

# 資料 4-5

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書（案）  
乾燥抗 D（Rho）人免疫グロブリン  
D（Rho）陰性の妊娠中感作抑制の追加

## 1. 要望内容の概略について

|          |   |  |
|----------|---|--|
| 要望された医薬品 | 一般名：乾燥抗 D（Rho）人免疫グロブリン  |  |
|          | 販売名：①抗 D 人免疫グロブリン筋注用 1000 倍「ベネシス」<br>②抗 D グロブリン筋注用 1000 倍「ニチャク」 |  |
|          | 会社名：①株式会社ベネシス<br>②日本製薬株式会社                                      |  |
| 要望者名     | 社団法人 日本産科婦人科学会  |  |
| 要望内容     | 効能・効果   | D（Rho）陰性の妊婦及び女性に対し、以下の場合に投与することにより、母体血液中での抗 D（Rho）抗体の産生を抑制し、血液型不適合の成立を抑制する。<br>・ <u>妊娠 28 週前後</u><br>・ <u>羊水検査、臍帯血採血、児頭外回転の実施後</u><br>・ <u>流産後、子宮外妊娠後、子宮内胎児死亡後</u> |
|          | 用法・用量   | D（Rho）陰性の妊婦及び女性に対し、250 $\mu$ g を筋肉内投与する。   |
|          | 効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤型追加等）                                      |  |
| 備考       |   |  |

二重下線：公知申請に該当すると考える効能

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### 1) 適応疾患の重篤性：ア（生命に重大な影響がある疾患）

D（Rho）陰性の女性が、分娩や流産等によって D（Rho）因子に感作された後に D（Rho）陽性の児を妊娠し、血液型不適合による胎児溶血性貧血が発症した場合、児の予後は不良であると報告されている<sup>1,2)</sup>。したがって、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、適応疾患は生命に重大な影響がある疾患であり、D（Rho）陰性女性における、D（Rho）因子による感作の抑制は重要であると考えます。

2) 医療上の有用性：ウ（欧米において標準的治療に位置付けられている）

分娩による D (Rho) 因子の感作を抑制する目的で、産後 72 時間以内に抗 D 免疫グロブリン（以下、「RhIG」）を投与することの有用性は国内外で知られており、国内でも承認されているが、分娩後に加え妊娠 28 週前後にも RhIG 投与を行うことにより感作率がさらに減少したとの報告等に基づいて、欧米及び国内の診療ガイドラインでは妊娠中（28 週前後）にも投与を行うことが推奨されている。また、羊水穿刺、胎位外回転術等の処置や、流産、異所性妊娠、子宮内胎児死亡等によっても分娩時と同様に感作のリスクがあるため、欧米及び国内の診療ガイドラインではこれら処置・手術後、流産後及び産後の RhIG 投与が推奨されている。

したがって、検討会議は、分娩後の他、D (Rho) 因子による感作のリスクのある羊水穿刺、胎位外回転術等の処置後、流産、異所性妊娠、子宮内胎児死亡後等のいずれの場合にも RhIG の投与を行うことに加え、妊娠 28 週前後にも RhIG を投与することにより D (Rho) 陰性女性における D (Rho) 因子による感作を抑制することは、医療上の有用性が高いと考える。

### 3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

下線部：要望内容に関連する箇所

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| 1) 米国（添付文書 <sup>3-6)</sup> の記載より） |  |
| <p>効能・効果</p>                      | <p>①RhoGAM<sup>®</sup>/MICRhoGAM<sup>®</sup></p> <p>i) 妊娠及びその他の産科的状況</p> <p><u>配偶者又は胎児が D (Rho) 陰性であることが明確ではない場合で、以前に D (Rho) 因子の感作を受けていない D (Rho) 陰性の女性への投与</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 母親や胎児の ABO 型血液型にかかわらず D (Rho) 陽性の児の分娩</li> <li>・ <u>妊娠 26～28 週の分娩前予防</u></li> <li>・ <u>前置胎盤、羊水穿刺、絨毛採取、経皮的臍帯穿刺、その他の産科的処置（例えば、胎位外回転術）又は腹部外傷による分娩前の胎児母体間出血（推定又は確定）</u></li> <li>・ <u>妊娠の全ての時期で発生した流産あるいは切迫流産</u></li> <li>・ <u>異所性妊娠</u></li> </ul> <p>ii) 不適合輸血</p> <p>D (Rho) 陽性血液又は血液製剤（例えば、赤血球、血小板濃縮製剤、顆粒球濃縮製剤）の不適合輸血後の D (Rho) 陰性者における D (Rho) 因子の感作の予防</p> <p>②WinRho<sup>®</sup> SDF</p> <p>i) 特発性血小板減少性紫斑病（以下、「ITP」）の治療</p> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>脾臓摘出術を受けていない下記 D (Rho) 陽性患者で、過度の出血を防止するため血小板数の増加が必要な臨床状況で静脈内に投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 慢性又は急性小児 ITP</li> <li>・ 慢性成人 ITP</li> <li>・ HIV から副次的に発症した小児及び成人 ITP</li> </ul> <p>ITP 以外の要因による血小板減少症患者、以前に脾臓摘出術を受けた患者及び D (Rho) 陰性の患者についての有効性及び安全性についての評価は実施していない。</p> <p>ii) D (Rho) 因子による感作の抑制</p> <p>妊娠及びその他の産科的状況</p> <p><u>筋肉内及び静脈内に投与する。胎児又は配偶者の血液型が D (Rho) 陰性と判明していない場合、D (Rho) に感作されていない女性に対して、自然及び人工流産、羊水穿刺、絨毛採取、卵管妊娠、腹部外傷、経胎盤出血後 72 時間以内の投与、又は通常の妊娠経過における投与によって D (Rho) 因子の感作を抑制する。切迫流産による母体出血の場合にはできる限り早期に投与する。D (Rho) 因子の感作の抑制は現在及び将来の妊娠時の D (Rho) 陽性胎児における溶血性疾患発症の可能性を低減する。D (Rho) 因子不適合の母親から生まれた児に投与してはならない。</u></p> <p><u>妊娠 28 週目の D (Rho) 陰性の妊婦及び出産後 72 時間以内の D (Rho) 陰性の母親において投与が必要な基準は下記のとおり。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 配偶者が D (Rho) 陽性又は D (Rho) 不明</li> <li>・ 児が D (Rho) 陽性又は D (Rho) 不明</li> <li>・ 母親が以前 D (Rho) 因子に感作されていない</li> </ul> <p>iii) 輸血</p> <p>WinRho<sup>®</sup> SDF は D (Rho) 陰性女児及び妊娠可能な D (Rho) 陰性成人女性に対して、D (Rho) 陽性赤血球や D (Rho) 陽性赤血球を含む血液成分の輸血の際、D (Rho) 因子の感作抑制のために推奨される。処置は輸血後 72 時間以内に開始すべきである。輸血された D (Rho) 陽性血液が総循環赤血球の 20% 未満の時に限り、交換輸血をせずに行う。1,500 IU (300µg) は約 17mL の D (Rho) 陽性赤血球による感作を抑制する。</p> <p>IgG 欠損症における補充療法としての適応はない。また、D (Rho) 陰性又は脾臓摘出術を受けた ITP 患者の治療に用いてはならない。これらの患者における有効性は示されていない。</p> <p>③HyperRHO<sup>™</sup> S/D Full Dose<br/>HyperRHO<sup>™</sup> S/D Mini-Dose</p> <p>i) 妊娠及びその他の産科的状況</p> |
|--|--|

下記基準に合致するという条件下で D (Rho) 陽性児の分娩 72 時間以内に D (Rho) 陰性の母親への投与が新生児における溶血疾患を防止するために推奨されている。

- ・母親は D (Rho) 陰性であり、D (Rho) 因子によって感作されていない。
- ・子供が D (Rho) 陽性であり、直接クームス試験陰性

HyperRHO™ S/D Full Dose が分娩前に投与されていた場合は、D (Rho) 陽性児出産後に新たに HyperRHO™ S/D Full Dose を母親へ投与する。

もし配偶者が D (Rho) 陰性である確証があれば、投与は必要ない。

配偶者と胎児の血液型が D (Rho) 陰性であることが不明の場合、自然又は人工流産、卵管妊娠、羊水穿刺、及び腹部外傷後、未感作の D (Rho) 陰性産婦に 72 時間以内に投与する。

もし、胎児の血液型を判明できない場合は、D (Rho) 陽性と仮定し、HyperRHO™ S/D Full Dose を母親に投与すべきである。

#### ii) 輸血

D (Rho) 陽性赤血球や赤血球を含む血液成分を輸血された D (Rho) 陰性者の感作予防のために投与する。

#### ④Rhophylac®

##### i) D (Rho) 因子による感作の抑制

妊娠及び産科的状況

Rhophylac®は D (Rho) 陰性女性の D (Rho) 因子による感作の抑制を適応としている。これには下記を含む。

- ・分娩前及び分娩後の予防
- ・下記の場合の D (Rho) 感作予防
  - 産科での合併症（例えば、流産、中絶、切迫流産、異所性妊娠、胞状奇胎、分娩前出血に伴う経胎盤出血）
  - 妊娠中の侵襲的処置（例えば、羊水穿刺、絨毛採取）又は産科的処置（例えば、胎位外回転術、腹部外傷）

##### ii) 不適合輸血

Rhophylac®は D (Rho) 陽性赤血球又は D (Rho) 陽性赤血球を含む血液成分を輸血された D (Rho) 陰性者における D (Rho) 因子による感作の抑制を適応としている。

輸血された D (Rho) 陽性血液が総循環赤血球の 20%未満の場合には先に交換輸血を行うことなく投与可能。20%を超える場合は Rhophylac®投与前に交換輸血を考慮すること。

