

衛研発第 3738 号
平成 13 年 11 月 6 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

- [販売名] シナジス筋注用 50mg、同筋注用 100mg
- [一般名] パリビズマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] ダイナボット株式会社
- [申請者] 平成 12 年 12 月 26 日（輸入承認申請）
- [申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造式] 重鎖

```

QVTLRSEGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMSVGI RQPPGKALEWL
ADIIWDDKKDYNP SLKSR LTI SKDTSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARS
MITNWFYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
          ↓      ↓      ↓
          軽鎖 213 重鎖 229 重鎖 232
KDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPV
LDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
軽鎖
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKCQLSVGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDT
SKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCFQGSQYPTFGGG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
NALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC
          ↓
          重鎖 223
    
```

分子量：約 147,700

重鎖 2 本及び軽鎖 2 本のペプチド鎖が矢印の位置で S-S 結合により結合する。

糖鎖の結合部位である重鎖の 300Asn を で囲み示した。

- [本質記載] マウス抗レスピレトリンシシシャルウィルス F タンパク質モノクローナル抗体の相補性決定部位及びヒト IgG1 定常部及び可変部フレーム配列から成るヒト化マウス抗 RSV F タンパク質モノクローナル抗体をコードする cDNA を導入したマウスミエローマ細胞（NSO）から産出される 213 個のアミノ酸残基（C₁₀₂₆H₁₅₈₉N₂₆₉O₃₂₉S₈；分子量 23,212.72）の軽鎖 2 分子と 450 個のアミノ酸残基（C₂₂₀₉H₃₄₃₉N₅₈₁O₆₇₅S₁₇；分子量：49,480.53）の重鎖 2 分子から成る糖タンパク質（分子量：約 147,700，本鎖型 98%以上）
- [特記事項] 優先審査

[审查担当部] 审查第一部

審査結果

平成 13 年 11 月 6 日作成

- [販 売 名] シナジス筋注用 50mg、同筋注用 100mg
- [一 般 名] パリビズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ダイナボット株式会社
- [申 請 者] 平成 12 年 12 月 26 日（輸入承認申請）
- [審 査 結 果] (1) 有効性について、海外における臨床試験成績から本剤の RSV 感染による重篤な下気道疾患の発症抑制効果が示されており、また、国内臨床試験成績から国内においても同様に有効であると考えられる
(2) 安全性について、国内における使用経験が少ないものの、大きな問題はないと考えられる
(3) 低出生体重児や慢性肺疾患患児では RSV による下気道感染症が重症化することが問題となっており、RSV 感染症を予防する手段の臨床的意義は高く、患児の QOL の改善に資すると考えられる
以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の承認条件を付した上で、下記の効能・効果、用法・用量のもとで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 29～35 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
- [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 1mL を超える場合には分割して投与する。
- [承 認 条 件] 対象疾患の流行期を考慮し、市販直後調査期間（販売開始後 6 ヶ月）では十分な情報が得られない場合には、同様の調査を適切な期間引き続き実施し、規制当局に報告すること。

審査報告(1)

平成 13 年 10 月 24 日

1. 申請品目

- [販売名] シナジス筋注用 50mg、同筋注用 100mg
- [一般名] パリビズマブ(遺伝子組換え)
- [申請者] ダイナボット株式会社
- [申請年月日] 平成 12 年 12 月 26 日(輸入承認申請)
- [剤型・含量] 1 バイアル中にパリビズマブ 73mg(または 122mg)を含有する凍結乾燥製剤
- [申請時効能・効果] 下記の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 29 週未満の早産で 12 ヶ月齢以下の乳児
在胎期間 29 ~ 35 週の早産で 6 ヶ月齢以下の乳児
過去 6 ヶ月以内に気管支肺異形成症(BPD)の処置を受けた 24 ヶ月齢以下の乳児および幼児
- [申請時用法・用量] 添付の日本薬局方注射用水で 50mg 製剤は 0.6mL、100mg 製剤は 1.0mL に溶解(100mg/mL)し、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。
 $1 \text{ 回投与液量} = \text{体重(kg)} \times 15\text{mg/kg} \div 100\text{mg/mL}$
1mL を超える注射量は分割して投与する。
- [特記事項] 優先審査品目

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 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

RS ウイルス(respiratory syncytial virus: RSV)は、パラミクソウイルス科に属する RNA ウイルスであり、乳幼児、特に 2 歳以下の乳幼児が細気管支炎あるいは肺炎に罹患した場合の主要な原因ウイルスのひとつとされている。一般に、重症の RSV 感染症は 1 歳までに初感染した乳児によくみられる。早産児及び気管支肺異形成症(bronchopulmonary dysplasia: BPD)を含む慢性肺疾患の幼児が感染すると重症化するといわれており、欧米では RSV 感染により入院する乳幼児の 25 ~ 30%は早産児であり、また、BPD を有する患児では RSV 感染した者の約 60%は入院を必要とすると報告されている。

RSV 感染症に対する治療薬としては、米国メディムーン社により抗 RSV ポリクローナル抗体を含有する製剤である RSV-IGIV が開発され、1996 年 1 月に米国 FDA に承認されている。しかし、RSV-IGIV は血液製剤であるため感染病原体の汚染の可能性があること、原料供給に問題が起こる可能性があること、点滴静注製剤のため輸液量が多くなること等の問題からその使用に制限があることが指摘されてきた。

パリビズマブは、メディムーン社により RSV-IGIV の持つ問題を解決するために開発された

RSV の F たん白に結合するヒト化モノクローナル抗体 (IgG₁) である。本薬は、RSV の F たん白に高い親和性を示すマウスモノクローナル抗体の相補性決定領域 (CDR) 配列を用い、それ以外の可変領域を最も相同性の高いヒト免疫グロブリン可変領域配列に置き換え、ヒト定常領域遺伝子と結合させることにより作成されたものであり、マウス由来の配列は 5% となり、残りの 95% はヒト由来の配列とされている。

海外では、米国において「RSV 感染がハイリスクとなる患児における RSV による重症な下気道疾患の予防」を適応症として 1998 年 6 月に承認されており、また、EU においても 1999 年 8 月に承認されているのはじめ計 43 ヶ国で承認されている。

ロ．物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

パリビズマブは、Respiratory Syncytial Virus (RSV) の F たん白の を認識するヒト化モノクローナル抗体 (IgG₁) であり、F たん白に特異的なマウスモノクローナル抗体の相補性決定領域 (CDR) をヒト抗体の可変領域フレームワーク及び定常領域へ組み込む過程を通じてヒト化したもので、マウス骨髄腫細胞 (NS0) を用いて細胞培養で生産される。

抗 RSV モノクローナル抗体を産生するマウスハイブリドーマ細胞は米国 National Institute of Allergy and Infectious Diseases 及び Center for Disease Control で作製され、このモノクローナル抗体が RSV の F たん白に特異的に結合することが確認されている。本薬の開発を行ったメディミュン社では、これらのハイブリドーマ細胞の中から RSV の F たん白の に親和性を示す を産生する細胞を選択し、本薬の開発に使用した。まず、 の CDR 配列以外をヒト V_H 及び V_L 領域に置き換えた V_H 及び V_L 遺伝子を合成し、これら遺伝子の に定常領域 C_H 及び C_L 遺伝子をそれぞれ結合させた。この結果、マウス由来の配列はパリビズマブ分子全体に対し 5% となり、残りの 95% はヒト由来の配列となった。これら重鎖及び軽鎖の両方の遺伝子を組み込んで構築した遺伝子発現構成体 をグルタミン要求性である NS0 細胞にトランスフェクトし、 及び安定性に優れるクローンを選択し、これから 本のアクセッションセルバンク (ACB) が作製された。

ACB の 1 本から 本の MCB が作製され、マウス由来の細胞であること、微生物及びウイルスの混入がないことが確認された。また、DNA プロファイルが調べられ、MCB から調製した cDNA 配列は、 から期待されるパリビズマブの配列に等しいことが確認された。さらに、コピー数、遺伝子発現構成体の構造解析を行い、MCB は最初に作製された ACB と同等であることが確認されている。MCB の 1 本からさらに 本の WCB が作製され、微生物及びウイルスの混入がないこと、及び DNA プロファイルが MCB と一致することが確認された。なお、セルバンクを管理するために、MCB は製造後

について評価を行うこととされている。また、MCB から WCB を作製する場合には、 を行い、従来品と同等であることを確認することとなっている。

本薬の製造においては、1 バイアルの WCB を融解し、 を経て最終的に の製造バイオリアクターで主培養を行う。その後、 によって細胞や細胞破片が除去され、得られた培養上清は、陽イオン交換クロマトグラフィー (HS50)、 プロテイン A カラムクロマトグラフィー、ナノフィルトレーション、 陰イオン交換クロマト

グラフィー(Q) の各工程により精製される。これらの工程についてはインプロセスコントロールが実施されている。ウイルス除去及び不活化については、モデルウイルスを用いて精製工程及び不活化工程におけるウイルスの不活化及び除去率について評価が行われている他に、使用細胞における外因性ウイルス、製剤中のウイルス粒子及びウイルス由来たん白質について検討がなされている。また、製造の過程で使用されるウシ由来の原材料は、トランスフェリン、リポプロテイン、BSA であり、これらの原産地は米国、カナダ、オーストラリア及びニュージーランドである。なお、生産ベースでの精製工程は、第 相試験で使用されたロットの精製工程にウイルスの不活化工程として が追加され、 が削除されているが、品質上の問題は認められていない。 本薬の構造は、

により解析された。 質量分析による分子の質量は $147,700 \pm 1,000$ ダルトン(Da)である。 の 結果から 2 本の重鎖(各々50.6kDa)と 2 本の軽鎖(各々27.6kDa) からなり、等電点が 以 上で、 からなる約 1~2%の糖鎖を含む糖たん白質である。ペプチドマッピング及び質量分析の結果、重鎖の 300 残基目のアスパラギン(Asn-300)に糖鎖が結合しており、グリコシダーゼ活性によるオリゴサッカライドプロファイル分析及び HPLC によるモノサッカライド分析が実施された。その結果から 糖鎖で非還元末端に の多型 があることが明らかになっている。

原薬の規格及び試験方法として、確認試験(キャピラリー電気泳動試験(還元)、キャピラリー電気泳動試験(非還元)、還元等電点電気泳動試験)、純度試験()、エンドトキシン()、無菌試験、力価試験() 及び定量法(たん白質含量試験)が設定されている。

製剤の製造においては、パリビズマブがグリシンを含む pH3.0 の緩衝液中では溶解度が高く、生物活性も維持すること、グリシン・ヒスチジンの組み合わせにおいて高い溶解度を示したこと、凍結乾燥を行う際の賦形剤として 3%マンニトールが均一な凍結乾燥粉末を形成することから、原薬の最終工程として限外濾過によりこれらを含む製剤化緩衝液に置換し、0.22 μ m のフィルターで濾過した後、凍結乾燥し製剤としている。製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験(キャピラリー電気泳動試験(還元)、キャピラリー電気泳動試験(非還元)、還元等電点電気泳動試験)、純度試験()、pH、水分、エンドトキシン、無菌試験、力価試験() 及び定量法(たん白質含量試験)が設定されている。

医薬品医療機器審査センター(以下 審査センター)は、本薬が糖たん白質であり、たん白質構造及び糖鎖構造を反映する試験を設定することが必要であると考えられることから、原薬の規格

にペプチドマップ及び糖鎖についての規格を設定するよう求めている。また、製剤の規格に含量均一性試験を設定するよう求めている。さらに、力価については、標準品の規格が製剤の規格と同じであり、その規格幅が非常に広いことから、標準品を更新する際の力価設定について説明を求めている。

