*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】

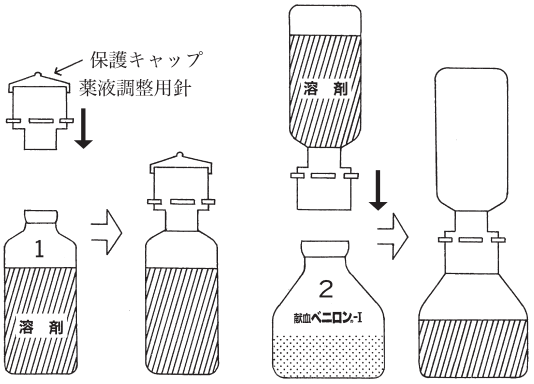
冷蔵保存をしていた場合は製剤及び添付の溶剤(日本薬局方注射用水)バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温にもどす。製剤バイアルは陰圧となっているため、必ず下記の順序に従って溶解すること。

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)。



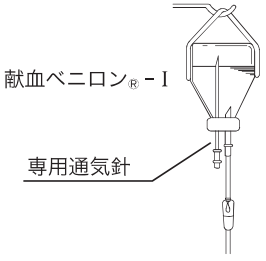
(図1)　　(図2)

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。

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠 11
1.8.2.1 効能又は効果（案） 11
1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠 11
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠 14
1.8.3.1 用法及び用量（案） 14
1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠 14
1.8.3.3 参考文献 15
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 17
1.8.4.1 禁忌 17
1.8.4.2 用法及び用量に関連する注意 17
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 27
1.8.4.8 適用上の注意 27
1.8.4.9 その他の注意 30
1.8.4.10 参考文献 30

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。

最新の添付文書を参照すること

20XX 年 X 月作成（第 1 版）

貯法：凍結を避け 2～8℃で保存

有効期間：製造日から 24 ヵ月

日本標準商品分類番号
876343

血漿分画製剤　皮下注用人免疫グロブリン製剤、ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）製剤

生物学的製剤基準　pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）

ハイキュービア 10% 皮下注セット 5g/50mL
ハイキュービア 10% 皮下注セット 10g/100mL
ハイキュービア 10% 皮下注セット 20g/200mL

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

	5g/50mL	10g/100mL	20g/200mL
承認番号			
販売開始			

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

本剤は 2 製剤を同梱したものであり、1 包装単位に人免疫グロブリン注射液 1 バイアル、ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）注射液 1 バイアルが含まれる。各々の組成・性状は以下のとおりである。

3.1.1 人免疫グロブリン注射液

1 バイアル中に下記の成分を含有する。

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

注 1）グリシン濃度は 0.20～0.30mol/L の範囲である。

注 2）「献血又は非献血の区別の考え方」参照

3.1.2 ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）注射液

1 バイアル中に下記の成分を含有する。		400 単位 /2.5mL	800 単位 /5mL	1600 単位 /10mL
有効成分	ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	400 単位	800 単位	1600 単位
添加剤	リン酸水素二ナトリウム二水和物	4.5mg	8.9mg	17.8mg

	ヒトアルブミン	2.5mg	5mg	10mg
	塩化カルシウム水和物	1.0mg	2.0mg	4.0mg
	エデト酸ナトリウム水和物	2.5mg	5.0mg	10.0mg
	等張化剤	21.3mg	42.5mg	85.0mg
	pH 調節剤	適量		
備考		ヒトアルブミンは、ヒト血液に由来する。（採血国：米国、採血の区別：非献血[注)]） ヒトアルブミンの製造工程において、ブタの腸粘膜由来成分（ヘパリンナトリウム）を使用している。 本剤はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株を用いて製造される。		

注）「献血又は非献血の区別の考え方」参照

3.2 製剤の性状

3.2.1 人免疫グロブリン注射液

剤形	注射液（バイアル）
性状	澄明又は僅かに乳白光を呈する無色から微黄色の液体であり、血漿たん白微粒子を認めることがある。
pH	4.6～5.1
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

3.2.2 ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）注射液

剤形	注射液（バイアル）
性状	無色の澄明の液体であり、血漿たん白微粒子を認めることがある。
pH	6.5～8.0
浸透圧比	約 1（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

6. 用法及び用量

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

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

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

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

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 必ずボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）注射液から先に注入すること。ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）注射液と人免疫グロブリン注射液を混合しないこと。［14.1.3 参照］

7.3 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。［8.6 参照］

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

目標投与量（投与量漸増後の用量）を
3 週間間隔で投与する場合の用量漸増法

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

目標投与量（投与量漸増後の用量）を

4週間間隔で投与する場合の用量漸増法

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

7.4.1 静注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者では、本剤の初回投与は、静注用人免疫グロブリン製剤の最終投与から約1週間後とすること。初回の人免疫グロブリン注射液の投与量は切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤の1週あたりの投与量と同量とすること。漸増後の投与間隔は切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤の投与間隔と同様とするが、患者の臨床反応に応じて変更も可能である。

7.4.2 他の皮下注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者では、本剤の初回投与は、他の皮下注用人免疫グロブリン製剤を週1回投与していた患者では他の皮下注用人免疫グロブリン製剤の最終投与から1週間後、他の皮下注用人免疫グロブリン製剤を2週に1回投与していた患者では他の皮下注用人免疫グロブリン製剤の最終投与から2週間後とすること。初回の人免疫グロブリン注射液の投与量は切換え前の他の皮下注用人免疫グロブリン製剤の1週あたりの投与量と同量とすること。漸増後の投与間隔は3週間又は4週間間隔に調整すること。

7.4.3 人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていない。人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者に対して本剤による導入を行う場合は、感染頻度や重症度等の本剤による治療の臨床反応と血清IgG濃度を参考に、投与量を慎重に調節すること。漸増後の投与間隔は3週間又は4週間間隔に調整すること。

7.5 注入部位漏出が人免疫グロブリン注射液投与中又は投与後に生じる可能性があるため、患者の状態に応じて、複数の注入部位への投与及び投与速度の減速を検討すること。複数の部位へ投与する場合、各部位の投与量は同等となるように総投与量を部位数で割って算出すること。［14.2.3、14.2.4、14.2.5参照］

7.6 1日に投与できる人免疫グロブリン注射液の最大投与容量は、1部位に投与する場合は、体重40kg以上の患者では600mL、体重40kg未満の患者では300mL、複数部位に投与する場合は、体重40kg以上の患者では1200mL、体重40kg未満の患者では600mLである。［14.2.4参照］

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 人免疫グロブリン注射液の原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HAV、HBV、HCV、HIV-1及びヒトパルボウイルスB19について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用している。また、製造工程段階のプール血漿においてHBs抗原、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、HAV、HBV、HCV、HIV-1及びヒトパルボウイルスB19についてNATを実施し、適合していることを確認しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。人免疫グロブリン注射液の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、ウイルス除去膜による濾過工程、有機溶媒／界面活性剤処理及び低pHインキュベーション処理は、各種ウイルスに対して不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

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

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

8.3 人免疫グロブリン注射液は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって、血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。［11.1.8参照］

8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。［9.2.1、11.1.3 参照］

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

8.6 在宅自己注射を行う場合、患者又は介護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。［7.3 参照］

8.6.1 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。

8.6.2 単回使用医療機器（使用済みのシリンジや注射針等）を再使用しないように患者又は介護者に注意を促すこと。

8.6.3 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

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。［9.8、11.1.4 参照］

9.1.4 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。［8.2.1 参照］

9.1.5 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。［8.2.1 参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害又はその既往歴のある患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。腎機能を悪化させるおそれがある。［8.4、11.1.3 参照］

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

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、胸部不快感、頻脈、脈拍微弱、血圧低下、喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ等異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 無菌性髄膜炎症候群（頻度不明）

無菌性髄膜炎症候群（項部硬直、頭痛、発熱、羞明、悪心又は嘔吐等）があらわれることがある。

11.1.3 急性腎障害（頻度不明）

腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.4、9.2.1参照］

11.1.4 血栓塞栓症（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（1.1%）

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%以上5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛（25.0%）	浮動性めまい、片頭痛、嗜眠	錯感覚、振戦
循環器		高血圧	頻脈、低血圧
消化器	悪心、嘔吐	上腹部痛、腹痛、腹部膨満、下痢、下腹部痛、腹部圧痛	
呼吸器			呼吸困難
皮膚		紅斑、そう痒症、発疹	じん麻疹、アレルギー性皮膚炎
筋・骨格系		筋肉痛、関節痛、四肢痛、筋骨格系胸痛、小結節、圧痛	背部痛、筋骨格硬直
投与部位	注入部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、そう痒感等）（65.6%）		注入部位漏出、熱感
全身障害	疲労、発熱、疼痛	悪寒、倦怠感、無力症	多汗症、灼熱感
臨床検査		遊離ヘモグロビン陽性、ヘモジデリン尿症、クームス試験陽性	
その他	Infusion reaction[注)]、腫脹	浮腫、挫傷、性器浮腫、末梢腫脹、性器腫脹、外陰腟腫脹、末梢性浮腫、副鼻腔炎、食欲減退	過敏症、顔面腫脹、インフルエンザ様疾患、潮紅、蒼白、末梢冷感

注）本剤投与中又は投与開始後短時間に発現した頭痛、疲労等

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 使用前に室温に戻し、室温に戻した後は、再び冷蔵庫に戻さず、3ヵ月以内に使用すること。

14.1.2 不溶物又は変色が認められるものは使用しないこと。本剤を振盪しないこと。

14.1.3 ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）注射液と人免疫グロブリン注射液を混合しないこと。また、他の製剤との混注を避けること。本剤を希釈しないこと。［7.2参照］

14.1.4 本剤は開封後できるだけ速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）注射液については、輸液ポンプ等又は手動にて投与すること。

14.2.2 人免疫グロブリン注射液については、投与速度の調節可能な輸液ポンプ等を用いて投与すること。

14.2.3 本剤は腹部中央から上腹部及び大腿部等に皮下投与すること。2ヵ所又は3ヵ所から投与する場合、各注入部位は腹部中央から上腹部の反対側で10cm以上の間隔をあけるか、反対側の大腿部とすること。骨の隆起、瘢痕、炎症又は感染のある部位は避けること。［7.5参照］

14.2.4 投与部位は3ヵ所までとし、1日あたりの人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの最大投与容量は下表に従うこと。［7.5、7.6参照］

1日あたりの人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの最大投与容量

投与部位数	1日あたりの人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの最大投与容量（mL）	
	体重40kg未満の患者	体重40kg以上の患者
1ヵ所	300	600
2ヵ所	300	600
3ヵ所	200	400

14.2.5 投与速度

(1) ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）注射液の投与速度は、投与部位あたり1～2mL/分、又は忍容性に応じて調整すること。人免疫グロブリン注射液は、ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）注射液の注入終了後約10分以内に同じ翼状針から投与すること。

(2) 人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの投与速度は、最初の4回又は5回の投与では下表に従うこと。以降の投与は患者の状態に応じて適宜調整すること。［7.5参照］

人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの投与速度

（最初の2回の投与）

投与開始後の経過時間	人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの投与速度（mL/時間）	
	体重40kg未満の患者	体重40kg以上の患者
最初の5～15分	5	10
次の5～15分	10	30
次の5～15分	20	60
次の5～15分	40	120
残りの投与	80	240

人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの投与速度

（その後の2回又は3回の投与）

投与開始後の経過時間	人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの投与速度（mL/時間）	
	体重40kg未満の患者	体重40kg以上の患者
最初の5～15分	10	10
次の5～15分	20	30
次の5～15分	40	120
次の5～15分	80	240
残りの投与	160	300

14.3 薬剤交付時の注意

最終有効年月日まで貯法に従い保存すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

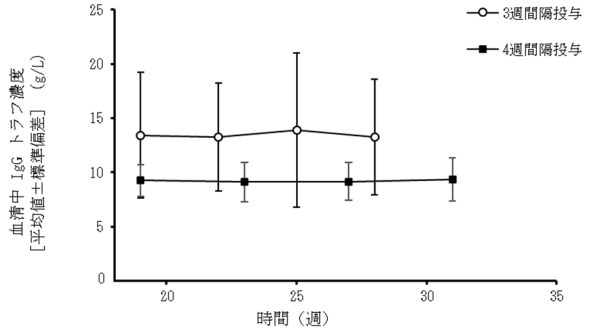
国内外臨床試験（6試験）において、8.9%（16／180例）に、ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）に対する結合抗体が認められたが、中和抗体は検出されなかった。結合抗体は、成人男性の精巣、精巣上体及び精子に発現することが知られている内因性ヒアルロニダーゼと交差反応を呈する可能性がある。結合抗体のヒトにおける臨床的意義は不明である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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

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



本剤を3週間隔又は4週間隔で皮下投与した際の血清中IgGトラフ濃度推移

12歳以上の日本人原発性免疫不全症候群患者4例を対象に、本剤を4週間隔で皮下投与（平均投与量：IgGとして452mg/kg、範囲：313～768mg/kg）した際の定常状態（本剤投与開始23週目又は27週目）における血清中IgGの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。

本剤を4週間隔で皮下投与した際の血清中IgGの薬物動態パラメータ(n=4)

$AUC_{0-\tau}$/week (g･day/L)	C_{max} (g/L)	C_{min} (g/L)	T_{max} (h)	CL/F (mL/day/kg)
81.98 (17.6)	12.72 (23.4)	9.347 (17.9)	6.94 [2.94, 8.85]	1.302 (40.0)

幾何平均値（CV%）、T_{max}は中央値[最小値，最大値]、AUC0-τ/week及びCL/Fの例数は3例

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

2歳以上の原発性免疫不全症候群患者計16例を対象とし、本剤の投与量（初回投与は1週相当量）及び投与間隔（初回は1週間）を漸増したのちに3週又は4週間隔で24週間皮下投与した。本剤投与中の1週あたりの平均投与量は115mg/kg体重であった。

最後の3回の来院におけるIgGトラフ値の幾何平均値は9.494g/Lであり、静注又は皮下注用人免疫グロブリン製剤による治療（IgGトラフ値の幾何平均値9.624g/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急性の重篤な細菌感染はなかった。全ての感染症は2.74件/人・年であった。

本剤投与中の副作用は16例中11例（68.8%）に104件認められ、主な副作用は発熱5例（31.3%）、並びに注入部位紅斑、注射部位紅斑、注入部位腫脹、注入部位疼痛及び頭痛2例（各12.5%）であった[1)]。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（北米）

2歳以上の原発性免疫不全症候群患者計83例を対象とし、本剤の投与量（初回投与は1週相当量）及び投与間隔（初回は1週間）を漸増したのちに3週又は4週間隔で14ヵ月間皮下投与した。漸増期間後の1週あたりの平均投与量は155mg/kg体重であった。漸増期間後に発生した急性の重篤な細菌感染は0.025件/人・年、全ての感染症は2.97件/人・年であった。

本剤投与中（漸増期間を除く）の副作用は81例中58例（71.6%）に384件認められ、主な副作用は注入部位疼痛（32.1%）であった[2,3)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 人免疫グロブリンG

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。

18.1.2 ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

結合組織におけるヒアルロン酸の脱重合を介し、皮下組織の浸透性が増加することで、人免疫グロブリンGの拡散吸収が促進する[4)]。

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*）[5)]。

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*）[6)]。

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[7)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 人免疫グロブリンG

一般名：pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）［pH4-Treated Acidic 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 37μg/mL の IgA を含む。

IgG サブクラスの分布は以下の通り。

IgG1≧51.6%

IgG2≧24.2%

IgG3≧2.2%

IgG4≧1.6%

19.2 ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

一般名：ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

［Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination)］

分子量：60,000～65,000

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

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名（販売名）、製造番号、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

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

22. 包装

〈ハイキュービア 10% 皮下注セット 5g/50mL〉

人免疫グロブリン注射液 1 瓶（人免疫グロブリン G 5g 含有）、ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）注射液 1 瓶（ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）400 単位含有）

〈ハイキュービア 10% 皮下注セット 10g/100mL〉

人免疫グロブリン注射液 1 瓶（人免疫グロブリン G 10g 含有）、ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）注射液 1 瓶（ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）800 単位含有）

〈ハイキュービア 10% 皮下注セット 20g/200mL〉

人免疫グロブリン注射液 1 瓶（人免疫グロブリン G 20g 含有）、ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）注射液 1 瓶（ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）1600 単位含有）

23. 主要文献

1）社内資料：国内第Ⅲ相試験（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.3）

2）社内資料：海外第Ⅲ相試験（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.4）

3）社内資料：海外第Ⅲ相試験（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.4.2）

4）Wasserman RL: Immunotherapy. 2017;9:1035-50.