##### iii) ITP

Rhophylac®は D (Rho) 陽性で脾臓摘出術を受けていない慢性 ITP 成人患者

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
|  | における血小板数の増加を適応とする。   |  |   |
| 用法・用量  | ①RhoGAM <sup>®</sup> /MICRhoGAM <sup>®</sup>   |  |   |
|  | 効能・効果  | 投与量(筋肉内投与)   | 備考  |
|  | 妊娠及びその他の産科的状況  |  |   |
|  | i) 分娩後(新生児が D (Rho) 陽性である場合)<br>分娩後 72 時間以内に投与<br>ii) 分娩前<br>・妊娠 26~28 週での予防<br>iii) 下記事象で D (Rho) 陽性赤血球への暴露後 72 時間以内に投与(疑い例も含む)<br>・羊水穿刺、絨毛採取、経皮的臍帯穿刺<br>・腹部外傷又は産科的処置<br>・異所性妊娠<br>・妊娠 12 週以後の切迫流産<br>・妊娠 12 週以降の流産(自然又は人工) | RhoGAM <sup>®</sup><br>(300µg)<br>(1,500 IU)             | 患者が 15mL を超える D (Rho) 陽性赤血球に暴露された場合 RhoGAM <sup>®</sup> を追加投与する。<br>投与は胎児母体間出血の定性的又は定量的試験を用いて決定する。<br><br>分娩前に投与しても、母親は児が D (Rho) 陽性ならば分娩後の投与を受けることが必須。<br><br>RhoGAM <sup>®</sup> が妊娠早期に投与された場合(妊娠 26~28 週以前)は、12 週間ごとの RhoGAM <sup>®</sup> 投与によって受動的に獲得した抗 D 抗体レベルを維持しなければならない。 |
|  | 妊娠 12 週以前に発生した流産あるいは切迫流産(自然又は人工)。<br>72 時間以内に投与  | MICRhoGAM <sup>®</sup><br>(50µg)<br>(250 IU)             | MICRhoGAM <sup>®</sup> がない場合は RhoGAM <sup>®</sup> の投与でも構わない。  |
|  | 不適合輸血<br>D (Rho) 陽性赤血球への接触後、又は接触が考えられた後 72 時間以内に投与   |  |   |
|  | ・ <2.5mL D (Rho) 陽性赤血球   | MICRhoGAM <sup>®</sup><br>(50µg)<br>(250 IU)             | MICRhoGAM <sup>®</sup> がない場合は RhoGAM <sup>®</sup> の投与でも構わない。  |
|  | ・ 2.5~15.0mL D (Rho) 陽性赤血球   | RhoGAM <sup>®</sup><br>(300µg)<br>(1,500 IU)             |   |
|  | ・ >15.0mL D (Rho) 陽性赤血球  | RhoGAM <sup>®</sup><br>(300µg)<br>(1,500 IU)<br>(複数シリンジ) | 患者が 15mL を超える D (Rho) 陽性赤血球に接触した場合 RhoGAM <sup>®</sup> を追加投与する。<br>接触した D (Rho) 陽性赤血球 1mL 当たり 20µg の RhoGAM <sup>®</sup> を投与する。<br><br>接触 3 日以内に全量を投与する場合、同じ日又は間隔を開けて複数回の投与を行っても構わない。   |
|  | ②WinRho <sup>®</sup> SDF   |  |   |
| i) ITP の治療(静脈内投与のみ)<br>3~5 分でできるだけ急速に静脈内に投与する。他の薬剤と別々に投与すべきである。<br><初期投与><br>患者が D (Rho) 陽性であることを確認後、ITP の治療としては 250 IU/kg (50µg/kg) の 1 回投与を初期投与量として推奨する。状況によって、この初期投与量を別の日に 2 回に分けて投与することも可能である。患者のヘモグロビン値が 10g/dL 未満の場合は貧血の重症化を抑えるため 125~200 IU/kg (25~ |  |  |   |

40μg/kg) に減量して投与すること。全ての患者について臨床症状を判定するために血小板数、赤血球数、ヘモグロビン量、網状赤血球をモニターすること。

＜その後の投与＞

血小板数を増加させるために引き続き治療が必要な場合は 125～300 IU/kg (25～60μg/kg) の静脈内投与が推奨される。維持療法における投与頻度及び投与量は血小板数、赤血球数、ヘモグロビン量、網状赤血球の測定による患者の臨床症状に基づいて決定すること。

＜患者が初期投与に反応して十分な血小板の増加が見られた場合＞

維持療法として、各個人の血小板及びヘモグロビン量に応じて 125～300 IU/kg (25～60μg/kg) を投与する。

＜患者が初期投与に反応しない場合＞

- ・ ヘモグロビン値が 8～10g/dL の場合、125～200 IU/kg (25～40μg/kg) を再投与する。
- ・ ヘモグロビン値が 10g/dL を超える場合、250～300 IU/kg (50～60μg/kg) を再投与する。
- ・ ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の場合は他の治療を選択する。

ii) D (Rho) 因子による感作の抑制

静脈内投与の場合、3～5 分でできるだけ急速に静脈内に投与する。他の薬剤と別々に投与すべきである。

筋肉内投与の場合、上腕部の三角筋又は上部大腿筋の前方部に投与する。坐骨神経障害を防ぐために毎回臀部に投与しない。臀部に投与する場合は、上部外側に投与する。

妊娠と他の産科適応

#### 産科的適応と推奨投与量

| 適応                          | 投与時期          | 推奨投与量 (静脈内又は筋肉内) |
|-----------------------------|---------------|------------------|
| Rh 不適合妊娠                    |               |                  |
| 妊娠中予防                       | 妊娠 28 週*      | 1,500 IU (300μg) |
| 分娩後 (新生児が D (Rho) 陽性)       | 分娩後 72 時間以内** | 600 IU (120μg)   |
| 産科的状況                       |               |                  |
| 切迫流産 (全ての妊娠週数)              | 直ちに           | 1,500 IU (300μg) |
| 羊水穿刺、絨毛採取 (妊娠 34 週以前)       | 処置後直ちに†       | 1,500 IU (300μg) |
| 流産、羊水穿刺、他の産科的操作 (妊娠 34 週以降) | 72 時間以内       | 600 IU (120μg)   |

\*) WinRho® SDF が妊娠早期に投与された場合には、適切な抗 D 抗体価を維持するために 12 週間隔で WinRho® SDF を投与することが推奨される。

\*\*\*) 分娩後 72 時間以内に新生児の Rh 型が判明しないならば、WinRho® SDF は分娩後 72 時間の時点で産婦に投与すべきである。72 時間以上経過した場合でも、分娩後 28 日まで可能な限り速やかに投与すべきである。

†) 妊娠中は 12 週間隔で繰り返す。

iii) 輸血

不適合輸血後又は大量の胎児出血後 72 時間以内に投与する。

| 投与経路 | 適応と推奨投与量                  |                            |
|------|---------------------------|----------------------------|
|      | D (Rho) 陽性全血への接触時         | D (Rho) 陽性赤血球への接触時         |
| 静脈内  | 45 IU (9 $\mu$ g) /mL 血液  | 90 IU (18 $\mu$ g) /mL 血液  |
| 筋肉内  | 60 IU (12 $\mu$ g) /mL 血液 | 120 IU (24 $\mu$ g) /mL 血液 |

8 時間ごとに静脈内に 3,000 IU (600 $\mu$ g) を上記の表中の総投与量に到達するまで投与する。

12 時間ごとに筋肉内に 6,000 IU (1,200 $\mu$ g) を上記の表中の総投与量に到達するまで投与する。

③HyperRHO™ S/D Full Dose

HyperRHO™ S/D Mini-Dose

HyperRHO™ S/D Full Dose/HyperRHO™ S/D Mini-Dose は静脈内に投与してはならない。筋肉内投与のみ。新生児に投与してはならない。

i) 妊娠及びその他の産科的状況

- ・ 分娩後の予防として HyperRHO™ S/D Full Dose のシリンジ 1 本 (1,500IU/300 $\mu$ g) を好ましくは分娩後 72 時間以内に投与する。72 時間以降であっても、予防効果は低くなるが HyperRHO™ S/D Full Dose を投与した方がよい。正常分娩では胎児母体間出血の程度に応じて投与量を変更する。HyperRHO™ S/D Full Dose のシリンジ 1 本は母体の循環に入った胎児の赤血球量が 15mL 以下の場合には D (Rho) 因子による感作を防止するのに十分な抗体量である。大量 (30mL を超える全血又は 15mL を超える赤血球) の胎児母体間出血が疑われる場合は胎児の赤血球量測定 (Kleihauer-Betke 染色法変法等) を行う。投与に必要な HyperRHO™ S/D Full Dose シリンジ数は算出された胎児母体間出血中の赤血球量を 15mL で割ることにより求められる。
- ・ 分娩前予防としては、おおよそ妊娠 28 週目に HyperRHO™ S/D Full Dose シリンジ 1 本全量を投与する。この場合は胎児が D (Rho) 陽性ならば好ましくは分娩 72 時間以内に同じ投与量を追加投与する。
- ・ 妊娠のいかなる時期においても切迫流産後には HyperRHO™ S/D Full Dose シリンジ 1 本全量投与が推奨される。15mL を超える赤血球の胎児母体間出血が疑われる場合には上記と同じ方法で投与量の調節を行う。
- ・ 妊娠 13 週及びそれ以降の流産、中絶、異所性妊娠後には HyperRHO™ S/D Full Dose シリンジ 1 本全量投与が推奨される。15mL を超える赤血球の胎児母体間出血が疑われる場合は上記と同じ方法で投与量の調節を行う。妊娠が 13 週で終了した場合は、承認が得られている国においては、HyperRHO™ S/D Full Dose の代わりに HyperRHO™ S/D Mini-Dose (250 IU/50 $\mu$ g) を用い

る。

- ・ 妊娠 15～18 週又は 3rd trimester における羊水穿刺後、及び 2nd 又は 3rd trimester における腹部外傷後には、HyperRHO™ S/D Full Dose シリンジ 1 本の投与が推奨される。15mL の赤血球を超える胎児母体間出血がある場合には上記と同じ方法で投与量の調節を行う。

妊娠 13～18 週に腹部外傷、羊水穿刺、又はその他の有害事象で HyperRHO™ S/D Full Dose の投与が必要になった場合は 26～28 週に再度 HyperRHO™ S/D Full Dose シリンジ 1 本の投与を行う。妊娠期間を通して抗 D 抗体レベルが D (Rho) 因子による感作を防止するのに必要なレベルを下回らないようにしなければならない。IgG の血中半減期は 23 日から 26 日である。いずれの場合でも HyperRHO™ S/D Full Dose は新生児が D (Rho) 陽性ならば分娩後 72 時間以内に投与されなければならない。最終投与後 3 週間以内に分娩となった場合には、分娩後の投与は 15mL の赤血球を超える胎児母体間出血がある場合を除き行わない。

ii) 輸血

D (Rho) 陰性レシピエントに D (Rho) 陽性赤血球を輸血する場合は、D (Rho) 陽性全血量にドナーのヘマトクリット値をかけることによって輸血された赤血球量が算出される。赤血球量を 15mL で割ることにより投与すべき HyperRHO™ S/D Full Dose のシリンジ数が算出される。HyperRHO™ S/D Full Dose は不適合輸血後 72 時間以内、好ましくはできるだけ早い時期に投与すること。

④Rhophylac®

i) D (Rho) 因子による感作の予防

Rhophylac®は静脈内又は筋肉内注射により投与する。高用量 (5mL を超える用量) で筋肉内への投与を選択した場合には個々の用量を異なる部位に投与することが推奨される。

D (Rho) 因子による感作予防での投与量 (ガイドライン)

| 適応症  | 投与時期           | 投与量<br>(静脈内又は筋肉内) |
|--|----------------|-------------------|
| Rh 不適合妊娠   |                |                   |
| 分娩前予防  | 妊娠 28～30 週     | 1,500 IU (300µg)  |
| 分娩後の予防<br>(児が D (Rho) 陽性の場合に限る)                  | 分娩後 72 時間以内    | 1,500 IU (300µg)  |
| 産科的合併症<br>(流産、中絶、切迫流産、異所性妊娠、胎状奇胎、分娩前出血に伴う経胎盤出血等) | 合併症発症後 72 時間以内 | 1,500 IU (300µg)  |
| 妊娠中の侵襲 (羊水穿刺、絨毛採取等)<br>又は産科的処置 (胎位外回転)           | 処置後 72 時間以内    | 1,500 IU (300µg)  |



