

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体製剤
筋肉内注射用パリビズマブ(遺伝子組換え)製剤**シナジス[®]筋注液50mg****シナジス[®]筋注液100mg**SYNAGIS[®] Solution for intramuscular Administration

剤形	注射剤(バイアル)
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	シナジス筋注液 50mg : 1バイアル 0.5mL中パリビズマブ(遺伝子組換え)50mg含有 シナジス筋注液 100mg : 1バイアル 1.0mL中パリビズマブ(遺伝子組換え)100mg含有
一般名	和名:パリビズマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:Palivizumab(Genetical Recombination)(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2012年8月15日 薬価基準収載年月日:2012年12月14日 販売開始年月日:2013年2月8日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:アストラゼネカ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-115 医療関係者向けホームページ(MediChannel) http://med.astrazeneca.co.jp/

本 IF は 2021 年 7 月改訂(第 2 版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	(2) 製剤の外観及び性状	9
1. 開発の経緯	1	(3) 識別コード	9
2. 製品の治療学的特性	3	(4) 製剤の物性	9
3. 製品の製剤学的特性	4	(5) その他	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4	2. 製剤の組成	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	9
(1) 承認条件	4	(2) 電解質等の濃度	9
(2) 流通・使用上の制限事項	4	(3) 熱量	9
6. RMPの概要	4	3. 添付溶解液の組成及び容量	10
II. 名称に関する項目	5	4. 力価	10
1. 販売名	5	5. 混入する可能性のある夾雑物	10
(1) 和名	5	6. 製剤の各種条件下における安定性	10
(2) 洋名	5	7. 調製法及び溶解後の安定性	10
(3) 名称の由来	5	8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10
2. 一般名	5	9. 溶出性	10
(1) 和名(命名法)	5	10. 容器・包装	11
(2) 洋名(命名法)	5	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	11
(3) ステム	5	(2) 包装	11
3. 構造式又は示性式	6	(3) 予備容量	11
4. 分子式及び分子量	7	(4) 容器の材質	11
5. 化学名(命名法)又は本質	7	11. 別途提供される資材類	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7	12. その他	11
III. 有効成分に関する項目	8	V. 治療に関する項目	12
1. 物理化学的性質	8	1. 効能又は効果	12
(1) 外観・性状	8	2. 効能又は効果に関連する注意	12
(2) 溶解性	8	3. 用法及び用量	13
(3) 吸湿性	8	(1) 用法及び用量の解説	13
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	8	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	13
(5) 酸塩基解離定数	8	4. 用法及び用量に関連する注意	15
(6) 分配係数	8	5. 臨床成績	16
(7) その他の主な示性値	8	(1) 臨床データパッケージ	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	(2) 臨床薬理試験	17
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	(3) 用量反応探索試験	18
IV. 製剤に関する項目	9	(4) 検証的試験	27
1. 剤形	9	(5) 患者・病態別試験	39
(1) 剤形の区別	9	(6) 治療的使用	39
		(7) その他	39

VI. 薬効薬理に関する項目	40	10. 特定の背景を有する患者	49
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	40	11. その他	49
2. 薬理作用	40	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	50
(1) 作用部位・作用機序	40	1. 警告内容とその理由	50
(2) 薬効を裏付ける試験成績	40	2. 禁忌内容とその理由	50
(3) 作用発現時間・持続時間	42	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	50
VII. 薬物動態に関する項目	43	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	50
1. 血中濃度の推移	43	5. 重要な基本的注意とその理由	50
(1) 治療上有効な血中濃度	43	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	51
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	43	(1) 合併症・既往歴等のある患者	51
(3) 中毒域	47	(2) 腎機能障害患者	51
(4) 食事・併用薬の影響	47	(3) 肝機能障害患者	51
2. 薬物速度論的パラメータ	47	(4) 生殖能を有する者	51
(1) 解析方法	47	(5) 妊婦	51
(2) 吸収速度定数	47	(6) 授乳婦	51
(3) 消失速度定数	47	(7) 小児等	51
(4) クリアランス	47	(8) 高齢者	51
(5) 分布容積	47	7. 相互作用	52
(6) その他	47	(1) 併用禁忌とその理由	52
3. 母集団（ポピュレーション）解析	48	(2) 併用注意とその理由	52
(1) 解析方法	48	8. 副作用	53
(2) パラメータ変動要因	48	(1) 重大な副作用と初期症状	54
4. 吸収	48	(2) その他の副作用	54
5. 分布	48	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	63
(1) 血液－脳関門通過性	48	10. 過量投与	63
(2) 血液－胎盤関門通過性	48	11. 適用上の注意	64
(3) 乳汁への移行性	48	12. その他の注意	66
(4) 髄液への移行性	48	(1) 臨床使用に基づく情報	66
(5) その他の組織への移行性	48	(2) 非臨床試験に基づく情報	66
(6) 血漿蛋白結合率	48	IX. 非臨床試験に関する項目	67
6. 代謝	48	1. 薬理試験	67
(1) 代謝部位及び代謝経路	48	(1) 薬効薬理試験	67
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	48	(2) 安全性薬理試験	67
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	48	(3) その他の薬理試験	67
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	48	2. 毒性試験	67
7. 排泄	49	(1) 単回投与毒性試験	67
8. トランスポーターに関する情報	49	(2) 反復投与毒性試験	67
9. 透析等による除去率	49	(3) 遺伝毒性試験	68
		(4) がん原性試験	68

(5) 生殖発生毒性試験	68	13. 各種コード	71
(6) 局所刺激性試験	68	14. 保険給付上の注意	71
(7) その他の特殊毒性	68		
X. 管理的事項に関する項目	69	XI. 文献	72
1. 規制区分	69	1. 引用文献	72
2. 有効期間	69	2. その他の参考文献	72
3. 包装状態での貯法	69	XII. 参考資料	73
4. 取扱い上の注意	69	1. 主な外国での発売状況	73
5. 患者向け資材	69	2. 海外における臨床支援情報	76
6. 同一成分・同効薬	69	(1) 妊婦に関する海外情報	76
7. 国際誕生年月日	69	(2) 小児に関する海外情報	76
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	69	XIII. 備考	77
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	70	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	77
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	70	(1) 粉碎	77
11. 再審査期間	70	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	77
12. 投薬期間制限に関する情報	70	2. その他の関連資料	77

略語表

略語	正式名称(英名)	正式名称(和名)
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	薬物血清中濃度対時間曲線下面積
AUC _{0~∞}	area under the curve to infinity	薬物血清中濃度対時間曲線下面積(無限大値)
BPD	bronchopulmonary dysplasia	気管支肺異形成症
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CHD	congenital heart disease	先天性心疾患
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	医科学国際組織委員会
Cl _t /F	total body clearance	見かけの総クリアランス
C _{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
CPAP	continuous positive airway pressure	持続的気道陽圧法
CPR	cardio-pulmonary resuscitation	心肺蘇生法
C _{trough}	trough serum concentration	血清中トラフ濃度(投与30日後の濃度)
ECG	electrocardiogram	心電図
ECMO	extracorporeal membrane oxygenator	体外型膜式人工肺
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫抗体法
FiO ₂	fraction of inspired oxygen	吸入気酸素濃度
GVHD	graft-versus-host disease	移植片対宿主病
Hib	haemophilis influenzae type b	B型インフルエンザ菌
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICU	intensive care unit	集中治療室
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
im	intramuscular	筋肉内投与
IPV	inactivated poliovirus vaccine	不活化ポリオワクチン
ITT	intention-to-treat analysis	包括解析
IU	international unit	国際単位
iv	intravenous	静脈内投与
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LRI	lower respiratory tract illness/infection	下気道疾患/感染指標
PFU	plaque-forming unit	プラーク形成単位
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PTT	partial thromboplastein time	部分トロンボプラスチン時間
RSV- IGIV	respiratory syncytial virus immune globulin- intravenous	抗RSウイルスポリクローナル抗体
RSV	respiratory syncytial virus	RSウイルス
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
T _{1/2}	biological half life	生物学的半減期
T _{max}	maximum serum concentration time	最高血清中濃度到達時間
Vdβ	volumes of distribution	分布容積
Vdβ/F	volumes of distribution	見かけの分布容積
W/v	weight per volume	体積当り重量
WBC	white blood cell	白血球
β-HCG	β-human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

米国メディムン社(現:アストラゼネカのバイオ医薬品研究開発部門)で開発された抗RSウイルスポリクローナル抗体RSV-IGIV(本邦未承認)は、RSウイルス感染による重篤な下気道疾患の予防効果が認められ、1996年に米国FDAより承認を取得した。しかしながら、血液製剤であるため感染病原体による汚染の可能性があること、また原料供給不安定による製品不足の可能性があること、点滴静注のため輸液量が多くなること、ワクチンとの相互作用が懸念される等の問題があり、その使用においては、種々の制限のあることが指摘されていた。

そこでメディムン社では、RSV-IGIVのこれらの問題点を解決するため、新しい抗体の開発に着手し、その結果、開発されたのが、RSウイルスに対して特異的なヒトモノクローナル抗体シナジス(一般名:パリビズマブ(遺伝子組換え))である。シナジスは、RSウイルスのFたん白質上の抗原部位A領域(Site II)に結合することによりウイルスの感染性を中和し、ウイルスの複製および増殖を抑制する。

シナジスは、米国において、「RSウイルス感染がハイリスクとなる患児におけるRSウイルス感染によって起こる重症な下気道疾患の予防」を適応症として1998年6月に承認された。次いで1999年8月に欧州EMAでも承認され、これまでに欧米の主要国を含む70カ国以上で使用されている。

本邦においては、海外臨床データを日本人に外挿するためのブリッジング試験(第I相試験、第II相試験)が1999年5月より実施され、薬物動態および安全性が検討された。その結果、海外における有効性データを外挿する妥当性が確認されたことから、海外データと国内データを合わせて審査・評価され、2002年1月に承認を受けるに至った。

一方、血行動態の異常を有し、外科手術の適応が不適切な先天性心疾患(Congenital Heart Disease: CHD)を有する患児は、早産児や気管支肺異形成症(BPD)を有する乳幼児と同様に、RSウイルスに罹患すると重症化しやすく、致死的な経過を辿る場合があることから、パリビズマブによるRSウイルス感染の重症化予防が必要である。しかし、1995年に実施されたRSV-IGIVの試験においてチアノーゼ性心疾患児で重篤な有害事象が認められたことから、1998年の米国での承認時点においては、CHD児は対象から除外された。CHD児の適応追加にあたっては、FDAより安全性試験が要求されたことから、米国メディムン社はCHD児におけるパリビズマブの有効性ならびに安全性を確認することを目的として、大規模無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、多国間第III相試験を実施した。その結果、早産児ならびにBPD児と同様にRSウイルスによる重篤な下気道疾患による入院率の抑制効果と安全性が確認されたことから、2003年9月米国においてCHD児に関する情報が追記され、10月には欧州にて適応追加が承認された。

この結果を受けて、本邦では、日本人における安全性と欧米人との血清中濃度の比較を検討する目的で、2003年10月より多施設非盲検第III相臨床試験を実施し、海外におけるデータと類似していることが確認された。これにより、海外第III相試験のデータと国内第III相試験のデータを合わせ審査・評価され、2005年10月に追加承認を受けるに至った。

本剤は、凍結乾燥注射製剤で開発され製造承認を得たが、凍結乾燥注射製剤の調製には、調製のためのスペース確保と器材の準備に加え、製剤特性のため泡立てないよう溶解した後20分以上室温で静置する必要があるなど、時間的にも技術的にも医療スタッフの負担となることが指摘されていた。また、外来診療での医療機関内での長時間待機は、対象となる未熟児や心肺に基礎疾患を有するハイリスクの乳幼児およびその保護者にとって身体的ならびに精神的な負担となっていた。待機中の対象乳幼児のた

めの隔離スペースを確保する必要があるなど医療機関にも負担がかかっており、これらの負担軽減のために注射液製剤の開発が待たれていた。米国において液剤化のためにパリビズマブ製造方法の改良が行われ、注射液製剤が発売になった。本邦においてもシナジス筋注液50mgおよび100mgとして2012年8月に製造販売が承認され、同年12月に薬価収載された。

免疫不全を伴う児やダウン症候群の児でもRSウイルス感染が重症化することが指摘されている。本邦において実態を明らかにするために、全国の小児科専門医研修施設および準ずる施設を対象にアンケート調査が行われ、免疫不全／抑制状態にある児やダウン症候群の児でもRSウイルス感染予防の必要性が高いことが報告された。免疫不全を伴う児は米国でもハイリスクとみなされており一部の州ではシナジスの投与に対して保険が償還されている。以上のことから厚生労働省による「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討を経て臨床試験が実施され、2013年8月に免疫不全を伴う児およびダウン症候群の児に対するシナジスの適応が追加承認された。

2021年7月1日に製造販売承認がアストラゼネカ株式会社に承継された。

2. 製品の治療学的特性

1. ハイリスク患児におけるRSウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症抑制のため、本邦で2002年に初めて承認された遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。

(「V. 治療に関する項目」および「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

2. 早産児、BPD児及びCHD児におけるRSウイルス感染による入院を有意に低下させることが認められた。

[早産児、BPD児：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (IMpact-study：凍結乾燥注射製剤) におけるプラセボ群との比較]
[CHD児：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (Palivizumab Cardiac-study：凍結乾燥注射製剤) におけるプラセボ群との比較]

(「V. 治療に関する項目」の項参照)

3. 免疫不全を伴う又はダウン症の児におけるRSウイルス感染による入院は認められなかった。

[免疫不全を伴う又はダウン症候群の児：国内第Ⅲ相試験 (多施設非盲検国内第Ⅲ相臨床試験：凍結乾燥注射製剤)]

(「V. 治療に関する項目」の項参照)

4. 早産児および気管支肺異形成症 (BPD) 児における海外の第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験 (総症例数1,222例：凍結乾燥注射製剤) では、主な副作用として注射部位反応 (2.8%)、発熱 (2.7%)、神経過敏 (2.2%) 等が認められた。

先天性心疾患児における海外第Ⅲ相臨床試験 (総症例数639例：凍結乾燥注射製剤) では、主な副作用として注射部位反応 (2.7%)、発熱 (1.7%)、発疹 (0.9%) 等が認められた。国内第Ⅲ相試験 (安全性評価対象例数71例：凍結乾燥注射製剤) では、主な副作用として、注射部位反応 (8.5%)、咳嗽 (5.6%)、発疹 (5.6%)、鼻漏 (4.2%)、嘔吐 (2.8%)、発熱 (2.8%) 等が認められた。

免疫不全またはダウン症候群を有する児の国内における第Ⅲ相臨床試験 (総症例数28例：凍結乾燥注射製剤) では、主な副作用として鼻咽頭炎 (7.1%) が認められた。

早産児および気管支肺異形成症児に対する使用成績調査 (440例：凍結乾燥注射製剤) および先天性心疾患児に対する特定使用成績調査 (130例：凍結乾燥注射製剤) における総症例570例中19例 (3.3%) に副作用が認められ、主な副作用として気管支炎 (1.4%)、上気道の炎症 (1.2%) 等が認められた。

免疫不全を伴うまたはダウン症候群の児に対する特定使用成績調査 (304例) では、25例33件 (8.22%) に副作用が認められ、重篤な副作用は11例13件 (3.62%) に認められた。主な副作用として、上気道炎5件 (1.64%)、肺炎3件 (0.99%)、RSウイルス感染3件 (0.99%) が認められ、最もよくみられた重篤な副作用として肺炎3件 (0.99%) が認められた (再審査申請時集計)。

重大な副作用としてショック、アナフィラキシー (頻度不明)、血小板減少 (頻度不明) があらわれることがある。

(「VIII. 安全性に関する項目」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

1. 注射液剤であり溶解操作が不要である。

2. RSウイルスが宿主細胞に感染する際に重要な役割を果たすFたん白質に特異的に結合し、高い親和性を示す (*in vitro*)。

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

3. RSウイルスのFたん白質のサブタイプA、Bの両種に対して中和活性を示し、ウイルスの複製および増殖を抑制する (*in vivo*:ラット)。

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

4. RSウイルスの流行期を通して月1回筋肉内に投与する。

(「V. 治療に関する項目」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	有	<ul style="list-style-type: none"> ・公益社団法人日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会「日本におけるパリビズマブの使用に関するコンセンサスガイドライン」 ・日本小児循環器学会ガイドライン作成班「先天性心疾患児におけるパリビズマブの使用に関するコンセンサスガイドライン(2019年改訂版)」
保険適用上の留意事項通知	無	(「X. 14.保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

シナジス[®]筋注液 50mg

シナジス[®]筋注液 100mg

(2) 洋名

Synagis[®] Solution for Intramuscular Administration

(3) 名称の由来

米国の販売名 (SYNAGIS) の名称に準じた。

RSウイルス (Respiratory Syncytial Virus) の“syn”とギリシャ語で“盾”を意味する“agis”に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

パリビズマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Palivizumab (Genetical Recombination) (JAN)

(3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体: -zumab

3. 構造式又は示性式

パリビズマブのアミノ酸配列

重鎖

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMSVGVIRQPPGKALEWL

ADIWDDKKDYNPSLKSRLTISKDTSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARS

MITNWFYDVGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK

DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT

YICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP

↓ ↓ ↓
軽鎖 213 重鎖 229 重鎖 232

KDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN

STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQ

VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV

LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

軽鎖

DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCKCQLSVGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDT

SKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCFQGSQYPFTFGGG

TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD

NALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL

SSPVTKSFNRGEC

↓
重鎖 223

重鎖2本および軽鎖2本のペプチド鎖が矢印の位置でS-S結合により結合する。
糖鎖の結合部位である重鎖のAsn-300を□で囲み示した。

4. 分子式及び分子量

分子式: 軽鎖(C₁₀₂₆H₁₅₈₉N₂₆₉O₃₂₉S₈)

重鎖(C₂₂₀₉H₃₄₃₉N₅₈₁O₆₇₅S₁₇)

分子量: 約148,000

5. 化学名(命名法)又は本質

英名: Glycoprotein (molecular weight : ca. 147,700. four-chain form > 98%) consisting of two molecules of light chains containing 213 amino acid residues (C₁₀₂₆H₁₅₈₉N₂₆₉O₃₂₉S₈; molecular weight : 23,212.72) and two molecules of heavy chains containing 450 amino acid residues (C₂₂₀₉H₃₄₃₉N₅₈₁O₆₇₅S₁₇; molecular weight : 49,480.53), produced in mouse myeloma cells (NS0) transfected with cDNA encoding humanized mouse monoclonal anti-respiratory syncytial virus protein F antibody consisting of a complementarity determining region derived from mouse monoclonal anti-respiratory syncytial virus protein F antibody and a frame region and a constant region from human IgG1.

