

***CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE
OF MEDICINAL PRODUCT TO BE IMPLEMENTED BY THE MEMBER STATES***

The Member States should ensure that all conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product described below i.e. the details of a prescription checklist are implemented:

- Mycamine is contra-indicated if the patient has a history of hypersensitivity to micafungin or excipients.
- Mycamine should not be used during pregnancy unless clearly necessary.
- Caution must be demonstrated if the patient:
 - has severe liver function impairment
 - has chronic liver diseases known to represent preneoplastic conditions (e.g. advanced liver fibrosis, cirrhosis, viral hepatitis, neonatal liver disease or congenital enzyme defects)
 - is receiving a concomitant therapy including hepatotoxic and/or genotoxic properties
 - has history of haemolysis, haemolytic anaemia or renal impairment.
- Patients receiving sirolimus, nifedipine or itraconazole in combination with Mycamine should be monitored for sirolimus, nifedipine or itraconazole toxicity and the sirolimus, nifedipine or itraconazole dosage should be reduced if necessary.
- Patients should be carefully monitored for liver damage and for worsening of renal function.
- To minimise the risk of adaptive regeneration and potentially subsequent liver tumour formation, early discontinuation in the presence of significant and persistent elevation of ALT/AST is recommended.

資料 5

患者基本情報

		男	女	Total	
報告症例数		10	2	12	
年齢					
	早産児	-	-	-	-
	正期産新生児(0日~27日)	-	-	-	-
	乳幼児(28日~23ヶ月)	9 (90.0%)	2 (100.0%)	11	(91.7%)
	児童(2歳~11歳)	-	-	-	-
	青少年(12歳~15歳)	1 (10.0%)	-	1	(8.3%)
	不明	-	-	-	-
	中央値	2.5ヶ月		3歳 0.3ヶ月	
	range	1ヶ月-13歳3ヵ月		1月-13歳3ヵ月	
体重(kg)					
	中央値	4,744g	2,077g	4,201g	
	range	1786g- 76.2kg	1,886g- 2.3kg	1786g- 76.2kg	
身長(cm)					
	中央値	53.9cm	47.5cm	50.1cm	
	range	48.0cm- 82.5cm	45.0cm- 50.0cm	45.0cm- 82.5cm	
		男	女	Total	
報告症例数(未熟児新生児)		7	2	9	
在胎週数					
	中央値	37.0週	37.0週	37.0週	
	range	29週- 40週	34週- 40週	29週- 40週	
出生時体重					
	中央値	1,668g	2,498g	2,326g	
	range	523g- 3,350g	1,804g- 2,755g	523g- 3,350g	
日齢(リネゾリド投与開始時)					
	中央値	生後27.0日	生後38.0日	生後29.5日	
	range	16.0日 49.0日	22.0日 88.0日	16.0日 88.0日	

資料6. 調査対象の疾患

報告症例数 (n=12)

使用理由となった疾患(診断名)	N	%	重症度							
			軽度		中等度		重度		不明	
敗血症	3	(25.0%)	1	(33.3%)	1	(33.3%)	1	(33.3%)	-	-
深在性皮膚感染症	1	(8.3%)	-	-	1	(100.0%)	-	(100.0%)	-	-
慢性膿皮症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	1	(8.3%)	-	-	1	(100.0%)	-	(100.0%)	-	-
肺炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
細菌性髄膜炎	4	(33.3%)	-	-	-	-	4	(100.0%)	-	-
髄膜炎	2	(16.7%)	1	(50.0%)	-	-	1	(50.0%)	-	-
感染性心内膜炎	1	(8.3%)	-	-	1	(100.0%)	-	-	-	-
VPシャント感染	1	(8.3%)	1	(100.0%)	-	-	-	-	-	-
化膿性肘関節炎	1	(8.3%)	-	-	1	(100.0%)	-	-	-	-
膿胸	1	(8.3%)	-	-	-	-	1	(100.0%)	-	-
無回答	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

資料 7

原因菌など

報告症例数 (n=12)

		N	(%)	N	(%)
リネゾリドの使用理由					
	MRSA感染症	6	(50.0%)		
	VRE感染症	-	-		
	不明	-	-		
	他剤無効 Total	9	(75.0%)		
	バンコマイシン / VCN			7	(77.8%)
	テイコプラニン / TEIC			1	(11.1%)
	ハベカシン アルベルカシン / ABt			2	(22.2%)
	不明			1	(11.1%)
その他	表皮ブドウ球菌	1	(8.3%)		
	VPシャント感染	1	(8.3%)		
	長期のルート確保が	1	(8.3%)		
	無回答	-	-		
原因菌					
	MRSA	5	(41.7%)		
	VRE	-	-		
	不明	1	(8.3%)		
	MRSE	1	(8.3%)		
	MRCNS	1	(8.3%)		
	S.epidermidis / S.ca	4	(33.3%)		
	無回答	-	-		
入院・外来の区分					
	入院	12	(100.0%)		
	外来	-	-		
	無回答	-	-		

