

令和 6 年 11 月 21 日

厚生労働大臣
福岡 資麿 殿

公益社団法人 日本小児科学会
会長 滝田 順子

すべての新生児・乳児に対しても抗 RS ウイルスヒトモノクローナル抗体製剤を
広く提供するための体制整備に関する要望書

すべての新生児・乳児を RS ウイルス感染症の重症化から予防するために、費用の負担を軽減し、抗 RS ウイルスヒトモノクローナル抗体製剤の投与を広く提供できるような体制の早期実現を要望します。

RS ウイルス感染症（RS ウイルス:Respiratory syncytial virus）は、RS ウイルスの感染による呼吸器の感染症であり、乳幼児における肺炎の約 50%、細気管支炎の約 50～90%が RS ウイルスによると報告されています¹⁾。新生児および乳幼児に、RS ウイルス感染症は咳や喘鳴、鼻汁、発熱などの臨床症状を呈し身体的負担が生じます。加えて、我が国の RS ウイルス感染症による死亡は、2015 年で 19 人報告されています。特に 4 歳未満で入院した児のうち、人工呼吸管理など医療的ケアを受けている児の死亡率は 9.1%でした²⁾。受診および入院に保護者が付き添うことで、仕事を欠勤することによる家計収入への影響や、家事育児の担い手が減ることで生活にも大きな負担を与えます³⁾。医療を提供する側には、毎年の流行シーズンにおける救急受診への対応も増え、小児科病床の多くが RS ウイルス感染症罹患児で占められ、人工呼吸器の使用をはじめとした医療資源に対する負荷が発生しています⁴⁾⁵⁾。最近では流行シーズンを予想し難く、医療現場の対応や調整には多くの労力を要しています。RS ウイルス感染症の重症化を予防することは、児の身体的負担に加え、国民や医療従事者への負担や負荷の軽減につながると考えます。

元来、早産児、免疫不全を伴う児、血行動態の異常を伴う先天性心疾患や慢性肺疾患を有する児、ダウン症候群の児は RS ウイルス感染症が重症化しやすいことがわかっていますので、ニルセビマブやパリビズマブといった抗 RS ウイルスモノクローナル抗体製剤による下気道疾患発症の抑制が健康保険適用となっており、このような重症化リスクの高い児に臨床効果を認めてきました⁴⁾。一方で、現在我が国で RS ウイルス感染症により入院する児のおよそ 9 割は、基礎疾患の無い正期産児であり⁴⁾⁶⁾、ここに医療ニーズが存在します。そのため、小児の健やかな発育を願う小児科医は、基礎疾患の無い正期産児に対する RS ウイルス感染症の有効かつ安全な予防法の開発を切望してきました⁷⁾。

ニルセビマブは、RS ウイルスに対する 1 シーズン 1 回投与の長期間作用型のヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、我が国では 2024 年 3 月 26 日に薬機法に基づいて製造販売承認がなされ、同年 5 月 22 日から使用が可能となっています。

この製剤には 2 つの適応があり⁸⁾、

1. 生後初回又は 2 回目の 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、乳児及び幼児における、RS ウイルス感染による下気道疾患の発症抑制（健康保険適用）

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（健康保険適用外）

とされており、2.の対象児は現在では、健康保険適用外の自費診療ですが、我々小児科医にとっては念願の予防の適応を持つ製剤が臨床で使用可能となりました。また、同様の長期間作用型 RSV モノクローナル抗体製剤としてクレスロビマブが現在開発治験中であり、近い将来の臨床適応が検討されています（クレスロビマブの日本を含む 2 つの国際共同試験（後期第 II/III 相及び第 III 相）が進行中）⁹⁾¹⁰⁾。

既に厚生科学審議会(予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会)では議論を開始されていますが¹¹⁾、海外では既に 2023/24 シーズンから初回の流行シーズンを迎える全ての児に National immunization program として位置付け広く投与を推進することにより、RS ウイルス感染症に関する入院の 80%を越える減少などが報告されています¹²⁾¹³⁾。我が国において、このまま重症化リスクの高い児のみへの対策では、今後、海外との医療ギャップが進むことも懸念されます。参考に、生後初回の RS ウイルス感染症の流行シーズンに対し、ニルセビマブをすべての新生児・乳児に予防投与として導入した国におけるインパクト例を本文最後に各国の状況として示します¹²⁾⁻¹⁵⁾。

