ピリヴィジェン 10%点滴静注
5 g/50 mL、10 g/100 mL、20 g/200 mL

2.5　臨床に関する概括評価

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧、用語の定義及び注記....5
2.5　臨床に関する概括評価....9
2.5.1　製品開発の根拠....9
2.5.1.1　薬理学的分類の特定....9
2.5.1.2　疾患の病態生理及び疫学....9
2.5.1.3　開発を支持する治療上の根拠....10
2.5.1.4　臨床開発プログラムの要約....11
2.5.1.4.1　3001 試験（PRIMA 試験）....12
2.5.1.4.2　3003 試験（PATH 試験；IgPro10 再安定化期間及び IgPro10 救済治療期間）....13
2.5.1.5　規制当局との協議....20
2.5.1.6　医薬品の臨床試験の実施の基準....21
2.5.1.7　外国臨床データの使用....21
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価....21
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価....21
2.5.3.1　薬物動態....21
2.5.3.1.1　急性期治療....21
2.5.3.1.2　維持療法....22
2.5.3.1.3　3003 試験の無作為化後期間中の IgPro20 投与及び IgPro10 救済治療....23
2.5.3.1.4　薬物動態に関する結論....24
2.5.3.2　薬力学....24
2.5.4　有効性の概括評価....24
2.5.4.1　試験対象集団....24
2.5.4.1.1　急性期治療....24
2.5.4.1.2　維持療法....25
2.5.4.2　有効性評価項目....25
2.5.4.3　有効性の結果....26
2.5.4.3.1　急性期治療の有効性....26
2.5.4.3.2　維持療法の有効性....28
2.5.4.3.3　3003 試験の無作為化後期間中の有効性....33
2.5.4.4　有効性の結論....34
2.5.5　安全性の概括評価....35
2.5.5.1　安全性評価項目....35
2.5.5.2　動物における毒性学的情報....35

2.5.5.3　急性期治療の安全性.....36
2.5.5.3.1　治験薬への曝露.....36
2.5.5.3.2　併用薬.....36
2.5.5.3.3　有害事象.....36
2.5.5.3.4　特に注目すべき有害事象.....38
2.5.5.3.5　臨床検査値.....41
2.5.5.3.6　安全性に関連したその他の観察項目.....41
2.5.5.4　維持療法の安全性.....41
2.5.5.4.1　治験薬への曝露.....41
2.5.5.4.2　併用薬.....42
2.5.5.4.3　有害事象.....42
2.5.5.4.4　特に注目すべき有害事象.....44
2.5.5.4.5　臨床検査値.....45
2.5.5.4.6　安全性に関連したその他の観察項目.....46
2.5.5.5　3003 試験の無作為化後期間の安全性.....46
2.5.5.5.1　IgPro20／プラセボによる皮下投与.....46
2.5.5.5.2　IgPro10 救済治療期間.....47
2.5.5.6　市販後データ.....47
2.5.5.7　文献報告.....48
2.5.5.8　安全性の結論.....48
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論.....49
2.5.6.1　治療の背景.....49
2.5.6.1.1　疾患又は症状.....49
2.5.6.1.2　現在の治療.....49
2.5.6.2　ベネフィット.....49
2.5.6.3　リスク.....50
2.5.6.4　ベネフィット／リスク評価.....50
2.5.7　参考文献.....51
2.5.8　付録.....56

表一覧

表 2.5-1　CIDP 被験者における IgPro10 の有効性及び安全性の評価に用いた臨床試験の概要.....16
表 2.5-2　CIDP 被験者に IgPro10 を 2 又は 5 日間で投与する急性期治療後の血清中 IgG の PK パラメーターの推定値（シミュレーションにより得られた結果）.....22

表 2.5-3　維持療法期間中の CIDP 被験者の血清中 IgG の PK パラメーターの推定値（シミュレーションにより得られた結果）.....23
表 2.5-4　3001 試験及び 3003 試験における調整 INCAT スコアでのレスポンダー率（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....30
表 2.5-5　ICE 試験における調整 INCAT スコアでのレスポンダー率（IVIG 投与群）.....31
表 2.5-6　急性期治療：被験者の 5%超に発現した治験薬と因果関係のある有害事象（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....37
表 2.5-7　急性期治療：溶血基準に基づく血液型別の溶血症例（PSDS、3003 試験）.....39
表 2.5-8　維持療法:被験者の 5%超に発現した治験薬と因果関係のある有害事象（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....43

図一覧

図 2.5-1　試験デザイン（3001 試験）.....13
図 2.5-2　試験デザイン（3003 試験）.....15
図 2.5-3　IVIG 治療歴のある被験者の INCAT スコアの平均値（SE）（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....27
図 2.5-4　来院別のレスポンダー（調整 INCAT スコア）の割合（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....29
図 2.5-5　IVIG 治療歴のある被験者の INCAT スコアの平均値（SE）（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....32

略語・略号一覧、用語の定義及び注記

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
BMI	Body mass index	体格指数
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
DAT	Direct antiglobulin test	直接抗グロブリン試験
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ICE (study)	Immune Globulin Intravenous CIDP Efficacy	－
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Scale	－
IV	Intravenous(ly)	静脈内（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
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PSDS	Pre-randomization Safety Data Set	無作為化前安全性解析対象集団
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
Vc	Volume of distribution	分布容積

用語の定義及び注記

用語の定義

用語	定義
導入用量（急性期治療）	3001 試験及び 3003 試験 : 2 g/kg bw の IgPro10 を連続する 2～5 日間（日本人被験者 : 連続する 5 日間［3003 試験］）に分割して投与した（導入用量は 3001 試験では「induction dose」、3003 試験では「loading dose」と表記した）。
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。
CIDP 増悪	試験来院時の評価としてウォッシュアウト／IVIG 休薬期間中の臨床状態の変化で示す。 3001 試験：調整 INCAT スコアの 1 ポイント以上の増加 3003 試験：調整 INCAT スコアの 1 ポイント以上の増加、R-ODS パーセンタイルスコアの 4 ポイント以上の減少、又は平均握力の 8 kPa 以上の低下（治験実施計画書の改訂 3 で R-ODS パーセンタイルスコアと平均握力の評価を追加）
CIDP 再発	3003 試験 : ベースライン来院時と比較して 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 ベースライン来院時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。 ベースライン来院時との比較においては、INCAT スコアに追加基準を適用した「調整 INCAT スコア」を用いる。
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定す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。
ICE 試験	CIDP 被験者を対象に IVIG（10%カプリル酸塩 - クロマトグラフィー精製）の有効性及び安全性を評価する前向き、多施設共同、反応条件付、クロスオーバー、二重盲検、無作為化、プラセボ対照第 III 相試験
IgPro10	CSL ベーリング社の静注用人免疫グロブリン 10%液剤（Privigen）。

用語	定義
IgPro10 救済治療期間	3003 試験：無作為化後期間（皮下投与期間）に CIDP を再発した被験者には CIDP 再発の判定後 1 週間以内に救済薬としての IgPro10 を投与した。被験者にはベースラインの INCAT スコアへの回復に要する時間に応じ、救済薬としての IgPro10 を最長 13 週間投与した。
IgPro10 再安定化期間	3003 試験:IgPro10 を最長 13 週間投与する 3003 試験の無作為化前期間の後半の期間。
IgPro20	CSL ベーリング社の皮下注用人免疫グロブリン 20%液剤（Hizentra）。
局所反応	MedDRA 高位語「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、本質的な仮の器官別大分類である局所反応として解析した。
維持用量（維持療法）	3001 試験：1 g/kg bw の IgPro10 を 1 日又は連続する 2 日間に分割して Week 4、7、10、13、16、19 及び 22（7 回投与）に投与した。 3003 試験：1 g/kg bw の IgPro10 を 1 日又は連続する 2 日間に分割して Week 4、7 及び 10（並びに、必要に応じて Week 13）（3～4 回投与）に投与した。
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）／プラセボの無作為化、二重盲検、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。
ベースライン来院／ベースライン	3001 試験：IgPro10 の初回投与前に情報を収集する時点。治験の総括報告書では「ベースライン（Baseline）」とされている。 3003 試験:各試験期間の開始時に情報を収集する時点。3003 試験の無作為化前期間のベースライン（Reference）来院は 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.7.1.2 に定義した。 IgPro10 救済治療期間のベースライン来院は、IgPro10 による救済治療の初回投与開始時点とした。
反応（調整 INCAT スコア）	3001 試験では、反応とは調整 INCAT スコアがベースラインから Week 25 又は試験中止前の最終来院までに 1 ポイント以上改善することと定義した。 3003 試験では、反応とはベースラインから IgPro10 再安定化期間のいずれかの時点までに調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上改善すること、又はその他の有効性パラメーター（握力：8 kPa 以上、MRC 合計スコア：3 ポイント以上、R-ODS パーセンタイルスコア：4 ポイント以上）の増加が認められた場合と定義した。
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。

用語	定義
3001 試験	IgPro10_3001 試験（PRIMA 試験）：CIDP の治療における IgPro10 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
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。
ウォッシュアウト期間／IVIG 休薬期間	3001 試験：IVIG を投与しない最長 10 週の期間（IVIG 治療歴のある被験者のみ） 3003 試験：IVIG を投与しない最長 12 週の期間

略語は略語・略号一覧参照

注　記

3001 試験（PRIMA 試験）及び 3003 試験（PATH 試験；IgPro10 再安定化期間及び IgPro10 救済治療期間）における IgPro10 の静脈内投与後得られた結果を本書に要約し、CIDP の急性期治療及び維持療法を適応とする IgPro10 の承認申請の裏付けとする。さらに、本書には、3003 試験で IgPro10 での維持療法を完了した被験者を対象として IgPro20 又はプラセボの皮下投与を検討した皮下投与期間で得られた結果も簡潔に示す。

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類の特定

IgPro10 は、薬効分類名で免疫血清と免疫グロブリン（Ig）：免疫グロブリン、正常なヒト、血管内補助薬（解剖治療化学分類コード：J06BA02）に属する静注用人免疫グロブリン（IVIG）液剤である。本剤は慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の治療薬として、欧州連合、スイス、カナダ、米国及びその他数ヵ国で承認を得ている。本申請における予定効能又は効果は、CIDP の神経筋障害の改善並びに CIDP の神経筋障害の再発を抑制する維持療法である。

IgPro10 は、CSL ベーリング社が製造する人免疫グロブリン G（IgG）の ready-to-use、無菌 10%タンパク質液剤であり、抗菌性及び抗ウイルス性の IgG 抗体を幅広く含有し、Fc 領域を介して免疫調節活性を示す。

IgPro10 の純度は IgG として 98%以上であり、微量の免疫グロブリン A（最大 25 µg/mL、[redacted]）及び[redacted]を含有する。IgG サブクラスの分布は、正常ヒト血漿中で認められる分布とほぼ同じである。IgPro10 は浸透圧 320 mOsmol/kg で等張である。IgPro10 は炭水化物系安定剤（ショ糖、マルトースなど）や保存剤を含有せず、ナトリウムの含量もわずか（[redacted]）である。安定剤として使用されている L-プロリンは、やや酸性の pH（4.8）と共に、IgG の二量化、凝集及び変性を最小限に抑え、2～25°C での保存を可能としている。

IgPro10 及び 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］）は同じ内因性の有効成分（IgG）を含有し、その製造工程も同様である。そのため、本書には同様の IgG 製剤の長期安全性及び有効性を示すことを目的として、IgPro10 で再安定化した被験者に IgPro20 又はプラセボを投与した 3003 試験（2.5.1.4.2 項）の皮下投与期間の結果を簡潔に記載する（表 2.5-1）。

2.5.1.2　疾患の病態生理及び疫学

CIDP は、自己免疫を介して発症すると考えられる後天性の脱髄性神経障害である［Köller et al, 2005］。2 ヵ月以上にわたる、2 肢以上で発現する主に対称性の運動性及び／又は感覚性の徴候及び症状の進行又は再発を特徴とする。

疫学研究では、CIDP の有病率は成人 10 万人に対し 1.6～8.9 人であることが示されている［Iijima et al, 2008；Laughlin et al, 2009］。CIDP の重症度は患者によって様々である。一部の患者では障害はほとんど又は全く認められないが、多くの場合疲労を含む顕著な症状が発現する［Bissay et al, 2008；Eftimov and van Schaik, 2013］。CIDP による障害は長期間に及ぶ可能性があり、患者の 54%が疾患過程のいずれかの時点で重度の障害に至る［Eftimov et al, 2013］。治療を受けても、10%を超える患者に重度の障害が残る。CIDP はどの年齢でも起こり得る疾患であるが、50 歳代及び 60 歳代での発症が最も多い。

CIDP の診断は臨床所見、電気生理学的所見及び脳脊髄液所見に基づいて実施され、限定的ではあるが組織病理学的所見も診断の根拠となる。

日本の有病率（10 万人当たり 1.6 人［Iijima et al, 2008］）及び厚生労働省特定疾患医療受給者証交付件数（2,328 人）に基づき、日本人 CIDP 患者数は約 2,000 人である。2018 年 2 月現在、日本では CIDP に対して 2 種類の IVIG（献血グロベニンーI 静注用及び献血ヴェノグロブリン IH5%静注）が承認されている。CIDP の急性期治療に対しては、いずれも 2 g/kg bw を連続する 5 日間に分割して投与する。再発した場合は再度投与することができる。その投与間隔は、疾患の臨床経過に基づき決定しなければならない。CIDP の維持療法に対しては、1 g/kg bw を 1 日又は 0.5 g/kg bw を 2 日間連日投与、いずれの場合も 3 週間隔投与する。現在得られているエビデンスによれば、日本人被験者における CIDP の疫学及び臨床経過は他の地域と違いがないことが示唆されている［Iijima et al, 2008；Iijima and Sobue, 2015］。

2.5.1.3　開発を支持する治療上の根拠

国際的なガイドライン［EFNS/PNS joint task force 2010 など］及び日本のガイドライン［日本神経学会治療ガイドライン、2013］では、感覚性及び運動性 CIDP の治療における IVIG 製剤の使用が推奨されている（推奨レベル A）。この推奨は、複数のプラセボ対照試験で得られたエビデンスを根拠としている［Eftimov et al, 2013］。推奨される投与法に、2 g/kg bw での IVIG 急性期治療及び 1 g/kg bw を 3 週ごとに投与する IVIG 維持療法がある。

日本では、2018 年 6 月に 10% IVIG 液剤として献血ヴェノグロブリン IH 静注が CIDP の急性期及び維持療法を含めた治療薬として発売された。すなわち 2018 年 8 月の時点で CIDP の急性期及び維持療法を適応として承認されているのは、5% IVIG 凍結乾燥製剤、5% IVIG 液剤及び 10% IVIG 液剤（以上の 2 製品 3 剤型すべてを国内企業が製造）となっている。5% IVIG 製剤と比較すると、IgPro10 では上記 10% IVIG 液剤同様に、注入量の半減及び注入時間の短縮につながり、投与に長時間を要する IgG 療法の不快感を軽減できる可能性がある。本申請資料に示す 3001 試験及び 3003 試験の CIDP 被験者での IgPro10 の平均最大注入速度は約 5～6 mg/kg bw/min (2.7.4.1.2.1.3 項）であり、その忍容性は良好であった（2.5.5.8 項）。

さらに、IgPro10 が日本人 CIDP 患者の治療選択肢の 1 つとなることにより、日本での IVIG 製剤の安定供給の確保につながり、製剤の切替えを必要とする患者の利益となる。

CIDP 患者での IVIG の使用についてはいくつかの試験で検討されている。ICE（Immune Globulin Intravenous CIDP Efficacy）試験が本適応症での最初の大規模試験（被験者 117 例、うち 32 例が IVIG 治療歴のある被験者）であり、24 週の投与期間が 2 回設定されていた［Hughes et al, 2008］。最初の投与期間中、IVIG の投与を受けた 59 例中 32 例（54%）及びプラセボの投与を受けた 58 例中 12 例（21%）で adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment（調整 INCAT）スコアが改善し、Week 24 まで維持された（治療群間差 : 33.5%、95%信頼区間［CI］: 15.4-51.7、p = 0.0002）。また、利き手の握力（治療群間差 : 10.9 kPa、95% CI : 4.6-17.2、p = 0.0008）

及び英国医学研究審議会（MRC）合計スコア（治療群間差：3.1、95%CI：1.3-4.9、p = 0.001）でもベースラインからの改善が認められた。2 回目（クロスオーバー）の投与期間でも同様の結果が認められた。

近年日本で実施された試験では、日本人 CIDP 被験者 49 例を対象として 52 週の CIDP 維持療法における IVIG の長期有効性及び安全性を検討し、約 70%の被験者で 52 週間寛解が持続したことから、1.0 g/kg bw の IVIG を 3 週ごとに投与する維持療法が CIDP 患者にとって有効であると結論付けた［Kuwabara et al, 2017］。本申請資料に示す 3001 試験及び 3003 試験では、合わせて 235 例（いずれの試験にも組み入れた 2 例を含む）に ICE 試験と同じ投与レジメン及び投与頻度で IgPro10 を投与し、CIDP の急性期治療及び維持療法における IVIG の有効性及び安全性を示すさらに多くのエビデンスが得られた。

2.5.1.4　臨床開発プログラムの要約

CIDP を有する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 IgPro10 の有効性及び安全性の評価に寄与するデータが得られている。

- IgPro10_3001 試験（3001 試験、完了）: CIDP 被験者を対象とし、IgPro10 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（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR）
- 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（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
- 本試験は次の期間で構成された：1）IVIG 休薬期間（IVIG を投与しない）; 2）IgPro10 再安定化期間（全被験者に IgPro10 を投与し、IgPro10 の有効性及び安全性を検討）; 3）皮下投与期間（被験者を無作為化し、IgPro20 又はプラセボを皮下投与）; 4）IgPro10 救済治療期間（皮下投与期間中に CIDP を再発した被験者に救済薬として IgPro10 を投与）（完了した結果を 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR に示す）。

これらの試験の概要を表 2.5-1 に示す。3001 試験では、プラセボ対照試験（ICE 試験）から得たヒストリカルコントロール群を用いた。また、いずれの試験でも、過去に安定した IVIG 療法を受けていた被験者を被験者自身の対照とした。CIDP が安定した状態で試験に参加した被験者は、IVIG のウォッシュアウト／休薬期間中に CIDP の増悪が認められ、その後の IgPro10 投与期間中に増悪した状態の改善が認められなければならないこととした。最新の EFNS / PNS ガイドライン［EFNS / PNS joint task force, 2010］に従い、CIDP 治療に IgG を必要とする被験者を選択するために試験デザインに IVIG のウォッシュアウト／休薬期間を含めた。

本申請を支持する主要試験となる 3001 試験及び 3003 試験では、それぞれ 28 例及び 207 例に IgPro10 を投与した。まとめると、これら 2 つの試験で 235 例が 1,879 回 IgPro10 の投与を受け

た（2.7.4.1.2.1.1 項及び 2.7.4.1.2.2.1 項）。組み入れた集団は類似しており（2.5.4.1 項）、CIDP 治療における IVIG 製剤の有効性及び安全性に関する現時点で最大のデータセットとなっている。3003 試験の IgPro10 再安定化期間に IgPro10 の投与を受けた 207 例（うち日本人被験者 15 例、149 回投与、2.7.4.1.2.1.1 項及び 2.7.4.1.2.2.1 項）のうち 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 172 例のうち 60 例が IgPro10 救済治療期間に 274 回 IgPro10 の投与を受けた（うち日本人被験者 5 例、31 回投与、2.7.4.1.2.4.1 項）。

