

審査報告書

平成 31 年 2 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ハイゼントラ 20%皮下注 1 g/5 mL、同 20%皮下注 2 g/10 mL、同 20%皮下注 4 g/20 mL
[一 般 名] pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）
[申 請 者] CSL ベーリング株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 4 月 24 日
[剤形・含量] 1 バイアル中に人免疫グロブリン G を 1 g、2 g 又は 4 g 含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

無又は低ガンマグロブリン血症

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の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）

（下線部今回追加）

[用法及び用量]

無又は低ガンマグロブリン血症

通常、人免疫グロブリン G として 50～200 mg（0.25～1 mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。

なお、患者の状態に応じて、1 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の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

通常、成人には人免疫グロブリン G として 1 週あたり 200 mg（1 mL）/kg 体重を 1 日又は連続する 2 日で分割して皮下投与するが、患者の状態に応じて、最大 400 mg（2 mL）/kg 体重から投与を開始することもできる。なお、維持用量は 200～400 mg/kg 体重で適宜増減する。

（下線部今回追加）

[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。

審査報告(1)

平成30年12月17日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ハイゼントラ 20%皮下注 1 g/5 mL、同 20%皮下注 2 g/10 mL、同 20%皮下注 4 g/20 mL
[一般名] pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）
[申請者] CSL ベーリング株式会社
[申請年月日] 平成30年4月24日
[剤形・含量] 1バイアル中に人免疫グロブリン G を 1 g、2 g 又は 4 g 含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

無又は低ガンマグロブリン血症

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の治療における維持療法としての神経筋障害の再発抑制

(下線部今回追加)

[申請時の用法・用量]

無又は低ガンマグロブリン血症

通常、人免疫グロブリン G として 50~200mg (0.25~1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。

なお、患者の状態に応じて、1 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の治療における維持療法としての神経筋障害の再発抑制

通常、人免疫グロブリン G として 1 週あたり 400mg (2mL) /kg 体重を週 1 回又は 2 週に 1 回皮下投与する。週 1 回の用量をより小用量に分割し、1 週間ごとに希望の回数に分けて投与することもできる。

なお、患者の症状に応じて投与量を減量できるが、最小用量は 1 週あたり 200mg (1mL)/kg 体重とする。患者の状態に応じて 1 週あたりの投与量及び投与回数を調節すること。

(下線部今回追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 5
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 22
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 22

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

CIDP は、2 カ月以上にわたり進行性又は再発性である対称性の運動性又は感覚性の徴候及び症状が 2 肢以上に発現することを特徴とする、自己免疫介在性と考えられる後天性の神経性、脱髄性ニューロパチーである (N Engl J Med 2005; 352: 1343-56)。多くの患者では疲労を含む重い症状を呈し、障害の持続期間の遷延化により、患者の 54%には疾患経過に伴い重度の障害が生じる (Curr Opin Neurol 2013; 26: 496-502、Cochrane Database Syst Rev 2013; 12: CD001797)。

本剤は、冷エタノール分画工程で得た IgG 画分を pH4 処理して製造され、安定剤として L-プロリンを含む SCIG 製剤であり、本邦では 2013 年 9 月に無又は低ガンマグロブリン血症の効能・効果で承認された。海外では、本剤は 2010 年 3 月に米国で PID の効能・効果で承認されて以降、2018 年 1 月現在、米国、欧州等 21 の国又は地域で承認されている。このうち CIDP に係る効能・効果では、2018 年 8 月現在、米国、欧州等 7 の国又は地域で承認されている。

本邦では、20■年■月から申請効能に係る臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の CIDP の維持療法における有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更申請を行った。また、本剤と同様に pH4 処理を行った人免疫グロブリン G を有効成分とする静注製剤であるピリヴィジェン 10% 静注 5 g/50 mL 他の開発も同時に行い、CIDP に係る効能・効果で製造販売承認申請を行った。

なお、CIDP に係る効能・効果を有する人免疫グロブリン製剤として、IVIG 製剤である乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン製剤及びポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン製剤が承認されている。また、CIDP に関連する効能・効果を有する薬剤として、本邦ではコルチゾン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンが「末梢神経炎 (ギランバレー症候群を含む)」の効能・効果で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、数値は平均値又は平均値±標準偏差で示している。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ラット実験的アレルギー性脳脊髄炎に対する影響 (CTD 4.2.1.1.1)

ラット (雌各群 10 例) にモルモット脊髄凍結乾燥品の水溶液及びフロインド完全アジュバントを皮下投与及び百日咳毒素を静脈内投与して EAE を惹起した後、本剤 (100、200 若しくは 400 mg/kg) 又はプラセボ (生理食塩液) を 5 日間皮下投与し 35 日間観察したところ、各日の平均 EAE スコア¹⁾の投与開始 8~35 日目までの合計値は、プラセボ群 (59.1±37.3) と比較して本剤 200 mg/kg 群及び 400 mg/kg 群で低値であった (27.3±21.8、26.4±24.2)。また、死亡例はプラセボ群、本剤群 (100、200 又は 400 mg/kg) でそれぞれ 5/10 例、2/10 例、1/10 例、1/10 例であり、EAE 発症²⁾までの日数はプラセボ群 (10.7±1.1 日) と比較して本剤 200 mg/kg 群及び 400 mg/kg 群において延長した (12.1±1.9 日及び 13.1±3.2 日)。

3.R 機構における審査の概略

1) 症状を次の 5 段階で評価した: 0=正常、1=尾の弛緩及び後肢の麻痺、2=前肢は動くものの側臥位、3=四肢の麻痺、4=死亡

2) 弛緩した尾及び後肢の麻痺が認められる

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、CIDP の発症機序を踏まえ、本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CIDP は自己免疫の関与が想定されている後天性脱髄性神経疾患であり、末梢神経に対する病因性自己抗体が検出されていること、CIDP 患者から採取し精製した自己抗体が動物実験において CIDP と類似した臨床症状を誘発したことから、CIDP 発症における自己抗体の重要性が示唆されている (Brain 2016: 139; 1700-12) ことを説明した。また申請者は、CIDP を含む自己免疫疾患に対する免疫グロブリン療法の有効性には免疫グロブリン製剤中に含まれる抗イディオタイプ抗体がイディオタイプと免疫複合体を形成することが関与していると考えられ、IVIg 療法により CIDP の症状が安定又は改善した患者では悪化した患者と比べて IgG 二量体濃度の増加が大きいとされている (J Neuroinflammation 2015: 12; 148-55) ことを説明した。その上で申請者は、EAE モデルラットは炎症性の自己免疫性脱髄障害を呈するモデル動物であり、ミエリン鞘の成分に対する自己抗体が誘導されることにより EAE を発症すること、CIDP とは異なり脱髄の影響を受ける部位は中枢神経であるものの、両疾患ともに病因性自己抗体が関与する炎症性疾患であることを説明し、EAE モデルラットを用いた検討により、本薬が EAE の症状発現を抑制し、死亡率を低下させたことを踏まえると、本剤の CIDP に対する臨床的有効性は期待できることを説明した。

機構は、本薬の CIDP に対する作用機序は完全には明らかになっていないものの、現在得られている知見からは適切に考察されているものと考え、以上について了承するが、本剤の CIDP 患者に対する有効性及び安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験は初回承認申請時に評価されているが、本申請に際し、局所刺激性試験が実施された。

5.1 局所刺激性試験

局所刺激性について以下の試験が実施され (表 1)、本剤は局所刺激性を有さないことが示されている。

表 1 局所刺激性試験成績の概略

| 試験系 | 適用局所 | 試験方法 | 主な所見 | 添付資料 CTD |
|--------------------------------|----------|--|------|-----------|
| ミニプタ (Göttingen minipig) | 皮下 (雌雄) | 本剤 0 ^{a)} 、5000 mg を 25 mL 投与 | なし | 4.2.3.6.1 |
| | 皮内 (雌雄) | 本剤 0 ^{a)} 、40 mg を 0.2 mL 投与 | なし | |
| | 筋肉内 (雌雄) | 本剤 0 ^{a)} 、600 mg を 3 mL 投与 | なし | |

a) 生理食塩液

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から本剤の臨床使用にあたり毒性学的な懸念はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学的試験は提出されていない。血清中総 IgG 濃度は免疫比濁法により測定された（定量下限：0.7～1.40 g/L）。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験）及び国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro20_3004 試験）が提出された。また、参考資料として母集団薬物動態解析の成績（参考 CTD 5.3.3.5.1、参考 CTD 5.3.3.5.2: CSL-PPK-CDIPSC-337 解析）が提出された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 患者における検討（CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験、CTD 5.3.5.2.1: IgPro20_3004 試験）

日本人及び外国人 CIDP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験）の無作為化後期間³⁾において、プラセボ、本剤 200 mg/kg 又は 400 mg/kg を週 1 回間隔で 24 週間皮下投与したとき、無作為化後期間のトラフにおける血清中総 IgG 濃度は表 2 のとおりであり、投与 9 週目において、プラセボ群、本剤 200 mg/kg 群及び 400 mg/kg 群のベースラインからの変化量はそれぞれ -4.40 g/L、-0.18 g/L 及び 3.86 g/L であった。

表 2 3003 試験の無作為化後期間のトラフにおける血清中総 IgG 濃度

| | 全体集団（172 例） | | | | | | 日本人（11 例） | | | | | |
|----------|-------------|----------------|-----------|----------------|-----------|----------------|-----------|----------------|-----------|----------------|-----------|----------------|
| | プラセボ | | 200 mg/kg | | 400 mg/kg | | プラセボ | | 200 mg/kg | | 400 mg/kg | |
| | 例数 | 総 IgG 濃度 (g/L) | 例数 | 総 IgG 濃度 (g/L) | 例数 | 総 IgG 濃度 (g/L) | 例数 | 総 IgG 濃度 (g/L) | 例数 | 総 IgG 濃度 (g/L) | 例数 | 総 IgG 濃度 (g/L) |
| ベースライン | 56 | 16.1 ± 3.9 | 55 | 16.3 ± 2.3 | 58 | 16.4 ± 3.2 | 4 | 18.2 ± 2.2 | 3 | 18.3 ± 2.1 | 4 | 15.5 ± 2.0 |
| 投与 9 週目 | 36 | 12.1 ± 4.1 | 44 | 16.0 ± 2.7 | 49 | 20.2 ± 3.4 | 3 | 13.0 ± 2.6 | 3 | 17.3 ± 1.7 | 3 | 19.7 ± 2.8 |
| 投与 17 週目 | 23 | 11.4 ± 4.6 | 35 | 15.5 ± 3.0 | 41 | 20.5 ± 3.4 | 2 | 11.2 ± 3.5 | 2 | 18.4 ± 0.6 | 1 | 16.9 |
| 投与 25 週目 | 20 | 11.8 ± 5.2 | 36 | 15.3 ± 2.6 | 38 | 20.8 ± 3.2 | 1 | 14.1 | 2 | 17.3 ± 2.7 | 1 | 19.9 |
| 最終観察時 | 49 | 12.3 ± 4.2 | 53 | 15.4 ± 3.1 | 55 | 20.4 ± 3.2 | 4 | 13.7 ± 3.1 | 3 | 16.5 ± 2.3 | 4 | 18.5 ± 2.3 |

