目次

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 2.5.6-1
2.5.7 参考文献 2.5.7-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
9-HPT	9-hole peg test
10MWT	10-meter walk test〔10 m 歩行テスト〕
AUC	area under the concentration versus time curve〔濃度－時間曲線下面積〕
BMI	body mass index〔体格指数〕
CI	confidence interval〔信頼区間〕
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy〔慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〕
C_{max}	maximum concentration〔最高濃度〕
cSCIG	conventional SCIG〔従来の皮下注用免疫グロブリン〕
CTD	Common Technical Document〔コモン・テクニカル・ドキュメント〕
CV	coefficient of variation〔変動係数〕
EAN/PNS	European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society〔欧州神経学会・国際末梢神経学会〕
EFNS/PNS	European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society〔欧州神経学連合・国際末梢神経学会〕
EQ-5D	European quality of life 5 dimensions
EQ-5D-5L	European quality of life 5 dimensions 5-level
fSCIG	hyaluronidase-facilitated SCIG〔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〕
GCP	Good Clinical Practice〔医薬品の臨床試験の実施の基準〕
GNDS	Guy's Neurological Disability Scale
HHD	hand-held dynamometry〔ハンドヘルドダイナモメトリー〕
HLT	High level term〔高位語〕
HRQoL	health-related quality of life〔健康関連の生活の質〕
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use〔医薬品規制調和国際会議〕
IgA	immunoglobulin A〔免疫グロブリン A〕
IgG	immunoglobulin G〔免疫グロブリン G〕
IGI, 10%	immune globulin infusion (Human), 10% solution〔免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%〕
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment
ITT	intent-to-treat
IVIG	intravenous immunoglobulin〔静注用免疫グロブリン〕
IVIG, 10%	intravenous IGI, 10% solution〔静注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤〕
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
MITT	modified intent-to-treat
MMN	multifocal motor neuropathy〔多巣性運動ニューロパチー〕
MRC	Medical Research Council
ODSS	overall disability sum score
PGIC	patient global impression of change〔患者心象変化〕
PID	primary immunodeficiency〔原発性免疫不全症候群〕
PK	pharmacokinetic〔薬物動態〕
PT	preferred term〔基本語〕
Q1	first quartile〔第 1 四分位〕
Q3	third quartile〔第 3 四分位〕
QoL	quality of life〔生活の質〕
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20〔遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（製剤）〕
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale

略号	略していない表現又は説明
SCIG	subcutaneous immunoglobulin〔皮下注用免疫グロブリン〕
SCIG, 10%	subcutaneous IGI, 10% solution〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
SES	Self-Evaluation Scale
SF-36	Short Form-36
SMQ	Standardised MedDRA Query〔MedDRA 標準検索式〕
SSST	Six Spot Step Test
VAS	visual analog scale〔視覚アナログスケール〕

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 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%）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、大量の免疫グロブリン G（IgG）の皮下投与による補充を可能にするために開発された。

本剤の構成成分の一つである rHuPH20 を SCIG, 10%の投与前に皮下投与することによって、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。それにより、ヒト免疫グロブリンの皮下への大量投与が可能となり、2～4 週間隔での IgG の皮下投与を可能にする。

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。2024 年 1 月には、米国で成人の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（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 患者における静注用免疫グロブリン（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。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。

なお、本剤のもう一つの構成成分である SCIG, 10%は、海外で“KIOVIG／GAMMAGARD LIQUID”の商標で承認されている静注又は皮下注用の免疫グロブリン(ヒト)注射剤 10%(IGI, 10%）と同一製剤である（国内では未承認）。本モジュールでは、本剤に含まれる SCIG, 10%が IGI, 10%と同一製剤であることから、便宜上、「SCIG, 10%」を「IGI, 10%」と表記している場合がある。また、本モジュールでは、「本剤」は SCIG, 10%及び rHuPH20 を意味し、「本剤の（皮下）投与」は rHuPH20 皮下投与後に SCIG, 10%を皮下投与する意味で使用した。

2.5.1.2 薬理学的分類

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、ヒト血漿の大規模なプールからガンマグロブリンを抽出して製造される。製造工程中に幅広い検査が行われており、感染を引き起こす可能性のある感染性病原体の曝露の評価として、血漿ドナーをスクリーニングし、特定の感染マーカーについて供血を検査することで製剤による感染の伝播リスクを低減している。また、広範なウイルスバリデーション検査により本剤のウイルス除去及びウイルス伝播の低減が確認されており、安全性上のリスクを最小限にしている。

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。rHuPH20 自体に臨床的薬効はないが、皮下組織において高分子の侵入や拡散を制限しているヒアルロン酸の二糖単位の繰返し構造を切断し、一時的にヒアルロン酸を解重合することにより皮下組織局所の透過性を一過性に高め、直後に投与する SCIG, 10%の拡散と吸収を促進する。本邦では、rHuPH20 はダラキューロ配合皮下注、フェスゴ配

合皮下注及びヒフデュラ配合皮下注の一有効成分として承認されている。本剤でも、これらと同様に米国ハロザイム社から提供される rHuPH20 を使用する。

2.5.1.3 本剤開発の医学的意義及び科学的根拠

2.5.1.3.1 目的適応症

本剤の国内での製造販売承認において目的としている適応症は「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）」である。

2.5.1.3.1.1 CIDP

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 の正確な病因は不明であるが、神経の髄鞘におけるマクロファージ及び T 細胞の炎症性変化及び浸潤を特徴とする免疫介在性疾患であると考えられている。慢性炎症によって脱髄と再髄鞘化が繰り返され、これが長期に及ぶと軸索の消失をもたらす。軸索の消失量によって、障害のレベル及び長期予後が決まる[2][3]。

CIDP はあらゆる年齢で発現する可能性があるが、中年及び高齢者集団でより頻繁に発現し、男性に多く認められる[4]。発症年齢のピークは 50 歳代である[5]。患者の約 60%が慢性進行性で、一般的に高齢者である。約 30%は再発と寛解を繰り返し、これらは若年にみられやすい。

世界の人口 10 万人あたりの CIDP の有病率は 2.84～7.00 人、年間発症率は 0.46～0.82 人であると推測されている[5]。また、本邦難治性ニューロパチー研究班の全国調査によれば、日本人 10 万人あたりの CIDP の有病率は 3.3 人（男性と女性の比率は 1.5：1）、発症率は 0.36 人と推測され、年齢による有病率は、小児では 1.47、成人では 3.58 であった[5]。

CIDP は患者やその家族にとって大きな負担となっている。CIDP は歩行障害及び脱力を引き起こし、日常生活動作における器用さが低下する[6]。また、錯感覚により、うずくような痛み、刺すような痛み、焼けつくような痛みといった症状が生じることがある[3]。CIDP 患者の最大 3 分の 1 が、筋力の低下、疼痛、慢性疲労が原因で早期に退職する。さらに、仕事や余暇活動にも影響が及び、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[6]。CIDP による障害は何年も、場合によっては何十年も続き、継続的な治療が必要となることがある[7]。

2.5.1.3.1.2 多巣性運動ニューロパチー

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[8][9][10]。MMN の特徴として、末梢運動神経において絞扼性神経障害の好発部位以外に伝導ブロックが認められる一方で、感覚神経伝導は保たれている[9][11][12][13]。MMN により死に至ることはめったにないが、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[13][14]。

10 万人あたりの MMN の有病率は 0.6 人と推測されている[10]。男性の有病率が女性より高く、その比率は 2.7 : 1 である[10]。ほとんどの患者では、初発は 20～50 歳に認められる[9]。

日本人集団では、10 万人あたりの MMN の有病率は 0.3 人と推測されている。平均発症年齢は 42.2 歳で、性別による有病率は男性が 0.72、女性が 0.28 であった。日本における MMN の有病率は低いものの、性別比及び発症年齢の点では他の地理的地域と大差はない[15]。

2.5.1.3.2 現行の治療

2.5.1.3.2.1 CIDP

欧州神経学会・国際末梢神経学会（EAN/PNS）の 2021 年ガイドラインでは、CIDP の第一選択治療としてコルチコステロイド、IVIG 又は血漿浄化療法を検討することが推奨されている[1][2][16][17]。導入治療として、これらの第一選択治療のいずれかが無効の場合は、他の第一選択治療を使用する。第一選択治療がすべて無効であった場合には、シクロフォスファミド、シクロスポリン、リツキシマブの補足的治療を考慮する。

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。維持療法として、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]。

本邦においても、国際ガイドラインと同様に、第一選択治療としてコルチコステロイド、IVIG、血漿浄化療法が推奨される。第一選択治療に反応性があり、かつ再発した症例に対して、治療の遅れや再発による神経軸索の不可逆的な変性が起きるのを防ぐ目的で維持療法が行われ、コルチコステロイドの内服や免疫グロブリン療法（IVIG 又は SCIG）が用いられる[18]。IVIG が第一選択治療と考えられることが多いが、これは主に、コルチコステロイドと比較して一般的に臨床症状の改善がより速やかであることや、コルチコステロイドの長期投与による副作用（視床下部－下垂体機能の抑制、股関節の無菌性壊死、ミオパチー、高血圧、胃炎、骨粗しょう症、高血糖、体重増加、免疫抑制等）で重篤となり得ることが理由である。免疫グロブリン治療の維持療法における効果については十分なエビデンスがあり、日本人の CIDP 患者に IVIG 1.0 g/kg を 3 週間ごとに投与したところ、患者の約 70%において 52 週間にわたり寛解が維持された[19]。また、CIDP 患者に対する SCIG の週 1 回の投与での有効性が証明されている[20]。

2025 年 1 月現在、日本では CIDP の維持療法（CIDP の運動機能低下の進行抑制）に対して、IVIG が 3 製剤（献血グロベニン-I、献血ヴェノグロブリン IH 及びピリヴィジェン）販売されている。また 2019 年には、CIDP の維持療法に対して SCIG であるハイゼントラ皮下注が利用可能となった。

さらに、2024 年 1 月には、本剤が米国で成人の 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 療法で安定した後の維持療法として承認を取得し、利用可能となっている。

2.5.1.3.2.2 MMN

IVIG による MMN の運動機能維持に対する治療は、欧州神経学連合・国際末梢神経学会（EFNS/PNS）の神経疾患治療における IVIG の使用に関するガイドラインにより推奨されて

いる[8]。MMN の治療選択肢は限られており、米国においては、MMN 治療法として承認されている唯一の IVIG 製剤は“KIOVIG／GAMMAGARD LIQUID”のみである。

また、本邦においても、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。CIDP とは異なり、コルチコステロイド投与や血漿浄化療法は増悪する症例があるため推奨されておらず、免疫抑制剤や分子標的薬について有効性を明確に示した報告はない。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。維持療法としては、日本人の MMN 患者に IVIG を 1.0 g/kg を 3 週間ごとに投与し、効果があることが示された[21]。

2025 年 1 月現在、日本国内で MMN の維持療法（MMN の運動機能低下の進行抑制）として 2 つの IVIG 製品（献血グロベニン-I 及び献血ヴェノグロブリン IH）が市販されている。

2.5.1.3.3 医学的意義

CIDP 及び MMN は、再発と寛解を繰り返す経過、又は緩徐に症状が進行する臨床経過をとるため、一般的に治療を継続する必要がある。

CIDP の維持療法では、免疫グロブリン療法（IVIG 及び SCIG）、コルチコステロイド内服、血漿浄化療法が推奨されている。しかし、コルチコステロイドは、特に長期間の使用で深刻な副作用症状を発症するリスクがある。血漿浄化療法では、静脈アクセスの確保や装置が必要となる。そのため、簡便性及び安全性の観点から、免疫グロブリン療法が最も汎用されている。

MMN の維持療法では、IVIG が第一選択治療で、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。

CIDP 及び MMN の正確な発症機序は明らかになっていないが、末梢神経の髄鞘の障害による脱髄や軸索変性を特徴とする免疫介在性疾患と考えられており、免疫グロブリン療法は免疫を調整することにより効果を発揮すると考えられている。

IVIG による CIDP の維持療法においては、臨床試験から得られたエビデンスがあり[22][23]、本邦において 3 製剤（献血グロベニン-I、献血ヴェノグロブリン IH 及びピリヴィジェン）が承認されている。MMN の維持療法においても臨床試験から得られたエビデンスにより 2 製剤（献血グロベニン-I 及び献血ヴェノグロブリン IH）が承認されている[21]。近年利用可能となった SCIG でも、CIDP 患者における維持療法の治療効果は十分に確立されている[24]-[29]。2021 年の EAN/PNS ガイドラインでは、SCIG が強く推奨する治療法として追加され、IVIG 又は SCIG はいずれかを優先させるという差異はないと記載されている。

MMN 患者に SCIG を使用したデータは限られており現時点で市販薬はないものの、SCIG に有効性を示す海外臨床試験が存在し、MMN の治療における SCIG の使用が支持されている[10][30]-[33]。

SCIG は、一般的に IVIG に比べ忍容性が良好であり、全身性副作用が少ない[20][29][34][35][36]。さらに、SCIG による治療は静脈アクセスの確保が困難な患者にも投与が可能である[37][38][39]ことや、自己投与が可能であることから在宅治療を希望する患者に適している[39][40]。

しかしながら、SCIG は、単一の投与部位に注入できる容量が限られていること（注入部位あたり約 30～50 mL）、IVIG に比べてバイオアベイラビリティが低く（65%～69%）[41]、IgG

の増量が必要となるケースもあることが主な欠点とされている。これらの欠点により、IVIGでは3週間隔での投与であるのに対し、CIDPを対象とした従来型のSCIGでは1週間隔と頻回な投与が必要である。

本剤は、rHuPH20により一時的に皮下投与時のIgGの拡散と吸収を促進するという、既存の皮下注製剤とは異なる特徴を有する製品である。rHuPH20の事前投与により、IGI, 10%皮下投与時の投与部位への投与容量を増やし投与部位を少なくするとともにバイオアベイラビリティを改善し、静脈内投与時と同程度の用量及び投与頻度でIGI, 10%を皮下投与することを可能にする。本剤はIGI, 10%及びrHuPH20を一品目の組合せ製剤とすることで、rHuPH20の投与とIGI, 10%の投与を一連の医療行為として実施できるようにしている。また、在宅での治療においても薬剤の管理及び取扱いが簡便になり、患者の利便性の向上に寄与するものと思われる。

IVIG及び従来のSCIGにおける主な欠点を克服した本剤は、CIDP及びMMNの維持療法としての新たな治療の選択肢となり、MMNの維持治療として初のSCIG製剤の治療選択肢を提供できると考えられる。本剤により患者の治療における更なる利便性の向上が期待でき、MMN及びCIDP患者の生活の質（QoL）の向上に繋がるものと考えられる。

2.5.1.4 国内で予定する効能・効果及び用法・用量

効能・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（筋力低下の改善が認められた場合）

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）〉

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。

2.5.1.5 臨床開発の経緯

2.5.1.5.1 国内の臨床試験申請パッケージ

本剤の承認申請に用いた臨床試験の申請パッケージを表2.5.1.5-1に示した。

本申請では、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）、CIDP 患者を対象とした海外第 3 相試験 2 試験（161403 試験及び 161505 試験）、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）の計 4 試験を評価資料として用いた。また、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）並びに MMN 患者を対象とした海外第 3 相試験 1 試験（160604 試験）の計 3 試験を参考資料として用いた。160604 試験では本剤は投与していないが、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、安全性及び忍容性データを提供する。

表 2.5.1.5-1　国内の申請で使用する臨床試験申請パッケージ及び各試験の概要

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
国内 第 3 相 TAK-771-3002（評価） （5.3.5.2-1、5.3.5.2-4）	有効性、安全性及び忍容性試験 日本人 CIDP 患者及び MMN 患者に本剤を投与したときの有効性、安全性、忍容性を検討する。	**Cohort 1** 日本人 CIDP 患者 18 歳以上 **Cohort 2** 日本人 MMN 患者 18 歳以上	前向き 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Cohort 1 及び 2 共通** rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後 10 分以内に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。投与間隔は、最初は 1 週間とし、以降は試験開始前の IVIG 療法を元に決定した投与間隔（2、3 又は 4 週間隔）になるまで 1 週ずつ延長した。Epoch 1 及び Epoch 2 の最初の 6 ヵ月は、IGI, 10%の 1 ヵ月あたりの総投与量が試験開始前の IVIG 療法と同量(1 ヵ月間の累積投与量が 0.4～2.4 g/kg）となるよう維持した。Epoch 2 の最初の 6 ヵ月経過後は､3 ヵ月ごとに治験担当医師の判断で IGI, 10%の投与量を調節できることとした。投与期間は、Epoch 1 が 6 ヵ月間、Epoch 2 が最短 6 ヵ月間であった。Epoch 2 の最初の 6 ヵ月経過後に、本剤に対する忍容性が良好であり、本剤の継続を希望した被験者については、本剤が本邦で承認され、治験実施医療機関で本剤の市販製剤が入手可能となるまで投与を継続できることとした。	**Cohort 1** 19／16 **Cohort 2** 7／5	**Cohort 1** · 再発の発現（Epoch 1）(a) **Cohort 2** · より障害が認められる手の最大握力値の変化量（Epoch 1）(a) · 有効性 · 安全性 · 忍容性	2022 年 1 月～ 20[redacted] 年 [redacted]月 （中間報告 2 のデータカットオフ） 日本国内の 23 施設
海外 第 3 相 161403（評価） （5.3.5.1-1）	有効性、安全性及び忍容性試験 **Epoch 1** CIDP 患者に本剤を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を検討する。	**Epoch 1** CIDP 患者 18 歳以上	**Epoch 1** 前向き、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 多施設共同	**Epoch 1** rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後 10 分以内に IGI, 10%又はヒトアルブミン液 0.25%〔無作為化前に投与されていた IgG 投与量（0.4～2.4 g/kg）の 1 ヵ月あたりの等価用量〕を皮下投与した。投与間隔は、最初は 1 週間とし、以降は無作為化前の IVIG 療法と同じ投与間隔又は被験者の忍容性に基づき治験担当医師が決定した投与間隔（2、3 又は 4 週間隔）になるまで 1 週ずつ延長した。投与期間は最長 6 ヵ月間とした。	**Epoch 1** 132／120（174）(b)	**Epoch 1** · 再発率(a) · 有効性 · 安全性 · 忍容性	**Epoch 1** 2015 年 12 月～ 2022 年 2 月 海外の 54 施設

表 2.5.1.5-1　国内の申請で使用する臨床試験申請パッケージ及び各試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 161505（評価） （5.3.5.2-2）	安全性、忍容性及び免疫原性試験 CIDP 患者に本剤を投与したときの長期安全性を検討する。	161403 試験の Epoch 1 を再発なしで完了した CIDP 患者	非盲検、 単一群 非対照、 多施設共同、 継続投与	rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後 10 分以内に IGI, 10%を皮下投与した。投与量及び投与間隔は、先行試験である 161403 試験と同じレジメンを継続した。投与期間は、本剤が承認され、治験実施医療機関で本剤の市販製剤が入手可能となるまで継続できることとした。	86／88	· 長期安全性(a) · 忍容性 · 免疫原性 · 有効性	2016 年 11 月～ 2023 年 7 月 海外の 39 施設
海外 医師主導試験 Al-Zuhairy et al., 2019 （参考） （5.3.5.1-2）	有効性及び安全性試験 MMN 患者に fSCIG（本剤）及び cSCIG を投与したときの有効性及び安全性を比較検討する。	MMN 患者 18 歳以上 65 歳以下	無作為化、 観察者盲検、 クロスオーバー、 多施設共同	**fSCIG 群：** fSCIG を 24 週間投与した後に cSCIG を 24 週間投与した。 **cSCIG 群：** cSCIG を 24 週間投与した後に fSCIG を 24 週間投与した。 fSCIG の投与期間には、rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（免疫グロブリンとして試験開始前の 3 ヵ月間と同等の投与量）を皮下投与した。cSCIG の投与期間には、IGI, 16%（免疫グロブリンとして試験開始前の 3 ヵ月間と同等の投与量）を皮下投与した。	20／20	· 等尺性筋力(a) · 有効性 · 安全性	2016 年 2 月～ 2018 年 5 月 デンマークの 3 施設
海外 医師主導試験 Herraets et al., 2019 （参考） （5.3.5.2-3）	安全性試験 MMN 患者に fSCIG（本剤）及び IVIG を投与したときの安全性を比較検討する。	MMN 患者 18 歳以上 99 歳以下	前向き、 非盲検、 単施設	**IVIG 投与期** 免疫グロブリン（試験開始前に受けていた IVIG 維持療法と同じ投与量及び投与間隔）を静脈内投与した。投与期間は 12 週間とした。 **fSCIG 投与期** rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（IVIG 投与期と同じ投与量及び投与間隔）を皮下投与した。投与期間は 36 週間とした。	18／20	· 安全性	2016 年 11 月～ 2018 年 2 月 オランダの 1 施設

表 2.5.1.5-1　国内の申請で使用する臨床試験申請パッケージ及び各試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 160604（参考） （5.3.5.1-3）	有効性、安全性及び忍容性試験 MMN 患者に IGI, 10%を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を検討する。	MMN 患者 18 歳以上	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、多施設共同	**安定期 1、2 及び 3** 試験開始前に受けていた治療スケジュールに従い、IGI, 10%を 0.4～2.0 /kg の用量で 2、3 又は 4 週ごとに、静脈内に単回投与又は連続 5 日以内で分割投与した。投与期間は各期 12 週間とした。 **クロスオーバー期 1 及び 2** 安定期 1 の終了後に無作為化を行い、被験者を以下の 2 つの投与順序のいずれかに割り付けた。 · 投与順序 1 : クロスオーバー期 1 で IGI, 10%を投与し、クロスオーバー期 2 でプラセボを投与する。 · 投与順序 2 : クロスオーバー期 1 でプラセボを投与し、クロスオーバー期 2 で IGI, 10%を投与する。 IGI, 10%又はプラセボ（生理食塩液に溶解した 0.25%ヒトアルブミン）を、試験開始前又は無作為化前に投与していた IGI, 10%と同じ用法・用量で静脈内投与した。投与期間は各期 12 週間とした。 クロスオーバー期間中に、日常生活動作に支障をきたすほど機能が悪化した又は握力が 50%以上低下したと被験者自身及び治験担当医師が判断した場合、盲検を解除することなく早期に安定期 2 又は 3 に切り替えて IGI, 10%を投与することとした。また、早期切替え後に IGI, 10%を 1 回以上投与してもなおベースラインの機能レベルに戻らなかったと治験担当医師が判断した場合、治験依頼者と協議のうえ用量及び／又は投与間隔を変更することができるものとした。	44／40	· より障害が認められる手の握力(a)(c) · GNDS の上肢障害スコア(a)(c) · 有効性 · 安全性 · 忍容性	2008 年 8 月～ 2011 年 8 月 米国、カナダ及びデンマークの 17 施設

表 2.5.1.5-1　国内の申請で使用する臨床試験申請パッケージ及び各試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 1 相 TAK-771-1001（評価） （5.3.3.1-1）	忍容性、安全性及び PK 試験 本剤を投与したときの忍容性を用量漸増の有無別に検討する。	健康被験者	無作為化、 非盲検、 単施設	rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%を皮下投与した。IGI, 10%の TDL（Part 1 では 0.4 g/kg、Part 2 では 1.0 g/kg）を各 Arm の漸増スケジュールに従って、又は用量漸増なしで投与した。 · **Arm 1 及び 4：** Week 1 に TDL の 1/4 量から開始し、その後の漸増を経て Week 8 に TDL 全量を投与した。 · **Arm 2 及び 5：** Week 1 に TDL の 1/2 量から開始し、その後増量し Week 5 に TDL 全量を投与した。 · **Arm 3 及び 6：** 用量漸増なしで Week 1 に TDL 全量を投与した。	51／48 （内訳） Arm 1：8 Arm 2：8 Arm 3：8 Arm 4：8 Arm 5：9 Arm 6：10	· 忍容性(a) · 安全性 · PK	2020 年 11 月～ 2022 年 3 月 米国の 1 施設

CIDP：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、cSCIG：従来の皮下注用免疫グロブリン、fSCIG：rHuPH20 により吸収を促進させた皮下注用免疫グロブリン、GNDS：Guy's Neurological Disability Scale、IGI, 10%：免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%、IVIG：静注用免疫グロブリン、MMN：多巣性運動ニューロパチー、PK：薬物動態、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、TDL：目標用量

(a)　主要評価項目

(b)　当初の計画被験者数は 174 例であったが、当該試験の実施中に得られた CIDP に関する新たな知見に基づき、最終的な計画被験者数を 120 例に変更した。

(c)　Co-primary

2.5.1.5.2 臨床試験とデータの品質

すべての試験はヘルシンキ宣言、医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、国内 GCP 及び臨床試験に関して適用される各国の規制に基づいて実施されている。

2.5.1.5.3 治験相談

国内における CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした第 3 相臨床試験（TAK-771-3002 試験）の実施に際し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談を行った。本相談時に医薬品医療機器総合機構（以下、機構）から得られた助言を踏まえ、[redacted]を決定した。

2.5.1.5.3.1 [redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）

主な相談内容及びそれに対する機構の意見は以下のとおりであった。

（1）[redacted]について[redacted]

これらの相談事項に対する機構の意見は以下のとおりであった。

[redacted]

機構の意見を踏まえ、以下のとおり対応することとし、機構の了承を得た。

[redacted]

（2） [redacted]について

機構の意見は以下のとおりであった。

[redacted]

2.5.1.6 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] Ulane CM, Brannagan TH. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy, Multifocal Motor Neuropathy, and Related Disorders. In: Donofrio PD. (ed.) Textbook of Peripheral Neuropathy. New York. 2012.

