

審議結果報告書

令和 2 年 2 月 13 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 名] CSL ベーリング株式会社
[申請年月日] 平成31年 4 月25日

[審 議 結 果]

令和 2 年 1 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請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。

本品目の再審査期間は残余期間（令和 9 年 3 月 25 日まで）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。

なお、審査報告書について、以下のとおり修正を行う。

この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
1	36	通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600 mg（2～6 mL）/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は <u>緩徐に</u> 静注する。患者の状態によって適宜増減する。	通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600 mg（2～6 mL）/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は <u>直接</u> 静注する。患者の状態によって適宜増減する。

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和2年1月9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 31 年 4 月 25 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（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] ワクチン等審査部
- [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の無又は低ガンマグロブリン血症に対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）

（下線部追加）

[用法及び用量]

無又は低ガンマグロブリン血症

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

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。

(下線部追加)

[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)

令和元年 11 月 18 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%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 31 年 4 月 25 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）

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

無又は低ガンマグロブリン血症

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

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。

（下線部追加）

[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 3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 3

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	3
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	5
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	19
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	19

[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

無又は低ガンマグロブリン血症は、抗体産生不全等を原因とした血清 IgG 値の低下を主病態とする免疫不全症であり、易感染性、反復感染、感染症の重症化・遷延、日和見感染、発がん等を特徴とする。病因により、XLA、重症複合型免疫不全症、CVID 等の PID と、抗体産生不全を伴う悪性腫瘍や蛋白漏出性胃腸症、ネフローゼ症候群、ヒト免疫不全ウイルス感染症、臓器移植等の他の疾患や特定の薬剤等の外的要因に起因する SID の 2 つに大別される。無又は低ガンマグロブリン血症に対する標準治療として、本邦では複数の IVIG 製剤の他、SCIG 製剤が承認されている。

本薬は、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 製剤であり、本邦では 2019 年 3 月に「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」及び「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」に係る効能・効果で承認された。海外では、本薬は 2007 年 7 月に米国で承認されて以降、2019 年 1 月時点で、PID に係る効能・効果で米国、欧州を含む 54 の国又は地域で承認されている。

本邦では、PID 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（3004 試験）の成績等に基づき、今般、無又は低ガンマグロブリン血症に係る効能・効果及び用法・用量を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

血清総 IgG 濃度及び IgG サブクラス濃度は免疫比濁法により測定された。破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、肺炎レンサ球菌、サイトメガロウイルス及び麻疹ウイルスに対する特異的 IgG は ELISA により測定された。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する評価資料として、海外第Ⅲ相試験 2 試験 (CTD 5.3.5.2.1:002 試験、CTD 5.3.5.2.2:006 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 1 試験 (CTD 5.3.5.2.3:3004 試験) の結果が提出された。

6.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1:002 試験、実施期間:2004 年 9 月～2006 年 3 月)

3 歳以上 70 歳以下の外国人 PID 患者 80 例に対し、本薬 200～800 mg/kg が 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与された。3 週間隔投与例 (16 例) 及び 4 週間隔投与例 (64 例) において、投与量の中央値 [範囲] はそれぞれ 428.3 [310.1, 700.0] mg/kg 及び 440.6 [200.0, 888.0] mg/kg であった。本薬投与後に測定された血清 IgG トラフ値は表 1 のとおりであった。

また、同意の得られた 12 歳以上の被験者 25 例で薬物動態が検討され、3 週間隔投与例 (3 例) では本薬投与 7 回目、4 週間隔投与例 (22 例) では本薬投与 5 回目における投与前後 8 又は 9 測定時点で、血清総 IgG 濃度、IgG サブクラス濃度及び特異的 IgG 濃度 (破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、肺炎レンサ球菌及びサイトメガロウイルスに対する抗体) が測定された。薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。本薬投与に伴う IgG サブクラス及び特異的 IgG の濃度推移は、IgG の濃度推移と同様であった。

6.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2:006 試験、実施期間:2005 年 11 月～2008 年 4 月)

002 試験を完了した被験者 45 例及び本試験から参加した 6 歳以上の外国人 PID 患者 10 例に対し、本薬 200～800 mg/kg が 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与された。3 週間隔投与例 (12 例) 及び 4 週間隔投与例 (43 例) において、投与量の中央値 [範囲] はそれぞれ 537.5 [285.7, 747.1] mg/kg 及び 492.3 [312.0, 831.8] mg/kg であった。本薬投与後に測定された血清 IgG トラフ値は表 1 のとおりであった。

また、同意の得られた 6 歳以上の被験者 13 例 (3 週間隔投与例 5 例、4 週間隔投与例 8 例) で薬物動態が検討され、本薬の投与前後 8 又は 9 測定時点で、血清総 IgG 濃度、IgG サブクラス濃度及び特異的 IgG 濃度 (破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、肺炎レンサ球菌、サイトメガロウイルス及び麻疹ウイルスに対する抗体) が測定された。なお、002 試験を完了した被験者は、任意の本薬投与時点における投与前後に、本試験から参加した被験者は、3 週間隔投与例では本薬投与 4 回目、4 週間隔投与例では本薬投与 3 回目における投与前後に測定された。薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。本薬投与に伴う IgG サブクラス及び特異的 IgG の濃度推移は、IgG の濃度推移と同様であった。

6.2.3 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.3:3004 試験、実施期間:20 年 月～20 年 月)

6 歳以上の日本人 PID 患者 11 例に対し、本薬 200～600 mg/kg が 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与された。3 週間隔投与例 (2 例) 及び 4 週間隔投与例 (9 例) において、投与量の中央値 [範囲] はそれぞれ 268.9 [240.2, 297.6] mg/kg 及び 297.3 [140.9, 551.0] mg/kg であった。

3 週間隔投与例 (2 例) では本薬投与 5 回目、4 週間隔投与例 (8 例¹⁾) では本薬投与 4 回目における投与前後 8 又は 9 測定時点で、血清総 IgG 濃度が測定された。本薬の最終投与前に測定された血清 IgG トラフ値を含む薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

申請者は、海外第Ⅲ相試験 2 試験と比較した場合、国内第Ⅲ相試験における血清 IgG トラフ値の中央値は低かったが、個人差の範囲内であり、大きな違いではないと説明している。また、同様に C_{max} 及び

¹⁾ 本薬と関連のない有害事象の治療 (併用禁止薬である免疫抑制剤の投与) のために本薬の初回投与後に試験を中止した 1 例を除く 8 例。

AUC_{0-last}の平均値も低かったが（表 1）、これは海外試験と国内試験における投与量の差に起因するものであると申請者は説明している。

表 1 臨床試験における本薬の薬物動態パラメータ

	外国人				日本人	
	002 試験（80 例）		006 試験（55 例）		3004 試験（11 例）	
用量（mg/kg）	444.4 [200.0, 714.3] ^{a)}		676.9 [342.7, 793.4] ^{a)}		297.3 [140.9, 551.0] ^{a)}	
パラメータ	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
血清 IgG トラフ値（g/L）	79 ^{b)}	9.18 [4.95, 21.91] ^{a)}	54 ^{c)}	9.75 [5.72, 18.01] ^{a)}	10	7.49 [5.37, 16.82] ^{a)}
C _{max} （g/L）	25	23.0±5.2	13	26.6±3.7	10	14.7±5.1
t _{max} （h）	25	2.3 [1.3, 26.3] ^{a)}	13	3.8 [1.7, 4.3] ^{a)}	10	1.14 [0.6, 23.3] ^{a)}
t _{1/2} （day）	25	43.3±18.4	13	29.9±8.8	—	— ^{d)}
AUC _{0-last} （g・day/L）						
3 週間隔	3	328.2±62.6	5	377.4±77.0	2	248.8 ^{e)}
4 週間隔	22	363.9±59.5	8	383.1±86.1	8	274.6±109.7
CL（mL/day/kg）						
3 週間隔	3	1.3±0.1	5	1.8±0.3	2	1.1 ^{e)}
4 週間隔	22	1.3±0.3	8	1.5±0.4	8	1.0±0.3