5）Teschner W, et al.:Vox Sang. 2007;92:42-55.

6）社内資料：オプソニン作用（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.6.2.2）

7）社内資料：感染防御作用（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.6.2.2）

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

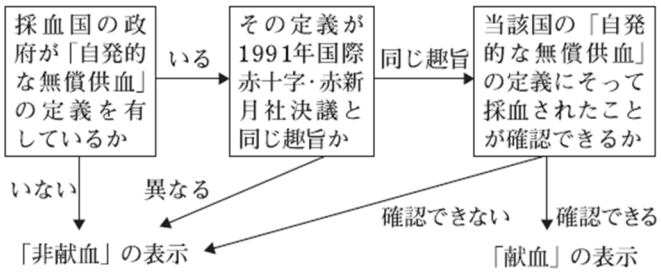
26.1 製造販売元

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 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

無又は低ガンマグロブリン血症

1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠

無又は低ガンマグロブリン血症は、B 細胞系の発達や成熟 B 細胞の機能が阻害されることなどが要因による抗体産生不全を主徴とする免疫不全症であり、無ガンマグロブリン血症は原発性免疫不全症候群（PID）、低ガンマグロブリン血症は 2 つのタイプ〔PID 及び続発性免疫不全症（SID）〕に大別される。PID は、液性免疫や細胞性免疫系の障害により感染症の再発を繰り返す疾患である。PID における感染症の治療や予防の選択肢としては、一般的に、標準的な抗生物質による治療とヒト免疫グロブリン G（IgG）の補充療法が挙げられる。また、PID に加え、栄養不良、薬物、手術及び白血病や骨髄腫のような血液腫瘍などの影響で二次的に免疫不全が生じる SID に対してもヒト IgG の補充療法が使用されている。

ハイキュービア 10%皮下注（TAK-771、以下、本剤）は、Baxalta 社（現、武田薬品工業株式会社）が開発した、皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（SCIG, 10%[1]）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 製剤（rHuPH20）から構成される組合せ製剤である。本剤は、欧州において、抗体産生障害を伴う PID、及び重度又は再発性の感染症で抗生物質による治療が無効であり、特異抗体の不全又は血清中 IgG 濃度が 4 g/L 未満であることが証明された SID に対する補充療法として承認されている。また、米国においては PID を適応症として承認されている。

本剤の有効性、安全性及び忍容性は、PID 患者を対象とした国内第 3 相試験 2 試験〔TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験[2]（いずれも評価資料）〕、海外第 3 相試験 3 試験〔160603 試験、160902 試験及び 161503 試験（いずれも評価資料）〕、海外第 2/3 相試験 2 試験〔161101 試験（評価資料）及び 160601 試験（参考資料）〕及び海外第 1/2 相試験 1 試験〔160602 試験（評価資料）〕、並びに健康被験者を対象とした海外第 1 相試験 1 試験〔161001 試験（評価資料）〕において示された。

（1）有効性

PID 患者を対象とした国内外 8 試験（国内：TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験、海外：160603 試験、160902 試験、161503 試験、161101 試験、160602 試験及び 160601 試験）

[1] SCIG, 10%は、海外で“KIOVIG／GAMMAGARD LIQUID”の商標で承認されている静注又は皮下注用の免疫グロブリン（ヒト）注射剤10%（IGI, 10%）と同一製剤である（国内では未承認）。本モジュールでは、本剤に含まれるSCIG, 10%がIGI, 10%と同一製剤であることから、便宜上、「SCIG, 10%」を「IGI, 10%」と表記している場合がある。また、本モジュールでは、「本剤」はSCIG, 10%及びrHuPH20を意味し、「本剤の（皮下）投与」はrHuPH20皮下投与後にSCIG, 10%を皮下投与する意味で使用した。

[2] 国内第3相継続投与試験（TAK-771-3005試験）は2024年6月時点で実施中であり、当該試験の評価は中間解析結果（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づき行った。

において本剤の有効性が確認された。本項では、上記の中でも本剤の有効性評価において特に重要と考えられる TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161503 試験及び 161101 試験における主な有効性評価結果について記載した。

1）血清中総 IgG トラフ濃度

海外臨床試験（160603 試験、160902 試験、161503 試験及び 161101 試験）では、本剤皮下投与時の血清中総 IgG トラフ濃度は IGI, 10%静脈内投与時又は週 1 回皮下投与時と同程度の値を示し、感染症を効果的に予防する最低有効濃度とされる 5 g/L を大きく上回り維持された。また、試験期間を通して、血清中総 IgG トラフ濃度は安定していた。

国内臨床試験（TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験）でも、海外試験と同様の結果が示された。血清中総 IgG トラフ濃度は、本剤投与前と本剤投与後で概ね同程度であり、試験開始前に受けていた治療から本剤に切り替えても、本剤投与前の血清中総 IgG トラフ濃度は感染症を効果的に予防する最低有効濃度とされる 5 g/L を大きく上回り維持されていた。

2）臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度

国内外臨床試験における本剤投与後の臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度は、いずれの試験においても感染予防効果が得られる濃度を十分に超えて維持された。

3）確認された急性重篤細菌感染

国内外臨床試験における被験者 1 例あたりに換算した確認された急性重篤細菌感染（VASBI）[3]の年間発現頻度は、いずれの試験においても米国食品医薬品局（FDA）のガイドライン（2008 年）及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン（2002 年）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）を大幅に下回り、本剤投与は細菌感染症の予防に有効であることが示された。

4）すべての感染症

国内外臨床試験における本剤投与中のすべての感染症の年間発現頻度は、いずれの試験においても低く、5 件未満であった。海外臨床試験（160603 試験及び 160902 試験）においては、IGI, 10%静脈内投与及び IGI, 10%皮下投与と比較して同程度又はわずかに低かった。また、160603 試験及びその継続試験である 160902 試験を通して、感染予防における本剤の有効性が経時的に維持されることが示された。

（2）安全性

PID 患者を対象とした国内外 8 試験（国内：TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験、海外：160603 試験、160902 試験、161503 試験、161101 試験、160602 試験及び 160601 試験）

[3] 添付資料5.3.5.2-5（161503試験 治験総括報告書）では「VASBI」を「ASBI」と表記しているが、161503試験における「ASBI」は、160603試験等で用いている「VASBI」と同義であるため、本モジュールでは「VASBI」の記載で統一することとした。

において本剤の安全性及び忍容性が確認された。治験薬投与後の死亡例は 160902 試験において 2 例報告され、重篤な有害事象は試験合計で 36 例 57 件（死亡例の 2 例 2 件を含む）報告された[4]が、いずれも治験薬と関連なしと判断された。rHuPH20 に対する結合抗体の発現は、160603 試験及び 160902 試験で計 15 例[5]、161503 試験で 1 例報告されたが、中和抗体の発現は認められず、rHuPH20 に対する抗体による安全性の懸念は認められなかった。以上、これらの安全性データから、本剤は PID 患者において良好な安全性プロファイルを有していることが示された。また、日本人 PID 患者と非日本人 PID 患者の間で安全性に臨床上問題となる大きな違いはないと考えられた。

（3）結論

PID 患者を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験の結果から、本剤は IgG 補充療法として有用であることが示された。本剤投与期間中、血清中総 IgG 濃度は本剤切替え前に静脈内又は皮下で投与していた用量で達成していた IgG 濃度を維持又は上回る値で推移し、感染症を効果的に予防する最低有効濃度とされる 5 g/L を大きく上回り維持し、長期投与時も同様の値を継続した。VASBI の年間発現頻度は事前に規定した関連規制ガイドラインで示された基準よりも低い値を示し、すべての感染症の年間発現頻度も他の静脈内投与や従来型皮下投与による IgG 補充療法と同様に低く、感染症予防に有効であることが示された。また、臨床的に重要である感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）は最小阻害濃度と報告されている値を十分に上回る値を維持することが示された。いずれの試験においても、本剤の安全性に大きな問題は認められず、忍容性は良好であった。日本人 PID 患者における安全性プロファイルと非日本人 PID 患者における安全性プロファイルの間で臨床上問題となる大きな違いはなく、日本人に特有の安全性上の懸念事項は認められなかった。

以上のとおり、本剤は既承認の静注用免疫グロブリン（IVIG）製剤及び皮下注用免疫グロブリン（SCIG）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 IVIG 製剤及び SCIG 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 IVIG 製剤及び SCIG 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。

[4] 160603試験及び160902試験のそれぞれで重篤な有害事象が同一症例に報告された場合は、160603試験及び160902試験を通して1例とカウントした。TAK-771-3004試験及びTAK-771-3005試験のそれぞれで重篤な有害事象が同一症例に報告された場合は、TAK-771-3004試験及びTAK-771-3005試験を通して1例とカウントした。

[5] 160603試験及び160902試験のそれぞれでrHuPH20に対する結合抗体の発現が同一症例に報告された場合は、160603試験及び160902試験を通して1例とカウントした。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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

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

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

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

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

1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠

日本人 PID 患者を対象とした国内第 3 相試験（TAK-771-3004 試験）の Epoch 1 及び Epoch 2 では、rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与完了後 10 分以内に IGI, 10%を皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、治験開始前に投与されていた IgG の投与量〔IVIG では 3～4 週間あたり約 0.2～0.6 g/kg、従来型皮下注用免疫グロブリン（cSCIG）では 1 週間あたり約 0.05～0.2 g/kg〕の等価用量に本剤の投与間隔の投与週数を乗じた量とした。Epoch 1 では、漸増投与期間として 3 又は 6 週間で目標投与量に達するよう IGI, 10%の用量を漸増しつつ投与間隔を延長し、Epoch 2 では漸増後の用量を 3 又は 4 週間隔で投与した。

国内第 3 相試験（TAK-771-3004 試験）において、本剤の血清中総 IgG トラフ濃度は、本剤投与前の前治療期と Epoch 2（本剤投与後）で概ね同程度であり、本試験開始前に受けていた治療から本剤に切り替えても本剤投与前の血清中総 IgG トラフ濃度は維持されていた。さらに、本試験で得られた血清中総 IgG トラフ濃度は、いずれも感染予防効果を示すと報告されている最低有効濃度（5 g/L）を上回っていた。また、本剤投与中の VASBI の年間発現頻度は 0 件であり、すべての感染症の年間発現頻度も低く、5 件未満であった。臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度も予防効果が得られる濃度を十分に超えて維持された。海外の PID 患者を対象とした臨床試験においても、同様の有効性が認められた（詳細な結果は 2.7.2 及び 2.7.3 参照）。

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

さらに、TAK-771-3004 試験と同様の用法及び用量で本剤の投与を継続する国内第 3 相継続投与試験（TAK-771-3005 試験）で日本人 PID 患者に本剤を長期投与した場合においても、安全性、忍容性及び有効性は良好であることが示された。

本剤の用法及び用量は、主に以上の臨床試験結果を踏まえ設定した。

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

この投与間隔は 10 分よりも長い場合や短い場合でも IgG の吸収拡散効果に大きな影響はないと考えられる。前者に関しては、マウスを用いた非臨床試験の結果から、rHuPH20 の拡散促進作用は一過性であり、色素拡散作用の検証において rHuPH20 投与後最大 6 時間まで皮下での拡散促進作用が認められた後、投与後 18 時間以内に皮下のヒアルロン酸が再構築されることが示唆されている（2.6.2.2.2.2）。この結果はヒアルロン酸は体内で速やかに代謝され皮下では半減期が 15～20 時間であるという複数の文献報告とも一致しており[1][2][3][4]、これらの情報を踏まえると、投与間隔が 10 分よりも長い場合でも IgG の吸収拡散を促進する効果は得られると考えられる。また、後者に関しては、既存の rHuPH20 含有医薬品（フェスゴ配合皮下注やヒフデュラ配合皮下注等）は配合剤であり、rHuPH20 とそれ以外の有効成分として配合される薬物の投与間隔は 0 分であることから、投与間隔が 10 分よりも短い場合においても IgG の吸収拡散効果があると考えられる。なお、本剤の臨床試験計画上の規定では、海外第 1/2 相臨床試験（160602 試験）では rHuPH20 と 10%IgG の投与間隔は 5 分間、その他の国内外の第 3 相及び第 2/3 相臨床試験 6 試験（160603 試験、160902 試験、161101 試験、161503 試験、TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験）では、rHuPH20 と 10%IgG の投与間隔は 10 分以内であった。

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

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

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

1.8.3.3 参考文献

[1] Fraser JR, Laurent TC, Pertoft H, Baxter E. Plasma clearance, tissue distribution and metabolism of hyaluronic acid injected intravenously in the rabbit. Biochem J. 1981;200(2):415-24.

[2] Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions, and turnover. J Intern Med. 1997;242(1):27-33.

[3] Jadin L, Huang L, Wei G, Zhao Q, Gelb AB, Frost GI, et al. Characterization of a novel recombinant hyaluronan binding protein for tissue hyaluronan detection. J Histochem Cytochem. 2014;62(9):672-83.

[4] Laurent TC, Reed RK. Turnover of hyaluronan in the tissues. Adv Drug Deliv Rev. 1991;7(2):237-56.

