

(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	日本製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-173
	成分名 (一般名)	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン (生物学的製剤基準)
	販売名	献血グロベニン-I 静注用 500mg, 献血グロベニン-I 静注用 2500mg, 献血グロベニン-I 静注用 5000mg
	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。)	新生児の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 を診断後 2 時間以内に投与する。必要に応じ 12 時間後に同量を追加投与する。
	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) 新生児に特有の疾患である。
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) 欧米等 6 か国での承認はなく、数か国のガイドラインに記載があるが、「効能・効果」及び「用法・用量」の記載は同様でない。したがって、薬事承認には本邦においても新生児を対象とした無作為化比較試験等の実施が必要と考えるが、対象症例数が少ないため、そ	

	の実施は困難である。
「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>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（致命的な疾患）</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 (上記に分類した根拠)</p> <p>近年、医療の進歩により発生率は相当低いものとなっているが、高度の高ビリルビン血症より核黄疸に進行した場合、死亡に繋がることもあり、生存しても重度の神経学的後遺症を引き起こすことがある。</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 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 checked="" 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>複数の海外ガイドラインにおいて推奨されている治療方法であり、国内においても多数の症例報告があるが、海外での承認事例はなく薬事承認に必要とされる十分なエビデンスは得られていない。海外ガイドラインにおける推奨は数報の非盲検無作為化比較試験の結果やこれら試験結果のシステマティックレビューに基づくものである。しかし、本療法を推奨する海外ガイドライン間で「用法・用量」等の記載が同様ではなく、標準的治療として位置づけられているとは言い難く、海外ガイドラインが引用するシステマティックレビューも必ずしも本療法の一般化を推奨してはいない。最近、本療法の効果を否定する無作為化二重盲検比較対象試験結果等も報告されており、有効性の評価が変更される余地もある。</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 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		
	[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			

<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、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</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	
	[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 Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation Pediatrics 2004;114;297-316 (要望-2)

	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p> <p>推奨7.1.4 同種免疫性溶血性疾患で、集中的な光線療法にもかかわらず、総血清ビリルビンが上昇している場合や交換輸血レベル(Fig 4)の2~3 mg/dL (34~51 μ mol/L)の範囲内である場合に、静注 γ-グロブリンの投与(2時間以上かけて0.5-1g/kg)が推奨される。 必要であれば、同量を12時間毎に繰り返し投与することができる (エビデンスの質B、有益性が危険性を上回る) RhおよびABO型の溶血性疾患において、静注 γ-グロブリンは交換輸血の必要性を減らすことが示されている。 データが限られているものの、抗 C や抗 E のようなその他の Rh 型の溶血性疾患においても静注 γ-グロブリンが有用と考えて良いであろう。</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>0.5~1g/kg を 2 時間以上かけて投与する。必要であれば、同量を 12 時間毎に繰り返し投与することができる。</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p> <p>Gottstein R, Cooke R. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003;88:F6-F10 [Ref.55] 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. Acta Paediatr Scand. 1991; 80:163-166 [Ref.56] Rubo J, Albrecht K, Lasch P, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. J Pediatr. 1992;121:93-97 [Ref.57] Hammerman C, Kaplan M, Vreman HJ, Stevenson DK. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: factors associated with clinical efficacy. Biol Neonate. 1996;70:69-74 [Ref.58]</p>
	<p>備考</p>
英国	<p>ガイドライン名</p> <p>①Neonatal jaundice National Collaborating Centre for Women's and Children's Health</p>

		<p>Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence May 2010 (要望-3)</p> <p>②Clinical guidelines for immunoglobulin use (second edition) Department of Health Update in July 2011 (企業-1)</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>①推奨-7.4 他の治療 Rh溶血性疾患またはABO溶血性疾患で血清ビリルビンが8.5 μmol/L/時以上上昇し続ける場合に、連続的な複数回の光線療法の補助療法として静注免疫グロブリン (IVIG) (500 mg / kg を4時間以上かけて投与) を使用する。</p> <p>② 2つのシステマティックレビューは、静注免疫グロブリンは、新生児溶血性疾患患児の交換輸血の必要性を有意に減少させることを示した。交換輸血は、合併症や死亡と関連するとされており、静注免疫グロブリンは新生児溶血性疾患で集中的な光線療法にもかかわらず高ビリルビン血症 (適切なガイドラインで定義されている) が悪化する患児のためのオプションである。</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>①0.5g/kg を4時間以上かけて投与 (光線療法の補助療法) ②記載なし</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>① Voto LS, Sexer H, Ferreiro G et al. Neonatal administration of high-dose intravenous immunoglobulin in rhesus hemolytic disease. Journal of Perinatal Medicine 1995; 23:(6)443-51 [Ref.205] Miqdad AM, Abdelbasit OB, Shaheed MM 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. [Ref.206] Rubo J, Albrecht K, Lasch P et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for</p>

		<p>hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. Journal of Pediatrics 1992; 121:(1)93-7. [Ref.207]</p> <p>Dagoglu T, Ovali F, Samanci N et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. Journal of International Medical Research 1995; 23:(4)264-71 [Ref.208]</p> <p>Nasseri F, Mamouri GA, and Babaei H. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn. SaudiMedical Journal 2006; 27:(12)1827-30. [Ref.209]</p> <p>②</p> <p>Ip S, Chung M, Kulig J et al; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinaemia. Pediatrics 2004;114:e130-53. [Ref.53]</p> <p>Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. Cochrane Database of Sys Rev 2002;(3):CD003313. [Ref.54]</p> <p>Gottstein R, Cooke R. Intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88: F6-10. [Ref.55]</p> <p>Anderson D, Ali K, Blanchette V et al. Guidelines on the Use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. Transfus Med Rev 2007;21:S9-59. [Ref.56] 加国ガイドライン②</p>
	備考	
独国	ガイドライン名	AWMF online-S2-Leitlinie Neonatologie: Hyperbilirubinämie des Neugeborenen (要望-4)
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	クームス試験陽性の母体抗体による新生児の溶血では静注免疫グロブリンの投与を試みてもよい。静注免疫グロブリンは脾臓や肝臓の細網内皮系細胞上のFcレセプターを非特異的ブロックし、抗体が結合した赤血球の破壊を抑制する。静注免疫グロブリン投与は、交換輸血の頻度を低下させることができると考えられる (エビデ

		<p>ンスレベルIa)。</p> <p>新生児の抗体媒介性溶血治療のための免疫グロブリン投与における重篤な副作用として、成熟あるいはほぼ成熟出生児における新生児壊死性腸炎例が数例報告されている。</p> <p>研究が不十分なために、静注免疫グロブリンの使用は、症例毎に判断することとなる。</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	記載なし
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD003313. [Ref.57]</p> <p>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. [Ref.58]</p> <p>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. [Ref.59]</p>
	備考	
	<p>仏国</p>	<p>ガイドライン名</p> <p>不明</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>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	
	備考	
	<p>加国</p>	<p>ガイドライン名</p> <p>① Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or</p>

