

本資料は、サノフィ(フランス・パリ)が2022年3月3日(現地時間)に発表したプレスリリースを日本語に翻訳・要約し、3月4日に配信するものです。本資料の正式言語はフランス語・英語であり、その内容および解釈については両言語が優先します。日本で承認されている主な製品名および一般名についてはカタカナ表記をしています。

2022年3月4日

## 第 III 相試験において、Nirsevimab は 乳児の RS ウィルス感染症を有意に予防

- \* Nirsevimab は、健康な乳児において、医療介入が必要な RS ウィルス (Respiratory Syntcytial Virus) による下気道感染を 74.5% 減少させることを示しました<sup>1,2</sup>
- \* Nirsevimab は、すべての乳児に対して、1 回の投与で RS ウィルス流行期を通じた感染予防をするよう設計された初の予防薬です
- \* ピボタル第 III 相試験の結果は、*New England Journal of Medicine* 誌に発表されました

**パリ、2022年3月3日** – The New England Journal of Medicine (NEJM) 誌が本日、nirsevimab の第 III 相試験の結果を掲載しました。Nirsevimab は、すべての乳児に対して、1 回の投与で RS ウィルス流行期を通じた予防が可能な予防薬として開発中の半減期延長型抗体です。この試験は、RS ウィルスの最初の流行期を迎える正期産児または後期早期産児(在胎 35 週以上)を対象とした試験で、主要評価項目である RS ウィルスに起因する医療介入が必要な下気道感染症(細気管支炎、肺炎等)の発現率をプラセボに比べ 74.5%(95% 信頼区間(CI): 49.6~87.1;  $P < 0.001$ ) 低下させることを示しました<sup>1,2</sup>。

第 III 相試験と第 IIb 相試験における RS ウィルス関連入院について、事前に定めていた併合解析も実施しました。正期産児と在胎 28 週以上の早期産児において、nirsevimab の既定用量を投与したところ、RS ウィルス関連入院に対する予防効果は 77.3%(95% CI 50.3~89.7,  $P < 0.001$ ) でした<sup>1-3</sup>。第 III 相 MELODY 試験のみの解析では統計的に有意ではありませんが、RS ウィルス関連入院のリスクの低下が示されました(62.1%, 95% CI: -8.6~86.8%;  $P = 0.07$ )<sup>1,2</sup>。RS ウィルスに起因する下気道感染症で入院した乳児は、nirsevimab 群では 994 名中 6 名、プラセボ群では 496 名中 8 名でした<sup>1,2</sup>。nirsevimab はサノフィとアストラゼネカが開発中です。

### ウィリアム・ミュラー医師(Dr. William Muller)

ノースウェスタン大学フェインバーグ医学部小児科准教授、米イリノイ州シカゴのアン&ロバート・H・ルーリー小児病院臨床・地域試験科学部長

「新型コロナウイルス感染症に対する公衆衛生対策が緩和されるにつれ、RS ウィルスの再興がみられます。このことは、世界各地の乳児やご家族、医療サービスに RS ウィルスがもたらす大きな負担を緩和するには、幅広い予防投与が必要であることを示しています。今回得られた素晴らしいデータは、nirsevimab はすべての乳児を RS ウィルス感染症から守る可能性をもつことを示す内容で、本疾患に対する対策にパラダイムシフトをもたらすかもしれません」

様々な集団を対象とした第 III 相試験と第 II/III 相試験の結果や、第 IIb 相試験と併合した結果から、nirsevimab は 1 回の投与で RS ウィルスの流行期を通じて全ての乳児の感染を予防する可能性が立証されています。

## ジャン・フランソワ・トゥーサン (Jean-François Toussaint)

サノフィ グローバルワクチン研究開発部門ヘッド

「私たちは、3つのピボタル後期臨床試験を行い、全ての乳児を守るファースト・イン・クラスの RSV 予防薬をお届けする研究に集中してきました。健康な後期早期産児と正期産児を対象とした第 III 相 MELODY 試験の結果は、このゴールに向けた大きなマイルストーンへの到達を示しています。私たちは、nirsevimab が 1 回の投与で RS ウイルスの流行期を通じて全ての乳児の予防を行うことができる初めての予防薬となる可能性を示せたことを嬉しく感じています」

