

(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	日本赤十字社	
要望された医薬品	要望番号	II-173
	成分名 (一般名)	人免疫グロブリン
	販売名	日赤ポリグロビン N5% 静注 0.5g/10mL 日赤ポリグロビン N5% 静注 2.5g/50mL 日赤ポリグロビン N5% 静注 5g/100mL 日赤ポリグロビン N10% 静注 5g/50mL (製造販売承認申請中) 日赤ポリグロビン N10% 静注 10g/100mL (製造販売承認申請中)
	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) 新生時期にほぼ限定される。
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 <u>困難</u> とする場合、その <u>特段</u> の理由)	

<p>「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。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>新生児溶血性黄疸は放置すると致死的な核黄疸に進行する可能性があり、早期に治療する必要があるため。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>1987年に原らが初めて報告した新生児溶血性疾患に対するγ-グロブリン療法は、海外でランダム化比較試験を含め検討され、交換輸血の頻度を有意に減少させる治療法として有効性・安全性が確認されている。この治療法は、欧米6カ国での承認はないものの米国・英国・加国及び豪州(南オーストラリア州)等のガイドラインに記載されている標準的な治療法である。本邦でも、1990年台より日常診療で多く使用されており、適応外でありながら現在も広く本邦で使用されている治療法である。</p>
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

<p>欧米等6カ国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><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> <p>[欧米等6カ国での承認内容] なし</p> <table border="1" data-bbox="405 1823 1385 2009"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名 (企業名)			効能・効果			用法・用量	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)												
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。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州 米、英、独、カナダのガイドラインに記載あり（PDF として添付） 〔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	AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS CLINICAL PRACTICE GUIDELINE Subcommittee on Hyperbilirubinemia 「Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation」 ¹⁾
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	P302 勧告 7.1.4: <u>同種免疫溶血性疾患では、集中的な光線療法にもかかわらず血清総ビリルビン（TSB）が上昇する場合、又は TSB レベルが交換輸血のレベルの 2～3mg/dL (34-51μmol/L)にある場合、グロブリンの静脈内投与(0.5-1g/kg を 2 時間かけて)が勧められる。</u> 必要ならば、12 時間後に繰り返すことができる(エ	

		<p>ビデンスクオリティ B:効果は危害を上回る)。 静注用グロブリンは Rh 及び ABO 溶血性疾患の交換輸血を減少させることが示されている。データは限られているが、静注用グロブリンがさらに抗 C 及び抗 E のような他のタイプの Rh 型溶血性疾患においても有用になることは当然想定される。</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>P302 勧告 7.1.4: 同種免疫溶血性疾患では、集中的な光線療法にもかかわらず血清総ビリルビン (TSB) が上昇する場合、又は TSB レベルが交換輸血のレベルの 2~3mg/dL (34-51µmol/L)にある場合、<u>グロブリンの静脈内投与(0.5-1g/kg を 2 時間かけて)</u>が勧められる。<u>必要ならば、12 時間後に繰り返すことができる</u>(エビデンスクオリティ B:効果は危害を上回る)。 静注用グロブリンは Rh 及び ABO 溶血性疾患の交換輸血を減少させることが示されている。データは限られているが、静注用グロブリンがさらに抗 C 及び抗 E のような他のタイプの Rh 型溶血性疾患においても有用になることは当然想定される。</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ Gottstein R, Cooke R. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.</i> 2003;88:F6-F10.²⁾ ・ Sato K, Hara T, Kondo T, Iwao H, Honda S, Ueda K. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal immune haemolytic jaundice due to blood group incompatibility. <i>Acta Paediatr Scand.</i> 1991;80:163-166.³⁾ ・ Rubo J, Albrecht K, Lasch P, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. <i>J Pediatr.</i> 1992;121:93-97.⁴⁾ ・ Hammerman C, Kaplan M, Vreman HJ, Stevenson DK. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: factors associated with clinical efficacy. <i>Biol Neonate.</i> 1996;70:69-74.⁵⁾
	<p>備考</p>	<p>< 要望医薬品を使用する際に必要とされている検査 ></p>