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 必ずボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液から先に注入すること。ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液と人免疫グロブリン注射液を混合しないこと。［14.1.3 参照］

7.3 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。［8.6 参照］

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

目標投与量（投与量漸増後の用量）を 3 週間間隔で投与する場合の用量漸増法

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

目標投与量（投与量漸増後の用量）を 4 週間間隔で投与する場合の用量漸増法

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

7.4.1 静注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者では、本剤の初回投与は、静注用人免疫グロブリン製剤の最終投与から約 1 週間後とすること。初回の人免疫グ

ロブリン注射液の投与量は切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤の 1 週あたりの投与量と同量とすること。漸増後の投与間隔は切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤の投与間隔と同様とするが、患者の臨床反応に応じて変更も可能である。

7.4.2 他の皮下注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者では、本剤の初回投与は、他の皮下注用人免疫グロブリン製剤を週 1 回投与していた患者では他の皮下注用人免疫グロブリン製剤の最終投与から 1 週間後、他の皮下注用人免疫グロブリン製剤を 2 週に 1 回投与していた患者では他の皮下注用人免疫グロブリン製剤の最終投与から 2 週間後とすること。初回の人免疫グロブリン注射液の投与量は切換え前の他の皮下注用人免疫グロブリン製剤の 1 週あたりの投与量と同量とすること。漸増後の投与間隔は 3 週間又は 4 週間間隔に調整すること。

7.4.3 人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていない。人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者に対して本剤による導入を行う場合は、感染頻度や重症度等の本剤による治療の臨床反応と血清 IgG 濃度を参考に、投与量を慎重に調節すること。漸増後の投与間隔は 3 週間又は 4 週間間隔に調整すること。

7.5 注入部位漏出が人免疫グロブリン注射液投与中又は投与後に生じる可能性があるため、患者の状態に応じて、複数の注入部位への投与及び投与速度の減速を検討すること。複数の部位へ投与する場合、各部位の投与量は同等となるように総投与量を部位数で割って算出すること。［14.2.3、14.2.4、14.2.5 参照］

7.6 1 日に投与できる人免疫グロブリン注射液の最大投与容量は、1 部位に投与する場合は、体重 40kg 以上の患者では 600mL、体重 40kg 未満の患者では 300mL、複数部位に投与する場合は、体重 40 kg 以上の患者では 1200 mL、体重 40 kg 未満の患者では 600 mL である。［14.2.4 参照］

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、国内外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、企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。

7.2 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液から先に注入する必要がある旨に関しては、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液を投与せずに人免疫グロブリン注射液を投与すると、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液による人免疫グロブリン G の拡散吸収促進作用が期待できず、本剤の有効性が低下するおそれがあることから、CCDS に基づき設定した。投与順の過誤等によりボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）が適切に投与されない場合は、局所硬結等のリスクが増加し、注入ポンプ圧の上昇により紅斑及び疼痛による血管迷走神経反射が生じるおそれがある。また、漏出により人免疫グロブリンの投与が不十分となることで、期待する効果が得られないおそれがある。

ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液と人免疫グロブリン注射液を混合しない旨に関しては、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液は結合組織でヒアルロン酸を脱重合することによって局所的に作用する薬剤であり、混合する

ことにより希釈された場合、人免疫グロブリン注射液を安定して投与するために必要なボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の局所濃度を維持することが困難となることから、CCDS に基づき設定した。

7.3 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、CCDS に基づき設定した。

7.4 忍容性確保のため、投与量の漸増及びそれに伴う投与間隔の延長を行う必要があることから、本剤の国内臨床試験で用いられた用量漸増法に基づき設定した。

7.4.1 静注用人免疫グロブリン製剤（IVIG）から本剤に切り換える場合の注意事項として、CCDS に基づき設定した。

7.4.2 他の皮下注用人免疫グロブリン製剤（SCIG）から本剤に切り換える場合の注意事項として、CCDS 及び国内臨床試験（TAK-771-3004 試験）実施計画書に基づき設定した。

7.4.3 人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者に対して本剤による導入を行う場合は、感染頻度や重症度等の本剤による治療の臨床反応と血清 IgG 濃度を参考に、投与量を慎重に調節する必要があることから設定した。

7.5 注入部位溢出を含む注入部位漏出が本剤の海外臨床試験及び海外製造販売後の使用経験で副作用として報告されており、複数部位への投与及び投与速度の減速により、人免疫グロブリン注射液投与中又は投与後の注入部位漏出のリスクを低減できると考えられることから、CCDS に基づき設定した。

7.6 本剤の国内臨床試験における人免疫グロブリン注射液の 1 日あたりかつ投与部位数あたりの最大投与容量及び CCDS に基づき設定した。

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 人免疫グロブリン注射液の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HAV、HBV、HCV、HIV-1 及びヒトパルボウイルス B19 について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用している。また、製造工程段階のプール血漿において HBs 抗原、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、HAV、HBV、HCV、HIV-1 及びヒトパルボウイルス B19 について NAT を実施し、適合していることを確認しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。人免疫グロブリン注射液の製造工程である Cohn の低温エタノール分画、ウイルス除去膜による濾過工程、有機溶媒／界面活性剤処理及び低 pH インキュベーション処理は、各種ウイルスに対して不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

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

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

8.3 人免疫グロブリン注射液は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有する。したがって、血液型が O 型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。［11.1.8 参照］

8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。［9.2.1、11.1.3 参照］

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

8.6 在宅自己注射を行う場合、患者又は介護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。［7.3 参照］

8.6.1 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。

8.6.2 単回使用医療機器（使用済みのシリンジや注射針等）を再使用しないように患者又は介護者に注意を促すこと。

8.6.3 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 人免疫グロブリン注射液は血漿分画製剤であることから、特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成 15 年 5 月 15 日付医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知）に従い、他の SCIG 製剤及び IVIG 製品の添付文書を参考に設定した。

8.2 人免疫グロブリン注射液は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課事務連絡及び特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成 15 年 5 月 15 日付医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知）に従い、他の SCIG 製剤及び IVIG 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）、B 型肝炎ウイルス（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、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 人免疫グロブリン注射液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 CCDS 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、CCDS に基づき設定した。

8.5 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液にはナトリウムが含まれるため、ナトリウムの摂取量に関する注意事項として、CCDS に基づき設定した。

8.6 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 SCIG 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**

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。［9.8、11.1.4 参照］

9.1.4 **溶血性・失血性貧血の患者**

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。［8.2.1 参照］

9.1.5 **免疫不全患者・免疫抑制状態の患者**

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。［8.2.1 参照］

9.2 **腎機能障害患者**

9.2.1 **腎機能障害又はその既往歴のある患者**

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。腎機能を悪化させるおそれがある。［8.4、11.1.3 参照］

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**

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

本剤の成分に対し一度過敏症を起こした患者に本剤を投与した場合、再度過敏症状が起こるおそれが考えられることから、CCDS 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、CCDS に基づき設定した。

9.1.3 血栓塞栓症の危険性の高い患者

人免疫グロブリン注射液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、CCDS に基づき設定した。

9.1.4 溶血性・失血性貧血の患者

人免疫グロブリン注射液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

人免疫グロブリン注射液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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害又はその既往歴のある患者

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[1][2]ことから、CCDS に基づき設定した。

9.5 妊婦

人免疫グロブリン注射液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、医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について（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、CCDS に基づき設定した。

9.8 高齢者

人免疫グロブリン注射液の使用において、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ことから、CCDS に基づき設定した。

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

本剤に含まれ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、CCDS に基づき設定した。

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、胸部不快感、頻脈、脈拍微弱、血圧低下、喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ等異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 **無菌性髄膜炎症候群（頻度不明）**

無菌性髄膜炎症候群（項部硬直、頭痛、発熱、羞明、悪心又は嘔吐等）があらわれることがある。

11.1.3 **急性腎障害（頻度不明）**

腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.4、9.2.1 参照］

11.1.4 **血栓塞栓症（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**（1.1%）

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%以上 5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛（25.0%）	浮動性めまい、片頭痛、嗜眠	錯感覚、振戦
循環器		高血圧	頻脈、低血圧
消化器	悪心、嘔吐	上腹部痛、腹痛、腹部膨満、下痢、下腹部痛、腹部圧痛	
呼吸器			呼吸困難
皮膚		紅斑、そう痒症、発疹	じん麻疹、アレルギー性皮膚炎
筋・骨格系		筋肉痛、関節痛、四肢痛、筋骨格系胸痛、小結節、圧痛	背部痛、筋骨格硬直
投与部位	注入部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、そう痒感等）（65.6%）		注入部位漏出、熱感
全身障害	疲労、発熱、疼痛	悪寒、倦怠感、無力症	多汗症、灼熱感
臨床検査		遊離ヘモグロビン陽性、ヘモジデリン尿症、クームス試験陽性	
その他	Infusion reaction 注）、腫脹	浮腫、挫傷、性器浮腫、末梢腫脹、性器腫脹、外陰膣腫脹、末梢性浮腫、副鼻腔炎、食欲減退	過敏症、顔面腫脹、インフルエンザ様疾患、潮紅、蒼白、末梢冷感

注）本剤投与中又は投与開始後短時間に発現した頭痛、疲労等

1.8.4.6.2 副作用の設定根拠

原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象とした本剤の国内外臨床試験［国内：TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験 中間解析、海外：160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験］の併合解析結果及び CCDS に基づき設定した。上記国内外臨床試験において、本剤を投与された 180 例（TAK-771-3004 試験：16 例及び TAK-771-3005 試験：15 例、160603 試験：83 例、160902 試験：63 例、161101 試験：37 例及び 161503 試験：44 例）に発現した副作用を合算して発現頻度を算出し、1%以上で認められた副作用及び CCDS に記載されている副作用（本剤の製造販売後に認められた副作用及び類薬で認められた副作用を含む）を示した。注入部位反応については、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）高位語（HLT）「注入部位反応」又は「注射部位反応」に該当する基本語（PT）を集計した頻度を示した。なお、TAK-771-3004 試験 16 例のうち、15 例が TAK-771-3005 試験に組み入れられたが、これら 15 例において、各試験で同一事象が同一症例で生じた場合、重複集計せず、症例ごとに 1 例として集計した。同様に、160603 試験 83 例のうち、63 例が 160902 試験に組み入れられたが、これら 63 例において、各試験で同一事象が同一症例で生じた場合、重複集計せず、症例ごとに 1 例として集計した。

11.1 重大な副作用

PID 患者を対象とした本剤の国内外臨床試験の併合解析結果及び本剤の CCDS に基づき、他の SCIG 製剤及び IVIG 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、PID 患者を対象とした本剤の国内外臨床試験において、本剤投与期間中にアナフィラキシー反応に関連する副作用及び有害事象［MedDRA 標準検索式（SMQ）「アナフィラキシー反応」（狭域）に該当する PT］は認められなかった。ただし、160902 試験では、本剤投与期間終了後の安全性追跡調査期間に重度のアナフィラキシー反応が 1 例で認められ、それにより被験者が治験を中止した。当該事象は非重篤かつ本剤投与期間終了後に投与していた人免疫グロブリン 10%製剤と関連ありと判断され、転帰は回復であった。

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[3]、本事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があることから設定した。なお、PID 患者を対象とした本剤の国内外臨床試験において、本剤投与期間中に無菌性髄膜炎症候群に関連する副作用及び有害事象（MedDRA PT「無菌性髄膜炎」）は認められなかった。

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から設定した[1][2]。なお、PID 患者を対象とした本剤の国内外臨床試験において、本剤投与期間中に急性腎障害に関連する副作用及び有害事象［MedDRA SMQ「急性腎不全」（狭域）に該当する PT］は認められなかった。

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設定した[4][5][6]。なお、PID 患者を対象とした本剤の国内外臨床試験において、本剤投与期間中に血栓塞栓症に関連する副作用［MedDRA SMQ「塞栓および血栓」（狭域）に該当する PT］は認められなかったものの、治験薬との因果関係が否定された有害事象は 0.6%（1/180 例）の頻度で認められた。この 1 例では血栓症が 2 件認められたが、そのうち 1 件は重篤な有害事象であり、転帰は回復したが後遺症ありであった。

11.1.5 肝機能障害、黄疸（1.1%）

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肝機能障害、黄疸が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があることから設定した。なお、PID 患者を対象とした本剤の国内外臨床試験において、本剤投与期間中に黄疸を含む肝機能障害に関連する副作用［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］は 1.1%（2/180 例）の頻度で認められ、治験薬との因果関連が否定された有害事象も含めた発現頻度は 2.2%（4/180 例）であった。黄疸を含む肝機能障害関連の重篤な有害事象は認められなかった。

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血小板減少が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があることから設定した。なお、PID 患者を対象とした本剤の国内外臨床試験において、本剤投与期間中に血小板減少に関連する副作用（MedDRA HLT「血小板減少症」に該当する PT、PT「血小板数減少」、「血小板数異常」、「輸血後紫斑病」）は認められなかったものの、治験薬との因果関連が否定された有害事象は 1.1%（2/180 例）の頻度で認められた。血小板減少関連の重篤な有害事象は認められなかった。

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ヒト白血球抗原抗体や抗好中球抗体が非心原性肺水腫を引き起こす可能性が考えられる[7][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、PID 患者を対象とした本剤の国内外臨床試験において、本剤投与期間中に肺水腫に関連する副作用及び有害事象（MedDRA HLT「肺水腫」に該当する PT、PT「輸血関連急性肺障害」）は認められなかった。

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[9]こと及び人免疫グロブリン製剤において溶血性貧血が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があることから設定した。なお、PID 患者を対象とした本剤の国内外臨床試験において、本剤投与期間中に溶血性貧血は報告されなかったが、溶血性貧血に関連する副作用［MedDRA SMQ「溶血性障害」（広域）に該当する PT］は 3.3%（6/180 例）の頻度で認められ、内訳はクームス試験陽性及びヘモジデリン尿症が各

1.1%（2/180 例）、直接クームス試験陽性及び溶血が各 0.6%（1/180 例）であった。治験薬との因果関連が否定された有害事象も含めた発現頻度は 4.4%（8/180 例）であった。溶血性貧血関連の重篤な有害事象は認められなかった。

11.2 その他の副作用

PID 患者を対象とした本剤の国内外臨床試験の併合解析結果及び CCDS 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、CCDS に基づき設定した。

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 使用前に室温に戻し、室温に戻した後は、再び冷蔵庫に戻さず、3 ヵ月以内に使用すること。

14.1.2 不溶物又は変色が認められるものは使用しないこと。本剤を振盪しないこと。

14.1.3 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液と人免疫グロブリン注射液を混合しないこと。また、他の製剤との混注を避けること。本剤を希釈しないこと。［7.2 参照］

14.1.4 本剤は開封後できるだけ速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと。

14.2 **薬剤投与時の注意**

14.2.1 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液については、輸液ポンプ等又は手動にて投与すること。

14.2.2 人免疫グロブリン注射液については、投与速度の調節可能な輸液ポンプ等を用いて投与すること。

14.2.3 本剤は腹部中央から上腹部及び大腿部等に皮下投与すること。2 ヵ所又は 3 ヵ所から投与する場合、各注入部位は腹部中央から上腹部の反対側で 10 cm 以上の間隔をあけるか、反対側の大腿部とすること。骨の隆起、瘢痕、炎症又は感染のある部位は避けること。［7.5 参照］

14.2.4 投与部位は 3 ヵ所までとし、1 日あたりの人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの最大投与容量は下表に従うこと。［7.5、7.6 参照］

1 日あたりの人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの最大投与容量

投与部位数	1 日あたりの人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの最大投与容量（mL）	
	体重 40 kg 未満の患者	体重 40 kg 以上の患者
1 ヵ所	300	600
2 ヵ所	300	600
3 ヵ所	200	400

14.2.5 **投与速度**

（1） ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液の投与速度は、投与部位あたり 1～2 mL/分、又は忍容性に応じて調整すること。人免疫グロブリン注射液は、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液の注入終了後約 10 分以内に同じ翼状針から投与すること。

（2） 人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの投与速度は、最初の 4 回又は 5 回の投与では下表に従うこと。以降の投与は患者の状態に応じて適宜調整すること。［7.5 参照］

人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの投与速度
（最初の 2 回の投与）

投与開始後の経過時間	人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの投与速度（mL/時間）	
	体重 40 kg 未満の患者	体重 40 kg 以上の患者
最初の 5～15 分	5	10
次の 5～15 分	10	30
次の 5～15 分	20	60
次の 5～15 分	40	120
残りの投与	80	240

人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの投与速度
（その後の 2 回又は 3 回の投与）

投与開始後の経過時間	人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの投与速度（mL/時間）

	体重 40 kg 未満の患者	体重 40 kg 以上の患者
最初の 5～15 分	10	10
次の 5～15 分	20	30
次の 5～15 分	40	120
次の 5～15 分	80	240
残りの投与	160	300

14.3 **薬剤交付時の注意**

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設定した。また、本剤は安定性試験の結果より室温に戻してから 3 ヵ月以内に使用する必要があることから、CCDS に基づき設定した。

14.1.2 注射剤の一般的な注意事項として CCDS に基づき設定した。

14.1.3 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液は人免疫グロブリン注射液に先立って投与することで人免疫グロブリン G の拡散吸収促進作用を示すことから、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液と人免疫グロブリン注射液は混合せず、投与順を守って投与する必要があること、また、本剤は調製不要の液剤であることから CCDS に基づき設定した。

14.1.4 開封後の細菌汚染のリスクを減らすため設定した。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液については、輸液ポンプ等又は手動にて投与するため、CCDS に基づき設定した。

