은 위생 및 사회적 행동 변화, 예를 들어, 예를 들어, COVID-19 범유행 동안 발생한 바와 같은, 손 소독, 마스크 착용 및 사회적 거리두기와 같은 다양한 요인에 의해 유발되는 중단으로 인해 지속기간이 변경될 수 있다. 북반구 및 남반구 둘 모두에서, RSV 유행기간은 전형적으로 가을에 시작하여 봄에 끝난다. 미국에서는, 질환 통제 및 예방 센터가 국립 호흡기 및 장용성 바이러스 감시 시스템(NREVSS)으로 불리는 감시 시스템에 의해 수집된 국가, 지역(regional), 및 주 차원의 RSV 활성에 대한 데이터를 분석한다. 유럽에서는, 유럽 질환 예방 및 통제 센터(ECDC)가 유럽 감시 시스템(TESSy)을 통해 바이러스학 데이터를 분석한다. 일반적으로, 미국에서 RSV 유행기간 시작은 9월 중순부터 11월 중순까지의 범위이며, 유행기간 최고치는 12월 하순부터 2월 중순까지의 범위이고, 유행기간 오프셋은 플로리다를 제외한 모든 10개 미국 보건 복지부(HHS) 지역에서 4월 중순부터 5월 중순까지의 범위이다. 플로리다는 미국 대부분의 지역보다 RSV 유행기간 시작이 더 빠르고 지속기간이 더 길다. 남반구 대부분에서, RSV 유행기간은 전형적으로 5월 내지 9월에 발생한다. 열대 또는 반열대 기후에서, RSV 유행기간은 우기와 빈번하게 관련된다.

[0023] 질환으로부터 최대 수의 대상체를 보호하는 RSV 예방 요법의 능력은 부분적으로 RSV 유행기간의 시작에 관한 예

방 전달 타이밍에 따라 다르다. RSV 유행기간의 시작은 지리 및 기후를 포함한 여러 요인에 따라 다를 수 있다. 따라서 RSV 유행기간의 시작은 종종 현지, 주, 지역 또는 국가 수준의 RSV 시험 양성률에 의해 결정된다. 본원에 사용된 바와 같이, "양성 RSV 시험"은 대상체가 RSV 감염을 가짐을 표시한다.

[0024] RSV 감염(예를 들어, 양성 RSV 시험)은 당분야에 알려진 진단 방법에 의해 결정될 수 있다. *예를 들어*, 문헌 [Midgley et. al., Determining the Seasonality of Respiratory Syncytial Virus in the United States: The Impact of Increased Molecular Testing. J Infect Dis. 2017 Aug 1]을 참고한다. 일부 구현예에서, RSV 시험은 상기도 샘플에 대해 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, RSV 시험은 하기도 샘플에 대해 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, RSV 감염은 중합효소 연쇄 반응(PCR) 기반 방법에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, RSV 감염은 항원 기반 방법에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, RSV 감염은 배양에 의한 바이러스 단리에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, RSV 감염은 혈청학에 의해 결정된다.

[0025] 일부 구현예에서, RSV 유행기간의 시작은 양성 RSV 시험의 백분율이 역치를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 역치는 3% 내지 13%, 예를 들어 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12% 또는 13%이다.

[0026] 일부 구현예에서, RSV 유행기간의 시작은 RSV에 대해 양성인 PCR 시험의 백분율이 역치를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 양성 PCR 시험의 역치는 3% 내지 13%, 예를 들어 3%, 5%, 7%, 10% 또는 13%이다. 일부 구현예에서, 양성 PCR 시험의 역치는 3%이다. 일부 구현예에서, 양성 PCR 시험의 역치는 5%이다. 일부 구현예에서, 양성 PCR 시험의 역치는 7%이다. 일부 구현예에서, 양성 PCR 시험의 역치는 10%이다. 일부 구현예에서, 양성 PCR 시험의 역치는 13%이다.

[0027] 일부 구현예에서, RSV 유행기간의 시작은 RSV에 대해 양성인 항원 시험의 백분율이 역치를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 양성 항원 시험의 역치는 3% 내지 13%, 예를 들어 3%, 5%, 7%, 10% 또는 13%이다. 일부 구현예에서, 양성 항원 시험의 역치는 3%이다. 일부 구현예에서, 양성 항원 시험의 역치는 5%이다. 일부 구현예에서, 양성 항원 시험의 역치는 7%이다. 일부 구현예에서, 양성 항원 시험의 역치는 10%이다. 일부 구현예에서, 양성 항원 시험의 역치는 13%이다.

[0028] 역치 양성률을 측정하기 위한 추가 정규화 프로세스는 당분야에 알려져 있다(예를 들어, 이동 유행성 모델(MEM), 후향적 기울기 10(RS10), 10배 기준선(10FB)). 일부 구현예에서, 주간 양성 시험의 이동 평균이 사용된다. 일부 구현예에서, 주간 양성 시험의 5주 이동 평균이 사용된다. 일부 구현예에서, 이동 평균은 1000개의 양성 RSV 시험의 유행기간 최고치에 대해 정규화된다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간의 시작은 이전 주가 또한 이 역치를 충족하는 것을 전제로 하며, 후속 주 사이의 정규화된 5주 이동 평균이 주당 적어도 10개의 정규화된 양성 RSV 시험만큼 증가할 때, 연속 2주의 두 번째 주이다. 일부 구현예에서, 4주 이동 평균은 이전 2주, 이번 주 및 다음 주에 양성 시험에서의 평균 수로 정의된다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간의 시작은 유행기간 전 기준선과 비교하여 4주 이동 평균에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 유행기간 전 기준선은 제29주에서의 4주 이동 평균으로 정의된다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간의 시작은 양성 RSV 시험의 4주 이동 평균이 유행기간 전 기준선에서의 4주 이동 평균의 약 8배 내지 약 13배를 초과할 때, 연속 2주의 첫 번째 주로 정의된다.

[0029] 일부 구현예에서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, RSV 유행기간의 시작은 2주의 기간에 걸친 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 3% 내지 13% 범위의 역치를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, RSV 유행기간의 시작은 2주의 기간에 걸친 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 3%를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, RSV 유행기간의 시작은 2주의 기간에 걸친 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 5%를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, RSV 유행기간의 시작은 2주의 기간에 걸친 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 7%를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, RSV 유행기간의 시작은 2주의 기간에 걸친 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 10%를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, RSV 유행기간의 시작은 2주의 기간에 걸친 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 13%를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의된다. 이 단락의 임의의 구현예에서, 양성 RSV 시험의 백분율은 PCR 시험에 의해 결정될 수 있다. 이 단락의 임의의 구현예에서, 양성 RSV 시험의 백분율은 항원 시험에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 항원 시험은 직접적 면역형광을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 시험은 신속 항원 검출 시험, 예를 들어, ID NOW™ RSV,

Directigen™ RSV, Directigen™ EZ RSV, BinaxNOW™ RSV, BD Veritor™ RSV, Sofia® RSV이다.

[0030] 일부 구현예에서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, RSV 유행기간의 시작은 2주 기간에 걸쳐 양성 PCR 시험의 평균 백분율이 예컨대 3%의 역치를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, RSV 유행기간의 시작은 2주 기간에 걸쳐 양성 항원 시험의 평균 백분율이 10%를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의된다. 이 단락의 임의의 구현예에서, 양성 RSV 시험의 백분율은 항원 시험에 의해 결정될 수 있다.

[0031] 본원에 사용된 바와 같이, RSV 유행기간이 시작하기 "전"에 니르세비맙을 대상체에 투여하는 것은, 예를 들어 본원에 기재되거나 당분야에 알려진 방법에 따라 결정된 바와 같이, RSV 유행기간이 시작하기 적어도 2주 전에 니르세비맙을 대상체에 투여하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 RSV 유행기간이 시작하기 약 2주 전에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 RSV 유행기간이 시작하기 약 3주 전에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 RSV 유행기간이 시작하기 약 4주 전에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 RSV 유행기간이 시작하기 약 1개월 전에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 RSV 유행기간이 시작하기 약 2개월 전에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 RSV 유행기간이 시작하기 약 3개월 전에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 RSV 유행기간이 시작하기 약 4개월 전에 니르세비맙을 제공받는다. 따라서, RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 RSV 유행기간이 시작하기 약 4개월 내지 2주 전에 니르세비맙을 제공받을 수 있다.

[0032] 일부 구현예에서, RSV 유행기간의 시작은, 예를 들어 3% 내지10%, 예를 들어 3% 미만으로 떨어지는 양성률(예를 들어, PCR에 의해 측정됨)에 의해 결정된 바와 같이, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 기간(예를 들어, 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 16 내지 28주 후)에 따라 예측된다. 일부 구현예에서, 다음 RSV 유행기간은 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 16주 후에 시작할 것으로 예측된다.

[0033] 일부 구현예에서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 후, 다음 RSV 유행기간이 시작하기 전일 것으로 예측되는 시점(예를 들어, 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 16주 내지 28주 후)에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 16주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 17주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 18주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 19주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 20주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 21주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 22주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 23주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 24주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 25주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 26주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 27주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 28주 후에 니르세비맙을 제공받는다.

[0034] 일부 구현예에서, RSV 유행기간으로의 종료는 1주 기간에 걸쳐 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 역치 미만인 첫 번째 주에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 역치는 3% 내지 13%, 예를 들어 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12% 또는 13%이다. 일부 구현예에서, 주간 양성 RSV 시험의 역치는 3%이다. 일부 구현예에서, 주간

양성 RSV 시험의 역치는 5%이다. 일부 구현예에서, 주간 양성 RSV 시험의 역치는 7%이다. 일부 구현예에서, 주간 양성 RSV 시험의 역치는 10%이다. 일부 구현예에서, 주간 양성 RSV 시험의 역치는 13%이다.

[0035] 일부 구현예에서, RSV 유행기간의 종료는 1주 기간에 걸쳐 RSV에 대해 양성인 PCR 시험의 평균 백분율이 역치 미만인 첫 번째 주에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 역치는 3% 내지 13%이다. 일부 구현예에서, 양성 PCR 시험의 역치는 3%이다. 일부 구현예에서, 양성 PCR 시험의 역치는 5%이다. 일부 구현예에서, 양성 PCR 시험의 역치는 7%이다. 일부 구현예에서, 양성 PCR 시험의 역치는 10%이다. 일부 구현예에서, 양성 PCR 시험의 역치는 13%이다.

[0036] 일부 구현예에서, RSV 유행기간의 종료는 1주 기간에 걸쳐 RSV에 대해 양성인 항원 시험의 평균 백분율이 역치 미만인 첫 번째 주에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 양성 항원 시험의 역치는 3%이다. 일부 구현예에서, 양성 항원 시험의 역치는 5%이다. 일부 구현예에서, 양성 항원 시험의 역치는 7%이다. 일부 구현예에서, 양성 항원 시험의 역치는 10%이다. 일부 구현예에서, 양성 항원 시험의 역치는 13%이다.

[0037] RSV 유행기간의 종료를 결정하기 위한 추가 방법이 당분야에 알려져 있다(후향적 기울기 10(RS10), 10배 기준선(10FB)). 일부 구현예에서, 주간 양성 시험의 이동 평균이 사용된다. 일부 구현예에서, 주간 양성 시험의 5주 이동 평균이 사용된다. 일부 구현예에서, 이동 평균은 1000개의 양성 RSV 시험의 유행기간 최고치에 대해 정규화된다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간의 종료는 정규화된 5주 이동 평균이 주당 10개의 정규화된 양성 RSV 시험의 증가를 초과하는 마지막 주이다. 일부 구현예에서, 4주 이동 평균은 이전 2주, 이번 주 및 다음 주에 양성 시험에서의 평균 수로 정의된다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간의 종료는 유행기간 전 기준선과 비교하여 4주 이동 평균에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 유행기간 전 기준선은 제29주에서의 4주 이동 평균으로 정의된다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간의 종료는 양성 RSV 시험의 4주 이동 평균이 유행기간 전 기준선에서의 4주 이동 평균의 약 8배 내지 약 13배 초과인 마지막 주로 정의된다.

[0038] 일부 구현예에서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 다음 RSV 유행기간이 시작하기 전일 것으로 예측되는 시점에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체에 다음 RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, 다음 RSV 유행기간은 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 고정된 시기에 의해 정의되고, 마지막 RSV 유행기간의 종료는 1주 기간에 걸친 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 역치 미만인 첫 번째 주에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 역치는 3% 내지 13%, 예를 들어 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12% 또는 13%이다. 일부 구현예에서, 대상체에 다음 RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, 다음 RSV 유행기간의 시작은 마지막 RSV 유행기간의 종료에 의해 정의되고, 마지막 RSV 유행기간의 종료는 1주 기간에 걸친 양성 PCR 시험의 평균 백분율이 3% 미만인 첫 번째 주이다. 일부 구현예에서, 대상체에 다음 RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, 다음 RSV 유행기간의 시작은 마지막 RSV 유행기간의 종료에 의해 정의되고, 마지막 RSV 유행기간의 종료는 1주 기간에 걸친 양성 항원 시험의 평균 백분율이 10% 미만인 첫 번째 주이다. 일부 구현예에서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 1주 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 2주 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 3주 후 단일 용량의 니르세비맙이 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 4주 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 1개월 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 2개월 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 3개월 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 4개월 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 5개월 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 6개월 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 7개월 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된다.

[0039] 일부 구현예에서, RSV 유행기간의 시작은 기상학적 계절에 의해 결정된다. 기상학적 계절은 지역 온도 주기에 의존한다. 예를 들어, 북반구에서, 기상학적 가을은 9월, 10월, 및 11월을 포함하고 기상학적 봄은 3월, 4월 및 5월을 포함한다. 남반구에서, 기상학적 가을은 3월, 4월, 및 5월을 포함하고, 기상학적 봄은 9월, 10월 및 11월을 포함한다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간의 시작은 가을이다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간의 종료는 기상학적 계절에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간의 종료는 봄이다. 일부 구현예에서, 대상체에 기상학적 계절에 의해 결정되는 RSV 유행기간의 종료 후 또는 다음 RSV 유행기간의 시작 전에 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체에 봄에 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체에 늦봄에 니르세비맙

이 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체에 여름 또는 초가을에 니르세비맙이 투여된다.

[0040] 일부 구현예에서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되며, RSV 유행기간의 시작은 현지, 주, 지역 또는 국가 보건 당국(예를 들어, ECDC, CDC)에 의해 예측된다. 일부 구현예에서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여되며, RSV 유행기간의 종료는 현지, 주, 지역 또는 국가 보건 당국에 의해 선언된다.

[0041] 일부 구현예에서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되며, RSV 유행기간의 시작은 NREVSS에 의해 예측된다. 일부 구현예에서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여되며, RSV 유행기간의 종료는 NREVSS에 의해 선언된다.

[0042] 일부 구현예에서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되며, RSV 유행기간의 시작은 TESSy에 의해 예측된다. 일부 구현예에서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여되며, RSV 유행기간의 종료는 TESSy에 의해 선언된다.

[0043] 본원에 사용된 바와 같이, "양성률"은 정의된 시기에 걸친 양성 RSV 시험의 백분율을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, "RSV 상태" 또는 "사례 상태"는 RSV 시험으로부터의 대상체의 시험 결과를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, "양성 RSV 시험"은 대상체가 RSV 감염을 가짐을 의미한다.

[0044] 본원에 사용된 "심각한 RSV 질환" 또는 "심각한 RSV 감염"은 RSV 감염(RSV LRTI) 또는 RSV 관련 입원에 의해 유발된 하기도 감염을 포함한다. 일부 구현예에서, RSV LRTI는 세기관지염 또는 폐렴을 특징으로 한다. 본원에 사용된 바와 같이, "심각한 RSV"는 "중증의 RSV"와 상호교환 가능하고, "매우 중증의 RSV"는 "매우 심각한 RSV"와 상호교환 가능하다.

[0045] 일부 구현예에서, "중증의 RSV 감염"은 하기 중 적어도 하나를 특징으로 한다: 호흡률 증가(2개월령 미만의 경우 분당 60회 이상의 호흡; 2개월령 내지 6개월령의 경우 분당 50회 이상의 호흡, 6개월령 내지 24개월령의 경우 분당 40회 이상의 호흡); 실내 공기 중 저산소증(1,800 m 이하에서 95% 미만의 O_2; 1,800 m 초과에서 92% 미만의 O_2); 신규 발병 무호흡증; 수축; 그렁거림; 코 벌렁임; 급성 저산소증 또는 환기 부전; 정맥내 수화를 필요로 하는 호흡 곤란으로 인한 탈수; 늑간, 늑하 또는 심실상 수축. 일부 구현예에서, 중증의 RSV 감염은 의학적으로 진료된 RSV LRTI에 대한 입원을 특징으로 한다.

[0046] 본원에 사용된 바와 같이, "매우 중증의 RSV 감염"은 의학적으로 진료된 RSV LRTI에 대한 입원 및 보충 산소 및/또는 정맥내 수액의 필요를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, "매우 중증의 RSV 감염"은 90% 미만의 산소 포화도(SaO_2)를 특징으로 한다.

[0047] 본원에 사용된 바와 같이, "예방", "보호" 및 "보호 제공"은 상호교환 가능하게 사용된다. 일부 구현예에서, RSV로부터의 보호는 RSV 질환을 억제하거나 완화하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 "억제"는, 예를 들어 RSV 질환의 하나 이상의 증상의 감소 및/또는 RSV 질환의 위험 감소를 포함하는, 부분적 및 전체적 억제 둘 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, RSV로부터의 보호는 RSV 감염에 의해 유발된 증상의 중증도를 감소시키는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 보호를 제공하는 것은 RSV 감염(RSV 관련 LRTI, 특히 의학적으로 진료된 RSV 관련 LRTI)에 의해 유발된 하기도 감염을 억제하거나 완화하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 보호를 제공하는 것은 RSV 관련 입원을 억제하거나 완화하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 보호를 제공하는 것은 RSV 질환(예를 들어, RSV LRTI)의 수축(contraction)을 억제하거나 완화하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 보호는 중증의 RSV 감염(예를 들어, 중증의 RSV LRTI, 특히 의학적으로 진료된 중증의 RSV LRTI)을 억제하거나 완화하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 보호는 매우 중증의 RSV 감염(예를 들어, 매우 중증의 RSV LRTI, 특히 의학적으로 진료된 매우 중증의 RSV LRTI)을 억제하거나 완화하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 보호는 RSV 질환의 위험을 감소시키는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 보호는 RSV 감염(RSV 관련 LRTI, 특히 의학적으로 진료된 RSV 관련 LRTI)에 의해 유발된 하기도 감염의 위험을 감소시키는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 보호는 RSV 관련 입원의 위험을 감소시키는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 보호는 RSV의 수축의 위험을 감소시키는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 보호는 중증의 RSV(예를 들어, 중증의 RSV LRTI, 특히 의학적으로 진료된 중증의 RSV LRTI)의 위험을 감소시키는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 보호는 매우 중증의 RSV(예를 들어, 매우 중증의 RSV LRTI, 특히 의학적으로 진료된 매우 중증의 RSV LRTI)의 위험을 감소시키는 것을 의미한다.

[0048] 일부 구현예에서, 보호는 모든 원인의 LRTI, 특히 의학적으로 진료된 모든 원인의 LRTI의 위험을 감소시키는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 보호는 모든 원인의 LRTI 입원의 위험을 감소시키는 것을 의미한다.

[0049] 보호는 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체에 대비하여 이해될 수 있다. 일부 구현예에서, RSV로부터의 보호는 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체와 비교하여 RSV 질환을 억제하거나 완화하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, RSV로부터의 보호는 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체와 비교하여 RSV 감염(RSV 관련 LRTI, 특히 의학적으로 진료된 RSV 관련 LRTI)에 의해 유발된 하기도 감염을 억제하거나 완화하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, RSV로부터의 보호는 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체와 비교하여 RSV 관련 입원을 억제하거나 완화하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, RSV로부터의 보호는 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체와 비교하여 RSV의 수축을 억제하거나 완화하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, RSV로부터의 보호는 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체와 비교하여 중증의 RSV(예를 들어, 중증의 RSV LRTI, 특히 의학적으로 진료된 중증의 RSV LRTI)를 억제하거나 완화하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, RSV로부터의 보호는 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체와 비교하여 매우 중증의 RSV 감염(예를 들어, 매우 중증의 RSV LRTI, 특히 의학적으로 진료된 매우 중증의 RSV LRTI)을 억제하거나 완화하는 것을 의미한다.

[0050] 일부 구현예에서, RSV로부터의 보호는 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체와 비교하여 RSV 질환의 위험을 감소시키는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, RSV로부터의 보호는 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체와 비교하여 RSV 감염(RSV 관련 LRTI, 특히 의학적으로 진료된 RSV 관련 LRTI)에 의해 유발된 하기도 감염의 위험을 감소시키는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, RSV로부터의 보호는 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체와 비교하여 RSV 관련 입원의 위험을 감소시키는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, RSV로부터의 보호는 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체와 비교하여 RSV의 수축의 위험을 감소시키는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, RSV로부터의 보호는 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체와 비교하여 중증의 RSV(예를 들어, 중증의 RSV LRTI, 특히 의학적으로 진료된 중증의 RSV LRTI)의 위험을 감소시키는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, RSV로부터의 보호는 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체와 비교하여 매우 중증의 RSV 감염(예를 들어, 매우 중증의 RSV LRTI, 특히 의학적으로 진료된 매우 중증의 RSV LRTI)의 위험을 감소시키는 것을 의미한다.

[0051] 니르세비맙의 투여와 관련하여 본원에 사용된 용어 "면역화된" 또는 "면역화"는 수동 면역화를 포괄한다.

[0052] 본원에 사용된 바와 같이, "RSV 관련 LRTI", "RSV 확인 LRTI" 및 "RSV LRTI"는 상호교환 가능하게 사용된다. 일부 구현예에서, RSV LRTI는 의학적으로 진료된 RSV LRTI(MA RSV LRTI 또는 RSV MALRTI)이다.

[0053] 본원에 사용된 바와 같이, RSV 하기도 질환(RSV LRTD)은 RSV LRTI와 동의어이다. 유사하게, 의학적으로 진료된 RSV LRTD는 의학적으로 진료된 RSV LRTI와 동의어이다. LRTD 및 LRTI는 RSV 감염의 맥락 외에서는 반드시 동의어는 아니다.

[0054] 본원에 사용된 바와 같이, "모든 원인의 LRTI" 및 "모든 원인의 의학적으로 진료된 LRTI"는 각각 LRTI 또는 의학적으로 진료된 LRTI의 모든 케이스를 지칭하며, RSV LRTI(모든 원인의 LRTI의 경우) 또는 MA RSV LRTI(모든 원인의 MA LRTI의 경우)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, "모든 원인의 호흡기병"은 RSV 감염에 의해 유발된 호흡기 병을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 호흡기 병 케이스를 포괄한다. 본원에 사용된 바와 같이, "모든 원인의 LRTI 입원"은 RSV LRTI로 인한 입원을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 LRTI 입원을 포괄한다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같이, "RSV 유행기간 외의" 시점은 양성률이 유행기간의 시작을 결정하기 위해 설정된 역치를 초과하는 첫 번째 2주(즉, 연속 2주)를 포함하는, RSV 유행기간 내에 있지 않은 시점을 지칭한다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간 외의 시간은 RSV 유행기간의 시작 전 약 2주, 3주, 4주 초과, 또는 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월 또는 7개월 초과 시점이다. RSV 유행기간과 관련하여 본원에 사용된 바와 같이, "시작"은 유행기간의 "시작" 또는 "개시"를 의미하므로, 이들 용어는 본원에서 상호교환 가능하게 사용된다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간의 시작은, 예를 들어 양성률이 역치를 초과하는 2주 기간에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간의 시작은 시작 날짜에 의해 정의된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "RSV 유행기간"은 RSV-A, RSV-B, 또는 둘 모두의 유행기간을 지칭할 수 있다.

[0056] 본원에 사용된 바와 같이, "아열대" 및 "반열대"는 상호교환 가능하게 사용된다.

[0057] 본원에 사용된 바와 같이, "유아" 대상체는 1세(12개월령) 이하인 인간 대상체이다. 본원에 사용된 바와 같이, "소아" 대상체는 1세 초과인 인간 아동 대상체이다. 일부 구현예에서, 소아 대상체는 1세(12개월령) 초과 24개월령 이하인 인간 대상체이다.

[0058] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 용어("a", "an" 및 "the")는 문맥상 명확하게 달리 나타내지 않는 한 복수형 지시 대상을 포함한다.

[0059] 본원에 사용된 문구 "및/또는"은 이렇게 결합된 요소 중 "둘 중 하나 또는 둘 모두", 즉 일부 경우에는 결합적으로 존재하고 다른 경우에는 분리적으로 존재하는 요소를 의미한다. 따라서, 비제한적인 예로서, "포함하는"과 같은 개방형 언어와 함께 사용될 때 "A 및/또는 B"는 일부 구현예에서는 A 만(선택적으로 B 외의 요소를 포함함); 다른 구현예에서는 B만(선택적으로 A 외의 요소를 포함함); 또 다른 구현예에서는 A 및 B 둘 모두(선택적으로 다른 요소를 포함함) 등을 지칭할 수 있다.

[0060] 본원에 사용된 바와 같이, "적어도 하나"는 요소 목록의 요소 중 하나 이상을 의미하지만, 요소 목록 내에 구체적으로 나열된 각각의 모든 요소 중 적어도 하나를 반드시 포함하지는 않으며 요소 목록의 임의의 요소 조합을 제외하지 않는다. 이 정의는 또한, 구체적으로 확인된 요소들과 관련이 있든 없든, 문구 "적어도 하나"가 참조하는 요소 목록 내에서 구체적으로 확인된 요소 외의 요소가 선택적으로 존재할 수 있음을 허용한다. 따라서, 비제한적인 예로서, "A 및 B 중 적어도 하나"(또는 동등하게는 "A 또는 B 중 적어도 하나", 또는 동등하게는 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는 하나의 구현예에서, B가 존재하지 않으며(및 선택적으로 B 외의 요소를 포함하는), 적어도 하나의, 선택적으로 하나를 초과하는, A를 포함하는 것; 또 다른 구현예에서, A가 존재하지 않으며(및 선택적으로 A 외의 요소를 포함하는), 적어도 하나의, 선택적으로 하나를 초과하는, B를 포함하는 것; 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의, 선택적으로 하나를 초과하는, A를 포함하는 것, 및 적어도 하나의, 선택적으로 하나를 초과하는, B(및 선택적으로 다른 요소를 포함함)를 포함하는 것 등을 지칭할 수 있다.

[0061] 수치가 단독으로 또는 수치 범위의 일부로 열거될 때, 해당 수치 값은 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 기재된 값에 대해 합리적인 분산에 의해 언급된 값보다 높거나 낮게 변할 수 있음이 이해되어야 한다. 하나 이상의 관심 값에 적용되는 본원에 사용된 용어 "대략" 또는 "약"은 언급된 참조 값과 유사한 값을 지칭한다. 특정 구현예에서, 이 용어는 달리 언급되거나 맥락으로부터 달리 자명하지 않은 한 언급된 참조 값의 (더 크거나 더 작은) 어느 한 방향으로 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 그 미만 내에 속하는 값의 범위를 지칭한다. 주 수에 적용되는 본원에 사용된 용어 "대략" 또는 "약"은 +/- 3일을 의미한다. 개월 수에 적용되는 본원에 사용된 용어 "대략" 또는 "약"은 +/- 2주를 의미한다.

[0062] 또한, 달리 문맥에 의해 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수 용어를 포함할 것이며, 복수 용어는 단수 용어를 포함해야 한다. 본 명세서 및 구현예에 걸쳐, 단어 "갖다(have)" 및 "포함하다(comprise)", 또는 "갖는다(has)", "갖는(having)", "포함한다(comprises)", 또는 "포함하는(comprising)"과 같은 변형은 언급된 정수 또는 정수 그룹을 포함하지만, 임의의 다른 정수 또는 정수 그룹을 배제하지 않음을 암시하는 것으로 이해될 것이다. 여러 문헌이 본원에서 인용되지만, 이러한 인용은 임의의 이들 문헌이 당분야의 통상의 일반 지식의 일부를 형성한다는 인정을 구성하지 않는다. 본원에 언급된 모든 간행물 및 다른 참고문헌은 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0063] **I. 니르세비맙 및 이의 약제학적 조성물**

[0064] 다양한 구현예에서, 본원에 개시된 방법 및 용도에 따라 투여되는 항체는 니르세비맙이다. 니르세비맙(일명 MEDI8897)은 RSV F 단백질의 융합 전 입체형태에 대해 유도된 재조합 인간 면역글로불린 G_1 카파($IgG_1\kappa$) 모노클로날 항체(mAb)이다. *예를 들어*, 그 전체가 본원에 참조로 포함된, 미국 특허 10,689,437을 참고한다. 항체는 고도로 보존된 에피토프에서 F 단백질의 F1 및 F2 서브유닛 둘 모두에 결합하여 RSV F를 융합 전 입체형태로 록킹하여 융합 및 숙주 세포로의 바이러스 진입을 차단한다. 니르세비맙의 중쇄는 하기 서열을 가지며, 상보성 결정 영역(CDR)이 박스로 표시되고 가변 도메인(V_H)이 이탤릭체로 표시된다:

[0065]
QVQLVQSGAE VKKPGSSVMV SCQASGGLLE DYIINWVRQA PGQGPEWMGG
IIPVLGTVHY GPKFQGRVTI TADESTDTAY MELSSLRSED TAMYYCATET

*ALVVSETYLP HYFDNWGQGT LVTVSS*ASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA
LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS
SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKRVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF
LFPPKPKDTL **Y**I**T**R**E**PEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG
QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
[0066] SLSPGK (SEQ ID NO:1)

[0067] 일부 구현예에서, 니르세비맙은 SEQ ID NO: 1의 중쇄 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 C-말단 라이신(K456)이 결여된 SEQ ID NO: 1의 중쇄 서열(SEQ ID NO: 11)을 갖는다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 SEQ

ID NO: 1의 중쇄 서열을 포함하는 항체 및 SEQ ID NO: 11의 중쇄 서열을 포함하는 항체의 혼합물을 포함한다. 상기 서열에서, V_H의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 2로 표시되고, 중쇄 CDR(HCDR)의 아미노산 서열은 각각 SEQ ID NO: 3 내지 5로 표시된다. 중쇄는 위에서 밑줄 및 굵은 글씨로 나타낸, 삼중 아미노산 치환("YTE")을 함유한다. 이 YTE 삼중 돌연변이(M252Y/S254T/T256E; EU 번호) 결정화 가능(Fc) 영역의 야생형 인간 IgG_1에 대비하여 만들어졌다. 니르세비맙의 중쇄는 삼중 아미노산 치환("YTE")을 함유하며, 이는 항체 반감기를 몇 주까지 증가시키는 것으로 나타났으며, 지난 5개월 동안 유효성 지속기간의 증가는 예상하지 못한 것이었다.

[0068] 니르세비맙의 경쇄는 하기 서열을 가지며, CDR이 박스로 표시되고 가변 도메인(V_L)이 이탤릭체로 표시된다:

*DIQMTQSPSS LSAAVGDRVT ITC*QASQDIV NYLN*WYQQKP GKAPKLLIY*V
ASNLET*GVPS RFSGSGSGTD FSLTISSLQP EDVATYYC*QQ YDNLPLT*FGG
*GTKVEIK*RTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

[0069] LSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO:6)

[0070] 상기 서열에서, V_L의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 7로 표시되고, 경쇄 CDR(LCDR)의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 8 내지 10으로 각각 표시된다.