[4] Hughes RA. Management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Drugs. 2003;63:275-87.

[5] Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, et al. Prevalence, Clinical Profiles, and Prognosis of CIDP in Japanese Nationwide Survey: Analyses of 1,257 Diagnosis-Confirmed Patients. Neurology. 2024;102(6):e209130.

[6] 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.

[7] Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, van Schaik I, Frost C, Chalk CH. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2017;CD010369.

[8] 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.

[9] 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.

[redacted]

[10] 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.
[11] Cornblath DR, Sumner AJ, Daube J, Gilliat RW, Brown WF, Parry GJ, et al. Conduction block in clinical practice. Muscle Nerve. 1991;14:869-71.
[12] van Asseldonk JT, Van den Berg LH, Van den Berg-Vos RM, Wieneke GH, Wokke JH, Franssen H. Demyelination and axonal loss in multifocal motor neuropathy: distribution and relation to weakness. Brain. 2003;126:186-98.
[13] Eftimov F, Van Schaik IN. Immunotherapy of multifocal motor neuropathy. Expert Opin Biol Ther. 2011;11:329-42.
[14] Meuth SG, Kleinschnitz C. Multifocal motor neuropathy: update on clinical characteristics, pathophysiological concepts and therapeutic options. Eur Neurol. 2010;63:193-204.
[15] 松井尚子. 多巣性運動ニューロパチー:疫学と治療の実態. 臨床神経学. 2012;52(11):920-2.
[16] Hahn AF, Hartung H, Dyck PJ. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy. In: Dyck, P. J. (ed.) Peripheral Neuropathy. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
[17] 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.
[18] 関口縁、三澤園子. 末梢神経疾患の治療の進歩. 神経治療学. 2023;40(5):717-21.
[19] 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.
[20] 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.
[21] Kuwabara S, Misawa S, Mori M, Iwai Y, Ochi K, Suzuki H, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of multifocal motor neuropathy: A multi-center, open-label, 52-week phase 3 trial. J Peripher Nerv Syst. 2018;23:115-9.
[22] Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylatechromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2008;7:136-44.
[23] Latov N, Deng C, Dalakas MC, Bril V, Donofrio P, Hanna K, et al. Timing and Course of Clinical Response to Intravenous Immunoglobulin in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. Arch Neurol. 2010;67(7):802-7.
[24] Cocito D, Merola A, Peci E, Mazzeo A, Fazio R, Francia A, et al. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a short-term nationwide study. J Neurol. 2014;261: 2159-64.

[25] Cocito D, Serra G, Falcone Y, Paolasso I. The efficacy of subcutaneous immunoglobulin administration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responders to intravenous immunoglobulin. J Peripher Nerv Syst. 2011;16:150-2.

[26] Köller H, Schroeter M, Feischen H, Hartung HP, Kieseier BC. Subcutaneous self-infusions of immunoglobulins as a potential therapeutic regimen in immunemediated neuropathies. J Neurol. 2006;253:1505-6.

[27] Lee DH, Linker RA, Paulus W, Schneider-Gold C, Chan A, Gold R. Subcutaneous immunoglobulin infusion: a new therapeutic option in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve. 2008;37:406-9.

[28] Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, Sindrup SH, Andersen H, Christiansen I, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Eur J Neurol. 2013;20:836-42.

[29] van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2018;17:35-46.

[30] Eftimov F, Vermeulen M, de Haan RJ, van den Berg LH, van Schaik IN. Subcutaneous immunoglobulin therapy for multifocal motor neuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2009;14(2):93-100.

[31] Harbo T, Andersen H, Hess A, Hansen K, Sindrup SH, Jakobsen J. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. Eur J Neurol. 2009;16(5):631-8.

[32] Misbah SA, Baumann A, Fazio R, Dacci P, Schmidt DS, Burton J, Sturzenegger M. A smooth transition protocol for patients with multifocal motor neuropathy going from intravenous to subcutaneous immunoglobulin therapy: an open-label proof-of-concept study. J Peripher Nerv Syst. 2011;16(2):92-7.

[33] Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Long-term therapy with high doses of subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. Neurology. 2010;75(15):1377-80.

[34] Gardulf A, Björvell H, Gustafson R, Hammarström L, Smith CI. Safety of rapid subcutaneous gammaglobulin infusions in patients with primary antibody deficiency. Immunodeficiency. 1993;4:81-4.

[35] Gardulf A, Hammarström L. Subcutaneous administration of immunoglobulins. What are the advantages? Clin Immunother. 1996;6 (2):108-16.

[36] Gardulf A, Hammarström L, Smith CI. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. Lancet. 1991;338:162-6.

[37] Melamed I, Testori A, Spirer Z. Subcutaneous immunoglobulins: Product characteristics and their role in primary immunodeficiency disease. Int Rev Immunol. 2012;31:451-61.

[38] Gaspar J, Berritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. Arch Dis Child. 1998;79:48-51.

[39] Wasserman RL. Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: From subcutaneous to intravenous infusions and back again. J Clin Immunol. 2012;32:1153-64.

[40] Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: Systematic review and meta- analysis. J Clin Immunol. 2012;32:1180-92.

[41] Berger M, Jolles S, Orange JS, Sleasman JW. Bioavailability of IgG Administered by the Subcutaneous Route. J Clin Immunol. 2013;33:984-90.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤は、「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済みであり、本申請の臨床データパッケージに含まれる各試験では本剤の市販製剤を使用しているため、本剤を用いた生物薬剤学試験は実施していない。

なお、本剤のバイオアベイラビリティの評価結果は、ハイキュービア 10%皮下注セット製造販売承認申請資料（2024 年 2 月申請）CTD 2.7.1[1]にて提出済みである。

2.5.2.1 参考文献

[1] ハイキュービア 10%皮下注セット製造販売承認申請資料（2024 年 2 月申請、eCTD 受付番号：360115001）CTD 2.7.1（添付なし）

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本申請における臨床薬理評価は、以下の4試験から得られた血清中IgG濃度及び抗rHuPH20抗体等の成績に基づき行った。

- 健康成人を対象とした海外第1相試験（TAK-771-1001試験）
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）及び多巣性運動ニューロパチー（MMN）患者を対象とした国内第3相試験（TAK-771-3002試験）
- CIDP患者を対象とした海外第3相試験（161403試験）
- CIDP患者を対象とした海外第3b相長期投与試験（161505試験）

各試験の概要を表2.5.1.5-1に示した。また、臨床薬理評価結果の詳細については2.7.2に要約した。

2.5.3.1 血清中総IgGの薬物動態

2.5.3.1.1 試験ごとの結果の要約及び考察

2.5.3.1.1.1 健康成人を対象とした試験

（1）TAK-771-1001試験

TAK-771-1001試験では、非日本人の健康成人に本剤の初回用量として0.1～1.0 g/kgを投与したときの血清中総IgGの薬物動態（PK）パラメータについて検討した。

本剤初回投与後の血清中総IgG（ベースライン未補正）の最高濃度（C_{max}）及び投与終了後0時間（Day 1）からDay 8までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}D8}$）の幾何平均値は、初回用量に応じて増加したものの、その増加は用量比を下回っていた。また、C_{max}及び$AUC_{0\text{-}D8}$の幾何平均値の変動係数（%CV）はそれぞれ10.5%～22.4%及び11.0%～23.3%であり、低～中程度のばらつきが認められた。

本剤初回投与後の血清中総IgG（ベースライン補正値）のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}D8}$の幾何平均値は、概ね初回用量に比例して増加した。また、本剤の0.2～1.0 g/kgの用量においてC_{max}及び$AUC_{0\text{-}D8}$の幾何平均値の%CVはそれぞれ16.2%～66.8%及び20.6%～62.9%であり、中程度から非常に大きなばらつきが認められた。

2.5.3.1.1.2 CIDP及びMMN患者を対象とした試験

（1）TAK-771-3002試験

TAK-771-3002試験のEpoch 1では、日本人CIDP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トラフ濃度について検討した。

日本人CIDP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、Epoch 1を通して維持されていた。3週間隔投与を受けた被験者と4週間隔投与を受けた被験者で血清中総IgGトラフ濃度は同程度であった。

日本人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トラフ濃度については、被験者数が限られていたため慎重な解釈が必要であるが、CIDP患者と同様に、血清中総IgGトラフ濃度はEpoch 1を通して維持されており、3週間隔投与を受けた被験者と4週間隔投与を受けた被験者の間で同程度の値であった。

また、Epoch 1 に続いて実施した Epoch 2 では、Epoch 1 と同じ用法・用量で更に 6 ヵ月間本剤の投与を継続したところ、日本人 CIDP 及び MMN 患者ともに、血清中総 IgG トラフ濃度は維持されていた。

なお、疾患の再発／悪化がみられた時点における血清中総 IgG トラフ濃度については、Epoch 1 で疾患の再発／悪化がみられた被験者が認められなかったため、評価できなかった。

2.5.3.1.1.3 CIDP 患者を対象とした試験

（1）161403 試験

161403 試験の Epoch 1 では、非日本人 CIDP 患者に本剤又はプラセボを 2、3 又は 4 週間隔で投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度について検討した。

Epoch 1 の中間評価時点（3 週間隔投与の場合は Week 14、4 週間隔投与の場合は Week 16）における血清中総 IgG トラフ濃度の平均値は、両投与群ともに Week 1 よりも低下したが、本剤群の平均値はプラセボ群よりも高値であった。Epoch 1 の最終評価時点（3 週間隔投与の場合は Week 26、4 週間隔投与の場合は Week 28）では、両投与群ともに中間評価時点の値と同程度であった。したがって、用法・用量が安定してからは血清中総 IgG トラフ濃度も安定し、かつ血清中総 IgG トラフ濃度の平均値はプラセボ群よりも本剤群で高値となることが示された。

CIDP 再発有無別の血清中総 IgG トラフ濃度の解析では、プラセボ群及び本剤群のいずれも、血清中総 IgG トラフ濃度と CIDP の再発の間に明らかな関連は認められなかった。

さらに事後解析として、血清中総 IgG トラフ濃度に対する年齢（55 歳以下／55 歳超）、性別（男性／女性）、人種（白人／アメリカ先住民又はアラスカ先住民／Multiple Races）、体格指数（BMI）（18.5 kg/m^2 未満／18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満／30 kg/m^2 以上）の影響を検討した結果、年齢間、性別間及び BMI 間で血清中総 IgG トラフ濃度に統計学的に有意な差はみられなかった。なお、白人以外の人種が少なかったため、人種間での比較はできなかった。

（2）161505 試験

161505 試験では、161403 試験から移行した非日本人 CIDP 患者に本剤を 2、3 又は 4 週間隔で長期投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度について検討した。

161403 試験で本剤群に割り付けられた被験者では、161505 試験のベースライン（161403 試験の最終評価時）から投与期間を通して血清中総 IgG トラフ濃度の平均値が維持された。161403 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者では、161505 試験で本剤を投与することにより血清中総 IgG 濃度の上昇が認められ、161505 試験終了時の血清中総 IgG トラフ濃度は、161403 試験における本剤群の血清中総 IgG トラフ濃度と同程度の値を示した。

CIDP 再発有無別の血清中総 IgG トラフ濃度の解析では、血清中総 IgG トラフ濃度と CIDP の再発の間に明らかな関連は認められなかった。

2.5.3.1.2 日本人 CIDP 患者及び非日本人 CIDP 患者における薬物動態の比較

（1）血清中総 IgG トラフ濃度

TAK-771-3002 試験 Cohort 1（日本人 CIDP 患者）及び 161403 試験（非日本人 CIDP 患者）の本剤群における Epoch 1 の 1 ヵ月あたりの IgG の投与量の中央値はそれぞれ 1.182 g/kg（範囲：0.71～1.64 g/kg）及び 1.06 g/kg（範囲：0.4～2.2 g/kg）であり、明らかな違いはみられなかった。

ベースラインにおける血清中総 IgG トラフ濃度の平均値は、TAK-771-3002 試験の Cohort 1（日本人 CIDP 患者）及び 161403 試験（非日本人 CIDP 患者）の本剤群で同程度であった（それぞれ 1983.7 mg/dL 及び 1847.9 mg/dL）。Epoch 1 最終評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度の平均値は、TAK-771-3002 試験 Cohort 1（日本人 CIDP 患者）で 1738.8 mg/dL（範囲：1330～2330 mg/dL）〔3 週間隔投与時及び 4 週間隔投与時でそれぞれ 1698.6 mg/dL（範囲：1330～1900 mg/dL）及び 1767.0 mg/dL（範囲：1370～2330 mg/dL）〕、161403 試験（非日本人 CIDP 患者）の本剤群で 1543.6 mg/dL（範囲：855～2880 mg/dL）であり、日本人 CIDP 患者の血清中総 IgG トラフ濃度の分布範囲は、非日本人 CIDP 患者における分布の範囲内であった。なお、これら Epoch 1 最終評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度の平均値は、161403 試験のプラセボ群における平均値（1244.2 mg/dL）よりも高値であった。

以上より、CIDP 患者に本剤を投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度について日本人と非日本人で明らかな違いは認められず、日本人と非日本人で PK に明らかな民族差はないと考えられた。

（2）CIDP 再発有無別の血清中総 IgG トラフ濃度

TAK-771-3002 試験の Cohort 1（日本人 CIDP 患者）において、CIDP の再発例は認められなかったため、日本人 CIDP 患者では、血清中総 IgG トラフ濃度と CIDP の再発の関連は評価できなかった。

161403 試験（非日本人 CIDP 患者）の本剤群における CIDP の再発例 6 例の再発時と非再発例 39 例の Day 120 以降の血清中総 IgG トラフ濃度の平均値は同程度（それぞれ 1612.5 mg/dL 及び 1511.3 mg/dL）であり、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。ただし、CIDP 再発例が少数であったこと、被験者間のデータのばらつきが大きかったことを考慮すると、この結果の解釈には注意が必要である。なお、161505 試験（非日本人 CIDP 患者）においても血清中総 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。

2.5.3.2 rHuPH20 に対する免疫原性

TAK-771-1001 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 試験において、試験期間中に抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）又は中和抗体が 1 回以上認められた被験者数を表 2.5.3.2-1 に示した。

TAK-771-1001 試験では、すべての被験者で抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体は認められず、そのため抗 rHuPH20 中和抗体の評価は行われなかった。

TAK-771-3002 試験では、抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体は、Epoch 1 で 4/26 例（15.4%）〔CIDP 患者 2/19 例（10.5%）、MMN 患者 2/7 例（28.6%）〕に、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）

で 5/22 例（22.7%）〔CIDP 患者 3/15 例（20.0%）、MMN 患者 2/7 例（28.6%）〕に認められた。Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）を合わせた試験期間中に抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が 1 回以上認められた被験者は計 6 例（CIDP 患者 4 例、MMN 患者 2 例）であった。これらの被験者において、抗 rHuPH20 中和抗体は認められなかった。

161403 試験の Epoch 1 では、抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体は、本剤群 7/62 例（11.3%）、プラセボ群 1/70 例（1.4%）に認められた。これらの被験者において、抗 rHuPH20 中和抗体は認められなかった。

161505 試験では、抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体は 14/85 例（16.5%）に認められた。さらに、2/85 例（2.4%）で一過性の抗 rHuPH20 中和抗体の発現が認められた。

以上より、国内外試験ともに、抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体を発現した被験者数は少数であったため結果の解釈には限界があるものの、rHuPH20 の免疫原性について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。また、抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体が認められた被験者の割合は概して低値であり、他のヒアルロニダーゼ配合製剤で報告されている rHuPH20 反応性抗体の発現割合と同程度であった[1]。

表 2.5.3.2-1　抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体の発現
（安全性解析対象集団）

試験番号	例数	抗 rHuPH20 結合抗体陽性（抗体価 160 以上）［例数（%）］	抗 rHuPH20 中和抗体陽性［例数（%）］
国内試験			
TAK-771-3002 Epoch 1			
Cohort 1（日本人 CIDP 患者）	19	2 (10.5)	0
Cohort 2（日本人 MMN 患者）	7	2 (28.6)	0
TAK-771-3002 Epoch 2			
Cohort 1（日本人 CIDP 患者）	15	3 (20.0)	0
Cohort 2（日本人 MMN 患者）	7	2 (28.6)	0
海外試験			
TAK-771-1001（非日本人健康被験者）	51	0	0
161403 Epoch 1			
本剤群（非日本人 CIDP 患者）	62	7 (11.3)	0
プラセボ群（非日本人 CIDP 患者）	70	1 (1.4)	0
161505（非日本人 CIDP 患者）	85	14 (16.5)	2 (2.4)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 1）、Table 14.3.5.2、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 14.3.5.2、添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.6.1、添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.5.7、添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.4.3.2

CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, MMN: multifocal motor neuropathy, rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20

2.5.3.3 臨床薬理評価の結論

日本人 CIDP 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。

本剤投与後、抗 rHuPH20 結合抗体は、国内試験では TAK-771-3002 試験（日本人 CIDP 及び MMN 患者）の Epoch 1 で 4/26 例（15.4%）〔CIDP 患者 2/19 例（10.5%）、MMN 患者 2/7 例（28.6%）〕、同 Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）で 5/22 例（22.7%）〔CIDP 患者 3/15 例（20.0%）、MMN 患者 2/7 例（28.6%）〕に認められ、海外試験では 161403 試験（非日本人 CIDP 患者）の本剤群の 7/62 例（11.3%）、161505 試験（非日本人 CIDP 患者）の 14/85 例（16.5%）に認められた。また、抗 rHuPH20 中和抗体は、161505 試験の 2/85 例（2.4%）に認められた。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。

なお、原発性免疫不全症候群患者を対象とした臨床試験でも、本剤の薬物動態及び免疫原性について、明らかな民族差はないことが示されている[2]。

2.5.3.4 参考文献

[1] Printz MA, Sugarman BJ, Paladini RD, Jorge MC, Wang Y, Kang DW, et al. Risk Factors, Hyaluronidase Expression, and Clinical Immunogenicity of Recombinant Human Hyaluronidase PH20, an Enzyme Enabling Subcutaneous Drug Administration. AAPS J. 2022;24(6):110.