2.5.1.4.1　3001 試験（PRIMA 試験）

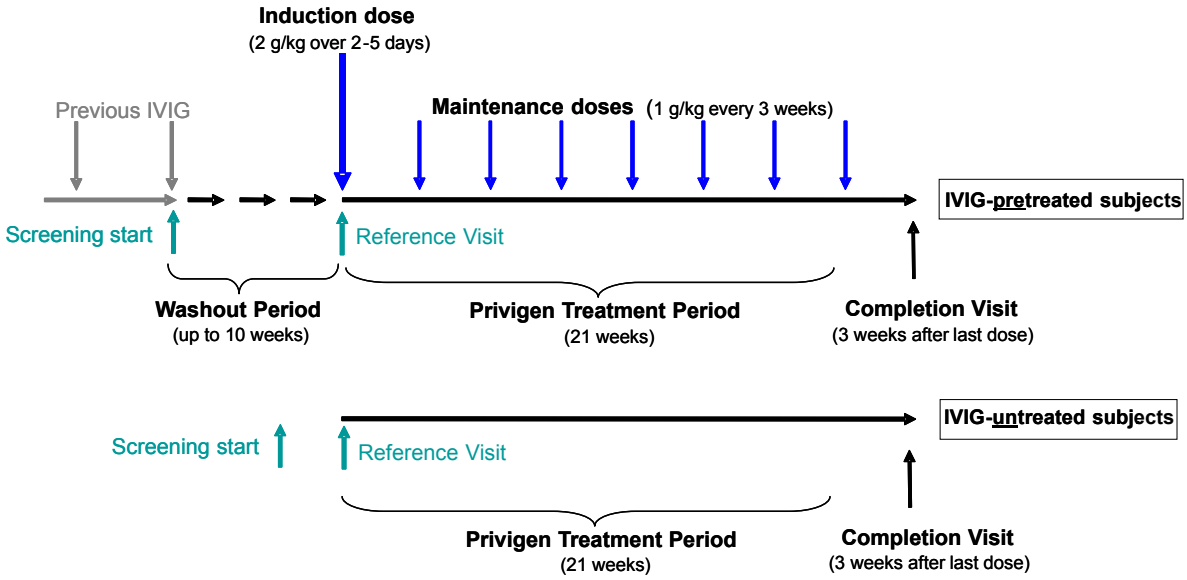
本試験は、CIDP 治療における IgPro10（Privigen）の有効性及び安全性を検討する前向き、多施設共同、単群、非盲検、第 III 相試験であった。本試験には、IVIG 治療歴のある被験者及び IVIG 治療歴のない被験者を組み入れた。

- IVIG 治療歴のある被験者は、最長 10 週のウォッシュアウト期間中、CIDP の増悪（INCAT スコアにより判定）が認められるまで IVIG の定期投与を中止した。ウォッシュアウト期間中に INCAT スコアが 1 ポイント以上悪化（上肢スコアが 0 から 1 へ増加したのみの場合を除く）した被験者を IgPro10 投与に適格とした。
- IVIG 治療歴のない被験者は、スクリーニング後、直接 IgPro10 投与期間に組み入れた。
- 31 例がスクリーニングを受け、そのうち最大の解析対象集団（FAS）を構成する 28 例が IgPro10（2 g/kg bw）を連続する 2～5 日間に分割して投与する急性期治療を 1 回及び 3 週ごとに IgPro10（1 g/kg bw）を 1 日又は連続する 2 日間に分割して投与する維持療法を 7 回受けた。全評価期間は 24 週（投与期間の 21 週及び維持療法最終投与後評価期間の 3 週）であった。FAS の 28 例のうち、IVIG 治療歴のある被験者は 13 例、IVIG 治療歴のない被験者は 15 例であった。

試験デザインの概要を図 2.5-1 に示す。3001 試験の叙述は 2.7.3.2.1 項に示す。

本承認申請のため、IgPro10 での急性期治療（Week 4 までの導入用量の投与）から得られたデータと維持療法（Week 4 での投与から試験終了来院まで）期間中に得られたデータを別々に解析する。

図 2.5-1　試験デザイン（3001 試験）



IVIG = 静注用人免疫グロブリン
注：3001 試験の「induction dose」は 3003 試験では「loading dose」と表記した。本概要では「induction dose」と「loading dose」のいずれに対しても「acute treatment（急性期治療）」の用語を用いる。
図では「Privigen」が用いられているが、本承認申請を通して「IgPro10」を用いる。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Section 9.1

2.5.1.4.2　3003 試験（PATH 試験；IgPro10 再安定化期間及び IgPro10 救済治療期間）

本試験は、以下の 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 相試験であった。

- 無作為化前期間：IVIG ウォッシュアウト／休薬期間（IVIG を投与しない）及びすべての被験者に IgPro10（Privigen）を投与する IgPro10 再安定化期間で構成された。IgPro10 再安定化期間に IgPro10 の有効性及び安全性を検討した。
- 無作為化後期間：2 用量の IgPro20（CSL ベーリング社の 20%皮下注用人免疫グロブリン液剤［Hizentra］）の有効性及び安全性を検討する二重盲検、無作為化、プラセボ対照の皮下投与期間で構成された。皮下投与期間に CIDP の再発が認められた被験者には、CIDP 再発の診断から 1 週間以内に救済薬としての IgPro10 を投与した（IgPro10 救済治療期間）。

276 例がスクリーニングを受け（13 例は再スクリーニングを実施）、そのうち 245 例を IVIG 休薬期間に組み入れた。また、208 例を IgPro10 再安定化期間に組み入れ、207 例を無作為化前安全性解析対象集団（PSDS）とした。IgPro10 再安定化期間中、被験者には、急性期治療として 2 g/kg bw の IgPro10 を連続する 2～5 日間（日本人被験者：連続する 5 日間）に分割して投与（1 日当たりの最高用量：1 g/kg bw）し、その後、維持療法として 3 週ごとの Week 4、7 及

び 10（並びに必要に応じて Week 13）に 1 g/kg bw の IgPro10 を 1 日又は連続する 2 日間に分割して（IgPro10 による再安定化に要した期間により）3 回又は 4 回投与した。この結果、IgPro10 の総投与期間は 10 週又は 13 週となった。

被験者 172 例を無作為化後期間に組み入れ、IgPro20（0.2 g/kg bw［57 例］又は 0.4 g/kg bw［58 例］）又はプラセボ（57 例）を投与した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 10.1）。

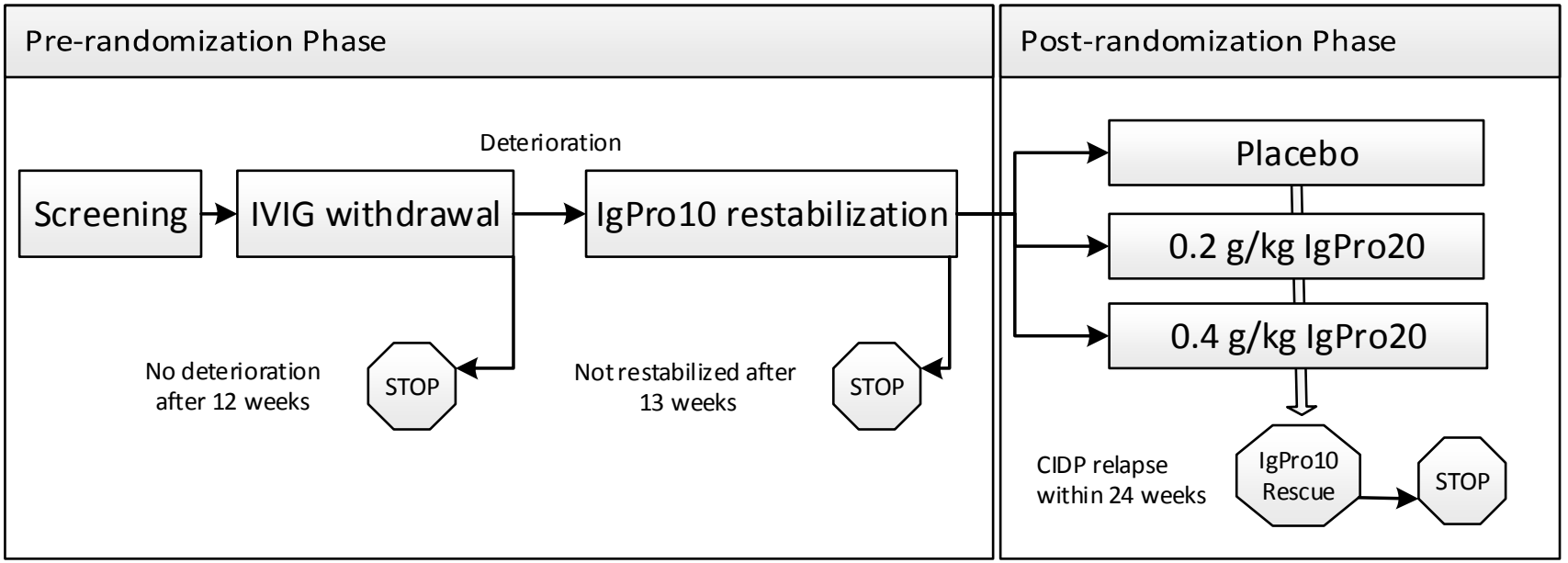
救済薬安全性解析対象集団（RSDS）は 60 例で構成された（このうち 4 例は CIDP 再発を認めなかったが、治験実施計画書からの逸脱例として IgPro10 救済治療期間に組み入れた）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listings 16.2.2.2H 及び 16.2.3H）。IgPro10 救済治療期間中、治験実施計画書の改訂 3 以前に組み入れた被験者には急性期治療として IgPro10 の導入用量 2 g/kg bw を投与した。治験実施計画書の改訂 3 以降に組み入れた被験者には、IgPro10 の導入用量 2 g/kg bw を投与（急性期治療）し、その後維持療法として IgPro10 1 g/kg bw を 3 週ごとにベースラインの INCAT スコアまで回復するのに要した時間に応じて最大 4 回投与した。

本承認申請のため、急性期治療（Week 4 までの導入投与）から得られたデータと維持療法（Week 4 から Week 10 又は Week 13［皮下投与期間での無作為化前］まで、又は反応がみられず試験を中止するまで）で得られたデータを別々に解析する。

本試験の PSDS 207 例のうち、15 例が日本人被験者であり、全例が急性期治療を受けた（2.7.3 項、表 2.7.3-5）。このうち 14 例が維持療法を受け（2.7.3 項、表 2.7.3-15）、11 例が無作為化後期間に移行し、IgPro20（0.2 g/kg bw［3 例］又は 0.4 g/kg bw［4 例］）又はプラセボ（4 例）の皮下投与を受けた（2.7.4.4 項）。5 例が IgPro10 救済治療期間に移行した（2.7.4 項、表 2.7.4-11）。日本人被験者はすべて治験実施計画書の改訂 3 以降に組み入れた（2.7.4.6.2.2 項）。

試験デザインの概要を図 2.5-2 に示す。3003 試験の叙述は 2.7.3.2.2 項に示す。

図 2.5-2　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 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Figure 9-1

表 2.5-1　CIDP 被験者における IgPro10 の有効性及び安全性の評価に用いた臨床試験の概要

Study Number; Status; Report Location	Phase, Study Design	Location of Study Centers (N)	Study Objective(s)	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Variables Assessed
Evaluation Studies						
Study 3001; Completed; Module 5.3.5.2	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: Acute: 28 subjects (13 IVIG-pretreated, 15 IVIG-untreated) Maintenance: 26 subjects (11 IVIG-pretreated, 15 IVIG-untreated). Completed: 25 subjects; FAS: 28 subjects 18 M, 10 F 58.7 (22 to 79) yrs	IgPro10 (10% human IgG solution stabilized with 250 mmol/L L-proline, pH 4.8); intravenous; Acute treatment: 2 g/kg bw over 2 to 5 consecutive days Maintenance treatment: 1 g/kg bw over 1 day or 2 consecutive days every 3 weeks (at Weeks 4, 7, 10, 13, 16, 19, and 22; 7 doses)	Efficacy: INCAT score, maximum grip strength, MRC sum score PK: Serum IgG concentrations Safety: Adverse events, hematology and serum chemistry, vital signs, physical examination, viral safety

表 2.5-1　CIDP 被験者における IgPro10 の有効性及び安全性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 Centers (N)	Study Objective(s)	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Variables Assessed
Study 3003; Completed; Module 5.3.5.2	Phase 3, prospective, multicenter, parallel-group, double-blind, randomized, placebo-controlled study [a, b]	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)	Relating to IgPro10: Primary: To investigate the efficacy of IgPro10 during the IgPro10 Restabilization Period Secondary: To investigate the safety of IgPro10 during the IgPro10 Restabilization Period To investigate the safety and efficacy of IgPro10 rescue therapy during the IgPro10 Rescue Period	Pre-randomization Phase: IVIG Withdrawal Period: 245 subjects (all IVIG-pretreated) Treated in IgPro10 Restabilization Period (open label): Acute: 207 subjects, Maintenance: 201 subjects; CIDP stability: 171 subjects; PSDS: 207 subjects: 131 M, 76 F 56.5 (25 to 83) yrs	IgPro10 (10% human IgG solution stabilized with 250 mmol/L L-proline, pH 4.8); intravenous; IgPro20 (20% IgG solution stabilized with 250 mmol/L L-proline and 20 mg/L polysorbate 80); Placebo (2% human albumin solution in 250 mmol/L L-proline and 8 to 30 mg/L polysorbate 80); SC Pre-randomization Phase, IgPro10 Restabilization Period (open label): Acute treatment c: 2 g/kg bw over 2 to 5 consecutive days Maintenance treatment: 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)	Pre-randomization Phase, IgPro10 Restabilization Period (open label): Efficacy: INCAT score, mean grip strength, MRC sum score, R-ODS centile score PK: Serum IgG concentrations Safety: Adverse events, hematology and serum chemistry, vital signs, physical examination, viral safety, 12-lead ECG (Japan only)

Row continues on next page

表 2.5-1　CIDP 被験者における IgPro10 の有効性及び安全性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 Centers (N)	Study Objective(s)	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Variables Assessed
Study 3003 (continued)			Relating to IgPro20: 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	Post-randomization Phase: Treated in SC Treatment Period (double-blind): 172 subjects (placebo: 57, 0.2 g/kg: 57, 0.4 g/kg: 58); Completed: 96 subjects; ITTS / SDS: 172 subjects 110 M, 62 F 56.7 (25 to 83) yrs; Treated in IgPro10 Rescue Period: 60 subjects RSDS: 60 subjects 40 M, 20 F 53.0 (25 to 77) yrs	Post-randomization Phase, SC Treatment Period (double-blind): 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 have same volume in all 3 groups) OR IgPro20, 0.4 g/kg bw OR placebo IgPro10 Rescue Period (open label): Acute treatment [c]: 2 g/kg bw over 2 to 5 consecutive days Maintenance treatment: 1 g/kg bw over 1 day or 2 consecutive days every 3 weeks (at Week 4 and, if applicable, at Weeks 7, 10, and 13; maximum of 4 doses)	Post-randomization Phase, SC Treatment Period (IgPro20 or placebo, double-blind): Efficacy: INCAT score, mean grip strength, MRC sum score, R-ODS centile score, electrophysiology parameters, HRQL assessments PK: Serum IgG concentrations, population PK analysis, exposure-response analysis Safety: Adverse events, hematology and serum chemistry, vital signs, physical examination, viral safety, 12-lead ECG (Japan only) IgPro10 Rescue Period: Efficacy: INCAT score, mean grip strength, MRC sum score, R-ODS centile score PK: Serum IgG concentrations Safety: Adverse events, hematology and serum chemistry, vital signs, physical examination

表 2.5-1　CIDP 被験者における IgPro10 の有効性及び安全性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 Centers (N)	Study Objective(s)	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Variables Assessed
Reference Study						
Study 4001; Completed; Module 5.3.5.4	Phase 4 / 3, prospective, multicenter, open label, single-arm study	Bulgaria (3) Romania (11) Serbia (4)	To investigate the specificity of in vivo antibody binding to erythrocytes in 10 subjects with chronic ITP who showed signs of hemolysis and who experienced clinically significant intravascular hemolytic reactions following treatment with IgPro10	Treated: 57 subjects with chronic ITP; 20 M, 37 F 43.5 (18 to 65) yrs	IgPro10 (10% of human IgG); Intravenous infusion; 1 g/kg bw as a single IV infusion on Day 1 or 2 g/kg bw as 2 IV infusions of 1 g/kg bw on Days 1 and 3 (second infusion mandatory in subjects with locally determined platelet count < 50×109/L on Day 3, and optional in other subjects); Treatment duration: 1 or 3 days (depending on total dose)	Efficacy: platelet response, platelet counts Safety: set of antibodies most frequently bound to erythrocytes in subjects who experienced clinically significant intravascular hemolysis, frequency of antibody binding, analysis of potential risk factors of hemolysis, adverse events, laboratory parameters, vital signs, physical examination, viral safety

bw = 体重；CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；ECG = 心電図；F = 女性；FAS = 最大の解析対象集団；HRQL = health-related quality of life；IgG = 免疫グロブリン G；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；ITP = 免疫性血小板減少性紫斑病；ITTS = Intention-to-Treat 解析対象集団；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；M = 男性；MRC = 英国医学研究審議会；N = 治験実施医療機関数；PK = 薬物動態；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団；SC = 皮下（の）；SDS = 安全性解析対象集団；yrs = 歳

[a] 3001 試験の 2 例（被験者 ID：[redacted] 及び [redacted]）は 3003 被験にも参加した（被験者 ID：それぞれ 2460[redacted] 及び 2760[redacted]）。

[b] 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。無作為化後期間中に CIDP が再発した被験者に救済薬として IgPro10 を投与した。

[c] 3003 試験では「loading dose」と称した。

Source : Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR, Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR, and IgPro10_4001 CSR

2.5.1.5　規制当局との協議

CSL ベーリング社は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、日本での 3003 試験の開始前に医薬品医療機器総合機構（PMDA）と対面助言（医薬品[redacted]相談［オーファン以外］; P[redacted]）を行った。日本では、当時、CIDP の急性期 IVIG 療法のみが承認されており、[redacted]承認されていなかった。そのため、CSL ベーリング社は、CIDP の治療のために[redacted]よう助言を受け、さらに、[redacted]についても助言を受けた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に PMDA と医薬品[redacted]相談を行い、IgPro10 の承認申請に必要な[redacted]について協議した（P[redacted]）。[redacted]は受入れ可能であると考えられたが、[redacted]が提示された。また PMDA から[redacted]は一部指摘を受け、CSL ベーリング社は、[redacted]を含め、それらを十分に考慮した。

IgPro10 の[redacted]について協議するため、CSL ベーリング社は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に PMDA と医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（P[redacted]）を行った。PMDA からは以下の助言を受けた。

- [redacted]安全性については、[redacted]個々の有害事象についてより詳細に解析することを推奨する。
- 日本の CIDP 診療ガイドライン［日本神経学会治療ガイドライン、2013］において、[redacted]PMDA は、[redacted]と提言した。
- 維持療法については、[redacted]PMDA は、[redacted]日本での申請時には[redacted]が適切であるとの見解であった。