		<p>P302</p> <p>勧告 7.1.4:</p> <p>同種免疫溶血性疾患では、<u>集中的な光線療法にもかかわらず血清総ビリルビン (TSB) が上昇する場合、又は TSB レベルが交換輸血のレベルの 2～3mg/dL (34-51µmol/L)にある場合</u>、グロブリンの静脈内投与(0.5-1g/kg を 2 時間かけて)が勧められる。必要ならば、12 時間後に繰り返すことができる(エビデンスクオリティ B:効果は危害を上回る)。</p> <p>静注用グロブリンは Rh 及び ABO 溶血性疾患の交換輸血を減少させることが示されている。データは限られているが、静注用グロブリンがさらに抗 C 及び抗 E のような他のタイプの Rh 型溶血性疾患においても有用になることは当然想定できる。</p>
英国	ガイドライン名	<p>Clinical Guideline May 2010 (Funded to produce guideline for the NHS by NICE) 「Neonatal jaundice」⁶⁾</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>P140</p> <p>勧告-7.4 他の治療</p> <p><u>Rh 血液型不適合溶血性疾患あるいは ABO 血液型不適合溶血性疾患において強度の光線療法にも拘らず血清ビリルビンが一時間に 8.5µM/L 以上の上昇が続く症例に静注用免疫グロブリン (IVIG) (500 mg/kg を 4 時間かけて) を用いる。</u></p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>P140</p> <p>勧告-7.4 他の治療</p> <p><u>Rh 血液型不適合溶血性疾患あるいは ABO 血液型不適合溶血性疾患において強度の光線療法にも拘らず血清ビリルビンが一時間に 8.5µM/L 以上の上昇が続く症例に静注用免疫グロブリン (IVIG) (500 mg/kg を 4 時間かけて) を用いる。</u></p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ Voto LS, Sexer H, Ferreiro G <i>et al.</i> Neonatal administration of high-dose intravenous immunoglobulin in rhesus hemolytic disease. <i>Journal of Perinatal Medicine</i> 1995; 23:(6)443-51.⁷⁾ ・ Miqdad AM, Abdelbasit OB, Shaheed MM <i>et al.</i> Intravenous immunoglobulin G (IVIG) therapy for significant hyperbilirubinemia in ABO hemolytic disease of the newborn. <i>Journal of Maternal-Fetal and Neonatal</i>

		<p><i>Medicine</i> 2004; 16:(3)163-Fetal.⁸⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rubo J, Albrecht K, Lasch P <i>et al.</i> High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. <i>Journal of Pediatrics</i> 1992; 121:(1)93-7.⁴⁾ • Dagoglu T, Ovali F, Samanci N <i>et al.</i> High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. <i>Journal of International Medical Research</i> 1995; 23:(4)264-71.⁹⁾ • Nasser F, Mamouri GA, and Babaei H. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn. <i>Saudi Medical Journal</i> 2006; 27:(12)1827-30.¹⁰⁾
	備考	<p>< 要望医薬品を使用する際に必要とされている検査 ></p> <p>P140</p> <p>勧告-7.4 他の治療</p> <p>Rh 血液型不適合溶血性疾患あるいは ABO 血液型不適合溶血性疾患において強度の光線療法にも拘らず血清ビリルビンが一時間に <u>8.5μM/L</u> 以上の上昇が続く症例に静注用免疫グロブリン (IVIG) (500 mg/kg を 4 時間かけて) を用いる。</p>
独国	ガイドライン名	<p>Leitlinie der der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin</p> <p>「Hyperbilirubinämie des Neugeborenen - Diagnostik und Therapie」¹¹⁾</p>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>P5</p> <p>3. 静注用免疫グロブリンの投与</p> <p><u>クームス試験陽性の母体抗体により惹起される新生児の溶血</u>では、免疫グロブリンの投与が試行されることがある。</p> <p>静注により肝臓と脾臓の網内系細胞上の Fc レセプターが非特異的に遮断されるため、抗体感作された赤血球の破壊が抑制される。</p> <p>これにより、交換輸血の割合を減らすことができる (エビデンスレベル Ia)。</p> <p>抗体が惹起する溶血治療のための免疫グロブリン投与の重篤な副作用として、数例の成熟児ま</p>

			たは未熟児の壊死性腸炎の報告がある。 研究が未だ不足しているため、静注用免疫グロブリンの使用は、個々の事例で検討する必要がある。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	標準的使用なし
		ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> ・ Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD003313.¹²⁾ ・ Merlob P, Litmanovitch I, Mor N, Litwin A, Wielunsky E. Necrotizing enterocolitis after intravenous immunoglobulin treatment for neonatal isoimmune thrombocytopenia. Eur J Pediatr 1990;149:432-3.¹³⁾ ・ Navarro M, Negre S, Matoses ML, Golombek SG, Vento M. Necrotizing enterocolitis following the use of intravenous immunoglobulin for haemolytic disease of the newborn. Acta Paediatr 2009;98:1214-7.¹⁴⁾
		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	Canadian Paediatric Society 「Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation) – Summary」 ¹⁵⁾
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	P405 静注用免疫グロブリン 静注用免疫グロブリン (IVIG) 500 mg / kg または 1 g / kg の投与により、 <u>免疫性溶血性黄疸</u> の新

