

## No.21 重点感染症シリーズ

## RSV ワクチン・抗体医薬・抗 RSV 剤

本稿では、現在、承認・開発段階にある、主な RSV ワクチンおよび抗体医薬（図 1）、抗 RSV 剤（表 1）を概観する。

## 1. 主な RSV ワクチン

## (1)リコンビナント抗原ワクチン

抗原の F タンパク質に変異を導入して、宿主細胞膜との融合前（pre-F）構造を安定化させたリコンビナント抗原をワクチンとして用いることで、より高い免疫原性が得られるようになった。現在、2 種類の RSV リコンビナント抗原ワクチンが製造販売承認を得ている。

## 高齢者向け RSV ワクチン「アレクスピー®」

**アレクスピー筋注用（AREXVY Intramuscular Injection）**はグラクソ・スミスクライン社（GSK 社；英・ロンドン）が開発した高齢者用 RSV ワクチン。pre-F 構造を安定化させた遺伝子組換え RSV F タンパク質（RSVPreF3）抗原と GSK 社独自の AS01E アジュバントを組み合わせている。RSVPreF3 抗原は、NIH のグループが同定した [1]。このワクチンの接種により、RSV サブグループ A および B（オンタリオ系統株、プエノスアイレス系統株）中和抗体応答、並びに RSVPreF3 特異的 CD4 陽性 T 細胞応答を誘導する。P3 試験では、RSV による下気道疾患の発症リスクと重症化リスクが 60 歳以上の被験者で低減した [2]。

2023 年 5 月、米国で 60 歳以上を対象に、その後、欧州、カナダ、日本などでも承認されている。さらに 50 ～ 59 歳への適応も米国で 2024 年 6 月、欧州で同年 9 月にそれぞれ承認された。

## 母子免疫 RSV ワクチン「アプリスボ®」

**ファイザー社**（米・ニューヨーク州）は構造解析情報を活用したタンパクエンジニアリングとハイスループットの変異導入技術を用いて [3]、サブグループ A および B に由来する 2 種類の F タンパク質を含む二価ワクチンを開発した（商品名：アプリスボ筋注用）。

このワクチンの特徴は、母子免疫ワクチンであること。妊婦（24 ～ 36 週目）に接種すると、胎児に抗体が移行し、生後 6 か月まで RSV による下気道疾患を予防できるとされる [3]。「妊婦およびその乳児を対象とした国際共同 P3 試験（MATISSE 試験）[3]」では、ワクチン接種をした妊婦が出産した新生児に対する有害事象を観察した。その結果、生後 90 日までの乳児が RSV 感染による重篤な下気道疾患を発症するリスクが減少した [2]。

米国では、2023 年 5 月に 60 歳以上、同年 8 月には妊婦、2024 年 10 月には 18 ～ 59 歳への適応が承認された。その後、欧州、カナダ、日本などでも承認されている。

## 開発段階のワクチン

**第一三共は、リコンビナント抗原 VAGA-9001a** を用いたワクチン **VN-0200**（アジュバント：MABH-9002b）の P2 試験を行っている（60 ～ 80 歳の健康な成人が対象）[4]。

## (2)mRNA ワクチン

COVID-19 ワクチンとして一躍脚光を浴びた mRNA ワクチン、**モデルナ社**（米・マサチューセッツ州）の **mRNA-1345** は、このモダリティによる RSV ワクチンで、RSV 安定化 pre-F をコードする mRNA を脂質ナノ粒子で包んだものである。この mRNA-1345 は、60 歳以上での P2/3 試験において有効性と安全性が確認され、2024 年 5 月に米国食品医薬品局（FDA）より承認、**mRESVIA™** の製品名で上市された。また、日本では**エムレスピア**として販売が承認された。現在は、妊婦・小児での P2 試験、乳幼児での P1 試験も行われている [5-7]。

**サノフィ社**（仏・パリ）は、F タンパク質をコードした **mRNA ワクチン「SP0256」** について、単独投与およびメタニューモウイルス F タンパク質 mRNA ワクチンとの併用投与の形で、18 ～ 49 歳および 60 歳以上の健康な成人を対象とした P1/P2 試験を行っている。

## (3)弱毒生ワクチン

**メイサ社**（米・カリフォルニア州）の **MV-012-968** は、3 つのウイルスタンパク質遺伝子（NS1, NS2, G 遺伝子）のコードを「脱最適化」し、併せて SH 遺伝子を欠失させた経鼻弱毒生ワクチンである [8]。小児における P1 試験 [9] が英国と米国で、成人における P1 試験が米国（18 ～ 49 歳）、P2 試験が英国（18 ～ 45 歳）で行われた [10]。2023 年 8 月、RSV 未感染（血清陰性）の小児（生後 6 ～ 36 か月）を対象とした P1 試験で MV-012-968 の安全性と免疫原性に関する肯定的なデータを発表した [11]。