[0071] 니르세비맙은 팔리비주맙에 의해 결합된 부위와 구별되는 부위에서 RSV F 단백질의 융합 전 입체형태와 결합함으로써 RSV를 중화한다. 전임상 연구에서, 니르세비맙은 시험관내 팔리비주맙보다 150배 초과로 더 강력했고 목화 래트 모델에서의 생체내 팔리비주맙보다 대략 9배 더 강력했다(Zhu et al., *Sci Transl Med.* (2017) 9:eaaj.1928).

[0072] 항체는 이를 필요로 하는 대상체에 약제학적 조성물로 제공된다. 약제학적 조성물은 근육내 주사용으로 제형화된 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 및/또는 부형제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 완충제(예를 들어, 히스티딘), 아미노산(예를 들어, 아르기닌 또는 메티오닌), 폴리올(예를 들어, 수크로스) 및 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 80 또는 폴리소르베이트 20)를 함유하는 멸균, 보존제 비함유 액체 용액이다. 추가 구현예에서, 조성물은 100 mg/mL 니르세비맙, 30 mM 히스티딘/히스티딘-HCl, 80 mM 아르기닌-HCl, 120 mM 수크로스, 및 0.02% 내지 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80, pH 6.0을 포함한다. 니르세비맙을 포함하는 조성물의 추가 구현예는 국제 출원 번호 PCT/US2018/020264에 기재되어 있으며, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0073] 약제학적 조성물의 일부 구현예에서, 니르세비맙은 약 25 mg/ml 이상(예를 들어, 약 25 mg/ml 내지 약 250 mg/ml)의 농도로 존재한다. 약제학적 조성물의 일부 구현예에서, 니르세비맙은 약 50 mg/ml 이상(예를 들어, 약 50 mg/ml 내지 약 250 mg/ml)의 농도로 존재한다. 약제학적 조성물의 일부 구현예에서, 니르세비맙은 약 50 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 약 75 mg/ml 이상(예를 들어, 약 75 mg/ml 내지 약 250 mg/ml)의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 약 100 mg/ml 이상의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 약 100 mg/ml 내지 약 165 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 약 100 mg/ml의 농도로 존재한다.

[0074] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 pH 5.5 내지 약 pH 6.5 범위의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, pH는 약 pH 5.7 내지 약 pH 6.3의 범위를 갖는다. 일부 구현예에서, pH는 약 pH 5.7 내지 약 pH 6.1의 범위를 갖는다. 일부 구현예에서, pH는 약 5.8이다. 일부 구현예에서, pH는 약 6.0이다.

[0075] 약제학적 조성물의 일부 구현예에서, 염은 약 75 mM 내지 약 100 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 염은 약 75 mM 또는 약 80 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 염은, 예를 들어 약 75 mM 내지 약 100 mM의 농도, 선택적으로 약 80 mM의 농도의 아르기닌 하이드로클로라이드이다. 약제학적 조성물의 일부 구현예에서, 당(예를 들어, 수크로스)은 약 100 mM 내지 약 140 mM의 농도, 선택적으로 약 120 mM의 농도로 존재한다.

[0076] 약제학적 조성물의 일부 구현예에서, 조성물은 하나 이상의 완충액을 포함한다. 일부 구현예에서, 완충액은 히스티딘 하이드로클로라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 완충액의 농도는 약 10 mM 내지 약 50 mM, 선택적으로 약 30 mM이다.

[0077] 약제학적 조성물의 일부 구현예에서, 조성물은 계면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 계면활성제는, 예를 들어 폴리소르베이트-80을 포함하는 폴리소르베이트이다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 약 0.02% 내지 0.04%(w/v)의 농도로 존재한다. 하나의 구현예에서, 계면활성제는 약 0.02%의 농도로 존재한다. 또 다른 구현예

에서, 계면활성제는 약 0.04%의 농도로 존재한다.

[0078] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 단일 단위 바이알 또는 다중 단위 바이알로 제공된다. 각 단위는 50, 100 또는 200 mg의 니르세비맙을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 단위 컨테이너(예를 들어, 바이알 또는 사전 충전 주사장치 또는 주사기)에서, 컨테이너는 전술된 100 mg/mL 약제학적 조성물의 0.5 mL의 공칭 충전 부피를 함유한다. 다른 구현예에서, 단일 단위 컨테이너(예를 들어, 바이알 또는 사전 충전 주사장치 또는 주사기)에서, 컨테이너는 전술된 100 mg/mL 약제학적 조성물의 1 mL의 공칭 충전 부피를 함유한다. 다중 단위 컨테이너에서, 컨테이너는 전술된 100 mg/mL 약제학적 조성물의 0.5 mL 배율의 공칭 충전 부피를 함유할 수 있다. 다른 구현예에서, 다중 단위 컨테이너는 전술된 100 mg/mL 약제학적 조성물의 0.5 mL 및/또는 1 mL 배율의 공칭 충전 부피를 함유할 수 있다.

[0079] 일부 구현예에서, 니르세비맙의 약제학적 조성물(예를 들어, 전술된 100 mg/mL 조성물)을 포함하는 단일 단위 컨테이너 또는 다중 단위 컨테이너를 포함하는 제조 물품(예를 들어, 키트)이 제공된다. 일부 구현예에서, 제조 물품은 사용 지침을 추가로 포함할 수 있다.

[0080] 일부 구현예에서, 니르세비맙을 포함하는 약제학적 조성물은 본원에 기재된 임의의 방법에서 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 본원에 기재된 임의의 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서 사용된다. 일부 구현예에서, 니르세비맙을 포함하는 제조 물품은 본원에 기재된 임의의 방법에서 사용된다.

[0081] 대상체는 이의 체중에 따라 하나 이상의 단위의 조성물로 근육내 또는 피하 주사될 수 있다. 근육내 또는 피하 투여는 특정 작은 대상체(예를 들어, 유아)에 대해 분리 불가능하거나 구별하기 어려울 수 있으며, 이러한 대상체에서 근육내 및/또는 피하 투여가 허용 가능할 수 있다. 예를 들어, 체중이 5 kg 미만인 유아에 이러한 약제학적 조성물로 제공되는 1단위(단위당 50 mg)의 니르세비맙이 근육내 또는 피하 주사될 수 있는 반면, 체중이 5 kg 이상인 유아에 이러한 약제학적 조성물로 제공되는 100 mg(예를 들어, 2개의 50 mg 단위, 1개의 100 mg 단위)의 니르세비맙이 근육내 또는 피하 주사될 수 있다. 1세 초과 및/또는 이의 두 번째 RSV 유행기간에 진입하는 소아 대상체에 200 mg(예를 들어, 4개의 50 mg 단위, 2개의 100 mg 단위 또는 1개의 200 mg 단위)의 니르세비맙이 근육내 또는 피하 주사될 수 있다. 일부 구현예에서, 200 mg의 니르세비맙이 근육내 또는 피하 주사된 소아 대상체는 RSV LRTI와 같은 RSV 감염의 발생 위험이 높다.

[0082] **II. 사용 방법**

[0083] 니르세비맙은 RSV 감염, 특히 RSV LRTI를 예방하기 위해 인간 대상체 내로 주사될 수 있다(예를 들어, 피하 또는 바람직하게는 근육내). 일부 구현예에서, 니르세비맙은 RSV 감염, 특히 RSV LRTI를 예방하기 위해 유아 또는 소아 대상체 내로 주사될 수 있다(예를 들어, 피하 또는 바람직하게는 근육내). 일부 구현예에서, 니르세비맙은, 예를 들어 예방 요법으로, 대상체에서 LRTI(예를 들어, 기관지염 또는 폐렴)의 위험을 감소시키기 위해 유아 또는 소아 대상체 내로 주사될 수 있다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 의학적으로 진료된 LRTI의 위험을 감소시키기 위해 유아 또는 소아 대상체 내로 주사될 수 있다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 중증의 RSV 감염, 특히 중증의 RSV LRTI의 위험을 감소시키기 위해 유아 또는 소아 대상체 내로 주사될 수 있다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 매우 중증의 RSV 감염, 특히 매우 중증의 RSV LRTI의 위험을 감소시키기 위해 유아 또는 소아 대상체 내로 주사될 수 있다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은, 예를 들어 예방 요법으로, 입원 위험을 감소시키기 위해 유아 또는 소아 대상체 내로 주사될 수 있다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 LRTI의 발생률을 감소시키기 위해 유아 또는 소아 대상체 내로 주사될 수 있다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 의학적으로 진료된 LRTI의 발생률을 감소시키기 위해 유아 또는 소아 대상체 내로 주사될 수 있다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 중증의 RSV 감염, 특히 중증의 RSV LRTI의 발생률을 감소시키기 위해 유아 또는 소아 대상체 내로 주사될 수 있다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 매우 중증의 RSV 감염, 특히 매우 중증의 RSV LRTI의 발생률을 감소시키기 위해 유아 또는 소아 대상체 내로 주사될 수 있다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 입원의 발생률을 감소시키기 위해 유아 또는 소아 대상체 내로 주사될 수 있다.

[0084] 일부 구현예에서, 니르세비맙은 5개월 초과 동안 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 감염 및/또는 RSV 질환으로부터 보호를 얻는 방법에서 유아 또는 소아 대상체 내로 주사될 수 있다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 적어도 8개월, 선택적으로 약 12개월 동안 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 감염 및/또는 RSV 질환으로부터 보호를 얻는 방법에서 유아 또는 소아 대상체 내로 주사될 수 있다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 적어도 1회의 RSV 유행기간 동안 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 감염 및/또는 RSV 질환으로부터 보호를 얻는 방법에서 유아 또는 소아 대상체 내로 주사될 수 있다. 일부 구현예에서, RSV 감염 및/또는 RSV 질환은 RSV LRTI를 포함한다. 일부 구현예에서, RSV 감염 및/또는 RSV 질환은 의학적으로 진료된 RSV LRTI를 포함한다. 일부 구현예에서, RSV 감염

및/또는 RSV 질환은 RSV LRTI에 대한 입원을 포함한다.

[0085] 다양한 구현예에서, 대상체에 RSV 유행기간 전에 단일 용량(예를 들어, 50, 100, 또는 200 mg)의 니르세비맙이 주사될 수 있다. 일부 구현예에서, RSV 주사는 연중 언제든지 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, 주사는 출생 시 또는 출생 직후에 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, 주사는 RSV 유행기간이 시작하기 전에 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 RSV 유행기간이 시작하기 약 2주 전에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 RSV 유행기간이 시작하기 약 3주 전에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 RSV 유행기간이 시작하기 약 4주 전에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 RSV 유행기간이 시작하기 약 1개월 전에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 RSV 유행기간이 시작하기 약 2개월 전에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 RSV 유행기간이 시작하기 약 3개월 전에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 RSV 유행기간이 시작하기 약 4개월 전에 니르세비맙을 제공받는다. 따라서, RSV 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 RSV 유행기간이 시작하기 약 4개월 내지 약 2주 전에 니르세비맙을 수여받을 수 있다.

[0086] 일부 구현예에서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 후, 다음 RSV 유행기간이 시작하기 전일 것으로 예측되는 시점(예를 들어, 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 16주 내지 28주 후)에 단일 용량의 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 16주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 17주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 18주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 19주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 20주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 21주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 22주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 23주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 24주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 25주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 26주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 27주 후에 니르세비맙을 제공받는다. 일부 구현예에서, 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여된 대상체는 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 28주 후에 니르세비맙을 제공받는다.

[0087] 또 다른 구현예에서, 주사는 RSV 유행기간이 긴(예를 들어, 5개월 초과, 예컨대 6개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 10개월인) RSV 유행기간이 시작할 때 또는 그 동안에 이루어질 수 있다. 추가 구현예에서, 주사는 RSV 유행기간이 긴(예를 들어, 5개월 초과, 예컨대 6개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 10개월인) RSV 유행기간이 시작할 때 또는 RSV 유행기간 동안 제한될 필요는 없다. 일부 구현예에서, RSV 유행기간이 5개월 초과더라도(예를 들어, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 10개월), RSV 유행기간 외에 또는 내에(예를 들어, 그 동안 또는 시작 시) 제공된 단일 용량의 니르세비맙은 적어도 전체 RSV 유행기간 동안 대상체에서 RSV 감염에 대한 보호를 제공한다. 특정 구현예에서, RSV 유행기간 외에 또는 내에(예를 들어, 동안 또는 시작 시) 제공된 단일 용량의 니르세비맙은 1회 초과의 RSV 유행기간 동안(예를 들어, 2회 RSV 유행기간 동안) 또는 중단에 의해 연장된 적어도 1회의 RSV 유행기간 동안 대상체에서 RSV에 대한 보호를 제공한다. 일부 구현예에서, 보호는 RSV 감염을 예방하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 보호는 RSV 감염의 위험을 감소시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 보호는 RSV 관련 LRTI를 예방하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 보호는 RSV 관련 LRTI의 위험을 감소시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 보호는 RSV 관련 입원을 예방하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 보호는

RSV 관련 입원의 위험을 감소시키는 것을 포함한다.

[0088] 일부 구현예에서, 니르세비맙은 이의 첫 번째 RSV 유행기간 전에 유아 또는 소아 대상체에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 대상체의 두 번째 또는 후속 RSV 유행기간 전에 대상체에 처음으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 대상체의 두 번째 또는 후속 RSV 유행기간 전에 대상체에 투여될 수 있다. 이러한 구현예에서, 니르세비맙은 처음으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 대상체의 두 번째 또는 후속 RSV 유행기간 전에 대상체에 두 번째로 투여될 수 있다.

[0089] 일부 구현예에서, 대상체에 이의 첫 번째 RSV 유행기간 전에 또는 그 동안 50 mg 또는 100 mg의 제1 용량의 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 미만인 경우 50 mg 용량 및 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 이상인 경우 100 mg 용량이 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체에 이의 두 번째 RSV 유행기간 전에 또는 그 동안 200 mg의 제2 용량의 니르세비맙이 투여된다.

[0090] 일부 구현예에서, RSV LRTI와 같이 RSV 감염의 발생 위험이 높은 대상체("고위험 대상체" 또는 "중증의 RSV 질환에 취약한 대상체")에 이의 첫 번째 RSV 유행기간 전에 또는 그 동안 50 mg 또는 100 mg의 제1 용량의 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 고위험 대상체에 이의 첫 번째 RSV 유행기간 전에 또는 그 동안 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 미만인 경우 50 mg 용량 및 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 이상인 경우 100 mg 용량이 투여된다. 일부 구현예에서, 고위험 대상체에 이의 두 번째 RSV 유행기간 전에 또는 그 동안 200 mg의 제2 용량의 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 고위험 대상체는 조산, 만성 폐 질환(CLD), 선천성 심장 질환(CHD), 억제되거나 손상된 면역계, 면역결핍, 신경근 장애, 다운 증후군, 선천성 기도 기형 및/또는 낭성 섬유증을 갖는다.

[0091] 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙은 RSV 유행기간당 1회 이하로 유아 또는 소아 대상체에 투여될 수 있다. 이러한 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙은 RSV 유행기간의 시작 시 또는 RSV 유행기간 동안 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙은 년 1회 이하로 유아 또는 소아 대상체에 투여될 수 있다. 이러한 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙은 RSV 유행기간의 시작 시 또는 RSV 유행기간 동안 투여될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 니르세비맙은 RSV 유행기간 외에 출생한 대상체에 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 니르세비맙은 중단된 RSV 유행기간을 경험하는 대상체에 투여될 수 있다. 예를 들어, RSV 유행기간은 예를 들어, COVID-19 범유행 동안 발생한 것과 같은 더 빈번한 손 소독, 마스크 착용 및 사회적 거리두기로 인해, 위생 또는 사회적 행동 변화에 의해 중단될 수 있다. 이러한 구현예에서, 중단된 RSV 유행기간은, 예를 들어 위생 또는 사회적 행동 변화가 종료할 때 재개된다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 이의 첫 번째 RSV 유행기간 전에 대상체에 투여될 수 있으며, 대상체의 첫 번째 RSV 유행기간은 대상체가 인생의 2년차에 진입한 후(즉, 적어도 1세령임) 발생한다. 예를 들어, 대상체의 첫 번째 RSV 유행기간은, 예를 들어 세계적인 범유행, 중단된 RSV 유행기간 또는 대상체의 상이한 기후로의 재배치로 인해 대상체가 인생의 2년차에 진입할 때까지 발생하지 않을 수 있다. 이러한 구현예에서, 첫 번째 RSV 유행기간은 대상체의 생후 1년 동안 발생할 수 있거나 생후 1년을 지나 지연될 수 있다. 추가 구현예에서, 니르세비맙은 5개월 초과(예를 들어, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 10개월)인 RSV 유행기간을 경험하는 대상체에 투여될 수 있다. 이러한 구현예에서, 단일 용량(예를 들어, 50, 100 또는 200 mg)의 니르세비맙은 적어도 1회의 RSV 유행기간 동안 또는 중단으로 인해 연장된 적어도 1회의 RSV 유행기간 동안 면역화된 개체에서 RSV 감염(예를 들어, RSV 관련 LRTI, 입원)에 대해 보호하기에 충분할 것이다.

[0092] 일부 구현예에서, 니르세비맙은 10 일·mg/mL, 11 일·mg/mL, 12 일·mg/mL, 13 일·mg/mL, 또는 14 일·mg/mL 초과의 혈청 $AUC_{0-\infty}$을 산출하는 데 효과적인 양으로 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 니르세비맙은 12.8 일·mg/mL 초과의 혈청 $AUC_{0-\infty}$을 산출하는 데 효과적인 양으로 대상체에 투여된다.

[0093] 일부 구현예에서, 대상체는 10일·mg/mL, 11일·mg/mL, 12일·mg/mL, 13일·mg/mL, 또는 14일·mg/mL 초과의 혈청 $AUC_{0-\infty}$를 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 12.8 일·mg/mL 초과의 혈청 $AUC_{0-\infty}$를 나타낸다.

[0094] 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙이 대상체에 투여되고, 단일 용량의 니르세비맙의 양은 투여 시 대상체의 RSV 중화 항체(Nab) 수준과 비교하여 투여 후 대상체에서 상승된 수준의 RSV Nab를 산출하는 데 효과적이다. 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙은 투여 시 대상체의 RSV Nab 수준과 비교하여 투여 후 21일, 31일, 41일, 51일, 61일, 71일, 81일, 91일, 101일, 111일, 121일, 131일, 141일, 151일, 161일, 171일, 181일, 191일, 201일, 211일, 221일, 231일, 241일, 251일, 261일, 271일, 281일, 291일, 301일, 311일, 321일, 331일, 341일, 351일 또는 361일째에 대상체에서 상승된 RSV Nab 수준을 산출하는 데 효과적인 양이다. 일부 구

현예에서, 단일 용량의 니르세비맙은 투여 시 대상체의 RSV Nab 수준과 비교하여 투여 후 31일, 91일, 151일 또는 361일째에 대상체에서 상승된 RSV Nab 수준을 산출하는 데 효과적인 양이다. 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙은 투여 시 대상체의 RSV Nab 수준과 비교하여 투여 후 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월 또는 약 12개월째에 대상체에서 상승된 RSV Nab 수준을 산출하는 데 효과적인 양이다. 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙은 투여 후 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월, 또는 약 12개월째에 대상체에 투여 시 대상체의 RSV Nab 수준보다 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 11배, 12배, 13배, 14배, 15배, 16배, 17배, 18배, 19배, 20배, 21배, 22배, 23배, 24배 또는 25배 초과로 더 높은 RSV Nab 수준을 산출하는 데 효과적인 양이다. 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙은 투여 후 약 12개월째에 대상체에 투여 시 대상체의 RSV Nab 수준보다 5배 초과로 더 높은 RSV Nab 수준을 산출하는 데 효과적인 양이다. 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙은 투여 후 약 12개월째에 대상체에 투여 시 대상체의 RSV Nab 수준보다 7배 초과로 더 높은 RSV Nab 수준을 산출하는 데 효과적인 양이다.

[0095] 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙은 RSV 감염이 확인되고 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체에서의 RSV Nab 수준과 비교하여 투여 후 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월 또는 약 12개월째에 대상체에서 상승된 수준의 RSV Nab를 산출하는 데 효과적인 양이다. 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙은 투여 후 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월 또는 약 12개월째에 대상체에서 RSV 감염이 확인되고 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체에서의 RSV Nab 수준보다 1배, 2배, 3배, 4배 또는 5배 초과로 더 높은 RSV Nab 수준을 산출하는 데 효과적인 양이다. 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙은 투여 후 약 12개월째에 대상체에서 RSV 감염이 확인되고 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체에서의 RSV Nab 수준보다 3배 초과로 더 높은 RSV Nab 수준을 산출하는 데 효과적인 양이다.

[0096] 일부 구현예에서, 대상체에 50 mg, 100 mg, 또는 200 mg 니르세비맙을 포함하는 단일 용량의 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체는 투여 시 대상체의 RSV Nab 수준과 비교하여 단일 용량의 니르세비맙의 투여 후 상승된 RSV Nab 수준을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 투여 시 대상체의 RSV Nab 수준과 비교하여 단일 용량의 니르세비맙의 투여 후 21일, 31일, 41일, 51일, 61일, 71일, 81일, 91일, 101일, 111일, 121일, 131일, 141일, 151일, 161일, 171일, 181일, 191일, 201일, 211일, 221일, 231일, 241일, 251일, 261일, 271일, 281일, 291일, 301일, 311일, 321일, 331일, 341일, 351일 또는 361일째의 상승된 RSV Nab 수준을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 투여 시 대상체의 RSV Nab 수준과 비교하여 단일 용량의 니르세비맙의 투여 후 31일, 91일, 151일 또는 361일째의 상승된 RSV Nab 수준을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 투여 시 대상체의 RSV Nab 수준과 비교하여 단일 용량의 니르세비맙의 투여 후 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월 또는 약 12개월째에 상승된 RSV Nab 수준을 나타낸다. 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙의 투여 후 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월 또는 약 12개월째에, 대상체의 RSV Nab 수준은 투여 시 대상체의 RSV Nab 수준보다 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 11배, 12배, 13배, 14배, 15배, 16배, 17배, 18배, 19배, 20배, 21배, 22배, 23배, 24배 또는 25배 초과로 더 높다. 일부 구현예에서, 단일 용량의 니르세비맙의 투여 후 약 12개월째에 대상체의 RSV Nab 수준은 투여 시 대상체의 RSV Nab 수준보다 5배 초과로 더 높다. 일부 구현예에서, 대상체는 투여 시 대상체의 RSV Nab 수준보다 7배 초과로 더 높은 단일 용량의 니르세비맙의 투여 후 약 12개월째에 상승된 수준의 RSV Nab를 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 RSV 감염이 확인되고 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체의 RSV Nab 수준과 비교하여 단일 용량의 니르세비맙의 투여 후 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월 또는 약 12개월째에 상승된 수준의 RSV Nab를 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 RSV 감염이 확인되고 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체보다 1배, 2배, 3배, 4배, 또는 5배 초과로 더 높은 단일 용량의 니르세비맙의 투여 후 약 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월째에 상승된 수준의 RSV Nab를 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 RSV 감염이 확인되고 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체보다 3배 초과로 더 높은 단일 용량의 니르세비맙의 투여 후 약 12개월째에 상승된 수준의 RSV Nab를 나타낸다.

[0097] 니르세비맙 치료를 필요로 하는 대상체는 RSV 감염에 감수성인 임의의 대상체일 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 유아, *예를 들어*, 3개월령 이하, 3개월령 초과 6개월령 이하, 또는 6개월령 초과(예를 들어, 6개월령 초과 12개월령 이하)의 유아이다. 일부 구현예에서, 유아는 후기 조산아 또는 만삭 유아("만삭아")(*예를 들어*, 35주 이상의 재태 연령으로 출생)이고, 선택적으로 유아는 건강하다. 일부 구현예에서, 유아는 29주 이상의 재태 연령으로 출생한 조산아이고, 선택적으로 유아는 건강하다. 일부 구현예에서, 유아는 29주 미만의 재태 연령으로 출생한다.

[0098] 일부 구현예에서, 대상체는 인생의 1년차 또는 2년차가 된 조산으로 출생한 아동, 또는 인생의 2년차가 지나도 RSV 감염의 위험이 남아 있는 아동이다. 일부 구현예에서, 대상체는 5 kg 미만이다. 일부 구현예에서, 대상체는 5 kg 이상이다.

[0099] 일부 구현예에서, 대상체는 RSV 감염(*예를 들어*, RSV 관련 LRTI) 발생의 위험이 높다. 위험 수준은 의료 전문가에 의해 결정될 수 있다. *예를 들어*, 미국 소아과 학회(American Academy of Pediatrics)에 의해 제공되는 지침을 참고한다. 예를 들어, 임의의 하기 기저 질병을 갖는 아동은 위험이 높은 것으로 간주된다:

[0100] - 만성 폐 질환(CLD) 또는 선천성 심장 질환(CHD)을 갖는 2세 미만의 아동;

[0101] - 억제된 면역계를 갖는 아동; 및

[0102] - 점액 분비물을 삼키거나 제거하는 데 어려움을 갖고 재태 연령이 35주 이하인 아동을 포함하는, 신경근 장애를 갖는 아동.

[0103] 조산아(premature baby)는 출생 시 이의 폐가 미성숙하고 기계적 인공호흡기 사용 및/또는 고농도 산소 사용과 같은 치료로부터 야기된 폐 손상으로 인해 CLD에 대한 증가된 위험에 놓인다. CLD를 갖는 유아는 RSV 감염으로 인한 이환률의 위험이 특히 높다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 CLD를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 CLD를 갖는 아동(예를 들어, 유아 또는 소아 대상체)일 수 있다.

[0104] CHD를 갖는 아동은 혈류역학적으로 유의한 CHD를 갖는 아동을 포함하며, 이는 폐 혈류에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 혈류역학적으로 유의한 CHD를 갖는 아동은 RSV 관련 입원율이 더 높다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 CHD를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 CHD를 갖는 아동(예를 들어, 유아 또는 소아 대상체)일 수 있다.

[0105] 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 다운 증후군을 가질 수 있다. 다운 증후군을 갖는 아동은 다운 증후군을 갖지 않는 아동보다 중증의 RSV 감염 위험이 유의하게 더 높은 것으로 보고되었다(Beckhaus et al., *Pediatrics* (2018) 142 (3):e20180225). 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 다운 증후군을 갖는 아동(예를 들어, 유아 또는 소아 대상체)일 수 있다.

[0106] 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 낭성 섬유증을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 낭성 섬유증을 갖는 아동(예를 들어, 유아 또는 소아 대상체)일 수 있다.

[0107] 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 면역손상될 수 있다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 면역손상된 아동(예를 들어, 유아 또는 소아 대상체)일 수 있다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 면역결핍일 수 있다(복합, 항체 또는 면역결핍에 대한 다른 병인을 포함함). 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 면역결핍인 아동(예를 들어, 유아 또는 소아 대상체)일 수 있다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 원발성 면역결핍(primary immunodeficiency)을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 원발성 면역결핍을 갖는 아동(예를 들어, 유아 또는 소아 대상체)일 수 있다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 인간 면역결핍 바이러스 감염을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 인간 면역결핍 바이러스 감염을 갖는 아동(예를 들어, 유아 또는 소아 대상체)일 수 있다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 장기 또는 골수 이식 이력을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 장기 또는 골수 이식 이력을 갖는 아동(예를 들어, 유아 또는 소아 대상체)일 수 있다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 면역억제 화학치료법을 제공받는다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 면역억제 화학치료법을 제공받는 면역화된 아동(예를 들어, 유아 또는 소아 대상체)일 수 있다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 전신 고용량 코르티코스테로이드 치료법을 제공받는다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 전신 고용량 코르티코스테로이드 치료법을 제공받는 아동(예를 들어, 유아 또는 소아 대상체)일 수 있다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 다른 면역억제 치료법을 제공받는다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 다른 면역억제 치료법을 제공받는 아동(예를 들어, 유아 또는 소아 대상체)일 수 있다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 선천성 기도 기형을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 면역화될 대상체는 선천성 기도 기형을 갖는 아동(예를 들어, 유아 또는 소아 대상체)일 수 있다.

[0108] 일부 구현예에서, 대상체는 이의 첫 번째 RSV 유행기간 전에 또는 그 동안 제1 용량의 니르세비맙이 투여된 후 심장 수술을 받는 사람이고, 대상체에 수술 후 제2 용량의 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 심장 수술은 심폐 우회술을 포함하는 심장병 수술이다. 일부 구현예에서, 대상체에 제1 용량의 니르세비맙이 투여된 후 90일 내에 제2 용량의 니르세비맙이 투여되고, 제2 용량의 니르세비맙은 제2 용량의 투여 시 대상체가 5 kg 미만인 경우 50 mg이고 제2 용량의 투여 시 대상체가 5 kg 이상인 경우 100 mg이다. 일부 구현예에서, 대상체에

제1 용량의 니르세비맙을 제공받은 90일의 초과 후에 제2 용량의 니르세비맙이 투여되고, 제2 용량의 니르세비맙은50 mg이다(대상체의 체중에 관계없이). 일부 구현예에서, 대상체가 수술 후 안정되자마자 대상체에 제2 용량의 니르세비맙이 투여된다.

[0109] 일부 구현예에서, 대상체는 이의 두 번째 RSV 유행기간 전에 또는 그 동안 제1 용량의 니르세비맙이 투여된 후 심장 수술을 받는 사람이고, 대상체에 수술 후 제2 용량의 니르세비맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 심장 수술은 심폐 우회술을 포함하는 심장병 수술이다. 일부 구현예에서, 대상체에 제1 용량의 니르세비맙이 투여된 후 90일 내에 제2 용량의 니르세비맙이 투여되고, 제2 용량의 니르세비맙은 200 mg이다. 일부 구현예에서, 대상체에 제1 용량의 니르세비맙을 제공받은 90일의 초과 후에 제2 용량의 니르세비맙이 투여되고, 제2 용량의 니르세비맙은 100 mg이다. 일부 구현예에서, 대상체가 수술 후 안정되자마자 대상체에 제2 용량의 니르세비맙이 투여된다.

[0110] RSV 감염은 다양한 알려진 시험에 의해 진단되고 모니터링될 수 있다. 이러한 시험은 상기도 및 하기도 검체에 대해 수행될 수 있으며, 예를 들어 실시간 역전사효소-중합효소 연쇄 반응(rRT-PCR), 항원 시험, 바이러스 배양, 혈청학을 포함한다. 일부 시험은 RSV 하위유형(A 및 B)을 구별할 수 있다.

[0111] 본원에서 달리 정의되지 않는 한, 본 개시내용와 관련하여 사용되는 과학 및 기술 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 의미를 가질 것이다. 예시적인 방법 및 물질이 아래에 기재되지만, 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 또한 본 개시내용의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있다. 상충되는 경우에, 정의를 포함하여 본 명세서가 우선할 것이다. 일반적으로, 본원에 기재된 신경학, 의약, 의약적 화학 및 약제학적 화학, 그리고 세포 생물학과 관련하여 사용되는 명명법 및 기술은 당분야에 잘 알려져 있고 일반적으로 사용되는 것이다. 효소 반응 및 정제 기술은 당분야에서 일반적으로 달성되는 바와 같이 또는 본원에 기재된 바와 같이, 제조업체의 사양에 따라 수행된다.

[0112] 본 발명이 더 잘 이해될 수 있도록 하기 위해, 하기에 대표적인 구현예 및 실시예가 제시된다. 이들 대표적인 구현예 및 실시예는 단지 예시를 위한 것이며 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0113] 본 개시내용의 대표적 구현예

[0114] 1. 단일 용량의 니르세비맙을 RSV 유행기간 외의 시점에 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI)의 예방을 필요로 하는 유아 또는 소아 대상체에서 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI)을 예방하는 방법으로서, 투여가 년 1회 이하로 발생하는, 방법.

[0115] 2. 구현예 1, 91 또는 94에 있어서, 대상체에 니르세비맙이 근육내 투여되는, 방법.

