キュービトル 20% 皮下注 1g/5mL
キュービトル 20% 皮下注 2g/10mL
キュービトル 20% 皮下注 4g/20mL
キュービトル 20% 皮下注 8g/40mL
キュービトル 20% 皮下注 10g/50mL
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.1.1 免疫グロブリン製剤開発の歴史 2
1.5.1.2 国内における免疫グロブリン製剤の展開 3
1.5.2 疾患の病態及び治療 3
1.5.2.1 原発性免疫不全症候群（PID） 3
1.5.2.2 続発性免疫不全症候群（SID） 3
1.5.2.3 免疫不全症に対する一般的な治療法 4
1.5.2.4 本剤の位置づけ 4
1.5.3 開発の経緯 6
1.5.3.1 品質 6
1.5.3.2 非臨床試験 6
1.5.3.2.1 薬理試験 6
1.5.3.2.2 薬物動態試験 7
1.5.3.2.3 毒性試験 7
1.5.3.3 臨床試験 7
1.5.3.3.1 臨床薬理 7
1.5.3.3.2 有効性 9
1.5.3.3.3 安全性 9
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量 13
1.5.5 治験相談等の経緯 13
1.5.6 本剤の特徴及び有用性 13
1.5.7 参考文献 14

表

表 1.5.3-1 開発の経緯 11
表 1.5.4-1 予定する効能又は効果、用法及び用量 13

図

図 1.5.2-1 続発性免疫不全症候群の誘因 5

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 免疫グロブリン製剤開発の歴史

免疫グロブリン（Ig）はB細胞で産生され、特に液性免疫の多くを占めるIgGは形質細胞で合成・分泌される。IgGは中和作用、補体の活性化、オプソニン作用及び抗体依存性細胞障害（ADCC）により感染防御の中核を担う。そのため、抗体産生欠損を有する患者の治療としてIgG補充療法が広く行われている。

Ig製剤は、血漿タンパクの17%～18%を占めるIgGを高純度に精製・濃縮した製剤である。この製剤は低温エタノール分画法により製造され、1940年代に米国で初期の筋注用のIg製剤が開発された。しかし、筋注した場合、注射部位の疼痛、投与量の限界、吸収が遅く即効性がないなど臨床上の利用が制約された[1]。また、初期の製剤にはIgGの凝集体が多く含まれ、この凝集体が補体系を非特異的に活性化させ、重篤な副作用を引き起こすことから、静注での使用ができず[1]、8歳の原発性免疫不全症候群（PID）患者に皮下投与によるIgG補充療法がBrutonにより最初に報告されたが[2]、初期の製剤は主に筋注により投与されていた[3]。その後、ペプシンなどで処理した初期の筋注用製剤の欠点を克服した静注用Ig製剤が開発された。初期の静注製剤は、非完全分子型静注用Ig製剤と呼ばれ、補体の結合部分（Fc領域）を持たないためFc由来のオプソニン効果は期待できず、また、血中半減期は短いものであった。そのため、IgGの凝集体を除去し、Fc領域を有し、IgGの構造、機能及びIgGサブクラスの組成などに影響を及ぼさない非修飾完全分子型Ig製剤が開発され、現在に至っている。

Ig製剤は、PID以外にも慢性リンパ性白血病、AIDS及び骨髄移植後の免疫不全症などの続発性免疫不全症候群（SID）に使用されてきた。また、IgG療法は、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）や川崎病などの自己免疫疾患にも有効である。

PIDやSIDなど免疫欠損を有する患者での標準治療としてIgGの静脈内投与が広く行われているが、血中IgG濃度が一時的に大きく上昇することによる副作用の発症及び小児や高齢者では静脈確保が困難な患者がしばしばみられる。

2000年代初頭に新規皮下注製剤が開発されて以降、Ig製剤の皮下投与は世界中の多くの国々で導入されている。皮下投与されたIgGは投与部位から血中に緩徐に吸収される。そのため、静脈内投与後にみられるような血中IgG濃度の高いピークはなく、安定した濃度を維持することができ、急激な血中IgG濃度の上昇に起因する全身性の副作用が少なくなることが期待できる。現在、世界で承認されている皮下注用Ig製剤は10%～20%含有製剤で、静注製剤（一般に5%～10%）に比べて高濃度であるため、より少ない投与容量及び短い投与時間での投与が可能となる。また、皮下投与は自己注射が可能であるため、在宅療法を望む患者に適していると考えられる。

Baxalta社（現、武田薬品工業株式会社）も皮下注製剤を開発し、米国において注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）が皮下注製剤として2012年に承認され、“GAMMAGARD LIQUID”の商標で使用されており、欧州では皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%（IGSC, 16%）が“SUBCUVIA”の商標で2009年に承認を得た（現在、承認取り下げ）。その後、IgGを20%含有するTAK-664〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）, 20%溶液（IGSC,

20%）、以下、本剤〕を開発し、2016 年 7 月に英国やドイツなど欧州数ヵ国で、同年 9 月に米国で承認され、2022 年 5 月時点で、海外 30 ヵ国以上で承認されている。

1.5.1.2 国内における免疫グロブリン製剤の展開

国内においては、1954 年に最初の筋注用 Ig 製剤が承認された[4]。その後、ペプシン処理により静脈内投与を可能とした非完全分子型の Ig 製剤が、さらに、1979 年に完全分子型の静注用 Ig 製剤が承認された[4]。それまでの筋注製剤が投与時に痛みを伴い、また、投与量に限界があったのに対し、これらの静注製剤ではそのような制約がなくなった。その結果、有用性が高まり、医療に大きく貢献するようになり、その後、PID や SID に対する標準治療として使用されてきた。しかし、静注製剤は、血中 IgG 濃度が一時的に大きく上昇することによる副作用の発現、小児や高齢者などでは静脈投与ルートの確保が難しいことが少なくないなどの理由から、国内でも代替治療薬として皮下注製剤が開発され、2013 年に本剤と同じく IgG を 20%含有する“ハイゼントラ 20%皮下注”が承認された。しかしながら、近年、日本では Ig 製剤の急速な使用の増大により緊急的輸入が避けられない状況となってきている[5]。また、Ig 製剤はヒトから血液を直接採取して製造する製剤であることから、自然災害などにより Ig 製剤を安定して供給することが困難となる可能性もある。このため、新規 Ig 製剤の開発は喫緊の課題となってきている。

1.5.2 疾患の病態及び治療

1.5.2.1 原発性免疫不全症候群（PID）

PID とは、自然免疫系（好中球、単球、NK 細胞など）又は獲得免疫系（T 細胞、B 細胞）の発達・成熟の段階において、先天性異常・欠陥が生じた結果、免疫系異常を伴う症候群であり、一部を除き、通常は乳児期又は小児期に明らかとなる。国際免疫学連合（IUIS）により PID は 10 の疾患に分類されており[6]、その中には多くの遺伝子異常と病型が知られている。PID の主たる症状は易感染性であり、反復感染症、重症感染症又は不測の合併症などに罹患し、健康な者では問題とならないような病原性の低い菌種やウイルスによる感染又は日和見感染をしばしば引き起こし、時に生命の危険を生じることもある。さらに、PID による生体防衛反応の脱落は単に感染症の頻発のみならず、自己免疫疾患や悪性腫瘍の発生に関係しているとも考えられている[7]。

PID は比較的まれな疾患であることから、特定疾患として指定されており、2011 年に報告された疫学調査では、国内における PID の有病率は 10 万人に 2.3 人（約 2,900 例）、男女の比率は 2.3：1、年齢の中央値は 12.8 歳である[8]。PID で最も多い疾患は抗体産生不全症であり、X 連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）、分類不能型免疫不全症（CVID）及び選択的 IgA 欠損症が含まれる。また、貪食細胞の数、機能欠損又はこれら両方の先天性欠損がこれに続き、この中で慢性肉芽腫症が多く報告されている[8]。

1.5.2.2 続発性免疫不全症候群（SID）

PID のほとんどは遺伝子異常により誘発されるが、SID では図 1.5.2-1 に示すように慢性リンパ性白血病などの血液腫瘍、薬剤、栄養不良及び骨髄移植など要因は多岐にわたり、低ガンマグロブリン血症の多くは SID であると考えられる[9]。これらの患者でも PID と同様に感

染リスクが増大するが、原疾患自体によって免疫不全症の状態が異なり、発症する感染症も多彩なものとなる。

1.5.2.3 免疫不全症に対する一般的な治療法

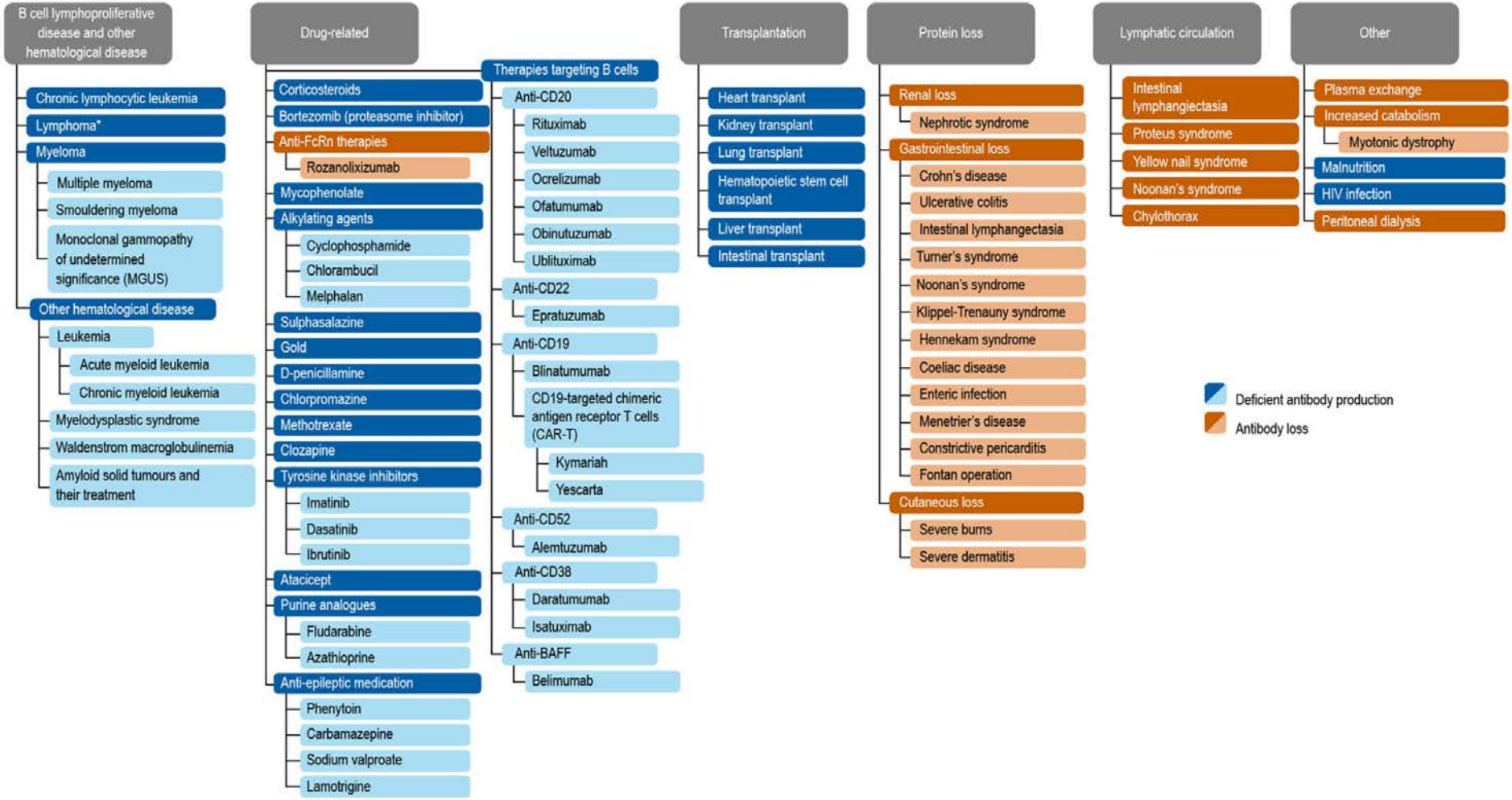
免疫不全症の治療の主目的は、感染の抑制、感染症の治療及び免疫系を強化することである。治療法は疾患・重症度により選択される。軽症例では、抗菌薬、抗ウイルス剤又は抗真菌剤の内服が効果的であり、PID や SID など抗体欠乏を主徴とする免疫不全症では、オプソニン作用及び免疫溶菌作用を持ち、ヒトに感染する感染性病原体（起因菌及びウイルス）に対する中和抗体を含み、ADCC などが期待できる IgG 補充療法は重要な治療法となっている[10][11]。

1.5.2.4 本剤の位置づけ

無又は低ガンマグロブリン血症の標準治療として、経静脈及び経皮下による IgG 補充療法が行われている。一般的に静脈内投与では 3 又は 4 週間隔で、皮下投与では週 1 回投与が行われているため、両投与間で血中 IgG 濃度推移に差が認められる。皮下投与では静脈内投与に比べて最高濃度は低くなり、最低濃度は高くなることから血中 IgG 濃度の変動幅が減少し、結果的により高いトラフ濃度が得られ、全身性の副作用の低減が期待できる[12][13]。また、皮下注製剤は静脈へのアクセスが不良な小児や高齢者でも投与が容易であるため、また、在宅での自己投与が可能であることから通院時間などの制約が少なくなるため、患者や家族の QoL の向上が期待できる。さらに、静注製剤に比べ IgG を高濃度に含むことから、投与容量の低減及び投与時間の短縮を図ることができる。

国内では、本剤と同じく IgG を高濃度に含有する皮下注製剤として、“ハイゼントラ 20%皮下注”が週 1 回投与で承認されており、本剤もこれと同じメディカルニーズがある上、本剤の投与間隔は週 1 回であるが、隔週投与も可能で、より柔軟に、生活リズムに沿った投与を可能にする一助となるものと考えられる。

図 1.5.2-1　続発性免疫不全症候群の誘因



出典：参考文献[9]より転載。 Patel SY, et al. Front Immunol.2019, Figure 1

1.5.3 開発の経緯

国内外における開発の経緯を表 1.5.3-1 に示す。

1.5.3.1 品質

本剤の規格及び試験方法は、薬局方、製造実績、他の Ig 製剤での経験、安定性試験の成績、及びロット分析結果、並びに「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来製品）の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付医薬審発第 571 号）に基づき設定した。なお、設定した試験方法につき分析法バリデーションを実施し、設定した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。試験方法は特に規定しない場合は日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法並びに生物学的製剤基準の通則及び一般試験法に準拠した。

製剤の安定性試験は、長期保存試験、加速試験、光安定性試験を実施した。本剤の安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 0603001 号）、「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験について」（平成 10 年 1 月 6 日付医薬審第 6 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号）に基づき実施した。長期保存試験における、現在までに得られている測定結果はいずれの試験項目も規格の範囲内であった。本剤の保存温度 25°C 以下での有効期間を 24 箇月と設定する予定であり、現時点で 24 箇月の長期保存試験結果が得られている。

1.5.3.2 非臨床試験

本剤は当社の海外既承認の Ig 製剤である注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）を基に開発され、その製造工程は、[redacted]工程以外、IGI, 10%の製造工程と同等である。したがって、IGI, 10%で得られた非臨床データは本剤の評価に利用可能と考えられる。

1.5.3.2.1 薬理試験

In vitro 抗体スペクトラム試験において、IGI, 10%は細菌及びウイルスに対する高力価で広いスペクトラムの抗体を含むことが示された。In vitro オプソニン食作用試験において、IGI, 10%は多形核白血球による大腸菌及び B 群連鎖球菌の食作用及び殺菌作用を促進し、オプソニン作用が示された。また、マウスチャレンジ試験において、IGI, 10%は肺炎球菌及び肺炎桿菌の全身性感染に対して防御作用を示すことが確認された。IGI, 10%の安全性薬理試験において、IGI, 10%の心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への有害作用は認められず、アナフィラキシー様反応誘発性及び血栓形成のリスクは低いと考えられた。IGI, 10%又は本剤を用いた中枢神経系試験は実施していないが、本剤は内因性ヒトタンパク質（ヒト Ig）製剤であり、IgG 補充療法として使用されることから、中枢神経系に対する有害作用は予想されない。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

ラットにIGI, 10%を単回静脈内投与した後のヒトIgGの薬物動態（PK）は、GAMMAGARD S/D[1]のPKと類似していた。イヌに本剤を単回皮下投与した後のヒトIgGのPKを検討した結果、IGI, 10%の静脈内投与と比較して最高濃度（C_{max}）は低く、最高濃度到達時間（T_{max}）は顕著に遅かった。消失半減期は本剤とIGI, 10%で類似していた。本剤皮下投与時のバイオアベイラビリティは、0時間から最終定量可能濃度時点までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）に基づき算出した場合は70.8%、0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）に基づき算出した場合は71.4%であった。

1.5.3.2.3 毒性試験

IGI, 10%の適切な高用量（投与可能最大容量まで）を用いてマウス及びラットにて単回投与毒性試験を実施した。マウス及びラットにIGI, 10%を静脈内投与した単回投与毒性試験において、IGI, 10%に関連した一般状態の変化及び病理組織学的所見は認められなかった。概略の致死量及び無毒性量はマウスでそれぞれ10000 mg/kg及び5000 mg/kg、ラットでそれぞれ2000 mg/kg超及び2000 mg/kgであった。細菌を用いた復帰突然変異試験において、IGI, 10%に遺伝毒性の懸念は示されなかった。本剤に含まれるIgGは内因性ヒトタンパク質であり、IgG補充療法として使用され、細菌、ウイルス等の外来性分子を標的としているため、作用機序から反復投与による安全性の懸念はなく、がん原性又は生殖発生に影響を及ぼす懸念もないと考えられる。ウサギ及びユカタンミニブタに本剤又はIGI, 10%を皮下投与した局所刺激性試験において、忍容性は良好であった。ウサギに本剤又はIGI, 10%を単回又は反復皮下投与した後の皮下組織に軽微から重度の炎症反応が認められたが、これはヒトIgGに対するウサギの免疫応答の結果と考えられた。ユカタンミニブタへの本剤又はIGI, 10%の皮下投与により、皮下組織に炎症性細胞浸潤及び浮腫が同程度に認められた。また、ウサギを用いたIGI, 10%の静脈内、動脈内及び静脈周囲投与局所刺激性試験においても良好な忍容性が示された。

1.5.3.3 臨床試験

本申請では2歳以上の日本人PID患者を対象に国内で実施したTAK-664-3001試験及び2歳以上の非日本人PID患者を対象に海外で実施した2試験（170903試験及び170904試験）を評価資料とした。また、海外で非日本人PID患者を対象とし、IGSC, 10%を用いた試験（160601試験）を参考資料とした。

1.5.3.3.1 臨床薬理

本剤の臨床薬理は各試験で得られた結果から評価した。

国内試験であるTAK-664-3001試験では、静注用免疫グロブリン（IGIV）0.2～0.6 g/kgを3又は4週間隔で13週間静脈内投与（Epoch 1）、本剤0.05～0.2 g/kgを週1回24週間皮下投

[1] IGI, 10%の先行品（凍結乾燥品）。日本では、ガンマガード静注用2.5gが1986年から、ガンマガード静注用5gが2019年から販売され、ガンマガード静注用2.5gは2020年に承認整理された。

与（Epoch 2）、その後、0.1～0.4 g/kg を隔週で 12 週間皮下投与した（Epoch 3）。各 Epoch において血清中 IgG トラフ濃度を測定し、Epoch 2 では PK を評価した。血清中総 IgG は投与後約 71 時間（T_{max}：中央値）で C_{max} に達し、以後、緩やかに消失した。Epoch 2 における本剤投与中（21 週目）及び終了時のトラフ濃度の幾何平均値は各々8.09 g/L 及び 9.15 g/L、Epoch 3 の終了時では 8.48 g/L であり、投与間隔（週 1 回又は隔週投与）にかかわらず総 IgG トラフ濃度は本剤投与中、IGIV 投与で達成した最終測定時点（13 週目）の総 IgG トラフ濃度（幾何平均値：3 週間隔投与で 7.74 g/L 及び 4 週間隔投与で 8.38 g/L）と同程度の値で推移した。

海外試験である 170903 試験では、Epoch 1 で IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与又は IGSC, 16%を週 1 回又は隔週で皮下投与し、その後、Epoch 2 で Epoch 1 での投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を週 1 回皮下投与した。各 Epoch で総 IgG トラフ濃度を含む PK を評価した。本剤投与後、血清中総 IgG は投与後約 74 時間（T_{max}：中央値）で C_{max} に達した。「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比から求めたバイオアベイラビリティ（F）の点推定値は 82.1%であった。本剤投与中及び終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は 8.73 g/L 及び 8.27 g/L で、IGIV, 10%及び IGSC, 16%投与終了時の値（幾何平均値：7.61 g/L 及び 8.97 g/L）と同程度であった。

海外試験である 170904 試験では、Epoch 1 で IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与し、Epoch 2 では Epoch 1 での投与量の 1 週間あたりの等価用量の 145%に相当する用量で、Epoch 3 では Epoch 1 と同程度の曝露量が得られると推定された調整用量で、Epoch 4 では目標とする総 IgG トラフ濃度が得られるように個々に調整した個別化用量（平均投与量が IGIV, 10%投与量の 1 週あたりの等価用量のほぼ 145%に相当）で本剤を週 1 回皮下投与した。PK は主に Epoch 1 と Epoch 4 で評価した。また、各 Epoch の数時点で血清中総 IgG トラフ濃度を測定した。本剤を個別化用量で皮下投与した際の血清中総 IgG は約 105 時間（T_{max}、中央値）で C_{max} に達した。「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比として算出した AUC 比（F1）の点推定値は 108.6%であった。また、本剤を投与した Epoch 2 から Epoch 4 終了時点における血清中総 IgG トラフ濃度は各々14.77 g/L、14.20 g/L 及び 14.74 g/L で、IGIV, 10%を投与した Epoch 1 終了時点の値（幾何平均値：3 週間隔投与では 11.58 g/L、4 週間隔投与では 10.19 g/L）と同程度又は高値で推移した。

海外試験である 160601 試験では、107094 試験同様、IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC と個々に調整した個別化用量（平均投与量が IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 137.3%に相当）で IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した際の AUC から F1 を算出し、併せて各 Epoch での投与中及び試験終了時に血清中 IgG トラフ濃度を測定した。170904 試験と同様の方法で算出した F1 の点推定値は 95.2%であった。個別化用量で IGSC, 10%投与期間中の血清中総 IgG トラフ濃度は 13.30 g/L（中央値）、投与終了時では 12.50 g/L（中央値）と、IGIV, 10%投与での値（中央値：3 週間隔投与では 11.60 g/L、4 週間隔投与では 10.20 g/L）と同程度又は高値で推移した。

なお、TAK-664-3001 試験と 170903 試験で評価した PK パラメータ及びトラフ濃度の値は両試験間で同程度であり、明らかな民族間差はないと考えられた。

また、薬力学的検討（PD）として、上記の 4 試験で臨床的に重要な感染性病原体であると考えられる破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス（HBV）に対するトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）を測定した。その結果、いずれの試験においても、本剤（160601 試験は IGSC, 10%）の投与中、これらの感染性病原体に対する最小阻害濃度（抗体価）として報告されている値（破傷風菌トキソイドでは 0.01 IU/mL[14]、インフルエンザ菌 b 型では 0.15 µg/mL[15]及び HBV では国内外で報告されている 10 mIU/mL[16][17]）を十分に上回る値が維持された。

1.5.3.3.2 有効性

本剤の有効性は主に海外で実施した 2 試験（170903 試験及び 170904 試験）での情報に基づき評価した。有効性の指標は、確認された急性重篤性細菌感染（VASBI）の人年あたりの平均発現頻度とした。また、これらの試験では患者の QoL や治療満足度も評価した。

170903 試験及び 170904 試験おける本剤投与中の VASBI の人年あたりの平均発現頻度のポワソン分布最尤点推定値は各々0.083 及び 0.012 件で、両試験とも事前に定義した有効性の閾値（VASBI 1.0 件）を統計学的に有意に下回った（$p<0.0001$）。また、患者の QoL や治療満足度評価では、両試験とも本剤投与中の QoL は良好で、本剤による治療は IGIV による治療よりも患者の治療満足度が高いことが示された。

国内で実施した TAK-664-3001 試験では主要評価項目を血清中総 IgG トラフ濃度としたが、海外試験同様、VASBI の人年あたりの平均発現頻度、QoL 及び治療満足度も評価した。この試験における Epoch 2 及び Epoch 3 を通じた VASBI の人年あたりの平均発現頻度のポワソン分布最尤点推定値は 0.11 件であった。なお、観察期間は短かったが、本剤を隔週投与した Epoch 3 では VASBI の発現はなかった。また、本剤投与中の被験者の QoL は良好で、治療の好みについては、大部分の被験者が在宅での投与を希望し、本剤投与を続けたいと回答した。さらに、静注製剤に比べ、投与容量の低減及び投与時間の短縮が確認された。

1.5.3.3.3 安全性

本申請にあたり評価資料とした 3 試験いずれにおいても、死亡、本剤投与と関連がある重篤な有害事象及び重度の有害事象は認められなかった。

国内で実施した TAK-664-3001 試験で、感染症を除く有害事象は、IGIV 投与期間中（Epoch 1）では 17 例中 9 例（52.9%）に、本剤投与期間中（Epoch 2/3）では 17 例中 15 例（88.2%）に報告された。重篤な有害事象及び重度の有害事象はいずれの期間でも報告されなかった。Epoch 2（本剤週 1 回投与）における主な有害事象（17 例中 3 例以上で発現）は注射部位腫脹、注射部位紅斑及び頭痛であった。なお、Epoch 3（本剤隔週投与）においてみられた有害事象（7 例中 3 例に発現）は Epoch 2 で報告された有害事象と類似しており、投与間隔の変更に伴う新たな事象の発現はみられなかった。

海外で実施した 2 試験（170903 試験及び 170904 試験）で本剤が投与された 122 例中、感染症を除く本剤と関連がある有害事象と報告された症例数は 48 例（39.3%）であった。主な有害事象は注入部位紅斑、注入部位疼痛及び頭痛であり、いずれも軽度又は中等度で、投与期間中又は投与終了後に回復した。

本剤と関連がある有害事象により試験が中止された症例は、170903 試験で注入部位疼痛により中止された 1 例のみであった。

評価資料とした 3 試験（TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験）のいずれにおいても、静注製剤と比較して本剤で臨床上問題となる特に注意すべき重要な安全性上のリスクは観察されなかった。

以上の安全性データにより、成人及び小児 PID 患者に週 1 回又は隔週投与で本剤による IgG 補充療法の忍容性は良好であることが示された。

表 1.5.3-1　開発の経緯

試験項目			実施時期	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	----	20[redacted]	----	20[redacted]	20[redacted]	----	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
品質	製造	原薬													
		製剤													
	管理（又は規格及び試験方法）	原薬													
		製剤													
	安定性試験（現在実施中）	原薬													
		製剤													
薬理	効力を裏付ける試験														
	安全性薬理試験														
動態	薬物動態試験														
毒性	単回投与毒性試験														
	遺伝毒性試験														
	局所刺激性試験														

表 1.5.3-1　開発の経緯（続き）

	実施国・地域	試験項目（試験番号）	実施時期	2007	2008	2009	---	2011	2012	2013	2014	2015	--	2019	2020	2021
				H19	H20	H21	---	H23	H24	H25	H26	H27	--	H31/R1	R2	R3
臨床	米国	第 2/3 相試験（160601 試験）	2007 年 10 月～2009 年 7 月	━	━	━										
	欧州	第 2/3 相試験（170903 試験）	2011 年 6 月～2014 年 5 月					━	━	━	━					
	米国及びカナダ	第 2/3 相試験（170904 試験）	2013 年 1 月～2015 年 3 月							━	━	━				
	国内	第 3 相試験（TAK-664-3001 試験）	2020 年 [redacted] 月～2021 年 12 月	[redacted]												

1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験により、本剤の有効性・安全性が確認されたことから、表1.5.4-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.4-1　予定する効能又は効果、用法及び用量

販売名	キュービトル 20%皮下注 1g/5 mL（1 バイアル中人免疫グロブリン G 1 g 含有） キュービトル 20%皮下注 2 g/10 mL（1 バイアル中人免疫グロブリン G 2 g 含有） キュービトル 20%皮下注 4 g/20 mL（1 バイアル中人免疫グロブリン G 4 g 含有） キュービトル 20%皮下注 8 g/40 mL（1 バイアル中人免疫グロブリン G 8 g 含有） キュービトル 20%皮下注 10 g/50 mL（1 バイアル中人免疫グロブリン G 10 g 含有）
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
適応症（効能又は効果）	無又は低ガンマグロブリン血症
用法及び用量	通常、人免疫グロブリン G として 50～200 mg（0.25～1 mL）/kg 体重を週 1 回、又は 100～400 mg（0.5～2 mL）/kg 体重を 2 週間に 1 回皮下投与する。なお、患者の状態に応じて投与量及び投与回数は適宜増減する。

1.5.5 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、以下の対面助言を行った。

（1）[redacted]相談（[redacted]）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号[redacted]）
[redacted]における[redacted]の[redacted]、[redacted]及び[redacted]の[redacted]、[redacted]のための[redacted]及び[redacted]について相談し、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の了承を得た。また、[redacted]について相談し、PMDA から助言を得た。

（2）[redacted]相談（[redacted]）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号[redacted]）
[redacted]の[redacted]及び[redacted]を[redacted]するために[redacted]の[redacted]を[redacted]することの妥当性について相談し、PMDA の了承を得た。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

本剤は、Fc と Fab 領域を含む非修飾完全分子型 IgG を 20%含有する皮下注製剤である。IgG サブクラスの構成は正常範囲内にあり、感染性病原体（細菌及びウイルス）に対する特異抗体を含む。本剤の特徴及び有用性を以下に要約する。

（1）静注製剤と比べて本剤は 20%という高濃度の IgG を含有しており、投与容量の低減及び投与時間の短縮を可能にする。

（2）皮下注製剤であることから、静脈へのアクセスが困難な小児や高齢者への投与に適している。また、自己投与が可能であり、患者自身又は介護者が在宅で投与でき、患者又はその家族の QoL の向上が期待できる。さらに、在宅治療を可能にしたことで、医療費の削減にも寄与できる可能性がある。

（3）静注製剤に比べて皮下注製剤では、C_{max} が低下することによる全身性の副作用の発現低下が期待でき、血中 IgG 濃度の変動幅が小さくなるため安定した血中濃度が得られる。

（4）本剤は週 1 回又は隔週投与のいずれにおいても安全性に問題がなく、同程度のトラフ濃度が得られることが示されていることから、週 1 回又は隔週投与とより柔軟な投与を可能にし、患者の投与に対する選択の幅を広げ、利便性の向上が期待できる。

本剤の有効性について、免疫不全症を有する小児及び成人患者に本剤を投与した場合、長期にわたり受動免疫が付与され、静注製剤と同程度に血清中 IgG トラフ濃度や感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）が維持され、海外試験では VASBI の発現を有意に抑制する結果が得られ、反復感染症をコントロールするという観点からは、本剤は現在市販されている静注製剤と同程度に有効であると考える。また、本剤の安全性について、臨床試験で報告された本剤投与と関連がある主な有害事象は投与部位における局所反応で、大部分は軽度又は中等度であり、回復が認められている。これらの有効性及び安全性の結果は本剤と同様に IgG を 20%含有する皮下注製剤であるハイゼントラで報告された臨床試験成績[12][18]と類似しており、有効性又は安全性に対する本剤に特有の懸念はないと考えられた。このように、本剤の忍容性は良好であり、添付文書などで適切な情報を提供し、注意喚起することで、本剤のリスクを最小限に抑制することが可能であると考える。

以上のことから、免疫不全症により無又は低ガンマグロブリン血症を有する患者への本剤の投与で得られるベネフィットはリスクを上回ると考えられる。

1.5.7 参考文献

[1] 川杉和夫. 免疫グロブリン大量療法の現状と今後. Jpn J Clin Immunol. 2003;26:87-95.
[2] Bruton OC. Agammaglobulinemia. Pediatrics. 1952;9:722-8.
[3] Gaspar J, Gerristen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. Arch Dis Child. 1998;79:48-51.
[4] 一般社団法人日本血液製剤協会. 免疫グロブリン製剤. 2022 年 3 月 15 日閲覧. Web link: http://www.ketsukyo.or.jp/plasma/globulin/glo_04.html（添付なし）
[5] Sugawa M, Sagawa K, Ohyama K, Henzan T, Nagai K, Nakajima K, et al. Increased use of immunoglobulin preparations and its factors in Japan. Jpn J Transfusion Cell Ther. 2021;67:9-20.
[6] Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. J Clin Immunol. 2020;40:66-81.
[7] 加納正、安田典正. シンポジウム　感染とその生体反応. （3）原発性免疫不全症における生体防衛反応－その欠陥の病態と成因－. 日内会誌. 1982;71:1362-7.
[8] Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, et al. Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. J Clin Immunol. 2011;31:968-76.
[9] Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: Causes, diagnosis, and management. Front Immunol. 2019. doi:10.3389/fimmu.2019.00033.
[10] 冨山佳昭. 血液製剤輸血の適応と使用法　1. 血液凝固因子製剤（免疫グロブリン）. 血栓止血誌. 2009;20:275-7.
[11] Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodriguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacin P, et al. Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology:

Warning signs, diagnosis, and management. Front Immunol. 2019. doi:10.3389/fimmu.2019.00586.

[12] McCormack PL. Immune globulin subcutaneous (human) 20%. In primary immunodeficiency disorders. Drugs. 2012;72:1087-97.

[13] Ness S. Differentiating characteristics and evaluating intravenous and subcutaneous immunoglobulin. Am J Manag Care. 2019;25:s98-104.

[14] Perry AL, Hayes AJ, Cox HA, Alcock F, Parker AR. Comparison of five commercial anti-tetanus toxoid immunoglobulin G enzyme-linked immunosorbent assays. Clin Vaccine Immunol. 2009;16:1837-9.

[15] Granoff DM. Assessing efficacy of Haemophilus influenzae type b combination vaccines. Clin Infect Dis. 2001;33(Suppl 4):278-87.

[16] Ogawa M, Akine D, Sasahara T. Comparison of hepatitis B vaccine efficacy in Japanese students: a retrospective study. Environmental Health and Preventive Medicine. 2019:24;80. https://doi.org/10.1186/s12199-019-0837-1.

[17] Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, Ly K, Hughes E, Jiles R, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. MMWR Recommen Rep. 2013;62:1-19.

[18] Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. Clin Immunol. 2011;141:90-102.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

表

表 1.6-1 米国／欧州における本剤の承認取得状況 3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

（1）外国での許可及び使用状況

本剤は欧州で最初に承認を取得した（分散審査方式による承認に基づく国際誕生日：2016年6月8日、1ヵ国での承認ではない）。2022年5月現在、米国、カナダ、英国、ドイツ、フランス、オーストラリアなどを含む世界30ヵ国以上で承認され（欧州連合の加盟国の一部では未承認）、既に20ヵ国以上で販売されている。

米国／欧州における本剤の承認取得状況を表 1.6-1 に示す。

また、米国／欧州の labeling 及び企業中核データシートを次頁以降に添付した。

表 1.6-1　米国／欧州における本剤の承認取得状況

国名	販売名	承認年月日	剤型	含量	効能・効果 用法・用量
米国	CUVITRU	2016 年 9 月 13 日	注射剤	200 mg/mL	【効能・効果】 成人及び 2 歳以上の小児における原発性液性免疫不全に対する補充療法 【用法・用量】 · 皮下注射にのみ使用すること。 · 連日から隔週までの一定間隔で投与する。 · 薬物動態反応及び臨床反応に基づき、患者ごとに用量を調整する。 · 血清中 IgG トラフ濃度を定期的にモニタリングし、必要に応じてその後の用量及び投与間隔の調整指針とする。 · 静注用免疫グロブリン（IGIV）による補充療法又は成人患者で HYQVIA〔遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ含有皮下注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液〕による補充療法から切り換える場合： - IGIV 又は HYQVIA の最終投与から 1 週間後に投与を開始する。 - 開始用量（1 週間あたりの投与量）は、IGIV 又は HYQVIA の月間用量を 1 週間あたりの等価用量に換算し、用量調整係数を用いて増量することにより算出する。 開始用量（1 週間あたりの投与量）$= \frac{\text{以前の IGIV 又はHYQVIA の用量（g）}}{\text{IGIV 又はHYQVIA の投与間隔の週数}} \times 1.30$ - 頻回投与（週 2～7 回）の用量：算出した 1 週間あたりの投与量を必要な 1 週間あたりの投与回数で除する。 - 隔週投与の用量：算出した 1 週間あたりの投与量を 2 倍にする。 · 皮下注用免疫グロブリン（IGSC）による補充療法から切り換える場合： - 1 週間あたりの投与量は、切換え前の IGSC による補充療法の 1 週間あたりの等価用量とする。 - 頻回投与（週 2～7 回）の用量：算出した 1 週間あたりの投与量を必要な 1 週間あたりの投与回数で除する。 - 隔週投与の用量：算出した 1 週間あたりの投与量を 2 倍にする。 · 投与部位は同時に 4 ヵ所までとする。投与部位の間隔は 4 インチ以上とし、骨の突出部は避ける。投与ごとに部位を変える。 · 皮下投与で推奨される部位は腹部、大腿部、上腕部、及び腰部側面である。 · 投与部位数を算出するには、総投与量を投与部位あたりの最大投与量（投与部位あたり 60 mL 以下）で除する。 · 推奨投与速度は、最初の 2 回の投与では投与部位あたり 10～20 mL/h である。その後の投与では、忍容性に応じて投与速度を投与部位あたり 60 mL/h まで速めることができる（例：投与部位あたり 60 mL/h×2 ヵ所=120 mL/h）。4 ヵ所に同時に投与する場合、全投与部位を合わせた最大投与速度は 240 mL/h となる。

表 1.6-1　米国／欧州における本剤の承認取得状況（続き）

国名	販売名	承認年月日	剤型	含量	効能・効果 用法・用量
欧州	Cuvitru	ノルウェー： 2016 年 7 月 1 日 英国： 2016 年 7 月 6 日 ドイツ： 2016 年 7 月 11 日 フランス： 2018 年 2 月 28 日 等	注射剤	200 mg/mL	【効能・効果】 成人並びに 0 歳以上 18 歳以下の小児及び青年期における以下の疾患に対する補充療法： · 抗体産生障害を伴う原発性免疫不全症候群 · 慢性リンパ性白血病に罹患し、予防的抗生物質が奏効しなかった又は禁忌の患者での低ガンマグロブリン血症及び反復性細菌感染症 · 多発性骨髄腫患者の低ガンマグロブリン血症及び反復性細菌感染症 · 同種造血幹細胞移植術施行前後の患者の低ガンマグロブリン血症 【用法・用量】 · 皮下注射にのみ使用すること。 · 補充療法 - 薬物動態反応及び臨床反応に基づき、患者ごとに用量調整が必要となる場合がある。 - 投与レジメンにより、IgG トラフ濃度（次回投与の前に測定）を 5～6 g/L 以上とし、年齢に応じた血清中 IgG の基準範囲内となることを目標とする。 - 負荷投与量として 0.2～0.5 g/kg（1～2.5 mL/kg）以上が必要となる場合がある。必要に応じて負荷投与量は数日に分割投与し、その場合の最大 1 日用量は 0.1～0.15 g/kg とする。IgG 濃度が定常状態に達した後、累積月間用量が 0.3～1.0 g/kg の範囲となるよう、維持用量を一定間隔で反復投与する。1 回用量を異なる身体部位で注射することが必要となる場合がある。。 - トラフ濃度を測定し、感染症の発現状況と併せて評価する。 · 小児及び青年期（0 歳以上 18 歳以下） - 小児及び青年期（0 歳以上 18 歳未満）に対する用法・用量は、いずれの適応症でも体重に基づき決定され、該当する適応症の臨床転帰に応じて調整されるため、成人の用法・用量と異ならない。 - 0 歳以上 2 歳未満の小児を対象として本剤を評価する臨床試験は実施されていないが、免疫グロブリンに関する知見から、0 歳以上 2 歳未満の小児に対する本剤での治療に有害な影響は生じないことが示唆されている。 · 皮下投与は定期的フォローアップを含む在宅治療の指導経験を有する医療従事者が開始し、投与開始時には観察を行う。免疫グロブリンの皮下投与に適した注入ポンプを使用することができる。患者又は介護者は、シリンジドライバーの使用方法、投与方法、治療日記の記入、重度副作用（発現した場合）の認知及び対処方法について指導を受けなければならない。 · 腹部、大腿部、上腕部、及び腰部側面等に注射できる。 · 各投与部位の投与速度及び投与量は患者の忍容性に基づいて調整する。 推奨される初回投与速度は投与部位あたり 10 mL/h である。良好な忍容性が確認された場合、最初の 2 回の投与は 10 分以上間隔を置いて投与速度を投与部位あたり最大 20 mL/h まで速めることができる。複数のポンプを同時に使用できる。部位によって投与する製剤の量は異なる。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use CUVITRU safely and effectively. See full prescribing information for CUVITRU.

CUVITRU, Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution
Initial U.S. Approval: 2016

WARNING: THROMBOSIS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Thrombosis may occur with immune globulin products, including CUVITRU. Risk factors may include: advanced age, prolonged immobilization, hypercoagulable conditions, history of venous or arterial thrombosis, use of estrogens, indwelling vascular catheters, hyperviscosity and cardiovascular risk factors.**
- **For patients at risk of thrombosis, administer CUVITRU at the minimum dose and infusion rate practicable. Ensure adequate hydration in patients before administration. Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity in patients at risk of hyperviscosity.**

---------- RECENT MAJOR CHANGES ----------

- Dosage and Administration (2.2) 3/2021
- Warnings and Precautions (5.4) 3/2021
- Adverse Reactions (6.2) 3/2021

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

CUVITRU is an Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% solution indicated as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency (PI) in adult and pediatric patients two years of age and older. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For subcutaneous infusion only.

Administer at regular intervals from daily up to every two weeks (biweekly). (2.2)

Individualize dose based on the patient's pharmacokinetic and clinical response. (2.2)

Monitor serum IgG trough levels regularly to guide subsequent dose adjustments and dosing intervals as needed. (2.2)

Switching from Immune Globulin Intravenous (Human) treatment (IGIV) or adult patients switching from HYQVIA [Immune Globulin Infusion 10% (Human) with Recombinant Human Hyaluronidase]:

- Begin treatment one week after the patient's last IGIV or HYQVIA infusion. (2.2)
- Establish initial weekly dose by converting the monthly IGIV or HYQVIA dose into equivalent weekly dose and increasing it using a dose adjustment factor. (2.2)

$$\text{Initial Weekly dose} = \frac{\text{Previous IGIVor HYQVIA dose (in grams)}}{\text{No. of weeks between IGIVor HYQVIA doses.}} \times 1.30$$

- Frequent dosing (2-7 times per week): Divide the calculated weekly dose by the desired number of times per week. (2.2)
- Biweekly dosing: Multiply the calculated weekly dose by 2. (2.2)

Switching from Immune Globulin Subcutaneous (Human) treatment (IGSC):

- Weekly dose (in grams) should be the same as the weekly dose of prior IGSC treatment (in grams). (2.2)
- Frequent dosing (2-7 times per week): Divide the calculated weekly dose by the desired number of times per week. (2.2)
- Biweekly dosing: Multiply the calculated weekly dose by 2. (2.2)

Infusion sites: up to 4 infusion sites simultaneously, with at least 4 inches between sites avoiding bony prominences. Rotate sites with each administration. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

200 mg/mL (20%) protein solution for subcutaneous infusion (3)

CONTRAINDICATIONS

- Anaphylactic or severe systemic hypersensitivity reactions to subcutaneous administration of Immune Globulin (Human). (4)
- IgA deficient patients with antibodies against IgA and a history of hypersensitivity. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- IgA deficient patients with antibodies to IgA are at greater risk of developing severe hypersensitivity and anaphylactic reaction. (5.1)
- Monitor renal function, including blood urea nitrogen, serum creatinine, and urine output in patients at risk of acute renal failure. (5.2)
- Thrombosis may occur. Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity for those at risk for hyperviscosity. (5.3)
- Aseptic Meningitis Syndrome (AMS) can occur. (5.4)
- Monitor for clinical signs and symptoms of hemolysis. (5.5)
- Monitor patients for pulmonary adverse reactions (transfusion-related acute lung injury, TRALI). (5.6)
- Product is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent, and theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease agent. (5.7)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions observed in ≥5% of patients were: local adverse reactions, systemic adverse reactions including headache, nausea, fatigue, diarrhea, and vomiting. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.1-800-999-1785 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Passive transfer of antibodies may transiently interfere with the immune responses to live virus vaccines, such as measles, mumps, rubella, and varicella. (7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 09/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: THROMBOSIS
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Preparation and Handling
2.2 Dose
2.3 Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity
5.2 Renal Dysfunction/Failure
5.3 Thrombosis
5.4 Aseptic Meningitis Syndrome (AMS)
5.5 Hemolysis
5.6 Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)
5.7 Transmissible Infectious Agents
5.8 Monitoring: Laboratory Tests
5.9 Interference with Laboratory Tests
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: THROMBOSIS

- **Thrombosis may occur with immune globulin products, including CUVITRU. Risk factors may include advanced age, prolonged immobilization, hypercoagulable conditions, history of venous or arterial thrombosis, use of estrogens, indwelling vascular catheters, hyperviscosity and cardiovascular risk factors.**
- **For patients at risk of thrombosis, administer CUVITRU at the minimum dose and infusion rate practicable. Ensure adequate hydration in patients before administration. Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity in patients at risk of hyperviscosity.**

1 INDICATIONS AND USAGE

CUVITRU is an Immune Globulin Subcutaneous (Human) (IGSC), 20% Solution indicated as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency (PI) in adult and pediatric patients two years of age and older. This includes, but is not limited to, common variable immunodeficiency (CVID), X-linked agammaglobulinemia, congenital agammaglobulinemia, Wiskott-Aldrich syndrome, and severe combined immunodeficiencies[1,2].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For subcutaneous administration only. Do not administer intravenously or intramuscularly.

2.1 Preparation and Handling

- Inspect the drug product visually for particulate matter and discoloration prior to administration. CUVITRU is a clear and colorless or pale yellow or light brown solution and clear of particulate matter. Do not use if the solution is cloudy, turbid, or if it contains particulates.
- Do not mix CUVITRU with other products.
- Do not shake.
- Do not dilute.
- CUVITRU comes in a single-dose vial. Any vial that has been entered should be used promptly. Partially used vials should be discarded. CUVITRU contains no preservative.
- Record the name and lot number of the product in the recipient's records.

2.2 Dose

- CUVITRU can be administered at regular intervals from daily up to every two weeks (biweekly).
- Individualize the dose based on the patient's pharmacokinetic and clinical response.
- Monitor serum IgG trough levels regularly to guide subsequent dose adjustments and dosing intervals as needed (see *Dose Adjustment*).

For patients switching from Immune Globulin Intravenous (Human) treatment (IGIV) or adult patients switching from HYQVIA [Immune Globulin Infusion 10% (Human) with Recombinant Human Hyaluronidase]:

- Begin treatment with CUVITRU one week after the patient's last IGIV or HYQVIA infusion.
- Establish the initial weekly dose by converting the monthly IGIV or HYQVIA dose into an equivalent weekly dose and increasing it using a dose adjustment factor.
- To calculate the initial weekly dose, divide the previous IGIV or HYQVIA dose in grams by the number of weeks between intravenous doses; then multiply this dose by the dose adjustment factor of 1.30.

$$\text{Initial Weekly dose} = \frac{\text{Previous IGIV or HYQVIA dose (in grams)}}{\text{Number of weeks between IGIV or HYQVIA doses}} \times 1.30$$

- To convert the dose (in grams) to milliliters (mL), multiply the calculated dose (in grams) by 5.
- Doses divided over the course of a week, or once weekly, or biweekly, achieve similar exposure when administered regularly at steady-state.
- To determine the dose for alternative regular dosing intervals:
  - Frequent dosing (2-7 times per week): Divide the calculated weekly dose by the desired number of times per week.
  - Biweekly dosing: Multiply the calculated weekly dose by 2.

To guide dose adjustments, see section *Dose Adjustments* **(**Table 1).

For patients switching from Immune Globulin Subcutaneous (Human) treatment (IGSC):

- The weekly dose of CUVITRU (in grams) is recommended to be the same as the weekly dose of prior IGSC treatment (in grams).
- Doses divided over the course of a week, once weekly, or biweekly, achieve similar exposure when administered regularly at steady-state.
- To determine the dose for alternative regular dosing intervals:
  - Frequent dosing (2-7 times per week): Divide the calculated weekly dose by the desired number of times per week.
  - Biweekly dosing: Multiply the calculated weekly dose by 2.
- To convert the dose (in grams) to milliliters (mL), multiply the calculated dose (in grams) by 5.

To guide dose adjustments, see section *Dose Adjustments* (Table 1).

For patients at risk for measles exposure:

- If a patient has been exposed to measles, it may be prudent to administer a dose of Immune Globulin Intravenous as soon as possible and within 6 days of exposure. A dose of 400 mg/kg should provide a serum level > 240 mIU/mL of measles antibodies for at least two weeks.
- If a patient is at risk of future measles exposure and receives a dose of CUVITRU of less than 230 mg/kg subcutaneously per week, the dose

should be increased to at least 230 mg/kg per week, or the weekly equivalent of 230 mg/kg for dosing intervals other than weekly.

Dose Adjustment:

To guide dose adjustment, calculate the difference between the patient's target serum IgG trough level and the IgG trough level during subcutaneous treatment. Find this difference in Table 1 and the corresponding amount (in mL) by which to increase (or decrease) the weekly/biweekly dose based on the patient's body weight. If the difference between measured and target trough levels is less than 100 milligram/dL, then no adjustment is necessary. However, the patient's clinical response should be the primary consideration in dose adjustment.

Table 1

Change in Volume to Be Administered Weekly/Biweekly for Intended IgG Trough Level Change[a]

		Body Weight				
Difference from Target Serum IgG Trough Levels	**Dosing Frequency**	**30 kg**	**50 kg**	**70 kg**	**90 kg**	**110 kg**
100 mg/dL	Weekly	3 mL	5 mL	7 mL	9 mL	11 mL
	Biweekly	6 mL	10 mL	13 mL	17 mL	21 mL
200 mg/dL	Weekly	6 mL	10 mL	13 mL	17 mL	21 mL
	Biweekly	12 mL	19 mL	27 mL	35 mL	42 mL
300 mg/dL	Weekly	9 mL	14 mL	20 mL	26 mL	32 mL
	Biweekly	17 mL	29 mL	40 mL	52 mL	63 mL

[a] Derived using a linear approximation of trough levels and weekly dose per kg body mass with a slope of 52.1 kg/dL.