a) 中央値 [範囲]

b) 治験への参加同意を撤回したため、本薬投与後の血清総 IgG 濃度のデータが得られなかった 1 例を除く 79 例。

c) 計画遵守が不可となり試験を中止したため、血清 IgG トラフ値のデータが得られなかった 1 例を除く 54 例。

d) 信頼性の高い推定値が算出できなかった。

e) 2 症例のため標準偏差は算出していない。

6.2.4 母集団薬物動態（参考 CTD 5.3.3.5.1）

本薬を用いた臨床試験 3 試験及び本薬と同様に pH4 処理を行った IgG を有効成分とする皮下注射用 IgG 製剤を用いて国内外で実施した臨床試験 5 試験から得られた PID 患者の血清総 IgG 濃度（202 例、4,502 測定点）を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.3）が実施された。当該解析の最終的なモデルとして、体重を CL 及び V2 に対する共変量とした 2-コンパートメントモデルが選択された。当該モデルを用いた解析の結果、用量で補正した薬物動態パラメータの値は日本人と外国人で同様であった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、海外試験と比較して国内試験では、血清 IgG トラフ値の中央値が低かったものの、海外試験と比較して国内試験における投与量が低かったこと、また、母集団薬物動態解析において用量で補正した薬物動態パラメータの値は日本人と外国人で同様であることが示されていることから、本薬投与時の血清総 IgG 濃度に内因性民族的要因が影響する可能性は低いと考える。

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、海外第Ⅲ相試験 2 試験（CTD 5.3.5.2.1：002 試験、CTD 5.3.5.2.2：006 試験）、及び国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.3：3004 試験）の結果が提出された。臨床試験の一覧を表 2 に示す。

表 2 臨床試験一覧

実施地域	試験番号	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
海外	002	Ⅲ	PID 患者（3～70 歳）	80 例	本薬 200～800 mg/kg を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与	有効性 安全性 薬物動態
海外	006	Ⅲ	002 試験を完了した患者 又は PID 患者（6 歳以上）	55 例	本薬 200～800 mg/kg を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与	安全性 有効性
国内	3004	Ⅲ	PID 患者（6 歳以上）	11 例	本薬 200～600 mg/kg を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与	薬物動態 安全性

臨床試験の概略を以下に示す。なお、各試験における薬物動態の検討結果については、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1：002 試験、実施期間：2004 年 9 月～2006 年 3 月）

試験開始前に 6 カ月以上既存の IVIG 製剤の投与を受けている 3 歳以上 70 歳以下の XLA 又は CVID と診断された PID 患者（目標症例数：60 例²⁾）を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非対照試験が欧米 6 カ国 19 施設で実施された。

投与期間は 12 カ月間とされた。

用法・用量は、被験者が試験開始前に使用していた既存の IVIG 製剤と同じ用法・用量で、本薬 200～800 mg/kg を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与することとされた。投与速度は 0.3 mL/kg/時で開始し、忍容性に応じて、最初の 3 回の投与は 2.4 mL/kg/時まで、4 回目投与以降は 4.8 mL/kg/時まで、漸増が可能とされた。

本試験に組み入れられ、本薬が投与された 80 例（CVID 59 例、XLA 21 例）全例が ITT 及び安全性解析対象集団とされ、ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。80 例のうち、16 例は 3 週間隔、64 例は 4 週間隔で本薬が投与された。

主要評価項目である aSBI の発現状況を表 3 に示す。aSBI の年間発現回数の片側 97.5%CI の上限値は 0.182 回／人・年であり、事前に設定した評価の基準値である 1.0 回／人・年を下回った。

表 3 aSBI の発現状況（ITT）

	例数	発現例数（%）	発現件数（回）	年間発現回数（回／人・年）	片側 97.5%CI の上限値
aSBI	80	6 (7.5)	6	0.08	0.182
事象別					
肺炎	80	3 (3.8)	3	0.04	—
化膿性関節炎	80	1 (1.3)	1	0.01	
骨髄炎	80	1 (1.3)	1	0.01	
内臓膿瘍	80	1 (1.3)	1	0.01	

安全性について、80 例中 78 例（97.5%）に、1,330 件の有害事象が認められた。副作用は 33 例に 215 件認められた。10%以上に発現した有害事象及び副作用は表 4 のとおりである。副作用の転帰は、関節痛及び末梢性浮腫が試験終了時に未回復とされ、その他の転帰はいずれも回復とされた。

²⁾ 本試験への登録から本薬初回投与までの期間（4 週間）に一定程度の脱落が生じることを考慮して、試験実施中の 2005 年 3 月に目標症例数を 88 例に変更した。なお、評価に必要な例数（50 例）に変更はない。

表 4 10%以上に発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

有害事象名	有害事象（80 例）		副作用（80 例）	
	例数（%）	件数	例数（%）	件数
頭痛	54（67.5）	230	24（30.0）	74
咳嗽	27（33.8）	58	0	0
副鼻腔炎	25（31.3）	43	0	0
発熱	23（28.8）	41	4（5.0）	5
嘔吐	21（26.3）	37	6（7.5）	11
下痢	21（26.3）	32	2（2.5）	2
疼痛	19（23.8）	42	5（6.3）	9
鼻咽頭炎	18（22.5）	34	1（1.3）	1
背部痛	17（21.3）	36	4（5.0）	11
悪心	16（20.0）	34	10（12.5）	21
疲労	16（20.0）	50	9（11.3）	18
上気道感染	15（18.8）	25	0	0
咽喉頭疼痛	14（17.5）	36	1（1.3）	1
悪寒	13（16.3）	19	9（11.3）	15
耳痛	12（15.0）	16	0	0
気管支炎	11（13.8）	13	1（1.3）	1
鼻炎	11（13.8）	15	0	0
上腹部痛	10（12.5）	12	0	0
インフルエンザ	10（12.5）	10	1（1.3）	1
鼻漏	9（11.3）	15	0	0
鼻閉	8（10.0）	19	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	8（10.0）	19	0	0

MedDRA 9.0

重篤な有害事象は、16 例に 38 件（肺炎 3 件、精神状態変化 2 件、リンパ節症、好中球減少症、甲状腺機能低下症、腸炎、膵炎、悪寒、疲労、多臓器不全、浮腫、発熱、過敏症、細菌性関節炎、憩室炎、耳感染、感染、マイコプラズマ感染、爪囲炎、体温上昇、脱水、関節痛、関節炎、関節腫脹、浮動性めまい、嗜眠、急性腎不全、精巣捻転、呼吸困難、低酸素症、嚥下性肺炎、肺塞栓症、呼吸不全、下肢切断、血腫各 1 件）認められた。転帰は、同一症例に認められたリンパ節症、多臓器不全及び呼吸不全が死亡、甲状腺機能低下症、細菌性関節炎及び下肢切断が試験終了時に未回復とされ、その他の転帰はいずれも回復とされた。同一症例に認められた 5 件（過敏症、悪寒、疲労、浮動性めまい、体温上昇）は因果関係ありとされ、当該被験者は、これらの重篤な有害事象により治験薬の投与を中止した。

試験中止に至った有害事象は、4 例に 16 件（悪寒、頭痛各 2 件、リンパ節症、心臓内血栓、肺胞出血、呼吸不全、多臓器不全、過敏症、疲労、浮動性めまい、体温上昇、上気道感染、鼻炎、嘔吐各 1 件）に認められた。リンパ節症、肺胞出血、呼吸不全、多臓器不全、心臓内血栓、上気道感染及び鼻炎は本薬との因果関係が否定されたが、その他は本薬との因果関係が否定されなかった。転帰は、同一症例に認められたリンパ節症、肺胞出血、呼吸不全、多臓器不全及び心臓内血栓が死亡、鼻炎が試験終了時に未回復とされ、その他はいずれも回復とされた。

