

## 審議結果報告書

平成 31 年 2 月 26 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]      ピリヴィジェン10%点滴静注5g/50mL、同10%点滴静注  
10g/100mL、同10%点滴静注20g/200mL  
[一 般 名]      pH4処理酸性人免疫グロブリン  
[申 請 者 名]      CSLベーリング株式会社  
[申請年月日]      平成 30 年 4 月 24 日

### [審 議 結 果]

平成 31 年 2 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は特定生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

### [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] ピリヴィジェン 10%点滴静注 5 g/50 mL、同 10%点滴静注 10 g/100 mL、同 10%点滴静注 20 g/200 mL
- [一 般 名] pH4 処理酸性人免疫グロブリン
- [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 5 g、10 g 又は 20 g 含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [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筋力低下の改善及び慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）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] 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善  
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
- [用法及び用量] 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善  
通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。  
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）  
通常、成人には人免疫グロブリン G として「1,000 mg（10 mL）/kg 体重を 1 日」又は「500 mg（5 mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。
- [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] ピリヴィジェン 10%静注 5g/50mL、同 10%静注 10g/100mL、同 10%静注 20g/200mL  
(申請時)

[一般名] pH4 処理酸性人免疫グロブリン (静脈注射)  
(申請時)

[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 5g、10g 又は 20g 含有する注射剤

## [申請時の効能・効果]

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の治療としての神経筋障害の改善

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

## [申請時の用法・用量]

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の治療としての神経筋障害の改善

通常、人免疫グロブリン G として 2,000 mg (20 mL) /kg 体重を連続する 2~5 日間に分割して点滴静注する。

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 1,000 mg (10 mL) /kg 体重を 1 日又は 500 mg (5 mL) /kg 体重を 2 日間連日を 3 週間隔で点滴静注する。

## [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 ..... 6
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 ..... 8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 8
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 ..... 9
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 ..... 11
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 ..... 33
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 ..... 33

[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 IVIG 製剤である。本剤は 2007 年 7 月に米国で PID 及び免疫性血小板減少性紫斑病の効能・効果で承認されて以降、海外においては、2018 年 1 月現在、48 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 36 の国又は地域で承認されている。

本邦では、20██年 █月から臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の CIDP の急性期治療及び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 を有効成分とする皮下注製剤であるハイゼントラ 20%皮下注 1 g/5 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事項一部変更申請を行った。

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、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、プレドニゾン、メチルプレドニゾンが「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。

なお、販売名「ピリヴィジェン 10%静注 5 g/50 mL 他」について、本剤は点滴静注にて使用される製剤であることを踏まえ変更するよう指示したところ、申請者より「ピリヴィジェン 10%点滴静注 5 g/50 mL 他」に変更する旨の説明がなされ、機構は了承した。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬 (中間体)

本薬の有効成分は人免疫グロブリン G であるが、原料であるヒト血漿から製剤まで一貫製造され、人免疫グロブリン G が原薬として管理・保存されることはない。したがって、本項では製剤化工程前の中間体 (人免疫グロブリン G) について記述する。

#### 2.1.1 ヒト血漿の管理

中間体 (人免疫グロブリン G) の原料として使用されるヒト血漿は、生物由来原料基準 第 2 血液製剤総則 2 血漿分画製剤総則に適合する。原料として使用されるヒト血漿は、オーストリア、ドイツ、ポーランド、スイス及び米国で採血されたものである。オーストリア、ドイツ及びポーランドで採血された血液は、「採血国の国名及び採血方法に係る表示等について」(平成 15 年 5 月 15 日付け医薬発第 0515020 号) に示す「献血」の定義に該当し、スイス及び米国で採血された血液は、同通知に示す「献血」の定義には該当しない「非献血」のものである。

#### 2.1.2 製造方法

中間体 (人免疫グロブリン G) の製造工程は、プール血漿の分画、カプリル酸分画 (████████████████████)、低 pH 処理 (████████████████████)

、pH4 処理)、pH 調整 (、デプスフィルトレーション、)、クロマトグラフィー (陰イオン交換クロマトグラフィー、)、免疫アフィニティークロマトグラフィー) 及びウイルスろ過 (ウイルスろ過、限外・透析ろ過) 工程からなる。なお、は 中で、 することができる。

重要工程は、カプリル酸分画 (、 (、pH 4 処理)、pH 調整 (、デプスフィルトレーション)、クロマトグラフィー (pH 調整) 及びウイルスろ過 (ウイルスろ過) 工程とされている。

中間体 (人免疫グロブリン G) の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

### 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

中間体 (人免疫グロブリン G) の製造工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、製造工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> ) <sup>a)</sup>					
	HIV-1	PRV	BVDV	WNV	EMCV	MVM
低 pH 処理 (pH4 処理)	■	■	■	■	■	■
pH 調整 (、デプスフィルトレーション)	■	■	■	■	■	■
ウイルスろ過 (ウイルスろ過)	■	■	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥9.78	≥16.64	≥12.14	≥12.9	≥8.23	≥8.79

a) におけるウイルスクリアランス指数は、

### 2.1.4 製造工程の開発の経緯

中間体 (人免疫グロブリン G) の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである。なお、臨床試験では、製法変更前後の中間体 (人免疫グロブリン G) を用いて製造した製剤が使用された。

- 工程における として、 に加え、 の追加
- 工程における の変更
- クロマトグラフィー工程における免疫アフィニティークロマトグラフィーの追加

これらの製法変更に伴い、製法変更前後の品質特性に関する同等性/同質性が確認されている。

### 2.1.5 特性

#### 2.1.5.1 構造及び特性

中間体 (人免疫グロブリン G) は、直ちに製剤化されることから、製剤を用いて表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析の概略

項目	
物理的・化学的性質	<ul style="list-style-type: none"> <li>・タンパク質組成 (IgG、IgM、IgA、IgE、その他のヒト血漿タンパク質)</li> <li>・IgG サブクラスの分布 (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)</li> <li>・分子量分布 (多量体・凝集体、)</li> </ul>
生物学的性質	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗菌抗体価 (抗ストレプトリジン O、抗インフルエンザ菌 B、抗肺炎球菌細胞壁多糖体)</li> <li>・抗ウイルス抗体価 (抗ポリオ 1 型、抗 HBsAg、)</li> <li>・抗毒素抗体価 (、抗ジフテリア毒素)</li> <li>・</li> <li>・</li> </ul>

### 2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

抗-A 同種凝集素、抗-B 同種凝集素、不純物A\*、多量体・凝集体及び不純物B\*が目的物質由来不純物とされた。また、IgA、不純物C\*、不純物D\*、不純物E\*、不純物F\*、不純物G\*、プレカ  
リクレイン活性化因子、不純物H\*、不純物I\*、不純物J\*、不純物K\*、  
不純物L\*、不純物M\*、不純物N\*、不純物O\* 及び不純物P\*  
が、ヒト血漿由来の不純物とされた。目的物質由来不純物は、製剤の規格及び試験方法により管理される。ヒト血漿由来の不純物は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

なお、目的物質関連物質に該当する物質はない。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

エタノール、カプリル酸、不純物Q\*、不純物R\* 及び不純物S\*が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

### 2.1.6 原薬（中間体）の管理

中間体（人免疫グロブリンG）は、直ちに製剤化されることから、規格は設定されていない。

### 2.1.7 原薬（中間体）の安定性

中間体（人免疫グロブリンG）は、直ちに製剤化されることから、安定性試験は実施されていない。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアルあたり、有効成分である人免疫グロブリンGを5g、10g又は20g含有する注射剤である。製剤には、L-プロリン、XXXXXXXXXXが添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、製剤化（薬液調製、XXXXXXXXXX）、充てん及びXXXXXXXXXX（無菌ろ過、無菌充てん、XXXXXXXXXX）、外観検査、並びに表示及び包装工程からなる。重要工程は、充てん及びXXXXXXXXXX（無菌ろ過、無菌充てん、XXXXXXXXXX）工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の製造方法については、製造スケールの変更以外の変更はない。

### 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（免疫電気泳動法）、浸透圧、pH試験、IgG重合物否定試験（凝集体、多量体、XXXXXXXXXX）（XXXXXXXXXX-HPLC）、同種凝集素（抗A/抗B）、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、エンドトキシン試験、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、XXXXXXXXXX、異常毒性否定試験、麻しん抗体価試験、タンパク質含量及びIgG含量試験が設定されている。なお、審査の過程でIgG重合物否定試験（XXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが設定された。

## 2.2.5 製剤の安定性

5 g、10 g 及び 20 g 製剤は、薬液濃度が同一な容量違いの製剤である。本申請では、[REDACTED] で製造された [REDACTED] g 及び [REDACTED] g 製剤を両端とするブラケットティング法を適用した安定性試験が実施された。製剤の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。製剤の安定性は、[REDACTED]、申請製法により製造した製剤を用いて評価された。

表 3 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	[REDACTED] g : 1 ロット	25±2℃ [REDACTED]	36 カ月	BIMS ゴム栓及びガラスバイアル プロモブチルゴム栓及びガラスバイアル
	[REDACTED] g : 3 ロット			
	[REDACTED] g : 2 ロット			
	[REDACTED] g : 3 ロット			

長期保存試験では、[REDACTED]、不純物A\*及び不純物B\*の増加傾向が認められたが、実施期間を通じて、すべての試験項目で規格に適合した。

また、光安定性試験が実施され、[REDACTED]の変化及び[REDACTED]の上昇が認められ、光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、紙箱で遮光下、ガラスバイアルと BIMS ゴム栓又はプロモブチルゴム栓を用いて、2～25℃で保存するとき、36 カ月とされた。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 新添加剤について

製剤には、新添加剤として静脈内投与において使用前例のない用量である L-プロリンが含有されている。

機構は、L-プロリンは日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法について特段の問題はないものと判断した。また機構は、安全性についても、提出された資料等から、製剤中の使用量において問題が生じる可能性は低いと判断した。なお、本剤の臨床使用時の L-プロリンの用量 (288 mg/kg) は、プレアミン-P 注射液 (扶桑薬品工業株式会社) に有効成分として含まれる L-プロリンの用量である 216 mg/kg を超えるが、適応疾患の治療には寄与しないと考えられる。よって、添加剤としての配合意義は適切であるが、本剤に含まれる L-プロリンの用量を上限とした静脈内投与は添加剤の使用前例としては取り扱わないことが適切であると判断した。

## 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及び安全性薬理試験の成績が提出された。本剤の有効成分である IgG は内因性のヒトタンパク質であり臨床での投与経験が十分に蓄積しており、本剤の臨床試験及び海外製造販売後の情報から安全性薬理に関しての特段の懸念はないこと等から、血圧に対する影響の検討以外の安全性薬理試験は実施されていない。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）を 5 日間静脈内投与又はプラセボ（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<sup>1)</sup>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（8.6±7.4、18.5±9.7）。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、0/10 例、0/10 例であり、EAE 発症<sup>2)</sup>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（12.3±0.9 日及び 12.7±1.6 日）。