また、審査センターは、抗体作製に用いた F たん白について説明を求め、これに対し、申請者から、抗体作成のための免疫には、RSV の が用いられ、パリビズマブに対するエピソードは であること、及び が膜融合の際の構造変化に重要な領域であることが説明されている。また、審査センターは、重鎖の N-末端が しているとした根拠について説明を求めたところ、申請者は、重鎖は により分解されること及び N-末端アミノ酸を含むペプチド断片の質量分析の結果から、N-末端が されていることが確認できたと回答した。さらに、審査センターは、還元等電点電気泳動において認められた各バンドがどのような構造であるか説明を求めたところ、申請者からは バンドは軽鎖であり は重鎖であるが、どのような荷電状態を伴う構造上の差異に基づくものは解析されていないとの回答がなされた。パリビズマブの糖鎖の違いによる分子多様性を質量分析で識別しうるかについては、糖鎖の分子量はパリビズマブ分子全体の約 1~2% であり、本分析方法の分離能ではこの差は検出できていないとの説明がなされた。

さらに、審査センターは、原薬の純度試験及び定量法について、実測値を踏まえ規格値を見直すよう求めている。また、製剤については、純度試験の溶状についての説明を求めた他、pH、水分、エンドトキシン、定量法の規格値を見直すよう求めている。

これらの他、審査センターは、セルバンクの保存方法、更新について説明するとともにその試験方法及び規格値についても詳細に説明するよう求めている。また、パリビズマブの抗体としての生物学的性質、パリビズマブ標準品、物理的・化学的性質として示された各項目の分析方法の概略について詳細な説明を求めている。さらに、原薬及び製剤のすべての規格及び試験方法全体として記載が不十分なため、本記述では試験を実施することは困難であると審査センターは判断し、試験が実施できる程度に詳細に申請書に記載するよう検討を求めている。

八．安定性に関する資料

原薬については、長期保存試験（2~8 /65±15%RH/暗所/12 ヶ月）及び加速試験（20~25 /65±15%RH/暗所/ ）が実施された（いずれもステンレス容器）。測定は、たん白質含量、F たん白結合能試験、キャピラリー電気泳動試験（還元、非還元条件）還元等電点電気泳動試験、 について実施された。加速試験において、 から の主要ピーク面積の減少が認められた（規格値より逸脱）が、長期保存試験では測定項目に変化を認めなかった。

製剤については、長期保存試験（5±3 /65±15%RH/暗所/24 ヶ月）加速試験（22±2 /65±15%RH/暗所/12 ヶ月）及び苛酷試験（温度：40±2 /65±15%RH/暗所/ 、光：5±3 /65±15%RH/1 週間の光照射後暗所に保存/ 、凍結融解：-20 で凍結 22 で融解を 1 日 1 回 4 日間繰り返した後 2~8 に保存/65±15%RH/暗所/ ）が実施された（いずれも無色ガラスバイアル（密封））。測定は、性状、溶状、pH、水分、たん白質含量、 、キャピラリー電気泳動試験（還元、非還元条件）還元等電点電気泳動試験、 について実施された。苛酷試験（温度）において、1 ヶ月から

の主要ピーク面積の減少が認められ(規格値より逸脱) 温度に対し不安定であることが示された。また、凍結に対する安定性試験の結果、100mg 製剤の 1 ロットにおいて
の主要ピーク面積の減少が認められた(規格値より逸脱)。すべての試験において、水分の増加傾向が認められたが、規格の範囲内であり、長期保存試験において他の測定項目に変化は認められなかったことから、申請者は製剤の有効期間を 2~8 で 2 年間とし、審査センターはこれを了承した。

ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

急性毒性試験は、静脈内投与によりラット及びカニクイザルを用いて実施された。カニクイザルでは、30mg/kg 群で尿細管中にヘモジデリン様の色素沈着が観察されたが、ラット及びカニクイザル共に最高投与量群においても毒性学的所見を示さなかったことから、概略の致死量はラット 840mg/kg 以上、カニクイザル 30mg/kg 以上と判断された。

審査センターでは、ヘモジデリン様の色素沈着の原因について申請者に説明を求めた。申請者より、ヘモジデリン変化は、組織障害を伴わない過剰の鉄沈着を意味するが、原因となりうる溶血変化が認められず、腎臓の組織変性や腎機能の変化を裏付ける臨床検査値の変化もないことから、本試験に用いたサルが元々持っていた変化としか考えられない旨の回答を得、了承した。

亜急性毒性試験、及び慢性毒性試験は、本薬がヒト組織交叉反応性を持たず、安全性が担保されていること、動物に投与するとヒト化抗体のために生じる異種たん白に対するアナフィラキシーや免疫複合体形成が予想されるため実施されなかった。

生殖発生毒性試験についても、本薬が乳幼児に対する使用のみを対象としているためとの理由で実施されなかった。

遺伝毒性試験についても、本薬がバイオテクノロジー応用医薬品であるため実施されなかった。

がん原性試験についても、本薬の臨床における用法が RSV 流行期間中月 1 回投与という限られた使用であるため実施されなかった。

その他、局所刺激性試験、抗原性試験、組織交差反応性試験が実施された。

局所刺激性試験は筋肉内及び皮下投与によりウサギを用いて実施され、投与部位の毒性学的所見はみられなかった。

抗原性試験は静脈内投与によりカニクイザルを用いて実施され、30mg/kg 投与群の 1 例に、非特異的抗ヒト IgG₁ 抗体の産生がみられた。

組織交差反応性試験は、カニクイザル組織とヒト(成人、乳幼児)組織を用いて実施され、交叉反応性はみられなかった。

以上、審査センターでは、本薬の毒性試験に関し申請資料に特段の問題はないものと判断した。

ホ．薬理作用に関する資料

RSV はリピド膜で包まれており、この膜上に G たん白、F たん白がスパイク状に存在している。RSV のライフサイクルは、先ず標的上皮細胞上のレセプター(未同定)に G たん白を介して接着し、次に F たん白を介して細胞膜とウイルスの融合が起こり、細胞内へ侵入する。細胞内へ侵入した RSV はその遺伝子(マイナス鎖 RNA)の転写・翻訳により F たん白を含むウイルスたん白を生合成する。感染細胞表面に発現された F たん白を介して感染細胞と隣接する細胞が融合し、巨大多核細胞すなわちシンシチウム(合胞体)が形成される。ウイルス遺伝子の複製後、ヌクレ

オカブシドたん白と結合して、細胞膜上で G たん白、F たん白等を含むリポ膜に包まれ出芽し、新しいウイルスが形成される。

作用機序

本薬は RSV の表面糖たん白質のサブタイプ間で変異が小さい F たん白の (N 末端から 番目のアミノ酸に相当) に対するマウスモノクローナル抗体 の CDR 配列を導入したヒト化抗体 (IgG₁) である。F たん白には抗体が結合することにより RSV の感染性を中和し、融合を阻止する領域が 知られており、 はその内の一つである。 は RSV 上でも、感染細胞でも発現しており、本薬はこの部位に結合して、ウイルスと標的細胞の融合 (感染) や合胞体形成を阻害する。

RSV F たん白に対する結合親和性

本薬とマウスモノクローナル抗体 の RSV F たん白に対する結合親和性がサンドイッチ ELISA 法及び BIAcore バイオセンサーを用いた SPR (Surface Plasmon Resonance) 法で調べられており、みかけの解離定数は本薬ではそれぞれ約 0.7 及び 0.96nmol/L、ではそれぞれ約 1 及び 1.7nmol/L で、本薬の方が結合親和性が高い結果となっている。

RSV 増殖抑制効果

本薬又は で処理した RSV を 細胞に感染させ、ウイルスの増殖を測定し、これらの抗体の中和効果を検討している。RSV-Long の 75TCID₅₀ (50% tissue culture infective dose) を用いての検討において、RSV 増殖抑制の EC₅₀ は本薬で約 20ng/mL、 で約 80ng/mL と本薬は より強い中和活性を示した。また、本薬は RSV のサブタイプ A (RSV-Long) 及びサブタイプ B (RSV-18537) いずれにも同等の中和効果を示している。抗 RSV ポリクローナル抗体である RSV-IGIV でも検討されているが、中和活性は本薬の 1/10 以下であった。

RSV による細胞融合の阻害

RSV は細胞融合により新しい細胞に感染が広がっていくため、10TCID₅₀ の RSV-Long を細胞に先ず感染させ、4 時間後に本薬を加え、5 日間培養後の増殖ウイルス量を測定し、細胞融合阻害効果を調べたところ、本薬の EC₅₀ は 0.23 ± 0.03µg/mL であった。

臨床分離株に対する効果

日本で 1989 ~ 1999 年に分離された RSV23 株 (サブタイプ A 13 株、サブタイプ B 9 株、不明 1 株) 及び外国で 1994 ~ 1999 年に分離された RSV491 株 (ヨーロッパ諸国で採集された 389 株、米国の 96 株、ウルグアイの 6 株) の 514 株で、各々を感染させた細胞に本薬が結合することが蛍光抗体法により示されている。

米国において分離された 57 株の RSV に対する本薬の増殖抑制効果が調べられている。サブタイプ A 34 株、サブタイプ B 23 株及び RSV-Long から選択分離された本薬抵抗性株を用いて検討されているが、本薬は本薬抵抗性株には有効ではないものの、サブタイプ A、B いずれにも中和効果を示し、増殖の抑制が認められた。但し、本薬抵抗性株に対しても RSV-IGIV は抑制効果

を示した。

ヨーロッパにおける臨床分離株 18 株 (サブタイプ A 12 株、サブタイプ B 6 株) でも同様の検討がなされており、中和効果を示している。

In vivo 感染予防効果

本薬をコットンラットに筋肉内投与し、24 時間後に RSV-Long 10^5 plaque-forming unit (PFU) を鼻腔内投与し感染させ、感染 4 日後に屠殺し、肺組織の RSV 量を測定し、感染予防効果を調べている。また、本薬投与 24 時間後に血清中の濃度が測定されている。用量依存的に血清中の本薬濃度は増加し、かつ肺組織 RSV 量も抑制されており、99%以上の RSV 複製抑制効果を示す本薬の投与量は 1.67mg/kg で、この時の血清中本薬濃度は 11 ~ 13 μ g/mL であった。この RSV 感染予防効果は RSV-IGIV と比較して 50 倍以上強かった。また、サブタイプ A 及び B に対する作用も比較されたが両サブタイプに対する効力に大きな差はなく、99%以上の RSV 複製抑制効果を示す本薬の投与量はいずれでも 2.5mg/kg で、この時の血清中の濃度は 17 ~ 21 μ g/mL であった。

本薬の投与経路を静脈内とし、同様の検討が行われた。用量依存的に血清中濃度は増加し、肺組織 RSV 量は抑制され、99%以上の RSV 複製抑制効果を示す本薬の投与量は 2.5mg/kg で、血清中の濃度は約 30 μ g/mL であった。

不活化ワクチン接種後に RSV 感染した場合の重症化や 6 ヶ月未満児での RSV 重症化は、ワクチン接種による IgG 抗体や母体由来の IgG 抗体とウイルスの複合体によるアレルギー反応によるものと考えられていることから、初感染時、阻害を示さないレベルの本薬により、ウイルスの増殖やウイルスによる病気の促進が起こらないか、また、本薬耐性ウイルスが発生しないか検討されている。低用量 0.0032 ~ 0.4mg/kg の本薬をコットンラットに筋肉内投与し、上記の実験と同様の操作をし、感染 4 日後に肺組織の組織病理学的検査を実施するとともに採取した肺組織ホモジネートを本薬 0.1mg/mL 存在下で細胞に感染させて本薬抵抗性突然変異体の存在の確認を行っている。その結果、低用量では本薬を投与しない場合と比べて、RSV 量には差がなく、また、組織病理学的所見においても異常所見を増悪させなかった。RSV 突然変異株については、0.016mg/kg 投与群から本薬抵抗性のブランクが 1 つだけ発見されたが、その後の感受性試験において感受性を示し、耐性株の発現は認められなかった。これらのことから、初感染時に抗体依存的に感染を増悪させたり、予防投与において耐性株の選択が起こる可能性は少ないだろうとしている。

