ピリヴィジェン 10%点滴静注
5 g/50 mL、10 g/100 mL、20 g/200 mL

2.2　緒言

CSL ベーリング株式会社

目次

2.2　緒言 3
参考文献 6

2.2 緒言

IgPro10（以下、「本剤」）は、薬効分類名で免疫血清と免疫グロブリン（免疫グロブリン、正常なヒト、血管内補助薬［解剖治療化学分類コード：J06BA02］）に属する静注用人免疫グロブリン（IVIG）である。2018 年 12 月現在、本剤は米国、カナダ、欧州連合、スイスなど 80 ヵ国で承認されている。承認されている効能・効果は、無又は低ガンマグロブリン血症を伴う原発性免疫不全症候群（PID）及び続発性免疫不全症候群（SID）である。また、本剤は、小児及び成人の特発性血小板減少性紫斑病、同種骨髄移植、川崎病、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）及び多巣性運動ニューロパチー対しても承認されている。

本邦では、本剤は CIDP の治療薬として承認されており、本申請で追加予定の効能又は効果は、無又は低ガンマグロブリン血症である。

本剤は、CSL ベーリング社（以下、「CSLB 社」）が製造する無菌で調製済みの人免疫グロブリン G（IgG）の 10%タンパク質液剤であり、抗菌性及び抗ウイルス性の IgG 抗体を幅広く含有し、Fc 領域を介して免疫調節活性を示す。

本申請は、「無又は低ガンマグロブリン血症」を効能又は効果に追加する製造販売承認事項一部変更承認申請である。PID は免疫系の慢性疾患であり、免疫反応の不全をきたすことから、易感染性を示す［Ballow et al, 2009］。PID という用語は、約 300 種類の異なる遺伝性疾患群の総称であり、細胞性免疫及び液性免疫に障害をもたらす免疫不全症、随伴性又は症候性の特徴を示す複合免疫不全症、抗体欠乏を主徴とする症候群、免疫調節不全症、先天性食細胞異常、内因性免疫及び自然免疫不全、自己炎症性疾患、補体欠損症、並びに PID の表現型模写の 9 つのサブグループに分類することができる。このうち、最も一般的に見られるサブタイプが抗体欠乏を主徴とする症候群である［Yong et al, 2008；Bousfiha et al, 2015］。さまざまな遺伝性疾患により適切な抗体産生が障害され、ガンマグロブリンの減少（無又は低ガンマグロブリン血症）につながる［Yong et al, 2008］。抗体欠損症患者では、副鼻腔肺細菌感染症、慢性肺疾患、消化管疾患、悪性疾患及び自己免疫疾患が発現するリスクがより高い。これらの疾患を無治療で放置すると、死亡する場合がある。早期発見及び適切な治療の開始が PID の予後を決定する［Morimoto and Routes, 2008］。

無又は低ガンマグロブリン血症は、他の疾患（例：慢性リンパ性白血病）等の非遺伝的要因、特定の薬剤（例：化学療法剤、ステロイド）、生物学的要因（ウイルス）、化学的又は物理的要因（電離放射線）等の外因性要因によってもおこる。IgG の産生抑制又は減少に起因するこれらの非遺伝性免疫不全症は、総称して SID という［Mouthon et al, 2013］。PID 及び SID は、いずれも免疫グロブリン値の低下を特徴とし、それにより感染症発現のリスクが高まり、いずれも同じ治療法、すなわち不足する IgG を補充する IgG 補充療法で治療する［Compagno et al, 2014］。

無又は低ガンマグロブリン血症を呈する PID に対し、感染症発症率及び死亡率の減少を目的とした IgG 補充療法が行われる。無又は低ガンマグロブリン血症を引き起こす分子的な欠損の

機序とその臨床所見は日本人患者と諸外国の免疫不全症患者集団で同じであり［Kanegane et al, 2001；Yong et al, 2008；Ishimura et al, 2011］、免疫不全症の補充療法では同様の IgG 用量が用いられている［金兼ら，2002；Kanegane et al, 2014］。血清中 IgG トラフ値は、用法・用量、投与経路等が異なる IgG 製剤の有効性を比較する際の代替指標として用いられている［Orange et al, 2010；Orange et al, 2012］。PID 患者において、血清中 IgG トラフ値を 5 g/L 以上に保つことで肺感染防御能が得られたとの報告がある［Roifman et al, 1987］。その後、よりよい防御のための目標とする IgG のトラフ値は 5～10 g/L と個人差があり、一般に、より高い血清中 IgG トラフ値を維持することによって、より高い有効性を期待できることが報告された［Orange et al, 2010；Orange et al, 2012；Ballow, 2013］。気管支拡張症等の肺合併症の進行を防ぐには、血清中 IgG トラフ値を 7 g/L 以上に維持することを推奨している本邦での報告もある［森尾, 2012］。しかし、医療現場では全ての免疫不全症患者に当てはまる単一の血清中 IgG の基準値は存在せず、初回の IgG 補充療法の用量、目標トラフ値は患者の反応に応じて個別に調整する必要があることが認識されている［Ballow, 2013；Kerr et al, 2014；Bonilla et al, 2016］。

