

審査報告書

令和6年2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] シナジス筋注液 50 mg、同筋注液 100 mg
[一般名] パリビズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和5年6月30日
[剤形・含量] 1バイアル中にパリビズマブ（遺伝子組換え）50 mg 又は 100 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特記事項] 優先審査（令和5年8月8日付け薬生薬審発0808第2号）
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、24ヵ月齢以下の肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症又は神経筋疾患を伴う児におけるRSV感染による重篤な下気道疾患の発症抑制に対する本剤の有効性は期待でき、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判断する。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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
- ・24ヵ月齢以下の肺低形成を伴う新生児、乳児および幼児
- ・24ヵ月齢以下の気道狭窄を伴う新生児、乳児および幼児
- ・24ヵ月齢以下の先天性食道閉鎖症の新生児、乳児および幼児

・24 ヲ月齡以下の先天代謝異常症の新生児、乳児および幼児

・24 ヲ月齡以下の神経筋疾患の新生児、乳児および幼児

(下線部追加)

[用法及び用量]

パリビズマブ (遺伝子組換え) として体重 1 kg あたり 15 mg 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 1 mL を超える場合には分割して投与する。

(変更なし)

審査報告 (1)

令和 6 年 1 月 16 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] シナジス筋注液 50 mg、同筋注液 100 mg

[一 般 名] パリビズマブ (遺伝子組換え)

[申 請 者] アストラゼネカ株式会社

[申請年月日] 令和 5 年 6 月 30 日

[剤形・含量] 1 バイアル中にパリビズマブ (遺伝子組換え) 50 mg 又は 100 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・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 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
- ・ 24 ヶ月齢以下の肺低形成を伴う新生児、乳児および幼児
- ・ 24 ヶ月齢以下の気道狭窄を伴う新生児、乳児および幼児
- ・ 24 ヶ月齢以下の先天性食道閉鎖症を伴う新生児、乳児および幼児
- ・ 24 ヶ月齢以下の先天代謝異常症を伴う新生児、乳児および幼児
- ・ 24 ヶ月齢以下の神経筋疾患を伴う新生児、乳児および幼児

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

パリビズマブ (遺伝子組換え) として体重 1 kg あたり 15 mg 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 1 mL を超える場合には分割して投与する。

(変更なし)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略4

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 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	12
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	12

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

RSV は、ニューモウイルス科オルソニューモウイルス属に分類される RNA ウイルスであり、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 1 つである。RSV による呼吸器感染症は、年度や地域によって流行期に違いはあるが、一定期間の流行を繰り返す疾患であり、生後 2 歳までの流行期にほとんどの児が感染し、特に 1 歳未満の乳児では 30～40% で下気道炎を発症する¹⁾。RSV による呼吸器感染症は、早産児、CHD 及び慢性肺疾患等を有する小児で特に重篤化しやすく²⁾、無呼吸等の呼吸障害に至り、死に至る場合もある³⁾。

本薬は、MedImmune 社（現：AstraZeneca 社のバイオ医薬品研究開発部門）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（IgG1）であり、宿主細胞への感染時に重要な RSV の F タンパク質に特異的に結合して RSV の感染性を中和し、RSV 増殖が抑制され、RSV による重篤な下気道疾患の発症を抑制する。

本邦において本薬は、早産児及び BPD の治療を受けた児に対する RSV 感染による重篤な下気道疾患の発症抑制に係る効能・効果で 2002 年 1 月に承認されて以降、2005 年 10 月には CHD、2013 年 8 月には厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」による開発要請を踏まえて免疫不全及びダウン症候群に関連する効能・効果の追加で承認されている。なお、2021 年 7 月に本剤の製造販売承認は、アヅィ合同会社から申請者であるアストラゼネカ株式会社に承継されている。

2019 年 7 月から日本周産期・新生児医学会等から本剤の適応拡大が望まれていた 5 疾患（肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症又は神経筋疾患）⁴⁾ を伴う 24 カ月齢以下の児を対象とした医師主導治験（TMD18-PHV-301 試験）が実施され、当該 5 疾患を伴う児における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、TMD18-PHV-301 試験は日本医療研究開発機構における臨床研究・治験推進研究事業により実施された。

2023 年 12 月現在、本剤は米国、欧州等、80 以上の国又は地域で承認され、早産児及び RSV による下気道感染の重篤化リスクを伴う児に対して臨床使用されている。なお、本申請の対象とされた 5 疾患に係る効能・効果で本剤が承認された国又は地域はないものの、米国、オーストラリア、スウェーデン及びデンマーク等の診療ガイドラインでは、肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症又は神経筋疾患を伴う児に対して本剤の投与が推奨されている⁵⁾。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能医薬品に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能医薬品に係るものであるが、本薬は RSV の F タンパク質に対する抗体であり、基礎疾患又は病態が異なる場合も本薬の RSV に対する作用機序は変わらないことから、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

