

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 に準拠して作成

血漿分画製剤（液状静注用人免疫グロブリン製剤）

ピリヴィジェン[®]10%点滴静注5g/50mL

ピリヴィジェン[®]10%点滴静注10g/100mL

ピリヴィジェン[®]10%点滴静注20g/200mL

Privigen[®] 10% I.V.DripInfusion 5g/50mL

Privigen[®] 10% I.V.DripInfusion 10g/100mL

Privigen[®] 10% I.V.DripInfusion 20g/200mL

剤形	注射剤（液剤）
製剤の規制区分	特定生物由来製品、処方箋医薬品 ^注 注）注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ピリヴィジェン [®] 10%点滴静注 5g/50mL： 1 バイアル中 人免疫グロブリン G 5g ピリヴィジェン [®] 10%点滴静注 10g/100mL： 1 バイアル中 人免疫グロブリン G 10g ピリヴィジェン [®] 10%点滴静注 20g/200mL： 1 バイアル中 人免疫グロブリン G 20g
一般名	和名：pH4 処理酸性人免疫グロブリン 洋名：pH4-Treated Normal Human Immunoglobulin
製造販売承認年月日 薬価基準収載 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年3月26日 薬価基準収載年月日：2019年5月22日 販売開始年月日：2019年8月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）：CSL ベーリング株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-534-587 通常受付：月曜日から金曜日 9:00～17:00（祝日・会社休日を除く） 時間外受付：月曜日から金曜日 17:00～19:00（祝日・会社休日を除く） 土曜日 9:00～17:00（祝日・会社休日を除く） URL： http://www.cslbehring.co.jp/

本 IF は 2020 年 2 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は紙媒体の冊子としての提供方式から PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF 記載要領 2018」として公表された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目		4. 吸収	48
1. 開発の経緯	1	5. 分布	48
2. 製品の治療学的特性	2	6. 代謝	49
3. 製品の製剤学的特性	3	7. 排泄	50
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	8. トランスポーターに関する情報	50
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	9. 透析等による除去率	50
6. RMPの概要	3	10. 特定の背景を有する患者	50
		11. その他	50
II. 名称に関する項目		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 販売名	5	◆冒頭部の注意事項	51
2. 一般名	5	1. 警告内容とその理由	51
3. 構造式又は示性式	5	2. 禁忌内容とその理由	51
4. 分子式及び分子量	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	51
5. 化学名(命名法)又は本質	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	51
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	5. 重要な基本的注意とその理由	51
		6. 特定の背景を有する患者に関する注意	53
III. 有効成分に関する項目		7. 相互作用	56
1. 物理化学的性質	6	8. 副作用	56
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	60
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	10. 過量投与	60
		11. 適用上の注意	60
IV. 製剤に関する項目		12. その他の注意	61
1. 剤形	7	IX. 非臨床試験に関する項目	
2. 製剤の組成	7	1. 薬理試験	62
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	2. 毒性試験	62
4. 力価	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	X. 管理的事項に関する項目	
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	1. 規制区分	65
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	2. 有効期間	65
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	3. 包装状態での貯法	65
9. 溶出性	8	4. 取扱い上の注意	65
10. 容器・包装	8	5. 患者向け資材	65
11. 別途提供される資材類	8	6. 同一成分・同効薬	65
12. その他	8	7. 国際誕生年月日	65
		8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	65
V. 治療に関する項目		9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	65
1. 効能又は効果	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	66
2. 効能又は効果に関連する注意	9	11. 再審査期間	66
3. 用法及び用量	9	12. 投薬期間制限に関する情報	66
4. 用法及び用量に関連する注意	10	13. 各種コード	66
5. 臨床成績	11	14. 保険給付上の注意	66
VI. 薬効薬理に関する項目			
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	42		
2. 薬理作用	42		
VII. 薬物動態に関する項目			
1. 血中濃度の推移	43		
2. 薬物速度論的パラメータ	47		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	48		

XI. 文 献	
1. 引用文献	67
2. その他の参考文献	67
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	68
2. 海外における臨床支援情報	70
XIII. 備 考	
1. その他の関連資料	72
2. 文献請求先	72

略 語 表

略語・略号	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aSBI	acute serious bacterial infection	急性重篤細菌感染症
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-last}	area under the concentration-time curve from time zero to the last	投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
CL	clearance	クリアランス
C _{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
C _{min}	minimum serum concentration	最低血清中濃度
C _{trough}	IgG trough	血清中 IgG トラフ値
CVID	common variable immunodeficiency	分類不能型免疫不全症
dAUC	dose-adjusted AUC _{0-last}	用量で補正した AUC _{0-last}
EFNS	European Federation of Neurological Societies	欧州神経学会
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIR	high infusion rate	高投与速度
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	intent-to-treat	-
IVIG	intravenous immunoglobulin	静注用免疫グロブリン
LIR	low infusion rate	低投与速度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MRC	Medical Research Council	英国医学研究審議会
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PID	primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PK	pharmacokinetic	-
PKAS	pharmacokinetic analysis analysis set	-
PPS	per protocol set	-
PPKAS	per protocol pharmacokinetic analysis set	-
PSDS	pre-randomization safety data set	無作為化前安全性解析対象集団
PT	preferred term	基本語
R-ODS	rasch-built overall disability scale	-
RSDS	rescue medication safety data set	救済薬安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差

略語・略号	英語	日本語
SDS	safety data set	-
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	half-life	半減期
t_{max}	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
XLA	X-linked agammaglobulinemia	X連鎖無ガンマグロブリン血症

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

原発性免疫不全症候群（primary immunodeficiency：PID）とは、約300種類の異なる遺伝性疾患群の総称で、9つのサブタイプに分類できる。このうち最も一般的にみられるサブタイプが抗体欠乏を主徴とする症候群で^{1,2)}、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る結果、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）をきたす¹⁾。無又は低ガンマグロブリン血症を呈するPIDでは感染症発現のリスクが高まることから、不足しているガンマグロブリンを補う目的で、静注用人免疫グロブリン（intravenous immunoglobulin：IVIG）補充療法が行われる。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy：CIDP）は、自己免疫を介して発症すると考えられる後天性の脱髄性神経障害である。CIDPは、2ヵ月以上にわたって2肢以上で発現する、主に対称性の運動性及び/又は感覚性の徴候、及び症状の進行又は再発で特徴づけられ、その治療ではIVIGの使用が国内³⁾及び海外のガイドライン^{4,5)}で推奨されている（推奨グレードA）。

ピリヴィジェン®10%点滴静注5g/50mL・10g/100mL・20g/200mLは、CSLベーリング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。

ピリヴィジェン®は、2007年7月に米国で承認されて以来複数の適応^{注1)}でカナダ、EU、スイス等世界80ヵ国以上で承認されている（2019年3月現在）。

本邦ではCIDPへの適応が先行し、海外第Ⅲ相試験（PRIMA試験）に加え、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（PATH試験）^{注2)}の成績により、2018年4月に製造販売承認申請を行い、2019年3月に「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」及び「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）」を効能又は効果として承認を取得した。また、2019年4月には、国内第Ⅲ相試験（IgPro10_3004試験）、海外第Ⅲ相ピボタル試験（ZLB03_002CR試験）及び海外第Ⅲ相継続試験（ZLB05_006CR試験）の成績をもって、「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を行い、2020年2月に承認に至った。

注1) 本邦で承認されている効能又は効果：

- 無又は低ガンマグロブリン血症
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善
- 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）

注2) 製造工程はほぼ同一であるものの、タンパク質濃度と投与方法が異なる2つのIgG製剤（本剤とIgPro20皮下注）を同時に開発した。国際共同第Ⅲ相試験であるPATH試験（IgPro20_3003試験）は両製剤を用いて実施した試験である。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

1. 投与速度は以下のとおりである。

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

初回の投与開始から約 30 分は 0.6mL/kg 体重/時間で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、投与速度を 7.2mL/kg 体重/時間まで徐々に上げることができる。その後の投与は、耐容した速度で開始することができる。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

初回の投与開始から約 30 分は 0.3mL/kg 体重/時間で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、投与速度を 4.8mL/kg 体重/時間まで徐々に上げることができる。その後の投与は、耐容した速度で開始することができる。

(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

2. 有効性

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

ピリヴィジェン®投与下における、患者当たりの急性重篤細菌感染症の年間発現率(片側 97.5%信頼区間の上限値)はそれぞれ 0.08 (0.182) であり、この上限値は目標であった 1 未満を十分に下回った [海外第Ⅲ相ピボタル試験 (ZLB03_002CR 試験)、主要評価項目] (海外データ)。

ピリヴィジェン®を 3 週又は 4 週間隔で最長 4 ヶ月間投与した国内第Ⅲ相試験における、最終投与前の血清 IgG トラフ濃度(平均値±標準偏差)は、3 週間隔 (2 例) で 10.05g/L、4 週間隔 (8 例) で 7.96±3.78g/L であった [国内第Ⅲ相試験 (IgPro10_3004 試験)、有効性評価項目]。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

ピリヴィジェン®により、約 60%の患者で臨床的に意味のある改善*が認められた [海外第Ⅲ相試験 (PRIMA 試験)、主要評価項目] (海外データ)。

ピリヴィジェン®投与後 4 週時で約 50%の患者に症状改善を認め、投与後 13 週時までの維持療法期間において、約 70%の患者の治療効果が維持された [国際共同第Ⅲ相試験 (PATH 試験)、有効性評価項目] (日本人を含む海外データ)。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

※調整 INCAT スコアがベースラインより 1 ポイント以上改善した場合

注) 臨床成績には承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれる。

3. 安全性

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

国内第Ⅲ相試験における副作用は、11 例中 1 例 (9.1%) に注入部位不快感が認められた。

海外第Ⅲ相ピボタル試験における副作用は 80 例中 33 例 (41.3%) に認められ、主な副作用は、頭痛 24 例 (30.0%)、悪心 10 例 (12.5%)、悪寒、疲労各 9 例 (11.3%) であった。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善〉

海外第Ⅲ相試験の急性期治療期間中における副作用は 28 例 13 例 (46.4%) に認められ、主な副作用は、頭痛 7 例 (25.0%)、無力症及び高血圧各 3 例 (10.7%)、インフルエンザ様疾患、悪心及び溶血各 2 例 (7.1%) であった。

国際共同第Ⅲ相試験の無作為化前期間の急性期治療における副作用は 207 例 (日本人 15 例を含む) 中 42 例 (20.3%、日本人 6 例を含む) に認められ、主な副作用は、頭痛 19 例 (9.2%)、悪心 6 例 (2.9%)、溶血 4 例 (1.9%)、発熱 3 例 (1.4%) であった。

〈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〉

海外第Ⅲ相試験の維持療法期間中における副作用は 28 例 11 例 (39.3%) に認められ、主な副作用は頭痛 4 例 (14.3%)、高血圧及び白血球減少症各 2 例 (7.1%) であった。

I. 概要に関する項目

	<p>国際共同第Ⅲ相試験の無作為化前期間の維持療法における副作用は 201 例（日本人 14 例を含む）中 28 例（13.9%、日本人 2 例を含む）に認められ、主な副作用は、頭痛 7 例（3.5%）、溶血 3 例（1.5%）、悪心 2 例（1.0%）であった。</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>重大な副作用として、アナフィラキシー反応、溶血性貧血、無菌性髄膜炎症候群、血栓塞栓症、急性腎障害、肺水腫、血小板減少、肝機能障害・黄疸があらわれることがある。</p> <p style="text-align: right;">（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）</p>															
<p>3. 製品の製剤学的特性</p>	<p>1. 静注用人免疫グロブリン G (IVIG) の 10%製剤である。 ピリヴィジェン®は、溶解せずにそのまま使用できる IVIG の 10%製剤であり、主な添加剤は安定剤である L-プロリンである。 （「Ⅲ. 有効成分に関する項目」の項参照）</p> <p>2. 5g/50mL、10g/100mL および 20g/200mL の 3 規格のバイアルを有する。 投与量に応じて使い分けられる。 （「Ⅳ. 10. 容器・包装」の項参照）</p> <p>3. 抗細菌性及び抗ウイルス性の IgG 抗体を幅広く含有し、適切な Fc 機能を示す。 ピリヴィジェン®は広範囲の細菌、細菌毒素及びウイルス等に対して広いスペクトルの抗体価を有し、ピリヴィジェン®に含有されている IgG は適切な Fc エフェクター機能及び Fab 機能を保持している。 （「Ⅵ. 6. 薬理作用」の項参照）</p>															
<p>4. 適正使用に関して 周知すべき特性</p>	<p>該当項目なし</p>															
<p>5. 承認条件及び流通・ 使用上の制限事項</p> <p>(1) 承認条件</p> <p>(2) 流通・使用上の 制限事項</p>	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>該当しない</p>															
<p>6. RMPの概要</p>	<p style="text-align: center;">医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3" style="text-align: left;">安全性検討事項</th> </tr> <tr> <th style="width: 33%;">【重要な特定されたリスク】</th> <th style="width: 33%;">【重要な潜在的リスク】</th> <th style="width: 33%;">【重要な不足情報】</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・無菌性髄膜炎症候群 ・溶血性貧血 ・アナフィラキシー反応 ・血栓塞栓症 ・急性腎障害 ・肺水腫 ・血小板減少 ・肝機能障害・黄疸 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・原材料に由来する感染症の伝播 </td> <td style="text-align: center;">該当なし</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> 有効性に関する検討事項 該当なし </td> </tr> <tr> <td colspan="3"> 使用実態下における有効性 該当なし </td> </tr> </tbody> </table>	安全性検討事項			【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】	<ul style="list-style-type: none"> ・無菌性髄膜炎症候群 ・溶血性貧血 ・アナフィラキシー反応 ・血栓塞栓症 ・急性腎障害 ・肺水腫 ・血小板減少 ・肝機能障害・黄疸 	<ul style="list-style-type: none"> ・原材料に由来する感染症の伝播 	該当なし	有効性に関する検討事項 該当なし			使用実態下における有効性 該当なし		
安全性検討事項																
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】														
<ul style="list-style-type: none"> ・無菌性髄膜炎症候群 ・溶血性貧血 ・アナフィラキシー反応 ・血栓塞栓症 ・急性腎障害 ・肺水腫 ・血小板減少 ・肝機能障害・黄疸 	<ul style="list-style-type: none"> ・原材料に由来する感染症の伝播 	該当なし														
有効性に関する検討事項 該当なし																
使用実態下における有効性 該当なし																

I. 概要に関する項目

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動： ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動： ・市販直後調査 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動： ・添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動： ・市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

Privigen® 10% I.V. Drip Infusion 5g/50mL
 Privigen® 10% I.V. Drip Infusion 10g/100mL
 Privigen® 10% I.V. Drip Infusion 20g/200mL

(3) 名称の由来

安定剤として Proline を使用した IVIG に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

pH4 処理酸性人免疫グロブリン

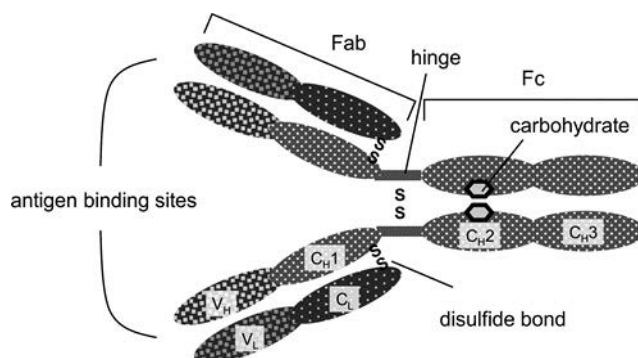
(2) 洋名(命名法)

pH4-Treated Normal Human Immunoglobulin

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

IgG の分子量：約 150 kDa⁶⁾

5. 化学名(命名法) 又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、 略号、記号番号

慣用名：ガンマグロブリン
 略号：IgG、IVIG
 治験番号：IgPro10
 CAS 登録番号：該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明～淡黄色の僅かに白濁した液剤である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な 示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種 条件下における 安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認 試験法、定量法

確認試験法：

生物学的製剤基準の pH4 処理酸性人免疫グロブリン「同定試験」による。

抗人血清動物免疫血清を用いた免疫電気泳動法

判定：ヒト免疫グロブリン G の著明な沈降線を生じなければならず、かつ、
異常な沈降線を生じてはならない。

定量法：

生物学的製剤基準の pH4 処理酸性人免疫グロブリン「免疫グロブリン G 含量
試験」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（液剤）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ピリヴィジェン®10%点滴静注		
	5g/50mL	10g/100mL	20g/200mL
性状	本剤は、無色澄明～淡黄色の僅かに白濁した液剤である。		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：4.60～5.00
浸透圧比：0.8～1.5（生理食塩液に対する比）

(5) その他

有効成分：人免疫グロブリン G
ヒト血液由来成分
採血国：ドイツ、オーストリア、ポーランド
採血の区分^{注)}：献血
及び
採血国：米国、スイス
採血の区分^{注)}：非献血
注)「XIII. 備考 献血又は非献血の区別の考え方」の項参照

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

本剤は、1バイアル中に下記成分・分量を含有する。

成分		ピリヴィジェン®10%点滴静注			備考
		5g/50mL	10g/100mL	20g/200mL	
有効成分	人免疫グロブリンG	5g	10g	20g	ヒト血液由来成分 採血国：ドイツ、オーストリア、ポーランド 採血の区分 ^{注)} ：献血 及び 採血国：米国、スイス 採決の区分 ^{注)} ：非献血
添加剤	L-プロリン	1.44g	2.88g	5.76g	
	pH調節剤				

注)「献血又は非献血の区別の考え方」参照

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

生物学的製剤基準一般試験法の麻しん抗体価測定法を準用して試験するとき、人免疫グロブリン G150mg につき 5 単位以上を含む。

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤は血漿分画製剤であるため血漿成分の混入は否定できない。
 ・ 25µg/mL 以下の免疫グロブリン A (IgA)

6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	試験結果
長期保存試験	25±2°C	36ヵ月	安定性試験全期間を通して、すべての試験項目が規格に適合した。

さらに光安定性試験を実施した結果、光に対して不安定であることを示した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：

本剤は調製不要な製剤であるが、本剤の希釈が必要な場合は、5%ブドウ糖注射液を用い、無菌的に希釈調製を行うこと。なお、希釈後は速やかに使用すること。

溶解後の安定性：

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ピリヴィジェン®10%点滴静注 5g/50mL 1 バイアル
 ピリヴィジェン®10%点滴静注 10g/100mL 1 バイアル
 ピリヴィジェン®10%点滴静注 20g/200mL 1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色ガラス
 ゴム栓：ブロモブチル又は臭素化イソブチレン/パラメチルスチレン
 穴開きクリップキャップ：アルミニウム
 キャップ上部 (ディスク)：ポリプロピレン
 箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当項目なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 無又は低ガンマグロブリン血症
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善
- 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）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600mg (2～6mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は緩徐に静注する。患者の状態によって適宜増減する。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善〉

通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (4mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

〈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）〉

通常、成人には人免疫グロブリン G として「1,000mg (10mL) /kg 体重を 1 日」又は「500mg (5mL) /kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

【無又は低ガンマグロブリン血症】

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^{1, 8, 9)}、免疫不全症の補充療法としても、日本人及び外国人患者で同様の IgG 用量が用いられている^{10, 11)} ことより、ZLB03_002CR 試験（ピボタル試験、以下 002 試験）及び ZLB05_006CR 試験（継続試験、以下 006 試験）では、PID 被験者に本剤を IgG として 200～800mg*/kg の範囲で、試験前に使用していた IVIG 製剤と同じ用量及び投与間隔で、3 週又は 4 週間隔で静脈内投与することとした。両試験において、被験者当たりの急性重篤細菌感染症の年間発現回数が、002 試験で 0.08 [片側 97.5%信頼区間 (CI) の上限値：0.182]、006 試験で 0.018 (片側 97.5%CI の上限値：0.098) であり、米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁が推奨する閾値である被験者当たりの年間発現回数 1 を十分に下回ったことより、PID 被験者に対する本剤を IgG として 200～800mg*/kg の 3 週又は 4 週間隔投与が有効であることが示唆された。また、002 試験において本剤の静脈内投与で、投与速度 8mg/kg/分に忍容性が良好であった部分集団を対象に、006 試験では、本剤を最大投与速度 12mg/kg/分で投与し、忍容性が確認された。IgPro10_3004 試験（国内試験）では、海外試験と同一の投与間隔及び投与パラメーター（投与速度）を用い、3 週又は 4 週間隔で、本試験前に使用していた IVIG 製剤を試験前の定常状態で最後に投与した用量（IgG として 200～600mg/kg）と同量で投与したところ、血清中 IgG トラフ値の平均値は 8～10g/L であり、これは他の海外試験と同程度であった（002 試験：8～10g/L、006 試験：8～11g/L）。

以上のことより、国内試験で用いた用量を踏まえ、無又は低ガンマグロブリン血症での用法及び用量は、「通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～

V. 治療に関する項目

600mg (2~6mL) /kg 体重を 3~4 週間隔で点滴静注又は緩徐に静注する。患者の状態によって適宜増減する。」と設定した。

【慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善】

【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）】

国内で承認されている IVIG 製剤の CIDP に対する用量、ICE 試験⁷⁾での用量又は国内外のガイドライン^{3~5)}で推奨されている用量が、いずれも急性期治療では 2g/kg、維持療法では 3 週に 1 回 1g/kg の投与であることを踏まえ、本剤の国際共同第III相試験 (IgPro20_3003 試験、以下 3003 試験)において同じ用量を設定し、有効性が示唆され、安全性に大きな問題が認められなかったことから、用量を急性期治療では 2g/kg、維持療法では 3 週に 1 回 1g/kg と設定することとした。また、本邦のガイドラインにおいて IVIG 製剤の初回治療では 5 日間の連続投与が推奨されていること、既承認の IVIG 製剤の CIDP の急性期治療に対する用法も 5 日間連続投与とされていることを踏まえて 3003 試験における日本人被験者の急性期治療でも 5 日間の連続投与のみが実施されたことより、本剤の急性期治療における投与日数は 5 日間とすることが適切であると考えた。