一般に、SID 患者は、PID 患者と同様に、IgG の不足に起因する易感染性を示し、適切な IgG 補充療法が実施されない場合には重症感染症に罹患し重篤な経過をたどる可能性がある［Mouthon et al, 2013］。SID の中で、主に造血細胞移植患者、慢性リンパ性白血病患者、多発性骨髄腫患者、小児ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染患者等に対し PID と同様に重症感染症予防のための IgG 補充療法が行われている。

本邦では、IVIG は PID 又は SID の診断によらず同一の用量で無又は低ガンマグロブリン血症に対する適応が認められており、日本造血細胞移植学会のガイドライン［造血細胞移植ガイドライン　造血細胞移植後の感染管理 第 4 版，2017］でも、血清中 IgG 濃度が低値を示す場合には IgG 補充療法を考慮する旨が記載されている。

また、本邦では造血細胞移植患者並びに慢性リンパ性白血病患者及び多発性骨髄腫患者に対し IgG 補充療法が行われている。また、欧米では、骨髄移植患者及び SID に対するガイドライン［Centers for Disease Control and Prevention, 2001；Committee for Medicinal Products for Human Use, 2018］が確立しており、PID とおおむね同様の用法・用量で投与されている。

本申請に際し、本剤を用いて PID の患者を対象とした 3 つの臨床試験が実施されており、本剤の有効性、安全性及び薬物動態の評価に寄与するデータが得られた。

- ZLB03_002CR 試験（海外第 3 相ピボタル試験）
- ZLB05_006CR 試験（海外第 3 相継続試験）
- IgPro10_3004 試験（国内第 3 相試験）

これらの試験に基づき、効能又は効果「無又は低ガンマグロブリン血症」を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請を行うものである。

参考文献

Ballow M, Notarangelo L, Grimbacher B, Cunningham-Rundles C, Stein M, Helber M, et al. Immunodeficiencies. Clin Exp Immunol. 2009;158:14-22.

Ballow M. Optimizing immunoglobulin treatment for patients with primary immunodeficiency disease to prevent pneumonia and infection incidence: review of the current data. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013;111:S2-S5.

Bonilla F, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho B, Cunningham-Rundles C, de la Morena T, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4:38–59.

Bousfiha A, Jeddane J, Al-Herz W, Ailal F, Casanova J, Chatila T, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2015;35:727-38.

Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Cytotherapy, 2001;3:41-54

Committee for Medicinal Products for Human Use, (CHMP). Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg), 28 June 2018, EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev. 5

Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. Front Immunol. 2014;5:Article 626:1-6.

Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, et al. Nationwide Survey of Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in Japan. J Clin Immunol. 2011;31:968-76.

Kanegane H, Futatani T, Wang Y, Nomura K, Shinozaki K, Matsukura H, et al. Clinical and mutational characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. J Allergy Clin Immunol 2001;108: 1012-20.

Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Bexon M, et al. Efficacy and Safety of IgPro20, a Subcutaneous Immunoglobulin, in Japanese Patients with Primary Immunodeficiency Diseases. J Clin Immunol. 2014;34:204-11.

Kerr J, Quinti I, Eibl M, Chapel H, Späth P, Sewell W, et al. Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal? A review of a three-decade long debate in Europe. Frontiers in Immunology. 2014;5:Article 629:1-19.

Morimoto Y, Routes J. Immunodeficiency overview. Prim Care Clin Office Pract. 2008;35:159-73.

Mouthon L, Fermand J, Gottenberg J. Management of Secondary Immune Deficiencies: What is the Role of Immunoglobulins? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013;13:56-67.

Orange J, Grossman W, Navickis R, Wilkes M. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol. 2010;137:21-30.

Orange J, Belohradsky M, Berger M, Borte M, Hagan J. Jolles S. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. Clin Exp Immunol. 2012;169:172-81.

Roifman C, Levison H, Gelfand E. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. Lancet. 1987;1:1075-7.

Yong P, Chee R, Grimbacher B. Hypogammaglobulinaemia. Immunol Allergy Clin N Am. 2008;28:691-713.

金兼弘和、野村恵子、二谷武、宮脇利男．X 連鎖無γ-グロブリン血症におけるγ-グロブリン置換療法．日本臨床免疫学会誌．2002;25:337-43.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会　造血細胞移植後の感染管理（第 4 版）部会．造血細胞移植ガイドライン　造血細胞移植後の感染管理　第 4 版、2017.

森尾友宏．分類不能型免疫不全症．日本臨牀．2012;70:2011-21.