### 3.2 安全性薬理試験

本剤を用いた安全性薬理試験成績の概略は表 4 のとおりであった。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目又は方法	用量	投与経路	所見	CTD
心血管系	ラット（雌 4～5 例/群）	血圧	250 mg/kg	静脈内	一過性の血圧上昇、中等度の血圧低下	4.2.1.3.1

### 3.R 機構における審査の概略

#### 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理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、両疾患ともに病理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。

#### 3.R.2 本薬の安全性について

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。

機構は、ラットを用いて本薬の血圧に対する影響を検討した安全性薬理試験において、一過性の血圧上昇及び中等度の血圧低下が認められたことから、本薬の血圧に対する影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤により惹起された血圧低下は陽性対照として用いた欧州で過去に市販されていた IVIG 製剤 (Sandoglobulin Liquid) と同程度であり (いずれも平均動脈圧がベースラインの約 70% に低下)、人免疫グロブリン製剤の投与による血圧低下を報告した公表文献 (Vox Sang 1987; 52: 281-90) と一致していたこと、また、投与直後の一過性の血圧上昇は本剤、Sandoglobulin Liquid 及びプラセボ (生理食塩液) で認められ本剤で最大であったが、この影響は投与容量 (本剤: 2.5 mL/kg、Sandoglobulin Liquid: 2.08 mL/kg、生理食塩液: 2.0 mL/kg) によるものであると考えられると説明した。以上を踏まえ、血圧への影響について特段の問題は認められないことを説明した。

機構は、臨床での 1 回あたりの用量は既存の IVIG 製剤と大きく異なることから、新たな非臨床薬理試験を実施する意義は低いと考え、以上について了承するが、本剤が血圧に及ぼす影響については、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

非臨床薬物動態試験として、ラットに 5 日間反復投与したときの薬物動態試験 (CTD 4.2.2.2.1: PSR 02/06 試験) の成績が提出された。なお、PSR 02/06 試験はハイゼントラ 20% 皮下注 1 g/5 mL 他の初回申請時に評価済みである。血漿中ヒト IgG 濃度は、固相酵素免疫測定法により測定された (定量下限: 0.44 mg/L)。分布、代謝、排泄に関する検討は行われていない。

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示している。

##### 4.1 吸収 (CTD 4.2.2.2.1)

雌ラット (9~10 例/群) に本剤 100 mg/kg/日又は 400 mg/kg/日を 5 日間反復静脈内投与したとき、薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。AUC の増大が用量比を下回ったことについて、申請者は、高濃度の IgG 存在下では FcRn への結合による IgG の再循環経路が飽和し、IgG のクリアランスが増加したことが要因として考えられると説明している。

表 5 ラットに本剤を 5 日間反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

用量	C <sub>max</sub> (mg/L)	AUC (mg・日/L)	t <sub>1/2</sub> (日)	MRT (日)	CL (mL/日/kg)	V <sub>c</sub> (mL/kg)
100 mg/kg	1762 ± 303	8729 ± 4359	10.2 ± 7.46	13.2 ± 9.41	13.1 ± 4.0	145 ± 26
400 mg/kg	8384 ± 1284	23801 ± 5075	7.62 ± 3.48	8.68 ± 3.73	17.6 ± 4.3	144 ± 45

平均値±標準偏差。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の有効成分である IgG は内因性のヒトタンパク質であり臨床での投与経験が十分に蓄積しており、本剤の臨床試験及び海外製造販売後の情報から安全性上の特段の懸念はないこと等から、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験及びがん原性試験について新たな試験は実施されていない。本剤を用いた毒性試験として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 6）、本剤は局所刺激性を有さないことが示されている。

表 6 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
ウサギ (NZW)	静脈内 (雌雄)	耳翼辺縁静脈に本剤 0 <sup>a)</sup> 、102.5 g/L を 0.5 mL 投与	なし	4.2.3.6.1
	血管周囲 (雌雄)	耳翼辺縁静脈周囲に本剤 0 <sup>a)</sup> 、102.5 g/L を 0.5 mL 投与	対照群と比較してわずかに紅斑・浮腫が認められた <sup>b)</sup> 。	
	動脈内 (雌雄)	耳翼辺縁動脈に本剤 0 <sup>a)</sup> 、102.5 g/L を 0.5 mL 投与	なし	

a) 生理食塩液

b) 回復が認められていることから、毒性学的意義はないと判断されている。

## 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

生物薬剤学試験は実施されていない。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、CIDP 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験）の成績が提出された。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）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

外国人 CIDP 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験）において、急性期治療として本剤 2 g/kg を連続する 2～5 日間に分割して投与したあと、維持療法として本剤 1 g/kg を 1 日又は連続する 2 日で、3 週間隔で 21 週間反復投与したとき、急性期治療期間及び維持療法期間における血清中総 IgG 濃度は表 7 のとおりであった（参考 CTD: 5.3.3.5.1）。

表7 3001 試験の急性期治療期間及び維持療法期間における血清中総 IgG 濃度

	測定日	投与前 (トラフ)				投与後			
		IVIg 治療歴有り		IVIg 治療歴無し		IVIg 治療歴有り		IVIg 治療歴無し	
		例数	総 IgG 濃度 (g/L)						
急性期治療期間	投与 1 日目	13	14.4 ± 3.6	15	11.0 ± 3.24	12	30.8 ± 8.2	15	26.8 ± 8.6
	投与 2 日目	13	26.0 ± 6.2	14	22.8 ± 7.5	12	43.1 ± 10.2	14	37.2 ± 12.3
	投与 3 日目	3	21.2 ± 1.5	3	19.3 ± 0.9	3	39.4 ± 10.6	4	25.1 ± 7.1
	投与 4 日目	1	18.6	4	21.6 ± 2.3	1	26.8	4	32.2 ± 5.8
	投与 5 日目	1	24.5	4	21.1 ± 2.6	1	36.8	4	32.2 ± 4.5
維持療法期間	投与 7 週目	11	17.7 ± 3.1	15	17.3 ± 3.3	11	34.1 ± 8.3	15	31.0 ± 7.8
	投与 13 週目	11	17.2 ± 3.2	14	17.5 ± 3.9	11	35.2 ± 7.3	14	34.8 ± 4.5
	投与 19 週目	10	17.2 ± 2.4	15	16.6 ± 3.5	9	35.3 ± 5.9	15	33.0 ± 5.6
	投与 25 週目	13	19.4 ± 4.1	15	19.5 ± 5.3				

平均値 ± 標準偏差

日本人及び外国人 CIDP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の再安定化期間<sup>3)</sup>において、急性期治療として本剤 2 g/kg を連続する 2~5 日間（日本人被験者では連続する 5 日間）に分割して投与したあと、維持療法として本剤 1 g/kg を 1 日又は連続する 2 日で、CIDP の再安定化<sup>4)</sup>を達成するまで 3 週間隔で 9 週又は 12 週間反復投与したとき、急性期治療期間及び維持療法期間のトラフにおける血清中総 IgG 濃度は表 8 のとおりであった（CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験）。

表 8 3003 試験の急性期治療期間及び維持療法期間のトラフにおける血清中総 IgG 濃度

	測定日	全体集団 (207 例)		日本人 (15 例)	
		例数	総 IgG 濃度 (g/L)	例数	総 IgG 濃度 (g/L)
投与開始前	投与 1 日目	200	12.7 ± 3.2	14	15.4 ± 3.1
急性期治療期間	投与 5 日目 <sup>a)</sup>	104	33.2 ± 6.9	15	34.3 ± 4.2
	投与 4 週目	105	18.9 ± 4.3	14	19.6 ± 1.8
維持療法期間	投与 7 週目	106	17.7 ± 4.0	13	18.6 ± 2.6
	投与 10 週目	166	16.2 ± 2.9	13	17.8 ± 2.5
	投与 13 週目 <sup>b)</sup>	35	16.5 ± 4.5	NA	NA

平均値 ± 標準偏差

a) 最終投与が投与 2、3 又は 4 日目であった場合はその最終投与日

b) 投与 10 週目までに CIDP の再安定化を達成せず、投与 13 週目まで再安定化期間を継続した被験者のみ

## 6.2.2 母集団薬物動態解析 (参考 CTD: 5.3.3.5.1)

外国人 CIDP 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験）並びに日本人及び外国人 CIDP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験）から得られた血清中 IgG 濃度データ（235 例、1160 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、性別及び IVIG 治療歴の有無を検討した結果、CL 及び Vc に対して体重が統計学的に有意な共変量であった。

## 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。

3) スクリーニング後の最長 12 週間の IVIG 休業期間後に CIDP が増悪した被験者を対象として本剤を投与する最長 13 週間の期間。

4) 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

海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: 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く<sup>5)</sup>、血清中 IgG の CL 及び Vc は低値を示したものの、CL 及び Vc 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 Vc の個体間変動は日本人と外国人で同様であり（図 1）、体重以外の影響は認められなかった。

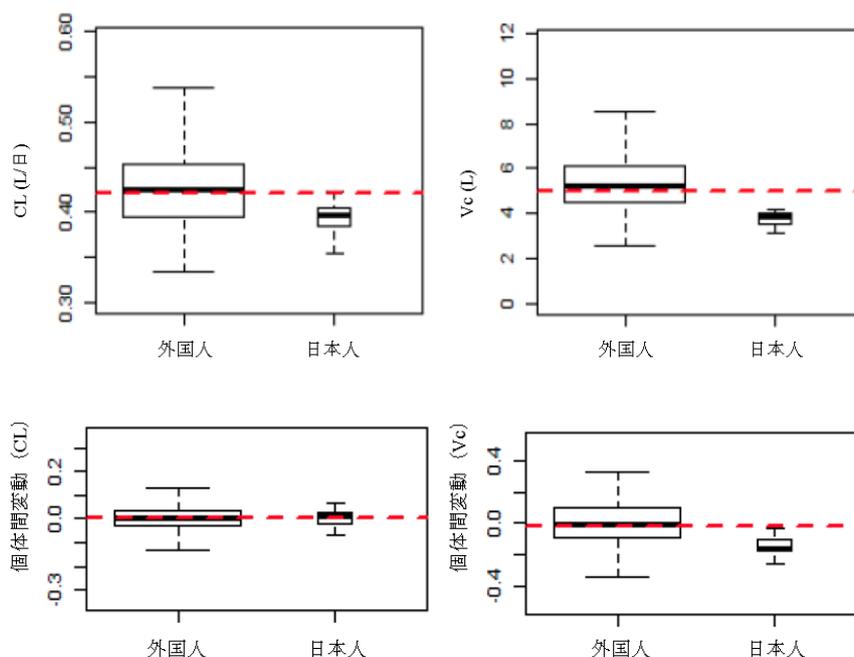


図 1 日本人と外国人における CL と Vc の推定値（上段）及び個体間変動（下段）  
点線は母集団薬物動態パラメータの推定値、箱ひげ図は中央値、第 1 四分位及び第 3 四分位を示す。ひげは、四分位範囲の 1.5 倍を示す。