日本名: マウス抗レスピレートリーシンシヤルウイルスFたん白質モノクローナル抗体の相補性決定部位およびヒトIgG1定常部および可変部フレーム配列から成るヒト化マウス抗RSV Fたん白質モノクローナル抗体をコードするcDNAを導入したマウスミエローマ細胞(NS0)から産生される213個のアミノ酸残基(C₁₀₂₆H₁₅₈₉N₂₆₉O₃₂₉S₈;分子量:23,212.72)の軽鎖2分子と450個のアミノ酸残基(C₂₂₀₉H₃₄₃₉N₅₈₁O₆₇₅S₁₇;分子量:49,480.53)の重鎖2分子から成る糖たん白質(分子量:約147,700、4本鎖型98%以上)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: ABT-315

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5±3℃	—	遮光	ステンレス容器	12ヵ月	規格内
加速試験	25±2℃	60%RH	遮光	ステンレス容器	6ヵ月	3ヵ月までは規格内

試験項目:性状、キャピラリーゲル電気泳動、等電点電気泳動、HPSEC、力価(ELISA)、たん白質含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:①キャピラリーゲル電気泳動試験(還元、非還元)

②等電点電気泳動試験

定量法:たん白質含量試験(90~120mg/mL)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	シナジス筋注液50mg	シナジス筋注液100mg
性状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液	
剤形	注射剤（バイアル）	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH:5.0～7.0

浸透圧比:0.1～0.2(生理食塩液に対する比)

(5) その他

本剤はマウスミエローマ細胞を使用して製造されている。製造工程における培地成分の一部にウシ血液由来成分(トランスフェリン、リポプロテイン、アルブミン)および羊毛由来成分(濃縮リピッド)を使用している。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	シナジス筋注液50mg	シナジス筋注液100mg
有効成分	パリビズマブ（遺伝子組換え）	
含量	50mg (1バイアル0.5mL中)	100mg (1バイアル1.0mL中)
添加剤	L-ヒスチジン 1.95mg グリシン 0.06mg pH調節剤	L-ヒスチジン 3.9mg グリシン 0.12mg pH調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

ELISA法によるFたん白質結合能:標準品力価に対して60~143%。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

		保存条件				保存期間	結果
		温度	湿度	光	保存形態		
長期保存試験		5±3℃	—	遮光	バイアル	36ヵ月	規格内
加速試験		25±2℃	60%RH	遮光		12ヵ月	規格内
苛酷試験	光	5±3℃	—	光照射*2		36ヵ月	規格内
	凍結融解*3	5±3℃	—	—		36ヵ月	規格内

試験項目:性状、pH、キャピラリーゲル電気泳動、等電点電気泳動、HPSEC、無菌試験*1、力価(ELISA)、たん白質含量

*1:無菌試験は、5℃の開始時、24 および 36 ヶ月で実施

*2:25±2℃、60±5%RH で光(総照度 120 万 lux・hr 及び UV 照度 200W・h/m²)を照射し、その後、5±3℃で保存

*3: -20±10℃に 1 日保存し凍結させ、25±2℃で 4 時間放置して融解する。これを 3 回繰り返す。その後、5±3℃で保存

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

〈シナジス筋注液 50mg〉 : 0.5mL [1バイアル]

〈シナジス筋注液 100mg〉 : 1.0mL [1バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ゴム栓: ゴム

キャップ: 金属

バイアル: ガラス (無色透明ガラス瓶)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記の新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス(Respiratory Syncytial Virus)感染による重篤な下気道疾患の発症抑制

RSウイルス感染流行初期において

- 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週～35週の早産で、6ヵ月齢以下の新生児および乳児
- 過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症(BPD)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(CHD)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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の投与に際しては、学会等から提唱されているガイドライン等を参考とし、個々の症例ごとに本剤の適用を考慮すること。
- 5.2 既に発症したRSウイルス感染症に対する本剤の治療効果は確立されていない。

<解説>

- 5.1 本剤の適用に際しては学会等から提唱されている本剤使用に関するガイドライン*等を必ず参考にし、個々の症例ごとに本剤の適用を考慮すること。

※ガイドライン

- 日本におけるパリビズマブの使用に関するコンセンサスガイドライン

公益社団法人日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会「日本におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン」改訂検討ワーキンググループ、2019年4月、日本小児科学会ホームページ (<https://www.jpeds.or.jp/>)

- 先天性心疾患児におけるパリビズマブの使用に関するコンセンサスガイドライン (2019年改訂版)

日本小児循環器学会ガイドライン作成班. 日本小児循環器学会雑誌 2019;35(suppl 2): S2. 1- S2. 7.

- 5.2 本剤はRSウイルスの感染による重篤な下気道疾患の発症を抑制するが、既存のRSウイルス感染症に対する治療効果は有していない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

パリビズマブ（遺伝子組換え）として体重1kgあたり15mgをRSウイルス流行期を通して月1回筋肉内に投与する。なお、注射量が1mLを超える場合には分割して投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

○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週～35週の早産で、6ヵ月齢以下の新生児および乳児

○過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症（BPD）の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児、乳児および幼児

抗RSウイルスポリクローナル抗体であるRSV-IGIVは、肺組織中のRSウイルス感染ラットモデルにおいて、RSウイルス量を100分の1未満に減少させたときの血清中濃度がヒトにおいても得られる臨床投与量で、RSウイルス感染による重篤な呼吸器疾患の発症抑制効果を示した。パリビズマブのコットンラット感染予防試験において、RSウイルス量を100分の1未満に減少させる平均血清中濃度（30 μ g/mL）は、ヒトでは7.5～15mg/kgの投与で1ヵ月間にわたり維持されることが予想された。

海外における健常成人を対象とした第I相試験において、10mg/kgで投与後30日目の平均血清中パリビズマブ濃度は30 μ g/mL以上を示し、15mg/kg以上ではほぼ全例で30 μ g/mL以上を示した。

第II相試験として早産児およびBPDを有する乳幼児を対象とした安全性、体内動態、RSウイルス感染の重篤化抑制効果を検討した結果、10mg/kgおよび15mg/kg群における忍容性は良好で、投与後30日目の平均血清中パリビズマブ濃度は目標とした30 μ g/mLを上回り、特に15mg/kg群では初回投与後より、高頻度の被験者でこの濃度を上回る成績が得られた。さらにこの用量でRSウイルス感染による入院例はなく、15mg/kgが臨床至適用量と推定された。これらの結果に基づき、第III相試験でパリビズマブ15mg/kg 30日1回筋肉内投与とプラセボ投与でRSウイルス感染による入院例数を主要評価項目として比較した結果、パリビズマブはプラセボに比して有意に入院率を54.8%減少させた上（ $p < 0.001$ ）に、安全性も問題なく、15mg/kg 30日1回筋肉内投与による有効性と安全性が証明された。

国内の健常成人による第I相試験の結果、15mg/kgまで忍容性には問題なく、体内動態も海外の健常成人と同じ傾向を示したことより、海外と同様の早産児もしくはBPDを有する乳幼児に15mg/kgを30日に1回計2回筋肉内投与した結果、投与後30日目の平均血清中濃度および、30 μ g/mLを示した被験者の割合はともに海外の第II・III相試験と類似していたことなどから、海外の臨床試験成績が日本に外挿出来ると考え、海外と同じ用法・用量として標記のとおり設定した。

○24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患（CHD）の新生児、乳児および幼児

血行動態に異常のあるCHD児におけるパリビズマブの有効性ならびに安全性を確認することを目的として、パリビズマブ15mg/kg 30日1回筋肉内投与とプラセボ投与でRSウイルス感染による入院例数を主要評価項目として比較した海外第III相試験より、早産児ならびにBPDの治療を受けた児と同様にRSウイルスによる重篤な下気道疾患による入院率の抑制効果と安全性が確認された。

国内においては日本人における安全性と欧米人との血清中濃度の比較を検討する目的で国内第III相臨床試験を実施し、海外におけるデータと類似していることが確認され、早産児ならびにBPDの治療

を受けた児と同じ用法・用量を設定した。

○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

早産児、BPDの治療を受けた児および血行動態に異常のあるCHDを有する患児を対象とした臨床試験より、免疫不全を伴う患児においてもRSウイルスの複製を抑制できる濃度と同程度の血清中パリーブズマブ濃度が得られれば、免疫不全状態に差がある場合でもRSウイルス感染の重篤化抑制効果は期待できると考えられたことから、免疫不全を伴う患児においても、同じ用法・用量を選択し、M12-420試験を実施した。

その結果、本剤は免疫不全を伴う患児に対して、早産児またはBPDの治療を受けた児および血行動態に異常のあるCHDを有する患児と類似した血清中パリーブズマブ濃度(トラフ値)を示すことが確認され、免疫不全の状態ごとに層別したときの血清中パリーブズマブ濃度(トラフ値)にも大きな差はなかった。また、本剤の投与期間中にRSウイルス感染により入院を必要とした患児は認められず、安全性において特に問題となるものは認められなかった。

以上より、本剤の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児に対する用法・用量は、早産児、BPDの治療を受けた児および血行動態に異常のあるCHDを有する患児と同じ用法・用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与液量は以下による。

$$1\text{回投与液量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times 15\text{mg/kg} \div 100\text{mg/mL}$$

7.2 本剤投与中に患者がRSウイルスに感染した場合においても、再感染による重篤な下気道疾患の発症を抑制するためにRSウイルスの流行期間中は本剤を継続投与することが推奨される。

7.3 心肺バイパス施行により本剤の血中濃度が低下するので、心肺バイパス施行後は前回投与から1ヵ月を経過していなくても速やかに本剤の投与を行うことが望ましい。

以後、その投与を基点とし、通常どおりの間隔で投与すること。[16.1参照]

<解説>

7.1 投与液量は上記の計算式に基づき算出する。

7.2 本剤の投与中にRSウイルスに感染した患者においては、一旦治療を行いRSウイルス感染症が治癒した後も、再度RSウイルスに感染する可能性がある。このために、特にRSウイルスの流行期間中においては治癒後の再感染を予防するために、本剤の継続投与が推奨される。

7.3 先天性心疾患(CHD)の患児を対象とした海外臨床試験(凍結乾燥注射製剤)において、心肺バイパス(人工心肺)施行後の本剤の血中濃度は、施行前と比較して約58%低下したとの報告がある。したがって心肺バイパス施行後は有効血中濃度を下回る可能性もあることから、心肺バイパス施行後は、状態が安定した段階で速やかに本剤の追加投与を行い、血中濃度を回復することが推奨される。以後の投与間隔は、追加投与した日を基点として、通常通りの間隔で投与すること(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移」の項参照)。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	国内 (試験番号)	ブリッジングデータの外挿	海外 (試験番号)
第Ⅰ相	国内薬物動態 (J-MED-99-001)	←ブリッジング→	海外薬物動態試験 (MI-RSV-9401a, b, c)
第Ⅱ相	国内第Ⅱ相試験 (J-MED-99-002)	←ブリッジング→	海外第Ⅱ相比較試験 (MI-CP005)
第Ⅱ相	国内第Ⅱ相試験 (J-MED-99-002)	←ブリッジング→	海外第Ⅱ相試験 (MI-CP011, 12)
第Ⅲ相	該当試験なし	←外挿	海外第Ⅲ相比較試験 (MI-CP018)

ブリッジングおよび外挿時の試験概要

Phase	試験番号	対象および概要
国内 第Ⅰ相	J-MED-99-001	日本人健康成人24例(4群)を対象とした安全性、薬物動態を検討する非盲検試験
海外 第Ⅰ相	MI-RSV-9401a	健康成人4例を対象とした安全性、薬物動態を検討する非盲検試験
海外 第Ⅰ相	MI-RSV-9401b	健康成人12例(3群)を対象とした安全性、薬物動態を検討する非盲検試験
海外 第Ⅰ相	MI-RSV-9401c	健康成人12例(3群)を対象とした安全性、薬物動態を検討する非盲検試験
国内 第Ⅱ相	J-MED-99-002	早産児もしくはBPDを有する乳幼児31例を対象とした安全性、有効性、薬物動態を検討する多施設共同、非対照、非盲検試験
海外 第Ⅱ相	MI-CP005	早産児またはBPDを有する乳幼児62例(本剤群42例、プラセボ群20例)を対象とした安全性、有効性、薬物動態を検討する多施設共同、プラセボ対照、二重盲検比較試験
海外 第Ⅱ相	MI-CP011	早産児またはBPDを有する乳幼児65例(3群)を対象とした安全性、有効性、薬物動態を検討する多施設共同、非対照、非盲検用量漸増試験
海外 第Ⅱ相	MI-CP012	早産児またはBPDを有する乳幼児59例(2群)を対象とした安全性、有効性、薬物動態を検討する多施設共同、非対照、非盲検用量漸増試験
海外 第Ⅲ相	MI-CP018	早産児またはBPDを有する乳幼児1,502例(本剤群1,002例、プラセボ群500例)を対象とした安全性、有効性を検討する多施設共同、プラセボ対照、二重盲検比較試験

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内 第Ⅲ相	MED493- 301/M03-637	日本人のCHDを 有する24ヵ月齢以 下の患児71例	○	○	○	多施設共同、非対 照、非盲検試験
海外 第Ⅲ相	MI-CP048	CHDを有する24ヵ 月齢以下の患児 1,287例	△	△	△	多施設共同、プラ セボ対照、無作為 化、二重盲検比較 試験
国内 第Ⅲ相	M12-420	日本人の24ヵ月齢 以下の免疫不全 児28例	○	○	○	多施設共同、非対 照、非盲検試験
国内 第Ⅳ相	—	日本人の早産児 およびBPD児、 CHD患児570例	—	△	—	

○評価資料

△参考資料

(2)臨床薬理試験

1)単回投与試験¹⁾

健康成人を対象として、本剤(凍結乾燥注射製剤)を単回筋肉内投与(3mg/kg)もしくは静脈内投与(3、10、15mg/kg)した際の安全性および忍容性について検討した(各群6例、計24例)。その結果、因果関係を否定できない有害事象として、3mg/kg静脈内投与群において胸が広がるような感覚が1例1件、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇が1例1件に認められた。しかし、10、15mg/kg投与群においては本剤との関連性が疑われた有害事象はなく、また、有害事象の発現頻度にも用量依存性は認められなかった。また、3mg/kg静脈内投与群の6例中1例において、抗パリビズマブ抗体価が軽度上昇したが、30日後には自然消失した。

<参考:海外データ>²⁾

海外の早産児もしくは気管支肺異形成症(BPD)を有する乳幼児に本剤(凍結乾燥注射製剤)15mg/kg(11例)あるいは30mg/kg(10例)を単回静脈内投与し、30日目までの安全性について検討した。有害事象は15mg/kg投与群で9例23件、30mg/kg投与群で8例17件報告されたが、発現頻度に差はなく、本剤に関連した有害事象は認められなかった。その他、バイタルサインや免疫原性についても特記すべき変化は認められなかった。

2)反復投与試験^{3)、4)}

早産児もしくは気管支肺異形成症(BPD)を有する乳幼児31例に本剤(凍結乾燥注射製剤)15mg/kgを30日ごとに計2回筋肉内投与し、安全性および忍容性について検討した。その結果、薬剤との因果関係を否定できない有害事象の発現は認められず、抗パリビズマブ抗体陽性症例は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

① 国内第Ⅱ相試験^{3)、4)}

試験概要：J-MED-99-002試験

目的	早産児およびBPDを有する乳幼児における本剤の安全性、有効性、薬物動態の検討
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験
対象	早産児またはBPDを有する乳幼児31例（うちBPDを有する乳幼児19例）
主な選択基準	親もしくは保護者の同意が得られたもので以下の条件を満たすもの <ul style="list-style-type: none"> ・ 在胎期間35週未満で、6ヵ月齢未満の早産児 ・ BPDと診断され、試験開始6ヵ月以内に慢性肺疾患の治療を受けた患児で24ヵ月齢未満の乳幼児
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 免疫グロブリン製剤に対して重篤な副作用あるいは重篤なアレルギーの既往のある患児、あるいは免疫グロブリン製剤、血液製剤、その他のたん白製剤に過敏症を示す可能性のある患児 ・ 予定された本治験薬投与開始前4週間以内に他の治験薬を投与された患児 ・ 気管内挿管による人工換気（CPAPを含む）を施されている患児 ・ 余命1年未満と推測される患児 ・ 腎障害、肝機能障害、持続性痙攣、免疫不全、あるいはその他の重篤な合併症を有する患児 ・ 本治験参加時に30%FiO₂以上、あるいは1.5L/min以上の酸素吸入を必要とする患児 ・ RSウイルス感染を含む感染症に罹患している患児 ・ 過去2ヵ月以内に免疫グロブリン製剤を投与された患児 ・ 治験責任医師により本治験への参加が不適当と判断された患児
試験方法	本剤（凍結乾燥注射製剤）15 mg/kgを30±2日の間隔で最低2回、原則的に大腿部前外側に筋肉内投与することとした。可能ならば5回投与することとした。
解析方法	解析対象： 本剤を投与されたすべての被験者を安全性、免疫原性*1、薬物動態等の解析対象とした。 解析/検定方法： 血清中濃度は初回投与、2回目投与後の平均値の比較をt-検定で、また、各々30μg/mL以上を示す被験者の割合およびその95%信頼区間を直接法で計算することとした。初回投与後と2回目の血清中濃度の比較をMcNemar検定を用い比較検討し、有意水準を両側5%とした。
有効性評価項目	初回および2回目投与30日後の血清中パリビズマブ濃度
安全性評価項目	身体所見、有害事象、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数、活動度）、呼吸機能（喘鳴、ラ音、酸素吸入、LRIスコア）、免疫原性

*1: 希釈倍率<1:10の抗体価を基準値とした。

【結果】

34例の被験者がスクリーニングされ、3例は投与前に同意が撤回されたため、31例が治験薬を投与された。投与を受けた被験者は治験薬を2回投与され、途中の中止、脱落例は認められなかった。

有効性

初回投与後30日目の平均血清中濃度(平均値±SD)は50.5±17.5µg/mLで、83.9%(26/31例)が30µg/mL以上を示した。2回目投与後30日目の濃度は更に上昇し、76.8±17.6µg/mLに達し、96.8%(30/31例)が30µg/mL以上を示した。

投与30日後の血清中パリビズマブ濃度

	初回(n=31)	2回目(n=31)
平均値±SD(µg/mL)	50.5±17.5	76.8±17.6* ¹
濃度分布(µg/mL): <20	1	0
<30	4	1
<40	4	0
≥40	22	30
30µg/mL以上の割合 (95%信頼区間)* ²	83.9% (66.3~94.5%)	96.8%* ³ (83.3%~99.9%)

*1: 対応のあるt-検定(p<0.01) *2: 直接法による *3: McNemar検定で有意差なし

本剤投与中、RSウイルス感染による入院例は認められなかった。

安全性

有害事象(自他覚的事象)は64.5%(20/31例)の乳幼児で49件認められた。主な有害事象は呼吸器系(咳、鼻炎等)9例17件、発熱6例9件、皮膚・付属器官(湿疹等)6例6件、消化器系(嘔吐、下痢等)4例8件で、嘔吐・下痢で脱水症状を引き起こした1例が入院を必要としたため、重篤と判断された。有害事象のうち本剤との因果関係が関連ありと判断された事象は認められず、いずれの被験者も改善もしくは軽快した。

