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

2.7　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・略号一覧及び用語の定義.....3
2.7　臨床概要.....3
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法.....3
2.7.1.1　背景及び概観.....3
2.7.1.1.1　IgPro10 の背景情報.....3
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.....4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約.....4
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....4
2.7.1.4　付録.....5

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 IgPro10 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.....5

略語・略号一覧及び用語の定義

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
US	United States of America	米国

用語の定義

用語	定義
IgPro10	3001 試験並びに 3003 試験の IgPro10 再安定化及び救済治療期間に用いられた CSL ベーリング社の静注用人免疫グロブリン 10%液剤（Privigen）
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

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　IgPro10 の背景情報

IgPro10（Privigen）は、ready-to-use の静注用人免疫グロブリン G（IgG）無菌 10%液剤である。本剤は、原発性免疫不全症候群及び慢性免疫性血小板減少性紫斑病を適応として米国（US）、カナダ、スイス、欧州連合（EU）及びその他数ヵ国で承認されている（US 以外の国々ではギラン・バレー症候群や川崎病などその他の適応に対しても承認されている）。直近では、IgPro10 は、US、EU、スイス、カナダ及びその他数ヵ国において慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の治療薬として承認されている。今回の本邦での申請では、IgPro10 による CIDP の急性期治療及び維持療法の承認を目的としている。

IgPro10 の正式な生物薬剤学試験は実施していない。3001 試験及び 3003 試験において CIDP 被験者における IgPro10 静脈内投与後の IgG の薬物動態を検討した（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 IgPro10 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 IgPro10 のロット番号

Manufacturer	Lot Number	Study 3001	Study 3003
CSL Behring AG, Bern, Switzerland	[redacted]	X	-
		X	-
		X	-
		-	X
		-	X
		-	X
		-	X
		-	X
		-	X
		-	X
		-	X
		-	X
		-	X
		-	X

CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR, Section 9.4.2; Module 5.3.5.1, IgPro20_3003 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]（米国、[redacted]、[redacted]）に変更された。

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、2 つの臨床試験で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 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: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Appendix 16.1.10; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Appendix 16.1.10

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

2.7　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、用語の定義及び注記.....5
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　IgPro10 の背景情報.....8
2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた試験.....9
2.7.2.1.3　非臨床薬物動態試験.....9
2.7.2.1.4　CIDP 被験者における IgPro10 の臨床薬理評価に関連する試験.....9
2.7.2.1.5　生体試料中薬物濃度分析法.....14
2.7.2.1.6　薬物動態解析.....14
2.7.2.2　個々の試験結果の要約.....15
2.7.2.2.1　3001 試験（PRIMA 試験）.....15
2.7.2.2.2　3003 試験（PATH 試験）.....22
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....36
2.7.2.3.1　急性期治療.....36
2.7.2.3.2　維持療法.....38
2.7.2.3.3　内因性要因及び外因性要因の検討.....44
2.7.2.3.4　結論.....51
2.7.2.4　特別な試験.....52
2.7.2.5　付録.....53

表一覧

表 2.7.2-1　CIDP 被験者における IgPro10 の臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要.....10
表 2.7.2-2　人口統計学的特性及びベースライン特性（FAS、3001 試験）.....17
表 2.7.2-3　投与前（トラフ）及び投与後の血清中 IgG 濃度（FAS、3001 試験）.....18
表 2.7.2-4　IVIG 治療歴の有無別の投与前（トラフ）及び投与後の血清中 IgG 濃度（FAS、3001 試験）.....20
表 2.7.2-5　Week 25 での INCAT スコアでの反応の有無別の投与前の血清中（トラフ）IgG 濃度（FAS、3001 試験）.....22
表 2.7.2-6　Week 25 での INCAT スコアでの反応の有無別の血清中 IgG 濃度の累積 AUC（FAS、3001 試験）.....22
表 2.7.2-7　人口統計学的特性及びベースライン特性（PSDS、3003 試験）.....25
表 2.7.2-8　IgPro10 再安定化期間の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度（PSDS） - 全被験者（3003 試験）.....26

表 2.7.2-9　IgPro10 再安定化期間の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度（日本人被験者と非日本人被験者の比較）（PSDS、3003 試験）.....28
表 2.7.2-10　Week 4 での INCAT スコアの反応の有無別の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度（PSDS、3003 試験）.....29
表 2.7.2-11　Week 10/13 での INCAT スコアの反応の有無別の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度（PSDS、3003 試験）.....29
表 2.7.2-12　Week 4 での INCAT スコアの反応の有無別の血清中 IgG 濃度の累積 AUC（PSDS、3003 試験）.....30
表 2.7.2-13　Week 10 での INCAT スコアの反応の有無別の血清中 IgG 濃度の累積 AUC（PSDS、3003 試験）.....31
表 2.7.2-14　IgPro20 又はプラセボの皮下投与期間中の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度及びベースラインからの変動（ITTS、3003 試験）.....32
表 2.7.2-15　IgPro20 又はプラセボの皮下投与期間の投与前血清中（トラフ）IgG 濃度及びベースラインからの変動：日本人被験者と非日本人被験者の比較（ITTS、3003 試験）.....34
表 2.7.2-16　IgPro10 救済治療期間の投与前血清中 IgG 濃度（g/L）及びベースラインからの変動（RSDS、3003 試験）.....35
表 2.7.2-17　IgPro10 での急性期治療期間の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度（g/L）の試験間比較（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....37
表 2.7.2-18　CIDP 被験者に IgPro10 を 2 又は 5 日間で投与する急性期治療期間の血清中 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）.....38
表 2.7.2-19　IgPro10 の急性期治療及び維持療法での投与前血清中 IgG（トラフ）濃度（g/L）の試験間比較（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....40
表 2.7.2-20　IgPro10 の投与量別の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度の試験間比較（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....41
表 2.7.2-21　維持療法期間中の CIDP 被験者の定常状態での血清中 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）.....43

図一覧

図 2.7.2-1　IgPro10 投与後に観測された血清中 IgG 濃度の時間に対するプロット（3001 試験及び 3003 試験）.....14
図 2.7.2-2　試験デザイン（3001 試験）.....16
図 2.7.2-3　血清中 IgG 濃度の平均値（SD）（FAS、3001 試験）.....19
図 2.7.2-4　IVIG 治療歴の有無別の血清中 IgG 濃度の平均値（SD）（FAS、3001 試験）.....21

図 2.7.2-5　試験デザイン（3003 試験）.....24
図 2.7.2-6　IgPro10 再安定化期間の血清中 IgG 濃度の平均値（SD）（PSDS）- 全被験者（3003 試験）.....27
図 2.7.2-7　IgPro20 又はプラセボの皮下投与期間中の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度の平均値（SD）（ITTS、3003 試験）.....33
図 2.7.2-8　IVIG 治療歴のある CIDP 被験者の IgPro10 での維持療法後の IgG 濃度推移の分布（シミュレーションにより得られた結果）.....42
図 2.7.2-9　IVIG 治療歴のない CIDP 被験者の IgPro10 維持療法期間中の定常状態での血清中 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）.....43
図 2.7.2-10　IVIG 治療歴のない CIDP 被験者に IgPro10 を初回投与後及び定常状態で投与後の定常状態の血清中 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）.....44
図 2.7.2-11　共変量効果の要約：CIDP 被験者の体重と血清中 IgG のクリアランス及び分布容積.....46
図 2.7.2-12　共変量効果の要約：CIDP 被験者の年齢と血清中 IgG のクリアランス及び分布容積.....47
図 2.7.2-13　共変量効果の要約：性別と血清中 IgG のクリアランス及び分布容積（男性 CIDP 被験者と女性 CIDP 被験者の比較）.....48
図 2.7.2-14　共変量効果の要約：地域と血清中 IgG クリアランス及び分布容積（日本人 CIDP 被験者と非日本人 CIDP 被験者の比較）.....49
図 2.7.2-15　共変量効果の要約：ベースラインの IgG 濃度（IVIG 治療歴のない CIDP 被験者と治療歴のある CIDP 被験者の比較）.....50

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
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
bw	Body weight	体重
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_{max}	Maximum concentration	最高濃度
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	－
IV	Intravenous	静脈内（の）、静脈注射（の）
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PSDS	Pre-randomization Safety Data Set	無作為化前安全性解析対象集団
SC	Subcutaneous	皮下（の）
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
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。
累積 AUC	初回投与から特定の時点までの AUC
IgPro10	3001 試験並びに 3003 試験の IgPro10 再安定化及び救済治療期間に用いられた CSL ベーリング社の静注用人免疫グロブリン 10%液剤（Privigen）
IgPro20	3003 試験の皮下投与期間に用いられた CSL ベーリング社の皮下注用人免疫グロブリン 20%液剤（Hizentra）
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 週間静脈内投与する 3003 試験の無作為化前期間の後半の期間。
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）。
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 日間で 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 日間で 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。

用語	定義
ベースライン来院	3001 試験 : IgPro10 の初回投与前に情報を収集する時点。3001 試験の治験総括報告書では「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。
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来院／Day 1 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来院／Day 1 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と定義した。3003 試験ではレスポンダーを「改善例（improver)」としたが、用語を統一するために本概要では「レスポンダー」と呼称する。
皮下投与期間	3003 試験の無作為化後期間の前半の期間。本期間中、被験者に IgPro20（0.2 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw）若しくはプラセボを最長 24 週間皮下投与した。
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	最初の被験者が書面により同意を行う時点：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（3001 試験）／IVIG 休薬期間（3003 試験）	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

注記

本資料の目的は CIDP の急性期治療及び維持療法を適応とする IgPro10（Privigen）の本邦における承認申請を裏付けることにある。

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、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 3003 試験の皮下投与期間に得られた結果も含める。

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　IgPro10 の背景情報

IgPro10（Privigen）は、ready-to-use の静注用人免疫グロブリン G（IgG）無菌 10%液剤である。本剤は、原発性免疫不全症候群及び慢性免疫性血小板減少性紫斑病を適応として米国（US）、カナダ、スイス、欧州連合（EU）及びその他数ヵ国で承認されている（US 以外の国々ではギラン・バレー症候群や川崎病などその他の適応に対しても承認されている）。直近では、IgPro10 は、US、EU、スイス、カナダ及びその他数ヵ国において慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の治療薬として承認されている。今回の本邦での申請は、IgPro10 による CIDP の急性期治療及び維持療法の承認を目的としている。

CIDP は自己免疫性の疾患と考えられ［Köller et al, 2005］、ゆえに静注用人免疫グロブリン（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］。

本概要では、CIDP 被験者を対象に実施された 2 つの臨床試験（3001 試験及び 3003 試験、表 2.7.2-1）で得られた IgPro10 静脈内投与時の IgG の薬物動態（PK）について報告する。各試験について、IgPro10 静脈内投与後の血清中 IgG 濃度の推移を要約する。また両試験のデータを用いて CIDP 被験者における IgG の母集団 PK 解析を実施した。

3003 試験では、IgPro10 再安定化期間に IgPro10 の静脈内投与を受け安定化した被験者は、無作為化され、皮下投与期間に IgPro20 又はプラセボの皮下投与を受けた。IgPro20 は CSL ベーリング社の 20%皮下注用人免疫グロブリン液剤（Hizentra）であり、その製造工程は IgPro10 と類似している。IgPro10 及び IgPro20 はいずれも同じ内因性活性成分である IgG を含有する。本概要では、3003 試験の皮下投与期間における IgG の曝露量に関する情報を提供するため、IgPro20 皮下投与後の血清中 IgG 濃度についても要約した。

2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた試験

IgPro10 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。

2.7.2.1.3　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。

2.7.2.1.4　CIDP 被験者における IgPro10 の臨床薬理評価に関連する試験

CIDP 被験者を対象に 2 つの試験が実施された。両試験のデータを用いて CIDP 被験者における IgPro10 の臨床薬理を評価し、本書に要約する。これらの試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。

これらの試験デザインの主な特徴を 2.7.2.2 項に示す。いずれの試験においても、急性期治療として IgPro10 2 g/kg 体重（bw）（導入用量）を連続する 2～5 日間（3003 試験の日本人被験者では 5 日間）に分割して静脈内投与し、その後、維持療法として 1 g/kg bw（維持用量）を 1 日又は連続する 2 日間で、3 週ごとに、3001 試験では 7 回、3003 試験では 3 回又は 4 回静脈内投与した。3003 試験では、IgPro10 再安定化期間に IgPro10 を静脈内投与し、その後、皮下投与期間に IgPro20 又はプラセボを二重盲検下で皮下投与した。皮下投与期間に CIDP が再発した被験者には、3003 試験の IgPro10 救済治療期間に救済薬としての IgPro10（導入用量及び最大 4 回の維持用量）を静脈内投与した。

3001 試験では 28 例が IgPro10 の投与を受け、3003 試験では IgPro10 再安定化期間中に 207 例が IgPro10 の投与を受けた。3003 試験では 15 例の日本人被験者が IgPro10 の投与を受けた。

2 例の被験者が両試験に参加した（2.7.3.2 項）。これら 2 例は 3001 試験を完了し、また、いずれも 3003 試験の IgPro10 再安定化期間を完了した。本概要では、3001 試験と 3003 試験の解析において、これら 2 例は別個の被験者とみなした。

表 2.7.2-1　CIDP 被験者における IgPro10 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 (N)	Study Objective(s)	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Assessment Time Points
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: 28 subjects (13 IVIG-pretreated, 15 IVIG-untreated). Completed: 25 subjects. FAS: 28 subjects 18 M, 10 F 58.7 (22 to 79) years.	IgPro10 (10% human IgG solution stabilized with 250 mmol/L L-proline, pH 4.8); intravenous. Induction dose (acute treatment): 2 g/kg bw over 2 to 5 consecutive days. Maintenance doses (maintenance treatment): 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). Efficacy (INCAT score): Before infusion at Day 1, and at Weeks 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, and Completion Visit (Week 25).

表 2.7.2-1　CIDP 被験者における IgPro10 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 (N)	Study Objective(s)	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Assessment Time Points
Evaluation Studies						
Study 3003; Completed; Module 5.3.5.2	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), 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) years.	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 - 30 mg/L polysorbate 80); SC. Pre-randomization Phase, IgPro10 Restabilization Period (open-label): Acute treatment [b]: 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): PK (IgG): Before infusion at Screening, Day 1, Days 2 to 5 (whenever infusions took place), and at Weeks 4, 7, 10, 13 (if applicable), and Completion Visit. Efficacy (INCAT score): Before infusion at Screening, Day 1, and at Weeks 4, 7, 10, 13 (if applicable), and Completion Visit.

表 2.7.2-1　CIDP 被験者における IgPro10 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 (N)	Study Objective(s)	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Assessment Time Points
Evaluation Studies						
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) years. Treated in IgPro10 Rescue Period (open-label): 60 subjects RSDS: 60 subjects 40 M, 20 F 53.0 (25 to 77) years.	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 match volume in all 3 groups) OR IgPro20, 0.4 g/kg bw OR Placebo IgPro10 Rescue Period (open-label): Acute treatment [b]: 2 g/kg bw over 2 to 5 consecutive days (in Japan: dose was given over 5 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): PK (IgG): SC Weeks 9, 17, and Completion Visit. Efficacy (INCAT score): SC Weeks 1, 2, 5, 9, 13, 17, 21, and Completion Visit. IgPro10 Rescue Period (open-label): PK: (IgG): Before infusion on Rescue Days 1 and 5, and at Rescue Week 4, and optionally at Rescue Weeks 7, 10, 13 (as applicable).

bw = 体重 ; CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 ; F = 女性 ; 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 ; M = 男性 ; N = 被験者数 ; PK = 薬物動態 ; 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）; 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。無作為化後期間中に CIDP が再発した被験者には、救済薬としての IgPro10 を投与した。

[b] 3003 試験では「loading dose」とされた。

2.7.2.1.5　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]（米国、[redacted]、[redacted]）に変更された。

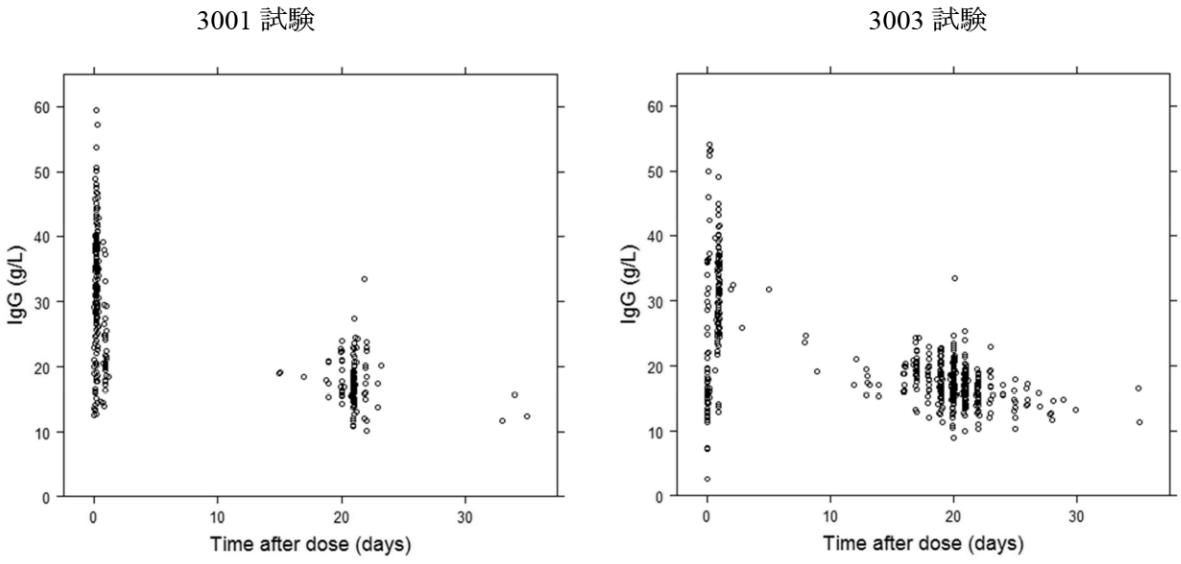
分析法の成績特性及び適用された基準範囲を表 2.7.1-2 に要約する。全体として、分析法の特性は 2 つの試験の間で類似していた。

2.7.2.1.6　薬物動態解析

3001 試験及び 3003 試験における IgPro10 投与後の血清中 IgG 濃度は記述的に要約した。

いずれの試験においても少数回採血法を用いたため（ピーク濃度及びトラフ濃度）、IgG のノンコンパートメント PK 解析を実施するには検体数が不十分であった。しかし、実測した血清中 IgG 濃度を経時的に評価したところ、投与間隔全体にわたり検体が採取されていたことから、頑健な母集団解析が可能であった（図 2.7.2-1）。よって、CIDP 被験者における IgG の PK の記述は母集団 PK 解析法を用いた。

図 2.7.2-1　IgPro10 投与後に観測された血清中 IgG 濃度の時間に対するプロット（3001 試験及び 3003 試験）



bw = 体重；IgG = 免疫グロブリン G
黒色の点は個別の観測データを示す。
注：2 g/kg bw の導入用量は連続する 2～5 日間に分割（1 日最大量：1 g/kg bw）して投与した。1 g/kg bw の維持用量は 1 日又は連続する 2 日間に分割して投与した。
Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Figure 2

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]、[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 Pharmacometric Report Section 3）。全データセットには、被験者 ID、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。

以前実施した原発性免疫不全症候群被験者を対象とした IgPro10 投与後の血清中 IgG 濃度（多数回採血及び少数回採血の両者より得られた濃度）に関する母集団 PK 解析では、血清中 IgG 濃度は一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルによって最も適切に記述された［Report 2014-1US］。この解析では、共変量である体重は IgG のクリアランス（CL）及び分布容積（Vc）に対する有意な予測因子であることが明らかになった。

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 3001 試験及び 3003 試験の CIDP 被験者での IgPro10 静脈内投与後の血清中 IgG 濃度の PK モデルの構造を記述した（5.3.3.5 項 Pharmacometric Report Section 4.2.1）。変数増加法及び変数減少法を用いて、注目すべき共変量（体重、年齢、性別）が CL 及び Vc に、また、IVIG 治療歴［あり／なし］がベースラインの IgG 濃度に及ぼす影響を検討した。モデルパラメーターに対する影響が 20%未満の共変量はモデルに組み入れなかった。本解析で検討した共変量のうち、体重と CL、体重と Vc 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 Pharmacometric Report Table 4）。体重に対する指数は CL で 0.701、Vc で 0.738 と推定された。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%信頼区間）を以下に示す（5.3.3.5 項 Pharmacometric Report Table 4）。

- ベースラインの IgG 濃度：11.2（10.7、11.6）g/L
- CL：0.414（0.393、0.436）L/day
- Vc：5.03（4.78、5.35）L

CIDP 被験者における IgPro10 静脈内投与後の血清中 IgG 濃度に関して構築した母集団 PK モデルを、IgPro10 の急性期治療及び維持療法後の IgG 曝露量のシミュレーションに用い、それぞれ 2.7.2.3.1.2 項及び 2.7.2.3.2.3 項に記載した。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　3001 試験（PRIMA 試験）

2.7.2.2.1.1　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（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR）。

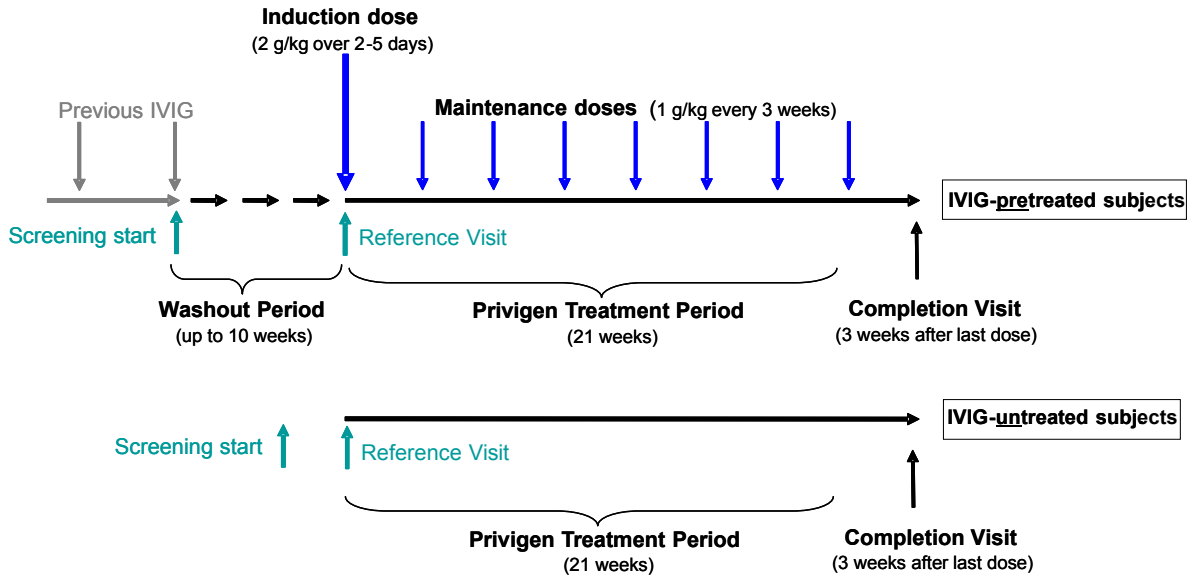
本試験には、IVIG 治療歴のある被験者及び IVIG 治療歴のない被験者を組み入れた。

- IVIG 治療歴のある被験者には、CIDP の増悪（Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment［INCAT］スコアで評価）が認められるまで定期的な IVIG の投与を中止する最長 10 週のウォッシュアウト期間を設定した。ウォッシュアウト期間中に調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上悪化した被験者（上肢スコアが 0 から 1 に増加したのみの場合を除く）を IgPro10 の投与に適格とした。
- IVIG 治療歴のない被験者はスクリーニング後に直接 IgPro10 投与期間に組み入れた。

31 例をスクリーニングし、うち 28 例を最大の解析対象集団（FAS）に組み入れた。急性期治療として 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、その後維持療法として維持用量（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 7 回受けることとした。投与期間は 21 週であった。最終評価は Week 25 に実施することとした。FAS に含まれる 28 例のうち、15 例は IVIG 治療歴がなく、13 例は IVIG 治療歴があった。3001 試験には日本人被験者はいなかった。

試験デザインの概要を図 2.7.2-2 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 2.7.2-2　試験デザイン（3001 試験）



IVIG = 静注用人免疫グロブリン
注：3001 試験での「induction dose［導入用量］」は 3003 試験では「loading dose」とされた。本概要（臨床薬理試験）では、両方に対して「急性期治療」という用語を用いる。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Section 9.1

3001 試験の叙述を 2.7.3.2.1 項に示す。

2.7.2.2.1.2　薬物動態の結果

2.7.2.2.1.2.1　人口統計学的特性及びベースライン特性

FAS 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（FAS、3001 試験）

Characteristic	IVIG-untreated Subjects N = 15	IVIG-pretreated Subjects N = 13	All Subjects N = 28
Age, years			
Mean (SD)	60 (13)	57 (16)	59 (14)
Age Group, n (%)			
≥ 18 to < 65 years	10 (66.7)	8 (61.5)	18 (64.3)
≥ 65 years	5 (33.3)	5 (38.5)	10 (35.7)
Sex, n (%)			
Male	11 (73.3)	7 (53.8)	18 (64.3)
Female	4 (26.7)	6 (46.2)	10 (35.7)
Body Weight, kg			
Mean (SD)	80 (14)	85 (20)	82 (17)
Baseline IgG, g/L			
Mean (SD)	11.0 (3.2)	14.4 (3.6)	12.6 (3.8)
Region, n (%)			
Japan	0	0	0
Non-Japan	15 (100)	13 (100)	28 (100)

FAS = 最大の解析対象集団；IgG = 免疫グロブリン G；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；n = 部分集団の被験者数；SD = 標準偏差
Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Table 3; Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 14.1.2.1

2.7.2.2.1.2.2　IgPro10 の投与

試験期間中、IgPro10 を 28 例に 259 回投与した（導入用量 73 回［急性期治療］、維持用量 186 回［維持療法］、5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.8）。21 例（75.0%）に 2 g/kg bw（導入用量）を 2 日間に分割して投与し（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.1.1）、24 例（85.7%）に維持用量を分割せず 1 日で、18 週にわたって投与した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.1.2）。

2.7.2.2.1.2.3　血清中 IgG 濃度

投与前（トラフ濃度）：急性期治療中の初回来院（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）、血清中 IgG トラフ濃度の平均値（標準偏差［SD］）は、12.60（3.78）g/L から 24.36（6.96）g/L まで上昇した（表 2.7.2-3 及び図 2.7.2-3）。Week 7（維持療法開始後）までに、IgG トラフ濃度の平均値（SD）は 17.50（3.14）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。Week 7 から試験終了来院時までの IgG トラフ濃度の平均値（SD）は 16.85（3.07）～19.44（4.66）g/L の範囲であった。

投与後：急性期治療中の初回来院（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）、投与後血清中 IgG 濃度の平均値（SD）は、28.59（8.47）g/L から 39.96（11.52）g/L まで上昇した。Week 7（維持療法開始後）までに、投与後 IgG 濃度の平均値（SD）は 32.29（8.03）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（8.03）～34.97（5.75）g/L の範囲であった。

表 2.7.2-3　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 N = 28					
	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 (3.78)	27	28.59 (8.47)	27	16.16 (7.42)
Visit / Day 1						
Day 2	27	24.36 (6.96)	26	39.96 (11.52)	26	15.78 (8.42)
Day 3	6	20.25 (1.54)	7	31.26 (11.02)	6	13.25 (9.29)
Day 4	5	21.03 (2.43)	5	31.13 (5.56)	5	10.11 (6.23)
Day 5	5	21.79 (2.75)	5	33.08 (4.44)	5	11.29 (6.12)
Maintenance Treatment [b]						
Week 7	26	17.50 (3.14)	26	32.29 (8.03)	26	14.79 (8.33)
Week 13	25	17.33 (3.53)	25	34.97 (5.75)	25	17.64 (5.81)
Week 19	25	16.85 (3.07)	24	33.86 (5.67)	24	17.00 (5.07)
Completion Visit	28	19.44 (4.66)	0	NA	0	NA

bw = 体重；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

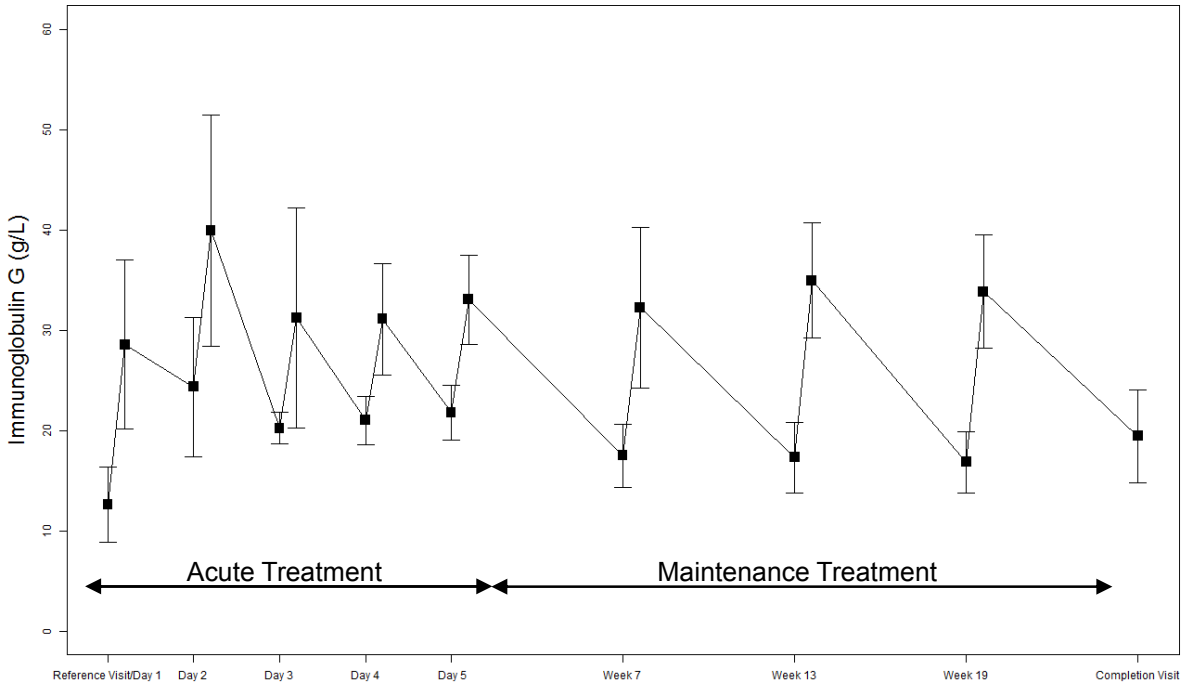
[a] 2 g/kg bw の導入用量は連続する 2～5 日間に分割（1 日最大量：1 g/kg bw）して投与した。

[b] 1 g/kg bw の維持用量は 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 例は導入用量の投与を連続する 2 日間、5 例は連続する 5 日間、2 例は連続する 3 日間に分割して受けた。1 例を除き、すべての被験者が維持用量の投与を 1 日で受けた。引用元の表中では血清中 IgG 濃度は mg/dL で示されている。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 14.3.5.1.1

図 2.7.2-3　血清中 IgG 濃度の平均値（SD）（FAS、3001 試験）



bw＝ 体重；FAS＝ 最大の解析対象集団；IgG＝ 免疫グロブリン G；SD＝ 標準偏差
注：2 g/kg bw の導入用量は連続する 2～5 日に分割（1 日最大量：1 g/kg bw）して投与した。1 g/kg bw の維持用量は 1 日又は連続する 2 日間に分割して投与した。
Source: Data from 表 2.7.2-3