2.5.1.6　医薬品の臨床試験の実施の基準

3001 試験及び 3003 試験は、CSL ベーリング社の臨床研究及び開発に関する標準業務手順書、ICH の医薬品の臨床試験の実施に関する基準及びヘルシンキ宣言（2008 年）に従って実施した。

2.5.1.7　外国臨床データの使用

3001 試験及び 3003 試験はいずれも国際共同、多施設共同、第 III 相試験であった。

全体として、3003 試験の日本人被験者と非日本人被験者及び 3003 試験の日本人被験者と欧州で実施された 3001 試験の被験者間の主要な被験者背景は一貫して類似していた。さらに、CIDP は、世界の様々な地域において、その病態に差のない疾病である。具体的には、疫学研究でも同様の診断基準が適用されており［AAN Criteria, 1991；EFNS/PNS guidelines, 2010］、以下の研究地域における CIDP の臨床症状、発生率、及び有病率も同様となっている：日本［Iijima et al, 2008］、英国［Rajabally et al, 2009；Lunn et al, 1999］、米国［Laughlin et al, 2009］、イタリア［Chiò et al, 2007］及びオーストラリア［McLeod et al, 1999］。CIDP の診断と治療は、日本、米国、欧州及びその他の日本以外の地域でも同様であり、そのため、この CIDP 被験者集団で得られたデータは日本人 CIDP 集団との比較が可能である。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

IgPro10 を用いた生物薬剤学試験は実施していない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

IgPro10 の薬物動態（PK）を解析するため、3001 試験及び 3003 試験において血清中 IgG 濃度の測定及び解析を実施した。いずれの試験においても少数回採血法を用いたため、IgPro10 での急性期治療及び維持療法後の CIDP 被験者における IgG の PK を示すために母集団 PK 解析を用いた。基準共変量効果を 82 kg（すなわち、プールした PK データセット 235 例の体重の平均値）とした場合の CIDP 被験者における PK パラメーターの代表的な推定値（95%CI）は、ベースラインの IgG 濃度が 11.2（10.7、11.6）g/L、クリアランス（CL）が 0.414（0.393、0.436）L/day 及び分布容積（Vc）が 5.03（4.78、5.35）L であった（2.7.2.1.6 項）。

2.5.3.1.1　急性期治療

2.5.3.1.1.1　血清中 IgG トラフ濃度

3001 試験では、IgG トラフ濃度の平均値は、ベースライン来院／Day 1 の時点では IVIG 治療歴のない被験者で低値であったが、IgPro10 を用いた急性期治療期間では IVIG 治療歴のない被験者と治療歴のある被験者の間で同程度であった（2.7.2.3.1.1 項）。検体採取スケジュールが異なるため、急性期治療期間の血清中 IgG 濃度の 3001 試験と 3003 試験間での比較は注意を要す

る。3003 試験では、IgPro10 での急性期治療期間中、日本人被験者 15 例と非日本人被験者 192 例の部分集団間で投与前血清中 IgG 濃度に大きな差はみられなかった（2.7.2.3.1.1 項、表 2.7.2-17）。

2.5.3.1.1.2　母集団薬物動態解析

CIDP 被験者における IgG の PK を示すために構築した母集団 PK モデル（2.7.2.1.6 項）に基づき、IVIG 治療歴のない被験者に 2 又は 5 日間で投与した場合の IgG 濃度－時間プロファイルは類似していた（2.7.2 項、図 2.7.2-8）。急性期治療期間中に IgPro10 を 2 又は 5 日間で投与後の血清中 IgG のシミュレーションにより得られた血清中 IgG の PK パラメーターの推定値を表 2.5-2 に示す。

表 2.5-2　CIDP 被験者に IgPro10 を 2 又は 5 日間で投与する急性期治療後の血清中 IgG の PK パラメーターの推定値（シミュレーションにより得られた結果）

	Median (90% Prediction Interval)	
Parameter	2-day infusion	5-day infusion
C_{max} (g/L)	39.0 (28.9, 52.8)	35.6 (26.2, 45.8)
T_{max} (days)	1.27	4.27
C_{trough} (g/L)	17.4 (13.8, 22.4)	17.9 (14.1, 23.0)
$AUC_{0\text{-}21}$ (g·day/L)	504.1 (398.5, 641.8)	497.9 (384.0, 632.7)

$AUC_{0\text{-}21}$ = 21 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 ; T_{max} = C_{max} 到達時間
Source: Module 2.7.2, Table 2.7.2-18.

2.5.3.1.2　維持療法

2.5.3.1.2.1　血清中 IgG トラフ濃度

投与前血清中 IgG トラフ濃度の平均値は、IgPro10 での急性期治療期間に上昇した後、維持療法期間には安定的に推移し、3001 試験と 3003 試験で同程度であった（2.7.2.3.2.1 項）。また 3001 試験では、維持療法期間での血清中 IgG トラフ濃度の平均値は IVIG 治療歴のない被験者と治療歴のある被験者で同程度であった。3003 試験では、IgPro10 での維持療法期間中、日本人被験者 15 例と非日本人被験者 192 例の部分集団間で投与前血清中 IgG 濃度に大きな差はみられなかった（2.7.2.3.2.1 項、表 2.7.2-19）。

3001 試験及び 3003 試験では、2 g/kg bw を投与した急性期治療と 1 g/kg bw を投与した維持療法の間で、IgPro10 投与時の血清中 IgG トラフ濃度の平均値に用量依存的な差が認められた。急性期治療期間中に血清中 IgG トラフ濃度の平均値は Day 1 時点から約 2～3 倍上昇し、その後

維持療法期間中に低下（定常状態）し、Day 1 時点での投与前血清中 IgG トラフ濃度の平均値よりも約 5 g/L 高い濃度で安定した（2.7.2 項、表 2.7.2-20）。

2.5.3.1.2.2　母集団薬物動態解析

CIDP 被験者における IgG の PK を示すために構築した母集団 PK モデル（2.7.2.1.6 項）に基づき、IVIG 治療歴のある CIDP 被験者に 1 g/kg bw を 9 回投与後の定常状態での血清中 IgG 濃度－時間プロファイルのシミュレーションを実施した（2.7.2 項、図 2.7.2-10）。維持療法期間の IgPro10 投与後の血清中 IgG のシミュレーションにより得られた IgG の PK パラメーターの推定値を表 2.5-3 に示す。定常状態での血清中 IgG の蓄積係数は 1.16 と推定された（2.7.2.3.2.3.2 項）。定常状態では、IgG の PK パラメーターは、IVIG 治療歴のない被験者と治療歴のある被験者の間で同程度であると推定された（2.7.2.3.2.3.1 項）。

表 2.5-3　維持療法期間中の CIDP 被験者の血清中 IgG の PK パラメーターの推定値（シミュレーションにより得られた結果）

Parameter	Median (90% Prediction Interval)
C_{max} (g/L)	30.6 (24.0, 40.0)
T_{max} (days)	0.27
C_{trough} (g/L)	15.8 (12.3, 20.6)
$AUC_{0\text{-}21}$ (g·day/L)	429.6 (346.1, 544.5)

$AUC_{0\text{-}21}$ = 21 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 ; T_{max} = C_{max} 到達時間
Source: Module 2.7.2, Table 2.7.2-21.

母集団 PK 解析で評価した共変量のうち、IgPro10 投与後の血清中 IgG の PK に影響したのは体重のみであった（2.7.2.3.3 項）。年齢、性別及び IVIG 治療歴（ベースライン IgG 濃度に影響）は統計的に有意な影響を及ぼさなかった。IgG の CL 及び Vc を体重で補正したとき、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（2.7.2.3.3.4 項、図 2.7.2-16）。

2.5.3.1.3　3003 試験の無作為化後期間中の IgPro20 投与及び IgPro10 救済治療

投与前血清中 IgG（トラフ）濃度の平均値は、3003 試験の無作為化前期間の IgPro10 投与と比較して、無作為化後期間に（0.2 g/kg 群及び 0.4 g/kg 群それぞれで）IgPro20 の投与を受けた被験者では同程度又は上昇したことから、被験者が IgPro10 の静脈内投与から IgPro20 の皮下投与に切り替えた後も IgG 曝露量が維持されたことが示唆された（2.7.2.2.2.2.4 項）。無作為化後期間の IgPro10 救済治療中に到達した血清中 IgG トラフ濃度の平均値は、無作為化前期間の IgPro10 急性期治療及び維持療法で到達した濃度の平均値と同程度であった（2.7.2.2.2.2.5 項）。

2.5.3.1.4　薬物動態に関する結論

3001 試験及び 3003 試験の無作為化前期間では、血清中 IgG トラフ濃度の平均値は、IgPro10 を用いた急性期治療後に上昇し、維持療法期間には両試験で同程度となった。2 g/kg bw を投与した急性期治療と 1 g/kg bw を投与した維持療法の間で、血清中 IgG トラフ濃度の平均値に用量依存的な差が認められた。

IgPro10 での急性期治療期間及び維持療法期間中、血清中 IgG トラフ濃度の平均値に、日本人被験者と非日本人被験者の間で大きな差はみられなかった。IgPro10 投与後の IgG の PK を示すための母集団 PK 解析において、IgG の CL 及び Vc を体重で補正したとき、日本人被験者と非日本人被験者の間で IgG の CL 又は Vc に臨床的に意義のある差は認められなかった。母集団 PK モデルでは、IgPro10 投与後の血清中 IgG の PK に影響した唯一の共変量は体重であり、治療歴の影響は認められなかった。現在の日本の医療状況を考慮して、3003 試験での日本人被験者に対する急性期治療は連続する 5 日間での実施に限定していたが、血清中 IgG 濃度に基づき、急性期治療で用いた投与スケジュール（連続する 2～5 日間に分割して投与）は日本人患者にも適用できると考える。

2.5.3.2　薬力学

CIDP 被験者の治療における IgPro10 の薬力学試験は実施していない。

2.5.4　有効性の概括評価

3001 試験及び 3003 試験により、CIDP の急性期治療及び維持療法における IgPro10 の有効性を示すデータが得られている。

2.5.4.1　試験対象集団

2.5.4.1.1　急性期治療

3001 試験及び 3003 試験の集団は、人口統計学的特性、ベースライン特性及び原疾患特性において類似していた（2.7.3 項、表 2.7.3-5 及び表 2.7.3-6）。急性期治療期間の長さ及び IgPro10 投与量は 2 つの試験で同じであった（2 g/kg bw を連続する 2～5 日間に分割して投与、3003 試験の日本人被験者は連続する 5 日間に分割して投与）。2 つの試験の主要な差異は、試験対象集団の規模（3001 試験：28 例、3003 試験の IgPro10 再安定化期間：207 例）及び IVIG 治療歴であった。3001 試験では 13 例が IVIG 治療歴のある被験者、15 例が IVIG 治療歴のない被験者であり、3003 試験ではすべての被験者が IVIG 治療歴を有していた。スクリーニング時点での CIDP と診断されてからの期間の中央値は 3001 試験では 2.1 年、3003 試験は 3.0 年であり、INCAT スコアはそれぞれ 2.9 及び 2.7 であった。3001 試験には日本人は組み入れていない。

3003 試験の PSDS 207 例のうち日本人被験者は 15 例（7.2%）であった（2.7.3 項、表 2.7.3-5）。全体集団と比較して、日本人被験者の年齢は低く（平均［範囲］：47.7［26～71］歳、全体集団 56.5［25～83］歳）、体重も低く（平均［範囲］：61.1［42～100］kg、全体集団 82.2［42～133］kg）、体格指数（BMI）も低かった（平均［範囲］：23.4［19～32］kg/m^2、全体集団 27.3［18～49］kg/m^2）。また、日本人被験者では女性の割合が高かった（60.0%、全体集団 36.7%）（2.7.3.3.1.1.1 項）。日本人被験者の原疾患特性は、全体集団と同様であったが、CIDP と診断されてからの期間の中央値（範囲）（0.7［0.2～6.0］年）が、全体集団（3.0［0.1～33.5］年）よりも短かった（2.7.3.3.1.1.2 項）。

2.5.4.1.2　維持療法

3001 試験及び 3003 試験において Week 4 で維持療法を開始した被験者集団は、人口統計学的特性、ベースライン特性及び原疾患特性において類似していた（2.7.3 項、表 2.7.3-15 及び表 2.7.3-16）。Week 4 時点、つまり急性期治療後の INCAT スコアの平均値は 3001 試験では 2.9 ポイント、3003 試験では 2.8 ポイントであった（2.7.3 項、表 2.7.3-17）。IgPro10 の投与量は 2 つの試験で同じであった（1 g/kg bw を 1 日又は連続する 2 日間に分割して投与）が、投与期間は異なった（3001 試験 24 週、3003 試験 10 週又は 13 週）。3001 試験には日本人は組み入れていない。

3003 試験で維持療法を開始した PSDS 201 例のうち日本人被験者は 14 例（7.0%）であった（2.7.3 項、表 2.7.3-15）。全体集団と比較して、日本人被験者の年齢は低く（平均［範囲］：49.2［32～71］歳、全体集団 56.6［25～83］歳）、体重も低く（平均［範囲］：61.6［42～100］kg、全体集団 82.4［42～133］kg）、BMI も低かった（平均［範囲］：23.5［19～32］kg/m^2、全体集団 27.4［18～49］kg/m^2）。また、日本人被験者では女性の割合が高かった（57.1%、全体集団 36.8%）（2.7.3.3.2.1.1 項）。日本人被験者の原疾患特性は全体集団と同様であったが、CIDP と診断されてからの期間の中央値（範囲）（0.8［0.2～6.0］年）が全体集団（3.1［0.1～33.5］年）よりも短かった（2.7.3.3.2.1.2 項）。

2.5.4.2　有効性評価項目

3001 試験及び 3003 試験では、IgPro10 投与後の反応及び CIDP 安定化を判断する最も重要な評価項目として、10 段階の INCAT スコアを用いた。この評価スケールは有効かつ信頼性の高い障害の評価スケールである［Hughes et al, 2001；Merkies et al, 2003］。上肢スコアの 0（障害はない）から 1（多少の症状はあるが障害はない）又は 1 から 0 への変化を除き、1 ポイントのスコア変化を臨床的に意味があると判断した。そのため、臨床的に意味のある変化のみを説明する場合には「調整 INCAT スコア」という用語を用いた。

いずれの試験においても、有効性アウトカムの補助的な評価項目として握力及び MRC 合計スコアを測定した。Rasch-built Overall Disability Scale（R-ODS）のスコアは 3003 試験でのみ測定した（2.7.3.1 項）。

加えて、IgPro20 の有効性を要約し、CIDP 被験者における維持療法の効果の持続性を簡潔に示す。

2.5.4.3　有効性の結果

2.5.4.3.1　急性期治療の有効性

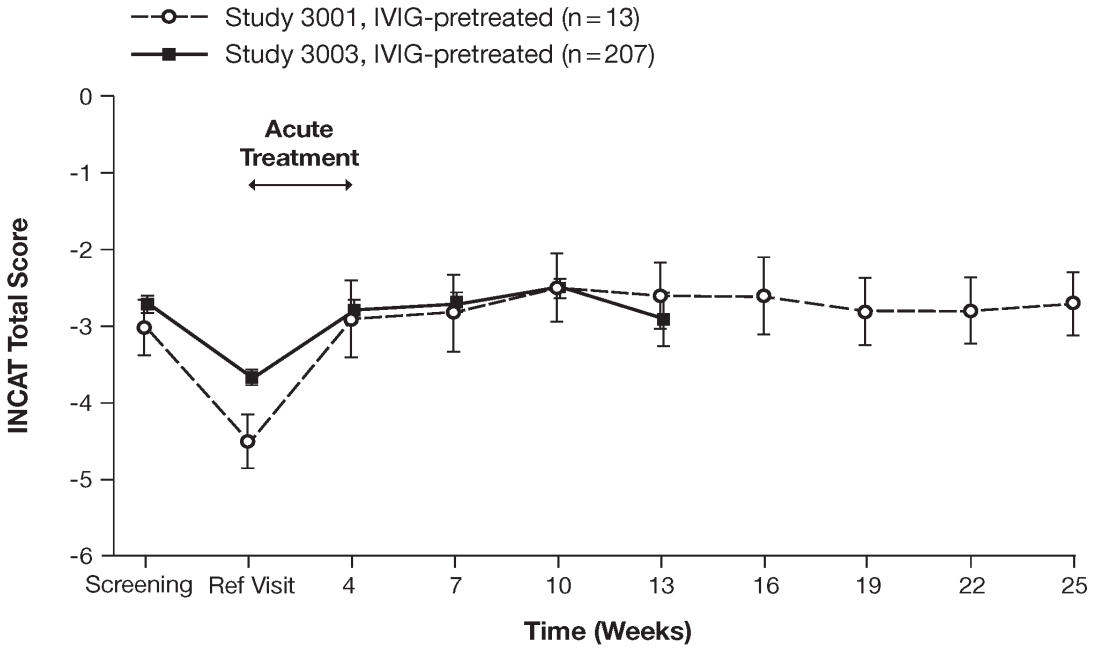
2.5.4.3.1.1　INCAT スコアの変化

IgPro10 投与中の INCAT スコアの変化は、いずれの試験でも、また全体集団及び IVIG 治療歴のある被験者のみを比較した場合でも、ほぼ同じ経過を示した（2.7.3 項、表 2.7.3-7；図 2.5-3）。

2 つの試験に組み入れられた被験者の INCAT スコアの平均値は類似していた（3001 試験 2.9 ポイント［IVIG 治療歴のある被験者：3.0 ポイント］及び 3003 試験 2.7 ポイント［全例が IVIG 治療歴のある被験者］。IVIG 休薬期間では、3001 試験の全体集団は 10 週までのウォッシュアウト期間に INCAT スコアの平均値が 0.8～3.7 ポイント悪化し（IVIG 治療歴のある被験者では 1.5～4.5 ポイントの悪化）、3003 試験の 12 週の IVIG 休薬期間では 1.0～3.7 ポイントの悪化が認められた。この悪化により被験者の IVIG 治療を継続する必要性が示された。

IgPro10 による急性期治療後、Week 4 の時点で、INCAT スコアの平均値には 3001 試験では 0.8 ポイント（IVIG 治療歴のある被験者：1.5 ポイント）、3003 試験では 0.9 ポイントの改善が認められた。

図 2.5-3　IVIG 治療歴のある被験者の INCAT スコアの平均値（SE）（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）



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；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Scale；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；n = 被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；Ref Visit = ベースライン来院；SE = 標準誤差
注：3003 試験では、38 例が Week 10 までに CIDP 安定化を達成せず Week 13 まで IgPro10 再安定化期間を継続した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.1.3.3 参照）。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 14.2.2.1; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.3.3.1

3001 試験では、Week 4 時点での全体集団（FAS）のレスポンダー率は 32.1%（IVIG 治療歴のある被験者：53.8%）であった（2.7.3.3.1.2.1.2 項）。3003 試験（全例が IVIG 治療歴のある被験者）では、Week 4 時点でのレスポンダー率は 49.8%であった。3001 試験の全体集団では、レスポンダー（Week 25 時点）の 50.0%が急性期治療後（Week 4 時点での評価）に反応を示した（2.7.3.3.1.2.1.2 項）。