本試験で呼吸器障害(鼻炎)を起こした1例がRSウイルス検査で陽性であったが、入院等の重篤化には至らなかった。

臨床検査値の異常変動は3例に認められ、内訳は尿蛋白陽性化1例、ASTの上昇(35→64)1例、AST/ALTの上昇(7→248/19→151)1例であったが、これらの変動は試験終了時までには回復し、いずれも本剤との因果関係は「なし」もしくは「多分なし」と判断された。

試験中、バイタルサインには変化は認められなかった。

本剤の抗体検査を行った結果、希釈倍率の上昇を示した症例は認められなかった。

②海外第Ⅱ相比較試験⁵⁾

試験概要：MI-CP005試験

目的	早産児またはBPDを有する乳幼児における本剤の安全性および有効性の検討、体内動態の測定
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検比較試験
対象	早産児またはBPDを有する乳幼児62例（本剤3mg/kg群10例、10mg/kg群10例、15mg/kg群22例、プラセボ群20例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・在胎期間35週以下で、6ヵ月齢未満の早産児 ・BPDと診断され、24ヵ月齢以下の乳幼児
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・登録時に人工換気（CPAPを含む）を実施中の患児 ・予測生存期間が1年未満の患児 ・腎障害、肝機能不全、持続的な痙攣発作または免疫不全を有する患児 ・臨床検査値異常を示す患児 ・B型肝炎表面抗原、C型肝炎抗体またはHIV抗体が陽性の患児 ・酸素吸入の酸素濃度が30%を超え、または吸入量が1.5L/minを超える患児 ・急性疾患または進行性疾患に罹患している患児 ・RSウイルス感染症を含む感染症に罹患している患児 ・免疫グロブリン製剤、血液製剤、その他の外因性蛋白に対する反応を示した患児 ・過去2ヵ月以内にRSV-IGIVまたは免疫グロブリン製剤の投与を受けた患児 ・他の治験薬を併用している患児 ・RSウイルスに対するワクチンまたは免疫製剤に関する治験に参加した、または参加している患児
試験方法	本剤（PBS製剤）3mg/kg、10mg/kgおよび15mg/kg、またはプラセボ（0.9%生理食塩液）を盲検下で30日ごとに1回計3～5回反復静脈内投与することとした。プラセボ群では本剤と同用量の生理食塩液を静脈内投与した。試験は3mg/kgに割り付けられた本剤群もしくはプラセボ群から投与を開始し、先行投与例の安全性データに基づいて10mg/kgさらには15mg/kgまで増量した。
解析方法	<p>解析対象： 登録されたすべての被験者を安全性、免疫原性*1、薬物動態等の解析対象とした（Intent-to-treat）。</p> <p>解析/検定方法： 各投与群内で特有の変化を示した症例の計数、または連続変数については記述統計量の要約により解析する。パラメトリックな方法（例えば分散分析）およびノンパラメトリックな方法（例えばFisher直接確率計算法）を適宜用いる。有意水準を両側5%とした。</p>
有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・呼吸器感染の頻度（RSウイルス感染、非RSウイルス感染）およびそれらの感染症に対する入院の有無、中耳炎の頻度 ・RSウイルス入院における入院日数、人工換気、酸素吸入の有無、LRIスコア 等
安全性評価項目	身体所見、有害事象、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数、活動度）、呼吸機能（喘鳴、ラ音、酸素吸入、LRIスコア）、免疫原性
薬物動態	血清中パリピズマブ濃度

*1: 希釈倍率<1:10の抗体価を基準値とした。

【結果】

登録された62例は、本剤3mg/kg群10例、10mg/kg群10例、15mg/kg群22例、プラセボ群20例に割り付けられ、不適格例はなかった。中止・脱落例は5例にみられ、うち1例(プラセボ群)は死亡によるものであった。

有効性

治験期間中に呼吸器感染症に罹患した症例は51.6% (32/62例)で、入院が必要であった被験者は、本剤3mg/kg群50% (5/10例)、10mg/kg群10% (1/10例)、15mg/kg群13.6% (3/22例)、プラセボ群15% (3/20例)であった。RSウイルス感染症は、本剤3mg/kg群30% (3/10例)、10mg/kg群10% (1/10例)、15mg/kg群9.1% (2/22例)、プラセボ群20% (4/20例)に認められ、そのうち、本剤3mg/kg群2例およびプラセボ群2例は入院を必要としたが、10mg/kg群および15mg/kg群での入院例は認められなかった。本剤3mg/kg群およびプラセボ群ではRSウイルス感染による入院例が各2例ずつ認められ、平均入院日数はそれぞれ6.0日および7.9日で、集中治療室(ICU)への入室は本剤3mg/kg群の1例であった。

安全性

有害事象は96.8% (60/62例)に542件認められた。発現頻度は本剤3mg/kg群10例101件、10mg/kg群10例79件、15mg/kg群21例184件、プラセボ群19例178件で、主な有害事象は鼻炎、発熱、中耳炎、上気道感染、咳、下痢等であった。重篤と判断された有害事象は24例で、内訳は本剤3mg/kg群60% (6/10例)、10mg/kg群10% (1/10例)、15mg/kg群36% (8/22例)、プラセボ群45% (9/20例)であった。

器官別の重篤な有害事象

	3mg/kg群 (n=10)	10mg/kg群 (n=10)	15mg/kg群 (n=22)	プラセボ群 (n=20)	合計 (n=62)
1件以上の重篤な有害事象が発現した症例 (%) [件数]	6 (60) [8]	1 (10) [7]	8 (36) [13]	9 (45) [18]	24 (39) [46]
一般的全身障害	1 (10)	1 (10)	2 (9)	5 (25)	9 (15)
心血管系障害	0	0	0	1 (5)	1 (2)
消化器系障害	0	0	4 (18)	1 (5)	5 (8)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (5)	1 (2)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (5)	1 (2)
神経系障害	0	0	0	1 (5)	1 (2)
呼吸器系障害	5 (50)	1 (10)	3 (14)	5 (25)	14 (23)

死亡例はプラセボ群に1例認められた。

有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象(副作用)は、本剤3mg/kg群1例1件(悪寒)、10mg/kg群0例、15mg/kg群5例9件(咳、発熱の悪化、呼吸困難、右上葉肺炎、食欲不振、頬のあかざれ、鼻感冒、発熱、治験薬の浸潤)、プラセボ群3例4件(右上葉肺炎、軽度の発熱、治験薬の浸潤、鼻うっ血)で、いずれも消失が認められた。なお、本剤15mg/kg群の2件(右上葉肺炎、発熱)、プラセボ群の1件(右上葉肺炎)が重篤と判断された。

薬剤に起因する臨床検査値の異常変動は認められなかった。呼吸器系検査では一部の被験者に喘鳴または湿性ラ音を示した以外、特記すべき異常は認められなかった。これら呼吸器系の軽度の所見は当該患者集団に特徴的な所見であった。平均LRIスコアは、すべての測定時点で1未満であった。

抗パリビズマブ抗体活性の測定結果において、各測定時点で抗体価の上昇(希釈倍率1:10以上)は以下の通りであった。

抗体活性で希釈倍率1:10以上を示した被験者数

	3mg/kg群		10mg/kg群		15mg/kg群		プラセボ群	
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
ベースライン	0	9	0	8	0	22	0	19
初回投与15日後	0	10	0	10	0	20	1 (5.3)	19
第2回投与日投与前	0	9	0	9	1 (4.5)	22	1 (5.3)	19
第2回投与15日後	0	9	0	9	1 (4.5)	22	2 (10.5)	19
第3回投与日投与前	0	10	0	8	2 (9.1)	22	1 (5.3)	19
第4回投与日投与前	0	10	0	8	0	20	3 (15.8)	19
第5回投与日投与前	0	9	0	8	0	9	1 (7.7)	13
第5回投与30日後	0	8	0	4	—	—	0	7

抗体価上昇を示した症例は本剤15mg/kg群およびプラセボ群に認められ、いずれも試験期間中に基準値まで回復した。なお、本剤15mg/kg群の1例が一過性に1:320の抗体価を示したが、有害事象との関連性は認められなかった。

薬物動態

パリビズマブの消失半減期は19.3～26.8日の範囲であった。初回投与後30日目の平均血清中濃度(トラフ濃度)は、本剤3mg/kg群で6.8μg/mL(2.7～16.4μg/mL)、10mg/kg群で36.1μg/mL(18.6～101.6μg/mL)、15mg/kg群で60.6μg/mL(21.4～149.8μg/mL)で、10mg/kg群で目標濃度と考えられる30μg/mLを上回り、15mg/kg群では90.5%(19/21例)が30μg/mLを上回った。本剤10mg/kg群では4回目投与後、15mg/kg群では3回目投与後に全例が30μg/mLを上回った。

③海外第Ⅱ相試験⁶⁾

試験概要：MI-CP011/012試験

目的	早産児またはBPDを有する乳幼児における本剤の安全性、忍容性および有効性の検討、体内動態の測定
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検用量漸増試験
対象	早産児もしくはBPDを有する乳幼児（MI-CP011試験：65例、MI-CP012試験：59例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・35週以下の在胎期間で出生した月齢6ヵ月未満の早産児 ・BPDと診断され、無作為化割り付け時点で月齢24ヵ月以下の乳幼児
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・登録時に人工換気（CPAPを含む）を実施中の患児 ・先天性心疾患を有する患児（動脈管開存症に対する内科的または外科的な処置を行い、他の心疾患のない患者については適格とする） ・腎障害、肝機能不全、持続的な痙攣発作または免疫不全を有する患児 ・臨床検査値異常を示す患児 ・臨床試験参加前3週間以内のB型肝炎表面抗原、C型肝炎抗体またはHIV抗体（HIVへ感染していないことが明らかでない場合）が陽性の患児 ・臨床試験参加時の吸入酸素濃度が30%を超えるかまたは吸入量が1.5L/minを超える患児 ・急性疾患または進行性疾患に罹患している患児 ・急性RSウイルス感染症を含む急性感染症に罹患している患児 ・免疫グロブリン、血液製剤、その他の外因性蛋白に対する反応を示した患児 ・臨床試験参加前2ヵ月以内に免疫グロブリン製剤を投与された患児 ・臨床試験参加前6ヵ月以内にRSV-IGIVの投与を受けた患児 ・他の臨床試験薬を併用している患児 ・RSウイルスワクチンまたは免疫製剤に関する治験に参加した、または参加している患児 ・臨床試験期間における追跡調査が不可能と予測される患児
試験方法	<p><MI-CP011>：早産児またはBPDの乳幼児に対し、30日ごとに本剤（凍結乾燥注射製剤）5mg/kg、10mg/kgまたは15mg/kgを筋肉内投与する。初回投与は5mg/kgから開始し、安全性を確認した後10mg/kgまたは15mg/kgに増量することとした。</p> <p><MI-CP012>：早産児またはBPDの乳幼児に対し、30日ごとに本剤（凍結乾燥注射製剤）5mg/kgまたは15mg/kgを筋肉内投与する。初回投与は5mg/kgから開始し、安全性データに基づいて15mg/kgに増量することとした。</p> <p>なお投与は前回投与後30±3日目に反復投与することとした。</p>
解析方法	登録された全被験者を安全性、免疫原性 ^{*1} 、薬物動態等の解析対象とした。データは、各投与群内で特有の変化を示した症例の計数、または計量値については平均値、標準誤差、中央値、範囲などの記述統計値を算出することとした。
有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・RSウイルス感染症およびそれらの感染症に対する入院の有無ならびに中耳炎の発現患者数 ・RSウイルス入院における入院日数、酸素吸入量の増加日数、ICU滞室（日数）および人工換気（日数）等
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・身体所見、有害事象、バイタルサイン（体温、脈拍数、呼吸数、血圧、活動度）、呼吸器系検査（間欠呼吸、喘鳴、ラ音、酸素吸入、LRIスコア等）、免疫原性
薬物動態	血清中パリビズマブ濃度

*1: 希釈倍率<1:10の抗体価を基準値とした。

【結果】

<MI-CP011>

65例が登録された。その内訳は本剤5mg/kg群11例、10mg/kg群6例、15mg/kg群48例で、BPDを有する乳幼児は各々6例、3例、15例で、6ヵ月齢以下の早産児は5例、3例、33例であった。

15mg/kg群に脱落が1例および死亡が2例生じ、この投与群で試験を完了した症例は45例(93.8%)であった。

<MI-CP012>

60例が登録され、本剤5mg/kg群の1例が感染症罹患により除外され、投与された被験者は59例であった。その内訳は本剤5mg/kg群10例、15mg/kg群49例で、BPDを有する被験者は各群2例、6ヵ月齢以下の早産児は8例、47例であった。

なお、5mg/kg群の1例が追跡不能、15mg/kg群で1例が死亡、1例が追跡不能で、試験が完了した症例は5mg/kg群9例(81.8%)、15mg/kg群が47例(95.9%)であった。

有効性

RSウイルス感染による入院の有無

<MI-CP011>

本剤5mg/kg群の18.2%(2/11例)がRSウイルス感染症と診断され入院した。1例は3.27日間入院し、1日は酸素投与が必要であった。もう1例の被験者は7.04日間入院し、3日間の酸素投与が必要であった。他の投与群ではRSウイルス感染による入院は認められなかった。

<MI-CP012>

本剤5mg/kg群の10.0%(1/10例)がRSウイルス感染症により入院が必要となった。この症例はLRIスコアが3以上の鼻感冒、咳、肋骨内間欠呼吸、無呼吸、細気管支炎が3日間持続し、入院期間中(9日間)に酸素投与(4日間)を受けたが、ICUへの入室および人工換気は必要なかった。

RSウイルス感染による入院の抑制効果

	MI-CP011			MI-CP012	
	5mg/kg群 (n=11)	10mg/kg群 (n=6)	15mg/kg群 (n=48)	5mg/kg群 (n=10)	15mg/kg群 (n=49)
RSウイルス感染による入院例	2 (18.2)	0	0	1 (10.0)	0
中耳炎	2 (18.2)	2 (33.3)	3 (6.3)	0	8 (16.3)

n(%)

安全性

<MI-CP011>

有害事象は54/65例(5mg/kg群:11例、10mg/kg群:6例、15mg/kg群:37例)に226件認められた。主な有害事象は鼻炎(18例)、貧血(17例)、AST上昇(14例)、発熱(10例)、発疹(9例)、喘鳴(8例)、中耳炎(7例)、下痢(6例)、上気道疾患(6例)、細気管支炎(5例)等で、有害事象のパターンおよび種類は、本臨床試験の対象となった乳幼児で頻繁に報告されるもの、もしくは基礎疾患に基づくと考えられた事象が主なものであった。重篤な有害事象は27/65例に47件認められ、投与群別の内訳は、5mg/kg群で36%(4/11例)に10件、10mg/kg群で67%(4/6例)に7件、15mg/kg群で40%(19/48例)に30件認められた。

最も頻度が高かった重篤な有害事象は呼吸器系および貧血等の血液系障害であった。

本試験中、15mg/kg群の1例(Fallot四徴症)が投与中止され、2例(小児突然死症候群、アデノウイルス肺炎)が死亡したが、いずれも本剤投与またはRSウイルス感染との因果関係はなしと判断された。

本剤との関連性が疑われた有害事象は7例に9件認められ、その種類は発熱、注射部位の炎症、過量投与、下痢および喘鳴であった。5mg/kg群の1例で喘鳴、発熱および下痢がみられた症例が重篤と判断された。なお、試験終了後、治験責任医師による再検討の結果、この被験者でみられた重篤な有害事象は基礎疾患であるBPDに起因する可能性の方が高いと判断された。

投与期間中の検査で希釈倍率1:10以上の抗体価を示した症例は10例(5mg/kg群3例、15mg/kg群7例)であった。これらの抗体活性は軽度で、1例を除き、観察期間中に基準値まで回復した。なお、抗パリビズマブ抗体活性と特定の有害事象間に関連性は認められなかった。

<MI-CP012>

有害事象は56/59例(5mg/kg群9例、15mg/kg群47例)に372件認められた。内訳は、貧血(30例)、上気道疾患(26例)、鼻炎(21例)、皮疹(18例)、下痢(9例)、口腔内モニリア症(9例)、注射部位反応(9例)、中耳炎(8例)、結膜炎(8例)、神経過敏(8例)、疼痛(7例)、発熱(5例)、AST上昇(5例)およびALT上昇(2例)で、大部分の有害事象は本試験の対象となった乳幼児における基礎疾患による症状と概ね一致するものと考えられた。

重篤な有害事象は5mg/kg群で50%(5/10例)に6件、15mg/kg群27%(13/49例)に18件認められた。内訳は一般的全身障害、呼吸器系障害および消化器系障害が最も多く、いずれも本剤との因果関係は関連なしと判断された。

15mg/kg群の2例が投与中止され、1例はくる病に伴った肝炎、もう1例は投与30日後に髄膜炎となり、試験中に死亡した症例で、いずれも本剤との因果関係は関連なしと判断された。

本剤との関連性が疑われた有害事象は13例に22件認められ(5mg/kg群:2例3件、15mg/kg群:11例19件)、ALTの上昇1件が中等度と判定された以外はすべて軽度であった。主な事象は投与部位の異常、好中球の減少で、重篤な有害事象は認められなかった。

希釈倍率1:10以上の抗体価を示した症例は13例で、5mg/kg群が20%(2例)、15mg/kg群が22.4%(11例)であった。全体として抗体価は低く、認められた値は1:40またはそれ以下であり、投与を継続中に低下または消失した。抗パリビズマブ抗体活性と有害事象との関連性は認められなかった。

器官別の重篤な有害事象

	MI-CP011			MI-CP012	
	5mg/kg群 (n=11)	10mg/kg群 (n=6)	15mg/kg群 (n=48)	5mg/kg群 (n=10)	15mg/kg群 (n=49)
発現件数	10	7	30	6	18
有害事象発現症例数	4 (36)	4 (67)	19 (40)	5 (50)	13 (27)
一般的全身障害	2 (18)	3 (50)	4 (8)	2 (20)	3 (6)
心血管系障害	0	0	1 (2)		
消化器系障害	1 (9)	1 (17)	3 (6)	0	4 (8)
血液およびリンパ系障害	0	0	5 (10)	0	2 (4)
神経系障害	0	0	1 (2)	0	2 (4)
呼吸器系障害	2 (18)	1 (17)	9 (19)	3 (30)	2 (4)
その他の特殊感覚器障害	0	1 (17)	0	1 (10)	1 (2)
泌尿器系障害	0	0	1 (2)	0	0

n(%)

両試験ともに臨床検査値の変動は散見されたが、1例で中等度のALT上昇がみられた以外には意義のある変動は認められなかった。

また、バイタルサイン、身体所見、理学的検査所見についても投与群間で臨床的に注目すべき変動はみられなかった。

薬物動態

<MI-CP011>

血清中濃度は本剤投与後7日までに最大に達し、以降緩やかに血中から消失した。初回投与30日後の平均濃度は5mg/kg群で12.5 μ g/mL (範囲4.2~26.2 μ g/mL)、10mg/kg群で48.5 μ g/mL (範囲28.7~65.7 μ g/mL)、15mg/kg群で49.2 μ g/mL (範囲13.5~132.0 μ g/mL)であり、10~15mg/kg群での目標濃度である30 μ g/mLを上回るものであった。なお、本試験における消失半減期は18.1~43.8日と推察された。

