

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 ; 日本小児感染症学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )	
優先順位	3位 (全 6 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	(10%) 人免疫グロブリン G
	販売名	プリビジェン (Privigen)
	会社名	CSL ベーリング
	国内関連学会	(選定理由)
	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 checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input 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。)	原発性免疫不全症候群 (PID)
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、200-800mg/kg を 3-4 週間ごとに投与する。 患者の状態に応じて適宜増減する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>(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>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>原発性免疫不全症候群 (PID) は、免疫系の何らかの遺伝的異常によって生じる免疫機構の異常を特徴とする疾患群であり、120 以上の遺伝的背景が明らかになっている。易感染性、反復感染、感染症の重症化・遷延、日和見感染、発癌などを主な特徴とする。多くは単一遺伝子の異常によって生じ、2000 人－100,000 人に 1 人の発症頻度であるとされる。</p> <p>本疾病では、呼吸器、消化器、皮膚の感染の頻度が高いとされ、乳幼児期に発症するものが多い。</p> <p>抗体不全を主徴とする免疫不全症は最も頻度が高い(原発性免疫不全症の約 45%)とされているが、血清中の人免疫グロブリン G 値は感染防御能と相関している。これら免疫不全症の患者では常に感染防御能が低下している状態にある。よって、日頃から感染予防策が十分に講じられていないと感染が重症化しやすく、場合によっては進行性の気管支拡張症を生じ呼吸不全で死亡することもあるとされる。</p> <p>これらのことより適応疾病の重篤性として、「ア、生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当するものと考えられる。</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><input checked="" type="checkbox"/> 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>静注用人免疫グロブリン製剤は、抗体産生不全を伴う原発性免疫不全症 (PID) 患者にとって生命を守るのに必須の薬剤(EML: Essential Medicines List)のひとつとして WHO より認定されている。</p> <p>要望薬は海外では既に幅広く使用されているものの、本邦では未承認の液状の 10%濃度の静注用人免疫グロブリン製剤である。FDA では 2007 年に承認されており、全世界では既に 42 カ国で承認されている (2011 年 7 月)。しかしながら、現在本邦においては 5%濃度の静注用人免疫グロブリンのみが使用されている。</p> <p>要望薬は従来から本邦で使用されている 5%濃度の静注用人免疫グロブリン製剤に比べ濃度が高いため、より少ない液量で必要とする免疫グロブリンを補充することが可能である。また、海外における臨床試験の結果により、5%濃度の静注用人免疫グロブリン製剤と同程度の速度で投与が可能であることが確認されている。また高濃度であるため水分負荷の軽減も期待できる。</p> <p>従って、現在 6 時間もかかることがある薬剤投与時間の大幅な短縮が図れ、</p>
-------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>PIDにおける定期的補充療法を受ける患者にとっては、精神的・肉体的負担が軽減されQOLが改善されることが期待される。</p> <p>要望薬は既に42カ国で承認されていることから、既に世界的には標準的療法に位置づけられていると考える。</p> <p>このことより「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」に該当するものとする。</p>
備考	