¹⁾ Am J Dis Child 1986; 140: 543-6、日本小児科学会雑誌 2009; 113: 1046-8

²⁾ N Engl J Med 2009; 360: 588-98、Clin Infect Dis 2012; 54: 810-7 等

³⁾ J Pediatr 1992; 121: 348-54、Arch Dis Child 2009; 94: 99-103 等

⁴⁾ 国内ガイドラインでは当該 5 疾患を伴う児には本剤の投与を考慮する旨の記載がある。

⁵⁾ Pediatrics 2014; 134: 415-20、https://www.paediatrici.dk/images/dokumenter/retningslinjer_2022/RSV-profylakse_dec_2022.pdf（最終確認日：2023 年 11 月 27 日）等

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能医薬品に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能医薬品に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血清中の本薬濃度及び ADA は電気化学発光法（本薬濃度の定量下限：10.0 µg/mL、ADA の検出感度：3.0 ng/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症又は神経筋疾患を伴う 24 カ月齢以下の新生児、乳児及び幼児を対象とした国内臨床試験（TMD18-PHV-301 試験）の成績が提出された。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 国内臨床試験（CTD 5.3.5.2.1：TMD18-PHV-301 試験<2019年7月～2021年 月>）

肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症又は神経筋疾患を伴う 24 カ月齢以下の新生児、乳児及び幼児に、本剤 15 mg/kg を 30 日間隔で少なくとも 4 回以上、大腿前外側部に反復筋肉内投与したときの血清中本薬トラフ濃度は表 1 のとおりであり、本剤の PK は基礎疾患又は病態を問わず概ね同程度であった。また、本剤 4 回目投与後 30 日時点の 22 検体及び 5 回目投与後 30 日時点の 2 検体の計 24 検体を対象に ADA を評価したところ、分析不能と判定された 1 検体を除き、すべての検体で ADA は陰性であった。

表 1 本剤反復筋肉内投与時の血清中本薬トラフ濃度（µg/mL）

評価時点	全体集団	肺低形成	気道狭窄	先天性食道閉鎖症	先天代謝異常症	神経筋疾患
初回投与後 30 日	66.9 ± 13.6 (23) 89.2/40	64.7 ± 10.5 (3) 79.1/54.2	60.1 ± 15.6 (5) 87.7/40	63.5 ± 5.66 (6) 69.8/53.8	84.2 ± 3.26 (4) 89.2/80.4	65.2 ± 12.2 (5) 79.2/50.8
4 回目投与後 30 日	117 ± 32.6 (23) 167/49.5	131 ± 34.1 (3) 162/83.3	124 ± 28.6 (5) 160/89.1	116 ± 29.4 (6) 167/75	135 ± 17.1 (4) 161/114	87.7 ± 24.6 (5) 116/49.5
5 回目投与後 30 日	153 (1) 153	153 (1) 153	—	—	—	—

上段：平均値±標準偏差（例数）、下段：最高値/最低値（1例の場合は個別値を記載）、—：該当例なし。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本申請に係る用法・用量の設定根拠について

申請者は、本申請において投与対象に追加される 5 疾患を伴う 24 カ月齢以下の児に対する本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

- 基礎疾患又は病態の違いにより、本剤の PK 及び 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たことから、5 疾患を伴う 24 カ月齢以下の児を対象とした国内臨床試験（TMD18-PHV-301 試験）の用法・用量は、既承認効能と同様、本剤 15 mg/kg を 30 日間隔で大腿前外側部に筋肉内投与することとした。
- 実施した国内臨床試験において、5 疾患を伴う児の血清中本薬トラフ濃度は、既承認効能・効果（早産児又は BPD、血行動態に異常のある CHD、並びに免疫不全又はダウン症候群）を伴う児と概ね同

程度であり（表2）、すべての被験者で評価時点によらず本剤の目標トラフ濃度⁹⁾とされた30 µg/mLを上回ったことから、申請用法・用量の設定は適切と考えられた。

表2 血清中本薬トラフ濃度の試験間比較

評価時点	追加予定の 5疾患	既承認効能		
		早産児又はBPD	CHD	免疫不全/ダウン症候群
初回投与後30日	66.9 ± 13.6 (23)	50.5 ± 17.5 (31)	57.2 ± 11.7 (67)	59.0 ± 12.9 (28)
2回目投与後30日	—	76.8 ± 17.6 (31)	—	—
4回目投与後30日	117 ± 32.6 (23)	—	90.2 ± 23.7(67)	91.8 ± 40.6 (26)