試験期間中、死亡は 1 例に認められた。死因は、多臓器不全とされたが、本薬との因果関係は否定された。

7.1.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2：006 試験、実施期間：2005 年 11 月～2008 年 4 月）

002 試験を完了した患者又は試験開始前に 6 カ月以上既存の IVIG 製剤の投与を受けている 6 歳以上の XLA 又は CVID と診断された PID 患者（目標症例数：40～60 例）を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした非対照試験が米国 10 施設で実施された。

投与期間は、被験者が他剤（本薬と同様に pH4 処理を行った IgG を有効成分とする皮下注用免疫グロブリン製剤）の臨床試験に移行するまで又は本薬が米国で上市されるまでとされた。

用法・用量は、002 試験から移行する被験者では、002 試験と同じ用法・用量で、本試験から参加する被験者では、被験者が試験開始前に使用していた既存の IVIG 製剤と同じ用法・用量で、本薬 200～800 mg/kg を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与することとされた。投与速度は、002 試験から移行する被験者は、最初は低速度で投与を開始し、その後は治験責任医師の判断で、忍容性に応じて漸増が可能とされた。なお、治験責任医師の判断で最大投与速度 7.2 mL/kg/時まで漸増が可能とされた。本試験から参加する被験者は、最初は低速度で投与を開始し、その後は治験責任医師の判断で最大投与速度 2.4 mL/kg/時まで漸増が可能とされた。

本試験に組み入れられ、本薬が投与された 55 例（002 試験から移行した被験者 45 例（CVID 34 例、XLA 11 例）、本試験から参加した被験者 10 例（CVID 10 例））全例が ITT 及び安全性解析対象集団とされた。55 例のうち、12 例は 3 週間隔で、43 例は 4 週間隔で本薬が投与された。各被験者の投与期間の中央値〔範囲〕は、363.0〔34.0, 811.0〕日間であった。

有効性について、試験期間中、1 例に 1 件（肺炎）の aSBI が発現し、ITT における aSBI の年間発現回数は、0.018 回／人・年であった。

安全性について、55 例中 52 例（94.5%）に、621 件の有害事象が認められた。副作用は、24 例に 151 件認められた。10%以上に発現した有害事象及び 5%以上に発現した副作用は表 5 のとおりである。副作用の転帰は、疲労及び頭痛が試験終了時に未回復とされ、その他はいずれも回復とされた。

表 5 10%以上に発現した有害事象及び 5%以上に発現した副作用（安全性解析対象集団）

有害事象名	有害事象（55 例）		副作用（55 例）	
	例数（%）	件数	例数（%）	件数
頭痛	21（38.2）	147	16（29.1）	68
副鼻腔炎	14（25.5）	16	0	0
咳嗽	12（21.8）	17	0	0
悪心	11（20.0）	16	2（3.6）	5
下痢	10（18.2）	13	1（1.8）	2
咽喉頭疼痛	9（16.4）	11	0	0
発熱	8（14.5）	22	3（5.5）	10
嘔吐	8（14.5）	12	2（3.6）	3
背部痛	6（10.9）	12	2（3.6）	8
発疹	6（10.9）	7	0	0
湿疹	6（10.9）	6	0	0
上気道感染	6（10.9）	6	0	0
疼痛	5（9.1）	10	3（5.5）	6
疲労	5（9.1）	9	3（5.5）	5
悪寒	3（5.5）	7	3（5.5）	7
蕁麻疹	3（5.5）	4	3（5.5）	4

MedDRA 11.0

重篤な有害事象は、11 例に 17 件（小腸閉塞 2 件、脾腫、胃腸出血、腸閉塞、蜂巣炎、クロストリジウム感染、ジアルジア症、真菌性外耳炎、肺炎、副鼻腔炎、関節滲出液、筋力低下、一過性脳虚血発作、攻撃性、血管浮腫、回腸痙攣閉鎖各 1 件）認められた。転帰は、関節滲出液が後遺症ありの回復とされ、その他はいずれも回復とされた。本薬との因果関係はいずれも否定された。

試験中止に至った有害事象は、1 例に 1 件（蕁麻疹）認められた。本薬との因果関係はありとされたが、転帰は回復とされた。

試験期間中、死亡は認められなかった。

7.1.3 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.3：3004 試験、実施期間：20 年 月～20 年 月）

試験開始前に 6 カ月以上既存の IVIG 製剤の投与を受けている 6 歳以上の日本人 PID 患者（目標症例数：10 例）を対象に、本薬の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした非対照試験が国内 8 施設で実施された。

投与期間は最長 4 カ月間とされ、投与回数は、3 週間隔投与の被験者は 5 回、4 週間隔投与の被験者は 4 回とされた。

用法・用量は、被験者が試験開始前に使用していた既存の IVIG 製剤と同じ用法・用量で、本薬 200～600 mg/kg を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与することとされた。投与速度は、0.6 mL/kg/時で開始し、忍容性に応じて、初回投与は 1.2 mL/kg/時、2 回目投与は 2.4 mL/kg/時、3 回目投与は 4.8 mL/kg/時、4 回目及び 5 回目投与は 7.2 mL/kg/時まで漸増が可能とされた。

本試験に組み入れられ、本薬が投与された 11 例（CVID 4 例、XLA 6 例、選択的 IgG サブクラス欠損症 1 例）全例が安全性解析対象集団とされた。11 例のうち、2 例は 3 週間隔、9 例は 4 週間隔で本薬が投与された。

安全性について、72.7%（8/11 例）に、19 件の有害事象（上咽頭炎 3 件、上気道感染、残存乳歯各 2 件、乾癬、発疹、蕁麻疹、上腹部痛、下痢、節足動物咬傷、転倒、皮膚擦過傷、注入部位不快感、発熱、上室性頻脈、C-反応性蛋白増加各 1 件）が認められた。副作用は 1 例に 1 件（注入部位不快感）認められたが、転帰は回復とされた。

試験中止に至った有害事象は、1 例に 1 件（乾癬）認められた。当該被験者は、乾癬の治療で併用禁止薬の免疫抑制剤を投与するために、本試験を中止した。本薬との因果関係は否定され、転帰は軽快とされた。

試験期間中に重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

申請者は、海外臨床試験成績を利用して本薬の有効性及び安全性を評価することについて、以下のよう

に説明している。

国内の PID の推定患者数は 2,900 名と報告されているが、そのうち IgG が投与される可能性のある主な抗体産生不全症（XLA、CVID、高 IgM 症候群、複合型免疫不全、IgG サブクラス欠損症）の患者数は 1,195 名であると想定される（J Clin Immunol. 2011; 31: 968-76）。したがって、本邦において臨床試験に組入れ可能な患者数は非常に限られる。

以上より、本薬による aSBI の発症抑制効果を検証するための国内臨床試験の実施は困難と考えた。

無又は低ガンマグロブリン血症を引き起こす機序と感染症等の臨床所見は国内外で同様であり（J Allergy Clin Immunol. 2001; 108: 1012-20、J Clin Immunol. 2011; 31: 968-76 等）、現在、補充治療として同程度の IgG 用量が投与されている（日本臨床免疫学会誌. 2002; 25: 337-43、J Clin Immunol. 2014; 34: 204-11）。また、国内第Ⅲ相試験（3004 試験）及び海外第Ⅲ相試験（002 試験、006 試験）の結果、血清 IgG トラフ値について、また、用量で補正した薬物動態パラメータについて、評価に影響するような民族差は認められなかった（6.2 参照）。

