

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（2019年更新版）に準拠して作成

血漿分画製剤 皮下注用人免疫グロブリン製剤、
ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）製剤
生物学的製剤基準 pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）

ハイキュービア 10%皮下注 セット 5g/50mL

ハイキュービア 10%皮下注 セット 10g/100mL

ハイキュービア 10%皮下注 セット 20g/200mL

HyQvia®10% S.C.Injection Set 5g/50mL, 10g/100mL, 20g/200mL

剤	形	注射液（バイアル）
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		ハイキュービア 10%皮下注セット 5 g/50 mL：人免疫グロブリン G 5 g 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）400 単位 ハイキュービア 10%皮下注セット 10 g/100 mL：人免疫グロブリン G 10 g 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）800 単位 ハイキュービア 10%皮下注セット 20 g/200 mL：人免疫グロブリン G 20 g 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）1600 単位
一般名		和名：pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：pH4-Treated Acidic Normal Human Immunoglobulin（Subcutaneous injection）、Vorhialuronidase Alfa（Genetical Recombination）（JAN）
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：2024年12月27日 薬価基準収載年月日：2025年5月21日 販売開始年月日：2025年6月12日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名		製造販売（輸入）元 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口		武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

本 IF は 2025 年 6 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）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。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

(2020年4月改訂)

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4
(1) 承認条件	4
(2) 流通・使用上の制限事項	4
6. RMP の概要	4

II. 名称に関する項目

1. 販売名	5
(1) 和名	5
(2) 洋名	5
(3) 名称の由来	5
2. 一般名	5
(1) 和名（命名法）	5
(2) 洋名（命名法）	5
(3) ステム（stem）	5
3. 構造式又は示性式	6
4. 分子式及び分子量	7
5. 化学名（命名法）又は本質	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	9
(1) 外観・性状	9
(2) 溶解性	9
(3) 吸湿性	9
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	9
(5) 酸塩基解離定数	9
(6) 分配係数	9
(7) その他の主な示性値	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	10
(1) 剤形の区別	10
(2) 製剤の外観及び性状	10
(3) 識別コード	10
(4) 製剤の物性	10
(5) その他	10
2. 製剤の組成	10
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	10
(2) 電解質等の濃度	11
(3) 熱量	11
3. 添付溶解液の組成及び容量	11

4. 力価	11
5. 混入する可能性のある夾雑物	11
6. 製剤の各種条件下における安定性	12
7. 調製法及び溶解後の安定性	12
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	12
9. 溶出性	12
10. 容器・包装	12
(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	12
(2) 包装	12
(3) 予備容量	13
(4) 容器の材質	13
11. 別途提供される資材類	13
12. その他	13
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	14
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	14
(1) 用法及び用量の解説	14
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	15
4. 用法及び用量に関連する注意	18
5. 臨床成績	22
(1) 臨床データパッケージ	22
(2) 臨床薬理試験	24
(3) 用量反応探索試験	45
(4) 検証的試験	54
(5) 患者・病態別試験	119
(6) 治療的使用	119
(7) その他	119
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	120
2. 薬理作用	120
(1) 作用部位・作用機序	120
(2) 薬効を裏付ける試験成績	120
(3) 作用発現時間・持続時間	126
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	127
(1) 治療上有効な血中濃度	127
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	127
(3) 中毒域	129
(4) 食事・併用薬の影響	129
2. 薬物速度論的パラメータ	129
(1) 解析方法	129
(2) 吸収速度定数	130
(3) 消失速度定数	130
(4) クリアランス	130

(5) 分布容積.....	130
(6) その他.....	130
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	130
(1) 解析方法.....	130
(2) パラメータ変動要因.....	130
4. 吸収.....	131
5. 分布.....	131
(1) 血液－脳関門通過性.....	131
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	131
(3) 乳汁への移行性.....	131
(4) 髄液への移行性.....	131
(5) その他の組織への移行性.....	131
(6) 血漿蛋白結合率.....	131
6. 代謝.....	132
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	132
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	132
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	132
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	132
7. 排泄.....	132
8. トランスポーターに関する情報.....	132
9. 透析等による除去率.....	132
10. 特定の背景を有する患者.....	132
11. その他.....	132

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由.....	133
2. 禁忌内容とその理由.....	133
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	133
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	133
5. 重要な基本的注意とその理由.....	134
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	136
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	136
(2) 腎機能障害患者.....	137
(3) 肝機能障害患者.....	137
(4) 生殖能を有する者.....	137
(5) 妊婦.....	137
(6) 授乳婦.....	138
(7) 小児等.....	138
(8) 高齢者.....	138
7. 相互作用.....	138
(1) 併用禁忌とその理由.....	138
(2) 併用注意とその理由.....	139
8. 副作用.....	139
(1) 重大な副作用と初期症状.....	140
(2) その他の副作用.....	142
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	143
10. 過量投与.....	143
11. 適用上の注意.....	144

12. その他の注意	146
(1) 臨床使用に基づく情報	146
(2) 非臨床試験に基づく情報	146

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	147
(1) 薬効薬理試験	147
(2) 安全性薬理試験	147
(3) その他の薬理試験	148
2. 毒性試験	148
(1) 単回投与毒性試験	148
(2) 反復投与毒性試験	149
(3) 遺伝毒性試験	150
(4) がん原性試験	151
(5) 生殖発生毒性試験	151
(6) 局所刺激性試験	152
(7) その他の特殊毒性	154

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	155
2. 有効期間	155
3. 包装状態での貯法	155
4. 取扱い上の注意	155
5. 患者向け資材	155
6. 同一成分・同効薬	155
7. 国際誕生年月日	155
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	156
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	156
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	156
11. 再審査期間	156
12. 投薬期間制限に関する情報	156
13. 各種コード	156
14. 保険給付上の注意	156

X I. 文献

1. 引用文献	157
2. その他の参考文献	158

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	159
2. 海外における臨床支援情報	162

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	166
(1) 粉碎	166
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	166
2. その他の関連資料	166

略語集

略語	略語内容	
ASBI	acute serious bacterial infection	急性重篤細菌感染
AUC	area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the concentration versus time curve to the last quantifiable concentration	最終定量可能濃度までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau}	area under the concentration versus time curve over the dosing interval tau	投与間隔あたりの濃度－時間曲線下面積
CFU	colony forming unit	コロニー形成単位
CI	confidence interval	信頼区間
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
C _{min}	minimum concentration	最低濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
C _{trough}	trough concentration	トラフ濃度
cSCIG	conventional subcutaneous immunoglobulin	従来型皮下注用免疫グロブリン
CV	coefficient of variation	変動係数
ENP	enteric nervous system	腸管神経叢
EQ-5D-3L	EurQoL 5 dimensions 3-level	
GNDS	Guy's Neurological Disability Scale	
HAV	hepatitis A virus	A型肝炎ウイルス
HB	hepatitis B	B型肝炎
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLT	high level term	高位語
HRQoL	health-related quality of life	健康関連生活の質
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリンA
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IGI, 10%	immune globulin infusion (human), 10% solution	免疫グロブリン(ヒト)注射剤 10%
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	
IU	international unit	国際単位
IV	intravenous	静脈内
IVIG	intravenous immunoglobulin	静注用免疫グロブリン製剤
MCS	mental component summary	精神的コンポーネントサマリー

MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMN	multifocal motor neuropathy	多巣性運動ニューロパチー
MRC	Medical Research Council	
NAT	nucleic acid test	核酸増幅検査
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PCS	physical component summary	身体的コンポーネントサマリー
PEDS-QL	Pediatric Quality of Life Inventory	
PH20	Hyaluronidase PH20	ヒアルロニダーゼ PH20
PID	primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PII	primary irritation index	一次刺激指数
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PMN	Polymorphonuclear Leukocytes	多形核白血球
PPND	Pre- and postnatal developmental	出生前及び出生後の発生
PT	preferred term	基本語
RCS	role component summary	役割コンポーネントサマリー
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20	遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 (製剤)
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale	
SC	subcutaneous	皮下
SCIG	subcutaneous immunoglobulin	皮下注用免疫グロブリン製剤
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SF-36	Short-Form 36	
SID	secondary immunodeficiency	続発性免疫不全症
SII	swelling/hardening index	腫脹／硬結指数
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
TSQM-9	treatment satisfaction questionnaire for medication-9	薬物療法の満足度に関する質問票
T _{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
t _{1/2,i}	initial half-time	初期半減期
t _{1/2,t}	terminal half-time	消失半減期
VAS	visual analog scale	視覚的アナログ尺度
VASBI	validated acute serious bacterial infection	確認された急性重篤細菌感染
vCJD	variant Creutzfeldt-Jakob disease	変異型クロイツフェルト・ヤコブ病

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

無又は低ガンマグロブリン血症は、B細胞系の発達や成熟B細胞の機能が阻害されることなどが要因の抗体産生不全を主徴とする免疫不全症であり、主に遺伝子の先天性異常に起因する原発性免疫不全症候群（PID）と、栄養不良・薬物・疾患などに起因する続発性免疫不全症候群（SID）に大別される。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）及び多巣性運動ニューロパチー（MMN）は、免疫介在性の後天性脱髄性ニューロパチーである。CIDPは四肢の筋力低下と感覚障害を主徴とし^{1,2)}、免疫介在性疾患と考えられている。慢性炎症によって脱髄と再髄鞘化が繰り返され、これが長期に及ぶと軸索の消失をもたらす。MMNは感覚障害を伴わない左右非対称性の上肢遠位優位筋力低下を特徴とする^{3~5)}。慢性的に進行し、日常生活に支障をきたす重大な機能障害を引き起こす^{6,7)}。無又は低ガンマグロブリン血症に対し、感染症の治療や予防を目的として免疫グロブリンG（IgG）補充療法が行われる。また、CIDPやMMNに対し、寛解導入後にIgGによる維持療法が行われる。IgG補充療法やIgGによる維持療法は主に3~4週間間隔での静脈内投与で行われる。静脈内投与に比べIgGの皮下投与は、血清IgG濃度の変動幅が減少し高いトラフ値が得られる^{8,9)}、静脈アクセスの確保が困難な患者にも投与できる^{10,11)}といった利点があるが、単一の投与部位に注入できる容量が限られるため、必要量を補充するために複数部位への注入や1又は2週間ごとの頻回な投与が必要である^{12~14)}。

ハイキュービア 10%皮下注セット 5g/50mL・10g/100mL・20g/200mL（以下、本剤）は、Baxalta社（現、武田薬品工業株式会社）が開発した、皮下注用の人免疫グロブリン注射液（SCIG, 10%）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液（rHuPH20）から構成される組合せ製剤である。rHuPH20をSCIG, 10%の投与前に皮下投与することで、局所的かつ一時的に皮下組織の透過性を高め、IgGの拡散と吸収を促進する。これにより、本剤では従来の皮下投与製剤に比べより多量のIgG皮下投与が可能となり、3~4週間間隔でのIgG皮下投与を目指した。

本剤は、欧州では“HyQvia”として2013年5月に、米国では“HYQVIA”として2014年9月に製造販売承認を取得し、海外40カ国以上で承認されている（2025年6月時点）。

PID患者を対象とした本剤の有効性、安全性及び忍容性は、国内外7試験（国内：TAK-771-3004試験及びTAK-771-3005試験、海外：160603試験、160902試験、161503試験、161101試験及び160602試験）で検討された。武田薬品工業株式会社は、これらの試験成績をもって、2024年2月に本剤の医薬品製造販売承認申請を行い、本剤は2024年12月に「無又は低ガンマグロブリン血症」を効能又は効果として承認を受けた。

その後、CIDP患者とMMN患者を対象とした国内試験（TAK-771-3002試験）並びにCIDP患者を対象とした海外2試験（161403試験及び161505試験）で本剤の有効性、安全性及び忍容性が検討され、2025年6月に「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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受けた。

2. 製品の治療学的特性

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

(1) 日本人PID患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（TAK-771-3004試験）において、本剤の3又は4週間間隔皮下投与の19週目以降における血清中総IgGトラフ濃度の幾何平均値は、3週間間隔では1,270~1,295 mg/dL、4週間間隔では894.4~915.9 mg/dLで推移した（主要評価項目）。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

- (2) 外国人 PID 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（160603 試験）並びに外国人小児 PID 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（161503 試験）において、本剤の 3 又は 4 週間間隔皮下投与における被験者 1 例あたりの急性重篤細菌感染の年間発現頻度は下記のとおりであった。

- 160603 試験：0.025 件/人・年^a（99%CI の上限：0.046）（主要評価項目）
- 161503 試験最終解析：0.04 件/人・年^b（99%CI の上限：0.20）（主要評価項目）

a：Poisson 分布最尤推定値

b：算術平均値

※160603 試験の臨床成績には、SCIG と同一成分を静脈内投与した症例並びに rHuPH20 を承認用量より低用量で投与した症例が含まれる。また、161503 試験の臨床成績は、本剤を在宅自己投与した症例が含まれる。

（「Ⅴ. 5. 臨床成績」の項参照）

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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）〉

- (1) 静注用人免疫グロブリン製剤（IVIG）による維持療法を受け、少なくとも 12 週間症状が安定している日本人 CIDP 患者及び日本人 MMN 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（TAK-771-3002 試験）において、本剤を IVIG と同一投与量及び投与間隔で投与した結果、本剤の投与開始後 6 ヶ月以内に CIDP の再発^cを来した被験者は認められなかった（主要評価項目）。また同様に、6 ヶ月間本剤の投与を行った MMN 患者の、より障害が認められる手の最大握力の変化量は、中央値が 0kPa（範囲：-16～18 kPa）であった（主要評価項目）。

c：調整 INCAT スコアで本剤投与前のベースラインスコアと比較して 1 ポイント以上の上昇と定義した。

※TAK-771-3002 試験の臨床成績には、本剤を在宅自己投与した症例が含まれる。

（「Ⅴ. 5. 臨床成績」の項参照）

- (2) 外国人 CIDP 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（161403 試験 Epoch 1）において、6 ヶ月以内の CIDP の再発率（主要評価項目：検証的評価項目）^dは、本剤群で 8.8%、プラセボ群で 32.3%であり、本剤群はプラセボ群に対し、統計学的に有意な差が検証された（ $p=0.0032$ 、連続補正 χ^2 検定）。

d：再発は調整 INCAT スコアにおいて本剤投与前のベースラインスコアと比較して 1 ポイント以上の上昇が 2 回連続で認められた場合と定義した。

※161403 試験の臨床成績には、本剤を国内承認外の用法及び用量（2 週間間隔投与）で投与した症例及び在宅自己投与した症例が含まれる。

（「Ⅴ. 5. 臨床成績」の項参照）

副作用

重大な副作用として、アナフィラキシー反応、無菌性髄膜炎候群、急性腎障害（いずれも頻度不明）、血栓塞栓症（0.3%）、肝機能障害、黄疸（1.0%）、血小板減少、肺水腫、溶血性貧血（いずれも頻度不明）が報告されている。主な副作用として、注入部位反応（疼痛、紅斑、そう痒感、腫脹等）が 54.8%に、頭痛が 21.6%に認められた。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、人免疫グロブリン G 注射液及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液（rHuPH20）から構成される皮下投与製剤である。
 （「IV. 1. 剤形」及び「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）
- (2) 本剤は、rHuPH20 の作用により皮下のヒアルロン酸を分解することで、皮下組織での IgG の拡散・吸収を高めた。そのため 3 又は 4 週間に 1 回の投与間隔^{注)}で IgG を皮下投与することが可能である。
 （「I. 1. 開発の経緯」及び「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照）

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下の通りである。

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。

人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150～600 mg (1.5～6 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800 mg (2～8 mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1 g あたり 80 単位 (0.5 mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。

人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、以下の用法及び用量で皮下投与するが、原則として開始用量は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 とし、投与量に併せて投与間隔を延長しながら漸増すること。

- ・人免疫グロブリン G として 1.0 g (10 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回投与するが、患者の状態に応じて、0.3～1.6 g (3～16 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回、又は 0.4～2.2 g (4～22 mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回の範囲で適宜増減する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1 g あたり 80 単位 (0.5 mL) を投与する。

なお、1 回あたりの人免疫グロブリン G の投与量及び忍容性に応じて、人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を 48～72 時間間隔で分割して投与することができる。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（「I. 6. RMPの概要」の項参照）	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・医療従事者向け資料〔ハイキュービア10%皮下注セットを投与する際の注意事項（無又は低ガンマグロブリン血症）〕 ・医療従事者向け資料〔ハイキュービア10%皮下注セットを投与する際の注意事項（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー）〕 （「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）	有
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2025年6月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

■医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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"> ・アナフィラキシー反応 ・漏出を伴う注入部位反応 ・血栓塞栓症 ・無菌性髄膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・溶血性貧血 ・原材料に由来する感染症の伝播 ・急性腎障害 ・肝機能障害、黄疸 ・血小板減少 ・肺水腫 	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓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の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（無又は低ガンマグロブリン血症） ・市販直後調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー） ・製造販売後データベース調査（無又は低ガンマグロブリン血症）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供（無又は低ガンマグロブリン血症） ・市販直後調査による情報提供（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー） ・医療従事者向け資材〔ハイキューピア 10%皮下注セットを投与する際の注意事項（無又は低ガンマグロブリン血症）〕の作成及び提供 ・医療従事者向け資材〔ハイキューピア 10%皮下注セットを投与する際の注意事項（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー）〕の作成及び提供

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すること。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ハイキュービア 10%皮下注セット 5 g/50 mL

ハイキュービア 10%皮下注セット 10 g/100 mL

ハイキュービア 10%皮下注セット 20 g/200 mL

(2) 洋名

HyQvia 10% S.C. Injection Set 5 g/50 mL

HyQvia 10% S.C. Injection Set 10 g/100 mL

HyQvia 10% S.C. Injection Set 20 g/200 mL

(3) 名称の由来

海外に準じた

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

[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）

[rHuPH20] ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

[人免疫グロブリン] pH4-Treated Acidic Normal Human Immunoglobulin (Subcutaneous injection)、
Human Normal Immunoglobulin (r-INN)

[rHuPH20] Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination) (JAN)

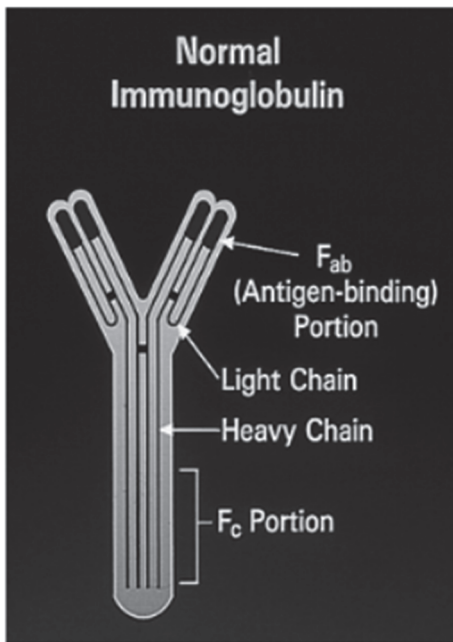
(3) ステム（stem）

[人免疫グロブリン] 該当しない

[rHuPH20] 酵素：-ase

3. 構造式又は示性式

[人免疫グロブリン]



[rHuPH20]

・アミノ酸配列及びジスルフィド結合

```

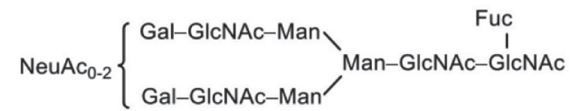
LNFRAPPVIP NVPFLWAWNA PSEFCLGKFD EPLDMSLFSF IGSPRINATG
QGVTIFYVDR LGYYPYIDSI TGVTVNGGIP QKISLQDHL D KAKKDITFYM
PVDNLGMAVI DWEEWRPTWA RNWPKDVYK NRSIELVQQQ NVQLSLTEAT
EKAKQEFEKA GKDFLVETIK LGKLLRPNHL WGYLFPDCY NHHYKKPGYN
GSCFNVEIKR NDDL SWLWNE STALYPSIYL NTQQSPVAAT LYVRNRVREA
IRVSKIPDAK SPLPVFAYTR IVFTDQVLKF LSQDELVYTF GETVALGASG
IVIWGTL SIM RSMKSC LLLD NYMETILNPY IINVT LA AKM CSQVLCQE QG
VCIRKNWNSS DY LHLNPDNF AIQLEKGGKF TVRGKPTLED LEQFSEKFYC
SCYTLSCKE KADV KDTDAV DVC IADGVCI DAFLKPPMET EEPQIFY
    
```

N47, N131, N200, N219, N333, N358, T440 : 糖鎖結合

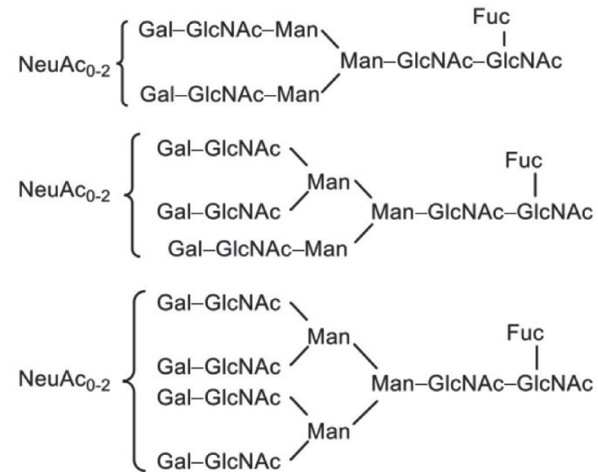
Q444~Y447, I445~Y447, F446~Y447, または Y447 : 部分的プロセッシング

・ 主な糖鎖の推定構造

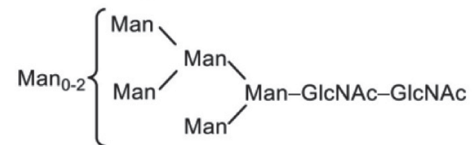
N47, N219



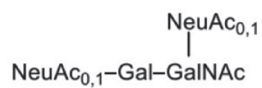
N131



N200, N333, N358



T440



$\text{C}_{2327}\text{H}_{3553}\text{N}_{589}\text{O}_{667}\text{S}_{20}$ (タンパク質部分)

4. 分子式及び分子量

[人免疫グロブリン]

分子量：約 150,000

[rHuPH20]

分子式： $\text{C}_{2327}\text{H}_{3553}\text{N}_{589}\text{O}_{667}\text{S}_{20}$ (タンパク質部分)

分子量：60,000～65,000

5. 化学名（命名法）又は本質

[人免疫グロブリン]

本質：グリシンを安定剤として含有する高濃度人免疫グロブリン。平均 37 µg/mL の IgA を含む。

IgG サブクラスの分布は以下のとおり。

IgG1 ≥ 51.6%

IgG2 ≥ 24.2%

IgG3 ≥ 2.2%

IgG4 ≥ 1.6%

[rHuPH20]

本質：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20 類縁体であり、ヒトヒアルロニダーゼ PH-20 のアミノ酸配列の 36～482 番目に相当する。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。447 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

[ハイキュービア] TAK-771

[rHuPH20] PH20

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

[人免疫グロブリン] 無色、微黄色又は淡褐色の澄明な液体である。

[rHuPH20] 無色の液である。

(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

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

[rHuPH20]

pH : 6.0～7.0

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

[人免疫グロブリン]

確認試験法

生物学的製剤基準 pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射） 同定試験

定量法

生物学的製剤基準 pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射） 免疫グロブリン G 含量試験

[rHuPH20]

確認試験法

ペプチドマップ、糖鎖プロファイル、等電点電気泳動、酵素活性

定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

[人免疫グロブリン] 注射液 (バイアル)

[rHuPH20] 注射液 (バイアル)

(2) 製剤の外観及び性状

[人免疫グロブリン] 澄明又は僅かに乳白光を呈する無色から微黄色の液体であり、血漿たん白微粒子を認めることがある。

[rHuPH20] 無色の澄明の液体であり、血漿たん白微粒子を認めることがある。

(3) 識別コード

[人免疫グロブリン] 該当しない

[rHuPH20] 該当しない

(4) 製剤の物性

[人免疫グロブリン] pH 4.6~5.1、浸透圧比 約 1 (生理食塩液に対する比)

[rHuPH20] pH 6.5~8.0、浸透圧比 約 1 (生理食塩液に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

[人免疫グロブリン]

1 バイアル中に下記の成分を含有する。

		5 g/50 mL	10 g/100 mL	20 g/200 mL
有効成分	人免疫グロブリン G	5 g	10 g	20 g
添加剤	グリシン ^{注1)}	0.25 mol/L		
	pH 調節剤	適量		
備考	人免疫グロブリン G は、ヒト血液に由来する。(採血国：米国、採血の区別：非献血 ^{注2)}) 本剤は製造工程において、ブタの腸粘膜由来成分 (ヘパリンナトリウム) を使用している。			

注 1) グリシン濃度は 0.20~0.30 mol/L の範囲である。

注 2) 「献血又は非献血の区別の考え方」(「IV. 12. その他」の項) 参照

[rHuPH20]

1 バイアル中に下記の成分を含有する。

		400 単位/2.5 mL	800 単位/5 mL	1600 単位/10 mL
有効成分	ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	400 単位	800 単位	1600 単位
添加剤	リン酸化水素二ナトリウム 二水和物	4.5 mg	8.9 mg	17.8 mg
	ヒトアルブミン	2.5 mg	5 mg	10 mg
	塩化カルシウム水和物	1.0 mg	2.0 mg	4.0 mg
	エデト酸ナトリウム水和物	2.5 mg	5.0 mg	10.0 mg
	等張化剤	21.3 mg	42.5 mg	85.0 mg
	pH 調節剤	適量		
備考	ヒトアルブミンは、ヒト血液に由来する。（採血国：米国、 採血の区別：非献血 ^{注)} ） ヒトアルブミンの製造工程において、ブタの腸粘膜由来成分（ヘパリンナトリウム）を使用している。 本剤はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株を用いて製造される。			

注) 「献血又は非献血の区別の考え方」（「IV. 12. その他」の項）参照

(2) 電解質等の濃度

ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液は、1 mL 中にナトリウム 0.16 mmol（3.68 mg）を含有するため、ナトリウムの過剰摂取に注意して使用すること。

(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

[人免疫グロブリン]

生物学的製剤基準 一般試験法 麻しん抗体価測定法により試験を行うとき、麻しん抗体価は人免疫グロブリン G 150 mg につき 5 単位以上含む。

[rHuPH20]

ヒアルロニダーゼ活性を有する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

[人免疫グロブリン]

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

[rHuPH20]

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

[人免疫グロブリン]

	保存条件	実施期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	24 ヶ月	ガラスバイアル及びブ ロモブチル ゴム栓	長期保存試験及び 加速試験（25±2℃） では、実施期間を通 じて品質特性に明 確な変化は認めら れなかった。
加速試験	25±2℃ / 60±5%RH	6 ヶ月		
	40±2℃ / 75±5%RH	3 ヶ月		
光安定性試験	総照度：120 万～180 万 lux・hr 総近紫外放射エネルギー：765 W・h/m ² 以上			

測定項目：性状、pH、純度試験、不溶性微粒子、定量等

[rHuPH20]

	保存条件	実施期間	保存形態	結果
長期保存試験	2～8℃	24 ヶ月	ガラスバイアル及びク ロロブチル ゴム栓	長期保存試験では、 実施期間を通じて品 質特性に明確な変化 は認められなかつ た。
加速試験	25±2℃ / 60±5%RH	24 ヶ月		
光安定性試験	総照度：120 万 lux・hr 以上 総近紫外放射エネルギー：200 W・h/m ² 以上			

測定項目：性状、pH、純度試験、不溶性微粒子、定量等

(承認時資料：2024 年 12 月)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

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

本剤は 2 製剤を同梱したものであり、1 包装単位に人免疫グロブリン注射液 1 バイアル及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液 1 バイアルが含まれる。

ハイキュービア 10%皮下注セット 5 g/50 mL

人免疫グロブリン注射液 1 瓶（人免疫グロブリン G 5 g 含有）

ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液 1 瓶（ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）400 単位含有）

ハイキュービア 10%皮下注セット 10 g/100 mL

人免疫グロブリン注射液 1 瓶 (人免疫グロブリン G 10 g 含有)

ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 注射液 1 瓶 (ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 800 単位含有)

ハイキュービア 10%皮下注セット 20 g/200 mL

人免疫グロブリン注射液 1 瓶 (人免疫グロブリン G 20 g 含有)

ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 注射液 1 瓶 (ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 1600 単位含有)

(3) 予備容量

(4) 容器の材質

[人免疫グロブリン]

バイアル：ホウケイ酸ガラス

ゴム栓：プロモブチルゴム

キャップ (フリップオフキャップ)：ポリプロピレン及びアルミニウム

[rHuPH20]

バイアル：ホウケイ酸ガラス

ゴム栓：クロロブチルゴム

キャップ (フリップオフキャップ)：ポリプロピレン及びアルミニウム

11. 別途提供される資材類

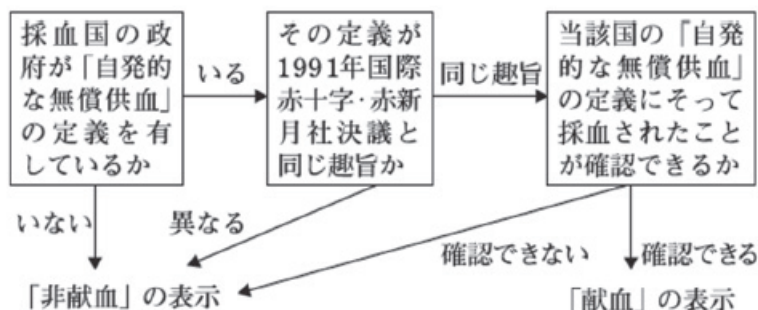
投与セット：採液針 (ツートック)、翼状針、クロノポンプ専用シリンジ

クロノポンプスパイク

12. その他

【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ない。この表示区別は、下記の手順に従って決められている。



V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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及び多巣性運動ニューロパチー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及び多巣性運動ニューロパチー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及び多巣性運動ニューロパチーの患者に対して静注用人免疫グロブリン製剤を投与し筋力低下の改善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。

<解説>

本剤の効能又は効果「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制」の投与対象について、MMN 及び CIDP の患者に対して IVIG を投与し筋力低下の改善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が対象である旨を注意事項として、他の SCIG 及び IVIG の電子添文を参考に設定した。

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〉

ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。

人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150～600 mg (1.5～6 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800 mg (2～8 mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1 g あたり 80 単位 (0.5 mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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、ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。

人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、以下の用法及び用量で皮下投与するが、原則として開始用量は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 とし、投与量に併せて投与間隔を延長しながら漸増すること。

- ・人免疫グロブリン G として 1.0 g (10 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回投与するが、患者の状態に応じて、0.3~1.6 g (3~16 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回、又は 0.4~2.2 g (4~22 mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回の範囲で適宜増減する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1 g あたり 80 単位 (0.5 mL) を投与する。

なお、1 回あたりの人免疫グロブリン G の投与量及び忍容性に応じて、人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を 48~72 時間間隔で分割して投与することができる。

(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〉

日本人 PID 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (TAK-771-3004 試験) の Epoch 1 及び Epoch 2 において、rHuPH20 (80 U/g IgG) の皮下投与完了後 10 分以内に SCIG, 10%を投与した。SCIG, 10%の投与量は、治験開始前に投与されていた IgG の投与量 [IVIG では 3~4 週間あたり約 0.2~0.6 g/kg、cSCIG では 1 週間あたり約 0.05~0.2 g/kg] の等価用量に本剤の投与間隔の投与週数を乗じた量とした。Epoch 1 では、漸増投与期間として 3 又は 6 週間で維持用量に達するよう SCIG, 10%を漸増し、Epoch 2 では維持用量を 3 又は 4 週間隔で投与した。

国内第Ⅲ相試験 (TAK-771-3004 試験) において、血清中総 IgG トラフ濃度は、本剤投与前の前治療期と Epoch 2 (本剤投与後) で概ね同程度であり、本試験開始前に受けていた治療から本剤に切り替えても本剤投与前の血清中総 IgG トラフ濃度は維持されていた。さらに、本試験で得られた血清中総 IgG トラフ濃度は、いずれも感染予防効果を示すと報告されている最低有効濃度 (5 g/L) を上回っていた。また、本剤投与中の VASBI の年間発現頻度は 0 件であり、すべての感染症の年間発現頻度は 5 件未満であった。臨床的に重要な感染性病原体 (破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス) に対する特異抗体濃度は予防効果が得られる濃度を十分に超えて維持された。海外の PID 患者を対象とした臨床試験においても、同様の有効性が認められた (「V. 5. 臨床成績」の項参照)。

国内第Ⅲ相試験 (TAK-771-3004 試験) では、すべての被験者が本剤の 3 又は 4 週間隔投与を達成し、中止することなく試験を完了した。また、忍容性又は有害事象に起因する治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止は認められなかった。国内外のいずれの試験においても、本剤の安全性に大きな問題は認められず、忍容性は良好であった。日本人 PID 患者における安全性プロファイルと非日本人 PID 患者における安全性プロファイルの間で临床上問題となる大きな違いはなく、日本人に特有の安全性上の懸念事項は認められなかった。

さらに、TAK-771-3004 試験と同様の用法及び用量で本剤の投与を継続する国内第Ⅲ相継続投与試験 (TAK-771-3005 試験) で日本人 PID 患者に本剤を長期投与した場合においても、安全性、忍容性及び有効性は良好であることが示された。

また、rHuPH20 と SCIG, 10%の投与間隔 (約 10 分) は、本剤の開発初期の検討において、本剤の構成成分の一つである rHuPH20 の皮下投与後、もう一つの構成成分である SCIG, 10%を準備して皮下投与を開始するには約 5 分の時間を要することが判明したため、医療従事者及び患者へ rHuPH20 と SCIG, 10%の投与間隔の時間枠を提示することで医療従事者及び患者が本剤の投与を適切に実施できるように、「約 10 分」と明記することとした。

この投与間隔は 10 分よりも長い場合や短い場合でも IgG の吸収拡散効果に大きな影響はないと考えられる。前者に関しては、マウスを用いた非臨床試験の結果から、rHuPH20 の拡散促進作用は一過性であり、色素拡散作用の検証において rHuPH20 投与後最大 6 時間まで皮下での拡散促進作用が認められた後、投与後 18 時間以内に皮下のヒアルロン酸が再構築されることが示唆さ

れている（「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）。この結果はヒアルロン酸は体内で速やかに代謝され皮下では半減期が 15～20 時間であるという複数の文献報告とも一致しており¹⁵⁻¹⁸⁾、これらの情報を踏まえると、投与間隔が 10 分よりも長い場合でも IgG の吸収拡散を促進する効果は得られると考えられる。また、後者に関しては、既存の rHuPH20 含有医薬品（フェスゴ配合皮下注やヒフデュラ配合皮下注等）は配合剤であり、rHuPH20 とそれ以外の有効成分として配合される薬物の投与間隔は 0 分であることから、投与間隔が 10 分よりも短い場合においても IgG の吸収拡散効果があると考えられる。なお、本剤の臨床試験計画上の規定では、海外第 I/II 相臨床試験（160602 試験）では rHuPH20 と SCIG, 10%の投与間隔は 5 分間、その他の国内外の第 III 相及び第 II/III 相臨床試験 6 試験（160603 試験、160902 試験、161101 試験、161503 試験、TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験）では、rHuPH20 と SCIG, 10%の投与間隔は 10 分以内であった。

以上より、「無又は低ガンマグロブリン血症」での用法及び用量を「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150～600 mg (1.5～6 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800 mg (2～8 mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1 g あたり 80 単位 (0.5 mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」と設定した。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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）〉

日本人 CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした国内第 III 相試験（TAK-771-3002 試験）の Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）では、rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与完了後 10 分以内に IGI, 10%を皮下投与した。Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）のいずれにおいても、IGI, 10%の投与量は、試験開始前に静脈内投与されていた IgG の投与量に対する 1 ヶ月あたりの等価用量（0.4～2.4 g/kg）とした。IGI, 10%の投与量を漸増する導入期間（漸増期間）を設け、1 ヶ月あたりの IgG の投与量を過去の IVIG 療法と同量（すなわち、1 ヶ月あたり 0.4～2.4 g/kg）とすることを前提に、最初は投与間隔を 1 週間とし、以降は 2、3 又は 4 週間隔（原則、過去の IVIG 療法と同じ投与間隔）になるまで投与間隔を 1 週ずつ延長しながら、投与量も投与間隔に比例して漸増させた。

国内第 III 相試験（TAK-771-3002 試験）における本剤の投与方法、投与間隔及び IGI, 10%の投与量は、海外第 III 相試験（161403 試験）と同様とした。海外第 III 相試験（161403 試験）では、欧州神経学連合・国際末梢神経学会（EFNS/PNS）ガイドライン（2010 年版）に基づき IGI, 10%の投与量を 1 ヶ月あたりの等価用量として 0.4～2.4 g/kg と設定した。

CIDP 患者を対象とした国内外の臨床試験成績〔TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヶ月間）、161403 試験の Epoch 1 並びに 161505 試験〕より、本剤は神経筋障害及び機能障害の再発の抑制を目的とした CIDP 維持療法として有効であることが示された。

国内第 III 相試験（TAK-771-3002 試験）Cohort 1（CIDP）の Epoch 1 では再発例は認められず、再発率（95% CI）は 0%（[0.00, 17.65]%）であった。両側 95% CI の上限が事前に規定した閾値を下回り、主要評価項目を達成した。加えて、Epoch 2（最初の 6 ヶ月間）においても再発例は認められなかった。海外第 III 相試験（161403 試験）の Epoch 1 では、再発率（95% CI）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 8.8%（[3.81, 18.94]%, 5/57 例）及び 32.3%（[22.20, 44.39]%, 21/65 例）

であり、統計学的に有意な差が認められ、本剤はプラセボに比べて有効であることが示された（治療群間の差は-23.5%、 $p=0.0032$ 、95% CI[-36.60, -9.20]）。TAK-771-3002 試験 Cohort 1 (CIDP) の Epoch 1 における再発率の両側 95% CI の上限は、海外第Ⅲ相試験（161403 試験）の Epoch 1 の本剤群における結果と同程度であり、本剤が日本人 CIDP 患者において神経筋障害及び機能障害に対して再発抑制効果をもたらすという傾向を示した。

MMN 患者を対象とした国内外の臨床試験成績〔TAK-771-3002 試験の Epoch 1〕及び、海外医師主導臨床試験（Herraets et al., 2019 及び Al-Zuhairy et al., 2019）並びに本剤の構成成分の一つである IGI, 10%を静脈内投与した 160604 試験の結果において有効性を示唆する報告がされていることより、本剤は運動機能低下の進行の抑制を目的とした MMN 維持療法として有効であることが示された。

国内第Ⅲ相試験（TAK-771-3002 試験） Cohort 2 (MMN) の Epoch 1 では、より障害が認められる手の最大握力値のベースラインからの変化量の中央値及び算術平均値はそれぞれ 0.0 kPa 及び -1.1 kPa であり、本剤投与により握力を安定的に維持する効果が示された。また、GNDS の上昇がみられなかった被験者は 6/7 例（85.7%）であり、GNDS の上肢障害が 1 ポイント上昇した被験者は 1/7 例（14.3%）であった。この結果は、海外第Ⅲ相試験（160604 試験）の IVIG, 10%投与時にみられた結果〔悪化率 11.9%（5/42 例）〕と同程度であった。このことから、本剤が IGI, 10%の静脈内投与と同様の効果を示すことが示唆された（「V. 5. 臨床成績」の項参照）。

CIDP/MMN 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験〔TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヶ月間）〕及び CIDP 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（161403 試験の Epoch 1 並びに 161505 試験）において、本剤の長期投与時を含む安全性及び忍容性は良好であった。国内第Ⅲ相試験（TAK-771-3002 試験）で確認された有害事象はすべて軽度又は中等度であり、重篤な有害事象の発現はなかった。国内外臨床試験の安全性プロファイルは、本剤における既存の安全性プロファイルと概ね一致していた。日本人と非日本人の間で有害事象のプロファイルは類似しており、日本人特有の安全性上の懸念事項は認められなかった（「V. 5. 臨床成績」の項参照）。

国内第Ⅲ相試験（TAK-771-3002 試験）の Epoch 1 において、日本人 CIDP 患者及び MMN 患者に本剤を 3 又は 4 週間隔で投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度の平均値は、投与期間を通して概ね維持されていた。いずれの時点においても、3 週間隔投与の被験者の血清中総 IgG トラフ濃度と 4 週間隔投与の被験者の血清中総 IgG トラフ濃度は同程度であった。さらに、Epoch 2 でも血清中総 IgG トラフ濃度は維持されていた。また、CIDP 患者における血清中総 IgG トラフ濃度の推移は日本人と非日本人の間で類似しており、本剤の薬物動態に明らかな民族差はないと考えられた。日本人 CIDP 及び MMN 患者における疾患の再発/悪化がみられた時点における血清中総 IgG トラフ濃度のデータは得られなかったものの、非日本人 CIDP 患者では、長期投与時を含め、血清中総 IgG トラフ濃度と CIDP の再発との間に明らかな関連は認められなかった。国内外試験で抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体を発現した被験者数は少なく、rHuPH20 の免疫原性についても日本人と非日本人の間で明らかな民族差は示唆されなかった（「V. 5. 臨床成績」の項参照）。

国内第Ⅲ相試験（TAK-771-3002 試験）の Epoch 1 における IGI, 10%の 1 ヶ月あたりの用量の算術平均値は、Cohort 1 (CIDP) 及び Cohort 2 (CIDP) でそれぞれ 1.236 g/kg 及び 1.201 g/kg であった。Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヶ月間）を通して、本剤総投与回数 383 回のうち、忍容性不良による治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止が rHuPH20 投与時に 3 回（いずれも投与速度減速）、IGI, 10%投与時に 3 回（投与一時中断が 2 回、投与速度減速が 1 回）発現したものの、いずれも全量投与を完了し、日本人における本剤の忍容性は良好であった。海外第Ⅲ相試験（161403 試験の Epoch 1 及び 161505 試験）では、忍容性不良による治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止の発現頻度は 161403 試験の本剤群及び 161505 試験でそれぞれ 0.5%（3/600 回）及び 0.1%（3/3487 回）と低く、本剤の忍容性は良好であった。

以上より、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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）」での用法及び用量を「通常、成人には、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。

人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、以下の用法及び用量で皮下投与するが、原則として開始用量は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 とし、投与量に併せて投与間隔を延長しながら漸増すること。

- ・人免疫グロブリン G として 1.0 g (10 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回投与するが、患者の状態に応じて、0.3～1.6 g (3～16 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回、又は 0.4～2.2 g (4～22 mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回の範囲で適宜増減する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1 g あたり 80 単位 (0.5 mL) を投与する。

なお、1 回あたりの人免疫グロブリン G の投与量及び忍容性に応じて、人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を 48～72 時間間隔で分割して投与することができる。」と設定した。

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 皮下注射にのみ使用すること。静脈内に投与してはならない。
- 7.2 必ずボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液から先に注入すること。ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液と人免疫グロブリン注射液を混合しないこと。[14.1.3 参照]
- 7.3 注入部位漏出が人免疫グロブリン注射液投与中又は投与後に生じる可能性があるため、患者の状態に応じて、複数の注入部位への投与及び投与速度の減速を検討すること。複数の部位へ投与する場合、各部位の投与量は同等となるように総投与量を部位数で割って算出すること。[14.2.3-14.2.5 参照]

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

- 7.4 忍容性確保のため、本剤の投与時期及び投与量は下表の用量漸増法を参考にすること。投与量の漸増に伴い、投与間隔も延長すること。なお、本剤の投与量は、感染頻度や重症度等の本剤による治療の臨床反応及び血清 IgG 濃度を参考に調節すること。

目標投与量（投与量漸増後の用量）を 3 週間間隔で投与する場合の用量漸増法

投与回数	投与時期	投与量
初回	1 週目	目標投与量の 1/3
2 回目	2 週目	目標投与量の 2/3
3 回目及び以後の投与	4 週目及び以後 3 週間間隔	目標投与量

目標投与量（投与量漸増後の用量）を 4 週間間隔で投与する場合の用量漸増法

投与回数	投与時期	投与量
初回	1 週目	目標投与量の 1/4
2 回目	2 週目	目標投与量の 1/2
3 回目	4 週目	目標投与量の 3/4
4 回目及び以後の投与	7 週目及び以後 4 週間間隔	目標投与量

- 7.4.1 静注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者では、本剤の初回投与は、静注用人免疫グロブリン製剤の最終投与から約1週間後とすること。初回の人免疫グロブリン注射液の投与量は切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤の1週あたりの投与量と同量とすること。漸増後の投与間隔は切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤の投与間隔と同様とするが、患者の臨床反応に応じて変更も可能である。
- 7.4.2 他の皮下注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者では、本剤の初回投与は、他の皮下注用人免疫グロブリン製剤を週1回投与していた患者では他の皮下注用人免疫グロブリン製剤の最終投与から1週間後、他の皮下注用人免疫グロブリン製剤を2週に1回投与していた患者では他の皮下注用人免疫グロブリン製剤の最終投与から2週間後とすること。初回の人免疫グロブリン注射液の投与量は切換え前の他の皮下注用人免疫グロブリン製剤の1週あたりの投与量と同量とすること。漸増後の投与間隔は3週間又は4週間間隔に調整すること。
- 7.4.3 人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていない。人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者に対して本剤による導入を行う場合は、感染頻度や重症度等の本剤による治療の臨床反応と血清IgG濃度を参考に、投与量を慎重に調節すること。漸増後の投与間隔は3週間又は4週間間隔に調整すること。
- 7.5 1日に投与できる人免疫グロブリン注射液の最大投与容量は、1部位に投与する場合は、体重40kg以上の患者では600mL、体重40kg未満の患者では300mL、複数部位に投与する場合は、体重40kg以上の患者では1200mL、体重40kg未満の患者では600mLである。[14.2.4 参照]

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制〉

- 7.6 原則として、患者の忍容性を確保するため、本剤の投与時期及び投与量は下表の用量漸増法を参考に、最初の2回の投与で忍容性に問題がないことを確認したうえで、目標投与量に達するまで投与量を徐々に漸増するとともに、投与間隔も延長すること。

本剤の用量漸増法

目標投与量を3週間間隔で投与する場合		
投与回数	投与時期	投与量
初回	1週目	目標投与量の1/3
2回目	2週目	目標投与量の1/3
3回目	3週目	目標投与量の2/3
4回目及び以後の投与	5週目及び以後3週間間隔	目標投与量
目標投与量を4週間間隔で投与する場合		
投与回数	投与時期	投与量
初回	1週目	目標投与量の1/4
2回目	2週目	目標投与量の1/4
3回目	3週目	目標投与量の1/2
4回目	5週目	目標投与量の3/4
5回目及び以後の投与	8週目及び以後4週間間隔	目標投与量

- 7.7 本剤の用量及び投与間隔は、以下を参考に調整することとし、患者の臨床反応に応じて適宜調整すること。
- 7.7.1 静注用人免疫グロブリン製剤の維持療法から本剤に切り換える患者では、初回投与は切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤の最終投与から2週間後とすること。人免疫グロブリン注射液の目標投与量は切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤と同量とし、本剤の投与間隔は切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤の投与間隔と同様とすること。切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤の投与間隔が3又は4週間間隔ではない場合は、本剤の投与間隔は3又は4週間とし、1週間あたりの目標投与量は切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤と同等とすること。
- 7.7.2 既存の皮下注用人免疫グロブリン製剤の維持療法から本剤に切り換える患者では、初回用量は既存の皮下注用人免疫グロブリン製剤と同量とすること。
- 7.7.3 静注用人免疫グロブリン製剤の導入療法後に本剤を維持療法として初めて開始する患者では、通常、目標投与量及び投与間隔は、人免疫グロブリンGとして、1.0 g/kg体重を3週間に1回投与すること。
- 7.8 1日に投与できる人免疫グロブリン注射液の最大投与容量は、1部位に投与する場合は、体重40 kg以上の患者では600 mL、体重40 kg未満の患者では300 mL、複数部位に投与する場合は、体重40 kg以上の患者では1200 mL、体重40 kg未満の患者では600 mLである。1日あたりの最大投与容量の上限を超える場合、又は忍容性が低い場合は、注入部位で人免疫グロブリン注射液が吸収されるように、48～72時間間隔で分割して投与する。分割して投与する場合においても、人免疫グロブリン注射液の投与前にボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液を都度投与すること。[14.2.4 参照]

<解説>

<効能共通>

7.1

本剤は皮下注射用製剤であり、国内臨床試験において皮下投与による有効性及び安全性が検討されたこと、また、本剤の静脈内投与による有効性及び安全性は確認されていないことから、注意事項として設定した。

7.2

rHuPH20 から先に注入する必要がある旨の設定根拠について、SCIG, 10%から先に投与すると、rHuPH20 による IgG の拡散吸収促進作用が得られず、本剤の期待する効果が得られない可能性がある。また、投与順の過誤等により rHuPH20 が適切に投与されない場合は、局所硬結等のリスクが増加し、注入ポンプ圧の上昇により紅斑及び疼痛による血管迷走神経反射が生じるおそれがある。rHuPH20 と SCIG, 10%を混合しない旨の設定根拠について、rHuPH20 は結合組織でヒアルロン酸を脱重合することによって局所的に作用する薬剤であり、混合すると rHuPH20 の濃度が規定より薄くなることから必要な局所濃度を維持できず、SCIG, 10%を安定して投与することができなくなる。必ず先に rHuPH20 から投与した後で、SCIG, 10%を投与すること。また、rHuPH20 と SCIG, 10%を混合しないこと。混合すべきでない理由については「Ⅷ. 11. 適用上の注意」14.1.3 項の解説も参照すること。

7.3

注入部位溢出を含む注入部位漏出が本剤の海外臨床試験及び海外製造販売後の使用経験で副作用として報告されており、複数部位への投与及び投与速度の減速により、SCIG, 10%投与中又は投与後の注入部位漏出のリスクを低減できると考えられることから、設定した。注入部位に関する注意事項、SCIG, 10%の投与部位あたりの最大投与容量に関する注意事項は「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項を参照すること。

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

7.4

忍容性確保のため、投与量の漸増及びそれに伴う投与間隔の延長を行う必要があることから、国内臨床試験（TAK-771-3004 試験¹⁹⁾）実施計画書における用量漸増法に基づき設定した。本剤の投与量及び投与時期は本項に記載の用量漸増法を参考にすること。また、感染頻度や重症度等の本剤による治療の臨床反応及び血清 IgG 濃度を参考に本剤の投与量を適宜調節すること。

7.4.1

IVIG から本剤に切り換える場合の注意事項として、国内臨床試験（TAK-771-3004 試験¹⁹⁾）実施計画書に基づき設定した。初回投与の時期及び SCIG, 10%の投与量は下表も参照すること。漸増後の投与間隔は切换え前の IVIG の投与間隔が 3 週間間隔の場合は 3 週間、4 週間間隔の場合は 4 週間を基本とするが、患者の臨床反応に応じて変更も可能である。

初回投与の時期及び人免疫グロブリン注射液の投与量

切换え前の治療	初回投与時期	初回投与量
IVIG (3 又は 4 週間間隔投与)	IVIG の最終投与から約 1 週間後	IVIG の 1 週あたりの投与量
他の SCIG (1 週間間隔投与)	他の SCIG の最終投与から 1 週間後	他の SCIG の 1 週あたりの投与量
他の SCIG (2 週間間隔投与)	他の SCIG の最終投与から 2 週間後	他の SCIG の 1 週あたりの投与量

7.4.2

他の SCIG から本剤に切り換える場合の注意事項として、国内臨床試験（TAK-771-3004 試験¹⁹⁾）実施計画書に基づき設定した。初回投与の時期及び SCIG, 10%の投与量は上表も参照すること。

7.4.3

人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者を対象とした本剤の臨床試験は実施していない。人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者に対して本剤による導入を行う場合は、感染頻度や重症度等の本剤による治療の臨床反応と血清 IgG 濃度を参考に、投与量及び投与間隔を慎重に調節する必要があることから設定した。

7.5

国内臨床試験（TAK-771-3004 試験¹⁹⁾）実施計画書における SCIG, 10%の投与部位あたりの 1 日あたりの最大投与容量に基づき設定した。SCIG, 10%の投与部位あたりの 1 日あたりの最大投与容量については「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項を参照すること。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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）〉

7.6

患者の忍容性を確保するため、目標投与量に達するまで投与量を徐々に漸増する必要があることから、漸増にあたっての注意事項を、CIDP 患者を対象とした海外臨床試験（161403 試験）並びに CIDP 及び MMN 患者を対象とした国内臨床試験（TAK-771-3002 試験）で用いられた用量漸増法に基づき設定した。

7.7

IVIG 及び他の SCIG の維持療法から本剤に切り換える場合、並びに IVIG の導入療法後に本剤を投与する場合の注意事項として設定した。

7.7.1

CIDP 患者を対象とした海外臨床試験（161403 試験）並びに CIDP 及び MMN 患者を対象とした国内臨床試験（TAK-771-3002 試験）で用いられた用法及び用量に基づき設定した。

7.7.2

他の SCIG の維持療法から本剤に切り換える場合の注意事項として設定した。

7.7.3

IVIG の導入療法後に本剤を投与する場合の注意事項として国内診療ガイドライン²⁰⁾を参考に設定した。

7.8

本剤の国内臨床試験における人免疫グロブリン注射液の 1 日あたりの最大投与容量に基づき設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

評価資料

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象 例数	試験の種類 試験の目的
国内 第Ⅲ相 TAK-771-3004	非盲検、非対照、 多施設共同	2 歳以上の PID 患者 16 例	PK、安全性、忍容性及び有効性試験 日本人 PID 患者に本剤を投与したときの PK、 安全性、忍容性、有効性を検討する。
国内 第Ⅲ相 TAK-771-3005	非盲検、非対照、 多施設共同 継続投与	TAK-771-3004 試験 を完了したPID患者 15 例	安全性、有効性及び PK 試験 日本人 PID 患者に本剤を投与したときの長期 安全性を検討する。
海外 第Ⅲ相 160603	前向き、非盲検、 非対照、多施設 共同	2 歳以上の PID 患者 87 例	有効性、安全性、忍容性及び PK 試験 PID 患者に IGI, 10%を静脈内投与したとき、又は rHuPH20 投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの 有効性、安全性、忍容性及びPK を比較する。
海外 第Ⅲ相 160902	前向き、非盲検、 非対照、多施設 共同継続投与	160603 試験を完 了した PID 患者 66 例	安全性、忍容性及び有効性試験 PID 患者に rHuPH20 投与後に IGI, 10%を皮下 投与したときの長期安全性、忍容性及び有効性 を検討する。
海外 第Ⅲ相 161503	前向き、非盲検、 非対照、多施設 共同	2 歳以上 16 歳未 満の PID 患者 44 例	有効性、安全性、忍容性、免疫原性及び PK 試験 試験開始前に IgG 補充療法を受けていた小児 PID 患者において、rHuPH20 投与後に IGI, 10% を皮下投与したときの有効性、安全性、忍容性、 免疫原性及び PK を検討する。
海外 第Ⅱ/Ⅲ相 161101	前向き、非盲検、 非対照、多施設 共同	2 歳以上の PID 患者 37 例	安全性、忍容性及び有効性試験 試験開始前に IgG の静脈内又は皮下投与を受け ていた PID 患者において、rHuPH20 投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの安全性及び忍容 性等を検討する。
海外 第Ⅰ/Ⅱ相 160602	前向き、非盲検、 非対照、多施設 共同	16 歳以上の PID 患者 11 例	安全性、忍容性、有効性及び PK 試験 PID 患者に IGI, 10%を最大 0.6 g/kg までの用量で単 一投与部位に皮下投与するために必要な rHuPH20 の用量を検討する。
海外 第Ⅰ相 161001	前向き、無作為化、 二重盲検、被験者内 ／被験者間プラセ ボ対照、単施設試験	健康被験者 53 例	安全性、忍容性及び有効性試験 IGI, 10%皮下投与における rHuPH20 の投与促進 効果を検討する。

参考資料

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象 例数	試験の種類 試験の目的
海外 第Ⅱ/Ⅲ相 160601	前向き、非盲検、 非対照、多施設 共同	2 歳以上の PID 患者 49 例	PK、忍容性及び有効性試験 PID 患者に IGI, 10%を皮下投与したときの忍容 性及び PK を検討する。また、ASBI に対する有 効性を検討する。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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）〉

評価資料

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象 例数	試験の種類 試験の目的
国内 第Ⅲ相 TAK-771-3002	前向き、非盲検、 非対照、多施設 共同	Cohort 1 18 歳以上の日本人 CIDP 患者 19 例 Cohort 2 18 歳以上の日本人 MMN 患者 7 例	有効性、安全性及び忍容性試験 日本人 CIDP 患者及び MMN 患者に本剤 を投与したときの有効性、安全性及び忍 容性を検討する。

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象 例数	試験の種類 試験の目的
海外 第Ⅲ相 161403	Epoch 1 前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	Epoch 1 18歳以上のCIDP患者 132例	有効性、安全性及び忍容性試験 CIDP患者に本剤を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を検討する。
海外 第Ⅲ相 161505	非盲検、単一群、非対照、多施設共同、継続投与	161403試験のEpoch 1を再発なしで完了したCIDP患者 86例	安全性、忍容性及び免疫原性試験 CIDP患者に本剤を投与したときの長期安全性を検討する。
海外 第Ⅰ相 TAK-771-1001	無作為化、非盲検、単施設	健康被験者 51例	忍容性、安全性及びPK試験 本剤を投与したときの忍容性を用量漸増の有無別に検討する。