|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
|                                      | <p>術、腹部外傷等)</p> <p>過度の胎児母体間出血 (&gt;15mL)</p> <p>発症後 72 時間以内</p> <p>1,500 IU (300µg)<br/>さらに：<br/>・ 過度の胎児母体間出血が定量で<br/>きる場合、胎児赤血球 1mL 当<br/>たり 100 IU (20µg)<br/>・ 過度の胎児母体間出血が定量で<br/>きない場合、追加で 1,500 IU<br/>(300µg)</p>   |
|                                      | <p>不適合輸血</p> <p>暴露後 72 時間以内</p> <p>輸血された血液 2 mL 当たり又は<br/>赤血球製剤 1 mL 当たり 100 IU<br/>(20µg)</p>  |
|                                      | <p>ii) ITP</p> <p>ITP の治療には Rhophylac<sup>®</sup> は必ず静脈内に投与すること。</p> <p>ITP 患者には体重 1kg 当たり Rhophylac<sup>®</sup> 250 IU (50µg) の投与が推奨される。</p> <p>投与すべき Rhophylac<sup>®</sup> シリンジ数の算出には下記計算式を使用する。</p> <p>投与量 (IU) × 体重 (kg) = 総 IU / シリンジ当たり 1,500 IU = シリンジ数</p>  |
| 承認年月<br>(または米<br>国における<br>開発の有<br>無) | <p>①RhoGAM<sup>®</sup>/MICRhoGAM<sup>®</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ RhoGAM<sup>®</sup> : 1968 年</li> <li>・ MICRhoGAM<sup>®</sup> : 1979 年</li> </ul> <p>②WinRho<sup>®</sup> SDF</p> <p>2005 年 3 月 31 日</p> <p>③HyperRHO<sup>™</sup> S/D Full Dose</p> <p>HyperRHO<sup>™</sup> S/D Mini-Dose</p> <p>1971 年 6 月 11 日</p> <p>④Rhophylac<sup>®</sup></p> <p>2004 年 2 月 12 日</p> |
| 備考                                   |   |
| 2) 英国 (添付文書 <sup>7-9)</sup> の記載より)   |   |
| 効能・効果                                | <p>①PARTOBULIN SDF</p> <p>i) D (Rho) 陰性女性の D (Rho) 因子による感作の予防</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>D (Rho) 陽性児の妊娠/分娩</u></li> <li>・ <u>流産、切迫流産、異所性妊娠、胞状奇胎</u></li> <li>・ <u>分娩前出血、羊水穿刺、絨毛採取、胎位外回転術などの産科的処置あるいは腹部損傷等に由来する経胎盤出血</u></li> </ul> <p>ii) D (Rho) 陽性血液又は濃厚赤血球の不適合輸血後の D (Rho) 陰性者の処置</p> <p>②D-GAM<sup>®</sup></p> <p>i) D (Rho) 陰性女性の D (Rho) 因子による感作の予防</p>                |

|       |   |
|-------|---|
|       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>D (Rho) 陽性児の妊娠/分娩</u></li> <li>・ <u>流産、切迫流産、異所性妊娠又は胎状奇胎</u></li> <li>・ <u>分娩前出血、羊水穿刺、絨毛採取、胎位外回転術などの産科的処置あるいは腹部損傷等に由来する経胎盤出血</u></li> </ul> <p>ii) D (Rho) 陽性血液又は D (Rho) 陽性赤血球を含む製剤の輸血後の D (Rho) 陰性患者の処置</p> <p>③Rhophylac 200/300</p> <p>i) D (Rho) 陰性女性の D (Rho) 因子による感作の予防</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>D (Rho) 陽性児の妊娠/分娩</u></li> <li>・ <u>流産、切迫流産、異所性妊娠、胎状奇胎</u></li> <li>・ <u>分娩前出血、羊水穿刺、絨毛採取、胎位外回転術などの産科的処置あるいは腹部損傷等に由来する経胎盤出血</u></li> </ul> <p>ii) D (Rho) 陽性血液又は赤血球を含むその他製剤の不適合輸血後の D (Rho) 陰性者の処置</p>   |
| 用法・用量 | <p>①PARTOBULIN SDF</p> <p>以下の用量で筋肉内に投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>分娩後の予防</u><br/>       推奨される標準投与量は 200<math>\mu</math>g (1,000 IU) から 330<math>\mu</math>g (1,650 IU) の範囲であり、分娩後できるだけ早い時期、遅くとも 72 時間以内に母親に投与する。<br/>       大量の胎児母体間出血が疑われる場合にはその程度を適切な方法によって測定し、追加の抗 D 抗体を投与する。</li> <li>・ <u>分娩前及び分娩後の予防</u><br/> <u>妊娠 28 週及び 34 週に 200~330<math>\mu</math>g (1,000~1,650 IU) ; 医学的に必要であればより早い時期から予防的に投与することは可能である。</u><br/> <u>児が D (Rho) 陽性ならば分娩後 72 時間以内にさらに 200~330<math>\mu</math>g (1,000~1,650 IU) を投与する。</u></li> <li>・ <u>異所性妊娠、胎状奇胎、流産</u><br/> <u>妊娠 12 週以前 : 処置後 72 時間以内に 120~150<math>\mu</math>g (600~750 IU) の投与が推奨される。</u><br/> <u>妊娠 12 週以降 : 処置後 72 時間以内に 250~330<math>\mu</math>g (1,250~1,650 IU) の投与が推奨される。</u></li> <li>・ <u>羊水穿刺、絨毛採取</u><br/> <u>処置後 72 時間以内に 250~330<math>\mu</math>g (1,250~1,650 IU) の投与が推奨される。</u></li> <li>・ <u>大量輸血</u><br/>       胎児の D (Rho) 陽性赤血球の母体内侵入 1mL につき 10~25<math>\mu</math>g (50~125 IU)</li> </ul> |

の用量を投与する。

- ・ 不適合輸血

全血輸血の場合、投与した D (Rho) 陽性全血の容積にドナーのヘマトクリット値を掛けて輸血した赤血球容積を算出する。輸血した D (Rho) 陽性赤血球 10mL 当たり 250 $\mu$ g (1,250 IU) を輸血後 72 時間以内に投与する。輸血した D (Rho) 陽性血が循環赤血球の 20%未満の場合のみ、血液交換を先行しなくてよい。

## ②D-GAM<sup>®</sup>

以下の用量で筋肉内に投与する。

- ・ 分娩後投与

推奨投与量は 500 IU。

本製剤は分娩 72 時間以内のできるだけ早期に投与すること。

大量の胎児母体間出血が疑われる場合には適切な方法によりその程度を測定し、追加の抗 D 抗体を投与する。

- ・ 分娩前予防

妊娠 28 週及び 34 週に 500 IU を計 2 回投与、又は妊娠 28 週に 1,500 IU を 1 回投与

- ・ 妊娠中に感作を引き起こす可能性のある処置が発生した後

処置後できるだけ早期に、72 時間を超えない時期に投与する。

妊娠 20 週以前：1 回の処置につき、250 IU が推奨される。

妊娠 20 週以降：1 回の処置につき、500 IU が推奨される。抗 D 抗体を妊娠 20 週以降に投与する際には胎児母体間出血の程度を測定し、追加の抗 D 抗体を投与する。

- ・ D (Rho) 陽性細胞を含む血液成分を投与された D (Rho) 陰性患者の感作の予防

推奨投与量：輸血された D (Rho) 陽性細胞 1mL 当たり 125 IU

血小板製剤成人 3 投与量当たり 250 IU

## ③Rhophylac 200/300

Rhophylac について実施された臨床試験に基づいて下記投与量が推奨されているが、各 EU 加盟国における RhIG の使用については関連するガイドラインも考慮すること。

- i) D (Rho) 陰性女性における D (Rho) 因子による感作の予防

- ・ 妊娠中予防：推奨投与量は妊娠 28~30 週に 300 $\mu$ g (1,500 IU) を筋肉内又は静脈内に 1 回投与すること

- ・ 分娩後予防：静脈内投与では 200 $\mu$ g (1,000 IU) 投与、筋肉内投与の場合は

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
|                                      | <p>200<math>\mu</math>g (1,000 IU) から 300<math>\mu</math>g (1,500 IU) の投与が推奨される。分娩後できるだけ早期に、少なくとも 72 時間以内に投与すること。妊娠中に予防投与を行っても分娩後に投与しなければならない。胎児貧血や子宮内胎児死亡のような大量の胎児母体間出血が疑われる場合 (4mL を超える出血 (0.7~0.8%の産婦にみられる)) にはその程度を Kleihauer-Betke 試験等の適切な方法で測定し、追加の抗 D 抗体を投与する (胎児赤血球 1mL 当たり 20<math>\mu</math>g (100 IU))。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>以下の妊娠合併症後の予防 <ul style="list-style-type: none"> <li><u>妊娠 12 週までの産科的処置及び偶発事象 : 200<math>\mu</math>g (1,000 IU) を処置及び事象発生後できる限り早期に、少なくとも 72 時間以内に静脈内又は筋肉内に投与。</u></li> <li><u>妊娠 12 週以降の産科的処置及び偶発事象 : 少なくとも 200<math>\mu</math>g (1,000 IU) を処置及び事象発生後できる限り早期に、少なくとも 72 時間以内に静脈内又は筋肉内に投与。</u></li> <li><u>絨毛採取 : 200<math>\mu</math>g (1,000 IU) を採取後できる限り早期に、少なくとも 72 時間以内に静脈内又は筋肉内に投与。</u></li> </ul> </li> <li>ii) 不適合輸血 <p>輸血された D (Rho) 陽性血液 2mL 当たり、又は濃厚赤血球 1mL 当たり RhIG 20<math>\mu</math>g (100 IU) の静脈内投与が推奨される。筋肉内投与の場合、高用量を投与する時は数日に分けて投与する。300mL を超える D (Rho) 陽性血を輸血したかどうかにかかわらず大量の不適合輸血の場合は最大 3,000<math>\mu</math>g の投与で十分である。</p> </li> </ul> |
| 承認年月<br>(または英国における開発の有無)             | <p>①PARTOBULIN SDF<br/>2003 年 10 月</p> <p>②D-GAM<sup>®</sup><br/>2000 年 7 月 31 日</p> <p>③Rhophylac 200/300<br/>2006 年 6 月 1 日</p>   |
| 備考                                   |   |
| 3) 独国 (添付文書 <sup>10-15)</sup> の記載より) |   |
| 効能・効果                                | <p>①Rhophylac<sup>®</sup> 300</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) D (Rho) 陰性女性における D (Rho) 因子による感作の予防: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>D (Rho) 陽性児の妊娠/分娩</u></li> <li>• <u>流産、切迫流産、異所性妊娠又は胎状奇胎</u></li> <li>• <u>分娩前出血、羊水穿刺、絨毛採取、胎位外回転術のような産科的処置、腹部外傷に由来する経胎盤出血</u></li> </ul> </li> <li>ii) D (Rho) 陽性血液又は赤血球を含むその他製剤の不適合輸血後の D (Rho)</li> </ul>   |

|              |  |
|--------------|--|
|              | <p>陰性者の処置</p> <p>②PARTOBULIN SDF</p> <p>i) D (Rho) 陰性女性の D (Rho) 因子による感作の予防</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>D (Rho) 陽性児の妊娠/分娩</u></li> <li>• <u>流産、切迫流産、異所性妊娠、胞状奇胎</u></li> <li>• <u>分娩前出血、羊水穿刺、絨毛採取、胎位外回転術などの産科的処置あるいは腹部外傷などに由来する経胎盤出血</u></li> </ul> <p>ii) D (Rho) 陽性血液又は濃厚赤血球の不適合輸血後の D (Rho) 陰性者の処置</p> <p>③RHESONATIVE</p> <p>i) D (Rho) 陰性女性における D (Rho) 因子による感作の予防</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>D (Rho) 陽性児の妊娠/分娩</u></li> <li>• <u>自然流産、切迫流産、妊娠中絶、異所性妊娠、胞状奇胎</u></li> <li>• <u>前置胎盤等の分娩前出血、羊水穿刺、絨毛採取、胎位外回転術など母体の血液循環内へ胎児の赤血球を移入させる可能性のある産科的処置、腹部外傷などに由来する経胎盤出血</u></li> </ul> <p>ii) D (Rho) 陽性血液又は D (Rho) 陽性血液を含有する血液製剤の不適合輸血後の D (Rho) 陰性者の処置</p>   |
| <p>用法・用量</p> | <p>①Rhophylac<sup>®</sup> 300</p> <p>Rhophylac について実施された臨床試験に基づいて下記の投与量が推奨されている。しかしながら、各 EU 加盟国における RhIG の使用については関連するガイドラインも考慮すること。</p> <p>i) D (Rho) 陰性女性における D (Rho) 因子による感作の予防</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>妊娠中予防：推奨投与量は妊娠 28～30 週に 300µg (1,500 IU) を筋肉内又は静脈内に 1 回投与する。</u></li> <li>• 分娩後予防：静脈内投与では 200µg (1,000 IU) 投与で十分。筋肉内投与の場合は 200µg (1,000 IU) から 300µg (1,500 IU) 投与が推奨される。Rhophylac は分娩後できるだけ早期に、少なくとも 72 時間以内に投与すること。妊娠中に予防投与を行った場合であっても分娩後にも投与しなくてはならない。胎児貧血や子宮内胎児死亡のような大量の胎児母体間出血が疑われる場合（4mL を超える出血（0.7～0.8%の産婦にみられる））には Kleihauer-Betke 試験等の適切な方法で測定し、追加の抗 D 抗体を投与する（胎児赤血球 1mL 当たり 20µg (100 IU)）。</li> <li>• <u>以下の妊娠合併症後の予防</u><br/><u>妊娠 12 週までの産科的処置及び偶発事象：200µg (1,000 IU) を遅くとも 72 時間以内に静脈内又は筋肉内に投与する。</u></li> </ul> |