[0116] 3. 구현예 1, 91 또는 94에 있어서, 대상체에 니르세비맙이 피하 투여되는, 방법.

[0117] 4. 구현예 1 내지 3 또는 91 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 RSV 유행기간 외에 출생한 유아이고, 니르세비맙 투여의 시점이 출생부터 유아의 첫 번째 RSV 유행기간의 시작 전 시간까지인, 방법.

[0118] 5. 구현예 1 내지 4 또는 91 중 어느 하나에 있어서, RSV 유행기간이 약 5개월 길이인, 방법.

[0119] 6. 구현예 1 내지 4 또는 91 중 어느 하나에 있어서, RSV 유행기간이 약 5개월 초과인, 방법.

[0120] 7. 구현예 1 내지 6 또는 91 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 약 2주 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되는, 방법.

[0121] 8. 구현예 1 내지 6 또는 91 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 약 3주 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되는, 방법.

[0122] 9. 구현예 1 내지 6 또는 91 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 약 4주 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되는, 방법.

[0123] 10. 구현예 1 내지 6 또는 91 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 약 1개월 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되는, 방법.

[0124] 11. 구현예 1 내지 6 또는 91 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 약 2개월 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되는, 방법.

[0125] 12. 구현예 1 내지 6 또는 91 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 약 3개월 전에 단일

용량의 니르세비맙이 투여되는, 방법.

[0126] 13. 구현예 1 내지 6 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 1주 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, 마지막 RSV 유행기간이 약 9개월 초과인, 방법.

[0127] 14. 구현예 1 내지 6 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 2주 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, 마지막 RSV 유행기간이 약 9개월 초과인, 방법.

[0128] 15. 구현예 1 내지 6 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 3주 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, 마지막 RSV 유행기간이 약 9개월 초과인, 방법.

[0129] 16. 구현예 1 내지 6 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 4주 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, 마지막 RSV 유행기간이 약 8개월 초과인, 방법.

[0130] 17. 구현예 1 내지 6 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 1개월 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, 마지막 RSV 유행기간이 약 8개월 초과인, 방법.

[0131] 18. 구현예 1 내지 6 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 2개월 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, 마지막 RSV 유행기간이 약 7개월 초과인, 방법.

[0132] 19. 구현예 1 내지 6 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 3개월 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, 마지막 RSV 유행기간이 약 6개월 초과인, 방법.

[0133] 20. 구현예 1 내지 6 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 4개월 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, 마지막 RSV 유행기간이 약 5개월 초과인, 방법.

[0134] 21. 구현예 1 내지 6 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 5개월 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, 마지막 RSV 유행기간이 약 4개월 초과인, 방법.

[0135] 22. 구현예 1 내지 6 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 6개월 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, 마지막 RSV 유행기간이 약 3개월 초과인, 방법.

[0136] 23. 구현예 1 내지 6 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 7개월 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여되고, 마지막 RSV 유행기간이 약 2개월 초과인, 방법.

[0137] 24. 구현예 1 내지 12 또는 91 중 어느 하나에 있어서, RSV 유행기간의 시작이 2주의 기간에 걸친 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 역치를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의되고, 역치는 3% 내지 13%인, 방법.

[0138] 25 구현예 24에 있어서, 역치가 3%인, 방법.

[0139] 26. 구현예 24에 있어서, 역치가 5%인, 방법.

[0140] 27. 구현예 24에 있어서, 역치가 7%인, 방법.

[0141] 28. 구현예 24에 있어서, 역치가 10%인, 방법.

[0142] 29. 구현예 24에 있어서, 역치가 13%인, 방법.

[0143] 30. 구현예 13 내지 23 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 마지막 RSV 유행기간의 종료는 1주 기간에 걸쳐 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 역치 미만인 첫 번째 주에 의해 정의되고, 역치는 3% 내지 13%인, 방법.

[0144] 31. 구현예 30에 있어서, 역치가 3%인, 방법.

[0145] 32. 구현예 30에 있어서, 역치가 5%인, 방법.

[0146] 33. 구현예 30에 있어서, 역치가 7%인, 방법.

[0147] 34. 구현예 30에 있어서, 역치가 10%인, 방법.

[0148] 35. 구현예 30에 있어서, 역치가 13%인, 방법.

[0149] 36. 구현예 24 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 시험이 PCR 시험인, 방법.

[0150] 37. 구현예 24 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 시험이 항원 시험인, 방법.

[0151] 38. 구현예 1 내지 12 또는 91 중 어느 하나에 있어서, RSV 유행기간의 시작이 양성 PCR RSV 시험의 평균 백분

율이 3%를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의되는, 방법.

[0152] 39. 구현예 1 내지 12 또는 91 중 어느 하나에 있어서, RSV 유행기간의 시작이 양성 항원 시험의 평균 백분율이 10%를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의되는, 방법.

[0153] 40. 구현예 13 내지 23 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 마지막 RSV 유행기간의 종료가 양성 PCR 시험의 평균 백분율이 3% 미만인 첫 번째 주에 의해 정의되는, 방법.

[0154] 41. 구현예 13 내지 23 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 마지막 RSV 유행기간의 종료가 양성 항원 시험의 평균 백분율이 10% 미만인 첫 번째 주에 의해 정의되는, 방법.

[0155] 42. 구현예 1 내지 12 또는 91 중 어느 하나에 있어서, RSV 유행기간의 시작이 기상학적 계절에 의해 결정되고, 기상학적 계절이 가을인, 방법.

[0156] 43. 구현예 1 내지 12 또는 91 중 어느 하나에 있어서, RSV 유행기간의 시작이 현지, 주, 지역 또는 국가 보건 당국에 의해 예측되는, 방법.

[0157] 44. 구현예 13 내지 23 또는 94 중 어느 하나에 있어서, RSV 유행기간의 종료가 현지, 주, 지역 또는 국가 보건 당국에 의해 선언되는, 방법.

[0158] 45. RSV 유행기간의 시작 전에, RSV 유행기간의 시작 시 또는 RSV 유행기간 동안 RSV 유행기간당 단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI)의 예방을 필요로 하는 유아 또는 소아 대상체에서 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI)을 예방하는 방법으로서, RSV 유행기간이 약 5개월 초과이고, 선택적으로 RSV 유행기간은 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 또는 약 10개월 길이인, 방법.

[0159] 46. 단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI)의 예방을 필요로 하는 유아 또는 소아 대상체에서 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI)을 예방하는 방법으로서, 단일 용량이 5개월 초과 동안, 바람직하게는 적어도 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월 동안 RSV 감염 및/또는 RSV 질환에 대한 보호를 제공하는, 방법.

[0160] 47. 구현예 1 내지 46, 91, 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 재태 연령(GA) 35주 0일 이상으로 출생한 후기 조산아 또는 만삭아이고, 이는 1세 이하로 건강한, 방법.

[0161] 48. 구현예 47에 있어서, 대상체가 5 kg 미만이고 50 mg 용량의 니르세비맙을 제공받는, 방법.

[0162] 49. 구현예 47에 있어서, 대상체가 5 kg 이상이고 100 mg 용량의 니르세비맙을 제공받는, 방법.

[0163] 50. 구현예 1 내지 46, 91 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 재태 연령 29주 0일 내지 34주 6일로 출생한 건강한 조산아이고, 이는 1세 이하인, 방법.

[0164] 51. 구현예 50에 있어서, 대상체가 5 kg 미만이고 50 mg 용량의 니르세비맙을 제공받는, 방법.

[0165] 52. 구현예 50에 있어서, 대상체가 5 kg 이상이고 100 mg 용량의 니르세비맙을 제공받는, 방법.

[0166] 53. 구현예 1 내지 46, 91, 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 RSV LRTI 발생 위험이 높은, 방법.

[0167] 54. 구현예 1 내지 46, 91, 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 RSV 감염의 발생 위험이 높은, 방법.

[0168] 55. 구현예 53 또는 54에 있어서, 대상체가 소아 대상체인, 방법.

[0169] 56. 구현예 53 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 재태 연령 29주 미만으로 출생하고/하거나; 만성 폐 질환(CLD), 선천성 심장 질환(CHD), 억제된 면역계, 손상된 면역계, 면역결핍, 신경근 장애, 다운 증후군, 선천성 기도 기형 및/또는 낭성 섬유증을 갖는, 방법.

[0170] 57. 구현예 56에 있어서, 대상체가 5 kg 미만이고, 대상체가 1세 이하이고 50 mg 용량의 니르세비맙을 제공받는, 방법.

[0171] 58. 구현예 56에 있어서, 대상체가 5 kg 이상이고, 대상체가 1세 이하이고 100 mg 용량의 니르세비맙을 제공받는, 방법.

[0172] 59. 구현예 56에 있어서, 대상체가 5 kg 이상이고, 대상체가 인생의 2년차 이후에 진입하고, 200 mg 용량의 니르세비맙을 제공받는, 방법.

[0173] 60. 구현예 56에 있어서, 대상체가 재태 연령 29주 미만으로 출생한 소아 환자이고/이거나; 만성 폐 질환 또는 선천성 심장 질환을 갖는, 방법.

[0174] 61. 구현예 60에 있어서, 대상체가 5 kg 이상이고, 대상체가 인생의 2년차 이후에 진입하고 200 mg 용량의 니르세비맙을 제공받는, 방법.

[0175] 62. 구현예 53 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이의 첫 번째 또는 두 번째 RSV 유행기간에 진입하는 소아 환자인, 방법.

[0176] 63. 구현예 1 내지 62, 91, 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 투여가 대상체의 첫 번째 RSV 유행기간 전에 발생하는, 방법.

[0177] 64. 단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 유아 또는 소아 대상체에서 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI)을 예방하는 방법으로서, 투여가 년 1회 이하로 발생하는, 방법.

[0178] 65. 단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 유아 또는 소아 대상체에서 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI)을 예방하는 방법으로서, 투여가 유행기간당 1회 이하로 발생하는, 방법.

[0179] 66. 구현예 64 또는 65에 있어서, 투여가 RSV 유행기간 외에 발생하는, 방법.

[0180] 67. 구현예 64 또는 65에 있어서, 투여가 RSV 유행기간 동안 발생하는, 방법.

[0181] 68. 단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 유아 또는 소아 대상체에서 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI) 및/또는 RSV 질환으로부터 보호를 얻는 방법으로서, 단일 용량이 5개월 초과 내지 적어도 8개월, 선택적으로 약 12개월 동안 보호를 제공하는, 방법.

[0182] 69. 단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 유아 또는 소아 대상체에서 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI) 및/또는 RSV 질환으로부터 보호를 얻는 방법으로서, 단일 용량이 적어도 1회의 RSV 유행기간 동안 보호를 제공하는, 방법.

[0183] 70. 구현예 1 내지 69, 91, 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 단일 용량이 50 mg 내지 200 mg 니르세비맙을 함유하는, 방법.

[0184] 71. 구현예 1 내지 70, 91, 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 단일 용량의 니르세비맙의 양은

[0185] 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 미만인 유아인 경우 50 mg,

[0186] 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 이상인 유아인 경우 100 mg, 또는

[0187] 대상체가 이의 두 번째 RSV 유행기간에 진입하는 소아 대상체인 경우 200 mg인, 방법.

[0188] 72. 구현예 71에 있어서, 이의 두 번째 RSV 유행기간에 진입하는 소아 대상체가 RSV 감염 위험이 높은, 방법.

[0189] 73. 구현예 1 내지 72, 91 또는 94 중 어느 하나에 있어서, RSV LRTI를 예방하는 단계가 의학적으로 진료된 RSV LRTI, 선택적으로 세기관지염 또는 폐렴을 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

[0190] 74. 구현예 1 내지 73, 91, 또는 94 중 어느 하나에 있어서, RSV LRTI를 예방하는 단계가 RSV 관련 입원을 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

[0191] 75. 구현예 1 내지 73, 91, 또는 94 중 어느 하나에 있어서, RSV LRTI를 예방하는 단계가 중증의 RSV LRTI를 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

[0192] 76. 구현예 1 내지 73, 91, 또는 94 중 어느 하나에 있어서, RSV LRTI를 예방하는 단계가 매우 중증의 RSV LRTI를 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

[0193] 77. 구현예 1 내지 73, 91, 또는 94 중 어느 하나에 있어서, RSV LRTI를 예방하는 단계가 모든 원인의 LRTI를 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

[0194] 78. 구현예 1 내지 77, 91, 또는 94 중 어느 하나에 있어서, RSV LRTI를 예방하는 단계가 모든 원인의 LRTI 입원을 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

[0195] 79. 단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 유아 또는 소아 대상체에서 매우 중증의 호

흡기 세포융합 바이러스(RSV) 감염을 예방하는 방법으로서, 단일 용량이 5개월 초과 동안 매우 중증의 RSV 감염을 예방하는 데 효과적인, 방법.

[0196] 80. 단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 유아 또는 소아 대상체에서 모든 원인의 하기도 감염(LRTI) 또는 모든 원인의 LRTI 입원을 예방하는 방법으로서, 단일 용량이 5개월 초과 동안 모든 원인의 LRTI 또는 모든 원인의 입원을 예방하는 데 효과적인, 방법.

[0197] 81. 단일 용량의 니르세비맙을 RSV 유행기간 외의 시점에 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 매우 중증의 RSV LRTI의 예방을 필요로 하는 유아 또는 소아 대상체에서 매우 중증의 RSV LRTI를 예방하는 방법으로서, 투여가 년 1회 이하로 발생하는, 방법.

[0198] 82. 구현예 1 내지 81, 91, 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 단일 용량의 니르세비맙이 다음을 포함하는 약제학적 조성물로 제공되는, 방법:

[0199] 100 mg/mL 니르세비맙,

[0200] 30 mM 히스티딘/히스티딘-HCl,

[0201] 80 mM 아르기닌-HCl,

[0202] 120 mM 수크로스, 및

[0203] 0.02% 내지 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 80, pH 6.0.

[0204] 83. 구현예 1 내지 82, 91, 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 단일 용량의 니르세비맙의 양이 대상체에서 12.8 일·mg/mL 초과의 혈청 $AUC_{0-\infty}$을 산출하는 데 효과적인, 방법.

[0205] 84. 구현예 1 내지 83, 91, 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 단일 용량의 니르세비맙의 양이 투여 시 대상체의 RSV 중화 항체(Nab) 수준과 비교하여 투여 후 약 12개월째에 대상체에서 상승된 RSV Nab 수준(*예를 들어*, 5배 초과로 더 높음, 7배 초과로 더 높음)을 산출하는 데 효과적인, 방법.

[0206] 85. 구현예 1 내지 84, 91, 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 단일 용량의 니르세비맙의 양이 RSV 감염이 확인되고 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체의 RSV Nab 수준과 비교하여 투여 후 약 12개월째에 대상체에서 상승된 RSV Nab 수준(*예를 들어*, 3배 초과로 더 높음)을 산출하는 데 효과적인, 방법.

[0207] 86. 구현예 1 내지 85, 91, 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 단일 용량의 니르세비맙의 양이 니르세비맙이 투여되지 않은 대상체의 항생제 사용과 비교하여 대상체의 항생제 사용을 감소시키는 데 효과적인, 방법.

[0208] 87. 구현예 1 내지 86, 91, 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 단일 용량의 니르세비맙이 근육내 또는 피하 투여되는, 방법.

[0209] 88. 대상체의 첫 번째 RSV 유행기간 전에 제1 용량의 니르세비맙을 및 대상체의 두 번째 RSV 유행기간 전에 제2 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, RSV 감염의 발생 위험이 높은 대상체에서 RSV LRTI를 예방하는 방법으로서, 제1 용량의 니르세비맙의 양은

[0210] 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 미만인 경우 50 mg, 및

[0211] 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 이상인 경우 100 mg이고;

[0212] 제2 용량의 니르세비맙의 양은 200 mg인, 방법.

[0213] 89. 다음 단계를 포함하는, 심장 수술을 받는 대상체에서 RSV LRTI를 예방하는, 방법:

[0214] a) 대상체의 첫 번째 RSV 유행기간 전에 제1 용량의 니르세비맙을 투여하는 단계로서,

[0215] i) 제1 용량의 니르세비맙의 양은 제1 용량의 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 미만인 경우 50 mg이거나;

[0216] ii) 제1 용량의 니르세비맙의 양은 제1 용량의 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 이상인 경우 100 mg인, 단계; 및

[0217] b) 심장 수술 후 제2 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계로서,

[0218] i) 제2 용량의 니르세비맙 양은 제2 용량의 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 미만이고 제2 용량이 제1 용량의 투여 후 90일 내에 투여되는 경우 50 mg이거나;

[0219] ii) 제2 용량의 니르세비맙의 양은 제2 용량의 투여 시 대상체가 체중이 5 kg 이상이고 제2 용량이 제1 용량의 투여 후 90일 내에 투여되는 경우 100 mg이거나;

[0220] iii) 제2 용량의 니르세비맙의 양은 제2 용량이 제1 용량의 투여 90일의 초과 후 투여되는 경우 50 mg인, 단계를 포함하고,

[0221] 선택적으로 제2 용량은 대상체가 수술 후 안정되자마자 투여되고, 선택적으로 심장 수술은 심폐 우회술을 사용하는 심장병 수술인, 방법.

[0222] 90. 구현예 1 내지 89, 91, 또는 94 중 어느 하나에 있어서, 니르세비맙의 용량이 출생 시 투여되는, 방법.

[0223] 91. 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 유행기간이 시작하기 전에 단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 유아 또는 소아 대상체에서 RSV 하기도 감염(LRTI)을 예방하는 방법으로서, 단일 용량이 5개월 초과 동안 RSV LRTI를 예방하는 데 효과적인, 방법.

[0224] 92. 구현예 91에 있어서, 대상체에 RSV 유행기간이 시작하기 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 1개월, 약 2개월, 또는 약 3개월 전에 단일 용량의 니르세비맙이 투여되는, 방법.

[0225] 93. 구현예 91 또는 92에 있어서, RSV 유행기간의 시작은 2주의 기간에 걸친 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 역치를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의되고, 역치는 3% 내지 13%이고, 선택적으로 (i) RSV 시험은 PCR 시험이고 역치는 3%이거나 (ii) RSV 시험은 항원 시험이고 역치는 10%인, 방법.

[0226] 94. 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량의 니르세비맙을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 유아 또는 소아 대상체에서 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI)을 예방하는 방법으로서, 단일 용량이 다음 RSV 유행기간에 걸쳐 RSV LRTI를 예방하는 데 효과적인, 방법.

[0227] 95. 구현예 94에 있어서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월 또는 약 7개월 후 단일 용량의 니르세비맙이 투여되는, 방법.

[0228] 96. 구현예 94 또는 95에 있어서, 마지막 RSV 유행기간의 종료는 1주 기간에 걸쳐 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 역치 미만인 첫 번째 주에 의해 정의되고, 역치는 3% 내지 13%이고, 선택적으로 (i) RSV 시험은 PCR 시험이고 역치는 3%이거나 (ii) RSV 시험은 항원 시험이고 역치는 10%인, 방법.

[0229] 97. 구현예 1 내지 96 중 어느 하나의 방법에서 사용하기 위한, 니르세비맙을 포함하는 약제학적 조성물.

[0230] 98. 구현예 1 내지 96 중 어느 하나의 방법에서 사용하기 위한, 약제의 제조에서의 니르세비맙의 용도.

[0231] 99. 구현예 1 내지 96 중 어느 하나의 방법에서 사용하기 위한, 니르세비맙을 포함하는 제조 물품.

[0232] 100. 구현예 99에 있어서, 단일 단위 컨테이너 또는 다중 단위 컨테이너를 포함하며, 각 단위가 약 50 mg, 100 mg, 또는 200 mg의 니르세비맙인, 제조 물품.

[0233] 101. 구현예 99 또는 100에 있어서, 컨테이너가 바이알 또는 사전 충전된 주사기 또는 주사장치인, 제조 물품.

[0234] 102. 유아 또는 소아 대상체에서의 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI)을 예방하는 데 사용하기 위한 단일 용량의 니르세비맙을 포함하는 약제학적 조성물로서, 약제학적 조성물이 RSV 유행기간이 시작하기 전에 대상체에 투여되어야 하며 5개월 초과 동안 RSV LRTI를 예방하는 데 효과적인, 약제학적 조성물.

[0235] 103. 구현예 102에 있어서, RSV 유행기간이 시작하기 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 1개월, 약 2개월, 또는 약 3개월 전에 대상체에 투여되어야 하는 약제학적 조성물.

[0236] 104. 구현예 102 또는 103에 있어서, RSV 유행기간의 시작은 2주의 기간에 걸친 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 역치를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의되고, 역치는 3% 내지 13%이고, 선택적으로 (i) RSV 시험은 PCR 시험이고 역치는 3%이거나 (ii) RSV 시험은 항원 시험이고 역치는 10%인, 약제학적 조성물.

[0237] 105. 유아 또는 소아 대상체에서 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI)을 예방하는 데 사용하기 위한 단일 용량의 니르세비맙을 포함하는 약제학적 조성물로서, 약제학적 조성물은 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 대상체에 투여되어야 하며 다음 RSV 유행기간 전체에 걸쳐 RSV LRTI를 예방하는 데 효과적인, 약제학적 조성물.

[0238] 106. 구현예 105에 있어서, 대상체에 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 1개월,

약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월 또는 약 7개월 후 투여되어야 하는 약제학적 조성물.

[0239] 107. 구현예 105 또는 106에 있어서, 마지막 RSV 유행기간의 종료는 1주 기간에 걸쳐 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 역치 미만인 첫 번째 주에 의해 정의되고, 역치는 3% 내지 13%이고, 선택적으로 (i) RSV 시험은 PCR 시험이고 역치는 3%이거나 (ii) RSV 시험은 항원 시험이고 역치는 10%인, 약제학적 조성물.

[0240] 108. 구현예 102 내지 107 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 RSV 감염의 발생 위험이 높은, 약제학적 조성물.

[0241] 109. 구현예 108에 있어서, 대상체가 재태 연령 29주 미만으로 출생하고/하거나; 만성 폐 질환(CLD), 선천성 심장 질환(CHD), 억제된 면역계, 손상된 면역계, 면역결핍, 신경근 장애, 다운 증후군, 선천성 기도 기형 및/또는 낭성 섬유증을 갖는, 약제학적 조성물.

[0242] 110. 유아 또는 소아 대상체에서 매우 중증의 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 감염을 예방하는 데 사용하기 위한 단일 용량의 니르세비맙을 포함하는 약제학적 조성물로서, 5개월 초과 동안 매우 중증의 RSV 감염을 예방하는 데 효과적인, 약제학적 조성물.

[0243] 111. 유아 또는 소아 대상체에서 모든 원인의 하기도 감염(LRTI) 또는 모든 원인의 LRTI 입원을 예방하는 데 사용하기 위한 단일 용량의 니르세비맙을 포함하는 약제학적 조성물로서, 5개월 초과 동안 모든 원인의 LRTI 또는 모든 원인의 입원을 예방하는 데 효과적인, 약제학적 조성물.

[0244] 112. 유아 또는 소아 대상체에서 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI)을 예방하기 위한 약제의 제조에서 니르세비맙의 용도로서, 약제는 RSV 유행기간의 시작 전에 단일 용량으로 대상체에 투여되어야 하며 5개월 초과 동안 RSV LRTI를 예방하는 데 효과적인, 용도.

[0245] 113. 구현예 112에 있어서, 약제가 RSV 유행기간이 시작하기 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 1개월, 약 2개월, 또는 약 3개월 전에 대상체에 투여되어야 하는, 용도.

[0246] 114. 구현예 112 또는 113에 있어서, RSV 유행기간의 시작은 2주의 기간에 걸친 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 역치를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의되고, 역치는 3% 내지 13%이고, 선택적으로 (i) RSV 시험은 PCR 시험이고 역치는 3%이거나 (ii) RSV 시험은 항원 시험이고 역치는 10%인, 용도.

[0247] 115. 유아 또는 소아 대상체에서 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI)을 예방하기 위한 약제의 제조에서 니르세비맙의 용도로서, 약제는 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 단일 용량으로 대상체에 투여되어야 하며 다음 RSV 유행기간 전체에 걸쳐 RSV LRTI를 예방하는 데 효과적인, 용도.

[0248] 116. 구현예 115에 있어서, 대상체에 약제가 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월 또는 약 7개월 후 투여되어야 하는, 용도.

[0249] 117. 구현예 115 또는 116에 있어서, 마지막 RSV 유행기간의 종료는 1주 기간에 걸쳐 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 역치 미만인 첫 번째 주에 의해 정의되고, 역치는 3% 내지 13%이고, 선택적으로 (i) RSV 시험은 PCR 시험이고 역치는 3%이거나 (ii) RSV 시험은 항원 시험이고 역치는 10%인, 용도.

[0250] 118. 구현예 112 내지 117 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 RSV 감염의 발생 위험이 높은, 용도.

[0251] 119. 구현예 118에 있어서, 대상체가 재태 연령 29주 미만으로 출생하고/하거나; 만성 폐 질환(CLD), 선천성 심장 질환(CHD), 억제된 면역계, 손상된 면역계, 면역결핍, 신경근 장애, 다운 증후군, 선천성 기도 기형 및/또는 낭성 섬유증을 갖는, 약제학적 조성물.

[0252] 120. 유아 또는 소아 대상체에서 매우 중증의 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 감염을 예방하기 위한 약제의 제조에서 니르세비맙의 용도로서, 약제는 단일 용량으로 대상체에 투여되어야 하며 5개월 초과 동안 매우 중증의 RSV 감염을 예방하는 데 효과적인, 용도.

[0253] 121. 유아 또는 소아 대상체에서 모든 원인의 하기도 감염(LRTI) 또는 모든 원인의 LRTI 입원을 예방하기 위한 약제의 제조에서 니르세비맙의 용도로서, 약제가 단일 용량으로 대상체에 투여되어야 하며 5개월 초과 동안 모든 원인의 LRTI 또는 모든 원인의 입원을 예방하는 데 효과적인, 용도.

[0254] 122. 유아 또는 소아 대상체에서 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI)을 예방하는 데 사용하기 위한 단일 용량의 니르세비맙을 포함하는 제조 물품으로서, 단일 용량이 RSV 유행기간이 시작하기 전에 대상체에 투여되어야 하며 5개월 초과 동안 RSV LRTI를 예방하는 데 효과적인, 제조 물품.

[0255] 123. 구현예 122에 있어서, 단일 용량이 RSV 유행기간이 시작하기 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 1개월, 약

2개월, 또는 약 3개월 전에 대상체에 투여되어야 하는, 제조 물품.

[0256] 124. 구현예 122 또는 123에 있어서, RSV 유행기간의 시작은 2주의 기간에 걸친 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 역치를 초과하는 처음 연속 2주에 의해 정의되고, 역치는 3% 내지 13%이고, 선택적으로 (i) RSV 시험은 PCR 시험이고 역치는 3%이거나 (ii) RSV 시험은 항원 시험이고 역치는 10%인, 제조 물품.

[0257] 125. 유아 또는 소아 대상체에서 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI)을 예방하는 데 사용하기 위한 단일 용량의 니르세비맙을 포함하는 제조 물품으로서, 단일 용량이 마지막 RSV 유행기간의 종료 후 대상체에 투여되어야 하며 다음 RSV 유행기간에 걸쳐 RSV LRTI를 예방하는 데 효과적인, 제조 물품.

[0258] 126. 구현예 125에 있어서, 대상체에 단일 용량이 마지막 RSV 유행기간의 종료 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월 또는 약 7개월 후 투여되어야 하는, 제조 물품.

[0259] 127. 구현예 125 또는 126에 있어서, 마지막 RSV 유행기간의 종료는 1주 기간에 걸쳐 양성 RSV 시험의 평균 백분율이 역치 미만인 첫 번째 주에 의해 정의되고, 역치는 3% 내지 13%이고, 선택적으로 (i) RSV 시험은 PCR 시험이고 역치는 3%이거나 (ii) RSV 시험은 항원 시험이고 역치는 10%인, 제조 물품.

[0260] 128. 구현예 122 내지 127 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 RSV 감염의 발생 위험이 높은, 제조 물품.

[0261] 129. 구현예 128에 있어서, 대상체가 재태 연령 29주 미만으로 출생하고/하거나; 만성 폐 질환(CLD), 선천성 심장 질환(CHD), 억제된 면역계, 손상된 면역계, 면역결핍, 신경근 장애, 다운 증후군, 선천성 기도 기형 및/또는 낭성 섬유증을 갖는, 제조 물품.

[0262] 130. 유아 또는 소아 대상체에서 매우 중증의 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 감염을 예방하는 데 사용하기 위한 단일 용량의 니르세비맙을 포함하는 제조 물품으로서, 단일 용량이 5개월 초과 동안 매우 중증의 RSV 감염을 예방하는 데 효과적인, 제조 물품.

[0263] 131. 유아 또는 소아 대상체에서 모든 원인의 하기도 감염(LRTI) 또는 모든 원인의 LRTI 입원을 예방하는 데 사용하기 위한 단일 용량의 니르세비맙을 포함하는 제조 물품으로서, 단일 용량이 5개월 초과 동안 모든 원인의 LRTI 또는 모든 원인의 입원을 예방하는 데 효과적인, 제조 물품.

[0264] 실시예

[0265] **실시예 1: 건강한 후기 조산아 및 만삭아에서 호흡기 세포융합 바이러스에 대한 니르세비맙의 안전성 및 유효성**

[0266] 이 실시예는 건강한 후기 조산아 및 만삭아에서 RSV에 대한 니르세비맙의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 3상, 무작위화, 이중 맹검, 위약 대조 연구에 대한 임상 시험 프로토콜을 기재한다. 이는 니르세비맙이 이의 첫 번째 RSV 유행기간에 진입하는 건강한 유아에서 의학적으로 진료된 RSV 확인 LRTI를 예방할 것인지를 결정하기 위한 단일 용량 연구이다(**도 1**).

[0267] ***1차 목적 및 관련 종점***

[0268] 1차 목적은 GA 35주 0일 이상이고 이의 첫 번째 RSV 유행기간에 진입하는 유아에 단일 고정 근육내(IM) 용량으로 투여될 때, 투여 후 150일에 걸쳐 위약과 비교하여, 역전사효소-중합효소 연쇄 반응(RT-PCR) 확인 RSV로 인한 의학적으로 진료된 LRTI를 줄이는 데 있어서의 니르세비맙의 유효성을 평가하는 것이다. 1차 유효성에 대한 종점은 투약 후 150일에 걸쳐(즉, 5개월의 RSV 유행기간 동안) RT-PCR 확인 RSV로 인한 의학적으로 진료된 LRTI(입원환자 및 외래환자)의 발생률이다. RT-PCR에 의한 RSV 검출 후, RSV A 및 RSV B 하위유형을 동시대 RSV A 및 RSV B 참조 균주와 비교하여 모든 RSV 양성 단리주/샘플로부터의 성숙 F 단백질에서 서열 변화의 유전형 분석에 의해 결정할 것이다. 1차 종점에 대한 의학적으로 진료된 RSV LRTI의 케이스의 정의를 아래 **표 1**에 제공한다(각 열로부터 하나의 항목이 RSV LRTI의 케이스 정의를 충족하기 위해 필요함). 1차 종점의 하위그룹 분석은 반구, 무작위화 시 연령, 성별, 인종, 체중 및 재태 연령에 따라 사전 특정하였다.

