

日本におけるクレスロビマブの使用に関するコンセンサスガイドライン

日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会

はじめに

抗RSウイルスヒトモノクローナル抗体製剤「クレスロビマブ（Clesrovimab：商品名 エヌフロンシア®筋注シリンジ 105mg）、一般名 筋肉内注射用クレスロビマブ（遺伝子組換え）製剤」はRSウイルス（Respiratory Syncytial Virus）に対する長期間作用型のヒトIgG1モノクローナル抗体である。わが国でも2026年6月19日に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）に基づいて製造販売承認がなされた。本剤の投与に際しては、本剤添付文書上の〈5. 効能又は効果に関連する注意〉に「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」と記載されている。日本小児科学会が関連学会の協力のもと組織した「日本におけるRSウイルス感染症に対する抗体製剤・ワクチンの使用に関するコンセンサスガイドライン検討ワーキンググループ（以下、WG）」は、システマティックレビューを実施できるだけの科学的根拠が十分でないことを前提に、関連各学会と協議の上で可能な限り最新のエビデンスを取り入れ、現在の医療状況を反映したコンセンサスに基づく「日本におけるクレスロビマブの使用に関するコンセンサスガイドライン」をまとめた。

クレスロビマブの効能又は効果は添付文書¹⁾上、二つの効能又は効果をもち、ハイリスク児を含むすべての新生児及び乳児のRSウイルス予防戦略に寄与する。

1. 生後初回のRSウイルス感染流行期の重篤なRSウイルス感染症のリスクを有する新生児及び乳児における、RSウイルス感染による下気道疾患の発症抑制
2. 生後初回のRSウイルス感染流行期の1. 以外のすべての新生児及び乳児における、RSウイルス感染による下気道疾患の予防
 1. は、対象をハイリスク児に限定したRSウイルス感染による下気道疾患の「発症抑制」、すなわちハイリスク児の重症化抑制を目的とするものである。
 1. は、対象をハイリスク児に限定せずすべての新生児及び乳児として、RSウイルス感染による下気道疾患の「予防」を目的とするものである。

* 保険給付上の注意に「本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未収載)」とされている。パリビズマブ及びニルセビマブは薬価基準に収載され、主にハイリスク児に対する健康保険適用での診療として使用されている一方、クレスロビマブは自由診療（健康保険適用外）として提供される医薬品であり、すべての新生児及び乳児におけるRSウイルス感染症予防の戦略に寄与するが、自由診療（健康保険適用外）であることを十分認識した上で、保護者に十分な説明を行い、使用を検討する必要がある。

コンセンサスガイドラインは診療行為の選択肢を示すひとつの参考資料であって、患者の保護者と医療者は協働して最良の診療を選択する裁量が認められるべきである²⁾。このガイドラインについても作成趣旨を理解した上での活用をお願いしたい。

日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会

「日本におけるRSウイルス感染症に対する抗体製剤・ワクチンの使用に関するコンセンサスガイドライン検討ワーキンググループ」

日本小児科学会：森岡一朗（委員長）、多屋馨子、宮入 烈

日本感染症学会：永井英明、氏家無限

日本産科婦人科学会：川名 敬

日本新生児成育医学会：森岡一朗、野崎昌俊（副委員長）

日本小児呼吸器学会：岡田邦之、吉原重美

日本小児感染症学会：森 雅亮

日本小児循環器学会：山岸敬幸

アドバイザー：岡田賢司

総論

1. クレスロビマブの製剤特性と効能又は効果¹⁾

クレスロビマブは、RSウイルスが宿主細胞に感染する際に重要なFタンパク質の抗原部位IVの保存されたエピトープに結合し、ウイルス膜と宿主細胞膜の融合および細胞内侵入を阻害することにより、RSウイルスによる下気道疾患の発症を抑制および予防に寄与する長時間作用型抗RSウイルスヒトモノクローナル抗体製剤である。血清中の消失半減期の延長を目的として、Fc領域中でM252Y/S254T/T256E(YTE)の3つのアミノ酸を置換することで血清中の消失半減期を延長しており、本剤の投与頻度は1流行期当たり1回に低減されている。なお、抗原部位IVは、RSウイルス臨床分離株で高度に保存されているエピトープである³⁾。

クレスロビマブの国内承認申請において、有効性及び安全性に関する主な評価資料として、以下の臨床試験成績が提出された¹⁾(以下(1)～(2)については別添で詳述)。

(1) 国際共同後期第Ⅱ／第Ⅲ相試験(004試験[CLEVER])

