

【原著・臨床】

早産児および慢性肺疾患児における palivizumab の
安全性および薬物動態の検討

武内 可尚^{1) #)}・長 秀男¹⁾・山下 行雄¹⁾・御宿百合子¹⁾・中尾 歩¹⁾・麻生 泰二¹⁾
 仁志田博司²⁾・高橋 尚人^{2) a)}・佐久間 泉²⁾・川上 義³⁾・与田 仁志³⁾・麦島 秀雄⁴⁾
 湊 通嘉⁴⁾・田口 順教^{4) b)}・嶋田 優美⁴⁾・武隈 孝治⁵⁾・武井 章人⁵⁾・高見 剛⁵⁾
 小川雄之亮⁶⁾・清水 浩⁶⁾・高田 栄子⁶⁾・板橋家頭夫⁷⁾・板倉 敬乃⁷⁾・中村 利彦⁷⁾
 楠田 聡⁸⁾・金 太章⁸⁾・宍田 紀夫^{8) c)}・宮城 伸浩⁸⁾

¹⁾川崎市立川崎病院小児科*, ²⁾東京女子医科大学附属病院母子総合医療センター,

³⁾日本赤十字社医療センター新生児未熟児科, ⁴⁾日本大学医学部附属板橋病院新生児病科,

⁵⁾東京医科大学病院小児科, ⁶⁾埼玉医科大学総合医療センター小児科,

⁷⁾同 総合周産期母子医療センター新生児部門, ⁸⁾大阪市立総合医療センター新生児科,

^{a)}現: 自治医科大学小児科, ^{b)}現: 東京都立大塚病院小児科,

^{c)}現: 沖縄県立八重山病院小児科

^{#)}治験調整医師

(平成 14 年 1 月 28 日受付・平成 14 年 3 月 20 日受理)

Respiratory syncytial virus (RSV) 感染に対してハイリスクと考えられる在胎期間 35 週未満で月齢 6 か月齢未満の乳児, あるいは気管支肺異形成症 (BPD) などの慢性呼吸器疾患を有する 24 か月齢未満の乳幼児計 31 例にヒト化抗 RSV モノクローナル抗体製剤である palivizumab (PMAB) 15 mg/kg を 30 日に 1 回計 2 回筋肉内投与し, それぞれ 30 日後の血清中 PMAB 濃度が有効濃度と考えられる 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示すか否か, および安全性について検討した。

1. 投与 30 日後の平均血清中濃度は, 初回投与後で $50.5 \pm 17.5 \mu\text{g}/\text{mL}$, 2 回目投与後で $76.8 \pm 17.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ と, 初回投与後より目標濃度とした 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を上回る値が得られた。また, 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示した乳幼児の割合は初回投与後で 26/31 例 (83.9%), 2 回目投与後で 30/31 例 (96.8%) であった。

2. 主な有害事象は呼吸器系 9 例 17 件, 発熱 6 例 9 件, 消化器系 4 例 8 件, 皮膚系 6 例 6 件であった。これらの有害事象のうち, 嘔吐, 下痢で脱水症状を示した 1 例が入院し, 重篤と判断された。いずれも薬剤と関連性は認められなかった。なお, 鼻汁, 鼻閉を示した 1 例で RSV が検出されたが, この例は入院には至らず軽症に経過した。

3. 臨床検査値の異常変動は, 尿たん白陽性化, AST 上昇, AST・ALT の上昇が各 1 例に認められた。

4. 抗 PMAB 抗体を測定した結果, いずれも陰性であった。

以上から, 本薬は安全で早産児, 慢性呼吸器疾患を有する乳幼児の RSV 感染による重篤な下気道疾患の発症を抑制することが期待される。

Key words: respiratory syncytial virus, 早産児, 気管支肺異形成症, palivizumab, 血清中濃度

RSV は主に 2 歳以下の乳幼児における肺炎や細気管支炎などの気道感染症を起こす重要なウイルスである。1 歳までに 50% 以上の乳児が RSV に初感染し, 2 歳までにほぼ 100% の乳幼児が感染する^{1,2)}。また, 再感染率もきわめて高い²⁾。

