

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

血漿分画製剤 皮下注用人免疫グロブリン製剤
生物学的製剤基準 pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）

キュービトル® 20%皮下注 2g/10mL

キュービトル® 20%皮下注 4g/20mL

キュービトル® 20%皮下注 8g/40mL

Cuvitru® 20% S.C. Injection 2g/10mL, 4g/20mL, 8g/40mL

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	特定生物由来製品、処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 バイアル中人免疫グロブリン G を各々下記の量含有 キュービトル 20%皮下注 2g/10mL : 2g キュービトル 20%皮下注 4g/20mL : 4g キュービトル 20%皮下注 8g/40mL : 8g
一般名	和名：pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射） 洋名：pH4-Treated Acidic Normal Human Immunoglobulin (Subcutaneous injection)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023 年 9 月 25 日 薬価基準収載年月日：2023 年 11 月 22 日 販売開始年月日：2024 年 1 月 24 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

本 IF は 2025 年 3 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
(1) 承認条件.....	2
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMP の概要.....	3

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	4
(1) 和名.....	4
(2) 洋名.....	4
(3) 名称の由来.....	4
2. 一般名.....	4
(1) 和名（命名法）.....	4
(2) 洋名（命名法）.....	4
(3) ステム（stem）.....	4
3. 構造式又は示性式.....	4
4. 分子式及び分子量.....	5
5. 化学名（命名法）又は本質.....	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	6
(1) 外観・性状.....	6
(2) 溶解性.....	6
(3) 吸湿性.....	6
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	6
(5) 酸塩基解離定数.....	6
(6) 分配係数.....	6
(7) その他の主な示性値.....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	7
(1) 剤形の区別.....	7
(2) 製剤の外観及び性状.....	7
(3) 識別コード.....	7
(4) 製剤の物性.....	7
(5) その他.....	7
2. 製剤の組成.....	8
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	8
(2) 電解質等の濃度.....	8
(3) 熱量.....	8

3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	9
(2) 包装	9
(3) 予備容量	9
(4) 容器の材質	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
(1) 用法及び用量の解説	10
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	13
(1) 臨床データパッケージ	13
(2) 臨床薬理試験	14
(3) 用量反応探索試験	15
(4) 検証的試験	15
(5) 患者・病態別試験	59
(6) 治療的使用	59
(7) その他	59
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	60
2. 薬理作用	60
(1) 作用部位・作用機序	60
(2) 薬効を裏付ける試験成績	60
(3) 作用発現時間・持続時間	61
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	62
(1) 治療上有効な血中濃度	62
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	62
(3) 中毒域	63
(4) 食事・併用薬の影響	63
2. 薬物速度論的パラメータ	63
(1) 解析方法	63
(2) 吸収速度定数	63
(3) 消失速度定数	63
(4) クリアランス	63

(5) 分布容積.....	64
(6) その他.....	64
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	64
(1) 解析方法.....	64
(2) パラメータ変動要因.....	64
4. 吸収.....	65
5. 分布.....	65
(1) 血液－脳関門通過性.....	65
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	65
(3) 乳汁への移行性.....	66
(4) 髄液への移行性.....	66
(5) その他の組織への移行性.....	66
(6) 血漿蛋白結合率.....	66
6. 代謝.....	66
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	66
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率.....	66
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	66
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	66
7. 排泄.....	66
8. トランスポーターに関する情報.....	66
9. 透析等による除去率.....	66
10. 特定の背景を有する患者.....	66
11. その他.....	66

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由.....	67
2. 禁忌内容とその理由.....	67
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	67
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	67
5. 重要な基本的注意とその理由.....	68
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	70
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	70
(2) 腎機能障害患者.....	71
(3) 肝機能障害患者.....	71
(4) 生殖能を有する者.....	71
(5) 妊婦.....	71
(6) 授乳婦.....	71
(7) 小児等.....	72
(8) 高齢者.....	73
7. 相互作用.....	73
(1) 併用禁忌とその理由.....	73
(2) 併用注意とその理由.....	73
8. 副作用.....	73
(1) 重大な副作用と初期症状.....	74
(2) その他の副作用.....	76
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	76
10. 過量投与.....	76
11. 適用上の注意.....	77

12. その他の注意	78
(1) 臨床使用に基づく情報	78
(2) 非臨床試験に基づく情報	78
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	79
(1) 薬効薬理試験	79
(2) 安全性薬理試験	79
(3) その他の薬理試験	79
2. 毒性試験	79
(1) 単回投与毒性試験	79
(2) 反復投与毒性試験	81
(3) 遺伝毒性試験	81
(4) がん原性試験	81
(5) 生殖発生毒性試験	82
(6) 局所刺激性試験	82
(7) その他の特殊毒性	83
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	84
2. 有効期間	84
3. 包装状態での貯法	84
4. 取扱い上の注意	84
5. 患者向け資材	84
6. 同一成分・同効薬	84
7. 国際誕生年月日	84
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	85
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	85
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	85
11. 再審査期間	85
12. 投薬期間制限に関する情報	85
13. 各種コード	85
14. 保険給付上の注意	85
X I. 文献	
1. 引用文献	86
2. その他の参考文献	87
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	88
2. 海外における臨床支援情報	90
X III. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	92
(1) 粉碎	92
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	92
2. その他の関連資料	92

略語集

略語	略語内容	
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	絶対好中球数
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration versus time curve over a 1-dosing interval	1投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積
CD	co-stimulatory molecule	共刺激分子
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
EOS/ET	end of study/early termination	試験終了時／早期終了時
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions	
EQ-5D-3L	EuroQol 5 dimensions 3-level	
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ: バイオアベイラビリティとして次のように定義した。170903 試験における「IVIG, 10% 投与後の AUC/週の幾何平均値」に対する「SCIG, 20% 投与後の AUC の幾何平均値」の比
F1	ratio of AUC	AUC 比: 170904 又は 160601 試験で算出した「IVIG, 10% を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で SCIG (本剤又は SCIG, 10%) を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HIV-1	Human immunodeficiency virus 1	ヒト免疫不全ウイルス 1 型
HIV-2	Human immunodeficiency virus 2	ヒト免疫不全ウイルス 2 型
HRQoL	health related quality of life	健康関連 QoL
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IGI, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution	注入用免疫グロブリン (ヒト) 10% 溶液
ITT	Intent-to-treat	
IU	international unit	国際単位
IUIS	International Union of Immunological Societies	国際免疫学会連合
IV	intravenous	静脈内
IVIG	Immune Globulin administered intravenously	静注用免疫グロブリン

略語	略語内容	
IVIG, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered intravenously	静注用免疫グロブリン（ヒト）10%
LD ₅₀	Median lethal dose	半数致死量
LQI	Life Quality Index	治療満足度
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
(Δ-) NHS	(Heat-inactivated) normal human serum	（熱非動化）正常ヒト血清
PEDS-QL	Pediatric Quality of Life Inventory	
PID	primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PKAS	Pharmacokinetic Analysis Set	薬物動態解析対象集団
PMN	Polymorphonuclear leukocytes	多形核白血球
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
SC	subcutaneous	皮下
SCIG, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered subcutaneously	皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%
SCIG, 16%	IGI, 16% administered SC	皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%
SCIG, 20%	Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution	皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液
SF-36	Short-Form 36	
SID	Secondary Immunodeficiency	続発性免疫不全症候群
TAAE	temporally-associated adverse event	治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象
TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9	薬物治療の満足度に関する質問票
VASBI	validated acute serious bacterial infection	急性重篤細菌感染
vCJD	variant Creutzfeldt-Jakob disease	変異型クロイツフェルト・ヤコブ病
XLA	X-linked agammaglobulinemia	X 連鎖無ガンマグロブリン血症

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

キュービトル 20%皮下注 2g/10mL・4g/20mL・8g/40mL（以下、本剤）は、原発性免疫不全症候群（PID）や続発性免疫不全症候群（SID）によって無又は低ガンマグロブリン血症と診断された成人及び小児患者における免疫グロブリンの補充を目的として開発された、人免疫グロブリン G（IgG）を 20%含有する皮下注用人免疫グロブリン製剤（SCIG, 20%）である。

PID は、液性免疫系や細胞性免疫系の障害により感染症の再発を繰り返す疾患である。PID における感染症の治療や予防の主な選択肢としては、標準的な抗菌薬による治療と IgG 補充療法が挙げられる。また、SID による無又は低ガンマグロブリン血症に対しても IgG 補充療法が使用されている。SID は、栄養不良、薬物、手術及び白血病や骨髄腫のような造血器腫瘍等の外的要因により、内在する免疫系が障害され感染症のリスクが高くなる疾患で、PID より高い頻度で認められる¹⁾。

本剤は、PID や SID によって無又は低ガンマグロブリン血症と診断された患者に対する IgG 補充療法に用いられる。IgG 補充療法によって外因性の IgG を投与することにより、液性免疫の増強が期待される。IgG 補充療法は、一般的に静脈内投与（静注）では 3 又は 4 週間に 1 回で、皮下投与では週 1 回投与が行われているため、両投与間で血清 IgG 濃度推移に差が認められる。皮下投与では静脈内投与に比べて血清 IgG の最高濃度は低くなり、最低濃度は高くなることから変動幅が減少し、結果的に高いトラフ値が得られると考えられている^{2,3)}。

Baxalta 社（現、武田薬品工業株式会社）は IgG 補充療法用の皮下注製剤を開発し、米国において注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）（本邦未承認）が 2012 年に承認された。その後、皮下投与の際の投与量、投与部位数及び投与時間を減らすことを目的としてより高濃度（20%）の IgG を含む製剤として本剤が開発され、2016 年 7 月に英国やドイツなど欧州数カ国で、同年 9 月に米国で承認され、海外 30 カ国以上で承認されている（2023 年 5 月時点）。

日本人 PID 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験、外国人 PID 患者を対象とした 2 つの海外第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本剤の有効性及び安全性について検討された。また、国内第Ⅲ相試験では在宅での本剤の自己投与も検討され、本剤を患者が在宅自己注射することが可能であることが確認された。以上の結果より、武田薬品工業株式会社は、2022 年 10 月に本剤の医薬品製造販売承認申請を行い、2023 年 9 月に「無又は低ガンマグロブリン血症」を効能又は効果として承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、週 1 回又は 2 週間に 1 回の投与が選択可能な皮下注用人免疫グロブリン製剤（SCIG, 20%）である。
（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(2) 本剤は、部位あたりの投与容量を、初回投与では 20mL 以下とし、2 回目以降の投与では最大 60mL まで増量することができ、部位あたりの投与速度は、初回及び 2 回目は 10mL/h で開始し、3 回目以降では最大 60mL/h まで増加することが可能である。

（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

(3) 本剤を週 1 回皮下投与した際の血清 IgG 濃度は C_{max} が 9.08g/L、 C_{min} が 7.45g/L（幾何平均値）であった。

（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(4) 日本人 PID 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（TAK-664-3001 試験）において、週 1 回投与期間及び 2 週間に 1 回投与期間の最後の 3 回の来院における幾何平均 IgG トラフ値は、それぞれ 856mg/dL 及び 839mg/dL であった（主要評価項目）。本剤で治療中に発生した急性

重篤細菌感染（VASBI）の年間発現頻度は 0.11 件/人・年で、すべての感染症は 2.04 件/人・年であった（副次評価項目）。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

- (5) PID 患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（170903 試験及び 170904 試験〈検証試験〉）において、本剤の週 1 回皮下投与における VASBI の年間発現頻度はそれぞれ 0.022 件/人・年（99%信頼区間の上限：0.049）、0.012 件/人・年（99%信頼区間の上限：0.024）であり、米国食品医薬品局（FDA）⁴⁾ 及び欧州医薬品庁（EMA）⁵⁾ のガイドラインで有効性の実質的証拠とする閾値（VASBI の年間発現頻度が 1.0 件）を下回り、統計学的な有意差が認められた（ $p<0.0001$ 、片側検定）（検証的な解析結果）（主要評価項目）。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量〔100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重〕を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

- (6) 重大な副作用として、アナフィラキシー反応、無菌性髄膜炎症候群、急性腎障害、血栓塞栓症、肝機能障害、黄疸、血小板減少、肺水腫、溶血性貧血（いずれも頻度不明）が報告された。

主な副作用として、注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、そう痒感、じん麻疹、内出血、浮腫）が 30.2%認められた。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤には高容量を含む 3 つの製剤規格（2g/10mL、4g/20mL、8g/40mL）がある。

（「IV. 2. 製剤の組成」の項参照）

- (2) 皮下注製剤であることから、静注のルート確保が困難な患者への投与が可能である。

また、自己投与が可能であることから、患者自身又は介護者が在宅で投与できる。

（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（「I. 6. RMPの概要」の項参照）	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和5年11月21日 保医発1121第1号）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）	有

（2025年3月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・アナフィラキシー反応 ・血栓塞栓症 ・無菌性髄膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・溶血性貧血 ・原材料に由来する感染症の伝播 ・急性腎障害 ・肝機能障害、黄疸 ・血小板減少 ・肺水腫 	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後データベース調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

キュービトル 20%皮下注 2g/10mL

キュービトル 20%皮下注 4g/20mL

キュービトル 20%皮下注 8g/40mL

(2) 洋名

Cuvitru 20% S.C. Injection 2g/10mL, 4g/20mL, 8g/40mL

(3) 名称の由来

Cu- referring to subCUtaneous, vi- referring to via, tru- referring to through

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）

(2) 洋名（命名法）

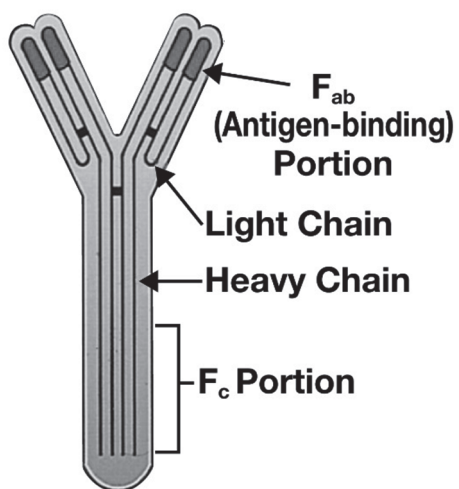
pH4-Treated Acidic Normal Human Immunoglobulin（Subcutaneous injection）

(3) ステム（stem）

不明

3. 構造式又は示性式

Normal Immunoglobulin



4. 分子式及び分子量

分子量：約 150,000

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：グリシンを安定剤として含有する高濃度人免疫グロブリン。

平均 100µg/mL の IgA を含む。

IgG サブクラスの分布は以下の通り。

IgG1 \geq 56.9%

IgG2 \geq 26.6%

IgG3 \geq 3.4%

IgG4 \geq 1.7%

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

TAK-664

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色、微黄色又は微褐色の澄明な液体である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

生物学的製剤基準 pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射） 同定試験

定量法

生物学的製剤基準 pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射） 免疫グロブリンG含量試験




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	キュービトル 20%皮下注		
	2g/10mL	4g/20mL	8g/40mL
外観			
性状	本品は無色又は微黄色又は淡褐色の澄明な液体であり、血漿たん白微粒子を認めることがある。		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：4.6～5.1^{注)}

注) 0.9%塩化ナトリウムを含む1%たん白質溶液における pH

浸透圧比：約 0.9（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		キュービトル 20%皮下注		
		2g/10mL	4g/20mL	8g/40mL
有効成分	人免疫グロブリン G	2g	4g	8g
添加剤	グリシン ^{注1)}	0.25mol/L		
	pH 調節剤	適量		
備考		人免疫グロブリン G は、ヒト血液に由来する。（採血国：米国、採血の区別：非献血） ^{注2)} 本剤は製造工程において、ブタの腸粘膜由来成分（ヘパリンナトリウム）を使用している。		

注 1) グリシン濃度は 0.20～0.30mol/L の範囲である。

注 2) 「IV. 12. その他 献血又は非献血の区別の考え方」を参照。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

生物学的製剤基準の一般試験法、麻しん抗体価測定法により試験を行うとき、麻しん抗体価は人免疫グロブリン G 150mg につき 5 単位以上である。

5. 混入する可能性のある夾雑物

平均 100µg/mL の IgA を含む。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	24 ヶ月	透明ガラス製バイアル	規格内
加速試験	40°C/75%RH	3 ヶ月	透明ガラス製バイアル	免疫グロブリン G 重合物否定試験を除く試験項目では規格内であった。
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	8 時間	透明ガラス製バイアル	規格内

測定項目：性状、pH、免疫グロブリン G 含量試験、免疫グロブリン G 重合物否定試験、エンドトキシン、不溶性微粒子試験、無菌、麻しん抗体価等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

キュービトル 20%皮下注 2g/10mL 瓶 10mL

キュービトル 20%皮下注 4g/20mL 瓶 20mL

キュービトル 20%皮下注 8g/40mL 瓶 40mL

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ホウケイ酸ガラス

ゴム栓：臭化ブチルゴム

キャップ（フリップオフキャップ）：ポリプロピレン及びアルミニウム

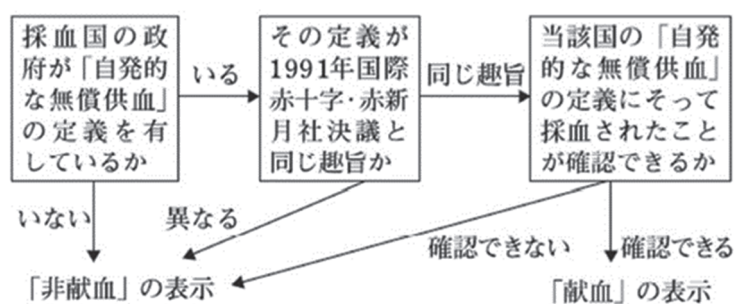
11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

献血又は非献血の区別の考え方

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



V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 無又は低ガンマグロブリン血症

<解説>

本剤の有効性、安全性及び忍容性は、日本人 PID 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（TAK-664-3001 試験⁶⁾）、外国人 PID 患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相の 2 試験（170903 試験⁷⁾ 及び 170904 試験⁸⁾）において検討された。その結果、本剤の効能又は効果は、既承認の IVIG 製剤や 20%IgG を含有する既承認の SCIG 製剤の効能又は効果と同様に、「無又は低ガンマグロブリン血症」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg (0.5～2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第Ⅲ相試験（以下、TAK-664-3001 試験）では、本剤の初回用量として、先行の IVIG 製剤の投与量（200～600mg/kg/3 又は 4 週間隔）に対する 1 週間あたりの等価用量（50～200mg/kg）で本剤を週 1 回皮下投与した（ただし、血清 IgG トラフ値を 500mg/dL 以上に維持するため必要に応じて個別に投与量を調整）。さらに、1 回の用量を 2 倍（100～400mg/kg）にして 2 週間に 1 回皮下投与した。本剤を週 1 回又は 2 週間に 1 回で皮下投与したときの 1 週間あたりの平均投与量（SD）は、107（38）mg/kg [週 1 回投与：106（38）mg/kg、2 週間に 1 回投与：117（20）mg/kg] であった。

本剤投与後の血清 IgG トラフ値は 50～200mg/kg での週 1 回投与と 100～400mg/kg での 2 週間に 1 回投与の間で明らかな差は認められず、これらの値は先行の IVIG 製剤投与時の血清 IgG トラフ値とほぼ同程度の値で推移し、良好にコントロールされることが示された。さらに、トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）も先行の IVIG 投与と同様に、各感染性病原体に対する最小抗体濃度（抗体価）^{9～12)} を十分に上回る値で推移し、被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度が FDA⁴⁾ 及び EMEA⁵⁾ の基準（VASBI の年間発現頻度が 1.0 件）を十分に下回った。これらの結果及び他の IgG20%含有 SCIG 製剤の用法及び用量を参考に、投与量を既承認の IVIG 製剤の投与量（200～600mg/kg/3 又は 4 週間隔）の 1 週間あたりの等価用量として設定することが適切と判断した。すなわち、既承認の IVIG 製剤の投与量は、「通常、人免疫グロブリン G として 200～600mg/kg を 3 又は 4 週間隔で投与する。患者の状態に応じて適宜増減する。」であることから、IVIG 製剤の承認用量の 1 週間あたりの等価用量に換算した上限と下限、すなわち 3 週（上限）又は 4 週（下限）で除した結果から、「1 週間あたり人

免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg」と設定することが妥当と判断した。また、上述のとおり、TAK-664-3001 試験では本剤を週 1 回投与時の 2 倍の投与量にて 2 週間に 1 回投与した場合でも、同程度の血清 IgG トラフ値及び特異抗体濃度(抗体価)が維持されたことから、週 1 回及び 2 週間に 1 回(投与量は週 1 回の 2 倍)の用法が可能であると判断した。なお、本剤の欧州及び米国の添付文書では、各患者の薬物動態及び臨床反応に基づき患者ごとに用量調節することとしている。さらに、1 週間に 1 回よりも短い間隔で分割して投与を行う必要がある患者が存在する可能性があることから、投与回数及び投与量について、患者毎に血清 IgG トラフ値や臨床症状に基づき慎重に適宜増減することが妥当と考えられた。

以上のことより、「無又は低ガンマグロブリン血症」での用法及び用量を「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg (0.5～2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて 1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 皮下注射にのみ使用すること。静脈内に投与してはならない。
- 7.2 本剤の投与開始にあたっては、医療機関において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。[8.5、14.2.6 参照]
- 7.3 静注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者において、本剤の 1 週あたりの人免疫グロブリン G 投与量は、静注用人免疫グロブリン製剤を 3 週間間隔で投与していた場合はその 1/3 量、また、4 週間間隔で投与していた場合はその 1/4 量から開始し、初回投与は静注用人免疫グロブリン製剤の最終投与 1 週間後に投与すること。なお、本剤を 2 週間間隔で投与する場合には、1 週あたりの投与量の 2 倍量とすること。本剤の投与量は、感染頻度や重症度等本剤による治療の臨床反応及び血清 IgG 濃度を参考に調節すること。
- 7.4 他の皮下注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者では、1 週あたり同じ量の人免疫グロブリン G を投与すること。
- 7.5 人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていない。人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者に対して本剤による導入を行う場合は、感染頻度や重症度等本剤による治療の臨床反応と血清 IgG 濃度を参考に、投与量を慎重に調節すること。また、1 週又は 2 週あたりの投与量を数日に分割して投与するなど、投与間隔の調節も考慮すること。

<解説>

- 7.1 本剤は皮下注射用製剤であり、国内臨床試験において皮下投与による有効性及び安全性が検討されていること、また、本剤の静脈内投与による有効性及び安全性は確認されていないことから、注意事項として設定した。
- 7.2 本剤の投与開始にあたっては、医療機関において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行う必要がある。また、本剤による治療開始後、医師により在宅自己投与の適用が妥当と判断された患者については、本剤の在宅自己投与が可能であることを説明するため設定した。
- 7.3 IVIG 製剤と本剤では、投与量及び投与間隔が異なるため、IVIG 製剤から本剤に切り換える場合の用量調節に関する注意事項として設定した。

なお、IVIG 製剤から本剤に切り換える場合、以下の点を考慮すると、週 1 回の投与を基本の投与間隔として本剤による治療を開始することが望ましいと考えられる。

- ・臨床試験では週 1 回投与実施後に 2 週間に 1 回の投与が行われており、IVIG 製剤から直接 2 週間に 1 回の投与に切り替えた患者はいない
- ・2 週間に 1 回の場合、投与量が週 1 回投与の 2 倍となるため、週 1 回投与で忍容性を確認してから 2 週間に 1 回の投与に移行することが望ましい

本剤の投与量及び投与間隔は、感染頻度や重症度等本剤による治療の臨床反応及び血清 IgG 濃度を参考に個々の患者の状態に基づき調節すること。

【IVIG 製剤から本剤に切り換える場合の人免疫グロブリン G 投与量】

〔IVIG 製剤を 3 週間間隔で投与していた場合〕



※2 週間間隔で本剤を投与する場合は●×1/3×2mg/kg 投与

〔IVIG 製剤を 4 週間間隔で投与していた場合〕



※2 週間間隔で本剤を投与する場合は▲×1/4×2mg/kg 投与

7.4 他の SCIG 製剤から本剤に切り換える場合の注意事項として設定した。

7.5 前半部分は、人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者に関する注意事項を記載した。

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

後半部分は、分割投与に関する注意事項を記載した。

本剤の投与にあたっては、分割投与が必要な患者が存在する可能性があることから、患者の状態に応じて 1 週又は 2 週あたりの投与量を数日に分割して投与を行うこと（分割投与）が可能である。

感染症の発現頻度や重症度等を踏まえ、本剤による治療の臨床反応と血清 IgG 濃度を参考に、投与回数を慎重に調節すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

試験番号 (実施国・地域)	薬剤	試験相 目的	対象 被験者数	試験 デザイン	投与量
TAK-664- 3001 (日本)	IVIG SCIG, 20%	第Ⅲ相試験 安全性、忍 容性、PK 及 び有効性の 検討	PID と診 断された 2 歳以上 の患者 17 例	非盲検 非対照 反復投与 多施設共同	Epoch 1 : IVIG 200～600mg/kg を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与 Epoch 2 : IVIG 投与量の 1 週間あたりの 等価用量である 50～200mg/kg で SCIG, 20%を週 1 回皮下投与 Epoch 3 : Epoch 2 の 2 倍の投与量 (100 ～400mg/kg) で SCIG, 20%を 2 週間に 1 回皮下投与
170903 (欧州)	IVIG, 10% SCIG, 16% SCIG, 20%	第Ⅱ/Ⅲ相試 験 有効性、安 全 性 及 び PK の検討	PID と診 断された 2 歳以上 の患者 49 例(a)	非盲検 非対照 反復投与 多施設共同	Epoch 1 : IVIG, 10%300～1000mg/kg/4 週 を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与、若しく は SCIG, 16%を週 1 回又は 2 週間に 1 回 皮下投与 Epoch 2 : Epoch 1 投与量の 1 週間あたりの 等価用量で SCIG, 20%を週 1 回皮下 投与
170904 (米国及び カナダ)	IVIG, 10% SCIG, 20%	第Ⅱ/Ⅲ相試 験 有効性、安 全性、忍容 性及び PK の検討	PID と診 断された 2 歳以上 の患者 77 例(b)	非盲検 非対照 反復投与 多施設共同	Epoch 1 : IVIG, 10%300～100mg/kg/4 週 を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与 Epoch 2 : IVIG, 10%投与量の 1 週間あた りの等価用量の 145%に相当する投与量 で週 1 回皮下投与 Epoch 3 : Epoch 1 と Epoch 2 から推定され た調整用量で SCIG, 20%を週 1 回皮下投 与 Epoch 4 : 期待される総 IgG トラフ濃度 が得られるように個々に調整された個 別化用量で SCIG, 20%を週 1 回皮下投 与

(a)49 例中 48 例に SCIG, 20%が投与された。

(b)77 例中 74 例に SCIG, 20%が投与された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg (0.5～2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

