



慢性炎症性脱髄性多発根神経炎治療に関する 免疫グロブリン製剤の選択方法

東京女子医科大学病院 薬剤部

浜田幸宏

● 要旨

免疫グロブリン製剤は、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）の症状の寛解を目的とした活動期治療（導入療法）における第一選択治療薬の1つとして、ガイドラインで推奨されている。また、導入療法によって改善した症状を維持し病勢進行を抑制する治療（維持療法）にも広く用いられる。本邦では現在5種の免疫グロブリン製剤がCIDPに対して適応となっているが、導入療法あるいは維持療法への適応、投与経路に加えて、性状、製剤濃度、投与速度、含有物等の特徴が各製剤で異なる。これらの性質は患者背景によっては臨床的アウトカムや安全性に影響を与える可能性があり、製剤の特徴の理解と患者背景に基づいた選択が重要である。

Key words : ヒト免疫グロブリン G, IVIG, SCIG, CIDP, フォーミュラリー

はじめに

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: CIDP）は、2カ月以上にわたり緩徐に進行する免疫介在性の末梢神経障害である。今のところ根治的な治療方法はなく、症状改善に加えて、進行抑制を目的とした治療が行われている。経静脈免疫グロブリン療法（IVIG）は、副腎皮質ステロイド療法、血漿交換療法とともに現在ガイドラインで推奨される3つの第一選択治療の1つである¹⁾。これら第一選択治療の有効性・安全性に優劣は認められていないが、IVIGにはその簡便性や忍容性、効果発現の早さといった特徴がある¹⁾。IVIGによって、維持療法（導入療法によって改善した症状を維持し病勢進行を抑制する治療）が開発され、さらに皮下注免疫グロブリン製剤（SCIG）を用いた在宅自己注射による維持療法も可能となり、患者にとっての利便

性が向上した²⁾。このような特性や環境変化から免疫グロブリン製剤に対するニーズは増加し、日本でも近年、神経免疫疾患をターゲットとした承認取得が相次いだ。本邦における免疫グロブリン製剤使用量は10年前と比較して、約100万本（2.5g換算）増加し、今後も本邦だけでなく全世界的に増加が見込まれている³⁾。2020年11月現在、本邦では5種の免疫グロブリン製剤がCIDPに対し承認されている。これらの製剤は、適応症、投与経路、製剤濃度、含有物などの点でそれぞれ異なっており、製剤の特徴の理解と患者背景に基づいた選択が重要である。本稿では、CIDP治療を例に、免疫グロブリン製剤それぞれの特徴を概説し、免疫グロブリン製剤の適正使用をさらに進めるための情報提供を目的とする。

1. CIDP治療における免疫グロブリン製剤の概要

免疫グロブリン製剤は、数千～1万人の血漿プー

ルから血漿中の免疫グロブリン G (IgG) を精製濃縮することで製造される特定生物由来製品である⁴⁾。免疫不全患者に対する免疫グロブリン補充を目的として用いられるほか、IgG の免疫調節機構による自己免疫疾患、炎症性疾患の治療にも有用性が認められており、CIDP 治療においては免疫調節機構が重要な役割を果たしていると考えられている¹⁾。免疫グロブリン製剤には筋肉注射用、静注用 (IVIG)、皮下注用 (SCIG) があり、それぞれ異なる投与経路に用いることはできない。これらのうち、CIDP に適応があるのは IVIG、SCIG である。グロブリンの凝集体が重篤な有害事象の原因となり得るため、これを取り除く製造工程 (酵素処理、化学修飾など) を含む IVIG も一部ある⁵⁾。また、免疫グロブリン製剤は以下のような IUIS/WHO による品質管理要件を満たす必要がある⁶⁾；

