ハイゼントラ 20%皮下注
1 g/5 mL、2 g/10 mL、4 g/20 mL

2.5　臨床に関する概括評価

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 4
用語の定義 5
2.5　臨床に関する概括評価 7
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　薬理学的分類 7
2.5.1.2　臨床症状及び病態生理 7
2.5.1.3　開発を支持する治療上の根拠 8
2.5.1.4　臨床開発プログラムの要約 8
2.5.1.4.1　3003 試験 9
2.5.1.4.2　3004 試験 11
2.5.1.5　規制当局との協議 17
2.5.1.6　医薬品の臨床試験の実施の基準 17
2.5.1.7　海外臨床データの使用 17
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 18
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1　薬物動態 18
2.5.3.1.1　血清中 IgG 濃度 18
2.5.3.1.2　母集団薬物動態解析（3003 試験） 18
2.5.3.1.3　吸収、分布、代謝及び排泄 19
2.5.3.2　薬力学 20
2.5.3.3　曝露－応答解析（3003 試験） 20
2.5.3.4　臨床薬理に関する結論 22
2.5.4　有効性の概括評価 22
2.5.4.1　試験対象集団 22
2.5.4.2　有効性評価項目 22
2.5.4.3　有効性の結果 23
2.5.4.3.1　3003 試験 23
2.5.4.3.2　3004 試験 26
2.5.4.4　有効性の結論 28
2.5.5　安全性の概括評価 28
2.5.5.1　安全性評価項目 28
2.5.5.2　動物における毒性学的情報 29
2.5.5.3　曝露状況 29

2.5.5.4　併用薬 30
2.5.5.5　有害事象 30
2.5.5.6　その他の安全性評価項目 35
2.5.5.7　市販後データ 36
2.5.5.8　文献報告 36
2.5.5.9　企業中核安全性情報及び企業中核データシート 36
2.5.5.10　安全性の結論 36
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 37
2.5.6.1　治療の背景 37
2.5.6.1.1　疾患又は病状 37
2.5.6.1.2　現行の治療法 37
2.5.6.2　ベネフィット 38
2.5.6.3　リスク 39
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 40
2.5.7　参考文献 42
2.5.8　付録 46

表の一覧

表 2.5-1　3003 試験及び 3004 試験の概要 14
表 2.5-2　CIDP 被験者に IgPro20 0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw を週 1 回皮下投与後の定常状態における血清中 IgG の PK パラメーターの推定値（シミュレーションにより得られた結果）（3003 試験） 19
表 2.5-3　皮下投与期間中の CIDP 再発又はその他の理由による投与中止の解析（ITTS、3003 試験） 24
表 2.5-4　被験者の 5%以上に発現した治験薬と因果関係のある有害事象（SDS） 33

図の一覧

図 2.5-1　試験デザイン（3003 試験） 10
図 2.5-2　治験実施計画書初版の試験デザイン（3004 試験） 12
図 2.5-3　治験実施計画書の改訂 1 以降の試験デザイン（3004 試験） 13
図 2.5-4　曝露－応答解析 - ベースライン補正血清中 IgG 濃度に応じて INCAT スコアが安定（維持）又は減少（改善）する確率（3003 試験） 21
図 2.5-5　皮下投与期間中の CIDP 再発の確率の推移（ITTS、3003 試験） 25

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
AE	Adverse event	有害事象
bw	Body weight	体重
CI	Confidence interval	信頼区間
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
EC_{20}, EC_{50}, EC_{80}	Concentration that results in 20%, 50%, or 80% of the clinically meaningful maximum effect, respectively	臨床的に意味のある最大効果のそれぞれ 20%、50%及び 80%を示す濃度
EFNS	European Federation of Neurological Societies	欧州神経学会
ER	Exposure-response	曝露－応答
HRQL	Health-related quality of life	健康関連 QOL
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	－
IV	Intravenous	静脈内（の）、静脈注射（の）
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
MRC	Medical Research Council	英国医学研究審議会
PID	Primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PNS	Peripheral Nerve Society	末梢神経学会
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale	－
SCIG	Subcutaneous immunoglobulin	皮下注用人免疫グロブリン
SID	Secondary immunodeficiency	続発性免疫不全症候群
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	－
US	United States	米国
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health	－

用語の定義

用語	定義
調整 INCAT スコア	治療効果を測定するために用いた下肢と上肢の機能に関する 10 ポイントの尺度。 上肢機能の 0（正常）から 1（軽微な症状）又は 1 から 0 への変化は、臨床的に意義がないとの判断により、INCAT スコアの悪化又は改善として記録しなかった。
注目すべき有害事象	IgPro20 に特有の科学的及び医学的に懸念される全身性の有害事象（クラスエフェクト）。重篤な有害事象と同様の報告を行う（重篤基準に合致しない場合も含む）。
CIDP 再発	ベースラインと比較して INCAT スコアが 1 ポイント以上増加した場合。ただし、上肢スコアが 0 から 1 ポイントに増加（臨床的に意味のない悪化）したことのみによる INCAT スコアの 1 ポイント増加は除く。 又は ベースラインと比較して、上肢スコアが 1 から 0 ポイントに減少（臨床的に意味のない改善）し、下肢スコアが 1 ポイント増加（臨床的に意味のある悪化）したため INCAT スコアが不変の場合。
CIDP 安定化	3003 試験：IgPro10 再安定化期間中、直近の連続する 2 回の来院において CIDP の状態に臨床的に意味のある差が認められず、さらに、CIDP の状態が少なくともスクリーニング時の状態まで回復している（調整 INCAT スコアによる評価に基づく）場合に CIDP 安定化とみなした。
CIDP の状態	調整 INCAT スコアを用いた評価に基づく被験者の CIDP の重症度。
評価項目	試験の実験変数に対する影響を測るために用いる重要な測定又は観察項目。
IgPro10	CSL ベーリング社の静注用人免疫グロブリン 10%液剤（Privigen）。
IgPro10 救済治療期間	3003 試験：皮下投与期間中に CIDP を再発した被験者には救済薬としての IgPro10 を投与した。被験者にはベースラインの INCAT スコアへの回復に要する時間に応じ、救済薬としての IgPro10 を最長 13 週間投与した。
IgPro10 再安定化期間	3003 試験：IgPro10 を最長 13 週間投与する 3003 試験の無作為化前期間の後半の期間。
IgPro20	CSL ベーリング社の皮下注用人免疫グロブリン 20%液剤（Hizentra）。
IVIG 休薬期間	3003 試験：IVIG を投与しない最長 12 週の無作為化前期間の前半の期間。
ベースライン（Reference）	皮下投与期間開始時に情報を収集する時点。

皮下投与期間	3003 試験の無作為化後期間の前半の期間。この期間に被験者に IgPro20 0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw 若しくはプラセボを最長 24 週間投与した。

略語：略語・略号一覧を参照。

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

IgPro20 は、薬効分類名で免疫血清と免疫グロブリン（免疫グロブリン、正常なヒト、血管外補助薬［解剖治療化学分類コード：J06BA01］）に属する皮下注用人免疫グロブリン（SCIG）製剤である。今回、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の神経筋障害の再発を抑制する維持療法を適応として承認申請を行う。CIDP の治療に用いる免疫グロブリン G（IgG）製剤の作用機序は不明であるが、様々なドナー由来の免疫グロブリンの混合物が CIDP 患者の免疫系を調節すると考えられている。

IgPro20 は、CSL ベーリング社の ready-to-use の皮下注用人免疫グロブリン G 20%液剤である。IgG 成分には、ヒト血漿中に存在する全 IgG サブクラスが含まれており、IgG 機能（Fc 受容体相互作用部位及び抗原結合領域を介する活性）が保持されている。本 20% IgG 液剤は pH 4.8 で無菌であり、250 mmol/L の L-プロリンで安定化されている。また、IgPro20 は 8～30 mg/L のポリソルベート 80（P80）も含有する。IgPro20 のナトリウム含有量は低く（[redacted]）、浸透圧は約 390 mOsmol/kg である。IgPro20 は保存剤をいっさい含有していない。IgPro20 のタンパク質成分は高度に精製された IgG（純度 98%以上）であり、この IgG の [redacted]%以上は単量体及び二量体である。IgPro20 は大規模なドナープールから調製されており、ドナー集団に存在する抗体スペクトルを反映している。

IgPro20 の製造工程（IgG の単離）は、IgPro10（CSL ベーリング社の静注用人免疫グロブリン 10%製剤）の製造工程を基としている。有効成分溶液（IgG）を製造後、20%のより高タンパク質含有量に濃縮し IgPro20 は最終製剤化される。

2.5.1.2　臨床症状及び病態生理

CIDP は、自己免疫介在性と考えられる希少な後天性の神経性、脱髄性ニューロパチーである［Köller et al, 2005］。CIDP は 2 ヵ月以上にわたる進行性又は再発性の 2 肢以上に発現する主として対称性の運動性及び／又は感覚性の徴候及び症状を特徴とする。

疫学的研究では、CIDP の有病率は成人 10 万人当たり 1.6～8.9 人、日本人の罹患率は 10 万人当たり 1.6 人と推測される［Laughlin et al, 2009；Iijima et al, 2008］。疾患の重症度は患者でばらつき、一部の患者では障害はほとんど又は全く認められないが、多くの場合疲労を含む重い症状を呈する［Eftimov and van Schaik, 2013；Bissay et al, 2008］。CIDP は障害の持続期間を遷延化し、患者の 54%には、疾患経過のいずれかの時点で重度の障害が生じる［Eftimov et al, 2013］。治療しても重度の障害が残る患者の割合は 10%を上回る。CIDP は年齢を問わず発症し、その有病率のピークは 50 歳代と 60 歳代にある。

CIDP の診断は、臨床的特徴、電気生理学的特徴及び脳脊髄液の特徴に基づき、また、一部は病理組織学的検査に基づき実施される。

2.5.1.3　開発を支持する治療上の根拠

国際ガイドライン（欧州神経学会/抹消神経学会［EFNS/PNS］ガイドライン［EFNS/PNS joint task force 2010］）及び日本のガイドライン［日本神経学会治療ガイドライン、2013］によると、IVIG 製剤の使用が感覚性及び運動性 CIDP の治療法として推奨されている（推奨レベル A）。これはいくつかのプラセボ対照試験で得られたエビデンスに基づいている［Eftimov et al, 2013］。推奨される投与法に、2 g/kg 体重（bw）の IVIG を投与する急性期治療及び 1 g/kg bw の IVIG を 3 週ごとに投与する維持療法がある。

2018 年 2 月現在、日本では CIDP に対して 2 種類の IVIG（献血グロベニンーI 静注用及び献血ヴェノグロブリン IH）が承認されている。CIDP の急性期治療に対しては、いずれも 2 g/kg bw を連続する 5 日間に分割して投与する。再発した場合は再度投与することができる。その投与間隔は、臨床経過に基づき決定しなければならない。CIDP の維持療法に対しては、いずれも 3 週ごとに 1 g/kg bw を 1 日又は 0.5 g/kg bw を 2 日間連日投与する。

SCIG は、患者（又は介護者）が在宅環境で自己投与することのできる CIDP のもう一つの治療選択肢である。日本では、CIDP 治療薬として承認された SCIG 製剤はない。原発性免疫不全症候群（PID）の SCIG 療法でも示されたとおり、患者の多くは病院での IVIG 療法よりも在宅療法を好む［Nicolay et al, 2006］。SCIG 療法は、患者の自律性や QOL を高め、また入院が減ることによりコスト削減につながる可能性もある［Lee et al, 2008 ; Kittner et al, 2006 ; Igarashi et al, 2014］。また、IVIG とは対照的に、SCIG では血清中 IgG のピーク濃度は低く、トラフ濃度は高い。そのため、一定の IgG 濃度が維持され、症状に対するより一貫した効果及び静脈内投与の投与間隔終盤における効果減弱の緩和につながる可能性がある［Rojavin et al, 2016］。CIDP のような末梢性ニューロパチーでは、これにより日常生活動作の遂行能力が向上する可能性がある。IVIG 療法に比べ、SCIG 療法では副作用プロファイルも改善しており、PID 患者を対象とした SCIG の試験では全身性反応の発現頻度が低かった［Hagan et al, 2010］。また、SCIG 療法では、合併症を伴う可能性のある静脈アクセスも必要としない。

CIDP 患者に SCIG を使用したデータは少ないが、いくつかの試験では、CIDP や多巣性運動ニューロパチーを含む自己免疫性ニューロパチーの治療における SCIG の使用が支持されている［Markvardsen et al, 2017；Hadden and Marreno, 2015；Cocito et al, 2014；Lazzaro et al, 2014；Cocito et al, 2011］。SCIG を用いたこれらの試験から、IgPro20 が CIDP の維持療法としても臨床効果を示すことが期待される。

2.5.1.4　臨床開発プログラムの要約

CIDP 患者を対象とする 2 試験を実施し、CIDP における IgPro20 の有効性及び安全性の評価データとした（表 2.5-1）。

- IgPro20_3003 試験（「PATH 試験」、以降 3003 試験と表記する。完了した試験）：CIDP の治療に対する異なる 2 用量の IgPro20 の有効性、安全性及び薬物動態（PK）を検討する前向き、多施設共同、並行群間、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第 III 相試験（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR）
- IgPro20_3004 試験（以降 3004 試験と表記する。完了した試験）：先行する 3003 試験を完了した被験者又は 3003 試験で CIDP 再発から回復した被験者の CIDP 維持治療としての IgPro20 の長期の安全性及び有効性を検討する多施設共同、非盲検、継続試験（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR）

