

審議結果報告書

平成 25 年 8 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] シナジス筋注用 50mg、同筋注用 100mg
 シナジス筋注液 50mg、同筋注液 100mg
[一般名] パリビズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] アッヴィ合同会社（申請時：アボット ジャパン株式会社）
[申請年月日] 平成 24 年 11 月 21 日

[審 議 結 果]

平成 25 年 7 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 4 年とすることとされた。

審査報告書

平成 25 年 7 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①シナジス筋注用 50mg、同筋注用 100mg ②シナジス筋注液 50mg、同筋注液 100mg
[一 般 名]	パリビズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	アッヴィ合同会社（申請時：アボット ジャパン株式会社）
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 21 日
[剤型・含量]	①1 バイアル中にパリビズマブ（遺伝子組換え）73mg 又は 122mg を含有する凍結乾燥製剤 ②1 バイアル中にパリビズマブ（遺伝子組換え）50mg 又は 100mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	（4）新効能医薬品
[特 記 事 項]	優先審査（平成 25 年 1 月 4 日付薬食審査発 0104 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 25 年 7 月 9 日

[販 売 名] ①シナジス筋注用 50mg、同筋注用 100mg
②シナジス筋注液 50mg、同筋注液 100mg
[一 般 名] パリビズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アッヴィ合同会社（申請時：アボット ジャパン株式会社）
[申請年月日] 平成 24 年 11 月 21 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 24 カ月齢以下の免疫不全児及びダウン症候群患児における有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、本剤以外には RS ウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症に対して有効な薬剤が存在しないことから、臨床的意義があると考え。ただし、本剤の投与経験は限定的であることから、製造販売後調査においてこれらの患者における有効性及び安全性情報等を引き続き収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・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 カ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 カ月齢以下の新生児および乳児
- ・過去 6 カ月以内に気管支肺異形成症（BPD）の治療を受けた 24 カ月齢以下の新生児、乳児および幼児
- ・24 カ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 カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児
- ・24 カ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児

（下線部追加）

[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。

審査報告 (1)

平成 25 年 5 月 21 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①シナジス筋注用 50mg、同筋注用 100mg
②シナジス筋注液 50mg、同筋注液 100mg
- [一 般 名] パリビズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者 名] アッヴィ合同会社（申請時：アボット ジャパン株式会社）
- [申請年月日] 平成 24 年 11 月 21 日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にパリビズマブ（遺伝子組換え）73mg 又は 122mg を含有する凍結乾燥製剤
②1 バイアル中にパリビズマブ（遺伝子組換え）50mg 又は 100mg を含有する注射剤
- [申請時効能・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 カ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 カ月齢以下の新生児および乳児
 - ・過去 6 カ月以内に気管支肺異形成症 (BPD) の治療を受けた 24 カ月齢以下の新生児、乳児および幼児
 - ・24 カ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 カ月齢以下の免疫不全（複合免疫不全症、抗体産生不全症、その他の免疫不全症、HIV 感染、臓器移植後、骨髄移植後、化学療法施行中、高用量副腎皮質ステロイド療法又は免疫抑制療法施行中等）を伴う新生児、乳児および幼児
 - ・継続する呼吸器症状を有したことの ある 24 カ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児
- （下線部追加）
- [申請時用法・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。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本申請は新効能に係るものであるため、「品質に関する資料」は提出されておらず、パリビズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の作用機序は既承認効能と同様と考えられることから、「非臨床に関する資料」についても提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

Respiratory Syncytial Virus（以下、「RSV」）は、2 歳以下の乳幼児が細気管支炎又は肺炎に罹患した場

合の主要な原因ウイルスの一つであり、1 歳までに半数以上、2 歳までにはほぼすべての乳幼児が RSV に感染する¹⁾。RSV 感染による細気管支炎の病態形成には、生体の細胞性免疫が深く関与しており、早産児や先天性心疾患（以下、「CHD」）患児、慢性肺疾患を有する小児等では重症化しやすいことが知られており、RSV 感染の重症化により無呼吸等の呼吸障害が起こった場合、酸素療法や人工呼吸管理等の対症療法以外に救命の手段がなく、死に至る場合もある²⁾。

本薬は、遺伝子組換え技術を用いて米国 MedImmune 社により開発された RSV に対するヒト化モノクローナル抗体（免疫グロブリン G1）であり、RSV が宿主細胞に感染する際に機能する F タンパクに特異的に結合することにより、RSV の 2 種類のサブタイプ（サブタイプ A 及びサブタイプ B）に対して中和活性を示し、ウイルス複製を抑制することで RSV による重篤な下気道疾患の発症を抑制する。

シナジス筋注製剤（以下、「本剤」）は、米国において実施された早産児及び気管支肺異形成症（以下、「BPD」）の治療を受けた児を対象とした臨床試験結果に基づき、「RSV 感染症のハイリスク児における RSV による重篤な下気道疾患の予防」を適応症として、1998 年に米国で最初に承認を取得し、2013 年 4 月現在、本剤は米国、欧州連合等、80 以上の国又は地域で承認されている。本邦では、早産児及び BPD の治療を受けた 24 カ月齢以下の患児に対する RSV 感染による重篤な下気道疾患の発症抑制の適応で 2002 年 1 月に承認され、24 カ月齢以下の血行動態に異常のある CHD の患児への適応が 2005 年 10 月に承認されている³⁾。

今般、日本小児リウマチ学会、日本小児血液学会及び日本小児がん学会より、免疫不全を伴う患児の効能追加に関する開発要望書が提出され、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、「医療上の必要性が高い」と評価され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 22 年 12 月 13 日付 医政研発 1213 第 1 号及び薬食審査発 1213 号第 1 号）により本剤の開発要請がなされた。これを受け、24 カ月齢以下の免疫不全児に加え、RSV 感染症の重症化リスクが高いと考えられる継続する呼吸器症状を有したことのあるダウン症候群患児を対象とした国内臨床試験が実施され、本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本剤の製造販売承認は、平成 25 年 4 月 1 日にアボット ジャパン株式会社の会社分割によりアッヴィ合同会社に承継されている。

2. 品質に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

なお、国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）における血清中本薬濃度の測定には、酵素免疫測定法（ELISA

¹⁾ Glezen WP et al, *Am J Dis Child*, 140: 543-546, 1986

²⁾ Navas L et al, *J Pediatr*, 121: 348-354, 1992

³⁾ 2012 年 8 月に注射液製剤であるシナジス筋注液 50mg 及び同筋注液 100mg が承認されており、今後、経過措置期間を経て当該製剤への切替えが予定されている。