**コダジェニックス社**（米・ニューヨーク州）の **CodaVax-RSV（RSV-MinL4・0）** も、コードの脱最適化により L タンパク質に 4 つの特異的変異を導入した弱毒化生ワクチン。アフリカミドリザル（AGM）による試験では、体液性免疫と細胞性免疫のいずれにおいても強力な免疫応答を引き起こすこと、また野生型 RSV 感染を防御する効果があることが認められた [12]。現在、55 ～ 75 歳の成人、および小児を対象とした P1 試験が米国で行われている [13]。

**サノフィ社**は、現在 3 つの弱毒生ワクチン（RSV Δ NS2/ Δ 1313/ I1314L, RSV 6120/ Δ NS2/1030s, RSV LID/ Δ M2-2/1030s）を開発している。これらは、ウイルスの複数遺伝子を欠失、あるいは短縮することで、増殖性を保ったまま弱毒化されている [14-16]。それぞれにおいて、小児（6 ～ 24 か月）を対象とした P1 試験が米国で行われている。

	リコンビナント抗原	mRNA	弱毒生	ベクター	抗体医薬
販売承認	アレクスピー® GSK	mRSELVA™ モデルナ			シナジス® アストラゼネカ
	アプリスボ® ファイザー				ペイフォータス® アストラゼネカ / サノフィ
P2/P3					クレスロビマブ MSD
P2	VN-0200 第一三共	mRNA-1345 モデルナ	RSV ΔNS2/Δ1313/ I1314L サノフィ		
P1/P2		SP0256 サノフィ		BLB201 ブルーレイクバイオテクノロジー	
		mRNA-1345 モデルナ	MV-012-968 メイサ	BLB201 ブルーレイクバイオテクノロジー	
P1			CodaVax-RSV コダジェニックス		
			RSV 6120/ΔNS2/ 1030s サノフィ		
			RSV LID/ΔM2-2/ 1030s サノフィ		

図1 本稿で取り上げた主なRSVワクチンと抗体医薬

①幼児 ②小児 ③妊婦 ④一般成人 ⑤高齢者

## (4)ベクターワクチン

**ブルーレイクバイオテクノロジー社**（米・ジョージア州）は、RSV-F タンパク質をコードする独自の生ウイルスベクター PIV5（Parainfluenza virus 5）を用いた、経鼻投与型ワクチン **BLB-201** を開発している [17]。PIV5 は経鼻生ケンネルコフ（犬舎咳）ワクチン株で、使用実績は 50 年以上に及ぶ。ワクチン接種した犬から人にこのワクチン株が感染した例はいまだ知られておらず、人に対して安全であると考えられている。

小児（8 ～ 59 か月）での P1/P2 試験、一般成人（18 ～ 59 歳）および高齢者（60 ～ 75 歳）での P1 試験が米国で行われており、2022 年 5 月に FDA からファストトラック指定（重篤疾患向け新薬の早期審査制度）を受けた [18]。

## 2. 抗体医薬

**アストラゼネカ社**（英・ケンブリッジ）の **パルピズマブ**（商品名：シナジス®）は、マウスのモノクローナル抗体をヒト化モノクローナル抗体に変換した薬剤で、重症化リスクの高い乳幼児に適応としている。pre-F および post-F（宿主細胞膜との融合前後）のいずれにも存在する抗原決定基 II を認識する [19, 20]。米国では 1998 年 6 月 [21]、欧州では 1999 年 8 月 [22]、日本では、2002 年 1 月 [23] にそれぞれ承認されている。

**アストラゼネカ社**と**サノフィ社**が共同開発した**ニルセビマブ**（商品名：ペイフォータス®）は、小児に適応として承認された単回投与の長時間作用型薬剤で、5 か月間の有効性が示されている [24, 25]。ヒト型単クローン抗体の Fc 部分領域中で M252Y/S254T/T256E（YTE）の 3 つのアミノ酸を置換することで血清中の消失半減期を延長させた [26]。

2022 年に欧州・英国で、2023 年に米国・カナダで、2024 年 1 月に中国で相次いで承認、日本でも 2024 年 3 月に承認された。

**MSD 社**（米・ニュージャージー）が開発中の**クレスロビマブ（Clesrovimab, MK-1654）**は、F タンパクの抗原決定基 IV を認識するヒト型単クローン性抗体の Fc 部分に変異を導入することで、投与後の血清中での半減期を延長させた [34]。2024 年 10 月には「P2/P3 試験において、健康な早産児および正常産児の RSV 感染症発症率と入院率が有意に低下した」と報告した [28]。

