

2024年5月22日
2024年9月2日改訂

日本におけるニルセビマブの使用に関するコンセンサスガイドライン Q&A (第2版)

日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会

ニルセビマブの投与に関連する Q&A を改訂しました。現時点で、ニルセビマブの投与に関連するエビデンスは非常に限られています。この Q&A は、現時点の知見に基づいたものであり、今後の RS ウイルス感染症に対する抗体製剤やワクチンに関する知見や RS ウイルス感染症の流行状況により、これからも随時、改訂や追加を行います。

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 (WG 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

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

1 RS ウイルス感染症の流行 1 シーズン中にニルセビマブの投与後にパリビズマブを投与することはできますか？

RS ウイルス感染症の流行 1 シーズン中にニルセビマブの投与後にパリビズマブを投与することについては、現段階では有効性や安全性の知見が不足しています。「日本におけるニルセビマブの使用に関するコンセンサスガイドライン」に記載の通り、ニルセビマブは通常 1 流行シーズン当たり 1 回で十分であり、その後のパリビズマブの投与の必要はないと考えられます。

2 RS ウイルス感染症の流行 1 シーズン中にパリビズマブからニルセビマブに切り替えられますか？

RS ウイルス感染症の流行 1 シーズン中パリビズマブからニルセビマブに切り替えすることについては、現段階では有効性や安全性の知見が不足しています。そのため、パリビズマブで投与開始した場合は、そのシーズンはパリビズマブの投与で完遂することが考えられます。パリビズマブからニルセビマブへの同一シーズン内の切り替えについては、各地域の実情（健康保険適用が可能かどうかも含めて）や医師の臨床上の必要性などにより検討する必要があります。

3 妊婦が能動免疫として新生児及び乳児の RS ウイルスの下気道疾患の予防を目的とした組換え RS ウイルスワクチンの接種を行った場合、出生後もニルセビマブやパリビズマブを投与できますか？

- ① 妊婦が能動免疫として組換え RS ウイルスワクチンの接種をしても接種後 2 週間以内に出生した児には抗体移行がないと考えニルセビマブを投与します。
- ② 以下の場合、妊婦への組換え RS ウイルスワクチンの接種にかかわらず、ニルセビマブやパリビズマブ投与が推奨されます¹⁾。
 - 重篤な RS ウイルス感染症の発症リスクを有する新生児・乳児（ニルセビマブやパリビズマブの適応症の 10 疾患を有する児^{2) 3)}）。
- ③ 以下も RS ウイルス感染症の発症リスクを有する新生児・乳児となり、妊婦への組換え RS ウイルスワクチンの接種にかかわらず、ニルセビマブやパリビズマブの適応児は、ニルセビマブやパリビズマブの投与が推奨されます。
 - ワクチン接種に対して十分な免疫応答が得られない可能性のある妊婦（例：免疫不全状態の人）や経胎盤 RS ウイルス抗体移行が減少する可能性のある妊婦（例：HIV 感染者）から出生した新生児・乳児。
 - 出生後に RS ウイルス抗体の消失につながる心肺バイパスを受けたもしくは体外式膜型人工肺を使用した新生児・乳児。

- 組換え RS ウイルスワクチンを受けた妊婦から生まれた新生児・乳児が、生後 6 か月まで RS ウイルス感染症の流行シーズンをカバーできない場合。

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、接種した場合はその接種時期を確認する必要があります。妊娠中に組換え RS ウイルスワクチンを接種した場合は、接種年月日がわかるように母子健康手帳に記載しておいてもらうことが大切です。記載がない場合は、接種医療機関に確認するか、母親に接種年月日を確認してもらう必要があります。

1) The green book, chapter 27a: Respiratory syncytial virus. p.11

https://assets.publishing.service.gov.uk/media/669a5e37ab418ab05559290d/Green-book-chapter-27a-RSV-18_7_24.pdf (2024 年 8 月 5 日閲覧)

2) ベイフォータス®添付文書

https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6250411G1022_1_01/ (2024 年 8 月 5 日閲覧)

3) シナジス®添付文書

https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6250404A1020_3_03/ (2024 年 8 月 5 日閲覧)

4 パリビズマブとニルセビマブのどちらを使用したらいいですか？

以下のいずれかに該当する場合はパリビズマブとニルセビマブのどちらも健康保険が適用されますので、どちらでも使用可能です。ニルセビマブの方がパリビズマブよりも投与回数が少なく済みます。