平均値±標準偏差

3003 試験からの継続投与試験である国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro20_3004 試験）において、治験実施計画書初版にて組み入れられた被験者では、本剤 400 mg/kg で投与を開始し、投与 24 週間までに CIDP を再発しなかった被験者では 200 mg/kg に減量、治験実施計画書の改訂 1 以降に組み入れられた被験者では、本剤 200 mg/kg で投与を開始し、CIDP を再発しない限り同用量を投与⁴⁾したとき、血清中総 IgG 濃度は表 3 のとおりであった。

3) 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験）は無作為化前の IVIG 休業期間（最長 12 週間）及び再安定化期間（最長 13 週間）、並びに無作為化後期間（24 週間）から構成され、再安定化期間（急性期治療期間）では IgPro10 2 g/kg を 1 日 1 回あたり 1 g/kg を最大量として連続する 2～5 日間（日本人被験者では連続する 5 日間）に分割して静脈内投与し、その後、再安定化期間（維持療法期間）では IgPro10 1 g/kg を 1 日 1 回又は連続する 2 日に分割して 3 週間隔で 3 回又は 4 回静脈内投与され、本剤は再安定化期間後の無作為化後期間で投与された。

4) 本剤 200 mg/kg を投与中に再発を起こした場合には 400 mg/kg まで増量することが可能であった。

表3 3004試験の各測定時点における血清中総IgG濃度

| | 全体集団 (82例) | | | | 日本人 (10例) | | | |
|----------------------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|
| | 200 mg/kg ^{a)} | | 400 mg/kg ^{a)} | | 200 mg/kg ^{a)} | | 400 mg/kg ^{a)} | |
| | 例数 | 総IgG濃度 (g/L) |
| ベースライン ^{b)} | 72 | 20.7 ± 5.5 | 71 | 21.1 ± 5.8 | 9 | 18.7 ± 2.7 | 8 | 18.5 ± 2.6 |
| 投与2週目 | 18 | 20.3 ± 4.5 | 59 | 20.4 ± 4.5 | 8 | 20.7 ± 3.6 | 2 | 17.0 ± 0.7 |
| 投与9週目 | 14 | 17.7 ± 2.4 | 56 | 21.0 ± 4.5 | 7 | 17.8 ± 2.3 | 1 | 23.1 |
| 投与25週目 | 14 | 18.0 ± 2.6 | 58 | 20.8 ± 4.2 | 6 | 16.4 ± 2.0 | 2 | 25.1 ± 2.0 |
| 投与33週目 | 52 | 16.0 ± 2.4 | 14 | 21.2 ± 2.5 | 5 | 17.4 ± 1.5 | 3 | 21.9 ± 1.7 |
| CIDP再発時 | 31 | 16.9 ± 2.5 | 7 | 24.8 ± 9.3 | 4 | 16.6 ± 1.7 | 1 | 19.7 |
| 最終観察時 ^{c)} | 71 | 16.5 ± 2.7 | 71 | 20.7 ± 4.0 | 9 | 17.1 ± 1.8 | 8 | 21.7 ± 2.8 |

平均値 ± 標準偏差

a) 各測定時点における用量

b) 本剤 200 mg/kg 及び本剤 400 mg/kg のいずれか又は両方の投与を受けた被験者が含まれる

c) 本剤 200 mg/kg 又は本剤 400 mg/kg 投与後のそれぞれの最終観察時のデータに基づく

6.2.2 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.2: CSL-PPK-CDIPSC-337 解析)

外国人 CIDP 患者を対象とした IgPro10 の国際共同第Ⅲ相試験 (IgPro10_3001 試験)⁵⁾ 及び日本人及び外国人 CIDP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験) から得られた血清中総 IgG 濃度データ (235 例、1571 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析が実施された。その結果、血清中 IgG の薬物動態は一次吸収過程及び一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルにより記述された。また、共変量として体重、年齢、性別、ベースライン IgG 濃度、IgG 治療歴の有無及び地域 (日本及び日本以外) を検討した結果、CL、V2、V3 及び Q に対して体重が共変量として選択された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態の民族差について

機構は、日本人と外国人における本剤の薬物動態に民族差がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験 (IgPro10_3001 試験、CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験) から得られた血清中総 IgG 濃度から構築した母集団薬物動態解析 (6.2.2 参照) を用いて、地域 (日本及び日本以外) が本剤の薬物動態に及ぼす影響について検討した。母集団薬物動態解析に用いられたデータに含まれる日本人では外国人と比較して体重が軽い傾向にあったものの⁶⁾、CL 及び V2 に対する共変量として体重を組み込んだ最終モデルにおける CL と V2 の推定値及び個体間変動は日本人と外国人で同様であり (図 1)、日本人特有の影響は認められなかった。

5) 外国人 CIDP 患者を対象に、IgPro10 2 g/kg を 2~5 日間で分割投与した後、1 g/kg を 3 週間隔で 21 週間投与した非盲検非対照試験

6) 3003 試験の無作為化後期間における体重の平均値は日本人：61.0 kg、外国人：84.3 kg であった。

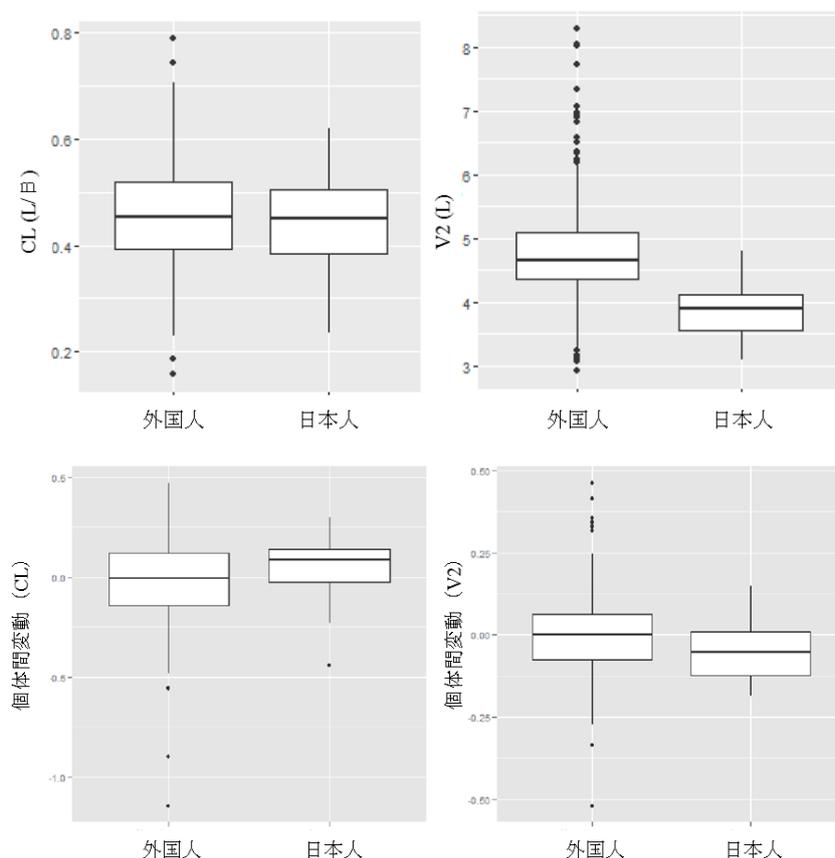


図1 日本人と外国人における CL と V2 の推定値（上段）及び個体間変動（下段）
箱ひげ図は中央値、第1四分位値及び第3四分位値を示す。ひげは四分位範囲の1.5倍を示す。黒丸は外れ値を示す。

機構は、以上について了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表4に示す臨床試験の成績が提出された。

表4 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 CTD | 相 | 対象患者 | 登録例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 |
|------|------|------------------------------|-----|---------------------------------|-------------------|--|------------|
| 評価 | 国際共同 | IgPro20_3003 試験 5.3.5.1.1 | III | CIDP 患者 | 172 ^{a)} | 本剤 (200 mg/kg 若しくは 400 mg/kg) 又はプラセボを 24 週間、週 1 回皮下投与 (2 回の投与セッションを 1 日若しくは連続する 2 日間に分割して投与) | 有効性 安全性 |
| | 国際共同 | IgPro20_3004 試験 5.3.5.2.1 | III | 3003 試験で本剤又はプラセボの投与を受けた CIDP 患者 | 82 | 200 mg/kg 又は 400 mg/kg を 48 週間、週 1 回皮下投与 | 安全性 有効性 |

a) 無作為化例数

7.1 国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験<2012年3月~2016年9月>)

EFNS/PNS の CIDP ガイドライン (J Peripher Nerv Syst 2010; 15: 1-9) に基づく診断基準により Definite 又は Probable と診断された CIDP 患者 (目標症例数 174 例: 各群 58 例、日本人症例 10 例以上) を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 16 カ国⁷⁾で実施された。

7) 日本、ドイツ、イタリア、米国、カナダ、スペイン、フランス、ポーランド、オランダ、オーストラリア、チェコ、英国、ベルギー、エストニア、イスラエル、フィンランド

試験は、無作為化前の IVIG 休薬期間（最長 12 週間）及び再安定化期間（最長 13 週間）、並びに無作為化後期間（24 週間）から構成された。IVIG 休薬期間に INCAT スコア⁸⁾等に基づき CIDP が増悪⁹⁾した被験者は再安定化期間に移行して IgPro10 を投与され、CIDP が再安定化¹⁰⁾した被験者は無作為化後期間に移行し、本剤又はプラセボを投与された。また、無作為化後期間に CIDP の再発¹¹⁾が認められた被験者は救済治療期間（最長 13 週間）に移行し、IgPro10 を投与された。

本剤の有効性及び安全性は、無作為化後期間において評価された。

用法・用量はプラセボ、本剤 200 mg/kg 又は 400 mg/kg を週 1 回 24 週間皮下投与すると設定された。1 回の皮下投与では 2 回の投与セッションに分けて、1 日又は連続する 2 日間で腹部、大腿部又は股関節外側に投与すると設定された。

無作為化症例 172 例¹²⁾（プラセボ群 57 例、本剤 200 mg/kg 群 57 例、本剤 400 mg/kg 群 58 例、以下同順）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の ITT 集団であった。中止例は 76 例（36 例、21 例、19 例）であり、主な中止理由は CIDP の再発（32 例、18 例、10 例）、同意撤回（3 例、2 例、8 例）、有害事象（0 例、1 例、1 例）、医師の判断（1 例、0 例、0 例）であった。