Example 1: A patient with a body weight of 70 kg who is on a weekly treatment has a measured IgG trough level of 600 milligrams/dL, and the target trough level is 800 milligrams/dL. The desired target trough level difference is 200 milligrams/dL (800 milligrams/dL minus 600 milligrams/dL). The weekly dose of CUVITRU should be **increased** by 13 mL.

Example 2: A patient with a body weight of 50 kg who is on a biweekly treatment has a measured IgG trough of 900 milligrams/dL, and the target trough level is 700 milligrams/dL. The desired target trough level difference is 200 milligrams/dL (900 milligrams/dL minus 700 milligrams/dL). The biweekly dose of CUVITRU should be **decreased** by 19 mL.

2.3 Administration

Table 2
Infusion Volume and Rate*

Infusion Parameters	**First 2 Infusions**		**Subsequent Infusions**	
	Patients <40 kg	Patients ≥40 kg	Patients <40 kg	Patients ≥40 kg
Volume (mL/site)	≤20	≤60	≤60	
Rate (mL/hr/site)	10 - 20		≤60	

* If the initial infusions are well tolerated then subsequent infusions can begin at the maximum tolerated rate

Selection of Infusion Site: Suggested areas for subcutaneous infusion of CUVITRU are abdomen, thighs, upper arms, or lateral hip. CUVITRU may be infused into multiple infusion sites. Use up to 4 sites simultaneously. Infusion sites should be at least four inches apart, avoiding bony prominences. Rotate sites with each administration.

Volume per Site: To calculate the number of sites to be used, divide the total volume to be infused by the maximum volume/site (up to 60 mL/site) to be infused. Simultaneous subcutaneous infusion at multiple sites can be facilitated by use of a multi-needle administration set.

Infusion rate: For the first two infusions of CUVITRU, the recommended infusion rate is 10-20 mL/hr/site. For subsequent infusions, the infusion rate may be increased to 60 mL/hr/site as tolerated (e.g., 60 mL/hr/site x 2 sites = 120 mL/hr). For patients utilizing 4 infusion sites, the maximum infusion rate for all sites combined is 240 mL/hr.

Instructions for Administration:

Use aseptic technique when preparing and administering CUVITRU for infusion.

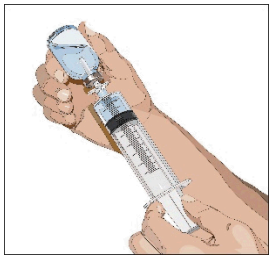
1. *Inspect the vials:* Inspect for clarity, color, and expiration date(s) *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

2. *Prepare for infusion:*
   - Gather supplies: CUVITRU vial(s), ancillary supplies, sharps container and infusion pump.
   - Prepare a clean work area.
   - Wash hands.

3. *Prepare the CUVITRU:*
   - Wipe each stopper with a sterile alcohol wipe and allow to dry.
   - Transfer into syringe(s), preferably using a vented spike.

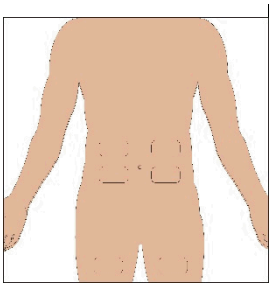
- Start the infusion promptly after drawing CUVITRU into the syringe. It is suggested to complete the administration within 2 hours due to the potential formation of particles caused by siliconized syringes.

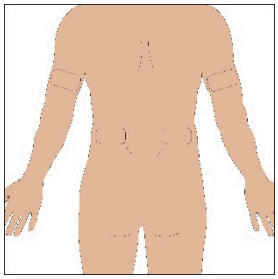




4. *Prepare the infusion pump and tubing:*
   - Follow manufacturer directions for priming the tubing and pump usage.
   - Attach the syringe filled with CUVITRU to the needle set.
   - Prime the needle set up to the needle hub.

5. *Prepare the infusion site(s):*
   - Potential sites for infusion include the abdomen, thighs, upper arms, or lateral hip.
   - Avoid: bony areas, visible blood vessels, scars and any areas of inflammation (irritation) or infection.
   - The number and location of infusion sites depends on the volume of the total dose.
   - Infusion sites should be at least 4 inches apart.
   - Rotate sites of the body between successive infusions.
   - Cleanse the infusion site(s) with a sterile alcohol wipe beginning at the center of each infusion site and moving outward in a circular motion. Allow the infusion site(s) to dry.

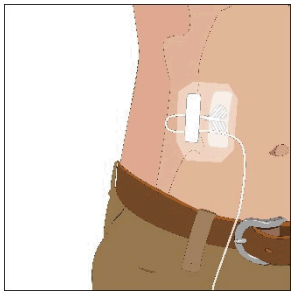






6. *Insert and secure the subcutaneous needle set:*
   - Pinch at least one inch of skin between two fingers. Insert the needle at a 90-degree angle into the subcutaneous tissue and secure the needle with sterile tape.
   - If more than one site is used, repeat steps.
   - Secure the needle in place with a sterile protective dressing.





7. *Start the infusion of CUVITRU based on prescriber's order:*
   Follow the manufacturer's instructions to turn on the infusion pump.

8. *Remove subcutaneous needle(s) from the infusion site(s):*
   After the infusion is complete, remove the needle set and cover with a protective dressing. Discard any partially used vial(s) and disposable supplies in accordance with local requirements.

9. *Document the infusion:*
   Remove the peel-off label from each vial of CUVITRU used and affix to the patient's treatment record or infusion log. In addition, record the time, date, dose, infusion site location and any reactions after each infusion.

For self-administration, provide the patient with instructions and training for infusion in the home or other appropriate setting.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

CUVITRU is a 200 mg/mL (20%) protein solution for subcutaneous infusion.

4 CONTRAINDICATIONS

- CUVITRU is contraindicated in patients who have had an anaphylactic or severe systemic hypersensitivity reaction to the subcutaneous administration of human immune globulin.
- CUVITRU is contraindicated in IgA-deficient patients with antibodies against IgA and a history of hypersensitivity to human immune globulin treatment.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity

Severe hypersensitivity reactions may occur, even in patients who had tolerated previous treatment with human immune globulin. If a hypersensitivity reaction occurs, discontinue CUVITRU infusion immediately and institute appropriate treatment.

CUVITRU contains trace amounts of IgA (average concentration of 80 mcg/mL). Patients with known antibodies to IgA have a greater risk of developing potentially severe hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, with administration of CUVITRU.

5.2 Renal Dysfunction/Failure

Acute renal dysfunction/failure, acute tubular necrosis, proximal tubular nephropathy, osmotic nephrosis, and death may occur upon use of immune globulin treatment,

especially those containing sucrose[3,4]. CUVITRU does not contain sucrose. Ensure that patients are not volume depleted prior to the initiation of infusion of CUVITRU. In patients who are at risk of developing renal dysfunction because of pre-existing renal insufficiency or predisposition to acute renal failure (such as diabetes mellitus, age greater than 65, volume depletion, sepsis, paraproteinemia, or patients receiving known nephrotoxic drugs), monitor renal function and consider lower, more frequent dosing*[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Periodic monitoring of renal function and urine output is particularly important in patients predisposed to be at increased risk for developing acute renal failure. Assess renal function, including measurement of blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine, before the initial infusion of CUVITRU and again at appropriate intervals thereafter. If renal function deteriorates, consider discontinuation of CUVITRU *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.3 Thrombosis

Thrombosis may occur following treatment with immune globulin products.[5,6] Risk factors may include advanced age, prolonged immobilization, hypercoagulable conditions, history of venous or arterial thrombosis, use of estrogens, indwelling central vascular catheters, hyperviscosity, and cardiovascular risk factors. Thrombosis may occur in the absence of known risk factors.

Consider baseline assessment of blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity, including those with cryoglobulins, fasting chylomicronemia/markedly high triacylglycerols (triglycerides), or monoclonal gammopathies. For patients at risk of thrombosis, administer CUVITRU at the minimum dose and infusion rate practicable. Ensure adequate hydration in patients before administration. Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity *[see Boxed Warning, Dosage and Administration (2.1), Patient Counseling Information (17)]*.

5.4 Aseptic Meningitis Syndrome (AMS)

AMS has been reported with the use of immune globulin, including CUVITRU [See *Postmarketing Experience (6.2)*]. The syndrome usually begins within several hours to two days following immune globulin treatment. AMS may occur more frequently in female patients.

AMS is characterized by the following signs and symptoms: severe headache, nuchal rigidity, drowsiness, fever, photophobia, painful eye movements, nausea and vomiting *[see Patient Counseling Information (17)]*. Cerebrospinal fluid (CSF) studies frequently reveal pleocytosis up to several thousand cells per mm^3, predominantly from the granulocytic series, and elevated protein levels up to several hundred milligram/dL, but negative culture results. Conduct a thorough neurological examination, including CSF studies, on patients exhibiting such signs and symptoms, to rule out other causes of meningitis. Discontinuation of treatment has resulted in remission of AMS within several days without sequelae.

5.5 Hemolysis

CUVITRU can contain blood group antibodies that may act as hemolysins and induce *in vivo* coating of red blood cells (RBC) with immune globulin. This may cause a positive

direct antiglobulin test [DAT (Coomb's test)][7,8]. Delayed hemolytic anemia can develop subsequent to CUVITRU therapy due to enhanced RBC sequestration; acute hemolysis, consistent with intravascular hemolysis, can occur[7-11].

The following risk factors may be related to the development of hemolysis: high doses (e.g., ≥2 grams/kg, single administration or divided over several days) and non-O blood group[7, 11]. Underlying inflammatory state in an individual patient may increase the risk of hemolysis[7] but its role is uncertain[10,12].

Monitor patients for clinical signs and symptoms of hemolysis, particularly patients with risk factors noted above. Consider appropriate laboratory testing in higher risk patients, including measurement of hemoglobin or hematocrit prior to infusion and within approximately 36 to 96 hours post infusion.

5.6 Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)

Non-cardiogenic pulmonary edema (TRALI) has been reported in patients following treatment with immune globulin products. TRALI is characterized by severe respiratory distress, pulmonary edema, hypoxemia, normal left ventricular function, and fever. Symptoms typically occur within 1 to 6 hours after treatment.

Monitor patients for pulmonary adverse reactions. If TRALI is suspected, perform appropriate tests for the presence of anti-neutrophil and anti-HLA antibodies in both the product and patient serum. TRALI may be managed using oxygen therapy with adequate ventilatory support.

5.7 Transmissible Infectious Agents

Because CUVITRU is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent, and theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease agent. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens. No confirmed cases of viral transmission or vCJD have been associated with CUVITRU.

All infections thought by a physician to possibly have been transmitted by this product should be reported by the physician or other healthcare provider to Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc., at 1-877-TAKEDA7 (1-877-825-3327).

5.8 Monitoring: Laboratory Tests

- Periodic monitoring of renal function and urine output is particularly important in patients predisposed to be at increased risk of developing acute renal failure. Assess renal function, including measurement of BUN and serum creatinine, before the initial infusion of CUVITRU and at appropriate intervals thereafter.
- Consider baseline assessment of blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity, including those with cryoglobulins, fasting chylomicronemia/markedly high triacylglycerols (triglycerides), or monoclonal gammopathies, because of the potentially increased risk of thrombosis[3,5].
- If signs and/or symptoms of hemolysis are present after an infusion of CUVITRU, perform appropriate laboratory testing for confirmation.

- If TRALI is suspected, perform appropriate tests for the presence of anti-neutrophil antibodies and anti-HLA antibodies in both the product and patient's serum.

5.9 Interference with Laboratory Tests

- After infusion of IgG, the transitory rise of the various passively transferred antibodies in the patient's blood may yield false positive serological test results, with the potential for misleading interpretation. Passive transmission of antibodies to erythrocyte antigens (e.g., A, B, and D) may cause a positive direct or indirect antiglobulin (Coombs') test.
- Administration of CUVITRU can lead to false positive readings in assays that depend on detection of beta-D-glucans for diagnosis of fungal infections; this may persist during the weeks following infusion of the product.

6 ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions observed in ≥5% of subjects were: local adverse reactions, systemic adverse reactions including headache, nausea, fatigue, diarrhea, and vomiting.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

CUVITRU was administered subcutaneously in two prospective, open-label, non-controlled, multi-center studies to evaluate efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics in subjects with primary immunodeficiency (PI). One study was performed in North America and the other was performed in Europe.

North American Study

In a clinical study conducted in North America, 67 out of 74 subjects treated with CUVITRU completed the study including 20/21 subjects aged 2 to <16 years old. Of the 7 subjects that discontinued treatment with CUVITRU, one subject withdrew due to fatigue (assessed as not related), 1 subject withdrew because of non-compliance, and 5 subjects withdrew for personal reasons.

A total of 4327 CUVITRU infusions were administered during the clinical study. No serious adverse reactions occurred during treatment with CUVITRU; 278 non-serious adverse reactions occurred at a rate per infusion of 0.06. Among the 4327 CUVITRU infusions, 99.3% (276/278) of adverse reactions were mild or moderate and transient in nature. Of the 278 non-serious adverse reactions (excluding infections), 83% (231/278) were rated as mild, 16% (45/278) were rated as moderate, and 1% (2/278, hemoptysis and abdominal pain) were severe.

Adverse reactions occurring in ≥5% of subjects (defined as adverse events occurring during or within 72 hours of infusion or any causally related event occurring within the study period) are shown in Table 3. No subject discontinued treatment due to local adverse reactions.

Table 3
Adverse Reactions[a] in ≥5% of Subjects Associated with Infusions of CUVITRU

Adverse Reactions	By Subject N (%)[b] (N=74 Subjects)	By Infusion N (Rate)[c] (N=4327 infusions)
Local Adverse Reactions	23 (31.1%)	96 (0.022)
Systemic Adverse Reactions	41 (55.4%)	182 (0.042)
Headache	10 (13.5%)	50 (0.012)
Nausea	9 (12.2%)	16 (0.004)
Fatigue	6 (8.1%)	9 (0.002)
Diarrhea	5 (6.8%)	5 (0.001)
Vomiting	4 (5.4%)	5 (0.001)

[a] Excluding infections
[b] Number and percentages of affected subjects
[c] Rate = Total number of adverse reactions divided by the total number of infusions under treatment

Systemic adverse reactions to immune globulin intravenous in part 1 of the study occurred at a rate of 0.302 relative to a rate of 0.042 during treatment with CUVITRU. The CUVITRU systemic adverse reaction rate was approximately 7-fold lower than the immune globulin intravenous rate.

Local Adverse Reactions: The most frequent local adverse reactions are listed by frequency in Table 4. Of the total 96 local adverse reactions, 100% were either mild (92.5%) or moderate (7.5%) in severity. No severe local adverse reactions were reported. During the clinical study, no local adverse reactions were observed in 68.9% (51/74) of subjects and in 98.2% (4247/4327) of infusions. The overall rate of local adverse reactions (excluding infections) during the clinical study was 0.022 (0.021 mild and 0.002 moderate). The rate of local adverse reactions was not associated with increased rate of infusion or volume per site.

Table 4
Most Frequent Local Adverse Reactions Reported in ≥5% of Subjects

Events	Total Number of Adverse Reactions		By Subject N (%)[a] (N =74 Subjects)	By Infusion N (Rate)[b] (N=4327 infusions)
	Mild	Moderate		
Pain	33	3	15 (20.3%)	36 (0.008)
Erythema	22	1	8 (10.8%)	23 (0.005)
Pruritus	7	1	4 (5.4%)	8 (0.002)

[a] Number and percentages of affected subjects
[b] Rate= Total number of adverse reactions divided by the total number of infusions under treatment

European Study

Efficacy and safety during treatment with CUVITRU were evaluated in 48 subjects in a clinical trial in Europe. CUVITRU was administered for a median treatment duration of 358 days (range: 127.0-399 days) and a mean (± SD) of 347.4 ± 47.9 days. CUVITRU treatment: 45/48 subjects treated with CUVITRU completed the study, including 23/25 subjects aged 2 to <18 years old.

A total of 2349 CUVITRU infusions were administered during this clinical study. No serious adverse reactions occurred during treatment with CUVITRU. In total, 176 local adverse reactions and 205 systemic adverse reactions were reported (adverse reaction defined as adverse events occurring during or within 72 hours of infusion or any causally related event occurring within the study period), excluding infections. Of the 205 systemic reactions, the majority (134) were mild, 70 were moderate and one event was severe (headache, assessed as temporally associated, not causally related). The rate of systemic adverse reactions (excluding infections) during treatment with CUVITRU was 0.087, and the rate of related systemic AEs (excluding infections) per infusion was 0.032. During treatment with IGIV 10% in study part 1, the rate of related systemic AEs (excluding infections) was 0.173 events per infusion. The CUVITRU related systemic adverse event rate was approximately 5-fold lower than the immune globulin intravenous rate.

Table 5
EU Study:
Adverse Reactions[a] in ≥5% of Subjects Associated with Infusions of CUVITRU

Adverse Reactions	By Subject N (%)[b] (N=48 Subjects)	By Infusion N (Rate)[c] (N=2349 infusions)
Local Adverse Reactions	18 (37.5%)	176 (0.075)
Systemic Adverse Reactions	33 (68.8%)	205 (0.087)
Headache	14 (29.2%)	59 (0.025)
Diarrhea	9 (18.8%)	58 (0.025)
Cough	5 (10.4%)	7 (0.003)
Fatigue	6 (12.5)	8 (0.003)
Arthralgia	3 (6.3%)	5 (0.002)
Oropharyngeal pain	3 (6.3%)	3 (0.001)

[a] Causally Related and/or Temporally Associated (Within 72 Hour) AEs (Excluding Infections)
[b] Total number of affected subjects divided by the total number of subjects under treatment
[c] Total number of AEs divided by the total number of infusions under treatment

Local Adverse Reactions: Among the 176 local adverse reactions in total (adverse reaction defined as adverse events occurring during or within 72 hours of infusion or any causally related event occurring within the study period), none was severe. In total, 175 adverse reactions (99.4%) were mild, and 1 adverse reaction (0.6%) was moderate. The overall rate of local adverse reactions was 0.075 per infusion. The most common reactions (by subject) were infusion site pain, infusion site erythema and infusion site pruritus.

Table 6
EU Study:
Most Frequent Local Adverse Reactions Reported in ≥5% of Subjects

Events	Total Number of Adverse Reactions		By Subject N (%)[a] (N =48 Subjects)	By Infusion N (Rate)[b] (N=2349 infusions)
	Mild	Moderate		
Pain	34	0	10 (20.8%)	34 (0.014)
Erythema	54	0	10 (20.8%)	54 (0.023)
Pruritus	30	0	7 (14.6%)	30 (0.013)
Swelling	46	0	4 (8.3%)	46 (0.020)

[a] Number and percentages of affected subjects
[b] Rate= Total number of adverse reactions divided by the total number of infusions under treatment

6.2 Postmarketing Experience

Because postmarketing reporting of adverse reactions is voluntary and from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate the frequency of these reactions or establish a causal relationship to product exposure.

In addition to the adverse reactions listed above in clinical trials, the following adverse reactions have been reported in the post-marketing experience:

Infections and Infestations: Aseptic meningitis

Postmarketing Experience of Immune Globulin Products

The following adverse reactions have been identified and reported during the postmarketing use of immune globulin products administered subcutaneously:

Immune system disorders	Anaphylactic reaction
Cardiac disorders	Tachycardia
Nervous system disorders	Tremor and paresthesia
Respiratory, Thoracic and Mediastinal disorders	Dyspnea and laryngospasm
General disorders and administration site conditions	Injection site reaction (such as induration and warmth) and chest discomfort

7 DRUG INTERACTIONS

Passive transfer of antibodies may transiently impair the immune responses to live attenuated virus vaccines such as mumps, rubella and varicella for up to 6 months and for a year or more to measles (rubeola). Inform the immunizing physician of recent therapy with CUVITRU so that appropriate precautions can be taken *[see Patient Counseling Information (17)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

No human data are available to indicate the presence or absence of drug-associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted with CUVITRU. It is also not known whether CUVITRU can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. Immune globulins cross the placenta from maternal circulation increasingly after 30 weeks of gestation. CUVITRU should be given to a pregnant woman only if clearly indicated. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

No human data are available to indicate the presence or absence of drug-associated risk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for CUVITRU and any potential adverse effects on the breastfed infant from CUVITRU or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

CUVITRU was evaluated in 21 pediatric subjects with PI (2 to 16 years of age) in a multicenter clinical study. The safety and efficacy profiles were similar to adult subjects. No pediatric-specific dose requirements were necessary to achieve the desired serum IgG levels.

Safety and effectiveness of CUVITRU has not been evaluated in neonates or infants <2 years old.

8.5 Geriatric Use

CUVITRU was evaluated in 9 subjects over the age of 65 years in a multicenter clinical study. No differences in safety or efficacy were observed for this group when compared to the rest of the study population.

Monitor patients who are at an increased risk for developing renal failure or thrombotic events. Do not exceed the recommended dose, and infuse at the minimum infusion rate practicable *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2, 5.4), Dosage and Administration (2.3)]*.

11 DESCRIPTION

CUVITRU is a ready-for-use, sterile, liquid preparation of highly purified and concentrated immunoglobulin G (IgG) antibodies. The distribution of the IgG subclasses is similar to that of normal plasma. The Fc and Fab functions are maintained in CUVITRU.

CUVITRU has a purity ≥98% IgG and a pH of 4.6 to 5.1. The osmolality is 280-292 milli-osmoles per kilogram. CUVITRU contains 200 milligram/mL protein. The average immunoglobulin A (IgA) concentration is 80 mcg/mL. CUVITRU contains a broad

spectrum of IgG antibodies against bacterial and viral agents. Glycine (0.25M) serves as a stabilizing and buffering agent, and there are no added sugars, sodium or preservatives.

CUVITRU is manufactured from large pools of human plasma. IgG preparations are purified from plasma pools using a modified Cohn-Oncley cold ethanol fractionation process, as well as cation and anion exchange chromatography.

Screening against potentially infectious agents begins with the donor selection process and continues throughout plasma collection and plasma preparation. Each individual plasma donation used in the manufacture of CUVITRU is collected only at FDA approved blood establishments and is tested by FDA licensed serological tests for Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg), and for antibodies to Human Immunodeficiency Virus (HIV-1/HIV-2) and Hepatitis C Virus (HCV) in accordance with U.S. regulatory requirements. As an additional safety measure, mini-pools of the plasma are tested for the presence of HIV-1 and HCV by FDA licensed Nucleic Acid Testing (NAT) and found to be negative.

To further improve the margin of safety, validated virus inactivation/removal steps have been integrated into the manufacturing and formulation processes, namely solvent/detergent (S/D) treatment[13], 35 nm nanofiltration, and a low pH incubation at elevated temperature (30°C to 32°C). The S/D process includes treatment with an organic mixture of tri-n-butyl phosphate, octoxynol 9 and polysorbate 80 at 18°C to 25°C for a minimum of 60 minutes. S/D treatment inactivates the lipid-enveloped viruses investigated to below detection limits within minutes[13]. The ethanol fractionation process provides an additional virus clearance capacity.

In vitro virus spiking studies have been used to validate the capability of the manufacturing process to inactivate and remove viruses. To establish the minimum applicable virus clearance capacity of the manufacturing process, these virus clearance studies were performed under extreme conditions (e.g., at minimum S/D concentrations, incubation time and temperature for the S/D treatment).

Virus clearance studies for CUVITRU performed in accordance with good laboratory practices are summarized in Table 7.

Table 7
Three Dedicated Independent Virus Inactivation/Removal Steps
Mean Log_{10} Reduction Factors[a] (RFs) For Each Virus and Manufacturing Step

Virus type	Enveloped RNA			Enveloped DNA	Non-enveloped RNA		Non-enveloped DNA
Family	**Retroviridae**	**Flaviviridae**		**Herpesviridae**	**Picornaviridae**		**Parvoviridae**
Virus	**HIV-1**	**BVDV**	**WNV**	**PRV**	**HAV**	**EMCV**	**MMV**
Fractionation	>5.1	1.3	>6.1	>4.9	3.9	4.2	4.9
SD treatment	>4.5	>6.2	n.a.	>4.8	n.d.	n.d.	n.d
35 nm nanofiltration	>4.5	>5.1	>6.2	>5.6	5.7	1.4	2.0
Low pH treatment	>5.8	>5.5	>6.0	>6.5	n.d.[b]	>6.3	3.1
Overall log reduction factor (ORF)	**>19.9**	**>18.1**	**>18.3**	**>21.8**	**9.6[b]**	**>11.9**	**10.1**

Abbreviations: HIV-1, Human Immunodeficiency Virus Type 1; BVDV, Bovine Viral Diarrhea Virus (model for Hepatitis C Virus and other lipid enveloped RNA viruses); WNV, West Nile Virus; PRV, Pseudorabies Virus (model for lipid enveloped DNA viruses, including Hepatitis B Virus); EMCV, Encephalomyocarditis Virus (model for non-lipid enveloped RNA viruses, including Hepatitis A virus [HAV]); MMV, Mice Minute Virus (model for non-lipid enveloped DNA viruses, including B19 virus [B19V]); n.d. (not done), n.a. (not applicable).

[a] For the calculation of these RF data from virus clearance study reports, applicable manufacturing conditions were used. Log_{10} RFs on the order of 4 or more are considered effective for virus clearance in accordance with the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP, formerly CPMP) guidelines.

[b] No RF obtained due to immediate neutralization of HAV by the anti-HAV antibodies present in the product.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

CUVITRU supplies a broad spectrum of opsonizing and neutralizing IgG antibodies against a wide variety of bacterial and viral agents. CUVITRU also contains a spectrum of antibodies capable of interacting with and altering the activity of cells of the immune system as well as antibodies capable of reacting with cells such as erythrocytes. The role of these antibodies and the mechanisms of action of IgG in CUVITRU have not been fully elucidated.

12.2 Pharmacodynamics

Human normal immunoglobulin contains mainly immunoglobulin G (IgG) with a broad spectrum of antibodies against infectious agents. Human normal immunoglobulin contains the IgG antibodies present in the normal population. It has a distribution of immunoglobulin G subclasses closely proportional to that in native human plasma. Adequate doses of CUVITRU may restore abnormally low immunoglobulin G levels to the normal range.

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetic (PK) parameters of subcutaneously administered CUVITRU were evaluated in 60 subjects with primary immunodeficiency (PI) during a clinical study in North America *[see Clinical Studies (14)]*. Subjects were treated intravenously for 13 weeks with a comparator product [GAMMAGARD LIQUID, Immune Globulin (Human), 10%] and then switched to weekly subcutaneous CUVITRU infusions. Initially, subjects were treated for up to 12 to 16 weeks at a subcutaneous dose that was 145% of the intravenous dose. A comparison of the area under the curve (AUC) for subcutaneous versus intravenous infusions was performed on 15 subjects aged 12 years and older. Subsequently, all subjects were treated with this dose for 12 weeks after which the dose was individualized for all subjects using the trough IgG levels, as described below. After approximately 4 months treatment at this subcutaneous dose, a PK evaluation was conducted on all subjects.

At this dose adjustment, the geometric mean ratio of the AUC for subcutaneous CUVITRU versus intravenous administration immune globulin 10% was 109%. The peak IgG level occurred at a geometric mean of 79 hours after subcutaneous CUVITRU administration.

In part 4 of the study, pharmacokinetic parameters for CUVITRU were assessed for 60 subjects aged 2 years and older. The pharmacokinetic parameters of CUVITRU administered subcutaneously are shown in Table 8**.** The median peak IgG levels were lower (1809 mg/dL) during subcutaneous treatment with CUVITRU compared to IGIV 10% administration (2602 mg/dL for 3 week intervals and 2521 mg/dL for 4 week intervals), consistent with the lower weekly dose compared with the dose administered every 3 or 4 weeks intravenously. In contrast, the geometric mean trough levels were higher with CUVITRU (1474 mg/dL), compared with those when given intravenously (1158 mg/dL for 3 week intervals and 1019 mg/dL for 4 week intervals), a result of both higher monthly dose and more frequent dosing. Weekly subcutaneous administration resulted in relatively stable steady-state serum IgG levels compared with IGIV administered at 3 to 4 week intervals. Pharmacokinetic parameters for CUVITRU did not significantly differ between age groups. The pharmacokinetic parameters of CUVITRU for the different age groups are shown in Table 9.

Table 8
Pharmacokinetic Parameters

Parameter	**Median (95% CI)** **N=60**
AUC [g*days/L]	115 (110 to 121)
Apparent clearance [mL/kg/day]	1.86 (1.80 to 2.17)
C_{max} [mg/dL]	1809 (1745 to 2068)
C_{min} [mg/dL]	1477 (1323 to 1535)
T_{max} [hours]	105 (71 to 119)

Table 9 **Pharmacokinetic Parameters by Age Group**					
Parameter	**Age Groups**				
	2 to <5 (n=1) Median (95% CI)	**5 to <12 (n=10) Median (95% CI)**	**12 to <16 (n=5) Median (95% CI)**	**16 to <65 (n=37) Median (95% CI)**	**≥65 (n=7) Median (95% CI)**
AUC [g*days/L]	106 (N/A)	110 (87 to 121)	116 (N/A)	114 (103 to 127)	139 (90 to 158)
Apparent clearance [mL/kg/day]	1.86 (N/A)	1.85 (1.31 to 2.37)	1.80 (N/A)	1.98 (1.81 to 2.23)	1.72 (0.90 to 2.36)
C_{max} [mg/dL]	1619 (N/A)	1725 (1518 to 1892)	1732 (N/A)	1940 (1778 to 2220)	2419 (1480 to 3201)
C_{min} [mg/dL]	1527 (N/A)	1351 (1130 to 1635)	1554 (N/A)	1423 (1231 to 1524)	1585 (976 to 2000)
T_{max} [hours]	70 (N/A)	164 (70 to 168)	68 (N/A)	74 (68 to 119)	119 (24 to 164)

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No animal studies were conducted to evaluate the carcinogenic or mutagenic effects of CUVITRU or its effects on fertility.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Animal studies were conducted to evaluate possible toxicity of CUVITRU.
In a local tolerance study in mini-pigs, 50 mL of CUVITRU were administered subcutaneously to anesthetized mini-pigs. Subcutaneous administration of CUVITRU was well tolerated in this study.

In local tolerance studies in rabbits, mild to moderate inflammatory reactions were observed locally after subcutaneous administration of 2.5 mL/kg of CUVITRU. These reactions are considered to be a consequence of the animals' immune response to the human IgG preparation and thus model specific and of minor relevance for the assessment of clinical local tolerability.

14 CLINICAL STUDIES

North America Study

A prospective, open-label, non-controlled, multi-center clinical study was conducted in North America to determine the efficacy, tolerability and PK of CUVITRU in 77 adult and pediatric subjects with PI. Efficacy was determined in 53 adults aged 16 years or older, 6 adolescents aged 12 to <16 years, and 15 children aged 2 to <12 years. CUVITRU was administered to 74 subjects with a mean dose of 222 mg/kg/week ± 71 mg/kg/week for a median treatment duration of 380.5 days (range: 30 - 629 days) and a mean (± SD) of 413.1 ± 116.5 days. The median duration of treatment did not vary

significantly between age groups. The total exposure to CUVITRU was 83.70 subject-years and 4327 infusions.

Initially subjects received immune globulin 10% intravenously (IGIV) every 3 or 4 weeks at a monthly dose equivalent to that received prior to the study for 13 weeks. The objective of part 1 of the study was to determine AUC_{IV} of total IgG following IGIV administration. In part 2 of the study, subjects received CUVITRU subcutaneously at an adjusted dose of 145% of the IGIV dose. The objective of part 2 was to determine AUC_{SC} of total IgG following weekly CUVITRU administration and to calculate an adjusted dose to be used in part 3. The dose adjustment factor was assesed to be 145% of the IGIV 10% dose by comparing the AUC_{SC} with the $AUC_{IV, 0\text{-}\tau}$ (standardized to 1 week) of part 1 for the first 15 subjects that completed part 2. Subjects who completed part 1 after this assessment was available, went directly into part 3. In part 3 of the study, subjects were treated weekly for 12 weeks at the adjusted dose. The ratio of serum IgG trough levels for part 1 and 3 were compared to the expected trough level determined in part 2 to establish the individually adapted dose for part 4 for each subject. In part 4 of the study, subjects were infused weekly with CUVITRU at the individually adapted dose for 40 weeks. During part 4, an additional pharmacokinetic assessment was performed. Follow-up with the subject either by diary system or by investigator occurred 3-5 days after every infusion in each study part to document adverse events. Adverse events were assessed using the subject's eDiary – all subjects received eDiary tablet to continuously record home treatments, adverse events, and additional information as they occurred.

One acute serious bacterial infection (ASBI) of pneumonia was reported in a 78-year old subject who had specific antibody deficiency and allergic bronchopulmonary aspergillosis while receiving CUVITRU. The point estimate of the annualized rate of ASBIs was 0.012 (upper limit of 99% CI: 0.024) during CUVITRU treatment. This annual rate of ASBIs was lower than 1.0 ASBIs /year ($p<0.0001$), the threshold specified as providing substantial evidence of efficacy.

The summary of infections and associated events for subjects during subcutaneous treatment with CUVITRU is summarized in Table 10.

Table 10
Summary of Infections and Associated Events

Parameters	Results
Number of subjects Total number of subject-years on treatment Annual rate of any infections (per subject-year)	74 83.70 2.41 (95% CI: 1.89 to 3.03)
Days on antibiotics (rate per subject-year)	57.59 (95% CI: 40.71 to 78.59)
Days off work/school/unable to perform normal daily activities due to illness or infection (rate per subject-year)	1.16 (95% CI: 0.70 to 1.79)
Number of hospitalizations due to infections (rate per subject-year)	0.012 (95% CI: 0.006 to 0.022)
Number of days in hospital due to infections (rate per subject-year)	0.06 (95% CI: 0.03 to 0.11)

In the clinical study, across all age groups, the median maximum infusion rate was 60 mL/hr/site. This infusion rate was achieved in 57.3% (2480/4327) of completed CUVITRU infusions. CUVITRU infusion rate of 60 mL/h/site was achieved in 28.6% (6/21) of pediatric subjects (2 years to <16 years of age), in 88.7% (47/53) of adults (16

years of age and older) and in 71.6% (53/74) of all subject. For more than half of CUVITRU infusions (2393/4327), a volume of 30 to 39 mL (1096/4327 infusions) or 40 to 49 mL (1297/4327 infusions) was infused per site. For 320/4327of CUVITRU infusions, a volume of 60 mL/site or more was infused. Infusion paramenters resulted in a median of 2 infusion sites (range: 1 to 4) per CUVITRU administration. During CUVITRU treatment, 84.9% (3662/4314) of infusions were administered using 1 infusion site (18.5%; 798/4314) or 2 infusion sites (66.4%; 2864/4314) across all ages. The median duration of infusions was less than 1 hour (0.95 h; range: 0.2-6.4 hours). During all treatment periods, 99.8% of infusions were completed without a reduction, interruption, or discontinuation for tolerability reasons. Infusion characteristics did not significantly differ between adult and pediatric subjects.

Throughout the study, health-related quality of life was assessed using the Pediatric Quality of Life Inventory™ (PEDS-QL) questionnaire[14] (pediatric subjects) or the self-administered SF-36 survey[15](adult subjects). Quality of life was analyzed separately for the age groups 2 to 4 and 5 to 7 years (PEDS-QL, observer: parent), 8 to 12 and 13 years (PEDS-QL, observer: subject) and 14 years and older (SF-36, observer: subject). Treatment satisfaction was measured using the Life Quality Index questionnaire (LQI)[16,17] and the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9)[18]. The LQI was assessed for the age group 2 years to 12 years (observer: parent) and the age group 13 years and older (observer: subject) in three domains: Treatment Interference, Therapy-related Problems and Therapy Settings. The TSQM-9 was assessed in subjects aged 2 to 12 years (observer: parent) and 13 years and older (observer: subject) in 3 domains: Effectiveness, Convenience and Global Satisfaction. Differences between scores during the intravenous study part and subcutaneous 20% study part were calculated for selected domains of the instruments, see Table 11.

Table 11
Selected Patient Reported Outcomes: Differences Between the Intravenous and Subcutaneous Treatment

Scale	Difference	p-value
SF-36 Physical Component Score	0.89	0.067
SF-36 Mental Component Score	1.31	0.976
Total Score (PedsQL)	1.09	0.449
Treatment Interference (LQI)	1.50	0.008
Convenience (TSQM-9)	11.11	<0.001

European Study

A prospective, open-label, non-controlled, multi-center study conducted in 16 sites in Europe to evaluate the efficacy, safety, tolerability, and PK parameters of CUVITRU in subjects with PI aged 2 years and older at time of screening. The study consisted of 2 parts. In study part 1, subjects were treated with IGSC 16% for 12 weeks or with IGIV 10% for 13 weeks. Administration, dosage frequency, and dose were dependent on the pre-study treatment. However, the dose range had to be within 0.3-1.0 g/kg BW/4 weeks.

During study part 2, subjects received weekly CUVITRU infusions for 51 weeks at the dose used during study part 1, adjusted to a weekly equivalent dose if necessary. PK assessments were performed before the end of study part 1 and after approximately 5 months in study part 2 in subjects aged ≥12 years. For younger subjects (aged 2 to <12 years) only IgG trough levels were assessed to avoid multiple blood draws. The geometric mean of CUVITRU trough levels was 827 mg/dL [95% CI: 748-913]. Human and population PK parameters for CUVITRU were calculated from levels of Immunoglobulin G (IgG) measured during each part of the study.

CUVITRU was administered at the same weekly-equivalent dose as with the previously used IG product (mean (± SD) dose: 0.125 ± 0.042 g/kg/week). CUVITRU administered at this dose was shown to be effective in PI subjects aged ≥2 years.

One acute serious bacterial infection (ASBI) of pneumonia was reported in a 12-year old subject with a more severe form of hypogammaglobulinemia (XLA) while receiving CUVITRU. The point estimate of the annualized rate of ASBIs was 0.022 (upper limit of 99% CI: 0.049) during CUVITRU treatment. This annual rate of ASBIs was lower than 1.0 ASBIs /year, ($p<0.0001$), the threshold specified as providing substantial evidence of efficacy.

The summary of infections and associated events for subjects in the EU study during subcutaneous treatment with CUVITRU are summarized in Table 12.

Table 12
Summary of Infections and Associated Events

Parameters	Results
Number of subjects	48
Annual rate[a] of any infections (rate per subject-year)	4.38 (95% CI: 3.38 to 5.56)
Days on antibiotics (rate per subject-year)	18.11 (95% CI: 13.01 to 24.41)
Days off work/school/unable to perform normal daily activities due to illness or infection (rate per subject-year)	15.55 (95% CI: 10.06 to 22.75)
Number of hospitalizations due to infections (rate per subject-year)	0.04 (95% CI: 0.02 to 0.08)
Number of days in hospital due to infections (rate per subject-year)	0.11 (95% CI: 0.05 to 0.21)

[a] Rate = number of infections divided by the total number of subject-years under treatment

15 REFERENCES

1. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, Buckley R, Chinen J, El-Gamal Y, Mazer BD, Nelson Jr. RP, Patel DD, Secord E, Sorenson RU, Wasserman RL, Cunningham-Rundles C, Use of Intravenous Immunoglobulin in Human Disease: A Review of Evidence by Members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. J Allergy Clin Immunol 2006; 117:S525-53.
2. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005; 94(suppl 1):S1-63.
3. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Transfusion Med Rev. 2003;17:241-251.

4. Dantal J. Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kidney injury risk. Am J Nephrol. 2013;38(4):275-84.
5. Katz U, Sheonfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. Lupus 2005;14:802-8.
6. Ramírez E, Romero-Garrido JA, López-Granados E, Borobia AM, Pérez T, Medrano N, Rueda C, Tong HY, Herrero A, Frías J. Symptomatic thromboembolic events in patients treated with intravenous-immunoglobulins: results from a retrospective cohort study. Thromb Res. 2014 Jun;133(6):1045-51.
7. Wilson JR, Bhoopalam N, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. Muscle Nerve 1997;20:1142-1145.
8. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, Lorber M, Gershon H. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. J Autoimmun 1999;13:129-135.
9. Daw Z, Padmore R, Neurath D, Cober N, Tokessy M, Desjardins D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. Transfusion. 2008; 48:1598-601.
10. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tuschka PJ, Hemolysis following intravenous immune globuline therapy. Transfusion 1986;26:410-412.
11. Berg R, Shebl A, Kimber MC, Abraham M, Schreiber GB. Hemolytic events associated with intravenous immune globulin therapy: a qualitative analysis of 263 cases reported to four manufacturers between 2003 and 2012. Transfusion. 2015 Jul;55 Suppl 2:S36-46.
12. Kahwaji J, et al.; Acute hemolysis after High-Dose Intravenous Immunoglobin Therapy in Highly HLA Sensitized Patients. Clin J Am Soc Nephrol; 2009 (4):1993-97.
13. Kreil TR, Berting A, Kistner O, Kindermann J. West Nile virus and the safety of plasma derivatives: verification of high safety margins, and the validity of predictions based on model virus data. Transfusion 2003;43:1023-1028.
14. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Med.Care 1999;37:126-139.
15. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med.Care 1992;30:473-483.
16. Daly PB, Evans JH, Kobayashi RH et al. Home-based immunoglobulin infusion therapy: quality of life and patient health perceptions. Ann.Allergy 1991;67:504-510.
17. Nicolay U, Haag S, Eichmann F et al. Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. Qual.Life Res. 2005;14:1683-1691.
18. Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ et al. Validation of an abbreviated treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. Health Qual.Life Outcomes 2009;7:36.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

CUVITRU is supplied in single-dose vials containing the labeled amount of functionally active IgG. The components used in the packaging for CUVITRU are not made with natural rubber latex.

The following presentations of CUVITRU are available:

NDC Number	Volume	Grams Protein
0944-2850-01	5 mL	1.0
0944-2850-03	10 mL	2.0
0944-2850-05	20 mL	4.0
0944-2850-07	40 mL	8.0
0944-2850-09	50 mL	10.0

Storage and Handling

- Store at refrigeration temperature: 2ºC to 8ºC [36ºF to 46ºF] for up to 36 months or
- Room temperature: not to exceed 25°C [77°F]) for up to 24 months.
- Do not return CUVITRU to the refrigerator if you take it out to room temperature.
- Do not freeze.
- Do not shake.
- Keep the vials in the carton in order to protect from light.
- Discard any unused product.
- Do not use past the expiration date.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Advise patients to read the FDA-approved patient labeling (Information for Patients and Instructions for Use).
- Prior to starting CUVITRU ask about a history of IgA deficiency, allergic reactions to immune globulin or other blood products. Patients with a history of allergic reactions should not be treated subcutaneously at home until several treatments have been administered and tolerated under medical supervision *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Inform patients to immediately report the following signs and symptoms to their healthcare provider:
  - Decreased urine output, sudden weight gain, fluid retention/edema, and/or shortness of breath *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
  - Instruct patients to immediately report symptoms of thrombosis. These symptoms may include pain and/or swelling of an arm or leg with warmth over the affected area, discoloration of an arm or leg, unexplained shortness of breath, chest pain or discomfort that worsens on deep breathing, unexplained rapid pulse, numbness or weakness on one side of the body *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
  - Severe headache, neck stiffness, drowsiness, fever, sensitivity to light, painful eye movements, nausea, and vomiting *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
  - Increased heart rate, fatigue, yellowing of the skin or eyes, and dark-colored urine *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
  - Trouble breathing, chest pain, blue lips or extremities, or fever that can occur 1 to 6 hours after an infusion of CUVITRU *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.
- Inform patients that CUVITRU is made from human plasma and may contain infectious agents that can cause disease (e.g., viruses and, theoretically, the vCJD agent). The risk of CUVITRU transmitting an infectious agent has been reduced by

screening plasma donors for prior exposure, testing donated plasma, and inactivating or removing certain viruses during manufacturing. Patients should report any symptoms that concern them which might be caused by virus infections *[see Warnings and Precautions (5.7)]*

- Inform patients that CUVITRU can interfere with their immune response to live viral vaccines such as measles, mumps, rubella and varicella, and instruct patients to notify their healthcare professional of this potential interaction when they are receiving vaccinations *[see Drug Interactions (7)]*.

Self-administration – If self-administration is deemed to be appropriate by the physician, clear instructions and training on subcutaneous infusion should be given to the patient/caregiver, and the demonstration of their ability to independently administer subcutaneous infusions should be documented.

- Ensure the patient understands the importance of consistent subcutaneous infusions to maintain appropriate steady IgG levels.
- Inform the patient to start the infusion promptly after drawing CUVITRU into the syringe. Ensure the patient understands that it is suggested to complete the administration within 2 hours due to the potential formation of particles caused by siliconized syringes.
- Instruct the patient to keep a treatment diary/log book. This diary/log book should include information about each infusion such as, the time, date, dose, lot number(s), infusion sites, and any reactions.
- Inform the patient that mild to moderate local infusion-site reactions (e.g., pain, redness and itching) are a common side effect of subcutaneous treatment, but to contact their healthcare professional if a local reaction increases in severity or persists for more than a few days.

CUVITRU® is a registered trademark of Baxalta Incorporated, a Takeda company.

TAKEDA® and the TAKEDA Logo® are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Manufactured by:
Baxalta US Inc.
Lexington, MA 02421 USA
U.S. License No. 2020

Issue Date: SEP 2021
CUV350

Information For Patients

CUVITRU (CUE-vih-troo)
Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution

Subcutaneous Administration

Information for Patients

The following summarizes important information about CUVITRU. Please read it carefully before using this medicine. This information does not take the place of talking with your healthcare provider, and it does not include all of the important information about CUVITRU. If you have any questions after reading this, ask your healthcare provider.

What is the most important information I need to know about CUVITRU?

CUVITRU can cause the following serious reactions:

- Severe allergic reactions causing difficulty in breathing or skin rashes
- Decreased kidney function or kidney failure
- Blood clots in the heart, brain, lungs, or elsewhere in the body
- Severe headache, drowsiness, fever, painful eye movements, or nausea and vomiting
- Dark colored urine, swelling, fatigue, or difficulty breathing

What is CUVITRU?

CUVITRU is a ready-to-use, liquid medicine that contains immunoglobulin G (IgG) antibodies, which protect the body against infection. CUVITRU is used to treat patients with primary immunodeficiency diseases (PI).

There are many forms of PI. The most common types of PI result in an inability to make a very important type of protein called antibodies, which help the body fight off infections from bacteria or viruses. CUVITRU is made from human plasma that is donated by healthy people. CUVITRU contains antibodies collected from these healthy people that replace the missing antibodies in PI patients.

Who should not use CUVITRU?

Do not use CUVITRU if you have a known history of a severe allergic reaction to immune globulin or other blood products. If you have such a history, discuss this with your healthcare provider to determine if CUVITRU can be given to you. Tell your healthcare provider if you have a condition called selective (or severe) immunoglobulin A (IgA) deficiency.

How should I use CUVITRU?

CUVITRU is given under the skin (subcutaneously). Most of the time infusions under the skin are given at home by self infusion or by caregivers. Instructions for giving CUVITRU under the skin (subcutaneously) are provided in the Instructions for Use

brochure. Only use CUVITRU by yourself after you have been instructed by your healthcare provider.

What should I avoid while taking CUVITRU?

CUVITRU can make vaccines (like measles/mumps/rubella or chickenpox vaccines) not work as well for you. Before you get any vaccines, tell your healthcare provider that you take CUVITRU.

Tell your healthcare provider if you are pregnant, or plan to become pregnant, or if you are nursing.

What are the possible or reasonably likely side effects of CUVITRU?

The following one or more possible reactions may occur at the site of infusion. These generally go away within a few hours, and are less likely after the first few infusions.

- Mild or moderate pain
- Redness
- Itching

The most common side effects with CUVITRU are:

- Headache
- Nausea
- Fatigue
- Diarrhea
- Vomiting

If any of the following problems occur after starting treatment with CUVITRU, stop the infusion immediately and contact your healthcare provider or call emergency services. These could be signs of a serious problem.

- Hives, swelling in the mouth or throat, itching, trouble breathing, wheezing, fainting or dizziness. These could be signs of a serious allergic reaction.
- Bad headache with nausea, vomiting, stiff neck, fever, and sensitivity to light. These could be signs of irritation of the lining around your brain.
- Reduced urination, sudden weight gain, or swelling in your legs. These could be signs of a kidney problem.
- Pain, swelling, warmth, redness, or a lump in your legs or arms. These could be signs of a blood clot.
- Brown or red urine, fast heart rate, yellow skin or eyes. These could be signs of a liver problem or a blood problem.
- Chest pain or trouble breathing, or blue lips or extremities. These could be signs of a serious heart or lung problem.
- Fever over 100°F. This could be a sign of an infection.

These are not all of the possible side effects with CUVITRU. You can ask your healthcare provider for physician's information leaflet. Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or that does not go away.

Whenever giving yourself treatments at home, you should have another responsible person present to help treat side effects or get help if you have a serious adverse reaction occur. Ask your healthcare provider whether you should have rescue medications, such as antihistamines or epinephrine.

How do I store CUVITRU?

Store CUVITRU refrigerated or at room temperature.

- You can store CUVITRU in the refrigerator (36°F to 46°F [2°C to 8°C]) for up to 36 months or
- You can store CUVITRU at room temperature (up to 77°F [25°C]) for up to 24 months.
- Do not return CUVITRU to the refrigerator if you take it out to room temperature.
- Do not freeze.
- Do not shake.
- Check the expiration date on the carton and vial label. Do not use CUVITRU after the expiration date.
- Protect from light. You can use the original CUVITRU containers to protect it from light.

CUVITRU® is a registered trademark of Baxalta Incorporated, a Takeda company.

TAKEDA® and the TAKEDA Logo® are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Manufactured by:
Baxalta US Inc.
Lexington, MA 02421 USA
U.S. License No. 2020
Issue Date: SEP 2021
CUV350

Detailed Instructions for Administration for Patients

Do not use CUVITRU at home until you get instructions and training from your healthcare professional.