RSV 感染は通年的に認められるが, 毎年際立って冬期に流行し, 5~6 か月間継続する³⁻⁵⁾。重症の RSV 感染は, 特に早産児, BPD などの慢性呼吸器疾患を有する乳幼児で見

られ, RSV 感染で入院する 25~30% は早産児であること^{1,6)}, BPD を有し, RSV 感染した乳幼児の 60% は下気道疾患で入院することも報告している⁷⁾。この他, 先天性心疾患を有する患児^{8,9)}や免疫不全状態にある小児¹⁰⁾においても重篤化し, これらの乳幼児における RSV 感染はしばしば致命的な経過をたどる。

重篤な RSV 感染に対する一般的な治療法としては酸素テ

ントへの収容，人工換気の施行，薬物療法としては気管支拡張剤を投与するなどの対症療法が主流である^{1,6)}。現在までに予防や治療を目的としてRSVワクチンの開発¹¹⁾，ヒト免疫グロブリン製剤などの投与，そして抗ウイルス剤（ribavirin）の使用などが米国では行われてきたが，さまざまな難点があり，十分普及していない。たとえば，ワクチン接種後の再感染は病態を悪化させること¹²⁻¹⁴⁾，ヒト免疫グロブリン製剤では血液由来のため，未知のウイルス感染に対する危険性があること，アナフィラキシーショックの可能性があり，さらには，生ワクチンとの相互作用の可能性があり¹⁵⁾など使用上の問題点が指摘されている。さらに，抗ウイルス薬はわが国では使用されていない上に明確な有用性が確立されていないことなどが現状である。

PMABは米国メディムン社が開発したRSVに対するヒト化モノクローナル抗体である。本薬はRSVと特異的に結合し，RSVを中和する。その結果，RSVによる気道上皮細胞への侵入を阻止し，呼吸器感染症，特に重篤な下気道感染症の発症を予防することが期待される。

今回，わが国の早産児およびBPDなどの慢性肺疾患を有する乳幼児に対する本薬投与30日後の血清中濃度（トラフ濃度）および安全性について検討したので報告する。

I. 材料と方法

本治験の実施に際して，各施設の治験審査委員会で事前審査され，承認を得た。

1. 対象

以下のいずれかの条件を満たす乳幼児を対象とした。

① 在胎期間35週未満で出生した乳児で，治験参加時に6か月齢未満のもの

② 治験開始前6か月以内にBPDを含む慢性肺疾患に対する治療（気管支拡張剤，利尿剤，副腎皮質ホルモン，酸素吸入）を受けた乳幼児で，24か月齢未満のもの

なお，以下のいずれかの基準に該当する乳幼児は本治験の対象から除外することとした。

① 免疫グロブリン製剤に対して重篤な副作用あるいは重篤なアレルギーの既往のあるもの，あるいは免疫グロブリン製剤，血液製剤，その他のタンパク製剤に過敏症を示す可能性のあるもの

② 本治験薬投与開始前4週間以内に他の治験薬が投与されたもの

③ 気管内挿管による人工換気（持続的呼吸陽圧法を含む）を施行されているもの

④ 余命1年未満と推測されるもの

⑤ 腎機能障害，肝機能障害，持続性痙攣，免疫不全あるいはその他の重篤な合併症を有するもの

⑥ 本治験参加時に30% FiO₂以上，あるいは1.5 L/分以上の酸素吸入を必要とするもの

⑦ RSV感染を含む感染症に罹患しているもの

⑧ 過去2か月以内に免疫グロブリン製剤が投与さ

れたもの

⑨ その他治験責任医師もしくは分担医師が治験に不適と判断したもの

治験にさきだち，乳幼児を治験に参加させることについて，親もしくは法律上の保護者に治験の目的および方法，予想される効能および危険性，他の治療方法，治験に参加しない場合でも不利益を受けないこと，いったん同意してもいつでも撤回できること，その他人権保護に関し必要な事項について十分に説明し，同意を文書で得た。

2. 治験薬剤

治験薬剤は，1バイアル中にPMAB 122 mgを含有する凍結乾燥製剤を用いた。

3. 投与方法・投与量

使用に際し，注射用水1 mLを加え，泡立てないように30秒間ゆっくり混ぜ，液が透明になるまで少なくとも20分間室温に放置した後，投与した。1 mLの注射用水を加えることで，100 mg/mL溶液となる。

