

## 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

森 雅亮<sup>1)</sup>、森尾 友宏<sup>2)</sup>、伊藤 秀一<sup>3)</sup>、森本 哲<sup>4)</sup>、太田 節雄<sup>5)</sup>、水田 耕一<sup>6)</sup>、岩田 力<sup>7)</sup>、原 寿郎<sup>8)</sup>、佐地 勉<sup>9)</sup>

1) 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児総合医療センター、2) 東京医科歯科大学 小児科、3) 国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科、4) 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科、5) 帝京大学ちば総合医療センター 小児科、6) 自治医科大学移植外科、7) 東京家政大学 児童学科、8) 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野、9) 東邦大学医療センター大森病院 小児科

### 【はじめに】

Respiratory Syncytial Virus (以下 RSウイルス)は、早産や気管支肺異形成症、先天性心疾患ではRSウイルス感染重症化のハイリスクであり、これらの疾患を有する24ヵ月齢以下の小児はパリビズマブ(RSウイルス特異的ヒト化モノクローナル抗体)投与によるRSウイルス予防の対象となっている。これらに加えて、免疫不全やダウン症候群、神経疾患などでもRSウイルス感染が重症化することが知られており<sup>1-3)</sup>、森らが行った本邦におけるRSウイルス感染実態の全国アンケート調査からも、免疫不全、ダウン症候群、染色体異常、神経筋疾患がRSウイルス感染重症化の重要な基礎疾患として示されている<sup>4)</sup>。免疫不全状態の児は米国でも保険償還されている地域があるという事実も踏まえて、日本小児リウマチ学会および日本小児血液・がん学会が提出した要望書が厚生労働省による「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の審議の結果、臨床試験が行われ、2013年8月に免疫不全およびダウン症候群が追加適応された。本手引きはパリビズマブ適正使用の推進を目的として作成された。

### 【添付文書 追加適応症】

下記の新生児、乳児及び幼児における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及び乳児

- 在胎期間29週～35週の早産で、6ヵ月齢以下の新生児及び乳児
- 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、乳児及び幼児
- 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、乳児及び幼児
- 24ヵ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児
- 24ヵ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児及び幼児  
(下線部が新規追加適応症)

## 【使用の手引き】

### 1. 適応基準

疾患・治療・使用薬剤などを考慮し、本使用の手引きでは以下に分けて適応を記載する。

下記いずれの適応・疾患に対しても、呼吸器基礎疾患、呼吸胸郭不全の有無、地域での流行状況、院内外での感染者の有無、同胞の有無などもRSウイルス予防の決定に際して考慮される。

#### [1] 免疫不全症

[1.1] 先天性・後天性免疫不全症

[1.2] 造血器悪性腫瘍・固形腫瘍・骨髄不全症・造血幹細胞移植および固形臓器移植

[1.3] 腎臓病、リウマチ・炎症性疾患および免疫抑制を伴う薬剤の使用

#### [2] ダウン症候群

## 各論

### [1] 免疫不全症

#### [1.1] 先天性・後天性免疫不全症

RSウイルス感染に対して高リスクとなる以下の先天性・後天性免疫不全児で、生後24ヵ月齢以下でRSウイルス流行シーズンを迎える場合は、パリビズマブによる重症化予防が考慮されてよい。

- T細胞機能異常を呈する原発性免疫不全症(複合性免疫不全、DiGeorge症候群、Wiskott-Aldrich症候群、毛細血管拡張性運動失調症など)
- HIV感染、ステロイド・免疫抑制剤の使用など、後天的に生じた明らかなT細胞機能低下状態

T細胞機能異常とはTリンパ球減少またはT細胞機能低下(PHAに対する増殖応答の減少など)あるいは顕著なリンパ球減少を指す。ただし免疫抑制療法を受けていない自己炎症性疾患、顆粒球異常症、補体異常症、軽度のT細胞免疫不全(リンパ球減少、Tリンパ球減少、T細胞の機能異常を伴わない)を除く。

HIV感染などの全身消耗性疾患の場合、その全身状態も考慮される。

### [1.2] 造血器悪性腫瘍・固形腫瘍・骨髄不全症・造血幹細胞移植および固形臓器移植

以下の場合にはRSウイルス感染の重症化および死亡例の報告があり、生後24か月齢以下でRSウイルス流行シーズンを迎える場合は、パリビズマブによる重症化予防が考慮されてよい。

- 同種造血幹細胞移植
- 造血が改善するまでの自家造血幹細胞移植
- 高度の骨髄抑制が予想される化学療法施行中または施行予定者
- 再生不良性貧血などの免疫抑制を伴う骨髄不全症

#### 固形臓器移植

臓器移植患者では、RSウイルス感染の重症化の報告があり、生後24か月齢以下でRSウイルス流行シーズンを迎える場合は、パリビズマブによる重症化予防が考慮されてよい。

高度な臓器不全・免疫低下のある臓器移植・造血幹細胞移植予定患者およびその移植後が対象となる。これらの患者では、入院の有無にかかわらずRSウイルス感染の重症化のリスクが高い。

### [1.3] 腎臓、リウマチ・炎症性疾患および免疫抑制を伴う薬剤の使用

以下の(1)または(2)を満たし、生後24か月齢以下でRSウイルス流行シーズンを迎える場合はパリビズマブによる重症化予防が考慮されてよい。

(1)以下の疾患に対する副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、生物学的製剤の使用<sup>#1</sup>