投与後30日目の平均血清中濃度 (μ g/mL)

	5mg/kg群	10mg/kg群	15mg/kg群
	(n=9)	(n=6)	(n=39)
初回投与後	12.5 \pm 2.4	48.5 \pm 5.4	49.2 \pm 3.6
	範囲：4.2~26.2	範囲：28.7~65.7	範囲：13.5~132.0
	(n=10)	(n=4)	(n=37)
2回目投与後	20.2 \pm 3.5	65.9 \pm 12.7	69.4 \pm 4.3
	範囲：5.1~44.2	範囲：37.7~97.3	範囲：25.5~125.0

(平均値 \pm SE)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 海外第Ⅲ相比較試験^{7)、8)、9)}

試験概要：MI-CP018試験

目的	早産児およびBPDを有する乳幼児における本剤のプラセボに対するRSウイルス感染による入院抑制効果および安全性の比較、臨床的有用性の検討
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検比較試験
対象	早産児およびBPDを有する乳幼児1,502例（本剤群1,002例、プラセボ群500例）
主な選択基準	下記のいずれかの基準を満たすもの <ul style="list-style-type: none"> 過去6ヵ月以内に呼吸管理（酸素補給、ステロイド、利尿薬、気管支拡張薬投与等）を受けたBPDを有する24ヵ月齢以下の乳幼児 在胎期間が35週以下かつ月齢6ヵ月以下の早産児
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 入院中の患児（BPDもしくは早産児として退院後30日以内の患児） 腎障害、肝機能障害、慢性痙攣発作、先天性心疾患、免疫不全、Ig製剤に対するアレルギーを有する患児 人工換気実施中の患児 生存期間が6ヵ月未満と推定される患児 RSウイルスに感染しているか、試験開始前5ヵ月以内にRSウイルスに感染した患児 無作為化前3ヵ月以内にRSV-IGIVの投与を受けた患児 モノクローナル抗体、RSウイルスワクチン、他の治験薬の投与を受けた患児
試験方法	本剤（凍結乾燥注射製剤）15mg/kgまたはプラセボ（賦形剤のみ）を大腿筋の前外側部もしくは臀筋に筋肉内投与することとした。無作為化直後に初回投与を行い、2回目は初回投与後25～30日目、それ以降は30±5日の間隔で投与し投与回数は最高5回までとした。
解析方法	<p>解析対象：</p> <p>治験薬の投与の有無にかかわらず、割り付けられたすべての患者を有効性に関する主要評価項目、副次的評価項目および安全性評価項目の解析対象とした（Intent-to-treat）。血清中薬物濃度および免疫原性の解析には、1回以上治験薬の投与を受けた被験者を対象とした。</p> <p>解析/検定方法：</p> <p>データは、各カテゴリー別に投与群内で特有の変化を示した症例の度数分布、または連続変数については記述統計値の要約により解析した。投与群間でのRSウイルス関連の入院数およびその他すべてのカテゴリー変数の比較には主にFisher直接確率計算法を用い、連続変数に関する投与群間の比較にはWilcoxon順位和検定を用いた。有意水準は両側5%以下とした。</p>
有効性 主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> RSウイルス感染による入院患者数 <p>※入院後48時間以内に呼吸器分泌物のRSウイルス抗原検査を実施し陽性が確認された場合、または呼吸器疾患以外で入院して入院中に下気道RSウイルス疾患に罹患した場合にRSウイルス感染による入院と定義した。なお、投与は入院後も可能な限り最高5回まで投与した。</p>
有効性 副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> RSウイルス感染による総入院日数 酸素吸入の増量を必要としたRSウイルス感染総入院日数 中等度または高度（LRIスコア3以上）の下気道感染症を伴うRSウイルス感染総入院日数 RSウイルス感染によるICU入室患者数および総滞室日数 RSウイルス感染による人工換気の実施件数および総実施日数 非RSウイルス呼吸器疾患による入院例数と総入院日数、すべての呼吸器疾患およびすべての原因による入院例数と入院日数 中耳炎の発症
安全性評価項目	有害事象、死亡例数、臨床検査値、身体所見（バイタルサイン、体重、呼吸数、胸部診断を含む）、臨床経過、免疫原性 ^{*1}
薬物動態	血清中パリビズマブ濃度

*1: 希釈倍率<1:10の抗体価を基準値とした。

【結果】

本試験の組み入れ症例は、本剤群1,002例、プラセボ群500例の計1,502例であった。不完了例は本剤群11例、プラセボ群5例で、そのうち、本剤群2例(0.2%)、プラセボ群5例(1.0%)が死亡によるものであった。

有効性

主要評価項目

RSウイルス感染による入院例数は、本剤群4.8%(48/1,002例)、プラセボ群10.6%(53/500例)で、両群間に有意差が認められ($p < 0.001$)、本剤投与により54.8%の入院抑制効果が認められた。また、Kaplan-Meier法による150日目の入院率も本剤群で4.8%、プラセボ群で10.6%と推定された。

RSウイルス感染による入院例数 (ITT)

	本剤群 (n=1,002)	プラセボ群 (n=500)	p
RSウイルス入院例数 (%)	48 (4.8)	53 (10.6)	p<0.001
RSウイルス入院なしの例数 (%)	954 (95.2)	447 (89.4)	
	RSウイルス入院率の差：5.8% 95%信頼区間：(2.8%~8.8%)		
	相対的減少率=54.8%		

p値 (Fisher直接確率計算法)

相対的減少率(%) = [(プラセボ群の入院率 - 本剤群の入院率) / プラセボ群の入院率] × 100

主要評価項目の層別解析

①主要対象集団別解析

早産児のRSウイルス感染による入院率は本剤群で1.8%、プラセボ群で8.1%と本剤群で有意に、78.1%減少させた ($p < 0.001$)。BPDの乳幼児においても、入院率は本剤群で7.9%、プラセボ群で12.8%と本剤により有意に38.5%減少させた ($p = 0.038$)。

早産児およびBPD乳幼児におけるRSウイルス感染による入院率 (ITT)

		本剤群	プラセボ群	相対的減少率	p
早産児	合計	506	234	78.1%	$p < 0.001$
	入院患者数 (%)	9 (1.8)	19 (8.1)		
	非入院患者数 (%)	497 (98.2)	215 (91.9)		
BPD乳幼児	合計	496	266	38.5%	$p = 0.038$
	入院患者数 (%)	39 (7.9)	34 (12.8)		
	非入院患者数 (%)	457 (92.1)	232 (87.2)		

p値: Fisher直接確率計算法

②その他の層別解析

RSウイルス感染による入院率の層別解析

性別、登録時月齢、診断名、在胎期間、登録時体重、人種、治験実施国等について入院率について層別解析した結果は以下の通りであった。

RSウイルス感染による入院率の層別解析

		本剤群 (n=1,002)		プラセボ群 (n=500)		相対危険度*
性別	男子	25/570	4.4%	37/284	13.0%	0.34
	女子	23/432	5.3%	16/216	7.4%	0.72
登録時月齢	≤6ヵ月	28/698	4.0%	35/342	10.2%	0.39
	>6ヵ月	20/304	6.6%	18/158	11.4%	0.58
在胎期間	≤32週	44/840	5.2%	47/417	11.3%	0.46
	>32週	4/162	2.5%	6/83	7.2%	0.34
登録時体重	≤5kg	27/600	4.5%	30/285	10.5%	0.43
	>5kg	21/402	5.2%	23/215	10.7%	0.49
人種	白人	24/585	4.1%	31/287	10.8%	0.38
	黒人	12/228	5.3%	14/128	10.9%	
	ラテンアメリカ系	7/110	6.4%	5/54	9.3%	
	アジア系	0/21	0.0%	3/12	25.0%	
	その他	5/58	8.6%	0/19	0.0%	
試験実施国	アメリカ	39/851	4.6%	44/426	10.3%	0.44
	イギリス	3/83	3.6%	4/40	10.0%	0.49
	カナダ	6/68	8.8%	5/34	14.7%	

入院例数/観察例数

*: 相対危険度 = (本剤群の入院率) / (プラセボ群の入院率)

副次的評価項目

RSウイルス感染による総入院日数、酸素吸入日数、下気道感染による入院、ICU入室例数の各副次的評価項目は本剤群で有意に減少した。

副次的評価項目 (ITT)

		本剤群	プラセボ群	p	
RSウイルス	総RSウイルス入院日数	合計日数	364.6	313.1	< 0.001 ^{*1}
		合計日数/100例	36.4	62.6	
	酸素吸入の増量を必要とした総入院日数	合計日数	304.0	253.0	< 0.001 ^{*1}
		合計日数/100例	30.3	50.6	
	中等度以上の下気道感染による総入院日数 (LRI≥3)	合計日数	297.0	237.0	< 0.001 ^{*1}
		合計日数/100例	29.6	47.4	
	ICU入室：患者数 (%)	なし	989 (98.7)	485 (97.0)	0.026 ^{*2}
		あり	13 (1.3)	15 (3.0)	
	ICU滞室日数	合計日数	133.6	63.5	0.023 ^{*1}
		合計日数/100例	13.3	12.7	
	人工換気：患者数 (%)	なし	995 (99.3)	499 (99.8)	0.282 ^{*2}
		あり	7 (0.7)	1 (0.2)	
人工換気日数	合計日数	83.7	8.3	0.211 ^{*1}	
	合計日数/100例	8.4	1.7		
すべての原因による入院 (%)	入院例数	244 (24.4)	153 (30.6)	0.011 ^{*1}	
	合計日数	1,915.4	1,210.9	0.005 ^{*2}	
	合計日数/100例	191.2	242.2		
すべての呼吸器疾患による入院 (%)	入院例数	161 (16.1)	109 (21.8)	0.008 ^{*1}	
	合計日数	1,246.7	901.6	0.004 ^{*2}	
	合計日数/100例	124.4	180.3		
非RSウイルス呼吸器疾患による入院 (%)	入院例数	130 (13.0)	72 (14.4)	0.470 ^{*2}	
	合計日数	882.0	588.5	0.369 ^{*1}	
	合計日数/100例	88.0	117.7		
中耳炎の発現 (%)	発現例数	420 (42.0)	200 (40.0)	0.505 ^{*2}	
	発現件数	694	364		

*1: Wilcoxon順位和検定、*2: Fisher直接確率計算法

安全性

有害事象は本剤群で95.9% (961/1,002例) に5,417件、プラセボ群で96.4% (482/500例) に2,737件認められた。有害事象は呼吸器系事象が最も多く、続いて消化器系、感覚器系であった。なお、有害事象で投与が中止された例数は本剤群で5例、プラセボ群で1例であった。

死亡例は本剤群で4例 (RSウイルス肺炎、非RSウイルス肺炎、乳幼児突然死症候群、肺高血圧症/BPD)、プラセボ群で5例 (乳幼児突然死症候群2例、気管支肺異形成症、非RSウイルス気管支肺炎、

肺炎球菌髄膜炎)認められ、プラセボ群の1例(乳幼児突然死症候群)を除き、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

他の重篤な有害事象は本剤群で29.7%(298/1,002例)に475件、プラセボ群で34.0%(170/500例)に277件認められた。

死亡以外の重篤な有害事象（ITT）

	本剤群	プラセボ群
安全性評価症例数	1,002	500
重篤な有害事象発現例数	298 (29.7)	170 (34.0)
重篤な有害事象発現件数	475	277
一般的全身障害	101 (10.1)	53 (10.6)
ヘルニア	37 (3.7)	17 (3.4)
発熱	21 (21.0)	9 (1.8)
心血管系障害	3 (0.3)	2 (0.4)
消化器系障害	93 (9.3)	42 (8.4)
下痢	20 (2.0)	11 (2.2)
胃腸炎	27 (2.7)	18 (3.6)
胃腸不快感	16 (1.6)	12 (2.4)
血液・リンパ系障害	2 (0.2)	1 (0.2)
代謝・栄養障害	5 (0.5)	3 (0.6)
筋骨格系障害	1 (0.1)	2 (0.4)
神経系障害	4 (0.4)	2 (0.4)
呼吸器系障害	144 (14.4)	82 (16.4)
細気管支炎	50 (5.0)	24 (4.8)
肺炎	27 (2.7)	21 (4.2)
呼吸不全	23 (2.3)	14 (2.8)
喘鳴	18 (1.8)	14 (2.8)
皮膚・皮膚付属器障害	0	2 (0.4)
その他の特殊感覚器障害	25 (2.5)	26 (5.2)
中耳炎	21 (2.1)	22 (4.4)
泌尿生殖器系障害	4 (0.4)	5 (1.0)

n(%)

治験薬と関連性がある有害事象の発現は本剤群で10.9% (109/1,002例)に159件、プラセボ群で10.0% (50/500例)に81件認められた。このうち重篤な有害事象は本剤群で13例に14件(発熱4件、肝機能検査異常3件、ウイルス感染、過量投与各2件、AST上昇、ALT上昇、細気管支炎各1件)、プラセボ群で4例に5件(発熱2件、肝機能検査異常、AST上昇、ALT上昇各1件)認められ、プラセボ群の1例が死亡例であった。

臨床検査値異常変動のうち、主な異常は肝トランスアミナーゼの上昇で、他には特記すべき異常は認められなかった。バイタルサインおよび身体所見ともに臨床的に問題となる異常は認められなかった。免疫原性の測定で、各投与後で希釈倍率1:40以上を示した被験者の割合はいずれの測定時点でもプラセボ群で高かった。プラセボ群の1例が3回目の投与で1:80の抗体価を示したが、5回目の投与時には基準値に復した。

翌シーズンに再投与した例における安全性

第Ⅲ相試験の被験者のうち、88例に翌シーズンも5回再投与を行い安全性を評価した。56例は本剤が再投与された被験者(再投与例)で、32例は前シーズンにプラセボ群に割り付けられた被験者(初回投与例)であった。

試験期間中に1:10以上の希釈倍率を示した例は初回投与例で2例(6.3%)、再投与例で7例(12.5%)であったが、再投与例の7例中5例は投与前より1:10以上の抗体価を示し、2例のみが投与後に抗体価の上昇を示した。再投与例で、投与後に抗体価の上昇を示した2例のうち1例は1:160の抗体価を示したが、その後の検査では投与前の値に復した。

有害事象は共に全例で認められ、初回投与例で153件、再投与例で353件であった。そのうち治験薬との関連性が疑われた事象は初回投与例3例3件(過量投与、投与部位の異常、ALT上昇)、再投与例4例4件(発熱、投与部位の異常、AST上昇、ALT上昇)で、初回投与例の過量投与および再投与例の発熱各1例が重篤と判断された。

薬物動態

本剤(15mg/kg)を反復筋肉内投与したときの血清中トラフ濃度(投与30日後の濃度)において、平均血清中トラフ濃度は、2回目投与直前(初回投与後)は37.4 μ g/mL、5回目投与直前(第4回投与後)は71.9 μ g/mLであり、平均血清中濃度は試験期間中、目標濃度である30 μ g/mL以上を維持した。

反復筋肉内投与後の血清中トラフ濃度

	n	血清中トラフ濃度[平均値 \pm SE] (μ g/mL)
2回目投与直前(初回投与の30日後)	328	37.4 \pm 1.18
3回目投与直前(2回投与の30日後)	300	56.5 \pm 2.37
4回目投与直前(3回投与の30日後)	297	67.5 \pm 2.94
5回目投与直前(4回投与の30日後)	892	71.9 \pm 1.68

②国内第Ⅲ相試験¹⁰⁾

試験概要：MED493-301/M03-637試験

目的	先天性心疾患（CHD）児における本剤の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験
対象	CHDを有する24ヵ月齢以下の患児71例
主な選択基準	・24ヵ月齢以下の明らかに血行動態に異常のあるCHDを有する新生児、乳児および幼児 ・CHDの手術未実施、もしくは根治手術終了後も心肺機能の異常や残存欠損を認める患児
試験方法	本剤（凍結乾燥注射製剤）15mg/kgをRSウイルス流行期間中に30日ごとに4回あるいは5回反復筋肉内投与することとした。
有効性評価項目	RSウイルス感染による入院率
安全性評価項目	有害事象 等
薬物動態	血清中パリーブズマブ濃度

【結果】

本剤の投与が開始された71例全例が安全性および有効性（FAS＝Full Analysis Set）解析対象集団とされ、予定投与期間未完了3例（原疾患の悪化による死亡1例を含む）、除外基準抵触1例の計4例を除く67例が有効性解析対象集団とされた。

有効性

RSウイルス感染による入院率（投与開始から最終投与後30日までの間に入院した割合）は、4.5%（3/67例、いずれも非チアノーゼ型、95%信頼区間[0.93～12.53]）であり、RSウイルス感染による入院時の人工呼吸器の使用は1.5%（1/67例）であった。

安全性

有害事象（自覚的随伴症状）は91.5%（65/71例）に403件認められた。

死亡例は2例（本剤第3回投与後22日に術後心不全により死亡した1例および、最終投与後38日に気管支炎に伴う心不全の悪化により死亡した1例）であった。死亡につながる恐れのある重篤な有害事象は1例（最終投与後58日の喘息様気管支炎、クループ症候群、急性呼吸不全による入院）であったが、いずれも本剤との因果関係は関連なしと判断された。

その他の重篤な有害事象は、29例に63件認められ、そのうち本剤との因果関係が関連ありと判断されたものは、胃腸炎1例2件、嘔吐1例1件であった。

因果関係を完全に否定できなかった有害事象は、18.3%（13/71例）に38件認められ、そのうち2例以上に認められた事象は、注射部位紅斑3例6件、咳嗽3例4件、鼻漏3例3件、発疹2例4件、嘔吐2例2件、発熱2例2件であった。臨床検査値異常変動は29.6%（21/71例）に25件認められ、因果関係が否定されなかった事象は、AST上昇5件、白血球数増加2件、CRP上昇2件、血小板数増加1件、ALT上昇1件であり、AST上昇1件および白血球数増加1件が未回復（その後の変動なし）である以外は、すべて軽快あるいは回復した。

薬物動態

初回および第4回投与後30日目の血清中パリーブズマブ濃度(平均値±SD)は、各々57.2±11.7μg/mLおよび90.2±23.7μg/mLであった。なお、全例において、その血清中濃度は、肺のRSウイルス量を100分の1以下に減少させる平均血清中濃度である30μg/mLを上回っていた。