[2] ハイキュービア 10%皮下注セット製造販売承認申請資料（2024 年 2 月申請、eCTD 受付番号：360115001）CTD 2.7.2（添付なし）

2.5.4 有効性の概括評価

本剤の有効性は、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（評価資料）〕、CIDP 患者を対象とした海外第 3 相試験 2 試験〔161403 試験及び 161505 試験（いずれも評価資料）〕並びに 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）〕にて評価した。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を、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）〕にて評価した。

本剤の有効性評価に用いた臨床試験の概要は表 2.5.1.5-1 に示した。

2.5.4.1 有効性の結果

2.5.4.1.1 CIDP

2.5.4.1.1.1 評価資料

（1）国内試験

1）TAK-771-3002 試験〔Cohort 1（CIDP）〕

TAK-771-3002 試験は、第 3 相、非盲検、非対照、多施設共同試験であり、Epoch 1（本剤投与後 6 ヵ月間の有効性評価期間）及び Epoch 2 の最初の 6 ヵ月間では、CIDP 患者を対象に本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価した。Cohort 1（CIDP）の主目的は、CIDP における運動機能低下の再発又は進行の抑制を目的とした維持療法として本剤を皮下投与したときの有効性を評価することであった。主要評価項目は、Epoch 1 における再発率とした。その他の有効性評価項目として、Epoch 1 及び Epoch 2 を通じての再発までの期間、Epoch 1 での Rasch-built Overall Disability Scale（R-ODS）スコア、Epoch 1 での両手握力の変化量及び複合エンドポイントに基づく Epoch 1 での CIDP の悪化についても評価した。

TAK-771-3002 試験の Cohort 1（CIDP）Epoch 1 では、19 例が本剤の投与を受けた。すべての被験者がアジア人（日本人）であり、年齢の中央値は 56.0 歳、男性が半数よりやや多かった。スクリーニング時における、最初に CIDP の症状が現れてからの期間の算術平均値は 7.61 年（範囲：0.9～28.5 年）、CIDP と診断されてからの期間の算術平均値は 3.89 年（範囲：0.7～11.9 年）であった。最初に CIDP と診断されたときの年齢の中央値は 51.56 歳（範囲：17.6～74.8 歳）であった。

皮下投与前のベースラインにおける調整 Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment（INCAT）スコアの中央値は 3.0（範囲：0～7）、算術平均値（SD）は 2.7（2.16）であった。治験薬の投与を受けた 19 例を最大の解析対象集団とし、有効性の解析対象とした（2.7.6.5（2）1）参照）。

TAK-771-3002 試験の Cohort 1（CIDP）Epoch 2 では、Epoch 1 から移行した 16 例が本剤の投与を受けた。すべての被験者がアジア人（日本人）であり、年齢の中央値は 49.5 歳、男性が半数よりやや多かった。

皮下投与前のベースラインにおける調整 INCAT スコアの中央値は 3.0（範囲：0～7）、算術平均値（SD）は 2.6（2.34）であった。治験薬の投与を受けた 16 例を最大の解析対象集団（Epoch 2）とした（2.7.6.5（2）1）参照）。

① Epoch 1 における再発率（主要評価項目）

TAK-771-3002 試験では、再発を「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」と定義した。主要評価項目の解析では、再発判定に必要なデータが欠測であった被験者を「再発なし」として補完し、再発率を算出することとした。Epoch 1 における再発率の両側 95% CI の上限が、事前に規定した閾値である 57%（過去試験を基に、プラセボ投与時の再発率として設定）を下回った場合に、有効性を示すことができると判断することとした。

Epoch 1 において再発は認められず、再発率（95% CI）は 0%（[0.00, 17.65]%）であった。両側 95% CI の上限は、事前に規定した閾値である 57%を下回り、主要評価項目を達成した。また、再発率については事前に規定した補足的解析を実施した。再発判定が欠測であった被験者はいなかったため、欠測を補完する解析は主要評価項目と結果は同じ〔再発率（95% CI）は 0%（[0.00, 17.65]%）〕であった。中間事象（試験の中止）が発生した 2 例を再発ありとして補完し、最大の解析対象集団を対象として解析を実施した結果、再発率（95% CI）は 10.5%（[1.30, 33.14]%）であり、主要評価項目と同様に、両側 95% CI の上限が事前に規定した閾値を下回った。補足的解析の結果はすべて両側 95% CI の上限が事前に規定した閾値を下回り、主要評価項目の結果の頑健性が裏付けられた（2.7.6.5（2）2）②参照）。

② 副次評価項目

1）Epoch1 における再発までの期間の解析では、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。
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（2.7.6.5（2）2）②参照）。

2）Epoch 1 の最終来院時点における 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（2.7.6.5（2）2）②参照）。

3）Epoch 1 の最終来院時点における両手の握力の平均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 4.00 kPa（範囲：-53.5～18.0 kPa）、算術平均値（SD）は 0.53（16.122）kPa であった（2.7.6.5（2）2）②参照）。

4）TAK-771-3002 試験では、CIDP の悪化の評価に複合エンドポイントを使用した。複合エンドポイントは、「Epoch 1 において、より障害が認められる手の握力が皮下投与前のベースライン値と比較して 8 kPa 以上低下、又は R-ODS の合計スコアが 2 回連続の評価で皮下投与前のベースラインスコアと比較して 4 ポイント以上低下（皮下投与期間中止時）のうち 1 つ以上」と定義した。ただし、最終評価時点で R-ODS スコアが 4 ポイント以上低下した場合は 1 回の評価でも CIDP の悪化とした。
より障害が認められる手の握力が皮下投与前のベースライン値と比較して 8 kPa 以上低下した被験者は 3/19 例、R-ODS の合計スコアが皮下投与前のベースラインスコアと比

較して 4 ポイント以上低下した被験者は 2/19 例であり、1/19 例が握力及び R-ODS スコアの低下に該当したため、CIDP の悪化がみられた被験者の割合は 21.1%（4/19 例）であった。（2.7.6.5（2）2）②参照）。なお、複合エンドポイントは、他の CIDP 患者を対象とした臨床試験で使用されておらず、臨床的に意味のある指標であるか未検証であるため、結果の解釈には注意を要する。

TAK-771-3002 試験 Cohort 1（CIDP）の Epoch 1 では、主要評価項目を達成した。本剤を 6 ヵ月間投与したときに再発は認めなかった。中間事象（試験の中止）が発生した 2 例を再発として補完した補足的解析においても、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、主要評価項目の結果の頑健性が裏付けられた。また、副次評価項目の結果からも、主要評価項目の結果が支持され、本剤が日本人の成人の CIDP 患者において安定した臨床経過を維持する効果が示された。

（2）海外試験

1）161403 試験（Epoch 1）

161403 試験は、第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験であり、Epoch 1 では、最長で 6 ヵ月間、CIDP 患者を対象に本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価した。161403 試験の主目的は、CIDP における神経筋障害及び機能障害の再発の抑制を目的とした維持療法として本剤を皮下投与したときの有効性を評価することであった。主要評価項目は再発率とした。その他の有効性評価項目として、再発までの期間、複合エンドポイント（調整 INCAT スコア、握力及び R-ODS スコア）に基づく CIDP の機能障害の悪化、電気生理学的検査での変化並びに患者報告アウトカム〔健康関連の生活の質（HRQoL）、医療リソースの利用、治療満足度及び治療の好み〕についても評価した。

161403 試験では、132 例が本剤又はプラセボ（ヒトアルブミン液 0.25%及び rHuPH20）の投与を受けた。人種はほとんどが白人で、男性が半数よりやや多かった。年齢の中央値は 56.0 歳であり、半数以上の被験者が 55 歳以上であった。スクリーニング時における、最初に CIDP の症状が現れてからの期間の算術平均値は 5.8 年（範囲：0.2～29.2 年）、CIDP と診断されてからの期間の算術平均値は 4.1 年（範囲：0.2～19.6 年）であった。最初に CIDP と診断されたときの年齢の中央値は 50.0 歳（範囲：18～81 歳）であった。治験薬の投与を受けた 132 例を modified intent-to-treat（MITT）解析対象集団とし、Epoch 1 の有効性の解析対象とした（2.7.6.2（2）1）及び添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Section 10.1.4.2 参照）。さらに、MITT 解析対象集団の 132 例から施設 530 の被験者を除外した 122 例（施設 530 の被験者を除外した MITT 解析対象集団）で Epoch 1 の有効性の解析を行った。本モジュールでは、施設 530 の被験者を除外した MITT 解析対象集団における有効性の解析結果を記載した。

① 再発率（主要評価項目）

161403 試験では、再発率を「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がみられた被験者の割合（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）」

と定義した。主要評価項目の解析では、再発判定に必要なデータが欠測であった被験者を「再発なし」として補完し、本剤群及びプラセボ群で再発率を比較した。

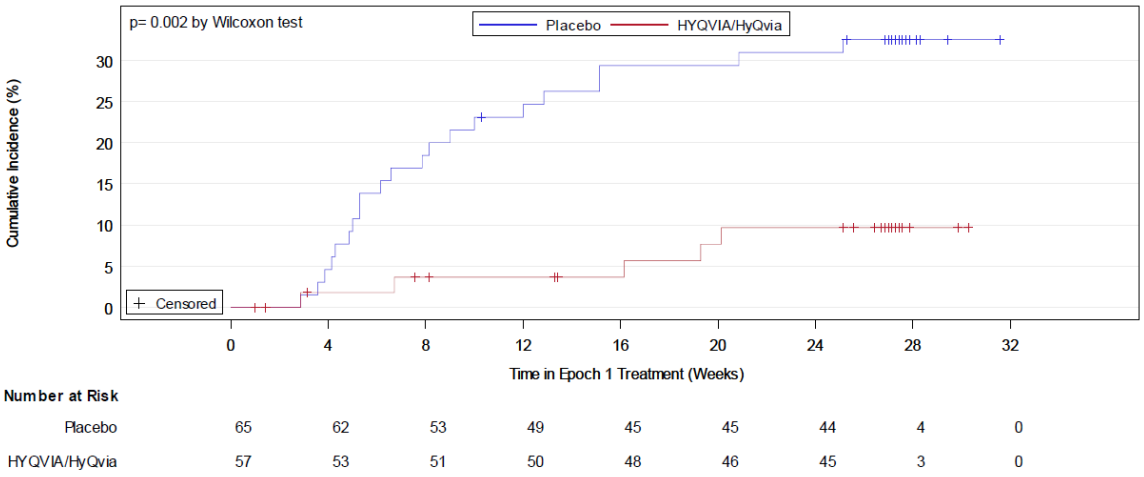
161403 試験は主要評価項目を達成した。施設 530 の被験者を除外した Epoch 1 の MITT 解析対象集団における再発率は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 8.8%（5/57 例）及び 32.3%（21/65 例）であり、統計学的に有意な差が認められた（治療群間の差は-23.5%、p=0.0032、95% CI[-36.60, -9.20]%）（2.7.6.2（3）1）①参照）。また、施設 530 の被験者を除外した治験実施計画書に適合した解析対象集団（治験薬の投与を受け Epoch 1 において重要な逸脱が認められなかった 101 例）における解析では、本剤群の再発率（6.4%、3/47 例）がプラセボ群の再発率（24.1%、13/54 例）に比べて低く、治療群間の差は-17.7%であり統計学的に有意な差が認められた（p=0.0311）。この結果は主要解析の結果を裏付けるものであった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Section 2.1.1.1 参照）。

代替の再発の定義（1 回の INCAT 評価で再発を判定する）及び別の評価尺度（R-ODS）を用いた事前に規定した追加解析により、治療群間に統計学的な有意差が認められ、主要評価項目の結果の頑健性が裏付けられた（代替の再発の定義を用いた再発率の解析では p=0.0245、R-ODS スコアの変化量の解析では p=0.045）（2.7.6.2（3）1）①及び②参照）。

② 副次評価項目及び第 3 次評価項目

1）Epoch 1 における再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（再発判定が欠測であった被験者を再発なしとして補完した場合）を図 2.5.4.1-1 に示した。

Epoch 1 における再発までの期間の解析では、Kaplan-Meier 曲線にて、本剤群とプラセボ群との間に早期の分離がみられた。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、主要評価項目の結果がさらに裏付けられた（p=0.002）（2.7.6.2（3）1）②参照）。



Number at Risk

Placebo	65	62	53	49	45	45	44	4	0
HYQVIA/HyQvia	57	53	51	50	48	46	45	3	0

出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Figure 14.2.2.2.2.x
HYQVIA/HyQvia: TAK-771; IP: Investigational Product; MITT: Modified Intent-to-Treat.
Curves estimated using the Kaplan-Meier method. Time to relapse is calculated as: date of relapse-date of initial dose of IP in Epoch 1+1. Subjects who did not relapse in Epoch 1 are censored with time to censoring calculated as: date of Epoch 1 discontinuation/completion-date of initial dose of IP in Epoch 1+1.
Epoch 1 MITT analysis set includes all randomized subjects who received any double-blind IP.

図 2.5.4.1-1　再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線
（再発判定が欠測であった被験者を再発なしとして補完した場合）
（161403 試験：施設 530 の被験者を除外した Epoch 1 の MITT 解析対象集団）

2）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、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 0.0（-3.4, 3.0）ポイント及び-1.4（-4.5, 2.0）ポイントであり、算術平均値（SD）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-0.5（6.56）ポイント及び-2.0（6.51）ポイントであった。（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.3.2.x 参照）。

3）161403 試験では、CIDP の機能障害の悪化の評価に未検証の複合エンドポイントを使用した。複合エンドポイントは「調整 INCAT スコアが 2 回連続の評価で皮下投与前のベースラインスコアと比較して 1 ポイント以上上昇、より障害が認められる手の握力が皮下投与前のベースライン値と比較して 8 kPa 以上低下、R-ODS の合計スコアが皮下投与前のベースラインスコアと比較して 4 ポイント以上低下（皮下投与期間中止時）」とし、これらのうち 1 つ以上がみられた場合、CIDP の機能障害の悪化がみられたと定義した。なお、複合エンドポイントは、他の CIDP 患者を対象とした臨床試験で使用されておらず、臨床的に意味のある指標であるか未検証である。また、INCAT との相関性がなく、臨床的に重要ではない変動の影響を過度に受けやすい可能性があるため、結果の解釈には注意を要する。Epoch 1 において CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 39.2%（20/51 例）及び 54.0%（34/63 例）であり、プラセボ群よりも本剤群で CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合が低かった。本剤群よりもプラセボ群で、より障害が認められる手の握力及び R-ODS スコアが低下する傾向が示された（2.7.6.2（3）1）②参照）。

4）電気生理学的検査により評価した、Epoch 1 終了時の被験者 1 例あたりに換算した脱髄所見を認めた単神経の数の算術平均値は、本剤群及びプラセボ群ともにベースライン時の数に比べて減少したが、本剤群の方がその変化量は大きかった（本剤群で-2.4、プラセボ群で-1.1）。Epoch 1 終了時の評価における被験者 1 例あたりに換算した新たな脱髄所見の発現数の算術平均値は、本剤群及びプラセボ群で類似していた（本剤群で 1.6、プラセボ群で 1.5）。一方で、再髄鞘化の数の算術平均値はプラセボ群と比較して本剤群の方が多かった（本剤群で 3.5、プラセボ群で 2.2）（2.7.6.2（3）1）③参照）。

5）患者報告アウトカムの評価では、本剤が CIDP の治療において安定した経過を維持するのに有効であることが示された。European quality of life 5 dimensions（EQ-5D）を用いた評価では、Epoch 1 治療期終了時点において EQ-5D の 5 つのドメインすべて（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの生活、痛み／不快感及び不安／ふさぎ込み）で障害が大きいと報告した被験者の割合は、プラセボ群の方が本剤群よりも高かった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Section 2.1.3.6.2 参照）。Short Form-36（SF-36）を用いた評価では、ベースライン時点における SF-36 の 8 つのドメインすべての平均スコアは多くが 47 ポイント未満であり、一般的な集団と比べて両群の被験者の健康状態が悪いことを示していた。Epoch 1 治療期終了時点における SF-36 の皮下投与前のベースラインからの変化量は、多くのドメインで本剤群に比べてプラセボ群でスコアがより低下する傾向が示された。身体的側面のスコアのベースラインからの変化量（中央値）は、プラセボでは-1.070 と低下し、本剤群では 2.240 と上昇した（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.3.18.1.x）。

161403 試験では、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、本剤はプラセボに比べて有効であることが示された。感度分析により、主要評価項目の結果の頑健性が裏付けられた。また、副次評価項目の結果は主要評価項目の結果と一致しており、本剤の有効性がさらに裏付けられた。第 3 次評価項目の結果は、本剤が CIDP において安定した治療経過を維持することを示した。

2）161505 試験

161505 試験は、第 3 相、非盲検、非対照、多施設共同、継続投与試験であり、先行する 161403 試験の Epoch 1 を再発なしで完了した CIDP 患者を対象に本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価した。161505 試験の主目的は、CIDP 患者に本剤を皮下投与したときの長期安全性、忍容性、及び免疫原性を評価することであった。主要評価項目は安全性及び忍容性であった。有効性は探索的評価項目であり、再発率、再発までの期間及び CIDP の機能障害の悪化を評価した。なお、再発率及び CIDP の機能障害の悪化の定義は 161403 試験と同様とした。

161505 試験では、85 例が本剤の投与を受けた。人種はほとんどが白人で、男性が半数よりやや多く、年齢の中央値は 55.0 歳であった。ベースライン時点における、最初に CIDP の症状が現れてからの期間の算術平均値は 6.7 年（範囲：0.9～30.8 年）、CIDP と診断されてからの期間の算術平均値は 4.9 年（範囲：0.9～16.3 年）であった。最初に CIDP と診断さ

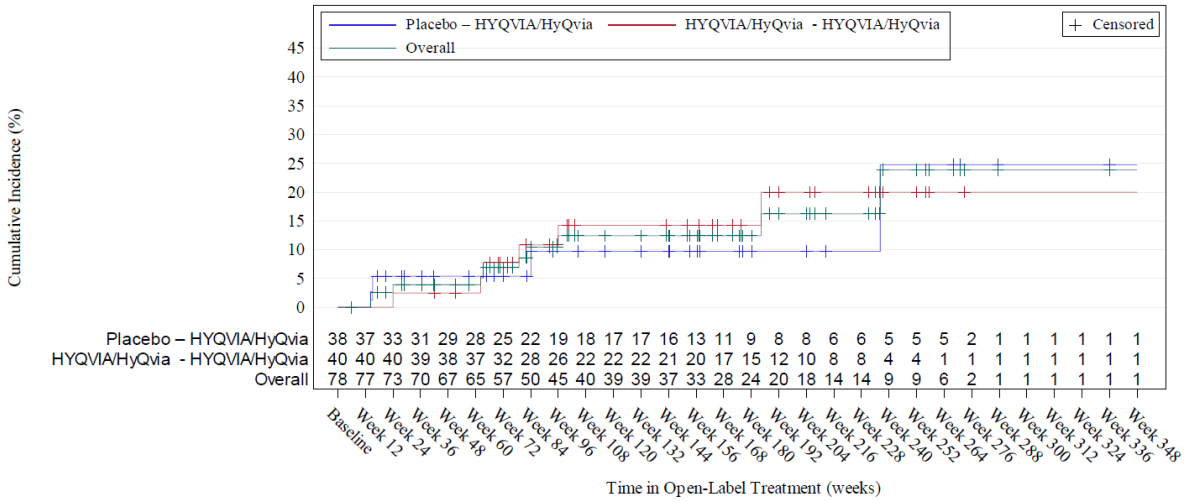
れたときの年齢の中央値は 50.0 歳（範囲：19～74 歳）であった。ベースラインにおける調整 INCAT スコア[1]の中央値（Q1, Q3）は 2.0（1.0, 3.0）、算術平均値（SD）は 2.4（1.37）であった。治験薬の投与を受けた 85 例を安全性解析対象集団とし、安全性及び有効性の解析対象とした（2.7.6.6（2）1）及び添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告補遺、Table 14.2.2.3.x 参照）。さらに、安全性解析対象集団の 85 例から施設 530 の被験者を除外した 78 例（施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団）で有効性の解析を行った。本モジュールでは、施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団における有効性の解析結果を記載した。

① 探索的評価項目

1）161505 試験において、200.691 人年の投与期間中に再発は 10 例に認められた。試験期間全体の再発率は 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（2.7.6.6（3）1）①及び添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table14.2.1.1.x 参照）。

2）再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.1-2 に示した。
再発までの期間の算術平均値（SD）は、全体では 939.8（566.0）日であった（2.7.6.6（3）1）①参照）。

[1] ベースラインにおける調整INCATスコアは、施設530の被験者を除外した安全性解析対象集団のデータを記載した。

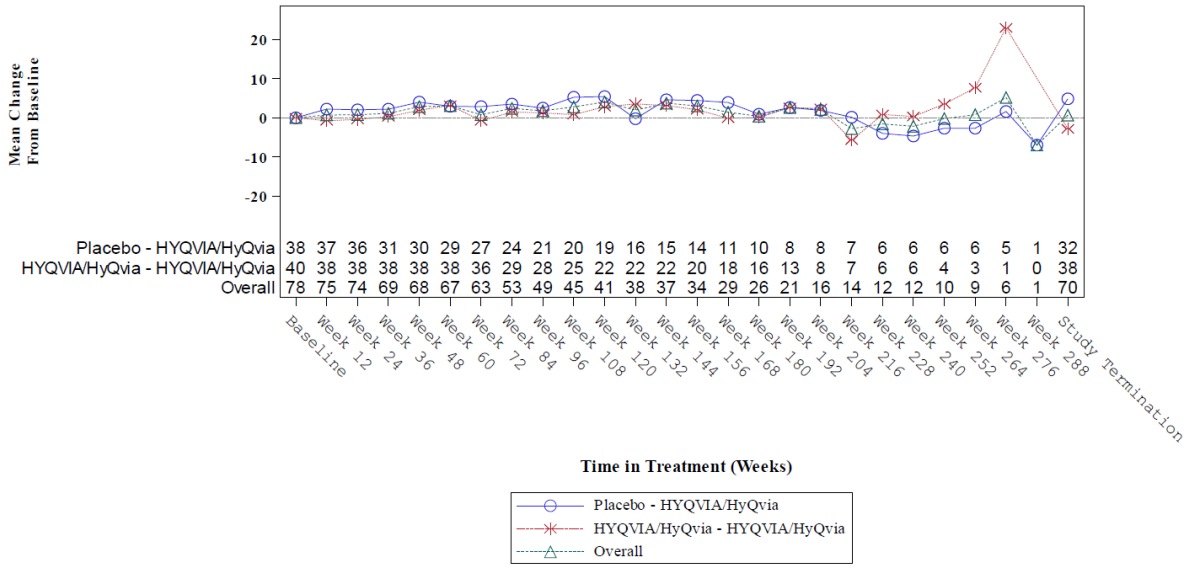


出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Figure 14.2.1.3.x
HYQVIA/HyQvia: TAK-771; IP: Investigational Product.
Safety analysis set includes all subjects who received any IP in Study 161505.
Curves were estimated using the Kaplan-Meier method. Time to relapse was calculated as: date of relapse-date of initial dose of IP in Study 161505+1. Subjects who did not relapse in Study 161505 were censored with time to censoring calculated as: date of treatment discontinuation – date of initial dose of IP in 161505+1.