以上のことより、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善では、「通常、成人には人免疫グロブリン G として 400mg (4mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。」こととし、「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）」では「通常、成人には人免疫グロブリン G として「1,000mg (10mL) /kg 体重を 1 日」又は「500mg (5mL) /kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。」と設定した。

* 本試験で用いられた用量の一部には本邦において承認されていないものを含みます。本試験では用量別の投与群が設定されておらず、承認用量を超える投与群 (601mg/kg 体重から 800mg/kg 体重) を除外する事が困難である事、併せて原著との不整合が生じる事を防ぐため、承認外の用量を含む内容を記載しました。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。特に無又は低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。[9.7.1、14.2.2 参照]

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

7.2 血清 IgG トラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善〉

7.3 本剤投与 4 週後に筋力低下の改善が認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与後 4 週間においては本剤の追加投与は行わないこと。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

試験の種類	試験 ID/デザイン	対象	評価項目
第Ⅲ相試験 (評価資料)	IgPro10_3001 試験 ^{12,13)} (PRIMA 試験) 欧州、多施設、単群、非盲検試験	CIDP 患者 (28 例)	有効性 安全性 薬物動態
第Ⅲ相試験 (評価資料)	IgPro20_3003 試験 ^{14~16)} (PATH 試験) 日本人を含む国際共同、多施設、 並行群間、二重盲検、無作為化、 プラセボ対照試験	CIDP 患者 (日本人 15 例を 含む 207 例)	有効性 安全性 薬物動態
第Ⅲ相試験 (評価資料)	ZLB03_002CR 試験 ¹⁷⁾ 海外、多施設、単群、非盲検試験	PID 患者 (80 例)	有効性 安全性 薬物動態
第Ⅲ相試験 (評価資料)	ZLB05_006CR 試験 ¹⁸⁾ 米国、多施設、単群、非盲検、継 続試験	PID 患者 (55 例)	有効性 安全性 薬物動態
第Ⅲ相試験 (評価資料)	IgPro10_3004 試験 ¹⁹⁾ 国内、単群、非盲検試験	PID 患者 (11 例)	薬物動態 安全性 有効性

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

<参考：外国人データ>

IVIG 休薬期間 (IVIG を投与しない最長 12 週間の期間) 後、IVIG 休薬期間中に CIDP の臨床症状が悪化した成人被験者 207 例 (日本人被験者 15 例を含む) に急性期治療として本剤 2g/kg 体重を連続する 2~5 日間に分割して静脈内投与し、本剤 1g/kg 体重を 1 日又は 0.5g/kg 体重を 2 日間連日で 3 週間ごとに 4 週時から 10 週時又は 13 週時まで静脈内投与した。その結果、10 週時での心電図検査 (日本人被験者のみ実施) において、正常から異常への所見の変動は認められなかった。試験期間中、バイタルサインに臨床的に重要な変動は認められなかった^{14~16)}。

14) 社内資料：臨床概要 (臨床的有効性) (PATH 試験) (承認時評価資料)

15) van Schaik IN, et al. : Lancet Neurol., 17 (1), 35-46, 2018

16) van Schaik IN, et al. : Trials., 17 (1), 345, 2016

注) 承認されている用法及び用量：

<無又は低ガンマグロブリン血症>

通常、1 回人免疫グロブリン G として 200~600mg (2~6mL) /kg 体重を 3~4 週間隔で点滴静注又は緩徐に静注する。患者の状態によって適宜増減する。

<慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善>

通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (4mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

<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)>

通常、成人には人免疫グロブリン G として「1,000mg (10mL) /kg 体重を 1 日」又は「500mg (5mL) /kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 海外第Ⅲ相試験 (PRIMA 試験) ^{12,13)} (外国人データ)

目的	CIDP 患者における本剤の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検試験
対象	CIDP 患者 28 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ニューロパチーに起因する 2 肢以上での運動神経障害及び感覚神経障害、又は対称性の運動神経障害のみが進行性もしくは再発性に認められ、CIDP と診断された患者 ・年齢 18 歳以上の男性又は女性 ・IVIG 治療歴のある患者 <ul style="list-style-type: none"> - 直近の 6 ヶ月以内に固定用量の IVIG を一定の投与間隔で定期的 (2~6 週間隔) に投与されており、最長 10 週間のウォッシュアウト期間に調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上の CIDP 増悪が認められる患者 - 過去に CIDP の診断結果がある患者 ・IVIG 治療歴のない患者 <ul style="list-style-type: none"> - 2 ヶ月以上にわたり症状が認められ、新たに CIDP と診断された患者又は 1 年以上 IVIG の投与を中断しており、本試験への組み入れ前 2 ヶ月以内に CIDP 増悪の進行が認められる患者 - 電気生理学的検査等により CIDP と診断された患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・クレアチニン値が基準値上限の 1.5 倍を超える患者 ・乳酸脱水素酵素値が基準値上限の 1.5 倍を超える患者 ・組み入れ前 6 ヶ月以内に副腎皮質ステロイド、メトトレキサート、アザチオプリン以外の免疫調節剤を使用した患者 等
試験方法	<p>【用量及び投与方法】</p> <p>IVIG 治療歴のある被験者には最長 10 週間のウォッシュアウト期間を設け、ウォッシュアウト期間中に調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上悪化した被験者に対して、本剤の投与を開始した。IVIG 治療歴のない被験者はスクリーニング後に本剤の投与を開始した。いずれの被験者にも下記用量で本剤を投与した。</p> <p>急性期治療：導入用量 2g/kg 体重を連続する 2~5 日間に分割して静脈内投与した。 1 日最大用量は 1g/kg 体重とした。</p> <p>維持療法：維持用量 1g/kg 体重を 1 日又は連続する 2 日間に分割して 3 週間ごとに 7 回 (4、7、10、13、16、19 及び 22 週時) 静脈内投与した。</p> <p>IVIG 治療歴のある被験者</p> <p>スクリーニング開始 → ウォッシュアウト 最長 10 週間 → ベースライン 4 来院 → 導入用量 2g/kg 体重を 2~5 日間に分割 → 維持用量 1g/kg 体重を 3 週間ごと → ベースライン 7, 10, 13, 16, 19, 22 → 試験終了来院 最終投与から 3 週間後</p> <p>IVIG 治療歴のない被験者</p> <p>スクリーニング開始 → ベースライン 4 来院 → 導入用量 2g/kg 体重を 2~5 日間に分割 → 維持用量 1g/kg 体重を 3 週間ごと → ベースライン 7, 10, 13, 16, 19, 22 → 試験終了来院 最終投与から 3 週間後</p> <p>【投与期間】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・急性期治療期間：2~5 日間 ・維持療法期間：21 週間

V. 治療に関する項目

<p>評価項目</p>	<p>【主要評価項目】 調整 INCAT スコアでのレスポonder^{※1}率 ※1 レスポonder：調整 INCAT スコア（0～10 ポイント）において、1ポイント以上改善した被験者をレスポonderとした。</p> <p>【副次評価項目】 調整 INCAT スコアの1ポイント以上の改善、又は MRC 合計スコアの3ポイント以上の改善のいずれかによる初回反応までの時間、調整 INCAT スコア、最大握力（マーチン握力計を使用）及び MRC 合計スコアのベースラインからの変化量</p> <p>【安全性評価項目】 有害事象、臨床検査値、血清 IgG 濃度、バイタルサイン 等</p>						
<p>統計手法</p>	<p>有効性解析： 【主要有効性評価項目】 調整 INCAT スコアでのレスポonder率とし、レスポonderは、ベースラインから25週までに「臨床的に意味のある改善」が示された被験者又は IgPro10 の投与開始後に何らかの理由で試験を中止したが、最終試験来院時に「臨床的に意味のある改善」が認められた被験者と定義した。 検証的主要解析は、単群のレスポonder率の点推定値及びその両側 95% Wilsonスコア信頼区間（CI）の下限値の解析に基づき実施することとした。95% WilsonスコアCI下限値がICE試験におけるプラセボ群のレスポonder率（最悪のケース）の35%を上回る場合に、本試験を成功とみなした。</p> <p>【副次的有効性評価項目】 パラメトリック及びノンパラメトリック点推定値並びにCIを算出し探索的に示した。さらに、調整 INCAT スコア及び MRC 合計スコアについては、治療に反応するまでの時間をKaplan-Meier法に基づき探索的に算出した。 探索的部分集団解析 - IVIG 治療歴のある被験者と IVIG 治療歴のない被験者の比較 - 調整 INCAT スコアでのレスポonderと非レスポonderの比較</p> <p>安全性解析： 安全性評価項目は記述的に解析した。MedDRA version 13.0により分類した有害事象（器官別大分類 [SOC] 及び基本語 [PT]）を記述的に示した。</p>						
<p>試験結果</p>	<p>【主要評価項目】 <u>調整 INCAT スコアでのレスポonder率</u> 維持療法 最大の解析対象集団（FAS）における試験終了来院時の調整 INCAT スコアでのレスポonder率は 60.7%（17/28 例）であった。レスポonder率の両側 95% Wilson スコア信頼区間（CI）は 42.41～76.43%であり、その下限値が 35%^{※2}を上回ったことから、主要評価項目において本試験は成功とみなされた。 ※2 CIDP 治療に IVIG を用いたプラセボ対照比較試験（ICE 試験）¹¹⁾ から得たヒストリカルプラセボ群のレスポonder率の 95%CI の上限値に基づき、レスポonder率の両側 95% Wilson スコア CI の下限値が 35%を上回る場合に、本試験は成功とみなした。</p> <p style="text-align: center;">試験終了来院時の調整 INCAT スコアでのレスポonder率</p> <table border="1" data-bbox="679 1733 1409 1845"> <thead> <tr> <th></th> <th>レスポonder率</th> <th>両側 95% Wilsonスコア CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FAS (N=28)</td> <td>60.7% (17例)</td> <td>42.41, 76.43</td> </tr> </tbody> </table> <p>N=集団内の総被験者数 注) 試験終了来院時の欠測値は LOCF (last observation carried forward) 法により補完</p>		レスポonder率	両側 95% Wilsonスコア CI	FAS (N=28)	60.7% (17例)	42.41, 76.43
	レスポonder率	両側 95% Wilsonスコア CI					
FAS (N=28)	60.7% (17例)	42.41, 76.43					

V. 治療に関する項目

試験結果
(つづき)

急性期治療

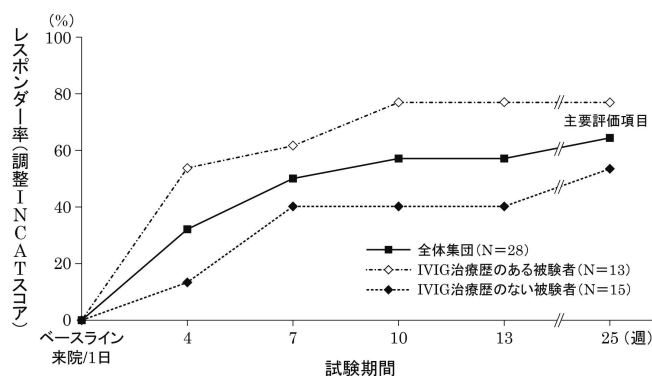
FASにおける4週時の調整INCATスコアでのレスポonder率は32.1% (9/28例)であった。

〈サブグループ解析〉

試験終了来院時の調整INCATスコアでのレスポonder率は、IVIG治療歴のある被験者で76.9% (10/13例)、IVIG治療歴のない被験者で46.7% (7/15例)であった。

4週時の調整INCATスコアでのレスポonder率は、IVIG治療歴のある被験者で53.8% (7/13例)、IVIG治療歴のない被験者で13.3% (2/15例)であった。

来院ごとのレスポonder率 (調整INCATスコア) [FAS]



注) 本試験では16週時及び19週時の来院も設定された (図中提示なし)。また、主要評価項目のレスポonder率の解析には、試験終了来院時でのレスポonder数 (n=17) のみを含めたが、本グラフではベースラインから試験終了来院までのいずれかの時点でのレスポonder (n=18) を示している。19週時及び22週時には反応を示したが、25週時には反応を示さなかった被験者が1例 (IVIG治療歴のない被験者) いたため、文中のレスポonder率とグラフ内の25週時におけるレスポonder率に相違がある。

【副次評価項目】

有効性パラメータのベースラインからの変化量

試験終了来院時における有効性パラメータのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、調整INCATスコアが -1.4 ± 1.45 ポイント、利き手の最大握力が 14.1 ± 34.39 kPa、MRC合計スコアが 6.9 ± 7.28 ポイント (調整INCATスコアとMRC合計スコアはLOCF法により補完) であった。

調整INCATスコアでの初回反応までの時間

調整INCATスコアでの初回反応^{※3}までの時間の中央値は、7.5週間 (25パーセンタイル値: 3週間、75パーセンタイル値: 推定不能) であった (Kaplan-Meier法)。

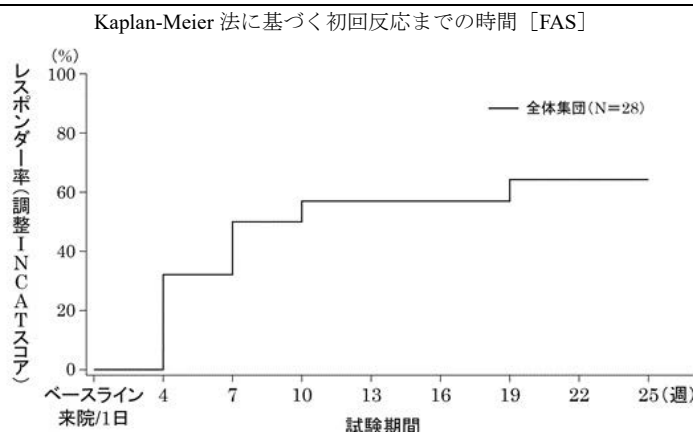
〈サブグループ解析〉

IVIG治療歴のある被験者では、初回反応までの時間の中央値は3週間 (25パーセンタイル値: 3週間、75パーセンタイル値: 9週間)、IVIG治療歴のない被験者では、初回反応までの時間の中央値は18週間 (25パーセンタイル値: 6週間、75パーセンタイル値: 推定不能) であった。

※3 調整INCATスコアでの反応: 調整INCATスコアの1ポイント以上の改善

V. 治療に関する項目

試験結果
(つづき)



注) グラフは FAS の総被験者数に基づくレスポンド率を示す。試験期間中のいずれかの時点でのレスポンド率を検討した。

MRC 合計スコアでの初回反応までの時間

MRC 合計スコアでの初回反応^{※4} までの時間の中央値は、6 週間 (25 パーセンタイル値：3 週間、75 パーセンタイル値：9 週間) であった (Kaplan-Meier 法)。

※4 MRC 合計スコアでの反応：MRC 合計スコアの 3 ポイント以上の改善

【安全性】 [FAS]

全投与期間での有害事象発現率は 78.6% (22/28 例)、副作用発現率は 60.7% (17/28 例) であった。

急性期治療期間：導入用量

急性期治療期間中の副作用発現率は 46.4% (13/28 例) であった。5%以上に発現した副作用は、頭痛 25.0% (7/28 例)、無力症及び高血圧 10.7% (3/28 例)、インフルエンザ様疾患、悪心及び溶血各 7.1% (2/28 例) であった。

重篤な副作用は 2 例 (溶血) に認められ、いずれも投与中止となった。この 2 例を除いて投与中止に至った副作用は認められなかった。死亡例は認められなかった。

維持療法期間：維持用量

維持療法期間中の副作用発現率は 39.3% (11/28 例) であった。5%以上に発現した副作用は、頭痛 14.3% (4/28 例)、高血圧及び白血球減少症各 7.1% (2/28 例) であった。

重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡例は認められなかった。

12) 社内資料：臨床概要 (臨床的有効性) (PRIMA 試験) (承認時評価資料)

13) Léger JM, et al. : J Peripher Nerv Syst., 18 (2) , 130-140, 2013

注) 承認されている用法及び用量：

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

通常、1 回人免疫グロブリン G として 200~600mg (2~6mL) /kg 体重を 3~4 週間隔で点滴静注又は緩徐に静注する。患者の状態によって適宜増減する。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善〉

通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (4mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

〈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)〉

通常、成人には人免疫グロブリン G として「1,000mg (10mL) /kg 体重を 1 日」又は「500mg (5mL) /kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。

V. 治療に関する項目

② 国際共同第Ⅲ相試験 (PATH 試験)^{14~16, 21)} (日本人を含む外国人データ)

目的	CIDPの維持療法における異なる2用量のIgPro20 (0.2g/kg体重又は0.4g/kg体重)の有効性及び安全性のプラセボとの比較評価
試験デザイン	多施設共同、並行群間、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
対象	CIDP患者207例 (日本人患者15例を含む)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ EFNS/PNS診断基準2010でdefinite又はprobable CIDPと診断された患者 ・ 組み入れ前8週間以内にIVIG治療を受けていた患者 ・ 18歳以上の患者 ・ 書面による治験参加のインフォームドコンセントが得られた患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 他の原因による多発根ニューロパチーを有する患者 ・ 組み入れ前2年間に血栓症の既往歴がある患者 ・ 血清IgA濃度が正常下限値の5%未満の患者 ・ HIV陽性又はB/C型肝炎ウイルス陽性の患者 等
試験方法	<p>【用量及び投与方法】</p> <p>2つの期間 (無作為化前期間、無作為化後期間) で構成され、IgPro10の有効性及び安全性は無作為化前期間中のIgPro10再安定化期間、及び無作為化後期間中のIgPro10救済治療期間に検討。</p> <p>【無作為化前期間】</p> <p>IVIG休薬期間及びIgPro10再安定化期間で構成された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ IVIG休薬期間 (最長12週間) <p>2週間のスクリーニング期間後、IgGの継続投与が必要である被験者を組み入れるために、IgG依存性を確認 (IgG依存性試験: IgG投与後IgGの効果が減弱した際、被験者がCIDPの臨床的悪化を示すか否かを判断) する期間を設けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ IgPro10再安定化期間 (最長13週間) <p>IVIG休薬期間中にCIDPが増悪^{※1)}した被験者に対し、急性期治療 (導入用量) としてIgPro10 2g/kg体重を2~5日間 (日本: 連続する5日間) に分割して静脈内投与した。その後、維持療法 (維持用量) として、IgPro10 1g/kg体重を1日又は連続する2日間に分割して3週間ごとに3回又は4回静脈内投与した。</p> <p>IgPro10再安定化期間の最後の連続する2回の来院で、INCATスコアが安定している (ただし、INCATスコアはスクリーニング時より悪化していない) 被験者を無作為化後期間に移行した。</p> <p>【無作為化後期間】</p> <p>IgPro20の有効性及び安全性を検討する皮下投与期間 (最長24週間)。</p> <p>IgGへの依存性が確認されCIDPの状態が安定した被験者を組み入れ、IgPro20 0.2g/kg体重群、0.4g/kg体重群、又はプラセボ群に無作為に割り付け、週1回投与を2回の投与セッションに分けて皮下投与を行った。これを1日又は連続する2日間に分割し24週間投与した。</p>

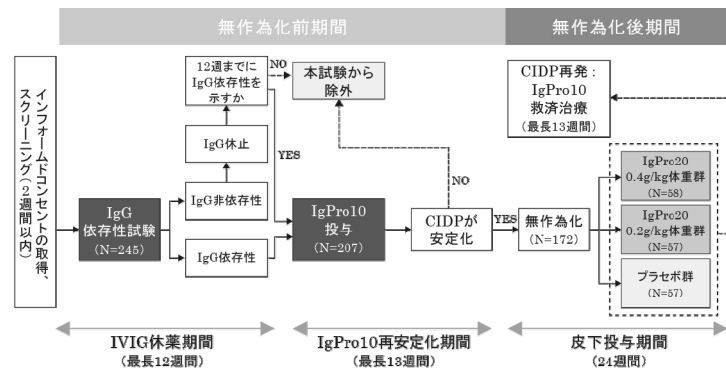
V. 治療に関する項目

試験方法
(つづき)

皮下投与期間中にCIDPが再発^{※2}した被験者には、IgPro20又はプラセボの投与を中止し、救済治療としてIgPro10を投与するIgPro10救済治療期間（最長13週間）を設けた。IgPro10救済治療期間には、IgPro10 2g/kg体重を1回のみ静脈内投与、もしくはその後維持用量としてIgPro10 1g/kg体重を3週間間隔で最大4回静脈内投与した。

- ※1 CIDPの増悪：IVIg休薬期間中に以下の基準に該当した場合。
- ・ 治験実施計画書の改訂3以前：調整 INCAT スコアの1ポイント以上の増加
 - ・ 治験実施計画書の改訂3以降：調整 INCAT スコアの1ポイント以上の増加 R-OD 総スコアの4ポイント以上の減少、又は平均握力（片手）の8kPa以上の低下

- ※2 CIDPの再発：ベースライン（IgPro10再安定化期間の試験終了来院時）と比較して、INCATスコアが1ポイント以上増加した場合（上肢スコアが0から1に増加したINCATスコアの1ポイント増加は除く）、又は上肢スコアが1から0に減少し、下肢スコアが1ポイント増加したためINCATスコアが不変の場合。



【投与期間】

- ・ IVIG休薬期間 : 最長 12週間
- ・ 本剤再安定化期間 : 最長 13週間
- ・ 無作為化後の皮下投与期間 : 24週間
- ・ 本剤救済治療期間 : 最長13週間

