

審議結果報告書

令和 7 年 6 月 6 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ハイキュービア10%皮下注セット 5 g/50mL、同10%皮下注
 セット10g/100mL、同10%皮下注セット20g/200mL
[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）
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 2 月14日

[審 議 結 果]

令和 7 年 6 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は残余期間（令和 13 年 9 月 24 日まで）とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和7年5月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ハイキュービア 10%皮下注セット 5 g/50 mL、同 10%皮下注セット 10 g/100 mL、同 10%皮下注セット 20 g/200 mL
- [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）
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和7年2月14日¹⁾
- [剤形・含量] 1 バイアル中に人免疫グロブリン G を 5 g、10 g 又は 20 g 含有する注射剤並びに 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、800 単位又は 1,600 単位含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第三部
- [審 査 結 果]

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

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

[効能又は効果]

○無又は低ガンマグロブリン血症

○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

（下線部追加）

[用法及び用量]

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

1) 令和6年8月8日に新有効成分含有医薬品として製造販売承認申請されていたが、令和6年12月に本剤が承認されたことを踏まえ、申請区分を新効能及び新用量に係る医薬品として再申請された。

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。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）〉

通常、成人には、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）は、以下の用法及び用量で皮下投与するが、原則として開始用量は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 とし、投与量に併せて投与間隔を延長しながら漸増すること。

- ・人免疫グロブリン G として 1.0 g (10 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回投与するが、患者の状態に応じて、0.3～1.6 g (3～16 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回、又は 0.4～2.2 g (4～22 mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回の範囲で適宜増減する。
- ・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、1 回あたりの人免疫グロブリン G の投与量及び忍容性に応じて、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）を 48～72 時間間隔で分割して投与することができる。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 3 月 26 日

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

申請品目

- [販 売 名] ハイキュービア 10%皮下注セット 5 g/50 mL、同 10%皮下注セット 10 g/100 mL、同 10%皮下注セット 20 g/200 mL
- [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）
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 2 月 14 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中に人免疫グロブリン G を 5 g、10 g 又は 20 g 含有する注射剤並びに 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、800 単位又は 1,600 単位含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

○無又は低ガンマグロブリン血症

○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

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。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）〉

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 1/2、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 1 カ月あたり 0.4～2.4 g (4～24 mL) /kg 体重を 2 週間、3 週間又は 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、1 カ月あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	23
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	23

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）は、8週間以上に亘り進行性又は再発性の経過をとり、四肢筋力低下及び感覚障害を主徴とする自己免疫性疾患であり、50%以上の患者で、典型的 CIDP として上肢及び下肢の近位筋と遠位筋が左右対称に同様に障害される特徴がある。多巣性運動ニューロパチー（MMN）は、運動神経において持続性の伝導ブロックが多巣性に認められ、感覚障害を伴わない左右非対称性の上肢遠位優位筋力低下及び筋萎縮を主徴とし、CIDP の類縁疾患とされている（CIDP/MMN 診療ガイドライン）。本邦では CIDP 及び MMN のいずれも指定難病とされている（平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号 告示番号 14）。

本剤は、IgG を 10%含有する皮下投与（SCIG）製剤と、結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解する rHuPH20 を含有する皮下投与製剤の 2 バイアルで構成されるセット製剤であり、本邦では、2024 年 12 月に「無又は低ガンマグロブリン血症」の効能・効果で承認されている。海外では、2013 年に欧州で、2014 年に米国で原発性免疫不全症候群に対する治療薬として承認されて以降、2025 年 3 月現在、40 以上の国又は地域で承認されており、CIDP に対しては、2024 年 1 月に米国及び欧州で承認され、2025 年 3 月現在 39 の国又は地域で承認されており、MMN に対しては、承認されている国又は地域はない。

今般、2022 年 1 月から実施された国内臨床試験等の成績に基づき、本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本剤の 1 日最大投与量の増加に伴い新添加剤としての安全性に係る資料が提出されている。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 新添加剤について

製剤（IgG）に含有されるグリシン、並びに、製剤（rHuPH20）に含有されるリン酸水素二ナトリウム二水和物、塩化カルシウム水和物、エデト酸ナトリウム水和物、ヒトアルブミン、カプリル酸²⁾及びアセチルトリプトファン²⁾の 1 日最大投与量は、新用量の追加に伴い皮下投与における使用前例量を超えることから、新添加剤に該当する。

機構は、提出された資料から、いずれの新添加剤についても今回の使用量におけるヒトへの安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、CIDP 及び MMN に対する IgG の有効性は、他の人免疫グロブリン製剤の臨床試験成績や公表文献等で示されていることを踏まえ、10%IgG 及び rHuPH20 の「非臨床薬理試験に関する資料」は、初回承認時に評価済み³⁾であるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

2) カプリル酸及びアセチルトリプトファンについては、ヒトアルブミンに含まれる成分。

3) 10%IgG の「非臨床薬理試験に関する資料」は、キュービトル 20%皮下注 1g/5 mL 他の初回承認時において評価済みとされている（令和 5 年 8 月 3 日付けキュービトル 20%皮下注 1g/5 mL 他審査報告書）。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであることから、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請において「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

臨床試験には、本剤の市販製剤（IgG 及び rHuPH20）と同一の製剤が用いられた。

血清中 IgG 濃度は、免疫比濁法（定量下限：1.72 g/L）を用いて測定された。血漿中の抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体は、それぞれ ECL 法及び ELISA 法を用いて測定された。なお、ペルツズマブ（遺伝子組換え）及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）と用時混合して rHuPH20 30000 U を皮下投与したときの血中 rHuPH20 濃度は定量下限未満で全身曝露は認められなかったこと（J Clin Pharmacol 2019; 59: 702-16）を踏まえると、本剤の臨床試験では rHuPH20 の定量は困難と考えられることから、本申請において rHuPH20 の薬物動態は評価していない。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-4: 国内 3002 試験第 1 期、CTD 5.3.5.1-1: 海外 403 試験第 1 期）

日本人 CIDP 及び MMN 患者（薬物動態評価例数 CIDP：19 例、MMN：7 例）における本剤皮下投与時（試験計画、用法・用量等は 7.3 参照）並びに外国人 CIDP 患者（薬物動態評価例数プラセボ群：65 例、本剤群：57 例）におけるプラセボ又は本剤皮下投与時（試験計画、用法・用量等は 7.1 参照）の血清中総 IgG トラフ濃度は表 1 のとおりであり、いずれの試験においても本剤投与により試験期間を通して血清中総 IgG トラフ濃度が維持されていた。また、日本人と非日本人の血清中総 IgG トラフ濃度について、明らかな差は認められなかった。

表 1 国内 3002 試験第 1 期及び海外 403 試験第 1 期におけるプラセボ又は本剤皮下投与時の血清中総 IgG のトラフ濃度

試験名	海外 403 試験		国内 3002 試験	
対象患者	CIDP			MMN
投与群	プラセボ群	本剤群		
ベースライン	18.20±4.90 (61)	18.48±5.24 (53)	19.84±6.30 (19)	16.21±1.76 (7)
投与 1 週目	18.28±4.96 (59)	18.75±5.15 (51)	21.50±2.78 (19)	19.89±3.09 (7)
投与 3 カ月目 ^{a)}	11.13±2.76 (40)	14.87±3.48 (44)	17.50±2.56 (19)	18.03±1.86 (7)
投与 6 カ月目 ^{b)}	12.44±6.15 (42)	15.44±4.45 (43)	17.39±2.75 (17)	15.64±1.75 (7)

単位：g/L、平均値±標準偏差（評価例数）

a) 投与間隔 3 週間又は 4 週間で、それぞれ 14 週目又は 16 週目

b) 投与間隔 3 週間又は 4 週間で、それぞれ 26 週目又は 28 週目

治験薬投与後に抗 rHuPH20 結合抗体が陽性と判断された（抗体価 160 以上）被験者は、国内 3002 試験第 1 期で 4/26 例、海外 403 試験第 1 期のプラセボ群で 1/70 例、本剤群で 7/62 例に認められた。なお、抗 rHuPH20 中和抗体が陽性と判断された被験者はいずれの試験でも認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、本剤皮下投与時の薬物動態について、特段の問題は認められないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 2 に示す臨床試験成績が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	海外	403 試験 5.3.5.1-1	III	CIDP 患者	132	rHuPH20 (80 U/g IgG)、及びプラセボ又は 10%IgG (1 カ月あたり 0.4~2.4 g/kg) を 2~4 週間間隔で皮下投与。	有効性 安全性 薬物動態
	海外	505 試験 5.3.5.2-2	III	CIDP 患者	85	rHuPH20 (80 U/g IgG) 及び 10%IgG (海外 403 試験と同用量) を 2~4 週間間隔で皮下投与。	安全性 有効性 薬物動態
	国内	3002 試験 5.3.5.2-1 5.3.5.2-4	III	①CIDP 患者 ②MMN 患者	①19 ②7	rHuPH20 (80 U/g IgG) 及び 10%IgG (1 カ月あたり 0.4~2.4 g/kg) を 2~4 週間間隔で皮下投与。	有効性 安全性 薬物動態

7.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 海外 403 試験<2015 年 12 月~2022 年 2 月>)

18 歳以上の外国人 CIDP 患者 (目標症例数: 120 例⁴⁾) を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討するため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が 21 の国又は地域⁵⁾で実施された。なお、本試験は、第 1 期及び第 2 期で構成されており、以降は、第 1 期について記載する⁶⁾。

主な選択基準は、2010 年の EFNS/PNS ガイドライン (Eur J Neurol 2010; 17: 356-63) に基づき definite 又は probable と診断され、過去に IgG の投与で効果⁷⁾が認められ、スクリーニング期開始前に IVIG を 12 週間以上一定の用法・用量 (IgG として 1 カ月あたり 0.4~2.4 g/kg を 2~6 週間間隔) で投与されている、INCAT スコア⁸⁾が 7 点以下⁹⁾の CIDP 患者とされた。