生後1年以内で初回RSウイルス感染流行期を迎える、健康な正期産児／後期早産児（在胎期間35週以上）及び早期早産児／中期早産児（在胎期間29週以上35週未満）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

(2) 国際共同第Ⅲ相試験(007試験[SMART])

生後1年以内で初回のRSウイルス感染流行期を迎える、在胎期間35週0日以下の早産児又は慢性肺疾患(chronic lung disease: CLD)若しくは血行動態に影響を及ぼす先天性心疾患(congenital heart disease: CHD)を有する児を対象とした実薬(パリビズマ

ブ) 対照無作為化部分盲検並行群間比較試験

承認された効能又は効果は以下の通りである¹⁾。

1. 生後初回の RS ウイルス感染流行期の重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児及び乳児における、RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制
2. 生後初回の RS ウイルス感染流行期の 1. 以外のすべての新生児及び乳児における RS ウイルス感染による下気道疾患の予防

効能又は効果に関連する使用上の注意として、重篤な RS ウイルス感染症のリスクを有する新生児及び乳児に使用する場合、以下のいずれかに該当する場合となる¹⁾。

○生後初回の RS ウイルス感染流行期の、流行初期において

- ・ 在胎期間 35 週以下の早産で、12 か月齢以下の新生児及び乳児
- ・ 過去 6 か月以内に慢性肺疾患の治療を受けた 12 か月齢以下の新生児及び乳児
- ・ 12 か月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患の新生児及び乳児
- ・ 12 か月齢以下のダウン症候群の新生児及び乳児

2. クレスロピマブの投与タイミングについて

RS ウイルス感染症の流行は気象条件等により変動し、地域ごと、シーズンごとで異なる⁴⁾。投与計画を立てるために、各都道府県における直近数年間の感染症発生動向調査に基づく RS ウイルス感染症の流行状況、定点当たり報告数（注：RS ウイルス感染症は 2003 年 11 月 5 日から 5 類感染症定点把握疾患となり、定点当たり報告数は 2018 年から公表されている。）などから、流行時期を推測する方法が報告されている^{5)~7)}。

RS ウイルス感染症の流行について、明確な感染流行期を捉えにくい地域がある。また、生後一定の期間において生後初回の感染流行期を迎える場合と、感染流行期中に生まれてすぐに初回感染流行期を迎える場合がある。RS ウイルスの流行は変動するため、各都道府県内で周産期医療やその他クレスロピマブ投与に関わる小児科医等が中心となって審議することが望ましい。なお、社会保険診療報酬支払基金、国民健康保険連合会の審査員等との情報共有が有益である。

* 添付文書上の「生後初回の RS ウイルス感染流行期」は、日常診療で用いられることのある「1 シーズン目」と同義と考える。

* RS ウイルス感染症の流行が通年性の地域では、生後 12 か月齢までを初回感染流行期とすることも考慮される。流行開始を予測するのが難しく、投与が間に合わない児が発生してしまう懸念がある場合も通年性の流行と考え、生後退院時等に投与することは選択肢である。

* クレスロピマブは国際共同試験において、主要評価項目である投与後 150 日目までの有効性が示され、副次評価項目として投与後 180 日目まで評価されている¹⁾。

3. 投与量と投与方法¹⁾

製剤はあらかじめ薬液がシリンジに充填されたプレフィルドシリンジであり、生後初回のRSウイルス感染流行期に、通常、クレスロビマブ（遺伝子組換え）として105 mgを1回、筋肉内注射する。

*後述の心肺バイパスを用いた心臓手術又は体外式膜型人工肺（ECMO）を用いた処置後を除き、1シーズン中にクレスロビマブを連続2回投与する事については、現段階では用法及び用量の範囲外であり、有効性及び安全性の知見が不足している。

4. 用法及び用量に関連する注意¹⁾

(1) RSウイルス感染流行期に心肺バイパスを用いた心臓手術又はECMOを用いた処置を受けた乳児には、本剤の適切な血清中濃度を確保するため、術後又は処置後安定した時点で速やかに、本剤105 mgを補充投与することが望ましい。

(2) パリビズマブから本剤への切替えは避けること。同一RSウイルス感染流行期において、パリビズマブの投与開始後に本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討したデータはない。