Prepare CUVITRU vial(s):

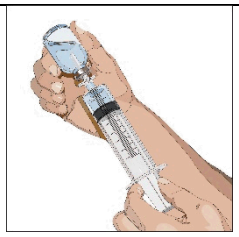
- Remove CUVITRU from the box. Allow vials to reach room temperature. This may take up to 90 minutes.
- Do not apply heat or place in microwave.
- Do not shake the vial(s).

1. Check the vial(s): • Do not use beyond expiration date. • Do not use if the protective cap is missing or broken. • Look at the color: it should be clear and colorless to pale yellow or light brown. • Do not use if the solution is cloudy or has particles.	
2. Gather all supplies • Gather all supplies: Items include: vial(s) of CUVITRU, infusion supplies: subcutaneous needle set, transfer device(s), syringe(s), sterile tip caps, sterile clear bandage, tape, gauze, sharps container, infusion pump, infusion log. • Clean work area. • Program the infusion pump according to prescribed infusion rates and manufacturer's instructions. • Wash hands thoroughly and allow to dry. • Open supplies as shown by your healthcare professional.	 
3. Prepare the syringe(s): • Remove the cap from the vial. • Wipe each stopper with a sterile alcohol wipe and allow to dry. • Attach a sterile syringe to a vented spike. • Insert the vented spike into the center of the IG vial. • Turn the vial upside down and pull back on the plunger to pull the IG into the syringe(s). • Repeat these steps, if using multiple vials to achieve the desired dose.	 

<table>
<tr>
<td>

- Start the infusion promptly after drawing CUVITRU into the syringe(s). It is suggested to complete the administration within 2 hours.

If using a sterile needle: Attach a sterile syringe to the sterile needle and pull back the plunger of syringe to fill with air which should equal the amount of the solution you will be taking from the vial. Insert the needle into the center of the stopper, and inject air in. Pull back on the plunger to withdraw the desired volume.

</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>

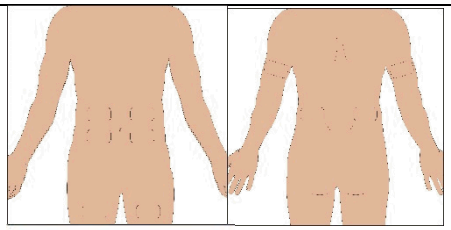
4. Prepare the infusion pump and tubing:

- Use manufacturer directions for filling the tubing and using the pump.
- Attach the syringe filled with CUVITRU to the needle set.
- Point the syringe tip up and gently push the plunger of the syringe to remove the air and fill the needle set up to the needle hub.

</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>

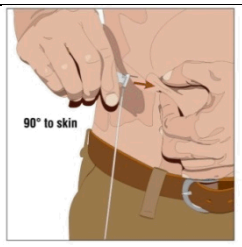
5. Prepare the infusion site(s):

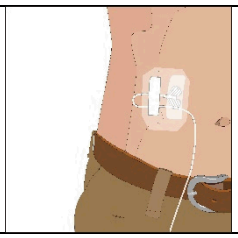
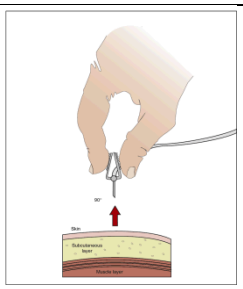
- Select the number of infusion sites based on the volume of the total dose.
- Choose infusion site(s): upper arms, abdomen, thighs, or lower back.
- Avoid: bony areas, visible blood vessels, scars and any areas of inflammation (irritation) or infection.
- Infuse CUVITRU from 1 to 4 infusion sites at the same time.
- Select sites at least 4 inches apart.
- Rotate sites between future infusions.
- Wipe the infusion site(s) with a sterile alcohol wipe beginning at the center of each infusion site and moving outward in circular motion. Allow the infusion site(s) to dry (at least 30 seconds).

</td>
<td>
</td>
</tr>
<tr>
<td>

6. Insert and secure the subcutaneous needle set:

- Remove the needle cover. Firmly grasp and pinch at least 1 inch of skin between two fingers.
- Insert needle with a rapid motion straight into the skin at a 90 degree angle. Tape needle in place with sterile tape (included on transparent dressing).
- If more than one site is used, repeat the steps.
- Secure the needle set in place by applying a sterile protective dressing over the site(s).

</td>
<td>
</td>
</tr>
</table>

	
7. Start the infusion: • Follow the manufacturer's instructions to turn pump on and start the infusion. • Check infusion site(s) occasionally throughout the infusion.	
8. Remove subcutaneous needle(s) from the infusion site(s): • Remove the needle set by loosening the tape on all edges. • Pull the needle wings straight up and out. • Gently press a small piece of gauze over the needle site and cover with a dressing. • Throw away the needle(s) into the sharps container.	
9. Record the infusion: • Remove the peel-off label from the vial(s), which has the product lot number and expiration date, and place the label in your treatment record/infusion log. • Write down the date, time, dose, site(s) of infusion (to assist in rotating sites) and any reactions after each infusion. • Throw away the disposable supplies, vials, and unused product as recommended by your healthcare professional.	

CUVITRU® is a registered trademark of Baxalta Incorporated, a Takeda company.

TAKEDA® and the TAKEDA Logo® are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Manufactured by:
Baxalta US Inc.
Lexington, MA 02421 USA
U.S. License No. 2020
Issue Date: SEP 2021
CUV350

主な処方情報

以下の主な処方情報は、CUVITRU（以下、本剤）を安全、効果的に使用するために必要なすべての情報を含むものではない。本剤の詳細な処方情報を参照すること。

CUVITRU、皮下注用人免疫グロブリン 20%溶液
米国初回承認：2016 年

警告：血栓症

黒枠警告の全文については詳細な処方情報を参照のこと。

- **本剤を含む免疫グロブリン製剤では、血栓症が生じる可能性がある。リスク因子には、高齢、長時間の同姿勢、凝固能亢進状態、静脈又は動脈血栓症の既往、エストロゲンの使用、血管内カテーテルの留置、過粘稠及び心血管リスク因子がある。**
- **血栓症のリスクを有する患者には、本剤を可能な限り最低限の用量及び投与速度で投与する。投与前に、患者に十分な水分補給を行うこと。血栓症の徴候・症状をモニタリングし、過粘稠のリスクを有する患者では血液粘稠度を評価する。**

最近の主な変更

● 用法・用量（2.2）	2021 年 3 月
● 警告及び使用上の注意（5.4）	2021 年 3 月
● 副作用（6.2）	2021 年 3 月

効能・効果

本剤は、原発性免疫不全症候群（PI）の成人患者及び 2 歳以上の小児患者の補充療法を適応とする皮下注用人免疫グロブリン 20%溶液である（1）。

用法・用量

皮下注射にのみ使用すること。

連日から 2 週間に 1 回（隔週）までの一定間隔で投与する（2.2）。患者の薬物動態及び臨床反応に基づき、患者ごとに用量を調節する（2.2）。

血清 IgG トラフ値を定期的にモニタリングし、必要に応じてその後の用量及び投与間隔の調節指針とする（2.2）。

静注用人免疫グロブリン（IGIV）による補充療法からの切換え又は成人患者での HYQVIA［遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ含有皮下注入用人免疫グロブリン 10%溶液］からの切換え：

- IGIV 又は HYQVIA の最終投与から 1 週間後に投与を開始する（2.2）。
- IGIV 又は HYQVIA の月間用量を相当の週間用量に換算し、用量調整係数を用いて増量して開始週間用量を設定する（2.2）。

$$\text{開始週間用量} = \frac{\text{以前の IGIV 又は HYQVIA の用量（g）}}{\text{IGIV 又は HYQVIA の投与間隔の週数}} \times 1.30$$

- 頻回投与（週 2～7 回）：算出した週間用量を、必要な 1 週あたりの投与回数で除する（2.2）。
- 隔週投与：算出した週間用量を 2 倍にする（2.2）。

皮下注用人免疫グロブリン（IGSC）投与からの切換え：

- 週間用量（g）は、切換え前の IGSC 投与の週間用量（g）と同一にする（2.2）。
- 頻回投与（週 2～7 回）：算出した週間用量を、必要な 1 週あたりの投与回数で除する（2.2）。
- 隔週投与：算出した週間用量を 2 倍にする（2.2）。

投与部位：同時に 4 ヵ所を超える投与部位に投与しないこと。骨突出部を避け、投与部位の間隔は 4 インチ以上とする。投与ごとに投与部位を変える（2.3）。

剤形・含量

皮下注用 200 mg/mL（20%）タンパク質溶液（3）

禁忌

- 人免疫グロブリン皮下投与に対するアナフィラキシー様反応又は重度の全身性過敏症反応の既往歴のある患者（4）
- 抗 IgA 抗体を保有し、過敏症の既往歴がある IgA 欠損患者（4）

警告及び使用上の注意

- 抗 IgA 抗体を保有する IgA 欠損症患者は、重度の過敏症及びアナフィラキシー様反応の発現リスクが高い（5.1）。
- 急性腎不全のリスクを有する患者では、血中尿素窒素、血清クレアチニン値及び排尿量などの腎機能をモニタリングする（5.2）。
- 血栓症が発現する可能性がある。血栓症の徴候・症状をモニタリングし、過粘稠のリスクを有する患者では血液粘稠度を評価する（5.3）。
- 無菌性髄膜炎症候群（AMS）が発現する可能性がある（5.4）。
- 溶血の徴候・症状をモニタリングする。（5.5）
- 呼吸器の副作用（輸血関連急性肺障害、TRALI）をモニタリングする（5.6）。
- 本剤はヒト血液を原料とすることから、ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）病原体及び理論上、クロイツフェルト・ヤコブ病病原体などの感染性物質の伝播リスクが考えられる（5.7）。

副作用

特に多く（患者の 5%以上）認められた副作用は、局所副作用、全身性副作用（頭痛、悪心、疲労、下痢及び嘔吐など）であった（6.1）。

副作用が疑われる事象の報告は、Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.（1-800-999-1785）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）まで連絡すること。

薬物相互作用

抗体の受身伝達により、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹、水痘などのウイルス生ワクチンに対する免疫応答が一過性に影響を受ける可能性がある（7）。

17 項「患者への情報提供」及び FDA 承認済み患者向け資料を参照。

改訂：2021 年 9 月

詳細処方情報：目次*

警告：血栓症
1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 調製及び取扱い
2.2 用量
2.3 投与
3 剤形・含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 過敏症
5.2 腎機能障害／腎不全
5.3 血栓症
5.4 無菌性髄膜炎症候群（AMS）
5.5 溶血
5.6 輸血関連急性肺障害（TRALI）
5.7 感染性物質の伝播
5.8 モニタリング：臨床検査
5.9 臨床検査への影響
6 副作用
6.1 臨床試験成績
6.2 市販後調査
7 薬物相互作用
8 特定の患者への投与
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
11 組成・性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性、生殖発生毒性
13.2 動物毒性試験及び／又は薬理試験
14 臨床試験
15 参考文献
16 提供形態／保管及び取扱い
17 患者への情報提供

*詳細処方情報から省略された項目又は副項目は記載されていない。

詳細処方情報

警告：血栓症

- **CUVITRU（以下、本剤）を含む免疫グロブリン製剤では、血栓症が生じる可能性がある。リスク因子には、高齢、長時間の同姿勢、凝固能亢進状態、静脈又は動脈血栓症の既往、エストロゲンの使用、血管内カテーテルの留置、過粘稠及び心血管リスク因子がある。**
- **血栓症のリスクを有する患者には、本剤を可能な範囲で最低限の用量及び投与速度で投与する。投与前に、患者に十分な水分補給を行うこと。血栓症の徴候・症状をモニタリングし、過粘稠のリスクを有する患者では血液粘稠度を評価する。**

1　効能・効果

本剤は、原発性免疫不全症候群（PI）の成人患者及び 2 歳以上の小児患者の補充療法を適応とする皮下注用人免疫グロブリン（IGSC）20%溶液である。適応疾患には、分類不能型免疫不全症（CVID）、X 連鎖無ガンマグロブリン血症、先天性無ガンマグロブリン血症、ウィスコット・アルドリッチ症候群及び重症複合免疫不全症があるが、これらに限定されない[1,2]。

2　用法・用量

皮下注射にのみ使用すること。静脈内投与及び筋肉内投与はしないこと。

2.1　調製及び取扱い

- 投与に先立ち、粒子状物質及び変色の有無を目視点検する。本剤は無色又は淡黄色又は淡褐色の澄明な溶液で、粒子状物質は含有しない。本溶液が白濁若しくは混濁している、又は微粒子を含有する場合は使用しないこと。
- 本剤を他の薬剤と混合しないこと。
- 振盪しないこと。
- 希釈しないこと。
- 本剤は単回投与バイアルで提供される。針を刺したバイアルは、速やかに使用すること。一部使用済みのバイアルは廃棄すること。本剤は保存剤を含有しない。
- 患者に投与した製剤の名称及びロット番号を記録すること。

2.2　用量

- 本剤は、連日から 2 週間に 1 回（隔週）までの一定間隔で投与することができる。
- 患者の薬物動態（PK）及び臨床反応に基づき、患者ごとに用量を調節する。
- 血清 IgG トラフ値を定期的にモニタリングし、必要に応じてその後の用量及び投与間隔の調節指針とする（*用量調節*項を参照）。

静注用人免疫グロブリン（IGIV）による補充療法からの切換え又は成人患者での HYQVIA（遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ含有皮下注入用人免疫グロブリン 10%溶液）からの切換え

- IGIV 又は HYQVIA の最終投与から 1 週間後に本剤の投与を開始する。
- IGIV 又は HYQVIA の月間用量を相当する週間用量に換算し、これに用量調整係数を用いて増量して開始週間用量を設定する。
- 開始週間用量の算出には、切換え前の IGIV による補充療法又は HYQVIA による補充療法の用量（g）を投与間隔の週数で除し、この用量に用量調整係数の 1.30 を乗じる。

$$\text{開始週間用量} = \frac{\text{以前の IGIV 又は HYQVIA の用量（g）}}{\text{IGIV 又は HYQVIA の投与間隔の週数}} \times 1.30$$

- 用量（g）をミリリットル（mL）に換算するため、算出した用量（g）に 5 を乗じる。
- 定常状態で定期的に投与した場合、週間用量を週数回、週 1 回又は隔週で分割して投与することにより同程度の曝露量が得られる。
- 異なる定期投与間隔での用量を決定する方法：
  - 頻回投与（週 2～7 回）：算出した週間用量を、必要な 1 週あたりの投与回数で除する。
  - 隔週投与：算出した週間用量を 2 倍にする。

用量調節の指針は、*用量調節*項（表 1）を参照。

皮下注用人免疫グロブリン（IGSC）投与からの切換え

- 本剤の週間用量（g）は、切換え前の IGSC 投与の週間用量（g）と同一にすることが推奨される。
- 定常状態で定期的に投与した場合、週間用量を週数回、週 1 回又は隔週で分割して投与することにより同程度の曝露量が得られる。
- 異なる定期的投与間隔での用量を決定する方法：
  - 頻回投与（週 2～7 回）：算出した週間用量を、必要な 1 週あたりの投与回数で除する。
  - 隔週投与：算出した週間用量を 2 倍にする。
- 用量（g）をミリリットル（mL）に換算するため、算出した用量（g）に 5 を乗じる。

用量調節の指針は、*用量調節*項（表 1）を参照のこと。

麻疹曝露のリスクがある患者

- 患者が麻疹に曝露していた場合、静注用免疫グロブリンを可能な限り早急に、ただし曝露から 6 日以内に投与することが望ましい。400 mg/kg の投与により、少なくとも 2 週間、血清中の麻疹抗体価が 240 mIU/mL 超となることが期待できる。

- 将来的な麻疹曝露のリスクがあり、本剤を 1 週あたり 230 mg/kg 未満で皮下投与している患者では、用量を 1 週あたり 230 mg/kg 以上に増やすか、投与間隔が週 1 回以外である場合は 1 週あたり 230 mg/kg 相当に増量する。

用量調節

用量調節の指針として、患者の目標血清 IgG トラフ値と皮下投与中の IgG トラフ値の差を算出する。患者の体重に基づき、算出した差と対応する週 1 回又は隔週用量（mL）での増量（又は減量）を表 1 で確認する。測定したトラフ値と目標トラフ値の差が 100 mg/dL 未満の場合、調節は不要である。ただし、用量調節に際しては、患者の臨床反応を第一に考慮する。

表1
意図したIgGトラフ値の変化を得るための週1回又は隔週用量の変更[a]

		体重				
目標血清IgGトラフ値との差	**投与間隔**	**30 kg**	**50 kg**	**70 kg**	**90 kg**	**110 kg**
100 mg/dL	週1回	3 mL	5 mL	7 mL	9 mL	11 mL
	隔週	6 mL	10 mL	13 mL	17 mL	21 mL
200 mg/dL	週1回	6 mL	10 mL	13 mL	17 mL	21 mL
	隔週	12 mL	19 mL	27 mL	35 mL	42 mL
300 mg/dL	週1回	9 mL	14 mL	20 mL	26 mL	32 mL
	隔週	17 mL	29 mL	40 mL	52 mL	63 mL

[a] トラフ値と体重（kg）あたりの週間用量の線形近似（傾き 52.1 kg/dL）を用いて導出した。

例 1：週 1 回投与を受けている体重 70 kg の患者。測定 IgG トラフ値は 600 mg/dL、目標トラフ値は 800 mg/dL であり、目標トラフ値との差は 200 mg/dL である（800～600 mg/dL）。本剤の週間用量を 13 mL **増量**する必要がある。

例 2：隔週投与を受けている体重 50 kg の患者。測定 IgG トラフ値は 900 mg/dL、目標トラフ値は 700 mg/dL であり、目標トラフ値との差は 200 mg/dL である（900～700 mg/dL）。本剤の隔週用量は 19 mL **減量**する必要がある。

2.3 投与

表2
投与量及び投与速度*

投与パラメータ	**最初の2回の投与**		**その後の投与**	
	40 kg未満の患者	40 kg以上の患者	40 kg未満の患者	40 kg以上の患者
投与量（mL/部位）	≤20	≤60	≤60	
投与速度（mL/時間/部位）	10～20		≤60	

* 初回投与で良好な忍容性を認めた場合、その後の投与は最大忍容速度で開始できる。

投与部位の選択：本剤の皮下投与で推奨される部位は、腹部、大腿部、上腕部又は腰部側面である。本剤は複数の投与部位に投与できる。同時に投与する部位は 4 ヵ所までとする。投与部位の間隔は 4 インチ以上とし、骨突出部は避ける。投与ごとに部位を変える。

部位あたりの投与量：投与部位の数を算出するには、総投与量を部位あたりの最大投与量（60 mL/部位以下）で除する。複数部位での同時皮下投与は、複数針投与セットを使用することで容易に行うことができる。

投与速度：本剤の推奨投与速度は、最初の 2 回の投与では部位あたり 10～20 mL/時間である。その後の投与では、忍容性に応じて投与速度を部位あたり 60 mL/時間まで速めることができる（例：60 mL/時間/部位×2 ヵ所=120 mL/時間）。4 ヵ所に同時に投与する場合、全部位を合わせた最大投与速度は 240 mL/時間である。

投与手順

本剤注射用液の調製及び投与では無菌操作を行う。

1. *バイアルを点検する。*澄明度、色及び使用期限を確認する*［用法・用量（2.1）を参照］*。

2. *投与の準備*
   - 供給品をそろえる：本剤のバイアル、附属品、針容器及び注入ポンプ。
   - 清潔な場所を確保する。
   - 手を洗う。

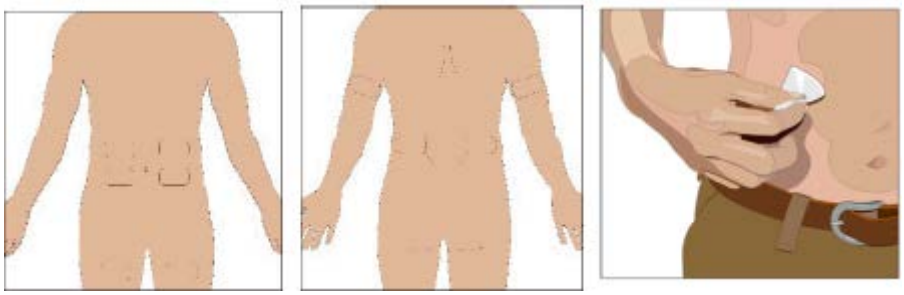
3. *本剤の調製*
   - 栓を滅菌アルコールワイプで拭き、乾かす。
   - シリンジに移す（ベントスパイクの使用が好ましい）。
   - 本剤をシリンジに吸引し、速やかに投与を開始する。シリコン処理されたシリンジにより微粒子が形成されることがあるため、2 時間以内に投与を完了することが推奨される。



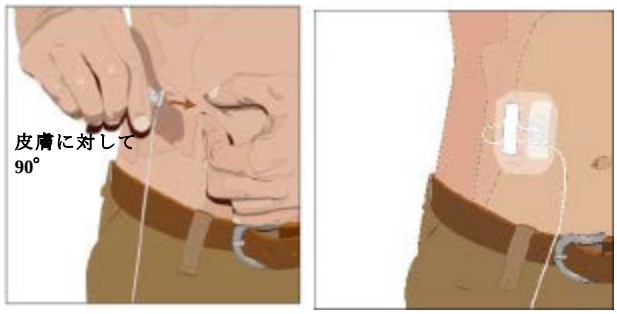


4. *注入ポンプ及びチューブの準備*
   - チューブのプライミング及びポンプの使用は、製造者の使用説明に従う。
   - 本剤を充填したシリンジに針セットを装着する。
   - 針セットから針ハブまでプライミングする。

5. *投与部位の準備*
   - 投与部位として腹部、大腿、上腕又は腰部側面などに投与できる。
   - 骨突出部、血管を視認できる部位、瘢痕、炎症（刺激感）のある部位又は感染部位は避ける。
   - 投与部位の数及び位置は総投与量によって異なる。
   - 投与部位の間隔は 4 インチ以上とする。
   - 投与ごとに投与部位を変更する。
   - 投与部位を滅菌アルコール洗浄綿で洗浄する。各部位の中心から、外側に向けて円を描くように洗浄する。投与部位を乾かす。



6. *皮下投与針セットの挿入及び固定*
   - 2 本の指で皮膚を 1 インチ以上つまむ。皮下組織に針を 90 度の角度で挿入し、針を滅菌テープで固定する。
   - 複数部位に投与する場合は、上記の手順を繰り返す。
   - 滅菌済み絆創膏を用いて針を固定する。



7. *処方者の指示に従って本剤の投与を開始する*
   製造者の使用説明に従って注入ポンプを始動する。

8. *投与部位からの皮下投与針の抜去*
   投与終了後、針セットを抜去し、絆創膏で覆う。一部使用したバイアル及び使い捨ての供給品は、現地の要件に従って廃棄する。

9. *投与記録*
   使用した各バイアルからピールオフラベルを剥がし、患者の治療記録又は投与記録に貼る。日時、用量、投与部位及び各投与後の反応を記録する。

自己投与を行う患者に対しては、自宅又は他の適切な環境下での投与について説明及びトレーニングを行う。

3　剤形・含量

本剤は、皮下注用 200 mg/mL（20%）タンパク質溶液である。

4　禁忌

- 本剤は、人免疫グロブリンの皮下投与に対してアナフィラキシー様反応又は重度の全身性過敏症反応の既往歴がある患者への投与は禁忌である。
- 本剤は、抗 IgA 抗体を保有し、人免疫グロブリン投与に対して過敏症の既往歴がある IgA 欠損症患者への投与は禁忌である。

5　警告及び使用上の注意

5.1　過敏症

過去の人免疫グロブリン投与に対して忍容性を示した患者でも、重度の過敏症反応が生じることがある。過敏症反応が発現した場合、本剤の投与を直ちに中止し、適切な治療を開始する。

本剤は微量の IgA を含有する（平均濃度 80 µg/mL）。抗 IgA 抗体を有することが確認されている患者は、本剤の投与により、アナフィラキシーなどの潜在的に重度の過敏症反応を発現するリスクが高い。

5.2　腎機能障害／腎不全

免疫グロブリン製剤、特にスクロース含有製剤の使用により、急性腎機能障害／急性腎不全、急性尿細管壊死、近位尿細管腎症、浸透圧性腎症及び死亡が生じる可能性がある [3,4]。本剤はスクロースを含有しない。本剤の投与開始前に、患者が等張性脱水を呈していないことを確認する。腎機能不全の既存又は急性腎不全の素因（例：糖尿病、年齢 65 歳超、等張性脱水、敗血症、パラプロテイン血症又は既知の腎毒性薬剤の投与を受けている患者）により腎機能障害の発現リスクが

ある患者では、腎機能をモニタリングし、低用量での頻回投与を検討する*［用法・用量（2.1）を参照］*。

急性腎不全の発現リスクが増大している患者では特に、腎機能及び排尿量の定期的なモニタリングが重要である。血中尿素窒素（BUN）及び血清クレアチニン値の測定を含めた腎機能の評価を本剤の初回投与前及びその後適切な間隔で行う。腎機能が低下した場合は、本剤の投与中止を検討する*［用法・用量（2.3）を参照］*。

5.3　血栓症

免疫グロブリン製剤の投与後に血栓症が生じる可能性がある[5,6]。リスク因子には、高齢、長時間の同姿勢、凝固能亢進状態、静脈又は動脈血栓症の既往、エストロゲンの使用、中心血管内カテーテルの留置、過粘稠及び心血管リスク因子がある。血栓症は、既知のリスク因子がない状況でも生じる可能性がある。

クリオグロブリン、空腹時カイロミクロン血症／顕著に高いトリアシルグリセロール（トリグリセリド）又は単クローン性免疫グロブリン血症を有する患者など、過粘稠のリスクを有する患者では、血液粘稠度のベースライン評価を検討する。血栓症のリスクを有する患者には、本剤を可能な範囲で最低限の用量及び投与速度で投与する。投与前に、患者に十分な水分補給を行うこと。血栓症の徴候・症状をモニタリングし、過粘稠のリスクを有する患者では血液粘稠度を評価する*［黒枠警告、用法・用量（2.1）、患者への情報提供（17）を参照］*。

5.4　無菌性髄膜炎症候群（AMS）

本剤を含め、免疫グロブリンの使用に伴う AMS が報告されている［*市販後調査（6.2）*を参照］。AMS は、通常、免疫グロブリンの投与後数時間～2 日に発現する。AMS は、女性患者でより高頻度に発現する可能性がある。

AMS の特徴的な徴候・症状は、重度の頭痛、項部硬直、傾眠、発熱、羞明、眼球運動痛、悪心及び嘔吐である*［患者への情報提供（17）を参照］*。脳脊髄液（CSF）検査では、髄液細胞増加（最大で 1 mm^3 あたり数千個）が頻繁に認められ、大部分は顆粒球系で構成されており、タンパク値上昇（最大で数百 mg/dL）がみられるが、培養検査の結果は陰性である。このような徴候・症状を呈する患者では、髄膜炎の他の原因を除外するため、CSF 検査を含め詳細な神経学的検査を実施する。投与中止により、AMS は後遺症なく数日以内に寛解する。

5.5　溶血

本剤は血液型抗体を含む可能性があり、これが溶血素として作用し、免疫グロブリンによる赤血球の *in vivo* コーティングを誘発することがある。これにより、直接抗グロブリン検査［DAT（ク

ームス試験)］が陽性となる場合がある[7,8]。本剤の投与後に、赤血球捕捉の亢進によって遅発性溶血性貧血が発現する可能性があり、血管内溶血に一致する急性溶血が生じることがある[7-11]。

溶血の発現に関連する可能性のあるリスク因子は、高用量投与（例 : 2 g/kg 以上の単回投与又は数日での分割投与）及び血液型が O 型以外の患者である[7,11]。個々の患者に潜在する炎症状態が溶血リスクを高める可能性があるが[7]、その役割は不明である[10,12]。

溶血の臨床的徴候・症状をモニタリングし、特に上述のリスク因子を有する患者では注意する。高リスク患者では、投与前及び投与後約 36～96 時間以内に、ヘモグロビン又はヘマトクリットの測定などの適切な臨床検査の実施を検討する。

5.6　輸血関連急性肺障害（TRALI）

免疫グロブリン製剤投与後の TRALI が報告されている。TRALI の特徴は、重度の呼吸窮迫、肺水腫、低酸素血症、左室機能正常及び発熱である。症状は通常、投与後 1～6 時間以内に発現する。

肺の副作用をモニタリングすること。TRALI が疑われる場合は、製剤及び患者の血清の両方について、抗好中球抗体及び抗 HLA 抗体の有無を確認するための適切な検査を行う。TRALI は、酸素療法と適切な換気補助の併用により管理される。

5.7　感染性物質の伝播

本剤はヒト血液を原料とすることから、ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）病原体及び理論上、クロイツフェルト・ヤコブ病病原体などの感染性物質の伝播リスクが考えられる。このリスクは、未知の又は新たに出現するウイルス及びその他の病原体にも該当する。本剤に関連するウイルス感染又は vCJD の確定症例は報告されていない。

医師が本剤による感染症伝播の可能性があると考える事象はすべて、当該医師又は他の医療従事者が Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.［1-877-TAKEDA7（1-877-825-3327)］に報告すること。

5.8　モニタリング：臨床検査

- 急性腎不全の発現リスクが増大している患者では特に、腎機能及び排尿量の定期的なモニタリングが重要である。BUN 及び血清クレアチニン値の測定を含めた腎機能の評価を、本剤の初回投与前及びその後適切な間隔で行う。
- クリオグロブリン、空腹時カイロミクロン血症／顕著に高いトリアシルグリセロール（トリグリセリド）又は単クローン性免疫グロブリン血症を有する患者など、過粘稠のリスクを有する患者では、血栓症のリスクが増大している可能性があることから、血液粘稠度のベースライン評価を検討する[3,5]。
- 本剤投与後に溶血の徴候・症状が認められる場合、適切な臨床検査を実施して確定する。

- TRALI が疑われる場合は、製剤及び患者の血清の両方について、抗好中球抗体及び抗 HLA 抗体の有無を確認するための適切な検査を行う。

5.9 臨床検査への影響

- IgG 投与後に、患者の血液内に受動伝達した供血者由来の各種抗体が一時的に検出されることがあり、血清学的検査の結果が偽陽性となり、誤った解釈につながる可能性がある。赤血球抗原（例：A、B 及び D）に対する抗体の受動的移行により、直接又は間接抗グロブリン検査（クームス試験）が陽性になる可能性がある。
- 本剤の投与により、真菌感染を診断する際に実施する β-D-グルカン測定において偽陽性になることがある。これは、本剤投与後数週間にわたって持続する可能性がある。

6 副作用

特に多く（被験者の 5%以上）認められた副作用は、局所副作用、全身性副作用（頭痛、悪心、疲労、下痢及び嘔吐など）であった。

6.1 臨床試験成績

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬物の臨床試験で確認された副作用発現率を他の薬物の臨床試験での発現率と直接比較することはできない。また、臨床試験での副作用発現率は、臨床現場での発現率を必ずしも反映するものではない。

本剤は、PI 患者を対象として有効性、安全性、忍容性及び PK を評価する前向き、非盲検、非対照多施設共同臨床試験 2 試験で皮下投与された。1 試験は北米で、もう 1 試験は欧州で実施された。

北米試験

北米で実施された臨床試験では、本剤の投与を受けた被験者 74 例中 67 例が試験を完了し、これには 2～16 歳未満の被験者 21 例中 20 例が含まれた。本剤の投与を中止した被験者 7 例のうち、1 例は疲労により中止し（本剤との因果関係はなしと判定）、1 例は手順の不順守により中止、5 例は個人的理由により中止した。

本試験では、本剤が計 4327 回投与された。本剤投与中に重篤な副作用は発現しなかった。非重篤な副作用は 278 件発現し、投与あたりの発現率は 0.06 であった。本剤の 4327 回の投与において、副作用の 99.3%（276/278）は軽度又は中等度で、一過性のものであった。非重篤な副作用（感染症は除く）278 件のうち、83%（231/278）は軽度、16%（45/278）は中等度、1%（2/278、喀血及び腹痛）は重度と判定された。

被験者の 5%以上で発現した副作用（投与中若しくは投与後 72 時間以内に発現した有害事象、又は試験期間中に発現した本剤との因果関係がある有害事象と定義）を、表 3 に示す。局所副作用のため投与中止となった被験者はいなかった。

表3
被験者の5%以上で発現した本剤の投与と関連する副作用[a]

副作用	発現した被験者の数（%）[b] （N=74例）	発現した投与の回数（発現率）[c] （N=4327回）
局所副作用	23（31.1%）	96（0.022）
全身性副作用	41（55.4%）	182（0.042）
頭痛	10（13.5%）	50（0.012）
悪心	9（12.2%）	16（0.004）
疲労	6（8.1%）	9（0.002）
下痢	5（6.8%）	5（0.001）
嘔吐	4（5.4%）	5（0.001）

[a] 感染症は除く
[b] 発現した被験者の数及び割合
[c] 発現率=副作用の総数÷投与期間の総投与回数

本試験の Epoch 1 での免疫グロブリン静脈内投与による全身性副作用は、発現率が 0.302 であったのに対し、本剤投与期間中の発現率は 0.042 であった。本剤投与での全身性副作用の発現率は、免疫グロブリン静脈内投与での発現率と比較して、約 7 分の 1 であった。

局所副作用：最も高頻度に認められた局所副作用を頻度ごとに表 4 に記載する。96 件の局所副作用の重症度は、軽度（92.5%）及び中等度（7.5%）のみであり、重度の局所副作用は報告されなかった。本試験中、被験者の 68.9%（51/74）及び投与の 98.2%（4247/4327）では局所副作用が認められなかった。局所副作用（感染症は除く）の総発現率は、0.022 であった（軽度 0.021 及び中等度 0.002）。局所副作用の発現率は、部位あたりの投与速度又は投与量の増加とは関連しなかった。

表4
被験者の5%以上で報告された最も高頻度に認められた副作用

事象	副作用の総数		発現した被験者の数（%）[a] （N=74例）	発現した投与の回数（発現率）[b] （N=4327回）
	軽度	中等度		
疼痛	33	3	15（20.3%）	36（0.008）
紅斑	22	1	8（10.8%）	23（0.005）
そう痒症	7	1	4（5.4%）	8（0.002）

[a] 発現した被験者の数及び割合
[b] 発現率=副作用の総数÷投与期間の総投与回数

欧州試験

欧州で被験者 48 例を対象に実施した臨床試験において、本剤の有効性及び安全性を評価した。本剤投与期間の中央値は 358 日（範囲：127.0～399 日）、平均±標準偏差（SD）は 347.4±47.9 日であ

った。本剤の投与を受けた被験者 48 例中 45 例が試験を完了し、これには 2～18 歳未満の被験者 25 例中 23 例が含まれた。

本試験では、本剤が計 2349 回投与された。本剤投与中に、重篤な副作用は発現しなかった。副作用（感染症は除く）として、局所副作用が 176 件及び全身性副作用が 205 件報告された（副作用の定義 : 投与中若しくは投与後 72 時間以内に発現した有害事象又は試験期間中に発現した因果関係がある事象)。全身性副作用 205 件のうち、大多数（134 件）は軽度、70 件が中等度で、1 件が重度（頭痛、時間的関連性はあるが、因果関係はなしと判定）であった。本剤投与期間中の全身性副作用（感染症は除く）の発現率は 0.087 で、関連する全身性有害事象（感染症は除く）の投与あたりの発現率は 0.032 であった。Epoch 1 での IGIV, 10%投与期間中、関連する全身性有害事象（感染症は除く）の投与あたりの発現率は 0.173 であった。本剤に関連する全身性有害事象の発現率は、免疫グロブリン静脈内投与での発現率と比較して約 5 分の 1 であった。

表5
欧州試験：
被験者の5%以上で発現した本剤投与と関連する副作用[a]

副作用	発現した被験者の数（%）[b] （N=48例）	発現した投与の回数（発現率）[c] （N=2349回）
局所副作用	18（37.5%）	176（0.075）
全身性副作用	33（68.8%）	205（0.087）
頭痛	14（29.2%）	59（0.025）
下痢	9（18.8%）	58（0.025）
咳嗽	5（10.4%）	7（0.003）
疲労	6（12.5%）	8（0.003）
関節痛	3（6.3%）	5（0.002）
口腔咽頭痛	3（6.3%）	3（0.001）

[a] 本剤との因果関係がある及び／又は時間的に関連性がある（72 時間以内）有害事象（感染症は除く）
[b] 発現した被験者の総数を、投与を受けた被験者の総数で除した。
[c] 有害事象の総数を、投与期間の総投与回数で除した。

局所副作用：局所副作用の定義は、投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象、若しくは試験期間中に発現した本剤との因果関係がある有害事象とした。計 176 件の局所副作用に重度のものはなく、175 件（99.4%）が軽度で、1 件（0.6%）が中等度であった。局所副作用の総発現率は、投与あたり 0.075 であった。最も多く認められた反応（被験者あたり）は、注入部位疼痛、注入部位紅斑及び注入部位そう痒感であった。

表6 **欧州試験：** **被験者の5%以上で報告された最も高頻度に認められた副作用**				
事象	**副作用の総数**		**発現した被験者の数（%）[a]** **（N=48例）**	**発現した投与の回数（発現率）[b]** **（N=2349回）**
	軽度	中等度		
疼痛	34	0	10（20.8%）	34（0.014）
紅斑	54	0	10（20.8%）	54（0.023）
そう痒症	30	0	7（14.6%）	30（0.013）
腫脹	46	0	4（8.3%）	46（0.020）

[a] 発現した被験者の数及び割合
[b] 発現率=副作用の総数÷投与期間の総投与回数

6.2 市販後調査

市販後の副作用報告は不特定規模の集団からの自発報告であることから、これらの副作用について信頼性の高い推定発現頻度を得ることや製剤曝露との因果関係を確認することには限界がある。

上記に記載した臨床試験での副作用の他に、以下の副作用が市販後調査で報告されている：

感染症及び寄生虫症：無菌性髄膜炎

免疫グロブリン製剤の市販後成績

免疫グロブリン皮下投与製剤の市販後の使用で、以下の副作用が特定及び報告されている。

免疫系障害	アナフィラキシー様反応
心臓障害	頻脈
神経系障害	振戦及び錯感覚
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難及び喉頭痙攣
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応（硬結、温感など）及び胸部不快感

7 薬物相互作用

抗体の受動的移行により、弱毒生ワクチンに対する免疫応答の一過性の低下が、流行性耳下腺炎、風疹及び水痘などでは最大 6 ヵ月、麻疹では 1 年以上にわたって生じる可能性がある。適切な注意を講じることができるよう、ワクチン接種を行う医師に本剤による直近の治療について通知する*［患者への情報提供（17）を参照］*。

8　特定の患者への投与

8.1　妊娠

リスクの要約

薬剤関連のリスクの有無を明確に示すヒトでのデータはない。動物を用いた本剤の生殖試験は実施されていない。本剤の妊婦への投与が胎児に危害を及ぼすかどうか、また本剤が生殖能に影響を及ぼすかどうかは不明である。免疫グロブリンは母体血液循環から胎盤を通過し、妊娠 30 週後に通過が増加する。妊婦に対しては、明らかに必要とされる場合のみ本剤を投与すること。米国の一般人口集団では、臨床的に認識された妊娠での主要な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

8.2　授乳

リスクの要約

薬剤関連のリスクの有無を明確に示すヒトでのデータはない。授乳による発達上及び健康上のベネフィットとともに、母親への本剤投与の臨床的必要性、本剤又は母体の基礎疾患による母乳児への有害作用の可能性も考慮する必要がある。

8.4　小児への投与

多施設共同臨床試験 1 試験において、PI の小児患者 21 例（2～16 歳）を対象として本剤を評価した。安全性及び有効性プロファイルは成人被験者と同様であった。必要な血清 IgG 濃度を達成するために、小児用の用量設定は不要であった。

新生児又は 2 歳未満の幼児における本剤の安全性及び有効性は評価されていない。

8.5　高齢者への投与

多施設共同臨床試験 1 試験で 65 歳以上の被験者 9 例を対象に本剤を評価した。65 歳以上の被験者集団と、それ以外の被験者集団を比較したとき、安全性又は有効性に差は認められなかった。

腎不全又は血栓性事象の発現リスクが増大している患者では、モニタリングを実施する。推奨用量を超えて投与してはならず、投与速度は可能な範囲で最小にする*［黒枠警告、警告及び使用上の注意（5.2、5.4）、用法・用量（2.3）を参照］*。

11　組成・性状

本剤は、IgG 抗体を高度に精製及び濃縮した即時使用可能な無菌性液体製剤である。IgG サブクラスの分布は正常な血漿における分布と同様である。本剤では Fc 及び Fab 機能が保持されている。本剤の IgG の純度は 98%以上で、pH は 4.6～5.1 である。浸透圧は 280～292 mOsm/kg である。本剤のタンパク質濃度は 200 mg/mL である。免疫グロブリン A（IgA）の平均濃度は 80 µg/mL であ

る。本剤は、細菌及びウイルス因子に対する広範な IgG 抗体を含有する。グリシン（0.25 M）が安定剤及び緩衝剤として機能し、糖、ナトリウム又は保存剤は添加されていない。

本剤は、大規模なヒト血漿プールから製造される。IgG 製剤は、血漿プールから改変 Cohn-Oncley の低温エタノール分画、並びに陽イオン及び陰イオン交換クロマトグラフィーを用いて精製される。

潜在的感染性物質に対するスクリーニングは、提供者の選択過程から開始され、血漿収集及び血漿調製を通じて継続される。本剤の製造で使用される提供血漿はすべて、FDA 認可の血液施設のみで収集し、米国の規制要件に従い FDA 認可の血清学的検査を用いて、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、並びにヒト免疫不全ウイルス（HIV-1/HIV-2）及び C 型肝炎ウイルス（HCV）に対する抗体について検査する。追加の安全性措置として、FDA 認可の核酸検査（NAT）により HIV-1 及び HCV の存在について小規模血漿プールを検査し、陰性を確認している。

安全性をさらに向上させるため、妥当性確認済みのウイルス不活化／除去工程として、有機溶媒／界面活性剤（S/D）処理 [13]、35 nm ウイルス除去膜濾過工程及び低 pH インキュベーション処理（30℃～32℃）を製造過程及び製剤過程に組み込んでいる。S/D 処理には、リン酸トリ-n-ブチル、オクトキシノール 9 及びポリソルベート 80 の有機混合物による 18℃～25℃での 60 分以上の処理が含まれる。S/D 処理により、分析対象とした脂質エンベロープウイルスが数分以内に検出限界以下まで不活化される [13]。エタノール分画により、ウイルスクリアランス能力がさらに強化される。

製造過程でのウイルスの不活化及び除去能力の妥当性を確認するため、*in vitro* ウイルススパイク試験を実施した。製造過程で適用可能な最低限のウイルスクリアランス能力を確立するため、これらのウイルスクリアランス試験を極限状況下（例：S/D 処理での S/D 濃度、保温時間及び温度を下限に設定）で実施した。

「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」に従って実施された本剤のウイルス除去試験を、表 7 に要約する。

表7
ウイルス不活化／除去のための3つの工程
各ウイルス及び製造工程での平均Log_{10}減少係数[a]（RF）

ウイルスのタイプ	エンベロープRNA			エンベロープDNA	非エンベロープRNA		非エンベロープDNA
科	レトロウイルス科	フラビウイルス科		ヘルペスウイルス科	ピコルナウイルス科		パルボウイルス科
ウイルス	HIV-1	BVDV	WNV	PRV	HAV	EMCV	MMV
分画化	>5.1	1.3	>6.1	>4.9	3.9	4.2	4.9
SD処理	>4.5	>6.2	n.a.	>4.8	n.d.	n.d.	n.d
35 nmナノろ過	>4.5	>5.1	>6.2	>5.6	5.7	1.4	2.0
低pH処理	>5.8	>5.5	>6.0	>6.5	n.d.[b]	>6.3	3.1
総log減少係数（ORF）	**>19.9**	**>18.1**	**>18.3**	**>21.8**	**9.6[b]**	**>11.9**	**10.1**

HIV-1：ヒト免疫不全ウイルス 1 型、BVDV：ウシウイルス性下痢ウイルス（C 型肝炎ウイルス及び他の脂質エンベロープ RNA ウイルスのモデル）、WNV：西ナイルウイルス、PRV：仮性狂犬病ウイルス（B 型肝炎ウイルスなどの脂質エンベロープ DNA ウイルスのモデル）、EMCV：脳心筋炎ウイルス［A 型肝炎ウイルス（HAV）などの非脂質エンベロープ RNA ウイルスのモデル］、MMV：マウス微小ウイルス［B19 ウイルス（B19V）などの非脂質エンベロープ DNA ウイルスのモデル］、n.d.：実施せず、n.a.：該当せず

[a] ウイルス除去試験報告からのこれらの RF データの算出には、該当する製造条件を用いた。欧州医薬品委員会（CHMP、旧 CPMP）のガイドラインに従い、4 以上の Log_{10} RF をウイルス除去に有効とみなす。

[b] 本剤中の抗 HAV 抗体が即時に HAV を中和したため、RF は得られなかった。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

本剤は、多様な細菌及びウイルス因子に対する広範なオプソニン化及び中和 IgG 抗体をもたらす。また、免疫系細胞と相互作用し、その活性を変化させることができる広範な抗体に加えて、赤血球などの細胞と相互作用する能力を有する抗体も含有する。本剤に含まれるこれらの抗体の役割及び IgG の作用機序は、完全には解明されていない。

12.2 薬力学

ヒト正常免疫グロブリンは、感染性物質に対する広範な抗体とともに、主に IgG を含有する。ヒト正常免疫グロブリンは、正常人口集団にみられる IgG 抗体を含有する。ヒト正常免疫グロブリンの IgG サブクラスの分布は、天然ヒト血漿における分布と同様である。本剤を適切に投与することで、異常に低下した IgG 濃度を正常範囲まで回復させることができる。

12.3 薬物動態

皮下投与した本剤の PK パラメータを、北米における臨床試験 1 試験で PI 患者 60 例を対象に評価した*[臨床試験 (14) を参照]*。被験者に対照薬（GAMMAGARD LIQUID、人免疫グロブリン 10%）を 13 週間投与した後に、本剤の週 1 回皮下投与に切り換えた。最初に、静脈内投与用量の 145%に調節した用量で被験者に最大 12～16 週間皮下投与した。12 歳以上の被験者 15 例を対象に、皮下投与と静脈内投与での濃度－時間曲線下面積（AUC）を比較した。次に、すべての患者に同用

量で 12 週間投与した後、以下に示すように IgG トラフ値を用いてすべての被験者で用量を個別調整した。調整用量で約 4 ヵ月間皮下投与し、すべての被験者を対象として PK を評価した。

用量調節時点で、本剤皮下投与と IGIV, 10%静脈内投与で比較した AUC の幾何平均比は 109%であった。ピーク IgG 濃度は、本剤皮下投与後 79 時間（幾何平均値）に認められた。

同試験の Epoch 4 では、2 歳以上の被験者 60 例を対象に本剤の PK パラメータを評価した。皮下投与した本剤の PK パラメータを表 8 に示す。ピーク IgG 濃度の中央値は、IGIV, 10%投与（3 週間隔で 2602 mg/dL 及び 4 週間隔で 2521 mg/dL）と比較して本剤皮下投与で低く（1809 mg/dL）、これは 3 又は 4 週間隔での静脈内投与の用量と比較して週間用量が低いことと一致する所見であった。一方、トラフ値の幾何平均値は、静脈内投与（3 週間隔で 1158 mg/dL 及び 4 週間隔で 1019 mg/dL）と比較して本剤の方が高く（1474 mg/dL）、これは月間用量が高値であったこと及びより頻繁な投与による結果であった。週 1 回皮下投与により、IGIV の 3 又は 4 週間隔での投与と比較して、より安定した定常状態血清 IgG 濃度が得られた。本剤の PK パラメータに、年齢群間で顕著な差は認められなかった。異なる年齢群での本剤の PK パラメータを表 9 に示す。

表8
PKパラメータ

パラメータ	**中央値（95%CI）** **N=60**
AUC（g day/L）	115（110, 121）
見かけのクリアランス（mL/kg/day）	1.86（1.80, 2.17）
C_{max}（mg/dL）	1809（1745, 2068）
C_{min}（mg/dL）	1477（1323, 1535）
T_{max}（hours）	105（71, 119）

表9
年齢群ごとのPKパラメータ

パラメータ	**年齢群**				
	2歳以上5歳未満 **（n=1）** **中央値** **（95% CI）**	**5歳以上12歳未満** **（n=10）** **中央値** **（95% CI）**	**12歳以上16歳未満** **（n=5）** **中央値** **（95% CI）**	**16歳以上65歳未満** **（n=37）** **中央値** **（95% CI）**	**65歳以上** **（n=7）** **中央値** **（95% CI）**
AUC （g day/L）	106 （N/A）	110 （87, 121）	116 （N/A）	114 （103, 127）	139 （90, 158）
見かけのクリアランス （mL/kg/day）	1.86 （N/A）	1.85 （1.31, 2.37）	1.80 （N/A）	1.98 （1.81, 2.23）	1.72 （0.90, 2.36）
C_{max}（mg/dL）	1619 （N/A）	1725 （1518, 1892）	1732 （N/A）	1940 （1778, 2220）	2419 （1480, 3201）
C_{min}（mg/dL）	1527 （N/A）	1351 （1130, 1635）	1554 （N/A）	1423 （1231, 1524）	1585 （976, 2000）
T_{max}（hours）	70 （N/A）	164 （70, 168）	68 （N/A）	74 （68, 119）	119 （24, 164）

13　非臨床毒性

13.1　がん原性、変異原性、生殖発生毒性

本剤のがん原性若しくは変異原性作用又は受精能に及ぼす影響を評価するための動物試験は実施していない。

13.2　動物毒性試験及び／又は薬理試験

本剤の毒性を評価するため動物試験を実施した。
ミニブタを用いた局所忍容性試験で、本剤 50 mL を麻酔下のミニブタに皮下投与した。本試験で本剤の皮下投与は良好な忍容性を示した。

ウサギを用いた局所忍容性試験で、本剤 2.5 mL/kg の皮下投与後に、軽度から中等度の炎症反応が局所的に認められた。これらの反応は、ヒト IgG 製剤に対するウサギの免疫応答の結果であり、モデル動物に特定のものであることから、臨床での局所忍容性の評価における関連性は低いと考えられる。