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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州																			
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="406 931 1388 981">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="406 981 507 1406" rowspan="3">米国</td> <td data-bbox="507 981 762 1025">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 981 1388 1025">Privigen (CSL Behring)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1025 762 1357">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1025 1388 1357"> <u>1、原発性免疫不全症候群 (PID)</u>            2、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1357 762 1406">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1357 1388 1406"> <u>1、通常、200-800mg/kgを3-4週間ごとに静脈内に投与する。</u>            2、通常、1日1g/kgを2日間連続して静脈内に投与する。         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1406 507 1451">備考</td> <td colspan="2" data-bbox="507 1406 1388 1451"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1451 507 1966" rowspan="3">英国</td> <td data-bbox="507 1451 762 1496">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1451 1388 1496">Privigen (CSL Behring)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1496 762 1966">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1496 1388 1966"> <u>1、原発性免疫不全症候群 (PID)</u>            2、多発性骨髄腫及び慢性リンパ性白血病における重篤な続発性低ガンマグロブリン血症            3、小児における後天性免疫不全症候群            4、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)            5、ギランバレー症候群            6、川崎病            7、同種骨髄移植 (感染症の治療及びGVHDの予防、抗体産生不全)         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1966 762 1998">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1966 1388 1998"><u>1、通常、0.2-0.8g/kgを2-4週間ごとに投</u></td> </tr> </tbody> </table>	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)	Privigen (CSL Behring)	効能・効果	<u>1、原発性免疫不全症候群 (PID)</u> 2、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)	用法・用量	<u>1、通常、200-800mg/kgを3-4週間ごとに静脈内に投与する。</u> 2、通常、1日1g/kgを2日間連続して静脈内に投与する。	備考			英国	販売名 (企業名)	Privigen (CSL Behring)	効能・効果	<u>1、原発性免疫不全症候群 (PID)</u> 2、多発性骨髄腫及び慢性リンパ性白血病における重篤な続発性低ガンマグロブリン血症 3、小児における後天性免疫不全症候群 4、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 5、ギランバレー症候群 6、川崎病 7、同種骨髄移植 (感染症の治療及びGVHDの予防、抗体産生不全)	用法・用量	<u>1、通常、0.2-0.8g/kgを2-4週間ごとに投</u>
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)	Privigen (CSL Behring)																		
	効能・効果	<u>1、原発性免疫不全症候群 (PID)</u> 2、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)																		
	用法・用量	<u>1、通常、200-800mg/kgを3-4週間ごとに静脈内に投与する。</u> 2、通常、1日1g/kgを2日間連続して静脈内に投与する。																		
備考																				
英国	販売名 (企業名)	Privigen (CSL Behring)																		
	効能・効果	<u>1、原発性免疫不全症候群 (PID)</u> 2、多発性骨髄腫及び慢性リンパ性白血病における重篤な続発性低ガンマグロブリン血症 3、小児における後天性免疫不全症候群 4、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 5、ギランバレー症候群 6、川崎病 7、同種骨髄移植 (感染症の治療及びGVHDの予防、抗体産生不全)																		
	用法・用量	<u>1、通常、0.2-0.8g/kgを2-4週間ごとに投</u>																		

		<p>与する。</p> <p>2、通常、0.2-0.4g/kgを3-4週間毎に投与する。</p> <p>3、通常、0.2-0.4g/kgを3-4週間毎に投与する。</p> <p>4、通常、1日0.8-1g/kgを2日に分けて（可能であれば3日以内に）投与、又は1日0.4g/kgを2-5日間投与する。</p> <p>5、通常、0.4g/kgを3～7日間投与する。</p> <p>6、通常、アスピリン併用のもと、1.6-2g/kgを2-5日間に分けて静脈内投与、又は2g/kgを1回静脈内投与する。</p> <p>7、（感染症の治療及びGVHDの予防）0.5g/kgを移植後3カ月毎週投与する。</p> <p>（抗体産生不全）0.5g/kgを血清値が正常となるまで毎月投与する。</p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	Privigen(CSL Behring)
	効能・効果	<p><u>1、原発性免疫不全症候群（PID）</u></p> <p>2、多発性骨髄腫及び慢性リンパ性白血病における重篤な続発性低ガンマグロブリン血症</p> <p>3、小児における後天性免疫不全症候群</p> <p>4、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）</p> <p>5、ギランバレー症候群</p> <p>6、川崎病</p> <p>7、同種骨髄移植（感染症の治療及びGVHDの予防、抗体産生不全）</p>
	用法・用量	<p><u>1、通常、0.2-0.8g/kgを2-4週間ごとに投与する。</u></p> <p>2、通常、0.2-0.4g/kgを3-4週間毎に投与する。</p> <p>3、通常、0.2-0.4g/kgを3-4週間毎に投与する。</p> <p>4、通常、1日0.8-1g/kgを2日に分けて（可能であれば3日以内に）投与、又は1日0.4g/kgを2-5日間投与する。</p>

		<p>5、通常、0.4g/kgを3-7日間投与する。</p> <p>6、通常、アスピリン併用のもと、1.6-2g/kgを2-5日間に分けて静脈内投与、又は2g/kgを1回静脈内投与する。</p> <p>7、(感染症の治療及びGVHDの予防)0.5g/kgを移植後3カ月毎週投与する。</p> <p>(抗体産生不全)0.5g/kgを血清値が正常となるまで毎月投与する。</p>
	備考	
仏国	販売名(企業名)	Privigen(CSL Behring)
	効能・効果	<p><u>1、原発性免疫不全症候群(PID)</u></p> <p>2、多発性骨髄腫及び慢性リンパ性白血病における重篤な続発性低ガンマグロブリン血症</p> <p>3、小児における後天性免疫不全症候群</p> <p>4、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)</p> <p>5、ギランバレー症候群</p> <p>6、川崎病</p> <p>7、同種骨髄移植(感染症の治療及びGVHDの予防、抗体産生不全)</p>
	用法・用量	<p><u>1、通常、0.2-0.8g/kgを2-4週間ごとに投与する。</u></p> <p>2、通常、0.2-0.4g/kgを3-4週間毎に投与する。</p> <p>3、通常、0.2-0.4g/kgを3-4週間毎に投与する。</p> <p>4、通常、1日0.8-1g/kgを2日に分けて(可能であれば3日以内に)投与、又は1日0.4g/kgを2-5日間投与する。</p> <p>5、通常、0.4g/kgを3-7日間投与する。</p> <p>6、通常、アスピリン併用のもと、1.6-2g/kgを2-5日間に分けて静脈内投与、又は2g/kgを1回静脈内投与する。</p> <p>7、(感染症の治療及びGVHDの予防)0.5g/kgを移植後3カ月毎週投与する。</p> <p>(抗体産生不全)0.5g/kgを血清値が正常となるまで毎月投与する。</p>