		<p>more weeks' gestation) Paediatr Child Health 2007;12; 1B-12B (要望-5)</p> <p>② Guidelines on the Use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. Transfus Med Rev 2007;21:S9-59. (企業-2)</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>① <u>出生前の検査により重篤な疾患が予測された、または出生後の総血清ビリルビン濃度の上昇に基づき交換輸血に進むリスクが増大した、直接クームス試験陽性の乳児は1g/kgのIVIGの投与を受けるべきである。(推奨グレードA)</u></p> <p>② 新生児溶血性疾患については、同じ3報の非盲検無作為化試験に基づいた2つのシステマティックレビューにおいて結果は同じであったが結論は異なり、1つはIVIGの使用を支持するものであったが、他方は使用を支持するにはエビデンスが不足であるというものであった。このことから、<u>高ビリルビン血症が確定した新生児溶血性疾患を除いてはIVIGの使用は推奨されないが、これに該当する場合は、アメリカ小児科学会のガイドラインにおける推奨を支持することとした。</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>① 1g/kg</p> <p>② 0.5~1g/kgを2時間以上かけて投与する。必要であれば、同量を12時間毎に繰り返し投与することができる。(米国ガイドラインの内容)</p>	
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>① Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD003313. [Ref.86]</p> <p>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. [Ref.87]</p> <p>②</p>	

		<p>Gottstein R, Cooke R. Intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88: F6-10.[Ref.95]</p> <p>Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. Cochrane Database of Sys Rev 2002;(3):CD003313. [Ref.96]</p> <p>Alpay F, Sarici SU, Okutan V, Erdem G, Ozcan O, Gokcay E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. Acta Paediatr 1999:216-219. [Ref.97]</p> <p>Dagoglu T, Ovali F, Samanci N et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. Journal of International Medical Research 1995; 23:(4)264-71[Ref.98]</p> <p>Rubo J, Albrecht K, Lasch P et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. Journal of Pediatrics 1992; 121:(1)93-7. [Ref.99]</p>
	備考	2つのガイドラインが存在し、「効能・効果」「用法・用量」の記載は同一ではない。
豪州	ガイドライン名	不明
	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＞

要望書記載の文献等の添付が殆どなく、その収集に時間を要したため要望書記載の文献並びに海外ガイドラインの引用文献を中心に検討した。

なお、要望書に記載の海外臨床試験報告のうち2報はドイツ語文献（要望-9）及び中国語文献（要望-7）であり、これらについては時間の制約より評価対象より除外した。

さらに PubMed にて「neonatal jaundice IVIG」「neonatal hyperbilirubinemia IVIG」「hemolytic disease newborn IVIG」「hemolytic disease neonates IVIG」につき「English」＋「Clinical Trial」に限定して検索したところ、検索された文献のほとんどは要望書や海外ガイドラインに引用された文献であった。既引用の文献を除き、新しい報告を主に4報を追加した。

＜海外における臨床試験等＞

1) 症例報告（海外ガイドライン引用）

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. Acta Paediatr Scand. 1991; 80:163–166

血液型不適合による高ビリルビン血症を発症した新生児 3 例に大量γグロブリン療法を行った。症例 1 は Rh 型不適合（抗 E 及び抗 c）、症例 2 及び 3 は ABO 型不適合（抗 B）により高ビリルビン血症を発症した。全例で高ビリルビン血症は通常の光線療法に対して不応性であったが、静注免疫グロブリンの 1g/kg 投与に良く応答した。有害事象はみられなかった。これらの知見より光線療法不応の同種免疫性溶血性疾患による高ビリルビン血症の治療において、大量静注免疫グロブリン療法が有用であろうことが示唆された。

（企業-3、米国ガイドライン Ref. 56）

2) 臨床試験（非無作為化比較臨床試験）

Hammerman C, Kaplan M, Vreman HJ, Stevenson DK. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: factors associated with clinical efficacy. Biol Neonate. 1996;70:69–74

ABO 型不適合でクームス試験陽性の正期出生健常乳児を対象にプロスペクティブ試験を行った。光線療法を施行しても血清ビリルビンが生後 24 時間以内に 222 μ mol/l (13 mg/dl)以上を示した場合及び生後 24 時間以降に 274 μ mol/l (16 mg/dl)以上を示した場合に IVIG を投与した。対象患児は、IVIG 投与後に総血清ビリルビン濃度が定常化あるいは低下した IVIG 反応群 (18 例)、IVIG 投与後 24 時間以内に血清ビリルビン濃度が投与前よりも 2 mg/dl 以上上昇した IVIG 不応群 (5 例)、IVIG 投与の規準を満たさなかった非治療群 (13 例) に分類され、不応群の 5 例中 4 例は交換輸血が必要となったが、他の群では交換輸血が必要となる例はなかった(p < 0.001)。

（企業-4、米国ガイドライン Ref. 58）

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

ABO 及び Rh 型溶血性疾患の乳児 61 例を対象に静注免疫グロブリン(500mg/kg)の単回投与療法と繰り返し投与量法の効果を検討した。対象患児を 3 グループに割り付け、グループ I は静注免疫グロブリンの繰り返し投与(1 日 1 回、3 日間)をグループ II には静注免疫グロブリンの単回投与を行い、グループ III には全く投与しなかった。3 グループの全例に光線療法を行った。グループ I で交換輸血を必要とした例はなかった(0/20)が、グループ II で 12%(3/20)、グループ III で 33%(7/20)で交換輸血を実施した。グループ I は他グループより光線療法の期間が短かった。静注免疫グロブリン療法は溶血を抑制し、新生児の同種免疫溶血性黄疸における交換輸血の必要性を減らすと結論した。静注免疫グロブリンの繰り返し投与療法は進行する溶血をブロックする上でより好ましいと考えられた。

*コクランレビューでは本試験は無作為割付方法が明記されていないことから非無作為化試験としている。

(要望-11)

Demirel G, Akar M, Celik IH, Erdeve O, Uras N, Oguz SS, Dilmen U. Single versus multiple dose intravenous immunoglobulin in combination with LED phototherapy in the treatment of ABO hemolytic disease in neonates. Int J Hematol. 2011 Jun;93(6):700-3.