本試験は、スクリーニング期 (最長 8 週間) 及び治療期 (6 カ月間) で構成された。

用法・用量は、rHuPH20 を IgG 1 g あたり 80 U 皮下投与した後、プラセボ又は 10%IgG を皮下投与することとされた。プラセボ又は IgG の投与量及び投与間隔は試験開始前に静脈内投与されていた IgG の投与量及び投与間隔と同じにすることとされ、IgG として 1 カ月あたり 0.4~2.4 g/kg を 2、3 又は 4 週間

4) 試験計画時点では、プラセボ群の再発率 ■%、本剤群の再発率 ■%と想定し、目標症例数を 174 例としていた。しかしながら、試験実施中に得られた他剤の CIDP 患者を対象とした新たな臨床試験の公表文献 (J Peripher Nerv Syst 2020; 25: 230-7) を踏まえ、プラセボ群の再発率 39%、本剤群の再発率 10%と想定することが適切と判断し、改めて目標症例数を検討した結果、有意水準を両側 5%、脱落率を 15%としたとき、検出力 90%を達成するためには 120 例が必要とされた。

5) アルゼンチン、ブラジル、カナダ、コロンビア、クロアチア、チェコ、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、メキシコ、ノルウェー、ポーランド、セルビア、スロバキア、スペイン、トルコ、英国及び米国

6) 海外 403 試験第 1 期において、再発が認められた被験者は第 2 期に移行することが可能とされ、第 2 期に移行した被験者は、機能障害の改善を目的として 10%IgG を 6 カ月間静脈内投与することとされた。

7) 神経学的症状及び障害の部分的又は完全な消失。

8) 炎症性神経症の機能障害を評価するスコアで、上肢及び下肢でそれぞれ 0 (障害はない) ~5 (最重症) の 6 段階で評価する指標。調整 INCAT スコアは、上肢スコアのみが 1 から 0 又は 0 から 1 に変化する場合は改善又は悪化とみなさない。

9) INCAT スコアが以下の①~④の基準のいずれかを満たす CIDP 患者が対象とされた。

①スクリーニング時及びベースライン時の INCAT スコアが 3 点以上 7 点以下の患者

②スクリーニング時又はベースライン時の INCAT スコアが 2 点の患者のうち下肢スコアが 2 点の患者

③スクリーニング時又はベースライン時の INCAT スコアが 2 点の患者のうち下肢スコアが 0 又は 1 点の患者は、スクリーニング期開始前に少なくとも INCAT スコアの下肢スコアが 2 点以上であったことが記録されている患者

④スクリーニング時又はベースライン時の INCAT スコアが 0 又は 1 点の患者は、スクリーニング期開始前に少なくとも INCAT スコアの下肢スコアが 2 点以上であったことが記録されている患者

間隔で投与することとされた¹⁰⁾。また、プラセボ又は 10%IgG は漸増して投与することとされ、表 3 のとおり投与することとされた。

表 3 プラセボ又は 10%IgG の漸増方法

投与間隔	用法・用量
2 週間	初回投与（投与 1 週目）及び投与 2 週目に目標投与量の 1/2 量を投与した後、投与 3 週目に目標投与量を 2 週間間隔で投与。
3 週間	初回投与（投与 1 週目）及び投与 2 週目に目標投与量の 1/3 量を投与し、投与 3 週目に目標投与量の 2/3 量を投与した後、投与 5 週目に目標投与量を 3 週間間隔で投与。
4 週間	初回投与（投与 1 週目）及び投与 2 週目に目標投与量の 1/4 量を投与し、投与 3 週目に目標投与量の 1/2 量を投与し、投与 5 週目に目標投与量の 3/4 量を投与した後、投与 8 週目に目標投与量を 4 週間間隔で投与。

本剤は 3 投与部位まで分けて投与できることとされ、1 日あたりの 10%IgG の最大投与量（最大注入量）は 40 kg 以上の被験者で 120 g（1200 mL）、40 kg 未満の被験者で 60 g（600 mL）とされ、1 投与部位あたりの 10%IgG の最大投与量（最大注入量）は、40 kg 以上の被験者で 60 g（600 mL）、40 kg 未満の被験者で 30 g（300 mL）とされた¹¹⁾。また、1 日又は 1 投与部位あたりの 10%IgG の最大投与量を超える場合、又は被験者の忍容可能な投与量を超える場合には、48～72 時間間隔で分割投与できることとされた。

本試験に組み入れられた 138 例のうち、治験薬が投与された 132 例（プラセボ群 70 例、本剤群 62 例）が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、mITT 集団のうち、原資料の管理に問題のあった治験実施施設 1 施設¹²⁾に組み入れられた被験者 10 例を除く 122 例（プラセボ群 65 例、本剤群 57 例）が有効性の主要な解析集団とされた。

主要評価項目である試験期間中における再発率（調整 INCAT スコアにおいてベースラインから 1 点以上増加が 2 回連続で認められた被験者¹³⁾の割合）は、表 4 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 4 本試験期間中における再発率（有効性主要解析集団^{a)}）

投与群	再発率 ^{b)}	治療群間の差 [95%信頼区間] ^{c)}	p 値 ^{d)}
プラセボ群	32.3% (21/65 例)	-23.5 [-36.60, -9.20]	0.0032
本剤群	8.8% (5/57 例)		

a) mITT 集団のうち、原資料の管理に問題のあった治験実施施設 1 施設に組み入れられた被験者 10 例を除いた集団。

b) 再発判定が欠測であった被験者は再発なしとされた。

c) 信頼区間は Newcombe 法に基づき算出。

d) 連続性補正をしたカイ二乗検定に基づく p 値。有意水準は両側 5%。

また、本試験期間中に再発が認められるまでの期間について、Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであった。

10) スクリーニング期開始前に IVIG を 5 又は 6 週間間隔で投与された被験者については、投与間隔を 2、3 又は 4 週間間隔のいずれかに変更することとされ、1 回あたりのプラセボ又は IgG の投与量は、1 カ月あたりの投与量が同じになるように調整された。

11) 投与部位あたりの投与速度は、最初の 2 回は体重 40 kg 未満の被験者で 5 mL/時間、体重 40 kg 以上の被験者で 10 mL/時間から開始し、5～15 分ごとに投与速度を速めることが可能とされ、最大で体重 40 kg 未満の被験者では 80 mL/時間まで、体重 40 kg 以上の被験者では 240 mL/時間まで可能とされた。3 回目及び 4 回目は体重 40 kg 未満の被験者で 10 mL/時間、体重 40 kg 以上の被験者で 10 mL/時間から開始し、5～15 分ごとに投与速度を速めることが可能とされ、最大で体重 40 kg 未満の被験者では 160 mL/時間、体重 40 kg 以上の被験者では 300 mL/時間まで可能とされた。5 回目以降は、体重 40 kg 未満の被験者では 160 mL/時間、体重 40 kg 以上の被験者では 300 mL/時間を上限として、治験担当医師による忍容性判断に基づき投与速度漸増の調節が可能とされた。

12) 2024 年 5 月 29 日付けで米国食品医薬品局 (FDA) から WARNING LETTER が発出されている (<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/konrad-rejdak-md-phd-671405-05292024> (最終確認日：2025 年 3 月 26 日))。

13) 該当する 2 回の評価間隔は、最短で同日、最長で 7 日とされ、同一評価者が評価することとされた。

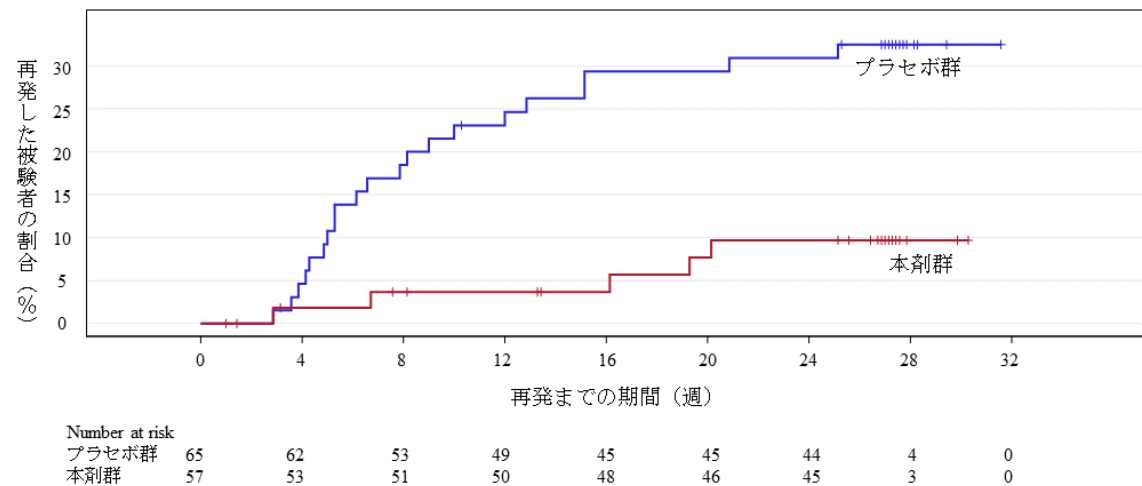


図1 本試験期間中に再発が認められるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（有効性主要解析集団）

