＊＊2024年11月改訂（第2版）
＊2023年3月改訂

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
876343

血漿分画製剤（静注用人免疫グロブリン製剤）

貯法：30℃以下
有効期間：2年

生物学的製剤基準　乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

献血グロベニン®-I 静注用 500mg
献血グロベニン®-I 静注用 2500mg
献血グロベニン®-I 静注用 5000mg

kenketu glovenin®-I for I. V. injection 500mg & 2500mg & 5000mg

	献血グロベニン-I静注用500mg	献血グロベニン-I静注用2500mg	献血グロベニン-I静注用5000mg
承認番号	22100AMX01034	22100AMX01036	22100AMX01037
販売開始	1992年10月	1991年11月	2001年11月

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、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程において一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
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、ヒトのポリエチレングリコール処理免疫グロブリンGを含む凍結乾燥製剤で、1瓶中に下記の成分を含有する。

販売名	献血グロベニン-I静注用500mg	献血グロベニン-I静注用2500mg	献血グロベニン-I静注用5000mg
有効成分	1瓶中 ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 500mg	1瓶中 ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 2500mg	1瓶中 ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 5000mg
添加剤	D-マンニトール 150mg グリシン45mg 塩化ナトリウム 90mg	D-マンニトール 750mg グリシン225mg 塩化ナトリウム 450mg	D-マンニトール 1500mg グリシン450mg 塩化ナトリウム 900mg
添付溶解液	日本薬局方注射用水10mL	日本薬局方注射用水50mL	日本薬局方注射用水100mL

本剤の主成分であるポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンGは、日本において採取された献血血液を原料としている。また、製造工程中においてブタ腸粘膜由来のヘパリンを使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	献血グロベニン-I静注用500mg	献血グロベニン-I静注用2500mg	献血グロベニン-I静注用5000mg
性状	白色の凍結乾燥注射剤である。本剤を添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、1mL中に人免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。		
pH	6.4～7.2		
浸透圧比	1.3～1.7（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
○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）
○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
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
○天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
○スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）
○水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
○ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
○血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）
○多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
○全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）

5．効能又は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。
〈川崎病の急性期〉
5.2 発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。
〈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）の運動機能低下の進行抑制〉
5.3「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。
〈天疱瘡〉
5.4 副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日（プレドニゾロン換算）以上を3～7日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。
5.5 腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない。
〈水疱性類天疱瘡〉
5.6 副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日（プレドニゾロン換算）以上を7～21日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。

〈スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症〉

5.7 副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日（プレドニゾロン換算）以上を2日間以上使用したにもかかわらず、効果不十分で更なる追加治療が必要な患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。

〈血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制〉

5.8 投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること。[7.13参照]

・過去6ヵ月間に急性中耳炎として4回以上、又は、急性気管支炎もしくは肺炎として2回以上の発症を認めること。

・起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること。

・血清IgG2値80mg/dL未満が継続していること。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善〉

5.9 原則として、下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること。

5.9.1 ステロイド剤が効果不十分の判断基準

(1) 本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合

本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法にて1ヵ月以上治療した治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えている患者。

(2) 本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合

本剤投与前6～12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えており、4週間以上の間隔をおいて測定された直近の検査値の比較で、血中CK値の低下が認められていない患者。

5.10 本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない。本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない。

〈全身型重症筋無力症〉

5.11 ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者のみを対象とすること。また、本剤による治療を行う前に、胸腺摘除術の実施を考慮すること。同種同効製剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）の臨床試験では、プレドニゾロン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上、又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/kg/連日以上のステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり、現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。

6. 用法及び用量

〈効能共通〉

本剤は、添付の日本薬局方注射用水（500mg製剤は10mL、2,500mg製剤は50mL、5,000mg製剤は100mL）で溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

通常、1回人免疫グロブリンGとして200～600mg（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、患者の状態により適宜増減する。

〈重症感染症における抗生物質との併用〉

通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg（2～3mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。

〈特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、1日に人免疫グロブリンGとして200～400mg（4～8mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

〈川崎病の急性期〉

通常、1日に人免疫グロブリンGとして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。

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

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制〉

通常、人免疫グロブリンGとして「1,000mg（20mL）/kg体重を1日」又は「500mg（10mL）/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する。

〈天疱瘡〉

通常、1日に人免疫グロブリンGとして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。

〈スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症〉

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。

〈水疱性類天疱瘡〉

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。

〈ギラン・バレー症候群〉

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。

〈血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制〉

人免疫グロブリンGとして初回は300mg（6mL）/kg体重、2回目以降は200mg（4mL）/kg体重を点滴静注する。投与間隔は、通常、4週間とする。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善〉

通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注する。

〈全身型重症筋無力症〉

通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注する。

7. 用法及び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。特に無又は低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。

7.2 ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるので、これらの時間帯については特に注意すること[1)]。[9.7.1参照]

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

7.3 投与速度

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

7.4 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。

〈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、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症、ギラン・バレー症候群〉

7.5 投与速度

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

〈川崎病の急性期〉

7.6 投与速度

7.6.1 初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

7.6.2 2,000mg（40mL）/kgを1回で投与する場合は、基本的には7.6.1の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、12時間以上かけて点滴静注すること。

〈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〉

7.7 投与速度

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

7.8 筋力低下の改善は、本剤投与終了1ヵ月後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制〉

7.9 投与速度

投与開始から30分間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

〈天疱瘡、水疱性類天疱瘡〉

7.10 投与速度

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

7.11 症状の改善は、本剤投与終了4週後までに認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと。

〈血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制〉

7.12 投与速度

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

7.13 本剤の投与は6回を目安とすること。なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件への適合を再度確認し、本剤投与の要否を判断すること。[5.8参照]

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善、全身型重症筋無力症〉

7.14 投与速度

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

7.15 少なくとも本剤投与後4週間は本剤の再投与を行わないこと。4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与にあたっては、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、ヒト血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

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。その後の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、ポリエチレングリコール4000処理、イオン交換体処理及びウイルス除去膜によるろ過処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、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。[9.1.5、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､9.2､11.1.4参照]

〈特発性血小板減少性紫斑病〉

8.5 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。

8.6 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。

〈天疱瘡、水疱性類天疱瘡〉

8.7 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。

〈川崎病の急性期〉

＊＊**8.8** 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。

〈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)〉

8.9 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。

8.10「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善」の用法及び用量で本剤を反復投与した場合の有効性､安全性は確立していないことに留意すること。

8.11「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること。また、本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等、本剤による効果が認められない場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。

8.12「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）の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

〈ギラン・バレー症候群〉

8.13 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。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善、全身型重症筋無力症〉

8.14 本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること。本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

9. 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。虚血性疾患、心臓血管障害、脳血管障害、血管障害を有する高齢者等の脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者は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。血栓塞栓症、鎌状赤血球症、既に冠動脈瘤が形成されている川崎病、高ガンマグロブリン血症、高リポたん白血症、高血圧等の血栓塞栓症の危険性の高い患者は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。[8.4、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]

9.7 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。[7.2参照]

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ヵ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、川崎病、多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)、天疱瘡、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症、水疱性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症に対する大量療法（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ヵ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上）延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（0.1～5%未満）、**アナフィラキシー**（0.1～5%未満）

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

11.1.2 肝機能障害（頻度不明）、**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ので、観察を十分に行い、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等)、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[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ので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[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、じん麻疹、そう痒感、水疱、汗疱	顔面潮紅、局所性浮腫、全身発赤、紫斑性皮疹、湿疹、丘疹	
精神神経系	痙攣、振戦	めまい、しびれ感	意識障害
循環器	顔色不良、四肢冷感、胸部圧迫感		血圧上昇、動悸
肝臓	AST、ALT、Al-Pの上昇等		
呼吸器			喘息様症状、咳嗽
消化器	悪心、嘔吐	下痢	腹痛
血液	好酸球増多、好中球減少、白血球減少	溶血性貧血	
その他	頭痛、発熱、悪寒、戦慄、血管痛、倦怠感	静脈炎	関節痛、筋肉痛、背部痛、CK上昇、ほてり、不機嫌、結膜充血、体温低下

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」を参考に溶解すること。

14.1.2 5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外の他剤との混合注射をさけること。

14.1.3 一度溶解したものは1時間以内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 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 健康成人2例に本剤250mgを静脈内へ単回投与した場合の血中半減期は平均17.7日であった[2]。

16.1.2 無ガンマグロブリン血症の患者5例（1歳6ヵ月～18歳）に本剤100～200mg/kgを静脈内へ単回投与した場合の血中半減期は平均34.3日であった[3]。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

17.1.1 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。

副作用発現頻度は、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%）であった。主な副作用は、悪寒、潮紅、頭痛、悪心及び胸痛であった[4]。

〈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、免疫抑制剤及び摘脾等の療法が無効又は有効であったが効果が一過性であって、本剤を単独投与した症例は109例（急性ITP：42例、慢性ITP：67例）であり、その成績の概要は下記の通りであった。なお、本剤は原則として400mg/kg/日、5日間連日投与された。

・本剤単独投与による急性ITPに対する有効率は81.0%（34/42例）、慢性ITPに対する有効率は61.2%（41/67例）であった。
・本剤単独投与による血小板数増加効果（投与前と投与後最高血小板数との差）が5万/mm^3以上を示した症例は、急性ITPでは42例中36例(85.7%)、慢性ITPでは67例中43例(64.2%)であった。
・本剤投与後4週間以上経過観察され、患者血漿中の血小板数が10万/mm^3以上を示した症例は、急性ITPでは31例中27例（87.1%）、慢性ITPでは54例中30例（55.6%）であり、そのうち4週間以上持続した症例は、急性ITPでは31例中20例（64.5%）、慢性ITPでは54例中5例（9.3%）であった。
・血小板数は、急性及び慢性ITPともに投与開始後5日目に最高値に達した症例が最も多かった。

副作用発現頻度は、13.5%（21/156例）であった。主な副作用は、発熱が2.6%（4/156例）、悪心、頭痛、発疹及びじん麻疹が各1.9%（3/156例）等であった[5]。

〈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〕

本剤が200mg/kg/日、5日間連日投与された91症例の成績は下記の通りであった。なお、本剤は発病後7日以内に投与開始された[6,7]。

・本剤投与開始前に冠動脈病変が認められなかった86例における冠動脈病変の発生頻度の推移は急性期14.0%（拡大：11例、瘤：1例）、1ヵ月後7.0%（拡大：5例、瘤：1例）、2～3ヵ月後3.5%（拡大：2例、瘤：1例）であり、1年後まで観察のできた66例における冠動脈病変の発生頻度は3.0%(拡大：1例、瘤：1例)であった。
・本剤投与開始前に冠動脈病変（拡大）が認められた5例の冠動脈病変の推移は、1例が急性期に瘤を形成したが、1年後には拡大へと退縮した。残る4例中3例は急性期から2ヵ月後にかけて正常化し、1例のみ1年後まで拡大が持続した。

正常：2歳未満では冠動脈内径が2mm未満
　　2歳以上では冠動脈内径が2.5mm未満
拡大：冠動脈内径が3.9mm以下
冠動脈瘤：冠動脈内径が4mm以上

上記川崎病に対する効果はアスピリンとの併用時に得られたものである。

副作用発現頻度は、5.6%（7/126例）であった。主な副作用は、プレショック、悪寒、チアノーゼであった[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、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。

副作用は認められなかった[9]。

〈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〉

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

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患者62例を対象に非盲検試験を実施した。

本剤50mg/kg/日（21例）、200mg/kg/日（21例）及び400mg/kg/日（20例）を5日間連日投与した[注]。本剤が400mg/kg/日、5日間連日投与された20例における有効率は65.0%（13/20例）であった。

副作用発現頻度は、本剤400mg/kg/日群（第1回投与、第2回投与を含む）で29.0%（9/31例）であった。主な副作用は、嘔気、水疱及び頭痛が各2件であった[10]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、通常1日に人免疫グロブリンGとして400mg/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量するである。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制〉

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎と診断された患者49例を対象に非盲検試験を実施した。本剤2,000mg/kg（400mg/kg/日、5日間連日）投与後、本剤1,000mg/kg（「1,000mg/kgを1日間」又は「500mg/kgを2日間連日」）が3週間隔で投与された。治験薬投与前と比較して、治験薬投与期28週目時点で1点以上のINCATスコアの改善を維持した患者の割合は77.6%(38/49例)であった。また、28週目以降も治療を継続した38例において、治験薬投与期28週目と比較して、治験薬投与期52週目時点で1点以上INCATスコアが悪化した患者の割合は10.5%（4/38例）であった[11]。

副作用発現頻度は、65.3%（32/49例）であった。主な副作用は、頭痛が32.7%（16/49例）、発疹が10.2%（5/49例）、紅斑及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が6.1%（3/49例）、悪心、倦怠感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びリンパ球数減少が4.1%（2/49例）であった[12]。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験

多巣性運動ニューロパチー患者と診断された患者13例を対象に非盲検試験を実施した。本剤1,000mg/kg（「1,000mg/kgを1日間」又は「500mg/kgを2日間連日」）が3週間隔で投与された。MRCスコアは治験薬投与前で90.5、治験薬投与期49週目時点で90.6であった[13]。

副作用発現頻度は、69.2%（9/13例）であった。主な副作用は、頭痛が23.1%（3/13例）及び発疹が15.4%（2/13例）であった[14]。

〈天疱瘡〉

17.1.8 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

副腎皮質ホルモン剤20mg/日以上（プレドニゾロン換算）を投与したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった天疱瘡患者を対象に二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、本剤200mg/kg/日及び本剤400mg/kg/日が5日間連日投与された[注)]。プラセボ又は本剤投与開始後85日までに臨床症状の悪化又は不変のためにステロイド剤の増量、種類の変更又は他の追加治療を実施する必要があった症例数は、プラセボ15例中10例、本剤200mg/kg/日15例中4例及び本剤400mg/kg/日15例中2例であった。

副作用発現頻度は、本剤400mg/kg/日群で28.6%(6/21例)であった。主な副作用は、頭痛が9.5%（2/21例）であった[15]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、通常1日に人免疫グロブリンGとして400mg/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である。

〈スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症〉

17.1.9 国内第Ⅲ相試験

副腎皮質ホルモン剤20mg/日以上（プレドニゾロン換算）を2日間以上継続したにもかかわらず、効果不十分で追加治療が必要なスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症患者を対象に非盲検試験を実施した。本剤400mg/kg/日が5日間連日投与された7例における投与開始後7日目の有効率は85.7%（6/7例）であった。