ABO 血液型不適合の正期出生児 39 例に続発した新生児黄疸に対する LED 光線療法に併用した IVIG の単回投与と繰り返し投与及び LED 光線療法単独の効果の比較をレトロスペクティブに行った。グループ I は LED 光線療法に加え IVIG (1 g/kg) 投与を 1 回、グループ II は LED 光線療法に加え IVIG (1 g/kg) 投与を 2 回受けたが、グループ III は LED 光線療法のみを受けた。グループ I で 1 例(6%)、グループ II でも 1 例(10%)が交換輸血を受けたが、グループ III では交換輸血の必要例はなかった。LED 光線療法実施期間はグループ I + II (IVIG グループ) が 4.3 ± 0.7 日、グループ III が 3.9 ± 0.6 日であり ($P = 0.06$)、最低ヘマトクリット値はグループ I + II (IVIG グループ) が 35.0 ± 7.8 、グループ III が 38.9 ± 4.2 でその差は有意であった ($P = 0.034$)。新生児の ABO 型溶血性黄疸の治療において、LED 光線療法と併用した場合、IVIG の単回投与と繰り返し投与は、交換輸血や赤血球輸血の必要性、入院期間に影響を及ぼさなかった。

(企業-5)

3) 臨床試験 (無作為化比較臨床試験)

Rubo J, Albrecht K, Lasch P, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. J Pediatr. 1992;121:93-97

大量静注免疫グロブリン (HDivIG) 療法は、Rh 型溶血性疾患新生児のビリルビン産生を調節し交換輸血の頻度を減らし得るとする仮説の検証のため多施設比較対照試験を実施した。直接抗グロブリン試験 (クームス試験) 陽性で Rh 型不適合が確認された 34 例の患児を光線療法に加えて、診断確定後直ちに大量免疫グロブリン療法 (500mg/kg を 2 時間で投与) を施行する群と施行しない群に無作為に割り付けた。交換輸血は血清ビリルビン濃度が改変ポラセック曲線を 2mg/dL 以上超えた場合に実施した。2 例は試験計画違

反のため除外し、32例の結果を解析した。交換輸血を必要とした児は大量免疫グロブリン療法群では16例中2例(12.5%)、対照群で16例中11例(69%)であった($p < 0.005$)。交換輸血の頻度が低かったにもかかわらず大量免疫グロブリン療法群のビリルビン濃度はより低かった。大量免疫グロブリン療法の副作用はみられなかった。大量免疫グロブリン療法は、作用機序が未だ不明だが、Rh型溶血性疾患患児の血清ビリルビン濃度や交換輸血の必要性を低下させると結論した。

(要望-14、米国ガイドライン Ref.57、英国ガイドライン②Ref.207、コクランレビュー評価対象)

Voto LS, Sexer H, Ferreiro G et al. Neonatal administration of high-dose intravenous immunoglobulin in rhesus hemolytic disease. Journal of Perinatal Medicine 1995; 23:(6)443-51.

本試験はRh型溶血性疾患の新生児溶血の低減における大量静注免疫グロブリン療法の有効性評価を目的とした。対象は同種免疫が生じたRh陰性の女性から生まれた計40例の新生児で、無作為に2群に割り付け、第1群はIVIg 800 mg/kg/日の3日間投与と光線療法を実施、第2群は光線療法のみを実施した。出生前・出生後の重症度、出産方法、平均出生時体重、出生時週齢、未熟児出生率、生後1分時アプガースコア、光線療法の日数、新生児期の胆汁鬱滞の頻度は両群に有意な差はみられなかった。第1群は第2群に比較して有意に入院期間が短く、溶血も軽度で出生1日目のビリルビン値の上昇も著明でなかった。それ故、第1群は第2群に比較して輸血(交換輸血及び/又は単純輸血)を受けることが少なかった(8/11[42%]:12/18[67%] $p < 0.05$)。本試験成績は通常の光線療法と大量静注免疫グロブリン療法の併用が輸血療法の頻度を減らすことを示唆した。新生児における大量静注免疫グロブリン療法に至適な時期及び投与量を設定するための更なる試験が必要である。

*コクランレビューでは、本試験は無作為化割付の方法が不明であることから評価待ちとしている。

(企業-6、英国ガイドライン① Ref. 205)

Dagoglu T, Ovali F, Samanci N et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. Journal of International Medical Research 1995; 23:(4)264-71

新生児のRh型溶血性疾患は、特に抗D免疫グロブリン使用が未普及の国々では依然として問題であり、胎児水腫防止の胎内輸血や出生後の高ビリルビン血症治療の交換輸血を必要とすることがある。これら輸血療法は複数の供血者との接触による感染や交換輸血そのもののリスクを有する。本試験は、これら患児で出生直後の大量免疫グロブリン療法が交換輸血の必要性を低減させるか確認するため実施した。封筒法による無作為割付後に22例の乳児には静注免疫グロブリン(IVIg)を500 mg/kg投与し、対照の19例には投与しなかった。適切な方法がなく盲検化は行わず、ビリルビン値がOskiとNaimanの関連曲線を越えた場合に青色光線療法を、総ビリルビンが1mg/dl/時以上上昇した場合や、生後72時間以内に正産児で20mg/dl以上、体重2000g以上の児で18mg/dl以上となった場合に交換輸血を行った。対照群19例中15例(79%)で延べ20回の交換輸血が必要

とされ患児 1 人あたりの平均輸血回数は 1.05 回であったが、IVIG 投与群 22 例では延べ 4 回の交換輸血が必要とされ患児 1 人あたり平均輸血回数は 0.18 回であった。IVIG 投与群では交換輸血の必要回数が有意に低下し、副作用はなかった。

(要望-13、英国ガイドライン②Ref. 208、コクランレビュー評価対象)

Alpay F, Sarici SU, Okutan V, Erdem G, Ozcan O, Gokcay E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. Acta Paediatr 1999;216-219.

新生児免疫性溶血性黄疸における大量静注免疫グロブリン(HDIVIG)療法の役割を評価するため比較対照試験を実施した。ABO 型及び/あるいは Rh 型不適合で高度の高ビリルビン血症(204 mmol/L 以上)、直接抗グロブリン試験陽性、高網状赤血球(10%以上)が確認された患児を確定診断後直ちに無作為に割り付けし、通常の光線療法のみあるいは光線療法と大量静注免疫グロブリン (1g/kg,4 時間以上かけて投与) 療法の併用療法を行った。治療方法の無作為割付は試験実施医師とは別の医師が行った。交換輸血はこれら治療を実施しても血清ビリルビン値が 290 mmol/L 以上かつ 17 mmol/L/時以上増加した場合に実施した。HDIVIG 群で交換輸血を必要としたのは 58 例中 8 例(14%)であったが、対照群では 58 例中 22 例(38%)であった($p<0.001$)。光線療法の期間及び入院期間は、HDIVIG 群が有意に短かく($p<0.05$)、HDIVIG 療法の副作用はみられなかった。ABO 型あるいは Rh 型溶血性疾患の新生児において HDIVIG 療法は、溶血、血清ビリルビン濃度及び死亡リスクや潜在的な副作用を有する交換輸血の必要性を低下させると結論した。

(要望-12、加国ガイドライン②Ref. 97、コクランレビュー評価対象)

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.