- ・凝集体を含めず少なくとも 90% の IgG を含有すること。
- ・IgG は可能な限り修飾せず、オプソニン作用や補体結合、その他の生物学的作用を保持すること。
- ・すべての IgG サブクラスが存在し、可能な限り健常人と同等の割合であること。
- ・少なくとも 2 つの細菌種や毒素、少なくとも 2 つのウイルスに対する抗体価を確認すること。
- ・少なくとも 1 mL あたり 0.1 IU の B 型肝炎ウイルスの抗体と少なくとも 1 mL あたり 1:1,000 の A 型肝炎ウイルスに対する抗体価が放射免疫測定により検出されること。

これらの要件を満たすため、免疫グロブリン製剤の製造には様々な工程が含まれるが、これらの工程の相違により後述するような製剤間での違いが生じる。

II. 投与経路の選択

CIDP 治療には、活動期の患者に対する初回・再発時に行う治療 (症状改善を目的とした治療、導入療法)、再発前の段階から不可逆的な病態への進行を予防する間欠的治療 (維持療法) があり、免疫グロブリン製剤はどちらにも用いられる。症状改善を目的とした導入療法は、2,000 mg/kg (総量) の IVIG を、外来または入院で 5 日間連続投与を行う。維持療法では IVIG と SCIG の選択が可能であ

る。IVIG による維持療法は、1,000 mg/kg を 3 週間に 1 回行い、主に外来で治療される。SCIG による維持療法は、200 ~ 400 mg/kg を週 1 回行い、在宅投与が可能である。

IVIG は 3 週間毎に通院して投与する必要があるため、通院の負担 (通勤通学への影響) や、昨今では通院によるリスク (COVID-19 などの感染症) などが懸念される。また静脈の確保が困難な患者や IVIG による全身性の副作用を経験している患者には、SCIG が検討される。SCIG は 1 週間に 1 回の投与が必要で、IVIG に比べ投与頻度は多くなるが、自宅での自己注射が可能な点で、患者の負担や通院リスクの軽減につながる⁷⁾。一方、自己注射を行うためには、患者教育のために、治療開始時に外来あるいは入院による 3 回程度のトレーニングを行うことが効果的であるとされており、それが SCIG 選択における懸念点となり得る⁷⁾。注入時にはシリンジや翼状針などを準備するうえ、シリンジポンプ機器を操作するため、患者本人または介助者の理解が必要となる。加えて、持ち帰り時や自宅において、患者自身が製剤の温度管理をしなければならない。また、投与量や投与期間によっては長時間複数回注入することになるため、IVIG で全身性副作用が懸念される一方で、SCIG は局所の副作用が問題となる場合がある⁸⁾⁹⁾。これら患者のかかえる社会的および医学的要因を総合的に判断し、投与経路の選択が検討される。

III. CIDP の適応をもつ製剤の比較と選択

現在、本邦では 5 種類の免疫グロブリン製剤 (献血グロベニン[®]-I、献血ヴェノグロブリン[®] IH、献血ベニロン[®]-I、ピリヴィジェン[®]、ハイゼントラ[®]) が CIDP に対し承認されているが、それぞれの製剤の特徴は異なっている。これらの特徴を理解し、患者背景に応じた製剤選択が求められる。表 1 ~ 3 にそれぞれの製剤の特徴についてまとめたが、以下、薬剤選択において考慮すべき点について解説する。

薬剤選択においては、まず製剤の適応症が検討される (表 1)。CIDP 治療では、導入療法への適応と維持療法への適応は異なっている。維持療法に対する適応がない製剤は献血ベニロン[®]-I であり、一方、ハイゼントラ[®]は維持療法にのみ用いられる。

表1 CIDP治療に用いられる各種免疫グロブリン製剤の適応症 (各インタビューフォームより, 2020年11月現在)