図 2.5.4.1-2　再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線
（161505 試験：施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団）

3）CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合は、全体で 59.0%（36/61 例）であった。調整 INCAT スコアが 2 回連続の評価で皮下投与前のベースラインスコアと比較して 1 ポイント以上上昇した被験者は 10/61 例、より障害が認められる手の握力が皮下投与前のベースライン値と比較して 8 kPa 以上低下した被験者は 24/61 例、R-ODS の合計スコアが皮下投与前のベースラインスコアと比較して 4 ポイント以上低下した被験者は 15/61 例であった（2.7.6.6（3）1）①参照）。

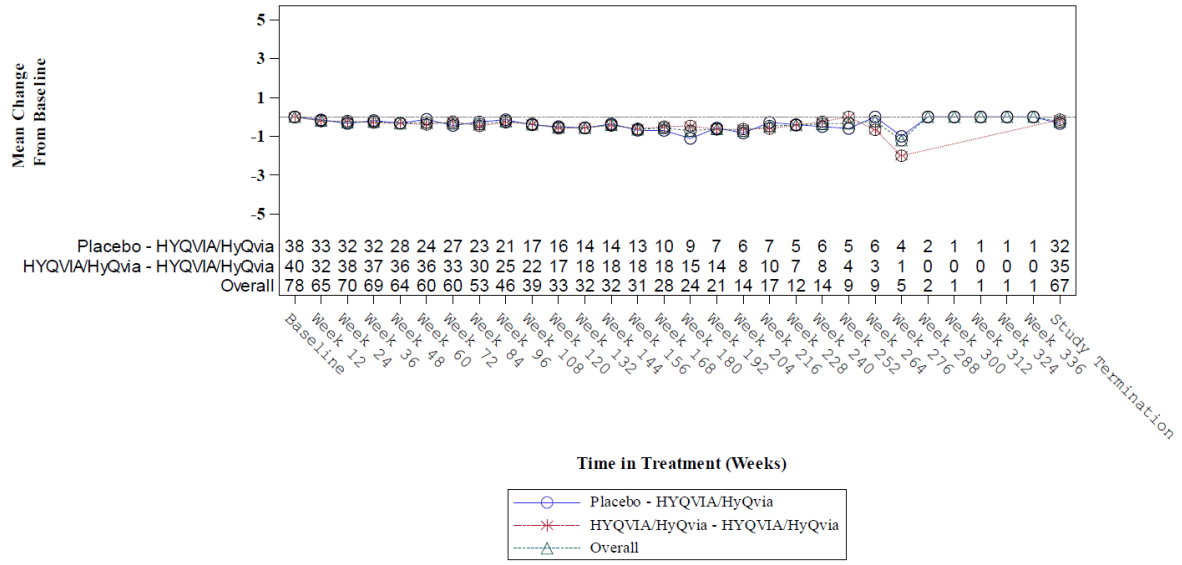
4）R-ODS スコア（centile）のベースラインからの変化量の推移を図 2.5.4.1-3 に示した。ベースライン時点及び試験終了時点の R-ODS スコアの中央値（Q1, Q3）は、それぞれ 60.5（50.0, 71.0）及び 65.0（50.0, 73.0）であり、算術平均値（SD）は、それぞれ 62.1（17.79）及び 63.0（18.16）であった。わずかに変動がみられたものの、試験期間を通して R-ODS スコアは安定していた（2.7.6.6（3）1）①及び添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.2.x 参照）。



出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Figure 14.2.2.2.2.x
HYQVIA/HyQvia: TAK-771; IP: Investigational Product; R-ODS: Rasch-Built Overall Disability Score.
Baseline value is defined as the assessment at end of study visit in study 161403 with non-missing values, if no value is available from the Baseline visit, then the most recent non-missing measurement prior to first dose of IP in Study 161505 and after last dose of IP in Study 161403 is used.
Displaying R-ODS centile metric score.
Figure displays number of subjects with postbaseline assessment at each timepoint.
Study Termination timepoint includes the last assessment performed on or after the End of Treatment visit.

図 2.5.4.1-3　R-ODS スコアのベースラインからの変化量の推移
（161505 試験：施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団）

5）調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量の推移を図 2.5.4.1-4 に示した。ベースライン時点及び試験終了時点の調整 INCAT スコアの中央値（Q1, Q3）は、それぞれ 2.0（1.0, 3.0）及び 2.0（1.0, 3.0）、算術平均値（SD）は、それぞれ 2.4（1.37）及び 2.2（1.57）であり、試験期間の大部分でベースライン値を下回った。（2.7.6.6（3）1）①及び添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.3.x 参照）

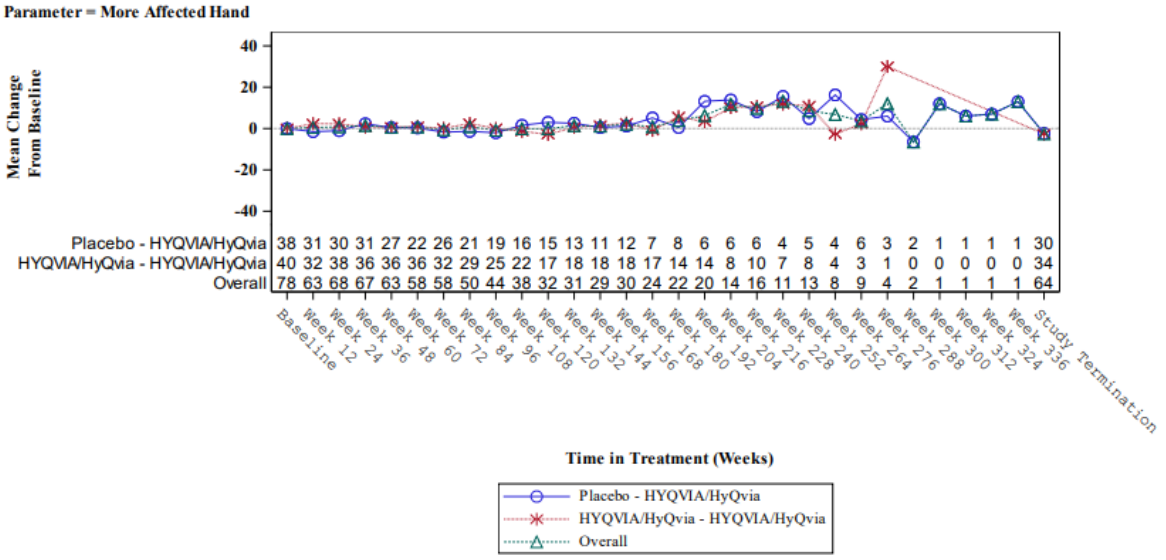


出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Figure 14.2.2.3.1.x
HYQVIA/HyQvia: TAK-771; IP: Investigational Product; INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment.
Baseline value is defined as the assessment at end of study visit in study 161403 with non-missing values, if no value is available from the Baseline visit, then the most recent non-missing measurement prior to first dose of IP in Study 161505 and after last dose of IP in Study 161403 is used.
Figure displays number of subjects with postbaseline assessment at each timepoint.
Study Termination timepoint includes the last assessment performed on or after the End of Treatment visit.

図 2.5.4.1-4　調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量の推移
（161505 試験：施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団）

6）より障害が認められる手の握力のベースラインからの変化量の推移を図 2.5.4.1-5 に示した。

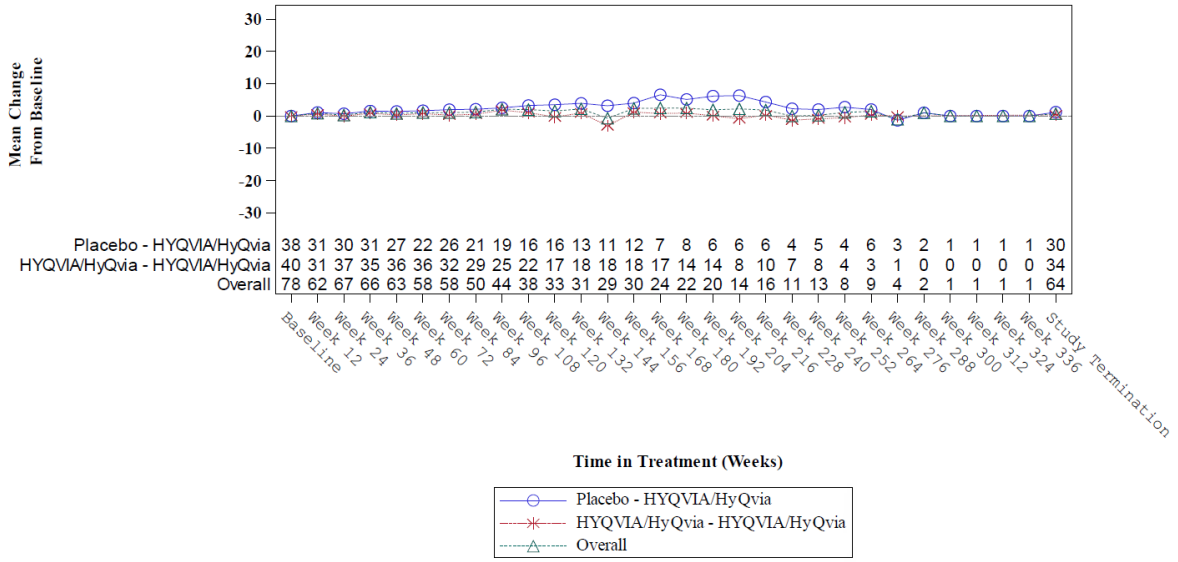
ベースライン時点及び試験終了時点のより障害が認められる手の最大握力の中央値（Q1, Q3）は、それぞれ 62.0（50.0, 85.0）kPa 及び 61.0（39.0, 81.5）kPa であり、算術平均値（SD）は、それぞれ 66.5 kPa（27.75 kPa）及び 61.8 kPa（30.51 kPa）であった。試験期間を通してわずかに変動がみられたものの、全体的にベースライン値を上回っており、安定した治療経過と一致していた（2.7.6.6（3）1）①及び添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.5.x 参照）。



出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Figure 14.2.2.5.1.x
HYQVIA/HyQvia: TAK-771; IP: Investigational Product.
The maximum for each hand is the maximum of the available measurements for the specified hand at the time of the assessment.
All grip strength measurements are in kPa.
Baseline value is defined as the assessment at end of study visit in study 161403 with non-missing values, if no value is available from the Baseline visit, then the most recent non-missing measurement prior to first dose of IP in Study 161505 and after last dose of IP in Study 161403 is used.
Figure displays number of subjects with postbaseline assessment at each timepoint.
Study Termination timepoint includes the last assessment performed on or after the End of Treatment visit.

図 2.5.4.1-5　より障害が認められる手の握力のベースラインからの変化量の推移
（161505 試験：施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団）

7）Medical Research Council（MRC）合計スコアのベースラインからの変化量の推移を図 2.5.4.1-6 に示した。
ベースライン時点及び試験終了時点の MRC 合計スコアの中央値（Q1, Q3）は、それぞれ 57.5（53.0, 59.0）及び 57.5（54.0, 60.0）であり、算術平均値（SD）は、それぞれ 55.5（4.96）及び 55.9（5.03）であった。試験期間の大部分でベースライン値を上回った。（2.7.6.6（3）1）①及び添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.6.x 参照）。



出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Figure 14.2.2.6.1.x
HYQVIA/HyQvia: TAK-771; IP: Investigational Product; MRC: Medical Research Council.
Baseline value is defined as the assessment at end of study visit in study 161403 with non-missing values, if no value is available from the Baseline visit, then the most recent non-missing measurement prior to first dose of IP in Study 161505 and after last dose of IP in Study 161403 is used.
Figure displays number of subjects with postbaseline assessment at each timepoint.
Study Termination timepoint includes the last assessment performed on or after the End of Treatment visit.

図 2.5.4.1-6　MRC 合計スコアのベースラインからの変化量の推移
（161505 試験：施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団）

161505 試験は、CIDP 患者を対象に臨床試験の枠組みで実施した最長の追跡調査試験であった。本試験が長期にわたる追跡調査（200.691 人年）を行った試験であることを考慮して有効性結果を解釈する必要がある。本試験の結果から、本剤は長期間にわたり安定した CIDP の治療経過を維持するための治療選択肢であることが示され、先行試験である 161403 試験の有効性結果が裏付けられた。

2.5.4.1.1.2 国内試験〔TAK-771-3002 試験 Cohort 1（CIDP）〕及び海外試験（161403 試験 Epoch 1 及び 161505 試験）の結果の比較検討

本項では、国内第 3 相試験〔TAK-771-3002 試験 Cohort 1（CIDP）〕の結果と海外第 3 相試験（161403 試験 Epoch 1 及び 161505 試験）の結果の類似性を検討する。

（1）再発率

再発の定義は、TAK-771-3002 試験では「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。また、Epoch 1 において中間事象（試験の中止）が発生した 2 例を再発ありとして補完し、最大の解析対象集団を対象として実施した補足的解析では、再発率（95% CI）は 10.5%（[1.30, 33.14]%）であった。主要評価項目と同様に両側 95% CI の上限が事前に規定した閾値を下回り、主要評価項目の結果の頑健性が裏付けられた。

161403 試験の Epoch 1 における再発率（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た（治療群間の差は-23.5%、p=0.0032、95% CI[-36.60, -9.20]%）。

再発率は、TAK-771-3002 試験及び 161403 試験の本剤群において 95% CI が重なり、同様の傾向を示した。

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た（p=0.002）。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。

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）R-ODS 変化量

TAK-771-3002 試験では R-ODS スコアを用いて評価した。161403 試験及び 161505 試験では、R-ODS スコア（centile）を用いて評価した。Centile スコアは、R-ODS の合計スコア（範囲：0～48）をロジットに変換し、0（最も重度に日常生活や社会参加が制限された状態）から 100（日常生活や社会参加の制限がない状態）までのパーセンタイルメトリックスコアに変換したスコアであり、文献[1]に従い算出した。

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（Q1, 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）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（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告補遺、Table 14.2.2.5.x 参照）。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。

（5）CIDP の機能障害の悪化

CIDP の機能障害の悪化の評価では、複合エンドポイントを使用した。TAK-771-3002 試験では、CIDP の悪化の定義を「Epoch 1 における最終評価時点において、より障害が認められる手の握力が皮下投与前のベースライン値と比較して 8 kPa 以上低下、R-ODS の合計スコアが皮下投与前のベースラインスコアと比較して 4 ポイント以上低下（皮下投与期間中止時）のうち 1 つ以上」とした。161403 試験及び 161505 試験では、「調整 INCAT スコアが 2 回連続の評価でベースラインスコアと比較して 1 ポイント以上上昇、より障害が認められる手の握力がベースライン値と比較して 8 kPa 以上低下、R-ODS の合計スコアがベースラインスコアと比較して 4 ポイント以上低下（皮下投与期間中止時）のうち 1 つ以上」とした。

TAK-771-3002 試験 Cohort 1（CIDP）の Epoch 1 において CIDP の悪化がみられた被験者の割合は 21.1%（4/19 例）であった。

161403 試験の Epoch 1 において CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 39.2%（20/51 例）及び 54.0%（34/63 例）であり、プラセボ群よりも本剤群で CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合が低かった。本剤群よりもプラセボ群で、より障害が認められる手の握力及び R-ODS スコアが低下する傾向が示された。

なお、複合エンドポイントは、他の CIDP 患者を対象とした臨床試験で使用されておらず、臨床的に意味のある指標であるか未検証であるため、結果の解釈には注意を要する。

実際、161505 試験において CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合は 59.0%（36/61 例）であったが、R-ODS 及び握力の長期的評価により試験期間を通して安定した傾向を示した。

全体として、国内第 3 相試験〔TAK-771-3002 試験 Cohort 1（CIDP）〕の結果は海外第 3 相試験（161403 試験 Epoch 1 及び 161505 試験）の結果と一致していた。本剤を投与したときの再発率は低く（TAK-771-3002 試験では 0%）、CIDP において安定した治療経過を維持することが示された。

2.5.4.1.2 MMN

2.5.4.1.2.1 評価資料

（1）国内試験

1）TAK-771-3002 試験〔Cohort 2（MMN）〕

TAK-771-3002 試験は、第 3 相、非盲検、非対照、多施設共同試験であり、Cohort 2（MMN）の Epoch 1 では、最長で 6 ヵ月間、MMN 患者を対象に本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価した。Cohort 2（MMN）の主目的は、MMN における運動機能低下の進行の抑制を目的とした維持療法として本剤を皮下投与したときの有効性を評価することであった。主要評価項目は、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とした。その他の有効性評価項目として、MRC スコア、Guy's Neurological Disability Scale（GNDS）スコア及び両手の握力についても評価した。

TAK-771-3002 試験の Cohort 2（MMN）Epoch 1 では、7 例が本剤の投与を受けた。すべての被験者がアジア人（日本人）であり、年齢の中央値は 58.0 歳、男性が女性よりも多く、全体の約 3/4 を占めた。スクリーニング時における、最初に MMN の症状が現れてからの期間の算術平均値は 12.68 年（範囲：1.4～18.0 年）、MMN と診断されてからの期間の算術平均値は 3.99 年（範囲：0.2～15.0 年）であった。最初に MMN と診断されたときの年齢の中央値は 55.96 歳（範囲：26.9～72.1 歳）であった。皮下投与前のベースラインにおける、より障害が認められる手の最大握力値の中央値は 32.0 kPa（範囲：6～100 kPa）、算術平均値（SD）は 45.7（39.06）kPa であった。治験薬の投与を受けた 7 例を最大の解析対象集団とし、有効性の解析対象とした（2.7.6.5（2）1）参照）。

TAK-771-3002 試験 Cohort 2（MMN）の Epoch 2 では、Epoch 1 から移行した 7 例が本剤の投与を受けた。すべての被験者がアジア人（日本人）であり、年齢の中央値は 58.0 歳、

男性が女性よりも多く、全体の約 3/4 を占めた。皮下投与前のベースラインにおける、より障害が認められる手の最大握力値の中央値は 32.0 kPa（範囲：6～100 kPa）、算術平均値（SD）は 45.7（39.06）kPa であった。治験薬の投与を受けた 7 例を最大の解析対象集団（Epoch 2）とした（2.7.6.5（2）1）参照）。

① 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（主要評価項目）

本剤は、MMN において概ね安定した臨床経過を示した。Epoch 1 の最終来院時点における、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 0.0 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（2.7.6.5（2）2）③参照）。

変動が 8 kPa 以内で握力に変化がなかった被験者が 3 例、8kPa 以上握力が上昇し改善がみられた被験者が 2 例、8 kPa 以上握力が低下した被験者が 2 例であった。

8 kPa 以上握力が低下した被験者 2 例のうち、1 例（被験者識別コード：[redacted]）は 5[redacted] 歳男性で 2.2 年前に MMN の診断を受け、重度の握力低下例（より障害が認められる手の最大握力は 16 kPa）であった。試験期間中に握力は徐々に低下して Week20 に 0 kPa となった。また、GNDS 上肢障害スコアは 1 ポイント上昇した。もう 1 例（被験者識別コード：[redacted]）では、GNDS 及び MRC 合計スコアには変化がなかった。両被験者ともに、治験担当医師により MMN の悪化と判定されず、本剤の投与を継続して Epoch 2 へ移行した。

② 副次評価項目

1）Epoch 1 終了時点における 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）であった（2.7.6.5（2）2）③参照）。

2）Epoch 1 の最終来院時点において、皮下投与前のベースライン値と比較して GNDS スコアの上昇がなかった被験者は 6/7 例（85.7%）であった。GNDS の上肢障害スコアが 1 ポイント上昇した被験者は 1/7 例（14.3%）であり、下肢障害スコアが上昇した被験者はいなかった（2.7.6.5（2）2）③参照）。

3）Epoch 1 の最終来院時点における両手の握力の平均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-0.50 kPa（範囲：-18.0～14.5 kPa）、算術平均値（SD）は-0.36（10.613）kPa であった（2.7.6.5（2）2）③参照）。

TAK-771-3002 試験 Cohort 2（MMN）の Epoch 1 では、主要評価項目であ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は 0.0 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。副次評価項目である MRC 合計スコア、GNDS スコア、及び両手握力の結果からも、主要評価項目と同様に、MMN 患者が安定した臨床経過を維持したことが示された。

2.5.4.1.2.2 参考資料

（1）海外試験

1）Herraets et al., 2019

本試験は、医師主導、前向き、非劣性、非盲検、非対照、単施設試験であり、IVIG による維持治療下で 1 年以上安定している MMN 患者を対象に、rHuPH20 により吸収を促進させた皮下注用免疫グロブリン（fSCIG）を投与したときの安全性及び有効性を IVIG と比較して評価することを目的とした。主要評価項目は MMN 患者 20 例における fSCIG の安全性を IVIG と比較して評価することであり、副次評価項目として筋力及び障害並びに治療満足度を評価 IVIG と比較した。

本試験では、17 例が fSCIG 投与期に組み入れられ fSCIG の投与を受けた。fSCIG 投与期に組み入れられた被験者は、男性が 82.4%（14/17 例）であり、年齢の中央値は 57.7 歳であった。ベースライン時点における、MMN の症状が現れてからの期間の中央値は 6.9 年（範囲：2.0～29.9 年）であった。筋力の低下により fSCIG の投与を中止した被験者は 1 例のみであった（2.7.6.7（2）1）参照）。

① 副次評価項目

筋力は、MRC 合計スコア、ハンドヘルドダイナモメトリー（HHD）合計スコア及び握力で評価した。障害の程度は Self-Evaluation Scale（SES）で評価した。手の機能及び指の巧緻性は 9-Hole Peg Test（9-HPT）で評価した。歩行機能は 10 m 歩行テスト（10MWT）で評価した。

握力、MRC 合計スコア、9-HPT 及び HHD 合計スコアについて、fSCIG と IVIG の間で統計学的に有意な差はみられなかった。MMN において、fSCIG は IVIG に劣らず安定した治療経過を維持することが示された。

10 ポイントの VAS スケールで評価した治療満足度の平均値は、試験期間を通して変化はみられず、IVIG と fSCIG で同程度であった〔それぞれ 7.9（95% CI [7.3, 8.5]）及び 7.5（95% CI [6.8, 8.1]）〕。fSCIG の投与を継続した主な理由は、自己投与可能であること（8 例）、有害事象の減少（全身倦怠感の減少 1 例、皮膚反応の減少 1 例）がみられたことであった（2.7.6.7（2）5）参照）。

本試験の結果から、fSCIG は、MMN 患者において有効性の点から IVIG に対して非劣性であることが示され、fSCIG が MMN の安定した治療効果を維持することが示唆された。