ABO 型溶血性疾患での静注免疫グロブリン(IVIG)療法の報告は極めて少ないが、著者らの観察では ABO 型溶血性疾患で高ビリルビン血症の新生児の約 30%が交換輸血を必要とする。ABO 型溶血性疾患の高度の高ビリルビン血症新生児で、IVIG 投与が交換輸血の必要性を低下させるかの評価を主目標に、プロスペクティブスタディーを行った。2000 年～2002 年に、正常に出生し直接クームス試験陽性の ABO 型溶血性疾患の新生児全例を試験対象とした。高度の高ビリルビン血症とは、光線療法を要する、または $8.5 \mu\text{mol/l/時}$ (0.5 mg/dl / 時)以上の上昇を示し交換輸血を必要とする高ビリルビン血症と定義した。患児は、光線療法に IVIG (500 mg/kg)を投与するグループ 1 (試験治療群) と光線療法のみグループ 2 (対照群) に無作為に割り付けた。両グループともビリルビン値が $340 \mu\text{mol/l}$ (20 mg/dl)以上となった場合は随時交換輸血を実施した。なお、グループ 2 ではビリルビン値が $8.5 \mu\text{mol/l / 時}$ (0.5 mg/dl / 時)以上の増加を示した場合も交換輸血を実施した。2 年間で各グループ 56 例、計 112 例の新生児が対象となった。対照群では 16 例(28.6%)で交換輸血を必要としたが、試験治療群では 4 例(7.1%)が交換輸血を実施した。両群とも後発性の貧血は認められず、また IVIG 投与に関連した有害事象の記録はなかった。直接クームス試験陽性の ABO 型溶血性疾患による高度の高ビリルビン血症の新生児において、IVIG 投与は急性の有害事象を起こすことなく交換輸血の必要性を低減さ

せると結論した。

(企業-7、英国ガイドライン① Ref. 206、加国ガイドライン① Ref.87)

Nasseri F, Mamouri GA, and Babaei H. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn. Saudi Medical Journal 2006; 27:(12)1827-30.

Rh 型および ABO 型不適合による同種免疫溶血性黄疸の新生児において、静注免疫グロブリン (IVIG) 療法が、交換輸血の必要性を減らす効果的治療法かどうかを評価することを目的とした。2003 年 10 月から 2004 年 10 月の間に、実施医療機関の NICU に入院した Rh 型および ABO 型同種免疫で直接クームス試験陽性の新生児全例を対象とした。高度の高ビリルビン血症とは 0.5mg/dl/時以上上昇した場合と定義した。対象患児は光線療法とともに IVIG 投与 (0.5g/kg を 4 時間以上かけて投与) を 12 時間毎に 3 回受ける群 (試験群) と光線療法のみを受ける群 (対照群) に無作為に割り付けた。交換輸血は、両群共に、血清ビリルビンが 20mg/dl 以上となった場合、あるいは 1mg/dl/時 以上の上昇を示した場合に実施した。合計 34 例 (各群 17 例) の患児が適格例として試験に組み入れられた。交換輸血の回数、光線療法や入院の期間は、試験群で対照群に比し有意に短かった。ABO 型および Rh 型溶血性疾患の転帰の結果を別々に解析したところ、IVIG の有効性は、Rh 型同種免疫 (IVIG 6 例 : 対照 7 例) において ABO 型同種免疫 (IVIG 11 例 : 対照 10 例) よりも有意に高かった。後発性の貧血は IVIG 治療群でより一般的であった (11.8% 対 0% p=0.48)。IVIG 投与中の有害事象は見られなかった。Rh 型溶血性疾患による高度の高ビリルビン血症の新生児への IVIG の投与は交換輸血の必要性を低減させた。しかし、ABO 型溶血性疾患では IVIG 投与と両面青色光線療法との間に有意な差はなかった。

(要望-6、英国ガイドライン① Ref. 209)

Girish G, Chawla D, Agarwal R, Paul VK, Deorari AK. Efficacy of two dose regimes of intravenous immunoglobulin in Rh hemolytic disease of newborn--a randomized controlled trial. Indian Pediatr. 2008 Aug;45(8):653-9.

在胎 32 週以上で出生した Rh 型同種免疫の新生児における、IVIg の 2 投与方法 (0.5 g/kg あるいは 1g/kg を生後直ちに投与) の光線療法期間の短縮効果を比較するため無作為化対照比較試験を行った。Rh 陰性の母親から在胎 32 週以上で生まれた Rh 陽性の新生児で、直接クームス検査陽性であり重度な奇形を有しないものを対象に、IVIg を 2 時間以上かけて 0.5 g/kg (低用量群, n=19) あるいは 1.0 g/kg (高用量群, n=19) 投与し光線療法の期間を比較した。光線療法の実施期間の平均は、低用量群で 77.3±57.2 時間、高用量群で 55.4±49 時間であり (平均差=21.9; 95%信頼区間-13.1- 56.9)、交換輸血の必要性 (両群とも 21%) や濃厚赤血球輸血の必要性 (両群ともに延べ 12 回) についても差はなかった。入院期間も、低容量群で 8.4±6.9 日、高用量群で 13.6±14.8 日と同様であった (平均差=-5.1; 95%信頼区間-12.8-2.5)。IVIg 投与の副作用はみられなかった。在胎 32 週以上で出生した Rh 型同種免疫の新生児では、IVIg の 0.5g/kg 投与と 1g/kg 投与が、光線療法の実施期間、入院期間及び交換輸血の必要性に及ぼす効果は同様であると結論した。

(企業-8)

Elalfy MS, Elbarbary NS, Abaza HW. 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 Apr;170(4):461-7.