既に投与が開始されている米国、フランスに加え、ドイツをはじめ¹⁶⁾ 2024/25 シーズンから同様に投与開始を予定している国も増加しています。先行する先進国でもこの医療上必要性の高い抗体薬を National immunization program の枠組みで使用する為にはそれぞれ制度面での工夫や対応を行っています。我が国では、ニルセビマブは健康保険の薬価であり、50mg 製剤が約 46 万円、100mg 製剤が約 91 万円です。海外では広く投与を提供できるような価格（米国：520 ドル、ヨーロッパ：400~450 ユーロ[50mg 製剤も 100mg 製剤も同価格]）であり、我が国で広く投与するためにはこの価格差を埋めることを検討する必要があります。

我が国でも制度面での必要な対応を進め、速やかに保険適用の拡充や定期投与化を実現して頂きたいと考えます。実現された暁には、予防投与率を担保するべく我々、日本小児科学会が率先して啓発と投与を進めて参ります。

既に厚生科学審議会(予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会)では議論が開始されていますが、健康保険適用外であるすべての新生児・乳児を RS ウイルス感染症の重症化から予防するために、費用の負担を軽減し、抗 RS ウイルスヒトモノクローナル抗体製剤の投与を広く提供できるような体制の早期実現を要望します。

文献

- 1) 国立感染症研究所. IDWR 2024 年第 15 号<注目すべき感染症> RS ウイルス感染症.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/rs-virus-m/rs-virus-idwrc/12658-idwrc-2415.html> (2024 年 8 月 5 日閲覧)
- 2) Nagasawa K, et al. Disease burden of respiratory syncytial virus infection in the pediatric population in Japan. J Infect Chemother. 2022; 28: 146–157.

- 3) Tanaka M, et al. Impact of child respiratory syncytial virus-confirmed infections on caregivers in Japan: A web-based survey. *J Clin Med*. 2024; 13(18): 5355.
- 4) Seimiya A, et al. Survey of infants hospitalized for respiratory syncytial virus disease in Tokyo, 2018. *Pediatr Int*. 2021; 63(2): 219-221.
- 5) Okubo Y, et al. Clinical practice patterns and risk factors for severe conditions in pediatric hospitalizations with respiratory syncytial virus in Japan: A nationwide analyses (2018–2022). *Pediatr Infect Dis J*. 2024; 43(3): 187-193.
- 6) Kobayashi Y, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in Japan: A nationwide claims database analysis. *Pediatr Int*. 2022; 64(1): e14957.
- 7) 関根英輝ら. 我が国の小児科医における RS ウイルス感染症の診断・治療・予防に対する現状の認識. *新薬と臨牀*. 2024; 73: 557-571.
- 8) PMDA ベイフォータス®添付文書.
<https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00071367.pdf> (2024 年 8 月 5 日閲覧)
- 9) Clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Clesrovimab (MK-1654) in Infants (MK-1654-004)
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04767373> (2024 年 8 月 5 日閲覧)
- 10) Clinicaltrials.gov. Clesrovimab (MK-1654) in Infants and Children at Increased Risk for Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease (MK-1654-007). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04938830> (2024 年 8 月 5 日閲覧)
- 11) 第 24 回予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会 ワクチン評価に関する小委員会資料. 03 資料 1 RS ウイルス感染症の予防について. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_38570.html (2024 年 8 月 5 日閲覧)
- 12) Ares-Gómez S, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2024; 24(8): 817-828.
- 13) Moline HL, et al. Early estimate of nirsevimab effectiveness for prevention of respiratory syncytial virus-associated hospitalization among infants entering their first respiratory syncytial virus season - New Vaccine Surveillance Network, October 2023-February 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024; 73(9): 209-214.
- 14) Ernst C, et al. Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. *Euro surveill*. 2024; 29(4): 2400033.
- 15) Institut Pasteur, Bronchiolitis: two French studies demonstrate the effectiveness of Beyfortus® in preventing serious illness and reducing hospital admissions among infants. <https://www.pasteur.fr/en/press-area/press-documents/bronchiolitis-two-french-studies-demonstrate-effectiveness-beyfortus-preventing-serious-illness-and> (2024 年 8 月 5 日閲覧)
- 16) Pressemitteilung der STIKO zur neuen Empfehlung der spezifischen Prophylaxe mit Nirsevimab zum Schutz vor schweren Atemwegsinfektionen durch RSV bei Neugeborenen und Säuglingen in ihrer 1. RSV-Saison. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/PM_2024-06-27.html (2024 年 8 月 5 日閲覧)