2）Al-Zuhairy et al., 2019

本試験は、医師主導、無作為化、観察者盲検、クロスオーバー、多施設共同試験であり、非劣性デザインを適用し、fSCIG が従来の皮下注用免疫グロブリン（cSCIG）と同程度に有効であるという仮説を検証した。既に cSCIG 投与を受けている MMN 患者を対象に fSCIG の有効性、実施可能性及び治療の好みを cSCIG と比較した。主要評価項目は 4 つの筋群における等尺性筋力の変化であり、有効性の副次評価項目として障害、筋力、握力、巧緻性、歩行機能、生活の質（QoL）及び治療の好みを評価した。

本試験では 20 例が組み入れられ、fSCIG 群及び cSCIG 群に各 10 例が無作為割付された。男性と女性が半数ずつであり、年齢の中央値は 54.3 歳であった。試験開始時点における、MMN の症状が現れてからの期間の中央値は 7.5 年（範囲：5.3～21.0 年）であり、MMN の発症年齢の算術平均値は 41.2 歳（範囲：24.6～57.8 歳）であった。（2.7.6.3（2）1）参照）。

① 等尺性筋力（主要評価項目）

等尺性筋力は、筋力低下がみられた 4 つの筋群を含む 2 つの主要関節で Biodex System PRO 3/4 ダイナモメーターを用いて評価した。

等尺性筋力のベースラインからの変化率の算術平均値（95% CI）は、fSCIG 投与の 24 週後で 100.8%（[94.5, 107.1]%）であり、fSCIG ではベースラインから投与終了時まで等尺性筋力の値にほとんど変化がなく、安定した疾患経過を維持することが示された。cSCIG 投与の 24 週後では 105.9%（[99.8, 112.0]%）であり、fSCIG の cSCIG に対する非劣性が示された（p=0.0014）。（2.7.6.3（2）2）参照）。

② 副次評価項目

障害は Overall Disability Sum Score（ODSS）、筋力は MRC スコア、握力は HHD、巧緻性は 9-HPT、歩行機能は Six Spot Step Test（SSST）、QOL は European quality of life 5 dimensions 5-level（EQ-5D-5L）でそれぞれ評価した。

MRC 合計スコア、ODSS、SSST、9-HPT、握力、並びに EQ-5D-5L の visual analog scale（VAS）及び EQ-5D-5L 効用値の各結果において、fSCIG と cSCIG の間で明らかな違いは認められず、fSCIG により安定した治療経過が維持されたという結論がさらに裏付けられた。（2.7.6.3（2）2）参照）。

治療の好みは、嗜好性、投与の容易さ、通常の生活の維持、副作用の少なさ、全般的満足度について VAS で評価した。fSCIG は cSCIG に比べ「通常の生活の維持」及び「投与の容易さ」の項目で支持されており、その差は統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0001 及び p=0.006）。また、5 項目の VAS スコアの平均でも、fSCIG は cSCIG よりも支持されていた（p=0.03）。免疫グロブリンの投与量は、治療満足度に影響を及ぼさなかった（p=0.2）（2.7.6.3（2）4）参照）。

安定した治療経過の維持という点で、fSCIG の 24 週間投与は cSCIG と同程度に有効であった。fSCIG は MMN 患者の機能障害の治療及び QoL の改善に有効であり、治療の好みとしても、fSCIG は被験者から支持された。

3）160604 試験

160604 試験は、第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、多施設共同試験であり、MMN 患者を対象に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、安全性及び忍容性を評価することを目的とした。160604 試験では、有効性は静注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（IVIG, 10%）及びプラセボを投与する二重盲検下のクロスオーバー期間中にみられた相対変化を比較することにより評価した。相対変化

とは、ベースライン時点に測定された値とクロスオーバー期の最終時点に測定された値の差とし、当該期間のベースライン値からのパーセンテージで示した。事前に規定した 2 つの Co-primary 主要有効性評価項目は、より障害が認められる手の握力及び GNDS における上肢障害スコアとした。副次評価項目として、握力が低下した被験者の割合、盲検下でのプラセボ又は IVIG, 10%の投与から非盲検下での IVIG, 10%の投与へ早期に切り替えた被験者の割合、ODSS、9-HPT、患者報告アウトカム〔VAS、患者心象変化（PGIC）〕についても評価した。

160604 試験では、44 例が無作為化され治験薬の投与を受けた。年齢の中央値は 52 歳であった。男性が女性よりも多く、男性は 72.7%（32/44 例）であった。これは MMN 患者でみられる男女分布を反映している。無作為化された 44 例を intent-to-treat（ITT）解析対象集団、盲検下のクロスオーバー期 1 及び 2 を両方とも完了し両クロスオーバー期のベースライン評価が利用可能であった 37 例を有効性解析対象集団とし、これらを有効性の解析対象とした。（2.7.6.4（2）1）参照）。

① より障害が認められる手の握力及び GNDS における上肢障害スコア〔主要評価項目（Co-primary）〕

160604 試験では、主要評価項目（Co-primary）が達成された。より障害が認められる手の握力及び GNDS における上肢障害スコアから、有意水準 2.5%で IVIG, 10%とプラセボ間に有意差が認められ、IVIG, 10%が優位であることが示された。

より障害が認められる手の握力は、IVIG, 10%投与に比べてプラセボ投与で大きく低下した。2 つの投与順序を合わせた IVIG, 10%投与時とプラセボ投与時のベースラインからの変化率の平均値の差（95% CI）は 34.13%（[7.35, 60.91]%）であった。さらに、分散分析（ANOVA）による最小二乗平均の差（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）（2.7.6.4（2）2）①参照）。

GNDS における上肢障害スコアでは、プラセボ投与時に GNDS の上肢障害スコアが悪化したものの IVIG, 10%投与時に悪化しなかった被験者の割合は 35.7%（15/42 例）、逆に IVIG, 10%投与時に悪化したもののプラセボ投与時に悪化しなかった被験者の割合は 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）。なお、2 例（2/42 例、4.8%）はプラセボ投与時及び IVIG, 10%投与時の両方の投与期間で悪化し、残りの 20 例（20/42 例、47.6%）はプラセボ投与時及び IVIG 10%投与時の両方の投与期間で GNDS に変化がなかった。（p=0.021）（2.7.6.4（2）2）①参照）。

② 副次評価項目

副次評価項目の解析では、主要評価項目（Co-primary）の結果が明確に裏付けられた。ほぼすべての副次評価項目で、IVIG, 10%の有効性がプラセボと比較して著しく優位であることが示された。VAS を用いた障害の評価では、有意差は認められなかったものの主要評価項目（Co-primary）を支持する結果が得られた。

160604 試験は、MMN を対象とした IVIG の最初のプラセボ対照無作為化臨床試験であった。本試験の結果から、成人の MMN 患者において IVIG による治療が有効である実証データが得られた。本試験では、IVIG はプラセボより優れているが、一部の患者では IVIG 投与中に MMN の臨床状態の悪化のリスクがわずかにあることも示された。

2.5.4.1.2.3 国内試験〔TAK-771-3002 試験 Cohort 2（MMN）〕及び海外試験（Herraets et al., 2019、Al-Zuhairy et al., 2019 及び 160604 試験）の結果の比較検討

本項では、国内第 3 相試験〔TAK-771-3002 試験 Cohort 2（MMN）〕の結果と海外試験（Herraets et al., 2019、Al-Zuhairy et al., 2019 及び 160604 試験）の結果の類似性を検討する。

（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。Al-Zuhairy et al., 2019 における握力の評価については詳細（両手／片手）は不明であるため、ベースライン時点及び試験終了時点の結果を参考として述べる。

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、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）。

Al-Zuhairy et al., 2019 では、試験開始前時点及び fSCIG 投与 24 週後時点の握力の算術平均値（95% CI）は、それぞれ 20.8 kgf（[5.8, 75.3] kgf）及び 23.7 kgf（[17.1, 30.3] kgf）であった（添付資料 5.3.5.1-2、Al-Zuhairy et al., 2019、Table 1 及び Table 2 参照）。

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おり、さらに Al-zuhairy et al., 2019 の結果から本剤の MMN 患者の握力を維持する効果が支持された。

（2）障害

神経障害の評価は GNDS 又は SES 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）。

Herraets et al., 2019 における SES スコアは、fSCIG への切替えにより 0.6 ポイント上昇したが（95% CI：0.1～1.2、p=0.021）、このスコアの悪化は、Visit 5 で筋力低下がみられた 1 例の結果が影響した可能性が高いと考えられ、当該被験者は fSCIG の投与量を増やすとスコアが正常化したことを踏まえると、一時的かつ可逆的な現象と考えられた（2.7.6.7（2）4）参照）。

（3）筋力

筋力の指標の評価は、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 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（添付資料 5.3.5.1-2、Al-Zuhairy et al., 2019、Table 1 及び Table 2 参照）。

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。また、161403 試験では筋力の指標の評価を実施しなかった。

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。

国内第 3 相試験〔TAK-771-3002 試験 Cohort 2（MMN）〕では、本剤の投与を受けた 7 例中 1 例（14.3%）に GNDS の上肢障害スコアの上昇が認められた。海外第 3 相試験（160604 試験）では、GNDS の上肢障害スコアが 1 ポイント上昇した被験者が IVIG, 10%の投与を受けた被験者の 11.9%で確認された。160604 試験でのこの結果は、IVIG はプラセボと比較して MMN の維持療法において有効であり[2]、EFNS/PNS ガイドラインで IVIG が MMN に対する第 1 選択治療と位置付けられている[3]一方で、IVIG の投与を受けた一部の MMN 患者では MMN の悪化が認められることがあることを示している。TAK-771-3002 試験は症例数が限られているため結果の解釈に注意を要するものの、本剤の投与を受けた被験者の 14.3%（1/7 例）で認められた GNDS 上肢障害スコアの上昇は、160604 試験における悪化率 11.9%と同程度と考えられる。このことから、本剤は IVIG と同様に神経障害の悪化を抑制する効果が示された。

2.5.4.2 有効性の結論

CIDP 患者を対象とした国内第 3 相試験〔TAK-771-3002 試験 Cohort 1（CIDP）〕では、主要評価項目を達成した。Epoch 1 で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）でも、主要評価項目を達成した。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、本剤はプラセボに比べて有効であることが示された。事前に規定した感度分析、再発までの時間、別の評価尺度を用いた評価及び電気生理学的検査の結果より、主要評価項目の結果がさらに裏付けられた。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し、再発率は CIDP を対象とした他の継続試験[4]の長期再発率と比較して良好であることが示された。その他の評価項目においても、国内第 3 相試験〔TAK-771-3002 試験 Cohort 1（CIDP）〕での結果は海外第 3 相試験（161403 試験 Epoch 1 及び 161505 試験）の結果と同程度の値を示した。以上より、神経筋障害及び機能障害の再発の抑制を目的とした CIDP 維持療法として本剤は有効であると考えられた。

MMN を対象とした国内第 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。副次評価項目である MRC 合計スコア、GNDS スコア、及び両手握力の結果からも、主要評価項目と同様に、MMN 患者が安定した臨床状態を維持したことが示された。TAK-771-3002 試験では、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）の 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。また、TAK-771-3002 試験で確認された本剤の有効性は、海外試験（Herraets et al., 2019、Al-Zuhairy et al., 2019 及び 160604 試験）での結果からも支持された。以上より、運動機能低下の進行の抑制を目的とした MMN 維持療法として本剤は有効であると考えられた。

2.5.4.3 参考文献

[1] van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. Neurology. 2011;76(4):337-45.

[2] Keddie S, Eimov F, van den Berg LH, Brassington R, J de Haan R, van Schaik IN. Immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. Cochrane database Syst Rev. 2022;1(1): CD004429.

[3] 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.

[4] 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.

2.5.5 安全性の概括評価

本申請における安全性評価は、主に以下の 4 試験（いずれも評価資料）から得られた成績に基づき行った。

- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）及び多巣性運動ニューロパチー（MMN）患者を対象とした国内第 3 相試験〔TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）〕
- CIDP 患者を対象とした海外第 3 相試験（161403 試験の Epoch 1）
- CIDP 患者を対象とした海外第 3b 相長期投与試験（161505 試験）
- 健康成人を対象とした海外第 1 相試験（TAK-771-1001 試験）

本項では、主にこれら 4 試験における安全性評価結果について要約した。

また、海外では MMN 患者を対象とした医師主導試験 2 試験が実施されており、これらの試験の公表文献（Al-Zuhairy et al., 2019 及び Herraets et al., 2019、いずれも参考資料）で報告された本剤の安全性成績を 2.5.5.5 に要約した。

さらに、MMN 患者に IVIG, 10%を静脈内投与したときの安全性成績が海外第 3 相試験（160604 試験、参考資料）から得られている。IVIG, 10%は、本剤の構成成分である SCIG, 10%と同一製剤であり、投与経路や rHuPH20 を投与していないといった違いがあるため結果の解釈には限界があるものの、MMN 患者に IVIG, 10%を静脈内投与したときの安全性成績は、本剤の安全性を評価するうえで参考になると考えたことから、当該試験の安全性成績を 2.5.5.6 に要約した。

各試験の概要を表 2.5.1.5-1 に示した。なお、安全性評価結果の詳細は 2.7.4 に示した。

2.5.5.1 全般的な曝露状況

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〕及び健康成人を対象とした 1 試験（TAK-771-1001 試験）における曝露状況を以下に要約した。詳細は 2.7.4.1.2 に示した。

TAK-771-3002 試験 Epoch 1（CIDP 及び MMN 患者対象試験）

TAK-771-3002 試験の Epoch 1 では、26 例（CIDP 患者 19 例及び MMN 患者 7 例）が治験薬の投与を受け、そのうち 24 例（92.3%）〔CIDP 患者 17 例（89.5%）及び MMN 患者 7 例（100.0%）〕が Epoch 1 の 6 ヵ月間の評価を完了した。

Epoch 1 における治験薬投与期間の平均値は 5.06 ヵ月（範囲：2.3～5.8 ヵ月）であり、Cohort 1（CIDP 患者）及び Cohort 2（MMN 患者）ではそれぞれ 4.96 ヵ月（範囲：2.3～5.6 ヵ月）及び 5.33 ヵ月（範囲：5.1～5.8 ヵ月）であった。

Epoch 1 における 1 ヵ月あたりの IgG の投与量の平均値は 1.227 g/kg（範囲：0.71～1.64 g/kg）であり、Cohort 1（CIDP 患者）及び Cohort 2（MMN 患者）ではそれぞれ 1.236 g/kg（範囲：0.71～1.64 g/kg）及び 1.201 g/kg（範囲：0.85～1.46 g/kg）であった。

治験薬の自己投与を行った被験者は、Cohort 1（CIDP 患者）の 1 例のみであった。

TAK-771-3002 試験 Epoch 2（CIDP 及び MMN 患者対象試験）

TAK-771-3002 試験の Epoch 2 では、23 例（CIDP 患者 16 例及び MMN 患者 7 例）が治験薬の投与を受け、そのうち 22 例(95.7%)〔CIDP 患者 15 例(93.8%)及び MMN 患者 7 例(100.0%)〕が Epoch 2 における最初の 6 ヵ月間の評価を完了した。

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における治験薬投与期間の平均値は 4.50 ヵ月（範囲：0.0～4.9 ヵ月）であり、Cohort 1（CIDP 患者）及び Cohort 2（MMN 患者）ではそれぞれ 4.41 ヵ月（範囲：0.0～4.9 ヵ月）及び 4.68 ヵ月（範囲：4.5～4.9 ヵ月）であった。

治験薬の自己投与を行った被験者は、Cohort 1（CIDP 患者）の 1 例のみであった。

161403 試験 Epoch 1（CIDP 患者対象試験）

161403 試験の Epoch 1 では CIDP 患者 132 例（プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 70 例及び 62 例）が治験薬の投与を受け、そのうち 94 例（71.2%）〔プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 46 例（65.7%）及び 48 例（77.4%）〕が Epoch 1 の 6 ヵ月間の評価を完了した。

本試験の Epoch 1 における治験薬投与期間の平均値は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 4.716 ヵ月（範囲：0.49～7.26 ヵ月）及び 5.299 ヵ月（範囲：0.03～6.97 ヵ月）であった。

本試験の Epoch 1 における本剤群の 1 ヵ月あたりの IgG の投与量の中央値は 1.10 g/kg（範囲：0.4～2.2 g/kg）であった。

自宅で治験薬投与を行った被験者はいなかった。

161505 試験（CIDP 患者対象試験）

161505 試験では CIDP 患者 85 例（161403 試験のプラセボ群 42 例、本剤群 43 例）が治験薬の投与を受けた。

本試験における治験薬投与期間の平均値は 31.1 ヵ月（範囲 : 0.0～77.3 ヵ月）であった。6、12、18 及び 24 ヵ月以上治験薬を投与した被験者の割合はそれぞれ 94.1%（80/85 例）、87.1%（74/85 例）、68.2%（58/85 例）及び 56.5%（48/85 例）であった。

自宅での治験薬投与回数は 416/3487 回（11.9%）であった。

TAK-771-1001 試験（健康成人対象試験）

TAK-771-1001 試験には健康成人 51 例（Arm 1～4 に各 8 例、Arm 5 に 9 例、Arm 6 に 10 例）が組み入れられ、その全例に治験薬が投与された。51 例中 38 例（74.5%）が試験を完了し、13 例（25.5%）が試験を早期に中止した。

本試験全体での治験薬の総投与回数は、用量漸増ありの投与群（Arm 1、2、4 及び 5）で 136 回、用量漸増なしの投与群（Arm 3 及び 6）で 38 回であった。

2.5.5.2 有害事象の評価

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〕における全体的な有害事象発現状況を以下に要約した。詳細は 2.7.4.2.1 に示した。

TAK-771-3002 試験 Epoch 1（CIDP 及び MMN 患者対象試験）

Epoch 1 の期間中、有害事象は全体で 23/26 例（88.5%）に 197 件（投与あたり 0.83 件／回）認められ、内訳は、Cohort 1（CIDP 患者）で 16/19 例（84.2%）に 125 件（投与あたり 0.73 件／回）、Cohort 2（MMN 患者）で 7/7 例（100.0%）に 72 件（投与あたり 1.11 件／回）であった。

Epoch 1 の期間中、局所性の有害事象は全体で 15/26 例（57.7%）に 111 件（投与あたり 0.47 件／回）認められ、内訳は、Cohort 1（CIDP 患者）で 10/19 例（52.6%）に 70 件（投与あたり 0.41 件／回）、Cohort 2（MMN 患者）で 5/7 例（71.4%）に 41 件（投与あたり 0.63 件／回）であった。

Epoch 1 の期間中、全身性の有害事象は全体で 22/26 例（84.6%）に 86 件（投与あたり 0.36 件／回）認められ、内訳は、Cohort 1（CIDP 患者）で 15/19 例（78.9%）に 55 件（投与あたり 0.32 件／回）、Cohort 2（MMN 患者）で 7/7 例（100.0%）に 31 件（投与あたり 0.48 件／回）であった。

Epoch 1 の期間中、治験薬との関連ありの有害事象は全体で 16/26 例（61.5%）に 158 件認められ、内訳は、Cohort 1（CIDP 患者）で 11/19 例（57.9%）に 98 件、Cohort 2（MMN 患者）で 5/7 例（71.4%）に 60 件であった。

Epoch 1 の期間中、治験薬の投与中止に至った有害事象は全体で 1/26 例（3.8%）に 1 件認められた。重度の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

TAK-771-3002 試験 Epoch 2（CIDP 及び MMN 患者対象試験）

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、有害事象は全体で 17/23 例（73.9%）に 130 件（投与あたり 0.89 件／回）認められ、内訳は、Cohort 1（CIDP 患者）で 11/16 例（68.8%）に 83 件（投与あたり 0.83 件／回）、Cohort 2（MMN 患者）で 6/7 例（85.7%）に 47 件（投与あたり 1.02 件／回）であった。

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、局所性の有害事象は全体で 10/23 例（43.5%）に 61 件（投与あたり 0.42 件／回）認められ、内訳は、Cohort 1（CIDP 患者）で 6/16 例（37.5%）に 35 件（投与あたり 0.35 件／回）、Cohort 2（MMN 患者）で 4/7 例（57.1%）に 26 件（投与あたり 0.57 件／回）であった。

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、全身性の有害事象は全体で 15/23 例（65.2%）に 69 件（投与あたり 0.47 件／回）認められ、内訳は、Cohort 1（CIDP 患者）で 10/16 例（62.5%）に 48 件（投与あたり 0.48 件／回）、Cohort 2（MMN 患者）で 5/7 例（71.4%）に 21 件（投与あたり 0.46 件／回）であった。

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、治験薬との関連ありの有害事象は全体で 11/23 例（47.8%）に 104 件認められ、内訳は、Cohort 1（CIDP 患者）で 7/16 例（43.8%）に 65 件、Cohort 2（MMN 患者）で 4/7 例（57.1%）に 39 件であった。

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中に、重度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

161403 試験 Epoch 1（CIDP 患者対象試験）

有害事象は Epoch 1 全体で 89/132 例（67.4%）に 491 件（投与あたり 0.39 件／回）認められ、投与群別の内訳は、プラセボ群で 40/70 例（57.1%）に 149 件（投与あたり 0.23 件／回）、本剤群で 49/62 例（79.0%）に 342 件（投与あたり 0.57 件／回）であった。

局所性の有害事象は Epoch 1 全体で 32/132 例（24.2%）に 161 件（投与あたり 0.13 件／回）認められ、投与群別の内訳は、プラセボ群で 8/70 例（11.4%）に 20 件（投与あたり 0.03 件／回）、本剤群で 24/62 例（38.7%）に 141 件（投与あたり 0.24 件／回）であった。

全身性の有害事象は Epoch 1 全体で 82/132 例（62.1%）に 330 件（投与あたり 0.26 件／回）認められ、投与群別の内訳は、プラセボ群で 39/70 例（55.7%）に 129 件（投与あたり 0.20 件／回）、本剤群で 43/62 例（69.4%）に 201 件（投与あたり 0.34 件／回）であった。

治験薬との関連ありの有害事象は 57/132 例（43.2%）に 276 件認められ、投与群別の内訳は、プラセボ群で 19/70 例（27.1%）に 53 件、本剤群で 38/62 例（61.3%）に 223 件であった。