## 3. 抗 RSV 剤

多くの感染症がそうであるように、現時点では効果的な抗 RSV 剤は存在しない。以下、主な抗 RSV 剤について概観する（表 1）。

## (1)承認済み・承認申請中の抗 RSV 剤

**ギリアドサイエンシズ社**（米・カリフォルニア州）の **リバビリン（Ribavirin）** が 1986 年に米国で承認された。しかし、効果や忍容性に関する懸念などから、重症の小児に対する使用に限定されている。日本では、RS ウイルス感染症への適応は未承認である。本剤は C 型肝炎の治療として用いられてきたが、すでに製造販売が中止されている。

**上海アーキバイオファーマシューティカル社**（中・上海）の **ジレソビル（Ziresovir）** [29] は、入院中の乳幼児を対象とした P3 試験において、ウイルス量の有意な減少と安全性が示された。2024 年 9 月には、その結果がニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシンに報告され [30]、現在、中国で承認申請中である。

## No.21 重点感染症シリーズ

## RSV ワクチン・抗体医薬・抗 RSV 剤

## RSV の抗原決定基

RSV の糖タンパク質にモノクローナル抗体を結合させれば、ウイルスが細胞の中に侵入して増殖するのを防ぐことができる――。

RSV 中和抗体は、G タンパク質または F タンパク質のいずれかを標的とする [31]。ヒト抗体の主な標的となる RSV 融合 (F) タンパク質には中和抗体が特異的に結合する抗原決定基 (エピトープとも呼ばれる) がある。F タンパク質では現在までに 6 つの主要な抗原決定基サイト I, II, III, IV, V, Ø が特定されている (図 2) [32]。パリズマブは、pre-F、post-F のいずれにも存在するサイト II を認識する [19]。

サイト Ø とサイト V は pre-F 構造にのみ存在する [33, 34]。サイト Ø に結合する抗体 (D25, 5C4, AM22 モノクローナル抗体など) はパリズマブよりも高い中和活性を示すとされ [35]。ニルセビマブはサイト Ø に結合する。また、クレスロピマブはサイト IV を認識する。

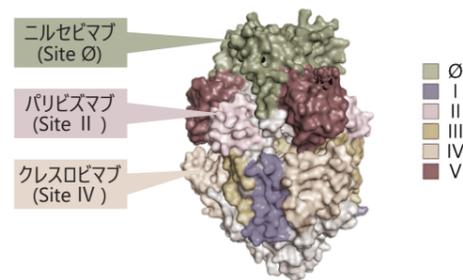


図 2 RSV 抗体医薬と抗原決定基

## (2) 臨床試験中の抗 RSV 剤

エナント製薬 (米・マサチューセッツ州) が開発する新規経口直接作用型抗 RSV 薬 EDP-323 が 2023 年 4 月、米 FDA のファストトラック指定を受けた [36]。本剤は RSV L タンパク質を選択的に標的とする。2024 年 9 月には、RSV に感染した健康な成人を対象とした EDP-323 の P2a ヒューマンチャレンジ試験のトップライン結果を発表した [37]。

武漢ウイルス研究所 (中・湖北省) は、SARS-CoV-2 に対して強力な抗ウイルス効果を示したマウスにおける実験結果を報告し、経口レムデシビル誘導体 VV116 (Mindvy, Mindeudesivir hydrobromide;

表 1 本稿で取り上げる主な抗 RSV 剤

開発状況	抗 RSV 剤	製造所	国	作用機序
承認済み	リバビリン (Ribavirin)	ギリアドサイエンシズ	米	ウイルス mRNA 合成阻害
承認申請中	ジレソビル (Ziresovir)	上海アーキバイオファーマシューティカル	中	F タンパク阻害
P3	EDP-323	エナント製薬	米	RNA ポリメラーゼ阻害
P1	VV116	武漢ウイルス研究所	中	RNA ポリメラーゼ修飾
	S-337395	塩野義製薬, UBE	日	RNA ポリメラーゼ阻害

ミンデウデシビル臭化水素酸塩) [38] を開発している。本剤は、COVID-19 の治療薬として P2/3 臨床試験が実施されているが、RSV 感染症に対しても有望な経口抗ウイルス薬であることが報告されており [39]、現在、P1 試験に入っている。