○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 28 週以下の早産で、12 か月齢以下の新生児及び乳児
- ・ 在胎期間 29～35 週の早産で、6 か月齢以下の新生児及び乳児

○生後初回及び生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期の、流行初期において

- ・ 過去 6 か月以内に慢性肺疾患の治療を受けた 24 か月齢以下の新生児、乳児及び幼児
- ・ 24 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、乳児及び幼児
- ・ 24 か月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児及び幼児
- ・ 24 か月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児及び幼児

また、2024 年 3 月 26 日に、パリビズマブのみが、RS ウイルス感染症の重症化リスクの高い、肺低形成、気道狭窄、先天性食道閉鎖症、先天代謝異常症、神経筋疾患を有する 24 か月齢以下の新生児、乳児、幼児に対して効能又は効果が追加になっており、健康保険適用がある一方、これらの疾患については、ニルセビマブは、健康保険適用にならないことに留意する必要があります。

パリビズマブとニルセビマブは、用法・用量が異なるため、投与前に添付文書の記載を十分に確認の上、注意して投与する必要があります。Q15 も参照ください。

5 心肺バイパス手術後の補充投与の添付文書の記載がわかりにくいので解説してください。

添付文書では、以下のように記載されています。

心肺バイパスを用いた心臓手術により本剤の血清中濃度が低下するため、術後安定した時点で速やかに、以下の通り補充投与することが望ましい。

＜本剤の初回投与から 90 日未満の場合＞

生後初回の RS ウイルス感染流行期における補充投与は体重に応じて 50mg 又は 100mg、生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期における補充投与は 200mg とする。

＜本剤の初回投与から 90 日以上経過している場合＞

生後初回の RS ウイルス感染流行期における補充投与は体重に関係なく 50mg、生後 2 回目の RS ウイルス感染流行期における補充投与は 100mg とする。

この文章中の「本剤の初回投与」を「(児にとっての) 生後初回の投与」と混同してしまうとわかりにくくなります。添付文書上の「本剤の初回投与」は、生後初回ないし 2 回目の RS ウイルス感染流行期それぞれにおける「シーズン初期 (ないしシーズン中)」の手術に関係ない通常の投与を指します。したがって生後 2 回目のシーズンであれば、児にとっては生後 2 回目 (または生後初回シーズンに手術をして補充投与を受けていれば生後 3 回目) の投与になります。

6 出生した時点では RS ウイルス感染症が流行していましたが、長期入院となっていたため、退院時点では RS ウイルス感染症の流行期は終了していました。この場合に「生後初回」の流行期はどのように判断したら良いですか？

初回の流行期を、「出生時」に RS ウイルス感染症が流行している状況ととらえると、このような例では接種の機会を逸してしまうことになります。早産児や先天性心疾患児では、長期間入院していることを鑑みますと、「モノクローナル抗体製剤投与時点 (施設の退院時や初回の外来受診時など)」として、投与機会の確保をしたいところです。ただし、解釈次第ではどちらの対応も考慮されますので、地域の流行状況なども踏まえ、健康保険の審査員等との情報共有をすることが重要と考えます。

7 ニルセビマブの有効期間の持続について、どの位の期間までがエビデンスのある有効期間と考えたらいいですか？

現在入手可能なエビデンスとして、ニルセビマブの国際共同試験の結果から 1 回の投与で少なくとも 5 か月間の有効性が示されています (海外後期第 II 相試験 (D5290C00003 試験)、国際共同第 III 相試験 (D5290C00004 [MELODY 試験])、国際共同第 II/III 相試験 (D5290C00005 [MEDLEY 試験]) 等、「日本におけるニルセビマブの使用に関するコンセンサスガイドライン」参照⁴⁾)。ただし、5 か月以降に全く有効性が期待出来なくなる訳で

は無く補完データからはある程度の効果の持続は期待されますが⁵⁾、最近報告されたメタアナリシスでは、150日間未満の観察期間での有効性は比較的高かったが観察期間の延長とともに有効性の低下がみられています⁶⁾。そのため、現時点において、十分な臨床エビデンスがあるとは未だ言い難い状況です。よって、臨床上では、前回の投与の効果は少なくとも5か月間持続していると考え、生後2回目の投与対象児への投与タイミングは、有効期間のわずかな重複の懸念よりも「生後2回目のRSウイルス感染流行期」の開始時期を重視し投与することが考えられます。

4) 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会. 日本におけるニルセビマブの使用に関するコンセンサスガイドライン.

https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=587 (2024年8月5日閲覧)

5) AstraZeneca & Sanofi. June 8, 2023. Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee: Event Materials. <https://www.fda.gov/media/169323/download> (2024年8月5日閲覧)

6) Ricco M, et al. Impact of Nirsevimab Immunization on Pediatric Hospitalization Rates: A Systematic Review and Meta-Analysis (2024). *Vaccines (Basel)*. 2024;12(6):640.