③海外第Ⅲ相比較試験¹⁾

試験概要：MI-CP048試験

目的	先天性心疾患(CHD)児におけるプラセボに対する本剤の有効性および安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験
対象	CHDを有する新生児、乳児および幼児1,287例(本剤群639例、プラセボ群648例)
主な選択基準	・24ヵ月齢以下の明らかに血行動態の悪化しているCHDを有する新生児、乳児および幼児 ・根治術未実施の患児
主な除外基準	合併症のない動脈管開存症、軽度の心房中隔欠損症、または軽度の心室中隔欠損症の患児
試験方法	本剤(凍結乾燥注射製剤)15mg/kgまたはプラセボ(賦形剤のみを含有)を30日ごとに反復筋肉内投与することとし、投与回数は最大5回とした。
解析方法	有効性と安全性の解析は、無作為に割り付けられたすべての登録患者を対象として行った。主要評価項目の解析については、チアノーゼ型と非チアノーゼ型、性別、登録時の年齢、体重、中和抗体価、人種、地域別により層別化された部分集団解析を実施した。RSウイルス感染による入院率(主要評価項目)およびRSウイルス感染による入院率(主要評価項目の層別解析)は、いずれもFisher直接確率計算法を用いて両群間比較を行った。副次的評価項目であるRSウイルス感染による総入院日数、酸素吸入増量日数、ICU入室総日数、人工換気施行総日数は、それぞれWilcoxon順位和検定を用いて両群間比較を行った。また、ICU入室率および人工換気施行率はFisher直接確率計算法を用いて両群間比較を行った。
有効性 主要評価項目	RSウイルス感染による入院率
有効性 副次的評価項目	RSウイルス感染による総入院日数、酸素吸入増量日数、ICU入室率、ICU入室総日数、人工換気施行率、人工換気施行総日数
安全性評価項目	有害事象 等
薬物動態	血清中パリーブズマブ濃度

【結果】

本剤の投与が開始された1,287例(本剤群639例、プラセボ群648例)全例が有効性および安全性の解析対象とされた。

本試験の完了例は1,230例[本剤群611例(95.6%)、プラセボ群619例(95.5%)]であった。脱落・中止症例は57例[本剤群28例、プラセボ群29例]で、その主な理由は死亡41例[本剤群19例、プラセボ群22例](RSウイルス感染による入院の評価可能であった7例[本剤群2例、プラセボ群5例]は解析対象に含む)、追跡不能7例[本剤群4例、プラセボ群3例]等であった。

有効性

主要評価項目

RSウイルス感染による入院率は、本剤群5.3% (34/639例)、プラセボ群9.7% (63/648例)で、両群間に有意差が認められた ($p=0.003$)。プラセボ群と比較して本剤群はRSウイルス感染による入院率を45%低下させた (95%信頼区間:23~67)。

さらにチアノーゼ型および非チアノーゼ型で層別解析したところ、RSウイルス感染による入院率は、チアノーゼ型では、本剤群5.6%、プラセボ群7.9%、非チアノーゼ型では、本剤群5.0%、プラセボ群11.8%であった。

副次的評価項目

RSウイルス感染による総入院日数 (100例あたり) は本剤群57.4日、プラセボ群129.0日で、両群間に有意差が認められた ($p=0.003$)。

酸素吸入増量日数 (100例あたり) は本剤群27.9日、プラセボ群101.5日で、両群間に有意差が認められた ($p=0.014$)。ICU入室率は本剤群2.0% (13/639例)、プラセボ群3.7% (24/648例) であり ($p=0.094$)、ICU入室総日数 (100例あたり) は本剤群15.9日、プラセボ群71.2日であった ($p=0.080$)。

人工換気施行率は、本剤群1.3% (8/639例)、プラセボ群2.2% (14/648例) であり ($p=0.282$)、人工換気施行総日数 (100例あたり) は、本剤群6.5日、プラセボ群54.7日であった ($p=0.224$)。

安全性

初回投与開始後150日目までに発現した有害事象は、本剤群95.6% (611/639例) に4,169件、プラセボ群96.5% (625/648例) に4,518件認められた。死亡例は48例 (本剤群21例、プラセボ群27例) に認められ、その内訳はRSウイルス感染に関連する死亡6例 (本剤群2例、プラセボ群4例) で、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。重篤な有害事象は、本剤群55.4% (354/639例)、プラセボ群63.1% (409/648例) に認められた。

有害事象のうち因果関係が否定されなかったものは、本剤群7.2% (46/639例) に64件、プラセボ群6.9% (45/648例) に59件認められ、主な事象は、治験薬投与部位反応30例 (本剤群17例、プラセボ群13例)、発熱21例 (本剤群11例、プラセボ群10例)、神経過敏14例 (本剤群5例、プラセボ群9例)、下痢6例 (本剤群3例、プラセボ群3例) 等であった。心疾患別の発現率は、チアノーゼ型では本剤群8.0% (27/339例) に39件、プラセボ群7.0% (24/343例) に29件、非チアノーゼ型では本剤群6.3% (19/300例) に25件、プラセボ群6.9% (21/305例) に30件認められた。

期間中の心臓手術 (治療的心臓カテーテルを含む) の施行率は、本剤群34.1% (218/639例)、プラセボ群36.7% (238/648例) であった。

薬物動態

初回および第4回投与後30日目の血清中パリビズマブ濃度 (平均値±SD) は各々 $55.5 \pm 19.5 \mu\text{g/mL}$ および $90.8 \pm 35.4 \mu\text{g/mL}$ であった。7.9%の患児において、初回投与後30日目の血清中濃度 $30 \mu\text{g/mL}$ を下回っていた。また、本試験中に心肺バイパス施行を受けた139例において、施行前後の血清中パリビズマブ濃度を測定したところ、各々 $98.0 \pm 52 \mu\text{g/mL}$ および $41.4 \pm 33 \mu\text{g/mL}$ であった。

④国内第Ⅲ相試験¹²⁾

試験概要：M12-420試験

目的	24ヵ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児における本剤の薬物動態、有効性および安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験
対象	24ヵ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児28例
主な選択基準	以下のいずれかに該当する24ヵ月齢以下（初回投与開始時に2歳の誕生日を超えていない）の日本人新生児、乳児、幼児 <ul style="list-style-type: none"> ・ 複合免疫不全症（重症複合免疫不全症、X連鎖高IgM症候群など）、抗体産生不全症（X連鎖無γ-グロブリン血症、分類不能型免疫不全症、非X連鎖高IgM症候群など）、その他の免疫不全症（Wiskott-Aldrich症候群など）の患児 ・ HIV感染患児 ・ ダウン症候群（血行動態に異常のあるCHD合併例を除く）患児 ・ 臓器移植後の患児 ・ 骨髄移植後の患児 ・ 投与開始時に免疫抑制性化学療法施行中の患児 ・ 投与開始時に高用量の副腎皮質ステロイド療法施行中の患児 ・ 投与開始時に免疫抑制療法施行中の患児
試験方法	本剤（凍結乾燥注射製剤）を体重1kgあたり15mgを30日間隔で筋肉内投与することとした。被験者には、本剤を少なくとも4回投与し、RSウイルス流行期を通して最高7回投与まで可とした。測定用採血は、スクリーニング期間、投与31日目、121日目（または5回目の投与前に治験を中止した場合は最終投与から30日後）に実施した。
解析方法	治験薬の投与を1回でも受けたすべての被験者を最大の解析対象集団（FAS = full analysis set）とし、本試験では安全性解析対象集団はFASと同一とした。FASを対象に記述統計で行い、検定は行わなかった。また、1施設あたりの被験者数が少ないため、施設を調整した解析は実施しなかった。有効性の主要な解析として、治験薬投与開始から最終投与後30日までの間に、RSウイルス感染により入院を必要とした被験者の頻度、割合（%）および95%信頼区間を算出した。有効性の副次的な解析として、投与開始から最終投与後30日までの間に、RSウイルス感染により酸素吸入、人工換気、膜型人工肺、持続的気道陽圧法、他の人工呼吸補助またはICUでの管理を必要とした被験者の頻度、割合（%）および95%信頼区間を算出した。また、投与開始から最終投与後30日までの間における入院、酸素吸入、人工換気、膜型人工肺、持続的気道陽圧法、他の人工呼吸補助またはICUでの管理を必要とした期間（平均値、SD、95%信頼区間、中央値、範囲）を算出した。有害事象の発現例数およびその発現率（%）、ならびに発現件数はMedDRA器官別大分類および基本語別（version 14.1）により集計した。また、重症度別、および本剤との因果関係別による集計も行った。臨床検査値、バイタルサインおよび体重は、評価時期ごとに測定値および変化量の記述統計量、ベースラインからの変化量の95%信頼区間を算出した。
有効性 主要評価項目	RSウイルス感染により、投与開始から最終投与後30日までの間に入院を必要とした被験者の割合
有効性 副次的評価項目	RSウイルス感染により、投与開始から最終投与後30日までの間に、酸素吸入、人工換気、膜型人工肺、持続的気道陽圧法、他の人工呼吸補助またはICUでの管理を必要とした被験者の割合
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン（脈拍数、血圧、呼吸数、体温）、体重および臨床検査 等
薬物動態	初回投与から30日後および4回目投与から30日後の血清中パリピズマブ濃度（トラフ値）

【結果】

30例が登録され、28例に本剤を投与した。本剤を投与された28例全例がFASとなり、FASを安全性解析対象症例とした。2例が有害事象および中止の申し出により試験を中止した。

試験に組み入れられた患児の内訳は、複合免疫不全症、抗体産生不全症およびその他の免疫不全症4例、ダウン症候群5例、臓器移植後8例、骨髄移植後4例、免疫抑制性化学療法施行中5例、高用量副腎皮質ステロイド療法施行中6例、免疫抑制療法施行中11例であった。

有効性

主要評価項目

投与開始から最終投与後30日までの間に、RSウイルス感染により入院した被験者はいなかった。そのため、本試験におけるRSウイルス感染による入院率は0% (95%信頼区間:0.0~12.3)であった。

副次的評価項目

RSウイルス感染に対する治療(酸素吸入、人工換気、膜型人工肺、持続的気道陽圧法、他の人工呼吸補助、ICUでの管理)を受けた被験者はいなかった。そのため、本試験においてRSウイルス感染に対する治療を受けた被験者の割合は0% (95%信頼区間:0.0~12.3)であった。

安全性

本剤を投与された28例のうち、96.4% (27/28例)に有害事象が認められた。発現率が高かった有害事象は、上気道感染35.7% (10/28例)、胃腸炎、湿疹各32.1% (9/28例)、インフルエンザ21.4% (6/28例)であった。

高度の有害事象は7.1% (2/28例)に認められ、その内訳は、脳症1例(多分関連なし)、消化管穿孔/感染性腹膜炎/十二指腸狭窄(いずれも関連なし)1例であった。中止に至った有害事象は脳症が3.6% (1/28例)に認められた。死亡、死亡に至った有害事象、本剤との因果関係が「多分関連あり」以上の有害事象の発現は認められなかった。

重篤な有害事象は25.0% (7/28例)に13件認められた。発現率が高かった重篤な有害事象は、胃腸炎10.7% (3/28例)および気管支炎7.1% (2/28例)であり、他の事象(十二指腸狭窄、腸炎、消化管穿孔、感染症グループ、感染性腹膜炎、肺炎、細菌性肺炎、脳症)はそれぞれ3.6% (1/28例)であった。重篤な有害事象13件のうち、9件は中等度、4件は高度の有害事象と評価された。12件は本剤との因果関係は「関連なし」と判定され、1件(脳症)は「多分関連なし」と判定された。

本剤との因果関係「多分関連なし」の有害事象は25.0% (7/28例)に認められた。「多分関連なし」と判定された有害事象のうち、鼻咽頭炎が2例に認められたが、他の事象(結膜炎、扁桃炎、上気道感染、脳症、湿疹、発疹、蕁麻疹)は各1例に認められた。

臨床検査値、バイタルサインにおいて、いずれも臨床的に重要な変化は認められなかった。

薬物動態

血清中パリーブマブ濃度(平均値±SD、トラフ値)は、投与31日目(初回投与から30日後)および投与121日目(4回目投与から30日後)でそれぞれ59.0±12.9μg/mLおよび91.8±40.6μg/mLであった。

2) 安全性試験

長期投与試験および薬物依存性試験は実施していない。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 早産児および気管支肺異形成症(BPD)児を対象とした使用成績調査(2002年8月～2005年10月)
登録症例数は450例、調査票収集症例は443例であった。安全性評価対象症例440例において、副作用発現率は、1.82%(8/440例)であった。

臨床検査値について、特記すべき変動は認められなかった。

② 先天性心疾患(CHD)児を対象とした特定使用成績調査(2005年11月～2007年10月)

登録症例数は130例、調査票収集症例は130例であった。安全性評価対象症例130例において、副作用発現率は、8.46%(11/130例)であった。

臨床検査値について、特記すべき変動は認められなかった。

③ 免疫不全を伴うまたはダウン症候群の児を対象とした特定使用成績調査(2013年9月～2015年9月)
収集症例数は312例であった。安全性評価対象症例304例において、副作用発現割合は8.22%(25/304例)であった。25例に発現した33件の副作用のうち、添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は、急性副鼻腔炎(転帰:軽快)、結膜炎(転帰:軽快)、胃腸炎(転帰:回復)、敗血症性ショック(転帰:死亡)、医療機器関連感染(転帰:回復)、腎芽細胞腫(転帰:未回復)、移植片対宿主病(転帰:軽快)、副腎機能不全(転帰:軽快)、低カリウム血症(転帰:軽快)、高血圧(転帰:軽快)、喘息(転帰:回復)、肝障害(転帰:未回復)、薬物性肝障害(転帰:軽快)およびネフローゼ症候群(転帰:軽快)各1件で、いずれの副作用についても本剤との関連性を強く示唆される報告は認められなかった。

有効性評価対象症例288例において、RSウイルス感染を発現した症例は5例、RSウイルス感染による入院率は0.7%(2/288例)であり、入院日数は 9.5 ± 2.1 日(平均値 \pm SD)であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件に基づき上記使用成績調査および特定使用成績調査を実施した。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤はRSウイルスのFたん白質上の抗原部位A領域(Site II)に対する特異的ヒト化モノクローナル抗体である。本剤はRSウイルスが宿主細胞に接着・侵入する際に重要な役割を果たすFたん白質に結合してウイルスの感染性を中和し、ウイルスの複製および増殖を抑制する。

RSウイルスとパリビズマブとの結合

RSウイルスには2つのサブタイプ(AおよびB)があり、いずれも表面糖たん白質としてFたん白質とGたん白質を有する。Fたん白質の抗原性はサブタイプ間での変異が小さいのに対し、Gたん白質の抗原性はサブタイプ間で大きく異なる。パリビズマブは、RSウイルスのFたん白質の抗原部位A領域に特異的に結合することにより、サブタイプA、Bの両種に対し中和活性を示す。

RSウイルスの標的細胞への感染とパリビズマブの作用

RSウイルスの増殖過程では、まずウイルスがGたん白質を介して細胞膜上の未同定レセプターに接着し、ウイルス被膜がFたん白質を介して標的細胞の細胞膜に融合し、侵入した後、ヌクレオカプシドが細胞内に放出され、複製が開始される。

このとき、RSウイルスと標的細胞との融合の第1ステップは、RSウイルスのFたん白質の構造変化が起こることによって始まる。パリビズマブは、Fたん白質の抗原部位A領域に結合することによって、その構造変化を阻害する。これにより、RSウイルスの標的細胞との融合および細胞内侵入が阻害され、ウイルスの複製および増殖が抑制される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 臨床分離株に対する作用 (*in vitro*)¹³⁾

米国で得られたRSウイルスのサブタイプAおよびBを含む臨床分離株の57株(サブタイプA:34株、B:23株)すべてに対して本剤は中和活性を示した¹⁴⁾。

さらに、米国、ヨーロッパおよび南アメリカより計491株のRSウイルス臨床分離株に対する結合性を検討した結果、全株に対して本剤は結合した。

国内で得られたRSウイルス臨床分離株の23株(サブタイプA:13株、B:9株、不明:1株)すべてに対して本剤は結合した。

RSウイルス臨床分離株に対するパリビズマブの結合性

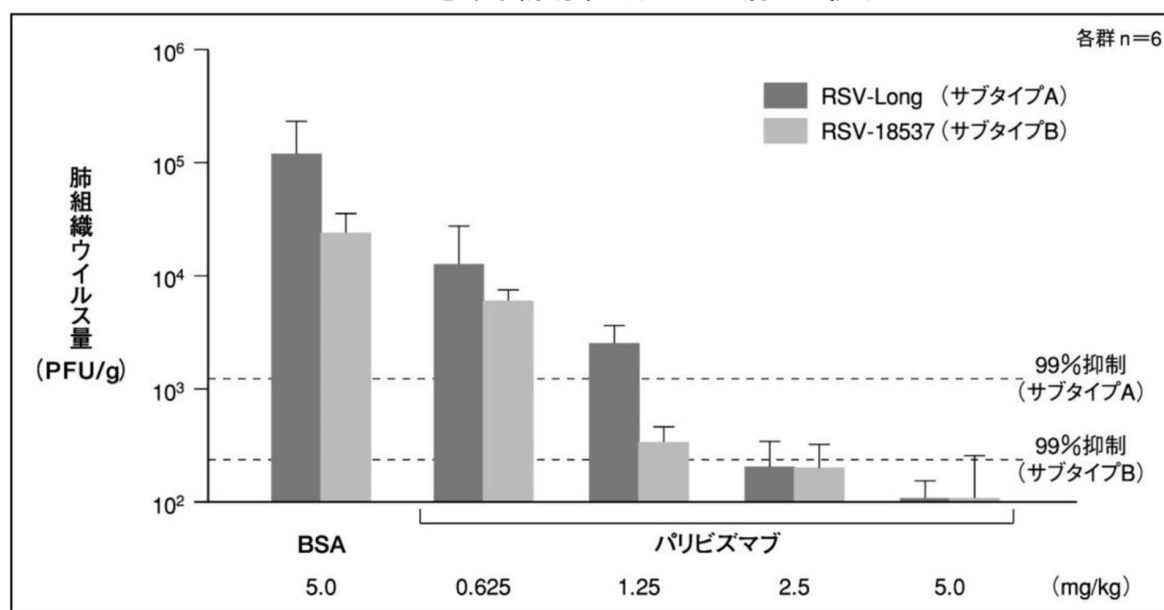
国名	臨床分離株数	結合株数	国名	臨床分離株数	結合株数
日本	23	23	スウェーデン	22	22
米国	96	96	英国	15	15
フランス	94	94	ドイツ	12	12
ベルギー	74	74	オランダ	8	8
デンマーク	58	58	ギリシャ	8	8
スペイン	47	47	フィンランド	6	6
スイス	45	45	ウルグアイ	6	6
			計	514	514

2) RSウイルス複製（増殖）抑制効果（*in vivo*：ラット）¹⁵⁾

①筋肉内投与

コottonラットを用いたRSウイルス感染予防試験において、本剤の筋肉内投与により肺組織中のRSウイルス量はサブタイプA、Bともに用量依存的に抑制された。また、99%以上のRSウイルス複製抑制効果を示す本剤の投与量は2.5mg/kgであり、このときの血清中濃度は17~21.3μg/mLであった¹⁴⁾。