参考資料

試験番号 (実施国・地域)	薬剤	試験相 目的	対象 被験者数	試験 デザイン	投与量
160601 (米国)	IVIG, 10% SCIG, 10%	第Ⅱ/Ⅲ相試験 忍容性及び PK の検討	PID と診 断された 2 歳以上 の患者 49 例(a)	非盲検 非対照 反復投与 多施設共同	Epoch 1 : IVIG, 10%300～1000mg/kg/4 週 を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与 Epoch 2 : IVIG, 10%投与量の 1 週間あた りの等価用量の 130%に相当する投与量 で SCIG, 10%を週 1 回皮下投与 Epoch 3a : Epoch 1 と Epoch 2 から推定さ れた調整用量で SCIG, 10%を週 1 回皮 下投与 Epoch 3b 及び継続投与期 : 期待される総 IgG トラフ濃度が得られるように個々 に調整された個別化用量で週 1 回皮下 投与

(a)49 例中 47 例に SCIG, 10%が投与された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg (0.5～2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

(2) 臨床薬理試験

各試験の概要（投与方法等）については、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項を参照のこと。

1) 国内第Ⅲ相試験（TAK-664-3001 試験）⁶⁾

本剤による IgG 補充療法中、計画どおりに完了した投与の割合の中央値は 100.0%（範囲：94.4%～100.0%）で、投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた割合の中央値は 0.0%（範囲：0.0%～5.6%）であった。投与速度の減速及び投与中止は行われず、本剤の週 1 回皮下投与で漏出により 1 件のみ投与中断が報告された。投与速度の減速、投与中断又は投与中止することなく投与を完了した割合は、IVIG の静脈内投与と本剤の皮下投与で同程度であり、その忍容性が示された。

2) 海外Ⅱ/Ⅲ相試験（170903 試験）（欧州）⁷⁾

本剤の皮下投与では 99.8%（2333/2338 回）が投与速度の減速、投与中断又は投与中止することなく投与を完了した。本剤の全投与回数 2338 回のうち、忍容性の懸念又は有害事象のために本剤の投与速度の減速が行われた割合は 0.2%（5/2338 回）、投与中断又は投与中止が行われた割合は 0.0%（0/2338 回）であった。投与速度の減速、投与中断又は投与中止することなく IVIG, 10% の静脈内投与又は SCIG, 16% の皮下投与を完了した割合 [それぞれ 99.3%（138/139 回）、100.0%（181/181 回）] と同程度であり、その忍容性が示された。

忍容性の懸念又は有害事象のために治験薬の投与速度の減速が行われた被験者の割合は、本剤の皮下投与では 4.2%（2/48 例）、IVIG, 10% の静脈内投与では 3.0%（1/33 例）、SCIG, 16% では 0.0%（0/16 例）であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg (0.5～2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

3) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（170904 試験）（北米）⁸⁾

本剤の皮下投与では 99.8%（4319/4327 回）が投与速度の減速、投与中断又は投与中止することなく投与を完了した。本剤の全投与回数 4327 回のうち、忍容性の懸念又は有害事象のために本剤の投与速度の減速が行われた割合は 0.1%（5/4327 回）、投与中断又は投与中止が行われた割合は 0.1%未満（3/4327 回）であった。投与速度の減速、投与中断又は投与中止することなく本剤の投与を完了した割合は 99.4%を超えており（99.4%～99.9%）、投与速度の減速、投与中断又は投与中止することなく IVIG, 10%の静脈内投与を完了した割合（97.2%、315/324 回）と比較してわずかに高く、その忍容性が示された。

忍容性の懸念又は有害事象のために、治験薬の投与速度の減速が行われた被験者の割合、治験薬の投与中断が行われた被験者の割合及び治験薬の投与中止が行われた被験者の割合は、本剤の皮下投与では 5.4%（4/74 例）、2.7%（2/74 例）及び 6.5%（5/77 例）、IVIG, 10%では 1.3%（1/77 例）、1.4%（1/74 例）及び 0.0%（0/77 例）であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量〔100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重〕を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

(3) 用量反応探索試験

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」①国内第Ⅲ相試験（TAK-664-3001 試験）の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相試験（TAK-664-3001 試験）^{6, 13)}

■試験概要

目的	日本人 PID 患者を対象にキュービトルを週 1 回及び 2 週間に 1 回で投与したときの薬物動態（PK）、安全性、忍容性及び有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象・例数	2 歳以上の日本人 PID 患者 17 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・国際免疫学会連合（IUIS）委員会（2017）¹⁴⁾ の分類で定義される、抗体産生に関与する原発性の液性免疫不全の診断記録があり、IgG 補充療法を必要とする者 ・スクリーニング時に 2 歳以上の者 ・スクリーニングの 3 ヶ月以上前から、IVIG 200～600mg/kg の一定用量を 3 又は 4 週間隔で投与されている者 ・スクリーニング時の血清 IgG トラフ値が 500mg/dL 以上である者 ・スクリーニング前 3 ヶ月以内に重篤な細菌感染を発現していない者 <p style="text-align: right;">など</p>

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">以下のうちの1つ以上で陽性の既往歴を有する者又はスクリーニング時に陽性であった者：B型肝炎表面抗原（HBsAg）、C型肝炎ウイルス（HCV）のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）判定、若しくはヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）又はヒト免疫不全ウイルス2型（HIV-2）のPCR判定スクリーニング時の臨床検査値が以下の基準のいずれかに該当した者（異常値が持続しているかどうかを判断するために、検査を1回繰り返すことがあった）：<ul style="list-style-type: none">a. ALT 及び AST の検査値が検査機関の基準値上限の2.5倍を超えて持続しているb. 持続性の重度の好中球減少症〔好中球絶対数（ANC）が500/mm³以下と定義〕を有する推算糸球体濾過率（eGFR）が60mL/min/1.73m²未満と定義される腎機能障害を有する者悪性腫瘍（適切に治療された皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌並びに子宮頸部上皮内癌を除く）の診断を受けている者又は悪性腫瘍を有する者。ただし、スクリーニング前の無病期間が5年を超える場合はこの限りではない。抗凝固療法を受けている者、スクリーニング前12ヵ月以内に血栓症エピソード（深部静脈血栓症、心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症を含む）の既往歴を有する者、又は血栓形成傾向の既往歴を有する者				
投与方法・投与量及び投与期間	<p>Epoch 1（13週間）：治験開始前に電子添文に従って投与されていた IVIG と同じ投与量（200～600mg/kg）で IVIG を3又は4週間に1回静脈内投与した。</p> <p>Epoch 2（24週間）：以下の2つの期間から構成された。</p> <p>Epoch 2 治療期間 1（前半の12週間、用量調整期間）：治験開始前に投与されていた IVIG の投与量の1週間あたりの等価用量（50～200mg/kg）で、本剤を週1回皮下投与した。ただし、血清 IgG トラフ値を500mg/dL以上に維持するために、必要な場合は本剤の投与量を調整した。</p> <p>Epoch 2 治療期間 2（後半の12週間、血清 IgG トラフ値評価期間を含む）：本剤を用量調整期間に設定した投与量で週1回皮下投与した。</p> <p>Epoch 3（12週間）：Epoch 2 の投与量の2倍（100～400mg/kg）で2週間に1回皮下投与した。</p> <div><table><tr><th>臨床試験前 IVIG 3又は4週間に 1回投与</th><th><Epoch1> IVIG 3又は4週間に1回投与 (13週間)</th><th><Epoch2> SCIG(本剤) 週1回投与 (24週間)</th><th><Epoch3> SCIG(本剤) 2週間に1回投与 (12週間)</th></tr></table><p>▽：投与 ●：採血(トラフ)</p><p>幾何平均 IgG トラフ値 (GM)：各 Epoch において、最後の3回の採血で測定された血清 IgG トラフ値から幾何平均値を算出した。 AUC、CL/F、C_{max}、C_{min}、及び T_{max} (PK パラメータ)：Epoch 2 の21週目の投与前及び投与1、3、5、7日後の採血から測定された血清 IgG (IgG1、IgG2、IgG4、及び総 IgG) 濃度の幾何平均値及び両側95%CI、平均及び標準偏差、中央値、最小値及び最大値を算出した。</p></div>	臨床試験前 IVIG 3又は4週間に 1回投与	<Epoch1> IVIG 3又は4週間に1回投与 (13週間)	<Epoch2> SCIG(本剤) 週1回投与 (24週間)	<Epoch3> SCIG(本剤) 2週間に1回投与 (12週間)
臨床試験前 IVIG 3又は4週間に 1回投与	<Epoch1> IVIG 3又は4週間に1回投与 (13週間)	<Epoch2> SCIG(本剤) 週1回投与 (24週間)	<Epoch3> SCIG(本剤) 2週間に1回投与 (12週間)		
主要評価項目	Epoch 2 の治療期間 2 及び Epoch 3 で測定した血清 IgG トラフ値				

副次評価項目	<p>PK 評価項目及びパラメータ：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清 IgG トラフ値 ・血清 IgG の PK パラメータ (Epoch2：21 週目)：AUC、AUC/投与量、CL/F、C_{max}、C_{min} 及び T_{max} ・トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体〔破傷風菌トキソイド、インフルエンザ 菌 b 型、B 型肝炎ウイルス (HBV)〕に対する特異抗体濃度 (抗体価) (Epoch1：1 週目、Epoch2：1、21 週目、試験終了時／早期終了時、Epoch3：1、13 週目) <p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・急性重篤細菌感染 (VASBI) の年間発現頻度 ・すべての感染症の年間発現頻度 ・疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数 ・抗生物質の年間投与日数 ・疾患又は感染による年間入院回数及び年間入院日数 ・疾患又は感染による至急の (緊急又は規定外) 医療機関の年間受診回数 <p>健康関連 (HR) QoL、治療満足度及び治療の好み： (サブグループ解析)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Pediatric Quality of Life Inventory (PEDS-QL)¹⁵⁾：2～7 歳 (観察者：親) 及び 8～13 歳 (観察者：患者) ・Short-Form 36 (SF-36)¹⁶⁾：14 歳以上 (観察者：患者) ・EuroQol 5 dimensions 3-level (EQ-5D-3L) Health Questionnaire¹⁷⁾：2～11 歳 (観察者：親) 及び 12 歳以上 (観察者：患者) ・治療満足度 (LQI)^{18,19)}：2～13 歳 (観察者：親) 及び 14 歳以上 (観察者：患者) ・薬物治療の満足度に関する質問票 [Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9 items (TSQM-9)^{18,20)}：2～12 歳 (観察者：親) 及び 13 歳以上 (観察者：患者) ・治療の好み (試験終了時、Epoch 2 及び Epoch 3)：2～13 歳 (観察者：親) 及び 14 歳以上 (観察者：患者) <p>安全性</p> <p>治験薬投与中の有害事象の発現 (以下を含むが、これらに限定されない)：治験薬 (IVIG 又は本剤) と関連のある有害事象、重篤な有害事象、全身性及び局所性の有害事象、TAAE (治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象)、投与中止に至った有害事象、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた割合等</p>
解析計画	<p>有効性評価項目については記述統計を用いて解析した。PK 解析は全投与集団である薬物動態解析対象集団 1 (PKAS1) を対象に実施し、PK パラメータは 12 歳以上の患者 7 例 (PKAS2) で実施した。有効性、安全性、忍容性、HRQoL、治療満足度及び治療の好みの解析は、全投与集団を対象に実施した。記述統計を用いて試験の評価項目データ [血清 IgG (総 IgG 及びサブクラス) トラフ値、安全性及び忍容性、有効性、HRQoL、治療満足度及び治療の好み] を解析した。統計的仮説検定及び中間解析は実施しなかった。連続変数の評価項目 (例：ベースラインからの変化量) は、患者数、平均値、中央値、標準偏差 (SD)、最小値、最大値の記述統計量を用いて要約した。カテゴリカル変数の評価項目 (例：有害事象) は、各カテゴリーの患者の数及び割合、発現件数を用いて要約した。Epoch 別、投与期間別、投与期間及び来院／時点別に、また、全体について統計的要約を示した。血清 IgG (総 IgG 及びサブクラス) トラフ値の記述統計量には、幾何平均値及び対応する両側 95%信頼区間 (CI) も含めた。治療法の統計的比較 (統計的仮説検定) は実施せず、CI は記述的な目的で算出した。算出した。VASBI の発現頻度及びその 99%CI は Poisson モデルを用いて算出した。安全性及び忍容性の評価項目について、記述統計を用いて解析した。有害事象は感染症を除いて集計した (感染症の発現頻度は有効性の項目で評価した)。HRQoL、治療満足度及び治療の好みのデータについて、実測値及びベースラインからの変化量を記述的に要約し、投与期間別及び事前に規定された年齢層別に要約した。</p>

■患者背景

		患者数 n (%)
スクリーニングを受けた（同意取得した）患者		17
試験から除外された患者		0
いずれかの治験薬で治療を受けた患者 ^(a) ^(b)		17 (100.0)
Epoch 1（IVIG,3/4週間に1回投与）の治療を受けた患者 ^(b)		17 (100.0)
Epoch 1を早期中止した患者 ^(b)		0
Epoch 2（本剤週1回投与）の治療を受けた患者 ^(b)		17 (100.0)
Epoch 2を早期中止した患者 ^(c)		2 (11.8)
Epoch 3（本剤2週間に1回投与）の治療を受けた患者 ^(b)		7 (41.2)
Epoch 3を早期中止した患者 ^(d)		0
試験を完了した患者 ^(b)		15 (88.2)
性別	男性 ^(e)	10 (58.8)
	女性	7 (41.2)
人種	日本人	17 (100.0)
年齢（歳） ^(f)	最小値	5
	中央値	24.0
	最大値	69
	<18 歳	6 (35.3)
	≥18 歳	11 (64.7)
原発性免疫不全症候群の分類	先天性無ガンマグロブリン血症-XLA	7 (41.2)
	分類不能型免疫不全症	10 (58.8)

Epoch 2で最後まで治療を受けた患者は15例であり、その内8例がEpoch 2で治験を終了し、7例がEpoch 3に移行した。

Epoch1：IVIG投与期間、Epoch2：本剤週1回投与期間、Epoch3：本剤2週間に1回投与期間

(a) 治験薬（IVIG又は本剤）を少なくとも1回投与されたすべての登録患者

(b) %は登録されたすべての患者に基づく

(c) %はEpoch 2に移行したすべての患者に基づく

(d) %はEpoch 3に移行したすべての患者に基づく

(e) この項目の以後の%は、治療薬を投与したすべての患者に基づく

(f) 年齢は、インフォームドコンセント時の年齢

■治験薬の投与状況

Epoch 2+3における本剤の投与部位あたりの最大投与速度の中央値（最小値，最大値）は35.0mL/h（13, 76）、投与部位あたりの最大投与量の中央値（最小値,最大値）は19.00mL（8.5, 52.5）、投与1回あたりの投与部位数の中央値（最小値，最大値）は1.20ヵ所（1.0, 2.0）であった。

本剤を週1回又は2週間に1回で皮下投与したとき（Epoch 2及びEpoch 3）の1週間あたりの平均投与量（SD）及び平均総投与回数（SD）は、107（38）mg/kg〔週1回投与：106（38）mg/kg、2週間に1回投与：117（20）mg/kg〕及び25.9（6.02）回〔週1回投与：23.4（4.89）回、2週間に1回投与：6.0（0.00）回〕であった。

□ 治験薬の投与状況 (All-Treated Set)

		Epoch 1 IVIG 3 又は 4 週間に 1 回投与 (N=17)	Epoch 2 本剤 週 1 回投与 (N=17)	Epoch 3 本剤 2 週間に 1 回投与 (N=7)	Epoch 2/3 本剤 週 1 回/2 週間に 1 回投与 (N=17)
投与回数 (患者あたり)	中央値	4.0	24.0	6.0	24.0
	最小値, 最大値	4, 5	12, 36	6, 6	12, 36
投与回数 (患者・年あたり)	中央値	16.05	51.87	25.78	51.56
	最小値, 最大値	15.9, 20.1	48.2, 52.5	25.8, 25.8	43.1, 52.2
投与回数 (1 ヶ月あたり) ^(a)	中央値	1.34	4.32	2.15	4.29
	最小値, 最大値	1.3, 1.7	4.0, 4.4	2.1, 2.1	3.6, 4.3
投与部位数 (投与 1 回あたり) ^(b)	中央値	1.00	1.00	2.00	1.20
	最小値, 最大値	1.0, 1.0	1.0, 2.0	2.0, 2.0	1.0, 2.0
投与部位数 (1 ヶ月あたり) ^(c)	中央値	1.34	4.34	4.29	4.33
	最小値, 最大値	1.3, 1.7	4.0, 8.7	4.3, 4.3	4.0, 8.6
投与時間 (分) ^(d) (投与 1 回あたり)	中央値	150.0	35.0	64.5	36.0
	最小値, 最大値	87, 232	13, 116	30, 205	13, 205
最大投与速度 (mL/h) (投与部位あたり)	中央値	100.0	34.0	38.0	35.0
	最小値, 最大値	45, 200	13, 76	23, 38	13, 76
最大投与量 (mL) (投与部位あたり)	中央値	200.00	17.00	25.50	19.00
	最小値, 最大値	40.0, 300.0	8.5, 32.0	16.5, 52.5	8.5, 52.5

N : 各 Epoch の患者数

(a) 1 ヶ月あたりの投与回数は、[対応する期間中の合計投与回数/曝露日数] × 30.4 日として計算

(b) 投与 1 回あたりの投与部位数は、対応する期間中の投与部位の総数/投与総数として計算

(c) 1 ヶ月あたりの投与部位数は、投与部位の総数/ (治療日数/30.4 日) として計算

(d) 投与時間は、投与開始から停止までの時間として計算

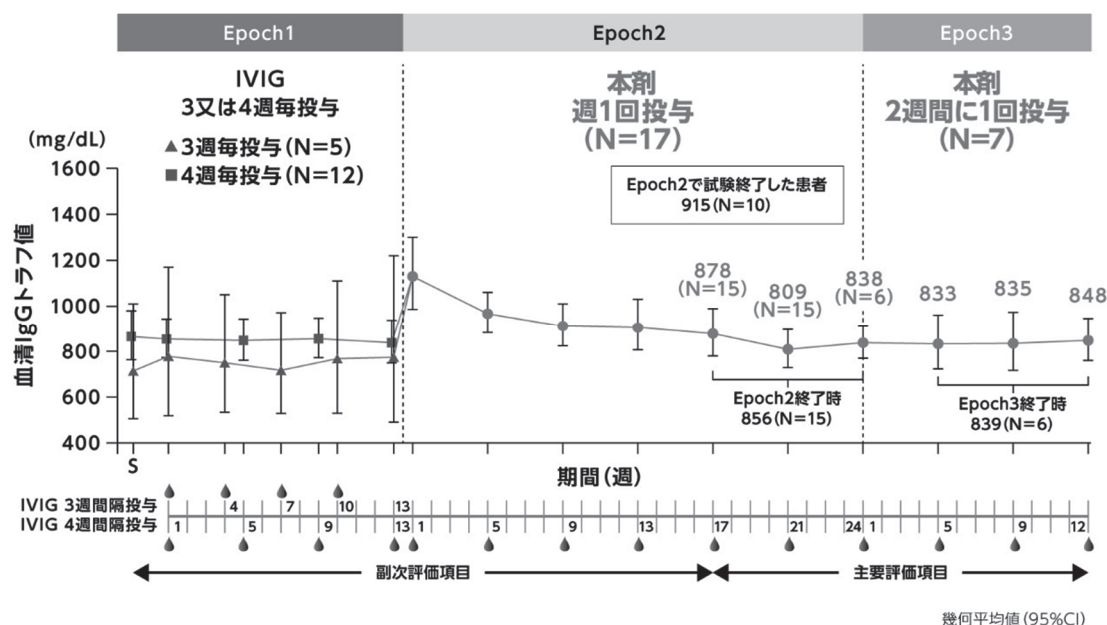
■ 有効性

・ Epoch 2 の治療期間 2 及び Epoch 3 で測定した血清 IgG トラフ値 (主要評価項目)

本剤投与中及び投与終了時の血清 IgG トラフ値の幾何平均値 (95%CI、N) は、Epoch 2 の 21 週目 (定常状態下) では 809mg/dL (729, 897、N=15)、Epoch 2 で試験を終了した患者での最終投与時 [Epoch 2 試験終了時/早期終了時 (EOS/ET)] では 915mg/dL (765, 1090、N=10)、Epoch 3 に移行した患者での Epoch 2 の最終投与時 (Epoch 3 の 1 週目) では 838mg/dL (770, 911、N=6)、Epoch 2 終了時 [Epoch 2 の 17、21、EOS/ET 及び Epoch 3 の 1 週目] では、856mg/dL (803, 912、N=15) であった。Epoch 3 の最終投与時 (Epoch 3 の 13 週目) では 848mg/dL (760, 946、N=6)、Epoch 3 終了時 (Epoch 3 の 5、9 及び 13 週目) では、839mg/dL (789, 891、N=6) であった。

・血清 IgG トラフ値（副次評価項目）

□臨床試験期間中における血清 IgG トラフ値の推移（PKAS1）



・ Epoch2 期間中に同意撤回により 2 例が治験を中止となり 15 例が Epoch2 を完了した。

・ 1 例が Epoch2 の 23 週目で過量投与を受けたため、当該患者の Epoch2 の 23 週目以後のデータは解析から除外した。

S : スクリーニング

・血清 IgG トラフ値（Epoch 1）（副次評価項目）

Epoch 1 の血清 IgG トラフ値の幾何平均値（95%CI、N）は、IVIG の 3 週間に 1 回投与における投与開始直前（1 週目）では 778mg/dL（519, 1170、N=5）、最終投与時（13 週目）では 774mg/dL（491, 1220、N=5）であった。IVIG の 4 週間に 1 回投与における投与開始直前（1 週目）では 854mg/dL（773, 944、N=12）、最終投与時（13 週目）では 838mg/dL（749, 938、N=12）であった。

□IVIG を投与した際の血清 IgG トラフ値の推移（PKAS1）

投与方法及び測定時点		患者数	幾何平均値 (95%CI)
IVIG 3 週間に 1 回投与	スクリーニング	5	714 (506, 1010)
	1 週目 ^(a)	5	778 (519, 1170)
	4 週目	5	750 (534, 1050)
	7 週目	5	717 (529, 971)
	10 週目	5	768 (530, 1110)
	13 週目	5	774 (491, 1220)
IVIG 4 週間に 1 回投与	スクリーニング	12	865 (764, 980)
	1 週目 ^(a)	12	854 (773, 944)
	5 週目	12	848 (761, 944)
	9 週目	12	855 (772, 947)
	13 週目	12	838 (749, 938)

単位 : mg/dL

(a) Epoch 1 での投与開始直前の値

・血清 IgG の PK パラメータ (Epoch 2) (副次評価項目)

12 歳以上の患者 7 例を対象に、Epoch 2 の 21 週目 (21 回目投与時) の血清 IgG の PK パラメータを評価した。各 PK パラメータの幾何平均値 (95%CI、中央値) について、AUC は $58.9 \text{ g} \cdot \text{day/L}$ (48.7, 71.3, 55.1)、体重あたりの投与量で補正した AUC/投与量は $517 \text{ (g} \cdot \text{day/L) / (g/kg)}$ (457, 586, 514)、CL/F は 1.93 mL/kg/day (1.71, 2.19, 1.94)、 C_{\max} は 9.08 g/L (7.46, 11.1, 8.08)、 C_{\min} は 7.45 g/L (6.17, 8.99, 6.97) であった。また、 T_{\max} の中央値 (最小値, 最大値) は 71.08h (22.82, 168.23) であった。

□本剤を週 1 回投与した際の血清 IgG の PK パラメータ (PKAS2)

パラメータ	患者数	幾何平均値 (95%CI)	平均値 (SD)	中央値 (最小値, 最大値)
AUC [$\text{g} \cdot \text{day/L}$]	7	58.9 (48.7, 71.3)	60.0 (12.6)	55.1 (46.8, 79.6)
AUC/投与量 [$(\text{g} \cdot \text{day/L}) / (\text{g/kg})$]	7	517 (457, 586)	521 (68.3)	514 (408, 611)
CL/F [mL/kg/day]	7	1.93 (1.71, 2.19)	1.95 (0.273)	1.94 (1.64, 2.45)
C_{\max} [g/L]	7	9.08 (7.46, 11.1)	9.26 (1.99)	8.08 (7.08, 11.9)
C_{\min} [g/L]	7	7.45 (6.17, 8.99)	7.59 (1.69)	6.97 (6.02, 11.0)
T_{\max} [h]	7	NA (NA, NA)	NA (NA)	71.08 (22.82, 168.23)

NA : 算出不能、

・トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体 [破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、B 型肝炎ウイルス (HBV)] に対する特異抗体濃度 (抗体価) (Epoch 1-3) (副次評価項目)

トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体 (破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV) に対する特異抗体濃度 (抗体価) を下記に示す。

これらの感染性病原体に対する特異抗体濃度は、感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度 (抗破傷風菌トキソイド抗体 : 0.01 IU/mL ⁹⁾、抗インフルエンザ菌 b 型抗体 : $0.15 \mu\text{g/mL}$ ^{10,21)}、抗 HBV 抗体 : $>10 \text{ mIU/mL}$ ¹²⁾) を上回る値であった。

口トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）（PKAS1）

感染性 病原体	投与方法	測定時点	患者数	幾何平均値 (95%CI)	中央値 (最小値, 最大値)
破傷風菌 トキシノイド (IU/mL)	Epoch 1 IVIG 3 週間に 1 回	1 週目 ^(a)	5	0.524 (0.290, 0.949)	0.560 (0.260, 0.810)
	Epoch 1 IVIG 4 週間に 1 回	1 週目 ^(a)	12	0.602 (0.364, 0.997)	0.590 (0.210, 3.32)
	Epoch 2 本剤 週 1 回	1 週目 ^(a)	17	0.674 (0.468, 0.970)	0.550 (0.260, 3.35)
		21 週目	7	2.02 (1.82, 2.24)	1.93 (1.75, 2.46)
		EOS/ET ^(b)	10	1.52 (1.11, 2.08)	1.45 (0.800, 2.98)
	Epoch 3 本剤 2 週間に 1 回	1 週目 ^(a)	7	1.97 (1.65, 2.35)	1.87 (1.59, 2.80)
		13 週目	7	1.80 (1.35, 2.39)	1.80 (0.990, 2.61)
インフルエンザ 菌 b 型 (µg/mL)	Epoch 1 IVIG 3 週間に 1 回	1 週目 ^(a)	5	1.58 (0.568, 4.38)	1.90 (0.470, 3.26)
	Epoch 1 IVIG 4 週間に 1 回	1 週目 ^(a)	12	1.55 (1.11, 2.18)	1.66 (0.580, 3.58)
	Epoch 2 本剤 週 1 回	1 週目 ^(a)	17	2.50 (1.95, 3.20)	2.74 (0.820, 4.60)
		21 週目	7	1.52 (0.724, 3.18)	2.10 (0.300, 2.71)
		EOS/ET ^(b)	10	1.77 (1.07, 2.91)	1.92 (0.460, 3.82)
	Epoch 3 本剤 2 週間に 1 回	1 週目 ^(a)	7	2.04 (1.74, 2.39)	1.99 (1.64, 2.54)
		13 週目	7	1.73 (1.46, 2.04)	1.92 (1.20, 1.95)
B 型肝炎ウイ ルス (HBV) (mIU/mL)	Epoch 1 IVIG 3 週間に 1 回	1 週目 ^(a)	5	27.7 (17.8, 43.0)	22.3 (20.0, 41.3)
	Epoch 1 IVIG 4 週間に 1 回	1 週目 ^(a)	12	35.2 (17.5, 70.9)	29.4 (11.3, 331)
	Epoch 2 本剤 週 1 回	1 週目 ^(a)	17	54.1 (33.7, 87.0)	48.8 (17.8, 536)
		21 週目	7	433 (374, 502)	404 (371, 532)
		EOS/ET ^(b)	10	486 (335, 706)	497 (154, 1000)
	Epoch 3 本剤 2 週間に 1 回	1 週目 ^(a)	7	645 (452, 920)	815 (401, 912)
		13 週目	7	923 (832, 1020)	960 (733, 1000)

