

平成 31 年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医薬機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
研究分担報告 (6)

九州大学病院における免疫グロブリン製剤の使用状況に関する研究

研究分担者 平安山 知子
(九州大学病院 遺伝子・細胞療法部)

研究要旨

血漿分画製剤の需要が増加しているとされている。そのうち特に、免疫グロブリン製剤の供給量はこの数年で顕著に増加している。免疫グロブリン製剤は、2016年12月、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)の運動機能低下の進行抑制に対して承認されるなど、多種類の製剤への適応の拡大が続いてきた。安定した国内自給を保つために、今後も需要が増大し続けるかの検討が必要だと考えられた。今回、その検討の一助とするため、当院にける使用の実際を調査し、状況を分析した。

九州大学病院において、2010年1月から2019年6月までの10年間の調査期間とし、患者数、診療科、使用量を分析した。診療科は、①移植外科・救急を含む外科系、②小児科系、③脳神経内科を含む内科系の3群に分けた。

当院は、病床数1275床を有する中核病院として機能している。免疫グロブリンの年間総使用量は2010年から2018年までで、平均27,106g/年であった。使用量は2014年より増大を続け、2017年31,124g、2018年32,295g、2019年は半期で19,590g(年間推計39,180g)となり、推計量は前年比21.3%増となった。免疫グロブリンを使用した患者数は2010年から2018年までで、平均491人/年であり、使用量と同様に増加が認められた。診療系統別にみると、2010年は外科系の比率が53.7%と最も多く、次いで内科系27.7%、小児科系18.6%であった。2012年、内科系が47.9%となり、それ以降は内科系が50%以上を占めた状態が続いている。小児科系は、総使用量に対しては平均30.1%で大きな変化はなかったが、実数としては、2010年の5,521gと比較し、2019年の推計は10,838gと倍増していた。脳神経内科単独の使用において、CIDPに対する症状の進行抑制が承認された翌年である2017年は、使用量が前年比44.3%増であった。

当院における免疫グロブリンの使用量は2014年を底として増加を続けていた。特に2019年の推計量は過去10年間の最大値となる。2017年の増加には、2016年12月のCIDPの運動機能低下の進行抑制への保険適応承認が影響していると考えられる。進行抑制を目的とした免疫グロブリン療法は、現在のガイドライン上は、明確な中止基準は定められておらず、需給バランスが逼迫する中、進行抑制への投与基準・中止基準等をガイドラインとして規定する必要性があると考えられた。

免疫グロブリン製剤は、脳神経内科領域のみでなく、重症感染症のほか、原発性免疫不全症や血液疾患・造血幹細胞移植に伴う後天性の免疫不全症候群の感染予防にも用い

られている。当院での造血幹細胞移植実施件数は、2018 以降は、年間 100 件を超え、免疫グロブリン使用増加への影響が考えられる。外科系については、2012 年以降は使用量の絶対数は少ないながらも増加傾向にある。腎臓移植外科を含む外科診療科が多くを使用していた時期も見られた。

CIDP における免疫グロブリン使用のガイドラインの必要性はもちろんのこと、将来的には血液製剤としての適正使用という考え方が重要である。免疫グロブリンの需要増大には、脳神経内科領域のみならず多方面からの影響があり、造血幹細胞移植の現状や、臓器移植への適応拡大に関する動向を見守る必要がある。

A. 研究目的

血漿分画製剤の需要が増加しているとされている。アルブミンに関しては、血液製剤の使用指針および科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドラインの発表などにより使用適正化が進み、供給量は減少してきている。しかし、免疫グロブリン製剤に関しては年々増加傾向にあり、厚生労働省が公開している血液事業報告によると、平成 29 年度（2017 年度）の総供給量は 5,298kg で前年の 4,794kg より 15%増加していた。

免疫グロブリン製剤は 2011 年 9 月に重症筋無力症（以下 MG）に対し、2016 年 12 月には慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（以下 CIDP）の運動機能低下の進行抑制に対して保険適応が承認された。この 10 年間で、多種類の免疫グロブリン製剤への適応拡大が続いている。現在、適応疾患が異なる部分があるが、静注製剤と皮下注製剤が使用可能となり、さらに濃度についても 10%の高濃度が販売され、形態や規格が多様となっている。これにより、患者状態によって治療を実施する場所が、今まで入院病棟のみであったものが外来あるいは在宅でも検討することができ、治療の選択肢が増えてきている。