Epoch 1 全体で、重度の有害事象は 7/132 例（5.3%）に 8 件認められ、そのうち 4 件が治験薬との関連ありと判断された。重篤な有害事象は 7/132 例（5.3%）に 7 件認められ、そのうち 6 件が治験薬との関連ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 4/132 例（3.0%）に 6 件認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

重度の有害事象、治験薬と関連ありの重度の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬と関連ありの重篤な有害事象の発現頻度は、いずれもプラセボ群に比べて本剤群で低かった。

161505 試験（CIDP 患者対象試験）

有害事象は 76/85 例（89.4%）に 1406 件（投与あたり 0.40 件／回）認められた。

局所性の有害事象は 30/85 例（35.3%）に 524 件（投与あたり 0.15 件／回）認められた。

全身性の有害事象は 73/85 例（85.9%）に 882 件（投与あたり 0.25 件／回）認められた。

治験薬との関連ありの有害事象は 51/85 例（60.0%）に 798 件認められた。

重度の有害事象は 17/85 例（20.0%）に 48 件認められ、そのうち 20 件が治験薬との関連ありと判断された。重篤な有害事象は 20/85 例（23.5%）に 30 件認められ、そのうち 3 件が治験薬との関連ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 6/85 例（7.1%）に 7 件認められた。死亡に至った有害事象は 1/85 例（1.2%）に認められた。

2.5.5.2.1 比較的よくみられる有害事象

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）〕において比較的よくみられた有害事象について以下に要約した。詳細は 2.7.4.2.1.2 に示した。

TAK-771-3002 試験 Epoch 1（CIDP 及び MMN 患者対象試験）

Epoch 1 の期間中、Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体で最も発現頻度が高かった有害事象は注射部位紅斑（38.5%、10/26 例）であり、その他、被験者の 10%以上に認められた有害事象は、頭痛（19.2%、5/26 例）、上咽頭炎（15.4%、4/26 例）並びに投与部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位腫脹及びそう痒症（各 11.5%、3/26 例）であった。また、被験者の 10%以上に認められた治験薬との関連ありの有害事象は、注射部位紅斑（34.6%、9/26 例）、頭

痛（15.4%、4/26 例）並びに投与部位疼痛、注射部位そう痒感及び注射部位腫脹（各 11.5%、3/26 例）であった。

Cohort 1 において、最も発現頻度が高かった有害事象は注射部位紅斑（42.1%、8/19 例）であり、その他、2 例以上に認められた有害事象は、頭痛（21.1%、4/19 例）、注射部位そう痒感及びそう痒症（各 15.8%、3/19 例）並びに投与部位疼痛、注射部位腫脹、投与部位溢出、上咽頭炎及び足骨折（各 10.5%、2/19 例）であった。また、2 例以上に認められた治験薬との関連ありの有害事象は、注射部位紅斑（36.8%、7/19 例）、頭痛（21.1%、4/19 例）、注射部位そう痒感（15.8%、3/19 例）並びに投与部位疼痛、注射部位腫脹及びそう痒症（各 10.5%、2/19 例）であった。

Cohort 2 において、2 例以上に認められた有害事象は、注射部位紅斑、上咽頭炎及び副鼻腔炎（各 28.6%、2/7 例）であった。また、2 例以上に認められた治験薬との関連ありの有害事象は、注射部位紅斑（28.6%、2/7 例）であった。

TAK-771-3002 試験 Epoch 2（CIDP 及び MMN 患者対象試験）

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体で最も発現頻度が高かった有害事象は注射部位紅斑及び頭痛（各 17.4%、4/23 例）であり、その他、被験者の 10%以上に認められた有害事象は、投与部位疼痛、発熱、上咽頭炎及びそう痒症（各 13.0%、3/23 例）であった。また、被験者の 10%以上に認められた治験薬との関連ありの有害事象は、注射部位紅斑及び頭痛（各 17.4%、4/23 例）並びに投与部位疼痛及び発熱（各 13.0%、3/23 例）であった。

Cohort 1 において、最も発現頻度が高かった有害事象は注射部位紅斑及び頭痛（各 25.0%、4/16 例）であり、その他、2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎（18.8%、3/16 例）、並びに発熱、投与部位溢出及びそう痒症（各 12.5%、2/16 例）であった。また、2 例以上に認められた治験薬との関連ありの有害事象は、注射部位紅斑及び頭痛（各 25.0%、4/16 例）並びに発熱及びそう痒症（各 12.5%、2/16 例）であった。

Cohort 2 において、2 例以上に認められた有害事象は、投与部位疼痛、注入部位紅斑及び口腔咽頭痛（各 28.6%、2/7 例）であった。また、2 例以上に認められた治験薬との関連ありの有害事象は、投与部位疼痛及び注入部位紅斑（各 28.6%、2/7 例）であった。

161403 試験 Epoch 1（CIDP 患者対象試験）

プラセボ群及び本剤群ともに最も発現頻度が高かった有害事象は頭痛であり、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 11.4%（8/70 例）及び 12.9%（8/62 例）にみられた。その他、被験者の 10%以上に認められた有害事象は、本剤群の悪心、発熱及び注射部位紅斑（各 11.3%、7/62 例）であった。

また、被験者の 5%以上に認められた治験薬との関連ありの有害事象は、本剤群では悪心、注射部位紅斑及び注入部位紅斑（各 9.7%、6/62 例）、注射部位疼痛、注入部位疼痛及びそう痒症（各 8.1%、5/62 例）並びに疲労、注入部位浮腫、注入部位そう痒感及び頭痛（各 6.5%、4/62 例）であり、プラセボ群では慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（5.7%、4/70 例）であった。

161505 試験（CIDP 患者対象試験）

最も発現頻度が高かった有害事象は頭痛（27.1%、23/85 例）であり、その他、被験者の 10%以上に認められた有害事象は、COVID-19（22.4%、19/85 例）、発熱（20.0%、17/85 例）、注入部位紅斑（15.3%、13/85 例）、下痢、疲労及び関節痛（各 14.1%、12/85 例）、並びに悪心（12.9%、11/85 例）であった。

また、被験者の 5%以上に認められた治験薬との関連ありの有害事象は、頭痛（16.5%、14/85 例）、注入部位紅斑（15.3%、13/85 例）、発熱（11.8%、10/85 例）、悪心（7.1%、6/85 例）並びに疲労、注入部位疼痛、注入部位そう痒感及び紅斑（各 5.9%、5/85 例）であった。

2.5.5.2.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.2.2.1 死亡

CIDP/MMN 患者を対象とした 3 試験（TAK-771-3002 試験、161403 試験及び 161505 試験）において、死亡例は 161505 試験で 1 例報告された。

被験者は 6[redacted] 歳の白人男性であり、先行試験である 161403 試験でプラセボの投与を受けた後に 161505 試験で本剤の投与を受け、161505 試験の治験薬投与開始後 3 日目に胆管細胞癌の発現が認められた。治験薬の投与は中止されたが、当該被験者は治験薬投与開始後 41 日目に胆管細胞癌により死亡した。当該有害事象は、治験薬と関連なしと判断された（2.7.4.2.1.3）。

2.5.5.2.2.2 重篤な有害事象

CIDP/MMN 患者を対象とした 3 試験（TAK-771-3002 試験、161403 試験及び 161505 試験）の試験期間中において、重篤な有害事象は 27 例で 37 件（死亡例の 1 例 1 件を含む）報告された。試験別の内訳は、161403 試験では 7 例で 7 件（プラセボ群で 5 例 5 件、本剤群で 2 例 2 件）、161505 試験では 20 例で 30 件であった。

また、治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は 9 例で 9 件報告され、試験別の内訳は、161403 試験では 6 例で 6 件（プラセボ群で 5 例 5 件、本剤群で 1 例 1 件）、161505 試験では 3 例で 3 件であった。

TAK-771-3002 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象の一覧は表 2.7.4.2-8 に、試験ごとの詳細は 2.7.4.2.1.4 に示した。

2.5.5.2.3 その他の重要な有害事象

2.5.5.2.3.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

CIDP/MMN 患者を対象とした 3 試験（TAK-771-3002 試験、161403 試験及び 161505 試験）において、治験薬の投与中止に至った有害事象は、TAK-771-3002 試験では 1 例で 1 件（CIDP 患者で 1 例 1 件）、161403 試験では 4 例で 6 件（プラセボ群で 1 例 1 件、本剤群で 3 例 5 件）、161505 試験では 6 例で 7 件認められた。

TAK-771-3002 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象は、Epoch 1 の CIDP 患者でみられた慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーであり、転帰は回復であった。

161403 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、プラセボ群でみられた発疹、本剤群でみられた脳血管発作、注入部位浮腫／注入部位疼痛（同一症例）及び悪心／悪寒（同一症例）であり、いずれも転帰は回復であった。

161505 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、マントル細胞リンパ腫、胆管細胞癌、鼠径ヘルニア、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、心不全／低換気（同一症例）及び腹痛であった。各事象の転帰は、胆管細胞癌は死亡、鼠径ヘルニア、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、心不全及び低換気は回復したが後遺症あり、マントル細胞リンパ腫は軽快、腹痛は回復であった。

試験ごとの詳細は 2.7.4.2.1.5（1）に示した。

2.5.5.2.3.2 特に注目すべき有害事象

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〕における、医薬品リスク管理計画書に基づく特に注目すべき有害事象の発現状況を以下に要約した。

これらの事象は、静注又は皮下注用の人免疫グロブリン製剤で既に知られている人免疫グロブリン製剤共通のリスク、及び本剤の臨床試験でよくみられたリスクであり、本剤における重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクと考えられる。医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を通じて、関連する情報を収集し、医療従事者及び患者に情報提供を行うことにより、これらのリスクは管理可能と考えられる（具体的な方策は 2.5.6.3 参照）。

1）アナフィラキシー反応

ヒト血漿から製造された製品では、アナフィラキシー反応がみられることがあり、重度のアナフィラキシー反応は、人免疫グロブリン製剤の投与を受けるすべての患者に起こる可能性がある。特に選択的免疫グロブリン A（IgA）欠損症を有し、血清中に抗 IgA 抗体を持つ患者ではリスクが高まるとの報告がある[1][2]。

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 試験において、アナフィラキシー反応関連事象（定義は表 2.7.4.1-5 参照）を発現した被験者は認められなかった。

2）無菌性髄膜炎

発症機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤投与に関連して無菌性髄膜炎が発現することが知られている[3]。

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 試験において、無菌性髄膜炎（定義は表 2.7.4.1-5 参照）を発現した被験者は認められなかった。

3）急性腎障害

人免疫グロブリン製剤の投与に関連して急性腎障害が発症することが報告されている[4]。また、本剤にはスクロースは含まれていないものの、特にスクロースを含む人免疫グロブリン製剤では、腎障害との関連が示唆されている[5]。

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 試験において、急性腎障害関連事象（定義は表 2.7.4.1-5 参照）を発現した被験者は認められなかった。

4）血栓塞栓症

人免疫グロブリン製剤投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症及び深部静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている[6][7][8]。

血栓塞栓症関連事象（定義は表 2.7.4.1-5 参照）は、TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）では認められなかったものの、161403 試験の Epoch 1 で 1 例、161505 試験で 2 例認められた。

161403 試験では本剤群で脳血管発作 1 例が認められ、重度、重篤、治験薬との因果関係は関連があるかもしれないと判断され、転帰は回復であった。161505 試験では虚血性脳卒中及び表在性血栓性静脈炎各 1 例が認められ、虚血性脳卒中は、軽度、重篤、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断され、転帰は回復したが後遺症ありであった。表在性血栓性静脈炎は、中等度、非重篤、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断され、転帰は回復であった。

5）漏出を伴う注入部位反応

本剤は投与 1 回あたりの IgG の注入量が皮下注製剤としては多く、rHuPH20 の投与により一度に大量の皮下投与を可能にしている。rHuPH20 の投与が不十分な場合、rHuPH20 の投与後速やかに SCIG, 10%を投与しなかった場合、速い投与速度で rHuPH20／SCIG, 10%を投与した場合、投与順の過誤、注射針の挿入角度が浅すぎる又は皮膚組織に対して短すぎる針を使用した場合等において、皮下組織内の圧力上昇による漏出を伴う注入部位反応の発現のおそれがある。また、局所硬結のリスクが増加し、注入ポンプ圧の上昇により紅斑及び疼痛による血管迷走神経反射が生じるおそれもある。さらに、漏出により IgG 投与が不十分となることで、期待する効果が得られない可能性も考えられる。

注入部位反応関連事象（定義は表 2.7.4.1-5 参照）を含む局所性有害事象は、TAK-771-3002 試験の Epoch 1 で 15 例（CIDP 患者で 10 例、MMN 患者で 5 例）、Epoch 2 で 10 例（CIDP 患者で 6 例、MMN 患者で 4 例）、161403 試験の Epoch 1 で 32 例（プラセボ群で 8 例、本剤群で 24 例）、161505 試験で 27 例報告された。いずれの試験においても、重篤な局所性有害事象は認められなかった。

6）溶血性貧血

人免疫グロブリン製剤投与後に溶血性貧血が生じることがある。発症機序は解明されていないが、人免疫グロブリン製剤に含まれる供血者由来の血液型抗体が移行して、まれに溶血を引き起こすことが考えられる[9]。

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 試験において、溶血性貧血関連事象（定義は表 2.7.4.1-5 参照）を発現した被験者は認められなかった。

7）肝機能障害、黄疸

発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤において肝機能障害や黄疸が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

肝機能障害、黄疸関連事象（定義は表 2.7.4.1-5 参照）は、TAK-771-3002 試験の Epoch 1 で 1 例、同試験の Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）で 1 例、161403 試験の Epoch 1 で 1 例、161505 試験で 2 例認められた。

TAK-771-3002 試験の Epoch 1 では Cohort 1（CIDP 患者）でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例が認められ、軽度、非重篤、治験薬との因果関係は関連ありと判断され、転帰は未回復であった。また、Epoch 2 の Cohort 1 でも上記と同一被験者（CIDP 患者）でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められ、軽度、非重篤、治験薬との因果関係は関連ありと判断され、転帰は未回復であった。161403 試験の Epoch 1 ではプラセボ群で脂肪肝 1 例が認められ、軽度、非重篤、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は未回復であった。161505 試験ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の両事象が発現した被験者が 2 例認められた。このうち、1 例は両事象ともに、中等度、非重篤、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断され、転帰は回復であった。また、他の 1 例は両事象ともに、軽度、非重篤、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は軽快であった。

8）血小板減少

発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤において血小板減少が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

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 試験において、血小板減少関連事象（定義は表 2.7.4.1-5 参照）を発現した被験者は認められなかった。

9）肺水腫

発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤に含まれる抗ヒト白血球抗原抗体や抗好中球抗体が非心原性肺水腫を引き起こす可能性が考えられており[10][11]、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

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 試験において、肺水腫関連事象（定義は表 2.7.4.1-5 参照）を発現した被験者は認められなかった。

2.5.5.2.4 第 1 相試験における有害事象

TAK-771-1001 試験全体で、有害事象は 51/51 例（100.0%）に 422 件報告された。そのうち、局所性有害事象は 51/51 例（100.0%）に 402 件報告され、全身性有害事象は 12/51 例（23.5%）に 20 件報告された。全身性有害事象は、漸増ありの Arm（15.2%）に比べ、漸増なしの Arm（38.9%）で発現頻度が高く、特に Arm 6〔高用量（1.0 g/kg）を漸増なしで投与した Arm〕で最も高頻度（50.0%）であった。

試験全体で 50%以上の被験者で報告された有害事象は、注入部位腫脹（100.0%、51/51 例）、注入部位紅斑（80.4%、41/51 例）、注入部位疼痛（68.6%、35/51 例）及び注入部位そう痒症（52.9%、27/51 例）であった。

有害事象はいずれも軽度であり、試験終了までに回復した。重度の有害事象及び試験中止に至った有害事象はみられなかった。また、死亡例及び重篤な有害事象はみられなかった。

以上、本試験の結果から、本剤は健康成人において用量漸増の有無を問わず、安全かつ良好な忍容性を示した。ただし、Arm 6〔高用量（1.0 g/kg）を漸増なしで投与した Arm〕では、他の Arm に比べ、早期中止に至った被験者の割合が高かったことから、特に高用量では用量漸増を行ったほうがより良好な忍容性を示す可能性がある。また、従来の漸増法を用いた場合（Arm 1 及び 4）とより短期間で治療用量に到達する漸増法を用いた場合（Arm 2 及び 5）では、有害事象の発現頻度や中止例の割合は同程度であった。

2.5.5.3 その他の安全性評価

2.5.5.3.1 臨床検査値の評価

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）及び健康成人を対象とした 1 試験（TAK-771-1001 試験）における臨床検査値の評価結果（2.7.4.3）から、安全性に関する懸念は認められなかった。

2.5.5.3.2 バイタルサイン及びその他の安全性評価

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）及び健康成人を対象とした 1 試験（TAK-771-1001 試験）におけるバイタルサイン及びその他の安全性評価結果（2.7.4.4）から、安全性に関する懸念は認められなかった。

2.5.5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.4.1 内因性要因

（1）日本人 CIDP/MMN 患者における安全性（非日本人 CIDP 患者との比較）

TAK-771-3002 試験の Epoch 1 で得られた日本人 CIDP/MMN 患者における有害事象プロファイルと、161403 試験の Epoch 1 で得られた海外の CIDP 患者における有害事象プロファイルの比較結果（2.7.4.5.1.1）から、日本人と非日本人の間で安全性に臨床上問題となる大きな違いはないと考えられた。

また、その他、重篤な有害事象（2.7.4.2.1.4）、その他の重要な有害事象（2.7.4.2.1.5）、特に注目すべき有害事象〔2.7.4.2.1.6（2）及び 2.7.4.2.1.6（3）〕の結果から、日本人 CIDP/MMN 患者特有の安全性の懸念は認められなかった。

（2）年齢別の安全性

161403 試験の Epoch 1 で得られた海外の CIDP 患者における有害事象発現頻度について、年齢別（55 歳以下、55 歳超）の層別解析を実施した。

プラセボ群及び本剤群を合わせた有害事象発現頻度は、55 歳以下で 76.6%（49/64 例）、55 歳超で 58.8%（40/68 例）であり、55 歳以下の層は 55 歳超の層よりも有害事象発現頻度が高かった。55 歳以下の層の投与群別の内訳は、プラセボ群及び本剤群がそれぞれ 72.2%（26/36 例）及び 82.1%（23/28 例）であった。55 歳超の層の投与群別の内訳は、プラセボ群及び本

剤群がそれぞれ 41.2%（14/34 例）及び 76.5%（26/34 例）であり、プラセボ群に比べ本剤群で発現頻度が高かった。

また、161403 試験 Epoch 1 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[12]。

なお、日本人 CIDP/MMN 患者を対象とした TAK-771-3002 試験では有害事象発現頻度の年齢別の層別解析は行っていないものの、Epoch 1 では 65 歳未満の被験者 17 例（CIDP 患者 13 例、MMN 患者 4 例）、65 歳以上の被験者 9 例（CIDP 患者 6 例、MMN 患者 3 例）の安全性データが得られており、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）では 65 歳未満の被験者 16 例（CIDP 患者 12 例、MMN 患者 4 例）、65 歳以上の被験者 7 例（CIDP 患者 4 例、MMN 患者 3 例）の安全性データが得られている。TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）では、これらいずれの年齢層でも、重度の有害事象、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（2.7.4.5.1.2）。

（3）男女別の安全性

161403 試験の Epoch 1 で得られた海外の CIDP 患者における有害事象発現頻度について、男女の層別解析を実施した。

プラセボ群及び本剤群を合わせた有害事象発現頻度は、女性で 75.9%（44/58 例）、男性で 60.8%（45/74 例）であり、女性は男性よりも有害事象発現頻度が高かった。女性の投与群別の内訳は、プラセボ群及び本剤群がそれぞれ 75.0%（24/32 例）及び 76.9%（20/26 例）であり、投与群間で大きな差はみられなかった。一方、男性の投与群別の内訳は、プラセボ群及び本剤群がそれぞれ 42.1%（16/38 例）及び 80.6%（29/36 例）であり、プラセボ群に比べ本剤群で発現頻度が高かった。

なお、日本人 CIDP/MMN 患者を対象とした TAK-771-3002 試験では有害事象発現頻度の男女別の層別解析は行っていないものの、Epoch 1 では男性被験者 16 例（CIDP 患者 11 例、MMN 患者 5 例）、女性被験者 10 例（CIDP 患者 8 例、MMN 患者 2 例）の安全性データが得られており、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）では男性被験者 14 例（CIDP 患者 9 例、MMN 患者 5 例）、女性被験者 9 例（CIDP 患者 7 例、MMN 患者 2 例）の安全性データが得られている。
TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）では、男女ともに、重度の有害事象、重篤な有害事象はみられず、本剤は性別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（2.7.4.5.1.3）。

（4）抗 rHuPH20 抗体の発現有無別の安全性

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 試験における抗 rHuPH20 結合抗体又は中和抗体の発現状況（2.5.3.2）を踏まえ、これらの抗体発現による安全性への影響について検討した。

TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）を通した期間では、Cohort 1 及び 2 を合わせて 6 例（CIDP 患者 4 例、MMN 患者 2 例）で抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が少なくとも 1 時点で発現し、そのうち 5 例で 143 件（CIDP 患者 3 例で 67 件、MMN 患者 2 例で 76 件）の有害事象が認められた。143 件の内訳は、抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体発現前に認められた事象が 82 件（CIDP 患者で 41 件、MMN 患者で 41 件）、発現

後に認められた事象が 61 件（CIDP 患者で 26 件、MMN 患者で 35 件）であり、抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体の発現に伴う有害事象発現頻度の増加は認められず、治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象（アレルギー反応、局所性及び全身性の免疫複合体を介した反応並びに血栓塞栓イベント）も認められなかった。

161403 試験の Epoch 1 では、本剤群 7/62 例（11.3%）及びプラセボ群 1/70 例（1.4%）で抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が少なくとも 1 時点で発現したが、抗 rHuPH20 結合抗体による有害事象発現頻度の増加はみられず、rHuPH20 に対する過敏症反応や、抗 rHuPH20 結合抗体に起因する有害事象も認められなかった。抗 rHuPH20 中和抗体が発現した被験者は認められなかった。

161505 試験では、14/85 例（16.5%）で抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が少なくとも 1 時点で発現し、2/85 例（2.4%）で抗 rHuPH20 中和抗体が発現したが、抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体による有害事象発現頻度の増加は認められなかった（2.7.4.5.1.4）。