14.2.2 人免疫グロブリン注射液については、投与速度の調節可能な輸液ポンプ等を用いて投与する必要があることから、CCDS に基づき設定した。

14.2.3 本剤の海外臨床試験では本剤投与時に注入部位反応が高頻度に認められていることから、注入部位反応を軽減する方策として、本剤の国内臨床試験における投与方法及び CCDS に基づき設定した。本剤は皮下投与製剤としては 1 回あたりの注入量が多いため、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液の投与不十分又は速い投与速度での投与による皮下組織内の圧力上昇により、漏出を含む注入部位反応の発現のおそれがある。

14.2.4 本剤の海外臨床試験では体重 40kg 以上の患者で人免疫グロブリン注射液の 1 部位あたり最大 600 mL の投与容量で良好な忍容性が認められていることから、本剤の国内臨床試験における投与方法及び CCDS に基づき設定した。

14.2.5 投与速度

本剤の国内臨床試験における投与方法及び CCDS 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。

14.3 薬剤交付時の注意

CCDS に基づき設定した。

1.8.4.9 その他の注意

1.8.4.9.1 その他の注意（案）

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外臨床試験（6 試験）において、8.9%（16/180 例）に、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する結合抗体が認められたが、中和抗体は検出されなかった。結合抗体は、成人男性の精巣、精巣上体及び精子に発現することが知られている内因性ヒアルロニダーゼと交差反応を呈する可能性がある。結合抗体のヒトにおける臨床的意義は不明である。

1.8.4.9.2 その他の注意の設定根拠

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外臨床試験（国内：TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験 中間解析、海外：160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験）において、8.9%（16/180 例）に、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する結合抗体が認められたが、中和抗体は検出されなかった。結合抗体は、成人男性の精巣、精巣上体及び精子に発現することが知られている内因性ヒアルロニダーゼと交差反応を呈する可能性があることから、結合抗体のヒトにおける臨床的意義は不明であるものの、CCDS に基づき設定した。

1.8.4.10 参考文献

[1] 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(11):1788-94.（添付なし）

[2] Carbone J. Adverse reactions and pathogen safety of intravenous immunoglobulin. Curr Drug Saf. 2007;2(1):9-18.（添付なし）

[3] 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(11):2597-605.（添付なし）

[4] Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. Neurology. 1994;44(2):223-6.（添付なし）

[5] 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(8500):217-8.（添付なし）

[6] Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. Am J Hematol. 2000;65(1):30-4.（添付なし）

[7] Vlaar APJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. Lancet. 2013;382(9896):984-94.（添付なし）

[8] 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(11):2013-28.（添付なし）

[9] Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Transfus Med Rev. 2003;17(4):241-51.（添付なし）

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2
1.9.1 人免疫グロブリン.....2
1.9.2 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え） 2

1.9 一般的名称に係る文書

本剤は、人免疫グロブリン注射液及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液より構成される組合せ製剤であり、各薬剤の一般的名称は以下のとおりである。

1.9.1 人免疫グロブリン

本剤を構成する人免疫グロブリン注射液は、生物学的製剤基準に収載予定であり、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。

1.9.2 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

（1）JAN

令和元年 6 月 26 日付薬生薬審発 0626 第 1 号により以下のとおり通知された。

（日本名）ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
（英　名）Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination)
（本質）
［日本名］

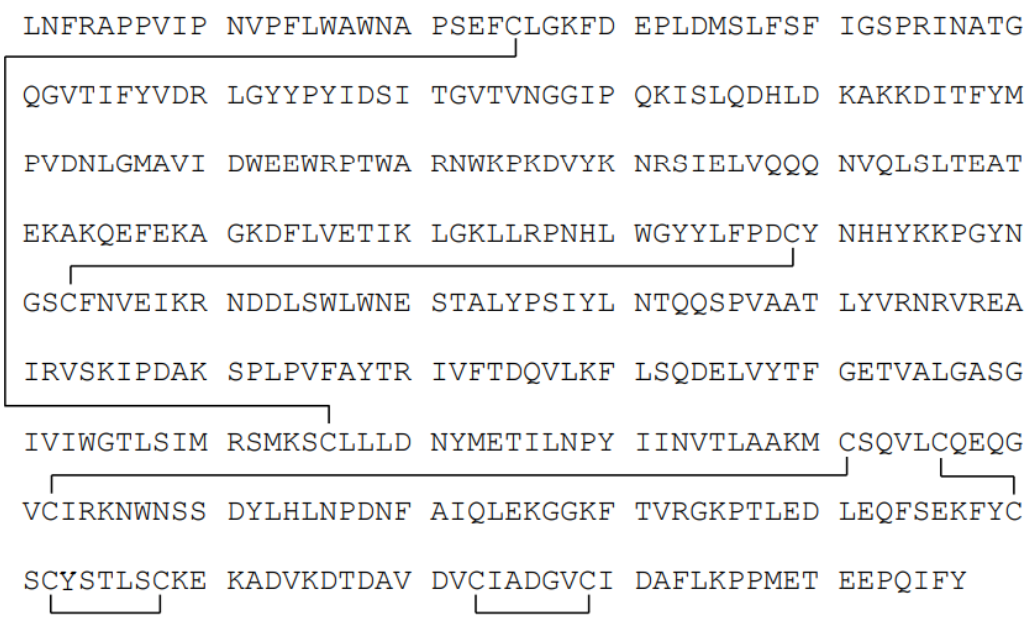
ボルヒアルロニダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20 類縁体であり、ヒトヒアルロニダーゼ PH-20 のアミノ酸配列の 36～482 番目に相当する。ボルヒアルロニダーゼ アルファは､チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、447 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：60,000～65,000）である。

［英名］

Vorhyaluronidase Alfa is a recombinant human hyaluronidase PH-20 analog corresponding to the amino acid sequence of human hyaluronidase PH-20 at positions 36 – 482.
Vorhyaluronidase Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Vorhyaluronidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: 60,000 – 65,000) consisting of 447 amino acid residues.

（構造式）

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

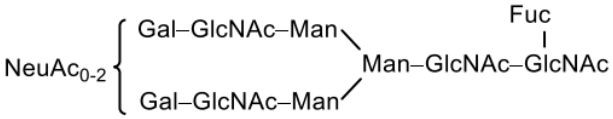


N47, N131, N200, N219, N333, N358, T440：糖鎖結合

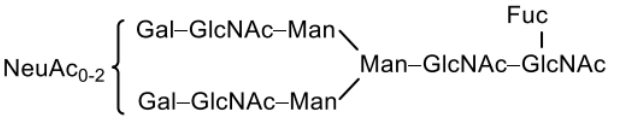
Q444～Y447, I445～Y447, F446～Y447, または Y447：部分的プロセシング

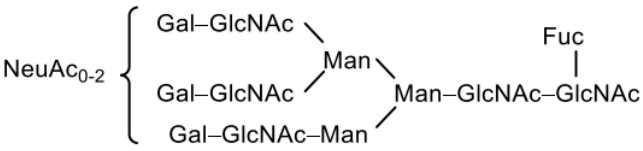
主な糖鎖の推定構造：

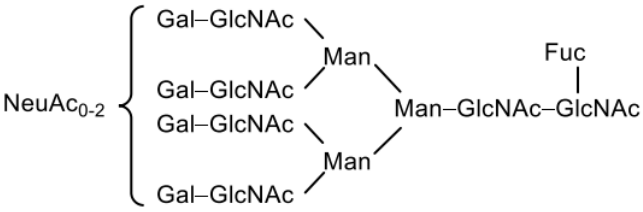
N47, N219



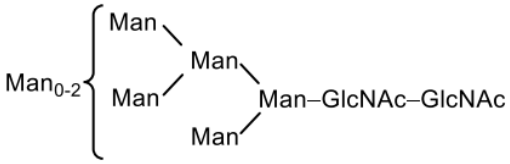
N131



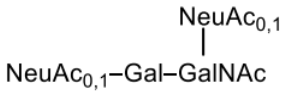




N200, N333, N358



T440



$C_{2327}H_{3553}N_{589}O_{667}S_{20}$（タンパク質部分）

（2）INN

（r-INN） vorhyaluronidase alfa [List 73, p.120, WHO Drug Information, Vol. 29 No. 1, 2015]

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

平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 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」に従い、作成した。

なお、本剤は人免疫グロブリン注射液及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液より構成される組合せ製剤であるため、表 1.10-1 の化学名・別名及び構造式では、人免疫グロブリン注射液に係るものを 1、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液に係るものを 2 として示した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

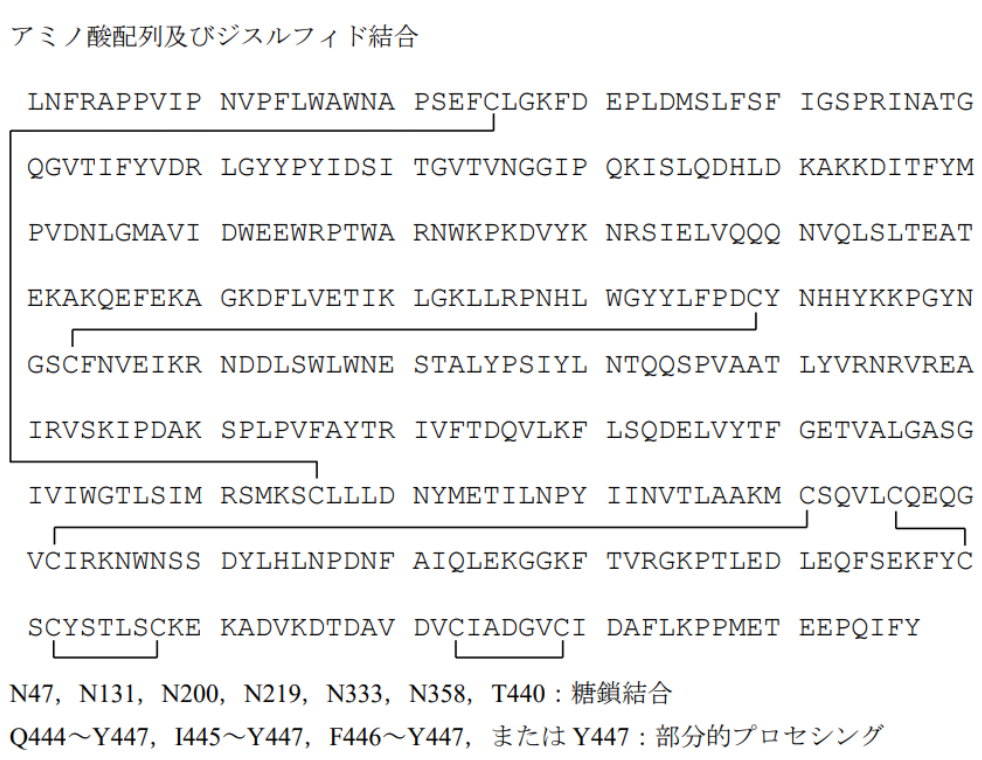
化学名・別名	1. pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射） 2. ボルヒアルロニダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20 類縁体であり、ヒトヒアルロニダーゼ PH-20 のアミノ酸配列の 36～482 番目に相当する。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、447 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：60,000～65,000）である。
構造式	1. 人免疫グロブリン G 2. 以下のとおり 

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

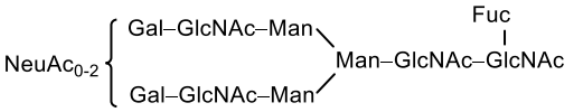
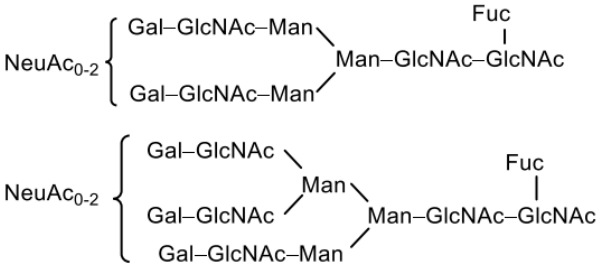
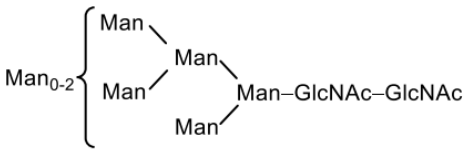
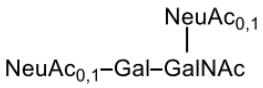
構造式 （続き）	主な糖鎖の推定構造 N47，N219  N131  N200，N333，N358  T440  $C_{2327}H_{3553}N_{589}O_{667}S_{20}$（タンパク質部分）
効能・効果	無又は低ガンマグロブリン血症
用法・用量	ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。 人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。 · 通常、人免疫グロブリン G として 150～600 mg（1.5～6 mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800 mg（2～8 mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。 · ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1 g あたり 80 単位（0.5 mL）を投与する。 なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。
劇薬等の指定	

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

<table>
<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／ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
製剤：
ハイキュービア 10%皮下注セット 5g/50mL：
人免疫グロブリン注射液 1 バイアル中に人免疫グロブリン G を 5g 含有し、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液 1 バイアル中にボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を 400 単位含有する。
ハイキュービア 10%皮下注セット 10g/100mL：
人免疫グロブリン注射液 1 バイアル中に人免疫グロブリン G を 10g 含有し、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液 1 バイアル中にボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を 800 単位含有する。
ハイキュービア 10%皮下注セット 20g/200mL：
人免疫グロブリン注射液 1 バイアル中に人免疫グロブリン G を 20g 含有し、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液 1 バイアル中にボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を 1600 単位含有する。</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>【人免疫グロブリン】

急性（単回投与毒性）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>静脈内</td><td>雄：10000 mg/kg[a]、雌：>10000 mg/kg</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内</td><td>雌雄：>2000 mg/kg</td></tr>
</table>
a：主な死因は急性心不全であり、マウスに大容量の投与液を急速に投与したことによる心機能低下に関連すると考えられた。

亜急性／慢性（反復投与毒性）
反復投与毒性試験は実施しなかった。

【ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）】

急性（単回投与毒性）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量 [b]</th></tr>
<tr><td rowspan="2">カニクイザル</td><td>静脈内</td><td>雄：>5 mg/kg、雌：>30 mg/kg</td></tr>
<tr><td>皮下</td><td>雄：>5 mg/kg、雌：>30 mg/kg</td></tr>
</table>
b：単回投与毒性試験を実施していないため、7 日間反復投与毒性試験の初回投与時（雌雄）及び単回投与薬物動態試験（雌）の結果に基づく。

亜急性／慢性（反復投与毒性）
<table>
<tr><th>動物種
（性別）</th><th>投与期間
（投与経路）</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th><th>主要所見</th></tr>
<tr><td>カニクイザル
（雌雄）</td><td>7 日間、1 回/日（皮下又は静脈内）</td><td>0、5 mg/kg/日</td><td>5 mg/kg/日</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>カニクイザル
（雌雄）</td><td>39 週間、1 回/週（皮下）、回復期間：4 週間</td><td>0、0.02、0.2、2 mg/kg/週</td><td>2 mg/kg/週</td><td>≧0.2 mg/kg/週：
投与部位；皮下血管周囲のリンパ形質細胞浸潤 [c]

回復期間終了時
2 mg/kg/週：
投与部位；皮下血管周囲のリンパ形質細胞浸潤（雄）[c]</td></tr>
</table>
c：毒性所見とは判断されなかった。</td></tr>
</table>

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

副作用

PID 患者対象の国内試験 1（TAK-771-3004 試験、漸増期間を含む本剤投与期間）

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　11 / 16 = 68.8%

副作用の種類	例数
発熱	5
注入部位紅斑	2
注射部位紅斑	2
注入部位腫脹	2
注入部位疼痛	2
頭痛	2

等

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.1.3

臨床検査値異常の種類	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-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.1.3