光線療法は中等症の新生児溶血性疾患における標準的治療であるが、症状が進行した症例では交換輸血が次の治療となる。IVIg は交換輸血の必要性を低減すると考えられてきた。重症の Rh 型新生児溶血性疾患において、IVIg の早期 2 回投与が、交換輸血を避ける効果があるかを評価した。本試験の対象は、Rh 型不適合で出生前治療の影響を受けておらず早期交換輸血の対象でない正期出生児 90 例であり、通常の治療方法(光線療法)を受けるグループ I、光線療法の適応となった場合に生後 12 時間目に IVIg 0.5g/kg の投与を 1 回受けるグループ II a、同様に IVIg 1g/kg の投与を 1 回受けるグループ II b の 3 グループのいずれかに無作為に割り付けられた。結果の解析では、グループ I では 11 例 (11/45, 22%) が、グループ II a では 2 例 (2/23, 5%) が交換輸血を必要としたが、グループ II b では交換輸血を必要とした例はなかった (0/22 p = 0.03)。生後 96 時間目までのビリルビン値の平均は、IVIg 投与群 (グループ II a + II b) が通常治療群 (グループ I) に比較して有意に低かった (p < 0.0001)。IVIg 投与群は通常治療群に比較して光線療法の時間 (52.8 ± 12.39 時間 : 84 ± 12.12 時間)、入院日数 (3.25 ± 0.71 日 : 4.72 ± 0.78 日) ともに有意に短かった (p < 0.0001)。生後 12 時間目の IVIg 療法は、重症の Rh 型新生児溶血性疾患の治療に有効であり、低用量 (0.5g/kg) の IVIg 療法は光線療法の期間及び入院期間の短縮においては高用量 (1g/kg) の IVIg 投与と同様に有効であったが、交換輸血の回避においては高用量の IVIg 投与ほど有効ではなかった。

(企業-9)

Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME, Lindenburg IT, te Pas AB, Kramer CM, Oepkes D, Brand A, Lopriore E. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial. Pediatrics. 2011 Apr;127(4):680-6.

根拠データが限定されているものの複数の国際的ガイドラインで Rh 型溶血性疾患の新生児への静注免疫グロブリン (IVIg) の使用が推奨されている。そこで Rh 型溶血性疾患の新生児において IVIg の予防投与が交換輸血の必要性を低減させるかどうかを無作為化二重盲検プラセボ対照試験により検討した。胎内輸血の有無につき層別化した後に、出生後に IVIg (0.75 g/kg) の投与を受ける群とプラセボ (5% glucose) の投与を受ける群に無作為に割り付けた。IVIg あるいはプラセボの投与は出生後 4 時間以内に開始した。主要評価指標は交換輸血の施行率であり、副次的評価指標は光線療法の施行期間、ビリルビン最高値、赤血球補充輸血の必要性であった。80 例の新生児が試験に参加し、そのうち 53 例 (66%) は胎内輸血を受けていた。IVIg 投与群とプラセボ投与群との間で、交換輸血施行率 (7/41 [17%] 対 6/39 [15%]; P = .99)、1 人あたり交換輸血回数 (中央値 [範囲]: 0 [0-2] 対 0 [0-2]; P = .90)、光線療法施行期間 (4.7 ± 1.8 日 対 5.1 ± 2.1 日; P = .34)、ビリルビン最高値 (14.8 ± 4.7 mg/dL 対 14.1 ± 4.9 mg/dL; P = .52)、赤血球補充輸血を要した患児の率 (34/41 [83%] 対 34/39 [87%]; P = .76) の何れにおいても差はなかった。IVIg の予防投与は交換輸血の必要性や新生児におけるその他の有害事象の発生率を低下させず、これら結果は Rh 型溶血性疾患の新生児における IVIg の使用を支持するものではなかった。

(企業-10)

4) 既存療法 (交換輸血) に関する総説

Ip S, Chung M, Kulig J et al; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinaemia. Pediatrics 2004;114:e130-53.

本報告は新生児高ビリルビン血症に関する公表されたエビデンス報告に基づくものであり、交換輸血(BET)の危険性についても付け加えた。30年以上にわたる多数の症例報告の要約として、核黄疸は稀な疾患ではあるが、その死亡率は少なくとも10%、長期合併症の発生率は70%である。核黄疸のほとんどはビリルビン値が20 mg/dL以上の乳児で発症する。ビリルビンのピーク値と行動及び神経発達に関する予後との関係は結論が一定しないが、総血清ビリルビン値のみを長期予後の予測に使用することは不適切で結論の相違の原因となる。新生児高ビリルビン血症の治療方法の有効性に関するエビデンスは限られている。適格な試験報告である4報によれば、全体として光線療法は健常乳児の黄疸において血清ビリルビン値の20 mg/dL以上への上昇を絶対的な危険低減率として10-17%低下させることが示されている。新生児高ビリルビン血症に対する光線療法が神経発達上の長期にわたる有害事象を伴うことを示唆するエビデンスはない。ビリルビンの経皮的測定は総血清ビリルビンと直線的な相関を有しており、臨床的に重症な黄疸のスクリーニングや血清ビリルビン値測定の必要性を低減するものとして有用であろう。主に1970以前の出生児についての15報からの交換輸血の危険性評価では、正期出生し重篤な溶血性疾患を伴わない乳児での交換輸血後6時間以内の死亡率は3/1000-4/1000と結論する。交換輸血に関係した合併症の定義及びその発生率、交換輸血前の臨床状態は様々であるが、多くの場合合併症は軽度であった(例えば、交換輸血後貧血)。交換輸血の合併症についての最新研究結果によれば、交換輸血後に生存した25例の患児での永続性後遺症の全般的危険率は5-10%であった。

(企業-11、英国ガイドライン②Ref. 53)

5) 副作用(壊死性腸炎)に関する報告

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.

新生児同種免疫血小板減少症で大量静注免疫グロブリン療法を受けた38週で出生の新生男児が生後3日目に壊死性腸炎を発症した。本症例では、母体及び新生児に起因する本疾患を発症するような既知の危険因子は全て除外された。大量静注免疫グロブリン療法と血栓性兆候との関連が新生児における壊死性腸炎の未知の病因かもしれない。

(企業-12、独国ガイドライン②Ref. 58)

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.

新生児高ビリルビン血症に対する静注免疫グロブリン投与を受けた直後に壊死性腸炎を発症した3症例を報告する。これら症例は健常な母乳栄養の新生児であったが、同種免疫による高ビリルビン血症を発症し光線療法に抵抗性であったためIVIG療法を受けた。3例はIVIG投与終了直後に壊死性腸炎に合致する臨床的及びX線の兆候を発現し、抗生物

質療法及び長期の経管栄養が必要となり 1 例では外科的処置も必要となった。菌血症や凝固亢進等の他疾患は除外診断された。切除腸管の顕微鏡観察では腸管膜の多数の微小血管で循環を妨げる播種性血栓が認められた。新生児期の IVIG の投与は常に厳密な医学的管理下において注意深く行うべきである。

(企業-13、独国ガイドライン②Ref. 59)

Figueras-Aloy J, Rodríguez-Miguélez JM, Iriondo-Sanz M, Salvia-Roiges MD, Botet-Mussons F, Carbonell-Estrany X. Intravenous immunoglobulin and necrotizing enterocolitis in newborns with hemolytic disease. *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1):139-44.

