

Press Release

本資料は、報道関係者を対象としています。医療現場や一般の方々を対象とした医学的な情報提供や、プロモーションが目的のものではありません。なお、これらの資料は配信時当初の情報が掲載されており、最新の情報が反映されているとは限らないことをご了承ください。

報道関係各位

2024年3月27日

ベイフォータス®
新生児および乳幼児のRSウイルス感染症による下気道疾患の発症抑制・
予防薬として国内製造販売承認を取得

健康な新生児および乳児を対象とする日本初・唯一のRSウイルス感染症予防薬

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)とサノフィ株式会社(本社:東京都新宿区、代表取締役社長:岩屋 孝彦、以下、サノフィ)は、長期間作用型モノクローナル抗体であるベイフォータス®筋注 50mg および同100mg(一般名:ニルセビマブ(遺伝子組換え)、以下、ベイフォータス®)が「生後初回又は2回目のRS(Respiratory Syncytial)ウイルス感染流行期の重篤なRS ウイルス感染症のリスクを有する新生児、乳児および幼児における、RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制」ならびに「生後初回のRS ウイルス感染流行期の前出以外のすべての新生児および乳児におけるRS ウイルス感染による下気道疾患の予防」を適応として日本で承認されたことをご知らせします。ベイフォータス®は薬価収載後すみやかにお届けできるよう、アストラゼネカとサノフィがコ・プロモーションします。

ベイフォータス®は、重症化リスクの高い、早産児、特定の疾患を有する新生児、乳幼児におけるRS ウイルス感染による下気道疾患(LRTD)の発症抑制に加え、世界で初めて健康な新生児または乳児をRS ウイルスから守るために承認された予防を効能・効果とする医薬品です。今回の承認はベイフォータス®の3つの主要な後期臨床試験に基づくものです。すべての臨床評価項目において、ベイフォータス®の単回投与は一般的なRS ウイルス感染流行期間とされる5ヵ月間にわたり、RS ウイルス感染によるLRTDに対して一貫した有効性を示しました¹⁻⁴。

RSウイルスは一般的によく見られるウイルスで、感染力が強く季節的流行を引き起こします。正期産の健康な乳幼児を含め、日本の定点医療機関からは、年間10万人以上の乳幼児の感染例が報告されています⁵。

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 小児科学 主任教授 森内 浩幸先生は次のように述べています。「2歳までにほぼ全ての子どもが罹患し、その数十%は細気管支炎や肺炎を起こします。流行すると小児病棟はこの病気の患児が増加し場合によっては酸素が投与され、人工呼吸器装着や集中治療管理が必要な事も経験します。RS ウイルスはずっと昔からいて、毎年多くの子どもたちを苦しめてきました。元々健康な子を含む全ての乳児がこのウイルス~RS ウイルスのリスクに曝されています。幸いRS ウイルス感染症の重症化を防ぐ手段が登場し、全ての乳児に適応できるかもしれません。小児科医にとって、これ以上の朗報はかつてありません」。

聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 教授/東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生涯免疫難病学講座 教授 森 雅亮先生は次のように述べています。「私は、免疫不全患者を対象とした開発治験を担当しましたが、免疫不全をはじめとするRS ウイルス感染症の罹患・重篤化のリスク

の高い患者さんに有益な薬剤だと確信しています。また、ニルセビマブは一回の投与で最低 5 ヶ月は効果が持続しますから、コンプライアンスが良く、貴重な投与機会を逃さず RS ウイルス感染症の発症抑制が期待できる利点もあるのではないかと考えています。お子さんのためだけでなく、保護者の皆様のこととも思いやった薬剤です」。

アストラゼネカの執行役員 研究開発本部長の大津 智子は、次のように述べています。「ベイフォータス®により、日本の全ての新生児および乳児を RS ウイルス感染による重篤な下気道疾患から守ることが初めて可能となります。アストラゼネカのサイエンスを基盤としたベイフォータス®は、感染に対してもっとも脆弱である新生児、乳幼児が抱えるニーズに対処するもので、感染症による医療制度の負担軽減につながるものです。今後 RS ウイルス感染流行期にベイフォータス®が貢献できることを期待しています」。