妊娠 12 週以降の産科的処置及び偶発事象：少なくとも 200 $\mu$ g (1,000 IU) を遅くとも 72 時間以内に静脈内又は筋肉内に投与する。

絨毛採取：200 $\mu$ g (1,000 IU) を遅くとも 72 時間以内に静脈内又は筋肉内に投与する。

ii) 不適合輸血

輸血された D (Rho) 陽性血液 2mL 当たり、又は濃厚赤血球 1mL 当たり RhIG 20 $\mu$ g (100 IU) の静脈内投与が推奨される。筋肉内投与の場合、高用量を投与する時は数日に分けて投与する。300mL を超える D (Rho) 陽性血を輸血したかどうかにかかわらず、大量の不適合輸血の場合は最大 3,000 $\mu$ g の投与で十分である。

②PARTOBULIN SDF

以下の用量で筋肉内に投与する。

・ 分娩後の予防

推奨される標準投与量は 330 $\mu$ g (1,650 IU) であり、分娩後できるだけ早い時期、遅くとも 72 時間以内に母親に投与する。

胎児母体間の大量輸血の疑いがある場合、適切な方法によってその程度を判別すべきである。高度の経胎盤出血が確認された場合には、追加的に RhIG (20 $\mu$ g (100 IU) /1mL の胎児赤血球液) を投与する必要がある。

・ 分娩前予防

妊娠 28 週目の推奨用量は、330 $\mu$ g (1,650 IU) である。

児が D (Rho) 陽性であった場合には、更に分娩後 72 時間以内に 330 $\mu$ g (1,650 IU) 母体に投与すべきである。

・ 異所性妊娠、胎状奇胎、流産

妊娠 12 週以前：処置後 72 時間以内に 120～150 $\mu$ g (600～750 IU) の投与が推奨される。

妊娠 12 週以降：処置後 72 時間以内に 330 $\mu$ g (1,650 IU) の投与が推奨される。

・ 羊水穿刺、絨毛採取

処置後 72 時間以内に 330 $\mu$ g (1,650 IU) の投与が推奨される。

・ 大量輸血

胎児の D (Rho) 陽性赤血球の母体内侵入 1mL につき 10～25 $\mu$ g (50～125 IU) の用量を投与する。

・ Rh 不適合の血液及び赤血球の輸血

全血輸血の場合、投与した D (Rho) 陽性全血の容積にドナーのヘマトクリット値を掛けて輸血した赤血球容積を算出する。輸血した D (Rho) 陽性赤血球 10mL 当たり 330 $\mu$ g (1,650 IU) を輸血後 72 時間以内に投与する。

|                                |   |
|--------------------------------|---|
|                                | <p>輸血した D (Rho) 陽性血が循環赤血球の 20%未満の場合のみ、血液交換を先行しなくてよい。</p> <p>③RHESONATIVE</p> <p>以下の用量で筋肉内に投与する。</p> <p>i) 妊娠期、出産時及び産婦科手術を受けた女性に関して</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>予防的投与</u><br/> <u>妊娠 28～30 週に 300μg (= 1,500 I.E. = 2mL) を投与。</u><br/> <u>新生児が D (Rho) 陽性 (D 又は弱反応 D) の場合には、分娩後予防の投与を追加する必要がある。国内の規定に注意する。</u></li> <li>・ <u>分娩後予防：分娩後できるだけ迅速に RHESONATIV 300μg (= 1,500 I.E. = 2mL) を投与する。遅くとも 72 時間以内に投与する。</u><br/> この用量は、胎児の (血液 20mL 中の) 赤血球 10mL による感作を防ぐのに十分であり、事前の検査を実施せずに投与することが可能である。D (Rho) 陽性児の赤血球が 10mL 以上移入 (大量移入) した疑いがある場合にはさらに高用量が必要である。赤血球の移入量は適切な検査 (Kleihauer-Betke 試験) で決定する。用量は個々の症例に合わせる。<br/> 母体の血液循環中に大量の胎児の血液が流入した疑いがあるが、検査を実施できない場合には、少なくとも RHESONATIV 300μg の用量を追加的に投与する。</li> <li>・ <u>妊娠期の合併症後の予防：自然流産、切迫流産、妊娠中絶、異所性妊娠、胎状奇胎、羊水穿刺、絨毛採取、前置胎盤等妊娠期の出血のほか、胎位外回転術等母体の血液循環内へ胎児の赤血球を移入させる可能性のある産科的処置、腹部外傷等に由来する経胎盤出血。</u><br/> <u>妊娠 12 週未満：150μg (750 I.E.)</u><br/> <u>妊娠 12 週以降：300μg (1,500 I.E.)</u><br/> <u>を合併症後できるだけ迅速に、遅くとも 72 時間以内に投与する。</u><br/> <u>妊娠中絶の場合に推奨される RHESONATIV の用法は、中絶手術の 3 日前の投与である。</u></li> </ul> <p>ii) D (Rho) 不適合輸血及び D (Rho) 不適合赤血球含有製剤の輸血<br/> 輸血された血液 10mL あたり 100～250μg。<br/> 輸血後できるだけ迅速に投与を開始する。投与する総量が高用量になる場合には何日かに分けて投与する必要がある。</p> |
| 承認年月<br>(または独<br>国における<br>開発の有 | <p>①Rhophylac® 300<br/>2001 年 3 月 15 日</p> <p>②PARTOBULIN SDF<br/>1988 年 9 月 22 日</p>   |

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| 無)                                   | ③RHESONATIVE<br>2006年3月20日   |
| 備考                                   |  |
| 4) 仏国 (添付文書 <sup>16,17)</sup> の記載より) |  |
| 効能・効果                                | <p>Rhophylac<sup>®</sup></p> <p>i) D (Rho) 陰性女性における D (Rho) 因子による感作の予防:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>D (Rho) 陽性児の妊娠/分娩</u></li> <li>• <u>流産、切迫流産、異所性妊娠又は胎状奇胎</u></li> <li>• <u>分娩前出血、羊水穿刺、絨毛採取、胎位外回転術のような産科的処置、腹部外傷に由来する経胎盤出血</u></li> </ul> <p>ii) D (Rho) 陽性血液又は赤血球を含むその他製剤の不適合輸血後の D (Rho) 陰性者の処置</p>  |
| 用法・用量                                | <p>Rhophylac<sup>®</sup></p> <p>Rhophylac について実施された臨床試験に基づいて下記の投与量が推奨されている。しかしながら、各 EU 加盟国における RhIG の使用については関連のガイドラインも考慮すること。</p> <p>i) D (Rho) 陰性女性における D (Rho) 感作の予防</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>妊娠中予防：推奨投与量は妊娠 28～30 週に 300µg (1,500 IU) を筋肉内又は静脈内に 1 回投与すること。</u></li> <li>• <u>分娩後予防：静脈内投与では 200µg (1,000 IU)、筋肉内投与の場合は 200µg (1,000 IU) から 300µg (1,500 IU) が推奨される。分娩後遅くとも 72 時間以内に投与すること。妊娠中に予防投与を行なっても分娩後に投与しなくてはならない。胎児貧血や子宮内胎児死亡のような大量の胎児母体間出血が疑われる場合 (4mL を超える出血 (0.7～0.8%の産婦にみられる)) にはその程度を Kleihauer-Betke 試験等の適切な方法で測定し、追加の抗 D 抗体を投与する (胎児赤血球 1mL 当たり 20µg (100 IU))。</u></li> <li>• <u>以下の妊娠合併症後の予防</u><br/> <u>妊娠 12 週までの産科的処置及び偶発事象：200µg (1,000 IU) を処置及び事象発生後できる限り早期に、遅くとも 72 時間以内に静脈内又は筋肉内に投与。</u><br/> <u>妊娠 12 週以降の産科的処置及び偶発事象：少なくとも 200µg (1,000 IU) を処置及び事象発生後できる限り早期に、遅くとも 72 時間以内に静脈内又は筋肉内に投与。</u><br/> <u>絨毛採取：200µg (1,000 IU) を採取後できる限り早期に、遅くとも 72 時間以内に静脈内又は筋肉内に投与。</u></li> </ul> <p>ii) 不適合輸血<br/> 推奨投与量は輸血された D (Rho) 陽性血液 2mL 当たり、また、濃厚赤血球</p> |



|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
|                                      | 1mL 当たり RhIG 20 $\mu$ g (100 IU) である。静脈内投与が推奨される。筋肉内投与の場合、高用量を投与する時は数日に分けて投与する。300mL を超える D (Rho) 陽性血を輸血したかどうかにかかわらず、大量の不適合輸血の場合は最大 3,000 $\mu$ g の投与で十分である。 |
| 承認年月<br>(または<br>外国における<br>開発の有<br>無) | Rhophylac <sup>®</sup><br>2004 年 6 月 15 日  |
| 備考                                   |  |

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

実施されていない

#### 5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

##### 1) 妊娠中投与

欧米での RhIG の使用実態を検討するために、2010 年 5 月までの期間で、「Rh immunoglobulin」and「pregnancy」の条件で PubMed から検索した結果、2,052 報が該当し、Limits 機能で「Randomized controlled trial」「English」を選択したところ、該当する論文 1 報<sup>18)</sup> が得られた。

その他、本剤に関して、2009 年 8 月に日本産科婦人科学会より厚生労働省医薬食品局審査管理課あてに提出された「医療上の必要性が高い未承認薬の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見」において有効性・安全性の評価の根拠となる論文として提示された公表論文 3 報<sup>19-21)</sup> を含めた計 4 報の概略を以下に示す。

##### ①Lee らの報告 (1995)<sup>18)</sup>

D (Rho) 陰性の初回妊娠の女性 2,541 例を対象として無作為化比較試験を実施した。RhIG 群では、妊娠 28 週及び 34 週に各 250 IU (50 $\mu$ g) を計 2 回投与するとともに、分娩後に RhIG を投与した (投与量未記載)。対照群では、分娩後に RhIG を投与した (投与量未記載)。RhIG 群 1,268 例及び対照群 1,273 例で、D (Rho) 陽性児を分娩し、分娩時、分娩後 6 ヶ月以降に抗 D 抗体の有無を検査できた 513 及び 595 例での感作例 (抗 D 抗体陽性例) は 4 例 (0.78%) 及び 9 例 (1.5%) であった。