晩早期及び正期出生で Rh 型及び ABO 型不適合に起因した重症の同種免疫溶血性黄疸の新生児に対する大量静注免疫グロブリン投与が、壊死性腸炎の危険因子か否かを評価することを目的に 16 年のレトロスペクティブ観察研究を行った。在胎 34 週以上で出生し、Rh 型不適合 (91 例) 及び ABO 型不適合 (401 例) による重症の溶血性黄疸で光線療法を受けた 492 例を対象とした。IVIG (500 mg/kg を 2~4 時間で投与) は、総血清ビリルビン値 +2 点が交換輸血実施のカットオフ値の 85% に達した場合に投与した。計 167 例 (34%) の乳児が IVIG 投与を受けた。壊死性腸炎は 11 例 (2.2%) で診断され、10 例 (6%) が IVIG 治療例、1 例 (0.3%) が IVIG 非治療例であった。5 例は緊急手術を必要とし、内 1 例は広範な腸管壊死により死亡した。他の 2 例は、2 年後に短腸症候群により死亡した。多変量解析では、帝王切開(オッズ比 [OR]: 3.76 [95% 信頼区間 (CI): 1.10-12.90]、生後 5 分のアプガー指数(OR: 0.50 [95% CI: 0.40-0.64]、IVIG 投与(OR: 31.66 [95% CI: 3.25-308.57]) は壊死性腸炎に有意に関連した独立因子であった。結論として、晩早期及び正期出生児における重症の同種免疫溶血性黄疸に対する大量 IVIG 療法は壊死性腸炎の発生と関連していた。

(企業-14)

<日本における臨床試験等>

時間の制約より新たな検索調査は実施せず、要望書記載の文献 (未添付) を入手し検討した。

症例報告 (学会発表抄録を含む) がほとんど、臨床試験を実施した報告はなかった。症例報告 (使用経験) として多数報告があるものの併用療法や有効性の評価基準等は不明であり、用法・用量についてもまちまち (記載のないものもある) である。

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

海外ガイドラインに引用されているシステマティックレビュー (メタ・アナリシス) は 2 報であり、うち 1 報 (Alcock ら コクランレビュー) は 2002 年版と 2009 年版があり、海外ガイドラインは 2002 年版を引用しているが、改訂履歴より内容の変更はない。

これら 2 報は、臨床試験成績 3 報及び 4 報 (3 報は共通) を解析対象とし、解析結果も同様だが、結論は本療法を推奨するもの (Gottstein ら) と推奨しないもの

(Alcock ら)に分かれる。本療法を推奨しないとする報告は、各国の複数のガイドラインにおいて、本療法のエビデンスレベルが高いとの根拠に引用されている。他方、本療法を推奨する報告においても、至適用量や至適投与回数は不明であり、更なる検討が必要としている。また、Gottstein らは、解析結果における NNT が 2.7 と極めて低い理由は、検討対象とした試験成績 3 報(ドイツ、トルコで実施)における対照群での交換輸血施行率が高いことにあると指摘し、この率は英国で予想される率よりも高いが、その原因は種々考えられるが不明としている。

1) システマティックレビュー

Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonate (Review). The Cochrane Library 2009, Issue 1

交換輸血と光線療法は黄疸の治療や神経学的合併症の予防に従来から用いられてきたが、交換輸血は危険性が不可避で、静注免疫グロブリン(IVIG)療法は同種免疫溶血性黄疸での交換輸血の必要性を低減する代替治療と考えられてきた。そこで、同種免疫溶血性黄疸の新生児での IVIG 療法が交換輸血の必要性の低減に有効かを評価した。研究報告の検索はコクラン新生児レビューグループの方法を用い、MEDLINE 1966-2002、EMBASE Drugs and Pharmacology 1990-2002、Cochrane Controlled Trials Register、The Cochrane Library 第 1 版 2002、専門家による情報提供、総説、相互参照、並びに The Society for Pediatric Research 1990-2001 及び The European Society for Paediatric Research 1990-2001 の年次総会の予稿集や概要の手作業での検索を行った。研究報告の選択規準は、同種免疫溶血性疾患での IVIG 療法についての全ての無作為化及び準無作為化対照比較試験とした。データの収集と解析はコクラン共同研究及びその新生児レビューグループの標準的方法を用いた。これら報告の内容と質には 2 人の評価者が独立に評価し、2 人目の評価者は試験報告の著者、試験実施機関、発表雑誌を知らされなかった。試験データも 2 人の評価者が独立に抽出し、あらゆる意見の相違は論議され合意に至った。追加及び欠質情報については各試験の研究者に照会した。解析により、カテゴリカルアウトカムとして相対リスク(RR)、リスク差(RD)、number needed to treat (NNT)を、連続変数として加重平均差(WMD)を求めた。文献検索で 7 報の研究報告が見いだされ、この内 3 報 (Rubo 1992, Dagoglu 1995, Alpay 1999) が採用基準を満たした。3 報には総計 189 例の新生児が含まれ、これらには成熟児及び未熟児、Rh 型及び ABO 型不適合が含まれた。IVIG 群では交換輸血の実施が有意に少なく(RR 0.28, 95% CI 0.17-0.47; RD -0.37, 95% CI -0.49-0.26; NNT 2.7)、新生児 1 人あたりの交換輸血回数の平均も免 IVIG 群が有意に少なかった(WMD -0.52, 95% CI -0.70-0.35)。長期予後について検討した報告はなかった。以上、本評価の結果は IVIG 群では交換輸血の必要性を有意に低減することを示した。しかし、この結果の適用性は限定的であって、試験数及び試験の対象新生児数は少なく、検討対象とした 3 報の質はいずれも高いものでない。特に 2 試験(Rubo 1992, Dagoglu 1995) のプロトコールは早期の交換輸血実施を義務付けており、結果を一般化できない。同種免疫溶血性黄疸の治療における IVIG の日常的使用を推奨するにはよくデザインされた試験を更に実施する必要がある。

(要望-18、英国ガイドライン②Ref. 54、独国ガイドライン Ref. 57、加国ガイドライン①Ref. 86、加国ガイドライン②Ref. 96)

Gottstein R, Cooke R. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003;88:F6–F10