評価項目

【主要評価項目】

皮下投与期間中にCIDPの再発が認められた、又はその他の理由により試験（皮下投与）を中止した被験者の割合

【有効性評価項目】

INCATスコア、R-ODSパーセンタイルスコア、平均握力（マーチン握力計を使用）、MRC合計スコア、調整INCATスコアで最初の改善が認められるまでの時間

【安全性評価項目】（日本のみ）

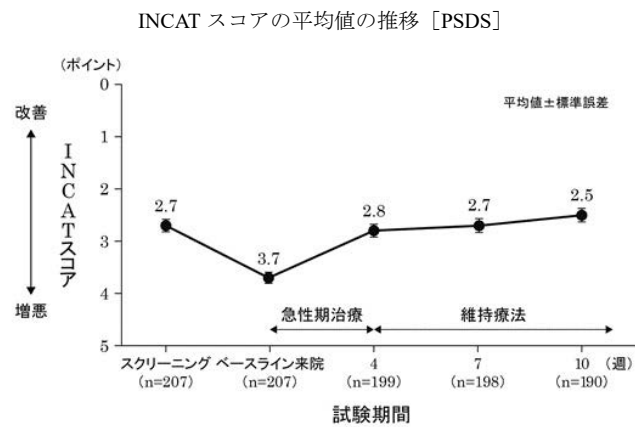
曝露量、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体検査及び心電図

統計手法

有効性解析：

調整INCATスコアのベースラインからの変化に基づき、投与期間中にCIDPの再発又はそれ以外の理由で試験を中止した被験者の割合とした。

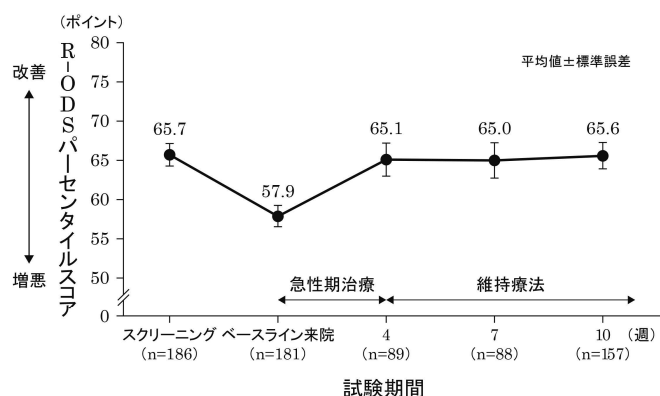
V. 治療に関する項目

<p>統計手法 (つづき)</p>	<p>有効性主要解析では階層検定に基づく多重比較を用い IgPro20 の 2 用量のうち少なくとも 1 用量のプラセボに対する優越性を検討した。副次解析では記述統計を用い INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力並びに MRC 合計スコアを要約した。探索的解析では記述統計を用い、電気生理学的パラメータ及び HRQL 解析では治療の選好に関する回答をいずれも来院別に要約した。</p> <p>安全性解析： 曝露量、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び心電図を要約した。有害事象は被験者及び投与回数に基づき発現頻度及び発現率を算出した。</p> <p>薬物動態解析： 記述統計を用いて血清 IgG 濃度を来院別に要約した。</p>																		
<p>試験結果</p>	<p>【有効性評価項目】</p> <p>再安定化期間</p> <p><u>調整 INCAT スコアでのレスポンド率</u></p> <p>調整 INCAT スコアでのレスポンド率は、本剤投与後 4 週時（急性期治療終了後）で 49.8%（103/207 例）であった。また、維持療法期間の 13 週時までで 72.9%（151/207 例）であった。なお、20.8%（43/207 例）の被験者において、本試験組み入れ時と比較して調整 INCAT スコアでの改善が認められた。</p> <p><u>調整 INCAT スコアで最初の改善が認められるまでの時間</u></p> <p>調整 INCAT スコアで最初の改善が認められるまでの時間の中央値は 26.0 日（3.7 週）であった [25 パーセンタイル値：22.0 日（3.1 週）、75 パーセンタイル値：66.0 日（9.4 週）]。</p> <p><u>規定の有効性評価項目における反応</u></p> <p>規定の有効性評価項目（調整 INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力又は MRC 合計スコア）のいずれかの項目について、90.8%（188/207 例）で 1 項目以上に改善^{※3}が認められた。</p> <p>規定の有効性評価項目のいずれかで最初の改善が認められるまでの時間は、初回投与後 23.0 日（中央値）であった。いずれかの有効性評価項目で改善が認められた被験者の 98.4%（185/188 例）は 3 回投与後（投与後 10 週時）までに改善が認められた。</p> <p>※3 調整 INCAT スコアの 1 ポイント以上の低下、R-ODS パーセンタイルスコアの 4 ポイント以上の増加、平均握力の 8kPa 以上の増加、又は MRC 合計スコアの 3 ポイント以上の増加</p> <p>INCAT スコアの平均値の推移 [PSDS]</p>  <table border="1"> <caption>INCAT スコアの平均値の推移 [PSDS]</caption> <thead> <tr> <th>試験期間 (週)</th> <th>平均 INCAT スコア</th> <th>標準誤差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>スクリーニング</td> <td>2.7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ベースライン来院</td> <td>3.7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>2.8</td> <td></td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>2.7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>2.5</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注) INCAT スコアの縦軸は上に行くほど数値が小さい、つまり症状が改善していることを表している。</p>	試験期間 (週)	平均 INCAT スコア	標準誤差	スクリーニング	2.7		ベースライン来院	3.7		4	2.8		7	2.7		10	2.5	
試験期間 (週)	平均 INCAT スコア	標準誤差																	
スクリーニング	2.7																		
ベースライン来院	3.7																		
4	2.8																		
7	2.7																		
10	2.5																		

V. 治療に関する項目

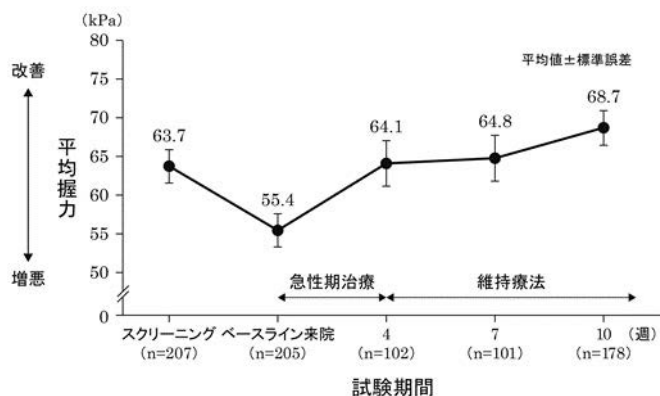
試験結果
(つづき)

R-ODS パーセンタイルスコアの平均値の推移 [PSDS]



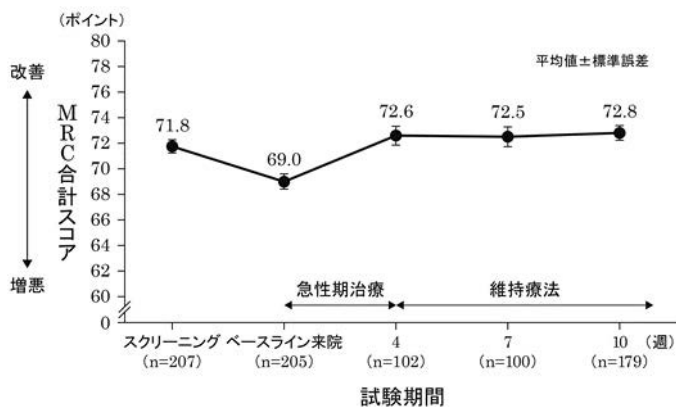
注) 4 週時及び 7 週時での R-ODS パーセンタイルスコアの測定は、治験実施計画書の改訂 3 で追加した。

利き手の平均握力の推移 [PSDS]



注) 4 週時及び 7 週時での平均握力の測定は、治験実施計画書の改訂 3 で追加した。

MRC 合計スコアの平均値の推移 [PSDS]



PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団

V. 治療に関する項目

試験結果
(つづき)

再安定化期間の有効性パラメータのまとめ [PSDS]

	再安定化期間			
	n	急性期治療 (投与後4週時)	n	維持療法 (投与後10週時)
ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)				
INCATスコア	199	-0.9±1.10	190	-1.2±1.12
R-ODSパーセン タイルスコア	83	5.1±9.78	146	5.7±13.45
利き手の平均握力	102	8.0±13.89kPa	177	12.2±16.18kPa
MRC合計スコア	102	2.8±4.27	178	3.6±4.34
規定の有効性評価項目 ^{※4} のいずれかで改善が認め られた被験者	207	90.8% (188例) ^{※5}		

※4 規定の有効性評価項目：INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、利き手の平均握力、又は MRC 合計スコア

※5 規定の有効性評価項目のいずれかで改善が認められた被験者の割合は、投与後 10 週時ではなく、再安定化期間中 (投与後 13 週時まで) にいずれかの改善が認められた被験者の割合を示す。

〈サブグループ解析：日本人被験者〉

15 例の日本人被験者を組み入れた。

日本人被験者における調整 INCAT スコアでのレスポンド率は、本剤投与後 4 週時 (急性期治療終了後) で 33.3% (5/15 例) であった。また、維持療法期間の 13 週時までで 40.0% (6/15 例) であった。

日本人被験者では初回反応までの時間の中央値は推定不能であるが、レスポンドは全例が初回導入用量投与後に反応を示した。

日本人被験者における再安定化期間の有効性パラメータのまとめ [PSDS]

	再安定化期間			
	n	急性期治療 (投与後4週時)	n	維持療法 (投与後10週時)
ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)				
INCATスコア	14	-0.8±0.97	13	-0.5±1.27
R-ODSパーセン タイルスコア	14	9.3±13.18	12	10.6±19.75
利き手の平均握力	14	16.6±12.38kPa	13	15.9±19.44kPa
MRC合計スコア	14	5.9±6.17	13	4.0±7.31
規定の有効性評価項目 ^{※6} のいずれかで改善が認め られた被験者	15	93.3% (14例) ^{※7}		

※6 規定の有効性評価項目：INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、利き手の平均握力、又は MRC 合計スコア

※7 規定の有効性評価項目のいずれかで改善が認められた被験者の割合は、投与後 10 週時ではなく、再安定化期間中 (投与後 13 週時まで) にいずれかの改善が認められた被験者の割合を示す。

V. 治療に関する項目

試験結果
(つづき)

・ **IgPro10 救済治療期間**

救済治療期間に移行した被験者は 60 例であった。

INCAT スコア、R-ODS パーセントイルスコア、利き手の平均握力、及び MRC 合計スコアは救済治療期間に改善した。調整 INCAT スコアでのレスポンド率は 48.3% (29/60 例) であった。

〈サブグループ解析：皮下投与期間における投与群〉

皮下投与期間における投与群別のレスポンド率は、皮下投与期間にプラセボの投与を受けた被験者で 54.5% (18/33 例)、IgPro20 0.2g/kg 体重の投与を受けた被験者で 50.0% (8/16 例)、0.4g/kg 体重の投与を受けた被験者で 27.3% (3/11 例) であった。

【主要評価項目】

・ 皮下投与期間

主要評価項目の解析では、IgPro20 0.2g/kg 体重群及び 0.4g/kg 体重群のプラセボ群に対する優越性が示された。CIDP 再発が認められた又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合は、プラセボ群 63.2% (36/57 例) に比べて IgPro20 0.2g/kg 体重群 38.6% (22/57 例)、0.4g/kg 体重群 32.8% (19/58 例) と統計学的に有意に低かった (それぞれ $p=0.007$ 、 $p<0.001$ 、片側 Fisher 確率検定)。CIDP 再発又は試験中止の絶対リスク減少は、プラセボ群に比べて IgPro20 0.2g/kg 体重群で 24.6%、0.4g/kg 体重群で 30.4% であった。

【安全性】

・ **IgPro10 再安定化期間 [PSDS]**

再安定化期間での有害事象発現率は 48.3% (100/207 例)、副作用発現率は、27.5% (57/207 例) であった。

急性期治療期間：IgPro10 導入用量

全被験者における急性期治療期間中の副作用発現率は 20.3% (42/207 例) であった。2%以上に発現した副作用は、頭痛 9.2% (19/207 例)、悪心 2.9% (6/207 例) であった。重篤な副作用は 2 例 (片頭痛及び発疹が各 1 例) に認められた。投与中止に至った副作用及び死亡例は認められなかった。

日本人被験者における副作用発現率は 40.0% (6/15 例) であり、2 例以上に発現した副作用は、頭痛 13.3% (2/15 例) であった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡例は認められなかった。

維持療法期間：IgPro10 維持用量

全被験者における維持療法期間中の副作用発現率 13.9% (28/201 例) であった。2%以上に発現した副作用は、頭痛 3.5% (7/201 例) であった。重篤な副作用は 5 例 (拡張期血圧上昇、CIDP、過敏症、肺塞栓症及び呼吸不全が各 1 例) に認められた。投与中止に至った副作用は 4 例 (肺塞栓症、腎不全、呼吸不全及び頭痛が各 1 例) に認められた。死亡例は認められなかった。

V. 治療に関する項目

<p>試験結果 (つづき)</p>	<p>日本人被験者における副作用発現率は 14.3% (2/14 例) であった。発現した副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び CIDP であった。重篤な副作用は 1 例 (CIDP) に認められた。投与中止に至った副作用及び死亡例は認められなかった。</p> <p>・IgPro10 救済治療期間：IgPro10 導入用量及び維持用量 [RSDS] 全被験者における救済治療期間中の有害事象発現率は 28.3% (17/60 例)、副作用発現率は 15.0% (9/60 例) であった。2%以上に発現した副作用は、頭痛 6.7% (4/60 例)、悪心 5.0% (3/60 例) 及び溶血 3.3% (2/60 例) であった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡例は認められなかった。</p> <p>日本人被験者では、3/5 例に副作用が発現した。発現した副作用は貧血、頭痛、静脈炎及び血管炎であった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡例は認められなかった。</p> <p>注) PATH 試験では治験実施計画書の改訂があり、改訂 3 以前に組み入れた被験者には IgPro10 救済治療期間において、急性期治療 (導入用量として 2g/kg 体重の IgPro10 を 1 回投与) のみを実施した。改訂 3 以降に組み入れた被験者には、急性期治療の後に維持療法 (1g/kg 体重の IgPro10 を 3 週間ごとに最長 9 週間投与) を実施した。そのため、IgPro10 救済治療期間の安全性成績では、急性期治療と維持療法を分けず、救済治療期間全体として記載した。</p>
-----------------------	--

14) 社内資料：臨床概要 (臨床的有効性) (PATH 試験) (承認時評価資料)

15) van Schaik IN, et al. : Lancet Neurol., 17 (1) , 35-46, 2018

16) van Schaik IN, et al. : Trials., 17 (1) , 345, 2016

21) Mielke O, et al. : J Peripher Nerv Syst., 24 (1) , 72-79, 2019

注) 承認されている用法及び用量：

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

通常、1 回人免疫グロブリン G として 200~600mg (2~6mL) /kg 体重を 3~4 週間隔で点滴静注又は緩徐に静注する。患者の状態によって適宜増減する。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善〉

通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (4mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

〈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)〉

通常、成人には人免疫グロブリン G として「1,000mg (10mL) /kg 体重を 1 日」又は「500mg (5mL) /kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。

V. 治療に関する項目

③ 海外第Ⅲ相試験¹⁷⁾ (外国人データ)

目的	PID患者を対象とした本剤の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検試験
対象	PID患者 80例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 3～70歳の男性又は女性 ・ 以下のいずれかの診断を受けている原発性液性免疫不全患者： <ul style="list-style-type: none"> - CVID (Pan-American Group for Immunodeficiency 及び European Society for Immunodeficiencies の定義に基づく) - XLA ・ 本剤投与前 6ヵ月間以上、安定した IVIG 療法を 3週又は 4週間隔で受けていた患者 ・ 本試験で検討する投与間隔で投与を受けており、過去 6ヵ月以内に血清中 IgG トラブ値が 1回以上 4g/L 以上となった記録を有する患者 (妊娠可能な女性は、医学的に承認されている避妊法を使用し、臨床試験参加中の妊娠に関連する潜在的风险を知らされなければならない) ・ 書面による同意が取得可能な患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 新規に PID と診断された患者 ・ 免疫グロブリン又は他の血液製剤に対するアレルギー反応のある患者 ・ 選択的免疫グロブリン A (IgA) 欠損症又は IgA 抗体を有する患者 ・ てんかんと診断されている患者 ・ 以下の薬剤の投与を受けている患者： <ul style="list-style-type: none"> - ステロイド (経口及び非経口、prednisone 換算で 0.15mg/kg/日以上) - その他の免疫抑制剤 ・ 妊婦、授乳婦又は本試験参加中に妊娠する意思のある女性 (女性被験者が本試験参加中に妊娠した場合は、本試験への参加を中止する) ・ 低アルブミン血症、蛋白漏出性胃腸症及び蛋白尿を伴う腎疾患を有する患者 ・ 慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、胸腺腫を伴う免疫不全症等のリンパ系細胞の悪性疾患を有する患者 ・ 直近に片頭痛の既往歴がある患者 (6ヵ月以内に 1回以上の片頭痛事象と定義) ・ 高プロリン血症を有する患者 ・ 本試験への登録前 30日以内に他の治験に参加した患者 (ただし、他の IVIG 製剤を用いた治験に参加していた者は、他の治験薬の最終投与から本試験の初回投与までの期間が 30日未満であっても、本試験へ切り替えることができることとした) ・ スクリーニング時に、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) (ポリメラーゼ連鎖反応 [PCR])、C型肝炎ウイルス (HCV) (PCR)、B型肝炎ウイルス (HBV) (B型肝炎表面抗原 [HBsAg]) のウイルスマーカーのいずれかが陽性である患者

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準 (つづき)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準値上限 (ULN) の 2.5 倍を超える患者 ・ クレアチニン濃度が ULN の 1.5 倍を超える患者 ・ 治験薬の評価又は本試験の十分な遂行を妨げる可能性のある病態を有する患者 ・ 心不全 (ニューヨーク心臓協会 [NYHA] 分類でⅢ/Ⅳ度)、心筋症、治療を必要とする重大な不整脈、不安定性又は進行した虚血性心疾患、うっ血性心不全、重度の高血圧又は過粘稠の既往歴を有する患者
<p>試験方法</p>	<p>【用量及び投与方法】 被験者に応じて、IgG200~800mg*/kg の用量を、3 週又は 4 週間隔で 12 ヶ月間静脈内投与した。投与スケジュールは、本試験前の IVIG 療法と同じ投与スケジュールとし、試験期間をとおして変更しないこととした。投与速度は 0.5mg/kg/分で開始することとし、投与後最初の 30 分間の忍容性が良好な場合、次の 30 分間は投与速度を 1.0mg/kg/分に上げてよいこととし、その後も忍容性が良好な場合、治験責任医師の判断に基づき、慎重に投与速度を上げてよいこととした。最初の 3 回の最大投与速度は 4.0mg/kg/分まで、4 回目以降は 8.0mg/kg/分までとした。12 歳以上の被験者の部分集団 (20 例以上) においては、IgG の薬物動態も検討し、特定の特異的 IgG 及び IgG サブクラスの血清中濃度を測定した。本薬物動態部分集団の評価は、3 週間隔投与では 7 回目の本剤投与後、4 週間隔投与では 5 回目の本剤投与後に実施した。</p>
<p>評価項目</p>	<p>【有効性主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ITT population における被験者当たりの aSBI (肺炎、菌血症/敗血症、骨髄炎/化膿性関節炎、細菌性髄膜炎、内臓膿瘍) の年間発現回数 <p>【有効性副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PP population における被験者当たりの aSBI の年間発現回数 ・ 疾患により仕事、学校若しくは幼稚園/保育園を休んだ、又は日常の活動が妨げられた日数 ・ 入院日数 ・ 抗生物質の使用日数 ・ 全般的幸福度 <p>【安全性評価項目】 有害事象、有害事象発現率、重症度及び因果関係、時間的に関連のある有害事象、因果関係が否定できない時間的に関連のある有害事象 等</p> <p>【薬物動態評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ IgG の薬物動態パラメーター (C_{max}、t_{max}、血清中 IgG トラフ値、AUC、CL、t_{1/2}) 等

* 本試験で用いられた用量の一部には本邦において承認されていないものを含みます。本試験では用量別の投与群が設定されておらず、承認用量を超える投与群 (601mg/kg 体重から 800mg/kg 体重) を除外する事が困難である事、併せて原著との不整合が生じる事を防ぐため、承認外の用量を含む内容を記載しました。