主要評価項目である CIDP 再発又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合は表 5 のとおりであり、本剤 200 及び 400 mg/kg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 5 CIDP 再発又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合（ITT 集団）

| | 評価例数 | 再発又は中止した被験者数 (%) | プラセボ群との比較 ^{a)} | |
|----------------|------|------------------|-----------------------------|-------------------|
| | | | 群間差 [95%信頼区間] ^{b)} | p 値 ^{c)} |
| プラセボ群 | 57 | 36 (63.2) | | |
| 本剤 200 mg/kg 群 | 57 | 22 (38.6) | -24.56 [-40.72, -6.21] | 0.007 |
| 本剤 400 mg/kg 群 | 58 | 19 (32.8) | -30.40 [-45.96, -12.16] | <0.001 |

a) 群間比較は、Exact Cochran-Armitage 傾向検定（片側検定、有意水準 0.025）により 3 群の比較を行い、有意であった場合に、プラセボ群と本剤各用量群との対比較を Fisher's Exact 検定（片側検定、有意水準 0.025）により行う計画であった。Exact Cochran-Armitage 傾向検定の結果は $p < 0.001$ であった。

b) 再発又は中止した被験者の割合の群間差、95%信頼区間は Wilson-Score による信頼区間

c) Fisher's Exact 検定（片側検定、有意水準 0.025）

有害事象（臨床検査値異常を含む）はプラセボ群の 36.8%（21/57 例）、本剤 200 mg/kg 群の 57.9%（33/57 例）、本剤 400 mg/kg 群の 51.7%（30/58 例）に認められたが、死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例（単径ヘルニア）、本剤 200 mg/kg 群の 3 例（医療機器関連感染・細菌感染・骨折による偽関節、関節痛、アレルギー性皮膚炎各 1 例）、本剤 400 mg/kg 群の

8) INCAT スコアは上肢障害及び下肢障害の程度について、以下の各動作の実施の可否からスコア化し、全身の機能障害を評価する指標。このうち調整 INCAT スコアは上肢スコアのみが 1 から 0 又は 0 から 1 に変化する場合は有意とみなさないものである。

（上肢障害）0: 正常、1: 片側又は両側の障害は、「髪をとく、又は洗髪」、「ナイフとフォーク、スプーンの同時使用」、「硬貨をつまむ」及び「ボタンやジッパーの使用」の行為に影響しない、2: 片側又は両側の障害は、「1」の行為に影響するが、行為自体は可能、3: 片側又は両側の障害により、「1」の行為のうち一つ又は二つの項目が不可能、4: 片側又は両側の障害により、「1」の行為のうち三つ又はすべての項目が不可能だが、一部の意図的な動作は行うことができる、5: 意図的な動作は不可能

（下肢障害）0: 正常に歩行可能、1: 歩行に影響があるが、独歩で外出が可能、2: 外出には片側のサポート（杖、松葉杖、介助）が必要だが、歩行は可能、3: 外出には両側のサポート（杖、松葉杖、歩行器、介助）が必要だが、歩行は可能、4: 外出には車いすを用いるが、介助があれば立位保持や数歩の歩行は可能、5: 移動は車いすに限定され、介助があっても立位保持や数歩の歩行は不可能

9) IVIG 休薬期間の試験来院時に以下の基準に該当した場合に、CIDP が増悪したと定義する。

① 治験実施計画書の改訂 3 以前は 1 ポイント以上の調整 INCAT スコアの増加

② 治験実施計画書の改訂 3 以降は 1 ポイント以上の調整 INCAT スコアの増加、4 ポイント以上の R-ODS パーセントイルスコアの減少又は片手で 8 kPa 以上の平均握力の低下

10) 再安定化期間の最後の連続する 2 回の試験来院で臨床的に意味のある差（調整 INCAT スコアでの 1 ポイント以上の変化）が認められず、CIDP の状態がスクリーニング時の状態まで回復していた場合に安定化したと判断した。

11) ①ベースライン（無作為化後期間）と比較して INCAT スコアが 1 ポイント以上増加した場合。ただし、上肢スコアが 0 から 1 に増加（臨床的に意味のない悪化）したことのみによる INCAT スコアの 1 ポイント増加は除く、又は②ベースライン（無作為化後期間）と比較して、上肢スコアが 1 から 0 に減少（臨床的に意味のない改善）し、下肢スコアが 1 ポイント増加（臨床的に意味のある悪化）したため INCAT スコアが不変の場合、とされた。無作為化後期間のベースラインは、IgPro10 再安定化期間の試験終了来院時（投与 10 週目又は 13 週目）とされた。

12) 誤って CIDP が再安定化したと判断された 2 例を含む

2例（関節障害、急性胆嚢炎・貧血・敗血症各1例）に認められ、本剤200 mg/kg群のアレルギー性皮膚炎1例については、治験薬との因果関係は否定されていない。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）はプラセボ群の17.5%（10/57例）、本剤200 mg/kg群の29.8%（17/57例）、本剤400 mg/kg群の34.5%（20/58例）（以下同順）に認められ、主な事象は注入部位腫脹（1例、5例、6例）、注入部位紅斑（0例、3例、8例）、頭痛（2例、2例、3例）、注入部位疼痛（0例、3例、2例）、注入部位硬結（0例、2例、2例）、疲労（1例、3例、0例）、そう痒症（1例、2例、1例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、臨床的に重要な変化はなく、本剤との関連が否定できない身体検査所見は認められなかった。

以上より申請者は、CIDP患者において、本剤200及び400 mg/kg/週の有効性が示され、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

7.2 国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro20_3004 試験<2014年7月～2017年7月>）

国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験）を完了した被験者及び3003試験の無作為化後期間中のCIDP再発に対する救済治療により回復した被験者¹³⁾を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が日本を含む11カ国¹⁴⁾で実施された。

用法・用量は、治験実施計画書初版にて組み入れられた被験者では、本剤400 mg/kgで投与を開始し、投与24週後までにCIDPを再発しなかった被験者では200 mg/kgに減量、治験実施計画書の改訂1以降に組み入れられた被験者では、本剤200 mg/kgで投与を開始し、CIDPを再発しない限り同用量を維持すると設定された。CIDPが再発した場合は400 mg/kgを投与し、4週以内に回復した場合は400 mg/kgの投与を継続すると設定された。評価期間は48週間と設定された。

総投与例数82例が安全性及び有効性解析対象集団であった。中止例は16例であり、中止理由は効果不十分（8例）、有害事象（3例）、同意撤回（3例）、医師の判断（2例）であった。

有効性評価項目であるCIDPの再発が認められた被験者の割合は50.0%（41/82例）であり、初回のCIDP再発までの時間の中央値は266.0日であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は75.6%（62/82例）に認められたが、死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は8例（胆嚢穿孔、心房粗動、神経圧迫、心房粗動・肺敗血症、尿路感染、糞塊、CIDP、背部痛各1例）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は25.6%（21/82例）に認められ、主な事象は、注入部位腫脹（9例）、注入部位紅斑（5例）、注入部位疼痛（3例）、頭痛（3例）、注入部位腫瘤（2例）であった。

バイタルサインに臨床的に重要な変動は認められなかったが、体温上昇の有害事象が1例に認められた。

以上より申請者は、CIDP患者において、本剤200～400 mg/kg/週を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されると考えることを説明した。

13) 治験実施計画書初版では、3003試験の無作為化後期間に組み入れられた被験者と定義された。また3003試験の完了から直接3004試験へ組み入れるよう規定していなかったため、51例の被験者では3003試験の完了から3004試験への組入れまでの間隔は35.41±37.223週（平均値±標準偏差）、23.79週（中央値）であった。

14) 日本、ドイツ、スペイン、米国、イタリア、カナダ、英国、チェコ、オーストラリア、フランス、オランダ

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験）による評価について

7.R.1.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、内因性及び外因性の民族的要因の差異等を踏まえて、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験）から日本人における有効性を説明することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- CIDP の病態や本剤の薬物動態に影響を及ぼす民族的要因は現時点において報告されておらず、CIDP の臨床症状、発症率及び有病率で類似した結果が得られている（J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79; 1040-3、Neurology 2009; 73; 39-45 等）。
- CIDP について、現在のところ感受性遺伝子が特定される等の遺伝子多型に関する民族的差異を明確に示唆する公表文献は報告されていない。
- 国内外においては EFNS/PNS の CIDP ガイドライン（J Peripher Nerv Syst 2010; 15: 1-9）に基づく診断基準が国内外で一般的に用いられている。
- CIDP の主な治療法として IVIG 療法、血漿交換及びコルチコステロイドが第一選択と位置付けられており、国内外で大きな差異は認められない（J Peripher Nerv Syst 2010; 15: 1-9、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー 多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013（南江堂））。

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性を評価する上で内因性及び外因性の民族的要因の影響は小さいと考えられたことを説明した。

7.R.1.2 有効性及び安全性の国・地域間での差異について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験）を踏まえた国・地域間での有効性及び安全性の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 3003 試験における主要評価項目である無作為化後期間中に CIDP 再発又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合について、全体集団及び日本人の結果は表 6 のとおりであり、プラセボ群は集団間で大きな違いはないものの、400 mg/kg 群は日本人で全体集団と比較して該当する被験者の割合が高かった。この要因として、日本人集団で 400 mg/kg 群の投与を受けた 4 例のうち 1 例は再発なく治験参加の同意を撤回し試験を中止したこと、1 例は IVIG 再安定化期間中に症状の安定が認められなかったにもかかわらず誤って無作為化後期間に移行したこと、他の 1 例は治験組入れ前に複数回 CIDP が再発していたことが影響を及ぼした可能性がある。

表 6 3003 試験の無作為化後期間中に CIDP 再発又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合（ITT 集団）

| | 全体集団 | | 日本人 | |
|----------------|------|------------------|------|------------------|
| | 評価例数 | 再発又は中止した被験者数 (%) | 評価例数 | 再発又は中止した被験者数 (%) |
| プラセボ群 | 57 | 36 (63.2) | 4 | 3 (75.0) |
| 本剤 200 mg/kg 群 | 57 | 22 (38.6) | 3 | 1 (33.3) |
| 本剤 400 mg/kg 群 | 58 | 19 (32.8) | 4 | 3 (75.0) |

- 3003 試験における各有効性評価項目について、全体集団及び日本人の結果は表 7 のとおりであり、各有効性評価項目のベースラインからの変化量のプラセボ群と本剤群との差に日本人と全体集団の間で明らかな差異は認められなかった。