各国の状況

[スペイン]¹²⁾

ガリシア州でのニルセビマブ導入に伴う中間報告があります。2023 年 9 月後半から生後 6 か月未満の全ての乳幼児にニルセビマブの投与が導入されました。あわせて生後 6~24 か月の高リスク群の乳幼児にも導入されました。2023/24 シーズンに予防投与キャンペーンが行われましたが、2023 年 9 月 25 日に開始され、2024 年 3 月 31 日に終了しました。キャンペーンは、キャンペーン中に生まれた乳幼児(季節群)、キャンペーン開始時に生後 6 か月未満の乳児(キャッチアップ群)、キャンペーン開始時に重症化リスクが高い生後 6~24 か月の乳幼児(高リスク群)の 3 群を対象にしました。季節群およびキャッチアップ群の各乳児/乳幼児 10,259 人中 9,408 人(91.7%)がニルセビマブを投与され、そのうち季節群では 6,919 人中 6,220 人(89.9%)、キャッチアップ群では 3,340 人中 3,188 人(95.4%)でした。キャッチアップ群と季節群を合わせると、ニルセビマブを投与された乳児 9,408 人中 30 人(0.3%)、ニルセビマブを投与されなかった乳児 851 人中 16 人(1.9%)が RS ウイルス関連下気道感染症で入院し、有効率は 82.0%(95%CI : 65.6-90.2)でした。酸素吸入を必要とする重度の RS ウイルス関連下気道感染症に対しての有効率は 86.9%(95%CI : 69.1-94.2)でした。RS ウイルス関連の下気道感染症入院は 89.8%減少し(IQR87.5-90.3)、RS ウイルス関連の下気道感染症入院を 1 回避避するために必要な投与人数は 25 人(IQR24-32)でした。ニルセビマブに関連する重篤な有害事象は報告されませんでした。

[米国]¹³⁾

予防接種の実施に関する諮問委員会 (Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP) が生後初めて RS ウイルス感染症流行シーズンを迎える生後 8 か月未満の全ての乳児に対するニルセビマブの投与を推奨しました(2023 年 8 月)。National immunization program に記載し、Vaccines for Children program に導入しました。2023 年秋から全米で投与が開始されました。2023 年 10 月 1 日から 2024 年 2 月 29 日までに、最初の RS ウイルス感染症の流行シーズンを迎えた乳児を対象に、RS ウイルス関連入院に対するニルセビマブの有効性を評価しました。急性呼吸器疾患で入院した乳児 699 人のうち、59 人(8%)が症状発現の ≥ 7 日前にニルセビマブが投与されました。ニルセビマブの有効性は、RS ウイルス関連入院に対して 90%(95%CI : 75%-96%)で、投与から症状発現までの期間中央値は 45 日(IQR : 19-76 日)でした。

[ルクセンブルク]¹⁴⁾

2023 年 10 月から生後 6 か月未満のすべての新生児・乳児にニルセビマブを immunization program として導入しました。2023 年の新生児の投与率は 84%(1,277 回/出生 1,524 人)と推定されました。特に生後 6 か月未満の乳児の RS ウイルス関連の入院は 72 人であり、2022 年の同時期(n=232)と比較して 69%減少しました。2023 年には、入院した子どもの平均年齢が上昇し(14.4 か月[2023 年]、7.8 か月[2022 年])、入院期間が短縮されました(3.2 日[2023 年]、5.1 日[2022 年])。生後 6 か月未満の乳児では、集中治療室への入院が低下する傾向がみられました(n=9 [2023 年]、n=28 [2022 年])。

【フランス】¹⁵⁾

フランスでは保健当局が、2023 年 9 月 15 日からニルセビマブを流行開始時に生後 6 か月未満のすべての乳児及び流行中に生まれたすべての乳児に、広く投与できるようにすることを決定しました。2023/24 シーズンの RS ウイルス細気管支炎におけるニルセビマブの投与の有効性を評価するために、パスツール研究所と Santé publique France による共同の取り組みとして、2 つの研究が実施されました。ひとつは集中治療室に入院した RS ウイルス細気管支炎の症例に対するニルセビマブの有効性を推定することで、もうひとつは予防された入院の数の観点から薬の影響をモデル化することでした。両試験の結果は、細気管支炎の流行に対するニルセビマブのプラスの影響を確認し、入院する乳児の数の有意な減少と、集中治療室で RS ウイルス細気管支炎関連の入院の予防に 76～81%の推定有効性を示しました。また、ニルセビマブの投与により、フランスで 2023 年 9 月 15 日から 2024 年 1 月 31 日までの間に救急外来を受診した際の細気管支炎による入院約 5,800 人が予防されました。

いずれの国からの報告においても、ニルセビマブに関連する重篤な有害事象は報告されませんでした。