法)⁴⁾による定量法が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、24 カ月齢以下の免疫不全を伴う患児を対象とした国内第Ⅲ相試験 1 試験 (M12-420 試験) が実施され、本薬の薬物動態について検討された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは、平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 24 カ月齢以下の免疫不全を伴う患児を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.3.2-1 : M12-420 試験<2011 年 8 月～2012 年 4 月>)

24 カ月齢以下の免疫不全⁵⁾を伴う患児 28 例⁶⁾を対象に、本薬 15mg/kg を 30 日間隔で筋肉内投与したときの投与開始 31 日目 (初回投与から 30 日後) 及び 121 日目 (4 回目投与から 30 日後) における血清中本薬濃度 (トラフ濃度) が検討された。結果は下表のとおりであり、各症例の血清中本薬濃度 (トラフ濃度) は、投与 121 日目に 29.8µg/mL の濃度を示した 1 例を除き、いずれの被験者及び測定時点においても 30µg/mL⁷⁾以上であった。

表 24 カ月齢以下の免疫不全を伴う患児における血清中本薬濃度 (トラフ濃度)

	投与開始から 31 日目		投与開始から 121 日目	
	例数	血清中濃度 (範囲) (µg/mL)	例数	血清中濃度 (範囲) (µg/mL)
全体	28	59.0 ± 12.9 [36.6, 84.1]	26	91.8 ± 40.6 [29.8, 181]
複合免疫不全症、抗体産生不全症、その他の免疫不全症	4	53.6 ± 16.8 [36.6, 76.0]	4	82.4 ± 38.2 [30.0, 119]
ダウン症候群	5	69.3 ± 9.70 [61.0, 79.9]	4	77.5 ± 34.3 [29.8, 110]
臓器移植後	8	48.0 ± 6.82 [37.7, 56.3]	7	64.9 ± 30.2 [37.3, 107]
骨髄移植後	4	58.7 ± 17.4 [46.2, 84.1]	4	117 ± 46.2 [81.1, 181]
免疫抑制を伴う化学療法施行中	5	61.6 ± 7.95 [51.8, 69.8]	5	107 ± 36.8 [75.3, 150]
高用量の副腎皮質ステロイド療法施行中	6	62.0 ± 8.03 [51.3, 74.5]	5	122 ± 28.2 [78.6, 152]
免疫抑制療法	11	51.2 ± 9.85 [37.7, 74.5]	10	73.7 ± 30.2 [37.3, 119]

重複例有。

なお、過去に実施された国内臨床試験において、早産児又は 24 カ月齢未満の BPD の治療を受けた患児における初回及び第 2 回目投与 30 日後の血清中本薬濃度 (トラフ濃度) は、それぞれ 50.5 ±

⁴⁾ 定量限界値 : 10µg/mL

⁵⁾ 以下のいずれかに該当し、治験責任医師又は治験分担医師により本薬の予防投与が必要と判断された新生児、乳児及び幼児

- ・複合免疫不全症 [重症複合型免疫不全症、X 連鎖性高免疫グロブリン M (以下、「IgM」) 症候群等、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 症候群等)、及びその他の免疫不全症 (Wiskott-Aldrich 症候群等)
- ・ヒト免疫不全ウイルス (HIV)
- ・ダウン症候群 (血行動態に異常のある CHD 合併例を除く)

[RSV 流行シーズン前に継続する呼吸器症状を訴えたことがある場合、あるいは気道感染症のために通院したことがある場合]

・臓器移植後

・骨髄移植後

・治験薬の投与開始時に免疫抑制を伴う化学療法施行中

・治験薬の投与開始時に高用量の副腎皮質ステロイド療法 [プレドニゾロン換算で 0.5mg/kg 隔日以上以上の用量。投与方法は問わないが、局所療法 (吸入剤、外用剤等) は除く] 施行中

・治験薬の投与開始時に免疫抑制療法 (アザチオプリン、メトトレキサート、ミゾリピン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムス、サイトカイン阻害剤) 施行中

⁶⁾ 複合免疫不全症、抗体産生不全症及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、免疫抑制を伴う化学療法施行中 5 例、高用量の副腎皮質ステロイド療法施行中 6 例及び免疫抑制療法 11 例 (重複あり)。対象とされていた HIV 感染児の登録はなかった。

男児 17 例及び女児 11 例に本剤が投与され、月齢及び体重は、それぞれ 14.2 ± 6.2 カ月及び 8.77 ± 1.83kg であった。

⁷⁾ ラットを用いて RSV 感染予防効果を検討した *in vivo* 薬理試験結果より、99%以上の RSV 抑制効果を示す血清中本薬濃度 (トラフ濃度) は、静脈内投与時で 30µg/mL 以上、筋肉内投与時で 17~21µg/mL 以上であると説明されており、血清中本薬濃度 (トラフ濃度) が 30µg/mL を達成した被験者における入院抑制効果が示されている [初回承認申請資料概要 (平成 14 年 1 月承認)]。

17.5 μ g/mL 及び 76.8 $\pm$ 17.6 μ g/mL⁸⁾ であり、血行動態に異常のある CHD を有する患児における初回及び第 4 回目投与 30 日後の血清中本薬濃度（トラフ濃度）は、それぞれ 57.2 $\pm$ 11.7 μ g/mL 及び 90.2 $\pm$ 23.7 μ g/mL⁹⁾ であったことから、国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）で得られた血清中本薬濃度（トラフ濃度）は既承認効能における血清中本薬濃度（トラフ濃度）と類似していたと申請者は説明している。

<審査の概略>

（1）薬物動態に影響を及ぼす因子について

機構は、国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）において、骨髄移植後、免疫抑制を伴う化学療法施行中及び高用量の副腎皮質ステロイド療法施行中の患児における投与 121 日目の血清中本薬濃度（トラフ濃度）が、その他の患児と比較して高値であったことから、その要因及び安全性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）において、骨髄移植後、免疫抑制を伴う化学療法施行中及び高用量の副腎皮質ステロイド療法施行中の患児のうち、投与 121 日後に血清中本薬濃度（トラフ濃度）が高値を示した患児 5 例とその他の患児の人口統計学的データ¹⁰⁾ 及び併用薬¹¹⁾ を比較した結果、高暴露を示した患児は低年齢で、体重も低値を示す傾向が認められた。

欧米で実施した複数の臨床試験成績を統合した母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析において、在胎年数、年齢、体重及び人種は血清中本薬濃度に影響を及ぼさないことが示唆されており¹²⁾、血清中本薬濃度（トラフ濃度）が高値を示した患児の個々の血清中本薬濃度は、CHD 児における血清中本薬濃度（トラフ濃度）の範囲 [44.8, 155.3] (μ g/mL) を大きく逸脱するものではなく、これらの患児において投与 121 日目の血清中本薬濃度（トラフ濃度）が高値を示した要因は、個体間のばらつきによる可能性が高いと考える。