2.5.5.4.2 外因性要因

食事習慣、喫煙又は飲酒などの外因性要因が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性について検討したデータは得られていない。

2.5.5.4.3 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用及び薬物疾患相互作用について検討したデータは得られていない。

なお、IgG の投与後は、受動的に移行したさまざまな抗体が患者の血液中で一時的に増加することにより、血清学的検査（例：A 型肝炎、B 型肝炎、麻疹、水痘等）の結果が誤って陽性になる可能性があることが報告されている。また、抗体が赤血球抗原（例：A、B 及び D）に受動的に移行することで、直接又は間接抗グロブリン（クームス）試験が陽性になる可能性がある。さらに、血中 β-D-グルカンの検出により真菌感染の補助診断を行う場合、β-D-グルカンを含有する人免疫グロブリン製剤の投与により検査結果が偽陽性になり、なおかつ投与後数週間にわたってこの状態が持続する可能性がある。

2.5.5.4.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤の投与を受けた女性における長期安全性データを収集した非介入の妊娠レジストリ試験（161301 試験）の結果から、本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルは妊婦でも変更がないことが示されている（詳細は 2.7.4.5.4 参照）。

また、授乳に関しては、ウサギ及びマウスを用いた非臨床試験において、母動物の抗 rHuPH20 抗体が授乳中に仔動物に移行することが報告されている。妊娠又は出生児の発達に対する抗 rHuPH20 抗体の有害作用は認められていない。ただし、ヒトにおいて授乳中に移行する抗 rHuPH20 結合抗体の影響は不明である。したがって、授乳中の本剤の投与は、授乳による発達及び健康上の利益に加え、母親への本剤投与の臨床的必要性、及び本剤又は母親の基礎疾患による授乳児への潜在的な有害作用を踏まえて検討する必要がある。

以上のような結果が得られているものの、妊婦及び授乳婦に対する本剤の投与データは限られていることを踏まえると、妊娠及び授乳時の本剤の投与では、以下の点に注意すべきである。

・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。
・授乳婦への投与においては、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。

2.5.5.4.5 過量投与

本剤の過量投与に関するデータは得られていない。

2.5.5.4.6 薬物乱用

薬物乱用に関するデータは得られていない。

2.5.5.4.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の離脱症状及び反跳現象を示唆するデータは得られていない。

2.5.5.4.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤による自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を示唆するデータは得られていない。

2.5.5.5 本剤の医師主導試験で得られた MMN 患者における安全性成績

海外では MMN 患者を対象とした医師主導試験 2 試験が実施されており、これらの試験の公表文献（Herraets et al., 2019 及び Al-Zuhairy et al., 2019、いずれも参考資料）で報告された本剤の安全性成績を以下に要約した。なお、各試験の詳細は 2.7.6.3 及び 2.7.6.7 に示した。

（1）Al-Zuhairy et al., 2019

本試験は、18 歳以上の MMN 患者を対象に、本剤と従来の皮下注用免疫グロブリン（cSCIG）の有効性及び安全性を比較評価する無作為化、観察者盲検、クロスオーバー、非劣性試験であり、デンマークの 3 施設で実施された。

本試験では、本剤を 24 週間投与した後に cSCIG を 24 週間投与する群と、cSCIG を 24 週間投与した後に本剤を 24 週間投与する群に各 10 例が無作為割付された。

全身性副作用は全被験者の 44%で認められ、発現頻度は cSCIG 投与時及び本剤投与時で同程度であった。

局所性副作用の投与あたりの発現件数は、cSCIG（0.09 件／回）に比べ、本剤（0.63 件／回）で多かったものの、局所性副作用の総発現件数は cSCIG 投与時と本剤投与時で同程度であった。

本試験では、MMN 患者 20 例中 2 例が副作用のために本剤の投与を中止したが、試験全体で、本剤の投与に伴う重篤な副作用（心血管系、脳血管系及びアナフィラキシー等を含む）や死亡例は認められず、安全性に問題がないことが示された。

臨床検査では、投与開始 7 日目のヘモグロビン値が、cSCIG 投与時（9.2 mmol/L）に比べ、本剤投与時（8.9 mmol/L）で 3%低かったものの、いずれの評価時点においても本剤投与と cSCIG 投与時で大きな差はなかった。生化学的検査において溶血の徴候は認められなかった。

（2）Herraets et al., 2019

本試験は、18 歳以上の MMN 患者を対象に、本剤を投与した時の安全性を IVIG と比較して評価する、前向き、非盲検試験であり、オランダの 1 施設で実施された。

本試験は、IVIG 投与期（12 週間）及びそれに続く本剤投与期（36 週間）の 2 期で構成された。IVIG 投与期では、本試験開始前に行われていた IVIG 維持療法と同じレジメンで IVIG の投与が行われ、その後の本剤投与期では、IVIG と同じ投与量及び投与頻度で本剤を投与することとされた。

本試験では、18 例が IVIG 投与期で IVIG の投与を受け、その後 17 例が本剤投与期で本剤の投与を受けた。本剤投与期では、17 例中 9 例（52.9%）が本剤の投与を早期に中止した。これらの被験者における投与回数の平均値（標準偏差）は 4.7（4.6）回であった。本剤の投与を継続した被験者（8 例）と中止した被験者（9 例）でベースライン特性に統計学的に有意な差はみられなかった（表 2.7.6.7-2）。

本剤の投与を中止した 9 例のうち、6 例は有害事象〔注射部位の局所反応（6 例）、悪心（1 例）、痙攣（1 例）、全身倦怠感（2 例）及び頭痛（1 例）[1]〕により投与を中止した。その他、筋力低下がみられた 1 例は本剤の投与量の増量を拒否して IVIG への切替えを選択したことにより投与中止に至り、2 例〔本剤投与との関連なしと判断された重篤な有害事象（虚血性脳卒中）が発現した 1 例、及び本剤の投与量を増量したにもかかわらず筋力低下がみられた 1 例〕は治験担当医師の判断で中止に至った。

全身性有害事象の発現頻度は、IVIG 投与期（11.6 件／人年）に比べ、本剤投与期（5.0 件／人年）で低かった。また、IVIG 投与時に比べ、本剤投与時は、頭痛及び全身倦怠感の発現頻度が低かったものの、痙攣及び注射部位の局所反応の発現頻度が高かった。

重篤な有害事象は 2 例で 3 件（冠動脈疾患／糖尿病及び虚血性脳卒中）が報告されたが、いずれも本剤投与と関連なしと判断された。

溶血性貧血の発現は認められず、また、本剤投与開始後の抗 rHuPH20 結合抗体の発現も認められなかった。

2.5.5.6 IVIG, 10%の臨床試験で得られた MMN 患者における安全性成績

海外第 3 相試験（160604 試験、参考資料）は、MMN 患者を対象に IVIG, 10%を静脈内投与したときの有効性及び安全性／忍容性を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験である。

IVIG, 10%は、本剤の構成成分である SCIG, 10%と同一製剤であり、投与経路や rHuPH20 を投与していないといった違いがあるため結果の解釈には限界があるものの、MMN 患者に IVIG, 10%を静脈内投与したときの安全性成績は、本剤の安全性を評価するうえで参考になると考えたことから、当該試験の安全性成績を以下に要約した。

本試験では、44 例が IVIG, 10%の投与を受け、そのうち 41 例が 60 週間の試験期間（48 週間の IVIG 投与期及び 12 週間のプラセボ投与期）を完了した。試験全体で、IVIG, 10%の 1

[1] 複数の有害事象により中止に至った被験者については事象ごとに1例を計数した。

ヵ月あたりに換算した投与量の中央値は 1.2 g/kg（範囲：0.5～2.4 g/kg）、IVIG, 10%の投与期間の中央値は 335 日間（範囲：133～371 日）であった。

IVIG, 10%投与期間中には 319 件の有害事象が報告された。そのうち重篤な有害事象は 2 件（霧視及び肺塞栓症）であり、肺塞栓症の 1 件（1 例）は治験薬との関連ありと判断された。また、非重篤な有害事象は 317 件であり、そのうち 100 件が治験薬との関連ありと判断された。プラセボ投与期間中には計 52 件の有害事象が報告され、そのうち 15 件が治験薬との関連ありと判断された。

5%以上の被験者で報告された治験薬との関連ありの有害事象は、頭痛〔IVIG, 10%投与期及びプラセボ投与期でそれぞれ 25.0%（11/44 例）及び 4.7%（2/43 例）〕及び筋力低下〔同 6.8%（3/44 例）及び 2.3%（1/43 例）〕であった。また、IVIG, 10%及びプラセボの投与 1 回あたりに換算した発現頻度は、頭痛はそれぞれ 2.1%（21 件/983 回）及び 2.3%（3 件/129 回）、筋力低下は 2.1%（21 件/983 回）及び 2.3%（3 件/129 回）であった。

その他、本試験の安全性評価結果の詳細は 2.7.6.4 に示した。

本試験の結果から、MMN 患者に IVIG, 10%を投与したときの安全性及び忍容性は良好であることが示された。

2.5.5.7 長期投与時の安全性

本剤を長期投与したときの安全性成績は、CIDP 及び MMN 患者を対象とした TAK-771-3002 試験、並びに CIDP 患者を対象とした 161505 試験から得られている。

TAK-771-3002 試験では、CIDP 患者 19 例及び MMN 患者 7 例に本剤が投与され、Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）を通しての治験薬投与期間の平均値は 9.03 ヵ月（範囲：2.3～10.4 ヵ月）であった。TAK-771-3002 試験において本剤を長期投与したときの忍容性は良好であり、投与期間の後半にあたる Epoch 2 では、重度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

161505 試験では、CIDP 患者 85 例に本剤が投与され、治験薬投与期間の平均値は 31.1 ヵ月（範囲：0.0～77.3 ヵ月）、総曝露量は 219.914 人・年であった。

161505 試験は、最後の被験者が 12 ヵ月間の観察を完了した時点で治験依頼者の判断で試験を打ち切ったため、85 例全例が早期中止例とみなされた。治験依頼者が試験打切りを判断した時点で試験に参加していた 35 例（41.2%）の中止理由は「治験依頼者の判断による中止」とされた。その他の被験者の主な中止理由は、「医師の判断による中止」が 21 例（24.7%）、「被験者の判断による中止」が 19 例（22.4%）であり、「有害事象による中止例」（4 例、4.7%）や「被験者の死亡による中止」（1 例、1.2%）は少なかった。

161505 試験において本剤を長期投与したときの忍容性は良好であった。本試験の治験薬総投与回数は 3487 回で、そのうち 416 回（11.9%）は被験者の自宅で投与が行われたが、試験期間中に治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至ったのは 123 回（3.5%）であり、うち 3 回（0.1%）のみが忍容性不良によるものであった。

161505 試験における被験者あたりの有害事象件数（表 2.7.4.2-4）は、TAK-771-3002 試験の Epoch 1（表 2.7.4.2-1）及び Epoch 2（表 2.7.4.2-2）並びに 161403 試験の Epoch 1 の本剤群（表 2.7.4.2-3）よりも高かったが、これは本剤の平均投与期間の違い（TAK-771-3002 試験の Epoch 1、同試験の Epoch 2、161403 試験の Epoch 1 の本剤群及び 161505 試験でそれぞれ 5.06

ヵ月、4.50 ヵ月、5.299 ヵ月及び 31.1 ヵ月）によるものと考えられ、投与あたり及び曝露人年あたりの有害事象件数は 3 試験間で類似していた。

以上のことから、本剤を長期投与したときの安全性に大きな問題は認められず、本剤の皮下投与は、従来の IVIG による静脈内投与が困難な患者、IVIG 投与時の忍容性不良の患者、在宅自己投与を希望する患者にも使用できる可能性がある。

2.5.5.8 市販後データ

本剤は、欧州連合で 2013 年 5 月に承認され、2024 年 5 月 31 日時点で欧州及び米国を含む 45 ヵ国で承認されている。

本剤の最初の承認日から 2024 年 5 月 31 日までの期間において、市販後に本剤の投与を受けた患者数は、累計で月あたり平均 [redacted] 例[2]と推定されている。

これまでに得られた臨床試験における有効性データ、文献報告、臨床試験及び市販後に報告された有害事象等の安全性の累積データを評価した結果、本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルに変更はないと考えられる。

2.5.5.9 安全性の結論

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安全性及び忍容性が確認された。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、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、IVIG, 10%の臨床試験（160604 試験）で MMN 患者に IVIG, 10%を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。

本剤の臨床試験では、重篤な有害事象、抗 rHuPH20 抗体の発現も認められたが、安全性に対する明らかな懸念はないと考えられた。

以上のことから、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。

また、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、及び低用量の治療用量（0.4 g/kg）を漸増なしで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、個々の患者の状況に合わせて、用量漸増を調整できる可能性が示された。

[2] 2013年5月16日から2024年5月31日までの調査単位期間における患者1人あたり月あたり40 gの人免疫グロブリンを使用継続したと仮定した場合の推定患者曝露

2.5.5.10 参考文献

[1] Laschinger C, Shepherd FA, Naylor DH. Anti-IgA-mediated transfusion reactions in Canada. Can Med Assoc J. 1984;130:141-4.

[2] Björkander J, Hammarström L, Smith CI, Buckley RH, Cunningham-Rundles C, Hanson LA. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. J Clin Immunol. 1987;7(1):8-15.

[3] Bharath V, Eckert K, Kang M, Chin-Yee IH, Hsia CC. Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: a retrospective review at a single tertiary care center. Transfusion. 2015;55(11):2597-605.

[4] Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. J Am Soc Nephrol. 1997;8(11):1788-94.

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

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

[7] Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. Lancet. 1986;2(8500):217-8.

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

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

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

[11] Ravindranath MH, Terasaki PI, Pham T, Jucaud V, Kawakita S. Therapeutic preparations of IVIg contain naturally occurring anti–HLA-E antibodies that react with HLA-Ia (HLA-A/-B/-Cw) alleles. Blood. 2013;121(11):2013-28.

[12] HYQVIA [Immune Globulin Infusion 10% (Human) with Recombinant Human Hyaluronidase] Solution, for subcutaneous administration [prescribing information]. Lexington, MA, USA: Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc., 2024 Jan.（添付なし）

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

2.5.6.1.1.1 CIDP

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 は患者やその家族にとって大きな負担となっている。CIDP は歩行障害及び脱力を引き起こし、日常生活動作における器用さが低下する[3]。また、錯感覚により、うずくような痛み、刺すような痛み、焼けつくような痛みといった症状が生じることがある[4]。CIDP 患者の最大 3 分の 1 が、筋力の低下、疼痛、慢性疲労が原因で早期に退職する。さらに、仕事や余暇活動にも影響が及び、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 による障害は何年も、場合によっては何十年も続き、継続的な治療が必要となることがある[5]。

2.5.6.1.1.2 MMN

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 により死に至ることはめったにないが、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]。

2.5.6.1.2 現行の治療

2.5.6.1.2.1 CIDP

EAN/PNS の 2021 年ガイドラインでは、CIDP の第一選択治療としてコルチコステロイド、IVIG 又は血漿浄化療法を検討することが推奨されている[1][2][11][12]。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。維持療法として、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 SCIG も強く推奨される治療法として追加された[1]。本邦においても、国際ガイドラインと同様に、第一選択治療としてコルチコステロイド、IVIG、血漿浄化療法が推奨される。第一選択治療に反応性があり、かつ再発した症例に対して、治療の遅れや再発による神経軸索の不可逆的な変性が起きるのを防ぐ目的で維持療法が行われ、コルチコステロイドの内服や免疫グロブリン療法（IVIG 又は SCIG）が用いられる[13]。

2.5.6.1.2.2 MMN

IVIG による MMN の運動機能維持に対する治療は、EFNS/PNS の神経疾患治療における IVIG の使用に関するガイドラインにより推奨されている[6]。本邦においても、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。維持療法としては、日本人の MMN 患者に IVIG を 1.0 g/kg を 3 週間ごとに投与し、効果があることが示された[14]。

2.5.6.1.2.3 現行の治療における問題点

CIDP 及び MMN は、再発と寛解を繰り返す経過、又は緩徐に症状が進行する臨床経過をとるため、一般的に治療を継続する必要がある。

CIDP の維持療法では、免疫グロブリン療法（IVIG 及び SCIG）、コルチコステロイド内服、血漿浄化療法が推奨されている。しかし、コルチコステロイドは、特に長期間の使用で視床下部－下垂体機能の抑制、股関節の無菌性壊死、ミオパチー、高血圧、胃炎、骨粗しょう症、高血糖、体重増加、免疫抑制等の副作用を発症するリスクがある。血漿浄化療法では、静脈アクセスの確保や装置が必要となる。静脈アクセスが良好な患者であれば血漿浄化療法は長期の治療選択肢となりうるが、静脈アクセスが困難な患者で短期間に頻回の浄化が必要となる場合や、長期の維持療法が必要な場合は、有害事象の発現や忍容性への影響を考慮する必要がある。そのため、簡便性及び安全性の観点から、免疫グロブリン療法が最も汎用されている。

MMN の維持療法では、IVIG が第一選択治療で、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。

CIDP 患者及び MMN 患者における維持療法として、IVIG の治療効果は十分に確立されている。しかしながら、IVIG による治療では、概ね 3 週間隔での通院及び投与が必要であり、そのために会社や学校を休む等の社会的不便を強いられている。また、静脈アクセスの確保が困難な患者や、静脈内投与により重度の全身性副作用が現れる患者が存在する。

近年利用可能となった SCIG でも、CIDP 患者における維持療法の治療効果は十分に確立されている[15]-[20]。MMN 患者に SCIG を使用したデータは限られており現時点で市販薬はないものの、SCIG に有効性を示す海外臨床試験が存在し、MMN の治療における SCIG の使用が支持されている[8][21]-[24]。SCIG には、IVIG と比較して全身性の副作用発現リスクの低減が期待できること、静脈アクセスの確保が困難な患者に対しても投与できること、在宅自己投与が可能となること、といった利点があり、患者の QoL 及び治療満足度の向上に繋がっている[25][26][27]。しかしながら、従来の SCIG は単一の投与部位に注入できる容量が限られていることから、IVIG と比較して頻回の投与が必要であるという欠点がある。患者の利便性をさらに向上させるために、このような欠点が克服された新たな IgG 製剤の必要性は高い。

2.5.6.2 ベネフィット

これまでに実施した臨床試験の結果及び公表文献の知見から、CIDP 患者及び MMN 患者に対する維持療法における本剤の有効性及び安全性が示されている。

2.5.6.2.1 有効性

2.5.6.2.1.1 CIDP

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）〕では、主要評価項目を達成した。Epoch 1 で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）でも、主要評価項目を達成した。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。事前に規定した感度分析、再発までの時間、別の評価尺度を用いた評価及び電気生理学的検査の結果より、主要評価項目の結果がさらに裏付けられた。

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し、再発率は CIDP を対象とした他の継続試験[28]の長期再発率と比較して良好であることが示された。その他の評価項目においても、国内第 3 相試験〔TAK-771-3002 試験 Cohort 1（CIDP）〕での結果は海外第 3 相試験（161403 試験 Epoch 1 及び 161505 試験）の結果と同程度の値を示した。

2.5.6.2.1.2 MMN

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）〕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。副次評価項目である MRC 合計スコア、GNDS スコア、及び両手握力の結果からも、主要評価項目と同様に、MMN 患者が安定した臨床状態を維持したことが示された。TAK-771-3002 試験では、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）の 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。また、TAK-771-3002 試験で確認された本剤の有効性は、海外試験（Herraets et al., 2019、Al-Zuhairy et al., 2019 及び 160604 試験）での結果からも支持された。

2.5.6.2.2 良好な安全性

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。

以上のことから、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。

また、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 0.4g/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。

2.5.6.2.3 治療上の新たな選択肢の提供、QoL の向上

免疫性神経疾患に対する免疫グロブリン製剤の有効性と安全性は確立しているが、現在も投与経路、投与方法の改良が続けられている。静脈内投与が長年にわたって主流であったが、近年は皮下注製剤が重要な治療選択肢となってきた。SCIG 製剤は IVIG 製剤と比較して頭痛、血栓塞栓症などの全身性副作用が少ないという利点がある[20][28]-[31]。また SCIG 製剤は在宅自己投与が可能であるため、absenteeism を軽減し、患者の QoL 及び治療満足度を向上させることができる。

しかしながら、SCIG は、IVIG に比べてバイオアベイラビリティが低く（65%～69%）[32]、IgG の増量を考慮する必要がある。また 1 注入部位あたり約 30～50 mL しか皮下投与できない。その結果、これまでに本邦で承認されている CIDP を対象とした従来型 SCIG の投与間隔は 1 週間である。

本剤は、rHuPH20 により一時的に皮下投与時の IgG の拡散と吸収を促進するという、新しい特徴を持った SCIG 製剤である。PID 患者を対象とした試験では、rHuPH20 非併用下と比べて約 20%バイオアベイラビリティが増加することが確認された。〔ハイキュービア 10%皮下注セット製造販売承認申請資料（2024 年 2 月申請）CTD 2.7.3 参照〕。本剤は欧米を含む 40 ヵ国以上で承認されており、これまでの安全性データで rHuPH20 に対する抗薬物抗体は大きな懸念ではないことが確認されている。以上から、SCIG 製剤の長所をそのままに、3～4 週間隔の投与を可能とする薬剤として、新たな治療選択肢となっている。

CIDP 患者/MMN 患者を対象とした 3 試験（TAK-771-3002 試験の Epoch 1、161403 試験の Epoch 1 及び 161505 試験）から、本剤切替え前の IVIG 製剤と同じ IgG 投与量、投与間隔で CIDP 患者及び MMN 患者の運動機能低下の再発又は進行の抑制が可能であることが示された。また、臨床試験の結果は本剤の既存の安全性プロファイルと一致し、新たな安全性上の懸念は認められず、治療用量及び迅速漸増法を用いて投与した際の忍容性は良好であった。国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験）では、自己投与による在宅投与が行われ、安全性、忍容性及び有効性上の懸念は認められなかった。なお、TAK-771-3002 試験では抗 rHuPH20 抗体陽性例が Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の最終評価時点までに 6 例認められたが、中和抗体についてはいずれも陰性であった。

さらに、CIDP 患者を対象とした海外第 3 相試験（161403 試験）での患者報告アウトカムの評価からは、本剤群はプラセボ群に比べて HRQoL の低下を抑制する傾向が示された。治療の好みの評価では、本剤の投与を受けた被験者の約 3 分の 2 が前治療よりも本剤を好み、IVIG による治療と比較して本剤による治療に対する好みが良好であることが示された。本剤