機構は以下のように考える。

無又は低ガンマグロブリン血症を呈する患者の疫学的背景、血清総 IgG 濃度の低値に起因する重症感染症の病態とその治療実態、IgG を補充する治療コンセプト等は、国内外で同様であることから、内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性及び安全性への影響は大きくないと考えられる。無又は低ガンマグロブリン血症が希少性の高い疾患であることを考慮し、本薬の有効性については、aSBI の発症抑制効果を評価した海外第Ⅲ相試験（002 試験）を主要な試験とし、002 試験の継続試験である海外第Ⅲ相試験（006 試験）及び血清 IgG トラフ値を評価指標とした国内第Ⅲ相試験（3004 試験）を含めて評価することとした。また、安全性については、002 試験及び 3004 試験に加え、006 試験における有害事象の発現状況や海外における本薬の製造販売後の副作用報告等を評価することとした。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 海外第Ⅲ相試験（002 試験）の有効性評価項目について

002 試験の主要評価項目を aSBI の年間発現回数としたことについて、申請者は以下のように説明している。

aSBI は致死転帰に至る可能性のある最も重篤かつ重度の感染症であり、PID 患者の健康状態、QOL、平均余命に影響を及ぼす重度の呼吸器合併症等の発現にも関連するという報告がある（Lancet Respir Med. 2015; 3: 651-60）。aSBI の年間発現回数による評価は、IVIG 製剤の臨床試験に関する FDA ガイダンス（Guidance for Industry: Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency、以下、「FDA ガイダンス」）及び EMA ガイドライン（Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg)）でも推奨されている。

002 試験における評価基準（aSBI の年間発現回数の片側 97.5%CI の上限値が 1.0 回／人・年未満）については、2000 年 3 月の Blood product Advisory Committee 65th Meeting で示された IVIG 製剤の臨床評価項目に関する FDA の提案を参考に設定した。IgG による補充治療を行っていない患者での aSBI の年間発現回数が 4 回／人・年以上であるのに対し、IgG の補充治療を行った患者での aSBI の年間発現回数は 0.5 回／人・年以下に減少したことを踏まえ、IVIG 製剤の臨床試験では aSBI の年間発現回数が 1 回／人・年未満であることを評価することが提案された。また、評価にあたっては、片側 99%CI の値を用いることが提案されていたが、当時は FDA の正式なガイダンスではなかったため、002 試験では、標準的な CI と考えられる片側 97.5%CI の値を用いて評価することとした。なお、002 試験計画時点よりも後に発出された FDA ガイダンスにおいて、aSBI の年間発現回数の片側 99%CI の上限値が 1.0 回／人・年未満であることを示すこととされたため、事後的ではあるものの、FDA ガイダンスに準じた評価も行った（7.R.2.3 参照）。

機構は以下のように考える。

PID 患者の健康状態、QOL、平均余命に影響を及ぼす重度の呼吸器合併症等の発現に関連する aSBI の発現を抑制することに、臨床的な意義はあると考える。002 試験において aSBI の年間発現回数に基づき有効性を評価したことは受入れ可能と判断した。

7.R.2.2 国内第Ⅲ相試験（3004 試験）の有効性評価項目について

国内第Ⅲ相試験（3004 試験）の有効性評価項目を、aSBI の年間発現回数ではなく、血清 IgG トラフ値としたことについて、申請者は以下のように説明している。

本邦において本薬の投与対象となる患者数が限られており、国内臨床試験において aSBI の発症抑制効果を検証することは困難であること（7.R.1 参照）、及び以下の点を踏まえると、3004 試験の有効性評価項目を血清 IgG トラフ値としたことは適切と考える。

- 複数の公表文献において、血清 IgG トラフ値と感染症予防等との間の関係性が報告されている（Lancet. 1987; 1: 1075-7、Clin Immunol. 2010; 137: 21-30 等）。
- FDA ガイダンスには、aSBI の年間発現回数とともに、副次評価項目として、代替指標の候補である血清 IgG トラフ値を測定することが推奨されている。
- IgG 製剤の臨床試験において、有効性の評価項目として血清 IgG トラフ値が使用された実績がある（Clin Immunol. 2011; 141: 90-102、J Clin Immunol. 2014; 34: 204-11）。
- 医療現場において、血清 IgG トラフ値は、無又は低ガンマグロブリン血症を呈する患者の IgG の投与量調節の目安の一つとして広く使用されている（日本臨牀 2012; 70: 2011-21、Front Immunol. 2014; 5: 629 等）。

なお、aSBI の年間発現回数を含む臨床的な評価項目については、海外第Ⅲ相試験において評価を行った。

機構は、申請者の説明から、3004 試験において、有効性評価項目を血清 IgG トラフ値と設定したことは受入れ可能と判断した。

7.R.2.3 本薬の有効性について

本薬の有効性について申請者は以下のように説明している。

002 試験において、主要評価項目とされた aSBI の年間発現回数は 0.08 回／人・年であり、その片側 97.5%CI の上限値（0.182 回／人・年）は事前に設定した基準値 1.0 回／人・年を下回ったことから、本薬による aSBI の発症抑制効果が示された（7.1.1 表 3 参照）。なお、事後的な評価ではあるものの、FDA ガイダンスを踏まえ（7.R.2.1 参照）、片側 99%CI の上限値（0.203 回／人・年）についても 1.0 回／人・年を下回ることを確認した。006 試験において、aSBI の年間発現回数は 0.018 回／人・年であり、002 試験の結果と矛盾するものではなかった。

国内外の臨床試験で、血清 IgG トラフ値に大きな違いはなかったこと、用量で補正した AUC は類似していたことから（6.2 参照）、本薬による aSBI の発症抑制効果は日本人患者でも期待できると考える。なお、3004 試験では aSBI の発現は認められていない。

また、002 試験及び 006 試験における、有害事象として報告された感染症（aSBI 以外を含む）を表 6 に示す。002 試験では、82.5%（66/80 例）に 255 件の感染症が認められ、年間発現回数は 3.55 回／人・年、006 試験では 78.2%（43/55 例）に 91 件の感染症が認められ、年間発現回数は 1.60 回／人・年であった。3004 試験は 3 例に 4 件（上咽頭炎 3 件、上気道感染 1 件）認められた。002 試験及び 006 試験の感染症の年間発現回数は、既存の IVIG 製剤で報告されている感染症の年間発現回数（0.07～4.4 回／人・年）（J Clin Immunol. 2006; 26: 388-95、Clin Ther. 1987; 9: 512-22 等）の範囲内であった。

表 6 被験者の 5%以上に発現した感染症 (ITT)

	002 試験 (80 例)	006 試験 (55 例)
副鼻腔炎	25 (31.3)	14 (25.5)
鼻咽頭炎	18 (22.5)	6 (10.9)
上気道感染	15 (18.8)	6 (10.9)
気管支炎	11 (13.8)	3 (5.5)
鼻炎	11 (13.8)	1 (1.8)
インフルエンザ	10 (12.5)	2 (3.6)
胃腸炎	7 (8.8)	1 (1.8)
結膜炎	6 (7.5)	3 (5.5)
尿路感染	6 (7.5)	3 (5.5)
耳感染	6 (7.5)	2 (3.6)
ウイルス性胃腸炎	4 (5.0)	3 (5.5)
単純ヘルペス	4 (5.0)	2 (3.6)
肺炎	4 (5.0)	4 (7.3)
ウイルス感染	4 (5.0)	0 (0.0)

例数 (%)

MedDRA 9.0

機構は、002 試験に組み入れられた外国人被験者に比べ、3004 試験に組み入れられた日本人被験者の方が、実投与量が少なかったことから (表 7)、投与量が少なくとも 002 試験と同程度の aSBI の減少が期待できるのか申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

いずれの試験にも試験開始前に既存の IVIG 製剤の投与を行い状態が安定した被験者が組み入れられ、被験者が試験開始前に使用していた既存の IVIG 製剤と同じ用法・用量で本薬を投与することとされた。既存の IVIG 製剤で承認されている通常用量の上限が国内外で異なることから、3004 試験では、002 試験と異なる用量を設定し、実投与量にも差が生じた。しかし、以下の①及び②の検討から、投与量の差が血清 IgG トラフ値及び aSBI の発現に与える影響は小さく、日本人患者においても 002 試験と同程度の aSBI の減少が期待できると考える。