IVIG 治療歴のある被験者では、レスポンダー（Week 25 時点）の 70.0%が急性期治療後（Week 4 時点）に反応を示した。3003 試験（全例が IVIG 治療歴のある被験者）では、レスポンダー（Week 13 時点）の 68.2%が急性期治療後（Week 4 時点）に反応を示した。3001 試験の IVIG 治療歴のある被験者では、初回反応までの時間の中央値は 3 週、つまり急性期治療後で維持療法開始前であった（2.7.3.3.1.2.1.3 項）。

同様に、3003 試験（全例が IVIG 治療歴のある被験者）では、初回反応までの時間の中央値は 3.7 週（26 日）であった。

副次的有効性評価項目（握力、MRC 合計スコア及び R-ODS パーセンタイルスコア）の変化は、いずれの試験でも同様の経過を示した（2.7.3.3.1.2 項及び 2.7.3 項、図 2.7.3-6 及び図 2.7.3-7）。

いずれの項目も IVIG 休薬中に悪化した後、IgPro10 の投与を開始するとすべてのスコアの平均値が改善した。特に急性期治療後に大きな改善が認められ（Week 4 時点での評価）、その後の投与期間中の値は比較的安定していた。Week 4 までに認められた改善の平均値は、利き手の握力が 3001 試験では 11.5 kPa（IVIG 治療歴のある被験者では 11.4 kPa）、3003 試験では 8.0 kPa（2.7.3 項、表 2.7.3-9）、MRC 合計スコアが 3001 試験では 4.7 ポイント（IVIG 治療歴のある被験者では 5.5 ポイント）、3003 試験では 2.8 ポイント（2.7.3 項、表 2.7.3-10）であった。R-ODS パーセンタイルスコアは 3003 試験でのみ測定され、平均 5.1 ポイント改善した（2.7.3 項、表 2.7.3-11）。

3003 試験では、15 例の日本人被験者を組み入れた。ベースラインの INCAT スコアの平均値は 2.8 ポイントであった（2.7.3 項、表 2.7.3-7）。IgPro10 による急性期治療後の Week 4 時点で、日本人被験者では平均 0.8 ポイントの改善が認められた。この改善は、全体集団で認められた平均値で 0.9 ポイントの改善と同様であった。調整 INCAT スコアに基づく Week 4 時点の日本人被験者におけるレスポンダー率は 33.3%であり、全体集団（49.8%）と比べて低かったが、IVIG 休薬期間に INCAT スコアが悪化し、IgPro10 再安定化期間に改善した場合のみを考慮すると、日本人被験者のレスポンダー率は 83.3%であった（6 例中 5 例）（2.7.3.3.1.2.1.2 項）。日本人被験者では初回反応までの時間の中央値は推定不能であるが、レスポンダーは全例が初回導入投与後に反応を示した（2.7.3.3.1.2.1.3 項）。

Week 4 時点では、他の有効性評価項目の改善は、全体集団に比べて日本人被験者で大きかった。利き手の握力の改善の平均値は、全体集団の 8.0 kPa に比べて日本人被験者では 16.6 kPa であった（2.7.3.3.1.2.2 項）。同様に、MRC 合計スコア及び R-ODS パーセンタイルスコアの改善の平均値は、全体集団の 2.8 ポイント及び 5.1 ポイントに比べて日本人被験者ではそれぞれ 5.9 ポイント及び 9.3 ポイントであった（2.7.3.3.1.2.3 項及び 2.7.3.3.1.2.4 項）。

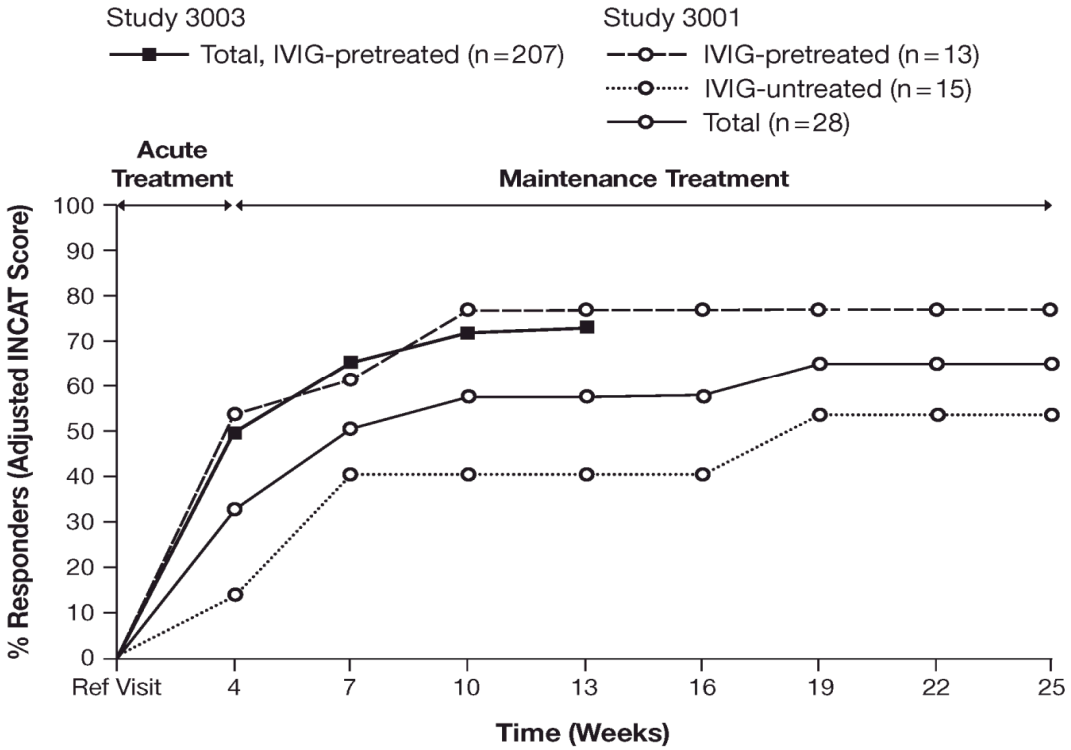
2.5.4.3.2　維持療法の有効性

2.5.4.3.2.1　主要有効性解析（レスポンダー率）

3001 試験で報告された CIDP の急性期治療及び維持療法における IgPro10 の有効性が、3003 試験で報告された同様のデータで裏付けられたことにより、2 つの試験で合計 235 例の CIDP 被験者における症状改善のエビデンスが得られている。いずれの試験でも、調整 INCAT スコアの 1 ポイント以上の改善（低下）を治療への反応と定義した（2.5.4.2 項）。

3001 試験では、全体集団のレスポンダー率（試験終了来院時に反応を示した被験者）は 60.7%、IVIG 治療歴のある被験者では 76.9%であった（2.7.3.3.2.2.1 項）。3003 試験におけるレスポンダー率は 72.9%であった（全例が IVIG 治療歴のある被験者）。2 つの試験の IVIG 治療歴のある被験者の調整 INCAT スコアでのレスポンダー率の比較を図 2.5-4 に示す。

図 2.5-4　来院別のレスポンダー（調整 INCAT スコア）の割合（FAS、3001 試験 ; PSDS、3003 試験）



FAS = 最大の解析対象集団；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Scale；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；Ref Visit = ベースライン来院
Source: Based on data in Module 2.7.3, 表 2.7.3-18.

ICE 試験は CIDP 治療に IVIG を用いた最初のプラセボ対照長期投与試験であった。[Hughes et al, 2008]。試験対象集団及び試験デザインが類似していることから、3001 試験及び 3003 試験では ICE 試験と類似した結果が得られると考えられた。試験開始前に定めた 3001 試験の目的はレスポンダー率が 35%を超えることであった（2.7.3.1.2 項）。このレスポンダー率は、ICE 試験から得たヒストリカルプラセボ群のレスポンダーの 95% CI 上限値に基づき定めた（欧州医薬品庁［EMA］と合意した方法［2010 年 5 月 20 日付 Scientific Advice 287087/2010］）。3001 試験では、95% CI 下限値が 42.4%となり、試験の目的が達成された（2.7.3.2.1.2.2.1 項）。近年、日本人 CIDP 被験者 49 例（48 例［98.0%］が IVIG 治療歴のある被験者）を対象として IVIG を用いた維持療法の長期（52 週）の有効性及び安全性を検討する別の試験が実施された［Kuwabara et al, 2017］。この試験では、Week 28 時点での調整 INCAT スコアに基づくレスポンダー率は 77.6%であった。

継続的な IVIG の必要性を示すため、過去に IVIG に反応を示した 3001 試験の被験者（13 例）及び 3003 試験のすべての被験者（207 例）には IVIG 休薬期間を設定した。IVIG 治療歴のある被験者では、IVIG が過量投与となる、又は既に寛解している可能性があることが知られている

［Hughes, 2009］。1 例を除く 3001 試験のすべての被験者（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 10.2.1）及び 3003 試験のほとんどの被験者（83.3%）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 11.4.1.1）でウォッシュアウト／IVIG 休薬期間中に増悪が認められた。同様に IVIG を休薬した最近の試験でも、被験者の 86%に増悪が認められた［Nobile-Orazio et al, 2015］。

3001 試験の IVIG 治療歴のある被験者におけるレスポンダー率（76.9%）は 3003 試験でのレスポンダー率（72.9%）と同程度であり（表 2.5-4）、3001 試験の IVIG 治療歴のない被験者におけるレスポンダー率は 46.7%であった。これは、同じ投与レジメン及び用量を用いた ICE 試験でのレスポンダー率（47.5%）と同程度である（表 2.5-5）。ICE 試験では、IVIG 治療歴のある被験者におけるレスポンダー率は 55.0%であった（治療歴のあるすべての被験者が試験への組入れ前に 3 ヵ月間以上 IVIG を休薬した）。以上のことから、3001 試験及び 3003 試験のレスポンダー率は、（試験間の比較に限界はあるものの）IgPro10 が市販の IVIG 製剤と類似しており、投与群間に一貫性があることを示している。

表 2.5-4　3001 試験及び 3003 試験における調整 INCAT スコアでのレスポンダー率（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Responder Subjects, n/N (%) [a]	
Subjects	Study 3001 N = 28	Study 3003 N = 207
All	17/28 (60.7)	151/207 (72.9)
IVIG-pretreated	10/13 (76.9)	151/207 (72.9)
IVIG-untreated	7/15 (46.7)	NA

FAS = 最大の解析対象集団；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Scale；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；N = 集団内の総被験者数；n = 評価を受けた被験者数；NA = 該当せず；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団

[a] 被験者数／集団内又は各群の被験者数

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 14.2.1.1; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.17.1

表 2.5-5　ICE 試験における調整 INCAT スコアでのレスポンダー率（IVIG 投与群）

Subjects	Responder Subjects, n/N (%) [a, b] N = 59
All	28/59 (47.5)
IVIG-pretreated	11/20 (55.0)
IVIG-untreated	17/39 (43.6)

ICE = Immune Globulin Intravenous CIDP Efficacy；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；N = 集団内の総被験者数
[a] 被験者数／集団内又は各群の被験者数
[b] IVIG 投与群。ICE 試験のプラセボ群では、レスポンダーは 58 例中 13 例（22.4%）であり、内訳は IVIG 治療歴のある被験者 12 例中 0 例（0%）、IVIG 治療歴のない被験者 46 例中 13 例（28.3%）であった。
Source: Gamunex-C United States Prescribing Information

3003 試験では、1 項目以上の有効性評価項目（INCAT スコア、平均握力、MRC 合計スコア又は R-ODS パーセンタイルスコア）でのレスポンダー率も解析した。この解析では、90.8%の被験者が IgPro10 投与に反応を示した（2.7.3.2.2.2.2.2 項）。

3003 試験では、調整 INCAT スコアに基づくレスポンダー率は、Week 13 時点で、全体集団の 72.9%に比べて日本人被験者では 40%であった（2.7.3.3.2.2.2.1.2 項）。IgPro10 再安定化期間中のいずれかの有効性評価項目（INCAT スコア、平均握力、MRC 合計スコア又は R-ODS パーセンタイルスコア）におけるレスポンダー率は、全体集団での 90.8%に比べて日本人被験者では 93.3%であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.19.2）。日本人被験者 15 例のうち 6 例が先行期間に調整 INCAT スコアの悪化を示した。IVIG 休薬期間の INCAT スコアの悪化及び IgPro10 再安定化期間の INCAT スコアの改善のみを考慮した場合、維持療法期間の日本人被験者のレスポンダー率は 100.0%（6 例中 6 例）であった。日本人被験者における IgPro10 の有効性のさらなるエビデンスが副次的有効性解析でみられた。利き手の握力のベースライン来院から Week 10 までの変化量の平均値（SD）は、全体集団（12.2［16.18］kPa）よりも日本人被験者（15.9［19.44］kPa）で大きかった（2.7.3.3.2.2.2.2 項）。同様に、Week 10 時点の R-ODS パーセンタイルスコアの変化量の平均値（SD）は、全体集団（5.7［13.45］）よりも日本人被験者（10.6［19.75］ポイント）で大きかった（2.7.3.3.2.2.2.4 項）。Week 10 時点での日本人被験者の MRC 合計スコアの変化量の平均値は全体集団と同様であった（2.7.3.3.2.2.2.3 項）。

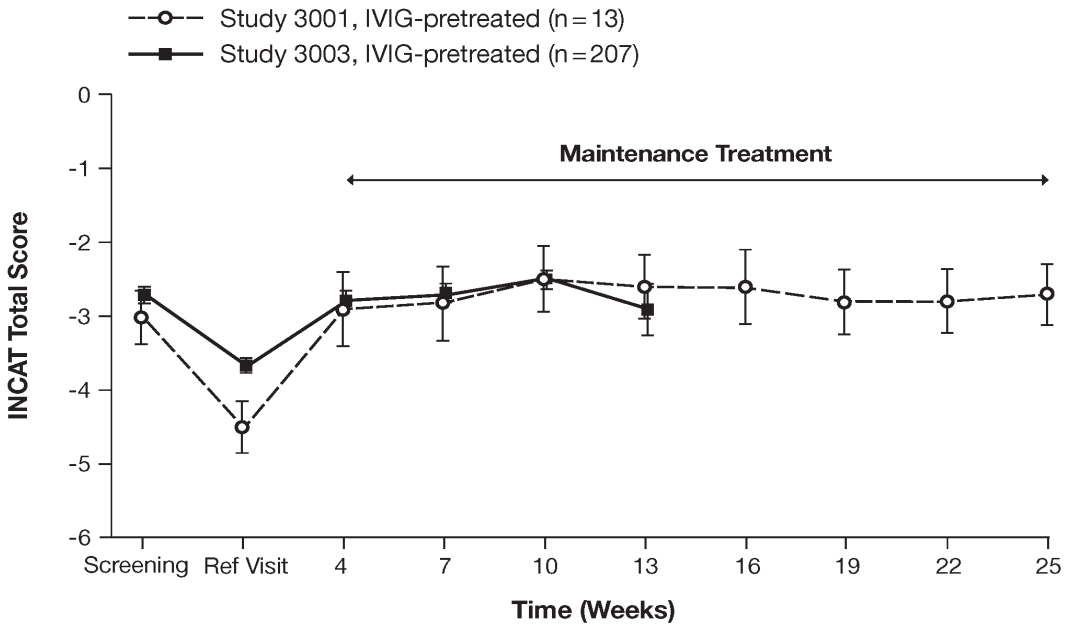
2.5.4.3.2.2　副次的有効性解析

INCAT スコアの 1.0 ポイントの改善は臨床的に重要であるとされている［Hughes et al, 2008］。IgPro10 投与中の INCAT スコアの変化は、いずれの試験でも、また全体集団及び IVIG 治療歴のある被験者のみを比較した場合でも、ほぼ同じ経過を示した（2.7.3 項、表 2.7.3-17；図 2.5-5）。

ベースライン来院時に比べ、投与期間終了時の INCAT スコアは 3001 試験で平均 1.4 ポイント（IVIG 治療歴のある被験者では 1.8 ポイント）、3003 試験で平均 1.2 ポイント（Week 10 時点）改善した。3003 試験では、Week 10 までに CIDP 安定化を達成できなかった 38 例が Week 13 ま

で試験を継続した。これらの被験者では、INCAT スコアのベースライン来院からの変化量は 1.3 ポイントであった。

図 2.5-5　IVIG 治療歴のある被験者の INCAT スコアの平均値（SE）（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）



FAS = 最大の解析対象集団；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；n = 被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；Ref Visit = ベースライン来院；SE = 標準誤差
注：3003 試験では、38 例が Week 10 までに CIDP 安定化を達成せず Week 13 まで IgPro10 再安定化期間を継続した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.1.3.3 参照）。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 14.2.2.1; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.4.2.1 and 14.2.6.3.3.1

3001 試験の IVIG 治療歴のある被験者では、初回反応までの時間の中央値は 3 週、つまり急性期治療後で維持療法開始前であった（2.7.3.3.1.2.1.3 項）。同様に、3003 試験（全例が IVIG 治療歴のある被験者）では、初回反応までの時間の中央値は 3.7 週（26 日）であった。

副次的有効性評価項目（握力、MRC 合計スコア及び R-ODS パーセンタイルスコア）の変化は、いずれの試験でも同様の経過を示した（2.7.3.3.2.2.2 項並びに 2.7.3 項、図 2.7.3-10 及び図 2.7.3-11）。いずれの項目も IVIG 休薬中に悪化した後、IgPro10 の投与を開始するとすべてのスコアの平均値が改善した。特に急性期治療後に大きな改善が認められ（Week 4 での評価）、その後の投与期間中の値は比較的安定していた。維持療法後に認められた改善の平均値は、利き手の握力が 3001 試験では 14.1 kPa（IVIG 治療歴のある被験者では 10.8 kPa）、3003 試験では 12.2 kPa（Week 10 時点）（2.7.3 項、表 2.7.3-19）、MRC 合計スコアが 3001 試験では 6.9 ポイン

ト（IVIG 治療歴のある被験者では 6.1 ポイント）、3003 試験では 3.6 ポイント（Week 10 時点）（2.7.3 項、表 2.7.3-20）であった。R-ODS パーセンタイルスコアは 3003 試験でのみ測定され、平均 5.7 ポイント改善した（Week 10 時点）（2.7.3 項、表 2.7.3-21）。

3003 試験では、INCAT スコアのベースライン来院から Week 10 までの変化量（改善）の平均値は、全体集団では−1.2 ポイント、日本人被験者では−0.5 ポイントであった（2.7.3.3.2.2.2.1.1 項）。日本人被験者では、初回反応までの時間の中央値は推定不能であったが、レスポンダーは全例が初回導入投与後に反応を示した（2.7.3.3.2.2.2.1.3 項）。

日本人被験者における Week 10 時点の副次的評価項目の改善は、全体集団と同様又はそれ以上であった。利き手の握力の変化量（改善）の平均値は、日本人被験者では 15.9 kPa、全体集団では 12.2 kPa であった（2.7.3.3.2.2.2.2 項）。MRC 合計スコア及び R-ODS パーセンタイルスコアの変化量（改善）の平均値も同様に、日本人被験者ではそれぞれ 4.0 及び 10.6 ポイント、全体集団では 3.6 及び 5.7 ポイントであった（2.7.3.3.2.2.2.3 項及び 2.7.3.3.2.2.2.4 項）。