適応の拡大や治療実施状況の多様化は、免疫グロブリン製剤の需要増大の一因とな

っていると推察される。免疫グロブリン製剤の国内自給率は、2006 年以降 90%以上を保っているが、近年の需要増大に伴い徐々に低下しつつある。安定した国内自給を保つには、今後も需要が増大し続けるかの検討が必要だと考えられた。今回、その検討の一助とするため、当院にける使用の実際を調査し、状況を分析したので報告する。

B. 研究方法

九州大学病院において、2010 年 1 月から 2019 年 6 月までの 10 年間を調査期間とした。

免疫グロブリンを使用した患者を病院業務関連データ検索より抽出し、1 年ごとに集計した。2019 年は 6 カ月の集計とした。

患者数、診療科、使用量を分析した。診療科は、①移植外科・救急を含む外科系、②小児科系、③脳神経内科を含む内科系の 3 群に分けた。

倫理面への配慮：データ抽出により匿名化された既存情報を用いた後方視的研究である。

C. 研究結果

九州大学病院は病床数 1275 床で、特定機能病院、地域医療支援病院、臨床研究中核病院等の指定を受けている。2018 年度の血液製剤使用量は赤血球 20,861 単位、血小板 71,580 単位、新鮮凍結血漿 18,598 単位であった。

免疫グロブリンの年間総使用量は 2010 年から 2018 年までで、平均 27,106 (22,700 - 32,295) g/年であった。10 年前の 2010 年は 29,734g で、最も少ないのは 2014 年であった。その後の使用量は毎年増大しており、2016 年 12 月の CIDP の運動機能低下の進行抑制の適応承認後は 2017 年 31,124g、2018 年 32,295g となり、2019 年は半期で 19,590g (年間推計: $19,590 \times 12/6 = 39,180$ g) であった。推計量で計算すると、理論上は前年比 21.3% 増となる。使用した患者数は 2010 年から 2018 年で、平均 491 (440 - 563) 人/年であった。2013 年の 440 人を最小とし、徐々に増加していた。2017 年 520 人、2018 年 563 人であった。参考値となるが、2019 年半期は 381 人であった (図 1)。

年間総使用量に対する使用量の割合を診療系統別にみると、2010 年は外科系が 53.7% (15,962/29,734 g) と最も多く使用しており、次いで内科系 27.7% (8,251/29,734 g)、小児科系 18.6% (5,521/29,734 g) であった。2012 年、内科系が 47.9% (11,812/24,670 g) となり、それ以降は内科系が 50% 以上を占めた状態が続いている。小児科系は平均 30.1% で大きく増減なく推移していた (図 2)。