参考資料

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象 例数	試験の種類 試験の目的
海外 医師主導 試験	無作為化、観察者盲検、クロスオーバー、多施設共同	18歳以上 65歳以下のMMN患者 20例	有効性及び安全性試験 MMN患者に本剤及びcSCIGを投与したときの有効性及び安全性を比較検討する。
海外 医師主導 試験	前向き、非盲検、単施設	18歳以上 99歳以下のMMN患者 18例	安全性試験 MMN患者に本剤及びIVIGを投与したときの安全性を比較検討する。
海外 第Ⅲ相 160604	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、多施設共同	18歳以上のMMN患者 44例	有効性、安全性及び忍容性試験 MMN患者にIGI 10%を静脈内投与したときの有効性、安全性及び忍容性を検討する。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下の通りである。

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約10分以内に同じ部位へ人免疫グロブリンGを皮下投与する。

人免疫グロブリンG及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の1/3又は1/4から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリンGとして150～600 mg（1.5～6 mL）/kg体重を3週間に1回又は200～800 mg（2～8 mL）/kg体重を4週間に1回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリンG 1gあたり80単位（0.5 mL）を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3週又は4週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約10分以内に同じ部位へ人免疫グロブリンGを皮下投与する。

人免疫グロブリンG及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、以下の用法及び用量で皮下投与するが、原則として開始用量は、以下の用量の1/3又は1/4とし、投与量に併せて投与間隔を延長しながら漸増すること。

- ・人免疫グロブリンGとして1.0 g（10 mL）/kg体重を3週間に1回投与するが、患者の状態に応じて、0.3～1.6 g（3～16 mL）/kg体重を3週間に1回、又は0.4～2.2 g（4～22 mL）/kg体重を4週間に1回の範囲で適宜増減する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリンG 1gあたり80単位（0.5 mL）を投与する。

なお、1回あたりの人免疫グロブリンGの投与量及び忍容性に応じて、人免疫グロブリンG及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を48～72時間間隔で分割して投与することができる。

(2) 臨床薬理試験

＜無又は低ガンマグロブリン血症＞

海外第 I/II 相試験 [160602 試験]

■ 試験概要

目的	IGI, 10%を最大 0.6 g/kg の用量で単一部位に皮下投与するために必要な rHuPH20 の用量を検討する
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象	16 歳以上の PID 患者 11 例
試験方法	<p>本試験は、rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの忍容性を評価する Arm 1、及び rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの PK を IGI, 10%を静脈内投与したときの PK と比較する Arm 2 から構成された。忍容性は Arm 2 でも評価した。</p> <p>Arm 1 IGI, 10%の開始用量は治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量の 1/4 量とし、rHuPH20 の開始用量は IgG 1g あたり 150 U とした。各投与において、軽度を超える局所性の副作用を発現することなく規定量の IGI, 10%を単一投与部位に全量皮下投与できた場合、当該投与量 (IGI, 10%及び rHuPH20) は忍容性があると判断することとした。忍容性が認められた場合、次の投与で IGI, 10%を漸増するとともに IgG 1g あたりの rHuPH20 を漸減した。忍容性が認められなかった場合、次の投与では rHuPH20 のみを漸増した。各投与において忍容性を確認しながら IGI, 10%を治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量まで漸増し、rHuPH20 の至適用量を検討した。</p> <p>Arm 2 rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの PK との比較のため、最初に IGI, 10%を 4 週間隔で 2 回静脈内投与した。静脈内投与時の IGI, 10%の用量は治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量とし、投与間隔は治験開始前の投与間隔にかかわらず 4 週間とした。2 回目の静脈内投与の 1 週間後から、Arm 1 と同様の方法で rHuPH20 及び IGI, 10%の皮下投与を開始し、忍容性を確認しながら IGI, 10%を治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量まで漸増し、rHuPH20 の至適用量を検討した。IGI, 10%を治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量まで漸増し忍容性が認められた場合、当該用量を再度皮下投与し、4 週間の PK 評価を実施した。</p> <p>PK 評価用の検体は、Arm 2 における最初の IGI, 10%の静脈内投与時、並びに忍容性が認められた rHuPH20 及び IGI, 10%の 2 回目の皮下投与時を起点として、以下の時点で血清検体を採取した。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 投与前 (投与前 1 時間以内) (PK 評価の Day 0)・ 投与 30 分後 (Day 0 の投与開始時刻から 30±5 分)・ Day 1・ Day 3・ Day 5・ Day 7・ Day 14 (Day 0 の投与開始時刻から 14±2 日)・ Day 21 (Day 0 の投与開始時刻から 21±2 日)・ Day 28 (Day 0 の投与開始時刻から 28±2 日)

注) 本剤の＜無又は低ガンマグロブリン血症＞の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

・ 通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg (1.5~6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg (2~8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。

・ ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

<p>用法及び用量</p>	<p>【IGI, 10%】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与方法： <ul style="list-style-type: none"> Arm 1：皮下投与 Arm 2：最初の 5 週間は静脈内投与、6 週目以降は皮下投与 ・投与間隔： <ul style="list-style-type: none"> Arm 1：最初は 1 週間とし、4 週間隔となるまで 1 週間ずつ延長した。 Arm 2：最初の 5 週間は 4 週間隔で 2 回投与し、2 回目投与の 1 週間後（6 週目）以降は 1 週間隔から開始し 4 週間隔となるまで 1 週間ずつ延長した。 ・用量：治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量（0.3～0.8 g/kg）の 1/4 量から投与を開始し、忍容性を確認しながら 4 週間分相当量（0.3～0.8 g/kg）まで漸増した。4 週間分相当量が 0.6 g/kg を超える場合は、投与部位を 2 ヲ所とし、1 ヲ所あたりの用量は最大 0.4 g/kg までとした。 ・投与期間： <ul style="list-style-type: none"> Arm 1：4～6 ヲ月（被験者により異なる。治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量を単一投与部位に皮下投与するために必要な rHuPH20 の用量調整が完了するまでとした。） Arm 2：6～10 ヲ月（被験者により異なる。治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量を単一投与部位に皮下投与するために必要な rHuPH20 の用量調整が完了したあと、当該用量を再度皮下投与し、4 週間の PK 評価を完了するまでとした。） <p>【rHuPH20】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与方法：皮下投与 ・投与間隔：IGI, 10%の皮下投与前 5 分以内に、IGI, 10%と同じ投与間隔で投与した。 ・用量：IgG 1g あたり 150 U から投与を開始し、忍容性を確認しながら IgG 1g あたりの用量を調整した。 ・投与期間：IGI, 10%と同じ投与期間とした。
<p>評価項目及び評価基準</p>	<p><u>有効性</u></p> <p>本試験では IGI, 10%による治療の有効性は評価しなかった。感染症は有害事象として報告し、その種類及び件数を評価した。</p> <p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・rHuPH20 の皮下投与後に、治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量の 1/2 量（0.2 g/kg 以上）の IGI, 10%を単一投与部位に皮下投与することの実現可能性* *：治験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量の 1/2 量（0.2 g/kg 以上）を単一投与部位に皮下投与された被験者の 90%以上、かつ 4 週間分相当量（0.4 g/kg 以上）を単一投与部位に皮下投与された被験者の 50%以上で軽度を超える局所性の副作用が認められず、忍容性が確認された場合、実現可能性があることと判断することとした。 <p>その他の評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・軽度を超える局所性の副作用を発現することなく、治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量の 1/2 量（0.2 g/kg 以上）及び 4 週間分相当量（0.4 g/kg 以上）を単一投与部位に皮下投与するために必要な rHuPH20 の用量 ・皮下投与に要した時間 ・IGI, 10%の静脈内投与又は皮下投与を同等の用量及びスケジュールで行ったときの AUC に基づく IgG のバイオアベイラビリティの比較 ・IGI, 10%の投与量及び投与速度

注) 本剤の<無又は低ガンマグロブリン血症>の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150～600mg（1.5～6mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800mg（2～8mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位（0.5mL）を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

	<p>薬物動態： <ul style="list-style-type: none"> Arm 2 における静脈内投与時及び皮下投与時の血清中総 IgG の PK パラメータ [投与間隔あたりの AUC、C_{max}、T_{max}、C_{min}、t_{1/2;i}、t_{1/2;t} 及び CL] </p> <p><u>安全性</u> 主要安全性評価項目： <ul style="list-style-type: none"> 被験者 1 例あたりの、有害事象による投与中断又は投与中止が行われなかった投与の割合 </p> <p>副次安全性評価項目： <ul style="list-style-type: none"> 治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に局所性の有害事象を 1 件以上伴う皮下投与の割合 治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に全身性の有害事象（感染症を除く）を 1 件以上伴う皮下投与の割合 中等度又は重度の局所性の副作用の件数 中等度又は重度の全身性の副作用を伴う投与の回数及びその割合 </p>
解析計画	<p>主要評価項目は記述統計を用いて解析した。また、IGI, 10%の皮下投与に要した時間についても記述統計を用いて解析した。</p> <p>Arm 2 の被験者を対象にした PK パラメータは中央値、四分位数及びそれらの 95% CI（ノンパラメトリック）を用いて要約した。</p> <p>投与間隔あたりの AUC は台形法により算出した。また、静脈内投与時と皮下投与時の用量が異なる場合でも比較が可能となるように、投与量で標準化した。</p> <p>静脈内投与の PK と皮下投与の PK については、投与量で標準化した AUC を対数変換し、その平均値の差の 90% CI を用いて比較評価した。</p> <p>安全性の評価は治験薬投与を受けたすべての被験者を対象に実施した。</p> <p>主要安全性評価項目である、被験者 1 例あたりの投与中断又は投与中止が行われなかった投与の割合は負の二項分布を用いて算出した。</p> <p>有害事象は MedDRA バージョン 10.0 を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で分類し、記述統計を用いた。各有害事象名、1 回以上有害事象を発現した被験者数、及び有害事象を発現した被験者の割合を表で示した。各有害事象は、重篤性（重篤、非重篤）、重症度（軽度、中等度、重度）及び IGI, 10%との因果関係（関連なし、関連があるかもしれない、おそらく関連あり）ごとに示した。重篤な有害事象は個別にも記載した。感染症は上記の解析から除外し、有害事象として報告されたものを記録した。</p>

注) 本剤の〈無又は低ガンマグロブリン血症〉の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- 通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg (1.5~6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg (2~8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

■被験者背景

		Arm 1 (n=4)	Arm 2 (n=7)	全体 (n=11)
性別 [n (%)]	男性	2 (50.0)	2 (28.6)	4 (36.4)
	女性	2 (50.0)	5 (71.4)	7 (63.6)
人種 [n (%)]	白人	3 (75.0)	7 (100)	10 (90.9)
	ヒスパニック	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
	アジア人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	黒人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢 [歳]	男性	最小値 26 中央値 40 最大値 54	最小値 47 中央値 50 最大値 52	最小値 26 中央値 50 最大値 54
	女性	最小値 41 中央値 58 最大値 74	最小値 20 中央値 44 最大値 76	最小値 20 中央値 44 最大値 76

■有効性

・血清中総 IgG の PK パラメータ

Arm 2 において、投与間隔あたりの AUC の中央値 (90% CI) は、IGI, 10% 静脈内投与時では 389.5 days・g/L ([359.9, 456.7] days・g/L)、rHuPH20 及び IGI, 10% 皮下投与時では 369.6 days・g/L ([356.2, 461.2] days・g/L) であった。

C_{max} は IGI, 10% 静脈内投与時 [中央値 (90% CI) : 23.9 g/L ([21.9, 28.2] g/L)] より rHuPH20 及び IGI, 10% 皮下投与時 [中央値 (90% CI) : 16.0 g/L ([15.2, 19.1] g/L)] の方が低かった。T_{max} の中央値 (90% CI) は、IGI, 10% 静脈内投与時では 0.0 days ([0.0, 0.1] days)、rHuPH20 及び IGI, 10% 皮下投与時では 4.9 days ([3.1, 6.8] days) であった。

□血清中総 IgG の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	IGI, 10%の投与方法 (投与量)	被験者数	中央値	中央値の 90% CI
AUC [days・g/L]	IV (全量)	7	389.5	359.9, 456.7
	SC (全量)	7	369.6	356.2, 461.2
C _{max} [g/L]	IV (全量)	7	23.9	21.9, 28.2
	SC (全量)	7	16.0	15.2, 19.1
C _{min} [g/L]	IV (全量)	7	10.7	10.3, 13.2
	SC (全量)	7	10.8	9.7, 12.9
CL [mL/(kg・days)]	IV (全量)	7	1.18	1.15, 1.55
	SC (全量)	7	1.34	1.17, 1.68
T _{max} [days]	IV (全量)	7	0.0	0.0, 1.0
	SC (全量)	7	4.9	3.1, 6.8
t _{1/2;i} [days]	IV (全量)	7	6.52	5.78, 18.51
t _{1/2;t} [days]	IV (全量)	7	40.10	32.36, 67.21
	SC (全量)	7	59.25	37.88, 114.1

4 週間隔で投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度は、IGI, 10% 静脈内投与時は範囲 8.83~13.20 g/L、rHuPH20 及び IGI, 10% 皮下投与時は範囲 7.84~12.92 g/L であった。

注) 本剤の<無又は低ガンマグロブリン血症>の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg (1.5~6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg (2~8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。

- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・血清中総 IgG のバイオアベイラビリティ（その他の評価項目）

Arm 2 の被験者を対象に、「IGI, 10%を静脈内投与したときの AUC」及び「rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの AUC」を用いてバイオアベイラビリティを比較した。AUC の幾何平均値の比（皮下投与／静脈内投与）の点推定値（90% CI）は 92%（[85, 100] %）であった。

・ rHuPH20 の皮下投与後に、治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量の 1/2 量（0.2 g/kg 以上）の IGI, 10%を単一投与部位に皮下投与することの実現可能性（主要評価項目）
rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%の用量として治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量の 1/4 量（以下、1/4 量と記載する。以降 1/4 ずつ漸増した場合の投与量も同様にそれぞれ 1/2 量、3/4 量及び全量と記載する）を皮下投与したとき、11 例中 8 例が忍容性を示した。忍容性を示さなかった 3 例のうち、1 例が 1 回目及び 2 回目の IGI, 10%皮下投与時に軽度の注入部位疼痛、注入部位紅斑及び注入部位腫脹並びに中等度の注入部位熱感を発現し、静脈内投与による IgG 補充療法に戻すことを希望したため試験を中止した。他の 1 例は最初の皮下投与中に軽度の胸痛を発現し、投与速度を減速した他、同日の皮下投与後にも軽度の背部痛を発現した。残りの 1 例は 1 回目の皮下投与実施日に中等度の頭痛を発現し、その翌日に軽度の嗜眠を発現した。1 例が試験を中止したため、IGI, 10%を 1/2 量、3/4 量及び全量を皮下投与したときの忍容性評価は 10 例で実施した。いずれの用量でも 10 例中 9 例が忍容性を示した。

各用量で忍容性を示さなかった 1 例は、1/4 量で中等度の頭痛及び軽度の嗜眠を発現した前述の被験者と同一被験者であった。当該被験者に 1/2 量を皮下投与したときは、投与翌日に中等度の頭痛及び軽度の眼乾燥が、投与 6 日後に軽度の寝汗が発現し、これらの有害事象はすべて治験薬との関連があるかもしれないと判断された。また、3/4 量では中等度の筋骨格不快感が発現し、おそらく治験薬との関連ありと判断された。さらに、全量では中等度の注射部位そう痒感が発現した。

安全性解析対象集団では、IGI, 10%の 1/2 量を単一投与部位に皮下投与された被験者の 90%以上が忍容性を示すという基準は満たさなかったものの（9/11 例、81.8%）、全量を単一投与部位に皮下投与された被験者の 50%以上が忍容性を示すという基準は満たした（9/11 例、81.8%）。なお、実際に 1/2 量以上を投与された被験者集団では、IGI, 10%の 1/2 量を単一投与部位に皮下投与された被験者の 90%以上で忍容性が認められた（9/10 例、90%）。

本試験を終了した 10 例すべての被験者で、rHuPH20 を事前に皮下投与することにより、IGI, 10%の用量として、治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量まで漸増することが可能であった。

注) 本剤の〈無又は低ガンマグロブリン血症〉の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

・通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg（1.5~6mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg（2~8mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。

・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位（0.5mL）を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・ IGI, 10%の単一投与部位への皮下投与で忍容性が認められたときの rHuPH20 の用量（その他の評価項目）

IGI, 10%の 1/4 量の皮下投与で忍容性が認められたときの rHuPH20 の用量の算術平均値（SD）は、IgG 1g あたり 157 (3.9) Uであった（範囲：152～164 U）。同様に、IGI, 10%の 1/2 量、3/4 量及び全量の皮下投与で忍容性が認められたときの rHuPH20 の用量の算術平均値（SD）は、それぞれ IgG 1g あたり 103 (2.8) U（範囲：99～109 U）、68 (2.0) U（範囲：66～72 U）及び 51 (0.9) U（範囲：49～51 U）であった。

rHuPH20 を IgG 1g あたり 50 U で皮下投与した後に IGI, 10%の全量を皮下投与して忍容性が認められた 2 例に対し、次の投与で rHuPH20 を IgG 1g あたり 25 U に漸減したところ、治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現し、注入時間も延長した。これにより、IGI, 10%の全量を皮下投与するためには、事前に皮下投与する rHuPH20 の用量として IgG 1g あたり 50 U 以上が必要であることが示唆された。

□ IGI, 10%を単一投与部位で皮下投与し忍容性が認められたときの rHuPH20 の用量

IGI, 10%の皮下投与量	例数	IgG 1g あたりの rHuPH20 の用量 [U/g]		
		平均	標準偏差	最小、最大
1/4 量	8	157	3.9	152, 164
1/3 量	9	103	2.8	99, 109
3/4 量	9	68	2.0	66, 72
全量	9	51	0.9	49, 51

・ 皮下投与に要した時間（その他の評価項目）

皮下投与に要した時間の算術平均値（SD）は、IGI, 10%の 1/4 量、1/2 量、3/4 量及び全量を皮下投与したときでそれぞれ 1.6 (0.3) 時間（範囲：1.2～2.1 時間）、2.2 (0.8) 時間（範囲：1.3～4.3 時間）、2.3 (0.5) 時間（範囲：1.7～3.1 時間）及び 2.9 (0.8) 時間（範囲：1.8～4.3 時間）であった。

□皮下投与に要した時間

IGI, 10%の皮下投与量	例数	皮下投与に要した時間 [h]		
		平均	標準偏差	最小、最大
1/4 量	11	1.6	0.3	1.2, 2.1
1/3 量	10	2.2	0.8	1.3, 4.3
3/4 量	10	2.3	0.5	1.7, 3.1
全量	10	2.9	0.8	0.8, 4.3

・ IGI, 10%の投与量及び投与速度（その他の評価項目）

治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分に相当する IGI, 10%の投与量の算術平均値（SD）は、25.5～61.4 g であり、体重で調整した場合の IGI, 10%の投与量の算術平均値（SD）は 0.40～0.60 g/kg であった。

11 例中 7 例が、最初の 2 回の皮下投与のうち少なくとも 1 回で事前に定められた最大投与速度である 240 mL/h を達成した。また、8 例が 3 回目以降の皮下投与のうち少なくとも 1 回で事前に定められた最大投与速度 300 mL/h を達成した。

注) 本剤の〈無又は低ガンマグロブリン血症〉の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

・ 通常、人免疫グロブリン G として 150～600mg (1.5～6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800mg (2～8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。

・ ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

■安全性

・有害事象の概略

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、Arm 1 で 4/4 例、Arm 2 で 6/7 例に認められた。重篤な有害事象は Arm 2 の 1 例に認められ、報告された事象は重度のアナフィラキシー反応であった。当該事象は、発現直前に服用した抗生物質に起因するものであり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。治験薬の投与中断に至った有害事象は Arm 1 で 1/4 例、Arm 2 で 1/7 例に認められた。

試験期間を通して治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

□有害事象の概略（安全性解析対象集団）

有害事象	被験者数	
	Arm 1 (n=4)	Arm 2 (n=7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	1
治験薬と関連ありと判断された有害事象（関連があるかもしれない又はおそらく関連あり）	4	6
治験薬の投与中断に至った有害事象	1	1

局所性の有害事象のうち、非重篤な有害事象は Arm 1 で 4/4 例、Arm 2 で 6/7 例に認められ、そのほとんどは軽度であり重度のものは認められなかった。報告された事象は注入部位紅斑、注入部位疼痛、注入部位浮腫、注入部位熱感、注射部位そう痒感、注入部位腫脹、及び注入部位反応であった。

全身性の有害事象のうち、非重篤な有害事象は Arm 1 で 3/4 例、Arm 2 で 6/7 例に認められた。そのほとんどは軽度であり、報告された大半の事象が治験薬と関連なしと判断された。Arm 1 の 1 例で重度の副鼻腔炎、Arm 2 の 1 例で重度の頭痛が発現したが、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。Arm 1 で治験薬と関連ありと判断された全身性の非重篤な有害事象は軽度の眼乾燥、軽度の寝汗、軽度の嗜眠、中等度の筋骨格不快感及び中等度の頭痛であった。Arm 2 で治験薬と関連ありと判断された全身性の非重篤な有害事象は軽度の胸痛、軽度の末梢性浮腫、軽度の疼痛、軽度の背部痛（2 件）及び軽度の頭痛であった。

試験期間を通して感染症は 4 例で 6 件認められ、報告された事象は軽度及び中等度のウイルス性胃腸炎、軽度及び重度の副鼻腔炎、中等度のヘルペス性角膜炎並びに軽度の結膜炎であった。いずれも治験薬と関連なしと判断された。

試験期間を通して、臨床検査、バイタルサイン及び身体所見から安全性の懸念は示されなかった。臨床的に問題となる臨床検査異常値が 2 例（1 例でリンパ球数異常、リンパ球／白血球数異常及び血小板数異常、並びに 1 例で IgA 異常）で認められたが、いずれも治験開始時よりみられたものであった。

注) 本剤の＜無又は低ガンマグロブリン血症＞の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150～600mg (1.5～6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800mg (2～8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・被験者1例あたりの、有害事象による投与中断又は投与中止が行われなかった投与の割合（主要安全性評価項目）

有害事象による投与中断又は投与中止が行われなかった投与の割合（95% CI）は0.97（[0.75, 1.00]）であった。投与中断は2回行われた。Arm 1の1例が軽度の注入部位疼痛のため合計5回の皮下投与のうち1回を中断し、Arm 2の1例が軽度の胸痛のため合計7回の皮下投与のうち1回を中断した。Arm 2の1例で軽度の注入部位反応が発現し、投与速度の減速が行われた。

・治験薬の投与中又は投与後72時間以内に局所性の有害事象を1件以上伴う皮下投与の割合（副次安全性評価項目）

治験薬の投与中又は投与後72時間以内に局所性の有害事象が1件以上発現した皮下投与の割合は、IGI, 10%の1/4量、1/2量、3/4量及び全量でそれぞれ83%（10回）、70%（7回）、82%（9回）及び46%（13回）であった。

・治験薬の投与中又は投与後72時間以内に全身性の有害事象（感染症を除く）を1件以上伴う皮下投与の割合（副次安全性評価項目）

治験薬の投与中又は投与後72時間以内に全身性の有害事象（感染症を除く）が1件以上発現した皮下投与の割合は、IGI, 10%の1/4量、1/2量、3/4量及び全量でそれぞれ17%（2回）、10%（1回）、18%（2回）及び7%（2回）であった。

・中等度又は重度の局所性の副作用の件数（副次安全性評価項目）

中等度の局所性の副作用は、IGI, 10%の1/4量及び全量でそれぞれ1件及び5件認められた。IGI, 10%の全量で認められた副作用のうち2件は、rHuPH20（IgG 1gあたり50 U）皮下投与後にIGI, 10%の全量を皮下投与したときに忍容性が認められた2例において、次の投与でrHuPH20をIgG 1gあたり25 Uに漸減したときに発現したものであった。重度の局所性の副作用は認められなかった。

・中等度又は重度の全身性の副作用を伴う投与の回数及びその割合（副次安全性評価項目）

中等度又は重度の全身性の有害事象は、IGI, 10%の1/4量、1/2量、3/4量及び全量でそれぞれ1件、3件、3件及び8件認められた。中等度又は重度の全身性の副作用が発現した投与の回数及びその割合は、IGI, 10%の1/4量、1/2量、3/4量及び全量でそれぞれ1回（8%）、1回（10%）、1回（10%）及び0回（0%）であった。

（承認時資料：2024年12月）

注) 本剤の＜無又は低ガンマグロブリン血症＞の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約10分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の1/3又は1/4から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

・通常、人免疫グロブリン G として150～600mg（1.5～6mL）/kg 体重を3週間に1回又は200～800mg（2～8mL）/kg 体重を4週間に1回投与する。

・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1gあたり80単位（0.5mL）を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3週又は4週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

＜慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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）＞

海外第 I 相試験 [TAK-771-1001 試験]

■試験概要

目的	<p>主目的： ・健康成人を対象に、本剤を投与したときの忍容性について用量漸増の有無別に評価する。</p> <p>副目的： ・健康成人を対象に、本剤を投与したときの安全性及び免疫原性について用量漸増の有無別に評価する。 ・健康成人を対象に、本剤を投与したときの血清中総 IgG 及び IgG サブクラスの PK について評価する。</p>																																																																												
試験デザイン	非盲検無作為単施設試験																																																																												
対象	健康被験者 51 例																																																																												
試験方法	<p>本試験は Part 1 及び Part 2 からなり、各 Part では本剤の目標用量（TDL：Part 1 では 0.4 g/kg、Part 2 では 1.0 g/kg）を漸増スケジュールに従って、又は用量漸増なしで投与した。また、各 Part にはそれぞれ 3 つの Arm（Part 1：Arm 1～3、Part 2：Arm 4～6）が含まれ、各 Arm における投与量及び投与スケジュールは以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Arm 1 及び 4：Week 1 に TDL の 1/4 量から開始し、その後の漸増を経て Week 8 に TDL 全量を投与した（投与スケジュール A、以下、Sch-A）。 ・Arm 2 及び 5：Week 1 に TDL の 1/2 量から開始し、その後 Week 5 に TDL 全量を投与した（投与スケジュール B、以下、Sch-B）。 ・Arm 3 及び 6：用量漸増なしで Week 1 に TDL 全量を投与した（投与スケジュール C、以下、Sch-C）。 <p>投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>用量レベル (DL)</th> <th>TDL に占める割合</th> <th>Part 1 (g/kg)</th> <th>Part 2 (g/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DL1</td> <td>TDL の 1/4</td> <td>0.1</td> <td>0.25</td> </tr> <tr> <td>DL2</td> <td>TDL の 1/2</td> <td>0.2</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>DL3</td> <td>TDL の 3/4</td> <td>0.3</td> <td>0.75</td> </tr> <tr> <td>DL4</td> <td>TDL 全量</td> <td>0.4</td> <td>1.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与スケジュール</p> <p>Part 1：Arm 1～3（TDL 0.4 g/kg）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Arm</th> <th>Week 1</th> <th>Week 2</th> <th>Week 3</th> <th>Week 5</th> <th>Week 8</th> <th>Week 9</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 (Sch-A)</td> <td>DL1</td> <td>DL1</td> <td>DL2</td> <td>DL3</td> <td>DL4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2 (Sch-B)</td> <td>DL2</td> <td></td> <td>DL2</td> <td>DL4</td> <td></td> <td>DL4</td> </tr> <tr> <td>3 (Sch-C)</td> <td>DL4</td> <td></td> <td></td> <td>DL4</td> <td></td> <td>DL4</td> </tr> </tbody> </table> <p>Part 2：Arm 4～6（TDL 1.0 g/kg）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Arm</th> <th>Week 1</th> <th>Week 2</th> <th>Week 3</th> <th>Week 5</th> <th>Week 8</th> <th>Week 9</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4 (Sch-A)</td> <td>DL1</td> <td>DL1</td> <td>DL2</td> <td>DL3</td> <td>DL4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5 (Sch-B)</td> <td>DL2</td> <td></td> <td>DL2</td> <td>DL4</td> <td></td> <td>DL4</td> </tr> <tr> <td>6 (Sch-C)</td> <td>DL4</td> <td></td> <td></td> <td>DL4</td> <td></td> <td>DL4</td> </tr> </tbody> </table>	用量レベル (DL)	TDL に占める割合	Part 1 (g/kg)	Part 2 (g/kg)	DL1	TDL の 1/4	0.1	0.25	DL2	TDL の 1/2	0.2	0.5	DL3	TDL の 3/4	0.3	0.75	DL4	TDL 全量	0.4	1.0	Arm	Week 1	Week 2	Week 3	Week 5	Week 8	Week 9	1 (Sch-A)	DL1	DL1	DL2	DL3	DL4		2 (Sch-B)	DL2		DL2	DL4		DL4	3 (Sch-C)	DL4			DL4		DL4	Arm	Week 1	Week 2	Week 3	Week 5	Week 8	Week 9	4 (Sch-A)	DL1	DL1	DL2	DL3	DL4		5 (Sch-B)	DL2		DL2	DL4		DL4	6 (Sch-C)	DL4			DL4		DL4
用量レベル (DL)	TDL に占める割合	Part 1 (g/kg)	Part 2 (g/kg)																																																																										
DL1	TDL の 1/4	0.1	0.25																																																																										
DL2	TDL の 1/2	0.2	0.5																																																																										
DL3	TDL の 3/4	0.3	0.75																																																																										
DL4	TDL 全量	0.4	1.0																																																																										
Arm	Week 1	Week 2	Week 3	Week 5	Week 8	Week 9																																																																							
1 (Sch-A)	DL1	DL1	DL2	DL3	DL4																																																																								
2 (Sch-B)	DL2		DL2	DL4		DL4																																																																							
3 (Sch-C)	DL4			DL4		DL4																																																																							
Arm	Week 1	Week 2	Week 3	Week 5	Week 8	Week 9																																																																							
4 (Sch-A)	DL1	DL1	DL2	DL3	DL4																																																																								
5 (Sch-B)	DL2		DL2	DL4		DL4																																																																							
6 (Sch-C)	DL4			DL4		DL4																																																																							

注) 本剤の＜慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制＞の承認された用法及び用量は「通常、成人には、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。

人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、以下の用法及び用量で皮下投与するが、原則として開始用量は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 とし、投与量に併せて投与間隔を延長しながら漸増すること。

- ・人免疫グロブリン G として 1.0 g (10 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回投与するが、患者の状態に応じて、0.3～1.6 g (3～16 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回、又は 0.4～2.2 g (4～22 mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回の範囲で適宜増減する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5 mL) を投与する。

なお、1 回あたりの人免疫グロブリン G の投与量及び忍容性に応じて、人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を 48～72 時間間隔で分割して投与することができる。」である。

	<p>計画被験者数 48 例を 6 つの Arm に 8 例ずつ無作為割付することとした(各 Part 24 例)。その際、体格指数 (BMI) を層別因子とし、各 Arm に BMI 18 kg/m² 以上 25 kg/m² 未満の被験者及び BMI 25 kg/m² 以上 30 kg/m² 以下の被験者が各 3 例以上含まれるようにした。被験者はいずれかの Part の 1 つの Arm にもみ参加した。</p> <p>Part 1 の Arm 1~3 のすべての被験者が Week 9 まで完了した後、安全性レビューチーム (治験責任医師、並びに治験依頼者のメディカルモニター及びグローバル医薬品安全性担当医師で構成される) が Week 9 までの忍容性、安全性及び免疫原性のデータをレビューした。このレビューは Part 2 の投与開始前までに実施した。</p> <p>各 Part は、スクリーニング期 (治験薬初回投与前の最長 21 日間)、投与期 (Arm 1 及び 4 では 8 週間、それ以外の Arm では 9 週間)、及び追跡調査期 (治験薬最終投与 16±1 週後、すなわち Arm 1 及び 4 では Week 24±1、それ以外の Arm では Week 25±1 に実施) で構成された。追跡調査では、本剤を 1 回以上投与されたすべての被験者 (早期中止例を含む) が治験実施施設に再来院することとした。</p> <p>すべての Arm で投与期間中の忍容性、安全性及び免疫原性を評価した。血清中の総 IgG 及び IgG サブクラスの PK は、Week 1 における初回投与後の血清中濃度-時間プロファイルに基づき評価した [PK 評価用検体採取時点: Day 1、2、4、6、8、15±2 (Sch-B 及び C のみ) 及び 29±2 (Sch-C のみ)]。抗 rHuPH20 結合抗体の発現をすべての被験者で評価し (免疫原性評価用検体採取時点: Sch-A では Day 1、29±2 及び 50±3 並びに Week 24±1、Sch-B 及び C では Day 1、29±2 及び 57±3 並びに Week 25±1)、さらに抗 rHuPH20 結合抗体の抗体価が 160 以上であった場合は、中和抗体の発現を評価した。また、抗 rHuPH20 結合抗体の抗体価がベースライン時から上昇して試験期間中に 2 回連続で 160 以上となり、かつ免疫グロブリン、rHuPH20 又はその他の併用薬に対する免疫応答に起因すると考えられる中等度又は重度の有害事象が発現した被験者は、可能な限り速やかに来院し、免疫原性に関する追加検査を受けることとした。</p> <p>試験終了時の来院後は、治験担当医師が必要と判断しない限り来院不要としたが、重篤又は高度の有害事象を伴う抗 rHuPH20 結合抗体が認められた場合は、必要に応じ追跡評価を実施した。</p> <p>全試験期間 (スクリーニング開始から試験終了まで) は約 27~28 週間であった。</p>
<p>選択基準</p>	<p>以下の基準をすべて満たす被験者を適格とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本試験で定めた手順及び制限事項を理解し、遵守する能力及び意思がある者 2. (被験者本人又は代諾者による) 自発的な署名及び日付の記入により、書面で試験参加の同意が得られる者 3. 同意取得時に 19 歳以上 50 歳以下である者 (本選択基準は、同意書への署名日をスクリーニング開始日として、初回のスクリーニング来院時のみ確認した) 4. 治験実施計画書で定める避妊の要件を遵守することに同意した男性若しくは妊娠中・授乳中でない女性、又は妊娠の可能性のない女性 5. 健康であると判断された者 [健康とは、スクリーニング検査及び被験者の状態 (病歴・手術歴、及びバイタルサイン、12 誘導心電図、血液学的検査、生化学検査及び尿検査の結果を含む) に基づき、活動性又は慢性疾患がないと治験担当医師が判断した状態と定義した] 6. BMI が 18.0 kg/m² 以上 30.0 kg/m² 以下の者
<p>除外基準</p>	<p>以下の基準のいずれかに該当する被験者は除外した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 血液、肝臓、呼吸器、心血管、腎臓及び神経等の疾患又は精神疾患の合併又は既往歴があり、それが被験者の安全性や試験の完全性を損ね、試験参加を妨げ、試験の目的達成を困難にする可能性がある、又は治験薬や治験手順によって重大なリスクになると治験担当医師が判断した者 注: 一定用量でのホルモン補充療法 (甲状腺ホルモン補充療法等) 又は経口避妊薬の投与を受けている被験者は組入れ可とした。 2. 臨床的に重大な心疾患 (コントロール不良の高血圧、心筋梗塞、不安定冠動脈疾患、臨床的に重大な不整脈及び伝導障害を含む) を有する者 3. 治験薬若しくはその近縁化合物、又は治験薬に含まれる成分 (人免疫グロブリン、ヒアルロニダーゼ、アルブミン等) に対する不耐性又は過敏症の既往がある者、又はその疑いがある者 4. 全血輸血又は成分輸血後に過敏症又は重度のアレルギー反応 (蕁麻疹、呼吸困難、重度の血圧低下、アナフィラキシー等) の既往がある者 5. 治験薬初回投与前 30 日以内に重大な疾患に罹患したと治験担当医師が判断した者 6. 過去 1 年以内にアルコール又はその他の薬物の乱用の既往がある者 7. 治験薬初回投与前 60 日以内に献血を行った者、又は治験薬初回投与前 2 週間以内に血液製剤 (血漿、血小板等) の投与を受けた者

	<p>8. 臨床検査値が以下のいずれかに該当する者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヘモグロビン<11 g/dL ・好中球絶対数$\leq 1500/\text{mm}^3$、血小板数$\leq 100,000/\text{mm}^3$ ・肝機能：アラニンアミノトランスフェラーゼ$\geq 2.5 \times$基準値上限 (ULN)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ$\geq 2.5 \times$ULN、アルカリホスファターゼ$\geq 1.5 \times$ULN、又は総ビリルビン$\geq 1.5 \text{ mg/dL}$ ・腎機能：Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス$\leq 60 \text{ mL/min}$ ・凝固検査：活性化部分トロンボプラスチン時間$>1.2 \times$ULN、国際標準比>1.2 ・その他：基準範囲外であり、治験担当医師により臨床的に重大と判断された検査値 <p>9. 治験薬初回投与前 30 日以内に以下のいずれかに該当する者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング開始前 12 ヶ月以内に他の免疫グロブリン製剤の臨床試験に参加した者 ・何らかの治験薬を使用した者（治験薬初回投与前 30 日以内又は半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間内） ・本試験に影響を及ぼすと治験担当医師が判断した臨床試験（ワクチンの臨床試験又は承認済みのワクチンの接種を含む）に参加した者。治験薬初回投与前 30 日以内に何らかのワクチン（弱毒生ワクチンを含む）を接種した者。なお、弱毒生ワクチンの接種は、本試験期間中、追跡調査期間終了まで禁止とした。 ・食習慣に大幅な変化があったと治験担当医師が判断した者 <p>10. 収縮期血圧が$>139 \text{ mmHg}$ 又は$<89 \text{ mmHg}$、拡張期血圧が$>89 \text{ mmHg}$ 又は$<49 \text{ mmHg}$ である者</p> <p>11. スクリーニング時又は Day-1 のアルコール又は薬物乱用の検査で陽性と判定された者</p> <p>12. スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス、C 型肝炎ウイルス又は B 型肝炎ウイルスに感染している者。ワクチン接種又は過去の自然感染により B 型肝炎に対する免疫を有する者は適格とした。</p> <p>13. 1 日あたりたばこ 5 本以上又はそれに相当する喫煙をしている者、又は入院期間中に禁煙できない者</p> <p>14. 本剤の投与又は評価項目の評価に支障をきたすような重度の皮膚炎又は身体的異常がある者（注：刺青のある皮膚の部位は投与不可とした）</p> <p>15. ハーブ製剤又はホメオパシー製剤を使用中の者</p> <p>16. 各治験薬投与の 48 時間前から投与後 72 時間までの間、抗ヒスタミン薬若しくは抗ヒスタミン作用を有する薬剤、鎮静薬、抗不安薬、全身性ステロイド、又は胸部より下の部位への局所性ステロイド若しくは抗生物質の使用を中止できない又は中止する意思がない者</p> <p>17. 凝固亢進状態（プロテイン C、プロテイン S 及びアンチトロンビン III 欠乏症等）、血栓性/血栓塞栓性事象又は静脈血栓症の合併又は関連する既往がある者</p>
<p>用法・用量及び投与期間</p>	<p>【IGI, 10%】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与方法：皮下投与 ・用法・用量：治験デザインの項に示した投与スケジュールに従い、TDL 全量まで漸増投与、又は漸増せずに TDL 全量の投与を行った。TDL は Part 1 では 0.4 g/kg、Part 2 では 1.0 g/kg とした。投与部位あたりの最大投与量は 600 mL、最大投与速度は 300 mL/h とした。 ・投与期間：最長 9 週間 <p>【rHuPH20】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与方法：皮下投与 ・用法・用量：IGI, 10%の投与 10 分前に、IgG の投与量 1 g あたり 80 U を投与した。 ・投与期間：最長 9 週間
<p>評価項目及び評価基準</p>	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・忍容性が認められた投与（有害事象による投与速度の減速、及び投与の中断・中止をすることなく投与を完了した場合と定義した） <p>副次評価項目：</p> <p>安全性及び免疫原性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象（本剤と関連あり/なしの有害事象、重篤/非重篤な有害事象、重度の有害事象、局所性/全身性の有害事象、試験中止に至った有害事象、投与関連事象）及び注目すべき副作用（疑いを含む）を発現した、被験者数・投与件数及びその割合 ・臨床検査値 ・バイタルサイン ・rHuPH20 に対する結合抗体及び中和抗体の発現

	<p>PK</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の単回投与後（Week 1 投与後）の血清中総 IgG 及び IgG サブクラスの PK パラメータ〔最高濃度（C_{max}）、最高濃度到達時間（t_{max}）、投与終了後 0 時間（Day 1）から Day 8 までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-D8}）、投与終了後 0 時間から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）、投与終了後 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）、終末相における消失速度定数（λ_z）、終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけの全身クリアランス（CL/F、総 IgG のみ）及び見かけの分布容積（Vz/F、総 IgG のみ）等]
解析方法	<p>忍容性の解析： 忍容性の結果は、投与群（用量漸増あり／なし）及び Arm 別に、BMI で層別して要約した。また、本剤の 2 つの構成成分（rHuPH20 及び IGI, 10%）を併せて、又は構成成分ごとに分けて要約した。 すべての治験薬投与で忍容性が認められた被験者の例数及び割合を要約した。その際、用量レベル（TDL の 1/4、1/2、3/4 及び全量）ごとに要約した。忍容性が認められた投与の件数及び割合についても要約した。</p> <p>PK の解析： 総 IgG 及び IgG サブクラスの血清中濃度（ベースライン補正あり／なし）の個別値を Arm 別及び評価時点別に要約した。 総 IgG 及び IgG サブクラスの血清中濃度（ベースライン補正あり／なし）の個別値及び平均値を線形目盛及び片対数目盛で図示した。 総 IgG 及び IgG サブクラスの血清中 PK パラメータ（ベースライン補正あり／なし）を Arm 別に要約した。また、C_{max}、AUC_{0-D8}、AUC_{last} 及び AUC_{0-inf}（いずれもベースライン補正あり）について、散布図及び箱ひげ図で示した。</p> <p>安全性の解析： 安全性は、安全性データの解析対象集団を対象に解析した。 有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.24.0 で読み替えた。本剤との因果関係は、Not Related、Unlikely Related、Possibly Related 又は Probably Related のいずれかで判定し、Possibly Related 又は Probably Related であった場合を「関連あり」とみなした。 すべての有害事象を投与群（用量漸増あり／なし／全体）及び Arm 別に要約した。有害事象の概要では、有害事象の発現例数及びその割合、並びに発現件数を要約した。注目すべき副作用（疑いを含む）は、高 TDL 及び低 TDL の間で発現率に 5%以上の差がみられた事象について要約した。 臨床検査値については、各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量を投与群（用量漸増あり／なし）及び Arm 別に要約した。また、定量値については、基準値に基づく正異判定結果のベースラインから各評価時点にかけてのシフト表も作成した。 さらにいくつかの臨床検査値では、Eastern cooperative Oncology Group, 2006 の Common Terminology Criteria に基づく毒性グレードを評価した。ベースライン時及びグレードが最大となった時点におけるグレード別の例数及び割合を投与スケジュール及び Arm 別に要約した。 バイタルサイン（体重、心拍数、呼吸数、収縮期及び拡張期血圧等）については、各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量を投与群（用量漸増あり／なし）及び Arm 別に要約した。また、ベースライン後に臨床的に重要な結果がみられた被験者の例数及び割合を Arm 別に要約した。 心電図、身体検査、COVID-19 及び妊娠のデータについては症例一覧表にのみ記載した。</p> <p>免疫原性の解析： 抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体を発現した被験者の例数及び割合、並びに抗 rHuPH20 結合抗体の抗体価が 160 以上となった被験者の例数及び割合を評価時点及び Arm 別に要約した。</p>

■被験者背景

本試験では 51 例が組み入れられ、33 例が用量漸増ありの投与群（Arm 1、2、4 及び 5）、18 例が用量漸増なしの投与群（Arm 3 及び 6）に割り付けられた^a。なお、Arm 5 の 1 例及び Arm 6 の 2 例は本試験を早期に中止した被験者に代わり、追加で組み入れられた被験者であった。

全体で 38 例（74.5%）が試験を完了し、13 例（25.5%）が試験を早期に中止した。試験中止に至った 13 例の内訳は、Arm 1 で 2 例（25.0%）、Arm 3 で 2 例（25.0%）、Arm 5 で 2 例（22.2%）、Arm 6 で 7 例（70.0%）であり、用量漸増なしの高 TDL 群（Arm 6）で最も多かった。なお、有害事象により試験中止に至った被験者はいなかった。

51 例全例が安全性データの解析対象集団及び PK データの解析対象集団とされた。

被験者 51 例の年齢の平均値（標準偏差）は 35.1（8.28）歳（範囲：20～50 歳）であり、最も多かった人種及び民族はそれぞれ白人 [34 例（66.7%）] 及びヒスパニック系又はラテン系 [47 例（92.2%）] であった。また、試験全体では、男性が 22 例（43.1%）、女性が 29 例（56.9%）であったが、Arm 1 では男性 1 例に対して女性 7 例であり、女性の割合が高かった。被験者全体での BMI の平均値（標準偏差）は 25.51（3.067）kg/m²であった。

a：治験実施計画書では BMI（18 kg/m²以上 25 kg/m²未満、25 kg/m²以上 30 kg/m²以下）を層別因子として無作為割付することとしていたが、実際、治験実施医療機関では上記の無作為割付は行われず、適格性が確認された被験者を逐次的に割り付け、各 Arm を順次完了させていたため、本試験の 51 例全例が治験実施計画書からの重大な逸脱とみなされた。本逸脱は、GCP 不遵守行為として規制当局に報告され、原因分析及び結果への影響の評価が行われた。その結果、本逸脱による被験者の安全性への懸念はなく、結果の信頼性を損ねるものではないと判断された。

□被験者背景（安全性データの解析対象集団／PK データの解析集団）

		Arm 1 (n=8)	Arm 2 (n=8)	Arm 3 (n=8)	Arm 4 (n=8)	Arm 5 (n=9)	Arm 6 (n=10)	全体 (n=51)
年齢 [歳]	平均値 (標準偏差)	28.9 (8.04)	40.4 (5.01)	36.8 (8.58)	34.4 (6.44)	36.4 (7.88)	34.0 (10.07)	35.1 (8.28)
	中央値	27.5	41.0	36.0	34.5	34.0	34.0	34.0
	最小値, 最大値	20, 41	34, 46	27, 49	22, 46	27, 49	23, 50	20, 50
性別 [n (%)]	男性	1 (12.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	3 (37.5)	4 (44.4)	6 (60.0)	22 (43.1)
	女性	7 (87.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	5 (62.5)	5 (55.6)	4 (40.0)	29 (56.9)
民族 [n (%)]	ヒスパニック 系／ラテン系	8 (100.0)	6 (75.0)	6 (75.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	47 (92.2)
	非ヒスパニック 系／ラテン系	0	2 (25.0)	2 (25.0)	0	0	0	4 (7.8)
	報告なし	0	0	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0	0	0
人種 [n (%)]	ネイティブアメリカン ／アラスカ先住民族	0	0	0	0	0	0	0
	アジア人	0	0	0	0	0	0	0
	黒人又はアフリ カ系アメリカ人	4 (50.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (33.3)	2 (20.0)	17 (33.3)
	白人	4 (50.0)	4 (50.0)	6 (75.0)	6 (75.0)	6 (66.7)	8 (80.0)	34 (66.7)
	ネイティブハワイア ン／その他太平洋	0	0	0	0	0	0	0
	その他	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	0	0	0	0	0	0	0
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	72.74 (5.987)	71.90 (12.088)	71.41 (9.945)	67.28 (15.941)	71.66 (10.311)	66.61 (7.189)	70.15 (10.357)
	中央値	72.65	71.50	71.50	62.95	67.00	65.30	70.00
	最小値, 最大値	63.0, 80.0	54.4, 97.9	53.4, 83.5	51.0, 98.4	62.4, 91.0	56.0, 77.3	51.0, 98.4

		Arm 1 (n=8)	Arm 2 (n=8)	Arm 3 (n=8)	Arm 4 (n=8)	Arm 5 (n=9)	Arm 6 (n=10)	全体 (n=51)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	168.24 (3.964)	167.38 (8.782)	165.79 (12.068)	165.63 (9.757)	166.66 (7.230)	162.15 (9.824)	165.84 (8.752)
	中央値	167.65	166.00	162.50	160.75	169.50	163.25	166.00
	最小値, 最大値	164.0, 175.6	157.0, 181.0	154.0, 186.5	156.0, 182.0	155.0, 175.5	148.0, 173.0	148.0, 186.5
BMI (kg/m ²)	平均値 (標準偏差)	25.76 (2.664)	25.58 (2.773)	26.08 (3.422)	24.40 (4.342)	25.78 (2.944)	25.44 (2.789)	25.51 (3.067)
	中央値	25.75	25.95	26.60	25.55	25.40	25.40	25.80
	最小値, 最大値	22.0, 29.4	22.1, 29.9	21.7, 29.9	18.6, 29.7	21.7, 29.9	20.8, 29.1	18.6, 29.9
BMI カテゴリー [n (%)]	18 kg/m ² 以上	4	3	3	4	4	4	22
	25 kg/m ² 未満	(50.0)	(37.5)	(37.5)	(50.0)	(44.4)	(40.0)	(43.1)
	25 kg/m ² 以上	4	5	5	4	5	6	29
	30 kg/m ² 以下	(50.0)	(62.5)	(62.5)	(50.0)	(55.6)	(60.0)	(56.9)

■薬物動態

・血清中総 IgG の PK パラメータ (ベースライン値による補正なし)

C_{max} の幾何平均値は Day 1 の投与量に応じて増加し、Day 1 の投与量が最も多かった Arm 6 [用量漸増なしの TDL1.0 g/kg (高 TDL) 群] で 24.86 g/L、他の Arm では 15.36~20.83 g/L の範囲であった。この C_{max} の幾何平均値の投与量に応じた増加は用量比を下回っており、TDL 0.4 g/kg (低 TDL) 群に対する高 TDL 群の Day 1 の用量比が 2.5 倍であったのに対し、C_{max} の幾何平均値の比は Sch-A、B 及び C でそれぞれ 1.12、1.25 及び 1.37 倍であった。全体的に低度~中程度のばらつきがみられ、幾何平均値の変動係数 (%CV) は 10.5%~22.4%の範囲であった。

各 Arm における t_{max} の中央値は 3.0~6.0 日の範囲であり、個別値は 1.0~16.1 日の範囲であった。AUC_{0-D8} の幾何平均値は高 TDL 群である Arm 5 及び Arm 6 でそれぞれ 131.49 day・g/L 及び 140.84 day・g/L、他の Arm では 97.48~112.73 day・g/L の範囲であった。全体的に、AUC_{0-D8} の幾何平均値は Day 1 の投与量に応じて増加したが、この増加は用量比を下回っており、低 TDL 群に対する高 TDL 群の Day 1 の用量比は 2.5 倍であったのに対し、AUC_{0-D8} の幾何平均値の比は Sch-A、B 及び C でそれぞれ 1.07、1.27 及び 1.25 倍であった。各 Arm で低度~中程度のばらつきがみられ、幾何平均値の%CV の最大値は Arm 3 の 23.3%であった。

濃度-時間プロファイルにおける信頼性の高い線形回帰を行うためのデータが不十分であったため、すべての被験者で総 IgG (ベースライン補正なし) の終末相を適切に推定することはできなかった。

□血清中総 IgG の PK パラメータ（ベースライン補正なし）（PK データの解析対象集団）

		Arm 1 (n=8)	Arm 2 (n=8)	Arm 3 (n=8)	Arm 4 (n=8)	Arm 5 (n=9)	Arm 6 (n=10)
Day 1 の投与量		TDL の 1/4 量	TDL の 1/2 量	TDL 全量	TDL の 1/4 量	TDL の 1/2 量	TDL 全量
		(0.1 g/kg)	(0.2 g/kg)	(0.4 g/kg)	(0.25 g/kg)	(0.5 g/kg)	(1.0 g/kg)
C _{max} (g/L)	n	7	8	8	8	9	10
	GM	15.36	16.64	18.10	17.16	20.83	24.86
	GM 95% CI	13.94, 16.92	14.65, 18.91	15.04, 21.79	14.88, 19.80	18.27, 23.75	22.72, 27.20
	GM %CV	10.5	15.4	22.4	17.2	17.2	12.6
t _{max} (day)	n	7	8	8	8	9	10
	中央値	4.0	6.0	5.0	3.0	6.0	6.0
	最小値, 最大値	1.0, 8.0	1.0, 16.0	4.0, 15.0	1.0, 8.0	4.0, 16.1	4.0, 8.0
AUC _{0-D8} (day · g/L)	n	7	8	8	8	9	10
	GM	97.48	103.46	112.73	104.00	131.49	140.84
	GM 95% CI	85.41, 111.26	94.08, 113.78	93.00, 136.64	93.25, 115.99	114.37, 151.17	130.18, 152.38
	GM %CV	14.4	11.4	23.3	13.1	18.3	11.0
AUC _{last} (day · g/L)	n	7	8	8	8	9	10
	GM	104.28	222.36	378.57	111.07	263.75	324.75
	GM 95% CI	91.37, 119.01	203.87, 242.52	249.47, 574.48	99.77, 123.65	208.09, 334.31	227.13, 464.33
	GM %CV	14.4	10.4	53.2	12.9	31.6	53.3

GM：幾何平均値

・血清中総 IgG の PK パラメータ（ベースライン値による補正あり）

C_{max} の幾何平均値は Arm 6 が 12.75 g/L で最も高く、次いで Arm 5 が 5.71 g/L、Arm 3 が 5.34 g/L であった。他の Arm では 2.70～3.17 g/L の範囲であった。TDL 0.4 g/kg（低 TDL）群に対する TDL 1.0 g/kg（高 TDL）群の Day 1 の用量比は 2.5 倍であったのに対し、C_{max} の幾何平均値の比は Sch-A、B 及び C でそれぞれ 1.17、1.84 及び 2.39 倍であった。高 TDL 群では、Arm 4（Day 1 の投与量 0.25g/kg）及び Arm 5（Day 1 の投与量 0.5 g/kg）に対する Arm 6（Day 1 の投与量 1.0 g/kg）の C_{max} の幾何平均値の比はそれぞれ用量比（4 倍及び 2 倍）とほぼ同程度（4.02 倍及び 2.23 倍）であり、同様に、低 TDL 群である Arm 2（Day 1 の投与量 0.2 g/kg）に対する Arm 3（Day 1 の投与量 0.4 g/kg）の C_{max} の幾何平均値の比も用量比（2 倍）とほぼ同程度（1.72 倍）であった。全体として大きなばらつきがみられ、2 例のデータしか得られなかった Arm 1 ではばらつきを適切に推定できなかった。

各 Arm における t_{max} の中央値は 4.0～8.0 日の範囲であり、個別値は 2.0～16.1 日の範囲であった。AUC_{0-D8} の幾何平均値は Arm 1 及び Arm 4（Sch-A の低 TDL 群及び高 TDL 群）で低くそれぞれ 9.63 day · g/L 及び 8.96 day · g/L であった。Arm 3 と Arm 5 はそれぞれ 25.02 day · g/L 及び 25.27 day · g/L で同程度であった。Arm 6 で最も高く 55.47 day · g/L であった。低 TDL 群に対する高 TDL 群の Day 1 の用量比は 2.5 倍であったのに対し、AUC_{0-D8} の幾何平均値の比は Sch-B 及び C でそれぞれ 1.72 及び 2.22 倍であった。Arm 5（Day 1 の投与量 0.5 g/kg）に対する Arm 6（Day 1 の投与量 1.0 g/kg）の AUC_{0-D8} の幾何平均値の比は用量比（2 倍）とほぼ同程度（2.20 倍）であり、同様に、Arm 2（Day 1 の投与量 0.2 g/kg）に対する Arm 3（Day 1 の投与量 0.4 g/kg）の AUC_{0-D8} の幾何平均値の比も用量比（2 倍）とほぼ同程度（1.71 倍）であった。全体として中程度～非常に大きなばらつきがみられ（幾何平均値の%CV の範囲：20.6%～62.9%）、2 例のデータしか得られなかった Arm 1 ではばらつきを適切に推定できなかった。

ベースライン補正後の総 IgG の終末相を推定するための十分なデータを有していた被験者は Arm 3 の 2 例で、これら 2 例における t_{1/2} はそれぞれ 5.9 日及び 10.3 日であった。ただし、症例数が限

られていることから、これらの値は必ずしも母集団を代表していない可能性があることに留意する必要がある。

口血清中総 IgG の PK パラメータ（ベースライン補正あり）（PK データの解析対象集団）

		Arm 1 (n=8)	Arm 2 (n=8)	Arm 3 (n=8)	Arm 4 (n=8)	Arm 5 (n=9)	Arm 6 (n=10)
Day 1 の投与量		TDL の 1/4 量	TDL の 1/2 量	TDL 全量	TDL の 1/4 量	TDL の 1/2 量	TDL 全量
		(0.1 g/kg)	(0.2 g/kg)	(0.4 g/kg)	(0.25 g/kg)	(0.5 g/kg)	(1.0 g/kg)
C _{max} (g/L)	n	2	3	7	5	9	10
	GM	2.70	3.10	5.34	3.17	5.71	12.75
	GM 95% CI	0.00, 11260.09	1.27, 7.55	3.40, 8.39	1.49, 6.74	4.22, 7.73	11.37, 14.31
	GM %CV	116.8	37.1	51.9	66.8	41.0	16.2
t _{max} (day)	n	2	3	7	5	9	10
	中央値	5.0	8.0	4.0	4.0	6.0	6.0
	最小値, 最大値	2.0, 8.0	6.0, 16.0	4.0, 15.0	2.0, 8.0	4.0, 16.1	4.0, 8.0
AUC _{0-D8} (day・g/L)	n	2	3	7	4	9	10
	GM	9.63	14.67	25.02	8.96	25.27	55.47
	GM 95% CI	0.00, 40802025.66	5.72, 37.67	14.67, 42.69	4.67, 17.20	16.92, 37.76	47.93, 64.19
	GM %CV	411.1	39.4	62.9	42.7	56.0	20.6
AUC _{last} (day・g/L)	n	2	3	7	5	9	10
	GM	9.63	31.60	70.39	9.49	42.48	117.69
	GM 95% CI	0.00, 40802025.66	21.23, 47.03	34.97, 141.67	5.94, 15.14	30.88, 58.44	76.76, 180.44
	GM %CV	411.1	16.1	87.9	39.0	43.3	65.5