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 9 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 9 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 5.3.5.2.2	III	CIDP 患者	208	急性期治療：2 g/kg を連続する 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 維持療法：1 g/kg を 1 日又は連続する 2 日に分割して 3 週間隔で 3 回又は 4 回静脈内投与	有効性 安全性
	海外	IgPro10_3001 試験 5.3.5.2.1	III	CIDP 患者	28	急性期治療：2 g/kg を連続する 2～5 日間（1 日最大 1 g/kg）に分割して静脈内投与 維持療法：1 g/kg を 1 日又は連続する 2 日に分割して 3 週間隔で 7 回静脈内投与	有効性 安全性

5) 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験）の再安定化期間における体重の平均値は日本人：61.1 kg、外国人：83.8 kg であった。

## 7.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2: 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、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<sup>6)</sup>で実施された。

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) から構成された。IVIG 休業期間に調整 INCAT スコア<sup>7)</sup>等に基づき CIDP が増悪<sup>8)</sup>した被験者は再安定化期間に移行して本剤を投与され、CIDP が再安定化<sup>4)</sup>した被験者は無作為化後期間に移行し、IgPro20 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<sup>9)</sup>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、本剤を投与された。

本剤の有効性及び安全性は、再安定化期間及び救済治療期間において評価された<sup>10)</sup>。

用法・用量は、再安定化期間及び救済治療期間いずれも急性期治療として本剤 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、維持療法として本剤 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 回静脈内投与すると設定され、評価期間は最長 13 週間と設定された<sup>11)</sup>。

本剤の投与を 1 回以上受けた 207 例が無作為化前安全性解析対象集団であった。また、無作為化後期間において CIDP が再発し、救済治療として本剤の投与を 1 回以上受けた 60 例<sup>12)</sup>が救済薬安全性解析対象集団であった。再安定化期間の中止例は 36 例 (日本人 4 例) であり、主な中止理由は CIDP での再安定化が認められなかった (22 例)、同意撤回 (7 例)、有害事象 (4 例)、医師の判断による中止 (2 例) であった。

有効性評価項目である無作為化前安全性解析対象集団における再安定化期間において投与 4 週目に調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上減少した被験者の割合は 49.8% (103/207 例) であった。再安定化期間のいずれかの時点で事前に規定した調整 INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力又は MRC 合計スコアのうち 1 項目以上に改善<sup>13)</sup>が認められた被験者の割合は表 10 のとおりであった。また CIDP の再安定化が認められた被験者の割合は 82.6% (171/207 例) であった。さらに、救済治療期間

- 
- 6) 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
- 7) 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、「髪をたく、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 1 つ又は 2 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 3 つ又はすべての項目が不可能だが、一部の意図的な動作を行うことができる、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
- 8) IVIG 休業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 試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 試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 パーセンタ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
- 9) 「ベースライン来院時 (皮下投与期間) 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「ベースライン来院時 (皮下投与期間) 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。皮下投与期間のベースラインは、本剤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。
- 10) 3003 試験の主要評価項目は IgPro20 の皮下投与期間に CIDP 再発が認められた又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合と設定され、本剤の有効性は副次評価項目として設定された。
- 11) 試験実施計画書の改訂 3 前に組み入れられた被験者は救済治療期間では本剤 2 g/kg の投与を 1 回のみ受けた。
- 12) 4 例は CIDP の再発が認められず、試験実施計画書からの逸脱例であった。
- 13) ①調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上の減少、②R-ODS パーセンタイルスコアで 4 ポイント以上の増加、③平均握力で 8kPa 以上の増加、④MRC 合計スコアで 3 ポイント以上の増加、のいずれか 1 項目以上の改善

において本剤投与後に調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上減少した被験者の割合は 48.3% (29/60 例) であった。

表 10 再安定化期間における各評価項目で改善が認められた被験者の割合 (無作為化前安全性解析対象集団)

	調整 INCAT スコア	R-ODS パーセン タイルスコア	平均握力	MRC 合計スコア	いずれか
改善例 <sup>a)</sup>	151 (72.9)	84 (40.6)	123 (59.4)	117 (56.5)	188 (90.8)
最初の改善までの 日数 <sup>b)</sup>	26.0 [24.0, 41.0]	71.0 [66.0, 86.0]	65.0 [64.0, 66.0]	65.0 [64.0, 67.0]	23.0 [22.0, 23.0]

評価例数 207 例

a) 該当例数 (割合 (%))

b) 中央値 [95%信頼区間]

再安定化期間中の有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 48.3% (100/207 例) に認められた。死亡は認められなかった<sup>14)</sup>。死亡以外の重篤な有害事象は 11 例 (CIDP2 例、過敏症、うっ血性心不全、心膜炎、拡張期血圧上昇、胆石症、呼吸不全、発疹、片頭痛、肺塞栓症各 1 例) に認められ、過敏症、肺塞栓症、拡張期血圧上昇、CIDP、呼吸不全、発疹及び片頭痛 (各 1 例) については、本剤との因果関係が否定されていない。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 27.5% (57/207 例) に認められ、主な事象は、頭痛 (21 例)、溶血 (7 例)、悪心 (6 例)、発熱 (3 例) であった。

救済治療期間中の有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 28.3% (17/60 例) に認められた。死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 2 例 (失神、B 細胞性リンパ腫・肺高血圧症・腹痛各 1 例) に認められたが、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 15.0% (9/60 例) に認められ、主な事象は、頭痛 (4 例)、悪心 (3 例)、溶血 (2 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 患者における本剤の有効性が示唆され、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 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験<2010 年 12 月~2011 年 11 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 30 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が欧州 5 カ国<sup>15)</sup>で実施された。

用法・用量は、急性期治療として本剤 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 日間に分割して静脈内投与し、その後、維持療法として本剤 1 g/kg を 1 日 1 回又は連続する 2 日に分割して 4 週目以降 22 週目まで 3 週間隔で静脈内投与すると設定され、評価期間は 24 週間と設定された。

本剤の投与を 1 回以上受けた 28 例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は急性期治療期間で 2 例、維持療法期間で 1 例であり、中止理由は急性期では溶血 (2 例)、維持期では不十分な治療反応性 (1 例) であった。

主要評価項目である FAS における本剤投与前と比較し試験終了来院時に調整 INCAT スコアでの 1 ポイント以上の減少が認められた被験者 (本剤の投与開始後に何らかの理由で試験を中止したが、最終試験来院時に調整 INCAT スコアでの 1 ポイント以上の減少が認められた被験者を含む) の割合 [95%信頼

14) スクリーニング期間中に試験治療以外の重篤な有害事象 (肺塞栓症) で 1 例が死亡した。

15) ドイツ、フランス、ポーランド、ベルギー、フィンランド

区間<sup>16)</sup>は60.7 [42.41, 76.43] % (17/28例)であり、95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値である35%<sup>17)</sup>を上回った。また、投与4週目に調整 INCAT スコアで1ポイント以上減少した被験者の割合は32.1% (9/28例)であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は78.6% (22/28例)で認められたが、死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は4例(溶血2例、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー及び憩室炎各1例)に認められ、溶血(2例)については本剤との因果関係が否定されていない。

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60.7% (17/28例)に認められ、主な事象は、頭痛(8例)、無力症及び高血圧(各4例)、悪心(3例)、白血球減少、インフルエンザ様疾患、溶血及び発疹(各2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患者における本剤の有効性が示唆され、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.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 本剤の開発計画について

機構は、日本人を対象とした本剤の臨床試験は国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003試験)の再安定化期間及び救済治療期間のみであり、いずれも非盲検非対照にて本剤が投与されていることを踏まえ、本剤の開発計画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。

- IVIG 製剤を用いた複数のプラセボ対照試験において有効性及び安全性が検討されていること(Cochrane Database Syst Rev 2009. 1; CD001797)を踏まえ、EFNS/PNSのCIDPガイドライン(J Peripher Nerv Syst 2010; 15: 1-9)及び本邦のガイドライン(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))では、感覚性及び運動性CIDPの治療におけるIVIG製剤の使用が推奨されている。また、CIDPに係る効能・効果で既承認のIVIG製剤が存在することから、本邦においては3003試験に参加し、3003試験の再安定化期間及び救済治療期間において本剤の有効性及び安全性に関する一定の情報を得ることで、海外第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001試験)及び公表文献等の成績と合わせて本剤のCIDPの急性期治療に対する有効性について確認を行うこととした。
- 本剤の開発に先立ちCIDPに対するIVIGの有効性を検討するためのプラセボ対照無作為化試験であるICE試験(Lancet Neurol 2008;7; 136-44)<sup>18)</sup>が実施され、投与6週において調整 INCAT スコアが1ポイント以上減少し、投与24週目まで維持された被験者の割合がプラセボ群で20.7% (12/58例)、IVIG群54.2% (32/59例)であった(群間差[95%信頼区間]: 33.5 [15.4, 51.7] %, p=0.0002、カイ二乗検定)。ICE試験の成績及び欧州医薬品庁との議論を踏まえ、欧州では本剤を用いた3001

16) Wilson-Scoreによる95%信頼区間

17) CIDPに対するIVIGの効果を評価した二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であるICE試験(Lancet Neurol 2008; 7: 136-44)におけるプラセボ群で調整 INCAT スコアが1ポイント以上減少した被験者の割合を参考に設定された。

18) 外国人CIDP患者を対象とし、IVIG(10%カプリル酸塩-クロマトグラフィー精製)の有効性及び安全性を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照第Ⅲ相試験。IVIG又はプラセボに無作為に割付けられ、初回投与量2g/kgを2~4日に分けて投与した後、維持用量として3週間隔で1g/kgを1~2日に分けて投与した。第1期(24週間)では、最初の6週間で調整 INCAT スコアの減少が認められなかった場合は盲検下でもう一方の治療が行われ、3週間以内に調整 INCAT スコアの減少が認められなかった場合に投与中止となった。

試験を非盲検非対照試験として実施し、ICE 試験の成績との比較により本剤の CIDP に対する有効性及び安全性の評価を行った。3001 試験は IVIG の用量、投与方法、投与間隔（初回は 2 g/kg を 2～5 日に分けて、それ以降 3 週間隔で 1 g/kg を 1～2 日に分けて投与）が ICE 試験と類似しており、主要評価項目及び患者背景も同様であった。その上で、CIDP に対する維持療法に係る効能・効果で既承認の IVIG 製剤が存在することを踏まえ、本邦においては 3003 試験に参加し、再安定化期間及び救済治療期間において ICE 試験及び 3001 試験と同様の用量、投与方法、投与間隔における CIDP の維持療法に対する有効性及び安全性について一定の確認を行うこととした。