V. 治療に関する項目

統計手法	<p>全ての有効性解析は、ITT population 及び PP population について実施した。主要評価項目は、本剤投与群における被験者当たりの aSBI の年間発現回数とし、片側 97.5%信頼区間 (CI) の上限値を用いて、被験者当たりの aSBI の年間発現回数が 1 以上となるという帰無仮説を検定した。副次評価項目である PP population における被験者当たりの aSBI の発現回数は、ポアソン分布に基づき、厳密な片側 97.5%信頼限界を算出することとした。</p> <p>血清中 IgG トラフ値の中央値を集計し、記述統計量を用いて中央値を解析した。</p> <p>有害事象の解析には ITT population と同一の SDS を用い、国際医薬用語集 (MedDRA) (Version 9.0) を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に解析した。</p>																		
試験結果	<p>【有効性主要評価項目】</p> <p><u>急性重篤細菌感染症 (ITT population)</u></p> <p>12 ヶ月の試験期間中、以下 6 件の aSBI が認められた。患者あたりの急性重篤細菌感染症の年間発現回数は、0.08 回/人・年、その片側 97.5%信頼区間の上限値は 0.182 回/人・年であり、この上限値は事前に設定した基準値 1.0 回/人・年を下回った。</p> <table border="1" data-bbox="671 902 1393 1189"> <thead> <tr> <th>急性重篤細菌感染症</th> <th>ITT [N=80] n (%)</th> <th>年間発現回数 (回/人・年)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体</td> <td>6 (7.5)</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td>肺炎</td> <td>3 (3.8)</td> <td>0.04</td> </tr> <tr> <td>化膿性関節炎</td> <td>1 (1.3)</td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>骨髄炎</td> <td>1 (1.3)</td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>内臓膿瘍</td> <td>1 (1.3)</td> <td>0.01</td> </tr> </tbody> </table> <p>【有効性副次評価項目】</p> <p><u>急性重篤細菌感染症 (PP population)</u></p> <p>被験者当たりの aSBI の年間発現回数は、PP population で 0.09 (片側 97.5%CI の上限値 : 0.195) であった。</p> <p><u>疾患により仕事、学校若しくは幼稚園/保育園を休んだ、又は日常の活動が妨げられた日数</u></p> <p>疾患により日常生活に支障をきたした日数は、ITT population で 7.94 日間、PP population で 7.65 日間であった。</p> <p><u>入院日数</u></p> <p>年間入院日数は、ITT population で 2.31 日間、入院日数の中央値 (最小値、最大値) は 0 (0、84) 日間、平均値 (SD) は 2 (10) 日間であった。被験者当たりの月平均入院日数の中央値 (最小値、最大値) は 0 (0、6.55) 日間、平均値 (SD) は 0.16 (0.80) 日間であった。</p> <p><u>抗生物質の使用日数</u></p> <p>被験者当たりの抗生物質の年間使用日数は、ITT population が 87.44 日間、PP population で 84.45 日間であり、ITT population の 80.0% (64/80 例)、PP population の 82.9% (58/72 例) が抗生物質を使用した。</p> <p>抗生物質の使用日数の中央値 (最小値、最大値) は ITT population で 25 (0、361) 日間、平均値 (SD) は 78 (112) 日間であった。</p>	急性重篤細菌感染症	ITT [N=80] n (%)	年間発現回数 (回/人・年)	全体	6 (7.5)	0.08	肺炎	3 (3.8)	0.04	化膿性関節炎	1 (1.3)	0.01	骨髄炎	1 (1.3)	0.01	内臓膿瘍	1 (1.3)	0.01
急性重篤細菌感染症	ITT [N=80] n (%)	年間発現回数 (回/人・年)																	
全体	6 (7.5)	0.08																	
肺炎	3 (3.8)	0.04																	
化膿性関節炎	1 (1.3)	0.01																	
骨髄炎	1 (1.3)	0.01																	
内臓膿瘍	1 (1.3)	0.01																	

V. 治療に関する項目

試験結果
(つづき)

全般的幸福度

ITT population の全般的幸福度のスコアの中央値（最小値、最大値）は 3 週時で 2.1 (1.0、4.9) 点、4 週時で 2.0 (1.0、5.0) 点、
平均値 (SD) は 2.3 (0.9)、2.1 (0.8) であった。

【安全性評価項目】 [SDS population]

有害事象は 97.5% (78/80 例) に認められ、主な有害事象 (30.0%以上) は、頭痛 67.5% (54/80 例)、咳嗽 33.8% (27/80 例) 及び副鼻腔炎 25 例 31.3% (25/80 例) であった。

副作用は 41.3% (33/82 例) に認められ、主な事象 (10%以上) は、頭痛 30.0% (24/80 例)、悪心 12.5% (10/80 例)、悪寒及び疲労が各 11.3% (9/80 例) であった。

副作用一覧 [SDS population] (N=80)

基本語	n (%)
副作用	33 (41.3)
頭痛	24 (30.0)
悪心	10 (12.5)
悪寒	9 (11.3)
疲労	9 (11.3)
嘔吐	6 (7.5)
疼痛	5 (6.3)
背部痛	4 (5.0)
発熱	4 (5.0)
インフルエンザ様疾患	3 (3.8)
呼吸困難	2 (2.5)
下痢	2 (2.5)
振戦	2 (2.5)
下腹部痛	1 (1.3)
腹部圧痛	1 (1.3)
関節痛	1 (1.3)
無感情	1 (1.3)
無力症	1 (1.3)
血圧低下	1 (1.3)
体温上昇	1 (1.3)
気管支炎	1 (1.3)
胸痛	1 (1.3)
冷汗	1 (1.3)
クームス試験陽性	1 (1.3)
浮動性めまい	1 (1.3)

V. 治療に関する項目

試験結果
(つづき)

基本語	(N=80)
副作用	33 (41.3)
紅斑	1 (1.3)
顔面痛	1 (1.3)
びくびく感	1 (1.3)
全身症状	1 (1.3)
過敏症	1 (1.3)
インフルエンザ	1 (1.3)
注入部位疼痛	1 (1.3)
注射部位疼痛	1 (1.3)
白血球減少症	1 (1.3)
筋骨格硬直	1 (1.3)
鼻咽頭炎	1 (1.3)
頸部痛	1 (1.3)
末梢性浮腫	1 (1.3)
四肢痛	1 (1.3)
咽喉頭疼痛	1 (1.3)
処置による高血圧	1 (1.3)
そう痒症	1 (1.3)
胃不快感	1 (1.3)

N：集団内の総被験者数、n：被験者数

MedDRA Version 9.0

重篤な有害事象は 20.0% (16/80 例) に 38 件認められた。そのうち 5 件 (過敏症、悪寒、疲労、浮動性めまい及び体温上昇) は、本剤と因果関係が関連ありと判断された。本試験における死亡は 1 例 (多臓器不全) で、治験責任医師により本剤との因果関係は関連なしと判断された。有害事象により、4 例が本剤の投与を中止した。

SDS population で認められた、本剤投与と時間的に関連のある有害事象 (48 時間) は 73.8% (59/80 例) に認められ、本剤との因果関係が否定できないと判定された時間的に関連のある有害事象は 37.5% (30/80 例) であった。本剤投与と時間的に関連のある有害事象を伴う投与の割合は 0.19、片側 97.5%CI の上限値は 0.215 で、FDA が推奨する本試験の安全性評価項目の目標である 0.4 を下回った。

V. 治療に関する項目

試験結果
(つづき)

時間的に関連のある有害事象 (48 時間) の概要 [SDS population]

有害事象	n (%)
時間的に関連する有害事象	59 (73.8)
本剤との因果関係が否定できない時間的に関連する有害事象	30 (37.5)
時間的に関連する重篤な有害事象	5 (6.3)
本剤との因果関係が否定できない時間的に関連する重篤な有害事象	1 (1.3)
時間的に関連する重篤な有害事象による 1 回以上の中断	2 (2.5)
本剤との因果関係が否定できないと判定された時間的に関連する重篤な有害事象による 1 回以上の中断	2 (2.5)
時間的に関連する重篤な有害事象による投与中止	3 (3.8)
本剤との因果関係が否定できないと判定された時間的に関連する重篤な有害事象による投与中止	3 (3.8)

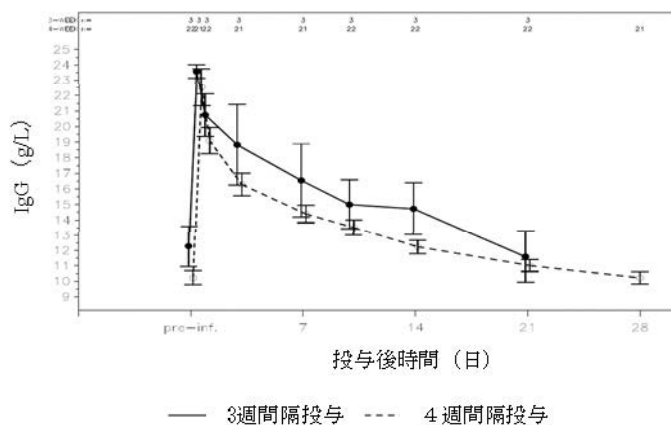
【薬物動態評価項目】

薬物動態解析の対象は 3 週間隔投与が 3 例、4 週間隔投与が 22 例、計 25 例であった。本剤の血清中 IgG トラフ値の平均値は、3 週間隔投与で 9.20~10.27g/L、4 週間隔投与で 8.84~9.64g/L であった。

血清中 IgG の薬物動態パラメーターの推定値 [PK population]

	n	中央値 (最小値、最大値)	平均値 (標準偏差)
C _{max} (g/L)	25	23.4 (10.4, 34.6)	23.0 (5.2)
t _{max}	25	2.3 (1.3, 26.3)	3.3 (4.8)
t _{1/2} (日)	25	36.6 (20.6, 96.6)	43.3 (18.4)
AUC _{0-last} (日×g/L)			
3 週間隔投与	3	298.6 (285.8, 400.1)	328.2 (62.6)
4 週間隔投与	22	366.7 (196.8, 443.4)	363.9 (59.5)
CL (mL/日/kg)			
3 週間隔投与	3	1.3 (1.1, 1.4)	1.3 (0.1)
4 週間隔投与	22	1.3 (0.9, 2.1)	1.3 (0.3)

本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG の推移
(平均 [±標準誤差]) [PK population]



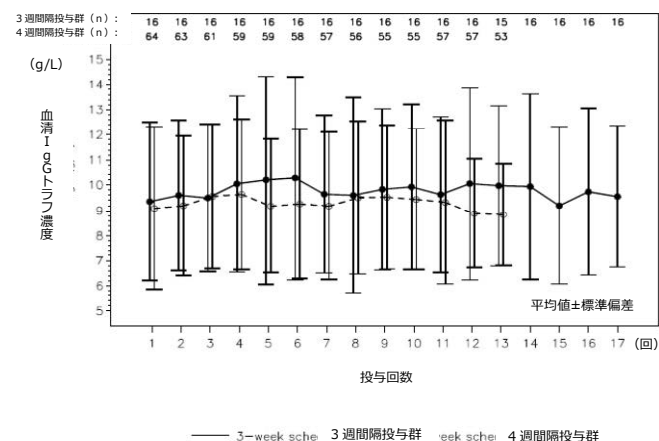
V. 治療に関する項目

試験結果
(つづき)

血清 IgG トラフ濃度

血清 IgG トラフ濃度の平均値は、初回投与前時点で 3 週間隔投与群 9.4g/L、4 週間隔投与群 9.1g/L であり、試験期間中はそれぞれ 9.20～10.27g/L、8.84～9.64g/L で推移した。なお、血清 IgG トラフ濃度の中央値は、初回投与前時点で 3 週間隔投与群 8.5g/L (範囲：5.5～15.3)、4 週間隔投与群 8.8 g/L (範囲：3.7～24.1) であった。

投与間隔別の血清 IgG トラフ濃度の推移 (ITTS)



n : 被験者数

17) 社内資料：臨床概要 (2020年2月21日承認、CTD2.7.4.2および2.7.6.1) (承認時評価資料)

注) 承認されている用法及び用量：

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

通常、1回人免疫グロブリン G として 200～600mg (2～6mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は緩徐に静注する。患者の状態によって適宜増減する。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善〉

通常、成人には1日に人免疫グロブリン G として 400mg (4mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

〈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)〉

通常、成人には人免疫グロブリン G として「1,000mg (10mL) /kg 体重を1日」又は「500mg (5mL) /kg 体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する。

V. 治療に関する項目

④ 海外第Ⅲ相試験¹⁸⁾ (外国人データ)

目的	PID 患者を対象とした本剤の安全性及び有効性、並びに最大投与速度 (12mg/kg/分 [(7.2mL/kg/時)]) の忍容性の検討
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検、継続試験
対象	PID 患者 55 例
主な選択基準	<p>米国の試験実施医療機関の CVID 又は XLA 患者で、下記の基準を満たす患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の第Ⅲ相臨床試験 (002 試験) に参加し、12 ヶ月間、3 週又は 4 週間隔で本剤の投与を受けた患者 (「継続」被験者) <p>又は</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤投与前 6 ヶ月間以上他剤での安定した IVIG 療法 (200～800mg*/kg) を 3 週又は 4 週間隔で受けた 6 歳以上の者、かつ皮下投与製剤である IgPro20 を評価する第Ⅲ相臨床試験 (009 試験) への参加を希望する患者 (「新規」被験者) ・本試験への参加意思があり、書面による同意が取得可能な患者 <p><u>薬物動態試験への組入れ基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・6 歳以上の男女 ・薬物動態試験参加について書面による同意が取得可能な患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・てんかんと診断されている患者 ・インスリン依存性糖尿病患者 ・下記の薬剤の投与を受けている患者： <ul style="list-style-type: none"> ●ステロイド (経口及び非経口、prednisone 換算で 0.15mg/kg/日以上) ●その他の免疫抑制剤 <p>妊婦、授乳婦又は本試験参加中に妊娠する意思のある女性 (女性被験者が本試験参加中に妊娠した場合は、本試験への参加を中止する)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・心不全 (NYHA 分類でⅢ/Ⅳ度)、心筋症、治療を必要とする重大な不整脈、不安定性又は進行した虚血性心疾患、うっ血性心不全、重度の高血圧又は過粘稠の既往歴を有する患者 ・本試験への登録前 30 日以内に他の免疫グロブリン以外の治験薬を用いた臨床試験に参加した患者 (ただし、他の IVIG 製剤を用いた臨床試験及び本剤の 002 試験に参加していた者は、本試験へ切り替えることができる) ・治験薬の評価又は本試験の十分な遂行を妨げる可能性のある病態を有する患者 <p>「継続」被験者に係る追加項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・002 試験終了来院時に、次のウイルスマーカーのいずれかが陽性の患者：HIV (PCR)、HCV (PCR)、HBV (HBsAg) ・002 試験終了来院時の AST 又は ALT が ULN の 2.5 倍を超える患者 ・002 試験終了来院時のクレアチニンが ULN の 1.5 倍を超える患者 <p>「新規」被験者に係る追加項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・次のウイルスマーカーのいずれかが陽性の患者：HIV (PCR)、HCV (PCR)、HBV (PCR)

* 本試験で用いられた用量の一部には本邦において承認されていないものを含みます。本試験では用量別の投与群が設定されておらず、承認用量を超える投与群 (601mg/kg 体重から 800mg/kg 体重) を除外する事が困難である事、併せて原著との不整合が生じる事を防ぐため、承認外の用量を含む内容を記載しました。

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準 (つづき)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時に AST 又は ALT が ULN の 2.5 倍を超える患者 ・スクリーニング時にクレアチニンが ULN の 1.5 倍を超える患者 ・新規に PID と診断された患者 ・免疫グロブリン又は他の血液製剤に対するアレルギー反応のある患者 ・選択的 IgA 欠損症又は IgA 抗体を有する患者 ・低アルブミン血症、蛋白漏出性胃腸症及び蛋白尿を伴う腎疾患を有する患者 ・慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、胸腺腫を伴う免疫不全症等のリンパ系細胞の悪性疾患を有する患者 ・直近に片頭痛の既往歴がある患者（6 ヶ月以内に 1 回以上の片頭痛事象と定義） ・高プロリン血症を有する患者
<p>試験方法</p>	<p>【用法及び投与方法】</p> <p>(1)「継続」被験者：用量及び投与間隔は、002 試験の最終 3 回の投与と同一とし、試験期間中は変更しないこととした。投与は低速から開始し、投与後 30 分間の忍容性が良好な場合、治験責任医師の判断に基づき、投与速度を上げることができるとした。002 試験における最大投与速度（8mg/kg/分）の忍容性が良好であれば、治験責任医師の判断により、本継続試験では最大投与速度を 12.0mg/kg/分まで上げることが可能とした。</p> <p>(2)「新規」被験者：本試験前の IVIG 療法（200～800mg*/kg）の投与レジメンを用い、本剤の用量は本試験前の IVIG 療法の最終 3 回の用量と同量とした。</p> <p>3 週又は 4 週間隔で静脈内投与を行い、被験者が 009（皮下投与）試験へ切り替わるまで、又は本剤が米国で上市されるまで継続することとした。</p>
<p>評価項目</p>	<p>【有効性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・被験者当たりの aSBI（肺炎、細菌性髄膜炎、菌血症/敗血症、骨髄炎/化膿性関節炎、内臓膿瘍）の年間発現回数 ・疾患により仕事、学校若しくは幼稚園/保育園を休んだ、又は日常の活動が妨げられた日数 ・入院日数、抗生物質の使用日数 等 <p>【安全性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤投与と時間的に関連のある有害事象（48 時間又は 72 時間） ・高速投与に対する忍容性（投与速度が治験薬投与と時間的に関連のある有害事象の発現に及ぼす影響） 最大投与速度に基づく分類：低投与速度（LIR）：8mg/kg/分以下 高投与速度（HIR）：8mg/kg/分超 ・全ての有害事象の発現頻度、重症度及び本剤との因果関係 ・各投与中のバイタルサイン、身体検査結果、所定の臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）のベースラインからの変動の変動 等

* 本試験で用いられた用量の一部には本邦において承認されていないものを含みます。本試験では用量別の投与群が設定されておらず、承認用量を超える投与群（601mg/kg 体重から 800mg/kg 体重）を除外する事が困難である事、併せて原著との不整合が生じる事を防ぐため、承認外の用量を含む内容を記載しました。

V. 治療に関する項目

統計手法	<p>【薬物動態評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ IgG の薬物動態パラメーター (C_{max}、C_{min}、t_{max}、AUC_{0-t}、CL、$t_{1/2}$) 等 <p>薬物動態解析は、PPK population に基づき、その他全ての解析は、ITT/SDS population に基づくこととした。</p> <p>本剤投与と時間的に関連のある有害事象は、投与ごと (8mg/kg/分以下 [LIR] 及び 8mg/kg/分超 [HIR]) の最大投与速度について解析した。</p> <p>薬物動態解析は、内因性 IgG の合成はないと仮定し、定常状態でノンコンパートメントモデルを用いて行った。</p> <p>有害事象は MedDRA (Version 11.0) を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に解析した。</p>
試験結果	<p>【有効性主要評価項目】</p> <p><u>急性重篤細菌感染症 (ITT population)</u></p> <p>aSBI の可能性のある事象が 4 例で 5 件認められ、1 例 (1.8%) で認められた肺炎 1 件が aSBI と分類された。被験者当たりの aSBI の年間発現回数は 0.018 であった。</p> <p><u>感染症の発現回数</u></p> <p>ITT population の 78.2% (43/55 例) に 91 件の感染症が認められ、被験者当たりの感染症の年間発現回数は 1.60 であった。ITT population の 5% 以上に発現した事象は副鼻腔炎 25.5% (14/55 例)、上気道感染 10.9% (6/55 例)、鼻咽頭炎 9.1% (5/55 例)、肺炎 7.3% (4/55 例)、気管支炎、結膜炎、ウイルス性胃腸炎及び尿路感染が各 5.5% (3/55 例) であった。これらの感染症の被験者当たりの年間発現回数は、副鼻腔炎 0.281、鼻咽頭炎及び上気道感染が各 0.106、ウイルス性胃腸炎 0.088、肺炎 0.070、気管支炎、結腸炎及び尿路感染が各 0.053 であった。</p> <p><u>患者日誌の解析－疾患により仕事、学校若しくは幼稚園／保育園を休んだ、又は日常の活動が妨げられた日数</u></p> <p>疾患により日常生活に支障をきたした被験者当たりの年間日数は 16.5 日間であった。</p> <p><u>入院日数</u></p> <p>12 例 (21.8%) が 86 日間入院し、被験者当たりの年間入院日数は 1.675 日間、入院日数の中央値は 0 (範囲：0～17) 日間、平均値 (SD) は 1.59 (3.86) 日間であった。</p> <p><u>抗生物質の使用日数</u></p> <p>被験者当たりの抗生物質の年間使用日数は 91.2 日間、使用日数の中央値は 43 (範囲：0～439) 日間及び平均値 (SD) は 94 (121) 日間であった。</p> <p>【安全性評価項目】 [SDS population]</p> <p>有害事象は 94.5% (52/55 例) に認められ、主な (20.0% 以上に発現) 事象は頭痛 38.2% (21/55 例)、副鼻腔炎 25.5% (14/55 例)、咳嗽 21.8% (12/55 例) 及び悪心 20.0% (11/55 例) であった。有害事象の大部分は軽度であった (投与回数 771 回中 360 件、発現率：0.467)。</p>

V. 治療に関する項目

試験結果
(つづき)

副作用は 43.6% (24/55 例) に認められ、主な (5%以上に発現) 事象は、頭痛 29.1% (16/55 例)、発熱、疲労、疼痛、悪寒及び蕁麻疹が各 5.5% (3/55 例) であった。

重篤な有害事象は 20.0% (11/55 例) に 17 件認められたが、死亡例は認められなかった。その内訳は 1 例に 5 件、2 例に各 2 件、8 例に各 1 件で、いずれも本剤との因果関係は関連なしと判断された。投与中止に至った被験者は 1 例で、理由は、蕁麻疹によるものであった。

臨床検査及びその他の安全性評価項目、投与中及び投与後のバイタルサインに本剤投与に関連する臨床的に重要な所見はみられなかった。

HIR での投与に適格と判断されたのは「継続」被験者のみであった。HIR (最大 12mg/kg/分) による本剤投与に適格と判断された「継続」被験者 45 例のうち、23 例 (51.1%) が HIR (8mg/kg/分超) で 256 回 (38.4%)、22 例 (48.9%) が LIR (8mg/kg/分以下) で 423 回 (61.3%) 投与を受けた。このうち 5 回は 16mg/kg/分まで安全に投与速度を上げることができた。HIR 群における最大投与速度の中央値 (範囲) は、12.0 (9.0~16.0) mg/kg/分 (平均 12.0mg/kg/分) で、LIR 群における最大投与速度の中央値 (範囲) は、8.0 (1.0~8.0) mg/kg/分 (平均 6.7mg/kg/分) であった。

「継続」被験者では、時間的に関連のある有害事象 (72 時間) の発現率は、LIR 投与で 0.362、HIR 投与で 0.113 であり、治験責任医師により本剤との因果関係が否定されなかった時間的に関連のある有害事象は、LIR 投与で 108 件 (発現率: 0.255)、HIR 投与で 2 件 (発現率: 0.008) であった。

最大投与速度別の時間的に関連のある有害事象 (72 時間)

(LIR 群の発現率が 0.01 以上) [SDS populstion]