表 7 3003 試験の全体集団及び日本人における各有効性評価項目の変化量 (ITT 集団)

| 投与群 | 全体集団 | | | 日本人 | | |
|---------------------------|------|---------------|----------------------|------|----------------|-----------------------|
| | 評価例数 | 変化量 | プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] | 評価例数 | 変化量 | プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] |
| INCAT スコア | | | | | | |
| プラセボ群 | 57 | 1.1 (1.26) | | 4 | 1.3 (0.96) | |
| 本剤 200 mg/kg 群 | 56 | 0.4 (1.28) | -0.61 [-1.08, -0.13] | 3 | 0.0 (2.00) | -1.25 [-5.50, 3.00] |
| 本剤 400 mg/kg 群 | 57 | 0.2 (0.82) | -0.89 [-1.29, -0.50] | 4 | 0.8 (1.71) | -0.50 [-3.06, 2.06] |
| 利き手握力^{a)} | | | | | | |
| プラセボ群 | 57 | -9.47 (17.72) | | 4 | -21.43 (22.98) | |
| 本剤 200 mg/kg 群 | 56 | -1.26 (17.90) | 8.21 [1.57, 14.85] | 3 | -18.33 (19.37) | 3.09 [-38.51, 44.69] |
| 本剤 400 mg/kg 群 | 57 | -2.40 (11.09) | 7.07 [1.57, 12.57] | 4 | -9.15 (15.99) | 12.28 [-23.00, 47.55] |
| MRC 合計スコア | | | | | | |
| プラセボ群 | 57 | -3.2 (5.07) | | 4 | -9.3 (8.14) | |
| 本剤 200 mg/kg 群 | 56 | -0.5 (4.69) | 2.73 [0.91, 4.55] | 3 | -4.3 (6.66) | 4.92 [-9.57, 19.40] |
| 本剤 400 mg/kg 群 | 57 | -0.7 (3.96) | 2.49 [0.80, 4.18] | 4 | -5.0 (6.00) | 4.25 [-8.39, 16.89] |
| R-ODS | | | | | | |
| プラセボ群 | 45 | -8.2 (12.09) | | 4 | -21.0 (14.38) | |
| 本剤 200 mg/kg 群 | 50 | -0.9 (18.17) | 7.36 [1.12, 13.60] | 3 | -11.7 (20.21) | 9.33 [-31.10, 49.77] |
| 本剤 400 mg/kg 群 | 52 | -0.8 (8.99) | 7.46 [3.09, 11.82] | 4 | -10.5 (25.88) | 10.50 [-28.32, 49.32] |

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 3 回測定した握力の平均値を記録した。

- 安全性について、3003 試験における主な有害事象は表 8 のとおりであり、本剤の安全性プロファイルに日本人と全体集団の間に大きな差異は認められなかった。

表 8 3003 試験の全体集団及び日本人集団における有害事象の発現状況 (SDS)

| | 全体集団 | | | 日本人 | | |
|---------------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|
| | プラセボ | 200 mg/kg | 400 mg/kg | プラセボ | 200 mg/kg | 400 mg/kg |
| 評価例数 | 57 | 57 | 58 | 4 | 3 | 4 |
| すべての有害事象 | 21 (36.8) | 33 (57.9) | 30 (51.7) | 3 (75.0) | 1 (33.3) | 2 (50.0) |
| 重篤な有害事象 | 1 (1.8) | 3 (5.3) | 2 (3.4) | 1 (25.0) | 0 | 0 |
| 主な有害事象 | | | | | | |
| 注入部位紅斑 | 0 | 5 (8.8) | 10 (17.2) | 0 | 1 (33.3) | 1 (25.0) |
| 注入部位腫脹 | 2 (3.5) | 5 (8.8) | 6 (10.3) | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| 頭痛 | 2 (3.5) | 4 (7.0) | 4 (6.9) | 1 (25.0) | 0 | 0 |
| 注入部位硬結 | 1 (1.8) | 2 (3.5) | 3 (5.2) | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| 四肢痛 | 0 | 1 (1.8) | 3 (5.2) | 0 | 0 | 0 |
| 注入部位疼痛 | 2 (3.5) | 3 (5.3) | 2 (3.4) | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 1 (1.8) | 4 (7.0) | 2 (3.4) | 1 (25.0) | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 2 (3.5) | 3 (5.3) | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 2 (3.4) | 1 (25.0) | 0 | 0 |

発現例数 (発現割合 (%))

以上を踏まえ申請者は、国・地域間での本剤の有効性及び安全性に大きな差異は認められなかったことから、3003 試験及びの成績に基づき日本人 CIDP 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、国際共同試験である 3003 試験成績に基づいて日本人 CIDP 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

7.R.2 安全性について

機構は、CIDP 患者を対象とした臨床試験と既承認の PID に係る効能・効果の承認申請時の臨床試験¹⁵⁾における本剤の安全性の差異について説明するよう申請者に求めた。

15) PID 患者を対象とした ZLB06_002CR 試験 (日本)、ZLB04_009CR 試験 (米国) 及び ZLB06_001CR 試験 (欧州)

申請者は、CIDP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験）、国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro20_3004 試験）及び PID の臨床試験で認められた主な有害事象は表 9 のとおりであり、CIDP 患者と無又は低ガンマグロブリン血症患者における本剤の安全性プロファイルは大きく異なることを説明した。

表 9 CIDP 及び既承認効能・効果を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況

| 投与群 | 3003 試験 | | | 3004 試験 | ZLB06 002CR 試験 | ZLB04 009CR 試験 | ZLB06 001CR 試験 |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | プラセボ | 200 mg/kg | 400 mg/kg | 本剤 | 本剤 | 本剤 | 本剤 |
| 評価例数 | 57 | 57 | 58 | 82 | 25 | 49 | 51 |
| すべての有害事象 | 21 (36.8) | 33 (57.9) | 30 (51.7) | 62 (75.6) | 24 (96.0) | 49 (100) | 50 (98.0) |
| 重篤な有害事象 | 1 (1.8) | 3 (5.3) | 2 (3.4) | 7 (8.5) | 1 (4.0) | 7 (14.3) | 5 (9.8) |
| 主な有害事象 | | | | | | | |
| 注入部位紅斑 | 0 | 5 (8.8) | 10 (17.2) | 7 (8.5) | 6 (24.0) | 0 | 2 (3.9) |
| 注射部位腫脹 | 2 (3.5) | 5 (8.8) | 6 (10.3) | 9 (11.0) | 4 (16.0) | 0 | 2 (3.9) |
| 鼻咽頭炎 | 1 (1.8) | 4 (7.0) | 2 (3.4) | 11 (13.4) | 11 (44.0) | 11 (22.4) | 12 (23.5) |
| 頭痛 | 2 (3.5) | 4 (7.0) | 4 (6.9) | 4 (4.9) | 1 (4.0) | 13 (26.5) | 13 (25.5) |
| 疲労 | 1 (1.8) | 5 (8.8) | 0 | 4 (4.9) | 0 | 6 (12.2) | 3 (5.9) |
| 注入部位疼痛 | 2 (3.5) | 3 (5.3) | 2 (3.4) | 3 (3.7) | 5 (20.0) | 0 | 5 (9.8) |
| 背部痛 | 1 (1.8) | 3 (5.3) | 1 (1.7) | 3 (3.7) | 0 | 5 (10.2) | 2 (3.9) |
| 関節痛 | 1 (1.8) | 3 (5.3) | 1 (1.7) | 2 (2.4) | 0 | 4 (8.2) | 3 (5.9) |
| 下痢 | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 2 (3.4) | 2 (2.4) | 1 (4.0) | 7 (14.3) | 10 (19.6) |
| 上気道感染 | 2 (3.5) | 3 (5.3) | 2 (3.4) | 0 | 5 (20.0) | 5 (10.2) | 12 (23.5) |
| 嘔吐 | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.7) | 2 (2.4) | 0 | 3 (6.1) | 4 (7.8) |
| 悪心 | 2 (3.5) | 0 | 1 (1.7) | 2 (2.4) | 0 | 5 (10.2) | 3 (5.9) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 2 (3.5) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 4 (8.2) | 4 (7.8) |
| 発疹 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 2 (2.4) | 3 (12.0) | 5 (10.2) | 5 (9.8) |
| 挫傷 | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 0 | 1 (1.2) | 2 (8.0) | 3 (6.1) | 2 (3.9) |
| インフルエンザ | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 0 | 1 (1.2) | 4 (16.0) | 3 (6.1) | 1 (2.0) |
| 注入部位そう痒感 | 0 | 0 | 2 (3.4) | 0 | 6 (24.0) | 0 | 2 (3.9) |

発現例数（発現割合（%））

その上で申請者は、個別の有害事象として、本剤の安全性プロファイルを踏まえ、アナフィラキシー関連の有害事象、無菌性髄膜炎関連の有害事象、血栓塞栓症関連の有害事象、溶血関連の有害事象、注射部位関連の有害事象、肝障害関連の有害事象、腎障害関連の有害事象、血小板減少症関連の有害事象、肺障害関連の有害事象について、以下のように説明した。

7.R.2.1 アナフィラキシー関連の有害事象について

申請者は、アナフィラキシー関連の有害事象¹⁶⁾は 3003 試験及び 3004 試験では認められず、PID 患者を対象とした臨床試験¹⁵⁾においても認められなかったことを説明した。また、本剤の国内外製造販売後安全性情報¹⁷⁾において、アナフィラキシー関連の有害事象は 54 件（46 件/10 万人年）あり、主な事象はアナフィラキシー反応 45 件（すべて重篤）、アナフィラキシーショック 8 件（すべて重篤）であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤を CIDP 患者に投与した際にアナフィラキシー関連の有害事象のリスクが増大する傾向は示されておらず、既に添付文書で注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

16) MedDRA SMQ 「アナフィラキシー反応（狭域）」に含まれる事象

17) 集計期間：20 年 月 日～20 年 月 日、推定曝露患者数 人年、製品名不明の SCIG 製剤を含む、

7.R.2.2 無菌性髄膜炎関連の有害事象について

申請者は、3003 試験、3004 試験及び PID 患者を対象とした臨床試験¹⁵⁾での無菌性髄膜炎関連の有害事象¹⁸⁾の発現状況は表 10 のとおりであったことを説明した。また、本剤の国内外製造販売後安全性情報¹⁷⁾において、無菌性髄膜炎関連の有害事象は 2,953 件 (2,520 件/10 万人年) であり、主な事象は頭痛 2,210 件 (うち重篤 106 件)、発熱 712 件 (うち重篤 115 件)、片頭痛 351 件 (うち重篤 25 件)、傾眠 105 件 (うち重篤 10 件)、無菌性髄膜炎 101 件 (すべて重篤)、筋骨格硬直 93 件 (うち重篤 19 件)、痙攣発作 73 件 (すべて重篤)、体温上昇 62 件 (うち重篤 3 件) であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤を CIDP 患者に投与した際に無菌性髄膜炎関連の有害事象のリスクが増大する傾向は示されておらず、既に添付文書で注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