1回の投与量を15 mg/kgとし，各投与日ごとに乳幼児の体重を測定し，以下の計算式を用いて投与液量を計算し，原則的に大腿部前外側に月1回筋肉内投与した。

投与液量 (mL)

$$= [\text{乳幼児の体重 (kg)} \times 15 (\text{mg/kg})]$$

/薬剤希釈濃度 (100 mg/mL)

4. 治験方法

2000年2月から同年6月にかけて，Table 1に示す治験スケジュールにしたがい治験を実施した。投与期間は月1回で最低2回投与することとしたが，予防投与として最高5回までの投与は可能とした。

投与前に一般状態についての診察，バイタルサイン，Lower Respiratory Tract Illness/Infection (LRI) スコア，臨床検査を実施した。診察，バイタルサイン，LRI スコアについては2回投与後30日目までは15日に1回，その後は1か月に1回診察することとした。また，治験中，免疫グロブリン製剤を除く併用薬，たとえば，急性疾患や有害事象の治療，基礎疾患の治療のために必要と判断した薬剤の併用は可とした。また，治験期間中の予防接種も可とした。

5. 観察項目および検査方法

1) 診察

乳幼児の一般状態，投与中の酸素吸入の有無について，2回目投与30日後（初回投与後60日目）までは15日に1回，その後は30日に1回診察した。

2) 血圧，脈拍数，体温，呼吸数，LRI スコア

診察と同様のスケジュールで測定した。なお，LRI スコアは以下の基準で判定した。

LRI スコア

スコア 0: 呼吸器疾患なし

スコア 1: 上気道感染，もしくは疾患あり

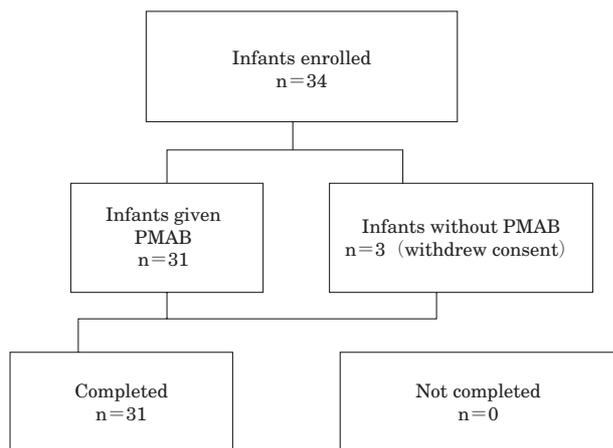


Fig. 1. Summary of enrolled infants.

合併していないもの12例であった。また、全例が在胎期間35週齢未満の早産児であり、14例は6か月齢未満のBPDを有する乳児であった。

3. 血清中トラフ濃度

初回投与および2回目投与30日後の平均血清中PMAB濃度(トラフ濃度)、 $30\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示す乳児の割合をTable 3に示した。

初回投与後の平均トラフ濃度は $50.5\pm 17.5\ \mu\text{g}/\text{mL}$ (平均 \pm SD, $n=31$)、2回目投与には $76.8\pm 17.6\ \mu\text{g}/\text{mL}$ と、初回投与後より目標濃度であった $30\ \mu\text{g}/\text{mL}$ を上回る値が得られ、2回目投与後には初回投与後に比して有意な上昇を示した($p<0.0001$)。

また、目標濃度である $30\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上のトラフ濃度が得られた乳児数は初回投与後で31例中26例(83.9%)、2回目投与後では30例(96.8%)であった。

なお、初回投与後のトラフ濃度が検出限界未満であった例が1例認められた。

4. 安全性

1) 有害事象

臨床検査値異常を含む有害事象は21例53件報告された。

(1) 自他覚的随伴症状

自他覚的随伴症状は31例中20例に計49件報告された。器官別有害事象および主要な事象をTable 4に示した。

主な事象としては皮膚障害(湿疹、発疹など)6例6件、消化器障害(嘔吐、下痢など)4例8件、呼吸器系

Table 3. Serum trough concentration of PMAB 30 days after 1st and 2nd administration