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況は表 5 のとおりであった。

表 5 すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤群
評価例数	70	62
すべての有害事象	40 (57.1)	49 (79.0)
重篤な有害事象	5 (7.1)	2 (3.2)
投与中止に至った有害事象	1 (1.4)	3 (4.8)
いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象		
頭痛	8 (11.4)	8 (12.9)
悪心	2 (2.9)	7 (11.3)
発熱	1 (1.4)	7 (11.3)
注射部位紅斑	0	7 (11.3)
疲労	2 (2.9)	6 (9.7)
注入部位紅斑	0	6 (9.7)
注射部位疼痛	2 (2.9)	5 (8.1)
注入部位疼痛	2 (2.9)	5 (8.1)
そう痒症	1 (1.4)	5 (8.1)
背部痛	2 (2.9)	4 (6.5)
注入部位浮腫	1 (1.4)	4 (6.5)
浮動性めまい	1 (1.4)	4 (6.5)
高血圧	1 (1.4)	4 (6.5)
注射部位そう痒感	0	4 (6.5)
注入部位そう痒感	0	4 (6.5)
嘔吐	4 (5.7)	1 (1.6)
下痢	5 (7.1)	0
CIDP	4 (5.7)	0

発現例数（発現割合（%））

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 5 例（CIDP 4 例、不整脈 1 例）、本剤群 2 例（脳血管発作、慢性中耳炎各 1 例）に認められ、慢性中耳炎を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例（発疹）、本剤群 3 例（脳血管発作、注入部位浮腫・注入部位疼痛、悪心・悪寒各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2 海外長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 海外 505 試験＜2016 年 11 月～2023 年 7 月＞）

海外 403 試験に参加し、海外 403 試験期間中に再発（調整 INCAT スコアにおいてベースラインから 1 点以上の増加が 2 回連続）が認められなかった被験者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性、有効性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、海外 403 試験と同様に、rHuPH20 を IgG 1 g あたり 80 U 皮下投与した後、10%IgG を皮下投与することとされ、投与量及び投与間隔は被験者ごとに海外 403 試験で維持されていた投与量及び投与間隔で継続することとされた（7.1 参照）。

海外 403 試験から本試験に移行した 85 例（プラセボ群から移行した被験者 42 例、本剤群から移行した被験者 43 例）全例が安全性解析対象集団とされ、原資料の管理に問題のあった治験実施施設 1 施設¹²⁾に組み入れられた被験者 7 例を除く 78 例（プラセボ群から移行した被験者 38 例、本剤群から移行した被験者 40 例）が主な有効性解析対象集団とされた。本試験は最後の被験者が 12 カ月間の投与期間が経過した時点で試験中止されることとなり、35 例が中止例とされた。それ以外の中止例は 50 例であり、主な中止理由は、治験担当医師の判断（21 例）及び同意撤回（19 例）であった。

有効性評価項目である再発率（調整 INCAT スコア⁸⁾において、海外 505 試験のベースラインから 1 点以上増加が 2 回連続で認められた被験者¹³⁾の割合）は、14.3%（10/70 例¹⁴⁾：組入れ前の海外 403 試験のプラセボ群 4/35 例、本剤群 6/35 例）であり、調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量の推移は表 6 のとおりであった。

表 6 調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量の推移

組入れ前の海外 403 試験の投与群	ベース ライン	変化量					
		6 カ月目	12 カ月目	24 カ月目	36 カ月目	48 カ月目	60 カ月目
プラセボ群	2.5±1.27 (38)	-0.3±1.12 (32)	-0.3±1.09 (28)	-0.1±1.15 (21)	-0.4±1.34 (14)	-0.6±1.51 (7)	-0.5±1.38 (6)
本剤群	2.2±1.46 (40)	-0.2±0.84 (38)	-0.3±0.93 (36)	-0.3±1.14 (25)	-0.4±1.10 (18)	-0.6±1.39 (14)	-0.3±1.75 (8)
全体	2.4±1.37 (78)	-0.3±0.98 (70)	-0.3±0.99 (64)	-0.2±1.13 (46)	-0.4±1.19 (32)	-0.6±1.40 (21)	-0.4±1.55 (14)

平均値±標準偏差（評価例数）

安全性について、すべての有害事象及び全体集団で 5%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 7 のとおりであった。

14) INCAT スコアが 2 回連続で評価され、再発判定が可能であった被験者は 70 例であった。

表7 すべての有害事象及び全体集団で5%以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	組入れ前の海外 403 試験の投与群		全体
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	42	43	85
すべての有害事象	36 (85.7)	40 (93.0)	76 (89.4)
重篤な有害事象	10 (23.8)	10 (23.3)	20 (23.5)
投与中止に至った有害事象	3 (7.1)	3 (7.0)	6 (7.1)
全体集団で5%以上に認められた有害事象			
頭痛	11 (26.2)	12 (27.9)	23 (27.1)
COVID-19	9 (21.4)	10 (23.3)	19 (22.4)
発熱	8 (19.0)	9 (20.9)	17 (20.0)
注入部位紅斑	6 (14.3)	7 (16.3)	13 (15.3)
下痢	5 (11.9)	7 (16.3)	12 (14.1)
疲労	6 (14.3)	6 (14.0)	12 (14.1)
関節痛	7 (16.7)	5 (11.6)	12 (14.1)
悪心	5 (11.9)	6 (14.0)	11 (12.9)
腹痛	1 (2.4)	7 (16.3)	8 (9.4)
尿路感染	2 (4.8)	6 (14.0)	8 (9.4)
嘔吐	4 (9.5)	4 (9.3)	8 (9.4)
インフルエンザ	4 (9.5)	4 (9.3)	8 (9.4)
高血圧	4 (9.5)	4 (9.3)	8 (9.4)
上気道感染	5 (11.9)	2 (4.7)	7 (8.2)
四肢痛	3 (7.1)	3 (7.0)	6 (7.1)
背部痛	4 (9.5)	2 (4.7)	6 (7.1)
紅斑	1 (2.4)	4 (9.3)	5 (5.9)
転倒	2 (4.8)	3 (7.0)	5 (5.9)
筋肉痛	2 (4.8)	3 (7.0)	5 (5.9)
注入部位そう痒感	3 (7.1)	2 (4.7)	5 (5.9)
口腔咽頭痛	3 (7.1)	2 (4.7)	5 (5.9)
注入部位疼痛	4 (9.5)	1 (2.3)	5 (5.9)

発現例数（発現割合（％））

死亡は1例（胆管細胞癌）に認められ、本剤との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、19例（兎径ヘルニア2例、マントル細胞リンパ腫、虚血性脳卒中、皮膚感染、心室細動、虫垂炎、全身性エリテマトーデス・肺結核・肺結核腫・結核、線維筋痛、視神経乳頭浮腫、脊髄円錐症候群、失神・下痢、洞性頻脈・低換気・心不全、肩回旋筋腱板症候群、椎間板変性症、膣ポリープ・うつ病、尿路感染・慢性閉塞性肺疾患、COVID-19、腹痛各1例）に認められ、虚血性脳卒中、皮膚感染、線維筋痛及び心不全を除き本剤との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、6例（マントル細胞リンパ腫、胆管細胞癌、兎径ヘルニア、CIDP、心不全・低換気及び腹痛各1例）に認められ、心不全及びCIDPを除き治験薬との因果関係は否定された。

7.3 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-4: 国内 3002 試験＜2022 年 1 月～継続中（2022 年 1 月 データカットオフ）＞）

①コホート 1（CIDP）

18 歳以上の日本人 CIDP 患者（目標症例数：16 例¹⁵⁾）を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、2010 年の EFNS/PNS ガイドライン（Eur J Neurol 2010; 17: 356-63）に基づき definite 又は probable と診断され、過去に IgG の投与で効果⁷⁾が認められ、スクリーニング期開始前に IVIG を 12 週間以上一定の用法・用量（IgG として 1 カ月あたり 0.4～2.4 g/kg を 2～6 週間間隔）で投与されている、INCAT スコア⁸⁾が 7 点以下⁹⁾の CIDP 患者とされた。

15) 本剤治療時の再発率を 12%、閾値を 57%、脱落率を 15%と仮定し、片側有意水準を 2.5%とした場合に検出力 90%を得るには 16 例が必要とされた。

コホート 1 は、スクリーニング期（最長 8 週間）、第 1 期（評価期間：6 カ月間）及び第 2 期（継続投与期間：6 カ月間¹⁶⁾）で構成され、スクリーニング期に IVIG を最後に投与されてから 2 週間後に第 1 期において本剤を投与することとされた。

用法・用量は、rHuPH20 を IgG 1 g あたり 80 U を皮下投与した後、10%IgG を皮下投与することとされた。IgG の投与量及び投与間隔は試験開始前に静脈内投与されていた IgG の投与量及び投与間隔と同じにすることとされ、IgG として 1 カ月あたり 0.4～2.4 g/kg を 2、3 又は 4 週間間隔で投与することとされた¹⁷⁾。また、10%IgG は漸増して投与することとされ、海外 403 試験と同一の漸増方法で投与することとされた（表 3）。なお、本剤を 2 週間間隔で投与された被験者はいなかった。

本剤は 3 投与部位まで分けて投与できることとされ、1 日あたりの 10%IgG の最大投与量（最大注入量）は 40 kg 以上の被験者で 120 g（1200 mL）、40 kg 未満の被験者で 60 g（600 mL）とされ、1 投与部位あたりの 10%IgG の最大投与量（最大注入量）は、40 kg 以上の被験者で 60 g（600 mL）、40 kg 未満の被験者で 30 g（300 mL）とされた¹⁸⁾。また、1 日又は 1 投与部位あたりの 10%IgG の最大投与量を超える場合、又は被験者の忍容可能な投与量を超える場合には、48～72 時間間隔で分割投与できることとされた。

コホート 1 の第 1 期について、第 1 期に組み入れられ、本剤が投与された CIDP 患者 19 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。第 2 期について、第 1 期から第 2 期に移行された CIDP 患者 16 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は第 1 期で 2 例¹⁹⁾、第 2 期で 1 例であり、中止理由は治験担当医師の判断（第 1 期 1 例、第 2 期 1 例）及び同意撤回（第 1 期 1 例）であった。

主要評価項目である第 1 期期間中における再発率（調整 INCAT スコアにおいてベースラインから 1 点以上増加した被験者の割合）は、表 8 のとおりであり、再発した被験者は認められず、その 95%信頼区間の上限は事前に規定した閾値である 57%より低かった。