表 10 CIDP 及び既承認効能・効果を対象とした臨床試験における無菌性髄膜炎関連の有害事象の発現状況

| | 3003 試験 | | | 3004 試験 | ZLB06 002CR 試験 | ZLB04 009CR 試験 | ZLB06 001CR 試験 |
|---------------|---------|-----------|-----------|---------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | プラセボ | 200 mg/kg | 400 mg/kg | 本剤 | 本剤 | 本剤 | 本剤 |
| 評価例数 | 57 | 57 | 58 | 82 | 25 | 49 | 51 |
| 無菌性髄膜炎関連の有害事象 | 2 (3.5) | 4 (7.0) | 4 (6.9) | 7 (8.8) | 2 (8.0) | 16 (32.7) | 24 (47.1) |
| 頭痛 | 2 (3.5) | 4 (7.0) | 4 (6.9) | 4 (4.9) | 1 (4.0) | 13 (26.5) | 13 (25.5) |
| 発熱 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (4.0) | 2 (4.1) | 14 (27.5) |
| 体温上昇 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 1 (2.0) |
| 筋骨格硬直 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (2.0) | 0 |
| 片頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (8.2) | 0 |

発現例数 (発現割合 (%))

7.R.2.3 血栓塞栓症関連の有害事象について

申請者は、血栓塞栓症関連の有害事象¹⁹⁾は 3003 試験及び 3004 試験では認められず、PID 患者を対象とした臨床試験¹⁵⁾においても血栓塞栓症関連の有害事象は認められなかったことを説明した。また、本剤の国内外製造販売後安全性情報¹⁷⁾において報告された血栓塞栓症関連の有害事象は 298 例 (254 件/10 万人年) であり、主な事象は血栓症 68 件 (すべて重篤)、肺塞栓症 49 件 (すべて重篤)、脳血管発作 46 例 (すべて重篤) であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤を CIDP 患者に投与した際に血栓塞栓症関連の有害事象のリスクが増大する傾向は示されておらず、既に添付文書で注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

7.R.2.4 溶血関連の有害事象について

申請者は、溶血関連の有害事象²⁰⁾は 3003 試験及び 3004 試験では認められず、PID 患者を対象とした臨床試験¹⁵⁾においても認められなかったことを説明した。3003 試験及び 3004 試験において、溶血に関連のある血液学的検査の異常変動が認められた被験者の割合は表 11 のとおりであり、また本剤の国内外製造販売後安全性情報¹⁷⁾において、溶血関連の有害事象は 17 件 (15 件/10 万人年) であり、主な事象は溶血性貧血 8 件 (すべて重篤)、自己免疫性溶血性貧血 7 件 (すべて重篤) 及び溶血 6 件 (すべて重篤) であったことを説明した。

18) MedDRA SMQ 「非感染性髄膜炎 (広域)」に含まれる事象及び PT で以下に該当する事象

群発頭痛、薬物離脱性頭痛、労作性頭痛、頭痛、頭部不快感、薬物乱用頭痛、発作後頭痛、月経前頭痛、処置による頭痛、緊張性頭痛、片麻痺性片頭痛、片頭痛、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、血管性頭痛、体温上昇、異常高熱、高熱、発熱、発汗熱、項部硬直に該当する事象

19) MedDRA SMQ 「塞栓および血栓 (狭域)」に含まれる事象

20) MedDRA SMQ 「溶血性障害 (広域)」に含まれる事象

表 11 3003 試験及び 3004 試験において本剤投与後に血液学的検査値の異常が認められた被験者の割合

| | | 3003 試験 | | | 3004 試験 |
|---------|------|---------|-----------|-----------|---------|
| | | プラセボ | 200 mg/kg | 400 mg/kg | |
| 評価例数 | | 57 | 57 | 58 | 82 |
| ヘモグロビン | 異常高値 | 1 (1.8) | 0 | 0 | 0 |
| | 異常低値 | 0 | 2 (3.5) | 1 (1.7) | 5 (6.1) |
| ハプトグロビン | 異常高値 | 5 (8.8) | 4 (7.0) | 3 (5.2) | 0 |
| | 異常低値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 乳酸脱水素酵素 | 異常高値 | 1 (1.8) | 2 (3.5) | 4 (6.9) | 2 (2.4) |
| | 異常低値 | 0 | 1 (1.8) | 0 | 4 (4.9) |
| 総ビリルビン | 異常高値 | 2 (3.5) | 0 | 0 | 1 (1.2) |
| | 異常低値 | 0 | 0 | 0 | 0 |

発現例数（発現割合 (%)）

なお申請者は、本剤の有効成分である人免疫グロブリン G は抗 A/B 抗体力価を有しており、静脈内投与製剤である IgPro10 においては、大量投与により溶血性貧血があらわれる可能性があること、IgPro10 の国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報において溶血関連の有害事象の発現が認められていることを踏まえ、溶血性貧血が認められる可能性について添付文書で注意喚起を行うことを説明した。

その上で申請者は、本剤は皮下投与製剤であり、本剤を CIDP 患者に投与した際に溶血関連の有害事象のリスクが増大する傾向は示されていないこと、抗 A/B 抗体力価を低減させるため、2017 年 7 月までにすべての製造工程に免疫アフィニティークロマトグラフィーによる精製工程を導入したことから、新たな注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

7.R.2.5 注射部位関連の有害事象について

申請者は、3003 試験及び 3004 試験での注射部位関連の有害事象²¹⁾の発現状況は表 12 のとおりであり、重篤な有害事象は認められなかったが、3003 試験で 1 例、3004 試験で 2 例注射部位関連の有害事象のため治験薬の投与を中止し、また 2 例で複数の注射部位関連の有害事象が認められたことを説明した。また、本剤の国内外製造販売後安全性情報¹⁷⁾において報告された注射部位関連の有害事象は 4,823 (4,120 件/10 万人年) であり、主な事象は注入部位紅斑 1,254 件（うち重篤 31 件）、注入部位疼痛 1,037 件（うち重篤 20 件）、注入部位腫脹 1,012 件（17 件）、注射部位紅斑 615 件（うち重篤 10 件）であったことを説明した。

21) MedDRA HLT 「投与部位反応 NEC」 「注入部位反応」 及び 「注射部位反応」 に含まれる事象

表 12 CIDP の維持療法に関する第Ⅲ相試験及び長期試験における注射部位関連の有害事象の発現状況

| | 3003 試験 | | | 3004 試験 | | 合計 |
|-------------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | プラセボ | 200 mg/kg | 400 mg/kg | 200 mg/kg | 400 mg/kg | |
| 評価例数 | 57 | 57 | 58 | 73 | 72 | 82 |
| 注射部位関連の有害事象 | 4 (7.0) | 11 (19.3) | 17 (29.3) | 7 (9.6) | 13 (18.1) | 18 (22.0) |
| 注入部位紅斑 | 0 | 5 (8.8) | 10 (17.2) | 4 (5.5) | 4 (5.6) | 7 (8.5) |
| 注入部位腫脹 | 2 (3.5) | 5 (8.8) | 6 (10.3) | 3 (4.1) | 6 (8.3) | 9 (11.0) |
| 注入部位疼痛 | 2 (3.5) | 3 (5.3) | 2 (3.4) | 1 (1.4) | 2 (2.8) | 3 (3.7) |
| 注入部位硬結 | 1 (1.8) | 2 (3.5) | 3 (5.2) | 1 (1.4) | 0 | 1 (1.2) |
| 注入部位結節 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 2 (2.8) | 2 (2.4) |
| 注入部位内出血 | 1 (1.8) | 2 (3.5) | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 (1.2) |
| 注入部位熱感 | 0 | 0 | 3 (5.2) | 0 | 0 | 0 |
| 注入部位そう痒感 | 0 | 0 | 2 (3.4) | 0 | 0 | 0 |
| 注入部位反応 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 (1.2) |
| 注入部位血管外漏出 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| 注入部位出血 | 0 | 1 (1.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注入部位腫瘍 | 1 (1.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注入部位浮腫 | 0 | 1 (1.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注入部位発疹 | 0 | 1 (1.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |

発現例数（発現割合（%））

以上を踏まえ申請者は、注射部位関連の有害事象について既に添付文書において注意喚起しており、本剤を CIDP 患者に投与した際に注射部位関連の有害事象に新たなリスクは示されていないことから、新たな注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

7.R.2.6 肝障害関連の有害事象について

申請者は、3003 試験における肝障害関連の有害事象²²⁾の発現状況は、プラセボ群で 1.8%（1/57 例； γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例）、本剤 400 mg/kg 群で 1.7%（1/58 例；肝機能検査値上昇 1 例）、3004 試験においては 3.7%（3/82 例； γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加・脂肪肝、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加・肝損傷、肝臓血管腫各 1 例）であり、いずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。また申請者は、PID 患者を対象とした臨床試験¹⁵⁾における肝障害関連の有害事象は ZLB04 009CR 試験で 2.0%（1/49 例；慢性肝炎）のみ認められたことを説明した。さらに申請者は、本剤の国内外製造販売後安全性情報¹⁷⁾において報告された肝機能関連の有害事象は 107 件（91 件/10 万人年）であり、主な事象は肝酵素上昇 36 件（うち重篤 7 件）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 10 件（うち重篤 5 件）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 10 件（うち重篤 5 件）、肝障害 10 件（うち重篤 4 件）であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の臨床試験及び製造販売後安全性情報から本剤の肝障害関連の有害事象に対する安全性上の懸念を示す情報は得られていないこと、IVIG 製剤では肝機能障害、黄疸を引き起こすとの報告があるが本剤とは投与経路が異なり、SCIG である本剤では緩徐に全身循環へ移行するため全身性反応のリスクは IVIG と比較して低いと考えられることから、添付文書にてさらなる注意喚起の設定は不要と考えることを説明した。

7.R.2.7 腎障害関連の有害事象について

申請者は、3003 試験における腎障害関連の有害事象²³⁾の発現状況は、本剤 200 mg/kg 群で 3.5%（2/57 例；尿失禁 1 例、尿閉 1 例）、本剤 400 mg/kg 群で 1.7%（1/58 例；血尿 1 例）、3004 試験においては 3.7%（3/82 例；着色尿、慢性腎臓病・血中クレアチニン増加・血中尿素増加、下部尿路症状各 1 例）であり、いずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。また、国内外製造販売後安全性情報¹⁷⁾において報告された腎機能関連の有害事象は 648 件（550 件/10 万人年）であり、主な事象は尿路感染 205