RSウイルス感染予防効果（ラット：筋肉内投与）



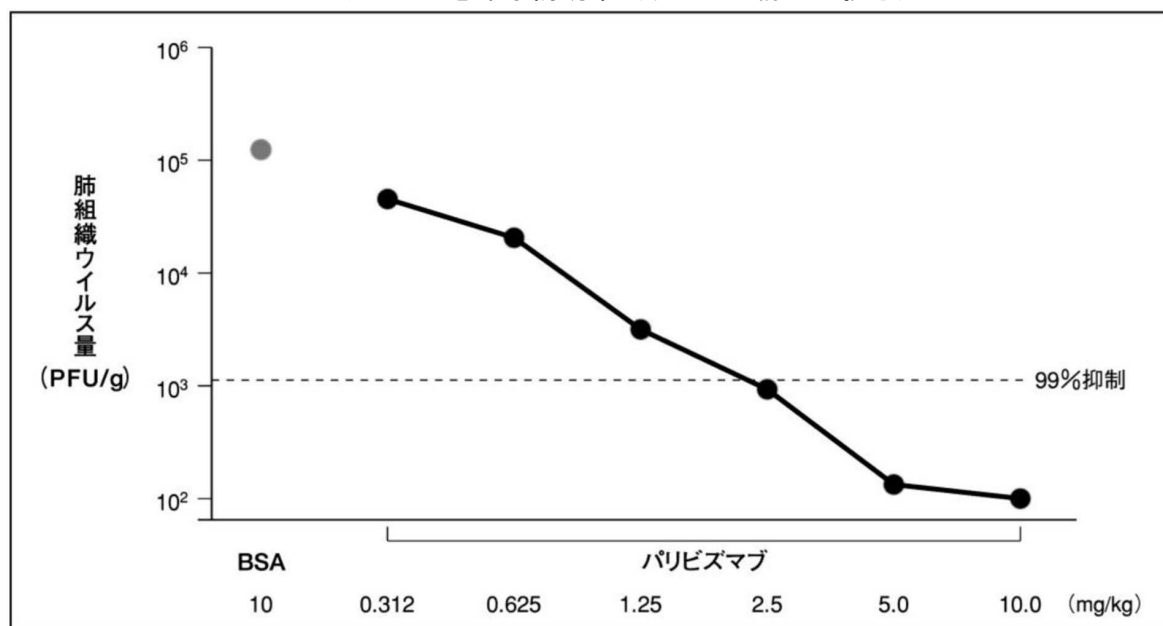
■ 方法: コottonラットにパリビズマブ0.625~5.0mg/kgまたはウシ血清アルブミン (BSA) 5.0mg/kgをそれぞれ筋肉内投与した。投与24時間後にRSウイルスサブタイプA (RSV-Long) およびB (RSV-18537) 10⁵PFUを鼻腔内投与し感染させ、感染4日後に肺組織ホモジネートのRSウイルス量をplaque assay法により測定した。

PFU (plaque forming unit): プラーク形成単位

②静脈内投与

コットンラットを用いたRSウイルス感染予防試験において、ウイルス感染前に本剤2.5mg/kgを静脈内投与した場合、本剤を投与したラットにおける肺組織中のRSウイルス量は本剤を投与しなかったラットの100分の1以下に減少した。また、このときの本剤の平均血清中濃度(±SE)は28.6(±2.15μg/mL)であった¹⁴⁾。

RSウイルス感染予防効果 (ラット：静脈内投与)



パリビズマブの投与量と血清中濃度

投与量 (mg/kg)	0.312 (n=7)	0.625 (n=17)	1.25 (n=18)	2.5 (n=17)	5.0 (n=15)	10.0 (n=18)
血清中濃度 (μg/mL)	2.67±0.60	5.27±0.27	10.1±0.29	28.6±2.15	55.6±3.43	117.6±5.09

数値は平均値±SE

■方法: コットンラットにパリビズマブ0.312~10.0mg/kgまたはウシ血清アルブミン (BSA) 10.0mg/kgをそれぞれ静脈内投与した。投与24時間後にRSウイルス (RSV-Long) 10⁵ PFUを鼻腔内投与し感染させ、血清パリビズマブ濃度をELISA法により測定した。また、感染4日後に肺組織ホモジネートのRSウイルス量をplaque assay法により測定した。
PFU (plaque forming unit): プラーク形成単位

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度¹⁴⁾

30 μ g/mL

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与(健康成人)¹⁾

国内第 I 相非盲検試験で健康成人(各群6例)に本剤(凍結乾燥注射製剤)3、10、15mg/kgを静脈内投与したところ、緩やかに血中より消失し、消失半減期は13~20日であった。また、本剤(凍結乾燥注射製剤)3mg/kgを筋肉内投与したときの血清中濃度は、投与約5日後に最大に達し、以降34日の半減期で血中より消失した。

<参考>

上記試験において3mg/kg筋肉内投与時および15mg/kg静脈内投与時に得られた薬物速度論的パラメータにより、国内と海外の健康成人の体内動態を比較した結果は以下の通りであった。

国内および海外の健康成人における薬物速度論的パラメータ(凍結乾燥注射製剤)

パラメータ	国内臨床試験		海外臨床試験	
	筋注 (3mg/kg:n=6)	静注 (15mg/kg:n=6)	筋注 (3mg/kg:n=4)	静注 (15mg/kg:n=6)
C _{max} (μ g/mL)	17.2 \pm 2.2	—	28.2 \pm 6.5	—
T _{max} (日)	4.8 \pm 2.0	—	4.5 \pm 1.7	—
AUC ₀₋₃₀ (μ g \cdot 日/mL)	347.6 \pm 35.8	3,275.2 \pm 287.9	557.5 \pm 110.9	3,490.8 \pm 1,345.0
AUC _{0-∞} (μ g \cdot 日/mL)	786.0 \pm 427.8	4,713.1 \pm 513.5	906.0 \pm 195.2	4,995.7 \pm 2,042.0
T _{1/2} (日)	34.3 \pm 23.7	19.6 \pm 3.3	20.7 \pm 8.2	15.7 \pm 8.0
C _{trough} (μ g/mL)	8.1 \pm 1.7	51.1 \pm 7.9	13.3 \pm 5.2	59.7 \pm 22.4*

C_{trough}: 投与30日後の血清中濃度

(数値は平均値 \pm SD)

*:n=5

2) 注射液製剤と凍結乾燥注射製剤の同等性(健康成人)¹⁶⁾

健康成人に本剤(注射液製剤・凍結乾燥注射製剤)をそれぞれ、3mg/kg筋肉内投与および15mg/kg静脈内投与したところ、血清中濃度の推移は、注射液製剤と凍結乾燥注射製剤でほぼ重なり合っており、両製剤のバイオアベイラビリティは同等であることが示唆された。

また、いずれの投与経路においても、薬物速度論的パラメータは注射液製剤と凍結乾燥注射製剤間で同程度で、両製剤の同等性を支持する結果が得られた。

海外における反復筋肉内投与および単回静脈内投与したときの薬物速度論的パラメータ
(健康成人：注射液製剤・凍結乾燥注射製剤)

パラメータ	3mg/kg筋肉内投与		15mg/kg静脈内投与	
	注射液製剤 (n=12)	凍結乾燥注射製剤 (n=12)	注射液製剤 (n=12)	凍結乾燥注射製剤 (n=12)
C _{trough} * ¹ (μg/mL)	9.7±1.78 [0.0-22.9]	8.8±1.78 [0.0-17.5]	75.4±8.08 [38.9-124.8]	69.8±4.44* ² [54.0-97.1]
AUC ₀₋₃₀ (μg・h/mL)	569±56.5 [337-980]	511±44.1 [322-853]	4,240±335.1 [2,838-6,349]	4,390±229.2* ² [3,298-6,030]
AUC _{0-∞} (μg・日/mL)	890±111.5 [337-1,768]	844±119.9 [322-1,744]	6,673±749.2 [3,557-11,433]	6,310±414.2* ² [4,977-9,138]
C _{max} (μg/mL)	32.6±2.35 [20.6-47.4]	29.6±2.84 [18.7-44.7]	502.5±35.89 [322.8-746.2]	585.0±32.40 [430.6-854.0]
T _{max} (日)	3.063±0.2603 [1.943-5.021]	3.889±0.5944 [1.941-7.000]	0.161±0.0503 [0.001-0.500]	0.094±0.0466 [0.000-0.500]
T _{1/2} (日)	19.8±3.38 [5.4-47.5]	20.1±3.28 [5.2-42.4]	20.6±2.23 [11.8-37.2]	18.3±1.93* ² [14.7-36.6]

*1: C_{trough}; 投与30日目の血清中バリビズマブトラフ濃度

(数値は平均値±SE[]内は範囲)

*2: n=11

■方法: 本剤(注射液製剤および凍結乾燥注射製剤)をそれぞれ30日ごとに計2回反復筋肉内投与、または単回静脈内投与し、血清中濃度を測定した。

3) 反復投与(乳児および幼児)

①国内第Ⅱ相試験⁴⁾

国内における早産(在胎期間35週未満、6ヵ月齢未満)または気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢未満)を対象にした臨床試験(30日間隔、15mg/kg筋肉内2回反復投与、凍結乾燥注射製剤)では、初回および2回目投与後30日目の本剤の平均血清中濃度は以下のとおりであった。

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度(早産児、BPD児：凍結乾燥注射製剤)

初回投与後 30日目(n=31) [μg/mL]	50.5±17.5
2回目投与後 30日目(n=31) [μg/mL]	76.8±17.6

(数値は平均値±SD)

②国内第Ⅲ相試験¹⁰⁾

国内における先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)を対象にした第Ⅲ相臨床試験(30日間隔、15mg/kg筋肉内4ないし5回反復投与、凍結乾燥注射製剤)では、初回および4回目投与後30日目の本剤の平均血清中濃度は以下のとおりであった。

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度 (CHD児：凍結乾燥注射製剤)

初回投与後 30日目 (n=67) [μg/mL]	57.2±11.7
4回目投与後 30日目 (n=67) [μg/mL]	90.2±23.7

(数値は平均値±SD)

③国内第Ⅲ相試験¹²⁾

国内における免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)またはダウン症候群の新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)を対象にした第Ⅲ相臨床試験(30日間隔、15mg/kg筋肉内投与、少なくとも4回、最高7回反復投与、凍結乾燥注射製剤)では、初回および4回目投与後30日目の本剤の平均血清中濃度は以下のとおりであった¹²⁾。

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度

(免疫不全を伴う児、ダウン症候群の児：凍結乾燥注射製剤)

初回投与後 30日目 (n=28) [μg/mL]	59.0±12.9
4回目投与後 30日目 (n=26) [μg/mL]	91.8±40.6

(数値は平均値±SD)

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度

(免疫不全を伴う児、ダウン症候群の児の層別解析：凍結乾燥注射製剤)

	初回投与後30日目	4回目投与後30日後
複合免疫不全症、抗体産生不全症、 その他の免疫不全症	53.6±16.8μg/mL (n=4)	82.4±38.2μg/mL (n=4)
ダウン症候群	69.3±9.70μg/mL (n=5)	77.5±34.3μg/mL (n=4)
臓器移植後	48.0±6.82μg/mL (n=8)	64.9±30.2μg/mL (n=7)
骨髄移植後	58.7±17.4μg/mL (n=4)	117±46.2μg/mL (n=4)
免疫抑制性化学療法施行中	61.6±7.95μg/mL (n=5)	107±36.8μg/mL (n=5)
高用量の副腎皮質ステロイド施行中 (0.5mg/kg/隔日以上)	62.0±8.03μg/mL (n=6)	122±28.2μg/mL (n=5)
免疫抑制療法施行中	51.2±9.85μg/mL (n=11)	73.7±30.2μg/mL (n=10)

重複例あり

(数値は平均値±SD)

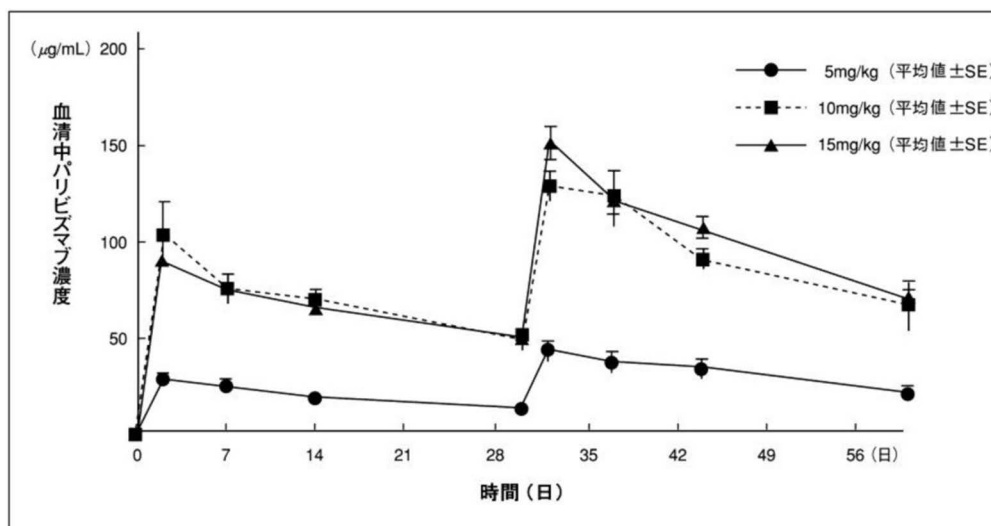
<参考:外国人データ>

①海外第Ⅱ相試験⁶⁾

海外における早産(6ヵ月齢以下)または気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)を対象とした臨床試験(本剤5、10、15mg/kgを30日間隔で2回筋肉内投与、凍結乾燥注射製剤)では、本剤の平均血清中濃度推移および投与後30日目の平均血清中濃度は以下のとおりであった¹⁶⁾。

本剤の血清中濃度は投与後7日までに最大に達し、以降緩やかに消失した。初回投与30日後の平均血清中濃度は5mg/kg投与で12.5μg/mL(4.2~26.2μg/mL)、10mg/kg投与で48.5μg/mL(28.7~65.7μg/mL)、15mg/kg投与で49.2μg/mL(13.5~132.0μg/mL)であり、10~15mg/kgで目標濃度である30μg/mLを上回った。消失半減期は18.1~43.8日であった。

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度の推移(早産児、BPD児)^{6)、17)}



海外臨床試験における反復筋肉内投与後の平均血清中濃度(早産児、BPD児:凍結乾燥注射製剤)^{6)、17)}

	5mg/kg	10mg/kg	15mg/kg
初回投与後 30日目 [μg/mL]	12.5±2.4 (n=9)	48.5±5.4 (n=6)	49.2±3.6 (n=39)
第2回投与後 30日目 [μg/mL]	20.2±3.5 (n=10)	65.9±12.7 (n=4)	69.4±4.3 (n=37)

(数値は平均値±SE)

②海外第Ⅲ相試験¹¹⁾

24 ヶ月齢以下の先天性心疾患 (CHD) を有する新生児、乳児および幼児を対象とした海外臨床試験 (15mg/kg を 30 日間隔で計 5 回筋肉内投与、凍結乾燥注射製剤) での平均血清中濃度 (トラフ値) は初回投与後 30 日目が $55.5 \pm 19.5 \mu\text{g/mL}$ (n=456)、4 回目投与後 30 日目が $90.8 \pm 35.4 \mu\text{g/mL}$ であった (n=559)。また、そのうち投与期間中に心肺バイパスを伴う開心術を行った症例 (n=139) の平均血清中濃度は、バイパス前 $98.0 \pm 52 \mu\text{g/mL}$ からバイパス後 $41.4 \pm 33 \mu\text{g/mL}$ と 58% 低下した¹⁸⁾。

海外臨床試験における反復筋肉内投与後の平均血清中濃度 (CHD児：凍結乾燥注射製剤)¹⁸⁾

初回投与後 30 日目 (n=456) [$\mu\text{g/mL}$]	55.5 ± 19.5
第4回投与後 30 日目 (n=559) [$\mu\text{g/mL}$]	90.8 ± 35.4

(数値は平均値±SD)

心肺バイパス施行後の平均血清中濃度 (CHD児：凍結乾燥注射製剤)¹⁸⁾

心肺バイパス施行前 (n=139) [$\mu\text{g/mL}$]	98.0 ± 52	58%低下 (p=0.0001)
心肺バイパス施行後 (n=139) [$\mu\text{g/mL}$]	41.4 ± 33	

(数値は平均値±SD)

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ¹⁾

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

$4.75 \pm 1.46 \text{ mL/日/kg}$ (平均値±SD; 健康成人; 3mg/kg筋肉内投与時; 凍結乾燥注射製剤)

(5)分布容積

$194.6 \pm 37.2 \text{ mL/kg}$ (平均値±SD; 健康成人; 3mg/kg筋肉内投与時; 凍結乾燥注射製剤)

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収¹⁾

バイオアベイラビリティ:100%(国内健康成人;3mg/kg筋肉内投与時;凍結乾燥注射製剤)

5. 分布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

(6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者[8.1, 11.1.1参照]

<解説>

一般的留意事項として設定した。

投与薬剤に過敏症の既往歴がある場合、再投与により症状が再発する可能性があるため、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者への投与は避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与により、重篤な過敏症を発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.1, 11.1.1参照]

8.2 過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋拘縮症が発現したとの事例が報告されているので、投与に際しては、適用上の注意を守り、特に組織、神経に対する影響には十分注意しながら慎重に投与すること。[14.2.1-14.2.4参照]

<解説>

本剤の製剤学的、薬理学的特性、臨床的特性、対象疾患および投与手技を考慮し設定した。

8.1 「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用」の項参照。

8.2 過去に小児に対する一部の抗生物質や解熱鎮痛剤等の筋肉内投与により筋拘縮症(筋短縮症)が発現したとの事例が報告されている。筋拘縮症の原因は薬剤の成分・性質による組織傷害性、および注射による神経損傷等の可能性が示唆されているが、はっきりとしていない。早産児および気管支肺異形成症(BPD)児を対象とした使用成績調査(凍結乾燥注射製剤)では、6年間の追跡調査の結果、筋拘縮症を発現した症例は認められなかった(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用」の項参照)。しかし、筋肉内注射という投与経路上の問題として、筋拘縮症発現の可能性について完全に否定することはできないため、適用にあたっては「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 11. 適用上の注意」を参照し、十分に留意すること。

追加項目

<参考>

筋拘縮症と疑われる場合には、可能な限り小児整形外科の医師に診断を仰ぐようにすること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血小板減少症あるいはその他の凝固障害等により出血傾向のある患者

止血を確認できるまで投与部位を押さえるなど慎重に投与すること。出血により重篤な状態を招くおそれがある。

9.1.2 急性感染症又は発熱性疾患のある患者

中等度から重度の急性感染症又は発熱性疾患がある場合は、本剤の投与による有益性が危険性を上回ると医師が判断した場合を除き、本剤の投与を延期すること。一般に、軽度上気道感染症等の軽度な発熱性疾患は本剤の投与延期の理由とはならない。

<解説>

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血により重篤な状態を招くおそれがある。止血を確認できるまで投与部位を押さえるなど慎重に投与すること。本剤が出血を惹起するとの報告はない。

9.1.2 疾患による体内環境の変化により本剤の効果が正常に発揮されない可能性がある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