[0269] [표 1] RSV LRTI의 케이스 정의를 위해 평가할 요소

RSV	하기도	의학적 유의성 임상적 중증도의 객관적 척도 (1개 이상을 가져야 함)
RSV PCR 양성	1건 이상의 문서화된 신체 검사 소견 LRT에 대한 편재: • 수포음 • 나음 • 악설음 • 천명음	증가된 호흡률[a]
		실내 공기에서 저산소증: • 1800 m 이하에서 O_2 <95% • 1800 m 초과에서 O_2 <92%
		중증의 호흡기 질환의 임상적 징후: • 신규 발병 무호흡증 • 수축 • 그렁거림 • 코 벌렁임 • 급성 저산소증 또는 환기 부전 • IV 수화를 필요로 하는 호흡 곤란으로 인한 탈수 • 늑간, 늑하 또는 심실상 수축

[0270]

[0271] [a] 2개월령 미만의 경우 분당 60회 이상의 호흡; 2개월령 내지 6개월령의 경우 분당 50회 이상의 호흡, 6개월령 내지 24개월령의 경우 분당 40회 이상의 호흡. LRT, 하기도; IV, 정맥내; PCR, 중합효소 연쇄 반응. 문헌 [Villafana et al., *Expert Rev Vac.*(2017) 16:1-13]을 참고한다.

[0272] ***2차 목적 및 종점***

[0273] 유효성

[0274] 2차 목적은 위약과 비교하여 RT-PCR 확인 RSV로 인한 입원을 줄이는 데 있어서 니르세비맙의 유효성을 평가하는 것이다. 2차 유효성에 대한 관련 종점은 같은 기간 동안 이 질병으로 인한 입원 발생률이다. 모든 케이스를 실시간 RT-PCR을 사용한 RSV의 중앙 실험실 시험에 의해 확인하였다.

[0275] 안전성

[0276] 또 다른 2차 목적은 위약과 비교하여 단일 고정 IM 용량으로 투여될 때 니르세비맙의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다. 관련 종점은 치료 유발 이상 사례(TEAE), 치료 유발 중증 이상 사례(TESAE), 특별 관심 이상 사례(AESI), 및 신규 발병 만성 질환(NOCD)의 발생에 의해 평가되는 니르세비맙의 안전성 및 내약성이다.

[0277] 약동학(PK)

[0278] 또 다른 2차 목적은 니르세비맙의 단일 용량 혈청 농도를 평가하는 것이다. 관련 종점은 니르세비맙 혈청 농도 및 추정 PK 매개변수(겉보기 제거율 및 $AUC_{0-\infty}$)의 요약이다. 니르세비맙의 약동학을 문헌[Domachowske et al., *Pediatr Infect Dis J.*(2018) 37:886-92]에 이전에 기재된 바와 같이 결정하였다.

[0279] 항약물 항체

[0280] 또 다른 2차 목적은 혈청 내 니르세비맙에 대한 항약물 항체(ADA) 반응을 평가하는 것이다. 관련 종점은 혈청 내 니르세비맙에 대한 ADA의 발생률이다. 양성 항 니르세비맙 항체 반응을 이전에 기재된 바와 같이 50 이상의 역가로 정의하였다(Griffin et al., *N Engl J Med.*(2020) 383:415-25; Domachowske, *상기문헌*).

[0281] ***탐색 목적 및 종점***

[0282] 의료 자원 활용 및 간병인 부담

[0283] 탐색 목적은 위약 수령체와 비교하여 니르세비맙 수령체에 대한 의료 자원 활용 및 간병인 부담을 평가하는 것이다. 관련 종점은 다음과 같다:

[0284] - 의료 자원 활용 규모: 예를 들어, 병원 및 중환자실 입원 건수 및 체류 지속기간; 호흡 지지 및 보충 산소을 필요로 하는 대상체 수 및 사용 지속기간; 외래환자 방문 횟수 및 유형(예를 들어, 응급실, 긴급 진료, 외래 진료소); 및 처방 의약품 및 일반(over-the-counter) 의약품의 수 및 사용 지속기간; 및

[0285] - RT-PCR 확인 RSV에 의해 유발된 의학적으로 진료된 LRTI를 갖는 대상체에 대한 간병인 부담: 간병인의 근무일 결석; 및 대상체의 주간 보육 부재.

[0286] RSV 중화 항체

[0287] 또 다른 탐색 목적은 모체 RSV 중화 항체 수준 및 위약 그룹에서 감염 후 유발된 수준과 비교하여 단일 용량의 니르세비맙에 의해 제공된 혈청 내 항 RSV 중화 항체 수준을 결정하는 것이다. 관련 종점은 위약 수령체와 비교하여 니르세비맙 수령체에 대한 혈청 내 항 RSV 중화 항체 수준(IU/mL)이다.

[0288] RSV 혈청학

[0289] 또 다른 탐색 목적은 상이한 RSV 단백질에 대한 혈청 반응을 측정함으로써 RSV에 대한 노출을 평가하는 것이다. 관련 종점은 다음과 같다:

[0290] - 상이한 시점에서 RSV F 전, F 후, Ga, Gb 및 N에 대한 항체 수준; 및

[0291] - RSV에 대한 노출을 나타내는 항체 수준의 변화(혈청 반응).

[0292] RSV 내성 모니터링

[0293] 또 다른 탐색 목적은 유전형 및 표현형 분석을 통해 니르세비맙에 대한 내성을 특성규명하는 것이다. 관련 종점은 유전형 분석 및 니르세비맙에 의한 중화에 대한 RSV 변이체의 감수성이다.

[0294] 제151일 후 RSV LRTI

[0295] 또 다른 탐색 목적은 제151일 후 위약과 비교하여 RT-PCR 확인 RSV로 인한 의학적으로 진료된 LRTI의 발생률을 평가하는 것이다. 관련 종점은 제152일부터 제361일까지 RT-PCR 확인 RSV로 인한 의학적으로 진료된 LRTI(입원환자 및 외래환자)의 발생률이다.

[0296] ***연구 설계***

[0297] 이 연구는 니르세비맙이 이의 첫 번째 RSV 유행기간에 진입하는 건강한 유아에서 의학적으로 진료된 RSV 확인 LRTI를 예방할 것인지를 결정하는 것이다. 등록될 집단은 미국 소아과 학회(AAP) 또는 다른 현지 또는 국가 지침에 기반하여 RSV 예방을 수여받지 않을 GA 35주 0일 이상으로 출생하고 이의 첫 번째 RSV 유행기간에 진입하는 건강한 후기 조산아 및 만삭아이다. 간단히 말하면, 대략 총 3,000명의 유아가 등록될 것이다. 대상체는 단일 IM 용량의 니르세비맙(N = 2,000) 또는 위약(N = 1,000)을 수여받도록 2:1 비율로 무작위로 배정될 것이다. 니르세비맙 용량 수준을 투약 시 체중별로 계층화할 것이다:체중이 5 kg 미만인 유아의 경우 50 mg 니르세비맙 또는 체중이 5 kg 이상인 유아의 경우 100 mg 니르세비맙. 위약 그룹의 대상체는 상응하는 부피의 일반 식염수, 즉 체중이 5 kg 미만인 경우 0.5 mL 또는 체중이 5 kg 이상인 경우 1.0 mL를 수여받을 것이다. 무작위화는 반구(북반구(NH), 남반구(SH)) 및 무작위화 시 대상체 연령(3개월령 이하, 3개월령 초과 6개월령 이하, 6개월령 초과)별로 계층화할 것이다. 6개월령 초과 유아의 등록은 대략 500명으로 제한할 것이다.

[0298] 연구는 2개의 코호트를 포함할 것이다: 대략 총 3,000명의 대상체에 있어서 1차 코호트(N = 약 1,500) 및 보완적 안전성 코호트(이하 안전성 코호트로 지칭됨, N = 약 1,500). 1차 코호트는 2019년부터 NH의 150개 현장(20개국), 및 2020년부터 SH의 10개 현장(1개국)에 걸쳐 등록된 참가자를 포함하였다. 안전성 코호트는 NH2020 등록 유행기간 후에 등록된 대상체를 포함할 것이다. 코로나바이러스 질환 2019(COVID-19) 범유행 관련 조치로 인해 RSV의 순환이 크게 감소된 점을 감안할 때, 1차 코호트에 대한 1차 분석에서 수행된 유효성 분석은 니르세비맙의 유효성을 평가하는 것을 목적으로 할 것이다.

[0299] 모든 대상체를 투약 후 대략 510일 동안 추적관찰할 것이다. 대상체를 LRTI에 대한 연구에 걸쳐 모니터링할 것이다. 호흡기 병에 대해(입원환자 또는 외래환자 설정에서)

[0300] 의학적 진료를 구하는 모든 대상체를 LRTI의 발생에 대해 평가할 것이다. LRTI 진단이 없더라도, LRTI를 갖는

것으로 확인된 모든 대상체 및 호흡기 감염에 대해 입원을 필요로 하는 모든 대상체는 호흡기 샘플을 얻고 호흡기 평가 양식을 작성해야 한다. 이러한 모든 사례에 대해(LRTI의 프로토콜 정의를 충족하지 않는 사례도) 샘플을 수집해야 한다. 호흡기 감염(즉, 상기도 또는 하기도)에 대해 1차 입원한 또는 입원 동안 호흡기 악화를 갖는 대상체 또는 하기도 호흡기 병에 대해 외래환자 의학적 진료(ER 방문 포함)를 원하는 대상체를 호흡기 분비물의 중앙 실험실 진단 시험에 의해 LRTI 및 RSV의 존재에 대해 임상적으로 평가할 것이다.

[0301] LRTI의 임상적 평가 외에도, 의학적으로 진료된 프로토콜 정의 LRTI의 결정을 위한 객관적 기준을 사용하는 프로토콜 정의가 존재한다(**표 1** 참고).

[0302] RSV에 대한 시험은 미국 식품의약청(FDA) 승인을 받고 유럽 적합성 인증을 받은 시험관내 진단 실시간 RT-PCR 검정(Lyra RSV + 인간 메타뉴모바이러스[hMPV] 검정; Quidel Corporation, 샌디에고, 캘리포니아)을 중심적으로 사용하여 수행할 것이다. RSV LRTI의 진단은 중앙 실험실 RT-PCR에 의한 RSV에 대해 양성인 호흡기 샘플을 갖는 것을 필요로 한다.

[0303] 이 연구를 여러 유행기간에 걸쳐 RSV 케이스를 더 잘 특성규명하기 위해 5개의 호흡기 바이러스 유행기간(3개의 북반구(NH) 및 2개의 남반구(SH) 유행기간)에 걸쳐 수행할 것이다.

[0304] 약동학(PK) 및 항약물 항체(ADA)에 대한 혈액 샘플은 스크리닝 시 또는 제1일 투약 전, 제31일, 제151일 및 제361일에, 그리고 호흡기 감염으로 입원한 대상체로부터는 제361일에 걸쳐 수집할 것이다. 일본에서는, 제15일 방문을 혈액 샘플 수집(실험실 매개변수)을 위한 제8일 방문으로 대체할 것이다. 혈액 샘플을 또한 일본에서 제31일 및 제151일 방문에서 수집할 것이다. 유럽에서는, 채혈량을 제한하기 위해 RSV 혈청학에 대한 제31일 평가를 제거할 것이다. 안전성 평가를 제361일에 걸쳐 수행할 것이다. 용량 수준을 투약 시점의 체중별로 계층화할 것이다.

[0305] ***포함 기준***

[0306] 대상체는 하기 기준을 모두 충족해야 한다:

[0307] - 생후 1년차이고 GA 35주 0일 이상으로 출생한 건강한 유아(다른 위험 요인이 없는 낭성 섬유증 또는 다운 증후군과 같은 기저 병을 갖는 유아는 적격임);

[0308] - 스크리닝 시 이의 첫 번째 RSV 유행기간에 진입하는 유아;

[0309] - 대상체가 연구 약물의 수령 후 17개월이 되는 추적관찰 기간을 완료할 수있다.

[0310] ***제외 기준***

[0311] 하기 중 임의의 것은 대상체를 연구 참여에서 제외시킬 것이다:

[0312] - 상업용 팔리비주맙을 수령하기 위한 국가 또는 다른 현지 기준을 충족한다;

[0313] - 무작위화 전 7일 내의 임의의 발열(경로에 관계없이 100.4°F 이상(38.0℃ 이상)) 또는 급성 병;

[0314] - 임의의 LRTI 이력 또는 무작위화 전 또는 당시 활성 LRTI;

[0315] - 알려진 RSV 감염 이력 또는 무작위화 전 또는 당시 활성 RSV 감염;

[0316] - 다음을 제외하고 무작위화 전 7일 내의 임의의 약물 치료법(만성 또는 기타) 또는 연구 동안의 예상되는 수령: a) 종합비타민 및 철분; b) 연구자의 판단에 따라 허용할 수 있는 일반 아동기 증상의 전신 치료를 위한 일반(OTC) 의약품(예를 들어, 진통제)의 빈번하지 않은 사용;

[0317] - 스테로이드를 포함하는 면역억제제의 임의의 현재 또는 예상되는 수령(연구자의 판단에 따른 국소 스테로이드의 사용 제외);

[0318] - 혈액, 혈액 제품 또는 면역글로불린 제품의 수령 이력 또는 연구 지속기간에 걸쳐 예상되는 수령;

[0319] - 임의의 연구 약물의 수령;

[0320] - 알려진 신장 손상;

[0321] - 알려지거나 의심되는 활성 또는 만성 간염 감염을 포함하는 알려진 간 기능부전;

[0322] - CLD/기관지폐 이형성증 이력;

[0323] - 임상적으로 유의한 기도의 선천성 기형;

[0324] - 만성 발작 또는 진행성 또는 불안정성 신경학적 장애;

[0325] - 합병증이 없는 CHD(예를 들어, 동맥관 개존증, 작은 중격 결손)를 갖는 아동을 제외한 CHD;

[0326] - 의심되거나 실제 생명을 위협하는 급성 사례의 이전 이력;

[0327] - 인간 면역결핍 바이러스(HIV)를 포함하는 알려진 면역결핍;

[0328] - (아동이 감염되지 않은 것으로 증명되지 않은 한) HIV 감염을 갖는 모체;

[0329] - 면역글로불린 제품을 포함하는 임의의 알려진 알레르기 또는 알레르기 반응 이력;

[0330] - 팔리비주맙 또는 다른 RSV mAb 또는 모체 RSV 백신접종을 포함하는 임의의 RSV 백신의 수령;

[0331] - 임의의 모노클로날 또는 폴리클로날 항체(예를 들어, B형 간염 면역글로불린, IV 면역글로불린)의 수령;

[0332] - 연구자의 의견으로, 연구 제품의 평가 또는 대상체 안전성 또는 연구 결과의 해석을 방해할 임의의 질병; 또는

[0333] - 또 다른 중재 연구의 동시 등록.

[0334] ***통계적 방법***

[0335] 일반 고려사항

[0336] 2개의 연구 코호트: 1차 코호트 및 안전성 코호트가 있을 것이다. 1차 코호트는 NH2019, SH2020 및 NH2020 등록 유행기간으로부터의 대상체를 포함할 것이다(COVID-19 범유행의 영향으로 인해 NH2020로부터 1명의 대상체가 등록한 후 등록이 일시 중지됨). 안전성 코호트는 NH2020 등록 유행기간 후에 등록된 대상체를 포함할 것이다. 치료 의향(ITT) 집단은 무작위화된 모든 대상체로 정의된다. 대상체를 이의 무작위화된 치료에 해당하는 치료 그룹에 포함할 것이다. 안전성을 제외한 모든 분석을 달리 특정되지 않는 한, ITT 집단에 대해 수행할 것이다. ITT 집단 및 1차 코호트로부터의 대상체는 ITT 집단 1(ITT1)일 것이다. ITT 집단 및 안전성 코호트로부터의 대상체는 ITT 집단 2(ITT2)일 것이다.

[0337] 치료 받은(As-treated) 집단은 무작위화되고 임의의 양의 연구 제품을 수여받은 모든 대상체를 포함할 것이다. 대상체를 실제로 제공받은 치료에 해당하는 치료 그룹에 포함할 것이다. 모든 안전성 분석은 치료 받은 집단에 대해 수행할 것이다. 치료 받은 집단 및 1차 코호트로부터의 대상체는 치료 받은 집단 1(AT1)일 것이다. 치료 받은 집단 및 안전성 코호트로부터의 대상체는 치료 받은 집단 2(AT2)일 것이다.

[0338] 통계적 분석

[0339] 이러한 연구를 위한 3개의 계획된 분석: 1차 분석, 안전성 분석, 및 최종 분석이 있다. 유효성 분석을 치료 의향 집단(모든 무작위화된 참가자)에서 수행할 것이며 안전성 분석은 치료 받은 집단(임의의 연구 제품을 수여받은 참가자)에 기반할 것이다. 3000명의 참가자의 샘플 크기를 안전성 데이터베이스 고려사항에 대해 선택하였으며 1차 유효성 종점에 대해 99% 초과의 검정력을 제공했다. 1차 유효성 분석을 위한 대략 1,500명의 참가자의 샘플 크기는 위약 그룹에서, 8%의 사례 비율의 가정 하에, 0.05의 양측 유의성 수준에서 70% 상대 위험 감소를 검출하는 99% 이상의 검정력을 갖는다.

[0340] 1차 분석을 1차 코호트로부터의 모든 무작위화된 대상체(NH2020 유행기간에 등록된 1명의 대상체 제외)를 제361일에 걸쳐 추적관찰한 후에 수행할 것이며, 유효성을 평가하기 위해 연구가 설계된 1차 분석일 것이다. 1차 분석을 위해, 적어도 제361일에 걸쳐 1차 코호트에 대해 수집된 모든 유효성, 약동학(PK), ADA 및 안전성 데이터를 분석할 것이다. 안전성 분석을 안전성 코호트로부터의 모든 대상체를 제151일에 걸쳐 추적관찰했을 때 수행할 것이다. 안전성 분석을 위해, 1차 코호트에 기반한 1차 분석 동안 수행된 분석 외에도, 안전성 코호트에 대해 수집된 모든 이용 가능한 유효성, PK, ADA, RSV 중화 항체, RSV 혈청학 및 안전성 데이터를 분석할 것이다(안전성 코호트에 대해 수집된 유효성 데이터에 대한 서술 요약만 제공할 것임). 최종 분석을 모든 대상체가 연구의 마지막 방문을 완료했을 때(즉, 제511일) 수행할 것이다. COVID-19 범유행 관련 조치로 인해 RSV의 순환이 크게 감소된 점을 감안할 때, 1차 코호트에 대한 1차 분석에서 수행된 유효성 분석은 연구 집단에서 니르세비맙의 유효성을 평가하는 것을 목적으로 할 것이다.

[0341] 안전성 코호트에 대해서도 유효성 데이터를 수집할 것이지만, 서술 요약만 제공할 것이며 안전성 코호트로부터

의 유효성 데이터를 1차 코호트로부터의 유효성 데이터와 통합하려는 의도는 없다. 1차 및 안전성 코호트 둘 모두 개별적으로 및 조합하여, 니르세비맙의 안전성을 평가하는 것을 목적으로 할 것이다.

[0342] 투약 후 150일에 걸쳐 추적관찰되지 않은 RSV LRTI를 갖지 않는 참가자의 경우, 이의 사례 상태를 누락된 것으로 간주하고 반복적 귀속으로, 위약 그룹에서 관찰된 사례 비율과 귀속시킬 것이다.

[0343] 1차 유효성 분석

[0344] 5개월의 RSV 유행기간 동안 RSV LRTI(입원환자 및 외래환자)의 발생률은 RSV 시험 결과(RT-PCR을 통해 중앙에서 수행됨) 및 객관적인 임상적 LRTI 기준에 기반할 것이며 치료 그룹별로 제시할 것이다. 여러 의학적으로 진료된 RSV LRTI 사례를 갖는 대상체의 경우, 첫 번째 발생만 1차 분석에서 사용할 것이다.

[0345] 1차 종점의 1차 유효성 분석을 ITT1에서 수행할 것이다. 투약 후 150일에 걸쳐 발생하는 RSV LRTI가 1차 유효성 분석에 기여할 것이다. 의학적으로 진료된 RSV LRTI를 갖지 않고 투약 후 150일에 걸쳐 추적관찰되지 않은 대상체의 경우, 이의 사례 상태를 관찰된 위약 RSV LRTI 비율을 다중 귀속 기술을 사용하는 계층화 요인에 조건부로 가정하여 귀속시킬 것이며, 이를 SAP에 기재할 것이다. 강력한 분산을 갖는 포아송 회귀 모델을 1차 유효성 분석 모델로 사용하여 치료 그룹, 무작위화 시 연령(즉, 3개월령 이하, 3개월령 초과 6개월령 이하, 6개월령 초과), 및 이분형 온도 반구(NH 및 SH)를 공변량으로 포함하여 니르세비맙과 위약 간의 의학적으로 진료된 RSV LRTI의 발생률을 비교할 것이다. 또한 상대 위험에 대한 양측 p-값 및 해당 양측 95% 신뢰도 구간(CI)을 모델로부터 제공할 것이다. RRR은(1 - Pn /Ps)로 정의하며, Pn은 니르세비맙 그룹에서의 투약 후 150일에 걸친 RSV LRTI의 발생률이고, Ps는 모델에 의해 생성된 위약 그룹에서의 투약 후 150일에 걸친 RSV LRTI의 발생률이다. 양측 p-값이 0.05 이하인 경우, 통계적 유의성을 달성할 것이다.

[0346] 1차 분석을 위한 데이터베이스 잠금 전 맹검처리된 데이터 검토 동안, 알려진 수렴 또는 추정 문제를 유발할, 1차 코호트에서 SH에 대한 투약 후 150일에 걸쳐 의학적으로 진료된 RSV LRTI 사례(incidence)가 발생하지 않았기 때문에 전체 모델로부터의 계층화 요인인 반구를 제외하기로 결정했다. 해당 모델로부터의 반구를 제외할, 1차 유효성 종점에 대한 다른 분석에도 유사한 고려사항을 적용한다.

[0347] 1차 종점에 대한 추가 분석

[0348] 무작위화 시 연령 그룹별로 계층화된(즉, 3개월령 이하, 3개월령 초과 6개월령 이하, 6개월령 초과) 코크란-맨텔-핸젤 접근법을 사용하여 1차 종점에 대한 2차 분석으로서 치료 그룹 간 투약 후 150일에 걸친 RSV LRTI의 발생률을 비교할 것이다. 추가 분석을 ITT1에서 수행할 것이다. 또한, 제1 RSV LRTI까지의 시간을 평가하는 사건-시간 분석을 보충 분석으로 수행할 수 있다. 분석은 또한 중앙 실험실 또는 현지 실험실로부터의 결과를 사용하여, 모든 RSV 양성 LRTI 종점을 포함할 수 있다. 누락 데이터(즉, 조기 중단 및 중단 전 RSV LRTI 없음)를 취급하기 위한 상이한 접근법을 보충 분석을 위해 고려할 수 있다. 추가 분석을 수행하여 유효성 추적관찰 지속기간을 조정하고 하위그룹 내의 유효성을 평가할 수 있다. 이러한 분석을 SAP에 기재할 것이다. 투약 후 150일에 걸쳐 의학적으로 진료된 RSV LRTI의 발생률을 또한 ITT2에 대해 치료 그룹별로 요약할 것이다.

[0349] 2차 종점 분석

[0350] 유효성 분석을 위해, 투약 후 150일에 걸쳐 RSV LRTI 입원의 발생률을 치료 그룹별로 제시할 것이다. 1차 유효성 종점에 대해 위에서 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 ITT1에 대해 RSV LRTI 입원에 대한 유효성을 평가할 것이다. 투약 후 150일에 걸쳐 RSV LRTI 입원의 발생률을 또한 ITT2에 대해 치료 그룹별로 요약할 것이다.

[0351] 위에서 기재된 바와 같이, 1차 종점의 분석을 강력한 분산을 갖는 포아송 회귀 모델을 사용하여 수행할 것이다. 전체적 I형 오류를 제어하기 위해, 위계 접근법을 사용할 것이다. 2차 종점을 1차 종점에 대한 통계적 유의성을 나타낸 경우에만 시험할 것이다. 즉, 1차 유효성 종점에 대한 치료 효과를 양측 0.05의 유의성 수준에서 실증하는 경우에만 2차 가설을 0.05의 유의성 수준에서 시험할 것이다. 이를 통해 전체적 I형 오류를 0.05로 제어한다. 따라서 추가 다중도 조정은 필요하지 않다.

[0352] 안전성 분석을 위해, 이는 전체 치료 받은 집단, AT1 및 AT2에 대해 수행할 것이다. 니르세비맙의 안전성을 주로 TEAE 및 TESAE의 발생에 의해 평가할 것이다. 이상 사례를 소아 평가에 적용 가능한 미국 국립 암 연구소의 이상 사례에 대한 공통 용어 기준의 최신 버전에 따라 등급평가할 것이다. 이상 사례를 규제 활동에 대한 의학 사전에 의해 코드화할 것이며, 유형, 발생률, 중증도 및 연구 제품과의 관계를 치료 그룹별로 요약할 것이다. 다른 안전성 평가는 다음을 포함할 것이다: (1) 연구 제품 투여 후 과민증(아나필락시스 포함), 혈소판 감소증 및 면역 복합 질환(예를 들어, 혈관염, 심내막염, 신경염, 사구체신염)의 표적화된 AE를 포함하기 위한 AESI의

발생; 및 (2) 연구 제품 투여 후 NOCD의 발생.

[0353] PK 분석을 위해, 단일 용량의 니르세비맙 후, 개별 니르세비맙 혈청 농도 데이터를 서술 통계와 함께 치료 그룹별로 표로 작성할 것이다. PK 매개변수, 예를 들어, C_{max}, AUC, 겉보기 제거율 및 최종 반감기를 데이터가 허용하는 경우, 비구획 분석을 사용하여 추정할 것이다.

[0354] ADA 분석을 위해, 니르세비맙에 대한 ADA의 발생률을 치료 그룹별로 ADA 양성인 대상체의 수 및 백분율에 의해 평가하고 요약할 것이다. ADA 역가는 상이한 시점에서 대상체별로 나열할 것이다. PK, 유효성, TEAE 및 TESAE와의 연관성에 대한 ADA의 영향을 평가할 것이다. 이들 요약을 달리 특정되지 않는 한, 전체 치료 받은 집단, AT1 및 AT2에 대해 수행할 것이다.

[0355] 탐색 종점 분석

[0356] 의료 자원 활용(HRU) 및 간병인 부담의 분석을 위해, HRU의 규모(예를 들어, 병원 및 ICU 입원 건수 및 체류 지속기간; 호흡 지지 및 보충 산소을 필요로 하는 대상체 수 및 사용 지속기간; 외래환자 방문 횟수 및 유형(예를 들어, 응급실, 긴급 진료, 외래 진료소; 처방 의약품 및 일반 의약품 수 및 사용 지속기간)을 전체적으로 치료 그룹별로, 그리고 하기 하위그룹에 대해 요약할 것이다: 적어도 하나의 RT-PCR 확인 RSV에 의해 유발된 의학적으로 진료된 LRTI를 갖는 대상체, RSV로 인해 유발되지 않은 의학적으로 진료된 LRTI를 갖는 대상체, 및 RSV 상태에 따라 추가로 분류될 수 있는 프로토콜로 정의되지 않은 LRTI를 갖는 대상체. 이러한 요약을 ITT1 및 ITT2에서(데이터가 허용하는 경우) 수행할 것이다.

[0357] RT-PCR 확인 RSV에 의해 유발된 의학적으로 진료된 LRTI를 갖는 대상체에 대한 간병인 부담(예를 들어, 간병인의 근무일 결석, 대상체의 주간 보육 부재)을 (데이터가 허용하는 경우) ITT1 및 ITT2에 대한 치료 그룹별로 요약할 것이다.

[0358] RSV 중화 항체 및 RSV 혈청학

[0359] 니르세비맙에 의해 제공되는 RSV 중화 항체 수준의 분석을 위해, 니르세비맙을 모체 RSV 중화 항체 수준 및 위약 그룹에서 감염 후 유발된 수준과 비교할 것이다. RSV 혈청 반응을 위약 및 니르세비맙 그룹에서의 RSV 노출의 척도로 평가할 것이다.

[0360] 니르세비맙에 대한 RSV 내성 모니터링

[0361] 전체 길이 성숙 F 단백질의 유전형 분석을 Quidel Corporation에서 제조된 Lyra RSV + hMPV 실시간 RT-PCR 검정을 사용하여 중심적으로 확인된 모든 RSV 양성 단리주에 대해 수행할 것이다. RSV 유전형 분석을 동시대 RSV A 및 RSV B 참조 균주와 비교하여 성숙 F 단백질 서열의 아미노산 변화를 보고할 것이다. 표현형 분석은 실험실 유래 참조 바이러스와 비교하여 니르세비맙 및 팔리비주맙 중화에 대한 조작된 재조합 RSV 변이체의 감수성의 변화를 보고할 것이다.

[0362] 제152일부터 제361일까지 발생한 RSV LRTI

[0363] 제152일부터 제361일까지 의학적으로 진료된 RSV LRTI(입원환자 및 외래환자)의 발생률을 RSV 시험 결과(RT-PCR을 통해 중앙에서 수행됨) 및 객관적인 임상적 LRTI 기준에 기반할 것이며 ITT1 및 ITT2에서 치료 그룹별로 요약할 것이다.

[0364] **실시예 2: 니르세비맙이 호흡기 세포융합 바이러스에 대해 건강한 후기 조산아 및 만삭아를 보호함**

[0365] 이 실시예는 이의 첫 번째 RSV 유행기간에 진입하는 건강한 후기 조산아 및 만삭아에서의 의학적으로 진료된 RSV 확인 LRTI에 대해 단일 용량의 니르세비맙의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제3상, 무작위화, 이중 맹검, 위약 대조 연구로부터의 결과를 기재한다.

[0366] 이 연구에서, 유아(재태 연령 35주 이상)를 RSV 유행기간의 시작 시 니르세비맙 또는 위약의 단회 근육내 주사를 제공받도록 2:1로 무작위화했다. 1차 유효성 종점은 150일에 걸쳐 의학적으로 진료된 RSV LRTI의 발생률이었고; 2차 종점은 150일에 걸친 RSV 관련 입원의 발생률이었다. 이 연구의 결과는 RSV 유행기간 전에 투여된 단일 용량의 니르세비맙이 의학적으로 진료된 RSV LRTI로부터 건강한 후기 조산아 및 만삭아를 보호했음을 나타낸다. 중요하게는, 해당 결과는 놀랍게도 단일 용량의 니르세비맙의 보호 효과가 5개월 초과, 많게는 12개월 동안 지속되었음을 나타낸다. 따라서, RSV 유행기간 내에 제공되건 외에 제공되건, 단일 용량의 니르세비맙은 적어도 한 번의 5개월 RSV 유행기간 동안(예를 들어, 두 번의 RSV 유행기간 동안) RSV 감염에 대해 보호하기에 충분하다. 따라서, 단일 용량의 니르세비맙에 의해 제공되는 연장된 보호 기간은 RSV 유행기간 외에 출생한 대상체,

중단된 RSV 유행기간을 경험하는 대상체 및/또는 5개월 초과의(예를 들어, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 10개월) RSV 유행기간을 경험하는 대상체를 보호할 수 있다.

[0367] ***방법***

[0368] 임상 시험을 상기 실시예 1에 제시된 프로토콜에 따라 수행하였다. 추가 상세사항은 하기와 같다.

[0369] 참가자

[0370] 후기 조산 또는 만삭(출생 시 재태 연령 35주 0일 이상)으로 출생하고, 1세 이하이고, 이의 첫 번째 RSV 유행기간에 진입하는 건강한 유아는 참가에 적격이었다. 상업용 팔리비주맙을 제공받기 위한 국가 또는 다른 현지 기준을 충족하거나, 무작위화 전 7일 내에 임의의 발열 또는 급성 병을 가졌거나, 무작위화 전 또는 당시 RSV 감염을 가졌던 경우, 잠재적 참가자를 제외하였다.