機構は、以下のように考える。

3003 試験は IgPro20 の有効性の検討を主目的とした臨床試験であり、本剤の有効性に関する主要評価項目は設定されていない。また、3003 試験での本剤の投与期間は最長で 13 週間であることから、特に維持療法に関する臨床試験成績は限られている。しかしながら、国内外のガイドラインにおいて、IVIG 製剤は急性期治療及び維持療法に対して推奨され、本邦においても CIDP の急性期治療及び維持療法に関する効能・効果を有する IVIG 製剤が承認されている。また、3001 試験は CIDP に対する IVIG の有効性を検討するためのプラセボ対照無作為化試験である ICE 試験と類似した試験デザインで実施され、本剤の有効性が評価されている。以上を踏まえ、日本人 CIDP 患者を対象とした本剤の臨床試験は非盲検非対照かつ本剤の有効性について主要評価項目が設定されていない 3003 試験のみであるものの、3001 試験の成績及び国内外における IVIG 製剤の使用経験も含めて本剤の有効性の評価を行うことは可能である。なお、本剤の開発計画及び有効性評価の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験）による評価について

### 7.R.2.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験）が日本人 CIDP 患者を含む国際共同試験として実施されていること、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験）の成績も利用して本剤の日本人 CIDP 患者における有効性及び安全性が評価されていることを踏まえ、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因について検討した内容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。

- 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。また CIDP の主な治療法として IVIG、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。
- CIDP に対する IVIG の急性期治療（2 g/kg）及び維持療法（1 g/kg）の用量は国内外のガイドライン（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））と同様である。

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.2.2 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 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 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 試験及び 3001 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 11 のとおりであった。急性期治療期（4 週目まで）における調整 INCAT スコアは日本人で全体集団と比較して小さかった。これは先行する IVIG 休薬期間に調整 INCAT スコアに基づき CIDP の増悪が認められたのは全体集団では 207 例中 151 例であった一方で、日本人で 15 例中 6 例のみであったことに起因すると考えられるが、3003 試験の 4 週目におけるいずれかの有効性評価項目で改善<sup>13)</sup>した被験者の割合は全体集団と日本人で大きな差異は認められなかった。また、利き手の握力、MRC 合計スコア、R-ODS パーセントイルスコアでは、日本人において全体集団よりも改善が大きかった。
- 維持療法期（4 週目以降）についても、ベースラインと比較した INCAT スコア、利き手握力、MRC 合計スコアは全体集団及び日本人において改善<sup>13)</sup>が認められた。なお、日本人は全体集団よりも INCAT スコアの減少が小さかったが、IVIG 休薬期間に調整 INCAT スコアに基づき CIDP の増悪が認められた被験者の割合が日本人において低かったことが影響を及ぼした可能性がある。しかしながら、3003 試験の 4 週目及び 13 週目におけるいずれかの有効性評価項目で改善した被験者の割合は全体集団と日本人で差異は認められず、日本人においても維持療法に対する有効性は期待できると考える。
- 以上より、急性期治療から維持療法期にかけて全体集団及び日本人では調整 INCAT スコア及びいずれかの有効性評価指標で経時的に一貫した改善が認められ、有効性に大きな差異はないと考える。



機構は、以上について了承し、国際共同試験である 3003 試験及び海外で実施された 3001 試験の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.3 有効性について

#### 7.R.3.1 急性期治療における有効性について

機構は、本剤の急性期治療における有効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。

- 投与 4 週目における調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上減少した被験者の割合は国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験) で 49.8% (103/207 例)、海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験) で 32.1% (9/28 例) であった。また、3003 試験において投与 4 週目までに INCAT スコア、握力、MRC スコア、R-ODS パーセントイルスコアのいずれかによる改善<sup>13)</sup>が認められた被験者の割合は 67.6% (140/207 例) であった。
- ICE 試験では IVIG 投与 6 週目における調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上減少した被験者の割合は 54.2% (32/59 例) であり、異なる臨床試験及び評価時点における比較であるものの、3001 試験及び 3003 試験と比較して大きく異ならなかった。

以上を踏まえ申請者は、CIDP に対して本剤の投与により急性期治療において有効性が期待できると考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

#### 7.R.3.2 維持療法における有効性について

機構は、日本人 CIDP 患者を対象として実施した国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験) における本剤の投与期間は最長 13 週間であったことを踏まえ、維持療法に対する本剤の有効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 の病態には、ランヴィエ絞輪及びミエリンと神経軸索の接合部位の超微小構造において自己抗体がナトリウムイオンチャネル等のイオン輸送体による跳躍伝導を阻害することが関与していると考えられている。この結節性機能障害は可逆性が高いことが示唆されており、IVIG 投与により速やかに機能の改善が認められるが (J Peripher Nerv Syst 2011: 16; 15-23、J Neurol Sci 2010: 292; 63-71 等)、3003 試験において認められたように IVIG 投与を中止することにより増悪する (7.1 参照)。また、自己抗体は、補体系を活性化することで、ミエリンの剥離、結節破壊及び軸索損傷を引き起こし、これらが恒久的な又は回復に時間を要する一部の機能障害に繋がっていると考えられている。
- 3003 試験及び海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験) における血清中総 IgG 濃度及び調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上減少した被験者の割合は表 13 のとおりであり、血清中総 IgG 濃度が安定した後はレスポンドの割合も安定していた。

表 13 各時点における血清中総 IgG 濃度及びレスポンドアの割合(3001 試験: FAS、3003 試験: 無作為化前安全性解析対象集団)

	3001 試験				3003 試験 (207 例)	
	IVIG 治療歴なし (15 例)		IVIG 治療歴あり (13 例)		総 IgG 濃度 (g/L) <sup>a)</sup>	レスポンドアの 割合 <sup>b), c)</sup>
	総 IgG 濃度 (g/L) <sup>a)</sup>	レスポンドアの 割合 <sup>b), c)</sup>	総 IgG 濃度 (g/L) <sup>a)</sup>	レスポンドアの 割合 <sup>b), c)</sup>		
1 日目	11.0 ± 3.2	NA	14.4 ± 3.6	NA	12.7 ± 3.2	NA
2 日目	22.8 ± 7.5	NA	26.0 ± 6.2	NA	28.6 ± 2.0	NA
4 週目	NA	2 (13.3)	NA	7 (53.8)	18.9 ± 4.3	103 (49.8)
7 週目	17.3 ± 3.3	6 (40.0)	17.7 ± 3.1	8 (61.5)	17.7 ± 4.0	135 (65.2)
10 週目/13 週目	17.5 ± 3.9	6 (40.0) / 6 (40.0)	17.2 ± 3.2	10 (76.9) / 10 (76.9)	16.5 ± 4.6	149 (72.0) / 151 (72.9)
19 週目	16.6 ± 3.5	8 (53.3)	17.2 ± 2.4	10 (76.9)	NA	NA
25 週目	19.5 ± 5.3	8 (53.3)	19.4 ± 4.1	10 (76.9)	NA	NA

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 該当例数 (割合 (%))

c) 調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上の減少が認められた被験者の割合

- 3003 試験の再安定化期間では、投与 4 週時点<sup>19)</sup>に調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上減少した被験者は 109 例であったが、そのうち最終投与時に調整 INCAT スコアが投与開始前と同じ又は 1 ポイント以上増加していた被験者の割合は 8.3% (9/109 例) であった。したがって、急性期治療 (4 週目まで) に改善が認められた患者については、本剤の投与を継続することでその効果を維持することができると思われる。
- ICE 試験 (Lancet Neurol: 2008; 7: 136-44) の第 1 期における主要評価項目である、投与 6 週目までに調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上減少し、ベースラインに戻る又はベースラインより増加することのない状態を投与 24 週目まで維持した被験者の割合はプラセボ群で 20.6% (12/58 例)、IVIG 群で 54.3% (32/59 例) であり、プラセボ群と IVIG 群との間に統計学的な有意差が認められたことを踏まえると、IVIG で投与 6 週目までに改善した患者について、その効果を投与 24 週目まで維持することができると思われる。
- また、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を用いた研究報告 (J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88; 832-8) では、28 週間の IVIG 治療後に 77.6% (38/49 例) で調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上減少した。さらにその 38 例を対象に 52 週までの継続投与を行い、その間の再発は 10.5% (4/38 例) であった。したがって、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では投与 28 週目までに改善した患者について、その効果を投与 52 週目まで維持することができると思われる。
- さらに、3001 試験、ICE 試験及び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を用いた研究報告における有効性を比較すると (評価例数はそれぞれ 28 例、59 例、49 例)、投与 25 週目<sup>20)</sup>における調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上減少した被験者の割合はそれぞれ 64.3%、54.2% 及び 77.6% であり、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を用いた研究報告で調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上減少した被験者の割合が高かったが、IVIG 治療歴のある被験者の割合は 3001 試験、ICE 試験及び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を用いた研究報告でそれぞれ 46%、34% 及び 98% であり、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を用いた研究報告ではほぼすべての被験者が IVIG 治療歴のある被験者であったため、調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上減少した被験者の割合が高くなったと考えられる。

19) 投与 28 ± 2 日

20) 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を用いた研究報告のみ投与 28 週目

- 以上を踏まえ、3003 試験における本剤の投与期間は最長 13 週間であるものの、本剤投与後 4 週目までに改善が認められた被験者のほとんどが最終評価時まで改善を維持していたこと、また 3001 試験及び他の人免疫グロブリン製剤を用いた臨床試験と同様の成績が得られたことを踏まえると、維持療法に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以上について了承し、本剤の作用機序から CIDP の病態を抑制することが期待できること、IVIG による維持療法に対する有効性を示唆する報告があることを踏まえると、本剤の CIDP の維持療法に対する有効性は期待できると考える。

### 7.R.3.3 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験) の試験計画変更による影響について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験) において IVIG 休薬期間における増悪の定義が変更されたことを踏まえ、変更の経緯及び計画変更が本剤の有効性評価に及ぼした影響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。