In vivo 感染治療効果

コットンラットに RSV 10^5 PFU を鼻腔より感染させ、感染 3 日後に本薬を単回静脈内投与し、翌日、血清中濃度と肺組織中の RSV 量を測定している。RSV 感染増殖中のコットンラットにおいて、本薬は用量依存的に肺組織 RSV を減少させ、99%以上の RSV 複製抑制効果を示す本薬の投与量は 5mg/kg で、その時の血清中の濃度は約 60 μ g/mL であった。

本薬投与後に RSV に再感染した場合の、RSV 増殖の亢進、組織病理学的影響についても検討されている。コットンラットに本薬 10mg/kg を静脈内投与後、翌日に RSV-Long を 10^5 PFU 初感染させ、血清中に本薬がほとんど検出されなくなった 8 週間後に再度 RSV-Long を 10^3 PFU 感染させ、再感染 4 日後に RSV 量測定及び組織病理学的検討が行われた。再感染 4 日後の RSV 量

は初感染 4 日後の RSV 量と同じ $< 10^2$ PFU/g を示し、組織病理学的所見として 5 例中 1 例のみ炎症性変化が見られているが、コントロールとして 1 回目の感染をさせないで、8 週後に初感染させた群では RSV 量は $10^{2.5}$ PFU/g で 8 例中 3 例に炎症性変化等が認められていることより、本薬投与後に RSV に再度感染しても RSV 複製や組織病理学的所見に亢進は認められなかったとしている。一方、本薬なしで同様の操作を行ったコットンラットでは初感染 4 日後の RSV 量は $10^{5.5}$ PFU/g であるが、再感染 4 日後の RSV 量は $< 10^2$ PFU/g で病理組織学的検査結果は全例正常であり、初感染時の RSV に対する免疫の成立により、再感染時の所見はむしろ本薬投与群よりよかった。

一般薬理試験

毒性試験で検討された本薬の静脈内単回投与による安全性薬理試験成績が本検討の代わりに提出されている。カニクイザルに 30mg/kg 静脈内投与後の、一般症状及び行動、呼吸循環系、体温、凝固系（プロトロンビン時間）には影響はみられていない。

審査センターは RSV 感染の予防には IgA が有効で母体由来抗体（IgG）は有効ではないとされていることに関して、回答を求めた。申請者は IgA は上気道、すなわち鼻咽喉における感染防御を担うが、下気道感染防御は IgG が担っており、小児への RSV-IGIV 及びハイリスクの乳幼児に対する RSV-IGIV や本薬の予防的投与において、対照群との比較により、RSV-IGIV や本薬投与群では RSV 上気道感染の低下はみられないものの、下気道感染症の発生頻度が低下することが確認されていると回答した。

審査センターはホルマリン不活化 RSV ワクチン接種後に RSV 感染した場合の重症化や 6 ヶ月未満児での RSV 重症化は、ワクチン接種による IgG 抗体や母体由来の IgG 抗体とウイルスの複合体によるアレルギー反応によるものと考えられていることに関して、本薬ではこれらのことを考慮する必要がないか回答を求めた。申請者は不活化ワクチン接種後の感染で重症化する原因はその後の研究で CD4⁺T 細胞の関与によるものとの解釈が主流になっていること及び RSV-IGIV 又は本薬の受動免疫では RSV に対する細胞性免疫反応を惹起せず、RSV 感染を増強したり症状を増悪させる可能性はないことが動物実験や臨床試験の結果からも結論付けられると回答した。

審査センターは本薬に対する耐性獲得機構について回答を求めた。申請者は以下のように回答した。本試験内で用いられた RSV-Long 株からの本薬抵抗性株は本薬 1mg/mL 存在下での培養によりプラークを採取し、さらに同一濃度の本薬存在下で一回継代培養して得ている。ただし、本株は高濃度の本薬では中和される。論文的には抵抗性株の発現頻度は 10 万プラークに 1 つの割合で見られ、選択分離のために用いた抗体の認識部位の突然変異によるものと報告されている。本薬の原型の F タンパクでの選択では、F タンパク内の 1 アミノ酸が変異したものが得られている。このエスケープ変異は F タンパクに変異を持つことより感染や増殖に不利な変異であり、表現型として小さいプラークしか形成せず、このような抵抗性株は試験管内ではある確率で分離することは可能と思われるが、自然界では淘汰される可能性の大きい変異株である。

以上の回答に関して、審査センターは現時点までの知見では妥当であると考え、了承した。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の血清中濃度の測定にあたっては、抗パリビズマブ抗体を用いたサンドイッチ ELISA

法により定量されている。

動物における薬物動態については、カニクイザルを用いた静脈内単回投与及びコットンラットを用いた静脈内単回投与による検討が行われている。

カニクイザル（雌雄各 4 匹）を用い、本薬 10mg/kg または 30mg/kg を静脈内単回投与した結果、血中消失パターンは二相性を示した。相の半減期は 101～244 時間、クリアランスは 0.22～0.50mL/hr/kg と非常に緩徐な消失パターンとなった。また、分布容積はセントラルコンパートメントで 31.8mL/kg、定常状態で 74.7mL/kg であり、組織内への分布は少ないと考えられた。

コットンラットについては、RSV 感染による血清中本薬濃度への影響について検討された。コットンラット 4 匹に本薬 5mg/kg を静脈内投与し、24 時間後にそのうち 2 匹に RSV を 10^5 PFU 鼻腔内投与し感染させ、血清中本薬濃度を比較した。その結果、RSV 複製がピークとなる 4 日目までの観察期間を通して、RSV 感染群と非感染群とで血清中濃度に差はみられなかった。

ヒトにおける薬物動態については、国内及び海外の健康成人及び乳幼児における臨床試験成績が提出されている。なお、国内ではすべて凍結乾燥製剤が用いられている（各試験については、ト項も併せて参照のこと）。

国内の健康成人に 3mg/kg（筋肉内（i.m.）または静脈内（i.v.））、10mg/kg（i.v.）、15mg/kg（i.v.）を単回投与し、本薬の体内動態を検討した結果、AUC はおおむね投与量の増加に従って大きくなり、消失半減期は 3mg/kg i.v. 群で 12.3 日とやや短かったもののほぼ一定で、10mg/kg i.v. 群で 20.1 日、15mg/kg i.v. 群で 19.6 日であった。申請者は、用いた用量範囲内で本薬の体内動態は線形性が成立すると考察している。また、投与後 30 日目の血清中濃度は、10mg/kg i.v. 群で 6 例中 5 例、15mg/kg i.v. 群で 6 例全例で目標濃度である 30 μ g/mL 以上の濃度となった。一方、筋肉内投与では 3mg/kg i.m. 群で消失半減期が 34.3 日となったが、これは 1 例で 80 日と長い消失半減期を示したためであると考えられた。

海外の健康成人における 3mg/kg i.m. 群及び 15mg/kg i.v. 群の結果と比較すると、国内での半減期が 80 日を示した 1 例を除いて比較すると、薬物動態パラメータの類似性はみられた。なお、海外においては、開発当初はリン酸緩衝生理食塩液（PBS）溶液製剤が用いられ、その後、凍結乾燥製剤に切り替えられている。これら 2 製剤の薬物動態パラメータを比較すると、PBS 製剤（i.v. の検討のみ）では凍結乾燥製剤（i.m. または i.v.）と比較して AUC がやや大きくなる結果となった。

国内の乳幼児においては、6 ヶ月齢以下の早産児もしくは 24 ヶ月齢以下の BPD を有する乳幼児を対象として実施された国内第 相臨床試験で本薬を投与された 31 例に対して、30 日間隔で計 2 回筋肉内投与がなされ、各投与 30 日後の血清中濃度が測定された。初回投与 30 日後の平均血清中濃度は 50.5 μ g/mL で、31 例中 26 例で目標濃度である 30 μ g/mL を上回った。また、2 回目投与 30 日後では平均血清中濃度は 76.8 μ g/mL となり、31 例中 30 例で目標濃度である 30 μ g/mL を上回った。

海外の乳幼児においては、凍結乾燥製剤については、6 ヶ月齢以下の早産児もしくは 24 ヶ月齢以下の BPD を有する乳幼児を対象として 30 日間隔で 2 回筋肉内投与した際の血清中濃度が測定された。本薬の血清中濃度は、投与 7 日後までに最高に達し、以降緩やかに消失した。初回投与

30 日後の平均血清中濃度は、5mg/kg 投与で 18.6 μ g/mL、10mg/kg 投与で 48.5 μ g/mL、15mg/kg 投与で 49.2 μ g/mL であり、10～15mg/kg 投与で目標濃度である 30 μ g/mL を上回るものであった。なお、消失半減期は、18.1～43.8 日と推察された。

これらの臨床試験成績から、国内と海外の乳幼児における本薬の体内動態には大きな差はないと考察された。

この他に、RSV 感染の重篤化が懸念されるハイリスク患者として、2～60 歳の骨髄または幹細胞移植を受けた患者 6 例に本薬 PBS 製剤 15mg/kg が投与されたときの血清中濃度が測定されている。その結果、AUC は 4185.3 μ g \cdot 日/mL であり、健常成人の AUC (6125.3 μ g \cdot 日/mL) よりやや低かったものの、原因は不明であった。なお、消失半減期は約 22 日であり、また、投与 30 日後の平均血清中濃度は 41.9 μ g/mL であった。

審査センターは、血中濃度測定に用いられた抗パリビズマブ抗体の特異性について確認を求めた。これに対し申請者より、測定に用いた抗パリビズマブ抗体の製法について詳細に説明がなされ、パリビズマブと同じ CDR 配列を持つマウス抗 RSV モノクローナル抗体に結合性を示し、パリビズマブと異なる CDR 配列を持つヒト抗 RSV モノクローナル抗体には結合性を示さないことが確認されている、との回答がなされた。

審査センターは、一部の症例において半減期が極めて長い症例がみられたものの、血中動態に関しては大きな問題はないと考える。(ト項、「半減期の延長例について」の項参照。)

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

< 提出された資料の概略 >

パリビズマブの臨床試験は主に海外にて行われており、国内においては健常成人における第相試験並びに早産児及び気管支肺異形成症 (BPD) を有する乳幼児を対象とする第 相試験が行われている。

1) 第 相試験

PBS 製剤を用いた海外単回投与試験 ()

本薬は当初、PBS 製剤として投与経路は静脈内投与で開発が開始され、PBS 製剤を用いた健常成人を対象とする第 相単回投与試験として 2 試験 (MI-RSV-9401a,b) が行われた。

用量設定は以下のような根拠で行われた。RSV-IGIV は RSV 感染コottonラットモデルにおいて肺組織中の RSV 量を用量依存的に減少させるが、このモデルで RSV 量を 100 分の 1 未満に減少させた時に得られる血清中濃度は、臨床効果と関係することが認められた。RSV-IGIV では月 1 回 750mg/kg 投与でこの濃度が維持され、RSV 感染による入院の抑制が報告されている。本薬については、*in vivo* の薬理試験より 30 μ g/mL 以上の平均血清中濃度で RSV 量を 100 分の 1 に減少させること、また RSV-IGIV に比較して 50～100 倍高い活性を有すると推定されることから、RSV-IGIV と同等の臨床効果を得るための用量は 7.5～15mg/kg で、この範囲内で 30 μ g/mL 以上の濃度が維持できると推定された。

そこで MI-RSV-9401a 試験では推定用量の約 1/10 に相当する 1mg/kg を 4 例に投与し、MI-RSV-9401b 試験では被験者の状況を観察しながら各用量 4 例ずつ、3 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg と漸増するプロトコールデザインで行われた。

AUC₀₋ はおおむね用量に比例した増加を示し、半減期は 13.6 日～17.4 日であった。総クリアランスは 2.05～2.87 mL/日/kg で、15 mg/kg までは体内動態に線形性が成立すると考えられた。10 及び 15 mg/kg 投与後 35 日目の平均血清中パリビズマブ濃度は各々 43.8 µg/mL、55.8 µg/mL で目標濃度の 30 µg/mL を超える値であった。

有害事象は全例に報告されたが、高度、重篤と判断された有害事象は認められなかった。これら有害事象のうち、薬剤との因果関係が否定されなかった事象は、主に頭痛・頭重、ふらつき、頻脈等であったが、臨床上問題となる有害事象は認められなかった。