本剤は成人に適用されない。

本剤を妊婦、産婦、授乳婦等へ投与した場合の影響は不明である。

(6) 授乳婦

本剤は成人に適用されない。

本剤を妊婦、産婦、授乳婦等へ投与した場合の影響は不明である。

(7) 小児等

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目1～8.」の項参照。

(8) 高齢者

本剤は成人に適用されない。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

薬物相互作用

<参考>

(1) 薬物相互作用に関する臨床試験は実施されていない。

海外における第Ⅲ相臨床試験において、プラセボ投与群および本剤投与群の患者はいずれも同様の割合で通常の小児予防接種ワクチン、インフルエンザワクチン、気管支拡張剤、副腎皮質ステロイドの投与を受けていたが、副作用発現率の上昇は認められなかった。

なお、日本脳炎ウイルスワクチンおよびBCGワクチンとの併用投与に関する知見は得られていない。

(2) 本剤はRSウイルスに特異的に作用するため、ワクチン接種による免疫応答を妨げないと考えられる。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<解説>

国内および海外で実施した臨床試験における結果に基づいて記載した。

承認時(凍結乾燥注射製剤)：

- 早産または気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児

海外における乳幼児を対象とした第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験(凍結乾燥注射製剤：総症例数1,222例)で発現した主な副作用(有害事象のうち薬剤と関連が否定できないと判定されたもので、臨床検査値異常を含む)は以下のとおりであった。

注射部位反応(2.8%)、発熱(2.7%)、神経過敏(2.2%)、下痢(0.9%)、発疹(0.9%)、肝機能検査値異常(0.9%)、上気道感染(0.4%)、咳(0.3%)、鼻炎(0.3%)、喘鳴(0.2%)、呼吸困難(0.2%)、嘔吐(0.2%)、疼痛(0.2%)、ウイルス感染症(0.2%)

国内における乳幼児を対象とした第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験(凍結乾燥注射製剤：総症例数31例)では、53件の有害事象が報告されたが、本剤に関連した有害事象であると判定されたものはなかった。

- 先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児および幼児

海外第Ⅲ相二重盲験比較試験(凍結乾燥注射製剤：総症例数639例)における安全性に関する検討では、本剤投与群とプラセボ群との副作用発現率はほぼ同等で、薬剤に関連した重篤な副作用は確認されなかった。

主な副作用として注射部位反応(2.7%)、発熱(1.7%)、発疹(0.9%)等が認められた。

国内における第Ⅲ相臨床試験(凍結乾燥注射製剤：安全性評価対象71例)では、主な副作用として注射部位反応(8.5%)、咳嗽(5.6%)、発疹(5.6%)、鼻漏(4.2%)、嘔吐(2.8%)、発熱(2.8%)等が認められた。

- 免疫不全またはダウン症候群の新生児、乳児および幼児

国内における第Ⅲ相臨床試験(凍結乾燥注射製剤：総症例数28例)における安全性に関する検討では、主な副作用として鼻咽頭炎(7.1%)が認められた。

再審査終了時(凍結乾燥注射製剤)：

早産児および気管支肺異形成症(BPD)児に対する使用成績調査の副作用、先天性心疾患(CHD)児に対する特定使用成績調査の副作用、免疫不全を伴うまたはダウン症候群の児を対象とした特定使用成績調査の副作用の詳細は、55～60頁を参照。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

観察を十分行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、喘鳴、頻脈等があらわれた場合には投与を中止し、エピネフリン(1:1000)の投与による保存的治療等の適切な処置を行うこと。[2.1.8.1参照]

11.1.2 血小板減少(頻度不明)

<解説>

11.1 重大な副作用

本剤投与により重篤な過敏症を発現する可能性がある。海外においてアナフィラキシーの報告があるが、市販後自発報告によるもので、母数が不明であることから発現頻度は不明とした。このような症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。また、本剤投与により血小板減少を発現する可能性がある。市販後自発報告において、臨床検査値として重篤な症例が集積したものであり、これらの異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	神経過敏	傾眠	痙攣
消化器	下痢、嘔吐	—	—
循環器	—	不整脈、頻脈、徐脈	—
呼吸器	喘鳴、呼吸困難、咳、上気道感染、鼻炎、鼻漏	肺炎、細気管支炎	—
血液	白血球減少	—	—
皮膚	発疹	真菌性皮膚炎、湿疹	—
肝臓	肝機能検査値異常	—	—
その他	発熱、注射部位反応、疼痛、ウイルス感染	悪寒、哺乳障害、中耳炎	—

<解説>

11.2 その他の副作用

早産児および気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児を対象とした国内臨床試験(凍結乾燥注射剤)では副作用が認められなかったため、海外における乳幼児を対象とした第Ⅱ相および第Ⅲ相試験(凍結乾燥注射剤:総症例数1,222例)ならびに先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児および幼児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において発現した副作用を中心に設定した。

海外において痙攣関連事象の副作用が集積しているため、頻度不明として記載した。

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度および臨床検査値異常一覧

海外第Ⅲ相試験：早産児および気管支肺異形成症（BPD）児

（安全性評価対象例数 1,502例）

薬剤との因果関係が否定できないと判定された有害事象（凍結乾燥注射製剤）

	本剤群	プラセボ群
症例数	1,002	500
有害事象発現例数	109 (10.9)	50 (10.0)
有害事象発現件数	159	81
一般的全身障害	54 (5.4)	24 (4.8)
発熱	28 (2.8)	15 (3.0)
ウイルス感染	2 (0.2)	—
投与部位の異常	23 (2.3)	8 (1.6)
過量投与	2 (0.2)	—
疼痛	2 (0.2)	—
蒼白	—	1 (0.2)
突然死	—	1 (0.2)
投与部位以外の異常	2 (0.2)	—
心血管系	1 (0.1)	1 (0.2)
不整脈	1 (0.1)	—
血管拡張	—	1 (0.2)
消化器系	20 (2.0)	13 (2.6)
下痢	10 (1.0)	2 (0.4)
哺乳障害	1 (0.1)	4 (0.8)
肝機能検査値異常	11 (1.1)	6 (1.2)
嘔吐	3 (0.3)	2 (0.4)
精神神経系	26 (2.6)	14 (2.8)
不眠	—	1 (0.2)
神経過敏	25 (2.5)	13 (2.6)
傾眠	1 (0.1)	2 (0.4)
呼吸器系	13 (1.3)	6 (1.2)
呼吸困難	—	1 (0.2)
細気管支炎	1 (0.1)	—
咳	3 (0.3)	1 (0.2)
鼻炎	3 (0.3)	3 (0.6)
上気道感染	5 (0.5)	2 (0.4)
喘鳴	2 (0.2)	1 (0.2)
皮膚・皮膚付属器系	12 (1.2)	3 (0.6)
細菌性皮膚炎	1 (0.1)	—
湿疹	1 (0.1)	2 (0.4)
まだら	1 (0.1)	—
発疹	9 (0.9)	1 (0.2)
感覚器系	1 (0.1)	—
中耳炎	1 (0.1)	—

n(発現率%)

(社内集計)

海外第Ⅲ相試験：先天性心疾患（CHD）児（安全性評価対象例数1,287例）
 薬剤との因果関係が否定できないと判定された有害事象（凍結乾燥注射製剤）

	本剤群	プラセボ群
症例数	639	648
有害事象発現例数	46 (7.2)	45 (6.9)
有害事象発現件数	64	59
一般的全身障害	26 (4.1)	22 (3.4)
無力症	1 (0.2)	1 (0.2)
発熱	11 (1.7)	10 (1.5)
注射部位反応	17 (2.7)	13 (2.0)
心血管系	1 (0.2)	1 (0.2)
チアノーゼ	—	1 (0.2)
出血	1 (0.2)	—
消化器系	6 (0.9)	7 (1.1)
便通異常	—	1 (0.2)
便秘	1 (0.2)	—
下痢	3 (0.5)	3 (0.5)
胃腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)
嘔吐	1 (0.2)	2 (0.3)
血液／リンパ系	—	1 (0.2)
貧血	—	1 (0.2)
精神神経系	8 (1.3)	9 (1.4)
多動	1 (0.2)	—
神経過敏	5 (0.8)	9 (1.4)
傾眠	2 (0.3)	1 (0.2)
呼吸器系	4 (0.6)	5 (0.8)
低酸素血症	—	1 (0.2)
咽頭炎	—	2 (0.3)
鼻炎	2 (0.3)	—
RSウイルス感染	—	1 (0.2)
上気道感染	2 (0.3)	1 (0.2)
皮膚・皮膚付属器系	7 (1.1)	3 (0.5)
湿疹	1 (0.2)	—
発疹	6 (0.9)	3 (0.5)

n(発現率%)

(社内集計)

国内第Ⅲ相試験：先天性心疾患（CHD）児（安全性評価対象例数71例）
 薬剤との因果関係が否定できないと判定された有害事象（凍結乾燥注射製剤）

程度別	軽度	中等度	重度	合計
有害事象発現例数	10	1	2	13
有害事象発現率（%）	14.1	1.4	2.8	18.3
有害事象発現件数	34	1	3	38
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%） ^{注）}			
心臓障害	—	1（1.4）	—	1（1.4）
心不全	—	1（1.4）	—	1（1.4）
眼障害	1（1.4）	—	—	1（1.4）
眼脂	1（1.4）	—	—	1（1.4）
胃腸障害	1（1.4）	—	1（1.4）	2（2.8）
下痢	1（1.4）	—	—	1（1.4）
嘔吐	1（1.4）	—	1（1.4）	2（2.8）
全身障害および投与局所様態	5（7.0）	—	—	5（7.0）
注射部位反応（紅斑）	6（8.5）	—	—	6（8.5）
末梢性浮腫	1（1.4）	—	—	1（1.4）
発熱	2（2.8）	—	—	2（2.8）
感染症および寄生虫症	2（2.8）	—	1（1.4）	3（4.2）
気管支炎	2（2.8）	—	—	2（2.8）
胃腸炎	—	—	2（2.8）	2（2.8）
咽頭炎	2（2.8）	—	—	2（2.8）
臨床検査	1（1.4）	—	—	1（1.4）
C-反応性蛋白増加	1（1.4）	—	—	1（1.4）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3（4.2）	—	—	3（4.2）
咳嗽	4（5.6）	—	—	4（5.6）
鼻閉	1（1.4）	—	—	1（1.4）
鼻漏	3（4.2）	—	—	3（4.2）
湿性咳嗽	1（1.4）	—	—	1（1.4）
上気道の炎症	1（1.4）	—	—	1（1.4）
皮膚および皮下組織障害	4（5.6）	—	—	4（5.6）
紅斑	1（1.4）	—	—	1（1.4）
発疹	4（5.6）	—	—	4（5.6）
そう痒症	1（1.4）	—	—	1（1.4）
蕁麻疹	1（1.4）	—	—	1（1.4）

（社内集計）

注）副作用の種類別の集計は、SOC[器官別大分類]は症例数を、PT[基本語]は件数を示した。

使用成績調査：早産児および気管支肺異形成症（BPD）児（安全性評価対象例数440例）

副作用発現状況（凍結乾燥注射製剤）

時期	承認時までの状況	使用成績調査
調査施設数 ^{注1)}	7	47
調査症例数	31	440
副作用の発現症例数	0	8
副作用の発現件数	0	8
副作用の発現症例率（%）	0	1.82
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%） ^{注2)}	
感染症および寄生虫症	0	5 (1.14)
気管支炎	0	2 (0.45)
胃腸炎	0	1 (0.23)
百日咳	0	1 (0.23)
ウイルス性気管支炎	0	1 (0.23)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (0.68)
上気道の炎症	0	3 (0.68)

MedDRA/J version 12.0

注1) 施設数は、承認時までの治験実施施設と使用成績調査実施施設に重複がある。

注2) 副作用の種類別の集計は、SOC[器官別大分類]は症例数を、PT[基本語]は件数を示した。

追跡調査が可能な患者を対象に、6年間、年1回の追跡調査を実施し、下記事項について調査を実施した。

- ・喘息様症状(喘鳴を含む)または喘息の有無
追跡調査で収集された副作用は、「喘息」21例、「気管支炎」1例であった。
これらの因果関係はすべて「不明」であり、本剤との関連性が明確な症例の集積はなかった。
- ・筋拘縮症
調査終了時(2010年6月)において筋拘縮症の発現例は認められなかった。

特定使用成績調査：先天性心疾患（CHD）児（安全性評価対象例数130例）
副作用発現状況（凍結乾燥注射製剤）

時期	承認時までの状況	特定使用成績調査
調査施設数 ^{注1)}	21	26
調査症例数	71	130
副作用の発現症例数	13	11
副作用の発現件数	29	21
副作用の発現症例率（%）	18.31	8.46
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%） ^{注2)}	
心臓障害	1 (1.41)	0
心不全	1 (1.41)	0
眼障害	1 (1.41)	1 (0.77)
結膜炎	0	1 (0.77)
眼脂	1 (1.41)	0
胃腸障害	2 (2.82)	2 (1.54)
下痢	1 (1.41)	0
腸炎	0	2 (1.54)
嘔吐	2 (2.82)	0
全身障害および投与局所様態	5 (7.04)	0
注射部位紅斑	3 (4.23)	0
末梢性浮腫	1 (1.41)	0
発熱	2 (2.82)	0
感染症および寄生虫症	3 (4.23)	8 (6.15)
気管支炎	1 (1.41)	6 (4.62)
皮膚真菌感染	0	1 (0.77)
胃腸炎	1 (1.41)	1 (0.77)
ロタウイルス胃腸炎	0	1 (0.77)
咽頭炎	1 (1.41)	0
RSウイルス感染	0	1 (0.77)
ウイルス性腸炎	0	1 (0.77)
臨床検査	1 (1.41)	0
C-反応性蛋白異常	1 (1.41)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.23)	4 (3.08)
咳嗽	3 (4.23)	1 (0.77)
鼻閉	1 (1.41)	0
湿性咳嗽	1 (1.41)	0
鼻漏	3 (4.23)	1 (0.77)
上気道の炎症	1 (1.41)	4 (3.08)
皮膚および皮下組織障害	4 (5.63)	1 (0.77)
湿疹	0	1 (0.77)
紅斑	1 (1.41)	0
そう痒症	1 (1.41)	0
発疹	2 (2.82)	0
蕁麻疹	1 (1.41)	0

MedDRA/J version 12.0

注1) 施設数は、承認時までの治験実施施設と特定使用成績調査実施施設に重複がある。

注2) 副作用の種類別の集計は、SOC[器官別大分類]は症例数を、PT[基本語]は件数を示した。

特定使用成績調査：免疫不全またはダウン症候群の児（安全性評価対象例数304例）
副作用発現状況

	特定使用成績調査累計	
	副作用	重篤な副作用
調査症例数	304	
副作用の発現症例数（件数）	25（33）	11（13）
副作用の発現症例率（％）	8.22	3.62
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 （件数）率（％）	重篤な副作用の種類別 発現症例（件数）率（％）
感染症および寄生虫症	14（4.61）	8（2.63）
肺炎	3（0.99）	3（0.99）
RSウイルス感染	3（0.99）	2（0.66）
インフルエンザ	2（0.66）	—
ウイルス性上気道感染	2（0.66）	—
敗血症性ショック*	1（0.33）	1（0.33）
細菌性肺炎	1（0.33）	1（0.33）
急性副鼻腔炎*	1（0.33）	—
気管支炎	1（0.33）	1（0.33）
結膜炎*	1（0.33）	—
胃腸炎*	1（0.33）	—
医療機器関連感染*	1（0.33）	1（0.33）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6（1.97）	2（0.66）
上気道の炎症	5（1.64）	1（0.33）
喘息*	1（0.33）	1（0.33）
胃腸障害	2（0.66）	—
下痢	2（0.66）	—
肝胆道系障害	2（0.66）	1（0.33）
肝障害*	1（0.33）	—
薬物性肝障害*	1（0.33）	1（0.33）
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	1（0.33）	1（0.33）
腎芽細胞腫*	1（0.33）	1（0.33）
免疫系障害	1（0.33）	—
移植片対宿主病*	1（0.33）	—
内分泌障害	1（0.33）	—
副腎機能不全*	1（0.33）	—
代謝および栄養障害	1（0.33）	—
低カリウム血症*	1（0.33）	—
血管障害	1（0.33）	—
高血圧*	1（0.33）	—
腎および尿路障害	1（0.33）	—
ネフローゼ症候群*	1（0.33）	—

*：添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用／感染症

MedDRA/J version 20.0

- ・早産児を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験(注射液製剤・凍結乾燥注射製剤)

早産児(在胎期間35週以下、6ヵ月齢以下)を対象とした注射液製剤と凍結乾燥注射製剤のクロスオーバー試験において、注射液製剤と凍結乾燥注射製剤を15mg/kg筋肉内投与したときの安全性について検討した。

 - シークエンスA:初回は注射液製剤、2回目(初回投与後30日目)は凍結乾燥注射製剤を投与
 - シークエンスB:初回は凍結乾燥注射製剤、2回目(初回投与後30日目)は注射液製剤を投与

153例をシークエンスAとシークエンスBに無作為割付し、152例が両製剤の投与ならびに最終投与後30日間の追跡を完了した。

追跡期間中、1件以上の薬剤との因果関係が否定できないと判断された有害事象が発現した症例は、注射液製剤で152例中4例(2.6%)、凍結乾燥注射製剤で153例中2例(1.3%)であった。

内訳は、注射液製剤で発熱3例、注射部位反応(発疹)1例、凍結乾燥注射製剤で注射部位反応(発疹)1例、肺炎1例であった。また、薬剤との因果関係が否定できない有害事象はすべて6日以内に回復した。
- ・早産児および気管支肺異形成症(BPD)児を対象とした海外Ⅳ相臨床試験(注射液製剤・凍結乾燥注射製剤)

早産児および気管支肺異形成症(BPD)児(24ヵ月齢以下)を対象とした海外Ⅳ相臨床試験において、注射液製剤と凍結乾燥注射製剤を投与したときの安全性について検討した。安全性解析対象症例は413例(注射液製剤211例、凍結乾燥注射製剤202例)で、注射液製剤については94.8%、凍結乾燥注射製剤については95.0%が5回の投与を受けた。

重篤な有害事象は、注射液製剤で211例中18例に26件(8.5%)発現し、凍結乾燥注射製剤では202例中12例に15件(5.9%)発現した。発現頻度が高かったのは、細気管支炎(注射液製剤:2.8%、凍結乾燥注射製剤:1.5%)、胃腸炎(注射液製剤:0.9%、凍結乾燥注射製剤:1.0%)、ウイルス感染(注射液製剤:0.9%、凍結乾燥注射製剤:0.0%)および呼吸窮迫(注射液製剤:0.0%、凍結乾燥注射製剤:1.0%)であった。

細気管支炎および気管支炎と判定された症例は、全例RSウイルス陰性であると報告されている。また、両剤形とも薬剤との関連ありと判断された重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象および重篤な有害事象は認められなかった。
- ・免疫不全を伴う児、ダウン症候群の児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(凍結乾燥注射製剤)

