

＊＊2013年8月改訂（第12版）
＊2013年4月改訂

貯法：凍結を避け2～8℃で保存
使用期限：製造後3年（最終使用年月をラベル、外箱に表示）

日本標準商品分類番号
87625

承認番号：シナジス筋注用50mg
21400AMY00009000
シナジス筋注用100mg
21400AMY00008000
薬価収載：2002年4月
販売開始：シナジス筋注用50mg
2002年9月
シナジス筋注用100mg
2002年5月
＊＊効能追加：2013年8月
国際誕生：1998年6月
再審査結果：2011年12月

生物由来製品
処方せん医薬品^(注)

抗RSウイルスヒトモノクローナル抗体製剤

シナジス[®] 筋注用50mg

<筋肉内注射用乾燥パリビズマブ（遺伝子組換え）製剤>

生物由来製品
処方せん医薬品^(注)

シナジス[®] 筋注用100mg

<筋肉内注射用乾燥パリビズマブ（遺伝子組換え）製剤>

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

®登録商標

Synagis[®]

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販 売 名	シナジス筋注用50mg		シナジス筋注用100mg	
有 効 成 分	パリビズマブ（遺伝子組換え）			
含 量	73mg（1バイアル中）		122mg（1バイアル中）	
添 加 物	L-ヒスチジン	5.2mg	L-ヒスチジン	8.7mg
	グリシン	0.16mg	グリシン	0.27mg
	D-マンニトール	40.5mg	D-マンニトール	67.5mg
性 状	白色の塊（白色の均一乾燥ケーキ状物質）			
剤 形	注射剤（バイアル）			
溶 解 液	日局注射用水 1mL			
日局注射用水により50mg製剤は0.6mL、100mg製剤は1.0mLに溶解（100mg/mL）した場合の性状は以下のとおり				
pH：5.0～7.0				
浸透圧比：0.8～1.2（生理食塩液に対する比）				
溶 状：澄明又はわずかに白濁した液である				

本剤はマウスミエローマ細胞を使用して製造されている。製造工程における培地成分の一部にウシ血液由来成分（トランスフェリン、リボプロテイン、アルブミン）および羊毛由来成分（濃縮リピッド）を使用している。

■効能・効果**

下記的新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス（Respiratory Syncytial Virus）感染による重篤な下気道疾患の発症抑制
RSウイルス感染流行初期において

- ・在胎期間28週以下の早産で、12ヵ月齢以下の新生児および乳児
- ・在胎期間29週～35週の早産で、6ヵ月齢以下の新生児および乳児
- ・過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症（BPD）の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児、乳児および幼児
- ・24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患（CHD）の新生児、乳児および幼児
- ・24ヵ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児
- ・24ヵ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。

■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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1)添付の日局注射用水で50mg製剤は0.6mL、100mg製剤は1.0mLに溶解（100mg/mL）する。溶解後の投与量は以下による。
1回投与量（mL）＝体重（kg）× 15mg/kg ÷ 100mg/mL
（調製方法は「適用上の注意」の項参照）。
- (2)本剤投与中に患者がRSウイルスに感染した場合においても、再感染による重篤な下気道疾患の発症を抑制するためにRSウイルスの流行期間中は本剤を継続投与することが推奨される。
- (3)心肺バイパス施行により本剤の血中濃度が低下するので、心肺バイパス施行後は前回投与から1ヵ月を経過していても速やかに本剤の投与を行うことが望ましい。以後、その投与を基点とし、通常どおりの間隔で投与すること（「薬物動態」の項参照）。

■使用上の注意**

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

血小板減少症あるいはその他の凝固障害等により出血傾向のある患者。〔出血により重篤な状態を招くおそれがある。止血を確認できるまで投与部位を押さえるなど慎重に投与すること。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤投与により、重篤な過敏症を発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
- (2)過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋拘縮症が発現したとの事例が報告されているので、投与に際しては、適用上の注意を守り、十分に注意すること（「適用上の注意」の項参照）。
- (3)中等度から重度の急性感染症又は発熱性疾患がある場合は、本剤の投与による有益性が危険性を上回ると医師が判断した場合を除き、本剤の投与を延期すること。一般に、軽度上気道感染症等の軽度な発熱性疾患は本剤の投与延期の理由とはならない。
- (4)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。