### 迅速な予防効果を示せる可能性

Nirsevimab は、生後初めて RS ウイルス流行期を迎えるすべての乳児に投与し、予防することを目的として開発中の初の半減期延長型抗体製剤です。速やかに直接的な予防効果を 1 回の投与で得ることを目標としています。本剤は、第 III 相試験で乳児の RS ウイルスに対する予防効果を示した初めての製剤で、予防薬として投与できる可能性が示されました<sup>1,2</sup>。RS ウイルスは、乳児における下気道感染の最大の原因であり、入院の原因として最も多い病原体です<sup>7-9</sup>。

### メネ・パンガロス (Mene Pangalos)

アストラゼネカ バイオ医薬品研究開発部門エグゼクティブバイスプレジデント

「RS ウイルスは、乳幼児の入院だけでなく、細気管支炎または肺炎などの下気道感染症の主要な原因です。これらのデータは、nirsevimab の単回投与により、最初の RS ウイルス感染症流行シーズンにわたりすべての乳幼児を RS ウイルス感染から有意に予防できる可能性を初めて示しました。規制当局と協力して、nirsevimab をできるだけ早くお届けできることを期待しています」

第 II/III 相試験では、生後初めて RS ウイルス流行期を迎える先天性心疾患、慢性肺疾患の患児や早期産（在胎 35 週以内）の乳児における nirsevimab の安全性と忍容性をパリビズマブと比較し、nirsevimab の安全性と忍容性のプロファイルは、パリビズマブと同様であることが示されました<sup>5,6</sup>。安全性は、投与後 360 日に認められた試験治療下で発現した有害事象 (TEAE)、および試験治療下で発現した重篤な TEAE の発現により評価しました。試験における nirsevimab の投与後 151 日目に測定した血清中 nirsevimab 濃度は、第 III 相試験で認められた値と同様で、この被験者集団においても正期産児と後期早期産児と同様の予防効果が得られる可能性が示されました<sup>1,2,5,6</sup>。第 II/III 相試験の詳細も、NEJM に発表されました。この試験は実施中で、トップライン結果は RSVVW'21 で発表されました。

世界での承認申請は、2022 年上半期から開始する予定です。

### 第 III 相試験について

MELODY 試験は、21 カ国で実施された無作為化二重盲検第 III 相試験で、最初の RS ウイルス流行期を迎える健康乳児において、投与後 150 日間の医療介入を必要とする RS ウイルスによる下気道感染症 (ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) で確認) の発現率をプラセボと比較しました<sup>1,2</sup>。在胎 35 週以上の健康な後期早期産児と正期産児を 2:1 の比率で無作為化し、nirsevimab の 50 mg (体重 5 kg 未満) 若しくは 100 mg (体重 5 kg 以上)、またはプラセボを筋肉内注射しました。2019 年 1 月から 2021 年 2 月の期間中に 1,490 名の乳児が RS ウイルス流行期の開始時に nirsevimab 群またはプラセボ群に無作為化されました<sup>1,2</sup>。MELODY 試験と第 IIb 相試験で評価項目とした RS ウイルスに起因する下気道感染症による入院に関する併合解析は、多重性を回避するための階層的検定戦略として、事前に計画しました。試験全体としての nirsevimab の安全性プロファイルは、過去に報告された結果と一致していました。MELODY 試験と第 IIb 試験において、nirsevimab 群とプラセボ群の安全性の結果には、臨床上意義のある差は認められませんでした<sup>1-3</sup>。

MELODY 試験の [主要評価項目](#) の評価は、予定より早い時期に行われました。被験者登録時において、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する世界的な公衆衛生対策により、RS ウイルスをはじめとする呼吸器ウイルスの流行が減少していました。nirsevimab による RS ウイルス下気道感染症の予防効果をプラセボとの比較で評価するための十分な数の症例は、パンデミック発生前に登録されていました。今後、北半球と南半球の国々でさらに 1,500 名の乳児が参加し、安全性に関する追加情報が得られる予定です<sup>1,2</sup>。

## 第 II/III 相臨床試験について

MEDLEY 試験は、第 II/III 相無作為化二重盲検パリーブズマブ対照試験で、早期産児および慢性肺疾患および/または先天性心疾患を有する乳児を対象に、パリーブズマブに対する nirsevimab の安全性と忍容性を評価することを主目的とする試験です<sup>5,6</sup>。2019 年 7 月から 2021 年 5 月の期間に、生後初めて RS ウィルス流行期を迎える約 918 名の乳児が nirsevimab またはパリーブズマブの投与を受けました。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<sup>5,6</sup>。