副作用発現頻度は、85.7%（6/7例）であった。主な副作用は、貧血及び肝機能異常が各28.6%（2/7例）、腎機能障害、C-反応性蛋白増加及び脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が各14.3%（1/7例）であった[16]。

〈水疱性類天疱瘡〉

17.1.10 国内第Ⅲ相試験

副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日以上（プレドニゾロン換算）を使用したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった水疱性類天疱瘡患者56例を対象に二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、本剤400mg/kg/日が5日間連日投与された。投与開始15日目におけるPDAI（Pemphigus Disease Area Index）を用いたスコア（平均値±標準偏差）は、プラセボ群（27例）32.3±31.5、本剤群（29例）19.8±22.2であった（対応のないt検定、p=0.089）。

副作用発現頻度は、37.9%（11/29例）であった。主な副作用は、肝障害及び血小板減少が各10.3%（3/29例）、肝機能異常、発熱及び血中乳酸脱水素酵素増加が各6.9%（2/29例）であった[17]。

〈ギラン・バレー症候群〉

17.1.11 国内第Ⅲ相試験

ギラン・バレー症候群と診断された重症患者を対象に非盲検試験を実施した。本剤が400mg/kg/日、5日間連日投与された20例において、投与後4週目のHughesの運動機能尺度（Functional Grade）が1段階以上改善した症例の割合（有効率）は65.0%（13/20例）であった[18]。

副作用発現頻度は、72.7%（16/22例）であった。主な副作用は、頭痛が36.4%（8/22例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇が各18.2%（4/22例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が13.6%（3/22例）、薬疹、発熱及び白血球数減少が各9.1%（2/22例）であった[19]。

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症例を対象として、抗生物質と静注用人免疫グロブリン5g/日、3日間との併用群（IVIG群）又は抗生物質単独投与群（対照群）に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。

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

安全性評価対象の副作用発現頻度は、4.4%（14/321例）であった。主な副作用は、悪寒が4件、嘔気（嘔吐）が3件、皮疹（発疹）、そう痒感、発熱及び総ビリルビン上昇が各2件であった[20]。

〈川崎病の急性期〉

17.2.2 国内使用成績調査

川崎病の急性期を対象とした使用成績調査〔200mg（4mL）/kg体重を5日間〕における副作用発現頻度は、6.62%（48/725例）であった。そのうちショックが0.14%（1例1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）が2.07%（15例21件）であり、重篤な副作用の発現率は1.93%（14例30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

本剤は、*in vitro*で各種の細菌、ウイルス、毒素に対する抗体活性を認めた[21]。また、本剤製造工程における抗体価の低下は認められない。

18.3 実験的マウス感染症に対する効果

18.3.1 本剤は、実験的マウス感染症に対して感染防御効果を示した[22]。

18.3.2 本剤は、実験的マウス感染症に対して抗生物質との併用効果を示した[22]。

18.4 貪食能促進作用

18.4.1 本剤は、マウス好中球に対して貪食能促進作用を示した[23]。

18.4.2 本剤は、健康人から得た好中球に対して貪食能促進作用を示した[24]。

18.5 血小板減少抑制作用

本剤は、抗ラット血小板ウサギ血清により惹起させた実験的ラット血小板減少症に対して血小板減少抑制作用を示した[25]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
（Freeze-dried Polyethylene Glycol Treated Human Normal Immunoglobulin）

20．取扱い上の注意

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

＊＊21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈献血グロベニン−Ｉ静注用500mg〉

1瓶（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 500mg）、溶解液（日本薬局方注射用水）10mL　1瓶添付

〈献血グロベニン−Ｉ静注用2500mg〉

1瓶（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 2,500mg）、溶解液（日本薬局方注射用水）50mL　1瓶添付、溶解液注入針　1本添付

〈献血グロベニン−Ｉ静注用5000mg〉

1瓶（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 5,000mg）、溶解液（日本薬局方注射用水）100mL　1瓶添付、溶解液注入針　1本添付

23．主要文献

1）USP DI（United States Pharmacopeia Dispensing Information）．1998；1624-1628.
2）柴田泰生，他：診療と新薬．1982；19（2）：464-469.
3）堀誠．：診療と新薬．1983；20（12）：2653-2691.
4）Liese J. G., et al.：Am. J. Dis. Child. 1992；146：335-339.
5）安永幸二郎，他：内科宝函．1984；31（12）：415-432.
6）岡崎富男，他：小児科診療．1988；51（5）：1094-1100.
7）岡崎富男，他：小児科診療．1991；54（6）：1412-1420.
8）社内資料：試験成績（川崎病の急性期）（1993年7月2日承認、申請資料概要ト）
9）Sato N., et al.：Pediater. Int. 1999；41：1-7.
10）久堀　保，他：脳と神経．1999；51（2）：127-135.
11）Kuwabara S., et al.：J Neurosurg Psychiatry. 2017；88：832-838.
12）社内資料：臨床試験（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制）（2016年12月19日承認、CTD2.7.6.2）
13）Kuwabara S., et al.：J Peripher Nerv Syst. 2018；23：115-119.
14）社内資料：臨床試験（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制）（2016年12月19日承認、CTD2.7.6.3）
15）社内資料：臨床試験（天疱瘡）（2008年10月16日承認、CTD2.7.6.1）
16）社内資料：臨床試験（スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症）（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.2）
17）Amagai M., et al.：J Dermatological Science. 2017；85：77-84.
18）Nomura K., et al.：Clincal and Experimental Neuroimmunology. 2017；8：258-266.
19）社内資料：臨床試験（ギラン・バレー症候群）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.1）
20）正岡徹，他：日本化学療法学会雑誌．2000；48（3）：199-217.
21）岡右之．：基礎と臨床．1983；17（9）：2849-2854.
22）西武，他：医薬品研究．1983；14（6）：904-912.
23）西武，他：医薬品研究．1983；14（6）：913-921.
24）西武，他：医薬品研究．1983；14（6）：922-929.
25）川崎一，他：応用薬理．1986；31（6）：1175-1180.

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

この製品は献血血液から製造されています。

＜参考＞体重別投与速度表

初日の投与開始から1時間[注1)]は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げることができます。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。下表に体重別に換算した投与速度を示します。

	mL/kg/分	単位	体重（kg）						
			10	20	30	40	50	70	90
投与開始から1時間[注1)]	0.01	mL/時	6	12	18	24	30	42	54
		滴数/分	2	4	6	8	10	14	18
その後の最高投与速度[注2)]	0.06	mL/時	36	72	108	144	180	252	324
		滴数/分	12	24	36	48	60	84	108

注1）慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制の場合は、投与開始から30分

注2）最高投与速度までは徐々に上げていく

上段：mL/時又は滴数/分［小児用点滴セット（60滴/mL）を用いた場合］

下段：滴数/分［普通点滴セット（20滴/mL）を用いた場合］

＜溶解方法＞

献血グロベニン−Ⅰ静注用500mg

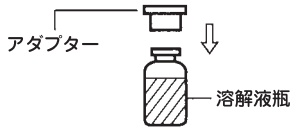
1．製品瓶及び溶解液瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒する。
2．溶解液瓶より注射器で溶解液を全量ぬきとる。
3．製品瓶に注射針を突き刺して、溶解液の全量を壁面に沿ってゆっくり注入する。
4．製品瓶をなるべく泡立てないようゆるやかに揺り動かして溶解する。

献血グロベニン−Ⅰ静注用2500mg及び献血グロベニン−Ⅰ静注用5000mg

1．製品瓶及び溶解液瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒する。
2．溶解液注入針の保護サヤを片方だけ軽くまわして外す。
3．溶解液注入針を製品瓶のゴム栓中央に真直ぐ根もとまで深く刺入する。

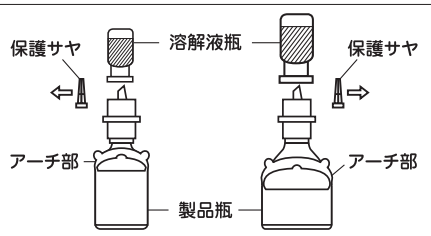


4．溶解液瓶にアダプターを取り付ける。

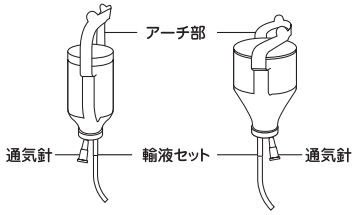


5．溶解液注入針の反対側の保護サヤを軽くまわして外し、溶解液瓶をさかさまに立て溶解液注入針をゴム栓中央に真直ぐ根もとまで深く刺入する。溶解液が製品瓶内に全量流入したことを確認する。

液の流入がスムーズに始まらないときは、溶解液瓶を軽く下に押すこと。



6．溶解液注入針を溶解液瓶（空瓶）と共に抜去し、製品瓶をなるべく泡立てないようゆるやかに揺り動かして溶解する。
7．ラベル上部のアーチ部分を吊り具としてご使用ください。



注　意

1．輸液セットを用いて点滴輸注をする場合には、その導入針（瓶針）及び通気針を溶解液注入針を抜去したあとの穴に刺入すると液漏れがおこることがあるので別の場所に刺すこと。
2．点滴輸注する場合、吊りさげた後に通気針を刺してご使用ください。
3．溶解液注入針を刺入したままで長時間放置しないこと。
4．溶解液注入針はディスポーザブルですので、再使用しないこと。

CSL Behring

＊＊2021年10月改訂（第３版）
＊2020年12月改訂（第２版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
876343

貯　　法：凍結を避けて２～25℃で保存
有効期間：製造日から36箇月

	承認番号	販売開始
2.5g/25mL	30200AMX00452	2021年２月
5 g/50mL	30200AMX00418	2019年８月
10g/100mL	30200AMX00419	
20g/200mL	30200AMX00420	

PG653

血漿分画製剤（液状静注用人免疫グロブリン製剤）

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

＊ピリヴィジェン®10%静注2.5g/25mL
＊ピリヴィジェン®10%静注5g/50mL
＊ピリヴィジェン®10%静注10g/100mL
＊ピリヴィジェン®10%静注20g/200mL
Privigen® 10% I.V. Injection 2.5g/25mL
Privigen® 10% I.V. Injection 5g/50mL
Privigen® 10% I.V. Injection 10g/100mL
Privigen® 10% I.V. Injection 20g/200mL

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分にショックの既往歴のある患者

＊3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		ピリヴィジェン10%静注				備考
		2.5g/25mL	5 g/50mL	10g/100mL	20g/200mL	
有効成分	人免疫グロブリンG	2.5g	5 g	10g	20g	ヒト血液由来成分 採血国：ドイツ、オーストリア、ポーランド 採血の区分注）：献血及び 採血国：米国、スイス 採血の区分注）：非献血
添加剤	L-プロリン	0.72g	1.44g	2.88g	5.76g	
	pH調節剤					

注）「献血又は非献血の区別の考え方」参照

3.2 製剤の性状

販売名	ピリヴィジェン10%静注			
	2.5g/25mL	5 g/50mL	10g/100mL	20g/200mL
性状	本剤は、無色澄明～淡黄色の僅かに白濁した液剤である。			
pH	4.60～5.00			
浸透圧比	0.8～1.5（生理食塩液に対する比）			

4. 効能又は効果

○無又は低ガンマグロブリン血症
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制〉
「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。

6. 用法及び用量

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉
通常、１回人免疫グロブリンGとして200～600mg（２～６mL）/kg体重を３～４週間隔で点滴静注又は緩徐に静注する。患者の状態によって適宜増減する。
〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善〉
通常、成人には１日に人免疫グロブリンGとして400mg（４mL）/kg体重を５日間連日点滴静注する。
〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）〉
通常、成人には人免疫グロブリンGとして「1,000mg（10mL）/kg体重を１日」又は「500mg（５mL）/kg体重を２日間連日」を３週間隔で点滴静注する。

7. 用法及び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。特に無又は低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。［9.7.1、14.2.2 参照］
〈無又は低ガンマグロブリン血症〉
7.2 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。
〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善〉
7.3 本剤投与４週後に筋力低下の改善が認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与後４週間においては本剤の追加投与は行わないこと。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

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

血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.5、9.1.6、9.5 参照]

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

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

8.5「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」の用法及び用量で本剤を反復投与した場合の有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

8.6「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、臨床症状の観察を十分に行い定期的に継続投与の必要性を確認すること。また、継続投与の結果十分な効果が認められず、運動機能低下の再発・再燃等を繰り返す場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。

8.7「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の減量又は投与中止を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 IgA欠損症の患者

抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。

9.1.3 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者

大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.1.4、9.8、11.1.4 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。[9.1.3、9.8、11.1.4 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 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 参照]

9.1.7 心機能の低下している患者

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。

9.1.8 高プロリン血症1型又は2型の患者

添加剤としてL-プロリンを含有するため、症状を悪化させるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害のある患者

腎機能を悪化させるおそれがある。[11.1.5 参照]

9.2.2 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。[11.1.5 参照]

9.5 妊婦

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

9.7 小児等

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

9.7.1 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、14.2.2 参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児は臨床試験では除外されている。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

9.7.3 18歳未満の患者は臨床試験では除外されている。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。また、一般に脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.1.3、9.1.4、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。 なお、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎に対する大量療法（200mg/kg体重以上）後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上）延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

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

11.1.2 溶血性貧血（0.3%）
本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有するため、血液型がO型以外の患者への大量投与により、溶血性貧血があらわれる可能性がある。

11.1.3 無菌性髄膜炎症候群（頻度不明）
大量投与により無菌性髄膜炎の症状があらわれることがある。

11.1.4 血栓塞栓症（0.3%）
大量投与例で血液粘度の上昇等により、心筋梗塞、脳血管障害（脳卒中を含む）、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。[9.1.3、9.1.4、9.8 参照]

11.1.5 急性腎障害（0.3%）
投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.2 参照]

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 血小板減少（頻度不明）

11.1.8 肝機能障害、黄疸（頻度不明）
AST、ALT、ALP、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。

