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

2.7　臨床概要
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 3
用語の定義 3
2.7　臨床概要 4
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　背景 4
2.7.1.1.2　臨床開発で用いた製剤 4
2.7.1.1.3　生体試料中薬物濃度分析法 5
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4　付録 6

表一覧

表 2.7.1-1　CIDP 被験者を対象とした臨床試験で用いた IgPro20 のロット番号 4
表 2.7.1-2　血清中 IgG の定量：生体試料中薬物濃度分析法の要約 6

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
EU	European Union	欧州連合
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
SCIG	Subcutaneous immunoglobulin	皮下注用人免疫グロブリン
US	United States	米国

用語の定義

用語	定義
IgPro10	CSL ベーリング社の静注用人免疫グロブリン 10%液剤（Privigen）
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）
3001 試験	IgPro10_3001 試験（PRIMA 試験）：CIDP の治療における Privigen の有効性及び安全性を検討する前向き、多施設共同、単群、非盲検、第 III 相試験
3003 試験	IgPro20_3003 試験（PATH 試験）: CIDP の治療に対する異なる 2 用量の IgPro20（皮下注用人免疫グロブリン）の有効性、安全性及び忍容性を検討する前向き、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
3004 試験	IgPro20_3004 試験：IgPro20_3003 試験を終了した患者における CIDP の維持治療に対する IgPro20 の長期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

略語・略号：略語・略号一覧を参照

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 背景

IgPro20 は、ready-to-use の皮下注用人免疫グロブリン G（IgG）（SCIG）20%液剤である。皮下投与で用いる IgPro20 は、Hizentra の販売名で、原発性免疫不全症候群を適応として米国(US)、欧州連合（EU)、スイス、ラテンアメリカ、東ヨーロッパ、カナダ及びオーストラリアで承認されている。本邦では無及び低ガンマグロブリン血症の治療薬として承認されている。今回の本邦での一部変更承認申請は、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の維持療法としての承認を目的としている。

IgPro10（Privigen）は、ready-to-use の静注用人 IgG 無菌 10%液剤である。IgPro10 は、EU、スイス、カナダ、US 及びその他数ヵ国において CIDP の治療薬として承認されている。

IgPro20 の有効性及び安全性は、CIDP 被験者を対象とした二重盲検、無作為化、プラセボ対照 IgPro20_3003 試験（3003 試験）において示されている。CIDP の維持療法における IgPro20 の長期の安全性及び有効性は、先行する 3003 試験を完了した被験者を対象とした IgPro20_3004 試験（3004 試験）において示された。

IgPro20 の正式な生物薬剤学試験は実施していない。CIDP 被験者における IgPro20 皮下投与後の血清中 IgG 濃度は 3003 試験及び 3004 試験で検討された（2.7.2 項)。

2.7.1.1.2 臨床開発で用いた製剤

CIDP 被験者を対象とした臨床試験で用いた IgPro20 のロット番号を表 2.7.1-1 に要約する。

表 2.7.1-1 CIDP 被験者を対象とした臨床試験で用いた IgPro20 のロット番号

Manufacturer	Lot Numbers Used in Study 3003	Lot Numbers Used in Study 3004
CSL Behring AG, Bern, Switzerland	[redacted]	[redacted]

CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Table 9-3, 9-4; Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Table 9-2

2.7.1.1.3　生体試料中薬物濃度分析法

血清中総 IgG 濃度は、各試験の中央検査機関において免疫比濁法により分析した。3001 試験の中央検査機関は [redacted]（ドイツ、[redacted]）であった。3003 試験の中央検査機関は、当初は [redacted]（オランダ、[redacted]）であったが、後に [redacted]（US、[redacted]）に変更された。3004 試験の中央検査機関は [redacted]（US、[redacted]）であった。

分析法の成績特性及び適用された基準範囲を表 2.7.1-2 に要約する。全体として、用いられた生体試料中薬物濃度分析法の特性は類似していた。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当せず。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当せず。

2.7.1.4　付録

表 2.7.1-2　血清中 IgG の定量：生体試料中薬物濃度分析法の要約

Assay	Analytical Measuring Range (g/L)	Assay Precision (% Coefficient of Variation)		Recovery (%)	Laboratory Reference Range (g/L)
		Intra-assay	Inter-assay		
Study 3001 IgG, total (Siemens IGG_2, immunoturbidimetry) - [redacted]	1.40 - 41.0	0.8 - 1.0	1.8 - 2.7	99	7.30 - 15.5
Study 3003 and 3004 IgG, total (Siemens N Antisera to Human Immunoglobulins, immunoturbidimetry) - [redacted]	0.7 - 40	0.9 - 3.9	2.9 - 4.3	92.2 - 105.4	7 - 16

IgG = 免疫グロブリン G
注：3003 試験については、必要に応じて [redacted] で実施した分析と [redacted] で実施した分析間のクロス・リファレンスの結果を提示できる。
Source: Assay validation reports, available upon request.

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

2.7　臨床概要
2.7.2　臨床薬理試験

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 5
用語の定義 6
2.7.2　臨床薬理試験 8
2.7.2.1　背景及び概観 8
2.7.2.1.1　背景 8
2.7.2.1.2　生体試料中薬物濃度分析法 9
2.7.2.1.3　ヒト生体試料を用いた試験 9
2.7.2.1.4　非臨床薬物動態試験 9
2.7.2.1.5　臨床薬理試験の概要 9
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 14
2.7.2.2.1　3003 試験（PATH 試験） 14
2.7.2.2.2　3004 試験（3003 試験の継続試験） 22
2.7.2.2.3　3001 試験（PRIMA 試験） 28
2.7.2.3　全試験を通した結果の比較と解析 31
2.7.2.3.1　血清中 IgG トラフ濃度 31
2.7.2.3.2　IgPro20 の用量別の血清中 IgG 濃度 34
2.7.2.3.3　母集団薬物動態解析 35
2.7.2.3.4　曝露－応答解析 39
2.7.2.3.5　臨床用量の妥当性 47
2.7.2.3.6　内因性要因及び外因性要因を評価する試験 48
2.7.2.3.7　結論 53
2.7.2.4　特別な試験 54
2.7.2.5　付録 55

表一覧

表 2.7.2-1　CIDP 被験者における IgPro20 の臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要 11
表 2.7.2-2　人口統計学的特性及びベースライン特性（PSDS、IgPro10 再安定化期間 ; ITTS、皮下投与期間、3003 試験） 16
表 2.7.2-3　地域別の皮下投与期間の人口統計学的特性及びベースライン特性（日本人被験者と非日本人被験者の比較）（ITTS、3003 試験） 17
表 2.7.2-4　皮下投与期間 - IgPro20 又はプラセボ皮下投与後の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度及びベースラインからの変化量（ITTS、3003 試験） 19

表 2.7.2-5　皮下投与期間 - 地域別の IgPro20 又はプラセボ皮下投与後の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度及びベースラインからの変化量（日本人被験者と非日本人被験者の比較）（ITTS、3003 試験）.....21
表 2.7.2-6　人口統計学的特性及びベースライン特性（全被験者集団、3004 試験）.....25
表 2.7.2-7　地域別の人口統計学的特性及びベースライン特性（日本人被験者と非日本人被験者の比較）（全被験者集団、3004 試験）.....25
表 2.7.2-8　血清中 IgG 濃度及びベースラインからの変化量（全被験者集団、3004 試験）.....26
表 2.7.2-9　地域別の血清中 IgG 濃度及びベースラインからの変化量（日本人被験者と非日本人被験者の比較）（全被験者集団、3004 試験）.....27
表 2.7.2-10　人口統計学的特性及びベースライン特性（FAS、3001 試験）.....29
表 2.7.2-11　IgPro10 静脈内投与前（トラフ）及び投与後の血清中 IgG 濃度（FAS、3001 試験）.....30
表 2.7.2-12　IgPro20 投与期間中の血清中 IgG トラフ濃度の試験間比較（ITTS、3003 試験；全被験者集団、3004 試験）.....32
表 2.7.2-13　地域別の IgPro20 投与期間中の血清中 IgG トラフ濃度の試験間比較（日本人被験者と非日本人被験者の比較）（ITTS、3003 試験；全被験者集団、3004 試験）.....33
表 2.7.2-14　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 濃度の薬物動態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）.....39
表 2.7.2-15　IgPro20 0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw を皮下投与後にベースライン補正血清中 IgG トラフ濃度が目標閾値を超える被験者の割合（シミュレーションにより得られた結果）.....45
表 2.7.2-16　IgPro20 0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw を週 1 回皮下投与後及び IgPro10 1 g/kg bw を 3 週ごとに静脈内投与後に INCAT スコアが安定（維持）又は減少（改善）する確率及び相当する IgG トラフ濃度.....47

図一覧

図 2.7.2-1　試験デザイン（3003 試験）.....15
図 2.7.2-2　IgPro20 又はプラセボ皮下投与時の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度（ITTS、3003 試験）.....20
図 2.7.2-3　試験実施計画書初版の試験デザイン（3004 試験）.....23
図 2.7.2-4　試験実施計画書の改訂 1 以降の試験デザイン（3004 試験）.....24
図 2.7.2-5　試験デザイン（3001 試験）.....28

図 2.7.2-6　最終の母集団薬物動態モデルのモデル予測値により補正した視覚的事後予測性能 評価：3003 試験の血清中 IgG 濃度の推移.....36
図 2.7.2–7　CIDP 被験者に IgPro20 0.2 g/kg bw（パネル A）又は 0.4 g/kg bw（パネル B）を週 1 回皮下投与後の定常状態における血清中 IgG 濃度（シミュレーションにより得られた結果）.....38
図 2.7.2-8　IgPro20 の投与群別に層別化した INCAT スコアの推移（3003 試験）.....41
図 2.7.2-9　視覚的事後予測性能評価：IgPro20 の投与群別に層別化したレスポンダー率（INCAT スコア）の観測値及びモデルで予測した値の推移.....43
図 2.7.2-10　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.....44
図 2.7.2-11　IgPro20 0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw を週 1 回皮下投与後及び IgPro10 1 g/kg bw を 3 週ごとに静脈内投与後の定常状態におけるベースライン補正 IgG 濃度－時間プロファイル（シミュレーションにより得られた結果）.....46
図 2.7.2-12　共変量効果の要約：体重と血清中 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.....49
図 2.7.2-13　共変量効果の要約：年齢と血清中 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.....50
図 2.7.2-14　共変量効果の要約：性別と血清中 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（男性被験者と女性被験者の比較）.....51
図 2.7.2-15　共変量効果の要約：地域と血清中 IgG クリアランス及び中心コンパートメントの分布容積（日本人被験者と非日本人被験者の比較）.....52
図 2.7.2-16　日本人被験者と非日本人被験者の体重分布の比較.....52

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
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
CL	Clearance	クリアランス
C_{trough}	Minimum (trough) concentration at steady-state	定常状態における最低（トラフ）濃度
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
E_{max}	Maximum effect	最大効果
ER	Exposure-response	曝露－応答
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	－
ITTS	Intention-to-treat Set	Intention-to-treat 解析対象集団
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
PID	Primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
SC	Subcutaneous	皮下（の）
SCIG	Subcutaneous immunoglobulin	皮下注用人免疫グロブリン
SD	Standard deviation	標準偏差
US	United States	米国
V2	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積

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。
ベースライン補正 IgG 濃度	ベースラインに測定した IgG 濃度を減じることによって得られた IgG 濃度。
CIDP 再発	3003 試験：ベースライン来院又は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 ベースライン来院又はベースラインと比較して、INCAT スコアの変化はないが、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）した場合。
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：皮下投与期間に CIDP を再発した被験者に IgPro10 を投与した期間。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 週間静脈内投与する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）。
導入用量	2 g/kg bw の IgPro10 を連続する 2～5 日間に分割して投与した。
無作為化前期間	3003 試験：IVIG 休薬期間及び IgPro10 再安定化期間からなる無作為化前の非盲検、単群試験期間。
無作為化後期間	3003 試験：IgPro20（0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw）／プラセボの皮下投与期間からなる無作為化、プラセボ対照試験期間。CIDP を再発した被験者は IgPro10 救済治療期間に移行した。

用語	定義
ベースライン来院／ベースライン	各試験期間の開始時に情報を収集する時点。 3003 試験： IgPro10 再安定化期間のベースライン（Reference）来院は Week 1 Day 1 の IgPro10 投与前であり、「ベースライン来院」と称する。 皮下投与期間のベースライン来院は IgPro10 再安定化期間の最終来院（Week 10 又は 13）であり、「ベースライン」と称する。 IgPro10 救済治療期間のベースライン来院は当該期間の Week 1 Day 1 の IgPro10 投与前であり、「救済治療ベースライン来院」と称する。 3003 試験の無作為化後期間に得られたデータに基づく曝露-応答解析では、無作為化後期間のベースライン来院（ベースライン）は、被験者の INCAT スコアが連続する 2 回の来院で安定していなければならない IgPro10 再安定化期間の終了時点であった。
スクリーニング	各治験責任医師が適切かつ典型的な被験者を試験に組み入れることができるよう設定するあらかじめ定めた一連の手順。
3001 試験	IgPro10_3001 試験（PRIMA 試験）：CIDP の治療における Privigen の有効性及び安全性を検討する前向き、多施設共同、単群、非盲検、第 III 相試験
3003 試験	IgPro20_3003 試験（PATH 試験）：CIDP の治療に対する異なる 2 用量の IgPro20（皮下注用免疫グロブリン）の有効性、安全性及び忍容性を検討する前向き、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
3004 試験	IgPro20_3004 試験：IgPro20_3003 試験を終了した患者における CIDP の維持治療に対する IgPro20 の長期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

略語・略号：略語・略号一覧を参照

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　背景

IgPro20 は、ready-to-use の皮下注用人免疫グロブリン G（IgG）（SCIG）20%液剤である。皮下投与で用いる IgPro20 は、Hizentra の販売名で、原発性免疫不全症候群（PID）を適応として米国（US）、欧州連合、スイス、ラテンアメリカ、東ヨーロッパ、カナダ及びオーストラリアで承認されている。本邦では無及び低ガンマグロブリン血症の治療薬として承認されている。今回の本邦の申請では、IgPro20 による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の維持療法としての承認を目的としている。

IgPro10（Privigen）は、ready-to-use の静注用人 IgG（IVIG）無菌 10%液剤である。IgPro10 は、欧州連合、スイス、カナダ、US 及びその他数ヵ国において CIDP の治療薬として承認されている。

CIDP は自己免疫性の疾患と考えられ［Köller et al, 2005］、ゆえに IgPro10 のような IVIG 製剤は本疾患の一次療法の一つである。自己免疫疾患における IVIG 製剤の作用機序は、複数の相乗的な抗炎症過程による免疫系の過敏症反応の抑制に基づく［Simon and Späth, 2003］。SCIG 製剤は CIDP の別の治療選択肢であり、患者（又は介護者）は自宅で自己投与が可能となる。これにより、患者の自立性及び生活の質が向上して入院が減少し、結果的に医療費の削減につながる可能性がある［Kittner et al, 2006; Lee et al, 2008］。また、SCIG では IVIG よりも IgG のピーク濃度が低くトラフ濃度が高い、すなわち、より安定した血清中 IgG 濃度が得られる。したがって、PID の治療に SCIG を用いた場合、投与間隔の終盤で減弱効果が現れる可能性は低く、副作用プロファイルが改善する可能性が高い［Rojavin et al, 2016］。

今回の申請では、CIDP の維持療法における IgPro20 の効能・効果（案）を裏付けるため、いずれも CIDP 被験者を対象とした二重盲検、無作為化、プラセボ対照 IgPro20_3003 試験（3003 試験）及び非盲検 IgPro20_3004 継続試験（3004 試験）を実施し、IgPro20 の有効性及び安全性を示している。

本概要では、3003 試験及び 3004 試験における IgPro20 又はプラセボの皮下投与後の IgG 曝露量について報告する（2.7.2.1.5 項）。3003 試験の皮下投与期間中の IgPro20 皮下投与後の IgG 曝露量に関するデータと併せて、3003 試験の無作為化前期間及び IgPro10 救済治療期間並びに IgPro10 の有効性及び安全性を検討した過去の試験（3001 試験）［Léger et al, 2013］の IgPro10 静脈内投与後の IgG 曝露量に関するデータを用いて、CIDP 被験者に IgPro20 皮下投与後の薬物動態（PK）特性を明らかにするための母集団 PK モデルを構築した。

母集団 PK 解析から得られたデータを用いて、IgPro20 を皮下投与後の血清中 IgG の PK の変動要因となる可能性のある共変量（人口統計学的及び臨床的要因）を特定した。また、3003 試験において IgPro20 又はプラセボの皮下投与後に得られたデータを CIDP 被験者における IgPro20 の曝露－応答（ER）解析に用いた。応答の評価項目として Inflammatory Neuropathy Cause

and Treatment（INCAT）スコアを用いた［Hughes et al, 2001］。ER 解析の目的は、IgG の全身曝露量と INCAT スコアとの関係を定量化し、CIDP 患者の治療に対する IgPro20 皮下投与の用法・用量（案）の妥当性の裏付けとすることであった。

3004 試験は推定値に大きなばらつきが生じる可能性のある試験デザインであったため、3004 試験のデータは母集団 PK 解析又は集団ベースの ER 解析には用いなかった。

2.7.2.1.2　生体試料中薬物濃度分析法

血清中総 IgG 濃度は、各試験の中央検査機関において免疫比濁法により分析した。3001 試験の中央検査機関は [redacted]（ドイツ、[redacted]）であった。3003 試験の中央検査機関は、当初は [redacted]（オランダ、[redacted]）であったが、後に [redacted]（US、[redacted]）に変更された。3004 試験の中央検査機関は [redacted]（US、[redacted]）であった。

分析法の成績特性及び適用された基準範囲を表 2.7.1-2 に要約する。全体として、用いられた生体試料中薬物濃度分析法の特性は類似していた。

2.7.2.1.3　ヒト生体試料を用いた試験

IgPro20 の有効成分である IgG は内因性ヒト血漿タンパク質であり、内因性タンパク質と同様に異化される。シトクロム P450 による肝臓での薬物代謝、薬物間相互作用、透過性及びトランスポーターに関する試験はいずれも in vitro での IgG の検討には適さないと考えられた。また、血漿タンパク結合試験も不要と考えられた。

2.7.2.1.4　非臨床薬物動態試験

CIDP の適応に特化した非臨床 PK 試験は実施していない。

2.7.2.1.5　臨床薬理試験の概要

CIDP 被験者における IgPro20 の有効性及び安全性は、3003 試験において無作為化後期間の皮下投与期間中に 2 用量の IgPro20 又はプラセボを皮下投与後及び 3004 継続試験において同じ 2 用量の IgPro20 を皮下投与後に検討した。これらの試験での IgG 濃度測定により、本概要に要約する IgPro20 の臨床薬理に関する評価が可能となった。3003 試験の皮下投与期間に得られたデータと共に 3003 試験の無作為化前期間及び IgPro10 救済治療期間並びに IgPro10 の過去の試験（3001 試験）における IgPro10 の静脈内投与から得られた IgG データを用いて CIDP 被験者における IgPro20 皮下投与後の IgG の PK 特性を明らかにするための母集団 PK モデルを構築した。

3003 試験、3004 試験及び 3001 試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。これらの試験の主なデザイン特性及び臨床薬理成績（IgG データ）は 2.7.2.2 項に記載する。3003 試験の皮下投与期間には

172 例が IgPro20 又はプラセボの投与を受けた。3004 継続試験では、これらの被験者のうち 82 例が IgPro20 の投与を受けた。3003 試験の無作為化前期間（IgPro10 再安定化期間）には 207 例（3003 試験の皮下投与期間に IgPro20 の投与を受けた 172 例を含む）が既に IgPro10 の投与を受けた。3003 試験の皮下投与期間に IgPro20 の投与を受けた 172 例のうち、その後 CIDP 再発のため救済薬としての IgPro10 の投与を受けた被験者数は 60 例であった。3001 試験では 28 例が IgPro10 の投与を受けた。被験者 2 例は 3003 試験及び 3001 試験のいずれにも参加したが、本概要では、これらの試験のデータ解析において別の被験者とみなす。

表 2.7.2-1　CIDP 被験者における IgPro20 の臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要

Study Number; Status; Report Location	Phase, Study Design	Location of Study Sites (Number)	Study Objectives	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Assessment Time Points
Study 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), 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 g/kg bw and 0.4 g/kg bw) in the maintenance treatment of CIDP in comparison to placebo 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	Pre-randomization IVIG Withdrawal Period: 245 subjects IgPro10 Restabilization Period: 207 subjects (171 achieved CIDP stability) Post-randomization SC Treatment Period: randomized to IgPro20 / placebo: 172 subjects Completed: 96 subjects ITTS and SDS: 172 subjects 110 male, 62 female Age: 56.7 (24.7 to 82.7) years IgPro10 Rescue Period: 60 subjects	SC Treatment Period: 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); Weekly SC infusions for 24 weeks, in 2 infusion sessions conducted on 1 or 2 consecutive day(s); IgPro20, 0.2 g/kg bw (plus placebo to match volume in all 3 groups) OR IgPro20, 0.4 g/kg bw OR Placebo	SC Treatment Period: PK (IgG): SC Weeks 9, 17, and Completion Visit. Efficacy (INCAT score): SC Weeks 1, 2, 5, 9, 13, 17, 21, and Completion Visit.

表 2.7.2–1　CIDP 被験者における IgPro20 の臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要（続き）

Study Number; Status; Report Location	Phase, Study Design	Location of Study Sites (Number)	Study Objectives	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Assessment Time Points
Study 3004; Completed; Module 5.3.5.2	Phase 3, multicenter, open-label extension study	Australia (1), Canada (2), Czech Republic (2), France (1), Germany (9), Italy (1), Japan (6), 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 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 - 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 male, 32 female 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, initial dose of 0.4 g/kg bw for 24 weeks, then 0.2 g/kg bw for another 24 weeks with optional increase to 0.4 g/kg bw in case of CIDP relapse After amendment 1: IgPro20, initial dose of 0.2 g/kg bw; optional increase to 0.4 g/kg bw in case of CIDP relapse Weekly SC infusions, 1 session for the 0.2 g/kg bw dose, and 2 equal volume sessions for the 0.4 g/kg bw dose during 1 or 2 consecutive day(s)	PK (IgG): SC Weeks 1, 2, 9, 25, 33, Completion Visit, Derived Relapse Visit [b], and Last Post-dose Observation.

表 2.7.2–1　CIDP 被験者における IgPro20 の臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要（続き）

Study Number; Status; Report Location	Phase, Study Design	Location of Study Sites (Number)	Study Objectives	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Assessment Time Points
Study 3001; Completed; NA (Report not included in clinical data package for this Partial Change Application)	Phase 3, prospective, multicenter, single-arm, open-label study	Germany (4), France (3), Poland (3), Belgium (2), Finland (1)	To demonstrate efficacy and safety of IgPro10 in subjects with CIDP	Treated: 28 subjects (13 IVIG-pretreated, 15 IVIG-untreated) Completed: 25 subjects FAS: 28 subjects 18 male, 10 female Age: 58.7 (22 to 79) years	IgPro10 (10% human IgG solution stabilized with 250 mmol/L L-proline, pH 4.8); Intravenous administration; Induction dose: 2 g/kg bw over 2 to 5 consecutive days Maintenance doses: 1 g/kg bw over 1 day or 2 consecutive days every 3 weeks (7 doses)	PK (IgG): Before and after infusion at Day 1, Days 2 to 5 (whenever infusions took place), and at Weeks 7, 13, 19, and Completion Visit (Week 25).

bw = 体重; CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎; FAS = 最大の解析対象集団; IgG = 免疫グロブリン G; INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；NA = 該当せず；PK = 薬物動態；SC = 皮下（の）；SDS = 安全性解析対象集団

[a] 本試験には 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] 「Derived Relapse Visit」は CIDP 再発時に実施した来院であった。

[c] 投与群は被験者の評価前直近の投与量に基づいたため、被験者はどちらの用量群にも分類される可能性があった。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR; Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR; IgPro10_3001 CSR

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　3003 試験（PATH 試験）

2.7.2.2.1.1　試験デザイン

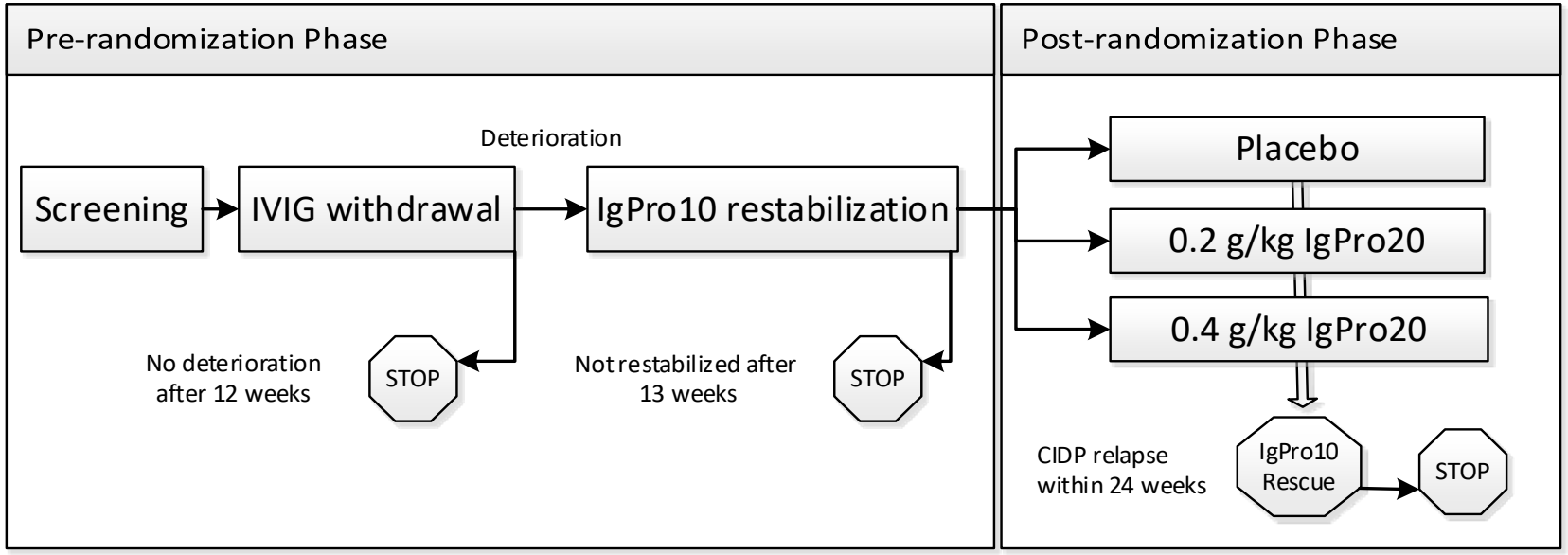
本試験は、以下の 2 つの試験期間からなる第 III 相、前向き、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 並行群間試験であった。

- 無作為化前期間：IVIG 休薬期間（IVIG を投与しない）及び IgPro10 再安定化期間（すべての被験者が IgPro10 の投与を受ける）で構成される。IgPro10 再安定化期間中、すべての被験者は、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw）の投与を連続する 2～5 日間に分割して受け、その後維持用量（1 g/kg bw）の投与を 1 日又は連続する 2 日間で、3 週ごとに 3 回又は 4 回受けることとした。この結果、IgPro10 の投与期間は、再安定化に要した期間に応じて 10 又は 13 週となった。IgPro10 再安定化期間中、207 例が IgPro10 の投与を受けた。
- 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、プラセボ対照の皮下投与期間で構成される。皮下投与期間は、IgPro10 再安定化期間後の無作為化と IgPro20 の初回投与で始まり、試験終了来院時又は CIDP が再発した被験者では IgPro10 救済治療期間の開始前に完了した。皮下投与のトレーニング後、被験者は IgPro20 0.2 g/kg bw、0.4 g/kg bw、又はプラセボを週 1 回、最長 24 週間自宅で投与することとした。172 例が無作為化され、皮下投与期間に IgPro20 又はプラセボの投与を受けた。これらの被験者を Intention-to-treat 解析対象集団（ITTS）とした。

試験デザインの概要を図 2.7.2-1 に示す。PK 評価用の検体を、無作為化前期間中のスクリーニング、Day 1、Day 2～5（投与が実施された時は常に）、Week 4、7、10 及び 13（該当する場合）の投与前、並びに無作為化後期間中の皮下投与の Week 9、17 及び 25（試験終了来院時）又は試験中止来院時にそれぞれ採取した。皮下投与期間のベースライン測定は、IgPro10 再安定化期間の Week 10 又は 13 に行った。IgPro10 救済治療期間の救済治療ベースライン来院は、救済薬としての IgPro10 の初回投与前の来院とした。

3003 試験の叙述を 2.7.3.2.1 項に示す。

図 2.7.2-1　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

2.7.2.2.1.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

IgPro10 再安定化期間の無作為化前安全性解析対象集団（PSDS）及び皮下投与期間（全例に IgPro20 又はプラセボを投与）の ITTS における人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.2-2 に要約する。

表 2.7.2-2　人口統計学的特性及びベースライン特性（PSDS、IgPro10 再安定化期間；ITTS、皮下投与期間、3003 試験）

	IgPro10 Restabilization Period	SC Treatment Period		
Characteristic	IgPro10 N = 207	Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58
Age, years				
Mean (SD)	56.5 (12.8)	55.9 (12.6)	57.5 (12.0)	56.6 (13.6)
Age group, n (%)				
≥ 18 to ≤ 65 years	150 (72.5)	41 (71.9)	41 (71.9)	40 (69.0)
> 65 years	57 (27.5)	16 (28.1)	16 (28.1)	18 (31.0)
Sex, n (%)				
Male	131 (63.3)	37 (64.9)	42 (73.7)	31 (53.4)
Female	76 (36.7)	20 (35.1)	15 (26.3)	27 (46.6)
Region, n (%)				
Japan	15 (7.2)	4 (7.0)	3 (5.3)	4 (6.9)
Non-Japan	192 (92.8)	53 (93.0)	54 (94.7)	54 (93.1)
Body weight, kg				
Mean (SD)	82.2 (18.3)	85.8 (17.4)	83.3 (16.6)	79.4 (21.2)
Baseline IgG, g/L				
Mean (SD)	12.7 (3.24)	16.1 (3.91)	16.3 (2.34)	16.4 (3.20)

IgG = 免疫グロブリン G；ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団；n = 部分集団の被験者数；N = 集団内の被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；SC = 皮下（の）；SD = 標準偏差
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.4.2.1, 14.2.4.2.2, 14.2.10.1.1, 14.2.4.2.3H, 14.2.4.2.5.1H, 14.2.4.2.5.2H, and 14.2.10.2.1H

日本人被験者と非日本人被験者の比較

皮下投与期間では、ITTS の 172 例のうち 11 例が日本人であった。皮下投与期間の日本人被験者及び非日本人被験者における人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.2-3 に要約する。

表 2.7.2-3　地域別の皮下投与期間の人口統計学的特性及びベースライン特性（日本人被験者と非日本人被験者の比較）（ITTS、3003 試験）

Characteristic	Overall N = 172	Japan N = 11	Non-Japan N = 161
Age, years			
Mean (SD)	56.7 (12.7)	47.9 (12.7)	57.3 (12.5)
Age group, n (%)			
≥ 18 to ≤ 65 years	122 (70.9)	9 (81.8)	113 (70.2)
> 65 years	50 (29.1)	2 (18.2)	48 (29.8)
Sex, n (%)			
Male	110 (64.0)	5 (45.5)	105 (65.2)
Female	62 (36.0)	6 (54.5)	56 (34.8)
Body weight, kg			
Mean (SD)	82.8 (18.6)	61.0 (15.7)	84.3 (17.9)
Baseline IgG, g/L			
Mean (SD)	16.3 (3.20)	17.2 (2.35)	16.2 (3.25)

IgG = 免疫グロブリン G；ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団；n = 部分集団の被験者数；N = 集団内の被験者数；SD = 標準偏差
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.4.2.5.1H, 14.2.4.2.3H, 14.2.10.2.1H, and 14.2.10.3.3.1H

2.7.2.2.1.3　薬物動態 – IgPro10 再安定化期間

IgPro10 再安定化期間中、207 例の被験者に 1620 回投与され、投与回数の平均値（標準偏差［SD］）は 7.8（2.48）回であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.5.1.1 及び 14.2.7.1.3.1）。

ベースライン来院／Day 1 における投与前血清中 IgG（トラフ）濃度の平均値（SD）は 12.70（3.238）g/L であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.10.1.1）。ベースライン来院／Day 1 から IgPro10 最終導入投与（Day 2～5、表 2.7.2-1 の PK 検体採取スケジュール参照）までの IgG トラフ濃度のベースライン来院／Day 1 からの変化量の平均値（SD）は 19.27（5.854）g/L であった。IgPro10 維持療法期間の Week 7 から Week 13 までの IgG トラフ濃度の平均値（SD）は 16.24（2.895）～17.69（3.999）g/L の範囲で安定的に推移した。この期間中のベースライン来院／Day 1 からの変化量の平均値（SD）は 3.55（3.798）～4.30（3.964）g/L であった。

2.7.2.2.1.4　薬物動態 – 皮下投与期間（IgPro20／プラセボ）

皮下投与期間中、172 例の被験者に 5739 回投与された（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.7.1.7.1H）。IgPro20 の 2 投与群間で投与回数の平均値（SD）は類似しており（0.2 g/kg bw：35.2［17.13］回、0.4 g/kg bw：38.2［16.15］回）、プラセボ群の投与回数は少なかった（26.6［17.81］回、5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.5.1.2H）。

プラセボ群では、IgG 濃度の平均値は皮下投与期間の Week 9 の時点で 4.40 g/L 低下して 12.1 g/L となったが、この値は IgPro10 再安定化期間のベースライン来院（IgPro10 初回投与前の来院）における総濃度の平均値（12.56 g/L）と同程度であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.10.2.1H）。その後の皮下投与期間中、IgG 濃度の平均値は安定的に推移した（表 2.7.2-4 及び図 2.7.2-2）。IgPro20 0.2 g/kg 群では、IgG 濃度の平均値は皮下投与期間を通して安定的に

推移したが、IgPro20 0.4 g/kg 群では、IgG 濃度の平均値は皮下投与期間の Week 9 時点で 3.86 g/L 上昇し、以降の皮下投与期間中安定的に推移した。

表 2.7.2-4　皮下投与期間 - IgPro20 又はプラセボ皮下投与後の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度及びベースラインからの変化量（ITTS、3003 試験）

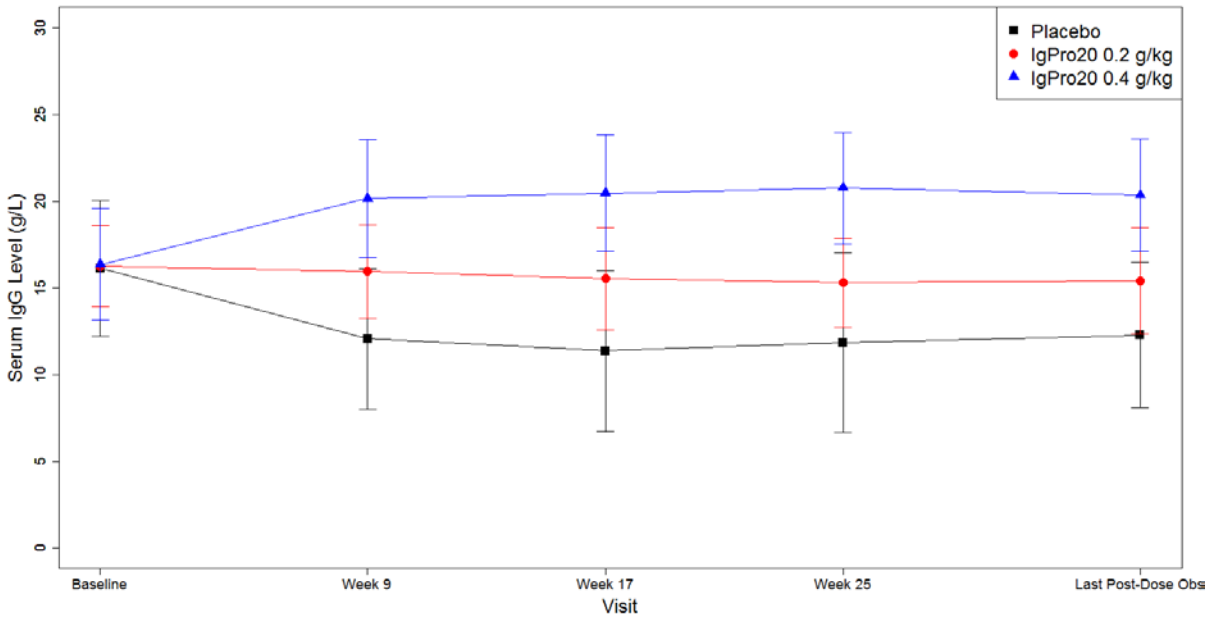
	Serum IgG Concentration, g/L											
	Placebo				0.2 g/kg IgPro20				0.4 g/kg IgPro20			
	Result		Change From Baseline		Result		Change From Baseline		Result		Change From Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Baseline [a]	56	16.1 (3.91)	–	–	55	16.3 (2.34)	–	–	58	16.4 (3.20)	–	–
SC Week 9	36	12.1 (4.05)	36	−4.40 (2.84)	44	16.0 (2.70)	42	−0.18 (2.06)	49	20.2 (3.39)	49	3.86 (2.97)
SC Week 17	23	11.4 (4.65)	23	−5.51 (2.08)	35	15.5 (2.96)	33	−0.55 (2.32)	41	20.5 (3.36)	41	4.25 (2.75)
SC Week 25	20	11.8 (5.20)	20	−5.21 (2.40)	36	15.3 (2.57)	34	−0.77 (2.31)	38	20.8 (3.23)	38	4.33 (2.48)
Last Post-dose Observation	49	12.3 (4.19)	48	−4.39 (3.40)	53	15.4 (3.06)	51	−0.89 (2.84)	55	20.4 (3.24)	55	4.11 (2.70)

IgG = 免疫グロブリン G；ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団；N = 評価を受けた被験者数；SC = 皮下（の）；SD = 標準偏差

[a] 皮下投与期間のベースラインは IgPro10 再安定化期間の Week 10 又は Week 13 であった。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.10.2.1H

図 2.7.2-2　IgPro20 又はプラセボ皮下投与時の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度（ITTS、3003 試験）



IgG = 免疫グロブリン G；ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団；Obs = 観察
注：平均 ± 標準偏差の値を示す。
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.10.2.1H

日本人被験者と非日本人被験者の比較

皮下投与期間中、11 例の日本人被験者（プラセボ群：4 例、IgPro20 0.2 g/kg 群：3 例及び IgPro20 0.4 g/kg 群：4 例）が割り付けられた。地域別（日本人被験者と非日本人被験者の比較）の皮下投与期間の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度を表 2.7.2-5 に要約した。いずれの群でも、日本人被験者と非日本人被験者の間で血清中 IgG トラフ濃度に臨床的に意義のある差は認められなかった。

表 2.7.2-5　皮下投与期間 - 地域別の IgPro20 又はプラセボ皮下投与後の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度及びベースラインからの変化量（日本人被験者と非日本人被験者の比較）（ITTS、3003 試験）

	Serum IgG Concentration, g/L											
	Placebo				0.2 g/kg IgPro20				0.4 g/kg IgPro20			
	Result		Change From Baseline		Result		Change From Baseline		Result		Change From Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Japan												
Baseline [a]	4	18.2 (2.2)	–	–	3	18.3 (2.1)	–	–	4	15.5 (2.0)	–	–
SC Week 9	3	13.0 (2.6)	3	−4.2 (2.9)	3	17.3 (1.7)	3	−1.0 (2.8)	3	19.7 (2.8)	3	4.1 (0.8)
SC Week 17	2	11.2 (3.5)	2	−5.6 (4.9)	2	18.4 (0.6)	2	−0.5 (3.1)	1	16.9	1	4.1
SC Week 25	1	14.1	1	−1.7	2	17.3 (2.7)	2	−1.6 (0.1)	1	19.9	1	7.1
Last Post-dose Observation	4	13.7 (3.1)	4	−4.5 (3.1)	3	16.5 (2.3)	3	−1.8 (0.3)	4	18.5 (2.3)	4	3.0 (3.7)
Non-Japan												
Baseline [a]	52	16.0 (4.0)	–	–	52	16.1 (2.3)	–	–	54	16.4 (3.3)	–	–
SC Week 9	33	12.0 (4.2)	33	−4.4 (2.9)	41	15.9 (2.8)	39	−0.1 (2.0)	46	20.2 (3.4)	46	3.8 (3.1)
SC Week 17	21	11.4 (4.8)	21	−5.5 (1.9)	33	15.4 (3.0)	31	−0.6 (2.3)	40	20.6 (3.4)	40	4.3 (2.8)
SC Week 25	19	11.7 (5.3)	19	−5.4 (2.3)	34	15.2 (2.6)	32	−0.7 (2.4)	37	20.8 (3.3)	37	4.3 (2.5)
Last Post-dose Observation	45	12.1 (4.3)	44	−4.4 (3.5)	50	15.3 (3.1)	48	−0.8 (2.9)	51	20.5 (3.3)	51	4.2 (2.6)

IgG = 免疫グロブリン G；ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団；N = 評価を受けた被験者数；SC = 皮下（の）；SD = 標準偏差

[a] 皮下投与期間のベースラインは IgPro10 再安定化期間の Week 10 又は Week 13 であった。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.10.3.3.1H

2.7.2.2.1.5 薬物動態 – IgPro10 救済治療期間

血清中 IgG 濃度の平均値は、IgPro10 救済治療期間の救済治療ベースライン来院の 13.91 g/L から救済治療期間の Week 1 Day 5 には 37.71 g/L まで上昇し（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.10.4H）、その後、IgPro10 救済治療期間の Week 6/7 で 15.99 g/L に低下した。以降の IgPro10 救済治療期間の来院時には血清中 IgG 濃度の平均値は安定的に推移した。

2.7.2.2.2 3004 試験（3003 試験の継続試験）

2.7.2.2.2.1 試験デザイン

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及び IgPro20 の投与レジメンが異なっていた。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。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。

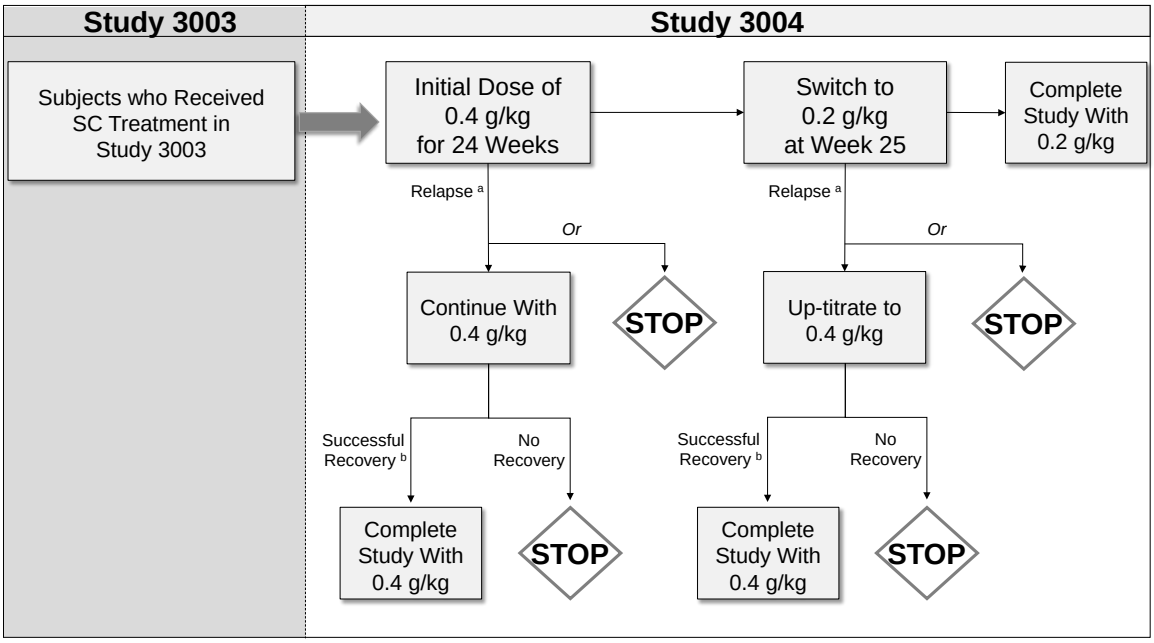
治験実施計画書初版下で組み入れた被験者には、最初に IgPro20 0.4 g/kg bw を週 1 回 24 週間投与し、Week 25 の時点で IgPro20 0.2 g/kg bw に切り替えて 24 週間投与した（図 2.7.2-3）。改訂 1 以降に組み入れたすべての被験者には、最初から非盲検下で IgPro20 0.2 g/kg bw を週 1 回 48 週間投与した（図 2.7.2-4）。治験実施計画書初版下で 63 例を組み入れ、改訂 1 以降には 19 例を組み入れた。

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係らず、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。

PK 評価用の検体は、Day 1（Week 1）、Week 2、9、25 及び 33、並びに再発時来院（CIDP が再発した時点）又は試験終了来院時にそれぞれ採取した。

3004 試験の叙述を 2.7.3.2.2 項に示す。

図 2.7.2-3　試験実施計画書初版の試験デザイン（3004 試験）



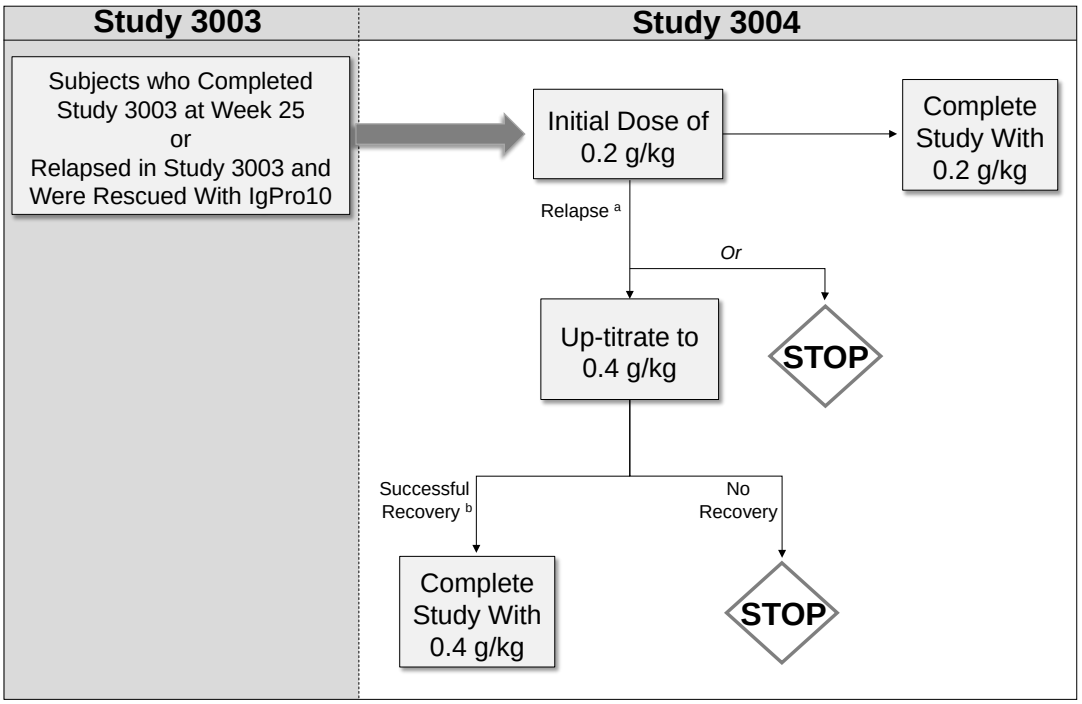
INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；SC = 皮下（の）

[a] 被験者が CIDP を再発した場合、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（又はそれ以上となる）ことと定義した。

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

図 2.7.2-4　試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

[a] 被験者が CIDP を再発した場合、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 スコアに戻る（又はそれ以上となる）ことと定義した。

注：被験者は 48 週間 IgPro20 の投与を受けた（試験終了来院が Week 49）。

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

2.7.2.2.2.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

本継続試験には 82 例の被験者を組み入れた。試験デザインに基づき、0.2 g/kg 群及び 0.4 g/kg 群には両方の用量で投与を受けた可能性のある被験者が含まれたため、これら 2 つの投与群は独立しておらず、比較の解釈には注意を要する。全被験者集団における人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.2-6 に要約する。

表 2.7.2-6　人口統計学的特性及びベースライン特性（全被験者集団、3004 試験）

Characteristic	0.2 g/kg IgPro20 N = 73	0.4 g/kg IgPro20 N = 72
Age, years		
Mean (SD)	57.0 (12.98)	57.5 (13.30)
Age group, n (%)		
≥ 18 and ≤ 65 years	50 (68.5)	47 (65.3)
> 65 years	23 (31.5)	25 (34.7)
Sex, n (%)		
Male	45 (61.6)	41 (56.9)
Female	28 (38.4)	31 (43.1)
Region, n (%)		
Japan	9 (12.3)	8 (11.1)
Non-Japan	64 (87.7)	64 (88.9)
Body weight, kg		
Mean (SD)	81.1 (19.18)	79.4 (19.25)
Baseline IgG, n	72	71
Mean (SD), g/L	20.7 (5.54)	21.1 (5.83)

IgG = 免疫グロブリン G；n = 部分集団の被験者数；N = 集団内の被験者数；SD = 標準偏差
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Tables 14.1.2.1, 14.1.2.1J, and 14.3.5.4.1

日本人被験者と非日本人被験者の比較

全被験者集団では、82 例のうち 10 例が日本人被験者であった。日本人部分集団及び非日本人部分集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.2-7 に要約する。

表 2.7.2-7　地域別の人口統計学的特性及びベースライン特性（日本人被験者と非日本人被験者の比較）（全被験者集団、3004 試験）

Characteristic	Overall N = 82	Japan N = 10	Non-Japan N = 72
Age, years			
Mean (SD)	57.6 (13.22)	49.1 (13.29)	58.8 (12.87)
Age group, n (%)			
≥ 18 to ≤ 65 years	55 (67.1)	8 (80.0)	47 (65.3)
> 65 years	27 (32.9)	2 (20.0)	25 (34.7)
Sex, n (%)			
Male	50 (61.0)	4 (40.0)	46 (63.9)
Female	32 (39.0)	6 (60.0)	26 (36.1)
Body weight, kg			
Mean (SD)	80.2 (18.89)	57.7 (10.27)	83.4 (17.67)
Baseline IgG, n	80	10	70
Mean (SD), g/L	20.8 (5.90)	18.5 (2.66)	21.2 (6.16)

IgG = 免疫グロブリン G；n = 部分集団の被験者数；N = 集団内の被験者数；SD = 標準偏差
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Tables 14.1.2.1, 14.3.5.4.1, 14.1.2.1J, and 14.3.5.4.1J

2.7.2.2.2.3　薬物動態 – IgPro20 投与

試験期間中、82 例の被験者に 5,553 回投与された（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.8.2）。投与量の平均値（SD）は IgPro20 0.2 g/kg 群で 306.2（246.55）g、IgPro20 0.4 g/kg 群で 944.5（479.69）g であった。

血清中 IgG 濃度の平均値は約 20 g/L で安定的に推移した。Week 33 の時点で、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は−3.4（5.38）g/L となり（表 2.7.2-8）、この値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 に切り替えた被験者の血清中 IgG 濃度に相当した。投与後最終観察時点で、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は−1.8（5.32）g/L（CIDP が再発した被験者の部分集団：−1.1［5.35］g/L、CIDP が再発しなかった被験者の部分集団：−2.6［5.24］g/L）であった。試験期間中に CIDP が再発した被験者では、CIDP 再発後（CIDP 再発時来院）のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−4.1（4.99）g/L であった。CIDP 再発から 4 週間後、IgG 濃度のベースラインからの変化量の平均値（SD）は−1.7（5.11）g/L まで回復した。

0.2 g/kg 群及び 0.4 g/kg 群の結果を 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.5.4.4 に示す。被験者が試験期間中の異なる時点で用量を切り替える試験デザインであったため、2 つの投与群の結果の解釈には注意を要する。

表 2.7.2-8　血清中 IgG 濃度及びベースラインからの変化量（全被験者集団、3004 試験）

	Serum IgG Concentration, g/L			
	Overall N = 82			
	Result		Change From Baseline	
Visit	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	80	20.8 (5.90)	–	–
Week 2	77	20.4 (4.49)	77	−0.6 (2.68)
Week 9	70	20.3 (4.38)	70	−0.3 (4.73)
Week 25	72	20.3 (4.12)	72	−0.6 (4.92)
Week 33	66	17.1 (3.24)	66	−3.4 (5.38)
Derived Relapse Visit [a]	37	18.3 (5.43)	37	−4.1 (4.99)
4 weeks after relapse	32	20.9 (4.03)	32	−1.7 (5.11)
Last Post-dose Observation	80	19.0 (4.31)	80	−1.8 (5.32)

IgG = 免疫グロブリン G；N = 総被験者数；n = 評価を受けた被験者数；SD = 標準偏差

[a] 「Derived Relapse Visit」は CIDP 再発時に実施した来院であった（3003 試験では評価していない）。2 つの投与期間（0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw）のいずれにおいても CIDP を再発した被験者については、最初の投与期間の CIDP 再発のみを含めた。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Tables 14.3.5.4.1 and 14.3.5.4.4

日本人被験者と非日本人被験者の比較

解析に含まれる被験者数が少なく、データに大きなばらつきが認められるため、地域別の結果の解釈には注意を要する。さらに、試験デザインに従い、被験者は試験期間中の異なる時点で用量の切替えを行った。

ベースラインでの血清中 IgG 濃度の平均値（SD）は、非日本人被験者（21.2［6.16］g/L）に比べて日本人被験者（18.5［2.66］g/L）では低値であった（表 2.7.2-9）。日本人被験者では、血清中 IgG 濃度は投与後最終観察時点まで安定的に推移し、投与後最終観察時点でベースラインからの変化量の平均値（SD）は 1.6（3.24）g/L であった。非日本人被験者では、血清中 IgG 濃度は安定的に推移し、Week 33 時点でベースラインからの変化量の平均値（SD）は−4.0（5.39）g/L であった。この値は、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 に切り替えた被験者の血清中 IgG 濃度に相当した。非日本人被験者では、投与後最終観察時点でのベースラインからの変化量の平均値（SD）は−2.3（5.40）g/L であった。

いずれの部分集団でも、CIDP 再発来院時（Derived Relapse Visit）にはベースラインからの低下が認められた（ベースラインからの変化量の平均値［SD］：日本人被験者で−2.4［3.68］g/L、非日本人被験者で−4.3［5.13］g/L）。

表 2.7.2-9　地域別の血清中 IgG 濃度及びベースラインからの変化量（日本人被験者と非日本人被験者の比較）（全被験者集団、3004 試験）

	Serum IgG Concentration, g/L			
	Result		Change From Baseline	
Visit	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Japan				
Baseline	10	18.5 (2.66)	-	-
Week 2	10	20.0 (3.58)	10	1.5 (2.23)
Week 9	8	18.4 (2.86)	8	−0.1 (4.07)
Week 25	8	18.6 (4.43)	8	0.1 (5.28)
Week 33	8	19.1 (2.71)	8	0.6 (3.21)
Derived Relapse Visit [a]	4	16.6 (1.73)	4	−2.4 (3.68)
Last Post-dose Observation	10	20.0 (2.53)	10	1.6 (3.24)
Non-Japan				
Baseline	70	21.2 (6.16)	-	-
Week 2	67	20.4 (4.63)	67	−0.9 (2.62)
Week 9	62	20.6 (4.49)	62	−0.3 (4.84)
Week 25	64	20.5 (4.07)	64	−0.7 (4.91)
Week 33	58	16.9 (3.23)	58	−4.0 (5.39)
Derived Relapse Visit [a]	33	18.5 (5.71)	33	−4.3 (5.13)
Last Post-dose Observation	70	18.9 (4.50)	70	−2.3 (5.40)

IgG = 免疫グロブリン G；n = 評価を受けた被験者数；SD = 標準偏差

[a] 「Derived Relapse Visit」は CIDP 再発時に実施した来院であった。2 つの投与期間（0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw）のいずれにおいても CIDP を再発した被験者については、最初の投与期間の CIDP 再発のみを含めた。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.5.4.1J

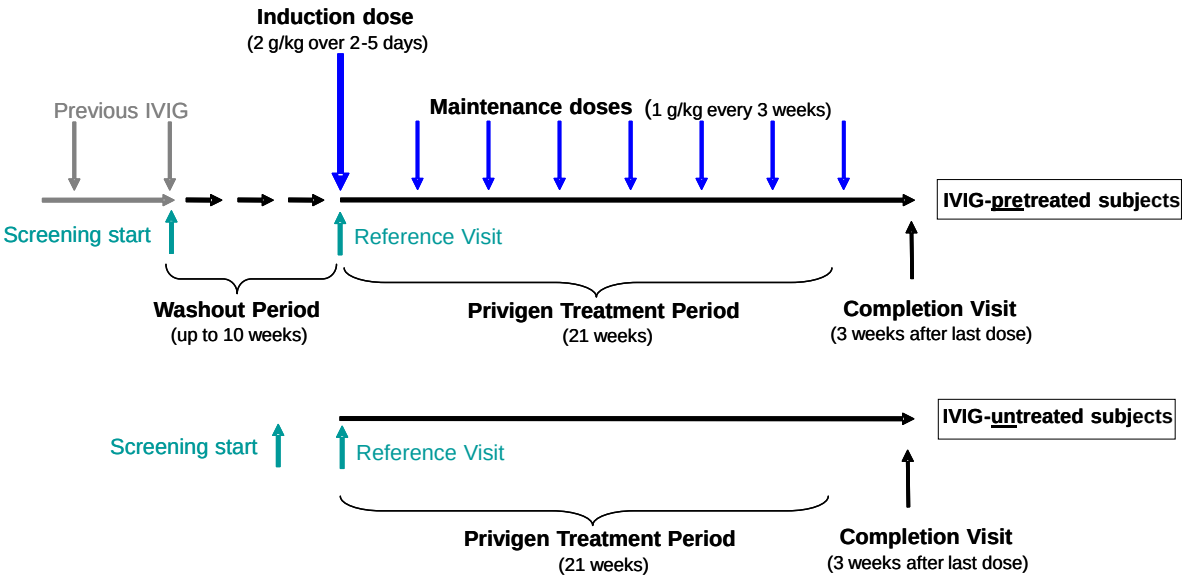
2.7.2.2.3　3001 試験（PRIMA 試験）

3001 試験は今回の一部変更承認申請の臨床データパッケージには含めないが、IgPro20 皮下投与後の IgG の PK 特性を明らかにするための母集団 PK モデルの構築に IgPro10 静脈内投与後に得られた IgG 濃度データが寄与していることから（2.7.2.3.3.1 項）、本試験の結果を本概要（臨床薬理試験）に要約する。

2.7.2.2.3.1　試験デザイン

本試験は、CIDP の治療における IgPro10 の有効性及び安全性を検討する第 III 相、前向き、多施設共同、非盲検、単群試験であった。本試験には IVIG 治療歴のある被験者及び IVIG 治療歴のない被験者を組み入れた。試験デザインの概要を図 2.7.2-5 に示す。PK 評価用の検体を Day 1、Day 2～5（投与が実施された時は常に）、Week 7、13、19 の投与前及び投与後、並びに試験終了来院時にそれぞれ採取した。

図 2.7.2-5　試験デザイン（3001 試験）



IVIG = 静注用人免疫グロブリン
Source: IgPro10_3001 CSR

2.7.2.2.3.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

最大の解析対象集団における人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.2-10 に示す。

表 2.7.2-10　人口統計学的特性及びベースライン特性（FAS、3001 試験）

Characteristic	All Subjects N = 28
Age, years	
Mean (SD)	59 (14)
Age group, n (%)	
≥ 18 to < 65 years	18 (64.3)
≥ 65 years	10 (35.7)
Sex, n (%)	
Male	18 (64.3)
Female	10 (35.7)
Body weight, kg	
Mean (SD)	82 (17)
Baseline IgG, g/L	
Mean (SD)	12.6 (3.8)
Region, n (%)	
Japan	0
Non-Japan	28 (100)

FAS = 最大の解析対象集団；IgG = 免疫グロブリン G；n = 部分集団の被験者数；N = 集団内の被験者数；SD = 標準偏差

Source: IgPro10_3001 CSR

2.7.2.2.3.3　薬物動態成績 - IgPro10 の投与

本試験では、被験者 28 例に IgPro10 を 259 回投与した（導入用量 : 73 回、維持用量 : 186 回）（IgPro10_3001 CSR）。

投与前（トラフ濃度）: IgPro10 急性期治療期間中の初回来院（ベースライン来院／Day 1）から 2 回目の来院（Day 2）までに、血清中 IgG トラフ濃度の平均値（SD）は 12.60（3.775）g/L から 24.36（6.961）g/L まで上昇した（表 2.7.2-11）。Week 7 までに、IgG トラフ濃度の平均値（SD）は 17.50（3.137）g/L となった。その後、IgG トラフ濃度は試験終了来院まで安定的に推移した。Week 7 から試験終了来院までの IgG トラフ濃度の平均値（SD）は 16.85（3.066）～19.44（4.659）g/L の範囲であった。

投与後：IgPro10 急性期治療期間中の初回来院（ベースライン来院／Day 1）から 2 回目の来院（Day 2）までに（表 2.7.2-1 の PK 検体採取スケジュール参照）、投与後の血清中 IgG 濃度の平均値（SD）は 28.59（8.468）g/L から 39.96（11.522）g/L まで上昇した。Week 7（IgPro10 維持療法開始）までに、投与後 IgG 濃度の平均値（SD）は 32.29（8.032）g/L となった。その後、投与後 IgG 濃度は Week 7 から Week 19 まで安定的に推移した。Week 7 から Week 19 までの IgG 濃度の平均値（SD）は 32.29（8.032）～34.97（5.751）g/L の範囲であった。

表 2.7.2-11　IgPro10 静脈内投与前（トラフ）及び投与後の血清中 IgG 濃度（FAS、3001 試験）

	Serum IgG, g/L					
	Pre-infusion (Trough)		Post-infusion		Change From Pre-infusion (Trough) to Post-infusion	
Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Acute treatment [a]						
Reference	28	12.60 (3.775)	27	28.59 (8.468)	27	16.16 (7.416)
Visit / Day 1						
Day 2	27	24.36 (6.961)	26	39.96 (11.522)	26	15.78 (8.419)
Day 3	6	20.25 (1.543)	7	31.26 (11.015)	6	13.25 (9.287)
Day 4	5	21.03 (2.425)	5	31.13 (5.559)	5	10.11 (6.234)
Day 5	5	21.79 (2.749)	5	33.08 (4.442)	5	11.29 (6.122)
Maintenance treatment [b]						
Week 7	26	17.50 (3.137)	26	32.29 (8.032)	26	14.79 (8.330)
Week 13	25	17.33 (3.530)	25	34.97 (5.751)	25	17.64 (5.806)
Week 19	25	16.85 (3.066)	24	33.86 (5.671)	24	17.00 (5.072)
Completion Visit	28	19.44 (4.659)	0	NA	0	NA

FAS = 最大の解析対象集団；IgG = 免疫グロブリン G；N = 評価を受けた被験者数；NA = 該当せず；SD = 標準偏差

[a] 導入用量 2 g/kg bw は連続する 2～5 日間に分割（1 日最大用量：1 g/kg bw）して投与した。

[b] 維持用量 1 g/kg bw は 1 日又は連続する 2 日間に分割して投与した。

注：急性期治療期間中、21 例が 2 日間、5 例が 5 日間、2 例が 3 日間に分割して導入用量の投与を受けた。1 例を除きすべての被験者が 1 日で維持用量の投与を受けた。引用元の表中では測定結果は mg/dL で示されている。

Source: IgPro10_3001 CSR

2.7.2.3　全試験を通した結果の比較と解析

2.7.2.3.1　血清中 IgG トラフ濃度

2.7.2.3.1.1　IgPro20

3003 試験の皮下投与期間及び 3003 試験の継続試験である 3004 試験での IgPro20 投与期間中の血清中 IgG トラフ濃度の試験間比較を表 2.7.2-12 に示す。

3003 試験の皮下投与期間のベースラインでの全体的な濃度の平均値（16.3 g/L）（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.10.2.1H）と比較して、皮下投与期間中に IgG 濃度の平均値（SD）はプラセボ群では 12.3（4.19）g/L に低下し、IgPro20 0.2 g/kg 群では 15.4（3.06）g/L と安定的に推移し、IgPro20 0.4 g/kg 群では 20.4（3.24）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［3.39］g/L）。

3004 試験では、血清中 IgG 濃度の平均値は約 20 g/L と安定的に推移した。Week 33 の時点で 17.1 g/L まで低下し、この値は、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 に切り替えた被験者の IgG 濃度に相当した。投与後最終観察時点では、IgG 濃度の平均値（SD）は 19.0（4.31）g/L であった。

日本人被験者と非日本人被験者の比較

日本人被験者及び非日本人被験者の血清中 IgG 濃度を解析した結果、IgPro20 投与期間中にこれらの部分集団間で意味のある差は認められなかった（表 2.7.2-13）。

表 2.7.2-12　IgPro20 投与期間中の血清中 IgG トラフ濃度の試験間比較（ITTS、3003 試験；全被験者集団、3004 試験）

	Serum IgG Concentration, g/L							
	Study 3003 Placebo		Study 3003 0.2 g/kg IgPro20		Study 3003 0.4 g/kg IgPro20		Study 3004 Overall	
Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Baseline [a]	56	16.1 (3.91)	55	16.3 (2.34)	58	16.4 (3.20)	80	20.8 (5.90)
Week 2	–	–	–	–	–	–	77	20.4 (4.49)
Week 9	36	12.1 (4.05)	44	16.0 (2.70)	49	20.2 (3.39)	70	20.3 (4.38)
Week 17	23	11.4 (4.65)	35	15.5 (2.96)	41	20.5 (3.36)	–	–
Week 25	20	11.8 (5.20)	36	15.3 (2.57)	38	20.8 (3.23)	72	20.3 (4.12)
Week 33	–	–	–	–	–	–	66	17.1 (3.24)
Derived Relapse Visit [b]	–	–	–	–	–	–	37	18.3 (5.43)
Last Post-dose Observation	49	12.3 (4.19)	53	15.4 (3.06)	55	20.4 (3.24)	80	19.0 (4.31)

IgG = 免疫グロブリン G；ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団；N = 評価を受けた被験者数；SD = 標準偏差

[a] 3003 試験の皮下投与期間のベースラインは IgPro10 再安定化期間の Week 10 又は Week 13 であった。

[b] 「Derived Relapse Visit」は 3004 試験で CIDP 再発時に実施した来院であった（3003 試験では評価しなかった）。3004 試験の 2 つの投与期間（0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw）のいずれにおいても CIDP を再発した被験者については、最初の投与期間の CIDP 再発のみを含めた。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.10.2.1H; Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.5.4.1

表 2.7.2-13　地域別の IgPro20 投与期間中の血清中 IgG トラフ濃度の試験間比較（日本人被験者と非日本人被験者の比較）（ITTS、3003 試験；全被験者集団、3004 試験）

	Serum IgG Concentration, g/L							
	Study 3003 Placebo		Study 3003 0.2 g/kg IgPro20		Study 3003 0.4 g/kg IgPro20		Study 3004 Overall	
Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Japan								
Baseline [a]	4	18.2 (2.2)	3	18.3 (2.1)	4	15.5 (2.0)	10	18.5 (2.7)
Week 2	–	–	–	–	–	–	10	20.0 (3.6)
Week 9	3	13.0 (2.6)	3	17.3 (1.7)	3	19.7 (2.8)	–	18.4 (2.9)
Week 17	2	11.2 (3.5)	2	18.4 (0.6)	1	16.9	–	–
Week 25	1	14.1	2	17.3 (2.7)	1	19.9	8	18.6 (4.4)
Week 33	–	–	–	–	–	–	8	19.1 (2.7)
Derived Relapse Visit [b]	–	–	–	–	–	–	4	16.6 (1.7)
Last Post-dose Observation	4	13.7 (3.1)	3	16.5 (2.3)	4	18.5 (2.3)	10	20.0 (2.5)
Non-Japan								
Baseline [a]	52	16.0 (4.0)	52	16.1 (2.3)	54	16.4 (3.3)	70	21.2 (6.2)
Week 2	–	–	–	–	–	–	67	20.4 (4.6)
Week 9	33	12.0 (4.2)	41	15.9 (2.8)	46	20.2 (3.4)	–	20.6 (4.5)
Week 17	21	11.4 (4.8)	33	15.4 (3.0)	40	20.6 (3.4)	–	–
Week 25	19	11.7 (5.3)	34	15.2 (2.6)	37	20.8 (3.3)	64	20.5 (4.1)
Week 33	–	–	–	–	–	–	58	16.9 (3.2)
Derived Relapse Visit [b]	–	–	–	–	–	–	33	18.5 (5.7)
Last Post-dose Observation	45	12.1 (4.3)	50	15.3 (3.1)	51	20.5 (3.3)	70	18.9 (4.5)

IgG = 免疫グロブリン G；ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団；N = 評価を受けた被験者数；SD = 標準偏差

[a] 3003 試験の皮下投与期間のベースラインは IgPro10 再安定化期間の Week 10 又は Week 13 であった。

[b] 「Derived Relapse Visit」は 3004 試験で CIDP 再発時に実施した来院であった（3003 試験では評価しなかった）。3004 試験の 2 つの投与期間（0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw）のいずれにおいても CIDP を再発した被験者については、最初の投与期間の CIDP 再発のみを含めた。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.10.3.3.1H; Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.5.4.1J

2.7.2.3.1.2　IgPro10

CIDP 被験者に IgPro20 を皮下投与後の IgG の PK 特性を明らかにするため構築した母集団 PK モデルには、3001 試験での IgPro10 投与後の IgG 曝露量並びに 3003 試験の無作為化前期間及び IgPro10 救済治療期間の IgG 曝露量に関するデータを含めた（2.7.2.3.3.1 項）。

3003 試験：IgPro10 再安定化期間及び IgPro10 救済治療期間

3003 試験の皮下投与期間中に IgPro20 又はプラセボの投与を受けたすべての被験者は、先行する IgPro10 再安定化期間中に IgPro10 の静脈内投与を受けていた。皮下投与期間中に CIDP を再発した被験者は、IgPro10 救済治療期間に移行し、救済薬としての IgPro10 の静脈内投与を最長 13 週間受けた。

皮下投与期間のベースラインとした IgPro10 再安定化期間の Week 10 又は 13（CIDP 安定化に要する期間による）で、すべての被験者（ITTS の 172 例中 169 例から利用可能なデータが得られた）の血清中 IgG 濃度の平均値（SD）は 16.3（3.20）g/L であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.10.2.1H）。

IgPro10 救済治療期間の間に、血清中 IgG 濃度の平均値（SD）は、救済治療期間ベースライン来院（n = 34、IgPro10 初回投与前）の 13.9（4.09）g/L から、救済治療期間の Week 1 Day 5 又は導入用量の最終投与日（n = 26）には 37.7（9.59）g/L まで上昇した。IgPro10 維持用量（導入用量より低用量）の投与開始後、血清中 IgG 濃度の平均値（SD）は、次の来院時（救済治療期間の Week 3/4、n = 26）には 18.6（2.79）g/L まで低下し、Week 6/7（n = 14）にはわずかながら更に 15.99（1.74）g/L まで低下した。以後の来院時の血清中 IgG 濃度の平均値は安定的に推移した（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.10.4H）。

3001 試験

IgPro10 急性期治療の初回来院（ベースライン来院／Day 1）から 2 回目の来院（Day 2）までに血清中 IgG トラフ濃度の平均値（SD）は 12.60（3.775）g/L から 24.36（6.961）g/L まで上昇した（表 2.7.2-11）。維持療法期間の Week 7 までに、IgG トラフ濃度の平均値（SD）は 17.50（3.137）g/L となった。その後、IgG トラフ濃度は試験終了来院時まで安定的に推移した。

2.7.2.3.2　IgPro20 の用量別の血清中 IgG 濃度

3003 試験の皮下投与期間中、用量依存的な血清中 IgG 濃度の変化が認められた（2.7.2.3.1 項）。ベースラインの濃度に比べ、投与後最終観察時点の IgG 濃度の平均値（SD）は、プラセボ群では 4.39（3.40）g/L 低下し、IgPro20 0.2 g/kg 群では安定的に推移し、IgPro20 0.4 g/kg 群では 4.11（2.70）g/L 上昇した（表 2.7.2-4）。

2.7.2.3.3　母集団薬物動態解析

2.7.2.3.3.1　母集団薬物動態モデルの構築

CIDP 被験者 235 例への IgPro20 及び IgPro10 の投与並びに 1,571 の血清中 IgG 濃度の測定値を含む 2 つの臨床試験（3003 試験及び 3001 試験）のプールデータを用いて母集団 PK 解析を実施した（5.3.3.5 項 Population Pharmacokinetic Report, Section 4.1.1）。3003 試験の皮下投与期間に IgPro20 の投与を受けた被験者の全投与歴を得るため、IgPro10 再安定化期間及び救済治療期間の 207 例（これらの期間は IgPro10 のみ投与）から得たデータを解析対象とした。モデルの構築を目的として被験者数と測定値数を増やすため、3001 試験の 28 例（IgPro10 のみ投与）のデータも解析対象に含めた。

母集団 PK パラメーター（平均値及び被験者間変動）の推定並びに IgG 濃度に影響を及ぼす可能性のある共変量（内因性要因及び外因性要因）を特定するため、母集団解析法（Non-linear Mixed Effects Modeling Software version 7.3、[redacted]、US、[redacted]）を用いて血清中 IgG 濃度－時間データをモデル化した（5.3.3.5 項 Population Pharmacokinetic Report, Section 3.3）。全データセットには、被験者 ID、IgPro20 及び IgPro10 の投与、検体採取時間、血清中 IgG 濃度及び被験者の人口統計学的特性に関するデータを含めた。3003 試験で検討した IgPro20 の用量は 0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw であり、いずれも週 1 回投与であった。

一次吸収過程及び一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルを用いて CIDP 被験者での IgPro10 及び IgPro20 投与後の血清中 IgG 濃度の PK モデルの構造を記述した（5.3.3.5 項 Population Pharmacokinetic Report, Section 4.2.2）。このモデルでは、クリアランス（CL）、中心コンパートメントの分布容積（V2）、コンパートメント間の CL、末梢コンパートメントの分布容積及びバイオアベイラビリティをパラメーター化した。吸収相の PK 評価用検体数が少なかったため、過去の報告［Landersdorfer et al, 2013］に従い、吸収速度定数を 0.439/h に固定した。変数増加法及び変数減少法を用いて、CL 及び V2 に対する注目すべき共変量（体重、年齢、性別、ベースライン IgG 濃度、IVIG 治療歴［あり／なし］及び地域［日本及びその他の国々］）の影響を検定した。評価した共変量のうち、体重と CL、体重と V2 との間に有意な正の関連性が認められ、これらを最終のモデルに組み入れた（5.3.3.5 項 Population Pharmacokinetic Report, Section 4.2.4）。

体重に対する指数の平均値（95%信頼区間［CI］）は、CL で 0.615（0.387、0.844）、V2 で 0.773（0.55、1.00）と推定された（5.3.3.5 項 Population Pharmacokinetic Report, Table 9）。最終のモデルから得られたパラメーターの 95% CI は、ブートストラップ法で 1,000 回復元抽出することにより推定された。基準共変量効果 82 kg（統合 PK データセット 235 例の体重の中央値、5.3.3.5 項 Population Pharmacokinetic Report, Table 3）に対する CIDP 被験者の PK パラメーターの代表的な推定値（95% CI）を以下に示す。

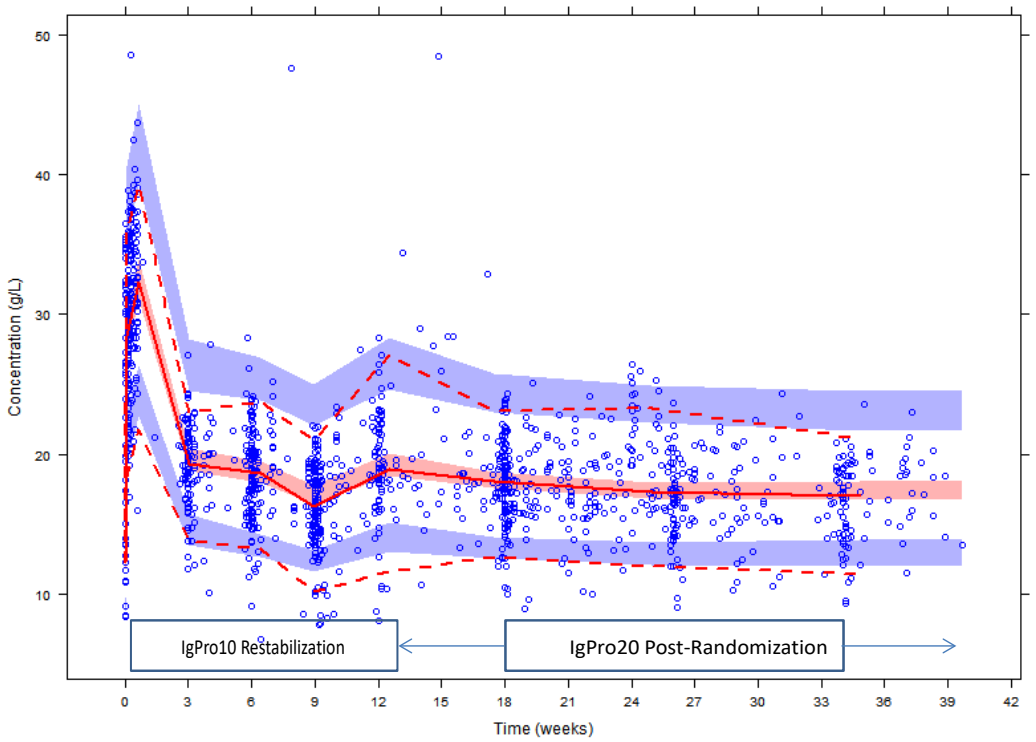
- CL：0.453（0.431、0.474）L/day

- V2：4.69（4.38、5.01）L
- バイオアベイラビリティ：0.824（0.759、0.889）

今回の解析結果は、IgPro10 の投与を受けた CIDP 被験者を対象とした過去の PK 解析（Privigen 母集団 PK 解析報告書）での PK パラメーター（CL 及び V2）の推定値とほぼ一致している。IgPro20 の投与を受けた PID 被験者を対象とした過去の解析結果と比較した場合、CIDP 被験者では血清中 IgG 濃度（ベースライン濃度を含む）が PID 被験者よりも高いことから、予測どおり CIDP 被験者の CL 推定値（0.453 L/day）は PID 被験者の値（0.142 L/day［Landersdorfer et al, 2013］）よりも高かった。IgG 濃度が高いことで胎児性 Fc 受容体（FcRn）が飽和し IgG の分解が増加する［Vlam et al, 2014; Fokkink et al, 2016］。

回帰診断プロットにより、最終の母集団 PK モデルは観測データを合理的に反映することが示された。最終の母集団 PK モデルの視覚的事後予測性能評価から、本モデルは経時的な血清中 IgG 濃度の中心傾向やばらつきを適切に再現していることが示された（図 2.7.2-6）。

図 2.7.2-6　最終の母集団薬物動態モデルのモデル予測値により補正した視覚的事後予測性能評価：3003 試験の血清中 IgG 濃度の推移



IgG = 免疫グロブリン G
注：観測データ：青色の丸は観測された IgG 濃度；赤色の実線及び破線は観測データの中央値、5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値を示す。予測データ：ピンク色の部分はシミュレーションした中央値の 95%

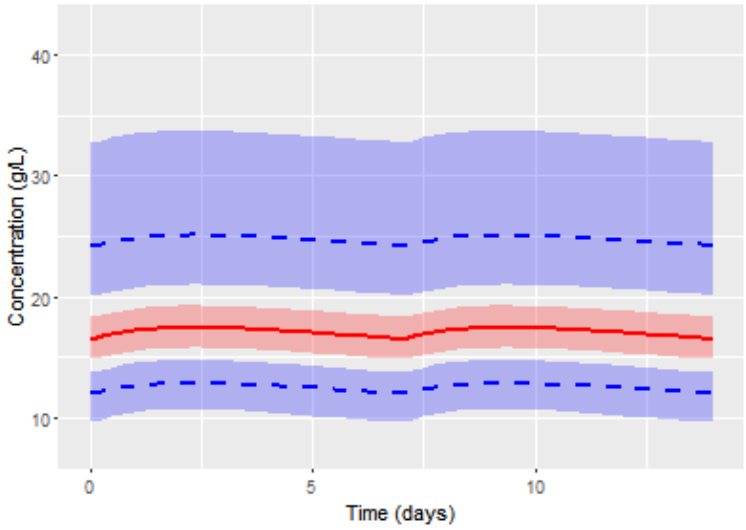
予測区間、紫色の部分はシミュレーションした 5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値の 95%予測区間を示す。
Source: Module 5.3.3.5, Population Pharmacokinetic Report, Figure 8

2.7.2.3.3.2　血清中 IgG 濃度及び薬物動態パラメーターを推定するためのシミュレーション

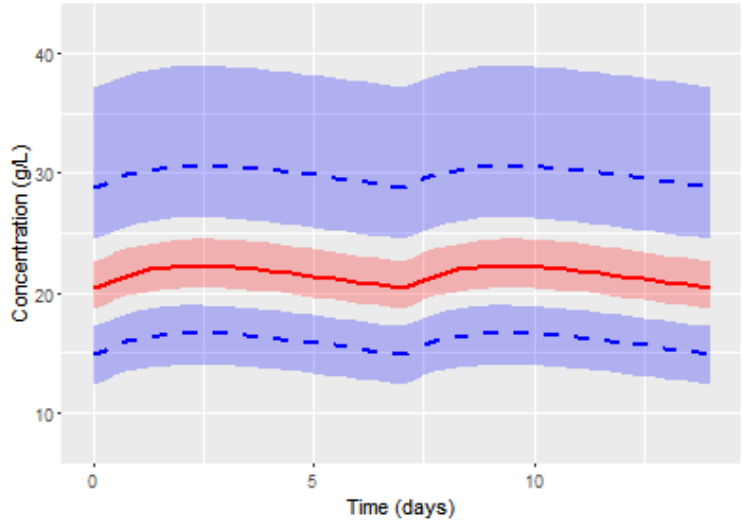
最終の母集団 PK モデルに基づき、IgPro20 0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw の週 1 回皮下投与後の定常状態における血清中 IgG 濃度－時間プロファイルについて、試行 300 回（それぞれ、IgPro10 での治療歴を有する CIDP 被験者 25 例）のシミュレーションを実施した（図 2.7.2–7）。シミュレーションから算出した PK パラメーターを表 2.7.2-14 に示す。シミュレーションの結果、IgPro20 0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw の投与により、PK パラメーターが用量依存的に増大することが明らかとなった。

図 2.7.2–7　CIDP 被験者に IgPro20 0.2 g/kg bw（パネル A）又は 0.4 g/kg bw（パネル B）を週 1 回皮下投与後の定常状態における血清中 IgG 濃度（シミュレーションにより得られた結果）

A：IgPro20 0.2 g/kg bw を週 1 回皮下投与



B：IgPro20 0.4 g/kg bw を週 1 回皮下投与



CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；IgG = 免疫グロブリン G
注：赤色の実線はシミュレーションした濃度の中央値；青色の破線はシミュレーションした値の 5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値；ピンク色の網かけ部分は濃度の中央値の 95%予測区間；青色の網かけ部分はシミュレーションした値の 5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値の 95%予測区間を示す。
Source: Module 5.3.3.5, Population Pharmacokinetic Report, Figure 9 and Figure 10

表 2.7.2-14　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 濃度の薬物動態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）

	Median (95% Prediction Interval)	
Parameter	0.2 g/kg IgPro20	0.4 g/kg IgPro20
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)

$AUC_{0\text{-}7d}$ = 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；IgG = 免疫グロブリン G
Source: Module 5.3.3.5, Population Pharmacokinetic Report, Table 10

2.7.2.3.3.3　吸収、分布、代謝及び排泄

2.7.2.3.3.3.1　吸収及び分布

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（5.3.3.5 項 Population Pharmacokinetic Report, Table 10）。IgPro20 の V2 の平均値（95% CI）は 4.69（4.38、5.01）L と推定された（5.3.3.5 項 Population Pharmacokinetic Report, Table 9）。

IgPro20 のバイオアベイラビリティ

IgPro20 は皮下投与後体循環に移行する。静脈内投与の IgPro10 と比較した皮下投与の 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（5.3.3.5 項 Population Pharmacokinetic Report, Table 9）。

2.7.2.3.3.3.2　代謝及び排泄

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 のアイソザイムによって代謝されない。IgG 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その大部分が排泄される。血管内皮や他の様々な器官及び組織の FcRn 発現量は少ないため FcRn 介在性のリサイクル能には限りがある［Wang et al, 2008］。

IgPro20 の CL の平均値（95% CI）は 0.453（0.431、0.474）L/day と推定された。

2.7.2.3.4　曝露－応答解析

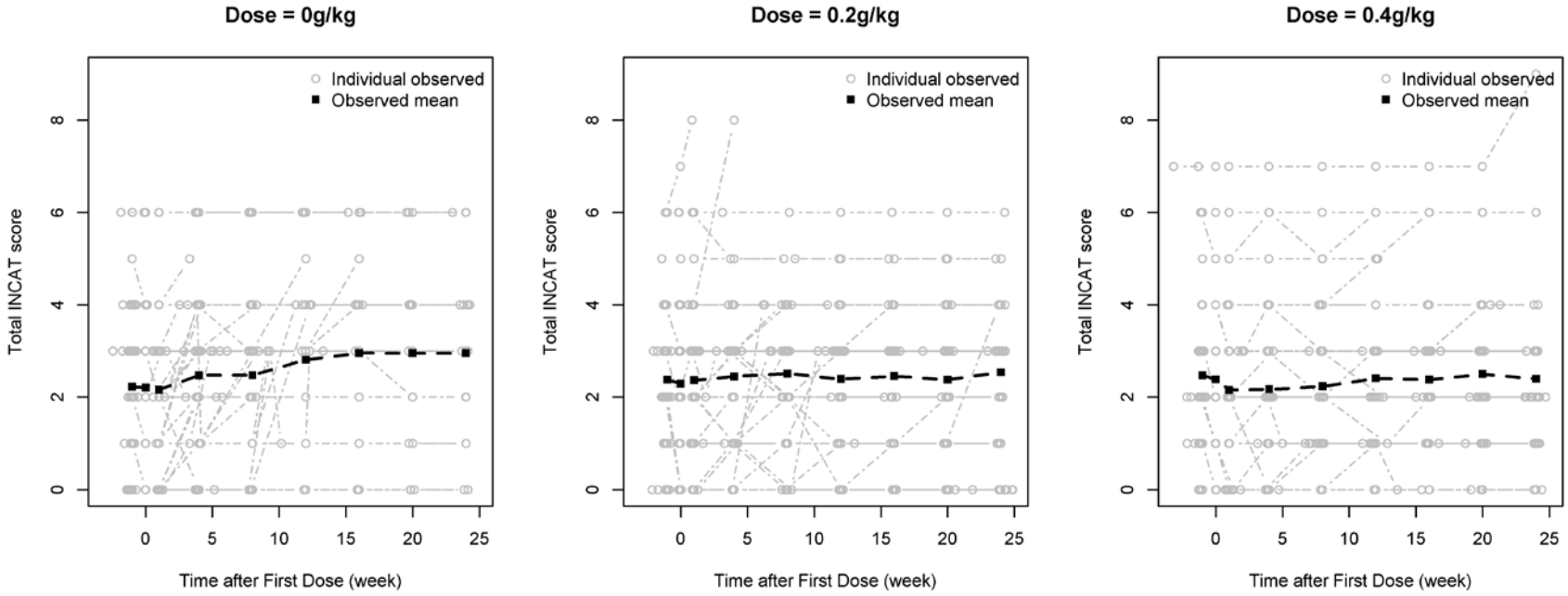
IgG の全身曝露量と INCAT スコアの関連性を評価するため、3003 試験の無作為化後期間に IgPro20 又はプラセボの投与を受けた CIDP 被験者のデータを用い、縦断的集団ベース ER 解析

を実施した。ER 解析及び重要な所見を以下に要約する。集団ベース ER モデリングの詳細は 5.3.3.5 項 Exposure-response Report に示す。

2.7.2.3.4.1　曝露－応答モデルの構築

3003 試験の無作為化後期間の被験者 171 例及びこれらの被験者から得られた 1,250 の INCAT スコアの観測値を本解析の対象とした。本解析にはベースライン（ベースライン来院、用語の定義参照）及び皮下投与期間のデータのみを含めた。救済薬としての IgPro10 投与後のデータ（IgPro10 救済治療期間のデータ、159 観測値）及び測定時間が間違っている可能性のあるデータ（1 観測値）は解析から除外した。INCAT スコアの推移を図 2.7.2-8 に示す。

図 2.7.2-8　IgPro20 の投与群別に層別化した INCAT スコアの推移（3003 試験）



INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment
注：個別のデータは灰色；データの平均値は黒色の破線で示す。
Source: Module 5.3.3.5, Exposure-response Report, Appendix 3

INCAT スコアには潜在変数（構成概念）を用いた。一般モデルを以下に示す［Hutmacher et al, 2008; Hu, 2014］。

$$probit\ \ Pr(INCAT \le m) = \mu(\eta) = f_b(m) + f_{nd}(t) + f_d\big(E(t)\big)$$

ここでは、$probit = \Phi^{-1}$及びΦ(·)は累積正規分布関数、m は観測された INCAT スコア、$\mu(\eta)$ はプロビットスケール上の条件付き平均値（条件 : η）。η は被験者固有の変量効果のベクトル、f_b、f_{nd} 及び f_d はそれぞれベースライン（切片）、非薬物（プラセボ）及び薬物モデルコンポーネント、t は時間、E(t)は経時的に変化し得る個々の予測曝露量又は IgG 濃度とする。本解析に用いた IgG 濃度は、内因性 IgG 濃度から上乗せされた分、すなわち IgPro20 によって外因的に投与されたことに由来するものを指す。以降、これをベースライン補正 IgG 濃度（すなわち、観測値からベースラインに測定した IgG 濃度を減じて得られた濃度）と称する。

まず、本モデルの非薬物コンポーネントを規定するためにプラセボデータを適合させた。次に、薬物モデルコンポーネントを評価するため投与データを追加した。最終の母集団 PK モデルから得た曝露測定基準を用いて ER モデルで用いる個々の PK プロファイルの推移を予測した。

