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
2.7.4　臨床的安全性

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧、用語の定義及び注記.....6
2.7.4　臨床的安全性.....11
2.7.4.1　医薬品への曝露.....11
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....11
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況.....22
2.7.4.1.3　急性期治療における試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....29
2.7.4.2　IgPro10 による急性期治療の安全性成績.....47
2.7.4.2.1　有害事象.....47
2.7.4.2.2　臨床検査値.....68
2.7.4.2.3　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目.....71
2.7.4.2.4　急性期治療における日本人被験者と全体集団の比較（3003 試験）.....73
2.7.4.3　IgPro10 による維持療法の安全性成績.....73
2.7.4.3.1　有害事象.....73
2.7.4.3.2　臨床検査値.....97
2.7.4.3.3　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目.....103
2.7.4.3.4　維持療法における日本人被験者と全体集団の比較（3003 試験）.....104
2.7.4.4　IgPro10 再安定化期間後の IgPro20／プラセボ継続投与時の安全性成績（3003 試験）.....105
2.7.4.5　IgPro10 による救済治療期間の安全性成績.....111
2.7.4.5.1　有害事象.....111
2.7.4.5.2　臨床検査値.....120
2.7.4.5.3　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目.....121
2.7.4.6　特別な患者集団及び状況下における安全性.....122
2.7.4.6.1　内因性要因.....122
2.7.4.6.2　外因性要因.....124
2.7.4.6.3　薬物相互作用.....124
2.7.4.6.4　妊娠及び授乳時の使用.....124
2.7.4.6.5　過量投与.....124
2.7.4.6.6　薬物乱用.....125
2.7.4.6.7　離脱症状及び反跳現象.....125
2.7.4.6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....125
2.7.4.7　市販後データ.....125
2.7.4.7.1　IgPro10 のすべての適応症におけるデータ.....125

2.7.4.7.2　CIDP に関連するデータ.....125
2.7.4.7.3　IgPro10 の特定されたリスク.....126
2.7.4.7.4　IgPro10 の潜在的なリスク.....128
2.7.4.8　安全性成績の総括.....128
2.7.4.9　結論.....133
2.7.4.10　付録.....133

表一覧

表 2.7.4 - 1　CIDP 患者を対象とした IgPro10 の安全性評価に用いた臨床試験の一覧.....16
表 2.7.4 - 2　急性期治療：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）.....31
表 2.7.4 - 3　急性期治療：スクリーニング時に被験者の 10%以上に認められた内科的及び外科的治療歴（CIDP を除く）（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....32
表 2.7.4 - 4　急性期治療：スクリーニング時に最も高頻度（被験者の 10%以上）に用いられていた併用薬（FAS、3001 試験）.....34
表 2.7.4 - 5　急性期治療：IgPro10 再安定化期間中に最も高頻度（被験者の 10%以上）に用いられた併用薬（PSDS、3003 試験）.....35
表 2.7.4 - 6　地域別の IgPro10 再安定化期間中に最も高頻度に用いられた併用薬（PSDS、3003 試験）.....36
表 2.7.4 - 7　維持療法：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）.....38
表 2.7.4 - 8　維持療法：維持療法を開始した被験者の 10%以上に認められた内科的治療歴（CIDP を除く）（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....39
表 2.7.4 - 9　維持療法：最も高頻度（維持療法を開始した被験者の 10%以上）に用いられた併用薬（FAS、3001 試験）.....41
表 2.7.4 - 10　維持療法：IgPro10 再安定化期間中に最も高頻度（維持療法を開始した被験者の 10%以上）に用いられた併用薬（PSDS、3003 試験）.....42
表 2.7.4 - 11　IgPro10 救済治療期間：人口統計学的特性（RSDS、3003 試験）.....44
表 2.7.4 - 12　IgPro10 救済治療期間：被験者の 10%以上に認められた内科的及び外科的治療歴（CIDP を除く）（RSDS、3003 試験）.....45
表 2.7.4 - 13　IgPro10 救済治療期間：最も高頻度（被験者の 10%以上）に用いられた併用薬（RSDS、3003 試験）.....46
表 2.7.4 - 14　IgPro10 救済治療期間：地域別の最も高頻度に用いられた併用薬（RSDS、3003 試験）.....47

表 2.7.4 - 15　急性期治療:有害事象が発現した被験者及び有害事象発現率の概要(FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....49
表 2.7.4 - 16　急性期治療：被験者の 5%超に発現した有害事象（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....51
表 2.7.4 - 17　急性期治療:被験者の 5%超に発現した治験薬と因果関係のある有害事象(FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....53
表 2.7.4 - 18　急性期治療：被験者の 5%超に発現した時間的に関連のある（因果関係に関わらず投与後 72 時間以内に発現した）有害事象（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....55
表 2.7.4 - 19　急性期治療：特に注目すべき有害事象－急性全身性過敏症反応（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....58
表 2.7.4 - 20　急性期治療：特に注目すべき有害事象－溶血障害（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....61
表 2.7.4 - 21　急性期治療：溶血基準に基づく血液型別の溶血症例（PSDS、3003 試験）.....64
表 2.7.4 - 22　急性期治療:特に注目すべき有害事象－血栓性事象（FAS、3001 試験;PSDS、3003 試験）.....65
表 2.7.4 - 23　急性期治療：有害事象として報告された臨床検査値異常（PSDS、3003 試験）.....67
表 2.7.4 - 24　急性期治療：血液学的検査でのシフト（PSDS、3003 試験）.....69
表 2.7.4 - 25　急性期治療：血液生化学検査でのシフト（PSDS、3003 試験）.....70
表 2.7.4 - 26　維持療法:有害事象が発現した被験者及び有害事象発現率の概要（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....76
表 2.7.4 - 27　維持療法:被験者の 5%超に発現した有害事象（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....79
表 2.7.4 - 28　維持療法:被験者の 5%超に発現した治験薬と因果関係のある有害事象(FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....82
表 2.7.4 - 29　維持療法:被験者の 5%超に発現した時間的に関連のある（因果関係に関わらず投与後 72 時間以内に発現した）有害事象（FAS、3001 試験;PSDS、3003 試験）.....85
表 2.7.4 - 30　維持療法：特に注目すべき有害事象－急性全身性過敏症反応（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....89
表 2.7.4 - 31　維持療法:特に注目すべき有害事象－溶血障害（FAS、3001 試験;PSDS、3003 試験）.....92
表 2.7.4 - 32　維持療法：特に注目すべき有害事象－血栓性事象（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....94

表 2.7.4 - 33　維持療法：有害事象として報告された臨床検査値異常（PSDS、3003 試験）.....96
表 2.7.4 - 34　維持療法：血液学的検査でのシフト（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....99
表 2.7.4 - 35　維持療法：血液生化学検査でのシフト（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）.....101
表 2.7.4 - 36　IgPro20 皮下投与期間：有害事象が発現した被験者及び有害事象発現率の概要（SDS、3003 試験）.....108
表 2.7.4 - 37　IgPro20 皮下投与期間：被験者の 4%超に発現した有害事象（SDS、3003 試験）.....109
表 2.7.4 - 38　IgPro10 救済治療期間：有害事象が発現した被験者及び有害事象発現率の概要（RSDS、3003 試験）.....111
表 2.7.4 - 39　IgPro10 救済治療期間：被験者の 2%超に発現した有害事象（RSDS、3003 試験）.....113
表 2.7.4 - 40　IgPro10 救済治療期間：被験者の 2%超に発現した治験薬と因果関係のある有害事象（RSDS、3003 試験）.....114
表 2.7.4 - 41　IgPro10 救済治療期間：被験者の 2%超に発現した時間的に関連のある（因果関係に関わらず投与後 72 時間以内に発現した）有害事象（RSDS、3003 試験）.....115
表 2.7.4 - 42　IgPro10 救済治療期間：特に注目すべき有害事象－溶血障害（RSDS、3003 試験）.....117
表 2.7.4 - 43　IgPro10 救済治療期間：溶血基準に基づく血液型別の溶血症例（RSDS、3003 試験）.....118
表 2.7.4 - 44　IgPro10 救済治療期間：有害事象として報告された臨床検査値異常（RSDS、3003 試験）.....119

図一覧

図 2.7.4 - 1　試験デザイン（3001 試験）.....13
図 2.7.4 - 2　試験デザイン（3003 試験）.....15

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
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical	解剖治療化学分類
BMI	Body mass index	体格指数
bw	Body weight	体重
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
DAT	Direct antiglobulin test	直接抗グロブリン試験
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HIV-1	Human immunodeficiency virus type 1	ヒト免疫不全ウイルス 1 型
HIV-2	Human immunodeficiency virus type 2	ヒト免疫不全ウイルス 2 型
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	－
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
PSDS	Pre-randomization Safety Data Set	無作為化前安全性解析対象集団
PT	Preferred Term	基本語
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale	－
RSDS	Rescue Medication Safety Data Set	救済薬安全性解析対象集団
SD	Standard deviation	標準偏差
SDS	Safety Data Set	安全性解析対象集団
SOC	System Organ Class	器官別大分類

用語の定義及び注記

用語の定義

用語	定義
導入用量（急性期治療）	3001 試験及び 3003 試験 : 2 g/kg bw の IgPro10 を連続する 2～5 日間（日本人被験者：連続する 5 日間［3003 試験］）に分割して投与した（導入用量は 3001 試験では「induction dose」、3003 試験では「loading dose」と表記した）。
調整 INCAT スコア	治療効果を測定するために用い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。
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	ベースライン来院（IgPro10 再安定化期間）又はベースライン（皮下投与期間）と比較して INCAT スコアが 1 ポイント以上増加した場合。ただし、上肢スコアが 0 から 1 に増加（臨床的に意味のない悪化）したことのみによる INCAT スコアの 1 ポイント増加は除く。 又は ベースライン来院（IgPro10 再安定化期間）又はベースライン（皮下投与期間）と比較して、上肢スコアが 1 から 0 に減少（臨床的に意味のない改善）し、下肢スコアが 1 ポイント増加（臨床的に意味のある悪化）したため INCAT スコアが不変の場合。
CIDP 安定化	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。
IgPro10	CSL ベーリング社の静注用人免疫グロブリン 10%製剤（Privigen）。

用語	定義
IgPro10 救済治療期間	3003 試験：無作為化後期間（皮下投与期間）に CIDP を再発した被験者には CIDP 再発の判定後 1 週間以内に救済薬としての IgPro10 を投与した。被験者にはベースラインの INCAT スコアへの回復に要する時間に応じ、救済薬としての IgPro10 を最長 13 週間投与した。
IgPro10 再安定化期間	3003 試験：IgPro10 を最長 13 週間投与する 3003 試験の無作為化前期間の後半の期間。
IgPro20	3003 試験の皮下投与期間中に用いられた CSL ベーリング社の皮下注用人免疫グロブリン 20%製剤（Hizentra）。
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無作為化二重盲検試験期間。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	3001 試験：IgPro10 の初回投与前に情報を収集する時点。3001 試験の治験の総括報告書では「ベースライン（Baseline）」とされている。 3003 試験：各試験期間の開始時に情報を収集する時点。3003 試験の無作為化前期間のベースライン（Reference）来院は 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.7.1.2 に定義した。 IgPro10 救済治療期間のベースライン来院（救済治療ベースライン来院）は、IgPro10 による救済治療の初回投与開始時とした。
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来院から 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のパラメーター（握力：8 kPa 以上、英国医学研究審議会［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。

用語	定義
3001 試験	IgPro10_3001 試験（PRIMA 試験）: CIDP の治療における Privigen の有効性及び安全性を検討する前向き、多施設共同、単群、非盲検、第 III 相試験
3003 試験	IgPro20_3003 試験（PATH 試験）: CIDP の治療に対する異なる 2 用量の IgPro20（皮下注用人免疫グロブリン）の有効性、安全性及び忍容性を検討する前向き、多施設共同、並行群間、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第 III 相試験
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：略語・略号一覧参照

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）の安全性データ、並びに完了した 3003 試験（PATH 試験）の IgPro10 再安定化期間及び IgPro10 救済治療期間の安全性データを示す。IgPro20（Hizentra）を用いた皮下投与期間の安全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 による維持療法の継続的な安全性を裏付けるために本概要に簡潔に示す。

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）は、自己免疫介在性と考えられる後天性の脱髄性多発ニューロパチーである［Köller et al, 2005］。欧州神経学会／末梢神経学会ガイドラインでは、感覚性及び運動性 CIDP の治療に静注用人免疫グロブリン（IVIG）又はコルチコステロイドの使用が推奨されており、また純粋な運動性 CIDP の初期治療として IVIG の使用を検討することが推奨されている［EFNS and PNS joint task force, 2005; EFNS and PNS joint task force, 2010］。

IgPro10 は、ready-to-use の静注用人免疫グロブリン G（IgG）の無菌 10%液剤である。IgPro10 の製造工程は、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（GMP）」に準拠しており、一連の専用のウイルス不活化／除去工程（pH 4 処理、ナノフィルトレーション及びろ過助剤存在下でのろ過）を用いて IgPro10 のウイルス安全性を確保している。IgPro10 の製造工程については、ウイルス試験及びウイルス除去工程の詳細な説明を含め、詳細を 2.3.A.2 項に示す。

本概要に示す CIDP 患者を対象とした IgPro10 の臨床試験における標準的な安全性報告には、有害事象、臨床検査値の評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及びウイルス安全性を含めた。さらに、IgPro10 を含む IgG 製剤の添付文書に記載されているクラスエフェクトに関わる 4 つのカテゴリー（急性全身性過敏症反応、無菌性髄膜炎症候群、溶血の疑い及び血栓性事象）の有害事象を特に注目すべき有害事象と定義し、解析した。また、溶血の可能性のエビデンスを検出するため、溶血基準に従って 3003 試験の臨床検査データをさらに詳細に解析した。3001 試験では直接抗グロブリン試験（DAT）のデータを収集しなかったため、これらの溶血基準による評価は実施できなかった。

2.7.4.1.1.1 CIDP 患者を対象とした IgPro10 の安全性評価に用いた試験

CIDP 患者を対象として以下の 2 試験を実施した。これらの試験のデータを用いて、この適応における IgPro10 の安全性を評価した。

- IgPro10_3001 試験（3001 試験、完了）：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（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR）。
- IgPro20_3003 試験（3003 試験、完了）：CIDP の治療に対する異なる 2 用量の IgPro20（皮下注用免疫グロブリン）の有効性、安全性及び忍容性を検討する前向き、多施設共同、並行群間、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第 III 相試験。本試験には、IgPro10 再安定化期間、IgPro20 皮下投与期間及び IgPro10 救済治療期間（結果は 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR に記載）が含まれた。3003 試験の被験者は、IgPro10 の静脈内投与及び IgPro20 の皮下投与を受けた。IgPro10 及び IgPro20 は同一の内因性有効成分（IgG）を含有し、同様の工程で製造される。

これらの試験の概要を表 2.7.4 - 1 に示す。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。172 例が無作為化され、皮下投与期間中に IgPro20 又はプラセボの投与を受けた。これら 172 例中 60 例は、IgPro10 救済治療期間中にさらに IgPro10 の投与を受けた。

2 例が 2 つの試験の両方に参加した。これら 2 例は 3001 試験を完了し、いずれも 3003 試験において IgPro10 再安定化期間を完了した（いずれも IgPro10 救済治療期間には移行しなかった）。これらの被験者は以下のように特定している。

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

全体として、3001 試験及び 3003 試験で得られたデータは、IgPro10 が良好な安全性プロファイルを有することを示している。IgPro10 の用法・用量（2 g/kg 体重［bw］を 1 回投与する急性期治療及び 3 週ごとに 1 g/kg bw を投与する維持療法）は安全であり、忍容性も良好であった。IgPro10 の安全性プロファイルは、既承認製剤の添付文書や CSL ベーリング社のファーマコビジランスデータベースから得られた裏付けとなる安全性データとも一致した。

3001 試験及び 3003 試験に関する完全な記述は 2.7.3 項に示す。以下にこれらの試験デザインの主な特徴を記載する。

2.7.4.1.1.1.1　3001 試験（PRIMA 試験）

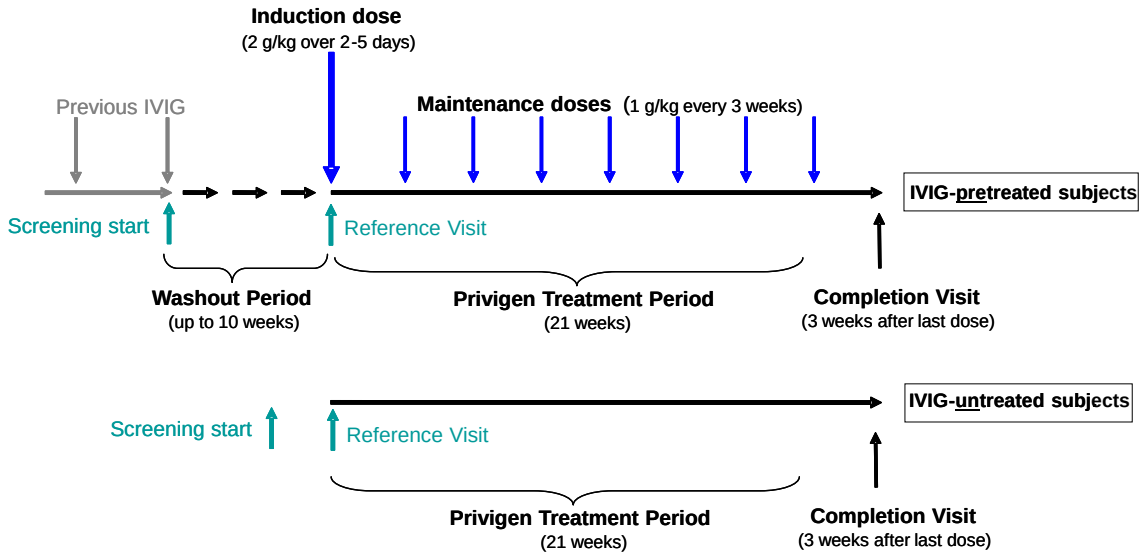
本試験は、CIDP の治療における IgPro10 の有効性及び安全性を検討する前向き、多施設共同、単群、非盲検第 III 相試験であった。本試験には、IVIG 治療歴のある被験者及び IVIG 治療歴のない被験者を組み入れた。

- IVIG 治療歴のある被験者は、最長 10 週のウォッシュアウト期間中、CIDP の増悪（Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment［INCAT］障害スコアにより判定）が認められるまで IVIG の定期投与を中止した。ウォッシュアウト期間中に INCAT スコアが 1 ポイント以上悪化した時点（上肢スコアが 0 から 1 に増加したのみの場合を除く）で、当該被験者を IgPro10 投与に適格とした。
- IVIG 治療歴のない被験者は、スクリーニング後直接 IgPro10 投与期間に組み入れた。

- 31 例をスクリーニングし、そのうち 28 例が最大の解析対象集団（FAS）を構成した。被験者には、急性期治療として IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw）を連続する 2～5 日間に分割して 1 回投与し、その後維持療法として 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。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。28 例のうち、13 例は IVIG 治療歴のある被験者であり、15 例は IVIG 治療歴のない被験者であった。

試験デザインの概要を図 2.7.4 - 1 に示す。3001 試験の叙述を 2.7.3.2.1 項に示す。

図 2.7.4 - 1　試験デザイン（3001 試験）



IVIG = 静注用人免疫グロブリン
注 : 導入用量は、3001 試験では「induction dose」、3003 試験では「loading dose」と表記した。本概要では、「acute treatment（急性期治療）」の用語を用いて「induction dose」と「loading dose」の両方を示す。
「Reference Visit」は原資料では「Baseline」と表記した。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Section 9.1.