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明[注)]
血液及びリンパ系障害	溶血、白血球減少症	貧血	赤血球大小不同症、小赤血球症、血小板増加症、好中球数減少
免疫系障害	過敏症		
神経系障害	頭痛（18.4%）、浮動性めまい、片頭痛、振戦、回転性めまい	傾眠、緊張性頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛	頭部不快感
心臓障害	動悸		頻脈
血管障害	高血圧、低血圧、ほてり	末梢血管障害、血管炎、潮紅	充血
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難、胸痛	胸部不快感、呼吸時疼痛	
胃腸障害	悪心、嘔吐、腹痛、下痢		
肝胆道系障害		高ビリルビン血症	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、じん麻疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒症	皮膚剥脱、紅斑	皮膚障害
筋骨格系及び結合組織障害	筋痙縮	筋肉痛、筋骨格硬直、筋骨格痛	
腎及び尿路障害			蛋白尿、血中クレアチニン増加
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労、悪寒、発熱、疼痛、インフルエンザ様疾患、無力症、背部痛、注射部位疼痛、関節痛、上咽頭炎	筋力低下、四肢痛、頚部痛、顔面痛、咽喉絞扼感、注入部位不快感	咽喉頭疼痛、口腔咽頭水疱形成
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	血中乳酸脱水素酵素増加、クームス試験陽性	ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少

注）頻度不明は市販後の報告及び承認された効能以外の臨床試験に基づく

**12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 室温程度に戻した後投与すること。

14.1.2 他の製剤との混注は避けること。

14.1.3 本剤の希釈が必要な場合は、5%ブドウ糖注射液を用い、無菌的に希釈調製を行うこと。なお、希釈後は速やかに使用すること。

14.1.4 本剤は開封後できるだけ速やかに使用すること。

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。

14.2.2 投与速度

〈効能共通〉

(1) ショック等の副作用は初日の投与開始30分以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるので、これらの時間帯については特に注意すること。[7.1、9.7.1 参照]

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

(2) 初回の投与開始から約30分は0.6mL/kg体重/時間で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、投与速度を7.2mL/kg体重/時間まで徐々に上げることができる。その後の投与は、耐容した速度で開始することができる。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

(3) 初回の投与開始から約30分は0.3mL/kg体重/時間で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、投与速度を4.8mL/kg体重/時間まで徐々に上げることができる。その後の投与は、耐容した速度で開始することができる。

16. 薬物動態

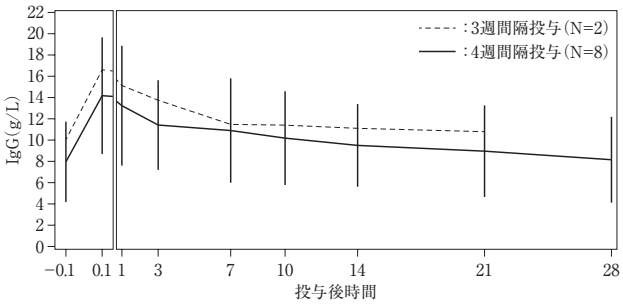
16.1 血中濃度

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

国内臨床試験[1]において、小児及び成人の原発性免疫不全症候群患者10例を対象に本剤を3週間隔又は4週間隔で4ヵ月間静脈内投与した。本剤の最終投与前の血清IgGトラフ値の平均値±標準偏差は、3週間隔投与（2例）で10.0g/L、4週間隔投与（8例）で8.0±3.8g/Lであった。

また、3週間隔投与及び4週間隔投与における血清総IgG濃度推移は以下のとおりであった。

血清総IgG濃度（平均値±標準偏差）の推移：薬物動態解析対象集団



〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

国際共同第Ⅲ相試験（多施設共同二重盲検試験）[2]において、Day 1に導入用量（2g/kg体重）を2～5日間に分割して投与し、その後3週ごとに1g/kg体重の維持用量を投与したところ、Day 1（ベースライン）からDay 5までに血清IgGトラフ値の平均値±標準偏差は12.7±3.2g/L（日本人患者：15.4±3.1g/L）から33.2±6.9g/L（日本人患者：34.3±4.2g/L）まで上昇した。Week 7で、3週ごとに維持用量（1g/kg体重）を1日又は2日かけて投与する維持療法の2回目の投与前に血清IgGトラフ値の平均値±標準偏差は17.7±4.0g/L（日本人患者：18.6±2.6g/L）となり、その後Week 7からWeek 13（日本人患者：Week 10）まで安定的に推移した。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

17.1.1 海外第Ⅲ相多施設共同試験

小児及び成人の原発性免疫不全症候群患者80例を対象に本剤0.2～0.8g/kg体重を3週間隔又は4週間隔で12ヵ月間静脈内投与した[3]。患者あたりの急性重篤細菌感染症の年間発現回数（主要評価項目）は、0.08回／人・年、その片側97.5%信頼区間の上限値は0.182回／人・年であり、この上限値は事前に設定した基準値1.0回／人・年を下回った。また、急性重篤細菌感染症を発症した患者は80例中6例（7.5%）であった。急性重篤細菌感染症の内訳は肺炎が3例（3.8%）、化膿性関節炎、骨髄炎、内臓膿瘍が各1例（1.3%）であった。

急性重篤細菌感染症	発現例数（%）	年間発現回数（回／人・年）
全体	6（7.5）	0.08
肺炎	3（3.8）	0.04
化膿性関節炎	1（1.3）	0.01
骨髄炎	1（1.3）	0.01
内臓膿瘍	1（1.3）	0.01

また、本剤投与後の血清IgGトラフ値の平均値±標準偏差は、3週間隔投与で9.8±3.2g/L、4週間隔投与で9.3±2.6g/Lであった。

副作用は80例中33例（41.3%）に認められ、主な副作用は、頭痛24例（30.0%）、悪心10例（12.5%）、悪寒、疲労各9例（11.3%）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相多施設共同試験

小児及び成人の原発性免疫不全症候群患者11例を対象に本剤0.2～0.6g/kg体重を3週間隔又は4週間隔で4ヵ月間静脈内投与した結果、本剤投与後の血清IgGトラフ値の平均値±標準偏差は、3週間隔投与で10.0g/L、4週間隔投与で8.0±3.8g/Lであった[3]。

副作用は、11例中1例（9.1%）に注入部位不快感が認められた。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験における無作為化前期間の急性期治療

静注用人免疫グロブリン製剤（IVIG）休薬期間（IVIGを投与しない最長12週の期間）後、IVIG休薬期間中に慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の臨床症状が悪化した成人患者207例（日本人患者15例を含む）に急性期治療として本剤2g/kg体重を連続する2～5日間に分割して静脈内投与し（無作為化前期間の急性期治療）、本剤1g/kg体重を1日又は0.5g/kg体重を2日連日で3週ごとにWeek 4からWeek 10又はWeek 13まで静脈内投与した（無作為化前期間の維持療法）[4]。その後、無作為化の後に、異なる2用量の人免疫グロブリン（0.2g/kg体重又は0.4g/kg体重）又はプラセボを皮下投与した（無作為化後期間）。

急性期治療後の来院別のレスポンダー（調整INCATスコアの1ポイント以上の改善と定義）の割合は以下のとおりであった。

レスポンダー数（%）	日本人（N=15）	全体（N=207）
Week 4	5（33.3）	103（49.8）

また、IVIG休薬期間のINCATスコアの悪化及び本剤再安定化期間のINCATスコアの改善のみを考慮した場合、日本人患者のレスポンダー率は83.3%（5／6例）であった。

副作用は207例（日本人15例を含む）中42例（20.3%、日本人6例を含む）に認められ、主な副作用は、頭痛19例（9.2%）、悪心6例（2.9%）、溶血4例（1.9%）、発熱3例（1.4%）であった。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制〉

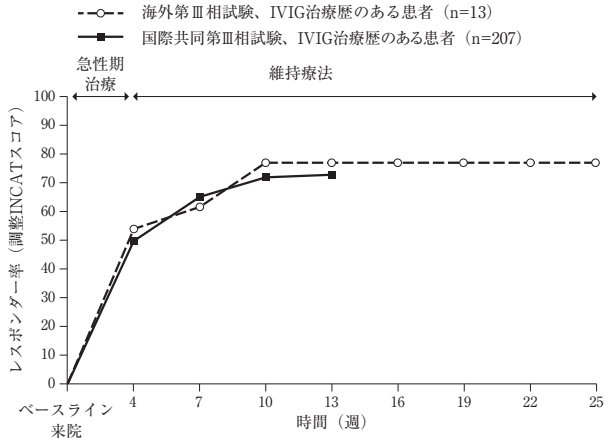
17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験における無作為化前期間の維持療法

維持療法後の来院別のレスポンダー（調整INCATスコアの1ポイント以上の改善と定義）の割合は以下のとおりであった[4]。

レスポンダー数（%）	日本人 （N=15）	全体 （N=207）
Week 7	NA	135（65.2）
Week 10	6（40.0）	149（72.0）
Week 13	6（40.0）	151（72.9）

また、IVIG休薬期間のINCATスコアの悪化及び本剤再安定化期間のINCATスコアの改善のみを考慮した場合、維持療法期間の日本人患者のレスポンダー率は100.0%（6/6例）であった。

IVIG治療歴のある患者の来院別のレスポンダー率（調整INCATスコア）（海外第Ⅲ相試験：最大の解析対象集団、国際共同第Ⅲ相試験：無作為化前安全性解析対象集団）



副作用は201例（日本人14例を含む）中28例（13.9%、日本人2例を含む）に認められ、主な副作用は、頭痛7例（3.5%）、溶血3例（1.5%）、悪心2例（1.0%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の作用機序は完全には解明されていない。

18.2 抗体活性

本剤に含有されているIgGは適切なFcエフェクター機能及びFab機能を保持しており、本剤は広範囲の細菌、細菌毒素及びウイルス等に対して広いスペクトルの抗体を有している[5,6]。

18.3 脱髄性疾患モデルに対する作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：pH4処理酸性人免疫グロブリン

本　　質：本剤は、L-プロリンを安定剤として含有する高濃度人免疫グロブリンである。

本剤は、25μg/mL以下のIgAを含む。

IgGサブクラスの分布は以下の通りである。

IgG1　69%
IgG2　26%
IgG3　3%
IgG4　2%

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

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

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

ピリヴィジェン10%静注2.5g/25mL　1バイアル
ピリヴィジェン10%静注5g/50mL　1バイアル
ピリヴィジェン10%静注10g/100mL　1バイアル
ピリヴィジェン10%静注20g/200mL　1バイアル

23. 主要文献

1）社内資料：臨床薬理試験（2020年2月21日承認、CTD2.7.2.2）
2）社内資料：臨床薬理試験（2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2）
3）社内資料：臨床概要（2020年2月21日承認、CTD2.7.3.2及び2.7.4.2）
4）社内資料：臨床概要（2019年3月26日承認、CTD2.7.3.3、2.7.4.2及び2.7.4.3）
5）Cramer. M., et al.：Vox Sanguinis 96, 219, 2009
6）社内資料：非臨床試験の概括評価（2019年3月26日承認、CTD2.4.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

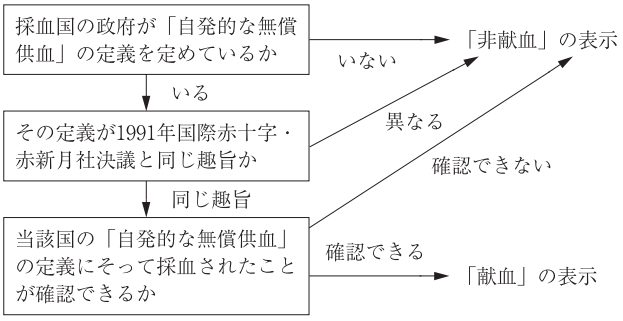
26. 製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

CSLベーリング株式会社
東京都港区北青山一丁目2番3号

［献血又は非献血の区別の考え方］

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



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 13
1.8.2.1 効能又は効果（案） 13
1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠 13
1.8.2.3 参考文献 18
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠 19
1.8.3.1 用法及び用量（案） 19
1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠 19
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 22
1.8.4.1 禁忌 22
1.8.4.2 効能又は効果に関連する注意 22
1.8.4.3 用法及び用量に関連する注意 22
1.8.4.4 重要な基本的注意 25
1.8.4.5 特定の背景を有する患者に関する注意 27
1.8.4.6 相互作用 28
1.8.4.7 副作用 29
1.8.4.8 臨床検査結果に及ぼす影響 32
1.8.4.9 適用上の注意 33
1.8.4.10 その他の注意 34
1.8.4.11 参考文献 35

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。

2025 年 XX 月改訂（第 2 版、効能変更、用法及び用量変更）
2024 年 12 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
876343

貯法：凍結を避け 2～8℃で保存
有効期間：製造日から 24 ヵ月

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

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

	5g/50mL	10g/100mL	20g/200mL
承認番号	30600AMX00299	30600AMX00300	30600AMX00301
販売開始	-	-	-

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

○ 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）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎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〉

「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筋力低下の改善」に対して静注用人免疫グロブリン製剤を投与し有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。

6. 用法及び用量

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

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。

〈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 1.0g（10mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回投与するが、患者の状態に応じて、0.3～1.6g（3～16mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回、又は 0.4～2.2g（4～22mL）/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 1g あたり 80 単位（0.5mL）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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 皮下注射にのみ使用すること。静脈内に投与してはならない。

7.2 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 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。［14.2.3-14.2.5 参照］

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

7.5 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

7.5.1 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。

7.5.2 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。

7.5.3 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。

7.6 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］

〈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〉

7.7 原則として、患者の忍容性を確保するため、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、最初の2回の投与で忍容性に問題がないことを確認したうえで、目標投与量に達するまで投与量を徐々に漸増するとともに、投与間隔も延長すること。

本剤の用量漸増法

目標投与量を3週間間隔で投与する場合		
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1/3
3回目	3週目	目標投与量の2/3
4回目及び以後の投与	5週目及び以後3週間間隔	目標投与量
目標投与量を4週間間隔で投与する場合		
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1/4
3回目	3週目	目標投与量の1/2
4回目	5週目	目標投与量の3/4
5回目及び以後の投与	8週目及び以後4週間間隔	目標投与量

7.8 本剤の用量及び投与間隔は、以下を参考に調整することとし、患者の臨床反応に応じて適宜調整すること。

7.8.1 静注用人免疫グロブリン製剤の維持療法から本剤に切り換える患者では、初回投与は切換え前の静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。人免疫グロブリン注射液の目標投与量は切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤と同量とし、本剤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こと。切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤の投与間隔が3又は4週間間隔ではない場合は、本剤の投与間隔は3又は4週間とし、1週間あたりの目標投与量は切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤と同等とすること。

7.8.2 既存の皮下注用人免疫グロブリン製剤の維持療法から本剤に切り換える患者では、初回用量は既存の皮下注用人免疫グロブリン製剤と同量とすること。

7.8.3 静注用人免疫グロブリン製剤の導入療法後に本剤を維持療法として初めて開始する患者では、通常、目標投与量及び投与間隔は、人免疫グロブリンGとして、1.0g/kg体重を3週間に1回投与すること。