以上より、RhIG 250 IU (50 $\mu$ g) 2 回の分娩前投与は分娩前投与なしより有効であった。しかしながら、Tovey らの報告 (1983)<sup>21)</sup> における RhIG 500 IU (100 $\mu$ g) 2 回投与時の結果 (感

作率：2/2,069 例、0.1%）に比べて有効性は劣っていた。

#### ②Bowman らの報告（1978）<sup>19)</sup>

1967 年 3 月から 1974 年 12 月までの期間に、D (Rho) 陰性で輸血、流産の経験のない初回妊娠の女性、D (Rho) 陽性児の流産及び分娩後に RhIG 300 $\mu$ g を投与した経験のある妊娠女性の計 3,533 例を対象として、分娩後のみ RhIG を投与した。この結果、3,533 例のうち 62 例（1.8%）が妊娠中及び分娩後 3 日以内に D (Rho) 因子に感作されていた。また、1968 年 12 月から 1976 年 8 月までの期間に、1,357 例を対象に、分娩後投与に加えて、1,204 例に妊娠 28 週及び 34 週に、153 例には妊娠 28 週又は 34 週のいずれかに RhIG 300 $\mu$ g を投与した結果、1 例（0.07%）が D (Rho) 因子に感作されていた。

#### ③Bowman らの報告（1978）<sup>20)</sup>

D (Rho) 陰性の初回妊娠の女性、以前の妊娠中、分娩後及び流産後に RhIG の投与を受けた D (Rho) 陰性の妊娠歴のある女性 1,086 例の妊娠 28 週に RhIG 300 $\mu$ g を投与した。分娩時に D (Rho) 因子に感作されていなければ、さらに RhIG 300 $\mu$ g を投与した。1,086 例中 2 例が RhIG 投与時点（妊娠 28 週、28 1/2 週）において D (Rho) 因子に感作されていた（0.18%）。また、D (Rho) 陽性児を分娩した 1,084 例に分娩時感作例はなく、うち 512 例は分娩後 6 ヶ月の時点でも感作されていなかった。また、以前の妊娠において、RhIG 300 $\mu$ g の投与を受けなかったか、又は分娩後のみ投与を受けた経験がある、D (Rho) 陰性の妊娠歴のある女性 719 例の妊娠 28 週に RhIG 300 $\mu$ g を投与し、分娩時に感作されていなければ、さらに RhIG 300 $\mu$ g を投与した。その結果、6 例が D (Rho) 因子に感作されていたが、3 例は以前の妊娠時に D (Rho) 陽性の輸血や妊娠中に RhIG を投与しなかったことが原因と考えられる症例であり、残り 3 例（0.42%）は妊娠 28 週に RhIG を投与したにもかかわらず妊娠中に D (Rho) 因子に感作されたと考えられた。

#### ④Tovey らの報告（1983）<sup>21)</sup>

RhIG 分娩後投与群（対照群）と妊娠中にも投与する群（試験群）の有効性について比較した。

対照群は、1978 年から 1979 年までの期間に D (Rho) 陽性の児を分娩した D (Rho) 陰性の女性 2,000 例の分娩後に RhIG を 100 $\mu$ g 投与し、児の出血量が多い時はさらに RhIG を追加した。対照群では 2,000 例中 19 例（1%）に妊娠中から分娩時に抗 D 抗体が検出されたが、1 例は 2 年前に輸血で感作されたものであり、妊娠中から分娩時に感作されたのは 2,000 例中 18 例であった（0.9%）。この 18 例中 7 例は妊娠 28 週では D (Rho) 陰性であったが、34 週では陽性となった。残り 11 例は妊娠 28、34 週で共に陰性であったが分娩時に陽性となった。なお、18 例中、母親の感作によって影響を受けた児は、軽度（交換輸血不要）14 例、中等度（交換輸血必要）2 例であり、他 2 例のうち 1 例は Rh 不適合以外の要因で死亡、1 例は D (Rho) 陰性であった。さらに、2,000 例中の 2 回目妊娠 729 例中、582 例の女性が D (Rho) 陽性の

児を妊娠し、そのうち 11 例の女性が感作された。したがって、1 回目の妊娠中に感作された 18 例を加えて、2,000 例中 29 例 (1.5%) が感作された。

試験群は、1980 年から 1981 年までの期間において D (Rho) 陰性の初回妊娠の女性 2,069 例の妊娠 28 週及び 34 週に RhIG を各 1 回 100 $\mu$ g 投与 (計 2 回) した。また、D (Rho) 陽性の児を分娩した場合は、分娩後にも 100 $\mu$ g を投与した。その結果、2,069 例中 2 例 (0.1%) が感作されたが、その 2 例とも妊娠 28 週と 34 週の時点では D (Rho) 陰性であった。なお、感作された 2 例とも児への影響は軽度で、交換輸血は不要であった。

## 2) 妊娠中投与以外の要望のあった効能

PubMed で欧米での RhIG の使用実態を検討するために、2010 年 5 月までの期間で、「Rh immunoglobulin」に「abortion」「aminocentesis」「umbilical blood sampling」「external version」「ectopic pregnancy」「fetal intrauterine death」を各々組み合わせ、Limits 機能で「Randomized controlled trial」「English」を選択したが、該当する論文は得られなかった。次に Limits 機能で「Clinical trial」「English」を選択したところ「abortion」関連の論文 1 報<sup>22)</sup> が得られたので、以下に概略を示す。

### Hensleigh らの報告 (1977)<sup>22)</sup>

The University of Kansas Medical Center (以下、「Kansas」と Grady Memorial Hospital (以下、「Georgia」)において、二重盲検比較試験を実施し、D (Rho) 陽性の輸血歴のない D (Rho) 陰性及び D<sup>+</sup>陰性の女性 134 例に、1st-trimester の流産後に RhIG を投与した (Kansas 計 99 例、1 回投与量の例数比 499 $\mu$ g 群 : 155 $\mu$ g 群 = 1 : 4、Georgia 計 35 例、1 回投与量の例数比 499 $\mu$ g 群 : 155 $\mu$ g 群 : 73 $\mu$ g 群 = 2 : 4 : 4)。

RhIG 投与後 6 ヶ月観察した結果、RhIG 投与後 4~6 ヶ月の時点で抗 D 抗体陽性例は 155 $\mu$ g 群の 1 例のみであった。

RhIG の 1 回投与量別有効性は 499 $\mu$ g 群と 155 $\mu$ g 群で違いがなかったが、73 $\mu$ g 群は症例数が少なく評価できなかった。また、RhIG による全身性及び局所性の副作用はなかった。

## 3) 薬物動態試験

欧米での妊婦に対する RhIG の薬物動態を検討するために、2010 年 5 月までの期間で、「Rh immunoglobulin」and 「pregnancy」and 「pharmacokinetics」の条件で、8 報を PubMed から検索し、該当する論文 2 報<sup>23,24)</sup> が得られたので、その概略を以下に示す。

### ①Bichler らの報告 (2003)<sup>23)</sup>

18 歳以上、D (Rho) 陰性で D (Rho) 因子に感作されていない女性 (配偶者が D (Rho) 陽性)、及び妊娠 28 週未満で 28 週以前に RhIG が投与されていない女性を対象とし、多施設共同無作為化非盲検試験を実施した。対象患者を、妊娠 28 週で RhIG 300 $\mu$ g (Rhophylac<sup>®</sup>) を静脈内に投与する群 (静注群; 7 例→1 例除外) と筋肉内に投与する群 (筋注群; 8 例) に無作為

に割り付けた。抗 D 抗体は RhIG 投与直前、RhIG 投与後 11 週にわたりフローサイトメトリーで測定された。

RhIG 投与後 7 日における、血漿中抗 D 抗体濃度は静注群で 36.1ng/mL、筋注群で 19.8ng/mL であったが、投与後 2～3 週から違いはなくなり、両群において半減期は約 17 日と同様であった。また、8 例が D (Rho) 陽性の児を分娩したが、分娩後 RhIG 投与後 6 ヶ月間の観察期間中、いずれの女性も抗 D 抗体検査において陰性であった。なお、全ての有害事象について、RhIG 投与に起因するものはないと考えられた。

## ②Witter らの報告 (1990) <sup>24)</sup>

D (Rho) 陰性で感作されておらず、配偶者が D (Rho) 陽性である女性 10 例を対象とし、妊娠 28～29 週に RhIG 300 $\mu$ g を筋肉内投与して分娩まで毎週抗 D 抗体を間接クームス法で測定した。その結果、RhIG 投与の翌週の抗 D 抗体価は 1～4 倍であったが、10 例中 9 例で RhIG 投与後 49～70 日に抗 D 抗体価は 0 になった (分娩時は 0)。1 例において、RhIG 投与後 56 日目の分娩時の抗 D 抗体価は 1 倍であった。

また、間接クームス試験で抗 D 抗体価が 0 になった 9 例について、より高感度の方法で測定したところ、4 例で分娩時まで抗 D 抗体を検出した。

ガンマグロブリンの半減期より RhIG 投与後 84 日で抗 D 抗体 (RhIG 由来) が 20 $\mu$ g 検出されると予測したが、妊娠 28～29 週で投与した RhIG による抗 D 抗体は、10 例中 5 例で投与後 55～70 日 (分娩前 8～29 日) に高感度の検出法でも検出されなかった。

以上より、妊娠 28 週に RhIG 300 $\mu$ g 投与しても、分娩前に RhIG 由来の抗 D 抗体が消失し、稀に分娩後に D (Rho) 因子に感作されることもあると考えられる。

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

### (1) 海外における報告

#### 1) 妊娠中投与

無作為化比較試験の抽出方法と同様に、2,052 報を PubMed から検索した。これらから、Limits 機能で「Meta-Analysis」「English」を選択し、1 報 <sup>25)</sup> の報告が得られた。

また、前出の「医療上の必要性が高い未承認薬の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見」において有効性・安全性の評価の根拠となる公表論文として提示された Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシスとして引用された公表論文 2 報 <sup>26,27)</sup> も含め、以下に概略を示す。

#### ①Pilgrim らの報告 (2009) <sup>25)</sup>

以下 i～iv の基準で選択した 8 報 <sup>19-21,28-32)</sup> のメタ・アナリシス。

i. D (Rho) 陰性の妊娠女性

ii. RhIG の用法・用量は妊娠 28 週、34 週に各 100 $\mu$ g を投与 (5 報) 又は妊娠 28 週に 300 $\mu$ g の投与 (3 報)、及び妊娠中の RhIG の用法・用量に関係なく分娩後 72 時間以内に RhIG

を投与（8報全て）

iii. 対照群は妊娠中に RhIG 非投与

iv systematic review、無作為化比較試験、非無作為化比較試験

D (Rho) 陽性の児を分娩した D (Rho) 陰性の女性において、対照群では 11,049 例中 136 例 (1.2%) で感作があったのに対し、RhIG 投与群では 19,719 例中 65 例 (0.33%) で感作が認められたが、前の分娩で RhIG を妊娠中投与せず、感作されていた患者等も含めているため、実際に感作された患者は 19,719 例中 29 例 (0.15%) と考える。

安全性に関しては、いずれの公表論文においても RhIG の妊娠中投与により重篤な副作用の報告はなかった。

②Crowther らの報告 (2000) <sup>26)</sup>

Lee らの報告 (1995) <sup>18)</sup> 及び Huchet らの報告 (1987) <sup>30)</sup> の 2 報 (無作為化試験) における計 4,500 例以上の D (Rho) 陰性の妊娠女性を対象としたメタ・アナリシス。2 報共に分娩後のみ RhIG を投与した対照群との比較試験であった。RhIG の用法・用量は Lee らの報告では、妊娠 28 週及び 34 週に各 50 $\mu$ g、Huchet らの報告では、妊娠 28 週及び 34 週に各 100 $\mu$ g 投与であり、2 報共に分娩後にも RhIG の投与がなされた (投与量未記載)。