平均値±標準偏差（µg/mL）（例数）、—：該当例なし

機構は、以上の申請者の説明について、臨床薬理学的観点から受入れ可能と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、有効性及び安全性に関する評価資料として、表3に示す臨床試験成績が提出された。

表3 有効性及び安全性に関する評価資料

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目 【主要評価項目】
国内	TMD18-PHV-301 試験	II	肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症又は神経筋疾患を伴う24カ月齢以下の児	23例	本剤15 mg/kgを30日間隔で4回以上筋肉内投与	有効性・安全性・PK 【RSV感染による入院を必要とした被験者の割合】

7.1 国内臨床試験（CTD 5.3.5.2.1：TMD18-PHV-301 試験<2019年7月～2021年 月>）

RSV感染症が重症化するリスクが高く、重症化した場合に換気能力低下、喀痰排出困難を伴う肺低形成⁷⁾、気道狭窄⁸⁾、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症⁹⁾又は神経筋疾患¹⁰⁾のいずれかを伴う24カ月齢以下の新生児、乳児及び幼児（目標例数：18名（1疾患群あたり3例以上））を対象に、本剤のPK、有効性等に関する試験結果から有効性を総合的に評価するとともに、安全性を検討するため、非盲検非対照試験が国内で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表4のとおりであった。

表4 主な選択・除外基準

選択基準	1. 同意取得時に24カ月齢以下のもの。 2. 同意取得時に、RSV感染により換気能力低下又は喀痰排出困難を伴い重症化する以下のいずれかに罹患し、治験責任医師又は治験分担医師によりRSV感染による重篤な下気道疾患の発症リスクが高いと判断されたもの。 i 肺低形成 ⁷⁾ 、ii 気道狭窄 ⁸⁾ 、iii 先天性食道閉鎖症、iv 先天代謝異常症 ⁹⁾ 、v 神経筋疾患 ¹⁰⁾
除外基準	1. 本剤の既承認効能・効果に該当するもの。 2. スクリーニング期間中にRSV感染症を含む活動性感染症に罹患した。 3. スクリーニング期間中に、酸素吸入、人工換気、膜型人工肺、持続的気道陽圧法又は他の人工呼吸補助を必要とするもの。ただし、基礎疾患の治療のため、登録の2週間以上前から酸素吸入をしており、酸素吸入量が安定している児は登録可能とする。 4. 無呼吸の病歴がある。ただし中枢性の無呼吸や一過性の無呼吸は該当しない。

用法・用量は、本剤15 mg/kgを30日間隔で大腿前外側部に筋肉内投与すると設定され、投与回数はRSVの流行予想期間を通して少なくとも4回以上と設定された。

⁹⁾ 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増殖抑制効果を示した血清中本薬濃度（RSV接種時点の濃度）は、静脈内投与時で30 µg/mL、筋肉内投与時で17～21 µg/mLであると説明されており、血清中本薬濃度（トラフ濃度）が30 µg/mLを達成した被験者においてRSV感染による入院抑制効果が示されている〔シナジス筋注用50 mg、同筋注用100 mgに係る承認申請資料概要（平成14年1月承認）〕。

⁷⁾ 先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患

⁸⁾ 咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管・気管支狭窄、気管・気管支軟化症

⁹⁾ 糖新生や解糖系・エネルギー産生経路に異常をきたす疾患（脂肪酸代謝異常症、カルニチン回路異常症等）、ミトコンドリアの異常を伴う疾患（ミトコンドリア呼吸鎖異常症等）、アミノ酸及びタンパク質の代謝に異常をきたす疾患（有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症等）、ライソゾーム病、ペルオキシソーム病等

¹⁰⁾ 筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、脊髄性筋萎縮症、筋強直性ジストロフィー、筋無力症候群

本試験に登録され、本剤が1回以上投与された23例全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。本試験に組み入れられた23例における5疾患の内訳は、肺低形成3例（先天性横隔膜ヘルニア2例、先天性嚢胞性肺疾患1例）、気道狭窄5例（咽頭狭窄2例、咽頭軟化症2例、咽頭狭窄・喉頭軟化症1例）、先天性食道閉鎖症6例、先天代謝異常症4例（プロピオン酸血症2例、中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症及び極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症各1例）、神経筋疾患5例（先天性ミオパチー2例、脊髄性筋萎縮症、筋強直性ジストロフィー及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー各1例）であった。また、同意取得時の月齢が生後12カ月齢以下の児は16例、13～24カ月齢の児は7例であった。中止例は認められなかった。