資料8. リネゾリドの投与状況

投与経路	投与数 (n=20)		体重当たりの投与量		一日投与回数(例数)			投与日数	
	N	%	中央値	範囲	1回	2回	3回	中央値	範囲
経口	3	(15.0%)	10.0mg/kg	(8.0mg/kg- 10.0mg/kg)	-	1	2	13.0日	(13.0日- 44.0日)
静注	17	(85.0%)	10.0mg/kg	(8.0mg/kg- 10.0mg/kg)	5	6	6	9.0日	(1.0日- 55.0日)

資料 9

有効性に関する評価

報告症例数 (n=12)		
	N	(%)
リネゾリド投与終了時点の		
治癒	4	(33.3%)
軽快	8	(66.7%)
不変	-	-
悪化	-	-
死亡	-	-
無回答	-	-
<hr/>		
リネゾリドの臨床効果		
有効	12	(100.0%)
無効	-	-
判定不能	-	-
無回答	-	-

資料10. 有害事象 リネゾリドとの因果関係

報告症例数 (n=12)	リネゾリドとの因果関係「あり」		リネゾリドとの因果関係「なし」		リネゾリドとの因果関係「不明」			
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		
有害事象報告症例数	3	(25.0%)						
発現した有害事象数	5	(41.7%)	2	(16.7%)	2	(16.7%)	1	(8.3%)
有害事象								
貧血	1	(20.0%)	-	-	1	(50.0%)	-	-
白血球減少症	-	-	-	-	-	-	-	-
汎血球減少症	-	-	-	-	-	-	-	-
血小板減少症	1	(20.0%)	-	-	-	-	1	(100.0%)
腎不全	1	(20.0%)	-	-	1	(50.0%)	-	-
下痢	2	(40.0%)	2	(100.0%)	-	-	-	-

資料11. 開発要望の総括表

提出者名(学会名)	日本未熟児新生児学会		
ご担当者名	伊藤 進		
ご連絡先	住所	〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1	
	TEL	08-898-5111	
	E-mail	sitoh@kms.ac.jp	

要望番号 (優先順位)	成分名	販売名	会社名	関連学会	要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	効能・効果 (適応外薬の場合、効能・ 効果の変更・追加部分に 下線)	用法・用量 (適応外薬の場合、用法・ 用量の変更・追加部分に 下線)
1	静注用ガンマグロ ブリン	献血ベニロンI 献血グロベニン -I 献 血ヴェノブリン-I H サングロポール点 滴静注用 日赤ポリグロブリ ンN	化血研=帝人ファーマ 日本製薬=武田 ベネシス=田辺三菱 CSLパーリング 日赤	日本未熟児新生児学 会 日本周産期新生児 医学会	B	血液型不適合溶血性黄疸	0.5~1.0g/kgを2時間で投 与、必要なら12時間に繰り 返す
2	Ibuprofen lysine Injection	Neoprofen	LUNDBECK INC.	未熟児新生児学会	A	<静注薬>早産児動脈管開 存症	<静注薬>初期投与量10 mg/kg、24、48時間後に5 mg/kgずつ静注。新生児 集中治療室のみにおい て、新生児専門医の監視 下で使用する。全3回の投 与が1コースであり、動脈 管が48時間後に閉鎖しな かった場合や再開通した 場合は上述のコースを再 度行う。2コース目を終了し ても変化がなければ外科 的結紮を考慮する。

3	ミカファンギンナトリウム	ファンガード	アステラス製薬株式会社	日本未熟児新生児学会 日本小児感染症学会 日本周産期新生児医学会	B	アスペルギルス属及びカンジダ属による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症 造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防	新生児の用法用量の追加 小児(新生児を含む) カンジダ症:通常小児(新生児を含む)には、ミカファンギンナトリウムとして1mg(力価)/kgを1日1回点滴静注する。重症又は難治性アスペルギルス症には症状に応じて増量できるが、1日6mg(力価)/kgを上限とする。
4	ミカファンギンナトリウム	ファンガード	アステラス製薬株式会社	日本未熟児新生児学会 日本小児感染症学会 日本周産期新生児医学会	B	アスペルギルス属及びカンジダ属による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症 造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防	新生児の用法容量の追加 小児(新生児を含む) アスペルギルス症:通常、小児(新生児を含む)には、ミカファンギンナトリウムとして1-3mg(力価)/kgを1日1回点滴静注する。重症又は難治性アスペルギルス症には症状に応じて増量できるが、1日6mg(力価)/kgを上限とする。
例	〇〇	〇〇	〇〇株式会社	〇〇学会	A	〇〇	