MEDLEY 試験における nirsevimab の安全性と忍容性の評価は、予定より早く実施しました。十分な数の乳児が参加し、生後初めての RS ウィルス流行期中の追跡が行えたため、nirsevimab の安全性と忍容性をパリーブズマブと比較する主要解析は、早い時期に評価できました。

MEDLEY、MELODY と第 IIb 相試験の結果は、全ての乳児において 1 回の投与で RS ウィルス感染症の予防が行えることを示す内容でした<sup>1-6</sup>。試験対象とした乳児には、早期産児、健康な後期早期産児と正期産児、および慢性肺疾患の患児、および先天性心疾患の患児が含まれます。

これらの試験の結果に基づき、2022 年上半期から世界での承認申請を開始する予定です。

## RS ウィルスについて

RS ウィルスは、一般的な伝染性のあるウィルスで、乳児では細気管支炎や肺炎に至る下気道感染症の季節性の流行を引き起こします<sup>10-12</sup>。RS ウィルスは、乳児の入院の主な原因です<sup>8,9</sup>。2015 年には、全世界で約 3,000 万例の急性下気道感染症が発生し、入院に至った 5 歳未満の乳幼児は 300 万人以上、このうち 6 万人が入院中に死亡しました<sup>12,13</sup>。ここ数カ月間は、新型コロナウイルス感染症に対する公衆衛生対策が緩和されるにつれ、RS ウィルスの再興がみられます<sup>14,15</sup>。RS ウィルス感染症により入院した乳児の大部分は、RS ウィルス感染症以外に健康上の問題がなく生まれた乳児です<sup>16,17</sup>。医療介入が必要な下気道感染は、医療制度における費用増加の一因となっています<sup>18</sup>。

## Nirsevimab について

Nirsevimab は、RS ウィルス流行期を迎える全ての乳児を守る目的で開発中の長期作用型抗体製剤です。nirsevimab は半減期延長技術を用い、生後初めて RS ウィルス流行期を迎える全ての乳児と生後 1 回目および 2 回目の RS ウィルス流行期を迎える先天性心疾患または慢性肺疾患を持つ乳幼児に 1 回の投与で流行期を通じて予防効果を発揮する製剤として開発中です<sup>2,6,19</sup>。

Nirsevimab は、全ての乳児に抗体を投与することで、RS ウィ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いために、投与後は速やかで直接的な予防効果が得られます<sup>20</sup>。

2017 年 3 月、アストラゼネカとサノフィは、nirsevimab を共同開発、商業化する[契約](#)を発表しました。本契約に基づき、アストラゼネカは初回の薬事承認までの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と収益の計上を主導します。この契約の下で、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、全ての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。

Nirsevimab は、世界各地の規制当局から、開発の加速に向けた指定を取得しています。中国の国家薬品监督管理局 (NMPA) の医薬品審査センター (CDE) より、画期的治療薬指定 (BTD) を取得し、米国食品医薬品局 (FDA) より[画期的治療薬指定 \(BTD\)](#)を受け、欧州医薬品庁 (EMA) より [PRiority MEDicines \(PRIME\)](#) 指定を受け、英国医薬品・医療製品規制庁より「有望な革新的医薬品 (Promising Innovation Medicine: PIM)」の指定を受けています。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、nirsevimab を「優先的に開発すべき医薬品」としています。Nirsevimab は現在、臨床開発段階にあり、その安全性と有効性は、いかなる規制当局の十分な評価を受けておりません。



