

2023年2月28日

抗RSウイルスヒトモノクローナル抗体製剤 **nirsevimab** 承認申請のお知らせ

アストラゼネカ株式会社（本社：大阪市北区、代表取締役社長：堀井 貴史、以下、アストラゼネカ）は、生後初のRSウイルス感染症流行シーズンを迎える新生児と乳児、ならびに生後2回目のRSウイルス感染症流行シーズンを迎える重症化リスクの高い24カ月齢までの新生児および乳幼児に対し、RSウイルス感染による下気道疾患を防ぐ目的でサノフィと共同開発を進めている、抗RSウイルスヒトモノクローナル抗体製剤 **nirsevimab** について、本日、日本における製造販売承認申請をいたしましたので、お知らせいたします。

RSウイルスは一般的な伝染性ウイルスで、気道に感染します¹。2019年には、全世界で約3,300万例の急性下気道感染の症例が確認されており、そのうち300万人以上が入院を余儀なくされ、263,000人の5歳未満の小児が入院中に死亡したと推定されています²。

日本においては、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が、本邦における革新的な医薬品・医療機器の創出を目的とした臨床研究や治験の更なる活性化を目的とした研究を推進する「臨床研究・治験推進研究事業」の一環である「小児領域における新薬開発促進のための医薬品選定等に関する研究」において、**nirsevimab** を「優先的に開発すべき医薬品」としております。それに伴い、公益社団法人日本小児科学会より **nirsevimab** の迅速な開発の要望を受けています。

本申請は、後期第II相試験、第III相MELODY試験、第II相/第III相MEDLEY試験を含む複数の臨床試験で **nirsevimab** の有効性と安全性が確認されたことに基づいて行われたものです^{3,4,5,6,7,8,9,10}。MELODY試験および後期第II相試験の結果では、**nirsevimab** は受診を要するRSウイルス感染症に対して、入院を含む各種評価項目について約80%の一貫した有効性を示しました³⁻⁷。

これらの試験において、**nirsevimab** は、全ての乳幼児集団（健康な正期産児、後期早産児、早産児、および特定の健康状態にある乳幼児を含む）において、RSウイルス感染症による流行シーズン中の外来受診、救急室受診、入院などを低減することに貢献しました³⁻¹⁰。また、第II/III相MEDLEY試験において、**nirsevimab** はパリビズマブと同等の安全性・忍容性プロファイルを示し、有害事象および重篤な有害事象の発現率は両群とも同程度でした⁹⁻¹¹。

アストラゼネカとサノフィは、これからも日本の公衆衛生に広く貢献してまいります。

以上

呼吸器合胞体ウイルス（RSウイルス）について

RSウイルスは、乳幼児の気管支炎や肺炎を含む、下気道感染（LRTI）の原因となる一般的な病原体です^{12,13,14}。これは、世界中で乳幼児における入院の最大の原因となっています¹⁴。世界的にみると、2019年には急性下気道疾患が約3,300万例あり、そのうち300万例以上が入院に至り、5歳未満の小児の院内死亡は263,000例と推定されます²。最近、COVID-19の公衆衛生対策の緩和に伴い、RSウイルスの再興が見られます^{15,16}。RSウイルスが原因の入院の大部分は、ウイルス感染がなければ健

康な正期産児でした^{17,18, 19, 20,21}。さらに、受診を要する LRTI は、医療コストの増大につながります²²。

Nirsevimab について

Nirsevimab は、アストラゼネカ独自の半減期延長（YTE）技術を利用し、アストラゼネカとサノフィにて開発中の単回投与で効果を発揮する長時間作用型抗体です。生後初めて RS ウイルス感染症流行シーズンを迎える新生児と乳児、および生後 2 回目の RS ウイルス感染症流行シーズンを迎える重症化リスクの高い生後 24 カ月齢までの乳幼児に対して効果を発揮する予防薬として設計されています。Nirsevimab は、新生児や乳幼児に抗体を投与することで、RS ウイルスによる下気道感染症を予防する目的で設計された薬剤です。モノクローナル抗体が作用を発揮するために免疫系を活性化する必要がなく、投与後はタイムリーかつ速やかに直接的な予防効果が得られます²³。

第 III 相（MELODY）および第 II/III 相（MEDLEY）臨床試験プログラムについて

主要第 III 相（MELODY）試験では、RS ウイルス感染症の流行シーズンを初めて迎えた、在胎 36 週以上の健康な新生児および乳児を対象に、RS ウイルス感染が確認され受診を要する LRTI を nirsevimab が低減されるかどうかを検討します。主要評価項目は、RS ウイルス感染が確認された受診を要する LRTI の発現率です。

主要第 II/III 相（MEDLEY）試験は、無作為化二重盲検パリーブズマブ対照試験で、生後初回または 2 回目の RS ウイルス感染症流行シーズン（それぞれシーズン 1、シーズン 2）を迎える、パリーブズマブの投与対象となる高リスクの新生児および乳幼児（早産児、慢性肺疾患または先天性心疾患を有する乳幼児）を対象に、パリーブズマブに対する nirsevimab の安全性、薬物動態（PK）、抗薬物抗体（ADA）反応を評価、および RS ウイルス感染が確認された受診を要する LRTI の発現率を記述的に評価します。安全性および忍容性の主要評価項目は、投与後 360 日までに認められたすべての有害事象、および重篤な有害事象の発現により評価します。

