

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) RS ウイルス感染による新生児、乳児及び幼児を対象としたパリビズマブの
多施設医師主導治験の推進 (新規ハイリスク患者対象)

(英語) Multi-center, Investigator-initiated Clinical Trial of Palivizumab
in Newborns, Infants and Young Children with a High-Risk of Complications
due to RS Virus Infection

研究開発実施期間: 令和元年4月1日～令和5年3月31日(予定)

研究開発代表者 氏名: (日本語) 森 雅亮

(英語) Masaaki MORI

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 聖マリアンナ医科大学・内科学(リウマチ・膠原病・アレルギー内科)・教授

(英語) Division of Rheumatology and Allergology, Department of Internal Medicine,
St. Marianna University

II 研究開発の概要

Respiratory Syncytial Virus (以下、「RS ウイルス」) は、乳幼児における肺炎の約 50%、細気管支炎の 50～90%を占め、乳幼児の感染症による入院の原因として最も多いことが知られている。RS ウイルス感染症に対する治療薬はなく、疾患管理の観点では感染後の重症化を抑えることが重要である。

特異的ヒト化モノクローナル抗体のパリビズマブ(一般名。以下、「本剤」) は、現在製造販売承認を取得している唯一の RS ウイルス感染症の重症化抑制薬であり、2021 年 6 月 30 日まではアッヴィ合同会社が製造販売しており、2021 年 7 月 1 日以降はアストラゼネカ株式会社が製造販売を承継している。本剤は米国 MedImmune 社が開発し、「RS ウイルス感染がハイリスクとなる患児における RS ウイルス感染によって起こる重症な下気道疾患の予防」を適応症として、米国で 1998 年 6 月に、次いで欧州各国でも承認され、これまでに欧米主要国 70 カ国以上で使用されている。

本邦では、海外の臨床データをもとにブリッジング試験が実施され、薬物動態および安全性が検討された。その結果、海外での有効性データを外挿する妥当性が確認され、海外データと国内データとを合わせた審査・評価を受け、2002 年 1 月に製造販売承認を取得した。以上に加えて、森らがおこなった本邦における 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た。このことから日本小児リウマチ学会および日本小児血液・がん学会から未承認薬・適応外薬に係る要望書が出され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 22 年 12 月 13 日、医政研発 1213 第 1 号、薬食審査発 1213 第 1 号）に基づき、免疫不全およびダウン症候群を伴う新生児、乳児、および幼児への効能追加を目的とした臨床試験が実施され、2013 年 8 月に製造販売承認された。

しかし、上記調査で RS ウイルス感染の重症化との関連が明らかとなった基礎疾患のうち、神経筋疾患が 2013 年の製造販売承認に含まれていない。そこで、日本周産期・新生児医学会が中心となり、関連学会（日本先天代謝異常学会、日本小児神経学会、日本小児呼吸器学会、日本小児外科学会）から、現在適応となっていない基礎疾患について広く要望を聞いた。その結果、RS ウイルス感染症が重症化するリスクが高い、または、もともと脆弱なため重症化した際には治療が困難となる以下の 5 つの疾患群、すなわち「肺低形成」、「気道狭窄」、「先天性食道閉鎖症」、「先天代謝異常症」、および「神経筋疾患」の患児への適応拡大が必要と判断した。

そこで研究開発代表者らは、RS ウイルス感染症が重症化するリスクが高く、現在パリビズマブの適応疾患ではない RS ウイルス感染症の重症化による換気能力低下または喀痰排出困難を伴う 5 疾患群（肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症、及び神経筋疾患）に罹患する 24 カ月齢以下の患児に対する、本剤の有効性、安全性、および薬物動態を検討する多機関共同医師主導治験（以下、「本治験」）を計画した。本治験では以下の内容の有効性、安全性、薬物動態を検討することとし、本剤の有効性については、入院割合、本剤の血清中薬物濃度等のデータを踏まえて総合的に評価した。