		備考	
加国	販売名（企業名）	Privigen(CSL Behring)	
	効能・効果	<u>1、原発性免疫不全症候群（PID）及び続発性免疫不全症候群（SID）</u> 2、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）	
	用法・用量	<u>1、通常、200-800mg/kgを3-4週間ごとに静脈内に投与する。</u> 2、通常、1日1g/kgを2日間連続して静脈内に投与する。	
	備考		
豪国	販売名（企業名）	Privigen(CSL Biotherapies)	
	効能・効果	<u>1、原発性免疫不全症候群（PID）</u> 2、多発性骨髄腫及び慢性リンパ性白血病における重篤な続発性低ガンマグロブリン血症 3、小児における後天性免疫不全症候群 4、特発性血小板減少性紫斑病（ITP） 5、ギランバレー症候群 6、川崎病 7、同種骨髄移植（感染症の治療及びGVHDの予防、抗体産生不全）	
	用法・用量	<u>1、通常、0.2-0.8g/kgを2-4週間ごとに投与する。</u> 2、通常、0.2-0.4g/kgを3-4週間毎に投与する。 3、通常、0.2-0.4g/kgを3-4週間毎に投与する。 4、通常、1日0.8-1g/kgを2日に分けて（可能であれば3日以内に）投与、又は1日0.4g/kgを2-5日間投与する。 5、通常、0.4g/kgを3-7日間投与する。 6、通常、アスピリン併用のもと、1.6-2g/kgを2-5日間に分けて静脈内投与、又は2g/kgを1回静脈内投与する。 7、（感染症の治療及びGVHDの予防）0.5g/	

		kgを移植後3カ月毎週投与する。 (抗体産生不全)0.5g/kgを血清値が正常となるまで毎月投与する。	
	備考		
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<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か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある 記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある 記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある 記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある 記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある 記載箇所)	
用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある 記載箇所)			

		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用	



	法・用量に関連 のある記載箇 所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

オランダのエルゼビアサービスが運営する EMBASE を用いて検索を行った。EMBASE は米国の国立衛生研究所の文献データベース Pub Med もカバーしている。検索期間は 2011 年までのものとした。

上記において、免疫グロブリン製剤の PID に対する効果について多数報告されているため、それらについては既に公知であると考えた。よって本要望書においては、特に要望薬に関する記載のある文献を中心に記載した。

<海外における臨床試験等>

1) 要望薬の有効性と安全性について示した文献を以下に記載する。

Stein M.R. et. al. Safety and efficacy of Privigen®, a novel 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use, in patients with primary immunodeficiencies. (Journal of Clinical Immunology 2009 29:1 (137-144))

目的：原発性免疫不全症候群（PID）において、10%濃度の液状の静注用人免疫グロブリンである要望薬の有効性と安全性について評価した。

方法：定期的に免疫グロブリンの補充療法を必要とする分類不能型低ガンマグロブリン血症（CVID）（21名の男性）及びX連鎖（ブルトン型）無ガンマグロブリン血症（XLA）（34名の女性と25名の男性）の患者80名に対して、12か月の期間にわたり3-4週間に一回要望薬を200-888mg/kg投与した。プライマリーエンドポイントは年間の急性重症細菌性感染発生頻度とした。

結果：6例の急性重症細菌性感染があったが、年間発生頻度は0.08であった。血清IgGトランプ値は8.84-10.27g/Lであった。またグロブリンの投与は1,038回行われ、最大投与速度は8.0 mg/kg/minであった。投与後72時間以内の有害事象は9%であった。

結論：要望薬はPIDにおける定期的なグロブリン補充療法に効果があることが示唆された。

2) 要望薬の安定性について示した報告を以下に記載する。

Cramer M.et. al. Stability over 36 months of a new liquid 10% polyclonal immunoglobulin product (IgPro10, Privigen) stabilized with L-proline. (Vox Sanguinis 2009 96:3 (219-225))