	献血 グロベニン®-I	献血 ヴェノグロブリン® IH 5%	献血 ヴェノグロブリン® IH 10%	献血 ベニロン®-I	ピリヴィジェン® 10%	ハイゼントラ® 20%
CIDP (導入療法)*	● MMN 含む	● MMN 含む	● MMN 含む	● MMN 含む	●	
CIDP (維持療法)**	● MMN 含む	● MMN 含む	● MMN 含む		●	●
無又は低ガンマグロブリン血症	●	●	●	●	●	●
重症感染症における抗生物質との併用	●	●	●	●		
特発性血小板減少性紫斑病	●	●	●	●		
川崎病の急性期	●	●	●	●		
多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善		●	●			
全身型重症筋無力症		●	●			
天疱瘡	●	●	●			
血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制		● 200 mL 規格 効能なし	●			
水疱性類天疱瘡	●	●	●			
ギラン・バレー症候群		●	●	●		
抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作		●	●			
スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症	●					
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善				●		
視神経炎の急性期				●		

※投薬時は最新の添付文書・インタビューフォームを確認すること

*導入療法：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善, **維持療法：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）、MMN：多巣性運動ニューロパチー

その他の製剤はどちらへの使用も可能である。献血ヴェノグロブリン® IH, 献血ベニロン®-Iは、多巣性運動ニューロパチー（MMN）やギラン・バレー症候群など幅広い神経免疫疾患に対し適応となっている。

維持療法にはIVIGとSCIGが選択できるが、現在のところ本邦ではハイゼントラ® 20%が唯一のSCIGである（表2）。IVIGを選択した場合、次に製剤濃度が検討要素となる（表2）。高濃度製剤であれば、必要容量が少なく注入時間も短縮できるというメリットはあるが、液漏れなどによる血管痛や皮膚壊死、血液の粘稠度増加なども懸念される。高濃度製剤のRMPには血栓塞栓症リスクの記載もあ

るが、現時点ではグロブリン製剤の濃度と血栓塞栓症リスクの関連性は明らかになっていない。一方、小児や高齢者の患者集団や腎機能障害がある患者や高血圧患者によっては、容量負荷が重要な要素となる場合がある⁹⁾。

以上のように製剤の選択には、適応症を確認して投与経路を決め、さらに高濃度製剤の選択を基本とするが、患者背景によっては製剤含有物の検討が必要である（表2）。免疫グロブリン製剤の原発性免疫不全症の患者に対する製剤選択において、製剤の性状と患者背景についてまとめた記載がある（表3）⁹⁾。製剤には免疫グロブリンの安定化や精製処理過程の残留物などが含まれ、その工程の違いにより

表2 CIDP 治療に用いられる各種免疫グロブリン製剤の特徴 (各インタビューフォームより, 2020年11月現在)