2.7.2.2.1.2.3.1　IVIG 治療歴の有無別の血清中 IgG 濃度

表 2.7.2-4 及び図 2.7.2-4 に、IVIG 治療歴の有無別に投与前（トラフ）及び投与後の血清中 IgG 濃度を要約する。血清中 IgG トラフ濃度の平均値（SD）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（11.00［3.24］g/L）に比べて IVIG 治療歴のある被験者（14.44［3.6］g/L）で高値であったが、Week 7 以降の維持療法中における血清中 IgG トラフ濃度の平均値（SD）は IVIG 治療歴のある被験者（17.19［3.16］～19.38［4.05］g/L）と IVIG 治療歴のない被験者（16.59［3.49］～19.49［5.27］g/L）で同程度であった。

投与後の IgG 濃度についても、IVIG 治療歴のある被験者と IVIG 治療歴のない被験者の間で同様の傾向が認められた。

表 2.7.2-4　IVIG 治療歴の有無別の投与前（トラフ）及び投与後の血清中 IgG 濃度（FAS、3001 試験）

	Serum IgG, g/L N = 28											
	Pre-infusion (Trough)				Post-infusion				Change From Pre-infusion (Trough) to Post-infusion			
	IVIG-pretreated		IVIG-untreated		IVIG-pretreated		IVIG-untreated		IVIG-pretreated		IVIG-untreated	
Visit	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Acute Treatment [a]												
Reference Visit / Day 1	13	14.44 (3.6)	15	11.00 (3.24)	12	30.79 (8.18)	15	26.83 (8.55)	12	16.57 (7.28)	15	15.83 (7.76)
Day 2	13	26.0 (6.21)	14	22.84 (7.50)	12	43.13 (10.19)	14	37.24 (12.26)	12	17.4 (8.83)	14	14.39 (8.12)
Day 3	3	21.22 (1.5)	3	19.27 (0.91)	3	39.44 (10.57)	4	25.12 (7.13)	3	18.22 (10.53)	3	8.28 (5.53)
Day 4	1	18.58	4	21.64 (2.31)	1	26.8	4	32.22 (5.78)	1	8.22	4	10.58 (7.09)
Day 5	1	24.51	4	21.11 (2.64)	1	36.77	4	32.15 (4.54)	1	12.26	4	11.04 (7.04)
Maintenance Treatment [b]												
Week 7	11	17.72 (3.11)	15	17.34 (3.26)	11	34.06 (8.34)	15	30.99 (7.83)	11	16.34 (7.26)	15	13.65 (9.11)
Week 13	11	17.19 (3.16)	14	17.45 (3.91)	11	35.16 (7.25)	14	34.82 (4.54)	11	17.97 (5.61)	14	17.37 (6.15)
Week 19	10	17.23 (2.42)	15	16.59 (3.49)	9	35.32 (5.89)	15	32.98 (5.55)	9	18.0 (4.9)	15	16.40 (5.27)
Completion Visit	13	19.38 (4.05)	15	19.49 (5.27)		NA		NA		NA		NA

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

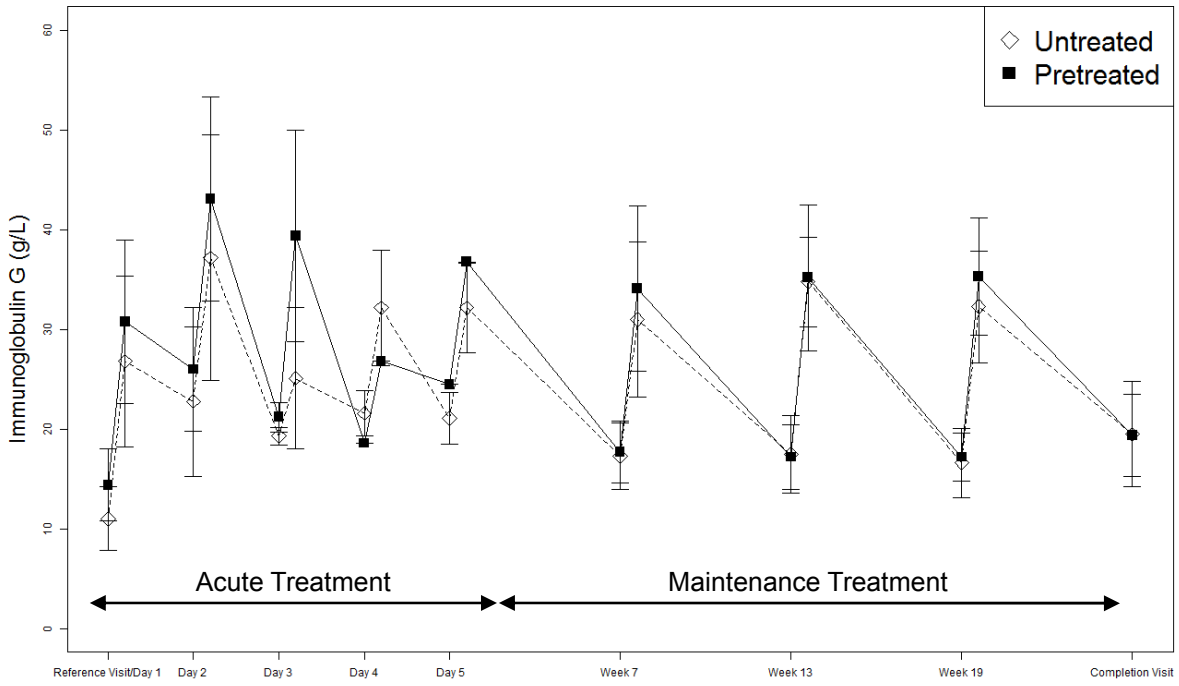
[a] 2 g/kg bw の導入用量は連続する 2～5 日間に分割（1 日最大量：1 g/kg bw）して投与した。

[b] 1 g/kg bw の維持用量は 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 例は導入用量の投与を連続する 2 日間、5 例は連続する 5 日間、2 例は連続する 3 日間に分割して受けた。1 例を除き、すべての被験者が維持用量の投与を 1 日で受けた。引用元の表中では血清中 IgG 濃度は mg/dL で示されている。

Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Table 7.9.6

図 2.7.2-4　IVIG 治療歴の有無別の血清中 IgG 濃度の平均値（SD）（FAS、3001 試験）



bw＝ 体重；FAS＝ 最大の解析対象集団；IgG＝ 免疫グロブリン G；IVIG＝ 静注用人免疫グロブリン；SD＝ 標準偏差
注：2 g/kg bw の導入用量は連続する 2～5 日間に分割（1 日最大量：1 g/kg bw）して投与した。1 g/kg bw の維持用量は 1 日又は連続する 2 日間に分割して投与した。
Source: Data from 表 2.7.2-4

2.7.2.2.1.2.3.2　INCAT スコアでの反応の有無別の血清中 IgG 濃度及び薬物動態パラメーター

3001 試験では、ベースライン来院／Day 1 から Week 25 又は試験中止前の最終試験来院までに調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上改善した場合を臨床的に意義のある反応とした（用語の定義）。IgPro10 を 25 週間投与後、18 例がレスポンダー、10 例が非レスポンダーであった。

Week 25（すなわち、IgPro10 による急性期治療及び維持療法後）での IgG トラフ濃度の平均値（SD）は、レスポンダーで 20.48（5.08）g/L、非レスポンダーで 17.56（3.22）g/L であった（表 2.7.2-5）。

表 2.7.2-5　Week 25 での INCAT スコアでの反応の有無別の投与前の血清中（トラフ）IgG 濃度（FAS、3001 試験）

	Serum IgG, g/L N = 28	
	n	Mean (SD)
Responders at Week 25 [a]	18 [b]	20.48 (5.08)
Non-responders	10	17.56 (3.22)

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；n = 評価を受けた被験者数；SD = 標準偏差

[a] 3001 試験では、反応とは調整 INCAT スコアがベースライン来院／Day 1 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であった。

[b] 調整 INCAT スコアでの初回反応までの時間の解析にはベースライン来院から試験終了来院までのいずれかの時点でのレスポンダーをすべて含めた。1 例（被験者 [redacted]）には Week 19 までに反応が認められたが、試験終了来院時にはベースラインの値に戻っていた（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.4.1）。したがって、主要有効性評価項目に基づけば 17 例に反応が認められたが、初回反応までの時間の Kaplan-Meier 解析に基づけば 18 例に反応が認められた。

Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Table 7.9.4

ベースライン来院／Day 1 から Week 25（すなわち、IgPro10 による急性期治療及び維持療法後）までの投与期間中における総曝露量を評価するため、母集団 PK モデル（2.7.2.3.2.3.1 項）から 3001 試験の各被験者の累積 AUC（初回投与から Week 25 までの AUC として定義）を算出し、Week 25 における INCAT スコアでの反応の有無に応じて要約した（表 2.7.2-6）。IgPro10 を 25 週間投与後、累積 AUC の平均値（SD）はレスポンダーで 2566（1141）g·day/L、非レスポンダーで 2478（1257）g·day/L であった。

表 2.7.2-6　Week 25 での INCAT スコアでの反応の有無別の血清中 IgG 濃度の累積 AUC（FAS、3001 試験）

	Cumulative IgG AUC, g·day/L	
	n	Mean (SD)
Responders at Week 25 [a]	15	2566 (1141)
Non-responders	10	2478 (1257)

Cumulative AUC = 初回投与時から Week 25 までの濃度－時間曲線下面積；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；n = 評価を受けた被験者数；SD = 標準偏差

[a] 3001 試験では、反応とは調整 INCAT スコアがベースライン来院／Day 1 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であった。

Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Table 7.9.2

2.7.2.2.2　3003 試験（PATH 試験）

2.7.2.2.2.1　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 並行群間比較試験であった。

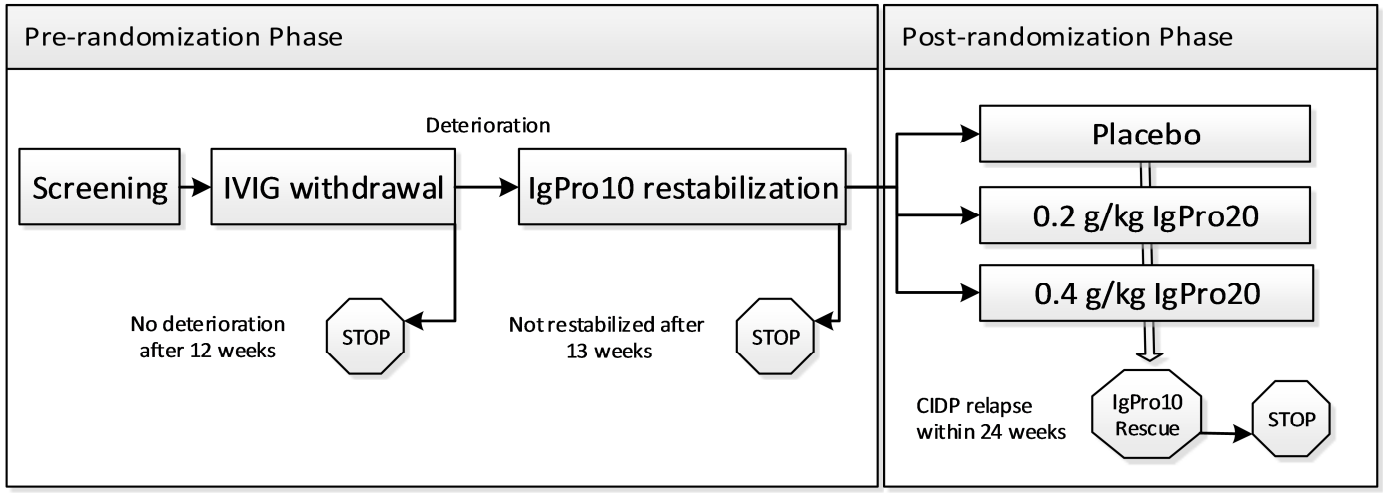
- 無作為化前期間：IVIG 休薬期間（IgPro10 を投与しない）と IgPro10 再安定化期間（すべての被験者が IgPro10 の投与を受ける）で構成される。IgPro10 再安定化期間に IgPro10 の有効性及び安全性を検討した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR, Section 9.1.1）。本概要（臨床薬理試験）にはこの期間のデータを主に示す（注記参照）。
- 無作為化後期間：2 用量の IgPro20（CSL ベーリング社の 20%皮下注用人免疫グロブリン製剤［Hizentra］）の有効性及び安全性を検討する二重盲検、無作為化、プラセボ対照の皮下投与期間で構成される。皮下投与期間中に CIDP が再発した被験者には、CIDP 再発を確認後 1 週間以内に救済治療として IgPro10 を投与した（IgPro10 救済治療期間）。無作為化後期間からは、IgPro20 又はプラセボを投与した皮下投与期間並びに IgPro10 救済治療期間に得られたデータも本申請に含める（注記参照）。

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た。また、207 例（日本人被験者 15 例を含む）が IgPro10 再安定化期間に IgPro10 の投与を受け、これらの被験者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、すべての被験者は、急性期治療として IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw）の投与を連続する 2～5 日間（日本人被験者では連続する 5 日間）に分割して受け、その後、維持療法として維持用量（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。

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、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（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

3003 試験の叙述を 2.7.3.2.2 項に示す。

2.7.2.2.2.2 薬物動態の結果

2.7.2.2.2.2.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

PSDS（すべての被験者が IVIG 治療歴あり）における人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.2-7 に示す。

表 2.7.2-7 人口統計学的特性及びベースライン特性（PSDS、3003 試験）

Characteristic	Overalls N = 207	Japan N = 15	Non-Japan N = 192
Age, years			
Mean (SD)	56.5 (12.76)	47.7 (14.32)	57.2 (12.41)
Age Group, n (%)			
≥ 18 to ≤ 65 years	150 (72.5)	12 (80.0)	138 (71.9)
> 65 years	57 (27.5)	3 (20.0)	54 (28.1)
Sex, n (%)			
Male	131 (63.3)	6 (40.0)	125 (65.1)
Female	76 (36.7)	9 (60.0)	67 (34.9)
Body weight, kg			
Mean (SD)	82.2 (18.33)	61.1 (15.19)	83.8 (17.55)
Baseline IgG, g/L			
Mean (SD)	12.7 (3.24)	15.4 (3.07)	12.5 (3.17)
Region, n (%)			
Japan	15 (7.2)	15 (100.0)	0
Non-Japan	192 (92.8)	0	192 (100)

IgG = 免疫グロブリン G；n = 部分集団の被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；SD = 標準偏差
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.4.2.1, 14.2.4.2.2, 14.2.10.1.1 and 14.2.10.1.3

2.7.2.2.2.2 IgPro10 の投与

3003 試験の IgPro10 再安定化期間中、207 例の被験者に 1,620 回投与された（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.3.1）。投与回数の平均値（SD）は 7.8（2.48）回であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.5.1.1）。個々の被験者における投与回数は 5 回が最も多く（207 例中 46 例、22.2%）、次いで 9 回（41 例、19.8%）、11 回（28 例、13.5%）であった。最大投与回数は 13 回（3 例、1.4%）であった。

IgPro10 救済治療期間では、60 例の被験者に 274 回投与された（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.11H）。投与回数の平均値（SD）は 4.6（2.38）回であった。個々の被験者における投与回数は 3 回が最も多く（60 例中 16 例、26.7%）、次いで 2 回（12 例、20%）、6 回（9 例、15%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.5.1.3H）。最大投与回数は 12 回（1 例、1.7%）であった。

2.7.2.2.2.2.3 IgPro10 再安定化期間の血清中 IgG 濃度

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（3.24）g/L であった（表 2.7.2-8）。

ベースライン来院／Day 1 から急性期（導入）治療の最終投与（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 トラフ濃度の変化量の平均値（SD）は 19.27（5.85）g/L であった。Week 4 では、IgG トラフ濃度の平均値（SD）は 18.89（4.32）g/L であり、ベースライン来院／Day 1 からの変化量の平均値（SD）は 5.38（4.13）g/L であった。

維持療法の Week 7 から Week 13 までの IgG トラフ濃度の平均値（SD）は 16.24（2.90）～17.69（4.00）g/L の範囲で安定的に推移した（図 2.7.2-6）。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（3.80）～4.30（3.96）g/L であった。

表 2.7.2-8 IgPro10 再安定化期間の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度（PSDS）- 全被験者（3003 試験）

	Serum IgG, g/L N = 207			
	Pre-infusion (Trough)		Change From Reference Visit / Day 1	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Reference Visit / Day 1 [a]	200	12.70 (3.24)	-	-
Acute Treatment				
Week 1, Day 5 [b]	104	33.15 (6.87)	98	19.27 (5.85)
Week 4	105	18.89 (4.32)	100	5.38 (4.13)
Maintenance Treatment				
Week 7	106	17.69 (4.00)	101	4.30 (3.96)
Week 10	166	16.24 (2.90)	163	3.65 (2.65)
Week 13 [c]	35	16.45 (4.55)	34	3.55 (3.80)

IgG = 免疫グロブリン G；n = 評価を受けた被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；SD = 標準偏差

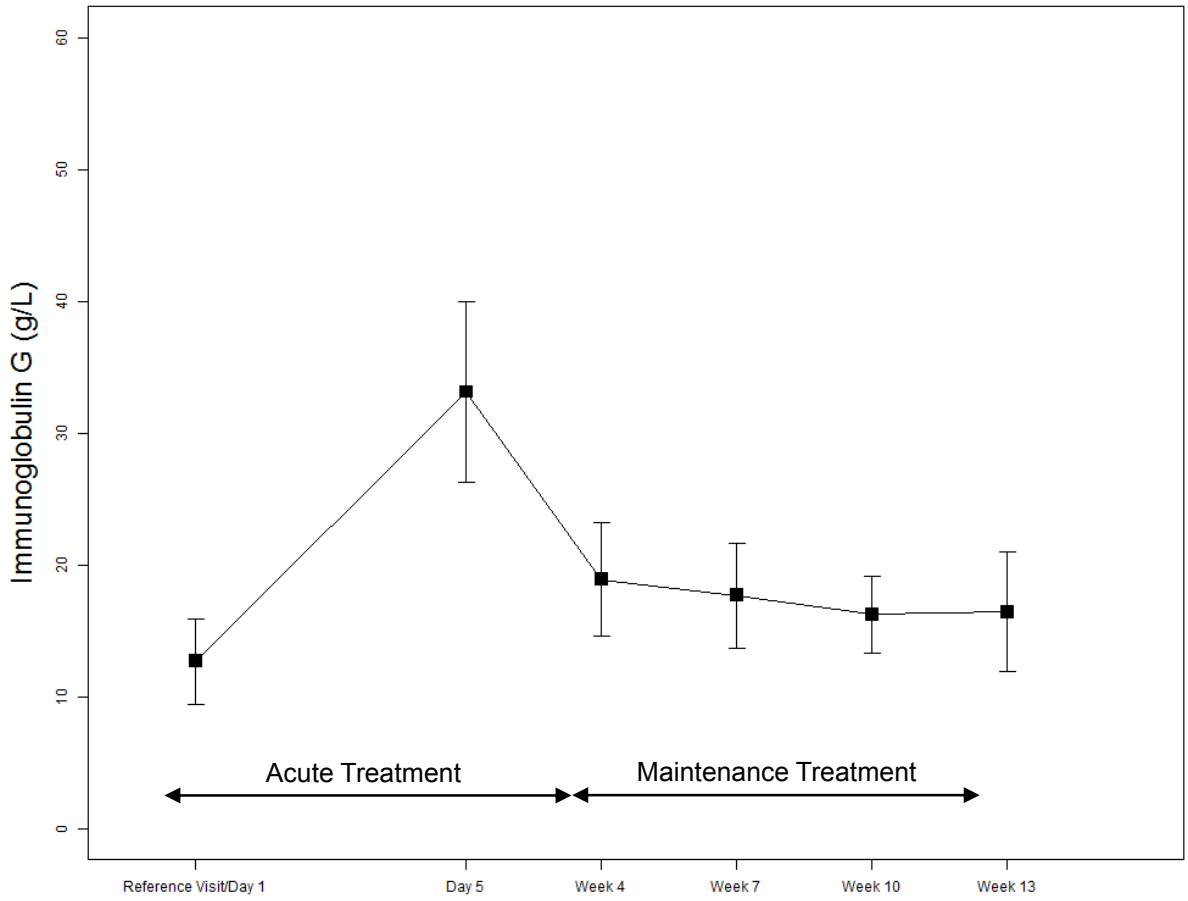
[a] Day 1 の IgPro10 投与前。

[b] 又は、最終投与が Day 2、3 あるいは 4 であった場合はその最終投与日。

[c] 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被験者のみ。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.10.1.1

図 2.7.2-6　IgPro10 再安定化期間の血清中 IgG 濃度の平均値（SD）（PSDS）- 全被験者（3003 試験）



bw＝ 体重；IgG＝ 免疫グロブリン G；PSDS＝ 無作為化前安全性解析対象集団；SD＝ 標準偏差
注：2 g/kg bw の導入用量は連続する 2～5 日間に分割（1 日最大量：1 g/kg bw）して投与した。1 g/kg bw の維持用量は 1 日又は連続する 2 日間に分割して投与した。
Source: Data in 表 2.7.2-8

IgPro10 再安定化期間には 15 例の日本人被験者が含まれた。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（トラフ）濃度に大きな差はみられなかった（表 2.7.2-9）。

表 2.7.2-9　IgPro10 再安定化期間の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度（日本人被験者と非日本人被験者の比較）（PSDS、3003 試験）

	Serum IgG Level, g/L							
	Japan N = 15				Non-Japan N = 192			
	Result		Change From Reference Visit		Result		Change From Reference Visit	
Analyte	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Week 1, Day 1 (Reference Visit) [a]	14	15.41 (3.07)	-	-	186	12.50 (3.17)	-	-
Acute Treatment								
Week 1, Day 5 [b]	15	34.26 (4.23)	14	18.44 (4.20)	89	32.96 (7.22)	84	19.41 (6.10)
Week 4	14	19.60 (1.82)	13	4.52 (2.27)	91	18.78 (4.58)	87	5.51 (4.33)
Maintenance Treatment								
Week 7	13	18.64 (2.64)	12	3.41 (2.92)	93	17.55 (4.15)	89	4.42 (4.08)
Week 10	13	17.76 (2.52)	13	2.76 (2.84)	153	16.11 (2.90)	150	3.73 (2.63)
Week 13 [c]	-	-	-	-	35	16.45 (4.55)	34	3.55 (3.80)

IgG = 免疫グロブリン G；n = 評価を受けた被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；SD = 標準偏差

[a] Day 1 の IgPro10 投与前。

[b] 又は、最終投与が Day 2、3 あるいは 4 であった場合はその最終投与日。

[c] 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被験者のみ。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.10.1.3

INCAT スコアでの反応の有無からみた血清中 IgG 濃度及び薬物動態パラメーター

3003 試験では、ベースライン来院／Day 1 から IgPro10 再安定化期間中のいずれかの時点までに調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上改善した場合に臨床的に意義のある反応とした（用語の定義）。

IgPro10 投与の Week 4 の時点では、103 例がレスポンダー、104 例が非レスポンダーであった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.18.1）。その後、Week 10 では 149 例がレスポンダー、58 例が非レスポンダー、Week 13 では 151 例がレスポンダー、56 例が非レスポンダーであった。

Week 4 では、レスポンダー103 例のうち 60 例及び非レスポンダー104 例のうち 45 例から、解析のための投与前血清中 IgG（トラフ）濃度が得られた。これら 105 例における投与前血清中 IgG（トラフ）濃度の平均値（SD）は、レスポンダーで 19.48（4.94）g/L、非レスポンダーで 18.10（3.22）g/L であった（表 2.7.2-10）。血清中 IgG トラフ濃度の平均値は日本人被験者と非日本人被験者の間で類似しており、IgG 濃度の実測範囲は 2 つの部分集団間で重複していた。

表 2.7.2-10　Week 4 での INCAT スコアの反応の有無別の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度（PSDS、3003 試験）

	Serum IgG, g/L N = 105	
	n	Mean (SD)
All Subjects		
Responders at Week 4	60	19.48 (4.94)
Non-responders	45	18.10 (3.22)
Japanese Subjects		
Responders at Week 4	6	19.68 (1.13)
Non-responders	8	19.54 (2.29)
Non-Japanese Subjects		
Responders at Week 4	54	19.45 (5.20)
Non-responders	37	17.79 (3.33)

IgG = 免疫グロブリン G；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；n = 評価を受けた被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；SD = 標準偏差
注：3003 試験では、反応とはベースライン来院／Day 1 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であった。
Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Addendum Table 6

Week 10 又は 13 では、184 例（レスポンダー141 例及び非レスポンダー43 例）から、解析のための投与前血清中 IgG（トラフ）濃度が得られた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 11.4.1.2.1、Pharmacometric Report Addendum Table 7）。これら 184 例における投与前血清中 IgG（トラフ）濃度の平均値（SD）は、レスポンダーで 16.10（3.30）g/L、非レスポンダーで 16.85（2.81）g/L であった（表 2.7.2-11）。血清中 IgG トラフ濃度の平均値は日本人被験者と非日本人被験者の間で類似しており、IgG 濃度の実測範囲は 2 つの部分集団間で重複していた。

表 2.7.2-11　Week 10/13 での INCAT スコアの反応の有無別の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度（PSDS、3003 試験）

	Serum IgG, g/L N = 184	
	n	Mean (SD)
All Subjects		
Responders at Week 10 / 13	141	16.10 (3.30)
Non-responders	43	16.85 (2.81)
Japanese Subjects		
Responders at Week 10 / 13	5	17.23 (2.07)
Non-responders	8	18.10 (2.85)
Non-Japanese Subjects		
Responders at Week 10 / 13	136	16.06 (3.33)
Non-responders	35	16.57 (2.77)

IgG = 免疫グロブリン G；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；n = 評価を受けた被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；SD = 標準偏差
注：3003 試験では、反応とはベースライン来院／Day 1 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であった。
Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Addendum Table 7

母集団 PK モデルから、3003 試験の各被験者について、IgG の累積 AUC（初回投与から Week 4［急性期治療］又は初回投与から Week 10［維持療法］までの AUC として定義）を算出し（急性期治療：2.7.2.3.1.2.1 項、維持療法：2.7.2.3.2.3.1 項）、Week 4 及び Week 10 における INCAT スコアでの反応の有無に応じて要約した。

IgPro10 投与の 4 週後（すなわち、急性期治療後）、207 例中 105 例（レスポンダー60 例及び非レスポンダー45 例）から解析用の血清中 IgG 濃度を得た。Week 4 での累積 AUC の中央値はレスポンダーで 1,105 g·day/L、非レスポンダーで 1,094 g·day/L であった（表 2.7.2-12）。モデルより予測された日本人被験者での累積 AUC の中央値は非日本人被験者に比べて低かったが、日本人被験者の値は非日本人被験者の実測値範囲内であった。日本人被験者のデータが 14 例と少ないことを考慮すると、日本人被験者と非日本人被験者の真の差異を解釈するには注意を要する。

表 2.7.2-12　Week 4 での INCAT スコアの反応の有無別の血清中 IgG 濃度の累積 AUC（PSDS、3003 試験）

	Cumulative IgG AUC, g· day/L N = 105	
	n	Median (Minimum, Maximum)
All Subjects		
Responders at Week 4	60	1105 (598, 3743)
Non-responders	45	1094 (700, 3915)
Japanese Subjects		
Responders at Week 4	6	883 (598, 1019)
Non-responders	8	913 (888, 1094)
Non-Japanese Subjects		
Responders at Week 4	54	1147 (610, 3743)
Non-responders	37	1228 (700, 3915)

Cumulative AUC = 初回投与時から Week 4 までの濃度－時間曲線下面積；IgG = 免疫グロブリン G；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；n = 評価を受けた被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団
注：3003 試験では、反応とはベースライン来院／Day 1 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であった。
Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Addendum Table 4

IgPro10 を 10 週間投与後（すなわち、維持療法後）、207 例のうち 166 例から解析のための血清中 IgG 濃度が得られ、レスポンダー及び非レスポンダーはそれぞれ 124 例及び 42 例であった。Week 10 での累積 AUC の中央値はレスポンダーで 2,180 g·day/L、非レスポンダーで 1,510 g·day/L であった（表 2.7.2-13）。モデルで予測した日本人被験者での累積 AUC の中央値は再び非日本人被験者に比べて低かったが、日本人被験者の値は非日本人被験者の実測値範囲内であった。日本人被験者のデータが 13 例と少ないことを考慮すると、日本人被験者と非日本人被験者の真の差異を解釈するには注意を要する。

表 2.7.2-13　Week 10 での INCAT スコアの反応の有無別の血清中 IgG 濃度の累積 AUC（PSDS、3003 試験）

	Cumulative IgG AUC, g· day/L N = 166	
	n	Median (Minimum, Maximum)
All Subjects		
Responders at Week 10	124	2180 (747, 4668)
Non-responders	42	1510 (1056, 4535)
Japanese Subjects		
Responders at Week 10	5	1241 (969, 1404)
Non-responders	8	1296 (1256, 1537)
Non-Japanese Subjects		
Responders at Week 10	119	2227 (747, 4668)
Non-responders	34	1766 (1056, 4535)

Cumulative AUC = 初回投与時から Week 10 までの濃度－時間曲線下面積；IgG = 免疫グロブリン G；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；n = 評価を受けた被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団
注：3003 試験では、反応とはベースライン来院／Day 1 から IgG 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であった。
Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Addendum Table 5

2.7.2.2.2.2.4　皮下投与期間の血清中 IgG 濃度（IgPro20 又はプラセボ）

皮下投与期間中、172 例の被験者に 5,739 回投与された（5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.7.1H）。投与回数の平均値（SD）は、IgPro20 の 2 用量群間に大きな差はなく（0.2 g/kg bw : 35.2［17.13］回、0.4 g/kg bw : 38.2［16.15］回）、プラセボ群では少なかった（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 12.06 g/L となり、4.40 g/L 低下したが、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）時の総濃度の平均値（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 2.7.2-14 及び図 2.7.2-7）。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 2.7.2-14　IgPro20 又はプラセボの皮下投与期間中の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度及びベースラインからの変動（ITTS、3003 試験）

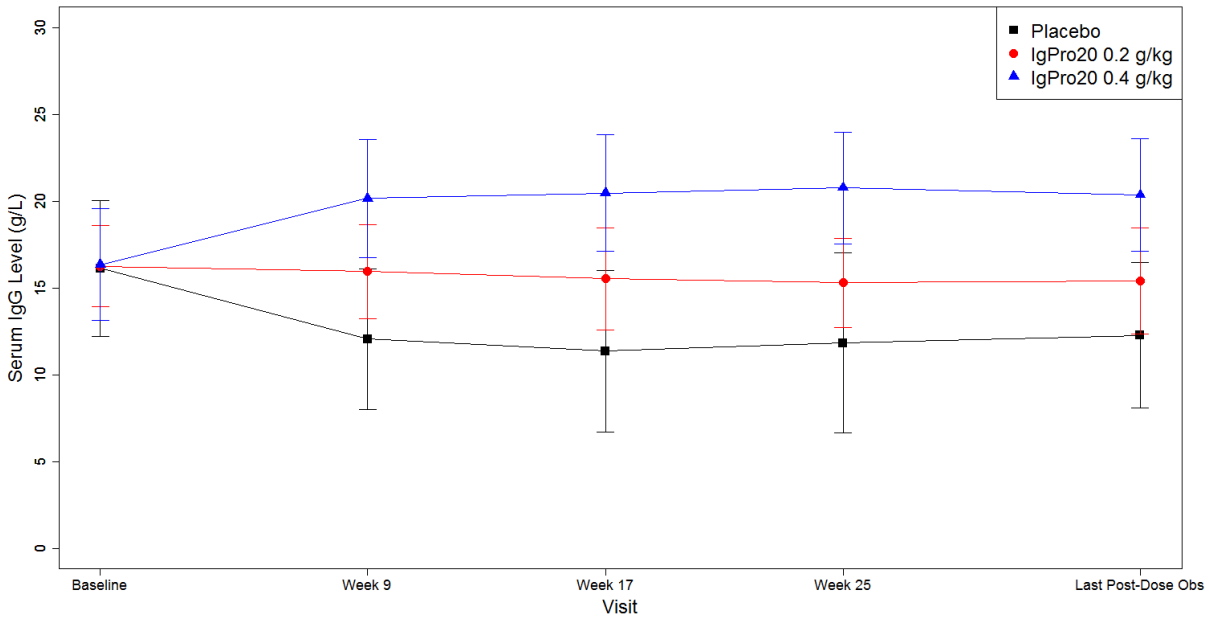
	Serum IgG Concentration, g/L											
	Placebo				0.2 g/kg IgPro20				0.4 g/kg IgPro20			
		Result		Change from Baseline		Result		Change from Baseline		Result		Change from Baseline
Analyte	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline [a]	56	16.14 (3.91)	–	–	55	16.26 (2.34)	–	–	58	16.36 (3.20)	–	–
SC Week 9	36	12.06 (4.06)	36	−4.40 (2.84)	44	15.95 (2.70)	42	−0.18 (2.06)	49	20.17 (3.39)	49	3.86 (2.97)
SC Week 17	23	11.36 (4.65)	23	−5.51 (2.08)	35	15.53 (2.96)	33	−0.55 (2.32)	41	20.47 (3.36)	41	4.25 (2.75)
SC Week 25	20	11.83 (5.20)	20	−5.21 (2.40)	36	15.31 (2.57)	34	−0.77 (2.31)	38	20.78 (3.23)	38	4.33 (2.48)
Last Post-dose Observation	49	12.27 (4.19)	48	−4.39 (3.40)	53	15.40 (3.06)	51	−0.89 (2.84)	55	20.36 (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 2.7.2-7　IgPro20 又はプラセボの皮下投与期間中の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度の平均値（SD）（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；SD = 標準偏差
Source: 表 2.7.2-14