PID 患者対象の国内試験 2（TAK-771-3005 試験）

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　8 / 15 = 53.3%

副作用の種類	例数
注射部位紅斑	3
注射部位疼痛	3
発熱	2
注入部位紅斑	2
注入部位腫脹	2

等

出典：添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.3.1.1

臨床検査値異常の種類	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 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.3.1.1

PID 患者対象の海外試験 1（160603 試験、漸増期間を除く本剤投与期間）

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　58 / 81 = 71.6%

副作用の種類	例数
注入部位疼痛	26
頭痛	15
注入部位紅斑	10
疲労	8
注入部位不快感	8

等

出典：添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-6 及び Table 9.2-7

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

副作用（続き）

臨床検査値異常の種類	例数
血圧上昇	2
体重減少	1
抗体検査陽性	1
血圧低下	1
クームス試験陽性	1
リンパ球数減少	1
白血球数減少	1

出典：添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-6 及び Table 9.2-7

PID 患者対象の海外試験 2（160902 試験、本剤投与期間）

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　36 / 63 = 57.1%

副作用の種類	例数	
注入部位疼痛	16	
注入部位紅斑	12	
悪心	8	
頭痛	8	
疲労	6	
注入部位そう痒感	6	等

出典：添付資料 5.3.5.3-6、Integrated Summary of Safety for 160902、Table 1.2

臨床検査値異常の種類	例数
遊離ヘモグロビン陽性	2
直接クームス試験陽性	1
クームス試験陽性	1

出典：添付資料 5.3.5.3-6、Integrated Summary of Safety for 160902、Table 1.2

PID 患者対象の海外試験 3（161101 試験、漸増期間を含む本剤投与期間）

感染症を除く副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　28 / 37 = 75.5%

副作用の種類	例数	
注入部位疼痛	20	
注入部位紅斑	8	
注入部位腫脹	7	
頭痛	6	
発熱	5	等

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 83

臨床検査値異常の種類	例数
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1
血中免疫グロブリン G 減少	1
好酸球数増加	1
遊離ヘモグロビン陽性	1
ヘモグロビン減少	1
ハプトグロビン増加	1

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 83

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

<table>
<tr><td>副作用
（続き）</td><td>PID 患者対象の海外試験 4（161503 試験、漸増期間を含む本剤投与期間）
感染症を除く副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　34 / 44 = 77.3%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>注入部位疼痛</td><td>19</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>15</td></tr>
<tr><td>注入部位そう痒感</td><td>11</td></tr>
<tr><td>注入部位紅斑</td><td>10</td></tr>
<tr><td>注入部位腫脹</td><td>9</td></tr>
</table>
等
出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.6.1

<table>
<tr><th>臨床検査値異常の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td>血中クレアチニン増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td>収縮期血圧上昇</td><td>1</td></tr>
</table>
出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.6.1

※上記は、本剤投与期間中に報告された副作用〔人免疫グロブリン G 及び／又はボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）と関連ありと判断された有害事象〕を集計した。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>武田薬品工業株式会社　原体：輸入、　製剤：輸入</td></tr>
</table>

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

別紙様式 1

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

一般名：	pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射） ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
販売名：	ハイキュービア 10% 皮下注セット 5g/50mL ハイキュービア 10% 皮下注セット 10g/100mL ハイキュービア 10% 皮下注セット 20g/200mL
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：	ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。 人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。 · 通常、人免疫グロブリン G として 150～600 mg（1.5～6 mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800 mg（2～8 mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。 · ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1 g あたり 80 単位（0.5 mL）を投与する。 なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。
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 人免疫グロブリン（10%皮下注用） （1）ヒトの血液（血漿） （2）ヘパリンナトリウム ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） （3）[redacted] CHO [redacted]株 （4）ヒトアルブミン （5）ヘパリンナトリウム （2）及び（5）のヘパリンナトリウムは同じ物である。
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（10%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（第 2「血液製剤総則」の 2 血漿分画製剤総則）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 HCV 抗体、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。 （2）、（5）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（第 4「動物由来原料総則」の 3 動物由来原料基準）に従って適格性が確認されている。 ＊新薬承認情報提供時に置き換え （3）合致する基準の告示・通知等： ・ICH Q5A ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価 ・生物由来原料基準　第 4 動物由来原料総則 [redacted] CHO [redacted]株は [redacted] 社により [redacted]、特性解析及びウイルス試験が実施されたものである。また、マスターセルバンク、ワーキングセルバンク及び製造後細胞でウイルス安全性を確認している。 （4）ヒトアルブミンは、ヒトの血液（血漿）に由来する。原料等であるヒト血漿は、生物由来原料基準（第 2「血液製剤総則」の 2 血漿分画製剤総則）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 [redacted] CHO [redacted]株：別紙様式 2（[redacted] CHO [redacted]株）のとおり ヒトアルブミン：別紙様式 2（ヒトアルブミン）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 [redacted] CHO [redacted]株：別紙様式 2（[redacted] CHO [redacted]株）のとおり ヒトアルブミン：別紙 1-3 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）	人免疫グロブリン（10%皮下注用）：別紙 2-1 のとおり ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）：別紙 2-2 のとおり

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（10%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、健康なヒトに由来し生物由来原料基準（第 2「血液製剤総則」の 2 血漿分画製剤総則）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 HCV 抗体、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。 ＊新薬承認情報提供時に置き換え
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)]	人免疫グロブリン原薬の製造工程におけるウイルスクリアランス工程（S/D 処理、ナノろ過及び低 pH 処理）に加え、一連のエタノールを用いた血漿分画工程（[redacted]の抽出、[redacted]の処理及びろ過工程）もウイルス除去に寄与する。
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）	別紙 2-1 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。

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（第 4「動物由来原料総則」の 3 動物由来原料基準）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)]	ヘパリン製造工程において、[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。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注 1)，注 2)]	[redacted] CHO [redacted]株 （チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）
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)]	合致する基準の告示・通知等： · ICH Q5A ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価 · 生物由来原料基準　第 4 動物由来原料総則 [redacted] CHO [redacted]株は [redacted] 社により[redacted]、特性解析及びウイルス試験が実施されたものである。また、マスターセルバンク、ワーキングセルバンク及び製造後細胞でウイルス安全性を確認している。
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)]	原薬ボルヒアルロニダーゼ　アルファの製造の精製工程にて[redacted]処理によるウイルス不活化工程を実施している。
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）	別紙 2-2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	原薬ボルヒアルロニダーゼ　アルファの製造の精製工程について、ウイルス不活化工程（[redacted]処理）、カラムクロマトグラフィー精製工程及びナノろ過工程のスケールダウンモデルを用いたウイルスクリアランス試験を実施した。結果を以下に示す。 【総対数減少度】 異種指向性マウス白血病ウイルス：≥19.53 レオウイルス 3 型：≥9.36 仮性狂犬病ウイルス：≥11.76 マウスマイニュートウイルス：≥8.39

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。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注 1)，注 2)]	ヒトアルブミン
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)]	ヒトアルブミンは、ヒトの血液（血漿）に由来する。原料等であるヒト血漿は、別紙様式 2（ヒト血漿）に記載したとおり、生物由来原料基準（第 2「血液製剤総則」の 2 血漿分画製剤総則）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)]	ヒトアルブミン製造工程において、[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 1-3 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：人免疫グロブリンの製造工程におけるウイルスクリアランス試験結果の概要

人免疫グロブリンの製造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。

表 1-1　人免疫グロブリン製造工程の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（Log_{10}）エタノール分画* ([redacted])	総ウイルスクリアランス係数（Log_{10}）エタノール分画* ([redacted])
HIV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	>18.5	>19.2
BVDV	[redacted] [b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	>16.2	>17.9
WNV	[redacted]	[redacted]	[redacted] [c]	[redacted]	[redacted]	>22.3	ND
PRV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	>21.3	>21.5
HAV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	11.0	>10.6
EMCV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	>11.4	ND
B19V	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	9.6	ND
MMV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	9.7	>9.5

HIV＝ ヒト免疫不全ウイルス、BVDV＝ 牛ウイルス性下痢ウイルス、WNV＝ 西ナイルウイルス、PRV＝ 仮性狂犬病ウイルス、HAV＝A 型肝炎ウイルス、EMCV＝ 脳心筋炎ウイルス、B19V＝ ヒトパルボウイルス B19、MMV＝ マウス微小ウイルス[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

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

ヘパリンナトリウムの製造工程における総ウイルスクリアランス係数を表 1-2 に示す。

表 1-2　ヘパリンナトリウム製造工程の総ウイルスクリアランス係数

製造工程	ウイルスクリアランス係数 (log_{10})			
	PRV	PIV-3	Reo-3	PPV
				[redacted][a]
	[redacted][a]	[redacted][a]	[redacted][a]	
総ウイルスクリアランス係数 (log_{10}) ([redacted])	>9.17	>9.70	>5.68	>4.81 [b]

PRV = 仮性狂犬病ウイルス、PIV-3 = [redacted]、Reo-3 = レオウイルス 3 型、PPV = [redacted]

a [redacted]

b [redacted]

別紙 1-3：ヒトアルブミンのウイルスクリアランス試験結果の概要

ヒトアルブミンの製造工程における総ウイルスクリアランス係数を表 1-3 に示す。

表 1-3　ヒトアルブミン製造工程の総ウイルスクリアランス係数

Virus	工程別最小ウイルスクリアランス係数（log_{10}）		総ウイルスクリアランス係数（log_{10}）
	[redacted]	[redacted]処理	
HIV	[redacted]	[redacted]	>11.3
HAV	[redacted]	[redacted]	>6.2
BVDV	[redacted]	[redacted]	>10.5
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PRV	[redacted]	[redacted]	>12.5
MMV	[redacted]	[redacted]	3.7

HIV＝ ヒト免疫不全ウイルス、HAV＝A 型肝炎ウイルス、BVDV＝ 牛ウイルス性下痢ウイルス [redacted]
PRV＝ 仮性狂犬病ウイルス、MMV＝ マウス微小ウイルス[redacted]

別紙 2-1：人免疫グロブリンの製造工程の概要（フローチャート）

人免疫グロブリン原薬及び製剤の製造工程の概要を図 2-1 及び図 2-2 に示す。

図 2-1　人免疫グロブリン原薬の製造工程

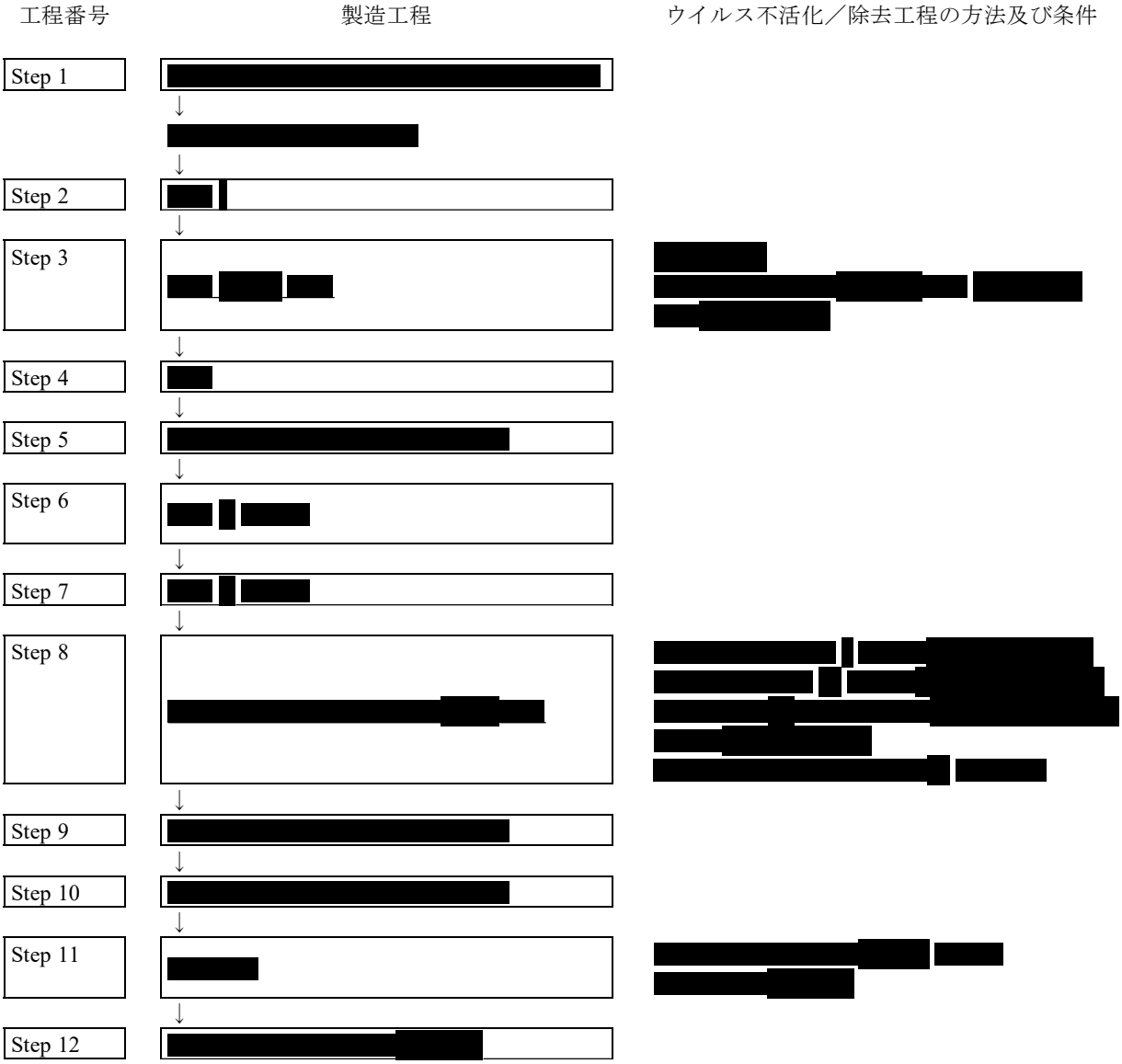


図 2-2　人免疫グロブリン製剤の製造工程



別紙 2-2：原薬ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の製造工程の概要（フローチャート）

原薬ボルヒアルロニダーゼ　アルファの製造工程の概要を図 2-3 に示す。

図 2-3　原薬ボルヒアルロニダーゼ　アルファの製造工程

＜製造工程＞



*生産培養最終日の細胞培養液において、*in-vitro* ウイルス試験（ 細胞，　細胞，　細胞及び　細胞）及びマイコプラズマに対する試験（　、　）を工程管理として実施する。
**ウイルス不活化工程の　処理では、　　　　する。

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(IGI10%)							
3.2.S.1　一般情報							
3.2.S.1.1　名称							
3.2.S.1.1-1	Nomenclature-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.1.2　構造							
3.2.S.1.2-1	Structure-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.1.3　一般特性							
3.2.S.1.3-1	General Properties-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2　製造							
3.2.S.2.1　製造業者							
3.2.S.2.1-1	Manufacturer(s)-IGI10	-	-	-	海外	-	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 Process Controls-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.3　原材料の管理							
3.2.S.2.3-1-1	Control of Materials-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.3-1-2	Control of Materials-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.3-1-3	Control of Materials-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.3-1-4	[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1-1	Control of Critical Steps and Intermediates-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.4-1-2	Control of Critical Steps and Intermediates-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	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.2.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.S.2.5-1-1	Process Validation and/or Evaluation-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.5-1-2	Process Validation and/or Evaluation-[redacted] IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1-1	Manufacturing Process Development-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.6-1-2	Manufacturing Process Development-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	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 Chracteristics-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.3.2　不純物							
3.2.S.3.2-1	Impurities-IGI10	-	-	-	海外	-	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-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.S.4.2-1	Analytical Procedures-IGI10	-	-	-	海外	-	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-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.4　ロット分析							
3.2.S.4.4-1	Batch Analyses-IGI10	-	-	-	海外	-	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-IGI10	-	-	-	海外	-	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.5　標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	Reference Standards or Materials-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	Container Closure System-IGI10	-	-	-	海外	-	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 Conclusion-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.S.7.2-1	Post approval Stability Protocol and Stability Commitment-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.3　安定性データ							
3.2.S.7.3-1	Stability Data-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S　原薬(rHuPH20)							
3.2.S.1　一般情報							
3.2.S.1.1　名称							
3.2.S.1.1-2	Nomenclature-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.1.2　構造							
3.2.S.1.2-2	Structure-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.1.3　一般特性							
3.2.S.1.3-2	General Properties-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2　製造							
3.2.S.2.1　製造業者							
3.2.S.2.1-2	Manufacturer(s)-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス・コントロール							
該当なし							
3.2.S.2.3　原材料の管理							
該当なし							
3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理							
該当なし							