GM：幾何平均値

■安全性

・曝露の程度

本試験を早期に中止した 13 例（25.5%）を除く、38 例（74.5%）が予定された治験薬の投与をすべて完了した。本試験全体では IGI, 10%及び rHuPH20 の投与が、用量漸増ありの投与群で 136 回、用量漸増なしの投与群で 38 回行われた。これらすべての投与回で治験薬の投与は完了したものの、Arm 1 の 1 例は、頭痛のため IGI, 10%の投与速度を減速したうえで投与を完了した。

・忍容性

51 例全例が、治験薬投与時に投与を中断・中止することなく、開始された治験薬投与を完了した。用量漸増ありの投与群（Arm 1、2、4 及び 5）の 32/33 例（97.0%）、用量漸増なしの投与群（Arm 3 及び 6）の 18/18 例（100.0%）で忍容性が認められた。忍容性が認められなかった投与 1 件は、Arm 1 の 1 例（BMI 26.7 kg/m²）で報告された。当該被験者では、Day 56 に IGI, 10%の TDL 全量投与を行った際、IGI, 10%の投与開始から約 1 時間後に頭痛が発現したため、IGI, 10%の投与速度を 240 mL/h に低下させた。頭痛は 40 分で消失し、被験者は治験薬の投与を完了した。

□すべての治験薬投与で忍容性が認められた被験者（安全性データの解析対象集団）

	用量漸増あり					用量漸増なし		
	Arm 1	Arm 4	Arm 2	Arm 5	合計	Arm 3	Arm 6	合計
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
本剤投与時								
全体	7/8 (87.5)	8/8 (100.0)	8/8 (100.0)	9/9 (100.0)	32/33 (97.0)	8/8 (100.0)	10/10 (100.0)	18/18 (100.0)
BMI 18 kg/m ² 以上 25 kg/m ² 未満	4/4 (100.0)	4/4 (100.0)	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	15/15 (100.0)	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	7/7 (100.0)
BMI 25 kg/m ² 以上 30 kg/m ² 以下	3/4 (75.0)	4/4 (100.0)	5/5 (100.0)	5/5 (100.0)	17/18 (94.4)	5/5 (100.0)	6/6 (100.0)	11/11 (100.0)
rHuPH20 投与時								
全体	8/8 (100.0)	8/8 (100.0)	8/8 (100.0)	9/9 (100.0)	33/33 (100.0)	8/8 (100.0)	10/10 (100.0)	18/18 (100.0)
BMI 18 kg/m ² 以上 25 kg/m ² 未満	4/4 (100.0)	4/4 (100.0)	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	15/15 (100.0)	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	7/7 (100.0)
BMI 25 kg/m ² 以上 30 kg/m ² 以下	4/4 (100.0)	4/4 (100.0)	5/5 (100.0)	5/5 (100.0)	18/18 (100.0)	5/5 (100.0)	6/6 (100.0)	11/11 (100.0)
IGI 10%投与時								
全体	7/8 (87.5)	8/8 (100.0)	8/8 (100.0)	9/9 (100.0)	32/33 (97.0)	8/8 (100.0)	10/10 (100.0)	18/18 (100.0)
BMI 18 kg/m ² 以上 25 kg/m ² 未満	4/4 (100.0)	4/4 (100.0)	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	15/15 (100.0)	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	7/7 (100.0)
BMI 25 kg/m ² 以上 30 kg/m ² 以下	3/4 (75.0)	4/4 (100.0)	5/5 (100.0)	5/5 (100.0)	17/18 (94.4)	5/5 (100.0)	6/6 (100.0)	11/11 (100.0)

n：すべての治験薬投与で忍容性が認められた被験者数、N：各群の例数

被験者が本剤の2つの構成成分（rHuPH20及びIGI, 10%）両方に忍容性を示した場合に、本剤への忍容性があるとみなす。本剤に関連した有害事象を原因とする投与の減速、中断又は中止がなかった場合に、被験者は忍容性を示したとみなす。被験者が本試験を早期に中止した場合、予定されていたが開始されなかった投与は分母に含まない。

・有害事象の概略

有害事象は51/51例（100%）で422件報告された。そのうち、局所性有害事象は51/51例（100%）で402件、全身性有害事象は12/51例（23.5%）で20件報告され、全身性有害事象はArm 6で最も高頻度に認められた〔5例（50.0%）、11件〕。

有害事象はいずれも軽度であり、試験終了までに回復した。重度の有害事象及び試験中止に至った有害事象はみられなかった。また、死亡例はいなかった。

重篤な有害事象は、Arm 1の1例（12.5%）で選択的妊娠中絶〔基本語（PT）：人工流産〕が報告され、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断されたが、当該事象は、症例報告書（又は臨床データベース）において重篤な有害事象として記録されず、早期中止のページに記録されたため、解析に含まれなかった。

□有害事象の概略

	用量漸増あり					用量漸増なし			合計 n=51
	Arm 1 n=8	Arm 4 n=8	Arm 2 n=8	Arm 5 n=9	小計 n=33	Arm 3 n=8	Arm 6 n=10	小計 n=18	
	例数 (%) 件数	例数 (%) 件数	例数 (%) 件数	例数 (%) 件数	例数 (%) 件数	例数 (%) 件数	例数 (%) 件数	例数 (%) 件数	例数 (%) 件数
すべての有害事象	8 (100.0) 65	8 (100.0) 82	8 (100.0) 69	9 (100.0) 91	33 (100.0) 307	8 (100.0) 50	10 (100.0) 65	18 (100.0) 115	51 (100.0) 422
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非重篤な有害事象	8 (100.0) 65	8 (100.0) 82	8 (100.0) 69	9 (100.0) 91	33 (100.0) 307	8 (100.0) 50	10 (100.0) 65	18 (100.0) 115	51 (100.0) 422
本剤と関連ありの有害事象	8 (100.0) 65	8 (100.0) 82	8 (100.0) 67	9 (100.0) 91	33 (100.0) 305	8 (100.0) 50	10 (100.0) 60	18 (100.0) 110	51 (100.0) 415
本剤と関連なしの有害事象	0	0	2 (25.0) 2	0	2 (6.1) 2	0	3 (30.0) 5	3 (16.7) 5	5 (9.8) 7
本剤と関連ありの重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
局所性の有害事象	8 (100.0) 62	8 (100.0) 81	8 (100.0) 67	9 (100.0) 90	33 (100.0) 300	8 (100.0) 48	10 (100.0) 54	18 (100.0) 102	51 (100.0) 402
全身性の有害事象	1 (12.5) 3	1 (12.5) 1	2 (25.0) 2	1 (11.1) 1	5 (15.2) 7	2 (25.0) 2	5 (50.0) 11	7 (38.9) 13	12 (23.5) 20
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与に伴う有害事象	8 (100.0) 65	8 (100.0) 82	8 (100.0) 69	9 (100.0) 91	33 (100.0) 307	8 (100.0) 49	10 (100.0) 57	18 (100.0) 106	51 (100.0) 413
一時的な有害事象	8 (100.0) 65	8 (100.0) 82	8 (100.0) 69	9 (100.0) 91	33 (100.0) 307	8 (100.0) 49	10 (100.0) 64	18 (100.0) 113	51 (100.0) 420
注目すべき副反応及び副反応の疑い	8 (100.0) 65	8 (100.0) 82	8 (100.0) 69	9 (100.0) 91	33 (100.0) 307	8 (100.0) 50	10 (100.0) 65	18 (100.0) 115	51 (100.0) 422

一時的な有害事象：本剤の投与中又は投与終了後 72 時間以内に発現した有害事象

注目すべき副反応及び副反応の疑い：以下の 1 つ以上の条件を満たす有害事象

- 有害事象が局所注入部位であった場合。(治験責任医師/治験依頼者の因果関係に関する見解に関わらず、すべての局所注入部位の有害事象は副反応とした。)
- 有害事象が本剤の投与中又は投与終了から 72 時間以内に発現した場合。
- 有害事象が治験責任医師/治験依頼者によって、本剤の投与に関連する可能性があるかと判断された場合。
- 有害事象の因果関係評価が欠落しているか、不確定であった場合。

・有害事象発現頻度

投与あたりの有害事象発現頻度は、用量漸増ありの投与群で 2.26 件/回、用量漸増なしの投与群で 3.03 件/回であった。被験者あたりの有害事象発現頻度は、用量漸増ありの投与群で 9.30 件/回、用量漸増なしの投与群で 6.39 件/例であった。人年あたりの有害事象発現頻度は、用量漸増ありの投与群で 65.81 件/人年、用量漸増なしの投与群で 66.36 件/人年であった。

投与スケジュールごとに TDL 0.4 g/kg (低 TDL) 群と TDL 1.0 g/kg (高 TDL) 群を比較した結果は以下のとおりであった。

- ・ Week 1 に TDL の 1/4 量から開始し、その後の漸増を経て Week 8 に TDL 全量を投与した Sch-A では、低 TDL 群 Arm 1 及び高 TDL 群 Arm 4 における投与あたりの有害事象発現頻度はそれぞれ 1.97 及び 2.05 件/回、人年あたりの有害事象発現頻度はそれぞれ 70.88 及び 69.67 件/人年、被験者あたりの有害事象発現頻度はそれぞれ 8.13 及び 10.25 件/例であった。
- ・ Week 1 に TDL の 1/2 量から開始し、その後 Week 5 に TDL 全量を投与した Sch-B では、低 TDL 群 Arm 2 及び高 TDL 群 Arm 5 における投与あたりの有害事象発現頻度はそれぞれ 2.16 及び 2.94 件/回、被験者あたりの有害事象発現頻度はそれぞれ 8.63 及び 10.11 件/例、人年あたりの有害事象発現頻度は 51.42 及び 74.04 件/人年であった。
- ・ 用量漸増なしで Week 1 から TDL 全量の投与を開始した Sch-C では、低 TDL 群 Arm 3 及び高 TDL 群 Arm 6 における投与あたりの有害事象発現頻度はそれぞれ 2.38 及び 3.82 件/回、人年あたりの有害事象発現頻度はそれぞれ 46.25 及び 99.69 件/人年、被験者あたりの有害事象発現頻度はそれぞれ 6.25 及び 6.50 件/例であった。

器官別大分類別では、「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象が最も多く報告された〔51 例 (100.0%)、407 件〕。

50%以上の被験者で報告された有害事象の PT は、注入部位腫脹〔51 例 (100.0%)、167 件〕、注入部位紅斑〔41 例 (80.4%)、116 件〕、注入部位疼痛〔35 例 (68.6%)、67 件〕及び注入部位そう痒感〔27 例 (52.9%)、51 件〕であった。

□有害事象発現頻度の概略（安全性データの解析対象集団）

	用量漸増あり					用量漸増なし			合計 n=51
	Arm 1 n=8	Arm 4 n=8	Arm 2 n=8	Arm 5 n=9	小計 n=33	Arm 3 n=8	Arm 6 n=10	小計 n=18	
投与回数	33	40	32	31	136	21	17	38	174
対象例数	8	8	8	9	33	8	10	18	51
人年	0.917	1.177	1.342	1.229	4.665	1.081	0.652	1.733	6.398
すべての有害事象									
有害事象件数	65	82	69	91	307	50	65	115	422
投与あたり	1.970	2.050	2.156	2.935	2.257	2.381	3.824	3.026	2.425
被験者あたり	8.125	10.250	8.625	10.111	9.303	6.250	6.500	6.389	8.275
人年あたり	70.883	69.669	51.416	74.044	65.809	46.253	99.693	66.359	65.958
本剤と関連ありの有害事象件数	65	82	67	91	305	50	60	110	415
投与あたり	1.970	2.050	2.094	2.935	2.243	2.381	3.529	2.895	2.385
被験者あたり	8.125	10.250	8.375	10.111	9.242	6.250	6.000	6.111	8.137
人年あたり	70.883	69.669	49.925	74.044	65.380	46.253	92.025	63.474	64.864
本剤と関連なしの有害事象件数	0	0	2	0	2	0	5	5	7
投与あたり	0	0	0.063	0	0.015	0	0.294	0.132	0.040
被験者あたり	0	0	0.250	0	0.061	0	0.500	0.278	0.137
人年あたり	0	0	1.490	0	0.429	0	7.669	2.885	1.094
局所性の有害事象件数	62	81	67	90	300	48	54	102	402
投与あたり	1.879	2.025	2.094	2.903	2.206	2.286	3.176	2.684	2.310
被験者あたり	7.750	10.125	8.375	10.000	9.091	6.000	5.400	5.667	7.882
人年あたり	67.612	68.819	49.925	73.230	64.309	44.403	82.822	58.857	62.832
全身性の有害事象件数	3	1	2	1	7	2	11	13	20
投与あたり	0.091	0.025	0.063	0.032	0.051	0.095	0.647	0.342	0.115
被験者あたり	0.375	0.125	0.250	0.111	0.212	0.250	1.100	0.722	0.392
人年あたり	3.272	0.850	1.490	0.814	1.501	1.850	16.871	7.501	3.126

□有害事象別の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

	用量漸増あり					用量漸増なし			合計 n=51
	Arm 1 n=8	Arm 4 n=8	Arm 2 n=8	Arm 5 n=9	小計 n=33	Arm 3 n=8	Arm 6 n=10	小計 n=18	
	例数 (%) 件数	例数 (%) 件数	例数 (%) 件数	例数 (%) 件数	例数 (%) 件数	例数 (%) 件数	例数 (%) 件数	例数 (%) 件数	
すべての有害事象	8 (100.0) 65	8 (100.0) 82	8 (100.0) 69	9 (100.0) 91	33 (100.0) 307	8 (100.0) 50	10 (100.0) 65	18 (100.0) 115	51 (100.0) 422
胃腸障害	1 (12.5) 1	0	0	1 (11.1) 1	2 (6.1) 2	0	2 (20.0) 2	2 (11.1) 2	4 (7.8) 4
悪心	1 (12.5) 1	0	0	1 (11.1) 1	2 (6.1) 2	0	0	0	2 (3.9) 2
下痢	0	0	0	0	0	0	1 (10.0) 1	1 (5.6) 1	1 (2.0) 1
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (10.0) 1	1 (5.6) 1	1 (2.0) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (100.0) 63	8 (100.0) 81	8 (100.0) 67	9 (100.0) 90	33 (100.0) 301	8 (100.0) 48	10 (100.0) 58	18 (100.0) 106	51 (100.0) 407
注入部位腫脹	8 (100.0) 26	8 (100.0) 39	8 (100.0) 30	9 (100.0) 32	33 (100.0) 127	8 (100.0) 21	10 (100.0) 19	18 (100.0) 40	51 (100.0) 167
注入部位紅斑	5 (62.5) 18	6 (75.0) 26	5 (62.5) 16	9 (100.0) 27	25 (75.8) 87	6 (75.0) 12	10 (100.0) 17	16 (88.9) 29	41 (80.4) 116
注入部位疼痛	3 (37.5) 5	5 (62.5) 10	6 (75.0) 11	9 (100.0) 18	23 (69.7) 44	5 (62.5) 11	7 (70.0) 12	12 (66.7) 23	35 (68.6) 67
注入部位そう痒感	4 (50.0) 13	3 (37.5) 6	7 (87.5) 10	5 (55.6) 12	19 (57.6) 41	3 (37.5) 4	5 (50.0) 6	8 (44.4) 10	27 (52.9) 51
発熱	0	0	0	0	0	0	3 (30.0) 3	3 (16.7) 3	3 (5.9) 3
悪寒	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (3.0) 1	0	0	0	1 (2.0) 1
注入部位血管外漏出	0	0	0	1 (11.1) 1	1 (3.0) 1	0	0	0	1 (2.0) 1
疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (10.0) 1	1 (5.6) 1	1 (2.0) 1
臨床検査	0	1 (12.5) 1	0	0	1 (3.0) 1	0	0	0	1 (2.0) 1
収縮期血圧低下	0	1 (12.5) 1	0	0	1 (3.0) 1	0	0	0	1 (2.0) 1
神経系障害	1 (12.5) 1	0	2 (25.0) 2	0	3 (9.1) 3	2 (25.0) 2	3 (30.0) 3	5 (27.8) 5	8 (15.7) 8
頭痛	1 (12.5) 1	0	1 (12.5) 1	0	2 (6.1) 2	2 (25.0) 2	2 (20.0) 2	4 (22.2) 4	6 (11.8) 6
浮動性めまい	0	0	1 (12.5) 1	0	1 (3.0) 1	0	1 (10.0) 1	1 (5.6) 1	2 (3.9) 2
血管障害	0	0	0	0	0	0	2 (20.0) 2	2 (11.1) 2	2 (3.9) 2
低血圧	0	0	0	0	0	0	2 (20.0) 2	2 (11.1) 2	2 (3.9) 2

有害事象は MedDRA Ver 24.0 を使用し、器官別大分類と基本語に分類

・その他の安全性評価項目

血液学的検査、生化学検査、尿検査又は血液凝固検査について、臨床的に意味のあるベースラインからの変化はみられず、Arm 間での大きな違いもみられなかった。また、有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった。

バイタルサインについては、有害事象として低血圧が Arm 6 の 2 例で、収縮期血圧低下が Arm 4 の 1 例でみられた。これらの事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断された。試験期間中に抗 rHuPH20 結合抗体の抗体価が 160 以上となった被験者はいなかった。

(承認時資料：2025 年 6 月)

(3) 用量反応探索試験

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 [161101 試験]

■試験概要

目的	PID 患者を対象に、IGI, 10%を rHuPH20 投与後に皮下投与したときの忍容性、安全性及び投与方法を評価する
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象	本試験開始前より静脈内投与又は皮下投与による IgG 補充療法を受けていた PID 患者 37 例
試験方法	<p>Epoch 1 治験開始前より静脈内投与又は皮下投与にて IgG 補充療法を受けていた被験者を登録し、本剤を皮下投与した。投与量は、治験開始前に投与されていた IgG の投与量に対する 1 週間あたりの等価用量とした。初回投与の 1 週間後に 2 回目の投与を行い、さらに 2 回目投与の 2 週間後に 3 回目の投与を行った。忍容性を確認し、3 又は 4 週間隔で本剤を皮下投与するときの用量まで IGI, 10%を漸増した。</p> <p>Epoch 2 Epoch 1 で漸増した用量で最長 6 ヶ月間本剤を皮下投与した。Epoch 2 における投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、治験開始前に静脈内投与を受けていた被験者では治験開始前の投与間隔で、治験開始前に皮下投与を受けていた被験者では治験担当医師及び被験者の判断に基づき投与間隔を決定した。Epoch 2 における最初の投与は医療機関にて実施した。その後の投与は被験者又は介護者が適切に皮下投与できるようトレーニングを行い、治験担当医師が許可した場合、在宅による投与を可能とした。Epoch 2 の最後の投与は、自己投与の熟練度を評価するために医療機関にて実施することとした。</p> <p>Epoch 3 試験継続中のすべての被験者の rHuPH20 投与を中止し、安全性追跡調査を行う期間として、治験実施計画書を改訂して設定された。Epoch 3 では、IGI, 10%を静脈内投与又は皮下投与で少なくとも 24 週間投与した。静脈内投与の場合は 3 又は 4 週間隔、皮下投与の場合は 1 週間隔で投与した。また、Epoch 3 への移行直前の rHuPH20 に対する抗体価が 160 未満の場合は 24 週間、160 以上の場合は 48 週間、抗 rHuPH20 抗体価を追跡調査した。</p>
用法及び用量	<p>【IGI, 10%】</p> <ul style="list-style-type: none">投与方法： Epoch 1 及び Epoch 2：皮下投与 Epoch 3：静脈内投与又は皮下投与用量： Epoch 1 及び Epoch 2：治験開始前に投与されていた IgG の投与量に対する 1 週間あたりの等価用量に基づき、各 Epoch での投与間隔に応じて週換算して設定した。 Epoch 3：Epoch 2 で投与されていた用量に対する 1 週間あたりの等価用量に基づき、静脈内投与の場合はその 100%、皮下投与の場合はその 137%に相当する用量を週換算して設定した。投与間隔： Epoch 1：初回投与の 1 週間後に 2 回目の投与を行い、さらに 2 回目投与の 2 週間後に 3 回目の投与を行った。 Epoch 2：3 又は 4 週間隔。どちらの投与間隔にするかは、治験開始前に静脈内投与を受けていた被験者では治験開始前の投与間隔で、治験開始前に皮下投与を受けていた被験者では治験担当医師及び被験者の判断に基づき決定した。 Epoch 3：3 又は 4 週間隔（静脈内投与）若しくは 1 週間隔（皮下投与）

注) 本剤の〈無又は低ガンマグロブリン血症〉の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

・通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg (1.5~6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg (2~8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。

・ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

	<ul style="list-style-type: none"> ・投与速度 <ul style="list-style-type: none"> Epoch 1 : 体重 40 kg 未満：注入部位 1 ヶ所につき 5～80 mL/h 体重 40 kg 以上：注入部位 1 ヶ所につき 10～240 mL/h Epoch 2 : 体重 40 kg 未満：注入部位 1 ヶ所につき 10～160 mL/h 体重 40 kg 以上：注入部位 1 ヶ所につき 10～300 mL/h Epoch 3 : 注入部位 1 ヶ所あたりの投与速度及び投与量は GAMMAGARD LIQUID の添付文書に従い設定した。 ・投与期間 <ul style="list-style-type: none"> Epoch 1 : 3 週間 Epoch 2 : 最長 6 ヶ月 Epoch 3 : Epoch 2 における最後の測定で rHuPH20 に対する抗体価が 160 未満の場合は最長 24 週間、160 以上の場合は最長 48 週間。Epoch 2 と Epoch 3 を合わせた投与期間は 24 週間以上とした。 【rHuPH20】 <ul style="list-style-type: none"> ・投与方法：皮下投与 ・用量：75 U/g IgG 以上 ・投与間隔：IGI, 10%の投与前 10 分以内に投与した。 ・投与速度：1～2 mL/min ・投与期間 <ul style="list-style-type: none"> Epoch 1 : 3 週間 Epoch 2 : 最長 6 ヶ月
<p>評価項目及び 評価基準</p>	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Epoch 2 における、治験薬と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）の発現件数及び投与 1 回あたりの発現頻度 <p>副次評価項目：</p> <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清中総 IgG トラフ濃度（Epoch 3 は評価対象外とした） <p><u>その他の有効性評価項目</u>（Epoch 3 は評価対象外とした）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・VASBI の発現件数 ・すべての感染症の発現件数 ・通学・通勤できなかった又は通常の日常生活を送れなかった日数 ・抗生物質の投与日数 ・入院回数、入院の要因となった疾患（感染症又は感染症以外）及び入院日数 ・感染症又は他の疾患による緊急の医療機関（一般及び救急外来）の受診回数 <p><u>投与方法</u>（Epoch 3 は評価対象外とした）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1 ヶ月あたりの投与回数 ・投与及び月あたりの注入部位数 ・投与時間 ・最大投与速度 ・最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達するまでの週数

注) 本剤の<無又は低ガンマグロブリン血症>の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150～600mg（1.5～6mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800mg（2～8mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位（0.5mL）を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

	<p><u>忍容性及び安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Epoch 2 において最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達した被験者の割合 • Epoch 2 において、24 週間にわたり最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）での投与を完了した被験者の割合 • 治験薬と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）について、その発現件数及び投与 1 回あたりの発現頻度 • すべての有害事象（感染症を除く）について、その発現件数及び投与 1 回あたりの発現頻度 • rHuPH20 に対する中和抗体を発現した被験者数
解析計画	<p>主要評価項目： 投与 1 回あたりの全身性の有害事象（感染症を除く）の発現頻度は、Epoch 2 で治験薬の投与を受けた被験者（Epoch 2 解析対象集団）を対象に Poisson モデルを用いて算出し、点推定値及びその 95% CI を示した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA バージョン 15.1）を用いて読み替えた。</p> <p>副次評価項目： 忍容性と安全性の評価では、最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達した被験者の割合及びそれを維持した被験者の割合について点推定値及びその 95% CI を算出した。投与 1 回あたりの治験薬と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）及びすべての有害事象の発現頻度は Poisson モデルを用いて算出し、点推定値及びその 95% CI を示した。</p> <p>有効性の評価では、Epoch 1 開始時点の血清中総 IgG トラフ濃度（すなわち、本試験開始前の IgG 補充療法での血清中総 IgG トラフ濃度）と Epoch 2 終了時点の血清中総 IgG トラフ濃度について、対数変換を適用し 95% CI 及びこれらのトラフ濃度の比率を算出した。また、投与方法（静脈内投与と皮下投与）及び投与間隔を層別因子として、Epoch 2 終了時点から Epoch 3 終了時点までの血清中総 IgG トラフ濃度の変化量を記述統計を用いて解析した。年齢別のサブグループ（2 歳以上 12 歳未満、16 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）解析も行った。</p> <p>投与方法の評価では、記述統計を用いて解析した。年齢層間での差異を検討した。</p>

■患者背景

		2 歳以上 12 歳未満 (n=9)	12 歳以上 16 歳未満 (n=0)	16 歳以上 65 歳未満 (n=26)	65 歳以上 (n=3)	全体 (n=37)
性別 [n (%)]	男性	9 (100.0)	0 (NA)	7 (28.0)	0 (0.0)	16 (43.2)
	女性	0 (0.0)	0 (NA)	18 (72.0)	3 (100.0)	21 (56.8)
人種 [n (%)]	白人	9 (100.0)	0 (NA)	25 (100.0)	3 (100.0)	37 (100.0)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	0 (NA)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア人	0 (0.0)	0 (NA)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ネイティブアメリカン／アラスカ先住民族	0 (0.0)	0 (NA)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ネイティブハワイアン／その他太平洋 混血	0 (0.0)	0 (NA)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
民族性 [n (%)]	ヒスパニック／ラテン系	0 (0.0)	0 (NA)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.7)
	非ヒスパニック／ラテン系	9 (100.0)	0 (NA)	25 (100.0)	2 (66.7)	36 (97.3)
年齢 [歳]	最小値	6	NA	16	65	6
	中央値	8.0	NA	41.0	68.0	33.0
	最大値	11	NA	64	69	69

n: number of subjects、NA: not available

注) 本剤の<無又は低ガンマグロブリン血症>の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- 通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg (1.5~6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg (2~8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

■投与方法

・1 ヶ月あたりの投与回数（副次評価項目）

1 ヶ月あたりの投与回数の中央値は、Epoch 1 では 2.90 回（範囲：2.5～10.1 回）、Epoch 2 では 1.09 回（範囲：0.6～2.0 回）であった。いずれの Epoch においても、年齢層間で大きな違いは認められなかった。

・投与及び月あたりの注入部位数（副次評価項目）

Epoch 1（漸増期間中）及び Epoch 2 における 1 ヶ月あたりの注入部位数の中央値は、2.90 ヶ所（範囲：2.5～10.1 ヶ所）及び 1.12 ヶ所（範囲：0.6～3.8 ヶ所）であった。いずれの Epoch においても、年齢層間で大きな違いは認められなかった。

・投与時間（副次評価項目）

投与時間の中央値は、Epoch 1 では 1.23 h（範囲：0.53～3.10 h）、Epoch 2 では 1.67 h（範囲：0.80～3.55 h）であった。いずれの Epoch においても、年齢層間で大きな違いは認められなかった。

・最大投与速度（副次評価項目）

最大投与速度の中央値は、Epoch 1 では 240 mL/h（範囲：60～300 mL/h）、Epoch 2 では 300 mL/h（範囲：10～300 mL/h）であった。

・最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達するまでの週数（副次評価項目）

最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達するまでの週数の中央値は 3 週間（範囲：3 週間隔の被験者では 3～5 週間、4 週間隔の被験者では 3～4 週間）であった。

■有効性

・血清中総 IgG トラフ濃度（副次評価項目）

スクリーニング時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI）は 10.53 g/L（[9.46, 11.73] g/L）であり、Epoch 2 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI）は 9.21 g/L（[8.28, 10.25] g/L）であった。

血清中 IgG トラフ濃度の幾何平均値の比（Epoch 2 終了時／スクリーニング時）（95% CI）は、87.9%（[79.7, 96.8] %）であった。

□血清中総 IgG トラフ濃度（全体集団及び年齢グループ別解析）（Epoch 2 解析対象集団）

			被験者数	幾何平均値	幾何平均値の 95% CI
2 歳以上 12 歳未満	IgG [g/L]	スクリーニング期	9	9.30	7.72, 11.21
		Epoch 2 終了時	8	8.09	6.24, 10.49
16 歳以上 65 歳未満	IgG [g/L]	スクリーニング期	24	10.98	9.53, 12.65
		Epoch 2 終了時	23	9.54	8.36, 10.88
65 歳以上	IgG [g/L]	スクリーニング期	3	10.95	NA
		Epoch 2 終了時	2	10.35	NA
全体	IgG [g/L]	スクリーニング期	36	10.53	9.46, 11.73
		Epoch 2 終了時	33	9.21	8.28, 10.25

NA : not available

注) 本剤の〈無又は低ガンマグロブリン血症〉の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

・通常、人免疫グロブリン G として 150～600mg（1.5～6mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800mg（2～8mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。

・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位（0.5mL）を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度
(抗体価)

Epoch 1 開始時と Epoch 2 終了時で、破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度 (抗体価) の中央値に差は認められなかった。これらの値は、感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度 (抗破傷風トキソイド抗体 : 0.015 IU/mL²¹⁾、抗インフルエンザ菌 b 型抗体 : 0.15 µg/mL^{22, 23)}、抗 HBs 抗体 : >12 mIU/mL^{24, 25)} を上回る値であった。

口トラフにおける破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度 (抗体価) (Epoch 2 解析対象集団)

			被験者数	中央値	中央値の 95% CI
2 歳以上 12 歳未満	破傷風トキソイド [IU/mL]	Epoch 1 開始時	9	2.050	1.540, 2.490
		Epoch 2 終了時	8	2.145	1.190, 4.090
	インフルエンザ菌 b 型 [µg/mL]	Epoch 1 開始時	9	2.670	1.680, 4.450
		Epoch 2 終了時	7	2.210	1.520, 6.090
	B 型肝炎ウイルス [mIU/mL]	Epoch 1 開始時	9	266.0	162.0, 352.0
		Epoch 2 終了時	8	181.0	133.0, 279.0
16 歳以上 65 歳未満	破傷風トキソイド [IU/mL]	Epoch 1 開始時	24	1.990	1.620, 2.680
		Epoch 2 終了時	23	2.060	1.590, 2.590
	インフルエンザ菌 b 型 [µg/mL]	Epoch 1 開始時	24	2.740	2.060, 4.330
		Epoch 2 終了時	23	2.070	1.790, 2.770
	B 型肝炎ウイルス [mIU/mL]	Epoch 1 開始時	24	286.0	224.0, 347.0
		Epoch 2 終了時	23	219.0	157.0, 260.0
65 歳以上	破傷風トキソイド [IU/mL]	Epoch 1 開始時	3	1.640	NA
		Epoch 2 終了時	2	2.645	NA
	インフルエンザ菌 b 型 [µg/mL]	Epoch 1 開始時	3	7.700	NA
		Epoch 2 終了時	2	6.445	NA
	B 型肝炎ウイルス [mIU/mL]	Epoch 1 開始時	3	267.0	NA
		Epoch 2 終了時	2	244.0	NA
全体	破傷風トキソイド [IU/mL]	Epoch 1 開始時	36	1.990	1.680, 2.300
		Epoch 2 終了時	33	2.130	1.780, 2.590
	インフルエンザ菌 b 型 [µg/mL]	Epoch 1 開始時	36	2.740	2.330, 4.290
		Epoch 2 終了時	32	2.170	1.830, 3.730
	B 型肝炎ウイルス [mIU/mL]	Epoch 1 開始時	36	268.0	226.0, 341.0
		Epoch 2 終了時	33	212.0	162.0, 253.0

NA : not available

注) 本剤の<無又は低ガンマグロブリン血症>の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

・通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg (1.5~6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg (2~8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。

・ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

■その他の有効性評価項目

・ VASBI の発現件数（副次評価項目）

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、VASBI は認められなかった。そのため、被験者 1 例あたりの VASBI の年間発現頻度の点推定値は 0 件（99% CI の上限：0.471）であった。

・ すべての感染症の発現件数（副次評価項目）

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、被験者 1 例あたりのすべての感染症の年間発現頻度の点推定値（95% CI）は、2.45 件（[1.55, 3.66] 件）であった。

・ 通学・通勤できなかつた又は通常の日常生活を送れなかつた日数（副次評価項目）

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、被験者 1 例あたりの通学・通勤できなかつた又は通常の日常生活を送れなかつた月間日数の点推定値（95% CI）は 0.42 日（[0.20, 0.75] 日）であった。

・ 抗生物質の投与日数（副次評価項目）

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、被験者 1 例あたりの抗生物質の月間投与日数の点推定値（95% CI）は 2.37 日（[1.23, 4.07] 日）であった。

・ 入院回数、入院の要因となつた疾患（感染症又は感染症以外）及び入院日数（副次評価項目）

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、入院した被験者はいなかった。

・ 感染症又は他の疾患による緊急の医療機関（一般及び救急外来）の受診回数（副次評価項目）

被験者 1 例あたりの感染症又は他の疾患による緊急の医療機関（一般及び救急外来）の月間受診頻度は、Epoch 1 では 0 回、Epoch 2 では 0.09 回であった。

■安全性

・ 有害事象の概略

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、34/37 例（91.9%）に 323 件の有害事象（感染症を含む）が認められた。そのうち、局所性の有害事象は 30/37 例（81.1%）に 168 件認められた。また、全身性の有害事象は 27/37 例（73.0%）に 155 件認められた。

Epoch 3 では、16/26 例（61.5%）に有害事象（感染症を含む）が認められた。局所性の有害事象が 1/26 例（3.8%）に、全身性の有害事象が 16/26 例（61.5%）に認められた。

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して被験者の 20%以上に認められた有害事象（感染症を含む）は、注入部位疼痛（21/37 例、56.8%）、注入部位紅斑（11/37 例、29.7%）、頭痛（10/37 例、27.0%）、注入部位腫脹（9/37 例、24.3%）であった。Epoch 3 で被験者の 10%以上に認められた有害事象（感染症を含む）は、上気道感染及び頭痛（いずれも 3/26 例、11.5%）であった。

注) 本剤の＜無又は低ガンマグロブリン血症＞の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

・ 通常、人免疫グロブリン G として 150～600mg（1.5～6mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800mg（2～8mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。

・ ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位（0.5mL）を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

Epoch 1 及び Epoch 2 で共通して最も多く認められた本剤と関連ありの有害事象（感染症を含む）は、注入部位疼痛、注入部位紅斑及び注入部位腫脹であった。Epoch 1 及び Epoch 2 で認められた本剤と関連ありの有害事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であった。

Epoch 3 において重篤な有害事象が 1/26 例（3.8%）に 1 件（低血糖）認められたが、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断され、試験終了時には回復した。死亡例は認められなかった。

・ Epoch 2 における、治験薬と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）の発現件数及び投与 1 回あたりの発現頻度（主要評価項目）

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、本剤と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）は 14/37 例（37.8%）に 59 件認められた。

Epoch 2 における、本剤と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）の投与 1 回あたりの発現頻度の点推定値（95% CI）は 0.377 件（[0.205, 0.626] 件）であった。また、Epoch 1 及び Epoch 2 を通した、本剤と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）の投与 1 回あたりの発現頻度の点推定値（95% CI）は 0.326 件（[0.186, 0.522] 件）であった。

□本剤と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）の発現頻度（Epoch 2 解析対象集団）

	試験開始前に使用していた免疫グロブリン製品	本剤と関連ありと判断された全身性有害事象の投与あたりの発現頻度		
		被験者数	点推定値	95% CI
Epoch 1	Gamunex*	7	NA	NA
	ハイゼントラ	21	0.364	0.185, 0.631
	ピリヴィジェン	8	NA	NA
	全体	36	0.253	0.141, 0.413
Epoch 2	Gamunex*	7	NA	NA
	ハイゼントラ	21	0.429	0.203, 0.780
	ピリヴィジェン	8	NA	NA
	全体	36	0.377	0.205, 0.626
Epoch 1 + Epoch 2	Gamunex*	7	NA	NA
	ハイゼントラ	21	0.402	0.210, 0.685
	ピリヴィジェン	8	NA	NA
	全体	36	0.326	0.186, 0.522

*：国内未承認、NA：not available

・ Epoch 2 において最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達した被験者の割合（副次評価項目）

Epoch 2 において、全例が最終投与間隔に達し、うち 6/36 例（8.3%）が 3 週間隔での、30/36 例（83.3%）が 4 週間隔での全量投与に達した。

注) 本剤の<無又は低ガンマグロブリン血症>の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

・通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg（1.5~6mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg（2~8mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。

・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位（0.5mL）を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・ Epoch 2において、24週間にわたり最終投与間隔（3又は4週間隔）での投与を完了した被験者の割合（副次評価項目）

Epoch 2に移行した36例のうち、1例（2.8%）が3又は4週間隔を維持したままEpoch 2を完了した。また、9例（25.0%）がEpoch 2期間中に治験を中止し、このうち3例が有害事象による中止であった。残りの26例（72.2%）は、Epoch 2の終了を迎える前にEpoch 3へ移行した。

・ 治験薬と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）について、その発現件数及び投与1回あたりの発現頻度（副次評価項目）

Epoch 1及びEpoch 2を通して、27/37例（73.0%）に153件の治験薬と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）が認められた。

投与1回あたりの、本剤と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）の発現頻度の点推定値（95% CI）は0.840件（[0.582, 1.164]件）であった。

□本剤と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）の発現頻度（Epoch 2解析対象集団）

	試験開始前に使用していた免疫グロブリン製品	本剤と関連ありと判断された局所性有害事象の投与あたりの発現頻度		
		被験者数	点推定値	95% CI
Epoch 1	Gamunex*	7	NA	NA
	ハイゼントラ	21	0.591	0.298, 1.032
	ピリヴィジェン	8	NA	NA
	全体	36	0.880	0.575, 1.278
Epoch 2	Gamunex*	7	NA	NA
	ハイゼントラ	21	0.873	0.511, 1.376
	ピリヴィジェン	8	NA	NA
	全体	36	0.811	0.541, 1.160
Epoch 1 + Epoch 2	Gamunex*	7	NA	NA
	ハイゼントラ	21	0.757	0.431, 1.217
	ピリヴィジェン	8	NA	NA
	全体	36	0.840	0.582, 1.164

*：国内未承認、NA：not available

・すべての有害事象（感染症を除く）について、その発現件数及び投与1回あたりの発現頻度（副次評価項目）

Epoch 1及びEpoch 2を通して、28/37例（75.7%）に212件の治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）が認められた。

投与1回あたりの、本剤と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）の発現頻度の点推定値（95% CI）は1.646件（[1.232, 2.145]件）であった。

注）本剤の＜無又は低ガンマグロブリン血症＞の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約10分以内に同じ部位へ人免疫グロブリンGを皮下投与する。人免疫グロブリンG及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の1/3又は1/4から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

・通常、人免疫グロブリンGとして150～600mg（1.5～6mL）/kg体重を3週間に1回又は200～800mg（2～8mL）/kg体重を4週間に1回投与する。

・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリンG 1gあたり80単位（0.5mL）を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3週又は4週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

□本剤と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）の発現頻度（Epoch 2 解析対象集団）

	試験開始前に 使用していた 免疫グロブリン製品	すべての有害事象の投与あたりの発現頻度		
		被験者数	点推定値	95% CI
Epoch 1	Gamunex*	7	NA	NA
	ハイゼントラ	21	1.500	0.975, 2.187
	ピリヴィジェン	8	NA	NA
	全体	36	1.653	1.221, 2.178
Epoch 2	Gamunex*	7	NA	NA
	ハイゼントラ	21	1.873	1.224, 2.720
	ピリヴィジェン	8	NA	NA
	全体	36	1.642	1.164, 2.235
Epoch 1 + Epoch 2	Gamunex*	7	NA	NA
	ハイゼントラ	21	1.720	1.166, 2.426
	ピリヴィジェン	8	NA	NA
	全体	36	1.646	1.232, 2.145

*：国内未承認、NA：not available

・ rHuPH20 に対する中和抗体を発現した被験者数（副次評価項目）

rHuPH20 に対する中和抗体を発現した被験者はいなかった。

（承認時資料：2024 年 12 月）

注) 本剤の＜無又は低ガンマグロブリン血症＞の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

・通常、人免疫グロブリン G として 150～600mg (1.5～6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800mg (2～8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。

・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

①国内第Ⅲ相試験 [TAK-771-3004 試験]¹⁹⁾

■試験概要

目的	日本人 PID 患者を対象に、維持療法として本剤を皮下投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度を評価する。また、薬物動態プロファイルを明らかにし、安全性、忍容性、有効性、疾患活動性及び HRQoL を評価する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象	試験開始前より静注又は皮下注による IgG 補充療法を受けていた 2 歳以上の日本人 PID 患者 16 例
試験方法	<p>スクリーニング期 試験開始前と同じ製剤を同じ用法・用量で最長 13 週間投与した。投与量は、静脈内投与では 3 又は 4 週間あたり約 200～600 mg/kg、皮下投与では 1 週間あたり約 50～200 mg/kg とした。少なくとも 3 週間以上の間隔を空けて測定した 2 時点で血清中総 IgG トラフ濃度がいずれも 500 mg/dL 以上の被験者を Epoch 1 に移行した。</p> <p>Epoch 1 (漸増期間) * 【SCIG, 10%投与量・投与方法】 スクリーニング期の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量を投与した。 【SCIG, 10%投与間隔・投与期間】 Epoch 2 で 3 週間間隔投与を行う場合：初回投与の 1 週間後に 2 回目の投与を行い、2 回目投与 2 週間後より 3 週間間隔で投与した。 Epoch 2 で 4 週間間隔投与を行う場合：初回投与の 1 週間後に 2 回目の投与を行い、2 回目投与 2 週間後に 3 回目の投与を行い、3 回目投与の 3 週間後より 4 週間間隔で投与した。 【rHuPH20 投与量・投与方法・投与間隔・投与期間】 rHuPH20 (80U/g IgG) を SCIG, 10%の投与前 10 分以内に、SCIG, 10%と同じ投与間隔・投与期間で皮下投与した。</p> <p>Epoch 2* 【SCIG, 10%投与量・投与方法・投与間隔・投与期間】 3 週間間隔投与：スクリーニング期の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量×3 を投与した。 4 週間間隔投与：スクリーニング期の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量×4 を投与した。 投与期間はいずれも 24 週間とした。 【rHuPH20 投与量・投与方法・投与間隔・投与期間】 rHuPH20 (80U/g IgG) を SCIG, 10%の投与前 10 分以内に、SCIG, 10%と同じ投与間隔で 24 週間皮下投与した。 *：血清中総 IgG トラフ濃度を 500mg/dL 以上に維持するため、必要な場合は投与量を調整した。</p>

解析計画	<p>連続変数の評価項目（例：ベースラインからの変化量）は、記述統計量を用いて要約した。カテゴリカル変数の評価項目（例：有害事象）は、各カテゴリーの被験者の数及び割合、並びに発現件数を用いて要約した。有害事象は MedDRA バージョン 26.0 を用いて読み替えた。</p> <p>VASBI は感染性病原体が特定された菌血症／敗血症、細菌性髄膜炎、骨髄炎／化膿性関節炎、細菌性肺炎及び内臓膿瘍とした。VASBI の年間発現頻度は、被験者ごとの VASBI 発現数の年間平均として計算した。すべての感染症の年間発現頻度は、被験者ごとの年間平均感染数として計算した。VASBI 及びすべての感染症の最尤推定値とその信頼区間（VASBI：99%信頼区間上限、すべての感染症：95%信頼区間）は、研究対象の人・年をオフセット変数とする Poisson モデルを使用して計算した。</p> <p>総 IgG、IgG サブクラス（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）及び特異抗体の血清中トラフ濃度の記述統計量には、幾何平均値及び対応する両側 95% CI も含めた。治療法の統計的比較（仮説検定）は実施しなかった。CI は記述的な目的で用いた。血清中総 IgG トラフ濃度の推移については、年齢別のサブグループ（12 歳未満、12 歳以上）解析も行った。</p> <p>疾患活動性及び HRQoL データは年齢グループ別に分析した（全体集団での解析は実施していない）。PEDS-QL は 2～13 歳の被験者を対象とし、2～7 歳は保護者が評価し、8～13 歳は本人が評価した。SF-36 は 14 歳以上の被験者を対象とし、被験者本人が評価した。EQ-5D-3L は、2～11 歳の被験者は保護者が評価し、12 歳以上は被験者本人が評価した。Epoch 1 及び Epoch 2 における治療満足度は、薬物治療の満足度に関する質問票（TSQM-9）を使用し、2～12 歳の被験者は保護者が評価し、13 歳以上は被験者本人が評価した。治験終了／早期中止時の治療の好みは、治療の好みの評価項目ごとに頻度及び割合を集計し、2～13 歳の被験者は保護者が評価し、14 歳以上は被験者本人が評価した。</p> <p>その他の評価項目は、実測値及びベースラインからの変化量を記述的に要約し、提示した。</p>
------	--

■ 患者背景

スクリーニングを受けた（同意取得した）患者 [n]		16
同意取得時の年齢 [歳]	平均値±標準偏差	25.2±16.86
	中央値（範囲）	21.0（5～62）
性別 [n（%）]	男性	10（62.5）
	女性	6（37.5）
人種 [n（%）]	アジア人	16（100.0）
民族性 [n（%）]	非ヒスパニック／ラテン系	16（100.0）
ベースライン時の体重 [kg]	平均値±標準偏差	44.33±16.509
	中央値（範囲）	50.90（15.9～63.9）
ベースライン時の BMI [kg/m ²]	平均値±標準偏差	19.05±2.747
	中央値（範囲）	19.00（14.3～24.0）
前治療における免疫グロブリン投与経路 [n（%）]	静脈内投与	5（31.3）
	皮下投与（キュービトル以外）	10（62.5）
	皮下投与（キュービトル）	1（6.3）
原発性免疫不全症候群の分類 [n（%）]	分類不能型免疫不全症（CVID）	10（62.5）
	X連鎖無γグロブリン血症	3（18.8）
	毛細血管拡張性運動失調症	1（6.3）
	その他	2（12.5）

■薬物動態

・ Epoch 2 のトラフ濃度評価期間*における血清中総 IgG トラフ濃度（主要評価項目）、血清中総 IgG トラフ濃度の推移**（その他の評価項目）

*：Epoch 2 期間中の後半 12 週間（3 週間間隔投与：19、22、25、28 週目 4 週間間隔投与：19、23、27、31 週目）

**：スクリーニング期の 2 時点及び 3 週間間隔投与の 1、4、7、10、16、19、22、25、28 週目、4 週間間隔投与の 1、7、11、15、19、23、27、31 週目

Epoch 1 第 1 週目の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95%CI）は、3 週間間隔で投与した被験者で 1,249 mg/dL（442.6～3,523 mg/dL）、4 週間間隔で投与した被験者で 1,052 mg/dL（937.9～1,181 mg/dL）であった。Epoch 2 のトラフ濃度評価期間の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は、3 週間間隔で投与した被験者では 1,270～1,295 mg/dL、4 週間間隔で投与した被験者では 894.4～915.9 mg/dL で推移した。

□本剤を 3 週間間隔で投与した被験者における各評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度（PK 解析対象集団）

	Epoch 1		Epoch 2			
	用量調整期間					
	1 週目	4 週目	7 週目	10 週目	16 週目	
例数 [n]	3	2	2	2	2	
算術平均値±SD [mg/dL]	1,323±546.5	1,380±396.0	1,355±459.6	1,308±526.1	1,400±523.3	
%CV	41.3	28.7	33.9	40.2	37.4	
中央値（範囲） [mg/dL]	1,230 (829～1,910)	1,380 (1,100～1,660)	1,360 (1,030～1,680)	1,310 (936～1,680)	1,400 (1,030～1,770)	
幾何平均値（95% CI） [mg/dL]	1,249 (442.6～3,523)	1,351 (98.94～18,460)	1,315 (58.78～29,440)	1,254 (30.51～51,550)	1,350 (43.31～42,100)	
幾何%CV	43.6	29.7	35.7	43.2	39.7	

	Epoch 2			
	血清 IgG トラフ濃度評価期間			
	19 週目*	22 週目*	25 週目*	28 週目*
例数 [n]	2	2	2	2
算術平均値±SD [mg/dL]	1,341±579.12	1,327±499.9	1,389±709.2	1,325±531.0
%CV	43.2	37.7	51.1	40.1
中央値（範囲） [mg/dL]	1,340 (931～1,750)	1,330 (973～1,680)	1,390 (887～1,890)	1,320 (949～1,700)
幾何平均値（95% CI） [mg/dL]	1,276 (23.16～70,360)	1,279 (39.79～41,080)	1,295 (10.59～158,300)	1,270 (31.29～51,560)
幾何%CV	46.9	40.1	57.6	43.0

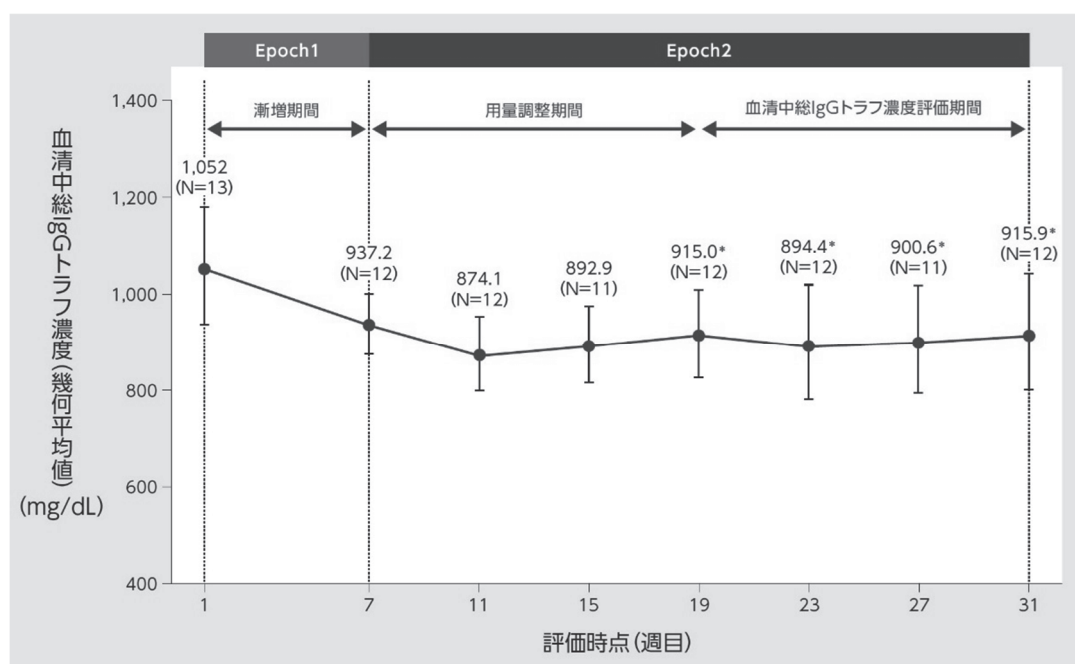
*：主要評価項目

□本剤を4週間間隔で投与した被験者における各評価時点の血清中総IgGトラフ濃度（PK解析対象集団）

	Epoch 1		Epoch 2					
	1週目	用量調整期間			血清IgGトラフ濃度評価期間			
		7週目	11週目	15週目	19週目*	23週目*	27週目*	31週目*
例数 [n]	13	12	12	11	12	12	11	12
算術平均値 ± SD [mg/dL]	1,070 ± 194.1	941.9 ± 102.5	881.5 ± 118.4	899.8 ± 118.8	925.1 ± 143.5	911.8 ± 182.3	914.7 ± 174.5	934.3 ± 199.0
%CV	18.1	10.9	13.4	13.2	15.5	20.0	19.1	21.3
中央値 (範囲) [mg/dL]	1,140 (778~1,340)	932 (838~1,210)	895 (673~1,110)	897 (691~1,170)	888 (718~1,140)	915 (648~1,110)	847 (714~1,230)	891 (631~1,330)
幾何平均値 (95% CI) [mg/dL]	1,052 (937.9~1,181)	937.2 (878.1~1,000)	874.1 (801.8~953.0)	892.9 (818.3~974.3)	915.0 (829.8~1,009)	894.4 (784.1~1,020)	900.6 (796.5~1,018)	915.9 (803.5~1,044)
幾何%CV	19.2	10.3	13.7	13.0	15.5	20.9	18.4	20.8

*：主要評価項目

□本剤を4週間間隔で投与した被験者における各評価時点の血清中総IgGトラフ濃度（幾何平均値）の推移（PK解析対象集団）



*：主要評価項目

エラーバーは幾何平均値の95%CIを表す。

本剤投与前（スクリーニング期の2時点）及び本剤投与後（Epoch 2の最後の3時点）の血清中総IgGトラフ濃度の幾何平均値（95%CI）は、それぞれ962.4 mg/dL（842.1~1,100 mg/dL）及び949.4 mg/dL（828.6~1,088 mg/dL）であった。12歳未満の被験者における本剤投与前及び本剤投与後の血清中総IgGトラフ濃度の幾何平均値（95%CI）は、それぞれ780.4 mg/dL（622.4~978.6 mg/dL）及び882.2 mg/dL（523.6~1,487 mg/dL）、12歳以上における本剤投与前及び本剤投与後の血清中総IgGトラフ濃度の幾何平均値（95%CI）は、それぞれ1,032 mg/dL（884.6~1,204 mg/dL）及び968.6 mg/dL（820.1~1,144 mg/dL）であった。

□スクリーニング期の2時点(Predose)及びEpoch 2の最後の3時点 (Last dose) から得られた血清中総 IgG トラフ濃度 (全体集団及び年齢グループ別解析) (PK 解析対象集団)

		スクリーニング期			Epoch 2			
		Predose 1	Predose 2	Predose 1+2	Last dose 1	Last dose 2	Last dose 3	Last dose 1+2+3
全体 集団	例数	16	15	31*	14	13	14	41*
	幾何平均値 (95% CI) [mg/dL]	957.4 (831.4~ 1,103)	975.8 (850.0~ 1,120)	962.4 (842.1~ 1,100)	941.2 (812.7~ 1,090)	952.3 (811.3~ 1,118)	959.7 (830.1~ 1,110)	949.4 (828.6~ 1,088)
	12歳 未満	4	3	7*	3	3	3	9*
12歳 以上	幾何平均値 (95% CI) [mg/dL]	791.0 (613.1~ 1,021)	751.3 (520.8~ 1,084)	780.4 (622.4~ 978.6)	902.7 (470.0~ 1,734)	873.1 (451.2~ 1,689)	861.9 (586.8~ 1,266)	882.2 (523.6~ 1,487)
	例数	12	12	24*	11	10	11	32*
	幾何平均値 (95% CI) [mg/dL]	1,020 (861.4~ 1,209)	1,042 (901.5~ 1,204)	1,032 (884.6~ 1,204)	952.0 (797.4~ 1,137)	977.4 (803.8~ 1,189)	988.3 (824.4~ 1,185)	968.6 (820.1~ 1,144)

* : 対応するサブセット内のサンプル数

・スクリーニング期及びEpoch 2のトラフ濃度評価期間*におけるIgGサブクラス別の血清中トラフ濃度 (副次評価項目)

* : Epoch 2の最後の3時点で評価

本剤投与前 (スクリーニング期の2時点) 及び本剤投与後 (Epoch 2の最後の3時点) のIgGサブクラス別の血清中トラフ濃度は下記のとおりであった。

□スクリーニング期の2時点 (Predose) 及びEpoch 2の最後の3時点 (Last dose) から得られたIgGサブクラス別の血清中トラフ濃度 (PK解析対象集団)

		スクリーニング期			Epoch 2			
		Predose 1	Predose 2	Predose 1+2	Last dose 1	Last dose 2	Last dose 3	Last dose 1+2+3
例数 [n]		16	15	31*	13	13	13	39*
IgG1	幾何平均値 (95%CI) [mg/dL]	601.2 (515.1~ 701.7)	600.4 (514.3~ 701.0)	599.2 (516.5~ 695.1)	549.3 (446.2~ 634.6)	555.5 (451.5~ 668.3)	550.4 (463.1~ 666.3)	549.3 (464.0~ 652.8)
	IgG2	288.7 (242.9~ 343.1)	303.7 (272.0~ 339.0) ^a	275.0 (213.5~ 354.3) ^b	279.0 (231.3~ 336.6)	286.0 (239.1~ 342.1)	287.9 (236.6~ 350.4)	287.9 (242.2~ 342.3)
IgG3	幾何平均値 (95%CI) [mg/dL]	21.26 (0.4901~ 922.1) ^c	30.70 (ND ~ND) ^d	21.64 (0.3968~ 1,181) ^e	ND (ND~ ND) ^f	ND (ND~ ND) ^f	22.80 (ND ~ND) ^d	ND (ND~ ND) ^f
IgG4	幾何平均値 (95%CI) [mg/dL]	25.04 (10.05~ 62.37) ^c	19.80 (9.357~ 41.88) ^e	16.04 (2.681~ 96.03) ^g	20.69 (18.84~ 22.73) ^h	22.12 (18.93~ 25.84) ^h	22.76 (19.38~ 26.74) ^h	22.27 (19.53~ 25.40) ⁱ