2.5.4.3.3　3003 試験の無作為化後期間中の有効性

2.5.4.3.3.1　IgPro20 又はプラセボによる皮下投与期間

3003 試験の IgPro10 再安定化期間に CIDP 安定化（用語の定義参照）を達成した被験者を皮下投与期間に無作為化し（172 例）、IgPro20（0.2 g/kg bw［57 例］又は 0.4 g/kg bw［58 例］）若しくはプラセボ（57 例）を 24 週投与した（2.7.3.3.2.5.1 項）。これらの被験者のうち 11 例が日本人であった（0.2 g/kg bw：3 例、0.4 g/kg bw：4 例、プラセボ：4 例）。

皮下投与期間の結果においても、24 週の IgPro20 の 2 用量の投与によりいずれの投与群でも CIDP 再発が効果的に抑制された。CIDP を再発した被験者はプラセボ群（56%）に比べて IgPro20 の 0.4 g/kg 群（19%）及び 0.2 g/kg 群（33%）では少なかった（それぞれ $p < 0.001$、$p = 0.012$）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR, Table 11-12）。これは、IgPro20 の投与を完了した 0.4 g/kg 群の被験者の 81%及び 0.2 g/kg 群の被験者の 67%が調整 INCAT スコアに基づく CIDP 再発を認めなかったことを意味する。CIDP 再発又はその他の理由による投与中止の併合解析（主解析）でも同様の結果が得られた。CIDP 再発又はその他の理由による投与中止はプラセボ群（63%）で IgPro20 の 0.4 g/kg 群（33%）及び 0.2 g/kg 群（39%）よりも多かった（それぞれ $p < 0.001$ 及び $p = 0.007$）。主要評価項目のさらなる感度分析及び R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力及び MRC 合計スコア並びに QOL と電気生理学的パラメーターの副次的評価項目の解析により、IgPro10 投与後の IgPro20 の皮下投与期間中も CIDP 被験者で効果が維持されたことが示された。

2.5.4.3.3.2　IgPro10 救済治療期間

IgPro10 救済治療期間中、治験実施計画書の改訂 3 以降に組み入れた被験者には、IgPro10 の導入用量 2 g/kg bw を投与（急性期治療）し、その後 3 週ごとに最長 9 週間 IgPro10 の維持用量 1 g/kg bw を投与（維持療法）した。治験実施計画書の改訂 3 以前に組み入れた被験者には、急

性期治療として IgPro10 の導入用量 2 g/kg bw を 1 回のみ投与し、投与に対する反応については（治験実施計画書に従い）記録しなかった。被験者のうち 5 例（8.3%）は日本人であった（2.7.3.3.2.5.1.2.1 項）。日本人被験者は全例を治験実施計画書の改訂 3 以降に組み入れた。スクリーニング時の人口統計学的特性、ベースライン特性及び原疾患特性は RSDS（IgPro10 救済治療期間、3003 試験）、FAS（3001 試験）及び PSDS（3003 試験）でおおむね同様であった。

すべての副次的有効性評価項目（INCAT スコア、平均握力、MRC 合計スコア及び R-ODS パーセンタイルスコア）は IgPro10 救済治療期間に改善した（2.7.3.2.5.1.2.2 項）。被験者 60 例中 29 例（48.3%）が CIDP 反応を示した。レスポンダー率は、皮下投与期間に IgPro20 0.2 g/kg bw の投与を受けた被験者（8 例［50.0%］）及びプラセボの投与を受けた被験者（18 例［54.5%］）に比べて、0.4 g/kg bw の投与を受けた被験者（3 例［27.3%］）で低かった。

2.5.4.4　有効性の結論

3001 試験及び 3003 試験の INCAT スコアに基づくレスポンダー率並びに握力、MRC 合計スコア及び R-ODS パーセンタイルスコアなどの副次的有効性評価項目の結果によって示された、神経筋障害の速やかな改善とその後に続く最長 24 週間の改善の持続又は維持により、CIDP の急性期治療及び維持療法における IgPro10 の有効性が示された。

3001 試験はヒストリカルコントロール群（ICE 試験）を用いており、また 3001 試験及び 3003 試験のいずれの試験でも IVIG 休薬により CIDP 増悪が認められた IVIG 治療歴のある被験者を組み入れ、それにより被験者自身が IgPro10 投与開始前の対照の役割を果たした。3001 試験及び 3003 試験では、希少疾患集団から組み入れた 235 例の被験者で CIDP の症状改善のエビデンスが示された。これは、これまでに実施された試験の中で IVIG の投与を受けた CIDP 患者の最大コホートとなった。IVIG 治療歴のある被験者における調整 INCAT スコアに基づくレスポンダー率は、いずれの試験でもそれぞれ 76.9%及び 72.9%とほぼ同じであった。また、3001 試験の IVIG 治療歴のない被験者におけるレスポンダー率（46.7%）は、ICE 試験の IVIG 治療歴のない被験者におけるレスポンダー率（43.6%）と同程度であった。投与頻度及び体重 1 kg あたりの IVIG 用量はすべての試験で同じであった。

日本人被験者（急性期治療及び維持療法）：3003 試験に組み入れた日本人被験者 15 例の有効性の結果は、IgPro10 による急性期治療後の全体集団の結果と同様であり、被験者の 90%以上がいずれかの有効性評価項目（INCAT スコア、握力、R-ODS パーセンタイルスコア又は MRC 合計スコア）での改善を示した。同様に、IgPro10 による維持療法後の日本人被験者の有効性の結果は全体集団と同様であり、すべての有効性評価項目（INCAT スコア、握力、R-ODS パーセンタイルスコア又は MRC 合計スコア）によって裏付けられた。

要約すると、3001 試験で示されたように、得られたエビデンスは、IgPro10 が、IVIG 治療歴のない患者及び IVIG 治療歴のある患者における CIDP の急性期治療（CIDP の神経筋障害の改善）及び維持療法（CIDP 再発を最長 24 週間抑制することによる CIDP の状態の維持）のいず

れにおいても有効であることを示している。同様の結果が 3003 試験の日本人被験者及び全体集団のいずれにおいても得られ、この知見が裏付けられた。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価項目

3001 試験並びに 3003 試験の IgPro10 再安定化期間及び救済治療期間の主要な安全性評価項目は、IgPro10 の投与後試験終了来院までに認められた有害事象であった（2.7.4.1.1.2 項）。治験薬と因果関係のある有害事象（IgPro10 と少なくとも関連あるかもしれないと判定された有害事象を含む）及び時間的に関連のある有害事象（投与中及び／又は投与終了後 72 時間以内に発現した有害事象を含む）を解析した。

IgPro10 を含む IgG 製剤のクラスエフェクトに関連する有害事象（急性全身性過敏症反応、無菌性髄膜炎症候群、溶血の疑い及び血栓性事象）を特に注目すべき有害事象（2.7.4.1.1.2 項に定義）とみなした。

臨床検査値の評価として、標準的な血液学的検査及び血液生化学検査を実施した。臨床的に意義のある臨床検査値異常は有害事象として報告した。3003 試験では、溶血の可能性のエビデンスを検出するために溶血基準に基づく臨床検査データも解析した（2.7.4.2.1.1.5.3 項）。3001 試験では直接抗グロブリン試験（DAT）の評価を実施しなかったため、3001 試験で得られた臨床検査データをこれらの溶血基準により解析することはできなかった。

他の安全性評価として、バイタルサイン（毎回の投与中）、心電図（規制当局の要請を受け、3003 試験の日本人被験者のみ実施）、身体所見（臨床的に意義のある変化は有害事象として記録）及びウイルス安全性を評価した。

さらに、IgPro20 の皮下投与の安全性についても簡潔に示した。

2.5.5.2　動物における毒性学的情報

ヒト IgG は人体に自然に存在するタンパク質であり、高度に精製された製剤が CSL ベーリング社をはじめとする様々な医薬品メーカーによって長年医薬品として販売され、その安全性及び忍容性は十分に確立されている。Ig は免疫学的に活性で、異種反応性抗体を含んでいるため、動物モデルを用いたヒト Ig 製剤の試験を実施することの意義は限られる［McMorrow et al. 1997；Tomlinson et al. 1997；Watier et al. 1996］と一般に認識されていることから、IgPro10 を用いた非臨床試験は完全な標準パッケージでは実施しなかった。

IgPro10 は、ウサギの局所刺激性試験において、皮下投与、静脈内投与、静脈傍及び動脈内投与後に忍容可能な局所刺激性を示した（2.4 項）。IgPro10 の投与により、ラットで中等度で一過性の低血圧が発現したが、過去に海外で市販されていた IgG（Sandoglobulin Liquid）及び日本で既承認の IgG 製剤（IgPro20）で認められた所見と同様と考えられた。

添加剤である L-プロリンは、溶液中の IgG の安定剤として ready-to-use の製剤中に存在している。L-プロリンは非必須アミノ酸であり、栄養学上、タンパク質の成分である。L-プロリンはヒトでの忍容性が良好であることが知られており、非経口栄養のための医薬品として、高用量を非経口投与しても安全であることが、長い歴史の中で示されている。添加剤混合物（L-プロリン以外に L-イソロイシン及びニコチンアミドを含有）の安全性は、Sandoglobulin Liquid の開発の過程で広範に評価されており、IgPro10 で用いる L-プロリンの安全性を支持するエビデンスが得られている。IgPro10 と共に投与される L-プロリンの用量は Sandoglobulin Liquid で投与された用量を超えるため、高用量 L-プロリンを用いたさらなる試験を成体ラット及びイヌで実施した。高用量 L-プロリンは明らかな毒性を示さず、催奇形性も胎児毒性も示さなかった。加えて、神経行動学的副作用も認められず、幼若動物の全身及び脳発達にも影響しなかった。遺伝毒性又は発癌可能性の徴候も認められなかった。

全体として、IgPro10 は皮下投与、静脈内投与、静脈傍及び動脈内投与において良好な忍容性を示し、添加剤である L-プロリンは忍容可能な毒性プロファイルを示した。IgPro10 及び L-プロリンについて得られている非臨床試験成績は、IgPro10 の安全性及び添付文書の記載を十分に支持していると考えられる。

2.5.5.3　急性期治療の安全性

2.5.5.3.1　治験薬への曝露

3001 試験及び 3003 試験の急性期治療期間中、CIDP を有する被験者 235 例に IgPro10 を 715 回投与した（3001 試験：28 例に 73 回、3003 試験：207 例に 642 回）（2.7.4.1.2 項）。3003 試験では、急性期治療期間中、2 例で有害事象のため治験薬が減量された（2.7.4.1.2.1.4 項）。3003 試験の急性期治療期間中、日本人被験者 15 例に IgPro10 を 75 回、連続する 5 日間に分割して投与した。日本人被験者では治験薬の減量も投与中断もなかった。

2.5.5.3.2　併用薬

3001 試験の IgPro10 による急性期治療期間中、いずれの被験者も併用薬を用いた（2.7.4.1.3.1.4 項）。3003 試験の急性期治療期間中、179 例（86.5%）が併用薬（CIDP の治療薬を除く）を用いた。64 例（30.9%）が CIDP の治療薬としての併用薬を用いた。最も高頻度に用いられた CIDP の治療薬としての併用薬は prednisone（8.2%）及びガバペンチン（7.2%）であった。

2.5.5.3.3　有害事象

比較的よくみられる有害事象

3001 試験では、IgPro10 による急性期治療後、14 例（50.0%）に 36 件の有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.1.1 項）。最も発現頻度の高い有害事象は頭痛（25.0%、8 件）、無力症及び高血圧（いずれも 10.7%、3 件）、並びに溶血及び悪心（いずれも 7.1%、2 件）であった（2.7.4.2.1.1.1.2 項）。

3003 試験では、IgPro10 による急性期治療後、64 例（30.9%）に 140 件の有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.1.1 項）。3001 試験と同様、最も発現頻度の高い有害事象は頭痛（14.0%、35 件）であり、次いで悪心（3.4%、7 件）であった。

3003 試験では、急性期治療期間中、日本人被験者 15 例中 8 例（53.3%）に 14 件の有害事象が発現した。最も発現頻度の高い有害事象は頭痛（13.3%、2 件）であった。

治験薬と因果関係のある有害事象

3001 試験では、IgPro10 による急性期治療後、13 例（46.4%）に 27 件の治験薬と因果関係のある有害事象が発現した。最も発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象は頭痛、無力症及び高血圧であった（表 2.5-6）。3001 試験よりも発現頻度は低いものの、3003 試験でも治験薬と因果関係のある有害事象の発現パターンは類似していた。3003 試験では、急性期治療後、42 例（20.3%）に 78 件の治験薬と因果関係のある有害事象が発現した。最も発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象は頭痛及び悪心であった。

3003 試験では、急性期治療期間中、日本人被験者 15 例中 6 例（40.0%）に 12 件の治験薬と因果関係のある有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.1.3 項）。2 例以上で発現した治験薬と因果関係のある有害事象は頭痛（2 例［13.3%］、2 件）であった。

表 2.5-6　急性期治療：被験者の 5%超に発現した治験薬と因果関係のある有害事象（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	3001 試験（FAS）		3003 試験（PSDS）	
基本語	被験者数（%） N = 28	件数（投与当たりの発現率） N = 73 [a]	被験者数（%） N = 207	件数（投与当たりの発現率） N = 642 [a]
治験薬と因果関係のある全有害事象	13 (46.4)	27 (0.370)	42 (20.3)	78 (0.121)
頭痛	7 (25.0)	7 (0.096)	19 (9.2)	24 (0.037)
無力症	3 (10.7)	3 (0.041)	1 (0.5)	1 (0.002)
高血圧	3 (10.7)	3 (0.041)	2 (1.0)	2 (0.003)
悪心	2 (7.1)	2 (0.027)	6 (2.9)	6 (0.009)
溶血	2 (7.1)	2 (0.027)	4 (1.9)	4 (0.006)
インフルエンザ様疾患	2 (7.1)	2 (0.027)	0	0

FAS = 最大の解析対象集団；N = 本試験で投与を受けた被験者数又は投与回数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団

[a] 投与回数

注：被験者に同じ基本語の有害事象が 2 件以上発現した場合、因果関係が最も高い事象のみを当該被験者の事象として集計した。

Source: Module 2.7.4, Table 2.7.4-17.

時間的に関連のある有害事象

3001 試験では、IgPro10 による急性期治療後、14 例（50.0%）に 30 件の時間的に関連のある有害事象（すなわち因果関係に関わらず IgPro10 の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。最も発現頻度の高い（被験者の 10%以上に発現）時間的に関連のある有害事象は頭痛、高血圧及び無力症であった（2.7.4.2.1.1.1.4 項）。3001 試験よりも発現頻度は低いものの、3003 試験でも時間的に関連のある有害事象の発現パターンは類似していた。3003 試験では、急性期治療後、52 例（25.1%）に 108 件の時間的に関連のある有害事象が発現した。最も発現頻度の高い時間的に関連のある有害事象は頭痛及び悪心であった。

3003 試験では、急性期治療後、日本人被験者 15 例中 7 例（46.7%）に 12 件の時間的に関連のある有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.1.4 項）。2 例以上で発現した有害事象は頭痛（2 例[13.3%]、2 件）であった。

重篤な有害事象

3001 試験及び 3003 試験では、IgPro10 による急性期治療期間中に死亡例は認められなかった（2.7.4.2.1.1.2 項）。3003 試験では、スクリーニング不適格となり IgPro10 再安定化期間中に IgPro10 の投与を受けなかった被験者 1 例が、急性期治療の開始前に肺塞栓症を発現し、死亡した。急性期治療後、3001 試験では 3 例（10.7%）、3003 試験では 3 例（1.4%）に各 1 件の重篤な有害事象が発現したが、いずれも転帰は回復であった（2.7.4.2.1.1.3 項）。6 件中 4 件が治験薬と因果関係のある重篤な有害事象と判定された。内訳は、3001 試験の溶血 2 件（3001 試験で使用された IgPro10 のロットはいずれも抗 A ドナースクリーニングされていなかった。2.5.5.3.4.1 項参照）、並びに 3003 試験の発疹及び片頭痛各 1 件であった。

3003 試験では、急性期治療期間中、日本人被験者 15 例で重篤な有害事象は認められなかった。

被験者の試験中止に至った有害事象

IgPro10 による急性期治療後、3001 試験では 2 例に各 1 件の被験者の試験中止に至った有害事象が発現したが、3003 試験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。3001 試験で発現した事象（溶血 2 件）は治験薬と因果関係のある重篤な有害事象と判定され、転帰は回復であった（2.7.4.2.1.1.4 項）。3003 試験では、急性期治療期間中、日本人被験者 15 例で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。

2.5.5.3.4　特に注目すべき有害事象

3001 試験及び 3003 試験で報告された特に注目すべき有害事象からは、IgPro10 及び IVIG 製剤で既知のもの、並びに患者の基礎症状又は既往歴に関連したもの以外の CIDP 患者における新たな安全性シグナルは示されなかった。

2.5.5.3.4.1　溶血

IVIG 製剤の投与時には、特に高用量で溶血が起こり得るため、すべての IVIG 製剤の添付文書でクラスエフェクトに関する注意として溶血が記載されている。溶血を起こした患者には、重度の貧血、腎不全又は播種性血管内凝固さえも起こる可能性がある［Berg et al, 2015 ; Scott and Epstein, 2015］。IVIG に関連する溶血は、ほとんどの場合（約 70%）、通常 IVIG 投与後 2 日以内に診断される［Winiecki et al, 2015］。患者が O 型以外の血液型である場合、炎症状態にある場合又は高用量の IVIG（すなわち 2 g/kg bw 以上）の投与を受けている場合には、患者の溶血リスクが高まると考えられている［Mielke et al, 2017b；Daw et al, 2008；Bellac et al, 2015］。

3001 試験及び 3003 試験では、IgPro10 による急性期治療後、7 例（うち 1 例は日本人被験者）に溶血事象が発現した（2.7.4.2.1.1.5.3 項）。3001 試験では、急性期治療後、2 例（7.1%）に各 1 件の溶血が発現した。いずれも被験者の試験中止に至った有害事象であり、転帰は回復であった。3003 試験では、4 例（1.9%）に各 1 件の溶血が発現し、また、溶血事象が発現した日本人被験者 1 例（0.5%）のみに 1 件の溶血性貧血が発現した。溶血事象のうち 1 件は重度であり、治験薬の減量に至った。いずれの溶血事象も治験薬と因果関係があると判定され、うち 5 件は時間的に関連のある有害事象でもあった。いずれも転帰は回復であった。いずれの溶血事象も治療を必要としなかった。

有害事象の報告に加え、3003 試験では、溶血基準（Desborough et al, 2014、2.7.4.2.1.1.5.3 項参照）に基づき、臨床検査値に基づく潜在的な溶血の徴候を解析した。3003 試験では、急性期治療期間中、207 例中 14 例（6.8%）が溶血基準を満たした（表 2.5-7）。ほとんどの被験者（14 例中 11 例）は O 型以外の血液型であり、8 例が A 型であった。14 例中 12 例で IgPro10 再安定化期間の終了までに溶血が回復した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.8.3.3）。