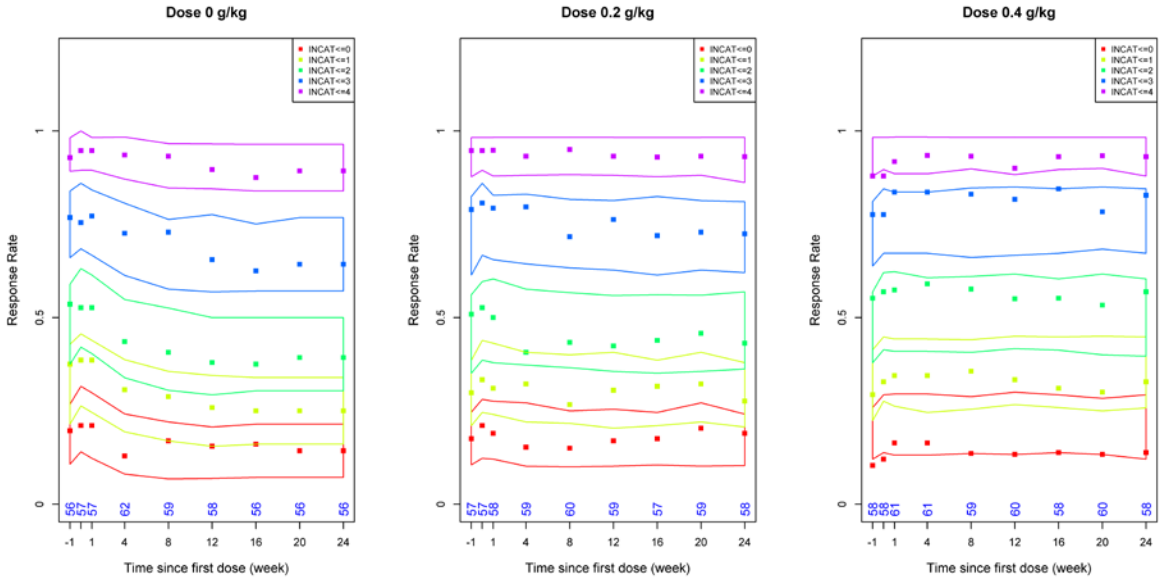
基本モデルの構築後、共変量解析を実施し、年齢、体重、性別、ベースライン IgG 濃度、IVIG 治療歴（あり／なし）及び地域（日本人対非日本人）がベースライン及び薬物効果のパラメーターに及ぼす影響を検定した。尤度比検定統計量に対する Wald 近似を用いて最終の共変量モデルを選択した。年齢及び地域がいずれもベースラインパラメーター$f_b(m)$に対し有意であることが示された。日本人集団ではベースラインの INCAT スコアがより低値であった。高齢 CIDP 被験者では若齢 CIDP 被験者よりもベースラインの INCAT スコアが高値であると考えられた。薬物の最大効果（E_{max}）については有意な共変量は認められなかった。

最終のモデル式：

$$probit\ \ Pr(INCAT \le m) = f_b(m) + \ \eta_{BASE} + \ \left(\frac{\theta_{Emax} * C(t)}{\theta_{EC50} + C(t)}\right)$$

最終のモデルから得られた重要なパラメーター推定値には、無限用量に相当する E_{max}： 2.27 及び外因性 IgG の 50%効果濃度（EC_{50}）: 5.37 g/L があった。図 2.7.2-9 に示すとおり、このモデルは観測データによく適合し、バイアスのエビデンスは認められなかった。

図 2.7.2-9　視覚的事後予測性能評価：IgPro20 の投与群別に層別化したレスポンダー率（INCAT スコア）の観測値及びモデルで予測した値の推移



CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment
注：レスポンダー率は各時点で INCAT スコアがベースラインの INCAT スコアを下回った CIDP 被験者の割合と定義した。正方形は観察データ、実線は母集団 90%予測区間を示す。図下部に示した数値は観察データ（正方形）が得られた被験者数を示す。
Source: Module 5.3.3.5, Exposure-response Report, Figure 10

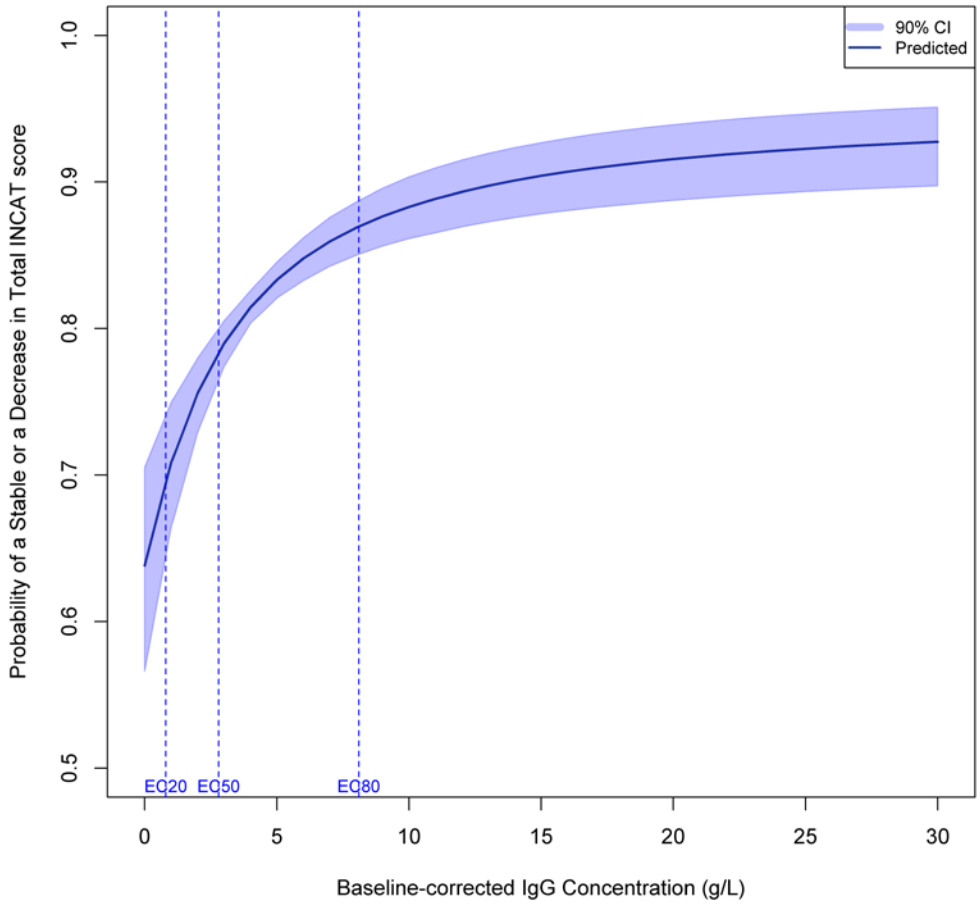
2.7.2.3.4.2　治療効果の解析

最終の ER 解析モデルを用い、24 週投与期間中の IgG 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。

事後多変量正規分布から母集団パラメーター推定値を 1,000 例分抽出し、これを用いて 1,000 回分の試行を予測した。本シミュレーションから得られた 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルを用いて、INCAT スコアが安定又は減少する確率の 90% CI を算出した。ベースラインに観測した IgG 濃度分布を用い、ブートストラップ法で 500 例のベースライン値を算出した。

ベースライン補正血清中 IgG 濃度が 0 g/L（無治療に相当）から 30 g/L までの範囲で、INCAT スコアが安定又は減少する確率を図 2.7.2-10 に示す。臨床的に意味のある E_{max} の 20%（EC_{20}）、50%（EC_{50}）及び 80%（EC_{80}）が予測されるベースライン補正目標 IgG 濃度を特定した。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。

図 2.7.2-10　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



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%及び 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目標濃度を示す（EC_{20}: 0.8 g/L；EC_{50}: 2.8 g/L；EC_{80}: 8.1 g/L ）。
Source: Module 5.3.3.5, Exposure-response Report, Appendix 6

モデルシミュレーションから、INCAT スコアが安定又は減少する確率が EC_{20}、EC_{50} 及び EC_{80} となるベースライン補正 IgG 濃度は、それぞれ 0.8 g/L、2.8 g/L 及び 8.1 g/L と推定された。

次いで、これらのベースライン補正目標 IgG 濃度（0.8 g/L、2.8 g/L 及び 8.1 g/L）を、IgPro20 0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw 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）と比較した。予測されたベースライン補正トラフ濃度の平均値は 0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw 投与時でそれぞれ 3.82 g/L 及び 7.54 g/L であり（5.3.3.5 項 Exposure-response Report, Appendix 6）、これらの IgG トラフ濃度で INCAT スコアが安定又は減少する確率はそれぞれ 81%及び 86%と推定された。

本解析に基づき、IgPro20 0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw を投与した場合に、ベースライン補正血清中 IgG トラフ濃度がこれらの目標値（EC_{20}、EC_{50} 及び EC_{80}）を超える CIDP 被験者の割合を表 2.7.2-15 に示す。

表 2.7.2-15　IgPro20 0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw を皮下投与後にベースライン補正血清中 IgG トラフ濃度が目標閾値を超える被験者の割合（シミュレーションにより得られた結果）

	Proportion of Subjects (%)		
Dose	Above Target EC_{20} (0.8 g/L)	Above Target EC_{50} (2.8 g/L)	Above Target EC_{80} (8.1 g/L)
0.2 g/kg	96	72	4
0.4 g/kg	100	96	44

$EC_{20, 50, 80}$ = 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 ; IgG = 免疫グロブリン G
注 : 表には、シミュレーションした用量レベルのそれぞれについて、各回 25 例の被験者のベースラインからの血清中 IgG 濃度の変化量をそれぞれ 0.8 g/L、2.8 g/L 及び 8.1 g/L とした試行を 300 回シミュレーションして得られた被験者の割合の中央値を示す。
Source: Module 5.3.3.5, Population Pharmacokinetic Report, Appendix 14

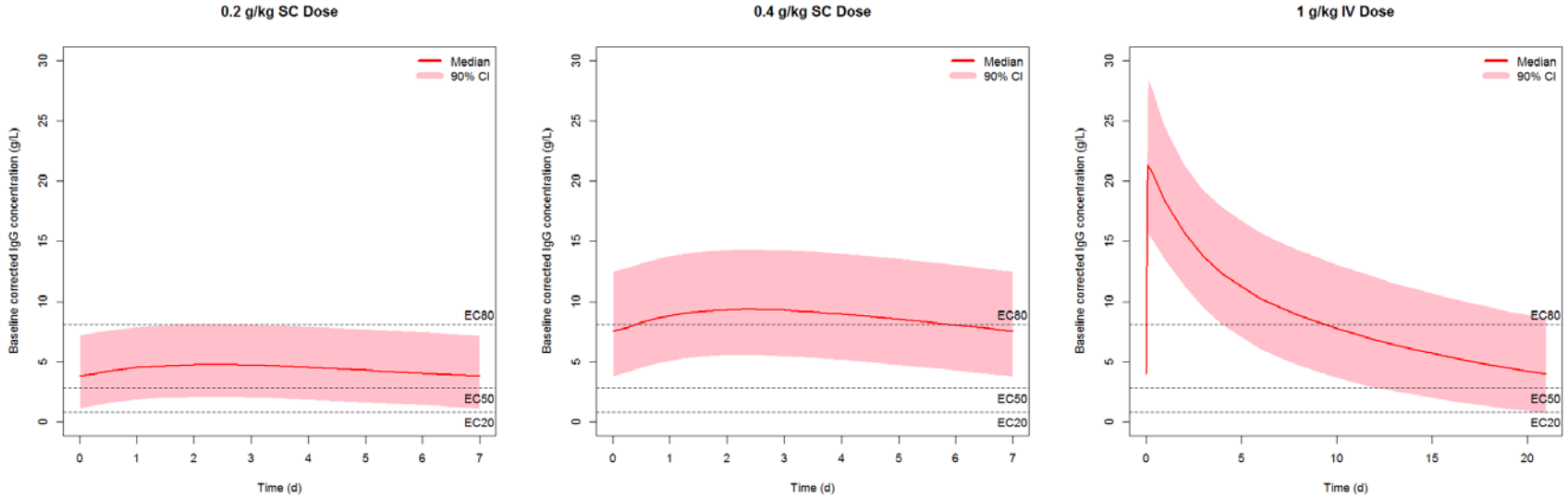
まとめると、ER 解析に基づき、IgPro20 0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw の週 1 回皮下投与により、無治療時に比べて INCAT スコアが安定又は減少する確率が上昇する。また、シミュレーションから、IgPro20 のいずれの用量でもトラフで EC_{50}（2.8 g/L）を超える血清中 IgG 濃度が得られることが示された。具体的には、IgPro20 0.4 g/kg bw を週 1 回皮下投与後、CIDP 被験者の 96%で定常状態における最低（トラフ）濃度（C_{trough}）が EC_{50} を超えた。また、IgPro20 0.2 g/kg bw の週 1 回皮下投与後、CIDP 被験者の 72%で、C_{trough} が EC_{50} を超えることが示された。

日本人被験者のベースラインの INCAT スコアは非日本人被験者に比べて低かったが、ER シミュレーションの結果、IgPro20 により INCAT スコアが維持又は改善する確率は地域に依存しないことが明らかとなった。

2.7.2.3.4.3　静脈内投与と皮下投与の比較

この ER 解析を用い、IVIG 及び SCIG を投与後の定常状態におけるベースライン補正血清中 IgG 濃度を比較した。IgPro10 1 g/kg bw を 3 週ごとに静脈内投与後及び IgPro20 0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw を週 1 回皮下投与後に予測される定常状態におけるベースライン補正 IgG 濃度を比較した（図 2.7.2-11）。また、ER 解析から算出した主要な目標ベースライン補正 IgG 濃度（EC_{20}、EC_{50} 及び EC_{80}）を図 2.7.2-11 に重ねて示す。各投与レジメンについて、トラフ濃度の平均値及び予測される INCAT スコアが安定又は減少する確率を表 2.7.2-16 に示す。

図 2.7.2-11　IgPro20 0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw を週 1 回皮下投与後及び IgPro10 1 g/kg bw を 3 週ごとに静脈内投与後の定常状態におけるベースライン補正 IgG 濃度－時間プロファイル（シミュレーションにより得られた結果）



CI = 信頼区間；d = 日；$EC_{20, 50, 80}$ = 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；IgG = 免疫グロブリン G；IV = 静脈内（の）；SC = 皮下（の）
注：赤色の実線は IgG 濃度の中央値；ピンク色の網かけ部分は 90%予測区間；破線は EC_{20}、EC_{50} 及び EC_{80} の目標値を示す。
Source: Redrawn from Module 5.3.3.5, Population Pharmacokinetic Report, Appendix 12

表 2.7.2-16　IgPro20 0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw を週 1 回皮下投与後及び IgPro10 1 g/kg bw を 3 週ごとに静脈内投与後に INCAT スコアが安定（維持）又は減少（改善）する確率及び相当する IgG トラフ濃度

Dose and Regimen	Mean Baseline-corrected IgG C_{trough}	Median (90% CI) Probability of a Stable or Decreased Total INCAT Score
IgPro20: 0.2 g/kg SC, weekly	3.82	81% (80%, 82%)
IgPro20: 0.4 g/kg SC, weekly	7.54	86% (85%, 88%)
IgPro10: 1 g/kg IV, every 3 weeks	3.99	81% (80%, 83%)

C_{trough} = 定常状態での最低（トラフ）濃度；CI = 信頼区間；IgG = 免疫グロブリン G；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；IV = 静脈内（の）；SC =皮下（の）
Source: Module 5.3.3.5, Exposure-response Report, Appendix 6

この解析から明らかとなった結果を以下に示す：

- ベースライン補正血清中 IgG 濃度－時間曲線のシミュレーションから、IgPro10 1 g/kg bw の静脈内投与後に比べて IgPro20 0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw の皮下投与後にピーク／トラフ比がより低く、より一貫した IgG 濃度の上昇が得られることが示された。
- 投与間隔終了時のベースライン補正血清中 IgG トラフ濃度の平均値は、0.2 g/kg bw 皮下投与時（Day 7：3.82 g/L）及び 1 g/kg bw 静脈内投与時（Day 21：3.99 g/L）と比較して、0.4 g/kg bw 皮下投与時（Day 7：7.54 g/L）が最も高かった。
- IgPro10 1 g/kg bw 静脈内投与時と IgPro20 0.2 g/kg bw 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%）。IgPro20 0.2 g/kg bw の皮下投与時及び IgPro10 1 g/kg bw を静脈内投与時と比較して、IgPro20 0.4 g/kg bw を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%）。IgPro20 の各投与レジメンで INCAT スコアが安定又は減少する確率は、無治療時（64%）より高かった。
- 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%と 86%の間となる。

2.7.2.3.5　臨床用量の妥当性

CIDP 患者の治療において推奨される IgPro20 の通常用量（皮下投与）は、0.2 g/kg bw/週である（1 日又は連続する 2 日で分割投与）。ただし、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。以下に示す臨床薬理データの考察からこの推奨用量が裏付けられた。

用量依存的な曝露量

3003 試験の無作為化後期間に観測された血清中 IgG トラフ濃度には、IgPro20 の 0.2 g/kg bw と 0.4 g/kg bw の用量間で用量依存的な増加が認められた。この所見と同様に、母集団 PK モデルから算出した PK パラメーターも、0.4 g/kg bw 投与後は 0.2 g/kg bw 投与後よりも高値を示した。

また、観測された血清中 IgG 濃度により、IVIG からの切替え後のトラフ濃度の平均値は、IgPro20 0.2 g/kg bw を皮下投与後には安定的に推移し、IgPro20 0.4 g/kg bw を皮下投与後には上昇することが示された。

曝露－応答関係

集団ベースの ER モデルを用い、CIDP 被験者における IgPro20 投与後の血清中 IgG 濃度と INCAT スコアの関係を定量化した。血清中 IgG 濃度が高くなるにしたがって、INCAT スコアが安定（維持）又は減少（改善）する確率も高くなった。

ER モデルに基づき、EC_{50}（INCAT スコアが安定又は減少する確率：約 78%）が得られると予測されるベースライン補正 IgG トラフ濃度は 2.8 g/L と推定された。トラフ濃度がこの目標濃度以上に維持される被験者の割合は、IgPro20 0.2 g/kg bw の投与時には 72%、0.4 g/kg bw の投与時には 96%となり、これらの結果により 0.2～0.4 g/kg bw の用量範囲を用いる根拠が得られた。さらに、IgPro20 0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw を投与後に予測されるベースライン補正 IgG トラフ濃度の平均値はそれぞれ 3.82 g/L 及び 7.54 g/L であり、INCAT スコアが安定又は減少する確率はそれぞれ 81%及び 86%であった。これらの値はいずれも無治療時（64%）より高値であった。最後に、本モデルにより 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%と 86%の間となる。

本解析に基づき、24 週間投与後の INCAT スコアでの評価として、IgPro20 の 2 つの用量の投与により高い割合の被験者で IgG 濃度が臨床的に意義のある効果が得られる濃度を上回る。

2.7.2.3.6　内因性要因及び外因性要因を評価する試験

IgPro20 の有効成分は IgG である。IgG はヒト血漿由来成分であり、血漿の内因性成分と同様に作用する。IgPro20 投与後の血清中 IgG の PK に影響する可能性のある内因性要因及び外因性要因を評価する正式な試験は実施していない。

母集団 PK 解析（2.7.2.3.3 項）を用いて、CIDP 被験者に IgPro20 を投与後の血清中 IgG の PK に影響する可能性のある内因性要因（体重、年齢、性別）及び外因性要因（地域［日本対日本以外］）について検討した。その要約を以下に示す。

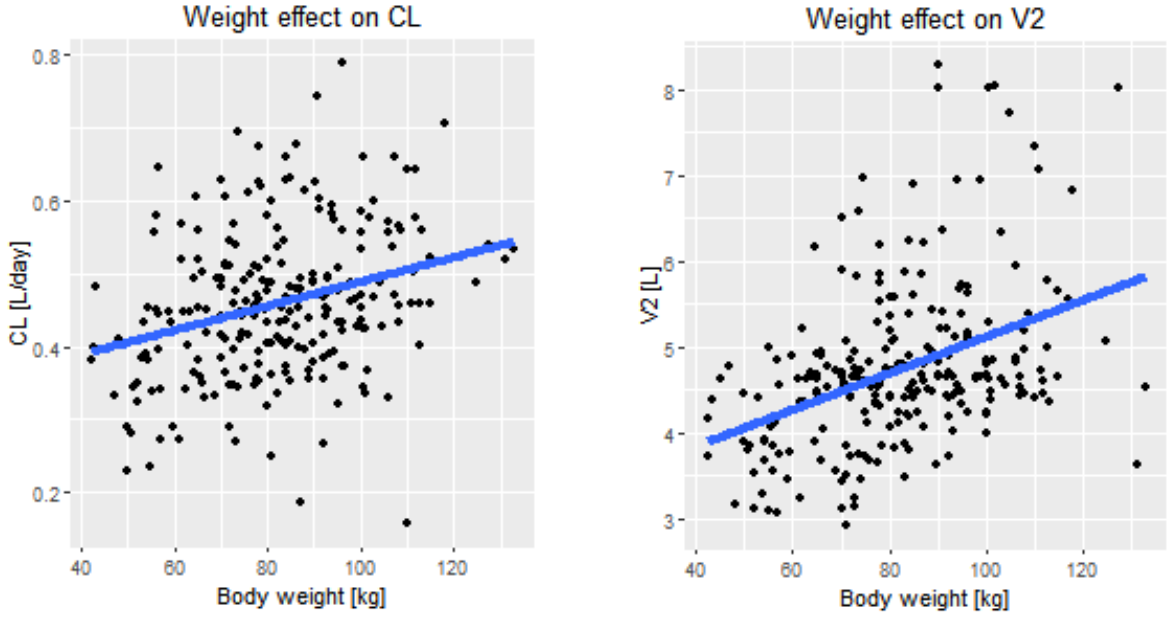
2.7.2.3.6.1　薬物相互作用

IgPro20 の有効成分は内因性ヒト血漿タンパク質であるため、シトクロム P450 アイソザイムによる代謝、排泄又は薬物動態的相互作用の対象とはならない。薬物相互作用試験は実施していない。

2.7.2.3.6.2　体重の影響

母集団 PK 解析用の統合 PK データセット 235 例の体重の中央値は 82 kg（範囲：42～133 kg）であった（5.3.3.5 項 Population Pharmacokinetic Report, Table 3）。体重と基本モデルから得た血清中 IgG の CL 及び V2 の関係を図 2.7.2-12 に示す。体重は IgG の CL 及び V2 の有意な予測因子であった（5.3.3.5 項 Population Pharmacokinetic Report, Table 7）。CL 及び V2 に対する体重の指数の平均値（95% CI）はそれぞれ 0.615（0.387、0.844）及び 0.773（0.55、1.00）と推定された（5.3.3.5 項 Population Pharmacokinetic Report, Table 9）。

図 2.7.2-12　共変量効果の要約：体重と血清中 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



CL = クリアランス；IgG = 免疫グロブリン G；V2 = 中心コンパートメントの分布容積
注：黒色の丸は個別のデータ；青色の実線は線形回帰曲線を示す。
Source: Module 5.3.3.5, Population Pharmacokinetic Report, Figure 22

2.7.2.3.6.3　年齢の影響

母集団 PK 解析用の統合 PK データセット 235 例の年齢の中央値は 58 歳（範囲：22～83 歳）であった（5.3.3.5 項 Population Pharmacokinetic Report, Table 3）。連続的共変量として検定した年

齢は、図 2.7.2-13 に示すとおり、CL 又は V2 の有意な共変量ではなかった（5.3.3.5 項 Population Pharmacokinetic Report, Table 7）。

図 2.7.2-13　共変量効果の要約：年齢と血清中 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

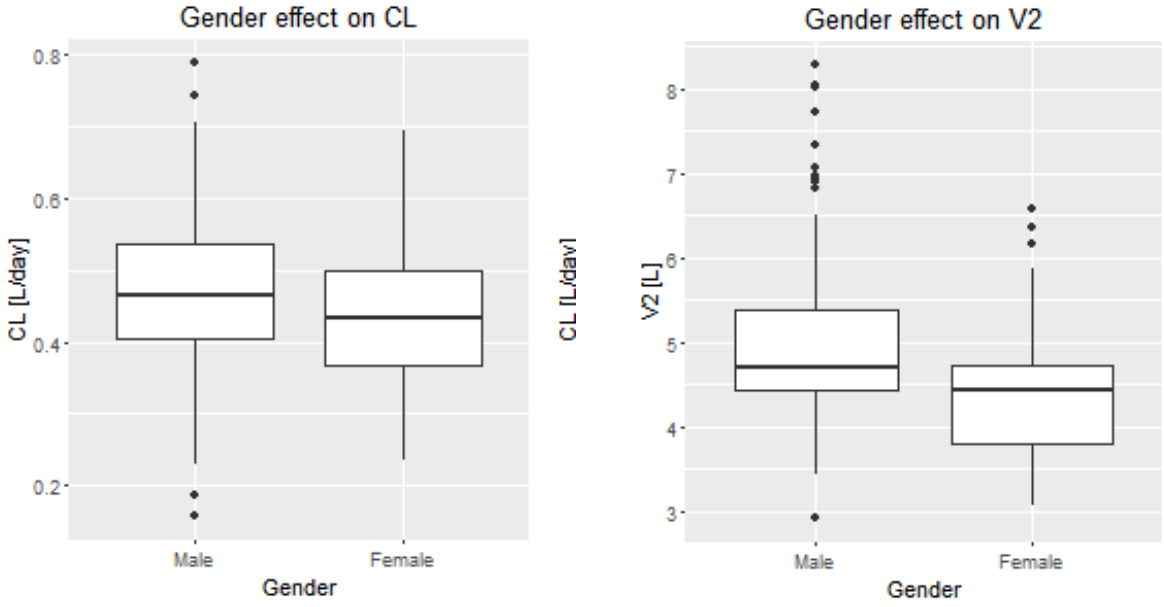


CL = クリアランス；IgG = 免疫グロブリン G；V2 = 中心コンパートメントの分布容積
注：黒色の丸は個別のデータ；青色の実線は線形回帰曲線を示す。
Source: Module 5.3.3.5, Population Pharmacokinetic Report, Figure 22

2.7.2.3.6.4　性別の影響

母集団 PK 解析用の統合 PK データセットには男性被験者 149 例及び女性被験者 86 例が含まれた（5.3.3.5 項 Population Pharmacokinetic Report, Table 4）。正式な共変量解析により性別の影響を検定した結果、図 2.7.2-14 に示すとおり、IgG の CL 又は V2 に男女間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

図 2.7.2-14　共変量効果の要約：性別と血清中 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（男性被験者と女性被験者の比較）



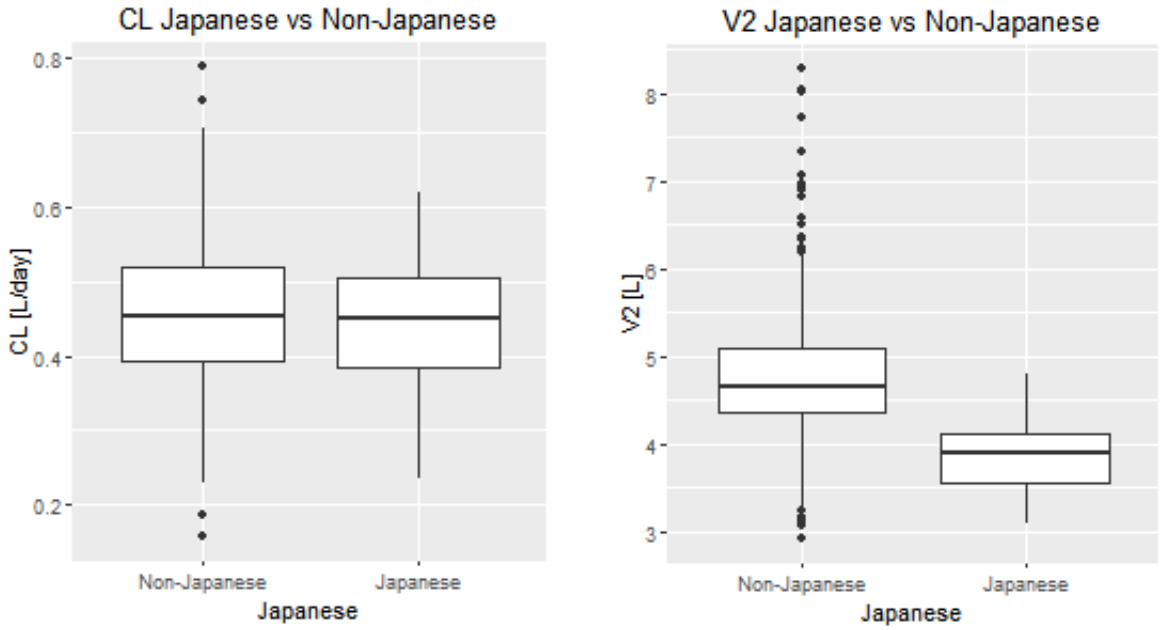
CL = クリアランス；IgG = 免疫グロブリン G；V2 = 中心コンパートメントの分布容積
注：箱ひげ図は中央値（黒色の実線）、第 1 四分位値及び第 3 四分位値を示す。ひげは四分位範囲の 1.5 倍を示す。外れ値は黒色の丸で示す。
Source: Module 5.3.3.5, Population Pharmacokinetic Report, Figure 23

2.7.2.3.6.5　地域の影響

日本人被験者と非日本人被験者の比較

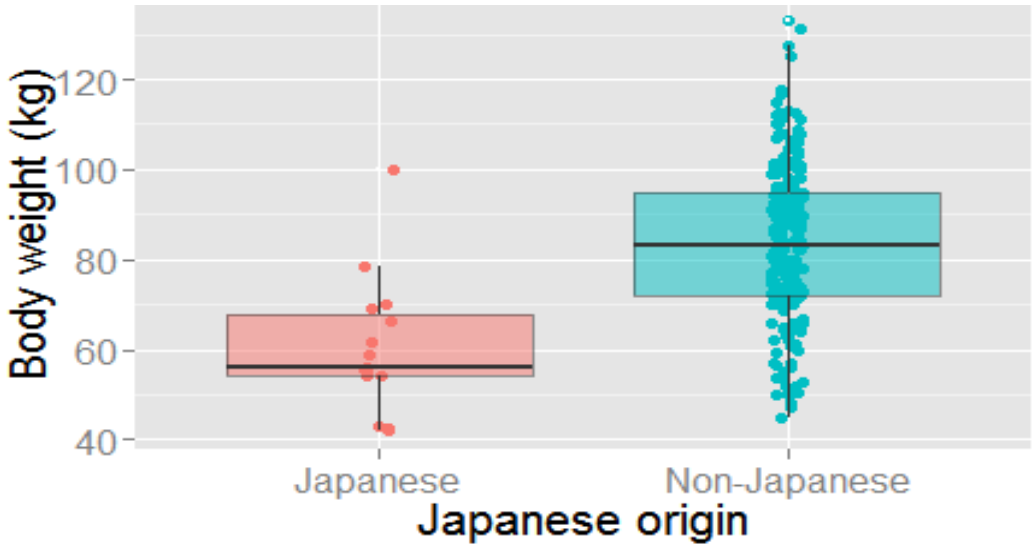
母集団 PK 解析用の統合 PK データセットには、日本の治験実施医療機関の 15 例及び日本以外の治験実施医療機関の 220 例が含まれた（5.3.3.5 項 Population Pharmacokinetic Report, Table 4）。正式な共変量解析を実施し、IgPro20 投与後の IgG 濃度の PK に対する日本の地域としての影響を検定した。IgG の CL 又は V2 に日本人被験者と非日本人被験者との間で臨床的に意義のある差は認められなかった（図 2.7.2-15）。日本人被験者と非日本人被験者には体重分布に差が認められたが（図 2.7.2-16）、体重差について考慮すると、重要な PK パラメーターに対する日本の地域としての影響は認められなかった。日本人被験者のベースラインの INCAT スコアは非日本人被験者に比べて低かったが、ER シミュレーションに基づき、IgPro20 により INCAT スコアが維持又は改善する確率は地域に依存しないことが明らかとなった。

図 2.7.2-15　共変量効果の要約 : 地域と血清中 IgG クリアランス及び中心コンパートメントの分布容積（日本人被験者と非日本人被験者の比較）



CL = クリアランス；IgG = 免疫グロブリン G；V2 = 中心コンパートメントの分布容積
注 : 箱ひげ図は中央値（黒色の実線）、第 1 四分位値及び第 3 四分位値を示す。ひげは四分位範囲の 1.5 倍を示す。外れ値は黒色の丸で示す。
Source: Module 5.3.3.5, Population Pharmacokinetic Report, Figure 23

図 2.7.2-16　日本人被験者と非日本人被験者の体重分布の比較



注 : 箱ひげ図は中央値（黒色の実線）、第 1 四分位値及び第 3 四分位値を示す。ひげは四分位範囲の 1.5 倍を示す。個別の値は丸として示す。
Source: Module 5.3.3.5, Population Pharmacokinetic Report, Appendix 4

2.7.2.3.6.6　特別な集団における薬物動態

IgPro20 の有効成分は内因性ヒト血漿タンパク質である。したがって、IgPro20 は内因性タンパク質と同様に異化される。腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者を対象とする正式な試験は実施していない。

高齢患者を対象とする正式な PK 試験は実施していない。18 歳未満の被験者は IgPro20 又は IgPro10 の試験への組入れ時に不適格とした。3003 試験では 57 例（27.5%）が 65 歳以上であり（表 2.7.2-2）、3001 試験では 10 例（35.7%）が 65 歳以上であった（表 2.7.2-10）。母集団 PK 解析にはこれらの被験者のデータも含め、年齢は IgG の PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.6.3 項）。

2.7.2.3.7　結論

- 3003 試験の皮下投与期間に観測された血清中 IgG トラフ濃度に基づき、IgPro20 0.2 g/kg bw 週 1 回投与と 0.4 g/kg bw 週 1 回投与の間に用量依存性の IgG 濃度の上昇が認められた。
- 3003 試験の継続試験である 3004 試験で観測された血清中 IgG トラフ濃度から、IgPro20 0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw の週 1 回皮下投与により IgG 濃度は維持されることが確認された。
- 最終の母集団 PK モデルは、CIDP 被験者に IgPro20 を皮下投与後の IgG の体内動態を適切に反映しており、このモデルの頑健性が示された。検定した共変量のうち、IgG の CL 及び V2 の有意な予測因子は体重のみであった。体重差について検討した結果、母集団 PK 解析により日本人被験者と非日本人被験者の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。
- 集団ベースの ER モデルを用いて IgPro20 投与後の血清中 IgG 濃度と INCAT スコアの関連性を定量化した結果、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ベースライン補正 IgG 濃度は 2.8 g/L と推定された。この解析に基づき、IgPro20 のいずれの用量でも IgG トラフ濃度はこの目標濃度を上回ると考えられた（0.4 g/kg bw で被験者の 96%、0.2 g/kg bw で被験者の 72%）。

2.7.2.4　特別な試験

該当せず。

2.7.2.5 付録

該当せず。

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

2.7　臨床概要
2.7.3　臨床的有効性

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
2.7.3.1　背景及び概観 7
2.7.3.1.1　背景 7
2.7.3.1.2　臨床的有効性の概要 7
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1　3003 試験 13
2.7.3.2.2　3004 試験 16
2.7.3.3　全試験を通した結果の比較と解析 21
2.7.3.3.1　3003 試験 21
2.7.3.3.2　3004 試験 41
2.7.3.4　推奨用法・用量に関連する臨床情報の解析 54
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 55
2.7.3.6　有効性のまとめ 56
2.7.3.7　付録 58

表の一覧

表 2.7.3 - 1　3003 試験及び 3004 試験の概要 9
表 2.7.3 - 2　3003 試験の投与群別及び CIDP 再発状況別の被験者の内訳（全被験者集団、3004 試験） 19
表 2.7.3 - 3　地域別の皮下投与を受けた被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性（ITTS、3003 試験） 22
表 2.7.3 - 4　主要有効性評価項目の解析及び感度分析（ITTS、3003 試験） 25
表 2.7.3 - 5　地域別の主要有効性評価項目（ITTS、3003 試験） 26
表 2.7.3 - 6　皮下投与期間：CIDP 再発又はその他の理由による投与中止－主要有効性評価項目－部分集団解析（3003 試験） 40
表 2.7.3 - 7　地域別の人口統計学的特性及びベースライン特性（全被験者集団、3004 試験） 42
表 2.7.3 - 8　CIDP 再発率及び 3003 試験終了時の投与群及び再発状況別の初回の CIDP 再発までの時間（全被験者集団、3004 試験） 45
表 2.7.3 - 9　R-ODS パーセンタイルスコア（全被験者集団、3004 試験） 47
表 2.7.3 - 10　利き手の平均握力（全被験者集団、3004 試験） 49
表 2.7.3 - 11　MRC 合計スコア（全被験者集団、3004 試験） 51

図の一覧

図 2.7.3 - 1　試験デザイン（3003 試験）.....14
図 2.7.3 - 2　治験実施計画書初版の試験デザイン（3004 試験）.....17
図 2.7.3 - 3　治験実施計画書の改訂 1 以降の試験デザイン（3004 試験）.....18
図 2.7.3 - 4　CIDP 再発又はその他の理由による投与中止までの時間（ITTS、3003 試験）.....27
図 2.7.3 - 5　CIDP 再発までの時間（ITTS、3003 試験）.....28
図 2.7.3 - 6　INCAT スコアの変化量の平均値（SE）（ITTS、3003 試験）.....29
図 2.7.3 - 7　R-ODS パーセンタイルスコアの変化量の平均値（SE）（ITTS、3003 試験）.....30
図 2.7.3 - 8　R-ODS 質問票の結果（ITTS、3003 試験）.....31
図 2.7.3 - 9　利き手の平均握力の変化量の平均値（SE）（ITTS、3003 試験）.....32
図 2.7.3 - 10　MRC 合計スコアの変化量の平均値（SE）（ITTS、3003 試験）.....33
図 2.7.3 - 11　潜時のフォレストプロット（ITTS、3003 試験）.....35
図 2.7.3 - 12　伝導速度のフォレストプロット（ITTS、3003 試験）.....36
図 2.7.3 - 13　伝導ブロックのフォレストプロット（ITTS、3003 試験）.....37
図 2.7.3 - 14　振幅のフォレストプロット（ITTS、3003 試験）.....38

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
bw	Body weight	体重
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
CMAP	Compound muscle action potential	複合筋活動電位
EFNS	European Federation of Neurological Societies	欧州神経学会
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Scale	－
ITTS	Intention-to-Treat Set	Intention-to-Treat 解析対象集団
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
PNS	Peripheral Nerve Society	末梢神経学会
QOL	Quality of life	生活の質
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale	－
SCIG	Subcutaneous immunoglobulin	皮下注用人免疫グロブリン
SC Week X	－	皮下投与期間の Week X

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。
ベースライン	3003 試験：皮下投与期間開始時に情報を収集する時点。 3004 試験：治験実施計画書初版下で組み入れた被験者は Week 1、治験実施計画書の改訂 1 以降に組み入れた被験者は 3003 試験の試験終了来院時と同時点とした。
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。
組入れ	書面による同意取得後、被験者が試験への参加を開始する時点。
IgPro10	CSL ベーリング社の静注用人免疫グロブリン 10%液剤（Privigen）。無作為化前期間中に使用した。また、3003 試験の IgPro10 救済治療期間中に救済薬として使用した。
IgPro10 救済治療期間	3003 試験：皮下投与期間に CIDP を再発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 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 週間の期間。
無作為化前期間	3003 試験：IVIG 休薬期間及び IgPro10 を用いた IgPro10 再安定化期間からなる無作為化前の非盲検、単群試験期間。

無作為化後期間	3003 試験：IgPro20（0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw）／プラセボの無作為化プラセボ対照皮下投与期間からなる試験期間。CIDP を再発した被験者は IgPro10 救済治療期間に移行した。
スクリーニング	各治験責任医師が適切かつ典型的な被験者を試験に組み入れることができるよう設定するあらかじめ定めた一連の手順。スクリーニングは 3003 試験開始時に実施し、3004 試験では実施しなかった。
試験開始	最初の被験者の書面による同意を得た時点：被験者を試験に組み入れた最初の施設における最初の被験者の初回来院に相当。
CIDP 再発後の回復	3003 試験：調整 INCAT スコアがベースラインの INCAT スコアに復する（又は上回る）こと。 3004 試験 : 調整 INCAT スコアが 4 週間以内にベースラインのスコアに復する（又は上回る）ことと定義した。
初回の CIDP 再発までの時間（日数）	各投与群で最初に CIDP 再発した日−各投与群で最初に投与した日+1 日

略語：略語・略号一覧を参照。

注　記

IgPro20_3003 試験（PATH 試験）は、IgPro10（Privigen）を用いる無作為化前期間及び IgPro20（Hizentra）を用いる無作為化後期間で構成される。本概要には無作為化後期間の試験方法及び結果について示す。提示した統計データセットには 2 つの試験相（無作為化前期間及び無作為化後期間）で得られたデータが含まれる。加えて、継続試験である IgPro20_3004 試験の有効性の結果も含めた。

本概要に要約する試験には、治験依頼者が割り当てた薬剤コード IgPro20 及びこれに続いて下線と 4 桁の固有の番号が正式に割り当てられているが、便宜上、本文中の試験番号は 4 桁の固有の番号に省略する。例えば、IgPro20_3003 試験は 3003 試験と表記し、IgPro20_3004 試験は 3004 試験と表記する。

3004 試験の治験薬の 2 用量は、IgPro20 の 0.2 g/kg 体重（bw）及び 0.4 g/kg bw であった。

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　背景

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（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［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。

国際ガイドライン（欧州神経学会［EFNS］／末梢神経学会［PNS］ガイドライン［EFNS/PNS joint task force 2010］）によれば、感覚性及び運動性 CIDP の治療における静注用人免疫グロブリン（IVIG）製剤の使用が推奨されている（推奨レベル A）。また、皮下注用人免疫グロブリン（SCIG）は、CIDP に対するもう一つの治療選択肢であり［Markvardsen et al, 2013；Cocito et al, 2014；Leussink et al, 2016］、これにより患者（又はその介護者）は在宅での自己投与が可能となる。

IgPro20 は、ready-to-use の皮下注用人免疫グロブリン G（IgG）の 20%液剤である。IgPro20 は、原発性免疫不全症候群の治療を適応とし、Hizentra を販売名とする皮下注用液剤であり、米国、欧州連合（EU）、スイス、ラテンアメリカ、東ヨーロッパ、カナダ及びオーストラリアで承認されている。日本では、IgPro20 は、「無又は低ガンマグロブリン血症」を適応として承認を取得している。

2.7.3.1.2　臨床的有効性の概要

2.7.3.1.2.1　3003 試験

神経筋障害の再発を抑制する維持療法としての CIDP 治療を適応とする IgPro20 の承認申請を裏付けるため、3003 試験で認められた有効性について本概要書に要約する。

適格被験者を、プラセボ、IgPro20 0.2 g/kg bw 又は IgPro20 0.4 g/kg bw のいずれかを週 1 回 24 週間皮下投与する群に無作為化した。

主要評価項目は、下肢と上肢の機能に関する 10 ポイントの尺度である調整 Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Scale（INCAT）スコア（用語の定義参照）に基づく CIDP が再発した被験者又は皮下投与期間中にその他の理由により試験を中止した被験者の割合とした。INCAT スコア（［Merkies et al, 2002］らにより妥当性が構築された）は、IVIG を用いる CIDP 試験において良好な反応性を示したことから、CIDP 再発を判定するために選択した［Hughes et al, 2008］。3003 試験は、IgPro20 の少なくとも 1 用量がプラセボに対し優越性を示した場合に成功とみなした。

CIDP 再発は、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 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と定義した（用語の定義参照）。

その他の有効性評価項目として、CIDP において速やかかつ持続的な反応性を示す握力［Hughes et al, 2008；Vanhoutte et al, 2013］に加え、8 つの両側筋肉対を個別に評価し合計する Medical Research Council（英国医学研究審議会［MRC］）合計スコア［Kleyweg et al, 1991；Léger et al, 2001］及び CIDP 患者の活動性及び社会参加を測定する Rasch-built Overall Disability Scale（R-ODS）パーセンタイルスコア［van Nes et al, 2011］を含めた。また、有効性評価には電気生理学的パラメーターも用いた。末梢性ニューロパチーの治療法を評価する臨床試験では多くの場合電気生理学的パラメーターが用いられる［Bril et al, 1998；Ashworth et al, 2000；Bril et al, 2009］。被験者自身が認識する身体の健康は、健康関連 QOL スコアを用いて評価した。

2.7.3.1.2.2　3004 試験

3004 試験は、3003 試験を完了した、又は CIDP 再発後 IgPro10（Privigen）での救済治療により回復した CIDP 被験者における維持療法に対する IgPro20 の 2 用量（0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw）の長期の安全性及び有効性を検討する非盲検、継続試験であった。被験者に IgPro20 を 48 週間皮下投与した。

本試験に組み入れた被験者には、組入れ時期（治験実施計画書の改訂 1 の前後）により初回用量として 0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw を週 1 回投与した。

主要目的は IgPro20 の長期安全性を評価することであった。

3003 試験と同様に、その他の有効性評価項目として INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、握力、MRC 合計スコア及び健康関連 QOL 質問票を含めた。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

CIDP 被験者を対象として 2 つの試験を実施し、本適応における IgPro20 の有効性を評価した。

- IgPro20_3003 試験（3003 試験、完了した試験）：CIDP の治療に対する異なる 2 用量の IgPro20（皮下注用人免疫グロブリン）の有効性、安全性及び忍容性を検討する、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（3004 試験、完了した試験）：先行する 3003 試験を完了した被験者又は 3003 試験で救済治療により CIDP 再発から回復した被験者における CIDP の維持治療に対する 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）

これらの試験の概要を表 2.7.3 - 1 に示す。

治験の最終総括報告書を 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR 及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR に示す。安全性の結果は 2.7.4 項に要約する。

表 2.7.3 - 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	Primary and Secondary Efficacy Variables
Evaluation Studies						
Study IgPro20_3003; Completed; Module 5.3.5.1	Phase 3, prospective, multicenter, parallel-group, double-blind, randomized, placebo-controlled study [a].	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 g/kg bw, 0.4 g/kg bw) in the maintenance treatment 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);	INCAT score R-ODS centile score Mean grip strength MRC sum score Electrophysiology parameters Quality of life.

Study Number; Status; Report Location	Phase, Study Design	Location of Study Sites (N)	Study Objectives	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Primary and Secondary Efficacy Variables
Evaluation Studies						
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 (placebo: 57, 0.2 g/kg: 57, 0.4 g/kg: 58); 110 Males, 62 Females; Age: 56.7 (24.7 to 82.7) years; IgPro10 Rescue Period: 60 subjects, including 5 Japanese subjects.	Placebo (2% human albumin solution in 250 mmol/L L-proline and 8 to 30 mg/L polysorbate 80); Weekly SC infusions for 24 weeks, in 2 infusion sessions conducted on 1 or 2 consecutive day(s); IgPro20, 0.2 g/kg bw (plus placebo to match volume in all 3 groups) OR IgPro20, 0.4 g/kg bw OR Placebo; Treatment duration: up to 24 weeks.	

Study Number; Status; Report Location	Phase, Study Design	Location of Study Sites (N)	Study Objectives	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Primary and Secondary Efficacy Variables
Evaluation Studies						
Study IgPro20_3004; 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; Total 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, initial dose of 0.4 g/kg bw for 24 weeks, then 0.2 g/kg bw for another 24 weeks with optional increase to 0.4 g/kg bw in case of CIDP relapse; After amendment 1: IgPro20, initial dose of 0.2 g/kg bw; optional increase to 0.4 g/kg bw in case of CIDP relapse; Weekly SC infusions, 1 session for the 0.2 g/kg bw dose and 2 sessions for the 0.4 g/kg bw dose during 1 or 2 consecutive days.	INCAT score R-ODS centile score Mean grip strength MRC sum score Quality of life.

bw = 体重；CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；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；R ODS = Rasch built Overall Disability Scale；SC = 皮下（の）；SDS = 安全性解析対象集団

[a] 3003 試験には 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（救済治療期間）。本概要には、神経筋障害の再発を抑制する維持療法としての CIDP 治療を適応とする IgPro20 の承認申請を支持するため、無作為化後期間に得られた IgPro20 の有効性データのみを含めた。

[b] 3003 試験の継続試験

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

注：本承認申請においては、IgPro20_3003 試験を略して「3003 試験」、IgPro20_3004 試験を略して「3004 試験」と表記する。

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

2.7.3.2.1　3003 試験

2.7.3.2.1.1　試験デザイン

本試験は、2 つの試験期間からなる、前向き、多施設共同、並行群、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第 III 相試験であり、既に完了している（図 2.7.3 - 1）。

- 無作為化前期間 : IVIG 休薬期間（IVIG を投与しない）及び IgPro10 再安定化期間（すべての被験者に IgPro10 を投与）で構成された。
- 無作為化後期間 : IgPro20 の 2 用量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。CIDP が再発した被験者は IgPro10 救済治療期間に移行し、IgPro10 の投与を受けた。

被験者が IgPro20／プラセボを用いる皮下投与期間に移行するためには、IgPro10 再安定化期間に CIDP 安定化を達成していなければならないこととした（CIDP 安定化の定義については用語の定義を参照）。

本臨床的有効性の概要には、CIDP の治療における維持療法としての神経筋障害の再発抑制を適応とする IgPro20 の承認申請を裏付けるため、無作為化後期間に得られた IgPro20 の有効性データのみを示す。

IgPro20 又はプラセボの皮下投与量は体重に基づき決定し、週 1 回 24 週皮下投与を行う以下の 3 つの投与群に適格被験者を無作為化した。

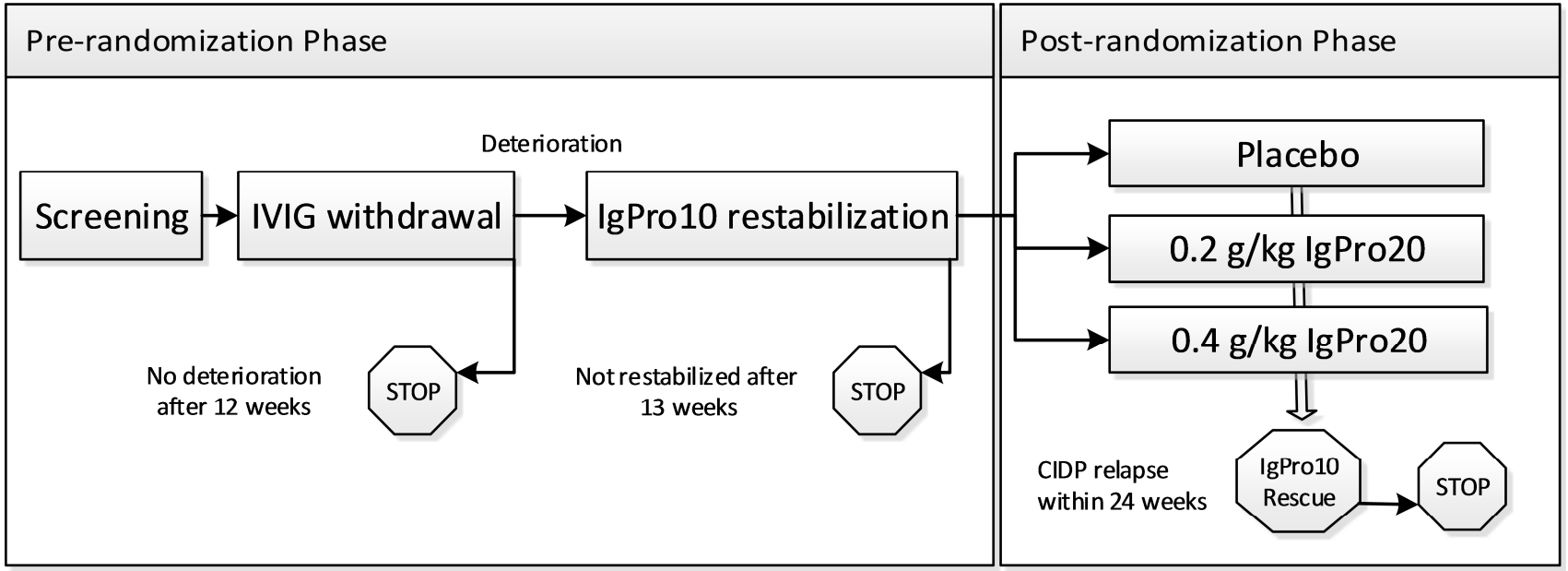
- IgPro20 0.2 g/kg bw
- IgPro20 0.4 g/kg bw
- プラセボ（ヒトアルブミン 2%溶液）

3 投与群にはすべて同じ容量を投与した（低用量群の容量はプラセボで補充した）。投与量は 2 回分に分割し、1 日又は連続する 2 日間で投与した。

有効性の主要解析は、組入れ基準 1 を満たし（EFNS/PNS 診断基準 2010 による Definite CIDP 又は Probable CIDP、5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 9.3.1）、無作為化され、IgPro20 又はプラセボの投与を 1 回以上受けたすべての被験者で構成された Intention-to-Treat 解析対象集団（ITTS）に基づいた。

また、治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者を ITTS から除外した治験実施計画書に適合した解析も実施した。

図 2.7.3 - 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：本概要には主に無作為化後期間について記載する。「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

2.7.3.2.1.2　結果

被験者の内訳及びベースライン特性

被験者 172 例を無作為化し、無作為化後期間の皮下投与期間の IgPro20 又はプラセボの投与を開始した（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.1.1.1H）。

プラセボの投与を受けた被験者は 57 例であった。そのうち 36 例が投与を中止した（CIDP 再発：32 例、被験者による中止：3 例、医師の判断：1 例）。0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者は 57 例であった。そのうち 21 例が投与を中止した（CIDP 再発：18 例、被験者による中止：2 例、有害事象：1 例）。0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者は 58 例であった。そのうち 19 例が投与を中止した（CIDP 再発：10 例、被験者による中止：8 例、有害事象：1 例）。

性別を除き、ITTS の人口統計学的特性及び原疾患特性に、投与群間で偏りはみられなかった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.4.2.3H）。男性被験者は、0.4 g/kg 群（31 例［53.4%］）と比べて 0.2 g/kg 群（42 例［73.7%］）に多かった。プラセボ群では、37 例（64.9%）が男性であった。

すべての被験者が本試験への組入れ前に免疫グロブリンによる前治療を受けていた（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.4.4.2.1）。

併用薬の使用に用量依存的パターンはみられなかった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.4.5.14H）。

日本人被験者の内訳

日本人被験者 11 例が無作為化され、IgPro20 又はプラセボの投与を開始した。3 例が IgPro20 0.2 g/kg bw、4 例が IgPro20 0.4 g/kg bw、4 例がプラセボの投与を受けた（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.1.1.2.1H 及び 14.2.4.2.5.1H）。

薬物動態

薬物動態解析及び結果の詳細については 2.7.2 項及び 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 11.4.2.6 に示す。

有効性

本項には ITTS の被験者の結果を示す。有効性データの治験実施計画書に適合した解析により、ITTS から得られた全体的な有効性の結果が裏付けられた。

主要有効性評価項目：CIDP 再発又はその他の理由による中止

IgPro20 の 2 用量（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た。CIDP が再発した、又はその他の理由により投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群（63.2%）と比べて IgPro20 群（0.4 g/kg 群：32.8%、0.2 g/kg 群：38.6%）で統計的に有意に低かった（表

2.7.3 - 4)。プラセボ群に対するCIDP再発又は投与中止の絶対リスク減少は、0.2 g/kg群で24.6%、0.4 g/kg で 30.4%であった。

CIDP 再発（感度解析 A）のみを考慮する場合、CIDP が再発した被験者の割合は、プラセボ群（56.1%）に比べ IgPro20 群（0.4 g/kg 群：19.0%、0.2 g/kg 群：33.3%）で統計的に有意に低かった。プラセボ群に対する CIDP 再発の絶対リスク減少は、0.2 g/kg 群で 22.8%、0.4 g/kg 群で 37.2%であった。

その他の感度分析及び治験実施計画書に適合した解析の結果も主要評価項目の解析結果を裏付けた（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.6.1.1H, 14.2.6.1.2H, 14.2.6.1.3H 及び 14.2.6.1.4H）。

副次的評価項目である INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力、及び MRC 合計スコアもプラセボと比べて IgPro20 の 2 用量で良好な結果が得られ、QOL 及び電気生理学的パラメーターも同様であった（2.7.3.3.1.2.3 項、2.7.3.3.1.2.5 項）。

安全性

安全性の結果の要約は 2.7.4 項及び 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 12.2 に示す。

2.7.3.2.2　3004 試験

2.7.3.2.2.1　試験デザイン

本試験は、3003 試験を完了した又は CIDP 再発後 IgPro10 での救済治療により回復した CIDP 被験者における維持療法に対する 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、継続試験であり、完了している。

被験者の内訳を 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.1.1.1 に示す。

3004 試験には被験者 82 例を組み入れた。このうち 63 例（76.8%）を治験実施計画書初版下で、19 例（23.2%）を治験実施計画書の改訂 1 以降に組み入れた（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.1.1.1）。治験実施計画書初版下で組み入れた被験者には、最初に 0.4 g/kg bw を 24 週間投与し、Week 25 の時点で 0.2 g/kg bw に切り替えた。治験実施計画書の改訂 1 以降に組み入れた被験者には、CIDP が再発しない限り、試験期間を通して 0.2 g/kg bw を投与した。CIDP が再発した場合、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 に増量して試験を継続する選択肢が与えられた。

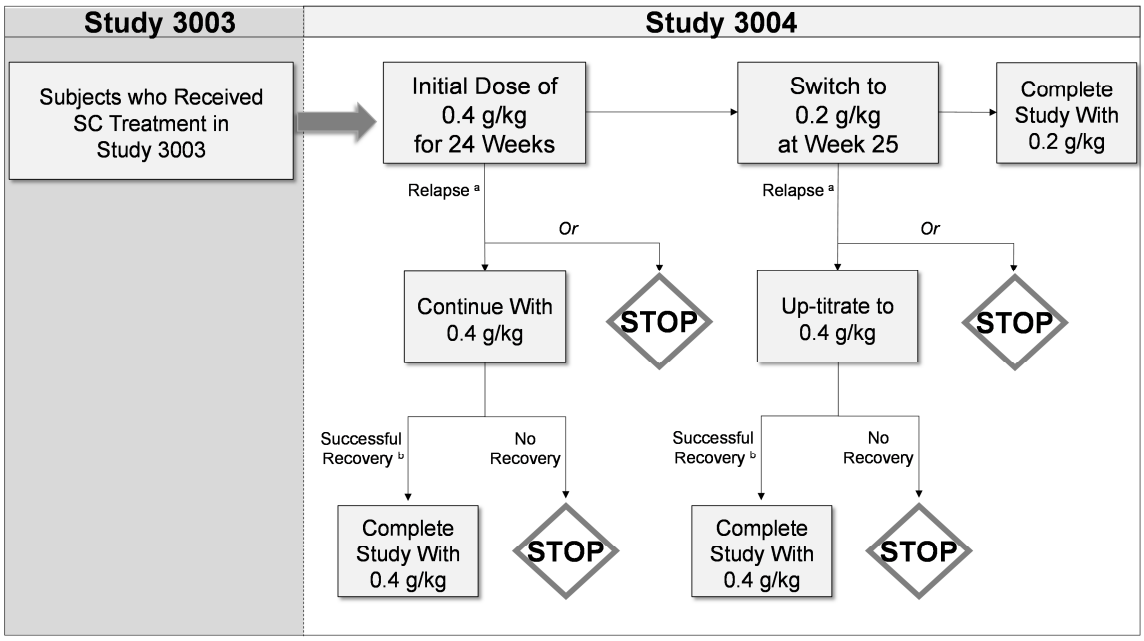
投与は体重に基づいた。用量 0.2 g/kg bw は 1 回で投与し、用量 0.4 g/kg bw は 2 回に分割して 1 日又は連続する 2 日間で投与した。

66 例（80.5%）が試験を完了し、16 例（19.5%）が有効性欠如（8 例）、有害事象（3 例）、同意撤回（3 例）及び医師の判断（2 例）により試験を中止した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.1.1.1）。

3004 試験の有効性評価項目はすべて副次又は探索的評価項目であった。有効性解析は試験に組み入れたすべての被験者で構成される全被験者集団を対象として実施した。全被験者集団から重大な治験実施計画書からの逸脱例を除外した治験実施計画書に適合した解析も実施した。

試験デザインは治験実施計画書の版によって異なる。治験実施計画書初版の試験デザインを図 2.7.3 - 2 に、治験実施計画書の改訂 1 以降の試験デザインを図 2.7.3 - 3 に示す。

図 2.7.3 - 2　治験実施計画書初版の試験デザイン（3004 試験）



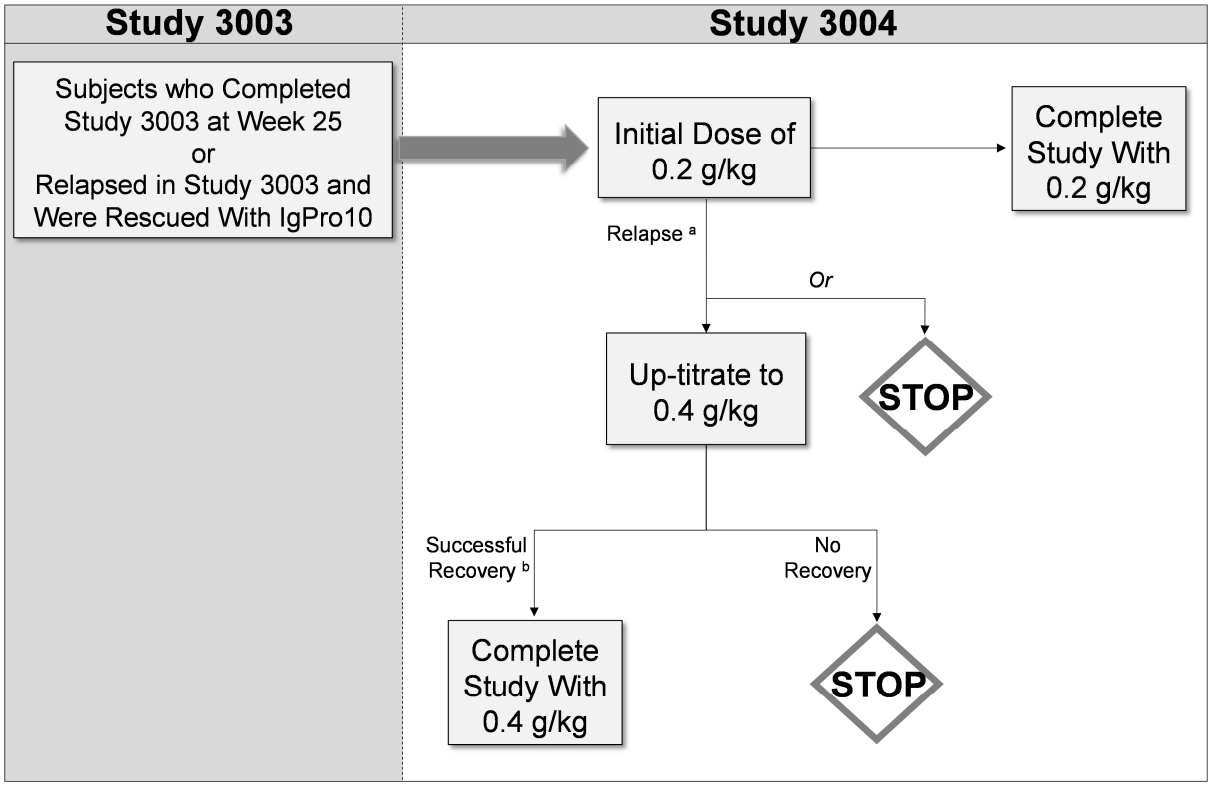
INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale；SC = 皮下（の）

[a] 被験者に CIDP が再発した場合、当該被験者は 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 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 2.7.3 - 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] 被験者に CIDP が再発した場合、当該被験者は 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 INCAT スコアまで回復する（上回る）ことと定義した。

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

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

2.7.3.2.2.2　結果

3003 試験とは異なり、3004 試験は 0.4 g/kg bw の投与から 0.2 g/kg bw の投与へ切り替え、CIDP が再発した場合には 0.4 g/kg bw の投与へ戻る試験デザインであったため、独立した 0.2 g/kg 群及び 0.4 g/kg 群は存在しなかった。

被験者の内訳及びベースライン特性

3003 試験後、3004 試験には 82 例の被験者を組み入れた（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.1.1.1）。被験者 62 例（75.6%）が初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受け、このうち 52 例（全被験者集団の 63.4%）が、試験デザインに従って、Week 25 時点で 0.2 g/kg bw の投与へ切り替えた。被験者 20 例（24.4%）は初回用量として 0.2 g/kg bw の投与を受けた（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Figure 10-1）。

66 例（80.5%）が試験を完了し、16 例（19.5%）が有効性欠如（治験責任医師の判定による CIDP 再発：8 例）、有害事象（3 例）、同意撤回（3 例）及び医師の判断（2 例）により試験を中止した。

事前に計画された被験者内での用量の変更を含む試験デザインに基づき、0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw の両方の用量で投与を受けた被験者が多く認められたため、人口統計学的特性及びベースライン特性は 2 つの投与群で同様であった。

被験者の多くは男性（50 例、61.0%）であり、白人（70 例、85.4%）であった。年齢の平均値は 57.6 歳（範囲：28.2～83.4 歳）であり、体重の平均値は 80.2 kg（範囲：42.1～135.1 kg）、体格指数の平均値は 26.7 kg/m^2（範囲：18.0～40.8 kg/m^2）であった。

3003 試験の投与群別及び CIDP 再発状況別の被験者の内訳

3003 試験の投与群別（0.4 g/kg 群、0.2 g/kg 群又はプラセボ群）及び 3003 試験での CIDP 再発状況（再発例／非再発例）別の被験者の内訳を表 2.7.3 - 2 に示す。

表 2.7.3 - 2　3003 試験の投与群別及び CIDP 再発状況別の被験者の内訳（全被験者集団、3004 試験）

Study 3003		Study 3004		
			Initial Dose in Study 3004	
Treatment and Relapse Status in Study 3003	Subjects Entering Study 3004	Overall (N = 82)	0.2 g/kg (N = 20)	0.4 g/kg (N = 62)
0.4 g/kg				
Non-relapsers, n = 39	23/39	23 (28.0)	5 (25.0)	18 (29.0)
Relapsers, n = 11	4/11	4 (4.9)	1 (5.0)	3 (4.8)
0.2 g/kg				
Non-relapsers, n = 36	21/36	21 (25.6)	6 (30.0)	15 (24.2)
Relapsers, n = 19	7/19	7 (8.5)	3 (15.0)	4 (6.5)
Placebo				
Non-relapsers, n = 21	12/21	12 (14.6)	3 (15.0)	9 (14.5)
Relapsers, n = 32	15/32	15 (18.3)	2 (10.0)	13 (21.0)

N = 被験者数；n = 各投与群の被験者数又は 3003 試験での CIDP 再発状況
Source: Adapted from Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Table 14.1.1.1.1, Figure 11–2, Figure 11–3, and Figure 11–4

日本人被験者の内訳

10 例の日本人被験者を 3004 試験に組み入れた（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Figure 14-2）。初回用量として、日本人被験者 10 例のうち 2 例（20.0%）に 0.4 g/kg bw、8 例に 0.2 g/kg bw を投与した。日本人被験者 10 例のうち 7 例が試験を完了した。2 例（20.0%）が有効性の欠如、1 例（10.0%）が医師の判断により試験を中止した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.1.1.1J）。

薬物動態

薬物動態解析（血清中 IgG トラフ濃度）の詳細及び結果は 2.7.2 項及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Section 11.4.1.5 に示す。

有効性

本項では全被験者集団の結果を示す。治験実施計画書に適合した解析対象集団における有効性データは全被験者集団から得られる有効性の結果を裏付けた。

CIDP 再発率及び初回の再発までの時間

3003 試験で 0.4 g/kg bw の投与を受け、CIDP を再発することなく試験を完了し、その後 3004 試験で初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者の CIDP 再発率は 5.6%（18 例中 1 例）であり、3003 試験の 0.4 g/kg 群で認められた CIDP 再発率 19.0%と比べて低かった。3003 試験で 0.2 g/kg bw の投与を受け、CIDP を再発することなく試験を完了し、その後 3004 試験のいずれかの時点で 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者の CIDP 再発率は 33.3%（18 例中 6 例）であり、3003 試験の 0.2 g/kg 群で認められた CIDP 再発率と同様であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Section 11.4.1.2）。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 を再発することなく試験を完了し、その後 3004 試験で 0.4 g/kg bw から 0.2 g/kg bw へ減量することができた被験者は 28 例中 19 例（67.9%）であった。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 CIDP が再発した被験者では、3004 試験で初回用量として IgPro20 0.4 g/kg bw の投与を受けた場合、初回用量として 0.2 g/kg bw の投与を受けた場合と比較して、高い確率で再発を回避することができた（CIDP 再発率：0.4 g/kg bw 投与時 7.7%、0.2 g/kg bw 投与時 50.0%）。

41 例（50.0%）（0.2 g/kg 群の 35 例［47.9%］、0.4 g/kg 群の 7 例［9.7%］）に CIDP が再発した。初回の CIDP 再発までの時間の中央値は 266.0 日（95%信頼区間：推定不能）であった。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 例のうち、大多数（31 例、88.6%）が回復した（2.7.3.3.2.2.2.1 項）。

その他の有効性評価項目

副次的評価項目である R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力、MRC 合計スコアにより、3003 試験で得られたエビデンスと一致して、IgPro20 が CIDP の長期治療に有効であることが裏付けられた（2.7.3.3.2.2.2.2 項、2.7.3.3.2.2.2.3 項及び 2.7.3.3.2.2.2.4 項）。さらに QOL の評価もこれらの結果を裏付けた（2.7.3.3.2.2.3 項）。

安全性

安全性の結果の概要は 2.7.4 項及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Section 12 に示す。

2.7.3.3　全試験を通した結果の比較と解析

本承認申請は 3003 試験及び 3004 試験の 2 試験に基づいている。各試験の概要は 2.7.3.2.1 項及び 2.7.3.2.2 項に、また結果の詳細は以下の項に示す。

2.7.3.3.1　3003 試験

2.7.3.3.1.1　試験対象集団

####### 2.7.3.3.1.1.1　人口統計学的特性及びベースライン特性

性別を除き、ITTS の人口統計学的特性及びベースライン特性に 3 投与群間で偏りはみられなかった。男性被験者数は 0.4 g/kg 群（31 例、53.4%）と比べて 0.2 g/kg 群（42 例、73.7%）で多かった（表 2.7.3 - 3）。

日本人被験者（3003 試験）

年齢と体重を除き、日本人被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性に 3 投与群間で偏りはみられなかった。年齢は IgPro20 群に比べてプラセボ群で高く（プラセボ群 : 57 歳、0.2 g/kg 群 : 41 歳、0.4 g/kg 群 : 44 歳）、体重は IgPro20 群に比べてプラセボ群で低かった（プラセボ群 : 52.7 kg、0.2 g/kg 群 : 65.2 kg、0.4 g/kg 群 : 66.1 kg）（表 2.7.3 - 3）。

平均して、日本人被験者では 3003 試験の全体集団と比較して年齢及び体重が低かった。

表 2.7.3 - 3　地域別の皮下投与を受けた被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性（ITTS、3003 試験）

	Overall			Japan			Non-Japan		
Parameter	Placebo N = 57	0.2 g/kg N = 57	0.4 g/kg N = 58	Placebo N = 4	0.2 g/kg N = 3	0.4 g/kg N = 4	Placebo N = 53	0.2 g/kg N = 54	0.4 g/kg N = 54
Age, years									
Mean (SD)	55.9 (12.6)	57.5 (12.0)	56.6 (13.6)	57.3 (15.02)	40.8 (8.05)	43.8 (8.95)	55.8 (12.61)	58.5 (11.55)	57.6 (13.48)
Age group, n (%)									
≥ 18 to ≤ 65 years	41 (71.9)	41 (71.9)	40 (69.0)	2 (50.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	39 (73.6)	38 (70.4)	36 (66.7)
> 65 years	16 (28.1)	16 (28.1)	18 (31.0)	2 (50.0)	0	0	14 (26.4)	16 (29.6)	18 (33.3)
Sex, n (%)									
Male	37 (64.9)	42 (73.7)	31 (53.4)	1 (25.0)	2 (66.7)	2 (50.0)	36 (67.9)	40 (74.1)	29 (53.7)
Female	20 (35.1)	15 (26.3)	27 (46.6)	3 (75.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	17 (32.1)	14 (25.9)	25 (46.3)
Body weight, kg									
Mean (SD)	85.8 (17.4)	83.3 (16.6)	79.4 (21.2)	52.7 (7.56)	65.2 (8.00)	66.1 (24.07)	88.4 (15.20)	84.3 (16.44)	80.4 (20.89)
BMI, kg/m^2									
Subjects with assessments	57	56	58	4	3	4	53	53	54
Mean (SD)	28.4 (4.62)	27.6 (4.90)	26.3 (5.50)	21.4 (2.33)	24.6 (3.25)	24.4 (6.10)	28.9 (4.32)	27.7 (4.95)	26.4 (5.49)

BMI = 体格指数；ITTS = Intention-to-Treat 解析対象集団；SC = 皮下（の）
Source: Module 5.3.5.2 IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.4.2.3H and 14.2.4.2.5.1H

2.7.3.3.1.1.2　原疾患

原疾患の特性に 3 投与群間で大きな差はみられなかった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.4.2.3H）。ITTS の CIDP と診断されてからの期間の中央値（範囲）は 3.0（0.1～33.5）年、ベースラインの INCAT スコアの中央値（範囲）は 2.0（0～7）ポイントであった。

日本人被験者（3003 試験）

日本人被験者の原疾患特性は、3 投与群間で概して同様であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.4.2.5.1H）。

全体集団と比較して、日本人被験者では、3 投与群のいずれにおいても CIDP と診断されてからの期間が短く（日本人被験者：中央値［範囲］：1.0［0.3～6.0］年、全体集団：3.0［0.1～33.5］年）、IgPro20 の 2 用量群のベースラインの INCAT スコアが低かった（日本人被験者の中央値［範囲］：0.2 g/kg 群で 0.0［0～2］及び 0.4 g/kg 群 0.5［0～2］、全体集団の中央値［範囲］：0.2 g/kg 群で 2.0［0～6］及び 0.4 g/kg 群で 2.0［0～7］）。その他の原疾患特性は日本人被験者と全体集団で概して同様であった。

2.7.3.3.1.2　有効性の結果

2.7.3.3.1.2.1　主要有効性解析

2.7.3.3.1.2.1.1　CIDP 再発又はその他の理由による投与中止

主要有効性評価項目は、皮下投与期間中に 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とした（CIDP 再発の定義については用語の定義を参照）。ITTS では、IgPro20 の 2 用量群はいずれもプラセボに対し優越性を示した。CIDP が再発した、又はその他の理由により投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群（63.2%）と比べて IgPro20 群（0.4 g/kg 群：32.8%、0.2 g/kg 群：38.6%）で統計的に有意に低かった（表 2.7.3 - 4）。プラセボ群に対する絶対リスク減少は、0.2 g/kg 群で 24.6%、0.4 g/kg 群で 30.4%であった。CIDP 再発又はその他の理由により試験を中止した被験者は 0.4 g/kg 群に比べて 0.2 g/kg 群で多かったが、統計学的に有意な差ではなかった（p = 0.32）（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.1H）。

3 種類の感度解析を実施した。調整 INCAT スコアに基づく CIDP 再発のみを検討した場合（「再発解析」、感度解析 A）、CIDP が再発した被験者の割合は、プラセボ群（56.1%）と比べて IgPro20 群（0.4 g/kg 群：19.0%、0.2 g/kg 群：33.3%）で統計的に有意に低かった（未調整 p 値に基づく）（表 2.7.3 - 4）。プラセボ群に対する絶対リスク減少は、0.2 g/kg 群が 22.8%、0.4 g/kg 群が 37.2%であった。

5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 9.7.1.4.4 に示すとおり、以下の感度解析も実施した。

- 「混合症例解析」（感度解析 B）：CIDP が再発した被験者（CIDP は再発しなかったが救済薬の投与を受けた 4 例を含む、5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 10.2）、併用禁

止薬服用のため投与を中止した被験者及び医師の判断により投与を中止した被験者を再発例とみなした。その他の被験者はすべて非再発例とみなした。

- 「完了例解析」（感度解析 C）：CIDP 再発以外の理由で投与を中止したすべての被験者を解析から除外した。したがって、本解析の対象集団は主要評価項目解析の対象集団より小さかった。

3 種類の感度分析及び治験実施計画書に適合した解析の結果はすべて主要解析（表 2.7.3 - 4、5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.1.1H）の結果を裏付けた。

0.2 g/kg 群と 0.4 g/kg 群の間に統計的有意差はみられなかった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.6.1.1H, 14.2.6.1.2H, 14.2.6.1.3H 及び 14.2.6.1.4H）。

表 2.7.3 - 4　主要有効性評価項目の解析及び感度分析（ITTS、3003 試験）

Analysis	CIDP Relapse (or Withdrawal for Other Reason), n (%) (95% CI [a]) Placebo	CIDP Relapse (or Withdrawal for Other Reason), n (%) (95% CI [a]) 0.2 g/kg IgPro20	Difference in % (95% CI [b]) p-value [c] 0.2 g/kg IgPro20 Versus Placebo	CIDP Relapse (or Withdrawal for Other Reason), n (%) (95% CI [a]) 0.4 g/kg IgPro20	Difference in % (95% CI [b]) p-value [c] 0.4 g/kg IgPro20 Versus Placebo
Primary endpoint analysis	N = 57	N = 57		N = 58	
	36 (63.2) (50.2, 74.5)	22 (38.6) (27.1, 51.6)	−24.6 (−40.7, −6.2) 0.007	19 (32.8) (22.1, 45.6)	−30.4 (−46.0, −12.2) < 0.001
“Relapse analysis” (sensitivity analysis A)	N = 57	N = 57		N = 58	
	32 (56.1) (43.3, 68.2)	19 (33.3) (22.5, 46.3)	−22.8 (−39.0, −4.6) 0.012	11 (19.0) (10.9, 30.9)	−37.2 (−51.7, −19.7) < 0.001
“Mixed-case analysis” (sensitivity analysis B)	N = 57	N = 57		N = 58	
	34 (59.7) (46.7, 71.4)	19 (33.3) (22.5, 46.3)	–26.3 (–42.3, −8.0) 0.004	14 (24.1) (15.0, 36.5)	–35.5 (–50.4, −17.6) < 0.001
“Complete-case analysis” (sensitivity analysis C)	N = 53	N = 54		N = 50	
	32 (60.4) (46.9, 72.4)	19 (35.2) (23.8, 48.5)	–25.2 (–41.7, −6.3) 0.008	11 (22.0) (12.8, 35.2)	–38.4 (–53.6, −19.5) < 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 = 被験者数；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。感度分析は未調整 p 値を示す。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.6.1.1H, 14.2.6.1.2H, 14.2.6.1.3H, and 14.2.6.1.4H

日本人被験者（3003 試験）

主要解析では、皮下投与期間中に CIDP 再発又はその他の理由により皮下投与を中止した日本人被験者の割合は、プラセボ群及び 0.4 g/kg 群（いずれも 4 例中 3 例、75.0%）と比べて 0.2 g/kg 群（3 例中 1 例、33.3%）で低かった（表 2.7.3 - 5）。0.4 g/kg 群の 1 例（被験者 ID：392[redacted]；5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Listings 16.2.6.1H 及び 16.2.6.2H）は試験を中止した（被験者による同意撤回）が、CIDP 再発はみられなかった。したがって、日本人被験者での CIDP 再発のみを考慮した場合、その割合はプラセボ群で 75.0%、0.2 g/kg 群で 33.3%、0.4 g/kg 群で 50.0%であった。IgPro20 の投与を受けた被験者の初回の再発までの時間（0.2 g/kg 群：73 日、0.4 g/kg 群：31～97 日）は、全体集団（0.2 g/kg 群では 19 例中 13 例が皮下投与期間の［SC］Week 9 までに再発［このうち 8 例が SC Week 5～9 の間に再発、よって再発までの時間は 35～63 日］、0.4 g/kg 群では 11 例中 7 例が SC Week 13 までに再発［このうち 4 例は SC Week 9～13 の間で再発、よって再発までの時間は 63～91 日］）と同様であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.6.7.1J 及び 14.2.6.7.25H）。

表 2.7.3 - 5　地域別の主要有効性評価項目（ITTS、3003 試験）

Parameter	Placebo	0.2 g/kg IgPro20	0.4 g/kg IgPro20
Overall	57	57	58
Primary endpoint met, n (%)	36 (63.2)	22 (38.6)	19 (32.8)
95% CI [a]	(50.2, 74.5)	(27.1, 51.6)	(22.1, 45.6)
p-value [b]		0.007	< 0.001
Japan, n	4	3	4
Primary endpoint met, n (%)	3 (75.0)	1 (33.3)	3 (75.0)
95% CI [a]	NE	NE	NE
p-value [c]		0.627	
Non-Japan, n	53	54	54
Primary endpoint met, n (%)	33 (62.3)	21 (38.9)	16 (29.6)
95% CI [a]	(48.8, 74.1)	(27.0, 52.2)	(19.1, 42.8)
p-value [c]		< 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；NE＝ 推定不能

[a] CIDP が再発した被験者の割合（%）の Wilson スコア CI。CIDP 再発被験者は、CIDP 再発又はその他の理由により試験を中止した被験者となる。

[b] 片側 Fisher 確率検定。感度分析は未調整 p 値を示す。

[c] Cochran-Armitage 傾向検定（未調整）

Source: Adapted from Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Tables 11-19 and 14.2.6.1.1H

2.7.3.3.1.2.2　副次的有効性解析

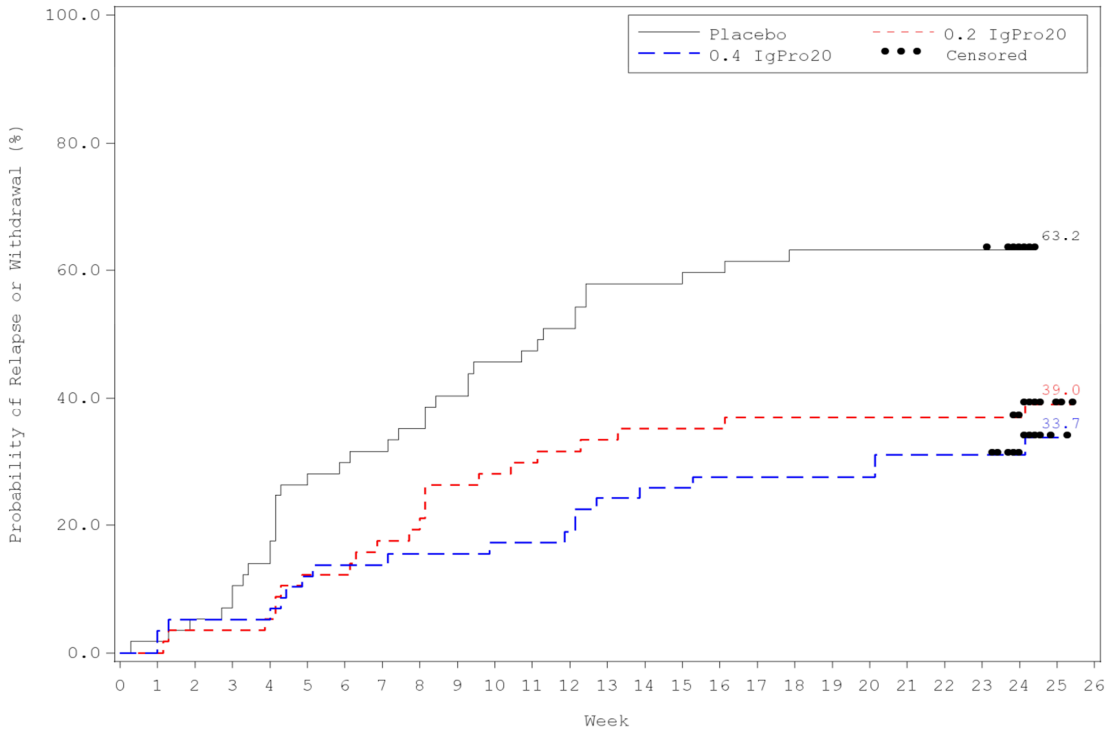
2.7.3.3.1.2.2.1　CIDP 再発（又はその他の理由による投与中止）までの時間

IgPro10 再安定化期間から無作為化後の IgPro20／プラセボ皮下投与期間への切替え後、プラセボ群の被験者では、CIDP 再発又はその他の理由による皮下投与中止の確率が SC Week 3 以降急速に上昇した（図 2.7.3 - 4）。0.2 g/kg 群では、CIDP 再発又はその他の理由による投与中止の確率は SC Week 6 時点で 0.4 g/kg 群より高くなり、皮下投与期間終了時まで高い状態が維持された。Week 25 時点で、CIDP 再発又はその他の理由による投与中止の確率はプラセボ群で 0.63、0.2 g/kg 群で 0.39、0.4 g/kg 群で 0.34 であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.7.3H）。

CIDP 再発に限定した確率においては、0.2 g/kg 群は SC Week 4 時点で 0.4 g/kg 群を上回り、皮下投与期間の終了時まで高い状態が維持された（図 2.7.3 - 5）。Week 25 時点で、CIDP 再発の確率は、プラセボ群で 0.59、0.2 g/kg 群で 0.35、0.4 g/kg 群で 0.22 であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.7.25H）。

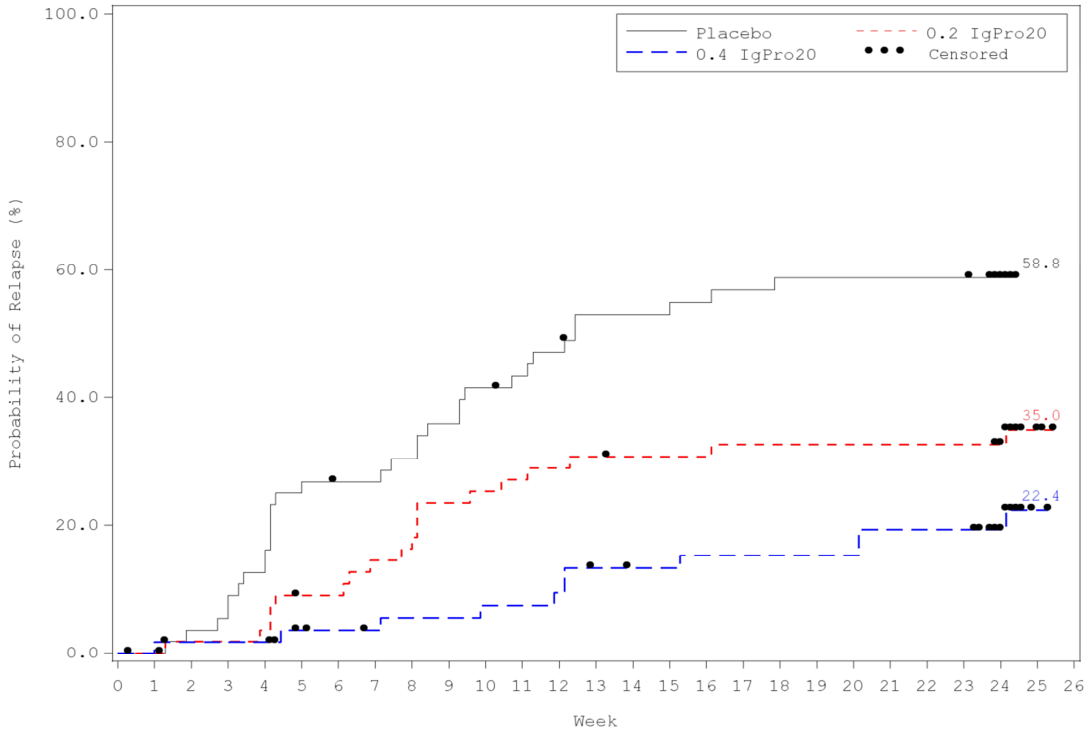
プラセボ群に対するハザード比は、0.2 g/kg 群で 0.48、0.4 g/kg 群で 0.25 であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.7.23H）。

図 2.7.3 - 4　CIDP 再発又はその他の理由による投与中止までの時間（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；SC = 皮下（の）
注：Week 25 時点での CIDP 再発又はその他の理由による試験中止の確率：プラセボ群で 0.63、0.2 g/kg 群で 0.39、0.4 g/kg 群で 0.34。CIDP 再発の定義については用語の定義参照。
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Figure 14.2.6.7.1H and Table 14.2.6.7.3H

図 2.7.3 - 5　CIDP 再発までの時間（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；SC = 皮下（の）
注：Week 25 時点での CIDP 再発の確率：プラセボ群で 0.59、0.2 g/kg 群で 0.35、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 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Figure 14.2.6.7.23H and Table 14.2.6.7.25H

日本人被験者（3003 試験）

無作為化皮下投与期間へ移行後、日本人被験者における CIDP 再発又は投与中止の確率は、SC Week 9 時点の 0.25 から SC Week 17 時点では 0.75 へ上昇した。0.2 g/kg 群では、CIDP 再発又は投与中止の確率は SC Week 13 時点で 0.33 であり、その後は試験終了来院時まで変化しなかった。0.4 g/kg 群では、CIDP 再発又は投与中止の確率は SC Week 5 時点で 0.25 であり、SC Week 17 時点で 0.75 へ上昇した。試験終了来院時の CIDP 再発又はその他の理由による投与中止の確率は、プラセボ群で 0.75、0.2 g/kg 群で 0.33、0.4 g/kg 群で 0.75 であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.7.3J）。

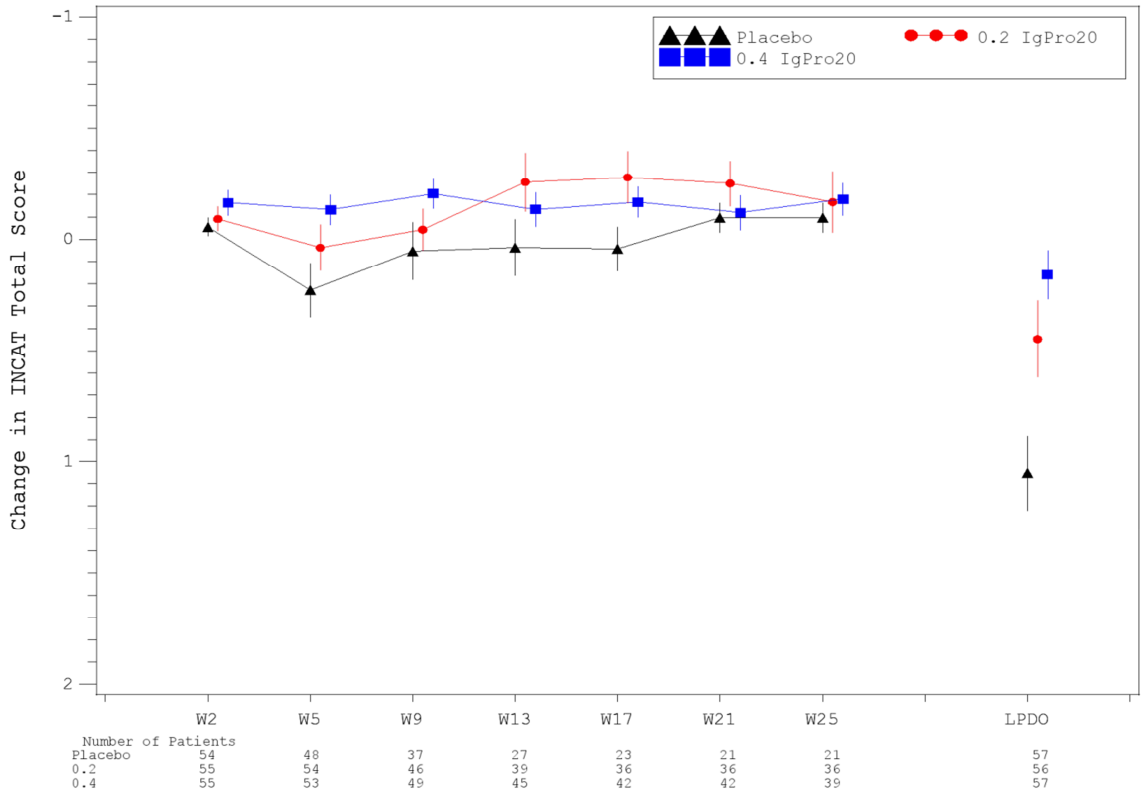
2.7.3.3.1.2.2.2　INCAT スコア

皮下投与期間中、INCAT スコアは、プラセボ群の被験者では悪化（INCAT スコアの増加）し、IgPro20 の 2 用量群の被験者ではいずれも安定的に推移した（図 2.7.3 - 6）。投与後最終観察時

点におけるベースラインからの変化量の中央値（範囲）は、プラセボ群で 1.0（−1～4）ポイント、0.2 g/kg 群で 0.0（−2～5）ポイント、0.4 g/kg 群で 0.0（−2～3）ポイントであった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.3.8H）。試験を完了したこれらの被験者では、Week 25 時点で INCAT スコアに関連性のある変化はみられなかった（図 2.7.3 - 6）。