8 RSウイルス感染症流行期の後半で、流行が落ち着いてきている時期に、ニルセビマブの投与を開始しても良いでしょうか？また、流行期が終了していると考えられる時にニルセビマブを投与しても良いでしょうか？

RSウイルス感染症流行期の後半で、流行が落ち着いてきている時期でもニルセビマブの投与は可能です。流行がどのように終息するかや終息する時期の予測は難しいためです。一方、定点あたりの報告数など地域で流行期が終了していると判断する場合は、原則、投与することはできません。

9 RSウイルス感染症流行の2シーズン目を早く迎えた場合や、体重増加不良があっても体重が十分増加が得られてなくても、生後2回目の流行期のニルセビマブの投与量は「200 mg」で良いのでしょうか？

国際共同第II/III相試験 (D5290C00005 [MEDLEY 試験]) では⁷⁾、流行2回目シーズンにおいて7kg未満の児には5名に投与されています。10kg未満で投与された児が55~63%を占めています。添付文書上、生後2回目の流行期のニルセビマブの投与量は「通常」、200mgとなっており医師の判断で増減は可能です。しかし、体重に基づいて減量して使用するエビデンスは現時点でございません⁷⁾。

7) ベイフォータス[®]添付文書

https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6250411G1022_1_01/ (2024年8月5日閲覧)

10 ニルセビマブは新生児集中治療室（NICU）や新生児回復室（GCU）などを退院する前に投与する事ができますか？

厚生労働省の通知に基づき、DPC（Diagnosis Procedure Combination：1日当たりの包括評価）において次期診療報酬改定までの間、全ての診断群分類で出来高算定できることが示されています（保医発 0521 第 4 号 令和 6 年 5 月 21 日（高額薬剤通知）⁸⁾。そのため、ニルセビマブは NICU や GCU の退院前に投与が可能となります。ただし、医療費を保険請求する際は、ニルセビマブを含むすべての入院中の医療費も出来高算定となりますため、入院中に投与するかどうかは、各医療機関で判断検討してください。また、体重 1.6 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必要があります（「日本におけるニルセビマブの使用に関するコンセンサスガイドライン」参照）。

退院後の外来でも投与できます。流行期に退院する場合は、RS ウイルスへの感染リスクを考慮し、退院から出来るだけ期間を空けずに投与することが望ましいです。

小児科外来診療料は、別に厚生労働大臣が定める薬剤を投与している場合については算定しないと定められているが、これにはパリビズマブを投与する場合に加えニルセビマブも同様に扱うこととされました（令和 6 年 8 月 29 日厚生労働省保険局医事課事務連絡「疑義解釈資料の送付について（その 11）」）。よって、ニルセビマブは小児科外来診療料を算定しているのかにかかわらず出来高で請求することができます。

8) 令和 6 年 5 月 21 日、厚生労働省保険局医療課長通知「厚生労働大臣が指定する病院の病棟における療養に要する費用の額の算定方法第一項第五号の規定に基づき厚生労働大臣が別に定める者について」の一部改正について、<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001255684.pdf>（2024 年 8 月 5 日閲覧）

11 ニルセビマブもパリビズマブと同様に、在胎期間 28 週以下の早産で 12 か月齢以下で生後 2 回目の流行シーズンを迎えた小児や 24 か月齢以下の慢性肺疾患・先天性心疾患・免疫不全・ダウン症候群を伴う児の 3 回目の RS ウイルス感染症流行シーズンも健康保険が適用されますか？