背景：要望薬は L-プロリンを添加剤とした静注用人免疫グロブリン製剤である。その安定性を評価した。

方法：要望薬を 25℃で 36 ヶ月間のコンディションでコントロールし、物理学的、生物学的、免疫学的パラメータより評価した。

結果：要望薬は 25℃の条件下であり 36 ヶ月間安定性を維持した。また IgG の純度も 98% と高かった。さらに IgG の凝集体も確認されなかった。生物学的評価においても、抗体並びに FC 機能が失われることはなかった。

結論：要望薬は 36 カ月間 25℃でも安定性を保つことができた。

<日本における臨床試験等>

該当なし

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

原発性免疫不全症候群における静注用人免疫グロブリンの効果については既に公知であるため割愛した。

以下に要望薬に関する記載のあるものを (1) で示した報告以外について記載した。

1) Church J.A .et al. Efficacy and safety of privigen in children and adolescents with primary immunodeficiency. (Pediatric Asthma, Allergy and Immunology 2009 22:2 (53-61))

要望薬は原発性免疫不全症 (PID) の患者に投与される、L-プロリンを添加剤とした 10% 静注用人免疫グロブリン製剤である。

3-11 歳 19 人と、12-15 歳 12 人において、要望薬 200-741 mg/kg を 12 ヶ月間、最大投与速度 8mg/kg/min で投与した (一部 13 人が extension study として 12mg/kg/min で投与した)。Primary endpoint を Acute serious bacterial infections(aSBI)の年間発生頻度とした。

結果、aSBI の年間発生率は 3-11 歳の群で 0.12%、12-15 歳の群で 0.10%であった。3 人の患者がそれぞれ 1 回 aSBI を経験したが治療を継続した。学校の欠席日数 (3-11 歳の群で 11.5 日、12-15 歳の群で 4.8 日) 及び入院した日数 (3-11 歳の群で 0.53 日、12-15 歳の群で 0 日) も少なかった。また、要望薬は投与速度の面からも有用であった。投与に起因する一時的な副作用の割合は 0.18 であった。1 名の患者が副作用により投与中止した。

これらにより、要望薬は aSBI を含む感染症の発生率を下げることに寄与することを示唆した。

2) Wasserman R.L.et. al. Pharmacokinetics of a new 10% intravenous immunoglobulin in patients receiving replacement therapy for primary immunodeficiency. (European Journal of Pharmaceutical Sciences 2009 37:3-4 (272-278))

分類不能型低ガンマグロブリン血症 (CVID) 及びX連鎖 (ブルトン型) 無ガンマグロブリン血症 (XLA) の患者における、要望薬の薬物動態を評価した。

患者は4カ月以上要望薬の投与 (中央値 444 mg/kg、3~4週間に一度) を行った。

IgG 血清濃度は投与前の 10.2g/l から投与後の 23.2 g/l と増加した。また半減期は 36.6 日であった。また IgG のサブクラスにおいては IgG1 で 33.2 日、IgG2 で 36.3 日、IgG3 で 25.9 日、IgG4 で 36.4 日であった。また特異抗体 (CMV、破傷風等) の半減期は 22.3-30.5 日であった。

要望薬の 3-4 週間に一度の投与は、十分に IgG、IgG サブクラス及び特異抗体の血清濃度維持に寄与することを示唆している。

3) Sleasman J.W. et. al. Tolerability of a new 10% liquid immunoglobulin for intravenous use, privigen®, at different infusion rates. (Journal of Clinical Immunology 2010 30:3 (442-448))

目的: 要望薬はプロリンを安定化剤とした 10%濃度の静注免疫グロブリンである。その投与速度を評価するため、45名の原発性免疫不全症候群 (PID) の患者において open-label、single-arm で多施設研究を行った。

方法: 投与速度については prospective には割り付けず、8mg/kg/min の投与群と 12mg/kg/min の投与群とで評価を行った。

結果: 23名が 12mg/kg/min で投与を受けたが 8mg/kg/min の投与群と比較して投与に起因する一時的な副作用の割合は増加しなかった。副作用の発生した投与の割合は 12mg/kg/min 群で 0.079 [97.5% confidence interval (CI) 0.114] に対して 8mg/kg/min 群で 0.211 [97.5% (CI) 0.267] であった。副作用の多くは頭痛であった。

### (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>

免疫グロブリン製剤の標準的治療としての記載は多数ある。

Ochs et al.Primary immunodeficiency diseases, 2nd Ed, 2006 中の

Antibody Deficiencies の Administration of intravenous immunoglobulin に

A few investigators have given high concentrations (9%-12% solutions) infused rapidly over a period of 20-40 minutes. This rapid rate can be tolerated by some but not all patients.