本剤が投与された児における投与回数の分布は、4回（18/23例）、5回（2/23例）及び6回（3/23例）であった。

試験成功の基準は規定されていないものの、有効性の主要評価項目である、FASにおける本剤投与開始から最終投与後30日時点までの間にRSV感染による入院¹⁾を必要とした被験者の割合は0%（0/23例）であった。また、すべての被験者で目標トラフ濃度の30µg/mL超が達成されていた（6.R.1参照）。

安全性について、有害事象は87.0%（20/23例）に認められ、その内訳は表5のとおりであった。副作用は認められなかった。

表5 すべての有害事象（安全性解析対象集団）

全有害事象 (23 例中)	20 (87.0)		
上気道感染	10 (43.5)	副鼻腔炎	1 (4.3)
上咽頭炎	4 (17.4)	皮脂欠乏性湿疹	1 (4.3)
乳児湿疹	4 (17.4)	胃食道逆流性疾患	1 (4.3)
湿疹	3 (13.0)	嘔吐	1 (4.3)
胃腸炎	2 (8.7)	アレルギー性鼻炎	1 (4.3)
おむつ皮膚炎	2 (8.7)	慢性呼吸不全	1 (4.3)
下痢	2 (8.7)	発熱	1 (4.3)
気管支炎	1 (4.3)	熱傷	1 (4.3)
急性中耳炎	1 (4.3)	痙攣発作	1 (4.3)
細菌性肺炎	1 (4.3)		

発現例数（発現割合（%））

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は21.7%（5/23例、気管支炎、急性中耳炎、細菌性肺炎、慢性呼吸不全及び痙攣発作各1例）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されており、転帰は軽快又は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本申請に係る開発の経緯及び開発計画について、以下のように説明している。

本邦では、本薬が2002年1月に承認されて以降、早産児及びRSV感染重篤化リスク因子を伴う児に対して投与され、RSVによる呼吸器感染症の重篤化抑制に寄与してきた。2006年8月～2008年7月に日本小児科学会が実施したRSV感染による入院症例の調査では、免疫不全、染色体異常（ダウン症候群

¹⁾ 本試験における「RSV感染による入院」の定義は、以下のとおり。

入院時検査でRSVがPCR法により陽性であり、かつ評価期間内に換気能力低下又は喀痰排出困難により入院することを指す。基礎疾患自体の治療、及び換気能力低下又は喀痰排出困難に関連しない有害事象の処置を目的とした入院は含めない。また、重感染が確認された場合において、RSV感染以外の感染に起因する入院であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合は、有効性評価に係る入院には含めない。

なお、治療のために病院又は診療所への入院が必要となった有害事象は5例（気管支炎、急性中耳炎、細菌性肺炎、慢性呼吸不全、痙攣発作各1例）で認められたが、いずれの被験者も入院時にRSV陰性が確認されたことから、RSV感染による入院とは判定されなかった。

を含む)、神経筋疾患等を伴う児の割合が高く、本剤の適応拡大の必要性が報告されていた(日本小児科学会雑誌 2009; 113: 1046-8)。このうち免疫不全及びダウン症候群を伴う児は2013年8月の製造販売承認事項一部変更承認において本剤の効能・効果に追加されたものの、神経筋疾患等は本剤の効能・効果には含まれていない状況が続いていた。日本周産期・新生児医学会が中心となって行った調査の結果から、改めて肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症又は神経筋疾患を伴う児への適応拡大が臨床現場で望まれていること、また国内ガイドラインにおいて、前述の5疾患のリスクは既承認効能と同等と推測され、本剤の投与を考慮する旨の記載がなされていたことを踏まえ、当該5疾患を伴う児への適応拡大を目的として国内臨床試験(TMD18-PHV-301 試験)が医師主導臨床試験として計画・実施された。また申請者は、国内臨床試験(TMD18-PHV-301 試験)の試験計画について、以下のよう

• 対象集団について：

表6に概要を示した5疾患は、いずれもRSVによる呼吸器感染症の重篤化リスクが高く、本剤投与が必要と考えられる患者集団では、RSV感染に伴う気道分泌物増加、気道粘膜浮腫等による換気能力の低下及び喀痰排出の困難による呼吸器感染症の重篤化機序が想定されることから、一つの臨床試験で、5疾患を伴う児に対する本剤の有効性及び安全性を検討することは可能と考えられた。

