

メインロール錠 5	フマル酸ビソプロロール	Bisoprolol Fumarate
メガキサン錠 100mg	フレキサシン	Floxacin
メクロセリン錠	塩酸アンプロキシロール	Ambroxol Hydrochloride
メシタット錠 100	メシル酸カモスタット	Camostat Mesilate
メチロン	スルピリン	Sulpyrine
メディピース錠 (0.5・1)	エチゾラム	Etizolam
メデタックス錠 (1・2)	ロフラゼパ酸エチル	Ethyl Loflazepate
メデピン錠 40	酒石酸メトプロロール	Metoprolol Tartrate
メトドリン錠 2	塩酸ミドドリン	Midodrine Hydrochloride
メネシット	レボドパ・カルピドパ	Levodopa・Carbidopa
メルカゾール	チアマゾール	Thiamazole
メルビン	塩酸メトホルミン	Metformin Hydrochloride
メレートカプセル (50・100)	塩酸メキシレチン	Mexiletine Hydrochloride
メロベン	メロベネム三水合物	Meropenem Trihydrate
【モ】		
モーフラス	ケトプロフェン	Ketoprofen
モーフラステープ	ケトプロフェン	Ketoprofen
【ユ】		
ユーエフティイー	テガフル・ウラシル	Tegafur・Uracil
ユーロジン	エスタゾラム	Estazolam
ユナシン	トシル酸スルタミシリン	Sultamicillin Tosilate
ユニコロン錠	テオフィリン	Theophylline
ユリノーム	ベンズブロマロン	Benzbromarone
【ラ】		
ライベック錠 200	エトドラク	Etodolac
ラステット注	エトポシド	Etoposide
ラデン錠 (75・150)	塩酸ラニチジン	Ranitidine Hydrochloride
ラニラビッド	メチルジゴキシン	Metildigoxin

ランダ注	シスプラチン	Cisplatin
【リ】		
リーゼ	クロチアゼパム	Clotiazepam
リスモダン	ジソピラミド	Disopyramide
リファンシシカプセル150「サワイ」	リファンピシン	Rifampicin
リボダウン錠5	シンバスタチン	Simvastatin
リボトリール	クロナゼパム	Clonazepam
リボバス	シンバスタチン	Simvastatin
硫酸ストレプトマイシン	硫酸ストレプトマイシン	Streptomycin Sulfate
リユープリン	酢酸リュエーブプロレリン	Leuprorelin acetate
リントン	ハロペリドール	Haloperidol
【ル】		
ルボックス	マレイン酸フルボキサミン	Fluvoxamine Maleate
【レ】		
レニベース	マレイン酸エナラプリル	Enalapril Maleate
レニメック錠(2.5・5)	マレイン酸エナラプリル	Enalapril Maleate
レノベント錠(2.5・5)	マレイン酸エナラプリル	Enalapril Maleate
レボトミン	レボメプロマジン	Levomepromazine
レンデム錠	ブロチノラム	Brotizolam
【ロ】		
ロコブール錠10	リシノプリル	Lisinopril
ロシノロビン	ゾテピン	Zotepine
ロセフィン	セフトリアキソンナトリウム	Ceftriaxone sodium
ロドピン	ゾテピン	Zotepine
ロヒブノール	フルニトラゼパム	Flunitrazepam
ロレルコ	プロブコール	Probuco
【ワ】		
ワイバックス	ロラゼパム	Lorazepam

表6. 問2-2) b の商品名と一般名

商品名	一般名(和名)	一般名(洋名)
アイトロール錠 10mg, 20mg	…硝酸イソソルビド	Isosorbide Mononitrate
アズレミン細粒	アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン	Sodium Azulene Sulfonate · L-Glutamine
アトロペントエロゾル 20 μ g	臭化イπραトロピウム	Ipratropium Bromide
アナクトC2,500 単位注射剤	活性化プロテインC	Activated Protein C:APC
アフタタッチ	トリアムシノロンアセトニド	Triamcinolone Acetonide
アプリトーンカプセル 10	塩酸アプリンジン	Aprindine Hydrochloride
アンタツプR	硝酸イソソルビド	Isosorbide Dinitrate
ヴァイデックス	ジダノシン	Didanosine
カシミー注	硫酸アミカシン	Amikacin Sulfate
カトプロン錠 12.5	カプトプリル	Captopril
献血ベニロン-1	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	Freeze-dried Sulfonated Human Normal Immunoglobulin
コリスバール錠	カルババミン酸クロルフェネシン	Chlorphenesin Carbamate
サマセフ	セファドキシル	Cefadroxil
サリベート	サリベート	Salveht
サルコート	プロピオン酸ベククロメタゾン	Beclometasone Dipropionate
ジゴキシニン錠 0.25mg	ジゴキシニン	Digoxin
ジブレキサ	オランザピン	Olanzapine
スピロペント錠・顆粒	塩酸クレンブテロール	Clenbuterol Hydrochloride
セブレチン錠	塩酸チザニジン	Tizanidine Hydrochloride
ゼリット	サニルブジン	Sanilvudine
ソピラート「カプセル」	ソピラミド	Disopyramide
ソルミラン	イコサペント酸エチル	Ethyl Icosapentate
ダイアリード錠	メチル硫酸アメジニウム	Amezinium Methylsulfate
テイロック注	アレンドロン酸ナトリウム水和物	Alendronate Sodium Hydrate
ニカルジレート錠	塩酸ニカルジピン	Nicardipine Hydrochloride
ヒシミド錠	塩酸チクロピジン	Ticlopidine Hydrochloride