[0371] 시험 설계

[0372] 참가자를 50 mg 또는 100 mg(투약 시 각각 5 kg 미만 또는 5 kg 이상인 경우)의 니르세비맙 또는 식염수 위약의 1회 근육내 주사를 제공받기 위해 2:1로 무작위화하였다. 무작위화는 반구(북반구 또는 남반구) 및 연령(3개월령 이하, 3개월령 초과 6개월령 이하, 또는 6개월령 초과)별로 계층화하였다. 의학적으로 진료된 호흡기 병을 연구 전체에 걸쳐 기록하였다. 1차 코호트는 2019년부터 북반구 150개 현장(20개국), 및 2020년부터 남반구 10개 현장(1개국)에 등록된 참가자를 포함하였다. 또한 **도 1**을 *참고한다*.

[0373] 종점

[0374] 1차 유효성 종점은 니르세비맙 또는 위약의 투여 후 150일에 걸쳐 의학적으로 진료된 RSV LRTI의 발생률이었고; 2차 유효성 종점은 같은 기간 동안 이 질병으로 인한 입원의 발생률이었다. 모든 케이스를 실시간 역전사효소-중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)을 사용하는 RSV에 대한 중앙 실험실 시험에 의해 확인하였다. 1차 종점에 대한 의학적으로 진료된 RSV LRTI의 케이스 정의를 *위의* **표 1**에 제공한다.

[0375] 1차 종점의 하위그룹 분석은 반구, 무작위화 시 연령, 성별, 인종, 체중 및 재태 연령에 따라 사전 특정하였다. 이상 사례를 미국 국립 암 연구소 이상 사례에 대한 공통 용어 기준에 따라 중증도별로 등급평가하였으며 규제 활동에 대한 의학 사전에 의해 코드화하였다. 아나필락시스, 면역 복합 질환, 및 혈소판 감소증을 포함하는 과민증을 특별 관심 이상 사례로 지정하였다.

[0376] 니르세비맙의 약동학(PK)을 문헌[Domachowske et al., *Pediatr Infect Dis J.*(2018) 37:886-92]에 기재된 바와 같이 결정하였다. 혈청 샘플을 투약 전, 투약 후 제15일(일부 경우 제8일로 대체됨), 제31일, 제151일, 및 제361일 그리고 참가자가 호흡기 병에 대해 입원할 때 수집하였다. 항약물 항체를 평가하였다; 양성 항 니르세비맙 항체 반응을 문헌[Griffin et al., *N Engl J Med.*(2020) 383:415-25, 및 Domachowske, *상기문헌*]에 기재된 바와 같이, 50 이상의 역가로 정의하였다.

[0377] 통계적 분석

[0378] 모든 분석은 1차 코호트에 기반하였다. 유효성 분석을 치료 의향 집단(모든 무작위화 참가자)에서 수행하였다; 안전성 분석을 치료 받은 집단(임의의 연구 제품을 수여받은 참가자)에 기반하였다. 3,000명의 참가자의 샘플 크기를 안전성 데이터베이스 고려사항에 대해 선택하였으며 1차 유효성 종점에 대해 99% 초과의 검정력을 제공했다. 1차 유효성 분석을 위한 대략 1,500명의 참가자의 샘플 크기는 위약 그룹에서 8%의 사례 비율의 가정 하에, 0.05의 양측 유의성 수준에서 70% 상대 위험 감소를 검출하는 99% 이상의 검정력을 가졌다.

[0379] 1차 종점의 분석을 강력한 분산을 갖는 포아송 회귀 모델을 사용하여 수행하였다. 전체적 I형 오류를 제어하기 위해, 위계 접근법을 사용하였다; 2차 종점을 1차 종점에 대한 통계적 유의성을 나타낸 경우에만 시험하였다.

[0380] 투약 후 150일에 걸쳐 추적관찰되지 않은 RSV LRTI를 갖지 않은 참가자의 경우, 이의 사례 상태를 누락된 것으로 간주하고 반복적 귀속으로 위약 그룹에서 관찰된 사례 비율용량과 귀속시켰다.

[0381] 1차 및 2차 유효성 종점에 대한 추가 분석

[0382] 니르세비맙 또는 위약 후 추적관찰은 전화로(투약 후 150일에 걸쳐 2주마다, 투약 후 150일부터 360일까지 매월, 투약 후 361일부터 510일까지 2주마다) 및 시험 현장 방문 동안 직접(제8일, 제15일, 제31일, 제91일, 제151일, 및 제361일) 이루어졌다.

[0383] 의학적으로 진료된 하기도 호흡기 사례의 경우, RSV 상태를 중앙 실시간 역전사효소-중합효소 연쇄 반응(RT-

PCR)에 의해 결정하였다. RT-PCR에 의한 RSV 검출 후, RSV A 및 RSV B 하위유형을 동시대 RSV A 및 RSV B 참조 균주와 비교하여 모든 RSV 양성 단리주/샘플로부터의 성숙 F 단백질에서 서열 변화의 유전형 분석에 의해 결정하였다.

[0384] RSV LRTI 입원 종점의 통합 분석을 다중도 보호 위계 시험 전략 하에 사전 특정하였다. 2b상 시험 D5290C00003으로부터의 모든 치료 의향(ITT) 참가자 및 본 시험의 1차 코호트로부터의 ITT 참가자로 구성된 통합 분석에 대한 근거는 표적 집단(조산아 및 만삭아)에서 RSV 입원의 전체적 유효성을 평가하는 것이었다. 2b상 시험에서 체중이 5 kg 미만인 860명의 ITT 참가자 및 본 시험의 1차 코호트에서의 ITT 참가자로 구성된 통합 분석을 수행하여 약동학 분석에 의해 제안된 임상적으로 유효한 노출 하에 모든 참가자의 유효성을 평가하였다. 유아 소아 집단 간의 유사한 시험 설계 및 질환 유사성에 기반하여 분석을 위해 이러한 참가자를 조합하는 것을 정당화하였다. 니르세비맙과 위약 그룹 간 RSV LRTI 입원의 발생률이 동일하다는 귀무가설의 통계적 시험은 1차 유효성 분석이 0.05 이하인 P-값을 달성한 경우에만 수행할 것이다.

[0385] 보다 구체적으로, 1차 유효성 종점의 유의성을 실증한 후, 2차 유효성 종점은 먼저 2b상 시험 D5290C00003으로부터의 모든 ITT 참가자 및 본 연구의 1차 코호트로부터의 ITT 참가자를 통합하여 시험할 것이다. 유의성을 실증하면(양측 0.05에서), 2b상 시험 및 본 시험의 1차 코호트로부터의 ITT 참가자에서 제1일에 체중이 5 kg 미만인 860명의 참가자(즉, 위약으로 무작위화된 290명의 참가자 및 니르세비맙으로 무작위화된 570명의 참가자)를 통합하는 것으로부터 2차 유효성 종점을 추가로 시험할 것이다. 유의성을 다시 실증하면(양측 0.05에서), 본 시험의 1차 코호트로부터의 ITT 참가자만을 사용하여 2차 유효성 종점을 시험할 것이다.

[0386] 관찰된 데이터에 기반한 코크란-맨텔-핸젤 시험을 1차 및 2차 유효성 종점에 대한 2차 분석 모델로 사용하였다. 카플란-마이어 곡선을 처음 의학적으로 진료된 RSV LRTI까지의 시간에 대해 생성하였으며, 계층화 요인(무작위화 시 연령)을 계층으로 사용하여 위험 비 및 해당 95% CI를 계층화된 비례 위험 모델로부터 얻었다. 1차 종점에 대한 하위그룹 분석을 위해, 하위그룹의 각 수준 내에서, 상대 위험 감소 및 그 95% CI(mid-P 조정됨)를 계층 없이 PROC GENMOD를 사용하는 정확 조건부 방법에 기반하여 추정하였다.

[0387] 각 영향 종점(즉, 임의의 시험 결과에 대한 RSV로 인한 의학적으로 진료된 모든 LRTI, 중앙 시험 결과에 대한 RSV로 인한 의학적으로 진료된 모든 LRTI, 임의의 원인의 모든 의학적으로 진료된 LRTI, 임의의 시험에 대한 RSV로 인한 임의의 호흡기 병, 중앙 시험 결과에 대한 RSV로 인한 임의의 호흡기 병, 및 임의의 원인의 임의의 호흡기 병)에 있어서, 유효성(위약 대 니르세비맙의 상대 위험 감소) 및 95% CI를 치료 용어를 포함하는 강력한 분산을 갖는 포아송 회귀에 기반하여 추정하였다. RSV 유행기간에 걸쳐 회피된 케이스 수(및 관련된 95% CI)의 추정치를 니르세비맙과 위약 간 추정 케이스 수의 유행기간 차이로부터 계산하였고 부트스트랩을 사용하여 면역화된 유아 1000명에 대해 표현하였다. 북반구로부터의 참가자만 분석에 포함시켰다. 조산아에서의 시험으로 RSV 입원에 대한 유효성의 통합 분석을 다중도 보호 위계 시험 전략으로 사전 특정하였다.

[0388] ***결과***

[0389] 1490명의 무작위화 참가자 중 1478명(99.2%)이 니르세비맙(n = 987) 또는 위약(n = 491)을 제공받았다. 의학적으로 진료된 RSV LRTI의 발생률은 니르세비맙 그룹에서 1.2%(n = 12) 및 위약 그룹에서 5.0%(n = 25)였으며, 이는 74.5%의 유효성에 해당한다(95% CI 49.6, 87.1; 0.0001 미만의 p). RSV 관련 입원의 발생률은 위약 그룹과 비교하여 니르세비맙 그룹에서 더 낮았다(0.6%(n=6) 대 1.6%(n=8); 유효성 62.1%(95% CI -8.6, 86.8)). 매우 중증의 의학적으로 진료된 RSV LRTI의 발생률은 위약 그룹과 비교하여 니르세비맙 그룹에서 더 낮았다(0.5%, (n = 5) 대 1.4%, (n = 7); 유효성 64.2%(95% CI -12.1, 88.6)). 매우 중증의 RSV LRTI는 보충 산소 또는 정맥내 수액을 필요로 하는 의학적으로 진료된 RSV LRTI에 대한 입원 케이스로 정의된 탐색 종점이었다. 면역화된 유아 1,000명에 대해, 모든 원인의 LRTI를 회피한 추정 케이스 수는 93.6건(95% CI 63.0, 124.0)이었고, 모든 원인의 호흡기 병에 대한 입원을 회피한 추정 케이스 수는 17.7건(95% CI 2.0, 33.0)이었다. 이상 사례는 시험 그룹 간에 유사했다. 임상 연구 결과에 대한 추가 상세사항을 아래에 기재한다.

[0390] 집단

[0391] 후기 조산 또는 만삭(출생 시 재태 연령 35주 0일 이상)으로 출생하고, 1세 이하이고, 이의 첫 번째 RSV 유행기간에 진입하는 건강한 유아는 참가에 적격이었다. 상업용 팔리비주맙을 제공받기 위한 국가 또는 다른 현지 기준을 충족하거나, 무작위화 전 7일 내에 임의의 발열 또는 급성 병을 가졌거나, 무작위화 전 또는 당시 RSV 감염을 가졌던 경우, 잠재적 참가자를 제외하였다. 2019년 7월 23일부터 2019년 11월 30일까지, 1027명의 참가자가 NH에 등록하고, 이를 2019/20 RSV 유행기간에 걸쳐 추적관찰했다. 2020년 1월 8일부터 2020년 3월 15일까지,

462명의 참가자가 남아프리카에서 등록했으며, 이를 예상되는 2020 유행기간에 걸쳐 추적관찰했다. 등록 전에 일본에서 1명의 참가자가 COVID-19 범유행으로 인해 중단하였다. 총 1,490명의 참가자를 1차 코호트에서 무작위화하였고, 1,478명(99.2%)이 주사를 제공받았다(니르세비맙: n = 987; 위약:n = 491). 전체적으로 1,465명 및 1,367명의 참가자가 각각 150일 및 360일의 추적관찰 기간을 완료했다.

[0392] 시험 집단은 주로 만삭에 출산된 유아였다(86%). 중앙값 연령은 2.60개월(0.03개월 내지 11.10개월 범위)이었다. 기준선 특성은 아래 표에 나타낸 바와 같이 치료 그룹 간에 유사했다.

[0393] **[표 2] 참가자의 기준선 특성(ITT 집단)***

[0394]

변수	니르세비맙 (N = 994)	위약 (N = 496)	총* (N = 1490)
연령 그룹, 수(%)			
3개월령 이하	577 (58.0)	285 (57.5)	862 (57.9)
3개월령 초과 6개월령 이하	317 (31.9)	162 (32.7)	479 (32.1)
6개월령 초과	100 (10.1)	49 (9.9)	149 (10.0)
총	994	496	1490
재태 연령 그룹, 수(%)			
35주 이상 37주 미만	132 (13.3)	76 (15.4)	208 (14.0)
37주 이상	861 (86.7)	419 (84.6)	1280 (86.0)
총	993	495	1488
여성 성별, 수(%)	464 (46.7)	257 (51.8)	721 (48.4)
체중 그룹, 수 (%)			
5 kg 미만	403 (40.6)	192 (38.7)	595 (40.0)
5 kg 이상	589 (59.4)	304 (61.3)	893 (60.0)
총	992	496	1488
인종 또는 혈통, 수(%)†			
아메리카 인디언 또는 알래스카 원주민	57 (5.8)	26 (5.2)	83 (5.6)
아시아인	36 (3.6)	18 (3.6)	54 (3.6)
흑인 또는 아프리카계 미국인	286 (28.9)	136 (27.4)	422 (28.4)
하와이 원주민/기타 태평양 섬 주민	6 (0.6)	5 (1.0)	11 (0.7)
백인	524 (52.9)	272 (54.8)	796 (53.5)
기타/여러 범주에 체크됨	82 (8.3)	39 (7.9)	121 (8.1)
총	991	496	1487
반구 - 수(%)			
북반구	686 (69.0)	342 (69.0)	1028 (69.0)
남반구	308 (31.0)	154 (31.0)	462 (31.0)

[0395] * '총' 행은 해당 특성에 대한 데이터가 누락되지 않은 참가자 수를 포함하며, 이를 전체 범주에 대한 백분율 계산을 위한 분모로 사용하였다.

[0396] † 각 인종 범주는 해당 범주만 선택한 참가자를 계수한다. "기타/여러 범주에 체크됨"은 나열된 범주 외의 범주를 나타내거나 하나를 초과하는 범주에 체크된 참가자 수를 계수한다.

[0397] 유효성

[0398] 의학적으로 진료된 RSV LRTI는 니르세비맙을 제공받도록 무작위화된 참가자의 1.2%(n = 12/994) 및 위약을 제공받은 참가자의 5.0%(n = 25/496)에서 발생했다. 이는 니르세비맙의 유효성 74.5%(95% CI 49.6, 87.1; 포아송 회귀 및 코크란-맨텔-핸젤 시험 둘 모두에 의해 0.0001 미만의 p; **표 3**)에 해당하고, 따라서 1차 종점을 충족했다.

[0399] **[표 3] 투약 후 150일에 걸친 의학적으로 진료된 LRTI 및 RSV LRTI에 대한 입원(ITT 집단)**

종점 및 분석	니르세비맙 (N =994)	위약 (N =496)	유효성* (95% CI)	P-값
	n (%)			
의학적으로 진료된 RSV LRTI				
강력한 분산을 갖는 포아송 회귀			74.5 (49.6, 87.1)	< 0.0001
관찰된 사례	12 (1.2)	25 (5.0)		
귀속을 필요로 하는 참가자†	15 (1.5)	6 (1.2)		
코크란-맨텔-핸젤 시험: 관찰된 사례	12 (1.2)	25 (5.0)		< 0.0001
			76.1 (52.7, 87.9)	
RSV LRTI에 대한 입원				
강력한 분산을 갖는 포아송 회귀			62.1 (-8.6, 86.8)	0.0708
관찰된 사례	6 (0.6)	8 (1.6)		
데이터의 귀속을 갖는 참가자†	15 (1.5)	6 (1.2)		
코크란-맨텔-핸젤 시험: 관찰된 사례	6 (0.6)	8 (1.6)	62.6 (-7.3, 86.9)	0.0571

[0400]

[0401] * 유효성(위약 대 니르세비맙의 상대 위험 감소), 95% CI 및 P 값을 누락 데이터 귀속 후 얻은 강력한 분산을 갖는 포아송 회귀(공변량으로 계층화 요인[무작위화 시 연령] 포함)에 기반하여 추정하였다.

[0402] † 사례를 갖지 않고 투약 후 150일에 걸쳐 추적관찰되지 않은 참가자.

[0403] 사건-시간 분석은 니르세비맙을 제공받은 유아가 위약을 제공받은 유아에 비해 의학적으로 진료된 RSV LRTI의 위험이 더 낮음을 확인시켜주었다(위험 비, 0.23; 95% CI 0.12, 0.47)(**도 2**). 발생한 RSV LRTI 중, 니르세비맙 그룹의 12개가 모두 RSV A인 반면, 위약 그룹에서는 21개가 RSV A이고, 4개가 RSV B였다. COVID-19 범유행 동안 남아프리카에서의 RSV의 감소로 인해 1차 유효성 추정치에 대한 남아프리카로부터의 기여는 없었다(Tempia et al., *Eurosurveillance*(2021)(인쇄 중)). 그러나 비유행기간 RSV 전파는 제151일 후 시작하여 12건의 케이스가 제361일까지 발생했다(니르세비맙:6/308(1.9%) 참가자 대 위약 6/154(3.9%) 참가자). 이들 데이터의 카플란-마이어 플롯을 **도 3**에 제공한다. 1개의 케이스가 NH에서 제151일 후, 제165일에 니르세비맙 아암에서 발생했다. **도 3**의 데이터는 단일 용량의 50 mg 니르세비맙의 보호 효과가 전형적인 RSV 유행기간의 길이(약 5개월 또는 150일)을 넘어 지속되었음을 나타낸다. 감소된 의학적으로 진료된 RSV 관련 LRTI에 의해 표시된 바와 같은 보호 효과는 240일 초과(약 8개월) 동안, 360일(약 12개월) 연구 기간의 종료까지 자명했다(**도 3**).

[0404] 150일 동안, RSV LRTI에 대한 입원은 니르세비맙 그룹에서 6/994명(0.6%)의 참가자 및 위약 그룹에서 8/496명(1.6%)의 참가자에서 발생했으며, 이는 유효성 추정치 62.1%(95% CI - 8.6, 86.8, P = 0.0708, 포아송 회귀)에 해당하였다(**표 3**). 이러한 케이스와 관련된 의료 활용을 **표 4**에 제공한다.

[0405] **[표 4] RSV LRTI 입원과 관련된 의료 활용**

의료 활용	위약 (n = 8)	니르세비맙 (n =6)
입원일수, 평균(SD)	4 (2.2)	7.2 (4.6)
산소를 필요로 함, n	6	4
CPAP 또는 HFNC를 필요로 함, n	1	1
IV 수액을 필요로 함, n	1	1

[0406]

[0407] CPAP: 연속 기도 양압; HFNC: 고유량 비강 캐뉼라; SD: 표준 편차.

[0408] 반구, 무작위화 시 연령, 성별, 인종, 체중 및 재태 연령에 따른 하위그룹 분석은 니르세비맙을 선호하는 일관된 유효성을 나타내었다. 그러나, 어린 연령(3.0개월령 이하 대 3.0개월령 초과) 및 저체중(5 kg 미만 대 5 kg 이상; **도 4**)인 참가자에서 더 낮은 유효성 경향이 관찰되었다.

[0409] COVID-19 범유행이 확립되기 전에 전형적인 RSV 유행기간이 발생한 NH에서의 영향을 평가했다. 모든 원인의 LRTI 및 임의의 호흡기 병에 대한 입원에 대해 실증 가능한 영향이 나타났다: 면역화된 유아 1,000명에 대해, 임의의 원인의 LRTI에 대해 회피한 케이스 수는 93.6건(95% CI. 63.0, 124.0)으로 추정되었으며, 임의의 원인의 호흡기 병에 대한 입원을 회피한 수는 17.7(95% CI 2.0, 33.0)로 추정됐다. 북반구(NH)로부터의 ITT 집단에서의

니르세비맙의 영향을 아래 표에 요약한다.

[0410] **[표 5] 북반구의 ITT 집단에서의 니르세비맙의 영향**

[0411]

의학적 사례	영향받은% (위약)	유효성* 상대 위험 감소(95% CI)	면역화된 1000명당 회피 케이스†, n (95% CI)
임의의 시험 결과에 대한 RSV로 인한 모든 의학적으로 진료된 LRTI‡§	10.8	77.0 (59.8, 86.8)	83.4 (62.0, 105.0)
중앙 시험 결과에 대한 RSV로 인한 모든 의학적으로 진료된 LRTI‡	9.6	77.2 (58.7, 87.5)	74.7 (53.0, 95.0)
임의의 원인의 모든 의학적으로 진료된 LRTI‡	18.1	51.5 (32.6, 65.2)	93.6 (63.0, 124.0)
임의의 시험 결과에 대한 RSV로 인한 임의의 호흡기 병에 대한 입원§	3.2	59.0 (2.1, 82.9)	19.0 (5.5, 32.0)
중앙 시험 결과에 대한 RSV로 인한 임의의 호흡기 병에 대한 입원¶	2.6	61.1 (–3.7, 85.4)	16.1 (4.5, 28.0)
임의의 원인의 임의의 호흡기 병에 대한 LRTI 입원¶	4.1	42.8 (–15.8, 71.7)	17.7 (2.0, 33.0)

[0412] * 유효성(위약 대 니르세비맙의 상대 위험 감소) 및 95% CI를 치료 용어를 사용하여 강력한 분산을 갖는 포아송 회귀에 기반하여 추정하였다.

[0413] † 회피 케이스 수를 니르세비맙과 위약 간 추정 케이스 수의 차이로부터 계산하였고 면역화된 유아 1,000명에 대하여 표현하였다. 95% CI를 샘플링 참가자에 의해 얻은 1,000회 반복의 2.5 및 97.5 백분위수를 사용하는 부트스트래핑에 의해 추정하였다.

[0414] ‡ 모두 1차 종점에서 적용된 정의를 충족하는 및 충족하지 않는 의학적으로 진료된 하기도 감염을 나타내기 위해 사용한다.

[0415] § 임의의 시험 결과는 시험에 대한 중앙 참조 시험 또는 임상 관리의 맥락에서 수행된 현지 시험을 지칭한다.

[0416] ¶ 임의의 호흡기 병은 상기도 및 하기도 감염 둘 모두를 포함한다.

[0417] 약동학

[0418] 니르세비맙의 혈청 농도는 비선형성의 징후 없이 제31일 이후 농도에 비례하여 감소했다(**도 5**). 니르세비맙의 평균(SD) 반감기는 66.9(10.9)일이었고 체중 하위그룹 둘 모두에 있어서 유사했다. 제151일에, 평균(SD) 니르세비맙 혈청 농도는 5 kg 미만 및 5 kg 이상 하위그룹에서 각각 19.6(7.7) μg/mL 및 31.1(13.7) μg/mL이었다. 니르세비맙 그룹의 4명의 참가자는 어떤 시점에서도 정량 가능한 혈청 농도를 갖지 않았다; 투약 오류는 보고되지 않았지만 발생했을 수 있다.

[0419] 항약물 항체

[0420] 기준선 후 항약물 항체를 니르세비맙 또는 위약을 제공받은 제361일까지의 결과가 이용 가능한 참가자의 951명 중 58명(6.1%) 및 473명 중 5명(1.1%)에서 각각 검출하였다. 용량의 투여 후 150일 기간 동안, 의학적으로 진료된 RSV LRTI를 가진 니르세비맙 수령체 12명 중 2명은 실험실 시험에 의해 제151일 및 제361일에 역가 400으로 항약물 항체가 검출되었다. 기준선 후 항약물 항체에 대해 양성을 보인 니르세비맙 수령체는 항약물 항체를 갖지 않는 니르세비맙 수령체와 유사한 안전성 프로파일을 가졌다.

[0421] 안전성 및 이상 사례 프로파일

[0422] 시험 동안 발생한 이상 사례의 유형 및 빈도는 두 그룹 모두에서 유사했다. 치료 받은 집단에서 발생한 투약 360일 후의 치료 유발 이상 사례(TEAE)를 **표 6**에 요약하였다.

[0423] 치료 동안 발생한 대부분의 이상 사례는 중증도 1등급 또는 2등급이었다. 중증도 3등급 이상의 이상 사례는 니르세비맙을 수여받은 참가자 중 3.6%(36/987) 및 위약을 수여받은 참가자 중 4.3%(21/491)에서 보고됐다. 니르세비맙 그룹에서의 용량 투여 후 1일 내의 이상 사례의 발생률은 낮았다(니르세비맙 그룹에서 참가자의 1.8% 및

위약 그룹에서 참가자의 0.6%). 이러한 이상 사례는 모두 중증도 1등급이었고, 부모가 집에서 처방전 없이 가능한 치료를 사용하여 관리했다. 용량의 투여 후 7일 내의 이상 사례의 발생률은 두 그룹 모두에서 유사했다(니르세비맙 그룹에서 13.4% 참가자 및 위약 그룹에서 12.8% 참가자; **표 6**). 이 기간에, 일반 장애 및 투여 부위 질병의 전신 장기 클래스에서의 이상 사례의 발생률은 낮아, 위약 그룹에서 참가자 중 0.4%(2/491) 및 니르세비맙 그룹에서 참가자 중 0.6%(6/987)에서 발생하였다: 이들은 발열(3명의 참가자), 불편(2명의 참가자) 및 국소 주사 부위 통증 또는 부종(3명의 참가자)이었다.

[0424] **[표 6] 치료 받은 집단에서 투약 후 제360일에 걸친 TEAE**

변수	니르세비맙 (N = 987)	위약 (N = 491)	총 (N =1478)
	참가자,* n (%)		
적어도 1건의 사례	863 (87.4)	426 (86.8)	1289 (87.2)
투약 후 1일 내에 발생	18 (1.8)	3 (0.6)	21 (1.4)
투약 후 3일 내에 발생	56 (5.7)	23 (4.7)	79 (5.3)
투약 후 7일 내에 발생	132 (13.4)	63 (12.8)	195 (13.2)
시험 약물과 관련된 것으로 간주되는 적어도 1건의 사례	10 (1.0)	7 (1.4)	17 (1.2)
중증도 3등급 이상의 적어도 1건의 사례†	36 (3.6)	21 (4.3)	57 (3.9)
사망 결과를 갖는 임의의 이상 사례(중증도 5 등급)	3 (0.3)	0	3 (0.2)
시험 약물과 관련된 것으로 간주되는	67 (6.8)	36 (7.3)	103 (7.0)
적어도 1건의 심각한‡ 사례	0	0	0
적어도 1건의 특별 관심 이상 사례§	1 (0.1)	0	1 (0.1)
COVID-19와 관련된 적어도 1건의 사례	7 (0.7)	7 (1.4)	14 (0.9)
COVID-19로 확인된¶ 적어도 1건의 사례	6 (0.6)	6 (1.2)	12 (0.8)
적어도 1건의 COVID-19 의심 사례	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)

[0425]

[0426] * 동일 범주 내에 여러 사례를 갖는 참가자는 해당 범주에서 1회 계수한다. 하나 초과의 범주 내 사례를 갖는 참가자는 각 범주에서 한 번씩 계수한다.

[0427] † 3등급: 중증; 4등급: 생명에 위협적; 5등급: 치명적.

[0428] ‡ 심각한 이상 사례 기준: 사망, 생명에 위협적, 입원환자 입원 필요, 기존 입원의 연장, 지속적이거나 유의한 장애/불능, 및 중요한 의학적 사례.

[0429] § 연구자 평가에 기반함. 특별 관심 이상 사례는 과민증, 면역 복합 질환, 및 혈소판 감소증이었다.

[0430] ¶ COVID-19 확인 사례는 COVID-19 양성 무증상 및 증상 사례를 포함한다. 투약 후 360일 후에 발생한 사례는 제외하였다. 1명의 참가자는 진행 중이었으며 데이터 컷오프 시 제361일에 도달하지 않았다.

[0431] 심각한 이상 사례는 니르세비맙을 수여받은 참가자 중 6.8%(67/987) 및 위약을 수여받은 참가자 중 7.3%(36/491)에서 보고되었다. 연구자는 어느 것도 연구 제품과 관련된 것으로 간주하지 않았다. 하나의 특별 관심 이상 사례가 투약 6일 후 임의의 전신 특징 없이 전신 황반 발진을 가진 니르세비맙 그룹의 1명의 참가자에서 보고되었으며, 이 사례는 치료와 관련된 것으로 나타났다. 아나필락시스 또는 다른 심각한 과민증 반응은 보고되지 않았다.

[0432] 제361일에 걸쳐 3명의 사망이 발생했다(모두 니르세비맙 그룹에서). 성장 부전을 갖는 참가자에서 원인을 알 수 없는 1건의 사망이 제140일에 발생했다. 재발성 구토, 저혈당증, 및 빈혈의 보고된 이상 사례에 기반하여 사망 전에 진단되지 않은 기저 만성 병이 의심되었다. 2명의 사망(제143일 및 제338일에)은 병에 대해 병원 방문을 하지 않은 참가자에서의 위장염으로 인한 것이었다. RSV로 인한 것으로 알려지거나 연구자가 니르세비맙과 관련된 것으로 간주한 사망은 없었다. 상기 연구는 단일 용량의 모노클로날 항체 니르세비맙이 RSV 유행기간 전에 건강한 후기 조산아 및 만삭아에 제공될 때 의학적으로 진료된 RSV LRTI에 대해 상당한 보호를 제공함을 실증한다. 임의의 원인의 모든 의학적으로 진료된 LRTI에 대한 유효성이 관찰되었다. 더욱이, 니르세비맙은 내약성이 우수하였다: 참가자의 1%만 치료와 관련된 이상 사례를 보고했으며 국소 반응성 및 발열은 거의 발생하지 않았다.

[0433] 전임상에서 결정된 니르세비맙 90% 유효 농도는 6.8 μg/mL였다(Zhu et al., *상기 문헌*). 본원의 PK 데이터는 보호 항체 수준이 연령/체중 하위그룹에 걸쳐 투약 후 150일까지 연장됨을 시사한다. 남아프리카로부터의 데이터는 전형적인 RSV 유행기간의 길이인 5개월을 넘어 계속되는 보호를 시사한다.

[0434] 결론적으로, 이 시험은 연장된 반감기를 갖는 RSV에 대한 모노클로날 항체 니르세비맙이 건강한 후기 조산아 및 만삭아에서 의학적으로 진료된 RSV LRTI를 예방하는 데 유효함을 실증했다. 니르세비맙의 사용은 질환의 실질적인 부담을 완화할 수 있었으며 일반 유아 집단에서 RSV 병과 관련된 장기적인 결과를 잠재적으로 예방할 수 있었다.

[0435] ***통합 데이터의 추가 분석***

[0436] 아래, **표 7**은 IIb상 및 III상(MELODY) 연구에서 대상체의 인구통계 및 기준선 특성을 나타내며, 위약 그룹의 786명의 대상체 및 니르세비맙 치료 그룹의 1,564명의 대상체를 포함한다. 이 연구는 민족적으로 다양한 집단을 평가했으며, 중앙값 대상체 연령은 2개월(생후 1일 내지 11개월령 범위)이었고, 인구통계 및 기준선 특성은 치료 그룹 간에 균형을 이루었다.