投与後最終観察時点で投与群の対比較を行った結果、片側未調整 p 値は、0.2 g/kg 群とプラセボ群の比較では 0.005、0.4 g/kg 群とプラセボ群の比較では< 0.001 であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.3.8H）。

図 2.7.3 - 6　INCAT スコアの変化量の平均値（SE）（ITTS、3003 試験）



INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Scale；ITTS = Intention-to-Treat 解析対象集団；LPDO = 投与後最終観察；SE = 標準誤差；W = 週
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Figure 14.2.6.3.8.3H

日本人被験者（3003 試験）

投与後最終観察時点では、全体集団の結果と概して一致し、日本人被験者における INCAT スコアの中央値はプラセボ群では悪化し、0.2 g/kg 群では安定して推移し、0.4 g/kg 群ではわずかに悪化した。投与後最終観察時点におけるベースラインからの変化量の中央値（範囲）は、プラセボ群で 1.5（0～2）ポイント、0.2 g/kg 群で 0.0（−2～2）ポイント、0.4 g/kg 群で 0.5（−1

～3）ポイントであった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.3.8J）。ベースラインからの変化量の範囲は日本人被験者と全体集団で概して一致していた。

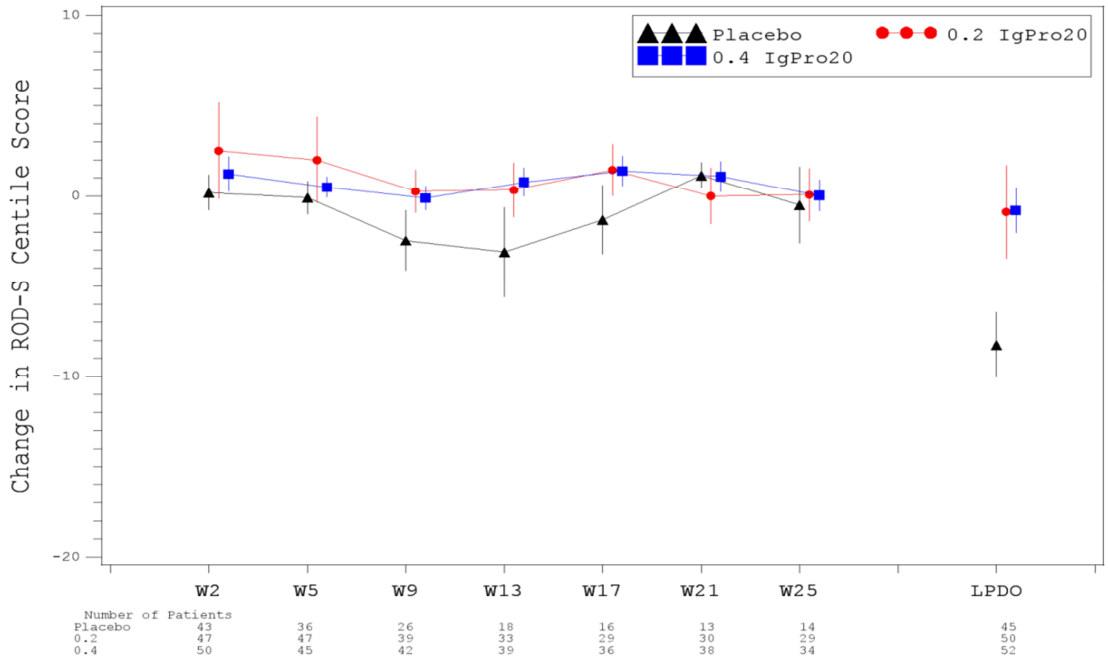
2.7.3.3.1.2.2.3　R-ODS パーセンタイルスコア

皮下投与期間中、R-ODS パーセンタイルスコアは、プラセボ群及び 0.2 g/kg 群の被験者では悪化し、0.4 g/kg 群の被験者では安定的に推移した（図 2.7.3 - 7）。投与後最終観察時点におけるベースラインからの変化量の中央値（範囲）は、プラセボ群で−3.0（−43～13）ポイント、0.2 g/kg 群で−2.0（−41～100）ポイント、0.4 g/kg 群で 0.0（−49～17）ポイントであった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.6.2H）。試験を完了したこれらの被験者では、Week 25 時点で R-ODS パーセンタイルスコアに関連性のある変化はみられなかった（図 2.7.3 - 7）。

投与後最終観察時点で投与群の対比較を行った結果、片側未調整 p 値は、0.2 g/kg 群とプラセボ群の比較では 0.030、0.4 g/kg 群とプラセボ群の比較では< 0.001 であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.6.2H）。

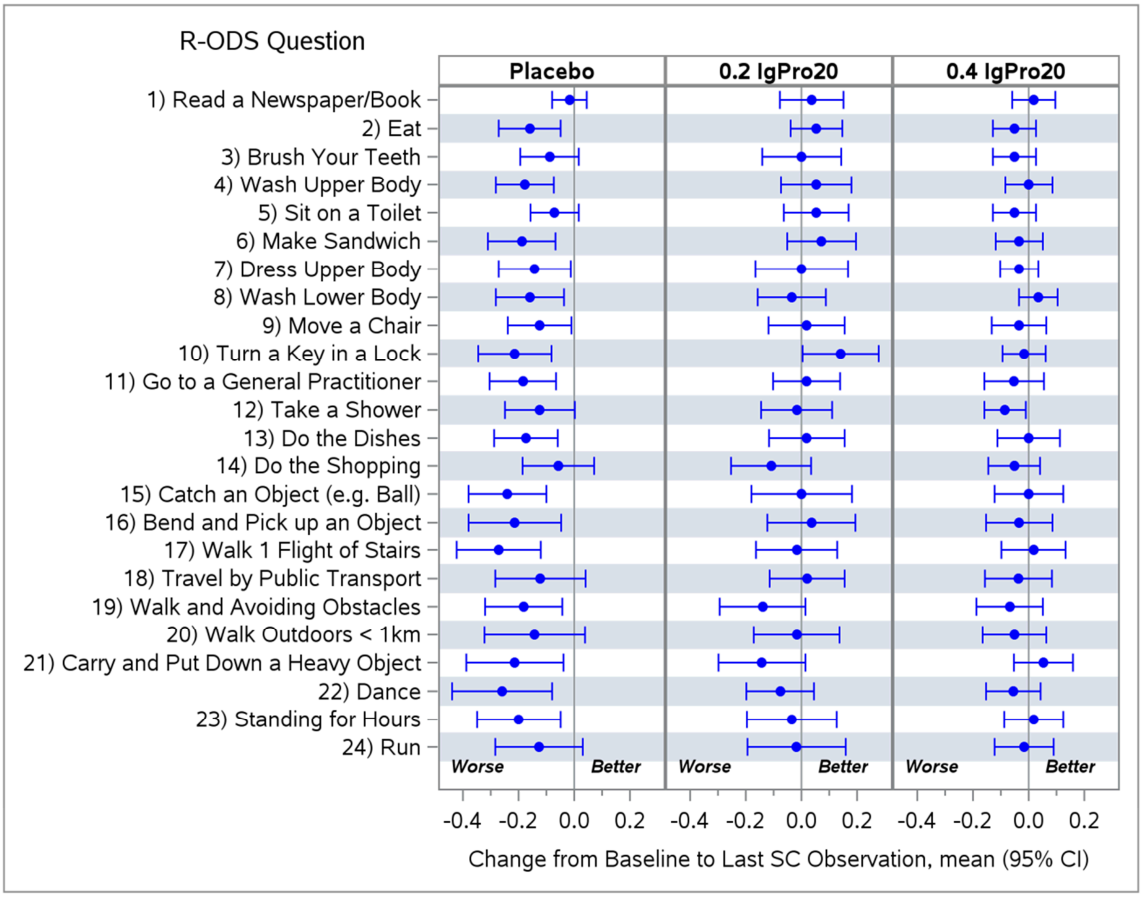
図 2.7.3 - 8 に示すように、プラセボ群の被験者では、IgPro20 群に比べ、活動性と社会参加を反映する 24 項目のうち 7 項目を除くすべての項目がベースラインから悪化したが、IgPro20 群では、1 項目（0.4 g/kg 群の「take a shower」）を除くすべての項目が安定していた。

図 2.7.3 - 7　R-ODS パーセンタイルスコアの変化量の平均値（SE）（ITTS、3003 試験）



ITTS = Intention-to-Treat 解析対象集団；LPDO = 投与後最終観察；SE = 標準誤差：W = 週
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Figure 14.2.6.6.2.3H

図 2.7.3 - 8　R-ODS 質問票の結果（ITTS、3003 試験）



CI = 信頼区間；ITTS = Intention-to-Treat 解析対象集団；SC = 皮下（の）
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Post-hoc Figure 2H

日本人被験者（3003 試験）

投与後最終観察時点では、全体集団の結果と概して一致し、日本人被験者における R-ODS パーセンタイルスコアの中央値はプラセボ群では悪化したが、IgPro20 群では安定的に推移した。投与後最終観察時点におけるベースラインからの変化量の中央値（範囲）は、プラセボ群で−26.0（−32～0）ポイント、0.2 g/kg 群で 0.0（−35～0）ポイント、0.4 g/kg 群で 0.0（−49～7）ポイントであった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.6.2J）。ベースラインからの変化量の範囲は、各投与群の個別の減少も含めて、日本人被験者と全体集団で概して一致していた。

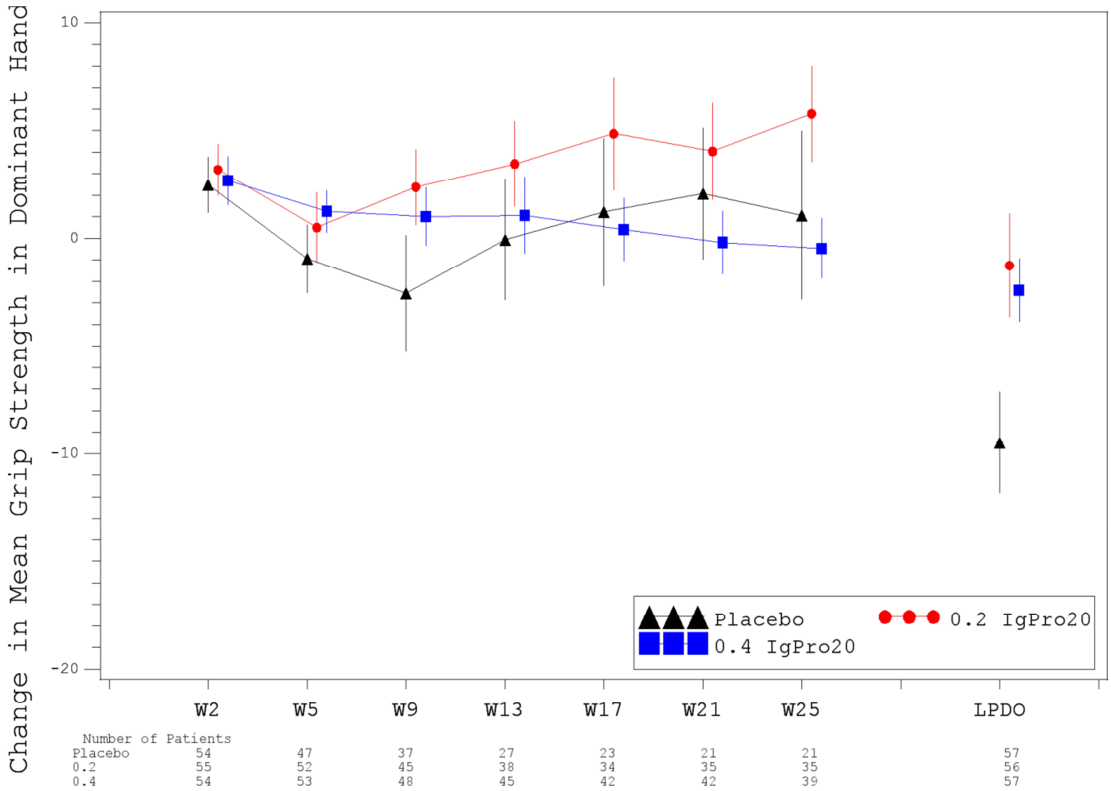
2.7.3.3.1.2.2.4　平均握力

皮下投与期間中、平均握力は、プラセボ群の被験者では低下し、IgPro20 の 2 用量群の被験者ではいずれも安定的に推移した（図 2.7.3 - 9）。投与後最終観察時点におけるベースラインからの変化量の中央値（範囲）は、プラセボ群で−6.6（−51～22）kPa、0.2 g/kg 群で−0.6（−80～55）

kPa、0.4 g/kg 群で−2.7（−40～25）kPa であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.4.2H）。試験を完了したこれらの被験者では、Week 25 時点で平均握力のスコアに関連性のある変化はみられなかった（図 2.7.3 - 9）。

投与後最終観察時点で投与群の対比較を行った結果、片側未調整 p 値は、0.2 g/kg 群とプラセボ群の比較では 0.004、0.4 g/kg 群とプラセボ群の比較では 0.014 であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.4.2H）。

図 2.7.3 - 9　利き手の平均握力の変化量の平均値（SE）（ITTS、3003 試験）



ITTS = Intention-to-Treat 解析対象集団　；LPDO = 投与後最終観察；SE = 標準誤差；W = 週
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Figure 14.2.6.4.2.3H

日本人被験者（3003 試験）

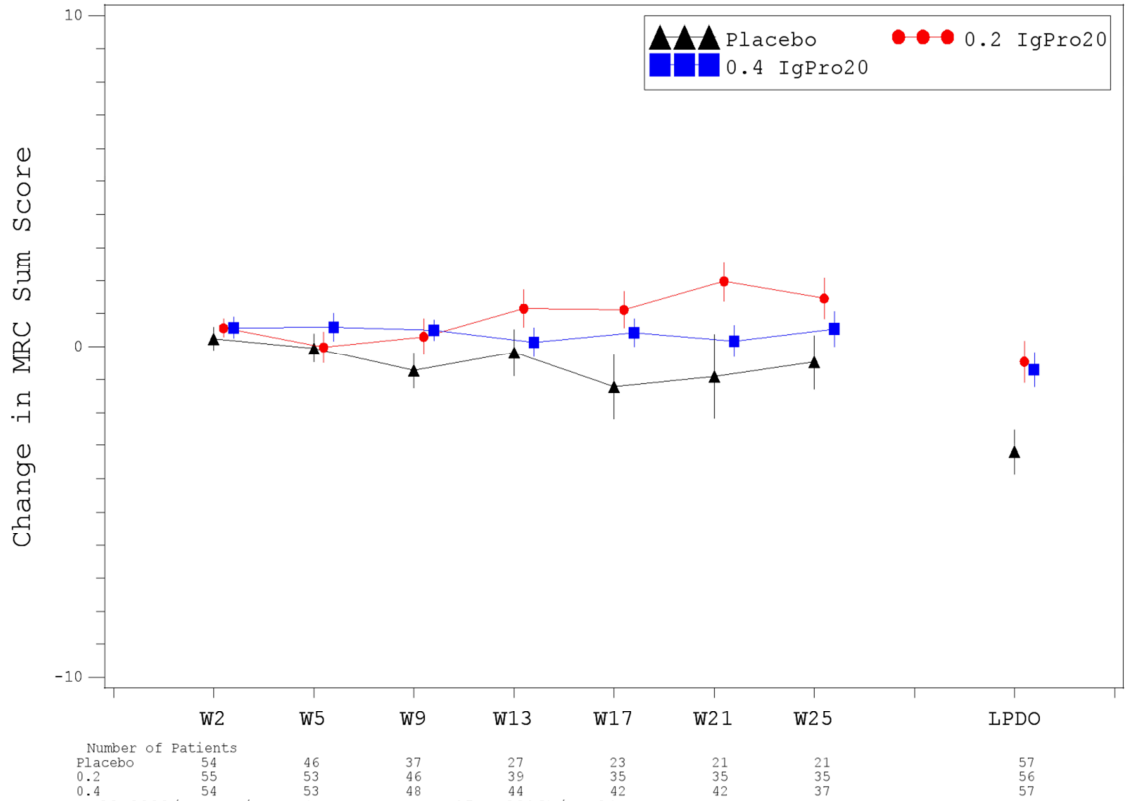
投与後最終観察時点では、全体集団の結果と概して一致し、日本人被験者の平均握力はいずれの投与群でもベースラインと比較して低下したが、プラセボ群でより顕著な低下を示した。投与後最終観察時点におけるベースラインからの変化量の中央値（範囲）は、プラセボ群で−20.15（−51～5）kPa、0.2 g/kg 群で−12.30（−40～−3）kPa、0.4 g/kg 群で−4.8（−32～5）kPa であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.4.2J）。ベースラインからの変化量の範囲は、日本人被験者と全体集団で概して一致していた。

2.7.3.3.1.2.2.5　　MRC 合計スコア

皮下投与期間中、MRC 合計スコアは、プラセボ群の被験者では悪化（スコア減少）し、IgPro20 の 2 用量群の被験者ではいずれも安定的に推移した（図 2.7.3 - 10）。投与後最終観察時点におけるベースラインからの変化量の中央値（範囲）は、プラセボ群で−2.0（−19～6）ポイント、0.2 g/kg 群で 0.0（−16～14）ポイント、0.4 g/kg 群で 0.0（−12～7）ポイントであった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.5.2H）。試験を完了したこれらの被験者では、Week 25 時点で MRC 合計スコアに関連性のある変化はみられなかった（図 2.7.3 - 10）。

投与後最終観察時点で投与群の対比較を行った結果、片側未調整 p 値は、0.2 g/kg 群とプラセボ群の比較では 0.003、0.4 g/kg 群とプラセボ群の比較では 0.002 であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.5.2H）。

図 2.7.3 - 10　MRC 合計スコアの変化量の平均値（SE）（ITTS、3003 試験）



ITTS = Intention-to-Treat 解析対象集団；LPDO = 投与後最終観察；SE = 標準誤差；W = 週
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Figure 14.2.6.5.2.3H

日本人被験者（3003 試験）

投与後最終観察時点では、全体集団の結果と概して一致し、日本人被験者の MRC 合計スコアは、いずれの投与群もベースラインと比較して悪化したが、プラセボ群でより顕著な低下を示した。投与後最終観察時点におけるベースラインからの変化量の中央値（範囲）は、プラセボ群で−9.0（−19〜0）ポイント、0.2 g/kg 群で−1.0（−12〜0）ポイント、0.4 g/kg 群で−4.0（−12〜0）ポイントであった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.5.2J）。ベースラインからの変化量の範囲は、日本人被験者と全体集団で概して一致していた。

2.7.3.3.1.2.3　探索的有効性解析

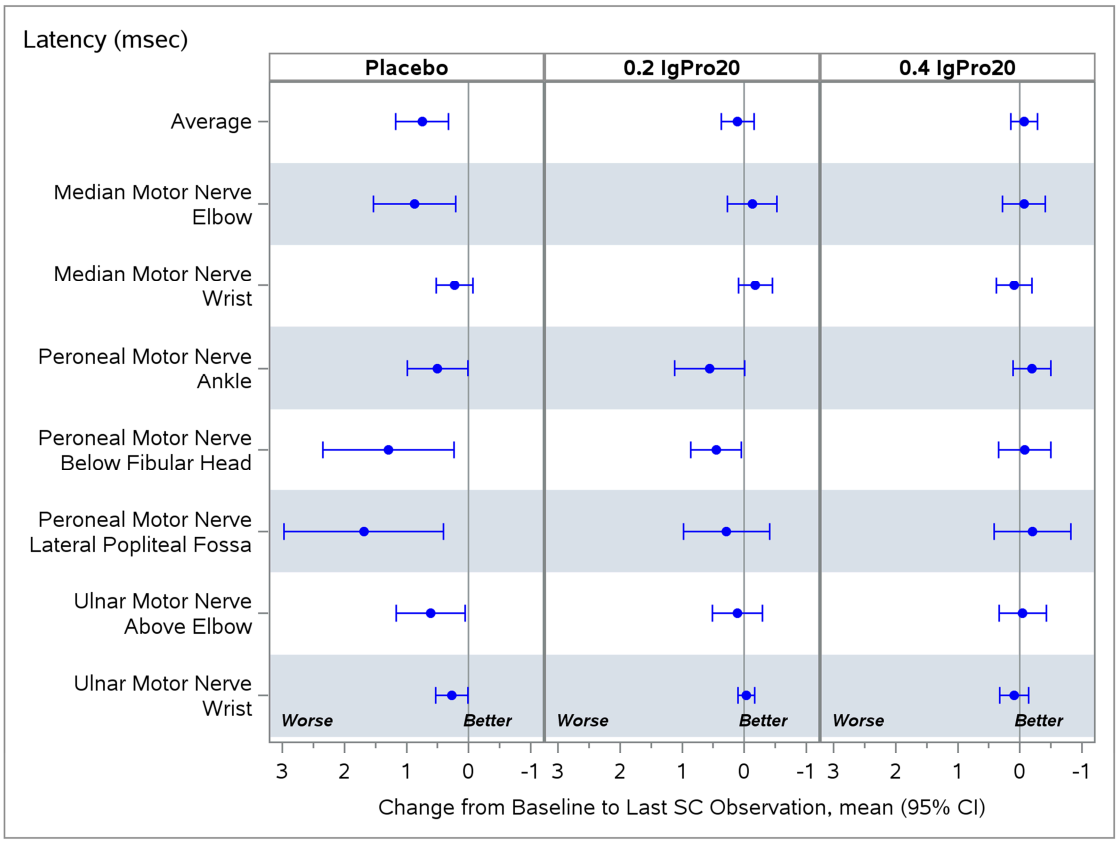
2.7.3.3.1.2.3.1　電気生理学的パラメーター

電気生理学的パラメーターには遠位潜時及び近位潜時（平均値）、伝導速度（平均値）、伝導ブロック（平均値）及び複合筋活動電位（CMAP）（平均値）を含め、これらを利き手側の正中神経、尺骨神経及び腓骨神経で測定した。刺激点を 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 9.5.1.2.5 に要約する。電気生理学的パラメーターの計算値は、5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 9-14 に示す記録パラメーターから算出した。

潜時

潜時（平均値）は、プラセボ群では延長（悪化）し、IgPro20 群では安定的に推移した（図 2.7.3 - 11）。

図 2.7.3 - 11　潜時のフォレストプロット（ITTS、3003 試験）

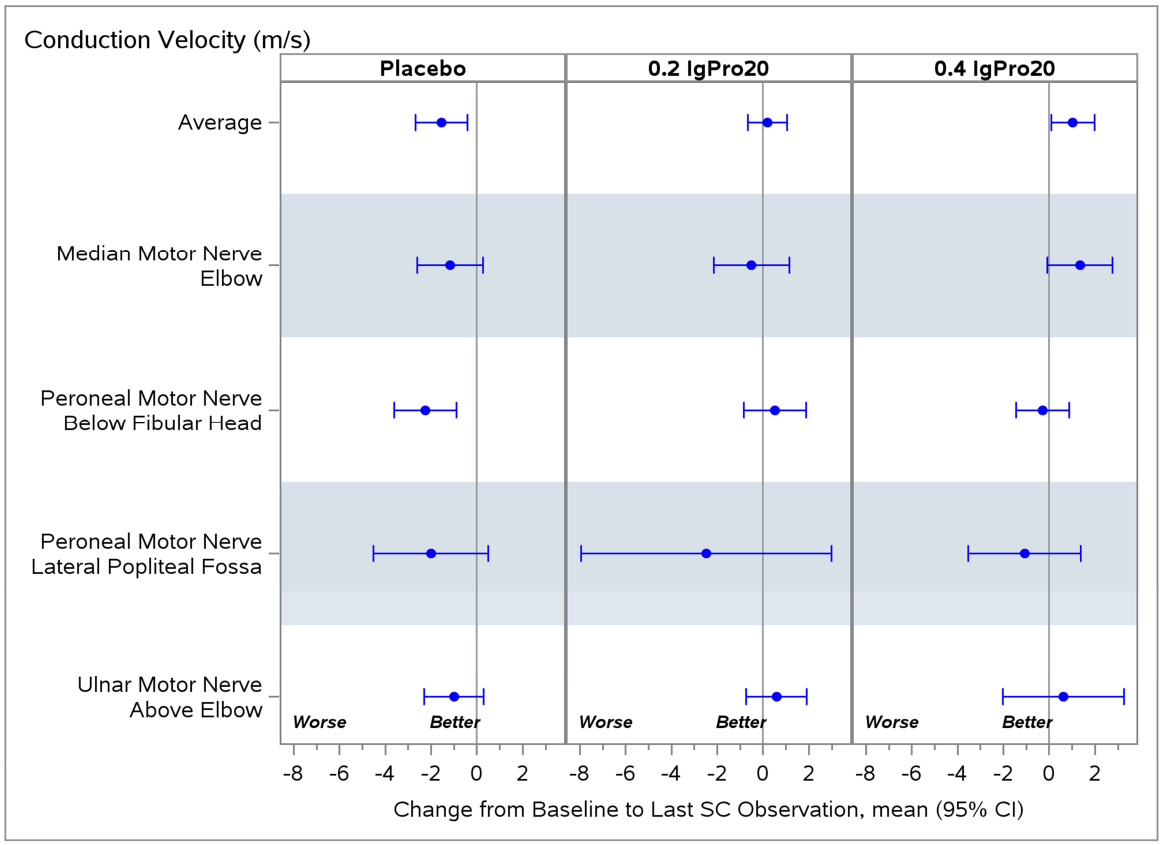


CI = 信頼区間；ITTS = Intention-to-Treat 解析対象集団；SC = 皮下（の）
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Post-hoc Figure 5H

伝導速度

伝導速度（平均値）は、プラセボ群ではわずかに低下（悪化）し、IgPro20 群では安定的に推移した（図 2.7.3 - 12 及び 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.8.3H）。

図 2.7.3 - 12　伝導速度のフォレストプロット（ITTS、3003 試験）



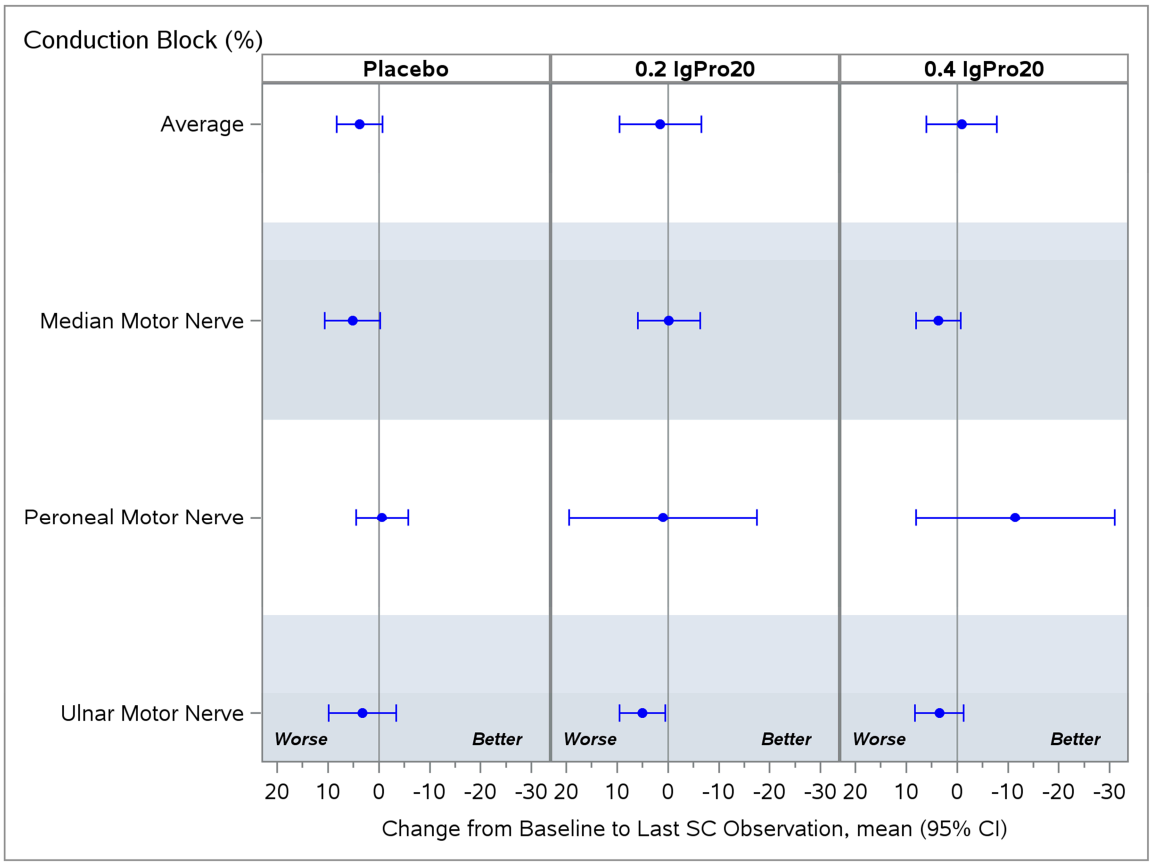
CI = 信頼区間；ITTS = Intention-to-Treat 解析対象集団；SC = 皮下（の）
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Post-hoc Figure 6H

伝導ブロック

伝導ブロック（平均値）は、IgPro20 群よりプラセボ群で増加が大きかった（悪化した）（図 2.7.3 - 13、5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.8.3H）。

伝導ブロックレベル（平均値）の推移表を 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.9.3H に示す。

図 2.7.3 - 13　伝導ブロックのフォレストプロット（ITTS、3003 試験）

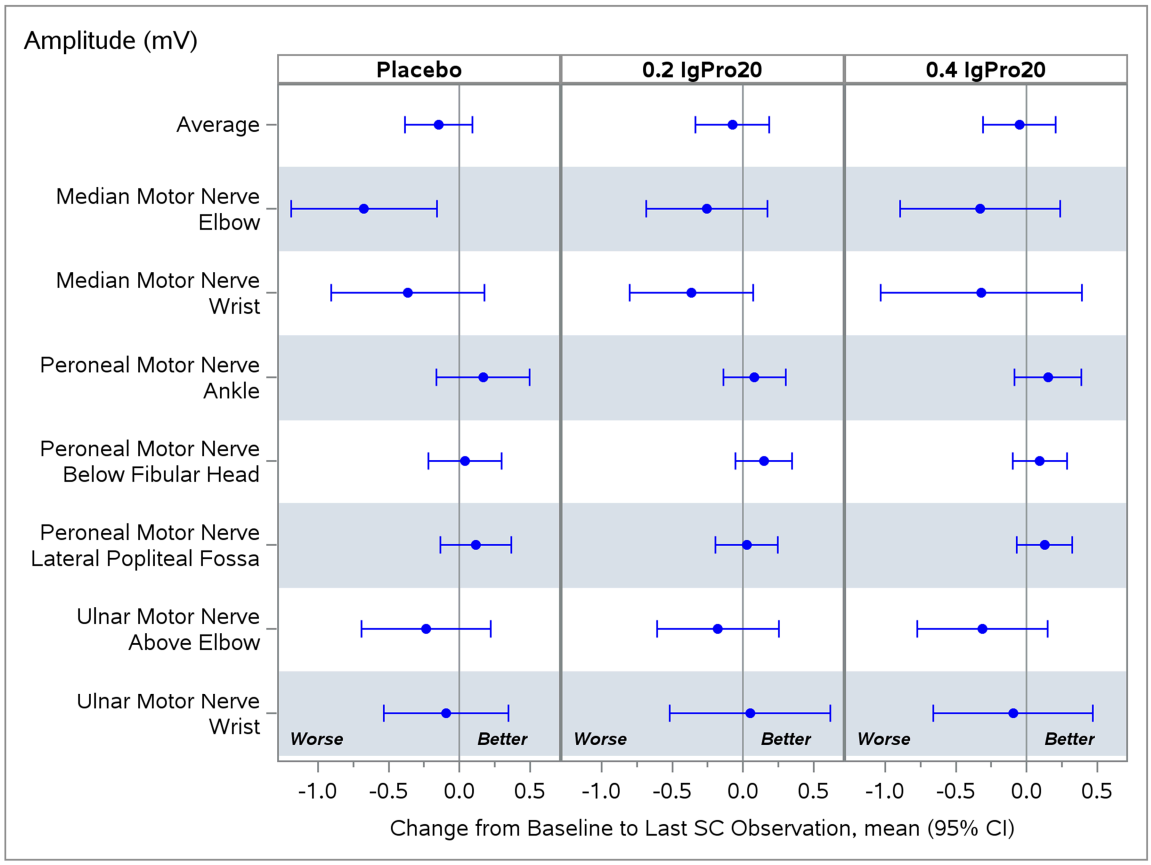


CI = 信頼区間；ITTS = Intention-to-Treat 解析対象集団；SC = 皮下（の）
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Post-hoc Figure 7H

CMAP 振幅

CMAP 振幅は 3 投与群のすべてで安定的に推移した（図 2.7.3 - 14、5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.6.8.3H）。

図 2.7.3 - 14　振幅のフォレストプロット（ITTS、3003 試験）



CI = 信頼区間；ITTS = Intention-to-Treat 解析対象集団；SC = 皮下（の）
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Post-hoc Figure 8H

日本人被験者（3003 試験）

地域別の電気生理学的パラメーターの解析は実施しなかった。

2.7.3.3.1.2.4　QOL 解析

以下の QOL 評価を実施した。

- EuroQoL 5-Dimension Questionnaire (EQ-5D)：（1）以下の 5 つの健康状態に関する質問項目：「移動の程度」、「身の回りの管理」、「普段の活動」、「痛み／不快感」及び「不安／ふさぎ込み」及び（2）評価当日の全般的な健康状態を評価する視覚的評価スケールの検証された 2 つのパートで構成される質問票。
- Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)：医薬品に対する満足度の主要な要素を測定する検証された 14 項目からなる一般的な評価尺度［Atkinson et al, 2004］。スコアの範囲はそれぞれ 0（非常に不満）から 100（非常に満足）である。

- Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health (WPAI-GH)：「欠勤や休業」、「労働障害」、「生産性損失」及び「活動障害」を評価するための検証された質問票［Reilly et al, 1993］。
- 被験者の治療の選好（試験前の静脈内投与と皮下投与の比較）：被験者の選好をあらかじめ定義された選好理由の選択肢を用いた 3 つの質問からなる検証されていない質問票を用いて評価した。

EuroQoL 5-Dimension Questionnaire

プラセボ群に比べ、IgPro20 群では、より多くの被験者で各項目（移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）で評価する自身の健康状態が維持又は改善された（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 11.4.2.4.2）。

Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

プラセボ群に比べ、IgPro20 群では投与後最終観察時点での全体的満足度の平均値が高かった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 11.4.2.4.3）。IgPro20 の投与を受けた被験者に比べ、プラセボの投与を受けた被験者では全体的満足度が大きく低下した。

Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health

IgPro20 の投与を受けた被験者に比べ、プラセボの投与を受けた被験者で仕事の障害及び仕事の生産性損失がより悪化していた（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 11.4.2.4.4）。

被験者の治療の選好

被験者は試験前の静脈内投与よりも日常生活動作における自立性を高める本試験の皮下投与を好んだ。また、被験者は皮下投与の投与頻度も好み、静脈内投与よりも皮下投与で副作用が少ないと感じた（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 11.4.2.4.1）。

日本人被験者（3003 試験）

地域別の QOL の解析は実施しなかった。

2.7.3.3.1.2.5　部分集団の結果の比較

性別、年齢、及びステロイド剤／免疫抑制剤の使用に関する部分集団解析の結果を表 2.7.3 - 6 に示す（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 11.4.2.5）。

男女別の解析では、0.2 g/kg 群で女性の CIDP 再発例の割合が男性を下回った。0.4 g/kg 群では差はみられなかった。部分集団間で差がみられたものの、全体的には臨床的に意義のあるパターンは認められなかった。

表 2.7.3 - 6　皮下投与期間：CIDP 再発又はその他の理由による投与中止－主要有効性評価項目－部分集団解析（3003 試験）

Parameter	Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58
Sex			
Male, n	37	42	31
Primary endpoint met, n (%)	20 (54.0)	18 (42.9)	10 (32.3)
95% CI [a]	(38.38, 68.96)	(29.12, 57.79)	(18.57, 49.86)
p-value [b]		0.046	
Female, n	20	15	27
Primary endpoint met, n (%)	16 (80.0)	4 (26.7)	9 (33.3)
95% CI [a]	(58.40, 91.93)	(10.90, 51.95)	(18.64, 52.18)
p-value [b]		0.002	
Age Group			
≥ 18 and ≤ 65 years, n	41	41	40
Primary endpoint met, n (%)	28 (68.3)	17 (41.5)	15 (37.5)
95% CI [a]	(53.02, 80.44)	(27.76, 56.63)	(24.22, 52.97)
p-value [b]		0.004	
> 65 years, n	16	16	18
Primary endpoint met, n (%)	8 (50.0)	5 (31.3)	4 (22.2)
95% CI [a]	(28.00, 72.00)	(14.16, 55.60)	(9.00, 45.21)
p-value [b]		0.066	
Steroid / Immunosuppressant Usage			
Usage: Yes, n	9	13	10
Primary endpoint met, n (%)	6 (66.7)	4 (30.8)	4 (40.0)
95% CI [a]	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
p-value [b]		NE	
Usage: No, n	48	44	48
Primary endpoint met, n (%)	30 (62.5)	18 (40.9)	15 (31.3)
95% CI [a]	(48.4, 74.78)	(27.7, 55.6)	(20.0, 45.3)
p-value [b]		0.001	

CI = 信頼区間 ; CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 ; n = 評価を受けた被験者数 ; NE = 推定不能 ; SC = 皮下（の）

[a] CIDP が発現した被験者の割合（%）の Wilson スコア CI。CIDP 再発患者は CIDP 再発又はその他の理由により試験を中止した被験者となる。

[b] Cochran-Armitage 傾向検定（未調整）

Source: Adapted from Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Table 11-19

2.7.3.3.2　3004 試験

2.7.3.3.2.1　試験対象集団

3004 試験では、試験デザインにより IgPro20 のいずれの用量でも投与を受ける可能性があったため、人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群別ではなく全体集団について記載する。

2.7.3.3.2.1.1　人口統計学的特性及びベースライン特性

3004 試験の被験者の多くは、男性（50 例、61.0%）で、白人（70 例、85.4%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.1.2.1）。年齢の平均値（範囲）は 57.6（28.2～83.4）歳、体重の平均値（範囲）は 80.2（42.1～135.1）kg、体格指数の平均値は 26.7（18.0～40.8）kg/m^2 であった（表 2.7.3 - 7）。ベースラインの INCAT スコアの平均値（SD）は 2.6（1.84）ポイントであった。

日本人被験者（3004 試験）

日本人被験者 10 例のうち、9 例は 0.2 g/kg 群、8 例は 0.4 g/kg 群に割り付けられた（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.1.2.1J）。全体集団と比較して、日本人被験者の年齢は低く（平均値［範囲］49.1［32.2～71.9］歳）、体重も低く（平均値［範囲］57.7［42.1～73.9］kg）、ベースラインの INCAT スコア（平均値［SD］1.1［1.45］）も低かった。日本人被験者では女性の割合が高かった（60.0%）（表 2.7.3 - 7）。

表 2.7.3 - 7　地域別の人口統計学的特性及びベースライン特性（全被験者集団、3004 試験）

Parameter	Overall N = 82	Japan N = 10	Non-Japan N = 72
Age, years			
Mean (SD)	57.6 (13.22)	49.1 (13.29)	58.8 (12.87)
Median (min, max)	57.23 (28.2, 83.4)	48.45 (32.2, 71.9)	59.26 (28.2, 83.4)
Age Group, n (%)			
≥ 18 and ≤ 65 years	55 (67.1)	8 (80.0)	47 (65.3)
> 65 years	27 (32.9)	2 (20.0)	25 (34.7)
Sex, n (%)			
Male	50 (61.0)	4 (40.0)	46 (63.9)
Female	32 (39.0)	6 (60.0)	26 (36.1)
Body Weight, kg			
Mean (SD)	80.2 (18.89)	57.7 (10.27)	83.4 (17.67)
Median (min, max)	80.00 (42.1, 135.1)	57.40 (42.1, 73.9)	82.50 (45.0, 135.1)
BMI [a], kg/m^2			
Subjects with assessment	81	10	71
Mean (SD)	26.7 (4.52)	22.8 (3.41)	27.3 (4.40)
Median (min, max)	26.85 (18.0, 40.8)	21.75 (18.6, 27.9)	27.08 (18.0, 40.8)
Baseline Total INCAT Score, n	82	10	72
Mean (SD)	2.6 (1.84)	1.1 (1.45)	2.8 (1.80)

BMI = 体格指数；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Scale；max = 最大値；min = 最小値；n = 評価を受けた被験者数

[a] ベースラインの BMI = ベースラインの体重（kg） / （3003 試験のスクリーニング来院時の身長［m］）^{2}

注：Baseline は 3004 試験の Week 1 来院、Screening は 3003 試験のスクリーニング来院であった。

週 1 回 0.2 g/kg bw の投与を 1 回以上受けた被験者は 0.2 g/kg 群に割り付け、週 1 回 0.4 g/kg bw の投与を 1 回以上受けた被験者は 0.4 g/kg 群に割り付けた。そのため、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 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Tables 14.1.2.1 and 14.1.2.1J

2.7.3.3.2.1.2　原疾患特性

3004 試験では原疾患特性の解析を実施しなかった。

2.7.3.3.2.2　有効性の結果

2.7.3.3.2.2.1　主要有効性解析

3004 試験の有効性評価項目はすべて副次又は探索的評価項目であった。

2.7.3.3.2.2.2　副次的評価項目

CIDP を再発することなく 3003 試験を完了、又は CIDP を再発し 3003 試験を中止した 158 例のうち、82 例が 3004 試験に移行した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Figure 11-1）。3004 試験では、初回用量として 62 例が 0.4 g/kg bw、20 例が 0.2 g/kg bw の投与を最長 24 週受けた。

3004 試験で初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者の CIDP 再発率は、3003 試験で 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者で 4.8%（21 例中 1 例）、3003 試験で 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者で 10.5%（19 例中 2 例）、3003 試験でプラセボの投与を受けた被験者で 13.6%（22

例中 3 例）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Figure11-1）。3004 試験で初回用量として 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者の CIDP 再発率は、3003 試験で 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者で 50.0%（6 例中 3 例）、3003 試験で 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者で 44.4%（9 例中 4 例）、3003 試験でプラセボの投与を受けた被験者で 40.0%（5 例中 2 例）であった。

3003 試験で 0.4 g/kg bw の投与を受け、CIDP を再発することなく試験を完了した後に 3004 試験で初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者（18 例）の再発率は低かった（5.6%、18 例中 1 例）（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Figure 11-2）。（試験デザインにより）0.2 g/kg bw に減量すると、これらの被験者の 37.5%（16 例中 6 例）に CIDP が再発したが、いずれの被験者も 0.4 g/kg bw を投与後 4 週以内に回復した（用語の定義を参照）。

3003 試験で 0.4 g/kg bw の投与を受け、CIDP を再発することなく試験を完了した後に 3004 試験で初回用量として 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者の CIDP 再発率（40.0%、5 例中 2 例）は、初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者に比べて高かったが、被験者数（5 例）は、3003 試験で 0.4 g/kg bw の投与を受けて CIDP を再発し、3004 試験で初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者数（3 例）又は 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者数（1 例）と同様に少なかった。

3003 試験で 0.2 g/kg bw の投与を受け、CIDP を再発することなく試験を完了した後に 3004 試験で初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者（15 例）の CIDP 再発率は低かった（6.7%、15 例中 1 例）（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Figure 11-3）。（試験デザインにより）0.2 g/kg bw に減量すると、これらの被験者の 25.0%（12 例中 3 例）に CIDP が再発したが、いずれも 0.4 g/kg bw の投与後 4 週以内に回復した。

3003 試験で 0.2 g/kg bw の投与を受け、CIDP を再発することなく試験を完了した後に 3004 試験で初回用量として 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者の CIDP 再発率は 50.0%（6 例中 3 例）であったが、患者数（6 例）は、3003 試験の 0.2 g/kg 群で CIDP を再発し、3004 試験で初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者（4 例）、又は 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者（3 例）と同様に少なかった。3004 試験での 0.2 g/kg bw 投与時のすべての CIDP 再発例を考慮すると、0.2 g/kg bw の投与を受けて CIDP を再発することなく 3003 試験を完了した被験者の 3004 試験での CIDP 再発率は 33.3%（18 例中 6 例）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.2.2.13）。

3003 試験でプラセボの投与を受けた被験者の CIDP 再発率は、IgPro20 の投与を受けた被験者に比べて概して高かった。3003 試験でプラセボの投与を受け、CIDP を再発することなく試験を完了した後に 3004 試験で初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者（9 例）での CIDP 再発率（22.2%、9 例中 2 例）は、初回用量として 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者での CIDP 再発率（33.3%、3 例中 1 例）と比較して低かった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Figure 11-4）。（試験デザインにより）0.2 g/kg bw に減量すると、これらの被験者の 57.1%（7 例中 4 例）に CIDP が再発した。

3003 試験でプラセボの投与を受けて CIDP が再発し、3004 試験で初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者（13 例）の CIDP 再発率（7.7%、13 例中 1 例）は、初回用量として 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者での CIDP 再発率（50.0%、2 例中 1 例）に比べて低かったが、後者の症例数（2 例）は少なかった。

日本人被験者（3004 試験）

3004 試験で IgPro20 の投与を継続した日本人被験者 10 例のうち 5 例（50.0%）に 6 件の CIDP が再発した。全体集団では 82 例のうち 41 例（50.0%）に CIDP が再発した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Figure 14–2 及び Tables 14.2.2.31J 及び 14.2.2.31）。6 件の再発のうち 5 件は、被験者が 0.2 g/kg bw の投与を受けている間に認められた（先行の 3003 試験での投与群は、プラセボ群が 2 例、0.2 g/kg 群が 1 例、0.4 g/kg 群が 2 例であった）。0.4 g/kg bw に増量すると、再発例のうち 3 例は回復し、試験を継続し完了したが、2 例は有効性の欠如により試験を中止した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.2.2.21J）。残る 5 例の日本人被験者には CIDP 再発は認められなかった。

2.7.3.3.2.2.2.1　初回の再発までの時間

初回の CIDP 再発までの時間の解析は、CIDP が再発した最初の投与期間に限定して実施した。当該解析に基づき、41 例（50.0%）に CIDP が再発し、初回の CIDP 再発までの時間の中央値は 266.0 日（95%信頼区間：推定不能）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.2.2.1）。0.2 g/kg 群では、35 例（47.9%）に CIDP が再発し、初回の再発までの時間の中央値は 215.0 日（95%信頼区間：推定不能）であった。0.4 g/kg 群では、7 例（9.7%）に CIDP が再発し、初回の再発までの時間の中央値は推定不能であった。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 例のうち、大多数（31 例、88.6%）が回復した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.2.2.21）。

3004 試験での CIDP 再発率及び 3003 試験終了時の投与群別及び CIDP 再発状況別の初回の CIDP 再発までの時間を表 2.7.3 - 8 に示す。

（初回の CIDP 再発のみならず）すべての投与期間中に発現した CIDP 再発も考慮した CIDP 再発率の解析を 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.2.2.31 に示すが、試験期間中に 2 回 CIDP を再発した 0.4 g/kg 群の 1 例は「初回の CIDP 再発までの時間」の解析には含めておらず、この解析はその影響を受けている。この点以外いずれの解析でも CIDP 再発率は一致している。

表 2.7.3 - 8　CIDP 再発率及び 3003 試験終了時の投与群及び再発状況別の初回の CIDP 再発までの時間（全被験者集団、3004 試験）

	Study 3004 Treatment		
Parameter	0.2 g/kg	0.4 g/kg	Overall
Relapse rates in Study 3004 [a]			
Subjects treated in Study 3004	73	72	82
Relapsers in Study 3004, subjects (%)	35 (47.9)	7 (9.7)	41 (50.0)
Non-relapsers in Study 3004, subjects (%)	38 (52.1)	65 (90.3)	41 (50.0)
Time to first relapse based on Study 3003 treatment and status			
0.4 g/kg non-relapsers at end of Study 3003			
Subjects treated in Study 3004	21	20	23
Relapsers in Study 3004, subjects (%)	8 (38.1)	2 (10.0)	9 (39.1)
Kaplan-Meier estimates, days			
Median (95% CI)	NE	NE	NE
0.4 g/kg relapsers at end of Study 3003			
Subjects treated in Study 3004	3	4	4
Relapsers in Study 3004, subjects (%)	3 (100.0)	0	3 (75.0)
Kaplan-Meier estimates, days			
Median (95% CI)	55.0 (15.0 to 83.0)	NE	223.0 (15.0 to 253.0)
0.2 g/kg non-relapsers at end of Study 3003			
Subjects treated in Study 3004	18	18	21
Relapsers in Study 3004, subjects (%)	6 (33.3)	1 (5.6)	7 (33.3)
Kaplan-Meier estimates, days			
Median (95% CI)	NE	NE	NE
0.2 g/kg relapsers at end of Study 3003			
Subjects treated in Study 3004	6	5	7
Relapsers in Study 3004, subjects (%)	3 (50.0)	1 (20.0)	4 (57.1)
Kaplan-Meier estimates, days			
Median (95% CI)	46.0 (NE)	NE	205.0 (NE)
Placebo non-relapsers at end of Study 3003			
Subjects treated in Study 3004	10	10	12
Relapsers in Study 3004, subjects (%)	5 (50.0)	2 (20.0)	7 (58.3)
Kaplan-Meier estimates, days			
Median (95% CI)	224.0 (NE)	NE	281.0 (NE)
Placebo relapsers at end of Study 3003			
Subjects treated in Study 3004	15	15	15
Relapsers in Study 3004, subjects (%)	10 (66.7)	1 (6.7)	11 (73.3)
Kaplan-Meier estimates, days			
Median (95% CI)	56.0 (23.0 to 83.0)	NE	203.5 (177.0 to 245.0)

CI = 信頼区間；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale；NE = 推定不能

[a]　投与群及び 3003 試験終了時の状況に関わらず、3004 試験のすべての被験者の再発率。

注：3003 試験終了時の状況（非再発例／再発例）は主要評価項目での定義と同様であった。

各投与群での初回の再発までの時間（日）　= 1 + 投与群で初回の再発が確認された日 − 投与群での初回投与日

各投与群で CIDP が発現しなかった被験者のデータは、試験終了／中止日又は投与群での最終日のいずれか早い時点で打ち切った。

2 つの投与期間（0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw）を有する被験者の CIDP 再発までの時間は、被験者の最初の投与期間での CIDP 再発までの時間に限定した。

CIDP 再発は調整 INCAT スコアに基づいた。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Tables 14.2.2.1 [a] and 14.2.2.13

日本人被験者（3004 試験）

日本人被験者における初回の CIDP 再発までの時間の中央値は全体集団と同じであった（全体の中央値[95%信頼区間]：266.0 日[推定不能]）（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.2.2.1J）。日本人被験者における初回の CIDP 再発までの時間は 15～266 日（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.2.2.3J）であり、全体集団（15～281 日）と同様であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.2.2.3）。

2.7.3.3.2.2.2.2　R-ODS パーセンタイルスコア

いずれの投与群においてもベースラインの R-ODS パーセンタイルスコアの中央値は同様であった（表 2.7.3 - 9）。この時点の結果が得られた 0.2 g/kg 群の再発例 33 例の R-ODS パーセンタイルスコアの中央値は、CIDP 再発後（CIDP 再発時来院時）、ベースラインと比べて 8.0 ポイント悪化した。0.4 g/kg bw で投与を開始し、0.2 g/kg bw への減量後に CIDP 再発が認められた被験者の R-ODS パーセンタイルスコアの中央値はベースラインと比べて 6.0 ポイント悪化した。これらの被験者の R-ODS パーセンタイルスコアは再発後 4 週でベースラインの値に復した。

当該解析に含めた 0.4 g/kg 群の再発例 7 例では、R-ODS パーセンタイルスコアの中央値はベースラインと比較して 13.0 ポイント悪化した。

投与後最終観察時点での R-ODS パーセンタイルスコアの中央値は、0.2 g/kg 群ではベースラインと比較して 3.0 ポイント悪化し、0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者ではいずれの時点でも変化はみられなかった。

試験期間を通して CIDP 再発が認められなかった被験者の R-ODS パーセンタイルスコアにはベースラインと比較して変化はみられなかった。

表 2.7.3 - 9　R-ODS パーセンタイルスコア（全被験者集団、3004 試験）

Visit Change From Baseline	0.2 g/kg All 0.2 g/kg Subjects N = 73	0.2 g/kg Subjects Who Started With 0.4 g/kg and Switched to 0.2 g/kg N = 53	0.4 g/kg All 0.4 g/kg Subjects N = 72	0.4 g/kg Subjects With Relapse on 0.2 g/kg and Up-titration to 0.4 g/kg N = 35	Overall N = 82
Baseline [a], n	64	46	62	34	71
Median (min, max), points	65.0 (19, 100)	63.0 (19, 100)	65.0 (19, 100)	65.0 (19, 100)	65.0 (19, 100)
Derived Relapse Visit [b], n	33	26	7	1 [c]	39
Median (min, max) change from Baseline, points	−8.0 (−50, 9)	−6.0 (−31, 9)	−13.0 (−58, 8)	−58.0 (−58, −58)	−8.0 (−50, 9)
4 weeks after relapse (summarized based on treatment prior to relapse), n	30	25	3	0	33
Median (min, max) change from Baseline, points	−0.5 (−37, 21)	0.0 (−12, 21)	−2.0 (−5, 0)	-	−1.0 (−37, 21)
Last Post-dose Observation, n	63	45	62	34	71
Median (min, max) change from Baseline, points	−3.0 (−50, 9)	−3.0 (−31, 9)	0.0 (−76, 33)	−2.5 (−76, 33)	0.0 (−76, 33)
Non-relapsing subjects [d]					
Last Post-dose Observation, n	28	18	22	0	31
Median (min, max) change from Baseline, points	0.0 (−35, 9)	0.0 (−7, 9)	0.0 (−12, 28)	-	0.0 (−12, 12)

N = 総被験者数；n = 各来院時に評価を受けた被験者数

[a] ベースライン時点の投与群別に被験者のデータを要約した（すなわち、1 例の被験者が 0.2 g/kg 群及び 0.4 g/kg 群のいずれのベースラインの要約にも含まれる可能性があった）。

[b] 「Derived Relapse Visit」は、CIDP が再発した時点で実施した来院であった。2 つの投与期間（0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw）を有する被験者については、最初の投与期間の CIDP 再発のみを集計した。

[c] もう 1 例（被験者 ID：2760[redacted]）には、0.2 g/kg bw の投与中に最初の CIDP が発現し、その後 0.4 g/kg bw の投与中に再度 CIDP が再発した。「Derived Relapse Visit」の定義（脚注 b 及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Section 9.7.1.2 参照）に基づき、当該被験者は当該来院の 0.4 g/kg 群の「all subjects」には含めず、0.2 g/kg 群で集計した。

[d] 本試験中いずれの時点でも CIDP を再発しなかったすべての被験者を含む。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Table 14.2.5.1.2

日本人被験者（3004 試験）

投与後最終観察時点では、全体集団の結果と概して一致し、日本人被験者の R-ODS パーセンタイルスコアはベースラインと比べて悪化した。投与後最終観察時点におけるベースラインからの変化量の中央値（範囲）は、−7.0（−76～33）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.2.5.1.1J）。ベースラインからの変化量の範囲は、各投与群でみられた個別の減少も含めて、日本人被験者と全体集団で概して一致していた。

2.7.3.3.2.2.2.3　平均握力

いずれの投与群においてもベースラインの平均握力の中央値は同様であった（表 2.7.3 - 10）。0.2 g/kg 群の再発例 34 例では、平均握力の中央値は再発後（CIDP 再発時来院時）ベースラインと比べて 6.3 kPa 低下した。0.4 g/kg bw で投与を開始し、0.2 g/kg bw への減量後に CIDP 再発が認められた被験者では、平均握力の中央値は 5.2 kPa 低下した。これらの被験者の平均握力は再発後 4 週でベースラインの値に復した。

当該解析に含めた 0.4 g/kg 群の再発例 7 例の平均握力の中央値はベースラインと比較して 12.0 kPa 低下した。

投与後最終観察時点での平均握力の中央値は、0.2 g/kg 群ではベースラインと比較して 3.7 kPa 低下し、0.4 g/kg 群ではいずれの観察時点でも変化はみられなかった。ただし、0.2 g/kg bw の投与時に CIDP を再発し、0.4 g/kg bw に増量した被験者の投与後最終観察時点での平均握力は CIDP 再発時来院時点と同様であった。平均握力の悪化の解釈の際にはこの結果を考慮する必要がある。

試験期間中に再発が認められなかった被験者の平均握力にはベースラインと比較して変化はみられなかった。

表 2.7.3 - 10　利き手の平均握力（全被験者集団、3004 試験）

Visit Change From Baseline	0.2 g/kg All 0.2 g/kg Subjects N = 73	0.2 g/kg Subjects Who Started With 0.4 g/kg and Switched to 0.2 g/kg N = 53	0.4 g/kg All 0.4 g/kg Subjects N = 72	0.4 g/kg Subjects With Relapse on 0.2 g/kg and Up-titration to 0.4 g/kg N = 35	Overall N = 82
Baseline [a], n	71	52	70	34	79
Median (min, max), kPa	68.7 (8, 157)	72.5 (8, 157)	66.0 (8, 157)	71.0 (8, 157)	66.7 (8, 157)
Derived Relapse Visit [b], n	34	26	7	1 [c]	40
Median (min, max) change from Baseline, kPa	−6.3 (−71, 21)	−5.2 (−43, 21)	−12.0 (−80, 5)	−79.7 (−80, 80)	−6.8 (−71, 21)
4 weeks after relapse (summarized based on treatment prior to relapse), n	32	25	4	0	36
Median (min, max) change from Baseline, kPa	−0.7 (−59, 21)	−0.7 (−18, 21)	−8.7 (−9, 14)	-	−1.2 (−59, 21)
Last Post-dose Observation, n	70	51	70	34	79
Median (min, max) change from Baseline, kPa	−3.7 (−71, 21)	−2.3 (−43, 21)	0.7 (−80, 27)	0.0 (−80, 27)	−0.7 (−80, 27)
Non-relapsing subjects [d]					
Last Post-dose Observation, n	35	25	30	0	39
Median (min, max) change from Baseline, kPa	0.7 (−43, 21)	2.0 (−43, 21)	1.0 (−32, 21)	-	0.0 (−43, 21)

kPa = キロパスカル；N = 総被験者数；n = 各来院時に評価を受けた被験者数

[a] ベースライン時点の投与群別に被験者のデータを要約した（すなわち、1 例の被験者が 0.2 g/kg 群及び 0.4 g/kg 群のいずれのベースラインの要約にも含まれる可能性があった）。被験者はベースライン時点での投与群別に要約した（すなわち、ベースライン時点の要約では 1 例の被験者が 0.2 g/kg 群及び 0.4 g/kg 群のいずれにも含まれる可能性があった）。

[b] 「Derived Relapse Visit」は、CIDP が再発した時点で実施した来院であった。2 つ以上の投与期間（0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw）を有する被験者については、最初の投与期間での CIDP 再発のみを集計した。

[c] もう 1 例（被験者 ID：2760[redacted]）には、0.2 g/kg bw を投与中に初回の CIDP が発現し、その後 0.4 g/kg bw を投与中に再度 CIDP が発現した。「Derived Relapse Visit」の定義（脚注 b 及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Section 9.7.1.2 参照）に基づき、当該被験者は 0.4 g/kg 群の「all subjects」には含めず、0.2 g/kg 群で集計した。

[d] 本部分集団には本試験中いずれの時点でも CIDP が再発しなかったすべての被験者を含めた。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Table 14.2.3.1.2

日本人被験者（3004 試験）

投与後最終観察時点では、全体集団の結果と概して一致し、日本人被験者の平均握力はベースラインと比較して低下した。プラセボ群ではより顕著な低下を示した。投与後最終観察時点におけるベースラインからの変化量の中央値（範囲）は、−0.3（−80～13）kPa であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.2.3.1.1J）。ベースラインからの変化量の範囲は、日本人被験者と全体集団で概して一致していた。

2.7.3.3.2.2.2.4　MRC 合計スコア

いずれの投与群においてもベースラインの MRC 合計スコアの中央値は同様であった（表 2.7.3 - 11）。0.2 g/kg 群の再発例 35 例の MRC 合計スコアは、CIDP 再発後（CIDP 再発時来院時）、ベースラインと比べて 3.0 ポイント悪化した。0.4 g/kg bw から開始し、0.2 g/kg bw への減量後に再発が認められた被験者では 2.5 ポイントの悪化であった。再発後 4 週で MRC 合計スコアはベースラインの値に復した。

当該解析に含めた 0.4 g/kg 群の再発例 7 例での MRC 合計スコアの中央値はベースラインと比較して 8.0 ポイント悪化した。

投与後最終観察時点での MRC 合計スコアの中央値は、0.2 g/kg 群ではベースラインと比較して 1.0 ポイント悪化し、0.4 g/kg 群ではいずれの観察時点でも変化はみられなかった。

試験期間を通して CIDP 再発が認められなかった被験者の MRC 合計スコアにはベースラインと比較して変化はみられなかった。

表 2.7.3 - 11　MRC 合計スコア（全被験者集団、3004 試験）

Visit Change From Baseline	0.2 g/kg All 0.2 g/kg Subjects N = 73	0.2 g/kg Subjects Who Started with 0.4 g/kg and Switched to 0.2 g/kg N = 53	0.4 g/kg All 0.4 g/kg Subjects N = 72	0.4 g/kg Subjects With Relapse on 0.2 g/kg and Up-titration to 0.4 g/kg N = 35	Overall N = 82
Baseline [a], n	71	52	69	34	78
Median (min, max), points	76.0 (47, 80)	75.5 (47, 80)	76.0 (47, 80)	74.5 (47, 80)	76.0 (47, 80)
Derived Relapse Visit [b], n	35	26	7	1 [c]	40
Median (min, max) change from Baseline, points	−3.0 (−16, 6)	−2.5 (−11, 6)	−8.0 (−23, 0)	−23.0 (−23, −23)	−3.5 (−16, 6)
4 weeks after relapse (summarized based on treatment prior to relapse), n	32	25	4	0	36
Median (min, max) change from Baseline, points	0.0 (−16, 8)	0.0 (−20, 8)	−7.5 (−20, 0)	-	0.0 (−20, 8)
Last Post-dose Observation, n	70	51	69	34	78
Median (min, max) change from Baseline, points	−1.0 (−20, 18)	−1.0 (−20, 18)	0.0 (−23, 19)	0.0 (−23, 8)	0.0 (−23, 18)
Non-relapsing subjects [d]					
Last Post-dose Observation, n	35	25	29	0	38
Median (min, max) change from Baseline, points	0.0 (−7, 18)	0.0 (−7, 18)	0.0 (−4, 19)	-	0.0 (−7, 18)

N = 総被験者数；n = 各来院時に評価を受けた被験者数

[a] ベースライン時点の投与群別に被験者のデータを要約した（すなわち、1 例の被験者が 0.2 g/kg 群及び 0.4 g/kg 群のいずれのベースラインの要約にも含まれる可能性があった）。

[b] 「Derived Relapse Visit」は、CIDP が再発した時点で実施した来院であった。2 つの投与期間（0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw）を有する被験者については、最初の投与期間の CIDP 再発のみを集計した。

[c] もう 1 例（被験者 ID：2760[redacted]）には、0.2 g/kg bw の投与中に初回の CIDP が再発し、その後 0.4 g/kg bw の投与中に再度 CIDP が発現した。「Derived Relapse Visit」の定義（脚注 b 及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Section 9.7.1.2）に基づき、当該被験者は当該来院の 0.4 g/kg 群の「all subjects」には含めず、0.2 g/kg 群で集計した。

[d] 本試験中いずれの時点でも CIDP が再発しなかったすべての被験者を含む。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Table 14.2.4.1.2

日本人被験者（3004 試験）

投与後最終観察時点では、全体集団の結果と概して一致し、日本人被験者ではいずれの投与群も MRC 合計スコアはベースラインと比較して安定して推移した。投与後最終観察時点におけるベースラインからの変化量の中央値は、0.0（範囲：−23～7）ポイントであった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.2.4.1.1J）。ベースラインからの変化量の範囲は、日本人被験者と全体集団で概して一致していた。

2.7.3.3.2.2.3　QOL 解析

本試験で実施した QOL 評価の簡潔な説明は 2.7.3.3.1.2.4 項に示す。

EuroQoL 5-Dimension Questionnaire

全体では、投与後最終観察時点での再発例（本試験期間中のいずれかの時点で CIDP 再発が認められた被験者）の健康状態は、非再発例（CIDP 再発を認めなかった被験者）と比較してすべての EQ-5D 項目で維持／改善が少ない傾向にあった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 11-7）。この差は「普段の活動」でより顕著であった（非再発例：91.7%、再発例：75.0%）。

いずれの投与群においても、非再発例の健康状態は再発例と比較して維持／改善されている可能性があった。再発例では、全項目で維持／改善されたと回答した被験者の割合は、「痛み／不快感」が維持／改善されたと回答した被験者の割合が 0.2 g/kg 群（0.2 g/kg bw の投与を受けたすべての被験者を含む）で 60.0～80.0%、0.4 g/kg 群（0.4 g/kg bw の投与を受けたすべての被験者を含む）で 75.0～87.5%であったのに対し、非再発例では、いずれの投与群においても、全項目で維持／改善されたと回答した被験者の割合は 90%以上であった。

0.2 g/kg bw 投与時に CIDP を再発し、その後 0.4 g/kg bw に増量した被験者の部分集団では、再発例の 76.5～91.2%が（EQ-5D の 5 項目を通して）健康状態が維持／改善されたと回答した。このように再発例で維持／改善されたと回答した被験者の割合が比較的高かったことは、おそらく 0.4 g/kg bw 投与後の回復を反映しているものと思われる。

0.2 g/kg bw 投与時に CIDP を再発せず、0.4 g/kg bw の投与を開始した被験者の部分集団では、再発例の 50.0～83.3%のみが健康状態が維持／改善されたと回答した。（被験者数は少ないものの）この結果は、試験の遅い段階での CIDP 再発が観察期間内で回復しなかったことを反映している可能性がある。

全被験者集団では、ベースラインから Week 25、試験終了来院及び投与後最終観察時点まで、視覚的評価スケールのスコアの中央値は一定に推移した（変化量の中央値：0.0 ポイント）（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.2.6.1.1）。

Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

全体として、投与後最終観察時点では、「利便性」（再発例及び非再発例ともに改善）及び「副作用」（再発例で不変、非再発例で改善）を除き、10 例以上が評価した当該質問票のすべての領域で、再発／非再発に関わらず、ベースラインと比較してスコアは安定していた（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 11-8）。

0.2 g/kg 群（0.2 g/kg bw の投与を受けたすべての被験者を含む）の再発例では「有効性」及び「全体的な満足度」は悪化、「利便性」は改善を示し、一方 0.2 g/kg 群の非再発例では「有効性」及び「全体的な満足度」は不変であったが「利便性」は改善を示した。0.4 g/kg 群（0.4 g/kg bw の投与を受けたすべての被験者を含む）では、「副作用」のみ再発例と非再発例で差を示し、再発例はベースラインと比較して安定して推移し、非再発例は改善を示した。

0.2 g/kg bw 投与時に CIDP を再発し、その後 0.4 g/kg bw へ増量した被験者の部分集団の再発例では、「利便性」での改善を除き、すべての TSQM の領域が不変であり、0.4 g/kg bw 投与後の回復を反映している可能性が考えられた。

0.2 g/kg bw 投与時に CIDP を再発せず、0.4 g/kg bw の投与を開始した被験者の部分集団では、当該集団の非再発例と比較して再発例はすべての領域で悪化を示した。この結果は、この再発例の部分集団における試験の遅い段階での再発が観察期間内に回復しなかったことを反映している可能性がある。

領域を構成する個々の質問（項目）の結果を 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.2.7.1.1 に示す。

Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health

全体として、投与後最終観察時点では、WPAI-GH 質問票の 4 つの領域のうち 2 つで再発例と非再発例に差が認められた。当該領域は「欠勤や休業」及び「生産性損失」であり、ベースラインと比較して、再発例では改善し、非再発例では安定して推移した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 11-9）。

0.2 g/kg 群（0.2 g/kg bw の投与を受けたすべての被験者を含む）の再発例では「活動障害」を除くすべての領域でスコアの悪化がみられたのに対し、非再発例では不変であった。0.4 g/kg 群（0.4 g/kg bw の投与を受けたすべての被験者を含む）では、再発例及び非再発例に差は認められなかった。

0.2 g/kg bw 投与時に CIDP を再発し、その後 0.4 g/kg bw に増量した被験者の部分集団の再発例では「生産性損失」及び「欠勤や休業」で改善がみられ、他の 2 つの領域では変化はみられなかった。このことは、0.4 g/kg bw 投与後の回復を反映している可能性があった。当該集団の非再発例は評価を行わなかった。

0.2 g/kg bw 投与時に CIDP を再発せず、0.4 g/kg bw の投与を開始した被験者の部分集団では、再発例はすべての領域でスコアの悪化を示したのに対し、非再発例では不変であった。この結

果は、試験の遅い段階での再発が観察期間内で回復しなかったことを反映している可能性がある。

被験者の治療の選好

全体として、投与後最終観察時点で、過去の静脈内投与を好んだ被験者（再発例 13.5%、非再発例 10.8%）と比較して、再発例及び非再発例の 80%以上（再発例 81.1%、非再発例 83.8%）が現在の皮下投与を好んだ（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 11-10）。皮下投与を選好した最も重要な理由は、「自立性」、「投与回数の選好」、「効果」及び「治療にかかる時間の短縮」であった。

当該質問票の推移表を 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.2.9.3 に示す。

日本人被験者（3004 試験）

地域別の QOL の解析は実施しなかった。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関連する臨床情報の解析

3003 試験では、0.4 g/kg bw 投与は被験者の 81%で CIDP の再発を抑制し、0.2 g/kg bw 投与は被験者の 67%で CIDP の再発を抑制したが、プラセボの投与を受けた被験者のうち CIDP 再発を認めなかった被験者はわずか 44%であった。したがって、0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw の投与はいずれも CIDP 再発の抑制に有効であり、IVIG 療法から IgPro20 での SCIG 療法へ移行する場合にも推奨される。

3003 試験と異なり、3004 試験には独立した投与群はなかった。被験者は 0.4 g/kg bw で投与を開始し 0.2 g/kg bw へ減量、又は 0.2 g/kg bw で投与を開始し、CIDP を再発しない限り試験期間中同用量を維持した。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用量 0.4 g/kg bw で試験を継続することが可能であった。

3003 試験で 0.4 g/kg bw の投与を受け、CIDP を再発することなく試験を完了した後に 3004 試験で初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者の CIDP 再発率（5.6%）は、3003 試験の 0.4 g/kg 群の再発率 19.0%と比べて低かった。3003 試験で 0.2 g/kg bw の投与を受け、CIDP を再発することなく試験を完了した後に 3004 試験で初回用量として 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者の CIDP 再発率（50.0%）（初回用量投与時の再発のみを考慮）は高かったが、被験者数が少なかった（6 例）。ただし、3004 試験で CIDP を再発することなく 0.4 g/kg bw から 0.2 g/kg bw への減量が可能であった被験者が 67.9%であったことから、IgPro20 はいずれの用量でも有効であった。さらに、3004 試験の初回用量を考慮すると、再発例はすべて 0.4 g/kg bw の投与後 4 週以内に回復した。

3004 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 試験の日本人被験者 11 例では、IgPro20 群の CIDP 再発率はプラセボ群と比べて低く、INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力、及び MRC 合計スコアを含む副次的評価項目でもプラセボと比較して IgPro20 のより大きなベネフィットが示された。日本人被験者と全体集団の有効性の結果の一貫性は、IgPro20 の 0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw の用量が、IVIG 投与から IgPro20 を用いた皮下投与へ移行する際に日本人に適していることを示している。これはまた、3004 試験における日本人と全体集団で認められた IgPro20 の有効性の結果の一貫性によっても確認された。

3003 試験及びその長期継続試験である 3004 試験の有効性の結果に基づき、神経筋障害の再発を抑制する維持療法としての CIDP 治療に対する IgPro20 の推奨用法・用量は以下のとおりである。

- 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。

結論として、IgPro20 は維持療法としての CIDP 治療に有効であった。このことは、3003 試験及び 3004 試験で日本人被験者と全体集団で認められた IgPro20 の有効性の一貫性によっても確認された。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

3003 試験で最長 25 週間の IgPro20 投与を受けた被験者 172 例及び 3004 試験で更に最長 48 週間の投与を受けた被験者 82 例を対象として有効性を評価した。

3003 試験では、IgPro20 のいずれかの用量の投与を受けた被験者の 64.3%（115 例中 74 例）が、CIDP を再発することなく試験を完了した（0.2 g/kg 群：61.4%［57 例中 35 例］、0.4 g/kg

群 67.2%［58 例中 39 例］）（表 2.7.3 - 4）。3004 試験では IgPro20 のいずれかの用量の投与を受けた被験者の 50.0%（82 例中 41 例）が CIDP を再発しなかった（0.2 g/kg 群：52.1%［73 例中 38 例］、0.4 g/kg 群 90.3%［72 例中 65 例］）（表 2.7.3 - 8）。

3003 試験では、すべての有効性の結果は 25 週まで持続性を示した。Week 2～25 のいずれの時点でも、CIDP 再発の可能性は IgPro20 群でプラセボ群と比べて低かった。Week 4 以降の CIDP 再発の可能性は 0.2 g/kg 群より 0.4 g/kg 群で低かった。

IgPro20 のいずれの用量群においても、障害（INCAT スコアで測定）及び筋力（握力及び MRC 合計スコアで測定）はベースラインから Week 25 まで安定して推移した。

3004 試験では 0.4 g/kg bw 投与が 0.2 g/kg bw 投与と比べて被験者の健康状態を維持／改善する可能性が高いことが、有効性の結果から確認された。しかし、3003 試験で 0.4 g/kg bw の投与を受け CIDP を再発することなく試験を完了した被験者の大多数（約 70%）は、更に悪化することなく 0.2 g/kg bw へ減量することが可能であった。悪化した被験者はすべて 0.4 g/kg bw の投与により回復した。3004 試験中に CIDP を再発した被験者では 0.4 g/kg bw の投与後に MRC 合計スコア、R-ODS パーセンタイルスコア及び平均握力がベースラインの値に復した。

日本人被験者

3003 試験及び 3004 試験で日本人被験者と全体集団で認められた IgPro20 の有効性の一貫性は、これらの試験の全体集団で認められた IgPro20 の有効性の持続性が、日本人被験者にも適用可能であることを示した。

2.7.3.6　有効性のまとめ

3003 試験では、プラセボに対する 0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw の有効性の優越性が示された。この優越性は、CIDP 再発及びその他の理由による試験中止の両方を含む主要評価項目を用いて示された。IgPro20 の 2 つの投与群より多くのプラセボ群の被験者がこの評価項目を満たし（プラセボ群で 63%、0.2 g/kg 群で 39%、0.4 g/kg で 33%）、プラセボ群との差は統計的に有意であった（それぞれ $p = 0.007$、$p < 0.001$）。プラセボ群に対する CIDP 再発又は試験中止の絶対リスク減少は、0.2 g/kg 群で 25%、0.4 g/kg 群で 30%であった。

CIDP が再発した被験者又はその他の理由により試験を中止した被験者は、0.4 g/kg 群より 0.2 g/kg 群で多かったが、この差は統計的に有意ではなかった（$p = 0.32$）。調整 INCAT スコアに基づく CIDP 再発のみを考慮すると、IgPro20 の投与を受けた被験者での CIDP 再発率（0.4 g/kg 群：19.0%、0.2 g/kg 群：33.3%）はプラセボの投与を受けた被験者（56.1%）と比べて統計学的に有意に低かった。

感度分析及び副次的評価項目（INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力、MRC 合計スコア）により、プラセボに対する IgPro20 の 2 用量の良好な有効性が示され、QOL 及び電気生理学的パラメーターの結果も同様に主要な有効性の結果を裏付けた。

主として皮下投与が日常生活の活動において被験者により高い自立性をもたらしたことから、試験終了時には、高い割合の被験者が静脈内投与よりも皮下投与を選好した。さらに、被験者の 88%が、皮下への自己投与を「やや使いやすい」から「非常に使いやすい」と感じた。

以上より、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 の 2 つの用量（0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw）の有効性の確証が得られた。

3004 試験は、IgPro20 による治療の長期の効果を検討する試験デザインであり、3003 試験を再発なく完了した又は 3003 試験で CIDP 再発後 IgPro10 による救済治療で回復した被験者の約半数が 3004 試験に移行した。3003 試験で 0.4 g/kg bw の投与を受け、CIDP を再発することなく試験を完了後に 3004 試験で初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者の CIDP 再発リスクは低く（再発率：5.6%）、0.4 g/kg bw 投与の長期の有効性が示された。3003 試験で 0.2 g/kg bw の投与を受け、CIDP を再発することなく試験を完了後に 3004 試験で初回用量として 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者の CIDP 再発リスクは高かった（33.3%）。ただし、試験デザインのため 0.4 g/kg bw から 0.2 g/kg bw へ減量した被験者の 3 分の 2 以上は CIDP を再発しなかった。これは、多くの被験者が必ずしも 0.4 g/kg bw の用量を必要とはしないことを示している。CIDP を再発した被験者はすべて 0.4 g/kg bw の投与開始後 4 週以内に回復した。

3003 試験及び 3004 試験での QOL 評価の結果はこれらの結果を裏付けた。加えて、再発例及び非再発例のいずれにおいても、過去の静脈内投与に対する、これらの試験での皮下投与の顕著な選好が認められた。このことは、有効性の結果（再発又は非再発）ではなくむしろ治療レジメン及び投与経路が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

日本人被験者（3003 試験では 172 例中 11 例、このうち 10 例が 3004 試験に参加）では、これらの試験の全体集団の結果と比較して有効性解析の結果にばらつきが認められた。これは日本人被験者が少数であったためと考えられた。

日本人被験者が少数であるにも関わらず、有効性解析では日本人被験者における IgPro20 投与のベネフィットが全体集団と同様に示された。3003 試験の主要有効性評価項目（皮下投与期間に CIDP 再発又はその他の理由により試験を中止した患者の割合）に合致したのは、0.2 g/kg 群では日本人被験者の 33.3%に対して全体集団では 38.6%、0.4 g/kg 群では日本人被験者 75.0%に対して全体集団では 32.8%、プラセボ群では日本人被験者 75.0%に対して全体集団では 63.2%であった。INCAT スコアに基づく CIDP 再発のみを考慮した場合には、プラセボとの比較において IgPro20 投与で良好な結果が認められた全体集団の傾向が日本人被験者でも認められた（再発率［日本人被験者対全体集団］：0.2 g/kg 群 33.3%対 33.3%、0.4 g/kg 群 50.0%対 19.0%、プラセボ群 75.0%対 56.1%）。CIDP 再発までの時間は概して日本人被験者と全体集団で一致していた。つまり、日本人被験者が早期に再発する特定のエビデンスはなかった。副次的評価項目である INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力及び MRC 合計スコアの変化量の

解析結果もまたプラセボと比較したIgPro20投与のベネフィットを一貫して示しており、全体集団におけるIgPro20の有効性の結果を日本人被験者に適用できることが示された。日本人被験者と全体集団の有効性結果の一貫性は3004試験でも示され、CIDP再発率（50.0%）及び初回のCIDP再発までの時間の中央値（266.0日）は日本人被験者と全体集団ともに同じであった。

2.7.3.7　付録

該当なし

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

2.7 臨床概要
2.7.4　臨床的安全性

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 5
用語の定義 6
2.7.4　臨床的安全性 8
2.7.4.1　医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び試験の記述 8
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 18
2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 27
2.7.4.2　有害事象 32
2.7.4.2.1　有害事象の解析 32
2.7.4.2.2　個別の有害事象の叙述 67
2.7.4.3　臨床検査値 67
2.7.4.3.1　血液学的検査 67
2.7.4.3.2　血液生化学検査 69
2.7.4.3.3　尿検査 71
2.7.4.4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 71
2.7.4.4.1　バイタルサイン 71
2.7.4.4.2　身体所見 72
2.7.4.4.3　心電図 72
2.7.4.4.4　ウイルス学的検査 73
2.7.4.4.5　妊娠検査 73
2.7.4.5　日本人被験者と全体集団での安全性プロファイルの比較 74
2.7.4.6　特別な患者集団及び状況下における安全性 74
2.7.4.6.1　内因性要因 74
2.7.4.6.2　外因性要因 76
2.7.4.6.3　薬物相互作用 76
2.7.4.6.4　妊娠及び授乳時の使用 76
2.7.4.6.5　過量投与 76
2.7.4.6.6　薬物乱用 76
2.7.4.6.7　離脱症状及び反跳現象 76
2.7.4.6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 77
2.7.4.7　市販後データ 77
2.7.4.7.1　IgPro20 のすべての適応症に関するデータ 77
2.7.4.7.2　CIDP 患者における適応外使用に関するデータ 77

2.7.4.7.3　IgPro20 の特定されたリスク 78
2.7.4.7.4　IgPro20 の潜在的リスク 79
2.7.4.7.5　企業中核安全性情報及び企業中核データシート 80
2.7.4.8　安全性に関する結論 81
2.7.4.9　付録 82

表一覧

表 2.7.4-1　3003 試験及び 3004 試験の概要 9
表 2.7.4-2　地域別の投与データ（SDS、3003 試験） 20
表 2.7.4-3　地域別の投与データ（SDS、3004 試験） 22
表 2.7.4-4　地域別の IgPro20／プラセボへの曝露状況（SDS、3003 試験） 24
表 2.7.4-5　地域別の IgPro20 への曝露状況（SDS、3004 試験） 26
表 2.7.4-6　地域別の皮下投与を受けた被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性（ITTS、3003 試験） 28
表 2.7.4-7　地域別の人口統計学的特性及びベースライン特性（全被験者集団、3004 試験） 29
表 2.7.4-8　地域別の有害事象が発現した被験者の概要（SDS、3003 試験） 34
表 2.7.4-9　地域別の有害事象の発現率の概要（SDS、3003 試験） 35
表 2.7.4-10　地域別の有害事象が発現した被験者の概要（SDS、3004 試験） 38
表 2.7.4-11　地域別の有害事象の発現率の概要（SDS、3004 試験） 39
表 2.7.4-12　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した有害事象（SDS、3003 試験） 41
表 2.7.4-13　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した有害事象の発現率（SDS、3003 試験） 43
表 2.7.4-14　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した有害事象（SDS、3004 試験） 46
表 2.7.4-15　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した有害事象の発現率（SDS、3004 試験） 48
表 2.7.4-16　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した治験薬と因果関係のある有害事象（SDS、3003 試験） 52
表 2.7.4-17　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した治験薬と因果関係のある有害事象の発現率（SDS、3003 試験） 53
表 2.7.4-18　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した治験薬と因果関係のある有害事象（SDS、3004 試験） 55
表 2.7.4-19　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した治験薬と因果関係のある有害事象の発現率（SDS、3004 試験） 56
表 2.7.4-20　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した時間的に関連のある（72 時間以内）有害事象（SDS、3003 試験） 58

表 2.7.4-21　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した時間的に関連のある（72 時間以内）有害事象の発現率（SDS、3003 試験）.....59
表 2.7.4-22　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した時間的に関連のある（72 時間以内）有害事象（SDS、3004 試験）.....61
表 2.7.4-23　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した時間的に関連のある（72 時間以内）有害事象の発現率（SDS、3004 試験）.....62
表 2.7.4-24　溶血基準に基づく溶血症例（SDS、3003 試験）.....66

図一覧

図 2.7.4-1　3003 試験のデザイン.....13
図 2.7.4-2　3004 試験のデザイン（治験実施計画書初版）.....15
図 2.7.4-3　3004 試験のデザイン（治験実施計画書の改訂 1 以降）.....16

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
bw	Body weight	体重
BMI	Body mass index	体格指数
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
DLP	Data Lock Point	データロックポイント
HLGT	High Level Group Term	高位グループ語
HLT	High Level Term	高位語
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	ー
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
NEC	Not elsewhere classified	他に分類されない
PT	Preferred Term	基本語
SCIG	Subcutaneous immunoglobulin	皮下注用人免疫グロブリン
SD	Standard deviation	標準偏差
SDS	Safety Data Set	安全性解析対象集団
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
UL-ISRs	Ulceration-like infusion site reactions	潰瘍様注入部位反応

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られ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。
特に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）。
ベースライン	3003 試験：皮下投与期間開始時に情報を収集する時点。 3004 試験：治験実施計画書初版下で組み入れた被験者では Week 1、治験実施計画書の改訂 1 以降に組み入れた被験者では 3003 試験の試験終了来院と同じ時点。
CIDP 再発	ベースライン来院（IgPro10 再安定化期間）又はベースライン（皮下投与期間）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 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 ベースライン来院（IgPro10 再安定化期間）又はベースライン（皮下投与期間）と比較して、上肢スコアが 1 から 0 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	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。
組入れ	書面による同意取得後、被験者が試験への参加を開始する時点。
IgPro10	無作為化前期間中及び救済薬として用いられた CSL ベーリング社の静注用人免疫グロブリン 10%製剤（Privigen）。
IgPro10 救済治療期間	皮下投与期間に CIDP を再発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	IgPro10 を最長 13 週間投与した。

用語	定義
IgPro20	皮下投与期間中に用いられた CSL ベーリング社の皮下注用人免疫グロブリン 20%製剤（Hizentra）。
IVIG 休薬期間	IVIG を投与しない最長 12 週の期間。
局所反応（又は局所反応の有害事象）	MedDRA の HLT「投与部位反応 NEC」、「注入部位反応」及び「注射部位反応」として報告された有害事象は、本質的な仮の SOC である局所反応として解析した。
無作為化前期間	3003 試験：IVIG 休薬期間及び IgPro10 を用いた IgPro10 再安定化期間からなる無作為化前の非盲検、単群試験期間。
無作為化後期間	3003 試験：IgPro20（0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw）／プラセボの無作為化プラセボ対照皮下投与期間からなる試験期間。CIDP を再発した被験者は IgPro10 救済治療期間に移行した。
スクリーニング	各治験責任医師が適切かつ典型的な被験者を試験に組み入れることができるように設定するあらかじめ定めた一連の手順。

略語：略語・略号一覧参照

注記

本概要では IgPro20_3003 試験（PATH 試験）及びその継続試験である IgPro20_3004 試験の 2 つの完了した試験のデータを報告する。

IgPro20_3003 試験の無作為化後期間及び IgPro20_3004 試験の安全性の結果を示す。

本概要に要約する試験には、治験依頼者が割り当てた薬剤コード（IgPro20）及びこれに続いて下線と 4 桁の固有の番号が正式に割り当てられているが、便宜上、本文中の試験番号は 4 桁の固有の番号に省略する。例えば、IgPro20_3003 試験は 3003 試験、IgPro20_3004 試験は 3004 試験と記載する。

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び試験の記述

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（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［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。

国際ガイドライン［例：Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Peripheral Nerve Society (PNS), 2010］では、静注用人免疫グロブリン（IVIG）製剤が感覚性及び運動性 CIDP の治療法として確立されている（推奨レベル A）。また、皮下注用人免疫グロブリン（SCIG）は、CIDP の治療選択肢であり［Markvardsen et al, 2013；Cocito et al, 2014；Leussink et al, 2016］、これにより患者（又は介護者）は製剤を在宅で自己投与することが可能となる。

IgPro20 は、ready-to-use の皮下注用人免疫グロブリン G（IgG）20%液剤である。IgPro20 の製造工程は「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準」に準拠しており、一連の専用のウイルス不活化／除去工程を用いて IgPro20 のウイルス安全性を確保している。

本概要に示す CIDP 患者を対象とした 3003 試験（PATH 試験）及び 3004 試験（3003 試験の継続試験）における標準的な安全性報告には、有害事象、臨床検査値の評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及びウイルス安全性を含めた。IgG 製剤の添付文書に記載されているクラスエフェクトに関わる 4 つのカテゴリー（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）の有害事象を特に注目すべき有害事象と定義し、解析した。さらに、あらかじめ定めた基本語（PT）から構成される本質的な仮の器官別大分類（SOC）である局所反応についても解析した（用語の定義参照）。また、溶血の可能性のエビデンスを検出するため、溶血基準に従って臨床検査データを更に詳細に解析した。

表 2.7.4-1　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	Safety Variables
Study IgPro20_3003; Completed; Module 5.3.5.1	Phase 3, prospective, multicenter, parallel-group, double-blind, randomized, placebo-controlled study [a]	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 g/kg bw, 0.4 g/kg bw) in the maintenance treatment of CIDP in comparison to placebo. 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.	Pre-randomization IVIG Withdrawal Period: 245 subjects; IgPro10 Restabilization Period: 207 subjects (171 achieved CIDP stability); Post-randomization SC Treatment Period: Randomized to IgPro20 / placebo: 172 subjects; Completed: 96 subjects; ITTS and SDS: 172 subjects (placebo: 57, 0.2 g/kg: 57, 0.4 g/kg: 58); 110 Males, 62 Females; Age: 56.7 (24.7 to 82.7) years; IgPro10 Rescue Period: 60 subjects.	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 – 30 mg/L polysorbate 80); Weekly SC infusions for 24 weeks, in 2 infusion sessions conducted on 1 or 2 consecutive day(s); IgPro20, 0.2 g/kg bw (plus placebo to match volume in all 3 groups) OR IgPro20, 0.4 g/kg bw OR Placebo; Treatment duration: up to 24 weeks.	Adverse events Laboratory safety parameters (hematology and serum chemistry) Virology assessments Urinary pregnancy test Vital signs Physical and neurological examination 12-lead ECG (Japan only)

表 2.7.4-1　3003 試験及び 3004 試験の概要（続き）

Study Number; Status; Report Location	Phase, Study Design	Location of Study Sites (N)	Study Objectives	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Safety Variables
Study IgPro20_3004; 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; 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, initial dose of 0.4 g/kg bw for 24 weeks, then 0.2 g/kg bw for another 24 weeks with optional increase to 0.4 g/kg bw in case of CIDP relapse; After amendment 1: IgPro20, initial dose of 0.2 g/kg bw; optional increase to 0.4 g/kg bw in case of CIDP relapse; Weekly SC infusions, 1 session for the 0.2 g/kg bw dose, and 2 infusion sessions for the 0.4 g/kg bw dose during 1 or 2 consecutive days.	Adverse events Laboratory safety parameters (hematology and serum chemistry) Virology assessments Urinary pregnancy test Vital signs Physical examination 12-lead ECG (Japan only)

bw = 体重；CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；ECG = 心電図；IgG = 免疫グロブリン G；ITTS = Intention-to-Treat 解析対象集団；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；N = 治験実施医療機関数；SC = 皮下（の）；SDS = 安全性解析対象集団

[a] 3003 試験（本承認申請においては省略した名称「3003 試験」と称する）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、救済薬としての IgPro10 を投与した（救済治療期間）。神経筋障害の再発を防止する維持療法としての CIDP 治療を適応とする IgPro20 の承認申請を支持するため、本概要には無作為化後期間に得られた IgPro20 の安全性データのみを含める。

[b] 3003 試験の継続試験。本承認申請では「3004 試験」と称する。

[c] 投与群は当該被験者の評価前直近の用量に基づいたため、被験者はいずれの投与群に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

2.7.4.1.1.1　CIDP 患者を対象とした IgPro20 の安全性評価に用いた試験

CIDP 患者を対象として 2 つの試験を実施し、得られたデータを本適応症における IgPro20 の安全性評価に用いた。

- IgPro20_3003 試験（3003 試験、完了）：CIDP の治療に対する異なる 2 用量の IgPro20（SCIG）の有効性、安全性及び忍容性を検討する前向き、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［PATH 試験］（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR）
- IgPro20_3004 試験（3004 試験、完了）：3003 試験を完了した患者又は 3003 試験で救済治療により CIDP 再発から回復した患者における CIDP の維持療法に対する IgPro20 の長期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）