ヒンレタン錠	オキサトミド	Oxatomide
ヒシロミン錠 10	ニトレンジピン	Nitrendipine
ファンギゾン	アムホテリシン B	Amphotericin B
フェロフェール錠 50mg	クエン酸第一鉄ナトリウム	Sodium Ferrous Citrate
フラボスト錠	イプリフラボン	Ipriflavone
ブランドロフェン錠	ブランドロフェン	Pranoprofen
ブランドロ錠、ブランドロテープ s	硝酸イソソルビド	Isosorbide Dinitrate
プロゾーム錠	プロチゾラム	Brotizolam
ペミラストン	ペミラストカリウム	Pemilolast Potassium
ボナロン錠 5mg	アレンドロン酸ナトリウム水和物	Alendronate Sodium Hydrate
ボルヒール	フィブリノゲン加第 XIII 因子	Factor XIII With Fibrinogen
ボンアルファ、 <small>ニハイ軟膏 20μg/g</small>	タカルシトール	Tacalcitol
ミオコールスプレー	ニトグリセリン	Nitroglycerin
ムコソルバン (液、シロップ、DS、Lカプセル)	塩酸アンブロキシソール	Ambroxol Hydrochloride
ライトガンシロップ T	リン酸ジセトドロコデイン、dl-塩酸メチルエフェ ドリン、マレイン酸クロロフェニラミン	Dihydrocodeine Phosphate, dl-Methylephedrine Hydrochloride, Chlorpheniramine Maleate
ラキソベロン液	ピコスルファートナトリウム	Sodium Picosulfate
ラキソベロン錠	ピコスルファートナトリウム	Sodium Picosulfate
リノコート (カプセル・パウダースプレー専用)	プロピオン酸ベククロメタゾン	Beclometasone Dipropionate
レイアタッツ	硫酸アタザナビル	Atazanavir Sulfate
ワルファリンカリウム錠 (0.5・2mg)	ワルファリンカリウム	Warfarin Potassium
ワソアルファ (液、錠)	アルファカルシドール	Alfacalcidol

厚生労働科学研究費補助金(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

平成 15 年度分担研究報告書

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究(H15-リスク-004)

(主任研究者) 大西鐘壽(香川医科大学小児科学名誉教授、高松短期大学教授)

(分担研究課題)

先天性心疾患児における薬剤の適応拡大に向けたエビデンス評価

1. 抗 RS ウイルス抗体の心疾患保有児における感染予防効果の後方視的実態調査
2. PGE1-CD 製剤の動脈管依存性心疾患に対する有効性と安全性の承認に向けてのエビデンス研究

(分担研究者) 佐地 勉 (東邦大学小児科学第一講座 教授)

(日本小児循環器学会理事、学術委員長)

研究要旨

小児循環器病領域では、以下に示す研究課題の検討を行ってきた。

1. H15 からの医師主導型大規模治療ネットワークの公募準備

医薬品名: 抗不整脈薬 (タンボコール, Flaicainide)

効果: 小児期不整脈への有用性

H15 年度の小児循環器学会学術委員会で研究委員会「不整脈の治療」にて調査研究を開始した。

2. H14 から開始された効果的医療技術の確立推進臨床研究

3. 製薬企業による取り組みを促す目的として

医薬品名: PGE1-CD

効果: 動脈管依存性先天性心疾患

医薬品名: ACE 阻害薬(レニベース, Enalapril)

効果: 抗心不全作用

4. オープン制度に基づいて製薬企業による取り組みを促す

医薬品名: 抗 RSV モノクロナール抗体(シナジス, Palivizumab)

効果: 心疾患児への RSV 肺炎重篤化予防作用

H15 年度に使用調査を行い、また現在安全性を含めた治験を行っている。

5. 医療用医薬品へ転用されている試薬に対する取り組み指針

なし

また、『小児期新薬の臨床評価ガイドライン作成』のモデル薬品として

降圧薬を選定し、小児における新しい臨床評価ガイドラインを検討中である。

サンプル医薬品名: Ca 拮抗薬 (ノルバスク, amlodipine)

効果: 降圧薬(抗高血圧作用)

1. 抗RSウイルス抗体の先天性心疾患児におけるRSウイルス予防効果抗 (商品名；シナジス、一般名：palivizumab)