14　臨床試験

北米試験
北米において、PI の成人及び小児患者 77 例を対象として本剤の有効性、忍容性及び PK を評価する前向き、非盲検、非対照、多施設共同臨床試験 1 試験を実施した。有効性は、16 歳以上の成人 53 例、12～16 歳未満の青年期 6 例及び 2～12 歳未満の小児 15 例を対象に検討した。被験者 74 例に対し、本剤を平均用量 222 mg/kg/週±71 mg/kg/週で、投与期間の中央値 380.5 日（範囲：30～629 日）、平均±SD　413.1±116.5 日にわたって投与した。投与期間の中央値に、年齢群間で顕著な差はなかった。本剤の総曝露量は 83.70 人年、投与数は 4327 回であった。

Epoch 1 では、被験者に IGIV, 10%を、試験前に受けていた用量と同等の月間用量で、3 又は 4 週間隔にて 13 週間投与した。Epoch 1 の目的は、IGIV, 10%投与後の総 IgG の AUC を算出することであった。Epoch 2 では、被験者に Epoch 1 の IGIV, 10%投与量の 1 週あたりの等価用量の 145%用量で本剤を週 1 回皮下投与した。Epoch 2 の目的は、本剤の週 1 回皮下投与後の総 IgG の AUC を算出し、Epoch 3 で使用する本剤の調整用量を設定することであった。用量調整係数は、Epoch 2 を完了した最初の 15 例を対象に本剤の週 1 回皮下投与後の AUC と Epoch 1 の静脈内投与後の AUC（3 又は 4 週間隔で投与した際の AUC を 1 週あたりに換算）を比較し、IGIV, 10%用量の 145%と設定された。この設定後に Epoch 1 を完了した被験者は、Epoch 3 に直接移行した。Epoch 3 では、調整用量で本剤を週 1 回 12 週間投与した。Epoch 1 及び Epoch 2 の PK に基づく血清 IgG トラフ濃度の予測値と Epoch 3 で得られた個別の血清 IgG トラフ実測値と比較することにより、Epoch 4 で投与する被験者ごとの個別化用量を決定した。Epoch 4 では、個別化用量で本剤を週 1 回 40 週間投与した。Epoch 4 では追加の PK 評価を実施した。それぞれの Epoch では、各投与か

ら 3～5 日後に患者日誌システム又は治験担当医師によりフォローアップを行い、有害事象を記録した。有害事象は eDiary を用いて評価した。すべての被験者に eDiary タブレットを配布し、自宅投与、有害事象及び事象発現に関する追加情報を継続的に記録するよう依頼した。

本剤投与中に、急性重篤細菌感染（ASBI）として肺炎 1 件が、特異抗体欠損症及びアレルギー性気管支肺アスペルギルス症に罹患していた 78 歳の被験者で報告された。本剤投与中の ASBI 年間発現頻度の点推定値は 0.012 であった（99% CI 上限：0.024）。実質的に有効性を示すとされている基準は ASBI の年間発現頻度が 1.0 であり、本剤投与中の ASBI 年間発現頻度はこの基準を下回るものであった（p<0.0001）。

本剤皮下投与中の被験者の感染症及び関連事象の概要を、表 10 に要約する。

表10
感染症及び関連事象の概要

パラメータ	結果
被験者数 投与期間の総人年 感染症の年間発現頻度（人年あたり）	74 83.70 2.41（95% CI：1.89, 3.03）
抗菌薬の投与日数（人年あたりの割合）	57.59（95% CI：40.71, 78.59）
疾患又は感染症により出勤できなかった／通学できなかった／通常の日常活動ができなかった日数（人年あたりの割合）	1.16（95% CI：0.70, 1.79）
感染症による入院回数（人年あたりの割合）	0.012（95% CI：0.006, 0.022）
感染症による入院日数（人年あたりの割合）	0.06（95% CI：0.03, 0.11）

本臨床試験で、全年齢群を通じた最大投与速度の中央値は、部位あたり 60 mL/時間であった。この投与速度は、完了した本剤投与の 57.3%（2480/4327）で達成された。60 mL/時間/部位の投与速度で本剤投与を達成した被験者の割合は、小児被験者（2～16 歳未満）では 28.6%（6/21）、成人被験者（16 歳以上）では 88.7%（47/53）、全被験者では 71.6%（53/74）であった。本剤投与の半数以上で（2393/4327）、部位あたりの投与量が 30～39 mL（1096/4327 投与）又は 40～49 mL（1297/4327 投与）であった。本剤投与 4327 回中 320 回で、投与量が 60 mL/部位以上であった。投与パラメータから示された本剤の投与あたりの投与部位数の中央値は 2（範囲：1～4）であった。本剤投与中、全年齢を通じて投与の 84.9%（3662/4314）で投与部位が 1 ヵ所（18.5%、798/4314）又は 2 ヵ所（66.4%、2864/4314）であった。投与時間の中央値は、1 時間未満であった（0.95 時間、範囲：0.2～6.4 時間）。全投与期間中、投与の 99.8%は忍容性を理由とする投与速度の減速、投与中断又は投与中止を行うことなく完了した。投与特性に成人被験者と小児被験者との間で顕著な差異は認められなかった。

全試験期間を通じ、健康関連の生活の質を Pediatric Quality of Life Inventory ™（PEDS-QL）質問票[14]（小児被験者）又は自己回答式の SF-36 調査票[15]（成人被験者）を用いて評価した。生活の質は、2 歳以上 4 歳以下及び 5 歳以上 7 歳以下（PEDS-QL、観察者：親）、8 歳以上 12 歳以下及び 13

歳（PEDS-QL、観察者：被験者）、14 歳以上（SF-36、観察者：被験者）の年齢層別に解析した。治療満足度は、Life Quality Index 質問票（LQI）[16,17] 及び Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication（TSQM-9）[18] を用いて評価した。LQI では、2 歳以上 12 歳以下（観察者：親）及び 13 歳以上（観察者：被験者）の年齢群で、治療の支障度、治療関連の問題及び治療状況の 3 つの領域を評価した。TSQM-9 では、2 歳以上 12 歳以下（観察者：親）及び 13 歳以上（観察者：被験者）の年齢群で、有効性、簡便性及び全体的満足度の 3 つの領域を評価した。質問票の特定領域で、静脈内投与試験パートと IGSC, 20%皮下投与試験パートのスコアの差を算出した（表 11 を参照）。

表11
特定の患者報告アウトカム：静脈内投与と皮下投与の差

尺度	差	p値
SF-36身体的健康サマリースコア	0.89	0.067
SF-36精神的健康サマリースコア	1.31	0.976
総スコア（PedsQL）	1.09	0.449
治療の支障度（LQI）	1.50	0.008
簡便性（TSQM-9）	11.11	<0.001

欧州試験

欧州の 16 施設において、2 歳以上（スクリーニング時）の PI 患者を対象として本剤の有効性、安全性、忍容性及び PK パラメータを評価する前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験を実施した。本試験は 2 つの Epoch で構成された。Epoch 1 では、被験者に IGSC, 16%を 12 週間又は IGIV, 10%を 13 週間投与した。投与、投与間隔及び用量は、試験前の治療に基づいて決定した。ただし、用量は 0.3～1.0 g/kg/4 週の範囲内とした。

Epoch 2 では、Epoch 1 での用量（必要に応じて 1 週あたりの等価用量に調節）で本剤を週 1 回 51 週間投与した。12 歳以上の被験者を対象とした PK 評価を、Epoch 1 の終了前及び Epoch 2 開始約 5 ヵ月後に実施した。低年齢の被験者（2 歳以上 12 歳未満）では、多数回の採血を回避するため、IgG トラフ値のみを評価した。本剤のトラフ値の幾何平均値は 827 mg/dL（95% CI : 748, 913）であった。各 Epoch で測定した IgG 濃度から、本剤のヒト及び母集団 PK パラメータを算出した。

本剤は、治験開始前に投与されていた IG 製剤の 1 週あたりの等価用量で投与した（平均±SD 用量：0.125±0.042 g/kg/週）。この用量で投与された本剤は、2 歳以上の PI 患者に有効であることが示された。

本剤投与中に、ASBI として肺炎 1 件が、低ガンマグロブリン血症よりも重度である XLA を有する 12 歳の被験者で報告された。本剤投与中の ASBI 年間発現頻度の点推定値は 0.022 であった（99% CI 上限 : 0.049）。実質的に有効性を示すとされている基準は ASBI の年間発現頻度が 1.0 であり、本剤投与中の ASBI 年間発現頻度はこの基準を下回るものであった（p<0.0001）。

欧州試験で本剤の皮下投与を受けた被験者の感染症及び関連事象の概要を、表 12 に要約する。

表12 感染症及び関連事象の概要	
パラメータ	**結果**
被験者数 感染症の年間発現頻度[a]（人年あたり）	48 4.38（95% CI：3.38, 5.56）
抗生物質の投与日数（人年あたりの割合）	18.11（95% CI：13.01, 24.41）
疾患又は感染症のため出勤できなかった／通学できなかった／通常の日常活動ができなかった日数（人年あたりの割合）	15.55（95% CI：10.06, 22.75）
感染症による入院回数（人年あたりの割合）	0.04（95% CI：0.02, 0.08）
感染症による入院日数（人年あたりの割合）	0.11（95% CI：0.05, 0.21）

[a] 発現率=感染症の数÷投与期間の総人年

15 参考文献

1. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of Intravenous Immunoglobulin in Human Disease: A Review of Evidence by Members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(4 Suppl):S525-53.
2. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;94(5 Suppl 1):S1-63.
3. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Transfusion Med Rev. 2003;17(4):241-51.
4. Dantal J. Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kidney injury risk. Am J Nephrol. 2013;38(4):275-84.
5. Katz U, Sheonfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. Lupus. 2005;14(10):802-8.
6. Ramírez E, Romero-Garrido JA, López-Granados E, Borobia AM, Pérez T, Medrano N, et al. Symptomatic thromboembolic events in patients treated with intravenous-immunoglobulins: results from a retrospective cohort study. Thromb Res. 2014 Jun;133(6):1045-51.
7. Wilson JR, Bhoopalam N, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. Muscle Nerve. 1997;20(9):1142-5.
8. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, Lorber M, Gershon H. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. J Autoimmun. 1999;13(1):129-35.
9. Daw Z, Padmore R, Neurath D, Cober N, Tokessy M, Desjardins D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. Transfusion. 2008;48(8):1598-601.
10. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tuschka PJ, Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. Transfusion. 1986;26(5):410-2.

11. Berg R, Shebl A, Kimber MC, Abraham M, Schreiber GB. Hemolytic events associated with intravenous immune globulin therapy: a qualitative analysis of 263 cases reported to four manufacturers between 2003 and 2012. Transfusion. 2015;55 Suppl 2:S36-46.
12. Kahwaji J, Barker E, Pepkowitz S, Klapper E, Villicana R, Peng A, et al.; Acute hemolysis after High-Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy in Highly HLA Sensitized Patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(12):1993-7.
13. Kreil TR, Berting A, Kistner O, Kindermann J. West Nile virus and the safety of plasma derivatives: verification of high safety margins, and the validity of predictions based on model virus data. Transfusion. 2003;43(8):1023-8.
14. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Med Care. 1999;37(2):126-39.
15. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30(6):473-83.
16. Daly PB, Evans JH, Kobayashi RH, Kobayashi A L, Ochs H D, Fischer S H, et al. Home-based immunoglobulin infusion therapy: quality of life and patient health perceptions. Ann Allergy. 1991;67(5):504-10.
17. Nicolay U, Haag S, Eichmann F, S Herget, D Spruck, Gardulf A. Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. Qual Life Res. 2005;14(7):1683-91.
18. Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers M-P, Morisky D E, Gemmen E. Validation of an abbreviated treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. Health Qual Life Outcomes. 2009;7:36.

16　提供形態／保管及び取扱い

提供形態

本剤は、ラベルに表示された量の機能的な活性 IgG を単回投与バイアルに充填して供給される。本剤の包装材に、天然ゴムラテックスは使用されていない。

各製剤は以下のとおりである。

NDC 番号	容量	蛋白（g）
0944-2850-01	5 mL	1.0
0944-2850-03	10 mL	2.0
0944-2850-05	20 mL	4.0
0944-2850-07	40 mL	8.0
0944-2850-09	50 mL	10.0

保管及び取扱い

- 冷蔵温度帯で保管する：2℃～8℃（36°F～46°F）で最長 36 ヵ月間、又は
- 室温：25℃（77°F）以下で最長 24 ヵ月間
- 本剤を室温に戻した後は再び冷蔵庫に戻さないこと
- 冷凍しないこと
- 振盪しないこと
- 遮光のため、バイアルは箱に入れた状態で保存する
- 未使用の製剤はすべて廃棄する
- 使用期限が過ぎたものは使用しないこと

17　患者への情報提供

- 患者に、FDA 承認済みの患者向け添付文書（患者向け情報及び取扱説明書）を読むよう伝える。
- 本剤の使用を開始する前に、IgA 欠損症、免疫グロブリン又はその他の血液製剤に対するアレルギー反応の既往について質問する。アレルギー反応の既往を有する患者の場合、医学的監督下で数回投与を実施して忍容性を確認するまで、自宅での皮下投与は行わないこと*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。
- 以下の徴候・症状が生じたら直ちに担当医療従事者に報告するよう患者に指示する。
  - 排尿量減少、急激な体重増加、体液貯留／浮腫及び／又は息切れ*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。
  - 血栓症の症状が生じた場合は直ちに報告するよう患者に指示する。血栓症の症状には、患部全体の温感を伴う腕又は脚の疼痛及び／又は腫脹、腕又は脚の変色、原因不明の息切れ、深呼吸により増悪する胸痛又は胸部不快感、原因不明の頻脈、身体の片側の痺れ又は脱力などがある*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*。
  - 重度の頭痛、頸部硬直、傾眠、発熱、光過敏、眼球運動痛、悪心及び嘔吐*［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*。
  - 心拍数増加、疲労、皮膚又は眼の黄変、暗色尿*［警告及び使用上の注意（5.5）を参照］*。
  - 呼吸困難、胸痛、口唇若しくは四肢のチアノーゼ、又は本剤投与から 1～6 時間後の発熱*［警告及び使用上の注意（5.6）を参照］*。
- 本剤はヒト血漿を原料とすることから、疾患を引き起こす感染性物質（例：ウイルス及び理論的には vCJD 因子）を含有する可能性があることを患者に伝える。本剤が感染性物質を伝播させるリスクは、血漿提供者の過去の曝露に関するスクリーニング、提供された血漿の検査及び製造過程での特定ウイルスの不活化又は除去によって軽減されている。ウイルス感染症に起因する可能性があり、懸念される症状が認められる場合、患者はこれを報告すること*［警告及び使用上の注意（5.7）を参照］*。

- 本剤は、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹及び水痘などの生ワクチンに対する免疫応答に影響を及ぼす可能性があることを患者に伝え、ワクチン接種を受ける際には担当の医療従事者にこのような影響の可能性を通知するよう患者に指示する*［薬物相互作用（7）を参照］*。

自己投与 - 自己投与の適用が妥当であると医師が判断する場合、患者／介護者に皮下投与に関する明確な指導及びトレーニングを実施し、患者／介護者が補助なしに皮下投与を実施できることを確認し、記録する。

- IgG 濃度を一定に維持するため、一貫した皮下投与が重要であることを患者が理解していることを確認する。
- 本剤をシリンジに吸引後は、速やかに投与を開始するよう患者に指示する。シリコン処理されたシリンジにより微粒子が形成される可能性があるため、2 時間以内の投与完了が推奨されていることを患者が理解していることを確認する。
- 投与日誌／記録をつけるよう患者に指示する。この日誌／記録には、時間、日付、用量、ロット番号、投与部位、投与後の反応（認められた場合）など、各投与に関する情報を記入する必要がある。
- 軽度から中等度の局所注入部位反応（例：疼痛、発赤及び掻痒）は皮下投与による一般的な副作用であるが、局所反応の重症度が増大するか、数日以上持続する場合は担当の医療従事者に連絡するよう、患者に指示する。

CUVITRU®は、Takeda のグループ会社である Baxalta 社の登録商標である。

TAKEDA®及び TAKEDA Logo®は、武田薬品工業株式会社の登録商標である。

製造者：

Baxalta US Inc.

Lexington, MA 02421 USA

米国承認番号 2020

発行日：2021 年 9 月

CUV350

患者様への情報

CUVITRU（キュービトル）
皮下注用人免疫グロブリン 20%溶液
皮下投与

患者様への情報
この文書は、CUVITRU（以下、本剤）に関する重要な情報をまとめたものです。本剤を使用する前に、この文書をよく読んでください。この情報は、医療従事者による説明に代わるものではなく、本剤に関する重要な情報をすべて含むものでもありません。この文書を読んだ後に疑問がある場合は、医療従事者にお問い合わせください。

CUVITRU について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？
本剤により、以下の重篤な反応が生じる可能性があります。
- 呼吸困難又は皮膚の発疹を引き起こす重度のアレルギー反応
- 腎機能低下又は腎不全
- 心臓、脳、肺又は身体の他の部分の血栓
- 重度の頭痛、眠気、発熱、眼球運動痛又は悪心・嘔吐
- 暗色尿、腫脹、疲労又は呼吸困難

CUVITRU とは何ですか？
本剤は、身体を感染症から守る免疫グロブリン G（IgG）を含有する即時使用可能な液体医薬品です。本剤は、原発性免疫不全症候群（PI）の患者さんの治療に使用されます。

PI にはさまざまな形態があります。最も多く認められる PI のタイプでは、抗体と呼ばれるきわめて重要なタンパク質を作ることができなくなります。抗体は、身体が細菌やウイルスなどの感染症と戦う手助けをします。本剤は、健康な人から提供されたヒト血漿から作られています。本剤には、これらの健康な人から得られた抗体が含まれており、PI 患者さんの失われた抗体を補充します。

CUVITRU を使用してはいけないのはどんな人ですか？
免疫グロブリンや他の血液製剤に対して重度のアレルギー反応を起こしたことがある人は、本剤を使用できません。過去にこのような反応を起こしたことがある場合、本剤を投与できるか判断するため、医療従事者にご相談ください。選択的（又は重度）免疫グロブリン A（IgA）欠損症と呼ばれる病気にかかっている場合は、担当の医療従事者にそのことを伝えてください。

CUVITRU はどのように投与しますか？

本剤は皮膚の下に投与します（皮下投与）。ほとんどの場合、皮下投与は患者さんご本人又は介護者が自宅で行います。本剤を皮下投与する方法は、取扱説明書に記載されています。医療従事者に使用法を教わるまで本剤をご自身で投与しないでください。

CUVITRU の使用中に避けるべきことはありますか？

本剤により、ワクチン（麻疹／流行性耳下腺炎／風疹又は水痘ワクチンなど）の効果が十分に得られない可能性があります。ワクチン接種を受ける前に、本剤を使用していることを医療従事者に伝えてください。

妊娠している、妊娠を計画している又は授乳中の場合は、その旨を医療従事者に知らせてください。

CUVITRU の使用によって起こるかもしれない、あるいは起こる可能性が高い副作用は何ですか？

以下の反応のいずれか又は複数が投与部位で発現する可能性があります。通常これらは数時間内に消失し、最初の数回の投与後には発現する確率が低くなります。

- 軽度又は中等度の疼痛
- 発赤
- そう痒

本剤による最もよくみられる副作用は以下のものです。

- 頭痛
- 悪心
- 疲労
- 下痢
- 嘔吐

本剤の投与開始後に、以下の問題のいずれかが発現した場合は、直ちに投与を中止し、医療従事者に連絡するか、救急サービスに電話してください。これらは重篤な問題の徴候である可能性があります。

- 蕁麻疹、口腔又は喉の腫れ、そう痒、呼吸困難、喘鳴、失神又はめまい。これらは重篤なアレルギー反応を示している可能性があります。
- 悪心、嘔吐、頸部硬直、発熱及び光過敏等を伴うひどい頭痛。これらは脳周囲の内膜に対する刺激を示している可能性があります。
- 尿量減少、急激な体重増加又は脚の腫れ。これらは腎臓の問題の徴候である可能性があります。

- 脚又は腕の疼痛、腫れ、温感、発赤又はしこり。これらは血栓を示している可能性があります。
- 茶色又は赤色の尿、心拍数増加、皮膚又は目の黄色化。これらは肝臓又は血液の問題を示している可能性があります。
- 胸痛又は呼吸困難、唇又は四肢の青ざめ。これらは心臓又は肺の重大な問題を示している可能性があります。
- 100°Fを超える発熱。これは感染症の兆候である可能性があります。

これらは本剤によって起こり得る副作用の一部です。医療従事者に依頼して、医師向けのパンフレットを入手していただくことができます。気になる副作用や消失しない副作用がある場合は、医療従事者に伝えてください。

ご自宅で投与する場合は常に、副作用の治療の補助や、重篤な副作用が発現した場合の救護要請を任せることができる人がいるようにしてください。抗ヒスタミン薬やエピネフリンなどのレスキュー薬を用意しておくべきかどうか、医療従事者にお尋ねください。

CUVITRU の保管方法は？

本剤は、冷蔵又は室温で保管してください。

- 本剤は冷蔵庫［36°F～46°F（2°C～8°C）］で最長 36 ヵ月間保管できます。
- 本剤は室温［77°F（25°C）以下］で最長 24 ヵ月間保管できます。
- 本剤を室温に戻した後は、再び冷蔵庫に戻さないでください。
- 冷凍しないでください。
- 振らないでください。
- 箱とバイアルのラベルに表記された使用期限を確認してください。使用期限が過ぎたものは使用しないでください。
- 光が当たらないようにしてください。光から保護するため、バイアルは箱に入れたまま保存してください。

CUVITRU®は、Takeda のグループ会社である Baxalta 社の登録商標です。

TAKEDA®及び TAKEDA Logo®は、武田薬品工業株式会社の登録商標です。

製造者：

Baxalta US Inc.

Lexington, MA 02421 USA

米国承認番号 2020

発行日：2021 年 9 月

CUV350

投与のための患者様向け説明書

医療従事者から指導及びトレーニングを受けるまで、本剤を自宅で投与しないでください。

本剤のバイアルを用意します。

- 本剤を箱から取り出します。バイアルを室温に戻します。室温に戻すには 90 分ほどかかることがあります。
- 熱を加えたり電子レンジに入れたりしないでください。
- バイアルを振らないでください。

1. バイアルの確認 ● 使用期限を過ぎたものは使用しないでください。 ● 保護キャップがない又は破損している場合は使用しないでください。 ● 色を見て、無色～淡黄色または淡褐色澄明であることを確認してください。 ● 溶液が白濁している又は微粒子が認められる場合は使用しないでください。	
2. すべての供給品を準備する ● すべての供給品を準備してください。 本剤のバイアル、注射供給品（注射用品）: 皮下投与セット（翼状針）、移注デバイス、シリンジ、滅菌チップキャップ、滅菌済み絆創膏、サージカルテープ、ガーゼ、針容器、輸注ポンプ、投与記録 ● 注射を行う場所を清潔にします。 ● 輸注ポンプを所定の投与速度と製造者の使用説明に従ってプログラムします。 ● 手をよく洗い、乾かします。 ● 医療従事者から指示された方法で供給品を開封します。	 

3. シリンジの準備

- バイアルのキャップを外します。
- 各栓を滅菌アルコールワイプで拭き、乾かします。
- 滅菌シリンジをベントスパイクに接続します。
- ベントスパイクをIGバイアルの中心に挿入します。
- バイアルを逆さにし、内筒を引いてシリンジ内にIGを吸引します。
- 必要な量を得るために複数のバイアルを用いる場合は、これらの手順を繰り返します。
- 本剤をシリンジに吸引したら、速やかに投与を開始します。投与は2時間以内に完了することが推奨されています。

滅菌針を使用する場合:滅菌シリンジに滅菌針を装着し、シリンジの内筒を引き、バイアルから採取する溶液と同量の空気をシリンジに充填します。針をストッパーの中心に挿入し、空気を注入します。内筒を引き、必要な量を吸引します。







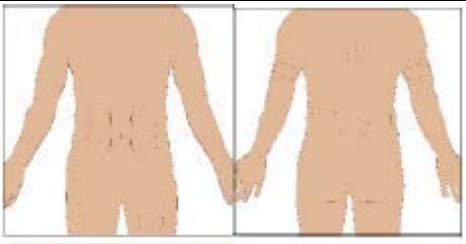
4. 注入ポンプ及びチューブの準備

- チューブのプライミングとポンプの使用は、製造者の使用説明に従ってください。
- 本剤を充填したシリンジに針セットを装着します。
- シリンジの先端を上に向け、シリンジの内筒をゆっくり押して空気を取り除き、針セットから針ハブまでプライミングします。



5. 投与部位の準備

- 総投与量に基づいて投与部位の数を選択します。
- 投与部位を選択します：上腕部、腹部、大腿部又は腰部側面。
- 骨ばった部位、血管が見える部位、傷跡、炎症（刺激感）のある部位又は感染部位は避けます。
- 1～4ヵ所の投与部位で本剤を同時に投与します。





● 投与部位は、4インチ以上の間隔をあけて選択します。 ● 投与ごとに投与部位を変更します。 ● 投与部位を滅菌アルコール洗浄綿で拭きます。各部位の中心から、外側に向けて円を描くように拭いてください。投与部位を乾燥させます（30秒以上）。	
6. 皮下投与針セットの挿入と固定 ● 針カバーを外します。2本の指で、皮膚を1インチ以上、しっかりとつまみます。 ● 針を皮膚に90度の角度で素早く挿入します。針を滅菌テープ（透明絆創膏に付属しています）で固定します。 ● 複数の部位に投与する場合は、上記の手順を繰り返します。 ● 滅菌済み絆創膏で部位を覆い、針セットを固定します。	 
7. 投与開始 ● 製造者の使用説明に従って注入ポンプを始動し、投与を開始します。 ● 投与中は、時々、投与部位を確認してください。	
8. 投与部位からの皮下投与針の抜去 ● テープの縁をすべて緩め、針セットを抜去します。 ● 針ウイングを真っすぐ上に引いて抜きます。 ● ガーゼ片で投与部位を優しく圧迫し、その上から絆創膏で覆います。 ● 針を針容器に廃棄します。	
9. 投与の記録 ● 製剤のロット番号と使用期限が記載されたピールオフラベルをバイアルから剥がし、治療記録／投与記録に貼ります。 ● 各投与後に日付、時間、用量、投与部位（投与ごとに投与部位を変更できるようにするため）、各投与後の反応を記入します。	

● 使い捨て供給品、バイアル、未使用の製剤は、医療従事者の推奨方法に従って廃棄します。	

CUVITRU®は、Takeda のグループ会社である Baxalta 社の登録商標です。

TAKEDA®及び TAKEDA Logo®は、武田薬品工業株式会社の登録商標です。

製造者：

Baxalta US Inc.

Lexington, MA 02421 USA

米国承認番号 2020

発行日：2021 年 9 月

CUV350

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cuvitru 200 mg/ml solution for subcutaneous injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Human normal immunoglobulin (SCIg)

One ml contains:

Human normal immunoglobulin ……200 mg
(purity of at least 98% IgG)

Each vial of 5 ml contains: 1 g of human normal immunoglobulin
Each vial of 10 ml contains: 2 g of human normal immunoglobulin
Each vial of 20 ml contains: 4 g of human normal immunoglobulin
Each vial of 40 ml contains: 8 g of human normal immunoglobulin
Each vial of 50 ml contains: 10 g of human normal immunoglobulin

Distribution of IgG subclasses (approx. values):

IgG1 ≥56.9%
IgG2 ≥26.6%
IgG3 ≥3.4%
IgG4 ≥1.7%

The maximum IgA content is 280 micrograms/ml.

Produced from the plasma of human donors.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection
The solution is clear and colourless or pale yellow or light-brown.
pH of 4.6 to 5.1 (measured by dilution at 1% in saline)

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Indications for subcutaneous administration (SCIg)

Replacement therapy in adults, and children and adolescents (0-18 years) in:

- Primary immunodeficiency syndromes with impaired antibody production (see section 4.4).
- Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL), in whom prophylactic antibiotics have failed or are contra-indicated.
- Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in multiple myeloma (MM) patients.
- Hypogammaglobulinaemia in patients pre- and post- allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

4.2 Posology and method of administration

Replacement therapy should be initiated and monitored under the supervision of a physician experienced in the treatment of immunodeficiency.

Posology

The dose and dose regimen is dependent on the indication.

Replacement therapy

The product should be administered via the subcutaneous route.

In replacement therapy the dose may need to be individualised for each patient dependent on the pharmacokinetic and clinical response. The following dose regimens are given as a guideline.

The dose regimen should achieve a trough level of IgG (measured before the next infusion) of at least 5 to 6 g/l and aim to be within the reference interval of serum IgG for age. A loading dose of at least 0.2 to 0.5 g/kg (1 to 2.5 ml/kg) body weight may be required. This may need to be divided over several days, with a maximal daily dose of 0.1 to 0.15 g/kg. After steady state IgG levels have been attained, maintenance doses are administered at repeated intervals to reach a cumulative monthly dose of the order of 0.3 to 1.0 g/kg (see section 5.2 for details). Each single dose may need to be injected at different anatomic sites.

Trough levels should be measured and assessed in conjunction with the incidence of infection. To reduce the rate of infection, it may be necessary to increase the dose and aim for higher trough levels.

Paediatric population

The posology in children and adolescents (0-18 years) is not different to that of adults as the posology for each indication is given by body weight and adjusted to the clinical outcome of the above mentioned indications.

No clinical trials have been conducted with Cuvitru in children at age 0-< 2 years, but experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects on treatment of children at age 0-< 2 years with Cuvitru are to be expected.

Method of administration

For subcutaneous use only.

Cuvitru should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use if particulate matter and/or discoloration is observed.

The infusion must be started immediately upon transfer of Cuvitru into the syringe. The administration is foreseen to take up to two hours. Should an administration shorter than two hours not be possible due to required dose or administration rate of Cuvitru, the required dose is to be portioned and administered at different infusion sites. If Cuvitru remains in siliconized syringes for more than two hours, visible particles may form. See section 4.4 for further details.

Cuvitru must not be diluted.

Subcutaneous infusion for home treatment should be initiated and monitored by a physician experienced in the guidance of patients for home treatment. Infusion pumps or manual administration using a syringe appropriate for subcutaneous administration of immunoglobulins may be used. The patient or caregiver must be instructed in the use of a syringe driver (device-assisted) or a syringe (manual administration), the infusion techniques, the keeping of treatment diary, recognition of and measures to be taken in case of severe adverse reactions, see section 4.4.

Cuvitru may be injected into sites such as abdomen, thigh, upper arm, and lateral hip.
Adjustment of the infusion rate and infusion volume per site is based on subject tolerability.

Infusion rate

Cuvitru can be infused using:
- an infusion device, or
- by manual administration using a syringe.

The recommended initial infusion rate depends on the individual patient's needs. An increase in the infusion rate of successive infusions may be considered at the discretion of the patient and based on the healthcare professionals' judgement.

Device-assisted infusion:

It is recommended to use an initial administration speed of 10 ml/h/infusion site. If well tolerated (see section 4.4), the rate of administration may be increased at intervals of at least 10 minutes to a maximum of 20 ml/h/infusion site for the initial two infusions. For further infusions, the infusion rate may be increased as tolerated.

More than one pump can be used simultaneously. The amount of product infused into a particular site varies. In infants and children, infusion site may be changed every 5-15 ml. In adults, doses over 30 ml may be divided according to patient preference. There is no limit to the number of infusion sites.

Manual administration infusion:

Cuvitru may be administered using a syringe at a single infusion site. If administration at additional sites is required, a new sterile injection needle should be used.

The proposed maximum infusion rate is approximately 1-2 ml per minute.
The rate of administration should be adjusted for each patient's local tolerance which may depend on the site of each subcutaneous injection and the amount of the individual patient's subcutaneous tissue at that site.

The amount of product infused into a particular site varies. In infants and children, infusion site may be changed every 5-15 ml. In adults doses over 30 ml may be divided according to patient preference.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1(see section 4.4).
Severe IgA deficiency and a history of hypersensitivity to human immunoglobulin treatment.

Cuvitru must not be given intravascularly or intramuscularly.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

If Cuvitru is accidentally administered into a blood vessel patients could develop shock.

The recommended infusion rate and administration instructions given in section 4.2 must be closely followed. Patients must be closely monitored and carefully observed for any symptoms throughout the infusion period. If the product remains in a siliconized syringe for more than two hours, visible particles may form.

Certain adverse reactions may occur more frequently in patients who receive human normal immunoglobulin for the first time or, in rare cases, when the human normal immunoglobulin product is switched or when there has been a long interval since the previous infusion.

Potential complications can often be avoided by:

- initially injecting the product slowly (see section 4.2)
- ensuring that patients are carefully monitored for any symptoms throughout the infusion period. In particular, patients naive to human normal immunoglobulin, patients switched from an alternative immunoglobulin product or when there has been a long interval since the previous infusion should be monitored during the first infusion and for the first hour after the first infusion, in order to detect potential adverse signs.

All other patients should be observed for at least 20 minutes after administration.

In case of adverse reaction, either the rate of administration must be reduced or the infusion stopped. Suspicion of severe hypersensitivity or anaphylactic-type reactions requires immediate discontinuation of the injection. The treatment required depends on the nature and severity of the adverse reaction.
In case of shock, standard medical treatment for shock should be implemented.

An increase in the number and the severity of adverse events may occur when patients begin manual administration. As a consequence, patients considered for manual administration should be medically stable and adequately trained on the recognition and measures to be taken in case of severe adverse reactions.

Hypersensitivity

True allergic reactions are rare. They can particularly occur in patients with anti-IgA antibodies who should be treated with particular caution. Patients with anti-IgA antibodies, in whom treatment with subcutaneous IgG products remains the only option, should be treated with Cuvitru only under close medical supervision. Cuvitru contains trace amounts of IgA (not more than 280 micrograms/ml).

Rarely, human normal immunoglobulin can induce a fall in blood pressure with anaphylactic reaction, even in patients who had tolerated previous treatment with human normal immunoglobulin.

Thromboembolism

Arterial and venous thromboembolic events including myocardial infarction, stroke, deep venous thrombosis and pulmonary embolism have been associated with the use of immunoglobulins. Caution should be exercised in patients with preexisting risk factors for thrombotic events (such as advanced age, hypertension, diabetes mellitus and a history of vascular disease or thrombotic episodes, patients with acquired or inherited thrombophilic disorders, patients with prolonged periods of immobilization, severely hypovolemic patients, patients with diseases which increase blood viscosity). Patients should be informed about first symptoms of thromboembolic events including shortness of breath, pain and swelling of a limb, focal neurological deficits and chest pain and should be advised to contact their physician immediately upon onset of symptoms.

Ensure adequate hydration in patients before administration. Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity.

Renal complications

Severe renal adverse reactions have been reported in patients receiving immune globulin treatment, particularly those products containing sucrose (Cuvitru does not contain sucrose). These include acute renal failure, acute tubular necrosis, proximal tubular nephropathy and osmotic nephrosis. Factors that increase the risk of renal complications include, but are not limited to preexisting renal insufficiency, diabetes mellitus, hypovolemia, concomitant nephrotoxic medicinal products, age over 65, sepsis, hyperviscosity and paraproteinemia.

Aseptic Meningitis Syndrome (AMS)

Aseptic meningitis syndrome (AMS) has been reported to occur in association with immune globulin treatments, including Cuvitru (see section 4.8 Undesirable Effects – Postmarketing). AMS may occur more frequently in female patients. Discontinuation of Ig treatment may result in remission of AMS within several days without sequelae. The symptoms usually begin within several hours to 2 days following IG treatment. Cerebrospinal fluid studies are frequently positive with pleocytosis up to several thousand cells per mm^3, predominantly from the granulocytic series, and elevated protein levels up to several hundred mg/dl.

Patients should be informed about first symptoms which encompass severe headache, neck stiffness, drowsiness, fever, photophobia, nausea, and vomiting.

Haemolysis

Cuvitru contains blood group antibodies that may act as haemolysins and induce *in vivo* coating of red blood cells (RBC) with immunoglobulin. This may cause a positive direct antiglobulin reaction (DAT, direct Coombs test) and, rarely, haemolysis. Delayed haemolytic anaemia can develop subsequent to IG therapy due to enhanced RBC sequestration. Acute haemolytic anaemia, consistent with intravascular haemolysis, has been reported.

Interference with serological testing

After injection of immunoglobulin the transitory rise of the various passively transferred antibodies in the patient's blood may result in misleading positive results in serological testing, for example, Hepatitis A, Hepatitis B, measles, and varicella. Passive transmission of antibodies to erythrocyte antigens, e.g. A, B, D, may interfere with some serological tests for red cell antibodies, for example the direct antiglobulin test (DAT, direct Coombs test).

Administration of Cuvitru can lead to false positive readings in assays that depend on detection of beta-D-glucans for diagnosis of fungal infections; this may persist during the weeks following infusion of the product.

Transmissible agents

Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared from human blood or plasma include selection of donors, screening of individual donations and plasma pools for specific markers of infection and the inclusion of effective manufacturing steps for the inactivation/removal of viruses. Despite this, when medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infectious agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV), and for the non-enveloped viruses hepatitis A and parvovirus B19.

There is reassuring clinical experience regarding the lack of hepatitis A or Parvovirus B19 transmission with immunoglobulins and it is also assumed that the antibody content makes an important contribution to the viral safety.

It is strongly recommended that every time that Cuvitru is administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the product.

Paediatric population

The listed warnings and precautions apply both to adults and children.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Live attenuated virus vaccines

Immunoglobulin administration may impair for a period of at least 6 weeks and up to 3 months the efficacy of live attenuated virus vaccines such as measles, rubella, mumps and varicella. After administration of Cuvitru an interval of 3 months should elapse before vaccination with live attenuated virus vaccines. In the case of measles, this impairment may persist for up to 1 year. Therefore patients receiving measles vaccine should have their antibody status checked.

Paediatric population

The listed interactions apply both to adults and children.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Physicians must balance the potential risk and only prescribe Cuvitru if clearly needed

Pregnancy

The safety of this medicinal product for use in human pregnancy has not been established in controlled clinical trials and therefore it should only be given with caution to pregnant women and breast-feeding mothers. IG products have been shown to cross the placenta, increasingly during the third trimester. Clinical experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects on the course of pregnancy, or on the foetus and the neonate are to be expected.

Breast-feeding

Immunoglobulins are excreted into the milk and may contribute to protecting the neonate from pathogens which have a mucosal portal of entry.

Fertility

Clinical experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects on fertility are to be expected.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

The ability to drive and operate machines may be impaired by some adverse reactions associated with Cuvitru. Patients who experience adverse reactions during treatment should wait for these to resolve before driving or operating machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
Adverse reactions such as chills, headache, dizziness, fever, vomiting, allergic reactions, nausea, arthralgia, low blood pressure and moderate low back pain may occur occasionally.

Rarely human normal immunoglobulins may cause a sudden fall in blood pressure and, in isolated cases, anaphylactic shock, even when the patient has shown no hypersensitivity to previous administration.

Local reactions at infusion site: swelling, soreness, redness, induration, local heat, local pain, itching, bruising and rash, may frequently occur.

For safety information with respect to transmissible agents, see section 4.4.

Tabulated list of adverse reactions

The safety of Cuvitru administered subcutaneously was evaluated in two prospective, open-label, non-controlled, multi-centre studies in 122 subjects with primary immune deficiency (PID).

The majority (98.8%) of local adverse reactions (ARs) were mild in intensity. One subject discontinued treatment due to a local AR (pain). 112 out of 122 subjects treated with Cuvitru completed a study.

The table presented below is according to the MedDRA system organ classification (SOC and Preferred Term Level). Frequencies have been evaluated according to the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000); not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 1: Frequency of Adverse Reactions (ADRs) in clinical studies with Cuvitru

Table 1
Frequency of Adverse Reactions (ADRs) in clinical studies with CUVITRU

MedDRA System Organ Class (SOC)	**Adverse reaction**	**Frequency per subject[a]**	**Frequency per infusion[b]**
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	Headache	Very Common	Common
	Dizziness	Common	Uncommon
	Burning sensation	Uncommon	Rare
	Migraine	Common	Rare
	Somnolence	Common	Rare
VASCULAR DISORDERS	Hypotension	Common	Rare
GASTROINTESTINAL DISORDERS	Diarrhoea	Very Common	Common
	Nausea	Very Common	Uncommon
	Abdominal pain lower	Uncommon	Rare
	Abdominal pain	Common	Uncommon
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	Pruritus	Common	Rare
	Urticaria	Common	Rare
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	Myalgia	Common	Uncommon

Table 1 Frequency of Adverse Reactions (ADRs) in clinical studies with CUVITRU			
MedDRA System Organ Class (SOC)	**Adverse reaction**	**Frequency per subject[a]**	**Frequency per infusion[b]**
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	Local reaction	Very Common	Common
	• Infusion site erythema (including Injection site erythema)	Very Common	Common
	• Injection site pain (including Infusion site discomfort and Infusion site pain)	Very Common	Common
	• Infusion site swelling	Common	Uncommon
	• Injection site pruritus (including Infusion site pruritus)	Common	Uncommon
	• Infusion site urticaria	Common	Uncommon
	• Infusion site bruising	Common	Rare
	• Infusion site oedema	Uncommon	Rare
	Fatigue	Very Common	Uncommon
	Pain	Common	Rare
INVESTIGATIONS	Anti-GAD antibody positive	Uncommon	Rare
	Coombs direct test positive	Uncommon	Rare

[a] The frequency per subject is calculated using the number of subjects associated with all AEs irrespective of relatedness to Cuvitru.
[b] The frequency per infusion is calculated using the number of infusions associated with all AEs irrespective of relatedness to Cuvitru.

Table 2: Post-Marketing Adverse Reactions (ARs)

Table 2 Post-Marketing Adverse Reactions (ARs)		
MedDRA System Organ Class (SOC)	**Adverse reaction**	**Frequency**
Infections and infestations	Meningitis aseptic	Not known

The following additional ADRs have been identified and reported during the post-marketing use of another subcutaneous immune globulin product: paraesthesia, tremor, tachycardia, dyspnoea, laryngospasm and chest discomfort.

Paediatric population
The safety profile in the paediatric population was similar to that in adult subjects.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Consequences of an overdose are not known.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: immune sera and immunoglobulins: immunoglobulins, normal human, for extravascular administration, ATC code: J06BA01

Mechanism of action
Human normal immunoglobulin contains mainly immunoglobulin G (IgG) with a broad spectrum of antibodies against infectious agents.

Human normal immunoglobulin contains the IgG antibodies present in the normal population. It is usually prepared from pooled plasma from not fewer than 1000 donations. It has a distribution of immunoglobulin G subclasses closely proportional to that in native human plasma. Adequate doses of this medicinal product may restore abnormally low immunoglobulin G levels to the normal range.

Paediatric population

There are no theoretical or observed differences in the action of immunoglobulins in children compared to adults.

5.2 Pharmacokinetic properties

Following subcutaneous administration of Cuvitru, peak serum levels are achieved after approximately 3 days.

In a clinical trial with Cuvitru (n = 48), the subjects achieved sustained IgG trough levels (median 8.26 g/l) over a period of 52 weeks when receiving median weekly doses of 0.125 g/kg.

Data from the clinical trial of Cuvitru show that serum IgG trough levels can be maintained by dosing regimens of 0.3 to 1.0 g/kg body weight/4 weeks.
The pharmacokinetics of Cuvitru were evaluated in the phase 3 efficacy and safety study in 31 patients with PID aged 12 years and older. The pharmacokinetic results are presented in the table below.

Pharmacokinetic Parameters of Cuvitru	
Parameter	**Cuvitru Median (95% CI), N=31**
AUC [g*days/l]	62.52 (57.16 to 68.86)
AUC / (Dose/Weight) [(g*days/l)/(g/kg)]	589.49 (448.40 to 638.81)
Apparent clearance [ml/kg/day]	1.70 (1.57 to 2.23)
C_{max} [g/l]	9.80 (9.31 to 10.62)
C_{min} [g/l]	8.04 (7.30 to 8.99)
T_{max} [hours]	73.92 (69.82 to 120.08)

IgG and IgG-complexes are broken down in cells of the reticuloendothelial system.

Once Weekly, Biweekly or more Frequent Dosing (2-7 times per week)
Pharmacokinetic (PK) characterization of biweekly or more frequent dosing of Cuvitru was undertaken using population PK-based modelling and simulation. Serum IgG concentration data consisted of 724 samples from 32 unique paediatric and adult subjects with PID. Compared with weekly administration, PK modelling and simulation predicted that administration of Cuvitru on a biweekly basis at double the weekly dose results in overlapping IgG exposure across an entire 2-week interval. In addition, PK modelling and simulation predicted that for the same total weekly dose, Cuvitru infusions given 2-7 times per week (frequent dosing) results also in overlapping IgG exposure across an entire 2-week interval.

Paediatric population
There are no theoretical or observed differences in the pharmacokinetics of immunoglobulins in children compared to adults.

5.3 Preclinical safety data

Immune globulins are normal constituents of the human body.

Non-clinical data for immune globulins reveal no special risk for humans based on conventional studies of safety pharmacology and toxicity. Cuvitru was well tolerated locally when infused subcutaneously into animals. Studies of repeated dose toxicity and toxicity to reproduction in animals are impracticable due to induction of and interference by developing antibodies to heterologous proteins.

Long-term animal studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic potential of Cuvitru or its effect on fertility. An in vitro mutagenicity test was performed for IGI, 10% and there was no evidence of mutagenicity observed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Glycine
Water for injections

6.2 Incompatibilities

Administration of Cuvitru with other medicinal products is not recommended.
In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.
Cuvitru must not be diluted.

6.3 Shelf life

2 years

Once opened, use immediately.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C

Do not freeze the product.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

5, 10, 20, 40 or 50 ml of solution in a vial (Type I glass) with a stopper (bromobutyl).
Pack size:

1, 10 or 20 vial(s) containing 1 g human normal immunoglobulin in 5 ml solution for injection
1, 10, 20 or 30 vial(s) containing 2 g human normal immunoglobulin in 10 ml solution for injection
1, 10, 20 or 30 vial(s) containing 4 g human normal immunoglobulin in 20 ml solution for injection
1, 5, 10 or 20 vial(s) containing 8 g human normal immunoglobulin in 40 ml solution for injection
1 vial containing 10 g human normal immunoglobulin in 50 ml solution for injection

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

In case the product is stored in a refrigerator, the unopened vials must be placed at room temperature for a minimum of 90 minutes prior to use and kept at room temperature during administration. Do not use heating devices including microwaves.