	献血グロベニン®-I	献血ヴェノグロブリン® IH 5%	献血ヴェノグロブリン® IH 10%	献血ベニロン®-I	ピリヴィジェン® 10%	ハイゼントラ® 20%
CIDP 適応	1999年6月 (MMN 含む)	2011年2月 (MMN 含む)	2017年2月 (MMN 含む)	2019年8月 (MMN 含む)	2019年3月	
取得年月	2016年12月 (MMN 含む)	2018年2月 (MMN 含む)	2018年2月 (MMN 含む)		2019年3月	
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	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射)	pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射)
濃度	5%	5%	10%	5%	10%	20%
投与経路	静注	静注	静注	静注	静注	皮下注
性状	白色の粉末	無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液	無色ないし淡黄色の澄明な液	白色の凍結乾燥製剤	無色澄明～淡黄色の僅かに白濁した液剤	淡黄色又は淡褐色の澄明な液剤
貯法	30℃以下に凍結を避けて保存	凍結を避け10℃以下	凍結を避け10℃以下	30℃以下に凍結を避けて保存	遮光, 凍結を避けて2～25℃で保存	遮光, 凍結を避けて2～25℃で保存
pH	6.4～7.2	3.9～4.4	3.9～4.4	6.4～7.2	4.6～5.0	4.6～5.2
添加剤	D-マンニトール グリシン 塩化ナトリウム	D-ソルビトール 水酸化ナトリウム 塩酸	グリシン 水酸化ナトリウム 塩酸	D-マンニトール グリシン 塩化ナトリウム 人血清アルブミン	L-プロリン pH 調節剤	L-プロリン ポリソルベート 80 pH 調節剤
IgA 含有量	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	25 µg/mL 以下	50 µg/mL 以下
Na 含有量	1 mL あたり塩化ナトリウムとして9 mg	水酸化ナトリウムとして適量	水酸化ナトリウムとして適量	1 mL あたり塩化ナトリウムとして10 mg	記載なし	記載なし
糖含有量	記載なし	D-ソルビトールとして約5% 遺伝性果糖不耐症患者は禁忌	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
規格 (g)	0.5, 2.5, 5 (導入療法・維持療法) 0.01 mL/kg/分	0.5, 1, 2.5, 5, 10 0.01 mL/kg/分	0.5, 2.5, 5, 10, 20 0.01 mL/kg/分	0.5, 1, 2.5, 5 0.01～0.02 mL/kg/分	2.5, 5, 10, 20 0.005 mL/kg/分	1, 2, 4 初回投与では部位あたり20 mL/時間以下 状態に応じて最大50 mL/時間まで
CIDP に対する投与速度	初日投与開始 30分以降 60分以降 30分以降 60分以降	初日投与開始 0.01 mL/kg/分まで投与可 (維持療法) 0.06 mL/kg/分まで投与可 (導入療法・維持療法) 0.06 mL/kg/分まで投与可	0.01 mL/kg/分 0.01 mL/kg/分 0.06 mL/kg/分まで投与可	0.03～0.06 mL/kg/分まで投与可 0.03～0.06 mL/kg/分まで投与可	0.08 mL/kg/分まで投与可 0.08 mL/kg/分まで投与可	
製造販売会社	日本製薬株式会社/武田薬品工業株式会社	一般社団法人日本血液製剤機構	一般社団法人日本血液製剤機構	KM バイオロジクス株式会社/帝人ファーマ株式会社	CSL ベーリング株式会社	CSL ベーリング株式会社

※ 投薬時は最新の添付文書・インタビューフォームを確認すること

*導入療法：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善, **維持療法：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制 (筋力低下の改善が認められた場合), MMN：多発性運動ニューロパチー

表3 IVIG 投与時に考慮すべきリスク因子

患者のリスク因子	IVIG のリスク因子						
	投与容量	浸透圧	Na 含有量	糖含有量	その他の添加剤	pH	IgA
心機能低下	●	●	●		● (グリシン)	●	
腎機能低下	●	●	●	● (スクロース, グルコース)			
抗 IgA 抗体							●
血栓症リスク	●	●	●				
糖尿病 (予備軍含む)				● (グルコース, マルトース)			
高 齢	●	●	●	● (グルコース)			
新生児 / 幼児	●	●	●			●	
遺伝性果糖不耐症				● (ソルビトール)			
コーンアレルギー				● (マルトース)			
高プロリン血症					● (L-プロリン)		

文献⁹⁾より引用

各製剤の含有物も異なる。患者によっては、これらの含有物が問題となる場合があり、後述する製剤選択の際に注意を要する。例えば、ピリヴィジェン[®]、ハイゼントラ[®]には凝集体の予防と2量体生成を抑制するためL-プロリンが添加されているが⁵⁾、これは高プロリン血症1型または2型の患者には使用できない。同様に、献血ヴェノグロブリン[®] IH 5%ではD-ソルビトールが安定剤として添加されており、これは遺伝性果糖不耐症の患者には問題となる。ショ糖含有 IVIG 製剤は急性腎障害発症に関連する IVIG のリスクファクターとしても知られている¹⁰⁾。また、Na 含有量も製剤により異なっており、高血圧または腎機能障害のある患者では特に懸念されるため、Na 含有量と濃度を確認する必要がある⁹⁾。特に塩化ナトリウムを含む凍結乾燥製剤は、その濃度とナトリウムの濃度が相関するため注意が必要である。また、どの IVIG にもごく少量の IgA が含まれているとされているが、IgA 欠損患者に対しては含有 IgA によるアナフィラキシーのリ