日本人被験者及び非日本人被験者の血清中 IgG 濃度を表 2.7.2-15 に示す。各投与群の日本人被験者数は 3～4 例と少ないことを考慮すると結果の解釈には注意を要する。

表 2.7.2-15　IgPro20 又はプラセボの皮下投与期間の投与前血清中（トラフ）IgG 濃度及びベースラインからの変動：日本人被験者と非日本人被験者の比較（ITTS、3003 試験）

	Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58
Japanese Subjects			
Baseline [a], n	4	3	4
Mean (SD), g/L	18.21 (2.19)	18.30 (2.08)	15.45 (2.04)
Change from Baseline to Last Post-dose Observation, n	4	3	4
Mean (SD), g/L	−4.52 (3.10)	−1.77 (0.31)	3.00 (3.66)
Non-Japanese Subjects			
Baseline [a], n	52	52	54
Mean (SD), g/L	15.98 (3.98)	16.14 (2.32)	16.43 (3.27)
Change from Baseline to Last Post-dose Observation, n	44	48	51
Mean (SD), g/L	−4.38 (3.46)	−0.83 (2.92)	4.19 (2.64)

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] 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

2.7.2.2.2.2.5　IgPro10 救済治療期間の血清中 IgG 濃度

血清中 IgG 濃度の平均値は、救済治療期間のベースラインの 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（表 2.7.2-16）、その後、救済治療期間の Week 6/7 で 15.99 g/L に低下した。その後の来院では血清中 IgG 濃度の平均値は安定的に推移した。

IgPro10 救済治療期間には 5 例の日本人被験者が含まれていた。日本人被験者 5 例と非日本人被験者 55 例の部分集団間で投与前血清中 IgG（トラフ）濃度に意味のある差はみられなかった（表 2.7.2-16）。

表 2.7.2-16　IgPro10 救済治療期間の投与前血清中 IgG 濃度（g/L）及びベースラインからの変動（RSDS、3003 試験）

	Overall N = 60				Japan N = 5				Non-Japan N = 55			
	Result		Change From Reference Visit		Result		Change From Reference Visit		Result		Change From Reference Visit	
Rescue Visit	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Reference [a]	34	13.91 (4.09)	–	–	5	15.21 (3.97)	–	–	29	13.69 (4.14)	–	–
Week 1, Day 5 [b]	26	37.71 (9.59)	23	22.79 (7.44)	5	35.34 (4.50)	5	20.13 (4.01)	21	38.28 (10.45)	18	23.52 (8.08)
Week 3 / 4	26	18.56 (2.79)	23	6.20 (3.05)	2	21.00 (0.71)	2	5.30 (0.57)	24	18.36 (2.81)	21	6.29 (3.18)
Week 6 / 7	14	15.99 (1.74)	13	3.38 (4.31)	–	–	–	–	14	15.99 (1.74)	13	3.38 (4.31)
Week 9 / 10	12	16.07 (1.12)	11	3.62 (3.62)	–	–	–	–	12	16.07 (1.12)	11	3.62 (3.62)
Week 12 / 13	7	16.44 (1.97)	6	5.23 (1.35)	–	–	–	–	7	16.44 (1.97)	6	5.23 (1.35)

IgG = 免疫グロブリン G；n = 評価を受けた被験者数；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団；SD = 標準偏差

[a] IgPro10 の初回投与前。

[b] 又は最終投与が Day 2、3 あるいは 4 であった場合はその最終投与日。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.10.4H and 14.2.10.4J

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　急性期治療

2.7.2.3.1.1　血清中 IgG トラフ濃度

急性期治療期間の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度の平均値は、3001 試験と 3003 試験の間で概して同程度であった（表 2.7.2-17）。また 3001 試験においては、投与前血清中 IgG 濃度は、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、急性期治療期間の投与前血清中 IgG 濃度は 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。検体採取スケジュールが異なるため、急性期治療における両試験の血清中 IgG 濃度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（表 2.7.2-17）。日本人被験者と全被験者の比較においても意味のある差はみられなかった。

表 2.7.2-17　IgPro10 での急性期治療期間の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度（g/L）の試験間比較（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Study 3001 N = 28				Study 3003 N = 207					
					IVIG-pretreated Subjects					
	IVIG-untreated Subjects N = 15		IVIG-pretreated Subjects N = 13		Overall N = 207		Japan N = 15		Non-Japan N = 192	
Visit	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Reference Visit / Day 1	15	11.00 (3.24)	13	14.44 (3.60)	200	12.70 (3.24)	14	15.41 (3.01)	186	12.50 (3.17)
Acute treatment [a]										
Day 2	14	22.84 (7.50)	13	26.00 (6.21)	5	28.58 (2.00)	-	-	-	-
Day 3	3	19.27 (0.91)	3	21.22 (1.50)	2	30.60 (5.37)	-	-	-	-
Day 4	4	21.64 (2.31)	1	18.58	-	-	-	-	-	-
Day 5 [b]	4	21.11 (2.64)	1	24.51	97	33.44 (6.99)	15	34.26 (4.23)	89	32.96 (7.22)
Week 4	-	-	-	-	105	18.89 (4.32)	14	19.60 (1.821)	91	18.78 (4.582)

bw = 体重；FAS = 最大の解析対象集団；IgG = 免疫グロブリン G；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；n = 評価を受けた被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；SD = 標準偏差

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

[b] 値は Day 5 の値、又は最終投与日が Day 2、3 あるいは 4（3003 試験では Week 1 と報告）であった場合は最終投与日の値。表中のデータは急性期治療期間のすべての投与前時点に収集したデータの平均値。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.10.1.1 and 14.2.10.1.3; Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Table 7.9.5 and 7.9.6

2.7.2.3.1.2　母集団薬物動態解析（急性期治療）

2.7.2.3.1.2.1　血清中 IgG の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

CIDP 被験者での IgG の PK を記述するために構築した母集団 PK モデル（2.7.2.1.6 項）に基づき、以下の投与シナリオにしたがって、IVIG 治療歴のない CIDP 被験者に急性期治療としての IgPro10 を単回投与した後の血清中 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（5.3.3.5 項 Pharmacometric Report Section 4.3）。

- 初期条件：IVIG 治療歴のない被験者
- IgPro10 用量：2 g/kg bw（導入用量）を 2 又は 5 日間に分割して投与する

急性期治療期間に IgPro10 を 2 又は 5 日間で投与後の血清中 IgG の PK パラメーターの推定値を表 2.7.2-18 に要約する（5.3.3.5 項 Pharmacometric Report Addendum Table 1 and 3）。

表 2.7.2-18　CIDP 被験者に IgPro10 を 2 又は 5 日間で投与する急性期治療期間の血清中 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；Cmax = 最高濃度；Ctrough = 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 5.3.3.5, Pharmacometric Report Addendum Tables 1 and 3

2.7.2.3.1.2.2　蓄積

蓄積とは、単回投与後の曝露量と反復投与後の曝露量を比較することであるため、IgPro10 の急性期治療においては該当しない。

2.7.2.3.2　維持療法

2.7.2.3.2.1　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（表 2.7.2-19）。また 3001 試験では、血清中 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、維持療法期間では 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（表 2.7.2-19）。日本人被験者と全被験者の比較においても意味のある差はみられなかった。

表 2.7.2-19　IgPro10 の急性期治療及び維持療法での投与前血清中 IgG（トラフ）濃度（g/L）の試験間比較（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Study 3001 N = 28				Study 3003 N = 207					
					IVIG-pretreated Subjects					
	IVIG-untreated Subjects N = 15		IVIG-pretreated Subjects N = 13		Overall N = 207		Japan N = 15		Non-Japan N = 192	
Visit	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Reference Visit / Day 1	15	11.00 (3.24)	13	14.44 (3.60)	200	12.70 (3.24)	14	15.41 (3.01)	186	12.50 (3.17)
Acute treatment [a]										
Day 2	14	22.84 (7.50)	13	26.00 (6.21)	5	28.58 (2.00)	-	-	-	-
Day 3	3	19.27 (0.91)	3	21.22 (1.50)	2	30.60 (5.37)	-	-	-	-
Day 4	4	21.64 (2.31)	1	18.58	-	-	-	-	-	-
Day 5 [b]	4	21.11 (2.64)	1	24.51	97	33.44 (6.99)	15	34.26 (4.23)	89	32.96 (7.22)
Week 4	-	-	-	-	105	18.88 (4.32)	14	19.60 (1.82)	91	18.78 (4.58)
Maintenance treatment [c]										
Week 7	15	17.34 (3.26)	11	17.72 (3.11)	106	17.69 (4.00)	13	18.64 (2.64)	93	17.55 (4.15)
Week 10	-	-	-	-	166	16.24 (2.90)	13	17.76 (2.52)	153	16.11 (2.90)
Week 13 [d]	14	17.45 (3.91)	11	17.19 (3.16)	35	16.45 (4.55)	-	-	35	16.45 (4.55)
Week 19	15	16.59 (3.49)	10	17.23 (2.42)	-	-	-	-	-	-
Completion Visit	15	19.49 (5.27)	13	19.38 (4.05)	-	-	-	-	-	-

bw = 体重；FAS = 最大の解析対象集団；IgG = 免疫グロブリン G；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；n = 評価を受けた被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；SD = 標準偏差

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

[b] 値は Day 5 の値、又は最終投与が Day 2、3 あるいは 4（3003 試験では Week 1 と報告）であった場合は最終投与日の値。

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

[d] 3003 試験では、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被験者のみ。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.10.1.1 and 14.2.10.1.3; Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Tables 7.9.5 and 7.9.6

2.7.2.3.2.2 IgPro10 の投与量別の血清中 IgG 濃度

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（表 2.7.2-20）。総合すると、ベースライン来院／Day 1 時点及び維持療法期間の投与前 IgG トラフ濃度は、2 つの試験において同程度であった。急性期治療期間中に血清中 IgG トラフ濃度の平均値は約 2～3 倍上昇し、その後維持療法期間中に低下（定常状態）し、ベースライン来院／Day 1 時点での投与前（トラフ）IgG 濃度の平均値よりも約 5 g/L 高い濃度で安定した。

表 2.7.2-20 IgPro10 の投与量別の投与前血清中 IgG（トラフ）濃度の試験間比較（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Serum IgG, g/L N = 235					
	Study 3001		Study 3003		Combined Studies	
Dose Level	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Reference Visit / Day 1 (Pre-infusion)	28	12.60 (3.77)	200	12.70 (3.24)	228	12.69 (3.30)
2 g/kg bw (Acute Treatment) [a]	27	23.10 (5.87)	104	33.15 (6.87)	131	30.21 (8.02)
1 g/kg bw (Maintenance Treatment) [b]	28	17.82 (3.77)	191	17.30 (3.88)	219	17.41 (3.86)

bw = 体重；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；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；SD = 標準偏差

[a] 2 g/kg bw の導入用量は連続する 2～5 日間に分割（1 日最大量 : 1 g/kg bw）して投与した。値は Day 5 の値、又は最終投与が Day 2、3 あるいは 4 であった場合はその最終投与日の値。表中のデータは急性期治療期間中のすべての投与前時点に収集したデータの平均値。

[b] 1 g/kg bw の維持用量は 1 日又は連続する 2 日間に分割して投与した。被験者は、3001 試験では 7 回、3003 試験では 3～4 回維持用量の投与を受けた。表中のデータは維持療法期間中のすべての投与前時点に収集したデータの平均値。

Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Table 7.9.7

2.7.2.3.2.3 母集団薬物動態解析（維持療法）

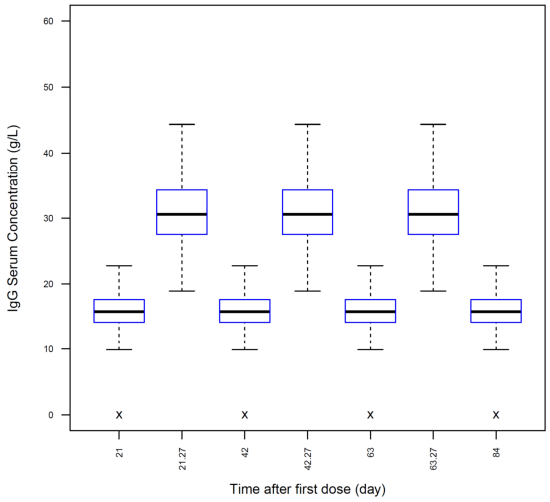
2.7.2.3.2.3.1 血清中 IgG の薬物動態パラメーターを推定するためのシミュレーション

CIDP 被験者での IgG の PK を記述するために構築した母集団 PK モデル（2.7.2.1.6 項）に基づき、以下の投与シナリオにしたがって、IVIG 治療歴のある CIDP 被験者に IgPro10 を反復投与後の定常状態における血清中 IgG 濃度－時間プロファイルのシミュレーションを実施した（5.3.3.5 項 Pharmacometric Report Section 4.3）。

- 初期条件：定常状態にある IVIG 治療歴のある被験者
- IgPro10 用量：1 g/kg bw（維持用量）を 9 回投与する
- 投与間隔：21 日間

IVIG 治療歴のある被験者におけるシミュレーションにより得られた血清中 IgG 濃度－時間プロファイルを図 2.7.2-8 に示す。

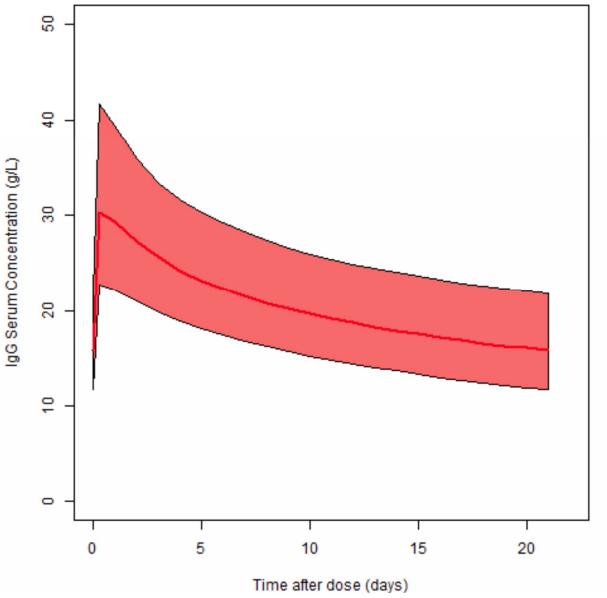
図 2.7.2-8　IVIG 治療歴のある CIDP 被験者の IgPro10 での維持療法後の IgG 濃度推移の分布（シミュレーションにより得られた結果）



CIDP＝ 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；IgG＝ 免疫グロブリン G；IVIG＝ 静注用人免疫グロブリン
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。
投与時点は X で示す。
Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Addendum Figure 6

IVIG 治療歴のない被験者の IgPro10 維持療法期間中のシミュレーションにより得られた定常状態での血清中 IgG 濃度－時間プロファイルを図 2.7.2-に示す。

図 2.7.2-9　IVIG 治療歴のない CIDP 被験者の IgPro10 維持療法期間中の定常状態での血清中 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）



CIDP＝ 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；IgG＝ 免疫グロブリン G；IVIG＝ 静注用人免疫グロブリン
実線は中央値、網かけ部分は 95%予測区間を示す。
Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Figure 4

維持療法期間の IgPro10 投与後の定常状態での血清中 IgG の PK パラメーターの推定値を表 2.7.2-21 に要約する。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 IVIG 治療歴のある被験者の間で同程度であると推定された。

表 2.7.2-21　維持療法期間中の CIDP 被験者の定常状態での血清中 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)

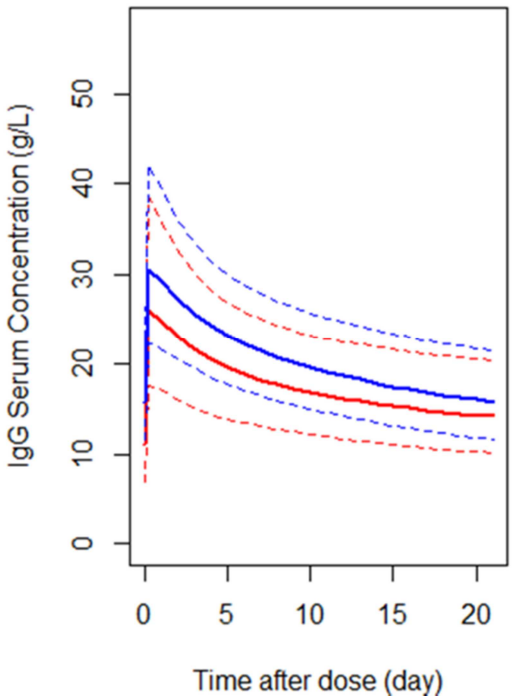
$AUC_{0\text{-}21}$＝21 日までの濃度－時間曲線下面積；CIDP＝ 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；C_{max}＝ 最高濃度；C_{trough}＝定常状態での最低（トラフ）濃度；IgG＝ 免疫グロブリン G；T_{max}＝C_{max} 到達時間
Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Table 5

2.7.2.3.2.3.2　蓄積

母集団 PK 解析に基づくシミュレーションにおいて、IgPro10 での維持療法後の血清中 IgG 濃度の蓄積を評価した。IVIG 治療歴のない被験者に IgPro10 1 g/kg bw を初回投与後の血清中 IgG

濃度－時間プロファイルと、IgPro10 1 g/kg bw を定常状態で投与後の血清中 IgG 濃度－時間プロファイルの比較を図 2.7.2-10に示す。

図 2.7.2-10　IVIG 治療歴のない CIDP 被験者に IgPro10 を初回投与後及び定常状態で投与後の定常状態の血清中 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）



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；IVIG＝ 静注用人免疫グロブリン
赤色の線は IgPro10 1 g/kg bw の初回投与、青色の線は IgPro10 1 g/kg bw の定常状態での投与、実線は中央値、破線は 95%予測区間をそれぞれ示す。
Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Figure 5

21 日までの AUC に基づき、IVIG 治療歴のない CIDP 被験者に IgPro10 1 g/kg bw を 21 日ごとに投与後の定常状態での蓄積係数は 1.16 と推定された（5.3.3.5 項 Pharmacometric Report Table 6）。

2.7.2.3.3　内因性要因及び外因性要因の検討

IgPro10 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。IgPro10 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。

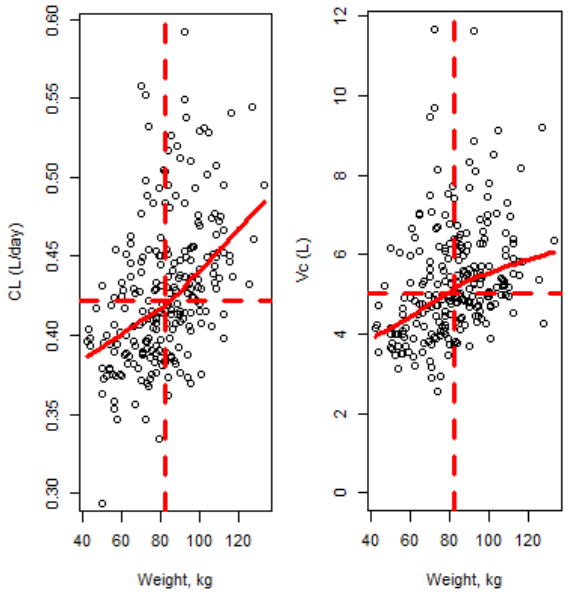
以下の項に要約するように、母集団 PK 解析（2.7.2.3.1.2.1 項及び 2.7.2.3.2.3.1 項）を用いて、IgPro10 投与後の血清中 IgG の PK に影響する可能性のある内因性要因（体重、年齢、性別）及び外因性要因（地域［日本対日本以外の国々］、ベースラインの IgG 濃度）を検討した。

急性期治療及び維持療法の両方でプールされたデータを用いた非線形混合効果モデルにより、これらの共変量を検定した。IgPro10 投与後の血清中 IgG の PK において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みられなかったため（2.7.2.3.3.4 項）、その他の共変量（体重、年齢、性別、ベースラインの IgG 濃度）の影響については、日本人被験者と非日本人被験者を区分して検定しなかった。

2.7.2.3.3.1　体重の影響

プールした PK データセット 235 例の CIDP 被験者の体重の平均値は 82 kg、（5.3.3.5 項 Pharmacometric Report Table 3）、範囲は 42～133 kg であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 5 及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 11-1）。体重と血清中 IgG の CL 又は Vc の関係を図 2.7.2-に示す。体重は IgG の CL 及び Vc の有意な予測因子であった（5.3.3.5 項 Pharmacometric Report Section 4.2.2）。CL 及び Vc に対する体重の指数の平均値はそれぞれ 0.701 及び 0.738 と推定された（5.3.3.5 項 Pharmacometric Report Table 4）。

図 2.7.2-11　共変量効果の要約：CIDP 被験者の体重と血清中 IgG のクリアランス及び分布容積

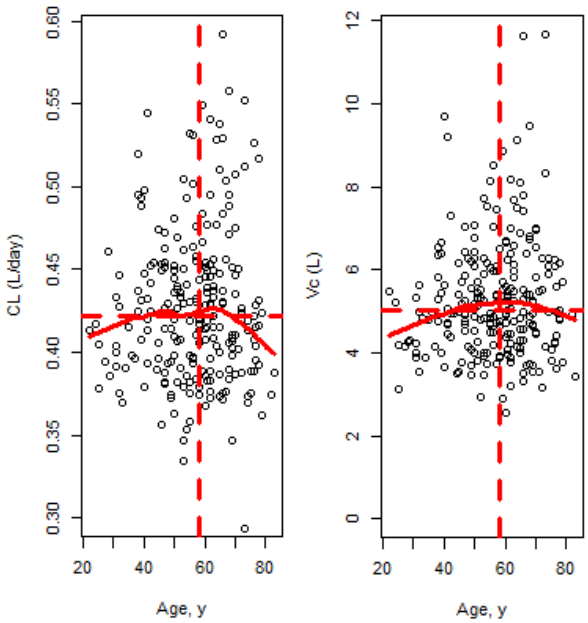


CIDP＝ 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；CL＝クリアランス；IgG＝ 免疫グロブリン G；Vc＝分布容積
黒色の点は個別のデータ；赤色の実線は平滑化関数を示す。赤色の水平の破線は母集団 PK パラメーターの推定値；赤色の垂直の破線は集団の体重の中央値を示す。
Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Figure 10

2.7.2.3.3.2　年齢の影響

プールした PK データセット 235 例の CIDP 被験者の年齢の平均値は 57 歳（5.3.3.5 項 Pharmacometric Report Table 3）、範囲は 22～83 歳であった（表 2.7.2-1）。連続的共変量として検定したが、年齢は、図 2.7.2-に示すとおり、CL 又は Vc の有意な共変量ではなかった（5.3.3.5 項 Pharmacometric Report Section 4.2.2）。

図 2.7.2-12　共変量効果の要約：CIDP 被験者の年齢と血清中 IgG のクリアランス及び分布容積

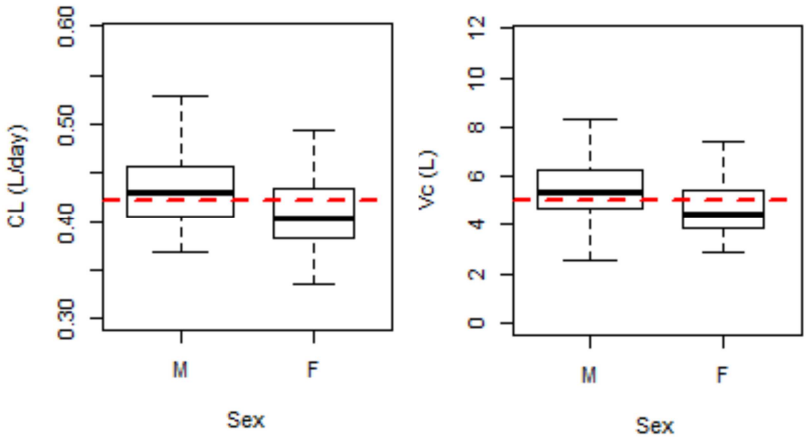


CIDP＝ 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 ; CL＝ クリアランス ; IgG＝ 免疫グロブリン G ; Vc＝ 分布容積 ; y＝ 年齢
黒色の点は個々のデータ；赤色の実線は平滑化関数；赤色の水平の破線は母集団 PK パラメーターの推定値；赤色の垂直の破線は集団の年齢の中央値を示す。
Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Figure 10

2.7.2.3.3.3　性別の影響

プールした PK データセットに含まれる CIDP 被験者のうち、149 例が男性、86 例が女性であった（5.3.3.5 項 Pharmacometric Report Table 3）。IgPro10 の PK に及ぼす性別の影響を検討するため、正式な共変量解析を実施した。図 2.7.2-に示すとおり、IgG の CL 又は Vc に男女間で臨床的に意義のある差は認められなかった（5.3.3.5 項 Pharmacometric Report Section 4.2.2）。

図 2.7.2-13　共変量効果の要約：性別と血清中 IgG のクリアランス及び分布容積（男性 CIDP 被験者と女性 CIDP 被験者の比較）

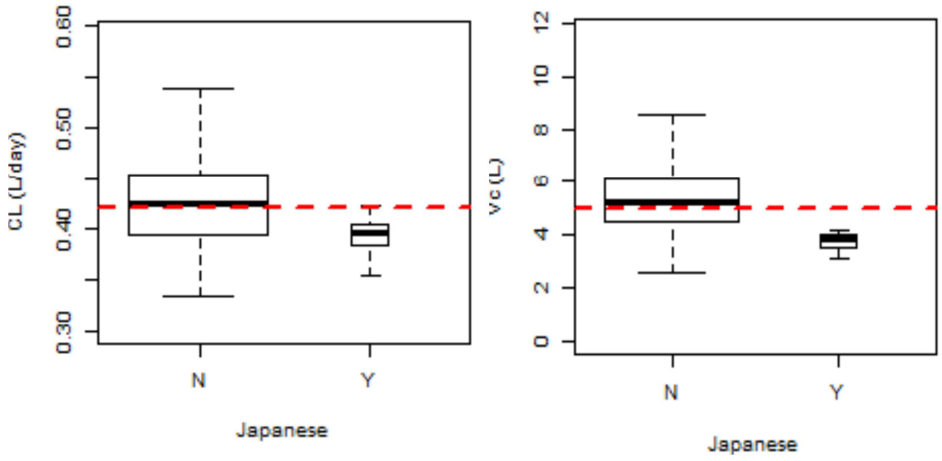


CIDP＝ 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；CL＝ クリアランス；IgG =免疫グロブリン G；Vc＝ 分布容積
箱ひげ図は中央値（黒色の実線）、第 1 四分位値及び第 3 四分位値を示す。ひげは四分位範囲の 1.5 倍を示す。
赤色の水平の破線は母集団薬物動態パラメーターの推定値を示す。箱の幅は症例数を示す。
Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Figure 10

2.7.2.3.3.4　地域の影響（日本）

プールした PK データセットに含まれる CIDP 被験者のうち、日本の治験実施医療機関から組み入れられた被験者は 15 例、日本以外の治験実施医療機関から組み入れられた被験者は 220 例であった（5.3.3.5 項 Pharmacometric Report Table 3）。日本人被験者では、非日本人被験者と比較してベースラインの血清中 IgG 濃度の中央値が 25%高値であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.10.1.3）。表 2.7.2-7 で示すように、日本人被験者の体重は非日本人被験者に比べて低かった（平均値は、非日本人被験者 83.8 kg に対して日本人被験者 61.1 kg）。このモデルで体重を考慮した場合、IgG の CL 又は Vc に地域（日本対日本以外の国々）による新たな影響は認められなかった（図 2.7.2-10）。

図 2.7.2-14　共変量効果の要約：地域と血清中 IgG クリアランス及び分布容積（日本人 CIDP 被験者と非日本人 CIDP 被験者の比較）

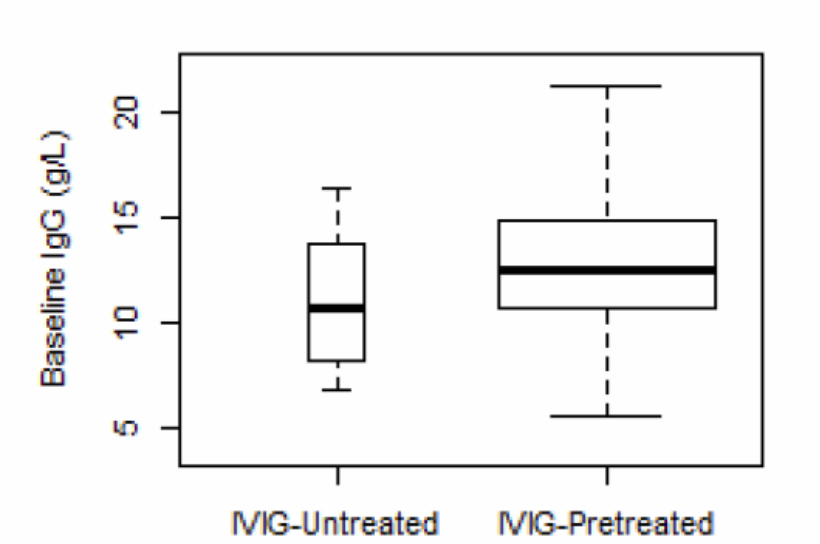


CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；CL = クリアランス；IgG = 免疫グロブリン G；Vc = 分布容積
Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Addendum Figure 7
箱ひげ図は中央値（黒色の実線）、第 1 四分位値及び第 3 四分位値を示す。ひげは四分位範囲の 1.5 倍を示す。赤色の水平の破線は母集団 PK パラメーターの推定値を示す。箱の幅は症例数を示す。

2.7.2.3.3.5　IVIG 治療歴のない CIDP 被験者及び IVIG 治療歴のある CIDP 被験者におけるベースライン IgG 濃度

プールした PK データセットに含まれる CIDP 被験者のうち、IVIG 治療歴のない被験者は 15 例、IVIG 治療歴のある被験者は 220 例であった。ベースラインの IgG 濃度の平均値（SD）は、IVIG 治療歴のない被験者（11.0［3.2］g/L）に比べて IVIG 治療歴のある被験者（13.1［3.6］g/L）で高値であった（5.3.3.5 項 Pharmacometric Report Table 3）。母集団 PK モデルにおいて検討したところ、図 2.7.2-に示すように、この差は統計的に有意ではなかった（5.3.3.5 項 Pharmacometric Report Section 4.2.2）。IVIG 治療歴の有無が、IgPro10 投与後の IgG の PK に及ぼす影響を検討する正式な共変量解析は実施していない。