① 血清 IgG トラフ値に与える影響

各試験の本薬の実投与量及び血清 IgG トラフ値を表 7 に示す。

表 7 臨床試験における本薬の実投与量及び血清 IgG トラフ値

用法・用量	002 試験 (ITT)		006 試験 (ITT)		3004 試験 (FAS)	
	200~800 mg/kg		200~800 mg/kg		200~600 mg/kg	
	3 週間隔 (16 例)	4 週間隔 (64 例)	3 週間隔 (12 例)	4 週間隔 (43 例)	3 週間隔 (2 例)	4 週間隔 (9 例)
実投与量の中央値 [範囲] (mg/kg)	428.3 [310.1, 700.0]	440.6 [200.0, 888.0]	537.5 [285.7, 747.1]	492.3 [312.0, 831.8]	268.9 [240.2, 297.6]	297.3 [140.9, 551.0]
血清 IgG トラフ値の中央値 [範囲] (g/L)	9.18 [4.95, 21.91] ^{a)}		9.75 [5.72, 18.01] ^{b)}		7.49 [5.37, 16.82] ^{c)}	

a) 治験への参加同意を撤回したため、本薬投与後の血清総 IgG 濃度のデータが得られなかった 1 例を除く 79 例の結果

b) 計画遵守が不可となり試験を中止したため、血清 IgG トラフ値のデータが得られなかった 1 例を除く 54 例の結果

c) 有害事象の治療のため試験を中止し、血清 IgG トラフ値のデータが得られなかった 1 例を除く 10 例の結果

本薬の実投与量は、002 試験と比較して 3004 試験において少ない傾向が見られたが、血清 IgG トラフ値の差は個人差の範囲内であり、大きな違いはないと考える。なお、3004 試験の血清 IgG トラフ値

は、文献（Ann Allergy Asthma Immunol. 2007; 99: 281-3）等で示されている血清総 IgG 濃度の正常範囲内（6～16 g/L）であることから、3004 試験の用量においても適切な感染症抑制効果が得られることが予想される。

002 試験における本薬の用量別の血清 IgG トラフ値を事後的に評価した結果を表 8 に示す。3004 試験の用量の上限（600 mg/kg）よりも高用量の本薬を投与された被験者では血清 IgG トラフ値が若干高い傾向を示したが、本薬の用量が血清 IgG トラフ値に及ぼす影響はわずかであった。

表 8 本薬の用量別の血清 IgG トラフ値^{a)} (002 試験 : ITT)

用量の中央値 (mg/kg)	例数 ^{b)}	血清 IgG トラフ値の中央値 [範囲] (g/L)
≥200～≤600	69	9.16 [4.95, 21.91]
>600	10	9.48 [6.80, 14.51]

a) 初回投与前のIgG値は含めていない。

b) 治験への参加同意を撤回したため、本薬投与後の血清総IgG濃度のデータが得られなかった1例を除く79例。

② aSBI の発現に与える影響

002 試験において、aSBI を発現した 6 例の被験者の背景、本薬の用量及び血清 IgG トラフ値を表 9 に示す。本薬の用量、aSBI 発現前の最終血清 IgG トラフ値及び血清 IgG トラフ値の中央値を含め、aSBI を発現した 6 例に特徴的な傾向は認められず、発現した aSBI は主に被験者の合併症又は免疫不全症の重症度に関連するものと考えられた。

表 9 aSBI を発現した症例の背景、本薬の用量及び血清 IgG トラフ値 (002 試験)

被験者	疾患名	aSBI の種類 ／発現日	既往症	用量の中央値 (mg/kg)	aSBI 発現前の 最終血清 IgG トラフ値 (g/L)	血清 IgG トラフ 値の中央値 (g/L)
4歳 ■性	CVID	肺炎 ／Day 309	気管支拡張症、喘息、肺臓炎、 慢性閉塞肺疾患等	479.45	11.0	9.7
4歳 ■性	CVID	内臓膿瘍 ／Day 254	胆嚢摘出、再発心窩部痛等	486.11	10.4	9.0
1歳 ■性	CVID	肺炎 ／Day 330	気管支炎、肺炎等	333.33	6.1	6.2
3歳 ■性	CVID	骨髓炎 ／Day 55	1 型糖尿病、末梢血管障害、 骨髓炎、左拇指切断術、右第 2 趾壊疽等	500.00	6.8	5.7
1歳 ■性	XLA	肺炎 ／Day 244	上気道感染、咳嗽等	413.79	12.2	10.8
1歳 ■性	XLA	化膿性関節炎 ／Day 370	aSBI に関連すると考えられ る既往症の特記はなし	420.17	7.8	7.5

002 試験における本薬の用量別の aSBI の発現状況を事後的に評価した結果を表 10 に示す。いずれの用量群においても、aSBI の年間発現回数の片側 97.5%CI 及び片側 99%CI の上限値は 1.0 回／人・年を下回っていた。

表 10 本薬の用量別の aSBI の発現状況 (002 試験 : ITT)

用量の中央値 (mg/kg)	例数	発現例数	発現件数	年間発現回数 (回／人・年)	片側 97.5%CI の上限値	片側 99%CI の 上限値
≥200～≤600	70	6	6	0.10	0.210	0.235
>600	10	0	0	0	0.382	0.477

機構は、以下のように考える。

002 試験において、主要評価項目とされた aSBI の年間発現回数が事前に設定した基準値を下回ったことが確認されている。

一方、国内外では既存の IVIG 製剤の承認用法・用量に違いがあり、002 試験と 3004 試験では用量の設定に相違があること、3004 試験の被験者数は限られていること等から、国内で本薬の薬物動態を中心に検討された 3004 試験の結果から、海外で実施された 002 試験の結果を外挿するには限界があると考ええる。しかしながら、aSBI の発症抑制効果の重要な指標である血清 IgG トラフ値について、002 試験と 3004 試験とで大きな違いはなかったこと、用量で補正した薬物動態パラメータの値は日本人と外国人で同様であることが示されたこと（6.R 参照）から、日本人患者においても 002 試験で認められた効果と同程度の aSBI の発症抑制効果が期待できると判断した。

なお、本薬の臨床試験において aSBI 以外を含む感染症が一定程度発現していることについては（表 6）、無又は低ガンマグロブリン血症に対する IgG 治療は、急性肺炎や急性耳炎等の急性感染症には有効である一方、細菌性気管支炎や副鼻腔炎等の慢性疾患に対する効果は明確ではないという報告もあり（J Clin Immunol. 2007; 27: 308-16）、本薬に特徴的な傾向ではないと考える。

7.R.3 安全性について

本薬の安全性について、申請者は、以下のように説明している。

002 試験、006 試験及び 3004 試験で得られた安全性データから、本薬の忍容性は良好であることが示された。また、本薬の安全性プロファイルは市販の IVIG 製剤と同様であった。

海外で既承認の適応症（PID 及び／又は SID、特発性血小板減少性紫斑病、ギラン・バレー症候群、川崎病、CIDP）に関する本薬の製造販売後の安全性プロファイルについては、2007 年 7 月 26 日から 2018 年 5 月 31 日までに、全世界で本薬 [] g（推定標準用量を 30 g として、[] 回分）が供給され、累計 9,633 件の副作用自発報告が集積されている（海外製造販売後自発報告（集計期間：2007 年 7 月 26 日～2018 年 5 月 31 日、本薬以外の IVIG 製剤の情報を含む））。海外製造販売後自発報告において、PID の適応症では、1,726 件の症例報告が確認された。これらの報告や臨床試験成績に基づき、IVIG 製剤のクラスエフェクトとされた本薬の特定されたリスク（無菌性髄膜炎症候群、溶血性貧血、アナフィラキシー反応、血栓塞栓症、急性腎障害、肺水腫、血小板減少、肝機能障害・黄疸）について、以下のように考える。