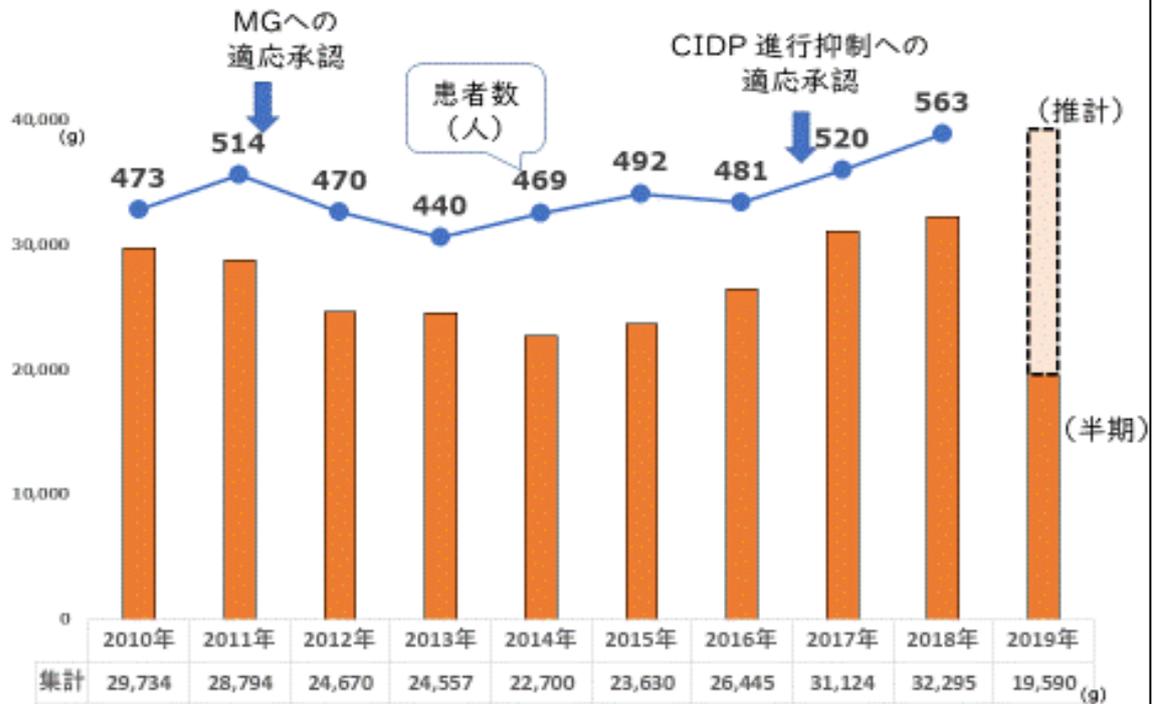
外科系は、救急部門、腎臓移植外科および肝臓移植外科をはじめ、多くの外科が使用していた。2010 年と 2011 年は使用量が多く、それぞれ 15,962g、13,664g であった。2012 年に使用量が減り、2014 年の 2,061g が最小となった。それ以降は漸増が

みられる。2019 年の推計は 7,212g ($3,606 \times 12/6$) で、2012 年以降の最大値であった。使用人数は大きな増加は見られず、平均 140 (114 - 200) 人/年で推移していた (図 3)。使用量の多かった 2010 年及び 2011 年において、腎臓移植を実施する外科診療科の割合が、それぞれ 85.6%、86.3% と大きく占めていた。この診療科が 2019 年に外科系の使用量に占める割合は 3.8% と激減していた。

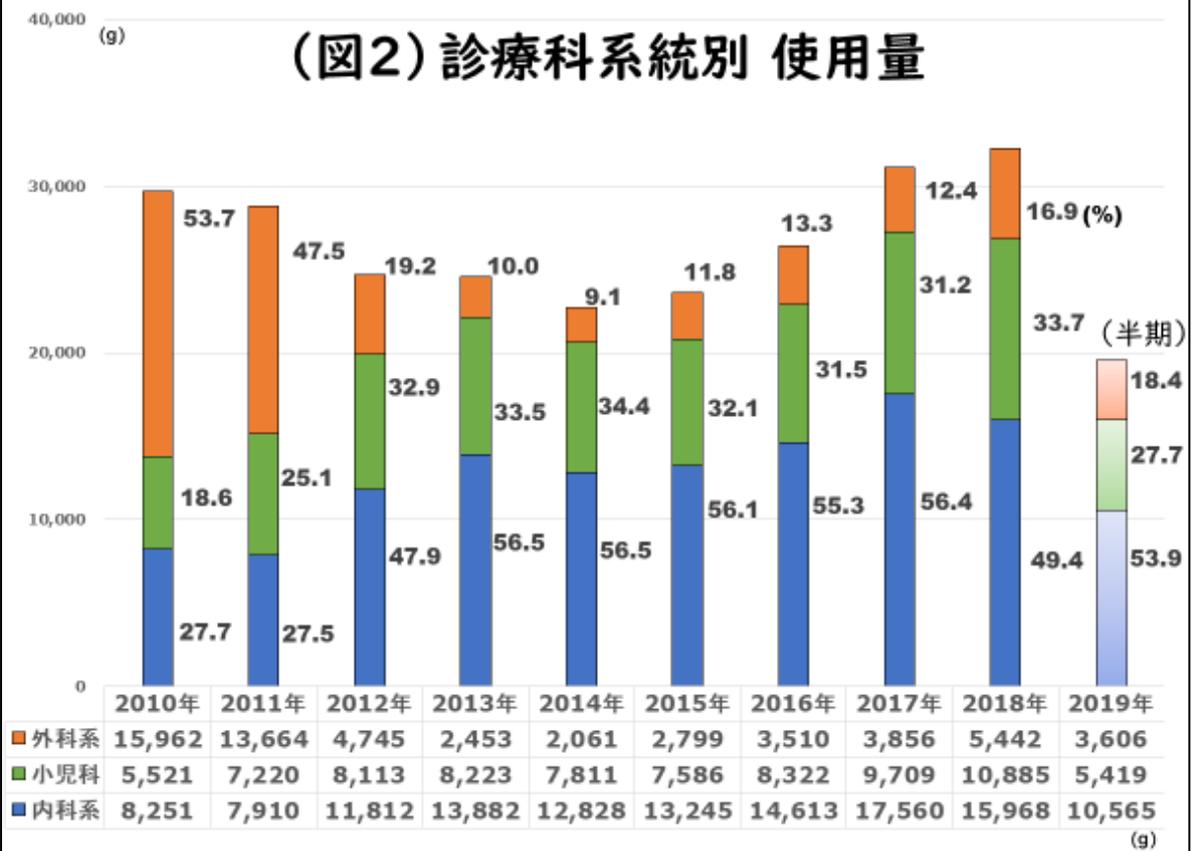
2019 年の総使用量に対する小児科系の割合は 27.7% (5,419/19,590 g) であったが、実数は 2010 年の 5,521g と比較し、2019 年の推計では 10,838 g ($5,419 \times 12/6$) と 10 年で倍増していた (図 4)。全期間の小児科系の総使用量のうち、主病名登録で集計すると、血液疾患・悪性腫瘍および免疫不全症が 74.4% (58,945/79,275 g) を占めていた。