* : 対応するサブセット内のサンプル数

a : n=14, b : n=30, c : n=2, d : n=1, e : n=3, f : n=0, g : n=5, h : n=11, i : n=33

ND : 算出不能

・ Epoch 2 の PK 評価期間における血清中総 IgG 濃度の PK パラメータ (副次評価項目)

PK 解析対象集団のうち、PK パラメータの評価について同意が得られた 12 歳以上の被験者 4 例を対象に、本剤を 4 週間間隔で投与したときの血清中総 IgG の PK パラメータは下記のとおりであった。

□本剤を 4 週間間隔投与した際の血清中総 IgG の PK パラメータ (PK 解析対象集団のうち、同意が得られた 12 歳以上の被験者)

	患者数 [n]	平均値 (SD)	中央値 (範囲)	幾何平均値 (%CV)
C _{max} [g/L]	4	12.98 (2.990)	12.7 (10.3~16.3)	12.72 (23.4)
T _{max} [day]	4	—	6.94 (2.94~8.85)	—
C _{min} [g/L]	4	9.463 (1.779)	8.84 (8.17~12.0)	9.347 (17.9)
C _{trough} [g/L]	3	10.23 (2.008)	10.1 (8.29~12.3)	10.10 (19.9)
AUC _{last} [g・day/L]	4	282.2 (107.7)	305 (136~382)	263.0 (48.7)
AUC _{last} /投与量 [(g・day/L) / (g/kg)]	4	687.5 (325.7)	682 (339~1,050)	625.6 (55.2)
AUC _{tau} [g・day/L]	3	331.2 (56.13)	339 (272~383)	327.9 (17.6)
AUC _{tau} /投与量 [(g・day/L) / (g/kg)]	3	804.2 (279.2)	868 (499~1,050)	767.9 (40.0)
AUC _{tau/week} [g・day/L]	3	82.80 (14.03)	84.8 (67.9~95.7)	81.98 (17.6)
CL/F [mL/day/kg]	3	1.371 (0.5576)	1.15 (0.956~2.00)	1.302 (40.0)

・ Epoch 1 及び Epoch 2 における **臨床的に重要な感染性病原体(破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、B 型肝炎ウイルス)に対する特異抗体トラフ濃度 (抗体価) (副次評価項目)

** : 1、23、27 週目、治験終了時又は中止時で評価

Epoch 1 の 1 週目から治験終了時又は中止時来院における破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体トラフ濃度 (抗体価) の中央値と範囲は、下記のとおりであった。これらの感染性病原体に対する特異抗体トラフ濃度の最小値は、感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度 (抗破傷風トキソイド抗体 : 0.015 IU/mL²¹⁾、抗インフルエンザ菌 b 型抗体 : 0.15 µg/mL^{22, 23)}、抗 HBs 抗体 : >12 mIU/mL^{24, 25)} をいずれも上回った。

□臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体トラフ濃度 (PK 解析対象集団)

		Epoch 1		Epoch 2	
		1 週目	23 週目*	27 週目*	治験終了時又は中止時
破傷風トキソイド	例数 [n]	16	1	2	14
	中央値 (範囲) [IU/mL]	1.68 (0.30~4.07)	1.45 (1.45~1.45)	1.86 (1.23~2.48)	1.60 (0.77~10.06)
インフルエンザ菌 b 型	例数 [n]	16	0	2	14
	中央値 (範囲) [µg/mL]	1.79 (1.27~7.51)	—	1.43 (1.38~1.48)	1.41 (0.94~5.77)
B 型肝炎ウイルス	例数 [n]	16	1	2	14
	中央値 (範囲) [mIU/mL]	376.6 (33.6~775.5)	463.6 (463.6~463.6)	464.4 (245.0~683.8)	471.8 (157.6~697.2)

* : 本剤を 4 週間間隔で投与し、かつ PK パラメータ評価用検体を採取した被験者のみ

■有効性

・ Epoch 1 及び Epoch 2 における被験者 1 例あたりの VASBI の年間発現頻度（副次評価項目）

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して VASBI は認められず、被験者 1 例あたりの VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤推定値は 0 件/人・年であった。

・ Epoch 1 及び Epoch 2 における被験者 1 例あたりのすべての感染症の年間発現頻度（副次評価項目）

9/16 例（56.3%）に 25 件の感染症（MedDRA の器官別大分類の「感染症及び寄生虫症」に定義されるもの）が認められた。被験者 1 例あたりのすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤推定値（95%CI）は、Epoch 1 で 3.56 件/人・年（1.44～7.12 件/人・年）、全試験期間（Epoch 1 及び Epoch 2）で 2.74 件/人・年（1.40～4.74 件/人・年）であった。

□VASBI の年間発現頻度及びすべての感染症の年間発現頻度（最大の解析対象集団）

	Epoch 1 (n=16)				全試験期間 (n=16)			
	イベント数	平均 (標準偏差) [件/人・年]	中央値 (範囲) [件/人・年]	Poisson 分布 最尤推定値 [件/人・年]	イベント数	平均 (標準偏差) [件/人・年]	中央値 (範囲) [件/人・年]	Poisson 分布 最尤推定値 [件/人・年]
VASBI	0	0.0 (0.000)	0.0 (0.0～0.0)	0.00 (99%CI 上限: 算出不可)	0	0.0 (0.000)	0.0 (0.0～0.0)	0.00 (99%CI 上限: 算出不可)
すべての感染症の年間発現頻度	6	3.58 (5.839)	0.00 (0.0～17.4)	3.56 (95%CI : 1.44～7.12)	25	2.69 (3.133)	1.72 (0.0～8.6)	2.74 (95%CI : 1.40～4.74)

VASBI の年間発現頻度は、被験者ごとの VASBI 発現数の年間平均として計算した。すべての感染症の年間発現頻度は、被験者ごとの年間平均感染数として計算した。最尤推定値とその信頼区間は、研究対象の人・年をオフセット変数とする Poisson モデルを使用して計算した。

・ Epoch 1 及び Epoch 2 における医療資源の利用（副次評価項目）（参考情報）

被験者 1 例あたりの、感染症又は他の疾患により通学・通勤できなかった又は通常の日常生活を送れなかった年間日数、抗生物質の年間投与日数、感染症又は他の疾患による年間の入院回数及び入院日数並びに感染症又は他の疾患による緊急の医療機関（一般及び救急外来）の年間受診回数は下記のとおりであった。

□医療資源の利用状況の解析結果（最大の解析対象集団）

	Epoch 1 (n=16)		Epoch 2 (n=16)	
	平均 (標準偏差)	中央値 (範囲)	平均 (標準偏差)	中央値 (範囲)
感染症又は他の疾患により通学・通勤できなかった又は通常の日常生活を送れなかった年間日数 [日/年]	2.72 (10.871)	0.00 (0.0～43.5)	7.13 (11.194)	0.00 (0.0～30.3)
抗生物質の年間投与日数 [日/年]	2.17 (8.696)	0.00 (0.0～34.8)	5.67 (13.171)	0.00 (0.0～51.9)
感染症又は他の疾患による年間の入院回数 [回/年]	0.54 (2.174)	0.00 (0.0～8.7)	0.14 (0.540)	0.00 (0.0～2.2)
感染症又は他の疾患による年間の入院日数 [日/年]	1.63 (6.522)	0.00 (0.0～26.1)	0.81 (3.242)	0.00 (0.0～13.0)
感染症又は他の疾患による緊急の医療機関（一般及び救急外来）の年間受診回数 [回/年]	4.35 (10.042)	0.00 (0.0～34.8)	2.53 (4.212)	0.00 (0.0～15.1)

・ Epoch 2 における投与パラメータ（副次評価項目）

被験者 1 例あたりの、1 ヶ月あたりの投与回数、投与 1 回あたりの注入部位数、1 ヶ月あたりの注入部位数、投与時間、注入部位 1 ヶ所あたりの最大投与速度及び注入部位 1 ヶ所あたりの投与量は下記のとおりであった。

本剤投与中の 1 週あたりの平均投与量は 115mg/kg 体重であった。

□ Epoch 2 における投与パラメータ（最大の解析対象集団）

	3 週間間隔投与 (n=3) ^a		4 週間間隔投与 (n=13) ^a		全例 (n=16) ^a	
	平均 (標準偏差)	中央値 (範囲)	平均 (標準偏差)	中央値 (範囲)	平均 (標準偏差)	中央値 (範囲)
1 ヶ月あたりの投与回数 [回]	1.41 (0.069)	1.45 (1.3~1.4)	1.08 (0.013)	1.09 (1.0~1.1)	1.14 (0.135)	1.09 (1.0~1.4)
投与 1 回あたりの注入部位数 [カ所]	1.67 (0.577)	2.00 (1.0~2.0)	1.79 (0.367)	2.00 (1.0~2.0)	1.77 (0.394)	2.00 (1.0~2.0)
1 ヶ月あたりの注入部位数 [カ所]	2.38 (0.905)	2.90 (1.3~2.9)	1.94 (0.394)	2.16 (1.1~2.2)	2.02 (0.514)	2.17 (1.1~2.9)

a : 被験者数

	3 週間間隔投与 (n=24) ^b		4 週間間隔投与 (n=78) ^b		全例 (n=102) ^b	
	平均 (標準偏差)	中央値 (範囲)	平均 (標準偏差)	中央値 (範囲)	平均 (標準偏差)	中央値 (範囲)
投与時間 [min]	69.8 (15.11)	71.0 (40~108)	85.4 (35.39)	77.0 (18~207)	81.7 (32.43)	74.0 (18~207)
注入部位 1 ヶ所あたりの最大投与速度 [mL/h]	233.3 (58.58)	240.0 (160~300)	218.8 (90.17)	240.0 (40~300)	222.3 (83.77)	240.0 (40~300)
注入部位 1 ヶ所あたりの投与量 [mL]	68.3 (26.58)	52.0 (49~105)	132.4 (82.05)	100.0 (43~320)	117.3 (77.73)	100.0 (43~320)

b : 投与回数

■ HRQoL

・ Epoch 1 及び Epoch 2 における PEDS-QL、SF-36 及び EQ-5D-3L Health Questionnaire（副次評価項目）（サブグループ解析）

HRQoL について年齢グループ別に分析した。PEDS-QL は 2~13 歳の被験者を対象とし、2~7 歳は保護者が評価し、8~13 歳は本人が評価した。SF-36 は 14 歳以上の被験者を対象とし、被験者本人が評価した。EQ-5D-3L は、2~11 歳の被験者は保護者が評価し、12 歳以上は被験者本人が評価した。これらスコアの推移は以下のとおりであった。

□ PEDS-QL の総スコア中央値（範囲）の推移（最大の解析対象集団（サブグループ解析））

	2~7 歳 (評価者：保護者)		8~13 歳 (評価者：被験者本人)
	3 週間間隔投与 (n=1)	4 週間間隔投与 (n=1)	4 週間間隔投与 (n=3)
	ベースライン	76.09 (76.1~76.1)	93.48 (93.5~93.5)
Epoch 2 用量調整期間終了時	82.61 (82.6~82.6)	95.65 (95.7~95.7)	69.57 (58.7~96.7)
治験終了時又は中止時	88.04 (88.0~88.0)	95.65 (95.7~95.7)	84.78 (70.7~98.9)

□SF-36 のスコア中央値（範囲）の推移

		3 週間間隔投与 (n=2)	4 週間間隔投与 (n=9)
PCS スコア	ベースライン	53.30 (51.5~55.1)	52.20 (47.3~55.7) *
	Epoch 2 用量調整期間終了時	47.20 (43.9~50.5)	52.10 (38.4~56.3)
	治験終了時又は中止時	51.45 (50.5~52.4)	53.20 (39.2~61.1)
MCS スコア	ベースライン	59.90 (52.5~67.3)	49.70 (32.2~70.3) *
	Epoch 2 用量調整期間終了時	53.80 (45.9~61.7)	52.50 (33.1~69.3)
	治験終了時又は中止時	56.35 (48.5~64.2)	51.50 (37.1~68.5)
RCS スコア	ベースライン	53.50 (47.3~59.7)	51.40 (33.8~59.6) *
	Epoch 2 用量調整期間終了時	61.25 (56.4~66.1)	51.50 (40.8~63.7)
	治験終了時又は中止時	58.40 (54.6~62.2)	52.60 (31.6~61.3)

* : n=6

□EQ-5D-3L のスコア中央値（範囲）の推移（サブグループ解析）

		2~11 歳（評価者：保護者）		12 歳以上（評価者：被験者本人）	
		3 週間間隔投与 (n=1)	4 週間間隔投与 (n=4)	3 週間間隔投与 (n=2)	4 週間間隔投与 (n=10)
INDEX スコア	ベースライン	0.6750 (0.675~0.675)	1.0000 ^a (1.000~1.000)	1.0000 (1.000~1.000)	1.0000 ^b (0.705~1.000)
	Epoch 2 用量調整期間終了時	0.7730 (0.773~0.773)	0.7680 ^c (0.746~1.000)	1.0000 (1.000~1.000)	1.0000 (0.768~1.000)
	治験終了時又は中止時	1.0000 (1.000~1.000)	0.8510 ^a (0.702~1.000)	1.0000 (1.000~1.000)	1.0000 (1.000~1.000)
VAS スコア	ベースライン	100.0 (100~100)	95.0 ^a (90~100)	85.0 (80~90)	80.0 ^b (50~92)
	Epoch 2 用量調整期間終了時	90.0 (90~90)	90.0 ^c (75~100)	74.5 (69~80)	82.5 (60~90)
	治験終了時又は中止時	90.0 (90~90)	90.0 ^a (85~95)	82.5 (75~90)	90.0 (60~91)

a : n=2、b : n=7、c : n=3

・ Epoch 1 及び Epoch 2 における治療満足度（副次評価項目）（サブグループ解析）（参考情報）
治療満足度について年齢グループ別に分析した。TSQM-9 を使用し、2~12 歳の被験者は保護者が評価し、13 歳以上は被験者本人が評価した。TSQM-9 スコア（全体満足度）の推移は以下のとおりであった。

□TSQM-9 スコア（全般的な満足度）中央値（範囲）の推移（最大の解析対象集団（サブグループ解析））

		2~12 歳（評価者：保護者）		13 歳以上（評価者：被験者本人）	
		3 週間間隔投与 (n=1)	4 週間間隔投与 (n=4)	3 週間間隔投与 (n=2)	4 週間間隔投与 (n=9)
ベースライン		100.00 (100.0~100.0)	57.14 ^a (50.0~71.4)	64.29 (57.1~71.4)	64.29 ^b (50.0~71.4)
Epoch 2 用量調整期間終了時		71.43 (71.4~71.4)	75.00 (57.1~100.0)	71.43 (64.3~78.6)	50.00 (42.9~85.7)
試験終了時・早期終了時		71.43 (71.4~71.4)	71.43 ^a (71.4~78.6)	60.71 (57.1~64.3)	50.00 (0.0~78.6)

a : n=3、b : n=6

・ 治験終了／早期中止時の治療の好み（副次評価項目）（サブグループ解析）（参考）

治療の好みについて年齢グループ別に分析した。質問票を使用し、2～13歳の被験者は保護者が評価し、14歳以上の被験者は本人が評価した。全体的な利便性に関する評価と治療継続に関する希望の結果は以下のとおりであった。

□治療の好みに関する質問結果（最大の解析対象集団）

	2～13歳（評価者：保護者） (n=5)	14歳以上（評価者：被験者本人） (n=11)
本剤の全体的な利便性はいかがですか？		
とても好む	0	0
好む	4	8
どちらでもない	1	2
好まない	0	1
とても好まない	0	0
本剤による治療を継続したいですか？		
はい	5	9
いいえ	0	2

■安全性

・ 副作用の概要

本剤による副作用は、全試験期間では11/16例（68.8%）に104件報告された [Epoch 1：9/16例（56.3%）で37件、Epoch 2：11/16例（68.8%）に67件]。局所性の副作用は、全試験期間では7/16例（43.8%）に49件、全身性の副作用は、全試験期間では7/16例（43.8%）に55件に認められた。

重篤な有害事象は、2/16例（12.5%）に3件（Epoch 1：胃腸炎及び副腎機能不全が各1例（6.3%）1件、Epoch 2：上気道の炎症が1例（6.3%）1件）報告されたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

□有害事象（副作用）の概略（安全性解析対象集団）

	Epoch 1 (n=16)		Epoch 2 (n=16)		全試験期間 (n=16)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
すべての有害事象	13(81.3)	57	15(93.8)	124	15(93.8)	181
すべての副作用	9(56.3)	37	11(68.8)	67	11(68.8)	104
局所性の副作用	6(37.5)	16	6(37.5)	33	7(43.8)	49
全身性の副作用	6(37.5)	21	6(37.5)	34	7(43.8)	55
重篤な有害事象	1(6.3)	2	1(6.3)	1	2(12.5)	3
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

・主な副作用

Epoch 1 で 2 例以上の発現が認められた副作用は、発熱が 4/16 例 (25.0%)、注入部位紅斑、注射部位紅斑、注入部位腫脹、注入部位疼痛及び頭痛が各 2/16 例 (12.5%) であった。Epoch 2 で 2 例以上の発現が認められた副作用は、発熱が 5/16 例 (31.3%)、注入部位紅斑及び注射部位紅斑が各 2/16 例 (12.5%) であった。全試験期間で 2 例以上の発現が認められた副作用は、発熱 5/16 例 (31.3%)、並びに注入部位紅斑、注射部位紅斑、注入部位腫脹、注入部位疼痛及び頭痛が各 2/16 例 (12.5%) であった。

□本剤投与中に認められた副作用（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）

	Epoch 1 (n = 16)		Epoch 2 (n = 16)		全試験期間 (n = 16)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
すべての副作用	9 (56.3)	37	11 (68.8)	67	11 (68.8)	104
胃腸障害	1 (6.3)	1	1 (6.3)	2	1 (6.3)	3
腹痛	0	—	1 (6.3)	1	1 (6.3)	1
下腹部痛	1 (6.3)	1	1 (6.3)	1	1 (6.3)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (56.3)	30	10 (62.5)	56	11 (68.8)	86
発熱	4 (25.0)	10	5 (31.3)	21	5 (31.3)	31
注入部位紅斑	2 (12.5)	6	2 (12.5)	12	2 (12.5)	18
注射部位紅斑	2 (12.5)	4	2 (12.5)	7	2 (12.5)	11
注射部位疼痛	0	—	1 (6.3)	1	1 (6.3)	1
注入部位腫脹	2 (12.5)	4	1 (6.3)	6	2 (12.5)	10
疲労	1 (6.3)	3	1 (6.3)	2	1 (6.3)	5
注射部位硬結	0	—	1 (6.3)	5	1 (6.3)	5
注入部位疼痛	2 (12.5)	2	0	—	2 (12.5)	2
倦怠感	0	—	1 (6.3)	1	1 (6.3)	1
投与部位疼痛	0	—	1 (6.3)	1	1 (6.3)	1
末梢腫脹	1 (6.3)	1	0	—	1 (6.3)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3)	1	2 (12.5)	3	2 (12.5)	4
四肢痛	1 (6.3)	1	1 (6.3)	2	1 (6.3)	3
関節痛	0	—	1 (6.3)	1	1 (6.3)	1
神経系障害	2 (12.5)	3	1 (6.3)	1	3 (18.8)	4
頭痛	2 (12.5)	3	0	—	2 (12.5)	3
傾眠	0	—	1 (6.3)	1	1 (6.3)	1
生殖系および乳房障害	1 (6.3)	1	1 (6.3)	4	1 (6.3)	5
性器浮腫	1 (6.3)	1	1 (6.3)	3	1 (6.3)	4
陰囊浮腫	0	—	1 (6.3)	1	1 (6.3)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3)	1	1 (6.3)	1	1 (6.3)	2
蕁麻疹	0	—	1 (6.3)	1	1 (6.3)	1
発疹	1 (6.3)	1	0	—	1 (6.3)	1

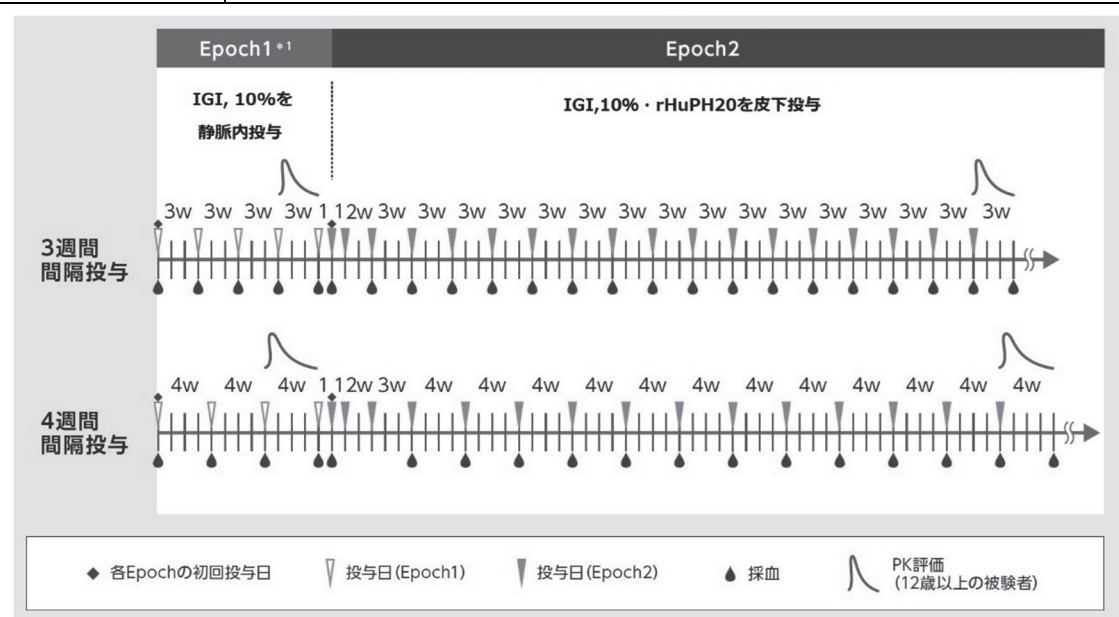
副作用は MedDRA ver.26.0 を使用し、器官別大分類と基本語に分類

・ Epoch 2 における rHuPH20 に対する結合抗体（抗体価 160 以上）の発現又は中和抗体の発現
抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体を発現した被験者は認められなかった。

②海外第Ⅲ相試験 [160603 試験] (海外データ) ^{26~28)}

■試験概要

目的	PID 患者を対象に、本剤を投与したときの重篤な細菌感染症の発症予防に対する有効性を評価する。また、本剤の有効性、忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象	試験開始前より静注又は皮下注による IgG 補充療法を受けていた米国及びカナダの 2 歳以上の PID 患者 87 例
試験方法	<p>Epoch 1^{*1}</p> <p>試験開始前に投与されていた IgG と同じ投与量 (0.3 g/kg/4 週以上) で IGI, 10% を 3 又は 4 週間間隔で静脈内投与した^{*2}。投与期間は 3 ヶ月とした。</p> <p>Epoch 2</p> <p>【IGI, 10% 投与量・投与方法】 投与間隔に応じて、Epoch 1 で IGI, 10% を 4 週間間隔で静脈内投与した際の投与量に対する 1 週間あたりの等価用量の 108% に相当する投与量を過換算して設定し、皮下投与した^{*2}。</p> <p>【IGI, 10% 投与間隔・投与期間】 最初の皮下投与の間隔は 1 週間とし、忍容性を示した場合に、静脈内投与時の投与間隔 (3 週間又は 4 週間) と同じ間隔となるまで 1 週間ずつ延長し、Epoch 2 の終了までその投与間隔を継続した [最初の皮下投与から、最終投与間隔 (3 週間又は 4 週間) となって初めての皮下投与までの間を漸増期間とする]。投与期間は 14 ヶ月とした。</p> <p>【rHuPH20】 75 U/g IgG 以上の用量を IGI, 10% の投与前 10 分以内に、IGI, 10% と同じ投与間隔で皮下投与した。投与期間は 14 ヶ月とした。</p>



*1 : 過去に 160601 試験に参加し、IGI, 10% の投与を受けていた患者は Epoch 1 は実施せず Epoch 2 から試験を開始した。
*2 : 血清中総 IgG トラフ濃度を 450 mg/dL 超に維持するため、必要な場合は投与量を調整した。

注) 本剤の<無又は低ガンマグロブリン血症>の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg (1.5~6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg (2~8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・被験者 1 例あたりの VASBI の年間発現頻度 <p>VASBI は感染性病原体が特定された菌血症／敗血症、細菌性髄膜炎、骨髄炎／化膿性関節炎、細菌性肺炎及び内臓膿瘍とした。</p>
副次有効性評価項目	<p>薬物動態</p> <ul style="list-style-type: none"> ・IgG 静脈内投与時及び本剤投与時の血清中総 IgG トラフ濃度 ・臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、麻疹ウイルス及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度 ・IgG 静脈内投与時及び本剤投与時の血清中 IgG の薬物動態 ・IgG 静脈内投与及び本剤投与時の AUC に基づく IgG のバイオアベイラビリティ（対象：12 歳以上の被験者） ・IgG 静脈内投与及び本剤投与時のトラフ濃度に基づく IgG のバイオアベイラビリティ ・IgG 皮下投与*3 及び本剤投与時の AUC に基づく IgG のバイオアベイラビリティの比較 <p>*3：160601 試験での IGI, 10%の皮下投与の結果を用いて評価した。</p> <p>感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> ・被験者 1 例あたりのすべての感染症の年間発現頻度 <p>医療資源の利用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通学・通勤できなかつた月間日数 ・抗生物質の月間投与日数 ・緊急の医療機関（一般及び救急外来）の月間受診回数 ・月間の入院日数 ・感染症による月間の入院日数
副次安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・試験期間中に発現した有害事象及び治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された有害事象の発現頻度 ・rHuPH20 に対する中和抗体を発現した被験者数及びその割合
解析計画	<p>12 歳以上の被験者を対象に評価した PK パラメータは、中央値及び 95%CI（ノンパラメトリック）を用いて要約した。IGI, 10%静脈内投与の PK と、本剤投与の結果を用いて投与量を補正した本剤の PK の類似性を、1 週間あたりの AUC を用いて評価した。1 週間あたりの AUC の比（本剤／IGI, 10%静脈内投与時）の両側 90% CI が 80%～125%の範囲内である場合に、類似性が示されたと判断することとした。各 Epoch 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度、特異抗体濃度（抗体価）及び IGI, 10%の静脈内投与及び本剤投与時のトラフ濃度に基づく IgG のバイオアベイラビリティは、年齢グループ別（12 歳未満、12 歳以上）に解析した（全体集団での解析は実施していない）。</p> <p>被験者 1 例あたりのすべての感染症の年間発現頻度の点推定値及び 95%CI は Poisson モデルを用いて算出した。血清中 IgG（総 IgG 及び IgG サブクラス別）トラフ濃度及び特異抗体濃度（抗体価）は中央値及び 95%CI（ノンパラメトリック）を用いて年齢グループ別（12 歳未満、12 歳以上）に要約した（全体解析は実施していない）。</p> <p>被験者 1 例あたりの VASBI の年間発現頻度は Poisson モデルを用いて算出し、点推定値及びその 99%CI の上限を示した。PID に対する静脈内投与による IgG 補充療法からの置き換え治療の評価に関する業界向け米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス²⁹ では、12 ヶ月以上の観察期間における重篤な感染症発現頻度の 99%CI の上限を、有効性の実質的証拠とする閾値（VASBI の年間発現頻度が 1.0 件/人・年）と比較することにより有効性を評価することを推奨している。各被験者の VASBI の観察期間は、Epoch 2 の漸増期間を終え最終投与間隔（3 週間又は 4 週間）となって初めての皮下投与実施日から治験終了時来院日までとした。</p>

注) 本剤の<無又は低ガンマグロブリン血症>の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150～600mg（1.5～6mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800mg（2～8mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位（0.5mL）を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

	<p>通学・通勤できなかつた日数、抗生物質の投与日数、緊急の医療機関（一般及び救急外来）の受診回数及び入院日数は、Poisson モデルを用いて被験者 1 例あたりの月間発生頻度の点推定値及びそれらの 95%CI を算出した。</p> <p>安全性の解析は IG1, 10%の静脈内投与期間及び漸増後の本剤投与期間を対象に実施した。有害事象は MedDRA バージョン 13.1 を用いて読み替えた。各被験者における有害事象等の副次的安全性評価項目に関わるイベントの発現頻度は、IG1, 10%の静脈内投与及び本剤の投与ごとに、投与 1 回あたりのイベント発現件数として示した。</p>
--	---

■患者背景

		2歳以上12歳未満 (n=14)	12歳以上 (n=73)	全体 (n=87)
性別 [n (%)]	男性	8 (57.1)	36 (49.3)	44 (50.6)
	女性	6 (42.9)	37 (50.7)	43 (49.4)
人種 [n (%)]	白人	14 (100.0)	65 (89.0)	79 (90.8)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	0	2 (2.7)	2 (2.3)
	アジア人	0	3 (4.1)	3 (3.4)
	ネイティブアメリカン／アラスカ先住民族	0	1 (1.4)	1 (1.1)
	混血	0	2 (2.7)	2 (2.3)
民族性 [n (%)]	ヒスパニック／ラテン系	1 (7.1)	7 (9.6)	8 (9.2)
	非ヒスパニック／ラテン系	13 (92.9)	66 (90.4)	79 (90.8)
同意取得時の年齢 [歳]	中央値 (範囲)	8.0 (4~11)	44.0 (12~78)	35.0 (4~78)
身長 [cm]	中央値 (範囲)	130.00 (94.0~153.0)	166.00 (108.0~193.0)	165.00 (94.0~193.0)
体重 [kg]	中央値 (範囲)	27.50 (15.0~59.4)	69.00 (34.5~135.9)	63.80 (15.0~135.9)
原発性免疫不全症候群の分類 [n]	分類不能型免疫不全症 (CVID)	—	—	49
	低 γ グロブリン血症	—	—	17
	X 連鎖無 γ グロブリン血症	—	—	6
	免疫グロブリン G サブクラス欠損	—	—	4
	特異抗体産生不全症	—	—	4
	高 IgM 症候群	—	—	2
	CVID+高 IgE 症候群	—	—	1
	異常 γ グロブリン血症	—	—	1
	高 IgE 症候群	—	—	1
	重症複合免疫不全症	—	—	1
重症複合免疫不全症 + 低 γ グロブリン血症	—	—	1	

— : 治験総括報告書にデータなし

注) 本剤の〈無又は低ガンマグロブリン血症〉の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg (1.5~6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg (2~8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

■薬物動態

・IgG 静脈内投与時及び本剤投与時の血清中総 IgG トラフ濃度（副次有効性評価項目）（サブグループ解析）

Epoch 1（IgG を静脈内投与）終了時及び Epoch 2（本剤を投与）終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値（95%CI）は、2 歳以上 12 歳未満でそれぞれ 963 mg/dL（829～1,360 mg/dL）及び 995 mg/dL（787～1,500 mg/dL）、12 歳以上でそれぞれ 1,040 mg/dL（963～1,140 mg/dL）及び 1,070 mg/dL（946～1,180 mg/dL）であった。Epoch 2 漸増期間後の 1 週あたりの平均投与量は 155mg/kg 体重であった。

□各 Epoch 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度（最大の解析対象集団）

年齢群		例数	中央値（95%CI）[mg/dL]
2 歳以上	Epoch 1（IgG 静脈内投与）終了時	11	963（829～1,360）
12 歳未満	Epoch 2（本剤投与）終了時	11	995（787～1,500）
12 歳以上	Epoch 1（IgG 静脈内投与）終了時	70	1,040（963～1,140）
	Epoch 2（本剤投与）終了時	70	1,070（946～1,180）

・臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、麻疹ウイルス及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度（副次有効性評価項目）（サブグループ解析）

トラフにおける破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、麻疹ウイルス及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度（抗体価）の要約は、下表のとおりであった。これらの値は、感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度（抗破傷風トキソイド抗体：0.015 IU/mL²¹⁾、抗インフルエンザ菌 b 型抗体：0.15 µg/mL^{22, 23)}、抗 HBs 抗体：>12 mIU/mL^{24, 25)}）を上回った（麻疹ウイルスに関しての報告はなし）。

注) 本剤の＜無又は低ガンマグロブリン血症＞の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150～600mg（1.5～6mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800mg（2～8mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位（0.5mL）を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

口トラフにおける破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、麻疹ウイルス及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度（抗体価）の要約（最大の解析対象集団（サブグループ解析））

年齢群			Epoch 1 (IgG 静脈内投与) 終了時	Epoch 2 (本剤投与) 終了時
2 歳以上 12 歳未満	破傷風 トキソイド	例数	7	10
		中央値 (95% CI) [IU/mL]	2.230 (0.640~4.230)	2.580 (0.990~3.810)
	インフルエ ンザ菌 b 型	例数	7	10
		中央値 (95% CI) [µg/mL]	2.11 (1.59~13.52)	1.97 (1.69~4.94)
	麻疹 ウイルス	例数	0	10
		中央値 (95% CI) [力価]	NA	768.0 (256.0~2,048.0)
B 型肝炎 ウイルス	例数	6	10	
	中央値 (95% CI) [mIU/mL]	212.9 (59.5~291.5)	242.2 (125.5~871.9)	
12 歳以上	破傷風 トキソイド	例数	25	70
		中央値 (95% CI) [IU/mL]	2.320 (1.810~2.710)	2.525 (2.270~2.850)
	インフルエ ンザ菌 b 型	例数	24	70
		中央値 (95% CI) [µg/mL]	2.36 (2.05~3.05)	2.58 (2.30~2.95)
	麻疹 ウイルス	例数	1	70
		中央値 (95% CI) [力価]	64.0 (NA)	1,024.0 (512.0~1,024.0)
B 型肝炎 ウイルス	例数	25	70	
	中央値 (95% CI) [mIU/mL]	222.8 (190.3~289.4)	249.2 (225.0~289.3)	

NA：該当せず

・ IgG 静脈内投与時及び本剤投与時における血清中 IgG の薬物動態（副次有効性評価項目）

12 歳以上の被験者に本剤を投与したときの PK パラメータは下表のとおりであった。

漸増期間後の 1 週あたりの平均投与量は 155mg/kg 体重であった。

口血清中総 IgG の PK パラメータの中央値と 95%CI（最大の解析対象集団のうち、12 歳以上の被験者）

	Epoch 1 (IgG 静脈内投与) (n=68)	Epoch 2 (本剤投与) (n=60)
C _{min} [mg/dL]	1,010 (950~1,090)	1,040 (940~1,120)
AUC/week [g・day/L]	93.9 (89.1~102.1)	90.5 (83.8~98.4)
CL [mL/day/kg]	1.4 (1.2~1.4)	1.6 (1.4~1.7) *
t _{1/2} [day]	35.7 (32.4~40.4)	45.3 (41.0~60.2)
C _{max} [mg/dL]	2,190 (2,070~2,390)	1,550 (1,450~1,710)
T _{max} [day]	0.1 (0.1~0.1)	5.0 (3.3~5.1)

*：見かけのクリアランス

注) 本剤の＜無又は低ガンマグロブリン血症＞の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

・通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg (1.5~6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg (2~8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。

・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・ IgG 静脈内投与時及び本剤投与時の AUC に基づく IgG のバイオアベイラビリティ（対象：12 歳以上の被験者）（副次有効性評価項目）

12 歳以上の被験者を対象に、「IgG を静脈内投与した際の 1 週間あたりの AUC」及び「投与量を補正し本剤を投与した際の 1 週間あたりの AUC」を用いて PK を比較した。最大の解析対象集団における AUC の幾何平均値の比（本剤投与/IgG 静脈内投与）の点推定値（90% CI）は 93.3%（91.4～95.2%）であった。

・ IgG 静脈内投与時及び本剤投与時のトラフ濃度に基づく IgG のバイオアベイラビリティ（副次有効性評価項目）（サブグループ解析）

「IgG を静脈内投与した際の Epoch 1 終了時点の血清中総 IgG トラフ濃度」及び「投与量を補正し本剤を投与した際の Epoch 2 終了時点の血清中総 IgG トラフ濃度」を用いて PK を比較した。最大の解析対象集団における血清中総 IgG トラフ濃度の比（本剤投与/IgG 静脈内投与）の点推定値（95%CI）は、年齢グループ別に評価した。2 歳以上 12 歳未満では 103.8%（97.5～115.4%）、12 歳以上では 98.5%（94.4～102.5%）であった。

・ IgG 皮下投与時*¹ 及び本剤投与時の AUC に基づく IgG のバイオアベイラビリティの比較（副次有効性評価項目）

「IGI, 10%のみを皮下投与した際の体重あたりの投与量で補正した AUC」及び「本剤を投与した際の体重あたりの投与量で補正した AUC」を用いてバイオアベイラビリティを比較した。体重あたりの投与量で補正した AUC の幾何平均値の比（本剤/IgG 皮下投与）の点推定値（90% CI）は 120.4%（115.5～125.5%）であった。

*1：160601 試験での IGI, 10%の皮下投与の結果を用いて評価した。

□本剤を投与した際の IgG バイオアベイラビリティ

内容	対象集団	点推定値
AUC に基づく IgG バイオアベイラビリティ：本剤投与時/IgG 静脈内投与時	最大の解析対象集団（n=58）	93.3% (90% CI：91.4～95.2)
トラフ濃度に基づく IgG バイオアベイラビリティ：本剤投与時/IgG 静脈内投与時	最大の解析対象集団 2 歳以上 12 歳未満 (n=11)	103.8% (95%CI：97.5～115.4)
	12 歳以上 (n=70)	98.5% (95%CI：94.4～102.5)
rHuPH20 投与の有無で比較した IgG バイオアベイラビリティ：本剤投与時/IgG のみを皮下投与時* ¹	A 群* ² (n=19)	118.7% (90% CI：113.6～124.1)
	B 群* ³ (n=54)	133.6% (90% CI：118.3～150.8)
	総計 (n=73)	120.4% (90% CI：115.5～125.5)

*1：160601 試験での IGI, 10%の皮下投与の結果を用いて評価

*2：rHuPH20 の皮下投与の有無別の AUC について個人で両方のデータがともに存在する被験者集団

*3：rHuPH20 の皮下投与の有無別の AUC についてどちらか一方のデータのみ存在する被験者集団

注) 本剤の＜無又は低ガンマグロブリン血症＞の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

・通常、人免疫グロブリン G として 150～600mg（1.5～6mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800mg（2～8mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。

・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位（0.5mL）を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

■感染症

・被験者 1 例あたりの VASBI の年間発現頻度（主要評価項目）

試験期間中に、VASBI として細菌性肺炎が 2 件報告された。

最大の解析対象集団における、本剤を投与したときの被験者 1 例あたりの VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤推定値は 0.025 件/人・年（99%CI の上限：0.046）であり、米国食品医薬品局（FDA）のガイドラインで有効性の実質的証拠とする閾値（VASBI の年間発現頻度が 1.0 件）²⁹⁾を下回った。

・被験者 1 例あたりのすべての感染症の年間発現頻度（副次有効性評価項目）

最大の解析対象集団における被験者 1 例あたりのすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤推定値は、皮下投与で 2.97 件/人・年（95%CI：2.51～3.47 件/人・年）であった。

■医療資源の利用

・医療資源の利用（副次有効性評価項目）（参考情報）

被験者 1 例あたりの、通学・通勤できなかった日数、抗生物質の投与日数、緊急の医療機関（一般及び救急外来）の月間受診回数、月間の入院日数並びに感染症による月間の入院日数は下記のとおりであった。

□医療資源の利用の解析結果（最大の解析対象集団）

Poisson 分布最尤推定値（95%CI）	Epoch 1 (IgG 静脈内投与)	Epoch 2 (本剤投与)
通学・通勤できなかった月間日数 [日/月]	0.23 (0.15～0.34)	0.28 (0.20～0.37)
抗生物質の月間投与日数 [日/月]	3.15 (2.19～4.35)	1.69 (1.29～2.16)
緊急の医療機関（一般及び救急外来）の月間受診回数 [回/月]	0.33 (0.23～0.45)	0.40 (0.32～0.49)
月間の入院日数 [日/月]	0.06 (0.03～0.10)	0.02 (0.01～0.03)
感染症による月間の入院日数 [日/月]	0.03 (0.01～0.05)	0.00 (0.00～0.01)

注) 本剤の「無又は低ガンマグロブリン血症」の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

・通常、人免疫グロブリン G として 150～600mg（1.5～6mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800mg（2～8mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。

・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位（0.5mL）を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

■安全性

・有害事象の概要

Epoch 1 では、IgG の静脈内投与（3 又は 4 週間間隔投与）を 87 例に 365 回実施したところ、有害事象は 78 例（89.7%）に計 387 件報告された。Epoch 2 では、本剤の投与（3 又は 4 週間間隔投与）を 81 例に 1,129 回実施したところ、有害事象は 81 例全例（100.0%）に計 1,085 件報告された。内訳は、局所性有害事象が 235 件、全身性有害事象が 850 件であった。

重篤な有害事象は、Epoch 1 の IGI, 10% 静脈内投与期間中が 3 例（3.4%）で 4 件（出血性消化性潰瘍、気管支炎、ウイルス感染及び子宮頸部上皮異形成が各 1 例（1.1%）1 件）、Epoch 2 の漸増期間中が 3 例（3.6%）で 3 件（限局性感染、肺炎及び口腔内白斑症が各 1 例（1.2%）1 件）、Epoch 2 の本剤投与（3 又は 4 週間間隔投与）期間中が 8 例（9.9%）で 11 件（扁桃肥大、呼吸不全、てんかん重積状態、血栓症、頭痛、急性副腎皮質機能不全、胃腸炎、子宮頸部上皮異形成、大発作痙攣、小発作てんかん及び背部損傷が各 1 例（1.2%）1 件）報告された。重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

□有害事象（副作用）の概略（安全性解析対象集団）

	Epoch 1 (n=87)		Epoch 2 3 又は 4 週間間隔投与期間 (n=81)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
すべての有害事象	78 (89.7%)	387	81 (100.0%)	1,085
IGI, 10%と関連ありの有害事象	—	109	—	134
rHuPH20 と関連ありの有害事象	NA	NA	—	54
両薬剤と関連ありの有害事象	NA	NA	—	196
重篤な有害事象	3 (3.4%)	4	8 (9.9%)	11

—：治験総括報告書にデータなし、NA：該当せず

注) 本剤の＜無又は低ガンマグロブリン血症＞の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150～600mg (1.5～6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800mg (2～8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・主な副作用

Epoch 1 で3例以上の発現が認められた副作用は、頭痛が22/87例(25.3%)、悪心が8/87例(9.2%)、悪寒が7/87例(8.0%)、疲労が6/87例(6.9%)、発熱が5/87例(5.7%)、嘔吐が4/87例(4.6%)、心拍数増加が3/87例(3.4%)であった。Epoch 2 漸増期間で3例以上の発現が認められた副作用は、注入部位疼痛が21/83例(25.3%)、注入部位紅斑が11/83例(13.3%)、頭痛、注入部位浮腫が各4/83例(4.8%)、注入部位不快感が3/83例(3.6%)であった。Epoch 2 本剤投与(3又は4週間隔投与)期間の副作用は81例中58例(71.6%)に384件認められた。3例以上の発現が認められた副作用は、注入部位疼痛が26/81例(32.1%)、頭痛が15/81例(18.5%)、注入部位紅斑が10/81例(12.3%)、疲労、注入部位不快感が各8/81例(9.9%)、注入部位そう痒感が6/81例(7.4%)、注入部位腫脹、局所腫脹、発熱が各5/81例(6.2%)、紅斑、嘔吐が各4/81例(4.9%)、筋肉痛、浮動性めまい、注入に伴う反応、注入部位腫瘍、注入部位浮腫、片頭痛、悪心、腫脹が各3/81例(3.7%)であった。

口いずれかの投与期間で2例以上に認められた副作用(安全性解析対象集団)

	Epoch 1 (n=87)	Epoch 2 漸増期間 (n=83)	Epoch 2 3又は4週間隔投与期間 (n=81)
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
すべての副作用	42 (48.3)	43 (51.8)	58 (71.6)
一般・全身障害および投与部位の状態			
注入部位疼痛	1 (1.1)	21 (25.3)	26 (32.1)
注入部位紅斑	0	11 (13.3)	10 (12.3)
注入部位不快感	0	3 (3.6)	8 (9.9)
注入部位そう痒感	0	2 (2.4)	6 (7.4)
注入部位腫脹	0	2 (2.4)	5 (6.2)
局所腫脹	0	0	5 (6.2)
注入に伴う反応	1 (1.1)	1 (1.2)	3 (3.7)
注入部位腫瘍	0	0	3 (3.7)
注入部位浮腫	0	4 (4.8)	3 (3.7)
注入部位反応	0	0	2 (2.5)
注入部位熱感	0	1 (1.2)	2 (2.5)
疲労	6 (6.9)	1 (1.2)	8 (9.9)
発熱	5 (5.7)	2 (2.4)	5 (6.2)
悪寒	7 (8.0)	0	1 (1.2)
圧痛	0	2 (2.4)	0
疼痛	2 (2.3)	1 (1.2)	2 (2.5)
冷感	2 (2.3)	0	0
小結節	0	0	2 (2.5)
末梢性浮腫	0	1 (1.2)	2 (2.5)
腫脹	0	1 (1.2)	3 (3.7)
神経系障害			
頭痛	22 (25.3)	4 (4.8)	15 (18.5)
片頭痛	2 (2.3)	0	3 (3.7)
浮動性めまい	1 (1.1)	1 (1.2)	3 (3.7)
灼熱感	0	0	2 (2.5)

注) 本剤の<無又は低ガンマグロブリン血症>の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)を皮下投与した後、約10分以内に同じ部位へ人免疫グロブリンGを皮下投与する。人免疫グロブリンG及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)の投与は、以下の用量の1/3又は1/4から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

・通常、人免疫グロブリンGとして150~600mg(1.5~6mL)/kg体重を3週間に1回又は200~800mg(2~8mL)/kg体重を4週間に1回投与する。

・ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)は、人免疫グロブリンG1gあたり80単位(0.5mL)を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3週又は4週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

	Epoch 1 (n=87)	Epoch 2 漸増期間 (n=83)	Epoch 2 3 又は 4 週間隔投与期間 (n=81)
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
胃腸障害			
悪心	8 (9.2)	2 (2.4)	3 (3.7)
嘔吐	4 (4.6)	1 (1.2)	4 (4.9)
腹痛	0	2 (2.4)	2 (2.5)
上腹部痛	1 (1.1)	0	2 (2.5)
下痢	2 (2.3)	0	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害			
紅斑	0	2 (2.4)	4 (4.9)
そう痒症	1 (1.1)	0	2 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害			
筋肉痛	1 (1.1)	1 (1.2)	3 (3.7)
関節痛	0	0	2 (2.5)
四肢痛	2 (2.3)	0	1 (1.2)
臨床検査			
心拍数増加	3 (3.4)	0	0
血圧上昇	0	1 (1.2)	2 (2.5)
代謝および栄養障害			
食欲減退	0	0	2 (2.5)

副作用は MedDRA ver.13.1 を使用し、器官別大分類と基本語に分類

・投与中止・投与中断・投与速度の減速に至った有害事象

忍容性又は有害事象に起因した本剤の投与中止は、Epoch 1 では報告されず、Epoch 2 (漸増期間を除く) では 81 例中 1 例 (1.2%) 報告された。投与中止の原因となった有害事象は、注入部位疼痛及び注入部位腫脹であり、Epoch 2 の全投与回数に対する発現割合は 0.2% (2/1,129 件) であった。Epoch 1 では有害事象を理由とした治験中止例は報告されず、Epoch 2 では有害事象を理由として 6 例が治験を中止した (内訳：注入部位浮腫及び注入部位疼痛 1 例 (1.2%)、発熱、頭痛及び嘔吐 1 例 (1.2%)、腹痛 1 例 (1.2%)、注入部位不快感、注入部位腫脹及び注入部位疼痛 1 例 (1.2%)、紅斑及び注入部位溢出 1 例 (1.2%)、背部損傷 1 例 (1.2%)。)

忍容性又は有害事象に起因した本剤の投与中断は、Epoch 1 では 87 例中 4 例 (4.6%)、Epoch 2 (漸増期間を除く) では 81 例中 4 例 (4.9%) 報告された。忍容性又は有害事象に起因した本剤の投与速度の減速は、Epoch 1 では 87 例中 6 例 (6.9%)、Epoch 2 (漸増期間を除く) では 81 例中 8 例 (9.9%) 報告された。

・死亡に至った有害事象

死亡例は 160603 試験の試験期間を通じて認められなかったが、延長試験である 160902 試験において 66 例中 2 例の死亡 (各種物質毒性 1 例 (1.5%)、心停止 1 例 (1.5%)) が報告された。いずれも治験薬と因果関係は否定された。

・rHuPH20 に対する中和抗体を発現した被験者数及びその割合

試験期間を通じて、rHuPH20 に対する中和抗体を発現した被験者は認められなかった。

(承認時資料：2024 年 12 月)

注) 本剤の<無又は低ガンマグロブリン血症>の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg (1.5~6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg (2~8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。

- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

③海外第Ⅲ相試験 [161503 試験] (海外データ)

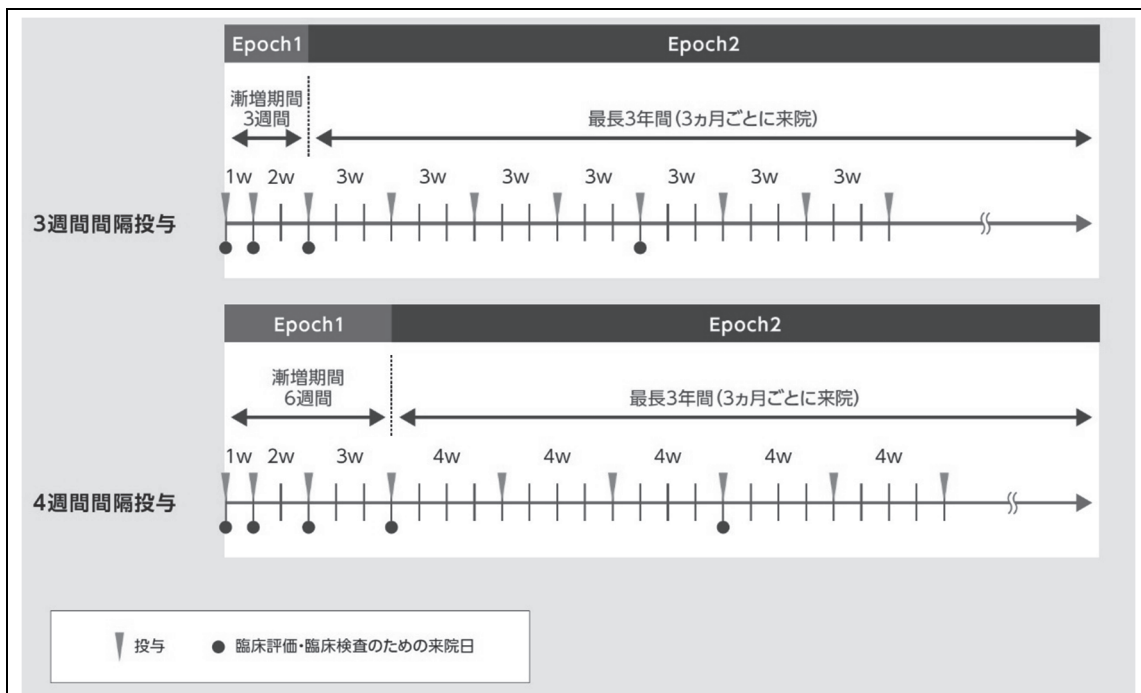
■試験概要

目的	小児 PID 患者を対象に、本剤の有効性を評価する。また、安全性、忍容性、免疫原性、薬物動態を評価する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象	試験開始前より静注又は皮下注による IgG 補充療法を受けていた米国の 2 歳以上 16 歳未満の小児 PID 患者 44 例
試験方法	<p>Epoch 1 (漸増期間)</p> <p>【IGI, 10%投与量・投与方法】 治験開始前に投与されていた IgG 投与量 (300~1,000mg/kg 体重、4 週相当量) の 1 週間あたりの等価用量に基づき、各 Epoch での投与間隔に応じて週換算した量を皮下投与</p> <p>【IGI, 10%投与間隔・投与期間】 Epoch 2 で 3 週間間隔投与を行う場合：初回投与の 1 週間後に 2 回目の投与を行い、2 回目投与の 2 週間後を 3 回目の投与とした (投与期間は計 3 週間)。 Epoch 2 で 4 週間間隔投与を行う場合：初回投与の 1 週間後に 2 回目の投与、2 回目投与の 2 週間後に 3 回目の投与を行い、3 回目投与の 3 週間後を 4 回目の投与とした (投与期間は計 6 週間)。</p> <p>【rHuPH20 投与量・投与方法・投与間隔・投与期間】 rHuPH20 (80U/g IgG) を IGI, 10%の投与前 10 分以内に、IGI, 10%と同じ投与間隔・投与期間で投与した。</p> <p>Epoch 2</p> <p>【IGI, 10%投与量・投与方法・投与間隔】 治験開始前に投与されていた IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に基づき、投与間隔に応じて週換算した量を皮下投与</p> <p>【IGI, 10%投与期間】 最長 3 年間とした。</p> <p>【rHuPH20 投与量・投与方法・投与間隔・投与期間】 rHuPH20 (80U/g IgG) を IGI, 10%の投与前 10 分以内に、IGI, 10%と同じ投与間隔で最長 3 年間皮下投与した。</p>

注) 本剤の<無又は低ガンマグロブリン血症>の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg (1.5~6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg (2~8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。



主要評価項目	<p>被験者 1 例あたりの VASBI の年間発現頻度</p> <p>VASBI は感染性病原体が特定された菌血症／敗血症、細菌性髄膜炎、骨髄炎／化膿性関節炎、細菌性肺炎及び内臓膿瘍とした。</p>
副次評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 被験者 1 例あたりのすべての感染症の年間発現頻度 ・ Epoch 2 における血清中総 IgG トラフ濃度 (0、6、12、18、24 ヶ月目) ・ Epoch 2 における臨床的に重要な感染性病原体 (破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス) に対する特異抗体トラフ濃度 (抗体価) (0、6、24 ヶ月目、治験完了/終了時) <p>投与方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機関又は自宅で投与した被験者の割合
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象の発現件数及び発現頻度 ・ MedDRA の基本語及び重篤性で分類した有害事象の発現件数として定義される、すべての有害事象の発現頻度 ・ rHuPH20 に対する抗体価陽性 (160 以上) の結合抗体の発現又は中和抗体の発現

注) 本剤の<無又は低ガンマグロブリン血症>の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・ 通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg (1.5~6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg (2~8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

解析計画	<p>主要評価項目：</p> <p>VASBI の発現頻度は、被験者 1 例あたりの年間の平均発現件数を算出した。VASBI を発現した例数及びその割合並びに VASBI の発現件数は記述統計を用いて解析した。</p> <p>副次評価項目：</p> <p>被験者 1 例あたりのすべての感染症の年間発現件数は、Epoch 1 開始時から Epoch 2 終了時までの間に発現した感染症を対象に Poisson モデルを用いて算出し、点推定値及びその 95%CI を示した。血清中総 IgG トラフ濃度及び特異抗体トラフ濃度（抗体価）は記述統計を用いて解析した。</p> <p>実施医療機関又は自宅で投与した被験者の割合については、年齢グループ別（6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上）解析も行った。</p> <p>安全性評価項目及び上記以外の評価項目は記述統計を用いて解析した。有害事象は MedDRA バージョン 23.0 を用いて読み替えた。</p> <p>PID に対する静脈内投与による IgG 補充療法からの置き換え治療の評価に関する業界向け米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス²⁹⁾では、12 ヶ月以上の観察期間における重篤な感染症発現頻度の 99%CI の上限を、有効性の実質的証拠とする閾値（VASBI の年間発現頻度が 1.0 件/人・年）と比較することにより有効性を評価することを推奨している。本試験では、すべての被験者が Epoch 2 の 12 ヶ月間の観察及び最終来院を完了した時点で、中間解析を実施した。すべての被験者が治験を完了し、データベースロック前までに得られたデータを基に最終解析を実施した。</p>
------	--

注) 本剤の〈無又は低ガンマグロブリン血症〉の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150～600mg（1.5～6mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800mg（2～8mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位（0.5mL）を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