はじめに

循環器領域におけるRSV感染で最も重要な事は、特に1歳未満の先天性心疾患(CHD)を持つ乳児でRSVによる呼吸器感染が重篤化することである。1970年代後半から特に心内の左—右短絡性疾患である心室中隔欠損症 Ventricula Septa Defect(VSD)に合併すると重篤化することが注目を集めていた。VSDでは肺蠕流量増加による肺うっ滞が基盤にあり、既に拘束性の呼吸障害が存在する上にさらにRSVによる肺炎、細気管支炎により高炭酸ガス蠕症、低酸素蠕症が発症する。重症例では数週間の呼吸管理を必要とする症例もあり、呼吸不全が回復せず心内修復術(心臓根治術)をせざるを得ない事態にも進展する。RSウイルス感染に伴う重篤な肺炎の罹患率を低下させる事は、極めて有用であると考えられる。特に心疾患を有する児には臨床上的効果が期待される。

A、研究目的

RSVモノクロナール抗体であるシナジスは既に、我国においても新生児の慢性呼吸障害においてRSV感染の予防効果が承認されているが、先天性心疾患においてもRSV感染を予防する効果がある事が、米国小児科学会AAPでも多施設共同研究の結果として発表され、また2003年10月Pediatricsにも報告された。我国においても、後方視的な検討が開始されたが、欧米の結果と同じくRSV感染に対する相対危険率の低下が認められている。また安全性についても充分臨床使用に値する結果が得られている。

B、研究方法

H13年からH14年度に全国で心疾患を有する小児に使用された症例の実態調査を行った。我が国において既に承認されている新生児、乳児への投与の症例調査に加え、さらに先天性心疾患を合併した対象症例の投与調査の準備を開始した。昨年9月からは安全性評価を中心とした治験が開始されており、本年末にはその結果が解析される予定である。

C. 研究結果と考察

その結果を参考資料1に示す。

Pediatrics 2003年10月に報告された、米国での治療成績によれば、end pointをRSV感染に伴う入院率とすると、実に45%近い相対減少率が得られる。しかもRSV感染後のReactive airway disease(RAD)の発症も1~2年後においても20~30%と高く、中長期予後にもSynagisの効果が期待されている。

我が国においてもシナジスの有用性が期待され、日本小児循環器学会でも調査が開始されて、その有効性が明らかとなった。

参考資料1:チェックリスト

平成15年度大西班:適応外使用通知に則った申請資料作成チェックリスト

適応外使用申請に関する申請資料のまとめ(平成15年度大西班)

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ヵ月齢以下
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ヵ月齢以下の新生児、乳児 ・ 在胎期間29-35週で、6ヵ月齢以下の新生児、乳児 ・ 過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症の治療を受けた24ヵ月以下の新生児、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:メディムーン社 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ヵ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
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. 現在の記載でどういった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)	

<p>米国の状況</p>	<p>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)</p> <p>効能・効果、対象疾患 シナジス(パリーブズマブ)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。</p> <p>用法・用量 シナジス(パリーブズマブ)の推奨用量は15mg/kg(体重)である。RSVの活動期を通じて月1回投与すること。 シナジスの投与は無菌的な方法で出来れば大腿部の前外側部に15mg/kgを筋肉内投与すること。1mL以上の量は分割して投与すること。 パリーブズマブは溶解後6時間以内に投与すること。</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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ピネフリン(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。
<p>欧州の状況</p>	<p>承認状況:1999年8月13日 添付文書の記載内容:</p> <p>効能・効果、対象疾患 シナジスは在胎期間35週以内で出生し、RSV流行開始時の月齢が6ヵ月未満の乳児、または最近6ヵ月間に気管支肺異形成症の治療を受けた2歳未満の幼児に対してRSVに起因する重度で入院治療を要する下気道感染症の予防に用いる。</p> <p>用法・用量 パリーブズマブの推奨用量は体重1kgあたり15mgである。地域におけるRSV感染症の危険性が予測される時期に1ヵ月に1回投与する。可能であれば、初回投与はRSV流行期の開始前に行う。初回投与以降は1ヵ月に1回流行期が終了するまで投与を継続する。流行期に5回を超える投与をしたデータは得られていない。再入院のリスクを軽減するためRSV感染のために入院し、パリーブズマブの投与を受けた小児に対してはRSV流行期が終了するまで月1回の投与を続行すること。 パリーブズマブは1回15mg/kgを月1回筋肉内投与する。投与部位は大腿部前外側が望ましい。投与量が1mLをこえる場合は、分割投与する。</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ パリーブズマブは本薬もしくは製剤中の他の成分、またはヒトモノクローナル抗体に対し過敏症の病歴のある患者には投与してはならない。 ・ 1シーズンに5回以上投与した例のデータは得られていない。 ・ 中等度～重度の急性感染症または発熱性疾患がある場合にはパリーブズマブの投与期間を延長してもよいが、医師の判断により投与を延期する方の危険性が上回ると判断した場合には投与してもよい。