表 2.5-7　急性期治療：溶血基準に基づく血液型別の溶血症例（PSDS、3003 試験）

	Number (%) of Subjects						
		Blood Group					
			Non-O				
	Overall N = 207	O N = 85	Overall N = 118	A N = 79	B N = 26	AB N = 13	Unknown N = 4
Hemolysis[a]	14 (6.8)	3 (3.5)	11 (9.3)	8 (10.1)	0	3 (23.1)	0
No hemolysis	193 (93.2)	82 (96.5)	107 (90.7)	71 (89.9)	26 (100.0)	10 (76.9)	4 (100.0)

N = 被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団

[a] 溶血症例は、急性期治療の開始から維持療法の開始前までの期間に溶血基準を 1 つ以上満たした場合に急性期治療に割り付けた。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.8.3.1.1

3003 試験の急性期治療期間中に溶血又は溶血性貧血の有害事象が発現した 5 例のうち、溶血基準にも該当したのは 2 例のみであり、うち 1 例は日本人被験者であった（2.7.4.2.1.1.5.3 項、5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1 及び 16.2.8.1.5.1）。溶血と関連する可能性があると

考えられた臨床検査値の有害事象が 7 例で 14 件発現したが、溶血基準を満たしたのは白血球数減少と血中ビリルビン増加が発現した 1 例のみであった（2.7.4.2.1.1.5.3 項）。3001 試験では DAT のデータを収集しなかったため、上記溶血基準による評価は実施できなかった。

IVIG に関連する溶血は、ヒト血漿由来の同種凝集素に関連している［Scott and Epstein, 2015］。溶血は、O 型以外の血液型の患者でより頻繁に起こることが知られている。ドナー血漿の抗 A ドナースクリーニング及び高力価の排除により IVIG 製剤中の抗 A/B 同種凝集素の力価を減少させることができる。

3001 試験及び 3003 試験の試験期間中、臨床試験用に供給された 14 の製造ロットの IgPro10 を投与した（付録 1）。3001 試験では、いずれのロットも抗 A ドナースクリーニングされておらず、溶血の重篤な有害事象が 2 件報告された。3003 試験の IgPro10 再安定化期間では、急性期治療期間中に抗 A ドナースクリーニングされたロットの IgPro10 の投与を受けた 30 例はいずれも溶血基準を満たさず、溶血の有害事象も発現しなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.5.1 及び付録 1）。これらの結果は、IVIG 製剤中の抗 A/B 同種凝集素の力価を減少させることが、IVIG 療法を受けている患者の溶血事象リスクを最小限に抑えるために有効な方法であることを支持している［Siani et al, 2014；Hoefferer et al, 2015；Shebl et al, 2016］。

2015 年 10 月以降、IgPro10 製剤の製造過程における特定のイムノアフィニティークロマトグラフィー工程が構築され、これにより同種凝集素が減少し［Gerber et al, 2016］、IgPro10 投与に伴う溶血事象の報告率の減少が期待される（5.3.5.2 項 Reports of Post-marketing Experience, PSUR）。

2.5.5.3.4.2　血栓性事象

3001 試験では血栓性事象とされた有害事象は認められなかったが、3003 試験では 1 例（非日本人被験者）（0.5%）に 1 件の血栓性事象とされた有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.5.4 項）。この有害事象は表在性血栓性静脈炎であり、治験薬と因果関係のない非重篤な有害事象であった。下肢の動脈及び静脈の検査結果から、深部静脈血栓症の可能性は否定された（2.7.4 項表 2.7.4-22）。この被験者は静脈瘤及び下肢の慢性静脈機能不全の治療歴を有していた。この特に注目すべき有害事象の転帰は回復であった。

2.5.5.3.4.3　その他の特に注目すべき有害事象

IgPro10 を含む IgG 製剤の薬理学的クラスエフェクトに基づき、3001 試験及び 3003 試験では、その他の特に注目すべき有害事象（急性全身性過敏症反応及び無菌性髄膜炎症候群）を解析した。

IgPro10 による急性期治療後、3001 試験では急性全身性過敏症反応とされた有害事象は認められなかったが、3003 試験では、1 例（非日本人被験者）（0.5%）に急性全身性過敏症反応とされた有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.5.1 項）。この特に注目すべき有害事象（発疹）は、治験

薬と因果関係のある重篤な有害事象であり、転帰は回復であった。3001 試験及び 3003 試験では、無菌性髄膜炎症候群とされた有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.1.5.2 項）。

2.5.5.3.5　臨床検査値

3001 試験では、IgPro10 による急性期治療期間中、血液学的検査値及び血液生化学検査値は評価しなかった（2.7.4.2.2.1 項）。急性期治療期間中、有害事象として報告された臨床検査値異常が発現した被験者はいなかった（2.7.4.2.1.1.6 項）。3003 試験では、急性期治療後、7 例（3.4%）に 14 件の有害事象として報告された臨床検査値異常が発現した。いずれの事象も軽度であった。最も発現頻度の高い有害事象として報告された臨床検査値異常は、白血球数減少（1.0%、2 件）であった。これらの大部分は治験薬と因果関係のない有害事象であり、転帰は回復であった。3003 試験では、急性期治療期間中、日本人被験者 1 例（6.7%）に 2 件の有害事象として報告された臨床検査値異常（白血球数減少及び血中ビリルビン増加）が発現した。いずれも軽度の治験薬と因果関係のある有害事象であり、転帰は回復であった。

3003 試験の急性期治療期間中に報告された臨床検査値異常からは、IgPro10 及び IVIG 製剤で既知のもの、並びに患者の基礎症状又は既往歴に関連したもの以外の CIDP 患者における新たな安全性シグナルは示されなかった。

2.5.5.3.6　安全性に関連したその他の観察項目

3001 試験及び 3003 試験では、IgPro10 による急性期治療期間中、新たな臨床的に重要な安全性所見又は安全性シグナルは認められなかった（2.7.4.2.3 項）。いずれの試験でも IgPro10 による感染性病原体伝播の疑いの症例は認められなかった。

2.5.5.4　維持療法の安全性

2.5.5.4.1　治験薬への曝露

3001 試験及び 3003 試験の維持療法期間中、CIDP を有する被験者 227 例に IgPro10 を 1,164 回投与した（3001 試験：26 例に 186 回、3003 試験：201 例に 978 回）（2.7.4.1.2.2.1 項）。3003 試験では、維持療法期間中、日本人被験者 14 例に IgPro10 を 74 回投与した。日本人被験者では治験薬の減量も投与中断もなかった（2.7.4.1.2.2.4 項）。

いずれの試験でも、被験者に維持療法として 1 g/kg bw の IgPro10 を 3 週ごとに 1 日又は連続する 2 日間に分割して投与した（2.7.4.1.1.1 項）。3001 試験と 3003 試験では、維持療法の投与回数が異なっていた。3001 試験では維持療法として 7 回投与し、IgPro10 の投与期間は最長 24 週であったが、3003 試験では維持療法として 3 又は 4 回投与し、IgPro10 の投与期間は最長 13 週であった。

2.5.5.4.2　併用薬

3001 試験の IgPro10 による維持療法期間中、いずれの被験者も併用薬を用いた（2.7.4.1.3.2.4 項）。3003 試験の維持療法期間中、173 例（86.1%）が併用薬（CIDP の治療薬を除く）を用いた。64 例（31.8%）が CIDP の治療薬としての併用薬を用いた。最も高頻度に用いられた CIDP の治療薬としての併用薬は prednisone（8.5%）及びガバペンチン（7.5%）であった。

2.5.5.4.3　有害事象

比較的よくみられる有害事象

3001 試験では、IgPro10 による維持療法後、20 例（71.4%）に 72 件の有害事象が発現した（2.7.4.3.1.1.1.1 項）。最も発現頻度の高い有害事象は頭痛（17.9%、12 件）、四肢痛（17.9%、6 件）、白血球減少症（14.3%、4 件）及び高血圧（10.7%、3 件）であった（2.7.4.3.1.1.1.2 項）。3003 試験では、維持療法後、77 例（38.3%）に 144 件の有害事象が発現した。最も発現頻度の高い有害事象は頭痛（6.5%、18 件）であった。3003 試験では、維持療法後、日本人被験者 14 例中 4 例（28.6%）に 7 件の有害事象が発現した。2 例以上の日本人被験者に発現した有害事象は認められなかった。

いずれの試験においても、投与当たりの有害事象発現率は、急性期治療（3001 試験：0.493、3003 試験：0.218）（2.7.4.2.1.1.1.2 項）と比べて維持療法（3001 試験：0.387、3003 試験：0.147）（2.7.4.3.1.1.1.2 項）で低かった。頭痛は急性期治療と維持療法で発現頻度に顕著な差が認められた唯一の有害事象であり、いずれの試験においても同様の発現パターンが認められた。3001 試験では、急性期治療期間中 7 例（25.0%）に 8 件（投与当たりの発現率：0.110）の有害事象が発現し、維持療法期間には 5 例（17.9%）に 12 件（投与当たりの発現率：0.065）の有害事象が発現した。3003 試験では、急性期治療期間中 29 例（14.0%）に 35 件（投与当たりの発現率：0.055）の有害事象が発現し、維持療法期間には 13 例（6.5%）に 18 件（投与当たりの発現率：0.018）の有害事象が発現した。3003 試験では、日本人被験者での投与当たりの有害事象発現率も、急性期治療（0.187）と比べて維持療法（0.095）で低かった。

治験薬と因果関係のある有害事象

3001 試験では、維持療法期間中、11 例（39.3%）に 22 件の治験薬と因果関係のある有害事象が発現した。最も発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象は頭痛、高血圧及び白血球減少症であった（2.7.4.3.1.1.1.3 項及び表 2.5-8）。おそらく投与期間が短かったことに起因して 3001 試験よりも発現頻度は低かったが、3003 試験でも治験薬と因果関係のある有害事象の発現パターンは類似していた。3003 試験では、28 例（13.9%）に 37 件の治験薬と因果関係のある有害事象が発現した。最も発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象は頭痛であった。3003 試験では、維持療法後、日本人被験者 14 例中 2 例（14.3%）に 3 件の治験薬と因果関

係のある有害事象が発現した。これらの有害事象はアラニン･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 CIDP であり、各 1 例に発現した。

頭痛を除き、急性期治療と維持療法で治験薬と因果関係のある有害事象の発現率に意味のある差は認められなかった。3001 試験では、急性期治療期間中 7 例（25.0%）に各 1 件（投与当たりの発現率：0.096）の事象が発現し（表 2.5-6）、維持療法期間中には 4 例（14.3%）に 11 件（投与当たりの発現率：0.059）の事象が発現した（表 2.5-8）。3003 試験では、急性期治療期間中 19 例（9.2%）に 24 件（投与当たりの発現率：0.037）の事象が発現し、維持療法期間中には 7 例（3.5%）に 11 件（投与当たりの発現率：0.011）の事象が発現した。

表 2.5-8　維持療法：被験者の 5%超に発現した治験薬と因果関係のある有害事象（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	3001 試験（FAS）		3003 試験（PSDS）	
基本語	被験者数（%） N = 28	件数（投与当たりの発現率） N = 168 [a]	被験者数（%） N = 201	件数（投与当たりの発現率） N = 978 [a]
治験薬と因果関係のある全有害事象	11 (39.3)	22 (0.118)	28 (13.9)	37 (0.038)
頭痛	4 (14.3)	11 (0.059)	7 (3.5)	11 (0.011)
高血圧	2 (7.1)	2 (0.011)	1 (0.5)	1 (0.001)
白血球減少症	2 (7.1)	2 (0.011)	0	0

FAS = 最大の解析対象集団；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団
[a] 投与回数
注：被験者に同じ基本語の有害事象が 2 件以上発現した場合、因果関係が最も高い事象のみを当該被験者の有害事象として集計した。
Source: Module 2.7.4, Table 2.7.4-28.

時間的に関連のある有害事象

3001 試験では、16 例（57.1%）に 36 件の時間的に関連のある有害事象が発現した。最も発現頻度の高い（被験者の 10%以上に発現）時間的に関連のある有害事象は頭痛、高血圧及び四肢痛であった（2.7.4.3.1.1.1.4 項）。おそらく投与期間が短かったことに起因して 3001 試験よりも発現頻度は低かったが、3003 試験でも時間的に関連のある有害事象の発現パターンは類似していた。3003 試験では、49 例（24.4%）に 77 件の時間的に関連のある有害事象が発現した。最も発現頻度の高い（被験者の 1.5%超に発現）時間的に関連のある有害事象は頭痛であった。3003 試験では、維持療法後、日本人被験者 14 例中 1 例（7.1%）に 1 件の時間的に関連のある有害事象（湿疹）が発現した（2.7.4.3.1.1.1.4 項）。

重篤な有害事象

3001 試験及び 3003 試験では、維持療法期間中に死亡例は認められなかった（2.7.4.3.1.1.2 項）。3001 試験では 1 例（3.6%）、3003 試験では 8 例（4.0%）に各 1 件の重篤な有害事象が発現した

が、いずれも転帰は回復であった（2.7.4.3.1.1.3 項）。9 件中 5 件（拡張期血圧上昇、CIDP、過敏症、肺塞栓症及び呼吸不全［いずれも 3003 試験］）が治験薬と因果関係のある重篤な有害事象であった。3003 試験では、維持療法後、日本人被験者 14 例中 1 例（7.1%）に 1 件の重篤な有害事象（CIDP）が発現した（2.7.4.3.1.1.3 項）。

被験者の試験中止に至った有害事象

IgPro10 による維持療法期間中、3001 試験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が、3003 試験では 4 例に各 1 件の被験者の試験中止に至った有害事象が発現した。このうち 2 件（肺塞栓症及び呼吸不全）が重篤な有害事象であった（2.7.4.3.1.1.4 項）。いずれも治験薬と因果関係のある有害事象であり、転帰は回復であった。3003 試験では、維持療法期間中、日本人被験者 14 例で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。

2.5.5.4.4　特に注目すべき有害事象

3001 試験及び 3003 試験で報告された特に注目すべき有害事象からは、IgPro10 及び IVIG 製剤で既知のもの、並びに患者の基礎症状又は既往歴に関連したもの以外の CIDP 患者における新たな安全性シグナルは示されなかった。

2.5.5.4.4.1　溶血

IgPro10 による維持療法後、3001 試験では認められなかったが、3003 試験では 3 例（非日本人被験者）（1.5%）に各 1 件の溶血が発現した（2.7.4.3.1.1.5.3 項）。いずれの有害事象も被験者の試験中止には至らなかった。溶血の有害事象のうち 1 件は重度であった。いずれの溶血も治験薬と因果関係のある有害事象と判定され、いずれの被験者も治療期間の終了までにさらなる治療を要することなく回復した。

3003 試験では、維持療法に移行した 201 例のうち、溶血基準に該当した被験者はいなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.8.3.1J）。

IVIG に関連する溶血は、ヒト血漿由来の抗 A/B 同種凝集素に関連している（詳細は 2.5.5.3.4.1 項参照）。3003 試験の IgPro10 再安定化期間では、維持療法期間中に抗 A ドナースクリーニングされたロットの IgPro10 の投与を受けた 30 例はいずれも溶血基準を満たさず、溶血の有害事象も発現しなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.5.1 及び付録 1）。これらの結果は、IVIG 製剤中の抗 A/B 同種凝集素の力価を減少させることが、IVIG 療法を受けている患者の溶血事象リスクを最小限に抑えるために有効な方法であることを支持している［Siani et al, 2014；Hoefferer et al, 2015；Shebl et al, 2016］。

2.5.5.4.4.2　血栓性事象

3001 試験では血栓性事象とされた有害事象は認められなかったが、3003 試験では 1 例（0.5%）に血栓性事象とされた有害事象が発現した（2.7.4.3.1.1.5.4 項）。3003 試験で当該被験者に発現した有害事象は肺塞栓症であり、治験薬と因果関係のある重篤な有害事象であったが、時間的に関連のある事象ではなかった。IgPro10 投与開始前日、当該被験者（69 歳）に右脚の軽度の腫脹が発現した。このことから治験薬投与開始前の血栓症の発生が示唆された（2.7.4 項表 2.7.4-32）。この特に注目すべき有害事象の転帰は回復であった。3003 試験では、維持療法後、日本人被験者 14 例で血栓性事象とされた有害事象は認められなかった。

2.5.5.4.4.3　その他の特に注目すべき有害事象

IgPro10 を含む IgG 製剤の薬理学的クラスエフェクトに基づき、3001 試験及び 3003 試験では、その他の特に注目すべき有害事象（急性全身性過敏症反応及び無菌性髄膜炎症候群）を解析した。

3001 試験では急性全身性過敏症反応とされた有害事象は認められなかったが、3003 試験では 1 例（非日本人被験者）（0.5%）に急性全身性過敏症反応とされた有害事象が発現した（2.7.4.3.1.1.5.1 項）。この特に注目すべき有害事象（過敏症）は、治験薬と因果関係及び時間的に関連のある重篤な有害事象であり、転帰は回復であった。

3001 試験及び 3003 試験では、無菌性髄膜炎症候群とされた有害事象を発現した被験者は認められなかった（2.7.4.3.1.1.5.2 項）。

2.5.5.4.5　臨床検査値

3001 試験及び 3003 試験では、血液学的検査値及び血液生化学検査値の中央値及び範囲に意味のある経時的変化は認められなかった（2.7.4.3.2.項）。3001 試験では、5 例（17.9%）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（2.7.4.3.1.1.6 項）。最も発現頻度の高い有害事象として報告された臨床検査値異常は、白血球減少症（4 件）であった。いずれの被験者でも溶血又は溶血性貧血の有害事象は認められなかった。有害事象として報告された臨床検査値異常は、いずれも軽度又は中等度であった。2 件の事象（いずれも白血球減少症）は治験薬と因果関係のある有害事象であった。2 件の事象（白血球減少症及び高ビリルビン血症）の転帰は未回復であったが、これら以外の 3 件の事象の転帰は回復であった。3003 試験では、9 例（4.5%）に 17 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。被験者の 1%超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。最も発現頻度の高い事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 例、1.0%、各 2 件）であった。有害事象として報告された臨床検査値異常は、いずれも軽度又は中等度であった。これらの事象の大部分は治験薬と因果関係のない事象であり、転帰は回復であった。3003 試験では、維持療法期間中、日本人被験者 1 例（7.1%）に 2 件

の有害事象として報告された軽度な臨床検査値異常（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）が発現した。いずれも治験薬と因果関係のある有害事象であり、転帰は回復であった。

3001 試験及び 3003 試験の維持療法期間中に報告された臨床検査値異常からは、IgPro10 及び IVIG 製剤で既知のもの、並びに患者の基礎症状又は既往歴に関連したもの以外の CIDP 患者における新たな安全性シグナルは示されなかった。

2.5.5.4.6　安全性に関連したその他の観察項目

3001 試験及び 3003 試験では、維持療法期間中、新たな臨床的に重要な安全性所見又は安全性シグナルは認められなかった（2.7.4.3.3 項）。いずれの試験でも IgPro10 による感染性病原体伝播の疑いの症例は認められなかった。

2.5.5.5　3003 試験の無作為化後期間の安全性

2.5.5.5.1　IgPro20／プラセボによる皮下投与

IgPro10 及び IgPro20 は共通の製造工程で製造される類似した製剤であり、IgG 濃度及び投与経路により識別される。そのため、先行する試験期間に IgPro10 の投与を受けた被験者の 3003 試験での皮下投与期間の結果から、IgPro10 の長期安全性に関するさらなる見識を得ることができる。