Administration		1 st	2 nd
Mean \pm SD ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		50.54 \pm 17.54	76.83 \pm 17.62 ^{*1}
Concentration: ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	<20	1	0
	<30	4	1
	<40	4	0
	≥ 40	22	30
% of more than $30\ \mu\text{g}/\text{mL}$ (95% Confidence Interval) ^{**2}		83.9% (66.3–94.5%)	96.8% ^{**3} (83.3–99.9%)

^{*1}paired t-test ($p<0.001$), ^{**2}exact method, ^{**3}McNemar test (NS)

Table 2. Baseline demographics of infants given PMAB

Factor		No	Factor		No
Gender	male	18	BPD	yes	19
	female	13		no	12
	total	31		total	31
Gestation (wks)	<24	2	Classification of practice	Ambulation	5
	<27	10		Hospitalization	7
	<31	10		out \rightarrow in	0
	<35	9		in \rightarrow out	18
	≥ 35	0		others	1
	total	31		total	31
Age (mos)	<2	4	Complications	no	8
	<4	17		yes	23
	<6	5		Respiratory system	16
	<12	1		Cardiovascular system	1
	<18	2		Central nervous system	2
	<24	2		Immune system	0
	≥ 24	0		Liver and renal system	0
	total	31		Others	20
Body weight (kg)	<1	0	Medical history	no	2
	<3	19		yes	29
	<5	9		Respiratory	26
	≥ 5	3		Cardiovascular	7
	mean \pm SD	3.14 \pm 1.66		Others	24
	median	2.90			
	min-max	1.32~8.23			

Table 4. Main adverse events (subjective and objective symptoms)

System	Events (Infants)		Severity: Events (Infants)			
			mild	moderate	severe	
Skin and limbs	6	(6)	6	(6)	0	0
eczema	2	(2)	2	(2)	0	0
Special sense (conjunctivitis)	2	(2)	2	(2)	0	0
Digestive	8	(4)	5	(3)	3	(1)
vomiting	2	(2)	1	(1)	1	(1)
diarrhea	2	(2)	1	(1)	1	(1)
Metabolic disorder (dehydration)	1	(1)	0		1	(1)
Cardiovascular (tachycardia)	1	(1)	1	(1)	0	0
Respiratory	17	(9)	15	(8)	2	(1)
Cough	6	(5)	5	(4)	1	(1)
Rhinitis	7	(5)	6	(4)	1	(1)
Urogenital (urinary tract infection)	2	(2)	0		2	(2)
Congenital disorder (umbilical cord hernia)	1	(1)	1	(1)	0	0
Fever	9	(6)	4	(3)	5	(4) ^{a)}
Infection (sepsis)	1	(1)	0		1	(1)
Site of injection	1	(1)	1	(1)	0	0

^{a)} one infant had two febrile episodes during study.

障害（咳，鼻炎など）9例17件，発熱6例9件などであった。重度と判定された例はなかったが，ウイルス性胃腸炎により下痢・脱水症状を引き起こし，点滴治療のため入院した1例が重篤と判定された。これらの有害事象はいずれも回復し，薬剤との因果関係はないと判定された。

なお，鼻炎を示した1例ではRSV抗原検査が陽性であった。

(2) 臨床検査

臨床検査値異常変動は3例4件認められた。内訳は尿蛋白陽性1例，AST上昇2例，ALT上昇1例であった。いずれも正常に復し，薬剤との因果関係はないと判定された。

2) 抗PMAB抗体

いずれの検体も希釈倍率は<1:10であり，抗PMAB抗体陽性を示した乳幼児は認められなかった。

III. 考 察

RSVはパラミクソウイルスに属し，乳幼児の気道感染症をひきおこす主要な病原ウイルスである。特に下気道感染症については細気管支炎の43~90%，肺炎の5~40%，気管支炎の10~30%，クループの3~10%と高率を占める¹⁶⁾。