(a) 各 Epoch 投与開始直前の値

(b) Epoch 2 で試験を終了（25 週目）又は早期に終了した患者の終了時の値

・ VASBI の年間発現頻度（副次評価項目）

VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤推定値は、Epoch 1 及び Epoch 3 では 0.00 件/人・年（99%CI の上限：算出不能 [NA]）、Epoch 2 では 0.13 件/人・年（99%CI の上限：0.44）、Epoch 2 + 3 では 0.11 件/人・年（99%CI の上限：0.38）であり、FDA 及び EMA のガイドラインで有効性の実質的証拠とする閾値（VASBI の年間発現頻度が 1.0 件）を下回った。

Epoch 2 で 1 例（5.9%）に 1 件の VASBI（細菌性肺炎）が発現したが、入院をすることなく回復し予定どおり試験を完了した。

□ VASBI の年間発現頻度（All-Treated Set）

Epoch	投与方法	患者数	イベント数	平均 ^(a) (SD)	中央値 (最小値, 最大値)	Poisson 分布 最尤推定値 (99%CI 上限) ^(b)
Epoch 1	IVIG 3 又は 4 週間に 1 回 投与	17	0	0.00 (0.000)	0.00 (0.0, 0.0)	0.00 ^(c)
Epoch 2	本剤 週 1 回投与	17	1	0.25 (1.042)	0.00 (0.0, 4.3)	0.13 (0.44)
Epoch 3	本剤 2 週間に 1 回投与	7	0	0.00 (0.000)	0.00 (0.0, 0.0)	0.00 ^(c)
Epoch 2 + Epoch 3	本剤 週 1 回投与 + 2 週間に 1 回投与	17	1	0.25 (1.042)	0.00 (0.0, 4.3)	0.11 (0.38)

(a) VASBI の年間発現頻度は、患者ごとの年間 ASBI の平均数として計算

(b) 最尤推定値と 99%CI 上限は、研究対象年をオフセット変数とする Poisson モデルを使用して計算

(c) 指定されたモデルが収束しなかったため、99%CI 上限は算出不能

〔参考〕 Poisson 分布最尤推定値

Poisson 分布とは、ある事象が一定の時間内に発生する回数の確率を表す離散確率分布であり、感染症の発現頻度などの解析に用いられる²²⁾。Poisson 分布と実際の観測値を用いて、尤度が最大になるような母数を推定した値。

・ すべての感染症の年間発現頻度（副次評価項目）

すべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤推定値（95%CI）は、Epoch 1 では 1.65 件/人・年（0.73, 3.15）、Epoch 2 では 2.48 件/人・年（1.34, 4.13）、Epoch 3 では 0 件/人・年（0.00, NA）、Epoch 2 + 3 では 2.04 件/人・年（1.04, 3.56）であった。

・ 疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数（副次評価項目）

疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数の Poisson 分布最尤推定値（95%CI）は、Epoch 1 では 2.60 日/年（1.02, 5.30）、Epoch 2 では 2.87 日/年（1.37, 5.18）、Epoch 3 では 9.82 日/年（2.80, 23.82）、Epoch 2 + 3 では 4.09 日/年（2.02, 7.23）であった。

・ 抗生物質の年間投与日数（副次評価項目）

抗生物質の年間投与日数の Poisson 分布最尤推定値（95%CI）は、Epoch 1 では 4.01 日/年（1.46, 8.54）、Epoch 2 では 5.87 日/年（2.32, 11.93）、Epoch 3 では 3.07 日/年（0.37, 10.74）、Epoch 2 + 3 では 5.38 日/年（2.10, 11.02）であった。

・疾患又は感染による年間入院回数及び年間入院日数（副次評価項目）

疾患又は感染による年間入院回数の Poisson 分布最尤推定値（95%CI）は、Epoch 1 では 0 回/年（0.0, NA）、Epoch 2 では 0.13 回/年（0.03, 0.35）、Epoch 3 では 0 回/年（0.00, NA）、Epoch 2 + 3 では 0.11 回/年（0.03, 0.28）であった。

疾患又は感染による年間入院日数の Poisson 分布最尤推定値（95%CI）は、Epoch 1 では 0 日/人・年（0.0, NA）、Epoch 2 では 1.04 日/人・年（0.25, 2.76）、Epoch 3 では 0 日/人・年（0.00, NA）、Epoch 2 + 3 では 0.86 日/人・年（0.22, 2.21）であった。

・疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関の年間受診回数（副次評価項目）

疾患又は感染による至急の医療機関の年間受診回数の Poisson 分布最尤推定値（95%CI）は、Epoch 1 では 1.18 回/年（0.38, 2.68）、Epoch 2 では 2.35 回/年（0.91, 4.82）、Epoch 3 では 0.61 回/年（0.07, 2.15）、Epoch 2 + 3 では 2.04 回/年（0.78, 4.24）であった。

□その他の有効性評価項目の解析結果（All-Treated Set）

Epoch	項目	患者数	イベント数	平均 (SD)	中央値 (最小値, 最大値)	Poisson 分布最尤推定値 (95%CI) ^(a)
Epoch 1 IVIG 3 又は 4 週間に 1 回投与	すべての感染症の年間発現頻度 ^(b)	17	7	1.65 (2.479)	0.00 (0.0, 8.0)	1.65 (0.73, 3.15)
	疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数 ^(c)	17	11	2.60 (4.904)	0.00 (0.0, 16.1)	2.60 (1.02, 5.30)
	抗生物質の年間投与日数 ^{(c) (d)}	17	17	3.99 (8.561)	0.00 (0.0, 31.8)	4.01 (1.46, 8.54)
	疾患又は感染による年間入院回数 ^(e)	17	0	0.00 (0.000)	0.00 (0.0, 0.0)	0.00 (0.00, (f))
	疾患又は感染による年間入院日数 ^(e)	17	0	0.00 (0.000)	0.00 (0.0, 0.0)	0.00 (0.00, (f))
	疾患又は感染による至急の医療機関の年間受診回数 ^(e)	17	5	1.18 (3.098)	0.00 (0.0, 12.0)	1.18 (0.38, 2.68)
Epoch 2 本剤 週 1 回投与	すべての感染症の年間発現頻度 ^(b)	17	19	2.78 (3.074)	2.17 (0.0, 8.6)	2.48 (1.34, 4.13)
	疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数 ^{(c) (e)}	17	22	3.10 (4.637)	0.00 (0.0, 17.2)	2.87 (1.37, 5.18)
	抗生物質の年間投与日数 ^{(c) (d)}	17	45	7.25 (12.019)	0.00 (0.0, 34.5)	5.87 (2.32, 11.93)
	疾患又は感染による年間入院回数 ^(e)	17	1	0.13 (0.527)	0.00 (0.0, 2.2)	0.13 (0.03, 0.35)
	疾患又は感染による年間入院日数 ^(e)	17	1	1.02 (4.218)	0.00 (0.0, 17.4)	1.04 (0.25, 2.76)
	疾患又は感染による至急の医療機関の年間受診回数 ^(e)	17	18	3.30 (6.807)	0.00 (0.0, 25.8)	2.35 (0.91, 4.82)

Epoch	項目	患者数	イベント数	平均 (SD)	中央値 (最小値, 最大値)	Poisson 分布 最尤推定値 (95%CI) ^(a)
Epoch 3 本剤 2週間に1回 投与	すべての感染症の年間発現頻度 ^(b)	7	0	0.00 (0.000)	0.00 (0.0, 0.0)	0.00 (0.00, (f))
	疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数 ^{(c) (d)}	7	16	9.82 (14.190)	4.30 (0.0, 38.7)	9.82 (2.80, 23.82)
	抗生物質の年間投与日数 ^{(c) (d)}	7	5	3.07 (8.121)	0.00 (0.0, 21.5)	3.07 (0.37, 10.74)
	疾患又は感染による年間入院回数 ^(c)	7	0	0.00 (0.000)	0.00 (0.0, 0.0)	0.00 (0.00, (f))
	疾患又は感染による年間入院日数 ^(c)	7	0	0.00 (0.000)	0.00 (0.0, 0.0)	0.00 (0.00, (f))
	疾患又は感染による至急の医療機関の年間受診回数 ^(c)	7	1	0.61 (1.624)	0.00 (0.0, 4.3)	0.61 (0.07, 2.15)
Epoch 2+3 本剤 週1回投与/ 2週間に1回 投与	すべての感染症の年間発現頻度 ^(b)	17	19	2.65 (3.114)	1.45 (0.0, 8.6)	2.04 (1.04, 3.56)
	疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数 ^{(c) (d)}	17	38	4.20 (5.774)	2.89 (0.0, 17.3)	4.09 (2.02, 7.23)
	抗生物質の年間投与日数 ^{(c) (d)}	17	50	6.98 (12.048)	0.00 (0.0, 34.5)	5.38 (2.10, 11.02)
	疾患又は感染による年間入院回数 ^(c)	17	1	0.08 (0.350)	0.00 (0.0, 1.4)	0.11 (0.03, 0.28)
	疾患又は感染による年間入院日数 ^(c)	17	1	0.68 (2.801)	0.00 (0.0, 11.5)	0.86 (0.22, 2.21)
	疾患又は感染による至急の医療機関の年間受診回数 ^(c)	17	19	3.39 (6.773)	0.00 (0.0, 25.8)	2.04 (0.78, 4.24)

(a) 最尤推定値と95%CIは、研究対象年をオフセット変数としてPoissonモデルを使用して計算

(b) 感染症の年間発現頻度は、1年間の患者あたりの平均感染数として計算

(c) 1年(365.25日)に標準化

(d) 抗生物質投与日数は、併用薬として抗生物質を服用した日数と定義

抗生物質は、解剖治療化学分類法の第2レベル「全身用抗菌薬」の下にあるすべての医薬品と定義

患者が1日に複数の抗生物質を服用した場合、その日は1回としてカウント

プロトコルで定義された、免疫グロブリンによって治療されないウイルス、真菌又は原生動物感染の予防的抗生物質(例えば、ニューモシスチスに対してトリメトプリム/スルファメトキサゾールを週に2回)は、この分析から除外

(e) 各Epochの1週目の初回来院データは、前のEpochの最後の来院から次のEpochの1週目の初回来院までに収集(例えば、Epoch2では最後の来院から8日間入院した患者が1人いたが、これはEpoch3では「疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった日数」としてカウント)

(f) 指定されたモデルが収束しなかったため、95%CI上限は算出不能

・ HRQoL、治療満足度及び治療の好み（参考情報）（副次評価項目）（サブグループ解析）
HRQoL 及び治療満足度のスコアは、以下のとおりであった。

□ PEDS-QL スコア中央値（範囲）

	2～7 歳（N=2）	8～13 歳（N=4）
ベースライン	88.04（78.3-97.8）	88.59（72.8-98.9）
Epoch 2 Visit 1	97.83（96.7-98.9）	81.52（59.8-98.9）
Epoch 3 Visit 1	92.39（92.4-92.4）	93.48（93.5-93.5）
Epoch 2/3 の EOS/ET	91.30（87.0-95.7）	98.37（69.6-98.9）

□ EQ-5D-3L スコア（Health State Index Score）中央値（範囲）

	2～11 歳（N=4）	12 歳以上（N=13）
ベースライン	0.8080（0.768-0.848）	0.8480（0.710-0.848）
Epoch 2 Visit 1	0.8480（0.607-0.848）	0.8480（0.724-0.848）
Epoch 3 Visit 1	0.8480（0.848-0.848）	0.8480（0.848-0.848）
Epoch 2/3 の EOS/ET	0.8480（0.848-0.848）	0.8480（0.804-0.848）

□ SF-36 スコア中央値（範囲）：14 歳以上の患者

	身体的健康（N=11）	精神的健康（N=11）
ベースライン	54.08（38.1-57.6）	52.03（34.1-61.1）
Epoch 2 Visit 1	53.58（37.0-60.4）	52.87（33.4-59.5）
Epoch 3 Visit 1	55.97（47.5-58.7）	60.19（56.9-62.3）
Epoch 2/3 の EOS/ET	48.72（38.7-60.0）	51.64（43.9-72.0）

□ LQI スコア（factor 1）中央値（範囲）

	2～13 歳（N=6）	14 歳以上（N=11）
ベースライン	76.39（66.7-100.0）	83.33（55.6-100.0）
Epoch 2 Visit 1	70.83（58.3-97.2）	86.11（41.7-97.2）
Epoch 3 Visit 1	77.78（72.2-83.3）	91.67（58.3-100.0）
Epoch 2/3 の EOS/ET	84.72（44.4-100.0）	83.33（33.3-100.0）

□ TSQM-9 スコア（全般満足度）中央値（範囲）

	2～12 歳（N=6）	13 歳以上（N=11）
ベースライン	78.57（50.0-92.9）	71.43（42.9-100.0）
Epoch 2 Visit 1	78.57（42.9-85.7）	78.57（50.0-100.0）
Epoch 3 Visit 1	78.57（78.6-78.6）	78.57（57.1-100.0）
Epoch 2/3 の EOS/ET	78.57（64.3-100.0）	85.71（0.0-100.0）

Epoch2：本剤週 1 回投与期間、Epoch3：本剤 2 週間に 1 回投与期間

Epoch 2 の試験終了時/早期終了時において 2～13 歳で 3/4 例、14 歳以上で 4/6 例が、Epoch 3 の試験終了時/早期終了時において 2～13 歳で 2/2 例、14 歳以上で 5/5 例が本剤による IgG 補充療法の継続を選択すると回答した。また、Epoch 2 の試験終了時/早期終了時において 2～13 歳で 1/4 例、14 歳以上で 2/6 例が、Epoch 3 の試験終了時/早期終了時において 2～13 歳で 0/2 例、14 歳以上で 0/5 例が本剤による IgG 補充療法の継続を選択しないと回答した。

■安全性

・副作用の概要 (All-Treated Set)

本剤による副作用（感染症を除く）は Epoch 2+3 では 12/17 例（70.6%）51 件報告された。患者 1 例あたりに換算した年間発現件数は、Epoch 2+3 では 5.485 件/人・年であった。

全身性の副作用（感染症を除く）は、Epoch 2+3 では 4/17 例（23.5%）9 件であった。患者 1 例あたりに換算した年間発現件数は、Epoch 2+3 では 0.968 件/人・年であった。

局所性の副作用（感染症を除く）は、Epoch 2+3 では 10/17 例（58.8%）42 件であった。患者 1 例あたりに換算した年間発現件数は、Epoch 2+3 では 4.517 件/人・年であった。

治験薬と関連ありと判断された TAAE（治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象）（感染症を除く）は Epoch 2+3 では 10/17 例（58.8%）45 件であった。患者 1 例あたりに換算した年間発現件数は、Epoch 2+3 では 4.840 件/人・年であった。

また、重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡例は報告されなかった。

Epoch 1 では副作用の発現が認められなかった。

□副作用の概要 (All-Treated Set)

	Epoch ^(a) (N) ^(b)	n (%) m ^(c)	件/ 投与回数	件/ 患者数	年間発現件数 ^(d) (件/人・年)
副作用 (感染症を除く)	Epoch 1 (N=17)	0	0	0	0
	Epoch 2 (N=17)	12 (70.6) 48	0.121	2.824	6.259
	Epoch 3 (N=7)	2 (28.6) 3	0.071	0.429	1.842
	Epoch 2+3 (N=17)	12 (70.6) 51	0.116	3.000	5.485
重篤な副作用	Epoch 1 (N=17)	0	0	0	0
	Epoch 2 (N=17)	0	0	0	0
	Epoch 3 (N=7)	0	0	0	0
	Epoch 2+3 (N=17)	0	0	0	0
全身性の副作用 (感染症を除く)	Epoch 1 (N=17)	0	0	0	0
	Epoch 2 (N=17)	4 (23.5) 8	0.020	0.471	1.043
	Epoch 3 (N=7)	1 (14.3) 1	0.024	0.143	0.614
	Epoch 2+3 (N=17)	4 (23.5) 9	0.020	0.529	0.968
局所性の副作用 (感染症を除く)	Epoch 1 (N=17)	0	0	0	0
	Epoch 2 (N=17)	10 (58.8) 40	0.101	2.353	5.216
	Epoch 3 (N=7)	1 (14.3) 2	0.048	0.286	1.228
	Epoch 2+3 (N=17)	10 (58.8) 42	0.095	2.471	4.517
治験薬と関連ありと 判断された TAAE (感染症を除く) ^(e)	Epoch 1 (N=17)	0	0	0	0
	Epoch 2 (N=17)	10 (58.8) 42	0.106	2.471	5.477
	Epoch 3 (N=7)	2 (28.6) 3	0.071	0.429	1.842
	Epoch 2+3 (N=17)	10 (58.8) 45	0.102	2.647	4.840

感染症の発現頻度は有効性の項目で評価した

(a) Epoch 1=IVIG 治療、Epoch 2=本剤週 1 回投与、Epoch 3=本剤 2 週間に 1 回投与

(b) N：各 Epoch の患者数

(c) n：副作用が認められた患者数、m：副作用の件数、%は N に基づく

(d) 年間発現件数は副作用の総数を患者・年で割ったもの

(e) TAAE は、治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象と定義

・主な副作用（All-Treated Set）

主な副作用（感染症を除く）は、注射部位腫脹が Epoch 2+3 では 4/17 例（23.5%）8 件、注射部位紅斑が Epoch 2+3 では 3/17 例（17.6%）5 件、頭痛が Epoch 2+3 では 2/17 例（11.8%）5 件、注射部位疼痛が Epoch 2+3 では 2/17 例（11.8%）2 件であった。

□本剤投与中に認められた副作用（感染症を除く）（器官別大分類及び基本語別）（All-Treated Set）

器官別大分類 基本語	Epoch 2 本剤 週 1 回投与 (N=17) n (%) m ^(a)	Epoch 3 本剤 2 週間に 1 回投与 (N=7) n (%) m ^(a)	Epoch 2+3 本剤 週 1 回/2 週間に 1 回投与 (N=17) n (%) m ^(a)
副作用	12 (70.6) 48	2 (28.6) 3	12 (70.6) 51
胃腸障害	1 (5.9) 1	0	1 (5.9) 1
下痢	1 (5.9) 1	0	1 (5.9) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (47.1) 40	1 (14.3) 2	8 (47.1) 42
注射部位腫脹	3 (17.6) 7	1 (14.3) 1	4 (23.5) 8
注射部位紅斑	3 (17.6) 4	1 (14.3) 1	3 (17.6) 5
注射部位疼痛	2 (11.8) 2	0	2 (11.8) 2
投与部位変色	1 (5.9) 1	0	1 (5.9) 1
投与部位疼痛	1 (5.9) 3	0	1 (5.9) 3
投与部位腫脹	1 (5.9) 1	0	1 (5.9) 1
注入部位内出血	1 (5.9) 1	0	1 (5.9) 1
注入部位紅斑	1 (5.9) 4	0	1 (5.9) 4
注入部位疼痛	1 (5.9) 1	0	1 (5.9) 1
注入部位そう痒感	1 (5.9) 4	0	1 (5.9) 4
注入部位腫脹	1 (5.9) 7	0	1 (5.9) 7
注射部位内出血	1 (5.9) 1	0	1 (5.9) 1
注射部位反応	1 (5.9) 1	0	1 (5.9) 1
倦怠感	1 (5.9) 2	0	1 (5.9) 2
穿刺部位疼痛	1 (5.9) 1	0	1 (5.9) 1
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.9) 1	0	1 (5.9) 1
四肢痛	1 (5.9) 1	0	1 (5.9) 1
神経系障害	2 (11.8) 4	1 (14.3) 1	2 (11.8) 5
頭痛	2 (11.8) 4	1 (14.3) 1	2 (11.8) 5
皮膚および皮下組織障害	2 (11.8) 2	0	2 (11.8) 2
そう痒性皮疹	1 (5.9) 1	0	1 (5.9) 1
蕁麻疹	1 (5.9) 1	0	1 (5.9) 1

副作用は MedDRA ver.24.0 を使用し、器官別大分類と基本語に分類（器官別大分類ごとに 1 回、基本語ごとに 1 回カウント）

感染症の発現頻度は有効性の項目で評価した

(a) N：各 Epoch の患者数、n：副作用が認められた患者数、m：副作用の件数、%は N に基づく

・ 治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた割合

副作用により治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた割合の中央値（最小値，最大値）は、Epoch 1 及び 3 で 0.00%（0.0, 0.0）であった。投与中断した割合の中央値（最小値，最大値）は Epoch 2 で 0.0%（0.0, 7.1）であった。投与速度の減速及び投与中止は行われず、本剤の週 1 回投与で漏出による投与中断が 1 件報告された。

□ 治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた割合（All-Treated Set）

		Epoch 1 IVIG 3 又は 4 週に 1 回投与 (N=17)	Epoch 2 本剤 週 1 回投与 (N=17)	Epoch 3 本剤 2 週間に 1 回投与 (N=7)	Epoch 2+3 本剤 週 1 回/2 週間に 1 回投与 (N=17)
投与速度の減速 の割合（%） ^(a)	中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
	最小値，最大値	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
投与中断の割合 （%） ^(a)	中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
	最小値，最大値	0.0, 0.0	0.0, 7.1	0.0, 0.0	0.0, 7.1
投与中止の割合 （%） ^(a)	中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
	最小値，最大値	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0

(a) 割合の計算の分母は投与回数で、すべての患者の割合の要約統計に基づく

②海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（170903 試験）（欧州）^{7, 23)}

■試験概要

目的	PID 患者を対象に本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象・例数	2 歳以上の PID 患者 49 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ IUIS 委員会（2009）²⁴⁾ の定義及び Conley ら²⁵⁾ による診断基準に基づき、抗体産生に関与する原発性の液性免疫不全型の診断記録があり、IgG 補充療法を必要とする者 ・ スクリーニング時に 2 歳以上の者 ・ 治験薬投与の 3 ヶ月以上前から、一定用量（300～1000mg/kg/4 週相当量）の IgG の投与を受けている者 治験前の投与間隔の例： <ul style="list-style-type: none"> a. 約 3 又は 4 週間隔での静脈内投与 b. 週 1 回又は 2 週間に 1 回での皮下投与 c. 他の投与スケジュールによる皮下投与（例：週 2 回投与） ・ スクリーニング時に血清 IgG トラフ値が 500mg/dL を超えている者 ・ スクリーニング前 3 ヶ月以内に重篤な細菌感染を発現していない者 <p style="text-align: right;">など</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 以下のうちの 1 つ以上で陽性の既往歴を有する者又はスクリーニング時に陽性であった者：HBsAg、HCV の PCR 判定、若しくは HIV-1 又は HIV-2 の PCR 判定 ・ スクリーニング時の臨床検査値異常が以下の基準のいずれかに該当する者（異常値が持続しているかどうかを判断するために、検査を 1 回繰り返すことがあった）： <ul style="list-style-type: none"> a. ALT 及び AST の検査値が検査基準値上限の 2.5 倍を超えて持続している b. 持続性の重度の好中球減少症（ANC が 500/mm³ 以下と定義）を有する ・ クレアチニンクリアランス（CLcr）の実測値又は Cockcroft 式²⁶⁾ を用いた推算値が年齢及び性別の正常値の 60%未満の者 ・ 悪性腫瘍（適切に治療された皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌並びに子宮頸部上皮内癌を除く）の診断を受けている者。ただし、スクリーニング前に無病期間が 5 年を超えた場合はこの限りではない。 ・ 抗凝固療法を受けている者、スクリーニング前 12 ヶ月以内に血栓性エピソードの既往歴を有する者、又は血栓症の既往歴を有する者 <p style="text-align: right;">など</p>

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量〔100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重〕を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

<p>投与方法・ 投与量及び 投与期間</p>	<p>Epoch 1 : IVIG,10%を3又は4週間に1回で13週間又は SCIG,16%を週1回又は2週間に1回で12週間、治験開始前と同じ投与量(300~1000mg/kg/4週)で投与した。 Epoch 2 : Epoch 1 の投与量(300~1000mg/kg/4週)の1週間あたりの等価用量で本剤を週1回、51週間皮下投与した。</p> <p>Epoch1</p> <p>IVIG,10%</p> <p>SCIG,16%</p> <p>各Epoch 初回投与 投与日 ● 来院/評価 PK評価 (12歳以上)</p> <p>Epoch2</p> <p>Epoch1 Epoch2</p> <p>IVIG又はSCIG (約3ヵ月)</p> <p>本剤 週1回投与 (51週間)</p> <p>約5ヵ月間 6週間 トラップ値測定 約6ヵ月間</p> <p>IVIG,10% 3又は4週毎投与</p> <p>SCIG,16% 週1回又は2週毎投与</p> <p>*投与のための来院</p> <p>投与回数(週1回投与)</p> <p>各Epoch 初回投与 投与日 ● 来院/評価 ● 来院又は自宅/評価 PK評価 (12歳以上)</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>VASBI の年間発現頻度(検証項目) 急性重篤細菌感染には感染性病原体が特定された菌血症又は敗血症、細菌性髄膜炎、骨髄炎又は化膿性関節炎、細菌性肺炎及び内臓膿瘍を含めた。</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50~200mg (0.25~1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100~400mg (0.5~2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

副次評価項目	<p>薬物動態：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清 IgG トラフ値 ・トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体〔破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、B 型肝炎ウイルス（HBV）〕に対する特異抗体濃度（抗体価）（Epoch 1：12、13 週目、Epoch 2：21、27 週目） ・血清 IgG の PK パラメータ（Epoch 2：21 週目）：AUC、AUC/投与量、静脈内投与後のクリアランス（CL）及び皮下投与後の CL/F、C_{max}、C_{min}、T_{max}、バイオアベイラビリティ（F） <p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・すべての感染症の年間発現頻度 ・副鼻腔感染の年間発現頻度 ・発熱エピソードの年間発現頻度 ・疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数 ・抗生物質の年間投与日数 ・疾患又は感染による年間入院回数及び年間入院日数 ・疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関の年間受診回数 <p>安全性：</p> <p>治験薬と関連ありと判断された有害事象、すべての有害事象、全身性及び局所性の有害事象、TAAE、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた割合など</p>
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・用量調整：理由の如何にかかわらず投与量を変更した患者数及び割合 ・PEDS-QL（サブグループ解析）¹⁵⁾：2～7 歳（観察者：親）、8～13 歳（観察者：患者）の年齢層別に解析 ・SF-36（サブグループ解析）¹⁶⁾：14 歳以上（観察者：患者）で解析 ・EQ-5D（サブグループ解析）¹⁷⁾：2～11 歳（観察者：親）及び 12 歳以上（観察者：患者）の年齢層別に解析 ・治療満足度（LQI）（サブグループ解析）^{18,19)}：2～13 歳（観察者：親）及び 14 歳以上（観察者：患者）の年齢層別に解析 ・治療の好み
解析計画	<p>組み入れられた全例を ITT（intent-to-treat）解析対象集団とし、治験薬を投与した全例を安全性解析対象集団（SAS）とした。VASBI の年間発現頻度の解析は ITT 解析対象集団を対象に実施し、PK 解析、有効性、安全性、忍容性、HRQoL、治療満足度及び治療の好みの解析は、SAS を対象に実施した。VASBI の年間発現頻度及びその 99%信頼区間（CI）は Poisson モデルを用いて算出し、年間発現頻度については、帰無仮説を FDA 及び EMA のガイドラインで有効性の実質的証拠とする閾値を基にした「患者 1 例あたり年間 1 件以上の ASBI を発現する」とし、対立仮説を「患者 1 例あたり年間 1 回未満の ASBI を発現する」とした片側検定（有意水準片側 0.01）を実施した。血清 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ値は幾何平均値、中央値及びそれらに対応する 95%CI（ノンパラメトリック）を用いた。PK パラメータは中央値、四分位数及びそれらの 95%CI（ノンパラメトリック）を用いて要約した。感染及び発熱エピソードの発現頻度、入院及び至急の医療機関の受診率は、観察された総頻度として示した。安全性の解析では記述統計を用いた。有害事象は感染症を除いて集計した（感染症の発現頻度は有効性の項目で評価した）。用量調整では、何らかの理由により増量及び減量に至った患者の数及び割合を理由別（体重変化、血清 IgG トラフ値 500mg/dL 以下、感染頻度、及びその他の医学的な理由）に分類した。HRQoL 及び治療満足度の解析では記述統計を用いた。治療の好みはヒストグラムで示した。</p>