図 2.7.2-15　共変量効果の要約 : ベースラインの IgG 濃度（IVIG 治療歴のない CIDP 被験者と治療歴のある CIDP 被験者の比較）



CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；IgG = 免疫グロブリン G；IVIG = 静注用人免疫グロブリン
箱ひげ図は IVIG 治療歴ごとのベースライン IgG の分布を示す。箱の幅は症例数の平方根に比例する。
Source: Module 5.3.3.5, Pharmacometric Report Figure 8

2.7.2.3.3.6　特別な集団における薬物動態

IgPro10 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、IgPro10 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。

高齢者を対象とした正式な PK 試験は実施していない。18 歳未満の被験者は、3001 試験及び 3003 試験に不適格とした。3001 試験では 10 例（35.7%）が 65 歳以上であり（表 2.7.2-2）、3003 試験では 57 例（27.5%）が 65 歳以上であった（表 2.7.2-7）。母集団 PK 解析にこれらの被験者のデータも含めた結果、年齢は IgG の PK に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.3.2 項）。

2.7.2.3.3.7　薬物相互作用

IgPro10 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、排泄又は薬物動態学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。

2.7.2.3.4 結論

3001 試験及び 3003 試験における血清中 IgG 濃度の解析は、IVIG 治療歴のない被験者と IVIG 治療歴のある被験者における IgPro10 2 g/kg での急性期治療及び 1 g/kg bw での維持療法を裏付ける。

- 血清中 IgG トラフ濃度の平均値は、IgPro10 による急性期治療後に上昇し、また、IgPro10 の維持療法期間中の Week 7 まで及びそれ以降の時点（定常状態）で血清中 IgG トラフ濃度の平均値は 3001 試験と 3003 試験で同程度であった。
- 3003 試験において、日本人被験者（15 例）と非日本人被験者（192 例）で、投与前血清中 IgG 濃度は、IgPro10 の急性期治療及び維持療法期間のいずれにおいても類似していた。母集団 PK 共変量解析で、地域（日本）は体重補正した IgG の CL 及び Vc に影響しなかった。
- IgPro10 2 g/kg bw を投与した急性期治療と IgPro10 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。
- 3001 試験において、投与前血清中 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の方が低値であったが、維持療法期間には IVIG 治療歴のない被験者と治療歴のある被験者の間で血清中 IgG トラフ濃度の平均値は同程度であった。
- 3001 試験及び 3003 試験から得られた血清中 IgG 濃度データの母集団 PK 解析によって、IgG の体内動態を明らかにした。急性期治療での 2 又は 5 日間投与後の IgG の PK パラメーターの中央値は、C_{max} がそれぞれ 39.0 及び 35.6 g/L、C_{max} 到達時間が 1.27 及び 4.27 日、定常状態における最低（トラフ）濃度は 17.4 及び 17.9 g/L、21 日までの AUC は 504.1 及び 497.9 g·day/L と推定された。
- 維持療法期間の IgG の PK パラメーターは、C_{max} が 30.6 g/L、C_{max} 到達時間が 0.27 日、定常状態における最低（トラフ）濃度は 15.8 g/L、21 日までの AUC は 429.6 g·day/L と推定された。
- 母集団 PK 解析で評価した共変量（体重、年齢、性別）及びベースラインの IgG 濃度のうち、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。低体重で CL 及び Vc は低下した。

2.7.2.4 特別な試験

該当せず。

2.7.2.5　付録

該当せず。

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

2.7　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、用語の定義及び注記.....5
2.7.3　臨床的有効性.....9
2.7.3.1　背景及び概観.....9
2.7.3.1.1　背景.....9
2.7.3.1.2　臨床的有効性の概要.....9
2.7.3.2　個々の試験結果の要約.....10
2.7.3.2.1　3001 試験（PRIMA 試験）.....16
2.7.3.2.2　3003 試験（PATH 試験、IgPro10 再安定化期間及び IgPro10 救済治療期間）.....21
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....28
2.7.3.3.1　急性期治療.....32
2.7.3.3.2　維持療法.....48
2.7.3.4　有効性のまとめ.....74
2.7.3.5　付録.....75

表一覧

表 2.7.3 - 1　IgPro10 の有効性評価試験の概要.....12
表 2.7.3 - 2　初回反応までの時間（FAS、3001 試験）.....20
表 2.7.3 - 3　IgPro10 再安定化期間中の初回反応までの時間（PSDS、3003 試験）.....26
表 2.7.3 - 4　3001 試験と 3003 試験の IgPro10 を用いた急性期治療及び維持療法の有効性評価の比較.....30
表 2.7.3 - 5　スクリーニング時の人口統計学的特性（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....32
表 2.7.3 - 6　スクリーニング時の原疾患特性（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....33
表 2.7.3 - 7　Week 4 時点での INCAT スコアの変化量（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....36
表 2.7.3 - 8　Week 4 時点での調整 INCAT スコアに基づくレスポンダー数（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....38
表 2.7.3 - 9　Week 4 時点での利き手の握力の変化量（FAS 及び ITT、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....42
表 2.7.3 - 10　Week 4 時点での MRC 合計スコアの変化量（FAS 及び ITT、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....44
表 2.7.3 - 11　Week 4 時点での R-ODS パーセンタイルスコアの変化量（PSDS、3003 試験）.....45
表 2.7.3 - 12　Week 4 時点で改善が認められた年齢層別被験者数（PSDS、3003 試験）.....46
表 2.7.3 - 13　Week 4 時点で改善が認められた男女別被験者数（PSDS、3003 試験）.....47

表 2.7.3 - 14　Week 4 時点での IVIG 治療歴の有無別有効性パラメーター（FAS、3001 試験）
.....47
表 2.7.3 - 15　維持療法を開始した被験者の人口統計学的特性（FAS、3001 試験 ; PSDS、3003 試験）.....49
表 2.7.3 - 16　維持療法を開始した被験者の原疾患特性（FAS、3001 試験 ; PSDS、3003 試験）
.....50
表 2.7.3 - 17　来院別の INCAT スコアの変化量（FAS、3001 試験 ; PSDS、3003 試験）.....53
表 2.7.3 - 18　来院別の調整 INCAT スコアに基づくレスポンダー数（FAS、3001 試験 ; PSDS、3003 試験）.....55
表 2.7.3 - 19　来院別の利き手の握力の変化量（FAS、3001 試験 ; PSDS、3003 試験）.....59
表 2.7.3 - 20　来院別の IVIG 治療歴のある被験者の MRC 合計スコアの変化量（FAS、3001 試験 ; PSDS、3003 試験）.....63
表 2.7.3 - 21　来院別の IVIG 治療歴のある被験者の R-ODS パーセンタイルスコアの変化量（PSDS、3003 試験）.....65
表 2.7.3 - 22　年齢層別来院別の改善が認められた被験者数（PSDS、3003 試験）.....66
表 2.7.3 - 23　男女別来院別の改善が認められた被験者数（PSDS、3003 試験）.....67
表 2.7.3 - 24　IVIG 治療歴の有無別の有効性パラメーター（FAS、3001 試験）.....68
表 2.7.3 - 25　IgPro10 救済治療期間における 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（RSDS、3003 試験）.....74

図一覧

図 2.7.3 - 1　試験デザイン（3001 試験）.....17
図 2.7.3 - 2　来院ごとのレスポンダー率（調整 INCAT スコア）（FAS、3001 試験）.....18
図 2.7.3 - 3　試験デザイン（3003 試験）.....23
図 2.7.3 - 4　IVIG 治療歴のある被験者における INCAT スコアの平均値（SE）（FAS、3001 試験 ; PSDS、3003 試験）.....34
図 2.7.3 - 5　IVIG 治療歴のある被験者における来院別レスポンダー率（調整 INCAT スコア）（FAS、3001 試験 ; PSDS、3003 試験）.....38
図 2.7.3 - 6　IVIG 治療歴のある被験者における利き手の平均握力（SE）（FAS、3001 試験 ; PSDS、3003 試験）.....40
図 2.7.3 - 7　IVIG 治療歴のある被験者における MRC 合計スコアの平均値（SE）（FAS、3001 試験 ; PSDS、3003 試験）.....43
図 2.7.3 - 8　IVIG 治療歴のある被験者における INCAT スコアの平均値（SE）（FAS、3001 試験 ; PSDS、3003 試験）.....52

図 2.7.3 - 9　IVIG 治療歴のある被験者における来院別の調整 INCAT スコアでのレスポンダー率（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....56
図 2.7.3 - 10　IVIG 治療歴のある被験者の平均握力（SE）（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....57
図 2.7.3 - 11　IVIG 治療歴のある被験者の MRC 合計スコアの平均値（SE）（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....61
図 2.7.3 - 12　IgPro10 再安定化期間及び皮下投与期間における INCAT スコアの変化量の平均値（SE）（ITTS、3003 試験）.....71
図 2.7.3 - 13　皮下投与期間における 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）.....72

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
EFNS	European Federation of Neurological Societies	欧州神経学会
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	－
IV	Intravenous(ly)	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
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PNS	Peripheral Nerve Society	末梢神経学会
PSDS	Pre-randomization Safety Data Set	無作為化前安全性解析対象集団
QOL	Quality of life	－
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
SC	Subcutaneous	皮下（の）
SD	Standard deviation	標準偏差

用語の定義及び注記

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。

用語	定義
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。 ベースライン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）。
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 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）。

用語	定義
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 日間で 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 日間で 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。
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。 3003 試験ではレスポンダーを「改善例（improver）」としたが、用語を統一するために本概要では「レスポンダー」と称する。
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。
3001 試験	IgPro10_3001 試験（PRIMA 試験）：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（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）：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

用語	定義
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（3001 試験）／IVIG 休薬期間（3003 試験）	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：用語の定義参照

注　記

本資料は慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の急性期治療及び維持療法を適応とした IgPro10 の承認申請を裏付けることを目的としている。完了した 3001 試験（PRIMA 試験）の有効性データ、並びに完了した 3003 試験（PATH 試験）の IgPro10 再安定化期間及び IgPro10 救済治療期間の有効性データを示す。IgPro20（Hizentra）を用いた皮下投与期間の有効性の結果については、CIDP 被験者における免疫グロブリン G（IgG）による維持療法の継続的な有効性を裏付けるために本概要に簡潔に示す。

2.7.3　臨床的有効性

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）患者のうち、治療を行わなくとも寛解が維持される患者は非常に少なく、大多数の患者では継続的な維持療法が適応となるという前提に基づき［Brannagan, 2009］、ICE 試験（CIDP 患者を対象とし、静注用人免疫グロブリン［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）において、最大のベネフィットが持続的に得られるようになるまで静注用人免疫グロブリン（IVIG）の投与を継続すべきであることが示された［Hughes et al, 2008］。

IgPro10 は、CSL ベーリング社の静注用人免疫グロブリン液剤である。CIDP の適応における検証データを得ることを目的としてデザインされた、前向き、多施設共同、単群、非盲検第 III 相試験である IgPro10_3001 試験（PRIMA 試験、以降 3001 試験）の CIDP 被験者 28 例の結果に基づき（2.7.3.2.1 項）、現在、IgPro10 は欧州連合、スイス、カナダ、米国、その他の数ヵ国において、CIDP の治療薬として承認されている。

3001 試験は ICE 試験を基にデザインされた。

2.7.3.1.2　臨床的有効性の概要

本概要では、IgPro10 による CIDP の急性期治療及び維持療法を支持するデータとして 3001 試験における有効性を要約する。さらに、IgPro20_3003 試験（PATH 試験、以降 3003 試験）の無作為化前期間及び IgPro10 救済治療期間の結果から、より大規模な 207 例の集団において、CIDP の急性期治療及び維持療法における IgPro10 の有効性を裏付けるエビデンスを示す（2.7.3.2.2 項）。なお、3003 試験は国際共同治験として実施され、日本人患者 15 例も含まれた。

3003 試験の被験者は、無作為化後期間に IgPro20（皮下投与：皮下投与期間）の投与も受けた。本概要では、CIDP に対する IgG 投与の継続的有効性を裏付けることを目的として皮下投与期間の有効性データも簡潔に示す。

3001 試験では、すべての被験者が IgPro10 の導入用量 2 g/kg 体重（bw）の投与を受け（急性期治療）、その後 3 週ごとに 21 週間 IgPro10 の維持用量 1 g/kg bw の投与を受け（維持療法）、Week 25 に試験終了来院を実施することとした。投与レジメンは、最新の治療ガイドラインの勧告［欧州神経学会／末梢神経学会（EFNS and PNS）EFNS and PNS joint task force, 2010］及び文献［Hughes et al, 2008; Hughes, 2009］に基づいた。

3001 試験における主要評価項目は、ベースラインから Week 25 までに adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment（調整 INCAT：下肢と上肢の機能に関する 10 ポイントの尺度）スコアの 1 ポイント以上の改善が維持された被験者の割合であった［Hughes et al, 2008］。INCAT スコアは、ICE 試験において CIDP での良好な反応性が示されていたため、主要評価項目とし

て選択した。3001 試験は、ICE 試験のプラセボ群におけるレスポンダー率（21%、58 例中 12 例［Hughes et al, 2008］、95% Wilson スコア信頼区間［CI］12.3～32.8%）に基づき、調整 INCAT スコアでのレスポンダー率の両側 95% Wilson スコア CI 下限値が 35%を上回る場合に試験成功とみなした。

3001 試験では、その他の有効性評価として、握力及び英国医学研究審議会（MRC）合計スコア（8 つの両側筋肉対を個々に評価し合計したスコア）［Kleyweg et al, 1991; Leger et al, 2001］を測定した。握力は ICE 試験でも測定され、CIDP における迅速かつ持続的な反応性が示された［Hughes et al, 2008; Vanhoutte et al, 2013］。

3001 試験と同様に、3003 試験のすべての被験者は、IgPro10 再安定化期間に IgPro10 導入用量 2 g/kg bw の投与を受け（急性期治療）、その後 3 週ごとに IgPro10 維持用量 1 g/kg bw の投与を受けた（維持療法）。なお、3001 試験とは異なり、3003 試験の IgPro10 再安定化期間における維持療法期間は、IgPro20 又はプラセボによる皮下投与期間（2.7.3.2.2 項）へ移行するための無作為化の前に CIDP の再安定化に要した期間に応じて 6 週間又は 9 週間であった。IgPro20（Hizentra）は CSL ベーリング社の皮下注用人免疫グロブリン 20%液剤である。

3003 試験の皮下投与期間中に CIDP を再発した被験者は、IgPro10 救済治療期間に移行した。IgPro10 救済治療期間の IgPro10 投与レジメンは被験者の組入れ時期によって異なった。治験実施計画書の改訂 3 以前に組み入れられた被験者は、IgPro10 導入用量である 2 g/kg bw の投与を受け（急性期治療）、治験実施計画書の改訂 3 以降に組み入れられた被験者は、IgPro10 救済治療期間の 2 g/kg bw の IgPro10 導入用量（急性期治療）に続いて 3 週ごとに最長 9 週間 IgPro10 維持用量 1 g/kg bw の投与を受けた。したがって、IgPro10 救済治療期間の有効性の結果は、急性期治療及び維持療法別には示していない。

3003 試験の IgPro10 再安定化期間及び IgPro10 救済治療期間では、3001 試験と同様の有効性評価項目を測定するとともに、CIDP 患者の活動性及び社会参加を評価する Rasch-built Overall Disability Scale（R-ODS）スコアも測定した［van Nes et al, 2011］。

3001 試験（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR）及び 3003 試験（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR）の治験の総括報告書は、主に IgPro10 での維持療法の有効性及び安全性について記載している。急性期治療及び維持療法について分析したこれらの試験の結果は 2.7.3.3 項に示す。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

本項では、治験の総括報告書で示しているように、CIDP 被験者を対象として IgPro10 を用いて実施した 2 つの試験（3001 試験及び 3003 試験）を要約する（有効性の結果は急性期治療と維持療法で区別していない）。急性期治療と維持療法の有効性の結果は別途 2.7.3.3 項に示す。

3001 試験及び 3003 試験の概要を表 2.7.3 - 1 に示す。3001 試験では被験者 28 例が IgPro10 の投与を受けた。3003 試験では IgPro10 再安定化期間に 207 例が IgPro10 の投与を受け、これら 207 例中 60 例が IgPro10 救済治療期間においても IgPro10 の投与を受けた。被験者 2 例はいず

れの試験にも参加した。これら 2 例の被験者はともに 3001 試験を完了し、3003 試験の IgPro10 再安定化期間を完了した（いずれの被験者も IgPro10 救済治療期間には移行しなかった）。これらの被験者の試験への参加状況を以下に示す。

Subject Number and Dates of Study Participation	
Study 3001	**Study 3003**
[redacted] ⟷ (March 2011 to August 2011)	2460[redacted] ⟷ (January 2013 to September 2013)
[redacted] ⟷ (April 2011 to October 2011)	2760[redacted] ⟷ (December 2012 to May 2013)

上記被験者は、本概要における 3001 試験と 3003 試験の解析においてはそれぞれ別の被験者とみなした。

治験の総括報告書を 5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR 及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 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　IgPro10 の有効性評価試験の概要

Study Number; Status; Report Location	Phase, Study Design	Location of Study Sites (N)	Objective(s)	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Primary and Secondary Efficacy Variables
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); IV; 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)	INCAT score Maximum grip strength MRC sum score

表 2.7.3 - 1　IgPro10 の有効性評価試験の概要（続き）

Study Number; Status; Report Location	Phase, Study Design	Location of Study Sites (N)	Objective(s)	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Primary and Secondary Efficacy Variables
Study 3003; Completed; Module 5.3.5.2	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) 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: 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); IV; 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: Acute treatment [b]: 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)	INCAT score Mean grip strength MRC sum score R-ODS score SC Treatment Period only: Electrophysiology parameters Quality of life

Row continues on next page.

表 2.7.3 - 1　IgPro10 の有効性評価試験の概要（続き）

Study Number; Status; Report Location	Phase, Study Design	Location of Study Sites (N)	Objective(s)	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Primary and Secondary Efficacy Variables
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	Post-randomization Phase: Treated in SC Treatment Period: 172 subjects (placebo: 57, 0.2 g/kg bw: 57, 0.4 g/kg bw: 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: 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 IgPro10 Rescue Period: Acute treatment [b]: 2 g/kg bw over 2 to 5 consecutive days Maintenance treatment (maximum of 4 doses): 1 g/kg bw over 1 day or 2 consecutive days, at Week 4 and, if applicable, at Weeks 7, 10, and 13	

		the safety and tolerability of IgPro20 in comparison to placebo	

bw = 体重 ; CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 ; F = 女性 ; 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 ; IV = 静脈内（の）; 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 ; 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）; yrs = 歳 ; 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 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR

2.7.3.2.1　3001 試験（PRIMA 試験）

2.7.3.2.1.1　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（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR）。

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、CIDP 増悪（用語の定義参照）が認められるまで、最長 10 週のウォッシュアウト期間中定期的な IVIG の投与を中止した。
- IVIG 治療歴のない被験者は、新たに CIDP と診断された（2 ヵ月以上にわたり症状が認められる）者又は本試験への組入れ前に 1 年以上 IVIG 療法を中断している（2 ヵ月以内に増悪が認められた）進行性の CIDP を有する者とした。IVIG 治療歴のない被験者は、スクリーニング後に直接 IgPro10 投与期間に組み入れた。

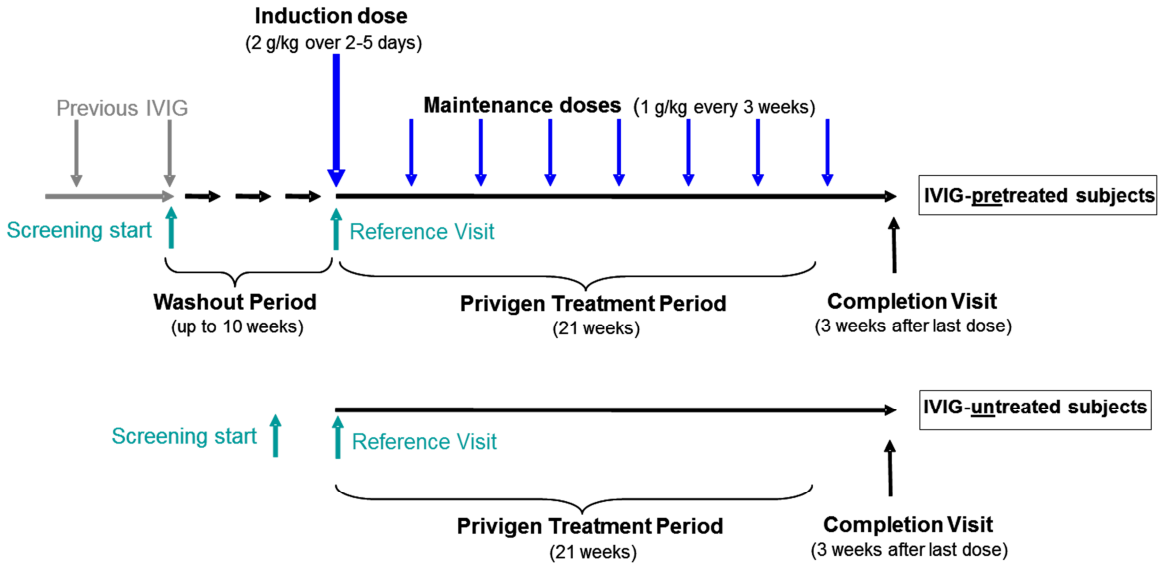
すべての被験者には、IgPro10 の導入用量 2 g/kg bw を連続する 2～5 日間に分割して投与し（急性期治療）、その後 3 週ごとに IgPro10 の維持用量 1 g/kg bw を 1 日又は連続する 2 日間に分割して 7 回投与した（維持療法）。投与期間は 21 週であった。最終評価は Week 25 に実施することとした。

主要解析は、ベースラインから Week 25 又は最終試験来院までに調整 INCAT スコアの臨床的に意味のある改善が認められた被験者の割合として定義したレスポンダーの割合（レスポンダー率）とした。

有効性の主要解析は、治験薬の投与を受けたすべての被験者で構成される最大の解析対象集団（FAS）に基づき実施した。治験実施計画書に適合した集団（治験実施計画書からの逸脱が認められたすべての被験者を除外）の解析も実施した。

試験デザインの概要を図 2.7.3 - 1 に示す。

図 2.7.3 - 1　試験デザイン（3001 試験）



IVIG＝ 静注用人免疫グロブリン
注：3003 試験の「loading dose」は 3001 試験では「induction dose」であった。本概要ではいずれについても「急性期治療」の用語を用いる。
ベースライン来院は原資料では「Baseline」とされた。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Section 9.1

2.7.3.2.1.2　結果

2.7.3.2.1.2.1　被験者の内訳及びベースライン特性

被験者 31 例をスクリーニングし、うち 28 例が試験に適格となり IgPro10 の投与を受けた（FAS）。男性は 18 例（64.3%）、女性は 10 例（35.7%）であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.1.2.1）。年齢 18 歳以上の被験者を適格とした。年齢の平均値は 58.7 歳（範囲：22～79 歳）であった。被験者はいずれも白人であった。体重の平均値は 82.3 kg、体格指数（BMI）の平均値は 27.1 kg/m^2 であった。

EFNS/PNS 診断基準に従って definite CIDP と診断された被験者は 23 例（82.1%）であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.1.2.4）。CIDP と診断されてからの期間の中央値は 2.12 年（範囲：0.11～13.94 年）であった。スクリーニング時点の INCAT スコアの平均値は 2.9 ポイント（範囲：1～5 ポイント）であった。スクリーニング時点の握力及び MRC 合計スコアの結果を 5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Tables 14.2.2.1, 14.2.2.5 及び 14.2.2.9 に示す。

最も頻度の高かった既往歴は、高血圧（14 例、50.0%）、甲状腺機能低下症及び肥満（各 4 例、14.3%）であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.7.4）。

IVIG 治療歴のない被験者（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.1.2.2）は 15 例（53.6%）、IVIG 治療歴のある被験者は 13 例（46.4%）であった。試験前の IVIG 療法には、用時溶解を要する製剤（sandoglobulin 等）と ready-to-use の製剤（Privigen［IgPro10］、Gamunex 等）があった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.2.2）。

薬物動態（PK）解析及び結果についての詳細は 2.7.2 項及び 5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 11.4.4 に示す。

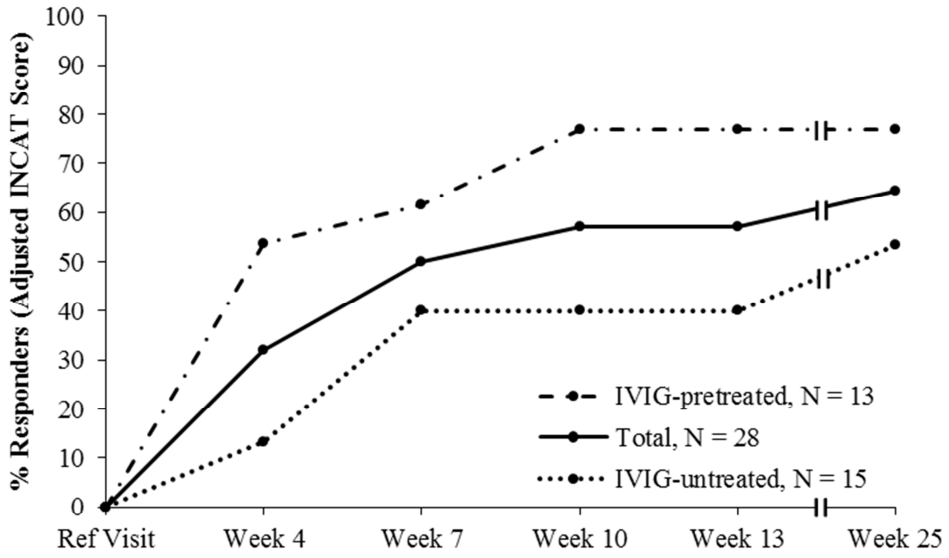
2.7.3.2.1.2.2　有効性

治験実施計画書に適合した集団における有効性データの解析は、FAS から得られた全体的な有効性の結果を支持するものであった。

2.7.3.2.1.2.2.1　主要有効性評価項目（レスポンダー率）の解析

3001 試験で認められた CIDP の急性期治療及び維持療法での IgPro10 の有効性から、28 例の CIDP 被験者における症状改善のエビデンスが示されている。3001 試験の主要評価項目は、調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上減少（改善）した被験者と定義したレスポンダー率であった。全体集団のレスポンダー率は 60.7%（28 例中 17 例）であった。IVIG 治療歴のある被験者のレスポンダー率は 76.9%（13 例中 10 例）、IVIG 治療歴のない被験者のレスポンダー率は 46.7%（15 例中 7 例）であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.2.1.1 及び図 2.7.3 - 2）。

図 2.7.3 - 2　来院ごとのレスポンダー率（調整 INCAT スコア）（FAS、3001 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；Ref Visit = ベースライン来院
注：3001 試験では Week 16 及び Week 19（図には示していない）の来院も設定された。
本解析にはベースラインから試験終了来院までのいずれかの時点でのレスポンダーをすべて含めた（18 例）。主要解析、すなわちレスポンダー率に基づく総レスポンダー数（17 例）には試験終了来院時のレスポンダーのみを含めた。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.2.2.3 and 14.2.2.4

あらかじめ規定した 3001 試験の目的は、ICE 試験［Hughes et al, 2008］のヒストリカルプラセボ群のレスポンダー率（95%CI 上限値）に対して主要評価項目で優越性を示す、すなわち、レスポンダー率（95% CI 下限）が 35%を上回ることであった。3001 試験の 95% CI 下限は 42.4%であったことから、この目的は達成された（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 9.7.1.3.2）。

2.7.3.2.1.2.2.2　反応までの時間（調整 INCAT スコア）

初回反応までの時間の中央値は 7.5 週（25 パーセンタイル：3 週、75 パーセンタイル：推定不能）であった（表 2.7.3 - 2）。CIDP レスポンダー（反応）の定義については用語の定義を参照のこと。

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（25 パーセンタイル：3 週、75 パーセンタイル：9 週）であった。IVIG 治療歴のない被験者では、初回反応までの時間の中央値は 18 週（25 パーセンタイル：6 週、75 パーセンタイル：推定不能）であった。

主要有効性評価項目は、Week 25 又は試験終了来院時でのレスポンダーのみを集計した。調整 INCAT スコアでの初回反応までの時間の解析では、ベースラインから試験終了来院までのいずれかの時点におけるすべてのレスポンダーを集計した。1 例（被験者 [redacted]）では、Week 19 までに反応が認められたが、試験終了来院時にはベースラインの値に戻っていた（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.4.1）。したがって、主要有効性評価項目に基づくレスポンダーは 17 例であったが、初回反応までの時間に関する Kaplan-Meier 解析に基づくレスポンダーは 18 例であった。

レスポンダーの 50.0%（18 例中 9 例）（IVIG 治療歴のある被験者：70.0%［10 例中 7 例］／IVIG 治療歴のない被験者：25.0%［8 例中 2 例］）は、Week 4 の時点で調整 INCAT での初回反応を示した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Tables 14.2.2.3 及び 14.2.2.4）。

2 例を除くすべてのレスポンダーが Week 10 までに反応を示した。残り 2 例は Week 19 までに反応を示した。

IVIG 治療歴のある被験者では、すべてのレスポンダーが Week 10 までに反応を示した。IVIG 治療歴のない被験者では、すべてのレスポンダーが Week 19 までに反応を示した。

2.7.3.2.1.2.2.3　MRC 合計スコアでの反応までの時間

MRC 合計スコアでの反応は、3 ポイント以上の増加と定義した。集団全体における MRC 合計スコアでのレスポンダー率は 84.8%であった（IVIG 治療歴のある被験者では 81.5%）（表 2.7.3 - 2）。MRC 合計スコアでの初回反応までの時間の中央値は 6 週（25 パーセンタイル：3 週、75 パーセンタイル：9 週）であった（IVIG 治療歴のある被験者では 3 週／IVIG 治療歴のない被験者では 6 週）（表 2.7.3 - 2）。MRC レスポンダー（反応）の定義については用語の定義を参照のこと。

MRC 合計スコアでのレスポンダーの 52.2%（23 例中 12 例）（IVIG 治療歴のある被験者：70.0%［10 例中 7 例］、IVIG 治療歴のない被験者：38.5%［13 例中 5 例］）が、Week 4 の時点で MRC 合計スコアでの初回反応を示した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.2.2.13）。

1 例を除くすべてのレスポンダーが Week 10 までに反応を示した。残り 1 例は Week 16 までに反応を示した。

IVIG 治療歴のある被験者では、すべてのレスポンダーが Week 16 までに反応を示した。IVIG 治療歴のない被験者では、すべてのレスポンダーが Week 10 までに反応を示した。

表 2.7.3 - 2　初回反応までの時間（FAS、3001 試験）

	Overall N = 28					
	INCAT Total Score			MRC Sum Score		
	Overall N = 28	IVIG-pretreated N = 13	IVIG-untreated N = 15	Overall N = 28	IVIG-pretreated N = 13	IVIG-untreated N = 15
Response, n (%)	18 (64.3) [a]	10 (76.9)	8 (53.3)	23 (84.8) [b]	10 (81.5) [b]	13 (86.7) [b]
Time to First Response, Weeks						
Median	7.5	3	18	6	3	6
25th percentile, 75th percentile	3, NE	3, 9	6, NE	3, 9	3, 15	3, 9

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；N = 集団及び各群の被験者数；n = 反応を示した被験者数；NE = 推定不能

[a] 本解析にはベースラインから試験終了来院までのいずれかの時点でのレスポンダーをすべて含めた。主要解析に基づく総レスポンダー数（17 例）には試験終了来院時のレスポンダーのみ含めた。

[b] Kaplan-Meier 推定値による。

反応の定義については用語の定義参照。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.2.2.3, 14.2.2.4, 14.2.2.4.1, 14.2.2.13, and 14.2.2.13.1.