- 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験) と 3003 試験は ICE 試験の計画及び成績を参考に計画したことから、当初は ICE 試験と同様に 3003 試験において IVIG 休薬期間における増悪の定義を調整 INCAT スコアのみに基づき設定した。しかしながら、3003 試験の IVIG 休薬期間の目的は IVIG の効果消失時の臨床的増悪を観察することであり、臨床的増悪をより高感度に検出可能とするため、予定来院ごとに評価する調整 INCAT スコアに加えて、毎日自宅で被験者が記録している R-ODS パーセントイルスコア及び握力の変化を基に、医師が予定外の診察及び評価を行い、臨床的増悪<sup>8)</sup>を判定するように治験実施計画書を改訂した。
- 当該改訂前後で IVIG 休薬期間に組み入れられた被験者集団におけるベースライン時の人口統計学的特性は改訂前後で IVIG 休薬期間に調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上増加した被験者の割合 (改訂前に IVIG 休薬期間に組み入れられた集団で 81.1% (103/127 例)、改訂後に組み入れられた集団では 41.5% (49/118 例)) を除き、大きな差異は認められなかった。
- 改訂前及び改訂で追加された増悪の定義により再安定化期間に移行した被験者数及びそれぞれの集団における症状の改善は表 14 のとおりであり、改訂で追加された定義により増悪が認められ再安定化期間に組み入れられた被験者は 49 例であった。当該 49 例のうち本剤投与後に調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上減少した被験者の割合は 20.4% (10 例) であり、改訂前の定義により増悪が認められた被験者集団における当該割合と比較して低かったが、R-ODS パーセントイルスコア及び握力が改善した被験者の割合はそれぞれ 40.8% (20 例) 及び 65.3% (32 例) であり、改訂前の定義により増悪が認められた被験者集団と同程度であった。また、改訂前の定義により増悪が認められた被験者集団及び改訂後に追加された定義により増悪が認められた被験者集団における、いずれかの評価項目において改善が認められた被験者の割合はそれぞれ 94.0% 及び 81.6% で、いずれの集団においても本剤投与による CIDP 症状の改善は認められているため、治験実施計画書の改訂前後で組み入れられた被験者集団の全体で本剤の有効性評価を行うことに大きな問題はないと考える。

表 14 増悪の定義別における症状の改善及び CIDP の再安定化を達成した被験者の割合（無作為化前安全性解析対象集団）

	改訂前の定義により増悪 <sup>a)</sup> が認められた集団	改訂で追加された定義により増悪 <sup>b)</sup> が認められた集団
評価例数	151	49
調整 INCAT スコアの改善 <sup>c)</sup>	137 (90.7)	10 (20.4)
R-ODS パーセンタイルスコアの改善 <sup>c)</sup>	60 (39.7)	20 (40.8)
利き手平均握力の改善 <sup>c)</sup>	87 (57.6)	32 (65.3)
いずれかの評価項目における改善 <sup>c)</sup>	142 (94.0)	40 (81.6)
調整 INCAT スコアの改善 <sup>c)</sup> 及び CIDP の再安定化 <sup>d)</sup> 達成	120 (79.5)	9 (18.4)
調整 INCAT スコアの改善 <sup>c)</sup> がないが CIDP 再安定化 <sup>d)</sup> を達成	4 (2.6)	32 (65.3)
CIDP 再安定化 <sup>d)</sup> 達成	124 (82.1)	41 (83.7)

該当例数（割合（％））

- 治験実施計画書の改訂以前における増悪の定義：IVIG 休薬期間の試験来院時に 1 ポイント以上の調整 INCAT スコアの増加が認められた場合
- 治験実施計画書の改訂で追加された増悪の定義：IVIG 休薬期間の試験来院時 4 ポイント以上の R-ODS パーセンタ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が認められた場合
- ベースラインと比較して、調整 INCAT スコアは 1 ポイント以上の減少、R-ODS パーセンタイルスコアは 4 ポイント以上の増加、平均握力は 8kPa 以上の増加、MRC スコアは 3 ポイント以上の増加が 1 回の来院で認められた場合に改善が認められたと判断した。
- 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。

機構は、治験実施計画書の改訂の前後で組み入れられた被験者集団では調整 INCAT スコアに基づき CIDP の増悪が認められた被験者の割合が異なるものの、改訂の前後で CIDP の再安定化を達成した被験者の割合に大きな差異は認められず、改訂で追加された定義により増悪が認められた被験者集団が組み入れられることにより本剤の有効性を過大に評価した可能性は低いこと及びいずれの集団においても本剤投与による CIDP 症状の改善は認められていることから、3003 試験全体の成績から本剤の有効性評価を行うことは可能と考える。

#### 7.R.3.4 有効性に対する IVIG 治療歴の影響について

機構は、本剤の有効性に対する IVIG 治療歴の影響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。

海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験）における主要評価項目である最終評価時点に調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上減少した被験者の割合について、IVIG 治療歴のある被験者集団では 76.9%（10/13 例）、治療歴のない被験者集団では 46.7%（7/15 例）であり、被験者数が少ないため評価に限界があるものの、治療歴のない被験者集団で低い傾向が認められた。また、3001 試験では IVIG 治療歴のある被験者では調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上減少した被験者はすべて本剤投与 10 週目までに 1 ポイント以上減少していたのに対し、治療歴のない被験者のうち 13.3%で本剤投与 13 週目以降に初めて調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上減少し、IVIG 治療歴のない被験者では調整 INCAT スコアの減少が遅延する傾向にあった。

しかしながら、IVIG 治療歴の有無別の調整 INCAT スコア、利き手握力、MRC 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 [95%信頼区間] は、それぞれ -1.8 [-2.63, -0.91] 及び -1.1 [-1.86, -0.27] (IVIG 治療歴あり及びなし、以下同順)、10.8 [-2.82, 24.51] 及び 17.0 [-6.69, 40.62]、6.1 [2.72, 9.44] 及び 7.7 [2.89, 12.44] であり、大きな差異は認められなかった。また、3001 試験で 7 週目までに調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上減少した IVIG 治療歴のない被験者 6 例では、全被験者において試験終了まで調整 INCAT スコアの 1 ポイント以上減少が維持された（表 13）。さらに、ICE 試験では 24 週時点における調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上減少した被験者の割合は IVIG 治療歴のある患者では、IVIG 群

55.0% (11/20 例)、プラセボ群 0% (0/12 例)、治療歴のない患者では IVIG 群 43.6% (17/39 例)、プラセボ群 28.3% (13/46 例) であり、3001 試験の IVIG 治療歴のない集団における調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上減少した被験者の割合は ICE 試験と同程度であった。

以上より、IVIG 治療歴のない被験者では調整 INCAT スコアの減少が遅延する可能性はあるものの、症状の改善及び維持に対する有効性は期待できると考える。

機構は、以上について了承し、IVIG 治療歴のない被験者では調整 INCAT スコアの低下が遅延する可能性は否定できないものの、IVIG 治療歴のない CIDP 患者においても本剤の有効性は期待できると考える。

#### 7.R.4 安全性について

機構は、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、溶血関連の有害事象、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、腎障害関連の有害事象、肺障害関連の有害事象、血小板減少関連の有害事象及び肝障害関連の有害事象について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、個別の有害事象について、以下のように説明した。

##### 7.R.4.1 アナフィラキシー関連の有害事象について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2: IgPro10\_3003 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験) においてアナフィラキシー関連の有害事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報<sup>21)</sup>においてアナフィラキシー関連の有害事象<sup>22)</sup>は 157 件 (26.8 件/10 万人年) あり、主な事象はアナフィラキシー反応 98 件 (すべて重篤)、悪寒 36 件 (うち重篤 35 件)、呼吸困難 30 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、本剤によるアナフィラキシー関連の有害事象の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤は人免疫グロブリン製剤であること並びに海外製造販売後安全性情報においてアナフィラキシー関連の有害事象の発現が認められていることを踏まえ、添付文書で他の人免疫グロブリン製剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

##### 7.R.4.2 溶血関連の有害事象について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2: IgPro10\_3003 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 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 15 のとおりであり、ヘモグロビンで異常低値を示す被験者が比較的多く認められたことを説明した。また申請者は、3003 試験においては、溶血を引き起こす可能性を検出するために溶血の必須基準<sup>23)</sup>が設定され、急性期治療期間中に 6.8% (14/207 例、O 型 3 例、A 型 8 例、B 型 0 例、AB 型 3 例)、救済治療期間中に 3.3% (2/60 例、O 型 0 例、A 型 2 例、B 型 0 例、AB 型 0 例) において基準に合致する溶血が認められたこと、維持療法期間では、基準に合致する溶血は認められなかったことを説明した。

21) 集計期間：20■年■月■日～20■年■月■日、推定曝露患者数 585,738 人年、製品名不明の IVIG 製剤を含む

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

23) 前回の本剤投与以降、出血又は頻回瀉血を原因としない 1 g/dL 超のヘモグロビン減少がみられ、試験治療下での DAT 陽性、かつその他の基準 (血清ハプトグロビンの正常値下限を下回る減少、LDH の正常値上限を上回る増加、間接又は総ビリルビンの正常値上限を上回る増加等) に 1 つ以上該当する

表 15 3001 試験及び 3003 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

		3001 試験		3003 試験	
		急性期治療期間 <sup>a)</sup>	維持療法期間	急性期治療期間	維持療法期間
評価例数		28	28	207	207
ヘモグロビン	異常高値	0	0	0	0
	異常低値	5 (17.9)	5 (17.9)	53 (25.6)	28 (13.5)
ハプトグロビン	異常高値	NA	NA	9 (4.3)	4 (1.9)
	異常低値	NA	NA	6 (2.9)	3 (1.4)
乳酸脱水素酵素	異常高値	2 (7.1)	1 (3.6)	3 (1.4)	2 (1.0)
	異常低値	0	0	2 (1.0)	3 (1.4)
総ビリルビン	異常高値	1 (3.6)	1 (3.6)	0	2 (1.0)
	異常低値	2 (7.1)	2 (7.1)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 投与 7 週目

次に申請者は、3001 試験及び 3003 試験における溶血関連の有害事象<sup>24)</sup>の発現状況は表 16 のとおりであり、溶血が多く認められたことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象は 3001 試験の急性期治療期間に 2 例 (溶血 2 例) に認められたものの、多くが軽度又は中等度の事象であったことを説明した。さらに申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報<sup>21)</sup>において報告された溶血関連の有害事象は 500 件 (85.4 件/10 万人年) あり、主な事象は溶血 235 件 (うち重篤 226 件)、溶血性貧血 191 件 (うち重篤 190 件)、ヘモグロビン減少 159 件 (うち重篤 151 件) であったことを説明した。

表 16 国内外臨床試験における溶血関連の有害事象の発現状況

	3001 試験		3003 試験	
	急性期治療期間	維持療法期間	急性期治療期間	維持療法期間
評価例数	28	26	207	201
溶血関連の有害事象	2 (7.1)	0	10 (4.8)	7 (3.5)
重篤な有害事象	2 (7.1)	0	0	0
主な事象				
溶血	2 (7.1)	0	6 (2.9)	3 (1.5)
溶血性貧血	0	0	1 (0.5)	0
直接クームス試験陽性	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
クームス試験陽性	0	0	1 (0.5)	0
網状赤血球増加	0	0	1 (0.5)	3 (1.5)