5. 筋肉内投与時の注意事項¹⁾

(1) 本剤は粘性があるため、25ゲージ又はそれより太い針を使用すること。

(2) シリンジ内の全量を大腿前外側部に筋肉内注射すること。臀筋、主要な神経幹又は血管がある可能性がある部位には投与しないこと。

(3) 心肺バイパスを用いた心臓手術後又はECMOを用いた処置後の補充投与時において、本剤を同一箇所へ繰り返し投与することは避け、投与ごとに注射部位を変えること。

(4) 神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。

なお、日本小児科学会が「小児に対するワクチンの筋肉内接種法について（改訂第4版）」に標準的な筋肉内投与方法を示しているので参照いただきたい⁸⁾。

6. その他適用上の注意

(1) 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

(2) 投与に関して（添付文書¹⁾より改変）

- ・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。
- ・アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応が他のIgG1モノクローナル抗体でまれに報告されている。臨床的に重大な過敏症反応又はアナフィラキシーの兆候や症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- ・血小板減少症、凝固障害等の出血リスクを有する患者、抗凝固療法を受けている患者には、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。
- ・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、軽症の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。

・体重 1.1 kg 未満の児への本剤の使用については、有益性と危険性を慎重に検討すること。臨床試験において体重 1.1kg 未満の児への投与経験はない。母集団薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、体重 1.1kg 未満の児におけるクレスロビマブの曝露量は、体重 1.1kg 以上の児よりも高くなることが予測された。

(3) 副作用（添付文書¹⁾より改変）

添付文書上、重大な副作用として以下の項目があり注意を要する。

重篤な過敏症反応（頻度不明）があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(4) クレスロビマブ投与前後のワクチン接種への影響

・クレスロビマブは、小児定期接種ワクチンと同時接種または近接投与した場合でも安全性プロファイルは同様であった。

・妊婦への組換え RS ウイルスワクチンとの関連

妊婦に対して、能動免疫を目的とし、新生児及び乳児における RS ウイルスを原因とする下気道疾患の予防を目的とした組換え RS ワクチン（RS ウイルス母子免疫ワクチン）の接種が可能である。このワクチンを受けなかった場合に加え、ワクチン接種後 14 日以内に出生した場合⁹⁾、母体側で十分な免疫応答または胎盤移行抗体が得られない可能性がある場合には、クレスロビマブ投与を検討する。

* 妊娠中に組換え RS ウイルスワクチンを接種したかどうか、接種した場合の接種時期がわかるように母子健康手帳に必ず記載する。クレスロビマブの投与時には、接種歴を確認する。

(5) 基本的な感染予防対策の重要性

クレスロビ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。

(6) 臨床検査結果に及ぼす影響

RS ウイルス検査のうち、ウイルス抗原検出及びウイルス培養を測定原理とする検査の結果が陰性でも、臨床所見が RS ウイルス感染症と一致する場合には、RT-PCR 検査を行うことが望ましい。本剤はウイルス抗原検出及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が、RT-PCR 検査には干渉しない。

各論（RS ウイルス感染による下気道疾患の「発症抑制」）

リスクを有する新生児及び乳児の基準例

【早産児 慢性肺疾患】

在胎 35 週以下の早産児、慢性肺疾患を有する児は、RS ウイルス感染重症化リスクを有すると考えられるため、クレスロビマブによる重症化抑制を推奨する。

1. 投与対象患者

RS ウイルス感染流行初期において

(1) 在胎期間 35 週以下の早産で、生後 12 か月齢以下の新生児および乳児については、クレスロビマブの投与を推奨する。

(2) 慢性肺疾患

慢性肺疾患^{*1}を有する生後 12 か月齢以下の新生児及び乳児で、生後初回の RS ウイルス感染流行期にある児に対しては、クレスロピマブによる予防を推奨する。

