

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	株式会社ベネシス	
要望された医薬品	要望番号	II-173
	成分名 (一般名)	ヒト免疫グロブリン
	販売名	1) 献血ベニロンー I 2) 献血グロベニンー I 3) 献血ヴェノグロブリンー I H 4) サングロポール点滴静注用 5) 日赤ポリグロビンN
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	血液型不適合溶血性黄疸
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	0.5～1.0g/kg を 2 時間の点滴静注、必要なら 12 時間後に繰り返す
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 新生児にほぼ限定される
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	

「医療上の必要性に係る基準」への該当性
 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性
- ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)
 - イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
 - ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
 - エ 上記の基準に該当しない
- (上記に分類した根拠)

母児間血液型不適合に起因する重度の高ビリルビン血症は、新生児における核黄疸の原因となる。核黄疸は新生児の死亡又は永続的な脳障害などにつながることから「生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当すると考える。

2. 医療上の有用性
- ア 既存の療法が国内にない
 - イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
 - ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
 - エ 上記の基準に該当しない
- (上記に分類した根拠)

欧米では ABO 式血液型不適合及び Rh 式血液型不適合に起因する新生児溶血性黄疸を対象とした免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG 療法) の無作為化比較試験が複数行われており、IVIG 療法を光療法に併用した群では併用しなかった群と比較して交換輸血の頻度を有意に減少させると報告されている。メタアナリシスの結果でも IVIG を使用した群では有意に交換輸血の頻度が低下すると結論されている。これらのエビデンスに基づいて米英独加を初めとする約 20 カ国で、いずれも承認はされていないもののガイドライン中に IVIG 療法の有用性及び安全性が記載され、その使用が推奨されている。

本邦においても 1987 年以来、これまでに数多くの症例報告があり、使用実態調査やヒストリカルな比較検討も行なわれるなど適応外ながら既に広く使用されていることが伺われる。そのため「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考える。

なお、最近、Rh 血液型不適合溶血性貧血の新生児を対象にプラセボ対照の二重盲検比較試験が実施され、IVIG 投与により交換輸血の頻度が低下しなかったと報告された^{企業 3)}。ただし、多くの患児について出生前に子宮内胎児輸血が行なわれていることや、全例で

	出生直後より光治療が行なわれるなど他の報告と異なる対象であることから、本報告の評価は現時点では難しいと考える。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪州	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
欧米等 6 か国での標準	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	

<p>的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ	

		る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
備考			

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<海外における臨床試験等>

1) Miqdad AM et al. Intravenous immunoglobulin G (IVIG) therapy for significant hyperbilirubinemia in ABO hemolytic disease of the newborn. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2004;16:163-6 企業1) .

直接クームス陽性の ABO 血液型不適合溶血性疾患の新生児 112 名を、研究群（光療法+IVIG）と対照群（光治療のみ）の 2 群にランダム割付を行なった。IVIG は 500mg/kg を 4 時間以上かけて投与した。両群とも血清ビリルビン値が 20mg/dL 以上になった場合、あるいは対照群においては上昇率 0.5mg/dL/hr 以上になった場合に交換輸血を行なった。対照群では 16 名に交換輸血を行なったのに対して、研究群では 4 名であり有意に減少した ($p=0.007$)。遅延性貧血のため輸血が必要になった患児はいなかった。IVIG に伴う急性期の副作用は認められなかった。

2) Elalfy MS et al. Early Intravenous immunoglobulin (two-dose regimen) in the management of severe Rh hemolytic disease of newborn. — a prospective randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2011;170:461-7 企業2) .

直接クームス陽性の Rh 血液型不適合溶血性黄疸の新生児 90 名を、通常治療群（光治療のみ）と介入群 II a（光療法+IVIG 0.5g/kg）、介入群 II b（光療法+IVIG 1g/kg）の 3 群にランダム割付を行なった。IVIG は出生後 12 時間で投与開始し、II a 群は 3 時間以上、II b 群は 6 時間以上かけて投与した。血清ビリルビン値が 1mg/dL/hr まで増加した場合に交換輸血を行なうこととした。交換輸血実施例は、通常治療群では 11 名（22%）、介入群では 2 名（5%）であり、介入群で有意に少なかった ($p=0.03$) が用量間に差はなかった。光治療の時間及び入院期間は、通常治療群で 84 ± 12.12 時間及び 4.72 ± 0.78 日であったのに対し、介入群では 52.80 ± 12.39 時間及び 3.25 ± 0.71 日であり、いずれも介入群で有意に短縮した ($p<0.0001$) が用量間に差はなかった。IVIG に伴う明らかな副作用は認められなかった。

3) Smits-Wintjens VEJH et al. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease : A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011;127:680-6 企業3) .

直接クームス陽性の Rh 血液型不適合溶血性貧血の新生児 80 名（うち 53 名は子宮内胎児輸血実施例）を、IVIG 群（41 名：光療法+IVIG）とプラセボ群

(39名：光療法+5%グルコース)の2群にランダム割付を行なった。患児は出生直後から光治療を受け、IVIGは出生後4時間以内に0.75g/kgを5～6時間かけて投与した。交換輸血は光治療にも係わらず0.5mg/dL/hr以上上昇した場合などに実施した。交換輸血を要した症例は、プラセボ群で6名(15%)、IVIG群で7名(17%)であり群間に差は認められず、IVIGは交換輸血を減少させなかった。追加輸血はプラセボ群で34名(87%)、IVIG群で34名(83%)であり差は認められなかった。

<日本における臨床試験等>

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Li ZH et al. Meta analysis of the effect of immunoglobulin infusion on neonatal isoimmune hemolytic disease caused by blood group incompatibility. Chin J Pediatr 2010;48:656-60 企業4) .

