

わが国におけるパリビズマブの貢献

—上市から約20年を経て—

野本 憲¹⁾ 森 雅亮^{2,3)} 楠田 聡⁴⁾

はじめに

RSウイルス (RSV) 感染症は2歳までにほぼすべての乳幼児が感染する呼吸器感染症であり、乳幼児の急性呼吸器疾患の主因としてよく知られている。また、早期産や先天性心疾患、免疫不全など重症化リスクの高い児にとっては致死的となりうる疾患である。

パリビズマブ (製品名: シナジス[®]) はRSV感染症の重症化抑制薬として開発され、米国では1998年に導入された。わが国では2002年に導入され、対象となる乳幼児のRSV感染症の重症化リスク低下に一定の役割を果たしてきた。

本論文では、わが国における導入からすでに20年を経過した現在までのパリビズマブの乳幼児医療への貢献と医療環境の変化、今後の展望等について総説する。

I RSV感染症とわが国のパリビズマブの歴史

Respiratory Syncytial Virus (RSV) は1956年にチンパンジーの鼻汁から発見¹⁾された脂質二重膜を有するウイルスで、感染細胞が合胞体 (syncytium) を形成することから Respiratory Syncytial Virus と名付けられた呼吸器感染症ウイルスである。RSV感染症は2歳までにほぼすべての乳幼児が感染する呼吸器感染症²⁾であ

り、乳幼児の急性呼吸器疾患の主因³⁾としてよく知られている。また、早期産や先天性心疾患、免疫不全など重症化リスクの高い児にとっては致死的となりうる疾患である。

小児の呼吸器疾患の主因の一つとされるRSVに対しては、早くからワクチン開発が試みられた。しかしながら、ウイルス発見から約10年後に進められた不活化ワクチンの開発では、ワクチン接種群でRSV感染後に、より重篤な症状が発現したため⁴⁾、開発は中止となった。

その後、抗RSV免疫グロブリン (RSV-IGIV) 製剤としてRespiGamが開発され⁵⁾、気管支肺異形成症 (bronchopulmonary dysplasia: BPD) の児に対して米国のみで承認された。RespiGamはわが国では導入されなかったが、その後が開発されたのが、現在も乳幼児のRSV感染による重篤な下気道疾患の発症抑制薬として使用されているパリビズマブ⁶⁾である。

パリビズマブはヒト型モノクローナル抗体製剤であり、IMPact-RSV試験⁷⁾にて早産児およびBPDの児に対するプラセボとの比較でRSV感染による入院を有意に抑制し、米国で1998年にRSV感染症予防薬として承認された。

わが国でも一部の小児科グループによりパリビズマブの導入が要望され、2002年にはわが国初のRSV関連薬剤として承認され、使用が開始

Key words: RSウイルス感染症, RSウイルス (RSV), パリビズマブ

¹⁾アストラゼネカ株式会社メディカル本部ワクチン・免疫療法治療領域統括部 ²⁾東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 ³⁾聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 ⁴⁾東京医療保健大学大学院

された。

その際、乳幼児に反復投与するモノクローナル抗体製剤の使用は小児医療関係者にとって初めての経験であり、薬価が当時は比較的高額な薬剤であったため、パリビズマブ添付文書には使用の際にガイドライン等を参照することが記載され、日本未熟児新生児学会（現：日本新生児成育医学会）、日本小児感染症学会、日本小児呼吸器学会の協同で最初のガイドラインが発行⁸⁾された。

その後、血行動態に異常のある先天性心疾患の児のRSV感染症重症化予防に対するパリビズマブ使用が2003年に米国ほか海外で追加され、わが国でも2005年に添付文書に記載された。その際に、当疾患の児に対するパリビズマブの使用ガイドラインが日本小児循環器学会より発行⁹⁾されている。

パリビズマブがわが国で早産児、BPDの児および先天性心疾患の児で使用される一方で、それ以外の背景疾患を有する児のRSV感染症重症化のリスクに対しパリビズマブの使用を求める声が上がったため、日本小児科学会薬事委員会委員らにより、「RSV感染症予防を必要とする小児に関する全国調査」が実施され、2009年に報告¹⁰⁾された。

その結果、当時のパリビズマブ投与対象児以外の背景疾患を有する児のRSV感染症入院例が明らかとなり、同調査の結果をもとに、小児リウマチ学会および小児血液・がん学会より厚生労働省に対し免疫抑制状態の児およびダウン症候群の児に対する適応追加要望書が提出され、臨床試験の後に2013年にこれらの児に対するパリビズマブの使用が承認された。また、承認と同時にこれらの児に対するパリビズマブ使用の手引きが発行¹¹⁾された。