表6 開発対象とした5疾患の概要

5疾患	呼吸器系にみられる主な症状
肺低形成	肺胞や気管支・肺葉等の数やサイズの減少を伴う肺の発育形成不全の状態を指し、換気能等の呼吸機能が正常児より低下している。
気道狭窄	咽頭、喉頭から気管・気管支に至る気道の先天性及び後天性の狭窄又は閉塞を来した病態であり、主な症状として呼吸障害、呼吸困難が認められる。
先天性食道閉鎖症	胎児の全身臓器の発生期に、食道が胃につながらず閉鎖してしまう疾患であり、治療には手術が必要となる。術後の主な症状として、食道運動機能の異常、胃食道逆流、気管軟化症等を伴い、反復する呼吸器感染症の発症、呼吸機能の低下等が認められる。
先天代謝異常症	先天的な遺伝子変異のために酵素蛋白が量的・質的異常を来し、代謝産物の異常蓄積や欠乏が認められる疾患である。RSV感染により呼吸状態が悪化し、経口哺乳・摂食が困難となると、重篤な低血糖や有害な代謝産物急増による換気能力の低下、心筋障害、肝機能障害、脳障害等の全身状態の悪化へと繋がり、全身状態の悪化は呼吸障害をさらに増悪する。
神経筋疾患	運動神経、神経筋接合部、筋肉細胞のいずれかに異常を有する疾患群の総称で、筋萎縮と筋力低下が主症状であるため、呼吸機能が低下し、呼吸器感染症に対するリスクが高い。

• 目標例数について：

5疾患を伴う新生児数は各疾患でそれぞれ年間100~500例¹²⁾と推定され、RSVによる呼吸器感染症の流行期(通常、5~6カ月間)の初期に本剤の投与を開始し、流行期を通じて投与を継続し、有効性及び安全性を確認する必要性を踏まえると、組み入れ時期が限定されることから、実施可能性を考慮して1疾患当たり3例以上、全体で18例と設定することとした。

• 有効性評価について：

前述した目標例数設定を考慮すると、比較対照群を設けて、RSV感染による入院等の臨床的イベントに係る仮説を検証することは困難と考えられた。本剤のRSVに対する中和作用は基礎疾患又

¹²⁾ 各疾患の年間の国内推定患者数は以下のとおり。

肺低形成：先天性横隔膜ヘルニア 年間168例(日小外会誌 2020; 56: 1167-82)、先天性嚢胞性肺炎患 年間約100例(小児慢性特定疾病情報センター：https://www.shouman.jp/disease/details/03_12_014/(最終確認日：2023年10月17日))
 気道狭窄：年間約500例(難病情報センター：http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/h27-1-013-al.pdf(最終確認日：2023年10月17日))
 先天性食道閉鎖症：年間約200例(日小外会誌 2020; 56: 1167-82)
 先天代謝異常症：年間約250例(厚生労働省子ども家庭局母子保健課 先天性代謝異常等検査実施状況(2021年度)：<https://www.mhlw.go.jp/content/001074048.pdf>(最終確認日：2023年10月17日))
 神経筋疾患：年間約300例(国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター、Remudyの登録状況(2023年4月末)：https://remudy.ncnp.go.jp/pdf/registrynum_202304.pdf(最終確認日：2023年10月17日))

は病態によって大きく影響を受ける懸念はなく、既承認の基礎疾患（BPD、CHD等）を伴う児における本剤の有効性は認知されていることを踏まえ、非盲検非対照試験であっても、既承認の基礎疾患を伴う児と同程度の血清中本薬トラフ濃度が得られることが確認でき、前述の臨床イベントの発現割合等から本剤の有効性を総合的に確認できる計画も容認されうると考えられた。

機構は、以下のように考える。

免疫不全又はダウン症候群を伴う児に係る効能追加時と同様の開発計画〔シナジス筋注液50mg、同筋注液100mgに係る審査報告書（平成25年7月9日付け）〕であることも踏まえ、申請者の説明は一定程度理解できることから、提出された臨床試験成績に基づき本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、国内臨床試験（TMD18-PHV-301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ている。

以下に示す結果等を踏まえると、基礎疾患又は病態によらずRSV感染症の重篤化機序は類似しており（7.R.1参照）、基礎疾患又は病態の種類によってRSV感染症の重症化リスクに大きな違いはなく、また、血清中本薬トラフ濃度に関しても基礎疾患又は病態の種類は影響しないと考えられる。国内臨床試験（TMD18-PHV-301試験）において、本剤が投与された申請対象となる5疾患を伴う児にRSV感染による入院等の臨床的イベントが発生しなかった点から、本剤の有効性は示唆されたと考えている。なお、先天性食道閉鎖症を伴う児への投与期間中のRSVの感染流行は認められなかったものの、前述のとおり、基礎疾患又は病態によらずRSV感染症の重症化機序が類似していることから、有効性が大きく異なる可能性は低いと考えている。