RhIG 投与群では対照群に比べ感作率が低下した。その際の relative risk は、妊娠中 (3,902 例) が 0.42、分娩後 (2,297 例) は 0.42、分娩後 12 ヶ月以内 (2,048 例) は 0.41 であった。また、両群で新生児黄疸の頻度に違いはなかった。

③Bowman らの報告 (1988) <sup>27)</sup>

RhIG を投与しない場合、D (Rho) 陽性の児を分娩した D (Rho) 陰性の初回妊娠の女性の分娩後 6 ヶ月以内の感作率は 8~9% であるのに対し、著者らの施設では、RhIG を分娩後のみ投与した場合、D (Rho) 陰性女性の感作率は 1.8%、妊娠 28 週以降に RhIG を追加投与した場合の感作率は 0.07% であった。なお、Blajchman らの報告 (1977) <sup>33)</sup> でも RhIG を分娩後のみ投与した場合の妊娠中の感作率は 0.71~1.9% である。分娩後及び妊娠中の RhIG 投与量は、米国ではカナダ同様に 1 回 300 $\mu$ g (筋肉注射) であり、英国の報告では分娩後は 100 $\mu$ g の投与が有効としている。感作を防ぐためには分娩後、妊娠中以外に流産後、羊水穿刺後、大量の経胎盤出血後等にも RhIG の投与が必要である。例えば、自然流産後の感作率は 1.5~2.0% であり、自然流産までの妊娠期間が増加するにつれて感作率は高くなる。また、人工流産後の感作率はさらに高く、4~5% である。

2) 妊娠中投与以外の要望のあった効能

PubMed で欧米での RhIG の使用実態を検討するために、2010 年 5 月までの期間で、「Rh immunoglobulin」に「abortion」「aminocentesis」「umbilical blood sampling」「external version」「ectopic pregnancy」「fetal intrauterine death」を各々組み合わせ、Limits 機能で「Meta-Analysis」「English」を選択したが、該当する論文は得られなかった。

## (2) 本邦における報告

本邦での RhIG の症例報告を検討するために、医中誌で検索可能な 1983 年から 2010 年 5 月までの期間で、「抗 D グロブリン」をキーワードに、36 報を検索したが、無作為化比較試験、薬物動態試験、Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の公表論文は得られなかった。そこで、「妊娠合併症」「血液型不適合」をキーワードに医中誌から検索した結果得られた 1,631 報から国内施設で症例数の多い 2 報<sup>34,35)</sup> を選択した。その概略を以下に示す。

### ①佐藤らの報告 (1989)<sup>34)</sup>

1981 年 11 月から 1989 年 5 月までに弘前大学産科婦人科で扱った D (Rho) 陰性妊婦 86 例を以下の 4 群に分類して検討を行った。A 群 (34 例) ; 分娩後のみ RhIG 投与 (1981 年 11 月～1984 年 11 月)、B 群 (38 例) ; 妊娠 28 週と分娩後に RhIG 投与 (1984 年 12 月～1989 年 5 月)、C 群 (7 例) ; 流産後 (6 例) 及び異所性妊娠後 (1 例) に RhIG 投与 (1981 年 11 月～1989 年 5 月)、D 群 (7 例) ; RhIG 投与なし (1981 年 11 月～1989 年 5 月)。A 群においては、産後 1 ヶ月目まで抗 D 抗体が検出された症例もあったが、産後 6 週以降、A 群と B 群は全例が抗 D 抗体は陰性化し (感作されなかった)、C 群では術後に抗 D 抗体が一過的に検出されたが全例陰性化した。D 群の 7 例は初診時既感作であったため RhIG は投与されなかった。

以上より、妊娠中にも母体が D (Rho) 因子に感作される恐れがあるため、妊娠 28 週及び経胎盤出血の危険がある場合にも RhIG を使用することが望ましいと結論された。また、分娩直後だけでなく、流早産や人工妊娠中絶後、異所性妊娠の手術後等にも、D (Rho) 陰性の女性には RhIG を投与することが望ましいと考えられた。

### ②浮田らの報告 (1992)<sup>35)</sup>

1987 年 1 月から 1991 年 12 月までに D (Rho) 陽性の児を出産した D (Rho) 陰性の女性 30 例を調査対象とした。調査対象女性には、妊娠 28 週及び分娩後 48 時間以内に RhIG 250 $\mu$ g を投与した。抗 D 抗体は妊娠 28 週、30 週、37 週、分娩時、産後 1 ヶ月、産後 6 ヶ月に検査した。対象とされた 30 例において、抗 D 抗体は分娩時には 2 例を除き陰性であった。抗 D 抗体陽性の 2 例は、間接抗グロブリン試験で抗体価は 2 倍以下であり、受動免疫の残存と考えられたため、妊娠中の感作例はないと考えられた。抗 D 抗体は、産後 1 ヶ月では 30 例中 15 例で陽性 (全て間接抗グロブリン試験で抗体価 2 倍以下)、産後 6 ヶ月では検査を受けた 24 例中 1 例のみで陽性であったが、当該陽性例は産後 10 ヶ月で陰性となった、一方、妊娠 28 週で投与した場合の RhIG の児への影響について、臍帯血の直接グロブリン検査で 30 例中 2 例が陽性であったが、臍帯血のビリルビン濃度、ヘモグロビン濃度は、全例において血液型不適合のない場合と差はなく、新生児に重症黄疸、貧血を認めたものはなかった。分娩時には母体の抗 D 抗体は陰性であった。

## (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

(1) 海外の教科書等の記載

1) Maternal Blood Group Immunization: Assessment and Care of the Fetus. (1990) <sup>36)</sup>.

RhIG は米国で 1968 年に承認された。米国での標準的な投与量は 1 回 300 $\mu$ g である。分娩後、流産後の RhIG の投与によって感作率が 85~90%低下する。D (Rho) 陰性の女性に対して、配偶者が D (Rho) 陰性でなければ、妊娠 28 週、羊水穿刺後及び大量の経胎盤出血が生じた場合にも RhIG 1 回 300 $\mu$ g を投与する。

2) Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice (sixth edition) . (2009) <sup>37)</sup> .

全ての妊婦は、妊娠がわかれば、抗体検査を受けるべきである。北米では D (Rho) 陰性であれば、妊娠 28 週に 300 $\mu$ g の RhIG の投与が推奨されている。分娩後以外に妊娠 28 週に RhIG を投与することにより、分娩後のみの投与に比べ、感作率が 2%から 0.1%に低下するという報告がある。他に胞状奇胎、流産、中絶、異所性妊娠、羊水穿刺、絨毛採取、腹部外傷、胎位外回転術の際にも RhIG の投与が必要な場合がある。

3) Techniques and Safety of Genetic Aminocentesis and chorionic Villus Sampling: Diagnostic Ultrasound Applied to Obstetrics and Gynecology (third edition) . (1994) <sup>38)</sup> .

出生前診断における羊水穿刺、臍帯穿刺等で、D (Rho) 陰性で感作されていない妊婦では、検査・採血後に RhIG 1 回 300 $\mu$ g を投与すべきである。

(2) 本邦での教科書等の記載

産科婦人科研修の必修知識 (日本産科婦人科学会 (2007 年)) <sup>39)</sup>

血液型不適合妊娠時の管理について。D (Rho) 陰性の場合、妊娠 28 週頃に RhIG250 $\mu$ g を投与し、分娩後 72 時間以内に新生児が D (Rho) 陽性の場合、250 $\mu$ g を投与する。妊娠中期に RhIG 投与後 12 週経過しても分娩しない場合には、分娩前に 250 $\mu$ g を投与する。また、2nd 3rd trimester 時の胎児死亡、絨毛採取、羊水穿刺、臍帯穿刺後、切迫流産、出血、胎位外回転術後、妊娠中の腹部外傷があった場合にも感作される場合があるので RhIG を投与する。

(4) 学会または組織等の診療ガイドラインへの記載状況

(1) 海外のガイドライン

1) カナダ産科婦人科学会 (SOGC) ガイドライン (2003 年) <sup>40)</sup>

| 適応      | RhIG の 1 回投与量                 |
|---------|-------------------------------|
| 分娩後     | 120-300 $\mu$ g (出産後 72 時間以内) |
| 妊娠中     | 300 $\mu$ g (妊娠 28 週)         |
| 流産・中絶   | 120-300 $\mu$ g               |
| 胞状奇胎    |                               |
| 異所性妊娠   | 300 $\mu$ g                   |
| 羊水穿刺    |                               |
| 臍帯穿刺    | 120-300 $\mu$ g               |
| 絨毛採取    |                               |
| 胎位外回転術  |                               |
| 腹部外傷    |                               |
| 胎児母体間出血 |                               |

2) 米国産科婦人科学会（ACOG）ガイドライン（1999年）<sup>41)</sup>

| 適応          | RhIG の1回投与量       |
|-------------|-------------------|
| 分娩後         | 記載なし（出産後 72 時間以内） |
| 妊娠中         | 記載なし（妊娠 28 週前後）   |
| 流産・中絶       | 記載なし              |
| 子宮内胎児死亡     |                   |
| 羊水穿刺        |                   |
| 胎児血採取（臍帯穿刺） |                   |
| 絨毛採取        |                   |
| 胎位外回転術      |                   |
| 腹部外傷        |                   |
| 妊娠中の出血      |                   |

3) 米国臨床病理学会（ASCP）ガイドライン（1998年）<sup>42)</sup>

| 適応                                     | RhIG の1回投与量                     |
|--|---------------------------------|
| 分娩後                                    | 300 $\mu$ g（出産後 72 時間以内）        |
| 妊娠中                                    | 300 $\mu$ g（妊娠 28 週）            |
| 流産・中絶                                  | 300 $\mu$ g（12 週未満は 50 $\mu$ g） |
| 異所性妊娠                                  |                                 |
| 羊水穿刺                                   | 300 $\mu$ g                     |
| 臍帯穿刺                                   |                                 |
| 絨毛採取                                   |                                 |
| 産科合併症<br>常位胎盤早期剥離、前置胎盤、子宮内胎児死亡、胎位外回転術等 |                                 |

4) 英国王立産科婦人科医師会（RCOG）ガイドライン（2002年）<sup>43)</sup>

| 適応                       | RhIG の1回投与量                            |
|--------------------------|--|
| 分娩後                      | 100 $\mu$ g 以上（出産後 72 時間以内）            |
| 妊娠中                      | 1 回 100 $\mu$ g 以上 2 回（妊娠 28 週及び 34 週） |
| 流産                       | 100 $\mu$ g（妊娠 12～20 週までは 50 $\mu$ g）  |
| 中絶                       | 100 $\mu$ g（妊娠 20 週までは 50 $\mu$ g）     |
| 異所性妊娠                    |  |
| 出生前診断<br>羊水穿刺、絨毛採取、胎児血採取 | 100 $\mu$ g 以上（妊娠 20 週までは 50 $\mu$ g）  |
| 子宮内操作<br>シャント挿入、減胎手術     |  |
| 妊娠中の出血                   |  |
| 胎位外回転術                   |  |
| 腹部外傷                     |  |
| 子宮内胎児死亡                  |  |