		所)	生児のビリルビン濃度が低下し、交換輸血の必要性を低減する (エビデンスレベル 1a)。 これらの研究は、交換輸血を必要とするリスクが高い乳児のみが含まれている。それゆえ、静注用免疫グロブリン療法は、既になされた研究に基づいて重症化が予想される交換輸血につながる高リスクの乳児に投与すべきである。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	P405 静注用免疫グロブリン <u>静注用免疫グロブリン (IVIG) 500 mg / kg または 1 g / kg</u> の投与により、免疫性溶血性黄疸の新生児のビリルビン濃度が低下し、交換輸血の必要性を低減する (エビデンスレベル 1a)。 これらの研究は、交換輸血を必要とするリスクが高い乳児のみが含まれている。それゆえ、静注用免疫グロブリン療法は、既になされた研究に基づいて重症化が予想される交換輸血につながる高リスクの乳児に投与すべきである。
		ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2002;(3):CD003313.¹²⁾ Miqdad AM, Abdelbasit OB, Shaheed MM, Seidahmed MZ, Abomelha AM, Arcala OP. Intravenous immunoglobulin G (IVIG) therapy for significant hyperbilirubinemia in ABO hemolytic disease of the newborn. J Matern Fetal Neonatal Med 2004;16:163-6.⁸⁾
		備考	
豪州	ガイドライン名	Government of South Australia SA Perinatal Practice Guideline 「Chapter 83 neonatal jaundice」 ¹⁶⁾	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	P11 静注用免疫グロブリン ランダム比較試験のメタアナリシスにより、静注用免疫グロブリン 0.5-1.0g/kg の単回投与と光線療法の併用は、 <u>ABO 及び Rh の不適合に起因する溶血</u> を改善し、交換輸血の必要性を減少させることが示されている。 静注用免疫グロブリンは、光線療法でビリルビンの値をコントロールできない場合の、適切な	

		治療選択である。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	P11 静注用免疫グロブリン ランダム比較試験のメタアナリシスにより、静注用免疫グロブリン <u>0.5-1.0g/kg</u> の単回投与と光線療法の併用は、ABO 及び Rh の不適合に起因する溶血を改善し、交換輸血の必要性を減少させることが示されている。 静注用免疫グロブリンは、光線療法でビリルビンの値をコントロールできない場合の、適切な治療選択である。
	ガイドライ ンの根拠論 文	<ul style="list-style-type: none"> ・ Alcock GS, Liley H Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. Cochrane database of systematic reviews 2002, Issue 3. Art. No.:CD003313.DOI:10.1002/ 14651858.CD003313.¹²⁾ ・ Gottstein R, Cooke RW Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003; 88(1):F6-10.²⁾
	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>

1. 検索式 : neonatal hyperbilirubinemia, immune globulin limits (Clinical Trial, Humans)
検索時期 2011/09/06

1) Nasser F, et al. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn. Saudi Med J 2006 ; 27(12) : 1827-30.¹⁰⁾

2) Huang WM, et al. Clinical study of early interventions for ABO hemolytic disease of the newborn. J South Med Univ 2006 ; 26 (9) :1350-5.¹⁷⁾

3) Sarici SU, et al. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with ABO incompatibility. Pediatrics 2002 ; 109 :e53.¹⁸⁾

4) Rubo J, Wahn V. High-dose immunoglobulin therapy of hyperbilirubinemia in rhesus incompatibility. Infusionsther Transfusionsmed 1993 ;20 Suppl 1 : 104-9.¹⁹⁾

5) Mantalenaki-Asfi K, et al. Influence of exchange transfusion on the

development of serum immunoglobulins. J Pediatr 1975 ; 87(3) : 396-9.²⁰⁾

2. The Cochrane Library

検索式 : isoimmune haemolytic jaundice

Cochrane Review [1]

Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates.¹²⁾

Clinical Trials [2]

1) Nasser F, et al. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn. Saudi Med J 2006 ; 27(12) : 1827-30.¹⁰⁾

(1.1)の文献と同じ)

2) Tanyer G, et al. Multiple dose IVIG treatment in neonatal immune hemolytic jaundice. Journal of Tropical Pediatrics 2001 ; 47 (1) : 50-3.²¹⁾

<海外における臨床試験等>

1) ランダム化比較試験

・ Alpay F et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. Acta Paediatr 1999 ; 88 : 216-9.²²⁾

ABO あるいは Rh 血液型不適合またその両者を合併する 116 例の正期産児で、直接クームテスト陽性かつ網状赤血球数 10%以上を対象とした。血清総ビリルビン値が 204 $\mu\text{mol/L}$ を超えた場合に治療を開始した。対照群は光線療法のみ、治療群は光線療法と γ -グロブリン 1g/kg を 4 時間かけて投与するランダム割付を行なった。交換輸血は血清ビリルビン濃度が 290 $\mu\text{mol/L}$ を超えた場合と治療を行ったにもかかわらず 1 時間当たり 17 $\mu\text{mol/L}$ 以上増加した場合に行った。治療群が有意に交換輸血の適応例が少なかった。

・ Dagogle T et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. J Int Med Res 1995 ; 23 : 264-71.⁹⁾

Rh 血液型不適合の 45 例の早産児を含む新生児で、児は Rh 陽性、母親は Rh 陰性で、児の直接クームテスト陽性例を対象とした。45 例のうち 4 例は親の同意が得られなかったことから除外した。対照群は光線療法のみ、治療群は光線療法と γ -グロブリン 500mg/kg を 2 時間以内に投与するランダム割付を行なった。治療群が有意に交換輸血の適応例が少なかった。

・ Rubo J et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. J Pediatr 1992 ; 121(1) : 93-7.⁴⁾