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量〔100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重〕を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

■患者背景

		患者数 n (%)
スクリーニングを受けた（同意取得した）患者		55 (100.0)
試験から除外された患者		6 (10.9)
試験を中止した患者		10 (18.2)
試験を完了した患者		45 (81.8)
本剤の治療を受けた患者		48 (87.3)
いずれかの治験薬の治療を受けた患者		49 (89.1)
性別	男性 ^(a)	30 (61.2)
	女性	19 (38.8)
人種	白人	48 (98.0)
	アジア人	1 (2.0)
年齢（歳） ^(b)	最小値	2
	中央値	17.0
	最大値	67
	2-5 歳	5 (10.2)
	6-11 歳	8 (16.3)
	12-17 歳	12 (24.5)
	18-64 歳	21 (42.9)
	65 歳以上	3 (6.1)
原発性免疫不全症候群の分類	分類不能型免疫不全症	32 (65.3)
	X 連鎖無ガンマグロブリン血症	9 (18.4)
	特異抗体産生不全症	3 (6.1)
	高 IgM 症候群	2 (4.1)
	IgG サブクラス欠損症	2 (4.1)
	常染色体劣性低ガンマグロブリン血症	1 (2.0)
	その他：CD40 リガンド欠損症	1 (2.0)
	その他：選択的 IgM,IgG 欠損症	1 (2.0)

(a) この項目以後の%は、治験薬で治療したすべての患者に基づく

(b) 年齢はスクリーニング時の年齢

■ 治験薬の投与状況

本剤の投与部位あたりの最大投与速度の中央値（最小値,最大値）は 20.00mL/h（2.5, 60.0）、投与部位あたりの最大投与量の中央値（最小値, 最大値）は 16.60mL（6.5, 48.0）、投与 1 回あたりの投与部位数の中央値（最小値, 最大値）は 2.0 カ所（1, 5）であった。

□ 年齢層別の本剤投与状況（Safety Analysis Set）

		2-5 歳 (n=5)	6-11 歳 (n=8)	12-17 歳 (n=12)	18-64 歳 (n=20)	65 歳以上 (n=3)	全患者 (n=48)
最大投与速度 (mL/h/投与部位)	中央値	20.00	15.00	23.50	20.00	40.00	20.00
	最小値, 最大値	2.5, 40.0	5.0, 40.0	5.0, 40.0	5.0, 60.0	10.0, 40.0	2.5, 60.0
最大投与量 (mL/投与部位)	中央値	14.00	11.15	17.50	18.75	16.50	16.60
	最小値, 最大値	6.5, 26.0	9.5, 27.0	10.0, 42.5	10.4, 48.0	11.1, 20.0	6.5, 48.0
投与部位数 (投与 1 回あたり)	中央値	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	最小値, 最大値	1, 2	1, 2	1, 4	1, 5	2, 3	1, 5
投与時間 (h) (投与 1 回あたり)	中央値	0.75	1.00	1.00	1.00	0.50	0.95
	最小値, 最大値	0.4, 3.0	0.4, 2.5	0.3, 3.3	0.3, 4.1	0.4, 2.3	0.3, 4.1

■ 有効性

・ VASBI の年間発現頻度（主要評価項目：検証項目）

VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤推定値は、Epoch 1 の合計では 0.083 件/人・年（99% CI の上限：0.187）、Epoch 2 では 0.022 件/人・年（99%CI の上限：0.049）であり、FDA 及び EMA のガイドラインで有効性の実質的証拠とする閾値（VASBI の年間発現頻度が 1.0 件）を下回り、統計学的な有意差が認められた（ $p<0.0001$ 、片側検定）（検証的な解析結果）。

□ VASBI の年間発現頻度（ITT Analysis Set）

治療薬	Poisson 分布 最尤推定値	99%CI 上限	P 値 ^(a)
Epoch 1 IVIG, 10%	0.000	0.547	NA
Epoch 1 SCIG, 16%	0.270	0.851	0.0061
Epoch 1 合計	0.083	0.187	<0.0001
Epoch 2 本剤	0.022	0.049	<0.0001

NA：算出不能

(a) 帰無仮説を「患者 1 例あたり年間 1 件以上の ASBI を発現する」とし、対立仮説を「患者 1 例あたり年間 1 回未満の ASBI を発現する」とした片側検定（有意水準片側 0.01）

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・血清 IgG トラフ値（副次評価項目）

各 Epoch 終了時の血清 IgG トラフ値の幾何平均値（95%CI、N）は、Epoch 1 における IVIG, 10% の 4 週間に 1 回投与では 761mg/dL（649, 893、N=11）、SCIG, 16%の週 1 回投与では 897mg/dL（777, 1035、N=14）、SCIG, 16%の 2 週間に 1 回投与では 898mg/dL（NA、N=2）、Epoch 2 では 827mg/dL（748, 913、N=40）であった。また、本剤投与下で 6 週間（21～27 週目）評価した際の血清 IgG トラフ値の幾何平均値（95%CI）は 873mg/dL（813, 938、N=46）であった。

□各 Epoch 終了時の血清 IgG トラフ値（Safety Analysis Set）

投与方法	患者数	幾何平均値 (95%CI)	中央値 (95%CI)	最小値, 最大値
Epoch 1 IVIG, 10% 4 週間に 1 回投与	11	761 (649, 893)	752 (629, 893)	525, 1275
Epoch 1 SCIG, 16% 週 1 回投与	14	897 (777, 1035)	953 (778, 1131)	541, 1228
Epoch 1 SCIG, 16% 2 週間に 1 回投与	2	898 (NA)	898 (NA)	877, 919
Epoch 2 本剤 週 1 回投与	40	827 (748, 913)	826 (730, 896)	427, 1587

NA：算出不能、単位：mg/dL

用量計算エラーにより Epoch 1 で誤った IVIG, 10%用量を投与された 4 例は分析から除外

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量〔100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重〕を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

- ・トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体〔破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、B 型肝炎ウイルス (HBV)〕に対する特異抗体濃度 (抗体価) (副次評価項目)

トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体 (破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV) に対する特異抗体濃度 (抗体価) を下記に示す。これらの値は、感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度 (抗破傷風菌トキソイド抗体 : 0.01IU/mL⁹⁾、抗インフルエンザ菌 b 型抗体 : 0.15µg/mL^{10,21)}、抗 HBV 抗体 : >10mIU/mL¹²⁾) を上回る値であった。

口トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度 (抗体価) (Safety Analysis Set)

感染性病原体	投与方法	測定時点	患者数	幾何平均値 (95%CI)	中央値 (最小値, 最大値)
破傷風菌トキソイド (IU/mL)	Epoch 1 IVIG, 10% 3 週間に 1 回投与	13 週目 ^(a)	5	1.65 (0.98, 2.81)	1.52 (1.11, 2.75)
	Epoch 1 IVIG, 10% 4 週間に 1 回投与	13 週目 ^(a)	27	1.69 (1.43, 2.01)	1.62 (0.91, 6.57)
	Epoch 1 SCIG, 16% 週 1 回投与	12 週目	13	2.26 (1.86, 2.73)	2.38 (1.31, 3.81)
	Epoch 2 本剤 週 1 回投与	21 週目	43	2.99 (2.63, 3.40)	2.91 (1.16, 8.30)
		27 週目	42	2.61 (2.14, 3.19)	2.78 (0.22, 7.35)
インフルエンザ菌 b 型 (µg/mL)	Epoch 1 IVIG, 10% 3 週間に 1 回投与	13 週目 ^(a)	5	2.00 (1.15, 3.49)	2.73 (1.11, 2.80)
	Epoch 1 IVIG, 10% 4 週間に 1 回投与	13 週目 ^(a)	27	1.97 (1.75, 2.22)	1.76 (1.23, 3.94)
	Epoch 1 SCIG, 16% 週 1 回投与	12 週目	13	3.16 (2.41, 4.15)	2.94 (1.62, 10.84)
	Epoch 2 本剤 週 1 回投与	21 週目	43	2.13 (1.93, 2.36)	2.08 (1.27, 6.85)
		27 週目	41	2.01 (1.79, 2.26)	2.04 (0.97, 7.16)
B 型肝炎ウイルス (HBV) (mIU/mL)	Epoch 1 IVIG, 10% 3 週間に 1 回投与	13 週目 ^(a)	4	507.9 (195.3, 1320.9)	511.5 (299, 1000)
	Epoch 1 IVIG, 10% 4 週間に 1 回投与	13 週目 ^(a)	27	314.4 (270.3, 365.5)	327.0 (161, 657)
	Epoch 1 SCIG, 16% 週 1 回投与	12 週目	13	262.9 (203.2, 340.1)	264.0 (112, 478)
	Epoch 2 本剤 週 1 回投与	21 週目	43	245.1 (220.7, 272.2)	244.0 (120, 446)
		27 週目	42	238.1 (211.6, 268.0)	230.0 (120, 438)

(a) Epoch 1 における最終投与前 (3 週間に 1 回投与では 5 回目投与时、4 週間に 1 回投与では 4 回目投与时)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50~200mg (0.25~1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100~400mg (0.5~2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・血清 IgG の PK パラメータ（副次評価項目）

体重あたりの投与量で補正した血清 IgG の AUC/投与量の幾何平均値（95%CI）は、Epoch 1 において IVIG, 10% を 3 又は 4 週間に 1 回投与した場合にはそれぞれ 792.45 (g・day/L)/(g/kg) (NA)、661.16 (g・day/L)/(g/kg) (578.90, 755.11) であった。SCIG, 16% を週 1 回投与した場合には 542.16 (g・day/L)/(g/kg) (448.21, 655.80)、Epoch 2 では 547.08 (g・day/L)/(g/kg) (494.69, 605.01) であった。

□Epoch 別の血清 IgG の PK パラメータ（Safety Analysis Set）

Epoch	パラメータ	患者数	幾何平均値 (95%CI)	中央値 (最小値, 最大値)
Epoch 1 IVIG, 10% 3 週間に 1 回 投与	AUC [g・day/L]	3	246.67 (NA)	252.10 (177.47, 335.46)
	AUC/投与量 [(g・day/L) / (g/kg)]	3	792.45 (NA)	952.72 (508.45, 1027.33)
	CL [mL/kg/day]	3	1.26 (NA)	1.05 (0.97, 1.97)
	C _{max} [g/L]	3	16.62 (NA)	15.17 (14.78, 20.47)
	T _{max} [h]	3	25.26 (NA)	24.33 (23.83, 27.80)
	C _{min} [g/L]	3	9.48 (NA)	10.50 (6.26, 12.98)
Epoch 1 IVIG, 10% 4 週間に 1 回 投与	AUC [g・day/L]	16	274.49 (245.07, 307.45)	278.94 (168.63, 393.35)
	AUC/投与量 [(g・day/L) / (g/kg)]	16	661.16 (578.90, 755.11)	703.64 (418.84, 958.67)
	CL [mL/kg/day]	16	1.51 (1.32, 1.73)	1.42 (1.04, 2.39)
	C _{max} [g/L]	16	15.82 (14.65, 17.09)	15.37 (11.70, 21.24)
	T _{max} [h]	16	8.46 (3.94, 18.16)	4.58 (1.97, 101.83)
	C _{min} [g/L]	16	6.72 (5.91, 7.65)	6.59 (4.27, 11.66)
Epoch 1 ^(a) SCIG, 16% 週 1 回投与	AUC [g・day/L]	12	61.49 (50.16, 75.37)	68.40 (27.66, 86.99)
	AUC/投与量 [(g・day/L) / (g/kg)]	12	542.16 (448.21, 655.80)	617.01 (288.05, 728.57)
	CL/F [mL/kg/day]	12	1.84 (1.52, 2.23)	1.62 (1.37, 3.47)
	C _{max} [g/L]	12	9.83 (8.07, 11.98)	10.90 (4.42, 13.18)
	T _{max} [h]	12	39.22 (24.58, 62.58)	25.05 (22.98, 170.85)
	C _{min} [g/L]	12	7.88 (6.21, 9.99)	8.77 (3.37, 11.89)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg (0.5～2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

Epoch	パラメータ	患者数	幾何平均値 (95%CI)	中央値 (最小値, 最大値)
Epoch 2 本剤 週 1 回投与	AUC [g・day/L]	31	62.74 (57.38, 68.59)	62.52 (37.51, 137.32)
	AUC/投与量 [(g・day/L) / (g/kg)]	31	547.08 (494.69, 605.01)	589.49 (308.43, 889.30)
	CL/F [mL/kg/day]	31	1.83 (1.65, 2.02)	1.70 (1.12, 3.24)
	C _{max} [g/L]	31	9.82 (8.97, 10.74)	9.80 (5.90, 20.69)
	T _{max} [h]	31	72.42 (55.32, 94.82)	73.92 (19.78, 192.33)
	C _{min} [g/L]	31	8.06 (7.36, 8.83)	8.04 (4.42, 16.33)
	F (90%CI) (N=16) ^(b)	82.1% (76.7%, 87.8%)		

NA：算出不能

(a) SCIG, 16%を2週間に1回投与した患者数は2例であったため、結果を表に示さなかった

(b) バイオアベイラビリティ (F) は「IVIG, 10%を3又は4週間隔で投与した際の1週間あたりに換算したAUCの幾何平均値」に対する「IVIG, 10%投与量の1週間あたりの等価用量で本剤を週1回投与した際のAUCの幾何平均値」の比と定義

・すべての感染症の年間発現頻度（副次評価項目）

すべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値 (95%CI) は、IVIG, 10%投与では 6.29 件/人・年 (4.20, 8.99)、SCIG, 16%投与では 8.92 件/人・年 (6.36, 12.09)、本剤投与では 4.38 件/人・年 (3.38, 5.56) であった。3つの治験薬を通して発現頻度が高かったのは副鼻腔炎、急性副鼻腔炎又は細菌性副鼻腔炎であった。

・副鼻腔感染の年間発現頻度（副次評価項目）

副鼻腔感染の年間発現頻度は、IVIG, 10%投与では 0.12 件/人・年、SCIG, 16%投与では 0 件/人・年、本剤投与では 0.15 件/人・年であった。

・発熱エピソードの年間発現頻度（副次評価項目）

発熱エピソードの年間発現頻度は、IVIG, 10%投与では 0.95 回/人・年、SCIG, 16%投与では 2.16 回/人・年、本剤投与では 0.88 回/人・年であった。

・疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数（副次評価項目）

疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数は、IVIG, 10%投与では 10.69 日/人・年、SCIG, 16%投与では 50.42 日/人・年、本剤投与では 15.55 日/人・年であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg (0.5～2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・抗生物質の年間投与日数（副次評価項目）

抗生物質の年間投与日数は、IVIG, 10%投与では 19.59 日/人・年、SCIG, 16%投与では 54.34 日/人・年、本剤投与では 18.11 日/人・年であった。

・疾患又は感染による年間入院回数及び年間入院日数（副次評価項目）

疾患又は感染による年間入院回数は、IVIG, 10%投与では 0.12 回/人・年、SCIG, 16%投与では 0.54 回/人・年、本剤投与では 0.15 回/人・年であった。疾患又は感染による年間入院日数は、IVIG, 10%投与では 0.12 日/人・年、SCIG, 16%投与では 2.43 日/人・年、本剤投与では 1.66 日/人・年であった。

・疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関の年間受診回数（副次評価項目）

疾患又は感染による至急の医療機関の年間受診回数は、IVIG, 10%投与では 5.11 回/人・年、SCIG, 16%投与では 7.57 回/人・年、本剤投与では 3.77 回/人・年であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量〔100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重〕を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

□有効性に関する評価項目の解析結果 (Safety Analysis Set)

治療薬	項目	患者数	発現頻度 (人・年あたり)
IVIG, 10%	すべての感染症の年間発現頻度	53	6.29
	副鼻腔感染の年間発現頻度	1	0.12
	発熱エピソードの年間発現頻度	8	0.95
	疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数	90	10.69
	抗生物質の年間投与日数	165	19.59
	疾患又は感染による年間入院回数	1	0.12
	疾患又は感染による年間入院日数	1	0.12
	疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関の年間受診回数	43	5.11
SCIG, 16%	すべての感染症の年間発現頻度	33	8.92
	副鼻腔感染の年間発現頻度	0	0
	発熱エピソードの年間発現頻度	8	2.16
	疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数	187	50.42
	抗生物質の年間投与日数	201	54.34
	疾患又は感染による年間入院回数	2	0.54
	疾患又は感染による年間入院日数	9	2.43
	疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関の年間受診回数	28	7.57
本剤	すべての感染症の年間発現頻度	200	4.38
	副鼻腔感染の年間発現頻度	7	0.15
	発熱エピソードの年間発現頻度	40	0.88
	疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数	710	15.55
	抗生物質の年間投与日数	827	18.11
	疾患又は感染による年間入院回数	7	0.15
	疾患又は感染による年間入院日数	76	1.66
	疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関の年間受診回数	172	3.77

・用量調整（探索的評価項目）

本剤投与期において、用量調整を要した患者の割合は 41.7%であった。用量調整の主な理由は、48 例中 16 例（うち 13 例は 2～17 歳）の患者における体重増加（5%超）であった。これらの患者では、体重 1kg あたりの用量を維持するために総用量が変更された。2～17 歳の年齢層における体重増加は、この年齢層における成長を反映したものであった。用量調整のその他の理由は、48 例中 2 例における不十分なトラフ値（500mg/dL 未満）及び 48 例中 7 例におけるその他の医学的理由であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量〔100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重〕を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・ HRQoL、治療満足度及び治療の好み（参考）（探索的評価項目）

HRQoL 及び治療満足度のスコアは、以下のとおりであった。

□ PEDS-QL スコア中央値（サブグループ解析）

	2-7 歳	8-13 歳
Epoch 2 開始時 本剤週 1 回投与	70.65 (N=6)	85.87 (N=11)
治験終了時	82.14 (N=7)	89.13 (N=11)

□ SF-36 スコア中央値：14 歳以上の患者（サブグループ解析）

	身体的健康	精神的健康
Epoch 2 開始時 本剤週 1 回投与	46.98 (N=28)	48.95 (N=28)
治験終了時	49.78 (N=29)	49.10 (N=29)

□ LQI スコア中央値（サブグループ解析）

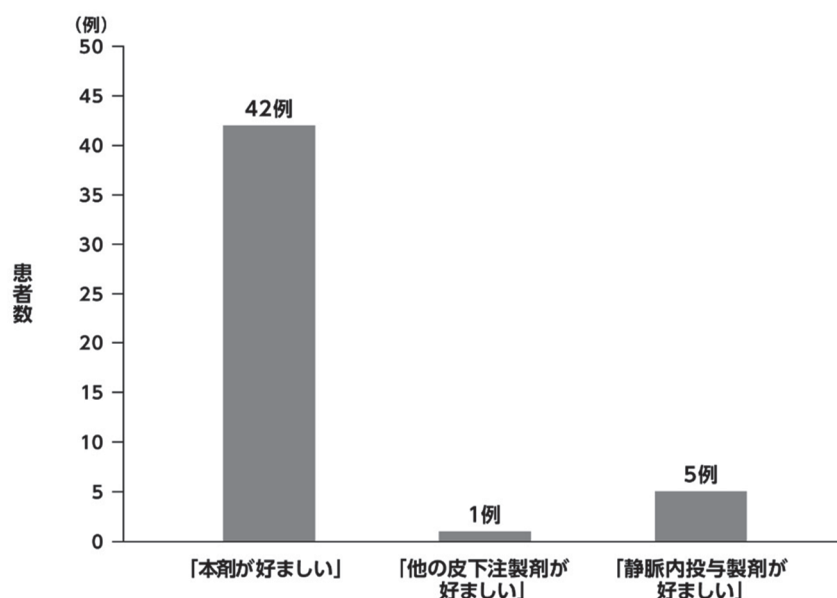
	2-13 歳	14 歳以上
Epoch2 開始時 本剤週 1 回投与	34.0 (N=18)	37.0 (N=30)
治験終了時	39.0 (N=18)	36.0 (N=30)

□ EQ-5D スコア中央値（サブグループ解析）

	2-11 歳	12 歳以上
Epoch 2 開始時 本剤週 1 回投与	90.0 (N=13)	75.0 (N=34)
治験終了時	95.0 (N=13)	80.0 (N=35)

治療の好みにおいては、患者の 48 例中 42 例（87.5%）は「本剤が好ましい」と、1 例（2.1%）は「他の皮下注製剤が好ましい」と、残り 5 例（10.4%）は「静脈内投与製剤が好ましい」と回答した。

□ 患者の治療の好み（Safety Analysis Set）



注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量〔100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重〕を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

■安全性

・副作用の概要 (Safety Analysis Set)

非重篤な副作用（感染症を除く）は、IVIG, 10%投与では 7/33 例（21.2%）24 件、SCIG, 16%投与では 5/16 例（31.3%）11 件、本剤投与では 20/48 例（41.7%）237 件報告された。患者 1 例あたりに換算した年間発現件数はそれぞれ、2.85 件/人・年、2.97 件/人・年、5.19 件/人・年であった。

全身性の非重篤な副作用（感染症を除く）は、IVIG, 10%投与では 7/33 例（21.2%）24 件、SCIG, 16%投与では 5/16 例（31.3%）10 件、本剤投与では 8/48 例（16.7%）75 件であった。患者 1 例あたりに換算した年間発現件数はそれぞれ、2.85 件/人・年、2.70 件/人・年、1.64 件/人・年であった。

局所性の非重篤な副作用（感染症を除く）は、IVIG, 10%投与では 0/33 例（0.0%）0 件、SCIG, 16%投与では 1/16 例（6.3%）1 件、本剤投与では 17/48 例（35.4%）162 件であった。患者 1 例あたりに換算した年間発現件数はそれぞれ、0 件/人・年、0.27 件/人・年、3.55 件/人・年であった。

治験薬と関連ありと判断された非重篤な TAAE（治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象）（感染症を除く）は、IVIG, 10%投与では 7/33 例（21.2%）24 件、SCIG, 16%投与では 5/16 例（31.3%）10 件、本剤投与では 20/48 例（41.7%）235 件であった。患者 1 例あたりに換算した年間発現件数はそれぞれ、2.85 件/人・年、2.70 件/人・年、5.15 件/人・年であった。

投与中止に至った副作用は IVIG, 10%及び SCIG, 16%投与では報告されなかった。本剤投与では注入部位疼痛が 1 例報告された。

また、IVIG, 10%、SCIG, 16%及び本剤投与による重篤な副作用、死亡例は報告されなかった。

□副作用の概要 (Safety Analysis Set)

	治療薬	例/患者数 (%) ^(a)	件/投与回数 (%) ^(b)	年間発現件数 (件/人・年) ^(c)	発現頻度 (AEs/投与総数) ^(d)
非重篤な副作用 (感染症を除く)	IVIG, 10%	7/33 (21.2)	17/139 (12.2)	24 (2.85)	0.173
	SCIG, 16%	5/16 (31.3)	9/181 (5.0)	11 (2.97)	0.061
	本剤	20/48 (41.7)	183/2349 (7.8)	237 (5.19)	0.101
重篤な副作用	IVIG, 10%	0 ^(e)	0 ^(e)	0 ^(e)	NA ^(f)
	SCIG, 16%	0 ^(e)	0 ^(e)	0 ^(e)	NA ^(f)
	本剤	0 ^(e)	0 ^(e)	0 ^(e)	NA ^(f)
全身性の 非重篤な副作用 (感染症を除く)	IVIG, 10%	7/33 (21.2)	17/139 (12.2)	24 (2.85)	0.173
	SCIG, 16%	5/16 (31.3)	9/181 (5.0)	10 (2.70)	0.055
	本剤	8/48 (16.7)	69/2349 (2.9)	75 (1.64)	0.032
局所性の 非重篤な副作用 (感染症を除く)	IVIG, 10%	0	0	0	NA
	SCIG, 16%	1/16 (6.3)	1/181 (0.6)	1 (0.27)	0.006
	本剤	17/48 (35.4)	121/2349 (5.2)	162 (3.55)	0.069
治験薬と関連ありと 判断された非重篤な TAAE (感染症を除く) ^(g)	IVIG, 10%	7/33 (21.2)	17/139 (12.2)	24 (2.85)	0.173
	SCIG, 16%	5/16 (31.3)	9/181 (5.0)	10 (2.70)	0.055
	本剤	20/48 (41.7)	182/2349 (7.7)	235 (5.15)	0.100

感染症の発現頻度は有効性の項目で評価した

NA：算出不能、AEs：副作用数

(a) 副作用が認められた患者数とその割合、(b) 副作用が認められた投与回数とその割合

(c) 年間発現件数＝副作用の総数を入・年で割ったもの

(d) 副作用の総数を治療中の投与総数で割った値、(e) 感染症を含む、(f) 感染症を除く

(g) TAAE は治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象と定義

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg (0.5～2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・主な副作用（Safety Analysis Set）

主な副作用（感染症を除く）は、IVIG, 10%投与では頭痛が 5/33 例（15.2%）、15 件であった。SCIG, 16%投与では頭痛が 2/16 例（12.5%）、6 件、注入部位そう痒感が 1/16 例（6.3%）、1 件であった。本剤投与では注入部位紅斑が 8/48 例（16.7%）、52 件、下痢が 2/48 例（4.2%）、47 件、注入部位腫脹が 4/48 例（8.3%）、46 件、注入部位そう痒感が 6/48 例（12.5%）、29 件、頭痛が 3/48 例（6.3%）、22 件、注入部位不快感が 2/48 例（4.2%）、10 件、注入部位疼痛が 3/48 例（6.3%）、7 件、注射部位疼痛が 3/48 例（6.3%）、7 件であった。