3003 試験の IgPro10 再安定化期間中に CIDP 安定化を達成した被験者を、続く皮下投与期間に無作為化し（172 例）、0.2 g/kg bw（57 例）又は 0.4 g/kg bw（58 例）の IgPro20 若しくはプラセボ（57 例）を 24 週投与した（2.7.4.1.1.1.2 項）。このうち 11 例が日本人被験者であった（0.2 g/kg 群：3 例、0.4 g/kg 群：4 例、プラセボ群：4 例）。

3003 試験の皮下投与期間での IgPro20 0.2 g/kg bw 及び 0.4 g/kg bw の投与では良好な安全性プロファイルが示され、用量依存的な安全性所見は認められなかった（2.7.4.4 項）。最も発現頻度の高い有害事象は局所反応であり、プラセボよりも IgPro20 で発現頻度が高かった。局所反応の有害事象のほとんどは軽度であり、発現頻度は時間とともに低下した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 13）。治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度は低く、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象はほとんど報告されなかった。IVIG 製剤で認められた全身性の有害事象は、IgPro20 では著しく少なかった。有害事象のパターンに日本人被験者と全体集団で意味のある差は認められなかった（2.7.4.5.1.1 項）。

3003 試験の皮下投与期間の IgPro20 投与中、全身性有害事象の発現頻度は低く、これにより、3001 試験又は 3003 試験の IgPro10 再安定化期間よりも長期間にわたり CIDP 患者に IgG を投与した場合の長期安全性を裏付けるエビデンスが得られた。3003 試験の皮下投与期間の IgPro20 投与中、予測できない全身性有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.2　IgPro10 救済治療期間

3003 試験では、IgPro10 救済治療期間中、治験実施計画書の改訂 3 以降に組み入れた被験者には、2 g/kg bw の IgPro10 の導入用量を投与（急性期治療）し、その後、3 週ごとに 1 g/kg bw の IgPro10 の維持用量を、ベースラインの INCAT スコアに戻るまでに要する時間に応じて最長 9 週投与（維持療法）した。治験実施計画書の改訂 3 以前に組み入れた被験者には、急性期治療として 2 g/kg bw の IgPro10 の導入用量を 1 回のみ投与した（2.7.4.1.1.1.2 項及び 2.7.4.5 項）。したがって、RSDS は急性期治療を受けた 60 例の被験者で構成されたが、維持療法を受けた被験者は 34 例のみであった（2.7.4.1.2.4 項）。急性期治療及び維持療法を受けた被験者のうち 5 例が日本人被験者であった。さらに、被験者は救済薬としての IgPro10 の維持用量を様々な期間で投与されており、このことが、さらに RSDS における投与を多様なものにしている。これらを考慮し、IgPro10 救済治療期間の安全性の結果は、急性期治療と維持療法に分けていない。

17 例（28.3%）に 39 件の有害事象、9 例（15.0%）に 18 件の治験薬と因果関係のある有害事象、11 例（18.3%）に 20 件の時間的に関連のある有害事象が発現した（2.7.4.5.1.1.1.1 項）。最も発現頻度の高い（5 例以上に発現）有害事象は頭痛及び悪心であった（2.7.4.5.1.1.1.2 項）。ほとんどすべての有害事象が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。最も発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象は頭痛、悪心及び溶血であった（2.7.4.5.1.1.1.3 項）。他の治験薬と因果関係のある有害事象は各 1 例で発現した。死亡例は認められなかった（2.7.4.5.1.1.2 項）。2 例（3.3%）に 4 件の重篤な有害事象が発現したが、いずれも治験薬と因果関係のある事象ではなかった（2.7.4.5.1.1.3 項）。このうち 2 件（B 細胞性リンパ腫及び肺高血圧症）の重篤な有害事象の転帰は未回復であった。被験者の試験中止に至った有害事象は発現しなかった（2.7.4.5.1.1.4 項）。IgPro10 救済治療期間中に発現した特に注目すべき有害事象は溶血のみであった。2 例（いずれも非日本人被験者）に各 1 件の溶血の有害事象（中等度 1 件及び軽度 1 件）が発現した（2.7.4.5.1.1.5 項）。有害事象の発現頻度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。

IgPro10 救済治療期間中、2 例（うち 1 例は日本人被験者）が溶血基準を満たした。いずれの被験者も血液型は A 型であった（2.7.4.5.1.1.5.3 項）。いずれの溶血も、IgPro10 救済治療期間の終了時までに回復した。

以上より、IgPro10 救済治療期間中、新たな臨床的に重要な安全性所見又は安全性シグナルは認められなかった。

2.5.5.6　市販後データ

CIDP の適応における IgPro10 投与の全般的な市販後安全性プロファイルは、免疫調節に関連するすべての適応から得られた IgPro10 の最新かつ既知の安全性プロファイルと同様であると考えられる（2.7.4.7.1 項）。CIDP 患者における IgPro10 又は販売名不明の IVIG 製剤の使用に関連する症例を解析したが、新たな安全性上の問題は認められなかった。CIDP 患者で認められ

た有害事象は、特定されたリスク（無菌性髄膜炎、溶血、過敏症、血栓塞栓症及び急性腎不全）並びに潜在的リスク（輸血関連急性肺障害及び感染性病原体伝播の可能性）の観点から、他の高用量を投与する適応と同様であった。特別な集団（小児患者又は高齢患者）で新たな安全性上の問題は認められなかった。

米国食品医薬品局より要請された、免疫性血小板減少性紫斑病患者において IgPro10 投与中に起こり得る溶血の機序を探索的に検討することを目的とした市販後試験では、いずれの被験者においても臨床的に意味のある血管内溶血は認められなかった（4001 試験、2.7.6.3 項）。4001 試験では、1 又は 2 g/kg bw の IgPro10 は安全かつ忍容性も良好であったことから、免疫性血小板減少性紫斑病の適応における IgPro10 の良好な安全性プロファイルが確認された。

2.5.5.7　文献報告

CIDP 患者における急性期治療及び維持療法としての Privigen（IgPro10）を含む IVIG 製剤の使用を支持する安全性に関する公表文献を特定するため、文献検索を実施した（付録 2）。文献データベースの戦略的な検索を行うため、Privigen、IVIG、CIDP 及び安全性（有害事象）を含むがこれらに限定されない検索用語を用いた。文献報告は、CIDP 患者における IgPro10 を含む IVIG 製剤の使用を支持している。

2.5.5.8　安全性の結論

3001 試験及び 3003 試験の IgPro10 による急性期治療期間中及び維持療法期間中に得た安全性データの解析では、CIDP 患者における新たな安全性シグナルは示されず、IgPro10 及び IVIG 製剤で既知の安全性プロファイル、並びに患者の基礎症状又は既往歴に関連した安全性プロファイルと一致していた。全体として、3003 試験の IgPro10 再安定化期間の IgPro10 投与後、同試験のその後の皮下投与期間の IgPro20 投与中に予測できない全身性有害事象は認められなかった。このことから、2 つの製剤は共通の製造工程で製造されるため、IgPro10 の良好な長期安全性プロファイルに関するさらなる見識が得られた。3003 試験の IgPro10 救済治療期間中、新たな臨床的に重要な安全性所見又は安全性シグナルは認められなかった。

日本人被験者（急性期治療及び維持療法）

3003 試験に組み入れた日本人被験者 15 例の安全性プロファイルは、急性期治療及び維持療法での全体集団の安全性プロファイルと一致していた。これにより、日本人被験者での IgPro10 の短期及び長期安全性のエビデンスが得られた。

以上より、3001 試験及び 3003 試験の安全性所見に基づき、医薬品リスク管理計画（1.11 項）に記載した IgPro10 の特定されたリスク及び潜在的リスクに変更はない。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

CIDP は自己免疫を介在して発症すると推定される後天性の神経脱髄性神経障害である（2.5.1.2 項）。CIDP は治療選択肢が限定された希少性の衰弱性神経疾患である。この疾患は、2 肢以上の運動性及び／又は感覚性の症状及び徴候が 2 ヵ月以上にわたり進行又は再発することを特徴とする。CIDP の重症度は患者でばらつき、一部の患者では障害がほとんど又は全く認められないが、ほとんどの患者に多くの場合疲労を含む顕著な症状が発現する。CIDP は疾患の過程のどこかの時点で重度の障害を伴う長期障害を引き起こす可能性がある。また、一部の患者では、治療を受けても重度の障害が残る。

2.5.6.1.2　現在の治療

CIDP の主な治療法として IVIG、血漿交換及びコルチコステロイドがある［Dyck et al, 1994；Hughes et al, 2008；Hughes and Lunn, 2012；Eftimov et al, 2013］。過去の試験では、これら 3 つの治療法の有効性の差を示せなかった。そのため通常は、入手可能性、費用及び副作用プロファイルに基づき治療法が選択されている［Toothaker and Brannagan, 2007］。純粋運動型 CIDP の第 1 選択治療は IVIG である［EFNS/PNS joint task force, 2010］。

2.5.6.2　ベネフィット

235 例の被験者を対象とした 2 つの試験において、IgPro10 は、先に CIDP 症状の悪化を呈した被験者の障害を速やかに改善した。最長 24 週間の効果の持続が示された（3001 試験）。3003 試験では、皮下投与期間に 24 週 IgPro20 の皮下投与を受けた CIDP 被験者で持続的な効果が示された。

いずれの試験においても、IgPro10 による急性期治療後ほとんどの被験者で障害（INCAT スコアで測定）及び筋力（握力及び MRC 合計スコアで測定）が改善し、その後の来院時も安定的に維持された。これらの測定項目に基づき反応が認められたすべての被験者で、反応は IgPro10 を 3 回投与（導入投与 1 回、維持投与 2 回）後の Week 10 までに認められた。

3001 試験では、IVIG 治療歴のない被験者の約半数が IgPro10 投与により臨床的改善を得られることも示された。

3003 試験での IgPro10 による急性期治療及び維持療法後の有効性は、日本人被験者と全体集団で同様であり、被験者の 90%以上がいずれかの有効性評価項目（INCAT スコア、握力、R-ODS パーセンタイルスコア又は MRC 合計スコア）での改善を示した。また、日本で承認された IVIG の用法・用量と海外のガイドラインで推奨される CIDP の急性期治療と維持療法に明らかな違いはない［EFNS/PNS joint task force, 2010；Feasby et al, 2007］。

2.5.6.3　リスク

235 例の被験者を対象とした IgPro10 の 2 つの臨床試験では、無菌性髄膜炎又は感染性病原体伝播の疑いの症例は報告されなかった。2 例に急性過敏症反応（過敏症、発疹）及び 2 例に血栓性事象（肺塞栓症、表在性血栓性静脈炎。いずれも既存のリスク因子あり）が認められたが、いずれの事象も回復した。10 例に溶血に関連する有害事象が発現した（9 例が O 型以外の血液型）。これらの事象はすべて可逆的であり、治療介入又は輸血を要した被験者はいなかった。

全体として、3003 試験の皮下投与期間における IgPro20 投与中、予測できない全身性有害事象は認められなかった。

これら 2 試験（日本人被験者は 3003 試験のみ）の安全性プロファイルは IgPro10 を含む上市されている IVIG 製剤の処方情報又は CIDP の製造販売後調査と異なるものではなかった。

これらの所見に基づき、CIDP 患者での IgPro10 投与に伴うリスクは低いと考えられる。

2.5.6.4　ベネフィット／リスク評価

3001 試験及び 3003 試験で得られた臨床データ及び市販後安全性データ及び文献報告により IgPro10 による急性期治療（2 g/kg bw を連続する 2～5 日間に分割して投与）及び維持療法（3 週ごとに 1 g/kg bw を 1 日又は 0.5 g/kg bw を 2 日間連日投与）が有効かつ安全であることが示された。ほとんどの被験者で障害が速やかに改善し、改善された状態が持続した。以上のことから、CIDP 被験者の急性期治療及び維持療法において IgPro10 は良好なベネフィット／リスクプロファイルを有すと結論付けられた。

IgPro10 による急性期治療及び維持療法中に 3003 試験の全体集団と日本人被験者との間に差異は認められなかった。

3001 試験及び 3003 試験で得られた結果は、日本人 CIDP 被験者における以下の IgPro10 での急性期治療及び維持療法の推奨用法・用量を支持している。

- 導入（急性期）治療として 2 g/kg bw を連続する 2 日間に分割（日本では連続する 5 日間にまで分割可能）して投与
- その後維持療法として 3 週ごとに 1 g/kg bw を 1 日又は 0.5 g/kg bw を 2 日間連日投与

維持療法中、用量及び投与間隔は患者の状態に応じて個別に設定しなければならない。この推奨用法・用量は最近の日本人 CIDP 被験者を対象とした IVIG 療法に関する試験の結果［Kuwabara et al, 2017］及び日本の CIDP 治療ガイドライン［Japanese Guidelines for CIDP, 2013］を含む現行の治療ガイドライン［EFNS/PNS joint task force, 2010］とも一致している。

2.5.7 参考文献

- AAN Criteria. Research Criteria for Diagnosis of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Neurology. 1991;41:617-8.
- Baetu C, Buraga I, Giurea Neacsu G, Lungu V, Enachi AM, Mihailescu G. Intravenous Immunoglobulin in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculopathy: Is it Really Effective? Our Experience [P11252]. Eur J of Neurol. 2016;23(Suppl 2):231.
- Bellac CL, Hottiger T, Jutzi MP, Bögli-Stuber K, Sänger M, Hanschmann KM, et al. The Role of Isoagglutinins in Intravenous Immunoglobulin-related Hemolysis. Transfusion. 2015;55 Suppl 2:S13-22.
- Berg R, Shebl A, Kimber MC, Abraham M, Schreiber GB. Hemolytic Events Associated With Intravenous Immune Globulin Therapy: a Qualitative Analysis of 263 Cases Reported to Four Manufacturers Between 2003 and 2012. Transfusion. 2015;55:S36-46.
- Bissay V, Flamez A, Schmedding E, Ebinger G. Fatigue as the Presenting Symptom of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. Muscle Nerve. 2008;38(6):1653-7.
- Chiò A, Cocito D, Bottacchi E, Buffa C, Leone M, Plano F, et al. Idiopathic Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: an Epidemiological Study in Italy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78(12):1349-53.
- Daw Z, Padmore R, Neurath D, Cober N, Tokessy M, Desjardins D, Olberg B, Tinmouth A, Giulivi A. Hemolytic Transfusion Reactions After Administration of Intravenous Immune (gamma) Globulin: a Case Series Analysis. Transfusion. 2008;48(8):1598-601.
- Desborough MJ, Miller J, Thorpe SJ, Murphy MF, Misbah SA. Intravenous Immunoglobulin-induced Haemolysis: a Case Report and Review of the Literature. Transfus Med. 2014;24(4):219-26.
- Donofrio PD, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, et al. Safety and Tolerability of Immune Globulin Intravenous in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. Arch Neurol. 2010;67(9):1082-88.
- Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al. A Plasma Exchange Versus Immune Globulin Infusion Trial in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. Ann Neurol. 1994;36(6):838-45.
- EFNS and PNS joint task force. 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.

- Eftimov F, Van Schaik I. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Update on Clinical Features, Phenotypes and Treatment Options. Curr Opin Neurol. 2013;26(5):496-502.
- Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous Immunoglobulin for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(12):CD001797.
- Fabbri S, Ursino G, Garnero M, Cabella I, Gemelli C, Schenone A, et al. Intravenous Immunoglobulins: Use and Adverse Events. J Peripher Nerv Syst. 2014;19:S13.
- Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Neurologic Conditions. Transfus Med Rev. 2007;21:S57-107.
- Gamunex-C United States Prescribing Information. Available from: https://www.fda.gov/downloads/BloodBloodProducts/ucm069968.pdf.
- Gallia F, Balducci C, Nobile-Orazio E. Efficacy and Tolerability of Different Brands of Intravenous Immunoglobulin in the Maintenance Treatment of Chronic Immune-mediated Neuropathies. J Peripher Nerv Syst. 2016;21(2):82-4.
- Gerber S, Gaida A, Spiegl N, Wymann S, Antunes AM, Menyawi IE, et al. Reduction of Isoagglutinin in Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Using Blood Group A- and B-specific Immunoaffinity Chromatography: Industry-scale Assessment. BioDrugs 2016;30(5):441-51.
- Hoefferer L, Glauser I, Gaida A, Willimann K, Marques Antunes A, Siani B, et al. Isoagglutinin Reduction by a Dedicated Immunoaffinity Chromatography Step in the Manufacturing Process of Human Immunoglobulin Products. Transfusion. 2015;55(2):S117-21.
- Hoffmann R, Lotichius P, Pfruender D. Efficacy and Tolerability of the Polyvalent Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Privigen® – a Multicenter Non-interventional Study. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2):AB141.
- 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):136-44.

- Hughes RA. Intravenous Immunoglobulin for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: the ICE Trial. Expert Rev Neurother 2009;9(6):789-95.
- Hughes RA, Lunn MP. Neuromuscular Disease: IVIg for Neuromuscular Disease – effective but Expensive. Nat Rev Neurol. 2012;8(6):303-5.
- Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka F, et al. Prevalence and Incidence Rates of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy in the Japanese Population. J Neurol Neurosurg. Psychiatry 2008;79(9):1040-3.
- Iijima M, Sobue G. Epidemiology and clinical symptoms of CIDP. Nihon Rinsho. 2015;73 Suppl 7:400-7.
- Japanese Guidelines for CIDP: Clinical Practice Guideline for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy and Multifocal Motor Neuropathy, 2013. Available from: https://www.neurology-jp.org/guidelinem/cidp/sinkei_cidp_2013_02.pdf. Accessed on 01 December 2017.
- Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. N Engl J Med. 2005;352:1343-56.
- Kuwabara S, Mori M, Misawa S, Suzuki M, Nishiyama K, Mutoh T, et al. Intravenous Immunoglobulin for Maintenance Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: a Multicentre, Open-label, 52-week Phase III Trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88:832-38.
- Laughlin RS, Dyck PJ, Melton III LJ, Leibson C, Ransom J, Dyck PJB. Incidence and Prevalence of CIDP and the Association of Diabetes Mellitus. Neurology. 2009;73(1):39-45.
- Léger JM, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, et al. 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):130-40.
- Lozeron P, Theaudin M, Adams D, Lacroix C, Cauquil C, Moumane N. Efficacy and Safety of Privigen® in the Treatment of Dysimmune Neuropathies. J Peripher Nerv Syst. 2012;517(2):257-58.
- Lunn MPT, Manji H, Choudhary PP, Hughes RA, Thomas PK. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: a Prevalence Study in South East England. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;66(5):677-80.
- Markvardsen LH, Christiansen I, Harbo T, Jakobsen J. Hemolytic Anemia Following High Dose Intravenous Immunoglobulin in Patients With Chronic Neurological Disorders. Eur J Neurol. 2014;21(1):147-52

- Markvardsen LH, Christiansen I, Andersen H, Jakobsen J. Headache and Nausea After Treatment With High-Dose Subcutaneous Versus Intravenous Immunoglobulin. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015;117(6):409-12.
- Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, Olsen NK, Jakobsen J, Andersen H, Danish CIDP and MMN Group. Subcutaneous Immunoglobulin as First-line Therapy in Treatment-naive Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Randomized Controlled Trial Study. Eur J Neurol. 2017;24(2):412-418.
- McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P, Mohamed A, Spring P, Khurana V. Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy in New South Wales, Australia. Ann Neurol. 1999;46(6):910-3.
- McMorrow IM, Comrack CA, Nazarey PP, Sachs DH, DerSimonian H. Relationship between ABO Blood Group and Levels of Gal alpha,3 Galactose-reactive Human Immunoglobulin G1. Transplantation. 1997;64(3):546-49.
- Merkies IS, Schmitz PI, Van Der Meché FG, Van Doorn PA. Comparison Between Impairment and Disability Scales in Immune-mediated Polyneuropathies. Muscle Nerve. 2003;28(1):93-100.
- Mielke O, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, et al, on behalf of the PATH study group. Intravenous Immunoglobulin (IVIG) for Restabilization Treatment after IVIG withdrawal in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). Results from the Pre-Randomization Phase of the PATH Study. Journal of the Peripheral Nervous System. 2017a;22(3):341..
- Mielke O, Fontana S, Goranova-Marinova V, Shebl A, Spycher MO, Wymann S, et al. Hemolysis Related to Intravenous Immunoglobulins is Dependent on the Presence of Anti-blood Group A and B Antibodies and Individual Susceptibility. Transfusion. 2017b;57(11):2629-38.
- Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, et al. Intravenous Immunoglobulin Versus Intravenous Methylprednisolone for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: a Randomised Controlled Trial. Lancet Neurol. 2012;11(6):493-502.
- Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Messina P, Antonini G, et al. Frequency and Time to Relapse After Discontinuing 6-month Therapy with IVIg or Pulsed Methylprednisolone in CIDP. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(7):729-34.
- Not A, Théaudin-Saliou M, Cauquil C, Masnou P, Denier Ch, Sarov M, et al. Tolerance and Safety of Long-term Intravenous Immunoglobulin Administration. J Peripher Nerv Syst. 2012;517(2):263-4.