7.9 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。1日あたりの最大投与容量の上限を超える場合、又は忍容性が低い場合は、注入部位で人免疫グロブリン注射液が吸収されるように、48～72時間間隔で分割して投与する。分割して投与する場合においても、人免疫グロブリン注射液の投与前にボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）注射液を都度投与すること。［14.2.4参照］

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、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。

〈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〉

8.7 本剤によ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治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1. 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

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。

〈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〉

18歳未満の患者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。 なお、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に対する大量療法（200mg/kg体重以上）後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上）延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー反応（頻度不明）

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（0.3%）

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（1.0%）

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	1%未満	頻度不明

精神神経系	頭痛（21.6%）	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	洞性頻脈
消化器	悪心	嘔吐、腹痛、上腹部痛、腹部膨満、下腹部痛、下痢	腹部圧痛	
呼吸器			呼吸困難	
皮膚		紅斑、そう痒症、発疹	紅斑性皮疹、じん麻疹、アレルギー性皮膚炎、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚浮腫	丘疹
筋・骨格系		筋肉痛、関節痛、四肢痛、筋骨格系胸痛	小結節、凧径部痛、関節硬直、筋骨格硬直	四肢不快感、背部痛
投与部位	注入部位反応（疼痛、紅斑、そう痒感、腫脹等）（54.8%）	注入部位漏出	熱感	
全身障害	発熱、疲労	疼痛、倦怠感、悪寒、無力症	灼熱感、多汗症	
臨床検査		遊離ヘモグロビン陽性	クームス試験陽性、ヘモジデリン尿症	
その他		Infusion reaction[注)]、腫脹、限局性浮腫、浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、性器浮腫、挫傷	インフルエンザ様疾患、性器腫脹、外陰腟腫脹、副鼻腔炎、食欲減退、過敏症	潮紅、蒼白、末梢冷感、顔面腫脹

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。［7.4参照］

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。

［7.4、7.6、7.9参照］

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。［7.4参照］

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（9試験）において、11.9%（37/310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。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。また、国内外臨床試験（9試験）において、ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）に対する中和抗体陽性が0.6%（2/310例）で検出されたが、中和抗体陽性に関連する有効性及び安全性の問題は認められなかった。

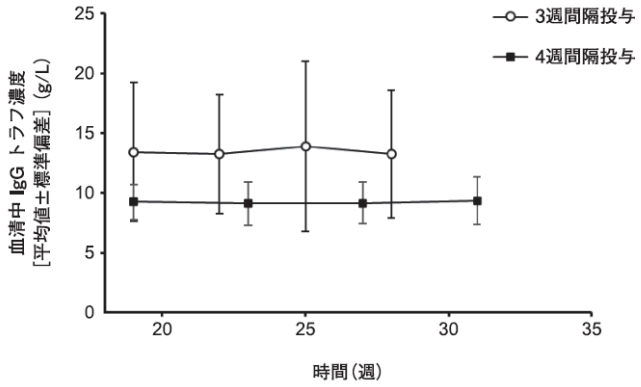
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

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} (day)	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]、$AUC_{0-\tau}$/week及びCL/Fの例数は3例

〈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〉

日本人慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者19例及び多巣性運動ニューロパチー患者7例を対象に本剤を3週又は4週間間隔で皮下投与した際の投与6ヵ月目の血清中IgGトラフ濃度は、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者（平均投与量：IgGとして1.24g/kg/月、範囲：0.71～1.64g/kg/月）においては17.39g/L、多巣性運動ニューロパチー患者（平均投与量：IgGとして1.20g/kg/月、範囲：0.85～1.46g/kg/月）においては15.64g/Lであり、本剤投与期間中を通して血清中IgGトラフ濃度は維持された[2,3)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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[注)]。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[注)]。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[4,5)]。

〈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〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

IVIGの治療により状態が安定していた18歳以上の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者及び多巣性運動ニューロパチー患者それぞれ19例及び7例を対象に、本剤を漸増したのちに、IgGの投与量として1ヵ月あたり0.4～2.4g/kgの用量で本剤を3又は4週間間隔で12ヵ月間皮下投与した[注)]。

その結果、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者に対する主要評価項目である投与6ヵ月目までにおける再発率（調整INCATスコアでベースラインスコアから1ポイント以上増加した被験者の割合）[95%信頼区間]は0%[0.00, 17.65]であり、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。

また、多巣性運動ニューロパチー患者に対する主要評価項目である投与6ヵ月目における、より障害が認められる手の最大握力値の皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値は、0.0kPa（範囲：-16～18kPa）、算術平均値（標準偏差）は-1.1（12.73）kPaであった。

副作用は26例中18例（69.2%）に認められ、主な副作用は注入部位紅斑9例（34.6%）、頭痛5例（19.2%）、投与部位疼痛4例（15.4%）並びに注射部位そう痒感、注射部位腫脹、発熱及びそう痒症各3例（11.5%）であった[6)]。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

IVIGの治療により状態が安定していた18歳以上の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者計132例を対象に、本剤（漸増したのちに、IgGの投与量として1ヵ月あたり0.4～2.4g/kgの用量）又はプラセボを2、3又は4週間間隔で6ヵ月間皮下投与した[注)]。その結果、主要評価項目である投与6ヵ月目までの再発率（調整INCATスコアで2回連続の評価でベースラインから1ポイント以上増加した被験者の割合）は、以下のとおりであった[7)]。

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%。

副作用は本剤群で62例中38例（61.3%）に認められ、主な副作用は悪心、注射部位紅斑及び注入部位紅斑（各9.7%、6/62例）であった[8)]。

注）本剤を投与する際には、ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を人免疫グロブリンG 1gあたり80単位皮下投与した後、人免疫グロブリンGを皮下投与することとされた。

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[9)]。

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*）[10)]。

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*）[11)]。

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[12)]。

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]）〔JAN〕

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（2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.3）

2）社内資料：臨床的安全性（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.4.1）

3）社内資料：臨床薬理試験（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.2.2）

4）社内資料：海外第Ⅲ相試験（2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.4）

5）社内資料：海外第Ⅲ相試験（2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.4.2）

6）社内資料：国内第Ⅲ相試験（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.5）

7）社内資料：海外第Ⅲ相試験（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.2）

8）社内資料：臨床的安全性（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.4.2）

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

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

11）社内資料：オプソニン作用（2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.2.2）

12）社内資料：感染防御作用（2024 年 12 月 27 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

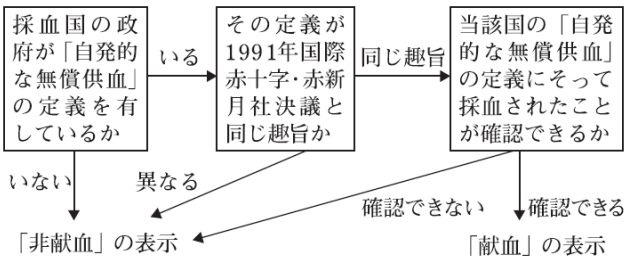
26.1 製造販売（輸入）元

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）

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）

1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）は、免疫介在性の後天性脱髄性ニューロパチーであり、8 週間以上の経過で進行する、又は再発と寛解を繰り返す、四肢の筋力低下と感覚障害を主徴とする[1][2]。CIDP の第一選択治療としてはコルチコステロイド、静注用免疫グロブリン（IVIG）又は血漿浄化療法が挙げられ[1]-[4]、これらの第一選択治療により症状に改善がみられた場合には、維持療法に移行する。CIDP の維持療法として、欧州神経学会・国際末梢神経学会（EAN/PNS）ガイドラインでは、上記の 3 つの第一選択治療に加えて、2021 年の改訂版から皮下注用免疫グロブリン（SCIG）も強く推奨される治療法として追加された[1]。CIDP の維持療法における免疫グロブリン（IVIG 又は SCIG）の効果については十分なエビデンスがあり[5][6]、簡便性及び安全性の観点からも、免疫グロブリン（IVIG 又は SCIG）が最も汎用されている。

多巣性運動ニューロパチー（MMN）は、免疫介在性の後天性脱髄性ニューロパチーであり、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を特徴とするまれな疾患である[7][8][9]。MMN は慢性的に進行し、日常生活に支障をきたす重大な機能障害を引き起こす[10][11]。本邦においては、現在の治療は CIDP に準じて行われており、IVIG が MMN の第一選択治療であると考えられている[7]。多くの患者が免疫グロブリン療法に反応するが、治療後も緩徐に症状が進行するため、維持療法を行う必要がある。また、MMN の維持療法ではコルチコステロイド投与や血漿浄化療法は推奨されておらず、治療選択肢は限られている。

ハイキュービア 10%皮下注セット（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、2024 年 1 月に米国で成人の CIDP 患者における神経筋障害及び機能障害の再発予防の維持療法として、欧州で CIDP 患者における IVIG 製剤による療法で安定した後の維持療法として承認を取得した。また、本邦では、「ハイキュービア 10%皮下注セット」の販売名にて、2024 年 12 月に「無又は低ガンマグロブリン血症」の効能・効果で医薬品製造販売承認を取得した。

[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。

本剤の有効性、安全性及び忍容性は、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした国内第 3 相試験 1 試験〔TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）（評価資料）〕、CIDP 患者を対象とした海外第 3 相試験 2 試験〔161403 試験の Epoch 1 及び 161505 試験（いずれも評価資料）〕、MMN 患者を対象とした海外医師主導臨床試験 2 試験〔Herraets et al., 2019 及び Al-Zuhairy et al., 2019（いずれも参考資料）〕並びに健康被験者を対象とした海外第 1 相試験 1 試験〔TAK-771-1001 試験（評価資料）〕において示された。また、本剤の構成成分の一つである IGI, 10%を静脈内投与したときの有効性、安全性及び忍容性が、MMN 患者を対象とした海外第 3 相試験 1 試験〔160604 試験（参考資料）〕において示された。

臨床試験成績を踏まえた本剤の有効性及び安全性について以下に要約した。

（1）有効性

1）CIDP

① 再発率

再発の定義は、TAK-771-3002 試験では「調整 Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment（INCAT）スコアで、皮下投与前のベースラインスコアと比較して 1 ポイント以上の上昇」とした。161403 試験及び 161505 試験では「2 回連続の調整 INCAT スコアで、皮下投与前のベースラインスコアと比較して 1 ポイント以上の上昇と定義する機能障害の悪化（該当する 2 回の評価間隔は、最短で同日、最長で 7 日とし、同一評価者が評価する）」とした。

TAK-771-3002 試験 Cohort 1（CIDP）の Epoch 1 では再発例は認められず、再発率（95% CI）は 0%（[0.00, 17.65]%）であった。両側 95% CI の上限が事前に規定した閾値を下回り、主要評価項目を達成した。

海外第 3 相試験（161403 試験）の Epoch 1 では、再発率（95% CI）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 8.8%（[3.81, 18.94]%、5/57 例）及び 32.3%（[22.20, 44.39]%、21/65 例）であり、統計学的に有意な差が認められ、本剤はプラセボに比べて有効であることが示された（治療群間の差は-23.5%、p=0.0032、95% CI[-36.60, -9.20]%）。TAK-771-3002 試験 Cohort 1（CIDP）の Epoch 1 における再発率の両側 95% CI の上限は、海外第 3 相試験（161403 試験）の Epoch 1 の本剤群における結果と同程度であり、本剤が日本人 CIDP 患者において神経筋障害及び機能障害に対して再発抑制効果をもたらすという傾向を示した。

また、継続投与試験である 161505 試験の追跡期間 200.691 人年における再発率は 14.3%（10/70 例）であり、1 年間及び 6 ヵ月間の再発率はそれぞれ 5.0%及び 2.5%であった。161505 試験の結果から、本剤が長期投与においても CIDP の運動機能低下の再発を抑制することを示した。

② 再発までの期間

TAK-771-3002 試験 Cohort 1（CIDP）の Epoch 1 では、すべての被験者で再発がなく Epoch 1 の終了を迎えたため、再発までの期間の中央値は算出できなかった。また、Epoch 1 から Epoch 2 の最初の 6 ヵ月間を通じても、すべての被験者で再発がなく Epoch 2 の最初の 6 ヵ月間を終えたため、再発までの期間の中央値は算出できなかった。

161403 試験の Epoch 1 では、本剤群及びプラセボ群ともに半数未満の被験者しか再発せず、再発までの期間の中央値は算出できなかったが、再発までの期間の解析では、全体として、

再発までの日数に治療群間で有意な差が認められ（p=0.002）、本剤群がプラセボ群に比べて有効であることの頑健性が示された。また、Kaplan-Meier 曲線は、Epoch 1 開始後、約 4 週間経過した時点で本剤群とプラセボ群との間に早期の分離がみられ、これは治験薬投与開始前に投与された最後の IVIG の効果が終了する時期と一致しており、IVIG の効果を維持する本剤の有効性を更に裏付けた。

なお、継続投与試験である 161505 試験では、再発までの期間の中央値は算出できなかったが、再発までの日数の算術平均値（SD）は、939.8 日（566.0 日）であった。

③ Rasch-built Overall Disability Scale 変化量

TAK-771-3002 試験では Rasch-built Overall Disability Scale（R-ODS）スコアを、161403 試験及び 161505 試験では R-ODS スコア（centile）を用いて評価した。

TAK-771-3002 試験 Cohort 1（CIDP）の Epoch 1 における R-ODS スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値〔第 1 四分位（Q1），第 3 四分位（Q3）〕は 0.0（-2.0, 1.0）ポイント、算術平均値（SD）は-0.6（4.02）ポイントであった。

161403 試験の Epoch 1 における R-ODS スコア（centile）の皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値（Q1, Q3）は、本剤群で 0.0（-3.4, 3.0）ポイントであり、算術平均値（SD）は、本剤群で-0.5（6.56）ポイントであった。

R-ODS 変化量は、TAK-771-3002 試験及び 161403 試験の本剤群において、同様の傾向を示し、ベースライン値と比較して安定していた。

161505 試験におけるベースライン時点及び試験終了時点の R-ODS スコア（centile）の中央値（Q1,Q3）は、それぞれ 60.5（50.0, 71.0）及び 65.0（50.0, 73.0）、算術平均値（SD）は、それぞれ 62.1（17.79）及び 63.0（18.16）であった。試験期間を通して R-ODS スコアは安定しており、TAK-771-3002 試験と 161403 試験の結果を更に裏付けた。