3. 副作用**

承認時：

・早産又は気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児
海外の第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験(総症例数1,222例)では、
主な副作用として注射部位反応、発熱、神経過敏等が認めら
れたが、多くは軽度であり、本剤投与群とプラセボ群との副
作用発現率はほぼ同等であった。

国内における早産又は気管支肺異形成症(BPD)の新生児、
乳児および幼児31例を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験におい
ては、副作用は認められなかった。

・先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児および幼児
海外の第Ⅲ相臨床試験(総症例数639例)では、主な副作用と
して注射部位反応、発熱、発疹等が認められたが、本剤投与
群とプラセボ群との副作用発現率はほぼ同等であった。

国内における先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児お
よび幼児を対象とした第Ⅲ相臨床試験(安全性評価対象71例)
では、主な副作用として注射部位反応、咳、鼻漏、発疹、嘔
吐、発熱等が認められた。

・免疫不全又はダウン症候群の新生児、乳児および幼児

国内における第Ⅲ相臨床試験(総症例数28例)では、主な副
作用として鼻咽頭炎が認められた。

再審査終了時：

製造販売後調査の総症例570例中19例(3.3%)に副作用が認め
られ、主な副作用として気管支炎、上気道の炎症等が認めら
れた。

(1)重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(頻度不明)^{注)}：ショック、
アナフィラキシーがあらわれることがある。観察を十分行
い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、喘鳴、頻脈
等があらわれた場合には投与を中止し、エピネフリン(1：
1000)の投与による保存的治療等の適切な処置を行うこと。

注)国内外の臨床試験では認められず、頻度が明確とならない調査(海外報告等)において認められている。

(2)その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切
な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	神経過敏	傾眠	痙攣
消化器	下痢、嘔吐		
循環器		不整脈、頻脈、 徐脈	
呼吸器	喘鳴、呼吸困難、 咳、上気道感染、 鼻炎、鼻漏	肺炎、細気管支 炎	
血液	白血球減少		血小板数減少
皮膚	発疹	真菌性皮膚炎、 湿疹	
肝臓	肝機能検査値異常		
その他	発熱、注射部位 反応、疼痛、ウ イルス感染	悪寒、哺乳障害、 中耳炎	

4. 臨床検査結果に及ぼす影響**

本剤はRSウイルス検査のうち、ウイルス抗原検出およびウ
イルス培養を測定原理とする検査に干渉し、偽陰性になるお
それがある(RT-PCR法には干渉しない)。本剤投与後にこれ
らのRSウイルス検査を実施した場合の診断は、臨床所見
等を含めて総合的に判断するよう特に注意すること。

5. 適用上の注意

感染性疾患の伝播を避けるため、調製および投与には必ず使
い捨ての注射針および注射筒を使用し、また再利用しないこ
と。

(1)調製時：

50mg製剤、100mg製剤とも以下の操作をした際に100mg/mL
がそれぞれ抜き取れるように表示量以上のパリエジマブが
含有されている。

1)調製には添付の日局注射用水以外の溶解液は使用しない
こと。

2)バイアルのキャップを取り去り、ゴム栓をエタノール綿
等で清拭すること。

3)50mg製剤の場合は0.6mL、100mg製剤の場合には1.0mL
の日局注射用水を徐々に添加する。泡立てないように注
意しながらバイアルの内容物が渦を巻くように回しながら
30秒間静かに溶解させること。この際バイアルを振盪
しないこと。