試験の概要を表 2.7.4-1 に示す。

試験デザインを 2.7.4.1.1.1.1 項（3003 試験）及び 2.7.4.1.1.1.2 項（3004 試験）に示す。

3003 試験で得られたデータにより、CIDP 患者における IgPro20 の良好な安全性プロファイルが示された。いずれの用量（0.2 g/kg 体重［bw］及び 0.4 g/kg bw）でも忍容性は良好であり、IgPro20 の安全性プロファイルは、既承認の他の適応症における添付文書や CSL ベーリング社のファーマコビジランス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。3004 試験の安全性データにより、2 用量の IgPro20（0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw）の安全性プロファイルは CIDP 患者において同様であることが確認された。

2.7.4.1.1.1.1　3003 試験

本試験は、2 つの試験期間からなる前向き、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（図 2.7.4-1）であり、完了している。

- 無作為化前期間：IVIG 休薬期間（IVIG を投与しない）及び IgPro10 再安定化期間（すべての被験者に IgPro10 を投与する）で構成される。
- 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る。CIDP が再発した被験者は IgPro10 救済治療期間に移行し、IgPro10 の投与を受けた。

被験者が IgPro20／プラセボの皮下投与期間に移行するためには、IgPro10 再安定化期間中に CIDP の安定化を達成していなければならないこととした（CIDP 安定化の定義については用語の定義を参照）。

本概要には無作為化後期間の皮下投与期間に得られた安全性データのみを示し、これらを維持療法としての CIDP 治療に対する IgPro20 の承認申請に用いる。

無作為化前期間の被験者の内訳を 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.1.2.2 に示す。

172 例を無作為化し、無作為化後期間の皮下投与期間に組み入れた（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.4.2.3H）。これらの被験者を、以下の 3 つの投与群のいずれかに無作為化し、IgPro20 又はプラセボを週 1 回 24 週皮下投与した。

- IgPro20 0.2 g/kg bw（以下、0.2 g/kg bw）
- IgPro20 0.4 g/kg bw（以下、0.4 g/kg bw）
- プラセボ（ヒトアルブミン 2%溶液）

投与は体重に基づき、いずれの投与群においても被験者には盲検下で同一の容量を投与した。低用量群の容量はプラセボで補充した。

投与は 2 回に分けて行い、1 日又は 2 日（連日）かけて実施した。

57 例はプラセボの投与を受け、うち 36 例が投与を中止した（CIDP 再発：32 例、被験者による同意撤回：3 例、医師の判断：1 例）。57 例は 0.2 g/kg bw の投与を受け、うち 21 例が投与を中止した（CIDP 再発：18 例、被験者による同意撤回：2 例、有害事象：1 例）。58 例は 0.4 g/kg bw の投与を受け、うち 19 例が投与を中止した（CIDP 再発：10 例、被験者による同意撤回：8 例、有害事象：1 例）。60 例が IgPro10 による救済治療を受けた。

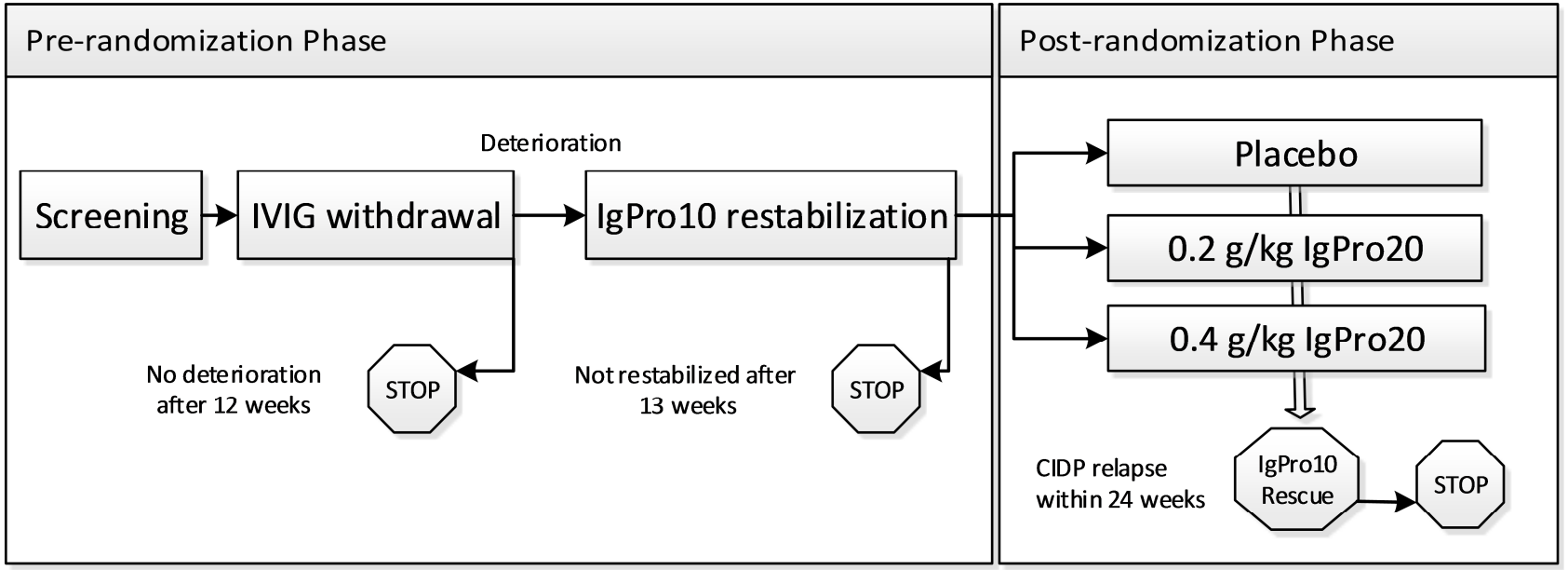
3003 試験に関する記述を 2.7.3.2.1 項に示す。

3003 試験／日本人被験者

日本人被験者の内訳を 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.1.1.2.1H に示す。

3003 試験では、日本人被験者 11 例を無作為化し、無作為化後期間の皮下投与期間に組み入れた。これら 11 例中 4 例（36.4%）が投与を完了し、7 例（63.6%）が投与を中止した。4 例はプラセボの投与を受け（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.2.5.1H）、うち 3 例が投与を中止した（CIDP 再発：3 例）。3 例は 0.2 g/kg bw の投与を受け、うち 1 例が投与を中止した（CIDP 再発：1 例）。4 例は IgPro20 0.4 g/kg bw の投与を受け、うち 3 例が投与を中止した（CIDP 再発：2 例、被験者による同意撤回：1 例）（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.1.2.2H）。5 例が IgPro10 による救済治療を受けた。

図 2.7.4-1　3003 試験のデザイン



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：本概要にはおもに無作為化後期間（皮下投与期間）の結果を示す。「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

2.7.4.1.1.1.2　3004 試験

本試験は、3003 試験を完了した被験者における CIDP の維持療法に対する IgPro20 の長期安全性及び有効性を検討する多施設共同、非盲検、継続試験であり、完了している。

被験者の内訳を 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.1.1.1 に示す。

3004 試験には 82 例を組み入れた。このうち 63 例（76.8%）を治験実施計画書初版下で、19 例（23.2%）を治験実施計画書の改訂 1 以降に組み入れ（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.1.1.1）、以下の用量の IgPro20 を投与した。

- 治験実施計画書初版：初回用量として 0.4 g/kg bw を 24 週投与し、Week 25 時点で 0.2 g/kg bw に切り替えた（図 2.7.4-2）。
- 治験実施計画書の改訂 1 以降：初回用量として 0.2 g/kg bw を投与した（図 2.7.4-3）。

CIDP が再発した場合、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に関わらず、0.4 g/kg bw に増量して試験を継続する選択肢が与えられた。

投与は体重に基づいた。用量が 0.2 g/kg bw の場合は 1 回で投与し、0.4 g/kg bw の場合は 2 回に分けて、1 日又は 2 日（連日）かけて投与した。

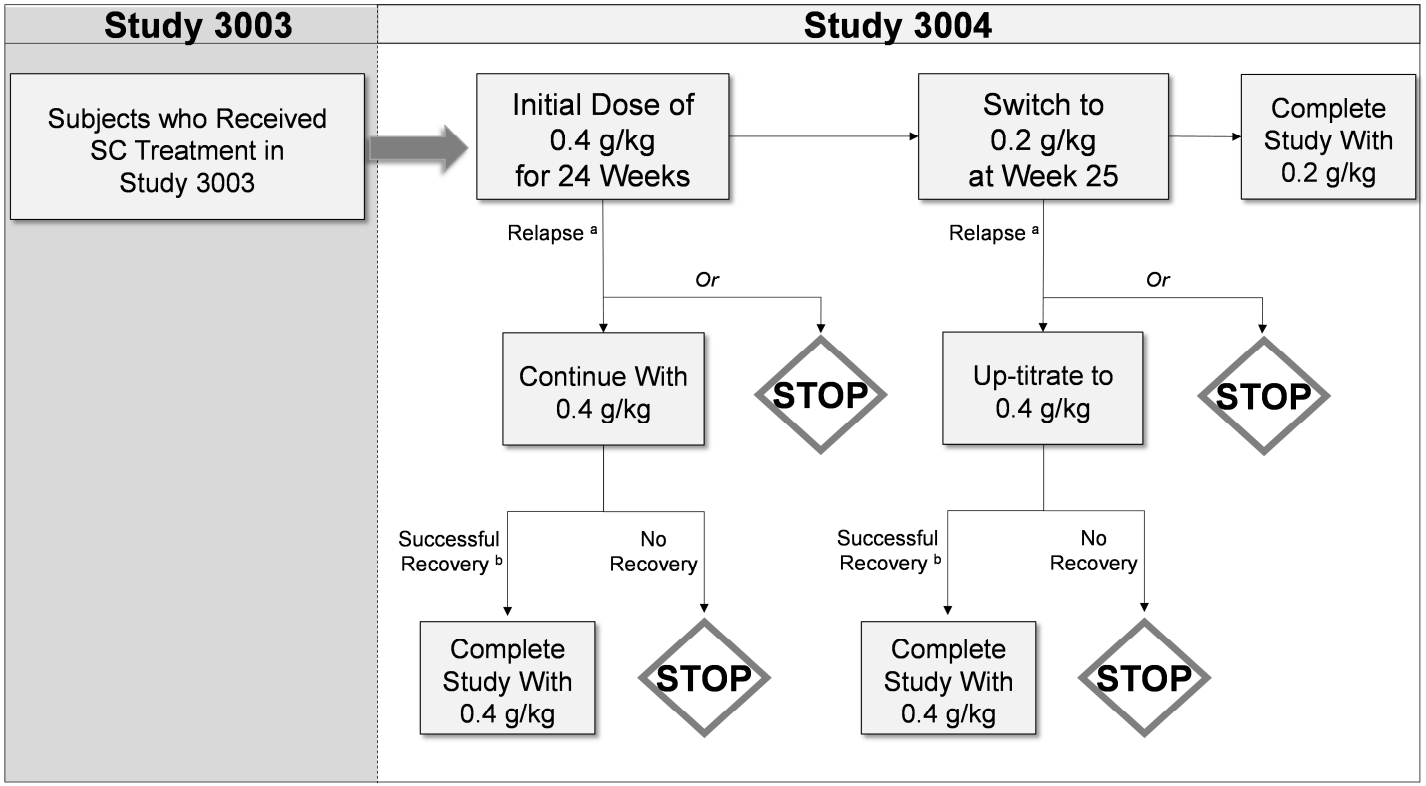
66 例（80.5%）が試験を完了し、16 例（19.5%）が試験を中止した。試験中止例の内訳は、有効性欠如（8 例）、医師の判断（2 例）、有害事象（3 例）及び被験者による同意撤回（3 例）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.1.1.1）。

3004 試験／日本人被験者

日本人被験者の内訳を 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.1.1.1J に示す。

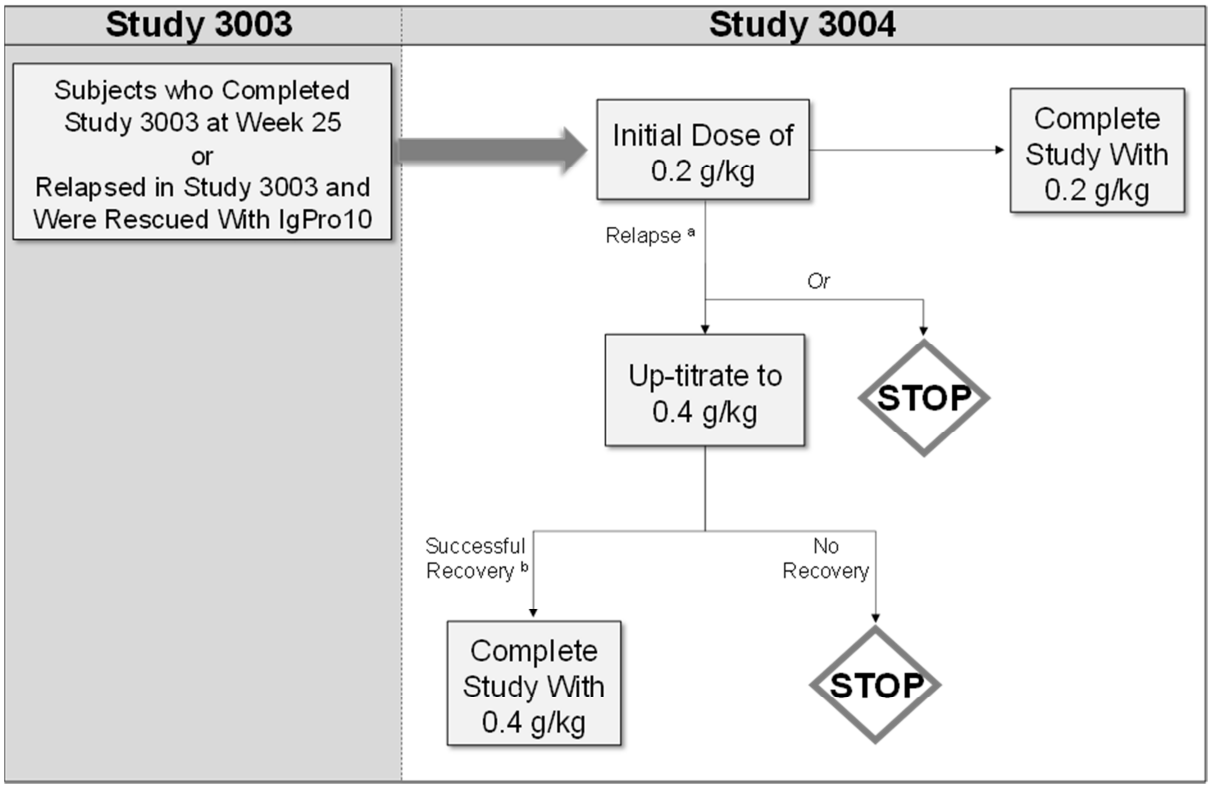
3004 試験には日本人被験者 10 例を組み入れた。このうち 2 例を治験実施計画書初版下で、8 例を治験実施計画書の改訂 1 以降に組み入れた（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.1.1.1J）。10 例中 7 例（70.0%）が試験を完了し、3 例（30.0%）が試験を中止した。試験中止例の内訳は、有効性欠如（2 例）及び医師の判断（1 例）であった。

図 2.7.4-2　3004 試験のデザイン（治験実施計画書初版）



INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale；SC = 皮下（の）
[a] CIDP が再発した場合、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、治験責任医師の判断により、調整 INCAT スコアが 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 2.7.4-3　3004 試験のデザイン（治験実施計画書の改訂 1 以降）



INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale
[a] CIDP が再発した場合、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、治験責任医師の判断により、調整 INCAT スコアが 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 週間 IgPro20 の投与を受けた（試験終了来院は Week 49 で実施）。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Figure 9-1

2.7.4.1.1.2　安全性評価項目

3003 試験の無作為化後期間及び 3004 試験において、以下の安全性評価項目を解析した。

有害事象

有害事象の定義は 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 9.5.1.3.1 及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Section 9.5.1.3.1 に示す。解析は、試験治療下で発現した有害事象（IgPro20／プラセボの初回投与開始時点から試験終了来院までに発現又は悪化した有害事象と定義）を中心に実施した。特に記載のない場合、以下に考察する有害事象はいずれも試験治療下で発現した有害事象である。有害事象の医学用語は国際医薬用語集（MedDRA）Version 14.1 を用いてコード化した。有害事象は被験者レベル及び投与レベルで解析した。さらに、治験薬と因果関係のある有害事象（治験薬と少なくとも関連があるかもしれないと判定されたすべての事象を含む）及び

投与中又は皮下投与時の投与終了後 72 時間以内に発現した有害事象（欧州医薬品庁のガイドライン［EMA Clinical investigation of human normal IVIG, 2010］に基づき、治験実施計画書に従って、時間的に関連のある有害事象とする）についても解析した。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）は特に注目すべき有害事象とみなした。特に注目すべき有害事象の定義を用語の定義に示す。また、局所反応については 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 9.7.1.5.2 及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Section 9.7.1.6.3 に記載する。

臨床検査値の評価

スクリーニング（3003 試験）／ベースライン（3004 試験）時及び試験期間中（試験終了来院時まで）所定の時点で以下の臨床検査項目を評価した。

- 血液学的検査：ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、赤血球、白血球、分画（好中球、好塩基球、好酸球、リンパ球及び単球）、網状赤血球数及び直接抗グロブリン試験
- 血液生化学検査：総ビリルビン、間接ビリルビン、クレアチニン、血中尿素窒素、乳酸脱水素酵素、クレアチンキナーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、C 反応性タンパク、ハプトグロビン及びγグルタミルトランスフェラーゼ
- 尿検査：妊娠検査（スクリーニング［3003 試験］／ベースライン［3004 試験］及び試験終了来院時のみ）

臨床的に意味のある臨床検査異常値は有害事象として報告された。また、溶血の可能性のエビデンスを検出するための基準に従い臨床検査データも解析した（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 9.5.1.3.2 及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Section 9.5.1.3.2）。

バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数、体温）

3003 試験では皮下投与期間の Week 1 及び 2 の IgPro20／プラセボの投与前後 10 分以内に評価した。

3004 試験では試験来院（ベースライン、Week 25 及び試験終了来院）ごとにバイタルサインを要約した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Listing 16.2.8.7）。

身体所見

スクリーニング（3003 試験）／ベースライン（3004 試験）、Week 25（3004 試験）及び試験終了来院時に評価した。ベースライン（Reference）来院時からの臨床的に意義のある変化については有害事象として記録した。

心電図（12 誘導）

日本人被験者のみ、規制当局の要請を受け、IgPro10 再安定化期間の Day 1（3003 試験）／ベースライン（3004 試験の Week 1）及び試験終了来院時（3003 試験及び 3004 試験）に評価した。

ウイルス安全性

ヒト免疫不全ウイルス 1 型、ヒト免疫不全ウイルス 2 型、B 型肝炎ウイルス及び C 型肝炎ウイルスについて、スクリーニング（3003 試験）／ベースライン（3004 試験）及び試験終了来院時に評価した（保存検体は試験終了来院時にのみ採取し、ウイルス感染のエビデンスが認められた場合にのみ解析した）。

2.7.4.1.1.3　統計解析

3003 試験及び 3004 試験のすべての安全性変数について記述統計量を算出し、必要に応じて頻度と割合（%）を示した。ウイルス安全性の結果は試験来院ごとに一覧表に示した。

3003 試験には IVIG 治療歴のある被験者 207 例を組み入れた。このうち 172 例が皮下投与期間に IgPro20 の投与を受けた。

3004 試験には 3003 試験を完了した 82 例を組み入れた。

3003 試験は二重盲検試験、3004 試験は非盲検試験であり、試験デザインが大きく異なることから、2 つの試験の安全性データは分けて示した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

皮下投与のトレーニング後、被験者は在宅で自己投与した。3003 試験では、各投与は 2 回に分けて行い、1 日又は 2 日（連日）かけて実施した。3004 試験では、0.2 g/kg bw の用量は 1 回で投与し、0.4 g/kg bw の用量は 2 回に分けて 1 日又は 2 日（連日）かけて投与した。

2.7.4.1.2.1　IgPro20 の投与回数及び投与日数

2.7.4.1.2.1.1　3003 試験

無作為化後期間中、57 例に 1,514 回プラセボを、57 例に 2,007 回 0.2 g/kg bw を、58 例に 2,218 回 0.4 g/kg bw を投与した（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.7.1.7.1H）。

ほとんどの場合、被験者が用いた注射部位は 4 ヵ所（最大値：9 ヵ所）、容量の中央値は 1 部位当たり 20 mL（最大値：50 mL）、投与速度の中央値は 20 mL/h（最大値：50 mL/h）であった（表 2.7.4-2）。投与時間は約 1 時間、容量の最大値は投与当たり 140 mL であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.5.3.6H）。投与パラメーターは試験期間を通じ、おおむね安定していた。

3003 試験／日本人被験者

無作為化後期間中、日本人被験者では、4 例に 110 回プラセボを、3 例に 112 回 0.2 g/kg bw を、4 例に 100 回 0.4 g/kg bw を投与した（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 Table 14.2.7.1.7.2H）。

日本人被験者が用いた注射部位は、0.2 g/kg 群の 2 ヵ所から 0.4 g/kg 群の 4 ヵ所の間であった（最大値：6 ヵ所）。容量の中央値は、0.2 g/kg 群の 1 部位当たり 16.5 mL（最大値：35 mL）からプラセボ群の 1 部位当たり 20 mL（最大値：20 mL）の間であり、1 部位当たりの投与速度の中央値は、0.4 g/kg 群で 16.7 mL/h 及び 0.2 g/kg 群で 25 mL/h（最大値：35 mL/h）であった（表 2.7.4-2）。

表 2.7.4-2　地域別の投与データ（SDS、3003 試験）

	Overall						Japan						Non-Japan					
	Placebo N = 57		0.2 g/kg N = 57		0.4 g/kg N = 58		Placebo N = 4		0.2 g/kg N = 3		0.4 g/kg N = 4		Placebo N = 53		0.2 g/kg N = 54		0.4 g/kg N = 54	
Parameter	N [a]	Median (Min, Max)	N [a]	Median (Min, Max)	N [a]	Median (Min, Max)	N [a]	Median (Min, Max)	N [a]	Median (Min, Max)	N [a]	Median (Min, Max)	N [a]	Median (Min, Max)	N [a]	Median (Min, Max)	N [a]	Median (Min, Max)
Number of infusion sites	1514	4.0 (2, 9)	2007	4.0 (1, 8)	2215	4.0 (2, 8)	110	3.0 (2, 4)	112	2.0 (2, 4)	100	4.0 (2, 6)	1404	4.0 (2, 9)	1895	4.0 (1, 8)	2115	4.0 (2, 8)
Max volume infused per site, mL	1514	20.0 (10, 45)	2007	20.0 (4, 45)	2216	20.0 (10, 50)	110	20.0 (15, 20)	112	16.5 (15, 35)	100	17.5 (10, 25)	1404	20.0 (10, 45)	1895	20.0 (4, 45)	2116	20.0 (12, 50)
Max infusion rate per site, mL/h	1512	20.0 (8, 50)	2006	20.0 (10, 50)	2218	20.0 (5, 50)	110	20.0 (8, 20)	112	25.0 (10, 35)	100	16.7 (5, 35)	1402	20.0 (10, 50)	1894	20.0 (10, 50)	2118	20.0 (5, 50)
Max number of sites used in parallel	1514	4.0 (2, 8)	2007	4.0 (1, 7)	2215	4.0 (1, 8)	110	3.0 (2, 4)	112	4.0 (2, 4)	100	4.0 (2, 6)	1404	4.0 (2, 8)	1895	4.0 (1, 7)	2115	3.0 (1, 8)
Volume infused, mL	1514	90.0 (40, 140)	2007	80.0 (55, 140)	2218	80.0 (40, 135)	110	55.0 (40, 60)	112	65.0 (55, 70)	100	55.0 (40, 100)	1404	90.0 (55,140)	1895	80.0 (55,140)	2118	80.0 (45,135)

max = 最大値；min = 最小値；SDS = 安全性解析対象集団

[a] 評価した投与回数

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.5.3.6H and 14.2.5.3.6J

2.7.4.1.2.1.2　3004 試験

82 例に 5,553 回投与した。73 例に 1,408 回 0.2 g/kg bw を、72 例に 4,145 回 0.4 g/kg bw を投与した（表 2.7.4-3）。

被験者が用いた投与当たりの注射部位数の中央値は 4 ヵ所（最大値：12 ヵ所）、容量の中央値は 20 mL（最大値：50 mL）、全体での投与速度の中央値は 25 mL/h（最大値：0.2 g/kg 群で 40 mL/h、0.4 g/kg 群で 35 mL/h）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.8.2）。投与全体での投与時間の中央値は 1.12 時間、IgPro20 容量の最大値は 0.2 g/kg 群で 135 mL 及び 0.4 g/kg 群で 180 mL であった。投与パラメーターは試験期間を通じ、おおむね安定していた（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.8.1）。

3004 試験／日本人被験者

日本人被験者 10 例に 520 回投与した。9 例に 0.2 g/kg bw を 258 回、8 例に 0.4 g/kg bw を 262 回投与した（表 2.7.4-3）。

日本人被験者の注射部位数の中央値は 3 ヵ所（最大値：4 ヵ所）であった。1 部位当たりの容量の中央値は、0.2 g/kg 群で 17.5 mL（最大値：40 mL）であり、0.4 g/kg 群で 20 mL（最大値：25 mL）であった。1 部位当たりの投与速度の中央値は 20 mL/h（最大値：35 mL/h）であった（表 2.7.4-3）。

表 2.7.4-3　地域別の投与データ（SDS、3004 試験）

	Overall				Japan				Non-Japan			
	0.2 g/kg N = 73		0.4 g/kg N = 72		0.2 g/kg N = 9		0.4 g/kg N = 8		0.2 g/kg N = 64		0.4 g/kg N = 64	
Parameter	N [a]	Median (Min, Max)	N [a]	Median (Min, Max)	N [a]	Median (Min, Max)	N [a]	Median (Min, Max)	N [a]	Median (Min, Max)	N [a]	Median (Min, Max)
Number of infusion sites	1408	4.0 (2, 12)	4145	4.0 (2, 12)	258	3.0 (2, 4)	262	3.0 (2, 4)	1150	4.0 (2, 12)	3883	4.0 (2, 12)
Max volume infused per site, mL	1408	21.3 (9, 50)	4145	20.0 (9, 50)	258	17.5 (11, 40)	262	20.0 (11, 25)	1150	22.5 (9, 50)	3883	20.0 (9, 50)
Max infusion rate per site, mL/h	1408	25.0 (2.5, 40.0)	4145	25.0 (2.0, 35.0)	258	20.0 (8.8, 35.0)	262	20.0 (8.8, 35.0)	1150	25.0 (2.5, 40.0)	3883	25.0 (2.0, 35.0)
Max number of sites used in parallel	1408	4.0 (1, 8)	4145	4.0 (1, 8)	258	4.0 (2, 4)	262	3.0 (2, 4)	1150	4.0 (1, 8)	3883	4.0 (1, 8)
Volume infused, mL	1408	80.0 (25, 135)	4145	80.0 (40, 180)	258	60.0 (40, 75)	262	55.0 (40, 70)	1150	85.0 (25, 135)	3883	80.0 (45, 180)

max = 最大値；min = 最小値；SDS = 安全性解析対象集団

[a] 評価した投与回数

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Tables 14.3.8.2 and 14.3.8.2J

2.7.4.1.2.2　IgPro20 の投与量

2.7.4.1.2.2.1　3003 試験

IgPro20／プラセボの投与は計画どおりに行われた。治験実施計画書からの逸脱と判断された投与スケジュールからの逸脱を 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 10.2 に示す。

総曝露量は、プラセボ群で 13.8 被験者・年、0.2 g/kg 群で 18.6 被験者・年及び 0.4 g/kg 群で 20.5 被験者・年であった（表 2.7.4-4）。被験者に対する総投与量の平均値（標準偏差［SD］）は、0.2 g/kg 群で 292.2（156.39）g 及び 0.4 g/kg 群で 613.9（305.59）g であった。

皮下投与期間中の曝露期間の平均値（範囲）は、プラセボ群で 88.2（1～166）日、0.2 g/kg 群で 118.9（2～167）日及び 0.4 g/kg 群で 129.0（1～166）日であった。

3003 試験／日本人被験者

日本人被験者での総曝露量は、プラセボ群で 1.0 被験者・年、0.2 g/kg 群で 1.0 被験者・年及び 0.4 g/kg 群で 0.9 被験者・年であった（表 2.7.4-4）。日本人被験者に対する総投与量の平均値（SD）は、0.2 g/kg 群で 240.0（113.42）g 及び 0.4 g/kg 群で 325.0（219.46）g であった。

皮下投与期間中の曝露期間の平均値（範囲）は、プラセボ群で 93.0（44～166）日、0.2 g/kg 群で 126.0（52～164）日及び 0.4 g/kg 群で 82.3（8～164）日であった。

表 2.7.4-4　地域別の IgPro20／プラセボへの曝露状況（SDS、3003 試験）

	Overall			Japan			Non-Japan		
Parameter	Placebo N = 57	0.2 g/kg N = 57	0.4 g/kg N = 58	Placebo N = 4	0.2 g/kg N = 3	0.4 g/kg N = 4	Placebo N = 53	0.2 g/kg N = 54	0.4 g/kg N = 54
Duration of exposure, days									
Mean (SD)	88.2 (61.97)	118.9 (60.41)	129.0 (56.66)	93.0 (56.86)	126.0 (64.09)	82.3 (64.92)	87.9 (62.83)	118.5 (60.81)	132.5 (55.11)
Median (min, max)	72.0 (1, 166)	162.0 (2, 167)	162.5 (1, 166)	81 (44, 166)	162 (52, 164)	78.5 (8, 164)	72 (1, 165)	162 (2, 167)	163 (1, 166)
Exposure, subject years	13.8	18.6	20.5	1	1	0.9	12.8	17.5	19.6
Total dose received, g									
Mean (SD)	0.1 (0.48)	292.2 (156.39)	613.9 (305.59)	0.0 (0.00)	240.0 (113.42)	325.0 (219.46)	0.1 (0.49)	295.1 (158.72)	635.3 (301.56)
Median (min, max)	0.0 (0, 4)	336.0 (13, 600)	656.0 (20, 1164)	0 (0, 0)	280 (112, 328)	348 (44, 560)	0 (0, 4)	337.8 (13, 600)	672 (20, 1164)
Total weekly dose received, g/kg bw									
Mean (SD)	0.0 (0.00)	0.2 (0.00)	0.4 (0.03)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Median (min, max)	0.0 (0, 0)	0.2 (0.2, 0.2)	0.4 (0.2, 0.4)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Number of infusions received									
Total	1514	2007	2218	110	112	100	1404	1895	2118
Mean (SD)	26.6 (17.81)	35.2 (17.13)	38.2 (16.15)	27.5 (15.86)	37.3 (18.48)	25.0 (18.29)	26.5 (18.09)	35.1 (17.23)	39.2 (15.72)
Median (min, max)	22.0 (1, 48)	48.0 (2, 48)	48.0 (1, 48)	24 (14, 48)	48 (16, 48)	24 (4, 48)	22 (1, 48)	48 (2, 48)	48 (1, 48)
Total volume received, mL									
Mean (SD)	2288.0 (1643.86)	2916.7 (1561.60)	3071.0 (1528.34)	1512.5 (1039.85)	2400.0 (1134.20)	1625.0 (1097.31)	2346.5 (1672.72)	2945.4 (1584.98)	3178.1 (1508.13)
Median (min, max)	1760.0 (85, 5040)	3360.0 (130, 6000)	3280.0 (100, 5820)	1265 (640, 2880)	2800 (1120, 3280)	1740 (220, 2800)	1760 (85, 5040)	3360 (130, 6000)	3360 (100, 5820)

bw = 体重；max = 最大値；min = 最小値；NA = 該当せず；SDS = 安全性解析対象集団

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 Tables 14.2.5.1.2J, 14.2.5.1.2H, and 14.2.5.1.4H

2.7.4.1.2.2.2　3004 試験

総曝露量は、0.2 g/kg 群で 25.1 被験者・年及び 0.4 g/kg 群で 38.7 被験者・年であった（表 2.7.4-5）。IgPro20 の総投与量の平均値（SD）は、0.2 g/kg 群で 306.2（246.55）g 及び 0.4 g/kg 群で 944.5（479.69）g であった。

曝露期間の平均値（範囲）は、0.2 g/kg 群で 125.8（1～330）日及び 0.4 g/kg 群で 196.1（1～330）日であった。

3004 試験／日本人被験者

日本人被験者での総曝露量は、0.2 g/kg 群で 4.8 被験者・年及び 0.4 g/kg 群で 2.4 被験者・年であった（表 2.7.4-5）。日本人被験者での IgPro20 の総投与量の平均値（SD）は、0.2 g/kg 群で 340.1（218.22）g 及び 0.4 g/kg 群で 360.0（242.55）g であった。

曝露期間の平均値（範囲）は、0.2 g/kg 群で 194.6（7～330）日及び 0.4 g/kg 群で 108.9（7～240）日であった。

表 2.7.4-5　地域別の IgPro20 への曝露状況（SDS、3004 試験）

	Overall		Japan		Non-Japan	
Parameter	0.2 g/kg N = 73	0.4 g/kg N = 72	0.2 g/kg N = 9	0.4 g/kg N = 8	0.2 g/kg N = 64	0.4 g/kg N = 64
Duration of exposure, days						
Mean (SD)	125.8 (96.56)	196.1 (84.14)	194.6 (107.28)	108.9 (79.17)	116.1 (91.79)	207.0 (78.71)
Median (min, max)	159.0 (1, 330)	167.5 (1, 330)	211.0 (7, 330)	109.5 (7, 240)	106.5 (1, 330)	193.0 (1, 330)
Exposure, subject years	25.1	38.7	4.8	2.4	20.4	36.3
Total dose received, g						
Mean (SD)	306.2 (246.55)	944.5 (479.69)	340.1 (218.22)	360.0 (242.55)	301.4 (251.47)	1017.6 (451.64)
Median (min, max)	253.0(16, 1081)	932.0 (32, 2000)	342.0 (28, 720)	396.0 (56, 770)	241.0 (16, 1081)	960.0 (32, 2000)
Number of infusions received						
Mean (SD)	19.3 (14.07)	57.6 (24.55)	28.7 (15.39)	32.8 (22.24)	18.0 (13.49)	60.7 (23.15)
Median (min, max)	23.0 (1, 49)	48.0 (2, 96)	31.0 (2, 48)	33.0 (4, 70)	16.0 (1, 49)	57.0 (2, 96)
Total volume received, mL						
Mean (SD)	1530.9 (1232.77)	4722.4 (2398.43)	1700.6 (1091.09)	1800.0 (1212.75)	1507.1 (1257.37)	5087.8 (2258.19)
Median (min, max)	1265.0 (80, 5405)	4660.0 (160, 10,000)	1710.0 (140, 3600)	1980.0 (280, 3850)	1205.0 (80, 5405)	4800.0 (160, 10,000)

max = 最大値；min = 最小値；SDS = 安全性解析対象集団
注：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の結果を示す。
曝露量（被験者・年）＝すべての被験者の投与群内での曝露期間の合計／365.25
曝露期間（日）＝最終投与日－IgPro20 の初回投与日＋1。同じ投与群の隣接しない期間を合計した。
総投与量（g）＝合計（sum (期間中の投与量［mL］× 0.2）
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Tables 14.1.3.1 and 14.1.3.1J

2.7.4.1.2.3　日本人被験者と全体集団の比較

3003 試験では、日本人被験者の投与パラメーターは全体集団と類似していた。0.4 g/kg 群の曝露期間の平均値が全体集団（129.0［56.66］日）と比べて日本人被験者（82.3［64.92］日）で短かったことを除き、日本人被験者の曝露期間の平均値は全体集団と類似していた。これは、おもに日本人被験者 11 例中 7 例（プラセボ群：3 例、0.2 g/kg 群：1 例、0.4 g/kg 群：3 例）が試験を中止し、データの変動が大きくなったためであった。

3004 試験では、全体集団で 0.4 g/kg 群の投与回数の平均値が 0.2 g/kg 群のほぼ 3 倍であったのに対し、日本人被験者の投与回数は 0.2 g/kg 群と 0.4 g/kg 群でほぼ同じであったことを除き、日本人被験者の他のすべての投与パラメーターは全体集団と類似していた。

2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性

2.7.4.1.3.1.1　3003 試験

性別を除き、人口統計学的特性に 3 つの投与群間でおおむね偏りはみられなかった。男性被験者数は、0.2 g/kg 群（42 例［73.7%］）が 0.4 g/kg 群（31 例［53.4%］）を上回った（表 2.7.4-6）。プラセボ群では 37 例（64.9%）が男性であった。

3003 試験／日本人被験者

3003 試験には日本人被験者 11 例を組み入れた（2.7.4.1.1.1.1 項）。日本人被験者の年齢の平均値は、IgPro20 群（0.2 g/kg 群：40.8 歳、0.4 g/kg 群：43.8 歳）と比べてプラセボ群（57.3 歳）で高かった（表 2.7.4-6）。体重の平均値も IgPro20 群（0.2 g/kg 群：65.2 kg、0.4 g/kg 群：66.1 kg）と比べてプラセボ群（52.7 kg）で低かった。

表 2.7.4-6　地域別の皮下投与を受けた被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性（ITTS、3003 試験）

	Overall			Japan			Non-Japan		
Parameter	Placebo N = 57	0.2 g/kg N = 57	0.4 g/kg N = 58	Placebo N = 4	0.2 g/kg N = 3	0.4 g/kg N = 4	Placebo N = 53	0.2 g/kg N = 54	0.4 g/kg N = 54
Age, years									
Mean (SD)	55.9 (12.6)	57.5 (12.0)	56.6 (13.6)	57.3 (15.02)	40.8 (8.05)	43.8 (8.95)	55.8 (12.61)	58.5 (11.55)	57.6 (13.48)
Age group, n (%)									
≥ 18 to ≤ 65 years	41 (71.9)	41 (71.9)	40 (69.0)	2 (50.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	39 (73.6)	38 (70.4)	36 (66.7)
> 65 years	16 (28.1)	16 (28.1)	18 (31.0)	2 (50.0)	0	0	14 (26.4)	16 (29.6)	18 (33.3)
Sex, n (%)									
Male	37 (64.9)	42 (73.7)	31 (53.4)	1 (25.0)	2 (66.7)	2 (50.0)	36 (67.9)	40 (74.1)	29 (53.7)
Female	20 (35.1)	15 (26.3)	27 (46.6)	3 (75.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	17 (32.1)	14 (25.9)	25 (46.3)
Body weight, kg									
Mean (SD)	85.8 (17.4)	83.3 (16.6)	79.4 (21.2)	52.7 (7.56)	65.2 (8.00)	66.1 (24.07)	88.4 (15.20)	84.3 (16.44)	80.4 (20.89)
BMI, kg/m^2									
Subjects with assessments	57	56	58	4	3	4	53	53	54
Mean (SD)	28.4 (4.62)	27.6 (4.90)	26.3 (5.50)	21.4 (2.33)	24.6 (3.25)	24.4 (6.10)	28.9 (4.32)	27.7 (4.95)	26.4 (5.49)

BMI = 体格指数；ITTS = Intention-to-Treat 解析対象集団；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；SC = 皮下（の）
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.4.2.3H and 14.2.4.2.5.1H

2.7.4.1.3.1.2　3004 試験

投与群は被験者の評価前直近の用量に基づいたため、2 つの投与群間で人口統計学的特性は類似していた（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.1.2.1）。そのため、被験者は 2 つの投与群のどちらとしても集計される可能性があった。全体集団の人口統計学的特性を表 2.7.4-7 に示す。

3004 試験／日本人被験者

試験デザインにより、被験者は 2 つの投与群のどちらとしても集計される可能性があったため、2 つの投与群間で日本人被験者の人口統計学的特性は類似していた。日本人被験者 10 例中、0.2 g/kg 群に 9 例、0.4 g/kg 群に 8 例が含まれた（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.1.2.1J）。日本人被験者の人口統計学的特性を表 2.7.4-7 に示す。

表 2.7.4-7　地域別の人口統計学的特性及びベースライン特性（全被験者集団、3004 試験）

Parameter	Overall N = 82	Japan N = 10	Non-Japan N = 72
Age, years			
Mean (SD)	57.6 (13.22)	49.1 (13.29)	58.8 (12.87)
Median (min, max)	57.2 (28, 83)	48.5 (32, 72)	59.3 (28, 83)
Age group, n (%)			
≥ 18 and ≤ 65 years	55 (67.1)	8 (80.0)	47 (65.3)
> 65 years	27 (32.9)	2 (20.0)	25 (34.7)
Sex, n (%)			
Male	50 (61.0)	4 (40.0)	46 (63.9)
Female	32 (39.0)	6 (60.0)	26 (36.1)
Body weight, kg			
Mean (SD)	80.2 (18.89)	57.7 (10.27)	83.4 (17.67)
Median (min, max)	80.0 (42, 135)	57.4 (42, 74)	82.5 (45, 135)
BMI [a], kg/m^2			
Subjects with assessment	81	10	71
Mean (SD)	26.7 (4.52)	22.8 (3.41)	27.3 (4.40)
Median (min, max)	26.9 (18, 41)	21.8 (19, 28)	27.1 (18, 41)
Baseline total INCAT score, n	82	10	72
Mean (SD)	2.6 (1.84)	1.1 (1.45)	2.8 (1.80)

BMI = 体格指数；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale；max = 最大値；min = 最小値
[a] ベースライン時の BMI = ベースライン時の体重（kg）/（3003 試験のスクリーニング時の身長［m］）^{2}
注：ベースラインは 3004 試験の Week 1 来院及びスクリーニングは 3003 試験のスクリーニング来院であった。週 1 回 0.2 g/kg bw の投与を 1 回以上受けた被験者は 0.2 g/kg 群、週 1 回 0.4 g/kg bw の投与を 1 回以上受けた被験者は 0.4 g/kg 群に含めたため、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_3004 CSR, Tables 14.1.2.1 and 14.1.2.1J

2.7.4.1.3.2　原疾患

2.7.4.1.3.2.1　3003 試験

原疾患の特性は 3 つの投与群間でおおむね同様であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.4.2.3H）。

3003 試験／日本人被験者

definite CIDP と診断された日本人被験者の割合には 3 つの投与群間で偏りがみられず、全体集団とも類似していた（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.4.2.5.1H 及び 14.2.4.2.3H）。CIDP の診断からの時間の中央値は、プラセボ群（1.05 年）又は 0.4 g/kg 群（1.12 年）と比べて 0.2 g/kg 群（0.67 年）で短かった。

2.7.4.1.3.2.2　3004 試験

被験者の原疾患の特性はいずれも 3003 試験の組入れ時に記録されていたため、3004 試験では解析しなかった。

3004 試験／日本人被験者

3004 試験では地域別の原疾患の特性を解析しなかった。

2.7.4.1.3.3　内科的及び外科的治療歴

2.7.4.1.3.3.1　3003 試験

3 つの投与群間で内科的及び外科的治療歴に意味のある差はみられなかった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.4.3.2H）。

3003 試験／日本人被験者

3003 試験では地域別の内科的及び外科的治療歴を解析しなかった。

2.7.4.1.3.3.2　3004 試験

2 つの投与群間で内科的及び外科的治療歴に意味のある差はみられなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.1.2.3）。

3004 試験／日本人被験者

3004 試験では地域別の内科的及び外科的治療歴を解析しなかった。

2.7.4.1.3.4　前治療薬及び併用薬

2.7.4.1.3.4.1　3003 試験

前治療薬及び併用薬の使用に関する情報は 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Sections 11.2.4 及び 12.2.5.4 に示す。

3003 試験／日本人被験者

3003 試験では地域別の前治療薬及び併用薬を解析しなかった。

2.7.4.1.3.4.2 3004 試験

前治療薬及び併用薬の使用に関する情報は 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Section 11.2.3 及び 12.5.4 に示す。

3004 試験／日本人被験者

3004 試験では地域別の前治療薬及び併用薬を解析しなかった。

2.7.4.1.3.5 日本人被験者と全体集団の比較

3003 試験では、172 例中 11 例（6.4%）が日本人被験者であった。日本人被験者は以下の点で全体集団と異なっていた。

- 日本人被験者は全体集団と比べて年齢が低かった（平均値：日本人被験者の 47.9 歳に対し、全体集団では 56.7 歳）。
- 日本人被験者は全体集団と比べて女性の割合が高かった（日本人被験者の 54.5%に対し、全体集団では 36.0%）。
- 日本人被験者は全体集団と比べて体重が低かった（平均値：日本人被験者の 61.0 kg に対し、全体集団では 82.8 kg）。
- 日本人被験者では全体集団と比べて体格指数（BMI）が低かった（平均値：日本人被験者の 23.4 kg/m^2 に対し、全体集団では 27.4 kg/m^2）。

3004 試験では、82 例中 10 例（12.2%）が日本人被験者であった。日本人被験者は以下の点で全体集団と異なっていた。

- 日本人被験者は全体集団と比べて年齢が低かった（平均値：日本人被験者の 49.1 歳に対し、全体集団では 57.6 歳）。
- 日本人被験者は全体集団と比べて女性の割合が高かった（日本人被験者の 60.0%に対し、全体集団では 39.0%）。
- 日本人被験者は全体集団と比べて体重が低かった（平均値：日本人被験者の 57.7 kg に対し、全体集団では 80.2 kg）。
- 日本人被験者では全体集団と比べて BMI が低かった（平均値：日本人被験者の 22.8 kg/m^2 に対し、全体集団では 26.7 kg/m^2）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 有害事象の概要

####### 2.7.4.2.1.1.1.1 3003 試験

プラセボ群で 21 例（36.8%）に 52 件の有害事象が発現したのに対し、0.2 g/kg 群では 33 例（57.9%）に 158 件、0.4 g/kg 群では 30 例（51.7%）に 114 件の有害事象が発現した（表 2.7.4-8 及び表 2.7.4-9）。これらの有害事象は大部分が局所反応の有害事象であった。0.2 g/kg 群で 11 例（19.3%）に 54 件（1 例に 30 件の局所反応の有害事象が発現）、0.4 g/kg 群で 17 例（29.3%）に 49 件（1 例に 17 件の局所反応の有害事象が発現）の局所反応の有害事象が発現した（詳細については 2.7.4.2.1.1.2 項参照）。局所反応の有害事象はいずれも軽度（94.5%）又は中等度（5.5%）であり（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.7.3.3H 及び 14.2.7.3.4H）、発現頻度は時間と共に低下した（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.7.16.1H）。

プラセボ群での投与当たりの有害事象の発現率は 0.034 であった（表 2.7.4-9）。IgPro20 投与群の有害事象の発現率は、0.4 g/kg 群（0.051）と比べて 0.2 g/kg 群（0.079）で高かった。

3 つの投与群で報告された有害事象はほとんどが軽度又は中等度であった。

プラセボ群で 10 例（17.5%）に 14 件、0.2 g/kg 群で 17 例（29.8%）に 71 件、0.4 g/kg 群で 20 例（34.5%）に 64 件の治験薬と因果関係ありと評価された有害事象が発現した（表 2.7.4-8 及び表 2.7.4-9）。

6 例に重篤な有害事象が発現した。内訳は、プラセボ群で 1 例（1.8%）に 1 件、0.2 g/kg 群で 3 例（5.3%）に 5 件、0.4 g/kg 群で 2 例（3.4%）に 5 件であった。

3 例に治験薬の投与中止及び／又は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 群で 1 例（1.8%）に 1 件、0.4 g/kg 群で 2 例（3.4%）に 6 件であった。プラセボ群では、治験薬の投与中止及び／又は被験者の試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

3003 試験／日本人被験者

日本人被験者では、プラセボ群で 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（表 2.7.4-8 及び表 2.7.4-9）。これらの有害事象は大部分が局所反応の有害事象であった。0.2 g/kg 群で 1 例に 30 件、0.4 g/kg 群で 1 例に 17 件の局所反応の有害事象が発現したが、いずれも軽度であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.7.1.13J）。

日本人被験者では、プラセボ群の投与当たりの有害事象の発現率は 0.082 であった。IgPro20 投与群での投与当たりの有害事象の発現率は、0.4 g/kg 群（0.180）と比べて 0.2 g/kg 群（0.313）で高かった。これは 0.2 g/kg 群で 1 例に 35 件の有害事象が発現したためであった。

日本人被験者では、3 つの投与群で発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。

日本人被験者では、プラセボ群で 2 例（50.0%）に 3 件、0.2 g/kg 群で 1 例（33.3%）に 34 件、0.4 g/kg 群で 2 例（50.0%）に 18 件の治験薬と因果関係ありと評価された有害事象が発現した。

プラセボ群の日本人被験者 1 例（被験者 ID：3920[redacted]）に 1 件の治験薬と因果関係のない鼠径ヘルニアの重篤な有害事象が発現した（2.7.6.1.2.10.2.1 項）。IgPro20 の 2 つの投与群では重篤な有害事象は認められなかった。

日本人被験者では、治験薬の投与中止及び／又は被験者の試験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-8　地域別の有害事象が発現した被験者の概要（SDS、3003 試験）

	Number (%) of Subjects								
	Overall			Japan			Non-Japan		
Category	Placebo N = 57	0.2 g/kg N = 57	0.4 g/kg N = 58	Placebo N = 4	0.2 g/kg N = 3	0.4 g/kg N = 4	Placebo N = 53	0.2 g/kg N = 54	0.4 g/kg N = 54
Any AE	21 (36.8)	33 (57.9)	30 (51.7)	3 (75.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	18 (34.0)	32 (59.3)	28 (51.9)
Mild	18 (31.6)	31 (54.4)	25 (43.1)	3 (75.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	15 (28.3)	30 (55.6)	23 (42.6)
Moderate	11 (19.3)	13 (22.8)	9 (15.5)	1 (25.0)	0	0	10 (18.9)	13 (24.1)	9 (16.7)
Severe	1 (1.8)	4 (7.0)	3 (5.2)	0	0	0	1 (1.9)	4 (7.4)	3 (5.6)
Local Reactions [a]	4 (7.0)	11 (19.3)	17 (29.3)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	4 (7.5)	10 (18.5)	16 (29.6)
Any serious AE	1 (1.8)	3 (5.3)	2 (3.4)	1 (25.0)	0	0	0	3 (5.6)	2 (3.7)
Causally related AEs [b]	10 (17.5)	17 (29.8)	20 (34.5)	2 (50.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	8 (15.1)	16 (29.6)	18 (33.3)
Temporally associated AEs [c]	19 (33.3)	29 (50.9)	25 (43.1)	3 (75.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	16 (30.2)	28 (51.9)	23 (42.6)
AEs leading to withdrawal of investigational product	0	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	0	0	1 (1.9)	2 (3.7)
AEs leading to subject discontinuation	0	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
AEs leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0	0

AE = （試験治療下で発現した）有害事象；SDS = 安全性解析対象集団

[a] 局所反応の定義については用語の定義参照。

[b] 「Causally related AE（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／プラセボと関連ありと報告された有害事象。

[c] 「Temporally associated AE（時間的に関連のある有害事象）」は投与開始から投与終了後 72 時間までに発現した有害事象。

注：被験者に同じ投与群で同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者は投与当たりの各被験者数に 1 度のみ集計した。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.7.1.5.1H, 14.2.7.2.3.1H, and 14.2.7.1.13J

表 2.7.4-9　地域別の有害事象の発現率の概要（SDS、3003 試験）

	Number of Events (Rate / Infusion)								
	Overall			Japan			Non-Japan		
Category	Placebo n = 1514	0.2 g/kg n = 2007	0.4 g/kg n = 2218	Placebo n = 110	0.2 g/kg n = 112	0.4 g/kg n = 100	Placebo n = 1404	0.2 g/kg n = 1895	0.4 g/kg n = 2118
Any AE	52 (0.034)	158 (0.079)	114 (0.051)	9 (0.082)	35 (0.313)	18 (0.180)	43 (0.031)	123 (0.065)	96 (0.045)
Mild	34 (0.022)	130 (0.065)	88 (0.040)	8 (0.073)	35 (0.313)	18 (0.180)	26 (0.019)	95 (0.050)	70 (0.033)
Moderate	17 (0.011)	22 (0.011)	20 (0.009)	1 (0.009)	0	0	16 (0.011)	22 (0.012)	20 (0.009)
Severe	1 (< 0.001)	6 (0.003)	6 (0.003)	0	0	0	1 (< 0.001)	6 (0.003)	6 (0.003)
Local Reactions [a]	7 (0.005)	54 (0.027)	49 (0.022)	0	30 (0.268)	17 (0.170)	7 (0.005)	24 (0.013)	32 (0.015)
Any serious AE	1 (< 0.001)	5 (0.002)	5 (0.002)	1 (0.009)	0	0	0	5 (0.003)	5 (0.002)
Causally related AEs [b]	14 (0.009)	71 (0.035)	64 (0.029)	3 (0.027)	34 (0.304)	18 (0.180)	11 (0.008)	37 (0.020)	46 (0.022)
Temporally associated AEs [c]	37 (0.024)	115 (0.057)	88 (0.040)	6 (0.055)	33 (0.295)	18 (0.180)	31 (0.022)	82 (0.043)	70 (0.033)
AEs leading to withdrawal of investigational product	0	1 (< 0.001)	6 (0.003)	0	0	0	0	1 (< 0.001)	6 (0.003)
AEs leading to subject discontinuation	0	1 (< 0.001)	3 (0.001)	0	0	0	0	1 (< 0.001)	3 (0.001)
AEs leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0	0

AE = （試験治療下で発現した）有害事象；n = 総投与回数；SDS = 安全性解析対象集団

[a] 局所反応の定義については用語の定義参照。

[b] 「Causally related AE（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／プラセボに関連ありと報告された有害事象。

[c] 「Temporally associated AE（時間的に関連のある有害事象）」は投与開始から投与終了後 72 時間までに発現した有害事象。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.7.1.7.1H, 14.2.7.2.4.1H, and 14.2.7.1.13J

2.7.4.2.1.1.1.2　3004 試験

0.2 g/kg 群で 33 例（45.2%）に 77 件、0.4 g/kg 群で 46 例（63.9%）に 103 件の有害事象が発現した（表 2.7.4-10 及び表 2.7.4-11）。これらの有害事象は大部分が局所反応の有害事象であった。0.2 g/kg 群で 7 例（9.6%）に 24 件、0.4 g/kg 群で 13 例（18.1%）に 16 件の局所反応の有害事象が発現した（全体では 18 例［22.0%］）（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.2.1 及び 14.3.1.2.2）。報告された局所反応の有害事象のうち、1 例に発現した 3 件は重度であったが、他の局所反応の有害事象は軽度又は中等度であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.3.1 及び 14.3.1.3.2）。

投与当たりの有害事象の発現率は、0.2 g/kg 群で 0.055、0.4 g/kg 群で 0.025 であった。

2 つの投与群で報告された有害事象はほとんどが軽度又は中等度であった。

0.2 g/kg 群で 8 例（11.0%）に 32 件、0.4 g/kg 群で 17 例（23.6%）に 29 件の治験薬と因果関係のある有害事象が発現した。

0.2 g/kg 群で 22 例（30.1%）に 54 件、0.4 g/kg 群で 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。

7 例（8.5%）に 8 件の重篤な有害事象が発現したが、いずれも IgPro20 と因果関係がある又は局所反応の有害事象ではなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Listing 16.2.7.4.1～16.2.7.4.3）。0.2 g/kg 群で 4 例（5.5%）に 5 件、0.4 g/kg 群で 3 例（4.2%）に 3 件の重篤な有害事象が発現した。

3 例（3.7%）に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 群で 2 例（2.7%）に 3 件（心房粗動、注入部位腫脹及び注入部位紅斑）、0.4 g/kg 群で 1 例（1.4%）に 3 件（注入部位腫脹、注入部位紅斑及び発熱）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.12、14.3.1.13 及び Listing 16.2.7.5）。

0.4 g/kg 群では、更に注入部位疼痛が、被験者の試験中止に至った有害事象としてではなく、治験薬の投与中止に至った有害事象としてのみ報告された（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.12 及び Listing 16.2.7.1）。

3004 試験／日本人被験者

日本人被験者では、0.2 g/kg 群で 7 例に 31 件、0.4 g/kg 群で 6 例に 9 件の有害事象が発現した（表 2.7.4-10 及び表 2.7.4-11）。これらの有害事象は大部分が局所反応の有害事象であった。0.2 g/kg 群で 3 例に 17 件、0.4 g/kg 群で 1 例に 1 件の局所反応の有害事象が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.2.1J 及び 14.3.1.2.2J）。

投与当たりの有害事象の発現率は、0.2 g/kg 群で 0.120、0.4 g/kg 群で 0.034 であった。

2 つの投与群で発現した有害事象はほとんどが軽度又は中等度であった。0.2 g/kg 群で 1 例に 1 件の重度の有害事象（神経圧迫）が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.3.2J）。

0.2 g/kg 群で 3 例に 19 件、0.4 g/kg 群で 2 例に 2 件の治験薬と因果関係のある有害事象が発現した。

日本人被験者では、治験薬の投与中止及び／又は被験者の試験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-10　地域別の有害事象が発現した被験者の概要（SDS、3004 試験）

	Number (%) of Subjects					
	Overall		Japan		Non-Japan	
Category	0.2 g/kg N = 73	0.4 g/kg N = 72	0.2 g/kg N = 9	0.4 g/kg N = 8	0.2 g/kg N = 64	0.4 g/kg N = 64
Any AE	33 (45.2)	46 (63.9)	7 (77.8)	6 (75.0)	26 (40.6)	40 (62.5)
Mild	26 (35.6)	37 (51.4)	7 (77.8)	5 (62.5)	19 (29.7)	32 (50.0)
Moderate	10 (13.7)	16 (22.2)	0	1 (12.5)	10 (15.6)	15 (23.4)
Severe	5 (6.8)	3 (4.2)	1 (11.1)	0	4 (6.3)	3 (4.7)
Any serious AE	4 (5.5)	3 (4.2)	1 (11.1)	0	3 (4.7)	3 (4.7)
Causally related AEs [a]	8 (11.0)	17 (23.6)	3 (33.3)	2 (25.0)	5 (7.8)	15 (23.4)
Temporally associated AEs [b]	22 (30.1)	34 (47.2)	6 (66.7)	4 (50.0)	16 (25.0)	30 (46.9)
AEs leading to withdrawal of investigational product	2 (2.7)	1 (1.4)	0	0	2 (3.1)	1 (1.6)
AEs leading to subject discontinuation	2 (2.7)	1 (1.4)	0	0	2 (3.1)	1 (1.6)
AEs leading to death	0	0	0	0	0	0

AE = （試験治療下で発現した）有害事象；SDS = 安全性解析対象集団

[a] 「Causally related AE（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／プラセボに関連ありと報告された有害事象。

[b] 「Temporally associated AE（時間的に関連のある有害事象）」は投与開始から投与終了後 72 時間までに発現した有害事象。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Tables 14.3.1.1.1 and 14.3.1.1.1J

表 2.7.4-11　地域別の有害事象の発現率の概要（SDS、3004 試験）

	Number of Events (Rate / Infusion)					
	Overall		Japan		Non-Japan	
Category	0.2 g/kg n = 1408	0.4 g/kg n = 4145	0.2 g/kg n = 258	0.4 g/kg n = 262	0.2 g/kg n = 1150	0.4 g/kg n = 3883
Any AE	77 (0.055)	103 (0.025)	31 (0.120)	9 (0.034)	46 (0.040)	94 (0.024)
Mild	58 (0.041)	75 (0.018)	30 (0.116)	8 (0.031)	28 (0.024)	67 (0.017)
Moderate	14 (0.010)	21 (0.005)	0	1 (0.004)	14 (0.012)	20 (0.005)
Severe	5 (0.004)	7 (0.002)	1 (0.004)	0	4 (0.003)	7 (0.002)
Any serious AE	5 (0.004)	3 (< 0.001)	1 (0.004)	0	4 (0.003)	3 (< 0.001)
Causally related AEs [a]	32 (0.023)	29 (0.007)	19 (0.074)	2 (0.008)	13 (0.011)	27 (0.007)
Temporally associated AEs [b]	54 (0.038)	67 (0.016)	28 (0.109)	5 (0.019)	26 (0.023)	62 (0.016)
AEs leading to withdrawal of investigational product	3 (0.002)	4 (< 0.001)	0	0	3 (0.003)	4 (0.001)
AEs leading to subject discontinuation	3 (0.002)	3 (< 0.001)	0	0	3 (0.003)	3 (< 0.001)
AEs leading to death	0	0	0	0	0	0

AE = （試験治療下で発現した）有害事象；n = 総投与数；SDS = 安全性解析対象集団

[a] 「Causally related AE（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／プラセボと関連ありと報告された有害事象。

[b] 「Temporally associated AE（時間的に関連のある有害事象）」は投与開始から投与終了後 72 時間までに発現した有害事象。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Tables 14.3.1.1.2 and 14.3.1.1.2J

2.7.4.2.1.1.2 有害事象

2.7.4.2.1.1.2.1 3003 試験

全体として、有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、一般・全身障害および投与部位の状態であった（表 2.7.4-12 及び表 2.7.4-13）。

一般・全身障害および投与部位の状態の SOC に含まれる PT の大部分は局所反応の有害事象であった。プラセボ群で 4 例（7.0%）に 7 件、0.2 g/kg 群で 11 例（19.3%）に 54 件、0.4 g/kg 群で 17 例（29.3%）に 49 件の局所反応の有害事象が発現した（表 2.7.4-12 及び表 2.7.4-13）。IgPro20 の 2 つの用量群では、投与当たりの局所反応の有害事象の発現率は同程度であった。

0.2 g/kg 群で認められた局所反応の有害事象 54 件中 30 件が 1 例（被験者 ID：3920[redacted]、軽度の注入部位疼痛、注入部位硬結、注入部位紅斑及び注入部位腫脹が全投与回数の約半数の投与中に発現）に発現し、0.4 g/kg 群で認められた 49 件中 17 件が 1 例（被験者 ID：3920[redacted]、軽度の注入部位紅斑が各投与中に発現）に発現した（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.7.15.1H 及び Listing 16.2.7.1H）。

全体として、最も発現頻度の高い有害事象（PT）は注入部位紅斑、次いで注入部位腫脹であった。いずれの投与群でも、他の有害事象はすべて被験者の 10%以下に発現した。

局所反応の有害事象の発現頻度は、おおむね皮下投与期間早期の来院時に最も高く、時間とともに低下した（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.7.16.1H）。

3003 試験／日本人被験者

日本人被験者では、IgPro20 投与群で有害事象の発現頻度が最も高い SOC は一般・全身障害および投与部位の状態であった（表 2.7.4-12）。この SOC に含まれる PT はいずれも局所反応の有害事象であった。プラセボ群では認められなかったが、0.2 g/kg 群では 1 例（33.3%）（被験者 ID：3920[redacted]）に 30 件、0.4 g/kg 群では 1 例（25.0%）（被験者 ID：3920[redacted]）に 17 件の局所反応の有害事象が発現した（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.7.1H）。投与当たりの局所反応の有害事象の発現率は、0.2 g/kg 群で 0.268、0.4 g/kg 群で 0.170 であった（表 2.7.4-13）。

表 2.7.4-12　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した有害事象（SDS、3003 試験）

	被験者数（%）								
	全体			日本			日本以外の地域		
SOC PT	プラセボ N = 57	0.2 g/kg N = 57	0.4 g/kg N = 58	プラセボ N = 4	0.2 g/kg N = 3	0.4 g/kg N = 4	プラセボ N = 53	0.2 g/kg N = 54	0.4 g/kg N = 54
全有害事象	21 (36.8)	33 (57.9)	30 (51.7)	3 (75.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	18 (34.0)	32 (59.3)	28 (51.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (10.5)	16 (28.1)	18 (31.0)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	6 (11.3)	15 (27.8)	17 (31.5)
疲労	1 (1.8)	5 (8.8)	0	0	0	0	1 (1.9)	5 (9.3)	0
注入部位紅斑	0	5 (8.8)	10 (17.2)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	0	4 (7.4)	9 (16.7)
注入部位硬結	1 (1.8)	2 (3.5)	3 (5.2)	0	1 (33.3)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (5.6)
注入部位疼痛	2 (3.5)	3 (5.3)	2 (3.4)	0	1 (33.3)	0	2 (3.8)	2 (3.7)	2 (3.7)
注入部位腫脹	2 (3.5)	5 (8.8)	6 (10.3)	0	1 (33.3)	0	2 (3.8)	4 (7.4)	6 (11.1)
局所反応 [a]	4 (7.0)	11 (19.3)	17 (29.3)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	4 (7.5)	10 (18.5)	16 (29.6)
感染症および寄生虫症	8 (14.0)	13 (22.8)	6 (10.3)	2 (50.0)	0	0	6 (11.3)	13 (24.1)	6 (11.1)
鼻咽頭炎	1 (1.8)	4 (7.0)	2 (3.4)	1 (25.0)	0	0	0	4 (7.4)	2 (3.7)
トリコフィトン感染症	1 (1.8)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
上気道感染	2 (3.5)	3 (5.3)	2 (3.4)	0	0	0	2 (3.8)	3 (5.6)	2 (3.7)
尿路感染	3 (5.3)	1 (1.8)	0	0	0	0	3 (5.7)	1 (1.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (7.0)	10 (17.5)	6 (10.3)	0	0	0	4 (7.5)	10 (18.5)	6 (11.1)
関節痛	1 (1.8)	3 (5.3)	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.9)	3 (5.6)	1 (1.9)
背部痛	1 (1.8)	3 (5.3)	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.9)	3 (5.6)	1 (1.9)
四肢痛	0	1 (1.8)	3 (5.2)	0	0	0	0	1 (1.9)	3 (5.6)
神経系障害	4 (7.0)	6 (10.5)	6 (10.3)	1 (25.0)	0	0	3 (5.7)	6 (11.1)	6 (11.1)
頭痛	2 (3.5)	4 (7.0)	4 (6.9)	1 (25.0)	0	0	1 (1.9)	4 (7.4)	4 (7.4)
皮膚および皮下組織障害	4 (7.0)	7 (12.3)	7 (12.1)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	3 (5.7)	7 (13.0)	6 (11.1)
そう痒症	1 (1.8)	2 (3.5)	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.9)	2 (3.7)	1 (1.9)
皮下出血	1 (1.8)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
皮膚反応	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (25.0)	0	0	0
胃腸障害	6 (10.5)	6 (10.5)	3 (5.2)	2 (50.0)	0	0	4 (7.5)	6 (11.1)	3 (5.6)
腹部膨満	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.7)
下痢	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)	1 (25.0)	0	0	0	1 (1.9)	2 (3.7)
単径ヘルニア	1 (1.8)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.5)	7 (12.3)	3 (5.2)	1 (25.0)	0	0	1 (1.9)	7 (13.0)	3 (5.6)
擦過傷	1 (1.8)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
転倒	0	3 (5.3)	1 (1.7)	0	0	0	0	3 (5.6)	1 (1.9)
血管障害	0	3 (5.3)	3 (5.2)	0	1 (33.3)	0	0	2 (3.7)	3 (5.6)
ほてり	0	1 (1.8)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0

表 2.7.4-12　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した有害事象（SDS、3003 試験）（続き）

	被験者数（%）								
	全体			日本			日本以外の地域		
SOC PT	プラセボ N = 57	0.2 g/kg N = 57	0.4 g/kg N = 58	プラセボ N = 4	0.2 g/kg N = 3	0.4 g/kg N = 4	プラセボ N = 53	0.2 g/kg N = 54	0.4 g/kg N = 54
臨床検査	2 (3.5)	3 (5.3)	2 (3.4)	1 (25.0)	0	0	1 (1.9)	3 (5.6)	2 (3.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	2 (3.5)	1 (1.7)	0	1 (33.3)	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
尿閉	0	1 (1.8)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0

AE = （試験治療下で発現した）有害事象；PT = 基本語；SDS = 安全性解析対象集団；SOC = 器官別大分類

[a] 局所反応の定義については用語の定義参照。

注：本表には全被験者集団のいずれかの投与群の被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した事象を SOC 別及び PT 別に示す。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.7.2.3.1H and 14.2.7.2.3.2.1H

表 2.7.4-13　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した有害事象の発現率（SDS、3003 試験）

	有害事象件数（投与当たりの発現率）								
	全体			日本			日本以外の地域		
SOC PT	プラセボ n = 1514	0.2 g/kg n = 2007	0.4 g/kg n = 2218	プラセボ n = 110	0.2 g/kg n = 112	0.4 g/kg n = 100	プラセボ n = 1404	0.2 g/kg n = 1895	0.4 g/kg n = 2118
全有害事象	52 (0.034)	158 (0.079)	114 (0.051)	9 (0.082)	35 (0.313)	18 (0.180)	43 (0.031)	123 (0.065)	96 (0.045)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (0.007)	60 (0.030)	52 (0.023)	0	30 (0.268)	17 (0.170)	10 (0.007)	30 (0.016)	35 (0.017)
疲労	1 (< 0.001)	5 (0.002)	0	0	0	0	1 (< 0.001)	5 (0.003)	0
注入部位紅斑	0	11 (0.005)	28 (0.013)	0	6 (0.054)	17 (0.170)	0	5 (0.003)	11 (0.005)
注入部位硬結	1 (< 0.001)	10 (0.005)	3 (0.001)	0	9 (0.080)	0	1 (< 0.001)	1 (< 0.001)	3 (0.001)
注入部位疼痛	2 (0.001)	15 (0.007)	2 (< 0.001)	0	13 (0.116)	0	2 (0.001)	2 (0.001)	2 (< 0.001)
注入部位腫脹	2 (0.001)	8 (0.004)	8 (0.004)	0	2 (0.018)	0	2 (0.001)	6 (0.003)	8 (0.004)
局所反応 [a]	7 (0.005)	54 (0.027)	49 (0.022)	0	30 (0.268)	17 (0.170)	7 (0.005)	24 (0.013)	32 (0.015)
感染症および寄生虫症	11 (0.007)	18 (0.009)	9 (0.004)	2 (0.018)	0	0	9 (0.006)	18 (0.009)	9 (0.004)
鼻咽頭炎	1 (< 0.001)	6 (0.003)	2 (< 0.001)	1 (0.009)	0	0	0	6 (0.003)	2 (< 0.001)
トリコフィトン感染症	1 (< 0.001)	0	0	1 (0.009)	0	0	0	0	0
上気道感染	2 (0.001)	3 (0.001)	2 (< 0.001)	0	0	0	2 (0.001)	3 (0.002)	2 (< 0.001)
尿路感染	3 (0.002)	1 (< 0.001)	0	0	0	0	3 (0.002)	1 (< 0.001)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.003)	14 (0.007)	7 (0.003)	0	0	0	4 (0.003)	14 (0.007)	7 (0.003)
関節痛	1 (< 0.001)	4 (0.002)	1 (< 0.001)	0	0	0	1 (< 0.001)	4 (0.002)	1 (< 0.001)
背部痛	1 (< 0.001)	4 (0.002)	1 (< 0.001)	0	0	0	1 (< 0.001)	4 (0.002)	1 (< 0.001)
四肢痛	0	1 (< 0.001)	3 (0.001)	0	0	0	0	1 (< 0.001)	3 (0.001)
神経系障害	6 (0.004)	9 (0.004)	7 (0.003)	1 (0.009)	0	0	5 (0.004)	9 (0.005)	7 (0.003)
頭痛	2 (0.001)	5 (0.002)	4 (0.002)	1 (0.009)	0	0	1 (< 0.001)	5 (0.003)	4 (0.002)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.003)	8 (0.004)	12 (0.005)	1 (0.009)	0	1 (0.010)	3 (0.002)	8 (0.004)	11 (0.005)
皮下出血	1 (< 0.001)	0	0	1 (0.009)	0	0	0	0	0
皮膚反応	0	0	1 (< 0.001)	0	0	1 (0.010)	0	0	0
胃腸障害	8 (0.005)	8 (0.004)	6 (0.003)	3 (0.027)	0	0	5 (0.004)	8 (0.004)	6 (0.003)
下痢	1 (< 0.001)	1 (< 0.001)	2 (< 0.001)	1 (0.009)	0	0	0	1 (< 0.001)	2 (< 0.001)
鼡径ヘルニア	2 (0.001)	0	0	2 (0.018)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.001)	16 (0.008)	4 (0.002)	1 (0.009)	0	0	1 (< 0.001)	16 (0.008)	4 (0.002)
擦過傷	1 (< 0.001)	0	0	1 (0.009)	0	0	0	0	0
転倒	0	8 (0.004)	1 (< 0.001)	0	0	0	0	8 (0.004)	1 (< 0.001)
血管障害	0	6 (0.003)	3 (0.001)	0	4 (0.036)	0	0	2 (0.001)	3 (0.001)
ほてり	0	4 (0.002)	0	0	4 (0.036)	0	0	0	0

表 2.7.4-13　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した有害事象の発現率（SDS、3003 試験）（続き）

	有害事象件数（投与当たりの発現率）								
	全体			日本			日本以外の地域		
SOC PT	プラセボ n = 1514	0.2 g/kg n = 2007	0.4 g/kg n = 2218	プラセボ n = 110	0.2 g/kg n = 112	0.4 g/kg n = 100	プラセボ n = 1404	0.2 g/kg n = 1895	0.4 g/kg n = 2118
臨床検査	2 (0.001)	5 (0.002)	3 (0.001)	1 (0.009)	0	0	1 (< 0.001)	5 (0.003)	3 (0.001)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (< 0.001)	0	0	1 (0.009)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	2 (< 0.001)	1 (< 0.001)	0	1 (0.009)	0	0	1 (< 0.001)	1 (< 0.001)
尿閉	0	1 (< 0.001)	0	0	1 (0.009)	0	0	0	0

AE = （試験治療下で発現した）有害事象；n = 総投与回数；PT = 基本語；SDS = 安全性解析対象集団；SOC = 器官別大分類

[a] 局所反応の定義については用語の定義参照。

注：本表には全被験者集団のいずれかの投与群の被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した事象を SOC 別及び PT 別に示す。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.7.2.4.1H and 14.2.7.2.4.2.1H

2.7.4.2.1.1.2.2　3004 試験

全体として、有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、一般・全身障害および投与部位の状態、次いで感染症および寄生虫症であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.2.1）。一般・全身障害および投与部位の状態の SOC に含まれる PT の大部分は局所反応の有害事象であった。0.2 g/kg 群で 7 例（9.6%）に 24 件、0.4 g/kg 群で 13 例（18.1%）に 16 件の局所反応の有害事象が発現した（表 2.7.4-14 及び表 2.7.4-15）。投与当たりの局所反応の有害事象の発現率は 0.2 g/kg 群で 0.017、0.4 g/kg 群で 0.004 であった。

最も発現頻度の高い有害事象（PT）は鼻咽頭炎（0.2 g/kg 群：6 例［8.2%］に 7 件、0.4 g/kg 群：6 例［8.3%］に 6 件）、次いで注入部位腫脹（0.2 g/kg 群：3 例［4.1%］に 5 件、0.4 g/kg 群：6 例［8.3%］に 6 件）及び注入部位紅斑（0.2 g/kg 群：4 例［5.5%］に 5 件、0.4 g/kg 群：4 例［5.6%］に 4 件）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.2.1 及び 14.3.1.2.2）。

3004 試験／日本人被験者

日本人被験者では、IgPro20 投与群で有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、感染症および寄生虫症、次いで一般・全身障害および投与部位の状態であった（表 2.7.4-14）。この SOC に含まれる PT の大部分は局所反応の有害事象であった。0.2 g/kg 群で 17 件、0.4 g/kg 群で 1 件の局所反応の有害事象が発現した。投与当たりの局所反応の有害事象の発現率は、0.2 g/kg 群で 0.066、0.4 g/kg 群で 0.004 であった（表 2.7.4-15）。最も発現頻度の高い有害事象（PT）は鼻咽頭炎（0.2 g/kg 群：4 例［44.4%］に 5 件、0.4 g/kg 群：2 例［25.0%］に 2 件）であった。

表 2.7.4-14　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した有害事象（SDS、3004 試験）

	被験者数（%）					
	全体		日本		日本以外の地域	
SOC PT	0.2 g/kg N = 73	0.4 g/kg N = 72	0.2 g/kg N = 9	0.4 g/kg N = 8	0.2 g/kg N = 64	0.4 g/kg N = 64
全有害事象	33 (45.2)	46 (63.9)	7 (77.8)	6 (75.0)	26 (40.6)	40 (62.5)
感染症および寄生虫症	8 (11.0)	15 (20.8)	4 (44.4)	2 (25.0)	4 (6.3)	13 (20.3)
鼻咽頭炎	6 (8.2)	6 (8.3)	4 (44.4)	1 (12.5)	2 (3.1)	5 (7.8)
股部白癬	0	0	0	1 (12.5)	0	0
尿路感染	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (11.0)	18 (25.0)	3 (33.3)	1 (12.5)	5 (7.8)	17 (26.6)
注入部位紅斑	4 (5.5)	4 (5.6)	1 (11.1)	1 (12.5)	3 (4.7)	3 (4.7)
注入部位硬結	1 (1.4)	0	1 (11.1)	0	0	0
注入部位疼痛	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (11.1)	0	0	2 (3.1)
注入部位腫脹	3 (4.1)	6 (8.3)	1 (11.1)	0	2 (3.1)	6 (9.4)
疲労	1 (1.4)	3 (4.2)	0	0	1 (1.6)	3 (4.7)
注入部位腫瘤	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症	4 (5.5)	5 (6.9)	0	1 (12.5)	4 (6.3)	4 (6.3)
足骨折	0	1 (1.4)	0	1 (12.5)	0	0
転倒	2 (2.7)	1 (1.4)			2 (3.1)	1 (1.6)
臨床検査	4 (5.5)	2 (2.8)	1 (11.1)	1 (12.5)	3 (4.7)	1 (1.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (2.8)	0	1 (12.5)	0	1 (1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.4)	0	1 (11.1)	0	0	0
局所反応 [a]	7 (9.6)	13 (18.1)	3 (33.3)	1 (12.5)	4 (6.3)	12 (18.8)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.5)	10 (13.9)	2 (22.2)	1 (12.5)	2 (3.1)	9 (14.1)
背部痛	0	3 (4.2)	0	1 (12.5)	0	2 (3.1)
関節痛	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (11.1)	0	0	1 (1.6)
筋痙縮	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (11.1)	0	0	2 (3.1)
神経系障害	3 (4.1)	8 (11.1)	2 (22.2)	1 (12.5)	1 (1.6)	7 (10.9)
浮動性めまい	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (11.1)	1 (12.5)	0	1 (1.6)
神経圧迫	1 (1.4)	0	1 (11.1)	0	0	0
頭痛	0	4 (5.6)	0	0	0	4 (6.3)
坐骨神経痛	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	1 (1.6)	2 (3.1)
胃腸障害	3 (4.1)	4 (5.6)	1 (11.1)	0	2 (3.1)	4 (6.3)
下痢	2 (2.7)	0	1 (11.1)	0	1 (1.6)	0
悪心	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (3.1)
嘔吐	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	1 (1.6)	2 (3.1)

表 2.7.4-14　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した有害事象（SDS、3004 試験）（続き）

	被験者数（%）					
	全体		日本		日本以外の地域	
SOC PT	0.2 g/kg N = 73	0.4 g/kg N = 72	0.2 g/kg N = 9	0.4 g/kg N = 8	0.2 g/kg N = 64	0.4 g/kg N = 64
肝胆道系障害	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (11.1)	0	1 (1.6)	1 (1.6)
肝損傷	1 (1.4)	0	1 (11.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (5.5)	8 (11.1)	1 (11.1)	0	3 (4.7)	8 (12.5)
そう痒症	1 (1.4)	0	1 (11.1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	1 (1.6)	2 (3.1)
貧血	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (3.1)
心臓障害	2 (2.7)	0	0	0	2 (3.1)	0
心房粗動	2 (2.7)	0	0	0	2 (3.1)	0

AE = （試験治療下で発現した）有害事象；PT = 基本語；SDS = 安全性解析対象集団；SOC = 器官別大分類

[a] 局所反応の定義については用語の定義参照。

注：本表には全被験者集団のいずれかの投与群の被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した事象を SOC 別及び PT 別に示す。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Tables 14.3.1.2.1 and 14.3.1.2.1J

表 2.7.4-15　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した有害事象の発現率（SDS、3004 試験）

	有害事象件数（投与当たりの発現率）					
	全体		日本		日本以外の地域	
SOC PT	0.2 g/kg n = 1408	0.4 g/kg n = 4145	0.2 g/kg n = 258	0.4 g/kg n = 262	0.2 g/kg n = 1150	0.4 g/kg n = 3883
全有害事象	77 (0.055)	103 (0.025)	31 (0.120)	9 (0.034)	46 (0.040)	94 (0.024)
感染症および寄生虫症	10 (0.007)	16 (0.004)	5 (0.019)	2 (0.008)	5 (0.004)	14 (0.004)
鼻咽頭炎	7 (0.005)	6 (0.001)	5 (0.019)	1 (0.004)	2 (0.002)	5 (0.001)
股部白癬	0	1 (< 0.001)	0	1 (0.004)	0	0
尿路感染	0	2 (< 0.001)	0	0	0	2 (< 0.001)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (0.018)	23 (0.006)	17 (0.066)	1 (0.004)	8 (0.007)	22 (0.006)
注入部位紅斑	5 (0.004)	4 (< 0.001)	2 (0.008)	1 (0.004)	3 (0.003)	3 (< 0.001)
注入部位硬結	6 (0.004)	0	6 (0.023)	0	0	0
注入部位疼痛	8 (0.006)	2 (< 0.001)	8 (0.031)	0	0	2 (< 0.001)
注入部位腫脹	5 (0.004)	6 (0.001)	1 (0.004)	0	4 (0.003)	6 (0.002)
疲労	1 (< 0.001)	3 (< 0.001)	0	0	1 (< 0.001)	3 (< 0.001)
注入部位腫瘤	0	2 (< 0.001)	0	0	0	2 (< 0.001)
傷害、中毒および処置合併症	5 (0.004)	6 (0.001)	0	1 (0.004)	5 (0.004)	5 (0.001)
足骨折	0	1 (< 0.001)	0	1 (0.004)	0	0
転倒	2 (0.001)	1 (< 0.001)	0	0	2 (0.002)	1 (< 0.001)
臨床検査	6 (0.004)	2 (< 0.001)	1 (0.004)	1 (0.004)	5 (0.004)	1 (< 0.001)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (< 0.001)	0	1 (0.004)	0	1 (< 0.001)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (< 0.001)	0	1 (0.004)	0	0	0
局所反応 [a]	24 (0.017)	16 (0.004)	17 (0.066)	1 (0.004)	7 (0.006)	15 (0.004)
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.004)	12 (0.003)	3 (0.012)	1 (0.004)	2 (0.002)	11 (0.003)
背部痛	0	3 (< 0.001)	0	1 (0.004)	0	2 (< 0.001)
関節痛	2 (0.001)	1 (< 0.001)	2 (0.008)	0	0	1 (< 0.001)
筋痙縮	1 (< 0.001)	2 (< 0.001)	1 (0.004)	0	0	2 (< 0.001)
神経系障害	3 (0.002)	15 (0.004)	2 (0.008)	3 (0.011)	1 (< 0.001)	12 (0.003)
浮動性めまい	1 (< 0.001)	4 (< 0.001)	1 (0.004)	3 (0.011)	0	1 (< 0.001)
神経圧迫	1 (< 0.001)	0	1 (0.004)	0	0	0
頭痛	0	5 (0.001)	0	0	0	5 (0.001)
坐骨神経痛	1 (< 0.001)	2 (< 0.001)	0	0	1 (< 0.001)	2 (< 0.001)
胃腸障害	4 (0.003)	8 (0.002)	1 (0.004)	0	3 (0.003)	8 (0.002)
下痢	2 (0.001)	0	1 (0.004)	0	1 (< 0.001)	0
悪心	0	2 (< 0.001)	0	0	0	2 (< 0.001)
嘔吐	1 (< 0.001)	2 (< 0.001)	0	0	1 (< 0.001)	2 (< 0.001)

表 2.7.4-15　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した有害事象の発現率（SDS、3004 試験）（続き）

	有害事象件数（投与当たりの発現率）					
	全体		日本		日本以外の地域	
SOC PT	0.2 g/kg n = 1408	0.4 g/kg n = 4145	0.2 g/kg n = 258	0.4 g/kg n = 262	0.2 g/kg n = 1150	0.4 g/kg n = 3883
肝胆道系障害	2 (0.001)	1 (< 0.001)	1 (0.004)	0	1 (< 0.001)	1 (< 0.001)
肝損傷	1 (< 0.001)	0	1 (0.004)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (0.004)	11 (0.003)	1 (0.004)	0	4 (0.003)	11 (0.003)
そう痒症	1 (< 0.001)	0	1 (0.004)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (< 0.001)	2 (< 0.001)	0	0	1 (< 0.001)	2 (< 0.001)
貧血	0	2 (< 0.001)	0	0	0	2 (< 0.001)
心臓障害	2 (0.001)	0	0	0	2 (0.002)	0
心房粗動	2 (0.001)	0	0	0	2 (0.002)	0

AE = （試験治療下で発現した）有害事象；n = 総投与回数；PT = 基本語；SDS = 安全性解析対象集団；SOC = 器官別大分類

[a] 局所反応の定義については用語の定義参照。

注：本表には全被験者集団のいずれかの投与群の被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した事象を SOC 別及び PT 別に示す。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Tables 14.3.1.2.2 and 14.3.1.2.2J

2.7.4.2.1.1.3 治験薬と因果関係のある有害事象

2.7.4.2.1.1.3.1 3003 試験

プラセボ群で 10 例（17.5%）に 14 件、0.2 g/kg 群で 17 例（29.8%）に 71 件、0.4 g/kg 群で 20 例（34.5%）に 64 件の治験薬と因果関係のある有害事象が発現した（表 2.7.4-16 及び表 2.7.4-17）。IgPro20 の各投与群の 1 例に過度に多くの治験薬と因果関係のある有害事象が発現した（下記参照）。IgPro20 の 2 つの用量群では、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同程度であった。

全体として、治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度が最も高い SOC は一般・全身障害および投与部位の状態であった。この SOC に含まれる PT の大部分は局所反応の有害事象であった。プラセボ群で 2 例（3.5%）に 2 件の治験薬と因果関係のある局所反応の有害事象が発現したのに対し、0.2 g/kg 群では 9 例（15.8%）に 50 件、0.4 g/kg 群では 14 例（24.1%）に 45 件の治験薬と因果関係のある局所反応の有害事象が発現した。IgPro20 の 2 つの用量群では、投与当たりの治験薬と因果関係のある局所反応の有害事象の発現率は同程度であった。

0.2 g/kg 群では治験薬と因果関係のある局所反応の有害事象 50 件中 30 件が 1 例に発現した事象であり、0.4 g/kg 群では 45 件中 17 件が 1 例に発現した事象であった（これら 2 例の詳細については 2.7.4.2.1.1.2 項参照）（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.7.1H）。

全体として、最も発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象（PT）は注入部位腫脹、次いで注入部位紅斑であった。いずれの投与群でも、他の治験薬と因果関係のある有害事象はすべて被験者の 10%以下で発現した。

3003 試験／日本人被験者

日本人被験者では、プラセボ群で 4 例中 2 例（50.0%）に 3 件、0.2 g/kg 群で 3 例中 1 例（33.3%）に 34 件、0.4 g/kg 群で 4 例中 2 例（50.0%）に 18 件の治験薬と因果関係のある有害事象が発現した（表 2.7.4-16 及び表 2.7.4-17）。0.2 g/kg 群の 1 例及び 0.4 g/kg 群の 1 例に過度に多くの治験薬と因果関係のある有害事象が発現した（これら 2 例の詳細については 2.7.4.2.1.1.2 項参照）（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.7.1H）。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 0.304、0.4 g/kg 群で 0.180 であった。

全体として、治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度が最も高い SOC は一般・全身障害および投与部位の状態であった。この SOC に含まれる PT はいずれも局所反応の有害事象であった。プラセボ群では認められなかったが、0.2 g/kg 群で 1 例に 30 件、0.4 g/kg 群で 1 例に 17 件の治験薬と因果関係のある局所反応の有害事象が発現した。投与当たりの治験薬と因果関係のある局所反応の有害事象の発現率は、0.2 g/kg 群で 0.268、0.4 g/kg 群で 0.170 であった。

全体として、最も発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象（PT）は注入部位紅斑（2 例）であった。2 例以上に発現した他の治験薬と因果関係のある有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-16　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した治験薬と因果関係のある有害事象（SDS、3003 試験）

	被験者数（%）								
	全体			日本			日本以外の地域		
SOC PT	プラセボ N = 57	0.2 g/kg N = 57	0.4 g/kg N = 58	プラセボ N = 4	0.2 g/kg N = 3	0.4 g/kg N = 4	プラセボ N = 53	0.2 g/kg N = 54	0.4 g/kg N = 54
治験薬と因果関係のある全有害事象	10 (17.5)	17 (29.8)	20 (34.5)	2 (50.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	8 (15.1)	16 (29.6)	18 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.3)	12 (21.1)	14 (24.1)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	3 (5.7)	11 (20.4)	13 (24.1)
疲労	1 (1.8)	3 (5.3)	0	0	0	0	1 (1.9)	3 (5.6)	0
注入部位紅斑	0	3 (5.3)	8 (13.8)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	0	2 (3.7)	7 (13.0)
注入部位硬結	0	2 (3.5)	2 (3.4)	0	1 (33.3)	0	0	1 (1.9)	2 (3.7)
注入部位疼痛	0	3 (5.3)	2 (3.4)	0	1 (33.3)	0	0	2 (3.7)	2 (3.7)
注入部位腫脹	1 (1.8)	5 (8.8)	6 (10.3)	0	1 (33.3)	0	1 (1.9)	4 (7.4)	6 (11.1)
局所反応 [a]	2 (3.5)	9 (15.8)	14 (24.1)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (3.8)	8 (14.8)	13 (24.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.5)	4 (7.0)	5 (8.6)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (1.9)	4 (7.4)	4 (7.4)
皮下出血	1 (1.8)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
神経系障害	3 (5.3)	3 (5.3)	3 (5.2)	1 (25.0)	0	0	2 (3.8)	3 (5.6)	3 (5.6)
頭痛	2 (3.5)	2 (3.5)	3 (5.2)	1 (25.0)	0	0	1 (1.9)	2 (3.7)	3 (5.6)
血管障害	0	2 (3.5)	2 (3.4)	0	1 (33.3)	0	0	1 (1.9)	2 (3.7)
ほてり	0	1 (1.8)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0
臨床検査	1 (1.8)	1 (1.8)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (1.9)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0

AE = （試験治療下で発現した）有害事象；PT = 基本語；SDS = 安全性解析対象集団；SOC = 器官別大分類

[a] 局所反応の定義については用語の定義参照。

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／プラセボと関連ありと報告された有害事象。

本表には全被験者集団のいずれかの投与群の被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した事象を SOC 別及び PT 別に示す。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.7.4.3.1H and 14.2.7.4.3.2.1H

表 2.7.4-17　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した治験薬と因果関係のある有害事象の発現率（SDS、3003 試験）