海外ではこれら免疫不全やダウン症候群の個別の児に対するパリビズマブの使用実績はあるものの、パリビズマブの添付文書に明記されたのはわが国のみである（図1）。

わが国ではパリビズマブによるRSV感染症重症化抑制の対象がより多くの児に対し広がっ

ていった一方、海外ではその使用はわが国より限定されている国がほとんどである¹²⁾。さらに、米国小児科学会（American Academy of Pediatrics：AAP）では2014年にパリビズマブ使用ガイドラインが大幅に改定^{13,14)}され、在胎29週以降の早産児に対するパリビズマブ使用は推奨されないなど、パリビズマブ使用対象が大幅に絞られた。

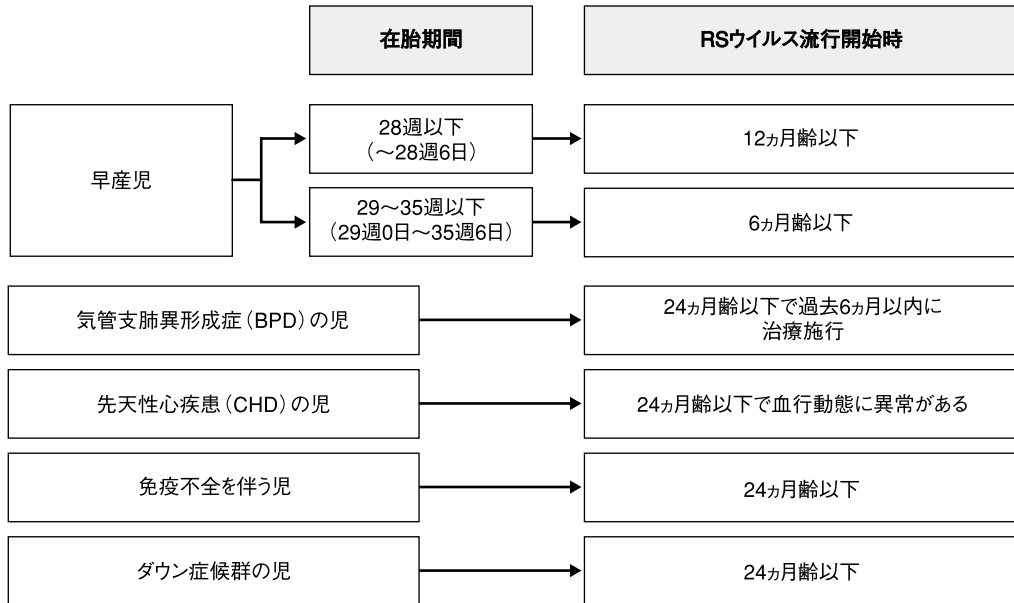
日本小児科学会および関連学会にてその改定内容について検討したものの、わが国では現適応児のRSVリスクの考え方に変更はないとの見解から投与対象を維持することとし、わが国のパリビズマブ使用ガイドラインおよび使用の手引きの改定は行われなかった。

わが国でのパリビズマブの使用ガイドラインおよび手引きは、対象疾患へのパリビズマブの適応追加ごとに作成され、内容も重複する箇所があり不便な状態が続いていたが、2019年に、日本小児科学会および関連学会の協同からなる「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により3つのガイドラインおよび使用の手引きを統合した、「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」¹⁵⁾が発行され、本稿執筆の2023年時点においても、同ガイドラインが継続して使用されている。ほぼ同時期に、日本小児循環器学会でも「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）」¹⁶⁾が発行され、同疾患児に対するパリビズマブ使用に関するより詳細な内容が記載されている。

日本産科婦人科学会でも、2011年発行の「産婦人科診療ガイドライン産科編」にパリビズマブ投与対象児への情報提供を推奨する記載がなされ、現行のガイドラインでも内容を改変しながら注意喚起が継続されている。

さらに、日本小児呼吸器学会・日本新生児成育医学会の協同で「小児RSウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン2021」¹⁷⁾が発行され、RSV感染症の診療に対するクリニカルエッセンスをエビデンスに基づき評価するなど、多

パリビズマブの効能または効果：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



効能又は効果に関連する注意

- 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。
- 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。

シナジス®添付文書2021年7月改訂(第2版)(文献6)より作図

図1 わが国のパリビズマブ添付文書記載の投与対象(2023年10月時点)

本稿執筆時点(2023年)のパリビズマブ添付文書の「効能又は効果」を図示した。

くの新生児に関連する学会から、RSV およびパリビズマブの使用に関するガイドライン、手引き等が発行、改訂され、乳幼児のRSV 感染症重症化に対し適切な治療・診療の浸透が進められている(図2)。

わが国におけるパリビズマブ導入後のRSV 感染症による入院率は、導入前に比し大幅に低減しており、わが国の添付文書およびガイドラインに記載された、諸外国に比し広範囲なパリビズマブ投与対象児によって、今後多くのハイリスク児が恩恵を受けていくであろう。