- i. 過去 6 か月以内に慢性肺疾患の治療^{*2}を受けた生後 12 か月齢以下の新生児、乳児および幼児

^{*1}:慢性肺疾患とは、先天性構造異常を除く肺の障害により酸素投与を必要とするような呼吸窮迫症状が新生児期に始まり日齢 28 を超えて続くもの¹⁰⁾

^{*2}:酸素吸入、呼吸補助、利尿薬・副腎皮質ステロイド薬・気管支拡張薬などの投薬等

【先天性心疾患】

先天性心疾患を有する RS ウイルス感染ハイリスク児を以下に定義し、RS ウイルス感染の重症化抑制を目的にクレスロピマブの投与を推奨する。

1. 投与対象患者

RS ウイルス感染流行初期において

- (1) 生後 12 か月齢以下の先天性心疾患児で、以下の症状等が認められる場合。

- i. 明らかに循環動態の異常を示す。
- ii. 未手術のもの、もしくは部分的修復術や姑息術を受け、症状が残存している。
- iii. 術前または術後において肺高血圧症を有している。
- iv. 手術（心臓または心外手術）、心臓カテーテル検査が予定されている。
- v. 循環動態の異常は軽度だが、免疫不全が想定される染色体異常・先天異常症候群、ないし呼吸器系の機能的・器質的異常を合併している。

- (2) 生後 12 か月齢以下の乳幼児で心筋症、特発性肺動脈性肺高血圧、不整脈等（心臓移植待機中または移植直後を含む）を有し、明らかに循環動態の異常を示す場合。

2. 除外患者

RS ウイルス感染流行期において、生後 12 か月齢以下の先天性心疾患を有する乳幼児であっても、以下の状態の場合は適応に含まれない。

- (1) 循環動態の異常を認めない心疾患

- i. 小さな体肺短絡性疾患（心房中隔欠損、心室中隔欠損、動脈管開存等）：特に心腔の拡大を認めない場合。
- ii. 軽症の弁狭窄、弁逆流：特に半月弁狭窄では圧較差 30mmHg 未満、房室弁狭窄では心腔の拡大を伴わない、弁逆流では心腔の拡大を伴わない場合。

- (2) 手術およびカテーテル治療により完全修復され、リスクとなる染色体/遺伝子異常および呼吸器系ないし免疫系の器質的・機能的異常を伴わない場合。

3. 用量と投与計画に関する留意事項

体外循環による手術を行った場合の投与（総論参照）

【ダウン症候群】

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リスクを有すると考えられるため、クレスロビマブによる重症化抑制を推奨する。

1. 投与対象患者

RS ウイルス感染流行初期において

- (1) 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。
- (2) 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がある。
- (3) 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^{*3}
- (4) 先天性心疾患合併（前述）

^{*3} :月齢により基準値が異なるが、リンパ球数は概ね 2000/mm³ 以下、T 細胞数は概ね 1000/mm³ 以下程度を 1 つの目安とする。

解説

ダウン症候群は先天性心疾患の有無にかかわらず RS ウイルス感染症の重症化リスクであることが示されている^{11)~14)}。ダウン症候群の大半はトリソミー型（90~95%）であるが、転座型やモザイク型も少数ながら認められる¹⁵⁾。ダウン症候群における RS ウイルス感染の研究の多くはすべての核型を含んでいる。

参考文献

- 1) エヌフロンシア®添付文書. 医薬品医療機器総合機構.
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/170050_625040AG1029_1_01 (参照 2026-6-19)
- 2) 公益財団法人日本医療機能評価機構. EBM 医療情報事業 (Minds)
<https://minds.jcqh.or.jp/> (参照 2026-4-30)
- 3) Tang A、 Chen Z、 Cox KS、 et al. A potent broadly neutralizing human RSV antibody targets conserved site IV of the fusion glycoprotein. *Nat Commun.* 2019 ; 10 : 4153.
- 4) 菖蒲川由郷. RS ウイルス感染症—夏の流行が起きる気象条件. *小児科.* 2018 ; 59:363-368.
- 5) 楠田聡. モノクローナル抗体製剤. *周産期医学.* 2018 ; 48 :155-158.
- 6) Yamagami H、 Kimura H、 Hashimoto T、 et al. Detection of the onset of the epidemic period of respiratory syncytial virus infection in Japan. *Front Public Health.* 2019; 7:39.
- 7) 加納和彦、有馬雄三、木村博一、他. 日本における RS ウイルス (RSV) 感染症の疫学—感染症発生動向調査から見た RSV 流行時期の地域性—. *感染症誌.* 2018; 92(suppl):499.
- 8) 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会. 「小児に対するワクチンの筋肉内接種法について (改訂第 4 版)」。日本小児科学会.
https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20250422_kinniku.pdf (参照 2026-4-30)
- 9) アブリスボ筋注用 添付文書. 医薬品医療機器総合機構.
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/rdDetail/iyaku/631350AE1028_1?user=1 (参照 2026-4-30)
- 10) 藤村正哲. 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究. 厚生省心身障害研究「新生児の疾患とケアに関する研究」(主任研究者:小川雄之亮). 平成 7 年報告書 p.35
- 11) Manzoni P、 Figueras-Aloy J、 Simões EAF、 et al. Defining the incidence and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among children with chronic diseases. *Infect Dis Ther.* 2017; 6: 383-411.
- 12) Chan M、 Park JJ、 Shi T、 et al. The burden of respiratory syncytial virus (RSV) associated acute lower respiratory infections in children with Down syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2017; 7: 020413.
- 13) Mitra S、 El Azrak M、 McCord H、 et al. Hospitalization for respiratory syncytial virus in children with Down syndrome less than 2 years of age: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2018; 203: 92-100.
- 14) Beckhaus AA、 Castro-Rodriguez JA. Down syndrome and the risk of severe RSV Infection: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2018; 142: e20180225.
- 15) Papavassiliou P、 Charalsawadi C、 Rafferty K、 et al. Mosaicism for trisomy 21: a review. *Am J Med Genet A.* 2015;167A: 26-39.