④ 握力変化量

TAK-771-3002 試験では、両手の握力の平均値における変化量を評価した。161403 試験及び 161505 試験では、両手の握力の平均値における変化量の評価を行わず、より障害が認められる手の最大握力値の変化量及びもう一方の手の最大握力値の変化量を別々に評価したため、より障害が認められる手の最大握力値の変化量を述べる。

TAK-771-3002 試験 Cohort 1（CIDP）の Epoch 1 における、両手の握力の平均値のベースラインから Epoch 1 の最終来院時点の変化量の中央値は 4.00 kPa（範囲：-53.5～18.0 kPa）であり、算術平均値（SD、95% CI）は 0.53（16.122, [-7.24, 8.30]）kPa であった。

161403 試験の Epoch 1 における、より障害が認められる手の最大握力の皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値（Q1, Q3）は、本剤群で 2.0（-3.0, 8.0）kPa であった。また、算術平均値（SD）は、本剤群で 5.9（19.43）kPa であった。

TAK-771-3002 試験及び 161403 試験における握力変化量の結果から、本剤治療により握力はわずかに改善傾向がみられた。

また、161505 試験における、より障害が認められる手の最大握力のベースラインからの変化量の中央値（Q1, Q3）は-1.5（-16.5, 10.0）kPa、算術平均値（SD）は-2.5（19.65）kPa であ

った。試験期間を通してわずかに変動がみられたものの、全体的にベースライン値を上回っており、安定した治療経過を示し TAK-771-3002 試験と 161403 試験の結果を更に裏付けた。

2）MMN

① 握力

TAK-771-3002 試験及び 160604 試験では、より障害が認められる手の最大握力値の変化量を評価した。

TAK-771-3002 試験 Cohort 2（MMN）の Epoch 1 では、より障害が認められる手の最大握力値の皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値は 0.0 kPa（範囲：-16～18 kPa）、算術平均値（95% CI）は-1.1 kPa（[-12.9, 10.6]kPa）であった。

本剤の構成成分の一つである IGI, 10%を静脈内投与した 160604 試験では、より障害が認められる手の握力は、静注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（IVIG, 10%）投与に比べてプラセボ投与で大きく低下した。IVIG, 10%投与時及びプラセボ投与時のベースラインからの変化率の最小二乗平均の差（95%CI）は 35.13%（[8.81, 61.46]%）であり、IVIG, 10%とプラセボの間で統計学的に有意な差が認められた（p＝0.005）。

TAK-771-3002 試験では、より障害が認められる手の握力は本剤投与により安定状態が維持された。また、160604 試験で IGI, 10%を静脈内投与した握力の変化量と類似していた。

② 障害

神経障害の評価は、Guy's Neurological Disability Scale（GNDS）で実施した。

TAK-771-3002 試験 Cohort 2（MMN）の Epoch 1 において GNDS の上昇がみられなかった被験者は 6/7 例（85.7%）であり、GNDS の上肢障害が 1 ポイント上昇した被験者は 1/7 例（14.3%）であった。下肢障害スコアが上昇した被験者はいなかった。

160604 試験では、GNDS の悪化を「3 ヵ月以内に上肢障害スコアが 1 ポイント以上上昇」と定義した。プラセボ投与時に GNDS の上肢障害スコアが悪化した被験者の割合は 35.7%（15/42 例）、逆に IVIG 10%投与時に悪化した被験者の割合は 11.9%（5/42 例）であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.021）。

③ 筋力

筋力の評価は、Medical Research Council（MRC）合計スコアで実施した。

TAK-771-3002 試験 Cohort 2（MMN）の Epoch 1 において、MRC 合計スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値は 0.0（範囲：-8～3）、算術平均値（SD）は-0.3（3.59）であり、本剤による安定した臨床経過が示された。

Al-Zuhairy et al., 2019 における MRC 合計スコアの中央値（四分位範囲）は、本剤投与前及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 により吸収を促進させた皮下注用免疫グロブリン（fSCIG）投与 24 週後でそれぞれ 87.0（82.5～89.0）及び 88.0（86.0～89.0）であり、本剤による安定した臨床経過が示された。

Herraets et al., 2019 では、MRC 合計スコアの結果は fSCIG と IVIG との比較で示されており、fSCIG と IVIG の間で統計学的にベースラインからの変化量有意な差はみられなかった。

TAK-771-3002 試験では、MRC 合計スコアは維持された。これは、Al-Zuhairy et al., 2019 における結果と同様であった。また、Herraets et al., 2019 から、MRC 合計スコアは fSCIG と IVIG の間で明らかな違いは認められず、安定した臨床経過が維持されたという結果が支持された。

（2）安全性

CIDP/MMN 患者を対象とした国内外 3 試験〔TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）、161403 試験の Epoch 1 並びに 161505 試験〕の結果から、CIDP 患者に対する本剤の長期投与時を含む安全性及び忍容性は良好であったことが確認された。また、日本人と非日本人の間で有害事象のプロファイルは大きく異ならないと考えられた。さらに、TAK-771-3002 試験の結果から、日本人 MMN 患者における本剤の安全性が確認された。なお、本試験は例数が限られているため結果の解釈には限界があるものの、報告された有害事象はいずれも非重篤であり中止に至った事象はなかったこと、海外で実施された本剤の医師主導試験 2 試験（Herraets et al., 2019 及び Al-Zuhairy et al., 2019）でも MMN 患者において本剤の安全性に問題がないことが報告されていること、並びに IVIG, 10%の臨床試験（160604 試験）で MMN 患者に IVIG, 10%を静脈内投与したときの安全性及び忍容性は良好であったことから、MMN 患者に対する本剤の安全性は裏付けられていると考えられた。

以上より、本剤は CIDP 患者及び MMN 患者において良好な安全性プロファイルを有することが示された。

（3）結論

国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験）では Cohort 1 で CIDP 患者を組み入れ、本剤切替え前の IVIG 製剤と同じ免疫グロブリン G（IgG）投与量、投与間隔で本剤投与を行った。Epoch 1 において再発例は認められず、再発率の両側 95% CI の上限が事前に規定した閾値を下回り、主要評価項目を達成した。加えて、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）においても再発例は認められなかった。また、海外第 3 相試験（161403 試験）では、主要評価項目である再発率について本剤群及びプラセボ群に統計学的に有意な差が認められ、本剤はプラセボに比べて有効であることが示された。TAK-771-3002 試験 Cohort 1 における再発率の両側 95% CI の上限は、海外第 3 相試験（161403 試験）の本剤群における結果と同程度であった。また、海外第 3 相試験（161505 試験）において、本剤は長期にわたり CIDP の安定した治療経過を維持し、再発率は CIDP を対象とした他の継続試験[6]の長期再発率と比較して良好であることが示された。

国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験）では Cohort 2 で MMN 患者を組み入れ、本剤切替え前の IVIG 製剤と同じ IgG 投与量、投与間隔で本剤投与を行った。主要評価項目である Epoch 1 におけるより障害が認められる手の最大握力値の変化量は小さく、副次評価項目の結果は医師主導臨床試験及び IVIG, 10%の海外第 3 相試験と同等であった。

CIDP/MMN 患者を対象とした国内外 3 試験〔TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）、161403 試験の Epoch 1 並びに 161505 試験〕の安全性プロファイルは、本剤における既存の安全性プロファイルと概ね一致していた。日本人と非日本人の間で有害事象のプロファイルは類似しており、日本人特有の安全性上の懸念事項は認められなかった。また、国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験）及び海外第 3 相継続試験（161505 試験）の結果から、本剤の長期投与時を含む安全性及び忍容性は良好であることが支持された。

以上のとおり、本剤は、日本人 CIDP 患者及び MMN 患者に対して、神経筋障害及び運動機能低下の再発又は進行を抑制する維持療法として有効であることが示された。また、CIDP 患者及び MMN 患者において、本剤は良好な安全性プロファイルを有することが示された。したがって、本剤の効能又は効果（案）は、「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）」とした。

1.8.2.3 参考文献

[1] Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force— Second revision. Eur J Neurol. 2021;28:3556-83

[2] Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. N Engl J Med. 2005;352:1343-56.

[3] Hahn AF, Hartung H, Dyck PJ. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy. In: Dyck, P. J. (ed.) Peripheral Neuropathy. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.

[4] Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2012;78:1009-15.

[5] Kuwabara S, Mori M, Misawa S, Suzuki M, Nishiyama K, Mutoh T, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88:832-8.

[6] van Schaik IN, Mielke O, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP: PATH extension study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019;6(5):e590.

[7] Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. J Peripher Nerv Syst. 2010;15:295-301.

[8] van Asseldonk JT, Franssen H, van den Berg-Vos RM, Wokke JH, van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy. Lancet.Neurol. 2005;4:309-19.

[9] Vlam L, Van der Pol WL, Cats EA, Straver DC, Piepers S, Franssen H, et al. Multifocal motor neuropathy: Diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. Nat Rev Neurol. 2012;8:48-58.

[10] Eftimov F, Van Schaik IN. Immunotherapy of multifocal motor neuropathy. Expert Opin Biol Ther. 2011;11:329-42.

[11] Meuth SG, Kleinschnitz C. Multifocal motor neuropathy: update on clinical characteristics, pathophysiological concepts and therapeutic options. Eur Neurol. 2010;63:193-204.

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）

〈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 1.0g（10mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回投与するが、患者の状態に応じて、0.3～1.6g（3～16mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回、又は 0.4～2.2g（4～22mL）/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 1g あたり 80 単位（0.5mL）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。

1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠

日本人 CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験）の Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）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。Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）のいずれにおいても、IGI, 10%の投与量は、試験開始前に静脈内投与されていた IgG の投与量に対する 1 ヵ月あたりの等価用量（0.4～2.4 g/kg）とした。IGI, 10%の投与量を漸増する導入期間（漸増期間）を設け、1 ヵ月あたりの IgG の投与量を過去の IVIG 療法と同量（すなわち、1 ヵ月あたり 0.4～2.4 g/kg）とすることを前提に、最初は投与間隔を 1 週間とし、以降は 2、3 又は 4 週間隔（原則、過去の IVIG 療法と同じ投与間隔）になるまで投与間隔を 1 週ずつ延長しながら、投与量も投与間隔に比例して漸増させた。

国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験）における本剤の投与方法、投与間隔及び IGI, 10%の投与量は、海外第 3 相試験（161403 試験）と同様とした。海外第 3 相試験（161403 試験）では、欧州神経学連合・国際末梢神経学会（EFNS/PNS）ガイドライン（2010 年版）に基づき IGI, 10%の投与量を 1 ヵ月あたりの等価用量として 0.4～2.4 g/kg と設定した。

CIDP 患者を対象とした国内外の臨床試験成績〔TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）、161403 試験の Epoch 1 並びに 161505 試験〕より、本剤は神経筋障害及び機能障害の再発の抑制を目的とした CIDP 維持療法として有効であることが示された。

国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験）Cohort 1（CIDP）の Epoch 1 では再発例は認められず、再発率（95% CI）は 0%（[0.00, 17.65]%）であった。両側 95% CI の上限が事前に規定した閾値を下回り、主要評価項目を達成した。加えて、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）においても再発例は認められなかった。海外第 3 相試験（161403 試験）の Epoch 1 では、再発率（95% CI）

は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 8.8%（[3.81, 18.94]%、5/57 例）及び 32.3%（[22.20, 44.39]%、21/65 例）であり、統計学的に有意な差が認められ、本剤はプラセボに比べて有効であることが示された（治療群間の差は-23.5%、p=0.0032、95% CI[-36.60, -9.20]%）。TAK-771-3002 試験 Cohort 1（CIDP）の Epoch 1 における再発率の両側 95% CI の上限は、海外第 3 相試験（161403 試験）の Epoch 1 の本剤群における結果と同程度であり、本剤が日本人 CIDP 患者において神経筋障害及び機能障害に対して再発抑制効果をもたらすという傾向を示した。

MMN 患者を対象とした国内外の臨床試験成績〔TAK-771-3002 試験の Epoch 1、海外医師主導臨床試験（Herraets et al., 2019 及び Al-Zuhairy et al., 2019）並びに本剤の構成成分の一つである IGI, 10%を静脈内投与した 160604 試験〕より、本剤は運動機能低下の進行の抑制を目的とした MMN 維持療法として有効であることが示された。

国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験）Cohort 2（MMN）の Epoch 1 では、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の中央値及び算術平均値はそれぞれ 0.0 kPa 及び-1.1 kPa であり、本剤投与により握力を安定的に維持する効果が示された。また、GNDS の上昇がみられなかった被験者は 6/7 例（85.7%）であり、GNDS の上肢障害が 1 ポイント上昇した被験者は 1/7 例（14.3%）であった。この結果は、海外第 3 相試験（160604 試験）の IVIG, 10%投与時にみられた結果〔悪化率 11.9%（5/42 例）〕と同程度であった。このことから、本剤が IGI, 10%の静脈内投与と同様の効果を示すことが示唆された（詳細な結果は 2.7.3 参照）。

CIDP/MMN 患者を対象とした国内外 3 試験〔TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）、161403 試験の Epoch 1 並びに 161505 試験〕の結果から、CIDP 患者に対する本剤の長期投与時を含む安全性及び忍容性は良好であったことが確認された。

国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験）で確認された有害事象はすべて軽度又は中等度であり、重篤な有害事象の発現はなかった。国内外臨床試験の安全性プロファイルは、本剤における既存の安全性プロファイルと概ね一致していた。日本人と非日本人の間で有害事象のプロファイルは類似しており、日本人特有の安全性上の懸念事項は認められなかった。国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験）及び海外第 3 相継続試験（161505 試験）の結果から、本剤の長期投与時を含む安全性及び忍容性は良好であることが支持された。また、健康被験者を対象とした海外第 1 相試験（TAK-771-1001 試験）では、従来の漸増法を用いた場合と比べ、より短期間で治療用量に到達する漸増法を用いた場合、及び低用量（IGI, 10%を 0.4 g/kg 投与）で漸増なしで治療用量を投与した場合において忍容性に大きな違いはみられず忍容性は良好であったことから、個々の被験者に合わせて、用量漸増を調整できる可能性が示された（詳細な結果は 2.7.4 参照）。

国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験）の Epoch 1 において、日本人 CIDP 患者及び MMN 患者に本剤を 3 又は 4 週間隔で投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度の平均値は、投与期間を通して概ね維持されていた。いずれの時点においても、3 週間隔投与の被験者の血清中総 IgG トラフ濃度と 4 週間隔投与の被験者の血清中総 IgG トラフ濃度は同程度であった。さらに、Epoch 2 でも血清中総 IgG トラフ濃度は維持されていた。また、CIDP 患者における血清中総 IgG トラフ濃度の推移は日本人と非日本人の間で類似しており、本剤の薬物動態に明