抗パリビズマブ抗体検査では、1 mg/kg で 3 例、3、10 mg/kg で各 1 例の計 5 例で 1:10 以上の希釈倍率（抗体価）を示した。このうち 1 mg/kg を投与した 2 例では 7 日目に各々一過性に抗体価が 1:160、1:640 へと上昇し、3、10 mg/kg の各 1 例では軽度の抗体価上昇がみられた。これら抗体価上昇に関連した有害事象は認められなかった。

凍結乾燥製剤を用いた海外単回投与試験（ ）

市販予定製剤である凍結乾燥製剤を用いた第 Ⅰ 相単回投与試験としては健常成人を対象として静脈内投与による 2 試験（MI-CP017、MI-CP035）が実施された。

MI-CP017 試験では 15 mg/kg が 6 例に投与された。MI-CP035 試験ではより高用量の安全性を検討するため予定された症例数は 15 mg/kg 投与群 4 例、30 mg/kg 投与群 8 例であったが、5%注射用ブドウ糖液を溶解液として用いインラインフィルターを用いずに投与した 12 例のうち 30 mg/kg が投与された 2 例で急性アレルギー反応が見られたために、さらに 12 例（15 mg/kg 投与群 4 例、30 mg/kg 投与群 8 例）に対して、注射用水で溶解し 0.22 µm フィルターを通した凍結乾燥製剤が投与された。その結果を合計すると、15 mg/kg が 8 例に、30 mg/kg が 16 例に投与された。なお、MI-CP017 試験では 6 例中 1 例が 14 日目の来院後に追跡不能で脱落、MI-CP035 試験での 24 例中アレルギー反応が出現した 30 mg/kg 投与の 2 例が途中で投与が中止された。

凍結乾燥製剤 15 mg/kg を静脈内投与した後の半減期は平均約 16 日であった。PBS 製剤に対する相対的バイオアベイラビリティは約 80%とやや低い値を示したが、投与後 30 日目の平均濃度は 59.7 µg/mL で、全例で目標濃度である 30 µg/mL を上回る値が得られた。

報告された有害事象は 15 mg/kg 投与で 13 例 99 件（MI-CP017 試験で 6 例 81 件、MI-CP035 試験で 7 例 18 件）、30 mg/kg で 14 例 57 件であった。このうち、15 mg/kg を投与した 1 例で発現した月経困難症が重篤と判定された。すべての有害事象のうち、薬剤との関連性が否定されなかった有害事象の発現は 15 mg/kg で 7 例 9 件、30 mg/kg で 5 例 6 件であった。これらの有害事象のうち、30 mg/kg を投与中に 2 例がアレルギー反応等の過敏症誘発のため投与が中止された。また、他の 2 例（15 mg/kg、30 mg/kg 各 1 例）にも足の裏の掻痒感、斑丘疹性発疹の過敏症を示したが、いずれも一過性であった。いずれもブドウ糖液で希釈し、インラインフィルターを介さずに投与した例であり、注射用水で希釈し、0.22 µm インラインフィルターを介して投与した例ではこれらの症状を起こさなかったことから、フィルターを介さずに投与したことが主要な原因であると申請者は考察している（筋肉内投与時のフィルター使用の必要性については、〈審査センターにおける審査の概要〉8）参照）。

抗パリビズマブ抗体は 15 mg/kg 投与後 30 日目に 1 例で、30 mg/kg 投与 60 日目に 1 例で 1:10 以上の抗体価を示した。これら抗体価の上昇と有害事象との関連性は認められなかった。

海外における反復投与試験 ()

本薬の反復投与試験として、健常成人を対象に PBS 製剤で 3、10、15mg/kg を 30 日間隔で 2 ないし 3 回各群 4 例に静脈内投与した試験 (MI-RSV-9401c) 及び凍結乾燥製剤 3mg/kg を 30 日間隔で 4 例に 2 回筋肉内投与した試験 (MI-CP007) が実施された。なお、MI-RSV-9401c 試験では、各用量毎に安全性を確認した上で漸次高用量に移行された。

PBS 製剤静脈内投与後の平均半減期は約 20 日で、投与後 30 日目の平均血清中パリビズマブ濃度は 10mg/kg 以上で目標濃度とする 30 μ g/mL 以上を示し、投与回数に応じやや上昇した。AUC₀₋ は用量に比例した上昇を示さず、10 mg/kg では用量の比例範囲を超えた上昇を示した。これは中用量群で症例によって極めて長い半減期を示した結果、AUC₀₋ が大きな値を示し、線形性を示さなかったものと考えられた。

凍結乾燥製剤 3mg/kg を筋肉内投与した後の血清中パリビズマブ濃度は 3~7 日目に最大に達し、平均半減期は約 20 日であった。PBS 製剤 3mg/kg を静脈内投与した試験の AUC₀₋ から算出した筋肉内投与時のバイオアベイラビリティは約 85%と推定された。凍結乾燥製剤 3mg/kg の 2 回目の筋肉内投与後の血清中パリビズマブ濃度は、初回投与と同様の推移を示した。

有害事象は、MI-RSV-9401c 試験において 3mg/kg で 36 件 (4 例)、10mg/kg で 30 件 (3 例)、15mg/kg で 40 件 (4 例) の計 11 例 106 件、MI-CP007 試験において 4 例中 3 例に 8 件報告された。これらの臨床試験において観察された、薬剤との関連が否定できない有害事象 9 例 32 件のうち主なものは頭痛、頻脈、皮疹等で、ほとんどの事象は 3 日以内に消失した。

抗パリビズマブ抗体検査では PBS 製剤投与例 2 例、凍結乾燥製剤投与例 2 例で 1:10 以上の抗体価を示したが、3 週以内に陰性に復し、また、これに関連した有害事象も認められなかった。

国内単回投与試験 ()

国内第 相試験 (J-MED-99-001) においては、本薬凍結乾燥製剤 3mg/kg (i.v., i.m.)、10mg/kg (i.v.)、15mg/kg (i.v.) が健常成人男子を対象に各 6 例、計 24 例に投与された。用量設定は、海外の第 相試験に準じて行われた。なお、投与時期は 2 段階に分けられ、まず 3mg/kg の静脈内投与及び筋肉内投与が、その後 9 日間空けて、10 及び 15mg/kg の静脈内投与が行われた。

本薬を静脈内投与した後、AUC₀₋ は用量依存的に上昇し、消失半減期は 3mg/kg 投与群で平均 12.3 日とやや短かったが、10、15mg/kg 投与では平均約 20 日間とほぼ一定であった。投与後 30 日目の血清中濃度は 10mg/kg では 6 例中 5 例、15mg/kg 投与では全例で 30 μ g/mL 以上の値を示した。一方、3mg/kg 筋肉内投与では血清パリビズマブ濃度は投与後約 5 日後に最大に達し、平均約 34 日の半減期で血中より消失した。AUC からみた筋肉内投与時のバイオアベイラビリティは 100%を超える値であった。筋肉内投与時で長い半減期、高いバイオアベイラビリティを示した理由は、1 例に 80 日と長い半減期を示し、その結果、高い AUC₀₋ を示した為であると申請者は考察している。

有害事象は 12 例に 31 件報告され、薬剤との因果関係が「関連あり」、「多分関連あり」と判定された有害事象は 3mg/kg を静脈内投与した 2 例で観察された。1 例では投与後 1 日目に AST (20 IU から 32 IU)、ALT (46 IU から 90 IU) が上昇したが投与 7 日後の検査では正常に復した。また、1 例で投与約 15 分後より、15 分間にわたり「胸が広がるような感じ」が報告された。いずれも軽度で、その他に重篤な有害事象は認められなかった。

抗パリビズマブ抗体検査では 1 例の被験者で 7 日目に軽度抗体価の上昇を示したが、30 日目の

検査では正常に回復した。

2) 第 相試験

PBS 製剤静脈内投与による海外第 相試験 ()

乳幼児を対象に、PBS 製剤静脈内投与 (マイクロフィルター使用) による多施設プラセボ対照二重盲検試験 (MI-CP005) が行われた。用量設定は第 相試験の結果に基づいて行われた。本試験では、治験開始後最初の 15 例を 3 mg/kg 群あるいはプラセボ群に、次の 15 例を 10 mg/kg 群あるいはプラセボ群に、残りの患者を 15 mg/kg 群あるいはプラセボ群に順次無作為化することとされ、最終的に総症例 62 例のうち 20 例がプラセボ群、10 例が 3mg/kg 群、10 例が 10 mg/kg 群、22 例が 15mg/kg 群に割り付けられた。このうち、中止・脱落例は 5 例 (プラセボ群 2 例、3mg/kg 群 1 例、10mg/kg 群 1 例) にみられ、うち 1 例 (プラセボ群) は死亡によるものであった。

本薬の消失半減期は 19.3 ~ 26.8 日であり、初回投与後 30 日目の平均血清中濃度は、10mg/kg 以上で目標濃度と考えられる 30 μ g/mL を上回り、15mg/kg 投与では 21 例中 19 例 (90.5%) で 30 μ g/mL を上回る成績が得られた。10mg/kg では 4 回目投与後、15mg/kg では 3 回目投与後に全例で 30 μ g/mL を上回った。

有効性の評価は以下のとおりであった。呼吸器感染症罹患例は 62 例中 32 例 (プラセボ群 12/20 例、3mg/kg 群 5/10 例、10mg/kg 群 3/10 例、15mg/kg 群 12/22 例) で、入院必要例数はプラセボ 20 例中 9 例 (45%)、3mg/kg 群で 10 例中 5 例 (50%)、10mg/kg 群で 10 例中 1 例 (10%)、15mg/kg 群で 22 例中 3 例 (13.6%) であった。RSV 感染症は 10 例 (16.1%) にみられ、内訳はプラセボ群 4 例、3mg/kg 群 3 例、10mg/kg 群 1 例、15mg/kg 群 2 例で、プラセボ群の 2 例及び 3mg/kg 群の 2 例が入院を必要としたが、10、15mg/kg 投与での入院例は認められなかった。

有害事象は 62 例中 60 例 (96.8%) で 542 件報告された。主な有害事象は鼻炎、発熱、中耳炎、上気道感染、咳、下痢等であった。重篤と判断された有害事象は 24 例で、内訳はプラセボ群 9 例 (45%)、3mg/kg 群 6 例 (60%)、10mg/kg 群 1 例 (10%)、15mg/kg 群 8 例 (36%) であった。死亡例はプラセボ群で 1 例みられた。有害事象のうち、薬剤との因果関係が否定できなかった事象は、プラセボ群で 4 件 (3 例)、3mg/kg 群 1 件 (1 例)、10mg/kg 群 0 件、15mg/kg 群 9 件 (5 例) で、いずれの有害事象も改善が確認された。これらのうち、プラセボ群で 1 例 (肺炎)、15mg/kg で 2 例 (肺炎、発熱) が重篤と判断された。

抗パリピズマブ抗体はプラセボ群と 15mg/kg 群で 1:10 以上の抗体価を示した例が観察されたが、いずれも試験期間中に基準値に復し、また発現頻度に両群間で差は認められなかった。15mg/kg の 1 例が一過性に 1:320 の抗体価を示したが、有害事象との関連性は認められなかった。

凍結乾燥製剤筋肉内投与による海外第 相試験 ()

早産児もしくは BPD を有する乳幼児に凍結乾燥製剤 5、10 または 15mg/kg (MI-CP011) 及び 5 または 15mg/kg (MI-CP012) を 30 日ごと反復筋肉内投与したときの安全性、忍容性を検討し、併せて薬物動態、RSV 感染による入院抑制効果を検討することを目的として多施設オープン用量漸増試験が行われた。なお、両試験とも、各群での安全性が確認された後、高用量群へ被験者の登録を行った。MI-CP011 試験には計 65 例の乳幼児が登録され (5mg/kg 群 11 例、