3001 試験／日本人被験者

3001 試験では日本人被験者を組み入れなかった。

2.7.4.1.1.1.2　3003 試験（PATH 試験、IgPro10 再安定化期間、IgPro20／プラセボの皮下投与期間及び IgPro10 救済治療期間）

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

- 無作為化前期間：IVIG 休薬期間（IVIG を投与しない）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。本申請にはこの期間に得られたデータを含める（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無作為化、プラセボ対照、皮下投与期間で構成された。IgPro20 又はプラセボの皮下投与期間中に CIDP が再発した被験者には、CIDP 再発の診断から 1 週間以内に救済薬としての IgPro10 を静脈内投与した（IgPro10 救済治療期間）。本申請には、無作為化後期間のうち、IgPro20 皮下投与期間及び IgPro10 救済治療期間に収集された安全性データを含める（注記参照）。

重複しない 276 例がスクリーニングを受け（13 例は再スクリーニング）、このうち 245 例が IVIG 休薬期間に組み入れられた。208 例が IgPro10 再安定化期間に移行し、このうち 207 例が無作為化前安全性解析対象集団（PSDS）を構成した。IgPro10 再安定化期間中、被験者には、急性期治療として 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）に分割して投与し（1 日最大量：1 g/kg bw）、その後 Week 4、7 及び 10（並びに、必要に応じて Week 13）の時点で、維持療法として 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、（再安定化に要する時間に応じて）3 回又は 4 回投与した。その結果、IgPro10 の投与期間は最長 13 週となった。

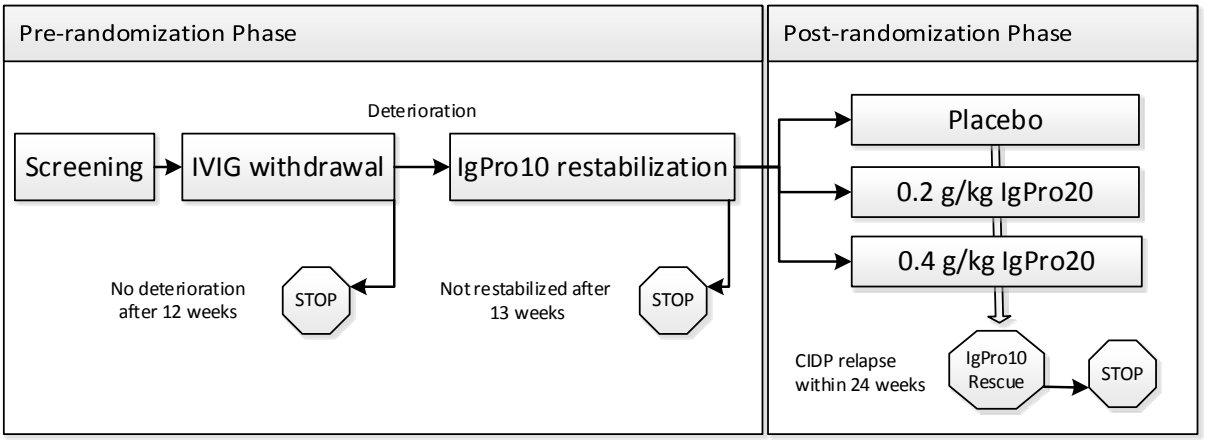
IgPro10 再安定化期間中に CIDP 安定化を達成しなかった 22 例について、試験中止後 4 週の安全性追跡調査の実施を治験実施医療機関に依頼した。このうち 73%（22 例中 16 例）の被験者の CIDP の状態に関する情報が得られた。9 例（56%）はベースライン時の病状まで改善していたが、7 例では改善は認められなかった。

3003 試験の IgPro10 再安定化期間中に CIDP 安定化を達成し、皮下投与期間に無作為化した被験者（172 例）には、IgPro20 0.2 g/kg bw（57 例）、IgPro20 0.4 g/kg bw（58 例）又はプラセボ（57 例）を 24 週投与した。

60 例が救済薬安全性解析対象集団（RSDS）を構成した（うち 4 例は、CIDP の再発は認められなかったが、治験実施計画書からの逸脱例として救済治療期間に移行した）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.2.2H 及び 16.2.3H）。IgPro10 救済治療期間中、被験者には、急性期治療として IgPro10 2 g/kg bw を 1 回、連続する 2～5 日間に分割して投与し（1 日最大量：1 g/kg bw）、その後維持療法として IgPro10 1 g/kg bw を 3 週ごとに、1 日で又は連続する 2 日間に分割して、ベースラインの INCAT スコアに戻るまでに要した期間に応じて最大 4 回投与した。

試験デザインの概要を図 2.7.4 - 2 に示す。3003 試験の叙述を 2.7.3.2.2 項に示す。

図 2.7.4 - 2　試験デザイン（3003 試験）



CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；IVIG = 静注用人免疫グロブリン
注：「STOP」は、被験者が試験終了来院時のすべての評価を受けた後に試験を中止したことを示す。
Source: Adapted from Module 5.3.5.2, IgPro20_3003_CSR Figure 9-1.

3003 試験／日本人被験者

日本人被験者 17 例をスクリーニングし、3003 試験の無作為化前期間に組み入れた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.1.1.2.1H）。このうち、15 例が IVIG 休薬期間、11 例が IgPro10 再安定化期間を完了した。11 例が CIDP 安定化を達成し、4 例が IgPro10 再安定化期間中に試験を中止した。

3003 試験の IgPro10 再安定化期間中に CIDP 安定化を達成した日本人被験者は、皮下投与期間に無作為割り付けされた（11 例）。皮下投与期間中、4 例はプラセボの投与を受け、このうち 3 例が試験を中止した（CIDP 再発）。3 例は IgPro20 0.2 g/kg bw の投与を受け、このうち 1 例が試験を中止した（CIDP 再発）。4 例は IgPro20 0.4 g/kg bw の投与を受け、このうち 3 例が試験を中止した（CIDP 再発 : 2 例、被験者による同意撤回 : 1 例）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.1.2.2H）。RSDS では、IgPro10 による救済治療を受けた日本人被験者は 5 例であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR, Table 14.2.1.1.2.1H）。

表 2.7.4 - 1　CIDP 患者を対象とした IgPro10 の安全性評価に用いた臨床試験の一覧

Study Number; Status; Report Location	Phase, Study Design	Location of Study Centers (N)	Study Objective(s)	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Safety Variables Assessed
Evaluation Studies						
Study 3001; Completed; Module 5.3.5.2	Phase 3, prospective, multicenter, single-arm, open-label study	Germany (4) France (3) Poland (3) Belgium (2) Finland (1)	To demonstrate efficacy and safety of IgPro10 in subjects with CIDP.	Treated: Acute: 28 subjects (13 IVIG-pretreated, 15 IVIG-untreated) Maintenance: 26 subjects (11 IVIG-pretreated, 15 IVIG-untreated). Completed: 25 subjects; FAS: 28 subjects 18 M, 10 F 58.7 (22 to 79) yrs	IgPro10 (10% human IgG solution stabilized with 250 mmol/L L-proline, pH 4.8); intravenous; Acute treatment: 2 g/kg bw over 2 to 5 consecutive days Maintenance treatment: 1 g/kg bw over 1 day or 2 consecutive days every 3 weeks (at Weeks 4, 7, 10, 13, 16, 19, and 22; 7 doses)	Adverse events. Hematology and serum chemistry. Vital signs. Physical examination. Virus safety.

表 2.7.4 - 1　CIDP 患者を対象とした IgPro10 の安全性評価に用いた臨床試験の一覧（続き）

Study Number; Status; Report Location	Phase, Study Design	Location of Study Centers (N)	Study Objective(s)	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Safety Variables Assessed
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)	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); intravenous; IgPro20 (20% IgG solution stabilized with 250 mmol/L L-proline and 20 mg/L polysorbate 80); Placebo (2% human albumin solution in 250 mmol/L L-proline and 8 to 30 mg/L polysorbate 80); SC; Pre-randomization Phase: IgPro10 Restabilization Period: 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)	Adverse events. Hematology and serum chemistry. Vital signs. Physical examination. Virus safety. 12-lead ECG (Japan only).

Row continues on next page.

表 2.7.4 - 1　CIDP 患者を対象とした IgPro10 の安全性評価に用いた臨床試験の一覧（続き）

Study Number; Status; Report Location	Phase, Study Design	Location of Study Centers (N)	Study Objective(s)	Subject Population Age: Mean (Range)	Product; Route; Dose	Safety Variables Assessed
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: 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 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)	

bw = 体重；CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；ECG = 心電図；F = 女性；FAS = 最大の解析対象集団；IgG = 免疫グロブリン G；ITTS = Intention-to-Treat 解析対象集団；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；M = 男性；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；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団；SC = 皮下（の）；SDS = 安全性解析対象集団；yrs = 歳

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

[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。CIDP の治療及び維持療法を適応とする IgPro10 の承認申請を支持するため、本概要には IgPro10 再安定化期間及び IgPro10 救済治療期間に得られた安全性データのみを含める。

[b] 3003 試験では「loading dose」とされた。

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

2.7.4.1.1.2 安全性評価項目

3001 試験並びに 3003 試験の IgPro10 再安定化期間、皮下投与期間及び IgPro10 救済治療期間において、以下の安全性評価項目を解析した。

有害事象

有害事象の定義は 5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 9.5.1.2.1 及び IgPro20_3003_CSR Section 9.5.1.3.1 に示す。解析は、試験治療下で発現した有害事象（IgPro10 の初回投与開始時点から試験終了／中止来院まで［3001 試験］又は無作為化前期間終了時点若しくは試験終了／中止来院まで［3003 試験］に発現又は悪化した有害事象と定義）を中心に行った。特に記載のないかぎり、以下に考察する有害事象はいずれも試験治療下で発現した有害事象である。さらに、治験薬と因果関係のある有害事象（治験薬と少なくとも関連があるかもしれないと判定されたすべての事象を含む）及び IgPro10 との因果関係に関わらず IgPro10 の投与中又は投与終了後 72 時間以内に発現した有害事象（欧州医薬品庁ガイドライン［EMA Clinical investigation of human normal IVIG, 2010］の「投与に伴う有害事象」に基づき、治験実施計画書に従って、時間的に関連のある有害事象とする）についても解析した。有害事象はすべて急性期治療、維持療法及び試験期間全体ごとに示した。

試験全体のデータを 2.7.6.1 項（3001 試験）及び 2.7.6.2 項（3003 試験）に示す。

有害事象の医学用語は国際医薬用語集（MedDRA）（3001 試験：Version 13.0、3003 試験：Version 14.1）を用いてコード化した。有害事象は被験者レベル及び投与レベルで解析した。

- 被験者レベルの解析：それぞれの試験集団における全被験者数に対する有害事象を発現した被験者数（発現頻度［%］）
- 投与レベルの解析：試験集団における全投与回数に対する有害事象の発現回数（投与当たりの発現率）

MedDRA 分類（器官別大分類［SOC］及び基本語［PT］）による有害事象及び重篤な有害事象は、全体として及び被験者／投与ごとに記述的に示した。有害事象の重症度及び IgPro10 との因果関係も記述的に評価した。

本概要中の「有害事象」という用語は、特に記載のないかぎり、試験治療下で発現した有害事象を意味する。

特に注目すべき有害事象

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

3001 試験では、治験実施計画書において溶血及び血栓塞栓症を特に注目すべき有害事象と定義した。本概要作成のため、3001 試験で報告された有害事象の PT を申請者のメディカルチームが確認し、急性過敏症反応及び無菌性髄膜炎症候群も特に注目すべき有害事象に分類した。

3003 試験では、治験実施計画書において溶血、血栓塞栓症、過敏症反応及び無菌性髄膜炎を特に注目すべき有害事象と定義した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.7.1.5.2）。

臨床検査値

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

- 血液学的検査：ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、赤血球、白血球、分画（好中球、好塩基球、好酸球、リンパ球、単球）及び網状赤血球。DAT は 3003 試験でのみ評価した。
- 血液生化学検査:総ビリルビン、クレアチニン、血中尿素窒素、乳酸脱水素酵素（LDH）、クレアチンキナーゼ、アラニン・アミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアルカリホスファターゼ。間接ビリルビン、C 反応性蛋白、ハプトグロビン及びγグルタミルトランスフェラーゼは 3003 試験でのみ評価した。
- 尿検査：妊娠検査（スクリーニング時及び試験終了来院時のみ）。
- 臨床的に意味のある臨床検査値異常は有害事象として報告された。
- 3003 試験では、溶血の可能性のエビデンスを検出するための基準に従い臨床検査データの解析も行った。溶血基準の定義を統計解析計画書 4.8.6.1 項（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Appendix 16.1.9）に示す。3001 試験では DAT の評価を実施しなかったため、3001 試験で得られた臨床検査データを溶血基準により解析することはできなかった。

バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数、体温）

すべての IgPro10 投与の間、投与開始時、投与開始後 30 分及び 1 時間、その後は投与終了まで 1 時間ごとに評価した。IgPro10 救済治療期間中は、投与開始時、投与開始後 1 時間及び投与終了時にバイタルサインを評価した。皮下投与期間中は、投与開始時、投与開始後 1 時間及び投与終了時にバイタルサインを評価した。投与前のバイタルサインは投与開始前 10 分以内に評価し、それ以降は、投与開始前後 10 分以内に評価した。

心電図（12 誘導）

3003 試験の日本人被験者のみ、規制当局の要請を受け、ベースライン来院（Day 1）時及び試験終了来院時に評価した。

身体所見

スクリーニング時及び（3003 試験のみ）試験終了来院時に評価した。スクリーニング時からの臨床的に重要な変化については有害事象として記録した。また、3003 試験では、IgPro10 救済治療期間の Day 1 にも、救済薬の初回投与前に身体所見を評価した。

ウイルス安全性

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

2.7.4.1.1.3　統計解析

すべての安全性変数に対し記述統計量を算出し、必要に応じて頻度と割合を示した。ウイルス安全性の結果は一覧表に示した。

3001 試験には IVIG 治療歴のある被験者（13 例）及び IVIG 治療歴のない被験者（15 例）を組み入れ、3003 試験には IVIG 治療歴のある被験者（207 例）のみを組み入れた。3003 試験の無作為化後期間の皮下投与期間に、被験者に IgPro20 を投与した（172 例）。皮下投与期間中に CIDP が再発した被験者には、救済薬としての IgPro10 を投与した（60 例）。2 つの試験で得られた安全性データを急性期治療及び維持療法に分けて示し、総合的に考察した。いずれの試験にも参加した被験者 2 例は、本概要では異なる被験者とみなす（2.7.4.1.1.1 項）。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　IgPro10 による急性期治療

2.7.4.1.2.1.1　IgPro10 の投与回数及び投与日数

3001 試験／急性期治療

2 g/kg bw の導入用量を 1 回投与する急性期治療期間中、28 例に 73 回の投与が行われた（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.7）。ほとんどの被験者（21 例、75.0%）には急性期治療としての IgPro10 を 2 日間に分割して投与し、5 例（17.9%）には 5 日間、2 例（7.1%）には 3 日間に分割して投与した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.2.3 及び Table 14.3.1.1）。

3003 試験／急性期治療

急性期治療期間中、207 例に 642 回の投与が行われた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.3.1）。全治療期間中、207 例中 46 例（22.2%）が 5 回の投与を受け、41 例（19.8%）が 9 回の投与を受けた。投与回数の最大値は 13 回（3 例、1.4%）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.5.1.1）、投与回数の平均値（標準偏差［SD］）は 7.8（2.48）回であった。急性期治療と維持療法に分けた解析は行わなかった。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

急性期治療期間中、日本人被験者 15 例に 75 回の投与が行われた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.3.2）。地域別の投与データの詳細は 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.5.3.2J に示す。

2.7.4.1.2.1.2 IgPro10 の投与量

3001 試験／急性期治療

IgPro10 は計画どおり投与された。いずれの被験者にも急性期治療として IgPro10 2 g/kg bw を 1 回、連続する 2～5 日間に分割して投与する計画であった。投与スケジュールに関わらず、各投与日にはほぼ同用量の IgPro10 が投与された。急性期治療としての IgPro10 投与を 2 日間に分割して受けた被験者の投与日当たりの用量の平均値（SD）は 1.0（0.02）g/kg bw、急性期治療としての IgPro10 投与を 3 日間に分割して受けた被験者の投与日当たりの用量の平均値（SD）は 0.7（0.00）g/kg bw、急性期治療としての IgPro10 投与を 5 日間に分割して受けた被験者の投与日当たりの用量の平均値（SD）は 0.4（0.03）g/kg bw であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.1.4）。

3003 試験／急性期治療

IgPro10 は計画どおり投与された。いずれの被験者にも急性期治療として IgPro10 2 g/kg bw を 1 回、連続する 2～5 日間に分割して投与する計画であった。急性期治療の投与スケジュールに関わらず、各投与日にはほぼ同用量の IgPro10 が投与された（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.5.3.1）。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

IgPro10 は計画どおり投与された。いずれの日本人被験者にも急性期治療として IgPro10 2 g/kg bw を 1 回、連続する 5 日間に分割して投与する計画であった。

2.7.4.1.2.1.3 IgPro10 の注入速度及び注入時間

3001 試験／急性期治療

急性期治療での最大注入速度の平均値（SD）は 5.7（1.97）mg/kg bw/分であり、注入時間の平均値（SD）は 4.7（1.46）時間であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.1.6 及び 14.3.1.7）。

3003 試験／急性期治療

3003 試験の急性期治療での最大注入速度の平均値（SD）は Day 1 の 4.8（2.19）mg/kg bw/分（206 例）から Day 5 の 2.6（0.83）mg/kg bw/分（25 例）の範囲であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.5.3.2）。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