Solutions that are cloudy or have deposits should not be used.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[To be completed nationally]

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

[To be completed nationally]

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: {DD month YYYY}

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

[To be completed nationally]

製品概要

1. 医薬品の名称

Cuvitru（以下、本剤）、皮下注用 200 mg/mL 液

2. 成分・含量

人正常免疫グロブリン（SCIg）

1 mL 中に以下を含有：

人正常免疫グロブリン.....200 mg
（純度は 98%IgG 以上）

5 mL バイアル（1 バイアル中）に人正常免疫グロブリン 1 g を含有
10 mL バイアル（1 バイアル中）に人正常免疫グロブリン 2 g を含有
20 mL バイアル（1 バイアル中）に人正常免疫グロブリン 4 g を含有
40 mL バイアル（1 バイアル中）に人正常免疫グロブリン 8 g を含有
50 mL バイアル（1 バイアル中）に人正常免疫グロブリン 10 g を含有

IgG サブクラスの分布率（近似値）

IgG1 56.9%以上
IgG2 26.6%以上
IgG3 3.4%以上
IgG4 1.7%以上

IgA 含有量は最大 280 μg/mL である。

血液提供者の血漿より製造される。

すべての添加物の一覧は 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

注射用溶液
無色又は淡黄色又は淡褐色の澄明な液体である。
pH 4.6～5.1（生理食塩水で 1%に希釈して測定）

4. 臨床特性

4.1 適応症

皮下投与（SCIg）での適応症
以下の成人、並びに小児及び青年期（0 歳以上 18 歳未満）の補充療法

- 抗体産生障害を伴う原発性免疫不全症候群（4.4 項参照）
- 慢性リンパ性白血病（CLL）に罹患し、予防的抗生物質が奏効しなかった又は禁忌の患者での低ガンマグロブリン血症及び反復性細菌感染症
- 多発性骨髄腫（MM）患者の低ガンマグロブリン血症及び反復性細菌感染症
- 同種造血幹細胞移植術（HSCT）施行前後の患者の低ガンマグロブリン血症

4.2 用法・用量

補充療法の開始及びモニタリングは、免疫不全の治療経験を有する医師の監督下で行うこと。

用量

用量及び投与レジメンは、適応症に基づく。

補充療法

本剤は、皮下経路で投与すること。

補充療法では、各患者の薬物動態及び臨床反応に基づき、患者ごとに用量調節が必要となる場合がある。以下の投与レジメンを指針として提示する。

投与レジメンにより、IgG トラフ値（次回投与の前に測定）を 5～6 g/L 以上とし、年齢に応じた血清 IgG の基準範囲内となることを目標とする。負荷投与量として 0.2～0.5 g/kg（1～2.5 mL/kg）以上が必要となる場合がある。必要に応じて負荷投与量は数日に分割投与し、その場合の最大 1 日用量は 0.1～0.15 g/kg とする。IgG 濃度が定常状態に達した後、累積月間用量が 0.3～1.0 g/kg の範囲となるよう、維持用量を一定間隔で反復投与する（詳細は 5.2 項を参照）。1 回用量を異なる身体部位で注射することが必要となる場合がある。

トラフ値を測定し、感染症の発現頻度と併せて評価する。感染症の発現頻度を低下させるため、用量を増やし、目標トラフ値を高く設定する必要がある場合がある。

小児患者

小児及び青年期（0 歳以上 18 歳未満）に対する用法･用量は、いずれの適応症でも体重に基づき決定され、該当の適応症の臨床転帰に応じて調節されるため、成人の用法･用量と異ならない。
0 歳以上 2 歳未満の小児を対象として本剤を評価する臨床試験は実施されていないが、免疫グロブリンに関する知見から、0 歳以上 2 歳未満の小児に対する本剤の治療に有害な影響は生じないことが示唆されている。

投与法

皮下注射にのみ使用すること。

投与前に、本剤を目視点検して粒子状物質及び変色の有無を確認すること。粒子状物質及び／又は変色が認められる場合は使用しない。

本剤をシリンジに移したら、直ちに投与を開始しなければならない。投与に要する時間は最大 2 時間と想定される。本剤の必要用量又は投与速度のため、2 時間未満での投与が不可能な場合、必要な用量を分割し、異なる部位で投与する。シリコン処理されたシリンジ内に本剤が 2 時間を超えて残留すると、視認できる微粒子が形成される場合がある。詳細については 4.4 項を参照。

本剤は希釈してはならない。

在宅治療での皮下投与は、在宅治療の指導経験を有する医師が開始し、投与開始時にはモニタリングを行う。免疫グロブリンの皮下投与に適した注入ポンプまたはシリンジを用いた用手投与を使用することができる。患者又は介護者は、シリンジドライバー（デバイス補助）又はシリンジ（手動投与）の使用方法、投与方法、治療日誌の記入、重度副作用（発現した場合）の認知及び対処方法について指導を受けなければならない（4.4 項参照）。

本剤は、腹部、大腿部、上腕部及び腰部側面などの部位に注射できる。
部位あたりの投与速度及び投与量は、患者の忍容性に基づいて調節する。

投与速度

本剤の注入には以下の方法がある。
・ 注入デバイス、又は
・ シリンジを用いた用手投与
推奨される初期注入速度は個々の患者の必要性によって異なる。なお、患者の判断及び医療従事者の判断により、投与速度を上げることができる。

デバイス補助注入:

推奨される初回投与速度は部位あたり 10 mL/時間である。良好な忍容性が確認された場合（4.4 項参照）、最初の 2 回の投与では、10 分以上の間隔を置いて投与速度を部位あたり最大 20 mL/時間まで速めることができる。それ以降の投与では、忍容性に応じて投与速度を上げることができる。

複数のポンプを同時に使用できる。部位によって、投与する製剤の量は異なる。幼児及び小児では、投与部位を 5～15 mL ごとに変えてもよい。成人では、用量が 30 mL を超える場合は患者の意向に応じて分割してもよい。投与部位の数に制限はない。

用手投与による注入:

本剤は、単一の注入部位にシリンジを用いて投与することができる。追加部位への投与が必要な場合は、新しい滅菌注射針を使用すること。

予定する最大注入速度は約 1~2mL/分である。
各患者の局所忍容性に応じて投与速度を調節すること。局所忍容性は、各皮下投与部位及びその部位における個々の患者の皮下組織の量によって異なる。
部位によって、投与する製剤の量は異なる。幼児及び小児では、投与部位を 5～15 mL ごとに変えてもよい。成人では、用量が 30 mL を超える場合は患者の意向に応じて分割してもよい。

4.3　禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載した添加物のいずれかに対する過敏症の既往歴のある患者（4.4 項参照）。重度の IgA 欠損症の患者及び人免疫グロブリン投与に対する過敏症の既往のある患者。

本剤は血管内投与又は筋肉内投与をしてはならない。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的医薬品のトレーサビリティを向上させるため、投与した薬剤の名称及びバッチ番号を明確に記録すること。

本剤を誤って血管内に投与した場合、患者がショックを発現する可能性がある。

4.2 項に示す推奨投与速度及び投与方法の説明を厳格に遵守すること。投与時間を通して患者を注意深くモニタリングし、症状の有無を観察しなければならない。シリコン処理したシリンジ内に本剤が 2 時間を超えて残留すると、視認できる粒子が生じる場合がある。

人正常免疫グロブリンを初めて投与される患者や、稀ではあるが、人正常免疫グロブリン製品を切り換えた場合又は前回投与から長期間経過している場合、特定の副作用の発現頻度が高くなる可能性がある。

多くの場合、合併症は以下により回避できる。

- 本剤の投与を低速で開始する（4.2 項参照）
- 投与期間を通して患者の症状の有無を注意深くモニタリングする。特に、人正常免疫グロブリンを初めて投与される患者、他の免疫グロブリン製剤から切り換える患者又は前回投与から長期間経過している患者では、有害な反応の徴候を検出するため、初回投与中及び初回投与後最初の 1 時間はモニタリングする必要がある。

上記以外の患者では、投与後少なくとも 20 分間モニタリングすること。

副作用が認められた場合は、投与速度を下げるか、投与を中止しなければならない。重度の過敏症又はアナフィラキシー様反応が疑われる場合は、投与を直ちに中止する必要がある。副作用の内容及び重症度に基づき必要な治療を行う。
ショックが発現した場合は、ショックに対する標準的治療を行うこと。

患者が用手投与を開始すると、有害事象の数及び重症度が増加することがある。そのため、用手投与を検討する患者は医学的に安定しており、重度の副作用に対する認識及び対処法について十分な訓練を受けている必要がある。

過敏症

真性アレルギー反応は稀である。これは特に抗 IgA 抗体を有する患者でみられることがあり、これらの患者への投与は特に注意して行うこと。抗 IgA 抗体を有し、皮下注用 IgG 製剤による治療が唯一の選択肢である患者では、緊密な医学的監督下でのみ本剤の投与を行うこと。本剤は、微量の IgA を含有する（280 μg/mL 以下）。

過去の人正常免疫グロブリン投与に対する忍容性が良好であった患者でも、人正常免疫グロブリン投与により稀にアナフィラキシー反応を伴う血圧低下を発現することがある。

血栓塞栓症

心筋梗塞、脳卒中、深部静脈血栓症、肺塞栓症などの動脈及び静脈血栓塞栓症は、免疫グロブリンの使用と関連がある。血栓事象のリスク因子（例：高齢、高血圧、糖尿病、血管疾患又は血栓事象の既往、後天性又は遺伝性の血栓形成傾向、長時間の同姿勢、重度の血液量減少、血液粘稠度の増加を伴う疾患の罹患）を持つ患者では、注意が必要である。患者には、血栓塞栓症の初期症状として、息切れ、四肢の疼痛及び腫脹、局所神経障害及び胸痛などがあることを伝え、症状が発現したら直ちに担当医師に連絡するよう指導すること。

投与前に、患者に十分な水分補給を行う。血栓症の徴候・症状をモニタリングし、過粘稠のリスクを有する患者では血液粘稠度を評価する。

腎合併症

腎臓の重度副作用が、免疫グロブリン、特にスクロース含有製剤の投与を受けた患者で報告されている（本剤はスクロースを含有しない）。これには急性腎不全、急性腎尿細管壊死、近位尿細管腎症及び浸透圧性ネフローゼなどがある。腎合併症のリスクを増大させる因子には、既存の腎機能不全、糖尿病、血液量減少、腎毒性薬剤の併用、年齢 65 歳超、敗血症、過粘稠及びパラプロテイン血症があるが、これらに限定されない。

無菌性髄膜炎症候群（AMS）

無菌性髄膜炎症候群（AMS）が、本剤を含め、免疫グロブリン投与と関連して発現することが報告されている（4.8 項「望ましくない影響 - 市販後」参照）。AMS は、女性患者でより高頻度に発現する可能性がある。免疫グロブリンの投与を中止することで、AMS は数日内に後遺症なく寛解する可能性がある。通常、症状は免疫グロブリン投与後数時間から 2 日で発現する。脳脊髄液検査では、髄液細胞増加（最大で 1 mm^3 あたり数千個）が頻繁に認められ、大部分は顆粒球系で構成されており、蛋白値上昇（最大で数百 mg/dL）がみられる。
患者には、初期症状として重度の頭痛、頸部硬直、傾眠、発熱、羞明、悪心及び嘔吐などがあることを伝えること。

溶血

本剤は血液型抗体を含有しており、これが溶血素として作用し、免疫グロブリンによる赤血球の *in vivo* コーティングを誘発することがある。これにより、直接抗グロブリン試験（DAT、直接クームス試験）が陽性となる場合があり、稀に溶血をもたらす。免疫グロブリン投与後に、赤血球捕捉の亢進によって遅発性溶血性貧血が発現する可能性がある。血管内溶血に一致する急性溶血性貧血が報告されている。

血清学的検査への影響

免疫グロブリン投与後は、患者血液中に受動伝達した供血者由来の各種抗体が一時的に検出されることがあり、A 型肝炎、B 型肝炎、麻疹及び水痘などの血清学的検査の結果が偽陽性になることがある。A、B、D などの赤血球抗原に対する抗体の受身伝達は、直接抗グロブリン試験（DAT、直接クームス試験）など、赤血球抗体に関する一部の血清学的検査に影響する可能性がある。

本剤の投与により、真菌感染を診断する際に実施する β-D-グルカン測定において偽陽性になることがある。これは、本剤投与後数週間にわたって持続する可能性がある。

感染性物質

ヒト血液又は血漿から製造された医薬品の使用に起因する感染症を予防するための標準的措置には、血液提供者の選択、個々の献血及び血漿プールでの感染症特定マーカーに関するスクリーニング、ウイルスの不活化／除去に有効な製造工程の組込みがある。このような措置を講じた場合でも、ヒト血液又は血漿から製造した医薬品を投与する場合、感染性物質の伝播の可能性を完全に排除することはできない。これは、未知又は新興のウイルス及びその他の病原体にも該当する。

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）及び C 型肝炎ウイルス（HCV）などのエンベロープウイルス、並びに非エンベロープウイルスの A 型肝炎ウイルス及びパルボウイルス B19 に対して、上記の有効と考えられている措置が講じられている。。

免疫グロブリンにより A 型肝炎ウイルス又はパルボウイルス B19 が伝播しないことについての信頼できる臨床知見があり、抗体の含有がウイルスに対する安全性に重要な役割を果たしていると考えられる。

患者と投与された製剤バッチとの関連を管理するため、本剤を投与するごとに製剤の名称とバッチ番号を記録することが強く推奨される。

小児患者

記載されている警告及び使用上の注意は、成人及び小児のいずれにも該当する。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

弱毒生ウイルスワクチン

免疫グロブリン投与は、最短 6 週間から最長 3 ヵ月にわたり、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘などの弱毒生ワクチンの効果を低下させる可能性がある。弱毒生ウイルスワクチンは、本剤投

与後 3 ヵ月間の間隔を置いてから接種すること。麻疹の場合はこの影響が最長 1 年持続することがある。したがって麻疹のワクチン投与を受ける患者では、抗体の保有状況を確認する必要がある。

小児患者

記載されている相互作用は、成人及び小児のいずれにも該当する。

4.6　受精能、妊娠及び授乳

医師は、潜在的リスクとのバランスを踏まえた上で、明らかに必要な場合にのみ本剤を処方しなければならない。

妊娠

妊婦に対して本剤を使用したときの安全性は臨床試験では確立されていないことから、妊婦及び授乳婦には慎重に投与すること。免疫グロブリン製剤は胎盤を通過し、第 3 三半期に通過が増加することが示されている。免疫グロブリンに関する臨床知見から、妊娠経過又は胎児及び新生児に対する有害な影響は生じないことが示唆される。

授乳

免疫グロブリンは乳汁中に移行し、粘膜から進入する病原体に対する新生児の保護に影響する可能性がある。

受精能

免疫グロブリンの臨床経験から、受精能に対する有害な影響はないことが示唆される。

4.7　車の運転及び機械操作の能力に対する影響

車の運転及び機械の操作能力は、本剤に関連する副作用の発現によって損なわれる可能性がある。投与中に副作用が発現した患者は、これらの副作用が消失するまで車の運転又は機械の操作は控えること。

4.8　望ましくない影響

安全性プロファイルの概要

悪寒、頭痛、めまい、発熱、嘔吐、アレルギー反応、悪心、関節痛、血圧低下及び中等度の腰痛などの副作用が発現することがある。

稀に、人正常免疫グロブリンにより急激な血圧低下が発現する可能性があり、散発的な事例として、過去の投与で過敏症が認められていなかった患者でもアナフィラキシーショックが起こる可能性がある。

投与部位での局所反応として、腫脹、ひりひり感、発赤、硬結、局所熱感、局所疼痛、そう痒感、内出血及び発疹が高頻度に発現することがある。

感染性物質に関する安全性情報は、4.4 項を参照。

副作用の一覧

本剤皮下投与の安全性について、原発性免疫不全症（PID）患者 122 例を対象に、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験 2 試験で評価した。

局所副作用の大半（98.8%）は軽度であった。1 例が局所副作用（疼痛）のため投与を中止した。本剤の投与を受けた 122 例中 112 例が試験を完了した。

MedDRA 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に基づいた表を以下に示す。頻度は、以下の一般的分類に従って評価している：非常によくみられる（1/10 以上）、よくみられる（1/100 以上 1/10 未満）、ときにみられる（1/1,000 以上 1/100 未満）、稀にみられる（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、非常に稀にみられる（1/10,000 未満）、不明（入手されたデータから推算不可能）。頻度分類ごとに、重篤度の降順で副作用を示す。

表 1：本剤の臨床試験における副作用の発現頻度

表1 **本剤の臨床試験における副作用の発現頻度**			
MedDRA **器官別大分類（SOC）**	**副作用**	**被験者あたりの頻度[a]**	**投与あたりの頻度[b]**
神経系障害	頭痛	非常によくみられる	よくみられる
	浮動性めまい	よくみられる	ときにみられる
	灼熱感	ときにみられる	稀にみられる
	片頭痛	よくみられる	稀にみられる
	傾眠	よくみられる	稀にみられる
血管障害	低血圧	よくみられる	稀にみられる
胃腸障害	下痢	非常によくみられる	よくみられる
	悪心	非常によくみられる	ときにみられる
	下腹部痛	ときにみられる	稀にみられる
	腹痛	よくみられる	ときにみられる
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	よくみられる	稀にみられる
	蕁麻疹	よくみられる	稀にみられる

表1 本剤の臨床試験における副作用の発現頻度			
MedDRA 器官別大分類（SOC）	**副作用**	**被験者あたりの頻度[a]**	**投与あたりの頻度[b]**
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	よくみられる	ときにみられる
一般・全身障害および投与部位の状態	局所反応	非常によくみられる	よくみられる
	● 注入部位紅斑 （注射部位紅斑を含む）	非常によくみられる	よくみられる
	● 注射部位疼痛 （注入部位不快感及び注入部位疼痛を含む）	非常によくみられる	よくみられる
	● 注入部位腫脹	よくみられる	ときにみられる
	● 注射部位そう痒感 （注入部位そう痒感を含む）	よくみられる	ときにみられる
	● 注入部位蕁麻疹	よくみられる	ときにみられる
	● 注入部位内出血	よくみられる	稀にみられる
	● 注入部位浮腫	ときにみられる	稀にみられる
	疲労	非常によくみられる	ときにみられる
	疼痛	よくみられる	稀にみられる
臨床検査	抗GAD抗体陽性	ときにみられる	稀にみられる
	直接クームス試験陽性	ときにみられる	稀にみられる

[a] 被験者あたりの頻度は、本剤との関連性にかかわらず、有害事象が発現した全被験者数を用いて算出した。
[b] 投与あたりの頻度は、本剤との関連性にかかわらず、有害事象が発現した全投与数を用いて算出した。

表 2：市販後副作用

表2 市販後副作用		
MedDRA 器官別大分類 （SOC）	**副作用**	**頻度**
感染症および寄生虫症	無菌性髄膜炎	不明

他の皮下注用免疫グロブリン製剤の市販後使用では、上記以外に錯感覚、振戦、頻脈、呼吸困難、喉頭痙攣及び胸部不快感が副作用として特定、報告されている。

小児患者

小児患者の安全性プロファイルは、成人被験者のプロファイルと同様であった。

副作用が疑われる症例の報告

医薬品の承認後、副作用の疑い例を報告することは重要である。これにより医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、すべての副作用の疑いを別添資料 V に示す国内の報告システムを介して報告するよう求められている。

4.9　過量投与

過量投与による影響は不明である。

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬物療法的分類：免疫血清及び免疫グロブリン、血管外投与用人正常免疫グロブリン、ATC コード：J06BA01

作用機序
人正常免疫グロブリンは、各種感染症の病原体又はその産生物質に対する広範な抗体を含む IgG を主に含有する。

人正常免疫グロブリンは、正常集団にみられる IgG 抗体を含有する。通常、血液提供者 1,000 名以上からプールした血漿から製造される。人正常免疫グロブリンの IgG サブクラスの分布は、天然ヒト血漿における分布と同様である。本剤を適切に投与することで、異常に低下した IgG レベルを正常範囲まで回復させることができる。

小児患者

小児での免疫グロブリンの作用に関し、成人との比較で理論上の差異又は観察されている差異はない。

5.2　薬物動態特性

本剤の皮下投与後、約 3 日後に最高血清濃度に到達する。

本剤の臨床試験（48 例）で、1 週あたり 0.125 g/kg（中央値）の投与により、52 週間にわたり持続的な IgG トラフ値（中央値 8.26 g/L）が達成された。

本剤の臨床試験のデータから、0.3～1.0 g/kg/4 週の投与レジメンにより、血清 IgG トラフ値を維持できることが示されている。
12 歳以上の PID 患者 31 例を対象として有効性及び安全性を検討する第 III 相試験で本剤の薬物動態を評価した。薬物動態の結果を下表に示す。

本剤の薬物動態パラメータ	
パラメータ	**本剤 中央値（95% CI）、N=31**
AUC（g day/L）	62.52（57.16～68.86）

AUC/(Dose/Weight) [(g day/L)/(g/kg)]	589.49（448.40～638.81）
見かけのクリアランス（mL/kg/day）	1.70（1.57～2.23）
C_{max}（g/L）	9.80（9.31～10.62）
C_{min}（g/L）	8.04（7.30～8.99）
T_{max}（hours）	73.92（69.82～120.08）

IgG 及び IgG 複合体は、細網内皮系の細胞内で分解される。

週 1 回、隔週又はより高頻度（週 2～7 回）の投与

本剤の隔週又はより高頻度の投与の薬物動態特性を、母集団薬物動態ベースのモデル化及びシミュレーションにより決定した。血清 IgG 濃度データは、PID の小児及び成人患者 32 例から採取した 724 検体に基づくものである。薬物動態モデル及びシミュレーションにより、週間用量を 2 倍にした本剤隔週投与により、週 1 回投与と比較して、2 週間全体にわたって途切れない IgG 曝露がもたらされることが予測された。また、総週間用量が同じである場合、週 2～7 回（頻回投与）の本剤投与によっても、2 週間全体にわたって途切れない IgG 曝露がもたらされることも薬物動態モデル及びシミュレーションから予測された。

小児患者

小児での免疫グロブリン薬物動態に関し、成人との比較で理論上の差異又は観察されている差異はない。

5.3 前臨床安全データ

免疫グロブリンは、ヒト身体に通常存在する成分である。

安全性薬理及び毒性に関する一般的な試験に基づき、免疫グロブリンに関する非臨床データにより明らかにされたヒトに対する特別なリスクはない。本剤を動物に皮下投与したとき、良好な局所忍容性が確認された。動物を用いた反復投与毒性試験及び生殖毒性試験は、異種性蛋白質に対する抗体の誘発及び抗体による干渉のため、実行不可能である。

本剤のがん原性又は受精能に及ぼす影響を評価する長期動物試験は実施していない。IGI, 10%の *in vitro* 変異原性試験の結果から、変異原性を示す証拠は認められなかった。

6. 製剤的特性

6.1 添加物

グリシン
注射用水

6.2　配合禁忌

本剤と他の医薬品の併用投与は推奨されない。
配合試験は実施されていないことから、本剤を他の医薬品と混合してはならない。
本剤は希釈してはならない。

6.3　使用期限

2 年

開封後は直ちに使用すること。

6.4　保管での特別な注意

25℃超で保管しないこと。

本剤を冷凍しないこと。

遮光のため、バイアルは箱に入れたまま保管すること。

6.5　容器・包装

溶液 5、10、20、40 又は 50 mL をストッパー（ブロモブチル）付きバイアル（タイプ I ガラス）に充填。
梱包サイズ：

注射用液 5 mL に人正常免疫グロブリン 1 g を含有するバイアル 1、10 又は 20 本
注射用液 10 mL に人正常免疫グロブリン 2 g を含有するバイアル 1、10、20 又は 30 本
注射用液 20 mL に人正常免疫グロブリン 4 g を含有するバイアル 1、10、20 又は 30 本
注射用液 40 mL に人正常免疫グロブリン 8 g を含有するバイアル 1、5、10 又は 20 本
注射用液 50 mL に人正常免疫グロブリン 10 g を含有するバイアル 1 本

梱包サイズによっては、市販されていない場合がある。

6.6　廃棄及び他の取扱いに関する特別な使用上の注意

本剤を冷蔵庫で保管する場合、未開封のバイアルは使用前に 90 分以上かけて室温に戻し、投与中は室温で維持しなければならない。電子レンジなどの加熱機器は使用しないこと。

混濁又は沈殿が認められる溶液は使用しないこと。

未使用の薬剤又は廃棄物は、現地の要件に従って廃棄する。

7. 製造販売承認取得者

［国ごとに記入］

8. 製造販売承認番号

［国ごとに記入］

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：年月日

10. 本文書の改訂日

［国ごとに記入］

Company Core Data Sheet

Human Normal Immunoglobulin

Version [redacted]

[redacted]

2ページ～24ページ目は非公表のため削除した

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（キュービトル、ハイゼントラ、ヴェノグロブリン、ベニロン） 2

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照すること

表 1.7-1　同種同効品一覧表（キュービトル、ハイゼントラ、ヴェノグロブリン、ベニロン）

販売名	キュービトル 20%皮下注 1g/5mL キュービトル 20%皮下注 2g/10mL キュービトル 20%皮下注 4g/20mL キュービトル 20%皮下注 8g/40mL キュービトル 20%皮下注 10g/50mL	ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL ハイゼントラ 20%皮下注 2g/10mL ハイゼントラ 20%皮下注 4g/20mL	献血ヴェノグロブリン IH10%静注 0.5g/5mL 献血ヴェノグロブリン IH10%静注 2.5g/25mL 献血ヴェノグロブリン IH10%静注 5g/50mL 献血ヴェノグロブリン IH10%静注 10g/100mL 献血ヴェノグロブリン IH10%静注 20g/200mL	献血ベニロン–I 静注用 500mg 献血ベニロン–I 静注用 1000mg 献血ベニロン–I 静注用 2500mg 献血ベニロン–I 静注用 5000mg
一般名	pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）	pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	乾燥スルホ化人免疫グロブリン
会社名	武田薬品工業株式会社 （製造販売）	CSL ベーリング株式会社 （製造販売）	一般社団法人 日本血液製剤機構 （製造販売）	KM バイオロジクス株式会社 （製造販売）
効能又は効果	無又は低ガンマグロブリン血症	・無又は低ガンマグロブリン血症 ・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）	・低並びに無ガンマグロブリン血症 ・重症感染症における抗生物質との併用 ・特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で，著明な出血傾向があり，外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） ・川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合） ・多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善	・低又は無ガンマグロブリン血症 ・重症感染症における抗生物質との併用 ・特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） ・川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） ・ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） ・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）

表 1.7-1　同種同効品一覧表（キュービトル、ハイゼントラ、ヴェノグロブリン、ベニロン）（続き）

販売名	キュービトル 20%皮下注 1g/5mL キュービトル 20%皮下注 2g/10mL キュービトル 20%皮下注 4g/20mL キュービトル 20%皮下注 8g/40mL キュービトル 20%皮下注 10g/50mL	ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL ハイゼントラ 20%皮下注 2g/10mL ハイゼントラ 20%皮下注 4g/20mL	献血ヴェノグロブリン IH10%静注 0.5g/5mL 献血ヴェノグロブリン IH10%静注 2.5g/25mL 献血ヴェノグロブリン IH10%静注 5g/50mL 献血ヴェノグロブリン IH10%静注 10g/100mL 献血ヴェノグロブリン IH10%静注 20g/200mL	献血ベニロン–I 静注用 500mg 献血ベニロン–I 静注用 1000mg 献血ベニロン–I 静注用 2500mg 献血ベニロン–I 静注用 5000mg
効能又は効果（続き）			・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）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） ・全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） ・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ・血清 IgG2 値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず，発症を繰り返す場合に限る） ・水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ・ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） ・抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作	・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 ・視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）
添付文書改訂日	－	2021 年 10 月	2023 年 3 月	2023 年 3 月

CSL Behring

最新の添付文書を参照すること

＊2021年10月改訂（第１版）

日本標準商品分類番号
876343

貯　　法：凍結を避けて２～25℃で保存
有効期間：製造日から30箇月

	承認番号	販売開始
1 g/ 5 mL	22500AMX01830	2014年１月
2 g/10mL	22500AMX01831	
4 g/20mL	22500AMX01832	

HZ607

血漿分画製剤（皮下注用人免疫グロブリン製剤）

生物学的製剤基準
pH4処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）
特定生物由来製品、処方箋医薬品注)

ハイゼントラ® 20% 皮下注 1g/5mL
ハイゼントラ® 20% 皮下注 2g/10mL
ハイゼントラ® 20% 皮下注 4g/20mL
Hizentra® 20% S.C.Injection 1g/5mL
Hizentra® 20% S.C.Injection 2g/10mL
Hizentra® 20% S.C.Injection 4g/20mL

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
2.2 高プロリン血症１型又は２型の患者［本剤に含有されるプロリンが通常の代謝経路では代謝されないため、血中プロリン濃度が高値になり、症状があらわれることがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		ハイゼントラ20%皮下注			備考
		1 g/ 5 mL	2 g/10mL	4 g/20mL	
有効成分	人免疫グロブリンG	1,000mg	2,000mg	4,000mg	ヒト血液由来成分 採血国：ドイツ、オーストリア、ポーランド 採血の区分注)：献血及び 採血国：米国、スイス 採血の区分注)：非献血
添加剤	L-プロリン	144mg	288mg	576mg	
	ポリソルベート80	0.1mg	0.2mg	0.4mg	
	pH調節剤				

注）「献血又は非献血の区別の考え方」参照

3.2 製剤の性状

販売名	ハイゼントラ20%皮下注		
	1 g/ 5 mL	2 g/10mL	4 g/20mL
性状	本剤は、淡黄色又は淡褐色の澄明な液剤である。保管中にわずかな混濁や少量の粒子が認められる場合がある。		
pH	4.6～5.2		
浸透圧比	1.3（生理食塩液に対する比）		

4. 効能又は効果

○**無又は低ガンマグロブリン血症**
○**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎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）**

5. 効能又は効果に関連する注意

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制〉
「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」に対して静注用人免疫グロブリン製剤を投与し有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。

6. 用法及び用量

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉
通常、人免疫グロブリンGとして50～200mg（0.25～１mL）/kg体重を週１回皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、１週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）〉
通常、成人には人免疫グロブリンGとして１週あたり200mg（１mL）/kg体重を１日又は連続する２日で分割して皮下投与するが、患者の状態に応じて、最大400mg（２mL）/kg体重から投与を開始することもできる。なお、維持用量は200～400mg/kg体重で適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 皮下注射にのみ使用すること。静脈内に投与してはならない。
7.2 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。［8.4 参照］

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉
7.3 静注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者において、本剤の１週あたりの投与量は、静注用人免疫グロブリン製剤を３週間間隔で投与していた場合はその１/３量、また、４週間間隔で投与していた場合はその１/４量から開始し、初回投与は静

注用人免疫グロブリン製剤の最終投与１週間後に投与すること。以降の本剤の投与量は、感染頻度や重症度など本剤による治療の臨床反応及び血清IgG濃度を参考に調節すること。

7.4 人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていない。人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者に対して本剤による導入を行う場合は、感染頻度や重症度など本剤による治療の臨床反応と血清IgG濃度を参考に、投与量を慎重に調節すること。また、１週あたりの投与量を数日に分割して投与するなど、投与間隔の調節も考慮すること。

〈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〉

7.5 静注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者において、本剤の１週あたりの投与量は、静注用人免疫グロブリン製剤の投与量を考慮し、投与終了１週間後から開始すること。

7.6 200mg（１mL）/kg体重で投与を開始し、臨床症状が悪化した場合、最大用量まで増量すること。推奨の最大用量は１週あたり400mg（２mL）/kg体重である。

7.7 400mg（２mL）/kg体重で投与を開始し、投与量の減量後に臨床症状が悪化した場合、減量前の投与量で治療を再開すること。

7.8 最大用量で臨床症状の悪化が持続する場合、最大用量で本剤の投与を継続し、少なくとも４週間は経過観察を行った後、本剤の投与を中止し、静注用人免疫グロブリン製剤による治療を再開すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

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

血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.4、9.1.5、9.5 参照]

8.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.4 在宅自己注射を行う場合、患者に投与方法及び製剤と医療機器の安全な廃棄方法の指導を行うこと。[7.2 参照]

8.4.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者又は介護者が本剤投与による危険性と対処法について理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させるなど、適切な処置を行うこと。

8.4.2 医療機器を再使用しないように患者に注意を促すこと。

8.4.3 製剤及び医療機器の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの製剤及び医療機器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

〈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〉

8.5 本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

8.6 臨床症状の観察を十分に行い定期的に継続投与の必要性を確認すること。また、継続投与の結果十分な効果が認められず、運動機能低下の再発・再燃等を繰り返す場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。

8.7 本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の減量又は投与中止を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 IgA欠損症の患者

抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。

9.1.3 血栓塞栓症の危険性の高い患者

人免疫グロブリン製剤を使用した患者で血栓塞栓症の報告がある。[9.8、11.1.3 参照]

9.1.4 溶血性・失血性貧血の患者

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

9.1.5 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

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

9.5 妊婦

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

9.7 小児等

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

9.7.1 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制〉

9.7.2 18歳未満の患者は臨床試験では除外されている。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。また、一般に脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.1.3、11.1.3 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー反応（頻度不明）

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

11.1.2 無菌性髄膜炎症候群（頻度不明）

無菌性髄膜炎（項部硬直、頭痛、発熱、羞明、悪心、嘔吐等）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 血栓塞栓症（頻度不明）

脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等があらわれることがあるので、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等）、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.3、9.8 参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

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

11.1.5 急性腎障害（頻度不明）

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

11.1.6 血小板減少（頻度不明）

11.1.7 肺水腫（頻度不明）

呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明[注)]
感染症及び寄生虫症			上咽頭炎
免疫系障害			過敏症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	片頭痛、振戦、精神運動亢進、灼熱感
心臓障害			頻脈
血管障害	高血圧	潮紅	低血圧
胃腸障害		悪心、腹部硬直	腹痛、下痢、嘔吐
皮膚及び皮下組織障害	発疹、そう痒症	皮膚不快感	蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋骨格痛	関節痛、筋痙縮	筋力低下
全身障害	疲労	発熱、倦怠感、圧痛	悪寒、インフルエンザ様疾患、胸痛、疼痛、低体温
注射部位反応	腫脹、紅斑、疼痛、そう痒症、硬結、刺激感、温感	内出血、出血、不快感、炎症、発疹	潰瘍
臨床検査		血中クレアチニン増加	

注）頻度不明は市販後の報告、海外臨床試験及び国内継続試験に基づく

*12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には供血者由来の各種抗体（各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体、自己抗体等）が含まれており、投与後の血中にこれらの抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。また、供血者由来の赤血球型抗原に対する抗体（抗A、抗B及び抗D抗体）により、赤血球型同種抗体の血清学的検査（クームス試験）に干渉することがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 使用前に室温に戻し、室温に戻した後は、再び冷蔵庫に戻さないこと。

14.1.2 他の製剤との混注は避けること。

14.1.3 本剤は開封後できるだけ速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと。本剤は細菌の増殖に好適な蛋白であり、保存剤を含有していない。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。

14.2.2 本剤は腹部、大腿部、上腕部、腰部側面等に皮下投与すること。投与量に応じて複数箇所からの投与を検討し、投与部位は少なくとも5cm離すこと。

14.2.3 通常、投与速度の調節可能な注射器具（シリンジポンプ等）を用いて投与すること。

14.2.4 投与速度

(1) 部位あたりの投与量は、初回投与では20mL以下とし、以降の投与では患者の状態に応じて最大50mLまで増量することができる。投与速度は、初回投与では部位あたり20mL/時間以下とし、患者の状態に応じて最大50mL/時間まで徐々に増加することができる。

(2) 注射部位反応が報告されているので、推奨投与速度を守り、投与毎に投与部位を変えること。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 最終有効年月日まで凍結を避けて冷蔵庫内で保存すること。

14.3.2 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。

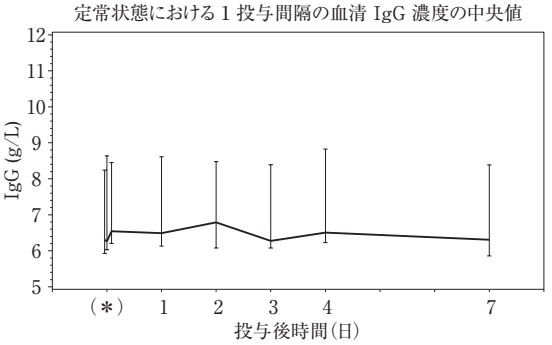
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

原発性免疫不全症候群患者を対象とした国内第Ⅲ相試験[1]において、本剤を毎週反復皮下投与し、定常状態に達した後（投与開始16週、20週又は24週）、血清IgG濃度は、投与から次の投与までの１週間、安定した値を示した。

最高血中濃度の平均値は7.63g/Lで、最高血中濃度到達時間の中央値は2.56日であった。



（＊）投与前、投与終了10分前、投与２時間後
IgG（g/L）：総血清IgG濃度の中央値（及び第１四分位値、第３四分位値）

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制〉

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[2]において、本剤0.4g/kg体重又は0.2g/kg体重を週１回皮下投与したときの24週後のIgGトラフ値は、0.4g/kg体重群で20.4±3.24g/L、0.2g/kg体重群で15.4±3.06g/Lであり、24週まで持続してトラフ値が維持された。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

定期的に静注用人免疫グロブリン製剤（IVIG）の治療を受けていた原発性免疫不全症候群の患者計25例（３歳以上12歳未満：７例、12歳以上16歳以下：４例、17歳以上58歳以下：14例）が本剤で24週間治療された。本剤は週１回で合計584回投与され、有効性評価期間の平均投与量は87.81mg/kg体重であった。

有効性評価期間を通して、IgGトラフ値（平均IgG濃度7.21-7.53g/L）は維持された。試験中に行われたIVIGによる治療と比較して、IgGトラフ値は本剤に切り換えた後にわずかに上昇し、IgG値の幾何平均値の比は1.09を示した。重篤な細菌感染は認められず、非重篤な感染症の発現割合は2.98回/人/年であった。感染症発現回数、入院日数、学校又は仕事を休んだ日数、抗生物質使用の年間割合は、IVIG及び本剤で同様であった[3]。

副作用は25例中21例（84.0%）に175件認められ、主な副作用は、注射部位の局所反応20例（80.0%）で、本剤投与584回中160件（27.4%）であった。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験における維持療法

国際共同第Ⅲ相試験（多施設共同二重盲検試験）では、IVIGの前治療により慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の状態が安定化していた成人患者計172例（日本人患者11例を含む）を無作為化し、２用量の本剤（0.4g/kg体重［58例］又は0.2g/kg体重［57例］）もしくはプラセボ（57例）が（自己）投与された。

投与期間中に慢性炎症性脱髄性多発根神経炎が再発（調整INCATスコアの１点以上のベースラインからの悪化）又は試験を中止した被験者の割合はプラセボ群の63.2%と比較し、0.4g/kg体重群で32.8%、0.2g/kg体重群で38.6%（それぞれp<0.001, p=0.007）であった[4]。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の再発又はその他の理由により試験を中止した被験者数の解析結果（Intention-to-Treat解析対象集団）

解析	評価項目 達成数 n（%） (95% CI[注1]) プラセボ	評価項目 達成数 n（%） (95% CI[注1]) 本剤 0.2g/kg	絶対リスク減少 (95% CI[注2]) p値[注3] 本剤0.2g/kg vsプラセボ	評価項目 達成数 n（%） (95% CI[注1]) 本剤 0.4g/kg	絶対リスク減少 (95% CI[注2]) p値[注3] 本剤0.4g/kg vsプラセボ
再発又はその他の理由による中止[注4]	N=57	N=57	−24.6	N=58	−30.4
	36（63.2） (50.2, 74.5)	22（38.6） (27.1, 51.6)	(−40.7, −6.2) 0.007	19（32.8） (22.1, 45.6)	(−46.0, −12.2) <0.001

CI：信頼区間
注1）再発した被験者の割合（%）のWilsonスコア信頼区間
注2）再発した被験者の割合（%）の差のWilsonスコア信頼区間
注3）片側Fisher確率検定
注4）主要有効性評価解析

副作用は0.4g/kg体重投与では、58例中20例（34.5%）、0.2g/kg体重投与では、57例中17例（29.8%）に認められ、主な副作用は0.4g/kg体重投与では、注入部位紅斑８例（13.8%）、注入部位腫脹６例（10.3%）、0.2g/kg体重投与では、注入部位腫脹５例（8.8%）、注入部位紅斑３例（5.3%）であった。

17.1.3 国際共同長期投与試験における維持療法

国際共同長期投与試験（第Ⅲ相多施設共同非盲検48週継続試験、以降「継続試験」）では、国際共同第Ⅲ相試験から移行した82例（日本人患者10例を含む）の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を組み入れた。継続試験では本剤の維持療法の長期の安全性及び有効性を２用量（0.2g/kg体重及び0.4g/kg体重）の週１回投与で検討した。有効性評価期間の平均値は、0.4g/kg体重群では196.1（範囲：１～330）日、0.2g/kg体重群では125.8（範囲：１～330）日であった。国際共同第Ⅲ相試験を0.4g/kg体重投与で再発なく完了し、継続試験を0.4g/kg体重で開始した患者の再発率は5.6%（１/18）であった。継続試験で0.4g/kg体重の投与を受けたすべての患者の再発率は9.7%（７/72）であった。国際共同第Ⅲ相試験を0.2g/kg体重投与で再発なく完了し、継続試験を0.2g/kg体重で開始した患者の再発率は、患者数は限定的ではあるが50%（３/６）であった。継続試験で0.2g/kg体重の投与を受けたすべての患者では47.9%（35/73）の患者が再発した。

副作用は0.4g/kg体重投与では、72例中17例（23.6%）、0.2g/kg体重投与では、73例中８例（11.0%）に認められ、主な副作用は0.4g/kg体重投与では、注入部位腫脹６例（8.3%）、注入部位紅斑３例（4.2%）、0.2g/kg体重投与では、注入部位腫脹、注入部位紅斑各３例（4.1%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の作用機序は完全には解明されていない。

18.2 抗体活性及びFc機能による作用

IgG機能は、Fab機能とFc機能が知られ、IgG分子のFab部分は抗体の特異性（Fab機能）を決定する。多価IgG製品が治療効果を有するためには生理学的に意味のある抗体特異性のスペクトルを持つことが必要であるが、本剤は、５つ

の異なる特異性を持つ抗体（抗HBs、抗ポリオウイルス１型、抗ジフテリア毒素、抗パルボウイルスB19、抗ストレプトリジンO）の存在が確認されている。
IgG分子のFc部分はエフェクター機能（Fc機能）の媒介となるが、本剤のFcエフェクター機能は他の市販されている人免疫グロブリン製剤と同等であることが確認された。従って、本剤は、広範な各種の細菌及びウイルス性因子に対して広いスペクトルのオプソニン作用及び中和作用を示し、適切なFcエフェクター機能を有することが示唆された[5]。

18.3 脱髄性疾患モデルに対する作用
本剤はラット実験的アレルギー性脳脊髄炎モデルに対して症状の発現及び進行を抑制した[6]。

19. 有効成分に関する理化学的知見
一般的名称：pH4処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）
本　　質：本剤は、L-プロリンを安定剤として含有する高濃度人免疫グロブリンである。
本剤は、50μg/mL以下のIgAを含む。
IgGサブクラスの近似分布は以下の通りである。
IgG1　62-74%
IgG2　22-34%
IgG3　2－5％
IgG4　1－3％

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

21. 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。

22. 包装
ハイゼントラ20%皮下注１g/５mL　１バイアル
ハイゼントラ20%皮下注２g/10mL　１バイアル
ハイゼントラ20%皮下注４g/20mL　１バイアル

23. 主要文献

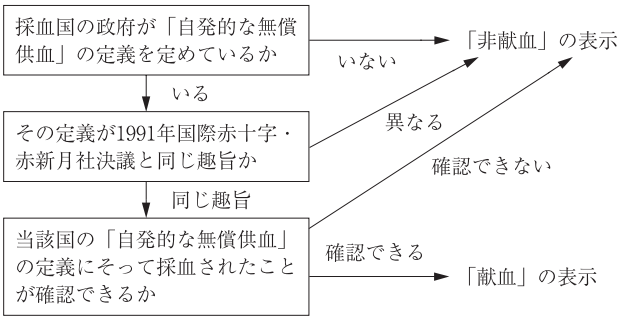
1）社内資料：臨床薬理試験（2013年９月27日承認、CTD2.7.2.2）
2）社内資料：臨床薬理試験（2019年３月26日承認、CTD2.7.2.3）
3）Kanegane, H., et al. : J.Clin.Immunol., 34(2), 204, 2014
4）社内資料：臨床概要（2019年３月26日承認、CTD2.5.4.3）
5）Maeder, W., et al. : Biologicals, 39(1), 43, 2011
6）社内資料：非臨床試験の概要（2019年３月26日承認、CTD2.6.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

CSLベーリング株式会社
くすり相談窓口
〒107-0061　東京都港区北青山一丁目２番３号
電話：0120-534-587

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売（輸入）
CSLベーリング株式会社
東京都港区北青山一丁目２番３号

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



最新の添付文書を参照すること

*2023年3月改訂（第2版）
2022年6月改訂

貯　　法：30℃以下
有効期間：2年

特定生物由来製品
処方箋医薬品注)

血漿分画製剤
静注用人免疫グロブリン製剤
生物学的製剤基準　乾燥スルホ化人免疫グロブリン

日本標準商品分類番号
876343

献血ベニロン®-I静注用500mg
献血ベニロン®-I静注用1000mg
献血ベニロン®-I静注用2500mg
献血ベニロン®-I静注用5000mg

Kenketsu Venilon-I I.V. Injection 500 mg, 1000 mg, 2500 mg, 5000 mg

	500mg製剤	1,000mg製剤	2,500mg製剤	5,000mg製剤
承認番号	22100AMX01040	22100AMX01041	22100AMX01042	22100AMX01043
販売開始	1992年1月			2001年11月

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成
本剤は、スルホ化人免疫グロブリンGを含む凍結乾燥製剤で、1バイアル中に各々下記の成分を含有する。

販売名		献血ベニロン-I静注用			
		500mg	1000mg	2500mg	5000mg
有効成分	スルホ化人免疫グロブリンG	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg
添加剤	グリシン	195mg	390mg	975mg	1,950mg
	人血清アルブミン	25mg	50mg	125mg	250mg
	D-マンニトール	90mg	180mg	450mg	900mg
	塩化ナトリウム	100mg	200mg	500mg	1,000mg

添付溶剤：日本薬局方注射用水	10mL	20mL	50mL	100mL

本剤の有効成分であるスルホ化人免疫グロブリンG及び添加剤の人血清アルブミンは、ヒトの血液（採血国：日本、採血方法：献血）を原材料としている。また、本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分（ヘパリン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	献血ベニロン-I静注用			
	500mg	1000mg	2500mg	5000mg
性状	本剤は白色の凍結乾燥製剤であり添付の溶剤で溶解するとき、微黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。			
pH	6.4～7.2			
浸透圧比	約2（生理食塩液に対する比）			

4. 効能・効果
○低又は無ガンマグロブリン血症
○重症感染症における抗生物質との併用
○特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
○川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
○ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
○好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
○視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）

5. 効能・効果に関連する注意
〈重症感染症における抗生物質との併用〉
5.1 適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。
〈特発性血小板減少性紫斑病〉
5.2 本剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。
5.3 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。
〈川崎病の急性期〉
5.4 発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。
〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善〉
5.5 ステロイド剤による適切な治療（原則として、副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で40mg/日を4週間以上投与）によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること。［17.1.7参照］
〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善〉
5.6 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。
〈視神経炎の急性期〉
5.7 ステロイド剤による適切な治療（原則として、メチルプレドニゾロン1,000mg/日を3日間以上点滴静注）によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること。［17.1.10参照］
5.8 原則として、抗アクアポリン4（AQP4）抗体陽性の患者へ投与すること。抗AQP4抗体陰性の患者は種々の病態を含むため、自己免疫性の病態が疑われ、他の治療で改善が認められない又は他の治療が困難な場合にのみ投与を検討すること。［8.6、17.1.10参照］

6. 用法・用量
〈効能共通〉
本剤は、添付の日局注射用水（500mg製剤では10mL、1,000mg製剤では20mL、2,500mg製剤では50mL、5,000mg製剤では100mL）に溶解して、以下のとおり効能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。
〈低又は無ガンマグロブリン血症〉
通常、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 200～600mg（4～12mL）/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。
〈重症感染症における抗生物質との併用〉
通常、成人に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 50～150mg（1～3mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。
〈特発性血小板減少性紫斑病〉
通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 200～400mg（4～8mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間投与しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。
〈川崎病の急性期〉
通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 200mg（4mL）/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000mg（40mL）/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。

〈ギラン・バレー症候群〉
通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注する。
〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善〉
通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する。
〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善〉
通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。
〈視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)〉
通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する。

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。特に低又は無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。[9.7.1参照]
7.2 初日の投与開始から30分間は0.01～0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03～0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてもよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる[1]。[9.7.1参照]
〈低又は無ガンマグロブリン血症〉
7.3 血清IgGトラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。
〈川崎病の急性期〉
7.4 2,000mg(40mL)/kgを1回投与する場合には、基本的には7.2の投与速度を遵守することとするが、目安としては12時間以上かけて点滴静注すること[1]。[9.7.1参照]
7.5 追加投与は、本剤投与における効果不十分(発熱の持続等)で症状の改善が見られない等、必要と思われる時のみに行うこと。本剤の追加投与に関しては有効性、安全性は確立していない。
〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善〉
7.6 本剤投与後4週間は再投与を行わないこと。4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。
7.7 本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな神経症状の発現等が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること。本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善〉
7.8 本剤投与開始4週間は追加投与を行わないこと。4週間以内に追加投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。
〈視神経炎の急性期〉
7.9 本剤投与後4週間は再投与を行わないこと。4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。
7.10 本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな視神経炎の発現等が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること。本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉
8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その理解を得るよう努めること。
8.2 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の本剤の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、スルホ化処理及びウイルス除去膜処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.5、9.1.6、9.5参照]
8.2.2 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
8.3 本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって、血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。
8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。[9.1.8、11.1.4参照]
〈ギラン・バレー症候群〉
8.5 筋力低下の改善が認められた後、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。
〈視神経炎の急性期〉
8.6 視神経炎の病態・診断及び本剤に関する十分な知識を有し、本剤の副作用への対処が可能な医師との連携のもとで投与すること。[5.8参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。
9.1.2 IgA欠損症の患者
抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。
9.1.3 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者
適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.8、11.1.7参照]
9.1.4 血栓塞栓症の危険性の高い患者
適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。[11.1.7参照]
9.1.5 溶血性・失血性貧血の患者
ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.2.1参照]
9.1.6 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者
ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2.1参照]
9.1.7 心機能の低下している患者
適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。[11.1.8参照]
9.1.8 急性腎障害の危険性の高い患者
適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。[8.4、11.1.4参照]
9.2 腎機能障害患者
腎機能を悪化させるおそれがある。[11.1.4参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。[8.2.1参照]
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
9.7 小児等
9.7.1 投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。ショック等重篤な副作用を起こすことがある。[7.1、7.2、7.4参照]
9.7.2 低出生体重児、新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。また、一般に脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.1.3、11.1.7参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3か月以上延期すること。 また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3か月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。 なお、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、川崎病、ギラン・バレー症候群、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多巣性運動ニューロパチー(MMN)を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)、視神経炎の急性期に対する大量療法(200mg/kg以上)後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6か月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11か月以上)延期すること[2),3)]。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(0.1%未満)

呼吸困難、頻脈、不安感、胸内苦悶、血圧低下、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

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

11.1.3 無菌性髄膜炎(頻度不明)

大量投与により無菌性髄膜炎(項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等)があらわれることがある。

11.1.4 急性腎障害(頻度不明)

腎機能検査値(BUN, 血清クレアチニン等)の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4、9.1.8、9.2参照]

11.1.5 血小板減少(頻度不明)

11.1.6 肺水腫(頻度不明)

呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 血栓塞栓症(頻度不明)

大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがある。中枢神経症状(めまい、意識障害、四肢麻痺等)、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.3、9.1.4、9.8参照]

*11.1.8 心不全(頻度不明)

主として大量投与例で、循環血漿量過多により心不全を発症又は悪化させることがある。呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.7参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	熱感、蕁麻疹、そう痒感、局所性浮腫等	発赤、腫脹、水疱、汗疱
循環器			血圧低下、血圧上昇
肝　臓	AST・ALT等の上昇		
消化器		悪心、嘔吐、 食欲不振、腹痛	
血　液			白血球減少、好中球減少、好酸球増多、溶血性貧血、貧血
その他	頭痛、発熱、悪寒、戦慄	倦怠感	胸痛、体温低下、CK上昇、喘息様症状

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には供血者由来の各種抗体(各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体、自己抗体等)が含まれており、投与後の血中にこれらの抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 【溶解方法】に従い、溶解すること。また、通気針は【通気針の使用方法】に従い、使用すること。

14.1.2 他の製剤との混注は避けること。

14.1.3 一度溶解したものはできるだけ速やかに使用を開始すること。

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。

14.2.2 溶解した液をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生する可能性がある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 低又は無ガンマグロブリン血症患者7例にスルホ化人免疫グロブリンG 100mg/kg体重を静脈内へ単回投与した場合の平均血中濃度(投与前149mg/dL)は、投与24時間後では313mg/dL、2週間後では206mg/dLであった[4)]。

16.1.2 スルホ化人免疫グロブリンGを、健康成人6例に対して300～400mg及び低又は無ガンマグロブリン血症の患者6例に対して100mg/kg体重でいずれも静脈内へ単回投与した試験成績から、スルホ化人免疫グロブリンGの血中半減期は約25日であることが確認されている[4),5)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈低又は無ガンマグロブリン血症〉

17.1.1 海外レトロスペクティブ研究

免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者29例を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用人免疫グロブリン(IVIG)(3週間ごとに350～600mg/kg)の治療を受け、血清IgGトラフ値が500mg/dL以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は1.04回/年及び0.70日/年であったが、未治療、筋注用人免疫グロブリンもしくは低用量IVIG(3週間ごとに200mg/kg未満)で治療され、血清IgGトラフ値が151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では、1.75回/年及び9.00日/年であったとの報告がある。

高用量のIVIG投与294回中1件(0.4%)、低用量のIVIG投与279回中7件(2.5%)に副作用が認められた[6)]。

〈特発性血小板減少性紫斑病(ITP)〉

17.1.2 国内臨床試験

ITP患者で副腎皮質ステロイド剤が無効な症例及び摘脾後再発し、薬剤が無効な症例又は主治医が適当と認めた症例の計177症例(成人75例、小児102例)のうち本剤400mg/kg/日を5日間投与された93例(成人33例、小児60例)での成績の概要は以下の通りであった。