との記載あり。

<日本における教科書等>

免疫グロブリン製剤の標準的治療としての記載は多数ある。

高濃度静注免疫グロブリンとしての記載はなし。

(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>

静注免疫グロブリン製剤は、抗体産生不全を伴う原発性免疫不全症患者にとって生命を守るのに必須の薬剤(EML: Essential Medicines List)のひとつであると WHO により認定されている。また、欧州免疫不全症学会によるガイドラインにおいても、原発性免疫不全症に対する静注免疫グロブリン補充療法は抗体産生不全症の必須治療とされている。

その他に代表的なものとして FDA のガイドラインを示す。

Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research June 2008)

<日本におけるガイドライン等>

“難病情報センター 原発性免疫不全症候群 診断・治療指針“ 中に以下の記載あり

1) 体液性免疫不全を主とする疾患

治療: 無または低ガンマグロブリン血症を呈するばあいは、静脈注射用人免疫グロブリン (IVIG) 製剤による補充療法が不可欠である。気管支拡張症などの肺合併症の進行を防ぐには、適正な抗菌薬治療に加え、血清の IgG トラフ値 500 mg/dl 程度に維持することが望ましく、3-4 週毎に 200-600 mg/kg (平均 400 mg/kg) を投与する。IgG サブクラス欠損症などの一部では易感染性を伴う例があり、免疫グロブリン補充療法が必要となることがある。

予後: IVIG 製剤による免疫グロブリン大量投与が可能になり、予後は著しく改善された。XLA では成人に達する例も次第に増加しているが、X 連鎖高 IgM 症候群や CVID にみられる日和見感染、自己免疫様疾患や悪性腫瘍の高頻度の合併など問題も多い。

(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

該当なし

(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>

“原発性免疫不全症候群（PID）“とした。

現在本邦においては“低ならびに無ガンマグロブリン血症”の範疇に PID が含まれて適応を取得している。

要望薬の承認国においては“原発性免疫不全症候群（PID）“で適応を取得していることから、本要望書においては承認国に合わせて記載した。

#### <要望用法・用量について>

“通常、200-800mg/kg を 3~4 週間ごとに投与する。患者の状態に応じて適宜増減する“とした。

現在本邦においては、“通常、1 回人免疫グロブリン G として 200-600mg/kg 体重を 3-4 週間間隔で投与する。患者の状態に応じて適宜増減する。”としている。

要望薬の承認国においては“通常、200-800mg/kg（あるいは 0.2-0.8g/kg との記載する国もあり）を 3-4 週間ごとに投与する”で適応を取得していることから、本要望書においては承認国に合わせて記載した。

#### <臨床的位置づけについて>

2011 年 7 月までに既に世界 42 カ国で承認されており標準的療法に位置づけられていることから、本邦においても標準的療法に位置づけられるものとする。

現在本邦で使用されている静注用人免疫グロブリン製剤の 2 倍の濃度であることから、薬剤投与時間の大幅な短縮が期待される。従って患者の負担も軽減され、QOL の改善に大きく寄与するものであるとする。

最終的な本邦での臨床的位置づけについては、日本人での使用経験を踏まえて判断すべきであるとする。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

世界 42 カ国で承認されており十分な安全性と効果の実績があり、それらについては既に公知であるものとする。よって追加試験は不要だと思われる。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

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

<海外における臨床試験等>

1) Stein M.R. et. al. Safety and efficacy of Privigen®, a novel 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use, in patients with primary immunodeficiencies. (Journal of Clinical Immunology 2009 29:1 (137-144))

2) Cramer M.et. al. Stability over 36 months of a new liquid 10% polyclonal immunoglobulin product (IgPro10, Privigen) stabilized with L-proline. (Vox Sanguinis 2009 96:3 (219-225))

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

1) Church J.A .et al. Efficacy and safety of privigen in children and adolescents with primary immunodeficiency. (Pediatric Asthma, Allergy and Immunology 2009 22:2 (53-61))

2) Wasserman R.L.et. al. Pharmacokinetics of a new 10% intravenous immunoglobulin in patients receiving replacement therapy for primary immunodeficiency. (European Journal of Pharmaceutical Sciences 2009 37:3-4 (272-278))

3) Sleasman J.W. et. al. Tolerability of a new 10% liquid immunoglobulin for intravenous use, privigen®, at different infusion rates. (Journal of Clinical Immunology 2010 30:3 (442-448))

4

<海外におけるガイドライン>

Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research June 2008)

<日本におけるガイドライン>

“難病情報センター 原発性免疫不全症候群 診断・治療指針 “

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/254>