	LIR 423 回投与 n (%)	HIR 265 回投与 n (%)
時間的に関連のある有害事象	153 (0.362)	30 (0.113)
頭痛	54 (0.128)	2 (0.008)
発熱	9 (0.021)	1 (0.004)
悪心	8 (0.019)	2 (0.008)
背部痛	8 (0.019)	0
悪寒	7 (0.017)	0
疼痛	6 (0.014)	0

投与回数 771 回中 116 回 (発現率: 0.150) で、本剤投与と時間的に関連のある有害事象 (投与後 72 時間以内に発現) が認められた。片側 97.5%CI の上限値は 0.180 で、FDA が推奨する本試験の安全性評価項目の目標である 0.4 を下回った。最も発現頻度が高い本剤投与と時間的に関連のある有害事象は頭痛で、66 件発現し (発現率: 0.086)、このうち 64 件が LIR 群 (8mg/kg/分以下) で認められた。

V. 治療に関する項目

試験結果
(つづき)

高速投与に対する忍容性

継続被験者の SDS において、最大投与速度が本剤投与と時間的に関連する有害事象（72 時間以内）の発現に及ぼす影響を検討した。対象となったのは継続被験者の SDS における本剤の総投与回数 690 回から投与速度不明の 2 回を除いた 688 回で、うち 423 回は低速投与群（投与速度 \leq 8mg/kg 体重/分）、265 回は高速投与群（投与速度 $>$ 8mg/kg 体重/分）に分類された。

時間的に関連する有害事象の発現率を検討するため、各群で総投与回数に占める時間的に関連する有害事象が発現した投与回数の割合を算出したところ、低速投与群では 0.362、高速投与群では 0.113 であった。また、本剤との因果関係が否定できない時間的に関連する有害事象が認められた投与回数は、低速投与群で 108 回、高速投与群で 2 回であり、その発現率はそれぞれ 0.255、0.008 であった。

【薬物動態評価項目】

薬物動態解析の対象は 13 例で、被験者の内訳は 3 週間隔投与が 5 例、4 週間隔投与が 8 例であった。血清中 IgG 濃度の中央値（最小値、最大値）は、3 週間隔投与では、投与前の 12.27（10.36、18.75）g/L から 29.16（20.93、32.94）g/L に、4 週間隔投与では、投与前の 9.47（7.30、13.17）g/L から 25.36（21.45、30.42）g/L にそれぞれ上昇した。これらの血清中 IgG 濃度の最大値は、本剤投与終了後 3~20 分に認められた。半減期の中央値（最小値、最大値）は、31.1（14.6、43.6）日であった。対数線形台形法により算出した AUC の中央値（最小値、最大値）は、3 週間隔投与の 5 例で 408.2（265.7、465.0）日 \times g/L、4 週間隔投与の 8 例で 366.8（277.5、517.6）日 \times g/L であった。

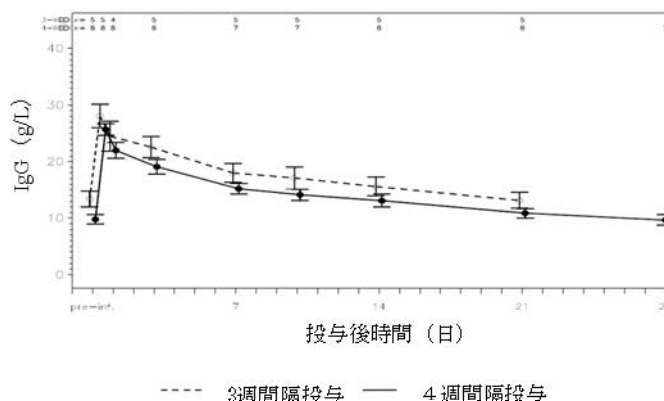
血清中 IgG の薬物動態パラメーターの推定値 [PPK population]

	n	中央値 (最小値、最大値)	平均値 (標準偏差)
C _{max} (g/L)	13	26.3 (20.9、32.9)	26.6 (3.7)
t _{max}	13	3.8 (1.7、4.3)	3.4 (0.9)
t _{1/2} (日)	13	31.1 (14.6、43.6)	29.9 (8.8)
AUC _{0-last} (日 \times g/L)			
3 週間隔投与	5	408.2 (265.7、465.0)	377.4 (77.0)
4 週間隔投与	8	366.8 (277.5、517.6)	383.1 (86.1)
CL (mL/日/kg)			
3 週間隔投与	5	1.7 (1.4、2.1)	1.8 (0.3)
4 週間隔投与	8	1.5 (0.9、2.1)	1.5 (0.4)

V. 治療に関する項目

試験結果
(つづき)

本剤を3週又は4週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG 濃度の推移
(平均 [±標準誤差]) [PPK population]



18) 社内資料：臨床概要（2020年2月21日承認、CTD2.7.4.2および2.7.6.2）（承認時評価資料）

注) 承認されている用法及び用量：

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

通常、1回人免疫グロブリンGとして200～600mg（2～6mL）/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は緩徐に静注する。患者の状態によって適宜増減する。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善〉

通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg（4mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。

〈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）〉

通常、成人には人免疫グロブリンGとして「1,000mg（10mL）/kg体重を1日」又は「500mg（5mL）/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する。

V. 治療に関する項目

⑤ 国内第Ⅲ相試験^{19,20)}

目的	日本人 PID 患者を対象とした本剤の薬物動態及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検試験
対象	日本人 PID 患者 11 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ PID (XLA 又は CVID など) と診断されている日本人 (治験責任医師が人種を判断) 患者 (男女)。 ・ 書面による同意の取得時点で年齢 6 歳以上であり、体重が 19kg 以上である患者 ・ 本治験への組入れに先立ち、現時点において日本で承認されている IVIG 製剤を一定用量 (直近 6 ヶ月間の mg/kg あたりの平均用量が ±10% の範囲内) で 6 ヶ月間以上 3 週間隔又は 4 週間隔で定期的に投与されている患者 ・ 本治験への組入れ前 6 ヶ月以内の IgG トラフ値が 1 回以上 5g/L 以上であった患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 新規に PID と診断された患者 (過去に免疫グロブリン補充療法を受けたことのない患者) ・ スクリーニング時点で重篤な活動性感染症が継続している患者 (例: 肺炎、菌血症/敗血症、骨髄炎/化膿性関節炎、細菌性髄膜炎又は内臓膿瘍) ・ リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、リンパ腫を伴う免疫不全症及びリンパ節への転移を伴う他の悪性疾患などのリンパ系細胞の悪性疾患が継続している、又はその病歴のある患者は、本治験期間中に治療 (免疫抑制剤、放射線療法又は化学療法) を継続している又はその予定がない限り、組み入れてよいこととする ・ 既知の高プロリン血症を有する患者 ・ 既知の低アルブミン血症、蛋白漏出性胃腸症及び蛋白尿 (尿中総蛋白濃度が >0.2g/L と定義) を有する患者 ・ 免疫グロブリン又は他の血液製剤に対するアレルギーあるいは他の重度の反応が過去 3 ヶ月以内又はスクリーニング時に記録された患者 ・ 本治験の全期間中、医学的に信頼できる避妊法を使用しない又は使用する意思のない妊娠可能な女性患者 ・ 本治験期間中に妊娠する意思のある患者 ・ 妊婦又は授乳婦 ・ スクリーニング時に以下のいずれかのウイルスマーカーが陽性である患者: HIV、HCV 又は HBV ・ スクリーニング時に AST 又は ALT が ULN の 2.5 倍を超える患者 ・ スクリーニング時にクレアチニンが ULN の 1.5 倍を超える患者 ・ 本治験への登録前 3 ヶ月以内に治験薬を投与する治験に参加した患者 ・ 本治験前 1 年以内にアルコール、薬物又は薬剤の乱用のある患者 ・ ステロイド (経口及び非経口、prednisone に換算して 0.15mg/kg/日以上) 又は他の全身用免疫抑制剤を併用する患者

V. 治療に関する項目

試験デザイン	<p>本試験では、日本人 PID 患者を対象とし、標準的な 12 週間のウォッシュイン/ウォッシュアウト期間後本剤を 3 週又は 4 週間隔の投与スケジュールで静脈内投与した。投与量は被験者が本試験前に用いていた IVIG 製剤を定常状態で最後に投与した用量と同量とし、投与間隔ごとに 200~600 mg/kg の範囲内とした。</p> <p>治験各投与スケジュールへの割付けは、各被験者が本試験への参加前に主治医の処方を受けていた投与スケジュールに基づいた。</p> <p><u>投与速度</u></p> <p>投与速度は開始前の被験者の体重（小数点以下 1 桁まで測定）に基づいて計算し、試験中はいずれも 1.0mg/kg/min (0.01mL/kg/min) の低い速度で開始することとした。忍容性が良好な場合は、個々の被験者の状態に合わせて、治験責任医師により投与速度を調整できることとした。（下記参照）</p> <table border="1" data-bbox="670 705 1332 940"> <thead> <tr> <th></th> <th>最大投与速度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>2mg/kg/min (0.02mL/kg/min)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>4mg/kg/min (0.04mL/kg/min)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>8mg/kg/min (0.08mL/kg/min)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>12mg/kg/min (0.12mL/kg/min)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>12mg/kg/min (0.12mL/kg/min)</td> </tr> </tbody> </table> <p>本試験では対照薬は用いず、薬物動態用検体採取期間を設定した。</p> <p><u>薬物動態用検体採取期間</u></p> <p>Week13 で開始する本剤の最終投与期間中に薬物動態用検体採取期間を設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 3 週間隔投与では、投与前 60~1 分、投与後 3~20 分、24±2 時間、3±1 日、7±1 日、10±1 日、14±1 日及び 21±1 日（次回投与前）で検体を採取した。 ・ 4 週間隔投与では、3 週間隔投与の検体採取時点に加えて、投与後 28±2 日（次回投与前）に検体を採取した。 		最大投与速度	1	2mg/kg/min (0.02mL/kg/min)	2	4mg/kg/min (0.04mL/kg/min)	3	8mg/kg/min (0.08mL/kg/min)	4	12mg/kg/min (0.12mL/kg/min)	5	12mg/kg/min (0.12mL/kg/min)
	最大投与速度												
1	2mg/kg/min (0.02mL/kg/min)												
2	4mg/kg/min (0.04mL/kg/min)												
3	8mg/kg/min (0.08mL/kg/min)												
4	12mg/kg/min (0.12mL/kg/min)												
5	12mg/kg/min (0.12mL/kg/min)												
評価項目	<p>【有効性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の初回投与前及び最終投与前の血清中 IgG トラフ値 (C_{trough}) <p>【安全性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象の発現頻度及び重症度 ・ 臨床検査値：血液生化学的検査、血液学的検査、ウイルス学的検査 ・ バイタルサイン 等 <p>【薬物動態評価項目：主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ C_{min}、C_{max}、t_{max}、AUC_{0-last}、t_{1/2} 及び CL ・ 本試験及び過去に実施した IgG の試験 7 試験から得たデータを用いたファーマコメトリクス解析を行い、主要な薬物動態パラメーターに対する民族性の影響（日本人被験者 vs 外国人被験者）の評価 												
統計手法	<p>有効性の探索的解析：</p> <p>試験期間が限られていたため感染症の年間発現回数などの臨床的有効性の評価項目は使用せず、代わりに血清中 IgG 濃度を代替評価項目とした。本剤の初回投与前及び最終投与前の C_{trough} 並びにその変化量（最終投与前の C_{trough}-初回投与前の C_{trough}）を記述統計量で要約した。</p>												

V. 治療に関する項目

統計手法 (つづき)	<p>安全性： 試験治療の初回投与日又はそれ以降に発現した有害事象を MedDRA version 21.0 を用いてコード化し、曝露量、臨床検査値、投与データ、バイタルサイン、身体検査及びウイルス安全性を要約した。 薬物動態：標準的なノンコンパートメント解析により薬物動態パラメーター (AUC_{0-last}、dAUC、C_{trough}、C_{min}、C_{max}、t_{max}、t_{1/2} 及び CL) を解析した。 予定された解析の変更： 試験実施計画書の最新版と比較して薬物動態解析の一部として薬物動態パラメーターに t_{1/2} を追加した。曝露レベルに関する追加情報を示すため事後解析として (最終試験来院日 - 初回投与日 + 1) / 7 とし計算した投与期間 (週) を算出し要約した。</p>																																																				
試験結果	<p>【有効性評価項目】</p> <p><u>血清中 IgG トラフ値</u></p> <p>本剤の初回投与前の血清中 IgG トラフ値の平均値 (SD) は、3 週間隔投与で 10.900 (2.0223) g/L、4 週間隔投与で 8.629 (4.0177) g/L であった。</p> <p>本剤の最終投与前の血清中 IgG トラフ値の平均値 (SD) は、3 週間隔投与で 10.045 (2.5244) g/L、4 週間隔投与で 7.956 (3.7770) g/L であった。血清中 IgG トラフ値の差の平均値 (SD) は、3 週間隔投与 (2 例) で -0.855 (0.5020) g/L、4 週間隔投与 (8 例) で -0.295 (0.4430) g/L であり全被験者における差の平均値 (SD) は -0.407 (0.4862) g/L であった。</p> <table border="1" data-bbox="671 1088 1423 1816"> <thead> <tr> <th></th> <th>3 週間隔投与 (N=2)</th> <th>4 週間隔投与 (N=9)</th> <th>全例 (N=11)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align:center">初回投与前 IgG トラフ濃度 (g/L)</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>2</td> <td>9</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td>10.900 (2.0223)</td> <td>8.629 (4.0177)</td> <td>9.042 (3.7638)</td> </tr> <tr> <td>中央値 (範囲)</td> <td>10.900 (9.47~12.33)</td> <td>7.480 (5.09~17.81)</td> <td>8.140 (5.09~17.81)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align:center">最終投与前 IgG トラフ濃度 (g/L)</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>2</td> <td>8</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td>10.045 (2.5244)</td> <td>7.956 (3.7770)</td> <td>8.374 (3.5468)</td> </tr> <tr> <td>中央値 (範囲)</td> <td>10.045 (8.26~11.83)</td> <td>6.880 (5.37~16.82)</td> <td>7.485 (5.37~16.82)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align:center">最終投与前 - 初回投与前 IgG トラフ濃度 (g/L)</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>2</td> <td>8</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td>-0.855 (0.5020)</td> <td>-0.295 (0.4430)</td> <td>-0.407 (0.4862)</td> </tr> <tr> <td>中央値 (範囲)</td> <td>-0.855 (-1.21~-0.50)</td> <td>-0.325 (-0.99~0.48)</td> <td>-0.445 (-1.21~0.48)</td> </tr> </tbody> </table>		3 週間隔投与 (N=2)	4 週間隔投与 (N=9)	全例 (N=11)	初回投与前 IgG トラフ濃度 (g/L)				n	2	9	11	平均値 (SD)	10.900 (2.0223)	8.629 (4.0177)	9.042 (3.7638)	中央値 (範囲)	10.900 (9.47~12.33)	7.480 (5.09~17.81)	8.140 (5.09~17.81)	最終投与前 IgG トラフ濃度 (g/L)				n	2	8	10	平均値 (SD)	10.045 (2.5244)	7.956 (3.7770)	8.374 (3.5468)	中央値 (範囲)	10.045 (8.26~11.83)	6.880 (5.37~16.82)	7.485 (5.37~16.82)	最終投与前 - 初回投与前 IgG トラフ濃度 (g/L)				n	2	8	10	平均値 (SD)	-0.855 (0.5020)	-0.295 (0.4430)	-0.407 (0.4862)	中央値 (範囲)	-0.855 (-1.21~-0.50)	-0.325 (-0.99~0.48)	-0.445 (-1.21~0.48)
	3 週間隔投与 (N=2)	4 週間隔投与 (N=9)	全例 (N=11)																																																		
初回投与前 IgG トラフ濃度 (g/L)																																																					
n	2	9	11																																																		
平均値 (SD)	10.900 (2.0223)	8.629 (4.0177)	9.042 (3.7638)																																																		
中央値 (範囲)	10.900 (9.47~12.33)	7.480 (5.09~17.81)	8.140 (5.09~17.81)																																																		
最終投与前 IgG トラフ濃度 (g/L)																																																					
n	2	8	10																																																		
平均値 (SD)	10.045 (2.5244)	7.956 (3.7770)	8.374 (3.5468)																																																		
中央値 (範囲)	10.045 (8.26~11.83)	6.880 (5.37~16.82)	7.485 (5.37~16.82)																																																		
最終投与前 - 初回投与前 IgG トラフ濃度 (g/L)																																																					
n	2	8	10																																																		
平均値 (SD)	-0.855 (0.5020)	-0.295 (0.4430)	-0.407 (0.4862)																																																		
中央値 (範囲)	-0.855 (-1.21~-0.50)	-0.325 (-0.99~0.48)	-0.445 (-1.21~0.48)																																																		

V. 治療に関する項目

試験結果
(つづき)

【安全性評価項目】[SAF]

有害事象

有害事象は 72.7% (8/11 例) 19 件に認められたが、大部分 (12/19 件) は軽度の有害事象で、中等度の有害事象は 27.3% (3/11 例)、重度の有害事象、死亡例は認められなかった。最も多く認められた有害事象は上咽頭炎 (27.3%、3/11 例) であったが、いずれも本剤との因果関係は関連なしと判断された。副作用は 9.1% (1/11 例、注入部位不快感)、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は、みられなかった。投与中止及び試験中止に至った有害事象として乾癬が 1 例報告されたが、本剤との関連は認められなかった。

有害事象の概要 (SAS)

	(N=11、I=43)		
	n (%)	E	AERI
有害事象	8 (72.7)	19	0.442
本剤と関連のない	8 (72.7)	18	0.419
本剤と関連のある	1 (9.1)	1	0.023
時間的に関連する (治療後 72 時間以内)	3 (27.3)	3	0.070
本剤と関連のある、 又は時間的に関連する (治療後 72 時間以内)	3 (27.3)	3	0.070
有害事象の重症度			
軽度	5 (45.5)	12	0.279
中等度	3 (27.3)	4	0.093
重症	0		
重篤な有害事象	0		
死亡に至った有害事象	0		
有害事象による投与中止	1 (9.1)	1	0.023
本剤と関連のない	1 (9.1)	1	0.023
本剤と関連のある	0		
有害事象による試験中止	1 (9.1)	1	0.023
本剤と関連のない	1 (9.1)	1	0.023
本剤と関連のある	0		

N：集団内の総被験者数、I：投与数、n：被験者数、

E：有害事象発現件数、AERI：投与回数あたりの有害事象発現率

臨床検査値、バイタルサイン、身体所見等

臨床的に意義のある変動は認められなかった。

V. 治療に関する項目

試験結果
(つづき)

【薬物動態評価項目：主要評価項目】

C_{max} の平均値は 3 週間隔投与でわずかに高かったが、被験者数は少なく (2 例)、個々の値の範囲は同様であった。 C_{max} の平均値は、本剤の 3 週間隔投与で 16.6g/L、4 週間隔投与で 14.2g/L となり、いずれの投与スケジュールでも投与開始後約 1 時間で C_{max} に到達した。 C_{max} の幾何平均 (95%CI) は、本剤の 4 週間隔投与後で 13.4 (9.98~18.0) g/L、3 週間隔投与後で 16.4g/L であった。

AUC_{0-last} の平均値は、本剤の 3 週間隔投与で 5791g·h/L、4 週間隔投与で 6591g·h/L で、幾何平均 (95%CI) は、本剤の 3 週間隔投与後で 5891g·h/L、4 週間隔投与後で 6239 (4713~8258) g·h/L であった。 $dAUC$ の平均値は、3 週間隔投与で本剤 1mg 当たり 0.409g·h/L、4 週間隔投与で 0.455g·h/L で、 $dAUC$ の幾何平均 (95%CI) は、3 週間隔投与で 0.402g·h/L、4 週間隔投与で 0.424 (0.302~0.594) g·h/L であった。

CL は 3 週間隔投与と 4 週間隔投与と同様であり、CL の平均値はいずれの投与スケジュールでも 2.53mL/h であった。

C_{min} の平均値は、本剤の 3 週間隔投与で 10.6g/L、4 週間隔投与で 8.53g/L であった。

本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の用量で補正した
血清中 IgG の薬物動態パラメーター推定値 [PKAS 及び PPKAS]

	n	平均値 (標準偏差)	幾何平均値 (95%CI)
C_{max} (g/L)			
3 週間隔投与	2	16.6 (NR)	16.4 (NR)
4 週間隔投与	8	14.2 (5.53)	13.4 (9.98-18.0)
C_{min} (g/L)			
3 週間隔投与	2	10.6 (NR)	10.3 (NR)
4 週間隔投与	8	8.53 (3.89)	7.98 (5.90-10.8)
AUC_{0-last} (g·h/L)			
3 週間隔投与	2	5971 (NR)	5891 (NR)
4 週間隔投与	8	6591 (2633)	6239 (4713-8258)
$dAUC$ (g·h/L) ^a			
3 週間隔投与	2	0.409 (NR)	0.402 (NR)
4 週間隔投与	8	0.455 (0.190)	0.424 (0.302-0.594)
CL (mL/h)			
3 週間隔投与	2	2.53 (NR)	2.49 (NR)
4 週間隔投与	8	2.53 (0.995)	2.36 (1.68-3.31)

		中央値	(最小値、最大値)
t_{max} (h)			
3 週間隔投与	2	1.19	(0.92, 1.47)
4 週間隔投与	8	1.14	(0.62, 23.37)