サノフィの執行役員ワクチンビジネスユニット ジェネラルマネジャーのデイビッド・ティックは、次のように述べています。「当社ではベイフォータス®を全ての乳児を対象にするためにアストラゼネカと協業して開発を進めてきました。本薬剤の承認が日本の乳幼児の健康、公衆衛生に貢献できることをとても誇りに思います」。

ベイフォータス®は、2022 年 10 月に欧州連合(EU)において RS ウイルス感染流行期を初めて迎える全ての新生児および乳児の RS ウイルスによる LRTD の予防薬として承認され、米国において RS ウイルス感染流行期を初めて迎える全ての新生児と乳児ならびに生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期を迎える RS ウイルス感染による重症化リスクの高い乳幼児を対象に 2023 年 6 月の抗菌薬諮問委員会による全会一致の勧告を受け、2023 年 7 月に米国食品医薬品局から承認されました。2024 年 1 月には中国で承認されています。

以上

RS ウイルスについて

RS ウイルスは、新生児、乳幼児および低年齢の小児の下気道感染の最も一般的な原因とされており、世界的には 2019 年に 5 歳未満の小児のうち 3,300 万人が RS ウイルスによる下気道感染を発症し、360 万人が入院したと推定されています⁹。日本においても乳幼児の RS ウイルス感染症の報告数は年々増加しており、年間 10 万例以上が報告されています¹⁰。RS ウイルスによる下気道感染は、肺胞および細気管支の感染、炎症を特徴とする重篤で生命を脅かす可能性のある疾患であり¹¹、RS ウイルス感染症の重要なリスク因子として早産児、慢性肺疾患、ダウン症候群、先天性心疾患(CHD)および免疫不全症等の基礎疾患が挙げられています。しかし RS ウイルス感染症による入院の大多数を占めているのは基礎疾患を有さない健康な乳幼児であることから、RS ウイルス感染症は基礎疾患の有無にかかわらず、幅広い小児にとって深刻な健康被害をもたらす重篤な疾患であり、すべての新生児および乳幼児で RS ウイルス感染症を予防することは、公衆衛生上の重要な優先事項と考えられます¹²。

国際共同ピボタル臨床試験

第 IIb 相試験(03 試験)は、投与後 150 日間、受診を要した(MA)下気道感染(LRTI)に対するベイフォータス®の有効性を評価するためにデザインされた無作為化プラセボ対照試験です。在胎期間 29 週以上 35 週未満の健康な早産児を体重にかかわらず、ベイフォータス®の筋肉内注射による 50 mg 単回投与群またはプラセボ投与群に 2:1 の割合で無作為に割り付けました^{4,9}。

ベイフォータス®の投与レジメンは、第 IIb 相試験データのさらなる探索に基づいて決定され、その後の試験では、体重 5 kg 未満の児に対する 50 mg の単回投与または体重 5 kg 以上の児に対する 100 mg の単回投与が使用されました^{4,7}。

第 III 相 MELODY 試験(04 試験)は、RS ウイルス感染流行期を初めて迎えた健康な正期産児および後期早産児(在胎 35 週以上)を対象として 21 カ国で実施された無作為化プラセボ対照二重盲検試験です。受

診を要したRSウイルスによるLRTIに対するベイフォータス®の有効性をプラセボと比較して投与後150日間評価するデザインとなっています^{2,3,7}。

第II/III相MEDLEY試験(05試験)は、無作為化シナジス(一般名:パリビズマブ)対照二重盲検試験で、シナジスの投与対象となる在胎期間35週未満の早産児、先天性心疾患(CHD)または未熟児慢性肺疾患(GLD)を有する乳幼児を対象に、ベイフォータス®の安全性、忍容性を評価することを主な目的としています。2019年7月から2021年5月の間に、生後初めてRSウイルス感染流行期を迎えた合計925例の乳児がベイフォータス®投与群またはシナジス投与群に無作為に割り付けられました。安全性は、投与後360日間の有害事象の発現をモニタリングすることによって評価しました。本試験における投与後151日目のベイフォータス®の血清中濃度は、第III相MELODY試験で観察された値と同程度であり、この集団における予防効果が健康な正期産児および後期早産児と同様である可能性が高いことを示しています。データは2022年3月、New England Journal of Medicine (NEJM)誌に掲載されました^{7,8}。