塩野義製薬と UBE の共同研究により創製された経口の新規抗 RSV 薬候補 S-337395 [40] が、2024 年 10 月、米 FDA よりファストトラック指定を受けた [41]。本剤は RS ウイルスの複製に必須な L タンパク質の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性を阻害することで、ウイルスの増殖を抑制する作用を持つ。非臨床試験では、肺内での用量依存的な RSV 減少効果が確認されており、2025 年 1 月に P2 試験の主要評価項目達成が公表された。

## 4. 今後のワクチン開発戦略

RSV の感染を防ぐはずがむしろ感染しやすくなった――。1960 年代の不活化 RSV ワクチンの開発過程で、多くの被験者が入院し 2 名が亡くなった。ワクチン接種後、RSV に自然感染すると症状がより重くなるというこの自然感染増悪は、その後のワクチン開発に影を落とした。

以降、RSV ワクチン開発戦略では、不活化ワクチンはほとんど顧みられなくなり、主流となったのは、遺伝子工学的的手法を活用したリコンビナント抗原、mRNA、弱毒生、ベクターワクチンであった。特にリコンビナント抗原ワクチンの開発においては、「F タンパク質の膜融合前後での抗原決定基の構造変化に関する知見」、および「得られた構造に基づいたタンパク質のデザイン手法」が、pre-F 構造に安定化されたリコンビナント F タンパク質の作出に大きく貢献した。このような「膜融合前構造の安定化変異導入」という手法は、COVID-19 ワクチン開発においても、スパイクタンパク質の pre-F 安定化 (2P 変異) に応用されている。

また、クライオ電子顕微鏡の性能向上やこれを用いた構造解析手法の発展、さらに AlphaFold に代表される深層学習ベースのタンパク質立体構造予測技術などによって、これまで困難であった多くのウイルス抗原の立体構造が解明され、タンパク質デザインの可能性がますます広がっている。こうした技術革新によって、ワクチン抗原の免疫原性や安定性が最適化された「次世代ワクチン」の開発を加速することが期待される。

一方で、生後間もない乳児は免疫応答が未熟なことから、RSV 感染の予防・治療の手段として妊婦への能動免疫や、モノクローナル抗体法の開発が進んだという側面もある。また、抗体の Fc 領域に変異を導入することで、体内での半減期を延長させるアプローチは、必ずしも他の治療用抗体にも適用できるとは限らないが [42]、RSV 予防抗体の有効性を上げるアプローチの一つとして注目に値する。

今後、RSV ワクチンや抗体製剤を必要とする低・中所得国 (LMICs) の乳幼児にも、それらの予防手段が安定的かつ公平に供給される体制の整備がいっそう求められる。