22) MedDRA SMQ 「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に含まれる事象

23) MedDRA SOC 「腎および尿路障害」に含まれる事象及び HLTG 「腎尿路系検査および尿検査」に含まれる事象

件（うち重篤 68 件）、膀胱炎 87 件（うち重篤 15 件）、腎感染 44 件（すべて重篤）、体液貯留 32 件（うち重篤 5 件）であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の臨床試験及び製造販売後安全性情報から本剤の腎障害関連の有害事象に対する安全性上の懸念を示す情報は得られていないこと、IVIG 製剤では急性腎障害を引き起こすとの報告があるが本剤とは投与経路が異なり、SCIG である本剤では緩徐に全身循環へ移行するため全身性反応のリスクは IVIG と比較して低いと考えられることから、添付文書にてさらなる注意喚起の設定は不要と考えることを説明した。

7.R.2.8 血小板減少症関連の有害事象について

申請者は、3003 試験及び 3004 試験での血小板減少症関連の有害事象²⁴⁾は、3004 試験において 1.4%（1/82 例；血小板数減少）のみ認められ、PID 患者を対象とした臨床試験¹⁵⁾における血小板減少症関連の有害事象は ZLB04 009CR 試験で 2.0%（1/49 例；血小板減少症）のみ認められたことを説明した。また、本剤の国内外製造販売後安全性情報¹⁷⁾において報告された血小板減少症関連の有害事象は 58 件（50 件/10 万人年）であり、認められた事象は血小板数減少 42 件（うち重篤 20 件）、血小板減少症 11 件（すべて重篤）、血小板障害 2 件（うち重篤 0 件）であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の臨床試験及び製造販売後安全性情報から本剤の血小板減少症関連の有害事象に対する安全性上の懸念を示す情報は得られていないこと、IVIG 製剤では血小板減少症を引き起こすとの報告があるが本剤とは投与経路が異なり、SCIG である本剤では緩徐に全身循環へ移行するため全身性反応のリスクは IVIG と比較して低いと考えられることから、添付文書にてさらなる注意喚起の設定は不要と考えることを説明した。

7.R.2.9 肺障害関連の有害事象について

申請者は、3003 試験における肺障害関連の有害事象²⁵⁾の発現状況は、本剤 200 mg/kg 群で 1.8%（1/57 例；労作性呼吸困難 1 例）、3004 試験においては 1.2%（1/82 例；呼吸困難 1 例）であり、いずれも軽度の事象であったことを説明した。PID 患者を対象とした臨床試験¹⁵⁾における肺障害関連の有害事象は ZLB04 009CR 試験で 4.1%（2/49 例；呼吸困難 2 例）のみ認められたことを説明した。また、国内外製造販売後安全性情報¹⁷⁾において報告された肺関連の有害事象は 437 件（370 件/10 万人年）であり、主な事象は呼吸困難 397 件（うち重篤 139 件）、呼吸障害 30 件（うち重篤 12 件）、肺水腫 14 件（すべて重篤）、睡眠時無呼吸症候群 10 件（うち重篤 5 件）であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の臨床試験及び製造販売後安全性情報から本剤の肺障害関連の有害事象に対する安全性上の懸念を示す情報は得られていないこと、IVIG 製剤では肺水腫を引き起こすとの報告があるが本剤とは投与経路が異なり、SCIG である本剤では緩徐に全身循環へ移行するため全身性反応のリスクは IVIG と比較して低いと考えられることから、添付文書にてさらなる注意喚起の設定は不要と考えることを説明した。

機構は、本剤の臨床試験及び国内外製造販売後安全性情報における有害事象の発現状況を踏まえると、アナフィラキシー関連の有害事象、無菌性髄膜炎関連の有害事象、血栓塞栓症関連の有害事象、注射部位関連の有害事象、肝障害関連の有害事象、腎障害関連の有害事象、血小板減少症関連の有害事象及び肺障害関連の有害事象に対しては、添付文書における注意喚起について特段の問題はないと考える。な

24) MedDRA SMQ 「造血障害による血小板減少症（広域）」に含まれる事象

25) MedDRA HLT 「肺水腫」「ガス交換異常に伴う症状」及び「呼吸異常」に含まれる事象並びに PT 「輸血関連急性肺障害」「急性肺損傷」「呼吸障害」に該当する事象

お機構は、既承認の IVIG 製剤及び IgPro10 において溶血関連の有害事象が認められていることについては、添付文書等において情報提供を行う必要があると考える。

7.R.3 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- CIDP の主な治療法として IVIG 療法、血漿交換及びコルチコステロイドがあるが（慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー 多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013（南江堂））、これまでにこれら 3 つの治療法の有効性に差異があるとの報告は得られていない（Cochrane Database Syst Rev 2013; 12; CD001797）。したがって、通常は、入手可能性、費用及び副作用プロファイルに基づき治療が選択される（Curr Neurol Neurosci Rep 2007; 7; 63-70）。
- IVIG 療法の推奨される投与方法として、2 g/kg の IVIG を投与する急性期治療及び 1 g/kg の IVIG を 3 週間隔で投与する維持療法があり、2018 年 2 月現在、本邦では CIDP に対して 2 種類の IVIG 製剤（献血グロベニン-I 静注用 500 mg 他、献血ヴェノグロブリン IH5% 静注 0.5 g/10 mL 他及び献血ヴェノグロブリン IH10% 静注 0.5 g/5 mL 他）が承認されており、急性期治療に対してはいずれも 2 g/kg を連続する 5 日間に分割して投与することとされ、維持療法に対してはいずれも 3 週間隔で 1 g/kg を 1 日又は 0.5 g/kg を 2 日間連日投与することとされている。
- 本邦において CIDP の治療を適応として承認された SCIG 製剤はないが、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験）の成績を踏まえると、本剤と IVIG 製剤による CIDP の維持療法に対する有効性は同様であると考えられる。また、3003 試験及び国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro20_3004 試験）の結果から全身性の副作用の発現割合が低いことが示されていること（7.R.2 参照）、患者による在宅での自己投与が可能となること（7.R.8 参照）から、患者の自律性の向上に寄与すると考えられ、本剤は CIDP 治療の選択肢の一つとなると考える。

機構は、以上について了承し、3003 試験において本剤の CIDP の維持療法に対する有効性は示されていること（7.1 参照）、本剤は皮下注製剤であり全身性の有害事象の発現割合は低いこと（7.R.2 参照）等を踏まえると、本剤は急性期治療により症状が安定した CIDP の維持療法における治療選択肢の一つになると考える。

7.R.4 IVIG 製剤と本剤との切替え使用について

機構は、本剤は他の IVIG 製剤と同様に CIDP の維持療法に対する有効性及び安全性が確認されていることを踏まえ、IVIG 製剤から本剤への切替え、本剤の投与中止及び IVIG 製剤への切替えが想定されるタイミングについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験）では本剤投与前に IVIG 製剤による再安定化を経てから投与したことを踏まえ、安定した用量における IVIG 製剤による治療で臨床症状が安定した患者は、IVIG 投与終了 1 週間後に本剤に切り替えることができると考えることを説明した。また申請者は、EFNS/PNS の CIDP ガイドライン（J Peripher Nerv Syst 2010; 15: 1-9）では維持療法における IVIG の用量は個々の患者の状態に合わせて調節することが推奨されていることを踏まえ、本剤投与開始 6 カ月後に症状が安定している場合には、患者の状態に応じて本剤の減量、治療継続及び投与中止の必要性について確認することが推奨されることを説明した。

さらに申請者は、本剤 400 mg/kg で治療されているにもかかわらず臨床的増悪が繰り返し認められる場合には、本剤から IVIG 製剤に切り替えるべきと考えることを説明した。

機構は、3003 試験において、本剤は IVIG 投与後連続する 2 回以上の評価に基づいて再安定化が認められた被験者を無作為化期間における投与対象としているが、CIDP に対する急性期治療によって症状が改善した患者においても、維持療法に移行し CIDP の進行を抑制することに臨床的意義があると考えることから、本剤は IVIG 製剤による急性期治療又は維持療法により筋力低下の改善が認められた患者において投与を可能とすることが適切と考える。なお機構は、3003 試験及び国際共同長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.1: IgPro20_3004 試験) のデザイン及び試験結果を踏まえて、本剤の投与開始、投与中止及び IVIG 製剤への切替えの考え方について医療現場に適切に情報提供が行われるよう、情報提供資材を作成する必要があると考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、効能・効果の適切性について、「維持療法としての神経筋障害の再発抑制」が指す内容を明確にして説明するよう申請者に求めた。

申請者は、申請効能・効果の設定根拠について、以下のように説明した。

- 既承認の IVIG 製剤における CIDP の維持療法に係る効能・効果は「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）」とされているが、筋力低下の改善が以前から起きていた場合に医師は観察ができない可能性もあり、また、改善の定義は医師によって異なる可能性があることから、筋力低下の改善が認められた場合のみ本剤による維持療法を適用することは適切ではないと考える。
- また、国際共同第Ⅲ試験 (CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験) では IVIG 投与期間が設定され症状が安定した被験者が二重盲検下で本剤の投与を受け、プラセボを対照に本剤の CIDP 再発に対する有効性評価が実施された。単群非盲検試験である既承認の IVIG 製剤の臨床試験とは大きく異なり、本剤の維持療法における有効性は明確に示されていると考える。
- 以上を踏まえ、申請効能・効果は「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の治療における維持療法としての神経筋障害の再発抑制」とした。

その上で申請者は、既承認の IVIG 製剤の CIDP に係る効能・効果及び本剤の臨床的位置付けを参考に再検討を行い、CIDP では自己抗体が補体系を活性化し、ミエリンの剥離、結節破壊及び軸索損傷を引き起こし、恒久的な障害に至ると考えられていることも踏まえ、本剤の効能・効果を以下のように変更することを説明した。

[効能・効果]

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の維持療法としての運動機能低下の進行抑制 (臨床症状が安定した場合)

機構は、以下のように考える。

3003 試験の主要評価項目である CIDP 再発又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合において、CIDP 再発は既承認の IVIG 製剤と同様に調整 INCAT スコアに基づいて評価されたこと、3003 試験で本剤に移行する基準として用いられた R-ODS パーセントイルスコア及び握力も同様に運動機能の評価であることを踏まえると、本剤の投与を可能とする条件は、既承認の IVIG 製剤における維持療法と同様に、筋力低下の改善が認められた場合とすることが適切である。その上で、本剤及び既承認の IVIG 製剤の臨床試験においては、試験デザインの差異はあるものの、いずれも IVIG 製剤による急性期治療

を経て改善が認められた被験者を対象として臨床試験を実施したことを踏まえると、既承認の IVIG 製剤と同様に、効能・効果を「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」とすることが適切である。なお、効能・効果については、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 臨床推奨用量について