Rh 型及び/あるいは ABO 型不適合による溶血性疾患が証明された新生児において大量静注免疫グロブリン(HDIVIG)療法が交換輸血の必要性を低下させる効果の評価及び光線治療と入院期間を短縮させる効果の評価を目的に、光線療法と HDIVIG 療法の併用療法及び光線療法単独療法を比較した無作為化あるいは準無作為化対照比較試験のシステマティックレビューを行った。検索により見出し、検討対象とした 4 報 (Rubo 1992, Dagoglu 1995, Alpay 1999, Voto 1995*) のデータを抽出し解析した結果では HDIVIG 群で交換輸血を必要とした乳児は有意に少なかった(相対リスク (RR) 0.28 (95% 信頼区間 (CI) 0.17 ~ 0.47); number needed to treat 2.7 (95% CI 2.0 ~ 3.8))。以上の結果より HDIVIG 療法は有効な治療法であると結論した。更なる試験の実施まで HDIVIG 療法の普及を遅らせることは非倫理的と考えた。しかし、至適用量や至適投与回数は未だ不明であり、更なる研究が必要である。

*Voto 1995 の報告は血漿交換に関する具体的データがなく、光線療法施行期間、入院期間のみ解析に使用。他の 3 報は Alcock の報告と同一。

(企業-15、米国ガイドライン Ref. 55、英国ガイドライン②Ref. 55)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

時間の制約より、要望書記載の教科書等 (要望書未添付) についてのみ入手確認した。

<海外における教科書等>

1) Nelson Textbook of Pediatrics 19th Edition

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。(p611~612)

(要望-19)

<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

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。(p805)

*試みの治療であり標準的治療とは未だ位置付けられてはいない。

(要望-20)

2) NICUマニュアル 第4版

(4) ガンマグロブリン療法

ガンマグロブリン療法は血液型不適合による新生児溶血性疾患に対して、交換輸血を回避させうる治療法として期待されている。作用機序として、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、抗体感作赤血球が網内系に取り込まれるのを防ぐと考えられている。ただし、本療法は薬剤の適応外使用となる。

a. 実施基準

Rh ないし ABO 不適合による新生児溶血性疾患において、血清総ビリルビン値ないしアンバウンドビリルビン値が交換輸血の適応レベルを超えると、集中光線療法とともに高容量のガンマグロブリン投与を行う。

b. 実施方法

ガンマグロブリンは 0.5～1.0g/kg を 2 時間以上かけて点滴静注する。必要なら、同量を 12 時間後に反復投与する。

c. 注意事項

- (a) 急性ビリルビン脳症の臨床症状や聴性脳幹反応の異常を認めるときは、迅速に交換輸血の適応とする。
- (b) 潜在的な溶血の進行により貧血をきたすことがあり注意してフォローする。(p336～337)

(要望-21)

3) 今日の小児治療指針 第14版

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(p132)

*未だ標準的治療とは位置づけられてはいない。

(要望-22)

(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>

上記、2項に記載の通りであり、本要望検討の対象である6か国中4か国の6ガイドラインに IVIG 療法の記載があり、うち3か国の5ガイドラインにおいて推奨されている。しかし、用法・用量等の記載はガイドライン間に相違があり、特定の用法・用量で広く一般に使用されているとは言い難い。

なお、要望書引用の Bratlid らの文献(要望-23)はノルウェイのガイドラインであり、要望書の本欄に記載の各国名は新生児高ビリルビン血症の治療ガイドラインが作成されている国を同文献の記載を引用して示したもので、必ずしも IVIG 療法が推奨されている国ではない。但し、Bratlid らもノルウェイで実施されたレトロスペクティブスタディーの報告に基づき、治療法の1つとして

IVIIG 療法を推奨している。

<日本におけるガイドライン等>

日本におけるガイドライン等は確認できなかった。

(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) 上記 (1) 以外には特になし。

(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) 本疾患の原因となる血液型不適合については Rh 型 (D、E、c)、ABO 型が報告されている。海外の臨床試験報告は、Rh 型 (D) 不適合に関する試験、ABO 型不適合に関する試験、両方の不適合例を合わせた試験などまちまちであり、不適合の血液型を問わず全般的に本療法の効果を評価することは困難と考える。本要望は不適合の血液型を問わずに適応するものであるが、血液型をも考慮する必要があると考えられる。
- 2) なお、Rh 型 (D) については本邦を含む先進各国で抗 D 免疫グロブリンの投与が普及しその発生頻度は著しく低下している。また、本邦では前回の未承認薬・適応外薬検討において抗 D 免疫グロブリンの用法・用量の拡大の要望が認められ公知申請により承認されている。
- 3) 海外の臨床試験報告には、投与目的が治療の試験や予防の試験が混在しており、また試験結果についても交換輸血施行率の低減、光線療法実施期間や入院期間の短縮等につき、ある効果はみられたが別の効果はみられなかったとする報告が混在しており、これらを根拠として効能・効果を設定することは困難と考える。

<要望用法・用量について>

- 1) 海外のガイドラインにおいて推奨用量の記載は同様でなく、海外の臨床試験においても相反する結果が報告されるなど一定の至適用量を支持するような結果は得られていない。
- 2) 海外のシステマティックレビュー² 報において、1 報は用法・用量の検討を含め本療法の一般的適応には更なる検討が必要としており、また他の 1 報も本療法の一般的適応は推奨するが用法・用量については更なる検討が必要としている。
- 3) 以上のことから、既存の海外臨床試験報告、システマティックレビュー、海外ガイドラインは、本邦において用法・用量を決定する根拠とはなり難い。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 本疾患の治療の第一選択は光線療法であり、光線療法が不応の際には交換輸血を行うこととされている。IVIIG 療法は交換輸血の代替療法として

光線療法に併用するものと位置付けられている。IVIG 療法は交換輸血に比較して侵襲が少なく、より安全な治療方法であると考えられる。しかし、最近の光線療法の進歩（LED など）により、光線療法の効果が高まり、IVIG 療法の併用効果が認められなかったとする報告や、プラセボ対照二重盲検比較試験において IVIG 療法の効果はみとめられなかったとする報告もあり、IVIG 療法の有効性については更なる検討が必要である。また、世界的に権威があると評価されているコクランレビューにおいても、本疾患に対する IVIG 療法の一般的適応については未だ推奨されていない。

- 2) なお、海外及び本邦における臨床試験や症例報告のほとんどにおいて、本疾患に対する IVIG 療法の副作用は報告されていない。しかし、海外では本疾患に対する IVIG 療法に続発した壊死性腸炎の報告もある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 国内外ともに本療法の適応対象（効能・効果）及び用法・用量を規定するような一定のエビデンスが得られているとは言い難い。したがって、例えば要望書引用 18 に記載のような臨床試験の実施が必要と考えられる。しかし、本適応の対象者は少数でありかつ新生児であることから倫理的にもその実施は困難と考える。

5. 備考

<その他>

- 1)