国内における免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)またはダウン症候群の新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢以下)を対象にした第Ⅲ相臨床試験(30日間隔、15mg/kg筋肉内投与、少なくとも4回、最高7回反復投与、凍結乾燥注射製剤)では、投与例28例のうち、27例(96.4%)に有害事象が認められ、治験薬との因果関係「多分関連なし」以上の有害事象は7例で、主な副作用として鼻咽頭炎7.1%(2/28例)が報告された。本試験を通して、死亡、死亡に至った有害事象、および治験薬との因果関係「多分関連あり」以上の有害事象の発現は認められなかった。

2) 臨床検査値異常

①臨床試験

国内および海外臨床試験(評価例数1,253例、うち国内31例)において、臨床検査値異常変動を示した主な項目はAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇であった。その他の臨床検査値について特記すべき変動は認められなかった。

②使用成績調査および特定使用成績調査

早産児および気管支肺異形成症(BPD)児を対象とした使用成績調査および先天性心疾患(CHD)児を対象とした特定使用成績調査、免疫不全またはダウン症候群の児を対象とした特定使用成績調査において、臨床検査値について特記すべき変動は認められなかった。

基礎疾患、合併症、重症度および手術の有無等背景別の副作用発現頻度

国内および海外臨床試験において、気管支肺異形成症(BPD)を有する乳幼児および早産児(BPDのない在胎期間35週以下で6ヵ月齢以下の乳児)の副作用発現頻度は以下の通りであった。

臨床分類 (BPDの乳幼児と早産児) 別の副作用発現頻度

	症例数	副作用発現例数 (%)	副作用発現件数
BPDを有する乳幼児	588	69例 (11.7)	103件
早産児	611	66例 (10.8)	97件

海外第Ⅲ相臨床試験において、チアノーゼ性心疾患と非チアノーゼ性心疾患の新生児、乳児および幼児における副作用発現頻度は以下の通りであった。

臨床分類 (チアノーゼ性心疾患児と非チアノーゼ性心疾患児) 別の副作用発現頻度

	症例数	副作用発現例数 (%)	副作用発現件数
チアノーゼ性心疾患児	339	27例 (8.0)	39件
非チアノーゼ性心疾患児	300	19例 (6.3)	25件

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤はRSウイルス検査のうち、ウイルス抗原検出およびウイルス培養を測定原理とする検査に干渉し、偽陰性になるおそれがある(RT-PCR法には干渉しない)。本剤投与後にこれらのRSウイルス検査を実施した場合の診断は、臨床所見等を含めて総合的に判断するよう特に注意すること。

<解説>

本剤はモノクローナル抗体であることから、ウイルス抗原検出(抗原抗体反応)を利用した検査やウイルス培養検査において干渉を起こし、偽陰性となる可能性が否定できない。RT-PCR法による検査には干渉しない。本剤投与後に干渉の可能性のある検査を実施した場合の診断は、臨床所見等を含めて総合的に判断するよう留意すること。

10. 過量投与

該当しない

<参考:海外データ>²⁾

早産児もしくは気管支肺異形成症(BPD)を有する乳幼児に本剤15mg/kg(承認用量)もしくは30mg/kg(承認用量の倍量)を静脈内投与し、30日目までの安全性について検討した。

有害事象は15mg/kg投与群で11例中9例に23件、30mg/kg投与群で10例中8例に17件報告されたが、発現頻度に差はなく、本剤に関連した有害事象は認められなかった。その他のバイタルサインや免疫原性についても両群ともに特記すべき変化は認められず、30mg/kgまでは忍容性が高いと考えられた。

注意)本剤の国内で承認された用法及び用量は、「パルビズマブ(遺伝子組換え)として体重 1kg あたり 15mg を RS ウイルス流行期を通して月 1 回筋肉内に投与する。なお、注射量が 1mL を超える場合には分割して投与する。」である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 感染性疾患の伝播を避けるため、必ず使い捨ての注射針および注射筒を使用し、また再利用しないこと。

14.1.2 本剤を希釈しないこと。

14.1.3 本剤を振ったり、激しくかき回したりしないこと。

14.1.4 バイアルのキャップを取り去り、ゴム栓をエタノール綿等で清拭すること。

14.1.5 本剤は保存剤を含有していないため、バイアルからの採取後は速やかに投与すること。

14.1.6 バイアルからの採取は一回のみとし、残液は廃棄すること。バイアルに注射針を再度刺通しないこと。

14.1.7 他の薬剤との混合注射をしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内、好ましくは大腿前外側部に注射する。臀筋への投与は坐骨神経を損傷する危険性があるため、避けること。[8.2参照]

14.2.2 神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。[8.2参照]

14.2.3 同一部位への反復注射は行わないこと。[8.2参照]

14.2.4 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。[8.2参照]

<解説>

14.1 薬剤調製時の注意

本剤は注射剤であり、アメリカ等の添付文書に準じて設定した。

14.1.1 一般的留意事項として、ウイルス等の感染性疾患の伝播を避けるため投与においてはすべてディスプレイザブル(使い捨て)の注射針・注射筒を使用すること。また使用済みの注射針・注射筒を再利用しないこと。

14.1.2 希釈による製剤の組成比やpHの変化が、製剤の品質に影響を及ぼす可能性がある。

14.1.3 気泡が発生する場合がある。

14.1.4 ゴム栓の汚れをエタノール綿等で落としてから針を刺すこと。

14.1.5 保存剤が入っていないので、バイアルからシリンジに採取した後は、速やかに投与すること。

14.1.6 必要量を採取すること。気泡がある場合は気泡を残すこと。再利用はできないので残液は廃棄すること。

14.1.7 配合変化や薬物相互作用に関して十分な検討がなされていない。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 臨床試験では静脈内投与も行われているが、用法及び用量、安全性、有効性の評価は筋肉内投与によるデータをもとに承認、設定されているため、投与は筋肉内のみとすること。対象患者への投与部位としては大腿前外側部(上前腸骨棘と膝蓋骨を結ぶ線の中点付近で、これより内側(脛側)には片寄らない)が推奨されている。

14.2.2 注射手技施行にあたっての一般的留意事項として記載した。

14.2.3 一回の投与において、同一部位への反復注射は行わないこと。注射部位反応等の異常がなければ、次回投与時に同一部位に投与することは差し支えない。

14.2.4 注射手技施行にあたっての一般的留意事項として記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤の5回を超える投与に関する海外市販後報告では、RSウイルス流行期間内での6回もしくはそれを超える回数の投与後における有害事象の特性は、5回までの投与後にみられるものと同様であると示唆されている。
- 15.1.2 海外における臨床試験では本剤投与により、一部の新生児、乳児および幼児で抗イディオタイプ抗体が検出されているが、現在までに、この抗体による副作用、体内動態への影響は報告されていない。
- 15.1.3 他のヒト化抗体、ヒト・マウスキメラ抗体、マウス抗体の投与を経験した新生児、乳児および幼児に対して本剤を投与した場合の安全性は確立されていない。このような新生児、乳児および幼児に対して本剤を投与する場合には過敏症等について十分注意すること。

<解説>

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 海外におけるこれまでの本剤の使用経験から、5回を超える投与症例についての情報の集積ならびに安全性に関する分析を実施した。5回までの投与症例と5回を超える投与症例における有害事象の比較を行った結果、ほぼ同様の有害事象特性であると考えられている。
- 15.1.2 海外臨床試験の一部の症例で抗イディオタイプ抗体陽性反応が検出されたが、第Ⅲ相臨床試験においてはプラセボ群での発現率とほぼ同様であり、抗イディオタイプ抗体の発現は少ないものと考えられる。また一過性のものであり、臨床的に有意な影響は認められていない。
- 15.1.3 臨床試験ではポリクローナル抗体の投与の経験を有する患者で本剤投与の経験があるが、これら抗体を投与した患者に対して本剤を投与した場合の影響については未だ十分なデータがなく、安全性は確立されていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

がん原性試験、遺伝毒性試験、生殖毒性試験は実施されていない。

<解説>

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤は月1回の投与であり、また投与期間も限られていることからがん原性試験については実施されていない。パリビズマブの95%はヒトIgG抗体の配列であり、ヒト生体適合性が高いと考えられたことから遺伝毒性試験については実施されていない。

本剤は乳幼児に対する使用のみを対象としているため生殖毒性試験は実施されていない。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹⁹⁾

本剤の静脈内単回投与による毒性試験が、ラットおよびサルを用いて検討され、一般症状についての観察がなされたが、一般薬理試験ガイドラインに基づく試験は実施していない。

参考として、サル単回投与毒性試験で検討された安全性薬理試験成績について以下に示す。

本試験において、本剤投与による一般症状および行動、呼吸循環系、体温、凝固系(プロトロンビン時間)への影響は認められなかった。

試験項目	動物種 (雌雄、n)	性	投与経路	投与量	試験結果
一般症状および行動	カニクイザル (1群雌雄各2匹)	♂、♀	静脈内	溶媒 パリビズマブ 10mg/kg 30mg/kg	特記すべき 所見なし
呼吸循環系					
体温					
凝固系 (プロトロンビン時間)					

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験²⁰⁾

(1) 単回投与毒性試験

動物種 (雌雄、n)	性別	投与経路	投与量(mg/kg)	概略致死量 (mg/kg)
ラット (1群雌雄各6匹)	♂、♀	静脈内	0(溶媒のみ)	>840
			210	
			420	
			840	
カニクイザル (1群雌雄各2匹)	♂、♀	静脈内	0(溶媒のみ)	>30
			10	
			30	

(2) 反復投与毒性試験

実施していない

(理由)

- 本剤がヒト組織交差反応性を持たず、その点での安全性が担保されていると考えたため。
- 本剤を動物に投与するとヒト化抗体のために生じる異種たん白に対するアナフィラキシーや免疫複合体形成が予想されたため。ヒトでは抗イデオタイプ抗体のみを産生する可能性があるが、サルではさらにその高次構造と定常領域の違いにより追加的な別の反応を示すことが考えられる。よって、サルに生じる可能性のある免疫原性毒性はヒトでも同様のリスクになるとは考えられない。

以上より、米国および欧州においては、単回投与毒性試験の結果から、反復投与毒性試験の実施は必要

ないと判断された。国内においても、欧米での判断を妥当として、反復投与毒性試験は実施していない。

(3) 遺伝毒性試験

実施していない

(理由)

従来の医薬品について通常実施されてきた遺伝毒性試験はバイオテクノロジー応用医薬品では適切なものではないと考えたため。

(4) がん原性試験

実施していない

(理由)

開発段階において使用できる検体の量が限られていたことに加え、本剤の臨床における用法が、RSウイルス流行期間中毎月1回という限られた使用であるため。

(5) 生殖発生毒性試験

実施していない

(理由)

本剤は新生児、乳児および幼児に対する使用のみを対象としているため。

(6) 局所刺激性試験

ウサギに本剤15mg/kg (n=16) または50mg/kg (n=16) を筋肉内または皮下に単回投与したところ、軽度の紅斑、血腫が観察された。病理組織学的検査では、本剤投与に関連すると考えられる局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 変異原性

実施していない

(理由)

パリビズマブの95%はヒトIgG抗体の配列であり、ヒト生体適合性が高いと考えられたことから遺伝毒性試験については実施していない。

2) 抗原性試験

カニクイザルに本剤10mg/kg (n=4) または30mg/kg (n=4) を単回静脈内投与した際の本剤に対する抗原性をヤギ抗パリビズマブ抗イディオタイプ抗体を用いたELISA法により検討した。その結果、8例中2例に非特異的な抗体産生が認められた。

3) 組織交差反応性試験

ヒト組織への本剤の結合性を検討したところ、陽性対照としたRSウイルス感染コトンラット肺組織には明らかな結合がみられたが、ヒト組織ではいずれの組織(成人、乳幼児、男女両性)に対しても交差反応性はみられなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤:シナジス筋注液 50mg 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

シナジス筋注液 100mg 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分:パリビズマブ(遺伝子組換え) 規制区分なし

2. 有効期間

有効期間:3年

3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

投与前にバイアルに異物および変色がないことを目視で確認すること。異物および変色がある場合は使用しないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:なし

くすりのしおり:あり

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

1998年6月19日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
シナジス筋注液 50mg	2012年8月15日	22400AMX01366000	2012年12月14日	2013年2月8日
シナジス筋注液 100mg		22400AMX01365000		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

[効能・効果追加]

下記の新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス(Respiratory Syncytial Virus)感染による重篤な下気道疾患の発症抑制

RSウイルス感染流行初期において

- ・24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の新生児、乳児および幼児〔2005年10月14日〕
- ・24ヵ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児〔2013年8月20日〕
- ・24ヵ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児〔2013年8月20日〕

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

早産又は気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児

先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児および幼児

再審査結果(凍結乾燥注射製剤):2011年12月21日

薬事法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

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

再審査結果:2019年12月11日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

早産又は気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児

先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児および幼児

2002年1月17日～2010年1月16日(終了)

免疫不全又はダウン症候群の新生児、乳児および幼児

2013年8月20日～2017年8月19日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
シナジス筋注液 50mg	6250404A1020	6250404A1020	1991451010101	622197301
シナジス筋注液 100mg	6250404A2026	6250404A2026	1991468010101	622197401

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験 [承認時評価資料]
- 2) 社内資料：早産児及びBPD児を対象とした過量投与試験
- 3) 武内可尚 他. 日本化学療法学会雑誌. 2002;50:215-222.
- 4) 社内資料：早産児及びBPD児を対象とした国内第Ⅱ相試験 [承認時評価資料]
- 5) 社内資料：早産児及びBPD児を対象とした海外第Ⅱ相比較試験 [承認時評価資料]
- 6) 社内資料：早産児及びBPD児を対象とした海外第Ⅱ相試験 [承認時評価資料]
- 7) 社内資料：早産児及びBPD児を対象とした海外第Ⅲ相試験 (Impact-study) [承認時評価資料]
- 8) The IMpact-RSV Study Group. Pediatrics. 1998;102:531-537. (PMID : 9724660)
- 9) Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Pediatrics. 1998;102:1211-1216. (PMID : 9794957)
- 10) 社内資料：先天性心疾患児を対象とした国内第Ⅲ相試験 [承認時評価資料]
- 11) 社内資料：先天性心疾患児を対象とした海外第Ⅲ相試験 (Palivizumab Cardiac-study) [承認時評価資料]
- 12) 社内資料：免疫不全を伴う又はダウン症候群の児を対象とした国内第Ⅲ相試験 [承認時評価資料] (2013年8月20日承認、CTD 2.7.6.2)
- 13) 社内資料：in vitro 薬効薬理試験
- 14) Johnson S, et al. J Infect Dis. 1997;176:1215-1224. (PMID : 9359721)
- 15) 社内資料：RS ウイルス複製 (増殖) 抑制試験
- 16) 社内資料：健康成人を対象とした注射液製剤と凍結乾燥注射製剤の同等性の検討
- 17) Sáez-Llorens X, et al. Pediatr Infect Dis J. 1998;17:787-791. (PMID : 9779762)
- 18) Feltes TF, et al. J Pediatr. 2003;143:532-540. (PMID : 14571236)
- 19) 社内資料：安全性薬理
- 20) 社内資料：毒性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

パリビズマブは、米国および欧州連合(EU)を含む70カ国以上の国または地域で承認されている。(2021年7月現在)

米国およびEUの添付文書の概要を下表に示すが、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

外国における承認状況 (2021年7月現在)

国名	米国
発売会社	Sobi Inc.
販売名	SYNAGIS® (palivizumab) injection, for intramuscular use
承認年月	1998年6月
剤形・規格	単回投与用溶液バイアル:50mg/0.5mLおよび100mg/1mL
効能又は効果	<p>下記の新生児、乳児および幼児におけるRespiratory syncytial virus (RSV)による重篤な下気道疾患の予防</p> <ul style="list-style-type: none"> ・RSウイルス感染流行初期において、在胎期間35週以下の早産で、6ヵ月齢以下の新生児および乳児 ・RSウイルス感染流行初期において、過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児、乳児および幼児 ・RSウイルス感染流行初期において、24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の新生児、乳児および幼児 <p>処方時の注意:RSウイルス感染症治療におけるSYNAGIS®の安全性と有効性は確立されていない。</p>
用法及び用量	<p>RSウイルス流行期の開始前に体重1kgあたり15mgを筋肉内投与し、残りの投与はRSウイルス流行期を通して月1回投与する。</p> <p>心肺バイパスを受ける児には、心肺バイパス術後速やかに(前回投与から1ヵ月を経過していない場合でも)SYNAGIS®を追加投与すること。その後は、予定どおりに月1回投与すること。</p>

米国の添付文書 (2020年11月)

国名	欧州
発売会社	AstraZeneca
販売名	Synagis 50mg/0.5ml solution for injection Synagis 100mg/1ml solution for injection
承認年月	1999年8月
剤形・規格	注射液バイアル:50mg/0.5mLおよび100mg/1mL
効能又は効果	下記のRSウイルス感染症のハイリスク児における、Respiratory syncytial virus (RSV)が原因となって入院を要する重篤な下気道疾患の予防 <ul style="list-style-type: none"> ・RSウイルス流行期の開始時に、在胎期間35週以下で生まれ6ヵ月齢未満の児 ・過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症の治療を受けた2歳未満の児 ・2歳未満の血行動態に異常のある先天性心疾患の児
用法及び用量	推奨用量は体重1kgあたり15mgで、地域におけるRSウイルスの危険性が予測される期間に月1回投与する。

欧州のSmPC (2021年3月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量

4. 効能又は効果

下記の新生児、乳児および幼児における RS ウイルス(Respiratory Syncytial Virus)感染による重篤な下気道疾患の発症抑制

RS ウイルス感染流行初期において

- 在胎期間 28 週以下の早産で、12 ヶ月齢以下の新生児および乳児
- 在胎期間 29 週～35 週の早産で、6 ヶ月齢以下の新生児および乳児
- 過去 6 ヶ月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けた 24 ヶ月齢以下の新生児、乳児および幼児
- 24 ヶ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の新生児、乳児および幼児
- 24 ヶ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児
- 24 ヶ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の投与に際しては、学会等から提唱されているガイドライン等を参考とし、個々の症例ごとに本剤の適用を考慮すること。
- 5.2 既に発症した RS ウイルス感染症に対する本剤の治療効果は確立されていない。

6. 用法及び用量

パリビズマブ(遺伝子組換え)として体重 1kg あたり 15mg を RS ウイルス流行期を通して月 1 回筋肉内に投与する。なお、注射量が 1mL を超える場合には分割して投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与液量は以下による。
 $1 \text{ 回投与液量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times 15\text{mg/kg} \div 100\text{mg/mL}$
- 7.2 本剤投与中に患者が RS ウイルスに感染した場合においても、再感染による重篤な下気道疾患の発症を抑制するために RS ウイルスの流行期間中は本剤を継続投与することが推奨される。

- 7.3 心肺バイパス施行により本剤の血中濃度が低下するので、心肺バイパス施行後は前回投与から 1 ヶ月を経過していなくても速やかに本剤の投与を行うことが望ましい。
以後、その投与を基点とし、通常どおりの間隔で投与すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当しない

(2) 小児に関する海外情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

特になし