7.R.3.1 無菌性髄膜炎症候群

002 試験、006 試験及び 3004 試験では無菌性髄膜炎症候群と確定診断された症例は認められていない。海外製造販売後自発報告では、PID の適応症で IVIG 製剤が投与された症例において、無菌性髄膜炎症候群は 36 件報告され、33 件は因果関係ありと判定された。既承認効能・効果の申請時に得られた安全性プロファイルや市販の IVIG 製剤の安全性プロファイルと比較して明確な差異は認められず、添付文書においては、既存の適応症及び市販の IVIG 製剤と同様の注意喚起を行う。

7.R.3.2 溶血性貧血

002 試験、006 試験及び 3004 試験では溶血性貧血は認められていないが、溶血性貧血の臨床症状を伴わない副作用として「クームス試験陽性」が、002 試験で 1 例認められている。海外製造販売後自発報告では、PID の適応症で IVIG 製剤が投与された症例において、溶血性障害が 12 件報告されている。うち 2 件は臨床的溶血の徴候又は症状が認められなかった。残りの臨床的溶血の徴候又は症状が認められ

た 10 件中 8 件は因果関係あり、10 件中 2 件は因果関係なしと判定された。IVIG 製剤には、抗 A 及び抗 B 抗体が含まれているため、一般に、血液型が O 型以外である場合、炎症状態にある場合又は高用量（2 g/kg 以上）の IVIG 投与を受けている場合に、溶血リスクが高まると考えられている（Transfusion. 2015; 55 Suppl 2: S13-22、Transfusion. 2008; 48: 1598-601 等）。本申請における本薬の 1 回投与量は 200～600 mg/kg と高用量ではないものの、CIDP を対象とした本薬の国内外の臨床試験において複数例で溶血関連の有害事象が発現していること、海外の製造販売後において PID の患者においても溶血関連の有害事象が認められていることから、添付文書においては、既存の適応症及び市販の IVIG 製剤と同様の注意喚起を行う。

7.R.3.3 アナフィラキシー反応

002 試験、006 試験及び 3004 試験ではアナフィラキシー反応は認められていない。海外製造販売後自発報告では、PID の適応症で IVIG 製剤が投与された症例において、アナフィラキシー反応は 50 件報告され、全て因果関係ありと判定された。既承認効能・効果の申請時に得られた安全性プロファイルや市販の IVIG 製剤の安全性プロファイルと比較して明確な差異は認められず、添付文書においては、既存の適応症及び市販の IVIG 製剤と同様に、本薬の成分に対しショックの既往歴のある患者は禁忌とし、アナフィラキシー反応に関する注意喚起を行う。

7.R.3.4 血栓塞栓症

002試験において心臓内血栓及び肺塞栓症が各1例、006試験において一過性脳虚血発作が1例認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定されている。海外製造販売後自発報告では、PIDの適応症でIVIG製剤が投与された症例において、「塞栓および血栓」は49件報告され、うち48件が因果関係ありと判定された。既承認効能・効果の申請時に得られた安全性プロファイルや市販のIVIG製剤の安全性プロファイルと比較して明確な差異は認められず、添付文書においては、既存の適応症及び市販のIVIG製剤と同様の注意喚起を行う。

7.R.3.5 急性腎障害

002試験及び006試験において、急性腎障害に関連し得る有害事象（尿路感染8例、頻尿2例、排尿困難、急性腎障害、膀胱痙攣、血中クレアチン増加、膀胱炎、膀胱瘤、体液貯留、血尿、腎盂腎炎、尿路痛各1例）が認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定されている。なお、急性腎障害が認められた被験者は、試験参加前から腎臓機能障害があったことが確認されている。海外製造販売後自発報告では、PIDの適応症でIVIG製剤が投与された症例において、腎障害関連の有害事象は99件報告され、91件が因果関係ありと判定された。99件中5件は、基礎疾患として腎機能障害が報告されていた。既承認効能・効果の申請時に得られた安全性プロファイルや市販のIVIG製剤の安全性プロファイルと比較して明確な差異は認められず、添付文書においては、既存の適応症及び市販のIVIG製剤と同様の注意喚起を行う。

7.R.3.6 肺水腫

002試験及び006試験において、肺水腫に関連し得る有害事象（呼吸困難7例、低酸素症、肺水腫、睡眠時無呼吸症候群各1例）が認められたが、呼吸困難2例を除き、本薬との因果関係は否定されている。なお、因果関係が否定されなかった2例は、肺水腫の他の徴候や症状を伴わない呼吸困難だった。海外製造販売後自発報告では、PIDの適応症でIVIG製剤が投与された症例において、肺水腫に関連する有害事象

が112件報告され、109件が因果関係ありと判断された。肺水腫の一種である輸血関連急性肺障害の報告は4件であり、残りの大部分の事象は過敏症症状又はその他の呼吸器疾患に伴う呼吸困難に関連する事象であり、急性肺損傷を示唆する可能性は低いと考えられた。輸血関連急性肺障害以外、本薬に関連する肺水腫と一致する症例は特定されていない。既承認効能・効果の申請時に得られた安全性プロファイルや市販のIVIG製剤の安全性プロファイルと比較して明確な差異は認められず、添付文書においては、既存の適応症及び市販のIVIG製剤と同様の注意喚起を行う。

7.R.3.7 血小板減少

002試験において、血小板数減少が1例認められたが、本薬との因果関係は否定されている。海外製造販売後自発報告では、PIDの適応症でIVIG製剤が投与された症例において、造血障害による血小板減少症が5件報告され、3件が因果関係ありと判断された。既承認効能・効果の申請時に得られた安全性プロファイルや市販のIVIG製剤の安全性プロファイルと比較して明確な差異は認められず、添付文書においては、既存の適応症及び市販のIVIG製剤と同様の注意喚起を行う。

7.R.3.8 肝機能障害・黄疸

006試験において、AST増加、ALT増加が各1例認められたが、本薬との因果関係は否定されている。海外製造販売後自発報告では、PIDの適応症でIVIG製剤が投与された症例において、肝機能障害が20件報告され、9件は因果関係あり、5件は因果関係なし（基礎疾患として肝機能障害が認められていたため）、6件は情報不足で因果関係の評価が不能であった。既承認効能・効果の申請時に得られた安全性プロファイルや市販のIVIG製剤の安全性プロファイルと比較して明確な差異は認められず、添付文書においては、既存の適応症及び市販のIVIG製剤と同様の注意喚起を行う。

機構は、本薬の安全性は忍容可能であり、既存のIVIG製剤と比較して、本薬特有の安全性上の懸念は認められないという申請者の説明は受入れ可能と考える。

PIDに代表される無又は低ガンマグロブリン血症を呈する患者では生涯にわたりIgG補充が必要である。3004試験における本薬の投与期間は最長4カ月間であり、国内での長期投与時の安全性情報が限られていることから、製造販売後調査において、本薬の長期の使用実態下における安全性を検討し、必要に応じて適切な安全対策を実施すべきと考える。

7.R.4 臨床的位置付けについて

本薬の臨床的位置付けについて、申請者は、以下のように説明している。

臨床試験の結果、試験開始前に使用していたIVIG製剤と同程度の血清IgGトラフ値が維持できたことから、本薬は、既存のIVIG製剤と同様に、IgG補充が必要な無又は低ガンマグロブリン血症の治療における選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、無又は低ガンマグロブリン血症には、PIDと他の疾患や特定の薬剤等の外的要因に起因するSIDが含まれる。SID患者を対象とした本薬の臨床試験は実施していないが、以下を踏まえ、原疾患（PID又はSID）にかかわらず、無又は低ガンマグロブリン血症を呈する患者を本薬の投与対象とすることは可能と考える。