Rh 不適合の 34 例の早産児を含む新生児で、児は Rh 陽性、母親は Rh 陰性で、児の直接クームテスト陽性例を対象とした。対照群は光線療法のみ、治療群は光線療法と γ -グロブリン 500mg/kg を 2 時間で投与するランダム割付を行なった。2 人の患者はプロトコール違反のため除外した。治療群が有意に

交換輸血の適応例が少なかった。副作用は両群に差がなかった。

•Nasseri F et al. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn. Saudi Med J 2006 ; 27(12) : 1827-30.¹⁰⁾

直接クームス陽性の 34 例の Rh と ABO 不適合溶血性黄疸の新生児で、血清総ビリルビンの上昇率が 0.5mg/dL/hr 以上の症例を対象とした。光線療法単独群（対照群）と光線療法＋静注用免疫グロブリン 0.5g/kg の 4 時間投与を 12 時間毎に 3 回繰り返す群（研究群）に、34 例を半分ずつにランダム割付を行なった。血清総ビリルビン値が 20mg/dL 以上あるいは上昇率が 1mg/dL/hr になったら交換輸血を行なった。研究群で有意に交換輸血例の減少を見たが、後期貧血は研究群で有意に上昇した。治療中の副作用は認められなかった。

• Huang WM et al. Clinical study of early interventions for ABO hemolytic disease of the newborn. J South Med Univ 2006 ; 26(9) : 1350-5.¹⁷⁾

121 例の ABO 溶血性疾患の光線療法中の新生児を静注用免疫グロブリン投与群（治療群、61 例）と対照群 60 例にランダム割付を行なった。免疫グロブリンの投与は 400mg/kg/day で 2-3 回投与した。治療群の投与後 3 日目の血清総ビリルビン濃度は、対照群に比して有意に低下し、光線療法の治療時間を短縮した。また、治療群のヘモグロビン濃度は、対照群に比し有意に高値であった。

<日本における臨床試験等>

（免疫グロブリン or ガンマグロブリン）and （溶血性貧血 or 溶血性黄疸 or 血液型不適合）and （新生児）で検索（1987 年から 2007 年まで、130 の文献を抽出）

主に、投与量の記載のある文献を対象とした。その結果、1992 年には免疫性溶血性黄疸の診断基準が存在し、実態調査やヒストリカルな比較研究も存在することがわかった。また、症例報告は 28 報告 68 例で、新生児溶血性黄疸に対する免疫グロブリン療法は日常診療で一般的な治療法として確立していることも明らかとなった。問題となるのは免疫グロブリンの投与量で、その幅は大きくほとんどの施設では 1g/kg~2g/kg の投与量で使用しているが、これは 0.5g/kg を何回か追加投与する形で使用しているためと考えられた（久保井徹 他. 免疫性溶血性黄疸に対する免疫グロブリン療法：臨床試験デザインの検討. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2008 ; 21(1) : 50-6.²³⁾）。

2007 年から 2011 年（2011 年 9 月 13 日に検索）の期間について同様に検索した。91 文献が抽出された。症例報告 1 と原著 1 を除いて抄録であり、確実に免疫グロブリン使用例の論文は 11 であった。

• 症例報告：菅沼 広樹 他. 日本小児血液学会雑誌 2010 ; 24(2) : 106-10.²⁴⁾
RhE 不適合の新生児溶血性疾患の 4 例中 3 例に 1g/kg のガンマグロブリンを

投与した。1例は交換輸血後の投与、1例は2回投与、1例は1回投与であった。後者2例は交換輸血を回避したが、貧血の進行によりMAP血の輸血が必要であった。

・原著：片山 義規 他. 日本未熟児新生児学会雑誌 2008;20(2):56-62.²⁵⁾

16例の新生児溶血性疾患(RhDとE各1例、ABO13例、不明1例)で、神戸大学の交換輸血基準に近いか越える高ビリルビン血症に対してガンマグロブリン療法(平均331mg/kg、範囲145~549mg/kg)を行なった。1例のみが交換輸血になった。児の発達予後に関しては、聴力障害を含めて問題なかった。有害事象として、ヘモグロビン10g/dL以下の貧血が、3例に認められた。

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

1) The Cochrane Library 2009, Issue 1

Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates (Review).¹²⁾

全てのランダム化と準ランダム化比較試験の文献を収集して、評価した。7つの研究が同定された。これらの3文献は採択条件を十分満たしており、全部で189人の児が含まれている。RhとABOの血液型不適合の正期産と早産児である。交換輸血頻度は免疫グロブリン使用児で有意に低かった(typical RR 0.28, 95% CI 0.17, 0.47; typical RD -0.37, 95% CI -0.49, -0.26; NNT 2.7)。また、児当たりの平均交換輸血回数は、免疫グロブリン使用児で有意に低かった(WMD -0.52, 95% CI -0.70, -0.35)。長期予後の検討はなされていない。症例数や研究計画の問題で、一般臨床で使用する前に十分に計画された臨床研究が必要である。