表 8 第 1 期期間中における再発率（FAS）

評価例数	再発例数	再発率 ^{a)} [95%信頼区間] ^{b)}
19	0	0% [0.00, 17.65]

a) 調整 INCAT スコアにおいてベースラインから 1 点以上増加（再発）した被験者の割合。なお、再発判定が欠測であった被験者は再発なしとされた。

b) Clopper-Pearson 法により算出。

また、第 2 期においても再発した被験者は認められず、第 2 期に移行した被験者における調整 INCAT スコアの第 1 期のベースラインからの変化量の推移は、表 9 のとおりであった。

表 9 第 2 期に移行した被験者における調整 INCAT スコアの第 1 期のベースラインからの変化量の推移（FAS）

第 1 期の ベースライン	変化量	
	投与 9 カ月目 ^{a)}	投与 12 カ月目 ^{a)}
2.6±2.34 (16)	-0.4±0.63 (15)	-0.5±0.64 (15)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 第 1 期からの投与期間

16) 第 2 期の 6 カ月以降においては、被験者の忍容性に問題がなく、被験者が本剤の投与継続を希望した場合には投与継続ができることとされ、CIDP 患者 15 例が継続された。

17) スクリーニング期開始前に IVIG を 5 又は 6 週間間隔で投与された被験者については、投与間隔を 2、3 又は 4 週間間隔のいずれかに変更することとされ、1 回あたりの IgG の投与量は、1 カ月あたりの投与量が同じになるように調整された。また、第 2 期の 6 カ月以降も試験継続している被験者においては、投与間隔や用量調節が可とされた。

18) 投与部位あたりの投与速度は、最初の 2 回は体重 40kg 未満の被験者で 5 mL/時間、体重 40 kg 以上の被験者で 10 mL/時間から開始し、5～15 分ごとに投与速度を速めることが可能とされ、最大で体重 40 kg 未満の被験者では 80 mL/時間まで、体重 40 kg 以上の被験者では 240 mL/時間まで可能とされた。その後の投与では、開始時は体重 40 kg 未満の被験者で 10 mL/時間、体重 40 kg 以上の被験者で 10 mL/時間とし、最大で体重 40 kg 未満の被験者では 160 mL/時間、体重 40 kg 以上の被験者では 300 mL/時間まで可能とされた。

19) 当該中止例 2 例の他、第 1 期完了後、第 2 期に移行しなかった被験者が 1 例認められた。

安全性について、有害事象は第1期で16/19例（84.2%）、第2期で11/16例（68.8%）に認められ、第1期又は第2期のいずれかにおいて複数例に認められた有害事象は、注射部位紅斑（第1期8例、第2期4例、以下同順）、頭痛（4例、4例）、注射部位そう痒感（3例、1例）、そう痒症（3例、2例）、上咽頭炎（2例、3例）、投与部位溢出（2例、2例）、投与部位疼痛（2例、1例）、注射部位腫脹（2例、1例）、足骨折（2例、0例）及び発熱（0例、2例）であった。死亡を含め重篤な有害事象は、第1期及び第2期のいずれにおいても認められなかった。投与中止に至った有害事象は、第1期で1例（CIDPの症状の悪化）に認められ、本剤との因果関係は否定された。

②コホート2（MMN）

18歳以上のMMN患者（目標症例数：5例²⁰⁾を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、2010年のEFNS/PNSガイドライン（Eur J Neurol 2010; 17: 356-63）に基づき definite 又は probable と診断され、過去にIgGの投与で効果⁷⁾が認められ、スクリーニング期開始前にIVIGを12週間以上一定の用法・用量（IgGとして1カ月あたり0.4～2.4 g/kgを2～6週間間隔）で投与されているMMN患者とされた。

コホート2は、コホート1で設定された投与期と同一の構成とされ²¹⁾、用法・用量についても、コホート1と同一とされた（「①コホート1（CIDP）」参照）。

コホート2の第1期について、第1期に組み入れられ、本剤が投与されたMMN患者7例全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。第2期について、第1期から第2期に全例が移行され、MMN患者7例全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。中止例はいなかった。

主要評価項目である第1期の投与6カ月目、及び第2期における、より障害が認められる手²²⁾の最大握力値のベースラインからの変化量は、表10のとおりであった。

表10 第1期及び第2期における、より障害が認められる手の最大握力値のベースラインからの変化量（FAS）

		握力値（7例）	変化量
第1期	ベースライン	45.7±39.06	—
		32.0 (6, 100)	—
	投与6カ月目 ^{a)}	44.6±40.17	-1.1±12.73
		43.0 (0, 95)	0.0 (-16, 18)
第2期	投与9カ月目	45.7±39.62	0.0±10.20
		38.0 (6, 96)	0.0 (-12, 18)
	投与12カ月目	48.1±40.80	2.4±10.44
		47.0 (6, 100)	0.0 (-9, 18)

単位：kPa、上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（最小値、最大値）

a) 主要評価時点。投与6カ月目における3回の測定のうち最大の握力値とされ、ある測定時点における測定がすべて欠測だった場合は解析から除くこととされた。なお、結果的に欠測は発生しなかった。

安全性について、有害事象は第1期で7/7例（100%）、第2期で6/7例（85.7%）に認められ、第1期又は第2期のいずれかにおいて複数例に認められた有害事象は、注射部位紅斑（第1期2例、第2期0例、以下同順）、上咽頭炎（2例、0例）、副鼻腔炎（2例、0例）、投与部位疼痛（1例、2例）、注入

20) 実施可能性の観点から設定された。

21) 第2期の6カ月以降においては、被験者の忍容性に問題がなく、被験者が本剤の投与継続を希望した場合には投与継続ができることとされ、MMN患者7例が継続された。

22) 左右どちらの手により障害が認められるかは、ベースライン時に治験責任医師又は治験分担医師により判断された。

部位紅斑（1例、2例）及び口腔咽頭痛（0例、2例）であった。死亡を含め重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は第1期及び第2期のいずれにおいても認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、CIDP 及び MMN に対する本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦の CIDP に対する治療について、CIDP/MMN 診療ガイドラインにおいて、免疫グロブリン製剤（IVIG 又は SCIG）及び副腎皮質ステロイド薬が第一選択薬の位置付けで推奨されている。免疫グロブリン製剤による治療は本邦で最も汎用されており、臨床症状の改善が不十分又は臨床症状悪化（再発）時において IVIG 製剤による導入療法が行われ、導入療法により症状の改善が認められた場合には、臨床症状悪化のリスクを減少させる（再発を予防する）目的で IVIG 製剤又は SCIG 製剤による維持療法を行うこととされている。

また、本邦の MMN に対する治療について、CIDP/MMN 診療ガイドラインにおいて、CIDP とは異なり、免疫グロブリン製剤（IVIG）のみが第一選択薬の位置付けで推奨されており、免疫グロブリン製剤による治療は CIDP に対する治療と同様に、IVIG 製剤による導入療法が行われ、導入療法により症状の改善が認められた場合においても緩徐に症状が進行するため、IVIG 製剤による維持療法を行うこととされている。

本剤は 10%IgG を皮下投与する前に rHuPH20 を皮下投与することにより、10%IgG の皮下投与量を増やすことができる特徴を有しており、その結果、静脈内投与と同程度の投与量及び投与間隔で投与することが可能となった（令和 6 年 11 月 11 日付けハイキュービア 10%皮下注セット 5 g/50 mL 他審査報告書）。その上で実施された国内外の第Ⅲ相試験（国内 3002 試験、海外 403 試験及び海外 505 試験）の成績等により、本剤の CIDP 及び MMN に対する有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性についても臨床上大きな問題となる事象は認められなかった（7.R.3 参照）。以上を踏まえると、本剤は、以下の CIDP 又は MMN 患者が投与対象になることが想定され、CIDP 及び MMN 患者に対する免疫グロブリン製剤による維持療法において新たな治療選択肢になるとともに、MMN に対する治療薬として初めての SCIG 製剤になると考える。

- 既承認の免疫グロブリン製剤（IVIG 又は SCIG）において維持療法を行っている患者が本剤に切り換える場合
- 既承認の IVIG 製剤による導入療法が行われた後、維持療法として本剤が投与される場合

機構は、提出された資料に基づき示された CIDP 及び MMN 患者に対する本剤の有効性及び安全性に関する結果に加え（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、本邦の CIDP/MMN 診療ガイドラインの記載内容も踏まえると、本剤は CIDP 及び MMN 患者の維持療法において、治療選択肢の一つになると判断する。

7.R.2 本剤の有効性について

7.R.2.1 CIDP に対する有効性について

7.R.2.1.1 臨床データパッケージ及び有効性の評価方針について

申請者は、臨床データパッケージ及び CIDP に対する本剤の有効性評価方針について、以下のように説明している。

本邦で本剤の CIDP に対する開発を計画した時点において、既に海外第Ⅲ相試験（海外 403 試験及び海外 505 試験）が実施中であったことから、国内第Ⅲ相試験（国内 3002 試験コホート 1）を実施することを検討した。海外 403 試験は、CIDP に対する本剤の維持療法における有効性及び安全性を検証する目的でプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験で実施した。一方、国内 3002 試験コホート 1 は、本邦における CIDP の推定患者数は 4180 人と限られており（Neurology 2024; 102: e209130）、CIDP の疾患の重篤性や CIDP に対する既承認の免疫グロブリン製剤の有効性及び安全性は確立されていることも考慮すると、実施可能性の観点から本邦のみでプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施することは困難と判断し、非盲検非対照試験で計画・実施することとした。CIDP は、国内外ともに EFNS/PNS ガイドライン（Eur J Neurol 2010; 17: 356-63）に基づき診断されており、治療法についても国内外で大きな差異はなく、CIDP 患者に対する免疫グロブリン製剤の有効性及び安全性を評価する上で内因性及び外因性の民族的要因の影響は報告されていない。以上を踏まえ、国内 3002 試験と海外 403 試験は可能な限り類似した試験計画とし、国内 3002 試験成績と海外 403 試験成績の類似性を確認することで、日本人 CIDP 患者に対する本剤の有効性等を評価する方針とした。