使用人数は平均で 166 (130 - 199) 人/年であり、漸増が続いていた。特に 2018 年、2019 年の増加率は、それぞれ前年比 8.3%、9.3% 増で顕著であった (図 4)。

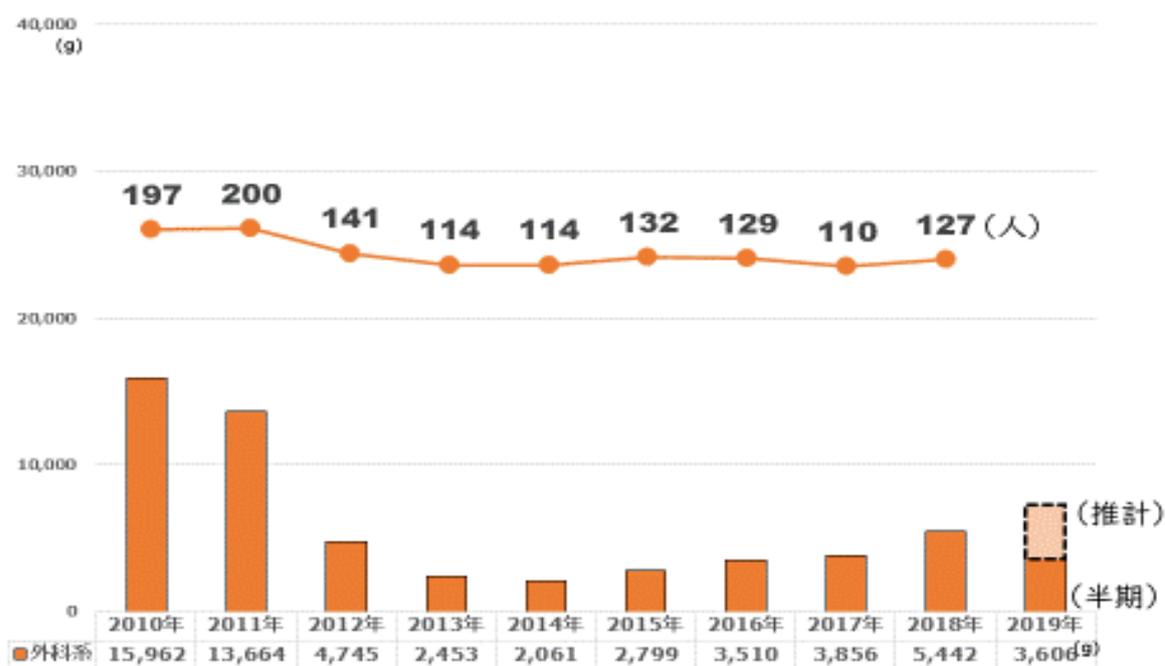
(図1) 当院の免疫グロブリン使用量 全体の推移



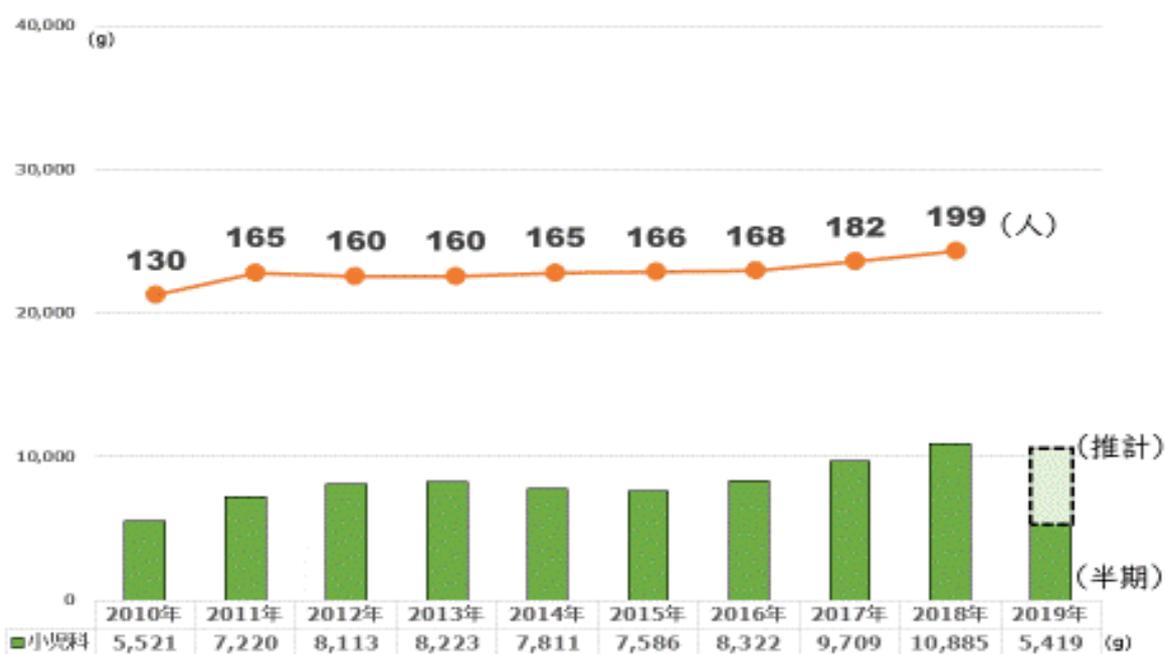
(図2) 診療科系統別 使用量



(図3) 外科系 使用量・使用患者数