II わが国におけるパリビズマブ導入後のRSV 感染症による入院率の変化

先の章にて述べたように、1998年に海外でパリビズマブが導入された後、わが国でも導入の要望が高まった。パリビズマブ導入のための前段階として、乳幼児のRSV 感染症のリスクについてわが国でも調査したところ、在胎32週未満の早産児および2歳未満のBPDの児のRSV 感染症入院率は9.1%¹⁸⁾であった。これは、パリビズマブの早産児およびBPDの児の海外第Ⅲ相試験IMPact-RSV試験⁷⁾で報告されたプラセボ群のRSV 感染症入院率10.6%と類似するものであり、わが国の実臨床でも多数の早産児およ

1956	RSウイルス (RSV) をチンパンジーより発見
1996	抗RSV免疫グロブリン製剤RSV-IGIVを米国で導入
1998	パリビズマブの第Ⅲ相臨床試験Impact-RSV試験の報告 早産児およびBPDの児に対するパリビズマブ使用をFDAが承認
1999	欧州にてパリビズマブ承認 わが国でブリッジング試験実施
2002	わが国にて早産児およびBPDの児に対するパリビズマブ使用を承認、ガイドラインを発行
2003	米国および欧州にて、血行動態に異常のある先天性心疾患の児に対する使用を承認 先天性心疾患の児に対する臨床試験をわが国で開始
2005	血行動態に異常のある先天性心疾患の児への使用がわが国にて承認され、ガイドラインを発行
2011	日本産科婦人科学会が「産婦人科診療ガイドライン産科編」にRSVハイリスク児への情報提供について記載
2012	パリビズマブ筋注液剤をわが国にて承認
2013	免疫不全およびダウン症候群の児に対する使用をわが国で承認、使用の手引きを発行
2019	日本小児科学会主導にて、わが国の3つのガイドライン/使用の手引きを統合したコンセンサスガイドラインを発行
2019	日本小児循環器学会より、「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)」を発行
2021	日本小児呼吸器学会・日本新生児成育医学会の協同にて、「小児RSウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン2021」を発行
2023	5希少疾患児に対する適応追加を承認申請

図2 パリビズマブ関連の現在までの代表的なイベント

RSVの予防薬として最初に米国で承認されたRSV-IGIV誕生以降の、パリビズマブ関連の代表的なイベントをわが国のものを中心に記載した。

びBPDの児がRSV感染症を発症している実態が明らかとなった。わが国でパリビズマブが導入された2002年以降に実施されたKusudaらの調査では、2002～2003年および2003～2004年のRSV流行期でのパリビズマブ投与児の入院率を、順に2.9%、2.2%と報告¹⁹⁾している。また、2005年の血行動態に異常のある先天性心疾

患児への適応追加後の調査²⁰⁾での入院率は4.6%、免疫不全およびダウン症候群の児を対象とした特定使用成績調査²¹⁾でのパリビズマブ投与後のRSV感染症入院率は0.7% (288例中2例)であったと示されている。

その他、パリビズマブ投与100例以上のわが国の報告をまとめると、パリビズマブ投与後の

RSV 感染症入院率は 0%~8.9%^{22~27)}であった。一方、海外での報告では、先にも記したように、パリビズマブ第Ⅲ相臨床試験 IMpact-RSV 試験⁷⁾での、早産児および BPD の児のプラセボ群における RSV 感染症入院率が 10.6%であったのに対し、パリビズマブ投与群では 4.8%であり、RSV 感染症入院率は 55%減少していた。

また、Garegnani らは、IMpact-RSV 試験を含む無作為化比較試験 (RCT) のメタ解析²⁸⁾を Cochrane Database of Systematic Reviews にて報告しているが、プラセボ群との比較でのパリビズマブの RSV 感染症入院リスク比は 0.44 (95%信頼区間: 0.30~0.64)と報告されており、一様に RSV 感染症入院リスクを低下させることが示されている。

わが国と海外のパリビズマブの使用対象や時期などは多様であり、それぞれの試験結果の比較検討は困難であるものの、わが国でのパリビズマブ使用による RSV 感染症での入院は海外報告と同様に良好に抑制できていると考えられる。

Ⅲ パリビズマブの安全性

パリビズマブの忍容性については、これまで使用法を変更するような問題はとくに報告されていない。

添付文書上に記載された重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、血小板減少がある。アナフィラキシーおよび血小板減少については海外での市販後に自発報告されたものであり、いずれも頻度は不明である^{6,29)}。