2.7.3.2.1.2.2.4　INCAT スコアのベースラインからの変化量

Week 25／試験終了来院時点での INCAT スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差［SD］）は、−1.4（1.45）ポイントであった（IVIG 治療歴のある被験者：−1.8［1.42］ポイント／IVIG 治療歴のない被験者：−1.1［1.44］ポイント）（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.2.2.2）。

2.7.3.2.1.2.2.5　最大握力のベースラインからの変化量

Week 25／試験終了来院時点での利き手の最大握力のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、14.1（34.39）kPa であった（IVIG 治療歴のある被験者：10.8［22.61］kPa／IVIG 治療歴のない被験者：17.0［42.71］kPa）（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.2.2.7）。

2.7.3.2.1.2.2.6　MRC 合計スコアのベースラインからの変化量

Week 25／試験終了来院時点での MRC 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値(SD)は、6.9（7.28）ポイントであった（IVIG 治療歴のある被験者：6.1［5.56］ポイント／IVIG 治療歴のない被験者：7.7［8.62］ポイント）（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.2.2.11)。

2.7.3.2.1.2.3　安全性

安全性の結果の概要を 2.7.4 項及び 5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 12 に示す。

2.7.3.2.1.3　結論

3001 試験では、21 週の投与期間中に IgPro10 の導入用量 2 g/kg bw を投与（急性期治療）後、3 週ごとに維持用量 1 g/kg bw を投与（維持療法）した結果、全体集団における調整 INCAT でのレスポンダー率は 60.7%、IVIG 治療歴のある被験者でのレスポンダー率は 76.9%であった。IVIG 治療歴のない被験者でのレスポンダー率は 46.7%であり、全体集団及び IVIG 治療歴のある被験者に比べて低値であった。

この主要評価項目の結果は、すべての副次的有効性評価項目において一貫した改善が認められたことにより支持された。調整 INCAT スコアでの初回反応までの時間の中央値は 7.5 週であった。IVIG 治療歴のある被験者では調整 INCAT スコアでの初回反応がより早く認められ（3 週)、IVIG 治療歴のない被験者では調整 INCAT スコアでの初回反応が認められた時期が後だった（18 週)。MRC 合計スコアでの初回反応までの時間の中央値は 6 週（IVIG 治療歴のある被験者：3 週／IVIG 治療歴のない被験者：6 週）であった。ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、INCAT スコアで−1.4（1.45）ポイント、最大握力で 14.1（34.39）kPa、MRC 合計スコアで 6.9（7.28）ポイントであった。

2.7.3.2.2　3003 試験（PATH 試験、IgPro10 再安定化期間及び IgPro10 救済治療期間）

2.7.3.2.2.1　試験デザイン

本試験は、以下の 2 つの期間で構成される第 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 並行群間試験である。

- 無作為化前期間：IVIG 休薬期間（IVIG 投与なし）及びすべての被験者に IgPro10 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製剤［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 週間以内に救済治療として IgPro10 を投与した（IgPro10 救済治療期間）。

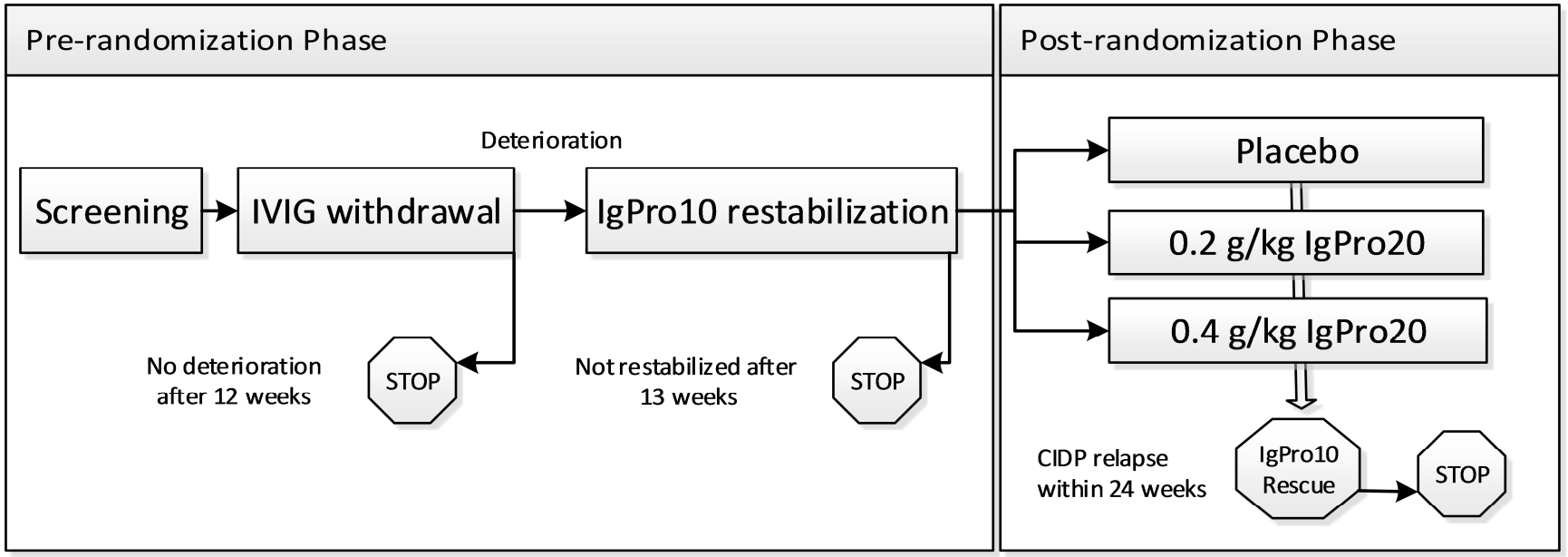
IgPro10 再安定化期間中、すべての被験者に、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw）を連続する 2～5 日間（日本 : 連続する 5 日間）に分割して投与（急性期治療）し、その後 3 週ごとに IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）を 1 日又は連続する 2 日間に分割して 3 回又は 4 回投与（維持療法）した。この結果、IgPro10 の投与期間は、再安定化に要した期間により 9 週間又は 12 週間となった。

IgPro10 救済治療期間中、治験実施計画書の改訂 3 以前に組み入れられた被験者は、急性期治療として IgPro10 の導入用量 2 g/kg bw の投与を 1 回のみ受けた。治験実施計画書の改訂 3 以降に組み入れられた被験者は、IgPro10 の導入用量 2 g/kg bw の投与（急性期治療）を 1 回受けた後、3 週ごとに IgPro10 の維持用量 1 g/kg bw の投与を最大 4 回受けた。

有効性の主要解析は、本試験の無作為化前期間に IgPro10 の投与を受けたすべての被験者で構成される無作為化前安全性解析対象集団（PSDS）に基づき実施した。IgPro10 救済治療期間の有効性は救済薬安全性解析対象集団（RSDS）に基づき実施した。治験実施計画書に適合した集団（治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者を除外）の解析も実施した。

試験デザインの概要を図 2.7.3 - 3 に示す。

図 2.7.3 - 3　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：無作為化後期間は本申請には含めない。
「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: Adapted from Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Figure 9-1

2.7.3.2.2.2　結果

2.7.3.2.2.2.1　被験者の内訳及びベースライン特性

無作為化前期間にスクリーニングを受けた被験者 276 例（13 例は再スクリーニング）のうち 245 例が IVIG 休薬期間に組み入れられた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.1.1.1）。これら 245 例のうち、37 例が次の理由により試験を中止した：CIDP 増悪せず（28 例）、被験者の同意撤回（8 例）、治験実施計画書からの逸脱（1 例）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.1.2.1）。被験者 208 例が IgPro10 再安定化期間に移行し、207 例が IgPro10 の投与を開始した。

IgPro10 再安定化期間に IgPro10 の投与を受けた 207 例（PSDS）のうち、131 例（63.3%）が男性、76 例（36.7%）が女性であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.2.1）。本試験には 18 歳以上の被験者を組み入れた。年齢の平均値は 56.5 歳（範囲：25～83 歳）であった。大多数の被験者は白人であった（186 例、89.9%）。アジア人は 17 例（8.2%）、日本人は 15 例（7.2%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.2.2）。体重の平均値は 82.2 kg、BMI の平均値は 27.3 kg/m^2 であった。

EFNS/PNS 診断基準に従って definite CIDP と診断された被験者は 185 例（89.4%）であった。CIDP と診断されてからの期間の中央値は 3.00 年（範囲：0.1～33.5 年）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.2.1）。スクリーニング時点の 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。スクリーニング時点の平均握力、MRC 合計スコア及び R-ODS パーセンタイルスコアの結果を 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.2.1 に示す。

最も頻度の高かった既往歴は、高血圧（85 例、41.1%）及び高コレステロール血症（25 例、12.1%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.3.1）。

172 例が無作為化後期間に組み入れられ、IgPro20 又はプラセボの投与を受けた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.1.1.1H）。また、被験者 60 例により RSDS が構成された（これらのうち 4 例は CIDP 再発を認めず、治験実施計画書からの逸脱例として IgPro10 救済治療期間に移行した）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listings 16.2.2.2H 及び 16.2.3H）。

IgPro10 救済治療期間中に IgPro10 の投与を受けた被験者 60 例は、PSDS の被験者と同様の人口統計学的及び疾患特性並びに既往歴を有していた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.4.2.7H 及び 14.2.4.2.7J）。これらの被験者のうち 5 例（8.3%）は日本人であった。RSDS の被験者 60 例のうち、治験実施計画書の改訂 1 で組み入れられた被験者は 34 例（56.7%）、改訂 3 では 11 例（18.3%）、改訂 4 では 15 例（25.0%）であった。日本人被験者 5 例は、改訂 3 で 2 例［40.0%］）及び改訂 4 で 3 例（60.0%）組み入れられた。

すべての被験者は、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（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.4.2.1）。PSDS の被験者 56 例（27.1%）が、本試験への組入れ前に 1 回以上 Privigen の投与を受けていた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.4.4.1）。

IgPro10 再安定化期間中に、CIDP に対して最も多く使用された薬物は、Prednisone（17 例、8.2%）及び Gabapentin（15 例、7.2%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.5.11）。

IgPro10 救済治療期間に最も多く使用された薬物は Paracetamol（12 例、20.0%）、Ibuprofen（7 例、11.7%；5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.5.17H）であった。

PK 解析及び結果の詳細は 2.7.2 項及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Sections 11.4.1.4 及び 11.4.3.2 に示す。

2.7.3.2.2.2.2　有効性（IgPro10 再安定化期間）

本項には、PSDS の被験者で得られた結果を示す。すべての被験者は IVIG 治療歴のある被験者であった。治験実施計画書に適合した集団における有効性データの解析は PSDS で得られた全体的な有効性の結果を支持するものであった。

IgG 投与に対する被験者の継続的なニーズを示すため、IVIG 休薬期間中に最長 12 週間、被験者が定期的に投与していた治験薬以外の IVIG の投与を中止した。被験者は、IgPro10 再安定化期間中に IgPro10 投与により速やかに回復（調整 INCAT スコアによる評価）する程度の CIDP 増悪を示さなければならないこととした。CIDP 増悪の定義については用語の定義を参照のこと。

2.7.3.2.2.2.2.1　調整 INCAT スコアでの反応

PSDS のすべての被験者のうち、調整 INCAT スコアでのレスポンダー率は 72.9%（207 例中 151 例）であり、初回反応までの時間の中央値は 26.0 日／3.7 週（25 パーセンタイル：22.0 日／3.1 週、75 パーセンタイル：66.0 日／9.4 週）であった（表 2.7.3 - 3）。

レスポンダーの 68.2%（151 例中 103 例）は、Week 4 で調整 INCAT スコアでの初回反応を示した。2 例を除くすべてのレスポンダーが Week 10 までに反応を示した。残る 2 例は Week 13 までに反応を示した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.18.3）。

207 例中 43 例で CIDP の状態が試験組入れ時に比べて改善（調整 INCAT スコアにより評価）した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.27.1）。

2.7.3.2.2.2.2.2　いずれかの有効性評価項目での改善

すべての有効性評価項目（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）を考慮すると、被験者の 90.8%（188 例）が IgPro10 再安定化期間中のいずれかの時点でこれらの有効性評価項目の 1 項目以上で反応を示した（表 2.7.3 - 3）。

いずれかの有効性評価項目での初回反応までの時間の中央値は 23.0 日／3.3 週（25 パーセンタイル：22.0 日／3.1 週、75 パーセンタイル：42.0 日／6.0 週）であった（表 2.7.3 - 3）。これら 188 例のレスポンダーのほぼ全例（185 例、98.4%）が、IgPro10 を 3 回投与後、すなわち Week 10 までに反応を示した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.18.1）。

2.7.3.2.2.2.2.3　CIDP 安定化

3003 試験では、IgPro10 再安定化期間の最後の 2 回の来院で被験者の CIDP の状態（調整 INCAT スコアで評価）に臨床的に意味のある差が認められなかった場合に CIDP が安定化したとみなした。IgPro10 再安定化期間に組み入れられた 207 例のうち、82.6%（171 例）が調整 INCAT スコアでの CIDP 安定化を達成した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Figure 10-1）（3001 試験では同様の有効性評価を実施しなかった）。

表 2.7.3 - 3　IgPro10 再安定化期間中の初回反応までの時間（PSDS、3003 試験）

	Overall N = 207				
	INCAT Total Score	R-ODS Centile Score	Mean Grip Strength, Dominant Hand	MRC Sum Score	Response in Any Criteria
Number of Events (Responses), 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 Response, Days [b]					
Median	26.0	71.0	65.0	65.0	23.0
25th percentile, 75th percentile	22.0, 66.0	64.0, 93.0	43.0, 84.0	43.0, 85.0	22.0, 42.0

INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；MRC = 英国医学研究審議会；N = 集団の総被験者数；n = 反応が認められた／観察を打ち切った被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale

[a] 反応が認められない被験者は IgPro10 再安定化期間の最終来院日で観察を打ち切った。

[b] 初回反応までの時間　（日）　= 初回反応日 – IVIG 初回投与日 + 1

反応の定義については用語の定義参照。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.17.3

2.7.3.2.2.2.2.4　INCAT スコアのベースラインからの変化量

Week 10 の時点で、INCAT スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は−1.2（1.12）ポイントであった（表 2.7.3 - 17）。IgPro10 再安定化期間を Week 13 で完了した 38 例では、Week 13 時点でのベースラインからの変化量の平均値（SD）は−1.3（1.07）ポイントであった。

2.7.3.2.2.2.2.5　平均握力のベースラインからの変化量

Week 10 の時点で、利き手の平均握力のベースラインからの変化量の平均値（SD）は 12.2（16.18）kPa であった（表 2.7.3 - 19）。IgPro10 再安定化期間を Week 13 で完了した 38 例では、Week 13 時点でのベースラインからの変化量の平均値（SD）は 13.2（17.46）kPa であった。

2.7.3.2.2.2.2.6　MRC 合計スコアのベースラインからの変化量

Week 10 の時点で、MRC 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は 3.6（4.34）ポイントであった（表 2.7.3 - 20）。IgPro10 再安定化期間を Week 13 で完了し、Week 13 の MRC 合計スコアが得られた 37 例では、Week 13 時点でのベースラインからの変化量の平均値（SD）は 3.6（4.63）ポイントであった。

2.7.3.2.2.2.2.7　R-ODS パーセンタイルスコアのベースラインからの変化量

Week 10 の時点で、R-ODS パーセンタイルスコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は 5.7（13.45）ポイントであった（表 2.7.3 - 21）。IgPro10 再安定化期間を Week 13 で完了し、Week 13 の R-ODS パーセンタイルスコアが得られた 29 例では、Week 13 時点でのベースラインからの変化量の平均値（SD）は 3.8（9.96）ポイントであった。

2.7.3.2.2.2.3　有効性（IgPro10 救済治療期間）

本項では RSDS の被験者の結果を示す。

2.7.3.2.2.2.3.1　調整 INCAT スコアでの反応

IgPro10 救済治療期間中に、被験者 60 例中 29 例（48.3%）が調整 INCAT スコアでの反応（用語の定義参照）を示し、反応までの時間の中央値は 23.0 日（95% CI：22.0 日、49.0 日）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.21H）。調整 INCAT スコアでの反応を示した被験者 29 例中 26 例（89.7%）は IgPro10 を 3 回投与した後、つまり、Week 9 までに反応を示した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.22H）。

2.7.3.2.2.2.3.2　INCAT スコアのベースラインからの変化量

IgPro10 救済治療期間中に INCAT スコアの平均値の改善（減少）が認められた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.3.16H）。投与後最終観察日における INCAT スコアの救済治療ベースラインからの変化量の平均値（SD）は−1.3（1.31）ポイントであった。上肢及び下肢スコアの結果を 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.6.3.14H 及び 14.2.6.3.15H に示す。

2.7.3.2.2.2.3.3　平均握力のベースラインからの変化量

IgPro10 救済治療期間中に平均握力は改善（増加）した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.4.8H）。投与後最終観察日における利き手の平均握力の救済治療ベースラインからの変化量の平均値（SD）は 16.3（17.58）kPa であった。利き手と反対の手の結果を 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.4.8H に示す。

2.7.3.2.2.2.3.4　MRC 合計スコアのベースラインからの変化量

IgPro10 救済治療期間中に MRC 合計スコアの平均値は改善（増加）した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.5.8H）。投与後最終観察日における MRC 合計スコアの救済治療ベースラインからの変化量の平均値（SD）は 6.8（5.28）ポイントであった。

2.7.3.2.2.2.3.5　R-ODS パーセンタイルスコアのベースラインからの変化量

IgPro10 救済治療期間中に R-ODS パーセンタイルスコアの平均値は改善（増加）した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.6.8H）。投与後最終観察日における R-ODS パーセンタイルスコアの救済治療ベースラインからの変化量の平均値（SD）は 14.0（14.69）ポイントであった。

2.7.3.2.2.2.4　安全性

安全性の結果の概要を 2.7.4 項及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 12 に示す。

2.7.3.2.2.3　結論

IgPro10 の導入用量 2 g/kg bw を投与（急性期治療）後、維持用量 1 g/kg bw を 3 週ごとに投与した（維持療法）結果、IgPro10 再安定化期間の調整 INCAT スコアでのレスポンダー率は 72.9%、いずれかの有効性評価基準でのレスポンダー率は 90.8%であった。

IgPro10 再安定化期間中にいずれかの有効性評価項目（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）で初回反応を示すまでの時間の中央値は 23.0 日であった。調整 INCAT スコアでの初回反応までの時間の中央値は 26.0 日であった。ベースラインからの変化量の平均値（SD）は、INCAT スコアが−1.2（1.12）ポイント、平均握力が 12.2（16.18）kPa、MRC 合計スコアが 3.6（4.34）ポイント、R-ODS パーセンタイルスコアが 5.7（13.45）ポイントであった。

IgPro10 救済治療期間中の調整 INCAT スコアでのレスポンダー率は 48.3%、反応までの時間の中央値は 23.0 日であった。ただし、IgPro10 救済治療期間に移行した被験者の 56.7%は治験実施計画書の改訂 3 以前に組み入れられたため、維持用量の投与を受けていない。これらの被験者は急性期治療後に試験を中止した。

IgPro10 救済治療期間の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、INCAT スコアが−1.3（1.31）ポイント、平均握力が 16.3（17.58）kPa、MRC 合計スコアが 6.8（5.28）ポイント、R-ODS パーセンタイルスコアが 14.0（14.69）ポイントであった。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

3001 試験と 3003 試験の全体的な試験デザイン及び投与レジメンは類似しており、同様の有効性評価項目を解析した（表 2.7.3 - 4）。3001 試験では、被験者 28 例が 21 週間 IgPro10 の投与を受け、これら 28 例中 13 例が IVIG 治療歴のある被験者であった。3003 試験では、IgPro10 再

安定化期間中に被験者 207 例が（再安定化に要した期間により）10 週間又は 13 週間 IgPro10 の投与を受けた。3003 試験の IgPro10 救済治療期間中にこれら 207 例中 60 例が最長 13 週間 IgPro10 の投与を受けた。3003 試験では、すべての被験者が IVIG 治療歴のある被験者であった。

表 2.7.3 - 4　3001 試験と 3003 試験の IgPro10 を用いた急性期治療及び維持療法の有効性評価の比較

	Study 3001		Study 3003 (IgPro10 Restabilization and Rescue Periods [a])	
	Acute Treatment	Maintenance Treatment	Acute Treatment	Maintenance Treatment
Population	Subjects with CIDP (N = 28); IVIG-pretreated (N = 13) and IVIG-untreated (N = 15) No Japanese subjects		Subjects with CIDP (Restabilization Period: N = 207; Rescue Period: N = 60); all IVIG-pretreated 15 Japanese subjects	
Treatment Duration (max)	21 weeks		9 or 12 weeks	
Period	Week 1 – 4 (3 weeks)	Week 4 – 22 (18 weeks)	Week 1 – 4 (3 weeks)	Week 4 – 10 or 13 (6 or 9 weeks)
Regimen	1 dose of 2 g/kg bw over 2 - 5 days in Week 1	7 doses of 1 g/kg, 1 dose given every 3 weeks, starting at Week 4	1 dose of 2 g/kg bw over 2 to 5 days in Week 1 (Japan: over 5 days)	3 to 4 doses of 1 g/kg, 1 dose given every 3 weeks, starting at Week 4
Efficacy Assessments				
Primary efficacy analysis	NA	Response rate (by adjusted INCAT score, at Week 25)	Response rate (by adjusted INCAT score, at any time point)	
Adjusted INCAT score	Change from Reference Visit after acute treatment	Change from Reference Visit	Change from Reference Visit after acute treatment	Change from Reference Visit
	Response rate after acute treatment	Response rate after maintenance treatment	Response rate after acute treatment	Response rate after maintenance treatment
	Time to first response	Time to first response	Time to first response	Time to first response
Grip strength	Change from Reference Visit after acute treatment (max value of 3 measurements)	Change from Reference Visit (max value of 3 measurements)	Change from Reference Visit after acute treatment (mean value of 3 measurements)	Change from Reference Visit (mean value of 3 measurements)
MRC sum score	Change from Reference Visit after acute treatment	Change from Reference Visit	Change from Reference Visit after acute treatment	Change from Reference Visit
R-ODS centile score	NA	NA	Change from Reference Visit after acute treatment	Change from Reference Visit

CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；IVIG = 静注用免疫人グロブリン；max = 最長期間；MRC = 英国医学研究審議会；N = 被験者数；NA = 該当せず；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale

[a] 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（急性期治療）の後、IgPro10 救済治療期間中 3 週ごとに最大 9 週間 IgPro10 の維持用量 1 g/kg bw を投与した。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 を投与した。そのため、IgPro10 救済治療期間の有効性の結果は急性期治療及び維持療法ごとには示していない。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Sections 7.3, 9.4.2, 9.4.5.1, 9.7.1.3, and 10.1; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Sections 9.4.1.3, 9.4.1.5, 9.7.1.4.4, 9.7.1.4.5, 10.1, and 11.2.1

2.7.3.3.1　急性期治療

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

スクリーニング時の人口統計学的特性及びベースライン特性は 3001 試験と 3003 試験で概して同様であった（表 2.7.3 - 5）。

3003 試験／日本人被験者

日本人被験者の急性期治療時の人口統計学的特性は、全体集団と比較して以下の点が異なった。

- 日本人被験者の年齢は、全体集団よりも低かった（平均値［範囲］：日本人被験者 47.7 歳［26～71 歳］、全体集団 56.5 歳［25～83 歳］）。
- 日本人被験者の体重は、全体集団よりも低かった（平均値［範囲］：日本人被験者 61.1 kg［42～100 kg］、全体集団 82.2 kg［42～133 kg］）。
- 日本人被験者の BMI は、全体集団よりも低かった（平均値［範囲］：日本人被験者 23.4 kg/m^2［19～32 kg/m^2］、全体集団 26.9 kg/m^2［18～49 kg/m^2］）。
- 日本人被験者の女性の割合は、全体集団よりも高かった（日本人被験者 60.0%、全体集団 36.7%）。

表 2.7.3 - 5　スクリーニング時の人口統計学的特性（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Study 3001	Study 3003		
Parameter	Overall N = 28	Overall N = 207	Japan N = 15	Non-Japan N = 192
Sex, n (%)				
Female	10 (35.7)	76 (36.7)	9 (60.0)	67 (34.9)
Male	18 (64.3)	131 (63.3)	6 (40.0)	125 (65.1)
Race, n (%)				
White	28 (100.0)	186 (89.9)	0	186 (96.9)
Asian (all)	0	17 (8.2)	15 (100.0)	2 (1.0)
Asian (Japanese)	0	15 (7.2)	15 (100.0)	0
Other	0	3 (1.4)	0	3 (1.6)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
Age (years)				
Mean (SD)	58.7 (14.34)	56.5 (12.76)	47.7 (14.32)	57.2 (12.41)
Median (min, max)	58.0 (22, 79)	58.2 (25, 83)	46.4 (26, 71)	59.0 (25, 83)
Weight (kg)				
Mean (SD)	82.3 (16.72)	82.2 (18.33)	61.1 (15.19)	83.8 (17.55)
Median (min, max)	83.0 (50, 118)	82.0 (42, 133)	56.5 (42, 100)	84.0 (44, 133)
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	27.1 (4.38)	27.3 (4.99)	23.4 (3.65)	27.7 (4.96)
Median (min, max)	27.9 (18, 36)	26.9 (18, 49)	22.8 (19, 32)	27.1 (18, 49)

BMI = 体格指数；FAS = 最大の解析対象集団；max = 最大値；min = 最小値；N = 集団の総被験者数；n = 被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 14.1.2.1; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.4.2.1 and 14.2.4.2.2

2.7.3.3.1.1.2　原疾患

スクリーニング時の原疾患特性は3001試験と3003試験で概して同様であった（表2.7.3 - 6）。2つの試験の主要な違いは、3001 試験では IVIG 治療歴のある被験者が 28 例中 13 例（46.4%）であったのに対して、3003 試験では全 207 例が IVIG 治療歴のある被験者であったことであった。

3003 試験／日本人被験者

日本人被験者の原疾患特性は、CIDP と診断されてからの期間（中央値［範囲］：日本人被験者 0.7 年［0.2～6.0 年］、全体集団 3.0 年［0.1～33.5 年］）を除き、全体集団と同様であった（表 2.7.3 - 6）。

表 2.7.3 - 6　スクリーニング時の原疾患特性（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Study 3001	Study 3003		
Parameter	Overall N = 28	Overall N = 207	Japan N = 15	Non-Japan N = 192
Diagnosis of definite CIDP [a], n (%)	23 (82.1)	185 (89.4)	14 (93.3)	171 (89.1)
Time since diagnosis of CIDP, median (min, max), years	2.1 (0.1, 13.9)	3.0 (0.1, 33.5)	0.7 (0.2, 6.0)	3.1 (0.1, 33.5)
Prior IVIG treatment, n (%)				
Pretreated	13 (46.4)	207 (100.0)	15 (100.0)	192 (100.0)
Untreated [b]	15 (53.6)	0	0	0
Screening INCAT total score (points), mean (min, max)	2.9 (1, 5)	2.7 (0, 8)	2.7 (0, 8)	2.8 (0, 8)

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 ; IVIG = 静注用人免疫グロブリン ; max = 最大値 ; min = 最小値 ; N = 集団の総被験者数 ; n = 被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団
[a] 欧州神経学会／末梢神経学会の診断基準による。
[b] 新たに CIDP と診断された被験者（2 ヵ月以上にわたり進行）又は組入れ前に 1 年以上 IVIG の投与を中断していた進行性の疾患（2 ヵ月以内に増悪）を有する被験者
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.1.2.2, 14.1.2.4, and 14.2.2.1; Module 5.3.5.2, IgPro20_ 3003 CSR Tables 14.2.4.2.1 and 14.2.4.2.2

2.7.3.3.1.1.2　全有効性試験の結果の比較検討

3001 試験及び 3003 試験の CIDP 被験者 235 例で示された CIDP 急性期治療に対する IgPro10 の有効性により、症状改善のエビデンスが得られた。いずれの試験においても、被験者には IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw）を連続する 2～5 日間（3003 試験の日本では、連続する 5 日間）

に分割して投与した（急性期治療）。維持療法の初回投与前の Week 4 時点の所見を用いて IgPro10 での急性期治療の有効性を評価した。

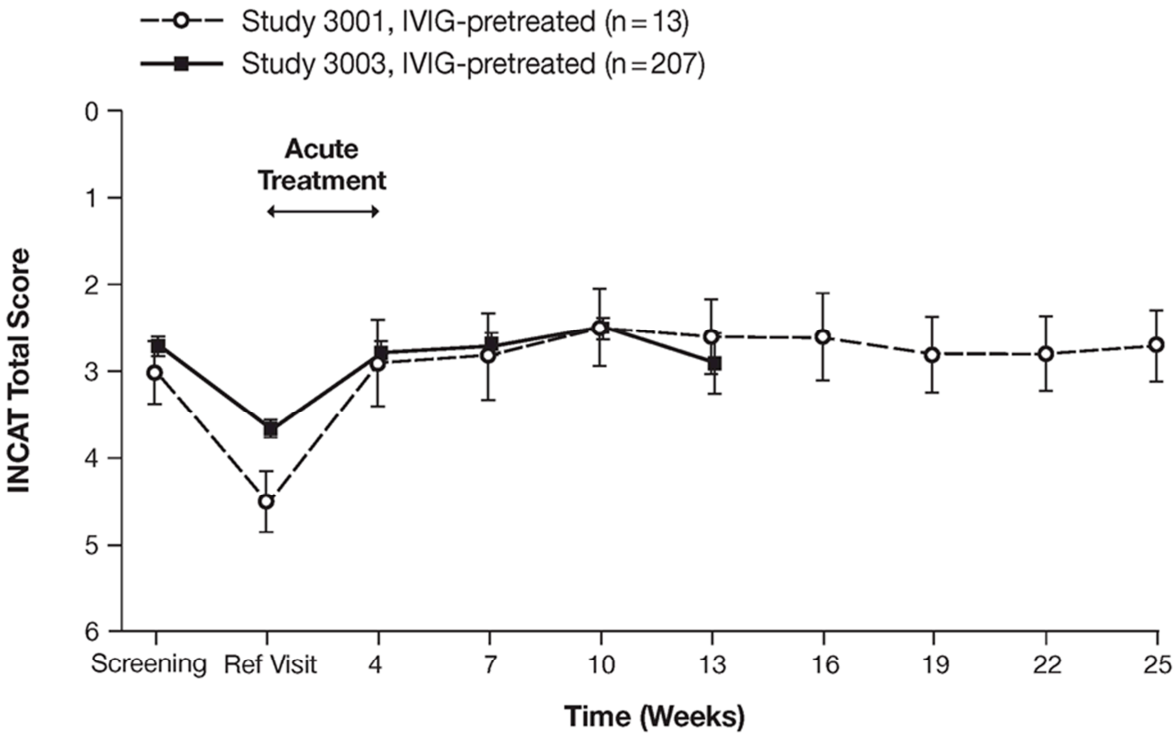
本項では、3001 試験及び 3003 試験の全体集団のデータを示す。3003 試験では、すべての被験者が IVIG 治療歴のある被験者であったため、比較のため 3001 試験の IVIG 治療歴のある被験者の結果も示す。3001 試験の IVIG 治療歴のない被験者の結果は 2.7.3.2.1 項及び 2.7.3.3.1.3.3 項に示す。

2.7.3.3.1.2.1　INCAT スコア

2.7.3.3.1.2.1.1　ベースラインからの変化量

いずれの試験においても、INCAT スコアの平均値は IVIG 休薬期間に増加（CIDP 症状の増悪）し、その後 IgPro10 の投与中に減少（CIDP 症状の改善）した。急性期治療後には大幅な改善がみられた（Week 4 時点で評価）（図 2.7.3 - 4）。

図 2.7.3 - 4　IVIG 治療歴のある被験者における 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；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；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、INCAT スコアのベースラインから Week 4 までの変化量の平均値（SD）は、全体集団で−0.8（1.29）ポイント、IVIG 治療歴のある被験者で−1.5（1.56）ポイントであった（表 2.7.3 - 7）。3003 試験での INCAT スコアのベースラインから Week 4 までの変化量の平均値（SD）は、−0.9（1.10）ポイントであった。