RSVは表在タンパクとしてF，G，SHの3種のタンパクを有する。このうち，Fタンパクは細胞への浸透，

Gタンパクは細胞との結合作用を示す¹⁷⁾。また，Gタンパクの抗原特性からAとBの2つのサブタイプが存在する¹⁸⁾。

RSVは飛沫感染により鼻，結膜から侵入し，約5日の潜伏期間を経て，臨床的には水様性鼻汁，鼻閉，咳，咽頭発赤，発熱などの上気道炎をおこす。さらに下気道に向かって増殖，浸潤すると，喘鳴，ラ音，呼吸困難が出現し，肺炎，細気管支炎などの重篤な下気道炎となる。大部分の健康な乳幼児では重篤化しないが，早産児，BPDなどの慢性呼吸器疾患を有する乳幼児もしくは先天性心疾患の乳幼児ではしばしば重篤化し，致命的な経過をたどる^{1,6-9)}。NavasらはRSV感染により入院した全乳幼児のうち，入院2週間以内の死亡率は1%であるのに対し，呼吸器疾患を有する乳幼児では3.5%，心疾患を有する乳幼児では3.4%へと上昇することを報告している¹⁹⁾。

重篤なRSV感染に対する治療法としては，酸素 Tentへの収容，人工換気などが行われ，薬物療法としては気管支拡張薬の投与などの対症療法が主流である。米国では，抗ウイルス薬“ribavirin”が治療薬として吸入の形で投与されている。また，最近では予防，治療の両面から広く免疫グロブリン療法が行われるようになった。わが国でもRSV下気道炎の治療目的で免疫グロブリン療法を試み，一定の効果を認めた報告もある²⁰⁾。しかし

ながら、免疫グロブリン製剤は未知のウイルス混入の可能性、アナフィラキシーショックや生ワクチンとの相互作用の可能性¹⁵⁾などが指摘されている。米国では重篤な下気道疾患の予防を目的として RSV ポリクローナル抗体が開発されたが、他の免疫グロブリンと同様の問題の他、静脈内投与のため、乳児に対して投与液量が多くなり、循環系に対する負荷の問題が指摘されていた。

PMAB は米国メディミューン社が開発した遺伝子組換え技術を用いて製造された RSV に対するヒト化モノクローナル抗体で、RSV と特異的に結合することで、細胞内へのウイルスの感染を阻害する。従来より、RSV の G もしくは F タンパクに対するモノクローナル抗体が開発されていたが²¹⁻²³⁾、F タンパクは G タンパクに比して抗原性部位における相同性が高く、サブタイプ間で交差反応性を示すことから、メディミューン社は F タンパクに対する数種のマウスモノクローナル抗体 (Mab) に着目し、これらのうち、もっとも活性の高かった Mab 1129 を選択した。そして、F タンパクのエピトープに結合する Mab 1129 の超可変部を保持させ、他をすべてヒト型のアミノ酸配列にしたヒト化抗 RSV モノクローナル抗体である PMAB を作成した。一連の *in vitro*, *in vivo* の薬理試験²⁴⁾からは、

① F タンパクに対する解離定数は 1.4 nM で、Mab 1129 と同様の値 (1~2 nM) を示した。

② RSV のサブタイプ A, B とともに結合し、共に濃度依存的な RSV 中和効果を示した。EC₅₀ は約 2.0 μg/mL であった。

③ RSV 感染コットラットモデルに対して、用量依存的に肺内 RSV 量を減少させた。RSV を 99% 減少させる用量は 2.5 mg/kg であり、この時の平均血清中濃度は約 30 μg/mL であった。

との結果が得られている。

Prince ら²⁵⁾ および Siber ら²⁶⁾ は、RSV 負荷コットラットモデルにおいて、肺の RSV 量を 99% 減少させる血清中 RSV 中和抗体活性は 1: 200~400 であると報告している。この結果をもとに、米国において開発された抗 RSV ポリクローナル抗体では、初回投与 28 日目に 1: 300 以上の血清中の RSV 中和抗体活性が得られる用量を検索した²⁷⁾。早産児もしくは BPD を合併した乳幼児などハイリスクに分類される乳幼児に対し、この用量を用いた臨床試験ではプラセボ群に比して有意に RSV による重篤な下気道疾患の発症予防効果を認められた^{28,29)}。