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.2.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
該当なし							
3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯							
該当なし							
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.3.1-2	Elucidation of Structure and Other Chracteristics-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.3.2　不純物							
3.2.S.3.2-2	Impurities-rHuPH20	-	-	-	海外	-	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.4.1-2	Specification-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.S.4.2-2-1	Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-2-2	Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-2-3	Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-2-4	Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-2-5	Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-2-6	Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-2-7	Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2-2-8	Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
該当なし							
3.2.S.4.4　ロット分析							
該当なし							

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.4.5　規格及び試験方法の妥当性							
該当なし							
3.2.S.5　標準品又は標準物質							
3.2.S.5-2	Reference Standards or Materials-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系							
3.2.S.6-2	Container Closure System-rHuPH20	-	-	-	海外	-	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.7.1-2	Stability Summary and Conclusion-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.S.7.2-2	Post approval Stability Protocol and Stability Commitment-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.3　安定性データ							
3.2.S.7.3-2	Stability Data-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P　製剤(IGI10%)							
3.2.P.1　製剤及び処方							
3.2.P.1-1	Description and Composition of the Drug Product-IGI10	-	-	-	海外	-	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 Drug Product-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.2　製剤							
3.2.P.2.2-1	Drug Product-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1-1	Manufacturing Process Development-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.3-1-2	Manufacturing Process Development-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	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.2.4　容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	Container Closure System-IGI10	-	-	-	海外	-	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-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
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-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3　製造							
3.2.P.3.1　製造者							
3.2.P.3.1-1	Manufacturer(s)-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.2　製造処方							
3.2.P.3.2-1	Batch Formula-All Facilities-IGI10	-	-	-	海外	-	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-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1-1	Control of Critical Steps and Intermediates-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.4-1-2	Control of Critical Steps and Intermediates-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.4-1-3	Control of Critical Steps and Intermediates-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.4-1-4	Control of Critical Steps and Intermediates-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.4-1-5	Control of Critical Steps and Intermediates-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.4-1-6	Control of Critical Steps and Intermediates-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	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.3.4-1-7	Control of Critical Steps and Intermediates-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.4-1-8	Control of Critical Steps and Intermediates-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.4-1-9	Control of Critical Steps and Intermediates-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.4-1-10	Control of Critical Steps and Intermediates-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.4-1-11	Control of Critical Steps and Intermediates-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.4-1-12	Control of Critical Steps and Intermediates-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.4-1-13	Control of Critical Steps and Intermediates-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	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.3.5-1-1	Process Validation and/or Evaluation-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.5-1-2	Process Validation and/or Evaluation-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.5-1-3	Process Validation and/or Evaluation-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	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-IGI10	-	-	-	海外	-	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.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	Analytical Procedures-IGI10	-	-	-	海外	-	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-IGI10	-	-	-	海外	-	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-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
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-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.4.6　新規添加剤							
3.2.P.4.6-1	Novel Excipients-IGI10	-	-	-	海外	-	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	Specification(s)-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1-1	Analytical Procedures-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-1-2	Analytical Procedures-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-1-3	Analytical Procedures-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-1-4	Analytical Procedures-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-1-5	Analytical Procedures-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-1-6	Analytical Procedures-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-1-7	Analytical Procedures-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-1-8	Analytical Procedures-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	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.5.2-1-9	Analytical Procedures-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-1-10	Analytical Procedures-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-1-11	Analytical Procedures-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-1-12	Analytical Procedures-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2-1-13	Analytical Procedures-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	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.5.3-1-1	Validation of Analytical Procedures-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-1-2	Validation of Analytical Procedures-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.4　ロット分析							
3.2.P.5.4-1	Batch Analyses-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.5　不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	Characterization of Impurities-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1-1	Justification of Specification(s)-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.6-1-2	Justification of Specification(s)-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.6-1-3	Justification of Specification(s)-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	Container Closure System-IGI10	-	-	-	海外	-	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.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 Conclusion-IGI10	-	-	-	海外	-	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 Protocol and Stability Commitment-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3　安定性データ							
3.2.P.8.3-1-1	Stability Data-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-1-2	Stability Data-Photostability-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P　製剤(rHuPH20)							
3.2.P.1　製剤及び処方							
3.2.P.1-2	Description and Composition of the Drug Product-rHuPH20	-	-	-	海外	-	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.2.1-2	Components of Drug Product-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.2　製剤							
3.2.P.2.2-2	Drug Product-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-2	Manufacturing Process Development-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.4　容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-2	Container Closure System-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-2	Microbiological Attributes-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
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.2.6-2	Compatibility-rHuPH20	-	-	-	海外	-	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　製造							
3.2.P.3.1　製造者							
3.2.P.3.1-2	Manufacturer(s)-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.2　製造処方							
3.2.P.3.2-2	Batch Formula-rHuPH20	-	-	-	海外	-	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.3.3-2	Description of Manufacturing Process and Process Controls-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-2	Control of Critical Steps and Intermediates-rHuPH20	-	-	-	海外	-	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.3.5-2-1	Process Validation and/or Evaluation-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.5-2-2	Process Validation and/or Evaluation-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.5-2-3	Process Validation and/or Evaluation-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.5-2-4	Process Validation and/or Evaluation-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.5-2-5	Process Validation and/or Evaluation-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.5-2-6	Process Validation and/or Evaluation-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	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.4.1-2	Specifications-rHuPH20	-	-	-	海外	-	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.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-2	Analytical Procedures-rHuPH20	-	-	-	海外	-	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.4.3-2	Validation of Analytical Procedures-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-2	Justification of Specifications-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-2	Excipients of Human or Animal Origin-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.4.6　新規添加剤							
3.2.P.4.6-2	Novel Excipients-rHuPH20	-	-	-	海外	-	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.5.1-2	Specification(s)-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-2	Analytical Procedures-rHuPH20	-	-	-	海外	-	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.5.3-2-1	Validation of Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-2-2	Validation of Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-2-3	Validation of Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-2-4	Validation of Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-2-5	Validation of Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-2-6	Validation of Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	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.5.3-2-7	Validation of Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-2-8	Validation of Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-2-9	Validation of Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-2-10	Validation of Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-2-11	Validation of Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-2-12	Validation of Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3-2-13	Validation of Analytical Procedures-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.4　ロット分析							
3.2.P.5.4-2	Batch Analyses-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.5　不純物の特性							
3.2.P.5.5-2	Characterization of Impurities-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-2	Justification of Specification(s)-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質							
3.2.P.6-2	Reference Standards or Materials-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系							
3.2.P.7-2	Container Closure System-rHuPH20	-	-	-	海外	-	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.8.1-2-1	Stability Summary and Conclusion-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	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.8.1-2-2	Stability Summary and Conclusion-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	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.8.2-2	Post approval Stability Protocol and Stability Commitment-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3　安定性データ							
3.2.P.8.3-2-1	Stability Data-Long-term Storage-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-2-2	Stability Data-Long-term Storage-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-2-3	Stability Data-Accelerated Storage-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3-2-4	Stability Data-Accelerated Storage-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A　その他							
3.2.A.1　製造施設及び設備(IGI10%)							
3.2.A.1-1-1	Facilities and Equipment-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-1-2	Facilities and Equipment-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-1-3	Facilities and Equipment-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-1-4	Facilities and Equipment-[redacted]-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1　製造施設及び設備(rHuPH20)							
3.2.A.1-2-1	Facilities and Equipment-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-2	Facilities and Equipmen-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-3	Facilities and Equipment-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	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.1-2-4	Facilities and Equipment-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-5	Facilities and Equipment-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-6	Facilities and Equipment-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-7	Facilities and Equipment-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-8	Facilities and Equipmen-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-9	Facilities and Equipment-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-10	Facilities and Equipment-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-11	Facilities and Equipment-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-12	Facilities and Equipment-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-13	Facilities and Equipment-[redacted]-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-14	[redacted] rHuP20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-15	[redacted] rHuP20	-	-	-	海外	-	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.1-2-16	[redacted]rHuP20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-17	[redacted]rHuP20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-18	[redacted]-rHuP20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-19	[redacted]rHuP20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-20	[redacted]-rHuP20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-21	[redacted]-rHuP20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-22	[redacted]rHuP20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-23	[redacted]rHuP20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-24	[redacted]-rHuP20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-25	[redacted]HuP20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-26	[redacted]-rHuP20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-27	[redacted]-rHuP20	-	-	-	海外	-	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.1-2-28	[redacted]-rHuP20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-29	[redacted]rHuP20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-30	[redacted]rHuP20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.1-2-31	[redacted]rHuP20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価(IGI10%)							
3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation-IGI10	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価(rHuPH20)							
3.2.A.2-2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.2-2-2	Adventitious Agents Safety Evaluation-Human Albumin Excipient-rHuPH20	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.3　添加剤							
3.2.A.3-1-1	NOVEL EXCIPIENTS-Glycine	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.3-1-2	NOVEL EXCIPIENTS-Glycine-CoA	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.3-2-1	NOVEL EXCIPIENTS-Sodium phosphate diabasic dihydrate	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.3-2-2	NOVEL EXCIPIENTS-Sodium phosphate diabasic dihydrate-CoA-1	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.3-2-3	NOVEL EXCIPIENTS-Sodium phosphate diabasic dihydrate-CoA-2	-	-	-	海外	-	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.3-2-4	NOVEL EXCIPIENTS-Sodium phosphate diabasic dihydrate-CoA-3	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.3-2-5	NOVEL EXCIPIENTS-Calcium chloride dihydrate	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.3-2-6	NOVEL EXCIPIENTS-Calcium chloride dihydrate-CoA	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.3-2-7	NOVEL EXCIPIENTS-Edetate disodium dihydrate (EDTA)	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.3-2-8	NOVEL EXCIPIENTS-Edetate disodium dihydrate (EDTA)-CoA	-	-	-	海外	-	評価
3.2.A.3-2-9	NOVEL EXCIPIENTS-Human Albumin 25%	-	-	-	海外	-	評価
3.2.R　各極の要求資料							
該当なし							
3.3　参考文献							
3.3-1	Calculation of Protein Exinction Coefficients from Amino Acid Sequence Data	Gill et al.	-	-	-	Anal Biochem. 1989;182(2):319-26	参考
3.3-2	Pharmaceutical Container/Closure Integrity I: Mass Spectrometry-Based Helium Leak Rate Detection for Rubber-Stoppered Glass Vials.	Kirsch et al.	-	-	-	PDA J Pharm Sci Technol. 1997;51(5):187-94.	参考
3.3-3	Purity of spiking agent affects partitioning of prion in plasma protein purification	Vey et al.	-	-	-	Biologicals. 2002;30:187-96	参考
3.3-4	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. 2001;41:449-55	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
3.3-5	Studies on the removal of abnormal prion protein by processes used in the manfacture of human plasma products	Foster et al.	-	-	-	Vox Sang. 2000;78:86-95	参考
3.3-6	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. 1999;(39):1169-78	参考
3.3-7	Assessment of the potential of plasma fractionation processes to remove causative agents of transmissible spongiform encephalopathy	Foster et al.	-	-	-	Transfusion Medicine 1999;9:3-14	参考
3.3-8	Inactivation of parvovirus B19 during pasteurization of human serum albumin	Blümel et al.	-	-	-	Transfusion, 2002;42:1011-18	参考
3.3-9	Neutralization of human parvovirus B19 by plasma and intravenous immunoglobulins.	Modrof et al.	-	-	-	Transfusion 2008; 48:178-86	参考
3.3-10	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
3.3-11	ガンマガード®静注用5g添付文書、2023年4月改訂（第1版）	武田薬品工業株式会社	-	-	-	-	参考
3.3-12	*In vivo* screening of subcutaneous tolerability for the development of novel excipients	Takai Y, et al.	-	-	-	J Toxicol Pathol. 2022;35:355-60	参考
3.3-13	医薬品添加物事典2021、リン酸水素二ナトリウム二水和物	株式会社 薬事日報社	-	-	-	医薬品添加物事典2021	参考
3.3-14	医薬品添加物事典2021、塩化カルシウム水和物	株式会社 薬事日報社	-	-	-	医薬品添加物事典2021	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
3.3-15	大塚塩カル注2%添付文書、2023年10月改訂（第1版）	株式会社大塚製薬工場	-	-	-	-	参考
3.3-16	モルホニン®歯科用液添付文書、2016年4月改訂（第6版）	昭和薬品化工株式会社	-	-	-	-	参考
3.3-17	医薬品添加物事典2021、エデト酸ナトリウム水和物	株式会社 薬事日報社	-	-	-	医薬品添加物事典2021	参考
3.3-18	献血アルブミン25％静注12.5g/50mL「タケダ」添付文書、2023年3月改訂（第1版）	武田薬品工業株式会社	-	-	-	-	参考
3.3-19	医薬品添加物事典2021、人血清アルブミン	株式会社 薬事日報社	-	-	-	医薬品添加物事典2021	参考
3.3-20	医薬品添加物事典2021、カプリル酸、カプリル酸ナトリウム	株式会社 薬事日報社	-	-	-	医薬品添加物事典2021	参考
3.3-21	医薬品添加物事典2021、アセチルトリプトファン、アセチルトリプトファンナトリウム	株式会社 薬事日報社	-	-	-	医薬品添加物事典2021	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]	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]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	HUA ([redacted]) and HUB ([redacted]) in Vivo Dispersion Assay with Trypan Blue (R08107)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	Comparison of Dermal Reconstitution Following Administration of HUA ([redacted]) and HUB ([redacted]) (R08104)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-5	Effects of an Anti-rHuPH20 Neutralizing Antibody on Dye Dispersion with rHuPH20 Enzyme in Nude Mice (R09109)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-6	Dose Dependent Effects of Intradermal rHuPH20 on Distal Sites of Injection in the Nude Mouse (R09022)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-7	Assessment of Local Skin Reactions as a Function of Delivery Volume and Buffer Composition Following Intradermal Administration of rHuPH20 in Sprague-Dawley Rats (R09090)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2　副次的薬理試験							
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
4.2.1.3　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]	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]	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]	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]	海外	社内資料	評価
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験							
4.2.1.4-1	Assessment of the Effect of Hylenex on the Biochemical Properties of Gammagard Liquid (OPTIGIV10%TVR034R)	-	開始時期不明～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.4-2	Assessment of the Effect of Hylenex on the Biochemical Properties of Gammagard Liquid (1500U Hylenex/ml Gammagard Liquid) (OPTIGIV10%TVR034RExt1)	-	開始時期不明～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	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