また、本薬の血清中濃度と安全性について、国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）の投与 121 日目の血清中本薬濃度（26 例）と、有害事象及び副作用¹³⁾ の関連を検討したところ、本薬の暴露量の差異が安全性に重大な影響を及ぼすものではなかった。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）において、免疫不全を伴う患児における血清中本薬濃度（トラフ濃度）は、CHD を有する患児における血清中本薬濃度（トラフ濃度）のほぼ範囲内にあったものの、一部に高値を示す症例が存在する要因については、過去に実施された国内臨床試験成績においても、背景因子との関連が明らかではない暴露量の高い症例が認められていること¹⁴⁾、及び国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）において検討された例数が少ないことを踏まえると、個体間のばらつきであると判

⁸⁾ J-MED-99-002 試験 [早産児及び BPD の治療を受けた患児を対象とした本剤の使用に関する初回承認申請資料概要 (平成 14 年 1 月承認) 参照]

⁹⁾ MED493-301/M03-637 試験 [24 カ月齢以下の血行動態に異常のある CHD 患児を対象とした本剤の使用に関する承認申請資料概要 (平成 17 年 10 月承認) 参照]

¹⁰⁾ 性別 (男性、女性)、年齢 (月齢)、在胎週数、出生児体重、体重、身長及びリンパ球数 (ベースライン、投与 121 日目)

¹¹⁾ 免疫抑制を伴う化学療法、副腎皮質ステロイド療法及び免疫抑制療法

¹²⁾ Robbie GJ et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 56(9): 4927-4936, 2012

¹³⁾ 「関連あり」、「多分関連あり」、「多分関連なし」及び「関連なし」のうち、「関連なし」以外の有害事象

¹⁴⁾ 初回承認申請時 審査報告書 (平成 13 年 11 月 6 日付 衛研発第 3738 号) 及び 24 カ月齢以下の血行動態に異常のある CHD 患児に対する投与申請時 審査報告書 (平成 17 年 10 月 12 日付)

断することは困難であり、現時点で明確にはなっていないものとする。

以上より、国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）及び既承認適応を対象とした臨床試験成績を踏まえると、本薬の暴露量の差異が安全性に重大な影響を及ぼすものではないと考えられるものの、国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）における検討例数は少なく、十分な情報は得られていないことから、免疫不全又はダウン症候群の患児における本剤投与時の安全性については、製造販売後に引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。

（iii）有効性及び安全性試験の概要

＜提出された資料の概要＞

本申請に際し、評価資料として、24 カ月齢以下の免疫不全を伴う患児を対象とした国内第Ⅲ相試験 1 試験（M12-420 試験）の成績が提出された。

（1）24 カ月齢以下の免疫不全を伴う患児を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1：M12-420 試験＜2011 年 8 月～2012 年 4 月＞）

24 カ月齢以下の免疫不全⁵⁾を伴う患児を対象に、本剤を RSV 感染流行期間に予防的に投与したときの薬物動態、有効性及び安全性の検討を目的として、非盲検非対照試験が国内 6 施設で実施された〔薬物動態については、「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照〕。

用法・用量は、本剤 15mg/kg を 30 日間隔で筋肉内投与することと設定され、投与回数は RSV 感染流行期間（2011 年 9 月～2012 年 3 月）に少なくとも 4 回（最高 7 回）と設定された¹⁵⁾。

総投与症例数 28 例⁶⁾ 全例が FAS（Full Analysis Set）及び安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団であった。

有効性の主要評価項目である治験薬投与開始から最終投与 30 日後までの間に RSV 感染¹⁶⁾による入院を必要とした被験者の割合は、0%（0/28 例）であった。

安全性について、有害事象は 96.4%（27/28 例）に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、上気道感染 10 例、胃腸炎及び湿疹各 9 例、インフルエンザ 6 例、低 γ グロブリン血症、鼻咽頭炎、おむつ皮膚炎及び発疹各 5 例、貧血、血小板減少症、肝機能異常、気管支炎及び皮脂欠乏性湿疹各 4 例、白血球減少症、下痢、発熱、咽頭炎及び乳児湿疹各 3 例、結膜炎、腸炎、膀胱炎、中耳炎、C-反応性タンパク増加、低アルブミン血症、鼻漏及び接触性皮膚炎各 2 例（重複含む）であった。

副作用¹³⁾は、25.0%（7/28 例）に認められ、2 例以上に認められた副作用は鼻咽頭炎 2 例であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 7 例〔胃腸炎 3 例、気管支炎 2 例、十二指腸狭窄、腸炎、消化管穿孔、感染性クループ、感染性腹膜炎、肺炎、細菌性肺炎及び脳症各 1 例（重複含む）〕に認められたが、脳症以外の事象は治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。脳症については、治験薬との因果関係は否定されず、転帰は治験終了時まで未回復であった（本事象は投与中止に至った有害事象としても集計されている）¹⁷⁾。

なお、RSV 感染が疑われた有害事象が 8 例に認められ、3 例（気管支炎、肺炎及び感染性クループ

¹⁵⁾ 本剤の投与回数は、2 回 1 例（3.6%）、4 回 2 例（7.1%）、5 回 3 例（10.7%）、6 回 6 例（21.4%）及び 7 回 16 例（57.1%）であった。

¹⁶⁾ RSV 感染が疑われる症状が認められ、入院となった被験者又は RSV 感染以外の理由で入院しており、RSV 感染が疑われる症状が認められた被験者に実施された RSV 抗原検出検査の結果、陽性と判定された患児。

¹⁷⁾ 被験者背景として、臓器移植後、高用量の副腎皮質ステロイド療法施行中及び免疫抑制療法施行中に該当しており、本剤投与開始 104 日目に脳症を発症した。ウイルス感染や他の薬剤、他の疾患によるものと考えられたため、治験責任医師より治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判断された。

/細菌性肺炎各1例)が入院に至ったものの、いずれもRSV抗原検査は陰性であり、RSV感染による下気道疾患の重症化の処置として汎用される酸素吸入、人工換気等の管理を受けることなく、治療薬の投与により回復したことから、患児の臨床像を基にRSV感染による重篤な下気道疾患とは判断されなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床データパッケージについて

申請者は、本申請における臨床データパッケージについて、以下のとおり説明した。

本申請において、本剤の有効性及び安全性の評価に用いる臨床データパッケージは、24カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児を対象¹⁸⁾とした国内第Ⅲ相試験(M12-420試験)成績を評価資料とし、本邦における本剤の製造販売後の安全性情報を参考資料として構成した。