- PID及びSIDは、いずれも同様な臨床検査パラメータの変化（総IgG又は特異抗体の低値）及び臨床徴候（感染症発現の増加）を示すこと。

- PID 患者及び SID 患者において、同様の IVIG 用量－血清総 IgG 濃度関係が認められ、外因性 IgG に対する PID 患者及び SID 患者の反応は同様であることが示唆されていること（Int Immunopharmacol. 2019; 66: 119-126）。
- 本邦既承認の IVIG 製剤では、PID 又は SID によらず同一の用量で無又は低ガンマグロブリン血症に対する適応が認められており、日本造血細胞移植学会のガイドライン（造血細胞移植ガイドライン 造血細胞移植後の感染管理（第 4 版）日本造血細胞移植学会; 2017）でも、血清総 IgG 濃度が低値を示す場合は IgG 補充を考慮する旨が記載されていること。
- 欧米では SID を対象とするガイドライン（Cytotherapy 2001; 3: 41-54、Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) EMA/CHMP; 2019）が確立しており、PID と概ね同様の用法・用量で投与されていること。
- 海外レトロスペクティブ研究において、本薬が SID の治療に用いられ、効果が示唆されていること（J Clin Immunol. 2014; 34: 804-12）。

機構は、国内では、無又は低ガンマグロブリン血症の IgG 補充に用いる治療薬として、IVIG 製剤の他に SCIG 製剤が承認されていることから、本薬と SCIG 製剤との使い分けについても説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

SCIG 製剤は、注射部位反応の発現頻度は高いものの、全身性の有害事象の発現頻度が少なく、静脈アクセスが不要で、ポンプによる自己投与が可能であるため通院回数が少ないという利点があると考えられる。一方、本薬を含む IVIG 製剤は、迅速に血清総 IgG 濃度を大幅に上昇させる必要のある、状態のよくない患者への投与が推奨される。また、IVIG 製剤の投与は医療機関において医療従事者が行うため、医療従事者が患者の状態を確認しなければならない場合や患者が医療機関での投与を希望する場合に選択されている。免疫不全症の患者には、生涯にわたる IgG 補充が必要であり、投与経路も含め、個々の患者により適した治療を選択できるよう、IVIG 製剤と SCIG 製剤の複数の選択肢が存在することが重要と考える。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

7.R.5 効能・効果について

機構は、臨床的位置付けを踏まえ、本薬の効能・効果を、既承認の IVIG 製剤と同様に「無又は低ガンマグロブリン血症」とすることは適切と判断した。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 用法・用量の設定根拠について

本薬の用法・用量の設定根拠について、申請者は、以下のように説明している。

3004 試験では、被験者が試験開始前に使用していた既存の IVIG 製剤と同じ用法・用量で投与することとされた。その結果、実投与量の中央値〔範囲〕は 3 週間隔投与で 268.9 [240.2, 297.6] mg/kg、4 週間隔投与で 297.3 [140.9, 551.0] mg/kg であった。本薬最終投与前の血清 IgG トラフ値の中央値〔範囲〕は 7.49 [5.37, 16.82] g/L であり、初回投与前（既存の IVIG 製剤の定常状態時）の血清 IgG トラフ値の中央値〔範囲〕である 8.14 [5.09, 17.81] g/L と同程度に維持することが可能であった。したがって、本

薬の申請用法・用量は、3004 試験で設定したとおり、既承認の IVIG 製剤と同様に、通常、200～600 mg/kg を 3～4 週間間隔で点滴静注又は直接静注することとした。

また、PID 患者の感染症予防のための血清 IgG トラフ値の最小目標値は 5 g/L とされているが (Lancet. 1987; 1: 1075-7)、健常人の基準値の範囲内である 10 g/L を推奨する診療ガイドライン及び報告もあり (Immunol Allergy Clin North Am. 2008; 28: 875-6、Clin Immunol. 2010; 137: 21-30)、現在に至るまで至適血清 IgG トラフ値のコンセンサスは得られていない。IVIG 製剤の用量は、血清 IgG トラフ値だけでなく、感染症の発現状況等の反応に基づき調節することが推奨されていることから (Clin Exp Immunol. 2014; 178 Suppl 1: 7-9、J Allergy Clin Immunol. 2008; 122: 210-2)、血清 IgG トラフ値及び臨床症状を含む患者の状態に応じて投与量及び投与間隔を適宜増減することが適切と考えた。

7.R.6.2 投与速度について

本薬の投与速度について、申請者は、以下のように説明している。

3004 試験においては、投与速度は 0.6 mL/kg/時で開始し、被験者の忍容性に応じて漸増が可能とされ、各投与回の最高投与速度は、初回投与時は 1.2 mL/kg/時、2 回目投与では 2.4 mL/kg/時、3 回目投与では 4.8 mL/kg/時、4 回目投与以降は 7.2 mL/kg/時と規定されていた。3004 試験において、4 回目投与中に 7.2 mL/kg/時で投与された被験者に軽度の注入部位不快感の有害事象を認めたが、本被験者は、3 回目投与まで 2.4 mL/kg/時で投与され、4 回目投与で 7.2 mL/kg/時に投与速度が上げられていた。当該有害事象は軽度であり投与終了 9 分後には回復していることから、速度を上げる場合には、患者の状態、経過を十分観察し、投与速度を含めた本薬への忍容性を確認しながら、投与毎に徐々に最高速度を上げていくことで、安全上大きな懸念はないと考える。投与速度に関する注意として、適用上の注意の項に、初回の投与開始から約 30 分は 0.6 mL/kg/時で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、投与速度を 7.2 mL/kg/時まで徐々に上げることができる旨及び投与速度を上げた際には患者の状態、経過に十分注意する旨を記載する予定である。

7.R.6.3 小児への投与について

本薬の小児への投与について、申請者は、以下のように説明している。

3 歳未満の小児は、本薬の臨床試験では除外されていた。しかしながら、以下の情報から 3 歳未満の小児に対しても、3 歳以上の患者と同様に本薬を投与可能と考える。

- 海外において本薬を含む IVIG 製剤が生後 1 カ月程度から乳児に投与された報告があり、有効性及び安全性に年齢特異的な差は認められていないこと (Int J Immunopathol Pharmacol. 2010; 23: 349-53、Glob Pediatr Health. 2017; 4: 2333794X16689639)。
- 海外製造販売後自発報告 (集計期間：2007 年 7 月 26 日～2018 年 5 月 31 日、本薬以外の IVIG 製剤の情報を含む) において、3 歳未満の小児が 236 例特定されたが、3 歳以上の患者と安全性プロファイルの違いが認められなかったこと。
- 本薬の投与量は体重に基づいて決定されるため、新生児や乳児を含む小児にも適切な用量で投与可能であること。

ただし、既存の IVIG 製剤と同様、小児においては、ショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので、投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察することを添付文書で注意喚起する。

機構は、以上の検討及び「7.R.4 臨床的位置付けについて」の項の議論を踏まえ、原疾患や年齢によらず同一の用法・用量を設定することは可能と考える。ただし、患者毎に血清 IgG トラフ値や臨床症状に基づき、慎重に投与量及び投与間隔を調節することが適切と考える。以上より、既承認の IVIG 製剤と同様、本薬の用法・用量を以下のように設定することは受入れ可能と判断した。

【用法・用量】

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

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明している。

実施した臨床試験成績からは、無又は低ガンマグロブリン血症を呈する患者における本薬の安全性プロファイルは、既承認効能・効果の申請時に得られた安全性プロファイルや市販の IVIG 製剤の安全性プロファイルと比較して明確な差異は認められなかった。しかし、本薬の国内試験で検討された投与期間は最長 4 カ月間と限られており、日本人における本薬の長期投与時の安全性情報が不足することから、本薬の長期投与時の安全性を検討する特定使用成績調査を実施し、これらの情報を収集する予定である。