急性期治療での日本人被験者（15 例）における最大注入速度の平均値（SD）は Day 1 の 3.0（1.39）mg/kg bw/分から Day 5 の 2.8（0.89）mg/kg bw/分の範囲であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 Table 14.2.5.3.4）。投与初日の初回注入速度は以降の急性期治療投与時よりも遅かった。被験者は 5 日の治療期間の各投与日にほぼ同用量の IgPro10 の投与をほぼ同じ最大注入速度で受けた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 Table 14.2.5.3.3）。

2.7.4.1.2.1.4　投与量及び注入速度の調整

3001 試験／急性期治療

急性期治療期間中、有害事象による治験薬の減量は行われなかった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.2.3）。

3003 試験／急性期治療

2 例で溶血（被験者 ID：3800[redacted]）及び頭痛（被験者 ID：8400[redacted]）の有害事象のため、治験薬が減量された（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1 及び 16.2.5.1）。被験者 ID：8400[redacted] の場合は、体重減少が治験薬の減量の一因であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.9.3 及び 16.2.5.1）。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

日本人被験者では治験薬の減量及び投与中断は行われなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1）。

2.7.4.1.2.1.5　日本人被験者と全体集団の比較（3003 試験）

3003 試験／急性期治療

急性期治療期間の全般的な曝露状況に日本人被験者と全体集団で意味のある差は認められなかった。

2.7.4.1.2.2　IgPro10 による維持療法

2.7.4.1.2.2.1　IgPro10 の投与回数及び投与日数

3001 試験／維持療法

21 週の維持療法期間中に 186 回の投与が行われた（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.8）。計画された 7 回の投与を 24 例（92.3%）はそれぞれ 1 日で受け、1 例（3.8%）は 2 日間に分割して受けた。1 例（3.8%）（被験者 ID：[redacted]）は、維持療法での 4 回目の投与後、治療への反応が不十分であったため、試験を中止した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.2.3、16.2.1.1

及び Table 14.3.1.2)。2 例は有害事象のため試験を中止し、維持療法を受けなかった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.1.1.4)。

3003 試験／維持療法

最長 13 週の維持療法期間中に、201 例に 978 回の投与が行われた(5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.3.1)。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

最長 13 週の維持療法期間中に、日本人被験者 14 例に 74 回の投与が行われた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.3.2)。地域別の投与データの詳細は 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.5.3.2J に示す。

2.7.4.1.2.2.2　IgPro10 の投与量

3001 試験／維持療法

IgPro10 は計画どおり投与された。26 例に、IgPro10 1 g/kg bw を 1 日又は連続する 2 日間に分割して 3 週ごとに 7 回投与する計画であった。個別の維持用量の中央値の平均値（範囲）は 1（0.98～1.06）g/kg bw であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.1.5)。

3003 試験／維持療法

IgPro10 は計画どおり投与された。いずれの被験者にも、維持療法として IgPro10 1 g/kg bw を 1 日又は連続する 2 日間に分割して 3 週ごとに最大 4 回投与する計画であった。

3003 試験では、曝露状況は全治療期間について解析し、急性期治療と維持療法に分けた解析は行わなかった。IgPro10 の曝露期間の平均値（範囲）は、65.9（2～100）日であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.5.1.1)。IgPro10 の総曝露量は、37.4 被験者・年であった。総投与量の平均値（SD）は 410.7（110.20）g であった。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

IgPro10 は計画どおり投与された。日本人被験者 14 例にはいずれも維持療法として IgPro10 1 g/kg bw を 1 日又は連続する 2 日間に分割して 3 週ごとに最大 4 回投与する計画であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.5.3.4)。

2.7.4.1.2.2.3　IgPro10 の注入速度及び注入時間

3001 試験／維持療法

維持療法での最大注入速度の平均値（SD）は 5.9（1.94）mg/kg bw/分であり、注入時間の平均値 (SD) は 5.7 (1.54) 時間であった (5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.1.6 及び 14.3.1.7)。

3003 試験／維持療法

維持療法での最大注入速度の平均値（SD）は、Week 4 の 2 回目の投与における 4.1（1.93）mg/kg bw/分（116 例）から Week 13 の 1 回目の投与における 5.0（1.99）mg/kg bw/分（38 例）の範囲であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.5.3.2）。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

維持療法での最大注入速度の平均値（SD）は、Week 4 の 1 回目の投与における 3.5（1.88）mg/kg bw/分（14 例）から Week 13 の 1 回目及び 2 回目の投与における 2.6 mg/kg bw/分（1 例）の範囲であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 Table 14.2.5.3.4）。

2.7.4.1.2.2.4　投与量及び注入速度の調整

3001 試験／維持療法

有害事象による治験薬の減量は行われなかった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.6.1）。注入速度の減速は 1 例のみ（被験者 ID：[redacted]）で行われ、高血圧の有害事象のため Week 7 の注入速度が 4.2 mg/kg bw/分から 3.3 mg/kg bw/分に減速された（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.6.1）。Week 10 で再び注入速度を上げて 4.0 mg/kg bw/分で投与を行ったところ忍容可能であり、当該被験者は、Week 22 では最大注入速度 7.3 mg/kg bw/分で IgPro10 の投与を受けた（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.2.3）。

3003 試験／維持療法

1 例（被験者 ID：0560[redacted]）に過敏症の有害事象が発現し、その後治験薬が減量された（表 2.7.4 - 30）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.5.1 及び 16.2.7.1）。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

日本人被験では治験薬の減量及び投与中断は行われなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1）。

2.7.4.1.2.2.5　日本人被験者と全体集団の比較（3003 試験）

3003 試験／維持療法

日本人被験者の総投与量が全体集団よりも少なかったことを除き、維持療法期間の全般的な曝露状況に日本人被験者と全体集団で意味のある差は認められなかった。

2.7.4.1.2.3　皮下投与期間の IgPro20／プラセボ投与（3003 試験）

3003 試験／皮下投与期間

172 例が皮下投与期間に無作為化され、24 週 IgPro20 又はプラセボの投与を受けた。3003 試験の皮下投与期間に移行した被験者は、いずれも IVIG 治療歴のある被験者であった。IgPro10 再安定化期間での IgPro10 の最終投与から 1 週後に IgPro20 の投与を開始した。

投与回数は、プラセボ群で 57 例に 1514 回、0.2 g/kg 群で 57 例に 2007 回、0.4 g/kg 群で 58 例に 2218 回であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 12.2.1）。投与当たりの容量は最大 140 mL であった。曝露期間の平均値（SD）は、0.4 g/kg 群で 129.0（56.66）日、0.2 g/kg 群で 118.9（60.41）日であった（曝露期間の最大値はそれぞれ 166 日及び 167 日）。IgPro20 の 2 つの用量群を合わせた曝露量は 39.1 被験者・年であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.5.1.2H）。

3003 試験／皮下投与期間／日本人被験者

日本人被験者 11 例が皮下投与期間に無作為化され、24 週 IgPro20 又はプラセボの投与を受けた。

日本人被験者での投与回数は、プラセボ群で 4 例に 110 回、0.2 g/kg 群で 3 例に 112 回、0.4 g/kg 群で 4 例に 100 回であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.7.2H）。日本人被験者での曝露期間の平均値（SD）は、0.4 g/kg 群で 82.3（64.92）日、0.2 g/kg 群で 126.0（64.09）日であった（曝露期間の最大値はいずれの投与群でも 164 日であった）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 Table 14.2.5.1.2J）。IgPro20 の 2 つの用量群を合わせた曝露量は 1.9 被験者・年であった。

日本人被験者と全体集団の比較（3003 試験）

0.4 g/kg 群の日本人被験者の曝露期間の平均値が全体集団よりも短かったことを除き、皮下投与期間の全般的な曝露状況に日本人被験者と全体集団で意味のある差は認められなかった。

2.7.4.1.2.4　救済治療期間の IgPro10 投与（3003 試験）

2.7.4.1.2.4.1　IgPro10 の投与回数及び投与日数

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

3003 試験の救済治療期間中、ベースラインの INCAT スコアに回復するまでに要した時間に応じて最長 13 週の救済治療として、60 例に 274 回の IgPro10 投与が行われた。当初、IgPro10 での救済治療に関する情報は併用薬として記録したが、治験実施計画書の改訂 3 で修正され、その後は IgPro10 での救済治療に関する情報はすべて救済治療記録票に別途記録した。そのため、改訂 3 以前に組み入れられた被験者については、必ずしも IgPro10 での救済治療に関する詳細な情報がすべて得られているとは限らない。そのため、RSDS には急性期治療を受けた 60 例が含まれたが、維持療法を受けた被験者は 34 例のみであった。急性期治療及び維持療法を受

けた被験者のうち 5 例が日本人であった。さらに、被験者は維持用量の IgPro10 の投与を救済薬として様々な期間受けたため、RSDS の治療がさらに不均質なものとなっている。これらをふまえ、IgPro10 救済治療期間の安全性成績は急性期治療と維持療法に区別していない。

投与データの基となる被験者数は、以下の IgPro10 救済治療期間の曝露状況の項に示す。

日本人被験者はいずれも改訂 3 以降に組み入れられた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 Table 14.2.4.2.2）。

2.7.4.1.2.4.2　IgPro10 の投与回数及び投与日数

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

IgPro10 救済治療期間では急性期治療として 60 例に 172 回の投与が行われ、維持療法として 34 例に 102 回の投与が行われた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.11H）。全体として、被験者（60 例）の投与回数の平均値（SD）は 4.6（2.38）回であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.5.1.3H）。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

日本人被験者では IgPro10 救済治療期間の急性期治療として 5 例に 25 回の投与が行われ、維持療法として 5 例に 6 回の投与が行われた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 Table 14.2.7.13.14J）。全体として、日本人被験者（5 例）の投与回数の平均値（SD）は 6.2（0.45）回であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 Table 14.2.5.1.3J）。

2.7.4.1.2.4.3　IgPro10 の投与量

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

IgPro10 は計画どおり投与された。IgPro10 への曝露期間の平均値（範囲）は 28.7（2～92）日であった（60 例）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.5.1.3H）。IgPro10 への総曝露量は 4.7 被験者・年であった（60 例）。総投与量の平均値（SD）は 302.1（146.30）g であった（41 例）。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

IgPro10 は計画どおり投与された。日本人被験者では、IgPro10 への曝露期間の平均値（範囲）は 22.2（21～24）日であった（5 例）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 Table 14.2.5.1.3J）。IgPro10 への総曝露量は 0.3 被験者・年であった（5 例）。総投与量の平均値（SD）は 170.1（40.84）g であった（5 例）。

2.7.4.1.2.4.4　IgPro10 の注入速度及び注入時間

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

急性期治療の最大注入速度は 1.0～8.1 mg/kg bw/分であった。維持療法の最大注入速度は 1.4～8.1 mg/kg bw/分であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.5.3.5H）。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

日本人被験者での急性期治療の最大注入速度は 2.7 mg/kg bw/分であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 Table 14.2.5.3.5J）。維持療法の最大注入速度は、2.5～3.0 mg/kg bw/分であった。

2.7.4.1.2.4.5　投与量及び注入速度の調整

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

2 例で関節腫脹（被験者 ID：2760[redacted]）並びに頭痛及び悪心（被験者 ID：2760[redacted]）の有害事象のため投与が中断された（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1H）。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

日本人被験者では、治験薬の減量及び投与中断は行われなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1H）。

2.7.4.1.2.4.6　日本人被験者と全体集団の比較

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

救済治療期間の全般的な曝露状況に日本人被験者と全体集団で意味のある差は認められなかった。

2.7.4.1.3　急性期治療における試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　IgPro10 による急性期治療

2.7.4.1.3.1.1　人口統計学的特性

3001 試験／急性期治療

FAS は 28 例の被験者で構成され、うち 18 例（64.3%）が男性、10 例（35.7%）が女性であった（表 2.7.4 - 2）。本試験には 18 歳以上の被験者を組み入れた。スクリーニング時の年齢の平均値（範囲）は 58.7（22～79）歳であった。被験者はすべて白人であった。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。

3003 試験／急性期治療

PSDS は 207 例の被験者で構成され、うち 131 例（63.3%）が男性、76 例（36.7%）が女性であった（表 2.7.4 - 2）。本試験には 18 歳以上の被験者を組み入れた。スクリーニング時の年齢

の平均値（範囲）は 56.5（25～83）歳であった。ほとんどの被験者（186 例、89.9%）は白人であり、17 例（8.2%）がアジア人（15 例が日本人）であった。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。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

PSDS には 15 例の日本人被験者が含まれ、うち 6 例（40.0%）が男性、9 例（60.0%）が女性であった（表 2.7.4 - 2）。年齢の平均値（範囲）は 47.7（25.8～71.1）歳であった。体重の平均値は 61.1 kg、BMI の平均値は 23.4 kg/m^2 であった。

表 2.7.4 - 2　急性期治療：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)	186 (89.9)	0	186 (96.9)
Asian	0	17 (8.2)	15 (100.0)	2 (1.0)
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)	58.97 (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 = 集団内の総被験者数 ; 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
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.

2.7.4.1.3.1.2　原疾患特性

スクリーニング時の原疾患特性は、3001 試験と 3003 試験でおおむね同様であった（2.7.3 項表 2.7.3 - 6）。

3001 試験／急性期治療

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）。診断からの時間の中央値（範囲）は 2（0.1～13.9）年であった。15 例（53.6%）は IVIG 治療歴のない被験者、すなわち新規に 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 投与を中断しており、進行性の CIDP（過去 2 ヵ月以内に増悪）を有する被験者であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 9.3.1 及び Table 14.1.2.2）。13 例（46.4%）は IVIG 治療歴のある被験者であった。

3003 試験／急性期治療

definite CIDP と診断された被験者は 185 例（89.4%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.2.1）。診断からの時間の中央値（範囲）は 3（0.1～33.5）年であった。3003 試験には、IVIG 治療歴のある被験者のみを組み入れた。したがって、すべての被験者が試験開始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 及び 14.2.4.2.1）。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

definite CIDP と診断された日本人被験者は 14 例（93.3%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.2.2）。診断からの時間の中央値（範囲）は 0.67（0.2～6.0）年であった。

2.7.4.1.3.1.3　内科的及び外科的治療歴

3001 試験／急性期治療

既往歴（CIDP を除く）として最も高頻度に記録された PT は、高血圧（14 例、50.0%）、甲状腺機能低下症（4 例、14.3%）及び肥満（4 例、14.3%）であった（表 2.7.4 - 3）。

3003 試験／急性期治療

既往歴（CIDP を除く）として最も高頻度に記録された PT 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（表 2.7.4 - 3）。

表 2.7.4 - 3　急性期治療：スクリーニング時に被験者の 10%以上に認められた内科的及び外科的治療歴（CIDP を除く）（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	被験者数（%）	
SOC PT	3001 試験 N = 28	3003 試験 N = 207
血管障害	14 (50.0)	94 (45.4)
高血圧	14 (50.0)	85 (41.1)
神経系障害	9 (32.1)	61 (29.5)
神経痛	3 (10.7)	7 (3.4)
代謝および栄養障害	7 (25.0)	72 (34.8)
高コレステロール血症	3 (10.7)	25 (12.1)
肥満	4 (14.3)	4 (1.9)
精神障害	6 (21.4)	43 (20.8)
うつ病	3 (10.7)	19 (9.2)
内分泌障害	6 (21.4)	23 (11.1)
甲状腺機能低下症	4 (14.3)	15 (7.2)
社会環境	3 (10.7)	7 (3.4)
閉経	3 (10.7)	2 (1.0)

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；N = 集団内の総被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類
注：治験実施医療機関では CIDP 以外の内科的／外科的治療歴のみ記録することとしていたため、内科的及び外科的治療歴の原資料には CIDP は含まれていない。
本表には各 SOC の少なくとも 1 つの PT がいずれかの試験で被験者の 10%以上に発現した場合に SOC 別及び PT 別の内科的及び外科的治療歴（CIDP を除く）として一覧にした。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 14.3.7.4; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.3.1.

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

地域別の内科的及び外科的治療歴は評価しなかった。

2.7.4.1.3.1.4　前治療薬及び併用薬

3001 試験／急性期治療

・前治療薬

スクリーニング時点で、13 例（46.4%）が過去に IVIG 製剤を用いていた（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.1.2.2）。これらの IVIG には、調製の必要な製剤（例、Sandoglobulin）や ready-to-use の製剤（例、Privigen / IgPro10、Gamunex）など、様々な製剤が含まれていた（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.2.2）。

7 例（25.0%）が組入れ前 6 ヵ月以内に前治療薬を用いていた（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.7.1）。3 例以上で用いられた前治療薬は認められなかった。最も高頻度に用いられた前治療薬（解剖治療化学分類［ATC］コードレベル 2）は、鎮痛薬、全身用抗菌薬及び抗血栓薬（いずれも 2 例、7.1%）であった。

・併用薬

28 例すべての被験者が併用薬を用いた（表 2.7.4 - 4）。最も高頻度に用いられた併用薬（ATC コードレベル 2）は、鎮痛薬（17 例、60.7%）、次いで胃酸関連疾患用薬、レニン・アンジオテンシン系作用薬、並びに抗炎症薬及び抗リウマチ薬（いずれも 11 例、39.3%）であった。

表 2.7.4 - 4　急性期治療：スクリーニング時に最も高頻度（被験者の 10%以上）に用いられていた併用薬（FAS、3001 試験）

ATC Class (Level 2) [a]	Number (%) of Subjects in Overall Population N = 28
Subjects Using Any Concomitant Medication	28 (100)
Analgesics	17 (60.7)
Drugs for Acid Related Disorders	11 (39.3)
Agents Acting on the Renin-angiotensin System	11 (39.3)
Anti-inflammatory and Antirheumatic Products	11 (39.3)
Mineral Supplements	9 (32.1)
Psycholeptics	8 (28.6)
Vitamins	7 (25.0)
Antibacterials for Systemic Use	7 (25.0)
Psychoanaleptics	7 (25.0)
Antithrombotic Agents	6 (21.4)
Diuretics	6 (21.4)
Lipid Modifying Agents	6 (21.4)
Beta Blocking Agents	5 (17.9)
Corticosteroids for Systemic Use	5 (17.9)
Thyroid Therapy	5 (17.9)
Calcium Channel Blockers	4 (14.3)
Drugs for Functional Gastrointestinal Disorders	3 (10.7)
Ophthalmologicals	3 (10.7)
Urologicals	2 (7.1)
Immunosuppressants	2 (7.1)
Antiepileptics	2 (7.1)
Unspecified Herbal	2 (7.1)

ATC = 解剖治療化学分類；FAS = 最大の解析対象集団；N = 集団の総被験者数
[a] 前治療薬及び併用薬の報告には世界保健機構ドラッグディクショナリ 2011 を用いた。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 14.3.7.3.