ベイフォータス®の安全性プロファイルは、第II/III相MEDLEY試験においてシナジスと同様であり、MELODY試験および第III相試験で検討された健康な正期産児および早産児における安全性プロファイルと一致していました。もっとも多く報告された副反応は、投与後14日以内の発疹(大半は軽度から中等度)および投与後7日以内の非重篤な注射部位反応でした^{2,3,5,7}。

MELODY試験、第II/III相MEDLEY試験および第III相試験の結果から、ベイフォータス®の単回投与は、初めてRSウイルス感染流行期を経験する乳幼児のRSウイルスによる疾患予防に有効であることが示されています。この広範な乳幼児集団には、健康な正期産児、後期早産児および早産児のほか、RSウイルス感染症の重症化リスクの高い特定の疾患を有する乳幼児が含まれます^{2-5,7}。

これらの試験の結果をもとに、各国規制当局への申請を2022年に開始しました。

第III相MELODY試験(04試験)の結果

第III相MELODY試験では主要評価項目を達成し、細気管支炎や肺炎など、受診を要したRSウイルスによるLRTIの発現率が、プラセボと比較して74.9%低下しました(95%信頼区間[CI]:50.6, 87.3;p<0.001)³。観察されたイベントの発現率は、ベイフォータス®群で1.2%、プラセボ群で5%でした。副次評価項目である入院に対するベイフォータス®の有効性は、60.2%(95%CI:-14.6, 86.2)でした。観察されたイベントの発現率は、ベイフォータス®群で0.6%、プラセボ群で1.6%でした。2019年7月から2020年3月の間に、乳幼児1,490例がRSウイルス感染流行期の当初にベイフォータス®群またはプラセボ群に無作為に割り付けられました。MELODY試験のPrimaryコホートから得られた初期のデータは2022年3月にNEJM誌に掲載されました³。

第III相試験(03試験)の結果

第III相試験では主要評価項目を達成し、受診を要したRSウイルスによるLRTIの発現率が、プラセボと比較して70.1%低下しました(95%CI:52.3, 81.2)。観察されたイベントの発現率は、ベイフォータス®群で2.6%、プラセボ群で9.5%でした。2016年11月から2017年12月の間に、乳幼児1,453例がRSウイルス感染流行初期に無作為に割り付けられました(ベイフォータス®群969例、プラセボ群484例)。試験は、北半球と南半球の23カ国における164の医療機関でアストラゼネカが実施しました。データは2020年7月にNEJM誌に掲載されました⁴。

事前に規定した副次評価項目において、ベイフォータス®群では、プラセボ群と比較して入院を伴うRSウイルスによるLRTIが78.4%(95%CI:51.9, 90.3)低下しました。観察されたイベントの発現率は、ベイフォータス®群で0.8%、プラセボ群で4.1%でした。5kg未満の乳児のサブグループにおける推奨用量である50mgを適用した第III相試験の事後解析では、受診を要したRSウイルスによるLRTIおよび入院を伴うRSウイルスによるLRTIに対するベイフォータス®の有効性は、それぞれ86.2%(95%CI:68.0, 94.0)および86.5%(95%CI:53.5, 96.1)であり、ベイフォータス®の良好な有効性が示されました⁴。

ベイフォータス®筋注 50mg/100mg シリンジ(一般名:ニルセビマブ)