^a mg あたりの用量で補正した AUC

V. 治療に関する項目

	<p>試験結果 (つづき)</p> <div style="text-align: center;"> <p>血清総 IgG 濃度 (平均値±標準偏差) の推移 [PKAS 及び PPKAS]</p> <p>本試験における C_{max} の絶対値の平均値は 14~16g/L であり、外国人を対象とした本剤の試験における C_{max} (25~28g/L) よりも低かったが、本試験における本剤用量の平均値も低く、海外試験では 440~620mg/kg に対して本試験では約 280mg/kg であった。</p> </div>
<p>2) 安全性試験</p>	<p>19) 社内資料：臨床概要 (2020年2月21日承認、CTD2.7.2.3、2.7.4.2および2.7.6.3) (承認時評価資料) 20) 社内資料：臨床薬理試験 (2020年2月21日承認、CTD2.7.2.2)</p> <p>該当資料なし</p>
<p>(5) 患者・病態別試験</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>(6) 治療的使用</p> <p>1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容</p> <p>2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要</p>	<p>① 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象とした一般使用成績調査 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象として、製造販売後の使用実態下での本剤の溶血性貧血の発現状況を確認する。</p> <p>② 無又は低ガンマグロブリン血症患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査 無又は低ガンマグロブリン血症患者を対象として、製造販売後の使用実態下での長期使用における本剤の安全性を検討する。</p> <p>該当しない</p>
<p>(7) その他</p>	

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

人免疫グロブリン G (IgG) は、ヒトの生体内に存在するタンパク質であり、本剤はヒトの血漿成分から精製された広範囲の抗細菌性・抗ウイルス性を有する多価人 IgG である。

IgG 機能は、Fab 機能と Fc 機能が知られており、本剤に含有されている IgG は正常な Fab 及び Fc 領域を保有している。本剤の IgG はそれぞれの生物学的機能を有しており、IgG サブクラスの分布は正常ヒト血漿にみられるものと類似している。

IgG 分子の Fab 部分は抗体の特異性 (Fab 機能) を決定する。多価 IgG 製品が治療効果を有するためには生理学的に意味のある抗体特異性のスペクトルを持つことが必要であるが、本剤は、数種類の抗体の特異性を検討する試験を実施し、正常な Fab 機能が確認されている。

IgG 分子の Fc 部分はエフェクター機能 (Fc 機能) の媒介となるが、本剤は、Fc 機能を検討する試験を実施し、正常な Fc 機能が確認されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 効力を裏付ける *in vitro* 薬理試験

本剤の IgG サブクラスの分布は以下の通りであった。

IgG サブクラスの分布

IgG1 (%)	69
IgG2 (%)	26
IgG3 (%)	3
IgG4 (%)	2

2) 効力を裏付ける *in vivo* 試験

実験的アレルギー性脳脊髄炎に対する作用 (ラット) ²²⁾

モルモット脊髄液を完全フロイントアジュバントとともにラットの皮下に注射し、さらに百日咳毒素を静脈内注射することによってアレルギー性脳脊髄炎を惹起した。その後、本剤 100、200 又は 400mg/kg を 1 日 1 回、5 日間連日 (1 日目～5 日目) ボーラス静脈内投与した。生理食塩液 (プラセボ) は 1 日 1 回、5 日間連日皮下投与した。すべてのラットの中樞神経系障害の徴候を 35 日間にわたって毎日観察し、症状を 0～4 でスコア付けた。

その結果、本剤群において、症状スコアは観察期間を通してプラセボ群より低値を示した。200mg/kg 群の 3 例を除き、その他のラットはすべてアレルギー性脳脊髄炎を発症した。本剤 200 及び 400mg/kg 群では症状発現までの時間が延長したが、用量依存性は認められなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

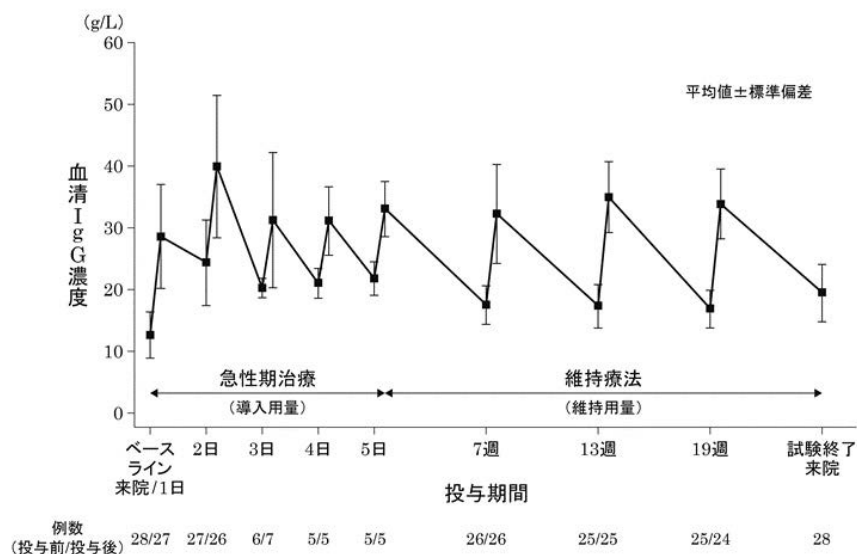
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 急性期治療及び維持療法での血清 IgG 濃度 [海外第Ⅲ相試験 (PRIMA 試験)] (外国人データ) ²³⁾

CIDP 患者 28 例に急性期治療として導入用量 (本剤 2g/kg 体重) を連続する 2~5 日間に分割して投与し、その後、維持療法として維持用量 (本剤 1g/kg 体重) を 1 日又は連続する 2 日間に分割して、3 週間ごとに投与した。血清 IgG トラフ濃度 (平均値±標準偏差) は、ベースラインから 2 日目までに $12.60 \pm 3.78 \text{g/L}$ から $24.36 \pm 6.96 \text{g/L}$ まで上昇した。7 週時 (維持療法の 2 回目) の IgG トラフ濃度 (平均値±標準偏差) は $17.50 \pm 3.14 \text{g/L}$ となった。その後 7 週時から試験終了来院時までの IgG トラフ濃度 (平均値±標準偏差) は $16.85 \pm 3.07 \sim 19.44 \pm 4.66 \text{g/L}$ の範囲であり、安定的に推移した。

投与後の血清 IgG 濃度 (平均値±標準偏差) は、ベースラインから 2 日目までに、 $28.59 \pm 8.47 \text{g/L}$ から $39.96 \pm 11.52 \text{g/L}$ まで上昇した。7 週時 (維持療法の 2 回目) で、投与後 IgG 濃度は $32.29 \pm 8.03 \text{g/L}$ となった。その後 7 週時から 19 週時までの投与後 IgG 濃度 (平均値±標準偏差) は $32.29 \pm 8.03 \sim 34.97 \pm 5.75 \text{g/L}$ の範囲で安定的に推移した。

血清 IgG 濃度 [FAS]



VII. 薬物動態に関する項目

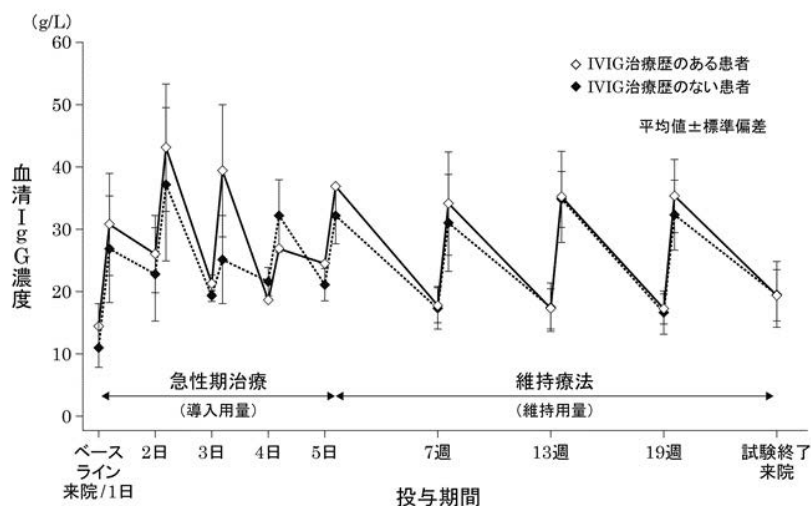
トラフ及び投与後の血清 IgG 濃度 [FAS]

	血清IgG濃度 (g/L)			
	トラフ		投与後	
	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差
急性期治療（導入用量：本剤2g/kg体重を2～5日間に分割して投与）				
1日目	28	12.60±3.78	27	28.59±8.47
2日目	27	24.36±6.96	26	39.96±11.52
3日目	6	20.25±1.54	7	31.26±11.02
4日目	5	21.03±2.43	5	31.13±5.56
5日目	5	21.79±2.75	5	33.08±4.44
維持療法（維持用量：本剤1g/kg体重を3週間ごとに投与）				
7週時	26	17.50±3.14	26	32.29±8.03
13週時	25	17.33±3.53	25	34.97±5.75
19週時	25	16.85±3.07	24	33.86±5.67
試験終了来院時	28	19.44±4.66	0	NA

注：急性期治療期間中、21例は導入用量の投与を連続する2日間、5例は連続する5日間、2例は連続する3日間に分割して受けた。1例を除き、すべての患者が維持用量の投与を1日で受けた。

IVIG 治療歴の有無別の血清 IgG トラフ濃度（平均値±標準偏差）は、ベースラインにおいて、IVIG 治療歴のある患者で 14.44±3.6g/L、IVIG 治療歴のない患者で 11.00±3.24g/L であった。7 週時以降の維持療法中における IgG トラフ濃度（平均値±標準偏差）は、IVIG 治療歴のある患者で 17.19±3.16～19.38±4.05g/L、IVIG 治療歴のない患者で 16.59±3.49～19.49±5.27g/L であった。

IVIG 治療歴の有無別の血清 IgG 濃度 [FAS]

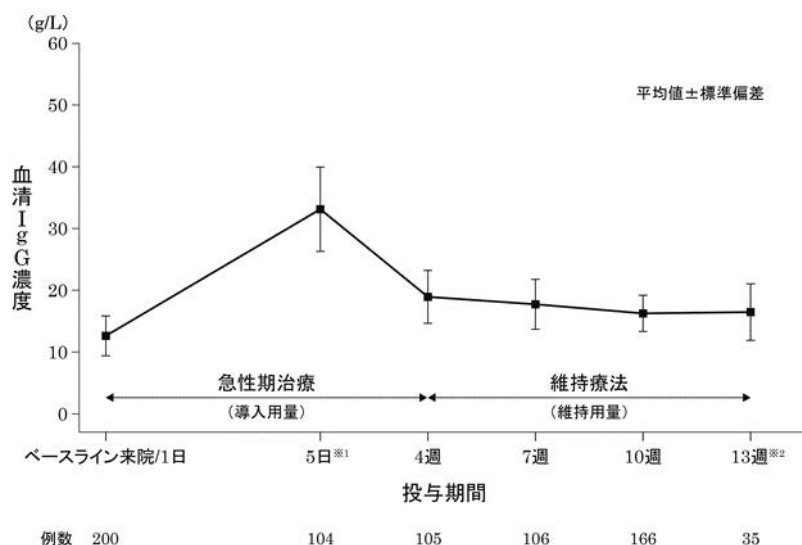


例数(投与前/投与後)	ベースライン	2日	3日	4日	5日	7週	13週	19週	試験終了来院
IVIG治療歴のある患者	13/12	13/12	3/3	1/1	1/1	11/11	11/11	10/9	13
IVIG治療歴のない患者	15/15	14/14	3/4	4/4	4/4	15/15	14/14	15/15	15

VII. 薬物動態に関する項目

- 2) 血清 IgG 濃度 [国際共同第Ⅲ相試験 (PATH 試験)] (外国人データを含む)²⁴⁾
 CIDP 患者 207 例に急性期治療として導入用量 (本剤 2g/kg 体重) を連続する 2~5 日間に分割して投与し、その後、維持療法として維持用量 (本剤 1g/kg 体重) を 1 日又は連続する 2 日間に分割して、3 週間ごとに投与した。全体集団における血清 IgG トラフ濃度 (平均値±標準偏差) は、ベースラインから 5 日目までに 12.70±3.24g/L から 33.15±6.87g/L に上昇した。7 週時 (維持療法の 2 回目) の IgG トラフ濃度 (平均値±標準偏差) は 17.69±4.00g/L となり、その後 13 週時まで安定的に推移した。

再安定化期間における血清 IgG トラフ濃度 [PSDS]



※1 5 日目又は、最終投与が 2、3 あるいは 4 日目であった場合はその最終投与日。

※2 10 週時までに CIDP 安定化を達成せず、13 週時まで IgPro10 再安定化期間を継続した患者のみ。

日本人患者 15 例における血清 IgG トラフ濃度 (平均値±標準偏差) は、ベースラインから 5 日目までに 15.41±3.07g/L から 34.26±4.23g/L に上昇した。その後、7 週時 (維持療法の 2 回目) には 18.64±2.64g/L、10 週時には 17.76±2.52g/L であった。

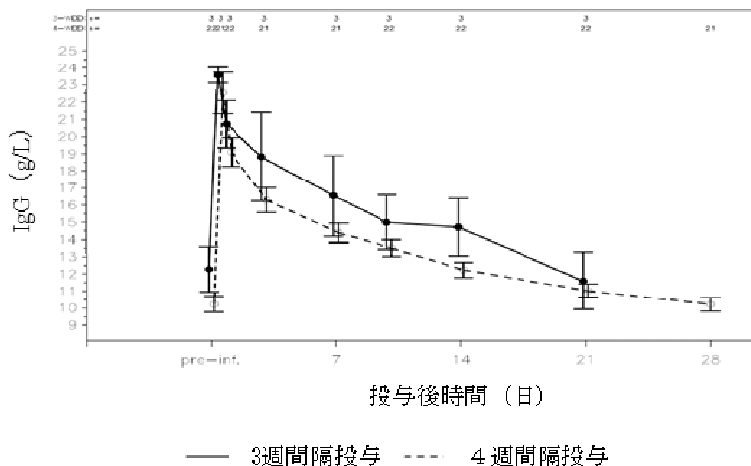
- 3) 血清 IgG 濃度 [海外第Ⅲ相試験 (ZLB03_002CR 試験)] (外国人データ)¹⁷⁾
 原発性液性免疫不全患者 (X 連鎖無ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症) と診断され、本試験前 6 ヶ月間以上 IVIG 補充療法を実施した患者 80 例に本剤 200~800mg*/kg 体重を 3 週又は 4 週間隔で 12 ヶ月間静脈内投与した。

血清中 IgG 濃度の中央値 (最小値、最大値) は、投与前の 10.2 (5.8、14.7) g/L から 23.4 (10.4、34.6) g/L に上昇した。これらの最大値は、投与後、最初に採取した血液検体で測定した。t1/2 の中央値 (範囲) は 36.6 (20.6~96.6) 日であった。対数線形台形法により算出した AUC は、3 週間隔投与 (3 例) で 285.8~400.1 日×g/L、4 週間隔投与 (22 例) では 366.7 (範囲: 196.8~443.4) 日×g/L であった。

* 本試験で用いられた用量の一部には本邦において承認されていないものを含みます。本試験では用量別の投与群が設定されておらず、承認用量を超える投与群 (601mg/kg 体重から 800mg/kg 体重) を除外する事が困難である事、併せて原著との不整合が生じる事を防ぐため、承認外の用量を含む内容を記載しました。

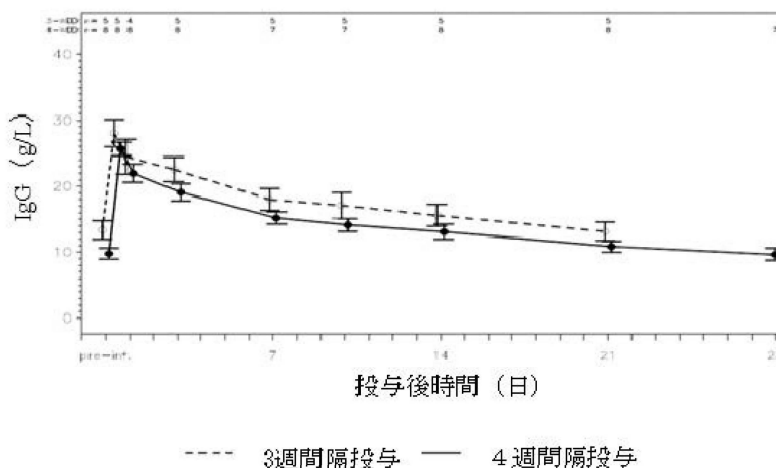
VII. 薬物動態に関する項目

本剤を3週又は4週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG の推移
(平均 [±標準誤差]) [PK population]



- 4) 血清 IgG 濃度 [海外第Ⅲ相試験 (ZLB05_006CR 試験)] (外国人データ)¹⁸⁾
 原発性液性免疫不全患者 (X 連鎖無ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症) と診断され、本試験前に本剤による 12 ヶ月間の IVIG 補充療法、もしくは 6 ヶ月以上の IVIG 補充療法を受けていた患者 13 例に、本剤 200~800mg*/kg 体重を 3 週又は 4 週間隔で、他の海外第Ⅲ相試験に切り替わるまで又は本剤が米国で上市されるまで静脈内投与した。
 血清 IgG 濃度の平均値は、投与間隔にかかわらず投与後 3~20 分の時点でピークに到達、以降は低下傾向を示し、3 週間隔投与群では投与後 21 日の時点で、4 週間隔投与群では投与後 28 日の時点で、投与前値と同等のレベルに至った。

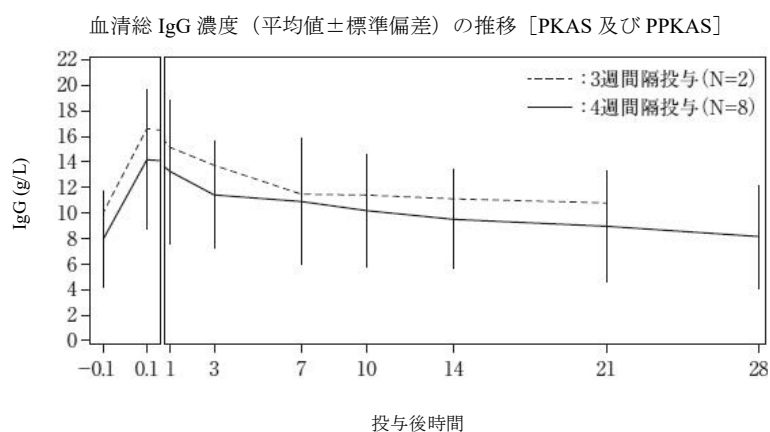
本剤を3週又は4週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG 濃度の推移
(平均 [±標準誤差]) [PPK population]



* 本試験で用いられた用量の一部には本邦において承認されていないものを含みます。本試験では用量別の投与群が設定されておらず、承認用量を超える投与群 (601mg/kg 体重から 800mg/kg 体重) を除外する事が困難である事、併せて原著との不整合が生じる事を防ぐため、承認外の用量を含む内容を記載しました。

VII. 薬物動態に関する項目

- 5) 日本人 PID 患者での血清 IgG 濃度 [国内第Ⅲ相試験 (3004 試験)]²⁰⁾
 小児及び成人の原発性免疫不全症候群患者 10 例を対象に本剤を 3 週間隔又は 4 週間隔で 4 ヶ月間静脈内投与した。最終投与前の血清 IgG トラフ値 (平均値±標準偏差) は、3 週間隔投与 (2 例) で 10.0g/L、4 週間隔投与 (8 例) で 7.96±3.78g/L であった。
 また、3 週間隔投与及び 4 週間隔投与における血清総 IgG 濃度推移は以下のとおりであった。



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

本剤は薬物相互作用試験を実施していないが、人免疫グロブリン製剤は生ワクチンの効果を減弱させるおそれがあることが既に知られていることから、麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、これら混合ワクチン、水痘ワクチン等の非経口用生ワクチンとの併用は注意すること (「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)。

<参考> (*in vitro*, *in vivo*)

人免疫グロブリン製剤は外来物反応性抗体を含んでいるため^{25~27)}、ヒトに外挿できない作用が動物で誘発される可能性があることから、動物モデルで試験する意義には限界がある。そのため、本剤の *in vitro* 及び *in vivo* における薬物相互作用に関する試験は実施していない。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント薬物動態解析を実施するには検体数が不十分であったため、母集団薬物動態解析法 (一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデル) を用いた。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	<p>該当資料なし</p> <p><参考：外国人データを含む></p> <p>母集団薬物動態解析に基づくと、基準共変量効果の体重 82kg（薬物動態データセット 235 例の平均体重）に対するモデルから予測した CIDP 患者におけるクリアランスの推定値（95%CI）は、0.414（0.393、0.436）L/日であった²⁸⁾。</p>
(5) 分布容積	<p>該当資料なし</p> <p><参考：外国人データを含む></p> <p>母集団薬物動態解析に基づくと、基準共変量効果の体重 82kg（薬物動態データセット 235 例の平均体重）に対するモデルから予測した CIDP 患者における分布容積の推定値（95%CI）は、5.03（4.78、5.35）L であった²⁸⁾。</p>
(6) その他	該当資料なし
3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	<p>母集団薬物動態解析を用いて、本剤投与後の血清 IgG の薬物動態に影響する可能性のある共変量〔内因性要因；体重、年齢、性別及び外因性要因；地域（日本対日本以外の国々）、IVIG 治療歴（ベースラインの IgG 濃度）〕を評価した。</p>
(2) パラメータ変動要因	<p>本剤投与後の血清 IgG の薬物動態に影響したのは体重のみであった。低体重でクリアランス及び分布容積は低下した²⁸⁾。</p>
4. 吸収	<p>該当資料なし</p> <p><参考：ラット></p> <p>ラットに本剤を 100 又は 400mg/kg の投与量で 1 日 1 回、5 日間反復静脈内投与したときの α 相半減期（平均値）はそれぞれ 12.8 及び 13.6 時間、β 相（終末相）半減期（平均値）はそれぞれ 10.23 及び 7.62 日であった。AUC は投与量の増加に伴い上昇した。両投与量の消失半減期に有意差は認められなかった²²⁾。</p>
5. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液－胎盤関門通過性	<p>胎生期に胎盤を通過して胎児に移行する母体の IgG は、新生児が持つ免疫防御機構の重要な構成要素である。静脈内投与された IgG は、循環血液中で免疫学的に活性を保持した形で存在可能である。</p> <p>分類不能型免疫不全症の治療のために IVIG を投与した母親患者及びその新生児に対する検討から、投与された外因性 IgG は内因性 IgG と同様のパターンで胎盤を通過した²⁹⁾。</p> <p>注) 承認されている効能又は効果：</p> <ul style="list-style-type: none"> ○無又は低ガンマグロブリン血症 ○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善 ○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）
(3) 乳汁への移行性	<p>分類不能型免疫不全症の治療のために IVIG を投与した母親患者及びその新生児に対する検討から、IVIG を投与された母親患者の母乳中の IgG 濃度はヒト乳汁中の正常範囲内であることが示された²⁹⁾。</p> <p>健康な出生児 11 名の臍帯血清及び分娩時にその出生児の母親から得た血清を用いて、14 種類の肺炎連鎖球菌莢膜多糖類抗原に対する総 IgG 抗体及び特異的 IgG サブクラス抗体の母体及び胎児間の移行性を検討した。その結果、総 IgG サブクラスの母体の乳汁/血清比は非常に低かったが、特異抗体（特に IgG3 及び IgG4 サブクラス内）の多くは乳汁中に認められ、母体血清中濃度の約半分の濃度であった³⁰⁾。</p> <p>注) 承認されている効能又は効果：</p> <ul style="list-style-type: none"> ○無又は低ガンマグロブリン血症 ○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善 ○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）
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	<p>該当しない</p> <p><参考></p> <p>本剤に含まれる IgG は、既知の天然血漿タンパク結合能を有する内因性物質である。</p>
6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>IgG は内因性ヒト血漿タンパク質であり、内因性タンパク質と同様に異化される（タンパク質分解される）と考えられる。</p>