機構は、臨床推奨用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験）の主要有効性評価項目である CIDP 再発又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合は 200 mg/kg 群 38.6%、400 mg/kg 群 32.8% で大きな差異はなかったものの、投与を中止した理由が「同意撤回」であった被験者の割合は 200 mg/kg 群 3.5%、400 mg/kg 群 13.8% で、400 mg/kg 群が多かったことを説明した。また申請者は、調整 INCAT スコアに基づく CIDP 再発が認められた被験者のうち、R-ODS パーセンタイルスコアで 4 ポイント以上減少した被験者の割合がプラセボ群 53.1%、本剤 200 mg/kg 群 73.7%、400 mg/kg 群 18.2%（以下同順）であり、8 kPa 以上の握力低下が認められた被験者の割合は、プラセボ群の利き手 65.6%、非利き手 68.8%、200 mg/kg 群で利き手 42.1%、非利き手 42.1%、400 mg/kg 群で利き手 36.4%、非利き手 27.3% であったことを説明した。

さらに申請者は、国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro20_3004 試験）においては、再発時の血清中総 IgG 濃度が 200 mg/kg の投与を受けた被験者で低下（中央値-5.3 g/L）したことにに対し 400 mg/kg の投与を受けた被験者ではほとんど変化がなかった（-200 mg/L）こと、200 mg/kg と 400 mg/kg 投与時における再発率は 47.9% 及び 9.7% であり、200 mg/kg 投与時に高値を示したことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、通常用量として 400 mg/kg を申請用量では設定したことを説明した。

その上で申請者は、3003 試験の主要評価項目では 200 mg/kg 群と 400 mg/kg 群の有効性に明確な差は認められなかったことを踏まえ、患者の臨床症状と過去に使用していた IVIG 製剤の用量を勘案した上で、投与開始時の用量は過去の IVIG 製剤を通常用量²⁶⁾で投与している場合及び現在の IVIG 療法で臨床症状が安定している場合は 200 mg/kg とし、患者の状態に応じて 400 mg/kg から投与を開始することも可能とすることを説明した。また申請者は、200 mg/kg より高用量で安定している場合に最小用量である 200 mg/kg に減量することができ、200 mg/kg の投与時に臨床的増悪が認められた場合には増量を可能とすることが適切と考えることを説明した。

7.R.6.2 投与回数について

機構は、本剤の 1 週あたりの用量の分割回数について、適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験）では 200 mg/kg 又は 400 mg/kg を週 1 回投与するレジメンで本剤を投与した。また、母集団薬物動態解析（6.2.2 参照）の最終モデルに基づき、1 日 1 回から 2 週に 1 回投与までのフレキシブルな投与方法で本剤を投与したときの血清中総 IgG 濃度推移を推定したところ、いずれの投与方法においても血清中 IgG の AUC、C_{max} 及び C_{trough} の中央値及び分布における週 1 回投与レジメンとそれぞれの投与レジメンの比は約 90~110% であり、臨床的に意味のある差異は認められなかった。母集団薬物動態解析においては吸収相のデータが不足していたことから

26) 本邦で CIDP に対する維持療法の効能・効果を有する IVIG の添付文書における用法・用量は 1 g/kg を 3 週に 1 回投与であり、本剤における 333 mg/kg/週に相当する用量である。

PID 患者を対象とした臨床試験から得られた吸収速度定数 (Postgrad Med 2013: 125; 53-61) に固定してモデル構築を行ったが、本剤の半減期は約 20 日であり、定常状態の曝露に対する k_a の影響は限定的であると考えられ、 k_a の変動による影響を検討した感度解析においても k_a の変動による血清中総 IgG 濃度の推定値への影響は無視できる程度であった。したがって、CIDP 患者における吸収相のデータは十分に得られていないものの、当該シミュレーション結果からフレキシブルな投与方法を設定することは適切と考え、申請用法・用量ではフレキシブルな投与方法が可能な設定とした。

しかしながら、吸収相のデータが不足しているモデルを用いた当該シミュレーションに基づいて血清総 IgG 濃度推移を検討することに限界があること、血清総 IgG 濃度の変動が有効性に対して及ぼす影響は不明であることを踏まえ、用法は臨床試験で検討された週 1 回投与のみに変更する。

以上を踏まえ申請者は、用法・用量を以下のように変更することを説明した。

[用法・用量]

通常、人免疫グロブリン G として 1 週あたり 200 mg (1 mL) /kg 体重を 1 日又は連続する 2 日で分割して皮下投与するが、患者の状態に応じて、最大 400 mg (2 mL) /kg 体重からの投与を開始することもできる。なお、維持用量は 200~400 mg/kg 体重で適宜増減する。

機構は、以下のように考える。

- 3003 試験の主要評価項目である CIDP 再発又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合について、本剤 400 mg/kg 群と 200 mg/kg 群の間には臨床的に意味のある差異が認められなかった。また、3003 試験において同意撤回の割合は 400 mg/kg 群で 200 mg/kg 群よりも高く、CIDP 再発の割合は 400 mg/kg 群で 200 mg/kg 群よりも低かったものの、同意撤回の理由は不明であり、治療に何らかの不满があり同意撤回に至った可能性が否定できないことを踏まえると、再発の割合に基づき、400 mg/kg 群が 200 mg/kg 群を有効性において上回ると結論付けることはできないと考える。また、3004 試験においては治験実施計画の改訂 1 以降、400 mg/kg/週で投与を開始した被験者は投与 25 週目で 200 mg/kg/週に切り換えられており、CIDP の臨床症状等に応じて増量及び減量が可能であった条件において 400 mg/kg 投与が 200 mg/kg 投与よりも有効であると結論づけることはできないと考える。したがって、通常用量は 200 mg/kg とし、患者の状態に応じて 400 mg/kg からの投与開始や増量を検討することが適切である。
- 血清中総 IgG 濃度推移の推定に用いた母集団薬物動態モデルにおいて、吸収相のデータが不足したために、CIDP 患者における k_a は推定されておらず、PID 患者を対象とした臨床試験から得られた値に固定されている。当該モデルを用いて多様な患者背景を有する CIDP 患者における血清中総 IgG 濃度を推定することは適切ではない。また、血清総 IgG 濃度の持続的又は一時的な変動と有効性との関係は明確ではない。以上を踏まえ、フレキシブルな投与方法を設定することは適切ではなく、用法を週 1 回投与のみとすることに異論はない。
- なお、用法・用量の適切性については、専門協議における議論を踏まえて判断したい。

7.R.7 用量及び投与速度について

機構は、既承認の PID に係る効能については、部位あたりの初回用量は 15 mL 以下、最大用量は 25 mL、初回投与速度は 25 mL/h 以下、最大投与速度は 35 mL/h であるのに対し、本申請において部位あた

りの初回用量は 20 mL 以下、最大用量は 50 mL、部位あたりの初回投与速度は 20 mL/h 以下、最大投与速度は 50 mL/h と変更することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

CIDP 患者では PID 患者と比べて成人患者の割合が大きく、また体重あたりでもより高用量の投与が必要になることから、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験）及び国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro20_3004 試験）では部位あたりの用量は 20 mL から最大 50 mL、部位あたりの投与速度は 20 mL/h から最大 35 mL/h を推奨して試験を実施した。3003 試験及び 3004 試験において投与後 72 時間までに生じた有害事象について、部位あたりの初回用量（15 mL 超又は以下）、部位あたりの用量（25 mL 超又は以下）、部位あたり初回投与速度（25 mL/h 超又は以下）、部位あたり投与速度（35 mL/h 超又は以下）及び全投与部位における投与速度（50 mL/h 超又は以下）について比較を行った結果は表 13 のとおりであり、評価例数及び投与回数異なることから結論を導き出すことは困難であるが、用量及び投与速度の違いによる明らかな差異は認められなかった。

表 13 用量別及び投与速度別の投与 72 時間後までの有害事象の発現状況

| | 区分 | 3003 試験 | | | 3004 試験 | |
|------------------------------|------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | プラセボ | 200 mg/kg | 400 mg/kg | 200 mg/kg | 400 mg/kg |
| 投与部位あたりの初回用量 ^{a)} | 15 mL 以下 | 0/5 | 0/4 | 1/5 (20.0) | 0/3 | 0/3 |
| | 15 mL 超 | 10/52 (19.2) | 12/53 (22.6) | 13/53 (24.5) | 3/17 (17.6) | 12/59 (20.3) |
| 投与部位あたりの用量 ^{b)} | 25 mL 以下 | 30/1308 (0.023) | 104/1537 (0.068) | 70/2020 (0.035) | 45/1038 (0.043) | 61/3447 (0.018) |
| | 25 mL 超 | 7/206 (0.034) | 11/470 (0.023) | 18/196 (0.092) | 9/370 (0.024) | 6/698 (0.009) |
| 投与部位あたりの初回投与速度 ^{a)} | 25 mL/h 以下 | 10/54 (18.5) | 12/56 (21.4) | 14/56 (25.0) | 3/12 (25.0) | 10/50 (20.0) |
| | 25 mL/h 超 | 0/2 | 0/1 | 0/2 | 0/8 | 2/12 (16.7) |
| 投与部位あたりの投与速度 ^{b)} | 35 mL/h 以下 | 35/1442 (0.024) | 112/1935 (0.058) | 86/2130 (0.040) | 53/1392 (0.038) | 67/4145 (0.016) |
| | 35 mL/h 超 | 2/70 (0.029) | 3/71 (0.042) | 2/88 (0.023) | 1/16 (0.063) | 0/0 |
| 全投与部位における投与速度 ^{b)} | 50 mL/h 以下 | 18/337 (0.053) | 26/486 (0.053) | 27/626 (0.043) | 16/470 (0.034) | 17/935 (0.018) |
| | 50 mL/h 超 | 19/1177 (0.016) | 89/1521 (0.059) | 61/1590 (0.038) | 60/937 (0.064) | 86/3200 (0.027) |

a) 発現例数/評価例数 (割合 (%))

b) 発現例数/投与回数 (割合 (%))

以上を踏まえ、投与部位あたりの用量及び投与速度が既承認の効能よりも増加したときの安全性に大きな問題は認められなかったこと、また CIDP では PID と比較して 1 回あたり高用量の投与が必要であることを踏まえ、部位あたりの初回用量は 20 mL 以下、最大用量は 50 mL、部位あたりの初回投与速度は 20 mL/h 以下、最大投与速度は 50 mL/h と設定することは問題ないとする。

機構は、以上について了承した。

7.R.8 自己投与について

機構は、既承認の PID に係る使用方法と同様に CIDP 患者でも自己投与が可能であるのか、自己投与時の安全性及び有効性、添付文書における注意喚起の適切性並びに本剤製造販売後の自己投与に係る医療関係者への説明及び患者に対する教育内容を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験）及び国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro20_3004 試験）において本剤は自己投与により投与されたことを説明した上で、PID 患者と比較して CIDP 患者で安全性上のリスクが高くなる懸念は示されていないこと（7.R.2 参照）を説明した。また申請者は、CIDP 患者においては用量が高用量となること、筋骨格系に既存の疾患がある場合は

自己投与が困難となる可能性があることを説明した。その上で申請者は、自己投与に関する添付文書における注意喚起並びに医療関係者及び患者に対する説明内容について、以下のように説明した。