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
4.2.2.1-2	Quantitative Determination of Hyaluronidase Activity in Mouse Plasma Using a Microplate-Based Method with a Biotinylated Hyaluronic Acid Substrate (R09017)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-3	Partial Validation of a Method for the Determination of Hyaluronidase Activity in Cynomolgus Monkey Plasma using Spectrophotometric Detection (R05094)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-4	Stability Report - Evaluation of the Extended Stability of rHuPH20 in Cynomolgus Monkey Plasma Using Spectrophotometric Detection (10213)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-5	Evaluation of the Extended Frozen Stability and the Freeze/Thaw Stability of rHuPH20 in Cynomolgus Monkey Plasma using Spectrophotometric Detection (R06037)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-6	Anti-rHuPH20 Antibodies: Validation of an Electrochemiluminescent Immunoassay to Detect Antibodies to rHuPH20 in Rabbit EDTA Plasma (13072)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-7	Qualitative Determination of Antibodies to Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) in Cynomolgus Monkey K-2 EDTA Plasma Using a Bridging Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (R09059)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-8	Qualification of a Method for the Qualitative Detection of rHuPH20 nAbs in Rabbit Plasma Using Spectrophotometric Detection (13083)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-9	Qualification of a Turbidimetric Method for rRbPH20-Neutralizing Activity in Rabbit Plasma (13163)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[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
4.2.2.1-10	Method for the Determination of Neutralizing Activity Titer Against Hyaluronidase in Cynomolgus Monkey Plasma (R09061)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[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]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	Evaluation of the Pharmacokinetics of Two Halozyme Test Articles Following a Single Intravenous Dose in CD-1 Mice (R09023)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-3	A Multi-Dose Pharmacokinetics Study of rHuPH20 Administered by Intravenous and Subcutaneous Injection in Female Cynomolgus Monkeys (R07060)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-4	Preclinical Studies on the Subcutaneous Application of GAMMAGARD® LIQUID After HYLENEX Treatment: Pharmacokinetic in the Rabbit (KU0106W01)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-5	Recombinant Human PH20 combined IgG pharmacokinetic evaluation after different routes of administration-Part A (R06019)	-	開始時期不明～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-6	Recombinant Human PH20 combined IgG pharmacokinetic evaluation after different routes of administration-Part B (R06025)	-	開始時期不明～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.3　分布							
4.2.2.3-1	Biodistribution of rHuPH20 in the Skin, Lymphatics, and Plasma after Intradermal Administration in the Mouse (R08127)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.4　代謝							
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
4.2.2.5　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]	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-2	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]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2　反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	A 7-Day Repeat Dose Intravenous and Subcutaneous Toxicity Study of rHuPH20 in Cynomolgus Monkeys (R08056)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	A 39-Week Toxicity Study of rHuPH20 Administered Subcutaneously in Cynomolgus Monkeys with a Recovery Phase (R09050)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
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							

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
4.2.3.5　生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	Subcutaneous Dosage-Range Developmental Toxicity Study of rHuPH20 in Mice (R07046)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2	Subcutaneous Developmental Toxicity Study of rHuPH20 in Mice (R08176)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	Subcutaneous Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of rHuPH20 in Mice, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation (R09058)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験							
4.2.3.5.4-1	A 6-Week Subcutaneous Dose-Range Finding Toxicity Study of rHuPH20 in Juvenile Mice (13123)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.4-2	Tolerability Study of Daily Subcutaneous Administration of rHuPH20 in Juvenile Mice (13125)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.4-3	Life-time Toxicity Study of Subcutaneous rHuPH20 and Anti-rHuPH20 Antibodies in the Mouse (15028)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.6　局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	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]	海外	社内資料	評価
4.2.3.6-2	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]	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
4.2.3.6-3	Local Tolerance Feasibility Study After Repeated Subcutaneous (Bolus) Administration of Gammagard 10% with rHuPH20 in SCID Mice (R09131)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.6-4	Assessment of Induration Following Subcutaneous Infusions of Immunoglobulin in Yucatan Micro-Pigs (11018)	-	開始時期不明～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.6-5	Evaluation of Induration via Laser Doppler Assessment of Blood Flow Following Subcutaneous Infusions of Immunoglobulin in Yucatan Micro-Pigs (11028)	-	開始時期不明～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7　その他の毒性試験							
4.2.3.7.1　抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2　免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4　依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.7　その他の試験							
4.2.3.7.7-1	Antibody Response Against rHuPH20 in New Zealand White Rabbits Following Three Separate Immunization Procedures (12124)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-2	Effects of Anti-rHuPH20 Antibodies on Male Fertility and General Reproduction in the New Zealand White Rabbit (12208)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価

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
4.2.3.7.7-3	Effects of Anti-rHuPH20 Antibodies on Female Fertility and Embryo-Fetal Development with Postnatal Assessments in the New Zealand White Rabbit (12195)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-4	Evaluation of Anti-rHuPH20 Antibodies following Administration of rHuPH20 by Subcutaneous Injection in Mice (Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Study Design) (12096)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-5	Immunofluorescence/Immunohistochemistry Subreport (12124-SR)	-	開始時期不明～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-6	Immunohistochemical analysis of the human tissue cross-reactivity of an antibody to recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20) (12058)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-7	A Tissue Cross-Reactivity Study of Biotinylated [redacted] Plasma Sample [redacted] and [redacted] Samples [redacted] and [redacted] in Selected Normal Human Tissues (13086)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-8	Quantitative PCR Analysis of Spam1 and Hyal5 Gene Expression in the Mouse (12196)	-	開始時期不明～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-9	Examining the Expression of PH20/Spam1 in the Corpus Callosum of Murine Brain – A Preliminary Study (12210)	-	開始時期不明～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-10	Reverse Transcriptase (RT) – Quantitative Polymerase Chain Reaction (QPCR) Analysis of Spam1 Gene Expression in Specific Rabbit Tissues Including Testis and Enteric Neural Plexus of the Colon (13091)	-	開始時期不明～20[redacted]年[redacted]月	[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
4.2.3.7.7-11	Quantitative PCR Analysis of Spam1 Gene Expression in Fetal and Adult Tissues of the New Zealand White Rabbit (13116)	-	開始時期不明～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-12	Quantitative PCR Analysis of Spam1 Gene Expression in the Enteric Neural Plexus of Human Colon (12147)	-	開始時期不明～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-13	Quantitative PCR Analysis of Spam1 Gene Expression in Human Adult and Fetal Tissues (12197)	-	開始時期不明～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-14	Evaluation of Spam1/PH20 and Other Hyaluronidases in Various Adult and Fetal Tissues from Human, Mouse, and Rabbit as Assessed by High-Throughput Deep RNA Sequencing (Non-GLP): An Interim Summary (14077)	-	開始時期不明～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.3　参考文献							
4.3-1	A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics.	Bookbinder LH, et al.	-	-	-	J Control Release. 2006;114(2):230-41.	参考
4.3-2	Reconstitution of the dermal barrier to dye spread after hyaluronidase injection.	Bywaters EGL, et al.	-	-	-	Br Med J. 1951;2(4741):1178-83.	参考
4.3-3	Nonclinical safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of atacicept.	Carbonatto M, et al.	-	-	-	Toxicol Sci. 2008;105(1):200-10.	参考
4.3-4	Extramedullary hematopoiesis (EMH) in laboratory animals: offering an insight into stem cell research.	Chiu SC, et al.	-	-	-	Cell Transplant. 2015;24(3):349-66.	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
4.3-5	Mouse Spam1 (PH-20): Evidence for its expression in the epididymis and for a new category of spermatogenic-expressed genes.	Deng X, et al.	-	-	-	J Androl. 2000;21(6):822-32.	参考
4.3-6	The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy.	DeSesso JM, et al.	-	-	-	Crit Rev Toxicol. 2012;42(3):185-210.	参考
4.3-7	Chondrocytes, synoviocytes and dermal fibroblasts all express PH-20, a hyaluronidase active at neutral pH.	El Hajjaji H, et al.	-	-	-	Arthritis Res Ther. 2005;7(4):R756-68.	参考
4.3-8	Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers.	FDA	-	-	-	FDA CDER. July 2005.	参考
4.3-9	Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration.	Frost GI.	-	-	-	Expert Opin Drug Deliv. 2007;4(4):427-40.	参考
4.3-10	Human natural anti-α-galactosyl IgG. II. The specific recognition of α (1→3)-linked galactose residues.	Galili U, et al.	-	-	-	J Exp Med. 1985;162(2):573-82.	参考
4.3-11	Human natural anti-Gal IgG regulates alternative complement pathway activation on bacterial surfaces.	Hamadeh RM, et al.	-	-	-	J Clin Invest. 1992;89(4):1223-35.	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
4.3-12	Essentials of Glycobiology. Chapter 16 Hyaluronan. 3rd ed. Cold Spring Harbor (NY).	Hascall V, et al.	-	-	-	Published online: 2017; doi: 10.1101/glycobiology.3e.016.	参考
4.3-13	Studies on spreading factors : I. The Importance of Mechanical Factors in Hyaluronidase Action in Skin.	Hechter O.	-	-	-	J Exp Med. 1947;85(1):77-97.	参考
4.3-14	New genetic discoveries and primary immune deficiencies.	Hernandez-Trujillo V.	-	-	-	Clin Rev Allergy Immunol. 2014;46(2):145-53.	参考
4.3-15	Hyaluronidase skin spreading effect; an analysis of repeated measurements.	Holborow EJ, et al.	-	-	-	Br Med J. 1951;2(4741):1173-8.	参考
4.3-16	Extramedullary hematopoiesis: a new look at the underlying stem cell niche, theories of development, and occurrence in animals.	Johns JL, et al.	-	-	-	Vet Pathol. 2012;49(3):508-23.	参考
4.3-17	Identification of a hyaluronidase, Hyal5, involved in penetration of mouse sperm through cumulus mass.	Kim E, et al.	-	-	-	Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(50):18028-33.	参考
4.3-18	Development of a Subcutaneous Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab: Results From the Phase Ib Dose-Finding Study.	Kirschbrown WP, et al.	-	-	-	J Clin Pharmacol. 2019;59(5):702-16.	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
4.3-19	Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases.	Kobrynski L.	-	-	-	Biologics. 2012;6:277-87.	参考
4.3-20	The minipig in dermatotoxicology: methods and challenges.	Mahl JA, et al.	-	-	-	Exp Tox Pathol. 2006;57(5-6):341-5.	参考
4.3-21	Mechanisms of action of Ig preparations: immunomodulatory and anti-inflammatory effects.	Matucci A, et al.	-	-	-	Front Immunol. 2015;5:690.	参考
4.3-22	Use of Miniature Pig for Biomedical Research, with Reference to Toxicologic Studies.	Nunoya T, et al.	-	-	-	J Toxicol Pathol. 2007;20(3):125-32.	参考
4.3-23	Niche-induced extramedullary hematopoiesis in the spleen is regulated by the transcription factor Tlx1.	Oda A, et al.	-	-	-	Sci Rep. 2018;8(1):8308.	参考
4.3-24	International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity.	Picard C, et al.	-	-	-	J Clin Immunol. 2018;38(1):96-128.	参考
4.3-25	Digestion products of the PH20 hyaluronidase inhibit remyelination.	Preston M, et al.	-	-	-	Ann Neurol. 2013;73(2):266-80.	参考
4.3-26	FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age.	Roopenian DC, et al.	-	-	-	Nat Rev Immunol. 2007;7(9):715-25.	参考
4.3-27	The primary immunodeficiencies.	Rosen FS, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 1995;333(7):431-40.	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
4.3-28	A new liquid, intravenous immunoglobulin product (IGIV 10%) highly purified by a state-of-the-art process.	Teschner W, et al.	-	-	-	Vox Sang. 2007;92(1):42-55.	参考
4.3-29	Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency.	Wasserman RL, et al.	-	-	-	J Allergy Clin Immunol. 2012;130(4):951-7.e11.	参考
4.3-30	Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin infusion in primary immunodeficiency diseases.	Wasserman RL.	-	-	-	Immunotherapy. 2017; 9(12):1035-50.	参考
4.3-31	Personalized Therapy Immunoglobulin Replacement for Antibody Deficiency.	Wasserman RL.	-	-	-	Immunol Allergy Clin North Am. 2019;39(1):95-111.	参考
4.3-32	Allometric scaling of skin thickness, elasticity, viscoelasticity to mass for micro-medical device translation: from mice, rats, rabbits, pigs to humans.	Wei JCJ, et al.	-	-	-	Sci Rep. 2017;7(1):15885.	参考
4.3-33	Biologic assay of a thrombosis-inducing activity in human serum.	Wessler S, et al.	-	-	-	J Appl Physiol. 1959;14:943-6.	参考
4.3-34	Mouse Spam1 (PH-20) is a multifunctional protein: evidence for its expression in the female reproductive tract.	Zhang H, et al.	-	-	-	Biol Reprod. 2003;69(2):446-54.	参考
4.3-35	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	171118VRDW_BWC	Method Validation for the Quantitation of Gammagard in Human Serum by an Immunoassay Method using Beckman Coulter IMMAGE 800	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-2	171118VLLR_BWC_R1	Method Validation for the Quantitation of Gammagard in Human Serum by an Immunoassay Method using Beckman Coulter IMMAGE 800	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-3	191981VIEC_TCM_R2	Validation of a Non-Competitive Nephelometric Method for the Quantitation of Anti-Human IgG1 in Human Serum	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-4	191984VIEC_TCM_R3	Validation of a Non-Competitive Nephelometric Method for the Quantitation of Anti-Human IgG2 in Human Serum	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-5	191987VIEC_TCM_R3	Validation of a Non-Competitive Nephelometric Method for the Quantitation of Anti-Human IgG3 in Human Serum	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-6	191990VIEC_TCM_R3	Validation of a Non-Competitive Nephelometric Method for the Quantitation of Anti-Human IgG4 in Human Serum	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-7	08-177	Validation Report (Report R09099): An Electrochemiluminescent Immunoassay for the Detection of Anti-rHuPH20 Antibodies in Human EDTA Plasma	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	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
5.3.1.4-8	08-177-04	Validation Report 15120: A Bridging Validation for an Electrochemiluminescent Immunoassay to Detect Antibodies to rHuPH20 in Human EDTA Plasma (GCL-163)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-9	08-177-04	Validation Report 15121: Statistical Analysis Report: Confirmation Cut Point Determination for An Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay for Detection of Anti-rHuPH20 Antibodies in Human EDTA Plasma (GCL-163) (Statistical Report No. R2013-24)	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-10	VP14010	Validation Report 15122: Validation of a Method for the Detection of Neutralizing Antibodies to rHuPH20 in Human Plasma (Report Number: MC14I-0004)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-11	VP16043	Study Report 16230: Supplemental Validation of a Method for the Detection of Neutralizing Antibodies to rHuPH20 in Human Plasma (Report Number: MC16I-0017)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-12	VP18049	Study Report 18243: Supplemental Validation of a Method for the Detection of Neutralizing Antibodies to rHuPH20 in Human Plasma to Update the Screening Cut-Point, Establishment of a New Low Positive Control Level and Storage Stability (Report Number: MC18I-0009)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-13	VP19049	Study Report 20035: Supplemental Validation of a Method for the Detection of Neutralizing Antibodies to rHuPH20 in Human K_3EDTA Plasma: Bridging of New bHA Lot (Report Number: MC19I-0007)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-14	-	Method Summary: Anti-Tetanus Toxoid IgG	[redacted]	-	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-15	-	VaccZyme Human Anti Haemophilus influenzae Type b (Hib) Enzyme Immunoassay Kit MK016	[redacted]	-	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-16	-	Method Summary: Antibodies to Hepatitis B Surface Antigen Quantitative assay	[redacted]	-	[redacted]	海外	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
5.3.1.4-17	45452VD.100.CD.1	Detection of Antibodies to Hepatitis B Surface Antigen (aHBs2) in Serum on Siemens ADIVA Centaur XP: S/N IRL99020943	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-18	45452VD.101.CD.1	Detection of Antibodies to Hepatitis B Surface Antigen (aHBs2) in Serum on Siemens ADIVA Centaur XP: S/N IRL34151237	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-19	-	Summary of Validation Results: Tetanus Antitoxoid (IgG), ELISA	[redacted]	-	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-20	-	Summary of Validation Results: Haemophilus influenzae Type B Antibody (IgG), ELISA	[redacted]	-	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-21	-	Hepatitis B Surface Antibody, Quant. assay validation summary	[redacted]	-	[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									
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									
5.3.3.2-1	160602	Phase I/II Determination of the Dose of Recombinant Human Hyaluronidase Required Enabling up to 600 mg/kg Body Weight of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% to be Administered Subcutaneously in a Single Infusion Site in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases	Baxter Healthcare Corporation	2006年12月～2007年11月	米国	海外	社内資料	評価	提出
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									