2.5.1.4.1　3003 試験

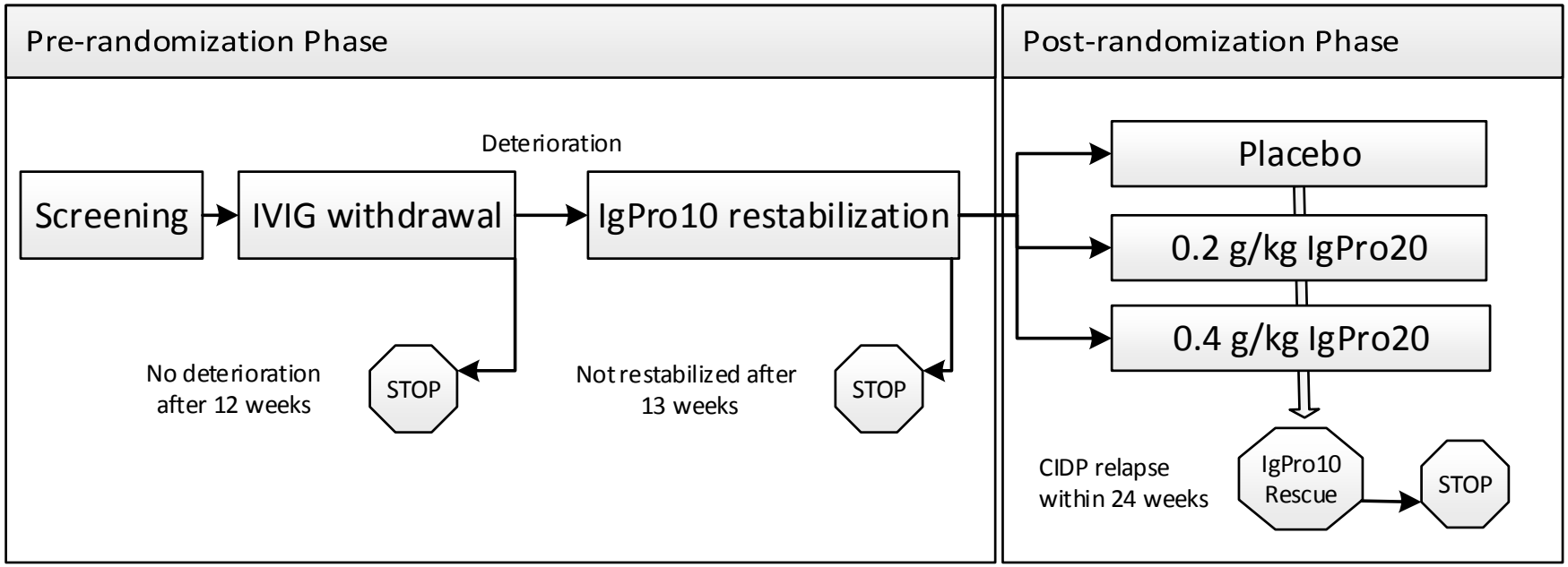
本試験は、CIDP の治療に対する異なる 2 用量の IgPro20 の有効性、安全性及び PK を検討する前向き、多施設共同、並行群間、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第 III 相試験であった。

3003 試験の試験デザインには以下の 2 つの期間を含めた。

- 無作為化前期間:IVIG を投与しない IVIG 休薬期間及びすべての被験者に IgPro10（CSL ベーリング社が CIDP の治療用に開発した IVIG 製剤）を投与する IgPro10 再安定化期間で構成された。IgPro10 再安定化期間には、再安定化に要した時間により最長 13 週の投与期間に IgPro10 の有効性及び安全性を検討した。なお、無作為化前期間に得られたデータについては本概要では考察していない。
- 無作為化後期間：2 用量の IgPro20 の有効性及び安全性を検討する、無作為化、プラセボ対照、皮下投与期間で構成された。皮下投与期間は、再安定化期間の IgPro10 の最終投与後 1 週間以内に、無作為化及び IgPro20 又はプラセボの初回投与で始まり、試験終了来院又は CIDP が再発した被験者の IgPro10 救済治療期間の開始前に終了した。被験者は、在宅で IgPro20 0.2 g/kg bw、0.4 g/kg bw、又はプラセボを週 1 回、最長 24 週皮下投与した。IgPro10 救済治療期間の被験者は、IgPro10 再安定化期間と同じ投与レジメンを用い、IgPro10 を最長 13 週間投与した。

試験デザインの概観を図 2.5-1 に示す。

図 2.5-1　試験デザイン（3003 試験）



CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；IVIG = 静注用人免疫グロブリン
注：「STOP」は、被験者が試験終了来院時のすべての評価を受けた後に試験を中止したことを示す。
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Figure 9-1

2.5.1.4.2　3004 試験

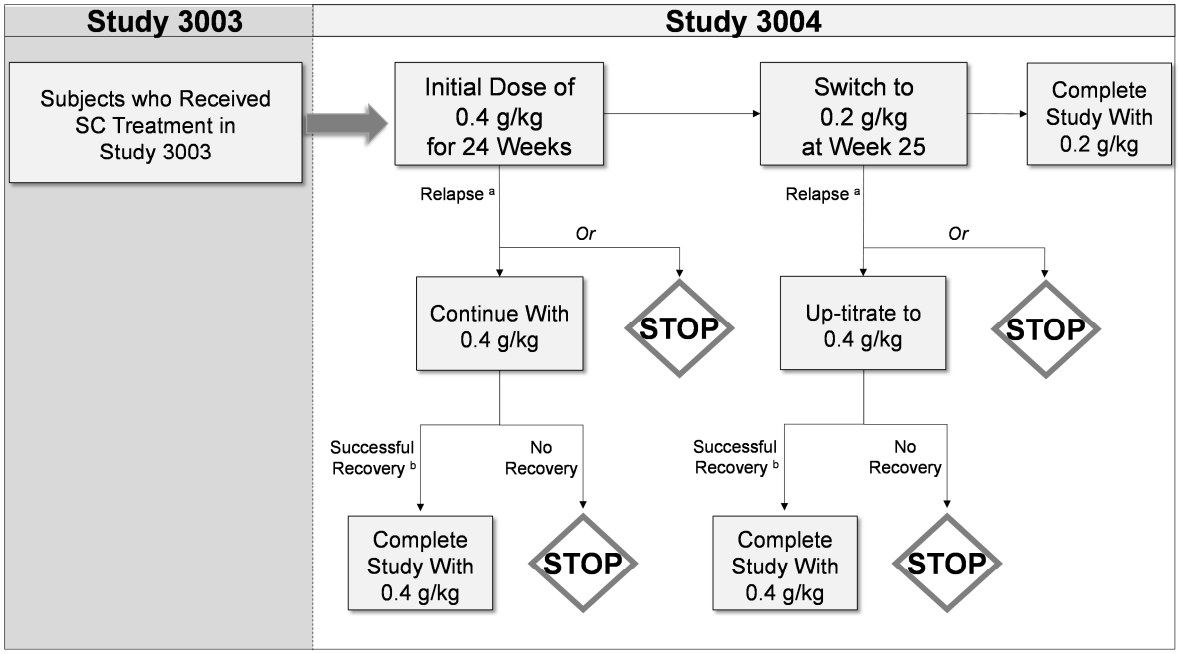
本試験は、先行する 3003 試験を完了した CIDP 被験者の維持療法としての IgPro20 の長期の安全性及び有効性を検討する多施設共同、非盲検、継続試験であった。

治験実施計画書の初版と治験実施計画書の改訂 1 以降の試験デザインは、3003 試験からの移行の要件や IgPro20 の投与レジメンが異なっていた。治験実施計画書の改訂 1 以降の適格被験者は、3003 試験で IgPro20 又はプラセボの投与を受けた者、若しくは 3003 試験の救済治療後に CIDP の再発から回復した者であった。さらに、被験者は 3003 試験から 3004 試験へ直接移行しなければならなかった。治験実施計画書初版での適格被験者は、3003 試験で IgPro20 又はプラセボの投与を受けた者であり、3003 試験から 3004 試験へ直接移行する必要はなかった。また、3003 試験の盲検化された中間データで 0.2 g/kg bw の投与が有効であることが示されため、治験実施計画書の改訂 1 以降の試験デザインを簡略化できた。

治験実施計画書初版下で組み入れた被験者には、最初に非盲検で IgPro20 0.4 g/kg bw を週 1 回 24 週投与し、Week 25 の時点で IgPro20 0.2 g/kg bw へ切り替えて 24 週投与した（図 2.5-2）。治験実施計画書の改訂 1 以降に組み入れたすべての被験者には、最初から非盲検で IgPro20 0.2 g/kg bw を週 1 回 48 週投与した（図 2.5-3）。CIDP が再発した場合、IgPro20 0.2 g/kg bw の投与を受けていた被験者には、組入れ時の治験実施計画書の版番号に関わらず、0.4 g/kg bw に増量して治験を継続する選択肢が与えられた。

3003 試験から 3004 試験への移行に関連する投与や CIDP 再発に関する情報を含む個別の被験者プロファイルも全体集団（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Figure 14-1）及び日本人集団（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Figure 14-2）についてグラフに示した。

図 2.5-2　治験実施計画書初版の試験デザイン（3004 試験）



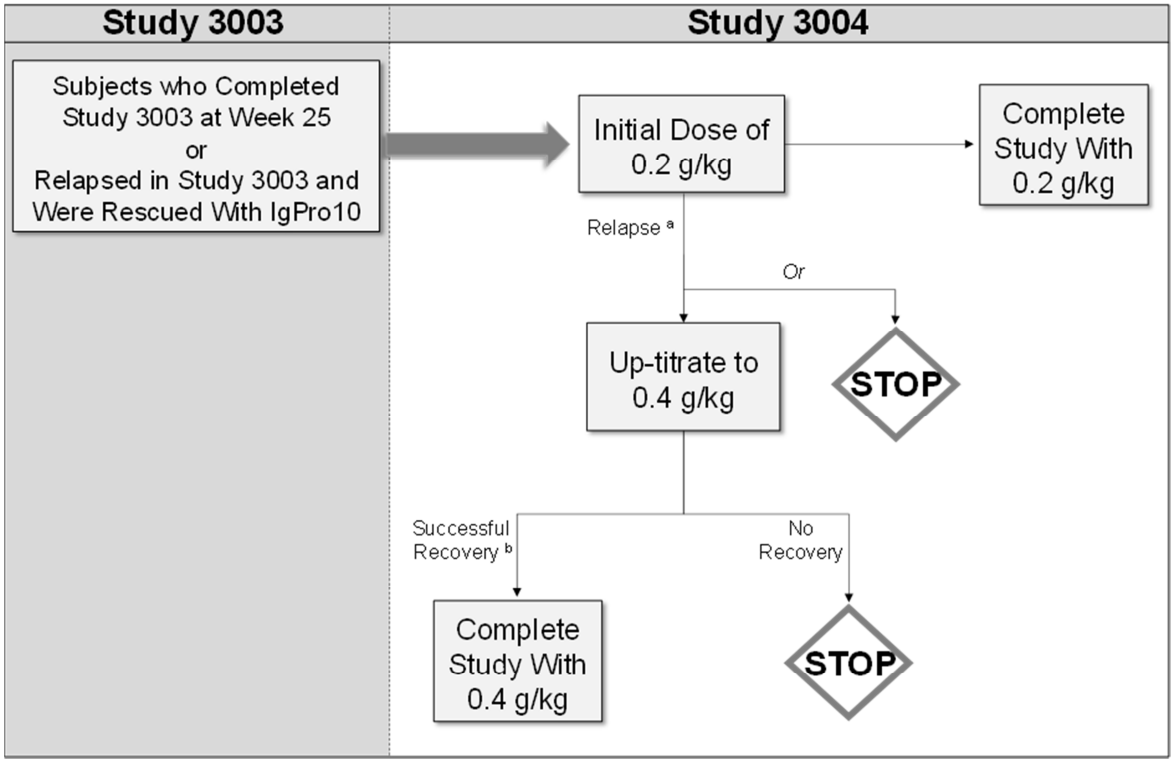
INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale；SC = 皮下（の）

[a] CIDP が再発した場合、当該被験者は用量 0.4 g/kg bw での試験継続又は試験中止のいずれかを選択することができた。

[b] CIDP 再発の回復は、調整 INCAT スコアが、治験責任医師の判断により、4 週（± 2 日）以内にベースラインの調整 INCAT スコアまで回復する（又は上回る）ことと定義した。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Figure 9-2

図 2.5-3　治験実施計画書の改訂 1 以降の試験デザイン（3004 試験）



INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale

[a] CIDP が再発した場合、当該被験者は用量 0.4 g/kg bw での試験継続又は試験中止のいずれかを選択することができた。

[b] CIDP 再発からの回復は、調整 INCAT スコアが、治験責任医師の判断により、4 週（± 2 日）以内にベースラインの調整 INCAT スコアまで回復する（又は上回る）ことと定義した。

注：被験者は 48 週 IgPro20 の投与を受けた（試験終了来院は Week 49 時点で実施した）。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Figure 9-1

表 2.5-1　3003 試験及び 3004 試験の概要

Study Number; Status; Report Location	Phase, Study Design	Location of Study Sites (N)	Study Objectives	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Assessments
Evaluation Studies						
Study IgPro20_3003 [a]; Completed; Module 5.3.5.1	Phase 3, prospective, multicenter, parallel-group, double-blind, randomized, placebo-controlled study.	Australia (3), Belgium (1), Canada (2), Czech Republic (3), Estonia (2), Finland (1), France (4), Germany (14), Israel (2), Italy (6), Japan (8), The Netherlands (3), Poland (1), Spain (3), United Kingdom (2), United States (14).	Primary: To determine the efficacy of 2 different doses of IgPro20 (0.2 and 0.4 g/kg) in the maintenance therapy of CIDP in comparison to placebo;	Pre-randomization IVIG Withdrawal Period: 245 subjects; IgPro10 Restabilization Period: 207 subjects, including 15 Japanese subjects (171 achieved CIDP stability);	IV infusions of IgPro10 (10% human IgG solution stabilized with 250 mmol/L L proline, pH 4.8) for up to 13 weeks; IgPro20 (20% IgG solution stabilized with 250 mmol/L L-proline and 20 mg/L polysorbate 80); Placebo (2% human albumin solution in 250 mmol/L L-proline and 8 to 30 mg/L polysorbate 80);	SC Treatment Period Efficacy: INCAT score, mean grip strength, MRC sum score, R-ODS centile score, electrophysiology parameters, HRQL assessments; PK: Serum IgG concentrations, population PK analysis, exposure-response analysis; Safety: Adverse events, hematology and serum chemistry, vital signs, physical examination, viral safety, 12-lead ECG (Japan only).

Study IgPro20_3003 (continued)	Secondary: To investigate the efficacy of IgPro20 with additional clinical outcome measures in comparison to placebo; To investigate the safety and tolerability of IgPro20 in comparison to placebo.	Post-randomization SC Treatment Period: randomized to IgPro20 / placebo: 172 subjects, including 11 Japanese subjects; Completed: 96 subjects; ITTS and SDS: 172 subjects; 110 males, 62 females; Age: 56.70 (24.7 to 82.7) years; IgPro10 Rescue Period: 60 subjects, including 5 Japanese subjects.	Weekly SC infusions for 24 weeks, in 2 infusion sessions conducted on 1 or 2 consecutive day(s); IgPro20, 0.2 g/kg (plus placebo to match volume in all 3 groups) OR IgPro20, 0.4 g/kg OR Placebo; Treatment duration: up to 24 weeks.