4)調製した本剤は溶液が澄清になるまで少なくとも20分
以上室温で静置すること。

5)本剤は保存剤を含有していないため、用時調製とし、調
製後6時間以内に使用すること。

6)バイアルからの採取は一回のみとし、残液は廃棄すること。

(2)投与時：

新生児、乳児および幼児への投与であることから特に組織、
神経に対する影響には十分注意しながら慎重に投与すること。

1)筋肉内投与のみとし、静脈内投与は避けること。

2)他の薬剤との混合注射はしないこと。

3)筋肉内、好ましくは大腿前外側部に注射する。臀筋への投
与は坐骨神経を損傷する危険性があるため、避けること。

4)神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。

5)同一部位への反復注射は行わないこと。

6)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみ
た場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

6. その他の注意**

(1)本剤の5回を超える投与に関する海外市販後報告では、RS
ウイルス流行期間内での6回もしくはそれを超える回数の
投与後における有害事象の特性は、5回までの投与後にみ
られるものと同様であると示唆されている。

(2)がん原性試験、遺伝毒性試験、生殖毒性試験は実施されて
いない。

(3)本剤は成人に適用されない。本剤を妊婦、産婦、授乳婦等
へ投与した場合の影響は不明である。

(4)他のヒト化抗体、ヒト・マウスキメラ抗体、マウス抗体の
投与を経験した新生児、乳児および幼児に対して本剤を投
与した場合の安全性は確立されていない。このような新生
児、乳児および幼児に対して本剤を投与する場合には過敏
症等について十分注意すること。

(5)海外における臨床試験では本剤投与により、一部の新生児、
乳児および幼児で抗イディオタイプ抗体が検出されている
が、現在までに、この抗体による副作用、体内動態への影
響は報告されていない。

■薬物動態**

1. 薬物動態

国内における早産(在胎期間35週未満、6ヵ月齢未満)又は気
管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児および幼児(24ヵ月齢
未満)を対象にした臨床試験(月1回、15mg/kg筋肉内2回
反復投与)では、初回および2回目投与後30日目の本剤の平均
血清中濃度は以下のとおりであった。

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度(μg/mL)		
初回投与後	30日目(n=31)	50.5±17.5
2回目投与後	30日目(n=31)	76.8±17.6

(数値は平均値±SD)

国内における先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児お
よび幼児(24ヵ月齢以下)を対象にした第Ⅲ相臨床試験(月
1回、15mg/kg筋肉内4ないし5回反復投与)では、初回お
よび4回目投与後30日目の本剤の平均血清中濃度は以下のと
おりであった。

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度 (μg/mL)

初回投与後 30日目 (n=67)	57.2±11.7
4回目投与後 30日目 (n=67)	90.2±23.7

(数値は平均値±SD)

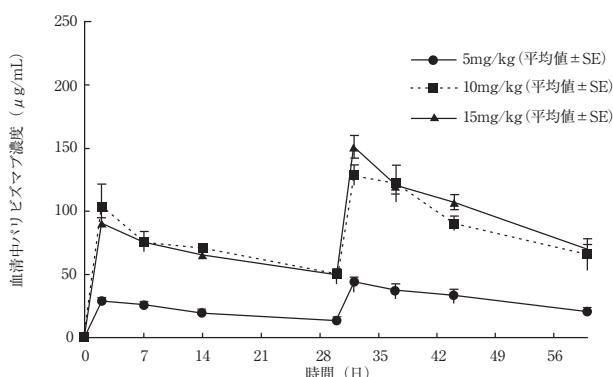
国内における免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児（24ヵ月齢以下）又はダウン症候群の新生児、乳児および幼児（24ヵ月齢以下）を対象にした第Ⅲ相臨床試験（月1回、15mg/kg筋肉内4ないし7回反復投与）では、初回および4回目投与後30日目の本剤の平均血清中濃度は以下のとおりであった。

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度 (μg/mL)

初回投与後 30日目 (n=28)	59.0±12.9
4回目投与後 30日目 (n=26)	91.8±40.6

(数値は平均値±SD)