IMpact-RSV 試験⁷⁾では、薬剤との因果関係が否定できない有害事象発症はパリビズマブ群で 10.9%であった。重篤な有害事象はパリビズマブ群で 13 例に 14 件発現し、最も頻度の高かったものは発熱であったと報告されており、結論として、薬剤に関連する可能性のある有害事象発症は身体系別にみてパリビズマブ群、プラセボ群で同等であり、安全性が示されたと結論づけている。

前述の Cochrane Database of Systematic Re-

views による RCT のメタ解析²⁸⁾でも、プラセボ群との比較でのパリビズマブのリスク比は 1.09 (95%信頼区間: 0.85~1.39)であり、IMpact-RSV 試験の結果をほぼ踏襲する結果であり、パリビズマブの高い忍容性が複数の試験にて確認されている。

わが国での検討も以下のようにいくつか報告されている。Kusuda らによるファーストシーズンの調査³⁰⁾にて、臨床的に有意な副作用の報告はなく、早産児および BPD の児におけるパリビズマブの安全性が確認できたと報告している。佐地らによる先天性心疾患児へのパリビズマブ投与の報告³¹⁾でも有害事象は 108 例中 5 例に 9 件発生していたが、不機嫌ならびに呼吸困難以外の有害事象については薬剤との直接的な因果関係は主治医の判断で否定されているとのことで、良好な忍容性が期待できるとの結論であった。

2013 年の免疫不全およびダウン症候群の適応追加に伴う市販後調査²¹⁾の結果では、1~9 回の投与回数に関連する有害事象の報告は認められていない^{15,32,33)}。このように、パリビズマブを投与された児の背景因子にかかわらず、高い忍容性が示されている。

1 ワクチンとの相互作用

ワクチンとの相互作用については、添付文書上併用禁忌とはされていない。戸石らの調査³⁴⁾ではパリビズマブ単独群とワクチン併用群での有害事象や副反応発生率に有意差はなかったと報告されており、これまでに存在するワクチンとの相互作用について特筆すべき報告は現在のところない。また、筋肉内投与に伴う懸念点とされていた筋拘縮症の発現は、これまで報告されていない。

2 抗パリビズマブ抗体

ヒト化モノクローナル抗体であるパリビズマブに対する抗パリビズマブ抗体の産生は低いと想定されるが、臨床試験では、抗パリビズマブ抗体産生がわずかに認められた試験もあるものの、その有害事象との関連性は認められなかった²⁹⁾。

上記のように、パリビズマブの忍容性の高さはこれまでの多くの報告にて確認されている。

IV パリビズマブ投与後の長期予後

乳幼児期の RSV 感染症と、小児期の反復性喘鳴および喘息の発現の関連性については多くの報告がある。

わが国でも、パリビズマブ投与による RSV 感染症重症化抑制がのちの反復性喘鳴発症に影響するかについて調査が行われ、6 歳児までの検討が報告されている^{35,36}。3 歳までの反復性喘鳴発症は有意にパリビズマブ群にて低値であった³⁵。6 歳時点での医師が判定した反復性喘鳴発症は引き続きパリビズマブ群で有意に低値であったものの、アトピー性喘息の発症についてはパリビズマブ非投与群との有意差はなかった³⁶。

一方、海外の Blanken らによる MAKI 試験³⁷では、パリビズマブとプラセボ投与を無作為化試験にて比較し、0 歳の早産児における反復性喘鳴発症はパリビズマブ群で有意に低値であるとの報告であったものの、6 歳時点では有意差はなかったと³⁸報告している。他にも報告は散見されるものの、結果は一様ではなく、結論は出ていない³⁹。

しかしながら、RSV 感染症と反復性喘鳴発症の関係性については、近年のメタ解析⁴⁰などからも明らかなように疑いの余地はないが、RSV ハイリスク児に対するパリビズマブ投与が RSV 感染症重症化の抑制のみならず少年期の反復性喘鳴・喘息発症の抑制が期待できるか否かについては、メカニズムの解明とともに、今後のさらなる検討がまたれる。

パリビズマブ投与による RSV 感染症重症化抑制が始まってまだ 20 年を超えたところであり、成人期の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 発症との関連について検討するにはまだかなりの時間を要する。今後の長期的かつ系統的検討が望まれる⁴¹。

V わが国でのパリビズマブ導入後の医療環境変化

1 パリビズマブ投与対象

図 1 で示したように、わが国のパリビズマブの添付文書記載の投与対象児は諸外国より幅広く、多くの RSV ハイリスク児を守ってきている。わが国では、2002 年のパリビズマブ導入後から、在胎 35 週までの後期早産児に投与が可能となっているものの、多くの諸外国では、投与できる在胎週数がより短期な早産児に限定されている¹²。