(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) Nelson Textbook of Pediatrics 19th Edition.²⁶⁾

P611 静注用免疫グロブリン

静注用免疫グロブリンは、同種免疫性溶血性疾患による高ビリルビン血症に対する補助療法である。その使用は、血清ビリルビンが光線療法を含む最大の治療をしても交換輸血レベルに近づく症例に適応される。静注用免疫グロブリン(0.5-1.0g/kgで、12時間で繰り返す)は、おそらく溶血を減少させることによって、ABOとRh血液型不適合溶血性疾患による交換輸血の必要性を減少させる。

<日本における教科書等>

1) 小児科学・新生児学テキスト 全面改訂第5版²⁷⁾

P805 ABO不適合およびRh不適合で、 γ -グロブリン大量療法の有用性が示され治療が試みられている。 γ -グロブリン大量療法を行った例では後に

貧血の進行がみられることから注意が必要である。

2) NICU マニュアル 第4版²⁸⁾

P197 よりの2.1. 黄疸、溶血性疾患の(5) 治療計画に中等度以上の新生児溶血性疾患に考慮の記載あり。

3) 今日の小児治療指針 第14版²⁹⁾

P132 c. γ -グロブリン療法

血液型不適合による新生児溶血性疾患の治療として、大量の γ -グロブリンを点滴静注し、治療する方法が行なわれるようになってきた。

(治療) γ -グロブリン 500~1,000mg/kg を6~8時間かけ点滴静注

(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>

新生児高ビリルビン血症に対するガイドラインが存在する国は、「欧米等6か国での標準的使用状況」で述べた国以外に、デンマーク、エストニア、ガーナ、アイスランド、イスラエル、マレーシア、オランダ、ノルウェイ、ポルトガル、ロシア、南アフリカ、スウェーデン、スイス、トルコである (Bratlid D et al. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. Acta Paediatrica 2011; 100: 499-505.³⁰⁾)。そのうち、オランダ、スウェーデン及びノルウェイについてはガイドラインに IVIG の治療が記載されていることを確認した (該当箇所を以下に抜粋)。

1) オランダ

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

「Richtlijn preventie, diagnostiek en behandeling van hyperbilirubinemie bij de pasgeborene, geboren na een zwangerschapsduur van meer dan 35 weken」³¹⁾

p13 7.1.4 血液型不適合の新生児で、(集中的な治療にもかかわらず、)血清総ビリルビンが継続的に増加し、境界値である35~50 μ molに近づいた場合は、ガンマグロブリンの静脈注射(0.5-1.0g/kgを2時間)が推奨される。この投与は、12時間後に繰り返すことができる(エビデンスレベルB)。
血液型(Rh、ABO、その他の血液型)不適合による高ビリルビン血症の治療のためのガンマグロブリンの静脈注射により、交換輸血の必要性が軽減される。

血清ビリルビンが急速に増加し血液型不適合がある場合、静注用ガンマグロブリンを早い段階で投与することができる。薬理機構は、赤血球と免疫グロブリン中の外因性抗体との競合と考えられている。新生児で、静注用ガンマグロブリンの副作用はまれである。

2) スウェーデン

på uppdrag av Svenska Barnläkarföreningens Neonatalsektion

「Vårdprogram Neonatal Hyperbilirubinemi」³²⁾

静注用免疫グロブリン (IVIG) 療法

重篤な不適合症例で、交換輸血が適切な時間までに実施できない場合は、静注用免疫グロブリン製剤の投与を考慮する。投与量 0.5g/kg (予防) ~1g/kg (治療) を 2 時間かけて点滴投与する。投与は 12 時間後に繰り返すことができる。

3) ノルウェイ

「National guidelines for treatment of jaundice in the newborn」

(Bratlid D et al. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. Acta Paediatrica 2011; 100: 499-505.³⁰⁾)

p502

溶血性または他の疾患を持つ新生児の治療

静注用免疫グロブリンによる治療 (500mg/kg を 2 時間で) もしばしば効果的であり、Rh-または ABO 不適合と診断されたすべての乳児に考慮されるべきである。

<日本におけるガイドライン等>

1) ない。

(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) 一般臨床において、日常的に行なわれている治療法である。

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) の「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究」(平成 19 年 4 月)³³⁾に以下のとおり報告されている。

「5-2) 新生児適応外使用医薬品の用法・用量及び小児の安全情報に関する研究」

2) 新生児溶血性疾患における γ -グロブリン療法の選択基準が論じられるようになったが、本邦でも PEG 処理またはスルホ化 γ -グロブリン製剤の 1g/kg を 6~8 時間かけた持続投与方法に関する報告がある。しかし、Ruebo らの 500mg/kg の 2 時間投与でも交換輸血の症例を減少させている。国内で血液型不適合による溶血性黄疸 (重症黄疸) に対する γ -グロブリンの使用に関する報告を要約すると、0.5-1g/kg/day の使用頻度が最も高い。