発現例数(発現割合(%))

その上で申請者は、IVIG 製剤投与後の溶血性貧血の発現には製剤中の ABO 血液型の抗体力価が関与すると考えられ、O 型以外の血液型において発現する可能性が高いと考えられること (J Allergy Clin Immunol Pract 2013; 1: 558-66)、高用量投与時及び潜在的な炎症状態によって O 型においても稀に溶血が発現する可能性があることを説明した。さらに申請者は、本剤はクロマトグラフィー工程を経て製造され (2.1.2 及び 2.1.4 参照)、冷エタノール分画で精製される既存の IVIG 製剤よりも高い抗 A/B 抗体力価を有することを説明した上で、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を導入し、海外製造販売後安全性情報によれば導入後の製剤においては溶血関連の有害事象の発現割合が低下したことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤は抗 A/B 抗体力価を有するため、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、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、添付文書の「重大な副作用」の項で溶血性貧血があらわれる可能性があること及び溶血が認められた場合は直ちに投与を中止して適切な処置を行うことについて注意喚起を行うことを説明した。

24) MedDRA SMQ 「溶血性障害 (広域)」に含まれる事象

### 7.R.4.3 無菌性髄膜炎関連の有害事象について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: IgPro10\_3003 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験）における無菌性髄膜炎関連の有害事象<sup>25)</sup>の発現状況は表 17 のとおりであり、頭痛が多く認められたことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象は 3003 試験の 2 g/kg 投与期に 1 例（片頭痛）に認められたものの、ほとんどが軽度又は中等度の事象であったことを説明した。さらに申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報<sup>21)</sup>において報告された無菌性髄膜炎関連の有害事象は 2,230 件（380.7 件/10 万人年）あり、主な事象は頭痛 1,471 件（うち重篤 382 件）、発熱 799 件（うち重篤 346 件）、悪寒 556 件（うち重篤 200 件）、悪心 465 件（うち重篤 144 件）、嘔吐 307 件（うち重篤 145 件）、無菌性髄膜炎 256 件（すべて重篤）であったことを説明した。

表 17 国内外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

	3001 試験		3003 試験	
	急性期治療期間	維持療法期間	急性期治療期間	維持療法期間
評価例数	28	26	207	201
無菌性髄膜炎関連の有害事象	7 (25.0)	5 (19.2)	34 (16.4)	17 (8.5)
主な事象				
頭痛	7 (25.0)	5 (19.2)	29 (14.0)	15 (7.5)
片頭痛	0	1 (3.8)	2 (1.0)	0
傾眠	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
緊張性頭痛	0	0	1 (0.5)	0
発熱	1 (3.6)	0	3 (1.4)	2 (1.0)
筋骨格硬直	0	1 (3.8)	0	0

発現例数（発現割合（%））

以上を踏まえ申請者は、本剤による無菌性髄膜炎関連の有害事象の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤は人免疫グロブリン製剤であること並びに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無菌性髄膜炎関連の有害事象の発現が認められていることを踏まえ、添付文書で他の人免疫グロブリン製剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

### 7.R.4.4 血栓塞栓症関連の有害事象について

申請者は、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験）では血栓塞栓症関連の有害事象<sup>26)</sup>は認められなかったこと、また国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験）では急性期治療期間に 0.5%（1/207 例；表在性血栓性静脈炎）、維持療法期間に 0.5%（1/201 例；肺塞栓症）に認められ、重度の有害事象は認められなかったものの、重篤な有害事象が 1 例（肺塞栓症）認められたことを説明した。また、本剤の海外製造販売後安全性情報<sup>21)</sup>において報告された血栓塞栓症関連の有害事象は 275 件（46.9 件/10 万人年）あり、主な事象は肺塞栓症 73 件（すべて重篤）、深部静脈血栓症 52 件（すべて重篤）、頭痛 52 件（うち重篤 15 件）であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による血栓塞栓症関連の有害事象の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤は人免疫グロブリン製剤であること並びに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血栓塞栓症関連の有害事象の発現が認められていることを踏まえ、添付文書で他の人免疫グロブリン製剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

25) 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

26) MedDRA SMQ 「塞栓および血栓（狭域）」に含まれる事象

#### 7.R.4.5 腎障害関連の有害事象について

申請者は、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験）では腎障害関連の有害事象<sup>27)</sup>は認められなかったこと、また国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験）では急性期治療期間に1.0%（2/207例）（着色尿、頻尿各1例）、維持療法期間に1.0%（2/201例）（尿路結石・腎仙痛、腎不全各1例）に認められ、重篤又は重度の有害事象は認められなかったが、1例（腎不全）で有害事象による投与中止が認められたことを説明した。また、本剤の海外製造販売後安全性情報<sup>21)</sup>において報告された腎障害関連の有害事象は351件（59.9件/10万人年）あり、主な事象は尿路感染80件（うち重篤31件）、頭痛78件（うち重篤16件）、急性腎障害47件（すべて重篤）、発熱44件（うち重篤27件）であったことを説明した。

さらに申請者は、一部の IVIG 製剤ではショ糖が安定剤として使用されており、浸透圧性ネフローゼを引き起こす可能性があるとされる（Transfus Med Rev 2013; 27: 171-8）一方で、ショ糖を含有しない IVIG 製剤でもまれに腎臓に関連する有害事象が生じ、重篤な事象となることがある（Am J Nephrol 2013; 38: 275-84）ことを説明した。その上で本剤は安定剤としてL-プロリンを使用しており、腎機能障害及び腎不全のリスクは、ショ糖を使用している他の製品と比較して小さくなる可能性があることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による腎障害関連の有害事象の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤は人免疫グロブリン製剤であること並びに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腎障害関連の有害事象の発現が認められていることを踏まえ、添付文書で他の人免疫グロブリン製剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

#### 7.R.4.6 肺障害関連の有害事象について

申請者は、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験）では肺障害関連の有害事象<sup>28)</sup>は認められなかったこと、また国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験）では急性期治療期間に1.0%（2/207例；呼吸困難2例）に認められ、重篤又は重度の有害事象は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報<sup>21)</sup>において報告された肺障害関連の有害事象は507件（87件/10万人年）あり、主な事象は呼吸困難405件（うち重篤234件）、悪寒143件（うち重篤81件）、発熱81件（うち重篤49件）、頻脈76件（うち重篤56件）、頭痛71件（うち重篤32件）、過敏症65件（うち重篤48件）であったことを説明した。なお申請者は、海外製造販売後安全性情報において輸血関連急性肺障害が16例に認められ、すべて重篤と評価され1名の死亡が認められたことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤は人免疫グロブリン製剤であること並びに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肺障害関連の有害事象の発現が認められていることを踏まえ、添付文書で他の人免疫グロブリン製剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

#### 7.R.4.7 血小板減少症関連の有害事象について

申請者は、血小板減少症関連の有害事象<sup>29)</sup>は海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験）では認められなかったものの、3003試験では血小板数が正常値から低値へ減少した被験者が投与5日目に4.3%（9/207例）、4週目に1.4%（3/207例）、7週目に2.4%（5/207例）、10週目に1.4%（3/207例）認められたことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報<sup>21)</sup>において報告された血小板減少症関連の有害事象は64件（11件/10万人年）

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

28) 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」及び「呼吸障害」に該当する事象

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

あり、認められた事象は血小板減少 35 件（うち重篤 19 件）及び血小板減少症 32 件（うち重篤 31 件）であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による血小板減少症の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤は人免疫グロブリン製剤であること並びに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血小板減少症関連の有害事象の発現が認められていることを踏まえ、添付文書で他の人免疫グロブリン製剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

#### 7.R.4.8 肝障害関連の有害事象について

申請者は、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験）における肝障害関連の有害事象<sup>30)</sup>の発現状況は表 18 のとおりであったこと、重篤又は重度の有害事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報<sup>21)</sup>において報告された肝障害関連の有害事象は 157 件（27 件/10 万人年）であり、主な事象はヘモグロビン減少 40 件（うち重篤 39 件）、溶血 32 件（すべて重篤）、血中ビリルビン増加 31 件（うち重篤 27 件）、溶血性貧血 27 件（すべて重篤）、黄疸 26 件（うち重篤 25 件）であったことを説明した。

表 18 国内外臨床試験における肝障害関連の有害事象の発現状況

	3001 試験		3003 試験	
	急性期治療期間	維持療法期間	急性期治療期間	維持療法期間
評価例数	28	26	207	201
肝障害関連の有害事象	0	2 (7.7)	3 (1.4)	2 (1.0)
主な事象				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (3.8)	2 (1.0)	2 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.5)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.5)	0
肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.5)
高ビリルビン血症	0	1 (3.8)	0	0
発現例数（発現割合（%））				

以上を踏まえ申請者は、本剤による肝障害関連の有害事象の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤は人免疫グロブリン製剤であること並びに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肝障害関連の有害事象の発現が認められていることを踏まえ、添付文書で他の人免疫グロブリン製剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本剤の臨床試験及び海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、腎障害関連の有害事象、肺障害関連の有害事象、血小板減少関連の有害事象及び肝障害関連の有害事象に対しては、既承認の IVIG 製剤と同様の注意喚起を行うことに特段の問題はないと考える。なお機構は、溶血関連の有害事象に対しては、臨床試験及び海外製造販売後安全性情報における溶血関連の有害事象の発現割合が高いことから、添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起を行うとともに、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。

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

## 7.R.5 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、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。
- その上で、本剤は国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験）、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験）の成績及び国内外における IVIG 製剤の使用経験を踏まえ、他の IVIG 製剤と同様に有効性が示唆され（7.R.1 参照）、安全性に大きな問題は認められなかったこと（7.R.4 参照）を踏まえると、本剤は CIDP の急性期治療及び維持療法における治療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た。

## 7.R.6 本剤の投与開始及び終了に係る判断について

### 7.R.6.1 既承認の IVIG 製剤との切替え使用について

機構は、本剤から既承認の IVIG 製剤への切替え及び既承認の IVIG 製剤から本剤への切替えが可能であるの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（CTD 5.3.5.2.2: 3003 試験）では、試験への組入れ前及び IVIG 休薬期間前のスクリーニング期では本剤以外の既承認の IVIG 製剤を使用していた被験者も再安定化期間に本剤への切替えが行われており、再安定化期間の結果から既承認の IVIG 製剤から本剤へ切り替える際の有効性及び安全性に特段の問題は示されていない。
- 米国 Premier Perspective<sup>TM</sup>病院データベース<sup>31)</sup>のデータ<sup>32)</sup>によると、2008 年 1 月 1 日～2015 年 12 月 31 日に CIDP と診断された米国の患者 186 名中 25 名（13.4%）が他の IVIG 製剤による急性期治療を受け、このうち 6 名（24%）が本剤による維持療法に切り替えた。また、2008 年 1 月 1 日～2015 年 12 月 31 日に CIDP と診断された米国の患者 186 名中 154 名（82.8%）が本剤による急性期治療を受け、このうち 3 名（1.9%）が他の IVIG 製剤による維持療法に切り替えた。