機構は、以下のように考える。

CIDP 患者を対象とした国内試験の実施可能性等に関する申請者の説明を踏まえると、本来であれば、第Ⅲ相試験である海外 403 試験に本邦からも参加した上で CIDP 患者に対する本剤の有効性等を検証することが望ましかったものの、海外 403 試験の進捗状況を踏まえ、国内第Ⅲ相試験（国内 3002 試験コホート 1）を非盲検非対照で別途計画・実施したことはやむを得なかったと考える。日本人 CIDP 患者に対する本剤の有効性について、国内 3002 試験はプラセボ等の対照群との比較がなされていないことからその有効性の解釈に一定の限界があるため、海外 403 試験等を含め、実施された本剤の国内外の臨床試験成績を総合的に評価する方針とした。

7.R.2.1.2 CIDP 患者に対する本剤の有効性について

申請者は、CIDP 患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

海外 403 試験及び国内 3002 試験におけるベースライン時の被験者背景は、表 11 のとおりであり、試験間で大きな差異は認められなかった。

表 11 海外 403 試験及び国内 3002 試験におけるベースライン時の被験者背景

試験名		海外 403 試験		国内 3002 試験	
投与群又はコホート		プラセボ群	本剤群	コホート 1	コホート 2
対象患者		CIDP		MMN	
例数		70	62	19	7
性別	男性	38 (54.3)	36 (58.1)	11 (57.9)	5 (71.4)
	女性	32 (45.7)	26 (41.9)	8 (42.1)	2 (28.6)
年齢	55 歳超	34 (48.6)	34 (54.8)	10 (52.6)	4 (57.1)
	55 歳以下	36 (51.4)	28 (45.2)	9 (47.4)	3 (42.9)
体重 (kg) ^{a)}		83.7±21.37 81.7 (55, 171)	80.9±16.21 78.5 (51, 130)	66.1±15.65 62.0 (40, 102)	68.1±13.49 71.1 (51, 87)
罹病期間 (年) ^{a)}		3.8±3.56 2.4 (0.2, 14)	4.5±4.76 ^{b)} 2.0 (0.2, 20) ^{b)}	3.9±3.34 2.2 (0.7, 12)	4.0±5.57 1.5 (0.2, 15)
1 カ月あたりの IgG 投与量 (g/kg) ^{a)}		1.02±0.546 ^{c)} 0.97 (0.3, 2.3) ^{c)}	1.10±0.541 ^{d)} 1.06 (0.4, 2.2) ^{d)}	1.24±0.249 1.18 (0.7, 1.6)	1.20±0.245 1.12 (0.9, 1.5)
投与間隔	2 週間	0	2 (3.2)	0	0
	3 週間	9 (12.9)	5 (8.1)	8 (42.1)	2 (28.6)
	4 週間	61 (87.1)	55 (88.7)	11 (57.9)	5 (71.4)

例数 (割合 (%))

a) 上段：平均値±標準偏差、下段：中央値 (最小値, 最大値)

b) 61 例、c) 59 例、d) 58 例

海外 403 試験において、IVIG により一定期間臨床症状が安定している CIDP 患者を対象に本剤の維持療法における有効性を評価した結果、主要評価項目である試験期間中の再発率で、プラセボ群と本剤群との間に統計学的な有意差が認められた (表 4)。

また、国内 3002 試験コホート 1 の第 1 期において、IVIG により一定期間臨床症状が安定している日本人 CIDP 患者を対象とした本剤の維持療法における有効性について、主要評価項目は海外 403 試験と同様に再発率とし、CIDP 患者を対象とした 5 つのプラセボ対照試験におけるプラセボ群での CIDP の再発率の平均値 (J Peripher Nerv Syst 2020; 25: 230-7) により事前に規定した閾値 (57%) に基づき評価した。その結果、国内 3002 試験コホート 1 の第 1 期において、再発した被験者は認められず、再発率の 95%信頼区間の上限は事前に規定した閾値 (57%) より低かった。

さらに、海外 403 試験及び国内 3002 試験コホート 1 の第 1 期の有効性評価項目である、投与 6 カ月目における調整 INCAT スコア又は R-ODS スコア²³⁾のベースラインからの変化量はそれぞれ表 12 のとおりであり、いずれの有効性評価項目においても、本剤投与時の変化量は、海外 403 試験と国内 3002 試験コホート 1 で同様の傾向にあり、臨床症状が悪化する傾向は認められなかった。

表 12 投与 6 カ月目における調整 INCAT スコア又は R-ODS スコアのベースラインからの変化量

	海外 403 試験				国内 3002 試験コホート 1	
	プラセボ群		本剤群		本剤群	
	ベースライン	変化量	ベースライン	変化量	ベースライン	変化量
調整 INCAT スコア	3.0±1.24 (65)	0.3±1.32 (65)	2.8±1.56 (57)	-0.2±0.86 (55)	2.7±2.16 (19)	-0.4±0.61 (17)
R-ODS スコア	57.3±15.44 (58)	-5.7±15.27 (58)	63.5±19.26 (54)	-1.8±11.18 (54)	39.1±8.01 (19)	0.1±3.24 (17)

平均値±標準偏差 (評価例数)

以上に加え、本剤の長期投与時の有効性について、海外 505 試験及び国内 3002 試験コホート 1 の第 2 期のいずれにおいても、調整 INCAT スコアがベースラインから維持する傾向が認められていること (表 6 及び表 9) を踏まえると、日本人を含む CIDP 患者に対する本剤の維持療法における有効性は示されていると考える。

23) 生活にかかわる 24 の質問 (本を読む、食べる、歯を磨く、走る等) を患者自身が 0 (できない)、1 (やや困難であるができる)、2 (簡単にできる) の 3 段階で評価する指標。

機構は、以下のように考える。

海外 403 試験において、主要評価項目とされた試験期間中の再発率においてプラセボに対する本剤の優越性が検証されており、国内 3002 試験コホート 1 においても、主要評価項目とされた第 1 期期間中の再発率について、再発は認められず、その 95%信頼区間の上限は事前に設定された閾値より低い結果が得られている。これらの各結果に加え、海外 403 試験と国内 3002 試験では異なる試験デザインで実施されていること等から両試験の結果を比較して有効性評価を行うことに一定の限界はあるものの、海外 403 試験と国内 3002 試験での有効性評価項目の結果は同様の傾向にあること等を踏まえると、日本人 CIDP 患者に対する本剤の維持療法における有効性は期待できると判断する。

7.R.2.2 MMN に対する有効性について

申請者は、国内 3002 試験コホート 2 のデザイン及び MMN に対する本剤の有効性について、以下のよう

に説明している。
本邦における MMN の推定患者数は 507 人と極めて限られており（Muscle Nerve 2024; 70: 1027-33）、MMN の疾患の重篤性や MMN に対する既承認の免疫グロブリン製剤の有効性及び安全性は確立されていることも考慮すると、実施可能性の観点から本邦のみでプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験で実施することは困難であり、国内 3002 試験コホート 2 は非盲検非対照試験で計画・実施することとした。国内 3002 試験コホート 2 に組入れ可能と考えられる目標症例数は 5 例程度と考えられ、適切な閾値設定を含め統計学的な検討が困難であったことから、主要評価項目及び副次評価項目の個々の被験者の結果等を踏まえて、MMN 患者に対する本剤の維持療法における有効性を評価することとした。

その結果、国内 3002 試験コホート 2 の主要評価項目である第 1 期の投与 6 カ月目における、より障害が認められる手²⁴⁾の最大握力値のベースラインからの変化量は、ベースラインから維持される傾向が認められ、長期投与時においても同様の傾向が認められた（表 10）。また、個々の被験者における、より障害が認められる手の最大握力、MRC 合計スコア²⁴⁾及び GNDS（上肢及び下肢障害スコア）²⁵⁾の推移は表 13 のとおりであり、投与 6 カ月目及び投与 12 カ月目の握力において、臨床的に変化があったと判断される 8 kPa 以上低下した被験者が 2 例（被験者 A 及び D）に認められ、被験者 D については GNDS の上肢障害スコアが 1 点増加したものの、他の有効性評価項目に大きな変化はなく、当該 2 例の被験者は治験担当医師により悪化とは判断されなかった。また、他の 5 例については臨床症状が維持される傾向が認められた。

表 13 個々の被験者における、より障害が認められる手の最大握力、MRC 合計スコア及び GNDS の推移

被験者	ベースライン				投与 6 カ月目				投与 12 カ月目			
	握力 (kPa)	MRC 合 計スコア	GNDS		握力 (kPa)	MRC 合 計スコア	GNDS		握力 (kPa)	MRC 合 計スコア	GNDS	
			上肢	下肢			上肢	下肢			上肢	下肢
A	88	60	1	0	72	60	1	0	80	60	1	0
B	10	59	1	0	10	60	1	0	11	60	1	0
C	6	55	1	0	6	57	1	0	6	55	1	0
D	16	43	3	4	0	35	4	4	7	36	4	4
E	32	56	1	0	43	59	1	0	47	60	1	0
F	68	58	3	2	86	58	3	2	86	58	3	2
G	100	60	1	0	95	60	1	0	100	60	1	0

24) 両側の三角筋、二頭筋、手関節伸筋、腸腰筋、四頭筋及び前脛骨筋を医師が診察し、それぞれ 0～5 点の 6 段階で評価する指標。なお、正常は 60 点とされている。
25) GNDS は、12 のカテゴリー（認知、気分、視覚、発語、嚥下、上肢機能、下肢機能、膀胱機能、腸機能、性機能、疲労及びその他）で構成される質問票を用いて医師が評価する指標。国内 3002 試験コホート 2 では、上肢機能及び下肢機能の質問票に基づき、上肢機能及び下肢機能の重症度（上肢障害及び下肢障害スコア）が 0～5 点の 6 段階で評価され、算出された。