■患者背景

		n=44
スクリーニング時の年齢 [歳]	平均値 (標準偏差)	9.0 (3.63)
	中央値 (範囲)	9.5 (3~15)
スクリーニング時の年齢区分 [n (%)]	2 歳以上 6 歳未満	9 (20.5)
	6 歳以上 12 歳未満	23 (52.3)
	12 歳以上 16 歳未満	12 (27.3)
性別 [n (%)]	男性	26 (59.1)
	女性	18 (40.9)
	妊娠できる可能性 あり	5 (27.8)
	なし	13 (72.2)
人種 [n (%)]	白人	40 (90.9)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	2 (4.5)
	アジア人	0
	ネイティブアメリカン/アラスカ先住民	0
	ネイティブハワイアン/その他太平洋	0
	その他	1 (2.3)
	混血	1 (2.3)
民族性 [n (%)]	ヒスパニック/ラテン系	5 (11.4)
	非ヒスパニック/ラテン系	39 (88.6)
身長 [cm]	中央値 (範囲)	137.80 (86.1~170.2)
体重 [kg]	中央値 (範囲)	34.52 (11.9~92.7)
原発性免疫不全症候群の分類 [n (%)]	X連鎖無 γ グロブリン血症	1 (2.3)
	常染色体潜性無 γ グロブリン血症/低 γ グロブリン血症	1 (2.3)
	常染色体潜性無 γ グロブリン血症/低 γ グロブリン血症;その他	1 (2.3)
	分類不能型免疫不全症 (CVID)	16 (36.4)
	分類不能型免疫不全症 (CVID);その他	2 (4.5)
	重症複合免疫不全症	3 (6.8)
	選択的免疫グロブリン欠損症	6 (13.6)
	選択的免疫グロブリン欠損症及び低 γ グロブリン血症/低IgG	4 (9.1)
	選択的免疫グロブリン欠損症及び免疫グロブリンGサブクラス欠損症;その他	1 (2.3)
	選択的免疫グロブリン欠損症;その他	5 (11.4)
	その他*	4 (9.1)

* : 「その他」には、「免疫グロブリンGサブクラス欠損症、低IgA」の被験者2名、「低 γ グロブリン血症」の被験者1名、「低 γ グロブリン血症及び免疫グロブリンGサブクラス欠損症」の被験者1名が含まれる。

注) 本剤の<無又は低ガンマグロブリン血症>の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg (1.5~6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg (2~8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

■有効性・投与方法

・被験者 1 例あたりの VASBI の年間発現頻度（主要評価項目）

本剤の投与期間中に、VASBI として細菌性肺炎が 1 例（2.3%）に 2 件報告された。

被験者 1 例あたりの VASBI の年間発現頻度の算術平均値は、中間解析（2020 年 11 月 16 日時点）で 0.04 件/人・年（99%CI の上限：0.21）、最終解析で 0.04 件/人・年（99%CI の上限：0.20）であり、いずれも米国食品医薬品局（FDA）のガイドラインで有効性の実質的証拠とする閾値（VASBI の年間発現頻度が 1.0 件）²⁹⁾ を下回った。

・被験者 1 例あたりのすべての感染症の年間発現頻度（副次評価項目）

34/44 例（77.3%）に 161 件の感染症が認められた。最大の解析対象集団における被験者 1 例あたりのすべての感染症の年間発現件数の算術平均値は、3.12 件/人・年（95%CI の上限：3.95）であった。

被験者の 10%以上に認められた感染症は、副鼻腔炎（18/44 例、40.9%）、上気道感染及びウイルス性上気道感染（各 9/44 例、20.5%）、レンサ球菌咽頭炎（7/44 例、15.9%）、インフルエンザ及び中耳炎（各 6/44 例、13.6%）並びに急性副鼻腔炎（5/44 例、11.4%）であった。

・Epoch 2 における血清中総 IgG トラフ濃度（0、6、12、18、24 ヶ月目）（副次評価項目）

Epoch 2 0 ヶ月目における血清中総 IgG トラフ濃度（算術平均値及び中央値）は 1,038.1 mg/dL 及び 1,005.0 mg/dL であった。Epoch 2 0 ヶ月目からの血清中総 IgG トラフ濃度の変化量（算術平均値及び中央値）は、Epoch 2 6 ヶ月目で-74.2 mg/dL 及び-72.0 mg/dL、Epoch 2 12 ヶ月目で-87.4 mg/dL 及び-60.0 mg/dL であった。

□血清中総 IgG トラフ濃度（最大の解析対象集団）

	Epoch 2					治験完了/ 終了時
	0 ヶ月目	6 ヶ月目	12 ヶ月目	18 ヶ月目	24 ヶ月目	
例数	40	33	36	1	1	1
算術平均値 ±SD [mg/dL]	1,038.1± 291.91	919.9± 195.77	921.4±198.00	ND	ND	ND
幾何平均値 [mg/dL]	1,004.2	893.7	898.8	ND	ND	ND
中央値 (範囲) [mg/dL]	1,005.0 (446~ 2,290)	942.0 (304~ 1,310)	929.0 (402~ 1,410)	ND (1,380~ 1,380)	ND (1,080~ 1,080)	ND (1,350~ 1,350)

ND：算出不能

注) 本剤の＜無又は低ガンマグロブリン血症＞の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg（1.5~6mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg（2~8mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。

- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位（0.5mL）を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・ Epoch 2における臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体トラフ濃度（抗体価）（副次評価項目）

トラフにおける破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度（抗体価）の要約は、下記に示したとおりであった。

これらの値は、感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度（抗破傷風トキソイド抗体：0.015 IU/mL²¹⁾、抗インフルエンザ菌 b 型抗体：0.15 µg/mL^{22, 23)}、抗 HBs 抗体：>12 mIU/mL^{24, 25)}）を上回った。

口トラフにおける破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度（抗体価）の要約（最大の解析対象集団）

	ベースライン	Epoch 2		治験完了/ 終了時	
		6 ヶ月目	24 ヶ月目		
破傷風トキソイド	例数	43	36	1	37
	中央値（範囲） [IU/mL]	1.340 (0.52~6.14)	1.505 (0.49~3.35)	2.450 (2.45~2.45)	1.510 (0.58~3.47)
B 型肝炎ウイルス	例数	44	36	1	38
	中央値（範囲） [IU/L]	200.0 (28~1,000)	175.5 (60~808)	146.0 (146~146)	198.0 (30~1,000)
インフルエンザ菌 b 型	例数	44	36	1	39
	中央値（範囲） [mg/L]	1.810 (0.15~7.32)	1.430 (0.63~9.00)	1.810 (1.81~1.81)	1.610 (0.15~3.82)

・ 医療機関又は自宅で投与した被験者の割合（副次評価項目）（サブグループ解析）

32/43 例（74.4%）の被験者が、自宅での投与を 2 回以上実施した*。自宅での投与の回数が最も多かったのは 2 歳以上 6 歳未満の年齢層で、その割合は 58.62%（85/145 回）であった。一方、医療機関での投与の回数が最も多かったのは 12 歳以上 16 歳未満の年齢層で、その割合は 69.80%（104/149 回）であった。

口自宅での投与を 2 回以上実施した被験者数とすべての投与のうち自宅で投与した回数（安全性解析対象集団（サブグループ解析））

	自宅での投与を 2 回以上実施した被験者数	すべての投与のうち自宅で投与した回数
2 歳以上 6 歳未満	7/9 例	85/145 回
6 歳以上 12 歳未満	19/22 例	157/339 回
12 歳以上 16 歳未満	6/12 例	45/149 回
全体	32/43 例	287/633 回

*：2025 年 6 月現在、本剤の在宅自己投与は保険適用外

注) 本剤の<無又は低ガンマグロブリン血症>の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

・通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg（1.5~6mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg（2~8mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。

・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位（0.5mL）を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

■安全性

・有害事象の概要

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、43/44 例 (97.7%) に 697 件の有害事象 (感染症を含む) が認められ、そのうち治験薬と関連ありと判断された有害事象は 34/44 例 (77.3%) に 336 件認められた。

Epoch 1 では、本剤の投与 (漸増投与) を 44 例に 126 回実施したところ、有害事象 (感染症を含む) は 31 例 (70.5%) に計 142 件報告され、そのうち治験薬と関連ありと判断された有害事象は 25/44 例 (56.8%) に 85 件認められた。Epoch 2 では、本剤の投与 (3 又は 4 週間隔投与) を 43 例に 633 回実施したところ、有害事象 (感染症を含む) は 40 例 (93.0%) に計 555 件報告され、そのうち治験薬と関連ありと判断された有害事象は 31/43 例 (72.1%) に 251 件認められた。

重篤な有害事象は、4 例で 4 件 (扁桃肥大、アデノウイルス感染、肺炎及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が各 1 例 (2.3%) 1 件) 報告されたが、いずれも治験薬と因果関係は否定された。

死亡に至った有害事象は試験期間を通じて認められなかった。

□有害事象 (感染症を含む) の概略 (安全性解析対象集団)

	Epoch 1 (n=44)		Epoch 2 (n=43)		全期間 (n=44)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
すべての有害事象	31 (70.5)	142	40 (93.0)	555	43 (97.7)	697
すべての副作用	25 (56.8)	85	31 (72.1)	251	34 (77.3)	336
重篤な有害事象	1 (2.3)	1	3 (7.0)	3	4 (9.1)	4
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (2.3)	1	1 (2.3)	1	2 (4.5)	2
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

・主な副作用

Epoch 1 で 3 例以上の発現が認められた副作用 (感染症を除く) は、注入部位疼痛が 10/44 例 (22.7%)、注射部位疼痛が 7/44 例 (15.9%)、頭痛、注入部位紅斑及び疲労が各 5/44 例 (11.4%)、注入部位そう痒感及び注入部位腫脹が各 3/44 例 (6.8%) であった。Epoch 2 で 3 例以上の発現が認められた副作用は、注入部位疼痛が 14/43 例 (32.6%)、頭痛が 13/43 例 (30.2%)、注入部位そう痒感及び注入部位紅斑が各 10/43 例 (23.3%)、注入部位腫脹が 9/43 例 (20.9%)、注入部位血管外漏出が 7/43 例 (16.3%)、悪心及び嘔吐が各 5/43 例 (11.6%)、注入に伴う反応が 4/43 例 (9.3%)、発熱が 3/43 例 (7.0%) であった。

注) 本剤の<無又は低ガンマグロブリン血症>の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg (1.5~6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg (2~8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

□いずれかの投与期間で2例以上に認められた副作用（感染症を除く）（安全性解析対象集団）

	Epoch 1 (n=44)	Epoch 2 (n=43)	全期間 (n=44)
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
すべての副作用	25 (56.8)	31 (72.1)	34 (77.3)
胃腸障害	6 (13.6)	10 (23.3)	14 (31.8)
嘔吐	1 (2.3)	5 (11.6)	6 (13.6)
悪心	1 (2.3)	5 (11.6)	5 (11.4)
上腹部痛	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (54.5)	27 (62.8)	31 (70.5)
注入部位疼痛	10 (22.7)	14 (32.6)	19 (43.2)
注入部位そう痒感	3 (6.8)	10 (23.3)	11 (25.0)
注入部位紅斑	5 (11.4)	10 (23.3)	10 (22.7)
注入部位腫脹	3 (6.8)	9 (20.9)	9 (20.5)
注入部位血管外漏出	2 (4.5)	7 (16.3)	7 (15.9)
注射部位疼痛	7 (15.9)	1 (2.3)	7 (15.9)
疲労	5 (11.4)	1 (2.3)	6 (13.6)
発熱	0	3 (7.0)	3 (6.8)
注入部位変色	1 (2.3)	2 (4.7)	3 (6.8)
注入部位内出血	0	2 (4.7)	2 (4.5)
注入部位不快感	0	2 (4.7)	2 (4.5)
注射部位変色	1 (2.3)	2 (4.7)	2 (4.5)
注射部位紅斑	2 (4.5)	0	2 (4.5)
注射部位結節	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.5)
注射部位そう痒感	0	2 (4.7)	2 (4.5)
疼痛	0	2 (4.7)	2 (4.5)
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.5)	5 (11.6)	6 (13.6)
注入に伴う反応	2 (4.5)	4 (9.3)	6 (13.6)
臨床検査	2 (4.5)	1 (2.3)	3 (6.8)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.5)	3 (7.0)	3 (6.8)
四肢痛	2 (4.5)	2 (4.7)	2 (4.5)
神経系障害	5 (11.4)	14 (32.6)	16 (36.4)
頭痛	5 (11.4)	13 (30.2)	15 (34.1)
浮動性めまい	0	2 (4.7)	2 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.3)	4 (9.3)	4 (9.1)
そう痒症	1 (2.3)	2 (4.7)	2 (4.5)

副作用は MedDRA ver.23.0 を使用し、器官別大分類と基本語に分類

注) 本剤の〈無又は低ガンマグロブリン血症〉の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150~600mg (1.5~6mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200~800mg (2~8mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・投与中止・投与中断・投与速度の減速に至った有害事象

Epoch 1 では有害事象を理由とした治験中止例はセリアック病による中止が1例（2.3%）、Epoch 2 では注入部位疼痛による中止が1例（2.3%）報告された。いずれも副作用と判定された。有害事象に起因した本剤の投与中断は、13/44例（30.2%）で17件報告された。

・ rHuPH20 に対する結合抗体の発現又は中和抗体の発現

Epoch 2 6 ヶ月目にて rHuPH20 に対する結合抗体（抗体価 160 以上）を発現した被験者が 1/44 例（2.3%）報告された。同時点の検査にて、rHuPH20 に対する中和抗体は陰性であった。本被験者は Epoch 2 を 2 年間延長し本剤の投与及び rHuPH20 に対する抗体の検査・評価を継続したが、rHuPH20 に対する結合抗体所見は IgG 濃度のピークの変化とは関連しておらず、当該被験者において本剤の治療効果の低下は認められなかった。

（承認時資料：2024 年 12 月）

注) 本剤の＜無又は低ガンマグロブリン血症＞の承認された用法及び用量は「ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150～600mg（1.5～6mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800mg（2～8mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位（0.5mL）を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

＜慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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）＞

①国内第Ⅲ相試験 [TAK-771-3002 試験]³⁰⁾

■試験概要

目的	日本人 CIDP 患者及び MMN 患者を対象に、運動機能低下の再発又は進行の抑制を目的とした維持療法として、本剤を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象	試験開始前に IVIG を 12 週間以上一定の用法及び用量 (IgG の投与量として 1 ヶ月あたり 0.4～2.4 g/kg を 2～6 週間間隔) で投与されていた 18 歳以上の日本人 CIDP 患者 19 例及び MMN 患者 7 例
試験方法	<p>本剤投与前をスクリーニング期、本剤投与開始後最初の 6 ヶ月間を Epoch 1、それ以降を Epoch 2 として 3 つの期間から構成された。</p> <p>スクリーニング期 (ベースライン)</p> <p>試験開始前と同じ用法及び用量、投与間隔で免疫グロブリンを最長 8 週間静脈内投与した (用量の変更は不耐性が認められた場合を除いて不可)。</p> <p>Epoch 1・Epoch 2</p> <p>【SCIG, 10%投与量】</p> <p>本剤の投与は、最初に rHuPH20 を皮下投与し、その後 10 分以内に SCIG (10%) を皮下投与した。Epoch 1 及び Epoch 2 の最初の 6 ヶ月は、SCIG, 10%の 1 ヶ月あたりの総投与量が試験開始前の静注による免疫グロブリン療法と同量 (1 ヶ月間の累積投与量が 0.4～2.4*1 g/kg) となるよう維持した。Epoch 1 及び Epoch 2 の最初の 6 ヶ月は投与間隔の変更は不可であり、Epoch 2 の最初の 6 ヶ月経過後は 3 ヶ月ごとに治験担当医師の判断で SCIG, 10%の投与量を調節できることとした。</p> <p>*1: いずれの症例も国内承認内用量であった。</p> <p>【SCIG, 10%投与方法・投与間隔・投与期間】</p> <p>投与方法は皮下投与とした。投与間隔は最初は 1 週間とし、以降は試験開始前の静注による免疫グロブリン療法を基に決定した投与間隔 (2、3 又は 4 週間間隔) になるまで 1 週ずつ延長した。延長後の投与間隔は、±3 日の許容期間が設定された。</p> <p>投与期間は Epoch 1 が 6 ヶ月間、Epoch 2 が最短 6 ヶ月間とした。Epoch 2 の最初の 6 ヶ月経過後に、本剤に対する忍容性が良好であり、本剤の継続を希望した被験者については、本邦で承認され、実施医療機関で入手可能になるまで本剤を継続できることとした。</p> <p>【rHuPH20 投与量・投与方法・投与間隔・投与期間】</p> <p>rHuPH20 (80U/g IgG) を SCIG, 10%の投与前 10 分以内に、SCIG, 10%と同じ投与間隔・投与期間で皮下投与した。</p>

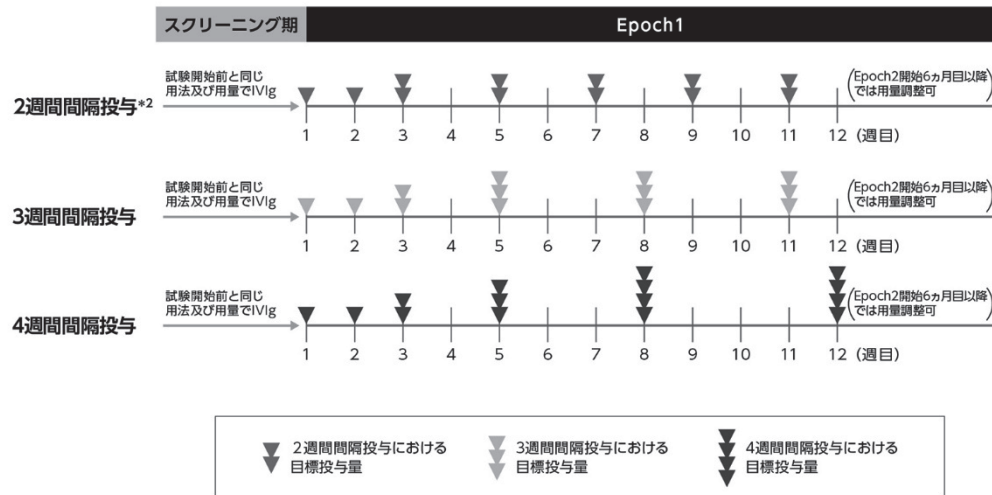
注) 本剤の＜慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制＞の承認された用法及び用量は「通常、成人には、ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。

人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、以下の用法及び用量で皮下投与するが、原則として開始用量は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 とし、投与量に併せて投与間隔を延長しながら漸増すること。

- ・人免疫グロブリン G として 1.0 g (10 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回投与するが、患者の状態に応じて、0.3～1.6 g (3～16 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回、又は 0.4～2.2 g (4～22 mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回の範囲で適宜増減する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5 mL) を投与する。

なお、1 回あたりの人免疫グロブリン G の投与量及び忍容性に応じて、人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を 48～72 時間間隔で分割して投与することができる。」である。

スクリーニング期における1ヵ月あたりのIgG投与量と等価になるよう、SCIG (10%) を下記のスケジュールで皮下投与



*2:本試験においては、2週間間隔投与と症例はいなかった。

<p>主要評価項目</p>	<p>【CIDP】</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epoch 1 での再発率 <p>【MMN】</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epoch 1 において、より障害が認められる手の最大握力値の変化量
<p>副次評価項目</p>	<p>【CIDP】</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epoch 1 及び Epoch 2 を通じての再発までの期間 • Epoch 1 での R-ODS スコアの本剤投与前のベースラインからの変化量 • Epoch 1 での両手の握力の平均値のベースラインからの変化量 • Epoch 1 における CIDP の悪化 [より障害が認められる手の握力が 8kPa 以上低下、又は R-ODS が 2 回連続の測定 (皮下投与期間中止時) で本剤投与前のベースラインスコアと比較して 4 ポイント以上低下] <p>【MMN】</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epoch 1 での MRC 合計スコア • Epoch 1 での GNDS における上肢障害及び下肢障害スコアの上昇 • Epoch 1 での両手の握力の平均値のベースラインからの変化量
<p>安全性・忍容性</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Epoch 1 及び Epoch 2 における有害事象の発現 • rHuPH20 に対する結合抗体の抗体価陽性 (160 以上)、又は中和抗体の発現

解析計画	<p>有効性は CIDP 及び MMN のそれぞれで個別に評価し、安全性は CIDP 及び MMN のデータを併合して評価した。2 つの Epoch のデータはそれぞれ個別に示すこととした。</p> <p>主要評価項目：</p> <p>CIDP</p> <p>最大の解析対象集団を対象に、再発が認められた被験者の割合を算出し、その対応する正確な両側 95%CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。再発判定前に生じた試験の中止（同意撤回、死亡、有害事象や併用禁止薬の使用などによる）を中間事象として定義し、中間事象が発生した場合はそこまで得られているデータで再発判定した。欠測データは「再発なし」として補完した。2020 年に報告されたメタ解析³¹⁾では、プラセボ治療を受けた患者の再発率は 57%と推定されたため、この値を閾値とした。再発率の両側 95%CI の上限が閾値である 57%を下回る場合に、有効性が示せたと判断した。また、再発率については、以下の補足的解析を行うことを事前に規定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発判定が欠測であった被験者を「再発あり」として補完した場合 ・中間事象が発生した被験者を解析対象から除外した場合 ・解析対象集団を「治験実施計画書に適合した解析対象集団」とした場合 ・中間事象が発生した被験者を「再発あり」として補完した場合 <p>MMN</p> <p>最大の解析対象集団を対象に、より障害が認められる手の最大握力値のベースラインからの変化量の平均値について、記述統計及び両側 95%CI を示した。データが欠測であった被験者は本解析から除外した。</p> <p>副次評価項目：</p> <p>CIDP</p> <p>再発までの期間について、記述統計〔イベントがみられた被験者数、Epoch 1 期間中に再発しなかった被験者数及び累積発現率のパーセンタイル（Kaplan-Meier 法）〕を示した。R-ODS スコアの本剤投与前のベースラインからの変化量及び両手の握力の平均値の本剤投与前のベースラインからの変化量は、記述統計量を示した。</p> <p>MMN</p> <p>MRC 合計スコアの本剤投与前のベースラインからの変化量及び両手の握力の平均値のベースラインからの変化量は、記述統計量を示した。</p> <p>安全性：</p> <p>すべての安全性及び忍容性評価項目は、記述統計を用いて要約した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて読み替えた（使用するバージョンは 24.0 以上）。</p>
------	---

■患者背景

		CIDP 群 (n=19)	MMN 群 (n=7)	全体 (n=26)
同意取得時の年齢 [歳]	平均値±標準偏差	54.9±17.27	57.4±15.71	55.6±16.59
	中央値 (範囲)	56.0 (19~78)	58.0 (27~72)	57.0 (19~78)
同意取得時年齢の グループ [n (%)]	55 歳以下	9 (47.4)	3 (42.9)	12 (46.2)
	55 歳超	10 (52.6)	4 (57.1)	14 (53.8)
性別 [n (%)]	男性	11 (57.9)	5 (71.4)	16 (61.5)
	女性	8 (42.1)	2 (28.6)	10 (38.5)
人種 [n (%)]	アジア人	19 (100.0)	7 (100.0)	26 (100.0)
民族性 [n (%)]	非ヒスパニック/ラ テン系	19 (100.0)	7 (100.0)	26 (100.0)
本剤の投与間隔 [n (%)]	2 週間間隔	0	0	0
	3 週間間隔	8 (42.1)	2 (28.6)	10 (38.5)
	4 週間間隔	11 (57.9)	5 (71.4)	16 (61.5)
ベースライン時の身長 [cm]	平均値±標準偏差	165.20±10.603	165.53±10.437	165.29±10.349
	中央値 (範囲)	164.50 (142.2~181.0)	169.90 (148.6~179.1)	164.60 (142.2~181.0)
ベースライン時の体重 [kg]	平均値±標準偏差	66.08±15.646	68.06±13.485	66.62±14.856
	中央値 (範囲)	62.00 (40.4~102.2)	71.10 (50.8~87.1)	66.80 (40.4~102.2)
ベースライン時の BMI [kg/m ²]	平均値±標準偏差	24.09±4.655	24.60±2.400	24.23±4.127
	中央値 (範囲)	22.20 (17.9~32.4)	24.90 (20.3~27.2)	23.40 (17.9~32.4)

■有効性

①CIDP

・ Epoch 1 での再発率 (主要評価項目)

Epoch 1 において、CIDP コホート 19 例中 2 例が中止し 17 例が Epoch 1 を完遂した。19 例全例で再発の有無が評価され、再発が認められた被験者 (調整 INCAT スコアで、本剤投与前のベースラインスコアと比較して 1 ポイント以上の上昇) はおらず、再発率 (95%CI) は 0% (0.00~17.65%) であった。再発率の両側 95%CI の上限は、事前に規定した閾値である 57%を下回った。事前に規定したすべての補足的解析においても、再発率の両側 95%CI の上限は、事前に規定した閾値である 57%を下回った。

□Epoch 1 での CIDP 再発率（補足的解析を含む）（CIDP コホート、最大の解析対象集団^{a)}）

	解析対象例数 [n]	イベント数 [n]	再発率 [95%CI] ^{b)}
主要評価項目解析結果	19	0	0% [0.00~17.65%]
補足的解析			
a.再発判定が欠測であった被験者を「再発あり」として補完した場合	19	0	0% [0.00~17.65%]
b.中間事象が発生した被験者を解析対象から除外した場合	17	0	0% [0.00~19.51%]
c.解析対象集団を「治験実施計画書に適合した解析対象集団」とした場合	19	0	0% [0.00~17.65%]
d.中間事象が発生した被験者を「再発あり」として補完した場合	19	2	10.5% [1.30~33.14%]

a：補足的解析 c は治験実施計画書に適合した解析対象集団、b：Clopper-Pearson 法
CI：信頼区間

・Epoch 1 及び Epoch 2 を通じての再発までの期間（副次評価項目）

Epoch 1 では、17/19 例（89.5%）が再発せず Epoch 1 を完了し、2/19 例（10.5%）が再発せず Epoch 1 を中止した。19 例全例で再発がなく Epoch 1 の終了を迎えたため、再発までの期間の中央値は算出できなかった。

・Epoch 1 での Rasch-Built Overall Disability Scale (R-ODS) スコアの本剤投与前のベースラインからの変化量（副次評価項目）

本剤投与前（ベースライン）における R-ODS スコアの中央値は 41.0 [第 1 四分位 (Q1) : 33.0, 第 3 四分位 (Q3) : 46.0]、算術平均値±標準偏差は 39.1±8.01 ポイントであった。Epoch 1 の最終来院時点における R-ODS スコアの投与前のベースラインからの変化量の中央値は 0.0 (Q1 : -2.0, Q3 : 1.0) ポイント、算術平均値±標準偏差は-0.6±4.02 ポイントであった。

□Epoch 1 での R-ODS スコアの投与前のベースラインからの変化量（CIDP コホート、最大の解析対象集団）

		実施値	ベースラインからの変化量
ベースライン	中央値	41.0	—
	<第 1 四分位, 第 3 四分位>	<33.0, 46.0>	—
	算術平均値±SD	39.1±8.01	—
Epoch 1 開始時	中央値	38.0	0.0
	<第 1 四分位, 第 3 四分位>	<34.0, 46.0>	<-2.0, 3.0>
	算術平均値±SD	39.1±6.94	-0.1±3.87
Epoch 1 最終来院時点	中央値	41.0	0.0
	<第 1 四分位, 第 3 四分位>	<30.0, 46.0>	<-2.0, 1.0>
	算術平均値±SD	38.5±8.21	-0.6±4.02

SD：標準偏差

・ Epoch 1 での両手の握力の平均値のベースラインからの変化量（副次評価項目）

本剤投与前（ベースライン）における両手の握力の中央値は 59.00（範囲：27.0～125.0）kPa、算術平均値±標準偏差は 64.89±24.204kPa であった。Epoch 1 の最終来院時点における両手の握力の平均値のベースラインからの変化量の中央値は 4.00（範囲：-53.5～18.0）kPa、算術平均値±標準偏差は 0.53±16.122kPa であった。

□ Epoch 1 での両手の握力の平均値のベースラインからの変化量（CIDP コホート、最大の解析対象集団）

		実施値 [kPa]	ベースラインからの 変化量 [kPa]
ベースライン	中央値（範囲）	59.00 (27.0～125.0)	—
	算術平均値±SD	64.89±24.204	—
Epoch 1 開始時	中央値（範囲）	56.00 (13.0～103.5)	-3.00 (-53.5～15.0)
	算術平均値±SD	60.82±23.835	-4.08±14.953
Epoch 1 最終来院時点	中央値（範囲）	60.00 (38.0～107.0)	4.00 (-53.5～18.0)
	算術平均値±SD	65.42±20.276	0.53±16.122

SD：標準偏差

・ Epoch 1 における CIDP の悪化（副次評価項目）

本試験では、CIDP の悪化の評価に複合エンドポイントを使用した*。複合エンドポイントは「Epoch 1 において、より障害が認められる手の握力が本剤投与前のベースライン値と比較して 8 kPa 以上低下、又は R-ODS の合計スコアが 2 回連続の評価で本剤投与前のベースラインスコアと比較して 4 ポイント以上低下（本剤投与前期間中止時）」と定義した。ただし、最終評価時点で R-ODS スコアが 4 ポイント以上低下した場合は 1 回の評価でも CIDP の悪化とした。

Epoch 1 において CIDP の悪化がみられた被験者の割合は、21.1%（4/19 例）であった。握力の定義に該当した被験者は 15.8%（3/19 例）、R-ODS の定義に該当した被験者は 10.5%（2/19 例）、両定義に該当した被験者は 5.3%（1/19 例）であった。

*：複合エンドポイントは、他の CIDP 患者を対象とした臨床試験で使用されておらず、臨床的に意味のある指標であるか未検証であるため、結果の解釈には注意を要する。

□ Epoch 1 における CIDP の悪化（CIDP コホート、最大の解析対象集団）

CIDP の悪化に該当した被験者 [n (%)]	4 (21.1) [95%CI ^a : 8.51～43.33]
握力の定義により CIDP の悪化に該当した被験者 [n (%)]	3 (15.8)
R-ODS の定義により CIDP の悪化に該当した被験者 [n (%)]	2 (10.5)

CI：信頼区間、a：Clopper-Pearson 法

②MMN

・ Epoch 1 において、より障害が認められる手の最大握力値の変化量（主要評価項目）

Epoch 1 の最終来院時点における、より障害が認められる手の最大握力値の本剤投与前のベースラインからの変化量の中央値は 0.0（範囲：-16～18）kPa、算術平均値（95%CI）は-1.1（-12.9～10.6）kPa であった。握力に変化がなかった（変動が 8 kPa 未満であった）被験者が 3 例、握力の改善がみられた（8 kPa 以上握力が上昇した）被験者が 2 例、8 kPa 以上握力が低下した被験者が 2 例であった。

□ Epoch 1 において、より障害が認められる手の最大握力値の変化量（MMN コホート、最大の解析対象集団）

		実施値 [kPa]	ベースラインからの変化量 [kPa] [95%CI ^a] [kPa]
ベースライン	中央値（範囲）	32.0（6～100）	—
	算術平均値±SD	45.7±39.06	—
Epoch 1 開始時	中央値（範囲）	44.0（4～95）	0.0（-12～12）
	算術平均値±SD	45.6±39.53	-0.1±9.32 [-8.8～8.5]
Epoch 1 最終来院時点	中央値（範囲）	43.0（0～95）	0.0（-16～18）
	算術平均値±SD	44.6±40.17	-1.1±12.73 [-12.9～10.6]

CI：信頼区間、SD：標準偏差

a：Clopper-Pearson 法

・ Epoch 1 での Medical Research Council (MRC) 合計スコア（副次評価項目）

本剤投与前のベースラインにおける MRC 合計スコアの中央値は 58.0（範囲：43～60）、算術平均値±標準偏差は 55.9±5.98 であった。Epoch 1 の最終来院時点における MRC 合計スコアの本剤投与前のベースラインからの変化量の中央値は 0.0（範囲：-8～3）、算術平均値±標準偏差は-0.3±3.59 であった。

□ Epoch 1 での MRC 合計スコア（MMN コホート、最大の解析対象集団）

		実施値	ベースラインからの変化量
ベースライン	中央値（範囲）	58.0（43～60）	—
	算術平均値±SD	55.9±5.98	—
Epoch 1 開始時	中央値（範囲）	59.0（42～60）	0.0（-1～4）
	算術平均値±SD	56.4±6.53	0.6±1.62
Epoch 1 最終来院時点	中央値（範囲）	59.0（35～60）	0.0（-8～3）
	算術平均値±SD	55.6±9.14	-0.3±3.59

SD：標準偏差

・ Epoch 1 での Guy's Neurological Disability Scale (GNDS) における上肢障害及び下肢障害スコアの上昇（副次評価項目）

本剤投与前のベースラインにおける GNDS の上肢障害スコア中央値は 1.0（範囲：1～3）、算術平均値±標準偏差は 1.6±0.98、下肢障害スコア中央値は 0.0（範囲：0～4）、算術平均値±標準偏差は 0.9±1.57 であった。Epoch 1 の最終来院時点において、本剤投与前のベースライン値と比較して GNDS スコアの上昇がみられなかった被験者は 6/7 例であった。GNDS の上肢障害スコアが 1 ポイント上昇した被験者は 1/7 例であった。下肢障害スコアが上昇した被験者は認められなかった。

・ Epoch 1 での両手の握力の平均値のベースラインからの変化量（副次評価項目）

本剤投与前のベースラインにおける両手の握力の中央値は 48.00（範囲：20.0～127.5）kPa、算術平均値±標準偏差は 64.07±37.553 kPa であった。Epoch 1 の最終来院時点における両手の握力の平均値のベースラインからの変化量の中央値は-0.50（範囲：-18.0～14.5）kPa、算術平均値±標準偏差は-0.36±10.613 kPa であった。

□ Epoch 1 での両手の握力の平均値のベースラインからの変化量（MMN コホート、最大の解析対象集団）

		実施値 [kPa]	ベースラインからの変化量 [kPa]
ベースライン	中央値（範囲）	48.00 (20.0～127.5)	—
	算術平均値±SD	64.07±37.553	—
Epoch 1 開始時	中央値（範囲）	52.00 (9.0～130.5)	3.00 (-11.0～13.0)
	算術平均値±SD	65.50±39.138	1.43±7.678
Epoch 1 最終来院時点	中央値（範囲）	52.00 (2.0～125.0)	-0.50 (-18.0～14.5)
	算術平均値±SD	63.71±41.057	-0.36±10.613

SD：標準偏差

■ 安全性

・ 有害事象の概要

Epoch 1 及び Epoch 2 期間中の有害事象は、24/26 例（92.3%）に 327 件報告され [CIDP 群：17/19 例（89.5%）に 208 件、MMN 群：7/7 例（100.0%）に 119 件]、本剤による副作用は、18/26（69.2%）に 262 件報告された [CIDP 群：12/19 例（63.2%）で 163 件、MMN 群：6/7（85.7%）に 99 件]。局所性の副作用は 15/26 例（57.7%）に 166 件、全身性の副作用は 12/26 例（46.2%）に 96 件報告された。

重篤な有害事象は Epoch 1 及び Epoch 2 期間中は認められなかった。また、死亡に至った有害事象は Epoch 1 及び Epoch 2 期間中は認められなかった。

□ Epoch 1 及び Epoch 2 期間中の有害事象（副作用）の概略（安全性解析対象集団）

	CIDP 群 (n=19)		MMN 群 (n=7)		全体 (n=26)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
すべての有害事象	17 (89.5)	208	7 (100.0)	119	24 (92.3)	327
すべての副作用	12 (63.2)	163	6 (85.7)	99	18 (69.2)	262
局所性の副作用	9 (47.4)	100	6 (85.7)	66	15 (57.7)	166
全身性の副作用	8 (42.1)	63	4 (57.1)	33	12 (46.2)	96
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (5.3)	1	0	0	1 (3.8)	1
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

・ 主な副作用

全体で 2 例以上の発現が認められた副作用は、注射部位紅斑が 9/26 例（34.6%）、頭痛が 5/26 例（19.2%）、投与部位疼痛が 4/26 例（15.4%）、注射部位腫脹、注射部位そう痒感、発熱及びそう痒症が各 3/26 例（11.5%）、注入部位紅斑、投与部位紅斑及び注射部位熱感が各 2/26 例（7.7%）であった。

□本剤投与中に認められた副作用（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）

	CIDP 群 (n=19)		MMN 群 (n=7)		全体 (n=26)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
すべての副作用	12 (63.2)	163	6 (85.7)	99	18 (69.2)	262
胃腸障害	0	—	1 (14.3)	12	1 (3.8)	12
腹部膨満	0	—	1 (14.3)	12	1 (3.8)	12
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (47.3)	112	6 (85.7)	71	15 (57.7)	183
注射部位紅斑	7 (36.8)	57	2 (28.6)	6	9 (34.6)	63
投与部位疼痛	2 (10.5)	9	2 (28.6)	21	4 (15.4)	30
注射部位腫脹	2 (10.5)	15	1 (14.3)	1	3 (11.5)	16
注射部位そう痒感	3 (15.8)	14	0	—	3 (11.5)	14
発熱	2 (10.5)	2	1 (14.3)	3	3 (11.5)	5
注入部位紅斑	0	—	2 (28.6)	16	2 (7.7)	16
投与部位紅斑	1 (5.3)	1	1 (14.3)	14	2 (7.7)	15
注射部位熱感	1 (5.3)	1	1 (14.3)	1	2 (7.7)	2
限局性浮腫	1 (5.3)	7	0	—	1 (3.8)	7
注入部位疼痛	0	—	1 (14.3)	4	1 (3.8)	4
注射部位疼痛	0	—	1 (14.3)	3	1 (3.8)	3
投与部位溢出	1 (5.3)	2	0	—	1 (3.8)	2
熱感	0	—	1 (14.3)	2	1 (3.8)	2
倦怠感	1 (5.3)	2	0	—	1 (3.8)	2
注射部位浮腫	1 (5.3)	1	0	—	1 (3.8)	1
末梢性浮腫	1 (5.3)	1	0	—	1 (3.8)	1
臨床検査	1 (5.3)	2	0	—	1 (3.8)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	1	0	—	1 (3.8)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	1	0	—	1 (3.8)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.3)	1	1 (14.3)	12	2 (7.7)	13
筋骨格不快感	0	—	1 (14.3)	12	1 (3.8)	12
筋肉痛	1 (5.3)	1	0	—	1 (3.8)	1
神経系障害	5 (26.3)	30	0	—	5 (19.2)	30
頭痛	5 (26.3)	30	0	—	5 (19.2)	30
生殖系および乳房障害	1 (5.3)	12	0	—	1 (3.8)	12
陰茎浮腫	1 (5.3)	12	0	—	1 (3.8)	12
皮膚および皮下組織障害	3 (15.8)	6	2 (28.6)	3	5 (19.2)	9
そう痒症	3 (15.8)	5	0	—	3 (11.5)	5
小水疱性皮疹	0	—	1 (14.3)	2	1 (3.8)	2
皮膚硬結	1 (5.3)	1	0	—	1 (3.8)	1
じん麻疹	0	—	1 (14.3)	1	1 (3.8)	1
血管障害	0	—	1 (14.3)	1	1 (3.8)	1
ほてり	0	—	1 (14.3)	1	1 (3.8)	1

副作用は MedDRA ver.27.0 を使用し、器官別大分類と基本語に分類

・ 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象として慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが 1 例（3.8%）1 件報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

・ rHuPH20 に対する結合抗体の発現又は中和抗体の発現

Epoch 1 及び Epoch 2 期間中において、少なくとも 1 時点で抗 rHuPH20 結合抗体陽性（抗体価 160 以上）であった被験者は全体で 6/26 例（23.1%）報告された。そのうち 5/26 例（19.2%）で 143 件の有害事象が認められた（抗 rHuPH20 結合抗体陽性確認前に認められた事象が 82 件、陽性確認後に認められた事象が 61 件）。抗 rHuPH20 結合抗体陽性に伴う有害事象発現頻度の増加は認められず、治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象（アレルギー反応、局所性及び全身性の免疫複合体を介した反応並びに血栓塞栓イベント）も認められなかった。

（承認時資料：2025 年 6 月）

②海外第Ⅲ相試験 [161403 試験 Epoch 1] (検証試験) (海外データ) ^{32, 33)}

■試験概要

目的	CIDP 患者を対象に、神経筋障害及び機能障害の再発の抑制を目的とした維持療法として、本剤を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	多施設共同プラセボ対照二重盲検試験 (検証試験)
対象	試験開始前に IVIG を 12 週間以上一定の用法及び用量 (IgG の投与量として 1 ヶ月あたり 0.4~2.4 g/kg を 2~6 週間間隔) で投与されていた 18 歳以上の CIDP 患者 132 例 (本剤群 : 62 例、プラセボ群 : 70 例)
試験方法	<p>適格な患者を本剤群又はプラセボ群に 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。</p> <p>本剤群 【SCIG, 10%投与量】 SCIG, 10%の 1 ヶ月あたりの総投与量が試験開始前の免疫グロブリン療法と同量 (1 ヶ月間の累積投与量が 0.4~2.4 g/kg となるよう維持した。 【SCIG, 10%投与間隔・投与期間】 投与間隔は最初は 1 週間とし、以降は試験開始前の免疫グロブリン療法の投与間隔又は被験者の忍容性に基づき治験担当医師が決定した投与間隔 (2、3 又は 4 週間間隔) になるまで 1 週ずつ延長した。延長後の投与間隔は、±3 日の許容期間が設定された。投与期間は CIDP の再発が認められるまで又は最長 6 ヶ月間とした。 【rHuPH20 投与量・投与方法・投与間隔・投与期間】 rHuPH20 (80U/g IgG) を SCIG, 10%の投与前 10 分以内に、SCIG, 10%と同じ投与間隔・投与期間で皮下投与した。</p>

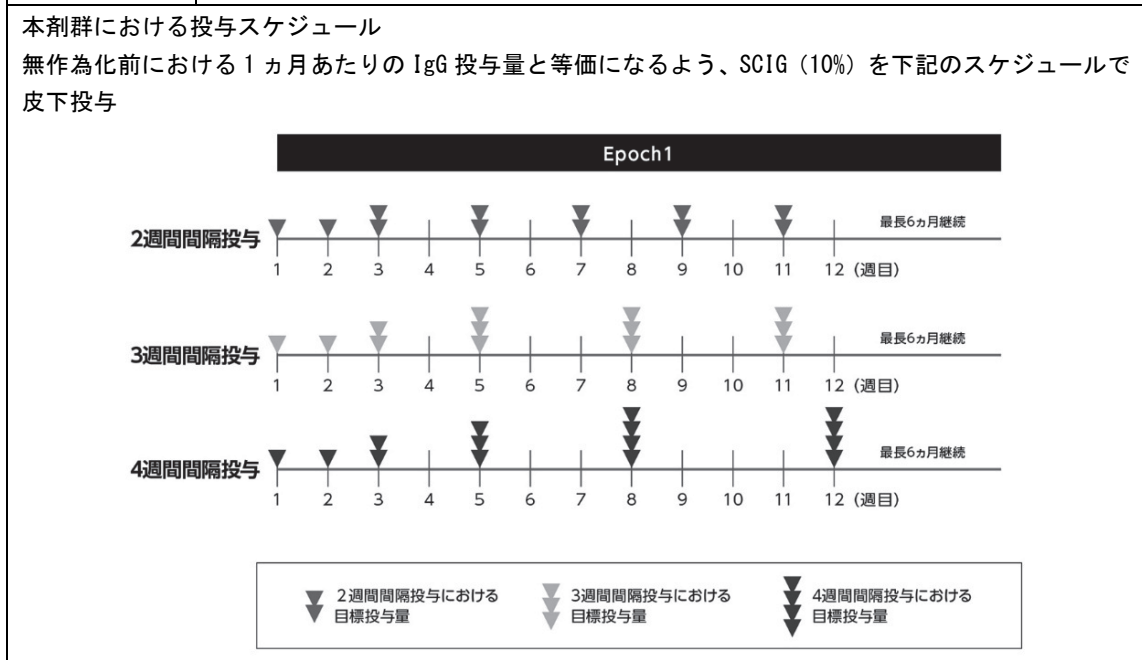
注) 本剤の<慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多単性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)>の承認された用法及び用量は「通常、成人には、ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。

人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、以下の用法及び用量で皮下投与するが、原則として開始用量は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 とし、投与量に併せて投与間隔を延長しながら漸増すること。

- ・人免疫グロブリン G として 1.0 g (10 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回投与するが、患者の状態に応じて、0.3~1.6 g (3~16 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回、又は 0.4~2.2 g (4~22 mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回の範囲で適宜増減する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5 mL) を投与する。

なお、1 回あたりの人免疫グロブリン G の投与量及び忍容性に応じて、人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を 48~72 時間間隔で分割して投与することができる。」である。

	<p>プラセボ群</p> <p>【プラセボ（ヒトアルブミン液 0.25%）投与量】 ヒトアルブミン液 0.25%の 1 ヶ月あたりの総投与量が試験開始前の免疫グロブリン療法と同量（1 ヶ月間の累積投与量が 0.4～2.4 g/kg）となるよう維持した。</p> <p>【プラセボ（ヒトアルブミン液 0.25%）投与方法・投与間隔・投与期間】 投与方法は皮下投与とした。投与間隔は最初は 1 週間とし、以降は試験開始前の免疫グロブリン療法の投与間隔又は被験者の忍容性に基づき治験担当医師が決定した投与間隔（2、3 又は 4 週間間隔）になるまで 1 週ずつ延長した。延長後の投与間隔は、± 3 日の許容期間が設定された。</p> <p>投与期間は CIDP の再発が認められるまで又は最長 6 ヶ月間とした。</p> <p>【rHuPH20 投与量・投与方法・投与間隔・投与期間】 ヒトアルブミン液 0.25%10 mL あたり 80U を、プラセボの投与前 10 分以内にプラセボと同じ投与間隔・投与期間で皮下投与した。</p>
--	---



主要評価項目	再発率（検証的な解析項目）
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 再発までの期間 CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合 R-ODS スコア（centile）の本剤投与前のベースラインからの変化量
その他の評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> 調整 INCAT スコアの本剤投与前のベースラインからの変化量 握力のスコアの本剤投与前のベースラインからの変化量 R-ODS の下位構成要素（代替 R-ODS スコア）によって評価した、日常生活動作への機能的影響の本剤投与前のベースラインからの変化量 MRC 合計スコアの本剤投与前のベースラインからの変化量 電気生理学的検査での新たな脱髄異常の総数又は発現数のスクリーニング開始前のベースラインからの変化量
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 試験期間中に発現した有害事象及び治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された有害事象の発現頻度 rHuPH20 に対する結合抗体及び／又は中和抗体を発現した被験者数及びその割合
解析計画	<p>当初、症例数を無作為化例として 174 例と設定した。一方、本試験の実施中に得られた CIDP の新たな知見に基づくと、再発率の治療群間差は当初の仮定より大きく、寛解率は当初の仮定より低くなることが予想された。新しい科学的知見を用いて修正した仮定に基づくと、再発率の治療群間差を 90%の検出力を達成するには 120 例の被験者で十分であると推定された。</p>

2 値変数の評価項目の統計解析は、特に断りのない限りすべて、連続補正 χ^2 検定を用いて行った。再発までの期間は、一般化 Wilcoxon 生存検定を用いて治療群間で比較した。さらに、Kaplan-Meier 曲線を用いて各治療の生存関数を推定した。

主要評価項目の解析では、modified Intent-to Treat (MITT) 解析対象集団を用いて本剤及びプラセボの再発率を比較した（検証的な解析項目）。再発率の比較には連続補正 χ^2 検定を用い、統計学的有意水準は両側 5%とし、評価結果のデータが欠測していた場合には再発なしとみなした。再発率の信頼区間 (CI) は Wilson score 法を用いて算出し、再発率の差の CI は 2 つの個々の割合の Wilson score 信頼限界に基づいて Newcombe 法を用いて算出した。主解析の頑健性を評価するため、以下の 4 つの感度分析を実施した；

- ・再発判定が欠測であった被験者を「再発あり」として補完した場合
- ・再発判定が欠測であった被験者を解析対象から除いた場合
- ・解析対象集団を「治験実施計画書に適合した解析対象集団」とした場合
- ・代替の再発の定義（1 回の INCAT 評価で再発を判定する）を用いた場合

サブグループ解析の結果は Epoch 1 の主要評価項目についてのみ示した。年齢、性別、人種、投与間隔及び地域等のサブグループについて、主解析で説明した方法を用いて MITT 解析対象集団の治療群間の再発率を比較した。すべてのサブグループ解析結果は、特にサブグループ内の再発数が少ない場合、慎重に解釈することとした。

副次評価項目の解析はすべて、MITT 解析対象集団を用いて行った。Epoch 1 の副次評価項目の解析のうち、CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合は、主要評価項目と同様の方法で比較し、R-ODS スコアの本剤投与前のベースラインからの変化量は共分散分析 (ANCOVA、共変量：ベースラインの R-ODS スコア) モデルを用いて比較した。記述統計量〔被験者数、平均値、中央値、SD、第 1 及び第 3 四分位、最小値及び最大値〕は、ベースライン時の値、治療期間終了時（ベースライン後の最後の非欠測の評価）の値及びベースラインからの変化について、全体及び治療群別に R-ODS スコアで示した。再発までの期間は、記述統計量〔イベントがみられた被験者数、Epoch 1 期間中に再発しなかった被験者数及び累積発現率のパーセンタイル (Kaplan-Meier 法)〕を示した。

その他の評価項目はすべて、MITT 解析対象集団を用いて行った。調整 INCAT スコア、握力のスコア及び MRC 合計スコアの本剤投与前のベースラインからの変化量は、記述統計量（被験者数、平均値、中央値、SD、第 1 及び第 3 四分位、最小値及び最大値）を用いて治療群別に要約した。

代替 R-ODS スコアの記述統計量（被験者数、平均値、中央値、SD、第 1 及び第 3 四分位、最小値及び最大値）は、治療及び時点ごとに示した。電気生理学的検査における新たな脱髄異常の総数又は出現のスクリーニング開始前のベースラインからの変化について、電気診断変数を記述統計量（被験者数、平均値、中央値、SD、第 1 及び第 3 四分位、最小値及び最大値）を用いて治療群別に要約した。

血清中総 IgG トラフ濃度の解析は、Epoch 1 の MITT の解析対象集団の被験者を対象とした。血清中総 IgG トラフ濃度は、本剤投与前のベースライン、Epoch 1 の 1 週目、Epoch 1 の中間来院及び Epoch 1 治療終了来院又は早期終了来院の時点について、記述統計量（被験者数、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値、幾何平均値及び幾何平均値の SD）を用いて全体及び治療ごとに要約した。

安全性評価項目は Epoch 1 における有害事象、免疫原性、臨床検査値及びバイタルサインとした。

有害事象は MedDRA バージョン 24.1 を用いて読み替えた。

安全性の解析はすべて、安全性解析対象集団を用いて行った。連続データ（臨床検査値のベースラインからの変化等）は、記述統計量（被験者数、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値）を用いて要約した。

カテゴリー別のデータ（有害事象の発現頻度等）は、カテゴリーに含まれる被験者の数及び割合、並びに該当する場合にはカテゴリーに含まれるアウトカム数、イベント数及び発現頻度を用いて要約した。

■患者背景

		本剤群 (n=62)	プラセボ群 (n=70)	全体 (n=132)
同意取得時の年齢 [歳]	平均値±標準偏差	55.0±14.26	53.9±13.42	54.4±13.78
	中央値 (範囲)	56.5 (19~86)	54.0 (27~84)	56.0 (19~86)
同意取得時年齢のグループ [n (%)]	55 歳以下	28 (45.2)	36 (51.4)	64 (48.5)
	55 歳超	34 (54.8)	34 (48.6)	68 (51.5)
性別 [n (%)]	男性	36 (58.1)	38 (54.3)	74 (56.1)
	女性	26 (41.9)	32 (45.7)	58 (43.9)
人種 [n (%)]	白人	58 (93.5)	64 (91.4)	122 (92.4)
	黒人及びアフリカ系アメリカ人	0	0	0
	アジア人	0	0	0
	ネイティブハワイアン／太平洋諸島先住民	0	0	0
	ネイティブアメリカン／アラスカ先住民	1 (1.6)	2 (2.9)	3 (2.3)
	その他	1 (1.6)	0	1 (0.8)
	報告なし	2 (3.2)	4 (5.7)	6 (4.5)
民族性 [n (%)]	ヒスパニック／ラテン系	9 (14.5)	14 (20.0)	23 (17.4)
	非ヒスパニック／ラテン系	47 (75.8)	46 (65.7)	93 (70.5)
	報告なし	6 (9.7)	10 (14.3)	16 (12.1)
身長 [cm]	中央値 (範囲)	171.0 (150~192)	170.0 (150~194)	170.0 (150~194)
体重 [kg]	中央値 (範囲)	78.45 (51.0~130.0)	81.70 (55.0~171.0)	80.00 (51.0~171.0)
BMI [kg/m ²]	中央値 (範囲)	27.00 (17.5~40.0)	27.60 (17.3~57.1)	27.15 (17.3~57.1)
BMI による分類 [n (%)]	低体重【BMI<18.5】	2 (3.2)	2 (2.9)	4 (3.0)
	標準【18.5≤BMI<25】	19 (30.6)	17 (24.3)	36 (27.3)
	過体重【25≤BMI<30】	23 (37.1)	30 (42.9)	53 (40.2)
	肥満【BMI≥30】	18 (29.0)	21 (30.0)	39 (29.5)
投与間隔 [n (%)]	2 週間間隔	2 (3.2)	0	2 (1.5)
	3 週間間隔	5 (8.1)	9 (12.9)	14 (10.6)
	4 週間間隔	55 (88.7)	61 (87.1)	116 (87.9)

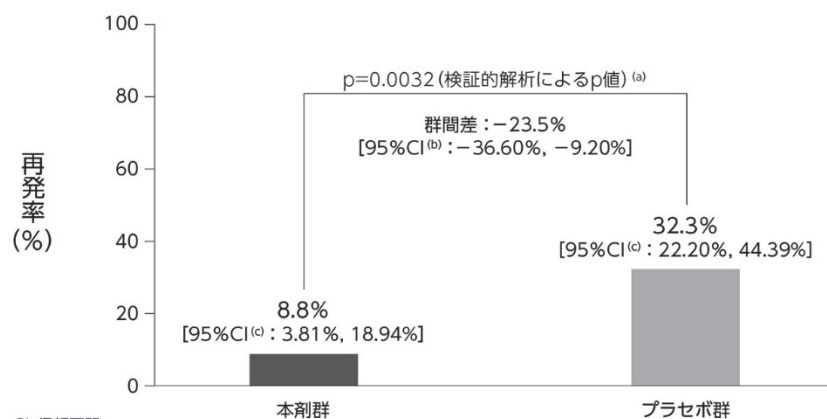
■有効性

※有効性に関して、原資料の管理に問題のあった治験実施施設 1 施設に組み入れられた被験者 10 例を除いた解析集団（以下、この項目において「MITT 解析対象集団（再解析）」）の結果を紹介する。

1 ヶ月あたりの投与量の平均値は、本剤群（n=62）で 1.10 g/kg（範囲：0.4～2.2 g/kg）、プラセボ群（n=70）で 1.02 g/kg（範囲：0.3～2.3 g/kg）であった。

・再発率（主要評価項目）

□再発率（検証的な解析結果）（MITT 解析対象集団（再解析））



CI:信頼区間

(a):連続補正 χ^2 検定、(b):Wilson score信頼限界に基づくNewcombe法、(c):Wilson score法

再発率は「2回連続の評価で調整 INCAT スコアにおいて機能障害の悪化（皮下投与前のベースラインスコアと比較して1ポイント以上の上昇）がみられた被験者の割合（該当する2回の評価間隔は、最短で同日、最長で7日とし、同一評価者が評価することとした）」と定義した。主要評価項目の解析では、再発判定に必要なデータが欠測であった被験者を「再発なし」として補完し、本剤群及びプラセボ群で再発率を比較した。

再発率は、本剤群で 8.8% (5/57 例)、プラセボ群で 32.3% (21/65 例)、治療群間の差は-23.5% (95%CI [-36.60, -9.20] %^a) であり、本剤群はプラセボ群に対し、統計学的に有意な差が検証された (p=0.0032、連続補正 χ^2 検定、有意水準は両側 5%)。

a: Wilson score 信頼限界に基づく Newcombe 法

□再発率の感度分析 (MITT 解析対象集団 (再解析) 注)

	本剤群再発率 (イベント数/症例数) [95%CI ^a]	プラセボ群再発率 (イベント数/症例数) [95%CI ^a]	治療群間の差の 推定値 [95%CI ^b]	p 値 ^c
a. 再発判定が欠測であった被験者を「再発あり」として補充した場合	19.3% (11/57) [11.13~31.34%]	35.4% (23/65) [24.88~47.52%]	-16.1% [-30.72~-0.10%]	0.0759
b. 再発判定が欠測であった被験者を解析対象から除外した場合	9.8% (5/51) [4.26~20.98%]	33.3% (21/63) [22.95~45.63%]	-23.5% [-37.02~-8.28%]	0.0059
c. 解析対象集団を「治験実施計画書に適合した解析対象集団」とした場合	6.4% (3/47) [2.19~17.16%]	24.1% (13/54) [14.64~36.95%]	-17.7% [-31.23~-3.37%]	0.0311
d. 代替の再発の定義(1回のINCAT 評価で再発を判定する)を用いた場合	15.8% (9/57) [8.54~27.36%]	35.4% (23/65) [24.88~47.52%]	-19.6% [-33.74~-3.96%]	0.0245