機構は、製造販売後調査に関する申請者の方針は受入れ可能と考える。

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、本品目の無又は低ガンマグロブリン血症に対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。また、本品目は、無又は低ガンマグロブリン血症に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年1月8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 31 年 4 月 25 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) に記載した論点(「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」、「7.R.5 効能・効果について」、「7.R.6 用法・用量について」)に関する機構の判断は専門委員から支持された。

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 臨床的位置付けについて

専門委員から以下のような意見が出された。

- 2014 年 1 月に SCIG 製剤が国内で発売され、近年では、無又は低ガンマグロブリン血症に対して、SCIG 製剤が使用される機会が増えている。一方で、3～4 歳頃までは、IVIG 製剤の方が投与が容易な場合が多い等の状況があることを踏まえると、本薬を含む IVIG 製剤についても、引き続き重要な選択肢になり得ると考える。
- 本薬では既存の IVIG 製剤よりも速い最高投与速度を設定していることから、患者及び医療従事者の負担軽減になるとの申請者の説明について、アレルギーや血管炎のリスクから慎重な投与が求められる患者(小児等)も存在するため、最高投与速度を本薬のメリットとして主張するのは適切ではない。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、本薬の最高投与速度について医療機関に情報提供する場合の留意点を申請者に伝達した。

1.2 用法・用量について

専門委員から以下のような意見が出された。

- 無又は低ガンマグロブリン血症において、既承認の適応症よりも速い最高投与速度（無又は低ガンマグロブリン血症：7.2 mL/kg/時、既承認の適応症：4.8 mL/kg/時）が設定された理由を確認すべきである。3004 試験において最高投与速度（7.2 mL/kg/時）で投与された被験者に軽度の注入部位不快感が認められていること、アレルギーや血管炎のリスクから慎重な投与が求められる患者（小児等）が存在することから、投与速度を上げる場合には十分な注意が必要である。
- 体重の低い小児への投与を考慮すると、5 g/50 mL 製剤よりも小さな製剤規格の開発が望まれる。

機構は、無又は低ガンマグロブリン血症において、既承認の適応症よりも速い最高投与速度が設定された理由を説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

002 試験において、本剤投与の 69%で 4.2 mL/kg/時以上の速度で投与がされ、投与に関連する有害事象は認められなかった。したがって、患者の利便性を高めるために、002 試験の継続試験である 006 試験及び 3004 試験では、最高投与速度を 7.2 mL/kg/時まで上げることが可能とした。006 試験及び 3004 試験の結果、最高投与速度を 7.2 mL/kg/時としても安全に投与可能であることが確認できたため、無又は低ガンマグロブリン血症における最高投与速度を 7.2 mL/kg/時と設定した。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考えるが、投与速度に起因する副作用のリスクを踏まえ、投与速度を上げる際の注意喚起として以下を添付文書に記載することに加え、資材を用いた製造販売後の情報提供活動においても適切に注意喚起するよう申請者に求め、申請者は了解した。

- 投与速度は忍容性を確認しながら徐々に上げること。
- 投与速度を上げるとショック等の副作用のリスクがあるため、投与速度を上げた際には患者の状態、経過に十分注意すること。

また、5 g/50 mL 製剤よりも小さな製剤規格の開発要望があったことについては、申請者に伝達した。

また、「患者の状態によって適宜増減する」との用法・用量の記載に関連して、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」において、用量調整の参考となる診療ガイドラインが作成中であることが、専門委員より紹介された。

機構は、用量調整の参考となるガイドライン、文献等（7.R.6.1 参照）については、必要に応じて医療機関に情報提供できる体制を整えるよう申請者に求め、申請者は了解した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に示した機構の判断は、専門委員から支持された。また、実施予定の特定使用成績調査について以下のような意見が出された。

- 臨床試験では 3 歳未満の小児の検討はされておらず、情報が不足しているが、実臨床では、3 歳未満の小児に対して本薬が投与される可能性がある。したがって、3 歳未満の小児の目標症例数を設定することを検討すべきである。

- 小児では、IVIG 製剤の使用開始時のみならず、投与を継続している間も新たな副作用の発現に注意を要すること、特にアレルギーに注意を要することから、これらの情報を含め、調査の中で情報収集すべきである。

機構は、上記の議論を踏まえ、適切に対応するよう申請者に求め、申請者は了解した。特定使用成績調査における目標症例数については、無又は低ガンマグロブリン血症における3歳未満の症例割合を踏まえ、目標症例数50例のうち3歳未満における目標症例数は3例と設定された。

また、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表11に示す安全性検討事項を設定すること、表12及び表13に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表11 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
・無菌性髄膜炎症候群 ・溶血性貧血 ・アナフィラキシー反応 ・血栓塞栓症 ・急性腎障害 ・肺水腫 ・血小板減少 ・肝機能障害・黄疸	・原材料に由来する感染症の伝播	・<u>無又は低ガンマグロブリン血症の日本人患者における長期投与時の安全性</u>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線部：今回の申請に伴う変更

表12 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
・市販直後調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎） ・<u>市販直後調査（無又は低ガンマグロブリン血症）</u> ・一般使用成績調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎） ・特定使用成績調査（無又は低ガンマグロブリン血症）	・市販直後調査による情報提供（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎） ・<u>市販直後調査による情報提供（無又は低ガンマグロブリン血症）</u>

下線部：今回の申請に伴う変更

表13 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下での本薬の長期投与時の安全性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された無又は低ガンマグロブリン血症患者
観察期間	1年間
目標症例数	50例（うち3歳未満の小児：3例）
主な調査項目	患者背景、本薬の投与状況、併用薬、有害事象

1.4 その他

現在の販売名は「ピリヴィジェン 10%点滴静注」であるが、本申請において、用法・用量における投与経路として、既承認である点滴静注に加えて直接静注が追加されることとなるため、本申請が承認された後、販売名を「ピリヴィジェン 10%静注」とした製剤が速やかに供給されるよう、代替新規申請が行われる予定である。

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
18	15	3004 試験において、4 回目投与中に <u>7.2 mL/kg/時</u> で投与された被験者に軽度の注入部位不快感の有害事象を認めたが、本被験者は、 <u>3 回目投与まで 2.4 mL/kg/時</u> で投与され、 <u>4 回目投与で 7.2 mL/kg/時に投与速度が上げられていた。</u>	3004 試験において、4 回目投与中に <u>2.4 mL/kg/時から 7.2 mL/kg/時に急速に投与速度を上げた</u> 被験者に軽度の注入部位不快感の有害事象を認めた。

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 5.3.5.2.3）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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ものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和 9 年 3 月 25 日）と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

無又は低ガンマグロブリン血症

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善

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

（下線部追加）

[用法及び用量]

無又は低ガンマグロブリン血症

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

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。

(下線部追加)

[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
aSBI	Acute serious bacterial infection	急性重篤細菌感染症（002 試験及び 006 試験においては、規定の診断基準による肺炎、菌血症／敗血症、骨髄炎／化膿性関節炎、細菌性髄膜炎、及び内臓膿瘍と定義）
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _(0-last)	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to the last sample	時間 0 から最終サンプル時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CVID	Common variable immunodeficiency	分類不能型免疫不全症
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full analysis set	－
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	Intent-to-treat	－
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
NONMEM	Non-linear mixed-effects modeling software	－
PID	Primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
QOL	Quality of life	生活の質
SCIG	Subcutaneous immunoglobulin	皮下注用人免疫グロブリン
SID	Secondary immunodeficiency	続発性免疫不全症候群
t _{max}	Time to maximal concentration	最高血清中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
V2	Volume of central compartment	中央コンパートメントの分布容積
XLA	X-linked agammaglobulinemia	X 連鎖無ガンマグロブリン血症
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
002 試験	－	ZLB03_002CR 試験
006 試験	－	ZLB05_006CR 試験
3004 試験	－	IgPro10_3004 試験
本薬	－	pH4 処理酸性人免疫グロブリン