Study IgPro20_3004 [b]; Completed; Module 5.3.5.2	Phase 3, multicenter, open-label extension study [b].	Australia (1), Canada (2), Czech Republic (2), France (1), Germany (9), Italy (1), Japan (6), The Netherlands (1), Spain (2), United Kingdom (2), United States (5).	Primary: To evaluate the long-term safety of IgPro20; Secondary: To evaluate the long-term safety of IgPro20 by dose To evaluate the efficacy of IgPro20.	Total enrolled: 82 subjects, including 10 Japanese subjects; Original protocol: Enrolled: 63 subjects; Initial dose 0.4 g/kg: 61 (52 switched to 0.2 g/kg); Initial dose 0.2 g/kg: 2; Completed: 50 subjects; After Amendment 1: Enrolled: 19 subjects; Initial dose 0.2 g/kg: 18 Initial dose 0.4 g/kg: 1 Completed: 16 subjects; Total Set and SDS: 82 subjects (0.2 g/kg: 73, 0.4 g/kg: 72 [c]); 50 males, 32 females; Age: 57.6 (28.2 to 83.4) years.	IgPro20 (20% IgG solution stabilized with 250 mmol/L L-proline and 20 mg/L polysorbate 80); Original protocol: IgPro20, 0.4 g/kg for 24 weeks, then 0.2 g/kg for 24 weeks with optional increase to 0.4 g/kg in case of CIDP relapse. After Amendment 1: IgPro20, 0.2 g/kg; optional increase to 0.4 g/kg in case of CIDP relapse; Weekly SC infusions, 1 session for the 0.2 g/kg dose, and 2 equal volume sessions for the 0.4 g/kg dose during 1 or 2 consecutive day(s).	Safety (primary and secondary endpoints): adverse events, clinical laboratory parameters (hematology and serum chemistry), physical examination, vital signs, viral safety, urinary pregnancy test, 12-lead ECG (Japan only); PK: Serum IgG concentrations; Efficacy (secondary and exploratory endpoints): INCAT score, mean grip strength, MRC sum score, R-ODS centile score, HRQL assessments.

CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 ; ECG = 心電図 ; HRQL = health-related quality of life ; IgG = 免疫グロブリン G ; INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale；ITTS = Intention-to-Treat 解析対象集団；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；MRC = 英国医学研究審議会；N = 治験実施医療機関数；PK = 薬物動態；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale；SC = 皮下（の）；SDS = 安全性解析対象集団

[a] 本試験（本申請資料では略して「3003 試験」と記載する）には、IVIG 休薬期間（IVIG を投与しない）及び IgPro10 再安定化期間（全例に IgPro10 を投与）からなる非盲検、 無作為化前期間が含まれた。無作為化前期間の後に無作為化後期間に移行し、この期間中被験者を無作為化し二重盲検下で IgPro20 又はプラセボを投与した。皮下投与期間中に CIDP が再発した被験者には、IgPro20 又はプラセボの投与を中止し、救済薬としての IgPro10 を投与した。

[b] 3003 試験の継続試験。本申請資料では略して「3004 試験」と記載する。

[c] 投与群は評価前直近の用量に基づいたため、被験者はいずれの用量群でも集計される可能性があった。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR and Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR

2.5.1.5　規制当局との協議

IgPro20 は、主に PID の治療を適応とし、皮下投与用 Hizentra を販売名として、米国（US）、欧州連合、スイス、ラテンアメリカ、東ヨーロッパ、カナダ、日本及びオーストラリアで承認されている。

IgPro20 の臨床開発期間中、CSL ベーリング社と米国食品医薬品局は、CIDP 患者における IgPro20 の有効性及び安全性の検討を目的とした 3003 試験の治験実施計画書（及びその改訂）の様々な側面について合意を得るため、[redacted]会議（20[redacted] 年 [redacted] 月）に始まる一連の協議を行った。また、CSL ベーリング社は、欧州医薬品庁からも Scientific Advice（初回 : 20[redacted] 年 [redacted] 月、フォローアップ : 20[redacted] 年 [redacted] 月）を得、日本では、20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品医療機器総合機構（PMDA）と治験相談を行った。

規制当局と協議した主な点を以下に示す。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

PMDA は、IgPro20 の全体的な開発方針は受入れ可能との見解であった。試験実施の詳細に関する PMDA の助言を考慮し、3003 試験の治験実施計画書に反映した。

2.5.1.6　医薬品の臨床試験の実施の基準

3003 試験及び 3004 試験は、CSL ベーリング社の臨床研究開発に関する標準業務手順書、医薬品規制調和国際会議の医薬品の臨床試験の実施の基準ガイドライン及びヘルシンキ宣言（2008）に従って実施した。いずれの試験も 21 CFR 312.120 の要件に準拠した。

2.5.1.7　海外臨床データの使用

3003 試験及び 3004 試験は、米国、欧州、日本、オーストラリア、カナダ及びイスラエル（3003 試験のみ）で実施した国際共同、多施設共同、第 III 相試験であった。CIDP は地域によりその症状が異なる疾患ではないことから、3003 試験の皮下投与期間及び 3004 試験期間中に IgPro20 又はプラセボの投与を受けた被験者から得られたデータは、世界中の地域に適用可能と考えられる。具体的には、疫学研究に類似した診断基準が適用され［American Academy of Neurology Criteria, 1991；EFNS/PNS Joint Task Force, 2010］、英国［Rajabally, 2015；Lunn et al, 1999］、米国［Laughlin et al, 2009］、イタリア［Chiò et al, 2007］、日本［Iijima et al, 2008］及びオーストラリ

ア［McLeod et al, 1999］において CIDP の臨床症状、発症率及び有病率で類似した結果が得られている。いずれの地域でも同様の診断基準に従い、同様の標準治療を行っている。3003 試験及び 3004 試験では、いずれの被験者も最新の EFNS / PNS ガイドラインに従って診断されなければならないこととした（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.3.1）。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

IgPro20 を用いた生物薬剤学試験は実施していない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

3003 試験（2.7.2.2.1.4 項）及び 3004 試験（2.7.2.2.2.3 項）では、IgPro20 の PK 解析のため血清中 IgG トラフ濃度を測定した。3003 試験では採血回数が少なかったことから、本試験における IgPro20 投与後の IgG の PK を示すため母集団解析法を用いた。観測された経時的な血清中 IgG 濃度の評価により、検体が投与間隔全体を通して採取されており、その結果、頑健な PK 解析が可能であることが示された。3004 試験のデータは母集団 PK 解析には用いなかった。これは、3004 試験の試験デザインでは 3003 試験の完了後に IgPro20 投与の中断が認められており、そのため PK 推定値に大きなばらつきが生じる可能性があったためであった。

2.5.3.1.1　血清中 IgG 濃度

3003 試験の皮下投与期間中、用量依存的な血清中 IgG トラフ濃度の平均値の変化が認められた（2.7.2.3.1.1 項）。ベースラインの濃度（16.3 g/L）と比較して、IgG トラフ濃度の平均値はプラセボ群では 12.3 g/L に低下し、IgPro20 0.2 g/kg 群では 15.4 g/L と安定的に推移し、IgPro20 0.4 g/kg 群では 20.4 g/L に上昇した。0.4 g/kg 群では皮下投与期間の Week 9 で既に明らかな上昇が認められた（20.2 g/L）。3004 試験では、IgG トラフ濃度の平均値は、Week 33 時点の 17.1 g/L へ低下するまで約 20 g/L と安定的に推移した。これは、試験デザインに基づき Week 25 で 0.4 g/kg bw から 0.2 g/kg bw に切り替わったことと一致していた。投与後最終観察時点では、IgG トラフ濃度の平均値は 19.0（4.31）g/L であった。いずれの試験においても、日本人被験者及び非日本人被験者の血清中 IgG 濃度に意味のある差は認められなかった。

2.5.3.1.2　母集団薬物動態解析（3003 試験）

3003 試験の IgPro20 及び IgPro10 投与前、並びに IgPro10_3001 試験（CIDP 被験者を対象として IgPro10 の有効性及び安全性を検討した試験）の IgPro10 投与前に収集した血清中 IgG 濃度に基づき、CIDP 被験者の母集団 PK モデルを構築した（2.7.2.3.3.1 項）。基準共変量効果 82 kg（プールした PK データセット 235 例の体重の中央値）に対する CIDP 被験者の母集団 PK パラメー

ターの推定値（95%信頼区間［CI］）は、クリアランスが 0.453（0.431、0.474）L/day、分布容積が 4.69（4.38、5.01）L 及びバイオアベイラビリティが 0.824（0.759、0.889）であった。

IgPro20 0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw の週 1 回投与後の定常状態における血清中 IgG 濃度－時間プロファイルについて、試行 300 回（それぞれ IgPro10 での治療歴を有する CIDP 被験者 25 例）シミュレーションした（図 2.7.2-7）。維持療法期間中の IgPro20 投与後の血清中 IgG のシミュレーションに基づく定常状態における PK パラメーターの推定値を表 2.5-2 に示す。

表 2.5-2　CIDP 被験者に IgPro20 0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw を週 1 回皮下投与後の定常状態における血清中 IgG の PK パラメーターの推定値（シミュレーションにより得られた結果）（3003 試験）

	Median (95% Prediction Interval)	
Parameter	0.2 g/kg	0.4 g/kg
C_{max} (g/L)	17.4 (12.9, 25.1)	22.2 (16.6, 30.6)
$AUC_{0\text{-}7d}$ (g·day/L)	119 (87.4, 173)	150 (112, 209)
C_{trough} (g/L)	16.5 (11.9, 24.3)	20.4 (14.9, 28.9)

$AUC_{0\text{-}7\,d}$ = 0 日から 7 日までの濃度－時間曲線下面積；CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；C_{max} = 最高濃度；C_{trough} = 定常状態での最低（トラフ）濃度；d = 日；IgG = 免疫グロブリン G；PK = 薬物動態
Source: Table 2.7.2-14

母集団 PK 解析で評価した共変量のうち、IgPro20 投与後の血清中 IgG の PK に影響したのは体重のみであった（2.7.2.3.3.1 項）。年齢、性別及び地域（米国、日本、その他の地域）は、統計学的に有意な、又は臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.5.3.1.3　吸収、分布、代謝及び排泄

週 1 回投与では、IgPro20 は皮下投与部位から緩徐に吸収され、最高濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 2.3 日（0.4 g/kg bw）から 2.5 日（0.2 g/kg bw）と推定された（2.7.2.3.3.3.1 項）。IgPro20 の中心コンパートメントの分布容積の平均値（95% CI）は 4.69（4.38、5.01）L と推定された。静脈内に投与する IgPro10 と比較した皮下に投与する IgPro20 の絶対バイオアベイラビリティの平均値（95% CI）は 82%（76%、89%）と推定された（2.7.2.3.3.3.1 項）。

IgPro20 の有効成分は内因性ヒト血漿タンパク質であるため、IgPro20 はシトクロム P450 アイソザイムによって代謝されない。IgG の大部分は、液相又は受容体介在性のエンドサイトーシスに続く細胞内異化作用を介して排泄される。血管内皮や他の様々な器官及び組織での胎児性 Fc 受容体の発現量は少なく、そのため、胎児性 Fc 受容体介在性のリサイクル能には限りがある［Wang et al, 2008］。IgPro20 のクリアランスの平均値（95% CI）は 0.453（0.431、0.474）L/day と推定された（2.7.2.3.3.3.2 項）。

2.5.3.2　薬力学

CIDP 被験者の治療における IgPro20 の薬力学試験は実施していない。

2.5.3.3　曝露－応答解析（3003 試験）

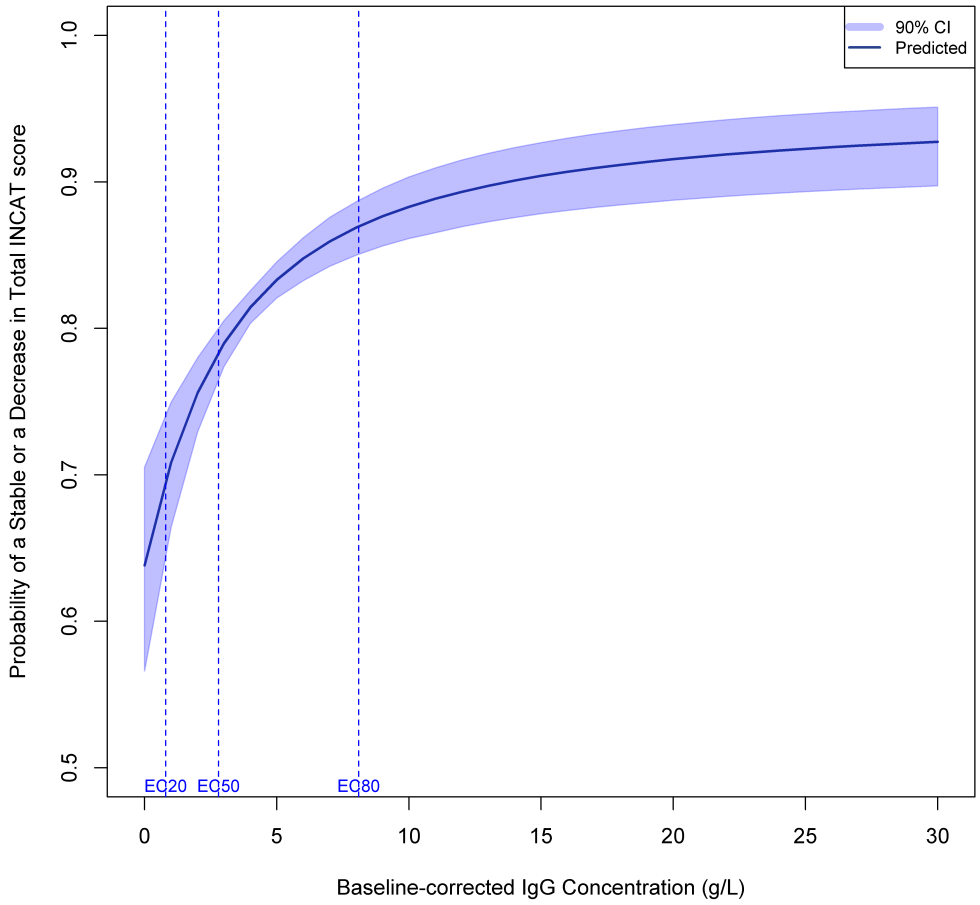
3003 試験の無作為化後期間に IgPro20 を投与した CIDP 被験者 171 例のデータを用いて縦断的な集団ベースの曝露－応答（ER）解析を実施し、IgG の全身曝露量と Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment（INCAT）スコアの関係を評価した（2.7.2.3.4.1 項）。最終の ER 解析モデルを用い、24 週の投与期間中の外因性血清中 IgG トラフ濃度に応じて INCAT スコアがベースラインと比較して安定（維持）又は減少（改善）する確率を予測した（2.7.2.3.4.2 項）。さらに、ER モデルを用い、IgPro20（3003 試験で検討した 0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw の週 1 回投与）による SCIG 療法後に INCAT スコアが安定又は減少する確率と、IgPro10 による IVIG 療法（1 g/kg bw を 3 週ごとに投与、CIDP に対する IVIG の代表的投与レジメン）後に INCAT スコアが安定又は減少する確率を比較した。

IgG 曝露量と INCAT スコアの関連性

モデルを用いたシミュレーションから、血清中 IgG トラフ濃度が高ければ INCAT スコアが安定（維持）又は減少（改善）する確率も高いことが示された（図 2.5-4）。臨床的に意味のある最大効果（E_{max}）の 20%（EC_{20}）、50%（EC_{50}）及び 80%（EC_{80}）が期待されるベースライン補正目標 IgG 濃度を算出した。ベースライン補正 IgG 濃度 30 g/L で INCAT スコアが安定又は減少する確率を E_{max} と定義した（約 92%の確率に相当）。無治療で INCAT スコアが安定又は減少する確率は約 64%であった（2.7.2.3.4.2 項）。