□感染症を除く主な副作用（器官別大分類及び基本語別）（Safety Analysis Set）

器官別大分類 基本語	IVIG, 10% (N=33) n (%) m ^(a)	SCIG, 16% (N=16) n (%) m ^(a)	本剤 (N=48) n (%) m ^(a)
神経系障害			
頭痛	5 (15.2) 15	2 (12.5) 6	3 (6.3) 22
胃腸障害			
下痢	0	0	2 (4.2) 47
一般・全身障害および投与部位の状態			
注入部位紅斑	0	0	8 (16.7) 52
注入部位腫脹	0	0	4 (8.3) 46
注入部位そう痒感	0	1 (6.3) 1	6 (12.5) 29
注入部位疼痛	0	0	3 (6.3) 7
注入部位不快感	0	0	2 (4.2) 10
注射部位疼痛	0	0	3 (6.3) 7

副作用は MedDRA ver.17.0 を使用し、器官別大分類と基本語に分類

感染症の発現頻度は有効性の項目で評価した

(a) N：患者数、n：副作用が認められた患者数、m：副作用の件数、%はNに基づく

・治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた割合（Safety Analysis Set）

忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速をした割合は、IVIG, 10%投与では 0.7%（1/139 回）、SCIG, 16%投与では 0.0%（0/181 回）、本剤投与では 0.2%（5/2338 回）、投与中断又は投与中止をした割合はすべての治療薬で 0.0%であった。

□忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた割合（Safety Analysis Set）

治療薬	全投与回数	投与速度を減速した回数 n (%)	投与中断した回数 n (%)	投与中止した回数 n (%)
IVIG, 10%	139	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
SCIG, 16%	181	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
本剤	2338	5 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

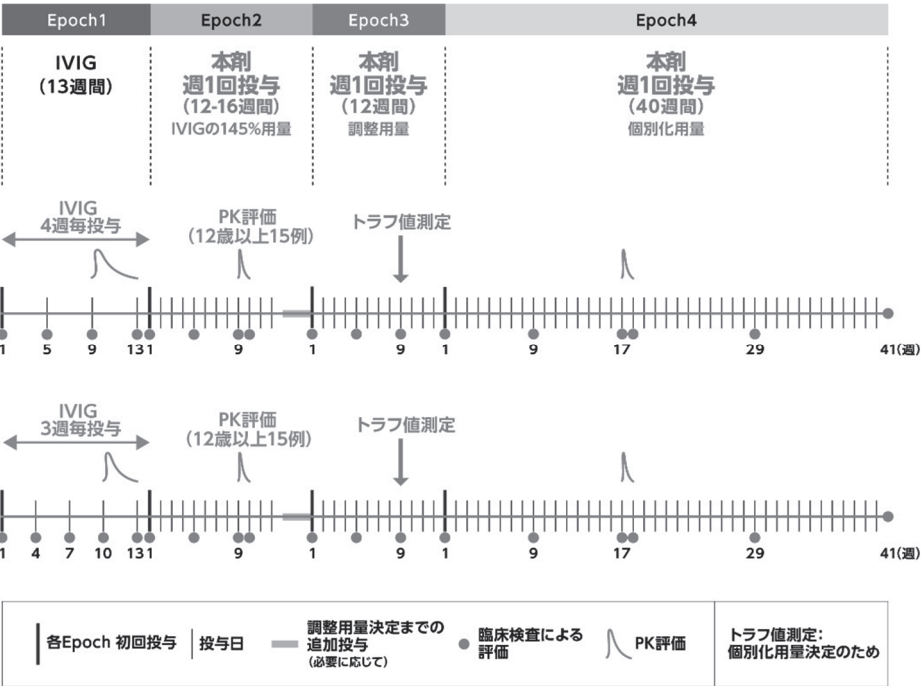
注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

③海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（170904 試験）（北米）^{8, 27)}

■試験概要

目的	PID 患者を対象に本剤の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象・例数	2 歳以上の PID 患者 77 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ IUIS 委員会 (2011) ²⁸⁾ の定義及び Conley ら ²⁵⁾ による診断基準に基づき、抗体産生に関与する原発性の液性免疫不全の診断記録があり、IgG 補充療法を必要とする者 ・ スクリーニング時に 2 歳以上で体重が 13kg 以上の者 ・ 治験薬投与の 12 週間以上前から、300～1000mg/kg/4 週相当量の IgG の投与を受けた者（すなわち効果の減弱や低い血清 IgG トラフ値のための用量調整が必要でない者）。600mg/kg/4 週以上の投与を受けている被験者では使用理由を症例報告書の該当欄に記録する。 <p>治験前の投与間隔の例は以下のとおりとした：</p> <ul style="list-style-type: none"> a. 約 3 又は 4 週間隔での静脈内投与 b. 週 1 回又は 2 週間に 1 回での皮下投与 c. 他の治療スケジュールによる皮下投与（例：週 2 回） <ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング時に血清 IgG トラフ値が 500mg/dL を超える者 <p style="text-align: right;">など</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 以下のうちの 1 つ以上で陽性の既往歴を有する者又はスクリーニング時に陽性であった者：HBsAg、HCV の PCR 判定、若しくは HIV-1 又は HIV-2 の PCR 判定 ・ スクリーニング時の臨床検査値異常が以下の基準のいずれかに該当する者（異常値が持続しているかどうかを判断するために、検査を 1 回繰り返すことがあった）： <ul style="list-style-type: none"> a. ALT 及び AST の検査値が臨床検査の基準値上限の 2.5 倍を超えて持続している b. 持続性の重度の好中球減少症（ANC が 500/mm³ 以下と定義）を有する ・ CLcr の実測値又は Cockcroft 式 ²⁶⁾ を用いた推算値が年齢及び性別の正常値の 60% 未満の者 ・ 悪性腫瘍（適切に治療された皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌並びに子宮頸部上皮内癌を除く）の診断を受けている者又はその既往のある者。ただし、スクリーニング前に無病期間が 5 年を超えた場合はこの限りではない。 ・ スクリーニング前 12 ヶ月以内に抗凝固療法若しくは鎌状赤血球症の治療を受けていた者又は血友病の既往歴を有する者 <p style="text-align: right;">など</p>

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量〔100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重〕を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

<p>投与方法・ 投与量及び 投与期間</p>	<p>Epoch 1：治験開始前と同じ投与量（300～1000mg/kg/4 週）で、IVIg, 10%を 3 又は 4 週間に 1 回で 13 週間静脈内投与した。</p> <p>Epoch 2：Epoch 1 での投与量の 1 週間あたりの等価用量の 145%に相当する投与量で本剤を週 1 回、12～16 週間皮下投与した。</p> <p>Epoch 3：Epoch 2 で設定した調整用量で本剤を週 1 回、12 週間皮下投与した。</p> <p>Epoch 4：Epoch 3 で決定した個別化用量で本剤を週 1 回、40 週間皮下投与した。</p>  <p>Legend:</p> <ul style="list-style-type: none"> 各Epoch 初回投与 投与日 調整用量決定までの追加投与 (必要に応じて) 臨床検査による評価 PK評価 トラフ値測定: 個別化用量決定のため
<p>主要評価項目</p>	<p>VASBI の年間発現頻度（検証項目）</p> <p>急性重篤細菌感染には感染性病原体が特定された菌血症又は敗血症、細菌性髄膜炎、骨髄炎又は化膿性関節炎、細菌性肺炎及び内臓膿瘍を含めた。</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> すべての感染症の年間発現頻度 副鼻腔感染の年間発現頻度 発熱エピソードの年間発現頻度 疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数 抗生物質の年間投与日数 疾患又は感染による年間入院回数 疾患又は感染による年間入院日数 疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関又は救急処置室の年間受診回数

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量〔100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重〕を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

副次評価項目	<p>薬物動態：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清 IgG の AUC 比 (F1) (Epoch 1：各来院時、Epoch 4：17 週目) ・血清 IgG トラフ値 ・トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体 [破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、B 型肝炎ウイルス (HBV)] に対する特異抗体濃度 (抗体価) (スクリーニング時、Epoch 1：13 週目、Epoch 2：9 週目、Epoch 3：9、13 週目、Epoch 4：9、17、29 週目、試験終了時) ・血清 IgG の PK パラメータ (Epoch 1：9、10 週目、Epoch 2：9 週目、Epoch 4：17 週目) ・インフルエンザ菌 b 型に対する血清特異抗体の PK パラメータ (Epoch 1：9、10 週目、Epoch 2：9 週目、Epoch 4：17 週目) <p>HRQoL 及び治療満足度：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PEDS-QL¹⁵⁾ ・ SF-36v2：身体的側面及び精神的側面¹⁶⁾ ・ LQI^{18,19)} ・ TSQM-9^{18,20)} <p>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・すべての有害事象及び重篤な有害事象又は TAAE ・治験薬と関連ありと判断された有害事象、重篤な有害事象又は TAAE ・全身性及び局所性の有害事象 ・治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた割合
探索的評価項目	用量調整
解析計画	<p>組み入れられた全例を ITT (intent-to-treat) 解析対象集団とし、治験薬を投与した全例を安全性解析対象集団 (SAS) とした。VASBI の年間発現頻度の解析は ITT 解析対象集団を対象に実施し、PK 解析、有効性、安全性、忍容性、HRQoL、治療満足度及び治療の好みの解析は、SAS を対象に実施した。VASBI の年間発現頻度及びその 99%信頼区間 (CI) は Poisson モデルを用いて算出し、年間発現頻度については、帰無仮説を FDA 及び EMA のガイドラインで有効性の実質的証拠とする閾値を基にした「患者 1 例あたり年間 1 件以上の ASBI を発現する」とし、対立仮説を「患者 1 例あたり年間 1 回未満の ASBI を発現する」とした片側検定 (有意水準片側 0.01) を実施した。血清 IgG (総 IgG 及びサブクラス) トラフ値は幾何平均値、中央値及びそれらに対応する 95%CI (ノンパラメトリック) を用いた。中央値、四分位数及び 95%CI (ノンパラメトリック) 推定値を用いて要約した。血清 IgG (総 IgG 及びサブクラス) の PK パラメータについては、中央値、四分位数及びそれらの 95%CI (ノンパラメトリック) を用いて要約した。感染及び発熱エピソードの発現頻度、入院及び至急の医療機関の受診の発生率は、Poisson モデルを用いてそれらの最尤推定値及び 95%CI を算出した。安全性の解析には記述統計を用いた。有害事象は感染症を除いて集計した (感染症の発現頻度は有効性の項目で評価した)。用量調整では、理由を問わない増量及び減量に至った患者の数及び割合を理由別 (血清 IgG トラフ値が 500mg/dL 以下、感染頻度、及びその他の医学的な理由) に示した。患者特異的なアウトカムの解析には、HRQoL の変化における仮説を検討するために Wilcoxon の符号付順位検定を用い、HRQoL の変化の統計学的有意性は Bonferroni 法による調整を用いて検定した。</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg (0.5～2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

■患者背景

		患者数 n (%)
スクリーニングを受けた（同意取得した）患者		86 (100.0)
試験から除外された患者		6 (7.0)
試験を中止した患者		19 (22.1)
試験を完了した患者		67 (77.9)
本剤の治療を受けた患者		74 (86.0)
Epoch 2		45 (52.3)
Epoch 3		74 (86.0)
Epoch 4		70 (81.4)
いずれかの治験薬の治療を受けた患者		77 (89.5)
性別	男性 (a)	40 (51.9)
	女性	37 (48.1)
人種	白人	70 (90.9)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (3.9)
	アジア人	2 (2.6)
	その他	2 (2.6)
民族	ヒスパニック又はラテン系	5 (6.5)
	非ヒスパニック又は非ラテン系	72 (93.5)
年 齢 (歳) (b)	最小値	3
	中央値	36.0
	最大値	83
	2-4 歳	1 (1.3)
	5-11 歳	14 (18.2)
	12-15 歳	8 (10.4)
	16-64 歳	45 (58.4)
	65 歳以上	9 (11.7)

		患者数 n (%)
原発性免疫不全症候群の分類		
先天性無ガンマグロブリン血症		8 (10.4)
無ガンマグロブリン血症		2 (2.6)
X 連鎖高 IgM 症候群		1 (1.3)
高 IgM 症候群		1 (1.3)
重症複合免疫不全症		1 (1.3)
分類不能型免疫不全症		25 (32.5)
特異抗体産生不全症		18 (23.4)
IgG サブクラス欠損症を伴う特異抗体産生不全症		6 (7.8)
低 IgG 特異抗体産生不全症		9 (11.7)
低ガンマグロブリン血症を伴う特異抗体産生不全症		1 (1.3)
毛細血管拡張性運動失調症		1 (1.3)
その他：ブルトン型 X 連鎖無ガンマグロブリン血症		1 (1.3)
その他：家族性 TACI 変異 C.512>G		1 (1.3)
その他：低ガンマグロブリン血症を伴う IgG1, IgG3 サブクラス欠損症		1 (1.3)
その他：IgG サブクラス欠損症を伴う特異抗体産生不全症		1 (1.3)

Epoch 2：本剤週 1 回投与期間 (IVIG, 10% の 145% 用量)、

Epoch 3：本剤週 1 回投与期間（調整用量）、

Epoch 4：本剤週 1 回投与（個別化用量）

TACI：膜貫通活性化因子及びカルシウム調節因子及びサイクロフィリン相互作用因子

(a) この項目以後の％は、治験薬で治療したすべての患者に基づく

(b) 年齢はスクリーニング時の年齢

■ 治験薬の投与状況

本剤の投与部位あたりの最大投与速度の中央値（最小値，最大値）は 60.00mL/h（4.4, 180.0）、投与部位あたりの最大投与量の中央値（最小値，最大値）は 39.50mL（6.4, 76.0）、投与 1 回あたりの投与部位数の中央値（最小値，最大値）は 2.0 ヲ所（1, 4）であった。

□ 年齢層別の本剤投与状況（Safety Analysis Set）

		2-4 歳 (n=1)	5-11 歳 (n=14)	12-15 歳 (n=6)	16-64 歳 (n=44)	65 歳以上 (n=9)	全患者 (n=74)
最大投与速度 (mL/h/ 投与部位)	中央値	15.00	30.00	50.00	60.00	60.00	60.00
	最小値, 最大値	13.5, 20.0	4.4, 80.0	20.0, 120.0	10.0, 180.0	5.0, 60.0	4.4, 180.0
最大投与量 (mL/投与 部位)	中央値	14.50	19.50	42.73	45.30	39.00	39.50
	最小値, 最大値	13.5, 15.5	6.4, 43.0	19.2, 67.5	18.1, 76.0	31.8, 56.5	6.4, 76.0
投与部位数 (投与 1 回 あたり)	中央値	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	最小値, 最大値	1, 1	1, 3	1, 3	1, 4	1, 2	1, 4
投与時間 (h) (投与 1 回 あたり)	中央値	0.95	0.73	1.18	0.97	0.91	0.95
	最小値, 最大値	0.5, 1.4	0.3, 3.5	0.3, 3.5	0.2, 4.2	0.5, 6.4	0.2, 6.4

■ 有効性

・ VASBI の年間発現頻度（主要評価項目：検証項目）

VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤推定値は、Epoch 1 では 0.000 件/人・年（99%CI の上限：0.234）、Epoch 2+3+4 では 0.012 件/人・年（99%CI の上限：0.024）であり、いずれも FDA 及び EMA のガイドラインで有効性の実質的証拠とする閾値（VASBI の年間発現頻度が 1.0 件）を下回り、統計学的な有意差が認められた（ $p<0.0001$ 、片側検定）（検証的な解析結果）。

□ VASBI の年間発現頻度（ITT Analysis Set）

治療薬	最尤推定値	99%CI 上限	P 値 ^(a)
Epoch 1 IVIG, 10%	0.000	0.234	NA
Epoch 2+3+4 本剤	0.012	0.024	<0.0001

NA：算出不能

(a) 帰無仮説を「患者 1 例あたり年間 1 件以上の ASBI を発現する」とし、対立仮説を「患者 1 例あたり年間 1 回未満の ASBI を発現する」とした片側検定（有意水準片側 0.01）

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量〔100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重〕を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・すべての感染症の年間発現頻度（副次評価項目）

すべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤推定値（95%CI）は、IVIG, 10%投与では 3.86 件/人・年（2.77, 5.22）、本剤投与では 2.41 件/人・年（1.89, 3.03）であった。

・副鼻腔感染の年間発現頻度（副次評価項目）

副鼻腔感染の年間発現頻度は、IVIG, 10%投与では 0.97 件/人・年（0.61, 1.45）、本剤投与では 0.69 件/人・年（0.50, 0.93）であった。

・発熱エピソードの年間発現頻度（副次評価項目）

発熱エピソードの年間発現頻度は、IVIG, 10%投与では 0.61 件/人・年（0.34, 0.99）、本剤投与では 0.13 件/人・年（0.08, 0.21）であった。

・疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数（副次評価項目）

疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数は、IVIG, 10%投与では 3.20 日/人・年（1.88, 5.03）、本剤投与では 1.16 日/人・年（0.70, 1.79）であった。

・抗生物質の年間投与日数（副次評価項目）

抗生物質の年間投与日数は、IVIG, 10%投与では 63.20 日/人・年（43.39, 88.29）、本剤投与では 57.59 日/人・年（40.71, 78.59）であった。

・疾患又は感染による年間入院回数（副次評価項目）

疾患又は感染による年間入院回数は、IVIG, 10%投与では 0.05 回/人・年（0.02, 0.10）、本剤投与では 0.02 回/人・年（0.01, 0.04）であった。

・疾患又は感染による年間入院日数（副次評価項目）

疾患又は感染による年間入院日数は、IVIG, 10%投与では 0.20 日/人・年（0.08, 0.42）、本剤投与では 0.11 日/人・年（0.05, 0.20）であった。

・疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関又は救急処置室の年間受診回数（副次評価項目）

疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関又は救急処置室の年間受診回数は、IVIG, 10%投与では 1.73 回/人・年（1.03, 2.68）、本剤投与では 0.86 回/人・年（0.54, 1.28）であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量〔100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重〕を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

□有効性に関する評価項目の解析結果 (Safety Analysis Set)

治療薬	項目	Poisson 分布最尤推定値 (95%CI)
IVIG, 10%	すべての感染症の年間発現頻度	3.86 (2.77, 5.22)
	副鼻腔感染の年間発現頻度	0.97 (0.61, 1.45)
	発熱エピソードの年間発現頻度	0.61 (0.34, 0.99)
	疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数	3.20 (1.88, 5.03)
	抗生物質の年間投与日数	63.20 (43.39, 88.29)
	疾患又は感染による年間入院回数	0.05 (0.02, 0.10)
	疾患又は感染による年間入院日数	0.20 (0.08, 0.42)
	疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関又は救急処置室の年間受診回数	1.73 (1.03, 2.68)
本剤	すべての感染症の年間発現頻度	2.41 (1.89, 3.03)
	副鼻腔感染の年間発現頻度	0.69 (0.50, 0.93)
	発熱エピソードの年間発現頻度	0.13 (0.08, 0.21)
	疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数	1.16 (0.70, 1.79)
	抗生物質の年間投与日数	57.59 (40.71, 78.59)
	疾患又は感染による年間入院回数	0.02 (0.01, 0.04)
	疾患又は感染による年間入院日数	0.11 (0.05, 0.20)
	疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関又は救急処置室の年間受診回数	0.86 (0.54, 1.28)

・血清 IgG の AUC 比 (F1) (副次評価項目)

「Epoch 1 で IVIG, 10%を投与した際の 1 週間あたりの AUC の幾何平均値」に対する「Epoch 4 において個別化用量で本剤を投与した際の AUC の幾何平均値」の比を AUC 比 (F1) と定義し算出した結果、血清 IgG の F1 の点推定値 (90%CI、N) は、108.6% (103.9, 113.4、N=49) であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg (0.5～2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・血清 IgG トラフ値（副次評価項目）

各 Epoch 終了時の血清 IgG トラフ値の幾何平均値（95%CI、N）は、Epoch 1 における IVIG, 10% を 3 週間に 1 回投与では 1158mg/dL（1036, 1294、N=19）、IVIG, 10%を 4 週間に 1 回投与では 1019mg/dL（955, 1088、N=50）、Epoch 2 では 1477mg/dL（1386, 1574、N=27）、Epoch 3 では 1420mg/dL（1348, 1496、N=66）、Epoch 4 では 1474mg/dL（1403, 1548、N=57）であった。

□各 Epoch 終了時の血清 IgG トラフ値（Safety Analysis Set）

投与方法	患者数	幾何平均値 (95%CI)	中央値 (95%CI)	最小値, 最大値
Epoch 1 IVIG, 10% 3 週間に 1 回投与	19	1158 (1036, 1294)	1200 (1100, 1410)	545, 1450
Epoch 1 IVIG, 10% 4 週間に 1 回投与	50	1019 (955, 1088)	1020 (961, 1130)	609, 1850
Epoch 2 本剤 IVIG, 10%の 145%用量 週 1 回投与	27	1477 (1386, 1574)	1530 (1280, 1610)	1200, 2030
Epoch 3 本剤 調整用量 週 1 回投与	66	1420 (1348, 1496)	1465 (1380, 1560)	865, 2220
Epoch 4 本剤 個別化用量 週 1 回投与	57	1474 (1403, 1548)	1510 (1400, 1640)	881, 2340

単位：mg/dL

用量計算エラーにより Epoch1 で誤った IVIG, 10%用量を投与された 4 例は分析から除外

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量〔100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重〕を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

- ・トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体〔破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、B 型肝炎ウイルス (HBV)〕に対する特異抗体濃度 (抗体価) (副次評価項目)

トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体 (破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV) に対する特異抗体濃度 (抗体価) を下記に示す。これらの値は、感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度 (抗破傷風菌トキソイド抗体 : 0.01IU/mL⁹⁾、抗インフルエンザ菌 b 型抗体 : 0.15µg/mL^{10,21)}、抗 HBV 抗体 : >10mIU/mL¹²⁾) を上回る値であった。

口トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度 (抗体価) (Safety Analysis Set)

感染性病原体	投与方法	測定時点	患者数	幾何平均値 (95%CI)	中央値 (最小値, 最大値)
破傷風菌トキソイド (IU/mL)	スクリーニング		64	2.28 (1.84, 2.82)	2.53 (0.23, 8.30)
	Epoch 1 IVIG, 10% 3 週間に 1 回投与	13 週目 (a)	16	2.26 (1.52, 3.37)	2.36 (0.69, 8.30)
	Epoch 1 IVIG, 10% 4 週間に 1 回投与	13 週目 (a)	43	2.28 (1.84, 2.81)	2.10 (0.76, 8.30)
	Epoch 2 本剤 IVIG, 10% の 145% 用量 週 1 回投与	9 週目	27	4.49 (3.32, 6.08)	5.18 (0.29, 8.30)
	Epoch 3 本剤 調整用量 週 1 回投与	9 週目	58	3.09 (2.64, 3.62)	2.87 (0.79, 8.30)
		13 週目 (b)	62	2.75 (2.39, 3.17)	2.79 (1.03, 8.30)
	Epoch 4 本剤 個別化用量 週 1 回投与	9 週目	58	3.15 (2.73, 3.63)	2.90 (0.95, 8.30)
		17 週目	51	3.17 (2.74, 3.67)	3.41 (0.95, 8.30)
		29 週目	54	1.74 (1.48, 2.03)	1.81 (0.49, 6.43)
	試験終了時 (c)		53	1.97 (1.66, 2.32)	1.75 (0.67, 8.30)
インフルエンザ菌 b 型 (µg/mL)	スクリーニング		65	2.91 (2.55, 3.34)	2.81 (1.18, 9.00)
	Epoch 1 IVIG, 10% 3 週間に 1 回投与	13 週目 (a)	14	2.47 (1.85, 3.29)	2.56 (1.08, 6.38)
	Epoch 1 IVIG, 10% 4 週間に 1 回投与	13 週目 (a)	43	2.74 (2.20, 3.42)	2.22 (0.95, 9.00)
	Epoch 2 本剤 IVIG, 10% の 145% 用量 週 1 回投与	9 週目	27	3.94 (3.30, 4.71)	3.44 (1.90, 9.00)
	Epoch 3 本剤 調整用量 週 1 回投与	9 週目	58	3.62 (3.10, 4.22)	3.52 (0.35, 9.00)
		13 週目 (b)	62	3.47 (3.06, 3.94)	3.27 (0.90, 9.00)
	Epoch 4 本剤 個別化用量 週 1 回投与	9 週目	58	4.35 (3.87, 4.89)	4.31 (1.53, 9.00)
		17 週目	51	4.76 (4.21, 5.39)	4.47 (1.87, 9.00)
		29 週目	54	4.06 (3.55, 4.65)	4.23 (1.56, 9.00)
	試験終了時 (c)		52	5.07 (4.48, 5.73)	5.42 (1.51, 9.00)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50~200mg (0.25~1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100~400mg (0.5~2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

感染性 病原体	投与方法	測定時点	患者 数	幾何平均値 (95%CI)	中央値 (最小値, 最大値)
B 型肝炎ウイルス (HBV) (mIU/mL)	スクリーニング		66	266.6 (232.3, 305.9)	263.0 (60, 1000)
	Epoch 1 IVIG, 10% 3 週間に 1 回投与	13 週目 (a)	16	392.2 (310.4, 495.6)	361.0 (178, 900)
	Epoch 1 IVIG, 10% 4 週間に 1 回投与	13 週目 (a)	43	296.3 (266.0, 330.2)	299.0 (134, 843)
	Epoch 2 本剤 IVIG, 10% の 145% 用量 週 1 回投与	9 週目	27	525.0 (478.1, 576.5)	518.0 (344, 797)
	Epoch 3 本剤 調整用量 週 1 回投与	9 週目	58	622.4 (579.8, 668.1)	637.0 (356, 1000)
		13 週目 (b)	62	552.8 (509.7, 599.6)	559.5 (216, 1000)
	Epoch 4 本剤 個別化用量 週 1 回投与	9 週目	58	434.4 (400.4, 471.2)	437.5 (227, 848)
		17 週目	53	444.5 (408.2, 484.1)	464.0 (242, 880)
		29 週目	54	389.2 (355.9, 425.7)	412.5 (178, 724)
	試験終了時 (c)		56	403.1 (371.7, 437.1)	425.5 (178, 731)

(a) Epoch 1 における最終投与時 (3 週間隔投与では 5 回目投与時、4 週間隔投与では 4 回目投与時)

(b) Epoch 3 の終了時で、Epoch 4 の投与直前

(c) Epoch 4 での本剤最終投与後 1 週目

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg (0.5～2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・血清 IgG の PK パラメータ（副次評価項目）

体重あたりの投与量で補正した血清 IgG の AUC/投与量の幾何平均値（95%CI）は、Epoch 1 において IVIG, 10%を 3 又は 4 週間に 1 回投与した場合ではそれぞれ 606.99（g・day/L）/（g/kg）（495.29, 743.87）、796.30（g・day/L）/（g/kg）（715.36, 886.40）であった。Epoch 2 では 472.50（g・day/L）/（g/kg）（411.07, 543.10）、Epoch 4 では 536.05（g・day/L）/（g/kg）（495.58, 579.82）であった。