スクがあるため、注意深く観察することが必要である¹⁰⁾。一方、SCIG 療法は一般循環への放出が遅いため、IVIG 療法において副作用を経験した IgA 欠損患者に対して SCIG 療法が有効であることを示唆する報告もある¹¹⁾。これら含有物や含有量に関する情報は、インタビューフォームなどから得られない場合もあるため、必要時には当該メーカーに確認すべき事項となる。

その他、製剤の性状（凍結乾燥あるいは液状）、貯法（温度管理）も必要に応じて確認する（表2）。凍結乾燥製剤は調製が必要なうえ、調製時にタンパク質変性が起こりやすく有害事象の発生率が高くなる可能性があるが⁹⁾、常温保存が可能である。一方、液状製剤は調製なしに使用できるが、冷蔵保存が必要な場合もある。高浸透圧の製剤、高粘度の製剤はともに血栓症発症に関連する IVIG のリスクファクターとされる¹⁰⁾。

投与速度は患者の忍容性に大きく依存するが、それぞれの製剤で独自の投与速度が設定されている

表4 CIDP治療に用いられる各種免疫グロブリン製剤の薬価(円/瓶, 2020年11月現在)

濃度・規格		献血 グロベニン®-I	献血ヴェノグロブリン® IH 5%	献血ヴェノグロブリン® IH 10%	献血 ベニロン®-I	ピリヴィジェン® 10%	ハイゼントラ® 20%
5%	0.5 g/10 mL	4,625	4,540		4,319		
	1 g/20 mL		9,772		10,040		
	2.5 g/50 mL	18,763	20,165		19,691		
	5 g/100 mL	37,120	37,871		37,908		
	10 g/200 mL		76,469				
10%	0.5 g/5 mL			4,540			
	2.5 g/25 mL			20,165		20,303	
	5 g/50 mL			37,871		40,168	
	10 g/100 mL			76,469		79,469	
	20 g/200 mL			152,778		157,228	
20%	1 g/5 mL						9,177
	2 g/10 mL						17,449
	4 g/20 mL						32,582

※ 投薬時は最新の添付文書・インタビューフォームを確認すること

(表2)。初回投与はアナフィラキシー反応が起こる可能性があるため、15～30分間にモニタリングが可能な初期投与速度が設定されている⁹⁾。IVIGから他のIVIGに切り替える際は、添加剤の違いもあるため、初回としての投与速度から始める必要がある。また、早い投与速度は血栓症のリスクファクターとして知られており、特に血栓症既往のある患者や高齢者では注意が必要である¹⁰⁾。

一般に薬価は薬剤選択の重要な検討要素となるが、免疫グロブリン製剤においては、各製剤間で大きな違いはなく、選択基準とはならないと思われる(表4)。ただし、複数規格の組み合わせによる投与量の調整のしやすさや嵩張らなさも、在庫管理の視点では重要な検討要素になり得る。

前述したような免疫グロブリン製剤の採用や整理統合においては、フォーミュラリー(推奨標準治療薬)の概念を取り入れることも必要である。フォーミュラリーとは、「医療機関における患者に対して、最も有効で経済的な医薬品の使用における方針」のことであり、医薬品安全管理と経済面への貢献から、海外では治療の標準化を目的に各医療機関で医薬品の使用指針として使用され、本邦でもその検討が広まりつつある。通常数時間かかるCIDP治療のIVIG注入時間を短縮させることは、患者の負担やCOVID-19感染リスクを低減させるのみならず、外来回転率の向上や、薬剤師を含めた医療従事者の負担軽減による人的リソースの改善がコスト軽減につながり、経済性に貢献できる可能性もある¹²⁾。現状、ジェネリック医薬品のない免疫グロブ

