

(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	一般財団法人化学及血清療法研究所	
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	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。)	0.5～1.0 g/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 type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 過去の無作為化比較試験では、要望のあった静注用人免疫グロブリン(以下、IVIg)の交換輸血頻度を低減する効果が示されていたが、最近その効果を疑問視する、無作為化比較試験を含む複数の海外報告がある。現時点	

	<p>では臨床試験の条件が十分とは言えず、光療法への上乗せ治療では効果を検証できない可能性がある（後述）。</p> <p>また、要望書に記載のある効能効果（強度の光療法を行っても血清総ビリルビン値が上昇する症例で交換輸血の導入頻度を低減する）を検証するためには、このような重篤な新生児を対象とした少なくとも数十例規模のプラセボ対照二重盲検比較試験が必要と考えられるが、倫理的に実施困難と考えられる。</p>
<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>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>□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>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p>新生児高ビリルビン血症による核黄疸は、致命的であり、生存しても難聴、脳性麻痺や発達障害等の後障害を残す。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>□ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□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>■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>□エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新生児の血液型不適合溶血性黄疸の、核黄疸の予防としてのIVIg療法は、1990年代の本邦の報告が最初とされるが（原寿郎他、<u>新生児溶血性疾患に対するγグロブリン療法</u>、日本血液学会雑誌 1987；50：452）、国内に留まらず海外でも広く治療法として取り入れられるに至っている。 ・ 海外の複数の無作為化比較試験を経て、リスクの高い交換輸血の頻度を有意に低下させる治療法として、米・英・独・加国のガイドラインにも記載されているが、公的保険償還は認められていない。 ・ 米国では、一部の民間医療保険会社は支払いを認めている。 ・ 適応外使用であるが、要望書に記載のように本邦でも使用実態がある。 ・ 科学的なエビデンスレベルが不十分であるが（後述）、有効性が証明できれば国内でも有用性は期待できると考えられる。
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（追加のみ記載する）

<p>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。）</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 か国での承認内容〕</p> <table border="1"> <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 rowspan="4">米国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</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		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		豪国	販売名（企業名）		効能・効果		用法・用量		備考	
	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																																																									
豪国	販売名（企業名）																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
<p>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</p>	<p><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 type="checkbox"/>豪州</p> <p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）		米国	ガイドライ ン名																																																				
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）																																																									
米国	ガイドライ ン名																																																									

チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		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	免疫グロブンの使用における臨床ガイドライン NHS: Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use, 2nd edn. London, Department of Health, 2008; available at: http://www.library.nhs.uk?Guidelinesfinder/viewResource.asp?resID+289918 (accessed in 12 February 2011) [1]
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	P34 2つのシステマティック・レビューはRh血液型 不適合溶血性疾患における交換輸血頻度を低減 することを示しており、重症溶血性黄疸の治療 に使用されることもある（推奨度グレードB、 エビデンスレベルIII）。
		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	<u>Alcock GS et al. The Cochrane Library 2009, Issue 1 Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonate (Review)</u> Gottstein R et al. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.</i> 2003 Jan;88(1):F6-10. [2]
		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	標準的使用なし
		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	標準的使用なし

	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>

1) 利用データベース

医中誌 PubMed

2) 検索式

- ① 新生児、NEONATE、NEONATAL NEWBORN
- ② 溶血性貧血、溶血性黄疸、HEMOLYTIC ANEMIA、HEMOLYTIC JAUNDICE
- ③ 免疫グロブリン、ガンマグロブリン、IMMUNOGLOBULIN、IMMUNE GLOBULIN、GAMMA GLOBULIN

3) 検索時期

2011年12月5日

4) 検索結果

①×②×③----->177件 国内58件 海外119件(英)

注) これら以外に、PubMed 上の Related citations や google search engine で、上記検索式を入力して得た関連論文や資料を用いた。

<海外における臨床試験等>

学会要望書に記載されていないが、特に重要と考えられる最近公表された論文等を以下に記載する。

- 1) Santos MC et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for hyperbilirubinemia due Rh hemolytic disease: a randomized clinical trial. Poster session presented at: *Pediatr Acad Soc* 2010; 143 [3]

学会抄録である。Rh 血液型不適合溶血性黄疸の光療法中の新生児 92 例について、IVIg 投与群と生理食塩水群の無作為化二重盲検試験を行なった。交換輸血頻度は両群間に有意差はなかったが（データ記載なし）、入院期間は対照群の方が長かった（7.18±3.1 vs 9.4±5.3 日）。交換輸血頻度を評価した過去 5 つの試験結果をレビュー解析すると、交換輸血頻度は IVIg 群 11.8% (9/76) に対し、対照群 52.2% (38/70) であった(relative risk(RR) 0.32 (95% confidence interval (CI) 0.17 to 0.63)。これらに本試験の結果を加えてレビュー解析すると、IVIg 群の交換輸血頻度は 12.2% (15/112) に増加し、対照群は 38.7%に減少したが(relative risk(RR) 0.42 (95% confidence interval (CI) 0.24 to 0.73)、 $P < 0.01$ で有意であった。

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(4):461-7. [4]

Rh 血液型不適合溶血性黄疸の新生児 90 例を 3 群に分け、①通常治療群：50 例、②IVIg 0.5 g/kg 投与群：25 例、③IVIg 1 g/kg 投与群：15 例の無作為化比較試験を行なった。結果を表 1 に示す。①通常治療群と IVIg 投与群（②および③）の交換輸血頻度は両群間で有意差がなかったが、IVIg 投与後 24、48、96 時間のビリルビンレベル、光療法期間、入院期間は IVIg 群で有意に短縮した。IVIg を標準治療に導入するには、IVIg の投与時期など今後の研究が必要である。

評価項目	IVIg(0.5 g/kg)	IVIg(1 g/kg)	通常治療	統計解析結果
	2/25(8%)	-		-
交換輸血必要数(人)	-	0/15(0%)	11/50(22%)	$P = 0.03$ $P = 0.52$
ビリルビンレベル(mg/dL):24時間後	13.79 ± 1.15	15.4 ± 1.15	15.4 ± 1.72	$P < 0.001$
48時間後	12.37 ± 1.82	13.72 ± 1.71	13.72 ± 1.71	$P < 0.01$
96時間後	10.56 ± 0.67	12.15 ± 0.49	12.15 ± 0.49	$P = 0.03$
光線療法実施期間(時間)	54.72 ± 14.73	49.60 ± 6.20	-	$P = 0.2$
	52.80 ± 12.39	84 ± 12.12		$P < 0.0001$
入院期間(日)	3.36 ± 0.86	3.07 ± 0.26	-	$P = 0.32$
	3.25 ± 0.71	4.72 ± 0.78		$P < 0.001$

表 1

3) Demirel G et al. Single versus multiple dose intravenous immunoglobulin in combination with LED phototherapy in the treatment of ABO hemolytic disease in neonates. *Int J Hematol.* 2011; 93(6): 700-3. [5]

ABO 血液型不適合溶血性黄疸の光療法中の新生児 39 例を 3 群に分け、①IVIg 投与 1 回 (1 g/kg を 1 回) + 光療法群：15 例、②IVIg 投与 2 回 (1 g/kg を 2 回) + 光療法群：10 例、③光治療群のみ：14 例の比較試験を回顧的に行なった。結果を表 2 に示す。交換輸血頻度、ビリルビンレベル、光療法期間は、両群間で有意差がなかった。よって、IVIg は交換輸血頻度を低減しない。

評価項目	IVIg(1 g/kg×1回)	IVIg(1 g/kg×2回)	光療法	統計解析結果
交換輸血必要数(人)	1/15(6%)	1/10(10%)	-	-
		2/25(8%)	0/14(0%)	$P = 0.528$
ビリルビンレベル(mg/dL)		13.2 ± 3.4	13.9 ± 3.8	$P = 0.20$
光線療法実施期間(日)	4.2 ± 0.8	4.5 ± 0.5	-	-
		4.3 ± 0.75	3.9 ± 0.6	$P = 0.067$
入院期間(日)	データなし	データなし	データなし	-

表 2

4) Smits-Wintjens VE et al. Intravenous immunoglobulin in neonates with Rhesus hemolytic disease: randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2011; 127(4):680-6. [6]

Rh 血液型不適合溶血性黄疸の新生児 80 例について、治療群 (IVIg 投与群 0.75 g/kg) 41 例とプラセボ群 (5%グルコース) 39 例に無作為化二重盲検試験を行なった。結果を表 3 に示す (P683 TABLE.2 を引用)。交換輸血頻度、最大ビリルビン濃度、光療法時間、入院日数は、両群間で有意差がなかった。また、IVIg を子宮内投与 (IUT) と静脈投与 (No-IUT) で層別解析したが、いずれの場合も有意差を認めなかった。よって、IVIg は交換輸血頻度を低減しない。

	Total Group (N = 80)			IUT Group (N = 53)			No-IUT Group (N = 27)		
	IVIg (n = 41)	Placebo (n = 39)	P	IVIg (n = 27)	Placebo (n = 26)	P	IVIg (n = 14)	Placebo (n = 13)	P
Neonates with exchange transfusions, n (%)	7 (17)	6 (15)	.99	7 (26)	4 (15)	0.50	0 (0)	2 (15)	0.22
No. of exchange transfusions per neonate, median (range)	0 (0-2)	0 (0-2)	0.90	0 (0-2)	0 (0-2)	0.54	0 (0-0)	0 (0-1)	0.14
Maximum bilirubin, mean ± SD, mg/dL	14.8 ± 4.7	14.1 ± 4.9	0.52	14.9 ± 5.2	12.6 ± 4.8	0.11	14.7 ± 3.8	17.0 ± 3.7	0.11
Phototherapy, mean ± SD, d	4.7 ± 1.8	5.1 ± 2.1	0.34	4.4 ± 1.6	4.5 ± 2.0	0.74	5.3 ± 1.9	6.2 ± 2.0	0.23
Hospitalization, mean ± SD, d	7 ± 4	7 ± 3	0.37	6 ± 4	7 ± 3	0.58	7 ± 4	8 ± 3	0.45

表 3

5) Santos MCP et al. Is intravenous immunoglobulin effective to reduce exchange transfusion in Rhesus haemolytic disease of the newborn? *ISBT Science Series* 2011;6(1): 219-222. [7] (ClinicalTrials.gov.identifier NCT00288600)

[3]である 1) の学会報告を引用して、同じ試験成績を報告している。Rh 血液型不適合溶血性黄疸の光療法中の新生児 92 例について、治療群 (IVIg 投与群 0.5 g/kg) 46 例と対照群 (生理食塩水) 46 例に無作為化二重盲検試験を行なった。交換輸血頻度のデータが記載されており、1) の結果と合わせ表 4 に示す。交換輸血頻度、最大総ビリルビンレベル、光療法期間で、両群間に有意差はなかったが、入院期間は IVIg 群で有意に短縮した。よって、IVIg は標準治療としてまだ推奨されるべきではない。

評価項目	IVIg	生理食塩水	統計解析結果
交換輸血必要数(人)	6/46(13%)	7/46(15%)	有意差なし
最大総ビリルビンレベル	データ未記載	データ未記載	有意差なし
光線療法実施期間(日)	データ未記載	データ未記載	有意差なし
入院期間(日)	7.18 ± 3.1	9.4 ± 5.3	有意差あり

表 4

なお、Santos らは本文の結論で、米国の AAP ガイドライン ([American Academy of Pediatrics: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of](#)

gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297-316.) や英国の NHS のガイドライン[1]が、新生児黄疸に対する IVIg の使用を認めている点を下記の点から批判的に考察している。①根拠となる研究数と新生児の被験者数が少ない、②過去のシステマティック・レビューに用いられた論文には、無作為化や二重盲検の具体的な方法について記載がなく、交換輸血や光療法の導入基準が明らかでない、③IVIg 投与量が一定でない。さらに、④最近、血液型不適合溶血性黄疸に用いられる光療法の技術革新があったことを挙げ[8]、光療法の進歩による治療効果についても考慮すべき、と主張している。結論として、新生児黄疸への IVIg の使用はまだ推奨されるべきではなく、IVIg の投与対象となる患者に対し、よりよい試験デザインで有効性を示す必要があると述べている。Maisels MJ et al. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med* 2008; 358:920-928. [8]

<日本における臨床試験等>
追記なし

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

1) Gottstein R et al. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003 ;88(1):F6-10. [2]

1984 年から 2000 年に報告された無作為化および準無作為化試験の文献を収集して評価し、4 つの研究報告を選定した。本システマティック・レビューは、学会要望書に記載されたコクランレポート (The Cochrane Library 2009, Issue 1 Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonate (Review)) で対象とされた 3 論文 (下記①から③) に加え、Vote らの論文 (④Voto LS et al. Neonatal administration of high-dose intravenous immunoglobulin in rhesus hemolytic disease. *J Perinat Med.*1995; 23(6): 443-51. [9]) を採択し、解析している。

いずれの試験も IVIg 群は光療法との併用療法であり、プラセボ群は光療法単独で行われていた。結果を表 5 にまとめた。

評価項目	文献	方法	IVIg	光療法
交換輸血必要数(人) ($P < 0.00001$)	① Alpay ら	単施設	8/58 (14%)	22/58 (38%)
	② Dogoglu ら	単施設	4/22 (18%)	15/19 (79%)
	③ Rubo ら	多施設	2/16 (13%)	11/16 (69%)
	④ Voto ら	単施設	データなし	データなし
光線療法実施期間(日) ($P = 0.0007$)	① Alpay ら	単施設	3.52 ± 1.22	4.45 ± 1.60
	② Dogoglu ら	単施設	データなし	データなし
	③ Rubo ら	多施設	データなし	データなし
	④ Voto ら	単施設	6.00 ± 3.00	6.00 ± 3.00
入院期間(日) ($P < 0.05$)	① Alpay ら	単施設	4.52 ± 1.45	5.50 ± 1.83
	② Dogoglu ら	単施設	データなし	データなし
	③ Rubo ら	多施設	データなし	データなし
	④ Voto ら	単施設	8.00 ± 3.00	14.00 ± 10.00

表 5

交換輸血必要患者数は、3 文献 (下記①から③) で評価されており、合計 189 人の新生児を対象とした。解析の結果、交換輸血頻度は IVIg 群で有意に低かった(relative risk(RR) 0.28 (95% confidence interval (CI) 0.17 to 0.47)。また、光療法実施期間と入院期間は IVIg 群で有意に短縮した。よって、IVIg 療法は効果的な治療法である。

注) 当該システマティック・レビューは、代表的なメタ・アナリシス論文 (The

Cochrane Library 2009, Issue 1 Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonate (Review)) と同じ 3 論文 (下記①から③) を採択・解析しており、結論もほぼ同様である。

① Alpay F et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. *Acta Paediatr* 1999 ; 88 : 216-9

② Dagogle T et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. *J Int Med Res* 1999 ; 23 : 264-71

③ Rubo J et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyper bilirubinaemia caused by Rh hemolytic disease. *J Paediatr* 1992 ; 121 : 93-7

(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>

<日本における教科書等>

(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) 学会要望書に記載された各国ガイドラインのうち、米、英、独、加国のガイドラインで IVIg を推奨する記載を確認した。
- 2) 米国では FDA 未承認だが、民間保険会社で支払いを認めている企業[10]と認めていない企業がある[11]。後者はガイドラインの根拠となっているコクランレポート (The Cochrane Library 2009, Issue 1 Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonate (Review)) を引用し、未だエビデンスが不十分である点を理由に支払いを認めていない。

<日本におけるガイドライン等>

追記なし

(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) 血液型不適合溶血性黄疸において「交換輸血の頻度を低減する」効能・効果については、代表的なメタ・アナリシス論文 (The Cochrane Library 2009, Issue 1 Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonate (Review)) で解析対象とした 3 文献 (1999 年 Alpay ら、1999 年 Dagogle ら、1992 年 Rubo ら)

及び 2006 年 Nasserri らの報告で、IVIg による一定の有効性が示されている。しかし、最近のプラセボ対照二重盲検比較試験を含む海外報告[3, 4, 5, 6, 7]では、上述のように IVIg の有効性を検証できておらず、効果は明らかにされていない。

<要望用法・用量について>

- 1) 要望用法・用量は米国の AAP ガイドライン (American Academy of Pediatrics: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114:297-316.) に拠っている。しかし、各国ガイドラインならびにそれらの根拠論文を含め、用法・用量、投与開始を規定する血中ビリルビン値も一定でなく、設定根拠は明確でない。
- 2) 12 時間ごとの追加投与については、追加投与の導入基準が明確でなく、また追加投与でどの程度の治療効果が期待できるかに明確なエビデンスがない。回顧的試験ではあるが、Demirel らは IVIg の用量依存性 (2 回投与) を否定している[5]。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 血液型不適合溶血性黄疸を対象とした IVIg 療法に関しては、上述のように光療法との併用により交換輸血の頻度を低減する効果が示されなかった報告が複数あることを考慮すると、臨床的な位置づけについてはまだエビデンスが不十分であり、なお検討の必要があると考える。
- 2) Santos ら [7] は、近年、血液型不適合溶血性黄疸に用いられる光療法に技術革新があり、その治療効果が向上している可能性を指摘している (上述)。最近の RCT 報告では、この新しい光療法と併用しても IVIg の有効性が検証されていないことを踏まえると、強度の光療法を行っても血清総ビリルビン値が上昇する新生児に対して、IVIg を交換輸血を回避する治療法として位置づけるには、さらなる臨床研究が必要であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 海外で未承認の適応であり、公的な研究事業の委託による臨床試験成績がないため、医薬審第 104 号通知に照らして公知申請には該当しないと考える。
- 2) 要望書に記載のある効能効果 (強度の光療法を行っても血清総ビリルビン値が上昇する症例で交換輸血導入頻度を低減させる、または回避する) を検証するためには、新生児を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験で光療法への上乗せ効果を検証する必要がある。しかし、重篤な症状を呈する新生児に対し、交換輸血が遅れた場合、死に至る可能性があり、あるいは生存しても難聴、脳性麻痺や発達障害等の後障害を残す恐れがあるため倫理上実施困難である。また希少疾病であり、臨床試験に必要な目標症例数を確保することも困難と考えられる。このような状況から、本邦では小規模非盲検非対照臨床試験のみしか実施することはできないと考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) NHS: Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use, 2nd edn. London, Department of Health, 2008; available at:
http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_130393.pdf
- 2) Gottstein R et al. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003 Jan; 88(1):F6-10.
- 3) Santos MC et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for hyperbilirubinemia due Rh hemolytic disease: a randomized clinical trial. Poster session presented at: *Pediatr Acad Soc* 2010; 143
- 4) 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(4):461-7.
- 5) Demirel G et al. Single versus multiple dose intravenous immunoglobulin in combination with LED phototherapy in the treatment of ABO hemolytic disease in neonates. *Int J Hematol.* 2011; 93(6): 700-3.
- 6) Smits-Wintjens VE et al. Intravenous immunoglobulin in neonates with Rhesus hemolytic disease: randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2011; 127(4):680-6.
- 7) Santos MCP et al. Is intravenous immunoglobulin effective to reduce exchange transfusion in Rhesus haemolytic disease of the newborn? *ISBT Science Series* 2011; 6(1): 219-222.
- 8) Maisels MJ et al. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med.* 2008; 358:920-928
- 9) Voto LS et al. Neonatal administration of high-dose intravenous immunoglobulin in rhesus hemolytic disease. *J Perinat Med.* 1995; 23(6): 443-51.
- 10) CIGNA MEDICAL COVERAGE POLICY #5026
(http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/pharmacy/ph_5026_coveragepositioncriteria_Immune_Globulin_Intravenous_IGIV.pdf)
- 11) UnitedHealthcare DRUG POLICY #2011D0035F
(https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Drug%20Policies/IVIG_policy.pdf)