## References

- [1] McLellan, J.S. et al., Science, 342, 6158, pp. 592-598, 2013
- [2] Papi, A. et al., New Engl J Med, 388, 7, pp. 595-608, 2023
- [3] Kampmann, B. et al., New Engl J Med, 388, 16, pp. 1451-1464, 2023
- [4] 第一三共, 主要研究開発パイプライン: Next Wave, 2024 [https://www.daiichisankyo.co.jp/files/rd/pipeline/index/pdf/pipeline2401\\_j.pdf](https://www.daiichisankyo.co.jp/files/rd/pipeline/index/pdf/pipeline2401_j.pdf)
- [5] Shaw, C.A. et al., J Infect Dis, 230, 3, pp. e637-e646, 2024
- [6] Wilson, E. et al., New Engl J Med, 389, 24, pp. 2233-2244, 2023
- [7] Goswami, J. et al., J Infect Dis, 230, 5, pp. e996-e1006, 2024
- [8] Stobart, C.C. et al., Nat Commun, 7, p. 13916, 2016
- [9] Meissa Vaccines Announces Positive Interim Clinical Data for Its Intranasal Live Attenuated Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine Candidate for Infants, 2022, <https://www.meissavaccines.com/post/meissa-s-positive-interim-clinical-data-for-its-intranasal-live-attenuated-rsv-vaccine-for-infants>
- [10] Meissa Announces 1st Dosing in Phase 2 Study of Intranasal Live Attenuated Vaccine Candidate for RSV, 2021, <https://www.meissavaccines.com/post/meissa-announces-1st-dosing-in-phase-2-study-of-intranasal-live-attenuated-vaccine-candidate-for-rsv>
- [11] Meissa's Positive Clinical Data for the First RSV Vaccine Designed to Protect Infants & Toddlers, 2023, <https://www.meissavaccines.com/post/meissa-s-positive-clinical-data-for-the-first-rsv-vaccine-designed-to-protect-infants-toddlers>
- [12] Mueller, S. et al., Vaccine, 38, 14, pp. 2943-2948, 2020
- [13] Codagenix Initiates Dosing in Phase 1 Study of Intranasal, Live-Attenuated RSV Vaccine, CodaVax™ - RSV, in a Pediatric Population, 2023, <https://codagenix.com/codagenix-initiates-dosing-in-phase-1-study-of-intranasal-live-attenuated-rsv-vaccine-codavax-rsv-in-pediatric-patients/>
- [14] Karron, R.A. et al., J Infect Dis, 229, 2, pp. 346-354, 2024
- [15] Karron, R.A. et al., J Infect Dis, 222, 1, pp. 82-91, 2020
- [16] McFarland, E.J. et al., J Infect Dis, 221, 4, pp. 534-543, 2020
- [17] Spearman, P. et al., Sci Adv, 9, 43, p. ead7611, 2023
- [18] Blue Lake Biotechnology Announces FDA Fast Track Designation for BLB-201 Intranasal RSV Vaccine, 2022, <https://www.bluelakebio-technology.com/news/blue-lake-biotechnology-announces-fda-fast-track-designation-for-blb-201-intranasal-rsv-vaccine-ez8yx>
- [19] Mousa, J.J. et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 113, 44, pp. E6849-E6858, 2016
- [20] Magro, M. et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 109, 8, pp. 3089-3094, 2012
- [21] FDA, Product Approval Information, 1999, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/1998/palimed061998L.htm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/1998/palimed061998L.htm)
- [22] European Medicines Agency, Synagis 2023, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/synagis#authorisation-details>
- [23] 厚労省, 小児における RS ウイルス感染症の予防について, 2024, <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001299541.pdf>
- [24] Hammit, L.L. et al., New Engl J Med, 386, 9, pp. 837-846, 2022
- [25] Domachowske, J. et al., N Engl J Med, 386, 9, pp. 892-894, 2022
- [26] Zhu, Q. et al., Science Translational Medicine, 9, 388, 2017
- [27] Phuah, J.Y. et al., Biomed Pharmacother, 169, p. 115851, 2023
- [28] MSD 製薬, 抗 RS ウイルスモノクローナル抗体として開発中のクレスロピマブ (MK-1654) により健康な早産児および正常産児の RS ウイルス感染症の発生率と入院率が有意に低下, 2024, <https://www.msd.co.jp/news/chq-20241107-1/>
- [29] Zheng, X. et al., J Med Chem, 62, 13, pp. 6003-6014, 2019
- [30] Zhao, S. et al., N Engl J Med, 391, 12, pp. 1096-1107, 2024
- [31] Walsh, E.E. and Hruska, J., J Virol, 47, 1, pp. 171-177, 1983
- [32] Taleb, S.A. et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 37, 10, pp. 1817-1827, 2018
- [33] DeVincenzo, J.P. et al., New Engl J Med, 371, 8, pp. 711-722, 2014
- [34] DeVincenzo, J. et al., Antimicrob Agents Chemother, 64, 2, 2020
- [35] Langedijk, A.C. and Bont, L.J., Nat Rev Microbiol, 21, 11, pp. 734-749, 2023
- [36] Enanta Pharmaceuticals Receives FDA Fast Track Designation for EDP-323, its Oral, L-Protein Inhibitor in Development for the Treatment of Respiratory Syncytial Virus, 2023, <https://ir.enanta.com/node/12061/pdf>
- [37] Enanta Pharmaceuticals Announces Positive Topline Results for EDP-323 in a Phase 2a Human Challenge Study of Healthy Adults Infected With Respiratory Syncytial Virus (RSV), 2024, <https://ir.enanta.com/news-releases/news-release-details/enanta-pharmaceuticals-announces-positive-topline-results-edp>
- [38] Xie, Y.C. et al., Cell Res, 31, 11, pp. 1212-1214, 2021
- [39] Zhang, R.X. et al., Signal Transduct Tar, 7, 1, p. 123, 2022
- [40] 塩野義製薬と宇部興産による新規抗 RSV ウイルス薬候補 S-337395 に関する共同開発契約締結について, 2022, <https://www.shionogi.com/content/dam/shionogi/jp/news/pdf/2022/02/J20220228.pdf>
- [41] 塩野義製薬株式会社, UBE 株式会社, 新規抗 RS ウイルス薬候補 S-337395 について米国 FDA よりファストトラック指定を受領, 2024, <https://www.shionogi.com/jp/ja/news/2024/10/20241024.html>
- [42] Rosenberg, Y.J. et al., Plos One, 14, 2, p. e0212649, 2019