・有効率は68.8%(64例/93例)であった。
・血小板数は、投与前2.7万/mm^3、投与1日後3.8万/mm^3、投与2日後6.6万/mm^3、投与3日後7.8万/mm^3、投与4日後10.2万/mm^3、投与5日後13.2万/mm^3、投与7日後12.8万/mm^3と増加した。
・93例のうち、副腎ステロイド剤が無効であった60例に対する有効率は63.3%(38例/60例)であった。また、摘脾の効果が一過性あるいは無効であった12例に対する有効率は66.7%(8例/12例)であった。

177例中11例(6.2%)に副作用18件が認められた。主な副作用は、頭痛、発熱各5件(2.8%)、食欲不振、悪心各2件(1.1%)であった[7]。

〈川崎病の急性期〉

17.1.3 国内臨床試験(200mg(4mL)/kg体重を5日間)

本剤200mg/kg/日を5日間投与された151症例のうち冠動脈障害が認められなかった有効以上の症例は127例であり、有効率は84.1%(127例/151例)であった。
上記川崎病に対する効果は本剤とアスピリンを併用した100症例(有効率84.0%)、本剤単独の51症例(有効率84.3%)から得られたものである。

151例中2例(1.3%)に副作用4件が認められた。発現した副作用は、発熱2件(1.3%)、振戦、口唇チアノーゼ各1件(0.7%)であった[8]。

17.1.4 国内臨床試験(2,000mg(40mL)/kg体重を1回)

信頼の出来る学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文の試験成績では、静注用人免疫グロブリン2g/kgを1回投与された原田スコア4以上の急性期ハイリスク患児72例のうち冠動脈障害が認められなかった症例は69例(95.8%)であった。

また、副作用は認められなかった[9]。

〈ギラン・バレー症候群〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験(成人)

本剤400mg/kg体重/日を5日間投与された重症成人患者23例において、Hughesの運動機能尺度が1段階以上改善した治療開始4週目の改善率は60.9%(14例/23例)であった。

23例中5例(21.7%)に副作用(自他覚症状)7件が認められた。主な副作用(自他覚症状)は、皮疹3件(13.0%)であった。
また、23例中10例(43.5%)に本剤との因果関係を否定できない臨床検査値の異常変動が認められた。主な臨床検査値異常変動は、ALT上昇4件(17.4%)、AST上昇、γ-GTP上昇、白血球減少各3件(13.0%)であった[10]。

17.1.6 国内第Ⅲ相試験(小児)

本剤400mg/kg体重/日を5日間投与された重症小児患者11例において、Hughesの運動機能尺度が1段階以上改善した治療開始4週目の改善率は81.8%(9例/11例)であった。

11例中2例(18.2%)に副作用(自他覚症状)3件が認められた。発現した副作用(自他覚症状)は、発熱2件(18.2%)、無菌性髄膜炎1件(9.1%)であった。
また、11例中4例(36.4%)に本剤との因果関係を否定できない臨床検査値の異常変動が認められた。主な臨床検査値異常変動は、顆粒球減少3件(27.3%)、好酸球増多、髄液細胞数増加各2件(18.2%)であった[11]。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善〉

17.1.7 国内第Ⅲ相試験

ステロイド抵抗性(ステロイド剤を寛解導入療法としてプレドニゾロン換算で40mg/日以上を4週間以上投与、漸減後に維持療法としてプレドニゾロン換算で5～20mg/日の一定用量を4週間以上投与)で、徒手筋力検査(MMT)スコア合計が130以下、かつMMTスコアが3以下となる神経障害箇所を有する患者23例に本剤400mg/kg/日を5日間投与した。その結果、本剤投与開始2週間後のMMTスコア合計変化量が本剤投与前に比し有意に改善した(表1)。なお、第1期でのMMTスコア合計変化量は本剤群でプラセボ群の変化量を上回った(本試験では、本剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない)(表2)。[5.5参照]

表1　本剤投与開始2週間後のMMTスコア合計の変化量

本剤投与開始直前	本剤投与開始2週間後	変化量	p値[注)]
113.37±16.02	120.50±11.91	7.13±9.76	0.002

平均値±標準偏差(23例)
注)対応のあるt検定

表2　第1期の本剤及びプラセボ投与開始2週間後のベースラインからのMMTスコア合計変化量

第1期投与薬剤	ベースライン	投与開始2週間後	変化量	群間差[95%信頼区間]
本剤(A群、8例)	110.00±12.56	118.13±11.15	8.13±9.49	4.99[-0.64, 10.63]
プラセボ(B＋C群、15例)	109.97±16.95	113.10±17.42	3.13±3.52	

平均値±標準偏差
本試験では、3つの投与期を設定し、A、B及びC群の各投与期における投与薬剤は以下のとおり設定した。
A群：第1期 本剤、第2期 プラセボ、第3期 プラセボ
B群：第1期 プラセボ、第2期 本剤、第3期 プラセボ
C群：第1期 プラセボ、第2期 プラセボ、第3期 本剤

23例中14例(60.9%)に副作用21件が認められた。主な副作用は、頭痛4件(17.4%)、ALT上昇3件(13.0%)、倦怠感2件(8.7%)であった[12]。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善〉

17.1.8 国内第Ⅲ相試験

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者31例に対して、本剤400mg/kg/日を5日間連日投与した。本剤投与前に比べ投与開始3週間後時点で1点以上の調整INCAT(adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment)スコア合計の改善を示した患者の割合は67.7%(21例/31例)であった。

31例中11例(35.5%)に副作用14件が認められた。主な副作用は頭痛6件(19.4%)であった[13]。

17.1.9 国内第Ⅲ相試験

多巣性運動ニューロパチー患者5例に対して、本剤400mg/kg/日を5日間連日投与した。本剤投与前に比べ投与開始2週間後の時点でMRC(Medical Research Council)スコア合計が1段階以上改善を示した被験者数は5例中4例であった。

5例中3例(60.0%)に副作用5件が認められた。主な副作用は頭痛2件(40.0%)であった[14]。

〈視神経炎の急性期〉

17.1.10 国内第Ⅲ相試験

ステロイドパルス療法により効果不十分な視神経炎患者[注1)]32例に対し、本剤400mg/kg/日を5日間投与又はステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1,000mg/日を3日間点滴静注)[注2)]を実施した。その結果、投与開始2週間後の視力(logMAR値)の変化量は、本剤群-0.631、ステロイドパルス群-0.280、群間差は-0.352であった(表3)。また、抗AQP4抗体陽性・陰性別の投与開始2週間後の視力(logMAR値)の変化量は、表4のとおりであった。[5.7、5.8参照]

注1)視神経炎の発症後にステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1,000mg/日を3日間点滴静注)を1クール実施し、ステロイドパルス療法開始7日後のlogMAR値が1.0を超え、かつステロイドパルス療法開始前と比較してlogMAR値0.3以上の改善を認めない患者
注2)ステロイドパルス群には、ステロイドパルス療法開始2週間後の有効性評価終了後に本剤400mg/kg/日を5日間投与した。

表3　投与開始前に対する投与開始2週間後のlogMAR値の変化量

投与群	投与開始前	投与開始2週間後	logMAR値の変化量[a),b)]	群間差[95%信頼区間] [b)]	p値[b)]
本剤(16例)	1.859±0.271	1.163±0.685	-0.631±0.179	-0.352[-0.850, 0.147]	0.160
ステロイドパルス(16例)	1.914±0.159	1.548±0.713	-0.280±0.185		

平均値±標準偏差
a) 最小二乗平均値±標準誤差
b) スクリーニング時の抗AQP4抗体陰性・陽性を因子とする分散分析モデルによる

表4　投与開始前に対する投与開始2週間後の抗AQP4抗体陽性・陰性別のlogMAR値の変化量

投与群	抗AQP4抗体陽性			抗AQP4抗体陰性		
	例数	logMAR値の変化量	群間差[95%信頼区間]	例数	logMAR値の変化量	群間差[95%信頼区間]
本剤	11例	-0.936±0.705	-0.605[-1.210, 0.001]	5例	-0.168±0.184	0.302[-0.981, 1.585]
ステロイドパルス	12例	-0.332±0.692		4例	-0.470±0.824	

平均値±標準偏差

29例[注3)]中20例(69.0%)に副作用56件が認められた。主な副作用は、頭痛7件(24.1%)、白血球数減少6件(20.7%)、ALT上昇5件(17.2%)、AST上昇5件(17.2%)であった[15]。

注3)ステロイドパルス群のうち、有効性評価終了後に本剤を投与した13例を含む。

17.2 製造販売後調査等

〈重症感染症における抗生物質との併用〉

17.2.1 国内製造販売後臨床試験

再評価に対する市販後臨床試験において、広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682例を対象として、抗生物質と静注用人免疫グロブリン(5g/日、3日間)の併用群(IVIG群)又は抗生物質単独投与群(対照群)に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。

解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見(炎症マーカーであるCRP値の推移)を評価基準として有効性を評価した結果、IVIG群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており、有効率はIVIG群61.5%(163例/265例)、対照群47.3%(113例/239例)であった。

安全性評価対象321例中14例(4.4%)に副作用21件が認められた。主な副作用は、悪寒4件(1%)、嘔気(嘔吐)3件(1%)、皮疹(発疹)、そう痒感、発熱、総ビリルビン上昇各2件(1%)であった[16]。

〈川崎病の急性期〉

17.2.2 国内使用成績調査(200mg(4mL)/kg体重を5日間)

川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は1.14%(12例/1,053例)で、そのうちショック0%(0例0件)、ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)0.28%(3例4件)であり、重篤な副作用の発現率は0%(0例0件)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の作用機序の詳細は明らかではない。

18.2 抗体活性

10,000人以上の健康成人血漿から精製濃縮された高純度の免疫グロブリンGを原料としているため、種々の細菌、毒素、ウイルス等に対する抗体を有している[17]。

18.3 オプソニン効果

大腸菌を用いて検討した結果、スルホ化人免疫グロブリンGは生体本来の免疫グロブリンGと同様、食細胞の貪食能、殺菌能の増強効果等のオプソニン効果が認められている[18),19)]。

18.4 溶菌活性

スルホ化人免疫グロブリンGは正常な補体の活性化にもとづく溶菌活性能を有している[20),21)]。

18.5 血小板減少抑制効果

抗血小板抗血清を投与したラットの実験的血小板減少症において、スルホ化人免疫グロブリンGを投与することにより、血小板減少抑制作用が認められている[22)]。

18.6 冠動脈障害抑制効果

離乳期ウサギに馬血清をくり返し投与することによって作成した冠動脈障害モデルに対して冠動脈障害抑制効果が認められている[23)]。

18.7 末梢神経障害抑制効果

ウシ末梢神経抗原の免疫により惹起されたラットアレルギー性神経炎モデルにおいて、ラット免疫グロブリン又はスルホ化人免疫グロブリンGを投与することにより末梢神経障害の抑制作用が認められている[24),25)]。

18.8 視神経炎抑制効果

マウス実験的自己免疫性脳脊髄炎及び実験的自己免疫性視神経炎モデルにおいて、スルホ化人免疫グロブリンGを投与することにより、視神経における抗炎症作用及び脱髄抑制作用が認められている[26)]。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。

20.2 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈川崎病の急性期〉

21.2 急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。

〈視神経炎の急性期〉

21.3 視神経炎の急性期について、国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈献血ベニロンーⅠ静注用500mg〉

1バイアル　溶剤(日本薬局方注射用水)10mL添付

〈献血ベニロンーⅠ静注用1000mg〉

1バイアル　溶剤(日本薬局方注射用水)20mL、薬液調整用針(溶解移注針)、通気針添付

〈献血ベニロンーⅠ静注用2500mg〉

1バイアル　溶剤(日本薬局方注射用水)50mL、薬液調整用針(溶解液注入針)、通気針添付

〈献血ベニロンーⅠ静注用5000mg〉

1バイアル　溶剤(日本薬局方注射用水)100mL、薬液調整用針(溶解液注入針)、通気針添付

23. 主要文献

1) USP DI(United States Pharmacopeia Dispensing Information) 1998: 1624-1628.
2) Hall, C.B. et al.：Pediatrics, 1994: 93(4): 682-685.
3) 薗部友良：小児内科, 1994: 26(11): 1929.
4) 安保　亘ほか：臨牀小児医学, 1978: 26(2): 147-154.
5) 岸本　進ほか：基礎と臨床, 1978: 12(3): 493-496.
6) Liese, J.G. et al：Am J Dis Child, 1992: 146(3): 335-339.
7) 社内資料：試験成績(特発性血小板減少性紫斑病)(1985年4月16日承認、申請資料概要ト)
8) 社内資料：試験成績(川崎病の急性期)(1990年9月28日承認、申請資料概要ト)
9) Sato, N. et al.：Pediatr. Int., 1999: 41(1): 1-7.
10) 野村恭一ほか：神経治療学, 2001: 18(1): 69-81.
11) 社内資料：試験成績(小児)(ギラン・バレー症候群)(2000年12月12日承認、申請資料概要 ト (4))
12) 社内資料：臨床試験(好酸球性多発血管炎性肉芽腫症), 2009(2010年1月20日承認、CTD 2.5.4.2, 2.5.5.2)
13) 社内資料：臨床試験(慢性炎症性脱髄性多発根神経炎), 2019(2019年8月22日承認、CTD 2.5.4.4, 2.5.5.6)
14) 社内資料：臨床試験(多巣性運動ニューロパチー), 2019(2019年8月22日承認、CTD 2.5.4.4, 2.5.5.6)
15) 社内資料：臨床試験(視神経炎の急性期), 2019(2019年12月20日承認、CTD 2.5.4.4, 2.5.5.4)
16) 正岡　徹ほか：日本化学療法学会雑誌, 2000: 48(3): 199-217.
17) 岩村善利ほか：臨牀と研究, 1978: 55(6): 1900-1907.
18) 増保安彦ほか：臨牀と研究, 1978: 55(11): 3722-3726.
19) 笹田昌孝ほか：日本血液学会雑誌, 1983: 46(3): 671-676.
20) 鈴木洋二ほか：日本薬学会第101年会, 講演要旨集 1981: 306.
21) 新井俊彦：感染症学雑誌, 1985: 59(1): 41-46.
22) 斉藤典之ほか：ITPに対する免疫グロブリン療法、ライフサイエンス・メディカ(東京)1982: 59-65.
23) 田宮　寛ほか：Prog. Med., 1989: 9(1): 49-54.
24) 社内資料：末梢神経障害抑制効果(ラット), 1996.
25) Miyagi, F. et al.：J. Neuroimmunol., 1997: 78(1): 127-131.
26) Takahashi, H. et al.：Biol. Pharm. Bull., 2019: 42(2): 173.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

帝人ファーマ株式会社　メディカル情報グループ
〒100-8585　東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
フリーダイヤル　0120-189-315

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

KMバイオロジクス株式会社
熊本市北区大窪一丁目6番1号

26.2 販売元

帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

【溶解方法】

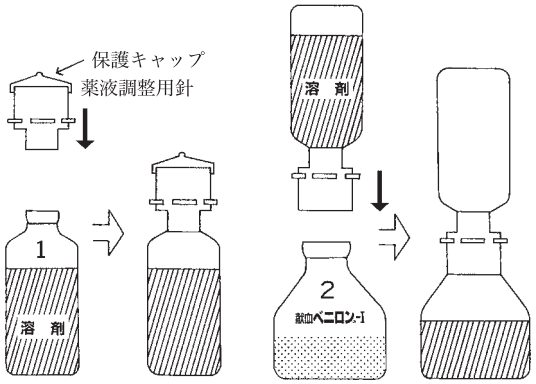
冷蔵保存をしていた場合は製剤及び添付の溶剤(日本薬局方注射用水)バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温にもどす。製剤バイアルは陰圧となっているため、必ず下記の順序に従って溶解すること。

500mg製剤

1. 製剤及び溶剤バイアルのゴム栓を消毒する。
2. 注射器で溶剤を全量抜き取り、製剤バイアルに突き刺し、溶剤の全量を壁面に沿ってゆっくり注入する。
3. 製剤バイアルをできるだけ泡をたてないようゆるやかに回転振盪しながら完全に溶解する(激しく振盪しないこと)。

1,000mg、2,500mg、5,000mg製剤

1. 製剤及び溶剤バイアルのゴム栓を消毒する。
2. 添付の薬液調整用針の保護キャップのついている側を上にし、針に指を触れないようにして溶剤バイアル1にまっすぐにさし込む(図1)。
3. 薬液調整用針の保護キャップを外した後、薬液調整用針を溶剤バイアルにさしたまま逆さまにし、針に指を触れないようにして製剤バイアル2にまっすぐにすばやくさし込む(図2)。
4. 溶剤が全量注入されたら、製剤バイアルから薬液調整用針を溶剤バイアルとともに抜き去る。
5. 製剤バイアルをできるだけ泡をたてないようゆるやかに回転振盪しながら完全に溶解する(激しく振盪しないこと)。



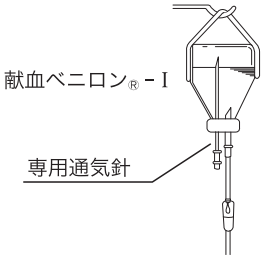
(図1)　　(図2)

注：なお、誤って、先に製剤バイアルに薬液調整用針を取り付けると、製剤バイアル内の陰圧が解除され、溶剤を移注出来ません。この場合は500mg製剤の溶解方法に準じて、注射器を使用して移注して下さい。

【通気針の使用方法】

(1,000mg、2,500mg、5,000mg製剤)

1. 製剤バイアルに点滴チューブの針を刺し、バイアルを逆さまにつるしておく。
2. 通気針のフィルターの部分を指で蓋をした状態のまま、通気針を製剤バイアルに差し込み、先端が液面上に出たことを確認してからフィルター部分の指を放す。



＊1,000mg、2,500mg、5,000mg製剤に添付している通気針は、献血ベニロン－Ｉを点滴静注する時に気泡が生じないように、特別に軸が長く設計されたものです。
＊市販の輸液セットに組み込まれた通気針は針が短く、液面から出ないために点滴の際気泡が生じますので、添付の通気針をご使用下さい。

この製品は献血血液から製造されています。

日本標準商品分類番号
8 7 6 3 4 3

**2021年10月改訂（第７版）D10
*2021年１月改訂

血漿分画製剤（液状・静注用人免疫グロブリン製剤）

献血ヴェノグロブリン®IH10%静注0.5g/5mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注2.5g/25mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注5g/50mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注10g/100mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注20g/200mL

特定生物由来製品
処方箋医薬品注）

生物学的製剤基準
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

Venoglobulin®IH10%I.V.0.5g/5mL, 2.5g/25mL, 5g/50mL, 10g/100mL, 20g/200mL

	0.5g	2.5g	5g	10g	20g
承認番号	22900AMX00007	22900AMX00008	22900AMX00009	22900AMX00010	22900AMX00011
薬価収載	2018年５月				
販売開始	2018年６月				
再評価結果	2001年８月				
再審査結果	2003年６月				
効能追加	2019年12月				

貯　　法：凍結を避け10℃以下に保存
有効期間：検定合格の日から２年
（最終有効年月日は外箱及びラベルに表示）
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

【警告】
抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は，腎移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと．

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

		0.5g製剤（5mL）	2.5g製剤（25mL）	5g製剤（50mL）	10g製剤（100mL）	20g製剤（200mL）
有効成分〔１瓶中〕	人免疫グロブリンG	0.5g	2.5g	5g	10g	20g
添加物〔１瓶中〕	グリシン 水酸化ナトリウム 塩酸	0.075g 適量 適量	0.38g 適量 適量	0.75g 適量 適量	1.5g 適量 適量	3.0g 適量 適量
性状・剤形	本剤は1mL中に人免疫グロブリンG100mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である．					
pH	3.9～4.4					
浸透圧比	約0.9（生理食塩液に対する比）					
備考	人免疫グロブリンGは，ヒト血液に由来する． （採血国：日本，採血の区別：献血）					

【効能・効果】

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で，著明な出血傾向があり，外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
4. 川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合）
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）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）
8. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
10. 血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず，発症を繰り返す場合に限る）
11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
12. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
（１）**重症感染症における抗生物質との併用に用いる場合**は，適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること．
（２）**川崎病に用いる場合**は，発病後７日以内に投与を開始することが望ましい．
（３）**多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合**は，原則として，下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること．
［ステロイド剤が効果不十分の判断基準］
①本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合
本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法にて１ヵ月以上治療した治療歴があり，その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず，十分な改善が認められず，血中CK値が基準値上限を超えている患者．
②本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合
本剤投与前６～12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり，その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず，十分な改善が認められず，血中CK値が基準値上限を超えており，４週間以上の間隔をおいて測定された直近の検査値の比較で，血中CK値の

低下が認められていない患者.
(4)本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない(本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない).
(5)**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制に用いる場合**は,「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの,症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること.
(6)**全身型重症筋無力症に用いる場合**は,ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者のみを対象とすること.また,本剤による治療を行う前に,胸腺摘除術の実施を考慮すること.(献血ヴェノグロブリンIH5%(以下,5%製剤)を用いた臨床試験では,プレドニゾロン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上,又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/kg/連日以上のステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり,現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し,その有効性及び安全性が検討されている.〔**【臨床成績】** 6.の項参照〕)
(7)**天疱瘡に用いる場合**は,副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること.同種同効製剤(乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では,副腎皮質ホルモン剤20mg/日(プレドニゾロン換算)以上を3～7日間使用したにもかかわらず,臨床症状の改善が認められなかった患者に対し,当該製剤の有効性及び安全性が検討されている.
(8)腫瘍随伴性天疱瘡,疱疹状天疱瘡,薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない.
(9)**血清IgG2値の低下を伴う,肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎,急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合**は,投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること.
・過去6ヵ月間に急性中耳炎として4回以上,又は,急性気管支炎若しくは肺炎として2回以上の発症を認めること.
・起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること.
・血清IgG2値80mg/dL未満が継続していること.
(10)**水疱性類天疱瘡に用いる場合**は,副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること.同種同効製剤(乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では,副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日(プレドニゾロン換算)以上を7～21日間使用したにもかかわらず,臨床症状の改善が認められなかった患者に対し,当該製剤の有効性及び安全性が検討されている.

【用法・用量】

本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する.なお,直接静注する場合は,きわめて緩徐に行うこと.

・**低並びに無ガンマグロブリン血症**:
通常,1回人免疫グロブリンGとして200～600mg(2～6mL)/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する.患者の状態によって適宜増減する.

・**重症感染症における抗生物質との併用**:
通常,成人に対しては,1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg(25～50mL)を,小児に対しては,1回人免疫グロブリンGとして100～150mg(1～1.5mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する.症状によって適宜増量する.

・**特発性血小板減少性紫斑病**:
通常1日に,人免疫グロブリンGとして200～400mg(2～4mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する.なお,5日間使用しても症状に改善が認められない場合は,以降の投与を中止すること.年齢及び症状に応じて適宜増減する.

・**川崎病の急性期**:
通常,人免疫グロブリンGとして1日に400mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注,若しくは人免疫グロブリンGとして2,000mg(20mL)/kg体重を1回点滴静注する.なお,年齢及び症状に応じて適宜減量する.

・**多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)**:
通常,成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注する.

・**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)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400mg(4mL)/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する.なお,年齢及び症状に応じて適宜減量する.

・**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)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,人免疫グロブリンGとして「1,000mg(10mL)/kg体重を1日」又は「500mg(5mL)/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する.

・**全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)**:
通常,成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注する.

・**天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)**:
通常,1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する.なお,年齢及び症状に応じて適宜減量する.

・**血清IgG2値の低下を伴う,肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎,急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず,発症を繰り返す場合に限る)**:
人免疫グロブリンGとして初回は300mg(3mL)/kg体重,2回目以降は200mg(2mL)/kg体重を投与する.投与間隔は,通常,4週間とする.

・**水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)**:
通常,1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する.

・**ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)**:
通常,1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する.

・**抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作**:
通常,人免疫グロブリンGとして,1日あたり1,000mg(10mL)/kg体重を点滴静注する.ただし,患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する.なお,総投与量は4,000mg(40mL)/kg体重を超えないこと.

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(1)急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある(低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること).
(2)**投与速度**:
ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内,また投与速度を上げた際に起こる可能性があるので,これらの時間帯については特に注意すること.
①初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し,副作用等の異常所見が認められなければ,徐々に速度を上げてもよい.ただし,0.06mL/kg/分を超えないこと.2日目以降は,前日に耐容した速度で投与することができる.
②**川崎病の患者に対し,2,000mg(20mL)/kgを1回で投与する場合**は,基本的には①の投与速度を遵守することとするが,急激な循環血液量の増大に注意し,6時間以上かけて点滴静注すること.
(3)**低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量**は,血清IgGトラフ値を参考に,基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて,投与量,投与間隔を調節する必要があることを考慮すること.
(4)**多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療及び全身型重症筋無力症の治療**において,少なくとも本剤投与後4週間は本剤の再投与を行わないこと(4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない).
(5)**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)における筋力低下の改善**は,本剤投与終了1ヵ月後に認められることがあるので,投与後の経過を十分に観察し,本剤投与終了後1ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと.
(6)**天疱瘡及び水疱性類天疱瘡における症状の改善**は,本剤投与終了4週後までに認められることがあるので,投与後の経過を十分に観察し,本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと.

（7）**血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合**は，本剤の投与は6回を目安とすること．なお，投与を再開する場合には，対象患者の条件(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)への適合を再度確認し，本剤投与の要否を判断すること．
（8）**抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合**は，本剤は投与開始から7日間以内を目安に投与を完了するが，患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること．

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

（1）IgA欠損症の患者〔抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある．〕
（2）腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある．〕
（3）脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある．〕
（4）血栓塞栓症の危険性の高い患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある．〕
（5）溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない．感染した場合には，発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある．〕
（6）免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない．感染した場合には，持続性の貧血を起こすことがある．〕
（7）心機能の低下している患者〔大量投与による急激な循環血液量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある．〕

2. 重要な基本的注意

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

（1）本剤の原材料となる献血者の血液については，HBs抗原，抗HCV抗体，抗HIV-1抗体，抗HIV-2抗体，抗HTLV-1抗体陰性で，かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している．更に，HBV，HCV及びHIVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し，適合した血漿を本剤の製造に使用しているが，当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する．本剤は，以上の検査に適合した血漿を原料として，Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理，DEAEセファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり，ウイルス不活化・除去を目的として，製造工程において60℃，10時間の液状加熱処理，ウイルス除去膜によるろ過処理及びpH3.9～4.4の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが，投与に際しては，次の点に十分注意すること．
　1）血漿分画製剤の現在の製造工程では，ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため，本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので，投与後の経過を十分に観察すること．
　2）現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない．しかしながら，製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの，理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので，投与の際には患者への説明を十分行い，治療上の必要性を十分検討の上投与すること．
（2）**ショック**等重篤な副作用を起こすことがあるので，注意して使用し，経過を十分観察すること．特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに，経過を十分に観察すること．(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
（3）本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する．したがって，血液型がO型以外の患者に大量投与したとき，まれに**溶血性貧血**を起こすことがある．
（4）本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること．
（5）小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること．
（6）川崎病の患者では特に1歳未満の乳幼児群に投与した場合，AST(GOT)，ALT(GPT)上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので，投与後の観察を十分に行うこと．
（7）川崎病の患者における追加投与は，本剤投与による効果が不十分(発熱の持続等)で，症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと．〔本剤追加投与の有効性及び安全性は確立していない．〕
（8）多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において，本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には，治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で，本剤の再投与を判断すること(本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない)．
（9）本剤を慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)に対して用いる場合，以下の点に注意すること．
　1）本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること．
　2）「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性，安全性は確立していないことに留意すること．
　3）「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合，臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること．また，本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等，本剤による効果が認められない場合には，本剤の継続投与は行わず，他の治療法を考慮すること．
　4）「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果，運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には，本剤の投与中止を考慮すること．
（10）本剤による天疱瘡及び水疱性類天疱瘡の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること．
（11）ギラン・バレー症候群においては，筋力低下の改善が認められた後，再燃することがあるので，その場合には本剤の再投与を含め，適切な処置を考慮すること．
（12）本剤を抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対して用いる場合，大量投与に伴う水分負荷を考慮し，適切な水分管理を行うこと．

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン 等	本剤の投与を受けた者は，生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので，生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期すること．また，生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は，投与後3ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい．なお，特発性血小板減少性紫斑病(ITP)，川崎病，多発性筋炎・皮膚筋炎，多巣性運動ニューロパチー(MMN)を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)，全身型重症筋無力症，天疱瘡，水疱性類天疱瘡，ギラン・バレー症候群，腎移植術前脱感作における大量療法(200mg/kg以上)後に生ワクチンを接種する場合は，原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上)延期すること．	本剤の主成分は免疫抗体であるため，中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある．

4. 副作用

以下に，5％製剤の承認時及び使用成績調査における副作用発現状況を示す．

・**低並びに無ガンマグロブリン血症**※：
15例中4例(26.7％)に副作用が認められた．主な副作用は，悪心2件(13.3％)，嘔吐2件(13.3％)であった(承認時)．
※「通常，成人に対しては，1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mgを，小児に対しては，1回人免疫グロブリンGとして100～150mg/kg体重を点滴静注又は直接静注する．症状によって適宜増量する．」に従って投与された際の副作用発現状況である．

・**重症感染症における抗生物質との併用**：
26例中副作用は認められなかった(承認時)．

・**特発性血小板減少性紫斑病**：
15例中副作用は認められなかった(承認時)．

・**川崎病**：
311例中16例(5.1％)に副作用が認められた．主な副作用は，発熱7件(2.3％)，悪寒5件(1.6％)，振戦3件(1.0％)であった(承認時)．

また，承認後の使用成績調査では，2,044例中224例(11.0％)に副作用が認められた．主な副作用は，悪寒70件(3.4％)，肝機能異常40件(2.0％)，AST(GOT)増加36件(1.8％)，発熱28件(1.4％)であった(再審査終了時)．

・**多発性筋炎・皮膚筋炎**：
52例中27例(51.9％)に副作用が認められた．主な副作用は，γ-GTP増加７件(13.5％)，ALT(GPT)増加５件(9.6％)，AST(GOT)増加５件(9.6％)であった(承認時)．

・**全身型重症筋無力症**：
23例中14例(60.9％)に副作用が認められた．主な副作用は，ALT(GPT)増加７件(30.4％)，AST(GOT)増加６件(26.1％)，発疹３件(13.0％)，γ-GTP増加３件(13.0％)であった(承認時)．

・**血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制**：
39例中11例(28.2％)に副作用が認められた．主な副作用は，発熱９件(23.1％)，蒼白４件(10.3％)，振戦３件(7.7％)であった(承認時)．

・**ギラン・バレー症候群**：
21例中18例(85.7％)に副作用が認められた．主な副作用は，頭痛７件(33.3％)，異汗性湿疹４件(19.0％)，肝酵素上昇４件(19.0％)であった(承認時)．

・**抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作**：
17例中11例(64.7％)に副作用が認められた．主な副作用は，頭痛７件(41.2％)，発疹５件(29.4％)，胸部不快感４件(23.5％)であった(承認時)．

なお，川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は11.0％(224例/2,044例)で，そのうちショック0.8％(16例18件)，ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ，血圧低下等)2.7％(56例67件)であり，重篤な副作用の発現率は2.9％(59例84件)であった．また，川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において，出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は53例/1,000kg(222例268件)で，そのうちショック17例/1,000kg(72例79件)，ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ，血圧低下等)26例/1,000kg(111例130件)であった．

(1)重大な副作用

1)**ショック，アナフィラキシー**(2.1％)：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，頻脈，喘鳴，喘息様症状，胸内苦悶，血圧低下，脈拍微弱，チアノーゼ等が認められた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと．

2)**肝機能障害**(1.0％)，**黄疸**(頻度不明)：AST(GOT)，ALT(GPT)，Al-P，γ-GTP，LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと．

3)**無菌性髄膜炎**(0.2％)：大量投与により無菌性髄膜炎(項部硬直，発熱，頭痛，悪心・嘔吐あるいは意識混濁等)があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

4)**急性腎障害**(1.0％)：急性腎障害があらわれることがあるので，投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに，観察を十分に行い，腎機能検査値(BUN，血清クレアチニン等)の悪化，尿量減少が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，急性腎障害の危険性の高い患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい．

5)**血小板減少**(0.2％)：血小板減少を起こすことがあるので，観察を十分に行い，このような場合には，適切な処置を行うこと．

6)**肺水腫**(頻度不明)：肺水腫があらわれることがあるので，呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

7)**血栓塞栓症**(0.4％)：大量投与例で，血液粘度の上昇等により，脳梗塞，心筋梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，中枢神経症状(めまい，意識障害，四肢麻痺等)，胸痛，突然の呼吸困難，息切れ，下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，血栓塞栓症の危険性の高い患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい．〔「慎重投与」(３)(４)及び「高齢者への投与」(２)の項参照〕

8)**心不全**(頻度不明)：主として川崎病への大量投与例で，循環血液量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，心雑音，心機能低下，浮腫，尿量減少等が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，心機能の低下している患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい．〔「慎重投与」(７)の項参照〕

(2)その他の副作用

下記のような症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発現した場合には，適切な処置を行うこと．

種類＼頻度	５％以上	0.5～５％未満	0.5％未満	頻度不明
過敏症[注]		発疹，汗疱	蕁麻疹，顔面潮紅，局所性浮腫，瘙痒感	全身発赤，水疱
精神神経系[注]		振戦	不穏	痙攣，傾眠，意識障害，しびれ
循環器[注]		顔色不良，血圧上昇	四肢冷感	徐脈
肝臓	肝機能検査値の異常〔AST(GOT)，ALT（GPT），γ-GTP，Al-Pの上昇等〕			
呼吸器			咳嗽，喘息様症状	低酸素血症
消化器		悪心，嘔吐	下痢	腹痛
血液		白血球減少	好中球減少，好酸球増多	溶血性貧血
その他		頭痛，発熱，悪寒・戦慄，倦怠感，CK(CPK)上昇	体温低下，背部痛，ほてり，静脈炎	四肢痛，関節痛，不機嫌，血管痛

注)このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

5. 高齢者への投与

(1)一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．

(2)一般的に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ，血栓塞栓症を起こすおそれがあるので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない．感染した場合には胎児への障害(流産，胎児水腫，胎児死亡)が起こる可能性がある．〕

7. 小児等への投与

(1)抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

小児等に対する安全性は確立していない．

(2)抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作以外の効能・効果

低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない．

**** 8. 臨床検査結果に及ぼす影響**

本剤には供血者由来の各種抗体(各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体，自己抗体等)が含まれており，投与後の血中にこれらの抗体が一時検出されることがあるので，臨床診断には注意を要する．

9. 適用上の注意

(1)調製時：

1)他剤との混合注射を避けること．

2)使用後の残液は，細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと(本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり，しかも保存剤が含有されていないため)．

(2)投与時：

1)室温程度に戻した後投与すること．

2)不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない．

3)本剤をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合，浮遊物が発生する可能性がある．投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること．浮遊物が認められた場合には投与しないこと．

4)静脈内投与に際し，薬液が血管外に漏れないよう注意すること．[乳幼児において，点滴静注時に血管外へ漏れ，投与部位を中心に皮膚潰瘍，皮膚壊死があらわれた例が報告されている．]

【薬物動態】

低並びに無ガンマグロブリン血症患者に５％製剤と乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを静注し，血中半減期を求めたところ，それぞれ，約27±３日及び28±６日であり，両製剤間に有意な差は認められなかった[1]．

【臨床成績】

1. **低並びに無ガンマグロブリン血症**[2]
   免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者29例を対象としたレトロスペクティブな研究において，高用量の静注用人免疫グロブリン（IVIG）（３週間ごとに350～600mg/kg）の治療を受け，血清IgGトラフ値が500mg/dL以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は1.04回/年及び0.70日/年であったが，未治療，筋注用人免疫グロブリンもしくは低用量IVIG（３週間ごとに200mg/kg未満）で治療され，血清IgGトラフ値が151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では1.75回/年及び9.00日/年であったとの報告がある．
2. **重症感染症**[3]
   再評価に対する市販後臨床試験において，広範囲抗生物質を３日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682例を対象として，抗生物質と静注用人免疫グロブリン5g/日，３日間との併用群（IVIG群）又は抗生物質単独投与群（対照群）に割り付けた非盲検群間比較試験を行った．
   解熱効果，臨床症状の改善効果又は検査所見（炎症マーカーであるCRP 値の推移）を評価基準として有効性を評価した結果，IVIG 群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており，有効率は IVIG 群 61.5％(163/265)，対照群 47.3％(113/239) であった．
3. **特発性血小板減少性紫斑病**[4]
   ５％製剤を用いた臨床試験において，特発性血小板減少性紫斑病患者15例（評価対象14例）について，５万/mm^3以上の血小板数増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は，小児で80.0％(4/5)，成人で66.7％(6/9)，合計71.4％(10/14)であった．
4. **川崎病**[5,6]
   ５％製剤を用いた多施設群間比較試験において，30病日までの冠動脈病変を指標にした400mg/kg体重/日，５日間連日投与群の有効率は，95.4％(145/152)であり，200mg/kg体重/日，５日間連日投与群の87.1％(128/147)に比し，有意に優れていた（差の95％信頼区間4.0～10.8％）[5]．
   海外の静注用人免疫グロブリン製剤による400mg/kg体重/日，４日間連日投与群と2g/kg体重単回投与群との比較試験で，登録２週間後及び７週間後での冠動脈病変の相対的発生率（400mg/kg体重/日，４日間連日投与群/2g/kg体重単回投与群）は，登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合，それぞれ1.94（p＝0.045），1.84（p＝0.099），登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合，それぞれ2.33（p＝0.067），1.67（p＝0.307）であったと報告されている[6]．
   上記川崎病に対する効果はいずれもアスピリンとの併用時に得られたものである．
5. **多発性筋炎・皮膚筋炎**[7]
   ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした５％製剤を用いた臨床試験（G群：第１期５％製剤，第２期プラセボ，P群：第１期プラセボ，第２期５％製剤）において，400mg/kg体重を５日間投与した．その結果，第１期（８週間）における徒手筋力(MMT)合計スコアは下表のとおりであり，G群（５％製剤）の最終評価時のMMT合計スコア変化量は投与前に比し有意に改善した（対応のあるt検定，p＝0.0004）．なお，第１期でのMMT合計スコア変化量は，G群（５％製剤）でP群（プラセボ）の変化量を上回った（本試験では，５％製剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない）．

表　第１期のG群（５％製剤）及びP群（プラセボ）におけるベースラインからの最終評価時のMMT合計スコアの変化量

第１期 投与薬剤群	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95％信頼区間]
G群 （５％製剤，12例）	61.8±10.6	73.6±9.7	11.8±8.0	1.9 [−4.8，8.5]
P群 （プラセボ，14例）	64.7±9.0	74.6±10.9	9.9±8.3	

平均値±標準偏差

6. **全身型重症筋無力症**[8]
   既存治療（ステロイド剤，ステロイド剤以外の免疫抑制剤又は胸腺摘除術）で症状のコントロールに難渋しており，血液浄化療法の実施が必要と判断される全身型重症筋無力症患者を対象とした血液浄化療法対照非盲検無作為化比較試験を５％製剤を用いて実施した．５％製剤400mg/kg体重を５日間投与若しくは血液浄化療法を14日間で３～５回実施した結果，最終評価時（４週後又は中止時）の合計QMGスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり，５％製剤群の合計QMGスコアの変化量は投与前に比し有意に改善した（対応のあるt検定，p<0.0001）．なお，最終評価時の合計QMGスコアの変化量は，５％製剤群と血液浄化療法群で同程度であった（本試験では，５％製剤の血液浄化療法に対する非劣性を検証するための検出力は考慮されていない）．

表　ベースラインからの最終評価時の合計QMGスコアの変化量

	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95％信頼区間]
５％製剤群 (23例)	18.0±7.3	14.7±6.1	−3.3±3.4	0.2 [−2.1，2.4]
血液浄化療法群 (22例)	17.6±7.5	14.1±6.1	−3.5±4.2	

平均値±標準偏差

7. **血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制**[9]
   ５％製剤を用いた臨床試験において，血清IgG2値が80mg/dL未満で，急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎を反復する患者44例（評価対象33例）に対して，５％製剤投与期間中の感染症の発症回数を指標とした有効率は78.8％(26/33)であった．また，５％製剤投与期間中の急性中耳炎，急性気管支炎及び肺炎の発症頻度は５％製剤投与開始前と比較して有意に減少した．
8. **ギラン・バレー症候群**[10]
   重症のギラン・バレー症候群患者21例に対して５％製剤400mg/kg体重を５日間連日投与した結果，投与後４週目にHughesの運動機能尺度(Functional Grade)が１段階以上改善した症例の割合（有効率）は71.4％(15/21例)であった．
9. **腎移植術前脱感作**[11]
   抗ドナー抗体が陽性で腎移植前に脱感作が必要な患者（CDC-T陰性かつFCXM-T陽性）のうち，血液浄化療法では十分に脱感作できない患者を対象に，５％製剤を１日１回１g/kg体重を７日以内に計４回投与した．その結果，主要評価である５％製剤４回目投与翌日又は中止時におけるFCXM-Tの陰性化率は47.1％（８/17例）であった．また，５％製剤投与開始４週後までのFCXM-Tの最終陰性化率は58.8％（10/17例）であった．

【薬効薬理】

1. **抗体活性**[12]
   本剤の有効成分である人免疫グロブリンGは，任意多数の健康人血漿をプールしたものより精製された人免疫グロブリンGであるから，ヒトの間に広くまん延している各種細菌，細菌毒素，ウイルスに対する一定量の免疫抗体が濃縮されている．５％製剤の抗体活性は対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
2. **オプソニン効果**[13]
   ５％製剤のオプソニン効果（食菌促進効果，殺菌促進効果）は，*in vitro* において，対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
3. **補体共存下の殺菌効果**[13]
   本剤はFc部分を完全に保持しているため，補体の正常な活性化能を有する．５％製剤の補体共存下における大腸菌の殺菌効果は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
4. **血小板減少抑制効果**[14]
   特発性血小板減少性紫斑病（ITP）モデルマウスにおいて，５％製剤は用量依存的に血小板数の減少を抑制した．
5. **マウス川崎病様心動脈炎に対する効果**[15]
   LCWE（*Lactobacillus casei*から抽出したcell wall extract）誘導性マウス川崎病様心動脈炎に対し，同種IgGは抑制効果を示した．
6. **筋炎に対する効果**[16]
   C protein誘導型マウス筋炎モデルにおいて，５％製剤とプレドニゾロンとの併用により筋組織への炎症細胞浸潤が抑制された．
7. **実験的重症筋無力症に対する効果**[17]
   ５％製剤投与により，ラット実験的自己免疫性重症筋無力症モデルにおいて，歩行機能の低下を改善した．
8. **IgG2による細菌数の減少促進効果**[18]
   ５％製剤では，肺炎球菌臨床分離株に対して，４種類のIgGサブクラスの中ではIgG2が最も高い抗体価を示し，好中球の貪食作用を促進するとともに，マウス血液中からの細菌数の減少を早めた．
9. **抗ドナー特異的抗体に対する脱感作効果**[19]
   HLA-A2高感作モデルマウスにおいて，５％製剤は用量依存的に抗HLA-A2抗体量を減少させ，補体依存性細胞傷害を抑制した．

【取扱い上の注意】

記録の保存：本剤は特定生物由来製品に該当することから，本剤を投与した場合は，医薬品名（販売名），その製造番号（ロット番号），投与した日，投与を受けた患者の氏名，住所等を記録し，少なくとも20年間保存すること．

【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．

1. **川崎病**
   急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重１回投与での副作用発現，臨床効果等に関するデータを収集する目的で，適切な市販後調査を実施すること．
2. **全身型重症筋無力症**
   全身型重症筋無力症について，国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は，原則として全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること．
3. **抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作**
   抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作について，国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は，全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること．

【包　装】

献血ヴェノグロブリンIH10％静注0.5g/5mL	5mL	１瓶
献血ヴェノグロブリンIH10％静注2.5g/25mL	25mL	１瓶
献血ヴェノグロブリンIH10％静注5g/50mL	50mL	１瓶
献血ヴェノグロブリンIH10％静注10g/100mL	100mL	１瓶

献血ヴェノグロブリンIH10%静注20g/200mL　200mL　1瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1）兵頭行夫　他：基礎と臨床　1990；**24**（3）：1273-1282
2）Liese J.G, et al.：Am J Dis Child　1992；**146**（3）：335-339
3）正岡　徹　他：日本化学療法学会雑誌　2000；**48**（3）：199-217
4）安永幸二郎　他：基礎と臨床　1990；**24**（3）：1295-1301
5）森川良行　他：Acta Paediatrica Japonica　1994；**36**：347-354
6）Newburger JW, et al.：N. Engl. J. Med. 1991；**324**(23)：1633-1639
7）Nobuyuki Miyasaka, et al.：Mod. Rheumatol.　2012；**22**：382-393
8）日本血液製剤機構：内部資料(全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験)
9）崎山幸雄　他：日本臨床免疫学会会誌　1998；**21**（2）：70-79
10）野村恭一　他：Peripheral Nerve　2018；**29**（1）：56-67
11）Kakuta Y, et al.：Transplant Direct. 2017；**4**：e336
12）土居卓治　他：基礎と臨床　1991；**25**(13)：3999-4004
13）中島常隆　他：基礎と臨床　1991；**25**(13)：4005-4009
14）禿　英樹　他：新薬と臨床　2008；**57**(10)：1632-1640
15）沖津祥子　他：炎症　1996；**16**（6）：395-402
16）日本血液製剤機構：内部資料(マウス筋炎モデル)
17）日本血液製剤機構：内部資料(重症筋無力症モデル)
18）中江　孝　他：日本化学療法学会雑誌　1998；**46**（6）：223-229
19）日本血液製剤機構：内部資料(HLA-A2高感作モデル)

＊ 2. 文献請求先

主要文献に記載の内部資料につきましても下記にご請求下さい.

一般社団法人 日本血液製剤機構　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦３－１－１
電話 0120－853－560

この製品は献血血液から製造されています.