(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>

新生児の血液型不適合による溶血性黄疸においては、光線療法と大量ガンマグロブリン療法が有効であることが、海外のガイドライン^{1,6,11,15,16,30-32)}及び教科書²⁶⁻²⁹⁾や国内外の文献^{4,9,10,12,17,22-25,34-39)}等で示されている。

よって、効能又は効果に「血液型不適合による新生児溶血性黄疸」を追加することは妥当であると考ええる。

効能又は効果への追加部分（案）

- ・血液型不適合による新生児溶血性黄疸

<要望用法・用量について>

投与量については、各国のガイドライン^{1,6,15,16,30-32)}や教科書^{26,29)}に記載されていること、及び国内での血液型不適合による溶血性黄疸（重症黄疸）に対するγ-グロブリンの使用に関する報告³³⁾で「0.5～1g/kg/dayの使用頻度が最も高い」と記載されていることから、学会要望の投与量「0.5～1.0g/kg」は妥当と考える。

投与速度については、海外では10%製剤も販売され、本邦よりも最大投与速度が速く設定されており、欧米のガイドライン^{1,30,31)}に記載されているとおり、「0.5～1.0g/kgを2時間」で投与することは可能である。一方、国内では「500mg/kgを3時間」³⁴⁾、「500mg/kgを6時間」³⁵⁾、「1g/kgを6時間」³⁶⁾等で投与した症例が多く報告されており、これらの投与速度においても有効であることが示されている。

よって、本剤の「血液型不適合による新生児溶血性黄疸」の投与速度については、承認されている投与速度（初日の投与開始から30分間は0.01～0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03～0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてよい。）で投与することが妥当であると考ええる。

また、繰り返し投与については、海外の教科書²⁶⁾や米国¹⁾、オランダ³¹⁾及びスウェーデン³²⁾のガイドラインに「12時間後に繰り返すことができる」と記載されており、国内の症例報告でも繰り返し投与している症例³⁷⁻³⁹⁾が多くみられることから、12時間後に同量を繰り返し投与することについては妥当と考える。

用法及び用量への追加部分（案）

- ・血液型不適合による新生児溶血性黄疸に使用する場合：

通常、人免疫グロブリンGとして、500～1,000mg/kg体重を1回点滴静注する。症状に応じて適宜増減する。症状が改善しない場合には、さらに12時間後に同量を追加投与する。

<臨床的位置づけについて>

新生児の血液型不適合による溶血性黄疸において、血清総ビリルビン値が交換輸血の適応基準に到達する前に光線療法と大量ガンマグロブリン療法を併用することで、黄疸の進行を抑制し交換輸血の頻度を減らすことが可能である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

・ 公知申請が妥当と考える。

この治療法は、ランダム化比較試験のメタアナリシスで有効性が示されており、米国・英国・加国及び豪州（南オーストラリア州）等のガイドラインや教科書に標準的な治療法として示されている。また、本邦においても、1990年代以降に多くの症例が報告されており、現在の日常診療で広く使用されていることから、本治療法に対する臨床試験は必要ないと考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) Management of Hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004, 114, 297-316.

2) Gottstein R, et al. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003, 88, F6-F10.

3) Sato K, et al. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal immune haemolytic jaundice due to blood group incompatibility. Acta Paediatr Scand. 1991, 80, 163-166.

4) Rubo J, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. J Pediatr. 1992, 121, 93-97.

5) Hammerman C, et al. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: factors associated with clinical efficacy. Biol Neonate. 1996, 70, 69-74.

6) Neonatal jaundice

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence, May 2010.

7) Voto LS, et al. Neonatal administration of high-dose intravenous

immunoglobulin in rhesus hemolytic disease. *Journal of Perinatal Medicine*. 1995, 23(6), 443-51.

8) 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(3), 163-Fetal.

9) Dagoglu T, et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. *Journal of International Medical Research*. 1995, 23(4), 264-71.

10) Nasser F, et al. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn. *Saudi Medical Journal*. 2006, 27(12), 1827-30.

11) Hyperbilirubinämie des Neugeborenen – Diagnostik und Therapie AWMF online-S2-Leitlinie Neonatologie, pp 1-8.

12) Alcock GS, et al. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, CD003313.

13) Merlob P, et al. Necrotizing enterocolitis after intravenous immunoglobulin treatment for neonatal isoimmune thrombocytopenia. *Eur J Pediatr*. 1990, 149, 432-3.

14) Navarro M, et al. Necrotizing enterocolitis following the use of intravenous immunoglobulin for haemolytic disease of the newborn. *Acta Paediatr*. 2009, 98, 1214-7.

15) Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation) – Summary. *Paediatr Child Health*. 2007, 12, 401-7.

16) Chapter 83 neonatal jaundice
SA Perinatal Practice Guideline, Government of South Australia, pp1-13.

17) Huang WM, et al. Clinical study of early interventions for ABO hemolytic disease of the newborn. *J South Med Univ*. 2006, 26, 1350-5.

18) Sarici SU, et al. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with ABO incompatibility. *Pediatrics*. 2002, 109, e53.