先の章でも述べたように、2014 年、米国ではパリビズマブ使用ガイドラインが改定^{13,14}され、在胎 29 週以降の早産児、生後 2 年目の待機的手術が予定されている児以外の先天性心疾患児など、多くの RSV ハイリスク児がパリビズマブ使用推奨から外された。しかしながら、わが国ではそれらの児に対する RSV 感染時のリスクは高いとの認識から、パリビズマブ使用ガイドラインは変更されず、引き続き幅広くハイリスクな児が守られている。さらに、わが国では免疫不全およびダウン症候群の児に対するパリビズマブの適応追加が行われたのは先の章にて述べたとおりであるが、その後も他のハイリスク児に対するパリビズマブ使用の要望は高く、それに応えるための医師主導治験が Mori らにより実施⁴²された。その試験結果⁴³に基づきアストラゼネカ社は試験対象児の適応追加を現在申請⁴⁴している。承認されれば、免疫不全およびダウン症候群に引き続き、わが国のみのパリビズマブ添付文書に記載される疾患となり、より多くのハイリスク児を RSV 感染症から守ることが期待できる。

2 RSV 流行期の変化

医療環境の変化として忘れてはいけないのが、わが国の RSV 流行期の変化である。わが国のパリビズマブ承認と同時に発行されたパリビズマブ使用ガイドライン⁸では、「日本の多くの地域では、RSV 流行期は通常 10~12 月に開始し、3~5 月に終了する」と書かれており、パリ

ビズマブ投与も晩秋～翌春に行われていた。

しかしながら、近年、問題となってきたのが、RSV 流行期の変化⁴⁵⁾である。それまで RSV の流行は冬季であると考えられてきたものが、徐々に早期化し、それとともに、パリビズマブを投与開始する前に RSV 感染症で入院してしまう問題が発生してきている^{46~48)}。

流行開始の早期化とともに、流行期間の長期化、パリビズマブ投与開始の早期化が進んできた。海外では RSV の流行期間は5ヵ月とされているが、わが国ではそれを超える期間の RSV の流行⁴⁹⁾と、パリビズマブの投与^{24,50)}が行われてきている。わが国では5回を超える投与回数⁴⁹⁾が推奨されている都道府県が多く、例として、2022年の東京都⁵¹⁾では目安として7回、神奈川県⁵²⁾では8回を標準の投与回数として推奨することを通知している。

さらに、2020年より問題となったのが、コロナパンデミックによる RSV 流行時期の大幅な変化である⁵³⁾。行動制限がなくなった2023年現在でも、RSV の流行開始時期および流行期間は予想が困難な状況が続いており、今後も RSV の流行開始時期を的確に察知し、後れを取らずパリビズマブ投与を開始することは重要である。

3 医療制度

わが国の皆保険制度により乳幼児医療費の80%が賄われることは、パリビズマブが広く普及している要因である。それに加え、多くの自治体が導入している小児医療費助成制度により、乳幼児医療費自己負担分である残り20%に対する費用が助成されることは、乳幼児へのパリビズマブ投与のみならずすべての乳幼児医療費の保護者負担を軽減できており、かつパリビズマブ投与にて RSV 感染症のリスクから多くの児を守ることができている一因であり、諸外国に対しわが国が誇れる制度の一つである。

しかしながら、自治体の制度であるため、居住地域により制度に差があり⁵⁴⁾、場合によっては自己負担が発生している。これら各自治体の制度は、児への助成をより厚くする方向で改善が進んでいるが、いまだ全国的に同じではな

く、居住地域にかかわらず子供を守る国主導の制度の導入がまたれる。

4 RSV 感染症に対する新薬開発

パリビズマブが海外で承認されてから25年、わが国承認から22年目を迎えているが、長い間、RSV の予防薬および治療薬は承認されてこなかった。しかしながら、RSV の F タンパク質の結晶構造が解析^{55,56)}され、結合前後それぞれの構造が明らかとなったことは RSV のみならず多くの感染症の新薬開発が進展するきっかけとなっており、現在多数が開発中⁵⁷⁾である。

現在、すでに海外では承認されているものとして、長期作動型抗体製剤のニルセビマブ⁵⁸⁾がある。パリビズマブが F タンパク質の Site II に結合する一方、ニルセビマブは Site Ø に結合する。クレスロビマブ⁵⁹⁾は Site IV に結合する抗体であり、ニルセビマブと同様1回の投与で約5ヵ月間有効な製剤として現在開発中である。

また、Gates Medical Research Institute は長期作動型抗体 RSM01 を低中所得国向けに開発中との報告⁶⁰⁾があるが、詳細については不明であり、臨床試験の結果がまたれる。また、ワクチン開発および抗体の改変技術の革新等も進んできており、本稿作成時点で海外では妊婦、もしくは高齢者を対象としたワクチンが承認⁶¹⁾されている。