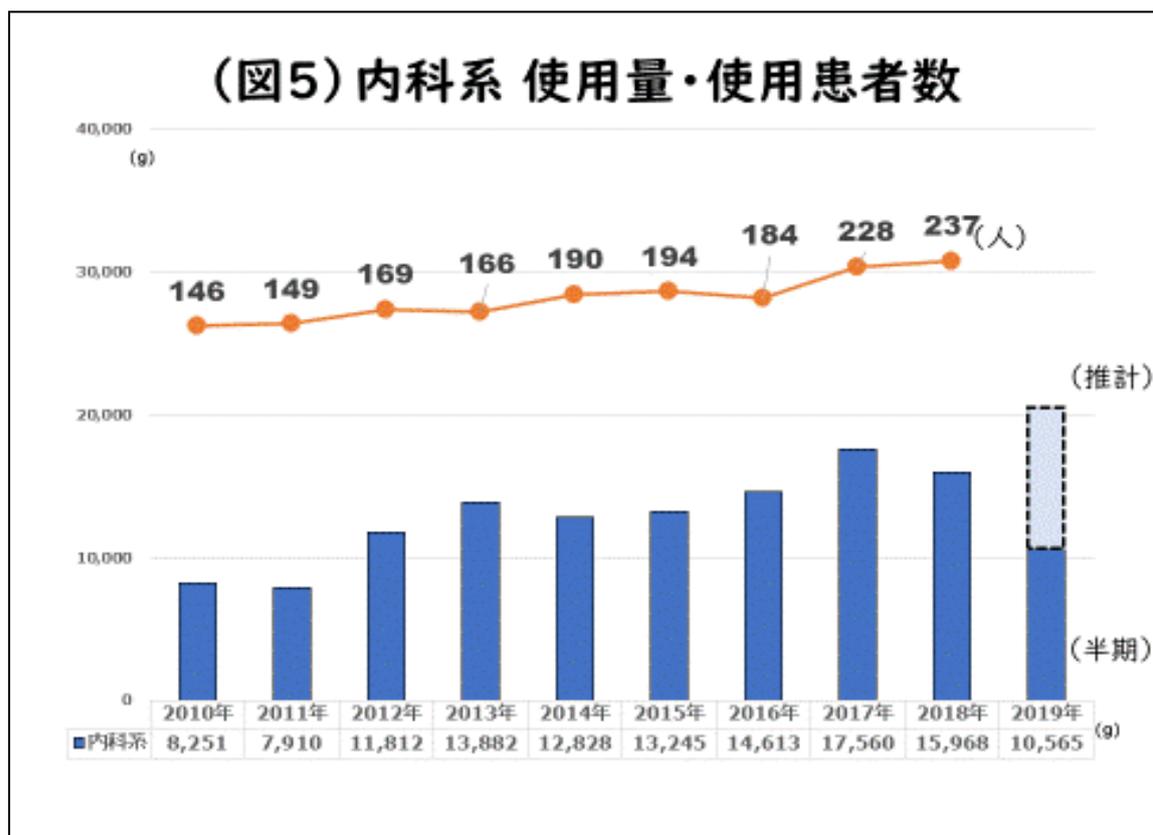
(図4) 小児科 使用量・使用患者数



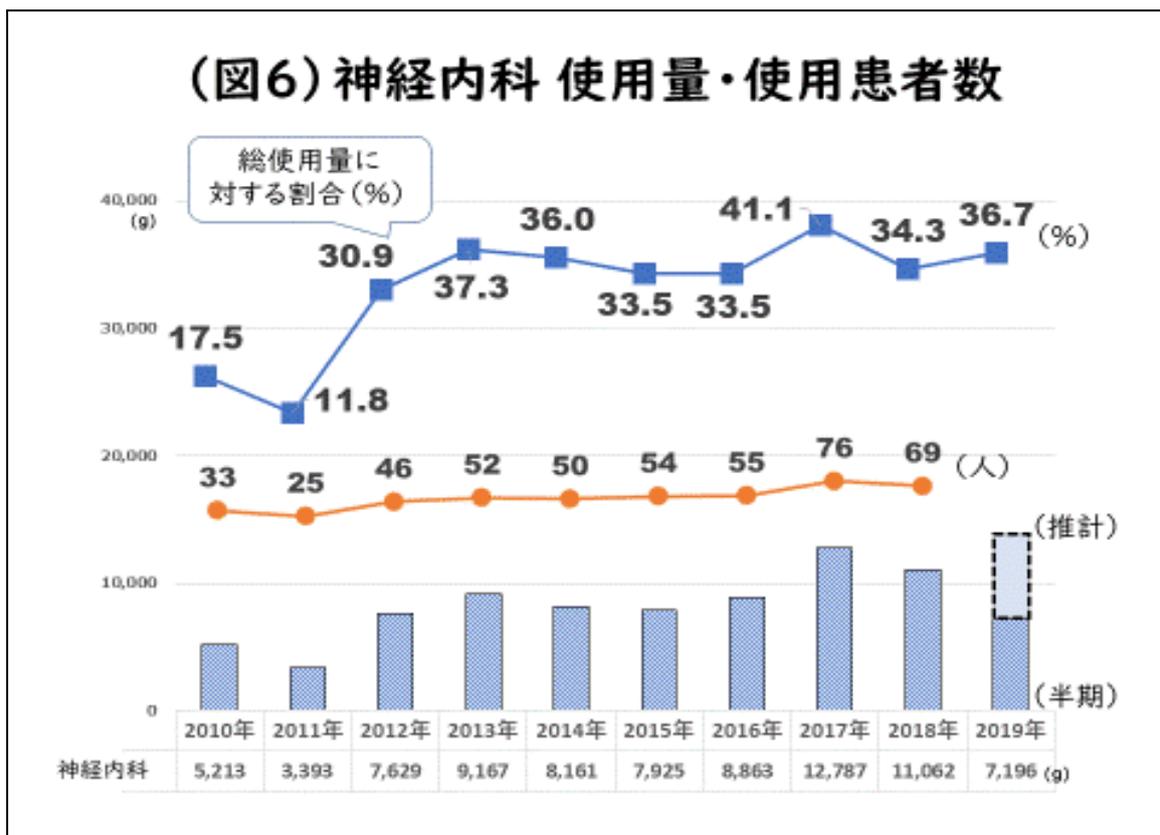
内科系は、脳神経内科をはじめ、造血幹細胞移植を実施する血液腫瘍心血管内科などで免疫グロブリン投与が実施されていた。年間の使用量は、平均 12,897 (7,910 – 17,560) g/年であった。使用人数は、年間平均で 185 (146 – 237) 人/年であった。CIDP に対する症状の進行抑制が承認された 2016 年 12 月の翌年である 2017 年は使用量が前年比 20.2% 増 (2016 年 14,613g、2017 年 17,560g) と増加がみられたが、続伸はみられず、2018 年は 15,968g であった。しかし、2019 年の推計は 21,130 (10,565 x 12/6) g で最大となる。計算上、前年比 32.3% 増であった。使用人数は 2017 年以降、200 人を超えた状態が続いて