	有害事象件数（投与当たりの発現率）								
	全体			日本			日本以外の地域		
SOC PT	プラセボ n = 1514	0.2 g/kg n = 2007	0.4 g/kg n = 2218	プラセボ n = 110	0.2 g/kg n = 112	0.4 g/kg n = 100	プラセボ n = 1404	0.2 g/kg n = 1895	0.4 g/kg n = 2118
治験薬と因果関係のある全有害事象	14 (0.009)	71 (0.035)	64 (0.029)	3 (0.027)	34 (0.304)	18 (0.180)	11 (0.008)	37 (0.020)	46 (0.022)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.002)	53 (0.026)	46 (0.021)	0	30 (0.268)	17 (0.170)	3 (0.002)	23 (0.012)	29 (0.014)
疲労	1 (< 0.001)	3 (0.001)	0	0	0	0	1 (< 0.001)	3 (0.002)	0
注入部位紅斑	0	8 (0.004)	26 (0.012)	0	6 (0.054)	17 (0.170)	0	2 (0.001)	9 (0.004)
注入部位硬結	0	10 (0.005)	2 (< 0.001)	0	9 (0.080)	0	0	1 (< 0.001)	2 (< 0.001)
注入部位疼痛	0	15 (0.007)	2 (< 0.001)	0	13 (0.116)	0	0	2 (0.001)	2 (< 0.001)
注入部位腫脹	1 (< 0.001)	8 (0.004)	8 (0.004)	0	2 (0.018)	0	1 (< 0.001)	6 (0.003)	8 (0.004)
局所反応 [a]	2 (0.001)	50 (0.025)	45 (0.020)	0	30 (0.268)	17 (0.170)	2 (0.001)	20 (0.011)	28 (0.013)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.001)	5 (0.002)	9 (0.004)	1 (0.009)	0	1 (0.010)	1 (< 0.001)	5 (0.003)	8 (0.004)
皮下出血	1 (< 0.001)	0	0	1 (0.009)	0	0	0	0	0
神経系障害	3 (0.002)	3 (0.001)	3 (0.001)	1 (0.009)	0	0	2 (0.001)	3 (0.002)	3 (0.001)
頭痛	2 (0.001)	2 (< 0.001)	3 (0.001)	1 (0.009)	0	0	1 (< 0.001)	2 (0.001)	3 (0.001)
血管障害	0	5 (0.002)	2 (< 0.001)	0	4 (0.036)	0	0	1 (< 0.001)	2 (< 0.001)
ほてり	0	4 (0.002)	0	0	4 (0.036)	0	0	0	0
臨床検査	1 (< 0.001)	1 (< 0.001)	0	1 (0.009)	0	0	0	1 (< 0.001)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (< 0.001)	0	0	1 (0.009)	0	0	0	0	0

AE = （試験治療下で発現した）有害事象；n = 総投与回数；PT = 基本語；SDS = 安全性解析対象集団；SOC = 器官別大分類

[a] 局所反応の定義については用語の定義参照。

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／プラセボと関連ありと報告された有害事象。

本表には全被験者集団のいずれかの投与群の被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した事象を SOC 別及び PT 別に示す。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.7.4.4.1H and 14.2.7.4.4.2.1H

2.7.4.2.1.1.3.2　　3004 試験

0.2 g/kg 群で 8 例（11.0%）に 32 件、0.4 g/kg 群で 17 例（23.6%）に 29 件の治験薬と因果関係のある有害事象が発現した（表 2.7.4-18 及び表 2.7.4-19）。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。

全体として、最も発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象（PT）は注入部位腫脹、次いで注入部位紅斑であった。いずれの投与群でも、他の治験薬と因果関係のある有害事象はすべて被験者の 5%未満で発現した。

3004 試験／日本人被験者

日本人被験者では、0.2 g/kg 群で 9 例中 3 例（33.3%）に 19 件、0.4 g/kg 群で 8 例中 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（表 2.7.4-18 及び表 2.7.4-19）。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 0.074、0.4 g/kg 群で 0.008 であった。

日本人被験者では、2 例以上に発現した治験薬と因果関係のある有害事象（PT）は認められなかった。

表 2.7.4-18　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した治験薬と因果関係のある有害事象（SDS、3004 試験）

	被験者数（%）					
	全体		日本		日本以外の地域	
SOC PT	0.2 g/kg N = 73	0.4 g/kg N = 72	0.2 g/kg N = 9	0.4 g/kg N = 8	0.2 g/kg N = 64	0.4 g/kg N = 64
治験薬と因果関係のある全有害事象	8 (11.0)	17 (23.6)	3 (33.3)	2 (25.0)	5 (7.8)	15 (23.4)
局所反応 [a]	6 (8.2)	12 (16.7)	3 (33.3)	1 (12.5)	3 (4.7)	11 (17.2)
注入部位腫脹	3 (4.1)	6 (8.3)	1 (11.1)	0	2 (3.1)	6 (9.4)
注入部位紅斑	3 (4.1)	3 (4.2)	1 (11.1)	1 (12.5)	2 (3.1)	2 (3.1)
注入部位疼痛	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (11.1)	0	0	2 (3.1)
注入部位腫瘤	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (3.1)
注入部位硬結	1 (1.4)	0	1 (11.1)	0	0	0
神経系障害	0	3 (4.2)	0	0	0	3 (4.7)
頭痛	0	3 (4.2)	0	0	0	3 (4.7)
臨床検査	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (1.6)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.4)	0	1 (12.5)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.4)	0	1 (11.1)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1.4)	0	1 (11.1)	0	0	0
肝損傷	1 (1.4)	0	1 (11.1)	0	0	0

AE =（試験治療下で発現した）有害事象；PT = 基本語；SDS = 安全性解析対象集団；SOC = 器官別大分類

[a] 局所反応の定義については用語の定義参照。

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 と関連ありと報告された有害事象。

本表には全被験者集団のいずれかの投与群の被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した事象を SOC 別及び PT 別に示す。

被験者に同じ投与群内で同じ AE が複数回発現した場合、当該被験者は投与群当たりの各被験者数に 1 回のみ集計した。

割合は集団の被験者数に基づいた。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Tables 14.3.1.4.1 and 14.3.1.4.1J

表 2.7.4-19　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した治験薬と因果関係のある有害事象の発現率（SDS、3004 試験）

	有害事象件数（投与当たりの発現率）					
	全体		日本		日本以外の地域	
SOC	0.2 g/kg	0.4 g/kg	0.2 g/kg	0.4 g/kg	0.2 g/kg	0.4 g/kg
PT	n = 1408	n = 4145	n = 258	n = 262	n = 1150	n = 3883
治験薬と因果関係のある全有害事象	32 (0.023)	29 (0.007)	19 (0.074)	2 (0.008)	13 (0.011)	27 (0.007)
局所反応 [a]	23 (0.016)	15 (0.004)	17 (0.066)	1 (0.004)	6 (0.005)	14 (0.004)
注入部位腫脹	5 (0.004)	6 (0.001)	1 (0.004)	0	4 (0.003)	6 (0.002)
注入部位紅斑	4 (0.003)	3 (< 0.001)	2 (0.008)	1 (0.004)	2 (0.002)	2 (<0.001)
注入部位疼痛	8 (0.006)	2 (< 0.001)	8 (0.031)	0	0	2 (<0.001)
注入部位腫瘤	0	2 (< 0.001)	0	0	0	2 (<0.001)
注入部位硬結	6 (0.004)	0	6 (0.023)	0	0	0
神経系障害	0	4 (< 0.001)	0	0	0	4 (0.001)
頭痛	0	3 (< 0.001)	0	0	0	3 (<0.001)
臨床検査	4 (0.003)	1 (< 0.001)	1 (0.004)	1 (0.004)	3 (0.003)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (< 0.001)	0	1 (0.004)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (< 0.001)	0	1 (0.004)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (< 0.001)	0	1 (0.004)	0	0	0
肝損傷	1 (< 0.001)	0	1 (0.004)	0	0	0

AE =（試験治療下で発現した）有害事象；n = 総投与回数；PT = 基本語；SDS = 安全性解析対象集団；SOC = 器官別大分類

[a] 局所反応の定義については用語の定義参照。

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 と関連ありと報告された有害事象。

本表には、PT による事象名が全被験者集団のいずれかの投与群の被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した場合に当該 SOC 別に示した。

被験者に同じ投与群で同じ AE が複数回発現した場合、当該被験者は投与群当たりの各被験者数に 1 回のみ集計した。

割合は集団の被験者数に基づいた。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Tables 14.3.1.4.2 and 14.3.1.4.2J

2.7.4.2.1.1.4 時間的に関連のある有害事象

時間的に関連のある有害事象は、投与開始から投与終了後 72 時間以内に発現した有害事象とした。

2.7.4.2.1.1.4.1 3003 試験

プラセボ群で 19 例（33.3%）に 37 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 29 例（50.9%）に 115 件、0.4 g/kg 群では 25 例（43.1%）に 88 件の時間的に関連のある有害事象が発現した（表 2.7.4-20 及び表 2.7.4-21）。IgPro20 の各投与群の 1 例に過度に多くの時間的に関連のある有害事象が発現した（下記参照）。IgPro20 の 2 つの用量群では、投与当たりの時間的に関連のある有害事象の発現率は同程度であった。

全体として、時間的に関連のある有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、一般・全身障害および投与部位の状態であった。この SOC に含まれる PT は大部分が局所反応の有害事象であった。プラセボ群で 4 例（7.0%）に 7 件の時間的に関連のある局所反応の有害事象が発現したのに対し、0.2 g/kg 群では 10 例（17.5%）に 50 件、0.4 g/kg 群では 16 例（27.6%）に 48 件の時間的に関連のある局所反応の有害事象が発現した。IgPro20 の 2 つの用量群では、時間的に関連のある局所反応の有害事象の発現率は同程度であった。

0.2 g/kg 群で認められた時間的に関連のある局所反応の有害事象 50 件中 33 件が 1 例に発現した事象であり、0.4 g/kg 群では 49 件中 17 件が 1 例に発現した事象であった（これら 2 例の詳細については 2.7.4.2.1.1.2 項参照）（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.7.1H）。

全体として、最も発現頻度の高い時間的に関連のある有害事象（PT）は注入部位紅斑であった。いずれの投与群でも、他の時間的に関連のある有害事象はすべて被験者の 10%以下で発現した。

3003 試験／日本人被験者

日本人被験者では、プラセボ群で 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 件の時間的に関連のある有害事象が発現した（表 2.7.4-20 及び表 2.7.4-21）。0.2 g/kg 群の 1 例及び 0.4 g/kg 群の 1 例に過度に多くの時間的に関連のある事象が発現した（2.7.4.2.1.1.2 項参照）（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.7.1H）。投与当たりの時間的に関連のある有害事象の発現率は、0.2 g/kg 群で 0.295、0.4 g/kg 群で 0.180 であった。

全体として、時間的に関連のある有害事象の発現頻度が最も高い SOC は一般・全身障害および投与部位の状態であった（表 2.7.4-20）。この SOC に含まれる PT はいずれも局所反応の有害事象であった。プラセボ群では認められなかったが、0.2 g/kg 群では 1 例（33.3%）に 29 件、0.4 g/kg 群では 1 例（25.0%）に 17 件の時間的に関連のある局所反応の有害事象が発現した。投与当たりの時間的に関連のある局所反応の有害事象の発現率は、0.2 g/kg 群で 0.259、0.4 g/kg 群で 0.170 であった（表 2.7.4-21）。

全体として、最も発現頻度の高い時間的に関連のある有害事象（PT）は注入部位紅斑（2 例）であった。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。

表 2.7.4-20　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した時間的に関連のある（72 時間以内）有害事象（SDS、3003 試験）

	被験者数（%）								
	全体			日本			日本以外の地域		
SOC PT	プラセボ N = 57	0.2 g/kg N = 57	0.4 g/kg N = 58	プラセボ N = 4	0.2 g/kg N = 3	0.4 g/kg N = 4	プラセボ N = 53	0.2 g/kg N = 54	0.4 g/kg N = 54
時間的に関連のある全有害事象	19 (33.3)	29 (50.9)	25 (43.1)	3 (75.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	16 (30.2)	28 (51.9)	23 (42.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (10.5)	15 (26.3)	16 (27.6)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	6 (11.3)	14 (25.9)	15 (27.8)
注入部位紅斑	0	3 (5.3)	10 (17.2)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	0	2 (3.7)	9 (16.7)
注入部位硬結	1 (1.8)	2 (3.5)	3 (5.2)	0	1 (33.3)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (5.6)
注入部位疼痛	2 (3.5)	3 (5.3)	2 (3.4)	0	1 (33.3)	0	2 (3.8)	2 (3.7)	2 (3.7)
注入部位腫脹	2 (3.5)	5 (8.8)	5 (8.6)	0	1 (33.3)	0	2 (3.8)	4 (7.4)	5 (9.3)
疲労	1 (1.8)	5 (8.8)	0	0	0	0	1 (1.9)	5 (9.3)	0
局所反応 [a]	4 (7.0)	10 (17.5)	16 (27.6)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	4 (7.5)	9 (16.7)	15 (27.8)
感染症および寄生虫症	4 (7.0)	8 (14.0)	4 (6.9)	1 (25.0)	0	0	3 (5.7)	8 (14.8)	4 (7.4)
鼻咽頭炎	1 (1.8)	3 (5.3)	2 (3.4)	1 (25.0)	0	0	0	3 (5.6)	2 (3.7)
尿路感染	3 (5.3)	1 (1.8)	0	0	0	0	3 (5.7)	1 (1.9)	0
神経系障害	4 (7.0)	4 (7.0)	4 (6.9)	1 (25.0)	0	0	3 (5.7)	4 (7.4)	4 (7.4)
頭痛	2 (3.5)	3 (5.3)	3 (5.2)	1 (25.0)	0	0	1 (1.9)	3 (5.6)	3 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	4 (7.0)	7 (12.3)	5 (8.6)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	3 (5.7)	7 (13.0)	4 (7.4)
皮膚反応	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (25.0)	0	0	0
胃腸障害	4 (7.0)	4 (7.0)	3 (5.2)	1 (25.0)	0	0	3 (5.7)	4 (7.4)	3 (5.6)
腹部膨満	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.7)
鼡径ヘルニア	1 (1.8)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
血管障害	0	2 (3.5)	3 (5.2)	0	1 (33.3)	0	0	1 (1.9)	3 (5.6)
ほてり	0	1 (1.8)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0
高血圧	0	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	0	0	1 (1.9)	2 (3.7)
臨床検査	1 (1.8)	2 (3.5)	1 (1.7)	1 (25.0)	0	0	0	2 (3.7)	1 (1.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0

AE = （試験治療下で発現した）有害事象：PT = 基本語；SDS = 安全性解析対象集団；SOC = 器官別大分類

[a] 局所反応の定義については用語の定義参照。

注：「時間的に関連のある有害事象」は投与開始から投与終了後 72 時間以内に発現した有害事象。

本表には全被験者集団のいずれかの投与群の被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した事象を SOC 別及び PT 別に示す。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.7.5.3H and 14.2.7.5.3J

表 2.7.4-21　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した時間的に関連のある（72 時間以内）有害事象の発現率（SDS、3003 試験）

	有害事象件数（投与当たりの発現率）								
	全体			日本			日本以外の地域		
SOC PT	プラセボ n = 1514	0.2 g/kg n = 2007	0.4 g/kg n = 2218	プラセボ n = 110	0.2 g/kg n = 112	0.4 g/kg n = 100	プラセボ n = 1404	0.2 g/kg n = 1895	0.4 g/kg n = 2118
時間的に関連のある全有害事象	37 (0.024)	115 (0.057)	88 (0.040)	6 (0.055)	33 (0.295)	18 (0.180)	31 (0.022)	82 (0.043)	70 (0.033)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (0.007)	56 (0.028)	50 (0.023)	0	29 (0.259)	17 (0.170)	10 (0.007)	27 (0.014)	33 (0.016)
注入部位紅斑	0	8 (0.004)	28 (0.013)	0	6 (0.054)	17 (0.170)	0	2 (0.001)	11 (0.005)
注入部位硬結	1 (< 0.001)	10 (0.005)	3 (0.001)	0	9 (0.080)	0	1 (< 0.001)	1 (< 0.001)	3 (0.001)
注入部位疼痛	2 (0.001)	14 (0.007)	2 (< 0.001)	0	12 (0.107)	0	2 (0.001)	2 (0.001)	2 (< 0.001)
注入部位腫脹	2 (0.001)	8 (0.004)	7 (0.003)	0	2 (0.018)	0	2 (0.001)	6 (0.003)	7 (0.003)
疲労	1 (< 0.001)	5 (0.002)	0	0	0	0	1 (< 0.001)	5 (0.003)	0
局所反応 [a]	7 (0.005)	50 (0.025)	48 (0.022)	0	29 (0.259)	17 (0.170)	7 (0.005)	21 (0.011)	31 (0.015)
感染症および寄生虫症	4 (0.003)	11 (0.005)	5 (0.002)	1 (0.009)	0	0	3 (0.002)	11 (0.006)	5 (0.002)
鼻咽頭炎	1 (< 0.001)	4 (0.002)	2 (< 0.001)	1 (0.009)	0	0	0	4 (0.002)	2 (< 0.001)
尿路感染	3 (0.002)	1 (< 0.001)	0	0	0	0	3 (0.002)	1 (< 0.001)	0
神経系障害	6 (0.004)	5 (0.002)	4 (0.002)	1 (0.009)	0	0	5 (0.004)	5 (0.003)	4 (0.002)
頭痛	2 (0.001)	3 (0.001)	3 (0.001)	1 (0.009)	0	0	1 (< 0.001)	3 (0.002)	3 (0.001)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.003)	8 (0.004)	7 (0.003)	1 (0.009)	0	1 (0.010)	3 (0.002)	8 (0.004)	6 (0.003)
皮膚反応	0	0	1 (< 0.001)	0	0	1 (0.010)	0	0	0
胃腸障害	6 (0.004)	5 (0.002)	6 (0.003)	2 (0.018)	0	0	4 (0.003)	5 (0.003)	6 (0.003)
腹部膨満	1 (< 0.001)	2 (< 0.001)	2 (< 0.001)	0	0	0	1 (< 0.001)	2 (0.001)	2 (< 0.001)
鼠径ヘルニア	2 (0.001)	0	0	2 (0.018)	0	0	0	0	0
血管障害	0	5 (0.002)	3 (0.001)	0	4 (0.036)	0	0	1 (< 0.001)	3 (0.001)
ほてり	0	4 (0.002)	0	0	4 (0.036)	0	0	0	0
高血圧	0	1 (< 0.001)	2 (< 0.001)	0	0	0	0	1 (< 0.001)	2 (< 0.001)
臨床検査	1 (< 0.001)	3 (0.001)	1 (< 0.001)	1 (0.009)	0	0	0	3 (0.002)	1 (< 0.001)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (< 0.001)	0	0	1 (0.009)	0	0	0	0	0

AE = （試験治療下で発現した）有害事象；n = 総投与回数；PT = 基本語；SDS = 安全性解析対象集団；SOC = 器官別大分類

[a] 局所反応の定義用語の定義参照。

注：「時間的に関連のある有害事象」は投与開始から投与終了後 72 時間以内に発現した有害事象。

本表には全被験者集団のいずれかの投与群の被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した事象を SOC 別及び PT 別に示した。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.7.5.4H and 14.2.7.5.4J

2.7.4.2.1.1.4.2　3004 試験

0.2 g/kg 群で 22 例（30.1%）に 54 件、0.4 g/kg 群で 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（表 2.7.4-22 及び表 2.7.4-23）。投与当たりの時間的に関連のある有害事象の発現率は 0.2 g/kg 群で 0.038、0.4 g/kg 群で 0.016 であった。

全体として、時間的に関連のある有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、局所反応であった。この SOC に含まれる PT は大部分が局所反応の有害事象であった。0.2 g/kg 群で 7 例（9.6%）に 24 件、0.4 g/kg 群で 13 例（18.1%）に 15 件の時間的に関連のある局所反応の有害事象が発現した。投与当たりの時間的に関連のある局所反応の有害事象の発現率は 0.2 g/kg 群で 0.017、0.4 g/kg 群で 0.004 であった。

全体として、最も発現頻度の高い時間的に関連のある有害事象（PT）は注入部位腫脹、鼻咽頭炎及び注入部位紅斑であった。

3004 試験／日本人被験者

日本人被験者では、0.2 g/kg 群で 9 例中 6 例（66.7%）に 28 件、0.4 g/kg 群で 8 例中 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（表 2.7.4-22 及び表 2.7.4-23）。投与当たりの時間的に関連のある有害事象の発現率は、0.2 g/kg 群で 0.109、0.4 g/kg 群で 0.019 であった。

鼻咽頭炎（日本人被験者 10 例中 4 例［40.0%］）を除き、日本人被験者 2 例以上に発現した時間的に関連のある有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-22　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した時間的に関連のある（72 時間以内）有害事象（SDS、3004 試験）

	被験者数（%）					
	全体		日本		日本以外の地域	
SOC PT	0.2 g/kg N = 73	0.4 g/kg N = 72	0.2 g/kg N = 9	0.4 g/kg N = 8	0.2 g/kg N = 64	0.4 g/kg N = 64
時間的に関連のある全有害事象	22 (30.1)	34 (47.2)	6 (66.7)	4 (50.0)	16 (25.0)	30 (46.9)
局所反応 [a]	7 (9.6)	13 (18.1)	3 (33.3)	1 (12.5)	4 (6.3)	12 (18.8)
注入部位腫脹	3 (4.1)	6 (8.3)	1 (11.1)	0	2 (3.1)	6 (9.4)
注入部位紅斑	4 (5.5)	4 (5.6)	1 (11.1)	1 (12.5)	3 (4.7)	3 (4.7)
注入部位疼痛	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (11.1)	0	0	2 (3.1)
注入部位腫瘤	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (3.1)
感染症および寄生虫症	6 (8.2)	11 (15.3)	4 (44.4)	2 (25.0)	2 (3.1)	9 (14.1)
鼻咽頭炎	4 (5.5)	5 (6.9)	4 (44.4)	1 (12.5)	0	4 (6.3)
尿路感染	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.1)	6 (8.3)	2 (22.2)	1 (12.5)	1 (1.6)	5 (7.8)
背部痛	0	2 (2.8)	0	1 (12.5)	0	1 (1.6)
関節痛	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (11.1)	0	0	1 (1.6)
筋痙縮	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (11.1)	0	0	1 (1.6)
胃腸障害	0	4 (5.6)	0	0	0	4 (6.3)
悪心	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (3.1)
嘔吐	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (3.1)
神経系障害	2 (2.7)	4 (5.6)	1 (11.1)	0	1 (1.6)	4 (6.3)
頭痛	0	3 (4.2)	0	0	0	3 (4.7)
神経圧迫	1 (1.4)	0	1 (11.1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	1 (1.6)	2 (3.1)
貧血	0	2 (2.8)	0	0	0	2 (3.1)

AE = （試験治療下で発現した）有害事象；PT = 基本語；SDS = 安全性解析対象集団；SOC = 器官別大分類

[a] 局所反応の定義については用語の定義参照。

注：「時間的に関連のある有害事象」は投与開始から投与終了後 72 時間以内に発現した有害事象。

本表には全被験者集団のいずれかの投与群の被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した事象を SOC 別及び PT 別に示す。

被験者に同じ投与群で同じ AE が複数回発現した場合、当該被験者は投与群当たりの各被験者数に 1 回のみ集計した。

割合は集団の被験者数に基づいた。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Tables 14.3.1.5.1 and 14.3.1.5.1J

表 2.7.4-23　被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した時間的に関連のある（72 時間以内）有害事象の発現率（SDS、3004 試験）

	有害事象件数（投与当たりの発現率）					
	全体		日本		日本以外の地域	
SOC PT	0.2 g/kg n = 1408	0.4 g/kg n = 4145	0.2 g/kg n = 258	0.4 g/kg n = 262	0.2 g/kg n = 1150	0.4 g/kg n = 3883
時間的に関連のある全有害事象	54 (0.038)	67 (0.016)	28 (0.109)	5 (0.019)	26 (0.023)	62 (0.016)
局所反応 [a]	24 (0.017)	15 (0.004)	17 (0.066)	1 (0.004)	7 (0.006)	14 (0.004)
注入部位腫脹	5 (0.004)	6 (0.001)	1 (0.004)	0	4 (0.003)	6 (0.002)
注入部位紅斑	5 (0.004)	4 (< 0.001)	2 (0.008)	1 (0.004)	3 (0.003)	3 (< 0.001)
注入部位疼痛	8 (0.006)	2 (< 0.001)	8 (0.031)	0	0	2 (< 0.001)
注入部位腫瘤	0	2 (< 0.001)	0	0	0	2 (< 0.001)
感染症および寄生虫症	7 (0.005)	11 (0.003)	5 (0.019)	2 (0.008)	2 (0.002)	9 (0.002)
鼻咽頭炎	5 (0.004)	5 (0.001)	5 (0.019)	1 (0.004)	0	4 (0.001)
尿路感染	0	2 (< 0.001)	0	0	0	2 (< 0.001)
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.003)	6 (0.001)	3 (0.012)	1 (0.004)	1 (< 0.001)	5 (0.001)
背部痛	0	2 (< 0.001)	0	1 (0.004)	0	1 (< 0.001)
関節痛	2 (0.001)	1 (< 0.001)	2 (0.008)	0	0	1 (< 0.001)
筋痙縮	1 (< 0.001)	1 (< 0.001)	1 (0.004)	0	0	1 (< 0.001)
胃腸障害	0	8 (0.002)	0	0	0	8 (0.002)
悪心	0	2 (< 0.001)	0	0	0	2 (< 0.001)
嘔吐	0	2 (< 0.001)	0	0	0	2 (< 0.001)
神経系障害	2 (0.001)	6 (0.001)	1 (0.004)	0	1 (< 0.001)	6 (0.002)
頭痛	0	4 (< 0.001)	0	0	0	4 (0.001)
神経圧迫	1 (< 0.001)	0	1 (0.004)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (< 0.001)	2 (< 0.001)	0	0	1 (< 0.001)	2 (< 0.001)
貧血	0	2 (< 0.001)	0	0	0	2 (< 0.001)

AE = （試験治療下で発現した）有害事象；n = 総投与回数；PT = 基本語；SDS = 安全性解析対象集団；SOC = 器官別大分類

[a] 局所反応の定義については用語の定義参照。

注：「時間的に関連のある有害事象」は投与開始から投与終了後 72 時間以内に発現した有害事象。

本表には全被験者集団のいずれかの投与群の被験者の 2%以上及び日本人被験者に発現した事象が該当する SOC 下の PT で示される場合に当該事象を示す。

被験者に同じ投与群内で同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者は投与群あたりの各被験者数に 1 回のみ集計した。

割合は集団の被験者数に基づいた。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Tables 14.3.1.5.2 and 14.3.1.5.2J

2.7.4.2.1.1.5　重症度別有害事象

2.7.4.2.1.1.5.1　3003 試験

ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった（表 2.7.4-8 並びに 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.7.3.3H 及び 14.2.7.3.4H）。

重度の有害事象（13 件）は、0.2 g/kg 群の緑内障（未回復）並びに 0.2 g/kg 群の同一被験者に発現した医療機器関連感染及び骨折による偽関節（後遺症を残して回復）を除き、いずれも転帰は回復であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.7.1H）。

3 例に 7 件の重篤な有害事象と報告された重度の有害事象が発現した（2.7.4.2.1.3 項）。内訳は、0.2 g/kg 群で 1 例に発現したアレルギー性皮膚炎、0.2 g/kg 群で別の 1 例に発現した医療機器関連感染、細菌感染及び骨折による偽関節、並びに 0.4 g/kg 群で 1 例に発現した貧血、急性胆嚢炎及び敗血症であった。

2 例以上に発現した重度の有害事象は認められなかった。

3003 試験／日本人被験者

3003 試験では、日本人被験者で重度の有害事象の報告は認められなかった（表 2.7.4-8）。

2.7.4.2.1.1.5.2　3004 試験

ほとんどの有害事象は軽度（62.2%）又は中等度（29.3%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.1.1 及び 14.3.1.1.2）。8 例（9.8%）に 12 件の重度の有害事象が発現した。重度の有害事象は、0.2 g/kg 群で 1 例に発現したビタミン D 欠乏（未回復）並びに 0.4 g/kg 群で同一被験者に発現した注入部位腫脹 1 件及び注入部位紅斑 1 件（後遺症を残して回復）を除き、いずれも転帰は回復であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 12-7）。

これらの重度の有害事象の 12 件中 7 件は重篤な有害事象（7 例［8.5%］で発現）でもあった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 12-16）。

2 例以上に発現した重度の有害事象は認められなかった。

3004 試験／日本人被験者

3004 試験では、日本人被験者 1 例（被験者 ID：3920[redacted]）に 1 件の治験薬と因果関係のない、重度の神経圧迫の有害事象が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 12-16 及び 2.7.6.2.2.6.2.2 項）。

2.7.4.2.1.2　死亡

2.7.4.2.1.2.1　3003 試験

3003 試験では死亡の報告は認められなかった（表 2.7.4-8）。

2.7.4.2.1.2.2 3004 試験

3004 試験では死亡の報告は認められなかった（表 2.7.4-10）。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 3003 試験

プラセボ群で 1 例に 1 件、0.2 g/kg 群で 3 例に 5 件、0.4 g/kg 群で 2 例に 5 件の重篤な有害事象が発現した（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.7.4.1H～16.2.7.4.3H 及び 16.2.7.7H）。

重篤な有害事象の転帰は、0.2 g/kg 群で同一被験者 1 例（被験者 ID：2500[redacted]）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。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 14.3.3.2 に示す。

3003 試験／日本人被験者

3003 試験では、プラセボ群の日本人被験者 1 例（被験者 ID：3920[redacted]）に 1 件の重篤な有害事象（鼠径ヘルニア）が発現（2.7.6.1.2.10.2.2 項）したが、IgPro20 群では日本人被験者で重篤な有害事象の報告は認められなかった（表 2.7.4-8）。

2.7.4.2.1.3.2 3004 試験

重篤な有害事象は、7 例（8.5%）に 8 件（0.2 g/kg 群：4 例［5.5%］に 5 件、0.4 g/kg 群：3 例［4.2%］に 3 件）発現した。重篤な有害事象はいずれも局所反応の有害事象ではなく、IgPro20 と因果関係のある有害事象でもなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 12-16）。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、並びに 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（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Listing 16.2.7.8）。

重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Section 14.3.3 に示す。

3004 試験／日本人被験者

3004 試験では、0.2 g/kg 群で日本人被験者 1 例（被験者 ID：3920[redacted]）に 1 件の重篤な有害事象の神経圧迫が発現した（表 2.7.4-10、5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Listing 16.2.7.4.1 及び 2.7.6.2.2.6.2.2 項）

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 被験者の試験中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1 3003 試験

皮下投与期間中、0.2 g/kg 群で 1 例に 1 件の非重篤な有害事象の疲労が発現し、治験薬の投与中止及び被験者の試験中止に至った（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.7.5H 及び Table 14.2.7.12.2H）。報告時点において本有害事象は継続中であった。

0.4 g/kg 群で 1 例に 3 件（貧血、急性胆嚢炎及び敗血症）の治験薬の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。これら 3 件の事象はいずれも重篤な有害事象であり、転帰は回復であった。

被験者の試験中止に至った有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 14.3.3.2 に示す。

3003 試験／日本人被験者

3003 試験の IgPro20 投与群の日本人被験者では被験者の試験中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4-8）。

2.7.4.2.1.4.1.2 3004 試験

3 例（3.7%）に 6 件（0.2 g/kg 群：2 例［2.7%］に 3 件、0.4 g/kg 群：1 例［1.4%］に 3 件）の被験者の試験中止に至った有害事象が発現した（表 2.7.4-10 及び表 2.7.4-11）。0.2 g/kg 群では、3 件中 2 件の被験者の試験中止に至った有害事象が局所反応の有害事象（注入部位腫脹及び注入部位紅斑）であり、もう 1 件は心房粗動であった。0.4 g/kg 群では 3 件中 2 件が局所反応の有害事象（注入部位腫脹及び注入部位紅斑）であり、もう 1 件は発熱であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.13 及び Listing 16.2.7.5）。0.2 g/kg 群で発現した局所反応の有害事象及び 0.4 g/kg 群で発現したいずれの有害事象も、IgPro20 と因果関係のある有害事象であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Listing 16.2.7.5）。

0.4 g/kg 群で被験者の試験中止に至った有害事象を発現した被験者には、更に注入部位疼痛の有害事象が発現していた。この事象は、被験者の試験中止に至った有害事象としてではなく、治験薬の投与中止に至った有害事象としてのみ報告された（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.12）。

被験者の試験中止に至った有害事象及び／又は治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Section 14.3.3 に示す。

3004 試験／日本人被験者

3004 試験の IgPro20 投与群の日本人被験者では被験者の試験中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4-10）。

2.7.4.2.1.4.2　特に注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.4.2.1　3003 試験

皮下投与期間中に発現した特に注目すべき有害事象は、アレルギー性皮膚炎の重篤な有害事象 1 件のみであった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.7.8.5H 及び 14.2.7.8.6H）。この事象は 0.2 g/kg 群の被験者（被験者 ID：2500[redacted]）に発現した（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.7.2.1H）。転帰は回復であった。

本被験者の記述は 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 14.3.3.2 に示す。

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の有害事象が発現した被験者は認められなかった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Tables 14.2.7.8.3H 及び 14.2.7.8.4H）。

治験責任医師による溶血の有害事象の報告に加え（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 9.7.1.5.2）、溶血のエビデンスについても評価した（統計解析計画書 4.8.5.1 項［5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Appendix 16.1.9］）。皮下投与期間中、溶血基準を満たす被験者は認められなかった（表 2.7.4-24）。

3003 試験／日本人被験者

3003 試験の日本人被験者では特に注目すべき有害事象の報告は認められなかった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.7.2.1H）。

表 2.7.4-24　溶血基準に基づく溶血症例（SDS、3003 試験）

Parameter	Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58
Hemolysis	0	0	0
No Hemolysis [a]	50 (87.7)	53 (93.0)	56 (96.6)
Insufficient Data to Evaluate [b]	7 (12.3)	4 (7.0)	2 (3.4)

DAT = 直接抗グロブリン試験；SDS = 安全性解析対象集団

[a] ヘモグロビンのベースラインのデータが欠測であっても、ベースライン後の DAT がすべて陰性及び／又はベースライン後に基準 B がいずれも該当しなかった場合には、当該被験者は「No hemolysis（溶血なし）」として集計した。

[b] ヘモグロビンのベースラインのデータが欠測及びベースライン後の DAT の結果が 1 回以上陽性、並びにベースライン後に基準 B の 1 つ以上に該当、又はベースライン後の臨床検査データが得られていない場合には、当該被験者は「insufficient data to evaluate（評価可能データ不足）」として集計した。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.8.3.1.2H

2.7.4.2.1.4.2.2　3004 試験

3004 試験では特に注目すべき有害事象の報告は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.9.3）。

3004 試験／日本人被験者

3004 試験の日本人被験者では特に注目すべき有害事象の報告は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.9.3）。

2.7.4.2.1.5　有害事象として報告された臨床検査値異常

2.7.4.2.1.5.1　3003 試験

3003 試験の皮下投与期間中、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（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.7.1H）。いずれの投与群でも、2 例以上に発現した有害事象として報告された臨床検査値異常は認められなかった。

3003 試験／日本人被験者

プラセボ群で 1 例に 1 件（γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加）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（表 2.7.4-12）。

2.7.4.2.1.5.2　3004 試験

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（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.2.1 及び 14.3.1.2.2、並びに Listing 16.2.7.1）。

3004 試験／日本人被験者

0.2 g/kg 群で 1 例、0.4 g/kg 群で 1 例に各 1 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（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.2.1J 及び 14.3.1.2.2J）。

2.7.4.2.2　個別の有害事象の叙述

重篤な有害事象、被験者の試験中止に至った有害事象又は特に注目すべき有害事象が発現した被験者に関する叙述を 2.7.6.1.2.10.2.2 項（3003 試験）及び 2.7.6.2.2.6.2.2 項（3004 試験）に示す。

2.7.4.3　臨床検査値

2.7.4.3.1　血液学的検査

2.7.4.3.1.1　臨床検査値の経時的変化

2.7.4.3.1.1.1　3003 試験

3003 試験の皮下投与期間中、ベースラインと比較して、血液学的検査項目の中央値及び範囲に意味のある経時的変化はみられなかった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.8.1.2H）。

3003 試験／日本人被験者

3003 試験では地域別の血液学的検査項目の中央値は解析しなかった。

2.7.4.3.1.1.2　3004 試験

ベースラインと比較して、血液学的検査項目の中央値及び範囲に意味のある経時的変化はみられなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.5.1）。CIDP 再発時来院でも同様であった。

3004 試験／日本人被験者

ベースラインと比較して、血液学的検査項目の中央値及び範囲に意味のある経時的変化はみられなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.5.1J）。

2.7.4.3.1.2　個別の被験者の変化

2.7.4.3.1.2.1　3003 試験

3003 試験では、皮下投与期間中にベースライン時点の正常値から投与後最終観察時点で高値又は低値方向の異常値の範囲になった変化（シフト）について分析した検査項目では、白血球を除き、意味のあるシフトは認められなかった。白血球は、0.4 g/kg 群の 5 例（8.6%）が正常値から低値にシフトしたが、0.2 g/kg 群又はプラセボ群で正常値から低値にシフトした被験者は認められなかった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.8.1.5H）。

3003 試験／日本人被験者

0.4 g/kg 群の日本人被験者 1 例で、白血球がベースライン時点の正常値から投与後最終観察時点で低値にシフトした（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.8.1.5J）。

2.7.4.3.1.2.2　3004 試験

3004 試験では、ベースライン時点の正常値から投与後最終観察時点で低値方向の異常値の範囲になった変化（シフト）について分析した検査項目では、意味のある（5%超の被験者で認められた）シフトがヘモグロビン（0.2 g/kg 群：5 例［6.8%］、0.4 g/kg 群：4 例［5.6%］）、網状赤血球（0.2 g/kg 群：4 例［5.5%］）、ヘマトクリット（0.4 g/kg 群：4 例［5.6%］）及び白血球（0.4 g/kg 群：4 例［5.6%］）で認められた（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.5.3）。

ベースライン時点の正常値から投与後最終観察時点で高値方向の異常値の範囲になったシフトについて分析した検査項目では、意味のある（5%超の被験者で認められた）シフトが網状赤血球（0.2 g/kg 群：12 例［16.4%］、0.4 g/kg 群：11 例［15.3%］）で認められた。

3004 試験／日本人被験者

3004 試験では、ベースライン時点の正常値から投与後最終観察時点で低値方向の異常値の範囲になったシフトについて分析した検査項目では、3 例以上の日本人被験者で認められたシフトは網状赤血球（0.2 g/kg 群：3 例［33.3%］）のみであった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.5.3J）。

0.2 g/kg 群の日本人被験者 1 例（11.1%）で、網状赤血球がベースライン時点の正常値から投与後最終観察時点で高値にシフトした。

2.7.4.3.1.3　臨床的に意義がある個々の異常

2.7.4.3.1.3.1　3003 試験

3003 試験では、治験責任医師により臨床的に意義があると判断された、基準範囲を下回る又は超える臨床検査パラメーターの変化は有害事象として記録した（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 9.5.1.3.2）。3003 試験の皮下投与期間中に有害事象として報告された臨床検査値異常を 2.7.4.2.1.5 項に示す。

3003 試験／日本人被験者

3003 試験の皮下投与期間中に有害事象として報告された臨床検査値異常を 2.7.4.2.1.5 項に示す。

2.7.4.3.1.3.2　3004 試験

3004 試験では、治験責任医師により臨床的に意義があると判断された、基準範囲を下回る又は超える臨床検査パラメーターの変化を有害事象として記録した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Section 9.5.1.3.2）。3004 試験で有害事象として報告された臨床検査値異常を 2.7.4.2.1.5 項に示す。

3004 試験／日本人被験者

3004 試験で有害事象として報告された臨床検査値異常を 2.7.4.2.1.5 項に示す。

2.7.4.3.2　血液生化学検査

2.7.4.3.2.1　臨床検査値の経時的変化

2.7.4.3.2.1.1　3003 試験

3003 試験の皮下投与期間中、ベースラインと比較して、血液生化学検査項目の中央値及び範囲に意味のある経時的変化はみられなかった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.8.2.2H）。

3003 試験／日本人被験者

3003 試験では地域別の血液生化学検査項目の中央値は解析しなかった。

2.7.4.3.2.1.2　3004 試験

3004 試験では、ベースラインと比較して、血液生化学検査項目の中央値及び範囲に意味のある経時的変化はみられなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.5.2）。

3004 試験／日本人被験者

3004 試験の日本人被験者では、ベースラインと比較して、血液生化学検査項目の中央値及び範囲に意味のある経時的変化はみられなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.5.2J）。

2.7.4.3.2.2　個別の被験者の変化

2.7.4.3.2.2.1　3003 試験

3003 試験では、皮下投与期間中にベースライン時点の正常値から投与後最終観察時点で高値又は低値方向の異常値の範囲になった変化（シフト）について分析した検査項目では、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）を除き、意味のあるシフトは認められなかった。LDH は、全体で 7 例（0.4 g/kg 群：4 例［6.9%］、0.2 g/kg 群：2 例［3.5%］、プラセボ群：1 例［1.8%］）が正常値から高値にシフトした（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.8.2.5H）。

3003 試験／日本人被験者

IgPro20 投与群の日本人被験者 2 例で、ハプトグロビン（0.2 g/kg 群：1 例［33.3%］）及びクレアチニン（0.4 g/kg 群：1 例［25.0%］）がベースライン時点の正常値から投与後最終観察時点で高値にシフトした（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.8.2.5J）。

2.7.4.3.2.2.2　3004 試験

3004 試験では、異常値の範囲になった変化（又はシフト。シフトは臨床検査値がベースライン時点の正常値からその後の来院時点で高値又は低値となった場合と定義）について分析した検査項目では、意味のある（5%超の被験者で認められた）ベースライン時点の正常値から投与後最終観察時点の低値へのシフトがクレアチニン（0.2 g/kg 群：8 例［11.0%］、0.4 g/kg 群：4 例［5.6%］）並びに LDH（0.2 g/kg 群：5 例［6.8%］）で認められた（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.5.4）。

ベースライン時点の正常値から投与後最終観察時点で高値方向の異常値の範囲になったシフトについて分析した検査項目では、意味のある（5%超の被験者で認められた）シフトがハプトグロビン（0.2 g/kg 群：7 例［9.6%］、0.4 g/kg 群：6 例［8.3%］）で認められた。

3004 試験／日本人被験者

3004 試験では、ベースライン時点の正常値から投与後最終観察時点で低値又は高値方向の異常値の範囲になったシフトについて分析した検査項目では、3 例以上の日本人被験者で認められたシフトはなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.5.4J）。

2.7.4.3.2.3　臨床的に意義がある個々の異常

2.7.4.3.2.3.1　3003 試験

3003 試験では、治験責任医師により臨床的に意義があると判断された、基準範囲を下回る又は超える臨床検査パラメーターの変化を有害事象として記録した（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 9.5.1.3.2）。3003 試験の皮下投与期間中に有害事象として報告された臨床検査値異常を 2.7.4.2.1.5 項に示す。

3003 試験／日本人被験者

3003 試験の皮下投与期間中に有害事象として報告された臨床検査値異常を 2.7.4.2.1.5 項に示す。

2.7.4.3.2.3.2　3004 試験

3004 試験では、治験責任医師により臨床的に意義があると判断された、基準範囲を下回る又は超える臨床検査パラメーターの変化を有害事象として記録した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Section 9.5.1.3.2）。3004 試験で有害事象として報告された臨床検査値異常を 2.7.4.2.1.5 項に示す。

3004 試験／日本人被験者

3004 試験で有害事象として報告された臨床検査値異常を 2.7.4.2.1.5 項に示す。

2.7.4.3.3　尿検査

尿検査は実施しなかった。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

2.7.4.4.1.1　3003 試験

3003 試験の皮下投与期間中のバイタルサイン（拡張期及び収縮期血圧、心拍数並びに体温）については 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.9.1.2H に来院別に要約する。バイタルサインに一貫性のある又は臨床的に意義のある変化はみられなかった。

3003 試験／日本人被験者

3003 試験では地域別のバイタルサインは評価しなかった。

2.7.4.4.1.2　3004 試験

3004 試験ではバイタルサインを記録しなかった。

3004 試験／日本人被験者

3004 試験ではバイタルサインを記録しなかった。

2.7.4.4.2　身体所見

2.7.4.4.2.1　3003 試験

3003 試験では、ベースライン時点で治験責任医師により臨床的に意義があると判断された好ましくない身体所見を既往歴に記録した（2.7.4.1.3.3 項）。皮下投与期間の試験終了来院時に認められたベースラインからの有害な変化を有害事象として記録した（2.7.4.1.1.2 項）。

3003 試験／日本人被験者

3003 試験では地域別の身体所見は評価しなかった。

2.7.4.4.2.2　3004 試験

3004 試験では、ベースライン時点で治験責任医師により臨床的に意義があると判断された好ましくない身体所見を既往歴に記録した（2.7.4.1.3.3 項）。皮下投与期間の試験終了来院時に認められたベースラインからの有害な変化を有害事象として記録した（2.7.4.1.1.2 項）。

3004 試験／日本人被験者

3004 試験では地域別の身体所見は評価しなかった。

2.7.4.4.3　心電図

心電図は、規制当局からの特別な要請に基づき、3003 試験及び 3004 試験の日本人被験者のみで記録した。

2.7.4.4.3.1　3003 試験

安全性解析対象集団（SDS）の日本人被験者 11 例では、試験終了来院時に心電図の異常所見は認められなかった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.9.2.2H）。

2.7.4.4.3.2 3004 試験

SDS の日本人被験者 10 例（0.2 g/kg 群の 6 例［66.7%］及び 0.4 g/kg 群の 1 例［12.5%］の試験終了来院時のデータは欠測）では、試験終了来院時に心電図の異常所見は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.7 及び Listing 16.2.8.8）。

2.7.4.4.4 ウイルス学的検査

2.7.4.4.4.1 3003 試験

3003 試験のウイルス学的検査結果の一覧を 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.9.1H に示す。

3003 試験／日本人被験者

3003 試験のウイルス学的検査結果の一覧を 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.9.1H に示す。

2.7.4.4.4.2 3004 試験

3004 試験のウイルス学的検査結果の一覧を 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Listing 16.2.8.5 に示す。

3004 試験ではベースライン（Week 1）のウイルス学的検査の結果はいずれも陰性であった。2 例（被験者 ID：2760[redacted] 及び 1240[redacted]）は試験終了来院時に 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。詳細を 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Section 12.5.5 に示す。

3004 試験／日本人被験者

ウイルス学的検査で陽性を示した日本人被験者は認められなかった。

2.7.4.4.5 妊娠検査

2.7.4.4.5.1 3003 試験

3003 試験では、スクリーニング時の妊娠検査はいずれも陰性であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.9.2H）。

3003 試験／日本人被験者

3003 試験では、日本人被験者のスクリーニング時の妊娠検査はいずれも陰性であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.9.2H）。

2.7.4.4.5.2　3004 試験

スクリーニング時の妊娠検査はいずれも陰性であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Listing 16.2.8.6）。

3004 試験／日本人被験者

日本人被験者のスクリーニング時の妊娠検査はいずれも陰性であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Listing 16.2.8.6）。

2.7.4.5　日本人被験者と全体集団での安全性プロファイルの比較

3003 試験及び 3004 試験では日本人被験者数が少なく、全体集団との安全性プロファイルの比較には限界があるが、有害事象の概要及び臨床検査値の変化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。

2.7.4.6　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.6.1　内因性要因

2.7.4.6.1.1　年齢層別

2.7.4.6.1.1.1　3003 試験

3003 試験では、プラセボ群及び 0.2 g/kg 群の 71.9%、並びに 0.4 g/kg 群の 69.0%が 18 歳以上 65 歳以下の年齢層であり、プラセボ群及び 0.2 g/kg 群の 28.1%、並びに 0.4 g/kg 群の 31.0%が 65 歳超の年齢層であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 11-1）。

2 つの年齢層の部分集団で全体の有害事象の発現頻度に意味のある違いは認められなかった。有害事象は、18 歳以上 65 歳以下の年齢層の 49.2%（プラセボ群：39.0%、0.2 g/kg 群：51.2%、0.4 g/kg 群：57.5%）及び 65 歳超の年齢層の 48.0%（プラセボ群：31.3%、0.2 g/kg 群：75.0%、0.4 g/kg 群：38.9%）で発現した（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.7.2.3.1.2J）。

全体として、有害事象及び治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度は年齢層に関わらず同程度であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.7.4.3.1.2J）。

3003 試験／日本人被験者

3003 試験では年齢層別及び地域別の有害事象は解析しなかった。

2.7.4.6.1.1.2　3004 試験

2 つの年齢層の部分集団で全体の有害事象の発現頻度に意味のある違いは認められなかった。有害事象は、18 歳以上 65 歳以下の年齢層の 78.2%（0.2 g/kg 群：44.0%、0.4 g/kg 群：68.1%）及び 65 歳超の年齢層の 70.4%（0.2 g/kg 群：47.8%、0.4 g/kg 群：56.0%）で発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.2.1.1）。全体の投与当たりの有害事象の発現率は 18 歳以上

65 歳以下の年齢層で 0.036（0.2 g/kg 群：0.056、0.4 g/kg 群：0.029）、65 歳超の年齢層で 0.026（0.2 g/kg 群：0.052、0.4 g/kg 群：0.017）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.2.2.1）。

3004 試験／日本人被験者

日本人被験者では、2 つの年齢層の部分集団で全体の有害事象の発現頻度に意味のある違いは認められなかった。有害事象は、18 歳以上 65 歳以下の年齢層の 75.0%（0.2 g/kg 群：71.4%［7 例中 5 例］、0.4 g/kg 群：66.7%［6 例中 4 例］）及び 65 歳超の年齢層の 100.0%（2 例中 2 例）で発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.2.1.1J）。全体の投与当たりの有害事象の発現率は 18 歳以上 65 歳以下の年齢層で 0.086（0.2 g/kg 群：0.131、0.4 g/kg 群：0.025）、65 歳超の年齢層で 0.055（0.2 g/kg 群：0.068、0.4 g/kg 群：0.049）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.2.2.1J）。

2.7.4.6.1.2　性別

2.7.4.6.1.2.1　3003 試験

有害事象は、男性被験者の 49.1%（プラセボ群：37.8%、0.2 g/kg 群：50.0%、0.4 g/kg 群：61.3%）及び女性被験者の 48.4%（プラセボ群：35.0%、0.2 g/kg 群：80.0%、0.4 g/kg 群：40.7%）で発現した（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.7.2.3.1.1J）。0.2 g/kg 群の女性被験者は様々な SOC に分類される有害事象を高い割合で発現した。0.4 g/kg 群の女性被験者での有害事象の発現頻度は男性被験者と比べて低かった。

全体として、有害事象及び治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度は性別に関わらず同程度であった（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.7.4.3.1.1J）。

3003 試験／日本人被験者

3003 試験では性別及び地域別の有害事象は解析しなかった。

2.7.4.6.1.2.2　3004 試験

有害事象は、男性被験者の 74.0%（0.2 g/kg 群：35.6%、0.4 g/kg 群：70.7%）及び女性被験者の 78.1%（0.2 g/kg 群：60.7%、0.4 g/kg 群：54.8%）で発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.2.1.2）。全体の投与当たりの有害事象の発現率は男性被験者で 0.025（0.2 g/kg 群：0.030、0.4 g/kg 群：0.024）、女性被験者で 0.043（0.2 g/kg 群：0.102、0.4 g/kg 群：0.027）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.2.2.2）。

3004 試験／日本人被験者

有害事象は、日本人男性被験者の 50.0%（0.2 g/kg 群：33.3%［3 例中 1 例］、0.4 g/kg 群：100.0%［2 例中 2 例］）及び日本人女性被験者の 100.0%（0.2 g/kg 群：100.0%［6 例中 6 例］、0.4 g/kg 群：66.7%［6 例中 4 例］）で発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.2.1.2J）。全体の投与当たりの有害事象の発現率は日本人男性被験者で 0.029（0.2 g/kg 群：0.016、0.4 g/kg 群：0.068）、日本人女性被験者で 0.101（0.2 g/kg 群：0.223、0.4 g/kg 群：0.028）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.1.2.2.2J）。

2.7.4.6.2　外因性要因

2.7.4.6.2.1　地域別

2.7.4.6.2.1.1　3003 試験

日本人被験者と全体集団の比較

3003 試験の日本人被験者のデータの詳細は本概要のこれまでの項に示す。

2.7.4.6.2.1.2　3004 試験

日本人被験者と全体集団の比較

3004 試験の日本人被験者のデータの詳細は本概要のこれまでの項に示す。

2.7.4.6.3　薬物相互作用

3003 試験及び 3004 試験で正式な薬物－IgPro20 相互作用試験は実施していない。

2.7.4.6.4　妊娠及び授乳時の使用

いずれの試験でも妊婦、授乳中又は妊娠を予定している女性は組み入れなかった。IgPro20 に曝露した被験者での妊娠の報告は認められなかった。

2.7.4.6.5　過量投与

いずれの試験でも IgPro20 を過量投与した症例の報告は認められなかった。

2.7.4.6.6　薬物乱用

IgPro20 又は他の SCIG 製剤の乱用の可能性については記載していない。IgG 製剤の薬理学的特性に基づき、乱用の可能性を示すエビデンスはない。

2.7.4.6.7　離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象については検討していない。IgG 製剤の薬理学的特性から、これらはいずれも予想されない。

2.7.4.6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

IgPro20 又は他の SCIG 製剤が、車の運転能力や機械操作能力を妨げる、あるいは精神機能を損なうことを示すエビデンスはない。

2.7.4.7　市販後データ

2.7.4.7.1　IgPro20 のすべての適応症に関するデータ

既承認の適応症（原発性及び／又は続発性免疫不全症に対する補充療法など）に関するハイゼントラ（IgPro20）の市販後安全性プロファイルについては、市販後の 7 年間にわたりその特性が明らかにされてきた。この間、2017 年 5 月 31 までにハイゼントラ [redacted] g（標準用量を 10 g と想定して投与 [redacted] 回分）が供給された。2017 年 5 月 31 日（直近の定期報告のデータロックポイント［DLP］）の時点で、世界中で、副作用が疑われる市販後症例報告が累計 11,252 例、CSL ベーリング社のファーマコビジランスデータベースに報告された。副作用は、医薬品に対する有害で意図しないすべての反応に関係する。「医薬品に対する反応」とは医薬品と有害事象の因果関係に少なくとも合理的可能性があることを意味する。

これら副作用の疑いのある症例報告及びハイゼントラのクラスエフェクトに基づき、ハイゼントラの特定されたリスクは、潰瘍様注入部位反応（UL-ISRs）、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症を含む局所反応とした。同様に、ハイゼントラの潜在的リスクは、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した。

2.7.4.7.2　CIDP 患者における適応外使用に関するデータ

CIDP 患者における適応外使用については、DLP（2017 年 5 月 31 日）までに、CSL ベーリング社のファーマコビジランスデータベースでハイゼントラ及び販売名不明の SCIG（1 例）に関する症例報告が 50 例分確認されている。

これら 50 例の症例報告には 195 件の副作用の記述があった。これらの副作用の多くは SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類されるものであった。195 件の副作用のうち、95 件は重篤、100 件は非重篤であった。最も発現頻度の高い副作用（5 件以上）は、SCIG で頻繁に認められる注入部位反応（28 件）、頭痛（8 件）、そう痒症（7 件）、疲労（5 件）、浮動性めまい（5 件）、呼吸困難（5 件）、発疹（5 件）及び蕁麻疹（5 件）であった。

症例報告に記載された転帰は、軽快（8 件）、後遺症を残して回復（2 件）、回復（71 件）、未回復（17 件）、不明（81 件）及び報告なし（16 件）であった。死亡例は認められなかった。

これらの症例報告の解析では、既承認の適応症におけるハイゼントラの既知の安全性プロファイルと比較して、CIDP 患者で懸念される新たな安全性所見は特定されなかった。CIDP 患者における新たな特定されたリスク又は潜在的なリスクは確認されなかった。

2.7.4.7.3　IgPro20 の特定されたリスク

UL-ISRs などの局所反応

DLP までのハイゼントラに関連するすべての局所反応の報告を特定するため、CSL ベーリング社のファーマコビジランスデータベースを用い、高位語（HLT）の投与部位反応 NEC、注射部位反応、注入部位反応、並びに埋込みおよびカテーテル留置部位反応を検索語として MedDRA 検索を実施した。

市販開始から DLP までに市販後情報源から局所反応に関わる報告が累積で 2,905（25.8%）報、5,804 件（重篤な事象は 139 例に 275 件）収集された。局所反応の重症度は、重度（51 件）、中等度（37 件）、軽度（102 件）又は不明（3 件）と報告された。残る 5,609 件（97%）については重症度は報告されなかった。発現頻度の高い事象は、注入部位紅斑、疼痛、腫脹、そう痒症、小結節、挫傷、発疹、反応、熱感、硬結及び溢出であった。これらの報告のうち 10 報は CIDP 患者から収集したものである。

CSL ベーリング社のファーマコビジランスデータベースを用いて検索した症例を医学的にレビューした結果、DLP までに UL-ISRs が累積で 46 例確認された。報告時点における症例の転帰は、回復（13 例）、治療により回復（1 例）、軽快（5 例）、後遺症を残して回復（6 例）、未回復（7 例）、不明（11 例）又は報告なし（3 例）であった。市販後情報源から収集したすべての症例に占める UL-ISRs の割合は累積で 0.4%（11,252 例中 46 例）であった。これまでに得られた知見に基づくと、UL-ISRs の原因として可能性があるのは、注入技術、針の長さ及び感染症であった。これらの UL-ISRs で、CIDP 患者から報告されたものは 1 例のみであった。

アナフィラキシー反応

MedDRA 標準検索式（SMQ）を用い「Hypersensitivity（狭域）」について検索した結果、市販開始から DLP までに市販後情報源から累積で 1,278 報（11.4%）、1,778 件確認された（重篤な事象は 213 例に 341 件）。このうち 16 報は CIDP 患者からの報告であった。大部分（96%）の過敏症反応は重症度の報告がない又は不明であった。残る事象について、過敏症反応の重症度は、重度（33 件）、中等度（9 件）又は軽度（23 件）と報告された。これらの報告のうち 51 例は、アナフィラキシー反応又はアナフィラキシーショックの PT を含む SMQ の「Anaphylactic Reaction（狭域）」からも特定された。一部の症例からは EpiPen の使用、入院、あるいは皮膚／粘膜系、心血管系又は呼吸器系の少なくとも 2 臓器系が関わる臨床症状など診断を確定するための詳細情報が得られたが、残る症例については、確定診断がなされていなかった、又は情報が不足していた。

無菌性髄膜炎症候群

SMQ を用い「Non-infectious Meningitis（狭域）」について検索した結果、市販開始から DLP までに市販後情報源から無菌性髄膜炎症候群の可能性に関する報告が累積で 96 報（0.9%）、119 件確認された（重篤な事象は 85 例に 106 件）。このうち 2 報は CIDP 患者からの報告であった。大部分（98%）の無菌性髄膜炎症候群は重症度の報告がなかった。残る反応の重症度は、軽度（1 件）及び重度（1 件）と報告された。これらの報告のうち、36 例は無菌性髄膜炎症候群の報告、又は検査や医師の確認など無菌性髄膜炎症候群の診断を確定／支持する詳細な情報を報告していた。残る症例は、無菌性髄膜炎症候群の確定症例ではない、診断名がない、又は情報が不足していた。一部の症例からは多数の併用薬の報告があり、これが別の原因の説明となる可能性があった。これらの事象については発現までの期間に妥当性があるため、ハイゼントラとの関連の可能性を否定することはできなかった。

血栓塞栓症

SMQ を用いて「Embolic and Thrombotic Events（狭域）」について検索した結果、市販開始から DLP までに市販後情報源から血栓塞栓症の報告が累積で 215 報（1.9%）、255 件確認された（重篤な事象は 215 例に 252 件）。このうち 2 報は CIDP 患者からの報告であった。大部分（98%）の血栓塞栓症は重症度の報告がなかった。残る反応の重症度は軽度又は重度（各 2 件）と報告された。これらのうち 94 例は、血栓塞栓症の診断用語による報告、又は検査や医師の確認あるいは抗凝固剤の投与など血栓塞栓症の診断を確定／支持する詳細な情報を報告していた。残る症例は、血栓塞栓症の確定症例ではない、診断名がない、又は情報が不足していた。

これらの症例の大部分には、考え得る別の原因として、以前から存在した交絡リスクファクター（高齢、不動、肥満、糖尿病、高コレステロール血症、冠動脈疾患、心房細動、高血圧、脂質異常症、呼吸窮迫、IVIG での前治療、深部静脈血栓症の既往、心筋梗塞、血餅、心臓病、悪性腫瘍再発、喫煙及び透析など）があった。血栓塞栓症が発現した一部の患者は、血栓塞栓症の発現リスクを高める避妊薬、閉経後エストロゲン療法及び免疫抑制薬といった薬物治療を受けていた。一部の患者は、血栓塞栓症の発現率上昇に関連する不特定の病状を治療するため、抗糖尿病薬、抗凝固薬、利尿薬及びアンジオテンシン転換酵素阻害薬といった薬物療法を受けていた。

2.7.4.7.4　IgPro20 の潜在的リスク

在宅皮下（自己）投与でのリスクの上昇又は未知のリスク

市販開始から DLP までに市販後情報源から、SCIG 在宅投与における「Medication errors」の SMQ に関連してあらかじめ社内で選定した事象名での報告が累積で 274 報、406 件確認された（重篤な事象は 74 例に 90 件）。これらの報告に CIDP 患者からの報告はなかった。ほとん

ど（99%）の事象で重症度は報告されなかった。残りの反応の重症度は軽度（2 件）、中等度（1 件）又は重度（3 件）と報告された。投薬過誤とコード化された事象の一部は、投与欠落、誤った投与速度／投与期間、不適切な部位への薬剤投与、不適切な投与スケジュールでの薬剤の使用、製品の誤った保管法といった意図的行為であった。他の投薬過誤の大部分は偶発的な事象、又は再発の可能性の低い非重篤な事象であった。添付文書上の問題となる疑いのある事象は認められなかった。

溶血

SMQ を用いて「Haemolytic disorders（広域）」について検索した結果、市販後情報源から、市販開始から DLP までに累積で 12 例（重篤な事象は 11 例に 12 件）が確認された。DLP までに受領した溶血症例は、診断が確定していない、情報が不足している、若しくは別の原因により又はハイゼントラの投与前に発現した症例であった。これらの症例で、ハイゼントラ投与との関連が確認されたものはなく、CIDP 患者から報告されたものもなかった。

感染病原体の伝播

ハイゼントラに関する感染病原体の伝播の事象を特定するため、MedDRA 検索用語の高位グループ語（HLGT）のウイルス感染症、並びに HLGT の感染関連事項、HLT の敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症 NEC、HLT のウイルス同定検査および血清学的検査、HLT の微生物学的および血清学的試験 NEC 及び HLT の抗感染治療から選択した用語を含むウイルス感染又は不特定の病原体の感染に関連した用語を用いて CSL ベーリング社のファーマコビジランスデータベースを検索した。市販後情報源からは、市販開始から DLP までに累積で、感染病原体の伝播の疑いの事象に関する報告が 619 報、680 件確認された（重篤な事象は 121 例に 148 件）。大部分の報告は、ウイルス性胃腸炎やウイルス感染、インフルエンザなどの一般的なウイルス感染であり、これらは HLGT のウイルス感染症にコード化されるが、感染病原体の伝播とは考えられない。これらの報告のうち 1 報が CIDP 患者からの報告であった。これらの報告に関わるロットに対し品質保証検査を実施した。製品の品質に関わる問題は確認されなかった。製品の安全性、純度又は力価への影響の可能性は排除された。

ハイゼントラに関し、感染病原体の伝播が確認された症例は認められなかった。

2.7.4.7.5　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、原発性免疫不全症患者を対象とする 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）から副作用の報告が収集されていた。

レビュー後、これらの副作用を市販後報告の副作用と共に集計し、企業中核安全性情報及び企業中核データシートに要約した（1.6.4 項）。

2.7.4.8　安全性に関する結論

3003 試験及び 3004 試験の最終データから示されたとおり、IgPro20 の 2 用量は良好な忍容性を示し、安全性プロファイルに用量依存性はみられなかった。試験中に観察された有害事象、臨床検査値及びバイタルサインは、IgPro20 の既承認の適応症に関する既知の安全性プロファイルと一致するものであった。

有害事象の発現頻度は、3003 試験のプラセボ群で 36.8%、0.2 g/kg 群で 57.9%、0.4 g/kg 群で 51.7%であり、3004 試験の 0.2 g/kg 群で 45.2%、0.4 g/kg 群で 63.9%であった。

いずれの試験でも、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であり、重篤な有害事象の報告はわずかであった。3003 試験の皮下投与期間中に報告された特に注目すべき有害事象はアレルギー性皮膚炎 1 件のみであった。溶血、無菌性髄膜炎症候群及び血栓性事象は認められなかった。3004 試験では特に注目すべき有害事象は認められなかった。

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の有害事象であった。局所反応の有害事象の発現頻度は、プラセボの投与を受けた被験者に比べ、IgPro20 を投与された被験者で高かった（3003 試験）が、いずれの試験でも、投与当たりの局所反応の有害事象の発現率は低かった（3003 試験：プラセボ群で 0.005、0.2 g/kg 群で 0.027、0.4 g/kg 群で 0.022、3004 試験：0.2 g/kg 群で 0.017、0.4 g/kg 群で 0.004）。いずれの試験でも、ほとんどの局所反応の有害事象は軽度又は中等度であった。3003 試験では、発現頻度は時間の経過に伴い低下した。

3003 試験では投与当たり 82.7 mL（中央値）（最大値：140 mL）（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.5.3.6H）、3004 試験では投与当たり 80.0 mL（中央値）（最大値：180 mL）（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.8.2）を皮下投与した場合に忍容性は良好であった。注射部位はおおむね 4 部位（最大値：3003 試験［全体］では 9 部位、3004 試験では 12 部位）、平均容量は 1 部位当たり 20 mL（最大値：いずれの試験も 50 mL）、投与速度は 3003 試験で 20 mL/h（最大値：50 mL/h）、3004 試験で 25 mL/h（最大値：40 mL/h）であった。投与時間の中央値は 3003 試験で 1.08 時間、3004 試験で 1.12 時間であった。

3003 試験及び 3004 試験の日本人被験者

3003 試験では、有害事象は 0.2 g/kg 群の 1 例（33.3%）及び 0.4 g/kg 群の 2 例（50.0%）で報告された。重篤な有害事象は認められなかった。3004 試験では、有害事象の発現は 3003 試験と比べて多く、0.2 g/kg 群の 7 例（77.8%）及び 0.4 g/kg 群の 6 例（75.0%）で報告されたが、投与当たりの有害事象の発現率は 0.4 g/kg 群で低かった（0.2 g/kg 群：0.120、0.4 g/kg 群：0.034）。

全体集団と日本人被験者の成績に不一致は認められなかった。3003 試験では、投与当たりの局所反応の有害事象の発現率が全体集団（プラセボ群：0.005、0.2 g/kg 群：0.027、0.4 g/kg

群：0.022）と比べて日本人被験者（プラセボ群：発現せず、0.2 g/kg 群：0.268、0.4 g/kg 群：0.170）で高かったが、これは 2 つの IgPro20 投与群の日本人被験者各 1 例に過度に多くの局所反応の有害事象が報告された（0.2 g/kg 群：1 例に 30 件、0.4 g/kg 群：1 例に 17 件）ためであった可能性が最も高い。これらの有害事象はいずれも軽度であった。この点を除けば（詳細は 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR, Section 12.2.2.3.1）、有害事象の発現頻度に全体集団と日本人被験者で意味のある差は認められなかった。

3004 試験では、0.2 g/kg 群の投与当たりの局所反応の有害事象の発現率が全体集団（0.017）と比べて日本人被験者（0.066）で高かったが、これは 3 例に過度に多く（17 件）の局所反応の有害事象が報告されたためであった可能性が最も高い。この点を除けば、有害事象の発現頻度に全体集団と日本人被験者で意味のある差は認められなかった。

結論として、IgPro20 の安全性プロファイルは日本人被験者と全体集団で同様であった。

2.7.4.9　付録

該当なし

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

2.7　臨床概要
2.7.5　参考文献

CSL ベーリング株式会社

- Ashworth NL, Zochodne DW, Hahn AF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, et al. Impact of plasma exchange on indices of demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Muscle Nerve. 2000;23(2):206-210.
- Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health Qual Life Outcomes. 2004;2:12.
- Bril V, Ellison R, Ngo M, Bergstrom B, Raynard D, Gin H. Electrophysiological monitoring in clinical trials. Roche Neuropathy Study Group. Muscle Nerve. 1998;21(11):1368-1373.
- Bril V, Katzberg H, Donofrio P, Banach M, Dalakas MC, Deng C, et al. Electrophysiology in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with IGIV. Muscle Nerve. 2009;39(4):448-455.
- 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.
- 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):1-9.
- European Medicines Agency (EMA). Guideline on the Clinical Investigation of Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg). 2010.
- Fokkink WJ, Haarman AE, Tio Gillen AP, van Rijs W, Huizinga R, van Doorn PA, et al. Neonatal Fc receptor promoter gene polymorphism does not predict pharmacokinetics of IVIg or the clinical course of GBS. Ann Clin Transl Neurol. 2016;3(7):547-551.
- Hu C. Exposure-response modeling of clinical end points using latent variable indirect response models. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2014;3:e117.
- 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.
- Hutmacher MM, Krishnaswami S, Kowalski KG. Exposure-response modeling using latent variables for the efficacy of a JAK3 inhibitor administered to rheumatoid arthritis patients. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2008;35(2):139-157.
- 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.
- Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. Muscle Nerve. 1991;14(11):1103-1109.
- Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. N Engl J Med. 2005;352(13):1343-1356.
- Landersdorfer CB, Bexon M, Edelman J, Rojavin M, Kirkpatrick CM, Lu J, et al. Pharmacokinetic modeling and simulation of biweekly subcutaneous immunoglobulin dosing in primary immunodeficiency. Postgrad Med. 2013;125(6):53-61.
- 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.
- Léger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous Immunoglobulin Therapy in Multifocal Motor Neuropathy: a Double-blind, Placebo-controlled Study. Brain. 2001;124(Pt 1):145-153.
- Léger JM, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, et al. PRIMA study investigators. Efficacy and safety of Privigen® in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single arm, open label Phase III study (the PRIMA study). J Peripher Nerv Syst. 2013;18(2):130-140.

- Leussink VI, Hartung HP, Kieseier BC, Stettner M. Subcutaneous immunoglobulins in the treatment of chronic immune-mediated neuropathies. Ther Adv Neurol Disord. 2016;9(4):336-343.
- Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, Sindrup SH, Andersen H, Christiansen I, et al. Danish CIDP and MMN Study Group. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Eur J Neurol. 2013;20(5):836-842.
- Merkies IS, Schmitz PI, van der Meche FG, Samijn JP, van Doorn PA, et al. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;72:596–601.
- Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. Pharmacoeconomics. 1993;4(5):353-365.
- 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.
- Simon HU, Späth PJ. IVIG – Mechanisms of Action. Allergy. 2003;58(7):543-552.
- Van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for Immune-mediated Peripheral Neuropathies. Neurology. 2011;76(4):337-345.
- Vanhoutte EK, Latov N, Deng C, Hanna K, Hughes RAC, Bril V, et al. Vigorimeter Grip Strength in CIDP: a Responsive Tool That Rapidly Measures the Effect of IVIG – the ICE Study. Eur J Neurol. 2013;20(5):748-755.
- Vlam L, Cats EA, Willemse E, Franssen H, Medic J, Piepers S, et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85(10):1145-1148.
- Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):548-558.

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

2.7　臨床概要
2.7.6　個々の試験のまとめ

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 5
2.7.6.1　IgPro20_3003 試験（第 III 相試験　評価資料：5.3.5.1 項） 9
2.7.6.1.1　試験方法の概要（3003 試験） 9
2.7.6.1.2　試験成績 20
2.7.6.1.3　結論 81
2.7.6.2　IgPro20_3004 試験（第 III 相継続試験　評価資料：5.3.5.2 項） 82
2.7.6.2.1　試験方法の概要（3004 試験） 82
2.7.6.2.2　試験成績 88
2.7.6.2.3　結論 137

表目次

表 2.7.6 - 1　試験方法の概要（3003 試験） 9
表 2.7.6 - 2　スクリーニング期間、IVIG 休薬期間及び IgPro10 再安定化期間の評価スケジュール（無作為化前、3003 試験） 15
表 2.7.6 - 3　皮下投与期間の評価スケジュール（無作為化後、3003 試験） 17
表 2.7.6 - 4　皮下投与期間中の CIDP 再発に対する IgPro10 救済治療の評価スケジュール(無作為化後、3003 試験） 19
表 2.7.6 - 5　人口統計学的特性（3003 試験） 23
表 2.7.6 - 6　スクリーニング時の原疾患特性（3003 試験） 24
表 2.7.6 - 7　IgPro10 再安定化期間 : 最初の改善が認められるまでの時間 (PSDS、3003 試験） 26
表 2.7.6 - 8　IgPro10 再安定化期間 : IVIG 休薬期間の結果と比較した CIDP の改善及び CIDP の安定化に関する分析（PSDS、3003 試験） 27
表 2.7.6 - 9　皮下投与期間：主要有効性評価項目の解析結果及び感度分析結果（3003 試験） 30
表 2.7.6 - 10　皮下投与期間：INCAT スコアの変化（ITTS、3003 試験） 32
表 2.7.6 - 11　皮下投与期間：R-ODS パーセンタイルスコアの変化（ITTS、3003 試験） 33
表 2.7.6 - 12　皮下投与期間：平均握力（利き手）の変化（ITTS、3003 試験） 33
表 2.7.6 - 13　皮下投与期間：MRC 合計スコアの変化（ITTS、3003 試験） 34
表 2.7.6 - 14　皮下投与期間：CIDP 再発又はその他の理由による試験中止（主要有効性評価項目）に関する部分集団解析（3003 試験） 35
表 2.7.6 - 15　IgPro10 救済治療期間：調整 INCAT スコアで最初の改善が認められるまでの時間（RSDS、3003 試験） 37

表 2.7.6 - 16　IgPro10 再安定化期間：SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（PSDS、3003 試験）.....39
表 2.7.6 - 17　IgPro10 再安定化期間：SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（PSDS、3003 試験）.....43
表 2.7.6 - 18　IgPro10 再安定化期間：SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（PSDS、3003 試験）.....45
表 2.7.6 - 19　IgPro10 救済治療期間 : SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害 事象を含む）（RSDS、3003 試験）.....58
表 2.7.6 - 20　IgPro10 救済治療期間：SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（RSDS、3003 試験）.....60
表 2.7.6 - 21　IgPro10 救済治療期間：SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（RSDS、3003 試験）.....61
表 2.7.6 - 22　皮下投与期間:SOC 別及び PT 別の有害事象(特に注目すべき有害事象を含む)（SDS、3003 試験）.....66
表 2.7.6 - 23　皮下投与期間 : SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）.....70
表 2.7.6 - 24　皮下投与期間 : SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）.....72
表 2.7.6 - 25　試験方法の概要（3004 試験）.....82
表 2.7.6 - 26　3004 試験の評価スケジュール.....86
表 2.7.6 - 27　3003 試験での投与群別及び CIDP 再発状況別の被験者の内訳(全被験者集団、3004 試験）.....90
表 2.7.6 - 28　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性(全被験者集団､3004 試験）.....91
表 2.7.6 - 29　3004 試験での CIDP 再発率及び 3003 試験終了時の投与群及び再発状況別の初回の CIDP 再発までの時間（全被験者集団、3004 試験）.....98
表 2.7.6 - 30　MRC 合計スコア（全被験者集団、3004 試験）.....100
表 2.7.6 - 31　R-ODS パーセンタイルスコア（全被験者集団、3004 試験）.....102
表 2.7.6 - 32　平均握力（利き手）（全被験者集団、3004 試験）.....104
表 2.7.6 - 33　投与後最終観察時点の EQ-5D（全被験者集団、3004 試験）.....106
表 2.7.6 - 34　投与後最終観察時点での TSQM スコアのベースラインからの変化（全被験者集団、3004 試験）.....109
表 2.7.6 - 35　投与後最終観察時点での WPAI-GH スコアのベースラインからの変化 (全被験者集団、3004 試験）.....111

表 2.7.6 - 36　投与後最終観察時点で被験者の 5%超が示した治療の選好（全被験者集団、3004 試験）.....113
表 2.7.6 - 37　SOC 別及び PT 別の有害事象（SDS、3004 試験）.....117
表 2.7.6 - 38　SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象（SDS、3004 試験）.....122
表 2.7.6 - 39　SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある（72 時間以内）有害事象（SDS、3004 試験）.....124
表 2.7.6 - 40　血清中 IgG 濃度（全被験者集団、3004 試験）.....137

図目次

図 2.7.6 - 1　被験者の内訳（全被験者集団、3003 試験）.....21
図 2.7.6 - 2　IVIG 休薬期間及び IgPro10 再安定化期間：平均（SE）INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力（利き手）及び MRC 合計スコア（PSDS、3003 試験）.....28
図 2.7.6 - 3　皮下投与期間：CIDP 再発又はその他の理由による試験中止までの時間（ITTS、3003 試験）.....31
図 2.7.6 - 4　被験者の内訳（全被験者集団、3004 試験）.....88
図 2.7.6 - 5　3003 試験の被験者内訳及び 3004 試験の投与群別の CIDP 初回再発率.....93
図 2.7.6 - 6　3003 試験で 0.4 g/kg bw の投与を受け 3004 試験に移行した被験者.....94
図 2.7.6 - 7　3003 試験で 0.2 g/kg bw の投与を受け 3004 試験に移行した被験者.....95
図 2.7.6 - 8　3003 試験でプラセボの投与を受け 3004 試験に移行した被験者.....96

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
bw	Body weight	体重
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
CMAP	Compound muscle action potential	複合筋活動電位
EFNS	European Federation of Neurological Societies	欧州神経学会
EQ-5D	EuroQoL 5-Dimension Questionnaire	－
HRQL	Health-related quality of life	健康関連 quality of life
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	－
ITTS	Intention-to-treat Set	Intention-to-treat 解析対象集団
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MRC	Medical Research Council	英国医学研究審議会
PNS	Peripheral Nerve Society	末梢神経学会
PPS	Per-protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PP-PSDS	Per-protocol PSDS	治験実施計画書に適合した無作為化前安全性解析対象集団
PSDS	Pre-randomization Safety Data Set	無作為化前安全性解析対象集団
PT	Preferred Term	基本語
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale	－
RSDS	Rescue Medication Safety Data Set	救済薬安全性解析対象集団
SDS	Safety Data Set	安全性解析対象集団
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	－
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health	－

全臨床試験一覧表

Study Number Status; Report Location	Type of Study	Location of Study Sites (N)	Phase, Study Design	Study Objective(s)	Subject Population; Mean Age (Range)	Product; Route; Dose; Duration
Study 3003 Completed; Module 5.3.5.1	Efficacy and safety.	Australia (3), Belgium (1), Canada (2), Czech Republic (3), Estonia (2), Finland (1), France (4), Germany (14), Israel (2), Italy (6), Japan (8), Netherlands (3), Poland (1), Spain (3), United Kingdom (2), United States (14).	Phase 3, prospective, multicenter, parallel-group, double-blind, randomized, placebo-controlled study [a].	To determine the efficacy of 2 different doses of IgPro20 (0.2 and / or 0.4g/kg bw) in the maintenance treatment of CIDP in comparison to placebo.	IgPro10 Restabilization Period: 207 subjects with CIDP (all IVIG-pretreated). 131 M, 76 F 56.5 (25 to 83) years. SC Treatment Period: 172 subjects with CIDP who achieved CIDP stability in IgPro10 Restabilization Period. 110 M, 62 F 56.7 (25 to 83) years. IgPro10 Rescue Period: 60 subjects with CIDP who experienced CIDP relapse in the SC Treatment Period.	IgPro10 (10% human IgG solution stabilized with 250 mmol/L L-proline, pH 4.8); Intravenousinfusion; Acute treatment [b]: 2 g/kg bw over 2 to 5 consecutive days (Japan: over 5 days); Maintenancetreatment: 1 g/kg bw over 1 day or 2 consecutive days every 3 weeks (at Weeks 4, 7, and 10 [and Week 13, if needed]; 3 to 4 doses); Treatment duration: up to 13 weeks. IgPro20 (20% IgG solution stabilized with 250 mmol/L L-proline and 20 mg/L polysorbate 80); Subcutaneous infusion;

Study Number Status; Report Location	Type of Study	Location of Study Sites (N)	Phase, Study Design	Study Objective(s)	Subject Population; Mean Age (Range)	Product; Route; Dose; Duration
					40 M, 20 F 53.0 (25 to 77) years.	Weekly SC infusion of IgPro20 (0.2 g/kg bw and / or 0.4 g/kg bw) or placebo during 1 or 2 consecutive days in 2 sessions in the abdomen, thighs, and / or lateral hip; Treatment duration: up to 24 weeks.
Study 3004 Completed; Module 5.3.5.2	Safety and efficacy.	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).	Phase 3, multicenter, open-label extension study.	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 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; Total completed: 16 subjects. Total Set and SDS: 82 subjects (0.2 g/kg: 73, 0.4 g/kg: 72). 50 M, 32 F 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, initial dose of 0.4 g/kg bw for 24 weeks, then 0.2 g/kg bw for another 24 weeks with optional increase to 0.4 g/kg bw in case of CIDP relapse. After amendment 1: IgPro20, initial dose of 0.2 g/kg bw; optional increase to 0.4 g/kg bw in case of CIDP relapse. Weekly SC infusions, 1 session for the 0.2 g/kg bw dose, and 2 equal (or near to equal) volume sessions for the 0.4 g/kg bw dose during 1 or 2 consecutive days.

bw = 体重；CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；F = 女性；IgG = 免疫グロブリン G；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；M = 男性；N = 治験実施医療機関数；SC = 皮下（の）；SDS = 安全性解析対象集団

[a] 本試験には 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 試験では「loading dose」とされた。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR 及び Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR.