＊ 製造販売元
JB 一般社団法人 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦３−１−１　J

(2021-10)

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠 8
1.8.2.1 効能・効果（案） 8
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠 8
1.8.3 用法及び用量（案）並びにその設定根拠 16
1.8.3.1 用法及び用量（案） 16
1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠 16
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 18
1.8.4.1 禁忌 18
1.8.4.2 用法及び用量に関連する注意 18
1.8.4.3 重要な基本的注意 19
1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意 21
1.8.4.5 相互作用 23
1.8.4.6 副作用 23
1.8.4.7 臨床検査結果に及ぼす影響 26
1.8.4.8 適用上の注意 26
1.8.4.9 参考文献 27

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

20XX 年 X 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
876343

貯法：凍結を避けて
25℃以下で保存

有効期間：24 ヵ月

血漿分画製剤　皮下注用人免疫グロブリン製剤

生物学的製剤基準　pH4処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）

キュービトル 20% 皮下注 1g/5mL
キュービトル 20% 皮下注 2g/10mL
キュービトル 20% 皮下注 4g/20mL
キュービトル 20% 皮下注 8g/40mL
キュービトル 20% 皮下注 10g/50mL

Cuvitru 20% S.C. Injection 1g/5mL, 2g/10mL, 4g/20mL, 8g/40mL, 10g/50mL

	承認番号	販売開始
1g/5mL		
2g/10mL		
4g/20mL		
8g/40mL		
10g/50mL		

規制区分：特定生物由来製品、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		キュービトル 20% 皮下注				
		1g/5mL	2g/10mL	4g/20mL	8g/40mL	10g/50mL
有効成分	人免疫グロブリンG	1g	2g	4g	8g	10g
添加剤	グリシン[注1)]	0.25mol/L				
	塩酸	適量				
	水酸化ナトリウム	適量				
備考		人免疫グロブリンGは、ヒト血液に由来する。（採血国：米国、採血の区別：非献血）[注2)] 本剤は製造工程において、ブタの腸粘膜由来成分（ヘパリンナトリウム）を使用している。				

注 1）グリシン濃度は 0.20～0.30mol/L の範囲である。

注 2）「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

3.2 製剤の性状

販売名	キュービトル 20% 皮下注				
	1g/5mL	2g/10mL	4g/20mL	8g/40mL	10g/50mL
剤形	注射剤（バイアル）				
性状	本品は無色又は微黄色又は淡褐色の澄明な液体であり、血漿たん白微粒子を認めることがある。				
pH	4.6～5.1[注)]				
浸透圧比	約 0.9（生理食塩液に対する比）				

注）0.9%塩化ナトリウムを含む 1%たん白質溶液における pH

4. 効能又は効果

無又は低ガンマグロブリン血症

6. 用法及び用量

通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量〔100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重〕を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 皮下注射にのみ使用すること。静脈内に投与してはならない。

7.2 本剤の投与開始にあたっては、医療機関において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。［8.5 参照］

7.3 静注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者において、本剤の 1 週あたりの人免疫グロブリン G 投与量は、静注用人免疫グロブリン製剤を 3 週間間隔で投与していた場合はその 1/3 量、また、4 週間間隔で投与していた場合はその 1/4 量から開始し、初回投与は静注用人免疫グロブリン製剤の最終投与 1 週間後に投与すること。なお、本剤を 2 週間間隔で投与する場合には、1 週あたりの投与量を 2 倍にすること。本剤の投与量は、感染頻度や重症度等本剤による治療の臨床反応及び血清 IgG 濃度を参考に調節すること。

7.4 他の皮下注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者では、1 週あたり同じ量の人免疫グロブリン G を投与すること。

7.5 人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていない。人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者に対して本剤による導入を行う場合は、感染頻度や重症度等本剤による治療の臨床反応と血清 IgG 濃度を参考に、投与量を慎重に調節すること。また、1 週又は 2 週あたりの投与量を数日に分割して投与するなど、投与間隔の調節も考慮すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とと

もに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒトの血漿を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HAV、HBV、HCV、HIV-1 及びヒトパルボウイルス B19 について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用している。また、製造工程段階のプール血漿において HBs 抗原、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、HAV、HBV、HCV、HIV-1 及びヒトパルボウイルス B19 について NAT を実施し、適合していることを確認しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤の製造工程である Cohn の低温エタノール分画、ウイルス除去膜による濾過工程、有機溶媒／界面活性剤処理及び低 pH インキュベーション処理は、各種ウイルスに対して不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。［9.1.4、9.1.5、9.5 参照］

8.2.2 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.3 本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有する。したがって、血液型が O 型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。［11.1.8 参照］

8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。［11.1.3 参照］

8.5 在宅自己注射を行う場合、患者に投与方法及び製剤と医療機器の安全な廃棄方法の指導を行うこと。［7.2 参照］

8.5.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者又は介護者が本剤投与による危険性と対処法について理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させるなど、適切な処置を行うこと。

8.5.2 医療機器を再使用しないように患者に注意を促すこと。

8.5.3 製剤及び医療機器の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの製剤及び医療機器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 IgA 欠損症の患者

抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。

9.1.3 血栓塞栓症の危険性の高い患者

血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。［9.8、11.1.4 参照］

9.1.4 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。［8.2.1 参照］

9.1.5 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。［8.2.1 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性を否定できない。［8.2.1 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児及び 2 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン （麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、これら混合ワクチン、水痘ワクチン等）	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後 3 ヵ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は、投与後 3 ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー反応（頻度不明）

悪寒、全身紅潮、胸内苦悶、頻脈、脈拍微弱、血圧低下、喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ等異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 無菌性髄膜炎症候群（頻度不明）

無菌性髄膜炎症候群（項部硬直、頭痛、発熱、羞明、悪心又は嘔吐等）があらわれることがある。

11.1.3 急性腎障害（頻度不明）

腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.4参照］

11.1.4 血栓塞栓症（頻度不明）

血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがある。中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等）、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には適切な処置を行うこと。［9.1.3、9.8参照］

11.1.5 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

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

11.1.6 血小板減少（頻度不明）

11.1.7 肺水腫（頻度不明）

呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8 溶血性貧血（頻度不明）

［8.3参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
精神神経系	頭痛	浮動性めまい、片頭痛、傾眠	灼熱感
循環器			低血圧
消化器		下痢、悪心	腹痛、下腹部痛
皮膚		じん麻疹	そう痒症
筋・骨格系		筋肉痛	
投与部位	注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、そう痒感、じん麻疹、内出血、浮腫）（30.2%）		
全身障害	疲労		疼痛、倦怠感
臨床検査			抗グルタミン脱炭酸酵素抗体陽性、直接クームス試験陽性

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には供血者由来の各種抗体（各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体、自己抗体等）が含まれており、投与後の血中にこれらの免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。また、供血者由来の赤血球型抗原に対する抗体（抗A、抗B及び抗D抗体）により、赤血球型同種抗体の血清学的検査（クームス試験）に干渉することがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 冷蔵庫で保存する場合には、使用前に室温に戻し、室温に戻した後は、再び冷蔵庫に戻さないこと。

14.1.2 他の製剤との混注は避けること。

14.1.3 本剤は開封後できるだけ速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。

14.2.2 本剤は腹部、大腿部、上腕部、腰部側面等に皮下投与すること。投与量に応じて複数箇所からの投与を検討し、投与部位は少なくとも5cm離すこと。

14.2.3 通常、投与速度の調節可能な注射器具（シリンジポンプ等）を用いて投与すること。

14.2.4 本剤を希釈しないこと。

14.2.5 投与速度

(1) 部位あたりの投与容量は、初回投与では20mL以下とし、以降の投与では患者の状態に応じて最大60mLまで増量することができる。投与速度は、初回及び2回目の投与時は、部位あたり10mL/時間で投与を開始し、問題がなければ投与開始から10分以上経過後に最大20mL/時間まで増加することができる。3回目以降の投与は、患者の状態に応じて投与速度を最大60mL/時間まで徐々に増加することができる。

(2) 注射部位反応が報告されているので、推奨投与速度を守り、投与毎に投与部位を変えること。

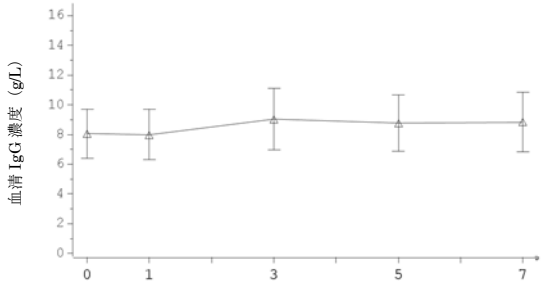
14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 最終有効年月日まで貯法に従い保存すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

12歳以上の日本人原発性免疫不全症候群患者7例を対象に本剤を平均投与量0.115 g/kg体重で週1回皮下投与した際の定常状態(本剤投与開始21週目）における血清IgG濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。



血清IgG濃度推移（平均値±標準偏差）

本剤を週1回皮下投与した際の血清IgGの薬物動態パラメータ

AUC_{last} (g・day/L)	C_{max} (g/L)	C_{min} (g/L)	T_{max} (h)	CL/F (mL/kg/day)
60.0±12.6	9.26±1.99	7.59±1.69	71.08 [22.82, 168.23]	1.95±0.273

平均値±標準偏差、T_{max}は中央値[最小値, 最大値]

なお、2歳以上の日本人原発性免疫不全症候群患者を対象に、本剤を週1回皮下投与（平均投与量0.106g/kg体重/週）又は2週に1回皮下投与（平均投与量0.117g/kg体重/週）した際の平均IgGトラフ値は、それぞれ8.09g/L（15例、本剤投与開始21週目）又は8.48g/L(6例、2週間隔での本剤投与開始13週目又は早期終了時)と、両投与間で類似していた[1)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

一定用量（0.2～0.6g/kg 体重/3 又は 4 週相当量）で定期的に静注用人免疫グロブリン製剤の治療を受けていた2歳以上の原発性免疫不全症候群患者計 17 例を対象とし、静注用人免疫グロブリン製剤の 1 週間あたりの用量（0.05～0.2g/kg 体重/週）の本剤を 1 週間間隔で 24 週間投与し、そのうち 7 例は更に 2 週間間隔で 12 週間投与した。17 例の平均投与回数は 25.9 回で、有効性評価期間の 1 週間あたりの平均投与量は 0.107g/kg 体重であった。

1 週間隔治療期及び 2 週間隔治療期最後の 3 回の来院における平均 IgG トラフ値はそれぞれ 8.56g/L 及び 8.39g/L であり、静注用人免疫グロブリン製剤による治療（平均 IgG トラフ値 8.18g/L）と比較し同程度に維持された。本剤で治療中に発生した重篤な細菌感染は 0.11 件/人・年で、全ての感染症は 2.04 件/人・年であった。

本剤投与中の副作用は 17 例中 12 例（70.6%）に 51 件認められ、主な副作用は注射部位腫脹 4 例(23.5%)及び注射部位紅斑 3 例(17.6%)であった[1]。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（欧州）

一定用量（0.3～1.0g/kg 体重/4 週相当量）で定期的に免疫グロブリン製剤の治療を受けていた2歳以上の原発性免疫不全症候群患者計 48 例を対象とし、免疫グロブリン製剤の 1 週間あたりの等価用量の本剤を 1 週間隔で 51 週間投与した。本剤で治療中に発生した重篤な細菌感染は 0.02 件/人・年、全ての感染症は 4.38 件/人・年であった。

本剤投与中の副作用は 48 例中 20 例（41.7%）に 237 件認められ、主な副作用は注入部位紅斑 8 例（16.7%）であった[2]。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（北米）

一定用量（0.3～1.0g/kg 体重/4 週相当量）で定期的に免疫グロブリン製剤の治療を受けていた2歳以上の原発性免疫不全症候群患者計 74 例を対象とし、本剤を 1 週間隔で 52～68 週間投与した。なお、本剤の投与量は、静注用人免疫グロブリン製剤投与の 1 週間あたりの等価用量の 145%相当量又は個別化用量に調整した。本剤で治療中に発生した重篤な細菌感染は 0.01 件/人・年、全ての感染症は 2.41 件/人・年であった。

本剤投与中の副作用は 74 例中 28 例（37.8%）に 157 件認められ、主な副作用は注入部位疼痛 12 例（16.2%）であった[3]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

人免疫グロブリン G の作用機序は完全には解明されていない。

18.2 薬理作用

18.2.1 抗体価

広範囲の細菌及びウイルスに対して抗体価を有する（*in vitro*）[4]。

18.2.2 オプソニン作用

大腸菌及び B 群連鎖球菌に対してオプソニン作用が認められた（*in vitro*）[5]。

18.2.3 感染防御作用

マウスにおける肺炎球菌及び肺炎桿菌感染に対して防御作用が認められた[6]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）〔pH4-Treated Normal Human Immunoglobulin (Subcutaneous injection)〕

本質：グリシンを安定剤として含有する高濃度人免疫グロブリン。平均 100μg/mL の IgA を含む。

IgG サブクラスの分布は以下の通り。

IgG1≧56.9%
IgG2≧26.6%
IgG3≧3.4%
IgG4≧1.7%

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名（販売名）、製造番号、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

21. 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。

22. 包装

<キュービトル 20% 皮下注 1g/5mL>
瓶 5mL

<キュービトル 20% 皮下注 2g/10mL>
瓶 10mL

<キュービトル 20% 皮下注 4g/20mL>
瓶 20mL

<キュービトル 20% 皮下注 8g/40mL>
瓶 40mL

<キュービトル 20% 皮下注 10g/50mL>
瓶 50mL

23. 主要文献

1)社内資料:国内第Ⅲ相試験（2023 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.1）
2)社内資料:海外第Ⅲ相試験(欧州)(20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.2)
3)社内資料:海外第Ⅲ相試験(北米)(20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.3)
4)Teschner W, et al.:Vox Sang. 2007;92:42-55.
5)社内資料:オプソニン作用(2023 年 X 月 X 日承認、CTD2.6.2.2.1.2)
6)社内資料:感染防御作用（2023 年 X 月 X 日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目 1 番 1 号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

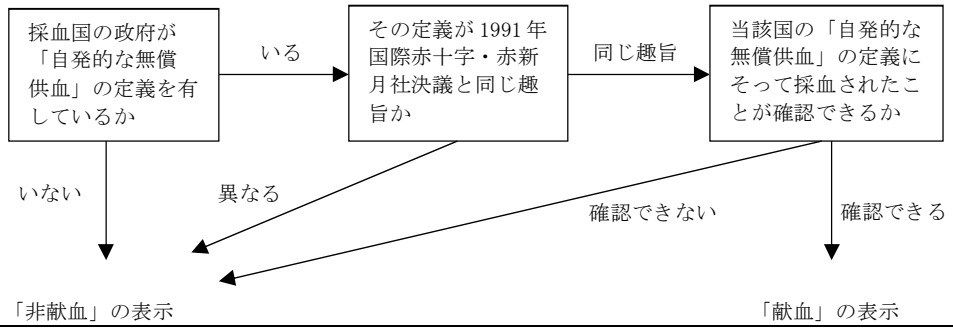
26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

献血又は非献血の区別の考え方

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



1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

無又は低ガンマグロブリン血症

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

キュービトル 20%皮下注（以下、本剤）は、IgG として 20%のタンパク質を含有する皮下注用人免疫グロブリン（IGSC）製剤である。本剤は、凍結ヒト血漿プールから IgG 中間分画を分離後、クロマトグラフィーを用いて精製され、pH 4.2 の 0.25 M グリシン緩衝液に対する限外／透析ろ過処理を経て製剤化される。本剤に含有する IgG は Fc 及び Fab 領域を完全に保持し、純度は 98%以上である。

本剤は、最初に欧州で以下の適応症の IgG 補充療法に対する承認を取得した（分散審査方式による承認に基づく国際誕生日：2016 年 6 月 8 日）。

- 抗体産生障害を伴う原発性免疫不全症候群（PID）
- 慢性リンパ性白血病に罹患し、予防的抗生物質が奏効しなかった又は禁忌の患者での低ガンマグロブリン血症及び反復性細菌感染症
- 多発性骨髄腫患者の低ガンマグロブリン血症及び反復性細菌感染症
- 同種造血幹細胞移植術施行前後の患者の低ガンマグロブリン血症

また、米国では 2016 年 9 月 13 日に PID を適応症として承認を取得している。

抗体産生不全を伴う PID 患者及び抗体産生抑制又は減少に起因する続発性免疫不全症候群（SID）患者の感染症治療のための治療選択肢には、標準的な抗生物質治療及び IgG 補充療法としての IgG 投与があり、皮下投与による IgG 補充療法は、PID 及び SID を有する患者において広く受け入れられている[1][2]。皮下での投与は小児などの静脈アクセスが不良な患者[3][4][5]や自己投与が可能であることから在宅治療を希望する患者に適している[4][6]。また、静注製剤に比べ高濃度の IgG を含有する本剤は投与量及び投与時間の低減を図ることができることから、患者の生活の質（QoL）の改善が期待できると考えられる。

本剤の有効性、安全性及び忍容性は、日本人 PID 患者を対象とした国内第 3 相試験（TAK-664-3001 試験）及び非日本人 PID 患者を対象とした海外第 2/3 相試験の 2 試験（170903 試験及び 170904 試験）において示された。

TAK-664-3001 試験は日本人 PID 患者を対象として日本で実施され、主要評価項目は、本剤の週 1 回及び隔週皮下投与での血清中総 IgG トラフ濃度とした。また、被験者 1 例あたりに換算した確認された急性重篤細菌感染（VASBI）の年間発現頻度、被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度及びトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（起因菌及びウイルス）〔破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型（HIB）及び B 型肝炎ウイルス（HBV）〕に対する特異抗体濃度（抗体価）等を評価した。治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者 17 例を全投与集団として有効性、健康関連 QoL（HRQoL）、治療満足度、治療の好み、安全性及び忍容性の解析を行った。TAK-664-3001 試験では、先行の静注用免疫グロブリン（IGIV）製剤の投与量（0.2～0.6 g/kg/3 又は 4 週間隔）に対する 1 週間あたりの等価用量（0.05～0.2 g/kg）で本剤を週 1 回皮下投与し、さらに週 1 回投与時の 2 倍の投与量（0.1～0.4 g/kg）で本剤を隔週皮下投与した。

170903 試験は非日本人 PID 患者を対象として欧州で実施され、主要評価項目は、被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度とした。また、被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度、血清中総 IgG トラフ濃度及びトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、HIB 及び HBV）に対する特異抗体濃度（抗体価）等を評価した。治験薬の投与を受けた被験者 49 例を安全性解析対象集団として有効性、HRQoL、治療満足度、治療の好み、安全性及び忍容性の解析を行った。170903 試験では治験開始前に投与されていた人免疫グロブリン製剤の投与量に基づき設定した投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）の静注用免疫グロブリン（ヒト）10%（IGIV, 10%）（3 又は 4 週間隔で静脈内投与）又は皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%（IGSC, 16%）（週 1 回又は隔週で皮下投与）の 1 週間あたりの等価用量にて本剤を週 1 回皮下投与した。

170904 試験は非日本人 PID 患者を対象として米国及びカナダで実施され、主要評価項目は、被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度とした。また、被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度、血清中総 IgG トラフ濃度及びトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体に対する特異濃度（抗体価）等を評価した。治験に組み入れられた被験者 77 例を安全性解析対象集団とし、IGIV, 10%の投与を受けた 77 例及び本剤の投与を受けた 74 例をそれぞれ安全性解析対象集団のサブセットとして有効性、HRQoL、治療満足度、安全性及び忍容性の解析を行った。170904 試験では IGIV, 10%（0.3～1.0 g/kg/4 週の投与量を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与）と同程度の曝露量を達成するように調整した投与量（調整用量）又は IGIV, 10%に比し十分な血清中総 IgG トラフ濃度が得られるように調整した投与量（個別化用量）にて本剤を週 1 回皮下投与した。

（1）有効性

1）TAK-664-3001 試験

血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、IGIV 製剤の静脈内投与（3 週間隔：7、10 及び 13 週目、4 週間隔：5、9 及び 13 週目）では 8.18 g/L（[7.71, 8.68] g/L、N=17）、本剤の週 1 回皮下投与〔17、21、25 週目及び試験終了時／早期終了時（EOS/ET）〕では 8.56 g/L（[8.03, 9.12] g/L、N=15）、本剤の隔週皮下投与〔5、9 及び 13（EOS/ET）週目〕では 8.39 g/L（[7.89, 8.91] g/L、N=6）であり、IGIV の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与から本剤の週 1 回又は隔週皮下投与への切換え後も、投与間隔にかかわらず血清中総 IgG トラフ濃度が維持された。また、トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）も維持され、報告されている各感染性病原体に対する最小抗体濃度（抗体価）[7][8][9][11]を十分に上回る値であった。HBV は 8 種類の genotype（A～H）に分類され、地域特異性や慢性化率の違いがある[12]。欧米では genotype A が多く見られるが、日本では genotypes B 及び C が大半を占めており、近年では genotype A も増加している[12]。欧米と日本で genotype の分布は異なるが、HBV に対する最小抗体濃度（抗体価）は本邦（10 mIU/mL）[11]と欧米（10 mIU/mL）[10]で同様である。また、IGIV 製剤の HBV に対する特異抗体濃度（抗体価）の含有量は国内血漿由来製剤と比べ海外輸入製剤で高く、最大 18.9 倍の差があると報告されている[13]。TAK-664-3001 試験では米国で採血された血液に由来する本剤への切換え以降、HBV に対する特異抗体濃度は大きく上昇したが、これは大部分の被験者が国内血漿由来の IGIV 製剤の投与を受けていたためと考えられる。

被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値は、IGIV の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与では 0.00 件〔99% CI の上限：算出せず（NA）〕、本剤の週 1 回又は隔週皮下投与では 0.11 件（99% CI の上限：0.38 件）〔週 1 回投与：0.13 件（99% CI の上限：0.44 件）、隔週投与：0.00 件（99% CI の上限：NA）〕であり、米国食品医薬品局（FDA）[14]及び欧州医薬品審査庁（EMEA）[15]のガイドラインで有効性の実質的証拠とする閾値（VASBI の年間発現頻度が 1.0 件）を十分に下回った。

被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与では 1.65 件（[0.73, 3.15]件）、本剤の週 1 回又は隔週皮下投与では 2.04 件（[1.04, 3.56]件）〔週 1 回投与：2.48 件（[1.34, 4.13]件）、隔週投与：0.00 件（[0.00, NA]件）〕であり、IGIV 製剤と本剤で差は認められなかった。

HRQoL スコア及び治療満足度スコアは治療に満足である可能性を示すスコア範囲の上部で推移した。全体的に被験者は IGIV 製剤による IgG 補充療法よりも本剤による IgG 補充療法を好み、本剤の週 1 回皮下投与の EOS/ET では大多数〔2 歳以上 13 歳以下：75.0%（3/4 例）、14 歳以上：66.7%（4/6 例）〕が、本剤の隔週皮下投与の EOS/ET では全例〔2 歳以上 13 歳以下：100.0%（2/2 例）、14 歳以上：100.0%（5/5 例）〕が本剤による IgG 補充療法の継続を選択すると回答した。

2）170903 試験

血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、IGIV, 10%の 4 週間隔での静脈内投与終了時では 7.61 g/L（[6.49, 8.93] g/L、N=11）、IGSC, 16%の週 1 回皮下投与終了時では 8.97 g/L（[7.77, 10.35] g/L、N=14）、IGSC, 16%の隔週皮下投与終了時では 8.98 g/L（NA、N=2）、本剤の週 1 回皮下投与終了時（6 週間の評価）では 8.73 g/L（[8.13, 9.38] g/L、N=46）であり、本剤の週 1 回皮下投与への切換え後も血清中総 IgG トラフ濃度が維持された。また、トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）も維持され、一般に受け入れられている各感染性病原体に対する最小抗体濃度（抗体価）[7][8][9][10]を十分に上回る値であった。

被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値は、IGIV, 10%では 0.00 件（99% CI の上限：0.55 件）、IGSC, 16%では 0.27 件（99% CI の上限：0.85 件）、本剤では 0.02 件（99% CI の上限：0.05 件）であった。いずれも FDA [14]及び EMEA [15]の基準（VASBI の年間発現頻度が 1.0 件）を十分に下回り、本剤では統計学的な有意差が認められた（p<0.0001）。

被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度は、IGIV, 10%の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与では 6.29 件、IGSC, 16%の週 1 回又は隔週皮下投与では 8.92 件、本剤の週 1 回皮下投与では 4.38 件であり、本剤の週 1 回皮下投与への切換え後も低い年間発現頻度が維持された。

HRQoL スコア及び治療満足度スコアは治療に満足である可能性を示すスコア範囲の上部で推移した。また、治療の好みの評価では、87.5%（42/48 例）の被験者が本剤による IgG 補充療法が望ましいと回答した。これらの結果より、被験者は本剤による IgG 補充療法の柔軟性及び利便性の方を高く評価したことが示唆された。

3）170904 試験

血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、IGIV, 10%の 3 及び 4 週間隔での静脈内投与終了時ではそれぞれ 11.58 g/L（[10.36, 12.94] g/L、N=19）及び 10.19 g/L（[9.55, 10.88] g/L、N=50）、本剤の個別化用量での週 1 回皮下投与終了時では 14.74 g/L（[14.03, 15.48] g/L、N=57）であり、本剤の週 1 回皮下投与への切換え後も血清中総 IgG トラフ濃度が維持された。また、トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）も維持され、一般に受け入れられている各感染性病原体に対する最小抗体濃度（抗体価）[7][8][9][10]を十分に上回る値であった。

被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定は、IGIV, 10%では 0.00 件（99% CI の上限：0.23 件）、本剤では 0.01 件（99% CI の上限：0.02 件）であった。いずれも FDA [14]及び EMEA [15]の基準（VASBI の年間発現頻度が 1.0 件）を十分に下回り、本剤では統計学的な有意差が認められた（p<0.0001）。

被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与では 3.86 件（[2.77, 5.22]件）、本剤の週 1 回皮下投与では 2.41 件（[1.89, 3.03]件）であり、本剤の週 1 回皮下投与への切換え後も低い年間発現頻度が維持された。

IGIV, 10%の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与から本剤の週 1 回皮下投与へ切り換えた際の HRQoL のスコアに統計学的な有意差は認められなかった。一方、治療満足度のスコアは本剤による IgG 補充療法への切換えで統計学的に有意に増加した（p=0.008）。また、薬物治療の満足度に関する質問票のスコアも IGIV, 10%による IgG 補充療法と比較して本剤による IgG 補充療法で統計学的に有意に改善した（p<0.001）。

4）有効性の結論

本剤を皮下投与したときの 1 週間あたりの平均（算術）投与量（SD）は、TAK-664-3001 試験では 0.107（0.038）g/kg〔週 1 回投与：0.106（0.038）g/kg、隔週投与：0.117（0.020）g/kg〕、170903 試験では 0.125（0.042） g/kg であった。TAK-664-3001 試験の本剤の 1 週間あたりの平均投与量の方が 170903 試験より低かったにもかかわらず、本剤投与により達成された血清中総 IgG トラフ濃度及び HBV を除く特異抗体濃度（抗体価）に両試験間で明らかな差は認められなかった。このことから、血清中総 IgG トラフ濃度及び重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）の維持について、非日本人被験者と日本人被験者で明らかな差はないと考えられた。被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度及びすべての感染症の年間発現頻度についても、非日本人被験者と日本人被験者との間に明らかな差は認められなかった。

以上より、本剤は日本人でも既存の IGIV 製剤と同程度の有効性があることが示された。

また、非日本人被験者と日本人被験者ともに本剤による IgG 補充療法の柔軟性及び利便性を評価しており、本剤による IgG 補充療法の方が好まれた。

（2）安全性

1）TAK-664-3001 試験

TAK-664-3001 試験では、本剤は被験者 1 例あたり平均 24.0 回（最小値、最大値：12、36 回）投与された。試験期間を通して重篤な有害事象、治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

本剤の週 1 回又は隔週皮下投与期間中に発現した有害事象（感染症を除く）は、15/17 例（88.2%）に 77 件認められ、被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数は 8.28 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度は 0.175 件であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象は 12/17 例（70.6%）に 51 件認められ、被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数は 5.49 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度は 0.121 件であった。本剤との因果関係が否定できない主な有害事象（本剤の皮下投与期間中に 2 例以上で発現した事象）は、注射部位腫脹〔8 件、23.5%（4/17）〕、注射部位紅斑〔5 件、17.6%（3/17 例）〕、注射部位疼痛〔2 件、11.8%（2/17 例）〕及び頭痛〔5 件、11.8%（2/17 例）〕であった。本剤の皮下投与期間中に報告された有害事象はいずれも軽度で一過性のものであった。IGIV 製剤との因果関係が否定できない有害事象（感染症を除く）は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない全身性の有害事象（感染症を除く）の被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数及び投与 1 回あたりに換算した発現頻度は、本剤では 0.97 件及び 0.020 件で、IGIV 製剤では認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない局所性の有害事象（感染症を除く）は、本剤では 10/17 例（58.8%）に 42 件認められ、被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数は 4.52 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度は 0.095 件であった。IGIV 製剤では認められなかった。なお、本剤の投与 1 回あたりに換算した発現頻度（0.095 件）は、本剤と同様に IgG 20%を含有する IGSC 製剤（ハイゼントラ）の臨床試験で報告された値（0.058～0.591 件）と同程度かそれよりも低かった[16][17][18]。

治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象（TAAE）（感染症を除く）の被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数及び投与 1 回あたりに換算した発現頻度は、本剤では 4.84 件及び 0.102 件で、IGIV 製剤では認められなかった。

2）170903 試験

170903 試験では、本剤が計 2349 回皮下投与された。本剤の皮下投与期間中に重篤な有害事象は 6/48 例（12.5%）に 8 件認められたが、いずれも本剤との因果関係が否定された。また、死亡例は認められなかった。

本剤の皮下投与期間中に、非重篤な有害事象（感染症を除く）は 41/48 例（85.4%）に 524 件認められ、被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数は 11.48 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度は 0.223 件であった。本剤との因果関係が否定できない非重篤な有害事象（感染症を除く）は 20/48 例（41.7%）に 237 件認められ、被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数は 5.19 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度は 0.101 件であった。本剤との因果関係が否定できない主な有害事象（発現率が 5%以上）は、注入部位紅斑〔8/48 例（16.7%）〕、注入部位そう痒感〔6/48 例（12.5%）〕、注射部位腫張〔4/48 例（8.3%）〕、注入部位疼痛

〔3/48 例（6.3%）〕、注射部位疼痛〔3/48 例（6.3%）〕及び頭痛〔3/48 例（6.3%）〕であった。本剤の皮下投与期間中に報告された非重篤な有害事象のほとんどは軽度から中等度で、一過性のものであった。IGIV, 10%との因果関係が否定できない非重篤な有害事象（感染症を除く）は 7/33 例（21.2%）に 24 件認められ、被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数は 2.85 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度は 0.173 件であった。IGSC, 16%との因果関係が否定できない非重篤な有害事象（感染症を除く）は 5/16 例（31.3%）に 11 件認められ、被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数は 2.97 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度は 0.061 件であった。

治験薬との因果関係が否定できない全身性の非重篤な有害事象（感染症を除く）の被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数及び投与 1 回あたりに換算した発現頻度は、本剤では 1.64 件及び 0.032 件、IGIV, 10%では 2.85 件及び 0.173 件、IGSC, 16%では 2.70 件及び 0.055 件であった。

治験薬との因果関係が否定できない局所性の非重篤な有害事象（感染症を除く）は、本剤では 17/48 例（35.4%）に 162 件、IGSC, 16%では 6.3%（1/16 例）に 1 件認められた。IGIV, 10%では認められなかった。被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数は、本剤では 3.55 件、IGSC, 16%では 0.27 件であった。投与 1 回あたりに換算した発現頻度は、本剤では 0.069 件、IGSC, 16%では 0.006 件であった。なお、本剤の投与 1 回あたりに換算した発現頻度（0.069 件）は、本剤と同様に IgG 20%を含有する IGSC 製剤（ハイゼントラ）の臨床試験で報告された値（0.058～0.591 件）と同程度かそれよりも低かった[16][17][18]。

治験薬との因果関係が否定できない TAAE（感染症を除く）の被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数及び投与 1 回あたりに換算した発現頻度は、本剤では 5.15 件及び 0.100 件、IGIV, 10%では 2.85 件及び 0.173 件、IGSC, 16%では 2.70 件及び 0.055 件であった。

3）170904 試験

170904 試験では、本剤が計 4327 回皮下投与された。本剤の皮下投与期間中に重篤な有害事象は 2/74 例（2.7%）に 2 件認められたが、いずれも本剤との因果関係が否定された。また、死亡例は認められなかった。

本剤の皮下投与期間中に、非重篤な有害事象（感染症を除く）は 57/74 例（77.0%）に 466 件認められ、被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数は 5.57 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度は 0.108 件であった。本剤との因果関係が否定できない非重篤な有害事象（感染症を除く）は 28/74 例（37.8%）に 157 件認められ、被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数は 1.88 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度は 0.036 件であった。本剤との因果関係が否定できない主な有害事象（発現率が 5%以上）は、注入部位疼痛〔12/74 例（16.2%）〕、頭痛〔8/74 例（10.8%）〕、注入部位紅斑〔7/74 例（9.5%）〕、悪心〔5/74 例（6.8%）〕、及び疲労〔5/74（6.8%）〕であった。本剤の投与期間中に報告された有害事象の大部分は軽度又は中等度で、一過性のものであった。IGIV, 10%との因果関係が否定できない非重篤な有害事象（感染症を除く）は 28/77 例（36.4%）に 80 件認められ、被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数は 4.07 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度は 0.247 件であった。

治験薬との因果関係が否定できない全身性の非重篤な有害事象（感染症を除く）の被験者1例あたりに換算した年間発現件数及び投与1回あたりの発現頻度は、本剤では1.08件及び0.021件、IGIV, 10%では3.97件及び0.241件であった。

治験薬との因果関係が否定できない局所性の非重篤な有害事象は、本剤では18/74例（24.3%）に67件、IGIV, 10%では2.6%（2/77例）に2件認められた。被験者1例あたりに換算した年間発現件数は、本剤では0.80件、IGIV, 10%では0.10件であったが、投与1回あたりに換算した発現頻度は、本剤では0.015件、IGIV, 10%では0.006件と、大きな差は認められなかった。なお、本剤の投与1回あたりに換算した発現頻度（0.015件）は、本剤と同様にIgG 20%を含有するIGSC製剤（ハイゼントラ）の臨床試験で報告された値（0.058～0.591件）と比較して低かった[16][17][18]。

治験薬との因果関係が否定できないTAAE（感染症を除く）の被験者1例あたりに換算した年間発現件数及び投与1回あたりに換算した発現頻度は、本剤では1.83件及び0.035件、IGIV, 10%では3.92件及び0.241件であった。

（3）結論

以上のとおり、本剤は既承認のIGIV製剤と同程度の有効性が得られ、安全性リスクも既承認のIGIV製剤を上回るものではないことが示された。したがって、本剤の効能又は効果（案）は、既承認のIGIV製剤の効能・効果及び本剤と同様IgG 20%を含有する既承認のIGSC製剤の効能・効果である「無又は低ガンマグロブリン血症」とした。

参考文献

[1] Gardulf A, Hammarström L. Subcutaneous administration of immunoglobulins. What are the advantages? Clin Immunother. 1996;6:108-16.

[2] Compagno N, Cinetto F, Semenzato G, Agostini C. Subcutaneous immunoglobulin in lymphoproliferative disorders and rituximab-related secondary hypogammaglobulinemia: a single-center experience in 61 patients. Haematologica. 2014;99:1101-6.

[3] Melamed I, Testori A, Spirer Z. Subcutaneous immunoglobulins: Product characteristics and their role in primary immunodeficiency disease. Int Rev Immunol. 2012;31:451-61.

[4] Wasserman RL. Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: From subcutaneous to intravenous infusions and back again. J Clin Immunol. 2012;32:1153-64.

[5] Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. Arch Dis Child. 1998;79:48-51.

[6] Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: Systematic review and meta- analysis. J Clin Immunol. 2012;32:1180-92.

[7] Perry AL, Hayes AJ, Cox HA, Alock F, Parker AR. Comparison of five commercial anti-tetanus toxoid immunoglobulin G enzyme-linked immunosorbent assays. Clin Vaccine Immunol. 2009;16:1837-9.

[8] Raby R, Blaiss M, Gross S, Herrod HG. Antibody response to unconjugated Haemophilus influenzae b and pneumococcal polysaccharide vaccines in children with recurrent infections. J Allergy Clin Immunol. 1996;98:451-9.

[9] Granoff DM. Assessing efficacy of Haemophilus influenzae type b combination vaccines. Clin Infect Dis. 2001;33:S278-87.

[10] Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, Ly K, Hughes E, Jiles R, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. MMWR Recomm Rep. 2013;62:1-19.

[11] Ogawa M, Akine D, Sasahara T. Comparison of hepatitis B vaccine efficacy in Japanese students: a retrospective study. Environ Health Preventive Med. 2019;24;80.

[12] Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. J Hepatol. 2016;64:S4-S16.

[13] 出口松夫、鍵田正智、吉岡範、三輪芳弘、浅利誠志．各種静注用免疫グロブリン製剤におけるウイルス抗体価の比較評価．Pharma Medica. 2011:29;135-43.

[14] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry: Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency:2008. Sited 10 Nov 2021. Web Link: https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm078526.pdf（添付なし）

[15] Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 4:2021. Sited 26 Aug 2022. Web link: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-4_en.pdf（添付なし）

[16] Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. Clin Immunol. 2011;141:90-102.

[17] Hagan JB, Fasano MB, Spector S, Wasserman RL, Melamed I, Rojavin MA, et al. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. J Clin Immunol. 2010;30:734-45.

[18] Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Bexon M, et al. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. J Clin Immunol. 2014;34:204-11.

1.8.3 用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

通常、人免疫グロブリン G として 50～200 mg（0.25～1 mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量〔100～400 mg（0.5～2 mL）/kg 体重〕を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠

TAK-664-3001 試験では、本剤の初回用量として、先行の IGIV 製剤の投与量（0.2～0.6 g/kg/3 又は 4 週間隔）に対する 1 週間あたりの等価用量（0.05～0.2 g/kg）で本剤を週 1 回皮下投与した（ただし、血清中 IgG トラフ濃度を 5 g/L 以上に維持するため必要に応じて個別に投与量を調整）。さらに、1 回の調整用量を 2 倍（0.1～0.4 g/kg）にして隔週皮下投与した。本剤を週 1 回又は隔週で皮下投与したときの 1 週間あたりの平均（算術）投与量（SD）は、0.107（0.038） g/kg〔週 1 回投与 : 0.106（0.038） g/kg、隔週投与 : 0.117（0.020） g/kg〕であった。

本剤投与後の血清中総 IgG トラフ濃度は 0.05～0.2 g/kg での週 1 回投与と 0.1～0.4 g/kg での隔週投与の間で明らかな差は認められず、これらの値は先行の IGIV 製剤投与時の血清中総 IgG トラフ濃度とほぼ同程度の値で推移し、良好にコントロールされることが示された。さらに、トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）も先行の IGIV 投与と同様に、各感染性病原体に対する最小抗体濃度（抗体価）[7][9][10][11]を十分に上回る値で推移し、被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度が FDA [14]及び EMEA [15]の基準（VASBI の年間発現頻度が 1.0 件）を十分に下回った。これらの結果及び他の IgG 20%含有 IGSC 製剤の用法及び用量を参考に、投与量を既承認の IGIV 製剤の投与量（0.2～0.6 g/kg/3 又は 4 週間隔）の 1 週間あたりの等価用量として設定することが適切と判断した。すなわち、既承認の IGIV 製剤の投与量は、「通常、人免疫グロブリン G として 200～600 mg/kg を 3 又は 4 週間隔で投与する。患者の状態に応じて適宜増減する。」であることから、IGIV 製剤の承認用量の 1 週間あたりの等価用量に換算した上限と下限、すなわち 3 週（上限）又は 4 週（下限）で除した結果から、「1 週間あたり人免疫グロブリン G として 50～200 mg（0.25～1 mL）/kg」と設定することが妥当と判断した。また、上述のとおり、TAK-664-3001 試験では本剤を週 1 回投与時の 2 倍の投与量にて隔週投与した場合でも、同程度の血清中 IgG トラフ濃度及び特異抗体濃度（抗体価）が維持されたことから、週 1 回及び隔週（投与量は週 1 回の 2 倍）の用法が可能であると判断した。なお、米国及び欧州では連日又は週 2～7 回から隔週までの投与間隔で承認を得ており、各患者の薬物動態及び臨床反応に基づき患者ごとに用量調節するとしている。本邦においても分割投与を行う可能性があることから、投与回数及び投与量については「患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」とすることが妥当と考えられた。

以上のことより、「無又は低ガンマグロブリン血症」での用法及び用量（案）を「通常、人免疫グロブリン G として 50～200 mg（0.25～1 mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量〔100～400 mg（0.5～2 mL）/kg 体重〕

を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」と設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

2. **禁忌（次の患者には投与しないこと）**
本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者に本剤を投与した場合、ショック等の重篤な過敏症状が誘発されるおそれがあることから設定した。

1.8.4.2 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.2.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. **用法及び用量に関連する注意**

7.1 皮下注射にのみ使用すること。静脈内に投与してはならない。

7.2 本剤の投与開始にあたっては、医療機関において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。［8.5 参照］

7.3 静注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者において、本剤の 1 週あたりの人免疫グロブリン G 投与量は、静注用人免疫グロブリン製剤を 3 週間間隔で投与していた場合はその 1/3 量、また、4 週間間隔で投与していた場合はその 1/4 量から開始し、初回投与は静注用人免疫グロブリン製剤の最終投与 1 週間後に投与すること。なお、本剤を 2 週間間隔で投与する場合には、1 週あたりの投与量を 2 倍にすること。本剤の投与量は、感染頻度や重症度等本剤による治療の臨床反応及び血清 IgG 濃度を参考に調節すること。

7.4 他の皮下注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者では、1 週あたり同じ量の人免疫グロブリン G を投与すること。

7.5 人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていない。人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者に対して本剤による導入を行う場合は、感染頻度や重症度等本剤による治療の臨床反応と血清 IgG 濃度を参考に、投与量を慎重に調節すること。また、1 週又は 2 週あたりの投与量を数日に分割して投与するなど、投与間隔の調節も考慮すること。

1.8.4.2.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7.1 本剤は皮下注射用製剤であり、国内臨床試験において皮下投与による有効性及び安全性が評価されていること、また、本剤の静脈内投与による安全性は確認されていないことから、本剤の企業中核データシートに基づき、注意事項として設定した。

7.2 本剤による治療開始後、医師により自己投与の適用が妥当と判断された患者については、本剤の自己投与も可能であることを説明するため設定した。

7.3 IGIV 製剤と本剤では、投与量及び投与間隔が異なるため、IGIV 製剤から本剤に切り換える場合の注意事項として設定した。

7.4 他の IGSC 製剤から本剤に切り換える場合の注意事項として設定した。

7.5 人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者に対して本剤による治療を行う場合は、感染頻度や重症度等の臨床反応と血清 IgG 濃度を参考に、投与量及び投与間隔を慎重に調節する必要があることから設定した。

1.8.4.3 重要な基本的注意

1.8.4.3.1 重要な基本的注意（案）

8. **重要な基本的注意**

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

8.2 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HAV、HBV、HCV、HIV-1 及びヒトパルボウイルス B19 について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用している。また、製造工程段階のプール血漿において HBs 抗原、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、HAV、HBV、HCV、HIV-1 及びヒトパルボウイルス B19 について NAT を実施し、適合していることを確認しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤の製造工程である Cohn の低温エタノール分画、ウイルス除去膜による濾過工程、有機溶媒／界面活性剤処理及び低 pH インキュベーション処理は、各種ウイルスに対して不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。［9.1.4、9.1.5、9.5 参照］

8.2.2 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.3 本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有する。したがって、血液型が O 型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。［11.1.8 参照］

8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。［11.1.3 参照］

8.5 在宅自己注射を行う場合、患者に投与方法及び製剤と医療機器の安全な廃棄方法の指導を行うこと。［7.2 参照］

8.5.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者又は介護者が本剤投与による危険性と対処法について理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合

には、直ちに自己投与を中止させるなど、適切な処置を行うこと。
8.5.2 医療機器を再使用しないように患者に注意を促すこと。
8.5.3 製剤及び医療機器の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの製剤及び医療機器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

1.8.4.3.2 重要な基本的注意の設定根拠

8.1 本剤は血漿分画製剤であることから、特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成 15 年 5 月 15 日付医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知）に従い、他の IGSC 製剤及び IGIV 製剤の添付文書を参考に設定した。

8.2 本剤は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課事務連絡及び特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成 15 年 5 月 15 日付医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知）に従い、他の IGSC 製剤及び IGIV 製剤の添付文書を参考に設定した。血漿については、A 型肝炎ウイルス（HAV）、HBV、C 型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）1 型（HIV-1）及びヒトパルボウイルス B19 について核酸増幅検査（NAT）を実施しているが（2.7.1.1 項参照）、検出限界以下のウイルスが混入する可能性は否定できないことから設定した。なお、本剤の国内外臨床試験において HAV、HBV、HCV 又は HIV の感染は認められなかった。

また、ヒトパルボウイルス B19 は本剤の製造工程で用いられているエタノール処理、ウイルス除去膜処理等で完全に不活化・除去することは困難であるため、注意を喚起するため設定した。なお、本剤の国内外臨床試験においてヒトパルボウイルス B19 感染の報告はなかった。

クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）については、これまで本剤の投与により伝播したとの報告はない。製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告はあるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないことより設定した。

8.3 本剤は血漿分画製剤であり血液型抗体を含む可能性があることから、リスク因子について本剤の企業中核データシートに基づき、本剤の米国添付文書を参考に設定した。

8.4 人免疫グロブリン製剤、特にスクロース含有製剤の使用により（本剤はスクロースを含有しない）、急性腎障害が生じる可能性があることから、本剤の欧州及び米国の添付文書並びに他の IGSC 製剤及び IGIV 製剤の添付文書を参考に設定した。

8.5 自己投与の適用に関する妥当性の判断及び患者教育に関する事項は十分に留意すべき事項であることから、他の IGSC 製剤の添付文書を参考に設定した。

1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.4.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 IgA 欠損症の患者

抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。

9.1.3 血栓塞栓症の危険性の高い患者

血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。［9.8、11.1.4 参照］

9.1.4 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。［8.2.1 参照］

9.1.5 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。［8.2.1 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性を否定できない。［8.2.1 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児及び 2 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

1.8.4.4.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤の成分に対して過敏症を起こした既往歴のある患者に投与した場合、再度過敏症状が起こるおそれが考えられることから、本剤の企業中核データシートに基づき設定した。

9.1.2 IgA 欠損症の患者

本剤は微量の IgA を含有するため、抗 IgA 抗体を保有する患者では本剤投与により過敏反応を発現するリスクが高いと考えられることから、本剤の企業中核データシートに基づき、他の IGSC 製剤及び IGIV 製剤の添付文書を参考に設定した。

9.1.3 血栓塞栓症の危険性の高い患者

人免疫グロブリン製剤の使用において血栓塞栓症の発現が報告されていることから、本剤の企業中核データシートに基づき、本剤の欧州及び米国の添付文書を参考に設定した。

9.1.4 溶血性・失血性貧血の患者

本剤は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に従い、他の血漿分画製剤の添付文書と同様に設定した。

9.1.5 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

本剤は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に従い、他の血漿分画製剤の添付文書と同様に設定した。

9.5 妊婦

本剤は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に従い、他の血漿分画製剤の添付文書と同様に設定した。

9.6 授乳婦

リスクの有無を明確に示すヒトでのデータはないことから、平成 29 年 6 月 8 日付薬生安発 0608 第 1 号に基づき設定した。

9.7 小児等

本剤の低出生体重児、新生児、乳児及び 2 歳未満の幼児に対する臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから、他の IGSC 製剤及び IGIV 製剤の添付文書並びに本剤の米国添付文書を参考に設定した。

9.8 高齢者

人免疫グロブリン製剤の使用において、血栓塞栓症の発現が生じる可能性がある。高齢者及び血管障害を有する高齢者等は発現リスクが高いと考えられるため、他の IGSC 製剤及び IGIV 製剤の添付文書並びに本剤の欧州及び米国の添付文書を参考に設定した。

1.8.4.5 相互作用

1.8.4.5.1 相互作用（案）

10. **相互作用**

10.2 **併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン （麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、これら混合ワクチン、水痘ワクチン等）	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

1.8.4.5.2 相互作用の設定根拠

10.2 併用注意

本剤の主成分である人免疫グロブリンは、中和反応により非経口用生ワクチンの効果を減弱させるおそれがあるため、本剤の企業中核データシートに基づき、他のIGSC製剤及びIGIV製剤の添付文書を参考に設定した。

1.8.4.6 副作用

1.8.4.6.1 副作用（案）

11. **副作用**

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

11.1 **重大な副作用**

11.1.1 **アナフィラキシー反応**（頻度不明）

悪寒、全身紅潮、胸内苦悶、頻脈、脈拍微弱、血圧低下、喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ等異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 **無菌性髄膜炎症候群**（頻度不明）

無菌性髄膜炎症候群（項部硬直、頭痛、発熱、羞明、悪心又は嘔吐等）があらわれることがある。

11.1.3 **急性腎障害**（頻度不明）

腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.4参照］

11.1.4 **血栓塞栓症**（頻度不明）

血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがある。中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等）、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には適切な処置を行うこと。［9.1.3、9.8参照］

11.1.5 **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）

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

11.1.6 **血小板減少**（頻度不明）

11.1.7 **肺水腫**（頻度不明）

呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8 **溶血性貧血**（頻度不明）［8.3 参照］

11.2 **その他の副作用**

	5%以上	1～5%未満	1%未満
精神神経系	頭痛	浮動性めまい、片頭痛、傾眠	灼熱感
循環器			低血圧
消化器		下痢、悪心	腹痛、下腹部痛
皮膚		じん麻疹	そう痒症
筋・骨格系		筋肉痛	
投与部位	注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、そう痒感、じん麻疹、内出血、浮腫）（30.2%）		
全身障害	疲労		疼痛、倦怠感
臨床検査			抗グルタミン脱炭酸酵素抗体陽性、直接クームス試験陽性

1.8.4.6.2 副作用の設定根拠

国内外臨床試験（国内：TAK-664-3001 試験、海外：170903 試験及び 170904 試験）の併合解析結果に基づき設定した。承認時までに実施した本剤の国内外臨床試験において、本剤を投与された 139 例（TAK-664-3001 試験：17 例、170903 試験：48 例、170904 試験：74 例）に発現した副作用を合算して算出した発現頻度を示した。

11.1 重大な副作用

承認時までに実施した本剤の国内外臨床試験の併合解析結果及び本剤の企業中核データシートに基づき、本剤の欧州及び米国の添付文書並びに他の IGSC 製剤及び IGIV 製剤の添付文書を参考に、以下のとおり設定した。

11.1.1 アナフィラキシー反応（頻度不明）

一般的に人免疫グロブリン製剤の投与によりアナフィラキシー反応がみられるおそれがあることから設定した。なお、承認時までに実施した本剤の国内外臨床試験において、アナフィラキシーに関連する有害事象[1)]は認められなかった。

1）ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）「アナフィラキシー反応」（狭域）に該当する基本語（PT）

11.1.2 無菌性髄膜炎症候群（頻度不明）

人免疫グロブリン製剤投与に関連して無菌性髄膜炎が発現することが報告されており[1]、本事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があることから設定した。なお、承認時までに実施した本剤の国内外臨床試験において、無菌性髄膜炎症候群に関連する有害事象[2)]は認められなかった。

2）MedDRA PT「無菌性髄膜炎」

11.1.3 急性腎障害（頻度不明）

人免疫グロブリン製剤、特にスクロース含有製剤の使用により（本剤はスクロースを含有しない）、急性腎障害が生じる可能性があること及び人免疫グロブリン製剤の静脈内投与に関連して急性腎障害の発現が報告されている[2]ことから設定した。なお、承認時までに実施した本剤の国内外臨床試験において、急性腎障害に関連する有害事象[3)]は認められなかった。

3）MedDRA SMQ「急性腎不全」（狭域）に該当する PT

11.1.4 血栓塞栓症（頻度不明）

人免疫グロブリン製剤投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症又は深部静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されていることから、本剤の企業中核データシートに基づき設定した[3][4][5]。なお、承認時までに実施した本剤の国内外臨床試験において、血栓塞栓症に関連する有害事象[4)]として急性心筋梗塞及び脳幹梗塞が各 1 例報告されたが、いずれも転帰は回復であり、本剤との因果関係は否定された。

4）MedDRA SMQ「塞栓および血栓」（狭域）に該当する PT

11.1.5 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤において当該事象が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があることから設定した。なお、承認時までに実施した本剤の国内外臨床試験において、黄疸を含む肝機能障害に関連する有害事象[5)]は認められなかった。

5）MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」（広域）に該当する PT

11.1.6 血小板減少（頻度不明）

発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤において当該事象が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があることから設定した。なお、承認時までに実施した本剤の国内外臨床試験において、血小板減少に関連する有害事象[6)]は認められなかった。

6）MedDRA 高位語（HLT）「血小板減少症」、PT「血小板数減少」、「血小板数異常」、「輸血後紫斑病」

11.1.7 肺水腫（頻度不明）

発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤に含まれる抗 HLA 抗体や抗好中球抗体が非心原性肺水腫を引き起こす可能性が考えられる[6][7]こと及び人免疫グロブリン製剤において当該事象が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があることから設定した。なお、承認時までに実施した本剤の国内外臨床試験において、肺水腫に関連する有害事象[7)]は認められなかった。

7）MedDRA HLT「肺水腫」に該当する PT、PT「輸血関連急性肺障害」

11.1.8 溶血性貧血（頻度不明）

発症機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤に含まれる供血者由来の血液型抗体が移行して、まれに溶血を引き起こすことが考えられる[8]こと及び人免疫グロブリン製剤において当該事象が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があることから設定した。なお、承認時までに実施した本剤の国内外臨床試験において、溶血の所見が報告された被験者は認められなかった。

11.2 その他の副作用

承認時までに実施した本剤の国内外臨床試験の併合解析結果及び企業中核データシートに基づき設定した。

1.8.4.7 臨床検査結果に及ぼす影響

1.8.4.7.1 臨床検査結果に及ぼす影響（案）

12. **臨床検査結果に及ぼす影響**

本剤には供血者由来の各種抗体（各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体、自己抗体等）が含まれており、投与後の血中にこれらの免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。また、供血者由来の赤血球型抗原に対する抗体（抗 A、抗 B 及び抗 D 抗体）により、赤血球型同種抗体の血清学的検査（クームス試験）に干渉することがある。