リン製剤の選択においても、経済性だけでなくエビデンスや利便性を考慮した選択が望ましい。また、様々な疾患に使用される免疫グロブリン製剤は、近年、その需要が増加傾向にあるため、国内の供給が逼迫する恐れもあるとの見方もあり、患者への安定供給を見据えた採用品目の整理も病院薬剤師としての務めになる。

おわりに

免疫グロブリン製剤はCIDPの活動期における症状の寛解を目的とした治療、また再発の予防を目的とした維持療法に広く用いられ、本邦においても製剤の選択肢が増えている。製法の違いにより、それぞれの製剤の性質は異なっており、特徴の理解による適切な製剤選択が必要である。免疫グロブリン製剤の特徴を理解し、投与患者毎に適正使用がなされることにより、リスクを低減し、患者アウトカムの向上が期待される。

謝辞

本論文のメディカルライティング補助は、CSL ベーリング社の資金提供のもとシュプリンガー・ヘルスケア、inScience Communications(鈴木 裕, Ph. D.)が行った。

利益相反

ファイザー株式会社より講演料を受けている。

文献

- 1) 「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン」作成委員会: 慢性

- 炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン. 南江堂, 2013, ppxiv, 205p
- 2) Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, et al: Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol* **18**: 784-94, 2019.
 - 3) 厚生労働省資料: 免疫グロブリン製剤の需給予測. <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000452750.pdf>: 9, 2018.
 - 4) Sriaroon P, Ballow M: Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* **35**: 713-30, 2015.
 - 5) Sun A, Teschner W, Yel L: Improving patient tolerability in immunoglobulin treatment: focus on stabilizer effects. *Expert Rev Clin Immunol* **9**: 577-87, 2013.
 - 6) WHO: Appropriate use of Human immunoglobulin in clinical practice. 1982.
 - 7) 金兼弘和, 木村菜美子, 小林弘美, 他: 皮下注免疫グロブリン製剤在宅自己注射治療導入の実際. *小児科* **61**: 1774-83, 2020.
 - 8) Jolles S, Slesman JW: Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy with Hizentra, the first 20% SCIG preparation: a practical approach. *Adv Ther* **28**: 521-33, 2011.
 - 9) Abolhassani H, Asgardoon MH, Rezaei N, et al: Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: how to choose the best option for the patient? *Expert Rev Clin Immunol* **11**: 1229-43, 2015.
 - 10) Abbas A, Rajabally YA: Complications of Immunoglobulin Therapy and Implications for Treatment of Inflammatory Neuropathy: A Review. *Curr Drug Saf* **14**: 3-13, 2019.
 - 11) Kirmse J, Schleis T (ed): IgNS Immunoglobulin Therapy Standards of Practice (2nd ed). Immunoglobulin National Society, Los Angeles, CA, 2018.
 - 12) Kallenberg CG: A 10% ready-to-use intravenous human immunoglobulin offers potential economic advantages over a lyophilized product in the treatment of primary immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* **150**: 437-41, 2007.

How to Select an Immunoglobulin Preparation with Respect to Treatment for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy

Yukihiro HAMADA, Ph. D.

Vice Director, the Department of Pharmacy, Tokyo Women's Medical University Hospital

Abstract

Immunoglobulin preparations recommend as a first-line therapy for induction treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), as per the guidelines. They are also widely used to maintain an improved disease state after induction treatment and suppress disease progression (maintenance therapy). In Japan, five types of immunoglobulin preparations are currently indicated for CIDP. However, each preparation differs in various characteristics. Since these properties may affect clinical outcomes and safety depending on patient background, it is important to understand the characteristics of each product and make appropriate selection based on patient background.