10mg/kg 群 6 例、15 mg/kg 群 48 例) このうち、15mg/kg 群に脱落が 1 例及び死亡が 2 例生じ、この投与群で試験を完了した乳幼児は 45 例であった。また、MI-CP012 試験には計 60 例が登録されたが、5mg/kg 群に登録された 1 例に急性気道感染症がみられたため試験から除外された。従って、本薬が投与された乳幼児は 59 例であった (5mg/kg 群 10 例、15mg/kg 群 49 例)。なお、5mg/kg 群では 1 例が追跡不能で、15mg/kg 群では 1 例が死亡、1 例が追跡不能で脱落し、試験が完了した例は 5mg/kg 群が 9 例、15mg/kg 群が 47 例であった。

MI-CP011 試験において、15mg/kg を筋肉内初回投与 30 日後の平均血清中パリーブズマブ濃度は、目標とした 30 μ g/mL 以上を示し、投与期間中を通じて、30 μ g/mL を維持することが示唆された。

有効性の評価は以下のとおりであった。MI-CP011 試験においては 5mg/kg 群の 11 例中 2 例の患者が RSV 感染症と診断され入院した。他の投与群では RSV 感染による入院は認められなかった。MI-CP012 試験において RSV 感染症により入院が必要であったのは 5mg/kg 群の 10 例中 1 例であった (ただし 10 例中 1 例追跡不能のため脱落している)。

有害事象の評価は以下のとおりであった。MI-CP011 試験においては 65 例中 54 例の患者で計 226 件 (5mg/kg 群 : 11 例全例、10mg/kg 群 : 6 例全例、15mg/kg 群 : 48 例中 37 例) の有害事象が報告された。発現率に関して用量依存性はみられなかった。主な有害事象は鼻炎、貧血、AST 上昇、発熱、発疹、喘鳴、中耳炎、下痢、上気道疾患、細気管支炎等であった。有害事象のうち、27 例 47 件が重篤な有害事象として報告されたが、その頻度に用量依存性は認められなかった。最も頻度が高かった重篤な有害事象は呼吸器系及び貧血等の血液系障害であった。なお、本試験中、15mg/kg 群の 1 例 (Fallot 四徴症) が投与中止され、2 例 (乳幼児突然死症候群、アデノウイルス肺炎) が死亡したが、いずれも本薬投与または RSV 感染との関連性はないと判定された。治験薬との関連性が疑われた有害事象は 7 例 9 件で、発熱、注射部位の炎症、過量投与、下痢及び喘鳴であった。5mg/kg 投与の 1 例で喘鳴、発熱及び下痢が重篤と判定された。なお、試験終了後、試験責任医師による再検討の結果、この被験者でみられた重篤な有害事象は基礎疾患である BPD に起因する可能性の方が高いと判定された。

MI-CP012 試験においては 59 例中 56 例 (95%) に 372 件 (5mg/kg 群 10 例中 9 例 42 件、15mg/kg 群 49 例中 47 例 330 件) の有害事象が報告された。両投与群の有害事象の発現率に差は認められなかったが有害事象件数では 15mg/kg 群が 5mg/kg 群より多かった。有害事象の内訳は、貧血、上気道疾患、鼻炎、皮疹、下痢、口腔内モニリア症、注射部位反応、中耳炎、結膜炎、神経過敏、疼痛、発熱、AST 上昇及び ALT 上昇であった。このうち、5mg/kg 群 5 例 (50%) 6 件、15mg/kg 群 13 例 (27%) 18 件の計 18 例 24 件が重篤な有害事象であった。重篤な有害事象は一般的全身障害、呼吸器系障害及び消化器系障害が最も多く、いずれも被験薬との関連性はないと判定された。15mg/kg 投与の 2 例が投与中止された。1 例はくる病と肝炎のため投与中止され、他は投与 30 日後に髄膜炎となり、試験中に死亡した。なお、いずれも被験薬との関連性はないと判定された。治験薬との関連性が疑われた有害事象は 13 例 22 件 (5mg/kg 群 : 2 例 3 件、15mg/kg 群 : 11 例 19 件) であり、ALT の上昇 1 件が中等度と判定された以外はすべて軽度であった。主な有害事象は投与部位の異常、好中球の減少であり、重篤な有害事象は認められなかった。

抗パリーブズマブ抗体は、MI-CP011 試験においては投与期間中 10 例 (5mg/kg 群 3 例、15mg/kg 群 7 例) で 1:10 以上の抗体価を示した。これらの抗体価上昇は軽度で、1 例を除き、観察期間中

なお、本薬群で誤ってプラセボが投与された3例が血清中濃度の解析から除外されたことを除き、いずれの症例も主要評価及び副次的評価並びに安全性評価対象例に加えられている。

本薬 15mg/kg を反復筋肉内投与した際の平均血清中トラフ濃度は、初回投与時（2 回目投与直前）は 37.4µg/mL、第 4 回投与時（5 回目投与直前）は 71.9µg/mL であり、平均血清中濃度は試験期間中目標濃度である 30µg/mL 以上を維持した。

主要評価項目である RSV 感染による入院例数は、プラセボ群 500 例中 53 例（10.6%）、本薬群 1002 例中 48 例（4.8%）で両群間に統計学的に有意な差が認められた（ $p < 0.001$ 、Fisher の直接確率法）。一部の背景因子（家庭内喫煙、多生児、入院歴）に群間で偏りがみられたが、ロジスティック回帰分析により検討した結果、これらの要因は両群間の差の評価には影響を示さなかった。

さらに早産児と BPD 乳幼児のサブグループにおいて、RSV 感染による入院率を解析したところ、早産児の RSV 感染による入院率はパリピブマブ群で 1.8%（9/506）、プラセボ群で 8.1%（19/234）と本薬群で有意に低かった（ $p < 0.001$ ）。BPD の乳幼児においても、入院率は本薬群で 7.9%（39/496）、プラセボ群で 12.8%（34/266）と本薬群で有意に低かった（ $p = 0.038$ ）。

副次的評価項目のうち、RSV 感染による総入院日数（合計日数 / 100 例：プラセボ群 62.6、本薬群 36.4）、酸素吸入の増量を必要とした総入院日数（合計日数 / 100 例：プラセボ群 50.6、本薬群 30.3）、中等度以上の下気道感染による総入院日数（合計日数 / 100 例：プラセボ群 47.4、本薬群 29.6）、ICU 入室例数（プラセボ群 15 例 / 500 例、本薬群 13 例 / 1002 例）について、本薬投与群はプラセボ群に対して有意に少なかった。呼吸器疾患による入院患者の割合は本薬群では RSV による入院率の減少を反映して、入院例数（プラセボ群 109 例 / 500 例、本薬群 161 例 / 1002 例）、日数（合計日数 / 100 例：プラセボ群 180.3、本薬群 124.4）とも有意に少なかった。非 RSV 入院及び中耳炎発現の割合においては両群間に有意差は認められなかった。

有害事象はプラセボ群で 482 例（96.4%）2737 件、本薬群で 961 例（95.9%）5417 件発現したが、発現率に両群間で有意差はなかった。器官別には消化器系有害事象（プラセボ群 51.0%、本薬群 45.5%）以外に発現頻度に有意差は認められなかった。有害事象で投与が中止された例数はプラセボ群で 1 例、本薬群で 5 例であった。

死亡例はプラセボ群で 5 例、本薬群で 4 例みられた。プラセボ群の 1 例を除き薬剤との因果関係はないと判断された。他の重篤な有害事象はプラセボ群で 170 例（34%）277 件、本薬群で 298 例（29.7%）475 件みられたが、発現頻度に両群間で有意差は認められなかった。

治験薬との関連性が否定できない有害事象はプラセボ群で 50 例（10%）81 件、本薬群で 109 例（10.9%）159 件が報告された。発現頻度に両群間で有意差はなかった。これらの有害事象のうち、重篤な有害事象はプラセボ群で 4 例 5 件、本薬群で 13 例 14 件で、このうち 1 例はプラセボ群における死亡例であった。臨床検査値異常変動の主なものは肝トランスアミナーゼの上昇であった（AST 上昇：プラセボ群 19 例、本薬群 49 例、ALT 上昇：プラセボ群 14 例、本薬群 29 例）。

抗パリピブマブ抗体価が、各投与後 1:40 以上を示した被験者の割合は、いずれの測定時点でもプラセボ群が高かった。プラセボ群の 1 例において 3 回目の投与で 1:80 の抗体価を示したが、5 回目の投与時には基準値に復していた。

第 相試験の被験者のうち、88 例が翌シーズンにも 5 回再投与され、安全性が評価された（MI-CP045）。このうち 32 例は前シーズンにはプラセボ群に割り付けられた被験者（初回投与

例)で、56例は本薬が再投与された被験者(再投与例)であった。試験期間中に抗パリビズマブ抗体価が1:10以上の希釈倍率を示した例は初回投与例で32例中2例(6.3%)、再投与例で56例中7例(12.5%)であった(抗体価の測定が行われた例数については現在申請者に照会中)。再投与例の7例中5例は投与前より1:10以上の抗体価を示し、2例のみが投与後に抗体価の上昇を示した。再投与例で、投与後に抗体価の上昇を示した2例のうち1例は1:160の抗体価を示したが、その後の検査では投与前の値に回復した。有害事象は、初回投与例で32例中32例153件、再投与例で56例中56例353件報告された。再投与による発現パターンの明らかな変化はなかった。これらの有害事象のうち、薬剤との関連性が疑われた事象は初回投与例3例3件、再投与例4例4件で、各1例が重篤と判定された。

4) 一般臨床試験()

その他の一般臨床試験として、RSV感染乳幼児に対する治療投与を検討するプラセボ対照多施設二重盲検試験(MI-CP009、013)、重症RSV感染乳幼児のRSV量に及ぼす影響を検討するプラセボ対照二重盲検試験(MI-CP026)、骨髄もしくは幹細胞移植した被験者に対する安全性を検討するオープン(非盲検非対照)試験(MI-CP034)、過量投与時の安全性を検討するオープン(非盲検非対照)試験(MI-CP045)が行われた。

MI-CP009、013試験は、本薬の有効性について検証的な検討を目的として行った試験ではないが、15mg/kg投与群でプラセボ群に比べて入院日数、ICU滞室日数、人工換気日数、中等度以上のRSV感染による入院日数が短縮した。この試験の結果から申請者は、感染例に対する有効性について結論付けられないものの、本薬によってRSV感染が更に悪化することはなく、安全性にも問題ないことから、早産児やBPDを有する乳幼児に対して、感染時に本薬を投与することに問題はないと考察している。

MI-CP026試験は、RSV感染のために人工換気施行中の重症の乳幼児の患者に本薬PBS製剤15mg/kgを単回静脈内投与したときの安全性、忍容性及び気管吸引液中のRSV量に対する効果をプラセボ対照二重盲検法で検討した試験である。本試験では、本薬の安全性に問題はなかったものの、気管内のRSV量は投与早期に軽度減少するが、その後変化を示さず、治療効果も認められなかった。この結果より、15mg/kgでは治療効果は期待できないものと考えられた。

MI-CP034試験では骨髄又は幹細胞移植患者15例に本薬15mg/kgが単回静脈内投与され、安全性、忍容性について検討された。治験期間中(28日間)に2例が死亡した。有害事象は15例全例で計71件報告された。主な有害事象は全身系(移植片対宿主病(GVHD)、感染症、発熱等)、呼吸器系、循環器系、消化器系、皮膚(発疹等)で、これらは基礎疾患、移植及びその他の治療法から予期出来るもので、いずれも薬剤と関連性はないと申請者は考えている。

MI-CP045試験では、早産児またはBPDを有する乳幼児に本薬15または30mg/kgを単回静脈内投与した後の安全性、忍容性が検討された。30日後の血清中濃度は投与量に比例した上昇を示したが、有害事象プロフィールは両投与群でほぼ同様で、また、両投与群とも薬剤と関連性のあると判断された有害事象は認められなかった。30mg/kgで1例に1:80の抗パリビズマブ抗体価を示した例がみられたが、それに関連する特記すべき有害事象は認められなかった。