2.7.6.1　IgPro20_3003 試験（第 III 相試験　評価資料：5.3.5.1 項）

標題：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の治療に対する異なる 2 用量の IgPro20（皮下注射用人免疫グロブリン）の有効性、安全性及び忍容性を検討する第 III 相無作為化多施設共同二重盲検プラセボ対照並行群間試験（PATH 試験）

本試験を 3003 試験と呼称する。

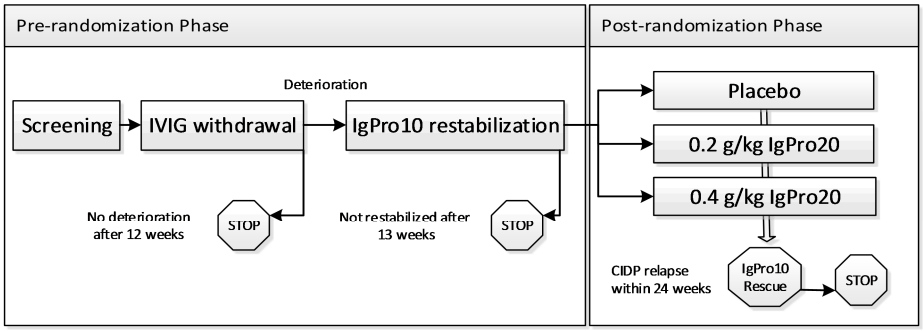
2.7.6.1.1　試験方法の概要（3003 試験）

試験方法の概要を表 2.7.6 - 1 に、評価スケジュールを表 2.7.6 - 2（IgPro10 再安定化期間）、表 2.7.6 - 3（皮下投与期間）及び表 2.7.6 - 4（救済治療期間）に示す。

表 2.7.6 - 1　試験方法の概要（3003 試験）

	内容
試験の目的	主要目的： CIDP の維持療法に対する異なる 2 用量の IgPro20（0.2 g/kg 体重［bw］及び／又は 0.4 g/kg bw）の有効性をプラセボと比較評価する。 副次的目的： 追加的な臨床評価項目を用いて、IgPro20 の有効性をプラセボと比較検討する。 IgPro20 の安全性及び忍容性をプラセボと比較検討する。 IgPro10 による再安定化治療の安全性及び有効性を検討する。 IgPro10 による救済治療の安全性及び有効性を検討する。 探索的目的： IgPro20 投与後の健康関連 quality of life（HRQL）を検討する。 安全性及び有効性に関する探索的評価項目を検討する。 血清中免疫グロブリン G（IgG）濃度を検討する。 電気生理学的パラメーターに対する IgPro20 の影響を検討する。
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	本試験は無作為化前（静注用人免疫グロブリン［IVIG］休薬期間並びに IgPro10 の導入投与及び維持投与を行う IgPro10 再安定化期間を含む）及び無作為化後（2 用量の IgPro20 を投与する無作為化プラセボ対照の皮下投与期間及び IgPro10 による救済治療期間［CIDP の再発が認められた場合］を含む）の 2 つの期間で構成される。

3003 試験の試験デザイン



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。

無作為化前：

- IVIG 休薬期間

最長 2 週のスクリーニング期間後、試験に適格な CIDP 患者を、IVIG を投与しない最長 12 週の IVIG 休薬期間に組み入れた。

- IgPro10 再安定化期間

IVIG 休薬期間中に CIDP が増悪[1]した被験者に対し、IgPro10 再安定化期間として最長 13 週間 IgPro10 を投与した。IgPro10 再安定化期間中に CIDP が安定化しなかった被験者は試験を中止した。IgPro10 再安定化期間の最後の連続する 2 回の試験来院で CIDP の状態（調整 Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment［INCAT］スコアに基づく）に臨床的に意味のある差が認められず、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た場合に CIDP が安定化したと判断した。

無作為化後：

- 皮下投与期間

CIDP の状態が安定化した適格な被験者を、IgPro20 の 0.2 g/kg 群又は 0.4 g/kg 群若しくはプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けた。被験者は、割り付けられた治験薬を最長 24 週間自宅で自己投与した。

[1] IVIG 休薬期間の試験来院時に以下の基準に該当した場合に、CIDP が増悪したと定義する。
a　治験実施計画書の改訂 3 以前は 1 ポイント以上の調整 INCAT スコアの増加
b　治験実施計画書の改訂 3 以降は 1 ポイント以上の調整 INCAT スコアの増加、4 ポイント以上の R-ODS 総スコアの減少又は片手で 8 kPa 以上の平均握力の低下

	- IgPro10 救済治療期間 皮下投与期間に CIDP が再発[2]した被験者には、IgPro20 又はプラセボの投与を中止し、救済治療として IgPro10 を投与した。救済薬 IgPro10 は、ベースラインの INCAT スコアに戻るまでに要した時間により最長 13 週間投与した。
対象	CIDP 患者
診断及び主な選択基準	欧州神経学会／末梢神経学会（EFNS/PNS）診断基準 2010 により、definite CIDP 又は probable CIDP と診断された者 組入れ前 8 週間以内に IVIG 療法を受けた者 年齢 18 歳以上の男性又は女性 IgPro10 再安定化期間に移行する前に CIDP が増悪し、無作為割付け前に CIDP の安定化が確認された者
被験者数	無作為化前： 276 例をスクリーニングし、このうち 245 例を IVIG 休薬期間に組み入れ、208 例が IgPro10 再安定化期間に移行した。このうち 207 例が IgPro10 の投与を開始し、171 例で CIDP が安定化した。 無作為化後： 172 例を無作為割り付けし、皮下投与期間の IgPro20 又はプラセボの投与を開始した。60 例が救済薬としての IgPro10 の投与を受けた。
治験薬、ロット番号	IgPro10： 250 mmol/L の L-プロリンで安定化した ready-to-use の IgG 10%溶液 100 mL 中に IgG 10 g を含有する IgPro10 バイアルを使用した。試験に使用した IgPro10 のロット番号は以下のとおりであった：[redacted]、[redacted]、[redacted]、

	ミン 5%最終製剤から製造した 250 mmol/L の L-プロリン及び 8～30 mg/L のポリソルベート 80 中にヒトアルブミン 2%溶液を含有するプラセボバイアルを使用した。プラセボのロット番号は以下のとおりであった：[redacted]、[redacted]、[redacted]、

	被験者で構成された。 -　治験実施計画書に適合した無作為化前安全性解析対象集団（PP-PSDS） PP-PSDS は、PSDS のうち無作為化前の評価の妥当性に影響を与える可能性のある治験実施計画書からの逸脱のない被験者で構成された。治験実施計画書からの逸脱は無作為化前のデータレビュー会議で評価され、議事録が作成された（2016 年 7 月 08 日付議事録）。本解析対象集団は、試験に組み入れられた理想的な被験者集団となる。 -　安全性解析対象集団（SDS） SDS は、IgPro20 又はプラセボの投与を 1 回以上受けたすべての無作為化された被験者で構成された。被験者が割付表により割り付けられた治験薬と異なる治験薬の投与を受けた場合、当該被験者のデータは実際に投与された治験薬群のデータとして用いた。 -　救済薬安全性解析対象集団（RSDS） RSDS は、SDS のうち救済薬としての IgPro10 の投与を 1 回以上受けた被験者で構成された。 -　Intention-to-treat 解析対象集団（ITTS） ITTS は、無作為化されたすべての被験者のうち、IgPro20／プラセボの投与を 1 回以上受け、選択基準 1（CIDP の診断）を満たす被験者で構成された。被験者が割付表により割り付けられた治験薬と異なる治験薬の投与を受けた場合、当該被験者のデータは割り付けられた治験薬群のデータとして用いた。 -　治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS） PPS は、ITTS のうち有効性評価の妥当性に影響を与える可能性のある治験実施計画書からの逸脱のない被験者で構成された。無作為化後の期間の治験実施計画書からの逸脱並びにそれらの影響を受ける被験者及びデータは、無作為化後のデータのデータベースロック前に盲検化データレビュー会議で決定した。最後の盲検化データレビュー会議は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開催され、結果を最終化した。ITTS には含まれるが PP-PSDS からは除外された被験者は、すべて PPS 解析からも除外された。 有効性解析： -　主要解析 主要有効性評価項目は、調整 INCAT スコアのベースラインからの変化に基づき、皮下投与期間中に CIDP の再発が認められた又はその他の理由により試験（皮下投与）を中止した被験者の割合とした。主要有効性解析（CIDP の再発）では、階層検定に基づく多重比較の手法を用い IgPro20 の 2 用量のうち少なくとも 1 用量のプラセボに対する優越性を検定した。 感度分析では、試験を中止した被験者に異なる再発の定義を当てはめ、CIDP の再発以外の理由で試験を中止した被験者を含めることによって生じる潜在的バイアスを検討した。 -　副次的解析 記述統計を用いて INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力（利き手及び利き手と反対の手）並びに MRC 合計スコアを試験来院別に要約した。 -　探索的解析（皮下投与期間のみ）

	記述統計を用いて 3 本の運動神経（上肢 2 本、下肢 1 本）で測定した電気生理学的パラメーター（皮下投与期間のみ）を試験来院別に要約した。 -　HRQL 解析（皮下投与期のみ） 被験者の治療の選好に関する回答を試験来院別に要約した。記述統計を用いて EuroQoL 5-Dimension Questionnaire（EQ-5D）、Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication（TSQM）及び Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health（WPAI-GH）のスコアを試験来院別に要約した。 安全性解析： 曝露量、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び心電図（日本のみ）を要約した。 有害事象は被験者数及び投与回数に基づき解析し、Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）version 14.1 を用いて器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に発現頻度及び発現率を算出した。特に注目すべき有害事象として、急性全身性過敏症反応、無菌性髄膜炎症候群、血栓性事象及び溶血を MedDRA 標準検索式（SMQ）により特定した。治験責任医師による溶血の有害事象の報告に加え、臨床検査値に基づき潜在的溶血のエビデンスを評価した。 薬物動態解析： 記述統計を用いて血清中 IgG 濃度を試験来院別に要約した。
実施国及び 実施施設数	16 ヵ国 69 施設
実施期間	最初の被験者の初回来院日：2012 年 3 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：2016 年 9 月 [redacted] 日

表 2.7.6 - 2　スクリーニング期間、IVIG 休薬期間及び IgPro10 再安定化期間の評価スケジュール（無作為化前、3003 試験）

	Screen-ing	IVIG Withdrawal Period		IgPro10 Restabilization Period								Unsche-duled Visit [c]
				Week 1			Phone call					
	Up to 2 weeks	Calls every 2 weeks after visits (± 2 d) [a]	4-weekly site visits (± 2 d)	Day1, before IgPro10	Day 1, during & after infusion	Day 2 up to Day 5	Day 8 (± 2 d)	Week 4 (± 2 d)	Week 7 (± 2 d)	Week 10 [b] (± 2 d)	[Week 13] [b] (± 2d)	Any time during study
Treating Physician												
Informed consent, demography, medical history, inclusion / exclusion criteria	X			Add´l incl. criteria						Add´l incl. criteria	[Add´l incl. criteria]	
Prior / concomitant medications	X		X	X	X	X		X	X	X	[X]	X
Hematology / serum chemistry, IgG [d]	X			X		X		X	X	X	[X]	
IgA, pregnancy test, blood group determination [d]	X											
Phone call to assess potential hemolysis							X					
Virology sample [d]	X									X	[X]	
Height, physical & neurological examination	X											
Body weight	X			X				X		X	[X]	
Screening IVIG (Protocol Amendment 3 only) [e, f]	X											
IgPro10 administration [g]					X	X		X	X	X	[X]	
Vital signs	X				X [h]	X [h]		X [h]	X [h]	X [h]	[X]	
Adverse events	X		➡X	➡X	➡X	➡X		➡X	➡X	➡X	[➡X]	➡X
EQ-5D, TSQM, WPAI-GH	X									X	[X]	
Japan only: 12-lead ECG				X						X	[X]	
Evaluating Physician												
Train subject to perform grip strength and R-ODS score at home. Hand out diary.	X [i]											
INCAT score	X [i]	X [j]	X	X				X	X	X	[X]	X
Mean grip strength, R-ODS centile score	X [i]	X [j]	X	X				X	X	X	[X]	X
MRC	X [i]		X	X				X	X	X	[X]	X
Electrophysiology Specialist												
Nerve conduction parameters										X	[X]	

CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；ECG = 心電図；EQ-5D = EuroQoL 5-dimension Questionnaire；Ig(A/G) = 免疫グロブリン（A／G）；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；MRC = 英国医学研究審議会；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale；TSQM = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication；WPAI-GH = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health

[a] 初回電話連絡はスクリーニング時の IVIG 投与（IVIG 休薬期間の Day 1）開始から 2 週間（±2 日）後に実施した。

[b] CIDP 安定化：連続する 2 回の来院時（Week 7 と Week 10 又は Week 10 と Week 13）に調整 INCAT スコアに臨床的に意味のある差が認められず、スクリーニング時からの悪化も認められない場合（Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Section 9.1.3.3）。

[c] 予定外来院が予定来院（例、IgPro10 再安定化来院）と重なった場合は評価を重複して実施する必要はないこととした。

[d] すべての血液検体は治験薬の投与前に採取した。IgPro10 再安定化期間の Week 1 には、最終投与日（Day 2～5）の IgPro10 の投与前にも血液検体を採取した。

[e] 定期的に投与している、又は必要な地域で得られる IVIG 製剤及びその投与。治験実施計画書の改訂 3 以前は、試験前／スクリーニング時の IVIG 投与の時期は標準化されていなかった。

[f] 治験実施計画書の改訂 3 以前に試験に組み入れた被験者については、IgG 休薬期間に移行する前の最後の試験前／スクリーニング IVIG 投与の時期は治験実施計画書に規定されていなかった。

[g] IgPro10 再安定化期間の投与は CIDP 増悪から 1 週間以内に開始した。

[h] IgPro10 再安定化期間の Day 1 の初回投与時：0 分、30 分、1 時間の時点及びそれ以降は投与終了まで 1 時間ごとに測定した。その後の投与時：0 分、投与開始後 1 時間及び投与終了の時点で測定した。投与前のバイタルサインの評価は投与開始前 10 分以内に実施した。その後のバイタルサインの評価はすべて当該時点の±10 分以内に実施した。

[i] スコアの評価は適格性の判定後及びスクリーニング時の IVIG 投与の当日又は前日（すなわち、IVIG 休薬期間の Day 1［治験実施計画書の改訂 3 以降のみ］）に実施した。

[j] INCAT スコアは電話で評価した。被験者が 1 日 1 回在宅で握力／R-ODS を自己評価した（治験実施計画書の改訂 3 以降のみ）。詳細については 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.1.3.2 参照。

表 2.7.6 - 3　皮下投与期間の評価スケジュール（無作為化後、3003 試験）

	SC Treatment (24 weeks)							Unscheduled Visit	Completion Visit [a]	(Japan) Follow-up Phone Call [b]
	SC Wk 1 (± 2 d)	SC Wk 2 (± 2 d)	SC Wk 5 (± 2 d)	SC Wk 9 (± 2 d)	SC Wk 13 (± 2 d)	SC Wk 17 (± 2 d)	SC Wk 21 (± 2 d)	Any time during study	SC Week 25 or discontinuation (± 2 d)	Week 28 (± 2 d)
Treating Physician										
Randomization	X									
HRQL questionnaires (EQ-5D, TSQM, WPAI-GH) & Subject preference for treatment				X					X	
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IgG, Hematology & serum chemistry				X		X			X	
Pregnancy test; virology sample									X	
Physical and neurological examination									X	
Body weight				X					X	
SC training	X	X								
Dispense IgPro20 / placebo to subjects		X	X	X	X	X	X			
SC infusions (IgPro20 / placebo)	X [c]	X [c]	X	X	X	X	X			
Vital signs	X [d]	X [d]							X	
Adverse events	X	➡X	➡X	➡X	➡X	➡X	➡X	➡X	➡X	➡X
Review SC administration information	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Japan only: 12-lead ECG									X	
Evaluating Physician										
INCAT score	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Mean grip strength, MRC sum score, R-ODS centile score	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Electrophysiology Specialist										
Electrophysiology parameters									(X)	

ECG = 心電図；EQ-5D = EuroQoL 5-dimension Questionnaire ; HRQL = 健康関連 quality of life ; IgG = 免疫グロブリン G ; INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；MRC = 英国医学研究審議会；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale；SC = 皮下（の）；TSQM = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication；Wk = 週；WPAI-GH = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health

[a] 試験終了来院は、必要な手順をすべて実施するために必要であれば連続する 2 日間で実施することが認められた。無作為化されなかった被験者には評価項目のより少ない試験終了来院も実施した。

[b] 日本での最後の皮下投与から 4 週間後の電話連絡による安全性に関する追跡調査は、被験者が安全性に関する継続投与試験（IgPro20_3004）に移行しなかった場合にのみ実施することとした。

[c] 最初の 2 週間は皮下投与を治験実施医療機関で実施することとし、被験者は Week 3 から在宅投与に切り替え、IgPro20 を 1 日又は連続する 2 日間で自己投与できることとした。

[d] バイタルサインは投与開始後 10 分以内及び皮下投与の終了時点（±10 分）で測定した。

表 2.7.6 - 4　皮下投与期間中の CIDP 再発に対する IgPro10 救済治療の評価スケジュール（無作為化後、3003 試験）

	IgPro10 Rescue Period						
		Week 1, Acute Treatment				Maintenance Treatment [a]	
	Rescue Day 1, before infusion	Rescue Day 1, during & after infusion	Rescue Day 2 up to Day 4	Rescue Day 5 or last infusion day	Rescue Day 8 (± 2 days)	Rescue Week 4 (± 2 days)	Optional [Rescue Week 7, 10 and 13] (± 2 days)
Treating Physician							
Concomitant medication	X	X	X	X		X	[X]
Hematology and serum chemistry and IgG level [b]	X			X		X	[X]
Weight, physical & neurological examination [c]	X						
IgPro10 administration		X	X	X		X	[X]
Vital signs [d]		X	X	X		X	[X]
Adverse events	➡X	➡X	➡X	➡X		➡X	[➡X]
Phone call to assess potential hemolysis					X		
HRQL questionnaires (EQ-5D, TSQM, WPAI-GH) & Subject preference for treatment	X						
Evaluating Physician							
INCAT score, grip strength, MRC, R-ODS	X			X		X	[X]
Electrophysiology Specialist							
Electrophysiology parameters [c]	X						

CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；EQ-5D = EuroQoL 5-dimension Questionnaire；HRQL = 健康関連 quality of life；IgG = 免疫グロブリン G；
INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；MRC = 英国医学研究審議会（合計スコア）；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale；TSQM = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication；WPAI-GH = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health

[a] すべての被験者は Week 4 の時点で 1 回以上維持用量の投与を受けた。追加的な維持用量の投与については、改善の認められなかった被験者に対してのみ最大 3 回まで実施した（CIDP 再発後の回復は INCAT スコアがベースラインの INCAT スコア以下まで戻ることと定義）。

[b] 検体は IgPro10 の投与前に採取した。

[c] 神経学的検査及び電気生理学的パラメーターの測定は IVIG 救済治療期間の Day 1 の 2 日前まで実施できることとした。残りの評価は Day 1 に実施した。

[d] すべての投与時：0 分、投与開始後 1 時間及び投与終了の時点で測定した。投与前のバイタルサインは投与開始前 10 分以内に測定した。その後のバイタルサインはすべて当該時点の±10 分以内に測定した。

注：IgPro10 救済治療期間は皮下投与期間中に CIDP の再発が認められた時点でいつでも開始できることとした。IgPro10 救済治療期間は CIDP 再発の判定から 1 週間以内に開始することとした。

2.7.6.1.2　試験成績

2.7.6.1.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6 - 1 に示す。

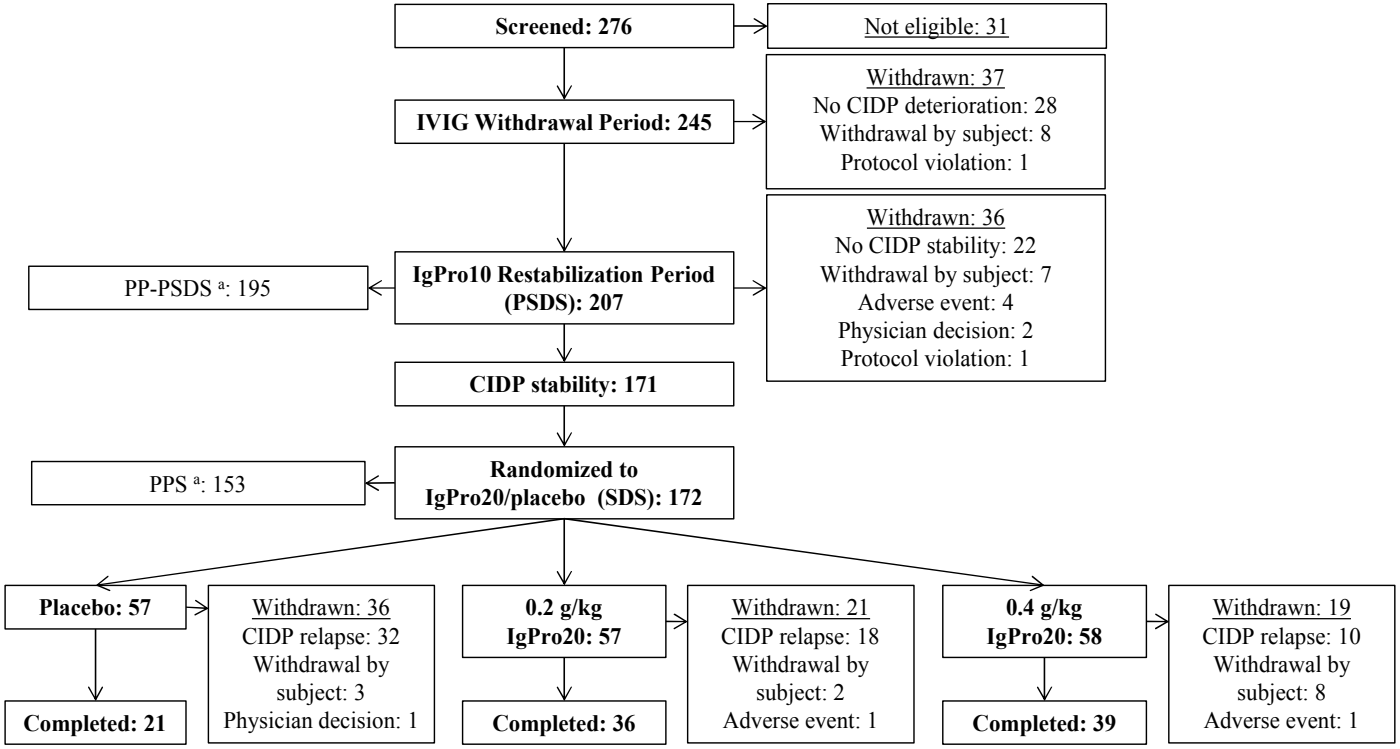
無作為化前

276 例をスクリーニングし、このうち 245 例を IVIG 休薬期間に組み入れ、208 例が IgPro10 再安定化期間に移行した（207 例［PSDS］が IgPro10 の投与を受けた）。このうち 36 例が試験を中止し、171 例で CIDP が安定化したと判断された。

無作為化後

172 例（ITTS）を無作為化し、皮下投与期間に IgPro20 又はプラセボを投与した（プラセボ群：57 例、IgPro20 0.2 g/kg 群：57 例及び IgPro20 0.4 g/kg 群：58 例）。76 例が試験を中止した（プラセボ群 : 36 例、IgPro20 0.2 g/kg 群 : 21 例及び IgPro20 0.4 g/kg 群 : 19 例）。60 例（RSDS）に救済薬として IgPro10 を投与した。

図 2.7.6 - 1　被験者の内訳（全被験者集団、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；PP-PSDS = 治験実施計画書に適合した無作為化前安全性解析対象集団；PPS = 治験実施計画書に適合した解析対象集団；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；SDS = 安全性解析対象集団

[a]　PSDS 及び PPS の被験者を除外した理由：　Module 5.3.5.1 項, IgPro20_3003 CSR Section 10.2 参照

注 : 被験者 13 例に再スクリーニングを実施した。合計 172 例を無作為化した。2 例（被験者 ID : 2760[redacted] 及び被験者 ID : 3920[redacted]; 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR Section 10.2 参照）が誤って CIDP 安定化と記録され、CIDP が安定化した 1 例（被験者 ID : 2330[redacted]）が無作為化前に同意を撤回した。

被験者 ID : 1240[redacted]（IgPro20 0.2 g/kg 群）は、試験終了来院時に CIDP の再発が認められたが試験は中止しなかった。当該被験者は主要有効性評価項目の解析に含めた。被験者 ID : 7240[redacted]（IgPro20 0.4 g/kg 群）は、試験終了来院時に CIDP の再発が認められ、有害事象のため試験を中止した。当該被験者は主要有効性評価項目の解析に含めた。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Figure 10-1

2.7.6.1.2.2 解析対象集団の内訳

全被験者集団は 276 例で構成された。PSDS は IgPro10 の投与を 1 回以上受けた 207 例で構成された。PP-PSDS は IgPro10 の投与を 1 回以上受け、治験実施計画書からの逸脱のない 195 例で構成された。

SDS は IgPro20 又はプラセボの投与を 1 回以上受けた 172 例で構成された。このうち、57 例を IgPro20 0.2 g/kg 群、58 例を IgPro20 0.4 g/kg 群及び 57 例をプラセボ群に無作為に割り付けた。

ITTS は SDS と同一の集団であった。

PPS は IgPro20 又はプラセボの投与を 1 回以上受け、無作為化後に治験実施計画書からの逸脱のない 153 例で構成された。このうち、54 例を IgPro20 0.2 g/kg 群、47 例を IgPro20 0.4 g/kg 群及び 52 例をプラセボ群に無作為に割り付けた。

RSDS は救済薬の投与を受けた 60 例で構成された。このうち、皮下投与期間中に、16 例は IgPro20 0.2 g/kg bw、11 例は IgPro20 0.4 g/kg bw、33 例はプラセボの投与を受けた。

2.7.6.1.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

人口統計学的特性を表 2.7.6 - 5 に示す。

PSDS は、男性 131 例（63.3%）、女性 76 例（36.7%）で構成された。年齢の平均値は 56.5 歳（範囲：24.7～82.7 歳）であり、ほとんどは白人（89.9%）であった。体重の平均値は 82.2 kg であった。ITTS 及び RSDS の人口統計学的特性は同様であり、男性の割合が IgPro20 0.4 g/kg 群（53.4%）に比べ IgPro20 0.2 g/kg 群（73.7%）で高かった（プラセボ群：64.9%）ことを除き、ITTS の 3 つの投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6 - 5 人口統計学的特性（3003 試験）

Characteristic	IgPro10 Restabilization Period (PSDS) N = 207	SC Treatment Period (ITTS) N = 172 Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58	Rescue Period (RSDS) N = 60
Age, years					
Mean (SD)	56.5 (12. 76)	55.9 (12.64)	57.5 (12.02)	56.6 (13.62)	53.0 (11.84)
Median	58.2	57.6	58.9	55.2	53.3
(min, max)	(24.7, 82.7)	(28.6, 77.0)	(25.8, 77.6)	(24.7, 82.7)	(24.7, 77.2)
Age group, n (%)					
≥ 18 to ≤ 65 years	150 (72.5)	41 (71.9)	41 (71.9)	40 (69.0)	49 (81.7)
> 65 years	57 (27.5)	16 (28.1)	16 (28.1)	18 (31.0)	11 (18.3)
Sex, n (%)					
Male	131 (63.3)	37 (64.9)	42 (73.7)	31 (53.4)	40 (66.7)
Female	76 (36.7)	20 (35.1)	15 (26.3)	27 (46.6)	20 (33.3)
Race, n (%)					
White	186 (89.9)	50 (87.7)	53 (93.0)	53 (91.4)	54 (90.0)
Asian	17 (8.2)	4 (7.0)	4 (7.0)	4 (6.9)	5 (8.3)
Other	3 (1.4)	2 (3.5)	0	1 (1.7)	1 (1.7)
American Indian or Alaska Native	1 (0.5)	1 (1.8)	0	0	0
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic or Latino	163 (78.7)	44 (77.2)	48 (84.2)	43 (74.1)	48 (80.0)
Hispanic or Latino	38 (18.4)	10 (17.5)	9 (15.8)	13 (22.4)	10 (16.7)
Not reported	5 (2.4)	3 (5.3)	0	2 (3.4)	2 (3.3)
Unknown	1 (0.5)	0	0	0	0
Country, n (%)					
Germany	51 (24.6)	16 (28.1)	17 (29.8)	15 (25.9)	18 (30.0)
Italy	32 (15.5)	8 (14.0)	5 (8.8)	13 (22.4)	10 (16.7)
United States	25 (12.1)	8 (14.0)	7 (12.3)	6 (10.3)	8 (13.3)
Canada	19 (9.2)	5 (8.8)	5 (8.8)	3 (5.2)	6 (10.0)
Spain	16 (7.7)	4 (7.0)	6 (10.5)	4 (6.9)	2 (3.3)
Japan	15 (7.2)	4 (7.0)	3 (5.3)	4 (6.9)	5 (8.3)
France	9 (4.3)	1 (1.8)	5 (8.8)	0	1 (1.7)
Poland	8 (3.9)	4 (7.0)	2 (3.5)	2 (3.4)	3 (5.0)
Netherlands	7 (3.4)	2 (3.5)	0	4 (6.9)	3 (5.0)
Australia	6 (2.9)	0	3 (5.3)	2 (3.4)	0
Czech Republic	6 (2.9)	3 (5.3)	0	2 (3.4)	2 (3.3)
United Kingdom	6 (2.9)	1 (1.8)	3 (5.3)	2 (3.4)	2 (3.3)
Belgium	2 (1.0)	1 (1.8)	0	0	0
Estonia	2 (1.0)	0	0	0	0
Israel	2 (1.0)	0	1 (1.8)	0	0
Finland	1 (0.5)	0	0	1 (1.7)	0
Weight [a], kg					
Mean (SD)	82.2 (18.33)	85.8 (17.39)	83.3 (16.63)	79.4 (21.20)	82.6 (18.08)
Median (min, max)	82.0 (41.8, 133.0)	86.5 (41.7, 130.2)	80.0 (55.0, 125.0)	80.0 (42.0, 133.0)	81.8 (41.7, 130.2)
BMI [a, b], kg/m^2					
Mean (SD)	27.3 (4.99)	28.4 (4.62)	27.6 (4.90)	26.3 (5.50)	26.9 (4.59)
Median	26.9	28.4	26.4	26.6	26.2
(min, max)	(17.6, 49.4)	(18.4, 41.6)	(21.0, 45.1)	(17.6, 49.4)	(18.4, 41.6)

BMI = 体格指数 ; ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団 ; max = 最大値 ; min = 最小値 ; N = 集団内の総被験者数 ; n = 被験者数 ; PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団 ; RSDS = 救済薬安全性解析対象集団 ; SC = 皮下（の）; SD = 標準偏差

[a] 体重及び BMI は IgPro10 再安定化期間のスクリーニング時及び皮下投与期間のベースライン時に評価した。
[b] スクリーニング時の BMI = スクリーニング時の体重（kg）/（スクリーニング時の身長［m］）^{2}
BMI 算出被験者数 = 205 例（PSDS）、171 例（SDS）及び 60 例（RSDS）
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Tables 11-1

スクリーニング時の原疾患特性を表 2.7.6 - 6 に示す。

CIDP の診断からの期間の中央値は 3.0 年（範囲：0.1～33.5 年）であった。185 例（89.4%）が EFNS/PNS 診断基準による definite CIDP であった。スクリーニング時の INCAT スコアの平均値は 2.7 ポイント（範囲：0～8 ポイント）であった。INCAT スコアの最小値（0 ポイント）及び最大値（8 ポイント）から、被験者が異なる疾患ステージにいることが示された。

ITTS 及び RSDS における原疾患特性は PSDS と同様であり、ITTS の投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6 - 6　スクリーニング時の原疾患特性（3003 試験）

Parameter	IgPro10 Restabilization Period (PSDS) N = 207	SC Treatment Period (ITTS) N = 172			Rescue Period (RSDS) N = 60
		Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58	
Time since initial CIDP diagnosis, years [a]					
Mean (SD)	4.7 (5.19)	4.3 (4.69)	4.4 (5.39)	5.5 (5.92)	4.0 (4.31)
Median	3.0	2.7	2.8	3.3	2.66
(min, max)	(0.1, 33.5)	(0.1, 19.2)	(0.2, 33.5)	(0.3, 26.4)	(0.2, 22.2)
EFNS / PNS CIDP diagnostic criteria, n (%)					
Definite	185 (89.4)	53 (93.0)	51 (89.5)	53 (91.4)	56 (93.3)
Probable	22 (10.6)	4 (7.0)	6 (10.5)	5 (8.6)	4 (6.7)
Screening / Baseline INCAT score [b], points					
Mean (SD)	2.7 (1.67)	2.2 (1.68)	2.3 (1.55)	2.5 (1.77)	1.8 (1.47)
Median (min, max)	3.0 (0, 8)	2.0 (0, 6)	2.0 (0, 6)	2.0 (0, 7)	2.0 (0, 7)

CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；EFNS = 欧州神経学会；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment ; ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団 ; max = 最大値 ; min = 最小値 ; PNS = 末梢神経学会 ; PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団；SC = 皮下（の）；SD = 標準偏差
[a] CIDP の初回診断からの時間（年）=（同意取得日 – 初回診断日 + 1）/ 365.25
[b] IgPro10 再安定化期間のスクリーニング時及び皮下投与期間のベースライン時の INCAT スコア
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Table 11-2

2.7.6.1.2.4　治療の遵守状況及び曝露

IgPro10 再安定化期間

予定された投与量に対する治療遵守率の中央値は 100%（範囲：87.5～106.4%）であった。IgPro10 への曝露期間の平均値は 65.9 日（範囲：2～100 日）であり、総曝露量は 37.4 被験者・年であった。

皮下投与期間（IgPro20 又はプラセボ）

皮下投与期間に投与された IgPro20 に対する治療遵守率の中央値は 100%（Q1、Q3：100%、100%）（範囲：0.0～100.0%）であった。曝露期間の平均値は、プラセボ群では 88.2 日（範囲：1～166 日）、IgPro20 0.2 g/kg 群では 118.9 日（範囲：2～167 日）及び IgPro20 0.4 g/kg 群では 129.0 日（範囲：1～166 日）であった。IgPro20 又はプラセボへの総曝露量は、プラセボ群では 13.8 被験者・年、IgPro20 0.2 g/kg 群では 18.6 被験者・年及び IgPro20 0.4 g/kg 群では 20.5 被験者・年であった。

IgPro10 救済治療期間

IgPro10 救済治療期間の IgPro10 への曝露期間の平均値は 28.7 日（範囲：2～92 日）であった。IgPro10 への総曝露量は 4.7 被験者・年であった。

2.7.6.1.2.5　有効性の結果（IgPro10 再安定化期間）

IgPro10 再安定化期間では、神経筋障害の改善及び CIDP の状態の安定化に対する IgPro10 の有効性が示された。詳細を以下に示す。

2.7.6.1.2.5.1　有効性評価項目（IgPro10 再安定化期間）

IgPro10 再安定化期間中に最初の改善が認められるまでの時間を表 2.7.6 - 7 に、IVIG 休薬期間の結果と比較した IgPro10 再安定化期間中の CIDP の改善及び CIDP の安定化に関する分析結果を表 2.7.6 - 8 に示す。すべての臨床スコアの変化の傾向を図 2.7.6 - 2 に示す。

CIDP 増悪の改善

IVIG 休薬期間中に CIDP が増悪した被験者 207 例中 188 例（90.8%）で事前に規定したアウトカム指標（調整 INCAT スコアで 1 ポイント、R-ODS パーセンタイルスコアで 4 ポイント、平均握力で 8 kPa 又は MRC 合計スコアで 3 ポイント）の 1 項目以上に改善が認められた。

これら 207 例中 43 例は本試験組入れ時よりも CIDP の状態が改善した。

IVIG 休薬期間中に調整 INCAT スコアでの CIDP 増悪を認めた被験者 151 例中 137 例（91%）が改善を示した。

臨床的改善の速度

IgPro10 の投与後、CIDP は調整 INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力又は MRC 合計スコアのいずれかの項目で速やかな改善が認められた。IgPro10 の初回投与後 23 日（中央値）で 1 項目以上の有効性アウトカムの指標において改善が認められた。いずれかのスコアの改善が認められた被験者 188 例のほとんど（186 例、99%）が IgPro10 の 3 回投与後（Week 10）に改善を示した。

CIDP の安定化

被験者の 83%（207 例中 171 例）で CIDP の状態が安定化した（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.1.1.1）。これらの結果から、IgPro10 再安定化期間の終了時点まで CIDP の状態が維持され、最後の連続する 2 回の試験来院時に臨床的に意味のある変化が認められなかったことが示された。

有効性アウトカムの指標における臨床的に意味のある改善

IgPro10 再安定化期間中、すべての有効性アウトカムの指標で臨床的に意味のある改善が認められた。

平均すると、被験者は、INCAT スコアで 1.2 ポイント、R-ODS パーセンタイルスコアで 5.7 ポイント、平均握力（利き手）で 12.2 kPa 及び MRC 合計スコアで 3.6 ポイント改善した（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR Tables 11-7, 11-8, 11-9 及び 11-10）。

表 2.7.6 - 7　IgPro10 再安定化期間 : 最初の改善が認められるまでの時間（PSDS、3003 試験）

	Overall N = 207				
	INCAT Total Score	R-ODS Centile Score	Mean Grip Strength, Dominant Hand	MRC Sum Score	First Improvement in Any Criteria
Number of events (improvements), n (%)	151 (72.9)	84 (40.6)	123 (59.4)	117 (56.5)	188 (90.8)
Number of censored observations, n (%) [a]	56 (27.1)	123 (59.4)	84 (40.6)	90 (43.5)	19 (9.2)
Time to First Improvement, Days [b]					
Median	26.0	71.0	65.0	65.0	23.0
95% CI	24.0, 41.0	66.0, 86.0	64.0, 66.0	64.0, 67.0	22.0, 23.0

CI = 信頼区間；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；MRC = 英国医学研究審議会；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale

[a] 改善の認められなかった被験者のデータは IgPro10 再安定化期間の最後の来院日で打ち切った。

[b] 最初の改善が認められるまでの時間（日）= 最初の改善が認められた日 – IVIG の初回投与日

改善の定義については 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR 用語の定義を参照。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Table 11-5

表 2.7.6 - 8　IgPro10 再安定化期間：IVIG 休薬期間の結果と比較した CIDP の改善及び CIDP の安定化に関する分析（PSDS、3003 試験）

	Number (%) of Subjects N = 207		
	IVIG Withdrawal Period		
	CIDP Deterioration by [a]:		No CIDP Deterioration [b]
IgPro10 Restabilization Period	INCAT Total Score, N = 151	R-ODS Total Score or Mean Grip Strength, N = 49	N = 7
Improvement by adjusted INCAT score [c]	137 (90.7)	10 (20.4)	4 (57.1)
No improvement by adjusted INCAT score [c]	14 (9.3)	39 (79.6)	3 (42.9)
Improvement and CIDP stability achieved (based on adjusted INCAT score) [c, d]	120 (79.5)	9 (18.4)	4 (57.1)
No improvement but CIDP stability achieved (based on adjusted INCAT score) [c, d]	4 (2.6)	32 (65.3)	2 (28.6)

CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale

[a] IVIG 休薬期間中の CIDP 増悪の定義については 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.1.3.2 参照。

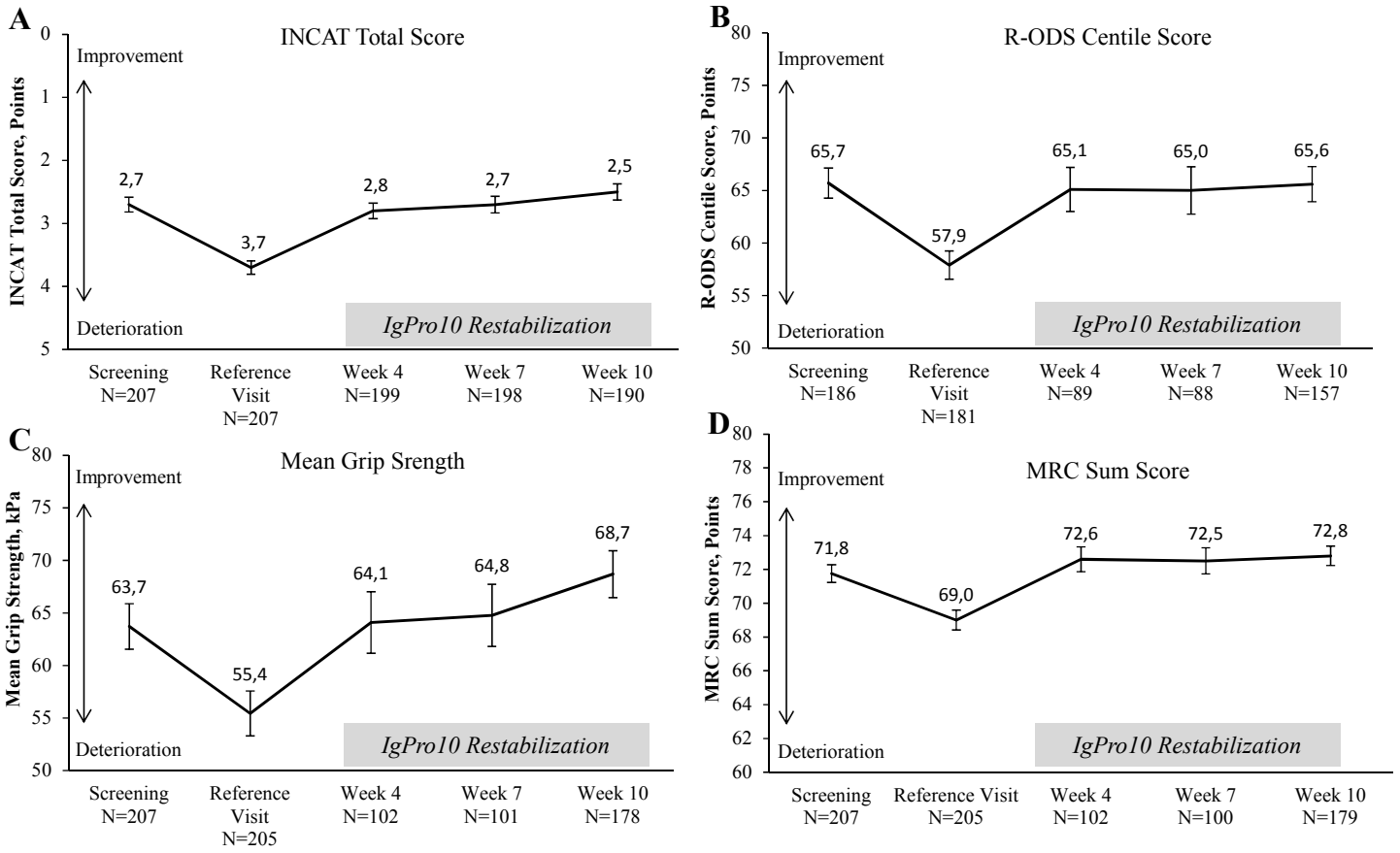
[b] IVIG 休薬期間中に CIDP 増悪は認められなかったが IgPro10 再安定化期間に移行した被験者（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR Section 10.2 参照）。

[c] IgPro10 再安定化期間中の CIDP 改善の定義については 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.7.1.4.5.5 参照。

[d] IgPro10 再安定化期間中の CIDP 安定化の定義については 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.1.3.3 参照。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Table 11-6

図 2.7.6 - 2　IVIG 休薬期間及び IgPro10 再安定化期間：平均（SE）INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力（利き手）及び MRC 合計スコア（PSDS、3003 試験）



INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；MRC = 英国医学研究審議会；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale；SE = 標準誤差
注：Week 4 及び Week 7 での R-ODS パーセンタイルスコア及び平均握力の測定は治験実施計画書の改訂 3 で追加した。
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Figure 11-1

2.7.6.1.2.6 有効性の結果（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

皮下投与期間では、CIDP の維持療法としての、神経筋障害及び機能障害の再発防止に対する IgPro20 の効果が示された。詳細を以下に示す。

2.7.6.1.2.6.1 主要有効性評価項目（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

主要有効性評価項目の解析結果及び感度分析の結果を表 2.7.6 - 9 に示す。

主要有効性評価項目の解析では、IgPro20 の用量 0.2 g/kg 群及び 0.4 g/kg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。CIDP 再発が認められた又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合は、プラセボ群（63%）に比べて IgPro20 群（0.4 g/kg 群：33%、0.2 g/kg 群：39%）で統計学的に有意に低かった。CIDP 再発又は試験中止の絶対リスク減少は、プラセボ群に比べて IgPro20 0.2 g/kg 群で 25%、IgPro20 0.4 g/kg 群で 30%であった。

感度分析として CIDP 再発のみを検討した場合、CIDP 再発が認められた被験者の割合は、プラセボ群（56%）に比べて IgPro20 群（0.4 g/kg 群：19%、0.2 g/kg 群：33%）で統計学的に有意に低かった。CIDP 再発の絶対リスク減少は、プラセボ群に比べて、IgPro20 0.2 g/kg 群で 23%、IgPro20 0.4 g/kg 群で 37%であった。プラセボ群と比べたハザード比は、IgPro20 0.2 g/kg 群で 0.48、IgPro20 0.4 g/kg 群で 0.25 であった。

他の感度分析及び PPS での解析結果も、主要評価項目の解析結果を裏付けるものであった。

表 2.7.6 - 9　皮下投与期間：主要有効性評価項目の解析結果及び感度分析結果（3003 試験）

	CIDP Relapse (or Withdrawal for Other Reason), n (%) (95% CI [a])		Difference in % (95% CI [b]) p-value [c]	CIDP Relapse (or Withdrawal for Other Reason), n (%) (95% CI [a])	Difference in % (95% CI [b]) p-value [c]
Analysis	Placebo	0.2 g/kg IgPro20	0.2 g/kg IgPro20 Versus Placebo	0.4 g/kg IgPro20	0.4 g/kg IgPro20 Versus Placebo
Primary endpoint analysis (ITTS)	N = 57 36 (63.2) (50.2, 74.5)	N = 57 22 (38.6) (27.1, 51.6)	−24.6 (−40.7, −6.21) 0.007	N = 58 19 (32.8) (22.1, 45.6)	−30.4 (−46.0, −12.2) < 0.001
Primary endpoint analysis (PPS)	N = 52 33 (63.5) (49.9, 75.2)	N = 54 21 (38.9) (27.0, 52.2)	−24.6 (−41.3, −5.54) 0.010	N = 47 12 (25.5) (15.3, 39.5)	−37.9 (−53.5, −18.4) < 0.001
“Relapse analysis” (sensitivity analysis A) (ITTS)	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
“Mixed-case analysis” (sensitivity analysis B) (ITTS)	N = 57 34 (59.7) (46.7, 71.4)	N = 57 19 (33.3) (22.5, 46.3)	–26.3 (–42.3, –8.0) 0.004	N = 58 14 (24.1) (15.0, 36.5)	–35.5 (–50.4, –17.6) < 0.001
“Complete-case analysis” (sensitivity analysis C) (ITTS)	N = 53 32 (60.4) (46.9, 72.4)	N = 54 19 (35.2) (23.8, 48.5)	–25.2 (–41.7, –6.3) 0.008	N = 50 11 (22.0) (12.8, 35.2)	–38.4 (–53.6, –19.5) < 0.001

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；PPS = 治験実施計画書に適合した解析対象集団；SC = 皮下（の）

[a] CIDP を再発した被験者の割合（%）の Wilson スコア信頼区間

[b] CIDP を再発した被験者の割合（%）の差の Wilson スコア信頼区間

[c] 片側 Fisher 確率検定

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Tables 11-12

2.7.6.1.2.6.2　副次的有効性評価項目（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

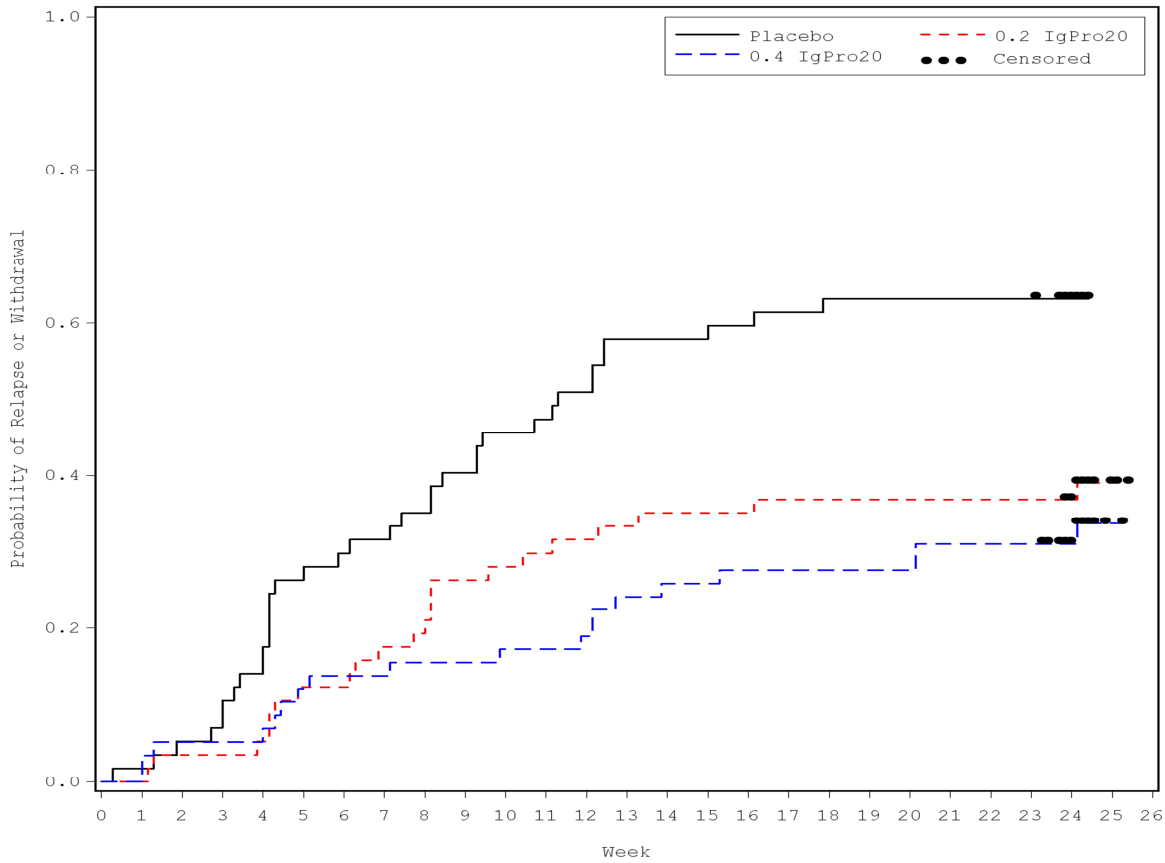
CIDP 再発（又はその他の理由による試験中止）までの時間

CIDP 再発又はその他の理由による試験中止までの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6 - 3 に示す。

皮下投与期間の Week 3 以降、プラセボ群では CIDP 再発又はその他の理由による試験中止の確率が急激に上昇した。IgPro20 0.2 g/kg 群の CIDP 再発又はその他の理由による試験中止の確率は、皮下投与期間の Week 8 には 0.4 g/kg 群を上回り、皮下投与期間の終了時点まで高い状態が維持された。IgPro20 0.4 g/kg 群でもその確率は徐々に上昇した。

その他の理由により試験中止に至った被験者を除外した場合（すなわち、CIDP 再発が認められた被験者のみで検討した場合）、IgPro20 0.2 g/kg 群の CIDP 再発の確率は、皮下投与期間の Week 4 に 0.4 g/kg 群を上回り、皮下投与期間の終了時点まで高い状態が維持された。

図 2.7.6 - 3　皮下投与期間：CIDP 再発又はその他の理由による試験中止までの時間（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；SC = 皮下（の）
CIDP 再発の定義については 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR 用語の定義参照。
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Figure 11-3

有効性アウトカム

INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力及び MRC 合計スコアの変化を表 2.7.6 - 10、表 2.7.6 - 11、表 2.7.6 - 12 及び表 2.7.6 - 13 に示す。

INCAT スコア、平均握力及び MRC 合計スコアは、プラセボ群では悪化したが、IgPro20 群ではいずれの用量群でも安定した状態が維持された。投与群間の対比較の結果、プラセボ群に比べて、すべてのスコアについて、IgPro20 群のいずれの用量群も片側未調整 p 値が 0.025 未満であった。

R-ODS パーセンタイルスコアは、プラセボ群及び IgPro20 0.2 g/kg 群では悪化したが、IgPro20 0.4 g/kg 群では安定した状態が維持された。投与群間の対比較の結果、プラセボ群に比べて、IgPro20 0.4 g/kg 群の片側未調整 p 値は 0.001 未満であった。R-ODS 質問票の結果からも、プラセボ群では、IgPro20 投与群に比べて、活動及び社会参加を反映する 24 項目中 7 項目を除くすべての項目でベースラインからの悪化が示されたが、IgPro20 群では 1 項目（IgPro20 0.4 g/kg 群の「シャワーを浴びる」）を除きすべての項目で安定していた。

表 2.7.6 - 10　皮下投与期間：INCAT スコアの変化（ITTS、3003 試験）

Visit	Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58
Baseline [a], n	57	57	58
Median (min, max), points	2.0 (0, 6)	2.0 (0, 6)	2.0 (0, 7)
Last Post-dose Observation, n	57	56	57
Median (min, max), points	3.0 (0, 6)	3.0 (0, 8)	2.0 (0, 9)
Median (min, max) change from Baseline, points	1.0 (−1, 4)	0.0 (−2, 5)	0.0 (−2, 3)
p-value [b]		< 0.001	
Median difference for change from Baseline, points (95% CI [c])			
versus placebo	–	0.00 (−1.00, 0.00)	−1.00 (−1.00, 0.00)
p-value [d]		0.005	< 0.001
versus 0.2 IgPro20	–	–	0.00 (0.00, 0.00)
p-value [d]			0.102

INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団；max = 最大値；min = 最小値；n = 評価を受けた被験者数；SC = 皮下（の）

[a] 皮下投与期間のベースラインは IgPro10 再安定化期間の Week 10 又は Week 13 となる。

[b] ベースラインからの変化量の Jonckheere-Terpstra 漸近検定

[c] 投与群間差の中央値の Hodges-Lehmann 推定値（両側 95% Moses CI に相当）

[d] Wilcoxon 順位和検定から得た片側未調整 p 値

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Table 11-13

表 2.7.6 - 11 皮下投与期間：R-ODS パーセンタイルスコアの変化（ITTS、3003 試験）

Visit	Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58
Baseline [a], n	46	51	55
Median (min, max), points	68.0 (34, 100)	63.0 (0, 100)	69.0 (24, 100)
Last Post-dose Observation, n	52	53	53
Median (min, max), points	60.0 (31, 100)	61.0 (21, 100)	65.0 (14, 100)
Median (min, max) change from Baseline, points	−3.0 (−43, 13)	−2.0 (−41, 100)	0.0 (−49, 17)
p-value [b]		< 0.001	
Median difference for change from Baseline, points (95% CI [c])			
versus placebo	–	3.00 (0.00, 9.00)	5.00 (2.00, 9.00)
p-value [d]		0.030	< 0.001
versus 0.2 IgPro20	–	–	2.00 (0.00, 4.00)
p-value [d]			0.041

ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団；max = 最大値；min = 最小値；n = 評価を受けた被験者数；
R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale；SC = 皮下（の）

[a] 皮下投与期間のベースラインは IgPro10 再安定化期間の Week 10 又は Week 13 となる。

[b] ベースラインからの変化量の Jonckheere-Terpstra 漸近検定

[c] 投与間差の中央値の Hodges-Lehmann 推定値（両側 95% Moses CI に相当）

[d] Wilcoxon 順位和検定から得た片側未調整 p 値

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Table 11-14

表 2.7.6 - 12 皮下投与期間：平均握力（利き手）の変化（ITTS、3003 試験）

Visit	Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58
Baseline [a], n	57	56	58
Median (min, max), kPa	68.0 (19, 140)	67.0 (2, 138)	68.4 (8, 147)
Last post−dose observation, n	57	56	57
Median (min, max), kPa	62.0 (0, 153)	64.0 (4, 124)	66.7 (2, 147)
Median (min, max) change from Baseline, points	−6.6 (−51, 22)	−0.6 (−80, 55)	−2.7 (−80, 55)
p-value [b]		0.022	
Median difference for change from Baseline, kPa (95% CI [c])			
versus placebo	−	7.60 (2.00, 14.00)	5.70 (0.70, 11.70)
p-value [d]	−	0.004	0.014
versus 0.2 IgPro20	−	−	−1.65 (−5.40, 2.30)
p-value [d]	−	−	0.198

ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団 ; max = 最大値 ; min = 最小値 ; n = 評価を受けた被験者数 ; SC = 皮下（の）

[a] 皮下投与期間のベースラインは IgPro10 再安定化期間の Week 10 又は Week 13 となる。

[b] ベースラインからの変化量の Jonckheere-Terpstra 漸近検定

[c] 投与間差の中央値の Hodges-Lehmann 推定値（両側 95% Moses CI に相当）

[d] Wilcoxon 順位和検定から得た片側未調整 p 値

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Table 11-15

表 2.7.6 - 13　皮下投与期間：MRC 合計スコアの変化（ITTS、3003 試験）

Visit	Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58
Baseline [a], n	57	57	58
Median (min, max), points	76.0 (52, 80)	75.0 (53, 80)	76.0 (55, 80)
Last Post-dose Observation, n	57	56	57
Median (min, max), points	73.0 (52, 80)	74.0 (55, 80)	76.0 (52, 80)
Median (min, max) change from Baseline, points	−2.0 (−19, 6)	0.0 (−16, 14)	0.0 (−12, 7)
p-value [b]		0.003	
Median difference for change from Baseline, points (95% CI [c]) versus placebo	−	2.00 (1.00, 4.00)	2.00 (1.00, 4.00)
p-value [d]	−	0.003	0.002
versus 0.2 IgPro20	−	−	0.00 (−1.00, 1.00)
p-value [d]	−	−	0.465

ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団；max = 最大値；min = 最小値；MRC = 英国医学研究審議会；n = 評価を受けた被験者数；SC = 皮下（の）

[a] 皮下投与期間のベースラインは IgPro10 再安定化期間の Week 10 又は Week 13 となる。

[b] ベースラインからの変化量の Jonckheere-Terpstra 漸近検定

[c] 投与群間差の中央値の Hodges-Lehmann 推定値（両側 95% Moses CI に相当）

[d] Wilcoxon 順位和検定から得た片側未調整 p 値

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Table 11-16

2.7.6.1.2.6.3　探索的有効性評価項目（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

電気生理学的パラメーター

平均近位及び遠位潜時並びに平均伝導速度は、プラセボ群では悪化したが、IgPro20 群では安定した状態が維持された。平均伝導ブロックは、IgPro20 群と比較してプラセボ群でより大きな悪化が認められた。CMAP 振幅は 3 つの投与群のいずれにおいても安定した状態が維持された。

2.7.6.1.2.6.4　HRQL（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

被験者の治療の選好

被験者の大部分が試験前の静脈内投与よりも日常生活動作においてより多くの自立を可能にする本試験の皮下投与を好んだ。また、被験者は、皮下投与の投与頻度も好み、静脈内投与よりも皮下投与の方が副作用も少ないと感じていた。

EQ-5D

健康に関する各項目について、プラセボ群と比較して IgPro20 群では大部分の被験者の健康状態が維持／改善されていた。

TSQM

全般的満足度は 3 つの投与群のいずれにおいてもベースラインから悪化した。IgPro20 群に比べてプラセボ群でより大きな悪化が認められた。投与後最終観察時点の質問事項 9（この剤形での薬物の使用はどのくらい容易／難しいですか？）に対して、88%の被験者が皮下投与は「やや容易」～「極めて容易」と回答した。

WPAI-GH

仕事の障害及び仕事での生産性の減少は 3 つの投与群のいずれにおいても悪化した。IgPro20 群に比べてプラセボ群でより大きな悪化が認められた。上記のいずれの項目においても、IgPro20 群では影響なし（スコア：ゼロ）の回答が含まれていた。

2.7.6.1.2.6.5　部分集団解析（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

皮下投与期間中の CIDP 再発又はその他の理由による試験中止に関する部分集団解析の結果を表 2.7.6 - 14 に示す。

達成された主要評価項目には、解析した部分集団（性別、年齢、地域［米国、日本］、ステロイド／免疫抑制剤の使用）の間に臨床的に重要な差は認められなかった。

表 2.7.6 - 14　皮下投与期間：CIDP 再発又はその他の理由による試験中止（主要有効性評価項目）に関する部分集団解析（3003 試験）

Parameter	Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58
Sex			
Male, n	37	42	31
Primary endpoint met, n (%)	20 (54.0)	18 (42.9)	10 (32.3)
95% CI [a]	(38.38, 68.96)	(29.12, 57.79)	(18.57, 49.86)
p-value [b]		0.046	
Female, n	20	15	27
Primary endpoint met, n (%)	16 (80.0)	4 (26.7)	9 (33.3)
95% CI [a]	(58.40, 91.93)	(10.90, 51.95)	(18.64, 52.18)
p-value [b]		0.002	
Age Group			
≥ 18 and ≤ 65 years, n	41	41	40
Primary endpoint met, n (%)	28 (68.3)	17 (41.5)	15 (37.5)
95% CI [a]	(53.02, 80.44)	(27.76, 56.63)	(24.22, 52.97)
p-value [b]		0.004	

表 2.7.6 - 14 皮下投与期間：CIDP 再発又はその他の理由による試験中止（主要有効性評価項目）に関する部分集団解析（3003 試験）（続き）

Parameter	Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58
> 65 years, n	16	16	18
Primary endpoint met, n (%)	8 (50.0)	5 (31.3)	4 (22.2)
95% CI [a]	(28.00, 72.00)	(14.16, 55.60)	(9.00, 45.21)
p-value [b]		0.066	
United States / non-United States			
United States, n	8	7	6
Primary endpoint met, n (%)	6 (75.0)	1 (14.3)	2 (33.3)
95% CI [a]	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
p-value (Cochran-Armitage Trend Test)		NE	
Non-United States, n	49	50	52
Primary endpoint met, n (%)	30 (61.2)	21 (42.0)	17 (32.7)
95% CI [a]	(47.25, 73.57)	(29.38, 55.77)	(21.52, 46.24)
p-value [b]		0.003	
Japan / non-Japan			
Japan, n	4	3	4
Primary endpoint met, n (%)	3 (75.0)	1 (33.3)	3 (75.0)
95% CI [a]	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
p-value [b]		0.627	
Non-Japan, n	53	54	54
Primary endpoint met, n (%)	33 (62.3)	21 (38.9)	16 (29.6)
95% CI [a]	(48.81, 74.06)	(27.04, 52.21)	(19.14, 42.83)
p-value [b]		< 0.001	
Steroid / Immunosuppressant Usage			
Usage: Yes, n	9	13	10
Primary endpoint met, n (%)	6 (66.7)	4 (30.8)	4 (40.0)
95% CI [a]	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
p-value [b]		NE	
Usage: No, n	48	44	48
Primary endpoint met, n (%)	30 (62.5)	18 (40.9)	15 (31.3)
95% CI [a]	(48.4, 74. 8)	(27.7, 55.6)	(20.0, 45.3)
p-value [b]		0.001	

CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；NE = 推定せず；SC = 皮下（の）

[a] CIDP が再発した被験者の割合（%）の Wilson スコア信頼区間。再発被験者は、CIDP 再発又はその他の理由により試験を中止した被験者。

[b] Cochran-Armitage 傾向検定（未調整）

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Table 11-19

2.7.6.1.2.7 有効性の結果（IgPro10 救済治療期間）

IgPro10 救済治療期間には、神経筋障害の改善及び CIDP の状態の安定化における IgPro10 の有効性について、IgPro10 再安定化期間で得られた結果を裏付けるデータが示された。詳細を以下に示す。

2.7.6.1.2.7.1 有効性評価項目（IgPro10 救済治療期間）

IgPro10 救済治療期間中に最初の改善が認められるまでの時間を表 2.7.6 - 15 に示す。

CIDP 再発の改善

皮下投与期間中に CIDP が再発し、IgPro10 救済治療期間に移行した 60 例（ただし、4 例は CIDP の再発は認められなかったが IgPro10 救済治療期間に移行した）中 29 例（48%）は、救済薬としての IgPro10 の投与後、調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上改善した。

臨床的改善の速度

IgPro10 の投与後 23 日（中央値）で調整 INCAT スコアに改善が認められた。調整 INCAT スコアの改善が認められた被験者 29 例のうち、26 例（90%）が IgPro10 の 3 回投与後（Week 9）に改善を示した。

有効性アウトカムの指標における臨床的に意味のある改善

IgPro10 救済治療期間中、有効性アウトカムのすべての指標で臨床的に意味のある改善が認められた。

平均すると、被験者は、INCAT スコアで 1.3 ポイント、R-ODS パーセンタイルスコアで 14.0 ポイント、平均握力（利き手）で 16.3 kPa 及び MRC 合計スコアで 6.8 ポイント改善した。

表 2.7.6 - 15 IgPro10 救済治療期間：調整 INCAT スコアで最初の改善が認められるまでの時間（RSDS、3003 試験）

Parameter	Overall N = 60
Number of events (improvements in adjusted INCAT score), n (%)	29 (48.3)
Number of censored observations, n (%) [a]	31 (51.7)
Time to First Improvement in Adjusted INCAT Score, Days [b]	
Median (95% CI)	23.0 (22.0, 49.0)

CI = 信頼区間；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団

[a] 改善の認められなかった被験者のデータは最後の来院日で打ち切った。

[b] 最初の改善が認められるまでの時間（日）= 最初の改善が認められた時間 – 救済治療期間中の IVIG の初回投与日

IgPro10 救済治療期間中の改善の定義については 5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR 用語の定義参照。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Table 11-23

2.7.6.1.2.8 安全性の結果（IgPro10 再安定化期間）

CIDP 患者の導入療法及び維持療法として IgPro10 を静脈内投与した場合、忍容性は良好であり、安全性プロファイルは市販製剤の既承認の処方情報と同様であった。

2.7.6.1.2.8.1 有害事象（IgPro10 再安定化期間）

SOC 別及び PT 別の有害事象を表 2.7.6 - 16 に、SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象を表 2.7.6 - 17 に、SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象を表 2.7.6 - 18 に示す。

IgPro10 再安定化期間中に、100 例（48.3%）に 284 件の有害事象が発現し、7 例（3.4%）に各 1 件の重度の有害事象が発現した。最も高頻度に発現した有害事象は、頭痛（34 例、16.4%）及び鼻咽頭炎（12 例、5.8%）であった。その他の有害事象は被験者の 5%未満で発現した。頭痛を除き、導入用量と維持用量の間に個別の有害事象の発現頻度の差は認められなかった。

57 例（27.5%）に発現した 115 件の有害事象が治験責任医師により治験薬と因果関係ありと評価された。最も高頻度に発現した治験薬と因果関係ありと評価された有害事象は、頭痛（21 例、10.1%）及び溶血（7 例、3.4%）であった。その他の治験薬と因果関係ありと評価された有害事象はすべて被験者の 3%未満で発現した。

IgPro10 再安定化期間中に、78 例（37.7%）に 185 件の時間的に関連のある（すなわち、投与中又は最終投与終了後 72 時間以内に発現）有害事象が発現した。最も高頻度に発現した時間的に関連のある有害事象は、頭痛（32 例、15.5%）、悪心（7 例、3.4%）、高血圧（5 例、2.4%）及び溶血（5 例、2.4%）であった。その他の時間的に関連のある有害事象はすべて被験者の 2%未満で発現した。

表 2.7.6 - 16　IgPro10 再安定化期間 : SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（PSDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=207)	 維持投与期間 (N=201)	 全体 (N=207)
全有害事象	64 (30.9)	77 (38.3)	100 (48.3)
神経系障害	36 (17.4)	16 (8.0)	42 (20.3)
頭痛	29 (14.0)	13 (6.5)	34 (16.4)
浮動性めまい	2 (1.0)	0	2 (1.0)
片頭痛	2 (1.0)	0	2 (1.0)
下肢静止不能症候群	1 (0.5)	0	1 (0.5)
坐骨神経痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)
傾眠	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
緊張性頭痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0	2 (1.0)	2 (1.0)
振戦	0	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (6.3)	12 (6.0)	21 (10.1)
疲労	5 (2.4)	3 (1.5)	5 (2.4)
発熱	3 (1.4)	2 (1.0)	4 (1.9)
末梢性浮腫	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (2.4)
疼痛	2 (1.0)	0	2 (1.0)
無力症	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
悪寒	1 (0.5)	0	1 (0.5)
歩行障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.5)	0	1 (0.5)
小結節	0	1 (0.5)	1 (0.5)
非心臓性胸痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
圧痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸障害	9 (4.3)	10 (5.0)	17 (8.2)
悪心	7 (3.4)	5 (2.5)	10 (4.8)
嘔吐	3 (1.4)	3 (1.5)	6 (2.9)
便秘	1 (0.5)	0	1 (0.5)
腹痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
下痢	0	4 (2.0)	4 (1.9)
歯痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	8 (3.9)	4 (2.0)	12 (5.8)
溶血	4 (1.9)	3 (1.5)	7 (3.4)
白血球減少症	2 (1.0)	0	2 (1.0)
貧血	1 (0.5)	0	1 (0.5)
溶血性貧血	1 (0.5)	0	1 (0.5)
リンパ球減少症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	8 (3.9)	16 (8.0)	23 (11.1)
鼻咽頭炎	3 (1.4)	9 (4.5)	12 (5.8)
帯状疱疹	2 (1.0)	0	2 (1.0)
歯肉膿瘍	1 (0.5)	0	1 (0.5)
歯感染	1 (0.5)	0	1 (0.5)
尿路感染	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)
ヘリコバクター感染	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肺炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)
歯膿瘍	0	1 (0.5)	1 (0.5)
上気道感染	0	2 (1.0)	2 (1.0)

表 2.7.6 - 16　IgPro10 再安定化期間 : SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（PSDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=207)	 維持投与期間 (N=201)	 全体 (N=207)
血管障害	8 (3.9)	4 (2.0)	10 (4.8)
高血圧	5 (2.4)	2 (1.0)	6 (2.9)
ほてり	1 (0.5)	0	1 (0.5)
静脈炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)
低血圧	0	1 (0.5)	1 (0.5)
静脈不全	0	1 (0.5)	1 (0.5)
臨床検査	7 (3.4)	11 (5.5)	16 (7.7)
白血球数減少	2 (1.0)	0	2 (1.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	1 (0.5)
血圧上昇	1 (0.5)	0	1 (0.5)
C－反応性蛋白増加	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
直接クームス試験陽性	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
クームス試験陽性	1 (0.5)	0	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.9)
好中球数減少	1 (0.5)	0	1 (0.5)
血沈亢進	1 (0.5)	0	1 (0.5)
網状赤血球数増加	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.9)
拡張期血圧上昇	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肝酵素上昇	0	1 (0.5)	1 (0.5)
赤血球数減少	0	3 (1.5)	3 (1.4)
体重減少	0	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	6 (2.9)	11 (5.5)	15 (7.2)
発疹	2 (1.0)	4 (2.0)	6 (2.9)
日光性角化症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
皮脂欠乏症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
手掌紅斑	1 (0.5)	0	1 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)
接触性皮膚炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)
湿疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)
そう痒症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
斑状皮疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚剥脱	0	1 (0.5)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (2.4)	5 (2.5)	9 (4.3)
呼吸困難	2 (1.0)	0	2 (1.0)
鼻出血	1 (0.5)	0	1 (0.5)
口腔咽頭水疱形成	1 (0.5)	0	1 (0.5)
口腔咽頭痛	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.0)
咳嗽	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肺塞栓症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
呼吸不全	0	1 (0.5)	1 (0.5)

表 2.7.6 - 16　IgPro10 再安定化期間 : SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（PSDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=207)	 維持投与期間 (N=201)	 全体 (N=207)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.9)	11 (5.5)	13 (6.3)
筋痙縮	2 (1.0)	0	2 (1.0)
背部痛	1 (0.5)	4 (2.0)	5 (2.4)
四肢痛	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.4)
重感	1 (0.5)	0	1 (0.5)
関節痛	0	3 (1.5)	3 (1.4)
椎間板突出	0	1 (0.5)	1 (0.5)
靭帯痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
変形性関節症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
心臓障害	2 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.4)
うっ血性心不全	1 (0.5)	0	1 (0.5)
動悸	1 (0.5)	0	1 (0.5)
心拡大	0	1 (0.5)	1 (0.5)
心膜炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)
頻脈性不整脈	0	1 (0.5)	1 (0.5)
耳および迷路障害	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.4)
耳鳴	1 (0.5)	0	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
腎および尿路障害	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.9)
着色尿	1 (0.5)	0	1 (0.5)
頻尿	1 (0.5)	0	1 (0.5)
尿路結石	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腎仙痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腎不全	0	1 (0.5)	1 (0.5)
眼障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
霧視	1 (0.5)	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	6 (3.0)	7 (3.4)
転倒	1 (0.5)	4 (2.0)	5 (2.4)
挫傷	0	1 (0.5)	1 (0.5)
靭帯捻挫	0	2 (1.0)	2 (1.0)
内分泌障害	0	2 (1.0)	2 (1.0)
甲状腺機能亢進症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)
胆石症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
免疫系障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)
過敏症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)
糖尿病	0	1 (0.5)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
甲状腺新生物	0	1 (0.5)	1 (0.5)
精神障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)
睡眠障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)

PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団
注：被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者には当該有害事象が 1 回のみ発現したものとした。
表には関連する投与ごとの被験者数及び割合（n (%)）を示す。
割合は集団の被験者数に基づく。

Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.1.1

表 2.7.6 - 17　IgPro10 再安定化期間:SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象(特に注目すべき有害事象を含む)(PSDS、3003 試験)

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=207)	 維持投与期間 (N=201)	 全体 (N=207)
全有害事象	42 (20.3)	28 (13.9)	57 (27.5)
神経系障害	24 (11.6)	9 (4.5)	27 (13.0)
頭痛	19 (9.2)	7 (3.5)	21 (10.1)
浮動性めまい	2 (1.0)	0	2 (1.0)
片頭痛	2 (1.0)	0	2 (1.0)
傾眠	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
緊張性頭痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0	1 (0.5)	1 (0.5)
振戦	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	7 (3.4)	4 (2.0)	11 (5.3)
溶血	4 (1.9)	3 (1.5)	7 (3.4)
貧血	1 (0.5)	0	1 (0.5)
溶血性貧血	1 (0.5)	0	1 (0.5)
白血球減少症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
リンパ球減少症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸障害	7 (3.4)	2 (1.0)	7 (3.4)
悪心	6 (2.9)	2 (1.0)	6 (2.9)
嘔吐	2 (1.0)	0	2 (1.0)
下痢	0	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.4)	1 (0.5)	7 (3.4)
発熱	3 (1.4)	1 (0.5)	3 (1.4)
疲労	2 (1.0)	0	2 (1.0)
疼痛	2 (1.0)	0	2 (1.0)
無力症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
悪寒	1 (0.5)	0	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.5)	0	1 (0.5)
血管障害	4 (1.9)	1 (0.5)	4 (1.9)
高血圧	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
ほてり	1 (0.5)	0	1 (0.5)
静脈炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.4)	0	3 (1.4)
背部痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)
筋痙縮	1 (0.5)	0	1 (0.5)
重感	1 (0.5)	0	1 (0.5)
臨床検査	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.9)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	1 (0.5)
血圧上昇	1 (0.5)	0	1 (0.5)
白血球数減少	1 (0.5)	0	1 (0.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)
拡張期血圧上昇	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腎および尿路障害	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.4)
着色尿	1 (0.5)	0	1 (0.5)
頻尿	1 (0.5)	0	1 (0.5)
腎不全	0	1 (0.5)	1 (0.5)

表 2.7.6 - 17　IgPro10 再安定化期間：SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（PSDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=207)	 維持投与期間 (N=201)	 全体 (N=207)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.9)
呼吸困難	1 (0.5)	0	1 (0.5)
口腔咽頭水疱形成	1 (0.5)	0	1 (0.5)
肺塞栓症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
呼吸不全	0	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.0)	6 (3.0)	7 (3.4)
発疹	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)
そう痒症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
斑状皮疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚剥脱	0	1 (0.5)	1 (0.5)
心臓障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
動悸	1 (0.5)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.5)	0	1 (0.5)
眼障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
霧視	1 (0.5)	0	1 (0.5)
免疫系障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)
過敏症	0	1 (0.5)	1 (0.5)

PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団
注：被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者には当該有害事象が 1 回のみ発現したものとした。
表には関連する投与ごとの被験者数及び割合（n (%)）を示す。
割合は集団の被験者数に基づく。
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.1.1

表 2.7.6 - 18　IgPro10 再安定化期間 : SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（PSDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=207)	 維持投与期間 (N=201)	 全体 (N=207)
全有害事象	52 (25.1)	49 (24.4)	78 (37.7)
神経系障害	34 (16.4)	14 (7.0)	38 (18.4)
頭痛	28 (13.5)	12 (6.0)	32 (15.5)
浮動性めまい	2 (1.0)	0	2 (1.0)
片頭痛	2 (1.0)	0	2 (1.0)
坐骨神経痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)
傾眠	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
緊張性頭痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0	1 (0.5)	1 (0.5)
振戦	0	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (4.8)	8 (4.0)	14 (6.8)
疲労	5 (2.4)	3 (1.5)	5 (2.4)
発熱	3 (1.4)	2 (1.0)	4 (1.9)
疼痛	2 (1.0)	0	2 (1.0)
悪寒	1 (0.5)	0	1 (0.5)
歩行障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.5)	0	1 (0.5)
無力症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
非心臓性胸痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
圧痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸障害	9 (4.3)	6 (3.0)	13 (6.3)
悪心	7 (3.4)	2 (1.0)	7 (3.4)
嘔吐	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (1.9)
便秘	1 (0.5)	0	1 (0.5)
下痢	0	3 (1.5)	3 (1.4)
歯痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	6 (2.9)	3 (1.5)	9 (4.3)
溶血	3 (1.4)	2 (1.0)	5 (2.4)
白血球減少症	2 (1.0)	0	2 (1.0)
溶血性貧血	1 (0.5)	0	1 (0.5)
リンパ球減少症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
臨床検査	6 (2.9)	9 (4.5)	14 (6.8)
白血球数減少	2 (1.0)	0	2 (1.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	1 (0.5)
血圧上昇	1 (0.5)	0	1 (0.5)
C－反応性蛋白増加	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
直接クームス試験陽性	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
クームス試験陽性	1 (0.5)	0	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.9)
好中球数減少	1 (0.5)	0	1 (0.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)
拡張期血圧上昇	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肝酵素上昇	0	1 (0.5)	1 (0.5)
赤血球数減少	0	3 (1.5)	3 (1.4)
網状赤血球数増加	0	3 (1.5)	3 (1.4)

表 2.7.6 - 18　IgPro10 再安定化期間 : SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（PSDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=207)	 維持投与期間 (N=201)	 全体 (N=207)
血管障害	6 (2.9)	4 (2.0)	9 (4.3)
高血圧	4 (1.9)	2 (1.0)	5 (2.4)
ほてり	1 (0.5)	0	1 (0.5)
静脈炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)
低血圧	0	1 (0.5)	1 (0.5)
静脈不全	0	1 (0.5)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.4)	4 (2.0)	6 (2.9)
背部痛	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
筋痙縮	1 (0.5)	0	1 (0.5)
四肢痛	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
靭帯痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
変形性関節症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.4)	0	3 (1.4)
呼吸困難	2 (1.0)	0	2 (1.0)
鼻出血	1 (0.5)	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.4)	6 (3.0)	8 (3.9)
皮脂欠乏症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
手掌紅斑	1 (0.5)	0	1 (0.5)
発疹	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)
湿疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)
そう痒症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚剥脱	0	1 (0.5)	1 (0.5)
耳および迷路障害	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.4)
耳鳴	1 (0.5)	0	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
腎および尿路障害	2 (1.0)	0	2 (1.0)
着色尿	1 (0.5)	0	1 (0.5)
頻尿	1 (0.5)	0	1 (0.5)
心臓障害	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
動悸	1 (0.5)	0	1 (0.5)
頻脈性不整脈	0	1 (0.5)	1 (0.5)
眼障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
霧視	1 (0.5)	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.4)
鼻咽頭炎	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.4)
内分泌障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
免疫系障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)
過敏症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)
糖尿病	0	1 (0.5)	1 (0.5)

PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団
注：被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者には当該有害事象が 1 回のみ発現したものとした。
表には関連する投与ごとの被験者数及び割合（n (%)）を示す。
割合は集団の被験者数に基づく。
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.5.1

2.7.6.1.2.8.2 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象（IgPro10 再安定化期間）

2.7.6.1.2.8.2.1 死亡（IgPro10 再安定化期間）

IgPro10 再安定化期間中に死亡例は認められなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に試験に参加したが組み入れられなかった 1 例（被験者 ID：[redacted]）が、スクリーニング中に試験治療外の重篤な有害事象で死亡した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listings 16.2.4.1.1 及び 16.2.7.3）。当該被験者の叙述を以下に示す。

被験者 ID：	[redacted]		
叙述の記載理由：	死亡		
PT；医師報告用語	肺塞栓症；Pulmonary Embolism（肺塞栓症）		
性別：	[redacted]	投与：	該当せず
年齢：	5[redacted] 歳	ロット番号：	該当せず
人種：	[redacted]	投与開始日：	該当せず
治験実施医療機関番号：	[redacted]	事象発現時の投与期間：	スクリーニング
症例の報告された国：	[redacted]		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Privigen 80 g、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Privigen 100 g が投与された。スクリーニング時の体重は 9[redacted]kg であった。報告されたその他の既往歴に、良性前立腺肥大症（20[redacted] 年）、咳嗽（20[redacted] 年）、食欲減退（20[redacted] 年）、疲労（20[redacted] 年）、高コレステロール血症（20[redacted] 年）、高尿酸血症（20[redacted] 年）があった。CIDP 治療薬として、アザチオプリン 100 mg の 1 日 2 回経口投与が含まれた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は試験に参加した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、スクリーニング中に肺塞栓症の重篤な有害事象が発現し、同日、被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。この重篤な有害事象は、治験責任医師により IgPro10 と関連なしと判断された。

2.7.6.1.2.8.2.2 その他の重篤な有害事象（IgPro10 再安定化期間）

11 例（5.3%）に各 1 件の重篤な有害事象が発現した。このうち 7 件（過敏症、肺塞栓症、拡張期血圧上昇、CIDP、呼吸不全、発疹及び片頭痛）は治験薬と因果関係のある重篤な有害事象であった。転帰はいずれも回復であった。

当該被験者の叙述を以下に示す。

被験者 ID：	0560[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な特に注目すべき有害事象		
PT；医師報告用語	過敏症；Allergic reaction（アレルギー反応）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	6[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	*1 月 23 日
治験実施医療機関番号：	0560[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	ベルギー		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：0560[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Sandoglobulin 158 g、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Sandoglobulin 159 g 及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Sandoglobulin 160 g が投与された。スクリーニング時の体重は 8[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、動脈高血圧症（19[redacted] 年）、高コレステロール血症（20[redacted] 年）及び 2 型糖尿病（20[redacted] 年）があった。

*　1 月 23 日～24 日、被験者は IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1,700 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は 26 mL/hr で開始され、最大 408 mL/hr まで調整された。Week 4（　*　2 月 14 日）及び Week 7（　*　3 月 07 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

*　3 月 07 日、Week 7 の IgPro10（800 mL）の投与が終了する少し前に、被験者にアレルギー反応の重篤な特に注目すべき有害事象が発現した。症状として胸痛並びに上唇及び咽頭の腫脹が発現した。脈拍及び血圧の測定値は正常であった。投与が中止され、Phenergan 25 mg が静脈内投与され、症状は改善した。　*　3 月 09 日、重篤な特に注目すべき有害事象は回復した。この重篤な特に注目すべき有害事象は中等度であり、治験責任医師により IgPro10 と関連ありと判断された。

無作為割付けの基準を満たさなかったため、　*　3 月 28 日、被験者は試験を中止した。

被験者 ID：	1240[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	うっ血性心不全；Congestive Heart Failure（うっ血性心不全）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	7[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	*2 月 21 日
治験実施医療機関番号：	1240[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	カナダ		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：1240[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Gamunex 80 g が投与された。スクリーニング時の体重は 8[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、

前立腺癌（19[redacted]年～20[redacted]年）、気管支喘息（19[redacted]年）、骨粗鬆症（20[redacted]年）、高コレステロール血症（20[redacted]年）及び冠動脈疾患（20[redacted]年）があった。

＊　2月21日、被験者はIgPro10の導入用量（2 g/kg bw；1,680 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は25 mL/hrで開始され、最大200 mL/hrまで調節された。

＊　3月22日、被験者はうっ血性心不全の重篤な有害事象により入院した。被験者にはLasix 20 mgが静脈内ボーラス投与（1回）、Digoxin 0.125 mgが1日1回投与及びSpironolactone 25 mgが1日2回投与された。発現から22日後の　＊　4月13日、重篤な有害事象は回復した。重篤な有害事象は中等度で、治験責任医師によりIgPro10と関連なしと判断された。この重篤な有害事象のため、IgPro10再安定化期間のWeek 4の試験来院は行われなかった。Week 7（　＊　4月05日）、Week 10（　＊　4月25日～26日）及びWeek 13（　＊　5月15日）にIgPro10の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

被験者には、重篤な有害事象のうっ血性心不全と合併して、頻脈性不整脈の中等度の有害事象並びに下肢浮腫及び心拡大の軽度の有害事象も発現したが、いずれも治験責任医師によりIgPro10と関連なしと判断された。

無作為割付けの基準を満たさなかったため、Week 13（　＊　5月15日）に被験者は試験を中止した。

被験者ID：	2030[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー； Worsening of CIDP（CIDP増悪）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	6[redacted]歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	＊4月17日
治験実施医療機関番号：	2030[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10再安定化
症例の報告された国：	チェコ共和国		

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者ID：2030[redacted]はCIDPと診断された。試験前のIVIG療法として20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にFlebogamma 25 gが投与された。スクリーニング時の体重は8[redacted] kgであった。報告されたその他の既往歴に、甲状腺機能低下症（20[redacted]年）及び甲状腺の手術（20[redacted]年）があった。

被験者は、　＊　4月17日から4月19日までの3日間、IgPro10の導入用量（2 g/kg bw；1719 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は26 mL/hrで開始され、最大413 mL/hrまで調節された。Week 4（　＊　5月06日～07日）及びWeek 7（　＊　5月27日～28日）にIgPro10の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

＊　5月29日、被験者にCIDP増悪の重篤な有害事象が発現した。12日後の　＊　6月10日に重篤な有害事象が回復するまで、被験者にはSolu-Medrol 250 mgが1日1回静脈内投与

された。この重篤な有害事象は中等度で、治験責任医師により IgPro10 と関連なしと判断された。被験者は、本試験においてこれ以上の IgPro10 の投与を受けなかった。

無作為割付けの基準を満たさなかったため、　　*　6 月 05 日に被験者は試験を中止した。

被験者 ID：	2330[redacted]		
叙述の記載理由：	試験中止に至った重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	肺塞栓症；Pulmonary Embolism（肺塞栓症）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	6[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	*1 月 05 日
治験実施医療機関番号：	2330[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	エストニア		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：2330[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Octagam 36 g、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Octagam 37.5 g がそれぞれ投与された。スクリーニング時の体重は 9[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年）があった。

被験者は、　　*　1 月 05 日から 1 月 06 日までの 2 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1,860 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は 50 mL/hr で開始され、最大 300 mL/hr まで調節された。

IgPro10 の初回投与の前日（　　*　1 月 04 日）、被験者に軽度の右下肢腫脹が発現した。高齢であり、右下肢腫脹は血栓症の交絡因子／素因と考えられた。右下肢腫脹の原因を特定するための検査は実施されなかった。右下肢腫脹に対し抗炎症薬（diclofenac）が投与され、事象は　　*　2 月 03 日に回復した。同日、被験者に肺塞栓症の重篤な有害事象が発現した。この重篤な有害事象により、Week 4 の IgPro10 は投与されなかった。被験者に息切れ及び全身の脱力が発現した。治験責任医師は D-ダイマー検査（結果は 4.36［正常値 ＜0.5］）及びコンピュータ断層血管撮影を実施し、その結果、肺動脈血栓症と診断された。被験者の既往歴に血栓塞栓症はなかった。被験者には 1 日 2 回の Clexane 80 mg が 3 日間、その後 1 日 1 回 Xarelto 20 mg が投与された。この重篤な有害事象は中等度であり、治験責任医師により IgPro10 と関連ありと判断された。

それ以上の IgPro10 は投与されず、　　*　2 月 03 日、この重篤な有害事象により被験者は試験を中止した。　　*　2 月 26 日、重篤な有害事象は回復した。

被験者 ID：	2500[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	心膜炎；Dry Pericarditis（乾性心膜炎）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	5[redacted]歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	*8 月 11 日
治験実施医療機関番号：	2500[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	フランス		

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者 ID：2500[redacted]は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日に Privigen 45 g が投与された。スクリーニング時の体重は 6[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、側弯症（19[redacted]年）、慢性背部痛及び喫煙（19[redacted]年から持続）があった。

被験者は、　*　8 月 11 日から　*　8 月 13 日までの 3 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1400 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は 20 mL/hr で開始され、最大 147 mL/hr まで調節された。Week 4（　*　9 月 02 日～03 日）及び Week 7（　*　9 月 22 日～23 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

*　10 月 12 日、IgPro10 再安定化期間の Week 10 の予定来院の前日、被験者に乾性心膜炎の重篤な有害事象が発現した。被験者には Aspegic 1 g が 1 日 3 回投与された。　*　11 月 21 日、重篤な有害事象は回復した。この重篤な有害事象は中等度で、治験責任医師により IgPro10 と関連なしと判断された。この重篤な有害事象により、IgPro10 再安定化期間の Week 10 の IgPro10 投与は中断された（10 日間遅延）。

Week 10（　*　10 月 23 日～24 日）及び Week 13（　*　11 月 13 日～14 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

被験者は、Week 13 に IgPro10 再安定化期間を完了した。

被験者は、IgPro20 0.2 g/kg 群に無作為割り付けされ、　*　11 月 20 日及び 21 日に皮下投与期間の Week 1 の投与を受けた。　*　5 月 06 日、被験者は本試験を完了した。

被験者 ID：	3800[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	拡張期血圧上昇； Increase in Diastolic Blood Pressure（拡張期血圧上昇）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	3[redacted]歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	*3 月 31 日
治験実施医療機関番号：	3800[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	イタリア		

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者 ID：3800[redacted]は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日に Venital 150 g、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日に Privigen 60 g、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日に Privigen 90 g、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日に Privigen 60 g 及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日に Privigen 150 g が投与された。スクリーニング時の体重は 9[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に食道炎グレード B（20[redacted]年）があった。

被験者は、　＊　3 月 31 日から　＊　4 月 03 日までの 4 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1800 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は 27 mL/hr で開始され、最大 150 mL/hr まで調節された。

＊　4 月 04 日、被験者に拡張期血圧上昇の重篤な有害事象が発現した。スクリーニング時の血圧は 140/90 mmHg であった。拡張期血圧は、IgPro10 導入投与の Day 4 までスクリーニング時の値を下回っていたが、100 mmHg まで上昇した。　＊　4 月 17 日、重篤な有害事象は回復した。この重篤な有害事象は重度で、治験責任医師により IgPro10 と関連ありと判断された。

＊　4 月 18 日、被験者は試験の中止を選択し、それ以上の IgPro10 は投与されなかった。

被験者 ID：	3920[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー； Exacerbation of CIDP（CIDP 増悪）		
性別：	[redacted]	投与：	該当せず（初回の事象） IgPro10（2 回目の事象）
年齢：	3[redacted]歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	＊8 月 06 日
治験実施医療機関番号：	3920[redacted]	事象発現時の投与期間：	IVIG 休薬 （初回の事象） IgPro10 再安定化 （2 回目の事象）
症例の報告された国：	日本		

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者 ID：3920[redacted]は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日に献血グロベニン-I 30 g が投与された。スクリーニング時の体重は 7[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、睡眠時無呼吸症候群（20[redacted]年）、慢性胃炎（20[redacted]年）、便秘（20[redacted]年）及び慢性気管支炎（20[redacted]年）があった。

＊　7 月 08 日、被験者は試験に参加した。　＊　7 月 13 日、被験者に CIDP 増悪の重篤な有害事象が発現した。この重篤な有害事象は、　＊　7 月 27 日に被験者が IgPro10 再安定化期間に移行した時点で回復した。この重篤な有害事象は中等度であった。

被験者は、　＊　8 月 06 日から 10 日までの 5 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1575 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は 20 mL/hr で開始、最大 100 mL/hr まで調節された。Week 4（　＊　8 月 27 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

＊　9 月 11 日、被験者に 2 回目の CIDP 増悪の重篤な有害事象が発現した。この重篤な有害事象は中等度で、治験責任医師により IgPro10 と関連ありと判断された。

Week 7（　＊　9 月 15 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

無作為割付けの基準を満たさなかったため、　＊　9 月 25 日、被験者は試験を中止した。

＊　10 月 09 日、重篤な有害事象は回復した。

被験者 ID：	7240[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	胆石症；Complicated Cholelithiasis（合併症を伴う胆石症）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	6[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	＊6 月 21 日
治験実施医療機関番号：	7240[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	スペイン		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：7240[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Privigen 120 g が投与された。スクリーニング時の体重は 9[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、慢性貧血（19[redacted] 年）、高血圧（19[redacted] 年）、糖尿病（19[redacted] 年）、うつ病（19[redacted] 年）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年）及び高コレステロール血症（20[redacted] 年）があった。

被験者は、　＊　5 月 03 日に試験に参加し、　＊　6 月 21 日から 25 日まで 5 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1900 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は報告されていない。Week 4（　＊　7 月 15 日～16 日）、Week 7（　＊　8 月 05 日～06 日）及び Week 10（　＊　8 月 26 日～27 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

＊　9 月 01 日、被験者に合併症を伴う胆石症の重篤な有害事象が発現し、　＊　10 月 01 日に回復した。この重篤な有害事象は重度で、治験責任医師により IgPro10 と関連なしと判断された。この重篤な有害事象により IgPro10 の投与が中断された。

被験者には　＊　7 月 19 日に腎仙痛の中等度の有害事象、　＊　8 月 01 日～02 日に腹痛の軽度の有害事象、　＊　9 月 07 日に腎結石排出の軽度の有害事象も発現したが、いずれも治験責任医師により IgPro10 と関連なしと判断された。

Week 13（　＊　9 月 16 日～17 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。被験者は、Week 13 に IgPro10 再安定化期間を完了した。

被験者 ID：	7240[redacted]		
叙述の記載理由：	試験中止に至った重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	呼吸不全；Respiratory Failure（呼吸不全）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	4[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	＊12 月 02 日
治験実施医療機関番号：	7240[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	スペイン		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：7240[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Flebogamma 120 g が投与された。さらに、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日にも Flebogamma 50 g が投与された。スクリーニング時の体重は 5[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、慢性閉塞性肺疾患（20[redacted] 年）及び鉄欠乏性貧血（20[redacted] 年）があった。

被験者は、　＊　12 月 02 日から 04 日までの 3 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1,120 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は 17 mL/hr で開始され、最大 120 mL/hr まで調節された。Week 4（　＊　12 月 23 日～24 日）、Week 7（　＊　1 月 13 日～14 日）及び Week 10（　＊　2 月 03 日～04 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

＊　2 月 24 日、被験者に呼吸不全の重篤な有害事象が発現し、　＊　3 月 07 日に回復した。

この重篤な有害事象の発現とそれに伴う入院の 1 週間前、被験者は、呼吸困難の悪化、関節筋肉痛、非化膿性喀出の増加及び四肢すべての筋力低下を呈し、来院した。感染症が疑われ、levofloxacin 500 mg が静脈内投与された。入院時、$PaCO_2$ は 64 で、高炭酸ガス血症を示した。Methylprednisolone 及び Flebogamma 25 g が 3 日間静脈内投与され、被験者は、非侵襲的換気下で回復した。Prednisone 50 mg の経口投与が継続された。

この重篤な有害事象は重度であり、治験責任医師により、既存の慢性閉塞性肺疾患の増悪及び IgPro10 の有効性欠如に起因する CIDP 増悪と関連ありと判断された。それ以上の IgPro10 は投与されず、　＊　2 月 27 日、被験者は重篤な有害事象により試験を中止した。

被験者 ID：	7240[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な特に注目すべき有害事象		
PT；医師報告用語	発疹；Acute Rash Cutaneous（急性皮疹）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	5[redacted]歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	＊4 月 02 日
治験実施医療機関番号：	7240[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	スペイン		

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者 ID：7240[redacted]は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日に Privigen 150 g が投与された。スクリーニング時の体重は 7[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に Privigen に対する軽度の発疹反応（20[redacted]年）があった。

被験者は、　＊　4 月 02 日から 4 月 05 日までの 4 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1,450 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は 50 mL/hr で開始され、最大 80 mL/hr まで調節された。

＊　4 月 02 日、IgPro10 の投与開始から約 1 時間後、被験者に急性皮疹の重篤な特に注目すべき有害事象が発現した。Polarmine 5 mg が静脈内投与され、　＊　4 月 03 日、事象は回復した。この重篤な特に注目すべき有害事象は軽度であり、治験責任医師により IgPro10 と関連ありと判断された。この重篤な有害事象の発現による IgPro10 の用量変更はなかった。

Week 4（　＊　4 月 25 日～26 日）、Week 7（　＊　5 月 16 日～17 日）及び Week 10（　＊　6 月 06 日～07 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

被験者は Week 10 に試験の IgPro10 再安定化期間を完了した。

被験者は皮下投与のプラセボ群に無作為割り付けされ、皮下投与期間の Week 1 の用量を　＊　6 月 12 日及び 13 日に投与された。　＊　11 月 29 日、被験者は本試験を完了した。

被験者 ID：	8260[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	片頭痛；Worsening of Migraine（片頭痛悪化）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	3[redacted]歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	＊6 月 19 日
治験実施医療機関番号：	8260[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	英国		

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者 ID：8260[redacted]は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に Privigen

65 g が投与された。スクリーニング時の体重は 7[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、鎌状赤血球キャリア（HbAS）（19[redacted] 年）、そう痒症（20[redacted] 年）、特発性頭蓋内圧亢進症（20[redacted] 年）及び片頭痛（20[redacted] 年）があった。

被験者は、　　＊　6 月 19 日から 6 月 20 日までの 2 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1510 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は 23 mL/hr で開始され、最大 200 mL/hr まで調節された。

＊　6 月 22 日、被験者に片頭痛悪化の重篤な有害事象が発現し、　　＊　7 月 09 日に回復した。この重篤な有害事象の間、報告されていた片頭痛用の併用薬に変更はなかった。この重篤な有害事象は中等度で、治験責任医師により IgPro10 と関連ありと判断された。この重篤な有害事象による IgPro10 の用量変更はなかった。

Week 4（　　＊　7 月 10 日）、Week 7（　　＊　7 月 31 日）及び Week 10（　　＊　8 月 21 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

被験者は、Week 10 に IgPro10 再安定化期間を完了した。

被験者は皮下投与のプラセボ群に無作為割り付けされ、皮下投与期間の Week 1 の用量を　　＊　8 月 28 日及び 29 日に投与された。CIDP の再発のため、被験者は　　＊　10 月 18 日（皮下投与期間の Week 8）に IgPro10 の救済治療を開始した。　　＊　11 月 06 日、被験者は IgPro20／プラセボの有効性欠如のため、本試験を中止した。

2.7.6.1.2.8.2.3　その他の重要な有害事象（IgPro10 再安定化期間）

4 例に各 1 件の試験中止に至った有害事象（肺塞栓症、腎不全、呼吸不全及び頭痛）が発現した。いずれも IgPro10 と因果関係のある有害事象であり、転帰は回復であった。

12 例（5.8%）に各 1 件の特に注目すべき有害事象が発現した。このうち 10 件は軽度又は中等度であった。8 例（3.9%）に溶血性イベント（溶血又は溶血性貧血）と報告された有害事象が発現した。その他の事象（発疹、過敏症、表在性血栓性静脈炎及び肺塞栓症各 1 件）はすべて 1 例に発現した。表在性血栓性静脈炎を除き、これらすべての特に注目すべき有害事象は IgPro10 と因果関係ありと判断された。これらの特に注目すべき有害事象はいずれも試験期間中に回復し、溶血性イベントのうち 3 件は無作為割付け後に回復した。

PSDS の 207 例のうち、14 例（6.8%）が溶血基準を満たした。このうちほとんど（14 例中 11 例）の血液型は非 O 型であり、8 例が A 型であった。溶血又は溶血性貧血の有害事象が発現した 8 例中 2 例及び溶血に関連する臨床検査値異常が発現した 14 例中 1 例のみが溶血基準を満たしていた。このことから、溶血基準を満たした被験者のほとんどに臨床症状が現れなかったことが示された。有害事象又は溶血基準のいずれかにより溶血と判断された被験者のうち、治療的介入を要した被験者はいなかった。

2.7.6.1.2.8.3 臨床検査値（IgPro10 再安定化期間）

有害事象として報告された臨床検査値異常はすべて軽度又は中等度であった。これらの事象のほとんどは IgPro10 と因果関係なしと判断され、転帰は回復であった。臨床検査に関連する有害事象として報告された事象以外、ベースライン来院（Week 1 Day 1 の IgPro10 投与前）から Week 10 までに認められた臨床検査値の変動に臨床的に重要なものはなかった。

2.7.6.1.2.8.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見（IgPro10 再安定化期間）

試験期間中、バイタルサインに臨床的に重要な変動は認められず、Week 10 での心電図検査（日本人被験者のみ実施）でも、正常から異常への所見の変動は認められなかった。

2.7.6.1.2.9 安全性の結果（IgPro10 救済治療期間）

IgPro10 を救済薬として投与した場合、忍容性は良好であり、IgPro10 再安定化期間中に認められた安全性プロファイルと同様であった。

2.7.6.1.2.9.1 有害事象（IgPro10 救済治療期間）

SOC 別及び PT 別の有害事象を表 2.7.6 - 19 に、SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象を表 2.7.6 - 20 に、SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象を表 2.7.6 - 21 に示す。

IgPro10 救済治療期間中、60 例中 17 例（28.3%）に 39 件の有害事象が発現した。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。1 例（1.7%）に 3 件の重度の有害事象が発現した。最も高頻度に発現した有害事象は、頭痛（4 例、6.7%）、悪心（4 例、6.7%）及び溶血（2 例、3.3%）であった。その他の有害事象はすべて 1 例に発現した。