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
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書									
該当なし									
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.1-1	161001	A Phase 1 Study for the Evaluation of the Effectiveness of Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) in Enhancing the Subcutaneous Administration of Immune Globulin Subcutaneous (Human), 10% Solution (IGSC, 10%) in Healthy Volunteers	Baxter Healthcare Corporation	2010年9月～2010年12月	米国	海外	社内資料	評価	提出
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/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-771-3004	A Phase 3, Open-label, Non-controlled Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability, and Efficacy of TAK-771 in Japanese Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases (PID)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2022年1月～2023年8月	日本	国内	社内資料	評価	提出
5.3.5.2-2	160603	Efficacy, Tolerability and Pharmacokinetic Comparison of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% (GAMMAGARD LIQUID/KIOVIG) Administered Intravenously or Subcutaneously Following Administration of Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases	Baxter Healthcare Corporation	2008年12月～2010年11月	米国及びカナダ	海外	社内資料	評価	提出
5.3.5.2-3	160902	Long-Term Tolerability and Safety of Immune Globulin Subcutaneous Solution (IGSC) Administered Subcutaneously Following Administration of Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases	Baxter Healthcare Corporation and Baxter Innovations GmbH	2010年7月～2013年8月	米国	海外	社内資料	評価	提出
5.3.5.2-4	161101	Tolerability, Safety, and Administration Mode Evaluation of rHuPH20 Facilitated Subcutaneous Treatment with Immune Globulin Infusion (Human), 10% in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases	Baxter Healthcare Corporation and Baxter Innovations GmbH	2011年12月～2013年1月	米国	海外	社内資料	評価	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
5.3.5.2-5	161503	Efficacy, Safety, Tolerability, Immunogenicity and Pharmacokinetic Evaluation of HYQVIA in Pediatric Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases	Takeda Development Center Americas, Inc.	2017年9月～2022年11月	米国	海外	社内資料	評価	提出
5.3.5.2-6	160601	Tolerability and Pharmacokinetic Comparison of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% (IGIV, 10%) Administered Intravenously or Subcutaneously in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases	Baxter Healthcare Corporation and Baxter Innovations GmbH	2007年10月～2009年7月	米国	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.2-7	TAK-771-3005	A Phase 3, Open-label, Non-controlled, Extension Study to Evaluate the Long-term Safety of TAK-771 in Japanese Patients with Primary Immunodeficiency Disease (PID)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2022年9月～実施中（2024年1月データカットオフ）	日本	国内	社内資料	評価	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	-	Integrated Summaries of Safety and Efficacy for IGSC, 10% with rHuPH20	Baxter Healthcare Corporation and Baxter Innovations GmbH	-	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.3-2	-	Statistical Analysis Plan for Integrated Summary of Efficacy	Baxter Healthcare Corporation	-	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.3-3	-	Statistical Analysis Plan for Integrated Summary of Safety	Baxter Healthcare Corporation	-	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.3-4	-	ISE for HyQvia Pediatric Studies	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.3-5	-	Statistical Analysis Plan - ISE for HyQvia Pediatric Studies	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.3-6	-	Integrated Summary of Safety for 160902	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.3-7	-	Integrated Summary of Safety-1 for M1	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内/海外	社内資料	参考	-
5.3.5.3-8	-	Integrated Summary of Safety-2 for M274-1	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	社内資料	参考	-
5.3.5.3-9	-	Integrated Summary of Safety-3 for M274-2	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	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
5.3.5.3-10	-	Integrated Summary of Safety-4 for M274-3	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	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 HYQVIA® (Human Normal Immunoglobulin) (HYQVIA-12M-31 MAY 2024)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2023年6月～2024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	160602	症例一覧表	-	2006年12月～2007年11月	米国	海外	-	評価	-
5.3.7.1-2	161001	症例一覧表	-	2010年9月～2010年12月	米国	海外	-	評価	-
5.3.7.1-3	TAK-771-3004	症例一覧表	-	2022年1月～2023年8月	日本	国内	-	評価	-
5.3.7.1-4	160603	症例一覧表	-	2008年12月～2010年11月	米国及びカナダ	海外	-	評価	-
5.3.7.1-5	160902	症例一覧表	-	2010年7月～2013年8月	米国	海外	-	評価	-
5.3.7.1-6	161101	症例一覧表	-	2011年12月～2013年1月	米国	海外	-	評価	-
5.3.7.1-7	161503	症例一覧表	-	2017年9月～2022年11月	米国	海外	-	評価	-
5.3.7.1-8	TAK-771-3005	症例一覧表	-	2022年9月～実施中（20[redacted]年[redacted]月データカットオフ）	日本	国内	-	評価	-
5.3.7.2　臨床検査値変動図									
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
5.4　参考文献									
5.4-1	-	先天性免疫異常症における感染症治療と感染予防	金兼弘和、井上健斗、谷田けい	-	-	-	日本免疫不全・自己炎症学会雑誌	-	-
5.4-2	-	Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States	Boyle JM, Buckley RH	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-3	-	Primary immunodeficiency diseases worldwide: More common than generally thought	Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JN, et al	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-4	-	New genetic discoveries and primary immune deficiencies	Hernandez-Trujillo V	-	-	-	Clin Rev Allergy Immunol	-	-
5.4-5	-	Overview of immunodeficiency disorders	Raje N, Dinakar C	-	-	-	Immunol Allergy Clin North Am	-	-
5.4-6	-	The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies	Bousfiha A, Jeddane L, AI-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T, et al	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-7	-	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, et al	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-8	-	Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classifcation from the International Union of Immunological Societies Expert Committee	Tangye SG, Al-Herz W, Bousfha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-9	-	Vaccination for Patients with Inborn Errors of Immunity: a Nationwide Survey in Japan	Hosaka S, Kido T, Imagawa K, Fukushima H, Morio T, Nonoyama S, et al	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-10	-	Prevalence and Outcomes of Primary Immunodeficiency in Hospitalized Children in the United States	Rubin Z, Pappalardo A, Schwartz A, Antoon JW	-	-	-	J Allergy Clin Immunol Pract	-	-
5.4-11	-	The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017	Shillitoe B, Bangs C, Guzman D, Gennery AR, Longhurst HJ, Slatter M, et al	-	-	-	Clin Exp Immunol	-	-

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
5.4-12	-	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, et al	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-13	-	The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008	Gathmann B, Grimbacher B, Beauté J, Dudoit Y, Mahlaoui N, Fischer A, et al	-	-	-	Clin Exp Immunol	-	-
5.4-14	-	Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan	Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, et al	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-15	-	Secondary immunodeficiencies, including HIV infection	Chinen J, Shearer WT	-	-	-	J Allergy Clin Immunol	-	-
5.4-16	-	The expanding field of secondary antibody deficiency: Causes, diagnosis, and management	Patel SY, Carbone J, Jolles S	-	-	-	Front Immunol	-	-
5.4-17	-	Primary immunodeficiency	McCusker C, Upton J, Warrington R	-	-	-	Allergy Asthma Clin Immunol	-	-
5.4-18	-	Subcutaneous immunoglobulins: Product characteristics and their role in primary immunodeficiency disease	Melamed I, Testori A, Spirer Z	-	-	-	Int Rev Immunol	-	-
5.4-19	-	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, et al	-	-	-	Front Immunol	-	-
5.4-20	-	Progress in gene therapy for primary immunodeficiencies using lentiviral vectors	Sauer AV, Di Lorenzo B, Carriglio N, Aiuti A	-	-	-	Curr Opin Allergy Clin Immunol	-	-
5.4-21	-	Agammaglobulinemia	Bruton OC	-	-	-	Pediatrics	-	-
5.4-22	-	Standard and special human immune serum globulins as therapeutic agents	Stiehm ER	-	-	-	Pediatrics	-	-
5.4-23	-	Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion	Gardulf A, Hammarström L, Smith CI	-	-	-	Lancet	-	-

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
5.4-24	-	Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: Safety and costs	Gardulf A, Anderson V, Bjő rkander J, Ericson D, Frőland SS, Gustafson R, et al	-	-	-	Lancet	-	-
5.4-25	-	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	-	-
5.4-26	-	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	-	-
5.4-27	-	Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease	Skoda-Smith S, Torgerson TR, Ochs HO	-	-	-	Ther Clin Risk Manag	-	-
5.4-28	-	Differentiating characteristics and evaluating intravenous and subcutaneous immunoglobulin	Ness S	-	-	-	Am J Manag Care	-	-
5.4-29	-	Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: From subcutaneous to intravenous infusions and back again	Wasserman RL	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-30	-	Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion	Gaspar J, Berritsen B, Jones A	-	-	-	Arch Dis Child	-	-
5.4-31	-	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	-	-
5.4-32	-	Quality of life and health-care resource utilization among children with primary immunodeficiency receiving home treatment with subcutaneous human immunoglobulin	Fasth A, Nyström J	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-33	-	Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route	Gardulf A	-	-	-	BioDrugs	-	-
5.4-34	-	Subcutaneous administration of immunoglobulins. What are the advantages?	Gardulf A, Hammarström L	-	-	-	Clin Immunother	-	-

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
5.4-35	-	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, et al	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-36	-	Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G	Berger M, Murphy E, Riley P, Bergman GE	-	-	-	South Med J	-	-
5.4-37	-	Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home	Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Costa-Carvalho BT, et al	-	-	-	J Allergy Clin Immunol	-	-
5.4-38	-	Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies	Berger M	-	-	-	Clin Immunol	-	-
5.4-39	-	Subcutaneous immunoglobulin: Opportunities and outlook	Misbah S, Sturzenegger MH, Borte M, Shapiro RS, Wasserman RL, Berger M, et al	-	-	-	Clin Exp Immunol	-	-
5.4-40	-	Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century	Moore ML, Quinn JM	-	-	-	Ann Allergy Asthma Immunol	-	-
5.4-41	-	Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies	Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM	-	-	-	Clin Immunol	-	-
5.4-42	-	Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy	Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, Borte M, Hagan J, Jolles S, et al	-	-	-	Clin Exp Immunol	-	-
5.4-43	-	Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases	Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M; Subcutaneous IgG Study Group	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-44	-	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	Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al	-	-	-	J Allergy Clin Immunol	-	-

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
5.4-45	-	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	-	-
5.4-46	-	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	-	-
5.4-47	-	Is there any difference in antibody titer between children and adults after recombinant Hepatitis B vaccination?	Ahad MA, Alim MA, Guho A, Ekram ARMS	-	-	-	TAJ	-	-
5.4-48	-	Assessing efficacy of Haemophilus influenzae type b combination vaccines	Granoff DM	-	-	-	Clin Infect Dis	-	-
5.4-49	-	Determinants of Long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis	Schönberger K, Riedel C, Rü ckinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries RV	-	-	-	Pediatr Infect Dis J	-	-
5.4-50	-	A pilot study of equal doses of 10% IGIV given intravenously or subcutaneously	Desai SH, Chouksey A, Poll J, Berger M	-	-	-	J Allergy Clin Immunol	-	-
5.4-51	-	Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies - A prospective multinational study	Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Costa Carvalho B, et al	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-52	-	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, Grimbacher B, Jolles S, et al	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-53	-	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, et al	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-54	-	Pharmacokinetics and safety of subcutaneous immune globulin (human), 10% caprylate/chromatography purified in patients with primary immunodeficiency disease	Wasserman, RL, Irani AM, Tracy J, Tsoukas C, Stark D, Levy R, et al	-	-	-	Clin Exp Immunol	-	-

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
5.4-55	-	Long-term efficacy and safety of Hizentra® after a dose-equivalent switch from subcuatneous or intravenous replacement therapy	Borte M, Fasshauer M, Bernatowska E, Pac M, Serban M, Bataneant M, et al	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-56	-	Long-term efficacy and tolerability of 20% Scig in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease	Borte M, Wasserman RL, Rojavin M, Bexon M, Jolles S	-	-	-	J Allergy Clin Immunol	-	-
5.4-57	-	Safety and efficacy of Privigen®, a novel 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use, in patients with primary immunodeficiencies	Stein MR, Nelson RP, Church JA, Wasserman RL, Borte M, Vermylen C, et al	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-58	-	Home-based immunoglobulin infusion therapy: quality of life and patient health perceptions	Daly PB, Evans JH, Kobayashi RH, Kobayashi AL, Ochs HD, Fischer SH, et al	-	-	-	Ann Allergy	-	-
5.4-59	-	Safety comparison of Gammagard S/D and Gamimune-N	Bray GL, van Tilborg L, Dickinson M, Schroth P, Salmun L	-	-	-	Mol Immunol	-	-
5.4-60	-	Anti-IgA-mediated transfusion reactions in Canada	Laschinger C, Shepherd FA, Naylor DH	-	-	-	Can Med Assoc J	-	-
5.4-61	-	Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies	Björkander J, Hammarström L, Smith CI, Buckley RH, Cunningham-Rundles C, Hanson LA	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-62	-	Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: a retrospective review at a single tertiary care center	Bharath V, Eckert K, Kang M, Chin-Yee IH, Hsia CC	-	-	-	Transfusion	-	-
5.4-63	-	Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature	Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP	-	-	-	J Am Soc Nephrol	-	-
5.4-64	-	Adverse reactions and pathogen safety of intravenous immunoglobulin	Carbone J	-	-	-	Curr Drug Saf	-	-
5.4-65	-	High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events	Dalakas MC	-	-	-	Neurology	-	-

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
5.4-66	-	Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients	Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL	-	-	-	Lancet	-	-
5.4-67	-	Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations	Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M	-	-	-	Am J Hematol	-	-
5.4-68	-	Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin	Pierce LR, Jain N	-	-	-	Transfus Med Rev	-	-
5.4-69	-	Transfusion-related acute lung injury: a clinical review	Vlaar APJ, Juffermans NP	-	-	-	Lancet	-	-
5.4-70	-	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	-	-
5.4-71	-	Recombinant Human PH20: Baseline Analysis of the Reactive Antibody Prevalence in the General Population Using Healthy Subjects	Rosengren S, Souratha J, Conway D, Muchmore DB, Sugarman BJ	-	-	-	BioDrugs	-	-
5.4-72	-	Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: Warning signs, diagnosis, and management	Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodrí guez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacin P, et al	-	-	-	Front Immunol	-	-
5.4-73	-	Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors	Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC	-	-	-	Ann Intern Med	-	-
5.4-74	-	Lifelong treatment with gammaglobulin for primary antibody deficiencies: the patients' experiences of subcutaneous self-infusions and home therapy	Gardulf A, Björvell H, Andersen V, Björkander J, Ericson D. Frø land SS, et al	-	-	-	J Adv Nurs	-	-
5.4-75	-	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	-	-
5.4-76	-	Plasma clearance, tissue distribution and metabolism of hyaluronic acid injected intravenously in the rabbit	Fraser JR, Laurent TC, Pertoft H, Baxter E	-	-	-	Biochem J	-	-

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
5.4-77	-	Hyaluronan: its nature, distribution, functions, and turnover	Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB	-	-	-	J Intern Med	-	-
5.4-78	-	Characterization of a novel recombinant hyaluronan binding protein for tissue hyaluronan detection	Jadin L, Huang L, Wei G, Zhao Q, Gelb AB, Frost GI, et al.	-	-	-	J Histochem Cytochem	-	-
5.4-79	-	Turnover of hyaluronan in the tissues	Laurent TC, Reed RK	-	-	-	Adv Drug Deliv Rev	-	-