- 本剤 15 mg/kg を 30 日間隔で筋肉内投与したとき、既承認の基礎疾患（BPD、CHD等）を伴う児と概ね同程度の血清中本薬トラフ濃度が得られるとともに、すべての被験者で血清中本薬トラフ濃度が目標濃度（30 µg/mL）を上回った（6.R.1参照）。また、5疾患を伴う児における血清中本薬トラフ濃度は類似していた（6.2.1.1参照）。
- 有効性の主要評価項目に設定された“本剤投与開始から最終投与後 30 日時点までの間に RSV 感染による入院を必要とした被験者の割合”は、0%（0/23例）であり、副次評価項目に設定された“本剤投与開始から最終投与後 30 日時点までの間に、酸素吸入、人工換気、膜型人工肺、持続的気道陽圧法、他の人工呼吸補助又はICUでの管理のいずれかが必要となった被験者”も認められなかった。
- 本薬の初回承認申請時及び CHD に係る効能追加時に提出された海外プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験において、BPD 及び CHD を伴う児におけるプラセボ投与時の RSV 感染による入院率はそれぞれ 12.8%及び 9.7%とされている〔シナジス筋注用 50mg、同筋注用 100mg に係る審査報告書（平成 13 年 11 月 6 日付け及び平成 17 年 10 月 12 日付け）〕。
- 1997 年 1 月から 2003 年 6 月に出生したすべての児を対象としたデンマークのコホート研究では、本剤の適応対象と考えられる基礎疾患又は病態別の RSV 感染関連の入院発生率比（Incidence rate ratios : IRR）は同程度と報告されている（表 7、Clin Infect Dis 2012; 54: 810-7）。
- 国内臨床試験の投与期間は 2019 年 10 月 9 日（最初の被験者の投与開始日）～2021 年 ■ 月 ■ 日（最後の被験者の最終投与日）であったが、登録時期には偏りがあり、2019 年の流行期には肺低形成、気道狭窄、先天性代謝異常症及び神経筋疾患を伴う被験者、2020 年には先天性食道閉鎖症を伴う被験

者が登録された。しかしながら、2020 年は新型コロナウイルス感染症のパンデミック等の影響で RSV 感染症が流行しなかった¹³⁾。

表 7 疾患別の RSV 感染関連の入院リスク

疾患		RSV 感染関連の入院発生率比 (IRR) ^{a)}
本試験の対象疾患	肺低形成 (肺奇形、先天性横隔膜ヘルニア等)	1.38~2.20
	気道狭窄 (喉頭、気管、気管支の奇形等)	1.52~1.54
	食道閉鎖症	2.84
	先天代謝異常症	2.38
	神経筋疾患 (筋ジストロフィー等)	1.02~2.49
既承認の適応疾患	BPD	2.58
	CHD	1.70
	免疫不全	3.80
	ダウン症候群	3.43

a) 個々の研究対象疾患等を伴う児と伴わない児それぞれの RSV 感染関連の入院発生率の比

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験 (TMD18-PHV-301試験) は、非盲検下で行われた試験であるため結果の解釈に注意が必要ではあるものの、申請者の説明は理解できることから、申請された5疾患を伴う児に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症又は神経筋疾患を伴う24カ月齢以下の児を対象とした国内臨床試験 (TMD18-PHV-301試験) における有害事象の発現状況は表8のとおりであり、既承認効能である早産児又はBPDを伴う児、血行動態に異常のあるCHDを伴う児、並びに免疫不全又はダウン症候群の児を対象とした国内臨床試験における有害事象発現状況と大きく異ならなかった¹⁴⁾。既承認効能とは異なる安全性の徴候は認められなかったことから、添付文書上の注意喚起を追加・変更する必要はなく、当該5疾患を伴う24カ月齢以下の児における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

¹³⁾ 2020 年に RSV 感染症の流行が認められなかった理由について、新型コロナウイルス感染症の流行により、保育園等の休園により感染機会が減少したことに加え、マスク、手指消毒等の感染症対策のための衛生行動が浸透したことで、2020 年は RSV 感染症の流行が起きなかったと考えられている。なお、国内の RSV 感染症の発生動向調査結果は、国立感染症研究所から公表されている (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/1661-21rsv.html> (最終確認日: 2023 年 10 月 5 日))。

¹⁴⁾ 既承認の適応疾患である CHD、免疫不全又はダウン症候群の児を対象とした国内臨床試験 (MED493-301/M03-637 試験、M12-420 試験) では、上気道感染、上咽頭炎等の有害事象は認められていないが、類似した有害事象として、上気道の炎症、咽頭炎、鼻咽頭炎、咳嗽 (又は咳) 等の有害事象が同様に報告されている。

表 8 国内臨床試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本申請の5疾患 (23例)	既承認の適応疾患		
		早産児又はBPD (31例)	CHD (71例)	免疫不全又は ダウン症候群 (28例)
全有害事象	20 (87.0)	21 (67.7)	65 (91.5)	27 (96.4)
全副作用	0	0	13 (18.3)	7 (25.0)
重篤な有害事象	5 (21.7)	1 (3.2)	32 (45.1)	7 (25.0)
死亡に至った有害事象	0	0	2 (2.8)	0
中止に至った有害事象	0	0	0	1 (3.6)
主な有害事象（いずれかの試験で10%以上の発現が認められた有害事象）				
上気道感染	10 (43.5)	0	0	10 (35.7)
上咽頭炎	4 (17.4)	0	0	0
乳児湿疹	4 (17.4)	0	0	3 (10.7)
湿疹	3 (13.0)	2 (6.5)	13 (18.3)	9 (32.1)
胃腸炎	2 (8.7)	1 (3.2)	10 (14.1)	9 (32.1)
おむつ皮膚炎	2 (8.7)	0	1 (1.4)	5 (17.9)
下痢	2 (8.7)	2 (6.5)	14 (19.7)	3 (10.7)
気管支炎	1 (4.3)	0	18 (25.4)	4 (14.3)
皮脂欠乏性湿疹	1 (4.3)	0	1 (1.4)	4 (14.3)
嘔吐	1 (4.3)	2 (6.5)	8 (11.3)	0
発熱	1 (4.3)	6 (19.4)	16 (22.5)	3 (10.7)
上気道の炎症	0	0	26 (36.6)	0
鼻咽頭炎	0	0	16 (22.5)	5 (17.9)
インフルエンザ	0	0	6 (8.5)	6 (21.4)
低 γ グロブリン血症	0	0	0	5 (17.9)
発疹	0	2 (6.5)	9 (12.7)	5 (17.9)
咳嗽（又は咳）	0	5 (16.1)	10 (14.1)	0
鼻炎	0	5 (16.1)	2 (2.8)	1 (3.6)
ヒトヘルペスウイルス6感染	0	0	11 (15.5)	0
貧血	0	0	0	4 (14.3)
肝機能異常	0	0	1 (1.4)	4 (14.3)
血小板減少症	0	0	0	4 (14.3)
咽頭炎	0	0	10 (14.1)	3 (10.7)
鼻漏	0	0	10 (14.1)	2 (7.1)
白血球減少症	0	0	0	3 (10.7)

発現例数（発現割合（%））

機構は、国内臨床試験で認められた有害事象の発現状況等を踏まえると、本申請に係る5疾患を伴う24カ月齢以下の児に対する新たな安全性上の懸念は示唆されておらず、現行の添付文書上での注意喚起を継続することで、安全性については許容可能と判断した。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、提出された臨床試験成績（7.1参照）、並びに7.R.2（有効性）及び7.R.3（安全性）の検討結果を踏まえ、本剤は肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症又は神経筋疾患を伴う24カ月齢以下の児に対するRSV感染症の重篤化抑制に対する新たな選択肢になり得ると判断した。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、本剤の投与対象となる児について、以下のように説明している。

本申請に含まれる5疾患（肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症及び神経筋疾患）には臨床症状の個体差が大きい疾患が含まれ、明らかに呼吸障害や喀痰排出困難を呈するリスクが低い児に本剤を投与する必要性は低い。国内臨床試験（TMD18-PHV-301試験）で設定していた選択基準（RSV感染により換気能力低下又は喀痰排出困難を伴い重症化する患児）も踏まえ、既承認効能・効果と同様、

本剤の添付文書において、日本小児科学会や日本小児感染症学会等の関連学会のガイドライン等を参考に、本剤の投与対象となる児を適切に選択すべき旨の注意喚起を継続することとしている。また、本申請の承認時を目途に日本小児感染症学会から「使用の手引き」が作成・公表され、将来的には、日本小児科学会との協議等を経て「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」（日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会 2019）との統合が進められる予定とされている。