3003 試験／急性期治療

・前治療薬

207 例すべての被験者が、組入れ前に前治療薬として免疫グロブリンを用いていた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.4.2.1）。56 例（27.1%）が、組入れ前に IgPro10 の投与を 1 回以上受けていた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.4.4.1）。

22 例（10.6%）が、組入れ前 3 ヵ月以内に前治療薬（CIDP の治療薬を除く）を用いていた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.4.3.1）。最も高頻度に用いられた前治療薬は、プロトンポンプ阻害薬（5 例、2.4%）及び刺激性緩下剤（3 例、1.4%）であった。

IVIG 休薬期間中に最も高頻度に用いられた薬剤は、プロトンポンプ阻害薬（43 例、20.8%）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬（33 例、15.9%）及び 3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタリル-コエンザイム A 還元酵素阻害薬（30 例、14.5%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.5.5）。

・併用薬

3003 試験では、併用薬は IgPro10 再安定化期間全体で集計し、急性期治療と維持療法に分けた集計は行わなかった。

急性期治療期間中に 64 例（30.9%）が CIDP に対する併用薬を用いた。CIDP に対して最も高頻度に用いられた併用薬は prednisone（17 例、8.2%）及びガバペンチン（15 例、7.2%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.5.11）。

179 例（86.5%）が併用薬（CIDP の治療薬を除く）を用いた（表 2.7.4 - 5）。最も高頻度に用いられた併用薬はパラセタモール（52 例、25.1%）、アセチルサリチル酸（27 例、13.0%）及びイブプロフェン（23 例、11.1%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.5.9）。

表 2.7.4 - 5　急性期治療：IgPro10 再安定化期間中に最も高頻度（被験者の 10%以上）に用いられた併用薬（PSDS、3003 試験）

ATC Class (Level 4) [a]	Number (%) of Subjects in Overall Population N = 207
Subjects using any concomitant medication	179 (86.5)
Anilides	52 (25.1)
Proton Pump Inhibitors	45 (21.7)
Propionic Acid Derivatives	34 (16.4)
ACE Inhibitors, Plain	33 (15.9)
HMG CoA Reductase Inhibitors	32 (15.5)
Platelet Aggregation Inhibitors Excluding Heparin	27 (13.0)
Angiotensin II Antagonists, plain	26 (12.6)
Dihydropyridine Derivatives	24 (11.6)
Benzodiazepine Derivatives	22 (10.6)
Beta Blocking Agents, Selective	22 (10.6)
Other Analgesics and Antipyretics	22 (10.6)
Vitamin D and Analogues	22 (10.6)
Aminoalkyl Ethers	21 (10.1)

ACE = アンジオテンシン変換酵素；ATC = 解剖治療化学分類；HMG CoA = 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイム A；N = 集団内の総被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団

[a] 前治療薬及び併用薬の報告には世界保健機構ドラッグディクショナリ 2011 を用いた。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.5.9.

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

3003 試験では、IgPro10 再安定化期間全体の地域別の前治療薬及び併用薬のデータは得られているが、急性期治療と維持療法に分かれたデータは得られていない。

・前治療薬

すべての日本人被験者が、組入れ前に前治療薬として免疫グロブリンの投与を受けていた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.4.2.2）。組入れ前に IgPro10 の投与を受けたことのある日本人被験者はいなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.4.4.2）。

6 例（40.0%）が組入れ前 3 ヵ月以内に前治療薬（CIDP の治療薬を除く）を用いていた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.4.3.2）。最も高頻度に用いられた前治療薬は刺激性緩下剤（3 例、20.0%）であった。

・併用薬

IgPro10 再安定化期間中に 14 例（93.3%）が併用薬の投与を受けた（表 2.7.4 - 6）。最も高頻度に用いられた併用薬はロキソプロフェンナトリウム（4 例、26.7%）（ATC クラスのプロピオン酸誘導体）であった。

表 2.7.4 - 6　地域別の IgPro10 再安定化期間中に最も高頻度に用いられた併用薬（PSDS、3003 試験）

	Study 3003 Number (%) of Subjects	
ATC Class (Level 4) [a]	Japan N = 15	Non-Japan N = 192
Subjects Using Any Concomitant Medication	14 (93.3)	165 (85.9)
Anti-inflammatory Preparations, Non-steroids for Topical use	7 (46.7)	0
Propionic Acid Derivatives	5 (33.3)	23 (12.0)
Anilides	3 (20.0)	49 (25.5)
Benzodiazepine Derivatives	3 (20.0)	0
Benzodiazepine Related Drugs	3 (20.0)	0
Corticosteroids, Potent (Group III)	3 (20.0)	0
Platelet Aggregation Inhibitors Excluding Heparin	0	27 (14.1)
Angiotensin II Antagonists, Plain	2 (13.3)	0
Contact Laxatives	2 (13.3)	0
Dihydropyridine Derivatives	2 (13.3)	0
Fibrates	2 (13.3)	0
Heparin Group	2 (13.3)	0
Other Drugs for Peptic Ulcer and Gastro-oesophageal Reflux Disease	2 (13.3)	0

ATC = 解剖治療化学分類；N = 集団内の総被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団
[a] 前治療薬及び併用薬の報告には世界保健機構ドラッグディクショナリ 2011 を用いた。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 Table 14.2.4.5.9J.

2.7.4.1.3.1.5　日本人被験者と全体集団の比較（3003 試験）

3003 試験／急性期治療

急性期治療における日本人被験者の人口統計学的特性は、以下の点で全体集団と異なっていた。

- 日本人被験者は全体集団よりも年齢が低かった（平均値［範囲］：日本人被験者の 47.7［26～71］歳に対し、全体集団では 56.5［25～83］歳）。
- 日本人被験者は全体集団よりも体重が低かった（平均値［範囲］：日本人被験者の 61.1［42～100］kg に対し、全体集団では 82.2［42～133］kg）。
- 日本人被験者は全体集団よりも BMI が低かった（平均値［範囲］：日本人被験者の 23.4［19～32］kg/m^2 に対し、全体集団では 27.3［18～49］kg/m^2）。
- 日本人被験者は全体集団よりも女性の割合が高かった（日本人被験者の 60.0%に対し、全体集団では 36.7%）。

2.7.4.1.3.2　IgPro10 による維持療法

2.7.4.1.3.2.1　人口統計学的特性

3001 試験／維持療法

26 例で維持療法が開始され、うち 17 例（65.4%）が男性、9 例（34.6%）が女性であった（表 2.7.4 - 7）。本試験では 18 歳以上の被験者を組み入れた。年齢の平均値（範囲）は 59.3（22～79）歳であった。被験者はすべて白人であった。体重の平均値は 82.1 kg、BMI の平均値は 27.1 kg/m^2 であった。

3003 試験／維持療法

201 例で維持療法が開始され、うち 127 例（63.2%）が男性、74 例（36.8%）が女性であった（表 2.7.4 - 7）。本試験では 18 歳以上の被験者を組み入れた。年齢の平均値（範囲）は 56.6（25～83）歳であった。体重の平均値は 82.4 kg、BMI の平均値は 27.4 kg/m^2 であった。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

日本人被験者 14 例で維持療法が開始され、うち 6 例（42.9%）が男性、8 例（57.1%）が女性であった（表 2.7.4 - 7）。年齢の平均値（範囲）は 49.2（32～71）歳、体重の平均値は 61.6 kg、BMI の平均値は 23.5 kg/m^2 であった。

表 2.7.4 - 7　維持療法：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		
	Overall	Overall	Japan	Non-Japan
Parameter	N = 26	N = 201	N = 14	N = 187
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	0	16 (8.0)	14 (100.0)	2 (1.1)
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, 3)	27.0 (18, 49)	23.0 (19, 32)	27.1 (17.6, 49.4)

BMI = 体格指数；FAS = 最大の解析対象集団；max = 最大値；min = 最小値；N = 集団内の被験者数；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
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.

2.7.4.1.3.2.2　原疾患

3001 試験／維持療法

維持療法を開始した 26 例のうち、definite CIDP と診断された被験者は 21 例（80.8%）であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.1.2.4J）。診断からの時間の中央値（範囲）は 2（0.1～13.9）年であった。15 例（57.7%）は IVIG 治療歴のない被験者（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.1.2.2J）、すなわち新規に 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 投与を中断しており、進行性の CIDP（過去 2 ヵ月以内に増悪）を有する被験者であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 9.3.1）。11 例（42.3%）は IVIG 治療歴のある被験者であった。

3003 試験／維持療法

維持療法を開始した 201 例のうち、definite CIDP と診断された被験者は 180 例（89.6%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.2.1J）。診断からの時間の中央値（範囲）は 3.1（0.1～33.5）年であった。3003 試験には、IVIG 治療歴のある被験者のみを組み入れた。したがって、

すべての被験者が治験開始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）。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

維持療法を開始した日本人被験者 14 例のうち、definite CIDP と診断された被験者は 13 例（92.9%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 Table 14.2.4.2.2J）。診断からの時間の中央値（範囲）は 0.80（0.2～6.0）年であった。日本人被験者はすべて IVIG 治療歴のある被験者であった。

2.7.4.1.3.2.3　内科的及び外科的治療歴

3001 試験／維持療法

維持療法を開始した被験者において、既往歴（CIDP を除く）として最も高頻度に記録された PT は、高血圧（12 例、46.2%）及び甲状腺機能低下症（4 例、15.4%）であった（表 2.7.4 - 8）。他の PT はいずれも被験者の 15%未満で認められた（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.7.4J）。

3003 試験／維持療法

維持療法を開始した被験者において、既往歴（CIDP を除く）として最も高頻度に記録された PT は、高血圧（85 例、42.3%）及び高コレステロール血症（25 例、12.4%）であった（表 2.7.4 - 8）。他の PT はいずれも被験者の 10%未満で認められた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.3.1J）。

表 2.7.4 - 8　維持療法：維持療法を開始した被験者の 10%以上に認められた内科的治療歴（CIDP を除く）（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	被験者数（%）	
SOC 　PT	3001 試験 N = 26	3003 試験 N = 201
血管障害	12 (46.2)	94 (46.8)
高血圧	12 (46.2)	85 (42.3)
神経系障害	9 (34.6)	59 (29.4)
神経痛	3 (11.5)	6 (3.0)
代謝および栄養障害	6 (23.1)	71 (35.3)
高コレステロール血症	3 (11.5)	25 (12.4)
肥満	3 (11.5)	4 (2.0)
内分泌障害	6 (23.1)	23 (11.4)
甲状腺機能低下症	4 (15.4)	15 (7.5)
社会環境	3 (11.5)	7 (3.5)
閉経	3 (11.5)	2 (1.0)

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；N = 集団内の総被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類
注：治験実施医療機関では CIDP 以外の内科的／外科的治療歴のみ記録することとしていたため、内科的及び外科的治療歴の原資料には CIDP は含まれていない。
本表には各 SOC の少なくとも 1 つの PT がいずれかの試験で被験者の 10%以上に発現した場合に SOC 別及び PT 別の内科的及び外科的治療歴（CIDP を除く）として一覧にした。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR 14.3.7.4J; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.3.1J.

3003 試験／維持療法／日本人被験者

地域別の内科的及び外科的治療歴は評価しなかった。

2.7.4.1.3.2.4　前治療薬及び併用薬

3001 試験／維持療法

・前治療薬

FAS（26 例）のうち 11 例（42.3%）が過去に IVIG を用いていた（すなわち IVIG 治療歴のある被験者）（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.1.2.1J）。これらの IVIG には、調製の必要な製剤（例、Sandoglobulin）や ready-to-use の製剤（例、Privigen / IgPro10、Gamunex）など、様々な製剤が含まれていた（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.2.2）。

維持療法を開始した 26 例のうち、7 例（26.9%）が、組入れ前 6 ヵ月以内に前治療薬を用いていた（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.7.1J）。2 例以上で用いられた前治療薬は認められなかった。最も高頻度に用いられた前治療薬（ATC コードレベル 2）は、鎮痛薬、全身用抗菌薬及び抗血栓薬（いずれも 2 例、7.1%）であった。

・併用薬

維持療法を開始した 26 例すべてが併用薬を用いた（表 2.7.4 - 9）。最も高頻度に用いられた併用薬（ATC コードレベル 2）は、鎮痛薬（15 例、57.7%）、次いでレニン・アンジオテンシン系作用薬（11 例、42.3%）、胃酸関連疾患用薬、並びに抗炎症薬及び抗リウマチ薬（いずれも 10 例、38.5%）であった。他の併用薬はいずれも被験者の 35%未満で用いられた（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.7.3J）。

表 2.7.4 - 9　維持療法：最も高頻度（維持療法を開始した被験者の 10%以上）に用いられた併用薬（FAS、3001 試験）

ATC Class (Level 2) [a]	Number (%) of Subjects in Overall Population N = 26
Subjects Using Any Concomitant Medication	26 (100)
Analgesics	15 (57.7)
Agents Acting on the Renin-angiotensin System	11 (42.3)
Drugs for Acid Related Disorders	10 (38.5)
Anti-inflammatory and Antirheumatic Products	10 (38.5)
Mineral Supplements	9 (34.6)
Psycholeptics	7 (26.9)
Vitamins	6 (23.1)
Lipid Modifying Agents	6 (23.1)
Antibacterials for Systemic Use	6 (23.1)
Psychoanaleptics	6 (23.1)
Antithrombotic Agents	5 (19.2)
Diuretics	5 (19.2)
Thyroid Therapy	5 (19.2)
Beta Blocking Agents	4 (15.4)
Corticosteroids for Systemic Use	4 (15.4)
Drugs for Functional Gastrointestinal Disorders	3 (11.5)
Calcium Channel Blockers	3 (11.5)
Ophthalmologicals	3 (11.5)

ATC = 解剖治療化学分類；FAS = 最大の解析対象集団；N = 集団内の総被験者数
[a] 前治療薬及び併用薬の報告には世界保健機構ドラッグディクショナリ 2011 を用いた。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 14.3.7.3J.

3003 試験／維持療法

・前治療薬

維持療法を開始した 201 例すべてが、組入れ前に前治療薬として免疫グロブリンを用いていた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.4.2.1J）。

21 例（10.4%）が、組入れ前 3 ヵ月以内に前治療薬（CIDP の治療薬を除く）を用いていた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.4.3.1J）。最も高頻度に用いられた前治療薬は、プロトンポンプ阻害薬（5 例、2.5%）及びカリウム（3 例、1.5%）であった。

・併用薬

64 例（31.8%）が維持療法期間中に CIDP に対する併用薬を用いた。CIDP に対して最も高頻度に用いられた併用薬は、prednisone（17 例、8.5%）及びガバペンチン（15 例、7.5%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.5.11J）。

173 例（86.1%）が維持療法期間中に併用薬（CIDP の治療薬を除く）を用いた（表 2.7.4 - 10）。最も高頻度に用いられた併用薬はパラセタモール（52 例、25.9%）、アセチルサリチル酸（26 例、12.9%）及びイブプロフェン（23 例、11.4%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.5.9.1J）。

表 2.7.4 - 10 維持療法：IgPro10 再安定化期間中に最も高頻度（維持療法を開始した被験者の 10%以上）に用いられた併用薬（PSDS、3003 試験）

ATC Class (Level 4) [a]	Number (%) of Subjects in Overall Population N = 201
Subjects Using Any Concomitant Medication	173 (86.1)
Anilides	52 (25.9)
Proton Pump Inhibitors	43 (21.4)
ACE Inhibitors, Plain	33 (16.4)
Propionic Acid Derivatives	33 (16.4)
HMG CoA Reductase Inhibitors	31 (15.4)
Angiotensin II Antagonists, plain	26 (12.9)
Platelet Aggregation Inhibitors Excluding Heparin	26 (12.9)
Dihydropyridine Derivatives	24 (11.9)
Benzodiazepine Derivatives	22 (10.9)
Beta Blocking Agents, Selective	22 (10.9)
Vitamin D and Analogues	22 (10.9)
Aminoalkyl Ethers	21 (10.4)
Other Analgesics and Antipyretics	21 (10.4)

ACE = アンジオテンシン変換酵素；ATC = 解剖治療化学分類；HMG CoA = 3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタリル-コエンザイム A；N = 集団内の総被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団
[a] 前治療薬及び併用薬の報告には世界保健機構ドラッグディクショナリ 2011 を用いた。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.5.9.1J.

3003 試験／維持療法／日本人被験者

IgPro10 再安定化期間全体で日本人被験者に最も高頻度に用いられた併用薬を表 2.7.4 - 6 に示す。

2.7.4.1.3.2.5 日本人被験者と全体集団の比較（3003 試験）

3003 試験／維持療法

維持療法における日本人被験者の人口統計学的特性は、以下の点で全体集団と異なっていた。

- 日本人被験者は全体集団よりも年齢が低かった（平均値［範囲］：日本人被験者の 49.2［32～71］歳に対し、全体集団では 56.6［25～83］歳）。
- 日本人被験者は全体集団よりも体重が低かった（平均値［範囲］：日本人被験者の 61.6［42～100］kg に対し、全体集団では 82.4［42～133］kg）。
- 日本人被験者は全体集団よりも BMI が低かった（平均値［範囲］：日本人被験者の 23.5［19～32］kg/m^2 に対し、全体集団では 27.4［18～49］kg/m^2）。
- 日本人被験者は全体集団よりも女性の割合が高かった（日本人被験者の 57.1%に対し、全体集団では 36.8%）。

2.7.4.1.3.3　IgPro20／プラセボの皮下投与期間（3003 試験）

3003 試験／皮下投与期間

3003 試験の Intention-to-Treat 解析対象集団（ITTS）（IgPro20 又はプラセボに無作為化された被験者）では、性別を除き皮下投与期間の 3 つの投与群間で人口統計学的特性に偏りはみられなかった。性別については、男性被験者が 0.4 g/kg 群（31 例、53.4%）と比べて 0.2 g/kg 群（42 例、73.7%）で多かった。プラセボ群では 37 例（64.9%）が男性であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.2.3H）。

投与群間で、人口統計学的特性及び原疾患特性に臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 11.2.1）。

3003 試験／皮下投与期間／日本人被験者

皮下投与を受けた日本人被験者は 11 例であり、うち 4 例がプラセボ群、3 例が 0.2 g/kg 群、4 例が 0.4 g/kg 群であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.2.5.1H）。

2.7.4.1.3.4　IgPro10 による救済治療期間（3003 試験）

2.7.4.1.3.4.1　人口統計学的特性

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

RSDS は 60 例の被験者で構成され、うち 40 例（66.7%）が男性、20 例（33.3%）が女性であった（表 2.7.4 - 11）。年齢の平均値（範囲）は 53.0（25～77）歳であった。ほとんどの被験者（54 例、90.0%）は白人であり、5 例（8.3%）がアジア人（全例が日本人）であった。体重の平均値は 82.6 kg、BMI の平均値は 26.9 kg/m^2 であった。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

RSDS は 5 例の日本人被験者で構成され、うち 1 例（20.0%）が男性、4 例（80.0%）が女性であった（表 2.7.4 - 11）。年齢の平均値（範囲）は 48.2（32～66）歳であった。体重の平均値は 58.6 kg、BMI の平均値は 23.0 kg/m^2 であった。

表 2.7.4 - 11　IgPro10 救済治療期間：人口統計学的特性（RSDS、3003 試験）

	Study 3003 Number (%) of Subjects		
Parameter	Overall N = 60	Japan N = 5	Non-Japan N = 55
Sex, n (%)			
Female	20 (33.3)	4 (80.0)	16 (29.1)
Male	40 (66.7)	1 (20.0)	39 (70.9)
Race, n (%)			
White	54 (90.0)	0	54 (98.2)
Asian	5 (8.3)	5 (100.0)	0
Japanese	5 (8.3)	5 (100.0)	0
Other	1 (1.7)	0	1 (1.8)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Age (years)			
Mean (SD)	53.0 (11.84)	48.2 (13.90)	53.5 (11.69)
Median (min, max)	53.3 (25, 77)	51.4 (32, 66)	53.7 (25, 77)
Weight (kg)			
Mean (SD)	82.6 (18.08)	58.6 (12.31)	84.8 (16.96)
Median (min, max)	81.8 (42, 130)	55.6 (42, 72)	82.0 (47, 130)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	26.9 (4.59)	23.0 (3.82)	27.2 (4.52)
Median (min, max)	26.2 (19, 42)	22.3 (18, 28)	26.3 (19, 42)

BMI = 体格指数 ; max = 最大値 ; min = 最小値 ; N = 集団内の総被験者数 ; n = 評価を受けた被験者数 ; RSDS = 救済薬安全性解析対象集団

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.4.2.7H and 14.2.4.2.7J.