らかな民族差はないと考えられた。日本人 CIDP 及び MMN 患者における疾患の再発／悪化がみられた時点における血清中総 IgG トラフ濃度のデータは得られなかったものの、非日本人 CIDP 患者では、長期投与時を含め、血清中総 IgG トラフ濃度と CIDP の再発との間に明らかな関連は認められなかった。国内外試験で抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体を発現した被験者数は少なく、rHuPH20 の免疫原性についても日本人と非日本人の間で明らかな民族差は示唆されなかった（詳細な結果は 2.7.2 参照）。

国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験）の Epoch 1 における IGI, 10%の 1 ヵ月あたりの用量の算術平均値は、Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（CIDP）でそれぞれ 1.236 g/kg 及び 1.201 g/kg であった。Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）を通して、本剤総投与回数 383 回のうち、忍容性事象が rHuPH20 投与時に 3 回（いずれも投与速度減速）、IGI, 10%投与時に 3 回（投与一時中断が 2 回、投与速度減速が 1 回）発現したものの、いずれも全量投与を完了し、日本人における本剤の忍容性は良好であった。海外第 3 相試験（161403 試験の Epoch 1 及び 161505 試験）でも、忍容性事象の発現頻度は 161403 試験の本剤群及び 161505 試験でそれぞれ 0.5%（3/600 回）及び 0.1%（3/3487 回）と低く、本剤の忍容性は良好であった。

以上より、「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）」での用法及び用量（案）を以下のとおり設定した。

〈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 1.0g（10mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回投与するが、患者の状態に応じて、0.3～1.6g（3～16mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回、又は 0.4～2.2g（4～22mL）/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 1g あたり 80 単位（0.5mL）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。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

「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）」の効能又は効果に係る承認事項一部変更承認申請（一変申請）に際し、本剤の現行の電子化された添付文書（第 1 版：2024 年 12 月）からの変更点を下線で示した。また、記載を変更した箇所について、設定根拠に理由を記載した。

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

現行の記載から変更はない。

1.8.4.2 効能又は効果に関連する注意

1.8.4.2.1 効能又は効果に関連する注意（案）

5. **効能又は効果に関連する注意**
〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎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〉
「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筋力低下の改善」に対して静注用人免疫グロブリン製剤を投与し有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。

1.8.4.2.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤の効能又は効果「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」の投与対象について、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）の筋力低下の改善に対する静注用人免疫グロブリン製剤（IVIG）を投与し有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者が対象である旨を注意事項として、IVIG 及び他の皮下注用人免疫グロブリン製剤（SCIG）の添付文書を参考に記載した。

1.8.4.3 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.3.1 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**
〈効能共通〉
7.1 皮下注射にのみ使用すること。静脈内に投与してはならない。
7.2 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 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。［14.2.3-14.2.5 参照］

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

7.5 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

7.5.1 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。

7.5.2 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。

7.5.3 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。

7.6 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］

〈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〉

7.7 原則として、患者の忍容性を確保するため、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、最初の 2 回の投与で忍容性に問題がないことを確認したうえで、目標投与量に達するまで投与量を徐々に漸増するとともに、投与間隔も延長すること。

本剤の用量漸増法

目標投与量を 3 週間間隔で投与する場合		
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 1/3
3 回目	3 週目	目標投与量の 2/3
4 回目及び以後の投与	5 週目及び以後 3 週間間隔	目標投与量
目標投与量を 4 週間間隔で投与する場合		
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 1/4
3 回目	3 週目	目標投与量の 1/2
4 回目	5 週目	目標投与量の 3/4
5 回目及び以後の投与	8 週目及び以後 4 週間間隔	目標投与量

7.8 本剤の用量及び投与間隔は、以下を参考に調整することとし、患者の臨床反応に応じて適宜調整すること。

7.8.1 静注用人免疫グロブリン製剤の維持療法から本剤に切り換える患者では、初回投与は切換え前の静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。人免疫グロブリン注射液の目標投与量は切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤と同量とし、本剤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こと。切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤の投与間隔が 3 又は 4 週間間隔ではない場合は、本剤の投与間隔は 3 又は 4 週間とし、1 週間あたりの目標投与量は切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤と同等とすること。

7.8.2 既存の皮下注用人免疫グロブリン製剤の維持療法から本剤に切り換える患者では、初回用量は既存の皮下注用人免疫グロブリン製剤と同量とすること。

7.8.3 静注用人免疫グロブリン製剤の導入療法後に本剤を維持療法として初めて開始する患者では、通常、目標投与量及び投与間隔は、人免疫グロブリン G として、1.0g/kg 体重を 3 週間に 1 回投与すること。

7.9 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。1 日あたりの最大投与容量の上限を超える場合、又は忍容性が低い場合は、注入部位で

人免疫グロブリン注射液が吸収されるように、48～72 時間間隔で分割して投与する。分割して投与する場合においても、人免疫グロブリン注射液の投与前にボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）注射液を都度投与すること。［14.2.4 参照］

1.8.4.3.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

〈効能共通〉

7.1、7.2 現行の記載から変更はない。

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。CIDP 及び MMN 患者を対象とした国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験）において、CIDP 患者 1 例が自己投与を行い、安全性、忍容性及び有効性上の懸念は認められなかった。

7.4 現行の記載から変更はない。

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

7.5 現行の 7.3 項を移動したが、注意事項の変更はない。

7.5.1～7.5.3 現行の 7.3.1 項～7.3.3 項を移動及び記載整備したが、注意事項の変更はない

7.6 現行の 7.5 項を移動したが、注意事項の変更はない。

〈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〉

7.7 患者の忍容性を確保するため、目標投与量に達するまで投与量を徐々に漸増する必要があることから、漸増にあたっての注意事項を、CIDP 患者を対象とした海外臨床試験（161403 試験）並びに CIDP 及び MMN 患者を対象とした国内臨床試験（TAK-771-3002 試験）で用いられた用量漸増法及び CCDS に基づき設定した。

7.8

7.8.1 、7.8.2

IVIG の維持療法から本剤に切り換える場合の注意事項として、CIDP 患者を対象とした海外臨床試験（161403 試験）並びに CIDP 及び MMN 患者を対象とした国内臨床試験（TAK-771-3002 試験）で用いられた用法及び用量に基づき設定した。

7.8.2 他の SCIG の維持療法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。

7.8.3 IVIG の導入療法後に本剤を投与する場合の注意事項として国内診療ガイドライン[1]を参考に設定した。

7.9 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 日あたりの最大投与容量及び CCDS に基づき設定した。

1.8.4.4 重要な基本的注意

1.8.4.4.1 重要な基本的注意（案）

8. **重要な基本的注意**

〈効能共通〉

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、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。

〈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〉

8.7 本剤によ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治療は原因

療法ではなく対症療法であることに留意すること。
8.8 臨床症状の観察を十分に行い定期的に継続投与の必要性を確認すること。また、継続投与の結果十分な効果が認められず、運動機能低下の再発・再燃等を繰り返す場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。
8.9 本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の減量又は投与中止を考慮すること。

1.8.4.4.2 重要な基本的注意の設定根拠

〈効能共通〉

8.1～8.5 現行の記載から変更はない。

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。

〈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〉

8.7 本剤による CIDP 及び MMN の治療において、その治療は対症療法であることを注意喚起するために、IVIG 及び他の SCIG の添付文書を参考に記載した。

8.8、8.9

「CIDP 及び MMN の運動機能低下の進行抑制」の治療中に、症状の悪化が認められた患者に対しては、「運動機能低下の進行抑制」を目的とした投与を継続するのではなく、他の治療を実施する必要があると考えられることから注意喚起のため設定した。また、治療により運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の減量又は投与中止を考慮する旨を、IVIG 及び他の SCIG の添付文書を参考に記載した。

1.8.4.5 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.5.1 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**

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

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。

〈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〉

18 歳未満の患者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］

1.8.4.5.2 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～9.6 授乳婦

現行の記載から変更はない。

9.7 小児等

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

現行の記載から変更はない。

〈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〉

18 歳未満の患者に対する臨床試験は実施しておらず、有効性及び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

現行の記載から変更はない。なお、CIDP 患者を対象とした海外臨床試験（161403 試験）の本剤群には 65 歳超の被験者 13 例が組み入れられたが、18 歳以上 65 歳以下の被験者と比べ、安全性プロファイルに明らかな違いはみられなかった。また CIDP 及び MMN 患者を対象とした国内臨床試験（TAK-771-3002 試験）の中間解析では、これらいずれの年齢層でも、重度の有害事象及び重篤な有害事象はみられず、本剤は年齢によらず良好な安全性プロファイルを有すると考えられた（CTD 2.7.4.5.1.2）。

1.8.4.6 相互作用

1.8.4.6.1 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。なお、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に対する大量療法（200mg/kg 体重以上）後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を 6 ヵ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は 11 ヵ月以上）延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

1.8.4.6.2 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 並びに IVIG 及び他の SCIG の添付文書を参考に設定した。

1.8.4.7 副作用

1.8.4.7.1 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**（0.3%）

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**（1.0%）

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	1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛（21.6%）	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	洞性頻脈
消化器	悪心	嘔吐、腹痛、上腹部痛、腹部膨満、下腹部痛、下痢	腹部圧痛	
呼吸器			呼吸困難	
皮膚		紅斑、そう痒症、発疹	紅斑性皮疹、じん麻疹、アレルギー性皮膚炎、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚浮腫	丘疹
筋・骨格系		筋肉痛、関節痛、四肢痛、筋骨格系胸痛	小結節、肛径部痛、関節硬直、筋骨格硬直	四肢不快感、背部痛
投与部位	注入部位反応（疼痛、紅斑、そう痒感、腫脹等）（54.8%）	注入部位漏出	熱感	
全身障害	発熱、疲労	疼痛、倦怠感、悪寒、無力症	灼熱感、多汗症	
臨床検査		遊離ヘモグロビン陽性	クームス試験陽性、ヘモジデリン尿症	
その他		Infusion reaction[注)]、腫脹、限局性浮腫、浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、性器浮腫、挫傷	インフルエンザ様疾患、性器腫脹、外陰膣腫脹、副鼻腔炎、食欲減退、過敏症	潮紅、蒼白、末梢冷感、顔面腫脹

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

1.8.4.7.2 副作用の設定根拠

既承認の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）に加えて、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験中間解析）及び CIDP 患者を対象とした海外第 3 相試験（161403 試験及び 161505 試験）（以下、PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした国内外臨床試験）の併合解析結果及び CCDS に基づき設定した。上記国内外臨床試験において、本剤を投与された 310 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、TAK-771-3002 試験 : CIDP 患者 19 例及び MMN 患者 7 例、161403 試験 : CIDP 患者 62 例、161505 試験 : CIDP 患者 85 例）に発現した副作用及び 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（初回承認時対応）。また、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（初回承認時対応）。今回の一変申請においても同様に、161403 試験 132 例（本剤群又はプラセボ群）のうち 85 例が 161505 試験に組み入れられたが、これら 85 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、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした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 及び IVIG 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）

現行の記載から変更はない。なお、PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした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。

11.1.2 無菌性髄膜炎症候群（頻度不明）

現行の記載から変更はない。なお、PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした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）

現行の記載から変更はない。なお、PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした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（0.3%）

現行の記載から発現頻度を更新した。なお、PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした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］は脳卒中 0.3%（1/310 例）

に認められた。本事象は 161403 試験で報告され、本被験者は試験を中止し、転帰は回復であった。本被験者はアテローム性動脈硬化症のリスク因子である高血圧を合併していた。

11.1.5 肝機能障害、黄疸（1.0%）

現行の記載から発現頻度を更新した。なお、PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした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］はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.0%（3/310 例）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 0.6%（2/310 例）に認められたが、いずれも非重篤で軽度であった。

11.1.6 血小板減少（頻度不明）

現行の記載から変更はない。なお、PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした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」、PT「血小板数減少」、「血小板数異常」、「輸血後紫斑病」に該当する PT）は認められなかった。

11.1.7 肺水腫（頻度不明）

現行の記載から変更はない。なお、PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした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）

現行の記載から変更はない。なお、PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした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 1.9%（6/310 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 0.6%（2/310 例）、直接クームス試験陽性及び溶血が各 0.3%（1/310 例）であった。

11.2 その他の副作用

PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした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。

1.8.4.8 臨床検査結果に及ぼす影響

1.8.4.8.1 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。

1.8.4.8.2 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

現行の記載から変更はない。

1.8.4.9 適用上の注意

1.8.4.9.1 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。［7.4 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。［7.4、7.6、7.9 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。［7.4 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。

1.8.4.9.2 適用上の注意の設定根拠

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1～14.1.4 現行の記載から変更はない。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1～14.2.5 相互参照を記載整備したが、注意事項の変更はない。

14.3 薬剤交付時の注意

CCDS に基づき設定した。

1.8.4.10 その他の注意

1.8.4.10.1 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（9 試験）において、11.9%（37/310 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。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。また、国内外臨床試験（9 試験）において、ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）に対する中和抗体陽性が 0.6%（2/310 例）で検出されたが、中和抗体陽性に関連する有効性及び安全性の問題は認められなかった。

1.8.4.10.2 その他の注意の設定根拠

15.1 臨床使用に基づく情報

PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした国内外臨床試験 9 試験（TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験中間解析、160603 試験、160902 試験、161101 試験、161503 試

験、TAK-771-3002 試験中間解析、161403 試験及び 161505 試験）の併合解析結果において 11.9%（37/310 例）にボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）に対する結合抗体の発現が報告されている。本抗体は、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、本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。なお、PID 患者、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした国内外臨床試験 9 試験の併合解析結果において、161505 試験でボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）に対する中和抗体陽性が 2 例に認められたが、中和抗体陽性の発現に関連する有効性及び安全性の問題は認められなかった。他の試験では、中和抗体陽性はみられなかった（CTD 2.7.4.5.1.4）。

1.8.4.11 参考文献

[1] 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集（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 2024』日本神経学会監修、南江堂.　（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、令和 6 年 12 月 27 日付厚生労働省告示第 380 号により生物学的製剤基準の医薬品各条に収載されており、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］