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本未熟児新生児学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	1 位 (全 4 要望中)	
要望する医薬品	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
	会社名	1) 化血研=帝人ファーマ 2) 日本製薬=武田 3) ベネシス=田辺三菱 4) CSL ベーリング 5) 日赤
	国内関連学会	日本周産期新生児医学会 UB研究会 (選定理由) 開発に協力必要
	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 (要望する効能・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 (要望する用法・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。)	☑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
「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、該当すると考え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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>新生児高ビリルビン血症による核黄疸は、致死的であり、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><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等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 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>新生児高ビリルビン血症の核黄疸の発症予防の治療は、光療法と交換輸血で行われていた。重篤な新生児高ビリルビン血症に対しては、交換輸血が適応されていた。しかし、その交換輸血には、さまざまな合併症が知られており、その頻度も 10%前後と決して低いものではない。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。そして、欧米 6 カ国での承認はないものの米英独加のガイドラインに記載されている。本邦でも、1990 年台より多く日常診療で使用されており、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		<p>近年、大量ガンマグロブリン療法の影響度合いは不明であるが、新生児高ビリルビン血症による交換輸血例は激減した。しかし、血液型不適合溶血性黄疸により交換輸血になる症例は、まだ少なからず存在する。この療法が、広く認知されればそれらの症例は無くなる可能性がある (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)。</p>

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] なし		
		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)	<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 米、英、独、カナダのガイドライに記載あり (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	在胎 35 週以上の新生児高ビリルビン血症に対する米國小児学会ガイドライン
効能・効果 (または)		P303 表 3. 光療法あるいは交換輸血のため再入院した新生児の臨床での管理法 血清総ビリルビン値が強度の光療法適応あるいは交換輸血適応の	

<p>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>	<p>効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>2-3mg/dL以下の免疫性溶血性疾患の児には静注用免疫グロブリンを投与する。</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>静注用免疫グロブリンを0.5-1g/kgを2時間で静注する。必要であれば12時間後に繰り返し投与する。</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>Management of Hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316</p>
	<p>備考</p>	
	<p>英国</p>	<p>ガイドライン名 Royal College of Obstetrics and Gynaecologists</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>P139 他の治療法 溶血性高ビリルビン血症を呈した児に対する免疫グロブリンの使用は交換輸血の必要性を有意に減少させる。この効果は、ABO血液型不適合溶血性疾患(NNT=5)よりRh血液型不適合溶血性疾患(NNT=2)において大であった。 P140 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療法にも拘らず8.5μM/hr(0.5mg/dL/hr)以上の上昇が続く症例に静注用免疫グロブリンが適応される。</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>静注用免疫グロブリン500mg/kgを4時間で投与</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>Neonatal jaundice National Collaborating Center for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence May 2010</p>
	<p>備考</p>	<p>http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byId&o=11660</p>
	<p>独 国</p>	<p>ガイドライン名 P5 3. 静注用免疫グロブリン 交換輸血の頻度を減少させる(エビデンスレベル I a)</p>

	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)	記載なし
	ガイドラ インの根 拠論文	AWMF online-S2-Leitlinie Neonatologie: Hyperbilirubinämie des Neugeborenen
	備考	http://www.awmf.org/leithlinien/detail/11/024-007.html .
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	在胎 35 週以上の新生児高ビリルビン血症に対するカナダ小児科学 会ガイドライン
	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 免疫性溶血性黄疸新生児に対する静注用免疫グロブリン 0.5g/kg あ るいは 1g/kg の投与で、交換輸血の頻度を減少させる (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ハイリスク の児のみを対象としてなされている。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できる交換輸血の適

	箇所)	応に進行する高リスクの児に対してなされるべきである。
	用法・用量 (または 用法・用量 に関連の ある記載 箇所)	静注用 γ -グロブリンを0.5-1.0g/kg投与
	ガイド ライン の根拠 論文	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
	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. 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 disease of newborn. Saudi Med J 2006 ; 27(2) : 1827-30

2) 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

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

4) Rubo J, Wahn V. High-dose immunoglobulin therapy of hyperbilirubinemia in rhesus incompatibility. Infusionther Transfusionsmed 1993 ;20 Suppl 1 : 104-8

5) Mantalenaki-Asfi K, et al. Influence of exchange transfusion on the development of serum immunoglobulin's. J Pediatr 1975 ; 87(3) : 396-9

2. The Cochrane Library

検索式 : isoimmune haemolytic jaundice

Cochrane Review [1]

Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates.