いる (図 5)。

脳神経内科に限った使用人数は、2010 年は 33 人であったものが、2017 年は 76 人、2018 年は 69 人となっていた。平均は 51 人/年であった。年間使用量に関しては、2017 年の増加率は、前年比 44.3% (2016 年 8,863g、2017 年 12,787g) と著明に増加していた。2019 年の推計は 14,392 (7,196 x 12/6) g で最も多くなる。当院全体の総使用量に対する割合は、2011 年の 11.8% を最低値として、2017 年から 3 年間は 41.1%、34.3%、36.7% と増加が認められていた。(図 6)



(図6) 神経内科 使用量・使用患者数



D. 考察

当院における免疫グロブリンの使用量は2014年を底として増加を続けていた。特に2019年の推計量は過去10年間の最大値であり、前年比の21.1%の増量であった。使用した患者人数は2012年から2016年までは増減の変動は小さかったが、2017年以降は大きく増加していた。

2017年以降の増加には、2016年12月のCIDPの運動機能低下の進行抑制への保険適応承認が影響していると考えられる。実際、脳神経内科での使用量は2016年から2017年にかけて、44.3%の増加を認めていた。

CIDPに関しては、以前は初発時や症状が増悪した場合のみ免疫グロブリンが使用されていた。筋力低下の改善として、通常は1日にヒト免疫グロブリンとして体重当たり400 mg/kgを5日間の点滴静注す

るとされている。体重が50kgとした場合、一連の使用量は患者一人当たり100gとなる計算である。

一方、CIDPの運動機能低下の進行抑制として実施する場合は、通常、体重当たり1,000 mg/kgを1日で投与、もしくは500 mg/kgを2日間連日、これを3週間隔で実施するとされている。同様に体重を50kgとした場合、一連の投与量は50gである。しかし、3週おきに実施するとされているため、1年間に患者一人当たりに必要な理論上の量は、大きく増える。

また、従来の5%製剤での免疫グロブリンの投与を実施した場合、一般的には8時間前後の時間が必要となり、通常は入院での治療となっていた。しかし、2017以降、10%製剤が承認され、約半分の時間での投与が可能となり、外来通院で実施されるよ

うになった。また、2019年3月より皮下注射剤が適応となり、通院が困難な患者等にも実施できる体制が構築されつつある。外来通院や自宅での投与が可能となった影響は、当院のような大規模中核病院よりも、むしろ中小規模の医療機関での需要増大に影響がある可能性がある。