これらの薬剤の登場によって、これまでパリビズマブのみであった RSV に対する薬剤が多様化することで、今後 RSV 感染症のリスクを回避できる環境はさらに改善されていくことが期待される。

結 語

本総説では、パリビズマブのわが国導入から現在までの歴史と医療および RSV 感染症に対してハイリスクな乳幼児への貢献についてまとめた。

わが国の RSV 流行期間は海外より長く、より長い期間パリビズマブ投与による RSV 感染症重症化抑制が行われている。わが国では、RSV 感染症に対してハイリスクな児へのパリビズマ

ブ使用が可能となるよう、適応追加がたびたび行われてきており、パリビズマブの使用範囲は幅広く、今後もさらなる適応追加が予定されている。また、小児医療費助成制度などのパリビズマブ投与に関連する小児医療をとりまく環境も20年あまりで大幅に改善されてきた。

RSVに対する薬剤開発は盛んであり、今後、よりRSVハイリスク児の感染重症化を抑制できる環境がさらに改善されていくことが期待できる。

わが国で2002年に承認されて以来、現在までパリビズマブがRSVハイリスクな乳幼児に投与され、RSV感染症のリスクを低下させてきた。今後もパリビズマブの高い忍容性と有効性ととともに、引き続き乳幼児がRSVの重症化リスクから守られていくことが期待される。

【利益相反】 本論文の企画、論文収集およびそのレビュー、論文作成は全筆者共同にて行った。楠田 聡、森 雅亮はアストラゼネカ社より資材監修費および講演料を受領している。野本 憲はアストラゼネカ社の社員である。

【資金提供】 本論文の作成費はアストラゼネカ社が負担した。

【謝 辞】 本論文の投稿は、EMC株式会社が支援した。

文 献

- 1) Blount RE Jr, Morris JA, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956;92:544-9.
- 2) Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140:543-6.
- 3) Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev* 2014;35:519-30.
- 4) Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89:405-21.
- 5) The Prevent Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature

infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997;99:93-9.

- 6) アストラゼネカ社. シナジス® 筋注液添付文書. 2021年7月改訂(第2版).
- 7) The IMPact-RSV group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102(3Pt 1):531-7.
- 8) パリビズマブの使用に関するガイドライン作成検討委員会. RSウイルス感染症の予防について 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. *日小児会誌* 2002;106:1288-92.
- 9) 中澤誠, 佐地勉, 市田路子, 小山耕太郎, 楠田聡, 原田研介. 先天性心疾患児におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン. *日小児循環器会誌* 2005;21:60-2.
- 10) 森雅亮, 河島尚志, 中村秀文, 中川雅生, 楠田聡, 佐地勉ほか. RSウイルス感染予防を必要とする小児に関する全国調査の解析. *日小児会誌* 2009;113:1046-8.
- 11) 森雅亮, 森尾友宏, 伊藤秀一, 森本哲, 太田節雄, 水田耕一ほか. 免疫不全およびダウン症候群におけるパリビズマブ使用の手引き. *小児りウマチ* 2014;5:5-8.
- 12) Moore D, Sinilaite A, Killikelly A; on behalf of the National Advisory Committee on Immunization (NACI). Summary of the National Advisory Committee on Immunization (NACI) statement update on the recommended use of palivizumab to reduce complications of respiratory syncytial virus infection in infants. *Can Commun Dis Rep* 2022;48:363-6.
- 13) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014;134:415-20.
- 14) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014;134:e620-38.
- 15) 岡田賢司, 水野美穂子, 森内浩幸, 楠田聡, 森岡 一朗, 森雅亮ほか. 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. *日小児会誌* 2019;123:807-13.