3003 試験／日本人被験者

日本人被験者では、INCAT スコアのベースラインから Week 4 までの変化量の平均値（SD）は、−0.8（0.97）ポイントであった（表 2.7.3 - 7）。

表 2.7.3 - 7　Week 4 時点での INCAT スコアの変化量（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Mean (SD) INCAT Total Score, Points											
	Study 3001						Study 3003					
	N	Overall	N	IVIG-pretreated	N	IVIG-untreated	N	Overall	N	Japan	N	Non-Japan
Screening	28	2.9 (1.18)	13	3.0 (1.29)	15	2.9 (1.13)	207	2.7 (1.67)	15	2.7 (2.43)	192	2.8 (1.60)
Reference Visit	28	3.7 (1.39)	13	4.5 (1.27)	15	3.0 (1.13)	207	3.7 (1.55)	15	2.8 (2.01)	192	3.8 (1.49)
Acute Treatment												
Week 4	28	2.9 (1.45)	13	2.9 (1.85)	15	2.9 (1.06)	199	2.8 (1.74)	14	1.8 (1.53)	185	2.9 (1.73)
Change from Reference Visit to Week 4	28	−0.8 (1.29)	13	−1.5 (1.56)	15	−0.1 (0.35)	199	−0.9 (1.10)	14	−0.8 (0.97)	185	−0.9 (1.11)

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；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；N = 評価を受けた被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；SD = 標準偏差

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.2.2.1, 14.2.2.2, and 14.2.2.2J; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.4.2.1, 14.2.6.3.3.1, and 14.2.6.3.3.3

2.7.3.3.1.2.1.2　急性期治療後のレスポンダー率

3003 試験では、投与に対する反応は先行する IVIG 休薬期間に CIDP の増悪を示した被験者が IgPro10 再安定化期間中に示す調整 INCAT スコアの減少（改善）と定義した。治験実施計画書の改訂 3 以降は CIDP 増悪の基準に R-ODS パーセンタイルスコアと握力も含まれたが、反応の評価基準は調整 INCAT スコアのみであった。このことが全体集団のレスポンダー率が INCAT スコアの悪化及び改善のみに基づき算出した場合よりも低いことの理由である可能性がある（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.28.1 及び 14.2.6.7.28.2）。

3001 試験の FAS における Week 4 でのレスポンダー率は 32.1%（IVIG 治療歴のある被験者では 53.8%）であった（表 2.7.3 - 8）。3003 試験の Week 4 でのレスポンダー率は 49.8%（全例が IVIG 治療歴のある被験者）であった。INCAT スコアが悪化（IVIG 休薬期間）及び INCAT スコアが改善（IgPro10 再安定化期間）した場合のみを考慮すると、全体集団のレスポンダー率は 90.7%であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.28.1）。

IVIG 治療歴のある被験者における調整 INCAT スコアでのレスポンダー率は、いずれの試験でも同程度であった（図 2.7.3 - 5）。

3001 試験の全体集団では、Week 25 でのレスポンダーの 50.0%（18 例中 9 例）は、急性期治療後（Week 4 での評価）に反応を示した（表 2.7.3 - 18）。IVIG 治療歴のある被験者では、レスポンダーの 70.0%（10 例中 7 例）が急性期治療後（Week 4）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、レスポンダーの 68.2%（151 例中 103 例）が急性期治療後（Week 4）に反応を示した。

3003 試験／日本人被験者

急性期治療後（Week 4）の日本人被験者のレスポンダー率は 33.3%（15 例中 5 例）であったが、先行する IVIG 休薬期間に調整 INCAT スコアの悪化が認められたのは、15 例中 6 例のみであった。

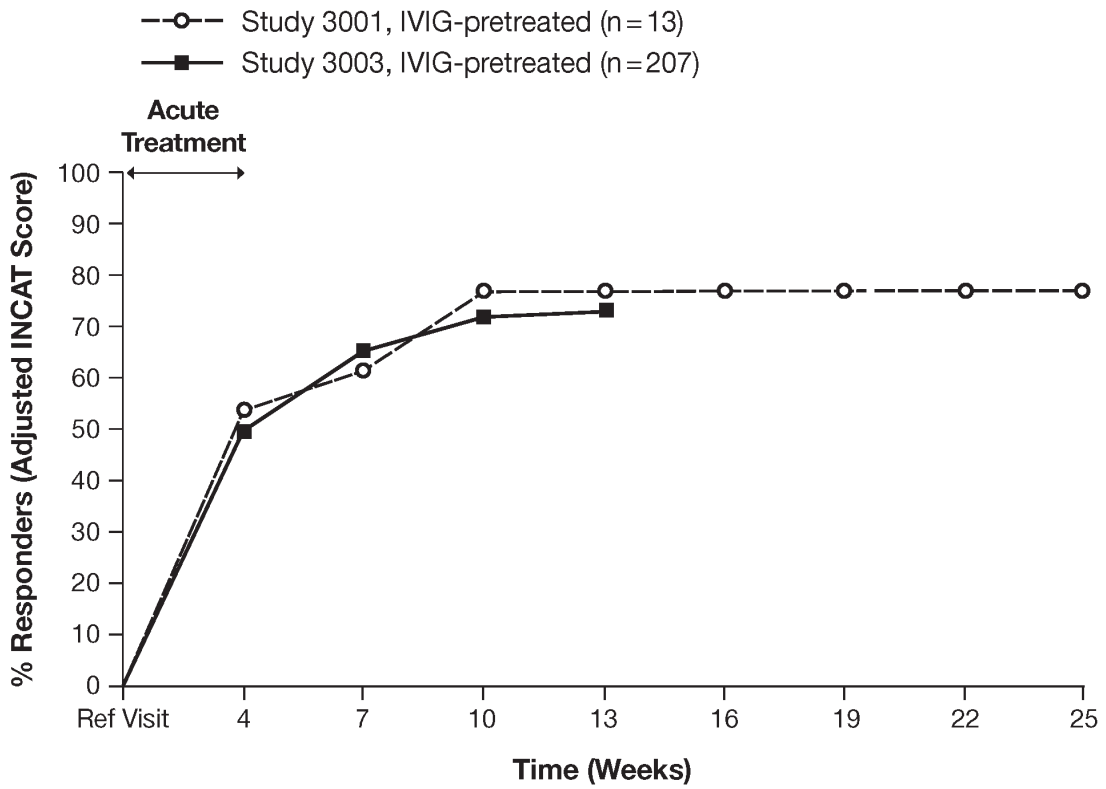
IVIG 休薬期間中の INCAT スコアの悪化及び IgPro10 再安定化期間中の INCAT スコアの改善のみを考慮すると、日本人被験者のレスポンダー率は 83.8%（6 例中 5 例）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.6.7.28.2）。

表 2.7.3 - 8　Week 4 時点での調整 INCAT スコアに基づくレスポンダー数（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Number of Responders (%)					
	Study 3001			Study 3003		
Visit	Overall N = 28	IVIG-pretreated N = 13	IVIG-untreated N = 15	Overall N = 207	Japan N = 15	Non-Japan N = 192
Acute Treatment						
Week 4	9 (32.1)	7 (53.8)	2 (13.3)	103 (49.8)	5 (33.3)	98 (51.0)

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
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.2.2.3 and 14.2.2.4; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.6.7.18.3 and 14.2.6.7.20.1

図 2.7.3 - 5　IVIG 治療歴のある被験者における来院別レスポンダー率（調整 INCAT スコア）（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；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
注：3001 試験：本解析にはベースラインから試験終了来院までのいずれかの時点でのレスポンダーをすべて含めた（すなわち 18 例；レスポンダー率の主要解析に基づく総レスポンダー数［すなわち 17 例］には試験終了来院時のレスポンダーのみを含めた）。
3003 試験：本解析にはベースラインから IgPro10 再安定化期間の最終来院までのいずれかの時点でのレスポンダーをすべて含めた。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.2.2.3 and 14.2.2.4; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.18.3

2.7.3.3.1.2.1.3　初回反応までの時間

いずれの試験においても、調整 INCAT スコアでの初回反応までの時間の解析では、ベースラインから試験終了来院まで（3001 試験）又は IgPro10 再安定化期間終了まで（3003 試験）のいずれかの時点におけるすべてのレスポンダーを集計した。調整 INCAT スコアでの反応の定義については、用語の定義を参照のこと。

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（25 パーセンタイル：3 週、75 パーセンタイル：9 週）、つまり急性期治療後の維持療法開始前であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.2.2.4.1）。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 26.0 日／3.7 週（25 パーセンタイル：22.0 日／3.1 週、75 パーセンタイル：66.0 日／9.4 週）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.17.3）。

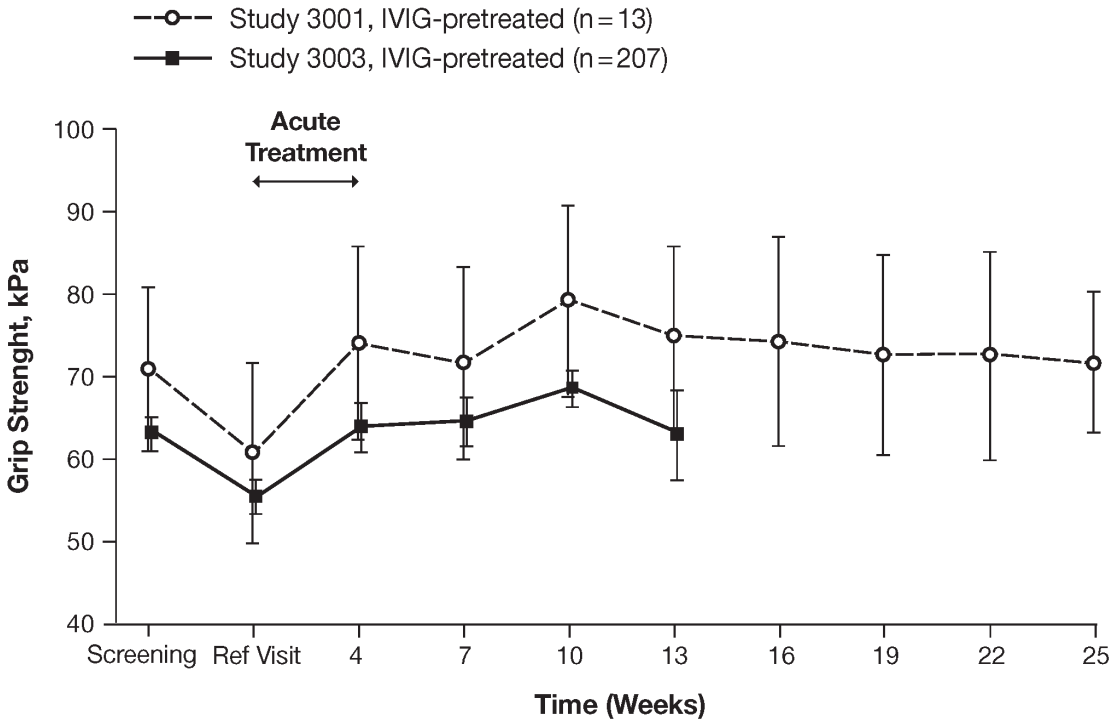
3003 試験／日本人被験者

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。（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.19.1）。

2.7.3.3.1.2.2　握力

いずれの試験においても利き手の平均握力は IVIG 休薬期間中に低下し、その後 IgPro10 の投与中に増加した。急性期治療後にはより大幅な増加が認められた（Week 4 時点で評価）（図 2.7.3 - 6）。

図 2.7.3 - 6　IVIG 治療歴のある被験者における利き手の平均握力（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；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；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）。
3001 試験：3 回測定した握力の最大値；3003 試験：3 回測定した握力の平均値
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 14.2.2.5; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.4.1.1

3001 試験では、利き手の握力のベースラインから Week 4 までの変化量の平均値（SD）は、全体集団で 11.5（27.25）kPa、IVIG 治療歴のある被験者で 11.4（19.84）kPa であった（表 2.7.3 - 9）。3003 試験（全例が IVIG 治療歴のある被験者）では、利き手の握力のベースラインから Week 4 までの変化量の平均値（SD）は、8.0（13.89）kPa であった（表 2.7.3 - 9）。

右手と左手（3001 試験）、また利き手と反対の手（3001 試験及び 3003 試験）においても同様の結果が得られた（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.2.2.7 及び IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.4.1.1）。

3003 試験／日本人被験者

日本人被験者では、利き手の平均握力（SD）は、ベースラインで 36.2（21.55）kPa であり、Week 4 では 54.7（18.24）kPa となった。日本人被験者の利き手の握力の改善は全体集団よりも大きく、ベースラインから Week 4 までの変化量の平均値（SD）は、日本人被験者で 16.6（12.38）

kPa であり、全体集団では 8.0（13.89）kPa であった（表 2.7.3 - 9）。利き手と反対の手においても同様の結果が得られた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.4.1.1）。

表 2.7.3 - 9　Week 4 時点での利き手の握力の変化量（FAS 及び ITT、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Mean (SD) Grip Strength, Dominant Hand, kPa											
	Study 3001						Study 3003					
	Maximum Value [a]						Mean Value [a]					
Visit	N	Overall	N	IVIG-pretreated	N	IVIG-untreated	N	Overall	N	Japan	N	Non-Japan
Screening	28	72.9 (33.54)	13	71.0 (35.66)	15	74.5 (32.75)	207	63.7 (31.14)	15	32.5 (24.35)	192	66.2 (30.32)
Reference Visit	28	66.7 (37.24)	13	60.9 (39.30)	15	71.8 (35.95)	205	55.4 (30.58)	15	36.2 (21.55)	190	57.0 (30.71)
Acute Treatment												
Week 4	26	79.4 (33.91)	11	74.1 (38.79)	15	83.3 (30.67)	102	64.1 (29.61)	14	54.7 (18.24)	88	65.6 (30.85)
Change from Reference Visit to Week 4 [b]	28	11.5 (27.25)	13	11.4 (19.84)	15	11.5 (33.09)	102	8.0 (13.89)	14	16.6 (12.38)	88	6.6 (13.68)

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；ITT = Intention-to-Treat；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；N = 評価を受けた被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；SD=標準偏差

[a] 3001 試験では 3 回測定した握力の最大値；3003 試験では 3 回測定した握力の平均値を用いた。

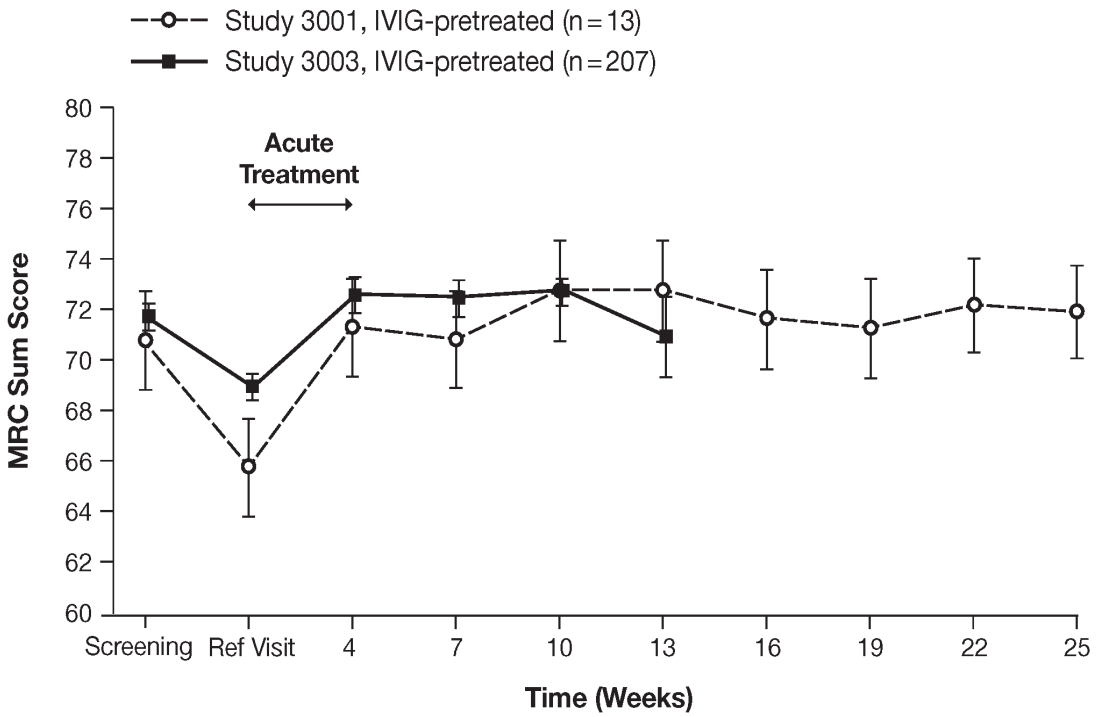
[b] 3001 試験の ITT 集団について算出した。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.2.2.5 and 14.2.2.5J [b]; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.4.2.1, 14.2.4.2.2, 14.2.6.4.1.1, and 14.2.6.4.1.3

2.7.3.3.1.2.3　MRC 合計スコア

いずれの試験においても、MRC 合計スコアの平均値は IVIG 休薬期間中に低下（CIDP 症状の増悪）し、その後 IgPro10 投与期間中に増加（CIDP 症状の改善）した。急性期治療後（Week 4 での評価）にはより大幅な改善が認められた（図 2.7.3 - 7）。

図 2.7.3 - 7　IVIG 治療歴のある被験者における MRC 合計スコアの平均値（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；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；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 14.2.2.9; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.5.1.1

3001 試験では、MRC 合計スコアのベースラインから Week 4 までの変化量の平均値（SD）は、全体集団で 4.7（6.10）ポイント、IVIG 治療歴のある被験者で 5.5（5.72）ポイントであった（表 2.7.3 - 10）。3003 試験（全例が IVIG 治療歴のある被験者）では、MRC 合計スコアのベースラインから Week 4 までの変化量の平均値（SD）は 2.8（4.27）ポイントであった（表 2.7.3 - 10）。

3003 試験／日本人被験者

日本人被験者では、MRC 合計スコアのベースラインから Week 4 までの変化量の平均値（SD）は 5.9（6.17）ポイントであり、全体集団よりも改善が大きかった（表 2.7.3 - 10）。

表 2.7.3 - 10　Week 4 時点での MRC 合計スコアの変化量（FAS 及び ITT、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Mean (SD) MRC sum Score, Points											
	Study 3001						Study 3003					
Visit	N	Overall	N	IVIG-pretreated	N	IVIG-untreated	N	Overall	N	Japan	N	Non-Japan
Screening	28	68.9 (7.54)	13	70.8 (7.11)	15	67.3 (7.78)	207	71.8 (7.58)	15	67.3 (11.31)	192	72.1 (7.13)
Reference Visit	28	66.5 (7.51)	13	65.8 (7.08)	15	67.1 (8.07)	205	69.0 (8.36)	15	67.6 (9.15)	190	69.1 (8.31)
Acute Treatment												
Week 4	28	71.2 (6.82)	13	71.4 (7.10)	15	71.0 (6.81)	102	72.6 (7.45)	14	74.6 (5.75)	88	72.3 (7.66)
Change from Reference Visit to Week 4 [a]	28	4.7 (6.10)	13	5.5 (5.72)	15	3.9 (6.52)	102	2.8 (4.27)	14	5.9 (6.17)	88	2.4 (3.70)

CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；ITT = Intention-to-Treat；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；MRC = 英国医学研究審議会；N = 評価を受けた被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；SD ＝ 標準偏差

[a] 3001 試験の ITT 集団について算出した。

注：3003 試験では、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 38 例中 34 例が Week 13 までに安定化を達成した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.1.3.3 及び Listing 16.2.1.2.1 参照）。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.2.2.9, 14.2.2.11, and 14.2.2.11J [a]; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.4.2.1, 14.2.6.5.1.1 and 14.2.6.5.1.3

MRC 合計スコアでの初回反応までの時間は 3003 試験であらかじめ定義された評価項目ではなく、また、MRC 合計スコアの評価は治験実施計画書の改訂 3 の実施以降（約 50%の被験者が IgPro10 再安定化期間を開始後；5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 10.1）に試験デザインに追加された。したがって、3001 試験と 3003 試験の MRC 合計スコアの初回反応までの時間の中央値の比較は適切ではないと考える。

2.7.3.3.1.2.4　R-ODS パーセンタイルスコア（3003 試験）

R-ODS パーセンタイルスコアは 3003 試験でのみ評価した。

R-ODS パーセンタイルスコアの平均値は IVIG 休薬期間中に減少（CIDP 症状の増悪）し、その後 IgPro10 投与期間中に増加（CIDP 症状の改善）した。急性期治療後には大幅な増加が認められた（Week 4 での評価）（表 2.7.3 - 11）。Week 4 時点での R-ODS パーセンタイルスコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は 5.1（9.78）ポイントであった。

3003 試験／日本人被験者

日本人被験者の R-ODS パーセンタイルスコアのベースラインから Week 4 までの変化量の平均値（SD）は、9.3（13.18）であり、全体集団よりも改善が大きかった（表 2.7.3 - 11）。

表 2.7.3 - 11　Week 4 時点での R-ODS パーセンタイルスコアの変化量（PSDS、3003 試験）

	Mean (SD) R-ODS Centile Score, Points					
Visit	N	Overall	N	Japan	N	Non-Japan
Screening	186	65.7 (19.45)	15	66.3 (27.53)	171	65.7 (18.70)
Reference Visit	181	57.9 (18.19)	15	65.9 (28.28)	166	57.1 (16.93)
Week 4	89	65.1 (19.87)	14	78.7 (24.03)	75	62.5 (18.06)
Change from Reference Visit to Week 4	83	5.1 (9.78)	14	9.3 (13.18)	69	4.2 (8.83)

N = 評価を受けた被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale；SD=標準偏差
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.4.2.1, 14.2.4.2.2, 14.2.6.6.1.1, and 14.2.6.6.1.3

2.7.3.3.1.2.5　いずれかの有効性評価項目での反応

3003 試験では、IgPro10 投与期間中の日本人被験者（15 例）及び全体集団（207 例）における CIDP 改善の解析により、IVIG 休薬期間後の臨床症状増悪後に、全体集団での 90.8%（207 例中 188 例）と比較して日本人被験者では 93.3%（15 例中 14 例）があらかじめ規定された評価項目（INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、MRC 合計スコア、握力）のいずれかで改善したことが示された。いずれかの評価項目での初回反応までの時間の中央値もいずれの部分集団でも同様であった（中央値：日本人被験者 22.0 日、全体集団 23.0 日）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.17.3 及び 14.2.6.7.19.2）。

2.7.3.3.1.3　部分集団における結果の比較

Week 4 での有効性のパラメーター（INCAT スコア、握力、MRC 合計スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、これらのうちいずれかのパラメーターでの反応）について、年齢層別、男女別及び IVIG 治療歴の有無別の部分集団解析を実施した。

2.7.3.3.1.3.1　年齢（3003 試験）

Week 4 時点でいずれかの有効性パラメーター（INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、MRC 合計スコア又は平均握力）の改善が認められた被験者は、18 歳以上 65 歳未満で 71.3%（150 例中 107 例）であり、65 歳超では 57.9%（57 例中 33 例）であった（表 2.7.3 - 12）。

表 2.7.3 - 12　Week 4 時点で改善が認められた年齢層別被験者数（PSDS、3003 試験）

	Number (%) of Subjects	
Parameter at Week 4	≥ 18 and ≤ 65 years N = 150	> 65 years N = 57
INCAT total score	79 (52.7)	24 (42.1)
Mean grip strength (dominant hand)	27 (18.0)	9 (15.8)
Mean grip strength (non-dominant hand)	27 (18.0)	8 (14.0)
MRC sum score (≥ 3)	28 (18.7)	12 (21.1)
R-ODS centile score	26 (17.3)	5 (8.8)
Improvement of any of the above criteria	107 (71.3)	33 (57.9)

INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；kPa = キロパスカル；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
注：改善は以下と定義した：INCAT スコアの 1 ポイント以上の低下、平均握力の 8 kPa 以上の増加、MRC 合計スコアの 3 ポイント以上の増加又は R-ODS パーセンタイルスコアの 4 ポイント以上の増加
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.18.3.1J

2.7.3.3.1.3.2　性別（3003 試験）

Week 4 時点でいずれかの有効性パラメーター（INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、MRC 合計スコア又は平均握力）での改善がみられた被験者は、男性では 67.2%（131 例中 88 例）、女性では 68.4%（76 例中 52 例）であった。（表 2.7.3 - 13）。

表 2.7.3 - 13　Week 4 時点で改善が認められた男女別被験者数（PSDS、3003 試験）

	Number (%) of Subjects	
	Male	Female
Parameter at Week 4	N = 131	N = 76
INCAT total score	67 (51.1)	36 (47.4)
Mean grip strength (dominant hand)	25 (19.1)	11 (14.5)
Mean grip strength (non-dominant hand)	26 (19.8)	9 (11.8)
MRC sum score (≥ 3)	25 (19.1)	15 (19.7)
R-ODS centile Score	18 (13.7)	13 (17.1)
Improvement of any of the above criteria	88 (67.2)	52 (68.4)

INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment ; kPa = キロパスカル ; 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
注：改善は以下と定義した：INCAT スコアの 1 ポイント以上の低下、平均握力の 8 kPa 以上の増加、MRC 合計スコアの 3 ポイント以上の増加又は R-ODS パーセンタイルスコアの 4 ポイント以上の増加
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.18.3.2J

2.7.3.3.1.3.3　IVIG 治療歴の有無別（3001 試験）

IVIG 治療歴のない部分集団では、被験者の 13.3%（15 例中 2 例）が Week 4 時点で反応を示した（表 2.7.3 - 14）。IVIG 治療歴のない被験者は IVIG 治療歴のある被験者に比べて、IgPro10 に対する反応が低く、遅延することが示された。

Week 4 時点での平均握力及び MRC 合計スコアは、IVIG 治療歴のある被験者及び IVIG 治療歴のない被験者のいずれにおいても改善が認められた。

表 2.7.3 - 14　Week 4 時点での IVIG 治療歴の有無別有効性パラメーター（FAS、3001 試験）

Parameter Visit	IVIG-pretreated N = 13	IVIG-untreated N = 15
INCAT total score, mean (SD), points		
Week 4	2.9 (1.85)	2.9 (1.06)
Change from Reference Visit to Week 4	−1.5 (1.56)	−0.1 (0.35)
Response rate (defined as a ≥ 1 point decrease in adjusted INCAT score), n (%)		
Week 4	7 (53.8)	2 (13.3)
Mean grip strength (dominant hand), mean (SD), kPa		
Week 4	74.1 (38.79)	83.3 (30.67)
Change from Reference Visit to Week 4	11.4 (19.84)	11.5 (33.09)
MRC sum score, mean (SD), points		
Week 4	71.4 (7.10)	71.0 (6.81)
Change from Reference Visit to Week 4	5.5 (5.72)	3.9 (6.52)

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；MRC = 英国医学研究審議会；n = 評価を受けた被験者数；SD = 標準偏差
Source: 表 2.7.3 - 7, 表 2.7.3 - 8, 表 2.7.3 - 9, and 表 2.7.3 - 10

2.7.3.3.1.4　推奨用法・用量に関連する臨床情報の解析（急性期治療）

3001 試験及び 3003 試験の IgPro10 再安定化期間の有効性の結果は、2 g/kg bw の IgPro10 での急性期治療により CIDP 被験者の障害が速やかに軽減することの十分な根拠となった。

- 3001 試験及び 3003 試験のいずれにおいても、（IVIG 治療歴のある被験者の）すべての有効性パラメーターの平均値は、IVIG 休薬期間中に悪化した後、IgPro10 を用いた急性期治療の開始後に改善した。
- IVIG 治療歴のある被験者のレスポンダー率は、3001 試験では 53.8%、3003 試験では 49.8%（日本人被験者では 33.3%）であった。
- 3003 試験では、改善の基準は変わらなかった（調整 INCAT スコアのみ）ものの、治験実施計画書の改訂 3 以降に IVIG 休薬期間中の悪化の基準として INCAT スコアの他に R-ODS パーセンタイルスコア及び平均握力が加えられたため、これらのレスポンダー率が低値となった。INCAT スコアの悪化と INCAT スコアでの改善のみを考慮すると、レスポンダー率は全体集団で 90%以上、日本人被験者で 83%であった。いずれかの有効性評価項目での考慮の場合、レスポンダー率は全体集団で 90.8%、日本人被験者では 93.3%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%（18 例中 9 例）が急性期治療後に反応を示した。IVIG 治療歴のある被験者では、レスポンダーの 70%（10 例中 7 例）が急性期治療後に反応を示した。3003 試験（全例が IVIG 治療歴のある被験者）では、レスポンダーの 68.2%（151 例中 103 例）が急性期治療後に反応を示した。

これらの結果に基づき、急性期治療の IgPro10 の推奨用量は 2 g/kg bw となる。急性期治療の投与は 5 日間に分割して行うことが推奨される。これらの推奨用法・用量は、最新の EFNS/PNS ガイドライン（EFNS/PNS Guidelines from 2010 with errata from[Van den Berg 2011]）、日本の CIDP ガイドライン（Societas Neurologica Japonica, 2013）、3 つの系統的総括（Gaebel et al, 2010, Patwa et al, 2012, Eftimov et al, 2013）及び 2 つの大規模 CIDP 試験（Hughes et al, 2008, Kuwabara et al, 2017）と一致している。加えて、CIDP 患者に対して IVIG 療法を開始する場合、IVIG 2 g/kg bw の導入用量は 1 又は 0.25 g/kg bw よりも有効であることが示されている（Kubori et al, 1999）。

維持療法の結果は 2.7.3.3.2 項に示す。

2.7.3.3.2　維持療法

2.7.3.3.2.1　試験対象集団

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

3001 試験では被験者 26 例、3003 試験では 201 例が IgPro10 による維持療法を開始した。維持療法を開始した被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は 3001 試験と 3003 試験で概して同様であった（表 2.7.3 - 15）。

3003 試験／日本人被験者

維持療法を開始した被験者 201 例中 14 例（7.0%）が日本人被験者であった（表 2.7.3 - 15）。

維持療法を開始した日本人被験者の人口統計学的特性は、全体集団と比較して以下の点が異なっていた。

- 日本人被験者の年齢は、全体集団よりも低かった（平均値［範囲］：日本人被験者 49.2 歳［32～71 歳］、全体集団 56.6 歳［25～83 歳］）。
- 日本人被験者の体重は、全体集団よりも低かった（平均値［範囲］：日本人被験者 61.6 kg［42～100 kg］、全体集団 82.4 kg［42～133 kg］）。
- 日本人被験者の BMI は、全体集団よりも低かった（平均値［範囲］：日本人被験者 23.5 kg/m^2［19～32 kg/m^2］、全体集団 27.4 kg/m^2［18～49 kg/m^2］）。
- 日本人被験者の女性の割合は、全体集団よりも高かった（日本人被験者 57.1%、全体集団 36.8%）。

表 2.7.3 - 15　維持療法を開始した被験者の人口統計学的特性（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Study 3001	Study 3003		
Parameter	Overall N = 28	Overall N = 207	Japan N = 15	Non-Japan N = 192
Subjects starting maintenance treatment, n (%)	26 (92.9)	201 (97.1)	14 (93.3)	187 (97.4)
Sex, n (%)				
Female	9 (34.6)	74 (36.8)	8 (57.1)	66 (35.3)
Male	17 (65.4)	127 (63.2)	6 (42.9)	121 (64.7)
Race, n (%)				
White	26 (100.0)	181 (90.0)	0	181 (96.8)
Asian (all)	0	16 (8.0)	14 (100.0)	2 (1.1)
Asian (Japanese)	0	14 (7.0)	14 (100.0)	0
Other	0	3 (1.5)	0	3 (1.6)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
Age (years)				
Mean (SD)	59.3 (14.66)	56.6 (12.62)	49.2 (13.47)	57.2 (12.42)
Median (min, max)	59.0 (22, 79)	58.2 (25, 83)	47.8 (32, 71)	58.9 (25, 83)
Weight (kg)				
Mean (SD)	82.1 (16.54)	82.4 (18.41)	61.6 (15.63)	83.9 (17.68)
Median (min, max)	83.0 (50, 118)	82.2 (42, 133)	58.0 (42, 100)	84.0 (44, 133)
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	27.1 (4.50)	27.4 (5.04)	23.5 (3.73)	27.7 (5.02)
Median (min, max)	27.9 (18, 36)	27.0 (18, 49)	23.0 (19, 32)	27.1 (18, 49)