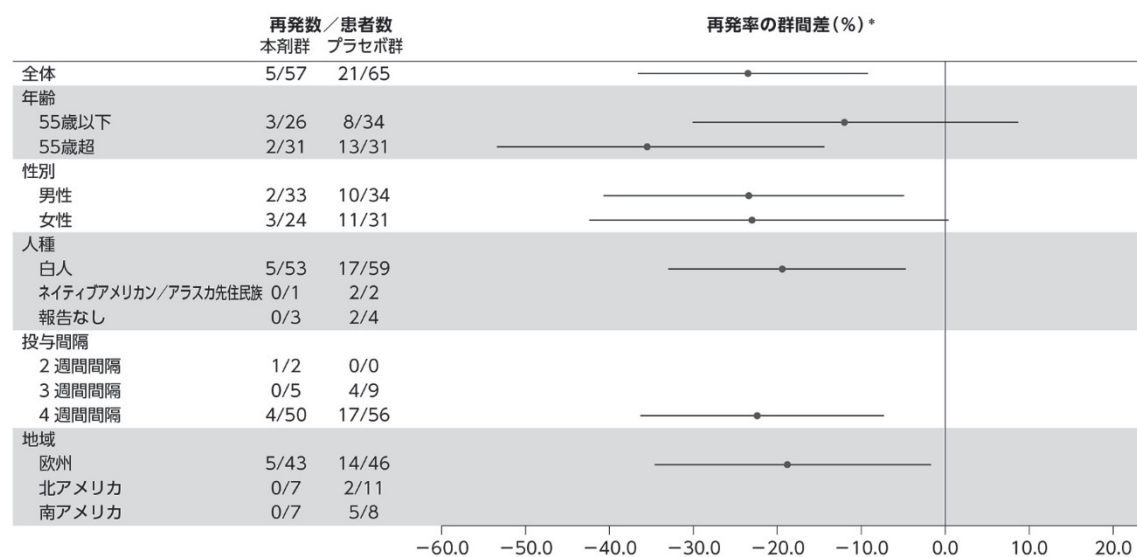
注) : 感度分析 c は治験実施計画書に適合した解析対象集団から一部の治験実施施設の症例を除外した集団
CI : 信頼区間

a : Wilson score 法、b : Wilson score 信頼限界に基づく Newcombe 法、c : 連続補正 χ^2 検定、名目上の p 値

・再発率 (主要評価項目のサブグループ解析)

年齢、性別、人種、投与間隔及び地域を層別因子として実施した再発率のサブグループ解析では、以下の通りであった。

□再発率のサブグループ解析 (MITT 解析対象集団 (再解析))

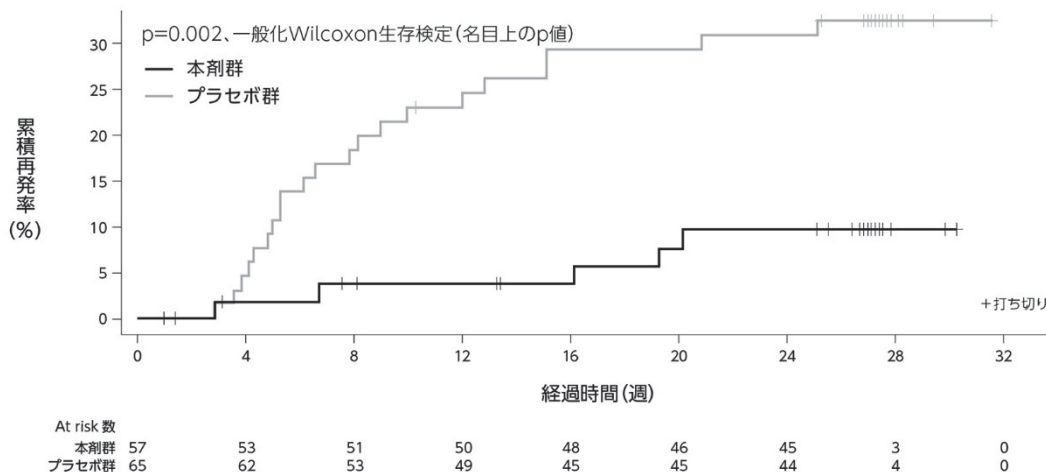


幅は再発率の群間差の95%信頼区間 (Wilson score信頼限界に基づくNewcombe法で算出) を示す
* : 症例数が 10 例未満のプロットは未記載

・再発までの期間（副次評価項目）

再発が認められた被験者は両群ともに半数未満のため、Kaplan-Meier 法を用いて推定した再発までの期間の中央値は算出できなかったが、両群間で有意な差が認められた [p=0.002、一般化 Wilcoxon 生存検定、名目上の p 値]。

□再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（MITT 解析対象集団（再解析））



・CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合（副次評価項目）

「調整 INCAT スコアが 2 回連続の評価で本剤投与前のベースラインスコアと比較して 1 ポイント以上上昇、より障害が認められる手の握力が本剤投与前のベースライン値と比較して 8 kPa 以上低下、R-ODS の合計スコアが本剤投与前のベースラインスコアと比較して 4 ポイント以上低下（本剤投与前中止時）」のうち 1 つ以上がみられた場合、CIDP の機能障害の悪化がみられたと定義した。

CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合は、本剤群で 39.2% (20/51 例)、プラセボ群で 54.0% (34/63 例) であった。治療群間の差は -14.8% (95%CI [-31.66, 3.58] %) であり有意差は認められなかった (p=0.1676、連続補正 χ^2 検定、名目上の p 値)。

□CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者数及びその割合（MITT 解析対象集団（再解析））

	本剤群 (イベント数/ 評価可能例数)	プラセボ群 (イベント数/ 評価可能例数)	治療群間の差の 推定値	p 値 ^a
CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合 [95%CI]	39.2% (20/51) [27.03~52.91% ^b]	54.0% (34/63) [41.79~65.69% ^b]	-14.8% [-31.66~3.58% ^c]	0.1676
調整 INCAT スコアの定義により CIDP の機能障害の悪化に該当した被験者の割合	9.8% (5/51)	33.3% (21/63)	—	—
握力の定義により CIDP の機能障害の悪化に該当した被験者の割合	15.7% (8/51)	23.8% (15/63)	—	—
R-ODS 合計スコアの定義により CIDP の機能障害の悪化に該当した被験者の割合	25.5% (13/51)	28.6% (18/63)	—	—

CI：信頼区間

a：連続補正 χ^2 検定、名目上の p 値 b：Wilson score 法 c：Wilson score 信頼限界に基づく Newcombe 法

・ R-ODS スコア (centile) の皮下投与前のベースラインからの変化量 (副次評価項目)

Centile スコアは、R-ODS の合計スコア (範囲: 0~48) をロジットに変換し、0 (最も重度に日常生活や社会参加が制限された状態) から 100 (日常生活や社会参加の制限がない状態) までのパーセンタイルメトリックスコアに変換したスコアであり、文献 34) に従い算出した。

R-ODS スコア (centile) の皮下投与前のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-1.2 ポイント及び-6.3 ポイントであった。治療群間の差 (95% CI) は 5.1 ポイント ([0.1, 10.1] ポイント) であり、両群間で有意な差が認められた ($p=0.045$, ANCOVA (共変量: ベースラインの R-ODS スコア)、名目上の p 値)。

・ 調整 INCAT スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量 (その他の評価項目)

本剤投与前のベースラインにおける調整 INCAT スコアの算術平均値は、本剤群で 2.8、プラセボ群で 3.0 であった。

Epoch 1 治療期終了時点における調整 INCAT スコアの本剤投与前のベースラインからの変化量の算術平均値は、本剤群で-0.2、プラセボ群で 0.3 であった。

・ 握力のスコアの皮下投与前のベースラインからの変化量 (その他の評価項目)

本剤投与前のベースラインにおける最大握力の算術平均値は、より障害が認められる手では本剤群で 55.4 kPa、プラセボ群で 54.5 kPa、もう一方の手では本剤群で 61.4 kPa、プラセボ群で 60.8 kPa であった。

Epoch 1 治療期終了時点における最大握力の本剤投与前のベースラインからの変化量の算術平均値は、より障害が認められる手では本剤群で 5.9kPa、プラセボ群で 2.0 kPa、もう一方の手では本剤群で 5.3 kPa、プラセボ群で 0.2 kPa であった。

・ R-ODS の下位構成要素 (代替 R-ODS スコア) によって評価した、日常生活動作への機能的影響の皮下投与前のベースラインからの変化量 (その他の評価項目)

本剤投与前のベースラインにおける代替 R-ODS スコアによって評価した日常生活動作への機能的影響の算術平均値は、本剤群で 68.8、プラセボ群で 62.4 であった。Epoch 1 治療期終了時点における代替 R-ODS スコアによって評価した日常生活動作への機能的影響の本剤投与前のベースラインからの変化量の算術平均値は、本剤群で-1.0、プラセボ群で-1.7 であった。

・ MRC 合計スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量 (その他の評価項目)

本剤投与前のベースラインにおける MRC 合計スコアの算術平均値は、本剤群で 54.7、プラセボ群で 54.1 であった。Epoch 1 治療期終了時点における調整 MRC 合計スコアの本剤投与前のベースラインからの変化量の算術平均値は、本剤群で 0.8、プラセボ群で-1.0 であった。

・ 電気生理学的検査での新たな脱髄異常の総数又は発現数のスクリーニング開始前のベースラインからの変化量 (その他の評価項目)

スクリーニング開始前の本剤投与前のベースラインにおける、被験者 1 例あたりの脱髄所見を認めた単神経の数の算術平均値は、本剤群で 9.4、プラセボ群で 6.5 であった。Epoch 1 終了時の評価における、被験者 1 例あたりの脱髄所見を認めた単神経の数の変化量の算術平均値は、本剤群で-2.4、プラセボ群で-1.1 であった。

■安全性

・有害事象の概要

Epoch 1 期間中の有害事象は、本剤群で 49/62 例 (79.0%) に 342 件、プラセボ群で 40/70 例 (57.1%) に 149 件報告され、副作用は、本剤群で 38/62 例 (61.3%) に 223 件、プラセボ群で 19/70 例 (27.1%) に 53 件報告された。死亡に至った有害事象は認められなかった。

□Epoch 1 期間中の有害事象（副作用）の概略（安全性解析対象集団）

	本剤群 (n=62)		プラセボ群 (n=70)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
すべての有害事象	49 (79.0)	342	40 (57.1)	149
すべての副作用	38 (61.3)	223	19 (27.1)	53
重篤な有害事象	2 (3.2)	2	5 (7.1)	5
重篤な副作用	1 (1.6)	1	5 (7.1)	5
投与中止に至った有害事象	3 (4.8)	5	1 (1.4)	1
死亡に至った有害事象	0	0	0	0

・主な副作用

本剤群で 5%以上の発現が認められた副作用は、悪心、注入部位紅斑及び注射部位紅斑が各 6/62 例 (9.7%)、注入部位疼痛、注射部位疼痛、そう痒症が各 5/62 例 (8.1%)、注入部位浮腫、疲労、注入部位そう痒感及び頭痛が各 4/62 例 (6.5%) であった。プラセボ群で 5%以上の発現が認められた副作用は、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが 4/70 例 (5.7%) であった。

□いずれかの投与群で 2 例以上に認められた副作用の発現頻度（器官別大分類別及び基本語別）（安全性解析対象集団）

	本剤群 (n=62)		プラセボ群 (n=70)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
すべての副作用	38 (61.3)	223	19 (27.1)	53
血液およびリンパ系障害	3 (4.8)	5	0	—
リンパ球減少症	2 (3.2)	2	0	—
胃腸障害	8 (12.9)	11	5 (7.1)	8
悪心	6 (9.7)	7	0	—
下痢	0	—	2 (2.9)	4
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (50.0)	143	7 (10.0)	16
注入部位紅斑	6 (9.7)	20	0	—
注入部位疼痛	5 (8.1)	11	1 (1.4)	7
注射部位紅斑	6 (9.7)	14	0	—
注射部位疼痛	5 (8.1)	10	1 (1.4)	2
注入部位浮腫	4 (6.5)	24	1 (1.4)	1
疲労	4 (6.5)	5	1 (1.4)	1
注射部位浮腫	3 (4.8)	6	1 (1.4)	1
注入部位そう痒感	4 (6.5)	6	0	—
注入部位不快感	3 (4.8)	8	0	—
発熱	3 (4.8)	4	0	—
倦怠感	3 (4.8)	3	0	—
注射部位そう痒感	2 (3.2)	7	0	—
注射部位知覚異常	2 (3.2)	5	0	—
無力症	2 (3.2)	2	0	—

	本剤群 (n=62)		プラセボ群 (n=70)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
注入部位反応	2 (3.2)	2	0	—
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6)	2	3 (4.3)	4
筋力低下	0	—	2 (2.9)	3
神経系障害	10 (16.1)	17	9 (12.9)	16
頭痛	4 (6.5)	8	3 (4.3)	10
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0	—	4 (5.7)	4
感覚鈍麻	0	—	2 (2.9)	2
皮膚および皮下組織障害	7 (11.3)	26	2 (2.9)	2
そう痒症	5 (8.1)	14	1 (1.4)	1
紅斑	2 (3.2)	5	0	—
血管障害	3 (4.8)	10	0	—
高血圧	2 (3.2)	8	0	—

副作用は MedDRA ver.24.1 を使用し、器官別大分類と基本語に分類

・重篤な副作用

Epoch 1 期間中に報告された重篤な副作用は、本剤群で脳血管発作が 1/62 例 (1.6%) 1 件、プラセボ群で慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが 4/70 例 (5.7%) 4 件、不整脈が 1/70 例 (1.4%) 1 件であった。

・投与中止に至った副作用

Epoch 1 期間中に報告された投与中止に至った副作用は、本剤群で脳血管発作が 1/62 例 (1.6%) 1 件、注入部位浮腫及び注入部位疼痛が 1/62 例 (1.6%) 1 件、悪心及び悪寒が 1/62 例 (1.6%) 1 件であり、プラセボ群で発疹が 1/70 例 (1.4%) 1 件であった。

・ rHuPH20 に対する結合抗体及び／又は中和抗体を発現した被験者数及びその割合

Epoch 1 において、抗 rHuPH20 結合抗体陽性 (抗体価 160 以上) の被験者は本剤群で 7/62 例 (11.3%)、プラセボ群で 1/70 例 (1.4%) に報告された。抗 rHuPH20 中和抗体の発現はいずれの被験者においても認められなかった。

(承認時資料 : 2025 年 6 月)

2) 安全性試験

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

国内第Ⅲ相試験 [TAK-771-3005 試験]

■試験概要

目的	PID 患者を対象に、本剤を長期間皮下投与したときの忍容性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象	TAK-771-3004 試験を完了した 2 歳以上の日本人 PID 患者 15 例
試験方法	TAK-771-3004 試験と同じ投与量及び投与頻度で本剤を 3 又は 4 週間間隔で皮下投与した。試験期間は、本剤が本邦で承認され、実施医療機関で本剤の市販製剤が入手可能になるまで継続できることとした。 被験者の臨床評価・臨床検査は 12 週間間隔で評価した。
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬投与中の有害事象の発現（以下を含むが、これらに限定しない）：すべての有害事象、治験薬と関連ありの有害事象、重篤な有害事象、局所性の有害事象、全身性の有害事象、治験中止に至った有害事象 ・ rHuPH20 に対する結合抗体の発現又は中和抗体の発現
探索的評価項目	<p>薬物動態</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血清中総 IgG トラフ濃度 ・ 臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体トラフ濃度 <p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 被験者 1 例あたりの VASBI の年間発現頻度 ・ 被験者 1 例あたりのすべての感染症の年間発現頻度 ・ 医療資源の利用 <ul style="list-style-type: none"> ・ 感染症又は他の疾患により通学・通勤できなかった又は通常の日常生活を送れなかった年間日数 ・ 抗生物質の年間投与日数 ・ 感染症又は他の疾患による年間の入院回数及び入院日数 ・ 感染症又は他の疾患による緊急の医療機関（一般及び救急外来）の年間受診回数
安全性・忍容性	抗 rHuPH20 抗体価（上昇あり、上昇なし）と有害事象発現との関連性

解析計画	<p>データカットオフ日を定め、中間解析を行った。連続変数の評価項目（例：ベースラインからの変化量）は、記述統計量を用いて要約した。カテゴリカル変数の評価項目（例：有害事象）は、各カテゴリーの被験者の数及び割合、並びに発現件数を用いて要約した。有害事象は MedDRA バージョン 26.0 を用いて読み替えた。</p> <p>総 IgG 及び特異抗体の血清中トラフ濃度の記述統計量には、幾何平均値も含めた。治療法の統計的比較（仮説検定）は実施しなかった。信頼区間は記述的な目的で用いた。被験者 1 例あたりの VASBI の年間発現頻度、すべての感染症の年間発現頻度、医療資源の利用は Poisson モデルを用いて算出し、点推定値及びその信頼区間（VASBI：99%信頼区間上限、すべての感染症及び医療資源の利用：95%信頼区間）を示した。</p>
------	--

■患者背景

スクリーニングを受けた（同意取得した）患者 [n]		15
TAK-771-3004 試験参加への同意取得時の年齢 [歳]	中央値（範囲）	20.0（5～52）
性別 [n（%）]	男性	10（66.7）
	女性	5（33.3）
人種 [n（%）]	アジア人	15（100.0）
民族性 [n（%）]	非ヒスパニック／ラテン系	15（100.0）
TAK-771-3004 試験のベースライン時の身長 [cm]	平均値±標準偏差	148.43±26.577
	中央値（範囲）	162.30（93.3～173.4）
TAK-771-3004 試験のベースライン時の体重 [kg]	平均値±標準偏差	43.75±16.924
	中央値（範囲）	49.70（15.9～63.9）
TAK-771-3004 試験のベースライン時の BMI [kg/m ²]	平均値±標準偏差	18.97±2.825
	中央値（範囲）	18.95（14.3～24.0）
TAK-771-3004 試験前における免疫グロブリン投与経路 [n（%）]	静脈内投与	5（33.3）
	皮下投与（キュービトル以外）	9（60.0）
	皮下投与（キュービトル）	1（6.7）

■薬物動態

・血清中総 IgG トラフ濃度（探索的評価項目）

TAK-771-3005 試験 0 週目時点の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95%CI）は、3 週間間隔で投与した被験者で 998.2 mg/dL（525.0～1,897.9 mg/dL）、4 週間間隔で投与した被験者で 937.1 mg/dL（806.4～1,089.0 mg/dL）であった。TAK-771-3005 試験期間（データカットオフ日時点）の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は、3 週間間隔で投与した被験者では 984.3～1,030 mg/dL、4 週間間隔で投与した被験者では 933.9～1,920 mg/dL で推移した。

□本剤を 3 週間間隔で投与した被験者における各評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度（PK 解析対象集団）

	0 週目	12 週目	24 週目	36 週目	48 週目	60 週目	72 週目	治験終了時
例数	2	2	2	1	1	1	1	0
算術平均値±SD [mg/dL]	999.5±71.4	988.5±129.4	1,027.0±46.7	1,030 (ND)	1,030 (ND)	1,010 (ND)	998 (ND)	—
%CV	7.1	13.1	4.5	ND	ND	ND	ND	—
中央値（範囲） [mg/dL]	1,000 (949～1,050)	989 (897～1,080)	1,027 (994～1,060)	1,030 (1,030～1,030)	1,030 (1,030～1,030)	1,010 (1,010～1,010)	998 (998～998)	—
幾何平均値（95%CI） [mg/dL]	998.2 (525.0～1,897.9)	984.3 (302.6～3,201.6)	1,026.5 (682.3～1,544.3)	1,030 (ND～ND)	1,030 (ND～ND)	1,010 (ND～ND)	998 (ND～ND)	—
幾何%CV	7.2	13.2	4.5	ND	ND	ND	ND	—

ND：算出不能

□本剤を4週間間隔で投与した被験者における各評価時点の血清中総IgGトラフ濃度（PK解析対象集団）

	0週目	12週目	24週目	36週目	48週目	60週目	72週目	治験終了時
例数	13	13	9	5	4	2	1	2
算術平均値±SD [mg/dL]	966.5 ±274.3	983.3 ±327.1	946.2 ±153.5	1,078 ±108	1,194.0 ±558.3	1,545 ±488	1,920 (ND)	973.5 ±136.5
%CV	28.4	33.3	16.2	10.0	46.8	31.6	ND	14.0
中央値(範囲) [mg/dL]	914 (631 ~1,700)	913 (730 ~1,990)	962 (634 ~1,160)	1,010 (1,000~ 1,250)	1,119 (638 ~1,900)	1,550 (1,200~ 1,890)	1,920 (1,920~ 1,920)	974 (877 ~1,070)
幾何平均値 (95% CI) [mg/dL]	937.1 (806.4~ 1,089.0)	947.6 (808.5~ 1,110.6)	933.9 (815.2~ 1,070.0)	1,074 (952 ~1,211)	1,096.9 (511.0~ 2,354.3)	1,506 (84 ~26,988)	1,920 (ND ~ND)	968.7 (273.8~ 3,427.7)
幾何%CV	25.2	26.7	17.8	9.7	50.9	33.0	ND	14.1

ND：算出不能

・臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体トラフ濃度（探索的評価項目）

破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体トラフ濃度（抗体価）の幾何平均値は、下記のとおりであった。これらの感染性病原体に対する特異抗体トラフ濃度は、感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度（抗破傷風トキソイド抗体：0.015 IU/mL²¹⁾、抗インフルエンザ菌 b 型抗体：0.15 µg/mL^{22, 23)}、抗 HBs 抗体：>12 mIU/mL^{24, 25)}）をいずれも上回った。

□臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体トラフ濃度（最大の解析対象集団）

		TAK-771-3004 試験		TAK-771-3005 試験
		Epoch 1 1 週目	治験終了時点	治験終了時点
破傷風トキソイド	例数	16	14	2
	幾何平均値 [IU/mL]	1.334	1.578	0.641
インフルエンザ菌 b 型	例数	16	14	2
	幾何平均値 [µg/mL]	1.958	1.519	1.066
B 型肝炎ウイルス	例数	16	14	2
	幾何平均値 [mIU/mL]	278.377	383.372	278.742

■有効性

・被験者 1 例あたりの VASBI の年間発現頻度（探索的評価項目）

TAK-771-3005 試験期間中（データカットオフ日時点）及び TAK-771-3004 試験期間も含めた全試験期間（データカットオフ日時点）を通じて VASBI は認められず、被験者 1 例あたりの VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤推定値は 0 件/人・年であった。

・被験者1例あたりのすべての感染症の年間発現頻度（探索的評価項目）

TAK-771-3005 試験期間中（データカットオフ日時点）に 11/15 例（73.3%）に 28 件の感染症（MedDRA の器官別大分類の「感染症及び寄生虫症」に定義されるもの）が認められた。被験者1例あたりのすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤推定値（95%CI）は、TAK-771-3005 試験期間で 2.27 件/人・年（1.29～3.65 件/人・年）であった。

TAK-771-3004 試験期間も含めた全試験期間（データカットオフ日時点）を通じて 13/16 例（81.3%）に 53 件の感染症が認められた。被験者1例あたりのすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤推定値（95%CI）は、全試験期間を通じて 2.47 件/人・年（1.49～3.81 件/人・年）であった。

□VASBI の年間発現頻度及びすべての感染症の年間発現頻度（最大の解析対象集団）

	TAK-771-3005 試験期間中* (n=15)		全試験期間* (n=16)	
	イベント数	Poisson 分布最尤推定値	イベント数	Poisson 分布最尤推定値
VASBI [件/人・年]	0	0.00 (99%CI 上限：算出不可)	0	0.00 (99%CI 上限：算出不可)
すべての感染症の年間発現頻度 [件/人・年]	28	2.27 (95%CI：1.29～3.65)	53	2.47 (95%CI：1.49～3.81)

VASBI の年間発現頻度は、被験者ごとの VASBI 発現数の年間平均として計算した。すべての感染症の年間発現頻度は、被験者ごとの年間平均感染数として計算した。最尤推定値とその信頼区間は、研究対象の人・年をオフセット変数とする Poisson モデルを使用して計算した。

*：データカットオフ日時点

・医療資源の利用（探索的評価項目）（参考情報）

TAK-771-3005 試験期間中（データカットオフ日時点）及び全試験期間中（データカットオフ日時点）に被験者1例あたりの、感染症又は他の疾患により通学・通勤できなかった又は通常の日常生活を送れなかった年間日数、抗生物質の年間投与日数、感染症又は他の疾患による年間の入院回数及び入院日数並びに感染症又は他の疾患による緊急の医療機関（一般及び救急外来）の年間受診回数は下記のとおりであった。

□医療資源の利用状況の解析結果（最大の解析対象集団）

	TAK-771-3005 試験期間中* (n=15)		全試験期間* (n=16)	
	平均 (標準偏差)	Poisson 分布 最尤推定値 (95%CI)	平均 (標準偏差)	Poisson 分布 最尤推定値 (95%CI)
感染症又は他の疾患により通学・通勤できなかった又は通常の日常生活を送れなかった年間日数 [日/年]	9.03 (14.412)	10.98 (4.49～21.86)	7.42 (10.517)	5.53 (2.67～9.93)
抗生物質の年間投与日数 [日/年]	6.34 (10.196)	7.71 (3.54～14.31)	5.91 (10.073)	4.41 (2.06～8.10)
感染症又は他の疾患による年間の入院回数 [回/年]	0.38 (0.689)	0.46 (0.16～0.99)	0.29 (0.574)	0.22 (0.08～0.45)
感染症又は他の疾患による年間の入院日数 [日/年]	4.62 (11.861)	5.62 (1.70～13.24)	2.85 (7.313)	2.13 (0.70～4.79)
感染症又は他の疾患による緊急の医療機関（一般及び救急外来）の年間受診回数 [回/年]	2.28 (2.929)	2.77 (1.19～5.36)	2.53 (2.777)	1.89 (1.01～3.16)

*：データカットオフ日時点

■安全性

・副作用の概要（主要評価項目）

本剤による副作用は、TAK-771-3005 試験期間中（データカットオフ日時点）では 8/15 例（53.3%）に 73 件報告され、全試験期間中（データカットオフ日時点）では 11/16 例（68.8%）に 177 件報告された。局所性の副作用は、全試験期間では 8/16 例（50.0%）に 108 件、全身性の副作用は、全試験期間では 7/16 例（43.8%）に 69 件に認められた。

重篤な有害事象は、TAK-771-3005 試験期間中では 4/15 例（26.7%）に 7 件（副腎機能不全が 1 例（6.7%）2 件、下痢、炎症性腸疾患、COVID-19、関節脱臼及び低血糖が各 1 例（6.7%）1 件）報告され、全試験期間中では 4/16 例（25.0%）に 10 件（副腎機能不全が 1 例（6.3%）3 件、胃腸炎、上気道の炎症、下痢、炎症性腸疾患、COVID-19、関節脱臼及び低血糖が各 1 例（6.3%）1 件）報告されたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象は認められなかった。

□有害事象（副作用）の概略（安全性解析対象集団）

	TAK-771-3005 試験期間中*		全試験期間*	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
すべての有害事象	14 (93.3)	183	15 (93.8)	364
すべての副作用	8 (53.3)	73	11 (68.8)	177
局所性の副作用	7 (46.7)	59	8 (50.0)	108
全身性の副作用	3 (20.0)	14	7 (43.8)	69
重篤な有害事象	4 (26.7)	7	4 (25.0)	10
重篤な副作用	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (6.7)	2	1 (6.3)	2
死亡に至った有害事象	0	0	0	0

*：データカットオフ日時点

・主な副作用（主要評価項目）

TAK-771-3005 試験期間中で 2 例以上の発現が認められた副作用は、注射部位紅斑、注射部位疼痛が各 3/15 例（20.0%）、発熱、注入部位紅斑、注入部位腫脹が各 2/15 例（13.3%）であった。全試験期間で 2 例以上の発現が認められた副作用は、発熱が 5/16 例（31.3%）、注射部位紅斑、注射部位疼痛が各 3/16 例（18.8%）、注入部位紅斑、注入部位腫脹、注入部位疼痛、頭痛が 2/16 例（12.5%）であった。

□全試験期間中に2例以上認められた副作用（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）

	TAK-771-3005 試験期間*		全試験期間*	
	(n=15)		(n=16)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
すべての副作用	8 (53.3)	73	11 (68.8)	177
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (53.3)	72	11 (68.8)	158
発熱	2 (13.3)	13	5 (31.3)	44
注入部位紅斑	2 (13.3)	12	2 (12.5)	30
注射部位紅斑	3 (20.0)	18	3 (18.8)	29
注入部位腫脹	2 (13.3)	8	2 (12.5)	18
注射部位疼痛	3 (20.0)	3	3 (18.8)	4
注入部位疼痛	0	—	2 (12.5)	2
筋骨格系および結合組織障害	0	—	2 (12.5)	4
神経系障害	0	—	3 (18.8)	4
頭痛	0	—	2 (12.5)	3

副作用は MedDRA ver.26.0 を使用し、器官別大分類と基本語に分類

*：データカットオフ日時点

・投与中止に至った有害事象（主要評価項目）

TAK-771-3005 試験期間中に投与部位紅斑及び注射部位紅斑により 1 例（6.7%）が治験を中止した。この事象は、治験薬との因果関係は否定された。

・ rHuPH20 に対する結合抗体の発現及び中和抗体の発現（主要評価項目）

全試験期間を通じて抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）を発現した被験者は認められなかった。このため、中和抗体検査は実施しなかった。

（承認時資料：2024 年 12 月）

＜慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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）＞

海外第Ⅲ相試験 [161505 試験]（海外データ）

■試験概要

目的	CIDP 患者を対象に、本剤を長期間皮下投与したときの忍容性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象	161403 試験の Epoch 1 を CIDP の悪化がみられることなく完了した CIDP 患者 85 例
試験方法	<p>161403 試験</p> <p>161505 試験 (161403 試験の延長試験)</p> <p>161403 試験 非盲検化</p> <p>本剤群 再発なし → 161403 試験 Epoch1 を再発なしで完了した症例は、そのまま 161505 試験への組入れが可能 → 161505 試験参加への同意取得後、161403 試験の非盲検化まで治験薬を投与 → 試験終了又は中止まで本剤を投与</p> <p>プラセボ群 再発なし</p> <p>本剤群 再発あり → 161505 試験への組入れは不可</p> <p>プラセボ群 再発あり</p> <p>試験期間は参加国ごとに設定された</p> <p>161403 試験で割り付けられた群にかかわらず、すべての被験者で本剤を 161403 試験の Epoch 1 と同じ投与量及び投与頻度で皮下投与した*。</p> <p>本試験における最初の 12 週間の投与後、治験担当医師が安全であると判断した場合は、被験者の希望により本剤の投与間隔を調整できることとした。また、医学的に必要な場合は、治験担当医師の判断によりいつでも投与頻度及び／又は投与量を変更できることとした。</p> <p>*：本試験においては、2 週間間隔投与で症例はなかった。</p>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬投与中の有害事象・副作用の発現 ・ 抗 rHuPH20 結合抗体の発現率及び抗 rHuPH20 中和抗体の発現率

注) 本剤の＜慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制＞の承認された用法及び用量は「通常、成人には、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。

人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、以下の用法及び用量で皮下投与するが、原則として開始用量は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 とし、投与量に併せて投与間隔を延長しながら漸増すること。

- ・ 人免疫グロブリン G として 1.0 g (10 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回投与するが、患者の状態に応じて、0.3～1.6 g (3～16 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回、又は 0.4～2.2 g (4～22 mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回の範囲で適宜増減する。
- ・ ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5 mL) を投与する。

なお、1 回あたりの人免疫グロブリン G の投与量及び忍容性に応じて、人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を 48～72 時間間隔で分割して投与することができる。」である。

<p>探索的評価項目</p>	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発率 ・再発までの期間 ・CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合 ・R-ODS スコア (centile) のベースラインからの 4 ポイント以上の変化 ・R-ODS の下位構成要素 (代替 R-ODS スコア) によって評価した、日常生活動作への機能的影響のベースラインからの変化量 ・調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量 ・より障害が認められる手の握力がベースラインから 8 kPa 以上変化した被験者の割合 ・MRC 合計スコアのベースラインからの変化量 <p>患者報告アウトカム</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療リソースの利用 ・治療の好み ・患者心象変化
<p>解析計画</p>	<p>一般的な考慮事項</p> <p>該当する場合、記述統計量は投与群別及び全体について示した。特に断りのない限り、連続変数の要約は被験者数、平均値、中央値、標準偏差 (SD)、最小値及び最大値の記述統計量を示した。平均値、中央値及び四分位数 (該当する場合) は、記録されたデータより小数点以下 1 桁多く表示した。SD は、記録されたデータよりも小数点以下 2 桁多く表示した。計算で求めたデータ (肥満度指数等) は、小数点第 1 位で四捨五入した。カテゴリ変数及び計数変数は、被験者数、カテゴリに含まれる被験者の割合 (%) 及びアウトカム数、イベント数及び発現頻度で表示した。</p> <p>有効性の解析</p> <p>非比較試験である本試験では、安全性解析対象集団の全被験者を対象とした全体的な推定及び記述統計に重点を置き、有効性評価項目の解析はすべて探索的であった。該当する場合、投与群別及び全体について要約した。検証すべき統計的仮説はなく、統計的検定も計画されていなかった。</p> <p>安全性の解析</p> <p>安全性の評価項目には、有害事象、免疫原性、臨床検査値及びバイタルサインを含めた。安全性の解析はすべて、安全性解析対象集団を用いて行った。連続データ (臨床検査値のベースラインからの変化等) は、記述統計量 (被験者数、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値) を用いて要約した。カテゴリ別の安全性データ (有害事象の発現頻度等) は、カテゴリに含まれる被験者の数及び割合、並びに該当する場合にはカテゴリに含まれるアウトカム数、イベント数及び発現頻度を用いて要約した。</p>

■患者背景

		全体 (n=85)
同意取得時の年齢 [歳]	平均値±標準偏差	54.3±13.11
	中央値 (範囲)	55.0 (20~85)
同意取得時年齢のグループ [n (%)]	55 歳以下	43 (50.6)
	55 歳超	42 (49.4)
性別 [n (%)]	男性	46 (54.1)
	女性	39 (45.9)
人種 [n (%)]	白人	81 (95.3)
	黒人及びアフリカ系アメリカ人	0
	アジア人	0
	ネイティブハワイアン/太平洋諸島先住民族	0
	ネイティブアメリカン/アラスカ先住民族	1 (1.2)
	その他	1 (1.2)
	報告なし	2 (2.4)
民族性 [n (%)]	ヒスパニック/ラテン系	14 (16.5)
	非ヒスパニック/ラテン系	67 (78.8)
	報告なし	4 (4.7)
身長 [cm]	中央値 (範囲)	172.0 (150~193)
体重 [kg]	中央値 (範囲)	77.00 (51.5~171.0)
BMI [kg/m ²]	中央値 (範囲)	26.90 (17.8~57.1)
BMI による分類 [n (%)]	低体重【BMI<18.5】	1 (1.2)
	標準【18.5≤BMI<25】	31 (36.5)
	過体重【25≤BMI<30】	29 (34.1)
	肥満【BMI≥30】	24 (28.2)

■有効性

※有効性に関して、原資料の管理に問題のあった治験実施施設 1 施設に組み入れられた被験者 10 例を除いた解析集団 (以下、この項目において「安全性解析対象集団 (再解析)」) の結果を紹介する。

・再発率 (探索的評価項目)

再発率は「2 回連続の評価で調整 INCAT スコアにおいて機能障害の悪化 (皮下投与前のベースラインスコアと比較して 1 ポイント以上の上昇) がみられた被験者の割合 (該当する 2 回の評価間隔は、最短で同日、最長で 7 日とし、同一評価者が評価することとした)」と定義した。

投与期間 (200.691 患者・年) において、INCAT 評価を 2 回連続で評価し、再発判定が可能であった被験者 70 例のうち、再発が認められた被験者は 10/70 例 (14.3%) であった。また、試験全体として年間及び 6 ヶ月間の再発率はそれぞれ 5.0%及び 2.5%であった。

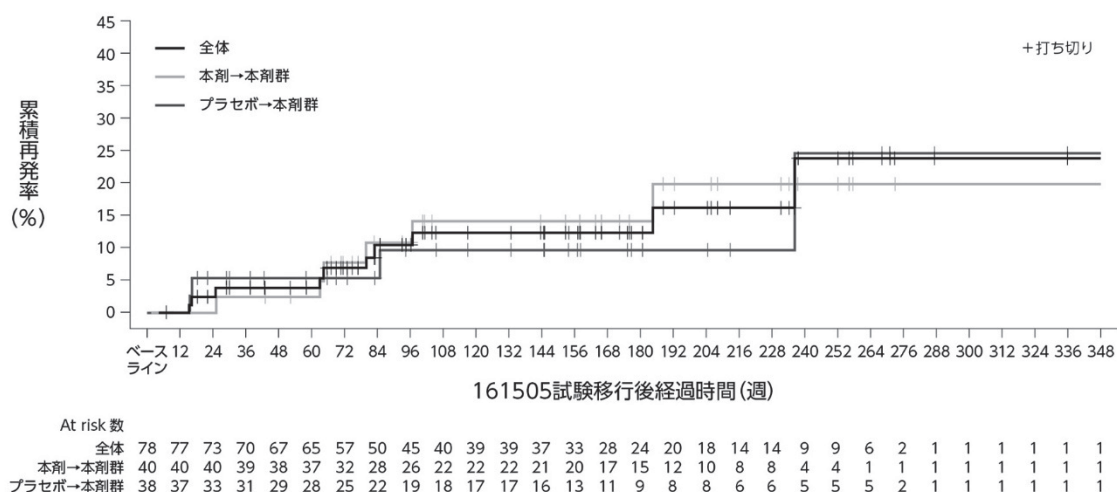
□再発率 (安全性解析対象集団 (再解析))

	本剤→本剤群 (n=40)	プラセボ→本剤群 (n=38)	全体 (n=78)
再発が認められた被験者 [n (%)]	6/35 (17.1)	4/35 (11.4)	10/70 (14.3)
6 ヶ月間の再発率	2.7%	2.2%	2.5%
試験全体として年間の再発率	5.4%	4.5%	5.0%

・再発までの期間（探索的評価項目）

再発が認められた被験者は半数未満のため、Kaplan-Meier 法を用いて推定した再発までの期間の中央値は算出できなかった。

□再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（安全性解析対象集団（再解析））



・CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合（探索的評価項目）

「調整 INCAT スコアが 2 回連続の評価でベースラインスコアと比較して 1 ポイント以上上昇、より障害が認められる手の握力がベースライン値と比較して 8kPa 以上低下、R-ODS の合計スコアがベースラインスコアと比較して 4 ポイント以上低下（皮下投与期間中止時）」のうち 1 つ以上がみられた場合、CIDP の機能障害の悪化がみられたと定義した。

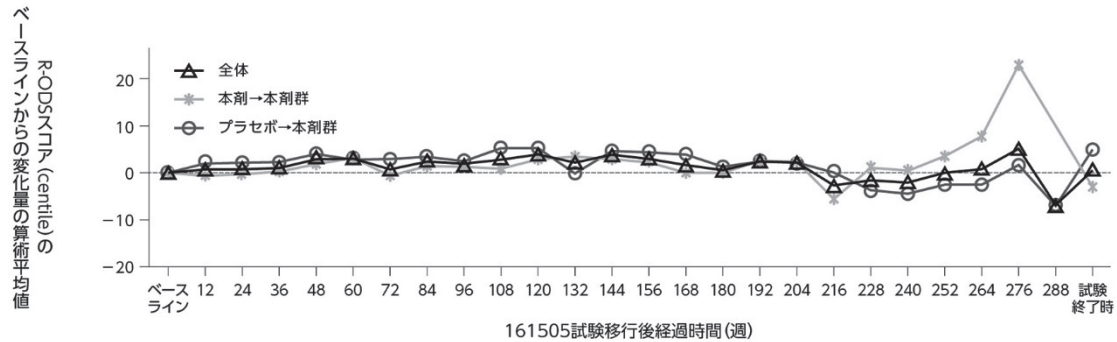
CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合は、全体で 59.0% (36/61 例) であった。

□CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者数及びその割合（安全性解析対象集団（再解析））

	本剤→本剤群 (イベント数/ 評価可能例数)	プラセボ→本剤群 (イベント数/ 評価可能例数)	全体 (イベント数/ 評価可能例数)
CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合	55.9% (19/34 例)	63.0% (17/27 例)	59.0% (36/61 例)
調整 INCAT スコアの定義により CIDP の機能障害の悪化に該当した被験者の割合	17.6% (6/34 例)	14.8% (4/27 例)	16.4% (10/61 例)
握力の定義により CIDP の機能障害の悪化に該当した被験者の割合	38.2% (13/34 例)	40.7% (11/27 例)	39.3% (24/61 例)
R-ODS 合計スコアの定義により CIDP の機能障害の悪化に該当した被験者の割合	26.5% (9/34 例)	22.2% (6/27 例)	24.6% (15/61 例)

・R-ODS スコア (centile) のベースラインからの4ポイント以上の変化 (探索的評価項目)
 R-ODS スコア (centile) のベースラインからの変化量の算術平均値の推移は下記のとおりであり、試験期間中のいずれかの評価時点で、R-ODS スコアのベースラインからの4ポイント以上の変化がみられた被験者の割合は29.9% (23/77例) であった。

□R-ODS スコア (centile) のベースラインからの変化量の算術平均値の推移 (安全性解析対象集団 (再解析))



評価症例数	ベースライン	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192	204	216	228	240	252	264	276	288	試験終了時
全体	78	75	74	69	68	67	63	53	49	45	41	38	37	34	29	26	21	16	14	12	12	10	9	6	1	70
本剤→本剤群	40	38	38	38	38	38	36	29	28	25	22	22	20	18	16	13	8	7	6	6	4	3	1	0	0	38
プラセボ→本剤群	38	37	36	31	30	29	27	24	21	20	19	16	15	14	11	10	8	8	7	6	6	6	6	5	1	32

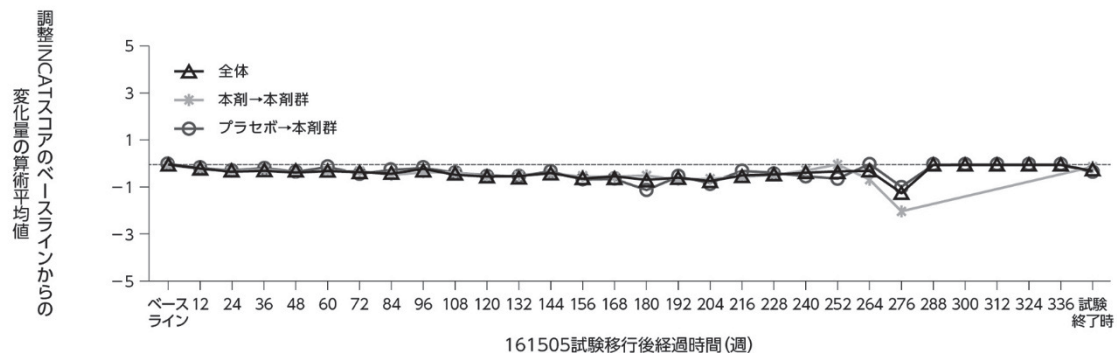
・R-ODS の下位構成要素 (代替 R-ODS スコア) によって評価した、日常生活動作への機能的影響のベースラインからの変化量 (探索的評価項目)

代替 R-ODS スコアの算術平均値±標準偏差は、ベースライン時点で25.4±7.19、試験終了時点で25.6±7.73であった。

・調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量 (探索的評価項目)

調整 INCAT スコアの算術平均値±標準偏差は、ベースライン時点で2.4±1.37、試験終了時点で2.2±1.57であった。

□調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量の算術平均値の推移 (安全性解析対象集団 (再解析))

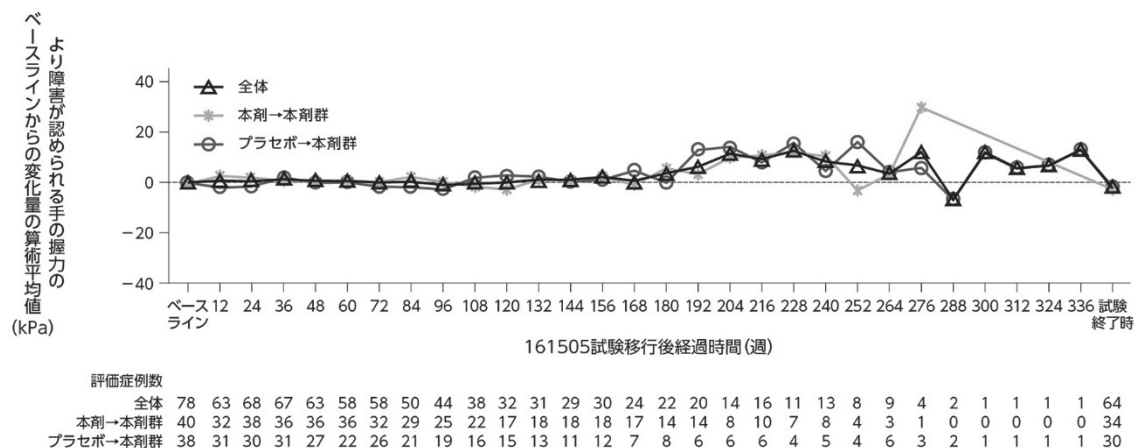


評価症例数	ベースライン	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192	204	216	228	240	252	264	276	288	300	312	324	336	試験終了時
全体	78	65	70	69	64	60	60	53	46	39	33	32	32	31	28	24	21	14	17	12	14	9	9	5	2	1	1	1	1	67
本剤→本剤群	40	32	38	37	36	36	33	30	25	22	17	18	18	18	18	15	14	8	10	7	8	4	3	1	0	0	0	0	0	35
プラセボ→本剤群	38	33	32	32	28	24	27	23	21	17	16	14	14	13	10	9	7	6	7	5	6	5	6	4	2	1	1	1	1	32

- ・より障害が認められる手の握力がベースラインから 8kPa 以上変化した被験者の割合（探索的評価項目）

より障害が認められる手の握力がベースラインから 8kPa 以上変化した被験者の割合は 48.7% (37/76 例) であった。また、より障害が認められる手の握力の算術平均値±標準偏差は、ベースライン時点で 66.5±27.75kPa、試験終了時点で 61.8±30.51kPa であった。

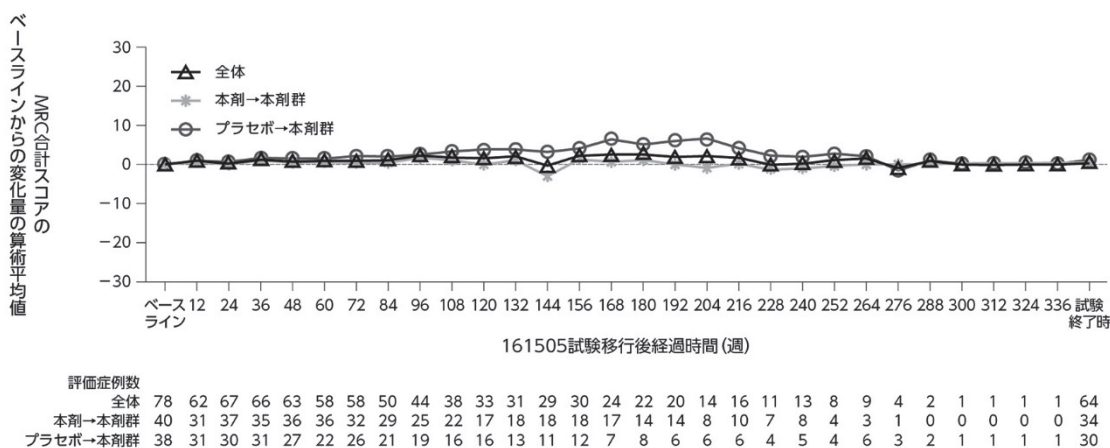
□より障害が認められる手の握力のベースラインからの変化量の算術平均値の推移（安全性解析対象集団（再解析））



- ・MRC 合計スコアのベースラインからの変化量（探索的評価項目）

MRC 合計スコアの算術平均値±標準偏差は、ベースライン時点で 55.5±4.96、試験終了時点で 55.9±5.03 であった。

□MRC 合計スコアのベースラインからの変化量の算術平均値の推移（安全性解析対象集団（再解析））



■患者報告アウトカム

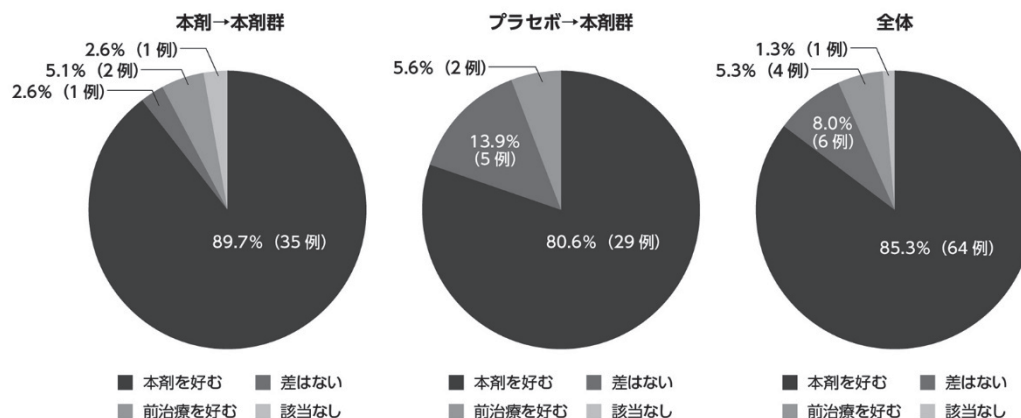
- ・医療リソースの利用（探索的評価項目）（参考情報）

本試験全体で、計画的な受診を除く医療リソースの利用は 29/78 例 (37.2%) で報告された。1 年あたりの医療リソース利用頻度は 1.15 件/人・年であった。

- ・治療の好み（探索的評価項目）（参考）

前治療（静注による免疫グロブリン療法）と本剤のどちらを好むかを質問したところ、本剤による治療を好んだ被験者は 64/75 例 (85.3%)、前治療を好んだ被験者は 4/75 例 (5.3%) であった。

□治療の好みに関する質問結果（安全性解析対象集団（再解析））

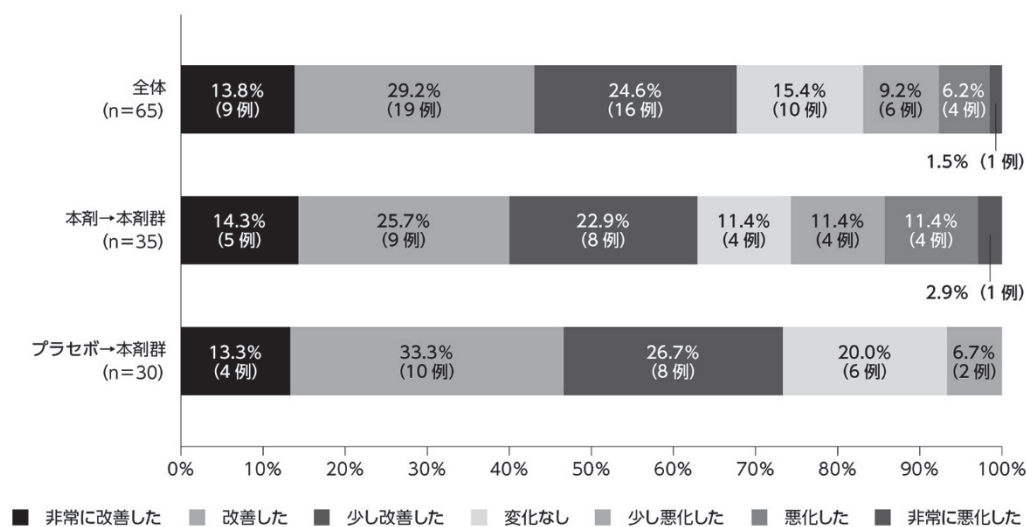


	本剤→本剤群 (n=39)	プラセボ→本剤群 (n=36)	全体 (n=75)
本剤を好む [n (%)]	35 (89.7)	29 (80.6)	64 (85.3)
差はない [n (%)]	1 (2.6)	5 (13.9)	6 (8.0)
前治療を好む [n (%)]	2 (5.1)	2 (5.6)	4 (5.3)
該当なし [n (%)]	1 (2.6)	0	1 (1.3)

・患者心象変化（探索的評価項目）（参考）

本剤による治療に対する患者の全般的な状態の変化/Patient Global Impression of Change (PGIC) は下記のとおりであった。

□患者の全般的な状態の変化/Patient Global Impression of Change (PGIC)（安全性解析対象集団（再解析））



■安全性

・有害事象の概要（主要評価項目）

試験期間中の有害事象は、76/85 例（89.4%）に 1,406 件報告され、副作用は、51/85 例（60.0%）に 798 件報告された。

□有害事象（副作用）の概略（安全性解析対象集団）

	全体（n=85）	
	発現例数（%）	発現件数
すべての有害事象	76（89.4）	1,406
すべての副作用	51（60.0）	798
重篤な有害事象	20（23.5）	30
重篤な副作用	3（3.5）	3
投与中止に至った有害事象	6（7.1）	7
死亡に至った有害事象	1（1.2）	1

・主な副作用（主要評価項目）

5%以上の発現が認められた副作用は、頭痛が 14/85 例（16.5%）、注入部位紅斑が 13/85 例（15.3%）、発熱が 10/85 例（11.8%）、悪心が 6/85 例（7.1%）、注入部位疼痛、注入部位そう痒感、疲労及び紅斑が各 5/85 例（5.9%）であった。

□5%以上に認められた副作用の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）

	全体（n=85）	
	発現例数（%）	発現件数
すべての副作用	51（60.0）	798
胃腸障害	12（14.1）	22
悪心	6（7.1）	6
一般・全身障害および投与部位の状態	38（44.7）	576
注入部位紅斑	13（15.3）	336
発熱	10（11.8）	56
注入部位疼痛	5（5.9）	11
注入部位そう痒感	5（5.9）	15
疲労	5（5.9）	5
神経系障害	18（21.2）	72
頭痛	14（16.5）	67
皮膚および皮下組織障害	10（11.8）	57
紅斑	5（5.9）	43

副作用は MedDRA ver.24.0 を使用し、器官別大分類と基本語に分類

・重篤な副作用（主要評価項目）

重篤な副作用は、皮膚感染、線維筋痛及び心不全が各 1/85 例（1.2%）1 件に認められた。

・投与中止に至った副作用（主要評価項目）

投与中止に至った副作用は、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー及び心不全が各 1/85 例（1.2%）1 件に認められた。

・死亡に至った副作用（主要評価項目）

死亡に至った副作用は認められなかった。

・抗 rHuPH20 結合抗体の発現率及び抗 rHuPH20 中和抗体の発現率（主要評価項目）

本試験では、少なくとも1時点で抗 rHuPH20 結合抗体陽性（抗体価 160 以上）であった被験者は 14/85 例（16.5%）で報告された。そのうち 2/85 例（2.4%）で抗 rHuPH20 中和抗体が発現した。抗 rHuPH20 中和抗体の発現が認められた 2 例では、rHuPH20 の効果消失による事象（例：腹部膨満感の遷延、CIDP の再発及び疾患進行）はみられず、免疫複合体による局所及び全身反応（注射部位の硬結等）やアレルギー反応もみられなかった。

（承認時資料：2025 年 6 月）

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

製造販売後データベース調査（無又は低ガンマグロブリン血症）（検討中）

原発性免疫不全症（PID）患者のレジストリ（Primary Immunodeficiency Database in Japan : PIDJ2）に登録された PID 患者における本剤使用時の安全性を検討する。

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

該当しない

(7) その他

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]

人免疫グロブリン G (IgG) の作用機序は完全には解明されていない。IgG は主に以下の作用に基づき、病原体からの防御を達成すると考えられている³⁵⁾。

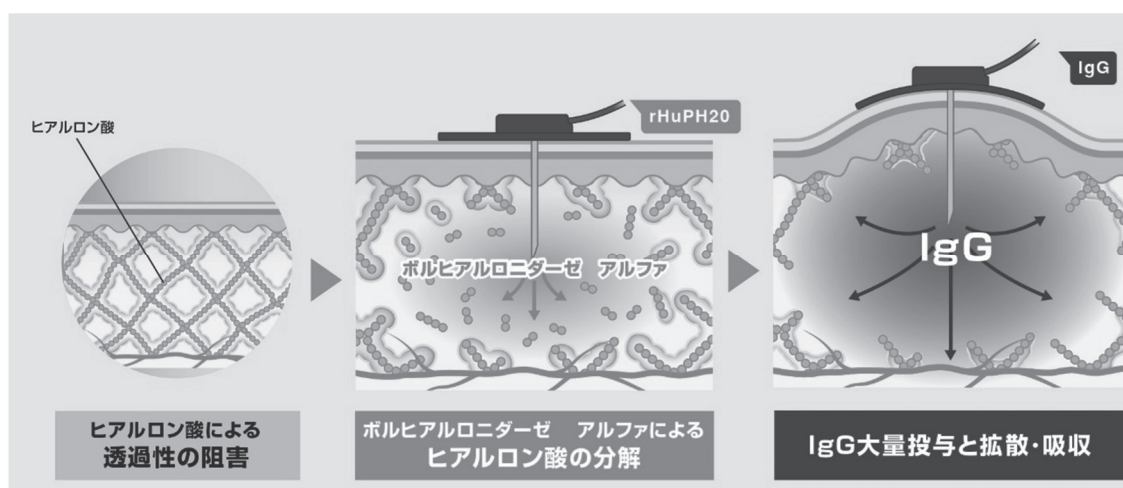
- ・ IgG の Fab 領域が抗原に結合し、抗原の細胞へのアクセスが遮断される (抗原中和作用)
- ・ IgG の Fab 領域が病原体に結合し、抗体の Fc 領域が食細胞の特定の受容体に結合する結果、病原体が破壊・排除される (オプソニン作用)
- ・ 抗原-抗体複合体の Fc 領域が補体を活性化し、食細胞による病原体の貪食や特定の細菌の直接損傷が促進される