	<ul style="list-style-type: none"> 血小板減少症または凝固障害のある患者に対してパリビズマブを始めとする薬剤の筋肉投与を行う場合は、注意して行うこと。 パリビズマブは溶解後 3 時間以内に投与すること。 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、レファレンスはコピーを必ず保存)	
Cochrane Review の評価	現時点でパリビズマブの 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)	<p>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)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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% <p>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。</p>
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ビズマブ使用を示唆。
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 : 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)	<p>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ビズマブ濃度と 30 μg/mL 以上を示す被験者の割合を示した。</p> <p>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。</p>
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)	<p>我国の 6 ヶ月齢未満の早産児もしくは 24 ヶ月齢未満の慢性肺疾患児 31 例を対象にパリビズマブ 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。</p> <p>その結果、初回および 2 回目投与後の平均血清パリビズマブ濃度(平均\pmSD)は各々 50.5\pm17.5、76.8\pm17.6 μg/mL と初回投与後から目標濃度である 30 μg/mL を上回る値を示した。30 μg/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。</p>
Siva Subramanian K N et al : Pediatr Infect Dis J 1998, 17:110-115 (添付資料8)	<p>海外の 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にパリビズマブ 3、10、15mg/kg を 30 日ごとに 1 回計 5 回静脈内投与し、血清中パリビズマブ濃度を測定した。</p> <p>その結果、15mg/kg を投与した被験者の血清中パリビズマブ濃度は、初回、2 回目投与 30 日後の 60.6 μg/mL(範囲で 21.4~149.8 μg/mL)、70.7 μg/mL(20.2~112.6 μg/mL)で、40 μg/mL 以上を示した被験者の割合は 71%、83%であった。</p>

Saez-Llorens X et al : <i>Pediatr Infect Dis J</i> 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ーブマブ 5、10、15mg/kg を30日ごとに1回計5回筋肉内投与し、血清中パリーブ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±4.3 μg/mLと初回投与後から目標濃度である30 μg/mLを上回る値を示した。
The IMpact-RSV Study Group: <i>Pediatrics</i> 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ーブマブ 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日後の血清中パリーブマブ濃度を測定した。 その結果、投与30日後のパリーブ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ーブマブ濃度(平均±SE)は各々37.4±1.2、56.5±2.4 μg/mLであった。
CHDを有する乳幼児を対象としたパリーブマブの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ーブマブ 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日後の血清中パリーブ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±35.4 μg/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ーブマブの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例にパリーブマブ(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ーブマブで34例(5.3%)、プラセボで63例(9.7%)とパリーブマブは有意に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、パリーブ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、パリーブ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	<p>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。</p>

シナジスの心疾患に対する使用実態調査

先天性心疾患(CHD)児に対する抗RSモノクローナル抗体 palivizumab の効果と安全性

日本小児循環器学会 学術委員会

佐地 勉¹⁾

中澤 誠²⁾

原田 研介³⁾

1) 同 学術委員長(東邦大学医学部第一小児科)

2) 同 学術委員(東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器小児科)

3) 同 理事長(日本大学医学部小児科)

Key words : RS ウイルス(RSV), 先天性心疾患, palivizumab

要旨

抗 Respiratory Syncytial (RS)ウイルス(RSV)ヒト化モノクローナル抗体 palivizumab (Synagis[®])の先天性心疾患 (CHD)児への投与状況、効果および安全性について後方視的に検討した。調査期間は、2003年1月31日から3月31日。方法は、全国の主要な小児循環器診療施設を対象にアンケート調査を実施した。その結果、全国61施設で、2002年4月1日～2003年3月31日の間に108例の児に投与されていた。この内、60例は基礎疾患としてCHDのみを有し、off-label使用の症例であった。palivizumab 投与期間中にRSV抗原陽性が確認された感染症は7例(6.5%)、その内入院した症例数は5例(4.6%)であった。また、薬剤と関連性のある有害事象は認められなかった。以上の結果より、palivizumab はCHD児においても良好な耐容性と予防効果が期待されるものと推定された。

背景

RSウイルス(以下RSV)は、主に2歳以下の乳幼児における肺炎や細気管支炎などの下気道感染症をひきおこす重要な呼吸器感染ウイルスであり^{1, 2)}、特に早産児³⁾や気管支肺異形成症(Bronchopulmonary dysplasia : BPD)⁴⁾、先天性心疾患(CHD)^{5, 6, 7)}等基礎疾患を有する児が感染すると重症化しやすく、まれに致死的な経過を辿ることがある。現在、RSVによる下気道感染症に罹患した場合、酸素の補充、輸液、気管支拡張剤の投与等といった対症療法が主で、有効な治療法、予防法はなかった⁸⁾。

Palivizumab (Synagis[®])は、RSVによる重篤な下気道疾患の発症抑制薬として本邦で初めて承認された抗RSVヒト化モノクローナル抗体である。在胎期間35週以下の早産児もしくはBPD児に対してRSV流行期間中に使用されるRSV特異的IgGで、適応となるハイリスク児のRSV感染による入院率を約55%減少させることが報告されている⁹⁾。本邦においても、2001年冬より適応症であるハイリスク児に投与されたが、CHDを有する児に対しては適応承認外である。今回、2002年4月1日～2003年3月31日までにpalivizumabを使用した施設に調査表を送付し、CHD児への投与例、患者背景、RSV抗原陽性による入院率等を調査、集計したので報告する。

対象と方法

全国の主要な小児循環器専門医が在籍する病院(表参照)に対して、使用経験とその詳細につき調査を行った。期間は2002年4月1日～2003年3月31日の間で、palivizumabが使用された全国の476施設にアンケート用紙を送付した。調査内容を表1に示す。