1.8.4.7.2 臨床検査結果に及ぼす影響の設定根拠

12 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は人免疫グロブリン製剤であることから、供血者由来の各種感染性の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体の他、各種自己抗体が含まれている。製剤投与後、患者の血液内に受動伝達した供血者由来の各種抗体が一時的に検出されることがあり、血清学的検査の結果が偽陽性となる可能性があることから、本剤の企業中核データシートに基づき、本剤の欧州及び米国の添付文書を参考に設定した。

1.8.4.8 適用上の注意

1.8.4.8.1 適用上の注意（案）

14. **適用上の注意**

14.1 **薬剤調製時の注意**

14.1.1 冷蔵庫で保存する場合には、使用前に室温に戻し、室温に戻した後は、再び冷蔵庫に戻さないこと。

14.1.2 他の製剤との混注は避けること。

14.1.3 本剤は開封後できるだけ速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと。

14.2 **薬剤投与時の注意**

14.2.1 不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。

14.2.2 本剤は腹部、大腿部、上腕部、腰部側面等に皮下投与すること。投与量に応じて複数箇所からの投与を検討し、投与部位は少なくとも 5 cm 離すこと。

14.2.3 通常、投与速度の調節可能な注射器具（シリンジポンプ等）を用いて投与すること。

14.2.4 本剤を希釈しないこと。

14.2.5 **投与速度**

（1）部位あたりの投与容量は、初回投与では 20 mL 以下とし、以降の投与では患者の状態に応じて最大 60 mL まで増量することができる。投与速度は、初回及び 2 回目の投与時は、部位あたり 10 mL/時間で投与を開始し、問題がなければ投与開始から 10 分以上

経過後に最大 20 mL/時間まで増加することができる。3 回目以降の投与は、患者の状態に応じて投与速度を最大 60 mL/時間まで徐々に増加することができる。

（2）注射部位反応が報告されているので、推奨投与速度を守り、投与毎に投与部位を変えること。

14.3 **薬剤交付時の注意**

14.3.1 最終有効年月日まで貯法に従い保存すること。

1.8.4.8.2 適用上の注意の設定根拠

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 注射剤の一般的な注意事項として、本剤の企業中核データシートに基づき、他の IGSC 製剤及び IGIV 製剤の添付文書を参考に設定した。

14.1.2 単剤での使用が原則であり、また、タンパク製剤は配合変化を起こしやすいため、設定した。

14.1.3 開封後の細菌汚染のリスクを減らすため、設定した。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射剤の一般的な注意事項として設定した。

14.2.2 本剤投与時に注射部位反応が認められていることから、皮下投与における注意事項として、本剤の企業中核データシートに基づき、本剤の米国添付文書を参考に設定した。

14.2.3 本剤の投与に際しては、通常シリンジポンプを使用し、患者の状態に応じて投与速度を調節することができるため、設定した。

14.2.4 本剤は調製不要の液剤であるため、設定した。

14.2.5 投与速度

(1) 本剤の欧州及び米国の添付文書を参考に設定した。

(2) 本剤投与時に注射部位反応が認められていることから、注射部位反応を軽減する方策として、本剤の欧州及び米国の添付文書を参考に設定した。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 在宅治療時の家庭での保管管理における注意事項を、本剤の企業中核データシートに基づき設定した。

1.8.4.9 参考文献

[1] Bharath V, Eckert K, Kang M, Chin-Yee IH, Hsia CC. Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: a retrospective review at a single tertiary care center. Transfusion. 2015;55:2597-605.（添付なし）

[2] Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. J Am Soc Nephrol. 1997;8:1788-94.（添付なし）

[3] Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. Neurology. 1994;44:223-6.（添付なし）

[4] Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. Lancet. 1986;2:217-8.（添付なし）

[5] Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. Am J Hematol. 2000;65:30-4.（添付なし）

[6] Vlaar APJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. Lancet. 2013;382:984-94.（添付なし）

[7] Ravindranath MH, Terasaki PI, Pham T, Jucaud V, Kawakita S. Therapeutic preparations of IVIg contain naturally occurring anti–HLA-E antibodies that react with HLA-Ia (HLA-A/-B/-Cw) alleles. Blood. 2013;121:2013-28.（添付なし）

[8] Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Transfus Med Rev. 2003;17:241-51.（添付なし）

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

本剤は、生物学的製剤基準収載予定品目であり、一般的名称（JAN、INN）にかかる文書はない。

なお、生物学的製剤基準における予定基準名は、「pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）」である。

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

表

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料については、平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に準じて作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>人免疫グロブリン G</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>無又は低ガンマグロブリン血症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、人免疫グロブリン G として 50～200 mg（0.25～1 mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量〔100～400 mg（0.5～2 mL）/kg 体重〕を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：人免疫グロブリン
製剤：
キュービトル 20%皮下注 1g/5 mL（1 バイアル中人免疫グロブリン G 1 g 含有）
キュービトル 20%皮下注 2 g/10 mL（1 バイアル中人免疫グロブリン G 2 g 含有）
キュービトル 20%皮下注 4 g/20 mL（1 バイアル中人免疫グロブリン G 4 g 含有）
キュービトル 20%皮下注 8 g/40 mL（1 バイアル中人免疫グロブリン G 8 g 含有）
キュービトル 20%皮下注 10 g/50 mL（1 バイアル中人免疫グロブリン G 10 g 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性（単回投与毒性）[a]
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量</th></tr>
<tr><td rowspan="2">マウス</td><td>雄</td><td>静脈内</td><td>10000 mg/kg[b]</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>静脈内</td><td>10000 mg/kg 超</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ラット</td><td>雄</td><td>静脈内</td><td>2000 mg/kg 超</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>静脈内</td><td>2000 mg/kg 超</td></tr>
</table>
a：TAK-664［皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液］を用いた単回投与毒性試験は実施しなかった。IGI, 10%［注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液］を用いた単回投与毒性試験の結果を示す。
b：主な死因は急性心不全であり、心臓拡張、肺浮腫、腹腔内出血及び肝破裂が認められた。これらの所見はマウスに大容量の投与液を急速に投与することによる心機能低下に関連すると考えられた。

亜急性／慢性（反復投与毒性）
TAK-664 又は IGI, 10%を用いた反復投与毒性試験は実施しなかった。</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td><u>国内試験（TAK-664-3001 試験）</u>

感染症を除く副作用発現率　：　12/17 =70.6%

<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>注射部位腫脹</td><td>4</td></tr>
<tr><td>注射部位紅斑</td><td>3</td></tr>
<tr><td>注射部位疼痛</td><td>2</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>2</td></tr>
</table>
出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.5</td></tr>
</table>

	臨床検査異常の種類　例数 本剤投与と関連する臨床検査異常の報告例なし 出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.5 海外試験 1 (170903 試験) 感染症を除く副作用発現率（臨床検査異常を含む）：　20/48 = 41.7% 副作用の種類　例数 注入部位紅斑　8 注入部位そう痒感　6 注入部位腫脹　4 注入部位疼痛　3 頭痛　3 注射部位疼痛　3 出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 25 及び Table 38 臨床検査異常の種類　例数 直接クームス試験陽性　1 出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 64 海外試験 2 (170904 試験) 感染症を除く副作用発現率（臨床検査異常を含む）：　28/74 = 37.8% 副作用の種類　例数 注入部位疼痛　12 頭痛　8 注入部位紅斑　7 疲労　5 悪心　5 出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 27 及び Table 52 臨床検査異常の種類　例数 抗 GAD 抗体陽性　1 出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 66 上記は、本剤投与中に報告された副作用をまとめた。
会社	武田薬品工業株式会社　原体：製造、　製剤：製造

1.10.2　生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

（添付資料 1）

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名：	pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）
販売名：	キュービトル２０％皮下注１ｇ／５ｍＬ キュービトル２０％皮下注２ｇ／１０ｍＬ キュービトル２０％皮下注４ｇ／２０ｍＬ キュービトル２０％皮下注８ｇ／４０ｍＬ キュービトル２０％皮下注１０ｇ／５０ｍＬ
申請者：	武田薬品工業株式会社
効能・効果：	無又は低ガンマグロブリン血症
用法・用量：	通常、人免疫グロブリン G として 50～200 mg（0.25～1 mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量〔100～400 mg（0.5～2 mL）/kg 体重〕を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、■ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 □動物由来細胞・組織、■動物由来成分（血液、その他） 原材料名 （１）ヒトの血液（血漿） （２）ヘパリンナトリウム
生物由来原料等の使用目的	□宿主細胞、□培地添加物、■その他の製造原材料、□製剤添加物、 □その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	（１）人免疫グロブリン（２０％皮下注用）は、ヒトの血液（血漿）に由来する。原料等であるヒト血漿は、健康なヒトに由来し生物由来原料基準に従って適格性が確認されている。製造プール血漿は、血清学的検査で HBs 抗原、抗 HIV-1／HIV-2 抗体が陰性で、核酸増幅試験で [redacted]、HBV DNA、HCV RNA、HIV-1 RNA が陰性、及びヒトパルボウイルス B19 DNA が　＊適合している　ことが確認されている。 （２）ヘパリンナトリウムは健康なブタの腸粘膜に由来し、生物由来原料基準に従って適格性が確認されている。
生物由来原料に対する不活化処理等の内容：	ヒト血漿：別紙様式 2（ヒト血漿）のとおり ヘパリンナトリウム：別紙様式 2（ヘパリンナトリウム）のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	ヒト血漿：別紙 1-1 のとおり ヘパリンナトリウム：別紙 1-2 のとおり
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり

*新薬承認情報提供時に置き換え

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注 1)，注 2)]	ヒト血漿
使用した生物由来原料等の分類	■ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	■有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、 □その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注 3)]	人免疫グロブリン（２０％皮下注用）は、ヒト血漿に由来する。原料等であるヒト血漿は、健康な人に由来し生物由来原料基準に従って適格性が確認されている。製造工程のプール血漿は、血清学的検査で HBs 抗原、抗 HIV-1／HIV-2 抗体が陰性で、核酸増幅検査で [redacted]、HBV DNA、HCV RNA、HIV-1 RNA が陰性、及びヒトパルボウイルス B19 DNA が　＊適合している　ことが確認されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注 4)]	生物由来原料の製造工程における不活化処理等は実施していない。
製造工程の概要（フローチャート）[注 5)，注 6)] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	別紙 1-1 のとおり

注 1）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。
注 2）動物種及び使用部位も記載する。
注 3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注 4）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注 5）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注 6）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注 7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

*新薬承認情報提供時に置き換え

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注 1)，注 2)]	ヘパリンナトリウム
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 ■その他の製造原料等（原料製造工程材料）、□製剤添加物、 □その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注 3)]	ヘパリンは健康なブタの腸粘膜に由来し、生物由来原料基準に従って適格性が確認されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注 4)]	ヘパリン製造工程中の[redacted]によってウイルス不活化及び除去処理が行われる。
製造工程の概要（フローチャート）[注 5)，注 6)] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	生物由来原材料のため、記載しない。
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	別紙 1-2 のとおり

注 1）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。
注 2）動物種及び使用部位も記載する。
注 3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注 4）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注 5）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注 6）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注 7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙 1-1：ウイルスクリアランス試験結果の概要

製造工程の各ウイルス除去工程における総ウイルスクリアランス係数を表 1-1 に示す。使用したモデルウイルスについては表 1-2 に示す。

表 1-1　製造工程の各ウイルス除去工程における総ウイルスクリアランス係数

Virus	エタノール分画＊ ([redacted])	エタノール分画＊ ([redacted])	S／D 処理 (a)	ナノろ過	低 pH 処理	総ウイルス クリアランス係数 エタノール分画＊ ([redacted])	総ウイルス クリアランス係数 エタノール分画＊ ([redacted])
HIV	[redacted]					>19.9	>20.6
BVDV	[redacted] (b)					>15.5	>17.2
WNV	[redacted]		[redacted] (c)			>12.2	ND
PRV	[redacted]					>21.2	>21.4
HAV	[redacted]					11.6	>11.2
EMCV	[redacted]					>12.2	ND
B19V	[redacted]					9.6	ND
MMV	[redacted]					10.2	>10.0

[redacted]

(a) [redacted]

(b) [redacted]総ウイルスクリアランス係数の計算に含めなかった。

(c) [redacted]、総ウイルスクリアランス係数の計算に含めなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 1-2　試験に用いたモデルウイルス

ウイルス	特徴
HIV：ヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus)	エンベロープ RNA ウイルス。血液製剤におけるモデルウイルス。
HAV：A 型肝炎ウイルス (Hepatitis A virus)	非エンベロープ RNA ウイルス。血液製剤におけるモデルウイルス。
EMCV：脳心筋炎ウイルス (Encephalomyocarditis virus)	非エンベロープ RNA ウイルス。HAV のモデルウイルス。
PRV；仮性狂犬病ウイルス (Pseudorabies virus)	エンベロープ DNA ウイルス。HBV のモデルウイルス。
BVDV：牛ウイルス性下痢ウイルス (Bovine viral diarrhea virus)	エンベロープ RNA ウイルス。C 型肝炎ウイルスのモデルウイルス。
WNV：西ナイルウイルス (West Nile virus)	エンベロープ RNA ウイルス。血液製剤におけるモデルウイルス。
MMV：マウス微小ウイルス (Mouse minute virus)	小型の非エンベロープ DNA ウイルス。B19V のモデルウイルス。
B19V：ヒトパルボウイルス B19 (Parvovirus B19)	小型の非エンベロープ DNA ウイルス。血液製剤におけるモデルウイルス。

別紙 1-2：ヘパリンナトリウムのウイルスクリアランス試験結果の概要

表 1-3　ヘパリンナトリウムのウイルス不活化除去工程におけるウイルスクリアランス能

製造工程	ウイルスクリアランス係数 (log_{10})			
	エンベロープウイルス		非エンベロープウイルス	
	PRV	PIV-3	Reo-3	PPV
[redacted]				
総ウイルスクリアランス係数	>9.17	>9.70	>5.68	>4.81 (b)
[redacted]				

別紙 2：製造工程の概要（フローチャート）

ウイルス除去工程に基づく製造方法のフローチャートを図 2-1 及び図 2-2 に示す。ウイルス不活化／除去工程を下線部で示す。

図 2-1　原薬の製造工程の流れ図

工程番号	製造工程	ウイルス不活化／除去工程の方法及び条件
Step 1	[redacted]	
Step 2		
Step 3		
Step 4		
Step 5		
Step 6		
Step 7		
Step 8		
Step 9		
Step 10		
Step 11		
Step 12		

図 2-2　製剤の製造工程の流れ図

工程番号	製造工程	ウイルス不活化／除去工程の方法及び条件
第一工程	[redacted]	
第二工程		
第三工程		
第四工程		
第五工程		
第六工程		

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2　データ又は報告書							
3.2.S　原薬							
3.2.S.1　一般情報							
3.2.S.1.1　名称							
3.2.S.1.1-1	Nomenclature	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2　構造							
3.2.S.1.2-1	Structure	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3　一般特性							
3.2.S.1.3-1	General Properties	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2　製造							
3.2.S.2.1　製造業者							
3.2.S.2.1-1	Manufacturer	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2-1	Description of Manufacturing Process and Controls	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3　原材料の管理							
3.2.S.2.3-1	Control of Materials [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-2	Control of Materials [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-3	Control of Materials [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-4	Control of Materials [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2	Controls of Critical Steps and Intermediates [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-3	Controls of Critical Steps and Intermediates [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-4	Controls of Critical Steps and Intermediates [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-5	Controls of Critical Steps and Intermediates [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.S.2.5-1	Process Validation and/or Evaluation [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2	Process Validation and/or Evaluation [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-3	Process Validation and/or Evaluation [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-2	Manufacturing Process Development [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.3　特性							
3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	Elucidation of structure and other characteristics	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.3.2　不純物							
3.2.S.3.2-1	Impurities	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4　原薬の管理							
3.2.S.4.1　規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	Specification	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.S.4.2-1	Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4　ロット分析							
3.2.S.4.4-1	Batch Analyses	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.S.4.5-1	Justification of Specification	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	Reference Standards or Materials	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	Container Closure System [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7　安定性							
3.2.S.7.1　安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	Stability summary and conclusions	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
該当なし							
3.2.S.7.3　安定性データ							
該当なし							
3.2.P　製剤							
3.2.P.1　製剤及び処方							
3.2.P.1-1	Description and Composition of the Drug Product	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1　製剤成分							
3.2.P.2.1-1	Components of the Drug Product	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2　製剤							
3.2.P.2.2-1	Pharmaceutical Development [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2-2	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3-2	Manufacturing Process Development [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4　容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	Container Closure System	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	Microbiological Attributes	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性							
3.2.P.2.6-1	Compatibility	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3　製造							
3.2.P.3.1　製造者							
3.2.P.3.1-1	Manufacturer	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2　製造処方							
3.2.P.3.2-1	Batch Formula	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外/国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	Control of Critical Steps and Intermediates	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4-2	Control of Critical Steps [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4-3	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4-4	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4-5	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4-6	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4-7	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.4-8	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4-9	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4-10	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	Process Validation and/or Evaluation	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-2	Process Validation and/or Evaluation [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3	Process Validation and/or Evaluation [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4　添加剤の管理							
3.2.P.4.1　規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	Justification of Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	Excipients of Human or Animal Origin	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6　新規添加剤							
3.2.P.4.6-1	Novel Excipients	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5　製剤の管理							
3.2.P.5.1　規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedures [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-2	Analytical Procedures [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-3	Analytical Procedures [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-4	Analytical Procedures [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-5	Analytical Procedures [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-6	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-7	Analytical Procedures [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-8	Analytical Procedures [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.2-9	Analytical Procedures [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-10	Analytical Procedures [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-11	Analytical Procedures [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-12	Analytical Procedures [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	Validation of Analytical Procedures [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	Validation of Analytical Procedures [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4　ロット分析							
3.2.P.5.4-1	Batch Analyses	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5　不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	Characterisation of Impurities	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	Justification of Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外/国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6-2	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外/国内	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.6-3	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外/国内	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外/国内	社内資料	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	Container Closure System [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-2	Container Closure System [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-3	Container Closure System [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-4	Container Closure System [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性							
3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	Stability summary and conclusions	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外/国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	Post-approval Stability Commitment	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3　安定性データ							
3.2.P.8.3-1	Stability Data [Accelerated]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	Stability Data – Long Term	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外/国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	Photostability Data	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.A　その他							
3.2.A.1　製造施設及び設備							
3.2.A.1-1	Facilities and Equipment [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2	Facilities and Equipment [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-3	Facilities and Equipment [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-4	Facilities and Equipment [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価							
3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.3　添加剤							
3.2.A.3-1	Novel Excipients	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	参考
3.2.A.3-2	Novel Excipients	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	参考
3.2.R　各極の要求資料							
該当なし							
3.3　参考文献							
3.3-1	Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of a 10% Liquid Immune Globulin Preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) Administered Subcutaneously in Subjects with Primary Immunodeficiency Disease	Richard L., et al	-	-	-	J Clin Immunol (2011) 31:323–331	参考
3.3-2	Efficacy and Safety of a New 20% Immunoglobulin Preparation for Subcutaneous Administration, IgPro20, in Patients With Primary Immunodeficiency	John B. Hagan, et al	-	-	-	J Clin Immunol (2010) 30:734–745	参考

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.3-3	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics (PK) of Human Immune Globulin Subrntaneous, 20% (IGSC 20%): Interim Analysis of a Phase 2/3 Study in Patiems with Primmy Immunodeficiencies (Pl)	Gergely Krivan, et al	-	-	-	J Clin lmmunol (2014) 34:349-·392	参考
3.3-4	A COMPARATIVE IN VITRO STUDY OF LOW pH AND ENZYME TREATED IMMUNOGLOBULIN PREPARATION FOR INTRAVENOUS USE	R. NISINI, et al	-	-	-	J. Clin. Lab. Immunol. (1989), 29. 193-197	参考
3.3-5	DECREASED INCIDENCE OF ADVERSE INFUSION REACTIONS IN HYPOGAMMAGLOBULINEMIC CHILDREN RECEIVING LOW pH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN	D.M.ROBERTON, et al	-	-	-	Aust NZ J Med 1987; 17	参考
3.3-6	Treatment of hypogammaglobulinaemia with intravenous immunoglobulin, 1973-93	Susan Skull, et al	-	-	-	Archives of Disease in Childhood 1996;74:527-530	参考
3.3-7	Purity of spiking agent affects partitioning of prion in plasma protein purification	Vey et al	-	-	-	Biologicals 30: 187-196	参考
3.3-8	A direct relationship between the partitioning of the pathogenic prion protein and transmissible spongiform encephalopathy infectivity during the purification of plasma proteins	Lee et al	-	-	-	Transfusion 41: 449-455	参考
3.3-9	Studies on the removal of abnormal prion protein by processes used in the manfacture of human plasma products	Foster et al	-	-	-	Vox Sang. 78: 86-95	参考

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.3-10	Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans	Brown et al	-	-	-	Transfusion 39: 1169-1178	参考
3.3-11	医薬品添加物事典2021、グリシン	株式会社 薬事日報社	-	-	-	医薬品添加物事典2021	参考
3.3-12	ガンマガード®静注用5g添付文書	武田薬品工業株式会社	-	-	-	社内資料	参考
3.3-13	GlycineとEgg-albuminの配合剤に関する研究（第2報）急性毒性、亜急性毒性および慢性毒性試験	根本伸二　他	-	-	-	薬理と治療	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2　試験報告書							
4.2.1　薬理試験							
4.2.1.1　効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Opsonic Activity in Immune Globulin Intravenous (Human), 10% NF Solution (13437)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	Mouse Protection Test- Evaluation of 10% Liquid Immune Globulin Intravenous NG ([redacted], 20% ethanol, 0.25 M Glycine, and Tween) (13321) Mouse Protection Test- Generation of Reference and Control Data (13153)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.2　副次的薬理試験							
該当なし							
4.2.1.3　安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	Safety Pharmacology Study on Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution after Intravenous Administration in Anesthetized Dogs (PV0300101)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-2	Studies on the Anaphylactoid Potential of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution: Blood Pressure Lowering Activity in Spontaneously Hypertensive Rats (PV0280101)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-3	Studies on the Anaphylactoid Potential of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution: Bronchospastic Activity in Guinea Pigs (PV0310101)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-4	Investigation of the Thrombogenic Potential of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution in a Rabbit Stasis Model (PV0320101)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2　薬物動態試験							
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Validation Report for the nephelometric determination of human IgG in rat serum (CDSVM_007-SOP QS5201)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-2	Validation of Human lgG ELISA (31521)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2　吸収							
4.2.2.2-1	Pharmacokinetics of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution after Intravenous Administration in Rats (PV0290101)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	30-Day Pharmacokinetic Evaluation in Dogs of IV versus Subcutaneous Administration of 20% IVIG with and without Hylenex (41036)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.3　分布							
該当なし							
4.2.2.4　代謝							
該当なし							
4.2.2.5　排泄							
該当なし							
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
該当なし							
4.2.2.7　その他の薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3　毒性試験							
4.2.3.1　単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	Determination of Acute Toxicity in Mice after Intravenous Administration of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution (PV0330101)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-2	Determination of Acute Toxicity in Mice after Intravenous Administration of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution (WA01/04)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.1-3	Determination of Acute Toxicity in Rats after Intravenous Administration of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution (PV0340101)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2　反復投与毒性試験							
該当なし							
4.2.3.3　遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1　In vitro試験							
4.2.3.3.1-1	"Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution": Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Test ([redacted]-UL-0159)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.3.2　In vivo試験							
該当なし							
4.2.3.4　がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.5　生殖発生毒性試験							
該当なし							
4.2.3.6　局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	Investigation of Local Tolerance of SUBQ NG 20% in Rabbits (PV2330801)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.6-2	Investigation of Local Tolerance of SUBQ NG 20% in Combination with rHuPH20 Gen 2 in Rabbits (PV2340801)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.6-3	Effects of rHuPH20 Gen II as Co-Formulation with 10% and 20% Gammagard Liquid (GGL) in Yucatan Mini Pigs (R08155)	-	開始時期不明～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.6-4	Preclinical studies on the subcutaneous application of GAMMAGARD Liquid after HYLENEX pretreatment: Local tolerance in the rabbit (AU0206W01)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.6-5	Investigation on Local Tolerance of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution in Rabbits (PV0350101)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7　その他の毒性試験							
該当なし							

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3　参考文献							
4.3-1	Humane and practical implications of using carbon dioxide mixed with oxygen for anesthesia or euthanasia of rats.	Danneman PJ, Stein S, Walschaw SO	-	-	-	Lab Anim Sci. 1997;47:376-85	参考
4.3-2	Human natural anti-α-galactosyl IgG. II. The specific recognition of α (1→3)-linked galactose residues.	Galili U, Macher BA, Buehler J, Shohet SB	-	-	-	J Exp Med. 1985;162:573-82	参考
4.3-3	Human natural anti-Gal IgG regulates alternative complement pathway activation on bacterial surfaces.	Hamadeh RM, Jarvis GA, Galili U, Mandrell RE, Zhou P, Griffiss JM	-	-	-	J Clin Invest. 1992;89:1223-35	参考
4.3-4	New genetic discoveries and primary immune deficiencies.	Hernandez-Trujillo V	-	-	-	Clin Rev Allergy Immunol. 2014;46:145-53	参考
4.3-5	Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases.	Kobrynski L	-	-	-	Biologics. 2012;6:277-87	参考
4.3-6	Mechanisms of action of Ig preparations: immunomodulatory and anti-inflammatory effects.	Matucci A, Maggi E, Vultaggio A	-	-	-	Front Immunol. 2015;5:690	参考
4.3-7	International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity.	Picard C, Gaspar HB, AI-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, et al.	-	-	-	J Clin Immunol. 2018;38:96-128	参考
4.3-8	The primary immunodeficiencies.	Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ	-	-	-	N Engl J Med. 1995;333:431-40	参考
4.3-9	A new liquid, intravenous immunoglobulin product (IGIV 10%) highly purified by a state-of-the-art process.	Teschner W, Butterweck HA, Auer W, Muchitsch EM, Weber A, Liu SL, et al.	-	-	-	Vox Sanguinis. 2007;92:42-55	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3-10	Personalized Therapy Immunoglobulin Replacement for Antibody Deficiency.	Wasserman RL	-	-	-	Immunol Allergy Clin N Am. 2019;39:95-111	参考
4.3-11	Biologic assay of a thrombosis inducing activity in human serum.	Wessler S, Reimer SM, Sheps MC	-	-	-	J Appl Physiol. 1959;14:943-6	参考
4.3-12	Nonclinical Study AU0206W02: Investigation on Local Tolerance of Gammagard Liquid (16%) preparations after subcutaneous application in rabbits: Influence of the formulation pH on Local Tolerance after repeated bolus administration. [redacted]. 20[redacted]	-	-	-	-	社内資料	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.2　全臨床試験一覧表									
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3　臨床試験報告書									
5.3.1　生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
該当なし									
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
該当なし									
5.3.1.3　In vitroーIn vivoの関連を検討した試験報告書									
該当なし									
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4-1	191978VDJH_TCM	Validation of a Non-Competitive Nephelometric Method for the Quantitation of Cuvitru in Human Serum	Takeda Pharmaceutical Company Limited	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] US	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-2	191981VAML_TCM	Validation of a Non-Competitive Nephelometric Method for the Quantitation of Anti-Human IgG1 in Human Serum	Takeda Pharmaceutical Company Limited	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] US	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-3	191984VAML_TCM	Validation of a Non-Competitive Nephelometric Method for the Quantitation of Anti-Human IgG2 in Human Serum	Takeda Pharmaceutical Company Limited	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] US	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-4	191987VAML_TCM	Validation of a Non-Competitive Nephelometric Method for the Quantitation of Anti-Human IgG3 in Human Serum	Takeda Pharmaceutical Company Limited	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] US	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-5	191990VAML_TCM	Validation of a Non-Competitive Nephelometric Method for the Quantitation of Anti-Human IgG4 in Human Serum	Takeda Pharmaceutical Company Limited	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] US	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-6	48056.CD.1	Quantitative Determination of Total IgG in Human Serum by an Immunoassay Method using Turbidimetry Detection	Takeda Pharmaceutical Company Limited	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-7	48057.PRI.100.CD1	Quantitative Determination of IgG Isotypes in Human Serum by an Immunoassay Method using Turbidimetry Detection	Takeda Pharmaceutical Company Limited	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-8	48072.PRI.100.CD1	Quantitative Determination of IgG Against Haemophilus influenzae Type B (Hib) Capsular Polysaccharide in Human Serum by Enzyme Immunoassay	Takeda Pharmaceutical Company Limited	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
該当なし									

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
該当なし									
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
該当なし									
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書									
該当なし									
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書									
該当なし									
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5-1	170903/170904	Population Pharmacokinetics of Immune Globulin Subcutaneous (Human) Infusion 20% (IGSC, 20%) in subjects with primary immunodeficiency diseases (PIDD)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	[redacted], [redacted] US	海外	社内資料	参考	-
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
該当なし									
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
該当なし									
5.3.5.2　非対照試験報告書									
5.3.5.2-1	TAK-664-3001	A Phase 3, Open-label, Non-controlled, Multi-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability, and Efficacy of Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution (IGSC, 20%) in Japanese Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases (PID)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2020年[redacted]月～2021年12月	日本	国内	社内資料	評価	提出
5.3.5.2-2	170903	A Clinical Study of Immune Globulin Subcutaneous (Human) (IGSC), 20% for the Evaluation of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2011年6月～2014年5月	独国、オーストリア、スウェーデン、オランダ、英国、ベルギー、ハンガリー	海外	社内資料	評価	提出
5.3.5.2-3	170904	A clinical study of immune globulin subcutaneous (Human), 20% solution (IGSC, 20%) for the evaluation of efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics in subjects with primary immunodeficiency diseases	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2013年1月～2015年3月	米国、カナダ	海外	社内資料	評価	提出
5.3.5.2-4	160601	Tolerability and Pharmacokinetic Comparison of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% (IGIV, 10%) Administered Intravenously or Subcutaneously in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2007年10月～2009年7月	米国	海外	社内資料	参考	提出

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3-1	-	Statistical Analysis Plan of Integrated Summary of Safety	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価	提出
5.3.5.3-2	-	Integrated Summary of Safety	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価	提出
5.3.5.3-3	-	Integrated Summary of Safety for JPI	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	社内資料	参考	-
5.3.5.4　その他の試験報告書									
該当なし									
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6-1	-	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT For CUVITRU® (Immune Globulin Subcutaneous [Human] 20% solution) (CUVITRU–12M–31 May 2022, 13 July 2022)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2021年6月～2022年5月	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.6-2	-	Cuvitru海外製造販売後における副作用報告状況（2022年5月31日DLP）	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2016年6月～2022年5月	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.7　患者データー覧表及び症例記録									
5.3.7.1　症例一覧表									
5.3.7.1-1	TAK-664-3001	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	社内資料	評価	提出
5.3.7.1-2	170903	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価	提出
5.3.7.1-3	170904	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価	提出
5.3.7.1-4	160601	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	参考	提出
5.3.7.2　臨床検査値変動図									
該当なし									
5.4　参考文献									
5.4-1	-	免疫グロブリン大量療法の現状と今後	川杉和夫	-	-	-	Jpn J Clin Immunol	参考	-
5.4-2	-	Agammaglobulinemia	Bruton COC	-	-	-	Pediatrics	参考	-
5.4-3	-	Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion	Gaspar J, Gerritsen B, Jones A	-	-	-	Arch Dis Child	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-4	-	Increased use of immunoglobulin preparations and its factors in Japan	Sugawa M, Sagawa K, Ohyama K, Henzan T, Nagai K, Nakajima K	-	-	-	Jpn J Transfusion Cell Ther	参考	-
5.4-5	-	Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification	Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-6	-	シンポジウム　感染とその生体反応（3）原発性免疫不全症における生体防衛反応－その欠陥の病態と成因－	加納正、安田典正	-	-	-	日内会誌	参考	-
5.4-7	-	Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan	Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-8	-	The expanding field of secondary antibody deficiency: Causes, diagnosis, and management	Patel SY, Carbone J, Jolles S	-	-	-	Front Immunol	参考	-
5.4-9	-	血液製剤輸血の適応と使用法　1．血液凝固因子製剤（免疫グロブリン）	冨山佳昭	-	-	-	血栓止血誌	参考	-
5.4-10	-	Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: Warning signs, diagnosis, and management	Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacin P	-	-	-	Front Immunol	参考	-
5.4-11	-	Immune globulin subcutaneous (human) 20%. In primary immunodeficiency disorders	McCormack PL	-	-	-	Drugs	参考	-
5.4-12	-	Differentiating characteristics and evaluating intravenous and subcutaneous immunoglobulin	Ness S	-	-	-	Am J Manag Care	参考	-
5.4-13	-	Comparison of five commercial anti-tetanus toxoid immunoglobulin G enzyme-linked immunosorbent assays	Perry AL, Hayes AJ, Cox HA, Alcock F, Parker AR	-	-	-	Clin Vaccine Immunol	参考	-
5.4-14	-	Assessing efficacy of Haemophilus influenzae type b combination vaccines	Granoff DM	-	-	-	Clin Infect Dis	参考	-
5.4-15	-	Comparison of hepatitis B vaccine efficacy in Japanese students: a retrospective study	Ogawa M, Akine D, Sasahara T	-	-	-	Environ Health Prevent Med	参考	-
5.4-16	-	CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management	Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, Ly K, Hughes E, Jiles R	-	-	-	MMWR Recomm Rep	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-17	-	Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy	Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH	-	-	-	Clin Immunol	参考	-
5.4-18	-	Secondary immunodeficiencies, including HIV infection	Chinen J, Shearer WT	-	-	-	J Allergy Clin Immunol	参考	-
5.4-19	-	Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States	Boyle JM, Buckley RH	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-20	-	Primary immunodeficiency diseases worldwide: More common than generally thought	Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JN	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-21	-	New genetic discoveries and primary immune deficiencies	Hernandez-Trujillo V	-	-	-	Clin Rev Allergy Immunol	参考	-
5.4-22	-	Overview of immunodeficiency disorders	Raje N, Dinakar C	-	-	-	Immunol Allergy Clin North Am	参考	-
5.4-23	-	The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies	Bousfiha A, Jeddane L, AI-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-24	-	Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee	Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-25	-	The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008	Gathmann B, Grimbacher B, Beauté I, Dudoit Y, Fischer A, Knerr V	-	-	-	Clin Exp Immunol	参考	-
5.4-26	-	Primary immunodeficiency	McCusker C, Upton J, Warrington R	-	-	-	Allergy Asthma Clin Immunol	参考	-
5.4-27	-	Subcutaneous immunoglobulins: Product characteristics and their role in primary immunodeficiency disease	Melamed I, Testori A, Spirer Z	-	-	-	Int Rev Immunol	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-28	-	Hematopoietic cell transplantation in patients with primary immune regulatory disorders (PIRD): A primary immune deficiency treatment consortium (PIDTC) survey	Chan AY, Leiding JW, Liu X, Logan BR, Burroughs LM, Allenspach EJ	-	-	-	Front Immunol	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-29	-	Progress in gene therapy for primary immunodeficiencies using lentiviral vectors	Sauer AV, Di Lorenzo B, Carriglio N, Aiuti A	-	-	-	Curr Opin Allergy Clin Immunol	参考	-
5.4-30	-	Standard and special human immune serum globulins as therapeutic agents	Stiehm ER	-	-	-	Pediatrics	参考	-
5.4-31	-	Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion	Gardulf A, Hammarström L, Smith CIE	-	-	-	Lancet	参考	-
5.4-32	-	Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: Safety and costs	Gardulf A, Andersen V, Björkander J, Ericson D, Fróland SS, Gustafson R	-	-	-	Lancet	参考	-
5.4-33	-	Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency disease: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose	Berger M	-	-	-	Curr Opin Allergy Clin Immunol	参考	-
5.4-34	-	Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies	Na IK, Buckland M, Agostini C, Edgar JDM, Friman V, Michallet M	-	-	-	Eur J Haematol	参考	-
5.4-35	-	Immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin (IVIGs) in HIV-1 disease: A systematic review	Pastori D, Esposito A, Mezzaroma I	-	-	-	Int Rev Immunol	参考	-
5.4-36	-	A multicenter, randomized, double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation	Winston DJ, Antin JH, Wolff SN, Bierer BE, Small T, Miller KB	-	-	-	Bone Marrow Transplant	参考	-
5.4-37	-	Evaluation of humoral immune function in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura	Rahiminejad MS, Sadeghi MM, Mohammadinejad P, Sadeghi B, Abolhassani H, Firoozabadi MMD	-	-	-	Iran J Allergy Asthma Immunol	参考	-
5.4-38	-	Kawasaki disease: Etiopathogenesis and novel treatment strategies	Agarwal S, Agrawal DK	-	-	-	Expert Rev Clin Immunol	参考	-
5.4-39	-	Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia	Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C	-	-	-	Front Immunol	参考	-
5.4-40	-	Multifocal motor neuropathy: Controversies and priorities	Yeh WZ, Dyck PJ, Van den Berg LH, Kiernan MC, Taylor BV	-	-	-	J Neurol Neurosurg Psychiatry	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-41	-	Office immunotherapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy	Dyck PJ, Taylor BV, Davies JL, Mauermann ML, Litchy WJ, Klein CJ	-	-	-	Muscle Nerve	参考	-
5.4-42	-	Efficacy and safety of home-based subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in paediatric patients with primary immunodeficiencies	Borte M, Bernatowska E, Ochs HD, Roifman CM, Vivaglobin Study Group	-	-	-	Clin Exp Immunol	参考	-
5.4-43	-	Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: From subcutaneous to intravenous infusions and back again	Wasserman RL	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-44	-	Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: Systematic review and meta analysis	Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-45	-	Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease	Skoda-Smith S, Torgerson TR, Ochs HD	-	-	-	Ther Clin Risk Manag	参考	-
5.4-46	-	Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies	Orange JS, Grssman WJ Navickis RJ, Wilkes MM	-	-	-	Clin Immunol	参考	-
5.4-47	-	各種静注用免疫グロブリン製剤におけるウイルス抗体価の比較評価	出口松夫、鍵田正智、吉岡範、三輪義弘、浅利誠志	-	-	-	Pharma Medica	参考	-
5.4-48	-	Overview of viral replication and genetic variability	Tong S, Revill P	-	-	-	J Hepatol.	参考	-
5.4-49	-	The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory	Varni JW, Seid M, Rode CA	-	-	-	Med Care	参考	-
5.4-50	-	The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection	Ware JE Jr, Sherbourne CD	-	-	-	Med Care	参考	-
5.4-51	-	US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model	Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ	-	-	-	Med Care	参考	-
5.4-52	-	Home-based immunoglobulin infusion therapy: quality of life and patient health perceptions	Daly PB, Evans JH, Kobayashi RH, Kobayashi AL, Ochs HD, Fischer SH	-	-	-	Ann Allergy	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-53	-	Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy	Nicolay U, Haag S, Eichmann F, Herget S, Spruck D, Gardulf A	-	-	-	Qual Life Res	参考	-
5.4-54	-	Validation of an abbreviated treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications	Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers MP, Morisky DE, Gemmen E	-	-	-	Health Qual Life Outcomes	参考	-
5.4-55	-	Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Relationship to immunoglobulin therapy over 22 years	Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H	-	-	-	J Allergy Clin Immunol	参考	-
5.4-56	-	High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease	Roifman CM, Levison H, Gelfand EW	-	-	-	Lancet	参考	-
5.4-57	-	Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection	Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW	-	-	-	J Allergy Clin Immunol	参考	-
5.4-58	-	Selective IgA deficiency	Yel L	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-59	-	IgG anti-IgA subclasses in common variable immunodeficiency and association with severe adverse reactions to intravenous immunoglobulin therapy	de Albuquerque Campos R, Sato MN, da Silva Duarte AJ	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-60	-	Preclinical characterization and viral safety of a new human plasma-derived liquid 20 percent immunoglobulin concentrate for subcutaneous administration	Teschner W, Butterweck HA, Pölsler G, Kreil TR, Weber A, Muchitsch EM	-	-	-	Eur J Immunol	参考	-
5.4-61	-	Adverse effects of intravenous immunoglobulin	Misbah SA, Chapel HM	-	-	-	Drug Saf	参考	-
5.4-62	-	IVIG--a hemolytic culprit	Pintova S, Bhardwaj AS, Aledort LM	-	-	-	N.Engl.J.Med	参考	-
5.4-63	-	Immune globulins and thrombotic adverse events as recorded in a large administrative database in 2008 through 2010	Daniel GW, Menis M, Sridhar G, Scott D, Wallace AE, Ovanesov MV	-	-	-	Transfusion	参考	-
5.4-64	-	Immune globulins and same-day thrombotic events as recorded in a large health care database during 2008 to 2012	Sridhar G, Ekezue BF, Izurieta HS, Selvam N, Ovanesov MV, Divan HA.	-	-	-	Transfusion	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-65	-	Safety of IGIV therapy and infusion-related adverse events	Ballow M	-	-	-	Immunol Res	参考	-
5.4-66	-	Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy	Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y	-	-	-	Autoimmun Rev	参考	-
5.4-67	-	Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors	Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC	-	-	-	Ann Intern Med	参考	-
5.4-68	-	Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: Advantages of the subcutaneous route	Gardulf A	-	-	-	BioDrugs	参考	-
5.4-69	-	Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home	Gardulf A, Nicolay U, Math D, Asensio O, Bernatowska E, Böck A	-	-	-	J Allergy Clin Immunol	参考	-
5.4-70	-	Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency	Hoffmann F, Grimbacher B, Thiel J, Peter H, Belohradsky BH, the Vivaglobin® Study Group	-	-	-	Eur J Med Res	参考	-
5.4-71	-	Patient experience with subcutaneous immunoglobulin 20%, Ig20Gly, for primary immunodeficiency diseases: a prespecified post hoc analysis of combined data from 2 pivotal trials	Meckley LM, Wu Y, Ito D, Berner T, McCoy B, Yel L.	-	-	-	BMC Immunol	参考	-
5.4-72	-	Clinical profile, dosing, and quality-of-life outcomes in primary immune deficiency patients treated at home with immunoglobulin G: Data from the IDEaL patient registry	Kearns S, Kristofek L, Bolgar W, Seidu L, Kile S	-	-	-	J Manage Cares Special Pharm	参考	-
5.4-73	-	Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: a Phase 2/3 study in Europe in patients with primary immunodeficiencies	Borte M, Krivan G, Derfalvi B, Marodi L, Harrer T, Jolles S	-	-	-	Clin Exp Immunol	参考	-
5.4-74	-	Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20% in patients with primary immunodeficiency diseases in North America	Suez D, Stein M, Gupta S, Hussain I, Meland I Paris K	-	-	-	J Ciln Immunol	参考	-
5.4-75	-	Viral safety of solvent/detergent-treated blood products	Horowitz B, Prince AM, Hamman J, Watklevicz C	-	-	-	Blood Coagul Fibrinolysis	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-76	-	West Nile virus and the safety of plasma derivatives: verification of high safety margins, and the validity of predictions based on model virus data	Kreil TR, Berting A, Kistner O, Kindermann J	-	-	-	Transfusion	参考	-
5.4-77	-	A novel method for removal of human immunodeficiency virus: Filtration with porous polymeric membranes	Hamamoto Y, Harada S, Kobayashi S, Yamaguchi K, Iijima H, Manabe S	-	-	-	Vox Sang	参考	-
5.4-78	-	The particle size of hepatitis C virus estimated by filtration through microporous regenerated cellulose fibre	Yuasa T, Ishikawa G, Manabe S, Sekiguchi S, Takeuchi K, Miyamura T	-	-	-	J General Virol	参考	-
5.4-79	-	Virus inactivation during intravenous immunoglobulin production	Hämäläinen E, Suomela H, Ukkonen P	-	-	-	Vox Sang	参考	-
5.4-80	-	Virus inactivation during production of intravenous immunoglobulin	Kempf C, Jentsch P, Poirier B, Barré-Sinoussi F, Morgenthaler JJ, Morell A	-	-	-	Transfusion	参考	-
5.4-81	-	Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group	Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET	-	-	-	Am.J.Clin.Oncol.	参考	-
5.4-82	-	Toxicity grading scale for determining the severity of adverse events. Section VIII: Appendices Monitoring and Reporting Adverse Events	World Health Organization	-	-	-	-	参考	-
5.4-83	-	International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity	Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al.	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-84	-	Antibody response to unconjugated Haemophilus influenzae b and pneumococcal polysaccharide vaccines in children with recurrent infections	Raby R, Blaiss M, Gross S, Herrod HG	-	-	-	J Allergy Clin Immunol	参考	-
5.4-85	-	Primary immunodeficiencies: 2009 update	International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al.	-	-	-	J Allergy Clin Immunol	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-86	-	Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies)	Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A	-	-	-	Clin Immunol	参考	-
5.4-87	-	Prediction of creatinine clearance from serum creatinine	Cockcroft DW, Gault MH	-	-	-	Nephron	参考	-
5.4-88	-	Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency	Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C	-	-	-	Front Immunol	参考	-
5.4-89	-	Primary immunodeficiency diseases: Report of an IUIS Scientific Committee	IUIS Scientific Committee	-	-	-	Clin Exp Immunol	参考	-
5.4-90	-	Is there any difference in antibody titer between children and adults after recombinant hepatitis B vaccination?	Ahad MA, Alim MA, Guho A, Ekram AR	-	-	-	TAJ	参考	-
5.4-91	-	Adverse effects of IgG therapy	Berger M	-	-	-	J Allergy Clin Immunol Pract	参考	-
5.4-92	-	Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency	Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu, JT	-	-	-	J Allergy Clin Immunol	参考	-
5.4-93	-	Cuvitru 200 mg/ml solution for subcutaneous injection [summary of product characteristics]	Takeda UK Limited	-	-	-	-	参考	-
5.4-94	-	Recent advances in transplantation for primary immune deficiency diseases: a comprehensive review	de la Morena, MT, Nelson, RP Jr.	-	-	-	Clin Rev Allergy Immunol	参考	-
5.4-95	-	Population pharmacokinetic modeling and simulation of immunoglobulin exposure with varying dosing intervals of subcutaneous immunoglobulin 20% (Ig20Gly) in patients with primary immunodeficiency diseases	Dumas, T, Berry, NS, Wolfsegger, M., Jolles, S., McCoy, B., Yel, L	-	-	-	Int Immunopharmacol	参考	-
5.4-96	-	Subcutaneous administration of immunoglobulins. What are the advantages?	Gardulf A, Hammarström L	-	-	-	Clin Immunother	参考	-
5.4-97	-	Advances in site-specific gene editing for primary immune deficiencies	Kuo, CY	-	-	-	Curr Opin Allergy Clin Immunol	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-98	-	Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunedeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home	Nicolay U, Kiessling P, Berger M, Gupta S, Yel L, Roifman CM.	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-99	-	Tolerability of subcutaneous immunoglobulin 20%, Ig20Gly, in pediatric patients with primary immunodeficiencies	Paris K, Haddad E, Borte M, Brodszki N, Dérfalvi B, Maródi L.	-	-	-	Immunotherapy	参考	-
5.4-100	-	Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients	Quartier P, Debré M, De Blic J, de Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N.	-	-	-	J Pediatr	参考	-
5.4-101	-	Antibody response to diphtheria-tetanus-pertussis immunization in preterm infants who receive dexamethasone for chronic lung disease	Robinson MJ, Heal C, Gardener E, Powell P, Sims DG	-	-	-	Pediatrics	参考	-
5.4-102	-	The primary immunodeficiencies	Rosen FS., Cooper MD, Wedgwood RJ	-	-	-	N Engl J Med	参考	-
5.4-103	-	Determinants of long-term protection after hepatitis B vaccination in Infancy: A meta-analysis	Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries RV	-	-	-	Pediatr Infect Dis J	参考	-
5.4-104	-	Safety and tolerability of subcutaneous immunoglobulin 20% in primary immunodeficiency diseases from two continents	Suez D, Kriván G, Jolles S, Stein M, Gupta S, Paris K.	-	-	-	Immunotherapy	参考	-
5.4-105	-	Home-Based Treatment with Immunoglobulins: an Evaluation from the Perspective of Patients and Healthcare Professionals	Zuizewind CA, van Kessel P, Kramer CM, Muijs MM, Zwiers JC, Triemstra	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-106	-	Bioavailability of IgG administered by the subcutaneous route	Berger M, Jolles S, Orange JS, Sleasman JW	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-107	-	Hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin in primary immunodeficiency	Jolles S	-	-	-	Immnotarget Ther	参考	-
5.4-108	-	Alterations in the half-life and clearance of IgG during therapy with intravenous gamma-globulin in 16 patients with severe primary humoral immunodeficiency	Schiff RI, Rudd C	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-109	-	Efficacy and safety of Hizentra®, a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in pediatric patients with primary immunodeficiency	Borte M, Pac M, Serban M, Gonzalez-Quevedo T, Brimbacher B, Jolles S	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-110	-	Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy with Hizentra® is safe and effective in two infants	Gallagher JL, Patel NC	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-111	-	Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies-a prospective multi-national study	Gardulf A, Nicolay U, Ssensio O, Bernatowska E, Bőck A, Carvalho BC	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-112	-	Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies	Gustafson R, Gardulf A, Hansen S, Leibl H, Engl W, Lindén M	-	-	-	Clin Exp Immunol	参考	-
5.4-113	-	Efficacy and safety of subcutaneous Vivaglobin® replacement therapy in previously untreated patients with primary immunodeficiency: A prospective, multicenter study	Borte M, Quinti I, Soresina A, Fernádez-Cruz E, Ritchie B, Schmidt DS	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-114	-	Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a 10% liquid immune globulin preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) administered subcutaneously in subjects with primary immunodeficiency disease	Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, Strausbaugh SD, Stein MR, Sharkhawy M	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-115	-	Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency	Hagan JB, Fasano MB, Spector S, Wasserman RL, Melamed I, Rojavin MA	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-116	-	Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases	Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Bexon M	-	-	-	J Clin Immunol	参考	-
5.4-117	-	Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease	Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M	-	-	-	Clin Exp Immunol	参考	-
5.4-118	-	Subcutaneous immunoglobulin therapy: A new option for patients with primary immunodeficiency diseases	Koborynski L	-	-	-	Biologics: Target Ther	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-119	-	Transfusion-related acute lung injury: a clinical review	Vlaar APJ, Juffermans NP	-	-	-	Lancet	参考	-
5.4-120	-	Therapeutic preparations of IVIg contain naturally occurring anti–HLA-E antibodies that react with HLA-Ia (HLA-A/-B/-Cw) alleles	Ravindranath MH, Terasaki PI, Pham T, Jucaud V, Kawakita S	-	-	-	Blood	参考	-