Clinical Trials [2]

1) Nasser F, et al. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic disease of newborn. Saudi Med J 2006 ; 27(2) : 1827-3

(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

<海外における臨床試験等>

1) ランダム化比較試験

・ Alpy F et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. Acta Pediatr 1999 ; 88 : 216-9

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、直接クームステスト陽性かつ網状赤血球 10%以上を対象とした。血清総ビリルビン値が 12mg/dL 以上で治療を開始した。対照群は光療法のみ、治療群は光療法とγグロブリン 1g/kg の1回投与として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。

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

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、児の直接クームステスト陽性例を対象とした。対照群は光療法のみ、治療群は光療法と γ -グロブリン 0.5g/kg の 1 回投与として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 immunoglobulin therapy for hyperbilirubinaemia caused by Rh hemolytic disease. J Pediatr 1992 ; 121 : 93-7

Rh 血液型不適合の 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、児の直接クームステスト陽性例を対象とした。対照群は光療法のみ、治療群は光療法と γ -グロブリン 0.5g/kg の 1 回投与として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。副作用は両群に差がなかった。

・ Nasser F et al. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic disease of newborn. Saudi Med J 2006 ; 27(2) : 1827-3

直接クームス陽性の 34 例の Rh と ABO 血液型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 以上である。光療法単独群 (対照群) と光療法 + 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 intervention for ABO hemolytic disease of the newborn. J South Med Univ 2006 ; 26 : 1350-5

121 例の ABO 血液型不適合溶血性黄疸の光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 0.4g/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が明らかとなった。問題となるのは免疫グロブリンの総投与量で、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 2008 ; 21 : 50-6）。

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 : 106-10

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 : 56-62

16例の新生児溶血性疾患（RhDとE各1例、ABO 13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 neonate (Review)

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

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

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

P197 よりの21. 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

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>

1) 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、カナダ、デンマーク、エストニア、ドイツ、ガーナ、アイスランド、イスラエル、マレーシア、オランダ、ニュージーランド、ノルウェイ、ポルトガル、ロシア、南アメリカ、スウェーデン、スイス、トルコ、イギリス、アメリカである (Bratlid D et al. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. Acta Paediatrica 2011; 100: 499-505)。

<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。

(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) 早発黄疸の早期発見とこの治療法により、本邦における交換輸血の頻度を

有意に減らすことができる。機序は、特発性血小板減少症と同じであるのでその適応のある静注用 γ -グロブリンを使用する。

<要望用法・用量について>

- 1) 投与方法については、本邦でも実績のある AAP のガイドラインに基づいて 0.5~1.0g/kg の 2 時間投与で、必要なら 12 時間後に同量を繰り返す。
- 2) ランダム化比較試験を行なわれた投与量が、0.5~1.0g/kg であり、投与時間は 2~8 時間との報告がなされているが 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。また、本邦で 0.5g/kg 以下の投与例の報告も見られるが、0.5g/kg 以上投与の報告が大多数を占め本邦での有効性については担保されていると考えられる。安全性に関しては、投与後の貧血は認められるが、重篤な副作用の報告は見られていない。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 早発黄疸を早期に発見し、ABO および Rh 血液型不適合の溶血性黄疸の診断を行い、この治療法の適応を決定する。

例：我々が既に報告した経皮ビリルビンと出生後時間のノモグラム（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）により、97.5%以上を呈する症例を見出し、血清ビリルビン、直接及び間接クームスにより血液型不適合溶血性黄疸を診断する。それらの症例における臨床症状及び光療法と交換輸血の血清総ビリルビンの管理基準を考え、強度の光療法を行なっても上昇する症例に対して大量ガンマグロブリン療法を適応する。

つまり、交換輸血の適応基準の血清総ビリルビン値になる前に発見し、光療法と大量ガンマグロブリン療法により交換輸血を回避する治療法である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 公知申請が妥当である。

新生児高ビリルビン血症の核黄疸の予防において、新生児血液型不適合溶血性黄疸に対する大量ガンマグロブリン療法は、交換輸血を減少させる治療法としてエビデンスレベルが 1a であり、海外のガイドラインでの記載もある。また、本邦において検出論文にあるように多くの実績を持っている。よって、本治療法に対する臨床試験の必要性はないと考えられる。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

担当者氏名：伊藤 進

〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1 香川大学医学部小児科

TEL: 087-898-5111, FAX: 087-891-2172, E-mail: sitoh@kms.ac.jp

<その他>

- 1)