□Epoch 別の血清 IgG の PK パラメータ（Safety Analysis Set）

Epoch	パラメータ	患者数	幾何平均値 (95%CI)	中央値 (最小値, 最大値)
Epoch 1 IVIG, 10% 3 週間に 1 回投与	AUC [g・day/L]	16	352.05 (319.74, 387.63)	360.33 (265.93, 445.95)
	AUC/投与量 [(g・day/L) / (g/kg)]	16	606.99 (495.29, 743.87)	572.14 (331.62, 1352.10)
	CL [mL/kg/day]	16	1.65 (1.34, 2.02)	1.75 (0.74, 3.02)
	C _{max} [g/L]	16	27.09 (24.30, 30.19)	26.02 (20.94, 48.08)
	T _{max} [h]	16	6.94 (3.96, 12.17)	3.75 (2.00, 28.83)
	C _{min} [g/L]	16	12.03 (10.64, 13.60)	12.77 (8.19, 17.04)
Epoch 1 IVIG, 10% 4 週間に 1 回投与	AUC [g・day/L]	38	410.40 (381.24, 441.79)	408.15 (224.86, 632.86)
	AUC/投与量 [(g・day/L) / (g/kg)]	38	796.30 (715.36, 886.40)	783.49 (299.82, 1598.49)
	CL [mL/kg/day]	38	1.26 (1.13, 1.40)	1.28 (0.63, 3.34)
	C _{max} [g/L]	38	24.85 (23.18, 26.64)	25.21 (13.90, 42.60)
	T _{max} [h]	38	5.84 (3.62, 9.40)	2.84 (1.92, 671.92)
	C _{min} [g/L]	38	10.37 (9.50, 11.33)	10.02 (5.47, 16.18)
Epoch 2 ^(a) 本剤 IVIG, 10%の 145%用量週 1 回投与	AUC [g・day/L]	18	108.33 (97.60, 120.24)	107.66 (78.54, 150.02)
	AUC/投与量 [(g・day/L) / (g/kg)]	18	472.50 (411.07, 543.10)	515.01 (262.99, 738.86)
	CL/F [mL/kg/day]	18	2.12 (1.84, 2.43)	1.94 (1.35, 3.80)
	C _{max} [g/L]	18	17.31 (15.11, 19.82)	16.73 (11.31, 27.26)
	T _{max} [h]	18	54.19 (36.28, 80.92)	72.37 (20.30, 167.85)
	C _{min} [g/L]	18	13.85 (12.61, 15.21)	14.69 (10.24, 18.34)
Epoch 4 ^(b) 本剤 個別化用量 週 1 回投与	AUC [g・day/L]	60	115.21 (109.23, 121.52)	115.11 (73.26, 168.19)
	AUC/投与量 [(g・day/L) / (g/kg)]	60	536.05 (495.58, 579.82)	536.43 (311.18, 1141.54)
	CL/F [mL/kg/day]	60	1.87 (1.72, 2.02)	1.86 (0.88, 3.21)
	C _{max} [g/L]	60	19.31 (18.13, 20.57)	18.09 (12.16, 32.01)
	T _{max} [h]	60	78.68 (65.37, 94.70)	104.93 (18.77, 174.47)
	C _{min} [g/L]	60	14.00 (13.14, 14.91)	14.77 (5.15, 20.91)
	F1 (90%CI) (N=49) ^(c)		108.6 (103.9, 113.4)	

(a) Epoch 2 における PK は 12 歳以上の 18 例の患者で評価

(b) 12 歳未満の患児 10 例を含む。12 歳以上の患者での採血は 5 時点であったが、12 歳未満の患児では 3 時点（投与前、投与開始後 72 時間及び 168 時間）で採血した

(c) AUC 比 (F1) は「Epoch 1 で IVIG, 10%を投与した際の 1 週間あたりの AUC の幾何平均値」に対する「Epoch 4 において個別化用量で本剤を投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg (0.5～2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・インフルエンザ菌 b 型に対する血清特異抗体の PK パラメータ（副次評価項目）

体重あたりの投与量で補正した抗インフルエンザ菌 b 型に対する特異抗体の AUC/投与量の幾何平均値（95%CI）は、Epoch 1 において IVIG, 10%を 3 又は 4 週間に 1 回投与した場合ではそれぞれ 139.29 (mg・day/L) / (g/kg) (110.89, 174.97)、239.99 (mg・day/L) / (g/kg) (181.92, 316.61) であった。Epoch 2 では 128.72 (mg・day/L) / (g/kg) (96.65, 171.42)、Epoch 4 では 141.78 (mg・day/L) / (g/kg) (121.75, 165.12) であった。

□Epoch 別のインフルエンザ菌 b 型に対する血清特異抗体の PK パラメータ

Epoch	パラメータ	患者数	幾何平均値 (95%CI)	中央値 (最小値, 最大値)
Epoch 1 ^(a) IVIG, 10% 3 週間に 1 回 投与	AUC [mg・day/L]	16	80.79 (65.58, 99.53)	79.40 (40.58, 259.42)
	AUC/投与量 [(mg・day/L) / (g/kg)]	16	139.29 (110.89, 174.97)	123.97 (92.11, 464.73)
	AUC/週 (mg・day/L)	16	26.93 (21.86, 33.18)	26.47 (13.53, 86.47)
	CL [mL/kg/day]	16	7.18 (5.72, 9.02)	8.07 (2.15, 10.86)
	C _{max} [mg/L]	16	6.31 (5.25, 7.59)	6.08 (2.97, 15.48)
	T _{max} [h]	16	3.11 (2.69, 3.59)	2.91 (2.00, 6.53)
	C _{min} [mg/L]	16	2.82 (2.20, 3.61)	2.78 (1.42, 10.58)
Epoch 1 ^(a) IVIG, 10% 4 週間に 1 回 投与	AUC [mg・day/L]	37	123.05 (93.36, 162.18)	98.76 (55.39, 2590.58)
	AUC/投与量 [(mg・day/L) / (g/kg)]	37	239.99 (181.92, 316.61)	163.71 (98.16, 3914.65)
	AUC/週 (mg・day/L)	37	30.76 (23.34, 40.54)	24.69 (13.85, 647.64)
	CL [mL/kg/day]	37	4.17 (3.16, 5.50)	6.11 (0.26, 10.19)
	C _{max} [mg/L]	37	7.22 (5.75, 9.05)	6.04 (3.43, 100.00)
	T _{max} [h]	37	3.71 (2.69, 5.12)	2.58 (1.92, 100.50)
	C _{min} [mg/L]	37	3.13 (2.31, 4.26)	2.53 (1.19, 86.72)
Epoch 2 ^(a) 本剤 IVIG, 10%の 145%用量 週 1 回投与	AUC [mg・day/L]	18	29.51 (23.25, 37.46)	26.65 (14.39, 76.87)
	AUC/投与量 [(mg・day/L) / (g/kg)]	18	128.72 (96.65, 171.42)	103.36 (72.14, 544.61)
	CL/F [mL/kg/day]	18	7.77 (5.83, 10.35)	9.68 (1.84, 13.86)
	C _{max} [mg/L]	18	4.40 (3.45, 5.62)	4.02 (2.10, 12.11)
	T _{max} [h]	18	70.67 (51.14, 97.66)	73.63 (23.07, 167.05)
	C _{min} [mg/L]	18	3.97 (3.14, 5.01)	3.63 (1.90, 10.15)
Epoch 4 ^(b) 本剤 個別化用量 週 1 回投与	AUC [mg・day/L]	59	30.64 (26.29, 35.72)	28.95 (9.80, 350.00)
	AUC/投与量 [(mg・day/L) / (g/kg)]	59	141.78 (121.75, 165.12)	121.53 (68.01, 1400.00)
	CL/F [mL/kg/day]	59	7.05 (6.06, 8.21)	8.23 (0.71, 14.70)
	C _{max} [mg/L]	59	4.86 (4.16, 5.68)	4.54 (1.76, 50.00)
	T _{max} [h]	59	66.87 (56.22, 79.53)	71.42 (17.75, 169.18)
	C _{min} [mg/L]	59	3.71 (3.15, 4.37)	3.66 (0.86, 50.00)

(a) 12 歳以上の患者で評価

(b) 12 歳未満の患児 10 例を含む。12 歳以上の患者での採血は 5 時点であったが、12 歳未満の患児では 3 時点（投与前、投与開始後 72 時間及び 168 時間）で採血した

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg (0.5～2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・ HRQoL 及び治療満足度（副次評価項目）

HRQoL スコアである PEDS-QL、SF-36v2 の身体的側面及び精神的側面のスコアの変化の点推定値（中央値）はそれぞれ、1.09、0.89、1.31 であった。

一方、疾患特異的な HRQoL のスコアである LQI の変化の点推定値（中央値）は 1.50 であり、本剤による IgG 補充療法で統計学的に有意に増加した（ $p=0.008$ 、名目上の p 値、Bonferroni 法）。また、治療満足度スコアである TSQM-9 の変化の点推定値（中央値）は、11.11 であり、IVIg, 10% による IgG 補充療法と比較して本剤による IgG 補充療法で統計学的に有意に増加した（ $p<0.001$ 、名目上の p 値、Bonferroni 法）。

・ 用量調整（探索的評価項目）

感染症発現頻度の増加又は治験実施計画書で規定した最低 IgG 濃度である 500mg/dL 未満の IgG トラフ値を理由とする治験薬の用量調整はなかったが、本剤投与を受けた患者 74 例すべてで、「その他の医学的状態」を理由とする用量調整が必要であった。これらの用量調整は以下の理由によるものであった。

- 1) Epoch 2 ではすべての患者が Epoch 1 の IVIg, 10% 投与量の 1 週間あたりの等価用量の 145% に調整した用量の投与を受けた。
- 2) Epoch 4 では Epoch 1 及び Epoch 2 の PK に基づく血清 IgG トラフ値の予測値と Epoch 3 で得られた個別の血清 IgG トラフ値の実測値を比較することにより、必要に応じて本剤の用量を個別に調整した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg (0.5～2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

■安全性

副作用の概要 (Safety Analysis Set)

非重篤な副作用（感染症を除く）は、IVIG, 10%投与では 28/77 例（36.4%）80 件、本剤投与では 28/74 例（37.8%）157 件であった。患者 1 例あたりに換算した年間発現件数はそれぞれ、4.07 件/人・年、1.88 件/人・年であった。

全身性の非重篤な副作用（感染症を除く）は、IVIG, 10%投与では 27/77 例（35.1%）78 件、本剤投与では 19/74 例（25.7%）90 件であった。患者 1 例あたりに換算した年間発現件数はそれぞれ、3.97 件/人・年、1.08 件/人・年であった。

局所性の非重篤な副作用は、IVIG, 10%投与では 2/77 例（2.6%）2 件、本剤投与では 18/74 例（24.3%）67 件であった。患者 1 例あたりに換算した年間発現件数はそれぞれ、0.10 件/人・年、0.80 件/人・年であった。

治験薬と関連ありと判断された非重篤な TAAE（感染症を除く）は、IVIG, 10%投与では 26/77 例（33.8%）77 件、本剤投与では 26/74 例（35.1%）153 件であった。患者 1 例あたりに換算した年間発現件数はそれぞれ、3.92 件/人・年、1.83 件/人・年であった。

重篤な副作用は IVIG, 10%投与では頭痛が 1/77 例（1.3%）1 件、本剤投与では報告されなかった。

投与中止に至った副作用は、IVIG, 10%投与では頭痛が 1/77 例（1.3%）1 件、本剤投与では報告されなかった。

死亡例は IVIG, 10%投与、本剤投与のいずれでも報告されなかった。

□副作用の概要 (Safety Analysis Set)

	治療薬	例/患者数 ^(a) (%)	件/投与回数 ^(b) (%)	年間発現件数 (件/人・年) ^(c)	発現頻度 (AEs/総投与数) ^(d)
非重篤な副作用 (感染症を除く)	IVIG, 10%	28/77 (36.4)	55/324 (17.0)	80 (4.07)	0.247
	本剤	28/74 (37.8)	123/4327 (2.8)	157 (1.88)	0.036
重篤な副作用	IVIG, 10%	1/77 (1.3) ^(e)	1/324 (0.3) ^(e)	1 (0.05) ^(e)	0.003 ^(f)
	本剤	0 ^(e)	0 ^(e)	0 ^(e)	NA ^(f)
全身性の非重篤 な副作用 (感染症を除く)	IVIG, 10%	27/77 (35.1)	53/324 (16.4)	78 (3.97)	0.241
	本剤	19/74 (25.7)	76/4327 (1.8)	90 (1.08)	0.021
局所性の非重篤 な副作用	IVIG, 10%	2/77 (2.6) ^(e)	2/324 (0.6) ^(e)	2 (0.10) ^(e)	0.006 ^(f)
	本剤	18/74 (24.3) ^(e)	58/4327 (1.3) ^(e)	67 (0.80) ^(e)	0.015 ^(f)
治験薬と関連ありと 判断された非重篤な TAAE (感染症を除く) ^(g)	IVIG, 10%	26/77 (33.8)	52/324 (16.0)	77 (3.92)	0.238
	本剤	26/74 (35.1)	120/4327 (2.8)	153 (1.83)	0.035

感染症の発現頻度は有効性の項目で評価した

AEs：副作用数

(a) 副作用が認められた患者数とその割合、(b) 副作用が認められた投与回数とその割合

(c) 年間発現件数＝副作用の総数を入・年で割ったもの、

(d) 副作用の総数を治療中の投与総数で割った値、(e) 感染症を含む、(f) 感染症を除く

(g) TAAE は治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象と定義

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg (0.5～2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

・主な副作用（Safety Analysis Set）

主な副作用は、IVIG, 10%投与では頭痛が 19/77 例（24.7%）35 件、悪心が 3/77 例（3.9%）6 件、疲労が 5/77 例（6.5%）5 件であった。本剤投与では頭痛が 8/74 例（10.8%）48 件、注入部位疼痛が 12/74 例（16.2%）32 件、注入部位紅斑が 7/74 例（9.5%）21 件、悪心が 5/74 例（6.8%）9 件、疲労が 5/74 例（6.8%）8 件であった。

□感染症を除く主な副作用（器官別大分類又は基本語別）（Safety Analysis Set）

器官別大分類 基本語	IVIG, 10% (N=77) n (%) m ^(a)	本剤 (N=74) n (%) m ^(a)
神経系障害		
頭痛	19 (24.7) 35	8 (10.8) 48
一般・全身障害および投与部位の状態		
注入部位疼痛	0	12 (16.2) 32
注入部位紅斑	0	7 (9.5) 21
疲労	5 (6.5) 5	5 (6.8) 8
胃腸障害		
悪心	3 (3.9) 6	5 (6.8) 9

副作用は MedDRA バージョン 17.1 を使用し、器官別大分類と基本語に分類
感染症の発現頻度は有効性の項目で評価した

(a) N：患者数、n：副作用が認められた患者数、m：副作用の件数、%はNに基づく

・治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた割合（Safety Analysis Set）

忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速をした割合は、Epoch 1 では 1.2%（4/324 回）、本剤投与では 0.1%（5/4327 回）であった。

投与中断した割合は Epoch 1 では 1.5%（5/324 回）、本剤投与では 0.1%未満（2/4327 回）であった。投与中止した割合は、Epoch 1 では 0.0%、本剤投与では 0.1%未満（1/4327 回）であった。

□忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた割合（Safety Analysis Set）

治療	全投与 回数	投与速度を減速した回数 n (%)	投与中断した回数 n (%)	投与中止した回数 n (%)
Epoch 1 IVIG, 10%	324	4 (1.2)	5 (1.5)	0 (0.0)
Epoch 2 本剤 IVIG, 10%の 145%用量	731	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epoch 3 本剤 調整用量	867	4 (0.5)	1 (0.1)	0 (0.0)
Epoch 4 本剤 個別化用量	2729	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
本剤 合計	4327	5 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

製造販売後データベース調査（検討中）

原発性免疫不全症（Primary immunodeficiency disease：PID）患者のレジストリ（Primary immunodeficiency disease in Japan：PIDJ2）に登録された PID 患者における本剤使用時の安全性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

人免疫グロブリン G の作用機序は完全には解明されていない。

IgG は主に以下の方法により病原体から防御可能であると考えられている²⁹⁾

- ・IgG の Fab 領域が抗原に結合し、抗原の細胞へのアクセスが遮断される（抗原が中和される）。
- ・IgG の Fab 領域が病原体に結合し、抗体の Fc 領域が食細胞の特定の受容体に結合する結果、病原体が排除・破壊される（オプソニン作用）。
- ・抗原-抗体複合体の Fc 領域が補体を活性化し、貪食細胞による病原体の貪食や特定の細菌の直接損傷が促進される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）を用いて、抗体スペクトラムを評価する *in vitro* 試験、オプソニン作用を評価する *in vitro* オプソニン食作用試験及び *in vivo* 感染防御作用を評価するマウスチャレンジ試験を実施した。IGI, 10%を用いた試験で得られた結果から、本剤の効力は裏付けられると考えられるため、本剤を用いた追加の非臨床効力試験は実施しなかった。

1) 抗体スペクトラム（*in vitro*試験）³⁰⁾

生化学的特性解析の一環として、3 ロットの注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）を用いて抗体スペクトラムを評価する *in vitro* 試験を実施した。

IGI, 10%は細菌（ジフテリア菌、インフルエンザ菌 b 型、化膿レンサ球菌及び肺炎球菌）及びウイルス（A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、麻疹ウイルス、パルボウイルス B19 及びポリオウイルス I 型）に対する抗体を含むことが示された。

2) オプソニン作用（*in vitro*試験）³¹⁾

オプソニン食作用試験において、PMN による細菌食作用に対する注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）のオプソニン作用を評価した。大腸菌 O55 : K59 又は B 群連鎖球菌を IGI, 10%（3 ロット）、GAMMAGARD S/D（比較対照）又は熱非動化正常ヒト血清（Δ-NHS、陽性 Ig 対照）と混合し、PMN 及び補体源と一定時間インキュベートし、生残菌数〔1mL 当たりのコロニー形成単位（CFU/mL）〕を測定した。IGI, 10%、GAMMAGARD S/D 及び測定系の各種対照群を同一試験で設定した（n=2）。PMN 添加の IGI, 10%、GAMMAGARD S/D 及び Δ-NHS の検体の殺菌率を次式により算出した。

$$\text{殺菌率} = 1 - (\text{被験物質 CFU/mL} / \text{対照平均 CFU/mL}) \times 100$$

また、IGI, 10%のロット値（GAMMAGARD S/D 殺菌率に対する IGI, 10%殺菌率の比）を算出し、IGI, 10%のオプソニン作用を GAMMAGARD S/D と比較した。

大腸菌 O55 : K59 及び B 群連鎖球菌に対する殺菌率及び IGI, 10%のロット値を下表に示す。IGI, 10%はいずれの細菌に対しても PMN による食作用及び殺菌作用を促進し、オプソニン作用が示された。

PMN の大腸菌及び B 群連鎖球菌食作用に対するオプソニン作用

被験物質及び対照物質	大腸菌 O55 : K59		B 群連鎖球菌	
	殺菌率 (a)	ロット値 (b)	殺菌率 (a)	ロット値 (b)
IGI, 10% (Lot 1)	60.8	1.06	68.7	1.03
IGI, 10% (Lot 2)	67.0	1.17	71.9	1.08
IGI, 10% (Lot 3)	63.1	1.11	65.1	0.98
GAMMAGARD S/D	57.1	-	66.4	-
Δ-NHS (陽性 Ig 対照)	53.4	-	28.3	-

(a) $1 - (\text{被験物質 CFU/mL} / \text{対照平均 CFU/mL}) \times 100$ により算出した。対照平均は、各菌種に適切な対照群を用いて算出した。B 群連鎖球菌の対照平均の算出には、PMN 非添加での陰性対照（総 CFU、補体のみ、Δ-NHS）及び PMN 添加での陰性対照（補体のみ）を含めた。大腸菌 O55 : K59 の対照平均の算出には、PMN 添加／非添加での全ての陰性対照を含めた。

(b) IGI, 10% の殺菌率／GAMMAGARD S/D の殺菌率により算出した。

3) 感染防御作用 (*in vivo* 試験) ³²⁾

マウスチャレンジ試験において、注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）の全身性細菌感染に対する防御作用を評価した。同試験系における GAMMAGARD S/D（比較対照）及びヒトアルブミン（HA、陽性対照）の感染防御作用は別試験で評価した。

IGI, 10%（3 ロット）、GAMMAGARD S/D（2 ロット）又は HA を生理食塩液で希釈して 3.3%溶液とし、いずれも 0.3mL（約 500mg/kg）を雌 Swiss Webster マウスに静脈内投与した。

被験物質投与 18～20 時間後、各マウスに 10 倍段階希釈した 5 濃度のうちの 1 濃度の肺炎球菌（グラム陽性菌、 $9.7 \times 10^1 \sim 9.7 \times 10^5$ CFU/mL）又は肺炎桿菌（グラム陰性菌、 $1.17 \times 10^1 \sim 1.17 \times 10^5$ CFU/mL）を 0.5mL の容量で腹腔内投与した。各細菌濃度あたり IGI, 10%及び HA 投与群は 6 匹、GAMMAGARD S/D 投与群は 9 匹を用いた。各マウスの生存、瀕死及び死亡について、細菌接種の 0～4 日後は少なくとも 1 日 2 回、それ以降は少なくとも 1 日 1 回観察した。観察期間は、48 時間死亡例がなくすべての生存動物が健康であるか又は細菌接種後 14 日間とした。IGI, 10% 及び対照物質投与時の推定半数致死量（LD₅₀、CFU/mouse）及び log₁₀LD₅₀±標準誤差を下表に示す。

マウスにおける肺炎球菌又は肺炎桿菌全身性感染に対する防御作用

被験物質及び対照物質	肺炎球菌			肺炎桿菌		
	LD ₅₀ (CFU/mouse)	log ₁₀ LD ₅₀	SE	LD ₅₀ (CFU/mouse)	log ₁₀ LD ₅₀	SE
IGI, 10%	1.10×10^4	4.04	0.170	3.99×10^4	4.60	0.163
GAMMAGARD S/D	1.25×10^4	4.10	0.155	2.73×10^4	4.44	0.172
HA	7.74×10^0	NC	1.463	5.55×10^0	NC	0.927

いずれの被験物質も 3.3%希釈液に調製して用いた。GAMMAGARD S/D（比較対照）及び HA（陽性対照）のデータは別試験の結果である。細菌接種後の観察期間は、肺炎球菌試験では 9 日間、肺炎桿菌試験では 14 日間であった。

NC：算出せず

IGI, 10%は、HA と比較して肺炎球菌及び肺炎桿菌の LD₅₀ 値をそれぞれ約 1400 倍及び約 7000 倍高い細菌用量にシフトさせたことから、全身性細菌感染に対する IGI, 10%の防御作用が確認された。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

肺感染症のリスク低減のエビデンスに基づき、IgG トラフ濃度の治療効果の許容下限値は 500mg/dL とされている³³⁾。

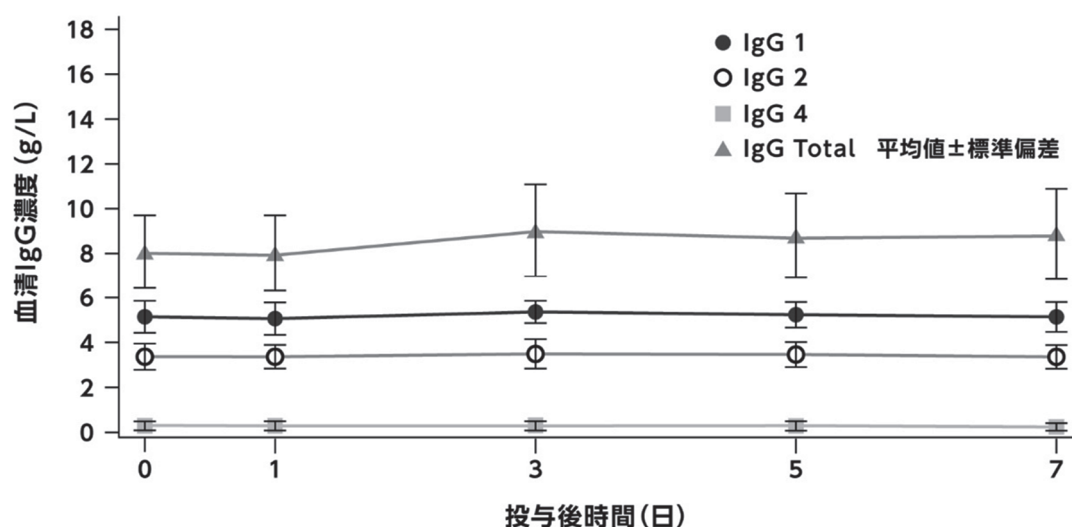
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

血清 IgG 濃度推移及び PK パラメータ (TAK-664-3001 試験、Epoch 2)⁶⁾

TAK-664-3001 試験の Epoch 2 の 21 週目 (21 回目投与時) に 12 歳以上の日本人 PID 患者 7 例を対象に血清中総 IgG の濃度及び PK プロファイルを評価した (本剤の平均投与量 0.115g/kg 体重、週 1 回皮下投与)。血清 IgG の平均濃度の推移を下図に、各 PK パラメータの要約を下表に示した。血清中総 IgG 濃度は Epoch 2 の 21 週目を通じて一定であった。

各 PK パラメータの幾何平均値 (95%信頼区間 (CI)、中央値) は、AUC では 58.9g・day/L (48.7, 71.3, 55.1)、体重あたりの投与量で補正した AUC では 517 (g・day/L) / (g/kg) (457, 586, 514)、CL/F では 1.93mL/kg/day (1.71, 2.19, 1.94)、C_{max} では 9.08g/L (7.46, 11.1, 8.08)、C_{min} では 7.45g/L (6.17, 8.99, 6.97) であった。また、T_{max} の中央値は 71.08h (範囲：22.82～168.2 時間) であった。

本剤を週 1 回皮下投与した際の血清 IgG (総 IgG 及びサブクラス) 濃度の推移 (TAK-664-3001 試験：PKAS 2、Epoch 2 の 21 週目)



本剤を週 1 回皮下投与した際の血清 IgG の PK パラメータの要約 (TAK-664-3001 試験 : PKAS
2、Epoch 2 の 21 週目)

パラメータ	患者数	幾何平均値 (95% CI)	平均値 (SD)	中央値 (95% CI)	最小値, 最大値
AUC [g・day/L]	7	58.9 (48.7, 71.3)	60.0 (12.6)	55.1 (46.8, 79.6)	46.8, 79.6
AUC/投与量 [(g・day/L) / (g/kg)]	7	517 (457, 586)	521 (68.3)	514 (408, 611)	408, 611
CL/F [mL/kg/day]	7	1.93 (1.71, 2.19)	1.95 (0.273)	1.94 (1.64, 2.45)	1.64, 2.45
C _{max} [g/L]	7	9.08 (7.46, 11.1)	9.26 (1.99)	8.08 (7.08, 11.9)	7.08, 11.9
C _{min} [g/L]	7	7.45 (6.17, 8.99)	7.59 (1.69)	6.97 (6.02, 11.0)	6.02, 11.0
T _{max} [h]	7	NA (NA, NA)	NA (NA)	71.08 (22.82, 168.23)	22.82, 168.23