海外における早産（6ヵ月齢以下）又は気管支肺異形成症（BPD）の新生児、乳児および幼児（24ヵ月齢以下）を対象とした臨床試験（本剤5, 10, 15mg/kgを30日間隔で2回筋肉内投与）では、本剤の平均血清中濃度推移および投与後30日目の平均血清中濃度は以下のとおりであった。



反復筋肉内投与後の平均血清中濃度推移

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度 (μg/mL)

	5mg/kg	10mg/kg	15mg/kg
初回投与後 30日目	12.5±2.4 (n=9)	48.5±5.4 (n=6)	49.2±3.6 (n=39)
2回目投与後 30日目	20.2±3.5 (n=10)	65.9±12.7 (n=4)	69.4±4.3 (n=37)

(数値は平均値±SE)

本剤は投与後7日までに最大に達し、以降穏やかに血中から消失した。初回投与30日後の平均血清中濃度は5mg/kg投与で12.5μg/mL（4.2～26.2μg/mL）、10mg/kg投与で48.5μg/mL（28.7～65.7μg/mL）、15mg/kgで49.2μg/mL（13.5～132.0μg/mL）であり、10～15mg/kgで目標濃度である30μg/mLを上回った。消失半減期は18.1～43.8日であった。

24ヵ月齢以下の先天性心疾患（CHD）を有する新生児、乳児および幼児を対象とした海外臨床試験（15mg/kgを30日間隔で計5回筋肉内投与）での平均血清中濃度（トラフ値）は2回目投与前（1回目投与後）が55.5±19μg/mL、5回目投与前（4回目投与後）が90.8±35μg/mLであった（n=639）。また、そのうち投与期間中に心肺バイパスを伴う開心術を行った症例（n=139）の平均血清中濃度は、バイパス前98.0±52μg/mLからバイパス後41.4±33μg/mLと58%減少した。¹⁾

2. 薬物相互作用

(1)薬物相互作用に関する臨床試験は実施されていない。

海外における第Ⅲ相臨床試験において、プラセボ投与群および本剤投与群の患者はいずれも同様の割合で通常の小児

予防接種ワクチン、インフルエンザワクチン、気管支拡張剤、副腎皮質ステロイドの投与を受けていたが、副作用発現率の上昇は認められなかった。なお、日本脳炎ウイルスワクチンおよびBCGワクチンとの併用投与に関する知見は得られていない。

(2)本剤はRSウイルスに特異的に作用するため、ワクチン接種による免疫応答を妨げないと考えられる。

■臨床成績**

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において在胎期間35週以下で6ヵ月齢以下の新生児、乳児ならびに24ヵ月齢以下の気管支肺異形成症（BPD）の新生児、乳児および幼児を対象に、RSウイルス感染による入院を指標として本剤の有効性について検討した（月1回15mg/kg、合計5回筋肉内投与）。本剤はRSウイルス感染による入院率をプラセボ群に比べて有意に減少させた²⁾。

RSウイルス感染による入院を指標とした本剤の有効性（海外第Ⅲ相試験）

検討項目	本剤投与群 (n=1,002)	プラセボ投与群 (n=500)
RSウイルス感染による入院患者数**	48 (4.8%)	53 (10.6%)
上記患者内訳		
BPD罹患児*	39/496 (7.9%)	34/266 (12.8%)
早産児**	9/506 (1.8%)	19/234 (8.1%)

* : p<0.05 ** : p<0.001

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において24ヵ月齢以下の先天性心疾患（CHD）を有する新生児、乳児および幼児を対象に、RSウイルス感染による入院を指標として本剤の有効性について検討した（月1回15mg/kg、合計5回筋肉内投与）。本剤はRSウイルス感染による入院率をプラセボ群に比べて有意に減少させた¹⁾。

RSウイルス感染による入院を指標とした本剤の有効性（海外CHD試験）

検討項目	本剤投与群 (n=639)	プラセボ投与群 (n=648)
RSウイルス感染による入院患者数 [†]	34 (5.3%)	63 (9.7%)