[0437] **[표 7] 통합 데이터의 추가 분석을 위한 인구통계 및 기준선 특성**

특성	위약 (n=786)	니르세비맙 (n=1564)
시험당 유아(제안된 용량), n (%)		
5 kg 미만의 2b상	290 (36.9)	570 (36.4)
MELODY	496 (63.1)	994 (63.6)
여성, n (%)	397 (50.5)	736 (47.1)
연령, 중앙값 개월(범위)	2.00 (0.03–10.97)	2.02 (0.03–11.10)
3.0개월령 이하, n (%)	531 (67.6)	1066 (68.2)
3.0개월령 초과 6.0개월령 이하, n (%)	204 (26.0)	398 (25.4)
6.0개월령 초과, n (%)	51 (6.5)	100 (6.4)
제1일 체중 그룹, n (%)		
5 kg 미만	482 (61.3)	973 (62.3)
5 kg 이상	304 (38.7)	589 (37.7)
재태 연령 그룹, n (%)		
29주 이상 32주 이하	116 (14.8)	219 (14.0)
32주 초과 35주 미만	175 (22.3)	344 (22.0)
35주 이상 37주 미만	76 (9.7)	139 (8.9)
37주 이상	419 (53.3)	861 (55.1)
인종 또는 민족 그룹, n (%)		
아메리카 인디언 또는 알래스카 원주민	26 (3.3)	57 (3.7)
아시아인	24 (3.1)	39 (2.5)
흑인 또는 아프리카계 미국인	176 (22.4)	406 (26.0)
하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬 주민	8 (1.0)	12 (0.8)
백인	478 (60.8)	919 (58.9)
기타	70 (8.9)	109 (7.0)
여러 범주	4 (0.5)	18 (1.2)

[0438]

n (%)	MA RSV LRTI			입원을 포함하는 MA RSV LRTI			MA RSV LRTI(매우 중증)			MA LRTI(모든 원인)			입원을 포함하는 MA 호흡기 질병(모든 원인)		
	위약 (n=51)	니르세비맙 (n=19)	총 (N=70)	위약 (n=21)	니르세비맙 (n=9)	총 (N=30)	위약 (n=18)	니르세비맙 (n=5)	총 (N=23)	위약 (n=149)	니르세비맙 (n=191)	총 (n=340)	위약 (n=51)	니르세비맙 (n=57)	총 (N=108)
증가된 호흡률	30 (58.8)	11 (57.9)	41 (58.6)	14 (66.7)	5 (55.6)	19 (63.3)	13 (72.2)	2 (40.0)	15 (65.2)	63 (42.3)	92 (48.2)	155 (45.6)	25 (49.0)	34 (59.6)	59 (54.6)
저산소증	20 (39.2)	5 (26.3)	25 (35.7)	11 (52.4)	3 (33.3)	14 (46.7)	10 (55.6)	3 (60.0)	13 (56.5)	33 (22.1)	26 (13.6)	59 (17.4)	18 (35.3)	19 (33.3)	37 (34.3)
O_2 <92%	10 (19.6)	4 (21.1)	14 (20.0)	7 (33.3)	3 (33.3)	10 (33.3)	7 (38.9)	3 (60.0)	110 (43.5)	17 (11.4)	15 (7.9)	32 (9.4)	11 (21.6)	15 (26.3)	26 (24.1)
O_2 <90%	5 (9.8)	2 (10.5)	7 (10.0)	5 (23.8)	2 (22.2)	7 (23.3)	5 (27.8)	2 (40.0)	7 (30.4)	10 (6.7)	12 (6.3)	22 (6.5)	8 (15.7)	13 (22.8)	21 (19.4)
급성 HVF	3 (5.9)	1 (5.3)	4 (5.7)	3 (14.3)	1 (11.1)	4 (13.3)	3 (16.7)	1 (20.0)	4 (17.4)	5 (3.4)	7 (3.7)	12 (3.5)	6 (11.8)	8 (14.0)	14 (13.0)
NOA	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (4.3)	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (10.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	3 (13.0)	7 (4.7)	2 (1.0)	9 (2.6)	7 (13.7)	2 (3.5)	9 (8.3)
코 벌렁임	12 (23.5)	6 (31.6)	18 (25.7)	9 (42.9)	4 (44.4)	13 (43.3)	8 (44.4)	2 (40.0)	10 (43.5)	18 (12.1)	25 (13.1)	43 (12.6)	13 (25.5)	14 (24.6)	27 (25.0)
수축	42 (82.4)	12 (63.2)	54 (77.1)	21 (100.0)	7 (77.8)	28 (93.3)	18 (100.0)	4 (80.0)	22 (95.7)	64 (43.0)	70 (36.6)	134 (39.4)	35 (68.6)	20 (70.2)	75 (69.4)
그렁거림	3 (5.9)	5 (26.3)	8 (11.4)	2 (9.5)	3 (33.3)	5 (16.7)	2 (11.1)	3 (60.0)	5 (21.7)	7 (4.7)	5 (2.6)	12 (3.5)	4 (7.8)	2 (3.5)	6 (5.6)
탈수	3 (5.9)	1 (5.3)	4 (5.7)	3 (14.3)	1 (11.1)	4 (13.3)	3 (16.7)	1 (20.0)	4 (17.4)	6 (4.0)	6 (3.1)	12 (3.5)	7 (13.7)	6 (10.5)	13 (12.0)

[표 8] 투약 후 150일에 걸쳐 의학적으로 진료된 RSV LRTI 케이스의 질환 중증도 지표

여러 사례를 갖는 유아의 경우, 첫 번째 사례만 분석에 포함시킨다.

HVF = 급성 저산소증 또는 환기 부전; LRTI = 하기도 감염; MA = 의학적으로 진료됨; NOA = 신규 발병 무호흡증; RSV = 호흡기 세포융합 바이러스.

[0439]

[0440] 니르세비맙은 상이한 중증도의 의학적으로 진료된 RSV 하기도 감염(도 6 및 표 8) 및 하위그룹(도 7)에 걸쳐 일관된 유효성을 나타냈다. 또한, 니르세비맙은 모든 원인의 의학적으로 진료된 하기도 감염 및 입원을 포함하는 모든 원인의 호흡기 병에 대해 유효성을 나타냈다. 도 6을 참고한다. 모든 원인의 LRTI에 대한 실증 가능한 유효성이 또 다른 병원체에 의한 RSV의 '대체'를 배제하지는 않지만, 니르세비맙의 전체적 치료 이점이 '대체'에 대한 임의의 가능성을 능가한다는 재확신을 제공한다.

[0441] 도 8에 나타낸 바와 같이, 의학적으로 진료된 하기도 감염에 대한 니르세비맙의 유효성은 150일(5개월)에 걸쳐 일관되었다.

[0442] 대상체의 입원환자 의료 자원 활용은 위약에서보다 니르세비맙에서 더 낮은 경향을 보였다. 입원환자 의료 활용의 척도는 병원 입원, 중환자실(ICU) 입원, 연속 기도 양압(CPAP)/고유량 비강 캐뉼라(HFNC), 기계적 환기 및 보충 산소 사용을 포함하였다. 도 9를 참고한다. 니르세비맙 치료는 또한 위약과 비교하여 더 적은 외래환자 방문 및 더 적은 항생제 사용과 관련되었다. 도 10을 참고한다.

[0443] 이러한 결과는 니르세비맙이 단일 용량으로 적어도 1회의 유행기간에 걸쳐 RSV에 대해 RSV 하기도 감염의 질환 중증도에 걸쳐 유효성을 가지며, 모든 원인의 의학적으로 진료된 하기도 호흡기 감염에 대해, 그리고 또한 모든 원인의 하기도 감염으로 인한 입원에 대해 보호를 제공하는 장기 작용하는 항체라는 위에서 기재된 결과와 일치한다. 니르세비맙은 또한 입원환자 케어, 외래환자 방문 및 항생제 사용을 줄이는 관련 이점을 갖는다.

[0444] **실시예 3: RSV의 예방을 위한 니르세비맙: 단일 용량 후 중화 항체 수준**

[0445] 2개의 전세계, 위약 대조 연구는 니르세비맙이 RSV 유행기간 전체에 걸쳐 위약에 비해 의학적으로 진료된 RSV

LRTI를 감소시킴을 나타내었다(III상: MELODY, 건강한 만삭아 및 후기 조산아, 74.5%; IIb상: 건강한 조산아, 70.1%(95% CI, 52.3 내지 81.2 p<0.001)). RSV 중화 항체(RSV Nab)를 제361일에 걸쳐 이러한 연구로부터 측정하였다.

[0446] 위에서 기재된 바와 같이, 유아는 이의 첫 번째 RSV 유행기간 전에 니르세비맙 또는 위약의 1회의 근육내 주사를 제공받도록 2:1로 무작위화하였다. 투약 전 및 투약 후 수집된 혈청 샘플을 검증된 RSV 중화 검정에서 시험하였다; RSV Nab 수준을 국제 단위(IU)/mL로 보고하였다.

[0447] RSV Nab 수준은 RSV에 대한 항혈청에 대한 1차 국제 표준-NIBSC 16/284(WHO RSV A 참조 표준으로도 지칭됨)에 대해 보정된 연속 희석된 통합 혈청 참조 표준 곡선으로부터 보간하여 정량했다.

[0448] 전체적으로 MELODY로부터의 1,402명의 유아 및 IIb상으로부터의 741명의 유아가 이용 가능한 데이터를 가졌다. 기준선 기하 평균 RSV Nab 수준은 두 연구 모두에서 유사했다(MELODY, 134 IU/mL; IIb상, 87 IU/mL). 제151일에, 니르세비맙 수령체는 기준선에 비해 대략 50배 더 높은 RSV Nab 수준(MELODY, 6901 IU/mL; IIb상, 4799 IU/mL)을 나타냈으며, 제31일 MELODY(19711 IU/mL) 및 제91일 IIb상(8479 IU/mL)에서 가장 높은 수준이 샘플링되었으며; 수준은 제361일까지 5배 초과로 높게 유지되었다(MELODY, 978 IU/mL; IIb상, 739 IU/mL). 제361일에, 연구 동안 RSV 감염이 확인되지 않은 위약 수령체는 38 내지 48 IU/mL의 RSV Nab 수준을 가졌다; 니르세비맙 수령체는 757 내지 982 IU/mL의 RSV Nab 수준을 가졌으며, RSV 감염이 확인되지 않은 위약 수령체보다 19배 초과로 더 높았다. 도 11a 및 도 11b를 참고한다.

[0449] 결론적으로, 니르세비맙을 사용하는 면역화 후, 제151일에 RSV Nab 수준은 기준선 수준보다 대략 50배 더 높았다. RSV Nab 수준은 제361일에 걸쳐 높게 유지되어, 제151일 이후에도 보호를 시사하였다.

[0450] *Nab 데이터의 추가 분석*

[0451] MELODY로부터의 1,402명의 유아 및 IIb상으로부터의 741명의 유아로부터의 데이터에 대한 업데이트된 분석을 수행하였다. 제151일에, 니르세비맙 수령체는 기준선에 비해 대략 50배 더 높은 RSV Nab 수준(MELODY, 6901 IU/mL; IIb상, 4799 IU/mL)을 나타냈으며, 제31일 MELODY(19737 IU/mL) 및 제91일에 IIb상(8479 IU/mL)에서 가장 높은 수준이 샘플링되었다. RSV Nab 수준은 제361일에 걸쳐 기준선보다 7배 초과로 더 높게 유지되었다(MELODY, 978 IU/mL; IIb상, 739 IU/mL). 제361일에, 연구 동안 RSV 감염이 확인되지 않은 위약 수령체는 RSV 감염이 확인된 수령체의 151 내지 162 IU/mL과 비교하여 38 내지 48 IU/mL의 낮은 RSV Nab 수준을 가졌으며; 니르세비맙 수령체는 RSV 감염이 확인되지 않은 위약 수령체보다 19배 초과로 더 높고, RSV 감염이 확인된 위약 수령체보다 3배 초과로 더 높은, 757 내지 979 IU/mL의 RSV Nab 수준을 가졌다. 도 12a 및 도 12b를 참고한다.

[0452] 각 연구 내에서, 반구, 성별 또는 치료 그룹에 관계없이, 유사한 수준의 RSV Nab가 기준선에서 관찰되었다. 두 연구를 비교하면, MELODY의 후기 조산아 및 만삭아에 비해 IIb 연구로부터의 조산아에서 더 낮은 RSV Nab 수준이 관찰되었다. 6개월령 초과의 유아가 기준선에서 가장 낮은 RSV Nab 수준을 가졌다. 도 13a 및 도 13b를 참고한다.

[0453] **실시예 4: 조산아 및 만삭아에서 RSV LRTI에 대한 니르세비맙의 통합 유효성**

[0454] 니르세비맙은 2개의 이중 맹검, 위약 대조 연구에서 의학적으로 진료된(MA) 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI) 발생률을 감소시켰다(IIb상[NCT02878330]: 29주 이상 35주 미만의 재태 연령[wkGA]의 매우 조기 및 적당히 조기인 조산아, 유효성 70.1%; III상: MELODY[NCT03979313], 건강한 만삭아 및 35 wkGA 이상의 후기 조산아, 유효성 74.5%). 이 실시예는 제151일에 걸쳐 만삭아 및 29 wkGA 이상의 조산아에서의 니르세비맙의 통합 유효성 분석을 보고한다.

[0455] 유아는 이의 첫 번째 RSV 유행기간 전에 니르세비맙(5 kg 미만, 50 mg; 5 kg 이상, 100 mg) 또는 위약의 근육내 주사를 제공받도록 2:1로 무작위화하였다. 데이터를 최적화된 투약 요법 하의 유아(즉, 투약 시 5 kg 미만이고 IIb상으로부터 50 mg 용량을 제공받는 유아 및 MELODY 내의 모든 유아)에 대한 IIb상 및 MELODY 연구로부터 통합하여 RSV LRTI로 인한 입원을 포함하는 MA RSV LRTI의 다양한 중증도에 대해 유효성(위약 대비 상대 위험 감소)을 평가하였다.

[0456] 이 연구에서는 연령 및 체중에 관계없이 유아가 50 mg을 제공받았으므로 5 kg 미만의 유아만 IIb 상으로부터 포함시켰다. MA RSV LRTI는 중앙 실험실 시험에서 RSV PCR 양성, 수포음, 나음, 악설음 또는 천명음 중 적어도 하나의 LRT 관여 징후, 및 호흡률 증가(2개월령 미만, 분당 60회 이상의 호흡; 2개월령 내지 6개월령, 분당 50회 이상의 호흡; 6개월령 초과, 분당 40회 이상의 호흡), 실내 공기 중 저산소증(1,800 m 이하에서 95% 미만의 O2

포화도, 1,800 m 초과에서 92% 미만) 또는 호흡 곤란의 임상적 징후(신규 발병 무호흡증, 수축, 그렁거림, 코벌렁임, 급성 저산소증 또는 환기 부전, 호흡곤란으로 인한 탈수)를 포함하는 적어도 하나의 중증도 징후로 정의하였다.

[0457] 전체적으로, IIb상으로부터의 860명의 유아(무작위화 시 중앙값 연령: 1.60[범위 0.1 내지 6.4]개월령, 여성: 47.6%), 및 MELODY로부터의 1490명의 유아(무작위화 시 중앙값 연령: 2.60[0.03 내지 11.10]개월령, 여성: 48.4%)를 포함하였다. 인구통계는 재태 연령(GA) 및 무작위화 시 연령을 제외하고, 연구에 걸쳐 필적했다. 니르세비맙은 제151일에 걸쳐 MA RSV LRTI에 대해 79.5%, RSV LRTI 입원에 대해 77.3% 및 매우 중증의 RSV LRTI에 대해 86.0%의 유효성을 가졌다(도 14). 일관된 유효성이 하기 하위그룹: 무작위화 시 연령, 성별, 혈통, 체중, 및 지리적 영역에 걸쳐, 그리고 상이한 질환 중증도의 종점에 걸쳐 관찰되었다.

[0458] 결론적으로, 2개의 무작위화 위약 대조 연구의 통합 분석에서, 니르세비맙을 사용한 예방은 제151일에 걸쳐 RSV LRTI의 중증도에 걸쳐 일관된 유효성을 실증했다.

[0459] **실시예 5: 중증 질환의 위험이 더 높은 유아를 포함하는 유아에서 호흡기 세포융합 바이러스에 대한 니르세비맙의 집단 약동학 및 노출 반응**

[0460] 2개의 전세계, 중추적, 위약 대조 연구에서, 니르세비맙은 RSV 유행기간에 걸쳐 위약에 비해 RSV 확인, 의학적으로 진료된 하기도 감염(LRTI)을 감소시켰다(III상 NCT03979313: MELODY, 건강한 만삭아 및 후기 조산아, 74.5%; IIb상 NCT02878330): 건강한 조산아, 70.1%). 세 번째 무작위화, 중추적, 팔리비주맙 대조 연구(II상/III상 NCT03959488: MEDLEY) 는 극 조산아(재태 연령 29주 미만), 미성숙 만성 폐 질환(CLD) 및/또는 선천성 심장 질환(CHD)을 갖는 유아를 포함하여, 중증의 RSV 질환의 위험이 더 높은 유아에서의 니르세비맙을 평가했다. MEDLEY의 유아는 1개 용량(체중 5 kg 미만 유아, 50 mg; 5 kg 이상, 100 mg)의 니르세비맙에 이어, 4개의 월 1회 위약 용량 또는 5개의 월 1회 팔리비주맙 용량(15 mg/kg)을 제공받았다.

[0461] MEDLEY 연구의 유효성을 약동학적 외삽에 기반하여 확립하였다. 외삽은 니르세비맙 작용 메커니즘(RSV에 결합하여 바이러스 진입을 예방함), 내인성 표적 없음 및 필적하는 바이러스 병인학에 기반하여 정당화된, 소아 집단에 걸쳐 유사한 노출 반응의 가정에 의존한다. 아래 기재된 분석을 MEDLEY 연구로 IIb상 및 MELODY로부터의 유효성을 외삽하는 것을 시사하기 위해 수행하였다.

[0462] 니르세비맙을 단일 IM 주사로 투여하였다. MELODY 및 MEDLEY 연구는 체중 범위 투약(5 kg 미만, 50 mg; 5 kg 이상, 100 mg)을 적용했다; IIb 상에서는 모든 유아가 50 mg을 수여받았다. 연구에 걸쳐 통합된 약동학 데이터를 집단 약동학 접근법을 사용하여 분석하였다. 유효성 노출 표적을 IIb상 및 MELODY 연구로부터 통합된 1차 종점(용량 후 제150일에 걸친 RSV MALRTI)의 노출 반응 분석에 기반하여 정의하였다. MEDLEY 대상체의 개별 노출을 노출 표적에 대해 비교했으며, 성공적인 외삽을 결론짓기 위해 표적 위 80% 초과 유아를 목표로 하였다.

[0463] 체중 및 월경 후 연령의 효과를 포함하는 니르세비맙 약동학 모델은 데이터를 적절하게 설명했다. CLD 또는 CHD를 갖는 유아에서 약동학적 차이는 확인되지 않았다. 유효성에 대한 노출 표적을 12.8 일·mg/mL초과 곡선 아래 면적(AUC)으로 결정하였다.

[0464] 전체 MEDLEY 집단에서 유아의 94.3%(558/592)가 표적을 초과하는 노출을 가졌으며, 특정 관심 하위그룹의 해당 수는 다음과 같았다: 미성숙 CLD를 갖는 유아 94.1%(128/136), CHD를 갖는 유아 80.3%(53/66), 및 CLD 또는 CHD를 갖지 않는 GA 29주 미만의 극 조산아 93.6%(44/47).

[0465] 결론적으로, 니르세비맙은 중증의 RSV 질환에 대한 위험이 더 높은 유아에서 RSV 질환에 대한 보호를 제공한다.

[0466] ***유효성에 대한 노출 표적을 결정하는 방법***

[0467] 투약 후 150일에 걸쳐 의학적으로 진료된 RSV LRTI에 대한 노출 반응을 2b상 시험 및 MELODY(니르세비맙 또는 위약으로 치료받은 집단)로부터의 통합 데이터에 기반하여 평가하여 유효성에 대한 노출 표적을 정의하였다. 처음 사건-시간을 Cox 비례 위험 모델에 의해 평가하였으며, 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC; 집단 PK 모델의 기준선에서 제거율의 개별 추정치로부터 유도됨)을 노출 계측으로 사용하여, 투약 시 연구 및 연령 그룹별로 계층화하였다(3.0개월령 미만, 3.0개월령 이상 6.0개월 미만, 및 6.0개월령 초과). AUC는 2b상 시험으로부터 정의된 노출의 사분위수에 기반하여 4개의 빈으로 나누었다.

[0468] 연구 및 노출 빈 또는 위약별로 151일에 걸쳐 첫 번째 의학적으로 진료된 RSV LRTI까지의 시간에 대한 카플란-마이어 곡선을 도 15a에 나타낸다. 노출 반응 분석은 제1 사분위수 초과 AUC(12.8 mg·일/mL 초과)가 위약에 비해 의학적으로 진료된 RSV LRTI로부터 유의한 보호를 제공하며($p < 0.001$), 위험 비는 0.3 미만임을 나타내었다

(도 15a 및 도 15b). 제1 사분위수 미만의 노출에 대한 위험 비는 더 낮으며(0.48), 노출 표적으로서 AUC 12.8 mg·일/mL 초과를 시사하였다(도 15b).

[0469] **실시예 6: 1956년 이래 전세계 RSV 균주 중 니르세비맙 탈출 변이체의 시간적 유병률의 결여 및 지리적 분포**

[0470] 니르세비맙 결합 부위는 역사적으로 잘 보존되어 왔지만, 최근의 전향적 게놈 데이터의 결여(paucity)는 잠재적인 탈출 변이체의 시간적 진화 및 전파 패턴의 연구를 제한한다. 이 실시예는 2021년에 걸쳐 니르세비맙 결합 부위 치환을 포함하는 전세계 RSV 단리주의 시간적 유병률, 지리적 다양성, 및 내성 프로파일을 보고한다.

[0471] 진행 중인 INFORM-RSV(전세계) 및 OUTSMART-RSV(미국) 분자 역학 연구(2015 내지 2021)의 일환으로, 주로 유아로부터, RSV 양성 샘플을 수집하고 시퀀싱했다. 추가 RSV F 단백질 서열을 NCBI GenBank(1956 내지 2016)로부터 얻었다. 2013 NLD 참조 균주와 비교하여 니르세비맙 결합 부위에서 확인된 RSV F 단백질 치환(AA 62 내지 69 및 AA 196 내지 212)을 재조합 RSV 중화 감수성 검정에서 평가했다.

[0472] 전체적으로, 37개국으로부터의 2,385개의 공개된 RSV F 서열(RSV A: N=1,525; RSV B: N=860) 및 17개국으로부터의 5,675개의 전향적 RSV F 서열(RSV A: N=2,875; RSV B: N=2,800)을 수집하고 분석했다. 2016년부터 2021년까지 니르세비맙 임상적 개발 동안 니르세비맙 결합 부위 아미노산의 98% 초과가 RSV A의 모든 25개 위치 및 RSV B의 25개 위치 중 23개에서 고도로 보존된 상태로 유지되었다. 2015년에, 니르세비맙 결합 부위 다형성 I206M:Q209R(니르세비맙 중화에 대한 감수성을 유지함)은 순환 RSV B 균주 중에서 나타났다. 니르세비맙 중화에 대해 감소된 감수성을 갖는 RSV BF 변이체는 L203I(USA, 1993; 3005배), K65Q:K68N(KEN, 2012; 1239배), K68Q:S211N(NLD 및 TWN, 2005 내지 2007; 35.7배), N201S(ZAF, 2017; 126.7배), K68Q:I206M:Q209R(JPN, 2018; 46.4배), N201T:I206M:Q209R(USA, 2018; 417.8배 초과), 및 K68N(CAN, 2019; 29.9배)을 포함하여 몇몇 상이한 국가에서 낮은 빈도(1.0% 미만)로 정기적으로 검출되었다. 니르세비맙은 북반구 및 남반구 둘 모두에서 확인된 결합 부위 치환을 함유하는 모든 다른 RSV A 및 B F 단백질 변이체를 중화하였다.

[0473] 결론적으로, 1956년 이래, 니르세비맙 결합 부위는 순환 RSV 균주 중에서 고도로 보존된 상태로 유지되었다. 니르세비맙 탈출 변이체는 드물었고 지리시간적 빈도가 증가하지 않았다.

[0474] **실시예 7. 조산아 및 만삭아에서 투약 후 150일에 걸친 니르세비맙 내성의 통합 분석.**

[0475] 2개의 세계적, 위약 대조 연구에서, 연장된 반감기를 갖는 RSV 융합 전(F) 단백질에 대한 모노클로날 항체인 니르세비맙은 RSV 유행기간 전체에 걸쳐 위약에 비해 의학적으로 진료된(MA) RSV LRTI를 감소시켰다(III상: MELODY, 건강한 만삭아 및 후기 조산아; 74.5%, IIb상: 연구 3, 건강한 조산아, 70.1%). 이 실시예는 투약 후 150일에 걸쳐 대상체로부터의 RT-PCR 확인 RSV 단리주의 내성 분석을 요약한다.

[0476] 유아는 이의 첫 번째 RSV 유행기간 전에 니르세비맙 또는 위약의 1회 근육내 주사를 제공받도록 2:1로 무작위화하였다. RT-PCR 확인 RSV 단리주를 RSV F의 유전형 분석 및 재조합 RSV 중화 감수성 검정에서 확인된 치환의 표현형 분석에 반영했다.

[0477] 2b상(연구 3; 투약 시 5 kg 미만인 경우 50 mg 니르세비맙) 및 MELODY(투약 시 5 kg 미만 또는 5 kg 이상인 경우 각각 50 또는 100 mg 니르세비맙)의 통합 제안 용량 분석에서, MA RSV LRTI를 가진 대상체는 두 치료 그룹 모두에서 니르세비맙 내성 관련 치환을 포함하는 RSV 단리주를 갖지 않았다(니르세비맙, RSV A: 0/14 및 RSV B: 0/5; 위약, RSV A: 0/35 및 RSV B: 0/16). 연구 3(투약 시 5 kg 이상인 경우 50 mg 니르세비맙)에서 MA RSV LRTI를 갖는 니르세비맙 그룹의 대상체 2/18명 및 위약 그룹의 대상체 0/20 명은 니르세비맙 중화에 대한 감소된 감수성이 부여되는 니르세비맙 결합 부위 치환 I64T+K68E+I206M+Q209R(447배 초과) 또는 N208S(387배 초과)를 보유하는 RSV 단리주를 가졌다(니르세비맙, RSV A: 0/9 및 RSV B: 2/9; 위약, RSV A: 0/10 및 RSV B: 0/10). 니르세비맙 중화에 대한 감수성을 유지하는 F 단백질 서열 변이를 보유하는 RSV 단리주를 갖는 대상체는 RSV 질환 중증도와 관련이 없는 치료 그룹 간에 균형을 이루었다. MA RSV LRTI(프로토콜로 정의되지 않음) 또는 임의의 RSV 병으로 인한 입원을 갖는 대상체는 니르세비맙 내성을 부여하는 RSV 단리주를 갖지 않았다.

[0478] 결론적으로, 권장 용량으로 면역화 후의 니르세비맙 내성의 결여는 RSV 유행기간 전체에 걸쳐 RSV A 및 B 균주 둘 모두에 대한 니르세비맙의 유효성 및 중화 활성을 시사한다.

[0479] **실시예 8. 면역손상된 아동에서의 호흡기 세포융합 바이러스의 예방을 위한 니르세비맙의 안전성:2상 MUSIC 연구.**

[0480] 이 실시예는 24개월령 이하의 면역손상된 아동에서, 니르세비맙의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 12개월 2상, 공개 표지, 비대조, 단일 용량 연구인 MUSIC 시험(NCT04484935)의 중간 안전성 분석을 약동학 및 항약물 항

체의 발생과 함께 보고한다.

[0481] 12개월령 미만이고 이의 첫 번째 RSV 유행기간에 진입하는 아동은 체중이 5 kg 미만인 경우 50 mg 또는 체중이 5 kg 이상인 경우 100 mg의 단일 니르세비맙 근육내(IM) 주사를 제공받았고; 12개월령 초과 내지 24개월령 미만이고 이의 두 번째 RSV 유행기간에 진입하는 아동은 200 mg의 단일 니르세비맙 IM 주사를 제공받았다. 사전 서면 동의 시 면역손상된 대상체의 하위범주는 하기와 같았다:A) 원발성 면역결핍; B) 인간 면역결핍 바이러스 감염; C) 장기 또는 골수 이식 이력; D) 면역억제 화학치료법을 제공받고 있음; E) 전신 고용량 코르티코스테로이드 치료법을 제공받고 있음; 또는 F) 다른 면역억제 치료법을 제공받고 있음. 이상 사례(AE), 심각한 AE(SAE), 특별 관심 AE(AESI; 아나필락시스, 면역 복합 질환 또는 혈소판 감소증을 포함하는 즉각적 과민증) 및 만성 질환의 신규 발병(NOCD)을 12개월의 추적관찰 동안 평가하였다. * 이상 사례를 미국 국립 암 연구소 이상 사례에 대한 공통 용어 기준에 따라 중증도별로 등급평가하였다.

[0482] 24개월령 이하의 총 100명의 면역손상된 아동이 일본(n=26), 우크라이나(n=21), 미국(n=19), 남아프리카(n=14), 스페인(10), 벨기에(n=6), 폴란드(n=3), 및 영국(n=1)에 걸쳐 2022년 2월 28일까지 등록하였다. 이들 중, 계획된 중간 분석을 2021년 12월 31일까지 등록하였고 투약 후 151일 이상(마감일 2022년 5월 16일) 동안 추적관찰 데이터를 가졌거나 조기 중단한 60명의 아동에 대해 수행하였다. 모든 아동은 기준선에서 심각한, 복합 기저 의학적 질병을 가졌다: 28명은 면역손상 하위범주 A, 1명은 하위범주 B, 12명은 하위범주 C, 및 9명은 하위범주 D, 17명은 하위범주 E, 9명은 하위범주 F에 속했다. 1명의 아동은 여러 면역손상 하위범주에 속했을 수 있다.

[0483] 치료와 관련된 것으로 연구자에 의해 평가된 모든 AE는 중증도 1등급 또는 2등급이었다. 연구자에 의해 SAE 또는 NOCD는 니르세비맙에 기인한 것으로 간주되지 않았다. 아나필락시스는 보고되지 않았다. 심각한 과민증 반응은 보고되지 않았다. 투약 124일 후 1명의 사망(원인 불명)이 발생했다; 이는 연구자가 치료와 관련되지 않은 것으로 결정하였다.

[0484] 이 중간 분석은 단일 IM 용량의 니르세비맙이 내약성이 우수하고 24개월령 이하의 면역손상된 아동에서 선호되는 안전성 프로파일을 실증했음을 나타낸다. RSV 유행기간당 1회의 니르세비맙의 투여는 고위험, 면역손상된 아동에서 RSV 감염을 예방하기 위해, 충족되지 않은 유의한 의학적 요구를 해결할 가능성이 있다.

[0485] **실시예 9. 건강한 후기 조산아 및 만삭아에서의 RSV 질환의 예방을 위한 니르세비맙: 두 번째 RSV 유행기간까지의 추적관찰.**

[0486] 니르세비맙은 대략 70일의 연장된 반감기를 갖는 고도 중화 모노클로날 항체이다. 이는 3상 MELODY 시험에서 의학적으로 진료된(MA) RSV 하기도 감염(LRTI)에 대해 이의 첫 번째 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 유행기간에 걸쳐 만삭아 및 후기 조산아를 보호하는 것으로 나타났다(35주 이상의 재태 연령, 유효성 74.5%; NCT03979313).