2.7.4.1.3.4.2　原疾患

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

definite CIDP と診断された被験者は 56 例（93.3%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.2.7H）。診断からの時間の中央値（範囲）は 3（0.2～22.2）年であった。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

日本人被験者 5 例はいずれも definite CIDP と診断された（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 Table 14.2.4.2.7J）。診断からの時間の中央値（範囲）は 1.23（0.3～3.1）年であった。

2.7.4.1.3.4.3　内科的及び外科的治療歴

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

既往歴（CIDP を除く）として最も高頻度に記録された PT は、高血圧（20 例、33.3%）であった（表 2.7.4 - 12）。

表 2.7.4 - 12　IgPro10 救済治療期間：被験者の 10%以上に認められた内科的及び外科的治療歴（CIDP を除く）（RSDS、3003 試験）

	3003 試験 被験者数（%）		
SOC PT	全体 N = 60	日本 N = 5	日本以外の地域 N = 55
既往歴を有していた被験者	54 (90.0)	5 (100.0)	49 (89.1)
血管障害	22 (36.7)	0	22 (40.0)
高血圧	20 (33.3)	0	20 (36.4)
精神障害	13 (21.7)	3 (60.0)	10 (18.2)
不眠症	2 (3.3)	2 (40.0)	0
皮膚および皮下組織障害	10 (16.7)	2 (40.0)	8 (14.5)
発疹	2 (3.3)	2 (40.0)	0
神経系障害	17 (28.3)	2 (40.0)	15 (27.3)
頭痛	6 (10.0)	1 (20.0)	5 (9.1)
免疫系障害	11 (18.3)	3 (60.0)	8 (14.5)
季節性アレルギー	7 (11.7)	3 (60.0)	4 (7.3)

CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；N = 集団内の総被験者数；PT = 基本語；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団；SOC = 器官別大分類
注：全体集団のすべての PT にカットオフを適用した。PT が 2 例以上の日本人被験者で報告された場合に地域別のデータに含めた。
治験実施医療機関では CIDP 以外の内科的／外科的治療歴のみ記録することとしていたため、内科的及び外科的治療歴の原資料には CIDP は含まれていない。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.4.3.3H and 14.2.4.3.3J.

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

日本人被験者で既往歴（CIDP を除く）として最も高頻度に記録された PT は、季節性アレルギー（3 例、60.0%）であった（表 2.7.4 - 12）。その他の既往歴の PT は日本人被験者の 2 例以下で認められた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.3.3J）。

2.7.4.1.3.4.4　併用薬

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

51 例（85.0%）が IgPro10 救済治療期間中に併用薬（CIDP の治療薬を含む）を用いた（表 2.7.4 - 13）。最も高頻度に用いられた併用薬はパラセタモール（12 例、20.0%）及びイブプロフェン（7 例、11.7%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.5.17H）。

表 2.7.4 - 13　IgPro10 救済治療期間：最も高頻度（被験者の 10%以上）に用いられた併用薬（RSDS、3003 試験）

ATC Class (Level 4) [a]	Number (%) of Subjects N = 60
Subjects Using Any Concomitant Medication	51 (85.0)
Anilides	12 (20.0)
Other Analgesics and Antipyretics	12 (20.0)
ACE Inhibitors, Plain	9 (15.0)
Beta Blocking Agents, Selective	9 (15.0)
HMG CoA Reductase Inhibitors	9 (15.0)
Propionic Acid Derivatives	9 (15.0)
Proton Pump Inhibitors	9 (15.0)
Angiotensin II Antagonists, Plain	8 (13.3)
Glucocorticoids	8 (13.3)
Vitamin B12 (Cyanocobalamin and Analogues)	7 (11.7)
Piperazine Derivatives	6 (10.0)
Platelet Aggregation Inhibitors, Excluding Heparin	6 (10.0)

ACE = アンジオテンシン変換酵素；ATC = 解剖治療化学分類；HMG CoA = 3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタリル-コエンザイム A；N = 集団内の総被験者数；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団
[a] 前治療薬及び併用薬の報告には世界保健機構ドラッグディクショナリ 2011 を用いた。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.5.17H.

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

4 例（80.0%）が IgPro10 救済治療期間中に併用薬（CIDP の治療薬を含む）を用いた（表 2.7.4 - 14）。最も高頻度に用いられた併用薬はパラセタモール及びエチゾラム（それぞれ 2 例、40.0%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 Table 14.2.4.5.17J）。

表 2.7.4 - 14　IgPro10 救済治療期間：地域別の最も高頻度に用いられた併用薬（RSDS、3003 試験）

	Number of Subjects (%)	
ATC Class (Level 4) [a]	Japan N = 5	Non-Japan N = 55
Subjects using any concomitant medication	4 (80.0)	46 (83.6)
Anilides	2 (40.0)	8 (14.5)
Anti-inflammatory Preparations, Non-steroids for Topical use	2 (40.0)	0
Benzodiazepine Derivatives	2 (40.0)	0
Antihistamines for Systemic use	1 (20.0)	0
Antiseptics	1 (20.0)	0
Benzodiazepine Related Drugs	1 (20.0)	0
Blood Substitutes and Perfusion Solutions	1 (20.0)	0
Contact Laxatives	1 (20.0)	0
Heparin Group	1 (20.0)	0
Other Ophthalmologicals	1 (20.0)	0
Propionic Acid Derivatives	1 (20.0)	7 (12.7)
Proton Pump Inhibitors	1 (20.0)	0
Solutions Affecting the Electrolyte Balance	1 (20.0)	0
Tetracycline and Derivatives	1 (20.0)	0
Vitamin B12 (Cyanocobalamin and Analogues)	1 (20.0)	0
Platelet Aggregation Inhibitors Excluding Heparin	0	6 (10.9)

ATC = 解剖治療化学分類；N = 集団内の総被験者数；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団
[a] 前治療薬及び併用薬の報告には世界保健機構ドラッグディクショナリ 2011 を用いた。
注：表中には最も頻繁に用いられた併用薬（すなわち、いずれかの群［日本人及び非日本人］の被験者の 10%以上が用いた併用薬）を示す。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 Table 14.2.4.5.17J.

2.7.4.2　IgPro10 による急性期治療の安全性成績

2.7.4.2.1　有害事象

2.7.4.2.1.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1.1　比較的よくみられる有害事象

####### 2.7.4.2.1.1.1.1　有害事象の概要

3001 試験／急性期治療

FAS では、14 例（50.0%）に 36 件の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 15 及び 2.7.4.2.1.1.1.2 項）。13 例（46.4%）に 27 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象が発現し（2.7.4.2.1.1.1.3 項）、14 例（50.0%）に 30 件の IgPro10 と時間的に関連のある（すなわち IgPro10 との因果関係に関わらず IgPro10 の投与中又は投与終了後 72 時間以内に発現した）有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.1.4 項）。ほとんどの被験者における有害事象は軽度又は中等度であり、1 例（3.6%）に 1 件の重度の有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.1.5 項）。

3001 試験の急性期治療期間中に死亡例は認められなかった（表 2.7.4 - 15 及び 2.7.4.2.1.1.2 項）。3 例（10.7%）に各 1 件の重篤な有害事象が発現した。このうち 2 件は IgPro10 と因果関係のあ

る事象であり（2.7.4.2.1.1.3 項）、3 件すべてが IgPro10 と時間的に関連のある事象であった（表 2.7.4 - 15）。2 例（7.1%）に各 1 件の試験中止に至った有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.4 項）。

3003 試験／急性期治療

PSDS では、64 例（30.9%）に 140 件の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 15 及び 2.7.4.2.1.1.1.2 項）。42 例（20.3%）に 78 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象が発現し（2.7.4.2.1.1.1.3 項）、52 例（25.1%）に 108 件の IgPro10 と時間的に関連のある有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.1.4 項）。ほとんどの被験者における有害事象は軽度又は中等度であり、3 例（1.4%）に 3 件の重度の有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.1.5 項）。

3 例（1.4%）に各 1 件の重篤な有害事象が発現し、このうち 2 件は IgPro10 と因果関係のある事象であり（2.7.4.2.1.1.3 項）、IgPro10 と時間的に関連のある有害事象でもあった（表 2.7.4 - 15）。3003 試験中に、試験中止例（2.7.4.2.1.1.4 項）又は死亡例は認められなかった。スクリーニング不適格となり治験薬の投与を受けなかった 1 例が、重篤な有害事象のために死亡した（2.7.4.2.1.1.2 項）。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

PSDS では、日本人被験者 8 例（53.3%）に 14 件の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 15 及び 2.7.4.2.1.1.1.2 項）。6 例（40.0%）に 12 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象が発現し（2.7.4.2.1.1.1.3 項）、7 例（46.7%）に 12 件の IgPro10 と時間的に関連のある有害事象が発現した（2.7.4.2.1.1.1.4 項）。日本人被験者に発現した有害事象はいずれも軽度であった（2.7.4.2.1.1.1.5 項）。

日本人被験者に重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.1.3 項）。3003 試験中では試験中止例（2.7.4.2.1.1.4 項）又は死亡例は認められなかった。

表 2.7.4 - 15　急性期治療：有害事象が発現した被験者及び有害事象発現率の概要（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Study 3001		Study 3003					
	Overall		Overall		Japan		Non-Japan	
AE Category	Subjects (%) N = 28	AEs (Rate) N = 73 [a]	Subjects (%) N = 207	AEs (Rate) N = 642 [a]	Subjects (%) N = 15	AEs (Rate) N = 75 [a]	Subjects (%) N = 192	AEs (Rate) N = 567 [a]
Any AEs	14 (50.0)	36 (0.493)	64 (30.9)	140 (0.218)	8 (53.3)	14 (0.187)	56 (29.2)	126 (0.222)
Mild	11 (39.3)	25 (0.342)	52 (25.1)	103 (0.160)	8 (53.3)	14 (0.187)	44 (22.9)	89 (0.157)
Moderate	7 (25.0)	10 (0.137)	22 (10.6)	34 (0.053)	0	0	22 (11.5)	34 (0.060)
Severe	1 (3.6)	1 (0.014)	3 (1.4)	3 (0.005)	0	0	3 (1.6)	3 (0.005)
Any SAE	3 (10.7)	3 (0.041)	3 (1.4)	3 (0.005)	0	0	3 (1.6)	3 (0.005)
Causally related SAEs	2 (7.1)	2 (0.027)	2 (1.0)	2 (0.003)	0	0	2 (1.0)	2 (0.004)
Temporally associated SAEs	3 (10.7)	3 (0.041)	2 (1.0)	2 (0.003)	0	0	2 (1.0)	2 (0.004)
Causally related AEs	13 (46.4)	27 (0.370)	42 (20.3)	78 (0.121)	6 (40.0)	12 (0.160)	36 (18.8)	66 (0.116)
Temporally associated AEs (within 72 hours) [b]	14 (50.0)	30 (0.411)	52 (25.1)	108 (0.168)	7 (46.7)	12 (0.160)	45 (23.4)	96 (0.169)
AEs leading to subject discontinuation [c]	2 (7.1)	2 (0.027)	0	0	0	0	0	0
Causally related AEs leading to subject discontinuation [c]	2 (7.1)	2 (0.027)	0	0	0	0	0	0
AEs leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0

AE = 有害事象；CSR = 治験の総括報告書；FAS = 最大の解析対象集団；N = 集団内の総被験者数／総投与回数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；SAE = 重篤な有害事象

[a] 投与回数

[b] 3003 試験の原資料の表及びリストで「temporally related（時間的に関連あり）」と報告された。

[c] 3003 試験の CSR 並びに原資料の表及びリストで「AEs leading to study discontinuation（試験中止に至った有害事象）」と報告された。

注：「AE rate（有害事象発現率）」は投与当たりの有害事象件数を意味する。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.3.2.1, 14.3.2.3, 14.3.2.5, 14.3.2.7, 14.3.2.9, and 14.3.2.12, and Listings 16.2.6.1.2 and 16.2.6.5; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.7.1.1.1, 14.2.7.1.1.2, 14.2.7.1.3.1, 14.2.7.1.3.2, 14.2.7.11.1, 14.2.7.11.2, and Listings 16.2.7.4.1, 16.2.5.1, and 16.2.7.5.

2.7.4.2.1.1.1.2 有害事象

3001 試験／急性期治療

FAS では、14 例（50.0%）に 36 件の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 16）。有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、神経系障害（8 例、28.6%）、次いで全身障害および投与局所様態及び血管障害（いずれも 5 例、17.9%）、筋骨格系および結合組織障害（4 例、14.3%）、血液およびリンパ系障害及び胃腸障害（いずれも 2 例、7.1%）であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.2）。他の SOC での有害事象はいずれも被験者の 5%未満で発現した。

最も発現頻度の高い有害事象（PT）は、頭痛（7 例、25.0%、8 件）、無力症及び高血圧（いずれも 3 例、10.7%、3 件）、並びに溶血及び悪心（いずれも 2 例、7.1%、2 件）であった（表 2.7.4 - 16）。他の有害事象はいずれも被験者の 5%未満で発現した。

有害事象が発現するまでの時間について、3001 試験では急性期治療と維持療法に分けた解析は行わなかった。発現頻度の高い有害事象のうち、発現までの時間の中央値が最も短かったのは高血圧（2.5 時間）であり、次いで頭痛（4.9 時間）及び無力症（22.1 時間）であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.14）。

3003 試験／急性期治療

PSDS では、207 例中 64 例（30.9%）に 140 件の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 16）。有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、神経系障害（36 例、17.4%）、次いで一般・全身障害および投与部位の状態（13 例、6.3%）であった。他の SOC での有害事象はいずれも被験者の 5%未満で発現した（IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.1.1）。

最も発現頻度の高い有害事象（PT）は、頭痛（29 例、14.0%、35 件）及び悪心（7 例、3.4%、7 件）であった（表 2.7.4 - 16）。他の有害事象はいずれも被験者の 2.5%未満で発現した（IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.1.1）。

最も発現頻度の高い有害事象のうち、発現までの時間の中央値が最も短かったのは高血圧（1.0 時間）であり、次いで発疹（2.0 時間）、悪心（3.8 時間）、疲労（6.3 時間）、頭痛（7.9 時間）及び溶血（8.8 時間）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.6.1）。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

PSDS では、日本人被験者 8 例（53.3%）に 14 件の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 16）。

有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、血液およびリンパ系障害、神経系障害及び血管障害（いずれも 2 例、13.3%）であった。他の SOC での有害事象はいずれも 1 例以下に発現した。頭痛（2 例、13.3%）を除き、2 例以上に発現した有害事象（PT）は認められなかった。

表 2.7.4 - 16　急性期治療：被験者の 5%超に発現した有害事象（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	3001 試験		3003 試験					
	全体		全体		日本		日本以外の地域	
SOC PT	被験者数（%） N = 28	件数（有害事象発現率） N = 73 [a]	被験者数（%） N = 207	件数（有害事象発現率） N = 642 [a]	被験者数（%） N = 15	件数（有害事象発現率） N = 75 [a]	被験者数（%） N = 192	件数（有害事象発現率） N = 567 [a]
全有害事象	14 (50.0)	36 (0.493)	64 (30.9)	140 (0.218)	8 (53.3)	14 (0.187)	56 (29.2)	126 (0.222)
神経系障害	8 (28.6)	10 (0.137)	36 (17.4)	44 (0.069)	2 (13.3)	2 (0.027)	34 (17.7)	42 (0.074)
頭痛	7 (25.0)	8 (0.110)	29 (14.0)	35 (0.055)	2 (13.3)	2 (0.027)	27 (14.1)	33 (0.058)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (17.9)	9 (0.123)	13 (6.3)	21 (0.033)	1 (6.7)	2 (0.027)	12 (6.3)	19 (0.034)
無力症	3 (10.7)	3 (0.041)	1 (0.5)	1 (0.002)	0	0	1 (0.5)	1 (0.002)
インフルエンザ様疾患	2 (7.1)	2 (0.027)	0	0	0	0	0	0
血管障害	5 (17.9)	5 (0.068)	8 (3.9)	8 (0.012)	2 (13.3)	2 (0.027)	6 (3.1)	6 (0.011)
高血圧	3 (10.7)	3 (0.041)	5 (2.4)	5 (0.008)	0	0	5 (2.6)	5 (0.009)
血液およびリンパ系障害	2 (7.1)	2 (0.027)	8 (3.9)	8 (0.012)	2 (13.3)	2 (0.027)	6 (3.1)	6 (0.011)
溶血	2 (7.1)	2 (0.027)	4 (1.9)	4 (0.006)	0	0	4 (2.1)	4 (0.007)
胃腸障害	2 (7.1)	2 (0.027)	9 (4.3)	11 (0.017)	1 (6.7)	1 (0.013)	8 (4.2)	10 (0.018)
悪心	2 (7.1)	2 (0.027)	7 (3.4)	7 (0.011)	0	0	7 (3.6)	7 (0.012)

AE = 有害事象；FAS = 最大の解析対象集団；N = 集団内の総被験者数／総投与回数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類

[a] 投与回数

注：本表には各 SOC の少なくとも 1 つの PT がいずれかの試験の全体集団の 5%以上に発現した場合に SOC 別及び PT 別の事象を示した。
地域別のデータは全体集団のカットオフデータに基づく。
「有害事象発現率」は投与当たりの有害事象件数を意味する。
本表では MedDRA/J Version 14.1 の用語である「一般・全身障害および投与部位の状態」を用いて示す。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.3.2.2 and 14.3.2.9; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.7.2.1.1, 14.2.7.2.1.2, 14.2.7.2.2.1, and 14.2.7.2.2.2.