- リウマチ性疾患(若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎など)、自己炎症症候群、炎症性腸疾患など
- ネフローゼ症候群・慢性糸球体腎炎など

(2)使用薬剤に関わらず以下の腎疾患を有する児

- 先天性ネフローゼ症候群<sup>#2, #3</sup>
- 慢性腹膜透析・血液透析中<sup>#2</sup>

<sup>#1</sup>:高用量の副腎皮質ステロイド療法(プレドニゾン換算で0.5 mg/kg/隔日以上)の用量を概ね4週間以上、ただし吸入・外用・関節内注射の局所療法を除く)又は免疫抑制療法(アザチオプリ

ン、メトトレキサート、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムス、エベロリムス、ラパマイシンなどの免疫抑制薬、サイトカイン阻害剤などの生物学的製剤など)による治療中を含む。

#2:薬物血行動態が個々の症例で大きく異なる可能性が考えられる。投与間隔、有効性について個別に判断すること。

#3:尿中へ薬剤が喪失する可能性が考えられ、パリビズマブ予防投与の有効性は証明されていない。投与においてはRSウイルスの暴露および感染のリスクを考慮し慎重に投与を決定すること。

## [2] ダウン症候群

ダウン症候群は先天性心疾患の有無にかかわらずRSウイルス感染重症化のリスクであることが示唆されている。以下の合併症・既往症・検査値異常を一つ以上呈したダウン症候群の児はRSウイルス感染重症化のリスクを有すると考えられるため、生後24ヵ月齢以下でRSウイルス流行シーズンを迎える場合はパリビズマブによる重症化予防が考慮されてよい。

- **解剖学的または生理的・機能的異常:** 顕著な巨舌、舌根沈下、気道軟化症などによる気道狭窄および合併する無呼吸、肺高血圧、肺低形成・異形成、肺気腫様変化
- **呼吸器またはウイルス感染症の既往:** ウイルス感染症・呼吸器感染症による入院の既往
- **免疫に関する検査データ異常:**  
リンパ球減少あるいはT細胞減少\*  
\*月齢により基準値が異なるが、リンパ球数は概ね $2,000/\text{mm}^3$ 以下、T細胞数は概ね $1,000/\text{mm}^3$ 以下程度を1つの目安とする。

## 2. 注意事項

- (1) 血小板減少症(Wiskott-Aldrich症候群、骨髄抑制など)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、または、血液凝固抑制薬としてワルファリン、アスピリン等を使用している乳幼児に投与する場合には、出血により重篤な状態を招くおそれがあるため、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) 既に発症したRSウイルス感染症に対するパリビズマブの治療効果は確立されていない。
- (3) 実際の使用に当たっては添付文書、これまでに発行された早産児、先天性心疾患児ガイドライン等も参考にすること。

## 3. 基本的な感染予防対策の重要性

パリビズマブを投与した場合でも、基本的な感染予防対策を実施することが重要である。特に、ハイリスク児の管理においては保護者の協力が不可欠であることから、保護者に対する教育が重要となる。その際、RSウイルス感染のみならず、呼吸器感染症全般を予防するための基本的事項について指導する。また、パリビズマブの効果を維持するため、投与間隔を遵守するように十分な指導がなされることが望ましい。

#### 【おわりに】

今回、RSウイルス感染のハイリスクである免疫不全症およびダウン症候群が日本において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の審議を経て適応追加されたが、これらの疾患がパリビズマブの適応症として承認されるのは世界初である。このような経緯を踏まえ、適正使用の遵守と推進は国内外に対する我々の重要な責務である。本手引きは現時点で利用できる情報に基づき作成されたもので、今後さらに発展・向上して行く必要がある。そのためにも今後我が国での安全性・有効性を含めて使用経験の情報を収集・発信することが重要である。

#### 【謝辞】

使用の手引きの作成にあたり、ご指導いただきました以下の先生方に深謝致します。  
熊本大学医学部附属病院移植医療学 阿曾沼克弘先生、京都大学医学部附属病院小児外科 岡本晋弥先生、福島県立医科大学附属病院臨床腫瘍センター小児腫瘍部門 菊田敦先生、埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科 康勝好先生、新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学教室 齋藤昭彦先生、東邦大学医療センター大森病院小児科 高月晋一先生、国立国際医療研究センター病院小児科 田中瑞恵先生、大阪市立総合医療センター小児医療センター小児総合診療科・小児救急科 外川正生先生、国立病院機構福岡東医療センター小児科 中山秀樹先生、横浜市立大学附属病院小児科 原良紀先生、国立成育医療研究センター臓器移植センター 福田晃也先生、広島大学大学院医歯薬保健研究院小児科学 三木瑞香先生、東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学 矢部普正先生、藤田保健衛生大学医学部小児科学 吉川哲史先生

#### 【参考文献】

1. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med.* 1986;315(2):77-81.

2. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(2 Suppl):S40-44; discussion S44-45.
3. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, et al. Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2012;54(6):810-817.
4. Mori M, Kawashima H, Nakamura H, et al. Nationwide survey of severe respiratory syncytial virus infection in children who do not meet indications for palivizumab in Japan. *J Infect Chemother*. 2011;17(2):254-263.