60 例中 9 例（15.0%）に 18 件の治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象が発現した。最も高頻度に発現した治験薬と因果関係のある有害事象は、頭痛（4 例、6.7%）、悪心（3 例、5.0%）及び溶血（2 例、3.3%）であった。その他すべての治験薬と因果関係のある有害事象は 1 例に発現した。

60 例中 11 例（18.3%）に 20 件の時間的に関連のある（すなわち、投与中又は最終投与終了後 72 時間以内に発現した）有害事象が発現した。最も高頻度に発現した時間的に関連のある有害事象は、頭痛（4 例、6.7%）及び悪心（3 例、5.0%）であった。その他の時間的に関連のある有害事象は個別の被験者に発現した。

IgPro10 再安定化期間と比べて、有害事象の発現頻度に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.6 - 19　IgPro10 救済治療期間：SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（RSDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=60)	 維持投与期間 (N=34)	 全体 (N=60)
全有害事象	16 (26.7)	3 (8.8)	17 (28.3)
胃腸障害	5 (8.3)	1 (2.9)	6 (10.0)
悪心	3 (5.0)	1 (2.9)	4 (6.7)
腹痛	1 (1.7)	0	1 (1.7)
上腹部痛	1 (1.7)	0	1 (1.7)
口唇浮腫	1 (1.7)	0	1 (1.7)
嘔吐	1 (1.7)	0	1 (1.7)
神経系障害	4 (6.7)	2 (5.9)	5 (8.3)
頭痛	3 (5.0)	2 (5.9)	4 (6.7)
失神	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血液およびリンパ系障害	3 (5.0)	0	3 (5.0)
溶血	2 (3.3)	0	2 (3.3)
貧血	1 (1.7)	0	1 (1.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (5.0)	0	3 (5.0)
聴神経腫	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Ｂ細胞性リンパ腫	1 (1.7)	0	1 (1.7)
皮膚血管腫	1 (1.7)	0	1 (1.7)
臨床検査	2 (3.3)	0	2 (3.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血中アミラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.3)	0	2 (3.3)
背部痛	1 (1.7)	0	1 (1.7)
椎間板変性症	1 (1.7)	0	1 (1.7)
関節腫脹	1 (1.7)	0	1 (1.7)
腱炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.3)	0	2 (3.3)
接触性皮膚炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
そう痒性皮疹	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血管障害	2 (3.3)	0	2 (3.3)
静脈炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血管炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.7)	0	1 (1.7)
疼痛	1 (1.7)	0	1 (1.7)

表 2.7.6 - 19　IgPro10 救済治療期間：SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（RSDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=60)	 維持投与期間 (N=34)	 全体 (N=60)
肝胆道系障害	1 (1.7)	0	1 (1.7)
胆石症	1 (1.7)	0	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	1 (1.7)	0	1 (1.7)
鼻咽頭炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (3.3)
肺高血圧症	1 (1.7)	0	1 (1.7)
上気道咳症候群	0	1 (2.9)	1 (1.7)

RSDS = 救済薬安全性解析対象集団
注：被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者には当該有害事象が 1 回のみ発現したものとした。
表には関連する投与ごとの被験者数及び割合（n (%)）を示す。
割合は集団の被験者数に基づく。
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.5H

表 2.7.6 - 20　IgPro10 救済治療期間:SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（RSDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=60)	 維持投与期間 (N=34)	 全体 (N=60)
全有害事象	9 (15.0)	2 (5.9)	9 (15.0)
血液およびリンパ系障害	3 (5.0)	0	3 (5.0)
溶血	2 (3.3)	0	2 (3.3)
貧血	1 (1.7)	0	1 (1.7)
神経系障害	3 (5.0)	2 (5.9)	4 (6.7)
頭痛	3 (5.0)	2 (5.9)	4 (6.7)
胃腸障害	2 (3.3)	1 (2.9)	3 (5.0)
悪心	2 (3.3)	1 (2.9)	3 (5.0)
血管障害	2 (3.3)	0	2 (3.3)
静脈炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血管炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
臨床検査	1 (1.7)	0	1 (1.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)

RSDS = 救済薬安全性解析対象集団
注：被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者には当該有害事象が 1 回のみ発現したものとした。
表には関連する投与ごとの被験者数及び割合（n (%)）を示す。
割合は集団の被験者数に基づく。
Source: Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.5H

表 2.7.6 - 21 IgPro10 救済治療期間 : SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（RSDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=60)	 維持投与期間 (N=34)	 全体 (N=60)
全有害事象	10 (16.7)	2 (5.9)	11 (18.3)
胃腸障害	4 (6.7)	1 (2.9)	5 (8.3)
悪心	2 (3.3)	1 (2.9)	3 (5.0)
上腹部痛	1 (1.7)	0	1 (1.7)
口唇浮腫	1 (1.7)	0	1 (1.7)
神経系障害	4 (6.7)	2 (5.9)	5 (8.3)
頭痛	3 (5.0)	2 (5.9)	4 (6.7)
失神	1 (1.7)	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.3)	0	2 (3.3)
接触性皮膚炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
そう痒性皮疹	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血管障害	2 (3.3)	0	2 (3.3)
静脈炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血管炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
臨床検査	1 (1.7)	0	1 (1.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.7)	0	1 (1.7)
皮膚血管腫	1 (1.7)	0	1 (1.7)

RSDS = 救済薬安全性解析対象集団
注：被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者には当該有害事象が 1 回のみ発現したものとした。
表には関連する投与ごとの被験者数及び割合（n (%)）を示す。
割合は集団の被験者数に基づく。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.5.5H

2.7.6.1.2.9.2 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象（IgPro10 救済治療期間）

2.7.6.1.2.9.2.1 死亡（IgPro10 救済治療期間）

IgPro10 救済治療期間中に死亡例は認められなかった。

2.7.6.1.2.9.2.2 その他の重篤な有害事象（IgPro10 救済治療期間）

IgPro10 救済治療期間中、2 例（3.3%）に 4 件（1 例に 1 件、もう 1 例に 3 件）の重篤な有害事象が発現した。被験者 ID：6160[redacted] には IgPro10 と時間的に関連のある失神が発現し、追跡調査時に可能性のある別の原因として聴神経腫が診断された。転帰は回復であった。被験者 ID：1240[redacted] には、腹痛、B 細胞性リンパ腫及び肺高血圧症が発現した。腹痛の転帰は

回復、B 細胞性リンパ腫及び肺高血圧症の転帰は未回復であった。これらの重篤な有害事象はいずれも IgPro10 と因果関係なしと判断された。

当該被験者の叙述を以下に示す。

被験者 ID：	6160[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	失神；Syncope（失神）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	5[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	＊6 月 01 日
治験実施医療機関番号：	6160[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 救済治療
症例の報告された国：	ポーランド		

20[redacted] 年 [redacted] 月、被験者 ID：6160[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月に Kiovig（用量の報告なし）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Privigen 60 g が投与された。スクリーニング時の体重は 8[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、虫垂切除（19[redacted] 年）、膀胱腺腫（20[redacted] 年 [redacted] 月）、経尿道的膀胱切除（20[redacted] 年 [redacted] 月）及び動脈高血圧症（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）があった。

被験者は、皮下投与のプラセボ群に無作為割り付けされ、　＊　3 月 29 日及び 30 日に皮下投与期間の Week 1 の投与を受けた。

＊　5 月、被験者に血圧上昇の非重篤な有害事象が発現したが、回復中と判断された。　＊　6 月 01 日、被験者に軽度で非重篤な回転性めまい（消失日：　＊　8 月 24 日）及び軽度で非重篤な倦怠感（試験終了時点で持続中）が発現した。

＊　6 月 01 日（皮下投与期間の Week 10）、CIDP 再発のため IgPro10 による救済治療が開始された。　＊　6 月 01 日から 02 日までの 2 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1805 mL）が静脈内投与された。投与速度は 27 mL/hr で開始された。　＊　6 月 20 日、7 月 12 日、8 月 02 日及び 8 月 23 日に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

＊　6 月 04 日、被験者に合併症（血圧上昇）による失神の重篤な有害事象が発現した。同日、失神は回復した。失神の重篤な有害事象は中等度であり、治験責任医師により IgPro10 との関連なしと判断された。　＊　6 月 07 日、被験者は失神の診断のために入院し、betahistine 24 mg が 1 日 2 回（　＊　6 月 07 日～20 日）、cyanocobalamin 1000 µg が 1 日 1 回（　＊　6 月 10 日～20 日）投与された。　＊　6 月 09 日、被験者は非重篤な聴神経腫と診断された。　＊　6 月 18 日、被験者は退院した。この失神の重篤な有害事象による IgPro10 投与の変更又は中断はなかった。

＊　8 月 24 日、被験者は IgPro20／プラセボの有効性欠如により試験を中止した。

被験者 ID：	1240[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	腹痛；Abdominal pain（腹痛） B 細胞性リンパ腫；Diffuse Non-Hodgkin's Follicular Lymphoma（びまん性非ホジキン濾胞性リンパ腫） 肺高血圧症；Pulmonary Hypertension（肺高血圧症）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	7[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	*1 月 15 日
治験実施医療機関番号：	1240[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 救済治療
症例の報告された国：	カナダ		

19[redacted] 年 [redacted] 月、被験者 ID：1240[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Gamunex 100 g が投与された。スクリーニング時の体重は 5[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、卵巣良性腫瘍（19[redacted] 年）、両側卵管卵巣摘除（19[redacted] 年）、子宮摘出（19[redacted] 年）、うつ病（19[redacted] 年から持続）、卵巣良性腫瘍切除（19[redacted] 年）、骨粗鬆症（19[redacted] 年から持続）、消化性潰瘍（19[redacted] 年）、変形性関節症（19[redacted] 年から持続）、右足関節部骨折（19[redacted] 年）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年から持続）、裂孔ヘルニア（20[redacted] 年から持続）、高脂血症（20[redacted] 年から持続）、左股関節部骨折（20[redacted] 年）、左股関節形成（20[redacted] 年）、高血圧（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）、心筋梗塞（20[redacted] 年）、冠動脈疾患（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）、右手関節骨折（20[redacted] 年 [redacted] 月）、甲状腺腫大（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）及び甲状腺新生物（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）があった。

被験者は、皮下投与の IgPro20 0.4 g/kg 群に無作為割り付けされ、　*　1 月 09 日及び 10 日に皮下投与期間の Week 1 の投与のみを受けた。　*　1 月 15 日、CIDP の再発は認められなかったが、治験実施医療機関の手違いにより IgPro10 による救済治療が開始された。　*　1 月 15 日から 16 日までの 2 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1,000 mL）が静脈内投与された。投与速度は 15 mL/hr で開始された。被験者にはこれ以上救済薬としての IgPro10 は投与されなかった。

*　1 月 31 日、被験者に重度の腹痛の重篤な有害事象並びに軽度の悪心、軽度の嘔吐及び軽度の背部痛の非重篤な有害事象が発現した。　*　2 月 02 日、被験者は腹痛のため入院し、軽度の血中アミラーゼ増加及び軽度の椎間板変性症（下部腰椎）の非重篤な有害事象が発現した。　*　2 月 03 日、軽度の胆石症の非重篤な有害事象が発現した。被験者の酵素レベルは正常であったことから膵炎の可能性は否定された。腹痛は IgPro10 と関連なしと判断された。　*　2 月 06 日、血中アミラーゼ増加は回復したが、胆石症は未回復であった。　*　2 月 08 日、腹痛、悪心及び嘔吐は回復した。　*　2 月 14 日、検査の結果、被験者に重度 B 細胞性リンパ腫の重篤な有害事象が発現したことが明らかとなった。　*　2 月（日付不明）、心エコー検査により重度の肺高血圧症が示され、重篤な有害事象と判断された。被験者に肺高

血圧症のリスクファクターはなく、症状は認められなかった。原因は不明であった。　　*　2 月 24 日、被験者は試験を中止した（被験者による同意撤回）。入院中、必要に応じて Solpadeine、脊椎傍ブロックを介した lidocaine 2% 10 mL、12 時間ごとの ketorolac tromethamine 30 mg、1 日 1 回の docusate sodium 100 mg 及び 1 日 1 回の chlorambucil 2 mg が投与された。　　*　2 月 24 日の退院時、悪心、嘔吐及び腹痛は改善し、化学療法が開始された。B 細胞性リンパ腫及び肺高血圧症の重篤な有害事象は未回復であり、IgPro10 と関連なしと判断された。

*　2 月 24 日、被験者は試験の中止を要請した。

2.7.6.1.2.9.2.3　その他の重要な有害事象

IgPro10 救済治療期間中に試験中止に至った有害事象は認められなかった。

IgPro10 救済治療期間中、2 例（3.3%）に各 1 件の溶血の特に注目すべき有害事象が発現した。このうちの 1 例及び注目すべき有害事象として報告されなかった別の 1 例の計 2 例（5.9%）が溶血基準を満たした。

2.7.6.1.2.9.3　臨床検査値（IgPro10 救済治療期間）

有害事象として報告された臨床検査値異常はすべて軽度又は中等度であった。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中乳酸脱水素酵素増加の有害事象は IgPro10 と因果関係ありと判断された。いずれの有害事象も転帰は回復であった。臨床検査に関連する有害事象として報告された事象以外、IgPro10 救済治療ベースライン来院（IgPro10 救済治療期間の Week 1 Day 1 の IgPro10 投与前）からの臨床検査値の変動に臨床的に重要なものはなかった。

2.7.6.1.2.9.4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連するその他の所見（IgPro10 救済治療期間）

バイタルサインに一貫した又は臨床的に重要な変動は認められなかった。IgPro10 救済治療期間中、心電図検査は実施されなかった。

2.7.6.1.2.10　安全性の結果（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

皮下投与した場合、IgPro20 のいずれの用量もプラセボも忍容性は良好であり、安全性プロファイルは市販製剤の承認された処方情報と同様であった。

2.7.6.1.2.10.1　有害事象（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

SOC 別及び PT 別の有害事象を表 2.7.6 - 22 に、SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象を表 2.7.6 - 23 に、SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象を表 2.7.6 - 24 に示す。

皮下投与期間に、プラセボ群で 21 例（36.8%）に 52 件、IgPro20 0.2 g/kg 群で 33 例（57.9%）に 158 件、IgPro20 0.4 g/kg 群で 30 例（51.7%）に 114 件の有害事象が発現した。これらの有害事象は、ほとんどが局所反応の有害事象[3]であった。局所反応の有害事象は、IgPro20 0.2 g/kg 群で 11 例（19.3%）に 54 件（1 例に局所反応の有害事象が 30 件発現）、IgPro20 0.4 g/kg 群で 17 例（29.3%）に 49 件（1 例に局所反応の有害事象が 17 件発現）発現した。

投与あたりの有害事象発現率は、プラセボ群では 0.034 であり、IgPro20 群では 0.4 g/kg 群（0.051）よりも 0.2 g/kg 群（0.079）で高かった。

3 つの投与群で報告された有害事象はほとんどが軽度又は中等度であった。

プラセボ群で 10 例（17.5%）に 14 件、IgPro20 0.2 g/kg 群で 17 例（29.8%）に 71 件、IgPro20 0.4 g/kg 群で 20 例（34.5%）に 64 件の治験薬と因果関係のある有害事象が発現した。全体で、最も高頻度に発現した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、局所反応の有害事象であった。その他の治験薬と因果関係のある有害事象はすべて、いずれの投与群でも被験者の 10%以下で発現した。

プラセボ群で 19 例（33.3%）に 37 件、IgPro20 0.2 g/kg 群で 29 例（50.9%）に 115 件、IgPro20 0.4 g/kg 群で 25 例（43.1%）に 88 件の時間的に関連のある（すなわち、投与開始時から投与終了後 72 時間以内に発現）有害事象が発現した。全体で、最も高頻度に発現した時間的に関連のある有害事象は注入部位紅斑で、局所反応の有害事象であった。

[3] MedDRA 高位語（HLT）の「投与部位反応 NEC」、「注入部位反応」及び「注射部位反応」に含まれるすべての有害事象を本質的な仮の SOC「局所反応」に分類した。

表 2.7.6 - 22　皮下投与期間：SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数 (%) プラセボ (N=57)	 0.2 IgPro20 (N=57)	 0.4 IgPro20 (N=58)	 全体 (N=172)
全有害事象	21 (36.8)	33 (57.9)	30 (51.7)	84 (48.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (10.5)	16 (28.1)	18 (31.0)	40 (23.3)
注入部位紅斑	0	5 (8.8)	10 (17.2)	15 (8.7)
注入部位腫脹	2 (3.5)	5 (8.8)	6 (10.3)	13 (7.6)
注入部位硬結	1 (1.8)	2 (3.5)	3 (5.2)	6 (3.5)
注入部位熱感	0	0	3 (5.2)	3 (1.7)
インフルエンザ様疾患	1 (1.8)	0	2 (3.4)	3 (1.7)
注入部位疼痛	2 (3.5)	3 (5.3)	2 (3.4)	7 (4.1)
注入部位そう痒感	0	0	2 (3.4)	2 (1.2)
歩行障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位血管外漏出	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位腫瘤	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (1.2)
適用部位紅斑	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
疲労	1 (1.8)	5 (8.8)	0	6 (3.5)
注入部位血腫	1 (1.8)	2 (3.5)	0	3 (1.7)
注入部位出血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位浮腫	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位発疹	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
倦怠感	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
局所反応	4 (7.0)	11 (19.3)	17 (29.3)	32 (18.6)
注入部位紅斑	0	5 (8.8)	10 (17.2)	15 (8.7)
注入部位腫脹	2 (3.5)	5 (8.8)	6 (10.3)	13 (7.6)
注入部位硬結	1 (1.8)	2 (3.5)	3 (5.2)	6 (3.5)
注入部位熱感	0	0	3 (5.2)	3 (1.7)
注入部位疼痛	2 (3.5)	3 (5.3)	2 (3.4)	7 (4.1)
注入部位そう痒感	0	0	2 (3.4)	2 (1.2)
注入部位血管外漏出	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位腫瘤	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (1.2)
注入部位血腫	1 (1.8)	2 (3.5)	0	3 (1.7)
注入部位出血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位浮腫	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位発疹	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	4 (7.0)	7 (12.3)	7 (12.1)	18 (10.5)
湿疹	0	0	2 (3.4)	2 (1.2)
接触性皮膚炎	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.2)
皮膚乾燥	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
紅斑	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.2)
そう痒症	1 (1.8)	2 (3.5)	1 (1.7)	4 (2.3)
発疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)

表 2.7.6 - 22 皮下投与期間：SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) プラセボ (N=57)	 0.2 IgPro20 (N=57)	 0.4 IgPro20 (N=58)	 全体 (N=172)
皮膚反応	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
皮下出血	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
全身性そう痒症	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
皮膚剥脱	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
皮膚病変	1 (1.8)	2 (3.5)	0	3 (1.7)
感染症および寄生虫症	8 (14.0)	13 (22.8)	6 (10.3)	27 (15.7)
鼻咽頭炎	1 (1.8)	4 (7.0)	2 (3.4)	7 (4.1)
上気道感染	2 (3.5)	3 (5.3)	2 (3.4)	7 (4.1)
消化管感染	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
気道感染	0	2 (3.5)	1 (1.7)	3 (1.7)
敗血症	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
歯感染	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
ウイルス感染	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
細菌感染	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
気管支炎	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
医療機器関連感染	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
憩室炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
インフルエンザ	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
咽頭炎	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
肺炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
トリコフィトン感染症	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
尿路感染	3 (5.3)	1 (1.8)	0	4 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (7.0)	10 (17.5)	6 (10.3)	20 (11.6)
四肢痛	0	1 (1.8)	3 (5.2)	4 (2.3)
関節痛	1 (1.8)	3 (5.3)	1 (1.7)	5 (2.9)
関節障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
背部痛	1 (1.8)	3 (5.3)	1 (1.7)	5 (2.9)
筋骨格痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
骨折による偽関節	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
筋痙縮	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
筋力低下	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
筋肉痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
変形性脊椎症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
神経系障害	4 (7.0)	6 (10.5)	6 (10.3)	16 (9.3)
頭痛	2 (3.5)	4 (7.0)	4 (6.9)	10 (5.8)
感覚鈍麻	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
神経圧迫	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
神経根痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
浮動性めまい	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)

表 2.7.6 - 22　皮下投与期間：SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) プラセボ (N=57)	 0.2 IgPro20 (N=57)	 0.4 IgPro20 (N=58)	 全体 (N=172)
異常感覚	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
神経痛	0	2 (3.5)	0	2 (1.2)
錯感覚	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	1 (1.8)	0	3 (5.2)	4 (2.3)
耳鳴	0	0	2 (3.4)	2 (1.2)
回転性めまい	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (1.2)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
胃腸障害	6 (10.5)	6 (10.5)	3 (5.2)	15 (8.7)
腹部膨満	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)	4 (2.3)
下痢	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)	4 (2.3)
悪心	2 (3.5)	0	1 (1.7)	3 (1.7)
嘔吐	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.7)	3 (1.7)
腹部不快感	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
上腹部痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
便秘	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
鼡径ヘルニア	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
食道痙攣	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.5)	7 (12.3)	3 (5.2)	12 (7.0)
転倒	0	3 (5.3)	1 (1.7)	4 (2.3)
足骨折	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.2)
頭部損傷	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
靭帯捻挫	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
動物咬傷	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
第２度熱傷	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
挫傷	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
擦過傷	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
手骨折	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
裂傷	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
処置による疼痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
脊椎骨折	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
血管障害	0	3 (5.3)	3 (5.2)	6 (3.5)
高血圧	0	2 (3.5)	2 (3.4)	4 (2.3)
血腫	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
ほてり	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (3.4)	2 (1.2)
貧血	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
白血球減少症	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
臨床検査	2 (3.5)	3 (5.3)	2 (3.4)	7 (4.1)
C－反応性蛋白増加	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
肝機能検査異常	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
血圧上昇	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)

表 2.7.6 - 22 皮下投与期間：SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) プラセボ (N=57)	 0.2 IgPro20 (N=57)	 0.4 IgPro20 (N=58)	 全体 (N=172)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
心拍数増加	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
リンパ球数減少	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
好中球数増加	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
体重減少	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
体重増加	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
急性胆嚢炎	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
精神障害	1 (1.8)	3 (5.3)	1 (1.7)	5 (2.9)
パニック発作	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
不安	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
うつ病	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
悪夢	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
睡眠障害	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
腎および尿路障害	0	2 (3.5)	1 (1.7)	3 (1.7)
血尿	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
尿失禁	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
尿閉	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	5 (8.8)	1 (1.7)	7 (4.1)
口腔咽頭痛	0	2 (3.5)	1 (1.7)	3 (1.7)
咳嗽	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
労作性呼吸困難	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
鼻出血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
眼障害	1 (1.8)	2 (3.5)	0	3 (1.7)
結膜出血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
緑内障	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
霧視	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
代謝および栄養障害	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
食欲減退	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
甲状腺の良性新生物	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
慢性リンパ性白血病	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)

SDS = 安全性解析対象集団
注：被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者には当該有害事象が 1 回のみ発現したものとした。
表には被験者数及び割合（n (%)）を示す。
割合は集団の被験者数に基づく。
MedDRA 高位語（HLT）の「投与部位反応 NEC」、「注入部位反応」に含まれるすべての有害事象を本質的な仮の SOC「局所反応」に分類した。それぞれの PT も対応する元の MedDRA SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」下に一覧表にした。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.3.1H

表 2.7.6 - 23 皮下投与期間：SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数 (%) プラセボ (N=57)	 0.2 IgPro20 (N=57)	 0.4 IgPro20 (N=58)	 全体 (N=172)
全有害事象	10 (17.5)	17 (29.8)	20 (34.5)	47 (27.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.3)	12 (21.1)	14 (24.1)	29 (16.9)
注入部位紅斑	0	3 (5.3)	8 (13.8)	11 (6.4)
注入部位腫脹	1 (1.8)	5 (8.8)	6 (10.3)	12 (7.0)
注入部位熱感	0	0	3 (5.2)	3 (1.7)
注入部位硬結	0	2 (3.5)	2 (3.4)	4 (2.3)
注入部位疼痛	0	3 (5.3)	2 (3.4)	5 (2.9)
歩行障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位血管外漏出	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位腫瘤	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位そう痒感	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
疲労	1 (1.8)	3 (5.3)	0	4 (2.3)
注入部位血腫	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
注入部位出血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位浮腫	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位発疹	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
局所反応	2 (3.5)	9 (15.8)	14 (24.1)	25 (14.5)
注入部位紅斑	0	3 (5.3)	8 (13.8)	11 (6.4)
注入部位腫脹	1 (1.8)	5 (8.8)	6 (10.3)	12 (7.0)
注入部位熱感	0	0	3 (5.2)	3 (1.7)
注入部位硬結	0	2 (3.5)	2 (3.4)	4 (2.3)
注入部位疼痛	0	3 (5.3)	2 (3.4)	5 (2.9)
注入部位血管外漏出	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位腫瘤	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位そう痒感	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位血腫	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
注入部位出血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位浮腫	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位発疹	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.5)	4 (7.0)	5 (8.6)	11 (6.4)
湿疹	0	0	2 (3.4)	2 (1.2)
皮膚乾燥	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
紅斑	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.2)
そう痒症	1 (1.8)	2 (3.5)	1 (1.7)	4 (2.3)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
皮膚反応	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
皮下出血	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
皮膚病変	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)

表 2.7.6 - 23　皮下投与期間：SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）（続き）

	被験者数 (%)			
SOC PT	プラセボ (N=57)	0.2 IgPro20 (N=57)	0.4 IgPro20 (N=58)	全体 (N=172)
神経系障害	3 (5.3)	3 (5.3)	3 (5.2)	9 (5.2)
頭痛	2 (3.5)	2 (3.5)	3 (5.2)	7 (4.1)
浮動性めまい	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
神経痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
胃腸障害	2 (3.5)	2 (3.5)	2 (3.4)	6 (3.5)
腹部膨満	0	1 (1.8)	2 (3.4)	3 (1.7)
上腹部痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
悪心	2 (3.5)	0	0	2 (1.2)
嘔吐	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
血管障害	0	2 (3.5)	2 (3.4)	4 (2.3)
高血圧	0	1 (1.8)	2 (3.4)	3 (1.7)
ほてり	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.7)	3 (1.7)
関節痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
筋骨格痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
背部痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
筋痙縮	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
四肢痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
眼障害	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
霧視	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
臨床検査	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
心拍数増加	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)

SDS = 安全性解析対象集団
注：被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者には当該有害事象が 1 回のみ発現したものとした。
表には被験者数及び割合（n (%)）を示す。
割合は集団の被験者数に基づく。
MedDRA 高位語（HLT）の「投与部位反応 NEC」、「注入部位反応」に含まれるすべての有害事象を本質的な仮の SOC「局所反応」に分類した。それぞれの PT も対応する元の MedDRA SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」下に一覧表にした。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.3.1H

表 2.7.6 - 24 皮下投与期間：SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数 (%) プラセボ (N=57)	 0.2 IgPro20 (N=57)	 0.4 IgPro20 (N=58)	 全体 (N=172)
全有害事象	19 (33.3)	29 (50.9)	25 (43.1)	73 (42.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (10.5)	15 (26.3)	16 (27.6)	37 (21.5)
注入部位紅斑	0	3 (5.3)	10 (17.2)	13 (7.6)
注入部位腫脹	2 (3.5)	5 (8.8)	5 (8.6)	12 (7.0)
注入部位硬結	1 (1.8)	2 (3.5)	3 (5.2)	6 (3.5)
注入部位熱感	0	0	3 (5.2)	3 (1.7)
注入部位疼痛	2 (3.5)	3 (5.3)	2 (3.4)	7 (4.1)
注入部位そう痒感	0	0	2 (3.4)	2 (1.2)
歩行障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
インフルエンザ様疾患	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (1.2)
注入部位血管外漏出	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位腫瘤	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (1.2)
適用部位紅斑	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
疲労	1 (1.8)	5 (8.8)	0	6 (3.5)
注入部位血腫	1 (1.8)	2 (3.5)	0	3 (1.7)
注入部位出血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位浮腫	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位発疹	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
倦怠感	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
局所反応	4 (7.0)	10 (17.5)	16 (27.6)	30 (17.4)
注入部位紅斑	0	3 (5.3)	10 (17.2)	13 (7.6)
注入部位腫脹	2 (3.5)	5 (8.8)	5 (8.6)	12 (7.0)
注入部位硬結	1 (1.8)	2 (3.5)	3 (5.2)	6 (3.5)
注入部位熱感	0	0	3 (5.2)	3 (1.7)
注入部位疼痛	2 (3.5)	3 (5.3)	2 (3.4)	7 (4.1)
注入部位そう痒感	0	0	2 (3.4)	2 (1.2)
注入部位血管外漏出	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位腫瘤	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (1.2)
注入部位血腫	1 (1.8)	2 (3.5)	0	3 (1.7)
注入部位出血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位浮腫	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位発疹	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	4 (7.0)	7 (12.3)	5 (8.6)	16 (9.3)
接触性皮膚炎	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.2)
湿疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
紅斑	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.2)
発疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
皮膚反応	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
皮下出血	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)

表 2.7.6 - 24 皮下投与期間：SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) プラセボ (N=57)	 0.2 IgPro20 (N=57)	 0.4 IgPro20 (N=58)	 全体 (N=172)
そう痒症	1 (1.8)	2 (3.5)	0	3 (1.7)
全身性そう痒症	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
皮膚剥脱	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
皮膚病変	1 (1.8)	2 (3.5)	0	3 (1.7)
感染症および寄生虫症	4 (7.0)	8 (14.0)	4 (6.9)	16 (9.3)
鼻咽頭炎	1 (1.8)	3 (5.3)	2 (3.4)	6 (3.5)
消化管感染	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
気道感染	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.2)
上気道感染	0	2 (3.5)	1 (1.7)	3 (1.7)
気管支炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
憩室炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
インフルエンザ	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
尿路感染	3 (5.3)	1 (1.8)	0	4 (2.3)
神経系障害	4 (7.0)	4 (7.0)	4 (6.9)	12 (7.0)
頭痛	2 (3.5)	3 (5.3)	3 (5.2)	8 (4.7)
神経根痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
浮動性めまい	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
神経痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
錯感覚	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
胃腸障害	4 (7.0)	4 (7.0)	3 (5.2)	11 (6.4)
腹部膨満	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)	4 (2.3)
下痢	0	1 (1.8)	2 (3.4)	3 (1.7)
悪心	2 (3.5)	0	1 (1.7)	3 (1.7)
嘔吐	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (1.2)
上腹部痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
便秘	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
鼡径ヘルニア	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.5)	5 (8.8)	3 (5.2)	10 (5.8)
四肢痛	0	1 (1.8)	2 (3.4)	3 (1.7)
筋骨格痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
関節痛	1 (1.8)	2 (3.5)	0	3 (1.7)
背部痛	0	2 (3.5)	0	2 (1.2)
筋痙縮	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
変形性脊椎症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
血管障害	0	2 (3.5)	3 (5.2)	5 (2.9)
高血圧	0	1 (1.8)	2 (3.4)	3 (1.7)
血腫	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
ほてり	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	1 (1.8)	0	2 (3.4)	3 (1.7)
耳鳴	0	0	2 (3.4)	2 (1.2)
回転性めまい	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (1.2)

表 2.7.6 - 24 皮下投与期間：SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) プラセボ (N=57)	 0.2 IgPro20 (N=57)	 0.4 IgPro20 (N=58)	 全体 (N=172)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.8)	6 (10.5)	2 (3.4)	9 (5.2)
転倒	0	2 (3.5)	1 (1.7)	3 (1.7)
頭部損傷	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
靭帯捻挫	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
動物咬傷	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
第 2 度熱傷	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
挫傷	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
足骨折	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
裂傷	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
脊椎骨折	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
急性胆嚢炎	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
臨床検査	1 (1.8)	2 (3.5)	1 (1.7)	4 (2.3)
肝機能検査異常	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
心拍数増加	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
体重減少	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
体重増加	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
腎および尿路障害	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.2)
血尿	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
尿失禁	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (3.5)	1 (1.7)	3 (1.7)
口腔咽頭痛	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.2)
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
眼障害	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
緑内障	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
霧視	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
甲状腺の良性新生物	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
精神障害	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
不安	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
うつ病	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)

SDS = 安全性解析対象集団
注：被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者には当該有害事象が 1 回のみ発現したものとした。
表には被験者数及び割合（n (%)）を示す。
割合は集団の被験者数に基づく。
MedDRA 高位語（HLT）の「投与部位反応 NEC」、「注入部位反応」に含まれるすべての有害事象を本質的な仮の SOC「局所反応」に分類した。それぞれの PT も対応する元の MedDRA SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」下に一覧表にした。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.5.3H

2.7.6.1.2.10.2　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

2.7.6.1.2.10.2.1　死亡（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

皮下投与期間中に死亡例は認められなかった。

2.7.6.1.2.10.2.2　その他の重篤な有害事象（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

6 例に 11 件の重篤な有害事象が発現した。3 つの投与群間で重篤な有害事象の発現頻度に意味のある差は認められなかった。

当該被験者の叙述を以下に示す。

被験者 ID：	2760[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	関節障害；Dysfunction of Sacroiliac Joint on Both Sides（両側仙腸関節の機能障害）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro20 0.4 g/kg bw
年齢：	7[redacted] 歳	ロット番号：	該当せず
人種：	[redacted]	投与開始日：	*3 月 14 日
治験実施医療機関番号：	2760[redacted]	事象発現時の投与期間：	皮下投与
症例の報告された国：	ドイツ		

報告されたその他の既往歴に、股関節痛（20[redacted] 年から持続）、股関節形成（20[redacted] 年から持続）、骨端症（20[redacted] 年から持続）、骨粗鬆症（20[redacted] 年から持続）及び外科的脊椎固定（20[redacted] 年）があった。

被験者は、皮下投与期間中 IgPro20 0.4 g/kg 群に無作為割り付けされ、Week 1 の投与を　*3 月 14 日及び 15 日に受けた。

*　6 月 19 日（皮下投与期間の Week 15）、被験者は疼痛を呈して来院した。被験者は、軽度関節障害（両側仙腸関節の機能障害）の重篤な有害事象により入院した。MRI 検査では原因は解明されなかった。患者には piritramide、metamizole sodium、nadroparin calcium、diclofenac 及び pantoprazole sodium sesquihydrate が投与された。IgPro20 の投与は変更なく継続された。　*6 月 25 日、関節障害は回復し、被験者は退院した。治験責任医師は、この関節障害と IgPro20／プラセボは関連なしと判断した。

*　8 月 28 日、被験者は本試験を完了した。

被験者 ID：	2500[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	医療機器関連感染；Infection of Arthrodesis Material in the Right Ankle（右足関節固定材料の感染） 細菌感染；Bacteriological Infection in the Right Ankle（右足関節の細菌感染） 骨折による偽関節；Nonunion of Fracture in the Right Foot（右足の骨折による偽関節）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro20 0.2 g/kg bw
年齢：	7[redacted] 歳	ロット番号：	該当せず
人種：	[redacted]	投与開始日：	＊11 月 20 日
治験実施医療機関番号：	2500[redacted]	事象発現時の投与期間：	皮下投与
症例の報告された国：	フランス		

被験者 ID：2500[redacted] には、IgPro10 再安定化期間中に溶血が発現した。報告されたその他の既往歴に、右足の変形性関節症（20[redacted] 年）、脚の筋痙縮（20[redacted] 年から持続）、右足関節痛（20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月）及び複合性局所疼痛症候群（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）があった。

被験者は皮下投与期間中 IgPro20 0.2 g/kg 群に無作為割り付けされ、Week 1 の投与を　＊ 11 月 20 日及び 21 日に受けた。

＊　2 月 06 日（皮下投与期間の Week 11）、被験者に、重度の医療機器関連感染（右足関節固定材料の感染）及び重度の骨折による偽関節の重篤な有害事象が発現した。その後被験者は入院した。被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から右足に関節固定材料を装着していた。　＊　8 月以降、浮腫及び疼痛の症状が認められた。整形外科医が材料を除去し、細菌検査のため生検を実施した。約 1 ヵ月後に新しい材料に交換する計画であった。被験者には Arnica montana、naproxen、paracetamol、opium alkaloids total、caffeine 及び Vitis vinifera seed が投与された。IgPro20 の投与は変更なく継続された。治験責任医師は、医療機器関連感染及び骨折による偽関節と IgPro20／プラセボとの間に関連はないと判断した。　＊　2 月 08 日、医療機器関連感染は回復したが後遺症を残し、被験者は退院した。

＊　3 月 03 日（皮下投与期間の Week 15）、生検の結果から、重度右足細菌感染の重篤な有害事象が確認された。被験者は、細菌感染のため　＊　3 月 18 日から 28 日まで入院し、rifampicin、amoxicillin、Arnica montana、naproxen、paracetamol、opium alkaloids total、Vitis vinifera seed、caffeine、Saccharomyces boulardii 及び fondaparinux が投与された。IgPro20 の投与は変更なく継続された。治験責任医師は、細菌感染と IgPro20／プラセボは関連なしと判断した。

＊　5 月 07 日、被験者は本試験を完了した。

＊　5 月 12 日、被験者は、右足関節固定材料交換のため入院した。　＊　5 月 13 日、骨折による偽関節は回復したが後遺症を残した（被験者の足にギブスを装着）。　＊　5 月 15 日、細菌感染は回復し、被験者は退院した。

被験者 ID：	3920[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	鼠径ヘルニア；Worsening of Inguinal Hernia（鼠径ヘルニアの悪化）		
性別：	[redacted]	投与：	プラセボ
年齢：	7[redacted]歳	ロット番号：	該当せず
人種：	[redacted]	投与開始日：	*2 月 22 日
治験実施医療機関番号：	3920[redacted]	事象発現時の投与期間：	皮下投与
症例の報告された国：	日本		

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者 ID：3920[redacted]は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日に献血グロベニンーI 静注用 125 g が投与された。スクリーニング時の体重は 5[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、高血圧症（20[redacted]年から持続）、結腸癌（20[redacted]年から持続）、結腸癌の手術（20[redacted]年[redacted]月）、高脂血症（20[redacted]年から持続）及び甲状腺機能低下症（20[redacted]年[redacted]月から持続）があった。

被験者は皮下投与期間中プラセボ群に無作為割り付けされ、Week 1 の投与を　　*　2 月 22 日に受けた。

*　3 月 03 日（皮下投与期間の Week 2）、被験者は非重篤な鼠径ヘルニアと診断され、手術が推奨された。　　*　4 月 03 日（皮下投与期間の Week 6）、コンピュータ断層撮影により、左鼠径部の脂肪組織の膨隆が明らかとなった。　　*　4 月 20 日、中等度の鼠径ヘルニアの悪化の重篤な有害事象が発現し、被験者は入院した。　　*　4 月 21 日、右鼠径ヘルニアの手術（mesh plague 法）が実施された。入院中のその他の治療に、sennoside A+B 12 mg 1 日 2 回投与、bupivacaine hydrochloride 2.5 mL 投与（くも膜下腔に 1 回）、lidocaine 1% 20 mL 皮下投与 1 回、グリセリン浣腸 120 mL 1 回、diclofenac 37.5 mg 1 日 2 回投与及び lansoprazole 15 mg 1 日 2 回投与があった。術後の臨床状態は良好であった。プラセボの投与は変更なく継続された。鼠径ヘルニアと IgPro20／プラセボは関連なしと判断されたが、脂肪組織膨隆の自然な進行とは関連ありと判断された。　　*　4 月 28 日、被験者は退院した。　　*　5 月 16 日、鼠径ヘルニアは回復した。

*　8 月 09 日、被験者は本試験を完了した。

被験者 ID：	2760[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；報告用語	関節痛；Pain on Hip（股関節の疼痛）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro20 0.2 g/kg bw
年齢：	7[redacted] 歳	ロット番号：	該当せず
人種：	[redacted]	投与開始日：	*5 月 27 日
治験実施医療機関番号：	2760[redacted]	事象発現時の投与期間：	皮下投与
症例の報告された国：	ドイツ		

20[redacted] 年 [redacted] 月、被験者 ID：2760[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Gamunex 90 g が投与された。スクリーニング時の体重は 8[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、右変形性膝関節症（19[redacted] 年から持続）、寝汗（20[redacted] 年から持続）、ライム病（20[redacted] 年）、高血圧症（20[redacted] 年から持続）、良性単クローン性高γグロブリン血症（20[redacted] 年から持続）、良性前立腺肥大症（20[redacted] 年から持続）、期外収縮（20[redacted] 年から持続）、関節痛（20[redacted] 年から持続）、大動脈弁狭窄（20[redacted] 年から持続）、高脂血症（20[redacted] 年から持続）及び耐糖能障害（20[redacted] 年から持続）があった。

被験者は皮下投与期間中 IgPro20 0.2 g/kg 群に無作為割り付けされ、Week 1 の投与を　　* 5 月 27 日及び 28 日に受けた。

*　8 月 10 日（皮下投与期間の Week 11）、被験者に中等度の関節痛（股関節痛）の非重篤な有害事象が発現した。　　*　9 月 04 日（皮下投与期間の Week 15）、中等度の関節痛（股関節痛）の有害事象が重篤な有害事象に進行した。被験者は関節痛のため、　　*　9 月 22 日から 10 月 05 日まで入院し、人工股関節全置換（total endoprosthesis surgical hip procedure）手術を受けた。入院中、naloxone hydrochloride 8 mg が必要時、tilidine hydrochloride 100 mg が必要時、omeprazole 20 mg が連日及び enoxaparin sodium 60 mg が連日投与された。　　*　10 月 09 日（皮下投与期間の Week 20）、被験者に非重篤な中等度の処置による疼痛（術後臀部痛）が発現し、必要に応じ ibuprofen 600 mg が投与された。　　*　10 月 09 日～30 日、被験者はリハビリテーションを受けた。関節痛と IgPro20／プラセボは関連なしと判断された。IgPro20 の投与は変更なく継続された。　　*　11 月 10 日、関節痛及び処置による疼痛は回復した。

*　11 月 12 日、被験者は本試験を完了した。

被験者 ID：	7240[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象、試験中止に至った重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	急性胆嚢炎；Acute Cholecystitis（急性胆嚢炎） 貧血；Anaemia（貧血） 急性胆嚢炎；Acute Cholecystitis（急性胆嚢炎） 敗血症；Sepsis（敗血症）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro20 0.4 g/kg bw
年齢：	6[redacted] 歳	ロット番号：	該当せず
人種：	[redacted]	投与開始日：	*9 月 25 日
治験実施医療機関番号：	7240[redacted]	事象発現時の投与期間：	皮下投与
症例の報告された国：	スペイン		

被験者 ID：7240[redacted] には、IgPro10 再安定化期間中重篤な有害事象が 1 件発現した。無作為割付け前の背景については 2.7.6.1.2.8.2.2 項の IgPro10 の叙述に記載する。

被験者は皮下投与期間中 IgPro20 0.4 g/kg 群に無作為割り付けされ、Week 1 の投与を　　* 9 月 25 日及び 26 日に受けた。

*　1 月 25 日（皮下投与期間の Week 18）、被験者に重度の急性胆嚢炎の重篤な有害事象が発現した。　　*　1 月 27 日、被験者は急性胆嚢炎により入院した。被験者には morphine、lorazepam、ertapenem、paracetamol（IV 及び経口）及び amoxicillin/clavulanic acid が投与された。IgPro20 の投与は変更なく継続された。治験責任医師は、急性胆嚢炎と IgPro20／プラセボとの間に関連なしと判断した。　　*　2 月 01 日、急性胆嚢炎は回復し、被験者は退院した。

*　3 月 04 日、被験者は、重度の貧血、重度の急性胆嚢炎及び重度の敗血症の重篤な有害事象を呈し、入院した。被験者には piperacillin/tazobactam、paracetamol、heparin group、omeprazole、metamizole、amoxicillin/clavulanic acid 及び cyanocobalamin が投与され、　　*　3 月 05 日に輸血が実施された。　　*　3 月 08 日、被験者は開腹胆嚢切除手術を受けた。　　* 3 月 12 日、貧血、急性胆嚢炎及び敗血症は回復し、被験者は退院した。治験責任医師は、これらの重篤な有害事象と IgPro20／プラセボは関連なしと判断した。　　*　3 月 12 日、当該被験者は、貧血、急性胆嚢炎及び敗血症により試験を中止した。IgPro20 の最終投与日は　　* 2 月 27 日（皮下投与期間の Week 23）であった。

被験者 ID：	2500[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な特に注目すべき有害事象		
PT；報告用語	アレルギー性皮膚炎；Acute Allergic Skin Reaction（急性アレルギー性皮膚反応）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro20 0.2 g/kg bw
年齢：	5[redacted] 歳	ロット番号：	該当せず
人種：	[redacted]	投与開始日：	*4 月 02 日
治験実施医療機関番号：	2500[redacted]	事象発現時の投与期間：	皮下投与
症例の報告された国：	フランス		

20[redacted] 年 [redacted] 月、被験者 ID：2500[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Tegeline 150 g が投与された。スクリーニング時の体重は 7[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、鼠径ヘルニア（19[redacted] 年）、アルコール症（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、うつ病（19[redacted] 年から持続）、ニコチン依存（19[redacted] 年から持続）、C 型肝炎（19[redacted] 年）、右足関節部骨折（20[redacted] 年）、甲状腺摘除（20[redacted] 年 [redacted] 月）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、神経痛（20[redacted] 年から持続）、勃起不全（20[redacted] 年から持続）、脊髄除圧（20[redacted] 年から持続）、てんかん（20[redacted] 年）、無力症（20[redacted] 年から持続）、睡眠障害（20[redacted] 年から持続）及び手根管症候群（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）があった。

被験者は、皮下投与期間中 IgPro20 0.2 g/kg 群に無作為割り付けされ、Week 1 の投与を　*4 月 02 日及び 03 日に受けた。

*　5 月 30 日（皮下投与期間の Week 9）、被験者にアレルギー性皮膚炎の重篤な有害事象が発現した。手の皮が剥がれ、全身に紅斑が発現した。被験者のかかりつけ医が diflucortolone 及び desonide を処方した。発疹は徐々に軽減した。IgPro20 の投与は変更なく継続された。アレルギー性皮膚炎は重度であり、IgPro20／プラセボと関連ありと判断された。　*　6 月 13 日、アレルギー性皮膚炎は回復した。

*　9 月 18 日、被験者は本試験を完了した。

2.7.6.1.2.10.2.3　その他の重要な有害事象（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

3 例に治験薬の投与中止及び／又は試験中止に至った有害事象が発現した。その内訳は、IgPro20 0.2 g/kg 群で 1 例（1.8%）に 1 件、IgPro20 0.4 g/kg 群で 2 例（3.4%）に 6 件であった。

皮下投与期間中に報告された特に注目すべき有害事象は、アレルギー性皮膚炎 1 件のみであった。皮下投与期間中に、溶血、血栓性事象又は無菌性髄膜炎症候群は認められなかった。

2.7.6.1.2.10.3　臨床検査値（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

皮下投与期間中に、臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

2.7.6.1.2.10.4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。治験終了来院時の心電図検査では異常所見は認められなかった（日本人被験者のみ実施）。

2.7.6.1.2.11　薬物動態の結果（IgPro10 再安定化期間）

治験薬投与前の血清中 IgG 濃度は、IgPro10 の導入投与（2 g/kg bw を 2～5 日間に分割して投与）後に平均（標準偏差）で 19.27（5.854）g/L 上昇した。次の試験来院時（Week 4）の血清中 IgG 濃度は低下したが、導入投与開始時と比べると、なお平均（標準偏差）で 5.38（4.130）g/L 上昇していた。血清中 IgG 濃度は経時的にわずかに低下した。

2.7.6.1.2.12　薬物動態の結果（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

ベースラインの平均（標準偏差）血清中 IgG 濃度（全被験者で 16.3［3.20］g/L）と比較して、投与後の最終観測時点における平均（標準偏差）血清中 IgG 濃度は、プラセボ群では 4.39（3.40） g/L 低下、IgPro20 0.2 g/kg 群では 0.89（2.84）g/L 低下したが、IgPro20 0.4 g/kg 群では 4.11（2.70）g/L 上昇した。

2.7.6.1.2.13　薬物動態の結果（IgPro10 救済治療期間）

平均血清中 IgG 濃度は、IgPro10 救済治療期間のベースライン来院（IgPro10 救済治療期間の Week 1 Day 1 の IgPro10 投与前）の 13.91 g/L から IgPro10 救済治療期間の Week 1 Day 5 には 37.71 g/L まで上昇し、その後 IgPro10 救済治療期間の Week 6/7 で 15.99 g/L に低下した。その後の試験来院時には平均血清中 IgG 濃度は安定した状態で維持された。

2.7.6.1.3　結論

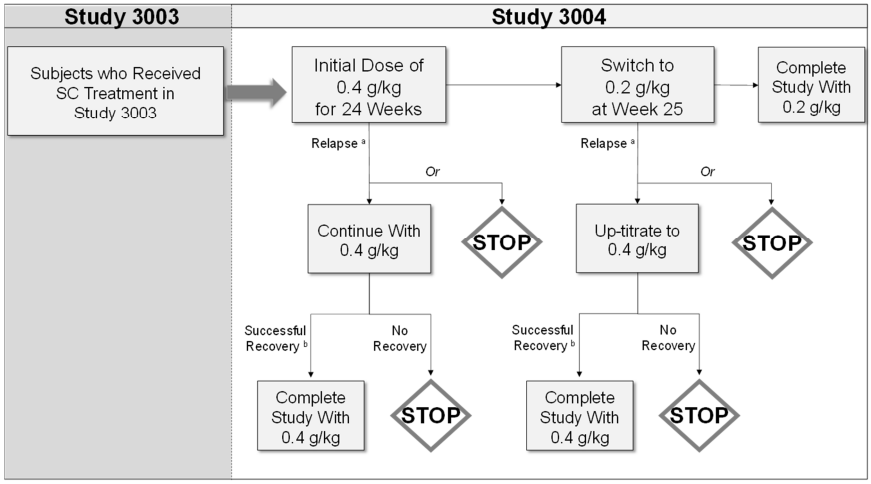
本試験の結果から、CIDP の神経筋障害の再発を抑制する維持療法としての IgPro20 の有効性及び安全性が確認され、神経筋障害の改善及び CIDP の状態の安定化における IgPro10 の有効性及び安全性も示された。

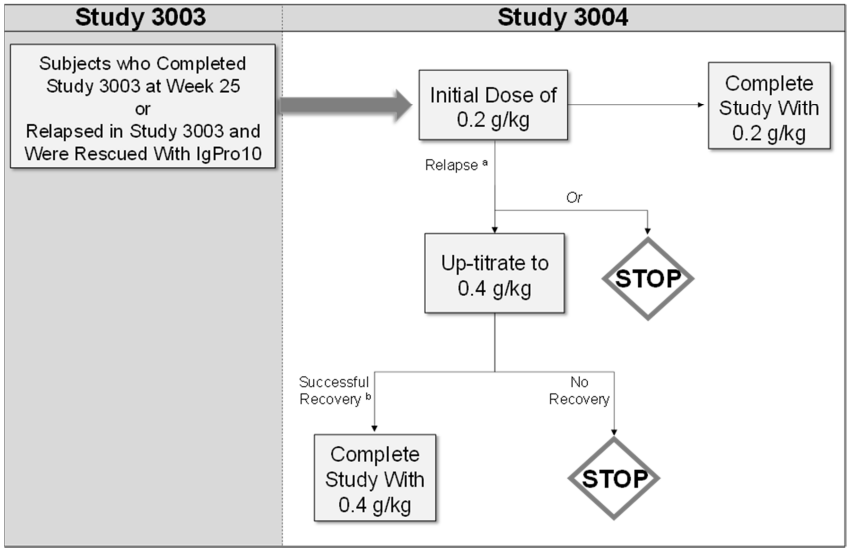
2.7.6.2　IgPro20_3004 試験（第 III 相継続試験　評価資料：5.3.5.2 項）

試験方法の概要を表 2.7.6 - 25 に、評価スケジュールを表 2.7.6 - 26 に示す。

2.7.6.2.1　試験方法の概要（3004 試験）

表 2.7.6 - 25　試験方法の概要（3004 試験）

	内容
試験の目的	主要目的： IgPro20 の長期安全性を検討する。 副次的目的： IgPro20 の長期安全性を用量（0.2 g/kg 体重［bw］及び 0.4 g/kg bw）別に検討する。 IgPro20 の有効性を検討する。 探索的目的： HRQL を検討する。 血清中 IgG 濃度を検討する。
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	本試験は先行する 3003 試験で IgPro20 又はプラセボの投与を受けた患者を対象とした非盲検、前向き、多施設共同、継続試験であった。 3004 試験の試験デザイン（治験実施計画書初版）  INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale；SC = 皮下（の） [a] 被験者に CIDP が再発した場合、当該被験者が用量 0.4 g/kg bw での試験継続又は試験中止を選択した。 [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 スコアに戻る（上回る）ことと定義した。

	3004 試験の試験デザイン（治験実施計画書の改訂 1 以降）  INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale [a] 被験者に CIDP が再発した場合、当該被験者が用量 0.4 g/kg bw での試験継続又は試験中止を選択した。 [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 スコアに戻る（又は上回る）ことと定義した。 注：被験者は 48 週間 IgPro20 の投与を受けた（試験終了来院：Week 49）。
対象	CIDP 患者
診断及び主な選択基準	治験実施計画書初版 - 3003 試験の皮下投与期間に参加した者 - 試験参加医療機関で 3004 試験の組入れ開始前に 3003 試験の試験終了来院を実施した被験者は、当該治験実施医療機関での 3004 試験の組入れ開始後 8 週以内に 3004 試験に組み入れた。 - 試験参加医療機関で 3004 試験の組入れ開始後に 3003 試験を完了した被験者は、3003 試験の試験終了来院後 8 週以内に 3004 試験に組み入れた。 治験実施計画書の改訂 1 以降 - 3003 試験を完了（皮下投与期間の Week 25）した者、又は 3003 試験の皮下投与期間中の CIDP 再発に対する救済治療により回復した者
被験者数	3004 試験に組み入れた 82 例中 63 例（76.8%）の初回用量は 0.4 g/kg bw、19 例（23.2%）の初回用量は 0.2 g/kg bw であった。
治験薬、ロット番号	IgPro20： 250 mmol/L の L-プロリン及び 20 mg/L のポリソルベート 80 で安定化した ready-to-use の IgG 20%溶液 20 mL 中に IgG 4 g を含有する IgPro20 バイアルを使用した。IgPro20 のロット番号は以下のとおりであった：[redacted]、[redacted]、[redacted]、

投与方法	IgG 20%溶液 20 mL 中に IgG 4 g を含有する IgPro20 バイアルを使用し、試験期間中、IgPro20 0.4 g/kg bw 及び 0.2 g/kg bw として投与した。
投与期間	48 週間
併用禁止薬	- Rituximab - Alemtuzumab - 血漿交換療法 - Interferon - TNF-α 阻害剤 - Fingolimod - Cyclophosphamide - 他の非局所的な免疫抑制剤 - 治験薬以外の他の IgG 製剤
有効性評価	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment（INCAT）スコア、Rasch-built Overall Disability Scale（R-ODS）パーセンタイルスコア、平均握力及び英国医学研究審議会（MRC）合計スコア
安全性評価	有害事象、曝露量、投与データ、臨床検査項目、ウイルス安全性、身体検査及び心電図（日本のみ）
臨床薬理学的評価	免疫比濁法により分析した血清中 IgG 濃度
健康関連 quality of life 評価	EuroQoL 5-Dimension Questionnaire（EQ-5D）、Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication（TSQM）、Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health（WPAI-GH）及び被験者の治療の選好に関する質問票
統計手法	解析対象集団： - 全被験者集団（Total Set） 全被験者集団は、試験に組み入れられたすべての被験者（同意を取得した被験者）で構成された。治験実施計画書では、当該集団は Intention-to-treat 解析対象集団（ITTS）として参照した。 - 安全性解析対象集団（SDS） SDS は、IgPro20 の投与を 1 回以上受けた全被験者集団のすべての被験者で構成された。IgPro20 の投与を 1 回も受けた記録がない被験者は SDS から除外した。 - 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS） PPS は、全被験者集団から、有効性評価の妥当性に影響を与える可能性のある治験実施計画書からの逸脱のない被験者で構成された。当該集団は治験実施計画書の計画どおりに試験に参加したすべての被験者で構成された。治験実施計画書からの逸脱、逸脱による有効性評価の妥当性への影響及び個別の被験者における逸脱の発現はデータベースロック前にデータレビュー会議で決定し、記録した。被験者の早期試験中止は重大な治験実施計画書からの逸脱とはしなかった。

	有効性解析： 本試験の有効性評価項目はすべて副次的又は探索的なものであった。 -　副次的解析 INCAT スコア（合計、上肢及び下肢）の経時的変化は記述統計を用いて投与群別及び試験来院別に要約した。初回の CIDP 再発までの時間は記述統計を用いて要約した。前治療別及び 3003 試験終了時の状態別の追加解析も実施した。 -　探索的解析 MRC 合計スコア、R-ODS パーセンタイルスコア及び平均握力（利き手及び利き手と反対の手）は記述統計を用いて投与群及び試験来院別に要約した。 薬物動態解析： 記述統計を用いて血清中 IgG 濃度を試験来院別に要約した。 HRQL 解析： EQ-5D、TSQM 及び WPAI-GH のスコアを記述統計を用いて試験来院別に要約した。被験者の治療の選好に関する回答を試験来院別に要約し、推移表を作成した。 安全性解析： 曝露量、臨床検査値、投与データ、バイタルサイン及びウイルス学的検査を要約した。有害事象は被験者数及び投与回数に基づき解析し、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に発現頻度及び発現率を算出した。特に注目すべき有害事象として、急性全身性過敏症反応、無菌性髄膜炎症候群、血栓性事象及び溶血を MedDRA 標準検索式（SMQ）により特定した。治験責任医師による溶血の有害事象の報告に加え、臨床検査値に基づき潜在的溶血のエビデンスを評価した。
実施国及び 実施施設数	11 ヵ国 32 施設
実施期間	最初の被験者の初回来院日：2014 年 7 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：2017 年 7 月 [redacted] 日

表 2.7.6 - 26　3004 試験の評価スケジュール

Visit [a]	1	2	3	4	5	6	7	Unscheduled Visit	FU Relapse Visit	Completion Visit
Week	Week 1 Baseline [b]	Week 2 (± 2 d)	Week 9 (± 4 d)	Week 17 (± 4 d)	Week 25 (± 4 d)	Week 33 (± 4 d)	Week 41 (± 4 d)	Any Time During Study	4 Weeks After Relapse (± 2 d)	Week 49 (± 4 d) or at Discontinuation
Inclusion / exclusion criteria, informed consent, new medical history	X									
Prior / concomitant medications	X➡	X➡	X➡		X➡	X➡		X➡	X➡	➡X
Pregnancy test	X									X
Physical examination, body weight	X				X			X	X	X
Hematology & serum chemistry, IgG	X	X	X		X	X		X	X	X
Biomarker samples [c]	X				X			X [g]		X
Retention sample for possible future viral safety testing	X									X
Japan only: 12-lead ECG	X									X
Dispense IgPro20 to subjects [d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Collect used / unused / partially used vials [d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Start / plan weekly IgPro20 infusions	X➡	X➡	X➡		X➡	X➡		X	X	
Review IgPro20 administration information [e]	X	X	X	X [e]	X	X	X [e]	X	X	X
Adverse events	X➡	X➡	X➡		X➡	X➡		X➡	X➡	X➡
HRQL questionnaires [f]	X				X					X
INCAT, MRC, R-ODS, and grip strength	X	X	X		X	X		X	X	X

d = 日；ECG = 心電図；EQ-5D = EuroQoL 5-Dimension（質問票）；FU = 追跡調査；HRQL = 健康関連 quality of life；IgG = 免疫グロブリン G；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale；MRC = 英国医学研究審議会（合計スコア）；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale（パーセンタイルスコア）；TSQM = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication；WPAI-GH = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health

[a] 治験実施計画書初版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）下で組み入れた被験者は、試験参加医療機関で治験実施計画書の改訂 1 が実施された後、Week 25 で治験実施計画書の改訂 1 の評価スケジュールに移行した。

[b] 治験実施計画書初版下で組み入れた被験者のベースラインの評価は 3004 試験の Week 1 で実施した。
治験実施計画書の改訂 1 以降に組み入れた被験者のベースラインの評価は 3003 試験の試験終了来院と同時点で実施した。いずれの試験でも共通の手順（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 9-4）は、3003 試験の試験終了来院の一部として実施、記録し、当該データを 3004 試験のベースラインのデータとした。

[c] 日本の治験実施医療機関でのみオプションとしてバイオマーカー用検体を採取した。バイオマーカー用検体は、CIDP が再発した場合にのみ予定外来院時に専用の予定外来院用キットを用いて採取した。

[d] 治験実施計画書の改訂 1 以降、Week 17 及び Week 41 は治験薬交付来院及び治験薬使用記録来院であった。これらの来院時に 1 週間の投与の詳細に関する情報も収集した。一部の予定外来院又は CIDP 再発追跡調査来院では治験薬の交付又は治験薬の使用記録は不要であった。

[e] 治験実施計画書の改訂 1 以降、Week 17 及び Week 41 でのみ 1 週間の投与の詳細に関する情報を収集した。

[f] HRQL 質問票には以下が含まれた： EQ-5D、TSQM、WPAI-GH 及び被験者の治療の選好に関する質問票

[g] バイオマーカー用検体は CIDP が再発した場合のみ予定外来院時に採取した。予定された試験来院時に CIDP 再発が確認された場合は、専用の予定外来院用キットを用いてバイオマーカー用検体を採取した。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Table 9-3

2.7.6.2.2　試験成績

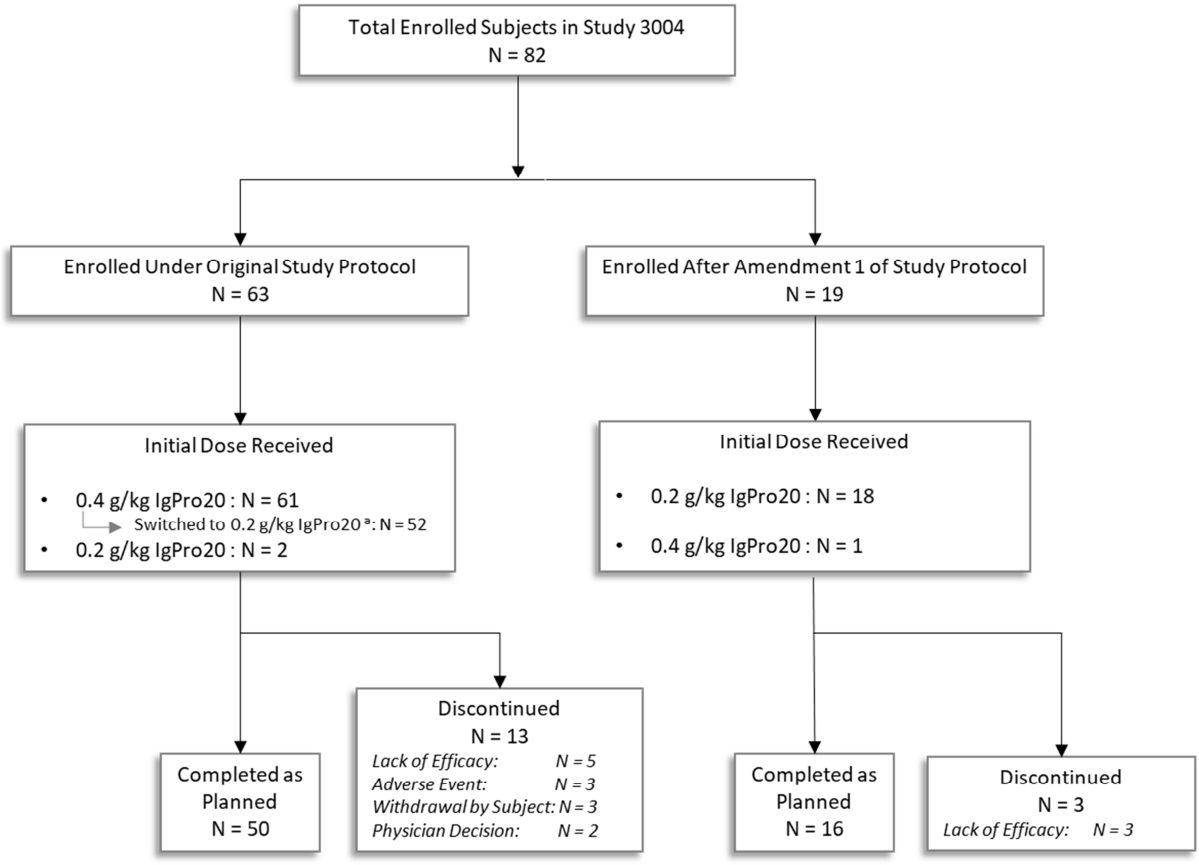
2.7.6.2.2.1　被験者の内訳

3004 試験には 82 例を組み入れた。

このうち 63 例（76.8%）は治験実施計画書初版下（予定初回投与量は 0.4 g/kg bw）で組み入れ、19 例（23.2%）は治験実施計画書の改訂 1（予定初回投与量は 0.2 g/kg bw）が当該被験者の試験参加医療機関で承認された後に組み入れた(5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.1.1.1)。

66 例（80.5%）が試験を完了し、16 例（19.5%）が有効性欠如（治験責任医師の判定による CIDP 再発：8 例)、有害事象（3 例)、被験者による同意撤回（3 例）及び医師の判断（2 例）により試験を中止した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.1.1.1)。被験者の内訳を図 2.7.6 - 4 に示す。

図 2.7.6 - 4　被験者の内訳（全被験者集団、3004 試験）



N = 被験者数

[a] Week 25 で 0.2 g/kg bw に切り替えた。

注：「有効性欠如」による試験中止例はすべて治験責任医師の報告として試験終了前の CIDP 再発によるものであった。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Figure 10-1

治験実施計画書初版下で組み入れた被験者

治験実施計画書初版下で組み入れた被験者 63 例のうち 61 例（96.8%）は初回用量として IgPro20 0.4 g/kg bw の投与を受けた。2 例（3.2%）は初回用量として 0.2 g/kg bw の投与を受けた（被験者 ID：3800[redacted] は 0.2 g/kg bw の初回投与直後に重篤な有害事象である心房粗動により、また被験者 ID：8400[redacted] は治験実施計画書からの逸脱［不正確な再同意］により投与を中止した）（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Listings 16.2.1.1 及び 16.2.5.1）。

治験実施計画書初版下で組み入れた被験者のうち 50 例（79.4%）が計画どおり Week 49 で試験を完了し、13 例（20.6%）が試験を中止した。中止理由の内訳は、有害事象（3 例）、有効性欠如（5 例）、医師の判断（2 例）及び被験者による同意撤回（3 例）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.1.1.1）。

治験実施計画書初版では、3003 試験の完了から直接 3004 試験へ組み入れるよう規定していなかった。このため、被験者 51 例（81.0%）では 3003 試験の完了から 3004 試験への組入れまでに時間的間隔があった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.1.1.2）。12 例（19.0%）は 3004 試験の初回来院が 3003 試験の試験終了来院と同日であった。

治験実施計画書の改訂 1 以降に組み入れた被験者

治験実施計画書の改訂 1 以降に組み入れた被験者は 19 例であり、このうち 18 例（94.7%）は計画された初回用量である 0.2 g/kg bw の投与を受けた。残る 1 例（5.3%）は初回用量として誤って 0.4 g/kg bw の投与を受けた（被験者 ID：2760[redacted]）（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Listings 16.2.1.1 及び 16.2.5.1）。

治験実施計画書の改訂 1 以降に組み入れた被験者のうち 16 例（84.2%）が計画どおり Week 49 で試験を完了し、3 例（15.8%）が試験を中止した。中止理由はすべて有効性欠如であった。

3003 試験での投与群別及び CIDP 再発状況別の被験者の内訳

3003 試験での投与群別（0.4 g/kg 群又は 0.2 g/kg 群若しくはプラセボ群）及び 3003 試験での CIDP 再発状況別（再発例又は非再発例）の被験者の内訳を表 2.7.6 - 27 に示す。

表 2.7.6 - 27　3003 試験での投与群別及び CIDP 再発状況別の被験者の内訳（全被験者集団、3004 試験）

	Subjects (%)		
	Study 3004 Initial IgPro20 Dose		
Study 3003 Treatment and Relapse Status	0.2 g/kg (N = 20)	0.4 g/kg (N = 62)	Overall (N = 82)
0.4 g/kg, n = 58			
Non-relapsers	5 (25.0)	18 (29.0)	23 (28.0)
Relapsers, n = 11	1 (5.0)	3 (4.8)	4 (4.9)
0.2 g/kg, n = 57			
Non-relapsers	6 (30.0)	15 (24.2)	21 (25.6)
Relapsers, n = 19	3 (15.0)	4 (6.5)	7 (8.5)
Placebo, n = 57			
Non-relapsers	3 (15.0)	9 (14.5)	12 (14.6)
Relapsers, n = 32	2 (10.0)	13 (21.0)	15 (18.3)

N = 被験者数；n = 3003 試験での投与群別及び CIDP 再発状況別の被験者数
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Table 10-1

2.7.6.2.2.2　解析対象集団の内訳

全被験者集団は本試験に組み入れた 82 例で構成された。全 82 例が 1 回以上 IgPro20 の投与を受けたため、全被験者集団と SDS は同一であった。

いずれかの用量での投与を 1 回以上受けた被験者を当該投与群に割り付けた。全被験者集団 82 例中 73 例（89.0%）が 1 回以上 0.2 g/kg bw の投与を受け、72 例（87.8%）が 1 回以上 0.4 g/kg bw の投与を受けた。

PPS は 77 例で構成された。

2.7.6.2.2.3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

人口統計学的特性を表 2.7.6 - 28 に示す。

全被験者集団は、男性 50 例（61.0%）、女性 32 例（39.0%）で構成された。ほとんどは白人（70 例、85.4%）であった。年齢の平均値は 57.6 歳（範囲：28.2～83.4 歳）であった。体重の平均値は 80.2 kg（範囲：42.1～135.1 kg）、体格指数の平均値は 26.7 kg/m^2（範囲：18.0～40.8 kg/m^2）であった。

試験デザインにより試験期間中同一被験者にいずれの用量も投与可能であった。解析での投与群は当該被験者の評価前直近の用量に基づいた。このため、同一被験者がいずれの投与群でも集計される可能性があった。0.2 g/kg bw の投与を 1 回以上受けた被験者を 0.2 g/kg 群に含め、0.4 g/kg bw の投与を 1 回以上受けた被験者を 0.4 g/kg 群に含めた。したがって、同一被験者がいずれの投与群でも集計される可能性があり、2 つの投与群は独立したものではない。

表 2.7.6 - 28 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（全被験者集団、3004 試験）

Characteristic	Overall N = 82	Japan N = 10	Non-Japan N = 72
Age, years			
Mean (SD)	57.6 (13.22)	49.1 (13.29)	58.8 (12.87)
Median	57.23	48.45	59.26
(min, max)	(28.2, 83.4)	(32.2, 71.9)	(28.2, 83.4)
Age group, n (%)			
≥ 18 and ≤ 65 years	55 (67.1)	8 (80.0)	47 (65.3)
> 65 years	27 (32.9)	2 (20.0)	25 (34.7)
Sex, n (%)			
Male	50 (61.0)	4 (40.0)	46 (63.9)
Female	32 (39.0)	6 (60.0)	26 (36.1)
Race, n (%)			
White	70 (85.4)	0	70 (97.2)
Asian	10 (12.2)	10 (100.0)	0
American Indian or Alaska Native	1 (1.2)	0	1 (1.4)
Other	1 (1.2)	0	1 (1.4)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	66 (80.5)	10 (100.0)	56 (77.8)
Hispanic or Latino	14 (17.1)	0	14 (19.4)
Not reported	2 (2.4)	0	2 (2.8)
Country, n (%)			
Germany	29 (35.4)	0	29 (40.3)
Japan	10 (12.2)	10 (100.0)	0
Spain	10 (12.2)	0	10 (13.9)
US	9 (11.0)	0	9 (12.5)
Italy	8 (9.8)	0	8 (11.1)
Canada	7 (8.5)	0	7 (9.7)
UK	4 (4.9)	0	4 (5.6)
Czech Republic	2 (2.4)	0	2 (2.8)
Australia	1 (1.2)	0	1 (1.4)
France	1 (1.2)	0	1 (1.4)
Netherlands	1 (1.2)	0	1 (1.4)
Weight, kg			
Mean (SD)	80.2 (18.89)	57.7 (10.27)	83.4 (17.67)
Median	80.00	57.40	82.50
(min, max)	(42.1, 135.1)	(42.1, 73.9)	(45.0, 135.1)
BMI [a], kg/m^2			
Subjects with assessment	81	10	71
Mean (SD)	26.7 (4.52)	22.8 (3.41)	27.3 (4.40)
Median	26.85	21.75	27.08
(min, max)	(18.0, 40.8)	(18.6, 27.9)	(18.0, 40.8)
Baseline total INCAT score, n	82	10	72
Mean (SD)	2.6 (1.84)	1.1 (1.45)	2.8 (1.80)

BMI = 体格指数 ; INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale ; max = 最大値 ; min = 最小値 ; N = 総被験者数 ; n = 評価を受けた被験者数 ; UK = 英国 ; US = 米国

[a] ベースライン時点の BMI=ベースライン時点の体重（kg）/（3003 試験のスクリーニング時点の身長［m］）^{2}

注：ベースラインは 3004 試験の Week 1 来院、スクリーニングは 3003 試験のスクリーニング来院であった。
週 1 回 0.2 g/kg bw の投与を 1 回以上受けた被験者は 0.2 g/kg 群、週 1 回 0.4 g/kg bw の投与を 1 回以上受けた被験者は 0.4 g/kg 群に割り付けた。このため、被験者はいずれの投与群でも集計される可能性があった。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Table 11-1

地域（日本人被験者と非日本人被験者の比較）

全被験者集団 82 例のうち 10 例（12.2%）が日本人であった（表 2.7.6 - 28）。日本人被験者は非日本人被験者と以下の点で異なっていた。

- 日本人被験者の年齢は、非日本人被験者よりも低かった（日本人被験者：平均年齢 49.1 歳、非日本人被験者：平均年齢 58.8 歳）（表 2.7.6 - 28）。
- 日本人被験者の女性の割合は、非日本人被験者よりも大きかった（日本人被験者：60.0%、非日本人被験者：36.1%）。
- 体格指数が 25 kg/m^2 未満の日本人被験者の割合は、非日本人被験者よりも大きかった（日本人被験者：70.0%、非日本人被験者：27.8%）（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.1.2.1J）。
- 日本人被験者のベースラインの INCAT スコアは非日本人被験者よりも低く（平均値［標準偏差］：日本人被験者 1.1［1.45］ポイント、非日本人被験者 2.8［1.80］ポイント）、ベースラインの R-ODS パーセンタイルスコアは非日本人被験者よりも高かった（平均値［標準偏差］：日本人被験者 87.7［20.60］ポイント、非日本人被験者 64.4［19.46］ポイント）。
- 日本人被験者のベースラインの平均握力（利き手）は非日本人被験者より低かった（平均値［標準偏差］：日本人被験者 56.6 kPa［21.50 kPa］、非日本人被験者 68.9 kPa［29.52 kPa］）。

2.7.6.2.2.4 治療の遵守状況及び曝露

試験期間中の IgPro20 投与に対する治療遵守率の中央値は 100%（第 1 四分位値：100%、第 3 四分位値：100%）であり、範囲は 0.0～100.0%であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Section 11.3）。治療不遵守例は 2 例（被験者 ID：3800[redacted]：治療遵守率 0%、被験者 ID：3800[redacted]：治療遵守率 50%）であり、PPS からは除外された。

曝露期間の平均値は 0.2 g/kg 群が 125.8 日（範囲：1～330 日）、0.4 g/kg 群が 196.1 日（範囲：1～330 日）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 12-1）。

2.7.6.2.2.5 有効性の結果

2.7.6.2.2.5.1 主要有効性評価項目

本試験の有効性評価項目はすべて副次又は探索的評価項目であった。

2.7.6.2.2.5.2 副次的有効性評価項目

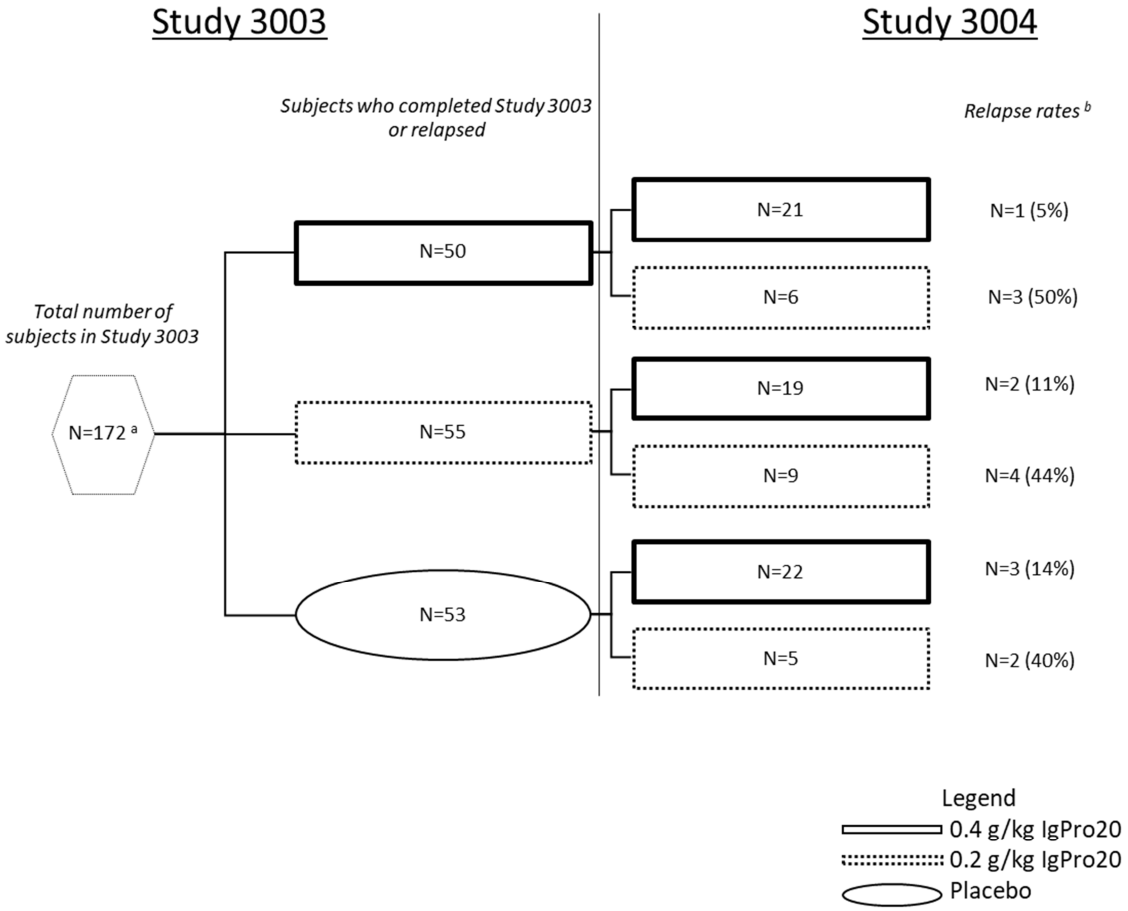
2.7.6.2.2.5.2.1 再発率

3003 試験とは異なり、3004 試験では独立した 0.2 g/kg 群及び 0.4 g/kg 群は存在しなかった。被験者は 0.4 g/kg bw で投与を開始（62 例）した後 0.2 g/kg bw に減量、又は 0.2 g/kg bw で投与

を開始（20 例）し、CIDP を再発しない限り試験期間中同用量を維持した。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用量 0.4 g/kg bw で試験を継続することが可能であった。

3003 試験を完了又は CIDP 再発後 3003 試験を中止した 158 例（図 2.7.6 - 5 左）のうち、82 例が 3004 試験に移行した（図 2.7.6 - 5 右）。3004 試験では、62 例が初回用量 0.4 g/kg bw、20 例が初回用量 0.2 g/kg bw の投与を最長 24 週受けた。3003 試験での前治療（IgPro20 0.2 g/kg bw、0.4 g/kg bw 又はプラセボ）により、これらの初回用量での CIDP 再発率は 0.4 g/kg 群で 4.8～13.6%、0.2 g/kg 群で 40.0～50.0%と幅があった。

図 2.7.6 - 5　3003 試験の被験者内訳及び 3004 試験の投与群別の CIDP 初回再発率

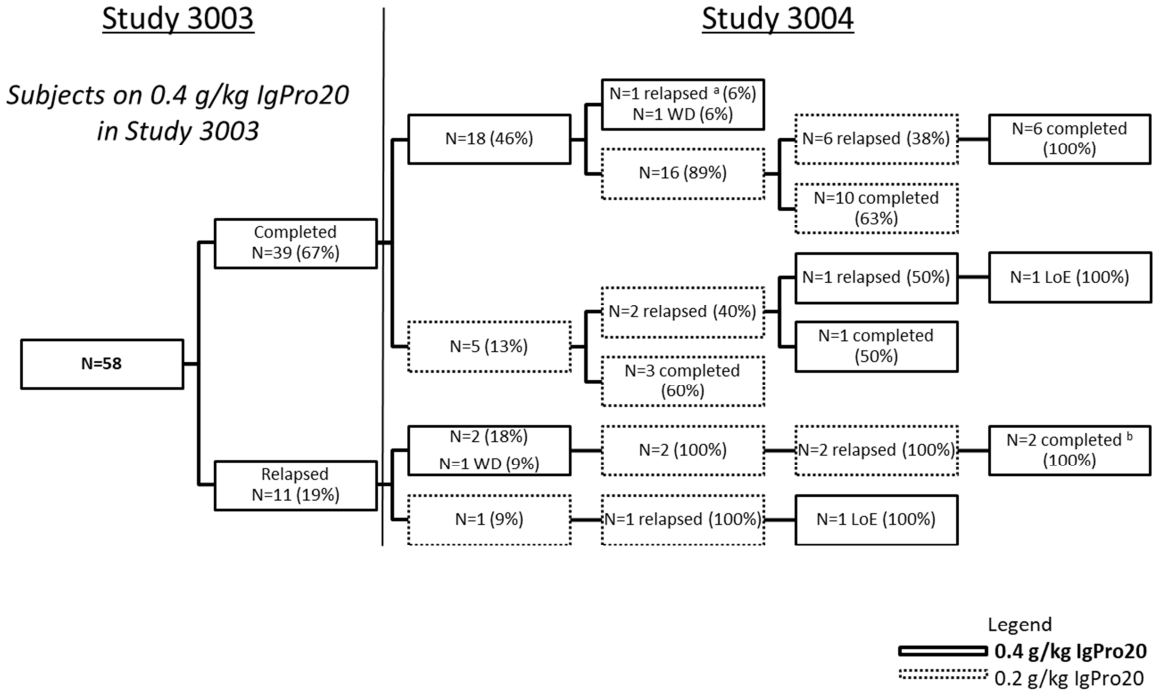


N = 被験者数
[a] 3003 試験では、CIDP の再発が認められなかった 14 例が試験を中止した。
[b] CIDP 再発率の算出では初回用量投与中の CIDP 再発のみを集計した。
注：3004 試験部分の用量群は初回投与を受けた用量での分類となる。
3004 試験への組入れ時、3003 試験の被験者内訳は盲検下であったためまだ不明であった（3003 試験は 2016 年 11 月に盲検解除した）。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Figure 11–1

3003 試験で 0.4 g/kg bw の投与を受け、3004 試験に移行した被験者の詳細を図 2.7.6 - 6 に示す。3003 試験で 0.4 g/kg bw の投与を受け、試験完了後に 3004 試験で初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者（18 例）では CIDP 再発率が低かった（5.6%）。（試験デザインにより）0.2 g/kg bw に減量すると、これらの被験者の 37.5%に CIDP が再発したが、いずれも 0.4 g/kg bw の投与後 4 週以内に回復した。

3003 試験で 0.4 g/kg bw の投与を受け、試験完了後に 3004 試験で初回用量として 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者では、初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者に比べて CIDP 再発率が高かった（40.0%）が、3003 試験で 0.4 g/kg bw 投与時に CIDP を再発し、3004 試験で初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者数（3 例）又は 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者数（1 例）と同様に、症例数は少なかった（5 例）。

図 2.7.6 - 6　3003 試験で 0.4 g/kg bw の投与を受け 3004 試験に移行した被験者



AE = 有害事象；LoE = 有効性欠如；N = 被験者数；WD = 試験中止

[a] 有害事象のため試験を中止した被験者

[b] これら 2 例のうち 1 例（被験者 ID : 2760[redacted]）が 0.4 g/kg bw で投与を開始し、0.2 g/kg bw に切り替え、CIDP 再発後 0.4 g/kg bw に増量した。当該被験者には 0.4 g/kg bw を投与中にも CIDP が再発した。

注 : 3004 試験への組入れ時、3003 試験の被験者内訳は盲検下であったためまだ不明であった（3003 試験は 2016 年 11 月に盲検解除した）。

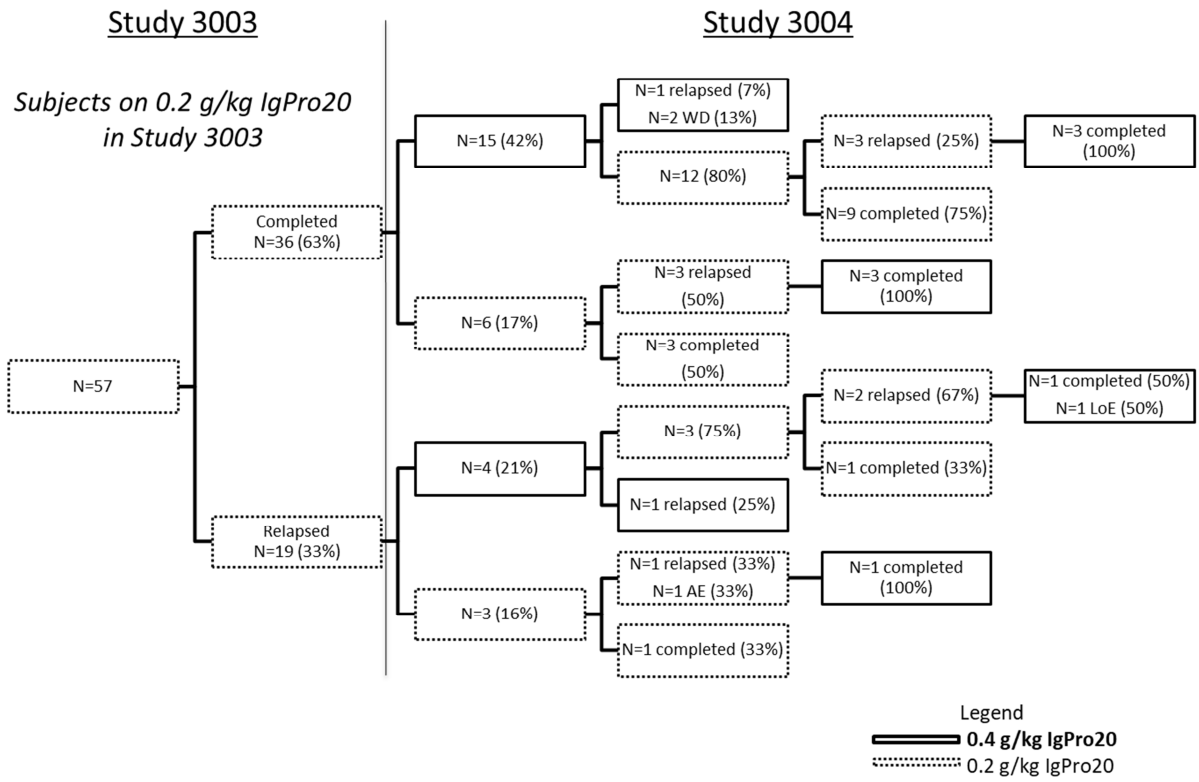
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Figure 11-2

3003 試験で 0.2 g/kg bw の投与を受け、3004 試験に移行した被験者の詳細を図 2.7.6 - 7 に示す。3003 試験で 0.2 g/kg bw の投与を受け、試験完了後に 3004 試験で初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者（15 例）では CIDP 再発率が低かった（6.7%）。（試験デザインにより）0.2 g/kg bw に減量すると、これらの被験者の 25.0%に CIDP が再発したが、いずれも 0.4 g/kg bw の投与後 4 週以内に回復した。

3003 試験で 0.2 g/kg bw の投与を受け、試験完了後に 3004 試験で初回用量として 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者の CIDP 再発率は 50.0%であったが、3003 試験の 0.2 g/kg 群で CIDP を再発し、3004 試験で初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者（4 例）、又は 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者（3 例）と同様に、症例数は少なかった（6 例）。

3004 試験での 0.2 g/kg bw 投与時のすべての CIDP 再発例を考慮すると、0.2 g/kg bw の投与を受けて 3003 試験を完了した被験者の 3004 試験での CIDP 再発率は 33.3%（6/18 例）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.2.2.13）。

図 2.7.6 - 7　3003 試験で 0.2 g/kg bw の投与を受け 3004 試験に移行した被験者

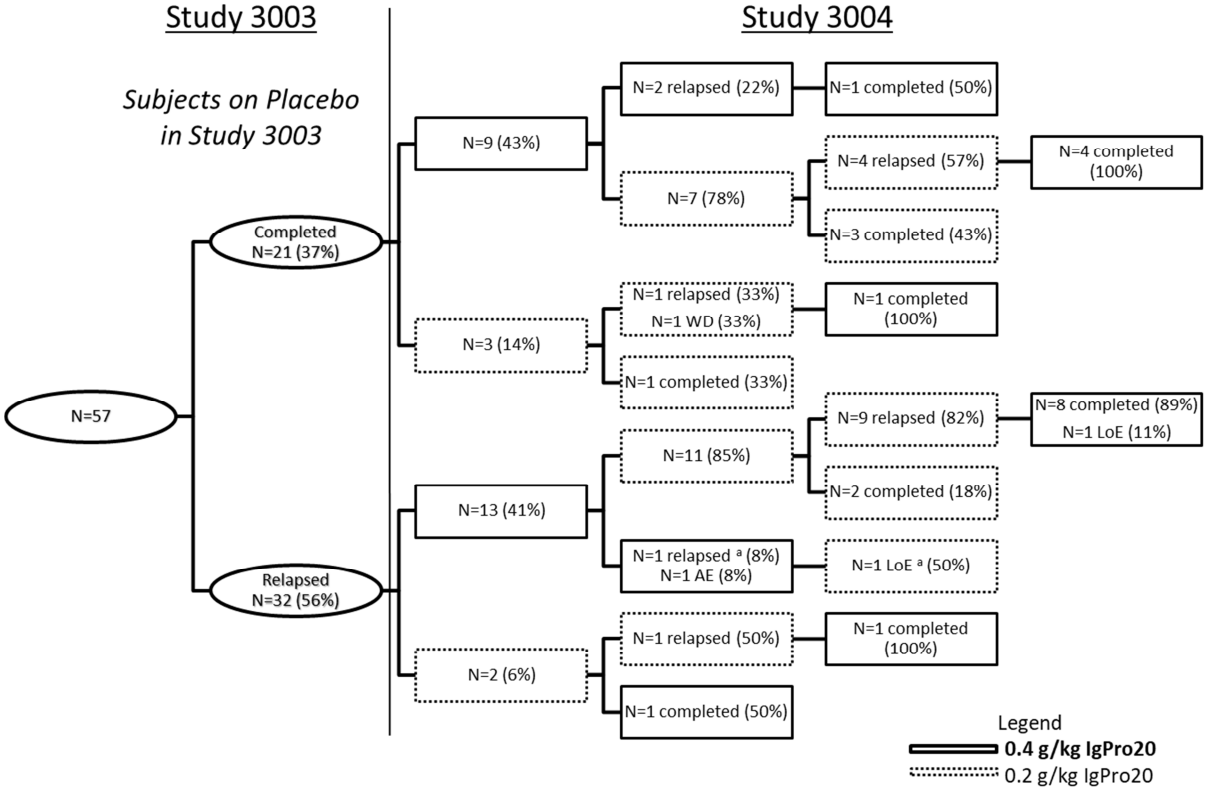


AE = 有害事象；LoE = 有効性欠如；N = 被験者数；WD = 試験中止
注：3004 試験への組入れ時、3003 試験の被験者内訳は盲検下であったためまだ不明であった（3003 試験は 2016 年 11 月に盲検解除した）。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Figure 11-3