ニルセビマブは、慢性肺疾患や先天性心疾患などの合併症がない早産児に関しては生後初回シーズンしか健康保険の適用がありません。慢性肺疾患・先天性心疾患・免疫不全・ダウン症候群の児も生後初回及び生後 2 回目のシーズンしか健康保険の適用がありません。一方、パリビズマブは、流行期や月齢の適応を満たせば、在胎期間 28 週以下の早産児で 12 か月齢以下で出生後 2 回目の流行シーズンを迎えた小児や 24 か月齢以下の慢性肺疾患・先天性心疾患・免疫不全・ダウン症候群を伴う児の 3 回目の RS ウイルス感染症流行シーズンは、健康保険の適用があります⁹⁾。Q15 も参照ください。

9) シナジス®添付文書

https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6250404A1020_3_03/ (2024年8月5日閲覧)

12 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ります。生後退院時にニルセビマブを投与する様にしていますが、添付文書上の「生後2回目のRS ウイルス感染流行期」をどの様に考えて2回目の投与時期を決めたら良いでしょうか？

「日本におけるニルセビマブの使用に関するコンセンサスガイドライン」でも、「RS ウイルス感染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、生後12~24か月齢を生後2回目の感染流行期とすることも考慮される。」としています¹⁰⁾。ハイリスクである対象児を漏れなくRS ウイルス感染症の重症化から守る観点から、投与年齢上限が24か月齢までであるため、2歳の誕生日までに2回目の投与を終えるようスケジュールを組むことが考えられます。

10) 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会. 日本におけるニルセビマブの使用に関するコンセンサスガイドライン.

https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=587 (2024年8月5日閲覧)

13 Q5の心肺バイパス手術後の補充投与に関連して、1回の心肺バイパスを用いた心臓手術では終わらず、24か月齢以下で複数回の心肺バイパスを用いた心臓手術を行った場合の補充投与について、どう考えるべきですか？

ベイフォータス®インタビューフォーム¹¹⁾によりますと、心肺バイパスを用いた心臓手術を行う毎にかなりの血清中濃度低下が予想されていますが、まだ明確なエビデンスがありません。そのため、都度投与をするかどうかは、医師の臨床的判断により、ニルセビマブ投与による有益性がある場合は投与することを検討します。流行状況や患者の状態を鑑み、複数回術後の追加投与を検討する場合は、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をすることが有益と考えます。

11) ベイフォータス®インタビューフォーム. 2024年5月改訂(第2版)

<https://med.astrazeneca.co.jp/product/BEY.html> (2024年8月5日閲覧)

14 在胎期間36週以上の健康な後期早産/正期産児にニルセビマブを投与できますか？また、在胎期間36週以上の健康な後期早産/正期産児に対し、我が国では妊婦への組換えRSウイルスワクチンとはどのように使い分けを考えれば良いでしょうか？

RS ウイルス感染症の疾病負荷の高い在胎期間36週以上の健康な後期早産/正期産児を

RSウイルス感染症から守るためにその予防は重要です。我が国で使用可能な予防法として、妊婦への組換えRSウイルスワクチンとニルセビマブがあります。諸外国では、すでにニルセビマブをNational Immunization Programとして位置付け、広く接種できる環境にあり、妊婦への組換えRSウイルスワクチンと出生後の児へのニルセビマブを選択する状況になっています。我が国では、ニルセビマブは、ハイリスク児は健康保険の対象となっており、薬価が高く、また、法律や制度上からすぐにNational Immunization Programとしての対応ができません。そのため、ニルセビマブを健康な後期早産/正期産児まで広く普及させるには至らない状況にあります。一方、妊婦への組換えRSウイルスワクチンは、臨床試験において有効性と安全性が証明されており¹²⁾、在胎期間36週以上の健康な後期早産/正期産に対するRSウイルス感染症の予防に寄与することが期待され¹³⁾、一般診療で使用可能です。

海外諸国との医療ギャップを進めないためにも、日本小児科学会は、我が国でも抗RSウイルスヒトモノクローナル抗体製剤が、National Immunization Programとして投与できる環境の実現を目指して活動して参ります。

12) Kampmann B, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. N Engl J Med 2023; 388:1451-1464.

13) 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会. RSウイルス母子免疫ワクチンに関する考え方. https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=559 (2024年8月5日閲覧)

15 ニルセビマブとパリビズマブの適応疾患による流行シーズンによる使い分けと用量がわかりにくいので教えてください。

ニルセビマブとパリビズマブの適応疾患における流行シーズンによる使い分けが複雑になっています。Q4, Q11も参考にしてください。よりわかりやすくなるよう、以下に図示しましたので、参考にしてください。