表1

1. 患者背景・・・イニシャル、性別、在胎週数、出生体重、初回投与時月齢
2. CHDの有無と、チアノーゼ、肺うっ血、肺高血圧の有無
3. CHD以外の基礎疾患と、リスクファクターの有無・・・早産児もしくは気管支肺異形成症等
4. 投与開始時期、投与回数
5. 有害事象発現の有無と、その症状
6. 有害事象との関連性
7. 効果判定

結果

2002年4月1日～2003年3月31日にCHDにpalivizumabが投与された施設は61施設、症例数は108例であった。

1. 患者背景

108例の内訳は、男68例(65%)、女37例(35%)であった。在胎期間別では、28週以下:9例(8.3%)、29週～32週:22例(20.4%)、33週～35週以下:24例(22.2%) (図1)で、現段階でのpalivizumabの適応である在胎期間35週以下の総数は55例(50.9%)であった。つまり、在胎期間36週以上の児に投与された例は53例(49.1%)存在していた。さらに、初回投与月齢の分布は、6ヵ月齢以下:47例(43.5%)、7～12ヵ月齢:36例(33.3%)、13～24ヵ月齢:16例(14.8%)、その他・不明9例(8.3%)であった(図2)。

出生時体重は、1000g未満:11例(10.2%)、1000～1500g未満:16例(14.8%)、1500～2500g:44例(40.7%)、2500g以上:37例(34.3%) (図3)となっており、低出生体重児の占める割合が多かった。

2. CHDの疾患名、症状別分類

108例のCHDの診断名を表2に示す。最多は、複雑心奇形児例であった。次いで心室中隔欠損(VSD)、大動脈縮窄(CoA)、心房中隔欠損(ASD)、ファロー四徴症(TOF)であった。

さらに、CHDの症状を表2に示す。チアノーゼを伴うもの27例(25.0%)、肺うっ血を伴うもの23例(21.3%)、肺高血圧8例(7.4%)、3つ全ての症状を有するもの19例(17.6%)、3つの症状がまったくないもの31例(28.7%)であった。

3. 投与開始時期、投与回数

初回投与月は、RSVの流行シーズン初期である10月1日～12月31日に集中していた。10月投与開始例:24例(22.2%)、11月:40例(37.0%)、12月:23例(21.3%)で全体の8割を占めていた。投与回数については、2回以下が3回、4回、5回で 3.0 ± 1.4 回(平均±

SD)の回数であった。

4. 効果判定

投与期間中にRSV感染が確認された例数は、7例/108例(6.5%)であり、このうち入院した症例は5例/108例(4.6%)であった(表4)。欧米で実施されたCHD児におけるpalivizumabによるRSV感染予防効果の試験結果を参考にすると(表4)、投与群のRSV感染による入院率が5.3%で非投与群の入院率が9.7%であったことから、単純比較できないが、ほぼ同等の相対感染率の低下を示していた。

5. 有害事象

有害事象は108例中の5例に9件報告された。発現事象は、発熱(3件)、嘔吐(2件)、鼻炎(1件)、不機嫌(1件)、呼吸困難(1件)、上室性頻拍症(1件)であった(表5)。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因果関係は否定されている。不機嫌、呼吸困難の例は同一症例で、心疾患以外の複雑奇形を伴う症例であり、薬剤との因果関係は不明となっている。

考察

RSVは乳幼児で気道感染症をひきおこす主要病原ウイルスである。初感染は1歳までに約60%、2歳までにほぼ100%が罹患し^{1, 2, 10)}、獲得免疫が不十分なため、再感染率も高い¹⁰⁾。重症RSV感染においては、早産児やBPD児等の慢性肺疾患を有する乳幼児では重症化し易く、RSV感染で入院する25~30%は早産児である。^{1, 3)}またBPDを有し、下気道疾患で入院した乳幼児の約60%がRSV感染によるものであることが報告されている⁴⁾。そして、CHD児^{5, 6, 7)}や免疫不全状態の児¹¹⁾においても重症化しやすい。これらRSV感染のハイリスク群に属する場合、重症化するのみでなく、致死的な経過を辿る場合もある。

2002年我が国でも承認された抗RSVモノクローナル抗体palivizumabは、RSVのFたん白質に特異的に結合してウイルス活性を失活させるIgG抗体である¹²⁾。現在、在胎期間35週以下の早産児もしくは気管支肺異形成症児に対して、RSV感染による重篤な下気道疾患の発症予防のために15mg/kgを30日間隔で筋注投与することが承認されている。しかし、ハイリスク群となるCHD児に対する適応がないために、これら疾患群におけるRSV感染の予防措置がとられていないのが現状である。さらに、心カテーテル検査や手術予定が、RSV感染により延期になる症例も少なくない。今回投与された症例の在胎週数と初回投与時の月齢は、現在承認されている早産児、BPD児に対する週数、月齢を考慮して投与されている傾向が見られた。この原因としてpalivizumabが高価な薬剤であり、またCHDについては保険適応がないことが挙げられる。しかし、現在の適応に加え、承認適応外の症例が60例と多かったことを考慮すると、CHDにはRSV感染の危険性が高く、予防すべきと考えられる症例が多いと考えられる^{13~16)}。