以上の国内 3002 試験コホート 2 の成績に加え、MMN 患者を対象とした海外の医師主導治験において、本剤の維持療法における有効性を示唆する報告がされていること（J Neurol 2019; 266: 2734-42、Eur J Neurol 2019; 26: 1289-e82）や、MMN 患者に対して本剤の有効成分である 10%IgG を静脈内投与した海外臨床試験（参考 CTD 5.3.5.1-3）においても有効性を示唆する結果が得られていること等も踏まえると、日本人 MMN 患者に対する本剤の維持療法における有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

MMN患者は希少であり、疾患の重篤性や免疫グロブリン療法はCIDP/MMN診療ガイドラインにおいて唯一有効性が期待できる治療法として推奨されていること等を考慮した国内試験の実施可能性を踏まえると、国内3002試験を非盲検非対照で計画・実施したことは理解できる。また、国内3002試験コホート2は、閾値等に基づく成功基準も設定されていなかったことから、有効性の解釈には一定の限界があり、本来であれば、統計学的仮説検定に限らず何らかの仮説や試験の成功基準を設定して有効性を検討することが望ましかったものの、MMNに対する本剤の有効性について、国内試験の実施可能性の観点等から国内3002試験コホート2における主要評価項目及び副次評価項目の個々の被験者の結果等を踏まえて、総合的に評価する方針としたことはやむを得なかったと考える。その上で、実施された国内3002試験コホート2において、MMNの臨床症状を維持する傾向が認められていることや、海外の医師主導治験においても同様の結果が示唆された旨の報告があることに加え、本邦で既承認の免疫グロブリン製剤は、類縁疾患であるCIDPとともにMMNの有効性は確立されており、CIDPに対する本剤の維持療法における有効性は確認できていること（7.R.2.1参照）等を総合的に勘案すると、日本人CIDP患者に対する本剤の維持療法と同様に、日本人MMN患者に対しても本剤の維持療法における有効性は期待できると判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された資料及び 7.R.3.1 及び 7.R.3.2 項における検討等を踏まえると、本剤の使用にあたっては、漏出を含む注入部位反応に関連する有害事象等の発現や、血栓塞栓症等の重要な特定されたリスク等には注意を要するものの、既承認効能・効果である無又は低ガンマグロブリン血症と同様の注意喚起の下で使用されることで、日本人 CIDP 及び MMN 患者における本剤の安全性は、許容可能と判断する。

7.R.3.1 本剤の安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

本剤投与時の有害事象の発現状況について、海外403試験、海外505試験及び国内3002試験成績と、PID患者を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験（国内3004試験（初回承認申請時資料CTD 5.3.5.2-1）及び国内3005試験（初回承認申請時資料CTD 5.3.5.2-7））²⁶⁾成績を比較した結果は、表14のとおりであり、CIDP及びMMN患者に対する本剤の投与量（IgGとして1カ月あたり0.4～2.4 g/kg）は、PID患者に対する投与量（IgGとして1カ月あたり約0.2～0.8 g/kg）より多いものの、CIDP又はMMN患者に対する本剤投与において、有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず、新たな懸念は認められなかった。

26) 国内 3004 試験及び国内 3005 試験の概要は以下のとおり。

国内 3004 試験：2 歳以上の日本人 PID 患者を対象とした非盲検非対照試験。本剤は 3 又は 4 週間間隔で IgG として 1 カ月あたり約 0.2～0.8 g/kg を約 6 カ月間皮下投与することとされた。

国内 3005 試験：国内 3004 試験の長期継続投与試験。

表 14 CIDP 及び MMN 患者を対象とした海外 403 試験、海外 505 試験及び国内 3002 試験並びに PID 患者を対象とした国内 3004 試験及び国内 3005 試験における本剤投与時の有害事象の発現状況

	海外403試験		海外 505試験	国内3002試験				国内 3004試験	国内 3005試験
	プラセ ボ群	本剤群		コホート1		コホート2			
				第1期	第2期	第1期	第2期		
対象患者	CIDP			MMN				PID	
評価例数	70	62	85	19	16	7	7	16	15
すべての有害事象	40 (57.1)	49 (79.0)	76 (89.4)	16 (84.2)	11 (68.8)	7 (100)	6 (85.7)	15 (93.8)	14 (93.3)
重篤な有害事象	5 (7.1)	2 (3.2)	20 (23.5)	0	0	0	0	2 (12.5)	4 (26.7)
投与中止に至った有害事象	1 (1.4)	3 (4.8)	6 (7.1)	1 (5.3)	0	0	0	0	1 (6.7)
発現例数（発現割合（％））									

海外 403 試験、海外 505 試験及び国内 3002 試験第 1 期において、本剤を低用量 (IgG として 1 カ月あたり 1 g/kg 以下) 投与時と高用量 (IgG として 1 カ月あたり 1 g/kg 超) 投与時の有害事象の発現割合を比較した結果は、表 15 のとおりであった。高用量投与時において、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず、高用量投与時及び低用量投与時において臨床上大きな問題となる懸念は認められなかった。

表 15 海外 403 試験、海外 505 試験及び国内 3002 試験第 1 期の本剤投与時における用量別の有害事象の発現状況

	海外403試験		海外505試験		国内3002試験第1期			
	低用量	高用量	低用量	高用量	コホート1		コホート2	
					低用量	高用量	低用量	高用量
対象患者	CIDP						MMN	
評価例数	28	30	45	40	2	17	1	6
すべての有害事象	17 (60.7)	28 (93.3)	38 (84.4)	38 (95.0)	2 (100)	14 (82.4)	1 (100)	6 (100)
重篤な有害事象	0	1 (3.3)	12 (26.7)	8 (20.0)	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	2 (6.7)	1 (2.2)	5 (12.5)	0	1 (5.9)	0	0
海外試験のいずれかの投与時で5例以上又は国内試験のいずれかの投与時で2例以上に認められた有害事象								
頭痛	3 (10.7)	4 (13.3)	11 (24.4)	12 (30.0)	0	4 (23.5)	0	1 (16.7)
発熱	4 (14.3)	3 (10.0)	10 (22.2)	7 (17.5)	0	0	1 (100)	0
COVID-19	1 (3.6)	0	11 (24.4)	8 (20.0)	0	1 (5.9)	0	1 (16.7)
注入部位紅斑	2 (7.1)	4 (13.3)	5 (11.1)	8 (20.0)	0	0	0	1 (16.7)
注射部位紅斑	1 (3.6)	5 (16.7)	1 (2.2)	2 (5.0)	1 (50.0)	7 (41.2)	0	2 (33.3)
悪心	2 (7.1)	4 (13.3)	3 (6.7)	8 (20.0)	0	0	0	0
疲労	0	5 (16.7)	7 (15.6)	5 (12.5)	0	0	0	0
関節痛	1 (3.6)	2 (6.7)	4 (8.9)	7 (17.5)	0	0	0	0
下痢	0	0	5 (11.1)	7 (17.5)	0	1 (5.9)	0	0
注入部位疼痛	1 (3.6)	4 (13.3)	0	5 (12.5)	0	0	0	1 (16.7)
そう痒症	1 (3.6)	3 (10.0)	0	4 (10.0)	0	3 (17.6)	0	0
インフルエンザ	1 (3.6)	1 (3.3)	1 (2.2)	7 (17.5)	0	0	0	0
上気道感染	1 (3.6)	2 (6.7)	2 (4.4)	5 (12.5)	0	1 (5.9)	0	0
腹痛	1 (3.6)	1 (3.3)	3 (6.7)	5 (12.5)	0	1 (5.9)	0	0
注入部位そう痒感	0	4 (13.3)	0	5 (12.5)	0	0	0	0
尿路感染	0	1 (3.3)	3 (6.7)	5 (12.5)	0	0	0	0
嘔吐	0	1 (3.3)	3 (6.7)	5 (12.5)	0	0	0	0
上咽頭炎	1 (3.6)	0	2 (4.4)	2 (5.0)	0	2 (11.8)	0	2 (33.3)
注射部位そう痒感	0	3 (10.0)	0	1 (2.5)	0	3 (17.6)	0	0
注射部位腫脹	0	0	0	2 (5.0)	0	2 (11.8)	0	1 (16.7)

発現例数 (発現割合 (%))

海外403試験の本剤群で認められた重篤な有害事象のうち、脳血管発作 (1例) については因果関係が否定されず、投与中止に至り、転帰は回復であった。海外505試験で認められた重篤な有害事象のうち、虚血性脳卒中、皮膚感染、線維筋痛及び心不全 (各1例) は因果関係が否定されていない。皮膚感染及び線維筋痛については、本剤投与は継続され、転帰は回復、虚血性脳卒中については、本剤の投与が継続され、転帰は回復したが後遺症ありであったものの、治験担当医師により因果関係はおそらく関連なしと判断されており、心不全については、投与中止に至り、転帰は回復したが後遺症ありであったものの、複数例の発現は認められなかった。

以上に加え、本剤の海外における最新の市販後の安全性情報（2024年5月時点）²⁷⁾において、既承認の免疫グロブリン製剤と比較して、臨床上大きな問題となる可能性のある新たなリスクは認められていないことを踏まえると、既承認の無又は低ガンマグロブリン血症と同様の安全対策の下で、CIDP及びMMNに対する本剤投与時の安全性は管理可能であると考ええる。

機構は、海外第Ⅲ相試験において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として血栓塞栓症に関連する事象が2例（脳血管発作及び虚血性脳卒中各1例）認められたことを踏まえ、血栓塞栓症に関連する有害事象²⁸⁾について、添付文書等における注意喚起の適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