国内第Ⅲ相試験(M12-420試験)においては、対象となる疾患の患児数について、国内での疫学調査結果は存在しなかったが、極めて少ないと考えられたこと、患児の状態を考慮するとプラセボを対照とした二重盲検比較試験の実施は倫理的に困難であり、RSV感染による重篤な下気道疾患の発症に対する適切な対照薬は存在しないことを踏まえ、対照群を設定せず、非盲検下で本剤の有効性及び安全性を検討することとした。

なお、国内第Ⅲ相試験(M12-420試験)における対象被験者の血清中本薬濃度(トラフ濃度)と、早産児とBPDの治療を受けた患児及び血行動態に異常のあるCHD児における血清中本薬濃度(トラフ濃度)を比較することで、有効性を補足できるものと考えた。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験(M12-420試験)デザインについて、RSV感染が重症化した場合には死に至ることもあるため、プラセボを対照とした比較試験の実施が困難であることは理解可能と考える。また、対象となる患児が限られていることから、本剤の免疫不全児に対する有効性を統計学的に検討することが困難であるため、対象患児における血清中本薬濃度(トラフ濃度)⁷⁾を用いて本剤の有効性を補足することは受け入れ可能と考える。

安全性については、国内第Ⅲ相試験(M12-420試験)における安全性情報が限られていることから、既承認効能における製造販売後における安全性情報を併せて確認することも重要と考える。

以上より、申請者の提出した臨床データパッケージを用いて本剤の有効性及び安全性の評価を行うことは了承できるものと判断した。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

(2) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、RSV感染症に伴う重症化リスクを踏まえた上で、申請された対象疾患の患児に対して本剤を投与することの臨床的意義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

RSVは、2歳以下の乳幼児が細気管支炎又は肺炎に罹患した場合の主要な原因ウイルスの一つであ

¹⁸⁾ 国内第Ⅲ相試験(M12-420試験)では、ダウン症候群についても血行動態に異常のあるCHD合併例を除いて、RSV流行シーズン前に、継続する呼吸器症状を訴えたことがある場合や気道感染症のために通院したことがある場合は投与対象とした。

り、1歳までに半数以上、2歳までにほぼすべての乳幼児がRSVに感染する。RSV感染症が重症化した場合には無呼吸等の呼吸障害が進行するが、酸素療法や人工呼吸管理等の対症療法以外に救命の手段がなく、死に至る場合もある²⁾。

RSV感染症に伴う重症化リスクについて、RSV感染による細気管支炎の病態形成には生体の免疫反応、特に細胞性免疫が関与していることが明らかにされており、早産、BPD及びCHD等の背景因子を有する患児ではRSV感染症が重症化しやすいとされている¹⁾。原発性及び続発性の免疫不全を伴う患児について、免疫機能の状態は疾患によって様々であるが、体液性免疫能と細胞性免疫能の両方、又は一方が欠如することによって感染に対する防御機構が減弱しており、RSV感染において重症化することが報告されている^{2), 19), 20)}。

また、ダウン症候群についても免疫系の障害と関連しており、呼吸器感染の多発とそれによる死亡が多いことが報告されている^{21), 22)}。ことに加え、気道軟化症や肺低形成等の器質的なリスク因子も存在すると考えられる。

これらの重症化リスクを有する患児に対して本剤を投与することの意義について、米国では、RSV感染症の重症化予防の観点から、一部の州において免疫不全を伴う患児に対する本剤投与の保険償還が認められており、The Committee on Infectious Disease of the American Academy of Pediatricsによる報告では、「重度の免疫不全（例えば、重症複合免疫不全症及び進行性の後天性免疫不全症候群）の乳幼児には予防投与が有益と考えられる。」と述べられている²³⁾。

本邦では、重篤なRSV感染症で入院となった4歳未満の小児1,115例（基礎疾患あり756例、基礎疾患なし359例）を対象とした全国調査において、免疫不全を伴う小児12例（白血病、固形がん及び原発性免疫不全症候群各3例、肝・腎以外の臓器移植1例及びその他2例）及びダウン症候群（CHDを除く）の小児57例が含まれていた。死亡した16例（基礎疾患あり11/756例、基礎疾患なし5/359例）のうち、免疫不全を伴う小児及びダウン症候群（CHDを除く）の小児は各2例に認められ、免疫不全を伴う小児では呼吸器障害以外の基礎疾患を有する小児に比べてRSV感染による死亡又は重篤な後遺症発現のリスクは、2.8～3.4倍高かったと報告されており²⁴⁾、免疫不全を伴う小児に対して本剤の積極的投与を検討すべきであると結論づけている。

以上より、申請された対象疾患の患児は、RSV感染症の発症に対する防御機構が減弱しているため、RSV感染症の重症化リスクを有しているものと考ええる。本剤は、RSVに対して中和活性を有するモノクローナル抗体であり、免疫不全児に対して本剤を予防的に投与することでRSV感染による重篤な下気道疾患の発症を抑制することが期待されることから、本剤投与の医療上の必要性が高いものと考ええる。

機構は、以下のように考える。

免疫不全児に対する本剤を用いたRSV感染症の重症化抑制の臨床的意義について、申請者の説明を了承した。また、ダウン症候群についても免疫不全を伴う患児に対して本剤を投与する意義があることに加え、肺・気道の低形成又は異形成を伴う患児もRSV感染による細気管支炎が重症化するこ

¹⁹⁾ Hall CB et al, *N Engl J Med*, 315: 77-81, 1986

²⁰⁾ Madhi SA et al, *J Pediatr*, 137: 78-84, 2000

²¹⁾ Bloemers BL et al, *Pediatrics*, 120(4): e1076-e1081, 2007

²²⁾ 早川 浩, *小児医学*, 22: 529-542, 1989

²³⁾ Pickering LK et al, *Red Book 28th ed*, 560-569, 2009

²⁴⁾ Mori M et al, *J Infect Chemother*, 17: 254-263, 2011

とが懸念されることから、本剤投与の意義はあると考える。ただし、必ずしもすべてのダウン症候群患児において、RSV 感染症が重症化する懸念があるとは考えられないことから、ダウン症候群の患児については、本剤の投与対象となる患児を適切に選択することが重要と考える。なお、本剤の投与対象については「(5) 効能・効果について」の項で議論することとしたい。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 有効性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）における本剤の有効性について、以下のように説明した。

24 カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児¹⁸⁾を対象に実施した国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）において、RSV 感染流行期間に本剤が予防的に投与された 28 例のうち、有効性の主要評価項目である治験薬投与開始から最終投与 30 日後までの間に RSV 感染に関連して入院した症例の割合は 0% (0/28 例) であった [「<提出された資料の概略> (1) 24 カ月齢以下の免疫不全を伴う患児を対象とした国内第Ⅲ相試験」の項参照]。また、副次評価項目である同期間内の酸素吸入、人工換気、膜型人工肺、持続的気道陽圧法、他の人工呼吸補助又は ICU での管理を必要とした症例も認められなかった。

血清中本薬濃度（トラフ濃度）の検討では、本剤初回投与から 30 日後で 28/28 例（100%）、4 回目投与から 30 日後で 25/26 例（96.2%）で 30µg/mL の血清中本薬濃度（トラフ濃度）⁷⁾を達成しており、早産児又は BPD の治療を受けた患児及び血行動態に異常のある CHD 児における初回投与から 30 日後の血清中本薬濃度（トラフ濃度）並びに血行動態に異常のある CHD の小児における 4 回目投与から 30 日後の血清中本薬濃度（トラフ濃度）とほぼ同様であったことから [「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 24 カ月齢以下の免疫不全を伴う患児を対象とした国内第Ⅲ相試験」の項参照]、既承認効能と同様の有効性が期待できるものとする。

以上より、24 カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の RSV に対する中和活性は、モノクローナル抗体としての本質的な作用によるものであり、宿主の免疫状態を含む原疾患の状態により RSV に対する中和作用が大きく影響を受けることはないと考えられるため、RSV の複製を抑制できる濃度（30µg/mL）と同程度の血清中本薬濃度が得られれば、個々の患児における原疾患の状態が異なっても RSV 感染症の重症化抑制効果は期待できると考える。また、血清中本薬濃度（トラフ濃度）が 30µg/mL 以上であれば、RSV 感染症の重症化抑制効果は同程度（RSV 感染による入院率が約 50%低下）であることも報告されており^{25), 26)}、血清中本薬濃度（トラフ濃度）が 30µg/mL 以上であることは本剤の有効性を推察する指標になると考える。

以上より、国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）では、RSV 感染に関連する入院患児は認められなかったこと、血清中本薬濃度（トラフ濃度）が早産児又は BPD の治療を受けた患児及び血行動態に異常のある CHD 児とほぼ同様であったと考えられ、1 例で本薬の血清中濃度が 30µg/mL 未満であったが、

²⁵⁾ The IMpact-RSV Study Group, *Pediatrics*, 102: 531-537, 1998

²⁶⁾ Feltes TF et al, *J Pediatr*, 143: 532-540, 2003

当該症例の濃度は 29.8µg/mL であり、著しく低下していなかったことを踏まえると、本剤の RSV 感染に伴う重篤な下気道疾患の発症抑制作用は期待できると考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 安全性について

機構は、24 カ月齢以下の免疫不全⁵⁾を伴う患児に対する本剤の安全性について、以下の検討を行ったところ、認められた事象は既承認効能で認められた事象とほぼ同様であり、特段の問題はないと考える。なお、検討された症例数は限られており、本剤との因果関係は明らかではないものの重篤な有害事象が認められていること、既承認疾患での製造販売後情報においても、本剤との因果関係は不明ではあるが、死亡を含む重篤な事象が報告されていること及び国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）及び過去の臨床試験において本薬の暴露が高くなる症例が一部認められていることから、製造販売後調査において免疫不全の個々の疾患に対する安全性情報を収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

1) 臨床試験成績

申請者は、国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）における本剤の安全性について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）において、有害事象は 96.4%（27/28 例）に認められ、副作用¹³⁾は、25.0%（7/28 例）に認められた。重篤な有害事象は、25.0%（7/28 例）に認められたが、脳症の 1 件を除き治験薬との因果関係が否定されており、転帰は回復であった「＜提出された資料の概略＞（1）24 カ月齢以下の免疫不全を伴う患児を対象とした国内第Ⅲ相試験」の項参照】。

また、国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）及び既承認効能取得時に実施した臨床試験〔血行動態に異常のある CHD 児を対象とした臨床試験（MED493-301/M03-637 試験）及び早産時又は BPD の治療を受けた患児を対象とした臨床試験（J-Med-99-002 試験）〕における主な有害事象及び副作用¹³⁾は下表のとおりであった。

表 いずれかの試験で10%以上の発現が認められた有害事象

事象名	免疫不全 (国内第Ⅲ相試験)	CHD	早産時又は BPD ^{a)}
例数	28	71	31
全体	27 (96.4)	65 (91.6)	21 (67.7)
貧血	4 (14.3)	0	0
気管支炎	4 (14.3)	18 (25.4)	0
咳嗽 (又は咳)	0	10 (14.1)	5 (16.1)
おむつ皮膚炎	5 (17.9)	1 (1.4)	0
下痢	3 (10.7)	14 (19.7)	2 (6.5)
湿疹	9 (32.1)	13 (18.3)	2 (6.5)
皮脂欠乏性湿疹	4 (14.3)	1 (1.4)	0
乳児湿疹	3 (10.7)	0	0
胃腸炎	9 (32.1)	10 (14.1)	1 (3.2)
肝機能異常	4 (14.3)	1 (1.4)	0
ヒトヘルペスウイルス 6 感染	0	11 (15.5)	0
低γグロブリン血症	5 (17.9)	0	0
インフルエンザ	6 (21.4)	6 (8.5)	0
白血球減少症	3 (10.7)	0	0
鼻咽頭炎	5 (17.9)	16 (22.5)	0
咽頭炎	3 (10.7)	10 (14.1)	0
発熱	3 (10.7)	16 (22.5)	6 (19.4)
発疹	5 (17.9)	9 (12.7)	2 (6.5)
鼻漏	2 (7.1)	10 (14.1)	0
血小板減少症	4 (14.3)	0	0
上気道感染	10 (35.7)	0	0
上気道の炎症	0	26 (36.6)	0
嘔吐	0	8 (11.3)	2 (6.5)

例数 (%)

a) J-Med-99-002 試験では、有害事象は医薬品副作用用語集 1996 でコーディング

表 いずれかの試験で2例以上の発現が認められた副作用

事象名	免疫不全 (国内第Ⅲ相試験)	CHD	早産時又は BPD ^{a)}
例数	28	71	31
全体	7 (25.0)	13 (18.3)	0
咳嗽 (又は咳)	0	3 (4.2)	0
注射部位紅斑	0	3 (4.2)	0
鼻咽頭炎	2 (7.1)	0	0
発熱	0	2 (2.8)	0
発疹	1 (3.6)	2 (2.8)	0
鼻漏	0	3 (4.2)	0
嘔吐	0	2 (2.8)	0