進行抑制を目的とした免疫グロブリン療法は、現在のガイドライン上、明確な中止基準は定められていない。経過を見ながら治療内容を見直す場合もありうるが、その指標となるものは、はっきりとしていない。需給バランスが逼迫する中、進行抑制への投与基準・中止基準等をガイドラインとして規定する必要があると考えられた。

CIDPの患者数は、特定医療費（指定難病）受給者証所持数によると、平成30年度は4,315人であった。受給資格の変化もあるが、概ね4000人程度で推移している希少疾患であるが、免疫グロブリン需要量の増大の理由の一つとして妥当と考えられた。

一般に、免疫グロブリン製剤は、これまで述べてきたようなCIDPなど脳神経内科領域のみでなく、重症感染症での抗生物質との併用や、原発性免疫不全症や血液疾患・造血幹細胞移植に伴う後天性の免疫不全症候群の感染予防にも用いられている。

造血幹細胞移植は、従来はHLAが一致するドナーからの移植が基本とされ、そのドナーは、血縁者、日本骨髄バンク、臍帯血バンクより選択されてきた。近年では、HLA半合致移植のエビデンスが蓄積され、比較的準備期間の短い血縁者間HLA半合致移植も多く実施されるようになってきている。ほぼすべての患者にドナーが得られる時代に突入してきたともいわれている。また、移植管理の改善もあり、場合によっては2回目、3回目といった複数回の移植も実施されている。このような背景のもと、

当院での移植実施件数は、成人の診療にあたる血液腫瘍心血管内科、小児の造血幹細胞移植を担当する小児科を合わせた移植件数が年々増加し、2018以降は年間100件を超える実施数となっている。小児科系の免疫グロブリン使用量の増加や、脳神経内科を除いた内科全般での使用量の増加はこれら血液疾患や造血幹細胞移植件数の増加によるものであると考えられた。当院での小児科系の使用量は内科科系の使用量の半数にも匹敵するため、今後も移植件数および血液疾患領域での免疫グロブリンの使用状況には注視しなくてはならない。

外科系については、2012年以降は使用量の絶対数は少ないながらも増加傾向にあった。また、2010年、2011年は、総使用量の半分を占めるほど多くの免疫グロブリン製剤が使用されていた。その8割以上は腎臓移植外科を含む外科診療科での使用であった。

臓器移植における拒絶の予防・治療としては、パルス療法を含めたステロイド療法、免疫抑制剤、血漿交換に加え、2016年よりリツキシマブが承認されている。免疫グロブリン製剤による脱感作療法は、現時点では本邦の保険承認がなされていない。

過去の使用状況を鑑みる限り、一般保険診療として承認された場合、当院においては脳神経内科領域の使用量と同等となるかもしれない。さらなる需要の拡大の波となる可能性があり、今後の動向を注意して見守らなくてはならない。

今回の調査は、使用量と診療科、登録されている主病名のみで解析を行った。実際の免疫グロブリンの使用目的は、CIDPのほか重症筋無力症、ギランバレー症候群などの脳神経内科疾患、多発性筋炎・皮膚筋炎や天疱瘡、水疱性類天疱瘡などの免疫疾患、川崎病や重症感染症、免疫不全など多

岐にわたる。直接の使用目的が調査できなかったため、実態の完全な把握までは行きつかなかった。何らかの形での追加の調査が可能か検討をしていく必要がある。

免疫グロブリンは複数の診療科が使用している。CIDP における免疫グロブリン使用のガイドラインの必要性はもちろんではあるが、単独の疾患のコントロールだけでは需要の増大を抑え込むことはできないのではないかと考えられる。将来的には血液製剤としての適正使用という考え方が重要になってくるのではないかと考えられた。

E. 結論

CIDP の運動機能低下の進行抑制への保険適応後、脳神経内科での使用量の増加が認められた。しかし、当院においては、過去 5 年以上にわたり、内科系、外科系、小児科系を問わず全体的に使用量の増加が認められた。グロブリンの需要増大には、脳神経内科領域のみならず多方面からの影響があり、造血幹細胞移植の現状や、臓器移植への適応拡大に関する動向を見守る必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし