

(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	CSL ベーリング株式会社	
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	サングロポール点滴静注用
	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 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 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>特段の理由</u> )	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当す	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)	

<p>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>血液型不適合による新生児溶血性疾患の中でも、核黄疸（ビリルビン脳症）は、学会要望のとおり、死亡率が高く、生存しても重い神経症状等の後遺症を残す場合があるとされていることから、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。</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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>学会要望に記載されているごとく、海外において既存療法との比較試験が実施され、有用性が確認されていること、また、主要4カ国(米・英・独・加)の該当ガイドラインに記載があること、さらに国内でも臨床経験が種々報告されていることから、「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」に該当すると判断した。</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>	<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>[欧米等6か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>	
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p> <p>効能・効果</p> <p>用法・用量</p> <p>備考</p>
<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	

		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	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	豪国	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。）

米国  英国  独国  仏国  加国  豪州

〔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>

1)

<海外における臨床試験等>

1) Intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune hemolytic jaundice. Ergaz Z., Arad I. Journal of Perinatal Medicine 1993 21:3 (183-187)

血液型不適合による高ビリルビン血症の新生児 9 名に対し、静脈免疫グロブリン (IVIG) (Sandoglobulin) を高用量 (1g /kg) で投与した。結果、9 名中 7 名が IVIG 投与後の血漿交換を必要としなかった。このことは新生児の血液型不適合による高ビリルビン血症の治療において、IVIG による治療は有効であること示唆している。

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

(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>

要望薬の要望効果に関する作用機序は、「ガンマグロブリンが、網内系細胞の Fc レセプターをブロックして、抗体に感作された赤血球の網内系への取り込みを防ぐ」と考えられており、学会要望に記載されているように、特発性血小板減少症での作用機序（網内系細胞の Fc レセプターをブロックして、抗体に感作された血小板の網内系への取り込みを防ぐ）と基本的に同じである。従って、本要望効能・効果については妥当であると考ええる。

3（1）に追記したごとく、弊社のサングロポールでも本効能についての有効性が示唆されている。

<要望用法・用量について>

学会要望に記載されているごとく、米国小児学会のガイドライン「在胎 35 週以上の新生児高ビリルビン血症の管理」で、「0.5-1.0g/kg を 2 時間で静注する」ことを推奨すると記載されており、また、公表された比較試験でも、この用量範囲で投与が行われていることから、本要望用法・用量は妥当であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

過去には、核黄疸のために、死亡する場合や、生存しても重い後遺症を残す場合が多かったが、交換輸血法の開発以降は、多くの新生児が後遺症なしに救命されるようになった。現在では、周産期医療の進歩により、交換輸血の対象が変化し、実施症例は一時よりは減少しているが、今も少なからず交換輸血が実施されている。しかし、交換輸血には、感染や GVHD 等の危険性があることから、新生児においては可能な限り交換輸血を回避したいという医学的ニーズがあり、そのための治療法の一つとして、ガンマグロブリン製剤が使用されるに至っている。従って、本要望の臨床的位置づけは、新生児に使用されるという観点から、非常に高いものであると考える。

なお、海外においては、すでにガイドラインに記載されていることから、臨床的位置づけは確立していると考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

学会要望に示されたごとく、以下の観点から公知申請が妥当であると考えられる。

- －ガンマグロブリン製剤は、国内で承認されていること
- －国内において、本要望に対するガンマグロブリン製剤の使用経験が多数報告されていること
- －英米独国等において、本要望の治療法がガイドラインにより確立されていること
- －複数の比較試験において、本要望の治療法の有効性及び安全性が確認されていること

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

1)