(1) 有効性評価項目

1) 主要評価項目

RS ウイルス感染により、本剤投与開始から最終投与後 30 日までの間に入院を必要とした被験者の割合。

2) 副次評価項目

RS ウイルス感染により、本剤の投与開始から最終投与後 30 日までの間に酸素吸入、人工換気、膜型人工肺、持続的気道陽圧法、他の人工呼吸補助、または、ICU での管理を必要とした被験者の割合。

RS ウイルス感染により、本剤の投与開始から最終投与後 30 日までの間に、入院、酸素吸入、人工換気、膜型人工肺、持続的気道陽圧法、他の人工呼吸補助または ICU での管理を必要とした期間。

(2) 安全性評価項目

有害事象および副作用について、グレード、重篤度および発現時期別に発現例数、発現率および発現件数を集計する。

(3) 薬物動態

本剤の初回投与日から 30 日後、4 回目の投与日から 30 日後、および最終投与日から 30 日後の血清中パリビズマブ濃度（トラフ値）。

2019 年 5 月 27 日に東京医科歯科大学医学部附属病院治験等審査委員会（現・東京医科歯科大学病院治験等審査委員会）で本治験の実施について承認を受けたのち、2019 年 6 月 28 日に医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」）に対して治験計画届を提出して本治験を開始した。本治験には東京医科歯科大学医学部附属病院（現・東京医科歯科大学病院）、九州大学病院、倉敷中央病院、東京女子医科大学東医療センター（現・東京女子医科大学附属足立医療センター）、日本大学病院、名古屋大学医学部附属病院、長野県立こども病院の計 7 医療機関が参加した。本治験には 2019 年の RS ウイルス流行期（～2020 年 3 月まで）および 2020 年の流行期（～2021 年 3 月まで）の 2 シーズンで、肺低形成 3 名、気道狭窄 5 名、先天性食道閉鎖症 6 名、先天代謝異常症 4 名、神経筋疾患 5 名、合計 23 名の被験者を登録した。2021 年 9 月までにすべての医療機関の治験審査委員会に治験終了報告を提出し、2021 年 9 月 24 日に PMDA に対して治験終了届を提出した。

2022年3月までに血清中薬物濃度の測定を含むすべての治験データの収集を完了し、2022年4月9日に症例検討会を開催してデータ採否を検討し、全ての治験データを固定して統計解析を実施した。解析結果は以下のとおりであった。

有効性： 本治験に登録された23名の被験者について、本剤の投与開始から最終投与後30日までの間にRSウイルス感染による入院を必要とした被験者は発生しなかった。

安全性： 本治験では20名に合計46件の有害事象が発生した。本剤に既知の事象名と比較して特筆すべき相違点は無かった。感染症を含め予定外の入院を要した重篤な有害事象が5件発生したが、いずれもRSウイルス感染は認められず、5例の転帰は、1例は軽快、4例は回復であった。治験の中止に至る有害事象は発生しなかった。

薬物動態： 本治験に登録された23名全員が4回連続で30日おきに体重1kgあたり15mgの本剤が投与され、4回目投与後30日の血清中パリーブズマブ濃度平均値(範囲、95%信頼区間)は116.82(49.5~167.0、102.719~130.916) µg/mLであった。初回投与後から最終投与後30日までの間、治療上有効な本剤の血中濃度である30 µg/mL以上の血中薬物濃度を維持していたと考えられた。

以上の解析結果を総合的に評価し、本治験の対象とした5疾患群を原疾患に持つ24カ月齢以下の新生児、乳児、および幼児に対して本剤は、RSウイルス感染症の重症化による重篤な呼吸器症状の発現とそれに続く入院を回避しうることが示唆された。研究開発代表者らは、この結果をもって本治験の対象とした5疾患群への本剤の適応拡大が可能と考え、本剤の製造販売業者であるアストラゼネカ株式会社に対して治験データの利用を許諾し研究開発の成果を導出するに至った。

< 英文 >

The R&D principal investigators designed a multi-institutional, investigator-initiated clinical study (hereinafter referred to as the "clinical study") to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of this agent in children aged 24 months or younger suffering from the five disease groups (pulmonary hypoplasia, airway stenosis, congenital esophageal atresia, congenital metabolic abnormalities, and neuromuscular diseases) associated with reduced ventilation or difficulty expectorating due to the exacerbation of RS virus infection, which is not currently an indication for palivizumab. The following efficacy, safety, and pharmacokinetics of this agent were studied in this clinical study, and the efficacy of the agent was comprehensively evaluated based on data such as hospitalization rate and serum drug level of the agent.