NA : 算出不能

なお、2 歳以上の日本人 PID 患者を対象に、本剤を週 1 回皮下投与（平均投与量 0.106g/kg 体重/週）又は 2 週に 1 回皮下投与（平均投与量 0.117g/kg 体重/週）した際の平均血清中総 IgG トラフ濃度は、それぞれ 8.09g/L（15 例、本剤投与開始 21 週目）又は 8.48g/L（6 例、2 週間隔での本剤投与開始 13 週目又は早期終了時）と、両投与間で類似していた⁶⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

12 歳以上の日本人 PID 患者 (N=7) を対象に本剤を週 1 回皮下投与した被験者の見かけのクリアランス (CL/F) は 1.93mL/kg/day (95%CI : [1.71, 2.19] mL/kg/day、中央値 : 1.94 mL/kg/day) であった⁶⁾。

- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

170903 試験及び 170904 試験から得られた IVIG, 10% 及び本剤を投与した被験者の血清中総 IgG 濃度に基づき、母集団薬物動態パラメータの推定及び共変量探索を目的として母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。モデルの構築の際には、本剤投与後に少なくとも 2 時点で定量限界以上の血清中総 IgG 濃度が得られた被験者のデータを解析データセットに組み入れた。その結果、解析データセットには 170903 試験からの 32 例及び 170904 試験からの 49 例の計 81 例から得られた 1657 点の血清 IgG 濃度データが含まれた。血清 IgG の PPK 解析には NONMEM® Version VI, Level 1.0（ICON Development Solutions, Ellicott City, Maryland）を用いた。

本母集団薬物動態モデルの基本モデルの構築に際しては、複数の構造モデル及び誤差モデルの検討を行った。

その結果、構造モデルとして 1 次吸収及び 1 次消失を伴う 1-コンパートメントモデルが選択された。選択されたモデルの CL 及び分布容積（V）には個体間変動（IIV）が含まれた。また、残差モデルは比例誤差モデルが選択された。

（承認時資料：2023 年 9 月）

(2) パラメータ変動要因

CL 及び V に影響を及ぼす因子を評価するため、最終基本モデルに対しステップワイズ法（変数増加法及び変数減少法）により共変量探索を実施した。性別、人種、民族、年齢（歳）、年齢群（12 歳未満及び 12 歳以上）、体重及びベースライン時の血清 IgG 濃度を共変量として検討した。その結果、CL に対する体重の影響が共変量としてモデルに組み込まれた。その他の共変量の影響は認められなかった。最終モデルから得られた母集団薬物動態パラメータ推定値及びブートストラップに基づくパラメータ推定値を下表に示す。

最終モデルにおける CL 及び V の母集団推定値（個体間変動、CV%）はそれぞれ 0.00384L/h（27.6%）及び 4.01L（39.2%）であった。最終モデルから求めたパラメータ推定値はブートストラップに基づくパラメータ推定値と同程度であり、モデルの頑健性が確認された。

視覚的事後予測性能評価（VPC）の結果、最終モデルにより血清 IgG 濃度を適切に記述できることが示された。

■最終モデルから得られた母集団薬物動態パラメータ推定値及びブートストラップの結果

母集団薬物動態パラメータ	パラメータ推定値（d）	ブートストラップに基づくパラメータ推定値（d）
クリアランス（CL）		
推定値（L/h）	0.00384（0.00359,0.0040）	0.003842（0.00359,0.00413）
RSE（%）（a）	3.28	3.47
個体間変動（CV%）	27.6	27.3
CL に対する体重の影響（b）		
推定値	0.576（0.469,0.683）	0.5777（0.455,0.694）
RSE（%）（a）	9.48	10.2

母集団薬物動態パラメータ	パラメータ推定値 (d)	ブートストラップに基づく パラメータ推定値 (d)
分布容積 (V) 推定値 (L) RSE (%) (a) 個体間変動 (CV%)	4.01 (3.55,4.47) 5.91 39.2	4.004 (3.55,4.49) 5.91 39.1
吸収速度定数 (KA) 固定値 (1/h) (c)	0.004	0.004
バイオアベイラビリティ (F) (SCIG, 20%) 推定値 RSE (%) (a) 個体間変動 (CV%)	0.739 (0.704,0.774) 2.41 20.2	0.7407 (0.704,0.777) 2.71 20.1
CL と V の相関 相関係数	0.507	0.501
残差変動 (比例誤差モデル) 推定値 RSE (%) (a) CV%	0.0338 (0.027,0.0406) 10.2 18.4	0.03371 (0.0268,0.0414) 11.5 18.4

RSE：相対標準誤差、ブートストラップ回数；200回

(a) RSE (%) : $[(SE/推定値) \times 100]$ 、(b) CL の最終モデル式: $CL [L/h] = 0.00384 [L/h] \times (\text{体重} [kg] / 70 [kg])^{0.576}$ 、

(c) 本剤のようなフラットな血清中濃度推移を示す薬剤では KA の正確な推定は困難であったため、 T_{max} が 3 日となる値を推定した。(d) () は 95%信頼区間

最終モデルを用いて、1 日 1 回、隔日、3 日に 1 回、週 2 回、週 1 回及び 2 週間に 1 回投与の異なる 6 つの投与間隔で本剤を投与した際の定常状態下における曝露量に対する投与間隔の影響をシミュレーションした。シミュレーションでの用量設定は、各臨床試験で実施された方法に従い、170903 試験では IGIV, 10% と同一月間用量となるように各投与間隔の用量を調整し、170904 試験では個別化用量で、いずれの投与間隔も 4 週間隔投与に相当する等価用量（静脈内投与における同一月間用量）となるように各投与間隔の用量を調整した。これらの結果から、両試験とも投与間隔にかかわらず PID 患者における曝露量は同程度であることが示された。

(承認時資料：2023 年 9 月)

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

170903 試験において、「IVIG, 10% を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「IVIG, 10% 投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比から算出したバイオアベイラビリティ (F) の点推定値は 82.1% (90%CI : [76.7, 87.8] %、N=16) であった。

(承認時資料：2023 年 9 月)

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) **乳汁への移行性**

該当資料なし

(4) **髄液への移行性**

該当資料なし

(5) **その他の組織への移行性**

該当資料なし

(6) **血漿蛋白結合率**

該当資料なし

6. 代謝

(1) **代謝部位及び代謝経路**

該当資料なし

(2) **代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率**

該当資料なし

(3) **初回通過効果の有無及びその割合**

該当資料なし

(4) **代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率**

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

<解説>

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者に本剤を投与した場合、ショック等の重篤な過敏性反応が誘発されるおそれがあるので、本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者への本剤の投与は避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒトの血漿を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、その理解を得るよう努めること。
- 8.2 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HAV、HBV、HCV、HIV-1 及びヒトパルボウイルス B19 について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用している。また、製造工程段階のプール血漿において HBs 抗原、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、HAV、HBV、HCV、HIV-1 及びヒトパルボウイルス B19 について NAT を実施し、適合していることを確認しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤の製造工程である Cohn の低温エタノール分画、ウイルス除去膜による濾過工程、有機溶媒／界面活性剤処理及び低 pH インキュベーション処理は、各種ウイルスに対して不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
- 8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.4、9.1.5、9.5 参照]
- 8.2.2 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- 8.3 本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有する。したがって、血液型が O 型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。[11.1.8 参照]
- 8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。[11.1.3 参照]
- 8.5 在宅自己注射を行う場合、患者に投与方法及び製剤と医療機器の安全な廃棄方法の指導を行うこと。[7.2、14.2.6 参照]
- 8.5.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者又は介護者が本剤投与による危険性と対処法について理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させるなど、適切な処置を行うこと。
- 8.5.2 医療機器を再使用しないように患者に注意を促すこと。
- 8.5.3 製剤及び医療機器の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの製剤及び医療機器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

<解説>

- 8.1 本剤は血漿分画製剤であることから、「特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成 15 年 5 月 15 日付医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知）」に従い、他の SCIG 製剤及び IVIG 製剤の電子添文を参考に設定した。

本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血漿を原料としているこ

とに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明すること。

- 8.2 本剤は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課事務連絡及び「特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成 15 年 5 月 15 日付医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知）」に従い、他の SCIG 製剤及び IVIG 製剤の電子添文を参考に設定した。

原材料の血漿については、A 型肝炎ウイルス（HAV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）1 型（HIV-1）及びヒトパルボウイルス B19 について核酸増幅検査（NAT）を実施しているが、検出限界以下のウイルスが混入する可能性は否定できない。なお、本剤の国内外臨床試験（国内：TAK-664-3001 試験、海外：170903 試験、170904 試験）において HAV、HBV、HCV、HIV-1 又はヒトパルボウイルス B19 の感染は認められなかった。

- 8.2.1 ヒトパルボウイルス B19 は本剤の製造工程で用いられているエタノール処理及びウイルス除去膜処理等で完全に不活化・除去することは困難であるため、本剤使用後は経過を十分に観察する必要がある。なお、本剤の国内外臨床試験においてヒトパルボウイルス B19 感染の報告はなかった。

- 8.2.2 製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告はあるものの、理論的な変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等の伝播のリスクを完全には排除できないことから設定した。なお、vCJD については、本剤の投与により伝播したとの報告はこれまでない。

- 8.3 本剤は血漿分画製剤であり血液型抗体を含む可能性があることから、本剤の企業中核データシートに基づき、本剤の米国添付文書を参考に設定した。

人免疫グロブリン製剤による溶血性貧血の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³⁴⁾。

- 8.4 人免疫グロブリン製剤、特にスクロース含有製剤（本剤はスクロースを含有しない）の使用により急性腎障害が生じる可能性があることから、本剤の欧州及び米国の添付文書並びに他の SCIG 製剤及び IVIG 製剤の電子添文を参考に設定した。

- 8.5 在宅自己投与の適用が妥当であると判断した場合、患者に対する投与方法及び製剤と医療機器の安全な廃棄方法に関する指導は十分に留意すべき事項であることから、他の SCIG 製剤の電子添文を参考に設定した。

- 8.5.1 本剤の在宅自己投与（自己注射）の適用にあたっては、患者又は介護者（保護者等）が本剤投与によるその危険性と対処法について事前に十分に理解しておく必要がある。医師は在宅自己投与の妥当性を慎重に検討した上で、患者又は介護者（保護者等）に十分な教育訓練を実施し、適切な管理指導のもとで在宅自己投与（自己注射）を実施させること。また、在宅自己投与適用後、本剤による副作用が疑われる場合や在宅自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに在宅自己投与を中止させるなど、適切な処置を行うこと。

- 8.5.2 医療機器（シリンジや注射針等）を再使用しないよう、患者に注意を促すこと。

- 8.5.3 製剤及び医療機器（シリンジや注射針等）の廃棄方法について、指導を徹底すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 IgA 欠損症の患者

抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。

9.1.3 血栓塞栓症の危険性の高い患者

血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.8、11.1.4 参照]

9.1.4 溶血性・失血性貧血の患者

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

9.1.5 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

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

<解説>

9.1.1 一度本剤の成分に対して過敏症を起こした既往歴のある患者に投与した場合、再度過敏性反応が起こることが考えられるため、本剤の企業中核データシートに基づき、設定した。

9.1.2 本剤は微量の IgA を含有するため、抗 IgA 抗体を保有する患者では本剤投与により過敏反応を発現するリスクが高いと考えられることから、本剤の企業中核データシートに基づき、他の SCIG 製剤及び IVIG 製剤の電子添文を参考に設定した。

9.1.3 人免疫グロブリン製剤の使用において血栓塞栓症の発現が報告されていることから、本剤の企業中核データシートに基づき、本剤の欧州及び米国の添付文書を参考に設定した。本剤投与に先立って適度な水分補給を行うよう指導し、血液粘度の上昇に注意すること。脳・心臓血管障害のある患者又はその既往歴のある患者など血栓塞栓症の発症リスクの高い患者には慎重に投与すること。血栓塞栓症の発現に留意すべき患者として次の患者が考えられる。

- ・アテローム性動脈硬化症の既往
- ・複数の心血管系のリスク因子
- ・高齢者
- ・心拍出量の障害
- ・脱水、異常蛋白等による血液粘度の上昇又はその疑い
- ・血液凝固亢進性の障害
- ・長期臥床
- ・肥満
- ・エストロゲンの使用
- ・糖尿病
- ・後天性又は遺伝性の血栓性素因
- ・血管障害の既往
- ・留置血管カテーテル
- ・血栓塞栓性事象の既往

9.1.4 本剤は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に従い、他の血漿分画製剤の電子添文と同様に設定した。ヒトパルボウイルス B19 に感染した場合、赤血球の形成が阻害されるが、通常健常人では顕著な貧血を呈することはない。しかし溶血性・失血性貧血の患者では、赤血球寿命の短縮や赤血球の喪失を代償するために赤血球産

生への需要が高い状態にあるため、急激な造血の停止による無形成発作が生じた場合、発熱や急激な貧血を伴う重篤な全身症状を呈することがある^{35~37)}。

9.1.5 本剤は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に従い、他の血漿分画製剤の電子添文と同様に設定した。ヒトパルボウイルス B19 に感染した場合、ウイルスによる赤血球 P 抗原を介した赤芽球系前駆細胞への直接障害により赤芽球癆が生じることがあるが、通常は急性発症であり時間の経過とともに自然治癒する。しかし免疫不全患者・免疫抑制状態の患者では赤芽球癆が慢性化し、持続性の貧血をきたすなど重篤な症状を呈することがある^{35,37,38)}。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性を否定できない。[8.2.1 参照]

<解説>

ヒトパルボウイルス B19 が人に感染しても、感染は一過性であると一般には理解されているが、妊婦等に感染した場合には流産、胎児水腫、胎児死亡のような重篤な症状を招く可能性がある³⁵⁾。本剤は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に従い、他の血漿分画製剤の電子添文と同様に設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

<解説>

授乳婦への投与に関するリスクの有無を明確に示すヒトでのデータはないことから、平成 29 年 6 月 8 日付薬生安発 0608 第 1 号に基づき設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

他の SCIG 製剤及び IVIG 製剤の電子添文並びに本剤の米国添付文書を参考に設定した。低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児に対する本剤の臨床試験は実施していない。

本剤の海外製造販売後安全性情報として、企業グローバル安全性データベースから特定した2歳未満の患者18例における本剤投与での有害事象報告の概要を下表に示す（2022年5月31日時点）。なお、企業グローバル安全性データベースに入力されるのは有害事象が報告された症例のみが対象となり、また、年齢不明の症例も存在することから、評価には限界がある。

また、他剤 SCIG の情報として、小児 PID 患者に対する SCIG 投与状況についてレトロスペクティブに調査した報告において、12名（6.9%）の2歳未満の患者に SCIG が投与されており、これらの患者のみの有効性のデータはないものの小児等（0～18歳）全体において血清 IgG トラフ値は高値を維持しており SCIG の忍容性は良好であったことが報告されている³⁹⁾。

以上を踏まえ、2歳未満の患者に投与する場合には、本剤の用法及び用量は、電子添文6項及び7.3項の記載に基づき、個々の患者の感染頻度や重症度等、並びに本剤による治療の臨床反応及び血清 IgG 濃度を参考に慎重に調節すること。

本剤の海外製造販売後安全性情報における2歳未満の患者18例における有害事象報告の概要

有害事象（基本語）	件数	有害事象（基本語）	件数
合計	39	涙器出血	1
注入部位腫脹	4	投薬過誤	1
注入部位紅斑	2	小発作てんかん	1
企図的製品使用の問題	2	ウイルス性肺炎	1
有害事象なし	2	処置後合併症	1
適応外使用	2	製品使用の問題	1
血中免疫グロブリンG増加	1	発熱	1
体温上昇	1	発疹	1
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	紅斑性皮疹	1
結腸内視鏡検査	1	呼吸障害	1
咳嗽	1	皮膚腫脹	1
死亡	1*	治療用製品効果増強	1
脱水	1	評価不能の事象	1
眼外傷	1	上気道感染	1
入院	1	嘔吐	1
不適切な製品適用計画	1	体重増加	1
		白血球数増加	1

2022年5月31日時点

MedDRA version 25.0

*死亡が1例報告されたが、情報が限られており、本剤との因果関係の評価は困難であった。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。また、一般に脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.1.3、11.1.4 参照]

<解説>

人免疫グロブリン製剤の使用において、血栓塞栓症が発現する可能性がある。高齢者（特に脳・心臓血管障害を有する場合）は、血栓塞栓症の発現リスクが高いと考えられるため、他の SCIG 製剤及び IVIG 製剤の電子添文並びに本剤の欧州及び米国の添付文書を参考に設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

<解説>

本剤の主成分である人免疫グロブリンは、中和反応により非経口用生ワクチンの効果を減弱させるおそれがあるため、本剤の投与を受けた者に対する生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期する必要があること、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は本剤の投与後3ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましいことから、本剤の企業中核データシートに基づき、他の SCIG 製剤及び IVIG 製剤の電子添文を参考に設定した。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー反応（頻度不明）

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

11.1.2 無菌性髄膜炎症候群（頻度不明）

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

11.1.3 急性腎障害（頻度不明）

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

11.1.4 血栓塞栓症（頻度不明）

血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがある。中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等）、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には適切な処置を行うこと。
[9.1.3、9.8 参照]

11.1.5 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、Al-P、 γ -GTP、LDH、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.6 血小板減少（頻度不明）

11.1.7 肺水腫（頻度不明）

呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8 溶血性貧血（頻度不明）

[8.3 参照]

<解説>

11.1.1 一般的に、人免疫グロブリン製剤の投与によりアナフィラキシー反応が発現するおそれがあること及び本剤の海外製造販売後において重篤例を含むアナフィラキシー反応に関連する事象^{注)}も報告されていることから設定した。

なお、承認時まで実施した本剤の国内外臨床試験において、アナフィラキシー反応に関連する有害事象^{注)}は認められなかった。

注) 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)

11.1.2 人免疫グロブリン製剤投与に関連して無菌性髄膜炎が発現することが報告されており⁴⁰⁾、本事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があること及び本剤の海外製造販売後において重篤例を含む無菌性髄膜炎^{注)}も報告されていることから設定した。

なお、承認時まで実施した本剤の国内外臨床試験において、無菌性髄膜炎症候群の有害事象^{注)}は認められなかった。

注) MedDRA PT 「無菌性髄膜炎」

11.1.3 人免疫グロブリン製剤の静脈内投与に関して急性腎障害の発現が報告されている⁴¹⁾ こと及び皮下注人免疫グロブリン製剤の使用においても急性腎障害が生じる可能性があることから設定した。本剤投与後に尿量減少、クレアチニン上昇、BUN 上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、承認時まで実施した本剤の国内外臨床試験において、急性腎障害に関連する有害事象^{注)}は認められなかった。

注) MedDRA SMQ「急性腎不全」(狭域)に該当する PT

- 11.1.4 人免疫グロブリン製剤投与例で、血液粘度の上昇等により脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症又は深部静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されていることから、本剤の企業中核データシートに基づき設定した^{42~44)}。

なお、承認時まで実施した本剤の国内外臨床試験において、血栓塞栓症に関連する有害事象^{注)}として急性心筋梗塞及び脳幹梗塞が各 1 例報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定されており、転帰は回復であった。

注) MedDRA SMQ「塞栓および血栓」(狭域)に該当する PT

- 11.1.5 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当該事象が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があることから設定した。なお、承認時まで実施した本剤の国内外臨床試験において、黄疸を含む肝機能障害に関連する有害事象^{注)}は認められなかった。

注) 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

- 11.1.6 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当該事象が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があることから設定した。なお、承認時まで実施した本剤の国内外臨床試験において、血小板減少に関連する有害事象^{注)}は認められなかった。

注) MedDRA 高位語 (HLT)「血小板減少症」に該当する PT、PT「血小板数減少」、「血小板数異常」、「輸血後紫斑病」

- 11.1.7 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 HLA 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こと^{45,46)}及び人免疫グロブリン製剤において当該事象が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があることから設定した。なお、承認時まで実施した本剤の国内外臨床試験において、肺水腫に関連する有害事象^{注)}は認められなかった。

注) MedDRA HLT「肺水腫」に該当する PT、PT「輸血関連急性肺障害」

- 11.1.8 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こと³⁴⁾及び人免疫グロブリン製剤において当該事象が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性があることから設定した。なお、承認時まで実施した本剤の国内外臨床試験において、溶血の所見が報告された被験者は認められなかった。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	1～5%未満	1%未満
精神神経系	頭痛	浮動性めまい、 片頭痛、傾眠	灼熱感
循環器			低血圧
消化器		下痢、悪心	腹痛、下腹部痛
皮膚		じん麻疹	そう痒症
筋・骨格系		筋肉痛	
投与部位	注射部位反応（疼痛、紅斑、 腫脹、そう痒感、じん麻疹、 内出血、浮腫）（30.2%）		
全身障害	疲労		疼痛、倦怠感
臨床検査			抗グルタミン脱炭酸酵素 抗体陽性、直接クームス 試験陽性

<解説>

承認時までに実施した本剤の国内外臨床試験の併合解析結果及び企業中核データシートに基づき設定した。副作用の発現頻度は、承認時までに実施した国内外臨床試験において本剤を投与された139例（TAK-664-3001試験：17例、170903試験：48例、170904試験：74例）の結果に基づいて算出した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

<解説>

本剤は人免疫グロブリン製剤であり、供血者由来の各種感染性の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体の他、各種自己抗体が含まれている可能性が考えられる。製剤投与後、患者の血液内に受動伝達した供血者由来の各種抗体が一時的に検出され、血清学的検査の結果が偽陽性となる可能性があることから、本剤の企業中核データシートに基づき、本剤の欧州及び米国の添付文書を参考に設定した。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 冷蔵庫で保存する場合には、使用前に室温に戻し、室温に戻した後は、再び冷蔵庫に戻さないこと。

14.1.2 他の製剤との混注は避けること。

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。

14.2.2 本剤は腹部、大腿部、上腕部、腰部側面等に皮下投与すること。投与量に応じて複数箇所からの投与を検討し、投与部位は少なくとも 5cm 離すこと。

14.2.3 投与速度の調節可能な注射器具（シリンジポンプ等）を用いて、又はシリンジを用いた手動によって本剤を投与すること。

14.2.4 本剤を希釈しないこと。

14.2.5 部位あたりの投与容量は、初回投与では 20mL 以下とし、以降の投与では患者の状態に応じて最大 60mL まで増量することができる。

14.2.6 投与速度

<シリンジポンプ等を用いて投与する場合>

- ・部位あたりの投与速度は、初回及び2回目の投与時は、10mL/時間で投与を開始し、問題がなければ投与開始から 10 分以上経過後に最大 20mL/時間まで増加することができる。
- 3 回目以降の投与は、患者の状態に応じて投与速度を最大 60mL/時間まで徐々に増加することができる。

<シリンジを用いて手動投与する場合>

- ・手動投与では、シリンジポンプ等を用いた場合と比べて注射部位反応が起こりやすくなるおそれがあるため、初回投与時には緩徐に投与を開始すること。その後は患者の状態及び忍容性に応じて適宜調整し、最大約 1～2mL/分まで徐々に増加することができる。
- [7.2、8.5 参照]

14.2.7 注射部位反応が報告されているので、推奨投与速度を守り、投与毎に投与部位を変えること。

14.3 薬剤交付時の注意

最終有効年月日まで貯法に従い保存すること。

<解説>

14.1.1 注射剤の一般的な注意事項として、本剤の企業中核データシートに基づき、他の SCIG 製剤及び IVIG 製剤の電子添文を参考に設定した。

14.1.2 本剤は単独での使用が原則であり、また、タンパク製剤は配合変化を起こしやすいため設定した。

14.1.3 開封後の細菌汚染のリスクを減らすため設定した。

14.2.1 注射剤の一般的な注意事項として設定した。

14.2.2 本剤投与時に注射部位反応が認められていることから、皮下投与における注意事項として、本剤の企業中核データシートに基づき、本剤の米国添付文書を参考に設定した。本剤の注射部位は、腹部、大腿部、上腕部、腰部側面等です。投与量に応じて複数箇所からの投与を検討し、投与部位は少なくとも 5cm 離すこと。

- 14.2.3 本剤の投与に際しては、患者の状態に応じて投与速度を調節することができる注射器具（シリンジポンプ等）を使用する必要があるため設定した。シリンジを用いた手動投与については、2018年9月～2020年7月に実施された、第Ⅳ相、非介入、前向き、単群、多施設共同試験である CUNCUN 試験（SHP664-402 試験）にてその安全性が検討され、本剤の手動投与について特段の安全性の懸念はみられなかったことから設定した。
- 14.2.4 本剤は調製不要の液剤であるため設定した。
- 14.2.5 本剤の欧州及び米国の添付文書を参考に設定した。
- 14.2.6 <シリンジポンプ等を用いて投与する場合>
本剤の欧州及び米国の添付文書を参考に設定した。
<シリンジを用いて手動投与する場合>
CUNCUN 試験（SHP664-402 試験）の成績を踏まえ、手動投与する場合の注意事項を設定した。
- 14.2.7 本剤投与時に注射部位反応が認められていることから、注射部位反応を軽減する方策として、本剤の欧州及び米国の添付文書を参考に設定した。
- 14.3 在宅治療時における家庭での本剤の保管管理における注意事項を本剤の企業中核データシートに基づき、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）を用いてイヌの心血管系、呼吸器系及び血液凝固系に関する安全性薬理試験を実施した。また、IGI, 10%を用いて高血圧自然発症ラットでの血圧低下作用、モルモットでの気管支攣縮作用及びウサギうつ血性血栓症モデルでの血栓形成能を検討した。

IGI, 10%を用いた試験で得られた結果から本剤の安全性薬理は評価可能と考えられるため、本剤を用いた安全性薬理試験は実施しなかった。

□ IGI, 10%の安全性薬理試験

試験の種類	動物種	投与経路/投与量	結果
心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への作用	イヌ（ビーグル） （雌雄各2匹/群）	静脈内 /500mg/kg	心血管系、呼吸器系及び血液凝固系パラメータのいずれに対しても有害作用を示さなかった。
血圧低下作用	高血圧自然発症ラット （雄6匹/群）	動脈内 /1000mg/kg	IGI, 10%群とコントロール群の血圧低下に統計学的有意差はなかった。
気管支攣縮作用	モルモット （雄6匹/群）	動脈内 /1000mg/kg	アナフィラキシー様反応誘発性（最大肺膨張圧増加率）に関して IGI, 10%群とコントロール群間に統計学的有意差はなかった。
血栓形成能	ウサギ （10匹/群）	静脈内 /500mg/kg	IGI, 10%群はコントロール群より血栓形成能が低いことが示された（平均スコアの範囲：0.25～0.85 vs 1.05～1.90）。

IGI, 10%：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液

（承認時資料：2023年9月）

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施しなかった。注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）の適切な高用量（投与可能最大容量まで）を用いてマウス及びラット単回投与毒性試験を実施した。

1) マウス単回投与毒性試験

・注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）のマウス単回静脈内投与毒性試験

試験計画

本試験において、3ロットの IGI, 10%を評価した。2ロットの GAMMAGARD S/D（注射用水に溶解して 100mg/mL 濃度で使用）を比較対照として使用した。Naval Medical Research Institute (NMRI) マウス（雌雄各5匹/群）に 2500、5000 及び 10000mg/kg の IGI, 10%又は GAMMAGARD