ベイフォータス®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が共同で開発およびコ・プロモーションする、単回投与の長期間作用型抗体です。RS ウイルス感染流行期に出生した、または生後初めてRS ウイルス感染流行期を迎える新生児と乳児、および生後2回目のRS ウイルス感染流行期を迎える、RS ウイルス感染症による重症化リスクの高い生後24ヵ月齢までの乳幼児に対して効果を発揮する抗体薬としてデザインされています。ベイフォータス®は新生児や乳幼児に抗体を単回で直接投与することにより、RS ウイルスによるLRTDに対して免疫系の活性化を必要とせず抗体を介した迅速な予防を可能にします。

ベイフォータス®は、RS ウイルス感染流行期開始にタイミングを合わせて使用することができます。

ベイフォータス®は、世界中のいくつかの主要な規制当局により、迅速に開発を行うための指定を受けています。これには、中国国家薬品监督管理局の医薬品審査センターの画期的治療薬指定および優先審査指定、[米国食品医薬品局の画期的治療薬指定](#)、欧州医薬品庁(EMA)のPRiority MEdicines(PRIME)指定が含まれます。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「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、「優先的に開発すべき医薬品」としています。

ベイフォータス®の効能又は効果に関連する注意には、重篤なRS ウイルス感染症のリスクを有する新生児、乳児および幼児に使用する場合、以下のいずれかに該当することを確認した上で投与することが記載されています。

○生後初回のRS ウイルス感染流行期の、流行初期において

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

○生後初回および生後2回目のRS ウイルス感染流行期の、流行初期において

- ・過去6ヵ月以内に慢性肺疾患の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児、乳児および幼児
- ・24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患の新生児、乳児および幼児
- ・24ヵ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児
- ・24ヵ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児

アストラゼネカとサノフィの提携

2017年3月、アストラゼネカとサノフィはニルセビマブの開発および商業化に関する契約締結を発表しました。本契約に基づき、アストラゼネカは開発業務および製造を主導し、サノフィは商業化活動を主導し、収益を計上します。両社は米国を除くすべての地域でコストと利益を折半します。

米国におけるニルセビマブの開発および商業化に関連する、アストラゼネカ、サノフィおよびSobi間の利益配分契約の改定を受け、2018年11月に締結したアストラゼネカとの以前の[契約](#)に代えて、Sobiがサノフィと直接提携関係を結びました。

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、オンコロジー、希少疾患および循環器・腎・代謝疾患、呼吸器・免疫疾患からなるバイオフーマにおいて、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astrazeneca.comまたは、ソーシャルメディア@AstraZenecaをフォローしてご覧ください。日本においては、主にオンコロジー、循環器・腎・代謝、呼吸器・免疫疾患およびワクチン・免疫療法を重点領域として患者さんの健康と医療の発展への更なる貢献を果たすべく活動しています。アストラゼネカ株式会社については<https://www.astrazeneca.co.jp/>をご覧ください。フェイスブック [AstraZeneca.Japan](#) とインスタグラム [AstraZeneca / アストラゼネカ](#) も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、<https://www.sanofi.co.jp/>をご参照ください。

References

1. Muller WJ, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late–Preterm Infants. *N Engl J Med.* April 5, 2023. DOI: 10.1056/NEJMc2214773
2. Hammitt LL, 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
3. Griffin P, MD et al. Single–Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020;383: 415–425. DOI: 10.1056/NEJMoa1913556
4. Domachowske 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)
5. Guidelines for management of RS virus respiratory infectious diseases in children, 2021
6. US FDA. Beyfortus (nirsevimab–alip) Prescribing Information.
7. Domachowske 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)
8. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines & Immunizations. August 18, 2017. <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/immunity-types.htm>. Accessed December 2023.
9. Li Y, Wang X, et al. *Lancet.* 2022;399(10340):2047–64.
10. 堤裕幸.感染症学雑誌. 2005; 79(11): 857–63.
11. Hall CB. *N Engl J Med.* 2001;344(25):1917–28.
12. Giersing BK, et al. *Vaccine.* 2019;37(50):7355–62.