BMI = 体格指数；FAS = 最大の解析対象集団；max = 最大値；min = 最小値；N = 集団の総被験者数；n = 被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 14.1.2.1J; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.4.2.1J and 14.2.4.2.2J

2.7.3.3.2.1.2　原疾患

維持療法を開始した被験者の原疾患特性は 3001 試験と 3003 試験で概して同様であった（表 2.7.3 - 16）。2 つの試験の主な違いは、3001 試験では 26 例中 11 例（42.3%）が IVIG 治療歴のある被験者であったのに対して、3003 試験では全 201 例が IVIG 治療歴のある被験者であったことである。

日本人被験者の原疾患特性は、CIDP と診断されてからの期間（中央値［範囲］：日本人被験者 0.8 年［0.2～6.0 年］、全体集団 3.1 年［0.1～33.5 年］）を除き、全体集団と同様であった（表 2.7.3 - 16）。

表 2.7.3 - 16　維持療法を開始した被験者の原疾患特性（FAS、3001 試験 ; PSDS、3003 試験）

	Study 3001	Study 3003		
Parameter	Overall N = 28	Overall N = 207	Japan N = 15	Non-Japan N = 192
Subjects starting maintenance treatment, n (%)	26 (92.9)	201 (97.1)	14 (93.3)	187 (97.4)
Diagnosis of definite CIDP [a], n (%)	21 (80.8)	180 (89.6)	13 (92.9)	167 (89.3)
Time since diagnosis of CIDP, median (range) years	2.5 (0.1, 13.9)	3.1 (0.1, 33.5)	0.8 (0.2, 6.0)	3.16 (0.1, 33.5)
Prior IVIG treatment, n (%)				
Pretreated	11 (42.3)	201 (100.0)	14 (100.0)	187 (100.0)
Untreated [b]	15 (57.7)	0	0	0
Screening INCAT total score, mean (min, max), points	3.7 (1, 6) [c]	2.7 (0, 8)	2.5 (0, 8)	2.8 (0, 8)

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 ; IVIG = 静注用人免疫グロブリン ; max = 最大値 ; min = 最小値 ; N = 集団の総被験者数 ; n = 被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団

[a] 欧州神経学会／末梢神経学会の診断基準による。

[b] 新たに CIDP と診断された被験者（2 ヵ月以上にわたり進行）又は組入れ前に 1 年以上 IVIG の投与を中断していた進行性の疾患（2 ヵ月以内に増悪）を有する被験者。

[c] 値はスクリーニング時の値ではなく、3001 試験において維持療法を開始した 26 例のベースラインの値を示す。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR IgPro10_3001 Tables 14.1.2.4J and 14.1.2.2J; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.4.2.1J and 14.2.4.2.2J

2.7.3.3.2.2　全有効性試験の結果の比較検討

3001 試験及び 3003 試験では、CIDP の維持療法における IgPro10 の有効性により、これら 2 試験で 235 例の CIDP 被験者が急性期治療期間中に達成した初回改善が維持療法期間中に継続又は良好に維持されたことが示されている。被験者は、急性期治療（2 g/kg bw）後、Week 4 から 3 週ごとに 3001 試験では 7 回、3003 試験では 3 又は 4 回 IgPro10 の維持用量 1 g/kg bw の投与を受けた。3001 試験の Week 7～25 及び 3003 試験の Week 7～10 又は 13 の結果を用いて IgPro10 での維持療法の有効性を評価した。

3001 試験の主要評価項目は、調整 INCAT スコアの臨床的に意味のある改善が認められた被験者の割合であるレスポンダー率であった。

- ベースラインから Week 25 又は試験中止前の最後の試験来院までの期間（3001 試験）
- IgPro10 再安定化期間中のいずれかの時点（3003 試験）

本項では、3001 試験及び 3003 試験の全体集団のデータを示す。3003 試験では、すべての被験者が IVIG 治療歴のある被験者であったため、比較のため 3001 試験の IVIG 治療歴のある被験者の結果も示す。3001 試験の IVIG 治療歴のない被験者の結果は 2.7.3.2.1 項及び 2.7.3.3.2.3.3 項に示す。

2.7.3.3.2.2.1　主要有効性解析（レスポンダー率）

3001 試験では、Week 25 又は試験中止前の最後の試験来院までの全体集団（FAS）のレスポンダー率は 60.7%（IVIG 治療歴のある被験者では 76.9%）であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.2.1.1）。3003 試験（全例が IVIG 治療歴のある被験者）のレスポンダー率は 72.9%であった。3003 試験では、レスポンダー率は IgPro10 再安定化期間中のいずれかの時点のレスポンダーをすべて集計した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.17.1）。2 つの試験の IVIG 治療歴のある被験者における調整 INCAT スコアでのレスポンダー率は同程度であった（図 2.7.3 - 9）。

2.7.3.3.2.2.2　副次的有効性解析

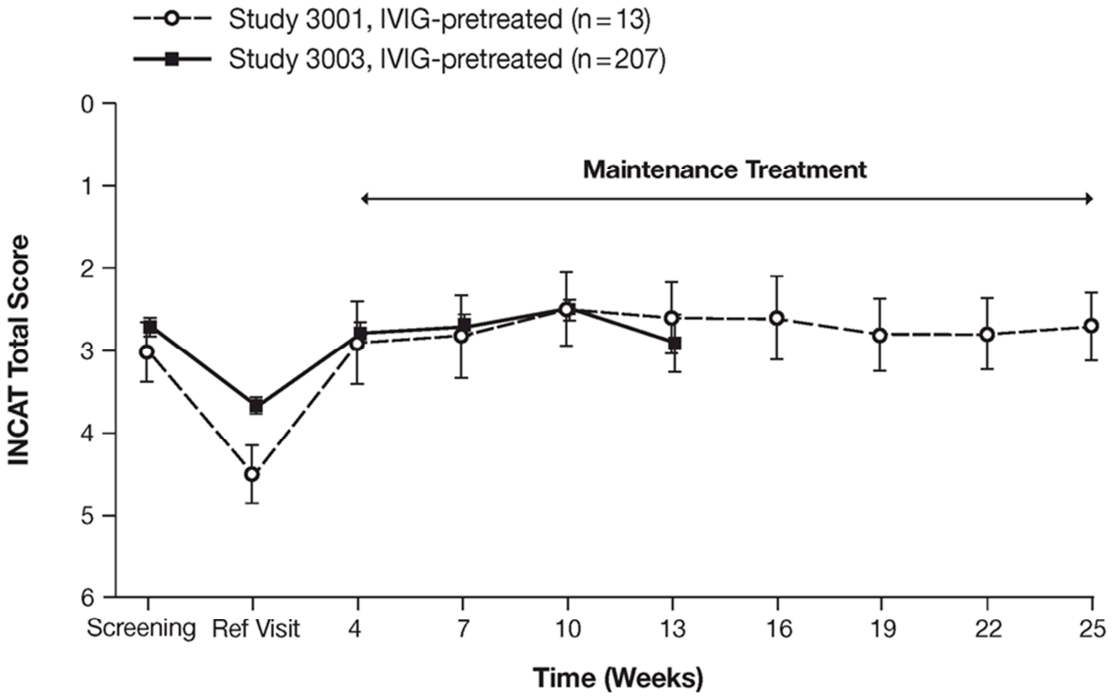
3001 試験の主要評価項目は、2 つの試験のすべての副次的有効性評価項目（INCAT スコア、平均握力、MRC 合計スコア及び R-ODS パーセンタイルスコア［3003 試験のみ］）において一貫した改善が認められたことにより裏付けられた。

2.7.3.3.2.2.2.1　INCAT スコア

2.7.3.3.2.2.2.1.1　ベースラインからの変化量

いずれの試験においても、IgPro10 投与後に INCAT スコアの平均値は改善した。維持療法の間 INCAT スコアは安定していた（図 2.7.3 - 8）。

図 2.7.3 - 8　IVIG 治療歴のある被験者における 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；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；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、INCAT スコアのベースラインから Week 25 又は試験終了来院までの変化量の平均値（SD）は、全体集団で－1.4（1.45）、IVIG 治療歴のある被験者で−1.8（1.42）ポイントであった（表 2.7.3 - 17）。

3003 試験（全例が IVIG 治療歴のある被験者）では、INCAT スコアのベースラインから Week 10 までの変化量の平均値（SD）は−1.2（1.12）ポイントであった。IgPro10 再安定化期間を Week 13 で完了した 38 例では、ベースラインからの変化量の平均値（SD）は−1.3（1.07）ポイントであった。

3003 試験／日本人被験者

日本人被験者では、INCAT スコアのベースラインから Week 10 までの変化量の平均値（SD）は−0.5（1.27）ポイントであった（表 2.7.3 - 17）が、先の期間で調整 INCAT スコアの悪化が認められたのは日本人被験者 15 例中 6 例のみであったことに留意すべきであり、このことが全体集団と比較して日本人被験者の INCAT スコアの改善が小さい理由の説明となる可能性がある。

表 2.7.3 - 17　来院別の INCAT スコアの変化量（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Mean (SD) INCAT Total Score, Points											
	Study 3001						Study 3003					
Visit	N	Overall	N	IVIG-pretreated	N	IVIG-untreated	N	Overall	N	Japan	N	Non-Japan
Screening	28	2.9 (1.18)	13	3.0 (1.29)	15	2.9 (1.13)	207	2.7 (1.67)	15	2.7 (2.43)	192	2.8 (1.60)
Reference Visit	28	3.7 (1.39)	13	4.5 (1.27)	15	3.0 (1.13)	207	3.7 (1.55)	15	2.8 (2.01)	192	3.8 (1.49)
Acute Treatment												
Week 4	28	2.9 (1.45)	13	2.9 (1.85)	15	2.9 (1.06)	199	2.8 (1.74)	14	1.8 (1.53)	185	2.9 (1.73)
Maintenance Treatment												
Week 7	28	2.5 (1.53)	13	2.8 (1.86)	15	2.3 (1.16)	198	2.7 (1.85)	14	2.0 (2.00)	184	2.7 (1.83)
Week 10	28	2.4 (1.39)	13	2.5 (1.61)	15	2.3 (1.22)	190	2.5 (1.78)	13	1.8 (2.01)	177	2.5 (1.76)
Week 13	28	2.4 (1.40)	13	2.6 (1.56)	15	2.2 (1.26)	38 [a]	2.9 (2.18)	1	7.0	37	2.8 (2.10)
Week 16	28	2.2 (1.62)	13	2.6 (1.76)	15	1.9 (1.46)		NA		NA		NA
Week 19	28	2.3 (1.56)	13	2.8 (1.57)	15	1.9 (1.46)		NA		NA		NA
Week 22	28	2.3 (1.49)	13	2.8 (1.54)	15	1.9 (1.39)		NA		NA		NA
Week 25 / Completion Visit	28	2.3 (1.49)	13	2.7 (1.49)	15	1.9 (1.44)	205	2.6 (1.86)	15	2.5 (2.61)	190	2.6 (1.80)
Change from Reference Visit to												
Week 4 [a]	28	−0.8 (1.29)	13	−1.5 (1.56)	15	−0.1 (0.35)	199	−0.9 (1.10)	14	−0.8 (0.97)	185	−0.9 (1.11)
Week 10 (Study 3003)		NA		NA		NA	190	−1.2 (1.12)	13	−0.5 (1.27)	177	−1.3 (1.10)
Week 13 (Study 3003)		NA		NA		NA	38 [a]	−1.3 (1.07)	1	2.0	37	−1.4 (0.93)
Week 25 / Completion Visit	28	−1.4 (1.45)	13	−1.8 (1.42)	15	−1.1 (1.44)	205	−1.1 (1.20)	15	−0.3 (1.35)	190	−1.2 (1.17)

Footnote on next page.

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；ITT = Intention-to-Treat；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；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] 3001 試験の ITT 解析対象集団について算出した。

注：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 38 例中 34 例が Week 13 までに安定化を達成した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.1.3.3 及び Listing 16.2.1.2.1 参照）。

3003 試験の試験終了来院は皮下投与期間後の Week 25 であった。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.2.2.1, 14.2.2.2, and 14.2.2.2J; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.4.2.1, 14.2.4.2.2, 14.2.6.3.3.1, and 14.2.6.3.3.3

2.7.3.3.2.2.2.1.2　維持療法後のレスポンダー率

3001 試験では、全体集団（FAS）の INCAT スコアによるレスポンダー率は 64.3%（IVIG 治療歴のある被験者では 76.9%）であり、このレスポンダー率は Week 19（IVIG 治療歴のある被験者では Week 10）までに得られ、Week 25 又は試験終了来院まで維持された（試験終了来院までにベースラインの値に戻った 1 例を除く）（表 2.7.3 - 18）。3003 試験（全例が IVIG 治療歴のある被験者）では、Week 13 でのレスポンダー率は 72.9%であった。

2 つの試験の IVIG 治療歴のある被験者における調整 INCAT スコアでのレスポンダー率は同程度であった（図 2.7.3 - 9）。

3003 試験／日本人被験者

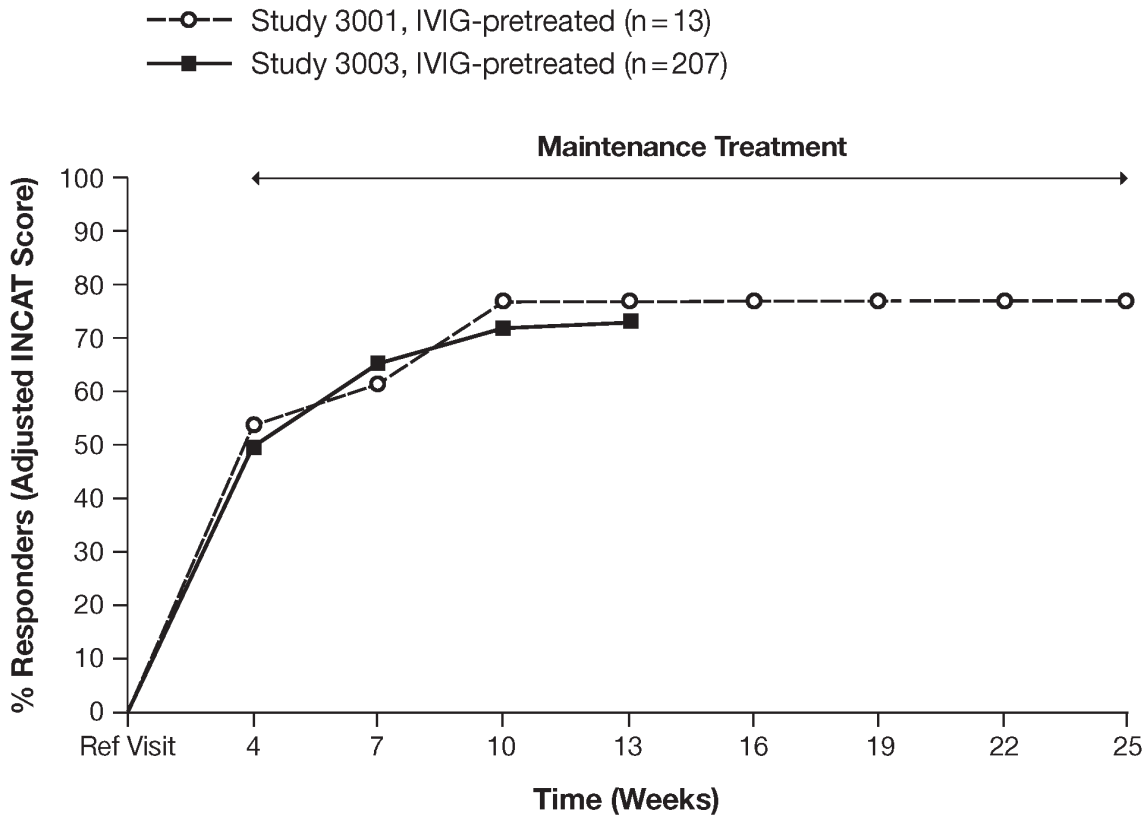
日本人被験者（全例が IVIG 治療歴のある被験者）でのレスポンダー率は 40.0%であった（表 2.7.3 - 18）が、先行する IVIG 休薬期間で調整 INCAT スコアの悪化が認められたのは 15 例中 6 例のみであった。IVIG 休薬期間中の INCAT スコアの悪化及び IgPro10 再安定化期間中の INCAT スコアの改善のみを考慮した場合には、維持療法期間中の日本人被験者のレスポンダー率は 100.0%（6 例中 6 例）であった。

表 2.7.3 - 18　来院別の調整 INCAT スコアに基づくレスポンダー数（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Number of Responders (%)					
	Study 3001			Study 3003		
Visit	Overall N = 28	IVIG-pretreated N = 13	IVIG-untreated N = 15	Overall N = 207	Japan N = 15	Non Japan N = 192
Acute Treatment						
Week 4	9 (32.1)	7 (53.8)	2 (13.3)	103 (49.8)	5 (33.3)	98 (51.0)
Maintenance Treatment						
Week 7	14 (50.0)	8 (61.5)	6 (40.0)	135 (65.2)	NA	130 (67.7)
Week 10	16 (57.1)	10 (76.9)	6 (40.0)	149 (72.0)	6 (40.0)	143 (74.5)
Week 13	16 (57.1)	10 (76.9)	6 (40.0)	151 (72.9)	6 (40.0)	145 (74.5)
Week 16	16 (57.1)	10 (76.9)	6 (40.0)	NA	NA	NA
Week 19	18 (64.3)	10 (76.9)	8 (53.3)	NA	NA	NA
Week 22	18 (64.3)	10 (76.9)	8 (53.3)	NA	NA	NA
Week 25	18 (64.3)	10 (76.9)	8 (53.3)	NA	NA	NA

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；NA = 該当せず；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団
注：3001 試験：本解析にはベースラインから試験終了来院までのいずれかの時点でのレスポンダーをすべて含めた（すなわち 18 例；レスポンダー率の主要解析に基づく総レスポンダー数［すなわち 17 例］には試験終了来院時のレスポンダーのみを含めた）。
3003 試験：本解析にはベースラインから IgPro10 再安定化期間の最終来院までのいずれかの時点でのレスポンダーをすべて含めた。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.2.2.3 and 14.2.2.4; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.6.7.18.3 and 14.2.6.7.20.1

図 2.7.3 - 9　IVIG 治療歴のある被験者における来院別の調整 INCAT スコアでのレスポンダー率（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；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
注：3001 試験：本解析にはベースラインから試験終了来院までのいずれかの時点でのレスポンダーをすべて含めた（すなわち 18 例；レスポンダー率の主要解析に基づく総レスポンダー数［すなわち 17 例］には試験終了来院時のレスポンダーのみを含めた）。
3003 試験：本解析にはベースラインから IgPro10 再安定化期間の最終来院までのいずれかの時点でのレスポンダーをすべて含めた。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 14.2.2.4; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.18.3

2.7.3.3.2.2.2.1.3　初回反応までの時間

いずれの試験においても、調整 INCAT スコアでの初回反応までの時間の解析では、ベースラインから試験終了来院まで（3001 試験）又は IgPro10 再安定化期間終了まで（3003 試験）のいずれかの時点でのすべてのレスポンダーを集計した。調整 INCAT スコアでの反応の定義については用語の定義を参照のこと。

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（25 パーセンタイル：3 週、75 パーセンタイル：9 週）、すなわち急性期治療後で維持療法開始前であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.2.2.4.1）。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 26.0 日／3.7 週（25 パーセンタイル：22.0 日／

3.1 週、75 パーセンタイル：66.0 日／9.4 週）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.17.3）。

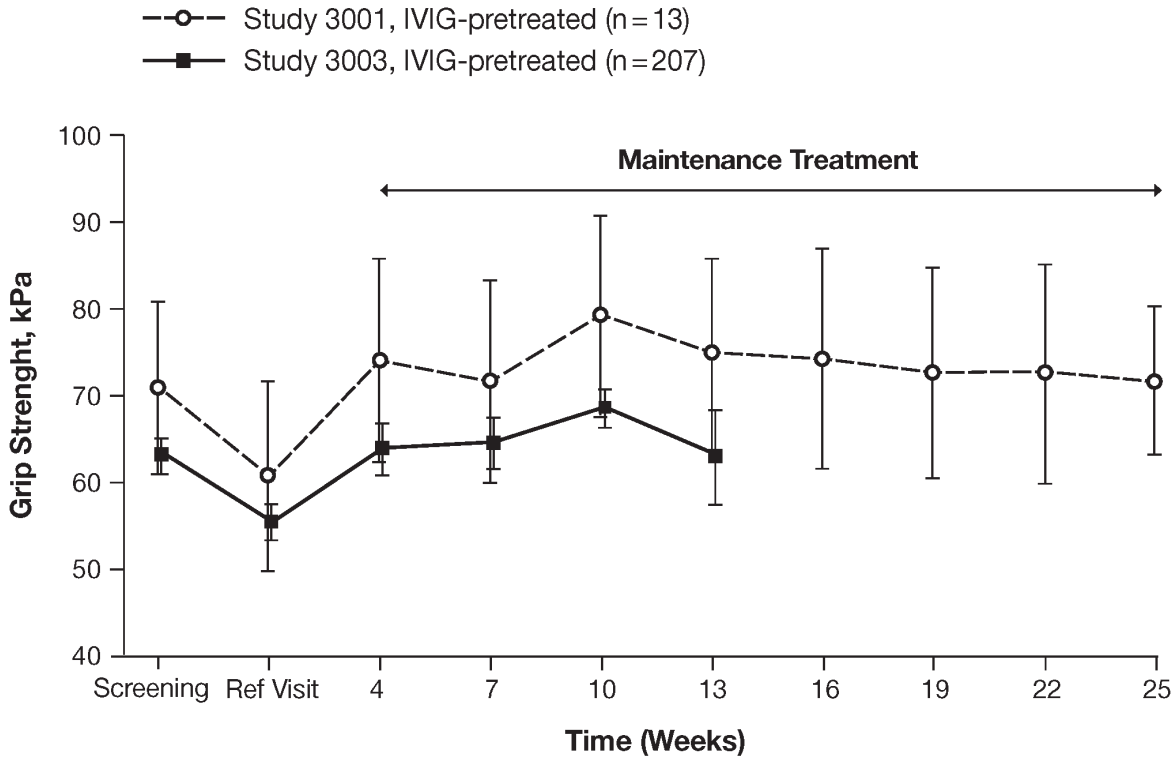
3003 試験／日本人被験者

日本人被験者における初回反応までの時間の中央値は、全例が初回導入用量投与後に反応を示したため推定不能であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.19.1）。

2.7.3.3.2.2.2.2　握力

いずれの試験においても、利き手の平均握力は IVIG 休薬期間中に低下し、その後 IgPro10 投与期間中に増加した。握力は、特に導入用量投与後（急性期治療後の Week 4 での評価時）に大きく増加し、残りの維持療法期間中には比較的安定していた（図 2.7.3 - 10）。

図 2.7.3 - 10　IVIG 治療歴のある被験者の平均握力（SE）（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）



FAS = 最大の解析対象集団；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；kPa = キロパスカル；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

[a] 3003 試験では、38 例が Week 10 までに安定化を達成せず、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）。

注：3001 試験：3 回測定した握力の最大値；3003 試験：3 回測定した握力の平均値

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 14.2.2.5; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.4.1.1

3001 試験では、利き手の握力のベースラインから Week 25 又は試験終了来院までの変化量の平均値（SD）は、全体集団で 14.1（34.39）kPa、IVIG 治療歴のある被験者で 10.8（22.61）kPa であった（表 2.7.3 - 19）。利き手と反対の手の握力のベースラインから Week 25 又は試験終了来院までの変化量の平均値（SD）は、全体集団で 10.4（32.1）kPa、IVIG 治療歴のある被験者で 6.7（22.40）kPa であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.2.2.7）。右手と左手（3001 試験）においても同様の結果が得られた（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.2.2.7）。

3003 試験（全例が IVIG 治療歴のある被験者）では、利き手の握力のベースラインから Week 10 までの変化量の平均値（SD）は 12.2（16.18）kPa であった（表 2.7.3 - 19）。IgPro10 再安定化期間を Week 13 で完了した 38 例では、Week 13 時点におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）は 13.2（17.46）kPa であった。利き手と反対の手の握力のベースラインから Week 10 までの変化量の平均値（SD）は 12.2（16.58）kPa であった。IgPro10 再安定化期間を Week 13 で完了した 39 例では、Week 13 時点におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）は 11.2（17.66）kPa であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.4.1.1）[1]。

3003 試験／日本人被験者

日本人被験者では、利き手の握力のベースラインから Week 10 までの変化量の平均値（SD）は 15.9（19.44）kPa であり（表 2.7.3 - 19）、全体集団よりも変化量は大きかった。利き手と反対の手においても同様の結果が得られた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.4.1.3）。

[1] 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 38 例中 34 例が Week 13 までに安定化を達成した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.1.3.3 及び Listing 16.2.1.2.1 参照）。調整 INCAT スコアによる Week 10 の結果に基づき試験を中止した 1 例（被験者 1240[redacted]）の試験終了来院時の握力の結果が得られており、Week 13 の結果として追加的に記録されたため、本来院の被験者数が 39 となった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listings 16.2.1.2.1 及び 16.2.6.6 参照）。

表 2.7.3 - 19　来院別の利き手の握力の変化量（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Mean (SD) Grip Strength, Dominant Hand, kPa											
	Study 3001						Study 3003					
	Maximum Value						Mean Value					
Visit	N	Overall	N	IVIG-pretreated	N	IVIG-untreated	N	Overall	N	Japan	N	Non-Japan
Screening	28	72.9 (33.54)	13	71.0 (35.66)	15	74.5 (32.75)	207	63.7 (31.14)	15	32.5 (24.35)	192	66.2 (30.32)
Reference Visit	28	66.7 (37.24)	13	60.9 (39.30)	15	71.8 (35.95)	205	55.4 (30.58)	15	36.2 (21.55)	190	57.0 (30.71)
Acute Treatment												
Week 4	26	79.4 (33.91)	11	74.1 (38.79)	15	83.3 (30.67)	102	64.1 (29.61)	14	54.7 (18.24)	88	65.6 (30.85)
Maintenance Treatment												
Week 7	26	82.8 (35.23)	11	71.8 (38.73)	15	90.9 (31.31)	101	64.8 (29.71)	14	54.1 (28.22)	87	66.5 (29.74)
Week 10	26	83.4 (31.56)	11	79.5 (38.43)	15	86.3 (26.53)	178	68.7 (29.84)	13	54.8 (27.95)	165	69.8 (29.79)
Week 13	26	81.9 (31.33)	11	75.0 (36.62)	15	87.0 (27.02)	39 [a]	63.2 (34.48)	1	10.00 (NA)	38	64.6 (33.80)
Week 16	25	82.0 (31.74)	10	74.3 (39.95)	15	87.2 (25.09)		NA		NA		NA
Week 19	25	81.2 (33.22)	10	72.8 (38.40)	15	86.9 (29.31)		NA		NA		NA
Week 22	25	82.7 (32.82)	10	73.0 (39.90)	15	89.1 (26.68)		NA		NA		NA
Week 25 / Completion Visit	28	80.9 (31.06)	13	71.8 (30.88)	15	88.7 (29.99)	204	66.6 (30.47)	15	47.9 (31.09)	189	68.1 (30.01)
Change from Reference Visit to												
Week 4 [b]	28	11.5 (27.25)	13	11.4 (19.84)	15	11.5 (33.09)	102	8.0 (13.89)	14	16.6 (12.38)	88	6.6 (13.68)
Week 10 (Study 3003)		NA		NA		NA	177	12.2 (16.18)	13	15.9 (19.44)	164	11.9 (15.93)
Week 13 (Study 3003)		NA		NA		NA	38 [b]	13.2 (17.46)	1	−15.30 (NA)	37	14.0 (17.04)
Week 25 / Completion Visit	28	14.1 (34.39)	13	10.8 (22.61)	15	17.0 (42.71)	202	11.3 (16.89)	15	11.7 (21.12)	187	11.2 (16.57)

Footnote on next page

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 ; IVIG = 静注用人免疫グロブリン ; 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] 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 38 例中 34 例が Week 13 までに安定化を達成した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.1.3.3 及び Listing 16.2.1.2.1 参照）。調整 INCAT スコアによる Week 10 の結果に基づき試験を中止した 1 例（被験者 1240[redacted]）の試験終了来院時の握力の結果が得られており、Week 13 の結果として追加的に記録されたため、本来院の被験者数が 39 となった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listings 16.2.1.2.1 及び 16.2.6.6 参照）。

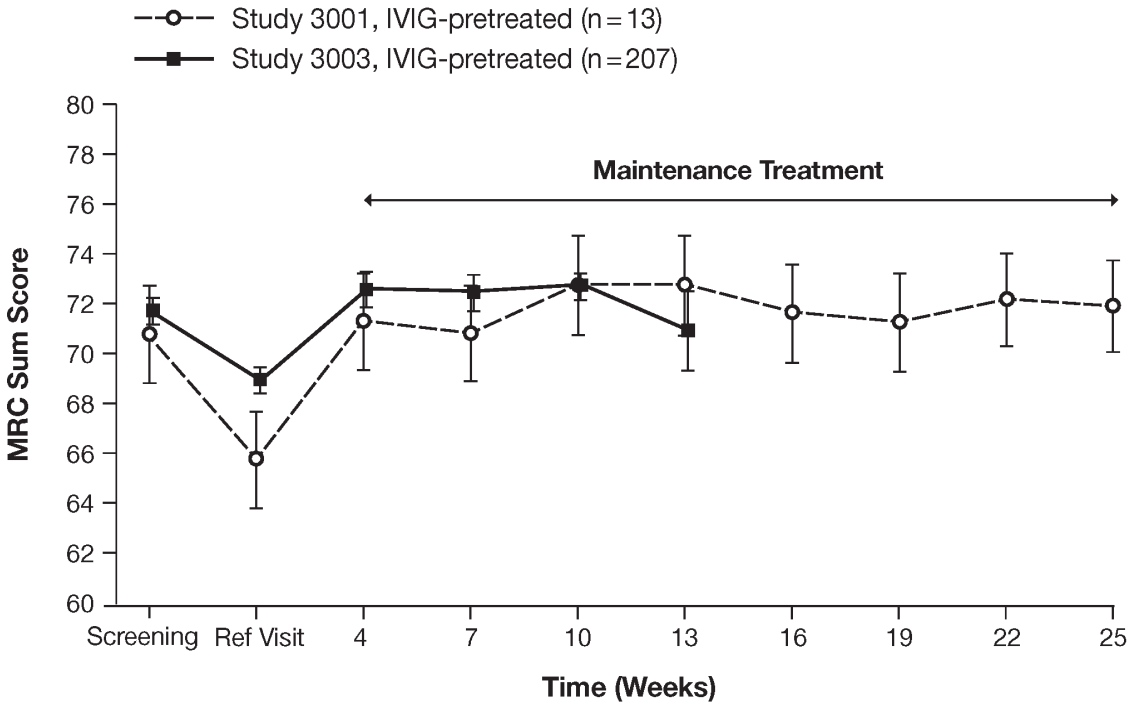
[b] 3001 試験の ITT 解析対象集団について算出した。

注：3001 試験では 3 回測定した握力の最大値、3003 試験では 3 回測定した握力の平均値を記録した。
3003 試験の試験終了来院は皮下投与期間終了後の Week 25 で実施した。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.2.2.5, 14.2.2.7, and 14.2.2.5J; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.4.2.1, 14.2.4.2.2, 14.2.6.4.1.1, and 14.2.6.4.1.3