2.7.4.2.1.1.1.3　治験薬と因果関係のある有害事象

3001 試験／急性期治療

FAS では、13 例（46.4%）に 27 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象が発現した（表 2.7.4 - 17）。治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、神経系障害（7 例、25.0%）、次いで全身障害および投与局所様態（5 例、17.9%）、血管障害（4 例、14.3%）、血液およびリンパ系障害及び胃腸障害（いずれも 2 例、7.1%）であった。他の SOC での治験薬と因果関係のある有害事象はいずれも被験者の 5%未満で発現した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.5）。

最も発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象（PT）は、頭痛（7 例、25.0%、7 件）、次いで無力症及び高血圧（いずれも 3 例、10.7%、3 件）であった（表 2.7.4 - 17）。他の治験薬と因果関係のある有害事象はいずれも被験者の 10%未満で発現した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.5）。

3003 試験／急性期治療

PSDS では、42 例（20.3%）に 78 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象が発現した（表 2.7.4 - 17）。治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、神経系障害（24 例、11.6%）、次いで一般・全身障害および投与部位の状態及び血液およびリンパ系障害（いずれも 7 例、3.4%）であった。他の SOC での治験薬と因果関係のある有害事象はいずれも被験者の 3%未満で発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.1.1）。

最も発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象（PT）は頭痛（19 例、9.2%、24 件）であった（表 2.7.4 - 17）。他の治験薬と因果関係のある有害事象はいずれも被験者の 3%未満で発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.1.1）。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

PSDS では、日本人被験者 6 例（40.0%）に 12 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象が発現した（表 2.7.4 - 17）。治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、血液およびリンパ系障害、神経系障害及び血管障害（いずれも 2 例、13.3%）であった。日本人被験者 2 例（13.3%）に各 1 件の治験薬と因果関係のある頭痛が発現した。他の治験薬と因果関係のある有害事象（PT）はいずれも 1 例以下に発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.1.2）。

表 2.7.4 - 17　急性期治療：被験者の 5%超に発現した治験薬と因果関係のある有害事象（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	3001 試験		3003 試験					
	全体		全体		日本		日本以外の地域	
SOC PT	被験者数 (%) N = 28	件数（有害事象発現率） N = 73 [a]	被験者数 (%) N = 207	件数（有害事象発現率） N = 642 [a]	被験者数 (%) N = 15	件数（有害事象発現率） N = 75 [a]	被験者数（%） N = 192	件数（有害事象発現率） N = 567 [a]
治験薬と因果関係のある全有害事象	13 (46.4)	27 (0.370)	42 (20.3)	78 (0.121)	6 (40.0)	12 (0.160)	36 (18.8)	66 (0.116)
神経系障害	7 (25.0)	7 (0.096)	24 (11.6)	31 (0.048)	2 (13.3)	2 (0.027)	22 (11.5)	29 (0.051)
頭痛	7 (25.0)	7 (0.096)	19 (9.2)	24 (0.037)	2 (13.3)	2 (0.027)	17 (8.9)	22 (0.039)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (17.9)	9 (0.123)	7 (3.4)	13 (0.020)	1 (6.7)	2 (0.027)	6 (3.1)	11 (0.019)
無力症	3 (10.7)	3 (0.041)	1 (0.5)	1 (0.002)	0	0	1 (0.5)	1 (0.002)
インフルエンザ様疾患	2 (7.1)	2 (0.027)	0	0	0	0	0	0
血管障害	4 (14.3)	4 (0.055)	4 (1.9)	4 (0.006)	2 (13.3)	2 (0.027)	2 (1.0)	2 (0.004)
高血圧	3 (10.7)	3 (0.041)	2 (1.0)	2 (0.003)	0	0	2 (1.0)	2 (0.004)
胃腸障害	2 (7.1)	2 (0.027)	7 (3.4)	8 (0.012)	1 (6.7)	1 (0.013)	6 (3.1)	7 (0.012)
悪心	2 (7.1)	2 (0.027)	6 (2.9)	6 (0.009)	0	0	6 (3.1)	6 (0.011)
血液およびリンパ系障害	2 (7.1)	2 (0.027)	7 (3.4)	7 (0.011)	2 (13.3)	2 (0.027)	5 (2.6)	5 (0.009)
溶血	2 (7.1)	2 (0.027)	4 (1.9)	4 (0.006)	0	0	4 (2.1)	4 (0.007)

AE = 有害事象；FAS = 最大の解析対象集団；N = 集団内の総被験者数／総投与回数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類

[a] 投与回数

注：本表には各 SOC の少なくとも 1 つの PT がいずれかの試験の全体集団の 5%以上に発現した場合に SOC 別及び PT 別の事象を示した。
地域別のデータは全体集団のカットオフデータに基づく。
「有害事象発現率」は投与当たりの有害事象件数を意味する。
被験者に同じ PT の有害事象が 2 件以上発現した場合、最も因果関係の高い事象のみを当該被験者の有害事象として集計した。
本表では MedDRA/J Version 14.1 の用語である「一般・全身障害および投与部位の状態」を用いて示す。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.3.2.5 and 14.3.2.11; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.7.4.1.1, 14.2.7.4.2.1, 14.2.7.4.1.2, and 14.2.7.4.2.2.

2.7.4.2.1.1.1.4 時間的に関連のある有害事象

3001 試験／急性期治療

FAS では、14 例（50.0%）に 30 件の時間的に関連のある（すなわち IgPro10 との因果関係に関わらず IgPro10 の投与中又は投与終了後 72 時間以内に発現した）有害事象が発現した（表 2.7.4 - 18）。ほとんどの被験者（11 例、39.3%、22 件）では、これらの時間的に関連のある有害事象は投与開始後 24 時間以内に発現した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.1 及び 14.3.2.12）。時間的に関連のある有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、神経系障害（7 例、25.0%）、次いで全身障害および投与局所様態（5 例、17.9%）及び筋骨格系および結合組織障害及び血管障害（いずれも 4 例、14.3%）であった。他の SOC での時間的に関連のある有害事象はいずれも被験者の 10%未満で発現した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.6）。

最も発現頻度の高い時間的に関連のある有害事象（PT）は、頭痛（7 例、25.0%、8 件）並びに高血圧及び無力症（いずれも 3 例、10.7%、3 件）であった（表 2.7.4 - 18）。他の時間的に関連のある有害事象はいずれも被験者の 10%未満で発現した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.6）。

3003 試験／急性期治療

PSDS では、52 例（25.1%）に 108 件の時間的に関連のある有害事象が発現した（表 2.7.4 - 18）。時間的に関連のある有害事象の発現頻度が高い SOC は、神経系障害（34 例、16.4%）であった。他の SOC での時間的に関連のある有害事象はいずれも被験者の 5%未満で発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.5.1）。

最も発現頻度の高い時間的に関連のある有害事象（PT）は、頭痛（28 例、13.5%、33 件）及び悪心（7 例、3.4%、7 件）であった（表 2.7.4 - 18）。他の時間的に関連のある有害事象はいずれも被験者の 3%未満で発現した。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

PSDS では、日本人被験者 7 例（46.7%）に 12 件の時間的に関連のある有害事象が発現した（表 2.7.4 - 18）。時間的に関連のある有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、神経系障害及び血管障害（いずれも 2 例、13.3%）であった。日本人被験者 2 例（13.3%）で各 1 件の時間的に関連のある頭痛が発現した。他の時間的に関連のある有害事象（PT）はいずれも 1 例以下に発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.11J）。

表 2.7.4 - 18　急性期治療：被験者の 5%超に発現した時間的に関連のある（因果関係に関わらず投与後 72 時間以内に発現した）有害事象（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	3001 試験		3003 試験					
	全体		全体		日本		日本以外の地域	
SOC PT	被験者数（%） N = 28	件数（有害事象発現率） N = 73 [a]	被験者数（%） N = 207	件数（有害事象発現率） N = 642 [a]	被験者数（%） N = 15	件数（有害事象発現率） N = 75 [a]	被験者数（%） N = 192	件数（有害事象発現率） N = 567 [a]
時間的に関連のある全有害事象	14 (50.0)	30 (0.411)	52 (25.1)	108 (0.168)	7 (46.7)	12 (0.160)	45 (23.4)	96 (0.169)
神経系障害	7 (25.0)	9 (0.123)	34 (16.4)	41 (0.064)	2 (13.3)	2 (0.027)	32 (16.7)	39 (0.069)
頭痛	7 (25.0)	8 (0.110)	28 (13.5)	33 (0.051)	2 (13.3)	2 (0.027)	26 (13.5)	31 (0.055)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (17.9)	9 (0.123)	10 (4.8)	18 (0.028)	1 (6.7)	2 (0.027)	9 (4.7)	16 (0.028)
無力症	3 (10.7)	3 (0.041)	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (7.1)	2 (0.027)	0	0	0	0	0	0
血管障害	4 (14.3)	4 (0.055)	6 (2.9)	6 (0.009)	2 (13.3)	2 (0.027)	4 (2.1)	4 (0.007)
高血圧	3 (10.7)	3 (0.041)	4 (1.9)	4 (0.006)	0	0	4 (2.1)	4 (0.007)
血液およびリンパ系障害	2 (7.1)	2 (0.027)	6 (2.9)	6 (0.009)	1 (6.7)	1 (0.013)	5 (2.6)	5 (0.009)
溶血	2 (7.1)	2 (0.027)	3 (1.4)	3 (0.005)	0	0	3 (1.6)	3 (0.005)
胃腸障害	2 (7.1)	2 (0.027)	9 (4.3)	11 (0.017)	1 (6.7)	1 (0.013)	8 (4.2)	10 (0.018)
悪心	2 (7.1)	2 (0.027)	7 (3.4)	7 (0.011)	0	0	7 (3.6)	7 (0.012)

AE = 有害事象；FAS = 最大の解析対象集団；N = 集団内の総被験者数／総投与回数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類

[a] 投与回数

注：本表には各 SOC の少なくとも 1 つの PT がいずれかの試験の全体集団の 5%以上に発現した場合に SOC 別及び PT 別に事象を示した。

地域別のデータは全体集団のカットオフデータに基づく。

「有害事象発現率」は投与当たりの有害事象件数を意味する。

時間的に関連のある有害事象は投与中又は投与終了後 72 時間以内に発現した有害事象であり、3003 試験の原資料の表及びリストには「temporally related」と報告された。

本表では MedDRA/J Version 14.1 の用語である「一般・全身障害および投与部位の状態」を用いて示す。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.3.2.6 and 14.3.2.12; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.7.5.1, 14.2.7.5.2, 14.2.7.4.11J, and 14.2.7.5.2J.

2.7.4.2.1.1.1.5　重症度別有害事象

3001 試験／急性期治療

11 例（39.3%）に 25 件の軽度の有害事象、7 例（25.0%）に 10 件の中等度の有害事象が発現した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.3 及び 14.3.2.9）。1 例（3.6%）（被験者 ID : [redacted]）に 1 件の重度の治験薬と因果関係のある重篤な有害事象（溶血）が発現した（2.7.4.2.1.1.3 項、5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.6.1 及び 16.2.6.1.1）。この重度の有害事象の転帰は回復であった。

3003 試験／急性期治療

52 例（25.1%）に 103 件の軽度の有害事象、22 例（10.6%）に 34 件の中等度の有害事象が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.1.1 及び 14.2.7.1.3.1）。3 例（1.4%）に各 1 件の重度の有害事象が発現した。このうち 2 例（1.0%）には各 1 件の重度の頭痛の有害事象が発現し、1 例（0.5%）には 1 件の重度の溶血の有害事象が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.3.1）。これらの重度有害事象の転帰はいずれも回復であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1）。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

日本人被験者に発現した有害事象はいずれも軽度であった（表 2.7.4 - 15）。

2.7.4.2.1.1.2　死亡

3001 試験／急性期治療

3001 試験の急性期治療期間中に死亡例は認められなかった（表 2.7.4 - 15）。

3003 試験／急性期治療

3003 試験の急性期治療期間中に死亡例は認められなかった（表 2.7.4 - 15）。

スクリーニング不適格となり IgPro10 の投与を受けなかった 1 例（被験者 ID : 2760[redacted]）に肺塞栓症の重篤な有害事象が発現し、死亡した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 12.1.3.2.1）。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

日本人被験者で 3003 試験の急性期治療期間中に死亡例は認められなかった（表 2.7.4 - 15）。

2.7.4.2.1.1.3　その他の重篤な有害事象

3001 試験／急性期治療

3 例（10.7%）に各 1 件の重篤な有害事象が発現した。これら 3 件の重篤な有害事象は、溶血（2 例）及び CIDP であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.2.3 及び 16.2.6.1.2）。

これら 3 件のうち 2 件の重篤な有害事象（2 件の溶血の重篤な有害事象）は、IgPro10 と因果関係のある事象であった（2.7.4.2.1.1.5.3 項）。これらの重篤な有害事象の転帰は、いずれも回復であった。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 2.7.6.1.2.6.2.2 項に示す。

3003 試験／急性期治療

3 例（1.4%）に各 1 件の重篤な有害事象が発現した。これら 3 件の重篤な有害事象は、うっ血性心不全、片頭痛及び発疹であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.4.1）。

片頭痛及び発疹の有害事象は、IgPro10 と因果関係のある事象であった。これらの重篤な有害事象の転帰は、いずれも回復であった。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 2.7.6.2.2.8.2.2 項に示す。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

日本人被験者で 3003 試験の急性期治療期間中に重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.4 - 15）。

2.7.4.2.1.1.4　被験者の試験中止に至った有害事象

3001 試験／急性期治療

2 例に各 1 件の被験者の試験中止に至った有害事象が発現した。いずれの有害事象（2 件の溶血の有害事象）も重篤な有害事象であり（2.7.4.2.1.1.3 項及び 2.7.4.2.1.1.5.3 項）、IgPro10 と因果関係のある事象であった。これらの事象の転帰は、いずれも回復であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.6.1.2）。

被験者の試験中止に至った有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 14.3.3.2 に示す。

3003 試験／急性期治療

被験者の試験中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.5）。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

日本人被験者の試験中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4 - 15）。

2.7.4.2.1.1.5　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象の詳細は、2.7.4.1.1.2 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.1.5.1　急性全身性過敏症反応

3001 試験／急性期治療

急性全身性過敏症反応とされた有害事象が発現した被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 12.2.3.1）。

3003 試験／急性期治療

1 例（0.5%）に 1 件の急性全身性過敏症反応とされた有害事象が発現した（表 2.7.4 - 19）。この特に注目すべき有害事象（発疹）は IgPro10 と因果関係のある重篤な有害事象であり（2.7.4.2.1.1.3 項）、転帰は回復であった。この特に注目すべき有害事象は、IgPro10 と時間的に関連のある事象でもあった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1 及び 16.2.7.2.2 並びに 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.7H）。

表 2.7.4 - 19　急性期治療：特に注目すべき有害事象－急性全身性過敏症反応（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

Subject ID	PT, Reported Term	Duration (Days)	Seriousness / Severity / Causal Relationship	Action Taken / Outcome	Narrative Summary
Study 3001 (FAS)					
No acute systemic hypersensitivity reactions					
Study 3003 (IgPro10 Restabilization Period) (PSDS)					
7240[redacted]	発疹, Acute Rash Cutaneous	2 [a]	Serious / Mild / Related	Dose not changed / Recovered / resolved	Approximately 1 hour after starting the infusion of IgPro10, the subject experienced a serious AESI of acute cutaneous rash. The AESI was treated and the event resolved. The subject completed the IgPro10 Restabilization Period of the study at Week 10.

AESI = 特に注目すべき有害事象；FAS = 最大の解析対象集団；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；PT = 基本語
[a] 日付のみに基づき算出した。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Listings 16.2.7.2.1 and 16.2.7.2.2; narratives in Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Section 14.3.3.1.4.