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
7. 排泄	
(1) 排泄部位及び排泄経路	該当資料なし ＜参考＞ IgG は内因性ヒト血漿タンパク質であり、内因性タンパク質と同様に異化される（タンパク質分解される）と考えられる。
(2) 排泄率	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし
8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
9. 透析等による除去率	該当資料なし ＜参考＞ 本剤の主成分である免疫グロブリン G は分子量 15～16 万の高分子蛋白であり、血液透析により除去されることはないと考えられる。
10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
11. その他	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆冒頭部の注意事項

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分にショックの既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対しショックを起こしたことがある患者に本剤を投与した場合、再度ショック等の重篤な過敏症状が発現する可能性があることから、本剤の有効成分及び添加剤に対するショックの既往歴がある患者には投与しない旨の注意事項を記載した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料等としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の原料等となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV、HCV 及び HAV について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。

その後の製造工程であるデプスフィルトレーション、pH4 処理及びナノフィルトレーションは、HIV、HBV、HCV 等のエンベロープを有するウイルス及びエンベロープを有しない HAV、ヒトパルボウイルス B19 をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果が確認されているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。

血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.5、9.1.6、9.5 参照]

8.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

- 8.4 本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- 8.5 「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」の用法及び用量で本剤を反復投与した場合の有効性、安全性は確立していないことに留意すること。
- 8.6 「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」を目的として用いる場合、臨床症状の観察を十分に行い定期的に継続投与の必要性を確認すること。また、継続投与の結果十分な効果が認められず、運動機能低下の再発・再燃等を繰り返す場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。
- 8.7 「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」を目的として本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の減量又は投与中止を考慮すること。

(解説)

- 8.1 「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第 68 条の 21 に基づき、特定生物由来製品を使用する際には、製品の有効性及び安全性、その他適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に説明を行い、理解を得るよう努めることが求められていることから、特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成 15 年 5 月 15 日付医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知）に従い記載した。
- 8.2 本剤は特定生物由来製品に指定されていることから、特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成 15 年 5 月 15 日付医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知）に従い、他の血漿分画製剤と同様に記載した。ウイルス不活化・除去処理としてデプスフィルトレーション、pH4 処理及びナノフィルトレーション等を施しているが、ヒトパルボウイルス B19 等の感染の可能性を完全に否定することはできないので、本剤使用後は経過を十分に観察する必要がある。
- 8.3 本剤はヒト血液由来成分であるため、vCJD 等の伝播のリスクを完全に否定できないことから、他の血漿分画製剤と同様に記載した。
- 8.4 本剤による CIDP の治療において、その治療は対症療法であることを注意喚起するために記載した。
- 8.5 「筋力低下の改善」の治療において、反復投与での有効性・安全性は確立されていないことを注意喚起するために記載した。
- 8.6 「運動機能低下の進行抑制」の治療中の注意点と、再発・症状の進行を認めた患者に対しては投与を継続するのではなく、他の治療法を考慮する旨を記載した。
- 8.7 「運動機能低下の進行抑制」の治療により運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の減量又は投与中止を考慮する旨を記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 IgA 欠損症の患者

抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。

9.1.3 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者

大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.1.4、9.8、11.1.4 参照]

9.1.4 血栓塞栓症の危険性の高い患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.1.3、9.8、11.1.4 参照]

9.1.5 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.2 参照]

9.1.6 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2 参照]

9.1.7 心機能の低下している患者

大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。

9.1.8 高プロリン血症 1 型又は 2 型の患者

添加剤として L-プロリンを含有するため、症状を悪化させるおそれがある。

(解説)

9.1.1 本剤の成分に対し一度過敏症を起こした患者に再投与した場合、再度過敏症状を来すおそれがあることから記載した。

9.1.2 IgA 欠損症の患者では先天的に IgA が作られないことから、ヒト由来の IgA が体内に取り込まれるとこれを異物（抗原）として認識し、抗 IgA 抗体が産生される可能性がある。本剤は微量の IgA を含んでいるため、本剤の投与により抗原抗体反応に基づく過敏反応をきたすおそれがあることから記載した。

9.1.3、9.1.4 血栓塞栓症は人免疫グロブリン製剤の特性から想定される事象であり、IVIG 製剤の使用において血栓塞栓症の発現が報告されていることから記載した。

血栓塞栓症の発現に留意すべき患者として次の患者が考えられる。高齢、エストロゲンの使用、血管疾患又は血栓症歴、心血管危険因子（アテローム性動脈硬化症や心拍出量低下の既往歴）、凝固性亢進状態、長期臥床、循環血液量減少、血液の過粘稠等を有する患者

9.1.5、9.1.6 本剤は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課長事務連絡に従い、血漿分画製剤共通の注意事項として記載した。他の血漿分画製剤と同様に、ヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を完全に否定することはできない。

ヒトパルボウイルス B19 に感染した場合、ヒトパルボウイルス B19 は赤芽球及びその前駆細胞に進入・増殖してこれを破壊するため、赤血球の産生が停止してしまう。赤血球の血管内寿命が 120 日と長いいため、通常は問題とはならないが、免疫不全症患者・免疫抑制状態の患

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	<p>者では、ヒトパルボウイルス B19 の感染が持続するため、高度な貧血となり致命的となるおそれがある。また、溶血性・失血性貧血の患者では赤血球寿命が短縮していたり、失血により体内の赤血球が減少しており、ヒトパルボウイルス B19 に感染した場合赤芽球とその前駆細胞に対する障害が加わるため、貧血の急速な進行がみられ、持続性の貧血を起こすことがあるため記載した。</p> <p>9.1.7 IVIG 製剤の投与で心不全がみられたとの報告があるため記載した。</p> <p>9.1.8 本剤には添加剤として L-プロリンが 28.8mg/mL 含まれている。プロリンはミトコンドリア膜に存在するプロリン酸化酵素によって酸化され、その結果 P5C が生成され代謝される。高プロリン血症 1 型はプロリン分解の最初の段階が、また 2 型では P5C の代謝経路が障害されているため、血中プロリン濃度が高値になり難治性のけいれんや精神発達の遅れなどの症状があらわれるおそれがあることから記載した。</p>
<p>(2) 腎機能障害患者</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 腎障害のある患者 腎機能を悪化させるおそれがある。[11.1.5 参照]</p> <p>9.2.2 急性腎障害の危険性の高い患者 適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。[11.1.5 参照]</p> </div>
	<p>(解説)</p> <p>IVIG 製剤の使用において急性腎障害の発現が報告されている。本事象を発現した場合は腎機能の悪化により重篤な転帰をたどる可能性があることから記載した。</p>
<p>(3) 肝機能障害患者</p>	<p>該当しない</p>
<p>(4) 生殖能を有する者</p>	<p>該当しない</p>
<p>(5) 妊婦</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2 参照]</p> </div> <p>(解説)</p> <p>本剤は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課長事務連絡に従い、他の血漿分画製剤の添付文書と同様に記載した。一般に、人がパルボウイルス B19 に感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されている。しかしながら、妊婦に感染した場合、胎児へも感染する危険性があり、赤芽球系細胞の活動が盛んな胎児が感染すると、胎児は貧血に陥り、心筋細胞への感染も伴って心不全状態から胎児水腫を起こし、その結果流産や胎児死亡の原因となることから記載した。</p>

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

該当しない

(7) 小児等

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

9.7.1 投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。ショック等重篤な副作用を起こすことがある。[7.1、14.2.2 参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児は臨床試験では除外されている。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

9.7.3 18歳未満の患者は臨床試験では除外されている。

(解説)

9.7.1 IVIG 製剤投与後ショック等が発現する可能性があり、特に、小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに経過を十分観察することが必要であることから記載した。

9.7.2 無又は低ガンマグロブリン血症に関する臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児を除外しており、有効性及び安全性のデータは得られていないことから記載した。

9.7.3 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎における臨床試験では、18歳未満の患者を除外しており、有効性及び安全性のデータは得られていないことから記載した。

(8) 高齢者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。また、一般に脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.1.3、9.1.4、11.1.4 参照]

(解説)

一般的な高齢者への投与時の注意として記載した。人免疫グロブリン製剤の使用において、血栓塞栓症の発現が報告されており、血管障害を有する高齢者などは発現リスクが高いと考えられることから、他の IVIG 製剤の添付文書と同様に記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン (麻疹ワクチン、おたふく かぜワクチン、風疹ワクチ ン、これら混合ワクチン、 水痘ワクチン等)	本剤の投与を受けた者は、生 ワクチンの効果が得られない おそれがあるので、生ワクチ ンの接種は本剤投与後 3 ヶ月 以上延期すること。また、生 ワクチン接種後 14 日以内に 本剤を投与した場合は、投与 後 3 ヶ月以上経過した後に生 ワクチンを再接種することが 望ましい。 なお、慢性炎症性脱髄性多発 根神経炎に対する大量療法 (200mg/kg 体重以上) 後に生 ワクチンを接種する場合は、 原則として生ワクチンの接種 を 6 ヶ月以上（麻疹感染の危 険性が低い場合の麻疹ワクチ ン接種は 11 ヶ月以上）延期 すること。	本剤の主成分は免疫 抗体であるため、中 和反応により生ワク チンの効果が減弱さ れるおそれがある。

(解説)

既存の免疫グロブリン製剤において、相互作用（併用に注意すること）とされている事項であり、本剤も各種病原微生物に対する抗体が含有されているため、生ワクチンの効果が干渉されることが考えられる。
また、CIDP に対する大量療法（200mg/kg 体重以上）後に生ワクチンを接種する場合の接種時期について、注意事項を記載した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と 初期症状

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー反応（頻度不明）

びまん性紅斑を伴う全身潮紅、胸部不快感、頻脈、低血圧、喘鳴、喘息、呼吸困難、チアノーゼ等異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 溶血性貧血（0.3%）

本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有するため、血液型が O 型以外の患者への大量投与により、溶血性貧血があらわれる可能性がある。

11.1.3 無菌性髄膜炎候群（頻度不明）

大量投与により無菌性髄膜炎の症状があらわれることがある。

11.1.4 血栓塞栓症（0.3%）

大量投与例で血液粘度の上昇等により、心筋梗塞、脳血管障害（脳卒中を含む）、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3、9.1.4、9.8 参照]

11.1.5 急性腎障害（0.3%）

投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.2 参照]

11.1.6 肺水腫（頻度不明）

呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 血小板減少（頻度不明）

11.1.8 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、ALP、 γ -GTP、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

(解説)

11.1.1 CIDP を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤による副作用として急性全身性過敏症性反応が報告されている。急性期治療でみられた 1 例は発疹の重篤副作用と判定され、維持治療の 1 例は過敏症で、いずれも投与を変更することなく回復した。また、海外の市販後安全性情報において、アナフィラキシー反応（IVIG 製剤に対するアレルギー反応既往歴を含む）が報告されていることから記載した。本事象が発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があるため、投与に際しては十分な問診を行い、また投与後は注意深く経過観察を行い、このような症状がみられた場合は直ちに投与を中止すること。

11.1.2 IVIG 製剤の投与時、特に高用量において溶血が起こる可能性があることから記載した。

人免疫グロブリン製剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有することから、IVIG 製剤に関連する溶血は O 型以外の血液型の患者で大量投与したとき、より頻繁に起こることが知られている。

CIDP を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、血液型 A 型の日本人患者 1 例で非重篤の溶血性貧血が報告されたが、投与を変更することなく回復した。また、海外市販後安全性情報において溶血が報告されている。これらのほとんどが溶血発現のリスク因子（高用量 IVIG 投与、O 型以外の血液型及び基礎的な炎症状態等）を 1 つ以上有していた。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈参考〉

IVIG 療法中における溶血リスクを最小限とするには、IVIG 製剤中の抗 A/B 同種凝集素の力価を減少させることが有効であると考えられている。本剤の臨床試験において、抗 A ドナースクリーニングされた製剤の投与をうけた患者では溶血に関連する有害事象はみられなかった。

- 11.1.3 本剤を投与した臨床試験では無菌性髄膜炎症候群の報告はなかったが、海外市販後安全性情報において、本剤及び他の IVIG 製剤に関連する無菌性髄膜炎症候群が報告されていることから記載した。本事象が発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があることから、このような場合は投与を中止すること。
- 11.1.4 免疫グロブリン製剤の特性から、IVIG 製剤投与後に血栓塞栓症の発現が想定されることから記載した。本剤の CIDP を対象とした国際共同第 III 相試験において肺塞栓症の重篤な副作用 1 例が報告され、投与中止により回復した。海外市販後安全性情報においても本剤及び他の IVIG 製剤に関連する血栓塞栓症が報告され、これらの患者のほとんどに、次のような血栓塞栓症発現のリスク因子が認められた。
高齢（60 歳以上）、喫煙者又は喫煙歴、不動、冠動脈疾患、悪性腫瘍、バイパス手術の既往歴、高血圧、肥満、高脂血症、糖尿病、旅行、血栓塞栓症の既往歴、併用薬（ステロイド療法など）及び赤血球増加症 等
- 11.1.5 本剤の CIDP を対象とした国際共同第 III 相試験において急性腎障害関連の副作用（腎不全）が 1 例で報告され、試験を中止したが、転帰は回復であった。また、海外市販後安全性情報においても本剤及び他の IVIG 製剤に関連する急性腎障害が報告されていることから記載した。
- 11.1.6～11.1.8 海外市販後安全性情報において、本剤及び他の IVIG 製剤に関連するこれら事象が報告されていることから記載した。いずれも発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があることから、このような場合は適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11. 副作用			
11.2 その他の副作用			
	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 ^{注)}
血液及びリンパ系障害	溶血、白血球減少症	貧血	赤血球大小不同症、小赤血球症、血小板増加症、好中球数減少
免疫系障害	過敏症		
神経系障害	頭痛（18.4%）、浮動性めまい、片頭痛、振戦、回転性めまい	傾眠、緊張性頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛	頭部不快感
心臓障害	動悸		頻脈
血管障害	高血圧、低血圧、ほてり	末梢血管障害、血管炎、潮紅	充血
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難、胸痛	胸部不快感、呼吸時疼痛	
胃腸障害	悪心、嘔吐、腹痛、下痢		
肝胆道系障害		高ビリルビン血症	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、じん麻疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒症	皮膚剥脱、紅斑	皮膚障害
筋骨格系及び結合組織障害	筋痙縮	筋肉痛、筋骨格硬直、筋骨格痛	
腎及び尿路障害			蛋白尿、血中クレアチニン増加
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労、悪寒、発熱、疼痛、インフルエンザ様疾患、無力症、背部痛、注射部位疼痛、関節痛、上咽頭炎	筋力低下、四肢痛、頸部痛、顔面痛、咽喉絞扼感、注入部位不快感	咽喉頭疼痛、口腔咽頭水疱形成
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	血中乳酸脱水素酵素増加、クームス試験陽性	ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少

注) 頻度不明は市販後の報告及び承認された効能以外の臨床試験に基づく

(解説)

副作用は本剤の企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）に基づき記載した。

なお、発現頻度は、CIDPにおける臨床試験で本剤が投与された235例（国際共同第Ⅲ相試験：207例、海外第Ⅲ相試験：28例）及びPIDにおける臨床試験で本剤が投与された146例（国内第Ⅲ相試験：11例、海外第Ⅲ相試験：80例、海外第Ⅲ相継続試験：55例）の副作用を合算して算出した。製造販売後の自発報告及び承認された効能以外の臨床試験で報告された副作用は、頻度不明とした。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与により血中の各種抗体が一時的に上昇するため、血清学的検査で偽陽性を示すことがある。また、本剤に含まれる赤血球型抗原に対する抗体（抗 A、抗 B 及び抗 D 抗体）により、赤血球型同種抗体の血清学的検査（クームス試験）に干渉することがある。

（解説）

本剤は免疫グロブリン製剤であることから各種感染性の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれているため、投与後、一過性に抗体陽性になる可能性がある。そのため、昭和 63 年 6 月 16 日付薬安第 64 号に基づき記載した。

また、本剤に含まれる赤血球型抗原に対する抗体（抗 A、抗 B 及び抗 D 抗体）により、赤血球型同種抗体の血清学的検査（クームス試験）に干渉することがある。

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 室温程度に戻した後投与すること。

14.1.2 他の製剤との混注は避けること。

14.1.3 本剤の希釈が必要な場合は、5%ブドウ糖注射液を用い、無菌的に希釈調製を行うこと。なお、希釈後は速やかに使用すること。

14.1.4 本剤は開封後できるだけ速やかに使用すること。

14.1.5 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと。
本剤は細菌の増殖に好適な蛋白であり、保存剤を含有していない。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。

14.2.2 投与速度

〈効能共通〉

(1) ショック等の副作用は初日の投与開始 30 分以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。[7.1、9.7.1 参照]

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

(2) 初回の投与開始から約 30 分は 0.6mL/kg 体重/時間で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、投与速度を 7.2mL/kg 体重/時間まで徐々に上げることができる。その後の投与は、耐容した速度で開始することができる。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

(3) 初回の投与開始から約 30 分は 0.3mL/kg 体重/時間で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、投与速度を 4.8mL/kg 体重/時間まで徐々に上げることができる。その後の投与は、耐容した速度で開始することができる。

（解説）

14.1.1 注射部位疼痛等の発生を防ぐため、本剤を冷所で保存した場合、使用前に室温に戻してから使用する旨を記載した。

14.1.2 単剤での使用が原則であり、また蛋白製剤は配合変化を起こしやすいため、記載した。

14.1.3 本剤は本来調製不要の液剤であるが、血液粘度が高い状態の患者や血

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	<p>栓塞栓症、心障害、腎不全の危険因子を有する患者等に希釈して投与することで、過粘稠のリスクを減少させることができると考えられることから、希釈後の安定性試験結果に基づき希釈する場合の注意事項を記載した。また、希釈後は細菌汚染のおそれがあるため、速やかに使用する旨を記載した。</p> <p>14.1.4、14.1.5 開封後の細菌汚染のリスクを減らすため、記載した。</p> <p>14.2.1 本剤は無色澄明～淡黄色の僅かに白濁した液剤である。投与前に目視により微粒子や変色の有無を確認すること。濁りや沈殿物が確認された液剤は使用しない旨を記載した。</p> <p>14.2.2</p> <p>(1) ショック等の副作用については投与開始直後や投与速度を上げた際に起こる可能性があると考えられることから、注意事項を記載した。</p> <p>(2) 本剤のPIDを対象とした臨床試験における治験実施計画書に従い、投与速度に関する注意事項を設定した。</p> <p>〈参考〉</p> <p>PID患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、試験を完了した10例中9例で4.8mL/kg/時以上の投与速度に忍容性が認められ、5例においては7.2mL/kg/時の投与速度に忍容性が認められた。</p> <p>(3) 本剤のCIDPを対象とした臨床試験における治験実施計画書に従い、投与速度に関する注意事項を設定した。</p> <p>〈参考〉</p> <p>CIDP患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験において、維持療法期の1例（高血圧のため減速）を除き、いずれの投与速度においても、忍容性は良好であった。</p>
12. その他の注意	
(1) 臨床使用に基づく情報	該当項目なし
(2) 非臨床試験に基づく情報	該当項目なし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 安全性薬理試験

血圧に及ぼす影響 (ラット) ²²⁾

平均動脈圧の最小値に対する本剤の影響を、海外の市販製剤である Sandoglobulin[®] NF Liquid 及び生理食塩液と比較した。本試験では、生後 6~8 週齢で体重 216~303g の CD 系雌ラット 24 例を、1 群 4 又は 5 例の 5 群に分け、本剤及び Sandoglobulin[®] NF Liquid (IgG 投与量換算 250mg/kg) をポータル静脈内投与した。対照群 (4 例) には、生理食塩液を同様に投与した。対照群、Sandoglobulin[®] NF Liquid 群及び本剤群では、投与直後に一過性の血圧上昇がみられた。また、Sandoglobulin[®] NF Liquid 群で、平均動脈圧に予測された中等度の低下が認められた (対照群の約 70%)。本剤群でも Sandoglobulin[®] NF Liquid 群と同程度の中等度の血圧低下がみられた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

人免疫グロブリン製剤は免疫学的活性を有し、外来物反応性抗体を含むため ^{25~27)}、ヒトに外挿できない作用が動物で誘発される可能性があることから、単回投与毒性試験を実施しなかった。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