なお、複数の基礎疾患等が規定されている既承認効能・効果との統合の可能性を、医学専門家の意見も聴取した上で検討を行ったものの、本申請に係る 5 疾患が追加されることで本剤の投与対象となる児はカバーされること、また医療現場における本剤の効能・効果の認知度等を考慮し、申請効能・効果の記載が適切との結論に至った。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明に加え、7.R.1～7.R.3の検討結果に基づき、本剤の効能・効果に、申請効能・効果を追加することは可能と判断した。ただし、申請者も説明しているように、関連学会と必要な連携を行い、本剤の適正使用に係るガイドライン、手引き等の整備が適時適切に行われ、申請者及び関連学会の責任において、医療現場に周知される必要がある。なお、効能・効果の記載については、既承認効能・効果を踏まえて、以下のように整備することが適切と判断した。

【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 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
- ・ 24 ヶ月齢以下の肺低形成を伴う新生児、乳児および幼児
- ・ 24 ヶ月齢以下の気道狭窄を伴う新生児、乳児および幼児
- ・ 24 ヶ月齢以下の先天性食道閉鎖症~~のを伴う~~新生児、乳児および幼児
- ・ 24 ヶ月齢以下の先天代謝異常症~~のを伴う~~新生児、乳児および幼児
- ・ 24 ヶ月齢以下の神経筋疾患~~のを伴う~~新生児、乳児および幼児

（取消線部：申請効能・効果から削除、下線部：申請効能・効果に追加）

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、提出された臨床試験成績（6.2.1.1 及び 7.1 参照）、並びに臨床薬理（6.R.1 参照）、有効性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）の検討結果を踏まえ、既承認用法・用量と同様に、RSV 流行期を通して

本剤 15 mg/kg を 30 日間隔で筋肉内投与と設定することは可能と判断した。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、24 カ月齢以下の肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症又は神経筋疾患を伴う新生児、乳児及び幼児に対する本剤の使用に際して、新たな安全性上の懸念は示唆されていないこと（7.R.3 参照）等から、効能・効果に申請対象の 5 疾患を伴う児を追加するに際して、新たな製造販売後の調査等の実施は不要と考えている。

機構は、本剤については 2002 年の初回承認以降、長年にわたる国内投与実績があること、申請対象の 5 疾患を伴う児に対して、特段の安全性及び有効性に関する懸念は示唆されていないことを踏まえ、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の治験実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験実施医療機関

- ・実施医療機関の長は、GCP 第 26 条の 9 第 3 項に規定される監査報告書を受け取ったが、当該実施医療機関において治験が適切に行われているかどうか又は適切に行われたかどうかについて、治験審査委員会の意見を聴いていなかった。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、24 カ月齢以下の肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症又は神経筋疾患を伴う児における RSV 感染による重篤な下気道疾患の発症抑制に対する本剤の有効性は期待でき、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。当該 5 疾患を伴う児に対して利用可能な RSV 感染症の治療薬や重篤化抑制薬は存在せず、国内小児関連学会の要望の下で医師主

導治験が行われた経緯を勘案しても、5 疾患を伴う児を本剤の投与対象に含めることには臨床的意義があると考えます。

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、本品目を承認して差し支えないと考えます。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 2 月 7 日

申請品目

[販 売 名] シナジス筋注液 50 mg、同筋注液 100 mg
[一 般 名] パリビズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 6 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 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) に記載した論点(「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.7 製造販売後の検討事項について」)に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、通常的安全性監視活動において適切に情報を収集・評価し、臨床現場への情報提供を行うことを前提に、追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動は不要と判断した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・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。

[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 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
- ・ 24 ヶ月齢以下の肺低形成を伴う新生児、乳児および幼児

- ・ 24 ヶ月齢以下の気道狭窄を伴う新生児、乳児および幼児
- ・ 24 ヶ月齢以下の先天性食道閉鎖症のを伴う新生児、乳児および幼児
- ・ 24 ヶ月齢以下の先天代謝異常症のを伴う新生児、乳児および幼児
- ・ 24 ヶ月齢以下の神経筋疾患のを伴う新生児、乳児および幼児

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[用法・用量]

パリビズマブ（遺伝子組換え）として体重 1 kg あたり 15 mg 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 1 mL を超える場合には分割して投与する。

(変更なし)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
BPD	Bronchopulmonary dysplasia	気管支肺異形成症
CHD	Congenital heart disease	先天性心疾患
CoA	Coenzyme A	補酵素 A
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IRR	Incidence rate ratios	発生率比
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	医薬品規制調和国际会議国際医薬用語集
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RSV	Respiratory Syncytial Virus	RS ウイルス
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内ガイドライン	—	「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」（日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会, 2019）
5 疾患	—	肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症又は神経筋疾患
本剤	—	シナジス筋注液 50 mg、同筋注液 100 mg
本薬	—	パリビズマブ（遺伝子組換え）