S/D をそれぞれ 25、50 及び 100mL/kg の容量（投与可能最大容量）で単回静脈内投与した。陰性対照群には IGI, 10% の製剤緩衝液（グリシン 0.25mol/L 溶液：25、50 及び 100mL/kg）又は生理食塩液（100mL/kg）を投与した。行動変化を含む一般状態について動物を 14 日間観察した。全身の健康状態を示す指標として Day0、7 及び 14 に体重を測定し、死亡数を記録した。観察期間終了時に生存動物を安楽殺し、剖検した。

結果

投与に関連した死亡率は、IGI, 10% 10000mg/kg 群で約 7%（2/30 匹）並びに GAMMAGARD S/D 10000mg/kg 及び 5000mg/kg 群でそれぞれ 100%（20/20 匹）及び 40%（8/20 匹）であった。また、IGI, 10% 5000mg/kg 群の雌 1 匹が Day6 に機械的損傷により死亡したが、投与との関連はないと判断された。

生存マウスでは、呼吸困難及び／又は行動性低下が IGI, 10% 10000mg/kg 群で約 57%（16/28 匹）及び GAMMAGARD S/D 5000mg/kg 群で 50%（6/12 匹）に認められた。IGI, 10% 投与動物の体重増加量は、3 用量群全てにおいて生理食塩液投与群とほぼ同じかわずかに高かった。

肉眼的病理所見（容量過負荷を示唆）は、IGI, 10% 又は GAMMAGARD S/D の投与中又は投与後に死亡したマウスに認められた。これらの動物の主な死因は急性心不全であり、心臓拡張、肺浮腫、腹腔内出血及び肝破裂が認められた。これらの所見はマウスに大容量の投与液を急速に投与することによる心機能低下に関連すると考えられた。

この他、肺出血が計画殺動物のみに観察され、安楽殺方法（炭酸ガス吸入）に関連した所見と考えられた。

以上より、マウスにおける IGI, 10% の概略の致死量は 10000mg/kg であり、無毒性量（NOAEL）は 5000mg/kg であった。

（承認時資料：2023 年 9 月）

2) ラット単回投与毒性試験

・注入用免疫グロブリン（ヒト）10% 溶液（IGI, 10%）のラット単回静脈内投与毒性試験

試験計画

本試験において、3 ロットの注入用免疫グロブリン（ヒト）10% 溶液（IGI, 10%）を評価した。2 ロットの GAMMAGARD S/D（注射用水に溶解して 100mg/mL 濃度で使用）を比較対照として使用した。Sprague Dawley ラット（雌雄各 5 匹／群）に、2000mg/kg の IGI, 10% 又は GAMMAGARD S/D を、陰性対照として IGI, 10% の製剤緩衝液（グリシン 0.25mol/L 溶液）又は生理食塩液を、20mL/kg の容量（投与可能最大容量）で単回静脈内投与した。

行動変化を含む一般状態について、動物を 14 日間観察した。全身の健康状態を示す指標として Day0、7 及び 14 に体重を測定した。観察期間終了時に炭酸ガス吸入により生存動物を安楽殺し、剖検した。

結果

全動物が試験期間を通して生存した。急性毒性を示す一般状態所見として、行動性低下及び／又は呼吸困難が、GAMMAGARD S/D 投与動物で観察された。IGI, 10% 投与後 2 週間の体重増加量に生理食塩液投与群と比較して統計学的有意差は認められなかった。剖検により、いずれの投与群においても投与に関連した所見は認められなかった。肺出血が群間で等しく散見されたが、当該所見は炭酸ガス吸入で安楽殺した動物でしばしば観察され、投与とは関連しないと考えられた。以上より、IGI, 10% の概略の致死量は 2000mg/kg 超であり、NOAEL は 2000mg/kg であった。

（承認時資料：2023 年 9 月）

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

本剤又は注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）を用いた反復投与毒性試験は実施しなかった。ICH S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」によると、外来性分子（即ち、細菌、ウイルスなど）を標的とするモノクローナル抗体や抗体様タンパク質については、適切な1種の動物種を用いた短期の安全性試験を実施することが考えられるとされている。これに従い、げっ歯類を用いて注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）の単回投与毒性試験を実施した。（「IX. 2. (1) 単回投与毒性試験」の項参照）

また、動物にヒトタンパク質を反復投与する試験では、異種タンパク質に対する抗体産生リスク及びヒトでの反応を反映しない抗原抗体反応に基づく不適合反応のリスクがある。

本剤は内因性ヒトタンパク質（IgG）製剤であり、補充療法として使用されることから、臨床使用において反復投与による安全性の懸念は生じないと考えられる。IGI, 10%（海外）及び他の免疫グロブリン製剤の臨床使用経験から、長期使用時の安全性が示されている。

(3) 遺伝毒性試験

・注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）のネズミチフス菌株を用いた復帰突然変異試験

ネズミチフス菌株 TA97a、TA98、TA100、TA102 及び TA1535 を用いて、1.2～100µL/plate (0.12～10mg/plate) の注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）を代謝活性化系（S9-mix）の存在下又は非存在下でプレート法により試験した。いずれの濃度においても毒性は認められず、被験物質の析出もみられなかった。100µL/plate (10mg/plate) の用量まで、閾値（対照群の変異コロニー数に対して、TA98 及び TA1535 株では 2.5 倍、TA97a、TA100 及び TA102 株では 1.67 倍）を超える突然変異頻度の増加は認められなかった。代謝活性化は試験結果に影響を及ぼさなかった。以上の結果から、IGI, 10%は変異原性を示さないと考えられた。

（承認時資料：2023 年 9 月）

(4) がん原性試験

該当資料なし

本剤又は注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）を用いたがん原性試験は実施しなかった。ICH S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に従うと、バイオテクノロジー応用医薬品に標準的ながん原性バイオアッセイを適用することは一般的に適切ではない。本剤は内因性ヒトタンパク質（IgG）製剤であり、補充療法として使用される。本剤は細菌やウイルスなどの外来分子を標的とすることから、がん原性の懸念は生じない。ICH S6（R1）ガイドラインによると、がん原性の懸念が示唆されない場合は、がん原性試験の実施は推奨されない。また、「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について（平成 20 年 11 月 27 日薬食審査発第 1127001 号）」に基づくと、内因性物質を補充療法として適用する場合、特に既に同様の医薬品で臨床経験があるような場合には、がん原性試験は一般に必要ではないとされている。免疫グロブリン製剤の臨床使用経験から、がん原性の懸念は示されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

本剤又は注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）を用いた生殖発生毒性試験は実施しなかった。ICH S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に基づくと、細菌、ウイルス等の外来性分子を標的とするバイオ医薬品については、生殖発生毒性試験の実施は一般に想定されない。また、動物にヒトタンパク質を反復投与する試験では、異種タンパク質に対する抗体産生リスク及びヒトでの反応を反映しない抗原抗体反応に基づく不適合反応のリスクがある。本剤は内因性ヒトタンパク質（IgG）製剤であり、補充療法として使用され、細菌、ウイルス等の外来性分子を標的とすることから、生殖発生に影響を及ぼす懸念はないと考えられる。IGI, 10%（海外）及び他の免疫グロブリン製剤の臨床使用経験から、生殖能、妊娠又は胎児及び新生児に対する有害な影響は示唆されていない。

(6) 局所刺激性試験

・本剤のウサギ皮下投与局所刺激性試験

New Zealand White ウサギに本剤を皮下投与したときの局所刺激性を2試験で評価した。

第1試験

試験計画

3ロットの本剤を生理食塩液（陰性対照）と比較した。各群4匹（雄雌各2匹／群、計12匹）のウサギの右側腹部皮下に本剤を500mg/kg（2.5mL/kg）の用量で急速投与した。同容量の生理食塩液を各動物の左側腹部に同様に投与した。

動物の行動及び投与部位について、投与後30分間、その後は投与6時間後まで間欠的に、更には約24時間後（安楽殺前）に観察した。また、剖検後、投与部位の中心及び周辺組織を採取し、病理組織学的検査を実施した。

結果

いずれの投与動物においても、観察期間中に行動変化はみられなかった。投与部位の観察により本剤に関連した所見は認められなかったが、剖検によりすべての動物の右側腹部皮下に少量のゲル様物質が認められた。当該所見は生理食塩液投与部位には認められなかった。

病理組織学的検査において、本剤投与側の皮下組織に軽微から中等度の偽好酸球及び組織球性炎症が認められ、本剤に関連した所見と考えられた。また、本剤投与側の皮下組織に軽微から中等度の好酸性非晶質物質が認められた。このタンパク質様物質は被験物質（本剤）と考えられた。これらの所見は投与部位の周辺に比べて中心でわずかに顕著であり、所見の程度にロット間差は認められなかった。生理食塩液投与側の皮下組織にも、皮下投与手技に起因した軽微な炎症（偽好酸球及び組織球性）が低頻度で認められた。

以上より、ウサギに単回皮下投与したとき、本剤は軽微から中等度の皮下炎症反応を誘発したが、忍容性は良好であった。本試験で認められた所見は、注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）を500mg/kgの用量で皮下投与したときの結果と類似しており、ヒトIgGに対するウサギの免疫応答の結果と考えられた。ヒトIgG中にはガラクトース α 1,3残基に対する抗体が存在することから⁴⁷⁾、ウサギのガラクトシルエпитープに対する直接的な免疫反応及び炎症反応を生じさせた可能性がある⁴⁸⁾。

第2試験

試験計画

ウサギに本剤を単独又は遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 (rHuPH20 : 浸透促進剤) との併用^(注)により皮下投与し、局所刺激性を検討した。

4匹(雌雄各2匹)のウサギの右側腹部に本剤を 500mg/kg (2.5mL/kg) の用量で皮下投与した。陰性対照として、同容量の生理食塩液を各動物の左側腹部に同様に投与した。動物の行動及び投与部位について、投与後30分間、その後は投与6時間後まで間欠的に、更には約24時間後(安楽殺前)に観察した。また、剖検後、投与部位の中心及び周辺組織を採取し、病理組織学的検査を実施した。

結果

投与直後及び24時間の観察期間中に行動変化及び被験物質に関連した投与部位変化はみられなかった。剖検により、右側腹部に皮下組織の肥厚及びその内部のゲル状化が認められた。これらの変化は生理食塩液投与部位にはみられなかった。

病理組織学的検査により、皮下組織に軽微な浮腫を伴う軽微から中等度の偽好酸球及び組織球性の炎症が認められ、本剤に関連した変化と考えられた。また、本剤投与側皮下組織には、軽微から中程度の好酸性非晶質物質が認められた。このタンパク質様物質は被験物質(本剤)と考えられた。生理食塩液投与側皮下組織にも、皮下投与に起因する軽微な炎症(偽好酸球及び組織球性)が低頻度で認められた。

以上より、ウサギにおいて本剤の忍容性は良好であった。本剤の単回皮下投与後に皮下組織に認められた軽微から中等度の炎症反応は、ヒト IgG に対するウサギの免疫応答の結果と考えられた。

注) 承認申請時、rHuPH20 を併用した本剤の臨床使用は意図していないため、本剤の単独皮下投与に関してのみを記載した。

(承認時資料 : 2023 年 9 月)

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：特定生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：人免疫グロブリン G、生物由来成分

2. 有効期間

有効期間：製造日から 24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避けて 25℃以下で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

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

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

- ・キュービトルの治療を受けられる患者さん・ご家族の方へ
- ・キュービトル自己注射マニュアル
- ・キュービトル治療日誌

患者さん向け疾患情報サイト：

キュービトルの治療を受けられる患者さん向け情報サイト

<https://www.cuvitru.jp/patients/>

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL、2g/10mL、4g/20mL

同効薬：献血ヴェノグロブリン IH10%静注 0.5g/5mL、2.5g/25mL、5g/50mL、10g/100mL、20g/200mL

献血ベニロン-I 静注用 500mg、1000mg、2500mg、5000mg

7. 国際誕生年月日

2016 年 6 月 8 日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
キュービトル20%皮下注 2g/10mL	2023 年 9 月 25 日	30500AMX00255	2023 年 11 月 22 日	2024 年 1 月 24 日
キュービトル20%皮下注 4g/20mL		30500AMX00256		
キュービトル20%皮下注 8g/40mL		30500AMX00257		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8 年（2023 年 9 月 25 日～2031 年 9 月 24 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
キュービトル20%皮下注 2g/10mL	6343439A4023	6343439A4023	129509201	622950901
キュービトル20%皮下注 4g/20mL	6343439A5020	6343439A5020	129510801	622951001
キュービトル20%皮下注 8g/40mL	6343439A6026	6343439A6026	129511501	622951101

14. 保険給付上の注意

本製剤は pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」（平成 20 年厚生労働省告示第 59 号）別表第一医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

（令和 5 年 11 月 21 日 保医発 1121 第 1 号）

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Chinen J, et al.: J Allergy Clin Immunol. 2010; 125(2 Suppl 2): s195-s203. (PMID: 20042227)
- 2) McCormack PL.: Drugs. 2012; 72(8): 1087-1097. (PMID: 22621695)
- 3) Ness S.: Am J Manag Care. 2019; 25(6 Suppl): S98-104. (PMID: 31318515)
- 4) U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry
- 5) Committee for Medical Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 4:2022.
- 6) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（2023年9月25日承認、CTD2.7.6.1）
- 7) 社内資料：海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（欧州）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6.2）
- 8) 社内資料：海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（北米）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6.3）
- 9) Perry AL, et al.: Clin Vaccine Immunol. 2009; 16(12): 1837-1839. (PMID: 19793897)
- 10) Granoff DM. Clin Infect Dis. 2001;33(Suppl 4): S278-287. (PMID: 11709760)
- 11) Schillie S, et al.: MMWR Recomm Rep. 2013; 62(RR-10): 1-19. (PMID: 24352112)
- 12) Ogawa M, et al.: Environ Health Preventive Med. 2019; 24(1); 80. (PMID: 31878867)
- 13) Kanegane H, et al.: Immunother Adv. 2024; 4(1), Itae001. (PMID: 38511087)
- 14) Picard C, et al.: J Clin Immunol. 2018; 38(1): 96-128. (PMID: 29226302)
- 15) Varni JW, et al.: Med Care. 1999; 37(2): 126-139. (PMID: 10024117)
- 16) Ware JE Jr, et al.: Med Care. 1992; 30(6): 473-483. (PMID: 1593914)
- 17) Shaw JW, et al.: Med Care. 2005; 43(3): 203-220. (PMID: 15725977)
- 18) Daly PB, et al.: Ann Allergy. 1991; 67(5): 504-510. (PMID: 1958004)
- 19) Nicolay U, et al.: Qual Life Res. 2005; 14(7): 1683-1691. (PMID: 16119180)
- 20) Bharmal M, et al.: Health Qual Life Outcomes. 2009; 7: 36. (PMID: 19397800)
- 21) Raby R, et al.: J Allergy Clin Immunol. 1996; 98(2): 451-459. (PMID: 8757223)
- 22) McManus H, et al.: Am J Epidemiol. 2021; 190(7): 1386-1395. (PMID: 33534904)
- 23) Borte M, et al.: Clin Exp Immunol. 2017; 187(1): 146-159.
- 24) Notarangelo LD, et al.: J Allergy Clin Immunol. 2009; 124(6): 1161-1178. (PMID: 20004777)
- 25) Conley ME, et al.: Clin Immunol. 1999; 93(3): 190-197. (PMID: 10600329)
- 26) Cockcroft DW, et al.: Nephron. 1976; 16(1): 31-41. (PMID: 1244564)
- 27) SuezD, et al.: J Clin Immunol. 2016; 36(7): 700-712.
- 28) Al-Herz W, et al.: Front Immunol. 2011; 2: 54. (PMID: 22566844)
- 29) Matucci A, et al.: Front Immunol. 2015; 5: 690. (PMID: 25628625)
- 30) Teschner W, et al.: Vox Sanguinis. 2007; 92(1): 42-55. (PMID: 17181590)
- 31) 社内資料：オプソニン作用（2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.1.2）
- 32) 社内資料：感染防御作用（2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
- 33) Roifman CM, et al.: Lancet. 1987; 1(8541): 1075-1077. (PMID: 2883406)
- 34) Pierce LR, et al.: Transfus Med Rev. 2003; 17(4): 241-251. (PMID: 14571392)
- 35) 熊野浩太郎：日本臨床免疫学会会誌. 2008; 31(6): 448-453.
- 36) Young NS, et al.: N Engl J Med. 2004; 350(6): 586-597. (PMID: 14762186)
- 37) Brown KE, et al.: Science. 1993; 262(5130): 114-117. (PMID: 8211117)

- 38) 赤芽球癆診療の診断基準と診療の参照ガイド 改訂版作成のためのワーキンググループ. 赤芽球癆診療の参照ガイド 令和 1 年改訂版 (第 6 版) . 2002
- 39) Shapiro RS.: *Pediatr Allergy Immunol*. 2013; 24(1): 49-53. (PMID: 23331529)
- 40) Bharath V, et al.: *Transfusion*. 2015; 55(11): 2597-2605. (PMID: 26095012)
- 41) Cayco AV, et al.: *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8(11): 1788-1794. (PMID: 9355083)
- 42) Dalakas MC.: *Neurology*. 1994; 44(2): 223-226. (PMID: 8309562)
- 43) Woodruff RK, et al.: *Lancet*. 1986; 2(8500): 217-218. (PMID: 2873457)
- 44) Wolberg AS, et al.: *Am J Hematol*. 2000; 65(1): 30-34. (PMID: 10936860)
- 45) Vlaar AP, et al.: *Lancet*. 2013; 382(9896): 984-994. (PMID: 23642914)
- 46) Ravindranath MH, et al.: *Blood*. 2013; 121(11): 2013-2028. (PMID: 23305735)
- 47) Hamadeh RM, et al.: *J Clin Invest*. 1992; 89(4): 1223-1235. (PMID: 1556184)
- 48) Galili U, et al.: *J Exp Med*. 1985; 162(2): 573-582. (PMID: 2410529)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は欧州で最初に承認を取得した（分散審査方式による承認に基づく国際誕生日：2016年6月8日、1カ国での承認ではない）。2023年5月現在、米国、カナダ、英国、ドイツ、フランス、オーストラリアなどを含む世界30カ国以上で承認され（欧州連合の加盟国の一部では未承認）、既に20カ国以上で販売されている。

米国／欧州における本剤の承認取得状況

国名	販売名	承認年月日	剤型	含量	効能又は効果 用法及び用量
米国	CUVITRU	2016年 9月13日	注射剤	200 mg/mL	<p>【効能又は効果】 成人及び2歳以上の小児における原発性液性免疫不全に対する補充療法</p> <p>【用法及び用量】</p> <ul style="list-style-type: none"> 皮下注射にのみ使用すること。 連日から2週間に1回までの一定間隔で投与する。 薬物動態反応及び臨床反応に基づき、患者ごとに用量を調整する。 血清中IgGトラフ値を定期的にモニタリングし、必要に応じてその後の用量及び投与間隔の調整指針とする。 静注用免疫グロブリン（IVIG）による補充療法又は成人患者でHYQVIA〔遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ含有皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液〕による補充療法から切り換える場合： <ul style="list-style-type: none"> —IVIG又はHYQVIAの最終投与から1週間後に投与を開始する。 —開始用量（1週間あたりの投与量）は、IVIG又はHYQVIAの月間用量を1週間あたりの等価用量に換算し、用量調整係数を用いて増量することにより算出する。 $\text{開始用量（1週間あたりの投与量）} = \left(\text{以前のIVIG又はHYQVIAの用量（g）} / \text{IVIG又はHYQVIAの投与間隔の週数} \right) \times 1.30$ —頻回投与（週2～7回）の用量：算出した1週間あたりの投与量を必要な1週間あたりの投与回数で除する。 —2週間に1回投与の用量：算出した1週間あたりの投与量を2倍にする。 皮下注用免疫グロブリン（SCIG）による補充療法から切り換える場合： <ul style="list-style-type: none"> —1週間あたりの投与量は、切換え前のSCIGによる補充療法の1週間あたりの等価用量とする。 —頻回投与（週2～7回）の用量：算出した1週間あたりの投与量を必要な1週間あたりの投与回数で除する。 —2週間に1回投与の用量：算出した1週間あたりの投与量を2倍にする。 投与部位は同時に4カ所までとする。投与部位の間隔は4インチ以上とし、骨の突出部は避ける。投与ごとに部位を変える。 皮下投与で推奨される部位は腹部、大腿部、上腕部、及び腰部側面である。 投与部位数を算出するには、総投与量を投与部位あたりの最大投与量（投与部位あたり60mL以下）で除する。 推奨投与速度は、最初の2回の投与では投与部位あたり10～20mL/hである。その後の投与では、忍容性に応じて投与速度を投与部位あたり60mL/hまで速めることができる（例：投与部位あたり60mL/h×2カ所＝120mL/h）。4カ所に同時に投与する場合、全投与部位を合わせた最大投与速度は240mL/hとなる。

国名	販売名	承認 年月日	剤 型	含 量	効能又は効果 用法及び用量
欧州	Cuvitru	<p>ノルウェー： 2016年 7月1日</p> <p>英国： 2016年 7月6日</p> <p>ドイツ： 2016年 7月11日</p> <p>フランス： 2018年 2月28日 等</p>	注 射 剤	200mg/ mL	<p>【効能又は効果】</p> <p>成人並びに0歳以上18歳以下の小児及び青年期における以下の疾患に対する補充療法：</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗体産生障害を伴う原発性免疫不全症候群（PID） 重度又は再発性の感染症で抗生剤による治療が無効であり、証明された特異的抗体の不全(PSAF)*又は血清中 IgG 濃度が 4g/L 未満である患者における続発性免疫不全症（SID） <p>*PSAF=肺炎球菌多糖及びポリペプチド抗原ワクチンに対する IgG 抗体の力価に関し、2倍の上昇を達成できない状態。</p> <p>【用法及び用量】</p> <ul style="list-style-type: none"> 用量と投与レジメンは適応症によって異なる。 皮下注射にのみ使用すること。 補充療法では、薬物動態反応及び臨床反応に基づき、患者ごとに用量調整が必要となる場合がある。体重に基づく用量は、低体重又は過体重の患者では調整が必要となる場合がある。 <p>原発性免疫不全症候群における補充療法</p> <p>—投与レジメンにより、IgG トラフ値（次回投与の前に測定）を 5～6g/L 以上とし、年齢に応じた血清中 IgG の基準範囲内となることを目標とする。</p> <p>—負荷投与量として 0.2～0.5g/kg（1～2.5mL/kg）以上が必要となる場合がある。必要に応じて負荷投与量は数日に分割投与し、その場合の最大1日用量は 0.1～0.15g/kg とする。IgG 濃度が定常状態に達した後、累積月間用量が 0.3～1.0g/kg の範囲となるよう、維持用量を一定間隔で反復投与する。投与ごとに異なる身体部位で注射することが必要となる場合がある。</p> <p>—トラフ値を測定し、感染症の発現状況と併せて評価する。感染率を下げるために、用量を増やし、トラフ値を高く設定することが必要となる場合がある。</p> <p>続発性免疫不全症における補充療法</p> <p>—反復投与による推奨用量は累積月間用量が 0.2～0.4g/kg の範囲である。投与ごとに異なる身体部位で注射することが必要となる場合がある。</p> <p>—IgG トラフ値を測定し、感染症の発現状況と併せて評価する。感染症に対し適切な予防を達成できるよう、必要に応じて用量を調整する必要がある。感染が持続する患者では、用量の増加が必要な場合がある。患者が感染していない場合は、用量の減量を考慮する。</p> <p>小児及び青年期（0歳以上18歳以下）</p> <p>—小児及び青年期（0歳以上18歳以下）に対する用法・用量は、いずれの適応症でも体重に基づき決定され、該当する適応症の臨床転帰に応じて調整されるため、成人の用法・用量と異なる。</p> <p>—0歳以上2歳未満の小児を対象として本剤を評価する臨床試験は実施されていないが、免疫グロブリンに関する知見から、0歳以上2歳未満の小児に対する本剤での治療に有害な影響は生じないことが示唆されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> 在宅治療での皮下投与は在宅治療の指導経験を有する医師が開始し、投与開始時には観察を行う。注入デバイスを使用した投与又はシリンジを使用した手動投与ができる。患者又は介護者は、シリンジドライバー（デバイス補助）又はシリンジ（手動投与）の使用方法、投与方法、治療日記の記入、重度副作用（発現した場合）の認知及び対処方法について指導を受けなければならない。 腹部、大腿部、上腕部、及び腰部側面等に注射できる。 各投与部位の投与速度及び投与量は患者の忍容性に基づいて調整する。 推奨される初期注入速度は、個々の患者の必要性によって異なる。なお、患者の裁量及び医療従事者の判断により、投与速度を上げることができる。 デバイス補助注入： <p>推奨される初回投与速度は投与部位あたり 10mL/h である。良好な忍容性が確認された場合、最初の2回の投与は10分以上間隔を置いて投与速度を投与部位あたり最大 20mL/h まで速めることができる。それ以降の投与では、忍容性に応じて投与速度を上げることができる。複数のポンプを同</p>

				<p>時に使用できる。部位によって投与する製剤の量は異なる。</p> <p>・手動注入：</p> <p>本剤は、単一の注入部位にシリンジを用いて投与することができる。追加部位への投与が必要な場合は、新しい滅菌注射針を使用すること。推奨される最大注入速度は、約1～2mL/分である。各患者の局所忍容性に応じて投与速度を調節すること。局所忍容性は、各皮下投与部位及びその部位における個々の患者の皮下組織の量によって異なる。部位によって投与する製剤の量は異なる。</p>
--	--	--	--	--

なお、日本における承認事項は以下のとおりであり、外国とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

無又は低ガンマグロブリン血症

6. 用法及び用量

通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 [100～400mg (0.5～2mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて 1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

本邦の電子添付「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書記載内容とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性を否定できない。[8.2.1 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

米国の添付文書（2021 年 9 月改訂）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

No human data are available to indicate the presence or absence of drug-associated risk.

Animal reproduction studies have not been conducted with CUVITRU. It is also not known whether CUVITRU can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. Immune globulins cross the placenta from maternal circulation increasingly after 30 weeks of gestation. CUVITRU should be given to a pregnant woman only if clearly indicated. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

No human data are available to indicate the presence or absence of drug-associated risk.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for CUVITRU and any potential adverse effects on the breastfed infant from CUVITRU or from the underlying maternal condition.

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び英国の添付文書記載内容とは異なる。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書（2021年9月改訂）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

CUVITRU was evaluated in 21 pediatric subjects with PI (2 to 16 years of age) in a multicenter clinical study. The safety and efficacy profiles were similar to adult subjects.

No pediatric-specific dose requirements were necessary to achieve the desired serum IgG levels.

Safety and effectiveness of CUVITRU has not been evaluated in neonates or infants <2 years old.

英国の添付文書（2024年1月改訂）

4.2 Posology and method of administration

Posology

Paediatric population

The posology in children and adolescents (0-18 years) is not different to that of adults as the posology for each indication is given by body weight and adjusted to the clinical outcome of the above mentioned indications.

No clinical trials have been conducted with Cuvitru in children at age 0-<2 years, but experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects on treatment of children at age 0-<2 years with Cuvitru are to be expected.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

その他患者向け資料：

- ・キュービトルの治療を受けられる患者さん・ご家族の方へ
- ・キュービトル自己注射マニュアル
- ・キュービトル治療日誌

患者さん向け疾患情報サイト：

キュービトルの治療を受けられる患者さん向け情報サイト

<https://www.cuvitru.jp/patients/>