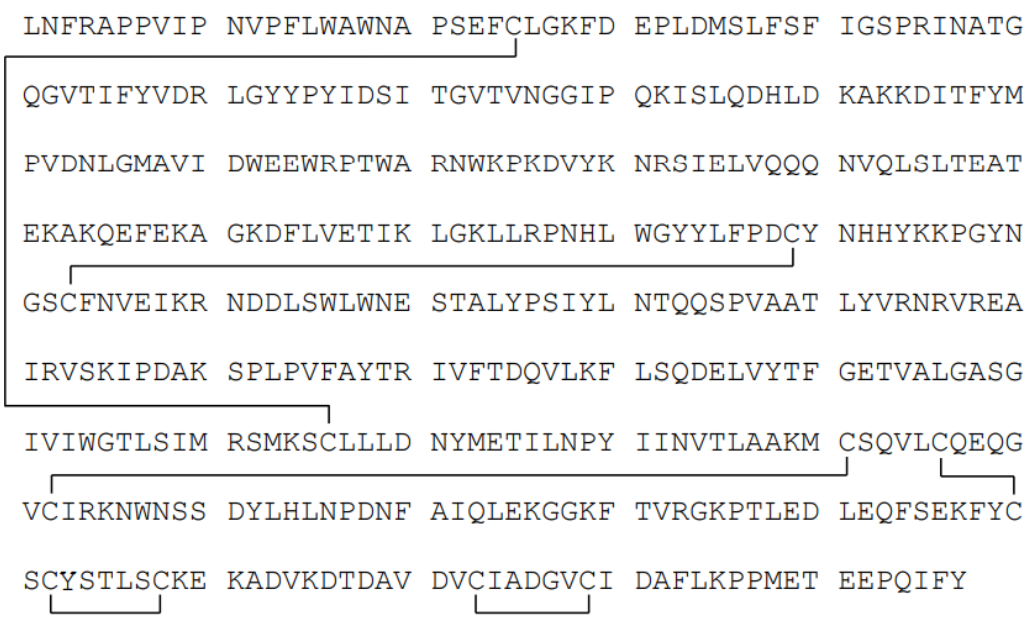
ボルヒアルロニダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20 類縁体であり、ヒトヒアルロニダーゼ PH-20 のアミノ酸配列の 36～482 番目に相当する。ボルヒアルロニダーゼ アルファは､チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、447 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：60,000～65,000）である。

［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：

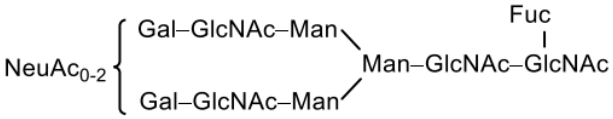


N47, N131, N200, N219, N333, N358, T440：糖鎖結合

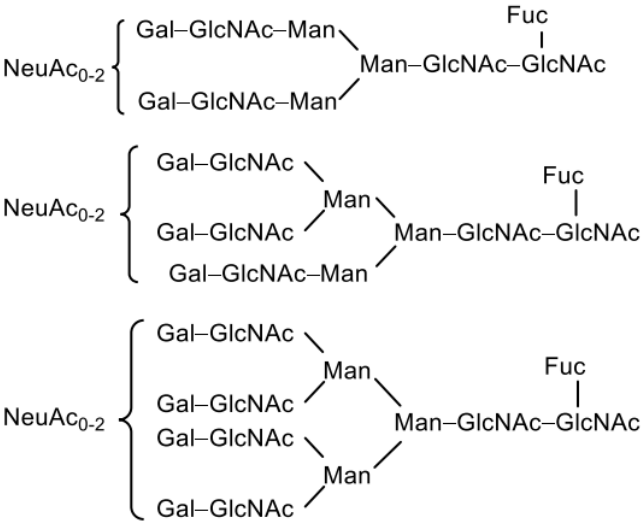
Q444～Y447, I445～Y447, F446～Y447, または Y447：部分的プロセシング

主な糖鎖の推定構造：

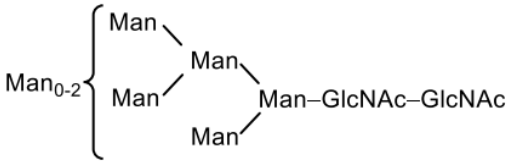
N47, N219



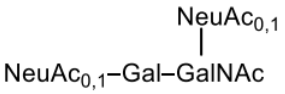
N131



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

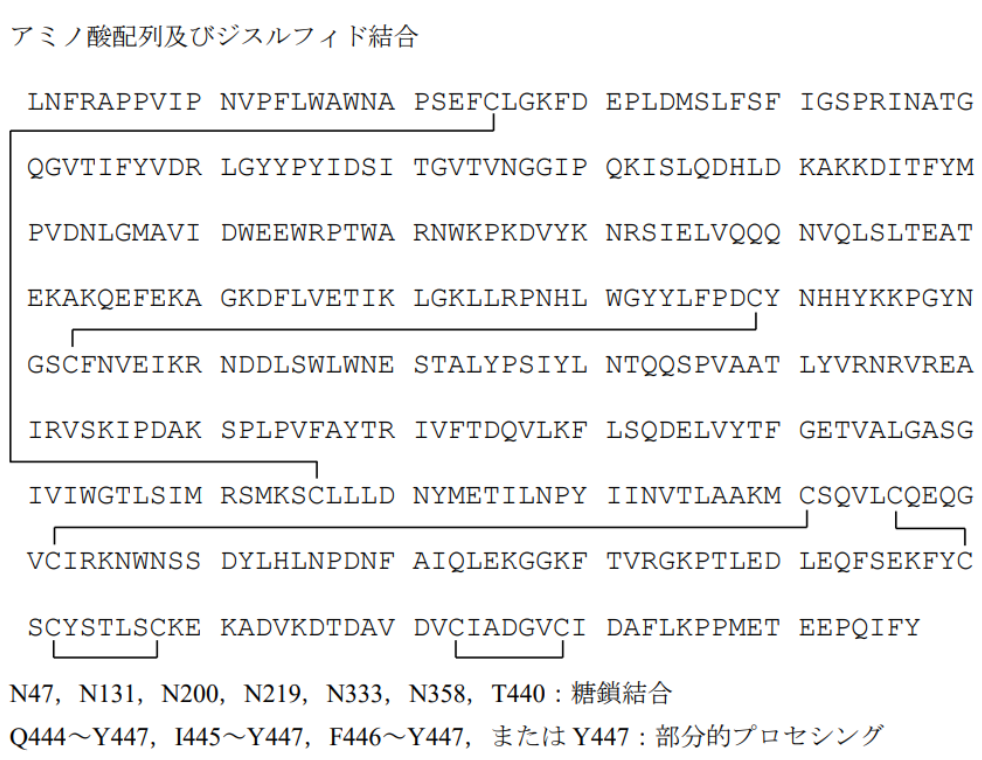
化学名・別名	1. pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射） 2. ボルヒアルロニダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20 類縁体であり、ヒトヒアルロニダーゼ PH-20 のアミノ酸配列の 36～482 番目に相当する。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、447 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：60,000～65,000）である。
構造式	1. 人免疫グロブリン G 2. 以下のとおり 

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

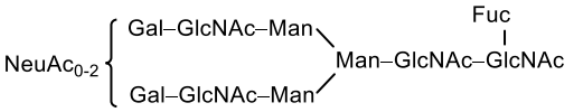
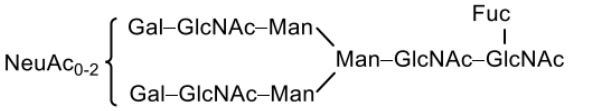
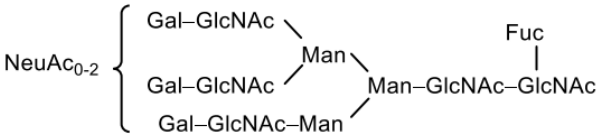
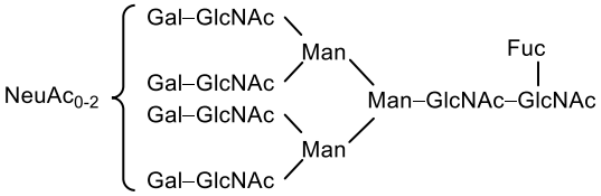
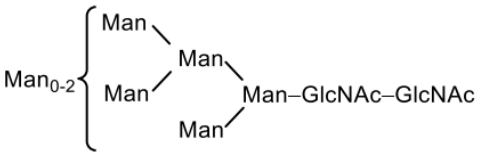
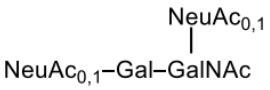
構造式 （続き）	主な糖鎖の推定構造 N47，N219  N131    N200，N333，N358  T440  $C_{2327}H_{3553}N_{589}O_{667}S_{20}$（タンパク質部分）
効能・効果	無又は低ガンマグロブリン血症
用法・用量	ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。 人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。 · 通常、人免疫グロブリン 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	該当せず

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

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

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）

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

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%

副作用の種類	例数	
注入部位疼痛	19	
頭痛	15	
注入部位そう痒感	11	
注入部位紅斑	10	
注入部位腫脹	9	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

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
血中クレアチニン増加	1
収縮期血圧上昇	1

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。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

会社	武田薬品工業株式会社　原体：輸入、　製剤：輸入

＜追加＞

化学名・別名	
構造式	
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 150～600 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）
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	CIDP 及び MMN 患者対象の国内試験（TAK-771-3002 試験 Epoch 1） 副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　16 / 26 = 61.5% 副作用の種類 / 例数 注射部位紅斑 9 頭痛 4 投与部位疼痛 3 注射部位そう痒感 3 注射部位腫脹 3　等 出典：添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.5.1 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 出典：添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.5.1

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）

CIDP 及び MMN 患者対象の国内試験（TAK-771-3002 試験 Epoch 2）

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　11 / 23 = 47.8%

副作用の種類	例数
注射部位紅斑	4
頭痛	4
投与部位疼痛	3
発熱	3

等

出典：添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.5.2

臨床検査値異常の種類	例数
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1

出典：添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.5.2

CIDP 患者対象の海外試験 1（161403 試験 Epoch 1）

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　38 / 62 = 61.3%

副作用の種類	例数
悪心	6
注入部位紅斑	6
注射部位紅斑	6
注入部位疼痛	5
注射部位疼痛	5
そう痒症	5

等

出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.11

臨床検査値異常の種類	例数
好中球数減少	1

出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.11

CIDP 患者対象の海外試験 2（161505 試験）

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　51 / 85 = 60.0%

副作用の種類	例数
頭痛	14
注入部位紅斑	13
発熱	10
悪心	6

等

出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.11

臨床検査値異常の種類	例数
リパーゼ増加	2
アミラーゼ増加	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1
体温上昇	1
ヘモグロビン減少	1
好中球数減少	1
好中球／リンパ球比減少	1

出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.11

※上記は、本剤投与期間中に報告された副作用（治験薬と関連ありと判断された有害事象）を集計した。

会社

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	161403	170582ALLR_TCM: Quantitative Determination of Gammagard in Human Serum in Support of Study 161403 Using Non-Competitive Nephelometric Method	-		[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-2	161403	170582AIEC_TCM_R1: Quantitative Determination of Gammagard in Human Serum in Support of Study 161403 Using Non-Competitive Nephelometric Method	-		[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-3	161505	171315AIEC_TCM: Quantitative Determination of Total IgG in Human Serum in Support of Study 161505 Using Non-Competitive Nephelometric Method	-		[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-4	TAK-771-1001	200856ALLR_TCM: Quantitative Determination of Gammagard IgG in Human Serum in Support of Study TAK-771-1001 Using Non-Competitive Nephelometric Method	-		[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-5	TAK-771-1001	200857AIEC_TCM: Quantitative Determination of IgG1 in Human Serum in Support of Study TAK-771-1001 Using Non-Competitive Nephelometric Method	-		[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-6	TAK-771-1001	200858AIEC_TCM_R1: Quantitative Determination of IgG2 in Human Serum in Support of Study TAK-771-1001 Using Non-Competitive Nephelometric Method	-		[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-7	TAK-771-1001	200859AIEC_TCM: Quantitative Determination of IgG3 in Human Serum in Support of Study TAK-771-1001 Using Non-Competitive Nephelometric Method	-		[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-8	TAK-771-1001	200860AIEC_TCM: Quantitative Determination of IgG4 in Human Serum in Support of Study TAK-771-1001 Using Non-Competitive Nephelometric Method	-		[redacted]	海外	-	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
5.3.1.4-9	10168	Supplemental Validation: Stability of a Purified Rabbit anti-rHuPH20 Ig Fraction in Human K_3EDTA Plasma After Strage at -20℃ and -70℃	-	-	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-10	10255	ECL Immunoassay for the Detection of Anti-rHuPH20 Antibodies in Human EDTA Plasma (GCL-163)-Effects of Different Ruthenylated-rHuPH20 Preparations on the Assay Cut Point	-	20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-11	16040	Validation Report Addendum: An Electrochemiluminescent Immunoassay for the Detection of Anti-rHuPH20 Antibodies in Human EDTA Plasma - Freeze/Thaw Stability (GCL-163)	-	20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-12	16228	GCL-163: ELISA for the Detection of Anti-rHuPH20 Antibodies in KJEDTA Human Plasma: Storage Stability Technical Report	-	20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-13	18231	GCL-163 & GCL-612: An Electrochemi-luminescent Immunoassay for the Detection of Anti rHuPH20 Antibodies in Human K_3EDTA Plasma	-	20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-14	15183	Evaluation of the Stability of Neutralizing Antibodies to rHuPH20 in Human Plasma	-	20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-15	22065	Partial Validation of Alternate Positive Controls Preparation for Screening and Confirmatory Formats and Addition of Confirmatory Tier in the Validated Method for the Detection of Neutralizing Antibodies to rHuPH20 in Human K_3EDTA Plasma	-	20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-16	22072	Supplemental Validation for the Selectivity Evaluation of K_2EDTA and K_3EDTA Plasma Using the rHuPH20-NAb Assay	-	20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-17	22103	Additional Freeze/Thaw Stability Assessment for a Validated Method for the Detection of Neutralizing Antibodies to rHuPH20 in Human K3EDTA Plasma using a Sensitive In Vitro Hyaluronidase Enzymatic Assay	-	20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-18	23096	Bridging Assessment for a Validated Method for the Detection of Neutralizing Antibodies to rHuPH20 in Human K3EDTA Plasma using a Sensitive In Vitro Hyaluronidase Enzymatic Assay	-	20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	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
5.3.1.4-19	161403	MC15I-0019: Determination of rHuPH20-NAb in Human K_3EDTA Plasma from "A Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Immune Globulin Infusion 10% (Human) with Recombinant Human Hyaluronidase (HYQVIA/HyQvia) and Immune Globulin Infusion (Human), 10% (GAMMAGARD LIQUID/KIOVIG) for the Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP)"	-	20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-20	161505	MC17I-0013: Determination of rHuPH20-NAb in Human K_3EDTA Plasma from "Long-Term Tolerability and Safety of Immune Globulin Infusion 10% (Human) with Recombinant Human Hyaluronidase (HYQVIA/HyQvia) for the Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP)"	-	20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-21	161403	The Detection of Antibodies against rHuPH20 in Human Plasma Samples using Electrochemiluminescence from Study Number 161403	-	20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-22	161505	The Detection of Antibodies against Anti-rHuPH20 in Human K3EDTA Plasma Samples using Electrochemiluminescence from Study 161505	-	20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	参考	-
5.3.1.4-23	TAK-771-1001	The Detection of Antibodies against anti-rHuPH20 in Human K_3EDTA Samples using Electrochemiluminescence Assay from Study TAK-771-1001	-	20[redacted]年[redacted]月（報告書署名日）	[redacted]	海外	-	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									
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書									
該当なし									
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
該当なし									
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
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									
5.3.3.1-1	TAK-771-1001	A Phase 1, Open-Label, Randomized Study to Assess the Tolerability, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneous Immune Globulin Infusion 10% (Human) with Recombinant Human Hyaluronidase (HYQVIA/HyQvia) with Ramp-Up and No Ramp-Up Dosing in Healthy Adult Subjects	-	2020年11月～2022年3月	米国	海外	-	評価	提出
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
該当なし									