## 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。

### サノフィの今後の見通しに関する記述

当プレスリリースには、1995 年民間有価証券訴訟改正法（修正を含む）でいう「今後の見通しに関する記述」が含まれています。今後の見通しに関する記述とは、歴史的な事実を述べるものではない記述です。これらの記述には、計画と予測ならびにそれらの根拠となる前提、将来の財務結果、事象、事業、サービス、製品の開発および可能性に関する計画、目標、意向および期待に関する記述、ならびに、将来の実績に関する記述が含まれます。一般的に、今後の見通しに関する記述は、「予想」、「期待」、「見込み」、「予定」、「予測」、「計画」などの表現によって識別されます。サノフィの経営陣はそのような今後の見通しに関する記述に反映された予想を妥当と考えますが、投資家は今後の見通しに関する情報と記述がさまざまなリスクと不確実性の影響を受けやすく、それらの多くが予測困難であり、通常サノフィが制御できず、そのために実際の結果と進展が、今後の見通しに関する情報と記述の中で表現された、暗示された、または予測されたものとは実質的に異なる場合があることに注意してください。そのようなリスクと不確実性には、研究開発、市販後を含む今後の臨床データおよび解析、薬剤・機器・生物学的製剤などの製品候補について提出される申請の承認の是非および時期に関する FDA や EMA などの規制当局の決定、ならびにそのような製品候補の利用可能性や商業的可能性に影響を及ぼすラベリングその他の問題に関する当局の決定に付随する不確実性、製品候補が承認された場合に商業的に成功するという保証の欠如、代替治療薬の将来的な承認および商業的成功、サノフィが外部成長の機会から利益を得る可能性および/または規制当局の承認を得る能力、知的財産に関連するリスクおよび知的財産に関する現在係争中または将来に生じる訴訟、当該の訴訟の最終結果に付随する不確実性、為替レートと実勢金利のトレンド、不安定な経済・市場情勢、コスト削減イニシアチブとその後の変更の影響、COVID-19 が当社、顧客、サプライヤー、ベンダーその他のビジネスパートナーに及ぼす影響、これらのうちいずれかの財務状況、および当社の従業員、世界経済全体に及ぼす影響があり、これらのいずれかに COVID-19 が影響を及ぼした場合には、当社にも悪影響が生じる可能性があります。状況は急速に変化しており、現時点では把握していない影響が生じるおそれや、既に確認されているリスクがさらに悪化するおそれがあります。またそのようなリスクと不確実性には、サノフィの 2021 年 12 月 31 日終了事業年度フォーム 20-F 年次報告書の「リスク要因」および「今後の見通しに関する記述」項目を含む、サノフィが作成した SEC および AMF に対する公の届け出の中で議論されているかまたは特定されているものが含まれます。サノフィは、適用法によって義務付けられている場合を除き、今後の見通しに関する情報または記述の更新または見直しを行う義務を負うものではありません。

1. Hammitt LL, MD et al. (2021). Single-dose Nirsevimab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus in Healthy Late Preterm and Term Infants. *New England Journal of Medicine*. Manuscript submitted for publication.
2. *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 February 2022.
3. *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 February 2022.
4. 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. Accessed February 2022.
5. MEDLEY Article [reference to be adjusted] *New England Journal of Medicine*. Article submitted for publication.
6. *Clinicaltrials.gov*. A Study to Evaluate the Safety of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended Respiratory Syncytial Virus (RSV) Lower Respiratory Tract Infection (LRTI) in High-risk Children. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03959488>. Accessed February 2022.
7. R K. *Respiratory Syncytial Virus Vaccines*. Plotkin SA, Orenstein WA, Offitt PA, Edwards KM, eds Plotkin's Vaccines 7th ed Philadelphia. 2018;7th ed. Philadelphia:943-9.
8. Leader S, Kohlhase K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999. *The Pediatric infectious disease journal*. 2002;21(7):629-32.
9. McLaurin KK, Farr AM, Wade SW, Diakun DR, Stewart DL. Respiratory syncytial virus hospitalization outcomes and costs of full-term and preterm infants. *Journal of Perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. 2016;36(11):990-6.
10. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev*. 2014;35:519-53.
11. Oymar K, et al. Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2014;22:23.
12. 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.
13. Oxford Vaccines Group. What is RSV? <https://vk.ovg.ox.ac.uk/vk/rsv>. Accessed February 2022.
14. 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.
15. 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.
16. Rha B et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Young Children: 2015-2016. *Pediatrics*. 2020;146(1):e20193611.
17. Arriola CS, Kim L, Langley G, Anderson EJ, Openo K, Martin AM, et al. Estimated Burden of Community-Onset Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Children Aged <2 Years in the United States, 2014-15. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2020;9(5):587-95.
18. Leistner R, et al. "Attributable Costs of Ventilator-Associated Lower Respiratory Tract Infection (LRTI) Acquired on Intensive Care Units: a Retrospectively Matched Cohort Study." *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, vol. 2, no. 1, 4 Apr. 2013, p. 13., doi:10.1186/2047-2994-2-13
19. Zhu Q, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med*. 2017;9:p. pii: eaaj1928
20. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines & Immunizations. August 18, 2017. <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/immunity-types.htm>. Accessed February 2022.