5) 海外における市販後の有害事象

海外において本薬が1998年6月19日にアメリカで承認された後、2000年8月31日までに、

有害事象は 3405 例報告された。このうち最も発現頻度が高かったのは呼吸器系障害で、ついで一般全身障害、消化器障害、神経系障害などであった。重篤な有害事象は 1366 例にみられ、呼吸器系障害の頻度が最も高かった。なかでも肺炎が最も多く、細気管支炎、呼吸困難、無呼吸などであった。呼吸器系障害の次に多く発現した重篤な有害事象は一般全身障害、消化管障害などであった。本薬投与で報告されたアレルギー反応については 3 例、アナフィラキシー反応が 1 例に報告された。また、死亡例が 104 例報告されている。

< 審査センターにおける審査の概要 >

1) RS ウイルス感染症の国内外での違いと、本薬の本邦における臨床的位置付けについて

審査センターは RS ウイルス感染症の国内外の疫学情報についての比較を求めた。

申請者は以下のように回答した。疫学情報を直接比較した研究はないものの、国内外の複数の論文データ(Saijo, *et al*: Acta Paediatrica Japonica 35:233-237, 1993, Textbook of Pediatric Infectious Disease, 1998, Navas, *et al*: J Pediatrics 121:348-354, 1992, 武内他: 日本小児科学会雑誌投稿中、等)を比較すると、RS ウイルスのピーク時の感染率は日本 35%、欧米 40.1%、入院率は日本 9.1%、欧米 10.6%と大きな差はなく、また RS ウイルスによる呼吸器疾患で入院した患者における、RS ウイルスに典型的な細気管支炎の罹患率は日本 64.1%、欧米 50~90%と、日本においても欧米と大差ない割合の小児が細気管支炎によって入院している。死亡率は日本においては不明であるが、欧米では 0~3.5%との報告がされている。海外での大規模調査における、ハイリスク患児での死亡は 1584 例中 17 例(1.1%)であり、特に呼吸器疾患を有する患児で 3.5%、心疾患を有する患児では 3.4%が死亡したということであった。その他、臨床的状況、リスクグループ、リスクファクター、主たる臨床症状、などについても国内外で類似している点が多い。

一方、肺炎の罹患率(日本 18.7% vs 欧米 50%)、入院日数(日本 11.6 日 vs 欧米 5.9 日)、酸素投与率(日本 29.3% or 59.3% vs 欧米 78.6%)や呼吸器管理率(日本 9.8% vs 欧米 15.7%)など欧米で報告されている頻度と異なるものもあった。

審査センターは、RS ウイルスの疫学は、日本と欧米で概ね類似しているという点については了承するものの、呼吸器感染を発症した場合に重症化する頻度は日本のほうが低い可能性も否定はできないと考えている。

さらに、上記を踏まえて、国内における本薬のニーズがどの程度のものであるか審査センターは尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。日本における RS ウイルス感染症に関する疫学的情報は少ないものの、流行の季節的要因、感染率(罹患率)、患児のケアの現状等、米国の状況と種々の点において共通性が認められる。また、RS ウイルスは自然感染による獲得免疫が完全でなく、母体からの移行抗体があるにもかかわらず生後 1 ヶ月未満でも感染し、その後も再感染を起こすことが知られており、特に気管支肺異形成症または嚢胞性線維症等の慢性肺疾患を有する低出生体重児などにおいては、呼吸不全となり重症あるいは生命を左右する感染となる。ところが、その治療法は、酸素、輸液、モニター、呼吸管理以上の確実な治療法はなく、感染した場合には重篤な下気道疾患を発症し易く、臨床現場ではその対策に苦慮している。このような状況の下、日本小児科学会並びに日本未熟児新生児学会より各々早期に臨床使用が可能となるよう早急な審議を求める旨の要望書が提出されている。これらのことより、日本においても欧米、特に米国とほぼ同じ状況でのニーズがあるものと考えられる。

審査センターは、重症化の頻度は日本のほうが低い可能性があるものの、本薬の臨床現場におけるニーズが高い薬剤であるという点については了承した。

2) 用法・用量、目標濃度の設定根拠、妥当性について

審査センターは国内第 相臨床試験において、血中濃度 30 μ g/mL 以上という指標で本薬の評価を行うことの根拠及び妥当性ならびに投与 30 日後における血清中の本薬の目標濃度を海外と同じ 30 μ g/mL としたことの根拠及び妥当性について申請者に尋ねた。

申請者は、本薬の開発は RSV-IGIV の開発方法に準じて行われており、第 相試験における用量設定について、1) RSV 感染コottonラットモデルで RSV 量を 100 分の 1 未満に減少させた時に得られる血清中濃度は、臨床効果と関係すること、2) RSV-IGIV では月 1 回 750mg/kg 投与でこの濃度が維持され、RSV 感染による入院の抑制が報告されていること、3) 本薬については、*in vivo* の薬理試験より 30 μ g/mL 以上の平均血清中濃度で RSV 量を 100 分の 1 に減少させること、などから 30 μ g/mL 以上の血清中濃度を目標として用量設定が行われたとしている。

申請者は、海外と国内の RSV 及び RSV に対する本薬の作用の差異について、以下のように回答した。米国と欧州のヒト RSV における F たん白のエピトープのアミノ酸配列には地域間差がないこと、現在までに、日本と海外の臨床分離株におけるエピトープが異なるとの報告もないこと、海外の臨床分離株に対する本薬の結合性試験() 複製抑制効果を検討した試験() からは、本薬は RSV サブタイプ A 株及び B 株ともに全株に結合し、全株で RSV 複製抑制効果を示したこと、日本の臨床分離株を用いた結合性試験() では、検討した 23 株すべてに結合性を示したことなどから、本薬の RSV に対する作用には地域間の差はないと推察される。

審査センターは、現時点では RSV や RSV の本薬に対する感受性に国内外で差があるとする積極的な根拠はないこともふまえて、この回答を了承した。

また申請者は、早産児の出生時の IgG 濃度は国内、海外の乳幼児とも在胎期間が短いほど低値を示し、出生時の IgG 濃度及びその後の濃度推移には国内と海外乳幼児の報告で大きな差はないこと、国内、海外の乳幼児ともに出生時の血清 IgA と IgM 濃度は在胎期間の影響を受けず低値で、その後生後 3~6 ヶ月頃までは低値で推移することより、海外と国内の対象患者の血清中免疫グロブリン濃度にも地域差がないと考えられたことから、国内の乳幼児においても海外で目標としたトラフ濃度が得られることによって、海外で得られた成績と同様の成績を示すと考えた回答した。

さらに申請者は、海外の第 相試験では 30 μ g/mL 以上の平均トラフ濃度を示した群では RSV による入院は認められなかったこと、15mg/kg を月 1 回投与した海外第 相臨床試験では、重篤な下気道疾患による入院を抑制し、平均血清中トラフ濃度も初回投与後より 30 μ g/mL 以上を示すことが確認されたこと、また海外第 相臨床試験では投与回数に応じて平均トラフ濃度の上昇はみられるが、入院率抑制の上昇は認められなかったことから、30 μ g/mL 以上というトラフ濃度の設定に問題はないと考えられると回答した。

さらに審査センターは、本薬投与により血中濃度が十分上昇しても予防できない症例があるのかについて考察を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。海外で実施された本薬の第 相試験で、RSV 感染による入院と入院した被験者のトラフ濃度の関連性を検討したところ、トラフ濃度が 30 μ g/mL 以上で RSV

感染により入院した被験者の割合も 18/29 (62.1%) で、十分な濃度が得られていても予防出来ない例が存在する (なお、入院時点の直前 (もしくは直後) のトラフ濃度が測定できた症例に対する集計)。この原因に関しては不明な点が多いが、Meissner (Pediatric Infectious Disease Journal, 18(3), p223, 1999) は、感染による重症化には T 細胞の機能が関与し、この細胞機能の変化により重症度が変化するため、RSV は細胞外に放出されることなく、直接細胞から細胞へ拡散することがあり、このような例では十分な抗体濃度が得られていても抑制効果を示さない場合があるため、BPD などの慢性呼吸器疾患を有する被験者では、些細な RSV 感染であっても重篤な下気道疾患を引き起こすことがある、などによると推察している。今回の第 Ⅲ 相試験で、十分なトラフ濃度が得られていても下気道疾患を発症した明確な原因は不明であるが、トラフ濃度が測定された入院患者の内、30 μ g/mL 以上のトラフ濃度が得られたにも拘わらず入院に至った 18 例中 14 例は BPD を有しており、BPD などの慢性呼吸器疾患の有無が薬剤の効果に影響している可能性があると考えられた。以上より、十分な血清濃度を得ることは、乳幼児における RSV 感染による下気道疾患の重症化抑制には必要ではあるが、十分な濃度が得られても、BPD 等の慢性呼吸器疾患を有する場合などでは予防できない症例もあることが示唆された。

審査センターは、トラフ濃度が 30 μ g/mL 以上でも RSV 感染症を予防できない症例はたしかにあるものの、海外臨床試験の結果を総合的に見て 30 μ g/mL 以上のトラフ濃度をサロゲートエンドポイントとして設定することには問題はなく、国内第 Ⅲ 相試験においても海外と同様のトラフ濃度をサロゲートエンドポイントとして設定することに問題ないと考えている。また、入院率などの評価が行えるほどの症例数はなかったことも勘案し、国内第 Ⅲ 相臨床試験においてトラフ濃度のみを有効性のエンドポイントとして評価せざるを得なかったことはやむをえなかったと審査センターは考えている。

審査センターは、国内第 Ⅲ 相試験と海外第 Ⅲ 相試験の選択基準、投与量、投与間隔の違いが有効性・安全性の比較に影響を及ぼす可能性について比較した。国内第 Ⅲ 相試験における対象被験者の選択基準は、1) 在胎期間 35 週未満で 6 ヶ月齢未満の早産児、2) BPD と診断され、試験開始 6 ヶ月以内に、慢性肺疾患の治療を受けた患児で 24 ヶ月齢未満の乳幼児、である。これを海外第 Ⅲ 相臨床試験と比較すると、1) については海外では「在胎期間 35 週以下」とされているが、ほぼ選択基準に違いはないといえる。2) については海外第 Ⅲ 相試験の選択基準と同一であるが、海外第 Ⅲ 相試験では、「BPD と診断され、24 ヶ月齢以下の乳幼児」とされており、これに比べるとよりリスクが明確な患児に限定される選択基準となっている。これにより、より重症な患者が選択された可能性はあるが、主な有効性評価項目である初回及び 2 回目投与後 30 日後の血清中パリビズマブ濃度を国内外で比較する際に問題となるものではない。また安全性評価については、国内外で評価項目は同一であるが、国内試験において「BPD と診断され、試験開始 6 ヶ月以内に、慢性肺疾患の治療を受けた患児」が選択されていることより、有害事象の頻度が増える可能性はある。結果的には、国内第 Ⅲ 相試験で観察された有害事象は海外第 Ⅲ 相試験で観察されたものと類似しており、頻度も海外より高くはなかった。投与量と投与間隔については、国内第 Ⅲ 相試験では凍結乾燥製剤 15mg/kg を 30 \pm 2 日の間隔で最低 2 回、可能なら 5 回筋肉内投与しており、一方海外では MI-CP011、MI-CP012 試験では凍結乾燥製剤 15mg/kg などの投与量を 30 \pm 3 日の間隔で筋肉内投与しており、投与量、投与間隔の点でも比較可能であると審査センターは判断する。

審査センターは以上の点を踏まえ、1) 健常成人の体内動態について大きな地域間差はなく安全

性のプロフィールにも大きな差は認められなかったこと、2) 国内の第 相試験において投与量 15mg/kg で、平均血清中トラフ濃度、並びに 30µg/ml 以上の濃度を示した被験者の割合は、海外の第 相試験と同様の結果が得られ、新たな問題となる有害事象も見られなかったこと、3) 海外の第 相試験においてその有効性・安全性が示されていること、を理由に、15mg/kg 月 1 回筋肉内投与という海外と同じ用法・用量を国内に適用することは、妥当なものであると判断する。