31) 入院患者及び外来患者の入退院、治療介入、調剂量及び指示された臨床検査に関する情報が格納されている病院ベースの管理データベース

32) 本剤を投与された患者の中から最初に ICD-9 又は ICD-10 の CIDP コードが付与された患者のうち、①初めて CIDP と診断される前に 1 年以上データベースに登録されている、②初めて CIDP と診断された時点で IVIG を投与されたことがない、及び③初めて CIDP と診断された後データベースで 90 日以上追跡観察記録がある、のすべてを満たす患者

- 以上を踏まえ、異なる IVIG 製剤からの切替えが本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼさず、3003 試験において本剤と既承認 IVIG 製剤における有効性及び安全性に大きな差異が認められていないことも踏まえると、本剤から既承認の IVIG 製剤への切替え及び既承認の IVIG 製剤から本剤への切替えは可能と考える。

#### 7.R.6.2 維持療法への移行について

機構は、CIDP の維持療法における本剤の適切な投与対象について説明した上で、急性期治療として IVIG 療法に反応した患者に対して広く本剤を投与することの必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、IVIG 製剤では FcRn 受容体への結合を介して異化作用を亢進することで自己抗体の体循環レベルを低下させると考えられている (4.1 参照) ことを説明した。また申請者は、海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験) で認められたように、IVIG 療法に対する反応性を示した患者において IVIG 療法を中断すると、症状は悪化すると考えられることを踏まえると、過去に IVIG 療法に対して反応性を示した患者については、急性期治療に加えて維持療法を行うことは適切と考えることを説明した。その上で申請者は、過去に IVIG 療法に対する反応性が検討されていない患者では反応性を十分に検討することが適切であり、本剤の休薬後に増悪が認められない患者では維持療法としての投与を行わないことが適切と考えることを説明した。

#### 7.R.6.3 維持療法の投与継続について

機構は、本剤の臨床試験において検討された投与期間は海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1: 3001 試験) における最長で 24 週間の投与であることから、本剤を CIDP に対する維持療法として用いた場合に投与終了を考慮すべき時期について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、複数の臨床試験において投与中断後に患者が臨床的増悪を認めずに減量が可能であった報告がある (Lancet Neurol 2009; 8: p158-64) こと及び ICE 試験のプラセボを対照とした維持療法期間に高いプラセボ効果が認められた (Lancet Neurol: 2008; 136-44) ことから、EFNS/PNS の CIDP ガイドライン (J Peripher Nerv Syst 2010; 15: 1-9) では継続的な必要性を明らかにするために投与の一時中断を推奨していることを説明した。また申請者は、既承認の IVIG 製剤では 52 週間まで投与された試験がある一方で、本剤の 3001 試験においては投与期間が 24 週間であったことから、6 カ月以降に IVIG 療法を継続して必要とする場合には、患者の状態も確認しながら本剤投与継続を要するか医師が判断することが適切と考えることを説明した。その上で申請者は、添付文書において、本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の減量又は投与中止を考慮すべきである旨を記載することを説明した。

機構は、以下のように考える。

- 本剤及び既承認の IVIG 製剤を切り替えて使用することについて、特段の問題はない。
- 急性期治療から維持療法への移行及び維持療法の継続について、大きな問題はないと考えるが、維持療法への移行及び維持療法の継続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、情報提供資料を作成する必要がある。なお、3001 試験及び 3003 試験の結果からは、急性期治療が終了した後に維持療法に移行せず投与を中断し、増悪した際に再度急性期治療を行う場合の有効性

及び安全性については評価されていないことから、添付文書等で適切に注意喚起及び情報提供を行う必要がある。

## 7.R.7 効能・効果について

### 7.R.7.1 急性期治療に係る効能・効果について

機構は、本剤の急性期治療に係る効能・効果について、「神経筋障害の改善」とすることの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の臨床試験において CIDP の罹患状態における神経筋障害及び機能障害の評価に重要である調整 INCAT スコア及び R-ODS パーセンタイルスコアに基づき神経筋障害及び機能障害の改善を達成したこと（7.1 及び 7.2 参照）を踏まえ、申請効能・効果を「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の治療としての神経筋障害の改善」としたことを説明した。また申請者は、CIDP による感覚障害等の筋力低下及び運動機能低下以外の症状に対する評価について、ICE 試験では ISS が主観的であり信頼性が高い項目がないことから、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験）においては感覚機能等に対して特定の尺度を用いる測定を行わなかったことを説明した。その上で申請者は、本剤の臨床試験における有効性評価を踏まえ、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本剤の効能・効果について再検討を行い、急性期治療に係る効能・効果を「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」とすることが適切と考えることを説明した。

### 7.R.7.2 維持療法に係る効能・効果について

機構は、維持療法に係る効能・効果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 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験）の再安定化期間では 82.6%（171/207 例）の患者において CIDP 症状の改善を示し（7.1 参照）、試験終了時点まで症状の改善は持続し本剤の維持療法に対する有効性は期待できる結果が得られていることを踏まえ、申請効能・効果を「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」としたことを説明した（7.R.3.2 参照）。その上で申請者は、既承認の IVIG 製剤における効能・効果及び本剤の臨床的位置付けを参考に本剤の効能・効果について再検討を行い、本剤の臨床試験で検討した症状は CIDP における筋力低下及び運動機能低下であること、また 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、維持療法に係る効能・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」とすることが適切と考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、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筋力低下の改善

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制

機構は、本剤の臨床試験での有効性の評価項目が筋力低下及び運動機能の低下のみであり、感覚機能等に対して特定の尺度を用いる測定を行わなかったことを踏まえ、提示された効能・効果に大きな問題はないと考える。なお機構は、効能・効果の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

## 7.R.8 用法・用量について

### 7.R.8.1 急性期治療及び維持療法における用量について

機構は、急性期治療及び維持療法における本剤の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、国内で承認されている IVIG 製剤の CIDP に対する用量、ICE 試験 (Lancet Neurol: 2008; 136-44) での用量又は国内外のガイドライン (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)、J Peripher Nerv Syst 2010; 15: 1-9) で推奨されている用量はいずれも急性期治療では 2 g/kg、維持療法では 3 週に 1 回 1 g/kg の投与であることを踏まえ、本剤の国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験) において同じ用量を設定したことを説明した。その上で申請者は、3003 試験において有効性が示唆され (7.R.3.1 参照)、安全性に大きな問題は認められなかったこと (7.R.4 参照) を踏まえ、用量を急性期治療では 2 g/kg、維持療法では 3 週に 1 回 1 g/kg と設定することは適切と考えたことを説明した。

### 7.R.8.2 急性期治療における投与日数について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験) の急性期治療における投与日数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。

- IVIG の 5 日間での分割投与は特発性血小板減少性紫斑病の治療で用いられた日数と考えられているが、ICE 試験が開始された時点では海外において実臨床で IVIG を 2 又は 3 日間で患者に投与することが一般的であったことから、ICE 試験での急性期の投与日数は 2 日から 4 日間とされた。その後に行われた海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験) 及び 3003 試験においては医師の裁量及び患者の忍容性に基づき IVIG の 2~5 日間連日分割投与が実施されたが、3003 試験の日本人被験者においては、CIDP に対する既承認の IVIG 製剤での承認用法・用量を踏まえ、5 日間連日分割投与とされた。
- 投与日数別の調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上減少した被験者の割合は表 19 のとおりであり、3001 試験では例数が少なく明確な結論は得られないものの、3003 試験での 5 日間分割投与の被験者で低値であったことを除き、すべての投与日数で同様の有効性を示した。なお、日本人はすべて 5 日間投与であり、33.3% (5/15 例) で調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上減少した。

表 19 投与日数別の調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上減少した被験者の割合 (FAS)

	3001 試験					3003 試験				
	全体	2 日間	3 日間	4 日間	5 日間	全体	2 日間	3 日間	4 日間	5 日間
評価例数	28	21	2	0	5	207	67	78	36	26
該当例数	17 (60.7)	14 (66.7)	1 (50.0)	0	2 (40.0)	151 (72.9)	47 (70.1)	62 (79.5)	30 (83.3)	12 (46.2)
4 週目までの 該当例数	9 (32.1)	9 (42.9)	0	0	0	103 (49.8)	34 (50.7)	37 (47.4)	22 (61.1)	10 (38.5)

発現例数 (発現割合 (%))

- また安全性について、投与 4 週目までに認められた主な有害事象は表 20 のとおりであり、急性期治療期間中の有害事象の発現状況は、2 日間投与と 5 日間投与で大きな差は認められず、3 日間投与及び 4 日間投与とも同様であった。3003 試験において、3 日間投与で重度の頭痛が 2 例、4 日間投与で重度の溶血が 1 例認められた。日本人はすべて 5 日間投与であったが、有害事象は 53.3% (8/15 例) に認められ、重篤な有害事象は認められず、主な有害事象は頭痛 (2 例) であった。

表 20 投与日数別の急性期（投与 4 週目以前）の有害事象

	3001 試験					3003 試験				
	全体	2 日間	3 日間	4 日間	5 日間	全体	2 日間	3 日間	4 日間	5 日間
評価例数	28	21	2	0	5	207	67	78	36	26
すべての有害事象	14 (50.0)	14 (66.7)	0	NA	0	64 (30.9)	24 (35.8)	19 (24.4)	9 (25.0)	12 (46.2)
重篤な有害事象	3 (10.7)	3 (14.3)	0	NA	0	3 (1.4)	2 (3.0)	0	1 (2.8)	0
主な有害事象										
頭痛	7 (25.0)	7 (33.3)	0	NA	0	29 (14.0)	12 (17.9)	10 (12.8)	4 (11.1)	3 (11.5)
無力症	3 (10.7)	3 (14.3)	0	NA	0	1 (0.5)	0	1 (1.3)	0	0
高血圧	3 (10.7)	3 (14.3)	0	NA	0	5 (2.4)	0	2 (2.6)	1 (2.8)	2 (7.7)
溶血	2 (7.1)	2 (9.5)	0	NA	0	4 (1.9)	2 (3.0)	0	2 (5.6)	0
インフルエンザ様疾患	2 (7.1)	2 (9.5)	0	NA	0	0	0	0	0	0
悪心	2 (7.1)	2 (9.5)	0	NA	0	7 (3.4)	4 (6.0)	2 (2.6)	0	1 (3.8)
疲労	1 (3.6)	1 (4.8)	0	NA	0	5 (2.4)	5 (7.5)	0	0	0
発熱	1 (3.6)	1 (4.8)	0	NA	0	3 (1.4)	1 (1.5)	0	0	2 (7.7)