海外における PMAB の開発は、ポリクローナル抗体の方法に準じ、血清中トラフ濃度として 30 μg/mL 以上が得られる用量の検討を行った^{30,31)}。その後、ハイリスクな乳幼児に対するプラセボとの比較試験では RSV 感染による入院を有意に 55% 減少させた上、安全性にも問題なく、本薬の有効性と安全性が確認された³²⁾。

海外では検討した全臨床分離株に結合することが調べられているが、国内でも堤ら³³⁾は RSV 臨床分離株 23 株 (A 株 13 株, B 株 10 株) に対する本薬の結合性を検討した結果、すべての臨床分離株に本薬が結合することを示した。これらの結果から海外と国内の臨床分離株に対する作用には差がないと考えられた。

これらの結果を受けて、海外と同様のハイリスクな乳幼児を対象に PMAB を海外での臨床至適用量 15 mg/kg を 30 日に 1 回計 2 回筋肉内投与し、各投与 30 日後の血清中 PMAB 濃度と安全性を検討した。その結果、RSV シーズン中であつたにもかかわらず、治験中 RSV 感染による入院例は認められなかった。また、初回投与後の平均血清中トラフ濃度は 50.5±17.5 μg/mL と目標である 30 μg/mL 以上の値が得られた上、30 μg/mL 以上の濃度を示した乳幼児の割合は 31 例中 26 例 (83.9%) と高く、2 回目投与後にはさらに上昇し、76.8±17.6 μg/mL の値が得られた。これらのトラフ濃度は海外での成績^{30,31)} とほぼ同様であつた。また、薬剤と関連性のある有害事象は報告されず、本薬に対する抗イデオタイプ抗体陽性例もなく、安全な薬剤であると考えられる。なお、1 例において初回投与後のトラフ濃度は検出されなかった。この乳児は 2 回目投与後には 64.9 μg/mL のトラフ濃度が得られており、この原因は明らかではなかった。

今回の治験中、鼻炎 (鼻汁) を認めた 1 例で RSV 抗原検査が陽性反応であつたが、入院には至らなかった。この例は本剤投与により下気道感染が抑制された可能性も考えられる。

RSV 感染抑制に主要な役割をなす免疫グロブリンである IgG は出生後には急激に減少することが報告されている³⁴⁾。さらに、早産児は正産児に比し出生時の抗 RSV 中和抗体活性が有意に低下していることも報告されている³⁵⁾。このような観点から、著者らは γ-グロブリンによる積極的な受動免疫療法により RSV 感染の症状を軽減させることを報告している³⁶⁾。したがって、RSV の特異的抗体である PMAB の投与は受動免疫療法の一環としておおいに期待されることである。今後は対象の一元化を図るために、医学的に投与の必要性が強く望まれる乳幼児をさらに明確にする必要があると考える。

謝 辞

稿を終えるにあたり、血清中濃度、抗 PMAB 抗体を測定していただきました米国メディミューン社の皆様に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Hall C B: Respiratory Syncytial Virus: What we know now. Contemporary. Pediatrics November: 92~110, 1993
- 2) Glezen W P, Taber L H, Frank A L, et al.: Primary infection and reinfection with respiratory syncytial