審査センターは、本薬の初回投与 30 日後の血清中濃度が、症例によっては 30µg/mL を切ることもあるため、初回投与量を増量する必要性について尋ねた。申請者は、海外での臨床試験結果からは投与量 30mg/kg までの安全性が示されているものの、乳幼児に対する筋肉内投与の限界用量が約 1mL であるために、一回投与量の限界は 100mg と考えられ、この点を考慮すると 30mg/kg では体重 3.3kg までの乳幼児に対してしか投与できず、一律に投与量を設定する場合の投与可能量としては 15mg/kg とすることが妥当と考えられたと回答し、審査センターは、実際の投与可能量も勘案し、投与量としては初回投与量も 15mg/kg とすることを妥当であろうと判断する。

3) 効能・効果における投与対象の選択の妥当性について

申請された効能・効果における投与対象は、欧米、特に欧州の添付文書に準じたものであると申請者は主張している。EU における効能効果は「在胎期間 35 週以内で出生し、RSV 流行開始時の月齢が 6 ヶ月未満である乳児、または最近 6 ヶ月間に気管支肺異形成の治療を要した 2 歳未満の幼児に対し、RS ウイルス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」であるが、本邦における投与対象はさらに広く、国内第 相試験や海外第 相臨床試験の対象となっていない、「在胎期間 29 週未満の早産で 6 ヶ月から 12 ヶ月までの月齢の乳児」をも対象としている。

これについて申請者に理由を尋ねたところ、以下のように回答した。一般的に在胎期間の短い早産児については、感染防御に関与している IgG の血漿中濃度は、在胎期間 29 週未満の早産児では正期産児に比べ有意に低く、出生後 6 ヶ月を経過しても血漿中 IgG 濃度は 200mg/dL 以下の低ガンマグロブリン血症の状態にあり、出生後 1 年間は機能的にも IgG 不足の状態にある等、感染に対し極めてリスクが高い状態にあるといえる。米国小児科学会の本薬の適応に関するガイドンス (Pediatrics 1998;102:1211-1216) でも、在胎期間 29 週未満で出生した早産児で、RSV シーズン開始時に 12 ヶ月齢以内の乳児に対しても、本薬の投与を推奨している。このために、特にリスクが高いと考えられる在胎期間 29 週未満の早産児では 12 ヶ月齢に達するまで本薬の投与対象とすることが適切であると判断し、効能・効果に記載した。

審査センターは、申請者も引用している米国小児科学会の Committee on Infectious Diseases と Committee on Fetus and Newborn により発表された本薬の適用指針 (Pediatrics 1998;102:1211-1216)、及び欧州におけるガイドライン (Infections in Medicine 1999;16:29-33) も詳細に検討したうえで、「在胎期間 29 週未満の早産児では 12 ヶ月齢に達するまで本薬の投与対象とすること」については、妥当であると判断した。一方、「在胎期間 29 週から 35 週以下の早産で、6 ヶ月齢以下の乳児」という適応のうち、在胎期間 32 週から 35 週の早産児について、米国小児科学会の適応指針と欧州におけるガイドラインは共に、全例に対する投与を薦めておらず、リスクベネフィットを考慮したうえで投与を決定することとしており、審査センターは、この内容を何らかの形で情報提供するべきであろうと考えている。

また、国内第 相試験における対象被験者の選択基準のうち、「在胎期間 35 週未満で 6 ヶ月齢未満の早産児」とされていたものが、実際に申請された効能・効果では、「在胎期間 35 週以下（29 週から 35 週）の早産で 6 ヶ月齢以下の乳児」と、「以下」と「未満」が異なっていることについて、本来同一であるべきではあるものの、海外の第 相、第 相試験では、「在胎期間 35 週以下」また海外第 相試験で「6 ヶ月齢以下」とされていたことより、申請された効能・効果のままで良いと判断する。また、申請された効能・効果のひとつである「過去 6 ヶ月以内に BPD の処置を受けた 24 ヶ月齢以下の乳児及び幼児」については、申請後に欧米のガイドライン、国内第 相試験との整合性を考え、「24 ヶ月齢未満の乳児及び幼児」と変更されたが、海外第 相試験では、「24 ヶ月齢以下の乳児及び幼児」がエントリーされていたことより、当初申請された効能・効果のとおり「過去 6 ヶ月以内に気管支肺異形成症（BPD）の処置を受けた 24 ヶ月齢以下の乳児及び幼児」として構わないと審査センターは考えている。

現在申請されている効能・効果では、新生児は適応とならないことになる。海外でのガイドラインや臨床試験のプロトコールでは infants あるいは children という用語が使われており newborn infants も含まれていると考えられる。実際に新生児期に本薬を投与される症例は、数は多くはないと想像されるものの、存在する可能性はあり、海外では新生児も投与対象とされていると考えられることから、効能・効果の「乳児」という表現を「新生児・乳児」と改めるべきではないかと審査センターは考えている。

4) 半減期の延長例について

審査センターは、本薬の血中半減期が長い例が数例見られるため、そのような症例で、なぜ血中半減期が長くなったか、このような症例がある程度の頻度で存在する可能性はないか、このような症例において本薬の安全性に問題がないか、について尋ねた。

「なぜ血中半減期が長くなったか」について申請者は、一般的には臨床薬物動態試験では半減期の 3 倍以上のサンプリング期間が必要であり、免疫グロブリンのように半減期が長い（内因性の IgG で約 20 日）場合、信頼性の高い薬物速度論的パラメータの算出のためには約 2 ヶ月のフォローが必要であり、消失相の血中濃度のわずかな変化によって半減期の予測値が影響を受ける可能性があることは認めたものの、30 日間のサンプリングでも本薬の体内動態は充分予測可能であると回答した。審査センターは 30 日間のサンプリング期間では、特定の症例で血中半減期の予測値が真の血中半減期と大きくはずれる可能性はあると判断している。

「このような症例がある程度の頻度で存在する可能性はないか」について申請者は、推定半減期が 25 日以上を示す被験者の背景因子に一定の傾向は見られず、トラフ濃度と被験者背景因子の間にはっきりした関連性は認められなかったものの、個体差によって一部に長い半減期を有する症例が存在する可能性は否定できないと考えたと回答し、審査センターはこの回答を了承した。

「このような症例において本薬の安全性に問題がないか」について申請者は、成人及び小児における第 相試験の結果から、半減期の延長に伴う副作用の発現頻度の上昇は示唆されなかったこと、海外第 相試験において、測定されたトラフ濃度と副作用発現頻度との間にはっきりした相関が認められなかったこと、さらに副作用の発現頻度にプラセボと本薬との間に差が認められなかったことより、本薬は安全であると推察されると回答した。審査センターは、行われた臨床試験の症例においては、本薬の半減期の延長 / トラフ濃度の上昇により安全性に問題が生じる

という証拠はなかったという点については、回答を了承した。

以上の回答を踏まえ、審査センターは、現時点では、本薬の血中濃度半減期の極端に長い特殊症例があり、その症例で副作用が出やすいという積極的な証拠はないと判断するものの、そのような症例が存在する可能性も否定はできないため、市販後における安全性評価が重要となると判断する。

5) 安全性に関する評価

臨床試験において観察された貧血や肝機能障害について、その安全性に問題はないか審査センターは尋ねた。

肝機能障害について申請者は、海外第 相臨床試験において、本薬投与例で 114 例 (9.3%)、プラセボ投与例で 36 例 (6.3%) と、肝機能障害はプラセボより高頻度に見られるものの、肝酵素異常は AST と ALT とともにプラセボ投与例でも見られる範囲の変動であったと回答している。また、海外のすべての臨床試験を総合すると貧血の報告例は、本薬投与例では 74 例 / 1222 例 (6.1%)、プラセボ投与例で 17 例 / 574 例 (3.0%) と、本薬投与例における発現頻度が高かったが、これは集計に含まれる一部の非盲検非対照試験において貧血の発現率が高かったこと、更にこの理由としては当該試験における対象児の月齢が低かったことも関連があるのではないかと推測され、平均月齢が 6 ヶ月程度であった海外第 相試験においては、貧血の発現率についても、本薬群とプラセボ群の間で大きな差がないと回答した。審査センターは肝機能障害については、添付文書にて注意喚起するべきであると考えている。貧血については、審査センターは申請者の回答を了承した。

また審査センターは第 相比較試験 (MI-CP018 試験、) で、本薬群がプラセボ群に比べて人工換気の頻度、人工換気の日数、ICU 滞室日数がわずかではあるが高い (多い) 傾向にあるため本薬が一部の症例で RSV 感染の程度を増悪する可能性はないか、考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。RSV ポリクローナル抗体 (RSV-IGIV) の第 相試験ではプラセボ群での人工換気実施率は 1.9% であった。本薬の第 相比較試験の本薬投与群での人工換気実施率は 0.7% であったが、プラセボ群の人工換気例は 1 例 (0.2%) と通常の RSV 感染入院で見られる割合よりも低く、これが第 相試験において本薬投与群における人工換気実施率が相対的に高く見える結果となった要因の一つと考えられる。また、本薬群に 30 日の入院日数を超えた例が 3 例あり、これら 3 例の本薬群における各副次的評価項目に及ぼす影響を検討した結果、3 例による影響が大であり、人工換気の日数、ICU 滞室日数に影響している可能性も考えられる。今回の第 相試験でみられた成績は通常の RSV 入院でも認められる範囲内の成績であると考えられたこと、RSV 感染患者に本薬を投与した場合でも症状悪化は認められなかったこと等から、本薬投与群における人工換気の頻度、換気日数は本薬による悪化ではなく、重篤な呼吸器疾患等の合併症を有していた結果であると考えられた。

審査センターは、30 日以上入院した 3 例の臨床経過についても確認した上で、現時点で本薬が一部の症例で RSV 感染の程度を増悪するという証拠はないと判断している。しかし、本薬は抗体製剤であり、海外の市販後調査においてもアナフィラキシー反応が報告されていることから、投与後のアナフィラキシーショックや過敏症等の出現について、市販後に情報収集を行う必要があると考える。

6) 他のハイリスク群についての今後の開発予定について

審査センターは、他のハイリスク群（高齢者、先天性心疾患患者、骨髄移植患者など）について、今後本薬を開発する予定があるか、また、ある場合、どのような開発過程にあるか尋ねた。申請者は、米国、カナダ、欧州で、先天性心疾患を有する乳幼児に対するプラセボ対照二重盲検試験が行われており、これが 2002 年に終了し、我国の開発に関しては、この海外で実施中の臨床試験成績を参考にして、開発を進める予定であると回答している。

また、申請者は、現時点で高齢者、骨髄移植患者等他のハイリスク群に対する開発の予定はないと回答している。

審査センターは、骨髄または幹細胞移植した被験者に対する安全性を検討するオープン（非盲検非対照）試験（MI-CP034）は行われているものの、例数が少なく、また有効性の評価も行われていないことから、現時点で効能・効果に入れることはできないと判断する。

7) 投与開始、終了時期の決定

審査センターは本薬の投与開始及び終了のタイミングについて尋ねた。

申請者は、RSV のシーズンは地域や年によって変動するが、一般的には 10 月から翌年 3～5 月が流行シーズンであり、早産児や BPD などの呼吸器疾患を有するハイリスクとされる乳幼児に対して、各地区の RSV の検査データを参考に投与開始時期を決定し、流行シーズン中を通して投与する必要があると回答した。また、その他のシーズンについて申請者は、地域、年によっては初夏～夏にかけても低頻度ながら RSV 感染が起こることが報告されており、一律に本薬の投与を終了させるタイミングを決めるべきではないと回答した。さらに申請者は、RSV 感染による入院のリスクファクターとしては、BPD の有無の他、家庭内喫煙者の有無などが要因となる結果も得られていることから、流行シーズン期以外の投与についても、各地区の RSV 検査の結果を考慮しながら、BPD 等の合併症、他のリスクファクターを考慮して、個々に応じた投与期間を決めるべきであると考えたと回答した。