人免疫グロブリン製剤は免疫学的活性を有し、外来物反応性抗体を含むため ^{25~27)}、ヒトに外挿できない作用が動物で誘発される可能性がある。また、ヒト IgG を動物に投与すると、抗ヒト IgG 抗体が産生されるため、血清中のヒト IgG 濃度を高値に上昇させることは難しく、たとえ静脈内反復投与毒性試験が実施できたとしても、動物での本剤の曝露量がヒトでの曝露量を上回る可能性は低い。加えて、海外の臨床試験及び市販後の情報より、本剤の安全性について特段の懸念はないと考えられる。これらすべての理由より、本剤の反復投与毒性試験を実施しなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

<参考>

ヒト IgG のような免疫グロブリンは細胞内の DNA 及び染色体に直接影響を及ぼさないため、遺伝毒性試験を実施しなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に関するガイドライン [ICH-S6 (R1)] に従い、がん原性試験を実施しなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考> (ラット、ウサギ)

ラットを用いて、サングロポール®^{注)}の妊娠前、妊娠初期、器官形成期、周産期及び授乳期静脈内投与試験を実施した(投与量 62.5、125 及び 250mg/kg)。また、ウサギを用いて同製剤の器官形成期静脈内投与試験を実施した(投与量 62.5、125 及び 250mg/kg)。

その結果、これらの生殖発生毒性試験では、妊娠率、分娩、胎児及び新生児に対して影響はみられなかった³¹⁾。

注) サングロポール®は 1985 年から日本で市販されている IgG 製剤であり、その製剤の生殖発生毒性試験 3 試験は日本での承認申請時に提出した。

このサングロポール®の試験結果より、ヒト IgG は生殖発生に悪影響を及ぼさないと推察された。また、動物試験の実施に際しては、本剤の外来物反応性抗体及び免疫原性の影響を考慮すべきであり、動物での本剤の曝露量はヒトでの曝露量を上回らず低くなると予測される。これらのことから、本剤の生殖発生毒性試験を実施しなかった。

(6) 局所刺激性試験

1) 静脈内、静脈周囲及び動脈内投与局所刺激性試験 (ウサギ)³²⁾

本剤を静脈内、静脈周囲及び動脈内投与した場合の局所刺激性について検討した。本試験ではウサギ 9 例を、1 群雄 2 例及び雌 1 例からなる 3 群に分け、本剤を右側の耳介に静脈内、静脈周囲及び動脈内の 3 経路にて単回投与(投与量 0.5mL)した。左側の耳介には対照として生理食塩液を同様の投与経路で投与した。

その結果、すべての群において軽度の紅斑及び浮腫が認められた。静脈内投与群及び動脈内投与群の紅斑及び浮腫の発現頻度並びに程度は同様であった。本剤の静脈周囲投与群では、生理食塩液と比較して紅斑及び浮腫がわずかに目立ち、投与後 24 時間以内に軽度の刺激性変化が認められた。また、本剤投与に関連した組織学的所見は観察されなかった。

2) 皮下投与局所刺激性試験 (ウサギ)³²⁾

本剤を皮下投与した場合の投与局所への影響について、Beriglobin® P と比較し評価した。

本試験では、被験物質として本剤又は Beriglobin® P を用い、ウサギの片側皮下に被験物質 0.5mL をボーラス投与し、引き続いて反対側皮下に生理食塩液 0.5mL をボーラス投与した。ボーラス投与後、直ちに被験物質を 2.5mL/kg 皮下持続投与し、翌日生理食塩液を 2.5mL/kg 皮下持続投与した。

一般状態の観察は投与日から投与後 96 時間まで 1 日 2 回行い、投与部位の疼痛、紅斑及び浮腫の程度をグレード 0~4 まで段階的評価法で判定した。

その結果、紅斑形成は本剤では弱く、生理食塩液と同程度であった。Beriglobin® P 群では、中等度の紅斑が認められた。疼痛反応については、被験製剤と生理食塩液との間に大きな差がみられなかった。また、病理組織学的検査でも投与部位に異常所見は認められなかった。

肉眼所見はすべての群で、皮下組織に様々な程度の血腫及び変色部位が認められ、出現頻度及び程度は生理食塩液と同等であった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

添加物に関する試験

L-プロリンは本剤中に安定剤として含まれる添加物である。L-プロリンは、日本薬局方に収載されており、輸液成分として使用されている。1日あたり最大 216mg/kg までの用量で医薬品としての使用前例（静脈内投与）はあるものの（プレアミン-P 注射液）、添加物としては国内臨床試験の1日最大用量である 17.3g（1日最大用量 288mg/kg の体重 60kg 換算）の使用前例はない。

そのため、L-プロリンの毒性試験を実施した³²⁾。

L-プロリンの非臨床試験（*in vitro*、マウス、ラット、イヌ）

動物種/ 試験系	投与期間	投与方法	投与量	所見
単回投与毒性試験（単独の単回投与毒性試験は実施しておらず、反復投与毒性試験の中で評価した）				
ラット（n=60）	—	静脈内投与 7時間/日	最大 1449mg/kg/日	概略の致死量：>1449mg/kg
イヌ（n=26）	—	静脈内投与 7時間/日	最大 4350mg/kg/日	概略の致死量：>4350mg/kg
反復投与毒性試験				
ラット（n=60）	28日	静脈内投与 7時間/日	最大 1449mg/kg/日	体重増加抑制、摂餌量減少、 無毒性量：1449mg/kg
イヌ（n=26）	28日	静脈内投与 7時間/日	最大 4350mg/kg/日	摂餌量減少、 無毒性量：4350mg/kg
遺伝毒性試験				
Ames試験	—	—	最大 6900µg/plate	変異原性を示さなかった。
チャイニーズ ハムスター卵 巣細胞を用いた染色体異常 試験	—	—	最大 14.22mmol/L	染色体異常は誘発されなかつた。
マウス（n=40）	5日	静脈内投与	最大 276mg/kg/日	骨髄に多染性赤血球の小核は 誘発されなかった。
生殖発生毒性試験（胚・胎児発生毒性試験）				
ラット（n=75）	妊娠 6～17日	静脈内投与 7時間/日	最大 1449mg/kg/日	母動物への毒性、胎児毒性 及び催奇形性は認められな かった。 母動物への毒性、胎児毒性 及び催奇形性に関する無影 響量：1449mg/kg/日
神経毒性試験				
ラット（n=40）	5日	静脈内投与 7時間/日 （初日から 4日目まで） 約3時間 （5日目）	最大 1449mg/kg/日	体温の有意な上昇が認められ たが、行動の有意な変化はみ られなかった。

注）ラットに投与したL-プロリン1449mg/kg/日の用量は、臨床でCIDP患者に投与される1日最高用量の少なくとも5倍に相当する。イヌに投与したL-プロリン4350mg/kg/日の用量は、臨床でCIDP患者に投与される1日最高用量の少なくとも15倍に相当する。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

特定生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

製造日から 36 箇月

3. 包装状態での貯法

凍結を避けて 2～25℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも 20 年間保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
 くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

なし

同効薬：

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

pH4 処理酸性人免疫グロブリン

pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）

7. 国際誕生年月日

2007 年 7 月 26 日（米国における承認取得）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	発売開始年月日
ピリヴィジェン® 10%点滴静注 5g/50mL	2019 年 3 月 26 日	23100AMX00287000	2019 年 5 月 22 日	2019 年 8 月 19 日
ピリヴィジェン® 10%点滴静注 10g/100mL		23100AMX00288000		
ピリヴィジェン® 10%点滴静注 20g/200mL		23100AMX00289000		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果/用法及び用量の追加 2020 年 2 月 21 日

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600mg（2～6mL）/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価
結果公表年月日及び
その内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2019年3月26日～2027年3月25日）

12. 投薬期間制限に
関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	HOT（13桁）番号	レセプト 電算コード
ピリヴィジェン® 10%点滴静注 5g/50mL	6343427A7020	1268362010101	622683601
ピリヴィジェン® 10%点滴静注 10g/100mL	6343427A8026	1268379010101	622683701
ピリヴィジェン® 10%点滴静注 20g/200mL	6343427A9022	1268386010101	622683801

14. 保険給付上の注意

該当項目なし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Yong PF, et al. : Immunol Allergy Clin North Am. 2008 ; 28 (4) : 691-713
- 2) Bousfiha A, et al. : J Clin Immunol. 2015 ; 35 (8) : 727-738
- 3) 日本神経学会監修 : 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 2013, 南江堂, 東京, 2013 : 75
- 4) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. : J Peripher Nerv Syst., 15 (4), 295-301, 2010
- 5) Van den Bergh PY, et al. : Eur J Neurol., 17 (3), 356-363, 2010
- 6) 社内資料 : 品質概要 (承認時評価資料)
- 7) Hughes RA, et al. : Lancet Neurol., 7 (2), 136-144, 2008
- 8) Kanegane H, et al. : J Allergy Clin Immunol., 108 (6), 1012-1020, 2001
- 9) Ishimura M, et al. : J. Clin. Immunol., 31 (6), 968-976, 2011
- 10) 金兼弘和 他 : 日本臨床免疫学会会誌, 25 (4), 337-343, 2002
- 11) Kanegane H, et al. : J. Clin. Immunol., 34 (2), 204-211, 2014
- 12) 社内資料 : 臨床概要 (臨床の有効性) (PRIMA 試験) (承認時評価資料)
- 13) Léger JM, et al. : J Peripher Nerv Syst., 18 (2), 130-140, 2013
- 14) 社内資料 : 臨床概要 (臨床の有効性) (PATH 試験) (承認時評価資料)
- 15) van Schaik IN, et al. : Lancet Neurol., 17 (1), 35-46, 2018
- 16) van Schaik IN, et al. : Trials., 17 (1), 345, 2016
- 17) 社内資料 : 臨床概要 (2020年2月21日承認、CTD2.7.4.2 および 2.7.6.1) (承認時評価資料)
- 18) 社内資料 : 臨床概要 (2020年2月21日承認、CTD2.7.4.2 および 2.7.6.2) (承認時評価資料)
- 19) 社内資料 : 臨床概要 (2020年2月21日承認、CTD2.7.2.3、2.7.4.2 および 2.7.6.3) (承認時評価資料)
- 20) 社内資料 : 臨床薬理試験 (2020年2月21日承認、CTD2.7.2.2)
- 21) Mielke O, et al. : J Peripher Nerv Syst., 24 (1), 72-79, 2019
- 22) 社内資料 : 非臨床試験の概要 (薬理試験) (承認時評価資料)
- 23) 社内資料 : 臨床概要 (臨床薬理試験) (PRIMA 試験) (承認時評価資料)
- 24) 社内資料 : 臨床概要 (臨床薬理試験) (PATH 試験) (承認時評価資料)
- 25) McMorro IM, et al. : Transplantation., 64 (3), 546-549, 1997
- 26) Tomlinson S, et al. : J Immunol., 159 (11), 5606-5609, 1997
- 27) Watier H, et al. : Transplantation., 62 (1), 105-113, 1996
- 28) 社内資料 : 臨床概要 (臨床薬理試験) (承認時評価資料)
- 29) Palmeira P, et al. : Pediatr Allergy Immunol., 20 (6), 528-535, 2009
- 30) Gasparoni A, et al. : Arch Dis Child., 67 (1 Spec No), 41-43, 1992
- 31) 社内資料 : 毒性試験 (承認時評価資料)
- 32) 社内資料 : 非臨床試験の概要 (毒性試験) (承認時評価資料)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での 発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量の項の記載は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なるため、国内の承認内容の範囲内で使用すること。

【効能又は効果】

- 無又は低ガンマグロブリン血症
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善
- 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）

【用法及び用量】

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600mg (2～6mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は緩徐に静注する。患者の状態によって適宜増減する。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善〉

通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (4mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

〈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）〉

通常、成人には人免疫グロブリン G として「1,000mg (10mL) /kg 体重を 1 日」又は「500mg (5mL) /kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。

本剤は、2020 年 1 月現在、米国や欧州等世界 80 カ国以上で承認されている。CIDP は、2013 年 3 月に EU にて承認されたのにつき、スイス、オーストラリア、カナダ、ニュージーランド、米国等の国において承認されている。なお、PID 及び ITP の治療に関し、米国、カナダ、スイス、EU 等の諸外国において承認されている。また、米国以外の諸外国では、ギラン・バレー症候群、川崎病を含むそれ以外の適応症が承認されている。

	EU	米国
販売名	Privigen	Privigen
販売会社	CSL Behring GmbH	CSL Behring LLC
承認年月	2008年4月	2007年7月
剤形・含量	注射剤 2.5g/25mL、5g/50mL、10g/100mL、 20g/200mL、40g/400mL	注射剤 5g/50mL、10g/100mL、20g/200mL、 40g/400mL
効能・効果	成人及び小児並びに青年 (0～18歳)における以下の疾患の補充療法： ・抗体産生障害を伴う原発性免疫不全症候群 (PID) ・重度又は再発性の感染症で抗生剤による治療が無効であり、証明された特異抗体の不全 (PSAF)*、あるいは血清中 IgG 濃度が 4g/L 未満である患者における続発性免疫不全 (SID) * PSAF = 肺炎球菌多糖及びポリペプチド抗原ワクチンに対する IgG 抗体の力価に関し、2 倍以上の上昇を達成できない状態	原発性免疫不全症候群 (PID) PID に対する補充療法として用いる。これには先天性無ガンマグロブリン血症における体液性免疫不全、分類不能型免疫不全症 (CVID)、X 連鎖無ガンマグロブリン血症、ウィスコット・オルドリック症候群及び重度の複合型免疫不全を含むがこれらに限定されない。 慢性免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) 15 歳以上の慢性 ITP 患者の血小板数を増加させるために用いる。

XII. 参考資料

<p>効能・効果 (つづき)</p>	<p>成人及び小児並びに青年（0～18歳）における以下の疾患における免疫調節：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性免疫性血小板減少症（ITP）の出血リスクの高い患者又は手術前に血小板数の補正の必要な患者 ・ ギラン・バレー症候群 ・ 川崎病 ・ 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）。小児 CIDP 患者における静注用免疫グロブリンの使用については、限られた知見しか得られていない。 ・ 多巣性運動ニューロパチー（MMN） 	<p>慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）</p> <p>CIDP の成人患者の神経筋障害及び神経筋機能障害を改善するために用いる。</p> <p>使用の制限：</p> <p>CIDP に対する Privigen の維持療法については6ヵ月以上の試験は行われていない。初期投与中に反応が認められれば、CIDP の症状再発を防ぐための Privigen による無期限の維持療法をすべての患者に行う必要はない。患者の反応及び治療継続の明らかな必要性に基づき、6ヵ月以降は投与期間を個別に決定すること。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>補充療法：</p> <p>PID 開始用量：0.4～0.8g/kg 体重 維持用量：0.2～0.8g/kg 体重 少なくとも5～6g/L のIgG トラップ値を得るため3～4週ごとに投与</p> <p>続発性免疫不全 0.2～0.4g/kg 体重 3～4週ごとに投与</p> <p>免疫調節：</p> <p>ITP 1日目に0.8～1g/kg 体重。 この用量を3日以内に1回再投与可能 又は 0.4g/kg 体重/日2～5日間連日投与 再発が認められる場合には反復投与可能</p> <p>ギラン・バレー症候群 0.4g/kg 体重/日を5日間連日投与</p> <p>川崎病 アセチルサリチル酸を併用し、1.6～2g/kg 体重を2～5日間連日で分割投与 又は アセチルサリチル酸を併用し、2g/kg 体重を1回投与</p> <p>CIDP 開始用量：2g/kg 体重を2～5日間連日で分割投与 維持用量：3週ごとに1g/kg 体重を1日1回投与 又は 2日間連日で分割投与</p> <p>0～18歳における用法・用量は、成人における用法・用量と同様である。</p> <p>MMN 多巣性運動ニューロパチー（MMN） 開始用量：2g/kg bw を2～5日間連日投与 維持用量：1g/kg を2～4週ごとに投与、または2g/kg を4～8週間ごとに2～5日かけて投与</p>	<p>PID 0.2～0.8g/kg 体重を3～4週ごとに投与</p> <p>慢性 ITP 2日間連日で、1g/kg 体重/日を投与</p> <p>CIDP 開始用量：2g/kg 体重を2～5日間連日で分割投与 維持用量：3週ごとに1g/kg 体重を1日1回投与 又は 2日間連日で分割投与</p>

2020年1月現在

XII. 参考資料

2. 海外における 臨床支援情報 (1) 妊婦への投与に 関する情報

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」の項の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2 参照]

出典	記載内容
米国添付文書 (2017年9月)	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u> No human data are available to indicate the presence or absence of drug-associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted with Privigen. It is not known whether Privigen can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Immune globulins cross the placenta from maternal circulation increasingly after 30 weeks of gestation. Privigen should be given to pregnant women only if clearly needed. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u> No human data are available to indicate the presence or absence of drug-associated risk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Privigen and any potential adverse effects on the breastfed infant from Privigen or from the underlying maternal condition.</p>

(2) 小児に関する 海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

9.7.1 投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。ショック等重篤な副作用を起こすことがある。[7.1、14.2.2 参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児は臨床試験では除外されている。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

9.7.3 18歳未満の患者は臨床試験では除外されている。

米国では一部の効能・効果で15歳以上への投与が承認されており、EUでは小児並びに青年（0～18歳）への投与が承認されている。「XII. 1. 主な外国での発売状況」の項参照。

XII. 参考資料

出典	記載内容
米国添付文書 (2017年9月)	<p>Pediatric Use</p> <p><u>Treatment of Primary Humoral Immunodeficiency</u> Privigen was evaluated in 31 pediatric subjects (19 children and 12 adolescents) with PI (prospective, open label, single arm, multicenter clinical study). There were no apparent differences in the safety and efficacy profiles as compared to those in adult subjects. No pediatric-specific dose requirements were necessary to achieve the desired serum IgG levels. The safety and effectiveness of Privigen have not been studied in clinical trials in pediatric patients with PI who are under the age of 3.</p> <p><u>Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura</u> The safety and effectiveness of Privigen have not been established in pediatric patients with chronic ITP who are under the age of 15.</p> <p><u>Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy</u> The safety and effectiveness of Privigen have not been established in pediatric patients with CIDP who are under the age of 18.</p>
出典	記載内容
EU添付文書 (2019年1月)	<p>Paediatric population</p> <p>Posology and method of administration The posology in children and adolescents (0-18 years) is not different from that of adults as the posology for each indication is given by body weight and adjusted to the clinical outcome of the above mentioned conditions.</p> <p>Special warnings and precautions for use Although limited data is available, it is expected that the same warnings, precautions and risk factors apply to the paediatric population. In post marketing reports it is observed that IVIG high-dose indications in children, particularly Kawasaki disease, are associated with an increased reporting rate of haemolytic reactions compared to other IVIG indications in children.</p> <p>Interaction with other medicinal products and other forms of interaction Although limited data is available, it is expected that the same interactions may occur in the paediatric population.</p> <p>Undesirable effects In Privigen clinical studies with paediatric patients, the frequency, nature and severity of adverse reactions did not differ between children and adults. In post marketing reports it is observed that the proportion of haemolysis cases to all case reports occurring in children is slightly higher than in adults. Please refer to section 'Special warnings and precautions for use' for details on risk factors and monitoring recommendations.</p> <p>Pharmacodynamic properties No differences were seen in the pharmacodynamic properties between adult and paediatric study patients.</p> <p>Pharmacokinetic properties No differences were seen in the pharmacokinetic parameters between adult and paediatric study patients with PID. There are no data on pharmacokinetic properties in paediatric patients with CIDP.</p>

XIII 備 考

1. その他の関連資料

特定生物由来製品を使用する際の患者さんへの情報提供のお願い (インフォームド・コンセント)

本剤の有効成分には「ヒト血液由来の免疫グロブリンG」が含まれており、特定生物由来製品に指定されています。「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第68条の21により、特定生物由来製品の使用に際しては、製品のリスクとベネフィットについて患者さんに説明を行い、理解を得るように努めることが医師又は薬剤師に求められています。

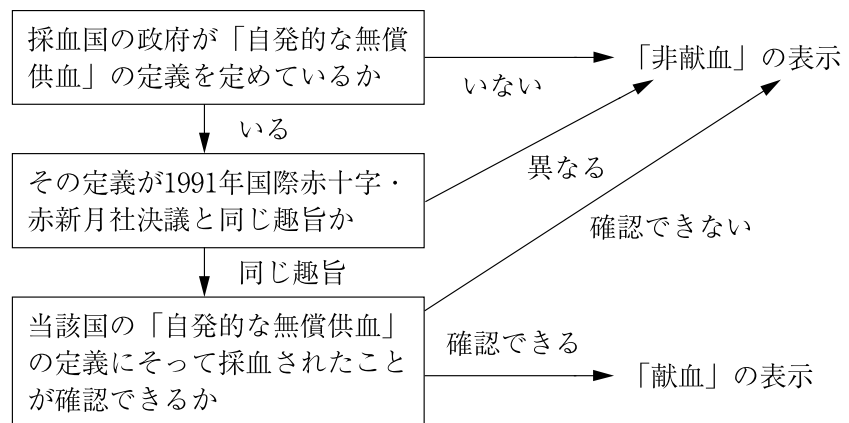
「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」

第68条の21（特定生物由来製品取扱医療関係者による特定生物由来製品に係る説明）

特定生物由来製品を取り扱う医師その他の医療関係者（以下「特定生物由来製品取扱医療関係者」という。）は、特定生物由来製品の有効性及び安全性その他特定生物由来製品の適正な使用のために必要な事項について、当該特定生物由来製品の使用の対象者に対し適切な説明を行い、その理解を得よう努めなければならない。

献血又は非献血の区別の考え方

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。
この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



2. 文献請求先

CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口

〒107-0061 東京都港区北青山一丁目2番3号

☎ 0120-534-587

通常受付：月曜日から金曜日 9:00～17:00（祝日・会社休日を除く）

時間外受付：月曜日から金曜日 17:00～19:00（祝日・会社休日を除く）

土曜日 9:00～17:00（祝日・会社休日を除く）