(1) Efficacy endpoints

1) Primary endpoint : Percentage of subjects who required hospitalization due to RS virus infection between initiating treatment with this agent and 30 days after the last administration.

2) Secondary endpoints : Percentage of subjects who required oxygen inhalation, artificial ventilation, membrane oxygenator, continuous positive airway pressure, other ventilatory support, or ICU management between initiating treatment with this agent and 30 days after the last administration. The period during which the patient required hospitalization, oxygen, artificial ventilation, membrane ventilation, continuous positive airway pressure, other ventilatory support, or ICU management between initiating treatment with this agent and 30 days after the last administration.

(2) Safety endpoints

For adverse events and adverse drug reactions, the number of cases by grade, severity and timing of occurrence, the incidence rate, and the number of occurrences were tabulated.

(3) Pharmacokinetics

Serum palivizumab levels (trough value) 30 days after the first dose of this agent, 30 days after the fourth dose, and 30 days after the last dose.

After receiving approval to conduct this clinical study on May 27, 2019 from the Review Committee for Clinical Trials of Tokyo Medical and Dental University Hospital, we submitted a notification of the clinical study plan to the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (hereinafter referred to as "PMDA") on June 28, 2019, and this clinical study was initiated. A total of seven medical institutions participated in this clinical study. A total of 23 subjects were enrolled in the clinical study, including three subjects with pulmonary hypoplasia, five subjects with airway stenosis, six subjects with congenital esophageal atresia, four subjects with congenital metabolic abnormalities, and five subjects with neuromuscular diseases during the two seasons of the RS virus epidemic in 2019 (through March 2020) and in the 2020 epidemic (through March 2021). We submitted the clinical study completion report to all medical institutions' Clinical Trial Review Committees by September 2021; and submitted the clinical study completion notification to PMDA on September 24, 2021.

By March 2022, the collection of all clinical study data, including the measurement of serum drug level, was completed, and a case review meeting was held on April 9, 2022 in order to discuss the acceptance or rejection of data, and statistical analysis was conducted to fix all clinical study data. The results of the analysis were as follows:

Efficacy: For the 23 subjects enrolled in this clinical study, no case required hospitalization due to RS virus infection between initiating treatment with this agent and 30 days after the last administration.

Safety: A total of 46 adverse events occurred in 20 patients in this clinical study. There were no notable differences compared to known events with this agent. There were five serious adverse events requiring unscheduled hospitalization, including infections. Still, none involved RS virus infection, and the outcome for the five patients was remission in one and recovery in four. No adverse events leading to discontinuation of the clinical study occurred.

Pharmacokinetics: All 23 patients enrolled in the clinical study received 15 mg of palivizumab per kg of body weight every 30 days for four consecutive doses, and the mean (range, 95% confidence interval) serum palivizumab level at 30 days after the fourth dose was 116.82 (49.5 to 167.0, 102.719 to 130.916) µg/mL. It was considered that 30 µg/mL or higher of palivizumab, therapeutically effective blood concentration, was maintained from the first dose to 30 days after the last dose of this agent.

Overall, the results of the above analyses suggest that this agent may avoid the development of severe respiratory symptoms and subsequent hospitalization due to the exacerbation of RS virus infection in neonates, infants, and young children aged 24 months or younger with underlying diseases in the five disease groups included in this study. Therefore, the R&D principal investigators concluded that the indication of this agent could be expanded to the five disease groups covered by this clinical study and granted the use of the clinical study data to AstraZeneca PLC, the manufacturer and marketer of this agent, to derive the results of the research and development activities.