[0487] 비중화 항체 또는 준중화 농도의 항체가 감염을 차단하거나 제거하지 않으면서 바이러스 항원에 결합할 때 항체 의존적 강화(ADE)가 이론적으로 발생할 수 있다. 이러한 문제를 해결하기 위해, 유아를 재투약 없이 두 번째 RSV 유행기간(투약 후 510일)에 걸쳐 추적관찰하여 낮은 니르세비맙 농도 설정에서 ADE의 이론적 위험을 평가하였다. 이 실시예는 두 번째 RSV 유행기간 동안 MA RSV LRTI의 발생률 및 질환 중증도를 보고한다.

[0488] 유아는 이의 첫 번째 RSV 유행기간 전에 니르세비맙(투약 시 5 kg 미만의 유아는 50 mg을 제공받았고; 5 kg 이상 유아는 100 mg을 제공받음) 또는 위약의 1회 근육내 주사를 제공받도록 2:1로 무작위화하였다. 투약 후 17개월의 기간 동안 MA RSV LRTI의 케이스 검출을 위해 유아를 추적관찰했다. MA RSV LRTI의 케이스는 질환 중증도의 사전 정의된 임상적 기준을 충족했으며 이를 실시간 역 전사효소 중합효소 연쇄 반응에 의해 확인하였다. "모든 원인"은 임의의 의학적으로 진료된 LRTI 또는 호흡기 병을 지칭하며 MA RSV LRTI의 케이스를 포함한다.

[0489] 전체적으로, 1490명의 유아를 무작위화하여 치료 의향 집단(994명 니르세비맙 및 496명 위약)에 포함시켰으며, 그 중 1446명(964명 니르세비맙 및 482명 위약)을 두 번째 유행기간에 걸쳐 추적관찰하였다. 첫 번째 유행기간에서, MA RSV LRTI 발생률은 니르세비맙 수령체에서 1.2%이고 위약 수령체에서 5.0%였다. 두 번째 유행기간에서는, 발생률이 더 낮았고, 니르세비맙 그룹 및 위약 그룹에서 수령체에 대해 각각 0.7% 및 0.4%로 발생했다(표 9). 두 번째 유행기간에 입원을 필요로 하는 MA RSV LRTI 케이스는 없었다. 또한, 임의의 원인의 MA LRTI의 발생률 및 임의의 원인의 호흡기 병에 대한 입원은 두 번째 유행기간에 치료 그룹 간에 균형을 이루었다.

[0490] 결론적으로, 두 번째 RSV 유행기간에서 MA RSV LRTI의 발생률은 낮았고 치료 그룹에 걸쳐 균형을 이루었다. 니르세비맙 수령체에서 ADE를 시사하는 증거는 없었다.

[0491] **[표 9] MELODY 연구의 두 RSV 유행기간 동안의 RSV LRTI의 상이한 케이스 정의의 발생률(투약 후 511일에 걸쳐,**

ITT 집단)

정의, n (%)	RSV 유행기간 1: 제151일까지		RSV 유행기간 2: 제361일 내지 제511일	
	위약 (n=496)	니르세비맙 (n=994)	위약 (n=482)	니르세비맙 (n=964)
MA RSV LRTI	25 (5.0)	12 (1.2)	2 (0.4)	7 (0.7)
입원을 포함하는 MA RSV LRTI	8 (1.6)	6 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
모든 MA LRTI (임의의 원인)*	78 (15.7)	96 (9.7)	22 (4.6)	37 (3.8)
입원을 포함하는 모든 MA 호흡기 병 (임의의 원인)*	16 (3.2)	24 (2.4)	3 (0.6)	4 (0.4)

[0492]

[0493] * MA RSV LRTI에 적용되는 정의를 충족하지 못한 임의의 의학적으로 진료된 LRTI 또는 호흡기 병

[0494] ITT = 치료 의향; LRTI = 하기도 감염; MA = 의학적으로 진료된; RSV = 호흡기 세포융합 바이러스

[0495] **실시예 10. 3상 MELODY 시험에 등록된 모든 유아에서 의학적으로 진료된 RSV 하기도 감염에 대한 니르세비맙의 안전성 및 유효성**

[0496] 3상 MELODY 시험(n=1490)은 연장된 반감기를 갖는 단일 용량 모노클로날 항체인 니르세비맙을 평가했으며, 후기 조산아 및 만삭아에서 의학적으로 진료된(MA) 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 하기도 감염(LRTI; 1차 종점)에 대해 74.5%(95% CI 49.6, 87.1; NCT03979313)의 유효성을 실증했다. 이 실시예는 MELODY에 등록된 모든 3012명의 유아의 안전성 및 유효성 데이터를 요약한다.

[0497] 유아는 이의 첫 번째 RSV 유행기간 전에 니르세비맙(투약 시 5 kg 미만인 경우 50 mg; 투약 시 5 kg 이상인 경우 100 mg) 또는 위약의 1회 근육내 주사를 제공받도록 2:1로 무작위화하였다. 등록은 2019년 7월 23일에 시작하였고, COVID-19 범유행으로 인해 일시 중지한 후, 2021년 10월 22일에 종료하였다. 이상 사례(AE)를 모든 치료받은 유아에서 투약 후 360일 동안 모니터링하였다. MA RSV LRTI 발생률을 모든 무작위화된 유아에서 투여 후 150일에 걸쳐 모니터링하였다. 케이스는 질환 중증도의 사전 정의된 임상적 기준을 충족하였고, 이를 실험실에서 확인하였다. RSV G 유전자를 시퀀싱하고 서브타입 분석을 위해 RSV A 또는 B 참조 균주와 비교했다.

[0498] 전체적으로, 2994명의 유아에 투약하였다(1998명의 니르세비맙, 996명의 위약). 대부분의 유아(니르세비맙 93.9%, 위약 93.5%)는 투약 후 150일 추적관찰을 완료했으며, 그 중 거의 절반(니르세비맙 48.0%, 위약 48.1%)은 이 분석 시 360일을 완료했다.

[0499] AE의 발생률은 치료 그룹에 걸쳐 유사했다(표 10). 이 분석 시 니르세비맙 수령체에서 4명의 사망이 발생했으며, 치료와 관련이 없는 것으로 평가되었다; 위약 수령체 중 사망은 없었다.

[0500] [표 10] **투약 후 360일에 걸친 이상 사례의 발생률(안전성 집단)***

사례, n (%)	위약 (N=996)	니르세비맙 (N=1998)
1건 이상의 AE	815 (81.8)	1673 (83.7)
1건 이상의 치료 관련 AE	15 (1.5)	25 (1.3)
중증도 3등급 이상의 1건 이상의 AE	38 (3.8)	61 (3.1)
중증도 3등급 이상의 1건 이상의 치료 관련 AE	1 (0.1)	1 (0.1)
사망	0 (0.0)	4 (0.2)†
1건 이상의 SAE	74 (7.4)	125 (6.3)
1건 이상의 치료 관련 SAE	1 (0.1)	0 (0.0)
1건 이상의 SAE 및/또는 중증도 3등급 이상의 AE	76 (7.6)	132 (6.6)
연구자 평가에 기반한 1건 이상의 AESI‡	0 (0.0)	4 (0.2)
선택된 MedDRA 대표용어에 기반한 1건 이상의 AESI ‡	230 (23.1)	468 (23.4)
선택된 MedDRA 대표용어에 기반한 1건 이상의 치료 관련 AESI ‡	2 (0.2)	10 (0.5)
1건 이상의 치료 관련 피부 반응	3 (0.3)	12 (0.6)
1건 이상의 NOCD	2 (0.2)	3 (0.2)
1건 이상의 치료 관련 NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)
1건 이상의 COVID-19 관련 사례	44 (4.4)	72 (3.6)
1건 이상의 COVID-19 확인 사례§	41 (4.1)	62 (3.1)
1건 이상의 COVID-19 의심 사례¶	3 (0.3)	10 (0.5)

[0501]

[0502] *무작위화되고 임의의 치료를 제공받은 모든 환자. 이 분석 시 대략 48%의 아동이 투약 후 360일 추적관찰을 완료했다.

[0503] †1) 제139일, 원인은 결정되지 않음. 유아는 진단되지 않은 대사 질환이 의심되었다; 2) 제334일, 급성 위장염; 3) 제144일, 급성 위장염; 4) 제290일, 교통 사고 후의 두개골 기저부 골절. 모든 4명의 사망을 연구자에 의해 치료와 관련이 없는 것으로 평가했다.

[0504] ‡과민증(아나필락시스 포함), 면역 복합 질환, 및 혈소판 감소증 포함.

[0505] §양성 무증상 또는 증상 케이스 포함

[0506] ¶연구자가 징후 및 증상이 Covid 19를 시사할 가능성이 매우 높다고 판단했지만 확인 진단 시험으로부터의 결과가 없거나 음성인 경우 포함

[0507] 중증도는 미국 국립 암 연구소 이상 사례에 대한 공통 용어 기준, 버전 5.0에 따라 등급평가하였으며 MedDRA 버전 23.1에 따라 코드화하였다.

[0508] AE, 이상 사례; AESI, 특별 관심 AE; COVID-19, 코로나바이러스 질환 2019; MedDRA, 규제 활동에 대한 의학 사전; NOCD, 신규 발병 만성 질환; SAE, 심각한 AE

[0509] 니르세비맙은 위약과 비교하여 MA RSV LRTI에 대해 76.4%(95% CI: 62.3, 85.2), 입원을 포함하는 MA RSV LRTI에 대해 76.8%(95% CI: 49.4, 89.4), 및 매우 중증의 MA RSV LRTI에 대해 78.6%(95% CI: 48.8, 91.0)의 유효성을 실증했다(도 16). RSV 하위유형A 및 B의 발생률이 감소하는 경향이 관찰되었다(표 11).

[0510] **[표 11] RSV 하위유형 및 보고 기간별 투약 후 150일에 걸친 MA RSV LRTI의 발생률(ITT 집단*).**

[0511]

n (%)	1차 보고 기간† 위약 (n=496)	1차 보고 기간† 니르세비맙 (n=994)	2차 보고 기간‡ 위약 (n=507)	2차 보고 기간‡ 니르세비맙 (n=1015)
총 RSV	25 (5.0)	12 (1.2)	29 (5.7)	12 (1.2)
RSV 하위유형 A	21 (4.2)	12 (1.2)	4 (0.8)	2 (0.2)
RSV 하위유형 B	4 (0.8)	0 (0.0)	25 (4.9)	10 (1.0)

[0512] *무작위화를 거친 모든 유아

[0513] †북반구, 2019/2020; 남반구, 2020.

[0514] ‡남반구, 2021; 북반구, 2021/2022.

[0515] ITT, 치료 의향 집단; LRTI, 하기도 감염; MA, 의학적으로 진료된; RSV, 호흡기 세포융합 바이러스

[0516] 따라서, 전체 MELODY 연구 집단에서, 단일 용량의 니르세비맙은 전체 RSV 유행기간에 걸쳐 MA RSV LRTI, 관련 입원, 및 중증 질환에 대해 후기 조산아 및 만삭아를 보호했다.

[0517] **실시예 11. 항바이러스 내성**

[0518] 이 실시예는 *시험관내* 및 *생체내* 측정된 니르세비맙 탈출 변이체를 기재한다.

[0519] ***세포 배양에서***

[0520] 니르세비맙의 존재 하에 RSV A2 및 B9320 균주의 세포 배양에서 3회 계대 후에 탈출 변이체를 선택하였다. 니르세비맙에 대한 감소된 감수성을 나타낸 재조합 RSV A 변이체는 확인된 치환 N67I:N208Y(참조와 비교하여 103배)를 갖는 것들을 포함하였다. 니르세비맙에 대한 감소된 감수성을 나타낸 재조합 RSV B 변이체는 확인된 치환 N208D(90,000배 초과), N208S(24,000배 초과), K68N:N201S(13,000배 초과) 또는 K68N:N208S(90,000배 초과)를 갖는 것들을 포함하였다. 중화 탈출 변이체 중 확인된 모든 내성 관련 치환은 니르세비맙 결합 부위(아미노산 62 내지 69 및 196 내지 212)에 위치하고 RSV F 단백질에 대한 결합 친화도를 감소시키는 것으로 나타났다.

[0521] ***감시 시험에서***

[0522] 전향적, 관찰, 전세계 분자 역학 연구(OUTSMART-RSV 및 INFORM-RSV)에서 RSV F 단백질 서열의 유전적 다양성은 낮은 상태로 유지되었으며(RSV A 및 RSV B 둘 모두에서 대부분의 아미노산이 99% 초과로 보존됨) 니르세비맙 내성 관련 치환을 보유하는 변이체의 유병률은 드물었다(1% 미만). 2015년 이후, 니르세비맙 결합 부위의 대부분의 아미노산 잔기는 RSV A 내의 모든 위치 및 RSV B 내의 25개 위치 중 22개에서 고도로 보존된 채로 유지되었다(99% 초과). 2017년 이래 RSV B에서 유행하게 된 결합 부위에서의 공동 발생 돌연변이 I206M:Q209R은 니르세비맙에 대한 전체 감수성을 유지했다(I206M:Q209R: 0.23배 변화). 유병률이 확대된 S211N 치환도 개별적으로(1.2배 변화) 및 공동 발생 치환(I206M:Q209R:S211N, 0.5배 변화) 둘 모두 니르세비맙에 대한 감수성을 유지한다.

[0523] ***임상 시험에서***

[0524] MELODY, MEDLEY, MUSIC 및 D5290C00003에서 체중이 5 kg 미만인 경우 권장 용량 50 mg의 니르세비맙을 제공받은 대상체에서, 의학적으로 진료된 RSV 하기도 감염(MA RSV LRTI)을 갖는 대상체 또는 임의의 RSV 케이스 정의는 임의의 치료 그룹에서 공통 니르세비맙 내성 관련 치환을 포함하는 RSV 단리주를 갖지 않았다.

[0525] D5290C00003(50 mg 니르세비맙의 단일 용량을 제공받은 대상체)에서, 임의의 케이스 정의에 해당하는 RSV 감염을 갖는 대상체 40명 중 2명은 니르세비맙 내성 관련 치환을 포함하는 변이체를 가졌다. RSV B 변이체는 권장 니르세비맙 용량 미만으로 제공받은 2명의 대상체에게서 발생했으며 니르세비맙에 대해 감소된 감수성을 나타낸 I64T:K68E:I206M:Q209R 공동 발생 치환 또는 N208S 치환을 보유하였다(ULOQ 초과의 IC50). 내성 관련 치환은 니르세비맙 역가가 약해졌을 때인 제361일 이후를 포함하는 MELODY, MEDLEY 또는 MUSIC 연구의 임의의 샘플링 시점에서 주요 변이체로 확인되지 않았다.

[0526] 니르세비맙에 내성인 변이체가 RSV의 F 단백질을 표적화하는 다른 모노클로날 항체에 교차 내성을 가질 수 있음을 나타내는 최소 데이터가 이용 가능하다; 팔리비주맙은 D5290C00003에서 확인된 내성 관련 치환에 대해 전체 중화 효능을 유지했다. 니르세비맙은 팔리비주맙의 분자 역학 연구 및 중화 탈출 변이체에서 확인된 팔리비주맙 내성 관련 치환을 보유하는 재조합 RSV에 대한 활성을 유지했다.

[0527] **실시예 12. 면역원성**

[0528] 이 실시예는 2b상, MELODY 및 MEDLEY 시험의 항약물 항체 측정을 요약한다.

[0529] 2b상 및 MELODY(1차 코호트)에서 항 니르세비맙 항체는 투약 후 361일의 기간 동안 권장 용량 요법으로 단일 용량의 니르세비맙을 수여받은 84/1498명(5.6%)의 유아에서 검출되었고, 68/1423명(4.8%)이 YTE 도메인에 대한 항약물 항체(ADA)에 대해 양성반응을 보였다. MELODY에서는 14/896명(1.6%)의 대상체가 니르세비맙 중화 항체에 대해 양성반응을 보였다. MEDLEY에서 이의 첫 번째 RSV 유행기간에 단일 용량의 니르세비맙을 제공받은 대상체의 경우, 투약 후 361일의 기간 동안 32/587명(5.5%)의 유아에서 항 니르세비맙 항체가 검출되었다. 니르세비맙 중화 항체는 2/564명(0.4%)의 유아에서 검출되었고 31/564명(5.5%)의 유아는 YTE 도메인에 대한 ADA에 대해 양성반응을 보였다. 이의 두 번째 RSV 유행기간에 제2 용량의 니르세비맙을 제공받은 180명의 대상체 중 8명(4.4%)의 대상체는 첫 번째 RSV 유행기간의 투약 후 360일에 걸쳐 ADA 양성이었으며, 누구도 두 번째 RSV 유행기간의 150일에 걸쳐 검출 가능한 ADA를 갖지 않았다. 두 번째 RSV 유행기간에 10명의 ADA 양성 대상체 중 누구도 첫 번째 RSV 유행기간에 양성이 아니었다. 두 번째 RSV 유행기간에는, 8명의 대상체가 항 YTE ADA를 가졌고 대상체 중 1명이 또한 중화 항체를 가졌다. MUSIC에서 이의 첫 번째 또는 두 번째 RSV 유행기간에 니르세비맙을 제공받은 대상체의 경우, 투약 후 151일의 기간 동안 0/60명(0.0%)의 아동에서 항 니르세비맙 항체가 검출되었다. 니르세비맙 중화 항체는 0/60명(0.0%)의 아동에서 검출되었고 2/60명(3.3%)의 아동은 YTE 도메인에 대한 ADA에 대해 양성반응을 보였다.

[0530] 니르세비맙에 대한 ADA의 발생은 그 제거율(최대 5개월), 유효성 또는 안전성에 임상적으로 관련된 효과를 갖지 않는 것으로 보인다.

서열 목록

[0531]

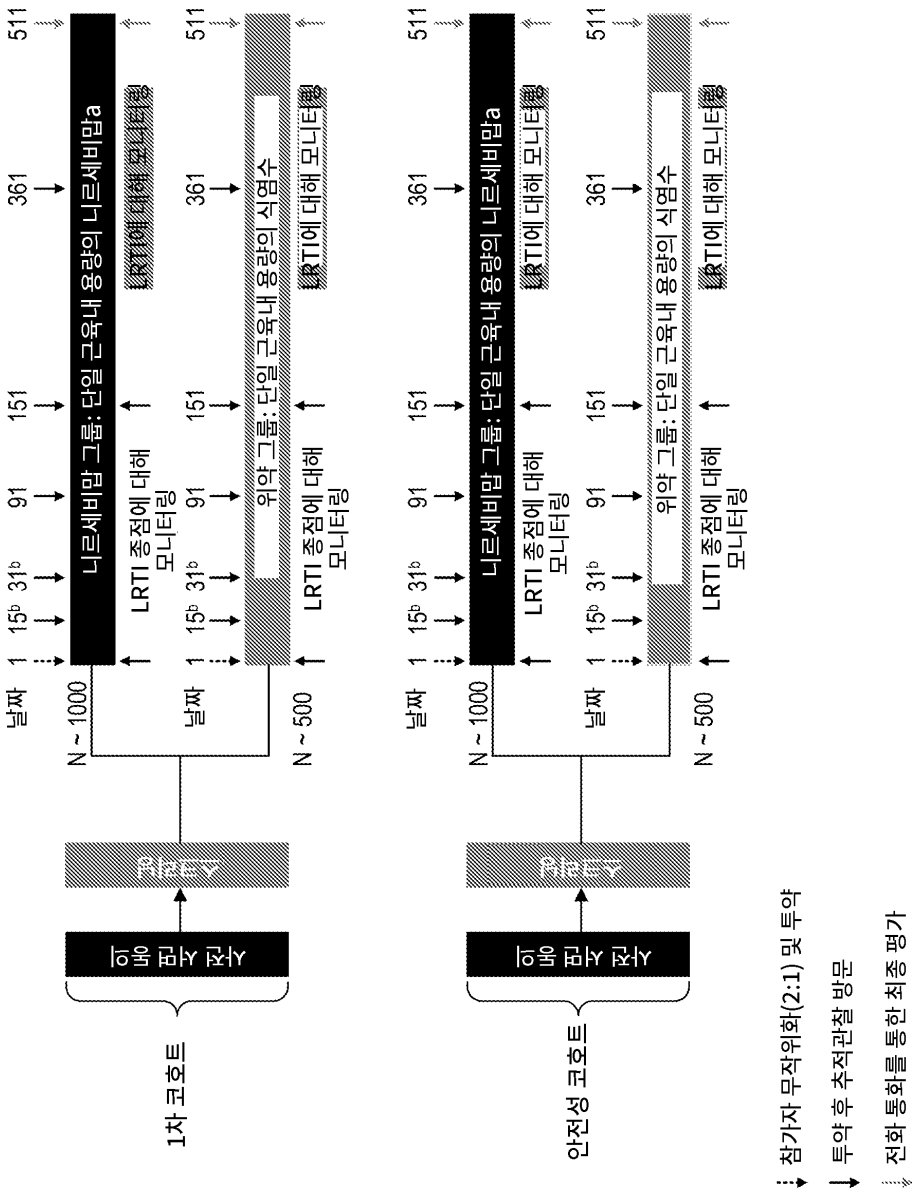
SEQ ID NO	설명	서열
1	중쇄	*QVQLVQSGAE VKKPGSSVMV SCQASGGLLE* *DYIINWVRQA PGQGPEWMGG IIPVLGTVHY* *GPKFQGRVTI TADESTDTAY MELSSLRSED* *TAMYYCATET ALVVS**E**TYLP HYFDNWGQGT* *LVTVSS*ASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKRVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL **Y**I**T**R**E**PEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK
2	V_H	QVQLVQSGAE VKKPGSSVMV SCQASGGLLE DYIINWVRQA PGQGPEWMGG IIPVLGTVHY GPKFQGRVTI TADESTDTAY MELSSLRSED TAMYYCATET ALVVS**E**TYLP HYFDNWGQGT LVTVSS
3	HCDR1	DYIIN
4	HCDR2	GIIPVLGTVHYGPKFQG
5	HCDR3	ETALVVS**E**TYLPHYFDN
6	경쇄	DIQMTQSPSS LSAAVGDRVT ITCQASQDIV NYLNWYQQKP GKAPKLLIYV ASNLETGVPS RFSGSGSGTD FSLTISSLQP EDVATYYCQQ YDNLPLTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
7	V_L	DIQMTQSPSS LSAAVGDRVT ITCQASQDIV NYLNWYQQKP GKAPKLLIYV ASNLETGVPS RFSGSGSGTD FSLTISSLQP EDVATYYCQQ YDNLPLTFGG GTKVEIK
8	LCDR1	QASQDIVNYLN
9	LCDR2	VASNLET
10	LCDR3	QQYDNLPLT
11	C-말단 라이신을 갖지 않는 중쇄	QVQLVQSGAE VKKPGSSVMV SCQASGGLLE DYIINWVRQA PGQGPEWMGG IIPVLGTVHY GPKFQGRVTI TADESTDTAY MELSSLRSED TAMYYCATET ALVVSETYLP HYFDNWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP

[0532]

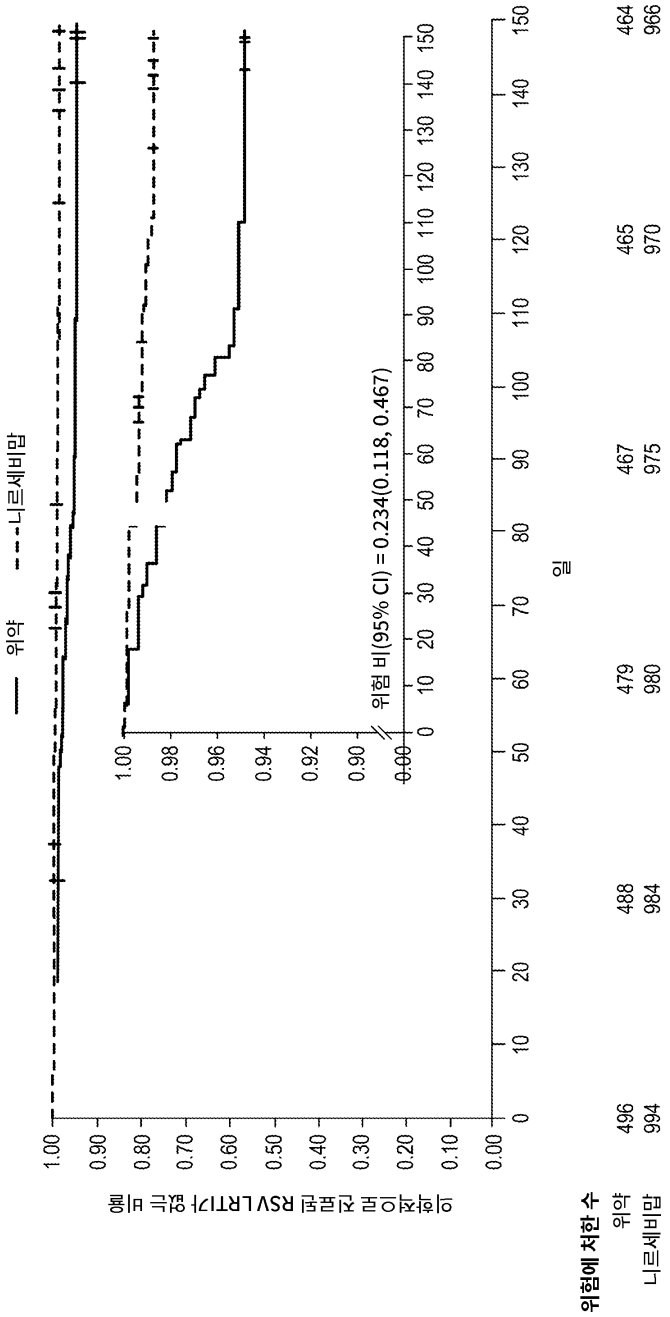
		AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKRVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL YITREPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG

도면

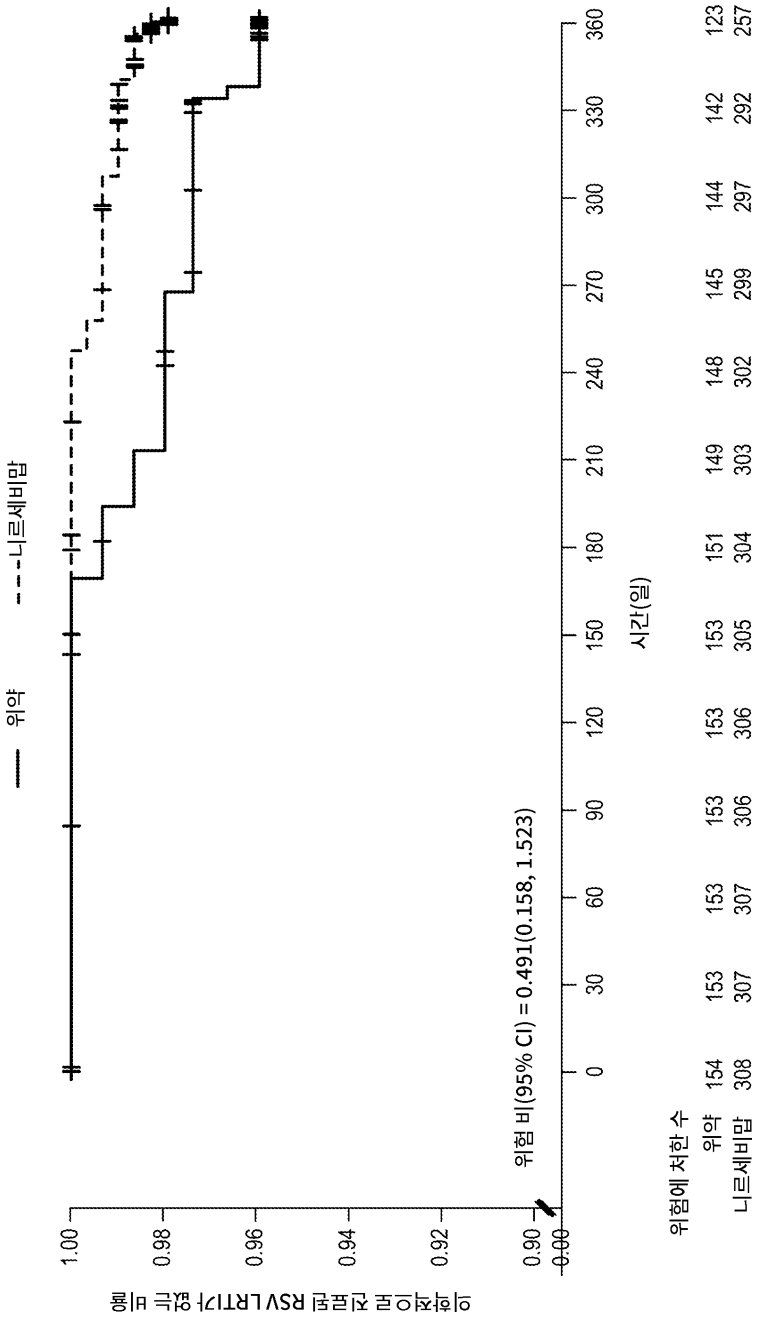
도면1


날짜 1 15b 31b 91 151 361 511
니르세비맙 그룹: 단일 근육내 용량의 니르세비맙a
LRTI 종점에 대해 모니터링
위약 그룹: 단일 근육내 용량의 식염수
LRTI에 대해 모니터링
N ~ 1000
N ~ 500
무작위화
사전 사망 동의
1차 코호트
안전성 코호트
참가자 무작위화(2:1) 및 투약
투약 후 추적관찰 방문
전화 통화를 통한 최종 평가

도면2


위약
니르세비맙
의학적으로 진료된 RSV LRTI가 없는 비율
1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
0.98
0.96
0.94
0.92
0.90
0.00
위험 비(95% CI) = 0.234(0.118, 0.467)
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150
일
위험에 처한 수
위약 496 488 479 467 465 464
니르세비맙 994 984 980 975 970 966

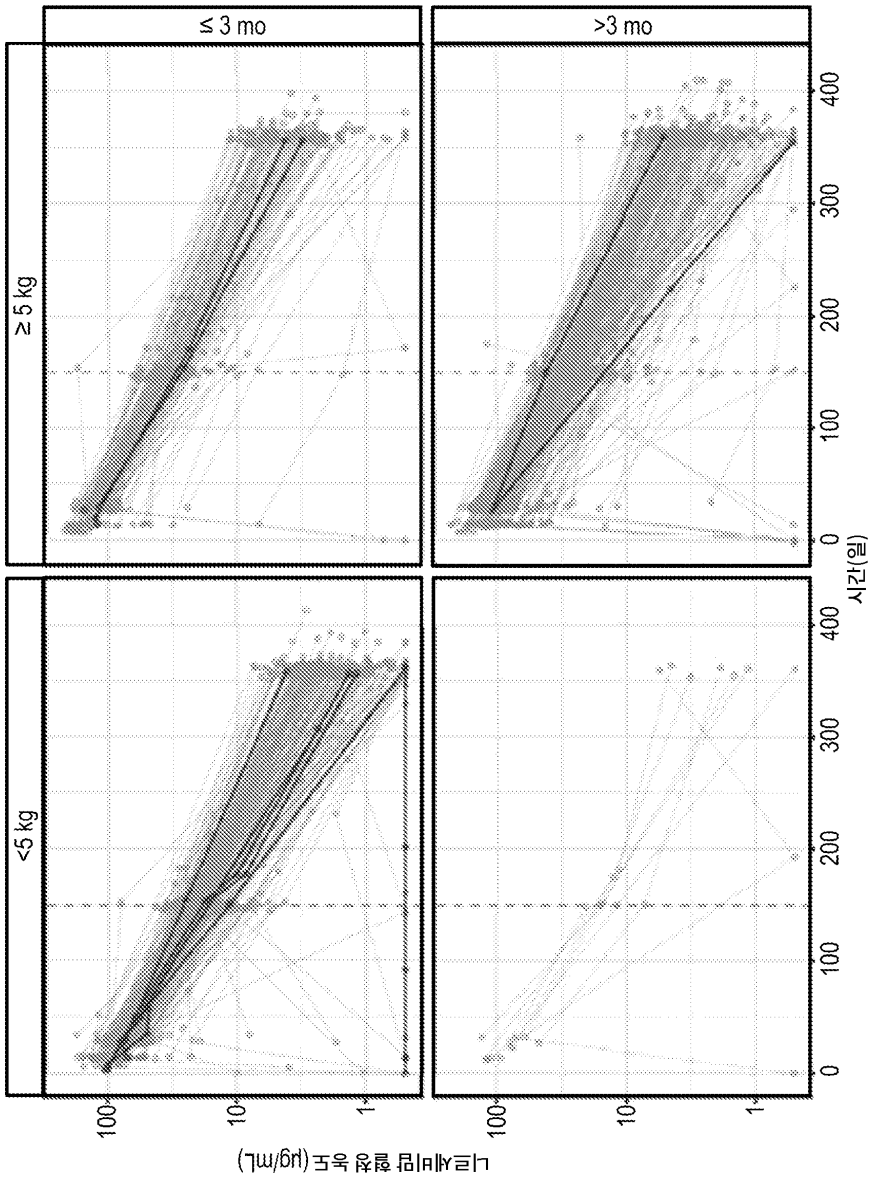
도면3


위약
니르세비맙
의학적으로 전문된 RSV LRTI가 없는 비율
1.00
0.98
0.96
0.94
0.92
0.90
0.00
위험 비(95% CI) = 0.491(0.158, 1.523)
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300
330
360
시간(일)
위험에 처한 수
위약 154 153 153 153 153 153 151 149 148 145 144 142 123
니르세비맙 308 307 307 306 306 305 304 303 302 299 297 292 257