19) Rubo J, et al. High-dose immunoglobulin therapy of hyperbilirubinemia in rhesus incompatibility. *Infusionsther Transfusionsmed*. 1993, 20(Suppl 1), 104-9.

20) Mantalenaki-Asfi K, et al. Influence of exchange transfusion on the development of serum immunoglobulins. *J Pediatr*. 1975, 87(3), 396-9.

21) Tanyer G, et al. Multiple dose IVIG treatment in neonatal immune hemolytic jaundice. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2001, 47(1), 50-3.

22) Alpay F, et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal

immune haemolytic jaundice. *Acta Paediatr.* 1999, 88, 216-9.

23) 久保井 徹, 他. 免疫性溶血性黄疸に対する免疫グロブリン療法: 臨床試験デザインの検討. *日本小児臨床薬理学会雑誌*. 2008, 21(1), 50-6.

24) 菅沼 広樹, 他. RhE 不適合による新生児溶血性疾患の 4 例: 重症化予測と治療法の検討. *日本小児血液学会雑誌*. 2010, 24, 106-10.

25) 片山 義規, 他. 新生児溶血性疾患におけるガンマグロブリン療法の適応. *日本未熟児新生児学会雑誌*. 2008, 20(2), 56-62.

26) *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th Edition. p611-2.

27) 小児科学・新生児学テキスト 全面改訂第 5 版. p801-8.

28) *NICU マニュアル* 第 4 版. p197-204.

29) *今日の小児治療指針* 第 14 版. p131-3.

30) Bratlid D, et al. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. *Acta Paediatrica*. 2011, 100, 499-505.

31) Richtlijn preventie, diagnostiek en behandeling van hyperbilirubinemie bij de pasgeborene, geboren na een zwangerschapsduur van meer dan 35 weken Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. 2008, pp1-103.

32) Vårdprogram Neonatal Hyperbilirubinemi på uppdrag av Svenska Barnläkarföreningens Neonatalsektion. Version 1 081017.

33) 松田 一郎. 小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究. 厚生労働科学研究費補助 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 平成16-18年度 総合研究報告書 (平成19年4月).

34) 竹田 豊彦, 他. 血液型不適合による新生児溶血性黄疸に対する大量免疫グロブリン療法. *日本産婦人科・新生児血液学会誌*. 1993, 3, S123-4.

35) 金 太章, 他. ABO 不適合による新生児溶血性黄疸に対する γ -グロブリン療法. *Medical Postgraduates*. 1995, 33, 45-50.

36) 高橋 信, 他. ABO 式血液型不適合による新生児溶血性疾患に対する大量免疫グロブリン療法の有効性. *岩手県立病院医学会雑誌*. 1996, 36, 27-30.

37) 今村 登志子, 他. Rh 式血液型不適合による新生児溶血性疾患に対する大量免疫グロブリン療法. *日本産婦人科・新生児血液学会*. 1992, 2, 132-3.

38) 足立 憲昭, 他. Rh 不適合新生児溶血性疾患に対する大量免疫グロブリン療法の試み: 成功例および非成功例の検討. *日本新生児学会雑誌*. 1996, 32, 293-8.

39) 今村 登志子, 他. 血液型不適合による新生児溶血性疾患に対する大量免疫グロブリン療法の有用性の検討. *日本産婦人科・新生児血液学会誌*. 1996, 6, S59-60.

40) 原 寿郎, 他. 新生児溶血性疾患に対する γ -グロブリン療法. *日本血液学*

会雑誌. 1987, 50, 452.

41) 佐藤 和夫, 他. 血液型不適合溶血性黄疸に対する免疫グロブリン療法. 医学のあゆみ, 1989, 150, 801-2.

42) 白幡 聡, 他. 新生児管理における血液製剤の臨床応用. 日本産婦人科・新生児血液学会誌. 1991, 1, 3-12.

43) 宮崎 澄雄, 他. 小児溶血性貧血の全国調査成績. 日本小児血液学会雑誌. 1992, 6, 437-40.

44) 森脇 弘隆, 他. RhD 不適合による新生児溶血性黄疸に対する免疫グロブリン大量療法の 1 例. 大阪小児科学会誌. 1993, 10, 12-3.

45) 近藤 陽一, 他. γ -globulin 大量療法を施行した血液型不適合による新生児溶血性黄疸の 3 例. 大阪小児科学会誌. 1994, 11, 12-3.

46) 甲斐 丈士, 他. γ -グロブリン大量療法が奏功した Rh(E)不適合新生児溶血性貧血の 1 例. 周産期医学. 1994, 24, 447-9.

47) 天羽 清子, 他. γ -グロブリン療法が有用であった Rh 不適合溶血性黄疸の 1 例. 大阪小児科学会誌. 1995, 12, 10-1.

48) 細田 禎三, 他. ガンマグロブリン静注が有効と考えられた ABO 不適合新生児溶血性黄疸の 1 例. 回生病院医学雑誌. 1995, 4, 77-9.

