目次

2.2 緒言 2
2.2.1 参考文献 4

2.2 緒言

TAK-771（以下、本剤）は、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り、1 包装単位に人免疫グロブリン注射液 1 バイアル〔人免疫グロブリン G（IgG）をそれぞれ 5 g/50 mL、10 g/100 mL 又は 20 g/200 mL 含有〕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 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）をそれぞれ 400 単位、800 単位又は 1600 単位含有〕が含まれる。本剤は、欧州では“HyQvia“として 2013 年 5 月に、米国では“HYQVIA“として 2014 年 9 月に製造販売承認を取得しており、2024 年 5 月現在、世界中の 40 ヵ国以上で承認されている。

本剤を構成する SCIG, 10%及び rHuPH20 は、それぞれ皮下注用ヒト IgG 及びヒアルロン酸分解酵素に分類される。本剤の構成成分の一つである SCIG, 10%は皮下注用ヒト IgG 製剤であり、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である。また、本剤のもう一つの構成成分である rHuPH20 は高度に精製された遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼである。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。447 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。rHuPH20 自体に臨床的薬効はないが、局所的に皮下組織の透過性を一時的に高め、直後に投与する SCIG, 10%の拡散と吸収を促進する。SCIG, 10%投与前に rHuPH20 を皮下に投与することによって、ヒト IgG の皮下への大量投与が可能となり、3 又は 4 週間隔での皮下投与を可能にする。

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 は歩行障害及び脱力を引き起こし、それらにより生じる筋力の低下、疼痛、慢性疲労が原因で仕事や余暇活動に影響が及ぶ。就労困難、家庭生活の崩壊等により経済的に困窮することもある[3]。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][2][4][5]、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 による障害は長期にわたり続き、継続的な治療が必要となることがあるため、CIDP は患者やその家族にとって大きな負担となっている。

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[6][7][8]。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[9][10]。MMN の治療選択肢は限られている。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。多くの患者が免疫グ

[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。

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。

今回の承認申請製剤である本剤は、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。

申請者は、本邦において「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・効果の追加を目的として本剤の開発を行うこととし、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と対面助言を実施した〔[redacted]相談[redacted]、受付番号[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施〕。対面助言における機構の助言を踏まえて、[redacted]とした。

CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした試験

・国内第 3 相試験 1 試験（TAK-771-3002 試験）

CIDP 患者を対象とした試験

・海外第 3 相試験 2 試験（161403 試験及び 161505 試験）

健康被験者を対象とした試験

・海外第 1 相試験 1 試験（TAK-771-1001 試験）

国内外臨床試験の結果から、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）〕では、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った。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 CIDP 患者における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。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、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。さらに、海外第 3 相試験である 161403 試験及びその継続試験である 161505 試験において、本剤は長期にわたり CIDP の安定した臨床経過を維持することが示された。

また、国内外臨床試験の結果から、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）〕では、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。TAK-771-3002 試験では、Guy's Neurological Disability Scale（GNDS）スコアに基づく MMN の悪化率は 14.3%（1/7 例）であ

り、海外第 3 相試験（160604 試験[2]）の静注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（IVIG, 10%）投与時にみられた悪化率〔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。

本剤は CIDP 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。CIDP/MMN 患者を対象とした 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）[3]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、申請者は、本剤の効能又は効果（案）を「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」とし、以下に示す効能・効果及び用法・用量で本剤の承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

効能・効果	用法・用量
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）	〈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。

2.2.1 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

[2] 参考資料

[3] 参考資料

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] Querol L, Crabtree M, Herepath M, Priedane E, Viejo Viejo I, Agush S, et al. Systematic literature review of burden of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). J Neurol. 2021;268:3706-16.

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

[5] 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.

[6] 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.

[7] 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.

[8] 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.

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

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