群の大部分の被験者が本剤による治療の継続を選択すると回答し、本剤は前治療に比べてより利便性が高いと評価した。

MMN 患者の治療では、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、IVIG が第一選択治療で治療選択肢が非常に限られている。SCIG は、臨床試験で MMN の維持治療法として使用が支持されているものの、保険適用外であり承認されていない。本剤は、MMN 患者に対して初の SCIG の治療選択肢を提供できると考えられる。

以上より、IVIG 及び従来の SCIG における欠点が克服された本剤は、安定した CIDP 及び MMN 患者に対する新たな維持治療としての治療選択肢を提供し、患者 QoL の向上に寄与すると考えられる。

2.5.6.3 リスク

原発性免疫不全症候群（PID）及び CIDP／MMN を対象とした国内外臨床試験成績、海外製造販売後の自発報告、添付文書等を考慮し、以下の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクが考えられた。なお、国内で実施した TAK-771-3002 試験から日本人における新たな安全性上の懸念は認められなかった。これらのリスクに関して、これまでに得られている情報及びリスクを管理するための方策を以下に要約した。

2.5.6.3.1 重要な特定されたリスク

2.5.6.3.1.1 アナフィラキシー反応

ヒト血漿から製造された製品では、アナフィラキシー反応がみられることがある。重度のアナフィラキシー反応は、静注用 IgG 製剤の投与を受けるすべての患者に起こる可能性がある。特に選択的免疫グロブリン A（IgA）欠損症を有し、血清中に抗 IgA 抗体を持つ患者ではリスクが高まるとの報告がある[33][34]。

PID を対象とした国内第 3 相試験（TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験中間解析）並びに海外第 2/3 相及び第 3 相試験（160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験）（以下、PID を対象とした国内外臨床試験）において、本剤の投与期間中にアナフィラキシー反応関連の有害事象[1]は報告されなかった。なお、160902 試験では、本剤投与期間終了後の安全性追跡調査期間に重度のアナフィラキシー反応が 1 例で認められ、それにより被験者が治験を中止した。当該事象は非重篤かつ本剤投与期間終了後に投与していた SCIG, 10%と関連ありと判断され、転帰は回復であった。CIDP 及び MMN を対象とした国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験中間解析）並びに CIDP を対象とした海外第 3 相試験（161403 試験及び 161505 試験）（以下、CIDP／MMN を対象とした国内外臨床試験）において、本剤の投与期間中にアナフィラキシー反応関連の有害事象[1]は報告されなかった。海外の製造販売後では、アナフィラキシー反応等の重篤な副作用が報告されている（2024 年 5 月時点）。アナフィラキシー反応等が発現した場合は、重篤な病状を呈する又は致死的転帰に至る可能性がある。

[1] ICH国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）「アナフィラキシー反応」（狭域）に該当する基本語（PT）

以上の理由により、アナフィラキシー反応を重要な特定されたリスクとし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、製造販売後データベース調査（無又は低ガンマグロブリン血症）を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「2. 禁忌」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.1.2 漏出を伴う注入部位反応

本剤は投与 1 回あたりの SCIG, 10%の注入量が皮下注製剤としては多く、rHuPH20 の投与により一度に大量の皮下投与を可能にしている。rHuPH20 の投与が不十分な場合、rHuPH20 の投与後速やかに（10 分以内に）SCIG, 10%の投与を行わなかった場合、速い投与速度で rHuPH20 又は SCIG, 10%を投与した場合、投与順の過誤、注射針の挿入角度が浅すぎる又は皮膚組織に対して短すぎる針を使用した場合等において、皮下組織内の圧力上昇による漏出を伴う注入部位反応の発現のおそれや局所硬結のリスクが増加し、注入ポンプ圧の上昇により紅斑及び疼痛による血管迷走神経反射が生じるおそれがある。また、漏出により SCIG, 10%の投与が不十分となることで、期待する効果が得られないおそれも考えられる。

PID を対象とした国内外臨床試験及び CIDP／MMN を対象とした国内外臨床試験において、本剤の投与期間中に報告された漏出を含む注入部位反応関連の有害事象[2]は多数報告されており、いずれも非重篤であるが、ほとんどが本剤との因果関係が否定されなかった。なお、投薬過誤関連事象[3]は報告されなかった。海外の製造販売後では、漏出を含む注入部位反応関連の副作用が多数報告されており、大半は非重篤であるが、重篤な副作用も報告されている（2024 年 5 月時点）。重篤な場合には、治療不耐用及び治療の中止につながるおそれがある。

以上の理由により、漏出を伴う注入部位反応を重要な特定されたリスクとし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、製造販売後データベース調査（無又は低ガンマグロブリン血症）を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「11.2 その他の副作用」及び「14. 適用上の注意」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。また、追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材〔ハイキュービア 10%皮下注セットを投与する際の注意事項（無又は低ガンマグロブリン血症）〕、医療従事者向け資材〔ハイキュービア 10%皮下注セットを投与する際の注意事項（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）〕及び患者向け資材（ハイキュービア 10%皮下注セットによる治療を受けられる患者さんへ）を作成し、提供することとした。

[2] MedDRA高位語（HLT）「注入部位反応」及び「注射部位反応」に該当するPT、並びにPT「溢出」、「血液溢出」、「カテーテル留置部位溢出」、「投与部位溢出」、「適用部位溢出」、「医療機器使用部位溢出」、「適用部位分泌」、「カテーテル留置部位分泌」、「穿刺部位分泌」、「投与部位分泌」及び「医療機器使用部位分泌」

[3] MedDRA SMQ「投薬過誤」（広域）に該当するPT

2.5.6.3.1.3 血栓塞栓症

IgG 製剤投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症及び深部静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている[35][36][37]。

PID を対象とした国内外臨床試験において、本剤の投与期間中に血栓塞栓症関連の有害事象[4]は 160603 試験で 1 例に報告され、報告事象は血栓症であった。本事象については同一被験者において中等度及び重度の血栓症が各 1 件発現し、うち中等度の血栓症は重篤な有害事象であった。当該事象は、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は回復したが後遺症ありであった。また、重度の血栓症は非重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断され、転帰は軽快であった。CIDP／MMN を対象とした国内外臨床試験において、本剤の投与期間中に報告された血栓塞栓症関連の有害事象[4]は TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）では認められなかったものの、161403 試験の Epoch 1 で 1 例、161505 試験で 2 例認められた。161403 試験では本剤群で脳血管発作 1 例が認められ、重度、重篤、治験薬との因果関係は関連があるかもしれないと判断され、転帰は回復であった。161505 試験では虚血性脳卒中及び表在性血栓性静脈炎各 1 例が認められ、虚血性脳卒中は、軽度、重篤、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断され、転帰は回復したが後遺症ありであった。表在性血栓性静脈炎は、中等度、非重篤、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断され、転帰は回復であった。また、海外の製造販売後では、血栓塞栓症関連の重篤な副作用が報告されている（2024 年 5 月時点）。血栓塞栓症が発現した場合は、重篤な病状を呈する又は致死的転帰に至る可能性がある。

以上の理由により、血栓塞栓症を重要な特定されたリスクとし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、製造販売後データベース調査（無又は低ガンマグロブリン血症）を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.1. 合併症・既往歴等のある患者」、「9.8 高齢者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.1.4 無菌性髄膜炎

IgG 製剤投与に関連して無菌性髄膜炎が発現することが報告されている[38]。発症機序は不明であるが、考えられる誘発因子として、IgG 自体や製剤中の安定化剤による作用、又は IgG 投与により誘発されるサイトカイン放出、片頭痛患者における脳血管の感受性、IgG 二量体・凝集体及び補体の活性化等が挙げられる[39]。

PID を対象とした国内外臨床試験及び CIDP／MMN を対象とした国内外臨床試験のいずれにおいても、本剤の投与期間中に無菌性髄膜炎の有害事象[5]は報告されなかった。また、海外の製造販売後では、無菌性髄膜炎の重篤な副作用が報告されている（2024 年 5 月時点）。無菌性髄膜炎が発現した場合は、重篤な病状を呈する可能性がある。

以上の理由により、無菌性髄膜炎を重要な特定されたリスクとし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、製造販売後データベース調査（無又は低ガンマグロブリン血症）を実施する

[4] MedDRA SMQ「塞栓および血栓」（狭域）に該当するPT

[5] MedDRA PT「無菌性髄膜炎」

こととした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.2 重要な潜在的リスク

2.5.6.3.2.1 溶血性貧血

IgG 製剤投与後に溶血性貧血が生じることがある。発症機序は解明されていないが、IgG 製剤に含まれる供血者由来の血液型抗体が移行して、まれに溶血を引き起こすことが考えられる[40]。

PID を対象とした国内外臨床試験において、本剤の投与期間中に報告された溶血性貧血関連の有害事象[6]は複数例報告されているものの、溶血性貧血関連の重篤な有害事象は報告されなかった。CIDP／MMN を対象とした国内外臨床試験において、本剤の投与期間中に溶血性貧血関連の有害事象[6]は報告されなかった。また、海外の製造販売後では、溶血性貧血関連の重篤な副作用が報告されているが、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られていない（2024 年 5 月時点）。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 型以外の患者に大量投与した際に溶血性貧血が発現することがあり、発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

以上の理由により、溶血性貧血を重要な潜在的リスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を行うこととした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.2.2 原材料に由来する感染症の伝播

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、原料に由来する感染症の伝播リスクを完全に排除することはできない。

以上の理由により、原材料に由来する感染症の伝播を重要な潜在的リスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を行うこととした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の冒頭、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「9.5 妊婦」及び「20. 取扱い上の注意」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.2.3 急性腎障害

IgG 製剤の静脈内投与に関連して急性腎障害が発症することが報告されている[41]。特にスクロースを含む静注用 IgG 製剤については、腎不全との関連が示唆されている[42]。なお、本剤にはスクロースは含まれていない。

[6] MedDRA SMQ「溶血性障害」（広域）に該当するPT

PID を対象とした国内外臨床試験及び CIDP／MMN を対象とした国内外臨床試験のいずれにおいても、本剤の投与期間中に急性腎障害関連の有害事象[7]は報告されなかった。また、海外の製造販売後では、急性腎障害関連の重篤な副作用が報告されているが、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られていない（2024 年 5 月時点）。急性腎障害が発現した場合は、長期的な透析を要する等、重篤な病状を呈する又は致死的転帰に至る可能性がある。

以上の理由により、急性腎障害を重要な潜在的リスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を行うこととした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.2 腎機能障害患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.2.4 肝機能障害、黄疸

発現機序は不明であるが、IgG 製剤において肝機能障害や黄疸が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

PID を対象とした国内外臨床試験において、本剤の投与期間中に肝機能障害、黄疸関連の有害事象[8]は、161101 試験でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（同一症例）、160603 試験で肝腫大が 1 例、160902 試験で肝機能検査値上昇が 1 例、161503 試験でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例報告された。黄疸を含む肝機能障害関連の重篤な有害事象は報告されなかった。CIDP／MMN を対象とした国内外臨床試験において、本剤の投与期間中に肝機能障害、黄疸関連の有害事象[8]は、TAK-771-3002 試験の Epoch 1 で 1 例、同試験の Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）で 1 例、161403 試験の Epoch 1 で 1 例、161505 試験で 2 例認められた。TAK-771-3002 試験の Epoch 1 では Cohort 1（CIDP 患者）でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例が認められ、軽度、非重篤、治験薬との因果関係は関連ありと判断され、転帰は未回復であった。また、Epoch 2 の Cohort 1 でも上記と同一被験者（CIDP 患者）でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められ、軽度、非重篤、治験薬との因果関係は関連ありと判断され、転帰は未回復であった。161403 試験の Epoch 1 ではプラセボ群で脂肪肝 1 例が認められ、軽度、非重篤、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は未回復であった。161505 試験ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の両事象が発現した被験者が 2 例認められた。このうち、1 例は両事象ともに、中等度、非重篤、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断され、転帰は回復であった。また、他の 1 例は両事象ともに、軽度、非重篤、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は軽快であった。海外製造販売後では、黄疸を含む肝機能障害関連の重篤な副作用が報告されているが、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られていない（2024 年 5 月時点）。

以上の理由により、肝機能障害、黄疸を重要な潜在的リスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を行うこととした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

---

[7] MedDRA SMQ「急性腎不全」（狭域）に該当するPT

[8] 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

2.5.6.3.2.5 血小板減少

発現機序は不明であるが、IgG 製剤において血小板減少が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

PID を対象とした国内外臨床試験において、本剤の投与期間中に血小板減少関連の有害事象[9]は 160902 試験で 1 例、161101 試験で 1 例報告され、報告事象はいずれも血小板減少症であった。いずれも非重篤な有害事象として軽度の血小板減少症が報告され、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。血小板減少関連の重篤な有害事象は報告されなかった。CIDP／MMN を対象とした国内外臨床試験において、本剤の投与期間中に血小板減少関連の有害事象[9]は報告されなかった。海外製造販売後では、血小板減少関連の重篤な副作用が報告されているが、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られていない（2024 年 5 月時点）。

以上の理由により、血小板減少を重要な潜在的リスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を行うこととした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.2.6 肺水腫

発現機序は不明であるが、IgG 製剤に含まれる抗ヒト白血球抗原抗体や抗好中球抗体が非心原性肺水腫を引き起こす可能性が考えられる[43][44]。IgG 製剤において当該事象が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

PID を対象とした国内外臨床試験及び CIDP／MMN を対象とした国内外臨床試験のいずれにおいても、肺水腫関連の有害事象[10]は報告されなかった。海外製造販売後では、肺水腫関連の重篤な副作用が報告されているが、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られていない（2024 年 5 月時点）。

以上の理由により、肺水腫を重要な潜在的リスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を行うこととした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

なお、その他のリスクとして、rHuPH20 に対する抗体の発現及び弱毒生ワクチンに対する反応の変化が考えられる。

これまでに複数の臨床試験において抗 rHuPH20 結合抗体価が 160 以上となった事例が認められているが、その発現頻度は健常者集団で報告されている頻度と同程度である。また、本剤の臨床試験では、抗 rHuPH20 中和抗体の発現が認められたが、安全性に対する明らかな懸念はないと考えられた。さらに、非臨床試験では、rHuPH20 反応性抗体と他のヒアルロニダーゼとの交差反応性は認められなかった。本剤の臨床試験において、抗 rHuPH20 結合抗体価が 10,000 以上となった被験者を対象に他の内因性ヒアルロニダーゼとの交差反応性も評価したが、これまで交差反応性は認められていない。さらに、抗 rHuPH20 抗体の発現と有害事象との間に関連性は認められていない。現在までに得られている本剤の臨床データ及び安全性

[9] 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」
[10] MedDRA HLT「肺水腫」に該当するPT、PT「輸血関連急性肺障害」

データから、本剤の投与は安全で忍容性が良好であることが示されており、rHuPH20 反応性抗体が認められた場合でも有効性の欠如や有害事象の増加は認められていない。

弱毒生ワクチンに対する反応の変化は、受動抗体の移行によるものであることが知られている。IgG 製剤の投与により、6 週間から 3 ヵ月間程度、麻疹、おたふくかぜ、風疹、水痘等の弱毒生ワクチンの効果が得られないおそれがある。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤は、rHuPH20 により一時的に皮下投与時の IgG の拡散と吸収を促進する、新たな特徴を有する SCIG 製剤である。本剤は、SCIG 製剤の利点である、IVIG 製剤と比較した全身性副作用発現リスクの低下、静脈アクセス不良な患者への投与や在宅自己投与を保ち、かつ IVIG 製剤と同じ投与間隔での投与を可能とする製剤である。

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 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（CIDP）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 の安定した臨床経過を維持し、再発率は CIDP を対象とした他の継続試験[28]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重篤な有害事象の発現はなかった。国内外 3 試験（TAK-771-3002 試験、161403 試験及び 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。日本人特有の安全性上の懸念は認められず、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いた。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。

CIDP/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、日本人 CIDP/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、投与期間を通して安定していた。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。TAK-771-3002 試験では抗 rHuPH20 抗体陽性例が Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の最終評価時点までに 6 例認められたが、中和抗体が認められた被験者はいなかった。

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

結論として、本剤は、日本人 CIDP/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り、安全性及び忍容性も良好であった。rHuPH20 の事前投与は静脈内投与時と同程度の用量及び投与頻度（最長 4 週間隔）で IGI, 10%を皮下投与することを可能とし、rHuPH20 の投与と IGI, 10%の投与を一連の医療行為として実施する組合せ製剤としたことで在宅での治療が可能であった。

CIDP/MMN 患者は、多くの患者が再発と緩解を繰り返す経過、又は緩徐に症状が進行する臨床経過をとるため、生涯にわたって治療が必要である。本剤は CIDP 患者に負担の少ない維持療法を提供できる新たな治療選択肢であり、MMN 患者にとって本邦初の皮下投与免疫グロブリン製剤である。

一方、重要な特定されたリスクとしてアナフィラキシー反応、漏出を伴う注入部位反応、血栓塞栓症及び無菌性髄膜炎が、重要な潜在的リスクとして溶血性貧血、原材料に由来する感染症の伝播、急性腎障害、肝機能障害、黄疸、血小板減少及び肺水腫が考えられるが、リスク最小化活動として電子添文及び患者向医薬品ガイドでの注意喚起並びに医療従事者向け資材及び患者向け資材の作成及び提供を計画しており、またこれらのリスクは概ね既存の IgG 製剤と同様のプロファイルであること及び注入部位反応については高頻度に認められるものの主に非重篤な事象であることも考慮し、リスク管理は可能であると考えられる。

以上から、本剤のベネフィットは、リスクを上回ると考えられる。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.6.6 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] 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] Ulane CM, Brannagan TH. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy, Multifocal Motor Neuropathy, and Related Disorders. In: Donofrio PD. (ed.) Textbook of Peripheral Neuropathy. New York. 2012.

[5] Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, van Schaik I, Frost C, Chalk CH. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2017;CD010369.

[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, van den Berg LH, 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.

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

[12] 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.

[13] 関口縁、三澤園子．末梢神経疾患の治療の進歩．神経治療学．2023;40(5):717-21.

[14] Kuwabara S, Misawa S, Mori M, Iwai Y, Ochi K, Suzuki H, Nodera H, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of multifocal motor neuropathy: A multi-center, open-label, 52-week phase 3 trial. J Peripher Nerv Syst. 2018;23:115-9.

[15] Cocito D, Merola A, Peci E, Mazzeo A, Fazio R, Francia A, et al. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a short-term nationwide study. J Neurol. 2014;261: 2159-64.

[16] Cocito D, Serra G, Falcone Y, Paolasso I. The efficacy of subcutaneous immunoglobulin administration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responders to intravenous immunoglobulin. J Peripher Nerv Syst. 2011;16:150-2.

[17] Köller H, Schroeter M, Feischen H, Hartung HP, Kieseier BC. Subcutaneous self-infusions of immunoglobulins as a potential therapeutic regimen in immunemediated neuropathies. J Neurol. 2006;253:1505-6.

[18] Lee DH, Linker RA, Paulus W, Schneider-Gold C, Chan A, Gold R. Subcutaneous immunoglobulin infusion: a new therapeutic option in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve. 2008;37:406-9.

[19] Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, Sindrup SH, Andersen H, Christiansen I, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Eur J Neurol. 2013;20:836-42.

[20] van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2018;17:35-46.

[21] Eftimov F, Vermeulen M, de Haan RJ, van den Berg LH, van Schaik IN. Subcutaneous immunoglobulin therapy for multifocal motor neuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2009;14(2):93-100.

[22] Harbo T, Andersen H, Hess A, Hansen K, Sindrup SH, Jakobsen J. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. Eur J Neurol. 2009;16(5):631-8.

[23] Misbah SA, Baumann A, Fazio R, Dacci P, Schmidt DS, Burton J, Sturzenegger M. A smooth transition protocol for patients with multifocal motor neuropathy going from intravenous to subcutaneous immunoglobulin therapy: an open-label proof-of-concept study. J Peripher Nerv Syst. 2011;16(2):92-7.

[24] Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Long-term therapy with high doses of subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. Neurology. 2010;75(15):1377-80.

[25] Berger M, Murphy E, Riley P, Bergman GE. Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. South Med J. 2010;103:856-63.

[26] Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. BioDrugs. 2007;21:105-16.

[27] Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Costa-Carvalho BT, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:936-42.

[28] 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.

[29] Gardulf A, Björvell H, Gustafson R, Hammarström L, Smith CI. Safety of rapid subcutaneous gammaglobulin infusions in patients with primary antibody deficiency. Immunodeficiency. 1993;4:81-4.

[30] Gardulf A, Hammarström L. Subcutaneous administration of immunoglobulins. What are the advantages? Clin Immunother. 1996;6 (2):108-16.

[31] Gardulf A, Hammarström L, Smith CI. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. Lancet. 1991;338:162-6.

[32] Berger M, Jolles S, Orange JS, Sleasman JW. Bioavailability of IgG Administered by the Subcutaneous Route. J Clin Immunol. 2013;33:984-90.

[33] Laschinger C, Shepherd FA, Naylor DH. Anti-IgA-mediated transfusion reactions in Canada. Can Med Assoc J. 1984;130:141-4.

[34] Björkander J, Hammarström L, Smith CI, Buckley RH, Cunningham-Rundles C, Hanson LA. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. J Clin Immunol. 1987;7(1):8-15.

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

[36] Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. Lancet. 1986;2(8500):217-8.

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

[38] Bharath V, Eckert K, Kang M, Chin-Yee IH, Hsia CC. Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: a retrospective review at a single tertiary care center. Transfusion. 2015;55(11):2597-605.

[39] Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. Ann Intern Med. 1994;121(4):259-62.

[40] Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Transfus Med Rev. 2003;17:241-51.

[41] Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. J Am Soc Nephrol. 1997;8(11):1788-94.

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

[43] Vlaar APJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. Lancet. 2013;382:984-94.

[44] Ravindranath MH, Terasaki PI, Pham T, Jucaud V, Kawakita S. Therapeutic preparations of IVIg contain naturally occurring anti–HLA-E antibodies that react with HLA-Ia (HLA-A/-B/-Cw) alleles. Blood. 2013;121:2013-28.

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.6 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.2.1 参考文献に記載

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.3.4 参考文献に記載

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.3 参考文献に記載

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.5.10 参考文献に記載

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載