49) 高木 正稔, 他. 血液型不適合による新生児高ビリルビン血症に対する γ グロブリン大量療法の経験. 順天堂医学. 1996, 41, 487-91.

50) 小濱 守安, 他. RhE 不適合による新生児溶血性黄疸に対する免疫グロブリン療法. 小児科診療. 1996, 59, 1176-80.

51) 早川 星朗, 他. ABO 不適合による新生児溶血性疾患の 4 例 :免疫グロブリン大量療法の経験例も含めて. 高山赤十字病院紀要. 1997, 21, 57-61.

52) 中村 英記, 他. Rh-D 不適合による新生児高ビリルビン血症に対する免疫グロブリン療法の有効性 : 姉妹例の検討. 日本新生児学会雑誌. 1997, 33, 712.

53) 足立 憲昭, 他. 大量免疫グロブリン療法が有効と思われた RhE 不適合新生児溶血性疾患の 1 例. 市立釧路総合病院医学雑誌. 1997, 9, 132-5.

54) 浜名 圭子, 他. 免疫グロブリン大量療法が奏功した Rh(E)不適合新生児溶血性黄疸の一例. 大阪小児科学会誌. 1999, 16, 7.

55) 平山 文, 他. γ -グロブリン大量療法を行った ABO 不適合による新生児溶血性黄疸の 1 例. 日本小児科学会雑誌. 1999, 103, 607-8.

56) 飯沼 和枝, 他. RhD 不適合溶血性黄疸への免疫グロブリン投与の経験. 日本小児科学会雑誌. 1999, 103, 1174.

57) 須藤 なおみ, 他. Rh 式血液型不適合による溶血性黄疸の 1 新生児例 : 大量 γ -グロブリンによる治療経験. 山形市立病院済生館医学雑誌. 2002, 27, 107-10.

58) 和田 和子, 他. 新生児溶血性黄疸に対するガンマグロブリン療法の現状と問題点. 日本未熟児新生児学会雑誌. 2003, 15, 45-50.

59) 池田 智文, 他. 大量免疫グロブリン療法とエリスロポエチン投与により輸

血を回避できた Rh(D)不適合妊娠の 1 例. 日本未熟児新生児学会雑誌. 2003, 15, 520.

60) 望月 一弘, 他. 稀な血液型不適合 (抗 Diego b 抗体+抗M抗体) による新生児溶血性黄疸に対して大量免疫グロブリン療法を行った 1 例. 小児科臨床. 2003, 56, 221-4.

61) 川上 智子, 他. 同胞 2 人に ABO 不適合溶血性黄疸の交換輸血歴のある第 4 子への対応について. 住友病院医学雑誌. 2003, 30, 27-31.

62) 松本 隼人, 他. Rh 血液型不適合による新生児溶血性黄疸に対して COHb を指標として免疫グロブリン大量療法を行った 1 例. 日本未熟児新生児学会雑誌. 2004, 16, 546.

63) 田原 昌博, 他. 当院における新生児溶血性黄疸の検討. 産婦人科の実際 2004, 53, 1401-6.

64) 小濱 守安, 他. 中部病院 NICU における新生児溶血性黄疸症例の検討. 日本小児科学会雑誌. 2004, 108, 896.

65) 市川 知則, 他. Dib 血液型不適合妊娠による新生児溶血性疾患の 1 例. 日本小児科学会雑誌. 2004, 108, 997-1000.

66) 西山 慶, 他. 血液型不適合による新生児溶血性疾患に対する大量ガンマグロブリン療法についての検討. 日本小児科学会雑誌. 2008, 112, 1153.

67) 久保井 徹, 他. 新生児免疫性溶血性黄疸に対する免疫グロブリン療法の有用性. 香川県医師会誌. 2008, 61, 51.

68) 山下 朋子, 他. 交換輸血とγグロブリン投与を行った ABO 不適合 HDN の 1 症例. 日本輸血細胞治療学会誌. 2009, 55, 88.

69) 菊地 貴洋, 他. 免疫グロブリン大量療法 (IVIG) を行った Rh 不適合 (非 D 因子) の 3 例. 日本小児科学会雑誌. 2009, 113, 753.

70) 秋本 菜穂子, 他. γグロブリンにより交換輸血を回避できた抗 E 抗体不適合の 1 例. 日本小児科学会雑誌. 2009, 113, 766.

71) 境 康太郎, 他. MN 式血液型不適合によると思われた新生児溶血性疾患の 1 症例. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2009, 45, 609.

72) 清家 杏, 他. 感作後 Rh 血液型不適合妊娠の 2 例. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2009, 45, 610.

73) 吉田 真, 他. 抗 A 抗体、抗 E 抗体、抗 c 抗体が陽性であった新生児溶血性黄疸の 1 例. 日本小児科学会雑誌. 2011, 115, 694.

74) 岡田 裕美子, 他. 新生児溶血性黄疸に対するγ-グロブリン療法の有用性の検討. 日本小児科学会雑誌. 2011, 115, 697.