発現例数（割合（％））

- 以上を踏まえ、日本人被験者に対して連続する 2～4 日間で本剤の投与を行った臨床試験はないものの、3003 試験及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験）において本剤を 2～4 日間で投与したときの安全性及び有効性に大きな問題は認められなかったことを踏まえ、日本人患者に対する申請用法・用量を「連続する 2～5 日に分割して投与する」と設定した。
- しかしながら、本邦のガイドライン（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））においては IVIG 製剤の初回治療では 5 日間の連続投与が推奨されており、既承認の IVIG 製剤の CIDP の急性期治療に対する用法も 5 日間連続投与とされていること、3003 試験においても日本人では 5 日間投与とされていたこと、3001 試験の成績及び国内外における IVIG 製剤の使用経験も含めて本剤の有効性の評価が行われたものの、日本人 CIDP 患者を対象とした本剤の臨床試験は 3003 試験のみであることを踏まえ、投与日数を 5 日間に変更する。
- また、本剤の用法は点滴静注であることから、静注に関する記載は削除する。

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]

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善

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

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制

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

機構は、以下のように考える。

- 急性期治療及び維持療法における本剤の用量について、特段の問題はない。
- 既承認の IVIG 製剤が CIDP の適応に対して急性期では 5 日間投与のみ認められていたことから、本邦のガイドライン（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））では 5 日間の連続投与が一般的とされている。また、日本での IVIG の投与経験に基づき 3003 試験における日本人被験者の急性期治療及び救済治療期間では 5 日間の連続投与とされた。その上で、日本人被験者に対して 5 日間の連続投与における安全性及

び有効性が確認されている。

- 以上を踏まえ、本剤の急性期治療における投与期間は、3003 試験で設定された 5 日間とすることが適切と考えるが、投与日数の適切性については、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

### 7.R.9 投与速度について

機構は、本剤の投与速度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。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: IgPro20\_3003 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro10\_3001 試験）における初回投与速度では、患者間で投与方法に一貫性を持たせるために欧州の既承認効能・効果に対する用法・用量を参考に 30 分ごとに投与速度を倍増する計画とし、投与開始後 30 分間は 0.3 mL/kg/時とし、30 分後に 0.6 mL/kg/時とした後、忍容性が確認できた場合には最高投与速度を 4.8 mL/kg/時とした。
- また、3003 試験における投与速度別の有害事象は表 21 のとおりであり、投与速度と有害事象の発現状況に明確な関連は認められなかった。なお 4.8 mL/kg/時を超える投与速度で投与されたのは一部の被験者に限られた。

表 21 3003 試験における投与速度別の有害事象

投与速度 (mL/kg/時)	1.2 以下	1.2 超～2.4	2.4 超～3.6	3.6 超～4.8	4.8 超～6.0	6.0 超～7.2
評価例数	15	73	46	58	13	1
すべての有害事象	3 (20.0)	21 (28.8)	11 (23.9)	23 (39.7)	6 (46.2)	1 (100.0)
重篤な有害事象	1 (6.7)	1 (1.4)	1 (2.2)	0	0	0
主な有害事象						
頭痛	1 (6.7)	9 (12.3)	5 (10.9)	9 (15.5)	4 (30.8)	1 (100.0)
悪心	0	2 (2.7)	0	4 (6.9)	1 (7.7)	0
高血圧	0	3 (4.1)	0	2 (3.4)	0	0
疲労	1 (6.7)	0	0	2 (3.4)	2 (15.4)	0
溶血	0	1 (1.4)	3 (6.5)	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (2.2)	1 (1.7)	1 (7.7)	0
発熱	0	1 (1.4)	1 (2.2)	0	1 (7.7)	0
嘔吐	0	1 (1.4)	1 (2.2)	1 (1.7)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

- 一方で、PID 患者を対象とした国内臨床試験（IgPro10\_3004 試験）では半数以上の被験者において 7.2 mL/kg/時の投与速度で投与が行われており、7.2 mL/kg/時での投与に忍容性の問題はなかった。以上を踏まえ、本剤の投与速度について、欧州の既承認効能・効果も参考に、申請時における初回投与速度及び最高投与速度を 0.3 mL/kg/時を約 30 分かけて投与し、忍容性が良好であれば 7.2 mL/kg/時まで漸増可能と設定した。また、3001 試験及び 3003 試験における投与速度では、通常 30 分ごとに投与速度が倍増されていたが、臨床での漸増方法については個々の患者の忍容性が第一に考慮されるべきと考えるため、初回及び最高投与速度以外の規定は不要と考える。
- しかしながら、3003 試験において 4.8 mL/kg/時を超えて投与されることは規定されておらず、実際に投与された被験者も少ないこと、また海外の PID 患者を対象とした臨床試験での投与速度における安全性を本邦の CIDP 患者に外挿が可能であるとする根拠に乏しいこと等を踏まえて再検討し、本剤の最高投与速度は 4.8 mL/kg/時とする。

機構は、以上について了承した。

#### 7.R.10 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤の臨床試験成績、海外における本剤の有効性及び安全性に関する情報等を踏まえると、溶血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。また機構は、本剤の投与対象患者及び投与中止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。

なお申請者からは、以下のように追加の安全性監視活動を実施する予定であることが説明されている。

- CIDP 患者を対象とし、日常診療における本剤の安全性及び有効性を検討するため、目標症例数 35 例、1 例あたりの観察期間 6 カ月間とする一般使用成績調査を実施する。

機構は、製造販売後における検討事項の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したいと考える。

### 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 の急性期治療及び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 の急性期治療及び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、本剤の有効性、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]                   ピリヴィジェン 10%点滴静注 5 g/50 mL、同 10%点滴静注 10 g/100 mL、同 10%  
点滴静注 20 g/200 mL  
[一 般 名]                   pH4 処理酸性人免疫グロブリン  
[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 効能・効果について

本剤の臨床試験での有効性の評価項目が筋力低下及び運動機能の低下のみであり、感覚機能等に対して特定の尺度を用いる測定を行わなかったことから、既承認の IVIG 製剤における効能・効果及び本剤の臨床的位置付けを参考に、効能・効果を「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」及び「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」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.7 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筋力低下の改善

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

#### 1.2 用法・用量について

本邦のガイドライン（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））において IVIG 製剤の初回治療では 5 日間の連続投与が推奨されていること、既承認の IVIG 製剤の CIDP の急性期治療に対する用法も 5 日間連続投与とされていることを踏まえ、3003 試験における日本人被験者の急性期治療では 5 日間の連続投与のみが実施されたことから、本剤の急性期治療における投与日数は 5 日間とすることが適切であるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.8 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]

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善

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

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

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

### 1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.10 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの以下の意見等を踏まえ、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 22 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 23 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。

- 製造工程に免疫アフィニティークロマトグラフィーを導入し、海外製造販売後安全性情報によれば導入後の製剤においては溶血関連の有害事象の発現割合が低下したことが説明されているが（7.R.4.2 参照）、臨床試験で用いられた製剤とは異なり免疫アフィニティークロマトグラフィー導入後の製剤が市販予定であることから、製造販売後において溶血のリスクが高くなることがないか検討すべきであること。

表 22 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"> <li>・無菌性髄膜炎症候群</li> <li>・溶血性貧血</li> <li>・アナフィラキシー反応</li> <li>・血栓塞栓症</li> <li>・急性腎障害</li> <li>・肺水腫</li> <li>・肝機能障害・黄疸</li> <li>・血小板減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・原材料に由来する感染症の伝播</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表 23 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	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・一般使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> </ul>

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、溶血性貧血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 24）を実施することを説明した。

表 24 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	販売開始以降に本剤の投与を受けた CIDP 患者
観察期間	本剤投与後 7 カ月
予定症例数	139 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景（原疾患（発病年月日、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）</li> <li>・ 本剤の投与状況（投与日、総投与量、投与時間、投与速度、用量変更の理由等）</li> <li>・ 併用薬、併用療法</li> <li>・ 臨床検査</li> <li>・ 有害事象</li> <li>・ INCAT スコア、握力</li> </ul>

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

## 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
12	脚注 7)	「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 5.3.5.2.2）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記載整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、特定生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

##### [効能・効果]

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善

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

##### [用法・用量]

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善

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

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

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

##### [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
3001 試験		IgPro10_3001 試験 (CTD 5.3.5.2.1)
3003 試験		IgPro20_3003 試験 (CTD 5.3.5.2.2)
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BIMS	Brominated Isobutylene/Para-methylstyrene	臭素化イソブチレン/パラメチルスチレン
BMI	Body Mass Index	体格指数
BVDV	Bovine Viral Diarrhoea Virus	ウシウイルス性下痢ウイルス
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 <sub>max</sub>	Maximum Concentration	最高濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
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
EMCV	Encephalomyocarditis Virus	脳心筋炎ウイルス
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
Fc	Fragment Crystallizable	結晶性フラグメント
FcRn	Neonatal Fc Receptor	胎児性 Fc 受容体
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HIV-1	Human Immunodeficiency Virus Type 1	人免疫不全ウイルス 1 型
HLGT	High-Level Group Terms	高位グループ語
HLT	High-Level Terms	高位用語
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems	疾病及び関連保健問題の国際統計分類
ICE	IGIV-C CIDP Efficacy	
ICH E5 ガイドライン		「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」(平成 10 年 8 月 11 日付け医薬発第 739 号)
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgG 1-4	Immunoglobulin G subclasses 1-4	免疫グロブリン G サブクラス 1-4
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IgPro20		pH4 処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射)製剤
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	
IVIG	Intravenous Immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
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
MRT	Mean Retention Time	平均滞留時間
MVM	Minute Virus of Mice	マウス微小ウイルス
NA	Not Applicable	該当なし
NZW	New Zealand White	
PID	Primary Immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PRV	Pseudorabies Virus	仮性狂犬病ウイルス

PT	Preferred Term	基本語
RH	Relative Humidity	相対湿度
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale	
SCIG	Subcutaneous Immunoglobulin	皮下注用人免疫グロブリン
SE-HPLC	Size Exclusion High Performance Liquid Chromatography	サイズ排除液体クロマトグラフィー
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t <sub>1/2</sub>	Elimination Half-life	消失半減期
V <sub>c</sub>	Volume of the Central Compartment	中心コンパートメントの分布容積
WNV	West Nile Virus	西ナイルウイルス
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤		ピリヴィジェン 10%点滴静注 5 g/50 mL、 同 10%点滴静注 10 g/100 mL、同 10%点滴 静注 20 g/200 mL
本薬		pH4 処理酸性人免疫グロブリン