【別添】〔主な臨床試験での有効性、安全性及び薬物動態〕(添付文書¹⁾より抜粋)

(1) 国際共同後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験 (004 試験 [CLEVER])

生後1年以内で初回RSウイルス感染流行期を迎える健康な正期産児／後期早産児(在胎期間35週以上)及び早期早産児／中期早産児(在胎期間29週以上35週未満)を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。3,632例(うち日本人186例)の新生児及び乳児が本剤群(2,421例、本剤105mgを単回筋肉内投与)又はプラセボ群(1,211例、プラセボを単回筋肉内投与)に2:1の比率で無作為化された。主要評価項目は、投与後150日目までのRSウイルスに関連する医療介入が必要な下気道感染症の発現率であり、本剤群とプラセボ群の比較において統計学的に有意な差が認められた。

投与後365日目までに、本剤群で2,409例中696例(28.9%)、プラセボ群で1,202例中344例(28.6%)に、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象が認められた。治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された主な事象(発現割合5%以上)は、本剤群で易刺激性371例(15.4%)、傾眠248例(10.3%)及び注射部位疼痛156例(6.5%)、プラセボ群で易刺激性172例(14.3%)、傾眠129例(10.7%)及び注射部位疼痛96例(8.0%)であった。これらの主な事象は投与後5日目までは事前に規定した有害事象として収集され、それ以降は自発報告として収集された。

(2) 国際共同第Ⅲ相試験 (007 試験 [SMART])

生後1年以内で初回RSウイルス感染流行期を迎える、在胎期間35週0日以下の早産児又は慢性肺疾患若しくは血行動態に影響を及ぼす先天性心疾患を有する児を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的として、実薬(パリビズマブ)対照無作為化部分盲検並行群間比較試験が実施された。901例(うち日本人25例)の新生児及び乳児が、本剤群(450例、本剤105mgを筋肉内投与し、1か月後にプラセボを筋肉内投与)又はパリビズマブ群(451例、パリビズマブ15mg/kgを1か月ごとに3~5回筋肉内投与)に1:1の比率で無作為に割り付けられた。生後初回のRSウイルス感染流行期において、本剤群で445例中141例(31.7%)、パリビズマブ群で450例中163例(36.2%)に、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象が認められた。治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された主な事象(発現割合5%以上)は、本剤群で易刺激性88例(19.8%)、傾眠43例(9.7%)、注射部位疼痛35例(7.9%)、食欲減退33例(7.4%)、注射部位紅斑31例(7.0%)及び注射部位腫脹30例(6.7%)、パリビズマブ群で易刺激性93例(20.7%)、傾眠63例(14.0%)、注射部位疼痛51例(11.3%)、食欲減退31例(6.9%)、注射部位紅斑27例(6.0%)及び注射部位腫脹24例(5.3%)であった。これらの主な事象はいずれも投与後5日目までは事前に規定した有害事象として収集され、それ以降は自発報告として収集された。

生後初回のRSウイルス感染流行期にクレスロピマブを推奨用量の105mgで投与したときの血清中曝露量は、国際共同後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験(004試験)における新生児及び乳

児、国際共同第Ⅲ相試験（007 試験）における在胎期間 35 週以下（在胎期間 29 週未満を含む）で出生した早産児及び乳児、並びに 007 試験における慢性肺疾患又は先天性心疾患を有する新生児及び乳児のいずれにおいても同程度であった。