図 2.5-4 に示すように、EC_{20}（0.8 g/L）、EC_{50}（2.8 g/L）及び EC_{80}（8.1 g/L）のベースライン補正目標 IgG 濃度と、IgPro20 の皮下投与後に予測されるベースライン補正 IgG トラフ濃度（週 1 回の投与間隔の終了時）を比較した結果、予測されるベースライン補正トラフ濃度の平均値は、0.2 g/kg bw 投与時が 3.82 g/L、0.4 g/kg bw 投与時が 7.54 g/L であった。したがって、IgPro20 のいずれの用量でもトラフで EC_{50}（2.8 g/L、INCAT スコアが安定又は減少する確率は約 78%）を超える血清中 IgG 濃度が達成された。具体的には、0.4 g/kg bw の投与では被験者の 96%で IgG トラフ濃度が EC_{50} を超え、0.2 g/kg bw の投与では被験者の 72%で IgG トラフ濃度が EC_{50} を超えると予測された（2.7.2 項表 2.7.2-15）。

図 2.5-4　曝露－応答解析 - ベースライン補正血清中 IgG 濃度に応じて INCAT スコアが安定（維持）又は減少（改善）する確率（3003 試験）



CI = 信頼区間；$EC_{20, 50, 80}$ = 臨床的に意味のある最大効果のそれぞれ 20%、50%又は 80%を示す濃度；IgG = 免疫グロブリン G；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment
注：青色の実線は予測値の中央値；青色の網かけ部分は 90% CI；青色の破線は以下のベースライン補正目標 IgG 濃度を示す（(EC_{20}：0.8 g/L; EC_{50}：2.8 g/L; EC_{80}：8.1 g/L）。
Source: Module 2.7.2, Figure 2.7.2-10

静脈内投与と皮下投与の比較

ER 解析に基づき、IgPro10 1 g/kg bw の静脈内投与時と IgPro20 0.2 g/kg bw の皮下投与時の IgG トラフ濃度は同程度と予測されることから、24 週の投与期間中に INCAT スコアが安定又は減少する確率の中央値も同程度と予測された（いずれも 81%）（2.7.2.3.4.3 項）。IgPro20 0.2 g/kg bw の皮下投与時及び IgPro10 1 g/kg bw の静脈内投与時と比較して、IgPro20 0.4 g/kg bw の皮下投与時にはより高い IgG トラフ濃度が得られることから、INCAT スコアが安定又は減少する確率も高いと予測された（86%）。ER モデルにより、IgPro20 の 0.2 g/kg bw と 0.4 g/kg bw の間の補間が可能となり、INCAT スコアが安定又は減少する確率は 81%から 86%の間となる。

2.5.3.4　臨床薬理に関する結論

3003 試験では、IgPro20 0.2 g/kg bw 週 1 回投与と 0.4 g/kg bw 週 1 回投与の間に、外因性血清中 IgG 濃度の用量依存的な上昇が認められた。3004 試験では、IgG トラフ濃度の平均値は Week 33 時点の 17.1 g/L へ低下するまで安定的に推移した。これは試験デザインに基づき Week 25 で 0.4 g/kg bw から 0.2 g/kg bw に切り替わったことと一致していた。いずれの試験においても、日本人被験者と非日本人被験者の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。母集団 PK モデル（2.7.2.3.3.1 項）により、CIDP 被験者に IgPro20 を皮下投与後の IgG の体内動態が適切に示された。IgG のクリアランス及び中心コンパートメントの分布容積の有意な予測因子は体重のみであった。

集団ベースの ER モデルにより、IgPro20 投与後の血清中 IgG トラフ濃度が高くなるに従って INCAT スコアが安定（維持）又は減少（改善）する確率も高まることが示された。EC_{50}（INCAT スコアが安定又は減少する確率：約 78%）の達成が予測される外因性 IgG 濃度は 2.8 g/L と推定された。ER 解析に基づき、IgPro20 の投与により、いずれの用量でもこの目標濃度を超える血清中 IgG トラフ濃度が達成されることが予測された（具体的には 0.4 g/kg bw の投与で被験者の 96%、0.2 g/kg bw の投与で被験者の 72%）。

2.5.4　有効性の概括評価

3003 試験の皮下投与期間からは、CIDP の神経筋障害の再発を抑制する維持療法として、0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw の IgPro20 を 24 週投与した場合の有効性を立証するプラセボ対照のデータが得られた。3003 試験を完了した被験者又は 3003 試験で CIDP 再発後に IgPro10 の救済治療により回復した被験者には、3004 試験で IgPro20 を 48 週皮下投与した。3004 試験に組み入れたすべての被験者には、組入れ時期（治験実施計画書の改訂 1 の前後、2.5.1.4.2 項参照）により、IgPro20 の初回の週 1 回用量として 0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw のいずれかの週 1 回用量を投与した。

2.5.4.1　試験対象集団

投与群間で人口統計学的特性（3003 試験及び 3004 試験）及び原疾患特性（3004 試験では解析せず）に臨床的に意義のある差はみられなかった（2.7.4.1.3 項）。

2.5.4.2　有効性評価項目

3003 試験及び 3004 試験では、10 ポイントの INCAT スコアを用いて CIDP 再発を判定した。INCAT スコアは免疫介在性多発ニューロパチーの障害を測る確かな尺度であり［Merkies et al, 2003；Hughes et al, 2001］、CIDP の治療に用いる IVIG 製剤の承認申請を裏付ける評価尺度として用いられてきた（Privigen［Privigen Summary of Product Characteristics］及び Gamunex C［Gamunex-C Prescribing Information, 2015］）。スコア 1 ポイントの変化は、上肢スコアが 0（無

症状）から 1（ある程度の症状はあるが障害はない）へ変化した場合又はその逆の場合を除き、臨床的に有意とみなした。そのため、「調整 INCAT スコア」という用語を用いて臨床的に有意な変化を説明した。

いずれの試験でも、INCAT スコアを裏付けるためにその他の有効性評価項目（Rasch-built Overall Disability Scale［R-ODS］パーセンタイルスコア、握力及び英国医学研究審議会［MRC］合計スコア）を用いた（2.7.3.1.2.1 項及び 2.7.3.1.2.2 項）。探索的有効性評価項目として電気生理学的パラメーターの変化を含めた（3003 試験のみ）。また、Subject Preference for Treatment Questionnaire、EuroQoL 5-Dimension Questionnaire、Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication（TSQM）、及び Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health（WPAI-GH）に基づき、健康関連 QOL（HRQL）についても評価した。

2.5.4.3　有効性の結果

2.5.4.3.1　3003 試験

3003 試験の 24 週の無作為化プラセボ対照皮下投与期間中、主要評価項目において IgPro20 0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw はいずれもプラセボに対し優越性を示し、皮下投与期間に CIDP 再発が認められた又はその他の理由により皮下投与を中止した被験者の割合（%）は、プラセボ群に比べ IgPro20 群で統計的に有意に低かった（表 2.5-3）。IgPro20 群では、CIDP 再発が認められた又はその他の理由により皮下投与を中止した被験者の割合は、いずれの用量群でもプラセボ群（63%）よりも低く、また、0.2 g/kg 群（39%）よりも 0.4 g/kg 群（33%）で低かったが、IgPro20 の 2 つの用量群間の差は統計的に有意ではなかった。結果として、CIDP 再発又はその他の理由による投与中止を抑制できた被験者の割合は、0.4 g/kg 群で 67%、0.2 g/kg 群で 61%であった。プラセボ群に対する絶対リスク減少は、0.4 g/kg 群で 30%、0.2 g/kg 群で 25%であった。この結果は、CIDP 再発及びその他の理由による皮下投与の中止を含む保守的な主要評価項目を用いて得られた。すべての感度解析及び Per-Protocol 解析も主要解析の結果を裏付けた（2.7.3.3.1.2.1.1 項）。

皮下投与期間中に CIDP を再発又はその他の理由により投与を中止した日本人被験者と全体集団の割合は、0.2 g/kg 群（33%［N = 3］対 39%）とプラセボ群（75%［N = 4］対 63%）では同様であったが、0.4 g/kg 群では日本人被験者の割合が全体集団よりも高かった（75%［N = 4］対 33%）（表 2.7.3-5）。0.4 g/kg 群の 1 例は、CIDP 再発は認められなかったが試験を中止した（被験者による同意撤回）（2.7.3.3.1.2.1.1 項）。各投与群の日本人被験者数は少なく、そのため結果の解釈には注意を要する。

CIDP 再発のみを評価する場合、最長 24 週まで CIDP 再発が認められなかった被験者の割合は、0.4 g/kg 群で 81%、0.2 g/kg 群で 67%であった（表 2.5-3）。プラセボに対する絶対リスク減少は、0.4 g/kg bw で 37%、0.2 g/kg bw で 23%であった。IgPro20 投与の絶対リスク減少の逆数

に基づき、（CIDP 再発を抑制するために）治療が必要な例数は 0.2 g/kg 群では 4～5 例、0.4 g/kg 群では 2～3 例である。

表 2.5-3　皮下投与期間中の CIDP 再発又はその他の理由による投与中止の解析（ITTS、3003 試験）

	Endpoint Met, n (%) (95% CI [a])		Difference in % (95% CI [b]) p-value [c]	Endpoint Met, n (%) (95% CI [a])	Difference in % (95% CI [b]) p-value [c]
Analysis	Placebo	0.2 g/kg IgPro20	0.2 g/kg Versus Placebo	0.4 g/kg IgPro20	0.4 g/kg Versus Placebo
CIDP relapse or withdrawn for any reason [d]	N = 57 36 (63.2) (50.2, 74.5)	N = 57 22 (38.6) (27.1, 51.6)	−24.6 (−40.7, −6.2) 0.007	N = 58 19 (32.8) (22.1, 45.6)	−30.4 (−46.0, −12.2) < 0.001
CIDP relapse only	N = 57 32 (56.1) (43.3, 68.2)	N = 57 19 (33.3) (22.5, 46.3)	−22.8 (−39.0, −4.6) 0.012	N = 58 11 (19.0) (10.9, 30.9)	−37.2 (−51.7, −19.7) < 0.001

CI = 信頼区間；CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；ITTS = Intention to Treat 解析対象集団；N = 評価を受けた被験者数

[a] CIDP が再発した被験者の割合（%）の Wilson スコア CI

[b] CIDP が再発した被験者の割合（%）の差の Wilson スコア CI

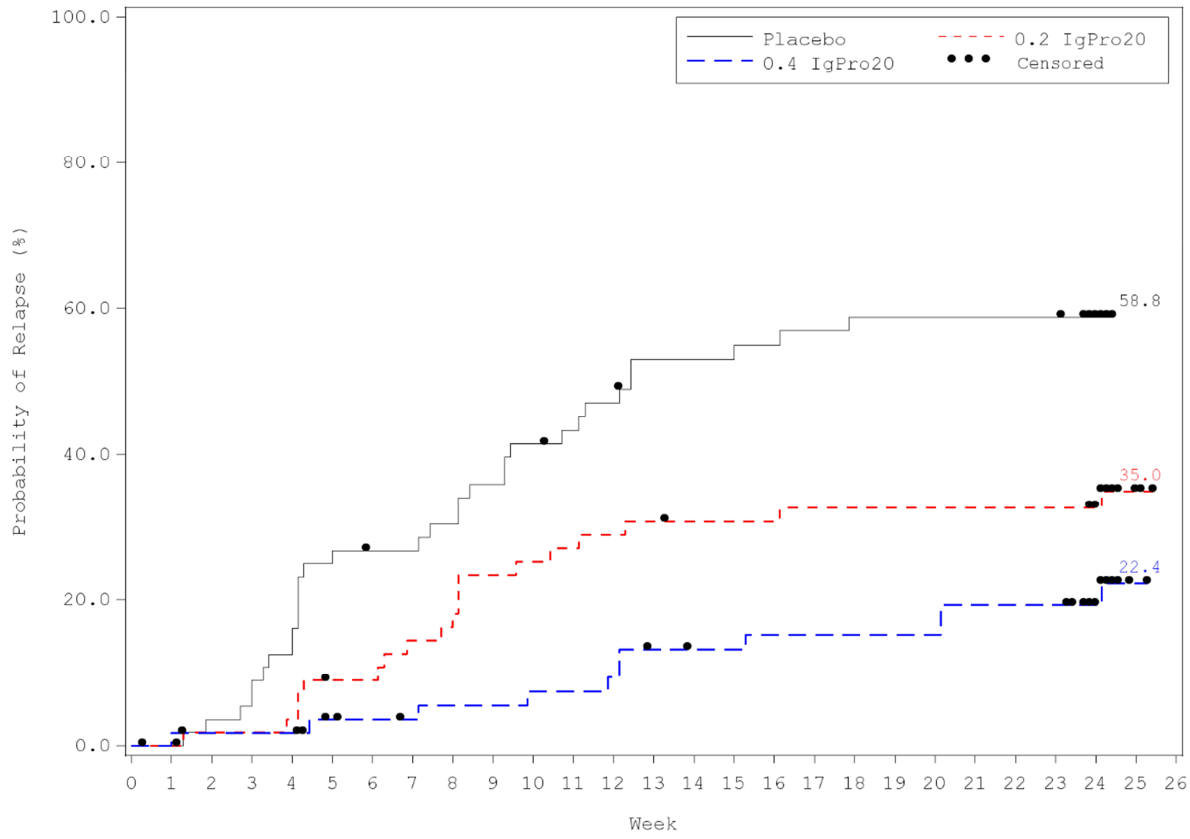
[c] 片側 Fisher 確率検定

[d] 主要有効性解析

Source: Module 2.7.3, Table 4

CIDP 再発の確率は、Week 4 から Week 25 までのいずれの時点においてもプラセボ群に比べて IgPro20 の各用量群で低かった（図 2.5-5）。ハザード比に基づき、プラセボの投与を受けた被験者の CIDP 再発リスクは、IgPro20 0.2 g/kg bw の 2 倍、IgPro20 0.4 g/kg bw の 4 倍であった（2.7.3.3.1.2.2.1 項）。

図 2.5-5　皮下投与期間中の CIDP 再発の確率の推移（ITTS、3003 試験）



CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；ITTS = Intention-to-Treat 解析対象集団
注：Week 25 での CIDP 再発の確率：プラセボ群で 0.59、IgPro20 0.2 g/kg 群で 0.35、IgPro20 0.4 g/kg 群で 0.22。CIDP 再発の定義については用語の定義参照。
Source: Module 2.7.3, Figure 5

全体として、その他の部分集団解析（性別、年齢層、ステロイド剤／免疫抑制剤の使用）でも、主要有効性解析との臨床的に意義のある差はみられなかった（2.7.3.項、表 2.7.3-6）。