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎並びに多巣性運動ニューロパチーに対する作用機序も解明されていない。下記に挙げた仮説のように、免疫を調整することにより効果を発揮すると考えられている。

- ・ 網内系食細胞の Fc レセプターブロック説
- ・ 免疫抑制説
- ・ 抗イディオタイプ抗体説

[rHuPH20]

rHuPH20 は、結合組織におけるヒアルロン酸の脱重合を介し、皮下組織の透過性を増加させることで、ヒト IgG の拡散吸収を促進する³⁶⁾。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

[人免疫グロブリン]

①抗体スペクトラム (*in vitro*試験)³⁷⁾

生化学的特性解析の一環として、3 ロットの IGI, 10%を用いて抗体スペクトラムを評価する *in vitro* 試験を実施した。その結果、IGI, 10%は細菌 (ジフテリア菌、インフルエンザ菌 b 型、化膿レンサ球菌及び肺炎球菌) 及びウイルス (A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、サイトメガロ

ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、麻疹ウイルス、パルボウイルス B19 及びポリオウイルス I 型) に対する抗体を含むことが示された。

②オプソニン作用 (*in vitro* 試験)³⁸⁾

オプソニン食作用試験において、多形核白血球 (PMN) による細菌食作用に対する IGI, 10% のオプソニン作用を評価した。大腸菌 O55:K59 又は B 群連鎖球菌を IGI, 10% (3 ロット)、GAMMAGARD S/D* (比較対照) 又は熱非動化正常ヒト血清 (Δ -NHS、陽性 Ig 対照) と混合し、PMN 及び補体源と一定時間インキュベートし、生残菌数 [1mL 当たりのコロニー形成単位 (CFU/mL)] を測定した。PMN 添加の IGI, 10%、GAMMAGARD S/D 及び Δ -NHS の検体の殺菌率を次式により算出した。

$$\text{殺菌率} = [1 - (\text{被験物質 CFU/mL} / \text{対照平均 CFU/mL})] \times 100$$

また、IGI, 10% のロット値 (GAMMAGARD S/D 殺菌率に対する IGI, 10% 殺菌率の比) を算出し、IGI, 10% のオプソニン作用を GAMMAGARD S/D と比較した。

その結果、大腸菌 O55 : K59 及び B 群連鎖球菌に対する殺菌率及び IGI, 10% のロット値は以下のとおりであった。IGI, 10% はいずれの細菌に対しても PMN による食作用及び殺菌作用を促進し、オプソニン作用が示された。また、IGI, 10% のロット値の結果から、IGI, 10% は GAMMAGARD S/D と同程度のオプソニン作用を有することが示唆された。

* : 武田薬品工業株式会社の免疫グロブリン製剤である注入用免疫グロブリン (ヒト) 溶液 (凍結乾燥品)

■PMN の大腸菌及び B 群連鎖球菌食作用に対する IGI, 10% のオプソニン作用

被験物質及び対照物質	大腸菌 O55:K59		B 群連鎖球菌	
	殺菌率 (%) ^a	ロット値 ^b	殺菌率 (%) ^a	ロット値 ^b
IGI, 10% (ロット 1)	60.8	1.06	68.7	1.03
IGI, 10% (ロット 2)	67.0	1.17	71.9	1.08
IGI, 10% (ロット 3)	63.1	1.11	65.1	0.98
GAMMAGARD S/D	57.1	—	66.4	—
Δ -NHS (陽性 Ig 対照)	53.4	—	28.3	—

Δ -NHS : 熱非動化正常ヒト血清

a : $[1 - (\text{被験物質 CFU/mL} / \text{対照平均 CFU/mL})] \times 100$ により算出した。対照平均は、各菌種に適切な対照群を用いて算出した。B 群連鎖球菌の対照平均の算出には、PMN 非添加下での陰性対照 (総 CFU、補体のみ、 Δ -NHS) 及び PMN 添加下での陰性対照 (補体のみ) を含めた。大腸菌 O55:K59 の対照平均の算出には、PMN 添加/非添加での全ての陰性対照を含めた。

b : IGI, 10% の殺菌率 / GAMMAGARD S/D の殺菌率により算出した。

③感染防御作用 (マウス)³⁹⁾

マウスチャレンジ試験において、IGI, 10% の全身性細菌感染に対する防御作用を評価した。対照として GAMMAGARD S/D (比較対照) 及びヒトアルブミン (HA、陽性対照) を用いた。

IGI, 10% (3 ロット)、GAMMAGARD S/D (2 ロット) 又は HA を生理食塩液で希釈して 3.3% 溶液とし、いずれも 0.3 mL (約 500 mg/kg) を雌 Swiss Webster マウスに静脈内投与した。被験物質投与 18~20 時間後、各マウスに 10 倍段階希釈した 5 濃度のうちの 1 濃度の肺炎球菌 (グラム陽性菌、 $9.7 \times 10^1 \sim 9.7 \times 10^5$ CFU/mL) 又は肺炎桿菌 (グラム陰性菌、 $1.17 \times 10^1 \sim 1.17 \times 10^5$ CFU/mL) を 0.5mL の容量で腹腔内投与した。各細菌濃度あたり IGI, 10% 及び HA 投与群は 6 匹、GAMMAGARD S/D 投与群は 9 匹を用いた。各マウスの生存、瀕死及び死亡について、細菌接種の 0~4 日後は少なくとも 1 日 2 回、それ以降は少なくとも 1 日 1 回観察した。IGI, 10% 及び対照物質投与時の半数致死量 (LD₅₀、CFU/匹)、log₁₀LD₅₀ 及び標準誤差は以下のとおりであった。

■ マウスにおける肺炎球菌又は肺炎桿菌全身性感染に対する防御作用

被験物質及び 対照物質	肺炎球菌			肺炎桿菌		
	LD ₅₀ (CFU/匹)	log ₁₀ LD ₅₀	SE	LD ₅₀ (CFU/匹)	log ₁₀ LD ₅₀	SE
IGI, 10%	1.10×10 ⁴	4.04	0.170	3.99×10 ⁴	4.60	0.163
GAMMAGARD S/D	1.25×10 ⁴	4.10	0.155	2.73×10 ⁴	4.44	0.172
ヒトアルブミン	7.74×10 ⁰	NC	1.463	5.55×10 ⁰	NC	0.927

いずれの被験物質も 3.3%希釈液に調製して用いた。

LD₅₀ : 半数致死量、NC : 算出せず

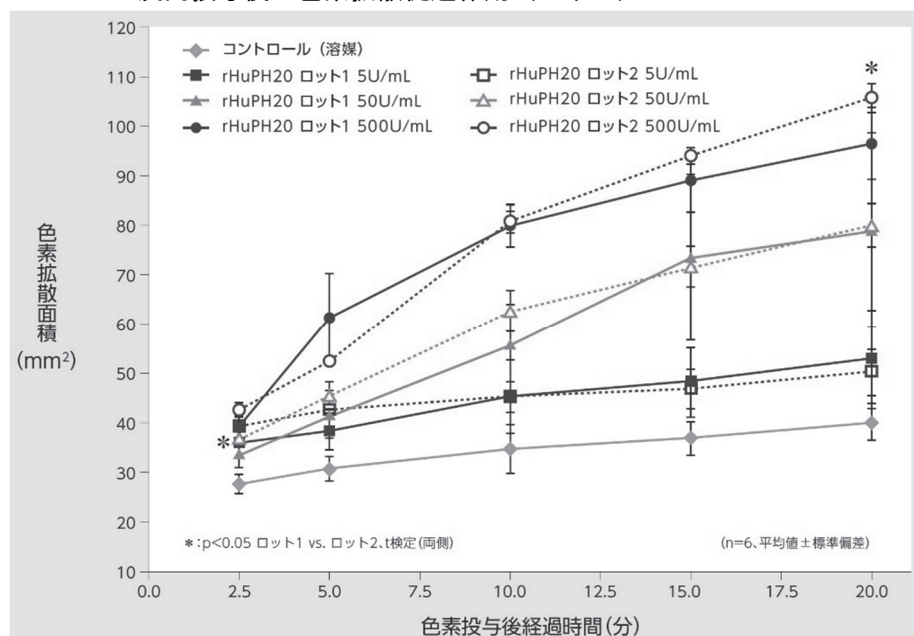
IGI, 10%は、HA と比較して肺炎球菌及び肺炎桿菌の LD₅₀ 値をそれぞれ約 1,400 倍及び約 7,000 倍高い細菌用量にシフトさせたことから、全身性細菌感染に対する IGI, 10%の防御作用が確認された。
[rHuPH20]

①色素拡散促進作用 (マウス)

rHuPH20 の拡散促進作用を *in vivo* で定量的に評価するために、マウスに rHuPH20 及び色素液の混合液を皮内投与後、各時点における色素拡散面積を測定した。

雌 NCrnu/nu マウス (6 匹/群、計 42 匹) に、溶媒 (対照) 又は rHuPH20 を 5、50 又は 500 U/mL (0.2、2 又は 20U/匹) と色素液の混合液を 0.04 mL の容量で単回皮内投与し、投与 2.5、5、10、15、20 分後に色素拡散面積を測定したところ、いずれの rHuPH20 投与群でも、色素拡散面積は溶媒投与群と比較して rHuPH20 の用量依存的かつ経時的に増大した。2 ロット間の群間比較では、5 U/mL (0.2 U/匹) 投与群での 2.5 分後及び 500 U/mL (20 U/匹) 投与群での 20 分後を除き、各測定時点での同用量における拡散促進作用に統計学的有意差は認められなかった (p≧0.05、t 検定)。

■ rHuPH20 皮内投与後の色素拡散促進作用 (マウス)



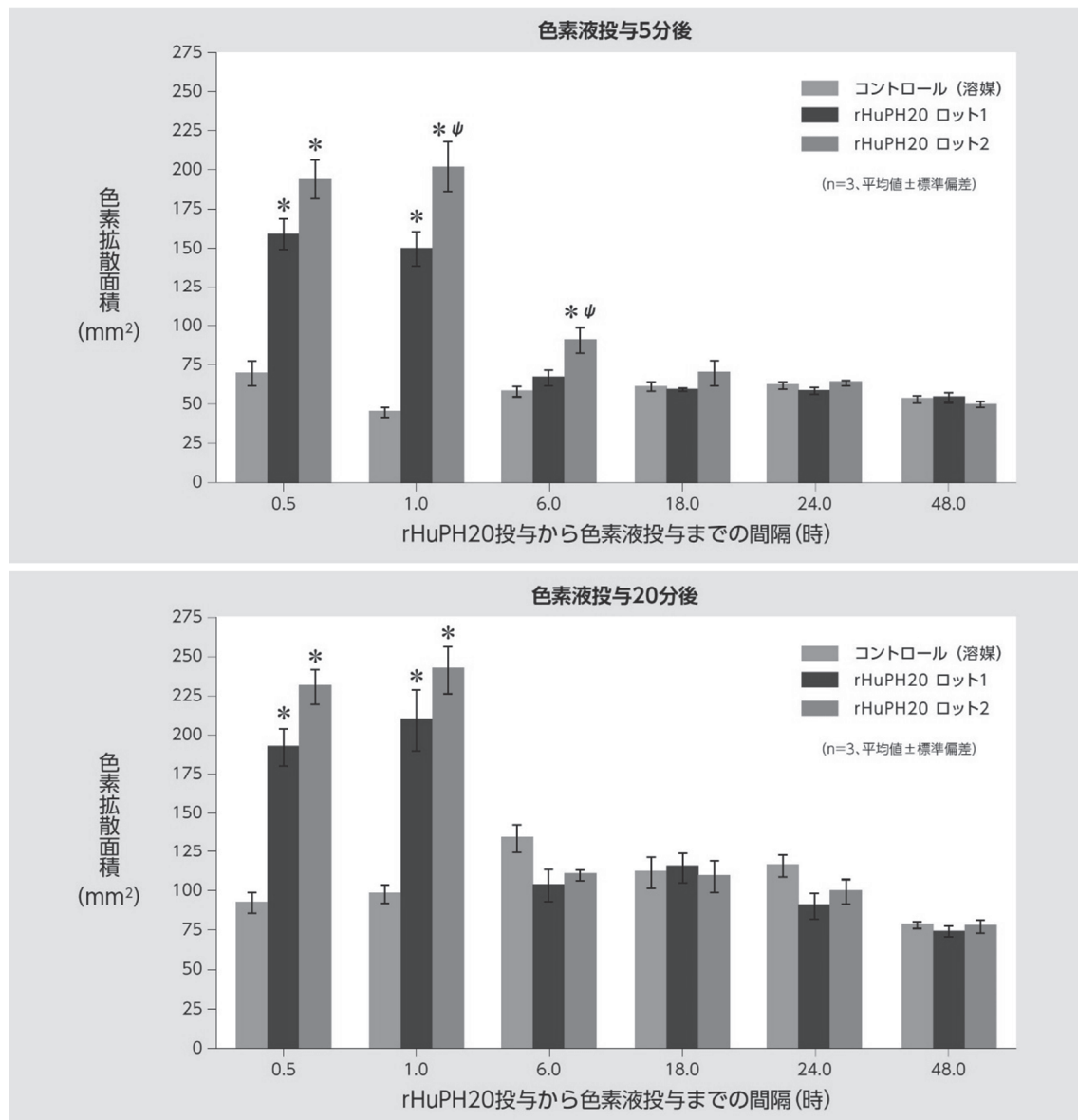
U : 単位

(承認時資料 : 2024 年 12 月)

②rHuPH20 皮内投与後の皮下組織再構築（マウス）

rHuPH20 の拡散促進作用が一過性であることを示すことで、皮下組織の再構築を *in vivo* で評価した。マウスに rHuPH20 に続き色素液を皮内投与後、各時点における色素拡散面積を測定した。雌 NCr nu/nu マウス（18 匹/群、計 54 匹）に溶媒（対照）又は rHuPH20 100 U/mL（4 U/匹）を 0.04 mL の容量で左右両側に皮内投与し、0.5、1、6、18、24 及び 48 時間後に色素液 0.04 mL を同部位に皮内投与（3 匹/時点）した後、色素投与 5 及び 20 分後に色素拡散面積を測定した。rHuPH20 投与 0.5 及び 1 時間後の色素拡散面積は、各時点の溶媒投与群と比較して有意に増大したが（ $p \geq 0.05$, t 検定）、投与 6 時間後以降あるいは投与 18 時間後以降に溶媒投与群と比較して有意差が認められなくなった（ $p \geq 0.05$, t 検定）ことから、6～18 時間後までに皮下組織が再構築することが示唆された。

■ rHuPH20 皮内投与後の皮下組織再構築（マウス）



* : $p < 0.05$ rHuPH20 vs. コントロール、t 検定（両側）、 ψ : $p < 0.05$ rHuPH20 ロット 1 vs. rHuPH20 ロット 2、一元配置分散分析後 Bonferroni 検定

（承認時資料：2024 年 12 月）

③ rHuPH20 皮内投与後の色素拡散促進作用に対する抗 rHuPH20 中和抗体の影響（マウス）

rHuPH20 の IgG 拡散促進作用に対する抗 rHuPH20 中和抗体の影響を、マウス皮膚における色素拡散面積を指標に評価した。

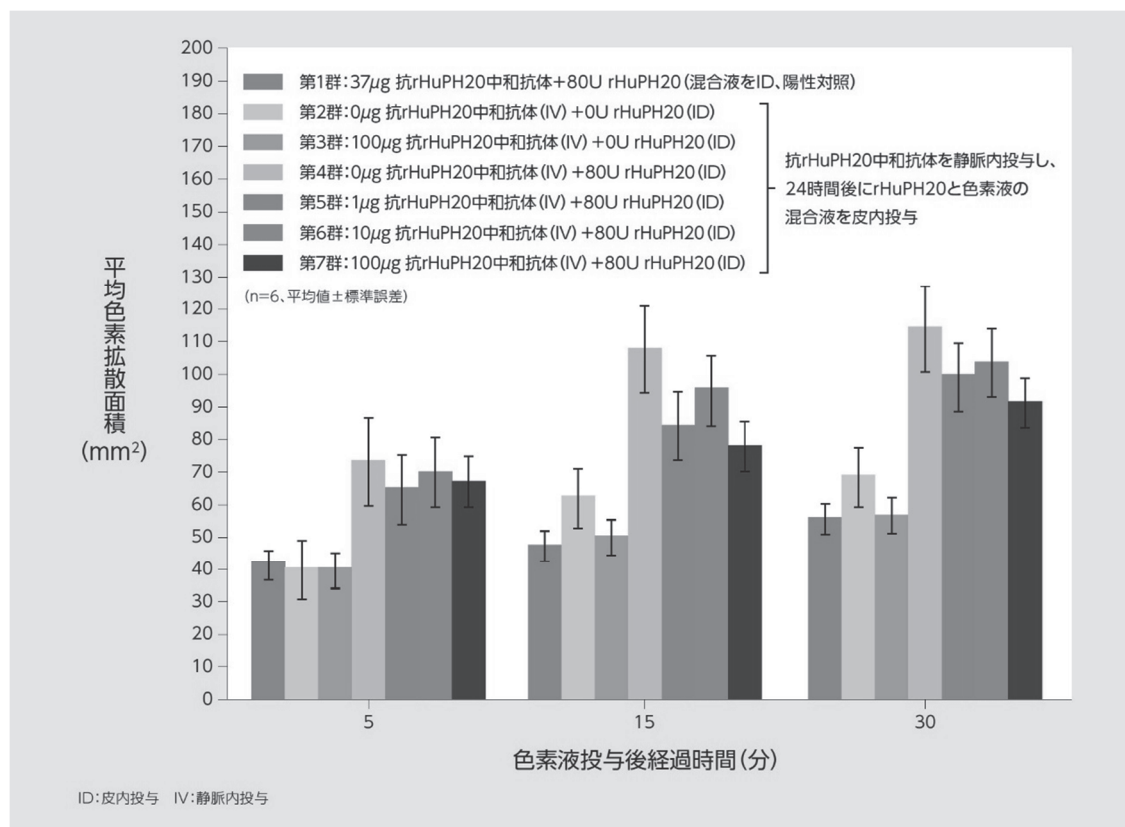
雌 NCr nu/nu マウス（6 匹/群、計 42 匹）に溶媒又は抗 rHuPH20 ウサギ中和抗体（1、10、100 μg）を尾静脈より静脈内投与し、24 時間後に色素液のみ又は rHuPH20（2,000 U/mL、80 U/匹）と色素の混合液 0.04 mL を皮内投与した。また、抗体の中和活性の陽性対照として、抗 rHuPH20 ウサギ中和抗体（37 μg）、rHuPH20（2,000 U/mL、80 U/匹）及び色素の混合液 0.04 mL を皮内投与した。

陽性対照群（第 1 群）、溶媒又は中和抗体（100 μg）の静脈内投与後に色素のみを皮内投与した群（第 2、3 群）の色素拡散面積は、溶媒又は中和抗体（1、10、100 μg）の静脈内投与後に rHuPH20 と色素の混合液を投与した群（第 4～7 群）と比較して、有意に小さかった（ $p < 0.05$ 、分散分析後 Tukey 多重比較検定）。中和抗体 1、10 又は 100 μg を静脈内投与した群（第 5～7 群）の色素拡散面積に用量依存的影響は認められなかった。

試験全体での各群間の統計学的有意差を検討するため、分散分析及び Tukey 多重比較検定を実施した。各対照群（第 1～3 群）の色素拡散面積に、いずれも有意差は認められなかった（ $p > 0.05$ ）。溶媒の静脈内投与後に rHuPH20 と色素の混合液を皮内投与した群（第 4 群）及び中和抗体（1、10、100 μg）の静脈内投与後に rHuPH20 と色素の混合液を皮内投与した群（第 5～7 群）の色素拡散面積に、いずれも有意差は認められなかった（ $p > 0.05$ ）。rHuPH20 と色素の混合液を皮内投与した群（第 4～7 群）の色素拡散面積は、対照群（第 1～3 群）と比較していずれも有意に増大した（ $p < 0.05$ ）。

以上の結果から、血中の抗 rHuPH20 中和抗体は rHuPH20 皮内投与による IgG 拡散促進作用に影響を及ぼさないことが示唆された。

■ rHuPH20 の拡散促進作用に対する中和抗体の影響（マウス）



ID: 皮内投与、IV: 静脈内投与

(承認時資料: 2024 年 12 月)

④ rHuPH20 皮内投与後の対側における色素拡散促進作用（マウス）

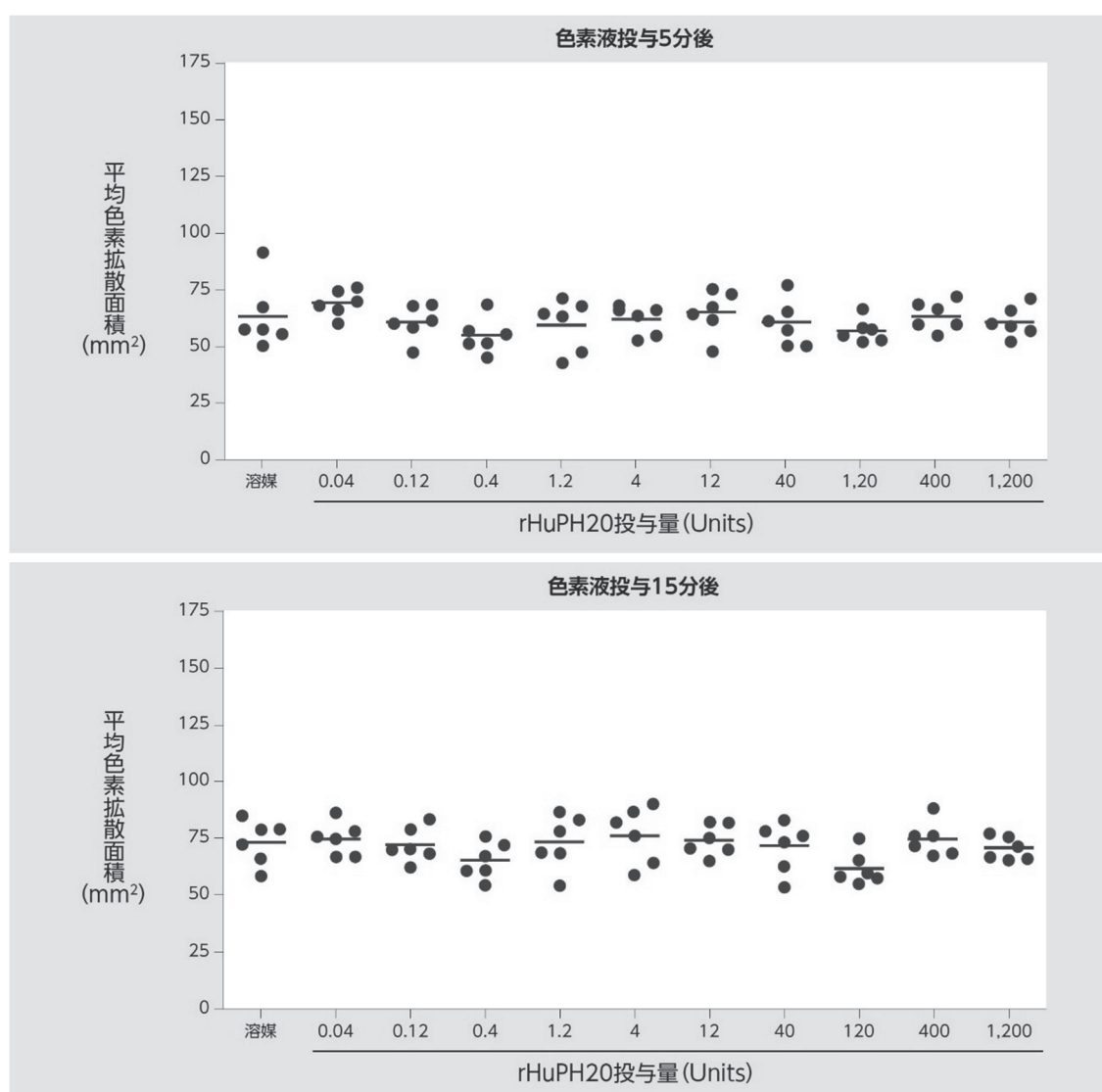
マウスに rHuPH20 を皮内投与し、対側における色素拡散促進作用を評価した。

雌 NCr nu/nu マウス（6 匹/群、計 66 匹）に溶媒又は rHuPH20（1~30,000 U/mL、0.04~1,200 U/匹）を 0.04 mL の容量で右側部に皮内投与し、45 分後に色素液 0.04 mL を左側部に皮内投与した。色素投与 5 及び 15 分後に色素拡散面積を測定した。

色素投与 5 分後、各 rHuPH20 投与群（10 用量）の色素拡散面積は、いずれも溶媒投与群と同様であり、rHuPH20 投与群と溶媒投与群との間に統計学的有意差はみられなかった（ $p \geq 0.05$ 、分散分析後 Tukey 多重比較検定）。同様に、色素投与 15 分後でも rHuPH20 投与群と溶媒投与群間の色素拡散面積に有意差はみられなかった。

rHuPH20（0.04~1,200 U/匹）をマウスに皮内投与しても対側の色素拡散面積が増大しなかったことから、rHuPH20 の色素拡散促進作用は局所性であることが示された。

■ rHuPH20 皮内投与後の対側における色素拡散促進作用（マウス）



各点及び横線はそれぞれ個体値及び平均値を示す（n=6）。（承認時資料：2024年12月）

⑤IgG 持続皮下投与時の局所皮膚反応に対する rHuPH20 の作用（ミニブタ）

ミニブタに IGI, 10% [又は他社のヒト IgG (10%)] を大量持続皮下投与したときの局所皮膚反応に対する rHuPH20 皮下投与の作用を評価した。

溶媒対照又は rHuPH20 (2,240 U/匹) 14 mL を投与速度 2 mL/分で雌ユカタンミニブタの腹部に皮下投与後、IGI, 10% [又は他社のヒト IgG (10%)] 300 mL を投与速度 5 mL/分で同部位に持続皮下投与した。投与中の皮膚血流量変化、注入圧変化、局所皮膚粘弾性（柔軟性）の変化、皮膚表面温度の変化、腫脹容積及び面積並びに投与部位の定性的評価及び病理組織学的検査により、投与部位の局所皮膚反応を評価した。

一連の試験結果から、rHuPH20 を事前に皮下投与することにより、IGI, 10%の大量持続皮下投与に伴う局所皮膚反応（腫脹／硬結、皮膚血流量低下、注入圧上昇、病理組織学的変化等）が軽減されることが示された。

（承認時資料：2024 年 12 月）

(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

感染症リスク低減のための IgG トラフ値の最低有効濃度は 5 g/L とされている⁴⁰⁾。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

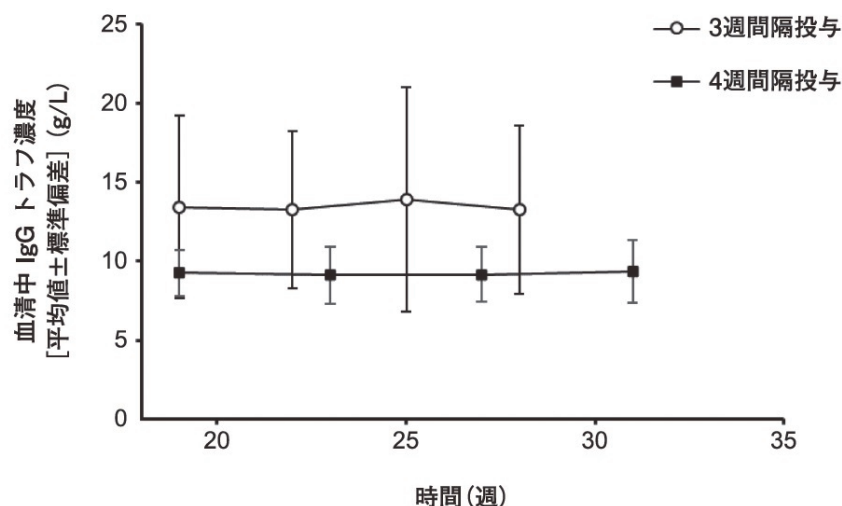
[rHuPH20 併用時の SCIG, 10%]

・ PID 患者における皮下反復投与（日本人データ）

2 歳以上の日本人 PID 患者 16 例を対象に、本剤を 3 週間隔（平均投与量：IgG として 92.2 mg/kg/週、範囲：52.0～129.6 mg/kg/週）又は 4 週間隔（平均投与量：IgG として 120.6 mg/kg/週、範囲：55.8～179.8 mg/kg/週）で皮下投与した際の定常状態（本剤投与開始 19 週目以降）における血清中 IgG トラフ濃度推移は以下のとおりであった。

なお、本剤を 3 週間隔又は 4 週間隔で皮下投与した際の平均血清中 IgG トラフ値は、それぞれ 13.25 g/L（2 例：本剤投与開始 28 週目）又は 9.343 g/L（12 例：本剤投与開始 31 週目）であった¹⁹⁾。

□日本人 PID 患者に本剤を 3 週間隔又は 4 週間隔で皮下投与した際の血清中 IgG トラフ濃度推移

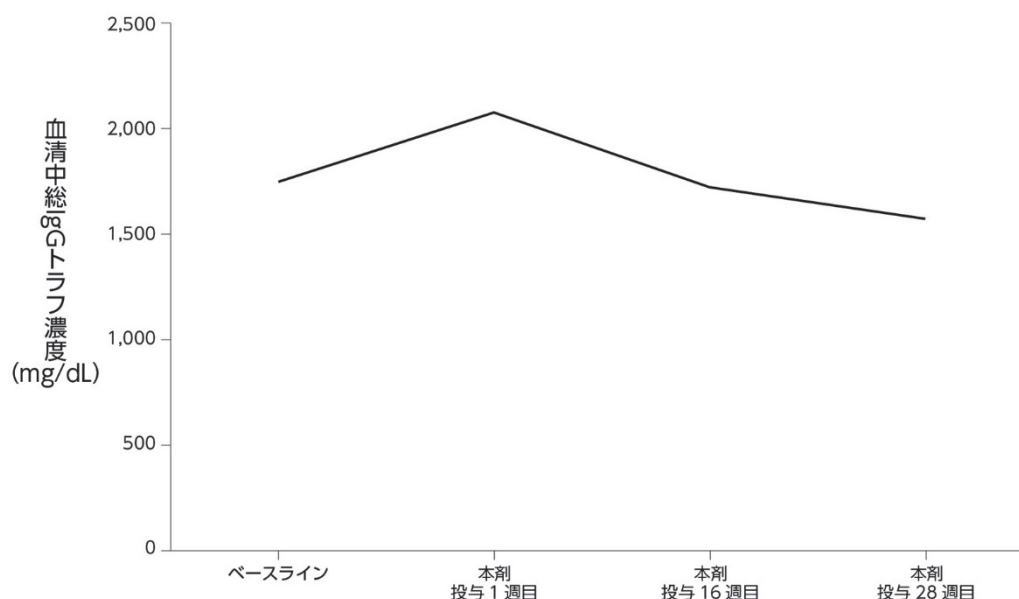


(承認時資料：2024 年 12 月)

・ CIDP 患者及び MMN 患者における皮下反復投与（日本人データ）³⁰⁾

18 歳以上の日本人 CIDP 患者 11 例及び MMN 患者 5 例を対象に本剤を 4 週間隔で皮下投与した際の血清中総 IgG トラフ濃度の推移は以下のとおりであった。なお、TAK-771-3002 試験全体では日本人 CIDP 患者 19 例（1 ヶ月あたりの投与量の中央値：1,182 mg/kg、範囲：710～1,640 mg/kg）及び MMN 患者 7 例（1 ヶ月あたりの投与量の中央値：1,118 mg/kg、範囲：850～1,460 mg/kg）であった。

□日本人 CIDP 患者及び MMN 患者に本剤を 4 週間間隔で皮下投与した際の血清中総 IgG トラフ濃度



(承認時資料：2025 年 6 月)

総 IgG の PK パラメータ (日本人データ及び外国人データ)

12 歳以上の日本人 PID 患者 4 例を対象に、本剤を 4 週間間隔で投与 (平均投与量：IgG として 452 mg/kg、範囲：313~768 mg/kg) した際の定常状態 (本剤投与開始 23 週目又は 27 週目) における血清中 IgG の PK パラメータは以下のとおりであった¹⁹⁾。

□日本人 PID 患者に本剤を 4 週間間隔で皮下投与した際の血清中 IgG の薬物動態パラメータ (n=4)

AUC _{0-τ} /week (g·day/L)	C _{max} (g/L)	C _{min} (g/L)	T _{max} (day)	CL/F (mL/day/kg)
81.98 (17.6)	12.72 (23.4)	9.347 (17.9)	6.94 [2.94, 8.85]	1.302 (40.0)

幾何平均値 (%CV)、T_{max} は中央値 [最小値, 最大値]、AUC_{0-τ}/week 及び CL/F の例数は 3 例

12 歳以上の外国人 PID 患者 60 例を対象に、本剤を 3 週間間隔又は 4 週間間隔で投与 (平均投与量：IgG として 154 mg/kg/week、標準偏差：54 mg/kg/week) した際の血清中総 IgG の PK パラメータは以下のとおりであった。

□外国人 PID 患者に本剤を皮下投与した際の血清中総 IgG の PK パラメータ

AUC _{0-τ} /week (g·day/L)	C _{max} (g/L)	C _{min} (g/L)	T _{max} (day)	CL/F (mL/day/kg)	t _{1/2} (day)
90.5 (45.0~143.7)	15.50 (8.30~24.90)	10.40 (4.40~17.30)	5.0 (1.2~15.0)	1.6 (1.0~4.0)	45.3 (16.6~223.5)

(承認時資料：2024 年 12 月)

総 IgG トラフ濃度（日本人データ及び外国人データ）

日本人 PID 患者¹⁹⁾ 及び外国人 PID 患者において、本剤の反復皮下投与終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は以下のとおりであった。

□日本人 PID 患者及び外国人 PID 患者における本剤の反復皮下投与終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の比較

	日本人 PID 患者 (TAK-771-3004 試験)			外国人 PID 患者 (160603 試験)	
	2 歳以上 12 歳未満 (4 週間間隔投与)	12 歳以上 (3 週間間隔投与)	12 歳以上 (4 週間間隔投与)	2 歳以上 12 歳未満	12 歳以上
患者数	3	2	9	11	70
平均投与量±標準偏差 [mg/kg/week]	—	—	—	164±43	154±54
中央値 (範囲) [g/L]	7.98 (7.79~10.30)	13.2 (9.49~17.00)	9.25 (6.31~13.30)	9.95 (7.49~16.80)	10.70 (5.27~28.40)

(承認時資料：2024 年 12 月)

日本人 CIDP 患者 19 例及び MMN 患者 7 例を対象に本剤を 3 週間間隔又は 4 週間間隔で皮下投与した際の投与 6 ヶ月目の血清中 IgG トラフ濃度は、CIDP 患者(平均投与量: IgG として 1.24 g/kg/月、範囲: 0.71~1.64 g/kg/月) においては 17.39 g/L、MMN 患者(平均投与量: IgG として 1.20 g/kg/月、範囲: 0.85~1.46 g/kg/月) においては 15.64 g/L であり、本剤投与期間中を通して血清中 IgG トラフ濃度は維持された^{41, 42)}。

[rHuPH20]

単回投与（参考：マウス）

マウスに rHuPH20 を約 0.4 mg/kg (44,000 U/kg) の用量で静脈内投与後の PK プロファイルを評価した。投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性は速やかに低下し、投与 30 分後までに定量下限 (0.625 U/mL) 未満となり、消失半減期は 5 分未満であった。

(承認時資料：2024 年 12 月)

反復投与（参考：サル）

サル 7 日間反復投与毒性試験の一環として、rHuPH20 を 5 mg/kg (550,000 U/kg) の用量で 1 日 1 回 7 日間反復静脈内又は皮下投与し、Day 1 及び 7 のトキシコキネティクス (TK) プロファイルを検討した。単回及び反復投与にかかわらず、サルに rHuPH20 を皮下投与時の全身曝露量は静脈内投与時と比較して低値であった。

(承認時資料：2024 年 12 月)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

[人免疫グロブリン]

該当資料なし

[rHuPH20]

(参考) [サル]

雌カニクイザルに rHuPH20 (1~30 mg/kg) を単回皮下投与したときの血漿中ヒアルロニダーゼ活性の吸収速度定数 (k_a) は、1.43 l/hr であった (1-コンパートメントモデル解析)。

(承認時資料：2024年12月)

(3) 消失速度定数

[人免疫グロブリン]

該当資料なし

[rHuPH20]

(参考) [サル]

雌カニクイザルに rHuPH20 (1~30 mg/kg) を単回皮下投与したときの血漿中ヒアルロニダーゼ活性の消失速度定数 (k_{el}) は、0.067 l/hr であった (1-コンパートメントモデル解析)。

(承認時資料：2024年12月)

(4) クリアランス

[人免疫グロブリン]

12歳以上の日本人 PID 患者 3 例を対象に本剤を 4 週間隔で皮下投与 (平均投与量：IgG として 452mg/kg、範囲：313~768mg/kg) した際の定常状態 (本剤投与開始 23 週目又は 27 週目) における血清中 IgG の CL/F の幾何平均値は 1.302 (CV：40%) であった¹⁹⁾。

[rHuPH20]

(参考) [サル]

雌カニクイザルに rHuPH20 (1~30 mg/kg) を単回皮下投与したときの血漿中ヒアルロニダーゼ活性の CL/F は、775.94 mL/hr/kg であった (1-コンパートメントモデル解析)。

(承認時資料：2024年12月)

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ (外国人データ)

160603 試験において IgG 静脈内投与に対する比から算出した本剤の IgG バイオアベイラビリティは、AUC に基づくと 93.3% (90%CI : 91.4~95.2%) (12 歳以上の PID 患者)、トラフ濃度に基づくと 103.8% (95%CI : 97.5~115.4%) (2 歳以上 12 歳未満の PID 患者)、98.5% (95%CI : 94.4~102.5%) (12 歳以上の PID 患者) であった。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

[人免疫グロブリン]

IGI, 10%を用いた分布試験は実施しなかった。

[rHuPH20]

単回皮内投与分布試験 (参考 : マウス)

雌胸腺欠損 NCr - nu/nu マウス (5 匹/時点) に rHuPH20 を 0.73 µg/匹 (80 U/匹) の用量で単回皮内投与した。投与 1、15、30、60、240、480 及び 1,440 分後に血漿、局部リンパ節及び皮膚注射部位を採取した。酵素活性アッセイにより血漿又は組織中ヒアルロニダーゼ活性を測定した。皮膚中のヒアルロニダーゼ活性は投与 1 又は 15 分後に最高値 (10.1~23.0 U/mL) に達した後に速やかに低下し、消失半減期は 12.9 分であった。リンパ節ではヒアルロニダーゼ活性は一貫して低値 (0.65~3.3 U/mL) であった。血漿中での活性は、rHuPH20 を血管に直接投与したと疑われた 1 匹を除き、試験期間を通して全ての試料で定量下限 (0.3 U/mL) 未満であった。

本試験の結果から、rHuPH20 の皮膚注射部位での分布は一時的であり、マウスの全身循環系への移行も認められなかった。

(承認時資料 : 2024 年 12 月)

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

IGI, 10%、rHuPH20 又は IGI, 10%と rHuPH20 の併用による代謝試験は実施しなかった。

(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

IGI, 10%に含まれる IgG は内因性ヒトタンパク質であり、シトクロム P450 の阻害薬／誘導薬とはならないと予想される。

rHuPH20 は局所的かつ一過性に作用し、全身曝露はわずかで短時間であるため、IGI, 10%に対する吸収促進以外の薬物動態学的薬物相互作用が生じることはないと予想される。

(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

IGI, 10%、rHuPH20 又は IGI, 10%と rHuPH20 の併用による排泄試験は実施しなかった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

IGI, 10%に含まれる IgG は内因性ヒトタンパク質であり、トランスポーターの基質／阻害薬とはならないと予想される。

rHuPH20 は局所的かつ一過性に作用し、全身曝露はわずかで短時間であるため、IGI, 10%に対する吸収促進以外の薬物動態学的薬物相互作用が生じることはないと予想される。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

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

本剤は、ヒト血漿を原料として製剤化したものである。原料となった血漿を採取する際には、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・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血漿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

本剤の成分に対し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の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、ショック等の重篤な過敏性反応が誘発されるおそれがあるので、本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者への本剤の投与は避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

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、ヒトの血漿を原料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、その理解を得るよう努めること。
- 8.2 人免疫グロブリン注射液の原材料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、HAV、HBV、HCV、HIV-1 及びヒトパルボウイルス B19 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。また、製造工程段階のプール血漿において HBs 抗原、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、HAV、HBV、HCV、HIV-1 及びヒトパルボウイルス B19 について NAT を実施し、適合していることを確認しているが、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。人免疫グロブリン注射液の製造工程である Cohn の低温エタノール分画、ウイルス除去膜による濾過工程、有機溶媒／界面活性剤処理及び低 pH インキュベーション処理は、各種ウイルスに対して不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
 - 8.2.1 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。[9.1.4、9.1.5、9.5 参照]
 - 8.2.2 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（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。
- 8.3 人免疫グロブリン注射液は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有する。したがって、血液型が O 型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。[11.1.8 参照]
- 8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。[9.2.1、11.1.3 参照]
- 8.5 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液は、1 mL 中にナトリウム 0.16 mmol (3.68 mg) を含有するため、ナトリウムの過剰摂取に注意して使用すること。
〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制〉
- 8.6 本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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。
- 8.7 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。
- 8.8 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

本剤は血漿分画製剤であることから、「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 SCIG 及び IVIG の電子添文を参考に設定した。

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ものの、ヒトの血漿を原料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すること。

8.2

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事務連絡及び「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 SCIG 及び IVIG の電子添文を参考に設定した。

原材料の血漿については、HAV、HBV、HCV、HIV-1 及びヒトパルボウイルス B19 について核酸増幅検査（NAT）を実施しているが、検出限界以下のウイルスが混入する可能性は否定できない。なお、本剤の国内外臨床試験において HAV、HBV、HCV、HIV-1 又はヒトパルボウイルス B19 の感染は認められなかった。

8.2.1

ヒトパルボウイルス B19 は、本剤の製造工程で用いられているエタノール処理及びウイルス除去膜処理等で完全に不活化・除去することは理論上困難であるため、本剤使用後は経過を十分に観察する必要がある。なお、本剤の国内外臨床試験においてヒトパルボウイルス B19 感染の報告はなかった。「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照すること。

8.2.2

製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告はあるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないことから設定した。なお、vCJD については、本剤の投与により伝播したとの報告はこれまでない。

8.3

本剤は血漿分画製剤であり血液型抗体を含む可能性があることから、本剤の米国添付文書を参考に設定した。

人免疫グロブリン製剤による溶血性貧血の発症機序は解明されていないが、人免疫グロブリン製剤に含まれる供血者由来の血液型抗体が移行して、まれに溶血を引き起こすことが考えられる⁴³⁾。

「VIII. 8. 副作用」の項を参照すること。

8.4

人免疫グロブリン製剤、特にスクロース含有製剤（本剤はスクロースを含有しない）の使用により急性腎障害が生じる可能性があることから、他の SCIG 及び IVIG の電子添文を参考に設定した。「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「VIII. 8. 副作用」の項を参照すること。

8.5

ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液にはナトリウムが含まれるため、特に心不全の患者や腎機能障害を有する患者等、ナトリウム制限を要する患者に本剤を投与する場合のナトリウムの摂取量に関する注意事項として、設定した。

8.6

本剤による CIDP 及び MMN 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、他の SCIG 及び IVIG の電子添文を参考に設定した。

8.7

「CIDP 及び MMN の運動機能低下の進行抑制」の治療中に、症状の悪化が認められた患者に対しては、「運動機能低下の進行抑制」を目的とした投与を継続するのではなく、他の治療を実施する必要があると考えられることから注意喚起のため設定した。

8.8

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、他の SCIG 及び IVIG の電子添文を参考に設定した。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

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 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。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。[9.8、11.1.4 参照]

9.1.4 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。[8.2.1 参照]

9.1.5 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。[8.2.1 参照]

<解説>

9.1.1

一度本剤の成分に対して過敏症を起こした既往歴のある患者に投与した場合、再度過敏反応が起こることが考えられるため、設定した。

9.1.2

本剤は微量の IgA を含有するため、抗 IgA 抗体を保有する患者では本剤投与により過敏反応を発現するリスクが高いと考えられることから、他の SCIG 及び IVIG の電子添文を参考に設定した。

9.1.3

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、潜在的リスク因子として、速い投与速度での高用量 IVIG 投与による血液粘度の上昇が知られている⁴⁴⁾ことから、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旨の注意事項として設定した。本剤投与に先立って適度な水分補給を行うよう指導し、血液粘度の上昇に注意すること。脳・心臓血管障害のある患者又はその既往歴のある患者など血栓塞栓症の発症リスクの高い患者には慎重に投与すること。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。「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「Ⅷ. 8. 副作用」の項を参照すること。

- | | |
|---------------------------|-----------------|
| ・アテローム性動脈硬化症の既往 | ・肥満 |
| ・複数の心血管系のリスク因子 | ・エストロゲンの使用 |
| ・高齢者 | ・糖尿病 |
| ・心拍出量の障害 | ・後天性又は遺伝性の血栓性素因 |
| ・脱水、異常蛋白等による血液粘度の上昇又はその疑い | ・血管障害の既往 |
| ・血液凝固亢進性の障害 | ・留置血管カテーテル |
| ・長期臥床 | ・血栓塞栓性事象の既往 |

9.1.4

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事務連絡に従い、他の血漿分画製剤の電子添文と同様に設定した。ヒトパルボウイルス B19 に感染した場合、赤血球の形成が阻害されるが、通常健康人では顕著な貧血を呈することはない。しかし溶血性・失血性貧血の患者では、赤血球寿命の短縮や赤血球の喪失を代償するために赤血球産生への需要

が高い状態にあるため、急激な造血の停止による無形成発作が生じた場合、発熱や急激な貧血を伴う重篤な全身症状を呈することがある^{45~47}。「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項を参照すること。

9.1.5

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事務連絡に従い、他の血漿分画製剤の電子添文と同様に設定した。ヒトパルボウイルス B19 に感染した場合、ウイルスによる赤血球 P 抗原を介した赤芽球系前駆細胞への直接障害により赤芽球癆が生じることがあるが、通常は急性発症であり時間の経過とともに自然治癒する。しかし免疫不全患者・免疫抑制状態の患者では赤芽球癆が慢性化し、持続性の貧血をきたすなど重篤な症状を呈することがある^{45, 47, 48}。「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項を参照すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害又はその既往歴のある患者

適宜減量し、できるだけゆっくと投与することが望ましい。腎機能を悪化させるおそれがある。[8.4、11.1.3 参照]

<解説>

人免疫グロブリン製剤の静脈内投与に関連して急性腎障害の発現が報告されており^{15, 16}、腎機能障害を有する患者に対しては、IVIG の低用量での分割投与及び緩徐な投与により、さらなる腎障害のリスクを低減できることが知られている⁴⁹。本剤では1回あたりの投与量が既存の SCIG よりも多いことも踏まえ、注意事項として設定した。「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 8. 副作用」の項を参照すること。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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）が起こる可能性を否定できない。[8.2.1 参照]

<解説>

ヒトパルボウイルス B19 が人に感染した場合、通常の感染は一過性であることが多いと考えられるが、妊婦等に感染した場合には流産、胎児水腫、胎児死亡のような重篤な症状を招く可能性がある⁴⁵。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事務連絡に従い、他の血漿分画製剤の電子添文と同様に設定した。「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項を参照すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

<解説>

授乳婦への投与に関するリスクの有無を明確に示すヒトでのデータはないことから、平成 29 年 6 月 8 日付薬生安発 0608 第 1 号に基づき設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

低出生体重児、新生児、乳児及び 2 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制〉

18 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

PID 及び SID を対象とした低出生体重児、新生児、乳児及び 2 歳未満の幼児に対する本剤の臨床試験は実施していないことから設定した。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制〉

CIDP 及び MMN を対象とした 18 歳未満の患者に対する本剤の臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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、11.1.4 参照]

<解説>

高齢者（特に脳・心臓血管障害を有する場合）は、血栓塞栓症の発現リスクが高いと考えられることから、設定した。「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「Ⅷ. 8. 副作用」の項を参照すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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ヵ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ヵ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及び多巣性運動ニューロパチーに対する大量療法（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ヵ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上）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>

本剤の主成分である人免疫グロブリンは、中和反応により非経口用生ワクチンの効果を減弱させるおそれがあるため、本剤の投与を受けた者に対する生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期する必要があること、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は本剤の投与後3ヵ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。また、CIDP 及び MMN 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ヵ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上）延期する必要があることから、他の SCIG 及び IVIG の電子添文を参考に設定した。

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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）

悪寒、全身紅潮、胸部不快感、頻脈、脈拍微弱、血圧低下、喘鳴、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 無菌性髄膜炎症候群（頻度不明）

無菌性髄膜炎症候群（項部硬直、頭痛、発熱、羞明、悪心又は嘔吐等）があらわれることがある。

11.1.3 急性腎障害（頻度不明）

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。[8.4、9.2.1 参照]

11.1.4 血栓塞栓症（0.3%）

血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、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。中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等）、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には適切な処置を行うこと。[9.1.3、9.8 参照]

11.1.5 肝機能障害、黄疸（1.0%）

AST、ALT、Al-P、 γ -GTP、LDH、ビリルビン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。

11.1.6 血小板減少（頻度不明）

11.1.7 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。

11.1.8 溶血性貧血（頻度不明）[8.3 参照]

<解説>

11.1.1

一般的に、人免疫グロブリン製剤の投与によりアナフィラキシー反応が発現するおそれがあることから設定した。なお、PID 患者を対象とした国内外臨床試験（TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験（中間解析）、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験）に加えて、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（TAK-771-3002 試験 [中間解析]）並びに CIDP 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（161403 試験及び 161505 試験）（以下、PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした国内外臨床試験）の併合集計において、本剤投与期間中にアナフィラキシー反応に関連する副作用及び有害事象^{注)}は認められなかった。ただし、160902 試験では、本剤投与期間終了後の安全性追跡調査期間に重度のアナフィラキシー反応が 1 例で認められ、それにより治験を中止した。当該事象は非重篤かつ本剤投与期間終了後に投与していた人免疫グロブリン 10%製剤と関連ありと判断され、転帰は回復であった。

注) MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「アナフィラキシー反応」(狭域) に該当する PT

11.1.2

人免疫グロブリン製剤投与に関連して無菌性髄膜炎が発現することが報告されており¹⁷⁾、本事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があることから設定した。なお、PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした国内外臨床試験の併合集計において、本剤投与期間中に無菌性髄膜炎症候群に関連する副作用及び有害事象^{注)}は認められなかった。

注) MedDRA PT 「無菌性髄膜炎」

11.1.3

人免疫グロブリン製剤、特にスクロース含有製剤の使用（本剤はスクロースを含有しない）により、急性腎障害が生じる可能性があることから設定した^{15, 16)}。なお、PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした国内外臨床試験の併合集計において、本剤投与期間中に急性腎障害に関連する副作用及び有害事象^{注)}は認められなかった。「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照すること。

注) MedDRA SMQ「急性腎不全」(狭域)に該当する PT

11.1.4

人免疫グロブリン製剤の投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症又は深部静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されていることから設定した^{18, 50, 51)}。なお、PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした国内外臨床試験の併合集計において、本剤投与期間中に血栓塞栓症に関連する副作用^{注)}は脳卒中 0.3% (1/310 例) に認められた。本事象は 161403 試験で報告され、本被験者は試験を中止し、転帰は回復であった。本被験者はアテローム性動脈硬化症のリスク因子である高血圧を合併していた。「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照すること。

注) MedDRA SMQ「塞栓および血栓」(狭域)に該当する PT

11.1.5

発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤の投与例において肝機能障害、黄疸が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があることから設定した。なお、PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした国内外臨床試験の併合集計において、本剤投与期間中に黄疸を含む肝機能障害に関連する副作用^{注)}はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.0% (3/310 例) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 0.6% (2/310 例) (症例の重複あり) に認められたが、いずれも非重篤で軽度であった。

注) MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」(広域)に該当する PT

11.1.6

発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤の投与例において血小板減少が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があることから設定した。なお、PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした国内外臨床試験の併合集計において、本剤投与期間中に血小板減少に関連する副作用^{注)}は認められなかった。血小板減少関連の重篤な有害事象^{注)}は認められなかった。

注) MedDRA 高位語 (HLT)「血小板減少症」に該当する PT、PT「血小板数減少」、「血小板数異常」、「輸血後紫斑病」

11.1.7

発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤に含まれる抗ヒト白血球抗原抗体や抗好中球抗体が非心原性肺水腫を引き起こす可能性が考えられる^{52, 53)} こと及び人免疫グロブリン製剤の投与例において当該事象が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があることから設定した。なお、PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした国内外臨床試験の併合集計において、本剤投与期間中に肺水腫に関連する副作用及び有害事象^{注)}は認められなかった。

注) MedDRA HLT「肺水腫」に該当する PT、PT「輸血関連急性肺障害」

11.1.8

発症機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤に含まれる供血者由来の血液型抗体が移行し、まれに溶血を引き起こすことが考えられる⁴³⁾ こと及び人免疫グロブリン製剤の投与例において溶血性貧血が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があることから設定した。なお、PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした国内外臨床

試験の併合集計において、本剤投与期間中に溶血性貧血は報告されなかったが、溶血性貧血に関連する副作用^{注)}は1.9% (6/310例)の頻度で認められ、内訳はクームス試験陽性及びヘモジデリン尿症が各0.6% (2/310例)、直接クームス試験陽性及び溶血が各0.3% (1/310例)であった。なお、「溶血性貧血」の報告はなかったことから、溶血性貧血の頻度は頻度不明としている。「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項を参照すること。

注) MedDRA SMQ「溶血性障害」(広域)に該当するPT

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛 (21.6%)	浮動性めまい、片頭痛	嗜眠、錯感覚、振戦	
循環器		高血圧	頻脈、低血圧	洞性頻脈
消化器	悪心	嘔吐、腹痛、上腹部痛、腹部膨満、下腹部痛、下痢	腹部圧痛	
呼吸器			呼吸困難	
皮膚		紅斑、そう痒症、発疹	紅斑性皮疹、じん麻疹、アレルギー性皮膚炎、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚浮腫	丘疹
筋・骨格系		筋肉痛、関節痛、四肢痛、筋骨格系胸痛	小結節、単径部痛、関節硬直、筋骨格硬直	四肢不快感、背部痛
投与部位	注入部位反応(疼痛、紅斑、そう痒感、腫脹等) (54.8%)	注入部位漏出	熱感	
全身障害	発熱、疲労	疼痛、倦怠感、悪寒、無力症	灼熱感、多汗症	
臨床検査		遊離ヘモグロビン陽性	クームス試験陽性、ヘモジデリン尿症	
その他		Infusion reaction ^{注)} 、腫脹、限局性浮腫、浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、性器浮腫、挫傷	インフルエンザ様疾患、性器腫脹、外陰腫脹、副鼻腔炎、食欲減退、過敏症	潮紅、蒼白、末梢冷感、顔面腫脹

注) 本剤投与中又は投与開始後短時間に発現した頭痛、疲労等

<解説>

PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした国内外臨床試験の併合解析結果に基づき設定した。上記国内外臨床試験において、本剤を投与された 310 例 (TAK-771-3004 試験 : PID 患者 16

例及び TAK-771-3005 試験：PID 患者 15 例、160603 試験：PID 患者 83 例、160902 試験：PID 患者 63 例、161101 試験：PID 患者 37 例及び 161503 試験：PID 患者 44 例、TAK-771-3002 試験：CIDP 患者 19 例及び MMN 患者 7 例、161403 試験：CIDP 患者 62 例、161505 試験：CIDP 患者 85 例)に発現した副作用を合算して発現頻度を算出し、1%以上で認められた副作用を記載した。また、本剤の製造販売後に認められた副作用及び類薬で認められている副作用を頻度不明として示した。注入部位反応については、MedDRA 高位語 (HLT)「注入部位反応」又は「注射部位反応」に該当する PT を集計した頻度を示した。なお、160603 試験 83 例のうち、63 例が 160902 試験に組み入れられたが、これら 63 例において、各試験で同一事象が同一症例で生じた場合、重複集計せず、症例ごとに 1 例として集計した。同様に、TAK-771-3004 試験 16 例のうち、15 例が TAK-771-3005 試験に組み入れられたが、これら 15 例において、各試験で同一事象が同一症例で生じた場合、重複集計せず、症例ごとに 1 例として集計した。161403 試験 132 例 (本剤群又はプラセボ群)のうち 85 例が 161505 試験に組み入れられたが、これら 85 例において、各試験で同一事象が同一症例で生じた場合、重複集計せず、症例ごとに 1 例として集計した。

国内外臨床試験で報告された注入部位反応はすべて非重篤であり、重症度は大部分が軽度又は中等度で、転帰は回復であった。

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

本剤には供血者由来の各種抗体 (各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体、自己抗体等)が含まれており、投与後の血中にこれらの免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。また、供血者由来の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>

本剤は人免疫グロブリン製剤であり、供血者由来の各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体の他、各種自己抗体が含まれている可能性が考えられる。製剤投与後、患者の血液内に受動伝達した供血者由来の各種抗体が一時的に検出され、血清学的検査の結果が偽陽性となる可能性があり、検査結果に基づく臨床診断時には注意を要することから設定した。