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

急性期治療期間中に、急性全身性過敏症反応とされた有害事象が発現した日本人被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1）。

2.7.4.2.1.1.5.2　無菌性髄膜炎症候群

3001 試験又は 3003 試験の急性期治療期間中に、無菌性髄膜炎症候群とされた有害事象が発現した被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 12.2.3.1 及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 12.1.3.1.3.2）。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

3003 試験の急性期治療期間中に、無菌性髄膜炎症候群とされた有害事象が発現した日本人被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1）。

2.7.4.2.1.1.5.3　溶血

3001 試験／急性期治療

2 例（7.1%）（1 例の血液型は A 型、もう 1 例は AB 型）に各 1 件の溶血の有害事象が発現し（表 2.7.4 - 20）、それに伴い黄疸や暗色尿などの臨床症状が認められた。いずれも重篤な有害事象であり、IgPro10 と因果関係のある事象であった。1 件は重度であり、1 件は軽度であった。いずれの被験者も輸血は不要であった。これら 2 例は試験を中止した。これらの事象の転帰は、いずれも回復であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 14.3.3.2）。

1 件の溶血の有害事象は IgPro10 の最終投与開始後 38.6 時間の時点で発現し、もう 1 件は最終投与開始後 63.2 時間の時点で発現した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.14）。

これらの溶血の有害事象の叙述を 5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 14.3.3.2 に示す。

3003 試験／急性期治療

5 例（2.4%）に各 1 件の溶血／溶血性貧血の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 20）。このうち 4 例は血液型が A 型であり、1 例は血液型が AB 型であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.4.1.1）。これらの有害事象はすべて IgPro10 と因果関係のある事象であり（表 2.7.4 - 20）、いずれも重篤な有害事象ではなかった。これらの有害事象のうち 3 件（溶血性貧血を含む）は軽度であり、1 件は中等度、1 件は重度であった。いずれの被験者も輸血は不要であった。重度の溶血の有害事象が発現した 1 例は治験薬の減量及び試験中止に至った（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1）。これら以外の溶血又は溶血性貧血の有害事象が発現した 4 例は IgPro10 再安定化期間を完了した。これらの有害事象の転帰は、いずれも回復であった。

5 件の溶血の有害事象のうち 4 件の発現までの時間の中央値は 8.8 時間であり、範囲は 5.4～432.7 時間であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.6.1）。溶血性貧血の有害事象は、有害事象の発現時刻が不明であったため、発現までの時間を算出しなかった。この有害事象の発現日は、IgPro10 の投与当日であった（被験者 ID : 3920[redacted]）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.5.1 及び表 2.7.4 - 20）。

3003 試験で溶血とされた有害事象の叙述を 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 14.3.3.1.5 に示す。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

血液型が A 型の日本人被験者 1 例（6.7%）（被験者 ID：3920[redacted]）に軽度の治験薬と因果関係のある非重篤な溶血性貧血の有害事象が発現（表 2.7.4 - 20 及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1）したが、転帰は回復であった。この被験者は IgPro10 再安定化期間を Week 10 に完了した。

表 2.7.4 - 20　急性期治療：特に注目すべき有害事象－溶血障害（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

Subject ID, Blood Group	PT, Reported Term	Duration (Days)	Seriousness / Severity / Causal Relationship	Action Taken / Outcome	Summary
Study 3001 (FAS)					
[redacted] A	溶血, Hemolysis	33	Serious / Severe / Related	Drug withdrawn / Recovered / resolved	One day after the second IgPro10 acute treatment, the subject felt tired, weak, and noticed dark urine. Two days later, laboratory parameters indicated signs of hemolysis: hemoglobin and haptoglobin were depressed and LDH and total bilirubin were elevated. Four days later, hemoglobin was still depressed and an indirect Coombs test was positive. Twenty-one days after start of the event, laboratory values indicated no signs of active hemolysis. No additional IgPro10 was administered. Concomitant cotrimoxazole treatment was considered to be a possible risk factor for this event of Hemolysis.
[redacted] AB	溶血, Hemolysis	25	Serious / Mild / Related	Dose not changed [a]/ Recovered / resolved	Two days after the second IgPro10 acute treatment, the subject had an SAE of hemolysis, with mild headache and jaundice that required hospitalization. Neurological condition (walking) significantly improved at the same time. Hemoglobin was depressed, and bilirubin and LDH were elevated. A gallstone and concomitant gabapentin and amlodipin were reported as an alternative causality for the event. The subject was discontinued from the study.
Study 3003 (IgPro10 Restabilization Period) (PSDS)					
2460[redacted][b], A	溶血, Hemolysis grade 2	125	Non-serious / Moderate / Related	Dose not changed / Recovered / resolved [c]	At Week 1, Day 2, the subject had a non-serious AE of hemolysis grade 2. The laboratory criteria indicative of hemolysis were decrease in hemoglobin, positive DAT, and increase in LDH. By Week 7, the event was resolved. The subject completed the IgPro10 Restabilization Period at Week 10.

表 2.7.4 - 20　急性期治療：特に注目すべき有害事象ー溶血障害（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）（続き）

Subject ID, Blood Group	PT, Reported Term	Duration (Days)	Seriousness / Severity / Causal Relationship	Action Taken / Outcome	Summary
3800[redacted] A	溶血, Hemolysis grade 2	24	Non-serious / Severe / Related	Dose reduced / Recovered / resolved	At Week 1, Day 4, the subject had a non-serious AE of hemolysis grade 2. The laboratory criteria indicative of hemolysis were decrease in hemoglobin and positive DAT. The subject reported symptoms of headache and neck pain. After the next infusion (Week 4), the subject experienced tiredness and the infusion was stopped. The subject withdrew consent.
3800[redacted] A	溶血, Hemolysis grade 1	17	Non-serious / Mild / Related	Dose not changed / Recovered / resolved	At Week 4, the subject had a non-serious AE of hemolysis grade 1. The laboratory criteria indicative of hemolysis were decrease in hemoglobin and elevated indirect and total bilirubin. The subject completed the IgPro10 Restabilization Period at Week 13.
3920[redacted] [e] A	溶血性貧血, Hemolytic anemia grade 1	122 [d]	Non-serious / Mild / Related	Dose not changed / Recovered / resolved [c]	At Week 1, Day 5, the subject had a non-serious AE of hemolytic anemia grade 1. The laboratory criterion indicative of hemolysis was decrease in hemoglobin. The subject completed the IgPro10 Restabilization Period at Week 10.
8260[redacted] [b] AB	溶血, Haemolysis grade 2	19	Non-serious / Mild / Related	Dose not changed / Recovered / resolved	At Week 1, Day 2, the subject had a non-serious AE of hemolysis grade 2. The laboratory criteria indicative of hemolysis were decrease in hemoglobin and haptoglobin, and positive DAT. The subject completed the IgPro10 Restabilization Period at Week 10.

AE = 有害事象；DAT = 直接抗グロブリン試験；FAS = 最大の解析対象集団；LDH = 乳酸脱水素酵素；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；PT = 基本語；SAE = 重篤な有害事象

[a] 本被験者は溶血の有害事象のため試験を中止した。

[b] 3003 試験：被験者 ID 2460[redacted] 及び被験者 ID 8260[redacted] も溶血基準を満たした。詳細については溶血基準参照。

[c] 事象は無作為化後期間中に回復した。

[d] 日付のみに基づき算出した。

[e] 日本人被験者

注：報告された用語のグレードは有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.03 に従った。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Listings 16.2.2.3, 16.2.6.1.2, and 16.2.7.3; narratives in Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Section 14.3.3.2; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Listings 16.2.7.2.1, 16.2.4.1.1, 16.2.5.1, and 16.2.8.1.5.4; narratives in Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Section 14.3.3.1.5.

3003 試験／急性期治療／溶血基準に基づく溶血症例

3003 試験では、治験責任医師による溶血の有害事象の報告に加え、以下の溶血基準に基づき溶血のエビデンスを評価した：前回の IgPro10 投与以降、出血又は頻回瀉血を原因としない 1 g/dL 超のヘモグロビン減少がみられ、試験治療下での DAT 陽性、かつその他の基準（血清ハプトグロビンの正常値下限を下回る減少、LDH の正常値上限を上回る増加、間接又は総ビリルビンの正常値上限を上回る増加など）に 1 つ以上該当する。上記基準は、既報（Desborough et al, 2014）に基づき策定した。

急性期治療開始から維持療法開始までの期間に 1 項目以上の溶血基準に該当した溶血症例は、急性期治療期間中に溶血が発現したものとみなした。

3003 試験では、急性期治療期間中に 207 例中 14 例（6.8%）が溶血基準を満たした（表 2.7.4 - 21）。これらの被験者のほとんど（14 例中 11 例）は O 型以外の血液型であり、8 例が A 型であった。14 例中 12 例で IgPro10 再安定化期間終了までに溶血が回復した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.8.3.3）。

表 2.7.4 - 21　急性期治療：溶血基準に基づく血液型別の溶血症例（PSDS、3003 試験）

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

N = 被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団

[a] 溶血症例は、急性期治療の開始後、維持療法の開始前の期間に 1 つ以上の溶血基準を満たした場合は急性期治療に割り付けた。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.8.3.1.1.

3003 試験の急性期治療期間中に溶血又は溶血性貧血の有害事象が発現した 5 例のうち、溶血基準にも該当したのは 2 例のみであった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1 及び 16.2.8.1.5.4）。7 例に 14 件の溶血と関連があると考えられた臨床検査値の有害事象が発現したが、溶血基準を満たしたのは白血球数減少と血中ビリルビン増加が発現した 1 例（被験者 ID：3920[redacted]）のみであった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1）。

3001 試験では DAT のデータを収集しなかったため、上記溶血基準による評価は実施できなかった。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者での溶血基準に基づく溶血症例

急性期治療期間中に日本人被験者 1 例（被験者 ID：3920[redacted]）が溶血基準を満たした（詳細は 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.8.1.5.1）。溶血の有害事象は認められなかった。この溶血症例は回復した。

2.7.4.2.1.1.5.4 血栓性事象

3001 試験／急性期治療

3001 試験では、血栓性事象とされた有害事象が発現した被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 12.3.2.3.4）。

3003 試験／急性期治療

1 例（0.5%）に 1 件の血栓性事象とされた有害事象が発現した（表 2.7.4 - 22）。この表在性血栓性静脈炎は非重篤な有害事象であり、IgPro10 と因果関係のない事象であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1、16.2.7.2.1 及び 16.2.7.7.2.2）。この特に注目すべき有害事象の転帰は回復であった。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

急性期治療期間中に血栓性事象とされた有害事象が発現した日本人被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1）。

表 2.7.4 - 22 急性期治療：特に注目すべき有害事象－血栓性事象（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

Subject ID	PT, Reported Term	Duration (days)	Seriousness / Severity / Causal Relationship	Action Taken / Outcome	Summary
Study 3001 (FAS)					
No thrombotic events					
Study 3003 (IgPro10 Restabilization Period) (PSDS)					
6160[redacted]	表在性血栓性静脈炎, Superficial Venous Thrombosis	20 [a]	Non-serious / Moderate / Not related	Dose not changed / Recovered / resolved	The subject had a non-serious AE of superficial venous thrombosis. Examination of the arteries and veins of the lower limbs excluded deep vein thrombosis. Superficial venous thrombosis was diagnosed and treated. The event was resolved. The subject completed the IgPro10 Restabilization Period at Week 10. Approximately 1 month after resolution of the superficial venous thrombosis, an AE of moderate chronic venous insufficiency started and was ongoing. This was treated with ultrasound guided sclerotherapy on the varicose veins.

AE = 有害事象；FAS = 最大の解析対象集団；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；PT = 基本語
[a] 日付のみに基づき算出した。
Source: IgPro20_3003 CSR Listings 16.2.7.2.1 and 16.2.7.2.2, and narratives in Section 14.3.3.1.4.

2.7.4.2.1.1.6　有害事象として報告された臨床検査値異常

3001 試験及び 3003 試験において、治験責任医師によって臨床的に意味があると判断された基準範囲外の逸脱を有害事象として記録した。

3001 試験／急性期治療

3001 試験の急性期治療期間中に、有害事象として報告された臨床検査値異常が発現した被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.6.1）。

3003 試験／急性期治療

7 例（3.4%）に 14 件の有害事象として報告された臨床検査値異常が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1）。最も高頻度に発現した事象は、白血球数減少（2 例、1.0%、2 件）であった（表 2.7.4 - 23）。有害事象として報告された臨床検査値異常は、いずれも軽度であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.3.1 及び 14.2.7.3.2）。これらのほとんどは IgPro10 と因果関係のない有害事象であり（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.1.1 及び 14.2.7.4.2.1）、転帰は回復であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1）。これら 7 例に溶血又は溶血性貧血の特に注目すべき有害事象は認められなかった。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

日本人被験者 1 例（6.7%）（被験者 ID：3920[redacted]）に 2 件の軽度の治験薬と因果関係のある有害事象として報告された臨床検査値異常（白血球数減少及び血中ビリルビン増加）が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1）（表 2.7.4 - 23）。いずれも転帰は回復であった。この被験者は溶血基準を満たした（2.7.4.2.1.1.5.3 項）。

表 2.7.4 - 23　急性期治療：有害事象として報告された臨床検査値異常（PSDS、3003 試験）

	全体		日本		日本以外	
PT	被験者数（%） N = 207	件数（有害事象発現率） N = 642 [a]	被験者数（%） N = 15	件数（有害事象発現率） N = 75 [a]	被験者数（%） N = 192	件数（有害事象発現率） N = 567 [a]
全有害事象	64 (30.9)	140 (0.218)	8 (53.3)	14 (0.187)	56 (29.2)	126 (0.222)
白血球数減少	2 (1.0)	2 (0.003)	1 (6.7)	1 (0.013)	1 (0.5)	1 (0.002)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.002)	0	0	1 (0.5)	1 (0.002)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.002)	0	0	1 (0.5)	1 (0.002)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	1 (0.002)	0	0	1 (0.5)	1 (0.002)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	1 (0.002)	1 (6.7)	1 (0.013)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.5)	1 (0.002)	0	0	1 (0.5)	1 (0.002)
直接クームス試験陽性	1 (0.5)	1 (0.002)	0	0	1 (0.5)	1 (0.002)
クームス試験陽性	1 (0.5)	1 (0.002)	0	0	1 (0.5)	1 (0.002)
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	1 (0.002)	0	0	1 (0.5)	1 (0.002)
好中球数減少	1 (0.5)	2 (0.003)	0	0	1 (0.5)	2 (0.004)
血沈亢進	1 (0.5)	1 (0.002)	0	0	1 (0.5)	1 (0.002)
網状赤血球数増加	1 (0.5)	1 (0.002)	0	0	1 (0.5)	1 (0.002)

AE = 有害事象；N = 集団内の総被験者数／総投与回数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；PT = 基本語

[a] 投与回数

「有害事象発現率」は投与当たりの有害事象発現率を意味する。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.7.2.1.1, 14.2.7.2.1.2, 14.2.7.2.2.1, and 14.2.7.2.2.2.

2.7.4.2.1.2　個別の有害事象の叙述

死亡、重篤な有害事象、被験者の試験中止に至った有害事象又は特に注目すべき有害事象が発現した被験者の叙述を、3001 試験は 5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 14.3.3、3003 試験は 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 14.3.3.1 に示す。

さらに、重篤な有害事象が発現した被験者の叙述は、2.7.6.1.2.6.2.2 項（3001 試験）及び 2.7.6.2.2.8.2.2 項（3003 試験）にも示す。

2.7.4.2.2　臨床検査値

2.7.4.2.2.1　臨床検査値の経時的変化

3001 試験／急性期治療

急性期治療期間中に、血液学的検査値及び血液生化学検査値は評価しなかった。

3003 試験／急性期治療

スクリーニング、ベースライン来院（Day 1）、急性期治療期間中の Day 2～5 の最終投与前及び Week 4 時点で、血液学的検査値及び血液生化学検査値を評価した。

ベースライン来院から Week 4 時点までの間、すなわち急性期治療期間中に、血液学的検査値及び血液生化学検査値の中央値及び範囲に意味のある経時的変化は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.8.1.1 及び 14.2.8.2.1）。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

地域別の経時的な臨床検査値は評価しなかった。

2.7.4.2.2.2　個別の被験者の変化

2.7.4.2.2.2.1　血液学的検査

3001 試験／急性期治療

ベースライン来院から Week 4 時点までの正常値からの変化は評価しなかった。

3003 試験／急性期治療

ベースライン来院時点の正常値から Week 4 時点で低値に変化した項目のうち、発現頻度が 5%超であったのは、ヘモグロビン（53 例、25.6%）、ヘマトクリット（37 例、17.9%）及び白血球（12 例、5.8%）であった（表 2.7.4 - 24）。正常値から高値に変化した項目のうち、発現頻度が 5%超であったのは、網状赤血球（37 例、17.9%）であった。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

2 例以上の日本人被験者でベースライン来院時点の正常値から Week 4 時点で低値に変化した項目は、ヘマトクリット（5 例、33.3%）、ヘモグロビン（4 例、26.7%）及び網状赤血球（2 例、13.3%）であった（表 2.7.4 - 24）。日本人被験者でベースライン来院時点の正常値から Week 4 時点で高値に変化した項目は網状赤血球（2 例、13.3%）のみであった。

表 2.7.4 - 24　急性期治療：血液学的検査でのシフト（PSDS、3003 試験）

	Number (%) of Subjects					
	Overall N = 207		Japan N = 15		Non-Japan N = 192	
Analyte	Normal [a] to Low at Week 4	Normal [a] to High at Week 4	Normal [a] to Low at Week 4	Normal [a] to High at Week 4	Normal [a] to Low at Week 4	Normal [a] to High at Week 4
Hemoglobin	53 (25.6)	0	4 (26.7)	0	49 (25.5)	0
Hematocrit	37 (17.9)	3 (1.4)	5 (33.3)	0	32 (16.7)	3 (1.6)
Leukocytes	12 (5.8)	5 (2.4)	1 (6.7)	0	11 (5.7)	5 (2.6)
Reticulocytes	8 (3.9)	37 (17.9)	2 (13.3)	2 (13.3)	6 (3.1)	35 (18.2)

N = 集団内の総被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団
[a] 「Normal（正常）」はベースライン来院時点での正常値を意味する。ベースライン来院時に正常値であった被験者数は変動的（152～176 例）であった。
注：割合は PSDS の総被験者数に基づく。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.8.1.4 and 14.2.8.1.4J.

2.7.4.2.2.2.2　血液生化学検査

3001 試験／急性期治療

ベースライン来院から Week 4 時点までの正常値からの変化は評価しなかった。

3003 試験／急性期治療

5%超の被験者でベースライン来院時点の正常値から Week 4 時点で高値又は低値に変化した項目は認められなかった（表 2.7.4 - 25）。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

日本人被験者でベースライン来院時点の正常値から Week 4 時点で低値に変化した項目は血中尿素窒素及びハプトグロビン（いずれも 1 例、6.7%）であった（表 2.7.4 - 25）。日本人被験者でベースライン来院時点の正常値から Week 4 時点で高値に変化した項目はハプトグロビン（2 例、13.3%）であった。

表 2.7.4 - 25　急性期治療：血液生化学検査でのシフト（PSDS、3003 試験）

	Number (%) of Subjects					
	Overall N = 207		Japan N = 15		Non-Japan N = 192	
Analyte	Normal [a] to Low at Week 4	Normal [a] to High at Week 4	Normal [a] to Low at Week 4	Normal [a] to High at Week 4	Normal [a] to Low at Week 4	Normal [a] to High at Week 4
Indirect Bilirubin	0	0	0	0	0	0
Creatinine	10 (4.8)	1 (0.5)	0	0	10 (5.2)	1 (0.5)
Blood Urea Nitrogen	2 (1.0)	4 (1.9)	1 (6.7)	0	1 (0.5)	4 (2.1)
Lactate Dehydrogenase	2 (1.0)	3 (1.4)	0	0	2 (1.0)	3 (1.6)
Haptoglobin	6 (2.9)	9 (4.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	5 (2.6)	7 (3.6)

N = 集団内の総被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団
[a] 「Normal（正常）」はベースライン来院時点での正常値を意味する。ベースライン来院時に正常値であった被験者数は変動的（159～196 例）であった。
注：割合は PSDS の総被験者数に基づく。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.8.2.4 and 14.2.8.2.4J.