- 添付文書において、用量に応じて複数の部位に分割して投与すること、部位あたりの用量は徐々に増やすこと、最初に医療従事者が患者の教育訓練を行い妥当と判断された患者のみが自己投与が可能であること、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させることが既に記載されており、自己投与に関する注意喚起は適切であると考ええる。
- 自己投与に係る医療関係者向けへの説明資料として自己投与指導冊子を改訂し、自己投与用チェックリストを新規に作成するとともに、患者向けの資料として、自己投与マニュアル、自己投与マニュアル DVD、自己投与ポンプ使用説明書、自己投与記録日誌を改訂し、CIDP 患者を対象とした CIDP の疾患及び治療についての情報提供資料を新規に作成する。

機構は、以上について了承した。

7.R.9 製造販売後の検討事項について

現在、検討中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の CIDP の維持療法に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は CIDP の維持療法の治療選択肢の 1 つとなるものであり、臨床的意義はあると考える。また機構は、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 31 年 2 月 7 日

申請品目

[販 売 名] ハイゼントラ 20%皮下注 1 g/5 mL、同 20%皮下注 2 g/10 mL、同 20%皮下注 4 g/20 mL

[一 般 名] pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射)

[申 請 者] CSL ベーリング株式会社

[申請年月日] 平成 30 年 4 月 24 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員に支持された。
機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 IVIG 製剤と本剤との切替え使用について

国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験) において、本剤では IVIG 製剤による急性期治療後 2 回以上の評価に基づいて再安定化が認められた被験者を対象に有効性及び安全性の評価が行われているが、CIDP に対する急性期治療によって症状が改善した患者においても、維持療法に移行し CIDP の進行を抑制することに臨床的意義があると考えことから、本剤は IVIG 製剤による急性期治療又は維持療法により筋力低下の改善が認められたいずれの患者においても投与を可能とすることが適切であるとの機構の考え (審査報告 (1) 7.R.4 参照) は、専門委員に支持された。また、3003 試験及び国際共同長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.1: IgPro20_3004 試験) のデザイン及び試験結果を踏まえて、本剤の投与開始、投与中止及び IVIG 製剤への切替えの考え方については情報提供資材を作成し、医療現場に適切に情報提供が行われる必要があるとの機構の考え (審査報告 (1) 7.R.4 参照) は、専門委員に支持された。なお、本剤は CIDP に係る効能・効果に関する初めての SCIG 製剤であることから、IVIG 製剤との使い分けについて十分に情報提供を行う必要があるとの意見が専門委員から示された。

以上を踏まえ機構は、本剤の投与開始、投与中止及び IVIG 製剤への切替えの考え方に関する医療従事者向けの情報提供資材を作成するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.2 安全性について

本剤の臨床試験及び国内外製造販売後安全性情報における有害事象の発現状況を踏まえると、アナフィラキシー関連の有害事象、無菌性髄膜炎関連の有害事象、血栓塞栓症関連の有害事象、注射部位関連の有害事象、肝障害関連の有害事象、腎障害関連の有害事象、血小板減少症関連の有害事象及び肺障害関連の有害事象に対する添付文書における注意喚起に特段の問題はないと考えること、及び溶血関連の有害事象については添付文書等において情報提供を行う必要があるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.2 参照）は専門委員に概ね支持された。なお、投与部位反応について、臨床試験において有害事象の発現割合が高いことから（表 12）、投与部位反応を軽減する方策及び発現時の対応策について添付文書及び情報提供資材において情報提供を行う必要があるとの意見が専門委員から示された。

以上を踏まえ、本剤の臨床試験では溶血関連の有害事象は認められていないことから添付文書における注意喚起は行わないものの情報提供資材において溶血に対する注意喚起を行うこと、並びに添付文書及び情報提供資材において投与部位反応について発現時の対応策も含め注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 効能・効果について

国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: IgPro20_3003 試験）の主要評価項目の評価に用いられた CIDP 再発は既承認の IVIG 製剤と同様に調整 INCAT スコアに基づいて評価されたこと、本剤の投与に移行する基準として用いられた R-ODS パーセントイルスコア及び握力も同様に運動機能の評価であることを踏まえると、本剤の投与を可能とする条件は、既承認の IVIG 製剤における維持療法と同様に、筋力低下の改善が認められた場合とすることが適切であるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.5 参照）は、専門委員に支持された。その上で、試験デザインに差異はあるものの、本剤及び既承認の IVIG 製剤の臨床試験における対象は、いずれも IVIG 製剤による急性期治療を経て改善が認められた被験者であったことを踏まえると、本剤の効能・効果を既承認の IVIG 製剤と同様に設定することが適切であるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.5 参照）は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の効能・効果を以下のように記載整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

1.4 用法・用量について

本剤の用法・用量に関する検討内容（審査報告（1）7.R.6 参照）について、機構の考えは専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、用法・用量を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人には人免疫グロブリン G として 1 週あたり 200 mg (1 mL) /kg 体重を 1 日又は連続する 2 日で分割して皮下投与するが、患者の状態に応じて、最大 400 mg (2 mL) /kg 体重から投与を開始することもできる。なお、維持用量は 200~400 mg/kg 体重で適宜増減する。

1.5 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤の CIDP に係る用量は既承認の効能・効果である無又は低ガンマグロブリン血症に係る用量よりも高いことから、用量及び投与部位数の差異が注射部位における有害事象の発現状況に及ぼす影響を確認することが重要と考えることを踏まえ、注射部位関連の有害事象について、製造販売後において引き続き情報収集する必要があると考える。

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した (1.6 参照)。

1.6 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、1.5「製造販売後の検討事項について」の項における検討等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 14 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 15 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 14 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 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"> 潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応 アナフィラキシー反応 無菌性髄膜炎症候群 血栓塞栓症 | <ul style="list-style-type: none"> 在宅自己皮下注射によるリスクの増加または未知のリスク 溶血 原材料に由来する感染症の伝播 肺水腫 急性腎障害 血小板減少 肝機能障害・黄疸 | なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| なし | | |

表 15 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 ^{a)} | 追加のリスク最小化活動 ^{a)} |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 (慢性炎症性脱髄性多発根神経炎) 一般使用成績調査 (慢性炎症性脱髄性多発根神経炎) | <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材 (自己投与指導マニュアル、投与法トレーニング指導用チェックリスト) の作成と提供 患者向け資材 (投与法マニュアル、ポンプ説明書、免疫グロブリン療法を受ける CIDP 患者さんへ、患者日誌) の作成と提供 |

a) 本申請に関連する追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動のみ記載

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、CIDP 患者を調査対象、潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応を安全性検討事項として使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する事項について検討することを主な目的とした一般使用成績調査 (表 16) を実施することを説明した。

表 16 一般使用成績調査計画の骨子（案）

| | |
|--------|---|
| 目的 | 使用実態下での本剤の安全性及び有効性に関する事項について検討する。 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | CIDP に係る承認取得日以降に本剤の投与を受けた CIDP 患者 |
| 観察期間 | 本剤投与後 6 カ月 |
| 予定症例数 | 80 例 |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（原疾患（発病年月、診断日、新規発症／再発・再燃、臨床病型）、前治療薬、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況（投与日、総投与量、投与時間、投与部位、投与場所（在宅・医療機関）、用量変更の理由等） ・併用薬、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・INCAT スコア、握力 |

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

| 頁 | 行 | 訂正前 | 訂正後 |
|---|-------|----------------------|-----------------|
| 8 | 脚注 8) | 「ナイフとフォーク、スプーンの同時使用」 | 「ナイフとフォークの同時使用」 |

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る定期報告の遅延
- ・重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていない

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品と

しての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

無又は低ガンマグロブリン血症

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の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）

（下線部今回追加）

[用法・用量]

無又は低ガンマグロブリン血症

通常、人免疫グロブリン G として 50～200 mg（0.25～1 mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。

なお、患者の状態に応じて、1 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の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

通常、成人には人免疫グロブリン G として 1 週あたり 200 mg（1 mL）/kg 体重を 1 日又は連続する 2 日で分割して皮下投与するが、患者の状態に応じて、最大 400 mg（2 mL）/kg 体重から投与を開始することもできる。なお、維持用量は 200～400 mg/kg 体重で適宜増減する。

（下線部今回追加）

[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。

以上

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|---------------------|--|--|
| 3003 試験 | | IgPro20_3003 試験 (CTD 5.3.5.1.1) |
| 3004 試験 | | IgPro20_3004 試験 (CTD 5.3.5.2.1) |
| AUC | Area Under Concentration-time Curve | 濃度-時間曲線下面積 |
| BMI | Body Mass Index | 体格指数 |
| CIDP | Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy | 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 |
| CL | Clearance | 全身クリアランス |
| C _{max} | Maximum Concentration | 最高濃度 |
| CTD | Common Technical Document | コモン・テクニカル・ドキュメント |
| C _{trough} | Minimum (Trough) Concentration at Steady-state | 定常状態における最低 (トラフ) 濃度 |
| EAE | Experimental Allergic Encephalomyelitis | 実験的アレルギー性脳脊髄炎 |
| EFNS/PNS | European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society | 欧州神経学会/末梢神経学会 |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| GCP | Good Clinical Practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| HLGT | High-Level Group Terms | 高位グループ語 |
| HLT | High Level Terms | 高位用語 |
| ICE | IGIV-C CIDP Efficacy | |
| IgG | Immunoglobulin G | 免役グロブリン G |
| IgPro10 | | pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤 |
| INCAT | Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment | |
| ITT | Intention-to-Treat | |
| IVIG | Intravenous Immunoglobulin | 静注用人免疫グロブリン |
| k _a | Absorption Rate Constant | 吸収速度定数 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MRC | Medical Research Council | 英国医学研究審議会 |
| NEC | Not Elsewhere Classified | 他に分類されない |
| PID | Primary Immunodeficiency | 原発性免疫不全症候群 |
| PT | Preferred Term | 基本語 |
| Q | Inter-compartmental Clearance | コンパートメント間クリアランス |
| R-ODS | Rasch-built Overall Disability Scale | |
| SCIG | Subcutaneous Immunoglobulin | 皮下注用人免疫グロブリン |
| SDS | Safety Data Set | 安全性解析対象集団 |
| SMQ | Standardized MedDRA Query | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | System Organ Class | 器官別大分類 |
| t _{max} | Time to Reach Maximum Concentration | 最高濃度到達時間 |
| V ₂ | Central Volume of Distribution | 中心コンパートメントの分布容積 |
| V ₃ | Peripheral Volume of Distribution | 末梢コンパートメントの分布容積 |
| 機構 | | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 |
| 本剤 | | ハイゼントラ皮下注 20% 1 g/5 mL、同皮下注 20% 2 g/10 mL、同皮下注 20% 4 g/20 mL |
| 本薬 | | pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射) |