도면4

위약(N=496)
니르세비맙(N=994)
RRR
하위그룹
대상체 수
관찰 사례 포함(%)
대상체 수
관찰 사례 포함(%)
위약 선호
니르세비맙 선호
상대 위험 감소 (95% CI)[3]
반구
북반구 342 25 (7.3) 686 12 (1.7) 76.1 (52.8, 88.4)
남반구 154 0 (0.0) 308 0. (0.0) N/A
무작위화 시 연령
3.0개월령 이하 285 12 (4.2) 577 10 (1.7) 58.8 (3.4, 82.8)
3.0개월령 초과 211 13 (6.2) 417 2 (0.5) 92.2 (69.6, 98.8)
성별
여성 257 13 (5.1) 464 5 (1.1) 78.7 (41.7, 93.2)
남성 239 12 (5.0) 530 7 (1.3) 73.7 (33.2, 90.3)
인종
백인 272 17 (6.3) 524 8 (1.5) 75.6 (44.1, 90.0)
비-백인 224 8 (3.6) 467 4 (0.9) 76.0 (20.7, 93.7)
제1일 체중
5 kg 미만 192 7 (3.6) 403 7 (1.7) 52.4 (-41.9, 84.0)
5 kg 이상 304 18 (5.9) 589 5 (0.8) 85.7 (62.9, 95.2)
재태 연령
35주 이상 37주 미만 76 5 (6.6) 132 2 (1.5) 77.0 (-16.8, 96.9)
37주 이상 419 20 (4.8) 861 10 (1.2) 75.7 (48.5, 89.1)
-50
0
50
100

도면5



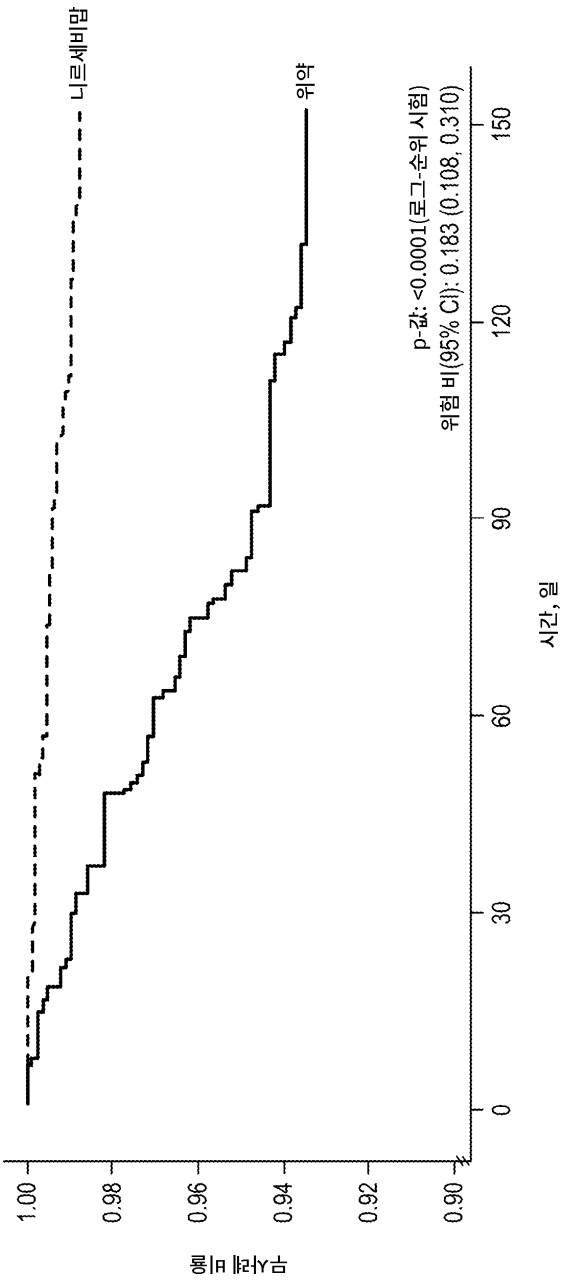
도면6

위약 (N=786)
니르세비맙 (N=1564)
n (%)
n (%)
유효성(%)
95% CI†
p-값†
의학적으로 진료된 RSV LRTI‡
51 (6.5)
19 (1.2)
79.5
65.9, 87.7
<0.0001
입원을 포함하는 의학적으로 진료된 RSV LRTI‡
21 (2.7)
9 (0.6)
77.3
50.3, 89.7
0.0002
의학적으로 진료된 RSV LRTI(매우 중증)#
18 (2.3)
5 (0.3)
86.0
62.5, 94.8
<0.0001
의학적으로 진료된 모든 원인의 LRTI
149 (19.0)
191 (12.2)
35.4
21.5, 46.9
<0.0001
입원을 포함하는 의학적으로 진료된 모든 원인의 호흡기 병
51 (6.5)
57 (3.6)
43.8
18.8, 61.1
<0.0022
위약 선호
니르세비맙 선호
-100
-50
0
50
100

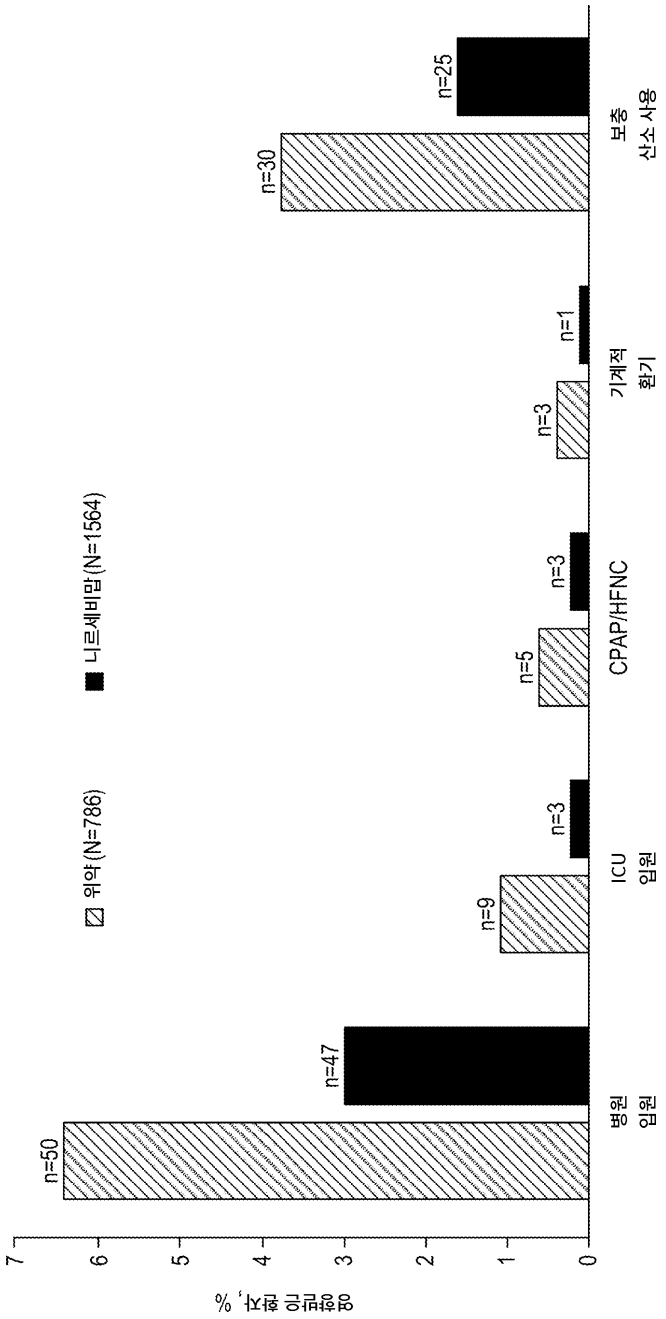
도면7

하위그룹	상호작용 p-값	위약(N=786) 유아 수	위약(N=786) 관찰 사례	니르세비맙(N=1564) 유아 수	니르세비맙(N=1564) 관찰 사례	RRR (95% CI)
반구	0.0998					
북반구		536	37 (6.9)	1086	17 (1.6)	77.3 (60.1, 87.5)
남반구		250	14 (5.6)	478	2 (0.4)	92.5 (71.2, 98.9)
반구	N/A					
3.0개월령 이하		531	33 (6.2)	1066	17 (1.6)	74.3 (54.2, 86.0)
3.0개월령 초과 내지 6.0개월령 이하		204	15 (7.4)	398	2 (0.5)	93.1 (73.9, 98.9)
6.0개월령 초과	0.6285	51	3 (5.9)	100	0 (0.0)	100.0 (12.6, NE)
성별						
남성		389	25 (6.4)	828	11 (1.3)	79.3 (58.5, 90.2)
여성	0.7475	397	26 (6.5)	736	8 (1.1)	83.4 (64.3, 92.9)
인종						
백인		478	37 (7.7)	919	13 (1.4)	81.7 (66.2, 90.6)
흑인 또는 아프리카계 미국인		176	6 (3.4)	406	2 (0.5)	85.6 (31.7, 98.0)
기타	0.4860	132	8 (6.1)	235	4 (1.7)	71.9 (7.1, 92.6)
제1일 체중						
5 kg 미만		482	33 (6.8)	973	14 (1.4)	79.0 (61.2, 89.1)
5 kg 이상	0.9581	304	18 (5.9)	589	5 (0.8)	85.7 (62.9, 95.2)
지역						
북아메리카		183	18 (9.8)	435	8 (1.8)	81.3 (57.6, 92.3)
유럽		290	16 (5.5)	548	6 (1.1)	80.2 (50.5, 92.9)
나머지 지역	0.2851	313	17 (5.4)	581	5 (0.9)	84.2 (58.7, 94.8)
연구 그룹						
MELODY		496	25 (5.0)	994	12 (1.2)	74.5 (49.6, 87.1)
2b상		290	26 (9.0)	570	7 (1.2)	86.2 (68.0, 94.0)

도면8


니르세비맙
위약
p-값: <0.0001(로그-순위 시험)
위험 비(95% CI): 0.183 (0.108, 0.310)
무사건 비율
1.00
0.98
0.96
0.94
0.92
0.90
0
30
60
90
120
150
시간, 일

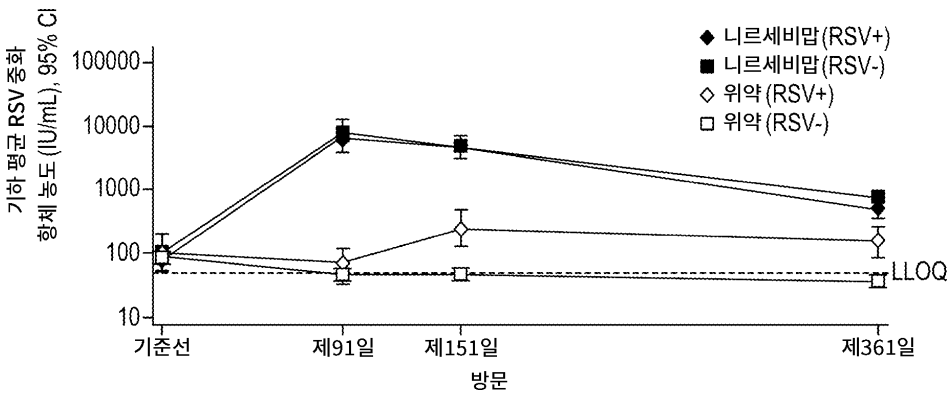
도면9


영향받은 환자, %
0
1
2
3
4
5
6
7
위약(N=786)
니르세비맙(N=1564)
n=50
n=47
n=9
n=3
n=5
n=3
n=3
n=1
n=30
n=25
병원 입원
ICU 입원
CPAP/HFNC
기계적 환기
보충 산소 사용

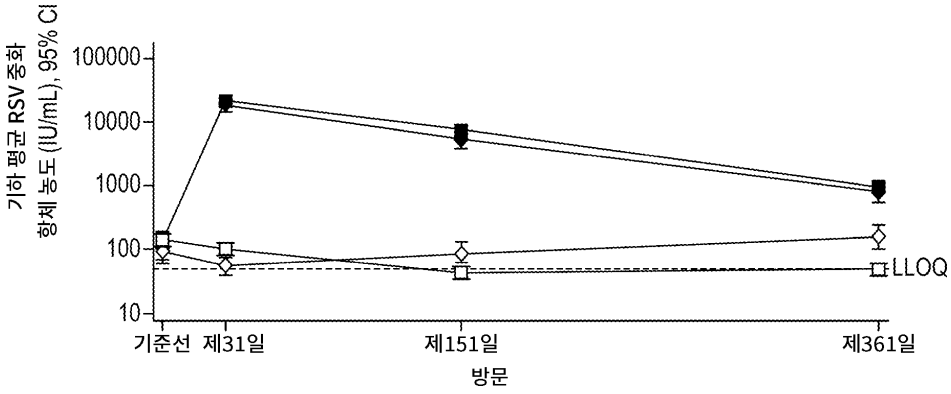
도면10

	위약(N=786)	니르세비맙(N=1564)	RRR† (95% CI)
	유아 100명당 사례‡ (95% CI)	**유아 100명당 사례‡ (95% CI)**	
모든 원인의 MA LRTI에 대한 외래환자 방문	28.1 (23.5, 33.8)	16.3 (13.9, 19.3)	**41.9 (25.7, 54.6)**
항생제 과정	34.6 (29.0, 41.2)	26.4 (22.8, 30.6)	**23.6 (3.8, 39.3)**

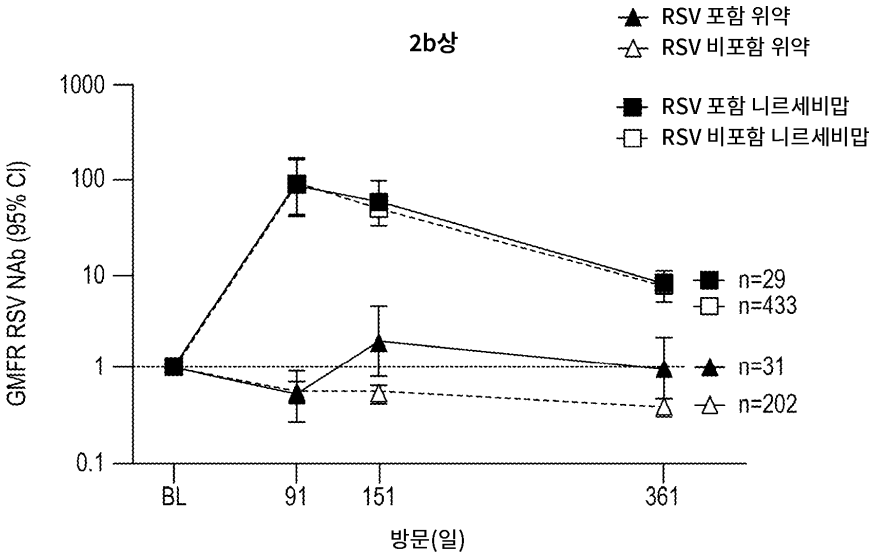
도면11a



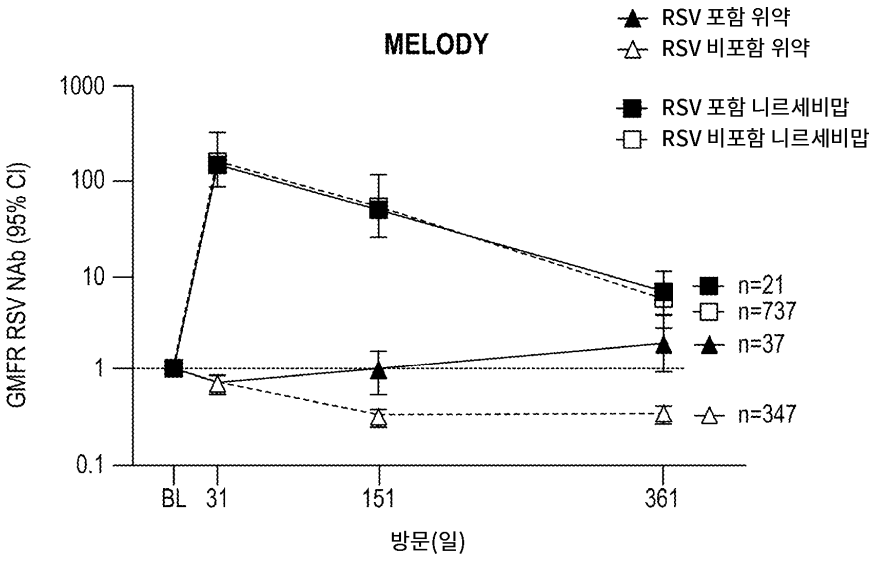
도면11b



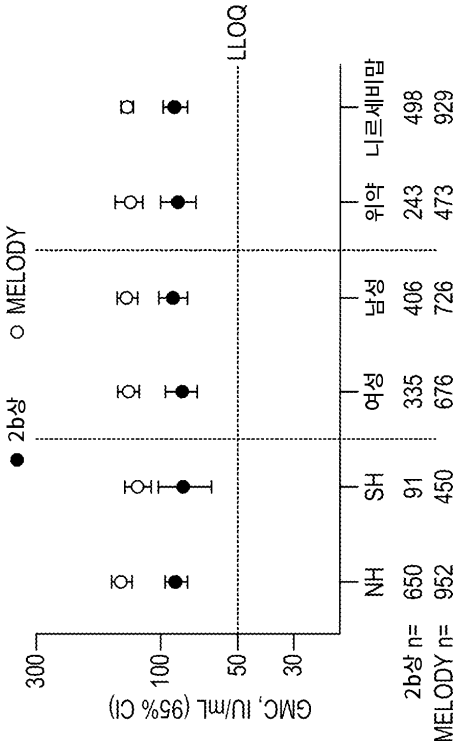
도면12a



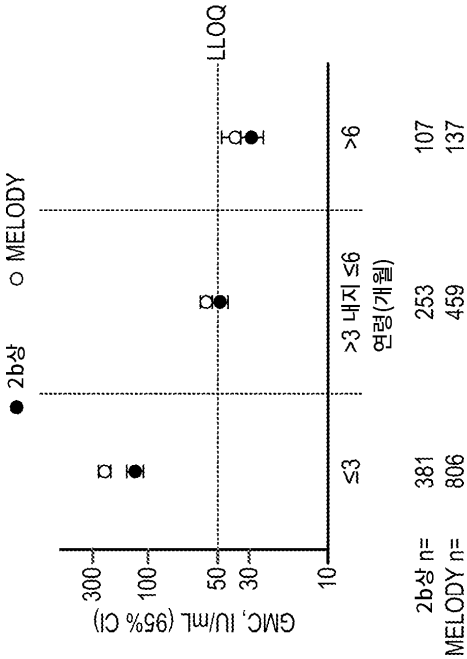
도면12b



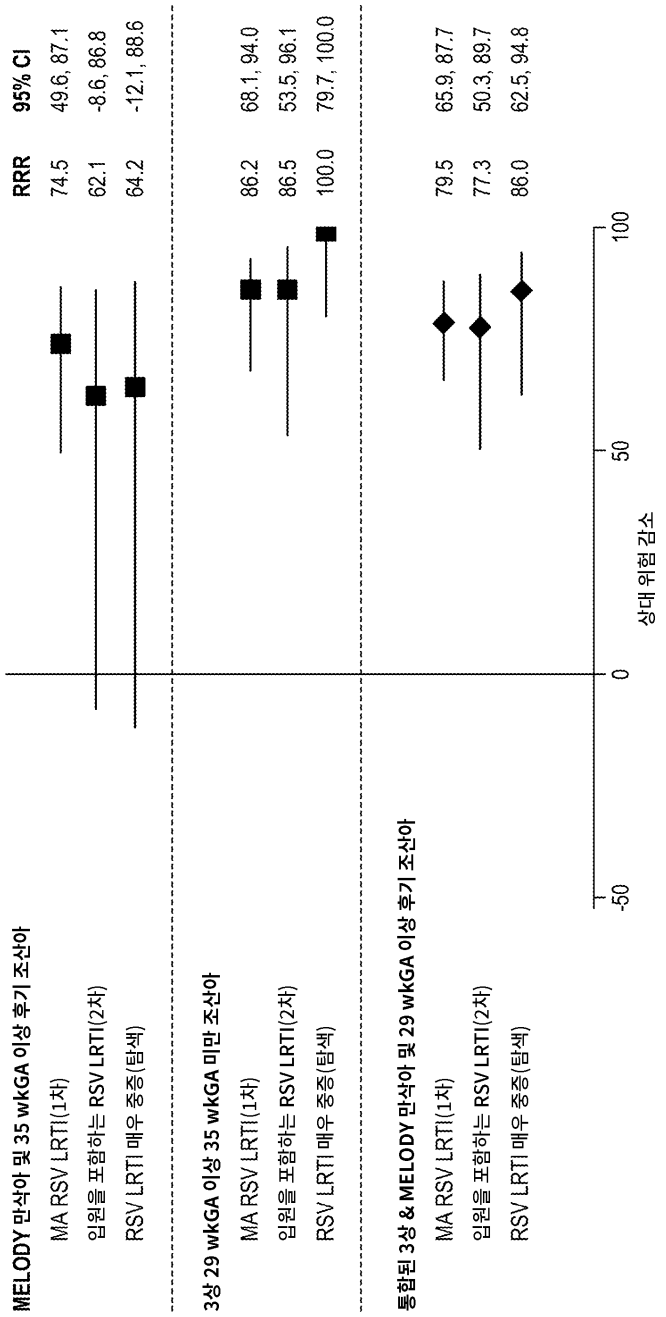
도면13a


GMC, IU/mL (95% CI)
300
100
50
30
LLOQ
● 2b상 ○ MELODY
NH
SH
여성
남성
위약
니르세비맙
2b상 n= 650 91 335 406 243 498
MELODY n= 952 450 676 726 473 929

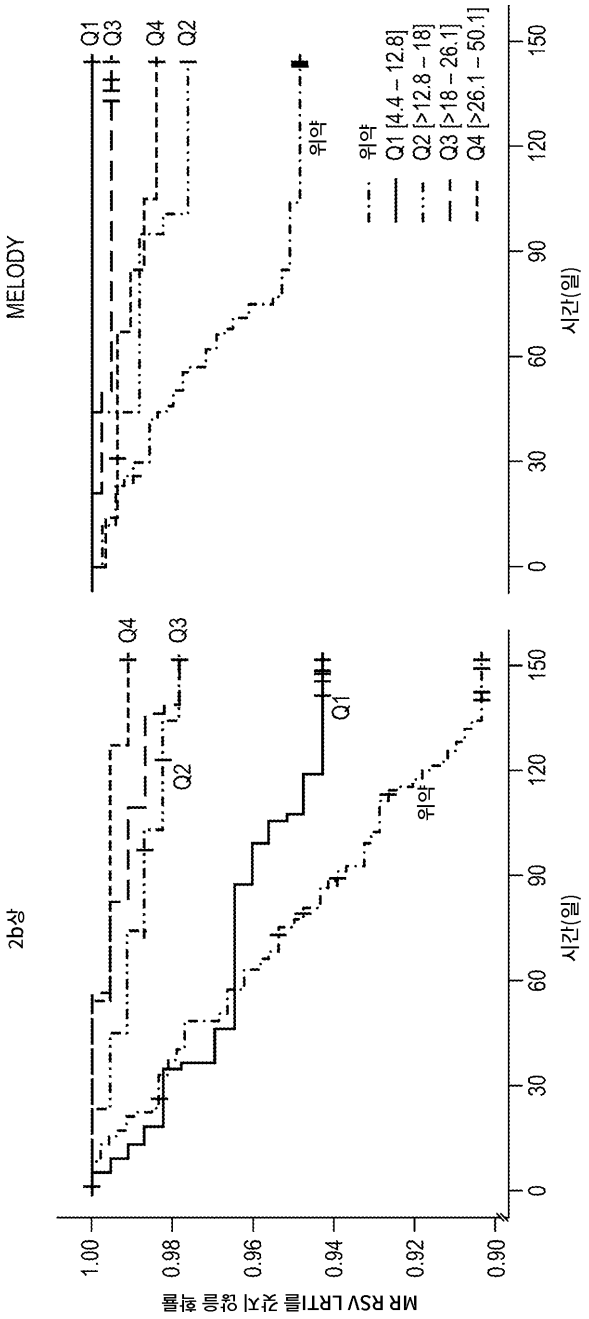
도면13b


GMC, IU/mL (95% CI)
300
100
50
30
10
LLOQ
● 2b상 ○ MELODY
≤3
>3 내지 ≤6
>6
연령(개월)
2b상 n= 381 253 107
MELODY n= 806 459 137

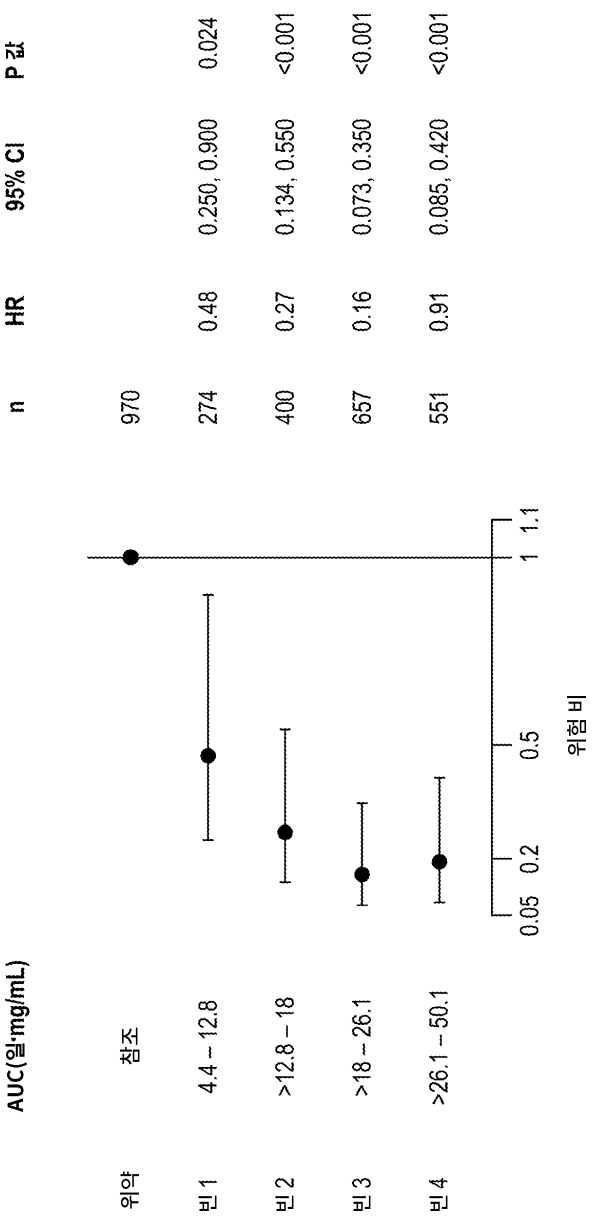
도면14


MELODY 만삭아 및 35 wkGA 이상 후기 조산아
MA RSV LRTI(1차)
입원을 포함하는 RSV LRTI(2차)
RSV LRTI 매우 중증(탐색)
3상 29 wkGA 이상 35 wkGA 미만 조산아
MA RSV LRTI(1차)
입원을 포함하는 RSV LRTI(2차)
RSV LRTI 매우 중증(탐색)
통합된 3상 & MELODY 만삭아 및 29 wkGA 이상 후기 조산아
MA RSV LRTI(1차)
입원을 포함하는 RSV LRTI(2차)
RSV LRTI 매우 중증(탐색)
RRR
95% CI
74.5
49.6, 87.1
62.1
-8.6, 86.8
64.2
-12.1, 88.6
86.2
68.1, 94.0
86.5
53.5, 96.1
100.0
79.7, 100.0
79.5
65.9, 87.7
77.3
50.3, 89.7
86.0
62.5, 94.8
-50
0
50
100
상대 위험 감소

도면15a

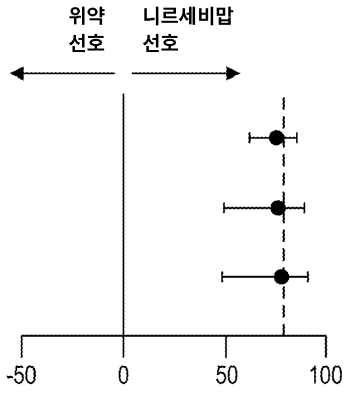

MELODY
2b상
MR RSV LRTI를 갖지 않을 확률
1.00
0.98
0.96
0.94
0.92
0.90
0
30
60
90
120
150
시간(일)
Q1
Q3
Q4
Q2
위약
위약
Q1 [4.4 – 12.8]
Q2 [>12.8 – 18]
Q3 [>18 – 26.1]
Q4 [>26.1 – 50.1]

도면15b


AUC(일·mg/mL)
n
HR
95% CI
P 값
위약
970
빈 1
참조
4.4 – 12.8
274
0.48
0.250, 0.900
0.024
빈 2
>12.8 – 18
400
0.27
0.134, 0.550
<0.001
빈 3
>18 – 26.1
657
0.16
0.073, 0.350
<0.001
빈 4
>26.1 – 50.1
551
0.91
0.085, 0.420
<0.001
0.05
0.2
0.5
1
1.1
위험 비

도. 투약 후 150일에 걸친 상이한 중증도의 의학적으로 진료된 RSV LRTI의 발생률(ITT 집단*)

	위약 (N = 1003)	니르세비맙 (N = 2009)	유효성(95% CI)	p-값
MA RSV LRTI	54 (5.4)	24 (1.2)	76.4 (62.3, 85.2)	<0.0001
입원을 포함하는 MA RSV LRTI	20 (2.0)	9 (0.4)	76.8 (49.4, 89.4)	0.0002
MA RSV LRTI(매우 중증)	17 (1.7)	7 (0.3)	78.6 (48.8, 91.0)	0.0005



* 무작위화를 거친 모든 유아

CI, 신뢰도 구간; ITT, 치료-의향; LRTI, 하기도 감염; MA, 의학적으로 진료된; RSV, 호흡기 세포융합 바이러스

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.