[†] : p=0.003

国内における先天性心疾患（CHD）を有する新生児、乳児および幼児（24ヵ月齢以下）を対象にした第Ⅲ相臨床試験（月1回、15mg/kg筋肉内4ないし5回反復投与）では本剤のRSウイルス感染による入院率は4.5%（有効性評価対象67例中3例）であった。

国内における免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児（24ヵ月齢以下）又はダウン症候群の新生児、乳児および幼児（24ヵ月齢以下）を対象にした第Ⅲ相臨床試験（月1回、15mg/kg筋肉内4ないし7回反復投与）では、有効性評価対象28例においてRSウイルス感染による入院は認められなかった。試験に組み入れられた患児の内訳は以下の通り。複合免疫不全症、抗体産生不全症およびその他の免疫不全症（n=4）、ダウン症候群（n=5）、臓器移植後（n=8）、骨髄移植後（n=4）、免疫抑制性化学療法施行中（n=5）、高用量副腎皮質ステロイド療法施行中（n=6）、免疫抑制療法施行中（n=11）。

■薬効薬理

1. 作用機序

本剤はRSウイルスのFたん白質上の抗原部位A領域に対する特異的ヒト化モノクローナル抗体である。本剤はRSウイルスが宿主細胞に接着・侵入する際に重要な役割を果たすFたん白質に結合してウイルスの感染性を中和し、ウイルスの複製および増殖を抑制する。

2. 臨床分離株に対する作用

米国で得られたRSウイルスのサブタイプAおよびBを含む臨床分離株の57株（サブタイプA：34株、B：23株）すべてに対して本剤は中和活性を示した³⁾。

さらに、米国、ヨーロッパおよび南アメリカより計491株の

RSウイルス臨床分離株に対する結合性を検討した結果、全株に対して本剤は結合した。

国内で得られたRSウイルス臨床分離株の23株（サブタイプA：13株，B：9株，不明：1株）すべてに対して本剤は結合した。

3. RSウイルス感染予防試験

コottonラットを用いたRSウイルス感染予防試験において、ウイルス感染前に本剤2.5mg/kgを静脈内投与した場合、本剤を投与したラットにおける肺組織中のRSウイルス量は本剤を投与しなかったラットの100分の1以下に減少した。また、このときの本剤の平均血清中濃度は約30 μ g/mLであった³⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：パリビズマブ（遺伝子組換え）

Palivizumab (Genetical Recombination) [JAN]

本 質：マウス抗RSウイルスモノクローナル抗体⁴⁾の相補性決定部位、ならびにヒトIgG1定常部および可変部フレーム配列^{5,6,7)}からなる抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体であり、アミノ酸213個の軽鎖2分子とアミノ酸450個の重鎖2分子からなる糖たん白質である。

分子式：軽鎖 (C₁₀₂₆H₁₅₈₉N₂₆₉O₃₂₉S₈)

重鎖 (C₂₂₀₉H₃₄₃₉N₅₈₁O₆₇₅S₁₇)

分子量：約148,000

■包装

シナジス筋注用50mg (73mg)：1バイアル

日局注射用水（1 mL）：1アンプル 添付

シナジス筋注用100mg (122mg)：1バイアル

日局注射用水（1 mL）：1アンプル 添付

■主要文献

- 1) Feltes TF., et al. : J. Pediatr. 2003; **143**: 532-540.
- 2) The IMPact RSV Study Group: Pediatrics 1998; **102**: 531-537.
- 3) Johnson S., et al. : J. Infect. Dis. 1997; **176**: 1215-1224.
- 4) Beeler JA., et al. : J. Virology 1989; **63**: 2941-2950.
- 5) Press E., et al. : Biochem. J. 1970; **117**: 641-660.
- 6) Takahashi N., et al. : Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1984; **81**: 5194-5198.
- 7) Bentley D., et al. : Nature 1980; **288**: 730-733.

■文献請求先*

アッヴィ合同会社 くすり相談室

〒108-6302 東京都港区三田3-5-27

フリーダイヤル 0120-587-874

abbvie

*製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区三田 3-5-27