副次的有効性評価項目（INCAT スコア、平均握力及び MRC 合計スコア）の解析では、プラセボの投与を受けた被験者では悪化がみられたが、IgPro20 0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者では安定的に推移した（2.7.3.3.2.2 項）。これらの評価項目の投与後最終観察時点の投与群の対比較では、プラセボ群に対する IgPro20 の 2 用量群の片側未調整 p 値は 0.025 未満であった。R-ODS パーセンタイルスコアでは、プラセボ又は IgPro20 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者で悪化がみられたが、IgPro20 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者では安定的に推移した。投与後最終観察時点の投与群の対比較では、プラセボ群に対する IgPro20 0.4 g/kg bw の片側未調整 p 値は 0.001 未満であった。

概して、全体集団の INCAT スコア、平均握力及び MRC 合計スコアの副次的有効性解析のパターンは日本人被験者でもみられた（2.7.3.3.1.2.2 項）が、各投与群の日本人被験者数は少なく、

そのため結果の解釈には注意を要する。0.4 g/kg 群の 1 例は、CIDP 再発は認められなかったが試験を中止した（被験者による同意撤回）。

電気生理学的パラメーターの探索的解析の結果、遠位潜時及び近位潜時（平均）並びに伝導速度（平均）は、プラセボ群では悪化がみられたが、IgPro20 0.2 g/kg 群又は 0.4 g/kg 群では投与期間中安定的に推移した（2.7.3.3.1.2.4 項）。伝導ブロック（平均）の悪化は、プラセボ群で IgPro20 のいずれの用量群よりも大きかった。速度パラメーターとは対照的に、軸索健全性（axon integrity）の関数である複合筋活動電位振幅は、3 投与群ともに不変であった。CIDP と同じく、軸索消失が既に進行している場合、通常の電気生理学的検査では軸索の再ミエリン化や再生の臨床的に有意な変化を捕捉するには感度が不足している可能性があるため、これは予想された結果であった［Hughes et al, 2008］。

皮下投与期間の最終来院時における HRQL 評価項目の解析結果は、IgPro20 群がいずれもプラセボ群よりも良好であった（2.7.3.3.1.2.5 項）。Subject Preference for Treatment Questionnaire から、大部分の被験者が試験前の静脈内投与よりも試験中の皮下投与を選好したことが示された。TSQM では投与群間に顕著な差はみられなかったが、全体的満足度はプラセボ群よりも IgPro20 の各用量群で高かった。WPAI-GH における仕事の障害及び仕事の生産性の減少に関する結果は、プラセボ群よりも IgPro20 群で良好な結果が得られた。

日本人被験者を対象とした電気生理学的パラメーター及び HRQL 評価項目の部分集団解析は実施しなかった。

2.5.4.3.2　3004 試験

3003 試験とは異なり、3004 試験には独立した投与群はなかった。被験者は IgPro20 投与を 0.4 g/kg bw で開始し 0.2 g/kg bw に減量、又は 0.2 g/kg bw で投与を開始し、CIDP 再発が認められない場合は、試験期間中 0.2 g/kg bw の投与を続けた。CIDP が再発した場合、被験者は 0.4 g/kg bw の投与を受け、4 週以内に回復した場合は 0.4 g/kg bw の投与を続けた。

3003 試験で 0.4 g/kg bw の投与を受け、CIDP を再発せずに試験を完了後（N = 39）（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Figure 11-2）、3004 試験で初回用量として同じ 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者（N = 18）での CIDP 再発率は 5.6%であり（2.7.3.3.2.2.2 項）、3003 試験の 0.4 g/kg 群で認められた再発率 19.0%（表 2.5-3）に比べて低かった。3003 試験で 0.2 g/kg bw の投与を受け、CIDP を再発せずに試験完了後（N = 36）、3004 試験のいずれかの時点で同じ 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者（N = 18）での CIDP 再発率は 33.3%であり、3003 試験の 0.2 g/kg 群で認められた再発率と同様であった。

3004 試験では、3003 試験で IgPro20 のいずれかの用量の投与を受け、CIDP を再発せずに試験を完了後、3004 試験で 0.4 g/kg bw から 0.2 g/kg bw へ減量できた被験者は 28 例中 19 例（67.9%）であった（2.7.3.2.2.2 項）。CIDP を再発した被験者はすべて 0.4 g/kg bw の投与後 4 週以内に回復した。3003 試験でプラセボの投与を受けた被験者 57 例中 CIDP を再発した 32 例（56.1%）

は、初回用量として 0.2 g/kg bw ではなく 0.4 g/kg bw の投与を受けた場合に最も CIDP の再発を回避可能であった（再発率：0.2 g/kg bw：50.0%［2 例中 1 例］、0.4 g/kg bw：7.7%［13 例中 1 例］）。

3004 試験では、0.2 g/kg 群の 35 例（47.9%）に CIDP が再発し（初回の再発までの時間の中央値：215.0 日）、0.4 g/kg 群の 7 例（9.7%）に CIDP が再発した（初回の再発までの時間の中央値：推定不能）（2.7.3.3.2.2.2.1 項）。0.2 g/kg bw の投与を受けて CIDP が再発し 0.4 g/kg bw に増量した被験者 35 例は、大多数（31 例、88.6%）が回復した。初回の再発までの時間の中央値は、日本人被験者と全体集団で同様（全体集団の中央値：266.0 日）であり、CIDP の再発率も日本人被験者と全体集団で同様（日本人被験者 10 例中 5 例［50.0%］に 6 件の CIDP 再発［そのうち 5 件が 0.2 g/kg bw の投与中に発現］、全体集団の 82 例中 41 例（50.0%）に 45 件の CIDP 再発）であった。

いずれの投与群のベースラインの INCAT スコアの中央値も 3.0 ポイントであった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.2.1.5.1）。予想されたとおり、CIDP が再発した被験者の INCAT スコアは悪化し、いずれの投与群でもベースラインの INCAT スコアから CIDP 再発来院時には 1 ポイント上昇した。再発後 4 週で大半の被験者の INCAT スコアはベースラインの値に復した。ベースラインの INCAT スコアの中央値は日本人被験者（0.0 ポイント）と全体集団（3.0 ポイント）で異なるが、ベースラインから投与後最終観察時点までの INCAT スコアの変化量に日本人被験者と全体集団の間で明らかな差は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Tables 14.2.1.5.1 及び 14.2.1.5.1J）。

INCAT スコアと同様に、ベースラインの R-ODS パーセンタイルスコア（2.7.3.3.2.2.2.2 項）、握力（2.7.3.3.2.2.2.3 項）及び MRC 合計スコア（2.7.3.3.2.2.2.4 項）の中央値はいずれの投与群でも同様であった。3004 試験中に CIDP を再発しなかった被験者では、これらの評価項目はベースラインと比較して安定していた。初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受け、0.2 g/kg bw へ切り替えた後に CIDP が再発した被験者では、これらの評価項目それぞれの値の中央値が悪化していたが、再発後 4 週時点でこれらの値の中央値はベースラインの値に復した。R-ODS パーセンタイルスコア、握力及び MRC 合計スコアの中央値のベースラインから投与後最終観察時点までの変化量に日本人被験者と全体集団の間で明らかな差は認められなかった。

HRQL 所見には、INCAT スコアに基づく CIDP の臨床的再発の影響が反映されていた（2.7.3.3.2.2.3 項）。ただし、この影響は被験者の異なる部分集団の CIDP 再発の時期によって弱められた。CIDP を再発した被験者のうち、0.2 g/kg bw の投与を受けて再発し 0.4 g/kg bw へ増量した被験者は、0.4 g/kg bw の投与を受け再発した被験者（N = 6）よりも良好な転帰（回復）を示した。おそらくこれは、その後の回復を観察する期間が不十分であったためと考えられる（CIDP を再発した週の詳細については 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Figure 14-1 を参照）。さらに、CIDP を再発した被験者及び再発しなかった被験者のいずれも明らかに先行試験での静脈内投与よりも皮下投与を選好した。このことは、治療レジメン及び投与経路が、有効性の結果

（CIDP の再発又は非再発）よりも、被験者の治療に対する選好を決定する要因であったことを示唆している。HRQL については、日本人被験者を対象とした部分集団解析は実施しなかった。

2.5.4.4　有効性の結論

3003 試験では、CIDP の神経筋障害の再発を抑制する維持療法として、プラセボに対し IgPro20 の 2 用量、0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw の優れた有効性が示された。この結果は、CIDP 再発及びその他の理由による投与中止の両方を含む保守的な主要評価項目を用いて得られた。CIDP 再発が認められた又はその他の理由により投与を中止した被験者の数は、いずれの IgPro20 の用量群よりもプラセボ群で多かった。

全体的には、主要評価項目の感度分析、副次的解析（INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力及び MRC 合計スコア）及び探索的解析（HRQL 評価及び電気生理学的パラメーター）は主要解析を裏付ける結果であった。本試験の被験者は試験前の IVIG 療法から順調に SCIG 療法へ移行した。

3004 試験の有効性の結果から、0.2 g/kg bw の投与よりも 0.4 g/kg bw の投与により被験者の CIDP の状態を維持又は改善できる可能性が高いことが確認された。それにも関わらず、0.4 g/kg bw の投与を受けて 3003 試験を完了した被験者の大部分（約 70%）は、それ以上悪化することなく、0.2 g/kg bw へ減量することができた。その他の評価項目（MRC 合計スコア、平均握力、R-ODS パーセンタイルスコア）及び HRQL 評価（EQ-5D、TSQM 及び WPAI-GH）もこれらの結果を裏付けた。また、本試験では、試験期間中の CIDP 再発の有無に関わらず、静脈内投与よりも皮下投与に対する選好が確認された。このことは、治療レジメン及び投与経路が、特定用量の有効性の結果よりも、被験者の治療に対する選好を決定する要因であったことを示唆している。

日本人被験者

3003 試験では、全体集団で認められた IgPro20 投与に対する良好な反応の傾向が日本人被験者にも認められた。結論として、日本人被験者は症例数が少なく、その結果の解釈には注意を要するものの、3003 試験及び 3004 試験で得られた日本人被験者と全体集団の有効性結果に一貫した相違は認められなかった。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価項目

3003 試験の皮下投与期間中の IgPro20 又はプラセボの投与後及び 3004 試験の IgPro20 の投与後に認められた試験治療下で発現した有害事象を主要な安全性評価項目とした（2.7.4.2.1 項）。治験薬と因果関係のある有害事象（IgPro20 と少なくとも関連があるかもしれないと判定された

事象）及び時間的に関連のある有害事象（投与中又は投与終了後 72 時間以内に発現した事象）についても解析した。

いずれの試験でも、IgPro20 を含む IgG 製剤のクラスエフェクトに関連する有害事象（急性全身性過敏症反応、無菌性髄膜炎症候群、溶血及び血栓性事象）を特に注目すべき有害事象（2.7.4.1.1.2 項に定義）とみなした。

臨床検査値の評価として、標準的な血液学的検査及び血液生化学検査を実施した。臨床的に重要な臨床検査値異常は有害事象として報告した。また、臨床検査データについては、溶血の可能性を検出するための基準に基づいた解析も行った（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR Section 12.2.3.1.3.2 及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Section 9.5.1.3.2）。

他の安全性評価として、バイタルサイン（毎回の投与中）、心電図（規制当局の要請を受け、日本人被験者のみ実施）、身体所見（臨床的に重要な変化は有害事象として記録）及びウイルス安全性を評価した。

2.5.5.2　動物における毒性学的情報

特に CIDP の適応を目的とした IgPro20 の動物毒性試験は行っていない。IgPro20 の皮下投与後、筋肉注射後及び皮内投与後の局所反応を評価するため、ミニブタを用いた局所忍容性試験を実施したところ、忍容性は良好であった（2.4 項）。

2.5.5.3　曝露状況

IgPro20 への曝露については、既承認の効能・効果（PID 及び続発性免疫不全症候群［SID］に対する補充療法）に関して市販後 7 年間にわたり、蓄積してきた（2.5.5.7 項）。本申請では、3003 試験及び 3004 試験の CIDP 患者への IgPro20 の曝露に焦点をあてて安全性を解析した。いずれの試験でも、被験者はすべて IVIG 治療歴のある患者であった。3003 試験完了後、直接 3004 試験に移行しなかった被験者は、その間も IVIG による治療を受けていた。

3003 試験の IgPro20 又はプラセボの投与は、IgPro10 再安定化期間における IgPro10 の最終投与の 1 週間後に開始し、投与期間は 24 週であった。総投与回数は、プラセボ群で 57 例に 1,514 回、0.2 g/kg 群で 57 例に 2,007 回、0.4 g/kg 群で 58 例に 2,218 回であった（2.7.4.1.2.1.1 項）。投与当たりの容量の最大値は 140 mL であった。曝露期間の平均値は、0.4 g/kg 群で 129.0 日、0.2 g/kg 群で 118.9 日であった（各投与群の曝露期間の最大値はそれぞれ 166 日及び 167 日）（2.7.4.1.2.2 項）。IgPro20 の 2 用量群を合計した曝露量は 39.1 被験者・年であった。3003 試験の日本人被験者 11 例に対する総投与回数はプラセボ群で 4 例に 110 回、0.2 g/kg 群で 3 例に 112 回、0.4 g/kg 群で 4 例に 100 回であった（2.7.4.1.2.1.1 項）。

3004 試験では 82 例が 0.2 g/kg bw 及び／又は 0.4 g/kg bw の皮下投与を 48 週受けた。総投与回数は、0.2 g/kg 群で 1,408 回、0.4 g/kg 群で 4,145 回であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Section 12.1.1）。投与当たりの容量の最大値は 180 mL であった。曝露期間の平均値は、0.2 g/kg 群で 125.8

日、0.4 g/kg 群で 196.1 日であった（各投与群の曝露期間の最大値はいずれも 337 日）（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.1.3.1）。IgPro20 の 2 用量群を合計した曝露量は 65.2 被験者・年であった。3004 試験の日本人被験者 10 例に対する総投与回数は 520 回であった。内訳は、0.2 g/kg 群で 9 例に 258 回、0.4 g/kg 群で 8 例に 262 回であった（2.7.4.1.2.1.2 項）。

2.5.5.4　併用薬

併用薬の使用については、3003 試験及び 3004 試験の投与群間でおおむね偏りはみられなかった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 12.2.5.4 及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Section 12.5.4）。3003 試験では IgPro20／プラセボ投与期間中、併用禁止薬の使用により治験実施計画書を逸脱した被験者は認められなかった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 10.2）。3004 試験では 1 例で併用薬に関連する治験実施計画書の逸脱が認められた（被験者 ID：8400[redacted] は組入れ時にシクロホスファミドを使用していたため、除外基準 6「併用禁止薬の使用」に該当した）（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Section 10.2）。

