

パリビズマブ

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	一般名：パリビズマブ、商標名：シナジス
b. 剤型	凍結乾燥製剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・いいえ
d. 対象年齢	24 ヶ月齢以下
e. 効能・効果、対象疾患	先天性心疾患を有する新生児、乳児、幼児における RS ウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症抑制 成人と同一か否か：成人への適用はない なお、本薬は下記の乳児、幼児における RS ウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症抑制への適応に対して既に承認が得られている； ・ 在胎期間 28 週以下で、12 ヶ月齢以下の新生児、乳児 ・ 在胎期間 29-35 週で、6 ヶ月齢以下の新生児、乳児 ・ 過去 6 ヶ月以内に気管支肺異形成症の治療を受けた 24 ヶ月以下の新生児、乳児および幼児
f. 年間症例数の予測（5 万例を超えるか？）	3,000 例
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	アボットジャパン株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有・無 小児での承認：平成 14 年 1 月 開発状況（製剤追加の場合も含む）
c. 海外での開発・販売企業	米国：メディミュン社 その他：アボットラボラトリーズ
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有/無 小児での承認 有：1998 年 6 月（米国） 開発中であれば開発国と開発状況を記載 先天性心疾患児に対する適応を米国では 2002 年 11 月に申請。欧州においては 2003 年 4 月に申請予定
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	シナジス筋注用 50mg、シナジス筋注用 100mg
b. 効能・効果、対象疾患	下記の新生児、乳児および幼児における RS ウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症抑制 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 29-35 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
c. 用法・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。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	別添「添付文書」参照（添付資料 1）
e. その他の問題点	同上
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	特になし
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況：1998 年 6 月 19 日 添付文書の記載内容：（別添添付資料 1 参照） 効能・効果、対象疾患 シナジス（パリビズマブ）は、RS ウイルス（RSV）疾患のリスクが高い小児患者においてウイルス感染による重症下気道疾患の予防が適応である。気管支肺異形成症の乳児および早産児の乳児(在胎期間 35 週以下)では有効性と安全性が確認された。

	使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 ・ シナジス(パリーブズマブ)または本製剤の他の成分に対して重度の既往歴のある小児患者に本剤を使用してはならない。 ・ アナフィラキシーまたは重度のアレルギー反応が生じた場合にはエビネフィリン(1:1000)を投与した上で必要に応じて支持療法を行うこと。 ・ シナジスは筋肉内注射用としてのみ使用すること。他の筋肉内注射剤と同様、血小板減少症または何らかの凝固障害が見られる患者に対しては慎重に投与すること。 ・ 確定診断された RSV 疾患の治療に用いる場合のシナジス(パリーブズマブ)の安全性と有効性は確立していない。 ・ 相互作用に関する学問的な試験は行われなかった。Impact-RSV 試験では小児ワクチン、インフルエンザワクチン、気管支拡張剤またはコルチコステロイドの投与を受けた被験者の割合はプラセボ群とシナジス群間で同様であり、これらの薬剤が投与された患者での副作用の増加は観察されなかった。 ・ 過量投与に関する有用なデータは得られていない。
欧州の状況	承認状況：1999 年 8 月 13 日 この箇所は欠落しているので注意（入れること） ・ 相互作用に関する前向き試験は行われていないが、現在までに、相互作用の報告はない。 ・ 先天性心疾患の幼児に関するデータは得られていない。
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、参考文献はコピーを必ず保存）	
Cochrane Review の評価	現時点でパリーブズマブの Cochrane Review は行われていない。
Cochrane Review の採用文献	なし
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書（雑誌）名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
MacDonald N E et al: N Eng J Med. 1982, 307, 397-400 (添付資料2)	先天性心疾患を有する乳幼児における RSV 感染により入院した各指標値（CHD を持たない患者との比較） ① 平均入院日数：20 日（CHD）vs 8 日（no CHD） ② ICU への入室：63% vs 14% ③ 人工換気の割合：22% vs 5% ④ 死亡率：37% vs 1.5% 以上のように、CHD を有する乳幼児が RSV 感染により入院した場合、より重篤化することが示された。
Aujard Y & Fauroux B : Respiratory Medicine. 2002 Vol.96, Suppl.B, s9-s14 (添付資料 3)	RSV 感染に対してハイリスクな疾患を紹介。 ハイリスク患者として早産児、先天性心疾患児、呼吸器疾患児、骨髄もしくは他の臓器移植患者に関する総説。
Meissner H C : AAP news 2002, 21(6), 271-b (添付資料 4)	CHD を有する患者へのパリーブズマブ使用を示唆。
パリーブズマブの使用に関するガイドライン作成検討委員会：日本小児科学会雑誌 2002 106 巻 9 号 1288-1292 (添付資料 5)	
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容（カテゴリーについては適宜変えて可）	
対象とする年齢の小児の PK データ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
下記 4 試験のまとめ (添付資料 6)	6 ヶ月齢以下の早産児、24 ヶ月齢以下の慢性呼吸器疾患児を対象とした下記の 4 試験における初回、2 回目投与 30 日後の平均血清パリーブズマブ濃度と 30 μg/mL 以上を示す被験者の割合を示した。 その結果、我国の被験者での値は海外で実施された他 3 試験での値とほぼ同様であった。