10. 過量投与

設定されていない。

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 使用前に室温に戻し、室温に戻した後は、再び冷蔵庫に戻さず、3 ヶ月以内に使用すること。
- 14.1.2 不溶物又は変色が認められるものは使用しないこと。本剤を振盪しないこと。
- 14.1.3 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液と人免疫グロブリン注射液を混合しないこと。また、他の製剤との混注を避けること。本剤を希釈しないこと。
[7.2 参照]
- 14.1.4 本剤は開封後できるだけ速やかに使用すること。また、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。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液については、輸液ポンプ等又は手動にて投与すること。
- 14.2.2 人免疫グロブリン注射液については、投与速度の調節可能な輸液ポンプ等を用いて投与すること。
- 14.2.3 本剤は腹部中央から上腹部及び大腿部等に皮下投与すること。2 ヶ所又は 3 ヶ所から投与する場合、各注入部位は腹部中央から上腹部の反対側で 10cm 以上の間隔をあけるか、反対側の大腿部とすること。骨の隆起、瘢痕、炎症又は感染のある部位は避けること。[7.3 参照]
- 14.2.4 投与部位は 3 ヶ所までとし、1 日あたりの人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの最大投与容量は下表に従うこと。[7.3、7.5、7.8 参照]

1 日あたりの人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの最大投与容量

投与 部位数	1 日あたりの人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの最大投与容量 (mL)	
	体重 40 kg 未満の患者	体重 40 kg 以上の患者
1 ヶ所	300	600
2 ヶ所	300	600
3 ヶ所	200	400

14.2.5 投与速度

- (1) ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液の投与速度は、投与部位あたり 1~2 mL/分、又は忍容性に応じて調整すること。人免疫グロブリン注射液は、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液の注入終了後約 10 分以内に同じ翼状針から投与すること。
- (2) 人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの投与速度は、最初の 4 回又は 5 回の投与では下表に従うこと。以降の投与は患者の状態に応じて適宜調整すること。
[7.3 参照]

人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの投与速度（最初の 2 回の投与）

投与開始後の経過時間	人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの 投与速度（mL/時間）	
	体重 40 kg 未満の患者	体重 40 kg 以上の患者
最初の 5～15 分	5	10
次の 5～15 分	10	30
次の 5～15 分	20	60
次の 5～15 分	40	120
残りの投与	80	240

人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの投与速度（その後の 2 回又は 3 回の投与）

投与開始後の経過時間	人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの 投与速度（mL/時間）	
	体重 40 kg 未満の患者	体重 40 kg 以上の患者
最初の 5～15 分	10	10
次の 5～15 分	20	30
次の 5～15 分	40	120
次の 5～15 分	80	240
残りの投与	160	300

<解説>

14.1.1

注射剤の一般的な注意事項として設定した。また、本剤は安定性試験の結果より室温に戻してから 3 ヶ月以内に使用する必要があることから、設定した。

14.1.2

注射剤の一般的な注意事項として設定した。

14.1.3

rHuPH20 は SCIG, 10%に先立って投与することで IgG の拡散吸収促進作用を示すことから、rHuPH20 と SCIG, 10%は混合せず、投与順を守って投与する必要があること、また、本剤は調製不要の液剤であることから設定した。「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項も参照すること。

14.1.4

開封後の細菌汚染のリスクを減らすため設定した。

14.2.1

rHuPH20 については、輸液ポンプ等又は手動にて投与するため設定した。

14.2.2

SCIG, 10%については、投与速度の調節可能な輸液ポンプ等を用いて投与する必要があることから設定した。

14.2.3

本剤の国内外臨床試験では注入部位反応が高頻度に認められていること（「VIII. 8. 副作用」の項参照）から、注入部位反応を軽減する方策として、本剤の国内臨床試験における投与方法に基づき設定した。本剤は皮下投与製剤としては 1 回あたりの注入量が多いため、rHuPH20 の投与不十分又は速い投与速度での投与による皮下組織内の圧力上昇により、漏出を含む注入部位反応が発現するおそれがある。「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

14.2.4

本剤の国内臨床試験における投与方法に基づき 1 日あたりの SCIG, 10%の投与部位あたりの最大投与容量を設定した。「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

14.2.5

本剤の国内臨床試験における投与方法に基づき、rHuPH20 及び SCIG, 10%の投与速度を設定した。忍容性確保のため、最初の4回又は5回の投与では患者の状態を確認しながら時間をかけて投与速度を上げること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外臨床試験（9試験）において、11.9%（37/310例）に、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する結合抗体が認められた。結合抗体は、成人男性の精巣、精巣上体及び精子に発現することが知られている内因性ヒアルロニダーゼと交差反応を呈する可能性がある。結合抗体のヒトにおける臨床的意義は不明である。また、国内外臨床試験（9試験）において、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する中和抗体陽性が0.6%（2/310例）で検出されたが、中和抗体陽性に関連する有効性及び安全性の問題は認められなかった。

<解説>

PID患者、CIDP患者及びMMN患者を対象とした国内外臨床試験の併合解析結果において11.9%（37/310例）にボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する結合抗体の発現が報告された。本抗体は、成人男性の精巣、精巣上体及び精子に発現することが知られている内因性ヒアルロニダーゼと交差反応を呈する可能性があることから、本抗体のヒトにおける臨床的意義は不明であるものの、設定した。なお、PID患者、CIDP患者及びMMN患者を対象とした国内外臨床試験の併合解析結果において、161505試験でボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する中和抗体陽性が161505試験の2例に認められたが、中和抗体陽性の発現に関連する有効性及び安全性の問題は認められなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

[人免疫グロブリン]

IGI, 10%を用いてイヌの心血管系、呼吸器系及び血液凝固系に関する安全性薬理試験を実施した。また、IGI, 10%がアナフィラキシー様反応を誘発するリスクを検討するため、高血圧自然発症ラットにおける血圧低下作用及びモルモットにおける気管支攣縮作用を評価し、さらに IGI, 10%の血栓形成能をウサギうっ血性血栓症モデルにより検討した。

試験の種類	動物種	投与経路/投与量	結果	
心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への影響	イヌ (ビーグル) (雌雄各 2 匹/群)	<ul style="list-style-type: none"> • IGI, 10% (500 mg/kg) : 3 ロット • GAMMAGARDS/D (500 mg/kg) (比較対照) : 1 ロット • グリシン 0.25 mol/L 溶液 (陰性対照) それぞれ 5 mL/kg で静脈内投与	平均動脈圧、肺動脈圧、心拍出量、一回拍出量、全末梢血管抵抗、心拍数、心電図、呼吸数、分時換気量への影響はみられなかった。 血小板数の減少が認められたが、播種性血管内凝固症候群を示唆する血漿フィブリノゲン濃度低下は認められなかった。	
アナフィラキシー様反応誘発性に関する試験	血圧低下作用	ラット (Wistar Kyoto、高血圧自然発症ラット) (雄 6 匹/群)	<ul style="list-style-type: none"> • IGI, 10% (1,000 mg/kg) : 3 ロット • GAMMAGARD S/D (1,000 mg/kg) (比較対照) : 2 ロット • グリシン 0.25 mol/L 溶液 (陰性対照) それぞれ 10 mL/kg で動脈内投与	アナフィラキシー様反応は IGI, 10%群で 11% (2/18 匹) に、陰性対照群では 17% (1/6 匹) に認められた。
	気管支攣縮作用	モルモット (Dunkin Hartley) (雄 6 匹/群)	<ul style="list-style-type: none"> • IGI, 10% (1,000 mg/kg) : 3 ロット • GAMMAGARD S/D (1,000 mg/kg) (比較対照) : 2 ロット • グリシン 0.25 mol/L 溶液 (陰性対照) それぞれ 10 mL/kg で動脈内投与	アナフィラキシー様反応は認められなかった。
血栓形成能	ウサギ (New Zealand White) (10 匹/群)	<ul style="list-style-type: none"> • IGI, 10% (500 mg/kg) : 3 ロット • GAMMAGARDS/D (500 mg/kg) (比較対照) : 2 ロット • グリシン 0.25 mol/L 溶液 (陰性対照) それぞれ 5 mL/kg で静脈内投与	血栓形成の平均スコアの範囲は、GAMMAGARD S/D 群 1.05~1.90 に対し、IGI, 10%群は 0.25~0.85 であった。	

中枢神経系 (CNS) への影響について独立した安全性薬理試験は実施しなかった。マウス及びラットの単回静脈内投与毒性試験において、IGI, 10%に関連した CNS の一般状態所見はみられなかった。

[rHuPH20]

(参考) [カニクイザル]

rHuPH20 の独立した安全性薬理試験は実施しなかったが、安全性薬理パラメータはカニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験の一部として評価した。rHuPH20 の週 1 回皮下投与により最高用量である 2 mg/kg まで、CNS（一般状態観察）、心血管系（血圧、心拍数及び心電図）及び呼吸器系（呼吸数）に対する影響は認められなかった。

(承認時資料：2024 年 12 月)

(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

[人免疫グロブリン]

マウス及びラットを用いた IGI, 10%及び GAMMAGARD S/D（比較対照）の単回投与毒性試験の結果と結論は、下記のとおりであった。

動物種	Naval Medical Research Institute (NMRI) マウス（雌雄各 5 匹／群）	
投与量 (静脈内投与)	IGI, 10%	2,500 mg/kg、5,000 mg/kg、10,000 mg/kg
	GAMMAGARD S/D	2,500 mg/kg、5,000 mg/kg、10,000 mg/kg
	陰性対照	グリシン 0.25 mol/L 溶液又は生理食塩液
評価項目	行動変化を含む一般状態（14 日間）、体重（Day 0、7、14）、死亡数、剖検（観察期間終了時）	
結果	一般状態 呼吸困難及び／又は行動性低下が IGI, 10% 10,000 mg/kg 群で約 57%（16/28 匹）、GAMMAGARD S/D 5,000 mg/kg 群で 50%（6/12 匹）に認められた。 体重増加量 IGI, 10%の 3 用量群全てにおいて生理食塩液投与群とほぼ同じかわずかに高かった。 死亡率 IGI, 10% 10,000 mg/kg 群で約 7%（2/30 匹） GAMMAGARD S/D 10,000 mg/kg と 5,000 mg/kg 群でそれぞれ 100%（20/20 匹）及び 40%（8/20 匹）。 IGI, 10% 5,000 mg/kg 群で雌 1 匹が Day 6 に機械的損傷により死亡、投与との関連なしと判断。 剖検所見 肉眼的病理所見（容量過負荷を示唆）が、IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D の投与中又は投与後に死亡したマウスのみ認められた。主な死因は急性心不全であり、マウスに大容量の投与液を急速に投与したことによる心機能低下に関連すると考えられた。心臓拡張、肺浮腫、腹腔内出血及び肝破裂も認められ、これらの所見は、心機能が低下しているマウスに大容量の投与液を急速に投与したことに関連すると考えられた。	
結論	マウスにおける IGI, 10%の NOAEL は 5,000 mg/kg であった。	

動物種	Sprague Dawley ラット (雌雄各 5 匹/群)	
投与量 (静脈内投与)	IGI, 10%	2,000 mg/kg
	GAMMAGARD S/D	2,000 mg/kg
	陰性対照	グリシン 0.25 mol/L 溶液又は生理食塩液
評価項目	行動変化を含む一般状態 (14 日間)、体重 (Day 0、7、14)、剖検 (観察期間終了時)	
結果	<p>一般状態 急性毒性を示す一般状態所見として、呼吸困難及び／又は行動性低下が GAMMAGARD S/D 投与群で観察された。</p> <p>体重増加量 IGI, 10%投与後 2 週間の体重増加量に生理食塩液投与群と比較して統計学的有意差は認められなかった ($p \geq 0.05$, t 検定)。</p> <p>死亡率 全動物が試験期間を通して生存した。</p> <p>剖検所見 剖検では、いずれの投与群においても投与に関連した所見は認められなかった。肺出血が群間で等しく散見されたが、当該所見は炭酸ガス吸入で安楽殺した動物でしばしば観察され、投与とは関連しないと考えられた。</p>	
結論	ラットにおける IGI,10%の NOAEL は 2,000 mg/kg であった。	

[rHuPH20]

rHuPH20 を用いた単回投与毒性試験は実施しなかった。雌雄カニクイザルに rHuPH20 5 mg/kg を 7 日間反復静脈内及び皮下投与した毒性試験において死亡は認められず、一般状態観察に rHuPH20 に関連した変化は認められなかった。また、雌カニクイザルに rHuPH20 を最大 30 mg/kg まで単回皮下及び静脈内投与した薬物動態試験における忍容性は良好であり、一般状態、体重、凝固検査及び血液生化学的検査に影響はみられなかった。血液学的検査では、赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少並びに網状赤血球の増加がみられたが、血漿中薬物濃度測定のための頻回採血による影響であると考えられた。

(承認時資料：2024 年 12 月)

(2) 反復投与毒性試験

[人免疫グロブリン]

IGI, 10%を用いた反復投与毒性試験は実施しなかった。

[rHuPH20]

①rHuPH20 の 7 日間反復静脈内及び皮下投与毒性試験 (カニクイザル)

カニクイザル (雌雄各 2 匹/群) に rHuPH20 を 0 (溶媒：10 mmol/L ヒスチジン、130 mmol/L 塩化ナトリウム水溶液、pH6.0) 又は 5 mg/kg (550,000 U/kg 相当) の用量で 1 日 1 回 7 日間連日皮下又は静脈内投与した。カニクイザルにおける 5 mg/kg の rHuPH20 の 1 日 1 回 7 日間連日静脈内又は皮下投与は、良好な忍容性を示し、rHuPH20 投与動物に、一般状態、摂餌量、体重、眼科学的検査、尿検査、血液生化学的検査、血液学的検査、凝固検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査のいずれに関しても、rHuPH20 に関連した変化は観察されなかった。

以上より、本試験における rHuPH20 の NOAEL は、静脈内及び皮下投与のいずれにおいても 5 mg/kg と判断した。

②rHuPH20 の 39 週間反復皮下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（カニクイザル）

カニクイザル（雌雄各 6 匹/群）に rHuPH20 を 0（溶媒：10 mmol/L ヒスチジン、130 mmol/L 塩化ナトリウム水溶液、pH6.0）、0.02、0.2 又は 2 mg/kg（2,200、22,000 及び 220,000 U/kg 相当）の用量で週 1 回 39 週間皮下投与し、4 週間の回復期間を設定した。

途中死亡は認められず、一般状態、摂餌量、体重、心電図、心拍数、血圧、呼吸数、眼科学的検査、血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び器官重量に rHuPH20 に関連した所見は認められなかった。雌での月経周期、雄での精巣サイズ、精子検査所見及び黄体形成ホルモン値並びに雌雄生殖器の病理組織学的検査所見にも rHuPH20 に関連した影響は認められなかった。病理組織学的検査では、投与期間終了時の 2 mg/kg 群の全動物並びに 0.2 mg/kg 群の雄 1/4 匹及び雌 1/4 匹の投与部位の皮下血管周囲に投与に関連した軽微なリンパ形質細胞浸潤が認められた。回復期間終了時には、2 mg/kg 群の雄 1/2 匹に軽微な皮下血管周囲のリンパ形質細胞浸潤が認められたのみであり、回復性が示された。ヒトタンパク質を皮下投与したカニクイザルでは、皮下血管周囲のリンパ形質細胞浸潤が観察されることがあるため⁵⁴⁾、本所見は rHuPH20 に関連する特異的な毒性ではなく、非特異的な局所反応と考えられた。当該所見は軽微であり、カニクイザルにヒトタンパク質を投与したときの一般的な反応と考えられることから、毒性所見ではないと判断した。

血漿中ヒアルロニダーゼ活性は 2 mg/kg 群で検出され、雌雄ともに Day 85 に最高値に達した。その後、Day 267 に雄の値は定量下限未満に、雌の値も Day 1 より低値となった。

抗 rHuPH20 抗体及び中和抗体価には用量反応性がみられ、いずれも投与期間を通して概ね上昇した。2 mg/kg の反復投与後の曝露量の減少は中和抗体価の上昇と関連していた。抗 rHuPH20 抗体及び中和抗体産生に関連した有害作用は認められなかった。また、免疫組織化学（IHC）染色による評価では抗 rHuPH20 抗体はサル精巣と交差反応を示したが、腸管神経叢（ENP）とは交差反応を示さなかった。ENP、精巣及び精巣上体への IgG 沈着の評価では、血液組織閉鎖により、IgG はこれらの組織への分布が制限されていることが示唆された。中和抗体は、内因性サル精子 PH20 に対し交差中和反応を示した。IHC 染色による評価により、抗 rHuPH20 抗体のヒト及びサルの精子 PH20 への特異的結合が認められた。

以上より、本試験における rHuPH20 の NOAEL は最高用量の 2 mg/kg と判断した。

（承認時資料：2024 年 12 月）

(3) 遺伝毒性試験

[人免疫グロブリン]

IGI, 10%を用いた標準的な遺伝毒性試験は実施しなかった。残留溶媒及び添加物による潜在的影響を検討するため、IGI, 10%を用いて *in vitro* 復帰突然変異試験を実施した。

ネズミチフス菌株を用いた復帰突然変異試験（*in vitro* 試験）

ネズミチフス菌株 TA97a、TA98、TA100、TA102 及び TA1535 を用いて、1.2~100 µL/plate（0.12~10 mg/plate）の IGI, 10%を代謝活性化系（S9-mix）の存在下又は非存在下でプレート法により試験した。いずれの濃度においても毒性は認められず、被験物質の析出もみられなかった。100 µL/plate（10 mg/plate）の用量まで、閾値（対照群の変異コロニー数に対して、TA98 及び TA1535 株では 2.5 倍、TA97a、TA100 及び TA102 株では 1.67 倍）を超える突然変異頻度の増加は認められなかった。代謝活性化は試験結果に影響はなかった。以上の結果から、IGI, 10%は変異原性を示さないと考えられた。

[rHuPH20]

ICH S6 (R1) ガイドラインに従い、rHuPH20 を用いた遺伝毒性試験は実施しなかった。rHuPH20 などの遺伝子組換えヒトタンパク質の安全性評価では、標準的な遺伝毒性試験は一般的に必要とされない。

(承認時資料：2024 年 12 月)

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

[人免疫グロブリン]

IGI, 10%を用いた生殖発生毒性試験及び幼若動物を用いた毒性試験は実施しなかった。ICH S6 (R1) ガイドラインに基づく、細菌、ウイルスなどの外来性分子を標的とするバイオ医薬品については、生殖発生毒性試験の実施は一般に想定されない。また、動物にヒトタンパク質を反復投与する試験では、異種タンパク質に対する抗体産生リスク及びヒトでの反応を反映しない抗原抗体反応に基づく不適合反応リスクがある。IGI, 10%は内因性ヒトタンパク質 (IgG) 製剤であり、補充療法として使用され、細菌、ウイルスなどの外来性分子を標的とすることから、生殖発生に影響を及ぼす懸念は生じないと考えられた。

[rHuPH20]

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかった。rHuPH20 の雌雄受胎能に対する影響をカニクイザル 39 週間反復投与毒性試験で検討した。月経周期、精巣サイズ、精子検査 (精子濃度、運動性及び形態)、雄の黄体形成ホルモン値、剖検、器官重量 (卵巣、子宮、前立腺/精囊、精巣上体、精巣)、病理組織学的検査 (卵巣、前立腺、精囊、精巣上体、精巣、乳腺、子宮、膈) に rHuPH20 投与に関連した所見は確認されなかった。

rHuPH20 の皮下投与胚・胎児発生毒性試験 (マウス)

CrI : CD1 (ICR) 妊娠マウス (25 匹/群) に rHuPH20 を 0 (溶媒 : 10 mmol/L ヒスチジン、130 mmol/L 塩化ナトリウム水溶液、pH6.5)、3、9 及び 18 mg/kg (330,000、990,000 及び 1,980,000 U/kg 相当) の用量で、妊娠日 (GD) 6~15 に 1 日 1 回連日皮下投与した (主試験群)。投与容量は 5 mL/kg とした。GD18 に安楽殺した。さらに、3、9 及び 18 mg/kg 群には TK 及び抗 rHuPH20 抗体価の評価のためサテライト群 (36 匹/群) を設定した (TK 評価群)。

生死、一般状態、体重及び体重増加量、TK、抗 rHuPH20 抗体価、剖検所見、子宮内検査所見並びに胎児検査所見 (体重、性別並びに外表、内臓及び骨格検査所見) を評価した。

18 mg/kg 群の主試験群及び TK 評価群の各 1 匹がそれぞれ GD14 及び 15 に、9 mg/kg 群の主試験群の 2 匹が GD9 及び 11 に死亡したが、死亡動物に毒性所見 (一般状態異常、体重増加抑制又は体重減少) は観察されず、用量依存性もなかったことから、これらの死亡は rHuPH20 投与に関連しないと考えられた。

母動物の一般状態、体重、体重増加量及び剖検所見に rHuPH20 に関連した所見は認められなかった。

9 及び 18 mg/kg 群において、胎児体重 (合算及び雌雄別) が対照群と比較して統計学的に有意に減少した ($p \leq 0.05$, Dunnett 検定)。また、9 及び 18 mg/kg 群で、rHuPH20 投与に関連すると考えられる後期吸収胚数の増加が認められた (統計学的有意差なし, Dunnett 検定)。胎児の外表、内臓及び骨格検査に異常 (奇形又は変異) は認められなかった。

全ての rHuPH20 投与群の GD 6 及び 15 の曝露量は用量及び時間依存的に増加した。抗 rHuPH20 抗体価測定では、GD 15 に測定した母動物 (サテライト群 36 匹中 9 匹/群) の全動物で陽性で

あり、抗体価の範囲は類似していた。抗体は主に IgG アイソタイプであった。IgG 抗体は胎盤を通過することが知られていることから⁵⁵⁾、胎児は抗 rHuPH20 抗体に曝露された可能性が高いと判断して、本試験では、rHuPH20 の直接作用に加えて、母動物の抗 rHuPH20 抗体が胚・胎児発生に及ぼす影響も評価可能と判断した。

18 mg/kg までの投与で明らかな母動物毒性（一般状態、体重及び体重増加量の変化）は観察されなかったことから、母動物に対する NOAEL は 18 mg/kg と考えられた。胎児では、9 及び 18 mg/kg 群で胎児体重減少及び後期吸収胚数の増加が認められたことから、胚・胎児に対する NOAEL は 3 mg/kg と考えられた。催奇形性は認められなかった。

（承認時資料：2024 年 12 月）

(6) 局所刺激性試験

[人免疫グロブリン]（ウサギ）

ウサギ（New Zealand White）に 3 ロットの IGI, 10% を静脈内、動脈内又は静脈周囲投与し、局所刺激性を評価した。比較対照として各 1 ロットの GAMMAGARD S/D（注射用水に溶解して 100mg/mL 濃度で使用）及び Gamimune N 10%（Bayer Corporation US の商標であり、IGI, 10% と同程度に低い pH のヒト IgG 液体製剤。国内未承認）を用いた。陰性対照群には IGI, 10% の製剤緩衝液（グリシン 0.25mol/L 溶液）を用いた。ウサギ（雌雄各 2 匹/群）の右耳に各投与液を動脈内（10mL）、静脈内（10mL）又は静脈周囲（0.5mL）投与した。また、同容量の生理食塩液を各動物の左耳に同様に投与した。

動物の行動及び投与部位について、投与後 30 分間及び投与 6 時間後までは間欠的に、その後は投与 24、48 及び 72 時間後に観察した。また、投与部位の病理組織学的検査を実施した。

観察期間中、動物の行動に異常はみられなかった。

検討した免疫グロブリン製剤は全て類似する結果を示した。一般状態観察において、静脈内投与では投与部位に所見はみられなかった。動脈内及び静脈周囲投与では軽微な刺激性変化がみられた。病理組織学的検査において、血管内皮損傷及び/又は血管周囲の炎症が認められ、概して動脈内及び静脈周囲投与で認められた一般状態所見を反映していた。

以上より、静脈内、動脈内又は静脈周囲投与による IGI, 10% の局所忍容性は良好であり、GAMMAGARD S/D 及び Gamimune N 10% と少なくとも同程度と考えられた。

[rHuPH20]（カニクイザル）

rHuPH20 の局所刺激性を、カニクイザル 7 日間反復投与毒性試験の 5 mg/kg の連日静脈内及び皮下投与並びに 39 週間反復投与毒性試験の 0.02、0.2 又は 2 mg/kg の週 1 回皮下投与の結果に基づき評価した。カニクイザル 7 日間反復投与毒性試験では投与部位に rHuPH20 に関連した所見は認められなかった。カニクイザル 39 週間反復投与毒性試験では、投与期間終了時の病理組織学的検査で投与部位の皮下血管周囲に投与に関連した軽微なリンパ形質細胞浸潤が認められた。細胞の大部分は形質細胞であり、少数のリンパ球も観察された。本所見は 2 mg/kg 群の全動物並びに 0.2 mg/kg 群の雄 1/4 匹及び雌 1/4 匹に認められた。回復期間終了時には 2 mg/kg 群の雄 1/2 匹に軽微な皮下血管周囲のリンパ形質細胞浸潤が認められたのみであり、回復性が示された。ヒトタンパク質を皮下投与したカニクイザルでは、皮下血管周囲のリンパ形質細胞浸潤が観察されることがあるため⁵⁴⁾、本所見は、rHuPH20 に関連する特異的な毒性ではなく、非特異的な局所反応と考えられた。当該所見は軽微であり、カニクイザルにヒトタンパク質を投与したときの一般的な反応であると考えられることから、毒性所見ではないと判断した。

[IGI, 10%と rHuPH20 の併用] (ミニブタ)

雌ユカタンミニブタ (5 匹) の左右腹部に rHuPH20 (2,240 U/匹) 又は溶媒対照を容量 14mL/匹、投与速度 2mL/分にて皮下投与後、同部位に IGI, 10%を容量 300mL/匹、投与速度 5mL/分にて 60 分間持続皮下投与し、腫脹/硬結による皮膚血流量の変化、注入圧、皮膚表面温度、腫脹容積及び面積、局所投与部位の皮膚スコア (紅斑、腫脹及び硬結) 並びに病理組織学的検査所見について評価した。

レーザードップラー血流計を用いて測定した、溶媒又は rHuPH20 の投与前から IGI, 10%持続皮下投与終了までの投与部位の平均血流量は、溶媒投与群と rHuPH20 投与群でそれぞれ 304.1flux と 388.4flux、ベースライン血流量からの変化率 (全測定時点での平均値) は、溶媒投与群と rHuPH20 投与群でそれぞれ-13.42%と-1.6%であり、いずれも HuPH20 投与群で有意に高い値を示した ($p<0.0001$ 、対応のある t 検定)。

赤外線体温計を用いて測定した、IGI, 10%持続皮下投与期間の中間時点 (投与開始 30 分後) 及び投与終了時点 (投与開始 60 分後) の投与部位の皮膚表面温度は、rHuPH20 投与群よりも溶媒投与群で低い傾向がみられたが、いずれの時点でも統計学的有意差は認められなかった ($p>0.05$ 、対応のある t 検定)。

圧トランスデューサーを用いて測定した、IGI, 10%持続皮下投与時の注入圧は、溶媒投与群、rHuPH20 投与群でそれぞれ $192.9\pm 0.2\text{mmHg}$ 、 $136.2\pm 0.1\text{mmHg}$ であり、rHuPH20 投与群で有意に低い値を示した ($p<0.01$ 、対応のある t 検定)。

デジタルキャリパーを用いて測定した、IGI, 10%持続皮下投与後の投与部位の腫脹容積は、溶媒投与群と rHuPH20 投与群でそれぞれ $112.3\pm 29.1\text{mm}^3$ と $11.0\pm 7.1\text{mm}^3$ 、腫脹面積は、溶媒投与群と rHuPH20 投与群でそれぞれ $115.9\pm 16.4\text{mm}^2$ と $35.0\pm 16.9\text{mm}^2$ であり、いずれも rHuPH20 投与群で有意に低い値を示した (いずれも $p<0.05$ 、対応のある t 検定)。

IGI, 10%持続皮下投与後の投与部位の紅斑、腫脹、硬結、一次刺激指数 (PII) 及び腫脹/硬結指数 (SII) スコア (腫脹及び硬結の程度を 5 段階に分類した定性的スコア) は、溶媒投与群と比較して rHuPH20 投与群で低い傾向がみられたが、統計学的有意差は認められなかった (いずれも $p>0.05$ 、対応のある t 検定)。

IGI, 10%持続皮下投与後の病理組織学的検査では、溶媒及び rHuPH20 投与群の両群で、リンパ管拡張、浮腫、好中球性炎症並びにマクロファージ及び/又は単核細胞浸潤が認められた。投与 1 日後、rHuPH20 投与群では溶媒投与群と比較してリンパ管拡張の発現頻度及び重症度が高いものの、浮腫の発現頻度及び重症度は両群間で同程度であった。投与 4 日後、両群でリンパ管拡張及び浮腫が認められたが、炎症は完全に消失した。平均重症度スコア (各投与群での全所見の重症度の合算を $n=5$ で割って算出) は、投与 1 日後と比較して投与 4 日後で、溶媒投与群、rHuPH20 投与群でそれぞれ約 24%、約 66%低下した。

以上の結果から、rHuPH20 を事前に皮下投与することにより、IGI, 10%持続皮下投与時の皮膚血流量の低下が軽減されること及び投与に伴う局所皮膚反応 (腫脹/硬結、注入圧及び病理組織学的変化) が軽減されることが示唆された。

(承認時資料 : 2024 年 12 月)

(7) その他の特殊毒性

[人免疫グロブリン]

該当資料なし

[rHuPH20]

抗 rHuPH20 抗体が主に精巢に発現する PH20 に作用する可能性が考えられたため、その他の毒性試験として、雌雄ウサギの受胎能、胚・胎児発生及び出生児の発達並びにマウスの出生前及び出生後の発生（PPND）に対する抗 rHuPH20 抗体の影響を評価した。

雄ウサギを用いた受胎能試験並びに雌ウサギを用いた出生後の評価を含む受胎能及び胚・胎児発生毒性試験において、抗 rHuPH20 抗体は、交配前から試験終了まで、成熟ウサギで高い抗体価を示した。

雌ウサギ試験では、母動物から移行した抗 rHuPH20 抗体が胎児及び出生児から検出された。しかし、雌雄受胎能、胚・胎児発生並びに出生児の発達に抗 rHuPH20 抗体の影響は認められなかった。

マウス PPND 試験での F0 母動物及び F1 世代の循環血中抗 rHuPH20 抗体の存在を確認するために実施した補足試験では、母動物並びに妊娠後期から成熟期までの胎児及び出生児に抗 rHuPH20 抗体が認められたが、F1 世代の成長、機能発達及び生殖能に影響はみられなかった。

(承認時資料：2024年12月)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ハイキュービア 10%皮下注セット 5 g/50 mL・10 g/100 mL・20 g/200 mL

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

有効成分：人免疫グロブリン G 生物由来成分

ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 生物由来成分

2. 有効期間

有効期間：製造日から 24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け 2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名（販売名）、製造番号、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

20.2 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。

5. 患者向け資料

くすりのしおり：あり

患者向医薬品ガイド：あり

6. 同一成分・同効薬

キュービトル 20%皮下注 2 g/10 mL、4 g/20 mL、8 g/40 mL

ハイゼントラ 20%皮下注 1 g/5 mL、2 g/10 mL、4 g/20 mL

ハイゼントラ 20%皮下注シリンジ 1 g/5 mL シリンジ、2 g/10 mL シリンジ、4 g/20 mL シリンジ

献血 ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5 g/5 mL、2.5 g/25 mL、5 g/50 mL、10 g/100 mL、20 g/200 mL

献血ベニロン-I 静注用 500 mg、1000 mg、2500 mg、5000 mg

献血グロベニン-I 静注用 500mg、2500mg、5000mg 他

7. 国際誕生年月日

2013 年 5 月 16 日

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ハイキューピア 10%皮下注セット 5 g/50 mL	2024年12月27日	30600AMX00299	2025年5月21日	2025年6月12日
ハイキューピア 10%皮下注セット 10 g/100 mL	2024年12月27日	30600AMX00300	2025年5月21日	2025年6月12日
ハイキューピア 10%皮下注セット 20 g/200 mL	2024年12月27日	30600AMX00301	2025年5月21日	2025年6月12日

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

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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）

2025年6月24日

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

無又は低ガンマグロブリン血症

2024年12月27日～2031年9月24日

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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）

2025年6月24日～2031年9月24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	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ハイキューピア 10%皮下注セット 5 g/50 mL	6343501A1025	6343501A1025	199327101	629932701
ハイキューピア 10%皮下注セット 10 g/100 mL	6343501A2021	6343501A2021	199325701	629932501
ハイキューピア 10%皮下注セット 20 g/200 mL	6343501A3028	6343501A3028	199326401	629932601

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Van den Bergh PYK, et al. Eur J Neurol. 2021 ; 28 (11) : 3556-3583. (PMID : 34327760)
- 2) Köller H, et al. N Engl J Med. 2005 ; 352 (13) : 1343-1356. (PMID : 15800230)
- 3) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. J Peripher Nerv Syst. 2010 ; 15 (4) : 295-301. (PMID : 21199100)
- 4) Van Asseldonk JT, et al. Lancet Neurol. 2005 ; 4 (5) : 309-319. (PMID : 15847844)
- 5) Vlam L, et al. Nat Rev Neurol. 2012 ; 8 (1) : 48-58. (PMID : 22105211)
- 6) Eftimov F, et al. Expert Opin Biol Ther. 2011 ; 11 (3) : 329-342. (PMID : 21299437)
- 7) Meuth SG, et al. Eur Neurol. 2010 ; 63 (4) : 193-204. (PMID : 20150737)
- 8) McCormack PL. Drugs. 2012 ; 72 (8) : 1087-1097. (PMID : 22621695)
- 9) Ness S. Am J Manag Care. 2019 ; 25 (6 Suppl) : S98-S104. (PMID : 31318515)
- 10) Wasserman RL. J Clin Immunol. 2012 ; 32 (6) : 1153-1164. (PMID : 22828788)
- 11) Melamed I, et al. Int Rev Immunol. 2012 ; 31 (6) : 451-461. (PMID : 23215767)
- 12) Berger M. Clin Immunol. 2004 ; 112 (1) : 1-7. (PMID : 15207776)
- 13) Misbah S, et al. Clin Exp Immunol. 2009 ; 158 (Suppl 1) : 51-59. (PMID : 19883424)
- 14) Moore ML, Quinn JM. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 ; 101 (2) : 114-121. (PMID : 18727465)
- 15) Cayco AV, et al. J Am Soc Nephrol. 1997 ; 8 (11) : 1788-1794. (PMID : 9355083)
- 16) Carbone J. Curr Drug Saf. 2007 ; 2 (1) : 9-18. (PMID : 18690945)
- 17) Bharath V, et al. Transfusion. 2015 ; 55 (11) : 2597-2605. (PMID : 26095012)
- 18) Dalakas MC. Neurology. 1994 ; 44 (2) : 223-226. (PMID : 8309562)
- 19) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（2024年12月27日承認、CTD2.7.6.3）
- 20) 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン作成委員会編集. 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 2024.
- 21) Robinson MJ, et al. Pediatrics. 2004 ; 113 (4) : 733-737. (PMID : 15060220)
- 22) Raby R, et al. J Allergy Clin Immunol. 1996 ; 98 (2) : 451-459. (PMID : 8757223)
- 23) Granoff DM. Clin Infect Dis. 2001 ; 33 (Suppl 4) : S278-S287. (PMID : 11709760)
- 24) Ahad MA, et al. TAJ. 2008 ; 21 (1) : 1-11.
- 25) Schönberger K, et al. Pediatr Infect Dis J. 2013 ; 32 (4) : 307-313. (PMID : 23249904)
- 26) Wasserman RL, et al. J Allergy Clin Immunol. 2012 ; 130 (4) : 951-957. e11. (PMID : 22846381)
- 27) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（2024年12月27日承認、CTD2.7.6.4）
- 28) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（2024年12月27日承認、CTD2.7.4.2）
- 29) U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency.2008.
(<https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/igivimmuno.pdf>)
- 30) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（2025年6月24日承認、CTD2.7.6.5）
- 31) Lewis RA, et al. J Peripher Nerv Syst. 2020 ; 25 (3) : 230-237. (PMID : 32627277)
- 32) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（2025年6月24日承認、CTD2.7.6.2）
- 33) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（2025年6月24日承認、CTD2.7.4.2）
- 34) Van Nes SI, et al. Neurology. 2011 ; 76 (4) : 337-345. (PMID : 21263135)
- 35) Matucci A, et al. Front Immunol. 2015 ; 5 : 690. (PMID : 25628625)

- 36) Wasserman RL : Immunotherapy. 2017 ; 9 (12) : 1035-50. (PMID : 28871852)
- 37) Teschner W, et al. : Vox Sang. 2007 ; 92 (1) : 42-55. (PMID : 17181590)
- 38) 社内資料 : オプソニン作用 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.2.2)
- 39) 社内資料 : 感染防御作用 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD 2.6.2.2)
- 40) Orange JS, et al. J Allergy Clin Immunol. 2006 ; 117 (4 Suppl) : S525-53. (PMID : 16580469)
- 41) 社内資料 : 臨床的安全性 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.4.1)
- 42) 社内資料 : 臨床薬理試験 (2025 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2.2)
- 43) Pierce LR, Jain N. Transfus Med Rev. 2003 ; 17 (4) : 241-251. (PMID : 14571392)
- 44) Guo Y, et al. Front Immunol. 2018 ; 9 : 1299. (PMID : 29951056)
- 45) 熊野浩太郎. 日本臨床免疫学会会誌. 2008 ; 31 (6) : 448-453.
- 46) Young NS, et al. N Engl J Med. 2004 ; 350 (6) : 586-597. (PMID : 14762186)
- 47) Brown KE, et al. Science. 1993 ; 262 (5130) : 114-117. (PMID : 8211117)
- 48) 赤芽球瘍診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ. 赤芽球瘍診療の参照ガイド 令和 4 年度改訂版 (第 7 版). 2023
- 49) Kobayashi RH, et al. Am J Health Syst Pharm. 2022 ; 79 (17) : 1415-1423. (PMID : 35595720)
- 50) Woodruff RK, et al. Lancet. 1986 ; 2 (8500) : 217-218. (PMID : 2873457)
- 51) Wolberg AS, et al. Am J Hematol. 2000 ; 65 (1) : 30-34. (PMID : 10936860)
- 52) Vlaar AP, et al. Lancet. 2013 ; 382 (9896) : 984-994. (PMID : 23642914)
- 53) Ravindranath MH, et al. Blood. 2013 ; 121 (11) : 2013-2028. (PMID : 23305735)
- 54) Carbonatto M, et al. Toxicol Sci. 2008 ; 105 (1) : 200-210. (PMID : 18522929)
- 55) DeSesso JM, et al. Crit Rev Toxicol. 2012 ; 42 (3) : 185-210. (PMID : 22348352)

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は欧州で2013年5月に承認され、欧州及び米国を含む40カ国以上で承認されている（2025年6月現在）。

米国／欧州における本剤の承認取得状況

国名	販売名	承認年月日	剤型 含量	効能又は効果 用法及び用量																																				
米国	HYQVIA	2014年9月	注射剤 SCIG, 10% : 100 mg/mL rHuPH20 : 160 U/mL	<p>【効能又は効果】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人及び2歳以上の小児における原発性免疫不全症候群の治療 ・成人の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）における維持療法 <p>【用法及び用量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・皮下注射にのみ使用すること。 ・両適応症ともに、rHuPH20の推奨用量はIgGの投与量1gあたり80Uであり、これは人免疫グロブリン注射液10% 10 mLあたりrHuPH20注射液0.5 mLに相当する。 <p><u>原発性免疫不全症候群（PI）</u> 本剤による治療開始時</p> <ul style="list-style-type: none"> ・他のIgG製剤による治療を受けていた患者は、前回の治療の最終投与から約1週間後に初回投与を行う。 ・投与量及び投与間隔を1週間隔から3又は4週間隔投与に漸増する。 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">治療開始時の投与間隔／用量漸増スケジュール</th> </tr> <tr> <th>週</th> <th>投与回</th> <th>投与間隔</th> <th>4週あたり 30 g IgGを 投与する 場合の例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1回目</td> <td>1週間隔投与</td> <td>7.5 g</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2回目</td> <td>2週間隔投与</td> <td>15 g</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>投与なし</td> <td>該当せず</td> <td>該当せず</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>3回目</td> <td>3週間隔投与</td> <td>22.5 g</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>投与なし</td> <td>該当せず</td> <td>該当せず</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>投与なし</td> <td>該当せず</td> <td>該当せず</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>4回目（必要な場合）</td> <td>4週間隔投与</td> <td>30 g</td> </tr> </tbody> </table> <p>静注用人免疫グロブリン（IVIg）から切り換える患者の場合：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療開始時の漸増後、静脈内投与での治療時と同じ投与量及び投与間隔で本剤を投与する。 <p>皮下注用人免疫グロブリン（SCIG）による治療未経験の患者、又はSCIGから切り換える患者の場合：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療開始時の漸増後、本剤の300～600 mg/kgの用量を3～4週間隔で投与する。 	治療開始時の投与間隔／用量漸増スケジュール				週	投与回	投与間隔	4週あたり 30 g IgGを 投与する 場合の例	1	1回目	1週間隔投与	7.5 g	2	2回目	2週間隔投与	15 g	3	投与なし	該当せず	該当せず	4	3回目	3週間隔投与	22.5 g	5	投与なし	該当せず	該当せず	6	投与なし	該当せず	該当せず	7	4回目（必要な場合）	4週間隔投与	30 g
治療開始時の投与間隔／用量漸増スケジュール																																								
週	投与回	投与間隔	4週あたり 30 g IgGを 投与する 場合の例																																					
1	1回目	1週間隔投与	7.5 g																																					
2	2回目	2週間隔投与	15 g																																					
3	投与なし	該当せず	該当せず																																					
4	3回目	3週間隔投与	22.5 g																																					
5	投与なし	該当せず	該当せず																																					
6	投与なし	該当せず	該当せず																																					
7	4回目（必要な場合）	4週間隔投与	30 g																																					

国名	販売名	承認年月日	剤型 含量	効能又は効果 用法及び用量																																												
米国	HYQVIA	2014年9月	注射剤 SCIG, 10% : 100 mg/mL rHuPH20 : 160 U/mL	<p>慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) 静注用免疫グロブリン (IVIg) から切り換える患者の場合:</p> <ul style="list-style-type: none"> 患者は安定した用量の IVIg を投与されていなければならない。 IVIg での治療時と同じ投与量及び投与間隔で投与する。本剤の臨床試験における投与間隔は2~4週間の範囲であった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">治療開始時の投与間隔/用量漸増スケジュール</th> </tr> <tr> <th>週*</th> <th>投与回</th> <th>投与間隔</th> <th>4週あたり 100gを投与する 場合の例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>投与なし</td> <td>該当せず</td> <td>該当せず</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1回目</td> <td>1週間隔投与</td> <td>25g</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>2回目</td> <td>1週間隔投与</td> <td>25g</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>3回目</td> <td>2週間隔投与</td> <td>50g</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>投与なし</td> <td>該当せず</td> <td>該当せず</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>4回目</td> <td>3週間隔投与</td> <td>75g</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>投与なし</td> <td>該当せず</td> <td>該当せず</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>投与なし</td> <td>該当せず</td> <td>該当せず</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>5回目</td> <td>4週間隔投与</td> <td>100g (全量)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* IVIg 最終投与の1週間後を起点とする。1週目は IVIg 最終投与から1週間後の週である。</p>	治療開始時の投与間隔/用量漸増スケジュール				週*	投与回	投与間隔	4週あたり 100gを投与する 場合の例	1	投与なし	該当せず	該当せず	2	1回目	1週間隔投与	25g	3	2回目	1週間隔投与	25g	4	3回目	2週間隔投与	50g	5	投与なし	該当せず	該当せず	6	4回目	3週間隔投与	75g	7	投与なし	該当せず	該当せず	8	投与なし	該当せず	該当せず	9	5回目	4週間隔投与	100g (全量)
治療開始時の投与間隔/用量漸増スケジュール																																																
週*	投与回	投与間隔	4週あたり 100gを投与する 場合の例																																													
1	投与なし	該当せず	該当せず																																													
2	1回目	1週間隔投与	25g																																													
3	2回目	1週間隔投与	25g																																													
4	3回目	2週間隔投与	50g																																													
5	投与なし	該当せず	該当せず																																													
6	4回目	3週間隔投与	75g																																													
7	投与なし	該当せず	該当せず																																													
8	投与なし	該当せず	該当せず																																													
9	5回目	4週間隔投与	100g (全量)																																													
欧州	HyQvia	2013年5月 16日	注射剤 SCIG, 10% : 100 mg/mL rHuPH20 : 160 U/mL	<p>【効能又は効果】 以下の疾患を有する成人、並びに小児及び青年期(0歳以上18歳以下)における補充療法: <ul style="list-style-type: none"> 抗体産生障害を伴う原発性免疫不全症候群 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、特異抗体の不全又は血清中 IgG 濃度が4 g/L未満であることが証明された続発性免疫不全症 以下の疾患を有する成人、並びに小児及び青年期(0歳以上18歳以下)における免疫調節療法: <ul style="list-style-type: none"> 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (IVIg による安定化後の維持療法) 【用法及び用量】 <ul style="list-style-type: none"> 本剤は皮下投与すること。 本剤は、最大4週間隔で治療用量の全量を最大3つの投与部位に投与することができる。投与量、総投与時間及び忍容性を考慮して、投与間隔及び投与部位数を調整し、患者が毎週同じ等価用量を投与されるようにする。患者が投与を忘れた場合は、できるだけ速やかに投与を行い、その後、適宜、予定された治療を再開する。 まず、rHuPH20の全用量を、投与部位あたり1~2 mL/分の速度で、又は忍容性に応じて投与する。rHuPH20の投与後10分以内に、同じ皮下投与針セットを用いて、各投与部位で SCIG, 10%の投与を開始する。 <p>原発性免疫不全症候群における補充療法: 免疫グロブリンによる治療未経験の患者 <ul style="list-style-type: none"> IgG トラフ濃度として6 g/Lを達成するためには、1ヵ月あたり0.4~0.8 g/kgの用量が必要である。IgG トラフ濃度を定常状態で維持するための投与間隔は2~4週間である。 </p> </p>																																												

国名	販売名	承認年月日	剤型 含量	効能又は効果 用法及び用量																																								
欧州	HyQvia	2013年5月 16日	注射剤 SCIG, 10% : 100 mg/mL rHuPH20 : 160 U/mL	<p>・感染症の発現頻度と併せて、IgG トラフ濃度の測定及び評価を行う。感染症の発現頻度を低減させるため、必要に応じ、用量を増量してより高い IgG トラフ濃度 (>6 g/L) を目指す場合がある。</p> <p>・治療開始時は、投与間隔を1週間隔から3又は4週間隔まで徐々に延長することが推奨される。SCIG, 10%の月間の総投与量を、本剤の投与間隔に基づき、1週間分、2週間分等に分割する。</p> <p><u>免疫グロブリンの静脈内投与から切り換える患者</u> IVIG から直接切り換える患者、又は以前の IVIG の用量を確認できる患者では、本剤を、IVIG による治療時と同じ用量及び頻度で投与すること。前治療において3週間隔投与を受けていた患者の場合、同じ週換算用量を用いて、投与間隔を4週間隔に延長することができる。</p> <p><u>免疫グロブリンの皮下投与から切り換える患者</u> SCIG による治療を受けていた患者の場合、本剤の初回用量は SCIG による治療時と同じ用量を用いることとするが、3又は4週間隔に調整してもよい。本剤の初回投与は、前治療における免疫グロブリンの最終投与の1週間後に行うこと。</p> <p>続発性免疫不全症における補充療法： SCIG による治療を受けていた患者の場合、本剤の初回用量は SCIG による治療時と同じ用量を用いることとするが、3又は4週間隔に調整してもよい。本剤の初回投与は、前治療における免疫グロブリンの最終投与の1週間後に行うこと。</p> <p>CIDP における免疫調節療法： 本剤による治療を開始する前に、本剤の予定投与量を予定投与間隔(週)で割って週あたりの等価用量を計算する。本剤の典型的な投与間隔は3～4週間である。推奨される皮下投与量は1ヵ月あたり0.3～2.4 g/kg であり、それを1～2日間で1～2回に分けて投与する。</p> <p>IVIG から本剤へ切り換える場合の用量増量スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>週*</th> <th>投与回</th> <th>投与間隔</th> <th>4週あたり 100gを投与する 場合の例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td colspan="3">投与なし</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1回目</td> <td>1週間隔投与</td> <td>25 g</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>2回目</td> <td>1週間隔投与</td> <td>25 g</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>3回目</td> <td>2週間隔投与</td> <td>50 g</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td colspan="3">投与なし</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>4回目</td> <td>3週間隔投与</td> <td>75 g</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td colspan="3">投与なし</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td colspan="3">投与なし</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>5回目</td> <td>4週間隔投与</td> <td>100 g (全量)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1回目の投与はIVIG の最終投与から2週間後に開始する。</p>	週*	投与回	投与間隔	4週あたり 100gを投与する 場合の例	1	投与なし			2	1回目	1週間隔投与	25 g	3	2回目	1週間隔投与	25 g	4	3回目	2週間隔投与	50 g	5	投与なし			6	4回目	3週間隔投与	75 g	7	投与なし			8	投与なし			9	5回目	4週間隔投与	100 g (全量)
週*	投与回	投与間隔	4週あたり 100gを投与する 場合の例																																									
1	投与なし																																											
2	1回目	1週間隔投与	25 g																																									
3	2回目	1週間隔投与	25 g																																									
4	3回目	2週間隔投与	50 g																																									
5	投与なし																																											
6	4回目	3週間隔投与	75 g																																									
7	投与なし																																											
8	投与なし																																											
9	5回目	4週間隔投与	100 g (全量)																																									

日本における承認事項は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 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及び多巣性運動ニューロパチー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)

6. 用法及び用量

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。

人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150～600 mg (1.5～6 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800 mg (2～8 mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5 mL) を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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、ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。

人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、以下の用法及び用量で皮下投与するが、原則として開始用量は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 とし、投与量に併せて投与間隔を延長しながら漸増すること。

- ・人免疫グロブリン G として 1.0 g (10 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回投与するが、患者の状態に応じて、0.3～1.6 g (3～16 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回、又は 0.4～2.2 g (4～22 mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回の範囲で適宜増減する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位 (0.5 mL) を投与する。

なお、1 回あたりの人免疫グロブリン G の投与量及び忍容性に応じて、人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を 48～72 時間間隔で分割して投与することができる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書記載内容とは異なる。

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) が起こる可能性を否定できない。[8.2.1 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

米国の添付文書（2024年1月）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Limited human data are available to assess the presence or absence of drug-associated risk in pregnancy. In a postmarketing pregnancy study, two out of 5 infants born to mothers taking HYQVIA during pregnancy had congenital abnormalities (1 cleft lip and 1 talipes calcaneovalgus). Animal reproduction studies have not been conducted with the Immune Globulin Infusion 10% (Human) component of HYQVIA. Immune globulins increasingly cross the placenta from maternal circulation after 30 weeks of gestation. There was no evidence of teratogenicity in animal studies for rHuPH20, (a component of HYQVIA). The effects of antibodies to the rHuPH20 on the human embryo or fetal development are unknown. It is not known whether HYQVIA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or if it can affect reproductive capacity. HYQVIA should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Human data:

Nine women treated with HYQVIA were enrolled in a prospective, uncontrolled, open-label, multicenter post-authorization Pregnancy Registry. Seven mothers continued HYQVIA, and two mothers were treated with immune globulin other than HYQVIA during the pregnancy. One mother discontinued from the registry before the expected delivery. Of the eight pregnancies with known outcomes, there were eight live births. There were no specified labor or delivery complications. Two out of 5 infants whose mothers took HYQVIA during pregnancy had congenital abnormalities (cleft lip without cleft palate and talipes calcaneovalgus). Data from the HYQVIA Pregnancy Registry are insufficient to establish causality. The interpretation of the registry findings is limited by the small sample size, by the potential that selection bias may have increased enrollment of mothers of infants with congenital abnormalities, the absence of fetal outcomes in some exposed maternal-fetal pairs, and incomplete data on other potential etiologies.

The following adverse events were identified in post-approval reports: spontaneous abortions and fetal deaths. The following congenital anomalies were identified in post-approval reports in infants whose mothers took HYQVIA during pregnancy: cleft palate, atrial septal defect, ventricular septal defect, cleft lip, hypoplastic left heart syndrome (aortic atresia, mitral valve atresia), endocardial fibroelastosis, and tricuspid valve incompetence. Because these events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Animal data:

Animal reproduction studies have not been conducted with Immune Globulin Infusion 10% (Human) component of HYQVIA.

Development and reproductive toxicology studies have been conducted with rHuPH20 in mice and rabbits. No adverse effects on pregnancy were associated with anti-rHuPH20 antibodies at a dose of 3 mg/kg rHuPH20 in mice, which is 4800 times higher than the typical monthly human dose. No teratogenicity or signs of maternal toxicity were observed at doses up to 18 mg/kg, which is 28,800 times higher than the typical monthly human dose. Doses of 9 and 18 mg/kg (14,400 and 28,800 times higher than the typical monthly human dose) in mice were associated with reduced fetal weight and an increased number of fetal resorptions. In these studies, maternal antibodies to rHuPH20 were transferred to offspring in utero. The effects of antibodies to the rHuPH20 component of HYQVIA on the human embryo or on human fetal development are unknown.

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether HYQVIA can cause harm to the breastfed infant when administered to a lactating woman. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for HYQVIA and any potential adverse effects on the breastfed infant from HYQVIA or from the underlying maternal condition. Data from the HYQVIA Pregnancy Registry are insufficient to predict effects on the breastfed child from exposure to HYQVIA through human milk.

Data

Animal data:

In animal studies, maternal antibodies binding to rHuPH20 were transferred to offspring during lactation. No adverse effects on pregnancy or offspring development were associated with anti-rHuPH20 antibodies. The effects of antibodies that bind to rHuPH20 of HYQVIA transferred during human lactation are unknown.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Risk Summary

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects of (rHuPH20) with respect to reproductive potential at the doses used for facilitating administration of IG 10%.

欧州の添付文書 (2025年5月)

4. CLINICAL PARTICULARS

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

The safety of this medicinal product for use in human pregnancy has not been established in controlled clinical studies and therefore should only be given with caution to pregnant women and breast-feeding mothers.

Nine women ever treated with HyQvia were enrolled in a prospective, uncontrolled, multicentre post-authorisation Pregnancy Registry (Study 161301). Of the 8 pregnancies with known outcomes, there were 8 live births with normal APGAR scores. There were no specified labour or delivery complications. No adverse events were reported as related to this medicinal product. Four (4) mothers were tested for anti-rHuPH20 binding, or neutralizing antibodies and no antibodies were detected.

Immunoglobulin products have been shown to cross the placenta, increasingly during the third trimester. Clinical experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects on the course of pregnancy, or on the foetus and the neonate are to be expected.

Development and reproductive toxicology studies have been conducted with rHuPH20 in mice and rabbits. No adverse reactions on pregnancy and foetal development were associated with anti-rHuPH20 antibodies. In these studies, maternal antibodies to rHuPH20 were transferred to offspring in utero. The effects of antibodies to the rHuPH20 component of this medicinal product on the human embryo or on human foetal development are currently unknown (see section 5.3).

Breast-feeding

Immunoglobulins are excreted into the milk and may contribute to protecting the neonate from pathogens which have a mucosal portal of entry. One infant in the Pregnancy Registry (Study 161301) was breastfed. All adverse events were reported as not related to previous or current HyQvia treatment.

Fertility

There are currently no clinical safety data for this medicinal product on fertility available.

Clinical experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects of IG 10% on fertility are to be expected.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects of rHuPH20 with respect to reproductive potential at the doses used for facilitating administration of IG 10% (see section 5.3).

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書記載内容とは異なる。

9.7 小児等

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制〉

18歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書（2024年1月）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

Primary Immunodeficiency (PI)

The safety and effectiveness of HYQVIA for the treatment of Primary Immunodeficiency have been established in pediatric patients 2 years and older.

Use of HYQVIA for this indication is supported by evidence from the pivotal efficacy and safety study in 44 pediatric subjects (aged 2 to 16 years of age). Results from pre-specified interim data analysis, where all subjects completed 12 months of participation (one year of observation period) in the study, indicated similar safety profiles to adults. No pediatric-specific dose requirements were necessary to achieve the desired serum IgG levels. [see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.1)].

Safety and effectiveness of HYQVIA has not been evaluated in patients < 2 years of age.

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

The safety and effectiveness of HYQVIA for the treatment of CIDP have not been established in pediatric patients under the age of 18 years.

欧州の添付文書（2025年5月）

4. CLINICAL PARTICULARS

4.2 Posology and method of administration

Posology

Paediatric population

Replacement therapy

The dosing schedule for children and adolescents (0 to 18 years) is the same as for adults. The dosing is based on body weight and adjusted to the clinical outcome. Currently, available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2.

Immunomodulatory therapy

The dosing schedule for children and adolescents (0 to 18 years) is the same as for adults. The dosing is based on the calculated weekly equivalent dose and adjusted to the clinical outcome. Currently, available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

- ・ハイキュービア 10%皮下注セットを投与する際の注意事項（無又は低ガンマグロブリン血症）（RMP のリスク最小化のために作成された資料）
 - ・ハイキュービア 10%皮下注セットを投与する際の注意事項（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー）（RMP のリスク最小化のために作成された資料）
- 「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