血栓塞栓症に関連する有害事象について、本剤の海外における最新の市販後の安全性情報（2024年5月時点）において、重篤な有害事象は281件報告されており、そのうち本剤との因果関係ありと判断された事象は202件（血栓症49件、脳卒中39件、心筋梗塞24件、深部静脈血栓症24件、肺塞栓症19件等）報告されていた。当該事象は、既承認の免疫グロブリン製剤でも同様に注意すべきリスクであり、本剤についても添付文書の重大な副作用において注意喚起し、重要な特定されたリスクに設定している。CIDP又はMMN患者に対する本剤投与においても、既承認効能・効果である無又は低ガンマグロブリン血症と同様の注意喚起の下で、引き続き市販後の安全性情報を注視することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

国内 3002 試験、海外 403 試験及び海外 505 試験における有害事象の発現状況等から、PID と比較して CIDP 又は MMN 患者で有害事象の発現割合が高くなる傾向はなく、既承認の免疫グロブリン製剤と比較しても本剤において臨床上問題となる新たなリスクは認められていない。本剤投与時には血栓塞栓症等の重要な特定されたリスク等には注意が必要であるものの、既承認の無又は低ガンマグロブリン血症と同様の注意喚起を行うことで、CIDP 及び MMN に対する本剤投与時の安全性は管理可能と判断する。ただし、本剤の国内外の臨床試験において比較的高頻度で認められた漏出を含む注入部位反応に関連する有害事象については、7.R.3.2 項で引き続き検討する。

7.R.3.2 漏出を含む注入部位反応に関連する有害事象について

機構は、本剤の投与量は他の SCIG 製剤と比較して多くの IgG を皮下投与することを踏まえ、海外 403 試験、海外 505 試験及び国内 3002 試験における漏出を含む注入部位反応に関連する有害事象²⁹⁾の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外 403 試験、海外 505 試験及び国内 3002 試験第 1 期の本剤投与時における漏出を含む注入部位反応に関連する有害事象の発現状況は表 16 のとおりであった。

27) 2013 年 5 月 16 日～2024 年 5 月 31 日。直近 1 年の推定曝露は、 人年と推定されている。

28) MedDRA SMQ「塞栓および血栓（狭域）」に該当する PT

29) MedDRA HLT「注入部位反応」及び「注射部位反応」に該当する PT、並びに PT「漏出」、「血液漏出」、「カテーテル留置部位漏出」、「投与部位漏出」、「適用部位漏出」、「医療機器使用部位漏出」、「適用部位分泌」、「カテーテル留置部位分泌」、「穿刺部位分泌」、「投与部位分泌」及び「医療機器使用部位分泌」

表 16 海外 403 試験、海外 505 試験及び国内 3002 試験第 1 期における本剤投与時の
漏出を含む注入部位反応に関連する有害事象の発現状況

	海外 403 試験	海外 505 試験	国内 3002 試験第 1 期
評価例数	62	85	26
すべての有害事象	24 (38.7)	28 (32.9)	14 (53.8)
重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (1.6)	0	0
いずれかの試験で 5%以上に認められた有害事象			
注射部位紅斑	7 (11.3)	3 (3.5)	10 (38.5)
注射部位そう痒感	4 (6.5)	1 (1.2)	3 (11.5)
注射部位腫脹	1 (1.6)	2 (2.4)	3 (11.5)
投与部位溢出	0	0	2 (7.7)
注射部位熱感	0	0	2 (7.7)
注入部位紅斑	6 (9.7)	13 (15.3)	1 (3.8)
注入部位疼痛	5 (8.1)	5 (5.9)	1 (3.8)
注射部位疼痛	5 (8.1)	1 (1.2)	1 (3.8)
注入部位そう痒感	4 (6.5)	5 (5.9)	0
注入部位浮腫	4 (6.5)	3 (3.5)	0

発現例数（発現割合（％））

本剤は、漏出を含む注入部位反応に関連する有害事象等の発現を抑えるために、国内外の臨床試験では漸増して投与したものの（7.R.5 参照）、漏出を含む注入部位反応に関連する有害事象の発現は高頻度で認められた一方で、重篤な有害事象は認められなかった。

本剤の海外における最新の市販後の安全性情報（2024 年 5 月時点）²⁷⁾において、漏出を含む注入部位反応に関連する有害事象は 7580 件報告され、そのうち 112 件が重篤な有害事象であるが、大部分の報告は非重篤な事象であった。

以上より、CIDP 又は MMN 患者に対して本剤を投与する際、漏出を含む注入部位反応に関連する有害事象の発現に注意を要するものの、忍容性を確保するために本剤の初回投与時は実施された臨床試験と同様に原則として漸増投与するとともに（7.R.5 参照）、既承認の無又は低ガンマグロブリン血症と同様の注意喚起を行うことで、CIDP 又は MMN に対する本剤投与時の安全性は管理可能であると考えます。

機構は、海外 403 試験、海外 505 試験及び国内 3002 試験において漏出を含む注入部位反応に関連する有害事象は高頻度で発現しており、海外 403 試験等から特に本剤高用量を投与した際に高い傾向が認められたこと（表 15）を踏まえると、CIDP 又は MMN 患者に対して本剤を投与する際、漏出を含む注入部位反応に関連する有害事象の発現に注意を要するものと考えます。しかしながら、海外 403 試験、海外 505 試験及び国内 3002 試験において重篤な事象は認められていないこと等を踏まえると、臨床試験に準じて本剤投与時に漸増に関する規定を設けるとともに、既承認の無又は低ガンマグロブリン血症と同様の注意喚起を行うことで、CIDP 又は MMN に対する本剤投与時の安全性は管理可能と判断する。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、申請時効能・効果の適切性について、以下のように説明している。

実施された国内外の第Ⅲ相試験（国内 3002 試験、海外 403 試験及び海外 505 試験）の成績等により、本剤の CIDP 及び MMN に対する維持療法における有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性についても臨床大きな問題となる懸念は認められなかったこと（7.R.3 参照）を踏まえると、本邦の既承認の免疫グロブリン製剤（IVIG 又は SCIG）の維持療法に係る効能・効果と同様にすることが適切と考える。その上で、以前は、MMN は広義の CIDP に含まれていたものの、最新の CIDP/MMN 診療ガイドラインにおいて、MMN は、CIDP と異なり副腎皮質ステロイド薬の治療効果は認められず、免疫グロブリン製剤の

み治療効果が認められる等の理由により、CIDP とは独立した類縁疾患として位置付けられたことを踏まえ、本剤の効能・効果を「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」とすることが適切と考える。

機構は、実施された国内外の第Ⅲ相試験（国内 3002 試験、海外 403 試験及び海外 505 試験）の成績等に加え、最新の CIDP/MMN 診療ガイドラインにおける CIDP 及び MMN の疾患概念を踏まえると、本剤の効能・効果を申請時効能・効果のとおり、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」とすることは妥当と判断する。

7.R.5 用法・用量について

機構は、海外第Ⅲ相試験（海外 403 試験）及び国内第Ⅲ相試験（国内 3002 試験）の用法・用量の設定根拠を説明した上で、申請時用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤は、既承認の IVIG と同一の投与量及び投与間隔で同程度の血清中総 IgG トラフ濃度を維持することが期待できる皮下投与製剤であり、海外 403 試験では、組入れ前に投与されていた IVIG と同じ投与量及び投与間隔で本剤を投与することを前提に、欧米で承認されている免疫グロブリン製剤（IVIG 及び SCIG）の用法・用量、並びに CIDP 及び MMN に対する免疫グロブリン製剤による治療は長期に亘って行われ、その過程で患者ごとの治療反応により投与量等を調整する医療実態があることを踏まえ、1 カ月あたり 0.4～2.4 g/kg を 2、3 又は 4 週間間隔で投与することとした。また、本剤は既承認の SCIG 製剤（ハイゼントラ 20%皮下注 1 g/5 mL 他、キュービトル 20%皮下注 2 g/10 mL 他）よりも多くの容量を皮下へ投与する製剤であり、漏出を含む注入部位反応に関連する有害事象²⁹⁾が高頻度で認められることが想定されたこと等を考慮し、当該事象の発現を抑制するために IgG の目標投与量に達するまで徐々に本剤の投与量を漸増し、投与間隔を延長する漸増方法とした（表 3）。

国内 3002 試験では、CIDP 患者を対象としたコホート 1 は、有効性評価にあたり、海外 403 試験と可能な限り類似した試験計画とするために（7.R.2.1.1 参照）、漸増方法含め海外 403 試験と同一の用法・用量とした（7.3 参照）。また、MMN 患者を対象としたコホート 2 は、本邦で既承認の IVIG 製剤において CIDP と MMN に対する用法・用量は同一であり、EFNS/PNS ガイドライン（Eur J Neurol 2010; 17: 356-63）において推奨されている MMN に対する免疫グロブリン製剤の用法・用量は、CIDP に対する用法・用量と概ね同様であったこと等を踏まえ、漸増方法含め CIDP と同一の用法・用量で実施することとした（7.3 参照）。

その結果、海外 403 試験及び国内 3002 試験の成績等により、本剤の CIDP 及び MMN に対する有効性がそれぞれ示され（7.R.2 参照）、安全性についても臨床上大きな問題となる事象は認められなかったこと（7.R.3 参照）に加え、本剤の投与量又は投与間隔によらず、有効性及び安全性に明確な差異は認められなかったことから、海外 403 試験及び国内 3002 試験の用法・用量の規定に基づき申請時用法・用量を設定した。しかしながら、海外 403 試験及び国内 3002 試験における投与実績等を踏まえ、CIDP 及び MMN に対する本剤の用法・用量について、以下のとおり再検討した。

①本剤の投与量及び投与間隔について

本邦で既承認の IVIG 製剤（献血グロベニン-I 静注用 500 mg 他、献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g/10 mL 他、ピリヴィジェン 10%静注 2.5 g/25 mL 他）の CIDP 又は MMN に対する維持療法における