武内 可尚 他：日本化学療法学会雑誌 2002, 50(4), 215-222 (添付資料7)	我国の6ヵ月齢未満の早産児もしくは24ヵ月齢未満の慢性肺疾患児31例を対象にパリエビズマブ15mg/kgを30日ごとに1回計2回筋肉内投与し、投与30日後の血清中濃度を測定した。 その結果、初回および2回目投与後の平均血清パリエビズマブ濃度（平均±SD）は各々50.5±17.5、76.8±17.6μg/mLと初回投与後から目標濃度である30μg/mLを上回る値を示した。30μg/mL以上の濃度を示した被験者の割合は各々26/31(83.9%)、30/31(96.8%)であった。
Siva Subramanian K N et al : Pediatr Infect Dis J 1998, 17:110-115 (添付資料8)	海外の6ヵ月齢以下の早産児、24ヵ月齢以下の慢性呼吸器疾患児にパリエビズマブ3、10、15mg/kgを30日ごとに1回計5回静脈内投与し、血清中パリエビズマブ濃度を測定した。 その結果、15mg/kgを投与した被験者の血清中パリエビズマブ濃度は、初回、2回目投与30日後の60.6μg/mL（範囲で21.4～149.8μg/mL）、70.7μg/mL(20.2～112.6μg/mL)で、40μg/mL以上を示した被験者の割合は71%、83%であった。
Saez-Llorens X et al : Pediatr Infect Dis J 1998, 17: 787-791 (添付資料9)	海外の6ヵ月齢以下の早産児、24ヵ月齢以下の慢性呼吸器疾患児にパリエビズマブ5、10、15mg/kgを30日ごとに1回計5回筋肉内投与し、血清中パリエビズマブ濃度を測定した。 その結果、投与30日後の平均血清中濃度は投与回数につれて上昇した。15mg/kgを投与した被験者の初回、2回目投与30日後の平均血清中濃度（平均±SE）は各々49.2±3.6、69.4±4.3μg/mLと初回投与後から目標濃度である30μg/mLを上回る値を示した。
The IMPact-RSV Study Group: Pediatrics 1998, 102(3), 531-537 (添付資料10)	海外の6ヵ月齢以下の早産児、24ヵ月齢以下の慢性呼吸器疾患児にパリエビズマブ15mg/kgを30日ごとに1回計5回筋肉内投与し、RSV入院の抑制をプラセボと比較検討し、併せて投与30日後の血清中パリエビズマブ濃度を測定した。 その結果、投与30日後のパリエビズマブ濃度は投与回数につれて上昇した。初回、2回目投与30日後の平均血清中パリエビズマブ濃度（平均±SE）は各々37.4±1.2、56.5±2.4μg/mLであった。
CHDを有する乳幼児を対象としたパリエビズマブのRSV予防効果－プラセボとの比較－ (総括報告書添付) (添付資料11)	24ヵ月齢以下の先天性心疾患（CHD）を有する乳幼児にパリエビズマブ15mg/kgを30日に1回計5回投与し、RSV入院を指標に、RSV予防効果をプラセボと比較し、併せて初回、4回目投与30日後の血清中パリエビズマブ濃度を測定した。 その結果、平均血清中濃度（平均±SD）は各々55.5±19.5、90.8±35.4μg/mLであった。
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
CHDを有する乳幼児を対象としたパリエビズマブのRSV予防効果－プラセボとの比較－ (2002年米国小児科学会発表抄録および総括報告書添付) (添付資料11)	臨床的に有意な血行動態の異常を有する24ヵ月齢以下の乳幼児1287例にパリエビズマブ(n=639)もしくはプラセボ(n=648)を30日に1回計5回投与し、RSV感染による入院を有効性の主要評価項目として比較検討し、併せて安全性について比較した。 試験期間中のRSV感染による入院はパリエビズマブで34例(5.3%)、プラセボで63例(9.7%)とパリエビズマブは有意にRSV感染による入院を45%減少させた。 安全性に関しては、プラセボ群と有意な差は見られず、安全であることが示唆された。 以上から、パリエビズマブは先天性心疾患児においても、有効で、安全であった。
その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入）	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
その他(現在までの安全性に関するデータ：PMSデータの要約) (添付資料12)	臨床試験開始時から2002年6月までに報告された有害事象について要約し、併せて、2003年1月7日までに審査センターに報告した症例の一覧表を示した。
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	先天性心疾患（CHD）は小児において1/100人の頻度で発症する発現頻度の高い先天奇形である。中等症～重症の児では、呼吸不全、肺うっ血、心不全症状などが強く、易感染性、低栄養状態になる。出生後に手術適応となる症例や幼児期に待機的手術を予定された症例の成長発育を観察する上で、感染症、気道感染の頻度が高い。この場合、心不全、呼吸不全は著しく増強し、致命的となることから、呼吸器感染症を防御する必要がある。

	RS ウイルスは乳幼児の呼吸器感染症に重要で頻度の高い起因ウイルスであり、CHD の児に対しては致命的になり、早期の対策が必要であると考えられる。 以上の点から、パリビズマブはこのような児の RS ウイルス感染症の予防に極めて重要な薬剤と考えられる。
開発が行われなかった理由	先天性心疾患児に対する適用は当初から計画されていた。しかしながら、海外でも早産児と慢性呼吸器疾患児に対する試験がまず行われ、先天性心疾患児に対する試験の実施は先の患児より遅れて実施された。したがって、海外での先天性心疾患の試験成績を勘案し、開発を開始する予定となっていたため、現在まで開発が行われなかった。
7. どのような開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	その根拠
適応外使用通知に則った申請	パリビズマブはハイリスクとされる乳幼児の RSV 感染による重篤な下気道疾患の発症抑制を目的としている。このハイリスクには早産児、慢性呼吸器疾患児、先天性心疾患児などが含まれる。米国では当初よりこれらのハイリスクの小児がすべて含まれている。今回はすでに承認されている早産児、慢性呼吸器疾患児に加え、ハイリスクとされる先天性心疾患児に拡大するもので、以前の国内での成績から海外のデータから有効性の推定が可能と判断された。したがって、当該試験データ、他の引用文献から先天性心疾患児に対する本剤の必要性が判定出来ると考えられる。