6. 参考文献一覧

1. 要望書引用（要望書への引用と文献一覧に相違があったため通して符番しなおした）
- 1) Lee Y-K, Yonetani M, Itoh S. A preliminary report national survey on exchange transfusion for neonatal jaundice. 15th Congress of the FAOPS 2008, May 20th-24th , 2008 Nagoya Japan
 - 2) Management of Hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316
 - 3) Neonatal jaundice. National Collaborating Center for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence May 2010
 - 4) AWMF online-S2-Leitlinie Neonatologie: Hyperbilirubinämie des Neugeborenen
 - 5) Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or

- more week's gestation) – Summary. Paediatric Child Health 2007; 12: 401-407
- 6) Nasseri F, et al. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic disease of newborn. Saudi Med J 2006 ; 27(2) : 1827-30
 - 7) Haung WM, et al. Clinical study of early intervention for ABO hemolytic disease of the newborn. Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao 2006 ; 26 (9) :1350-1 Chinese (要約及び図表を除き中国語)
 - 8) 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 (免疫グロブリン療法とは無関係)
 - 9) Rubo J, Wahn V. High-dose immunoglobulin therapy of hyperbilirubinemia in rhesus incompatibility. Infusionther Transfusionsmed 1993 ;20 Suppl 1 : 104-8 (ドイツ語、引用先文献の記載より内容は 14 と同内容)
 - 10) Mantalenaki-Asfi K, et al. Influence of exchange transfusion on the development of serum immunoglobulin's. J Pediatr 1975 ; 87(3) : 396-9 (免疫グロブリン療法とは無関係)
 - 11) Tanyer G, et al. Multiple dose IVIG treatment in neonatal immune hemolytic jaundice. Journal of Tropical Pediatrics 2001 ; 47 (1) : 50-3
 - 12) Alpay F et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. Acta Pediatr 1999 ; 88 : 216-9
 - 13) Dagoglu T et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. J Int Med Res 1995 ; 23 : 264-71
 - 14) Rubo J et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for hyperbilirubinaemia caused by Rh hemolytic disease. J Pediatr 1992 ; 121 : 93-7
 - 15) 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 2008 ; 21 : 50-6
 - 16) 菅沼 広樹 他. 日本小児血液学会雑誌 2010 ; 24 : 106-10
 - 17) 片山 義規 他. 日本未熟児新生児学会雑誌 2008 ; 20 : 56-62
 - 18) Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonate (Review). The Cochrane Library 2009, Issue 1 (海外ガイドラインでは 2002 版を引用しているが編纂履歴等より内容に変更はないと考える)
 - 19) Nelson Textbook of Pediatrics 19th Edition
 - 20) 小児科学・新生児学テキスト 全面改訂第 5 版
 - 21) NICUマニュアル 第 4 版

- 22) 今日の小児治療指針 第14版
- 23) Bratlid D et al. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. *Acta Paediatrica* 2011; 100: 499-505
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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* 1991; 1: 3-12
- 27) 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
- 28) 宮崎 澄男 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
- 29) 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* 1993; 3: 123-4
- 30) 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
- 31) 近藤 陽一 他. γ -グロブリン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
- 32) 斐 文士 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黄疸の1例. *周産期医学* 1994; 24: 447-9
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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 : 59-60

- 41) 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も含めて. 高山赤十字病院紀要 1997 ; 21 : 57-61
- 42) 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 日本新生児学会誌 1997 ; 33 : 712
- 43) 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
- 44) 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 1 例. 大阪小児科学会誌 1999 ; 16 : 7
- 45) 平山 文 他. γ - グロブリン大量療法を行なった 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
- 46) 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
- 47) 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
- 48) 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
- 49) 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
- 50) 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
- 51) 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. 住友病院医学誌 2003 ; 30 : 27-31
- 52) 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
- 53) 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
- 54) 小濱 守安 他. 中部病院 NICU における新生児溶血性黄疸例の検討. 日本小児科学会雑誌 2004 ; 108 : 896
- 55) 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
- 56) 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

- 57) 久保井 徹 他. 香川における新しい治療の流れ：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. 香川県医師会雑誌 2008 ; 61(特別) : 51
- 58) 山下 朋子 他. 交換輸血と γ グロブリン投与を行なった ABO 不適合 HDN の 1 症例. 日本輸血細胞治療学会誌 2009 ; 55 : 88
- 59) 菊地 貴洋 他. 免疫グロブリン大量療法 (IVIG) を行なった Rh 不適合 (非D因子) の 3 例. 日本小児科学会雑誌 2009 ; 113 : 753
- 60) 秋元菜穂子 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
- 61) 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
- 62) 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
- 63) 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
- 64) 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

2. 企業見解引用 (要望書引用分を除く)

- 1) Clinical guidelines for immunoglobulin use (second edition) Department of Health Update in July 2011
- 2) Anderson D, Ali K, Blanchette V et al. Guidelines on the Use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21:S9-59.
- 3) 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. *Acta Paediatr Scand.* 1991; 80:163-166
- 4) Hammerman C, Kaplan M, Vreman HJ, Stevenson DK. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: factors associated with clinical efficacy. *Biol Neonate.* 1996;70:69-74
- 5) Demirel G, Akar M, Celik IH, Erdeve O, Uras N, Oguz SS, Dilmen U. Single versus multiple dose intravenous immunoglobulin in combination with LED phototherapy in the treatment of ABO hemolytic disease in neonates. *Int J Hematol.* 2011 Jun;93(6):700-3.
- 6) Voto LS, Sexer H, Ferreiro G et al. Neonatal administration of high-dose intravenous immunoglobulin in rhesus hemolytic disease. *Journal of Perinatal Medicine* 1995; 23:(6)443-51.
- 7) 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) Girish G, Chawla D, Agarwal R, Paul VK, Deorari AK. Efficacy of two dose regimes of intravenous immunoglobulin in Rh hemolytic disease of newborn-a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2008 Aug;45(8):653-9.
 - 9) Elalfy MS, Elbarbary NS, Abaza HW. 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 Apr;170(4):461-7.
 - 10) Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME, Lindenburg IT, te Pas AB, Kramer CM, Oepkes D, Brand A, Lopriore E. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2011 Apr;127(4):680-6.
 - 11) Ip S, Chung M, Kulig J et al; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinaemia. *Pediatrics* 2004;114:e130–53.
 - 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) Figueras-Aloy J, Rodríguez-Miguélez JM, Iriando-Sanz M, Salvia-Roiges MD, Botet-Mussons F, Carbonell-Estrany X. Intravenous immunoglobulin and necrotizing enterocolitis in newborns with hemolytic disease. *Pediatrics.* 2010 Jan;125(1):139-44.
 - 15) Gottstein R, Cooke R. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F6–F10