CHD症例の中では、複雑心奇形に対して投与された例が最も多く、次いでVSD、CoA、ASD、TOFの症例等に投与されており、これら5疾患群で全体の87%を占めていた。これら症例の多くは手術待機例であるが、RSV感染により重症化しやすく、手術の時期が延期されたり、術後に死亡する可能性も否定できない。投与例においては、術前の症例だけでなく、術後の肺高血圧の残存症例も多く見受けられている。

palivizumabの投与開始月は、多くの施設においてRSV感染の流行が始まる晩秋~初冬である。

すなわち10月～12月に初回投与が行われ、回数は「手術終了後1ヵ月もしくはRSV感染流行シーズン終了まで投与する」との回答であった。RSV感染による重症化を抑制するためには、流行開始早期から血清中濃度を高く保つ必要があり、かつ有効血清中濃度を維持する必要がある。気温の差を伴う全国の地域間格差は存在すると思われるが、10月～12月にかけて初回投与することは望ましいことである。これは、流行のピークである12月～2月に薬物血清中濃度を維持することを考慮すると、それより少し早い時期に投与する必要があると考えられ、初回投与は10月か遅くとも11月上旬にすべきと思われる。

palivizumabの最重要評価項目であるRSV感染による入院率は、投与期間中5例/108例(4.6%)であった。欧米でのCHDに対する試験において、RSV感染による入院率が5.3%であったこと、プラセボとの比較において入院率を45%減少させた($p<0.003$)ことを考慮すると¹⁷⁾、今回アンケート調査で得られた入院率の減少については欧米の試験結果に類似するものである。

安全性に関しては、今回のアンケートで5症例9件の有害事象が確認されたが、不機嫌、呼吸困難以外の有害事象については薬剤との関連性は概ね否定されたと考えられる。この2件については、同一症例で、複雑奇形伴っていた児に対して投与されたものであり、薬剤との因果関係については不明と考えざるを得ない。palivizumabの投与対象例が早産児やBPD児、CHD児等のハイリスク児であることを考慮して、有害事象の判定を行う必要があると考えられる。

結論

CHD児のRSV感染による重症化を抑制するため、palivizumabを投与した症例をアンケートにより調査した。108例中60例は現在の適応外であった。RSV感染率は低く、有効であり、また安全に使用されていた。過去2年間にも、CHD児におけるpalivizumabの使用効果等が報告されており^{18, 19)}、医療現場での必要性が高いと思われる。

CHD アンケート施設

市立室蘭病院(富田 英先生)、天使病院(高橋伸浩先生、大田八千雄先生)、岩見沢市立病院(佐藤俊哉先生)、岩手医科大学附属循環器センター(福田まり先生)、大田西ノ内病院(福岡雅楽子先生)、さいたま市立病院(土屋貴義先生、古谷知己先生)、千葉県立循環器センター(建部俊介先生)、土浦協同病院(清水純一先生)、東京歯科大学市川総合病院(和田雅樹先生)、公立昭和病院(梅田 陽先生)、日本赤十字社医療センター(与田仁志先生)、日本医科大学附属病院(小川俊一先生)、東邦大学附属大森病院(田村恵子先生)、慶應大学病院(飛驒麻里子先生)、順天堂大学附属順天堂医院(佐藤洋明先生)、都立墨東病院(清水光政先生)、聖マリアンナ医科大学附属病院(依田 卓先生)、聖マリアンナ医大横浜市西部病院(相京美穂先生)、平塚市民病院(国島佐と美先生)、名古屋市立大学(福田純男先生)、岡崎市民病院(長井典子先生)、名古屋第一赤十字病院(生駒雅信先生)、静岡県立こども病院(田中靖彦先生)、静岡済生会病院(宮地雅直先生)、三重県立総合医療センター(杉山謙二先生)、市立池田病院(小垣滋豊先生)、市立堺病院(林 辰作先生)、大阪大学医学部附属病院(和田和子先生)、大阪赤十字病院(金岡裕夫先生)、近畿大学奈良病院(吉林宗夫先生)、愛染橋病院(西池一彦先生)、阪南中央病院(竹本 潔先生)、国立循環器病センター(鶏内伸二先生)、東大阪市立総合病院(吉田裕慈先生)、大阪市立総合医療センター(江原英治先生)、近江八幡市民病院(西澤喜四郎先生)京都第一赤十字病院(中川由美先生)、京都府立医科大学(長谷川 功先生)、長浜赤十字病院(白井丈晶先生)、公立南丹病院(高谷和志先生、森 潤先生)、富山医科薬科大学附属病院(市田蒔子

先生)、明石市立市民病院(平嶋良章先生)、兵庫県立こども病院(中尾秀人先生)、神戸大学医学部附属病院(横山直樹先生)、市立広島市民病院(林谷道子先生)、日本鋼管福山病院(安原伸吾先生)、鳥取大学医学部附属病院(田村明子先生)、国立病院岡山医療センター(吉尾博之先生)、山口大学医学部附属病院(長谷川恵子先生)、島根県立中央病院(加藤文秀先生)、愛媛大学医学部附属病院(檜垣高史先生)、愛媛県立中央病院(山本英一先生)、松山赤十字病院(近藤陽一先生、原 茂澄先生)、市立宇和島病院(松田 修先生)、幡多けんみん病院(玉城 涉先生)、国立病院長崎医療センター(吉永宗義先生)、琉球大学医学部附属病院(吉田朝秀先生)、久留米大学(前野泰樹先生、藤野 浩先生)、大分県立病院(井上和彦先生)