2.5.5.5　有害事象

比較的よくみられる有害事象

3003 試験では、有害事象の発現頻度は、IgPro20 投与群（0.2 g/kg 群：33 例［57.9%、158 件］、0.4 g/kg 群：30 例［51.7%、114 件］）でプラセボ群（21 例［36.8%、52 件］）よりも高かった（2.7.4.2.1.1.1 項）。3004 試験では、有害事象は 0.2 g/kg 群で 33 例（45.2%、77 件）、0.4 g/kg 群で 46 例（63.9%、103 件）に発現した。いずれの試験でも、投与当たりの有害事象発現率は、0.2 g/kg 群（3003 試験：0.079、3004 試験：0.055）で 0.4 g/kg 群（3003 試験：0.051、3004 試験：0.025）よりも高く、プラセボ群（3003 試験のみ：0.034）で最も低かった。大部分の有害事象は軽度又は中等度であった。

全体として、いずれの試験でも最も発現頻度の高い有害事象は皮下投与に関連する局所反応であった。最も発現頻度の高い個別の基本語（PT）は、3003 試験では注入部位紅斑及び注入部位腫脹、3004 試験では鼻咽頭炎、注入部位腫脹及び注入部位紅斑であった（2.7.4.2.1.1.2 項）。他の有害事象は、3003 試験ではいずれかの投与群の被験者の 10%以下、3004 試験では全体集団の 10%以下で発現した。

3003 試験の全有害事象のおよそ 3 分の 1 は局所反応であったが、この種の事象が発現した被験者の割合はわずか 18.6%であった（0.2 g/kg 群：19.3%、0.4 g/kg 群：29.3%、プラセボ群：7.0%）（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 12.1.2.3.1）。3004 試験では、局所反応の有害事象の発現頻度は全体で 22.0%であり、0.2 g/kg 群で 9.6%、0.4 g/kg 群で 18.1%であった（2.7.4.2.1.1.1.2 項）。局所反応の有害事象を発現した被験者のほとんどは軽度（3003 試験：94.5%、3004 試験：88.9%）又は中等度（3003 試験：5.5%、3004 試験：7.9%）であった。3004 試験では、0.4 g/kg 群の 1 例に 3 件の重度の局所反応の有害事象（注入部位紅斑、注入部位疼痛及び注入部位腫脹）が発

現した。3003 試験では、局所反応の有害事象の発現頻度は時間の経過と共に低下した（3004 試験では解析しなかった）。投与当たりの局所反応の有害事象発現率に IgPro20 の用量群間で臨床的に意義のある差は認められなかった（3003 試験の 0.2 g/kg 群：0.027、0.4 g/kg 群：0.022、3004 試験の 0.2 g/kg 群：0.017、0.4 g/kg 群：0.004）。

IVIG 療法で頻度の高い全身性有害事象（例：ICE 試験で最も高頻度に報告された有害事象は頭痛［被験者の 32%］、次いで発熱［13%］及び高血圧［9%］であった［Hughes et al, 2008］）の発現頻度は、IgPro20 投与では顕著に低かった。3003 試験の皮下投与期間では、IgPro20 投与群（いずれかの用量）での発現頻度は、頭痛が 7%（プラセボ群：3.5%）、発熱が 0%（プラセボ群：0%）、高血圧が 3.5%（プラセボ群：0%）であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.7.2.3.1H）。悪心は、IVIG 投与後に被験者の 6%で発現したが、IgPro20（いずれかの用量）投与後に発現したのは 1 例（1%）であった。3003 試験及び 3004 試験では、IgPro20 投与での溶血の有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.4.2 項）。

日本人被験者：3003 試験の 11 例のうち、プラセボ群では 3 例（75.0%）に 9 件の有害事象が発現したのに対し、0.2 g/kg 群では 1 例（33.3%）に 35 件、0.4 g/kg 群では 2 例（50.0%）に 18 件の有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.1.1 項）。3004 試験の 10 例のうち、0.2 g/kg 群の 7 例（77.8%）に 31 件、0.4 g/kg 群の 6 例（75.0%）に 9 件の有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.1.2 項）。それぞれの試験の全体集団と同様、日本人被験者でも最も発現頻度が高い有害事象は局所反応であった。3003 試験では、プラセボ群では局所反応の有害事象が発現した被験者は認められなかったが、0.2 g/kg 群の 1 例に 30 件（投与当たりの有害事象発現率：0.268）、0.4 g/kg 群の 2 例に 17 件（投与当たりの有害事象発現率：0.170）の局所反応の有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.2.1 項）。3004 試験では、0.2 g/kg 群の 3 例に 17 件（投与当たりの有害事象発現率：0.066）、0.4 g/kg 群の 1 例に 1 件（投与当たりの有害事象発現率：0.004）の局所反応の有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.2.2 項）。

治験薬と因果関係のある有害事象

3003 試験におけるすべての有害事象について、治験薬と因果関係のある有害事象はプラセボ群（10 例［17.5%、14 件］）よりも IgPro20 投与群（0.2 g/kg 群：17 例［29.8%、71 件］、0.4 g/kg 群：20 例［34.5%、64 件］）でより高頻度に発現した（表 2.5-4、2.7.4.2.1.1.3 項）。3004 試験では、0.2 g/kg 群の 8 例（11.0%、32 件）、0.4 g/kg 群の 17 例（23.6%、29 件）に治験薬と因果関係のある有害事象が発現した。3003 試験では、投与当たりの治験薬と因果関係のある有害事象の発現率は 0.2 g/kg 群（0.035）と 0.4 g/kg 群（0.029）で同程度であった。3004 試験では、投与当たりの治験薬と因果関係のある有害事象の発現率は 0.2 g/kg 群で 0.023、0.4 g/kg 群で 0.007 であった。いずれの試験でも、最も発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象は注入部

位腫脹、次いで注入部位紅斑であった。他の有害事象は、3003 試験ではいずれかの投与群の被験者の 10%以下、3004 試験では全体集団の 10%以下で発現した。

日本人被験者：3003 試験では、プラセボ群の 2 例（50.0%）に 3 件の治験薬と因果関係のある有害事象が発現したのに対し、0.2 g/kg 群では 1 例（33.3%）に 34 件、0.4 g/kg 群では 2 例（50.0%）に 18 件発現した（2.7.4.2.1.1.3.1 項）。3004 試験では、0.2 g/kg 群の 3 例（33.3%）に 19 件、0.4 g/kg 群の 2 例（25.0%）に 2 件の治験薬と因果関係のある有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.3.2 項）。それぞれの試験の全体集団と同様、日本人被験者でも最も発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象は局所反応（注入部位紅斑［各試験 2 例］）であった。2 例以上に発現した他の PT は認められなかった。いずれの試験でも、IgPro20 投与群の日本人被験者で発現した局所反応の有害事象はすべて治験薬と因果関係のある有害事象であった。

表 2.5-4　被験者の 5%以上に発現した治験薬と因果関係のある有害事象（SDS）

	3003 試験						3004 試験			
	プラセボ		0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20		0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20	
基本語	被験者数（%）N = 57	有害事象件数（発現率 [a]）N = 1514 [b]	被験者数（%）N = 57	有害事象件数（発現率 [a]）N = 2007 [b]	被験者数（%）N = 58	有害事象件数（発現率 [a]）N = 2218 [b]	被験者数（%）N = 73	有害事象件数（発現率 [a]）N = 1408 [b]	被験者数（%）N = 72	有害事象件数（発現率 [a]）N = 4145 [b]
治験薬と因果関係のある全有害事象	10 (17.5)	14 (0.009)	17 (29.8)	71 (0.035)	20 (34.5)	64 (0.029)	8 (11.0)	32 (0.023)	17 (23.6)	29 (0.007)
疲労	1 (1.8)	1 (< 0.001)	3 (5.3)	3 (0.001)	0	0	0	0	0	0
注入部位腫脹	1 (1.8)	1 (< 0.001)	5 (8.8)	8 (0.004)	6 (10.3)	8 (0.004)	3 (4.1)	5 (0.004)	6 (8.3)	6 (0.001)
注入部位紅斑	0	0	3 (5.3)	8 (0.004)	8 (13.8)	26 (0.012)	3 (4.1)	4 (0.003)	3 (4.2)	3 (< 0.001)
注入部位疼痛	0	0	3 (5.3)	15 (0.007)	2 (3.4)	2 (< 0.001)	1 (1.4)	8 (0.006)	2 (2.8)	2 (< 0.001)
注入部位熱感	0	0	0	0	3 (5.2)	3 (0.001)	0	0	0	0
頭痛	2 (3.5)	2 (0.001)	2 (3.5)	2 (< 0.001)	3 (5.2)	3 (0.001)	0	0	3 (4.2)	3 (< 0.001)

AE = （試験治療下で発現した）有害事象；SC = 皮下（の）；SDS = 安全性解析対象集団

[a] 投与当たりの有害事象件数

[b] 投与回数

注：治験薬と因果関係のある有害事象は、治験責任医師により IgPro20／プラセボの投与と関連ありと報告された有害事象。本表にはいずれかの投与群の被験者の 5%以上に発現した事象を基本語別に示す。被験者に同じ基本語の有害事象が 2 件以上発現した場合、最も因果関係の高い事象のみを当該被験者の有害事象として集計した。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.7.4.3.1H and 14.2.7.4.4.1H; Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Tables 14.3.1.4.1 and 14.3.1.4.2

時間的に関連のある有害事象

3003 試験では、時間的に関連のある有害事象（投与開始から投与終了後 72 時間以内に発現）はプラセボ群（19 例［33.3%、37 件］）よりも IgPro20 投与群（0.2 g/kg 群：29 例［50.9%、115 件］、0.4 g/kg 群：25 例［43.1%、88 件］）でより多く発現した（2.7.4.2.1.1.4.1 項）。3004 試験では、0.2 g/kg 群の 22 例（30.1%）に 54 件、0.4 g/kg 群の 34 例（47.2%）に 67 件の時間的に関連のある有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.4.2 項）。3003 試験では、投与当たりの時間的に関連のある有害事象の発現頻度は IgPro20 0.2 g/kg 群（0.057）と 0.4 g/kg 群（0.040）で同程度であった。3004 試験では、投与当たりの時間的に関連のある有害事象の発現頻度は 0.2 g/kg 群で 0.038、0.4 g/kg 群で 0.016 であった。最も発現頻度の高い時間的に関連のある有害事象は、3003 試験では注入部位紅斑（全体で 13 例［7.6%］）、3004 試験では注入部位腫脹（全体で 9 例［11.0%］）、鼻咽頭炎（全体で 8 例［9.8%］）及び注入部位紅斑（全体で 7 例［8.5%］）であった。他の有害事象はすべて、3003 試験ではいずれかの投与群の被験者の 10%以下、3004 試験では全体集団の 8%以下で発現した。

日本人被験者：3003 試験の日本人被験者では、プラセボ群の 3 例（75.0%）に 6 件の時間的に関連のある有害事象が発現したのに対し、0.2 g/kg 群では 1 例（33.3%）に 33 件、0.4 g/kg 群では 2 例（50.0%）に 18 件発現した（2.7.4.2.1.1.4.1 項）。3004 試験の日本人被験者では、0.2 g/kg 群の 6 例（66.7%）に 28 件、0.4 g/kg 群の 4 例（50.0%）に 5 件の時間的に関連のある有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.4.2 項）。日本人被験者で最も発現頻度の高い時間的に関連のある有害事象は、3003 試験では注入部位紅斑（2 例）、3004 試験では鼻咽頭炎（4 例）であった。日本人被験者 2 例以上に発現した他の時間的に関連のある有害事象は認められなかった。3003 試験では、0.2 g/kg 群の 1 例に発現した 30 件中 29 件の局所反応の有害事象、及び 0.4 g/kg 群の 1 例に発現した 17 件すべての局所反応の有害事象が時間的に関連のある有害事象であった（治験薬と因果関係のある有害事象でもあった）。

重篤な有害事象

3003 試験の皮下投与期間中又は 3004 試験中に死亡例は認められなかった（2.7.4.2.1.2 項）。3003 試験では、6 例に 11 件の重篤な有害事象が発現したが、投与群間で意味のある差は認められなかった。内訳は、プラセボ群で 1 例に 1 件、0.2 g/kg 群で 3 例に 5 件（1 件は治験薬と因果関係及び時間的に関連のあるアレルギー性皮膚炎）及び 0.4 g/kg 群で 2 例に 5 件であった（2.7.4.2.1.3 項）。重篤な有害事象の転帰は、0.2 g/kg 群の同一被験者に発現した 2 件（医療機器関連感染及び骨折による偽関節、転帰：後遺症を残して回復）を除き、いずれも回復であった。3004 試験では、7 例（8.5%）に 8 件（0.2 g/kg 群：4 例［5.5%］、5 件、0.4 g/kg 群：3 例［4.2%］、3 件）の重篤な有害事象が発現した。局所反応の重篤な有害事象又は IgPro20 と因果関係のある重篤な有害事象は認められなかった。4 件の重篤な有害事象（0.2 g/kg 群の胆嚢穿孔及び神経圧

迫、0.4 g/kg 群の糞塊及び尿路感染）は IgPro20 と時間的に関連のある有害事象であった。重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。

日本人被験者：2 例に重篤な有害事象が発現した。内訳は、3003 試験のプラセボ群の 1 例に発現した鼡径ヘルニア（2.7.4.2.1.3.1 項）及び 3004 試験の 0.2 g/kg 群の 1 例に発現した神経圧迫（2.7.4.2.1.3.2 項）であった。

被験者の試験中止に至った有害事象

3003 試験では、2 例に投与中止及び被験者の試験中止に至った有害事象が発現した。内訳は、0.2 g/kg 群に 1 例（疲労）及び 0.4 g/kg 群に 1 例（貧血、急性胆嚢炎及び敗血症）であった（2.7.4.2.1.4.1.1 項）。3004 試験では、3 例（3.7%）に 6 件の被験者の試験中止に至った有害事象が発現した。内訳は、0.2 g/kg 群の 2 例（2.4%）に 3 件（1 例に発現した注入部位腫脹及び注入部位紅斑、並びに 1 例に発現した心房粗動の重篤な有害事象）、0.4 g/kg 群の 1 例に 3 件（注入部位腫脹、注入部位紅斑及び発熱）であった（2.7.4.2.1.4.1.2 項）。同じ被験者で更に注入部位疼痛が治験薬の投与中止に至った有害事象として報告されたが、被験者の試験中止に至った有害事象としては報告されなかった。0.2 g/kg 群の局所反応の有害事象及び 0.4 g/kg 群のすべての有害事象は IgPro20 と因果関係があると判定された。

日本人被験者：3003 試験及び 3004 試験で被験者の試験中止に至った有害事象が発現した日本人被験者は認められなかった。

特に注目すべき有害事象

3003 試験又は 3004 試験の IgPro20／プラセボ投与後に発現した特に注目すべき有害事象は、3003 試験の 0.2 g/kg 群の非日本人被験者に発現したアレルギー性皮膚炎 1 件のみであった。本事象は重篤な有害事象かつ治験薬と因果関係及び時間的に関連のある有害事象と判定され、転帰は回復であった（2.7.4.2.1.4.2 項）。3003 試験の皮下投与期間中、溶血、無菌性髄膜炎症候群又は血栓性事象は発現しなかった。3004 試験では、特に注目すべき有害事象は発現しなかった。