審査センターは、投与開始時期及び終了時期については、各地区の RSV の検査データを参考に決定されるべきであろうと考えている。流行シーズン期以外の投与については、5 回以上の反復投与のデータがないこと、また流行シーズン期以外の使用について本薬の有効性を検証する臨床試験は行われていないことなどから、いたずらに長期投与されるべきではないと考えている。

8) フィルター使用の必要性について

審査センターは、インラインフィルターを介さずに凍結乾燥製剤の静脈内投与を行った第 Ⅲ 相単回投与試験において、過敏症、アレルギー反応が観察され、その後の試験でインラインフィルターを介して投与した結果、過敏症の発現が抑制できたことから、筋肉内投与に際してもフィルターを使用する必要があるか尋ねた。

申請者は、筋肉内投与した乳幼児の試験ではインラインフィルターを介さずに投与され、軽度～中等度の一過性の発疹が見られたものの、上記試験で見られたような過敏症とは明らかに異なった症状であったこと、凍結乾燥製剤が反復して筋肉内投与された海外の第 Ⅲ 相試験においても、発疹の発現率がプラセボ群 1 例（0.2%）、本薬群 9 例（0.9%）と、本薬群がプラセボ群に比し、やや出現率は高かったものの、いずれも軽度～中等度の一過性で、投与を中止しなければならぬものではなかったこと、などから筋肉内投与の際には特にフィルターを使用する必要は

ないと考えられると回答し、審査センターはこれを了承した。

9) 用法・用量の記載について

用法・用量の記載については、注射液の調製については記載する必要がないと考えられることから、「用法・用量」としては、

「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。」

とし、注射液の調製及び投与液量については「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載することによいのではないかと審査センターは考える。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、薬事法施行規則第18条の4の3(添付資料の信頼性の基準)に適合すると考えられ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、国内及び海外の健康成人における薬物動態の比較と国内第 Ⅰ相試験の結果から、海外の臨床成績をもとに本薬の有効性について評価することが可能であり、効能・効果の週齢等に関する記載及び用法・用量の記載を修正することにより本薬を承認することは可能であると考え。しかし、安全性については得られている情報が限られていることから、今後情報収集することが必要であると考え。

また、本薬の使用にあたって、投与対象の選択や投与開始・終了時期等について臨床現場に適切に情報提供されることが必要であると考え。

審査報告(2)

平成 13 年 11 月 6 日

1. 申請品目

[販売名] シナジス筋注用 50mg、同筋注用 100mg
[一般名] パリビズマブ(遺伝子組換え)
[申請者] ダイナポット株式会社
[申請年月日] 平成 12 年 12 月 26 日(輸入承認申請)

2. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

審査センターは、本薬が糖たん白質であり、たん白質構造及び糖鎖構造を反映する試験を設定することが必要であると考えられることから、原薬の規格にペプチドマップ及び糖鎖についての規格を設定するよう求めた。これに対し、申請者は、原薬規格として確認試験(

)を追加設定したことから、審査センターはこれを了承した。また、原薬及び製剤の純度試験として

が追加設定され、さらに製剤については含量均一性試験が追加設定されたことから、審査センターはこれを了承した。標準品を更新する際の力価設定については、規格値が見直され、審査センターは申請書の記載上の問題を除き、これを了承した。

原薬の純度試験等の規格値については、実測値を踏まえ見直されたことから、審査センターはこれを了承した。また、(i)セルバンク等を含む製造方法(ii)抗体としての生物学的性質及び物理的・化学的性質に示されている各分析方法(iii)原薬及び製剤の規格及び試験方法について、詳細な説明がなされたことから、審査センターはこれらを了承した。

ハ. 安定性に関する資料

製剤については、安定性試験成績が追加提出され、長期保存試験(5±3 /65±15%RH/暗所/36ヵ月)において、僅かな水分の増加が認められたが、規格の範囲内であり、他の測定項目に変化は認められなかったことから、申請者は製剤の有効期間を2~8で3年間とし、審査センターはこれを了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1) 本薬の臨床的位置付けについて

本邦における本薬の臨床的位置付けについて、専門委員より、

- ・ わが国の超低出生体重児の新生児期生存率は世界でもトップにランクされる。
- ・ 慢性肺疾患は超低出生体重児で最も罹患率が高い。
- ・ 超低出生体重児及び慢性肺疾患児で主に退院後の2~3年間もっとも高い罹病が下気道感染症

であり、しばしば再入院の原因となっている。その原因で一番多いのがRSウイルス感染であり、これを予防できれば退院後のQOLが大きく改善すると期待される。

- ・ 乳幼児期の下気道感染症による死亡原因として、RSウイルス感染症が大きな割合を占めるに至っている。
- ・ 以上のことから、RSウイルス感染症を予防する手段の開発は待望されており、平成10年度に日本未熟児新生児学会薬事委員会によって作成されたプライオリティリストにおいても、「外国で発売され日本未発売であって、新生児領域に不可欠な医薬品」として、掲載されているとの意見が出された。

2) 効能・効果について

審査センターが妥当であると判断した効能・効果(案)は、専門委員より支持された。申請者より、米国本社に確認したところ海外で承認された効能・効果の infants には新生児が含まれていること、また、国外第 相試験においても生後1ヵ月齢未満例が53例含まれていたとの追加情報が提出されたことから、「乳児」という表現は、「新生児および乳児」と改めることとした。

申請時効能・効果のうち「在胎期間29週未満の早産で12ヵ月齢以下の乳児」については、この効能・効果の記載根拠とされている米国の適用指針(Pediatrics 1998;102:1211-1216)及び欧州におけるガイドライン(Infections in Medicine 1999;16:29-33)の表現に従い、「在胎期間29週未満」を「在胎期間28週以下」と訂正し、「在胎期間28週以下の早産で12ヵ月齢以下の新生児・乳児」とすることとした。また、在胎期間32週から35週の早産児については、リスクベネフィットを考慮したうえで投与を決定することを添付文書に記載するよう申請者を指導した。

現在海外で臨床試験が進行中の先天性心疾患を有する新生児・幼児及び幼児に対する適用については、専門委員より海外の結果がまとめ次第、できるだけ早く国内における開発を検討するべきであるという意見が出され、その点についても申請者を指導した。

3) 用法・用量について

審査センターが妥当であると判断した用法・用量(案)は、専門委員により支持された。用法・用量の記載については、「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。」とし、注射液の調製及び投与液量については「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載することとした。

4) 筋肉内投与の安全性について

日本においては昭和40年代後半から50年代前半にかけて筋肉内投与が原因と考えられる筋拘縮症の発症が社会的に問題とされた。このことを踏まえて、専門委員より筋肉内投与は可能な限り避けるべきであり、また投与される場合には十分な情報提供が必要であるという意見が出された。また、対象とされるハイリスク乳幼児においては治療の有益性が筋肉内投与によるリスクをはるかに上回るものの、可能であれば他の投与経路(皮下投与や静脈内投与)が好ましいという意見も出された。

米国などでは筋肉内投与が適切に行われれば筋拘縮症等の重篤な副作用はまれにしか起きない

と考えられており、ワクチンやグロブリンなどの筋肉内投与は現在でも小児に対して行われている（AAP 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 25th ed. p.18, 2000）。申請者は本薬の投与経路について、皮下注射については検討されておらず、静脈内投与についてはマイクロフィルターの必要性などの問題点があることから、筋肉内投与による開発を行うことにしたと回答した。また申請者は、海外における治験期間中、また市販後においても筋拘縮症の報告はないとしている。

筋拘縮症の原因については、注射剤の化学的性質（溶血性など）、投与回数などの影響があるとの報告もあるが、確定的な結論は出ていないようである（中川他：日衛誌 1988;43;724-735、注射による筋短縮症全国自主検診医師団学術調査委員会編、注射による短縮症 1997）。このため審査センターは、添付文書中に筋肉内注射の適切な部位・手技と、筋拘縮症などの危険性について記載を行い、また医師及び投与対象患者の家族に対して十分な注意喚起を行うよう指導した。また、専門委員から 1)筋拘縮症の発現頻度とその程度について市販後調査を行うべきである、2)可能であれば他の投与経路（静脈内投与、皮下投与）による開発も検討すべきであるという意見が出され、これについて申請者を指導した。

5) 安全性について

安全性に関する審査センターの判断は専門委員に支持された。半減期が長くなる可能性については専門委員より、分布速度、排泄速度ともに遅いことから、やはり半減期の延長例が存在する可能性はあるという指摘が出された。このこと及びアナフィラキシーなどの報告もあることから、市販後調査で安全性評価を行うことについて申請者を指導した。

6) 投与開始、終了時期についての情報提供

投与開始、終了時期について決定するためには、RSV の流行時期についての情報が重要となる。このことから、市販後に RSV の流行時期について可能な限り情報収集を行い、医療現場に情報提供を行うよう申請者を指導した。

7) 市販後調査

上記の筋拘縮症に関すること、アナフィラキシー等の安全性に関することに加え、専門委員より、本薬投与例における RSV 感染発症例における投与開始時期・終了時期、重症化の頻度、程度、中和抗体の有無、血中濃度等について市販後に情報収集するべきであるとの意見が出された。また、BPD 症例については、24 ヶ月齢を超えても RSV 感染症のリスクを考慮して本薬が投与される可能性があることから、そのような症例があれば安全性、有効性などについて情報収集してほしいとの意見が出された。また、審査センターでは、可能であれば RSV の本薬に対する感受性(耐性)についての調査も必要であると考えた。

これらについて審査センターは、適切な市販後調査を実施するよう申請者を指導した。

また、本薬の対象疾患は季節的に流行するものであることから、販売開始時期によっては、市販直後調査の期間である 6 ヶ月間では十分な安全性情報が得られないことがあると想定されるため、市販直後調査期間の終了時点で十分な情報が得られていないと考えられる場合には、同様の調査を適切な期間引き続き実施し、安全性情報を収集すべきであると審査センターは考える。

3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、効能・効果及び用法・用量を下記のように変更し、下記の承認条件を付した上で、本薬を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本薬は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年とすることが妥当であると判断する。

なお、本薬は原体及び製剤共に、毒薬または劇薬に該当しないと考える。

- [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
- [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。
- [承認条件] 対象疾患の流行期を考慮し、市販直後調査期間（販売開始後6ヵ月）では十分な情報が得られない場合には、同様の調査を適切な期間引き続き実施し、規制当局に報告すること。

平成 13 年 11 月 22 日
医 薬 局 審 査 管 理 課

審査報告書（ 2 ）

[販 売 名] シナジス筋注用 50mg、同筋注用 100mg
[一 般 名] パリビズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ダイナボット株式会社
[申請年月日] 平成 12 年 12 月 26 日（輸入承認申請）

【 審 査 結 果 】

医薬品第二部会において、審査報告（ 1 ）における遺伝毒性試験を実施していないことに関する記載が不明瞭である旨の指摘を受けたため、審査報告書（ 1 ） p.8、16～21 行目を以下のとおり訂正する。

亜急性毒性試験及び慢性毒性試験については、本薬がヒト化モノクローナル抗体であるため、動物に投与した場合に生じる異種たん白に対するアナフィラキシーの発現や免疫複合体形成が予想されるため実施されなかった。審査センターでは、本薬がヒト組織交差反応性を持たないことから、安全性は担保されていると考えられるため、問題ないものと判断した。

生殖発生毒性試験については、本薬が乳幼児に対する使用のみを対象としているとの理由で実施されなかった。

遺伝毒性試験についても実施されなかった。審査センターでは、本薬がヒト化モノクローナル抗体であり、既存の遺伝毒性試験での評価が困難であること、ヒトの DNA や他の染色体成分への作用が考え難いことから、問題ないものと判断した。

また、承認条件について以下のとおり訂正する。

【 承認条件 】

市販直後調査により十分な情報が得られなかった場合には、引き続き、医薬品の市販後調査の基準に関する省令（平成 9 年厚生省令第 10 号）第 2 条第 2 項の規定に準拠した調査を適応疾患の流行時期を踏まえた適切な期間実施し、その結果を報告すること。