2.7.3.3.2.2.2.3　MRC 合計スコア

いずれの試験においても、MRC 合計スコアは IVIG 休薬期間中に低下（CIDP 症状の増悪）し、その後 IgPro10 投与中に増加（CIDP 症状の改善）した。MRC 合計スコアは、特に急性期治療後（Week 4 での評価時）に大きく増加し、残りの維持療法期間中は比較的安定していた（図 2.7.3 - 11）。

図 2.7.3 - 11　IVIG 治療歴のある被験者の MRC 合計スコアの平均値（SE）（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）



FAS = 最大の解析対象集団；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；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 14.2.2.9; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.5.1.1

3001 試験では、MRC 合計スコアのベースラインから Week 25 又は試験終了来院までの変化量の平均値（SD）は、全体集団で 6.9（7.28）ポイント、IVIG 治療歴のある被験者で 6.1（5.56）ポイントであった（表 2.7.3 - 20）。

3003 試験（全例が IVIG 治療歴のある被験者）では、MRC 合計スコアのベースラインから Week 10 までの変化量の平均値（SD）は 3.6（4.34）ポイントであった。IgPro10 再安定化期間を Week 13 で完了した 38 例では、ベースラインから Week 13 までの変化量の平均値（SD）は 3.6（4.63）ポイントであった（表 2.7.3 - 20）。

3003 試験／日本人被験者

日本人被験者における MRC 合計スコアのベースラインから Week 10 までの変化量の平均値（SD）は、4.0（7.31）ポイントであり、全体集団と比較して同程度であった（表 2.7.3 - 20）。

表 2.7.3 - 20　来院別の IVIG 治療歴のある被験者の MRC 合計スコアの変化量（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Mean (SD) MRC Sum Score, Points											
	Study 3001						Study 3003					
Visit	N	Overall	N	IVIG-pretreated	N	IVIG-untreated	N	Overall	N	Japan	N	Non-Japan
Screening	28	68.9 (7.54)	13	70.8 (7.11)	15	67.3 (7.78)	207	71.8 (7.58)	15	67.3 (11.31)	192	72.1 (7.13)
Reference Visit	28	66.5 (7.51)	13	65.8 (7.08)	15	67.1 (8.07)	205	69.0 (8.36)	15	67.6 (9.15)	190	69.1 (8.31)
Acute Treatment												
Week 4	28	71.2 (6.82)	13	71.4 (7.10)	15	71.0 (6.81)	102	72.6 (7.45)	14	74.6 (5.75)	88	72.3 (7.66)
Maintenance Treatment												
Week 7	28	72.1 (6.48)	13	70.8 (7.04)	15	73.3 (5.96)	100	72.5 (7.71)	14	73.0 (8.43)	86	72.4 (7.63)
Week 10	28	73.6 (6.45)	13	72.8 (7.26)	15	74.3 (5.82)	179	72.8 (7.69)	13	73.6 (9.45)	166	72.8 (7.56)
Week 13	28	73.4 (6.29)	13	72.8 (7.34)	15	73.9 (5.42)	38 [a]	71.0 (10.05)	1	60.0 (NA)	37	71.3 (10.02)
Week 16	28	73.2 (6.32)	13	71.7 (7.10)	15	74.5 (5.49)		NA		NA		NA
Week 19	28	72.3 (7.55)	13	71.3 (7.28)	15	73.2 (7.91)		NA		NA		NA
Week 22	28	73.3 (7.01)	13	72.2 (6.90)	15	74.3 (7.20)		NA		NA		NA
Week 25 / Completion Visit	28	73.4 (7.25)	13	71.9 (6.96)	15	74.7 (7.48)	205	72.4 (8.10)	15	70.1 (12.41)	190	72.6 (7.68)
Change from Reference Visit to												
Week 4 [b]	28	4.7 (6.10)	13	5.5 (5.72)	15	3.9 (6.52)	102	2.8 (4.27)	14	5.9 (6.17)	88	2.4 (3.70)
Week 10 (Study 3003)		NA		NA		NA	178	3.6 (4.34)	13	4.0 (7.31)	165	3.6 (4.05)
Week 13 (Study 3003)		NA		NA		NA	37 [a]	3.6 (4.63)	1	−8.0 (NA)	36	3.9 (4.25)
Week 25 / Completion Visit	28	6.9 (7.28)	13	6.1 (5.56)	15	7.7 (8.62)	203	3.4 (4.90)	15	2.5 (8.03)	188	3.5 (4.59)

Footnote on next page

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；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；MRC = 英国医学研究審議会；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] 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 38 例中 34 例が Week 13 までに安定化を達成した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.1.3.3 及び Listing 16.2.1.2.1 参照）。これら 38 例中 37 例のベースラインから Week 13 までの MRC 合計スコアの変化量が得られた。

[b] 3001 試験の ITT 解析対象集団について算出した。

注：3003 試験の試験終了来院は皮下投与期間終了後の Week 25 で実施した。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.2.2.9, 14.2.2.11, and 14.2.2.11J; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.4.2.1, 14.2.4.2.2, 14.2.6.5.1.1, and 14.2.6.5.1.3

2.7.3.3.2.2.2.4　R-ODS パーセンタイルスコア（3003 試験）

R-ODS パーセンタイルスコアは 3003 試験でのみ評価した。

IgPro10 の維持用量の投与により、急性期治療で改善した R-ODS パーセンタイルスコアが安定的に維持された（表 2.7.3 - 21）。

Week 10 で、R-ODS パーセンタイルスコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は 5.7（13.45）ポイントであった。IgPro10 再安定化期間を Week 13 で完了した 38 例では、ベースラインから Week 13 までの変化量の平均値（SD）は 3.8（9.96）ポイントであった。

3003 試験／日本人被験者

日本人被験者における R-ODS パーセンタイルスコアのベースラインから Week 10 までの変化量の平均値（SD）は 10.6（19.75）であり、全体集団より大きかった（表 2.7.3 - 21）。

表 2.7.3 - 21　来院別の IVIG 治療歴のある被験者の R-ODS パーセンタイルスコアの変化量（PSDS、3003 試験）

	Mean (SD) R-ODS Centile Score, Points					
Visit	N	Overall	N	Japan	N	Non-Japan
Screening	186	65.7 (19.45)	15	66.3 (27.53)	171	65.7 (18.69)
Reference Visit	181	57.9 (18.19)	15	65.9 (28.28)	166	57.1 (16.93)
Acute Treatment						
Week 4	89	65.1 (19.87)	14	78.7 (24.03)	75	62.5 (18.06)
Maintenance Treatment						
Week 7	88	65.0 (21.08)	14	76.0 (28.33)	74	62.9 (18.96)
Week 10	157	65.6 (20.92)	12	81.2 (27.22)	145	64.3 (19.90)
Week 13	31 [a]	57.2 (20.43)	1	24.0 (NA)	30	58.3 (19.81)
Change from Reference Visit to						
Week 4	83	5.1 (9.78)	14	9.3 (13.18)	69	4.2 (8.83)
Week 10	146	5.7 (13.45)	12	10.6 (19.75)	134	5.3 (12.75)
Week 13 [a]	29	3.8 (9.96)	1	−13.0 (NA)	28	4.4 (9.60)

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；N = 評価を受けた被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale

注：3001 試験では R-ODS パーセンタイルスコアの解析を実施していない。

[a] 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 38 例中 34 が Week 13 までに安定化を達成した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.1.3.3 参照）。これら 38 例中 31 例の Week 13 時点での R-ODS パーセンタイルスコアが得られ、29 例のベースラインから Week 13 までの R-ODS パーセンタイルスコアの変化量が得られた（R-ODS パーセンタイルスコアは治験実施計画書の改訂 3 以降に組み入れた被験者でのみ評価した）。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.4.2.1, 14.2.4.2.2, 14.2.6.6.1.1, and 14.2.6.6.1.3

2.7.3.3.2.3　部分集団における結果の比較

有効性のパラメーター（INCAT スコア、平均握力、MRC 合計スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、これらいずれかのパラメーターでの初回反応）について、年齢層別、男女別及び IVIG 治療歴の有無別の部分集団解析を実施した。

2.7.3.3.2.3.1　年齢（3003 試験）

いずれかの有効性評価項目及び各有効性パラメーターにおいて改善が認められた被験者の割合は「18 歳以上 65 歳以下」の被験者と「65 歳超」の被験者で同様であった（表 2.7.3 - 22）。

表 2.7.3 - 22　年齢層別来院別の改善が認められた被験者数（PSDS、3003 試験）

	Number (%) of Subjects	
Parameter	≥18 and ≤ 65 Years	> 65 Years
Visit	N = 150	N = 57
INCAT total score		
Week 4	79 (52.7)	24 (42.1)
Week 7	101 (67.3)	34 (59.6)
Week 10	110 (73.3)	39 (68.4)
Week 13	112 (74.7)	39 (68.4)
Mean grip strength (dominant hand)		
Week 4	27 (18.0)	9 (15.8)
Week 7	43 (28.7)	14 (24.6)
Week 10	82(54.7)	24 (42.1)
Week 13	93 (62.0)	29 (50.9)
Mean grip strength (non-dominant hand)		
Week 4	27 (18.0)	8 (14.0)
Week 7	38 (25.3)	12 (21.1)
Week 10	83 (55.3)	24 (42.1)
Week 13	93(62.0)	27 (47.4)
MRC sum score (≥ 3)		
Week 4	28 (18.7)	12 (21.1)
Week 7	37 (24.7)	16 (28.1)
Week 10	77 (51.3)	24 (42.1)
Week 13	89 (59.3)	27 (47.4)
R-ODS centile score		
Week 4	26 (17.3)	5 (8.8)
Week 7	31 (20.7)	6 (10.5)
Week 10	62 (41.3)	13 (22.8)
Week 13	66 (44.0)	17 (29.8)
Improvement of any of the above criteria		
Week 4	107 (71.3)	33 (57.9)
Week 7	129 (86.0)	46 (80.7)
Week 10	137 (91.3)	49 (86.0)
Week 13	138 (92.0)	50 (87.7)

INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；kPa = キロパスカル；MRC = 英国医学研究審議会；N = 被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale
注：改善は以下と定義した：INCAT スコアの 1 ポイント以上の低下、平均握力の 8 kPa 以上の増加、MRC 合計スコアの 3 ポイント以上の増加又は R-ODS パーセンタイルスコアの 4 ポイント以上の増加

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 Table 14.2.6.7.18.3.1J

2.7.3.3.2.3.2 性別（3003 試験）

いずれかの有効性評価項目及び各有効性パラメーターにおいて改善が認められた被験者の割合は男性被験者と女性被験者で同様であった（表 2.7.3 - 23）。

表 2.7.3 - 23 男女別来院別の改善が認められた被験者数（PSDS、3003 試験）

	Number (%) of Subjects	
Parameter Visit	Male N = 131	Female N = 76
INCAT total score		
Week 4	67 (51.1)	36 (47.4)
Week 7	88 (67.2)	47 (61.8)
Week 10	97 (74.0)	52 (68.4)
Week 13	98 (74.8)	53 (69.7)
Mean grip strength (dominant hand)		
Week 4	25 (19.1)	11 (14.5)
Week 7	36 (27.5)	21 (27.6)
Week 10	69 (52.7)	37 (48.7)
Week 13	81 (61.8)	41 (53.9)
Mean grip strength (non-dominant hand)		
Week 4	26 (19.8)	9 (11.8)
Week 7	35 (26.7)	15 (19.7)
Week 10	72 (55.0)	35 (46.1)
Week 13	83 (63.4)	37 (48.7)
MRC sum score (≥ 3)		
Week 4	25 (19.1)	15 (19.7)
Week 7	31 (23.7)	22 (28.9)
Week 10	54 (41.2)	47 (61.8)
Week 13	66 (50.4)	50 (65.8)
R-ODS centile score		
Week 4	18 (13.7)	13 (17.1)
Week 7	20 (15.3)	17 (22.4)
Week 10	48 (36.6)	27 (35.5)
Week 13	54 (41.2)	29 (38.2)
Improvement of any of the above criteria		
Week 4	88 (67.2)	52 (68.4)
Week 7	111 (84.7)	64 (84.2)
Week 10	116 (88.5)	70 (92.1)
Week 13	118 (90.1)	-

INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment ; kPa = キロパスカル ; 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
注 : 改善は以下と定義した : INCAT スコアの 1 ポイント以上の低下、平均握力の 8 kPa 以上の増加、MRC 合計スコアの 3 ポイント以上の増加 又は R-ODS パーセンタイルスコアの 4 ポイント以上の増加
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.18.3.2J

2.7.3.3.2.3.3　IVIG 治療歴の有無（3001 試験）

IVIG 治療歴のない被験者のレスポンダー率（46.7%、15 例中 7 例）は IVIG 治療歴のある被験者（76.9%、13 例中 10 例）に比べて低かった（表 2.7.3 - 24）が、いずれの群でもその他の評価項目（MRC 合計スコア、平均握力）において臨床的に意味のある改善が認められた。

表 2.7.3 - 24　IVIG 治療歴の有無別の有効性パラメーター（FAS、3001 試験）

Parameter Visit	IVIG-pretreated N = 13	IVIG-untreated N = 15
INCAT total score, mean (SD), points		
Week 4	2.9 (1.85)	2.9 (1.06)
Week 7	2.8 (1.86)	2.3 (1.16)
Week 10	2.5 (1.61)	2.3 (1.22)
Week 13	2.6 (1.56)	2.2 (1.26)
Week 25 / Completion Visit	2.7 (1.49)	1.9 (1.44)
Change from Reference Visit to Week 25 / Completion Visit	−1.8 (1.42)	−1.1 (1.44)
Response rate (defined as a ≥ 1 point decrease in adjusted INCAT score), n (%)		
Week 25 / Completion Visit	76.9%	46.7%
Mean Grip Strength (Dominant Hand), mean (SD), kPa		
Week 4	74.1 (38.79)	83.3 (30.67)
Week 7	71.8 (38.73)	90.9 (31.31)
Week 10	79.5 (38.43)	86.3 (26.53)
Week 13	75.0 (36.62)	87.0 (27.02)
Week 25 / Completion Visit	71.8 (30.88)	88.7 (29.99)
Change from Reference Visit to Week 25 / Completion Visit	10.8 (22.61)	17.0 (42.71)
MRC sum score , mean (SD), points		
Week 4	71.4 (7.10)	71.0 (6.81)
Week 7	70.8 (7.04)	73.3 (5.96)
Week 10	72.8 (7.26)	74.3 (5.82)
Week 13	72.8 (7.34)	73.9 (5.42)
Week 25 / Completion Visit	71.9 (6.96)	74.7 (7.48)
Change from Reference Visit to Week 25 / Completion Visit	6.1 (5.56)	7.7 (8.62)

INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；kPa = キロパスカル；MRC = 英国医学研究審議会；N = 被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale
注：改善は以下と定義した：INCAT スコアの 1 ポイント以上の低下、平均握力の 8 kPa 以上の増加、MRC 合計スコアの 3 ポイント以上の増加又は R-ODS パーセンタイルスコアの 4 ポイント以上の増加
Source: 表 2.7.3 - 17, 表 2.7.3 - 19, and 表 2.7.3 - 20

2.7.3.3.2.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

3001 試験及び 3003 試験での CIDP の維持療法における IgPro10 の有効性は、これら 2 試験の CIDP 被験者 235 例において急性期治療で達成した初回改善が維持療法期間中に良好に維持されたことにより示された。

- 大多数の被験者は、調整 INCAT スコアでの反応を示した。3001 試験では、レスポンダー率は 60.7%（IVIG 治療歴のある被験者：76.9%）であり、3003 試験では、72.9%であった。3003 試験の日本人被験者におけるレスポンダー率は 40.0%（15 例中 6 例）であったが、先行する IVIG 休薬期間に調整 INCAT スコアが悪化した被験者のみを考慮した場合は 100%であった。
- IgPro10 維持療法を開始すると、いずれの有効性パラメーターの平均値もベースライン値に比べ改善した。平均すると、INCAT スコアは、3001 試験ではベースラインから Week 25 又は試験終了来院までに 1.4 ポイント（IVIG 治療歴のある被験者：1.8 ポイント）改善し、3003 試験（全例が IVIG 治療歴のある被験者）では 1.2 ポイント改善した。握力は、3001 試験では 14.1 kPa（IVIG 治療歴のある被験者：10.8 kPa）改善し、3003 試験では 12.2 kPa 改善した。MRC 合計スコアは、3001 試験では 6.9 ポイント（IVIG 治療歴のある被験者：6.1 ポイント）改善し、3003 試験では 3.6 ポイント改善した。3003 試験でのみ解析された R-ODS パーセンタイルスコアは 5.7 ポイント改善した。日本人被験者では握力、MRC 合計スコア及び R-ODS パーセンタイルスコアで同等又はそれ以上の改善が認められた（それぞれ 15.9 kPa、4.0 ポイント、10.6 ポイント）が、INCAT スコアの改善は小さかった（0.5 ポイント）。
- 3001 試験の IVIG 治療歴のある被験者では、調整 INCAT スコアでの初回反応までの時間の中央値は 3 週（すなわち急性期治療後で維持療法開始前）であった。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 26.0 日／3.7 週であった。
- 先行する IVIG 休薬期間に IVIG 依存性を示した被験者のみを考慮すると、初回反応を維持した被験者の割合は日本人被験者（100.0%）も全体集団（90.7%）も 90%を超えた。この結果から、CIDP の状態（調整 INCAT スコアで評価）は IgPro10 再安定化期間の終了時まで維持され、最後の連続する 2 回の来院で臨床的に意味のある変化は認められないことが示された。

IgPro10 での結果に基づき、IgPro10 での維持療法の用法・用量として、3 週ごとに 1 g/kg bw を投与することを推奨する。

2.7.3.3.2.5　IgPro10 の効果の持続、耐薬性

2.7.3.3.2.5.1　IgPro10 再安定化期間後の継続投与（3003 試験）

2.7.3.3.2.5.1.1　皮下投与期間（IgPro20）

3003 試験の IgPro10 再安定化期間に CIDP 安定化（用語の定義参照）を達成した被験者は皮下投与期間に無作為化され（172 例）、24 週間 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）の投与を受けた。これらの被験者のうち 11 例が日本人であ

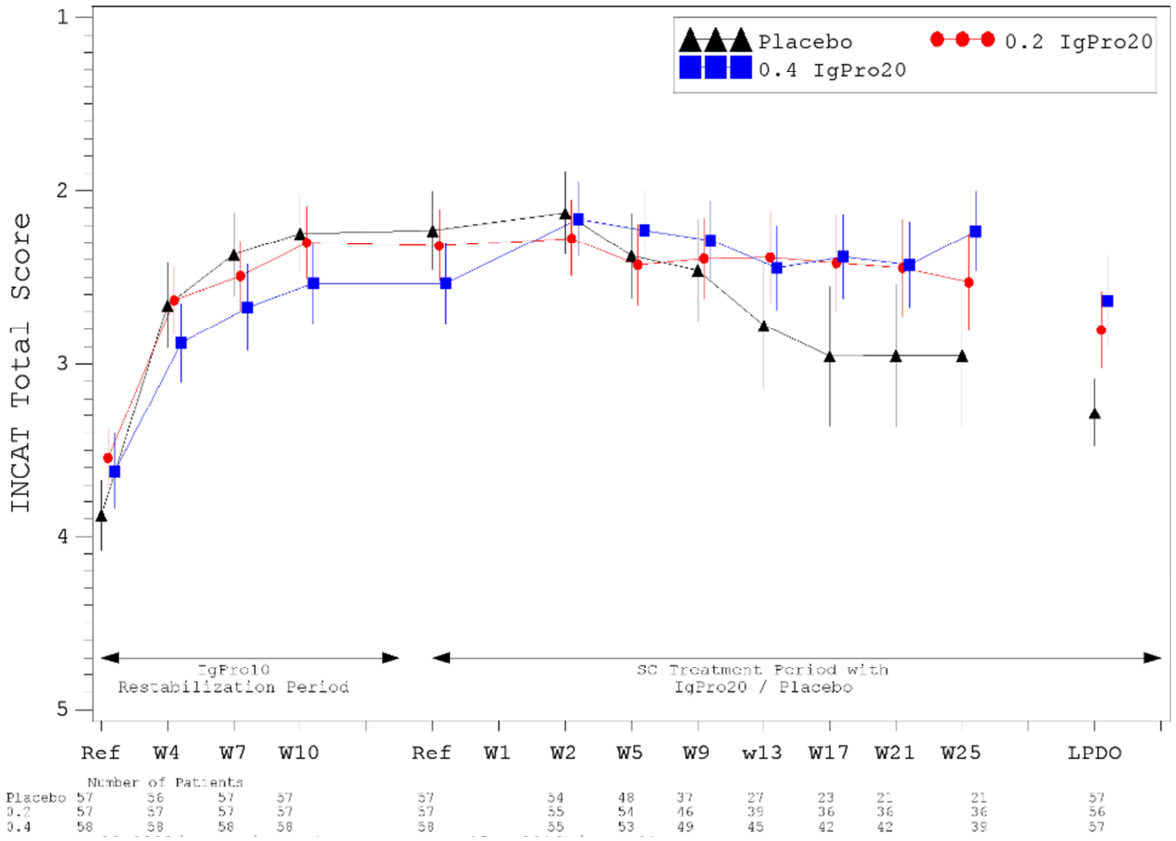
った（0.2 g/kg bw : 3 例、0.4 g/kg bw : 4 例、プラセボ : 4 例）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.1.1.1H, 14.2.1.2.3H, 14.2.1.1.2.1H 及び 14.2.1.1.2.2H）。

IgPro10 と IgPro20 は濃度と投与経路が異なる特性を有する類似の IgG 製剤である。製造工程の最終段階で、IgPro10 10% IVIG 溶液を更に濃縮し、20%皮下注用 Ig 溶液（Hizentra）を得る。したがって、いずれも同じ内因性活性 IgG を含有する。3003 試験の皮下投与期間には、CIDP 被験者における「IgPro」製剤を用いた維持療法の継続的有効性に関する知見を得ることができる。

図 2.7.3 - 12 に IgPro10 再安定化期間及び IgPro20 を用いたプラセボ対照皮下投与期間（IgPro10 再安定化期間の被験者を皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］の投与レジメンへ割り付けた）の INCAT スコアを示す。INCAT スコアは IgPro10 再安定化期間中に改善、安定化し、IgPro20 を投与すると最長 25 週間及び投与後の最終観察時点まで安定的に推移した。プラセボに割り付けられた被験者の INCAT スコアは悪化した。

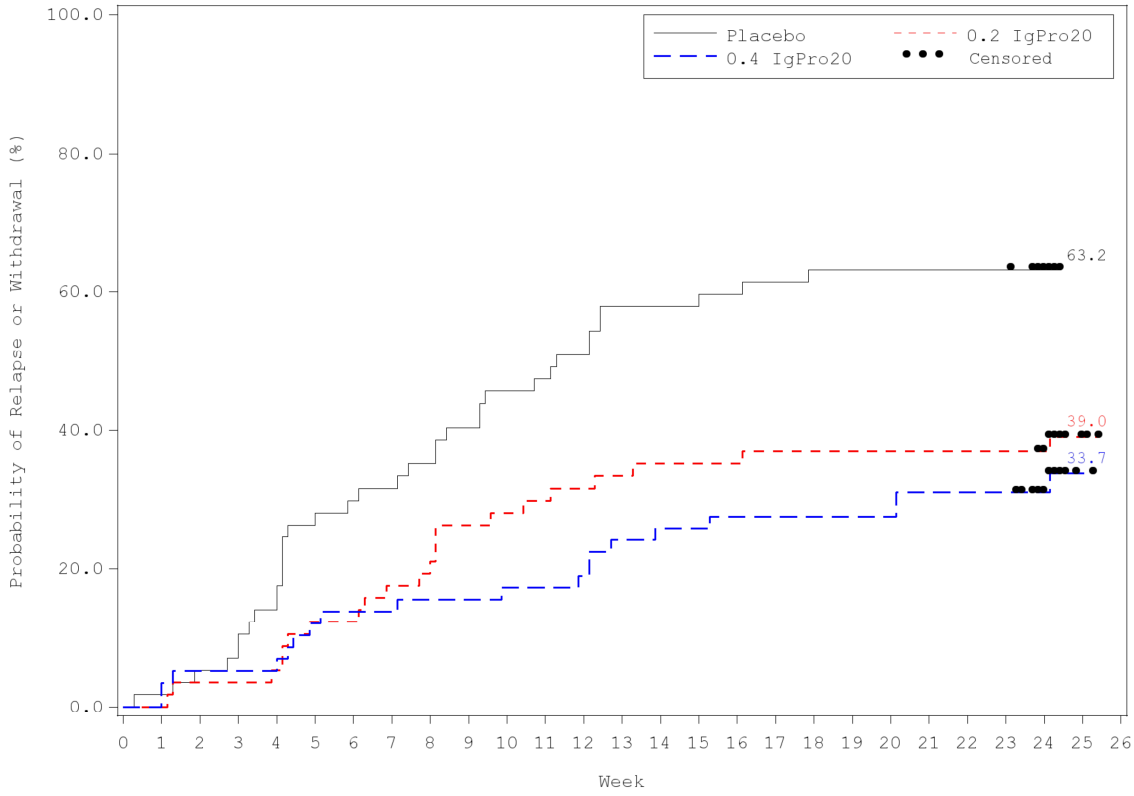
図 2.7.3 - 13 に 3 つの投与群における CIDP 再発又はその他の理由による試験中止率を示す。CIDP 再発又はその他の理由による試験中止率は IgPro20 の高用量（0.4 g/kg bw）群及び低用量（0.2 g/kg bw）群ともに、プラセボ群に比べて統計学的に有意に低く（それぞれ $p = 0.007$ 及び $p< 0.001$）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.1H）、IgPro20 の 2 つの投与群の間には統計学的な有意差は認められなかった。このことは、0.2 g/kg 群の週当たりの投与量は先行する IgPro10 投与（週当たり 0.33 g/kg bw と同等）よりも 39%低いことから意外な結果ではあるものの、本試験は IgPro10 と IgPro20 との直接比較を目的としたものではない。IgPro10 は非盲検下で投与されたが、IgPro20 は盲検下でプラセボ対照無作為化試験として投与された。

図 2.7.3 - 12　IgPro10 再安定化期間及び皮下投与期間における INCAT スコアの変化量の平均値（SE）（ITTS、3003 試験）



INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment ; ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団 ; LPDO = 投与後最終観察時点 ; SC = 皮下（の）; SE = 標準誤差 ; W = 週
注:IgPro10 再安定化期間のデータは皮下投与期間に IgPro20 又はプラセボの投与を受けた 172 例について示す。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Figure 14.2.6.3.8.1H

図 2.7.3 - 13　皮下投与期間における 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
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率はプラセボ群で 0.63、0.2 g/kg 群で 0.39 及び 0.4 g/kg 群で 0.34 であった。CIDP 再発の定義については用語の定義参照。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Figure 14.2.6.7.1H and Table 14.2.6.7.3H

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 Quality of life（QOL）及び電気生理学的パラメーターの主要評価項目及び副次的評価項目解析のさらなる感度分析により、IgPro10 投与後の IgPro20 の皮下投与期間中 CIDP 被験者で継続的に効果が維持されていることが示された。IgPro20 の有効性に関する詳細は 2.7.6 項に示す。

2.7.3.3.2.5.1.2　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 以降に組み入れられた被験者には、IgPro10 の導入用量 2 g/kg bw（急性期治療）を投与し、INCAT スコアがベースライン値に戻った場合は、IgPro10 の追加投与をせず、その時点で試験を中止した。INCAT スコアがベースライン値に戻らなかった場合は、IgPro10 の導入投与後 3 週ごとに、被験者が試験を中止するまで最長 9 週間、IgPro10 の維持用量 1 g/kg bw を投与した（維持療法）。

治験実施計画書の改訂 3 以前に組み入れられた被験者には、急性期治療として IgPro10 の導入用量 2 g/kg bw を 1 回投与し、INCAT スコアに関係なく試験を中止した。

2.7.3.3.2.5.1.2.1　試験対象集団

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）と FAS（3001 試験）及び PSDS（3003 試験）で概して同様であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.2.7H 及び 14.2.4.2.7J）。RSDS の 5 例（8.3%）が日本人であった。

RSDS の 60 例中 34 例（56.7%）は治験実施計画書の改訂 3 以前に、26 例（43.3%）は改訂 3 以降にそれぞれ組み入れられた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.2.7H 及び 14.2.4.2.7J）。日本人被験者 5 例は治験実施計画書の改訂 3 以降に組み入れられた。

2.7.3.3.2.5.1.2.2　IgPro10 救済治療期間の有効性の結果（3003 試験）

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）は皮下投与期間中の治療に関わらず、IgPro10 救済治療期間中に改善した（表 2.7.3 - 25、5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.6.3.16H, 14.2.6.4.8H, 14.2.6.5.8H 及び 14.2.6.6.8H）。

被験者 60 例中 29 例（48.3%）が反応（用語の定義参照）を示し、反応までの時間の中央値は 23.0 日（95% CI：22.0 日、49.0 日）であった。レスポンダー率は、皮下投与期間に IgPro20 の 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%］）では低かった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.21H）。多くの被験者（特に治験実施計画書の改訂 3 以前に組み入れられた被験者）が完全な回復を示すには観察期間が短すぎたという可能性を除外することはできない。

調整 INCAT スコアでの反応を示した 29 例中 26 例（89.7%）は IgPro10 を 3 回投与後、つまり Week 9 までに反応を示した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.6.7.22H）。

表 2.7.3 - 25　IgPro10 救済治療期間における 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（RSDS、3003 試験）

Parameter	Mean (SD)
INCAT score, points	
Rescue Reference Visit [a], n = 47	3.6 (1.23)
Change from Rescue Reference Visit to Last Post-Dose Observation, n = 45	−1.3 (1.31)
R-ODS centile score, points	
Rescue Reference Visit [a], n = 32	55.9 (13.03)
Change from Rescue Reference Visit to Last Post-Dose Observation, n = 29	14.0 (14.69)
Mean grip strength, dominant hand, kPa	
Rescue Reference Visit [a], n = 37	58.1 (34.04)
Change from Rescue Reference Visit to Last Post-Dose Observation, n = 35	16.3 (17.58)
MRC sum score, points	
Rescue Reference Visit [a], n = 37	67.6 (6.63)
Change from Rescue Reference Visit to Last Post-Dose Observation, n = 35	6.8 (5.28)

INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；kPa = キロパスカル；MRC = 英国医学研究審議会；N = 総被験者数；n = 評価を受けた被験者数；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団

a　救済薬としての IgPro10 の初回投与前。

注：IgPro10 救済治療期間の総被験者数は 60 例であった。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.6.3.16H, 14.2.6.6.8H, 14.2.6.4.8H, and 14.2.6.5.8H

2.7.3.4　有効性のまとめ

3001 試験及び 3003 試験では、調整 INCAT スコアの変化量及び他の有効性評価項目の変化量に基づき、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 試験及び 3003 試験の有効性の結果から、IgPro10 が CIDP 被験者の障害を低減することの十分な根拠が示された。急性期治療により速やかな改善が得られ、この改善が維持療法の間継続し、維持された。一部の被験者では試験組入れ時と比べて CIDP の状態が改善し、CIDP 安定化が達成された。

3003 試験の日本人被験者は全体集団と人口統計学的特性（年齢、体重、男女の割合）が異なり、疾患の罹病期間が短かったものの、急性期治療に対する全体集団の反応と同様の反応が認められた。さらに、維持療法期間中に安定化を維持した被験者の割合も日本人被験者と全体集団で同様であった。

3003 試験の皮下投与期間には、IgPro10 再安定化期間にあらかじめ IgPro10 の投与を受けた被験者で、IgPro20 投与による維持療法の継続的な有効性が示された。

以上のことから、日本人患者における CIDP の治療に IgPro10 の投与（導入用量：2 g/kg bw を連続する 5 日間に分割して投与、維持療法 : 3 週ごとに 1 g/kg bw を 1 日又は 0.5 g/kg bw を連続する 2 日間で投与）は有効であると考える。

2.7.3.5　付録

該当なし