アストラゼネカについて

アストラゼネカは、サイエンス志向のグローバルなバイオ・医薬品企業であり、主にオンコロジー、希少疾患、循環器・腎・代謝疾患、呼吸器・免疫疾患からなるバイオ・医薬品において、医療用医薬品の創薬、開発、製造およびマーケティング・営業活動に従事しています。英国ケンブリッジを本拠地として、当社は 100 カ国以上で事業を展開しており、その革新的な医薬品は世界中で多くの患者さんに使用されています。詳細については <https://www.astrazeneca.com> または、ツイッター @AstraZeneca（英語のみ）をフォローしてご覧ください。

サノフィについて

サノフィは、人々の暮らしをより良くするため、科学のもたらす奇跡を追求する、というゆるぎない使命を原動力に進み続ける革新的でグローバルなヘルスケア企業です。約 100 カ国の社員は、医療を変革し、不可能を可能に変えるため、日々研鑽に努めています。私たちは、社会的責任と持続可能性を企業の本質とし、画期的な医薬品や生命を守るワクチンを開発し、世界何百万もの人々に届けていきます。

日本法人であるサノフィ株式会社の詳細は、<http://www.sanofi.co.jp> をご参照ください。

アストラゼネカとサノフィの提携について

2017年3月、アストラゼネカとサノフィは、nirsevimabを開発、商業化する契約を発表しました。本契約に基づき、アストラゼネカはすべての開発業務と製造を主導し、サノフィは商業化活動を主導し、収益を計上します。このグローバル契約の下で、サノフィは一時金として1億2千万ユーロ、開発マイルストーンの達成に応じて3,000万ユーロを支払っており、今後、さらなる開発マイルストーンと販売に関連するマイルストーンの達成に応じて最大4億6,500万ユーロを支払う予定です。両社は、費用と利益を分担します。本契約による収益は、各社の財務諸表においてコラボレーション関連収益として報告されています。

¹ National Institute of Infectious Diseases IASR Vol. 39 p207-209: December, 2018 (<https://www.niid.go.jp/niid/en/865-iasr/8491-466te.html>) Plotkin's Vaccines (Seventh Edition), Elsevier, 2018, Pages 943-949

² Li Y, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399:92047–64.

³ Hammitt LL, MD et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2022;386 (9): 837-846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275.

⁴ Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended RSV LRTI in Healthy Late Preterm and Term Infants (MELODY). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03979313>. Accessed December 2022.

⁵ Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended RSV LRTI in Healthy Preterm Infants. (MEDI8897 Ph2b). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02878330>. Accessed December 2022.

⁶ Griffin P, MD et al. (2020). Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *NEJM* 2020; 383: 415-425. DOI: 10.1056/NEJMoa1913556.

⁷ Simões, E, et al. Pooled efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection in preterm and term infants. *ESPID 2022 Congress*; 2022 May 9-13. Hybrid Congress.

⁸ Wilkins, D, et al. Nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus infection: neutralizing antibody levels following a single dose. *ESPID 2022 Congress*; 2022 May 9-13. Hybrid Congress.

⁹ Domachowski J, MD et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med.* 2022; 386 (9).

¹⁰ Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended Respiratory Syncytial Virus (RSV) Lower Respiratory Track Infection (LRTI) in High-risk Children. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03959488> (MEDLEY). Accessed December 2022.

¹¹ Synagis - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (eMC) [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_en.pdf Accessed December 2022.

¹² Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev.* 2014;35:519-53.

¹³ Oymar K, et al. Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2014;22:23.

¹⁴ Shi T, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017; 390: 946–58.

¹⁵ Ujiie M, Tsuzuki S, Nakamoto T, et al. Resurgence of Respiratory Syncytial Virus Infections during COVID-19 Pandemic, Tokyo, Japan. *Emerging Infectious Diseases.* 2021;27 (11) :2969-2970. doi:10.3201/eid2711.211565.

¹⁶ CDC Health Alert Network. Increased Interseasonal Respiratory Syncytial Virus (RSV) Activity in Parts of the Southern United States. Centers for Disease Control and Prevention. June 10 2021. <https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00443.asp> Accessed February 2022.

¹⁷ Hall, C. B. et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics* 132, e341-8 (2013).

¹⁸ Gantenberg, J. R. et al. Medically Attended Illness due to Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants Born in the United States Between 2016 and 2020.

¹⁹ Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines & Immunizations. August 18, 2017. <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/immunity-types.htm>. Accessed December 2022.

²⁰ European Commission. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_en.pdf. Accessed December 2022.

²¹ Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1119040/Marketing_authorisations_granted_1_-_14_November_2022.pdf. Accessed December 2022.

²² Hall, C. B. et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *New Engl J Medicine* 360, 588–98 (2009)

²³ Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines & Immunizations. August 18, 2017. <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/immunity-types.htm>. Accessed January 2023.