参考文献

- 1) Hall CB. Respiratory Syncytial Virus: What we know now. *Contemporary Pediatrics*. 1993; Nov: 92-110.
- 2) Hall CB. Respiratory Syncytial Virus. *Principles and Practice of Infectious Diseases* 4th edition. Churchill Livingstone. 1501-1519.
- 3) Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 week's gestation. *Pediatrics*. 1991; 88: 527-532.
- 4) Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1988; 82: 199-203.
- 5) MacDonald NE, Hall CB, Manning JA, et al. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Eng J Med*. 1982; 307: 397-400.
- 6) 三戸和昭, 千葉靖男, 中尾 享. 先天性心疾患児における respiratory syncytial virus 感染症. *抗酸菌病研究所雑誌*. 1985; 37: 169-176.
- 7) Fixler DE. Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: A Review. *Pediatrics Cardiology*. 1996; 17: 163-168.
- 8) 藤村正哲: 小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点把握及び対策に関する研究(主任研究者, 大西鐘壽)、厚生労働省研究班平成 13 年度研究報告書.
- 9) The IMPact-RSV study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998; 102: 531-537.
- 10) Glezen WP, Taber LH, Frank AL, et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *AJDC*. 1986; 140: 543-546.
- 11) Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Eng J Med*. 1986; 315: 77-81.
- 12) Johnson S, Oliver C, Young JF, et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *The Journal of Infectious Diseases*. 1997; 176: 1215-1224.
- 13) Mili F, Edmonds LD, Khoury MJ, et al. Prevalence of birth defects among low birth weight infants. A population study. *Am J Dis Child*. 1991; 145: 1313-1318.
- 14) Khoury MJ, Erickson JD, Crdero JF, et al. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: A population study. *Pediatrics*. 1988; 82: 83-90.
- 15) Carlgren LE, Ericson A, Kallen B. Monitoring of congenital cardiac defects. *Pediatr*

- Cardiol. 1987; 8: 247-256.
- 16) Powell TG, Pharoah POD, Cooke RWI. Congenital defects and the care of low birthweight infants. *Early Human Development*. 1988; 16: 173-183.
 - 17) Feltes T, et al. *The Journal of Pediatrics*. Submitted.
 - 18) 土井 拓, 馬場志郎, 飯田みどり, et al. 細気管支炎が再燃し、心肺停止蘇生後重度神経学的後遺症を来した、VSD、ASD 術後のダウン症の一乳児例～Palivizumab の早期適応拡大を強く願う. *日小循誌* 2002;18: 327
 - 19) 渡辺一洋, 原井朋美, 渡辺綾佳 et al. 先天性心疾患に合併した重症RSウイルス感染の2例ーパリーブズマブの適応拡大に向けてー. *日小循誌* 2003; 19 368
 - 20) 佐地勉, 中澤誠, 原田研介. 先天性心疾患に対する抗RSVmonoclonal抗体(palivizumab)の感染予防効果. *日小循誌* 2003;19: 236
 - 21) 佐地勉(分担研究): 抗心不全薬, 降圧薬, 抗不整脈薬等の調査結果の総括と適応拡大に向けた取り組み-小児循環器学会-. 厚生労働科学研究、厚生労働省医薬安全総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法および用量の確立に関する研究」平成14年度研究報告書:107-154.