例数 (%)

a) J-Med-99-002 試験では、有害事象は医薬品副作用用語集 1996 でコーディング

免疫不全を伴う患児を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M12-420 試験) において、発現率が高い有害事象が認められたものの、白血球減少症等の免疫異常に伴う事象や免疫不全の有無にかかわらず、新生児、乳児及び幼児で一般的に認められる事象と考えられた。また、免疫不全を伴う患児を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M12-420 試験) では上気道感染が 35.7% (10/28 例) に認められたが、血行動態に異常のある CHD 児を対象とした臨床試験 (MED493-301/M03-637 試験) では上気道の炎症が 36.6% (26/71 例) に認められており、上気道の炎症が認められた被験者の約半数は、治験医師のコメントから細菌感染症によるものである可能性が示唆された。また、副作用での比較では、試験間で発現率に差が認められたものの、多くは免疫不全の有無に関わらず、新生児、乳児及び幼児で一般的に認められる事象であり、臨床的に重大な差異は認められていないと考えた。

以上より、免疫不全を伴う患児に特有の安全性上の懸念はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、免疫不全を伴う患児を対象とした国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）での検討された症例数は極めて限られており、製造販売後調査で引き続き本薬の安全性を検討することが必要と考える。

2) 製造販売後の安全性データ

申請者は、既承認効能における製造販売後の本剤の安全性の概要について、以下のように説明している。

本邦における使用成績調査（調査期間：平成 14 年 8 月～平成 17 年 10 月）²⁷⁾、特定使用成績調査（調査期間：平成 17 年 11 月～平成 19 年 10 月）²⁸⁾、最新の定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR、調査期間：2008 年 11 月～2011 年 6 月）の結果は以下のとおりであり、国内臨床試験と比較しても未知の事象は認められず、対応の必要となる新たな安全性の問題点は認められていない。

早産時及び BPD の治療を受けた児を対象とした使用成績調査（平成 14 年 8 月～平成 17 年 10 月）における副作用発現率は、1.8%（8/440 例）であり、発現事象は、上気道の炎症 3 例、気管支炎 2 例、胃腸炎、百日咳及びウイルス性気管支炎各 1 例であった。重篤な副作用は、ウイルス性気管支炎 1 例であった。

24 カ月齢以下の血行動態に異常のある CHD 児を対象とした特定使用成績調査（平成 17 年 11 月～平成 19 年 10 月）における副作用発現率は、8.5%（11/130 例）であり、発現事象は、気管支炎 6 例、上気道の炎症 4 例、腸炎 2 例、結膜炎、皮膚真菌感染、胃腸炎、ロタウイルス胃腸炎、RSV 感染、ウイルス性腸炎、咳嗽、鼻漏及び湿疹各 1 例（重複含む）であった。重篤な副作用は、気管支炎 3 例、ロタウイルス胃腸炎及び RSV 感染各 1 例であった。なお、特定使用成績調査として本薬に対する RSV 感受性検査を実施²⁹⁾したところ、地域特性、シーズン特性及び反応性の低下は認められなかった。

再審査期間中（2002 年 1 月 17 日～2010 年 1 月 16 日）に報告された重篤な副作用は 51 例 76 件であった。重篤な未知の副作用は 42 例 45 件に認められ、主な事象は喘息 6 件、気管支炎 5 件、特発性血小板減少症及び無呼吸発作各 4 件等であった。また、再審査期間終了後（2010 年 1 月 17 日～2012 年 4 月 30 日）における重篤な副作用は 10 例 22 件に認められ、重篤な未知の副作用は呼吸停止 2 例 2 件、意識変容状態 1 例 2 件、細気管支炎、無胆汁色素尿性黄疸、痙攣、突然死、乳児突然死症候群及び死亡各 1 例 1 件であったが、再審査期間中とほぼ同様であった。

PSUR（2010 年 1 月～2012 年 4 月）では、推定約 715,000 回の治療（約 3,039,000 回投与）が行われた（3 つの臨床試験を含む）。医学的に報告された 2021 件、消費者から報告された 1400 件の事象うち、アナフィラキシー及び死亡の報告について安全性を評価し、アナフィラキシーについては企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）に追加し、本邦の添付文書においてアナフィラキシーが発現した場合は投与を中止するよう注意喚起を行っている。死亡については、本剤投与との関連を示唆する要因は認められなかった。また、稀に報告される副作用として、痙攣及び血小板数減少を CCDS に追加し、本邦の添付文書でも注意喚起している。なお、潜在的な安全性シグナルとして同定した意識消失については、引き続き検討することとした。

²⁷⁾ 早産児及び BPD 児を対象として安全性解析対象 440 例が収集された。

²⁸⁾ CHD 患児を対象として安全性解析対象 130 例が収集された。

²⁹⁾ 1 年目シーズン：平成 15 年～平成 16 年、2 年目シーズン：平成 16 年～平成 17 年及び 3 年目シーズン：平成 17 年～平成 18 年において、計 45 株が収集され、38 株が評価対象株数とされた。

機構は、既承認効能における本剤製造販売後の安全性情報において、安全性上の特段の問題は生じていないことを確認した。なお、PSUR において検討されている事項については、今後も引き続き検討し必要に応じて、臨床現場に適切に情報提供することが必要と考える。

(5) 効能・効果について

機構は、ダウン症候群についてどのような患児が本剤の投与対象と考えられるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）において、小児科専門医の意見を参考に「RSV 流行のシーズン前に、継続する呼吸器症状を訴えた場合、あるいは気道感染症のために通院した事がある場合」をダウン症候群の患児に関する組み入れ基準として設定した。その結果、国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）において組み入れられたダウン症候群患児 5 例の患者背景は下表のとおりであり、いずれも治験開始前に感染症の既往及びリンパ球数の減少が認められ、免疫機能が低下していることが示唆された。

表 ダウン症候群の患者背景 (5 例)

月齢	治験開始前の呼吸器症状・気道感染病歴	リンパ球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (基準値 ^{a)})	合併症
11	アデノウイルス感染	2.618 (4.0-13.5)	中耳炎
11	RS ウイルス肺炎	3.266 (4.0-13.5)	十二指腸狭窄
14	感冒	1.646 (4.0-10.5)	なし
17	急性上気道感染	2.625 (4.0-10.5)	なし
18	感冒	2.808 (4.0-10.5)	なし

a) 小児臨床検査ガイド 2006

本剤投与の臨床的意義は、RSV 感染症の重症化リスクを有する患児における重症化抑制であり、ダウン症候群は、多様な臨床像をもち、重症化のリスク因子は症例ごとに異なることから、対象となる患者を適切に選択することは重要であると考え。ダウン症候群患児で RSV 感染症の重症化のリスク因子として、生理解剖学的な異常（気道軟化症、肺低形成、肺異形成及び胃食道逆流症）、自然免疫系の異常（貪食細胞の機能低下及び NK 細胞数の低下）、獲得免疫系の異常（リンパ球数減少、胸腺の異常、IgG2 及び IgA の減少）、サイトカイン産生異常等が考えられ、現在、小児科専門医において、患者選択に関する具体的な使用指針の作成が検討されている。