5) EMEA ガイドライン（2007年）<sup>44)</sup>

| 適応    | RhIG の1回投与量  |
|-------|--|
| 分娩後   | 100-300 $\mu$ g（出産後 72 時間以内）                         |
| 妊娠中   | 50-330 $\mu$ g（妊娠 28-30 週に 1 回、又は妊娠 28 週と 34 週の 2 回） |
| 流産・中絶 | 50-330 $\mu$ g（必要に応じて、妊娠期間中 6-12 週間間隔で投与）            |
| 胞状奇胎  |  |
| 異所性妊娠 |  |
| 羊水検査  |  |



|                                |  |
|--------------------------------|--|
| 絨毛採取                           |  |
| 妊娠中の出血                         |  |
| 産科的処置<br>胎位外回転術、臍帯穿刺、<br>腹部外傷等 |  |

(2) 本邦のガイドライン

1) 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会ガイドライン (2008年)<sup>45)</sup>

| 適応    | RhIG の1回投与量   |
|-------|---|
| 分娩後   | 至適用量については確定していないが、米国では 300 $\mu$ g、英国では 100 $\mu$ g の投与が勧められている。本邦では、1 パイアル (約 250 $\mu$ g 相当) の筋注が標準的投与方法である (出産後 72 時間以内) |
| 妊娠中   | 記載なし (妊娠 28 週前後)  |
| 流産    | 記載なし  |
| 異所性妊娠 |   |
| 羊水穿刺  |   |
| 胎児血採取 |   |
| 絨毛採取  |   |

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

開発は行われていない。

(2) 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について

1) 本邦での RhIG の臨床試験成績及び臨床使用実態を検討するために、医中誌で検索可能な 1983 年から 2010 年 5 月までの期間で、「抗 D グロブリン」をキーワードに検索した結果、36 報が該当したが、公表論文は得られなかった。そこで、「妊娠合併症」「血液型不適合」をキーワードに医中誌から検索した結果該当した 1,631 報から、日本産科婦人科・新生児血液研究会の全国調査<sup>46)</sup> を選択した。概略を以下に示す。

浮田らの報告 (1994)<sup>46)</sup>

日本産婦人科・新生児血液研究会が 1989 年、1994 年に実施した全国の主要産科施設に対する本剤の適応の調査結果の報告であり、1989 年は 204 施設、1994 年は 164 施設より回答があった。D (Rho) 陰性女性の妊娠後期での RhIG 投与について、1989 年に比べ 1994 年では妊娠後期に何らかの形で投与している施設は 5.5% から 21% に増加し、投与していない施設は 95% から 79% に減少した。投与を実施していない施設のうち、投与を必要と考えている施設は 14% から 26% に増加した。また、D (Rho) 陰性女性の妊娠初期での RhIG 投与については、1994 年において妊娠初期の流産、人工妊娠中絶時に RhIG が投与されている施設は 73%、異所性妊娠後に RhIG を投与していない施設は 13% であり、1989 年の結果と差がなかった。さらに、1989 年に比べ 1994 年では羊水穿刺後に RhIG を投与していない施設が 60% から 37%

に減少した。

2) 本邦における RhIG の使用状況について、全国周産期医療 (MFICU) 連絡協議会より全国の周産期センターに対して、2010 年 6 月に RhIG の使用状況についてのアンケート調査が実施され、84 施設より回答があった。以下にアンケートの集計結果を示す。

RhIG の投与が必要と考えられる場合と、その際の投与量は下表のとおりであり、いずれの適応症においても 80%以上の施設で 1 瓶を使用するとの回答であった。

表 RhIG の使用状況 (用法・用量)

| 対象となる疾患・処置 | 投与している        | 用量            |               |
|------------|---------------|---------------|---------------|
|            |               | 1 瓶未満         | 1 瓶           |
| 流産後        | 92.9% (78/84) | 16.3% (13/80) | 83.8% (67/80) |
| 人工妊娠中絶後    | 86.9% (73/84) | 16.7% (13/78) | 83.3% (65/78) |
| 異所性妊娠後     | 83.3% (70/84) | 13.5% (10/74) | 86.5% (64/74) |
| 妊娠 28 週前後  | 75.0% (63/84) | 2.9% (2/70)   | 97.1% (68/70) |
| 羊水穿刺後      | 75.0% (63/84) | 9.9% (7/71)   | 90.1% (64/71) |
| 臍帯穿刺後      | 42.9% (36/84) | 6.4% (3/47)   | 93.6% (44/47) |
| 絨毛採取後      | 17.9% (15/84) | 10.0% (4/40)  | 90.0% (36/40) |
| 胎位外回転術後    | 15.5% (13/84) | 0% (0/24)     | 100% (24/24)  |
| 腹部外傷       | 15.5% (13/84) | 0% (0/28)     | 100% (28/28)  |
| 出血を伴う切迫流早産 | 19.0% (16/84) | 0% (0/29)     | 100% (29/29)  |

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

1) 国内外のガイドライン及び教科書において、妊娠 28 週前後を中心とし、妊娠中の D (Rho) 陰性女性に対する RhIG の投与が推奨されている。米国、カナダ、ドイツ及びフランスの添付文書、公表論文、ガイドライン等によると、妊娠 28 週前後に RhIG 約 300 $\mu$ g を 1 回投与することとされている。また、英国における公表論文やガイドライン等によると、RhIG を 1 回 100 $\mu$ g で妊娠 28 週と 34 週の計 2 回に投与することとされているが、1 回 300 $\mu$ g の 1 回投与と 1 回 100 $\mu$ g の 2 回投与の有効性は同等であると考えられている<sup>25)</sup>。なお、英国では、1 回投与、2 回投与、あるいは両者の投与方法による製剤が承認されている。

本邦では、RhIG250 $\mu$ g の妊娠 28 週前後での 1 回投与に関して、良好な成績が報告<sup>34,35)</sup>されている。国内の教科書においても妊娠 28 週前後での RhIG (250 $\mu$ g) の投与が記載されており、国内使用実態調査結果でも 1 瓶 (約 250 $\mu$ g) を投与していると回答した施設が殆どであった。

以上より、RhIG の「妊娠中投与」について、妊娠 28 週前後の 1 回約 250~300 $\mu$ g の投与により、D (Rho) 陰性女性における妊娠中の感作の抑制効果が認められるものとする。

2) 妊娠 28 週時及び分娩後の投与以外に、妊娠に関連した D (Rho) 感作が疑われる場合の投与に関しては、海外の RhIG の添付文書、教科書、ガイドラインにおいて、流産、異所性妊娠、羊水穿刺時、胎位外回転術、腹部外傷等、様々な状況での RhIG の投与を推奨している。RhIG の用法・用量については、RhIG の 1 回投与量は概ね妊娠 12 週までと 12 週以降で分けられている場合が多く、妊娠 12 週までは 50~200 $\mu$ g、12 週以降は 200 $\mu$ g 以上投与することとされている。Hensleigh らの報告<sup>22)</sup>では、1st trimester で流産した 134 例の D (Rho) 陰性及び D<sup>+</sup>陰性の産婦に 73~499 $\mu$ g の RhIG を投与しているが、有効性に用量相関性は認められていない。海外の添付文書によると、妊娠週数に関係なく RhIG の 1 回投与量を 300 $\mu$ g としている製剤もあり、50 $\mu$ g の規格の製剤がない場合は 300 $\mu$ g の規格の製剤を投与してもよいとしている製剤もあることも考慮すると、流産や処置等の感作のリスクが生じた際においても、妊娠週数に関係なく 1 回 250~300 $\mu$ g を投与することで差し支えないと考える。なお、国内使用実態調査でも 1 瓶 (約 250 $\mu$ g) を投与するとの回答が多かった。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

要望内容のうち、妊娠 28 週前後や、羊水穿刺後等の、妊娠中に投与する場合について、RhIG の母体投与による、児に対する影響を検討した。

妊娠中に母体へ投与された RhIG は、母体血中に混入した胎児血 (D (+) 赤血球) 抗原による感作を抑制するとともに、その一部は胎盤を通過して胎児へ移行するため、胎児溶血が発現する可能性がある。しかしながら、1 瓶 (250 $\mu$ g 相当) の RhIG を投与された場合、母体の血中濃度は 1~2 倍の抗 D 抗体価に相当するが、この程度の能動免疫をもつ母体から生まれた D (Rho) 陽性児に重症黄疸や貧血等は起こらないと考えられている<sup>47)</sup>。

Pilgrim らの報告<sup>25)</sup>は妊娠中に RhIG を投与した 8 報 (計 19,719 例) のメタ・アナリシスであるが、いずれの報告においても RhIG の妊娠中投与による重篤な副作用は生じていなかった。Bowman らの報告<sup>48)</sup>では、妊娠 28 週に 240 $\mu$ g の RhIG の投与を受けた 3,733 例中、2 例に中等度の発赤、胸部不快感が見られたが、発現から 30 秒以内に消失しており、重篤な副作用は生じていなかった。佐藤らの報告<sup>34)</sup>では、妊娠 28 週に RhIG を投与された母体から出生した D (Rho) 陽性児 38 例と血液型不適合のない児 732 例の臍帯血血算、出生体重等を比較した結果、有意な差はなかった。浮田らの報告<sup>35)</sup>では、妊娠 28 週に RhIG 250 $\mu$ g を投与された母体から出生した D (Rho) 陽性児と血液型不適合のない児のヘモグロビン濃度、ビリルビン濃度には有意差が認められていない。

以上、妊娠中の母体に対する RhIG 投与は D (Rho) 陽性児に対しても安全に投与可能であると考えられる。なお、ベネシス社及び日本製薬への副作用自発報告においても、妊娠中の RhIG 投与により児の重症黄疸や貧血の報告はない。

一方、分娩後や流産後等の、妊娠中以外の投与に関しては、Hensleigh らの報告<sup>22)</sup>においては、流産した D (Rho) 陰性及び D<sup>+</sup>陰性の女性 134 例への RhIG 73~499 $\mu$ g の投与により、副作用は発現しなかったと報告されている。その他の適応症における副作用発現については、

論文調査では不明であった。

なお、ベネシス社の製剤は 1980 年以降 2010 年 4 月末までに約 223,000 瓶が販売されており、これまで投与に関連する副作用及び感染症は各 4 例報告されている。副作用の 4 例は発熱で、うち 2 例が重篤であったが、いずれも回復・軽快している。感染症の 4 例中 3 例は HCV 感染例であったが、原料血漿の血清学的検査並びにプール血漿及び最終製剤の核酸増幅検査により HCV 陰性が確認されていること、製造工程における一定のウイルスクリアランス能が確認されていること、同一ロットで他に HCV 感染の報告がないことから、製剤からの HCV 感染は否定的と考えられる。他 1 例はヒトパルボウイルス B19 感染疑い（ヒトパルボウイルス B19 IgG 抗体陽性）例で、投与 2 ヶ月後の当該患者検体での B19 IgM 抗体は陰性、B19 IgG 抗体は陽性で、臨床症状は発現せず無事出産していることから、B19 の既感染例である可能性が考えられる。

また、日本製薬の製剤は 1997 年以降 2010 年 4 月末までに約 24,000 瓶販売されており、国内副作用報告及び感染症報告はなされていない。

以上より、RhIG は「妊娠 28 週前後」の投与及びそれ以外の「妊娠に関連した D (Rho) 感作が疑われる場合の投与」のいずれにおいても安全に使用可能であると考え。ただし、パルボウイルス B19 の母子感染による胎児水腫や死産の危険性が否定できないこと、また、欧米の RhIG では、プール血漿におけるパルボウイルス B19 量が  $10^4$  IU/mL を超えないことが推奨されていることから、本邦の RhIG でも、プール血漿におけるパルボウイルス B19 量に対して一定の制限を設け、管理を行う必要があると考える。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

