

\*\*2017年9月改訂（第5版）  
\*2013年8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：シナジス筋注液50mg  
22400AMX01366000  
シナジス筋注液100mg  
22400AMX01365000  
薬価収載：2012年12月  
販売開始：シナジス筋注液50mg  
2013年2月  
シナジス筋注液100mg  
2013年2月  
\*効能追加：2013年8月  
国際誕生：1998年6月

抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体製剤

生物由来製品  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>

シナジス<sup>®</sup>筋注液50mg

&lt;筋肉内注射用パリピズマブ（遺伝子組換え）製剤&gt;

生物由来製品  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>

シナジス<sup>®</sup>筋注液100mg

&lt;筋肉内注射用パリピズマブ（遺伝子組換え）製剤&gt;

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

Synagis<sup>®</sup>

## ■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	シナジス筋注液50mg	シナジス筋注液100mg
有効成分	パリピズマブ（遺伝子組換え）	
含量	50mg （1バイアル0.5mL中）	100mg （1バイアル1.0mL中）
添加物	L-ヒスチジン 1.95mg グリシン 0.06mg pH調節剤	L-ヒスチジン 3.9mg グリシン 0.12mg pH調節剤
性状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液	
pH	5.0～7.0	
浸透圧比	0.1～0.2（生理食塩液に対する比）	
剤形	注射剤（バイアル）	

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、リポプロテイン、アルブミン）および羊毛由来成分（濃縮リビッド）を使用している。

## ■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

## &lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;

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

パリピズマブ（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。

## &lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;

(1)本剤の投与量は以下による。

1回投与量(mL) = 体重(kg) × 15mg/kg ÷ 100mg/mL

(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（凍結乾燥注射製剤）：

・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（凍結乾燥注射製剤）：

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

1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）<sup>注)</sup>：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。観察を十分に行い、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。

2) 血小板減少（頻度不明）<sup>注)</sup>：血小板減少があらわれることがあるので、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するなど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		
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、必ず使い捨ての注射針および注射筒を使用し、また再使用しないこと。

##### (1)採取時：

- 1) 本剤を希釈しないこと。
- 2) 本剤を振ったり、激しくかき回したりしないこと。
- 3) 投与前にバイアルに異物および変色がないことを目視で確認すること。異物および変色がある場合は使用しないこと。
- 4) 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。

5) 本剤は保存剤を含有していないため、バイアルからの採取後は速やかに投与すること。

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。バイアルに注射針を再度刺通しないこと。

##### (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をしないこと。
- 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、凍結乾燥注射製剤）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（ $\mu\text{g/mL}$ ）

初回投与後	30日目（n=31）	50.5 $\pm$ 17.5
2回目投与後	30日目（n=31）	76.8 $\pm$ 17.6

（数値は平均値 $\pm$ 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、凍結乾燥注射製剤）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（ $\mu\text{g/mL}$ ）

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

（数値は平均値 $\pm$ SD）

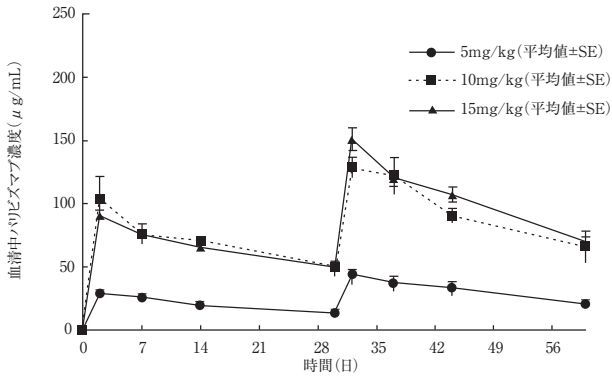
国内における免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児（24ヵ月齢以下）又はダウン症候群の新生児、乳児および幼児（24ヵ月齢以下）を対象にした第Ⅲ相臨床試験（月1回、15mg/kg筋肉内4ないし7回反復投与、凍結乾燥注射製剤）では、初回および4回目投与後30日目の本剤の平均血清中濃度は以下のとおりであった。

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、凍結乾燥注射製剤)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

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度 (μg/mL)

	5 mg/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、凍結乾燥注射製剤)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<sup>1)</sup>。

健康成人を対象とした並行群間比較試験での凍結乾燥注射製剤と注射液製剤(それぞれパリビズマブ3mg/kg筋肉内および15mg/kg静脈内投与)の血清中パリビズマブ濃度推移は同様であった。

6ヵ月齢以下の早産児(n=153)を対象としたクロスオーバー試験(パリビズマブ15mg/kg筋肉内投与)では凍結乾燥注射製剤と注射液製剤のトラフ値は同等であった。

## 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、凍結乾燥注射製剤)。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<sup>2)</sup>。

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、凍結乾燥注射製剤)。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<sup>1)</sup>。

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、凍結乾燥注射製剤)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、凍結乾燥注射製剤)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<sup>3)</sup>。

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

コットラットを用いた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 μg/mLであった<sup>3)</sup>。

### ■有効成分に関する理化学的知見

一般名：バリビズマブ（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<sup>4)</sup>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<sup>5,6,7)</sup>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 (C<sub>1026</sub>H<sub>1589</sub>N<sub>269</sub>O<sub>329</sub>S<sub>8</sub>)

重鎖 (C<sub>2209</sub>H<sub>3439</sub>N<sub>581</sub>O<sub>675</sub>S<sub>17</sub>)

分子量：約148,000

### ■包装

シナジス筋注液50mg (50mg)：1バイアル

シナジス筋注液100mg (100mg)：1バイアル

### ■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