2.5.5.6　その他の安全性評価項目

3003 試験では、4 例（2.3%）に 5 件の有害事象として報告された臨床検査値異常が発現した（2.7.4.2.1.5 項）。3004 試験では、5 例（6.1%）に 7 件の有害事象として報告された臨床検査値異常が発現した。いずれの試験でもこれらの有害事象からは、IgPro20 及び SCIG 製剤で既知のもの、又は患者の基礎症状及び／若しくは既往歴に関連したもの以外の、CIDP 患者における新たな安全性シグナルは示されなかった。

3003 試験ではバイタルサインに臨床的に意義のある変化は認められなかった（3004 試験ではバイタルサインを記録しなかった）（2.7.4.4.1 項）。いずれの試験でも心電図の異常所見は記録されなかった（日本人被験者のみ記録した）（2.7.4.4.3 項）。3003 試験では IgPro20 による病原体の伝播（疑い）についての報告はなかった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.9.1H）。3004 試験では、試験開始時のウイルス学的検査の結果はいずれも陰性であったが、試験終了時に非日本人被験者 2 例が B 型肝炎ウイルスのウイルス負荷検査結果を有していた。いずれの被験者も症候性ではなく、これらの症例の考察から IgPro20 による B 型肝炎ウイルスの伝播の可能性は非常に低いと結論づけた。詳細は 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Section 12.5.5 に示す。

2.5.5.7　市販後データ

既承認の効能・効果（PID 及び SID に対する補充療法など）に関する IgPro20 の市販後安全性プロファイルについては、市販後に 7 年間にわたり、その特性が明らかにされてきた（2.7.4.6 項）。IgPro20 の特定されたリスクは、潰瘍様注入部位反応を含む局所反応、アナフィラキシー反応、無菌性髄膜炎症候群及び血栓塞栓事象とした。同様に、IgPro20 の潜在的リスクは、在宅皮下（自己）投与でのリスクの上昇又は未知のリスク、溶血及び感染病原体の伝播とされた。

2.5.5.8　文献報告

科学文献を検索し、導入及び維持療法として CIDP 患者に用いた IgPro20 を含む SCIG 製剤の安全性に関する文献を特定した（付録 1）。文献データベースの戦略的検索では、Hizentra、SCIG、CIDP 及び安全性（有害事象）を含むがこれらに限定しない様々な用語を用いた。文献報告は、CIDP 患者での IgPro20 を含む SCIG 製剤の使用を支持している。

2.5.5.9　企業中核安全性情報及び企業中核データシート

3003 試験の完了時点で、PID 患者を対象とする IgPro20 の第 III 相試験（7 試験）及び CIDP 患者を対象とする IgPro20 の第 III 相試験（2 試験）から副作用報告が収集されていた。

企業中核安全性情報及び企業中核データシートは、有害事象の評価及び 2.7.4.7.5 項に示す基準に従って更新された。各国の添付文書は、企業中核データシート並びに各国の法的要件及び規制要件に基づき適宜更新されている。

2.5.5.10　安全性の結論

3003 試験の 24 週の投与中、更に継続試験である 3004 試験の 48 週の投与中に得られた IgPro20 0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw の安全性データにより良好な安全性プロファイルが示され、投与群間で意味のある差は認められなかった。投与当たり最大 140 mL まで（3003 試験）及び最大 180 mL まで（3004 試験）皮下投与した場合の忍容性は良好であった。いずれの試験でも最も発現頻度の高い有害事象は局所反応であり、発現頻度は 3003 試験ではプラセボ群よりも

IgPro20 投与群で高かった。大部分の局所反応は軽度であり、発現頻度は時間の経過と共に低下した（3003 試験）。投与当たりの局所反応の有害事象発現率に、IgPro20 の 2 用量群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度は低く、大部分の有害事象は軽度又は中等度（3004 試験の 1 例に発現した重度の局所反応の有害事象 3 件を除く）であり、重篤な有害事象の発現は少数であった。3003 試験及び 3004 試験では、有害事象の発現パターンに日本人被験者と全体集団で意味のある差は認められなかった。

IgPro20 はいずれの用量でも良好な忍容性を示した。IgPro20 の安全性プロファイルは、本剤の既承認の処方情報と一致し、また、CSL ベーリング社のグローバル安全性データベースから得られた裏付けとなる安全性データとも一致した。医薬品リスク管理計画に記載する、IgPro20 の安全性に関わる特定されたリスク及び潜在的リスクの変更を要する安全性所見は認められなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は病状

CIDP は、自己免疫介在性と考えられる後天性の神経性、脱髄性ニューロパチーである（2.5.1.2 項）。まれな、衰弱性神経疾患であり、その治療選択肢は限られる。本疾患は、2 ヵ月以上にわたる進行性又は再発性の、2 肢以上に発現する運動性及び／又は感覚性の症状及び徴候を特徴とする。疾患の重症度は患者でばらつき、一部の患者では障害はほとんど又は全く認められないが、多くの場合疲労を含む重い症状を呈する。CIDP は障害を遷延化し、患者の 54%には、疾患経過のいずれかの時点で重度の障害が生じる。治療にも関わらず重度の障害が残る患者の割合は 10%を上回る。

2.5.6.1.2　現行の治療法

CIDP の一次療法には IVIG、血漿交換及び副腎皮質ステロイドがある［Eftimov et al, 2013；Hughes and Lunn, 2012；Hughes et al, 2008；Dyck et al, 1994］。臨床試験においては、これら 3 種類の治療間の有効性の差を示すことができておらず、その結果、通常、入手可能性、費用及び副作用プロファイルに基づき治療法が選択されている［Toothaker and Brannagan, 2007］。感覚性及び運動性 CIDP の治療における IVIG 製剤の使用は国際ガイドラインで推奨されている（推奨レベル A）［EFNS/PNS Joint Task Force, 2010 など］。

SCIG 製剤である IgPro20 は、多くの既承認の効能・効果に対して多くの地域で上市されている確立した製品であり（2.5.1.5 項）、既知の明確な安全性プロファイルを有する。今日に至るまで、CIDP の治療を適応として承認された SCIG 製剤はない。

2.5.6.2　ベネフィット

3003 試験では、皮下投与期間に組み入れた 172 例において、神経筋障害の再発を抑制する維持療法としての CIDP 治療における IgPro20 0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw の 2 用量がいずれもプラセボに対し優越性を示した。この結果は、CIDP 再発が認められた又はその他の理由により皮下投与を中止した被験者の割合という保守的な主要評価項目の解析に基づくものであった。IgPro20 では、CIDP 再発が認められた又はその他の理由により皮下投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群（63%）に比べ、0.4 g/kg 群（33%）で 0.2 g/kg 群（39%）よりも低かった（2.5.4.3.1 項）。したがって、CIDP 再発又はその他の理由による投与中止を 0.4 g/kg 群では被験者の 67%、0.2 g/kg 群では被験者の 61%において抑制することができた。プラセボ群に対する絶対リスク減少は、0.4 g/kg 群で 30%、0.2 g/kg 群で 25%であった。

CIDP 再発のみを評価した場合、最長 24 週まで CIDP の再発が認められなかった被験者の割合は、0.4 g/kg 群では 81%、0.2 g/kg 群では 67%であった（表 2.5-3 及び図 2.5-5）。プラセボ群に対する絶対リスク減少は、0.4 g/kg 群では 37%、0.2 g/kg 群では 23%であった。これは（CIDP 再発の抑制のために）治療を必要とする例数が 0.2 g/kg 群では 4～5 例、0.4 g/kg 群では 2～3 例であることを意味する。

3004 試験の有効性の結果から、0.2 g/kg bw の投与よりも 0.4 g/kg bw の投与が被験者の CIDP の状態を維持又は改善できる可能性が高いことが確認された。それにも関わらず、0.4 g/kg bw の投与を受けて 3003 試験を完了した被験者の大部分（約 70%）は、それ以上悪化することなく、0.2 g/kg bw へ減量することができた。

3003 試験で主要有効性評価項目の CIDP 再発率により示された IgPro20 投与のベネフィットは、副次的有効性評価項目（INCAT スコア、握力、MRC 合計スコア、及び R-ODS パーセンタイルスコア）の変化量からも裏付けられた。総じて、すべてのアウトカムスコアは、IgPro20 では安定的に推移したが、プラセボでは低下した。3004 試験のこれらの評価項目の解析においても IgPro20 の有効性は同様であった。

3003 試験の主要有効性解析及び副次的有効性解析の結果と一致して、遠位潜時及び近位潜時（平均）並びに伝導速度（平均）の電気生理学的パラメーターは、IgPro20 投与では安定的に推移したが、プラセボでは悪化した。伝導ブロック（平均）の悪化は、プラセボ群で IgPro20 のいずれの用量よりも大きかった。

全体として、3003 試験の皮下投与終了時の HRQL 評価項目の解析では、IgPro20 の 2 用量でプラセボよりも良好な結果が得られた（2.7.3.3.3 項）。3003 試験の期間中、2～8 ヵ所の皮下投与部位を並行して用い、最大注入速度 50 mL/h で、1 部位当たりの最大容量 50 mL として最大 140 mL（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.5.3.3H）まで自己投与した場合の IgPro20 の忍容性は良好であった（2.5.5 項）。また、Subject Preference for Treatment Questionnaire に基づき、特に日常生活動作における自立性の向上に関して、大部分の被験者が、試験終了時には皮下投与が好ましい治療法とした。WPAI-GH に基づき、仕事の障害及び仕事の生産性の減少に関する

結果は IgPro20 投与でプラセボ投与よりも良好であった。3004 試験においても、これらの HRQL 評価の解析は 3003 試験でみられた IgPro20 の有効性と一致していた。3004 試験においても、試験期間中の CIDP 再発の有無に関わらず静脈内投与よりも皮下投与に対する選好が確認された。このことは、治療レジメン及び投与経路が、特定用量の有効性の結果よりも、被験者の治療に対する選好を決定する要因であったことを示唆している。

また、臨床薬理学的考察も、IgPro20 0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw のベネフィットを支持している（2.5.3 項）。3003 試験では、定常状態での IgPro10 投与からの切替え後、皮下投与期間の血清中 IgG 濃度の平均値は、プラセボ群では低下し、0.2 g/kg 群では安定的に推移し、0.4 g/kg 群では上昇した。この結果と一致して、母集団 PK モデルから得られたデータでは、0.4 g/kg bw 投与後の IgG 曝露量は 0.2 g/kg bw 投与後よりも用量依存的に高くなることが示された。ER 解析では、各レジメンで予測される IgG トラフ濃度に基づき、24 週の投与期間中に予測される INCAT スコアが安定又は減少する確率の中央値は、0.4 g/kg bw の皮下投与（86%）で 0.2 g/kg bw の皮下投与及び 1 g/kg bw の静脈内投与（いずれも 81%）よりも高かった。

2.5.6.3　リスク

IgPro20 の臨床開発プログラムにより、0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw の良好な安全性及び忍容性プロファイルが示され、一貫した用量依存性の安全性所見はみられなかった。その他の適応に用いる市販製品の既知のリスクとの比較においても、CIDP の適応では、3003 試験の 24 週の皮下投与期間に検討した IgPro20 のいずれの用量でも、更にその後の 3004 試験での 48 週の投与においても、新たな安全性所見や有害事象の発現パターンの違いはみられなかった。

皮下投与で予想されるとおり、最も発現頻度の高い有害事象は局所反応（注射部位反応）であり、3003 試験では被験者の 18.6%に、3004 試験では被験者の 22.0%に発現した（2.5.5 項）。これらの事象の大部分は軽度であり、その発現頻度は時間の経過と共に低下傾向であった。3003 試験では、局所反応が IgPro20 の投与中止につながることはなかった。3004 試験では、各群ともに試験中止に至った有害事象 3 件のうち 2 件が局所反応であった。0.2 g/kg 群で発現したもう 1 件の試験中止に至った有害事象は、心房細動及び心臓除細動の既往歴を持つ被験者で発現した心房粗動（重篤な有害事象、回復）であった。

医薬品リスク管理計画の一部として、IgPro20 について、次に示す重要な特定されたリスクが認められている：潰瘍様注入部位反応を含む局所反応、アナフィラキシー反応、無菌性髄膜炎症候群及び血栓塞栓事象。また、IgPro20 については次の潜在的リスクが認められている：在宅皮下（自己）投与のリスク上昇又は未知のリスク、溶血、及び感染病原体の伝播。CIDP を適応とする IgPro20 の臨床開発プログラムでは、これらのリスクをモニタリングした。

3003 試験では、一般的な局所反応及びアレルギー性皮膚炎が 1 例（アナフィラキシー反応の可能性がある症例）認められたのみであった。3003 試験の皮下投与期間又は 3004 試験期間中、潰瘍様注入部位反応又はその他の特定された重要なリスクあるいは潜在的リスクの報告はなか

った。IgPro20 の投与を受けた被験者では重篤な有害事象の発現頻度が低く、この結果は、IgPro20 の良好な安全性プロファイルを裏付けている。

これらの所見に基づき、また IgPro20 の既知の安全性プロファイルと比較して 3003 試験の皮下投与期間又は 3004 試験期間に新たな種類の副作用は観察されなかったことから、CIDP 患者への IgPro20 の皮下投与に伴うリスクは低いと考えられる。医薬品リスク管理計画には、既に実施している IgPro20 に関する通常の医薬品安全性監視計画及び通常のリスク最小化活動が記載されており、これを変更する必要はないと考える。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

3003 試験から、CIDP の維持療法として 24 週投与した場合に被験者の最大 81%で再発を抑制する IgPro20 のベネフィットのエビデンスが得られた。投与期間を通して IgG 濃度が維持され、IVIG でみられる大きなピーク・トラフ間の濃度変化が回避されることで、臨床状態が安定し、全身性有害事象のリスクが低下した（3004 試験の安全性の結果で裏付けられた）。IgPro20 が市販されると更なるベネフィット（受診回数の減少、静脈アクセス不要）が得られることが予想され、CIDP における IgPro20 の明確で良好なベネフィット・リスク比が示されると考えられる。

推奨用法・用量に関する臨床情報

3003 試験では、高用量の IgPro20（0.4 g/kg bw）の週 1 回、最長 24 週までの投与により被験者の 81%、低用量（0.2 g/kg bw）の週 1 回投与では被験者の 67%で CIDP 再発が抑制できたが、プラセボの投与を受けた被験者の 44%で最長 24 週まで CIDP 再発は認められなかった。

3004 試験では、0.2 g/kg bw の投与よりも高用量の IgPro20（0.4 g/kg bw）の投与で被験者の CIDP の状態を維持又は改善できる可能性が高いことが確認された。それにも関わらず、0.4 g/kg bw の投与を受けて 3003 試験を完了した被験者の大部分（約 70%）は、それ以上悪化することなく、0.2 g/kg bw へ減量することができた。3004 試験期間中、CIDP を再発した被験者の多くは 0.4 g/kg bw の投与を 4 週受けて回復した。