妊娠中の投与、及び、自然及び人工流産後、異所性妊娠後、羊水穿刺等の検査・処置後等 D (Rho) 感作のリスクがある場合の RhIG の投与は、いずれも海外で広く承認されており、教科書及び診療ガイドライン等でも本剤の投与が推奨されていることから、RhIG の当該効能に関するエビデンスレベルは高いと考える。また、国内における使用経験も蓄積されている。

以上より、検討会議は、当該効能の有効性及び安全性について、医学薬学上公知に該当すると判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

現在の、①抗 D 人免疫グロブリン筋注用 1000 倍「ベネシス」、②抗 D グロブリン筋注用 1000 倍「ニチャク」の効能・効果は、それぞれ以下の通りである。

#### 【効能・効果】

##### ① 抗 D 人免疫グロブリン筋注用 1000 倍「ベネシス」

本品は、Rh 式血液型の D (Rho) 陰性の産婦に、D (Rho) 陽性の胎児を分娩した後

に与えることにより、母体血液中での抗 D (Rho) 抗体の産生を抑制する。

② 抗 D グロブリン筋注用 1000 倍「ニチャク」

本品は、Rh 式血液型の D (Rho) 陰性の産婦で、D (Rho) 陽性の胎児を分娩した後  
に与えることにより D (Rho) 因子の感作を予防する。

検討会議は、①抗 D 人免疫グロブリン筋注用 1000 倍「ベネシス」及び②抗 D グロブリン  
筋注用 1000 倍「ニチャク」について、既承認の効能・効果を含め以下の効能・効果とするこ  
とが妥当であると考えている。

**【効能・効果】**

D (Rho) 陰性で以前に D (Rho) 因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に  
投与することにより、D (Rho) 因子による感作を抑制する。

- ・ 分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後（羊水穿刺、  
胎位外回転術等）及び腹部打撲後等の D (Rho) 感作の可能性がある場合
- ・ 妊娠 28 週前後

また、添付文書において、分娩後は以下の場合に投与を行う旨の情報提供を行う必要があ  
ると考える。

- ・ 児が D (Rho) 陽性である場合。
- ・ 児の父親の Rh 式血液型が D (Rho) 陽性である場合、又は D (Rho) 陰性であるこ  
とが不明であり、児が D (Rho) 陰性であることが不明の場合。
- ・ 妊娠 28 週前後及び妊娠に関連した D (Rho) 感作が疑われる場合の妊娠中投与に加  
え、分娩後にも投与を行う。

**(2) 用法・用量について**

現在の①抗 D 人免疫グロブリン筋注用 1000 倍「ベネシス」、②抗 D グロブリン筋注用 1000  
倍「ニチャク」の用法・用量は、それぞれ以下の通りである。

**【用法・用量】**

① 抗 D 人免疫グロブリン筋注用 1000 倍「ベネシス」

母子 ABO 式血液型適合で、Rh 式血液型の D (Rho) 陽性（直接クームス試験陰性）の胎  
児を分娩した D (Rho) 陰性（間接クームス試験陰性）の産婦に対し、分娩後、遅くとも  
72 時間以内に本品 1 バイアルを添付溶剤（日本薬局方 注射用水）2mL に溶解し、筋肉内  
に注射する。

② 抗 D グロブリン筋注用 1000 倍「ニチャク」

母子 ABO 式血液型適合で、Rh 式血液型の D (Rho) 陽性（直接クームス試験陰性）の胎  
児を分娩した D (Rho) 陰性（間接クームス試験陰性）の産婦に対し、分娩後遅くとも 72

時間以内に本品 1 瓶を添付の溶解液（日本薬局方 注射用水）2mL に溶解し、筋肉内に注射する。

検討会議は、国内外のガイドライン及び教科書、海外添付文書等における記載から、既承認の分娩後の投与に加え、妊娠 28 週前後、妊娠中の検査・処置後（羊水穿刺、胎位外回転術等）及び腹部打撲後等、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後のいずれの場合にも 1 回約 250~300 $\mu$ g の投与を行うことにより、D (Rho) 陰性女性における感作の抑制効果が認められるものと考えられること、本邦では RhIG 約 250 $\mu$ g に相当する 1 瓶が使用されていることを踏まえ、用法・用量は、既承認の効能効果を含め以下のように設定することが妥当であると考える。

#### 【用法・用量】

本剤は、1 瓶を添付の溶解液（日本薬局方 注射用水）2mL に溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。

- ・ 分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後及び腹部打撲後  
72 時間以内に本剤 1 瓶を筋肉内に注射する。
- ・ 妊娠 28 週前後  
本剤 1 瓶を筋肉内に注射する。

### 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関してエビデンスに不足している点はないと判断した。

（2）上記（1）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

（3）その他、製造販売後における留意点について

特になし

### 10. 備考

特になし

## 1 1. 参考文献一覧

- 1) 住谷 珠子, 李 容桂, 南 宏尚, 増田 淳司, 橋本 直樹, 谷中 好子. Rh 不適合溶血性疾患症例の検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2005;41:514.
- 2) 浮田 昌彦, 高橋 晃, 布谷 隆明, 木花 敏雅, 貫戸 朋子, 夏山 知. 抗 D ヒト免疫グロブリン常用後の D 陰性妊婦の実態. 周産期医学 1989;19:845-851.
- 3) RhoGAM/MICRhoGAM (米国) 添付文書
- 4) WinRho SDF (米国) 添付文書
- 5) HyperRHO S/D (米国) 添付文書
- 6) Rhophylac (米国) 添付文書
- 7) PARTOBULIN SDF (英国) 添付文書
- 8) D-GAM (英国) 添付文書
- 9) Rhophylac 200/300 (英国) 添付文書
- 10) Rhophylac 300 (独国) 添付文書
- 11) Rhophylac 300 (独国) 添付文書和訳
- 12) PARTOBULIN SDF (独国) 添付文書
- 13) PARTOBULIN SDF (独国) 添付文書和訳
- 14) RHESONATIVE (独国) 添付文書
- 15) RHESONATIVE (独国) 添付文書和訳
- 16) Rhophylac (仏国) 添付文書
- 17) Rhophylac (仏国) 添付文書和訳
- 18) Lee D, Rawlinson VI. Multicentre trial of antepartum low-dose anti-D immunoglobulin. *Transfusion Medicine*. 1995;5:15-9.
- 19) Bowman JM, Chown B, Lewis M, Pollock JM. Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. *Canadian Medical Association Journal* 1978;118:623-7.
- 20) Bowman JM, Pollock JM. Antenatal prophylaxis of Rh isoimmunization: 28-weeks's-gestation service program. *Canadian Medical Association Journal* 1978;118:627-30.
- 21) Tovey LA, Townley A, Stevenson BJ, Taverner J. The Yorkshire antenatal anti-D immunoglobulin trial in primigravidae. *The Lancet* 1983;2:244-6.
- 22) Hensleigh PA, Leslie W, Dixon E, Hall E, Kitay DZ, Jackson JE. Reduced dose of Rho(D) immune globulin following induced first-trimester abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;129:413-6.
- 23) Bichler J, Schöndorfer G, Pabst G, Andresen I. Pharmacokinetics of anti-D IgG in pregnant RhD-negative women. *BJOG*. 2003;110:39-45.
- 24) Witter FR, Shirey RS, Nicol SL, Ness PM. Postinjection kinetics of antepartum Rh immune globulin. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163:784-6.
- 25) Pilgrim H, Lloyd-Jones M, Rees A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative

- women: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13:25-47.
- 26) Crowther CA, Keirse MJ. Anti-D administration in pregnancy for preventing rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000020.
- 27) Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transfusion Medicine Reviews* 1988;2:129-150.
- 28) Bowman JM, Pollock JM. Failures of intravenous Rh immune globulin prophylaxis: an analysis of the reasons for such failures. *Transfus Med Rev* 1987;1:101-12.
- 29) Trolle B. Prenatal Rh-immune prophylaxis with 300 micrograms immune globulin anti-D in the 28th week of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:45-7.
- 30) Huchet J, Dallemagne S, Huchet Cl, Bossard Y, Larsen F, Parnet-mathieu F. Application ante-partum du traitement preventif d'immunisation Rhesus D chez les femmes Rhesus negatif. *J Gynecol Obstet Biol Reproid* 1987;16:101-11.
- 31) MacKenzie IZ, Bowell P, Gregory H, Pratt G, Guest C, Entwistle CC. Routine antenatal Rhesus D immunoglobulin prophylaxis: the results of a prospective 10 year study. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:492-7.
- 32) Mayne S, Parker JH, Harden TA, Dodds SD, Beale JA. Rate of RhD sensitisation before and after implementation of a community based antenatal prophylaxis programme. *BMJ* 1997; 13;315:1588.
- 33) Blajchman M, Zipursky A, Bartsch FR, et al. Rh immunization during pregnancy. *McMaster Conference on Prevention of Rh Immunization. 28-30 September, 1977. Vox Sang* 1979;36:50-64.
- 34) 佐藤 秀平, 中村 幸夫, 斎藤 良治. 弘前大学における Rho (D) 陰性妊婦 86 例の検討. *産婦人科・新生児血液* 1989;13:123-7.
- 35) 浮田 昌彦, 高橋 晃, 布谷 隆明, 諏訪 美鳥, 山中 研二, 井上 卓也. Rho (D) 不適合妊娠における未感作妊婦の感作予防-妊娠 28 週と分娩後における抗 D 免疫グロブリンの投与について-. *周産期医学* 1992;22:1605-8.
- 36) Bowman JM. Maternal Blood Group Immunization. In: Eden RD, Boehm FH, editors. *Assessment and Care of the Fetus*. Norwalk: Appleton & LANGE; 1990. p.749-66.
- 37) Moise KJ. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. In: Creasy RK, Resnik R, Lams JD, editors. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. sixth edition. San Diego: Saunders; 2009. p.477-81.
- 38) Elias S, Simpson JL. Techniques and Safety of Genetic Aminocentesis and chorionic Villus Sampling. In: Sabbagha RE, editor. *Diagnostic Ultrasound Applied to Obstetrics and Gynecology*. third edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1994. p.113-5.
- 39) 日本産科婦人科学会. 産婦人科研修の必修知識 2007 :200-3.
- 40) Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, Armson A, De La Ronde S, Farine D, et al. Prevention of Rh alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:765-73.
- 41) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Prevention of Rh D alloimmunization. Number 4, May 1999 (replaces educational bulletin Number 147, October



- 1990). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;66:63-70.
- 42) Hartwell EA. Use of Rh immune globulin: ASCP practice parameter. *Am J Clin Pathol* 1998;110:281-92.
- 43) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Rh prophylaxis, Anti-D Immunoglobulin (Green-top 22) .2002. <http://www.rcog.org.uk/guidelines>
- 44) EMEA. Guidline on the core SPC for Human ant-D immunoglobulin for intravenous use – Revision 1. 2007:3-4.
- 45) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会. CQ302 Rh(D)陰性妊婦の取り扱いは？ 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会産婦人科診療ガイドライン産科編 2008:62-5.
- 46) 浮田 昌彦, 高橋 晃, 諏訪 美鳥, 馬岡 陽, 長谷川 雅明, 中堀 隆ら. 抗Dグロブリン製剤投与の適応について—5年目の調査—. *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 1994;4:57-8.
- 47) 浮田 昌彦. 血液型不適合妊娠と胎児・新生児溶血性疾患 第3編:Rh感作の予防. *Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol* 1992;2:7-18.
- 48) Bowman JM. The advantages of intravenous Rh-immune globulin. *Clin Obstet Gynecol* 1982 Jun;25:341-7.