3003 試験でプラセボの投与を受け、3004 試験に移行した被験者の詳細を図 2.7.6 - 8 に示す。3003 試験でプラセボの投与を受けた被験者の CIDP 再発率は IgPro20 の投与を受けた被験者に比べて概して高かった。3003 試験でプラセボの投与を受け、試験完了後に 3004 試験で初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者（9 例）での CIDP 再発率（22.2%）は、初回用量として 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者での CIDP 再発率（33.3%）と比較して低かった。（試験デザインにより）0.2 g/kg bw に減量すると、これらの被験者の 57.1%で CIDP が再発した。

3003 試験でプラセボの投与を受けて CIDP が再発し、3004 試験で初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者（13 例）の CIDP 再発率（7.7%）は、初回用量として 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者での CIDP 再発率（50.0%）に比べて低かったが、後者の症例数は少なかった（2 例）。

図 2.7.6 - 8　3003 試験でプラセボの投与を受け 3004 試験に移行した被験者



AE = 有害事象；LoE = 有効性欠如；N = 被験者数；PPS = 治験実施計画書に適合した解析対象集団；WD = 試験中止

[a] 被験者 ID：8260[redacted] は 0.4 g/kg bw の投与中に 2 回 CIDP を再発し、有効性欠如のため試験を中止した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Figure 14–1）。当該被験者は治験実施計画書からの逸脱（誤った用量切替え）のため PPS から除外した。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Figure 11–4

3003 試験から移行後の 3004 試験での経過のまとめ

- 3003 試験で 0.4 g/kg bw の投与を受け、試験完了後 3004 試験で初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者での CIDP 再発率は 5.6%であり、3003 試験の 0.4 g/kg 群で認められた CIDP 再発率 19.0%に比べて低かった。
- 3003 試験で 0.2 g/kg bw の投与を受け、試験完了後 3004 試験のいずれかの時点で 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者での 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 CIDP 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、試験完了後 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。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 CIDP を再発した被験者では、3004 試験で初回用量として 0.4 g/kg bw の投与を受けた場合は、初回用量として 0.2 g/kg bw の投与を受けた場合と比較して、高い確率で再発を回避することができた（CIDP 再発率は 0.4 g/kg bw 投与時及び 0.2 g/kg bw 投与時でそれぞれ 7.7%及び 50.0%）が、初回用量として 0.2 g/kg bw を投与した症例数は少なかった（2 例）。

2.7.6.2.2.5.2.2 初回の CIDP 再発までの時間

初回の CIDP 再発までの時間の解析は、CIDP が再発した最初の投与期間に限定して実施した。当該解析に基づき、41 例（50.0%）に CIDP が再発し、初回の CIDP 再発までの時間の中央値は 266.0 日（95%信頼区間：推定不能）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.2.2.1）。0.2 g/kg 群では、35 例（47.9%）に CIDP が再発し、初回の再発までの時間の中央値は 215.0 日（95%信頼区間：推定不能）であった。0.4 g/kg 群では、7 例（9.7%）に CIDP が再発し、初回の再発までの時間の中央値は推定不能であった。0.2 g/kg 群で CIDP が再発し 0.4 g/kg bw に増量した被験者 35 例のうち、大多数（31 例、88.6%）が回復した（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.2.2.21）。

3004 試験での CIDP 再発率及び 3003 試験終了時の投与群及び CIDP 再発状況別の初回の CIDP 再発までの時間を表 2.7.6 - 29 に示す。

表 2.7.6 - 29 3004 試験での CIDP 再発率及び 3003 試験終了時の投与群及び再発状況別の初回の CIDP 再発までの時間（全被験者集団、3004 試験）

	Study 3004 Treatment		
Parameter	0.2 g/kg IgPro20	0.4 g/kg IgPro20	Overall
Relapse rates in Study 3004 a			
Subjects treated in Study 3004	73	72	82
Relapsers in Study 3004, subjects (%)	35 (47.9)	7 (9.7)	41 (50.0)
Non-relapsers in Study 3004, subjects (%)	38 (52.1)	65 (90.3)	41 (50.0)
Time to first relapse based on Study 3003 treatment and status			
0.4 g/kg IgPro20 non-relapsers at End of Study 3003			
Subjects treated in Study 3004	21	20	23
Relapsers in Study 3004, subjects (%)	8 (38.1)	2 (10.0)	9 (39.1)
Kaplan-Meier estimates, days			
Median (95% CI)	NE	NE	NE
0.4 g/kg IgPro20 relapsers at End of Study 3003			
Subjects treated in Study 3004	3	4	4
Relapsers in Study 3004, subjects (%)	3 (100.0)	0	3 (75.0)
Kaplan-Meier estimates, days			
Median (95% CI)	55.0 (15.0 to 83.0)	NE	223.0 (15.0 to 253.0)
0.2 g/kg IgPro20 non-relapsers at End of Study 3003			
Subjects treated in Study 3004	18	18	21
Relapsers in Study 3004, subjects (%)	6 (33.3)	1 (5.6)	7 (33.3)
Kaplan-Meier estimates, days			
Median (95% CI)	NE	NE	NE
0.2 g/kg IgPro20 relapsers at End of Study 3003			
Subjects treated in Study 3004	6	5	7
Relapsers in Study 3004, subjects (%)	3 (50.0)	1 (20.0)	4 (57.1)
Kaplan-Meier estimates, days			
Median (95% CI)	46.0 (NE)	NE	205.0 (NE)
Placebo non-relapsers at End of Study 3003			
Subjects treated in Study 3004	10	10	12
Relapsers in Study 3004, subjects (%)	5 (50.0)	2 (20.0)	7 (58.3)
Kaplan-Meier estimates, days			
Median (95% CI)	224.0 (NE)	NE	281.0 (NE)
Placebo relapsers at End of Study 3003			
Subjects treated in Study 3004	15	15	15
Relapsers in Study 3004, subjects (%)	10 (66.7)	1 (6.7)	11 (73.3)
Kaplan-Meier estimates, days			
Median (95% CI)	56.0 (23.0 to 83.0)	NE	203.5 (177.0 to 245.0)

INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale；NE = 推定不能

[a] これらの CIDP 再発率は、3003 試験終了時点の投与群及び CIDP 再発状況に関わらず 3004 試験のすべての被験者の CIDP 再発率となる。

注：3003 試験終了時の CIDP 再発状況（再発あり／再発なし）は主要評価項目での定義に基づいた。

各投与群における初回の CIDP 再発までの時間（日）= 1 + 投与群において最初の CIDP 再発が確認された日− 投与群における初回投与日

各投与群で CIDP が再発しなかった被験者のデータは試験終了／中止来院日又は当該投与群での最終日のいずれか早い時点で打ち切った。

2 回以上の投与期間（0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw）を有する被験者の CIDP 発現までの時間は被験者の最初の投与期間に限定して評価した。

CIDP 再発は調整 INCAT スコアに基づき判定した。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Table 11-3

すべての投与期間中に発現した CIDP 再発（初回の CIDP 再発のみではなく）も考慮した CIDP 再発率の解析を 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.2.2.31 に示すが、0.4 g/kg 群の 1 例は試験期間中に 2 回 CIDP を再発したため「初回の CIDP 再発までの時間」の解析には含まれておらず、この解析はその影響を受けている。この点以外両解析の CIDP 再発率は一致している。

2.7.6.2.2.5.2.3 INCAT スコアのベースラインからの変化

いずれの投与群においてもベースラインの INCAT スコアの中央値は同様であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.2.1.5.2）。予想されたとおり、再発例での INCAT スコアはいずれの投与群においてもベースラインと比較して悪化した。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。

上肢及び下肢の INCAT スコアの変化の結果を 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.2.1.1.1 及び Table 14.2.1.3.1 に示す。再発例及び非再発例での INCAT スコアの変化の解析結果の詳細は 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.2.1.1.2（上肢）及び Table 14.2.1.3.2（下肢）に示す。

2.7.6.2.2.5.2.4 MRC 合計スコアのベースラインからの変化

いずれの投与群においてもベースラインの MRC 合計スコアの中央値は同様であった（表 2.7.6 - 30）。0.2 g/kg 群での再発例 35 例での MRC 合計スコアは、再発後（CIDP 再発時来院）ベースラインよりも 3.0 ポイント悪化した。0.4 g/kg bw から開始し、0.2 g/kg bw への減量後に再発が認められた被験者では 2.5 ポイントの悪化であった。再発後 4 週で MRC 合計スコアはベースラインの値に復した。

当該解析に含めた 0.4 g/kg 群の再発例 7 例での MRC 合計スコアの中央値はベースラインと比較して 8.0 ポイント悪化した。

投与後最終観察時点での MRC 合計スコアの中央値は、0.2 g/kg 群ではベースラインと比較して 1.0 ポイント悪化し、0.4 g/kg 群ではいずれの観察時点でも変化はみられなかった。

試験期間を通して CIDP 再発が認められなかった被験者の MRC 合計スコアにはベースラインと比較して変化はみられなかった。

表 2.7.6 - 30　MRC 合計スコア（全被験者集団、3004 試験）

Visit Change From Baseline	0.2 g/kg IgPro20 All 0.2 g/kg Subjects N = 73	0.2 g/kg IgPro20 Subjects Who Started with 0.4 g/kg and Switched to 0.2 g/kg N = 53	0.4 g/kg IgPro20 All 0.4 g/kg Subjects N = 72	0.4 g/kg IgPro20 Subjects With Relapse on 0.2 g/kg and Up-titration to 0.4 g/kg N = 35	Overall N = 82
Baseline [a], n	71	52	69	34	78
Median (min, max), points	76.0 (47, 80)	75.5 (47, 80)	76.0 (47, 80)	74.5 (47, 80)	76.0 (47, 80)
Derived Relapse Visit [b], n	35	26	7	1 [c]	40
Median (min, max) change from Baseline, points	−3.0 (−16, 6)	−2.5 (−11, 6)	−8.0 (−23, 0)	−23.0 (−23, −23)	−3.5 (−16, 6)
4 weeks after relapse (summarized based on treatment prior to relapse), n	32	25	4	0	36
Median (min, max) change from Baseline, points	0.0 (−16, 8)	0.0 (−20, 8)	−7.5 (−20, 0)	-	0.0 (−20, 8)
Last Post-dose Observation, n	70	51	69	34	78
Median (min, max) change from Baseline, points	−1.0 (−20, 18)	−1.0 (−20, 18)	0.0 (−23, 19)	0.0 (−23, 8)	0.0 (−23, 18)
Non-relapsing subjects [d]					
Last Post-dose Observation, n	35	25	29	0	38
Median (min, max) change from Baseline, points	0.0 (−7, 18)	0.0 (−7, 18)	0.0 (−4, 19)	-	0.0 (−7, 18)

max = 最大値；min = 最小値；N = 総被験者数；n = 各試験来院時に評価を受けた被験者数

[a] 被験者は投与群別にベースライン時点で要約した（すなわち、被験者はベースラインの要約では 0.2 g/kg 群及び 0.4 g/kg 群のいずれにも含まれる可能性があった）。

[b] 「Derived Relapse Visit」は CIDP 再発時に実施した来院であった。2 回以上の投与期間（0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw）を有する被験者については、最初の投与期間に発現した CIDP 再発のみを集計した。

[c] もう 1 例（2760[redacted]）は、0.2 g/kg bw の投与中に初回の CIDP を再発し、0.4 g/kg bw の投与中に再度 CIDP を発現した。「Derived Relapse Visit」の定義（脚注 b 参照）に基づき、当該被験者は本来院の 0.4 g/kg 群の「All 0.4 g/kg Subjects」からは除外したが、0.2 g/kg 群には含めた。

[d] 本試験期間中いずれの時点でも CIDP の再発を認めなかったすべての被験者を含む。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Table 11-4

2.7.6.2.2.5.2.5 R-ODS パーセンタイルスコアのベースラインからの変化

いずれの投与群においてもベースラインの R-ODS パーセンタイルスコアの中央値は同様であった（表 2.7.6 - 31）。0.2 g/kg 群の再発例で評価時点までに結果が得られた被験者 34 例では、R-ODS パーセンタイルスコアの中央値は再発後（CIDP 再発時来院）ベースラインよりも 8.0 ポイント悪化した。0.4 g/kg bw で投与を開始し、0.2 g/kg bw への減量後に CIDP 再発が認められた被験者での R-ODS パーセンタイルスコアの中央値はベースラインよりも 6.0 ポイント悪化した。これらの被験者の R-ODS パーセンタイルスコアは再発後 4 週でベースラインの値に復した。

当該解析に含めた 0.4 g/kg 群の再発例 7 例では、R-ODS パーセンタイルスコアの中央値はベースラインと比較して 13.0 ポイント悪化した。

投与後最終観察時点での R-ODS パーセンタイルスコアの中央値は、0.2 g/kg 群ではベースラインと比較して 3.0 ポイント悪化し、0.4 g/kg 群ではいずれの観察時点でも変化はみられなかった。

試験期間を通して CIDP 再発が認められなかった被験者の R-ODS パーセンタイルスコアにはベースラインと比較して変化はみられなかった。

表 2.7.6 - 31　R-ODS パーセンタイルスコア（全被験者集団、3004 試験）

Visit Change From Baseline	0.2 g/kg IgPro20 All 0.2 g/kg Subjects N = 73	0.2 g/kg IgPro20 Subjects Who Started With 0.4 g/kg and Switched to 0.2 g/kg N = 53	0.4 g/kg IgPro20 All 0.4 g/kg Subjects N = 72	0.4 g/kg IgPro20 Subjects With Relapse on 0.2 g/kg and Up-titration to 0.4 g/kg N = 35	Overall N = 82
Baseline [a], n	64	46	62	34	71
Median (min, max), points	65.0 (19, 100)	63.0 (19, 100)	65.0 (19, 100)	65.0 (19, 100)	65.0 (19, 100)
Derived Relapse Visit [b], n	33	26	7	1 [c]	39
Median (min, max) change from Baseline, points	−8.0 (−50, 9)	−6.0 (−31, 9)	−13.0 (−58, 8)	−58.0 (−58, −58)	−8.0 (−50, 9)
4 weeks after relapse (summarized based on treatment prior to relapse), n	30	25	3	0	33
Median (min, max) change from Baseline, points	−0.5 (−37, 21)	0.0 (−12, 21)	−2.0 (−5, 0)	-	−1.0 (−37, 21)
Last Post-dose Observation, n	63	45	62	34	71
Median (min, max) change from Baseline, points	−3.0 (−50, 9)	−3.0 (−31, 9)	0.0 (−76, 33)	−2.5 (−76, 33)	0.0 (−76, 33)
Non-relapsing subjects [d]					
Last Post-dose Observation, n	28	18	22	0	31
Median (min, max) change from Baseline, points	0.0 (−35, 9)	0.0 (−7, 9)	0.0 (−12, 28)	-	0.0 (−12, 12)

max = 最大値；min = 最小値；N = 総被験者数；n = 各来院時に評価を受けた被験者数

[a] 被験者は投与群別にベースライン時点で要約した（すなわち、被験者はベースラインの要約では 0.2 g/kg 群及び 0.4 g/kg 群のいずれにも含まれる可能性があった）。

[b] 「Derived Relapse Visit」は CIDP 再発時に実施した来院であった。2 回以上の投与期間（0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw）を有する被験者については、最初の投与期間に発現した CIDP 再発のみを集計した。

[c] もう 1 例（2760[redacted]）は 0.2 g/kg bw の投与中に初回の CIDP を再発し、0.4 g/kg bw の投与中に再度 CIDP を発現した。「Derived Relapse Visit」の定義（脚注 b 参照）に基づき、当該被験者は本来院の 0.4 g/kg 群の「All 0.4 g/kg Subjects」からは除外したが、0.2 g/kg 群には含めた。

[d] 本試験期間中いずれの時点でも CIDP の再発を認めなかったすべての被験者を含む。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Table 11-5

2.7.6.2.2.5.2.6　　平均握力のベースラインからの変化

いずれの投与群においてもベースラインの平均握力の中央値は同様であった（表 2.7.6 - 32）。0.2 g/kg 群の再発例 34 例では、平均握力の中央値は再発後（CIDP 再発時来院）ベースラインよりも 6.3 kPa 悪化した。0.4 g/kg bw で投与を開始し、0.2 g/kg bw への減量後に CIDP 再発が認められた被験者では、平均握力の中央値は 5.2 kPa 悪化した。これらの被験者の平均握力は再発後 4 週でベースラインの値に復した。

当該解析に含めた 0.4 g/kg 群の再発例 7 例で平均握力はベースラインと比較して 12.0 kPa 悪化した。

投与後最終観察時点での平均握力の中央値は、0.2 g/kg 群ではベースラインと比較して 3.7 kPa 悪化し、0.4 g/kg 群では平均握力はいずれの観察時点でも変化はみられなかった。ただし、0.2 g/kg bw 投与時に CIDP を再発し、0.4 g/kg bw に増量した被験者での投与後最終観察時点の平均握力は CIDP 再発時来院時点と同様であった。平均握力の悪化の解釈の際にはこの結果を考慮する必要がある。

試験期間を通して再発が認められなかった被験者の平均握力にはベースラインと比較して変化はみられなかった。

表 2.7.6 - 32　平均握力（利き手）（全被験者集団、3004 試験）

Visit Change From Baseline	0.2 g/kg IgPro20 All 0.2 g/kg Subjects N = 73	0.2 g/kg IgPro20 Subjects Who Started With 0.4 g/kg and Switched to 0.2 g/kg N = 53	0.4 g/kg IgPro20 All 0.4 g/kg Subjects N = 72	0.4 g/kg IgPro20 Subjects With Relapse on 0.2 g/kg and Up-titration to 0.4 g/kg N = 35	Overall N = 82
Baseline [a], n	71	52	70	34	79
Median (min, max), kPa	68.7 (8, 157)	72.5 (8, 157)	66.0 (8, 157)	71.0 (8, 157)	66.7 (8, 157)
Derived Relapse Visit [b], n	34	26	7	1 [c]	40
Median (min, max) change from Baseline, kPa	−6.3 (−71, 21)	−5.2 (−43, 21)	−12.0 (−80, 5)	−79.7 (−80, 80)	−6.8 (−71, 21)
4 weeks after relapse (summarized based on treatment prior to relapse), n	32	25	4	0	36
Median (min, max) change from Baseline, kPa	−0.7 (−59, 21)	−0.7 (−18, 21)	−8.7 (−9, 14)	-	−1.2 (−59, 21)
Last Post-dose Observation, n	70	51	70	34	79
Median (min, max) change from Baseline, kPa	−3.7 (−71, 21)	−2.3 (−43, 21)	0.7 (−80, 27)	0.0 (−80, 27)	−0.7 (−80, 27)
Non-relapsing subjects [d]					
Last Post-dose Observation, n	35	25	30	0	39
Median (min, max) change from Baseline, kPa	0.7 (−43, 21)	2.0 (−43, 21)	1.0 (−32, 21)	-	0.0 (−43, 21)

kPa = キロパスカル；max = 最大値；min = 最小値；N = 総被験者数；n = 各来院時に評価を受けた被験者数

[a] 被験者は投与群別にベースラインで要約した（すなわち、被験者はベースラインの要約では 0.2 g/kg 群及び 0.4 g/kg 群のいずれにも含まれる可能性があった）。

[b] 「Derived Relapse Visit」は CIDP 再発時に実施した来院であった。2 回以上の投与期間（0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw）を有する被験者については、最初の投与期間に発現した CIDP 再発のみを集計した。

[c] もう 1 例（2760[redacted]）は、0.2 g/kg bw の投与中に初回の CIDP が再発し、0.4 g/kg bw の投与中に再度 CIDP を発現した。「Derived Relapse Visit」の定義（脚注 b 参照）に基づき、当該被験者は本来院の 0.4 g/kg 群の「All 0.4 g/kg Subjects」からは除外したが、0.2 g/kg 群には含めた。

[d] 本試験期間中いずれの時点でも CIDP の再発を認めなかったすべての被験者を含む。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Table 11-6

2.7.6.2.2.5.3 探索的有効性評価項目

2.7.6.2.2.5.3.1 HRQL

EQ-5D

EQ-5D 質問票は以下の 2 つのパートで構成されている。

（1） 「移動の程度」、「身の回りの管理」、「普段の活動」、「痛み／不快感」及び「不安／ふさぎ込み」の 5 項目に及ぶ 5 つの質問（回答例：問題はない［0 ポイント］、少し／中等度に問題がある［1 ポイント］、極度に問題がある［2 ポイント］）

（2） 評価当日の全般的な健康状態を患者自身が 0（最悪）から 100（最良）の尺度で評価する視覚的評価スケール

EQ-5D のいずれかの項目での改善はベースラインからの 1 又は 2 ポイントの減少と規定し、悪化はベースラインからの 1 又は 2 ポイントの増加と規定した。EQ-5D 項目のスコアに変化がない場合は維持と規定した。

全体では、投与後最終観察時点での再発例（本試験期間中のいずれかの時点で CIDP 再発が認められた被験者）の健康状態は、非再発例（CIDP 再発を認めなかった被験者）と比較してすべての EQ-5D 項目で維持／改善が少ない傾向にあった（表 2.7.6 - 33）。この差は「普段の活動」でより顕著であった（維持／改善と回答した被験者の割合：非再発例の 91.7%に対し、再発例では 75.0%）。

いずれの投与群においても、非再発例の健康状態は再発例と比較して維持／改善されている可能性があった。再発例では、全項目で維持／改善されたと回答した被験者の割合は 80.0%であり、「痛み／不快感」が維持／改善されたと回答した被験者の割合は 0.2 g/kg 群（0.2 g/kg bw の投与を受けたすべての被験者を含む）では 60.0%、0.4 g/kg 群（0.4 g/kg bw の投与を受けたすべての被験者を含む）では 75.0～87.5%であった。これに対して、非再発例では、いずれの投与群においても、全項目で維持／改善されたと回答した被験者の割合は 90%以上であった。

0.2 g/kg bw 投与時に CIDP を再発し、その後 0.4 g/kg bw に増量した被験者の部分集団では、再発例の 76.5～91.2%が（EQ-5D の 5 項目を通して）健康状態が維持／改善されたと回答した。このように再発例で維持／改善されたと回答した被験者の割合が比較的高かったことは、おそらく 0.4 g/kg bw 投与後の回復を反映しているものと思われる。

0.2 g/kg bw 投与時に CIDP を再発せず、0.4 g/kg bw の投与を開始した被験者の部分集団では、再発例の 50.0～83.3%のみが健康状態が維持／改善されたと回答した。被験者数は少ないものの、この結果は、試験の遅い段階での CIDP 再発が観察期間内で回復しなかったことを反映している可能性がある。

全被験者集団では、ベースラインから Week 25、試験終了来院及び投与後最終観察時点まで、視覚的評価スケールのスコアの中央値は一定に推移した（変化量の中央値：0.0 ポイント）（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.2.6.1.1）。

表 2.7.6 - 33　投与後最終観察時点の EQ-5D（全被験者集団、3004 試験）

	Last Post-dose Observation Number (%) of Subjects					
	0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20			
EQ-5D Domain	All 0.2 g/kg Subjects N = 73	Subjects Who Started With 0.4 g/kg and Switched to 0.2 g/kg N = 53	All 0.4 g/kg Subjects N = 72	Subjects With Relapse on 0.2 g/kg and Up-titration to 0.4 g/kg N = 35	Subjects Without Relapse on 0.2 g/kg N = 37	Overall N = 82
Mobility						
Relapsers [a]						
Maintained	4 (80.0)	1 (50.0)	30 (75.0)	25 (73.5)	5 (83.3)	30 (75.0)
Improved	0	0	2 (5.0)	2 (5.9)	0	2 (5.0)
Worsened	1 (20.0)	1 (50.0)	8 (20.0)	7 (20.6)	1 (16.7)	8 (20.0)
Non-relapsers						
Maintained	28 (80.0)	21 (84.0)	22 (91.7)	-	22 (91.7)	30 (83.3)
Improved	3 (8.6)	2 (8.0)	1 (4.2)	-	1 (4.2)	3 (8.3)
Worsened	4 (11.4)	2 (8.0)	1 (4.2)	-	1 (4.2)	3 (8.3)
Self-care						
Relapsers [a]						
Maintained	4 (80.0)	1 (50.0)	33 (82.5)	29 (85.3)	4 (66.7)	32 (80.0)
Improved	0	0	2 (5.0)	2 (5.9)	0	2 (5.0)
Worsened	1 (20.0)	1 (50.0)	5 (12.5)	3 (8.8)	2 (33.3)	6 (15.0)
Non-relapsers						
Maintained	30 (85.7)	23 (92.0)	21 (87.5)	-	21 (87.5)	32 (88.9)
Improved	2 (5.7)	0	1 (4.2)	-	1 (4.2)	2 (5.6)
Worsened	3 (8.6)	2 (8.0)	2 (8.3)	-	2 (8.3)	2 (5.6)
Usual activities						
Relapsers [a]						
Maintained	4 (80.0)	1 (50.0)	24 (60.0)	22 (64.7)	2 (33.3)	24 (60.0)
Improved	0	0	6 (15.0)	5 (14.7)	1 (16.7)	6 (15.0)
Worsened	1 (20.0)	1 (50.0)	10 (25.0)	7 (20.6)	3 (50.0)	10 (25.0)
Non-relapsers						
Maintained	28 (80.0)	21 (84.0)	21 (87.5)	-	21 (87.5)	29 (80.6)
Improved	4 (11.4)	3 (12.0)	2 (8.3)	-	2 (8.3)	4 (11.1)
Worsened	3 (8.6)	1 (4.0)	1 (4.2)	-	1 (4.2)	3 (8.3)

表 2.7.6 - 33　投与後最終観察時点の EQ-5D（全被験者集団、3004 試験）（続き）

	Last Post-dose Observation Number (%) of Subjects					
	0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20			
EQ-5D Domain	All 0.2 g/kg Subjects N = 73	Subjects Who Started With 0.4 g/kg and Switched to 0.2 g/kg N = 53	All 0.4 g/kg Subjects N = 72	Subjects With Relapse on 0.2 g/kg and Up-titration to 0.4 g/kg N = 35	Subjects Without Relapse on 0.2 g/kg N = 37	Overall N = 82
Pain / discomfort						
Relapsers [a]						
Maintained	3 (60.0)	1 (50.0)	25 (62.5)	21 (61.8)	4 (66.7)	25 (62.5)
Improved	0	0	5 (12.5)	5 (14.7)	0	5 (12.5)
Worsened	2 (40.0)	1 (50.0)	10 (25.0)	8 (23.5)	2 (33.3)	10 (25.0)
Non-relapsers						
Maintained	32 (91.4)	23 (92.0)	19 (79.2)	-	19 (79.2)	34 (94.4)
Improved	2 (5.7)	2 (8.0)	4 (16.7)	-	4 (16.7)	2 (5.6)
Worsened	1 (2.9)	0	1 (4.2)	-	1 (4.2)	0
Anxiety / depression						
Relapsers [a]						
Maintained	3 (60.0)	2 (100.0)	29 (72.5)	24 (70.6)	5 (83.3)	29 (72.5)
Improved	1 (20.0)	0	4 (10.0)	4 (11.8)	0	4 (10.0)
Worsened	1 (20.0)	0	7 (17.5)	6 (17.6)	1 (16.7)	7 (17.5)
Non-relapsers						
Maintained	31 (88.6)	23 (92.0)	22 (91.7)	-	22 (91.7)	32 (88.9)
Improved	4 (11.4)	2 (8.0)	2 (8.3)	-	2 (8.3)	4 (11.1)
Worsened	0	0	0	-	0	0

EQ-5D = EuroQoL 5-Dimension Questionnaire；N = 各群の総被験者数

[a] CIDP 再発は本試験期間中いずれの時点でも（すなわち、いずれの投与群でも）発現する可能性があった。

注：投与後最終観察は、対応する投与群の評価が可能となる最終来院（予定外来院を含む）時点での評価であった。この評価の前に被験者が異なる用量の投与を受けた可能性は除外しなかった。

割合は欠測値のない被験者数に基づいた。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Table 11-7

TSQM

TSQM は、「有効性」、「副作用」、「利便性」及び「全体的な満足度」の領域から医薬品に対する満足度の主要な要素を測定する 14 項目からなる一般的な評価尺度である。4 つの領域のスコアの範囲はそれぞれ 0（非常に不満）から 100（非常に満足）である。

全体として、投与後最終観察時点では、「利便性」（再発例及び非再発例ともに改善）及び「副作用」（再発例で不変、非再発例で改善）を除き、10 例以上が評価した当該質問票のすべての領域で、再発／非再発に関わらず、ベースラインと比較してスコアは安定していた（表 2.7.6 - 34）。

0.2 g/kg 群（0.2 g/kg bw の投与を受けたすべての被験者を含む）の再発例では「有効性」及び「全体的な満足度」は悪化、「利便性」は改善を示し、一方 0.2 g/kg 群の非再発例では「有効性」及び「全体的な満足度」は不変であったが「利便性」は改善を示した。0.4 g/kg 群（0.4 g/kg bw の投与を受けたすべての被験者を含む）では、「副作用」のみ再発例と非再発例で差を示し、再発例はベースラインと比較して一定であり、非再発例は改善を示した。

0.2 g/kg bw 投与時に CIDP を再発し、その後 0.4 g/kg bw へ増量した被験者の部分集団の再発例では「利便性」での改善を除くすべての TSQM の領域が不変であり、0.4 g/kg bw 投与後の回復を反映している可能性が考えられた。当該集団の非再発例は評価しなかった。

0.2 g/kg bw 投与時に CIDP を再発せず、0.4 g/kg bw の投与を開始した被験者の部分集団では、当該集団の非再発例と比較して再発例はすべての要素で悪化を示した。この結果は、この再発例の部分集団における試験の遅い段階での再発が観察期間内に回復しなかったことを反映している可能性がある。

領域を構成する個々の質問（項目）の結果を 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.2.7.1.1 に示す。

表 2.7.6 - 34　投与後最終観察時点での TSQM スコアのベースラインからの変化（全被験者集団、3004 試験）

	Last Post-dose Observation Change From Baseline (Points)											
	0.2 g/kg IgPro20				0.4 g/kg IgPro20							
	All 0.2 g/kg Subjects N = 73		Subjects Who Started With 0.4 g/kg and Switched to 0.2 g/kg N = 53		All 0.4 g/kg Subjects N = 72		Subjects With Relapse on 0.2 g/kg and Up-titration to 0.4 g/kg N = 35		Subjects Without Relapse on 0.2 g/kg N = 37		Overall N = 82	
TSQM Domain	n	Median (Q1, Q3)	n	Median (Q1, Q3)	n	Median (Q1, Q3)	n	Median (Q1, Q3)	n	Median (Q1, Q3)	n	Median (Q1, Q3)
Effectiveness												
Relapsers [a]	5	−16.7 (−16.7, 0.0)	2	−5.6 (−16.7, 5.6)	40	0.0 (−13.9, 5.6)	34	0.0 (−11.1, 5.6)	6	−36.1 (−44.4, 0.0)	40	0.0 (−16.7, 5.6)
Non-relapsers	35	0.0 (−5.6, 5.6)	25	0.0 (0.0, 5.6)	24	0.0 (−5.6, 8.3)	-	-	24	0.0 (−5.6, 8.3)	36	0.0 (−5.6, 5.6)
Side effects												
Relapsers [a]	-	-	-	-	7	0.0 (−6.3, 25.0)	7	0.0 (−6.3, 25)	-	-	7	0.0 (−6.3, 25)
Non-relapsers	6	−3.1 (−12.5, 6.3)	2	3.1 (−12.5, 18.8)	4	9.4 (−6.3, 18.8)	-	-	4	9.4 (−6.3, 18.8)	7	6.3 (−12.5, 18.8)
Convenience												
Relapsers [a]	5	5.6 (−0.0, 5.6)	2	16.7 (0.0, 33.3)	40	5.6 (−0.0, 16.7)	34	5.6 (−0.0, 16.7)	6	−12.5 (−16.7, 16.7)	40	5.6 (−0.0, 16.7)
Non-relapsers	35	5.6 (0.0, 16.7)	25	5.6 (0.0, 16.7)	24	5.6 (0.0, 11.1)	-	-	24	5.6 (0.0, 11.1)	36	5.6 (0.0, 16.7)
Overall satisfaction												
Relapsers [a]	5	−8.3 (−8.3, 8.3)	2	0.0 (−8.3, 8.3)	39	0.0 (−8.3, 5.6)	33	0.0 (−8.3, 8.3)	6	−18.1 (−41.7, 0.0)	39	0.0 (−8.3, 5.6)
Non-relapsers	35	0.0 (−0.0, 13.9)	25	0.0 (−0.0, 8.3)	24	0.0 (−6.9, 5.6)	-	-	24	0.0 (−6.9, 5.6)	36	0.0 (−0.0, 11.1)

N = 各群の総被験者数；n = 評価を受けた被験者数；Q = 四分位値；TSQM = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

[a]　CIDP 再発は本試験期間中いずれの時点でも（すなわち、いずれの投与群でも）発現する可能性があった。

注：投与後最終観察は、対応する投与群の評価が可能となる最終来院（予定外来院を含む）時点での評価であった。この評価の前に被験者が異なる用量の投与を受けた可能性は除外しなかった。

TSQM スコアの低下は悪化を意味する。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Table 11-8

WPAI-GH

WPAI-GH は労働日の損失を評価するための質問票である。WPAI-GH スコアは、「欠勤や休業」、「労働障害」、「生産性損失」及び「活動障害」の 4 つの領域のそれぞれを 0%（最良のアウトカム）から 100%（最悪のアウトカム）の範囲で評価する。これら負の領域でのスコアの低下は、負の要素の減少、すなわち改善を表し、スコアの増加は、その領域における悪化を示している。

全体として、投与後最終観察時点では、WPAI-GH 質問票の 4 つの領域のうち 2 つで再発例と非再発例に差が認められた。当該領域は「欠勤や休業」及び「生産性損失」であり、再発例では改善し、非再発例ではベースラインと比較して一定であった（表 2.7.6 - 35）。

0.2 g/kg 群（0.2 g/kg bw の投与を受けたすべての被験者を含む）の再発例では「活動障害」を除くすべての領域でスコアの悪化がみられたのに対し、非再発例では不変であった。0.4 g/kg 群（0.4 g/kg bw の投与を受けたすべての被験者を含む）では、再発例及び非再発例に差は認められなかった。この結果の一因として、再発の有無、割り付けられた用量群及び回復機会の有無に関する所見が相殺されたことが考えられた。

0.2 g/kg bw 投与時に CIDP を再発し、その後 0.4 g/kg bw に増量した被験者の部分集団の再発例では「生産性損失」及び「欠勤や休業」で改善がみられ、他の 2 つの領域では変化はみられなかった。このことは、0.4 g/kg bw 投与後の回復を反映している可能性があった。当該集団の非再発例は評価しなかった。

0.2 g/kg bw 投与時に CIDP を再発せず、0.4 g/kg bw の投与を開始した被験者の部分集団では、再発例はすべての領域でスコアの悪化を示したのに対し、非再発例では「生産性損失」を除き不変であった。この結果は、試験の遅い段階での再発が観察期間内で回復しなかったことを反映している可能性がある。

表 2.7.6 - 35　投与後最終観察時点での WPAI-GH スコアのベースラインからの変化（全被験者集団、3004 試験）

	Last Post-dose Observation Change From Baseline (%)											
	0.2 g/kg IgPro20				0.4 g/kg IgPro20							
	All 0.2 g/kg Subjects N = 73		Subjects Who Started With 0.4 g/kg and Switched to 0.2 g/kg N = 53		All 0.4 g/kg Subjects N = 72		Subjects With Relapse on 0.2 g/kg and Up-titration to 0.4 g/kg N = 35		Subjects Without Relapse on 0.2 g/kg N = 37		Overall N = 82	
WPAI-GH Domain	n	Median (Q1, Q3)	n	Median (Q1, Q3)	n	Median (Q1, Q3)	n	Median (Q1, Q3)	n	Median (Q1, Q3)	n	Median (Q1, Q3)
Absenteeism												
Relapsers [a]	2	3.1 (0.0, 6.3)	-	-	18	−5.5 (−25.0, 0.0)	17	−7.9 (−25.0, 0.0)	1	50.0 (50.0, 50.0)	18	−5.5 (−25.0, 0.0)
Non-relapsers	13	0.0 (0.0, 0.0)	6	0.0 (0.0, 0.0)	7	0.0 (−10.0, 0.0)	-	-	7	0.0 (−10.0, 0.0)	15	0.0 (0.0, 0.0)
Work impairment												
Relapsers [a]	2	5.0 (0.0, 10.0)	-	-	16	0.0 (−25.0, 30.0)	15	0.0 (−30.0, 20.0)	1	40.0 (40.0, 40.0)	16	0.0 (−25.0, 30.0)
Non-relapsers	13	0.0 (−10.0, 10.0)	6	0.0 (−10.0, 0.0)	7	0.0 (−10.0, 0.0)	-	-	7	0.0 (−10.0, 0.0)	15	0.0 (−10.0, 0.0)
Work productivity loss												
Relapsers [a]	2	7.2 (0.0, 14.4)	-	-	16	−20.4 (−41.3, 35.5)	15	−25.7 (−45.0, 20.0)	1	70.0 (70.0, 70.0)	16	−20.4 (−41.3, 35.5)
Non-relapsers	13	0.0 (−10.0, 10.0)	6	−5.0 (−10.0, 0.0)	7	−10.0 (−20.0, 0.0)	-	-	7	−10.0 (−20.0, 0.0)	15	0.0 (−10.0, 10.0)
Activity impairment												
Relapsers [a]	5	0.0 (0.0, 10.0)	2	10.0 (10.0, 10.0)	40	0.0 (−15.0, 10.0)	34	0.0 (−20.0, 10.0)	6	5.0 (−10.0, 30.0)	40	0.0 (−15.0, 10.0)
Non-relapsers	35	0.0 (−20.0, 0.0)	25	−10.0 (−20.0, 0.0)	23	0.0 (−20.0, 0.0)	-	-	23	0.0 (−20.0, 0.0)	36	0.0 (−20.0, 0.0)

N = 各群の総被験者数；n = 評価を受けた被験者数；Q = 四分位値；WPAI-GH = Work Productivity and Activity Impairment questionnaire for General Health

[a] CIDP 再発は本試験期間中いずれの時点でも（すなわち、いずれの投与群でも）発現する可能性があった。

注：投与後最終観察は、対応する投与群の評価が可能となる最終来院（予定外来院を含む）時点での評価であった。この評価の前に被験者が異なる用量の投与を受けた可能性は除外しなかった。

WPAI-GH スコアの低下は改善を意味する。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Table 11-9

被験者の治療の選好

被験者の治療の選好は 3 つの質問で構成される質問票を用いて評価し、あらかじめ定めた選択肢から選好の理由を選択させた。

全体として、投与後最終観察時点で、過去の静脈内投与を好んだ被験者（再発例 13.5%、非再発例 10.8%）と比較して、再発例及び非再発例の 80%以上（再発例 81.1%、非再発例 83.8%）が現在の皮下投与を好んだ（表 2.7.6 - 36）。皮下投与を選好した最も重要な理由は、「自立性」、「投与回数の選好」、「効果」及び「治療にかかる時間の短縮」であった。

当該質問票の推移表を 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Table 14.2.9.3 に示す。

表 2.7.6 - 36　投与後最終観察時点で被験者の 5%超が示した治療の選好（全被験者集団、3004 試験）

	Last Post-dose Observation Subjects (%)					
	0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20			
Questionnaire Item	All 0.2 g/kg Subjects N = 73	Subjects Who Started With 0.4 g/kg and Switched to 0.2 g/kg N = 53	All 0.4 g/kg Subjects N = 72	Subjects With Relapse on 0.2 g/kg and Up-titration to 0.4 g/kg N = 35	Subjects Without Relapse on 0.2 g/kg N = 37	Overall N = 82
Prefer current SC treatment						
Relapsers [a]	5 (100.0)	2 (100.0)	29 (80.6)	28 (84.8)	1 (33.3)	30 (81.1)
Non-relapsers	30 (88.2)	22 (91.7)	21 (87.5)	0	21 (87.5)	31 (83.8)
Prefer previous IV treatment						
Relapsers [a]	0	0	5 (13.9)	4 (12.1)	1 (33.3)	5 (13.5)
Non-relapsers	2 (5.9)	2 (8.3)	2 (8.3)	0	2 (8.3)	4 (10.8)
Prefer the frequency of administration of my current therapy						
Relapsers [a]	1 (20.0)	1 (50.0)	15 (41.7)	14 (42.4)	1 (33.3)	16 (43.2)
Non-relapsers	12 (35.3)	10 (41.7)	7 (29.2)	0	7 (29.2)	12 (32.4)
Believe that my current therapy offers me more independence for doing the things I want to do						
Relapsers [a]	4 (80.0)	2 (100.0)	27 (75.0)	26 (78.8)	1 (33.3)	28 (75.7)
Non-relapsers	25 (73.5)	18 (75.0)	17 (70.8)	0	17 (70.8)	25 (67.6)
Seem to feel fewer side effects from my current therapy						
Relapsers [a]	3 (60.0)	1 (50.0)	11 (30.6)	11 (33.3)	0	12 (32.4)
Non-relapsers	11 (32.4)	9 (37.5)	8 (33.3)	0	8 (33.3)	11 (29.7)
Believe that overall I will spend less time dealing with my current therapy						
Relapsers [a]	1 (20.0)	1 (50.0)	13 (36.1)	13 (39.4)	0	14 (37.8)
Non-relapsers	15 (44.1)	12 (50.0)	11 (45.8)	0	11 (45.8)	16 (43.2)
My current therapy works better						
Relapsers [a]	1 (20.0)	1 (50.0)	14 (38.9)	14 (42.4)	0	15 (40.5)
Non-relapsers	10 (29.4)	10 (41.7)	7 (29.2)	0	7 (29.2)	11 (29.7)
My previous therapy works better						
Relapsers [a]	0	0	4 (11.1)	4 (12.1)	0	4 (10.8)
Non-relapsers	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (2.7)

表 2.7.6 - 36　投与後最終観察時点で被験者の 5%超が示した治療の選好（全被験者集団、3004 試験）（続き）

	Last Post-dose Observation Subjects (%)					
	0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20			
Questionnaire Item	All 0.2 g/kg Subjects N = 73	Subjects Who Started With 0.4 g/kg and Switched to 0.2 g/kg N = 53	All 0.4 g/kg Subjects N = 72	Subjects With Relapse on 0.2 g/kg and Up-titration to 0.4 g/kg N = 35	Subjects Without Relapse on 0.2 g/kg N = 37	Overall N = 82
Prefer my current therapy for another reason						
Relapsers [a]	0	0	3 (8.3)	3 (9.1)	0	3 (8.1)
Non-relapsers	3 (8.8)	3 (12.5)	2 (8.3)	0	2 (8.3)	3 (8.1)
No preference						
Relapsers [a]	0	0	2 (5.6)	1 (3.0)	1 (33.3)	2 (5.4)
Non-relapsers	2 (5.9)	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	2 (5.4)

IV = 静脈内（の）；N = 各群の総被験者数；SC = 皮下（の）

[a]　CIDP 再発はいずれの時点でも発現する可能性があった。

注：投与後最終観察は、対応する投与群の評価が可能となる最終来院（予定外来院を含む）時点での評価であった。この評価の前に被験者が異なる用量の投与を受けた可能性は除外しなかった。

割合は欠測値のない被験者数に基づいた。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Table 11-10

2.7.6.2.2.6 安全性の結果

IgPro20 のいずれの用量も CIDP 患者へ皮下投与した場合の忍容性は良好であった。安全性プロファイルは、市販薬の承認された添付文書情報及び 3003 試験で得られた安全性成績と一致していた。

2.7.6.2.2.6.1 有害事象

SOC 別及び PT 別の有害事象を表 2.7.6 - 37、SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象を表 2.7.6 - 38、SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象を表 2.7.6 - 39 に要約する。

3004 試験期間中、82 例中 62 例（75.6%）に 180 件の有害事象が発現した。投与当たりの有害事象の総発現率は 0.032 であった。投与群別では、0.2 g/kg 群で 33 例（45.2%）に 77 件の有害事象が発現し、0.4 g/kg 群では 46 例（63.9%）に 103 件の有害事象が発現した。投与当たりの有害事象の発現率は 0.2 g/kg 群で 0.055、0.4 g/kg 群で 0.025 であった。

最も高頻度に発現した PT 別の有害事象は、鼻咽頭炎（0.2 g/kg 群 : 6 例［8.2%］7 件、0.4 g/kg 群 : 6 例［8.3%］6 件）であり、次いで注入部位腫脹（0.2 g/kg 群 : 3 例［4.1%］5 件、0.4 g/kg 群 : 6 例［8.3%］6 件）及び注入部位紅斑（0.2 g/kg 群 : 4 例［5.5%］5 件、0.4 g/kg 群 : 4 例［5.6%］4 件）であった。

治験薬と因果関係のある有害事象は 21 例（25.6%）に 61 件発現した。0.2 g/kg 群では 8 例（11.0%）に 32 件の治験薬と因果関係のある有害事象が発現し、0.4 g/kg 群では 17 例（23.6%）に 29 件の治験薬と因果関係のある有害事象が発現した。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。

時間的に関連のある有害事象は 49 例（59.8%）に 121 件発現した。0.2 g/kg 群では 22 例（30.1%）に 54 件の時間的に関連のある有害事象が発現し、0.4 g/kg 群では 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。投与当たりの時間的に関連のある有害事象の発現率は 0.2 g/kg 群で 0.038、0.4 g/kg 群で 0.016 であった。

重篤な有害事象は 7 例（8.5%）に 8 件発現した。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。0.2 g/kg 群では 4 例（5.5%）に 5 件の重篤な有害事象が発現し、0.4 g/kg 群では 3 例（4.2%）に 3 件の重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象 8 件のうち 4 件は IgPro20 投与と時間的に関連のある事象であった（各群 2 件ずつ）。

IgPro20 の投与中止に至った有害事象は 3 例（3.7%）に 7 件発現し、試験中止に至った有害事象は 3 例（3.7%）に 6 件発現した。

大半の被験者の有害事象は軽度（62.2%）又は中等度（29.3%）であった。重度の有害事象は 8 例（9.8%）に 12 件（0.2 g/kg 群で 5 例［6.8%］に 5 件、0.4 g/kg 群で 3 例［4.2%］に 7 件）発現した。

本試験中に注目すべき有害事象は認められなかった。

本試験中に死亡例は認められなかった。

表 2.7.6 - 37　SOC 別及び PT 別の有害事象（SDS、3004 試験）

	0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20		全体	
SOC PT	被験者数（%） N = 73	件数 （発現率/投与） n = 1408	被験者数（%） N = 72	件数 （発現率/投与） n = 4145	被験者数（%） N = 82	件数 （発現率/投与） n = 5553
全有害事象	33 (45.2)	77 (0.055)	46 (63.9)	103 (0.025)	62 (75.6)	180 (0.032)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (11.0)	25 (0.018)	18 (25.0)	23 (0.006)	22 (26.8)	48 (0.009)
注入部位腫脹	3 (4.1)	5 (0.004)	6 (8.3)	6 (0.001)	9 (11.0)	11 (0.002)
注入部位紅斑	4 (5.5)	5 (0.004)	4 (5.6)	4 (< 0.001)	7 (8.5)	9 (0.002)
疲労	1 (1.4)	1 (< 0.001)	3 (4.2)	3 (< 0.001)	4 (4.9)	4 (< 0.001)
注入部位腫瘤	0	0	2 (2.8)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
注入部位疼痛	1 (1.4)	8 (0.006)	2 (2.8)	2 (< 0.001)	3 (3.7)	10 (0.002)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
注入部位血腫	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
注入部位反応	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
末梢性浮腫	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
疼痛	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
発熱	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
注入部位硬結	1 (1.4)	6 (0.004)	0	0	1 (1.2)	6 (0.001)
感染症および寄生虫症	8 (11.0)	10 (0.007)	15 (20.8)	16 (0.004)	20 (24.4)	26 (0.005)
鼻咽頭炎	6 (8.2)	7 (0.005)	6 (8.3)	6 (0.001)	11 (13.4)	13 (0.002)
尿路感染	0	0	2 (2.8)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
耳感染	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
毛包炎	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
帯状疱疹	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
インフルエンザ	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
副鼻腔炎	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
股部白癬	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
歯感染	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
麦粒腫	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
下気道感染	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
肺敗血症	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)

表 2.7.6 - 37　SOC 別及び PT 別の有害事象（SDS、3004 試験）（続き）

	0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20		全体	
SOC PT	被験者数（%） N = 73	件数 （発現率/投与） n = 1408	被験者数（%） N = 72	件数 （発現率/投与） n = 4145	被験者数（%） N = 82	件数 （発現率/投与） n = 5553
局所反応	7 (9.6)	24 (0.017)	13 (18.1)	16 (0.004)	18 (22.0)	40 (0.007)
注入部位腫脹	3 (4.1)	5 (0.004)	6 (8.3)	6 (0.001)	9 (11.0)	11 (0.002)
注入部位紅斑	4 (5.5)	5 (0.004)	4 (5.6)	4 (< 0.001)	7 (8.5)	9 (0.002)
注入部位腫瘤	0	0	2 (2.8)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
注入部位疼痛	1 (1.4)	8 (0.006)	2 (2.8)	2 (< 0.001)	3 (3.7)	10 (0.002)
注入部位血腫	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
注入部位反応	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
注入部位硬結	1 (1.4)	6 (0.004)	0	0	1 (1.2)	6 (0.004)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.5)	5 (0.004)	10 (13.9)	12 (0.003)	12 (14.6)	17 (0.003)
背部痛	0	0	3 (4.2)	3 (< 0.001)	3 (3.7)	3 (< 0.001)
筋痙縮	1 (1.4)	1 (< 0.001)	2 (2.8)	2 (< 0.001)	3 (3.7)	3 (< 0.001)
関節痛	1 (1.4)	2 (0.001)	1 (1.4)	1 (< 0.001)	2 (2.4)	3 (< 0.001)
椎間板突出	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.4)	1 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
筋力低下	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
筋肉痛	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
頚部痛	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
変形性関節症	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
腱炎	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
筋骨格硬直	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
神経系障害	3 (4.1)	3 (0.002)	8 (11.1)	15 (0.004)	10 (12.2)	18 (0.003)
頭痛	0	0	4 (5.6)	5 (0.001)	4 (4.9)	5 (< 0.001)
浮動性めまい	1 (1.4)	1 (< 0.001)	2 (2.8)	4 (< 0.001)	2 (2.4)	5 (< 0.001)
坐骨神経痛	1 (1.4)	1 (< 0.001)	2 (2.8)	2 (< 0.001)	3 (3.7)	3 (< 0.001)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0	0	1 (1.4)	2 (< 0.001)	1 (1.2)	2 (< 0.001)
ジストニー	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
腰仙部神経根炎	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
神経圧迫	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)

表 2.7.6 - 37　SOC 別及び PT 別の有害事象（SDS、3004 試験）（続き）

	0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20		全体	
SOC PT	被験者数（%） N = 73	件数 （発現率/投与） n = 1408	被験者数（%） N = 72	件数 （発現率/投与） n = 4145	被験者数（%） N = 82	件数 （発現率/投与） n = 5553
皮膚および皮下組織障害	4 (5.5)	5 (0.004)	8 (11.1)	11 (0.003)	11 (13.4)	16 (0.003)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
皮膚乾燥	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
湿疹	1 (1.4)	2 (0.001)	1 (1.4)	1 (< 0.001)	2 (2.4)	3 (< 0.001)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
紅斑	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
多汗症	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
発疹	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.4)	1 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
皮膚障害	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
皮膚剥脱	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
皮下結節	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
そう痒症	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
丘疹性皮疹	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
傷害、中毒および処置合併症	4 (5.5)	5 (0.004)	5 (6.9)	6 (0.001)	8 (9.8)	11 (0.002)
転倒	2 (2.7)	2 (0.001)	1 (1.4)	1 (< 0.001)	3 (3.7)	3 (< 0.001)
足骨折	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
手骨折	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
靭帯捻挫	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
肉離れ	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
手首関節骨折	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
挫傷	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
上顆炎	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
裂傷	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
胃腸障害	3 (4.1)	4 (0.003)	4 (5.6)	8 (0.002)	6 (7.3)	12 (0.002)
悪心	0	0	2 (2.8)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
嘔吐	1 (1.4)	1 (< 0.001)	2 (2.8)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	3 (< 0.001)
上腹部痛	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
便秘	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)

表 2.7.6 - 37　SOC 別及び PT 別の有害事象（SDS、3004 試験）（続き）

	0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20		全体	
SOC PT	被験者数（%） N = 73	件数 （発現率/投与） n = 1408	被験者数（%） N = 72	件数 （発現率/投与） n = 4145	被験者数（%） N = 82	件数 （発現率/投与） n = 5553
糞塊	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
胃炎	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
下痢	2 (2.7)	2 (0.001)	0	0	2 (2.4)	2 (< 0.001)
直腸出血	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	1 (< 0.001)	2 (2.8)	2 (< 0.001)	3 (3.7)	3 (< 0.001)
貧血	0	0	2 (2.8)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
リンパ球減少症	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
臨床検査	4 (5.5)	6 (0.004)	2 (2.8)	2 (< 0.001)	5 (6.1)	8 (0.001)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (2.8)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
血中クレアチニン増加	1 (1.4)	2 (0.001)	0	0	1 (1.2)	2 (< 0.001)
血中尿素増加	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
体温上昇	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
血小板数減少	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
腎および尿路障害	1 (1.4)	1 (< 0.001)	2 (2.8)	2 (< 0.001)	3 (3.7)	3 (< 0.001)
着色尿	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
下部尿路症状	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
慢性腎不全	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
眼障害	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.4)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	3 (< 0.001)
眼瞼炎	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
硝子体剥離	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
硝子体出血	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
肝胆道系障害	2 (2.7)	2 (0.001)	1 (1.4)	1 (< 0.001)	3 (3.7)	3 (< 0.001)
脂肪肝	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
胆嚢穿孔	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
肝損傷	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)

表 2.7.6 - 37　SOC 別及び PT 別の有害事象（SDS、3004 試験）（続き）

	0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20		全体	
SOC PT	被験者数（%） N = 73	件数 （発現率/投与） n = 1408	被験者数（%） N = 72	件数 （発現率/投与） n = 4145	被験者数（%） N = 82	件数 （発現率/投与） n = 5553
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.4)	1 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
肺新生物	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
肝臓血管腫	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.7)	2 (0.001)	1 (1.4)	2 (< 0.001)	3 (3.7)	4 (< 0.001)
喘鳴	0	0	1 (1.4)	2 (< 0.001)	1 (1.2)	2 (< 0.001)
咳嗽	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
呼吸困難	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
心臓障害	2 (2.7)	2 (0.001)	0	0	2 (2.4)	2 (< 0.001)
心房粗動	2 (2.7)	2 (0.001)	0	0	2 (2.4)	2 (< 0.001)
免疫系障害	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
季節性アレルギー	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
代謝および栄養障害	2 (2.7)	2 (0.001)	0	0	2 (2.4)	2 (< 0.001)
高脂血症	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
ビタミンD欠乏	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
精神障害	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
うつ病	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)

AE =（試験治療下で発現した）有害事象；N = 総被験者数；n = 総投与回数；SDS = 安全性解析対象集団
注：MedDRA 高位語（HLT）の「投与部位反応 NEC」、「注入部位反応」及び「注射部位反応」に含まれるすべての有害事象を本質的な仮の SOC「局所反応」に分類した。
被験者に 1 つの投与群内で同じ有害事象が複数回発現した場合には、投与群当たりの各被験者数として 1 度だけ集計した。
割合は集団の被験者数に基づいた。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Tables 14.3.1.2.1 and 14.3.1.2.2

表 2.7.6 - 38　SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象（SDS、3004 試験）

	0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20		全体	
SOC PT	被験者数（%） N = 73	件数 （発現率/投与） n = 1408	被験者数（%） N = 72	件数 （発現率/投与） n = 4145	被験者数（%） N = 82	件数 （発現率/投与） n = 5553
因果関係のある有害事象	8 (11.0)	32 (0.023)	17 (23.6)	29 (0.007)	21 (25.6)	61 (0.011)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (8.2)	23 (0.016)	12 (16.7)	17 (0.004)	16 (19.5)	40 (0.011)
注入部位腫脹	3 (4.1)	5 (0.004)	6 (8.3)	6 (0.001)	9 (11.0)	11 (0.002)
注入部位紅斑	3 (4.1)	4 (0.003)	3 (4.2)	3 (< 0.001)	5 (6.1)	7 (0.001)
注入部位腫瘤	0	0	2 (2.8)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
注入部位疼痛	1 (1.4)	8 (0.006)	2 (2.8)	2 (< 0.001)	3 (3.7)	10 (0.002)
注入部位血腫	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
注入部位反応	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
末梢性浮腫	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
発熱	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
注入部位硬結	1 (1.4)	6 (0.004)	0	0	1 (1.2)	6 (0.001)
局所反応	6 (8.2)	23 (0.016)	12 (16.7)	15 (0.004)	16 (19.5)	38 (0.007)
注入部位腫脹	3 (4.1)	5 (0.004)	6 (8.3)	6 (0.001)	9 (11.0)	11 (0.002)
注入部位紅斑	3 (4.1)	4 (0.003)	3 (4.2)	3 (< 0.001)	5 (6.1)	7 (0.001)
注入部位腫瘤	0	0	2 (2.8)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
注入部位疼痛	1 (1.4)	8 (0.006)	2 (2.8)	2 (< 0.001)	3 (3.7)	10 (0.002)
注入部位血腫	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
注入部位反応	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
注入部位硬結	1 (1.4)	6 (0.004)	0	0	1 (1.2)	6 (0.001)
神経系障害	0	0	3 (4.2)	4 (< 0.001)	3 (3.7)	4 (< 0.001)
頭痛	0	0	3 (4.2)	3 (< 0.001)	3 (3.7)	3 (< 0.001)
浮動性めまい	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.7)	2 (0.001)	3 (4.2)	4 (< 0.001)	4 (4.9)	6 (0.001)
皮膚乾燥	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
湿疹	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
紅斑	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
皮膚剥脱	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
発疹	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
丘疹性皮疹	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)

表 2.7.6 - 38　SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象（SDS、3004 試験）（続き）

	0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20		全体	
SOC PT	被験者数（%） N = 73	件数 （発現率/投与） n = 1408	被験者数（%） N = 72	件数 （発現率/投与） n = 4145	被験者数（%） N = 82	件数 （発現率/投与） n = 5553
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (2.8)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
筋痙縮	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
筋肉痛	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
胃腸障害	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
悪心	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
臨床検査	2 (2.7)	4 (0.003)	1 (1.4)	1 (< 0.001)	2 (2.4)	5 (< 0.001)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
血中クレアチニン増加	1 (1.4)	2 (0.001)	0	0	1 (1.2)	2 (< 0.001)
血中尿素増加	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
リンパ球減少症	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
肝胆道系障害	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
肝損傷	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
腎および尿路障害	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
慢性腎不全	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)

AE = （試験治療下で発現した）有害事象；N = 総被験者数；n = 総投与回数；SDS = 安全性解析対象集団
注：MedDRA 高位語（HLT）の「投与部位反応 NEC」、「注入部位反応」及び「注射部位反応」に含まれるすべての有害事象を本質的な仮の SOC「局所反応」に分類した。
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 と関連ありと報告された有害事象であった。
被験者に 1 つの投与群内で同じ有害事象が複数回発現した場合には、投与群当たりの各被験者数として 1 度だけ集計した。
割合は集団の被験者数に基づいた。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Tables 14.3.1.4.1 and 14.3.1.4.2

表 2.7.6 - 39　SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある（72 時間以内）有害事象（SDS、3004 試験）

	0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20		全体	
SOC PT	被験者数（%） N = 73	件数 （発現率/投与） n = 1408	被験者数（%） N = 72	件数 （発現率/投与） n = 4145	被験者数（%） N = 82	件数 （発現率/投与） n = 5553
時間的に関連のある有害事象	22 (30.1)	54 (0.038)	34 (47.2)	67 (0.016)	49 (59.8)	121 (0.022)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (9.6)	24 (0.017)	15 (20.8)	19 (0.005)	20 (24.4)	43 (0.008)
注入部位腫脹	3 (4.1)	5 (0.004)	6 (8.3)	6 (0.001)	9 (11.0)	11 (0.002)
注入部位紅斑	4 (5.5)	5 (0.004)	4 (5.6)	4 (< 0.001)	7 (8.5)	9 (0.002)
注入部位腫瘤	0	0	2 (2.8)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
注入部位疼痛	1 (1.4)	8 (0.006)	2 (2.8)	2 (< 0.001)	3 (3.7)	10 (0.002)
疲労	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
注入部位反応	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
末梢性浮腫	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
発熱	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
注入部位硬結	1 (1.4)	6 (0.004)	0	0	1 (1.2)	6 (0.004)
局所反応	7 (9.6)	24 (0.017)	13 (18.1)	15 (0.004)	18 (22.0)	39 (0.007)
注入部位腫脹	3 (4.1)	5 (0.004)	6 (8.3)	6 (0.001)	9 (11.0)	11 (0.002)
注入部位紅斑	4 (5.5)	5 (0.004)	4 (5.6)	4 (< 0.001)	7 (8.5)	9 (0.002)
注入部位腫瘤	0	0	2 (2.8)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
注入部位疼痛	1 (1.4)	8 (0.006)	2 (2.8)	2 (< 0.001)	3 (3.7)	10 (0.002)
注入部位反応	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
注入部位硬結	1 (1.4)	6 (0.004)	0	0	1 (1.2)	6 (0.004)
感染症および寄生虫症	6 (8.2)	7 (0.005)	11 (15.3)	11 (0.003)	15 (18.3)	18 (0.003)
鼻咽頭炎	4 (5.5)	5 (0.004)	5 (6.9)	5 (0.001)	8 (9.8)	10 (0.002)
尿路感染	0	0	2 (2.8)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
耳感染	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
インフルエンザ	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
股部白癬	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
歯感染	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
麦粒腫	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
下気道感染	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)

表 2.7.6 - 39　SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある（72 時間以内）有害事象（SDS、3004 試験）（続き）

	0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20		全体	
SOC PT	被験者数（%） N = 73	件数 （発現率/投与） n = 1408	被験者数（%） N = 72	件数 （発現率/投与） n = 4145	被験者数（%） N = 82	件数 （発現率/投与） n = 5553
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.1)	4 (0.003)	6 (8.3)	6 (0.001)	8 (9.8)	10 (0.002)
背部痛	0	0	2 (2.8)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
関節痛	1 (1.4)	2 (0.001)	1 (1.4)	1 (< 0.001)	2 (2.4)	3 (< 0.001)
椎間板突出	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
筋痙縮	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.4)	1 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
変形性関節症	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
筋骨格硬直	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.7)	2 (0.001)	5 (6.9)	8 (0.002)	6 (7.3)	10 (0.002)
皮膚乾燥	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
湿疹	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
多汗症	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
発疹	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.4)	1 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
皮膚障害	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
皮膚剥脱	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
皮下結節	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
丘疹性皮疹	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
胃腸障害	0	0	4 (5.6)	8 (0.002)	4 (4.9)	8 (0.001)
悪心	0	0	2 (2.8)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
嘔吐	0	0	2 (2.8)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
上腹部痛	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
便秘	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
糞塊	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
胃炎	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
神経系障害	2 (2.7)	2 (0.001)	4 (5.6)	6 (0.001)	6 (7.3)	8 (0.001)
頭痛	0	0	3 (4.2)	4 (< 0.001)	3 (3.7)	4 (< 0.001)
浮動性めまい	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
ジストニー	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
神経圧迫	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
坐骨神経痛	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)

表 2.7.6 - 39　SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある（72 時間以内）有害事象（SDS、3004 試験）（続き）

	0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20		全体	
SOC PT	被験者数（%） N = 73	件数 （発現率/投与） n = 1408	被験者数（%） N = 72	件数 （発現率/投与） n = 4145	被験者数（%） N = 82	件数 （発現率/投与） n = 5553
傷害、中毒および処置合併症	3 (4.1)	3 (0.002)	3 (4.2)	3 (< 0.001)	6 (7.3)	6 (0.001)
足骨折	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
手骨折	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
手首関節骨折	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
挫傷	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
上顆炎	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
転倒	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	1 (< 0.001)	2 (2.8)	2 (< 0.001)	3 (3.7)	3 (< 0.001)
貧血	0	0	2 (2.8)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	2 (< 0.001)
リンパ球減少症	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
眼障害	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.4)	2 (< 0.001)	2 (2.4)	3 (< 0.001)
眼瞼炎	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
硝子体剥離	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
硝子体出血	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
臨床検査	4 (5.5)	6 (0.004)	1 (1.4)	1 (< 0.001)	5 (6.1)	7 (0.001)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
血中クレアチニン増加	1 (1.4)	2 (0.001)	0	0	1 (1.2)	2 (< 0.001)
血中尿素増加	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
体温上昇	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
血小板数減少	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)
肺新生物	0	0	1 (1.4)	1 (< 0.001)	1 (1.2)	1 (< 0.001)

表 2.7.6 - 39　SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある（72 時間以内）有害事象（SDS、3004 試験）（続き）

	0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20		全体	
SOC PT	被験者数（%） N = 73	件数 （発現率/投与） n = 1408	被験者数（%） N = 72	件数 （発現率/投与） n = 4145	被験者数（%） N = 82	件数 （発現率/投与） n = 5553
肝胆道系障害	2 (2.7)	2 (0.001)	0	0	2 (2.4)	2 (< 0.001)
胆嚢穿孔	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
肝損傷	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
免疫系障害	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
季節性アレルギー	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
代謝および栄養障害	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)
ビタミンD欠乏	1 (1.4)	1 (< 0.001)	0	0	1 (1.2)	1 (< 0.001)

AE = （試験治療下で発現した）有害事象；N = 総被験者数；n = 総投与回数；SDS = 安全性解析対象集団
注：MedDRA 高位語（HLT）の「投与部位反応 NEC」、「注入部位反応」及び「注射部位反応」に含まれるすべての有害事象を本質的な仮の SOC「局所反応」に分類した。
時間的に関連のある有害事象は投与開始から投与終了後最長 72 時間までに発現した有害事象であった。
被験者に 1 つの投与群内で同じ有害事象が複数回発現した場合には、投与群当たりの各被験者数に 1 度だけ集計した。
割合は集団の被験者数に基づいた。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR Tables 14.3.1.5.1 and 14.3.1.5.2

2.7.6.2.2.6.2　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.7.6.2.2.6.2.1　死亡

本試験期間中に死亡例は認められなかった。

2.7.6.2.2.6.2.2　その他の重篤な有害事象

7 例（8.5%）に 8 件の重篤な有害事象が試験治療下で発現したが、投与群間で関連のある差はみられなかった。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。

当該被験者の叙述を以下に示す。

被験者 ID：	2760[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	尿路感染；Urinary Tract Infection（尿路感染）		
性別：	[redacted]	IgPro20 初回用量：	0.4 g/kg bw
年齢：	7[redacted] 歳	投与開始日：	*7 月 23 日
人種：	[redacted]	3003 試験の SCIG 投与：	プラセボ
治験実施医療機関番号：	2760[redacted]	3003 試験の完了状況：	被験者による同意撤回
症例の報告された国：	ドイツ		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：2760[redacted] は 3003 試験の Week 8 後に同意を撤回した。3003 試験ではプラセボの投与を受け、CIDP 再発は認められなかった。両試験で報告された関連する既往歴に高尿酸血症（19[redacted] 年から持続）、高血圧（19[redacted] 年から持続）及び糖尿病（20[redacted] 年から持続）があった。3003 試験の終了から 3004 試験の開始までの空白期間に報告されたその他の既往歴に、静脈性潰瘍（20[redacted] 年から持続）、脳卒中の疑い（20[redacted] 年に 2 回、磁気共鳴画像法［MRI］及びその他の検査では確認できず）、末梢動脈閉塞性疾患（20[redacted] 年から持続、非血栓塞栓性）、高コレステロール血症（20[redacted] 年から持続）、憩室出血及び痙攣性失神（20[redacted] 年 [redacted] 月）、並びに両下肢の経皮的血管形成術（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）があった。治験責任医師は、すべての併存疾患が治療により安定していたことから、空白期間の既往歴は除外基準に該当しないと判断した。3003 試験の終了から 3004 試験の開始までの間、被験者は CIDP 治療として Gamunex の静脈内投与を受けていた。3004 試験への組入れ前の最後の IVIG 投与（0.8 g/kg bw）は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。被験者は、3003 試験を終了後 2 年以上経過してから 3004 試験に移行し、

* 7 月 23 日に Week 1 の IgPro20 0.4 g/kg bw の投与を受けた。

* 8 月 02 日、Week 2 の IgPro20 投与の 4 日後から、尿路感染の重篤な有害事象が発現した。治験実施医療機関は、被験者の妻から、夫が床で寝ていたが、覚醒後は意識があり、救急医を呼んだと連絡を受けた。被験者は熱風邪及び脱水のために入院した。尿路感染の治療のため amoxi-clavulanico 及び gentamicin が投与された。この事象は治験責任医師により、重度で

あり、IgPro20 と関連なしと判断された。Week 3 の IgPro20 投与は実施されず、尿路感染は 10 日後に後遺症なく回復した。Week 4 で IgPro20 の週 1 回投与が用量 0.4 g/kg bw で再開された。

Week 25 時点で、治験実施計画書に従い IgPro20 が 0.2 g/kg bw に減量され、Week 36 時点で被験者に INCAT スコアに基づく CIDP 再発が認められた（ベースラインスコアは 2 + 5 = 7、再発時は 3 + 5 = 8）。被験者は 0.4 g/kg bw の投与を受け、4 週間後に回復した。　　*　7 月 27 日、被験者は試験を完了した（INCAT スコア 1 + 5 = 6）。他の有害事象は報告されなかった。

被験者 ID：	2760[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	胆嚢穿孔；Gallbladder perforation（胆嚢穿孔）		
性別：	[redacted]	IgPro20 初回用量：	0.4 g/kg bw
年齢：	7[redacted] 歳	投与開始日：	*11 月 4 日
人種：	[redacted]	3003 試験の SCIG 投与：	0.2 g/kg bw
治験実施医療機関番号：	2760[redacted]	3003 試験の完了状況：	完了
症例の報告された国：	ドイツ		

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者 ID：2760[redacted] は 3003 試験を完了した。3003 試験では 0.2 g/kg bw の投与を受けた。両試験で報告された関連する既往歴に高リポ蛋白血症、高脂血症及び耐糖能障害（20[redacted] 年から持続）があった。3003 試験の終了から 3004 試験の開始までの間、被験者は CIDP 治療薬として Privigen の静脈内投与を受けた。3004 試験への組入れ前の最後の IVIG 投与（1 g/kg bw）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。被験者は、3003 試験終了の 1 年後に 3004 試験に移行し、　　*　11 月 04 日に Week 1 の IgPro20 0.4 g/kg bw の投与を受けた。IVIG の最終投与翌日の IgPro20 の投与開始は治験実施計画書からの逸脱であった。治験実施計画書では、IVIG の最終投与から SCIG 開始までに 1 週間の間隔を空けなければならなかった。

*　9 月 03 日、Week 44 の IgPro20 投与の 1 日後から、胆嚢穿孔の重篤な有害事象が発現した。　　*　9 月 03 日、胆嚢手術が実施され、胆嚢が摘出された。併用療法として、Cefuroxime 及び metronidazole が投与された。治験責任医師により、この重篤な有害事象は重度であり、IgPro20 と関連なしと判断された。被験者は 8 日後に手術から後遺症なく回復した。報告されたその他の有害事象は膝関節症の悪化のみであった。この事象は、持続期間が 1 日で、軽度であり、治験責任医師により IgPro20 と関連なしと判断された。　　*　10 月 05 日、被験者は CIDP を再発することなく試験を完了した。

被験者 ID：	2760[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	糞塊；Coprostasis（宿便）		
性別：	[redacted]	IgPro20 初回用量：	0.4 g/kg bw
年齢：	4[redacted] 歳	投与開始日：	*10 月 27 日
人種：	[redacted]	3003 試験の SCIG 投与：	プラセボ
治験実施医療機関番号：	2760[redacted]	3003 試験の完了状況：	有効性欠如のため中止
症例の報告された国：	ドイツ		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：2760[redacted] は、有効性欠如のため 3003 試験を中止した（Week 5 で再発、2 回の IgPro10 での救済治療後も未回復）。3003 試験ではプラセボの投与を受けた。関連する既往歴は報告されていない。3003 試験の終了から 3004 試験の開始までの間、被験者は CIDP 治療として Privigen の静脈内投与を受けた。3004 試験への移行前の IVIG（1 g/kg bw）の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。被験者は 3004 試験に移行し、　*　10 月 27 日に Week 1 の IgPro20 0.4 g/kg bw の投与を受けた。

*　11 月 16 日、Week 3 の IgPro20 投与の同日から、糞塊（宿便）の重篤な有害事象が発現した。初期症状は中等度の上腹部痛（胃痛）であったが、虫垂炎の疑いで入院した。重度糞塊と診断され、腸管の閉塞を軽減するため sodium phosphate monobasic（無水物）が投与された。この重篤な有害事象は翌日完全回復した。上腹部痛及び糞塊は、いずれも治験責任医師により IgPro20 と関連なしと判断された。報告されたその他の有害事象に、軽度注入部位紅斑（間欠性、Week 1 の投与時から発現、試験期間中持続）及び中等度肝機能検査異常（ALT 及び AST 増加、Week 1 の投与の 3 日前から発現、Week 17 の 2 日前まで持続）があった。いずれの事象も治験責任医師により IgPro20 と関連なしと判断された。

Week 25 で治験実施計画書に従い IgPro20 の用量が 0.2 g/kg bw に減量され、Week 31 で INCAT スコアに基づく CIDP 再発が認められた（ベースラインスコア：2 + 1 = 3、CIDP 再発時：3 + 1 = 4）。0.4 g/kg bw の投与を受け、4 週後に回復した。：　*　9 月 22 日、被験者は試験を完了した（INCAT スコア：2 + 0 = 2）。

被験者 ID：	3800[redacted]		
叙述の記載理由：	試験中止に至った有害事象及び重篤な有害事象		
PT； 医師報告用語	注入部位腫脹、注入部位紅斑、注入部位疼痛、発熱； Swelling at subcutaneous injection site（皮下注射部位腫脹）、redness at subcutaneous injection site（皮下注射部位発赤）、pain at subcutaneous injection site（皮下注射部位疼痛）、high temperature（高体温） 重篤な有害事象－慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー； CIDP relapse（CIDP 再発）		
性別：	[redacted]	IgPro20 初回用量：	0.4 g/kg bw
年齢：	5[redacted] 歳	投与開始日：	*4 月 15 日
人種：	[redacted]	3003 試験の SCIG 投与：	0.4 g/kg bw
治験実施医療機関番号：	3800[redacted]	3003 試験の完了状況：	完了
症例の報告された国：	イタリア		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：3800[redacted] は 3003 試験を完了した。3003 試験では 0.4 g/kg bw の投与を受けた。3003 試験では、注入部位反応は報告されなかった。CIDP 以外に関連する既往歴は報告されなかった。3003 試験の終了から 3004 試験の開始までの間、被験者は CIDP 治療薬として Venital の静脈内投与を受けた。3004 試験への移行前の IVIG（0.4 g/kg bw）の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。被験者は、3003 試験の終了から約 6 ヵ月後に 3004 試験に移行し、　　*　4 月 15 日に Week 1 の IgPro20 0.4 g/kg bw の投与を受けた。

*　8 月 19 日、Week 19 の IgPro20 投与の 2 日後から、3 件の注入部位反応が発現した。これら 3 件の事象（注入部位腫脹、注入部位紅斑、及び注入部位疼痛）は重度であり、10.8 日間持続した。注入部位腫脹及び注入部位紅斑は、これらの有害事象が回復するまで、betamethasone 連日投与により治療された。4 件目の有害事象は発熱であった。この事象は中等度であり、2.8 日間持続し、paracetamol により治療された。IgPro20 はそれ以上投与されなかった。

被験者は注入部位反応のために試験を中止し、　　*　9 月 01 日、試験終了来院の時点で INCAT スコアに基づく CIDP 再発が認められた（ベースラインスコア：0 + 1 = 1、再発時：2 + 1 = 3）。再発は中等度の有害事象として報告され、3 日間持続した。再発治療のため、Venital（0.4 g/kg bw）が静脈内投与された。CIDP 再発と同日に坐骨神経痛も報告された。この坐骨神経痛は重度であり、paracetamol 及び betamethasone sodium phosphate 筋注により治療された。坐骨神経痛の有害事象は、ほぼ 3 ヵ月間回復しなかった。いずれの有害事象も治験責任医師により IgPro20 と関連なしと判断された。

*　9 月 24 日、試験終了来院後 30 日以内に筋力低下（上肢）が発現した。この事象は中等度と判断され、予防として追加的な Venital（0.4 g/kg bw）が静脈内投与された。筋力低下は 5 日後に回復した。　　*　9 月 29 日、重篤な有害事象として CIDP 再発が発現し、被験者は入院した。治験実施医療機関は重度の筋力喪失を認め、追加的な Venital（0.5 g/kg bw）が静脈内

投与された。この CIDP 再発は 4 日後に回復し、被験者は良好な状態で退院した。いずれの事象も IgPro20 と関連なしと判断された。

被験者 ID：	3800[redacted]		
叙述の記載理由：	試験中止に至った重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	心房粗動；Atrial flutter（心房粗動）		
性別：	[redacted]	IgPro20 初回用量：	0.2 g/kg bw
年齢：	6[redacted] 歳	投与開始日：	*4 月 14 日
人種：	[redacted]	3003 試験の SCIG 投与：	0.2 g/kg bw
治験実施医療機関番号：	3800[redacted]	3003 試験の完了状況：	有効性欠如のため中止
症例の報告された国：	イタリア		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：3800[redacted] は有効性欠如のため 3003 試験を中止した（Week 12 に CIDP 再発、試験中に 1 回 IgPro10 での救済治療を受けたが回復せず、3003 試験中止後も引き続き IVIG の投与を受けたが、回復までの時間に関するデータは得られていない）。3003 試験では 0.2 g/kg bw が投与された。両試験で報告された既往歴に心房細動及び心臓除細動（20[redacted] 年）があった。3003 試験終了から 3004 試験開始までの間にその他の既往歴は報告されなかった。いずれの試験でも、前治療及び併用治療は Flecainide 100 mg 1 日 2 回であった。3003 試験終了から 3004 試験開始までの間は、CIDP 治療として IVIG である Venital 及び詳細不明の IVIG が投与された。3004 試験参加前の最後の IVIG 投与（用量不明）は 20[redacted] 年 [redacted] 月であった。被験者は、3003 試験中止から約 1.5 年後に 3004 試験に参加し、　*　4 月 14 日に Week 1 の IgPro20 0.2 g/kg bw の投与を受けた。

*　4 月 15 日、無症候性心房粗動の重篤な有害事象が発現した。この事象は心電図及び心臓病専門医の助言によって明らかになった。翌日、洞調律に転換した。治験責任医師により、この重篤な有害事象は重度であり、IgPro20 と関連なしと判断された。

予防治療として cardioaspirina 100 mg が継続され、被験者はこの重篤な有害事象のために試験を中止した。他に有害事象は報告されなかった。

被験者 ID：	3920[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	神経圧迫；Compression neuropathy（圧迫性ニューロパチー）		
性別：	[redacted]	IgPro20 初回用量：	0.2 g/kg bw
年齢：	4[redacted]歳	投与開始日：	*1 月 4 日
人種：	[redacted]	3003 試験の SCIG 投与：	0.2 g/kg bw
治験実施医療機関番号：	3920[redacted]	3003 試験の完了状況：	完了
症例の報告された国：	日本		

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者 ID：3920[redacted]は 3003 試験を完了した。3003 試験では 0.2 g/kg bw が投与された。この事象に関連する既往歴は報告されなかった。被験者は 3003 試験から 3004 試験に直接移行し、　　*　1 月 04 日に Week 1 の IgPro20 0.2 g/kg bw の投与を受けた。

*　8 月 04 日、重度神経圧迫の重篤な有害事象が発現した。症状は左下肢の筋力低下から始まり、4～5 日後に進行し、自分で歩くことができないという愁訴があった。被験者は入院し、筋電図検査が実施されたが、筋力低下は確認されなかった。6 日後、症状に改善がみられたため被験者は退院し、　　*　8 月 13 日、この重篤な有害事象は回復した。退院後、治験責任医師は新たな情報を入手した。被験者は、一晩中座位で眠った翌朝に下肢のしびれ感があったと報告した。診断は一晩中座位で眠ったことにより悪化した圧迫性ニューロパチーであった。この重篤な有害事象は治験責任医師により IgPro20 と関連なしと判断された。

0.2 g/kg bw 投与中に Week 32 時点で INCAT スコアに基づく CIDP 再発が認められた（ベースラインスコア：0＋0＝0、再発時：1＋1＝2）。0.4 g/kg bw が投与され、被験者は 4 週後に回復した。　　*　12 月 01 日、被験者は試験を完了した（INCAT スコア：0＋0＝0）。

被験者 ID：	8260[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT； 医師報告用語	心房粗動、肺敗血症； Atrial flutter（心房粗動）、sepsis due to chest infection（胸部感染による敗血症）		
性別：	[redacted]	IgPro20 初回用量：	0.2 g/kg bw
年齢：	7[redacted]歳	投与開始日：	*12 月 09 日
人種：	[redacted]	3003 試験の SCIG 投与：	0.2 g/kg bw
治験実施医療機関番号：	8260[redacted]	3003 試験の完了状況：	完了
症例の報告された国：	英国		

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者 ID：8260[redacted]は 3003 試験を完了した。3003 試験では 0.2 g/kg bw が投与された。両試験で報告された関連する既往歴にペースメーカー装着中の心ブロック（19[redacted]年から持続）があった。被験者は 3003 試験から 3004 試験に直接移行し、　　*　12 月 09 日に Week 1 の IgPro20 0.2 g/kg bw の投与を受けた。

Week 30 時点で軽度下気道感染（胸部感染）が発現した。この事象は 6 日間持続し、治療として cefixime が 5 日間投与された。Week 32 時点で、呼吸困難（息切れ）の愁訴があった。この息切れは軽度であり、治療として amoxicillin が 2 日間投与され、更なる検査が依頼された。息切れ開始から約 2 週間後、被験者は息切れのためにかかりつけ医を受診し、入院した。肺塞栓症は除外された。頻脈及び高血圧が認められた。中等度心房細動の重篤な有害事象と診断され、bisoprolol 及び rivaroxaban の投与が開始された。治験責任医師は、後に報告用語を心房粗動の重篤な有害事象に変更した。心房粗動は 2 週間後に回復した。心房粗動が回復してから 5 日後、被験者は肺敗血症（胸部感染による敗血症）と診断されて入院した。抗生物質の静脈内投与が実施された。8 月 10 日、息切れが回復し、8 月 22 日には肺敗血症の重篤な有害事象が回復した。いずれの事象も治験責任医師により IgPro20 と関連なしと判断された。　　＊　11 月 09 日、約 11 週間後に被験者は CIDP を再発することなく試験を完了した。

被験者 ID：	8400[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT； 医師報告用語	背部痛； Worsening of upper back pain secondary to fall（転倒に続発した上背部痛の悪化）		
性別：	[redacted]	IgPro20 初回用量：	0.2 g/kg bw
年齢：	7[redacted] 歳	投与開始日：	＊9 月 03 日
人種：	[redacted]	3003 試験の SCIG 投与：	0.2 g/kg bw
治験実施医療機関番号：	8400[redacted]	3003 試験の完了状況：	完了
症例の報告された国：	米国		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：8400[redacted] は 3003 試験を完了した。3003 試験では 0.2 g/kg bw が投与された。関連する既往歴に関節炎（19[redacted] 年から持続）、乳癌に対する乳腺腫瘍摘出術及び放射線治療（20[redacted]～20[redacted] 年）、上背部痛及び脊椎骨折（20[redacted] 年 [redacted] 月及び [redacted] 月から持続）があった。被験者は 3003 試験から 3004 試験に直接移行し、　　＊　9 月 03 日に Week 1 の IgPro20 0.2 g/kg bw の投与を受けた。

＊　9 月 02 日、3003 試験から 3004 試験に移行した当日、被験者は転倒した。被験者は転倒後、自宅にて安静にし、翌日には Week 1 の IgPro20 を投与することができた。　　＊　9 月 04 日、被験者は極度の上背部痛のためにベッドから出ることができず、救急治療室に搬送された。コンピュータ断層撮影によって、20[redacted] 年 [redacted] 月の脊椎骨折が悪化していることが判明した。morphine による治療が実施され、　　＊　9 月 13 日、被験者は退院し、更に治療を受けるためリハビリテーション施設へ移った。リハビリ中、　　＊　9 月 30 日から、更に中等度の創傷（胸部両側の圧迫性創傷）の有害事象が認められた。この事象は脊椎骨折の治癒を助けるために使用された背部装具によるものであった。この圧迫性創傷は、ドレッシングと軟膏で治療された。この有害事象は　　＊　3 月に回復した。　　＊　10 月 06 日、被験者はリハビリテーション施

設から退院した。被験者は、装具によって重度の疼痛が軽減したと述べ、背部痛の重篤な有害事象は回復したと判断された。いずれの事象も治験責任医師により IgPro20 と関連なしと判断された。

Week 4 時点で INCAT スコアに基づく CIDP 再発が認められた（ベースラインスコア：2 + 2 = 4、再発時：3 + 3 = 6）。0.4 g/kg bw が投与され、4 週後に回復した。　　*　8 月 04 日、被験者は試験を完了した（INCAT スコア：2 + 2 = 4）。

2.7.6.2.2.6.2.3　その他の重要な有害事象

IgPro20 の投与中止に至った有害事象は 3 例（3.7%）に 7 件発現し、試験中止に至った有害事象は 3 例（3.7%）に 6 件発現した。

試験期間中、特に注目すべき有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.2.6.3　臨床検査値

試験期間中、臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

2.7.6.2.2.6.4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

バイタルサインに一定の又は臨床的に重要な変動は認められなかった。0.2 g/kg 群の 1 例（1.2%）に体温上昇の有害事象が 1 件認められた。

心電図は日本の規制当局からの要請で日本人被験者のみを対象に測定した。SDS の日本人被験者 10 例において、試験終了来院時に心電図異常は認められなかった（1 例の心電図データは欠測であった）。

3004 試験のベースライン（Week 1）のウイルス学的検査はすべて陰性であった。試験終了来院時、2 例の被験者で B 型肝炎ウイルスが検出された。

被験者 ID：2760[redacted] は、3003 試験完了直後に 3004 試験に移行した。3003 試験期間中、被験者はプラセボ群に割り付けられる前に IgPro10（Privigen）により安定化し、二重盲検の IgPro20 皮下投与期間のベースラインでウイルスは検出されなかった。CIDP 再発後、被験者は IgPro10 による救済治療を受けた（20[redacted] 年 9 月から 10 月）。被験者に投与された IgPro10 のロット番号は [redacted] 及び [redacted] であった。被験者は 3004 試験へ移行し、0.4 g/kg bw（IgPro20 ロット番号：[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）の投与を受けた（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Listing 16.2.1.2）。試験終了来院時、被験者の B 型肝炎ウイルス量は 519 IU/mL（正常範囲：29 IU/mL 未満）であった（Cobas Taqman HBV test にて検出）。B 型肝炎感染の臨床症状又は徴候はみられず、肝炎及び肝検査は 3003 試験及び 3004 試験を通じて正常であった。ウイルスに関連した既往歴はなかった。試験完了後約 8 ヵ月時点の治験実施医療機関での追跡臨床検査では B 型肝炎ウイルスのポリメラーゼ連鎖反応（PCR）の陽性所見は確認されなかった（その他の検査：B 型肝炎ウイルス抗原陰性、B 型肝炎ウイルス表面抗原陽性、B 型肝炎ウ

イルスコア抗原陽性）。なお、被験者に投与した薬剤ロットの品質試験では製品不良のエビデンスはなかった。病原体安全性リスク評価報告書（2017 年 8 月 17 日付）では IgPro20 による B 型肝炎ウイルスの伝搬の可能性は極めて低いと結論付けられた。試験終了来院時の B 型肝炎ウイルス量が低値であったこと及びその他の試験の結果から、当該被験者には試験前から無症候性の B 型肝炎ウイルス感染があった可能性がある。

被験者 ID：1240[redacted] は IgPro20 0.2 g/kg bw の投与を受けて 3004 試験を完了し（5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR Listing 16.2.1.2 及び 16.2.1.1）、試験終了来院時に B 型肝炎ウイルスは検出されなかった（29 IU/mL 未満）。試験前又は試験期間中若しくは試験完了後の診療所での追跡調査において B 型肝炎の既往又は臨床症状は認められなかった。その他の関連する臨床検査値異常は認められなかった。

2.7.6.2.2.7　薬物動態の結果

血清中 IgG 濃度

血清中 IgG 濃度の平均値は約 20 g/L で Week 33 まで一定に推移した。Week 33 の時点で、ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は−3.4（5.38）g/L となった（表 2.7.6 - 40）。この値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 に切り替えた被験者の血清中 IgG 濃度に相当した。投与後最終観察時点で、ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は−1.8（5.32）g/L（CIDP が再発した被験者の部分集団：−1.1［5.35］g/L、CIDP が再発しなかった被験者の部分集団：−2.6［5.24］g/L）であった。試験期間中に CIDP が再発した被験者では、CIDP 再発後（CIDP 再発時来院）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は−4.1（4.99）g/L であった。CIDP 再発から 4 週後、血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は−1.7（5.11）g/L まで回復した。

0.2 g/kg 群及び 0.4 g/kg 群の結果を 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.5.4.4 に示す。被験者が試験期間中に用量を切り替える試験デザインであったため、2 つの投与群の結果の解釈には注意を要する。

表 2.7.6 - 40　血清中 IgG 濃度（全被験者集団、3004 試験）

	Serum IgG Concentration, g/L			
	Overall N = 82			
	Result		Change From Baseline	
Visit	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	80	20.8 (5.90)	-	-
Week 2	77	20.4 (4.49)	77	−0.6 (2.68)
Week 9	70	20.3 (4.38)	70	−0.3 (4.73)
Week 25	72	20.3 (4.12)	72	−0.6 (4.92)
Week 33	66	17.1 (3.24)	66	−3.4 (5.38)
Derived Relapse Visit [a]	37	18.3 (5.43)	37	−4.1 (4.99)
4 weeks after relapse (summarized based on treatment prior to relapse)	32	20.9 (4.03)	32	−1.7 (5.11)
Last Post-dose Observation	80	19.0 (4.31)	80	−1.8 (5.32)

IgG = 免疫グロブリン G；N = 総被験者数；n = 評価を受けた被験者数；SD = 標準偏差

[a] 「Derived Relapse Visit」は CIDP 再発時に実施した来院であった。2 回以上の投与期間（0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw）を有する被験者においては、最初の投与期間の CIDP 再発のみを含めた。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3004 CSR, Table 11-12

3003 試験での試験前治療に基づく血清中 IgG 濃度のサブグループ解析の結果を 5.3.5.2 項 IgPro20_3004 CSR, Table 14.3.5.4.3 に示す。

2.7.6.2.3　結論

3004 試験では大半の有害事象が軽度又は中等度であり、治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は認められなかった。全体として、3004 試験での安全性所見は 3003 試験での安全性所見及び IgPro20 の既知の安全性プロファイルと一致していた。新たな安全性所見は認められなかった。

有効性の所見から、0.4 g/kg bw の投与は 0.2 g/kg bw の投与と比較して被験者の状態を維持又は改善す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半（約 70%）は、更なる悪化もなく 0.2 g/kg bw まで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）においても同様の所見が確認された。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。