- virus. *Am J Dis Child* 140: 543~546, 1986
- 3) Takeuchi Y: Epidemiological and clinical features of influenza and respiratory syncytial virus infection among children in Japan. *Acta Paediatrica Japonica* 30: 231~239, 1988
 - 4) 西條政幸, 滝本昌俊, 高橋庸二: 北海道における小児の下気道感染症に関する疫学的研究—特に Respiratory Syncytial Virus 感染症に注目して—。感染症学雑誌 68: 1~7, 1994
 - 5) Saijo M, Ishii T, Kokubo M, et al.: Respiratory syncytial virus infection in lower respiratory tract and asthma attack in hospitalized children in Hokkaido, Japan. *Acta Paediatrica Japonica* 35: 233~237, 1993
 - 6) Cunningham C K, McMillian J A, Gross S J: Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks' gestation. *Pediatrics* 88: 527~532, 1991
 - 7) Groothuis J R, Gutierrez K M, Lauer B A: Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 82: 199~203, 1988
 - 8) McDonald N E, Hall C B, Suffin S C, et al.: Respiratory syncytial virus infection in infants with congenital heart disease. *N Eng J Med* 307: 397~400, 1982
 - 9) 津田哲哉, 沢田陽子, 池田和男, 他: 肺高血圧症を合併した左—右短絡型先天性心疾患の Respiratory Syncytial Virus 感染。日本小児科学会雑誌 86: 2076~2082, 1982
 - 10) Hall C B, MacDonald N E, Klemperer M R: Respiratory syncytial virus in immunocompromised children. *Pediatric Res* 15: 613, 1981
 - 11) 武内可尚: RS ウイルスワクチン。小児科診療 56: 2288~2291, 1993
 - 12) Fulginiti V A, Eller J J, Sieber O S, et al.: Respiratory virus immunization. A field trial of two inactivated respiratory virus vaccine. *Am J Epidemiol* 89: 435~448, 1969
 - 13) Kapikian A Z, Mitchell R H, Chanock R M, et al.: An epidemiological study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children respiratory vaccinated with an inactivated RSV vaccine. *Am J Epidemiol* 89: 405~421, 1969
 - 14) Kim H W, Canchola J G, Brandt C D, et al.: Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 89: 422~434, 1969
 - 15) 藪部友良: 大量ガンマグロブリン療法と予防接種。小児内科 26: 149~153, 1994
 - 16) 倉繁隆信, 前田明彦, 友田隆士: ウイルス感染児の呼吸器感染症。総合臨床 46: 2688~2693, 1997
 - 17) Hall C B: "Respiratory Syncytial Virus" in Feigen R D, Cherry J D, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Disease*. 4th ed. p.2084~2111, Philadelphia W. B. Saunders CO., 1998
 - 18) Johnson P R, Spriggs M K, Olmsted R A, et al.: The G-glycoprotein of human respiratory syncytial viruses of subgroup A and B. Extensive sequence divergence between antigenically related proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 5625~5629, 1987
 - 19) Navas L, Wang E, DeCalvalho V, et al.: Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *J Pediatr* 121: 348~354, 1992
 - 20) 川崎幸彦, 伊藤正樹, 片寄雅彦, 他: Respiratory Syncytial Virus 感染症の疫学的, 臨床的検討と免疫グロブリン療法の有効性について。小児科臨床 48: 2596~2600, 1995
 - 21) 千葉靖男, 菅和洋, 堤裕幸: RS ウイルス感染症。臨床と微生物 4: 55~65, 1987
 - 22) Taylor G, Scott E J, Furze J, et al.: Protective epitope on the fusion protein of respiratory syncytial virus recognized by murine and bovine monoclonal antibody. *J General Virology* 73: 2217~2223, 1992
 - 23) Crowe Jr J E, Firestone C Y, Crim R, et al.: Monoclonal antibody-resistant mutants selected with a respiratory virus—Neutralizing human antibody Fab Fragment (Fab 19). Define a unique epitope on the fusion (F) glycoprotein. *Virology*. 252: 373~375, 1998
 - 24) Johnson S, Oliver C, Prince G A, et al.: Development of humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Inf Dis* 176: 1215~1224, 1997
 - 25) Prince G A, Horsewood R L, Chanock R M: Quantitative aspect of passive immunity to respiratory syncytial virus infection in cotton rats. *J Virol* 55: 517~520, 1985
 - 26) Siber G R, Leombruno D, Leszczynski J, et al.: Comparison of antibody concentration and protective antibody of respiratory syncytial virus immune globulin and conventional immune globulin. *J Inf Dis* 169: 1368~1373, 1994
 - 27) Simoes E A F, Groothuis J R, Levin M J, et al.: Standard (IGIV) vs RSV enriched (RSVIG) intravenous immune globulin for RSV immunoprophylaxis. *Pediatric Res* 33: 183 A, 1993
 - 28) Groothuis J R & The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group: Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. *N Eng J Med* 18: 1524~1530, 1993
 - 29) The Prevent Study Group: Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 99: 93~99, 1997
 - 30) Siva Subramanian K N & the MEDI-493 study group: Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 17: 110~115, 1998
 - 31) Saez-Llorens X & the MEDI-493 study group: Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 17: 787~791, 1998
 - 32) The IMPact-RSV Study Group: Palivizumab, a

- humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 102: 531~537, 1998
- 33) Tsutumi H, Branco L, Young J F, et al.: Palivizumab binds to all A and B strains of respiratory syncytial virus (RSV) in Japan. *Advancing standards of care in the premature infants, current topics in RSV; advances in prevention and treatment of Respiratory Tract Disease*, September, Paris, 2000
- 34) Ballou M, Cate K L, Rowe J C, et al.: Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: Concentrations of plasma immunoglobulins and pattern of infection. *Pediatric Research* 20: 899~904, 1986
- 35) DeSierra T M, Kumar M L, Wasser T E, et al.: Respiratory syncytial virus-specific immunoglobulin in preterm infants. *J Pediatr* 122: 787~791, 1993
- 36) 武内可尚, 服部春木, 菅谷憲夫, 他: RS ウイルス感染症に対する免疫グロブリン療法. *臨床とウイルス* 20: 277~285, 1992

Safety and pharmacokinetics of palivizumab, administered in infants with a history of prematurity or chronic lung disease

Yoshinao Takeuchi¹, Hideo Cho¹, Yukio Yamashita¹, Yuriko Mishiku¹,
Ayumi Nakao¹, Taiji Aso¹, Hiroshi Nishida², Naoto Takahashi²,
Izumi Sakuma², Tadashi Kawakami³, Hitoshi Yoda³, Hideo Mugishima⁴,
Michiyoshi Minato⁴, Masanori Taguchi⁴, Masami Shimada⁴, Koji Takekuma⁵,
Akito Takei⁵, Tsuyoshi Takami⁵, Yunosuke Ogawa⁶, Hiroshi Shimizu⁶,
Eiko Takada⁶, Kazuo Itabashi⁷, Yukino Itakura⁷, Toshihiko Nakamura⁷,
Satoshi Kusuda⁸, Tashou Kim⁸, Norio Shishida⁸
and Nobuhiro Miyagi⁸

¹Kawasaki Municipal Hospital, Department of Pediatrics, 12-1 Shinkawa-dori, Kawasaki-ku, Kawasaki, Japan

²Tokyo Women's Medical University, Neonatal Division, Maternal and Perinatal Center

³Japanese Red Cross Medical Center, Department of Neonate and Prematurity

⁴Nihon University School of Medicine, Itabashi Hospital, Department of Neonatal Disease

⁵Tokyo Medical College, Department of Pediatrics

⁶Department of Pediatrics, Saitama Medical Center, Saitama Medical School

⁷Division of Neonatal Medicine, Center for Maternal, Fetal, and Neonatal Medicine, Saitama Medical Center

⁸Osaka City Medical Center, Department of Neonates

RSV lower respiratory tract illness (RSV-LRI) is often severe in preterm infants and in those with chronic lung disease (CLD), also known as bronchopulmonary dysplasia (BPD). Palivizumab is a humanized monoclonal antibody developed to prevent serious RSV illness in such infants. In this study, palivizumab was given intramuscularly at 15 mg/kg every 30 days for up to 2 doses to 31 infants born prematurely at <35 weeks of gestation who were <6 months old or infants with CLD who were <24 months old. Palivizumab serum concentrations were measured (30 µg/mL is the effective concentration) and its safety and immunogenicity evaluated. Mean serum concentration 30 days after the first injection was 50.5±17.5 µg/mL and 76±17.6 µg/mL after the second, respectively. The number of infants with palivizumab serum concentrations exceeding 30 µg/mL was 26/31 (83.9%) following the first infusion and 30/31 (96.8%) following the second. Adverse events included the respiratory system in 9 subjects (17 cases), fever in 6 subjects (9 cases), digestive system in 4 subjects (8 cases), and skin in 6 subjects (6 cases). One subject developed diarrhea and dehydration and was hospitalized. Laboratory abnormalities (1 subject each) included protein in urine, increased AST, and increased AST · ALT. None of these adverse events was judged by investigators to be related to palivizumab. One subject reportedly had mild RSV illness (nasal discharge and obstruction) but was not hospitalized. No antipalivizumab antibodies were observed in any subject. Palivizumab appears safe, is not immunogenic, and may inhibit serious RSV LRI in preterm infants and in those with CLD.