- Rajabally YA, Simpson BS, Beri S, Bankart J, Gosalakkal JA. Epidemiologic Variability of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy with Different Diagnostic Criteria: Study of a UK Population. Muscle Nerve. 2009;39(4):432-8.
- Robert F, Edan G, Nicolas G, Pouget J, Vial C, Antoine JC, et al. A Retrospective Study on the Efficacy and Safety of Intravenous Immunoglobulin (Tegeline®) in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. Presse Med. 2015;44(7):e291-300.
- Scott DE, Epstein JS. Hemolytic Adverse Events with Immune Globulin Products: Product Factors and Patient Risks. Transfusion. 2015;55:S2-5.
- Shebl A, Mallick A, Fescharek R, Patel G, Hoefferer L, Gabriel S, et al. Reduction of Isoagglutinins in Intravenous Immunoglobulin by Anti-A Donor Screening and Spontaneous Reporting Rates of Haemolytic Reactions Worldwide. Abstract INC/PNS 2016.
- Siani B, Willimann K, Wymann S, Marques AA, Widmer E. Isoagglutinin Reduction in Human Immunoglobulin Products by Donor Screening. Biol Ther. 2014;4(1-2):15-26.
- Tomlinson S, Nussenzweig V. Human Alternative Complement Pathway-mediated Lysis of Rabbit Erythrocytes is Enhanced by Natural Anti-Galα1-3Gal Antibodies. J Immunol. 1997;159:5606-9.
- Toothaker TB, Brannagan TH 3rd.Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathies: Current Treatment Strategies. Curr Neurol Neurosci. Rep 2007;7(1):63-70.
- Totzeck A, Stettner M, Hagenacker T. Early Platelet and Leukocyte Decline in Patients with Neuroinflammatory Disorders after Intravenous Immunoglobulins. Eur J Neurol. 2017;24(4):638-44.
- Watier H, Guillaumin J-M, Piller F, Lacord M, Thibault G, Lebranchu Y, et al. Removal of Terminal α-galactosyl Residues from Xenogeneic Porcine Endothelial Cells. Transplantation. 1996;62:105-13.
- Winiecki S, Baer B, Chege W, Jankosky C, Mintz P, Baker M, et al. Complementary Use of Passive Surveillance and Mini-sentinel to Better Characterize Hemolysis After Immune Globulin. Transfusion. 2015(2);55:S28-35.

2.5.8　付録

付録 1　溶血が発現した被験者及び／又は溶血基準を満たした被験者と IgPro10 製造ロットの詳細（3001 試験；3003 試験）

IgPro10 Packing Lot Number	Expiry Date	Number of Subjects Receiving Lot in Study [a]	IgG Agglutinin			Plasma Donations Screened or Unscreened for Anti-A / Anti-B	Subjects with Hemolysis Adverse Events		Subjects Fulfilling Hemolysis Criteria [b]	
			Anti-A Titer	Anti-B Titer	Anti-D Titer		Subject Number	Blood Group	Subject Number	Blood Group
Study 3001										
[redacted]	03 Jun 2013	7 subjects	1:16	1:8	< 2	Unscreened	[redacted]	A	Not done	-
	31 Aug 2013	12 subjects	1:8	1:8	< 2	Unscreened		A	Not done	-
	05 Feb 2014	25 subjects	1:16	1:8	< 2	Unscreened		AB	Not done	-
Study 3003 Restabilization Period										
[redacted]	31 Aug 2014	22 subjects	1:8	1:4	< 2	Unscreened	-	-	1240[redacted]	A
							-	-	8400[redacted] *	A
[redacted]	21 Sep 2014	47 subjects	1:8	1:4	< 2	Unscreened	-	-	0560[redacted] †	O
							2460[redacted]	A	2460[redacted]	A
							2760[redacted]	O	-	
							-	-	2760[redacted]	AB
							-	-	2760[redacted]	AB
							-	-	2760[redacted]	A
							-	-	2760[redacted]	O
							3800[redacted]	A	-	-
[redacted]	29 May 2015	34 subjects	1:16	1:8	< 2	Unscreened	2500[redacted] ‡	A	-	-
							-	-	3800[redacted]	A
							-	-	7240[redacted]	A
[redacted]	18 Jul 2015	51 subjects	1:16	1:4	< 2	Unscreened	-	-	0560[redacted] †	O
							2500[redacted] ‡	A	-	-
							-	-	2760[redacted] §	O
							-	-	8400[redacted] *	A
[redacted]	12 Aug 2015	74 subjects	1:16	1:8	< 2	Unscreened	-	-	2760[redacted] §	O
							3800[redacted]	A	-	-
							3800[redacted] ¶	A	-	-
							-	-	3800[redacted]	A
							8260[redacted]	AB	8260[redacted]	AB
[redacted]	11 Nov 2015	34 subjects	1:16	1:8	< 2	Unscreened	3800[redacted] ¶	A	-	-
							-	-	3920[redacted] [c]	A

IgPro10 Packing Lot Number	Expiry Date	Number of Subjects Receiving Lot in Study [a]	IgG Agglutinin			Plasma Donations Screened or Unscreened for Anti-A / Anti-B	Subjects with Hemolysis Adverse Events		Subjects Fulfilling Hemolysis Criteria [b]	
			Anti-A Titer	Anti-B Titer	Anti-D Titer		Subject Number	Blood Group	Subject Number	Blood Group
							3920[redacted] [c]	A	-	-
[redacted]	24 Nov 2017	5 subjects	1:8	1:4	< 2	Screened	-	-	-	-
	24 Jul 2016	11 subjects	1:8	1:4	< 2	Screened	-	-	-	-
	15 Feb 2018	17 subjects	1:8	1:4	< 2	Screened	-	-	-	-
	16 Jul 2018	9 subjects	1:8	1:4	< 2	Screened	-	-	-	-
Study 3003 IgPro10 Rescue Period [d]										
[redacted]	18 Jul 2015	4 subjects	1:16	1:4	< 2	Unscreened	-	-	-	-
	12 Aug 2015	21 subjects	1:16	1:8	< 2	Unscreened	8260[redacted]	A	-	-
	11 Nov 2015	10 subjects	1:16	1:8	< 2	Unscreened	2760[redacted] $	A	2760[redacted] $	A
							-	-	3920[redacted]	A
[redacted]	24 Nov 2017	4 subjects	1:8	1:4	< 2	Screened	-	-	-	-
	24 Jul 2016	2 subjects	1:8	1:4	< 2	Screened	2760[redacted] $	A	2760[redacted] $	A
[redacted]	15 Feb 2018	7 subjects	1:8	1:4	< 2	Screened	-	-	-	-
	16 Jul 2018	5 subjects	1:8	1:4	< 2	Screened	-	-	-	-
	05 Aug 2018	2 subjects	1:16	1:4	< 2	Screened	-	-	-	-

IgG = 免疫グロブリン G

[a] いずれの試験でも一部の被験者は複数のロットの治験薬の投与を受けた。

[b] 3003 試験においてのみ：あらかじめ定めた溶血基準（2.7.4.5.1.1.5.3 項）による解析。

[c] 日本人被験者

[d] 治験実施計画書の改訂 3 以前は IgPro10 救済治療期間に包装ロット番号に関する情報を収集しなかったため、IgPro10 救済治療期間に IgPro10 の投与を受けた 60 例中 19 例の包装ロット番号は得られていない。

注：ドナー血をスクリーニングし、IgPro10 の製造工程から抗 A 抗体価の高いドナー血漿を除外した。抗 B 抗体価の高い血漿も自動的に除外した。

記号（*、†、‡、§、¶、$）を用いて 2 ロット以上の治験薬の投与を受け、溶血が発現した個別の被験者を示した。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Listings 16.2.7.3, 16.2.6.1, and 16.2.2.3; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Listings 16.2.7.2.1, 16.2.4.1.1, and 16.2.8.1.5.4; Module 2.3.P.5.4; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Listings 16.2.7.1H and 16.2.8.1.5.6H

付録 2　CIDP 患者における IVIG 製剤の安全性を報告している文献の概要

Reference	Objective	Investigational Product	Treatment Duration	Safety Findings	Study Conclusion
Kuwabara et al, 2017	To investigate the efficacy and safety of long-term intravenous Ig therapy for 52 weeks in subjects with CIDP.	Glovenin-I®	52 weeks	Adverse events were reported in 94% of patients; 2 patients (with hypertension or diabetes) developed cerebral infarction (lacunar infarct with good recovery), and the other adverse effects were mild and resolved by the end of the study period.	Maintenance treatment with 1 g/kg IVIG every 3 weeks is an efficacious therapy for patients with CIDP, and approximately 70% of them had a sustained remission for 52 weeks. Thrombotic complications should be carefully monitored, particularly in elderly patients with vascular risk factors.
Markvardsen et al, 2017	A randomized, single-blind, cross-over study to receive either treatment sequence: SCIG-IVIG or IVIG-SCIG. Objective to investigate whether multiple subcutaneous infusions are as effective as conventional therapy with intravenous loading doses in treatment naïve patients with CIDP.	Privigen® and Hizentra®	20 weeks	One subject experienced a spontaneous and remitting severe hemolytic anemia following Privigen therapy with a decrease in hemoglobin of 42 g/L leading to hospitalization. Otherwise, side effects after IVIG were mild with 2 further cases of hemolytic anemia, 2 of fever/chill and nausea, 2 of a mild dermatological reaction and 6 of headache. During SCIG, 3 subjects had local skin reactions at the infusion sites and 2 complained of nausea.	In treatment-naive subjects with CIDP, short-lasting SCIG and IVIG therapy improves motor performance to a similar degree, but with earlier maximal improvement following IVIG than SCIG treatment.

Reference	Objective	Investigational Product	Treatment Duration	Safety Findings	Study Conclusion
Mielke et al, 2017a (conference presentation)	To investigate ongoing need for IVIG and the efficacy of Privigen for restabilization of CIDP before randomization in the PATH study.	Privigen®	10 to 13 weeks	Headache (16.4%) and nasopharyngitis (5.8%) were the most frequently reported AEs during restabilization; AEs deemed “causally related” were mostly mild or moderate.	Privigen effectively reversed disability after clinical deterioration during an IVIG withdrawal phase. At the end of Privigen restabilization, 83% of subjects achieved CIDP stability and 91% improved in at least 1 outcome measure. All functional ability scores rapidly improved after first Privigen administration. No unexpected AEs associated with Privigen occurred during the study. IVIG withdrawal is a feasible procedure and allowed detection of patients who do not require IVIG.
Totzeck et al, 2017	Retrospective clinical database study of 62 patients who received IVIGs for the treatment of neuroinflammatory disorders (including 34 patients with CIDP) to evaluate for clinical efficacy and tolerability.	Privigen®	5 days	All subjects showed a significant decrease in white blood cells but no manifest leukopenia requiring treatment. Mild hemolysis was also observed.	Next to mild hemolysis, a significant decrease in white blood cells and platelets were detected early after high dose IVIGs in patients with neuroinflammatory disorders. Changes in blood counts may be possible markers for clinical efficacy and tolerability. In conclusion, patients with low blood counts in advance should be particularly closely monitored whilst on IVIG treatment.

Reference	Objective	Investigational Product	Treatment Duration	Safety Findings	Study Conclusion
Baetu et al, 2016 (abstract only)	A retrospective study of 60 patients to examine the efficacy of long-term therapy with IVIG in hastening recovery and reducing the long term disability from CIDP.	IVIG	2 years	Minor side effects occurred commonly but severe adverse reactions were not found in the patients.	The results strongly suggest that IVIG treatment is highly effective for treatment of disability with CIDP. There were no non-responders and no safety issues.
Gillia et al, 2016	To analyze the efficacy and tolerability of different brands of IVIG in the maintenance treatment in patients with CIDP and MMN.	IgVena®, Gammagard®, Kiovig®, and Flebogamma®	25 to 60 months	Minor and transient side effects were equally observed with each brand, such as transient headache and transient asthenia.	Chronic maintenance treatment with IVIG was not associated with a different tolerability or efficacy, despite the use of different brands of IVIG.
Robert et al, 2015	To assess efficacy and safety of IVIG in patients with CIDP at 4, 7, and 12 months.	Tegeline®	12 months	AEs were mild to moderate in severity, resolved without sequelae, and were expected AEs of IVIG.	The study confirmed both the efficacy of IVIG at 4 months in the treatment of CIDP, and the favorable safety profile.
Markvardsen et al, 2015	To assess whether SC administration of immunoglobulin leads to less severe headache and nausea than intravenous administration of immunoglobulins in patients with CIDP, MMN or post-polio syndrome.	Hizentra® or Gammanorm®	2 weeks	Headache: peak value of 1 (0 to 13) mm at Day 6 in the SCIG group, versus 11 (0 to 96) mm at Day 4 in the IVIG group using a visual analogue scale with a 100 mm line. Nausea: stable value of 0 (0 to 21) mm at all days in the SCIG group, versus a peak value of 3 (0 to 90) mm at Day 4 in the IVIG group.	SCIG leads to less severe headache and nausea than IVIG without fluctuations of side effects in relation to the injections.
Fabbri et al, 2014	To evaluate the incidence and type of AEs and the therapeutic response of IVIG infusions in patients with neuromuscular diseases.	IVIG	2010 to 2013	AEs occurred in 7.9% of the infusions. Most AEs were mild. Serious AEs included deep vein thrombosis, hemolysis, and delirium requiring hospitalization (1 patient each).	IVIG treatment is an important and safe therapeutic option in patients affected by neuromuscular diseases, especially CIDP with frequent relapses.

Reference	Objective	Investigational Product	Treatment Duration	Safety Findings	Study Conclusion
Léger et al, 2012	To evaluate the efficacy and safety of Privigen in patients with CIDP.	Privigen®	21 weeks	The majority of the 108 AEs were mild or moderate in intensity and resolved by the end of study. Two serious AEs of hemolysis were reported that resolved after discontinuation of treatment.	Privigen® provided efficacious and well-tolerated induction and maintenance treatment in patients with CIDP.
Markvardsen et al, 2014	To determine the extent of anemia and hemolysis as a complication of IVIG treatment in relation to ABO blood types in IVIG naïve post-polio patients and CIDP patients on long-term IVIG maintenance therapy.	Privigen® Kiovig®	1 IVIG infusion	Following IVIG treatment, blood hemoglobin decreased significantly; haptoglobin also decreased; reticulocyte counts, bilirubin, and lactate dehydrogenase increased. The hemoglobin decrease was smaller in maintenance therapy patients than in naïve patients. Anemia correlated with the AB0 blood type system with a significant difference between type 0 and type A, B, and AB, anemia being more pronounced in type AB.	Moderate hemolytic anemia is a concomitant complication of high dose IVIG in subjects with blood types A, B, and AB.
Not et al, 2012	To assess tolerance and safety of long-term IVIG in patients with CIDP.	Tegeline®, Privigen®	2 years	At least 1 AE occurred in 27 patients (90%). The most common AEs were hypertension, headache, and minor eczema type skin reactions. Two serious AEs were recorded (acute congestive heart failure and aseptic meningitis).	In everyday practice, despite a careful protocol of administration, long-term tolerance of IVIG infusions is worse than reported in controlled studies.
Nobile-Orazio et al, 2012	To compare the efficacy and tolerability of 6-month therapy with IVIG versus intravenous methylprednisolone.	IgVena® or methyl-prednisolone	6 months	More patients stopped methylprednisolone (52%) than IVIG (13%), due to lack of efficacy, AEs, or voluntary withdrawal. The proportion of patients with AEs did not differ between the treatment groups.	Treatment of CIDP with IVIG for 6 months was less frequently discontinued because of inefficacy, AEs, or intolerance than was treatment with intravenous methylprednisolone.

Reference	Objective	Investigational Product	Treatment Duration	Safety Findings	Study Conclusion
Lozeron et al, 2012	To retrospectively evaluate the efficacy and safety of Privigen® in patients with MMN, CIDP, and neuropathies associated with gammopathy.	Privigen®	At least 3 months	Eleven patients reported 19 AEs. Headache and hypertension was reported in 3 patients each.	In this population of chronic elderly patients, Privigen has proven to be as effective as other IVIG brands in the treatment of dysimmune neuropathies. No safety profile concern was identified.
Hoffmann et al, 2010	To evaluate the efficacy and tolerability of Privigen in patients with various indications.	Privigen®	12 months	Tolerability was judged as very good in 69%, good in 21%, moderate in 6%, and insufficient in 4% of cases. AEs possibly or probably related to Privigen were reported for only 3% of the infusions.	These results demonstrated very good efficacy and tolerability of Privigen in the majority of patients, across several different indications.
Donofrio et al, 2010	To evaluate the long-term safety and tolerability of IVIG in CIDP patients.	IVIG 10% caprylate-chromatography purified	Up to 24 weeks	The most common drug-related AEs were headache and pyrexia. Five drug-related serious AEs (pulmonary embolism, pyrexia, vomiting, and 2 headache events) were reported.	Data support a favorable safety and tolerability profile for administration of IVIG, 10% caprylate chromatography purified as CIDP maintenance therapy.
Hughes, 2009	To review the randomized, double-blind, placebo-controlled, response-conditional crossover trial of Gamunex® (ICE Study).	Gamunex®	Up to 48 weeks	AEs were mostly mild and serious AEs were not more common with IVIG than with placebo.	The results showed unequivocal short-term and long-term benefit from IVIG in confirmation of previous reports.

AE = 有害事象；CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；ICE = Immune Globulin Intravenous CIDP Efficacy；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；IVMP = 静注用メチルプレドニゾロン；MMN = 多巣性運動ニューロパチー； SCIG = 皮下注用人免疫グロブリン