Rh又はABO血液型不適合新生児に対する免疫グロブリンの効果を検討したすべてのランダム化試験を収集した。6つの試験が得られ456人の児が含まれていた。光治療とIVIG療法を実施した場合、光治療のみで治療された場合と比較して光治療の期間がより短くなり〔加重平均差(WMD) -15.42, 95%信頼区間(CI) -29.00, -1.85〕、交換輸血の頻度が減少し〔相対危険度(RR) 0.25, 95%CI 0.17, 0.39〕、入院期間が短縮した〔WMD -25.44, 95%CI -36.93, -13.94〕。IVIGに伴う副作用は認められなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1)

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

- 1) 新生児溶血性疾患の約9割を血液型不適合による溶血性黄疸が占めており、重篤な場合には死亡あるいは永続的な脳障害をもたらす核黄疸を引き起こす可能性がある。現在、血液型不適合に起因する核黄疸の予防には光療法、交換輸血が一般に行なわれているが、IVIG療法は光療法と併用することで、交換輸血の頻度を大きく低下させることができ、加えて光療法時間や入院期間の短縮も期待できると考えられる。
- 2) IVIG療法はその作用機序からも血液型不適合に起因する溶血性黄疸に効果を示すとともに、その効果は不適合の種類(ABO式血液型、Rh式血液型など)には係わらないと考えられる。

以上のことから、要望効能・効果としては「血液型不適合溶血性黄疸」が妥当と考える。

<要望用法・用量について>

- 1) 海外の無作為化比較試験ではほとんどが500mg/kg体重又は1000mg/kg体重の2~4時間投与で検討が行なわれており、有効性及び安全性が確認されている。また、用法・用量について記載がある米英加のガイドラインにおいては、米国では0.5~1g/kgを2時間、英国では500mg/kgを4時間、カナダでは0.5~1g/kgをそれぞれ推奨している。本邦の症例報告においては500mg/kg未満での報告も含まれてはいるものの、多くは要望書に記載された500~1000mg/kgで行なわれていることから、この範囲での使用は既に実績が多いと考えられる。
- 2) 繰り返し投与については、海外の無作為化比較試験において2~3回繰り返し投与を行っているものが複数あり、本邦でも2~5回繰り返されている報告が散見される。また、繰り返す場合の投与間隔については1日1回とするものが多い。しかしながら、繰り返し回数が多いほど有効性が高いというエビデンスは十分ではない。治療の強度は治療開始のタイミングや患児の重症度に応じて勘案されるべきものと考えられることから、要望書にあるように米国のガイドラインに記載の「必要であれば12時間後に繰り返し投与する」が妥当と考える。
- 3) 投与速度については、海外の無作為化比較試験では2~4時間で投与されており、米国ガイドラインには「2時間で静注する」と記載されている。しかしながら、本邦の症例報告において500mg/kg以上投与する場合であれば6~8時間で投与している例が多く、また、本剤添付文書中の<用法・用量に関連する使用上の注意>における投与速度に関する記載、「0.03mL/kg/分を超えないこと」に基づけば、要望書に記載のとおり「2時間投与が他の方法より安全性が劣るとの報告はない」ものの、少なくとも6時間以上かけて静注することが妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

本治療法は、血液型不適合に起因した溶血による高ビリルビン血症と診断され、ただちに緊急の交換輸血を必要とするほど重篤ではないものの、強度の光治療によってもコントロール不良な高ビリルビン血症に対して用いられる。なお、緊急に交換輸血を要するような重篤な患者には効果が期待できないと考えられることから、要望書に記載されているとおり、早期診断が重要になると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

いずれの国でも承認されていないが、多くの無作為化比較試験、メタアナリシスにおいてその有用性が示され、米国小児学会を始め英国、ドイツ、カナダ等のガイドラインにおいて標準的治療として推奨されている。本邦においても過去 20 年に渡って有用性を示す実施例が多数報告されているとともに、使用実態調査やレトロスペクティブな比較検討がなされるなど、既に十分な臨床使用実態があると考えられたことから、公知申請を希望する。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 企業 1) Miqdad AM et al. Intravenous immunoglobulin G (IVIg) therapy for significant hyperbilirubinemia in ABO hemolytic disease of the newborn. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2004;16:163-6.
- 企業 2) Elalfy MS et al. Early Intravenous immunoglobulin (two-dose regimen) in the management of severe Rh hemolytic disease of newborn. — a prospective randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2011;170:461-7.
- 企業 3) Smits-Wintjens VEJ et al. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease : A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011;127:680-6.
- 企業 4) Li ZH et al. Meta analysis of the effect of immunoglobulin infusion on neonatal isoimmune hemolytic disease caused by blood group incompatibility. *Chin J Pediatr* 2010;48:656-60.