用法・用量³⁰⁾は、いずれも IgG として 1 g/kg を 3 週間間隔で投与することと規定されていること等を踏まえると、本剤の投与対象となる患者のいずれにおいても、本剤は、通常、IgG として 1 g/kg を 3 週間間隔で皮下投与することが推奨・想定される。したがって、当該用法・用量を明示した上で、海外 403 試験及び国内 3002 試験での用量規定等も踏まえ、患者の状態に応じて IgG として 1 カ月あたり 0.4～2.4 g/kg の範囲（投与間隔が 3 週間間隔の場合 0.3～1.6 g (3～16 mL) /kg、4 週間間隔の場合 0.4～2.2 g (4～22 mL) /kg）で適宜増減することが適切と考える。また、既承認の免疫グロブリン製剤において維持療法を行っている患者が本剤に切り換える場合は、患者ごとに投与されていた免疫グロブリン製剤と同程度の IgG の投与量（曝露量）となるように適宜調整することが適切と考える。

なお、本剤の投与間隔について、本剤を 2 週間間隔で投与した被験者は海外 403 試験の 2 例のみであり（表 11）、主には 3 又は 4 週間間隔で投与されていた実態も踏まえると、推奨される投与間隔としては 3 又は 4 週間とすることが適切と考える。

②漸増方法及び分割投与について

本剤は、漏出を含む注入部位反応に関連する有害事象等の発現を抑制するために、海外 403 試験及び国内 3002 試験では漸増して投与されていたことを踏まえると、製造販売後においても患者の忍容性を確保するために、原則として、開始用量は投与間隔が 3 週間間隔の場合は目標投与量の 1/3、4 週間間隔の場合は目標投与量の 1/4 とし、海外 403 試験及び国内 3002 試験の漸増方法を参考に、投与量に併せて投与間隔を延長しながら漸増することが適切と考える。

また、海外 403 試験、海外 505 試験及び国内 3002 試験では漏出を含む注入部位反応に関連する有害事象の発現を懸念し、1 日及び 1 投与部位あたりの 10%IgG の最大投与量（最大注入量）を規定した上で、当該最大投与量（最大注入量）を超える場合又は忍容可能な投与量を超える場合には分割投与ができることとした（7.1、7.2 及び 7.3 参照）。分割投与における投与間隔について、rHuPH20 投与後 48 時間以内に皮下組織の間質マトリックス及び正常な透過性が回復すると考えられること（Proc Soc Exp Biol Med 1948; 67: 343）、72 時間以内であれば、消失相の IgG は限られていると考えられること等を踏まえ、48～72 時間後に再度皮下投与することとした。国内 3002 試験では分割投与された被験者はいなかったものの、海外 403 試験の本剤群で 7 例、海外 505 試験で 12 例で分割投与され、当該被験者において、本剤の有効性及び安全性に大きな問題は認められなかった。以上より、用法・用量において、分割投与ができる旨を規定することが適切と考える。

以上の検討を踏まえ、CIDP 及び MMN に対する本剤の用法・用量は、承認申請時から以下のとおり変更する。

〔変更後の用法・用量（案）〕

通常、成人には、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）は、以下の用法及び用量で皮下投与するが、原則として開始用量は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 とし、投与量に併せて投与間隔を延長しながら漸増すること。

30) ペリヴィジェン 10% 静注 2.5 g/25 mL 他については、MMN に対する効能・効果は有していない。

- ・人免疫グロブリン G として 1.0 g (10 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回投与するが、患者の状態に応じて、0.3～1.6 g (3～16 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回、又は 0.4～2.2 g (4～22 mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回の範囲で適宜増減する。
- ・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、1 回あたりの人免疫グロブリン G の投与量及び忍容性に応じて、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) を 48～72 時間間隔で分割して投与することができる。

機構は、CIDP 及び MMN に対する本剤の用法・用量について、海外 403 試験及び国内 3002 試験の用法・用量の規定や投与実績に加え、漏出を含む注入部位反応に関連する有害事象の発現リスク等を踏まえると、提示された変更後の用法・用量 (案) とすることは妥当と判断する。

7.R.6 自己投与について

申請者は、自己投与時の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験 (海外 403 試験及び海外 505 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (国内 3002 試験) において、治験担当医師の判断で自己投与手順のトレーニングを行った被験者においては自己投与を可能とされた。その結果、CIDP 患者を対象とした海外 505 試験及び国内 3002 試験コホート 1 において、1 回以上の自己投与が実施された被験者が認められ、それぞれ 12/85 例及び 1/19 例であった。いずれの被験者においても自己投与を実施した期間中、臨床症状は維持され、有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかったこと等を踏まえると、CIDP 患者に対する本剤自己投与時の有効性及び安全性について、特段の問題はなく、日本人 CIDP 患者において本剤を自己投与することに大きな問題はないと考える。また、MMN 患者に対する本剤の自己投与の経験はないものの、CIDP 患者に対する本剤の自己投与に大きな問題が認められていないことを踏まえると、日本人 MMN 患者においても本剤を自己投与することに大きな問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

海外 505 試験及び国内 3002 試験コホート 1 において得られた CIDP 患者における自己投与時の有効性及び安全性について、特段の問題は示唆されていないことを確認した。類縁疾患である MMN 患者では自己投与の経験は得られていないものの、MMN 患者も含め、本剤を自己投与した際に特段の懸念が生じる可能性は低いとの申請者の説明に大きな問題はない。したがって、既承認の無又は低ガンマグロブリン血症患者における自己投与時と同様に、本剤による治療開始後、医師により自己投与が妥当と判断された CIDP 患者又は MMN 患者のみ自己投与を実施するように添付文書等で注意喚起するとともに、患者向け資材の作成等の安全対策を講じることが適切と判断する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

7.R.3 項のとおり、CIDP 又は MMN 患者に対して本剤を投与する際、漏出を含む注入部位反応に関連する有害事象等の発現には注意を要するものの、現時点で得られている臨床試験成績、並びに本剤における海外の市販後の安全性情報からは、製造販売後調査等による追加の医薬品安全性監視活動が必要となるような特段の懸念となる事象は認められていないことを踏まえると、日本人 CIDP 及び MMN 患者

に対する本剤の安全性等は、通常の医薬品安全性監視活動において収集することで管理可能であり、新たなリスクが認められた場合に追加の医薬品安全性監視活動の要否を検討することとする。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られている本剤の臨床試験成績、並びに本剤における海外の市販後の安全性情報から、本剤投与時において、漏出を含む注入部位反応に関連する有害事象の発現や、他の重要な特定されたリスク等に注意は要するものの、既承認の免疫グロブリン製剤と比較して臨床使用上の新たな懸念となる事象は認められていないこと（7.R.3 参照）を踏まえると、日本人 CIDP 及び MMN 患者に対する本剤の安全性等について、現時点で通常の医薬品安全性監視活動下で収集することは妥当と判断する。ただし、当該活動において新たなリスクが認められた場合に、必要に応じて製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動の実施を速やかに検討することが重要と判断する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の CIDP 及び MMN の維持療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は CIDP 及び MMN 患者に対する治療選択肢の一つとなるものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

審査報告（2）

令和7年5月13日

申請品目

[販 売 名] ハイキュービア 10%皮下注セット 5 g/50 mL、同 10%皮下注セット 10 g/100 mL、
同 10%皮下注セット 20 g/200 mL

[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）

[申 請 者] 武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 令和7年2月14日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告（1）に記載した論点（「7.R.2 本剤の有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表17に示す安全性検討事項を設定すること、表18に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・アナフィラキシー反応 ・漏出を伴う注入部位反応 ・血栓塞栓症 ・無菌性髄膜炎	・溶血性貧血 ・原材料に由来する感染症の伝播 ・急性腎障害 ・肝機能障害、黄疸 ・血小板減少 ・肺水腫	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

（変更なし）

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成及び提供 ・患者向け資材の作成及び提供

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

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-4）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が4年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和13年9月24日まで）と設定することが適切と判断する。

〔効能・効果〕

○無又は低ガンマグロブリン血症

○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

（下線部追加）

〔用法・用量〕

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

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G1g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。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）〉

通常、成人には、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）は、以下の用法及び用量で皮下投与するが、原則として開始用量は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 とし、投与量に併せて投与間隔を延長しながら漸増すること。

・人免疫グロブリン G として 1.0 g (10 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回投与するが、患者の状態に応じて、0.3～1.6 g (3～16 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回、又は 0.4～2.2 g (4～22 mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回の範囲で適宜増減する。

・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、1 回あたりの人免疫グロブリン G の投与量及び忍容性に応じて、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）を 48～72 時間間隔で分割して投与することができる。

（下線部追加）

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎/慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー
CIDP/MMN 診療ガイドライン	—	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2024 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン作成委員会 編
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EFNS	European Federation of Neurological Societies	欧州神経学連合
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GNDS	Guy's Neurological Disability Scale	—
HLT	High-Level Terms	高位語
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
10%IgG	—	本剤の有効成分として含有されている免疫グロブリン(pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射))
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	—
IVIG	Intravenous Immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified intent-to-treat	—
MMN	Multifocal motor neuropathy	多巣性運動ニューロパチー
MRC	Medical Research Council	—
PID	Primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PNS	Peripheral Nerve Society	国際末梢神経学会
PT	Preferred Term	基本語
rHuPH20	Recombinant human hyaluronidase PH20	ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale	—
SCIG	Subcutaneous Immunoglobulin	皮下注用人免疫グロブリン
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
U	Unit	単位
海外 403 試験	—	161403 試験
海外 505 試験	—	161505 試験
国内 3002 試験	—	TAK-771-3002 試験
国内 3004 試験	—	TAK-771-3004 試験
国内 3005 試験	—	TAK-771-3005 試験
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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