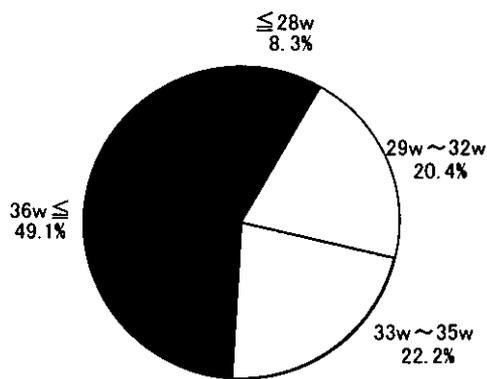


図1 在胎週数別投与者数

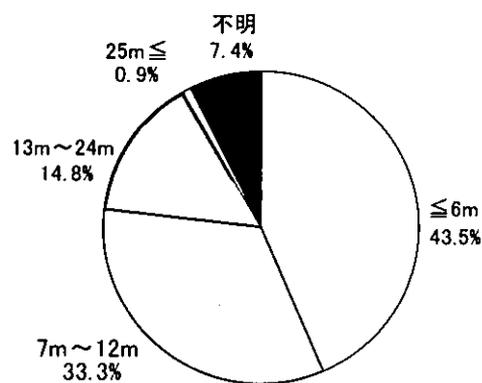


図2 初回投与月齢

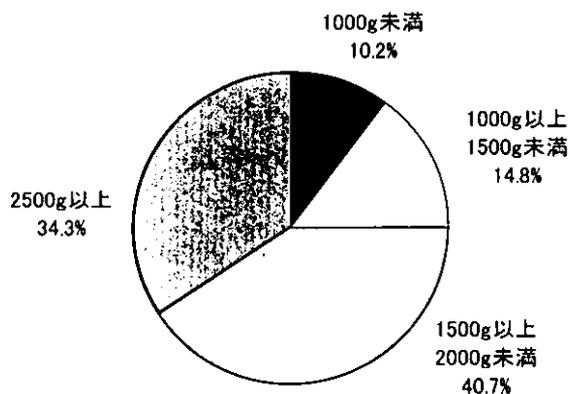


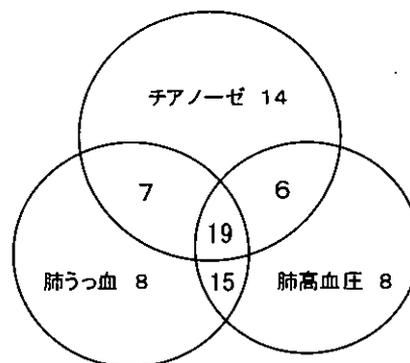
図3 出生体重別投与者数

症例	例数	割合
心室中隔欠損 (VSD) 関連	23 例	21.3%
大動脈縮窄 (CoA)	12 例	11.1%
心室中隔欠損 (ASD)	10 例	9.3%
ファロー四徴症 (TOF)	6 例	5.6%
左心低形成症候群 (HLHS)	4 例	3.7%
肺動脈狭窄 (PS)	4 例	3.7%
VSD/PA	3 例	2.8%
大動脈弁狭窄 (AS)	3 例	2.8%
その他複雑心奇形の合併	43 例	39.8%
計	108 例	100.0%

表1 症例別投与者数

症状	例数	割合
チアノーゼのみ	14 例	13.0%
肺うっ血のみ	8 例	7.4%
肺高血圧のみ	8 例	7.4%
チアノーゼ+肺うっ血	7 例	6.5%
チアノーゼ+肺高血圧	6 例	5.6%
肺うっ血+肺高血圧	15 例	13.9%
全ての症状あり	19 例	17.6%
症状なし	31 例	28.7%
計	108 例	100.0%

表2 症状別投与者数



Palivizumab 投与中の RSV 感染確認例	7/108 (6.5%)
その内、RSV 感染により 入院した例	5/108 (4.6%)

表3 RSV感染例数

	Palivizumab 投与群 N=639	Placebo 投与群 N=648	p-value
入院率	5.3% (n=34)	9.7% (n=63)	0.003

表4 海外における先天性心疾患児のRSV感染予防試験の結果

	発現件数	関連あり	関連なし	関連不明
発熱	3		3	
鼻炎	1		1	
嘔吐	2		2	
不機嫌	1			1
呼吸困難	1			1
上室性頻拍症	1		1	

表5 有害事象

2. PGE1-CD 製剤の動脈管依存性心疾患に対する有効性と安全性の承認に向けてのエビデンス研究

経緯

日本小児循環器学会は、PGE1-CD(アルプロスタジル アルファデクス、商品名:注射用プロスタンディン)の動脈管依存性先天性心疾患における動脈管開存に係る効能追加の要望を、厚生労働省研究班(大西班)『小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究』(主任研究者:大西鐘壽:前香川医科大学小児科教授)(同分科会、小児循環器学会代表委員:佐地 勉)の平成 14 年度研究品目として調査研究してきた。小児循環器学会からは有用性、安全性、また必要性が高く、承認が不可欠であると判断し、平成 12 年 3 月 要望書を提出した。また平成 14 年度には使用実態調査を全国の主要な小児循環器専門病院で行った。これに対して小野薬品工業株式会社は、平成 14 年 1 月、厚生労働省へ効能追加等の申請を行い、審査センターによる調査、照会、面接、審査を重ねた結果、平成 15 年 10 月 17 日付けで承認(保険適応)された。

A. 研究の目的

動脈管依存性先天性心疾患では PGE1-CD または lipo PGE1 製剤にて動脈管を開存させ肺血流を正しく維持することが不可欠である。必ずしもチアノーゼ性心疾患だけではなく、肺血流が多く動脈管において右左に短絡する心疾患にも効果がある。しかし、1975年の発表以後臨床の場ではほぼ当たり前のようによく使用されていた PGE1-CD は適応外であったため、今回新たに使用調査を行った。

B. 研究の方法

全国の主要な小児循環器分野を持つ病院、施設に調査票を送付し、最近 1 年間の使用実態調査を行った。これには lipoPGE1 又は PGE1-CD の双方の使用について調査した。

C. 調査結果と考察

PGE1-CD の承認に関する結果報告

Prostaglandin E1-CD(PGE1-CD)の動脈管依存性先天性心疾患への承認

日本小児循環器学会学術委員会

学術委員長:佐地 勉(東邦大学医学部第一小児科)

学術委員:中澤 誠(東京女子医科大学心臓血管研究所循環器小児科)

理事長:原田研介(日本大学医学部小児科)