機構は、以下のように考える。

免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児への適応について、免疫不全の各疾患別の例数は限られており、疾患ごとの有効性を検討することは困難であるが、国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）では、RSV 感染による入院は認められておらず、既承認効能の患児と同様の血清中本薬濃度（トラフ濃度）が得られていたことから、有効性は期待できるものと考え。なお、以下の点から、本剤の投与対象となる免疫不全児において、個々の疾患名を規定することの妥当性は乏しいと考えることから、効能・効果において記載することは適切ではないと考える。

- 免疫不全の病因は多様であるものの、免疫不全を呈する患児における RSV 感染に伴う重篤な下気道疾患の発症は、原疾患によるものではなく、免疫不全状態と関連していると考えられること
- 免疫不全症の患児は極めて少ないことから、個々の疾患ごとに有効性を検討することは困難であること

- 本薬の RSV に対する中和活性は、モノクローナル抗体としての本質的な作用によるものであり、宿主の免疫不全の病因によって RSV に対する中和作用が大きく影響を受けることはないと考えられること
- 国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）から、疾患により本薬の血清中濃度に大きな差異は認められておらず、既承認効能を対象とした臨床試験と同様の血清中濃度が維持される可能性は高いと考えられること

ダウン症候群の新生児、乳児及び幼児への適応について、ダウン症候群における RSV 感染症の重症化のリスク因子として、血行動態に異常をきたす CHD 以外に胸腺発達の異常、2 歳以下でのリンパ球数減少等の免疫異常³⁰⁾、肺高血圧³¹⁾、無呼吸をきたす上気道の解剖学的異常³²⁾、³³⁾、及び肺機能低下³⁴⁾ 等も報告されており、RSV 感染によって細気管支炎が誘発され、重症化することが懸念されることから、本剤投与の意義はあると考える。ただし、必ずしもすべてのダウン症候群患児で RSV 感染症の重症化の懸念があるとは考えられないこと、及びダウン症候群の RSV 感染症の重症化のリスク因子については、十分に検討されていないため²¹⁾、国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）において投与対象とされた「継続する呼吸器症状を有したことのダウン症候群」のように、呼吸器症状を呈する等により RSV 感染症が重症化する可能性がある患児に本剤を用いることは可能と考える。また、重症化リスクを有するダウン症候群患児であっても、早期乳児期においては、RSV の流行期開始時点では「継続する呼吸器症状」の経験はない場合も考えられるが、先天的な気道系の解剖学的異常の合併が診断されている児等の潜在的に重症化リスクを有する児に対しては本剤を投与する意義はあるものとする。

いずれの投与対象についても、医療現場における RSV 感染症の重症化リスクの判断が必要であることから、本剤の適正使用のためのガイドライン等を作成し、本剤投与が推奨される患者の情報を医療現場に提供する必要があると考える。また、製造販売後の情報収集等を通し、ダウン症候群患児における RSV 感染症の重症化のリスク因子について、引き続き検討するとともに、得られた情報については、医療現場に適宜情報提供することが必要と考える。

以上を踏まえ、本剤の効能・効果として、以下のとおり設定することが適切であると判断した。

【効能・効果】

下記の新生児、乳児及び幼児における 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 カ月齢以下の新生児及び乳児
- ・ 在胎期間 29～35 週の早産で、6 カ月齢以下の新生児及び乳児
- ・ 過去 6 カ月以内に気管支肺異形成症（BPD）の治療を受けた 24 カ月齢以下の新生児、乳児及び幼児
- ・ 24 カ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、乳児及び幼児

³⁰⁾ de Hingh YC et al, *J Pediatr*, 147: 744-747, 2005

³¹⁾ Shah PS et al, *J Perinat Med*, 32: 168-170, 2004

³²⁾ Marcus CL et al, *Pediatrics*, 88: 132-139, 1991

³³⁾ Uong EC et al, *Am J Respir Crit Care Med*, 163: 731-736, 2001

³⁴⁾ Stein RT et al, *Lancet*, 361: 1281-1289, 2003

- ・ 24 カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児
 - ・ 24 カ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児及び幼児
- (下線部追加)

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 製造販売後調査について

申請者は、本申請の製造販売後の特定使用成績調査について、以下のように計画している。

- 調査の目的：免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児における以下の検討
 - ① 未知の副作用
 - ② 使用実態下における副作用の発生状況
 - ③ 安全性及び有効性等に影響を与えられとされる因子の探索
 - ④ 重点調査項目としてショック、アナフィラキシー様症状及び筋拘縮発現の有無
- 調査の対象：RS ウイルス感染流行初期において 24 カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児（ダウン症候群患児を含む）
- 調査予定症例数：250 例（125 例/年）
- 疾患別の年間予定症例数³⁵⁾は、原発性免疫不全症候群（複合型免疫不全症又は抗体産生不全症）14～16 例、ダウン症候群（CHD 合併例を除く）45～53 例、臓器移植後又は骨髄移植後 21～25 例、高用量ステロイド療法施行中 30～35 例及び免疫抑制療法施行中 15～18 例
- 調査予定期間：2 年間（2 シーズン）
- 調査を行う事項等：患者背景、RSV 抗原検査、入院、人工呼吸補助の有無及び内容、本剤の投与状況、併用薬剤及び有害事象

また、全国の主要病院を対象とした 2012-2013 シーズン以前の RSV 感染状況について、レトロスペクティブな疫学調査を計画しており、免疫不全児を「原発性免疫不全」、「ダウン症候群」、「臓器移植後」、「血液・腫瘍」及び「腎臓・リウマチ・膠原病」の 5 つの主要疾患領域に分けることで、本剤未投与の免疫不全児における RSV 感染症の発現頻度及び重症化率等を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

全国の主要病院を対象としたレトロスペクティブ調査が予定されているものの、本邦における免疫不全児における RSV 感染症の発現頻度及び重症化率等が現状では明らかでないこと、及び国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）の症例数が限られており、個々の疾患ごとに有効性及び安全性の検討が十分ではないことを踏まえると、以下の内容も含めて製造販売後調査を実施し、本剤の有効性及び安全性について引き続き検討する必要があると考える。

