

再審査報告書

令和元年 10 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① シナジス筋注液 50 mg ② シナジス筋注液 100 mg
有 効 成 分 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
承 認 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 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>
承 認 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 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 1 mL を超える場合には分割して投与する。
承 認 年 月 日	1. 平成 24 年 8 月 15 日 2. <u>平成 25 年 8 月 20 日</u>
再 審 査 期 間	1. なし 2. <u>4 年</u>
承 認 条 件	なし

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（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 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

シナジス筋注液 50 mg、同筋注液 100 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

免疫不全を伴う患児に対する特定使用成績調査	
目的	本剤の効能追加に伴い、「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」における以下の事項を把握すること。 1) 未知の副作用 2) 医薬品の使用実態下における副作用の発生状況 3) 安全性、有効性等に影響を与えと考えられる要因 4) 重点調査項目として、ショック、アナフィラキシー及び筋拘縮症発現の有無
調査方法	連続登録方式
重点調査項目	ショック、アナフィラキシー及び筋拘縮症の発現の有無
対象患者	RS ウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症抑制を目的として本剤が処方される患者のうち、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」及び「24 カ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児及び幼児」を対象とする。本剤の予防投与は、以下の選択肢に該当するものが適応となる。 a. T 細胞機能異常を呈する原発性免疫不全症（複合免疫不全、DiGeorge 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群、毛細血管拡張性運動失調症等） b. 後天的に生じた T 細胞機能低下状態（AIDS 等） c. 固形臓器移植 d. 同種造血幹細胞移植 e. 自家造血幹細胞移植 f. 骨髄抑制を伴う化学療法 g. 骨髄不全症（再生不良性貧血等） h. 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 0.5 mg/kg/隔日以上 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） i. 免疫抑制療法（アザチオプリン、メトトレキサート、ミゾリビン、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、エベロリムス、ラパマイシン等） j. サイトカイン阻害剤等の生物学的製剤の使用 k. 先天性心疾患のないダウン症候群 l. その他（先天性ネフローゼ症候群、慢性腹膜透析・血液透析中、その他）
実施期間	平成 25 年 9 月～平成 27 年 9 月
目標症例数	250 例
観察期間	本剤の投与開始日から投与終了 30 日後まで
実施施設数	64 施設
収集症例数	312 例
安全性解析対象症例数	304 例
有効性解析対象症例数	288 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

安全性解析対象 304 例のうち、25 例に 33 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 2 件以上）は表 2 のとおりであった。副作用発現割合は 8.2%（25/304 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 25.0%（7/28 例）に比べて高くなかった。

表 2 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
感染症および寄生虫症	14	(4.6)
インフルエンザ	2	(0.7)
肺炎	3	(1.0)
ウイルス性上気道感染	2	(0.7)
RS ウイルス感染	3	(1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(2.0)
上気道の炎症	5	(1.6)
胃腸障害	2	(0.7)
下痢	2	(0.7)

MedDRA/J version 20.0

4.1.2 重点調査項目

安全性解析対象 304 例のうち、MedDRA 標準検索式（以下、「SMQ」）「ショック」に該当する事象として敗血症性ショックが 1 例 1 件認められ、SMQ「アナフィラキシー」に該当する事象及び筋拘縮症の発現はなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 54 例 59 件、予測できない重篤な副作用は 35 例 42 件、予測できない非重篤な副作用は 37 例 54 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用は入院 11 件（重篤 11 件）、蒼白 6 件（重篤 2 件、非重篤 4 件）及び血便排泄 5 件（非重篤 5 件）であった。入院 11 件については、いずれも入院の理由等の詳細情報が得られず、追跡調査も不可能であったため、転帰は不明であった。蒼白 6 件の転帰はいずれも回復であり、いずれも本剤投与直後に発現したことから、本剤の筋注の痛み等による影響も考えられた。血便排泄 5 件のうち 3 件の転帰は回復であり、併用薬等の影響も考えられたが、他の 2 件は追跡調査が不可能であったため転帰は不明であった。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なかったことから、現時点で新たな安全対策は必要ないとするが、引き続き同様の情報収集に努める。

5. 有効性

特定使用成績調査における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

本剤の有効性は、本剤投与開始日から投与終了 30 日後までに、RS ウイルス感染による入院の有無及び入院日数、酸素吸入もしくは人工呼吸補助、又は隔離入院（以下、「酸素吸入等」）の実施の有無及び実施期間で評価した。

有効性解析対象 288 例のうち RS ウイルス感染を発現した症例は 5 例であった。このうち、入院が必要であった症例は 2 例で、いずれも先天性心疾患のないダウン症候群の患児であり、転帰は軽快であった。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±値標準偏差）であった。また、RS ウイルス感染により入院した 2 例のうち、1 例は酸素吸入等を必要とする症例であった。承認時までの臨床試験において RS ウイルス感染による入院率は 0% (0/28 例) であったが、本剤の既承認の適応症について実施した使用成績調査における RS ウイルス感染による入院率が 2.0% (7/350 例) であったことも踏まえると、本調査結果に基づく特段の対応は必要ないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上