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
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書									
該当なし									
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書									
該当なし									
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書									
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									
該当なし									
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									
5.3.5.1-1	161403	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Immune Globulin Infusion 10% (Human) with Recombinant Human Hyaluronidase (HYQVIA/HyQvia) and Immune Globulin Infusion (Human), 10% (GAMMAGARD LIQUID/KIOVIG) for the Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP)	-	2015年12月～2022年2月	アルゼンチン、ブラジル、カナダ、コロンビア、クロアチア、チェコ共和国、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	海外	-	評価	提出
5.3.5.1-2	Al-Zuhairy et al., 2019	Randomized trial of facilitated subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy.	Al-Zuhairy A, Jakobsen J, Andersen H, Sindrup SH, Markvardsen LK.	2016年2月～2018年5月	デンマーク	海外	Eur J Neurol.	参考	-
5.3.5.1-3	160604	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Cross-over Study of the Effectiveness of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% (IGIV, 10%) for the Treatment of Multifocal Motor Neuropathy	-	2008年8月～2011年8月	米国、カナダ及びデンマーク	海外	-	参考	-
5.3.5.2　非対照試験報告書									
5.3.5.2-1	TAK-771-3002	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of TAK-771 for the Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP) and Multifocal Motor Neuropathy (MMN) in Japanese Subjects	-	2022年1月～20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	-	評価	提出
5.3.5.2-2	161505	Long-Term Tolerability and Safety of Immune Globulin Infusion 10% (Human) with Recombinant Human Hyaluronidase (HYQVIA/HyQvia) for the Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP)	-	2016年11月～2023年7月	アルゼンチン、ブラジル、カナダ、コロンビア、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、メキシコ、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	海外	-	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
5.3.5.2-3	Herraets et al., 2019	Human immune globulin 10% with recombinant human hyaluronidase in multifocal motor neuropathy.	Herraets IJT, Bakers JNE, van Eijk RPA, Goedee HS, van der Pol WL, van den Berg LH.	2016年11月～2018年2月	オランダ	海外	J Neurol.	参考	-
5.3.5.2-4	TAK-771-3002	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of TAK-771 for the Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP) and Multifocal Motor Neuropathy (MMN) in Japanese Subjects (Second Interim Clinical Study Report)	-	2022年1月～20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	-	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 Summary of Safety for M1	-	-	-	国内/海外	-	参考	-
5.3.5.3-2	-	Integrated Summary of Safety for M274	-	-	-	国内/海外	-	参考	-
5.3.5.3-3	-	Integrated Summary of Safety for M274 (3002 IA2)	-	-	-	国内	-	参考	-
5.3.5.3-4	-	Integrated Summary of Safety for M1 (PID+CIDP/MMN)	-	-	-	国内/海外	-	参考	-
5.3.5.4 その他の試験報告書									
5.3.5.4-1	-	Exploratory Evaluation of the Impact of Different Subgroups on Trough Serum IgG in HYQVIA Study 161403	-	-	-	海外	-	参考	-
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)	-	2023年6月～2024年5月	-	海外	-	参考	-
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1 症例一覧表									
5.3.7.1-1	TAK-771-1001	症例一覧表	-	2020年11月～2022年3月	米国	海外	-	評価	-
5.3.7.1-2	161403	症例一覧表	-	2015年12月～2022年2月	アルゼンチン、ブラジル、カナダ、コロンビア、クロアチア、チェコ共和国、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	海外	-	評価	-
5.3.7.1-3	TAK-771-3002	症例一覧表	-	2022年1月～20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	-	評価	-

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
5.3.7.1-4	161505	症例一覧表	-	2016年11月～2023年7月	アルゼンチン、ブラジル、カナダ、コロンビア、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、メキシコ、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	海外	-	評価	-
5.3.7.2　臨床検査値変動図									
5.3.7.2-1	TAK-771-3002	臨床検査値変動図	-	2022年1月～20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	-	評価	-
5.4　参考文献									
5.4-1	-	European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force— Second revision	Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al.	-	-	-	Eur J Neurol	-	-
5.4-2	-	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP	-	-	-	N Engl J Med	-	-
5.4-3	-	Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy, Multifocal Motor Neuropathy, and Related Disorders	Ulane CM, Brannagan TH	-	-	-	Textbook of Peripheral Neuropathy	-	-
5.4-4	-	Management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	Hughes RA	-	-	-	Drugs	-	-
5.4-5	-	Prevalence, Clinical Profiles, and Prognosis of CIDP in Japanese Nationwide Survey: Analyses of 1,257 Diagnosis-Confirmed Patients	Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, et al.	-	-	-	Neurology	-	-
5.4-6	-	Systematic literature review of burden of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)	Querol L, Crabtree M, Herepath M, Priedane E, Viejo Viejo I, Agush S, et al.	-	-	-	J Neurol	-	-
5.4-7	-	Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews	Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, van Schaik I, Frost C, Chalk CH	-	-	-	Cochrane Database Syst Rev	-	-
5.4-8	-	European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision	Joint Task Force of the EFNS and the PNS	-	-	-	J Peripher Nerv Syst	-	-
5.4-9	-	Multifocal motor neuropathy	van Asseldonk JT, Franssen H, van den Berg-Vos RM, Wokke JH, van den Berg LH	-	-	-	Lancet.Neurol	-	-

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
5.4-10	-	Multifocal motor neuropathy: Diagnosis, pathogenesis and treatment strategies	Vlam L, Van der Pol WL, Cats EA, Straver DC, Piepers S, Franssen H, et al.	-	-	-	Nat Rev Neurol	-	-
5.4-11	-	Conduction block in clinical practice	Cornblath DR, Sumner AJ, Daube J, Gilliat RW, Brown WF, Parry GJ, et al.	-	-	-	Muscle Nerve	-	-
5.4-12	-	Demyelination and axonal loss in multifocal motor neuropathy: distribution and relation to weakness	van Asseldonk JT, Van den Berg LH, Van den Berg-Vos RM, Wieneke GH, Wokke JH, Franssen H	-	-	-	Brain	-	-
5.4-13	-	Immunotherapy of multifocal motor neuropathy	Eftimov F, Van Schaik IN	-	-	-	Expert Opin Biol Ther	-	-
5.4-14	-	Multifocal motor neuropathy: update on clinical characteristics, pathophysiological concepts and therapeutic options	Meuth SG, Kleinschnitz C	-	-	-	Eur Neurol	-	-
5.4-15	-	多巣性運動ニューロパチー：疫学と治療の実態	松井尚子	-	-	-	臨床神経学	-	-
5.4-16	-	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy	Hahn AF, Hartung H, Dyck PJ	-	-	-	Peripheral Neuropathy 4th Edition	-	-
5.4-17	-	Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology	Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT	-	-	-	Neurology	-	-
5.4-18	-	末梢神経疾患の治療の進歩	関口縁、三澤園子	-	-	-	神経治療学	-	-
5.4-19	-	Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial	Kuwabara S, Mori M, Misawa S, Suzuki M, Nishiyama K, Mutoh T, et al.	-	-	-	J Neurol Neurosurg Psychiatry	-	-
5.4-20	-	Long-term safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP: PATH extension study	van Schaik IN, Mielke O, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, et al.	-	-	-	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	-	-
5.4-21	-	Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of multifocal motor neuropathy: A multi-center, open-label, 52-week phase 3 trial	Kuwabara S, Misawa S, Mori M, Iwai Y, Ochi K, Suzuki H, et al.	-	-	-	J Peripher Nerv Syst	-	-
5.4-22	-	Intravenous immune globulin (10% caprylatechromatography purifi ed) for the treatment of chronic infl ammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial	Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al.	-	-	-	Lancet Neurol	-	-

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
5.4-23	-	Timing and Course of Clinical Response to Intravenous Immunoglobulin in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy	Latov N, Deng C, Dalakas MC, Bril V, Donofrio P, Hanna K, et al.	-	-	-	Arch Neurol	-	-
5.4-24	-	Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a short-term nationwide study	Cocito D, Merola A, Peci E, Mazzeo A, Fazio R, Francia A, et al.	-	-	-	J Neurol	-	-
5.4-25	-	The efficacy of subcutaneous immunoglobulin administration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responders to intravenous immunoglobulin	Cocito D, Serra G, Falcone Y, Paolasso I	-	-	-	J Peripher Nerv Syst	-	-
5.4-26	-	Subcutaneous self-infusions of immunoglobulins as a potential therapeutic regimen in immunemediated neuropathies	Köller H, Schroeter M, Feischen H, Hartung HP, Kieseier BC	-	-	-	J Neurol	-	-
5.4-27	-	Subcutaneous immunoglobulin infusion: a new therapeutic option in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	Lee DH, Linker RA, Paulus W, Schneider-Gold C, Chan A, Gold R	-	-	-	Muscle Nerve	-	-
5.4-28	-	Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, Sindrup SH, Andersen H, Christiansen I, et al.	-	-	-	Eur J Neurol	-	-
5.4-29	-	Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, et al.	-	-	-	Lancet Neurol	-	-
5.4-30	-	Subcutaneous immunoglobulin therapy for multifocal motor neuropathy	Eftimov F, Vermeulen M, de Haan RJ, van den Berg LH, van Schaik IN	-	-	-	J Peripher Nerv Syst	-	-
5.4-31	-	Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial	Harbo T, Andersen H, Hess A, Hansen K, Sindrup SH, Jakobsen J	-	-	-	Eur J Neurol	-	-
5.4-32	-	A smooth transition protocol for patients with multifocal motor neuropathy going from intravenous to subcutaneous immunoglobulin therapy: an open-label proof-of-concept study	Misbah SA, Baumann A, Fazio R, Dacci P, Schmidt DS, Burton J, Sturzenegger M	-	-	-	J Peripher Nerv Syst	-	-
5.4-33	-	Long-term therapy with high doses of subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy	Harbo T, Andersen H, Jakobsen J	-	-	-	Neurology	-	-
5.4-34	-	Safety of rapid subcutaneous gammaglobulin infusions in patients with primary antibody deficiency	Gardulf A, Björvell H, Gustafson R, Hammarström L, Smith CI	-	-	-	Immunodeficiency	-	-
5.4-35	-	Subcutaneous administration of immunoglobulins. What are the advantages?	Gardulf A, Hammarström L	-	-	-	Clin Immunother	-	-

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
5.4-36	-	Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion	Gardulf A, Hammarström L, Smith CI	-	-	-	Lancet	-	-
5.4-37	-	Subcutaneous immunoglobulins: Product characteristics and their role in primary immunodeficiency disease	Melamed I, Testori A, Spirer Z	-	-	-	Int Rev Immunol	-	-
5.4-38	-	Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion	Gaspar J, Berritsen B, Jones A	-	-	-	Arch Dis Child	-	-
5.4-39	-	Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: From subcutaneous to intravenous infusions and back again	Wasserman RL	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-40	-	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	-	-
5.4-41	-	Bioavailability of IgG Administered by the Subcutaneous Route	Berger M, Jolles S, Orange JS, Sleasman JW	-	-	-	J Clin Immunol	-	-
5.4-42	-	Risk Factors, Hyaluronidase Expression, and Clinical Immunogenicity of Recombinant Human Hyaluronidase PH20, an Enzyme Enabling Subcutaneous Drug Administration	Printz MA, Sugarman BJ, Paladini RD, Jorge MC, Wang Y, Kang DW, et al.	-	-	-	AAPS J	-	-
5.4-43	-	Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies	van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, et al.	-	-	-	Neurology	-	-
5.4-44	-	Immunoglobulin for multifocal motor neuropathy	Keddie S, Eimov F, van den Berg LH, Brassington R, J de Haan R, van Schaik IN	-	-	-	Cochrane database Syst Rev	-	-
5.4-45	-	Anti-IgA-mediated transfusion reactions in Canada	Laschinger C, Shepherd FA, Naylor DH	-	-	-	Can Med Assoc J	-	-
5.4-46	-	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	-	-
5.4-47	-	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	-	-
5.4-48	-	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	-	-
5.4-49	-	Adverse reactions and pathogen safety of intravenous immunoglobulin	Carbone J	-	-	-	Curr Drug Saf	-	-

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
5.4-50	-	High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events	Dalakas MC	-	-	-	Neurology	-	-
5.4-51	-	Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients	Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL	-	-	-	Lancet	-	-
5.4-52	-	Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations	Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M	-	-	-	Am J Hematol	-	-
5.4-53	-	Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin	Pierce LR, Jain N	-	-	-	Transfus Med Rev	-	-
5.4-54	-	Transfusion-related acute lung injury: a clinical review	Vlaar APJ, Juffermans NP	-	-	-	Lancet	-	-
5.4-55	-	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	-	-
5.4-56	-	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	-	-
5.4-57	-	Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route	Gardulf A	-	-	-	BioDrugs	-	-
5.4-58	-	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	-	-
5.4-59	-	Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors	Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC	-	-	-	Ann Intern Med	-	-