- 国内第Ⅲ相試験（M12-420 試験）に組み入れられなかった免疫不全症の患児に対する本剤の有効性及び安全性
- 原疾患の治療による入院と外来における RSV 感染リスクの異同

³⁵⁾ HIV 感染症患児も調査対象として設定されている。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、治験依頼者において、治験薬概要書が適切に作成されていなかった事例及び実施医療機関に対する重篤な副作用等に係る定期報告の遅延が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の 24 カ月齢以下の免疫不全児及びダウン症候群患児における有効性は期待でき、安全性は、許容可能と考える。また、本剤以外には RSV 感染による重篤な下気道疾患の発症に対して有効な薬剤が存在しないことから、臨床的意義があると考ええる。ただし、免疫不全児及びダウン症候群患児における RSV 感染に伴う重症化リスクの判断は慎重に行う必要があると考えることから、本剤の適正使用については、医療現場に十分周知する必要があると考える。また、本剤の投与経験は極めて限定的であることから、製造販売後調査においてこれらの患者における有効性及び安全性情報等を引き続き収集する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 7 月 8 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①シナジス筋注用 50mg、同筋注用 100mg
②シナジス筋注液 50mg、同筋注液 100mg
- [一 般 名] パリビズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] アッヴィ合同会社（申請時：アボット ジャパン株式会社）
- [申請年月日] 平成 24 年 11 月 21 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 効能・効果について

本申請の効能・効果に対する機構の判断について（「審査報告 (1)」、4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (5) 効能・効果について」の項参照）、専門委員から以下のような意見が述べられた。

- 免疫不全児（特に原発性免疫不全児）における月齢制限の設定について、その必要性は理解できるものの、月齢に伴う RSV 感染症の重症化リスクを踏まえた設定根拠の説明が必要と考える。
- 免疫不全児に対する投与について、続発性免疫不全児に対する投与規定を設定する必要があると考える。
- ダウン症候群患児への適応について、適正使用が重要との判断は理解するものの、ダウン症候群患児の中で重症化リスクの高い児を規定することは困難であるため、実際の臨床現場で投与に制限がかかるような規定を設定すべきではないと考える。
- RSV 感染症の重症化リスクが低い患児への本剤の投与は適正使用の観点から望ましくない。必ずしもすべてのダウン症候群患児において RSV 感染症が重症化する懸念はなく、本剤投与の判断はより慎重に行う旨を添付文書上で注意喚起する必要があると考える。

機構は、専門委員からの意見に対して以下のように説明した。

免疫不全児に対する月齢制限について、特に原発性免疫不全の場合、免疫機能の低下は年齢にかかわらず、24 カ月齢以降も重症化する可能性は完全に否定できないと考える。一方で、以下の点から既承認効能と同様に一定の年齢制限が必要であると判断した。

- BPD、CHD、及び早産以外の高リスク因子³⁶⁾を有する群では、低リスク群（高リスク因子のない患儿）に比べてRSV感染による1000患儿あたりの1年間の入院回数は多く、0～6カ月齢未満、6～12カ月齢未満、12～24カ月齢未満及び24～36カ月齢未満で層別した入院回数は、それぞれ122.3、55.2、24.1及び6.8との報告がされており³⁷⁾、接種年齢が24カ月齢以下で承認されているCHD児（それぞれ120.8、63.5、18.2、4.8）とほぼ同様であったこと、重症化には呼吸器系の未発達が関与していることを踏まえると、24カ月齢を超える患儿に積極的に投与を推奨できるエビデンスは現時点で得られていないこと
- 軽度のRSV感染を含めて考慮した場合においても、年齢がRSVの感染に最も関連することは広く受け入れられており、RSV罹患率が基礎疾患により大きく変わるとのエビデンスも乏しいこと

また、本剤の投与が必要な患儿に投与できないような過度の制限を効能・効果として定めることは不適切と考えるが、RSV感染症の重症化リスクを踏まえ、個々の症例ごとに本剤の適用を判断することは本申請の対象疾患に限らず重要である。したがって、添付文書における＜効能・効果に関連する使用上の注意＞において、ガイドライン等を参考に症例ごとに本剤の適用を考慮する旨の注意喚起を行うことが適切と考える。

以上の機構の見解について、専門委員は了解した。

また、専門委員からの意見を踏まえ、以下の点を申請者に指示したところ、申請者は了解した。

- 添付文書に＜効能・効果に関連する使用上の注意＞を設け、RSV感染症の重症化リスクを踏まえた上で、個々の症例ごとに本剤の適用を判断する旨の注意喚起を行うこと
- 加齢に伴うRSV感染症の重症化リスクに及ぼす免疫機能の影響について、国内外における情報収集を行うとともに、関連学会等と協力の上、本剤投与後のRSV感染の重症化率等を健康な小児と比較する等、疫学的研究の実施を検討すること
- 製造販売後の情報収集等を通し、ダウン症候群患儿におけるRSV感染症の重症化のリスク因子について検討するとともに、得られた情報については、医療現場に適宜情報提供すること

(2) 製造販売後調査について

本申請の製造販売後調査に対する機構の判断について（「審査報告（1）、4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（6）製造販売後調査について」の項参照）、専門委員から支持され、追加で以下のような意見が述べられた。

- レトロスペクティブな疫学調査では十分な情報収集は期待できないため、幅広い免疫不全の患儿を対象にした調査が必要と考える。
- 続発性免疫不全の原因となる薬剤（例えば、抗がん剤、免疫抑制剤、副腎皮質ステロイド剤など）と本剤の相互作用を含めた安全性情報について確認する必要があると考える。
- 筋拘縮発現の有無も含めて調査する計画となっているが、筋拘縮については長期的な安全性を確認しておくことが重要と考える。

³⁶⁾ 喘息、呼吸器疾患による入院歴、嚢包性線維症、悪性腫瘍、HIV感染、免疫不全、ステロイド薬の長期経口投与、慢性腎疾患、糖尿病及び他の呼吸器疾患

³⁷⁾ Thomas G et al, *J Pediatr*, 137: 865-870, 2000

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、特定使用成績調査の実施体制を構築するよう申請者に指示したところ、申請者は了解した。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

- | | |
|---------|---|
| [効能・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 <ul style="list-style-type: none">・ 在胎期間 28 週以下の早産で、12 カ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 カ月齢以下の新生児および乳児・ 過去 6 カ月以内に気管支肺異形成症 (BPD) の治療を受けた 24 カ月齢以下の新生児、乳児および幼児・ 24 カ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・ <u>24 カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児</u>・ <u>24 カ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児</u> <div style="text-align: right;">(下線部追加)</div> |
| [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。 |