これらの有効性の所見と一致して、3003 試験における IgG トラフ濃度の測定により、IVIG 療法からの切替え後の IgG 濃度の平均値は、0.2 g/kg bw 投与では安定的に推移し、0.4 g/kg bw 投与では上昇することが示された。さらに、CIDP の状態が安定又は改善する確率の予測値は、0.4 g/kg bw の投与（86%）で 0.2 g/kg bw の投与（81%）よりも高く、その確率は、これら 2 用量の皮下投与後に観察された IgG トラフ濃度の範囲全体にわたり連続的に上昇した。

3003 試験及び長期継続試験である 3004 試験における全体集団並びに日本人被験者の結果に基づき、0.2～0.4 g/kg bw/週の IgPro20 の 1 日又は連続する 2 日での分割投与は、CIDP の再発抑制に有効であるとの結論が得られた。

推奨用法・用量の詳細を以下に示す。

- 3003 試験の主要有効性評価項目では、0.2 g/kg 群と 0.4 g/kg 群の間に有効性に明確な差異は認められなかったことを考慮し、通常は、0.2 g/kg bw/週を 1 日又は連続する 2 日に分割して皮下投与する。患者の状態に応じて、最大 0.4 g/kg bw/週から投与を開始することもできる。
- IgPro20 を継続投与した結果、症状が安定している場合は投与量の減量が可能である。最小用量は 0.2 g/kg bw/週である。
- 0.2 g/kg bw/週で投与を開始し、臨床的に悪化した場合は、最大用量まで増量する。推奨の最大用量は 0.4 g/kg bw/週である。最大用量で臨床症状の悪化が持続する場合は、IgPro20 の投与を中止し、IVIG での救済治療を推奨する。
- 患者の臨床応答を確認し、それに応じて用量を調整する。

以上より、IgPro20 は、神経筋障害の再発を抑制する維持療法としての CIDP 治療において有効であり、忍容性も良好であった。このことは、3003 試験及び 3004 試験における日本人被験者と全体集団で認められた結果の一貫性によっても確認された。

2.5.7 参考文献

- AAN criteria. Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force: research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Neurology. 1991;41:617-618.
- Bissay V, Flamez A, Schmedding E, Ebinger G. Fatigue as the presenting symptom of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve. 2008;38(6):1653 1657.
- Chiò A, Cocito D, Bottacchi E, Buffa C, Leone M, Plano F, et al. PARCIDP. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78(12):1349-1353.
- Cocito D, Serra G, Falcone Y, Paolasso I. The efficacy of subcutaneous immunoglobulin administration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responders to intravenous immunoglobulin. J Peripher Nerv Syst. 2011;16(2):150-152.
- Cocito D, Paolasso I, Peci E, Spagone E, Lopiano L. Improvement of quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy shifting from 16 to 20% subcutaneous immunoglobulins. Neurol Sci. 2013;34(11):2061-2062.
- Cocito D, Merola A, Peci E, Mazzeo A, Fazio R, Francia A, et al. SCIg and Chronic Dysimmune Neuropathies Italian Network. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a short-term nationwide study. J Neurol. 2014;261(11):2159-2164.
- Cocito D, Peci E, Romagnolo A, Rigaldo S, Rosso M, Lopiano L, et al. Subcutaneous “bolus” immunoglobulin dose in CIDP: A proof-of concept study. J Neurol Sci. 2017;380:54 57.
- Cotelli MSB, Todeschini A, Vielmi V, Rota S, Rinaldi F, Padovani A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous immunoglobulins in treating patients with chronic dysimmune neuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2013;518:S9.
- Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol. 1994;36(6):838-845.
- EFNS and PNS Joint Task Force 2010. European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. J Peripher Nerv Syst. 2010;15:1-9.
- Eftimov F, van Schaik I. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: update on clinical features, phenotypes and treatment options. Curr Opin Neurol. 2013;26(5):496-502.

- Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(12):CD001797.
- Gamunex C Prescribing Information, 2015. Available from: https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM069968.pdf. Accessed on 31 December 2017.
- Hadden RD, Marreno F. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: improved tolerability and patient satisfaction. Ther Adv Neurol Disord. 2015;8(1):14-19.
- Hagan JB, Fasano MB, Spector S, Wasserman RL, Melamed I, Rojavin MA, et al. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. J Clin Immunol. 2010;30(5):734-745.
- Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol. 2001;50(2):195-201.
- Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. ICE Study Group. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2008;7(2):136-144.
- Hughes RA, Lunn MP. Neuromuscular disease: IVIg for neuromuscular disease-effective but expensive. Nat Rev Neurol. 2012;8(6):303-305.
- Igarashi A, Kanegane H, Kobayashi M, Miyawaki T, Tsutani K. Cost-minimization analysis of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency. Clin Ther. 2014;36(11):1616-1624.
- Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka F, et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(9):1040-1043.
- Japanese Guidelines for CIDP: Clinical Practice Guideline for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy and Multifocal Motor Neuropathy, 2013. Available from: https://www.neurology-jp.org/guidelinem/cidp/sinkei_cidp_2013_02.pdf. Accessed on 01 December 2017.
- Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, Jäger B, Schmidt RE. Patients' attitude to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy. J Clin Immunol. 2006;26(4):400-405.

- Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. N Engl J Med. 2005;352(13):1343-1356.
- Laughlin RS, Dyck PJ, Melton III LJ, Leibson C, Ransom J, Dyck PJ. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. Neurology. 2009;73(1):39-45.
- Lazzaro C, Lopiano L, Cocito D. Subcutaneous vs intravenous administration of immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an Italian cost minimization analysis. Neurol Sci. 2014;35(7):1023-1034.
- Lee DH, Linker RA, Paulus W, Schneider‐Gold C, Chan A, Gold R. Subcutaneous immunoglobulin infusion: a new therapeutic option in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve. 2008;37(3):406-409.
- Lunn MP, Manji H, Choudhary PP, Hughes RA, Thomas PK. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;66(5):677-680.
- Magy L, Ghorab K, Calvo J, Vallat JM. Subcutaneous immunoglobulin as maintenance therapy in intravenous immunoglobulin-responsive CIDP patients. Long-term response in 16 patients. J Peripher Nerv Syst. 2009;14:94.
- Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, Sindrup SH, Andersen H, Christiansen I, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Eur J Neuro. 2013;20(5):836-842.
- Markvardsen LH, Christiansen I, Andersen H, Jakobsen J. Headache and nausea after treatment with high‐dose subcutaneous versus intravenous immunoglobulin. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015;117(6):409-412.
- Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, Olsen NK, Jakobsen J, Andersen H. Danish CIDP and MMN Study Group. Subcutaneous immunoglobulin as first‐line therapy in treatment‐naive patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. Eur J Neurol. 2017;24(2):412-418.
- McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P, Mohamed A, Spring P, Khurana V. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. Ann Neurol. 1999;46(6):910-913.
- Merkies IS, Schmitz PI, van der Meché FG, van Doorn PA. Comparison between impairment and disability scales in immune‐mediated polyneuropathies. Muscle Nerve. 2003;28(1):93 100.
- Nicolay U, Kiessling P, Berger M, Gupta S, Yel L, Roifman CM, et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency

diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. J Clin Immunol. 2006;26(1):65 72.

- Pontecorvo S, Collorone S, Barletta V, Morreale M, Francia A. Subcutaneous immunoglobulins administration in chronic inflammatory polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2012;17:S46-47.
- Privigen Summary of Product Characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000831/WC500043077.pdf. Accessed on 25 January 2017.
- Racosta JM, Sposato LA, Baker J, Kimpinski K. E 08 Subcutaneous vs. intravenous immunoglobulins for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy. Can J Neurol Sci. 2016;43(S2):S17-18.
- Rajabally YA. Long‐term immunoglobulin therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Muscle Nerve. 2015;51(5):657-661.
- Rojavin MA, Hubsch A, Lawo JP. Quantitative evidence of wear-off effect at the end of the intravenous IgG (IVIG) dosing cycle in primary immunodeficiency. J Clin Immunol. 2016;36(3):210-219.
- Toothaker TB, Brannagan TH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies: current treatment strategies. Curr Neurol Neurosci Rep. 2007;7(1):63-70.
- Topa A, Spina E, Iodice R, Tozza S, Ruggiero L, Dubbioso R, et al. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP: a two-year experience. J Peripher Nerv Syst. 2017;Supplement 1 (S41).
- Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):548-558.

2.5.8　付録

付録 1：　CIDP 患者を対象とする SCIG 製剤の安全性報告文献の概観

Reference	Objective(s)	Investigational Product(s); Dose Regimen	Treatment Duration	Safety Findings	Study Conclusion(s)
Topa et al, 2017	To report a 2-year experience of using SCIG (continuous and pulsed regimens) to treat a cohort of patients with CIDP (responders to IVIG) from a tertiary care neuromuscular center (13 patients).	SCIG; Weekly maintenance SCIG therapy (continuous regimen) or SCIG 1 to 3 cycles/year (pulsed regimen).	2 years; follow-up period of 24 months	SCIG administration was well tolerated and no patients complained of AEs.	The findings confirm that continuous SCIG therapy is efficacious in maintaining clinical stability in patients with short-lasting response to IVIG. The data also suggest that pulsed therapy with SCIG may represent an alternative therapeutic option for the treatment of a subset of CIDP patients.
Markvardsen et al, 2017	To investigate whether multiple SC infusions are as effective as conventional therapy with IV loading doses in treatment-naïve patients with CIDP (14 patients completed protocol).	IgPro20 and IgPro10; 0.4 g/kg, 2 to 3 times per week, for 5 weeks.	10 weeks	One patient experienced a spontaneous and remitting severe hemolytic anemia following IVIG therapy with a decrease in hemoglobin of 42 g/L leading to hospitalization. Otherwise, AEs after IVIG were mild with 2 further cases of hemolytic anemia, 2 of fever / chills and nausea, 2 of a mild dermatological reaction, and 6 of headache. During SCIG, 3 patients had local skin reactions at the infusion sites and 2 complained of nausea.	The study demonstrated that in treatment-naïve patients with CIDP, SCIG is as effective as IVIG for improvement of muscle strength during a 10-week period.

Reference	Objective(s)	Investigational Product(s); Dose Regimen	Treatment Duration	Safety Findings	Study Conclusion(s)
Racosta et al, 2016	To perform a meta-analysis to assess the efficacy of SCIG versus IVIG (88 CIDP patients from 8 studies).	SCIG; NA.	NA	NA	Comparable efficacy between SC and IVIG administrations for CIDP. These results suggest that SCIG is a suitable alternative treatment method, especially when other situations (eg, convenience, safety profile) warrant its use.
Markvardsen et al, 2015	To assess whether SC administration of Ig leads to less severe headache and nausea than IV administration of Ig in patients with CIDP, MMN, or post-polio syndrome (27 CIDP or MMN patients).	IVIG with Privigen (10% IgG solution) and SCIG with Hizentra (20% IgG solution) or Gammanorm® (16.5% IgG solution); Individualized rates, over 2 to 5 days.	2 weeks	Headache: peak value of 1 (0 to 13) mm at Day 6 in the SCIG group, versus 11 (0 to 96) mm at Day 4 in the IVIG group using a visual analog scale with a 100 mm line. Nausea: stable value of 0 (0 to 21) mm at all days in the SCIG group, versus a peak value of 3 (0 to 90) mm at Day 4 in the IVIG group.	SCIG leads to less severe headache and nausea than IVIG without fluctuations of AEs in relation to the injections.
Cocito et al, 2014	To investigate the clinical efficacy, AEs, and QoL in a large series of patients affected by CIDP and MMN shifted from IVIG to SCIG (66 CIDP patients).	SCIG (16% and 20% IgG solution); 2 to 3 times per week.	4 months	No subject was lost at follow-up and only minor AEs were observed in both groups, mostly represented by transient rash or edema in the site of injection.	This multicenter study confirms the clinical equivalency of SCIG versus IVIG.

Reference	Objective(s)	Investigational Product(s); Dose Regimen	Treatment Duration	Safety Findings	Study Conclusion(s)
Cocito et al, 2013	To evaluate whether the clinical response and QoL of patients affected with CIDP, who responded to both the IVIG treatment (1 g/kg) and the treatment with SCIG at 16%, was affected in any way by the reduced infusion rate (10 patients).	SCIG (shift from 16% to 20% IgG solution); NA.	6 months	No patients had AEs.	Efficacy of SCIG treatment at 20% equals that of IV infusions at a concentration of 16%, with the advantage of an improvement in patients' QoL probably due to the reduction in the number of weekly infusions.
Cotelli et al, 2013	To evaluate the efficacy, safety, and feasibility of divided doses of SCIG in patients affected with CIDP, previously successfully treated with IVIG (2 CIDP patients).	IgPro20; 20 g per week.	13 months	Treatment was well tolerated and no significant AEs were observed.	The home treatment is safe and tolerable. SCIG has the advantage of minimizing the gradual clinical deterioration usually experienced by the patients after weeks from the IVIG cycle.
Markvardsen et al, 2013	To assess whether SC administration of immunoglobulin in CIDP is feasible, safe, and superior to treatment with saline for the performance of muscle strength (30 patients).	SCIG (16% IgG solution) or placebo; 2 to 3 times per week.	12 weeks	SCIG treatment was well tolerated in all 14 patients. Six patients complained of mild AEs at the injection site.	SCIG treatment in CIDP is feasible, safe, and effective, and seems an attractive alternative to IVIG.
Pontecorvo et al, 2012	To evaluate efficacy and safety of SCIG treatment in CIDP patients (6 patients).	SCIG; 2 g/kg per month.	6 months	No AEs were observed.	Confirms efficacy of SCIG therapy. It could make maintenance infusion therapy easier and safer in high-risk patients in whom overload fluid of IVIG may cause cardiovascular or renal complications.

Reference	Objective(s)	Investigational Product(s); Dose Regimen	Treatment Duration	Safety Findings	Study Conclusion(s)
Magy et al, 2009	To assess whether repeated low doses of SCIG may be beneficial in patients with immune-mediated neuropathies (16 patients).	SCIG; 0.1 g/kg per week, given once for 12 weeks, and once every 24 days for the following 24 weeks.	36 weeks	Thirteen patients were stable and 1 had a slight deterioration of the sensory score. One patient wanted to go back to IVIG. No AEs noted.	This open-label study suggests that a subset of patients with CIDP may benefit from very low doses of SCIG administered at short intervals. Low-dose SCIG may be a reasonable option for long-term treatment in CIDP.

AE = 有害事象；CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；Ig = 免疫グロブリン；IV = 静脈内（の）；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；MMN = 多巣性運動ニューロパチー；NA = 該当せず；SC = 皮下（の）；SCIG = 皮下注用人免疫グロブリン；QoL = quality of life