- 16) 山岸敬幸, 小山耕太郎, 三浦大, 小野博, 横山詩子, 楠田聡ほか. 先天性心疾患児におけるパリーブ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). *J Pediatr Cardiol Card Surg* 2019; 35:S2.1-S2.7.
- 17) 日本小児呼吸器学会, 日本新生児成育医学会(編). 小児RSウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン 2021. 協和企画; 2021.
- 18) 武内可尚, 仁志田博司, 藤村正哲. 未熟児のRSウイルス感染に関する前方視的臨床疫学調査. *日小児会誌* 2003;107:898-904.
- 19) Kusuda S, Takahashi N, Saitoh T, Terai M, Kaneda H, Kato Y, et al. Survey of pediatric ward hospitalization due to respiratory syncytial virus infection after the introduction of palivizumab to high-risk infants in Japan. *Pediatr Int* 2011;53:368-73.
- 20) Saji T, Nakazawa M, Harada K. Safety and efficacy of palivizumab prophylaxis in children with congenital heart disease. *Pediatr Int* 2005;47:397-403.
- 21) Kashiwagi T, Okada Y, Nomoto K. Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with immunocompromised conditions or Down syndrome: a multicenter, post-marketing surveillance in Japan. *Paediatr Drugs* 2018;20:97-104.
- 22) 林谷道子, 野村真二, 中田裕生, 早川誠一, 新田哲也. 当センターにおける早産児に対するパリーブマブの有用性の検討. *日小児科医会報* 2007;33: 141-4.
- 23) 渡部晋一. 岡山県西部地区における2006年から2007年にかけて流行したRSウイルス感染症についての検討. *小児診療* 2007;70:1755-62.
- 24) 中村知夫, 城裕之, 島袋林秀. 早産児に対するウイルス感染予防に関する研究. *成長科協会研年報* 2009;32:249-51.
- 25) 鈴木宏. RSVによる小児科再入院. *小児診療* 2009; 72:1713-8.
- 26) 菅秀太郎, 荒木俊介, 渡邊俊介, 田中健太郎, 楠原浩一. 診療報酬改定後2015~2016年シーズン福岡県内におけるpalivizumab注射の現状調査: 小児科診療所への紹介率, RSV感染症入院率. *小児臨* 2019;72:757-61.
- 27) Kimura T, Takeuchi M, Kawakami K. Utilization and efficacy of palivizumab for children with Down syndrome. *Pediatr Int* 2020;62:677-82.
- 28) Garegnani L, Styrnisdóttir L, Rodriguez PR, Liquitay CME, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;11:CD013757.
- 29) アストラゼネカ社. 医薬品インタビューフォーム. シナジス®筋注液 50 mg, シナジス®筋注液 100 mg. 2023年4月改訂(第10版).
- 30) Kusuda S, Koizumi T, Sakai T, Fujimura M, Nishida H, Togari H. Results of clinical surveillance during the Japanese first palivizumab season in 2002-2003. *Pediatr Int* 2006;48:362-8.
- 31) 佐地勉, 中沢誠, 原田研介. 抗RSウイルスモノクローナル抗体palivizumabの先天性心疾患児に対する効果と安全性の調査報告. *日小児循環器会誌* 2004;20:45-9.
- 32) アボットジャパン株式会社. シナジス®筋注用50 mg, 100 mg 製造販売後調査の結果報告. 2010.
- 33) ClinicalTrials.gov. Synagis® Liquid 50 mg, 100 mg for intramuscular injection special investigation in immunocompromised children with synagis®. NIH. U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02016690> (2023年11月9日閲覧)
- 34) 戸石悟, 石和田稔彦, 大曾根義輝, 遠藤真美子, 菱木はるか, 中島弘道. パリーブマブ投与児に対するワクチン同時接種の安全性. *日小児会誌* 2017;121:1063-6.
- 35) Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simões EAF, et al. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics* 2013;132:811-8.
- 36) Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, Yoshihara S, Furuya H, Simões EAF, et al. Palivizumab prophylaxis in preterm infants and subsequent recurrent wheezing. Six-year follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:29-38.
- 37) Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JLL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:1791-9.
- 38) Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, Blanken MO, Rovers MM, Naaktgeboren CA, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:257-64.
- 39) Binns E, Tuckerman J, Licciardi PV, Wurzel D. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: a narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. *J Paediatr Child Health* 2022;58:1741-6.
- 40) Jiang MY, Duan YP, Tong XL, Huang QR, Jia MM, Yang WZ, et al. Clinical manifestations of respiratory syncytial virus infection and the risk of wheezing and recurrent wheezing illness: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr* 2023;19: 1030-40.

- 41) Mehta J, Walsh EE, Mahadevia PJ, Falsey AR. Risk factors for respiratory syncytial virus illness among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2013;10:293-9.
- 42) Mori M, Watabe S, Taguchi T, Hasegawa H, Ishige M, Tanuma N, et al. Study protocol: a multicenter, uncontrolled, open-label study of palivizumab in neonates, infants, and preschool children at high risk of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Pediatr* 2021;21:106.
- 43) Mori M, Yoshizaki K, Watabe S, Ishige M, Hinoki A, Kondo T, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of palivizumab in off-label neonates, infants, and young children at risk for serious respiratory syncytial virus infection: a multicenter phase II clinical trial. *Lancet Reg Health West Pac* 2023;39:100847.
- 44) アストラゼネカ株式会社. 抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体「シナジス」一部変更承認申請のお知らせ. 2023. <https://www.astrazeneca.co.jp/media/press-releases1/2023/2023070301.html> (2023年11月9日閲覧)
- 45) 小柴ゆかり, 谷口裕章, 井澗茎子, 梶瑞佳, 中野加奈子, 太田國隆. RSウイルス感染症は毎年夏季にも流行する. *小児保健研* 2015;74:422-6.
- 46) Kamori A, Morooka Y, Yamamura K, Chong PF, Kuga N, Takahata Y, et al. Effect of delayed palivizumab administration on respiratory syncytial virus infection-related hospitalisation: a retrospective, observational study. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e27952.
- 47) Seimiya A, Morioka I, Okahashi A, Nagano N, Yoda H. Survey of infants hospitalized for respiratory syncytial virus disease in Tokyo, 2018. *Pediatr Int* 2021;63:219-21.
- 48) 宇都宮剛, 大竹正悟, 鞍谷沙織, 笠井正志. 2016年から2019年における兵庫県内9医療機関でのRSウイルス感染症による入院動向について. *小児感染免疫* 2020;32:353-61.
- 49) 岡田賢司, 西村千織, 橋本孝史, 三上修, 山上英臣. 福岡県におけるRSウイルス流行期間の検討. *小児診療* 2020;83:1805-11.
- 50) 真喜屋智子, 吉田朝秀, 大庭千明, 上原朋子, 仲宗根一彦, 伊佐真之ほか. 地域の現状に合わせたパリビズマブ投与. *日小児会誌* 2018;122:1692-9.
- 51) 東京都新生児医療協議会. RSウイルス流行予測とシナジス投与について2022東京. <http://tokyoneonatology.kenkyukai.jp/images/sys/information/20220428114249-B3E150FEEF5E088703B5D695506F028CFE6C34D4B530FB2665FBAF7120304EE2.pdf> (2023年11月9日閲覧)
- 52) 日本小児科学会神奈川県地方会感染症小委員会. 2022年シーズンのシナジス投与スケジュールに関する勧奨. https://jps-kanagawa.jp/documents/sinazisu_1.pdf (2023年11月9日閲覧)
- 53) 楠田聡, 上羽岳志, 黒石奈保, 野本憲. COVID-19パンデミック下におけるrespiratory syncytial virus流行の変化. *Prog Med* 2023;43:337-46.
- 54) 厚生労働省. 令和3年度「乳幼児等に係る医療費の援助についての調査」について. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_28023.html (2023年11月9日閲覧)
- 55) McLellan JS, Chen M, Leung S, Graepel KW, Du X, Yang Y, et al. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. *Science* 2013;340:1113-7.
- 56) Swanson KA, Settembre EC, Shaw CA, Dey AK, Rappuoli R, Mandl CW, et al. Structural basis for immunization with postfusion respiratory syncytial virus fusion F glycoprotein (RSV F) to elicit high neutralizing antibody titers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:9619-24.
- 57) PATH. RSV Clinical Trial Tracker. <https://www.path.org/resources/rsv-and-mab-trial-tracker/> (2023年11月9日閲覧)
- 58) Griffin MP, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Kankam MK, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of MED18897, the respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody with an extended half-life, in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01714-6.
- 59) Tang A, Chen Z, Cox KS, Su HP, Callahan C, Fridman A, et al. A potent broadly neutralizing human RSV antibody targets conserved site IV of the fusion glycoprotein. *Nat Commun* 2019;10:4153.
- 60) Ananworanich J, Heaton PM. Bringing preventive RSV monoclonal antibodies to infants in low- and middle-income countries: challenges and opportunities. *Vaccines (Basel)* 2021;9:961.
- 61) Pfizer. U.S. FDA approves ABRYSVO™, Pfizer's vaccine for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) in infants through active immunization of pregnant individuals 32-36 weeks of gestational age. 2023. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-abrysvotm-pfizers-vaccine-prevention-0> (2023年11月9日閲覧)

Contribution of Palivizumab in Japan

About 2 Decades after Introduction

Ken Nomoto¹⁾, Masaaki Mori^{2,3)} and Satoshi Kusuda⁴⁾

¹⁾RSV, Vaccines & Immune Therapies, Medical, AstraZeneca K.K.

²⁾Department of Lifecourse Clinical Immunology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University

³⁾Division of Rheumatology and Allergology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine

⁴⁾Graduate School of Tokyo Healthcare University

A respiratory syncytial virus (RSV) infection is a respiratory infectious disease, which affects almost all infants and young children by the age of two and is well known as the main cause of acute respiratory disease in infants and young children. It is also a potentially fatal disease for children at high risk of serious exacerbation, such as preterm birth, congenital heart disease, and immunodeficiency. Palivizumab (product name: Synagis[®]) was developed as a drug to suppress the severe exacerbation of RSV infections and was introduced in the United States in 1998. It was introduced in Japan in 2002 and has played a central role in reducing the severe exacerbation risk of RSV infections in eligible infants and young children. This paper reviews the contribution of Palivizumab to medical care for infants and young children, changes in the medical environment in over 20 years after its introduction, and future prospects for Palivizumab in Japan.

<2023年12月5日 受稿>