2.7.4.2.2.3　臨床的に重要な個々の異常

2.7.4.2.2.3.1　血液学的検査

3001 試験／急性期治療

3001 試験の急性期治療期間中に、有害事象として報告された臨床検査値異常が発現した被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.6.1 及び 16.4.1）。

3003 試験／急性期治療

3003 試験では、基準範囲を下回る又は上回る血液学的検査値の変化のうち、治験責任医師によって臨床的に意味があると判断されたものを有害事象として電子症例報告書に記録した。有害事象として報告された臨床検査値異常を 2.7.4.2.1.1.6 項に示す。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

日本人被験者で有害事象として報告された臨床検査値異常を 2.7.4.2.1.1.6 項に示す。

2.7.4.2.2.3.2　血液生化学検査

3001 試験／急性期治療

ベースライン来院から Week 4 時点までの正常値からの変化は評価しなかった。

3003 試験／急性期治療

3003 試験では、基準範囲を下回る又は上回る血液生化学検査値の変化のうち、治験責任医師によって臨床的に意味があると判断されたものを有害事象として記録した。有害事象として報告された臨床検査値異常を 2.7.4.2.1.1.6 項に示す。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

日本人被験者で有害事象として報告された臨床検査値異常を 2.7.4.2.1.1.6 項に示す。

2.7.4.2.3　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.2.3.1　バイタルサイン

3001 試験／急性期治療

バイタルサイン（拡張期／収縮期血圧、心拍数及び体温）を試験来院別に 5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.6.1 に要約する。

ベースライン来院（Day 1）から Week 4 時点までに、臨床的に意味のある変化は認められなかった。すべての試験来院時点において、投与前からの変化量の平均値及び中央値は、いずれの検査項目でも低値であった。1 例（3.6%）に 1 件の発熱の有害事象が発現した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.2 及び 14.3.2.8）。

3003 試験／急性期治療

バイタルサイン（拡張期／収縮期血圧、心拍数及び体温）を試験来院別に 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.9.1.1 に要約する。

ベースライン来院（スクリーニング）から Week 4 時点までに、一貫した又は臨床的に意味のある変化は認められなかった。すべての試験来院時点において、変化量の平均値及び中央値は、いずれの検査項目でも低値であった。3 例（1.4%）に 6 件の発熱の有害事象が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.1.1 及び 14.2.7.2.2.1）。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

地域別のバイタルサインは評価しなかった。

2.7.4.2.3.2　身体所見

3001 試験／急性期治療

ベースライン来院（スクリーニング）及び試験終了来院時点における身体検査の結果を被験者別に 5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.10.1 に示す。ほとんどの所見は基礎疾患によるものであった。ベースライン来院時点からの臨床的に意味のある変化を有害事象として記録した。

3003 試験／急性期治療

IgPro10 再安定化期間のベースライン来院（Day 1）時点において臨床的に意味のある身体所見が認められた場合は既往歴に記録した（2.7.4.1.3.1.3 項）。ベースライン来院時点からの臨床的に意味のある変化を有害事象として記録した。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

地域別の身体所見は評価しなかった。

2.7.4.2.3.3　心電図

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

3003 試験では、規制当局の要請に応じ、日本人被験者のみで心電図を記録した。ベースライン来院時点での心電図の異常所見は認められなかった。心電図はベースライン来院及び試験終了来院時にのみ記録し、急性期治療では評価しなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.9.2.1）。

2.7.4.2.3.4　ウイルス学的検査

3001 試験／急性期治療

スクリーニング時のウイルス学的検査の結果一覧を 5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.2.2.1 に示す。1 例（被験者 ID：[redacted]）で HIV-1/2 抗体が陽性であった。

3003 試験／急性期治療

スクリーニング時のウイルス学的検査の結果一覧を 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.9.1 に示す。1 例（被験者 ID：3800[redacted]）で C 型肝炎ウイルスが陽性であった（Cobas Taqman HCV test, version 2.0, for use with the high pure system [Roche Molecular Systems, Inc.]）。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

ウイルス学的検査陽性を示した日本人被験者は認められなかった。

2.7.4.2.3.5　妊娠検査

3001 試験／急性期治療

スクリーニング時点ですべての妊娠反応が陰性であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.7.6）。

3003 試験／急性期治療

スクリーニング時点ですべての妊娠反応が陰性であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.9.2）。

3003 試験／急性期治療／日本人被験者

妊娠反応陽性を示した日本人被験者は認められなかった。

2.7.4.2.4　急性期治療における日本人被験者と全体集団の比較（3003 試験）

3003 試験の急性期治療では、日本人被験者での有害事象（8 例、53.3%）、治験薬と因果関係のある有害事象（6 例、40.0%）及び時間的に関連のある有害事象（7 例、6.7%）の発現頻度は全体集団よりも高かった（表 2.7.4 - 15）が、治験薬と因果関係のある有害事象及び時間的に関連のある有害事象の投与当たりの発現率は、日本人被験者と全体集団で同程度であった。

3003 試験の急性期治療では、日本人被験者と全体集団で臨床検査値の変化はヘマトクリットを除き、同程度であった。ヘマトクリットがベースライン来院時点の正常値から Week 4 時点で低値に変化した被験者は、日本人被験者の 5 例（33.3%）に対し、全体集団では 37 例（17.9%）であった（表 2.7.4 - 24）。

結論として、日本人被験者数が少なく、全体集団との比較には限界があるが、安全性の評価結果に日本人被験者と全体集団で意味のある差は認められなかった。

2.7.4.3　IgPro10 による維持療法の安全性成績

3001 試験／維持療法

3001 試験では FAS の 28 例中 26 例が維持療法を受けた（2.7.4.1.2.2.1 項）が、以下の解析では、FAS の全例数（28 例）を分母として用いた。

3003 試験／維持療法

3003 試験では PSDS の 207 例中 201 例が維持療法を受けた（2.7.4.1.2.2.1 項）。以下の解析では、この例数（201 例）を分母として用いた。

2.7.4.3.1　有害事象

2.7.4.3.1.1　有害事象の解析

2.7.4.3.1.1.1　比較的よくみられる有害事象

####### 2.7.4.3.1.1.1.1　有害事象の概要

3001 試験／維持療法

FAS では、20 例（71.4%）に 72 件の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 26 及び 2.7.4.3.1.1.1.2 項）。11 例（39.3%）に 22 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象が発現し（2.7.4.3.1.1.1.3 項）、16

例（57.1%）に 36 件の IgPro10 と時間的に関連のある（すなわち IgPro10 との因果関係に関わらず IgPro10 の投与中又は投与終了後 72 時間以内に発現した）有害事象が発現した（2.7.4.3.1.1.1.4 項）。ほとんどの被験者における有害事象は軽度又は中等度であった。1 例（3.6%）に 1 件の重度の有害事象が発現した（2.7.4.3.1.1.1.5 項）。

3001 試験の維持療法では死亡例は認められなかった（表 2.7.4 - 26 及び 2.7.4.3.1.1.2 項）。1 例（3.6%）に 1 件の重篤な有害事象が発現した。これは IgPro10 と因果関係のない事象であり、時間的に関連のある事象であった（2.7.4.3.1.1.3 項及び 5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.6.1.2 及び 16.2.6.5）。被験者の試験中止に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.3.1.1.4 項）。

有害事象の投与当たりの発現率は、急性期治療（0.493）と比べて維持療法（0.387）で低かった（表 2.7.4 - 16 及び表 2.7.4 - 26）。

3003 試験／維持療法

PSDS では、201 例中 77 例（38.3%）に 144 件の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 26 及び 2.7.4.3.1.1.1.2 項）。28 例（13.9%）に 37 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象が発現し（2.7.4.3.1.1.1.3 項）、49 例（24.4%）に 77 件の IgPro10 と時間的に関連のある有害事象が発現した（2.7.4.3.1.1.1.4 項）。ほとんどの被験者における有害事象は軽度又は中等度であった。4 例（2.0%）に 4 件の重度の有害事象が発現した（2.7.4.3.1.1.1.5 項）。

8 例（4.0%）に 8 件の重篤な有害事象が発現した。これらの重篤な有害事象のうち 5 件は IgPro10 と因果関係のある事象であり（2.7.4.3.1.1.3 項）、3 件が IgPro10 と時間的に関連のある事象であった（表 2.7.4 - 26）。被験者 4 例（2.0%）に各 1 件の試験中止に至った有害事象が発現した。これら 4 件の有害事象は、IgPro10 の投与中止に至った有害事象でもあった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.1.2.1 及び 16.2.7.5）（2.7.4.3.1.1.4 項）。維持療法では死亡例は認められなかった。

有害事象の投与当たりの発現率は、急性期治療（0.218）と比べて維持療法（0.147）で低かった（表 2.7.4 - 15 及び表 2.7.4 - 26）。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

PSDS では、日本人被験者 14 例中 4 例（28.6%）に 7 件の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 26 及び 2.7.4.3.1.1.1.2 項）。2 例（14.3%）に 3 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象が発現し（2.7.4.3.1.1.1.3 項）、1 例（7.1%）に 1 件の IgPro10 と時間的に関連のある有害事象が発現した（2.7.4.3.1.1.1.4 項）。ほとんどの有害事象は軽度であり、重度の有害事象は認められなかった（2.7.4.3.1.1.1.5 項）。

日本人被験者 1 例（7.1%）に 1 件の治験薬と因果関係のある重篤な有害事象が発現した（2.7.4.3.1.1.3 項）。日本人被験者では試験中止に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.3.1.1.4 項）。維持療法では日本人被験者の死亡例は認められなかった。

表 2.7.4 - 26　維持療法：有害事象が発現した被験者及び有害事象発現率の概要（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Study 3001		Study 3003					
	Overall		Overall		Japan		Non-Japan	
AE Category	Subjects (%) N = 28	AEs (Rate) N = 186 [a]	Subjects (%) N = 201	AEs (Rate) N = 978 [a]	Subjects (%) N = 14	AEs (Rate) N = 74 [a]	Subjects (%) N = 187	AEs (Rate) N = 904 [a]
Any AEs	20 (71.4)	72 (0.387)	77 (38.3)	144 (0.147)	4 (28.6)	7 (0.095)	73 (39.0)	137 (0.152)
Mild	16 (57.1)	44 (0.237)	60 (29.9)	101 (0.103)	3 (21.4)	6 (0.081)	57 (30.5)	95 (0.105)
Moderate	10 (35.7)	27 (0.145)	26 (12.9)	39 (0.040)	1 (7.1)	1 (0.014)	25 (13.4)	38 (0.042)
Severe	1 (3.6)	1 (0.005)	4 (2.0)	4 (0.004)	0	0	4 (2.1)	4 (0.004)
Any SAE	1 (3.6)	1 (0.005)	8 (4.0)	8 (0.008)	1 (7.1)	1 (0.014)	7 (3.7)	7 (0.008)
Causally related SAEs	0	0	5 (2.5)	5 (0.005)	1 (7.1)	1 (0.014)	4 (2.1)	4 (0.004)
Temporally associated SAEs	1 (3.6)	1 (0.005)	3 (1.5)	3 (0.003)	0	0	3 (1.6)	3 (0.003)
Causally related AEs	11 (39.3)	22 (0.118)	28 (13.9)	37 (0.038)	2 (14.3)	3 (0.041)	26 (13.9)	34 (0.038)
Temporally associated AEs (within 72 hours) [b]	16 (57.1)	36 (0.194)	49 (24.4)	77 (0.079)	1 (7.1)	1 (0.014)	48 (25.7)	76 (0.084)
AEs leading to subject discontinuation [c]	0	0	4 (2.0)	4 (0.004)	0	0	4 (2.1)	4 (0.004)
Causally related AEs leading to subject discontinuation [c]	0	0	4 (2.0)	4 (0.004)	0	0	4 (2.1)	4 (0.004)
AEs leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0

AE = 有害事象；CSR = 治験の総括報告書；FAS = 最大の解析対象集団；N = 集団内の総被験者数／総投与回数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；SAE = 重篤な有害事象

[a] 投与回数

[b] 3003 試験の原資料の表及びリストには「temporally related（時間的に関連あり）」と報告された。

[c] 3003 試験の CSR 並びに原資料の表及びリストには「AEs leading to study discontinuation（試験中止に至った有害事象）」と報告された。

注：「AE rate（有害事象発現率）」は投与当たりの有害事象件数を意味する。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.3.2.1, 14.3.2.3, 14.3.2.7, 14.3.2.9, 14.3.2.12 and Listings 16.2.6.1.2 and 16.2.6.5; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.7.1.1.1, 14.2.7.1.1.2, 14.2.7.1.3.1, and 14.2.7.1.3.2; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Listings 16.2.7.4.1, 16.2.5.1, and 16.2.7.7H.

2.7.4.3.1.1.1.2 有害事象

3001 試験／維持療法

FAS では、20 例（71.4%）に 72 件の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 27）。有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、筋骨格系および結合組織障害（9 例、32.1%）、次いで血液およびリンパ系障害、眼障害、感染症および寄生虫症、及び神経系障害（いずれも 5 例、17.9%）であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.2 及び 14.3.2.9）。他の SOC での有害事象はいずれも被験者の 15%未満で発現した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.2 及び 14.3.2.9）。

最も発現頻度の高い有害事象（PT）は、頭痛（5 例、17.9%、12 件）、四肢痛（5 例、17.9%、6 件）、白血球減少症（4 例、14.3%、4 件）及び高血圧（3 例、10.7%、3 件）であった（表 2.7.4 - 27）。他の有害事象はいずれも被験者の 10%未満で発現した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.2 及び 14.3.2.9）。

有害事象が発現するまでの時間について、3001 試験では急性期治療と維持療法に分けた解析は行わなかった。発現頻度の高い有害事象のうち、発現までの時間の中央値が最も短かった事象は高血圧（2.5 時間）であり、次いで頭痛（4.9 時間）、無力症（22.1 時間）、四肢痛（92.8 時間）及び白血球減少症（498.9 時間）であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.14）。

有害事象の投与当たりの発現率は、急性期治療（0.493）と比べて維持療法（0.387）で低かった（表 2.7.4 - 16 及び表 2.7.4 - 27）。頭痛を除き、急性期治療と維持療法で個々の有害事象の発現頻度に意味のある差は認められなかった。急性期治療では 7 例（25.0%）に 8 件（投与当たりの発現率：0.110）の頭痛が発現したが、維持療法では 5 例（17.9%）に 12 件（投与当たりの発現率：0.065）の頭痛が発現した。

3003 試験／維持療法

PSDS では、201 例中 77 例（38.3%）に 144 件の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 27）。有害事象の発現頻度が高い SOC は、神経系障害及び感染症および寄生虫症（いずれも 16 例、8.0%）、次いで一般・全身障害および投与部位の状態（12 例、6.0%）、臨床検査、筋骨格系および結合組織障害及び皮膚および皮下組織障害（いずれも 11 例、5.5%）、胃腸障害（10 例、5.0%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.1.1）。他の SOC での有害事象はいずれも被験者の 5%未満で発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.1.1）。

最も発現頻度の高い有害事象（PT）は頭痛（13 例、6.5%、18 件）であった（表 2.7.4 - 27）。他の有害事象はいずれも被験者の 5%未満で発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.1.1 及び 14.2.7.2.2.1）。

発現頻度の高い有害事象のうち、発現までの時間の中央値が最も短かった事象は高血圧（2.9 時間）であり、次いで溶血（4.1 時間）、頭痛（4.6 時間）及び疲労（5.6 時間）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.6.1）。

有害事象の投与当たりの発現率は、急性期治療（0.218）と比べて維持療法（0.147）で低かった（表 2.7.4 - 16 及び表 2.7.4 - 27）。頭痛を除き、急性期治療と維持療法で個々の有害事象の発現頻度に意味のある差は認められなかった。急性期治療では 29 例（14.0%）に 35 件（投与当たりの発現率：0.055）の頭痛が発現したが、維持療法では 13 例（6.5%）に 18 件（投与当たりの発現率：0.018）の頭痛が発現した。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

PSDS では、日本人被験者 14 例中 4 例（28.6%）に 7 件の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 27）。有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、傷害、中毒および処置合併症（2 例、14.3%）（靭帯捻挫 1 件及び挫傷 1 件）であった。他の SOC での有害事象はいずれも 1 例以下に発現した。2 例以上に発現した有害事象（PT）は認められなかった。

有害事象の投与当たりの発現率は、急性期治療（0.187）と比べて維持療法（0.095）で低かった（表 2.7.4 - 16 及び表 2.7.4 - 27）。

表 2.7.4 - 27　維持療法：被験者の 5%超に発現した有害事象（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	3001 試験		3003 試験					
	全体		全体		日本		日本以外	
SOC PT	被験者数（%） N = 28	件数（有害事象発現率） N = 186 [a]	被験者数（%） N = 201	件数（有害事象発現率） N = 978 [a]	被験者数（%） N = 14	件数（有害事象発現率） N = 74 [a]	被験者数（%） N = 187	件数（有害事象発現率） N = 904 [a]
全有害事象	20 (71.4)	72 (0.387)	77 (38.3)	144 (0.147)	4 (28.6)	7 (0.095)	73 (39.0)	137 (0.152)
筋骨格系および結合組織障害	9 (32.1)	13 (0.070)	11 (5.5)	13 (0.013)	0	0	11 (5.9)	13 (0.014)
四肢痛	5 (17.9)	6 (0.032)	2 (1.0)	2 (0.002)	0	0	2 (1.1)	2 (0.002)
血液およびリンパ系障害	5 (17.9)	5 (0.027)	4 (2.0)	4 (0.004)	0	0	4 (2.1)	4 (0.004)
白血球減少症	4 (14.3)	4 (0.022)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	5 (17.9)	15 (0.081)	16 (8.0)	22 (0.022)	1 (7.1)	1 (0.014)	15 (8.0)	21 (0.023)
頭痛	5 (17.9)	12 (0.065)	13 (6.5)	18 (0.018)	0	0	13 (7.0)	18 (0.020)
血管障害	3 (10.7)	3 (0.016)	4 (2.0)	4 (0.004)	0	0	4 (2.1)	4 (0.004)
高血圧	3 (10.7)	3 (0.016)	2 (1.0)	2 (0.002)	0	0	2 (1.1)	2 (0.002)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (10.7)	3 (0.016)	5 (2.5)	5 (0.005)	0	0	5 (2.7)	5 (0.006)
口腔咽頭痛	2 (7.1)	2 (0.011)	2 (1.0)	2 (0.002)	0	0	2 (1.1)	2 (0.002)
傷害、中毒および処置合併症	3 (10.7)	4 (0.022)	6 (3.0)	7 (0.007)	2 (14.3)	2 (0.027)	4 (2.1)	5 (0.006)
挫傷	2 (7.1)	2 (0.011)	1 (0.5)	1 (0.001)	1 (7.1)	1 (0.014)	0	0

AE = 有害事象；FAS = 最大の解析対象集団；N = 集団内の総被験者数／総投与回数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類

[a] 投与回数

注：本表には各 SOC の少なくとも 1 つの PT がいずれかの試験の全体集団の 5%超に発現した場合に SOC 別及び PT 別の事象を示した。
地域別のデータは全体集団のカットオフデータに基づく。
「有害事象発現率」は投与当たりの有害事象件数を意味する。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.3.2.2 and 14.3.2.9; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.7.2.1.1, 14.2.7.2.2.1, 14.2.7.2.1.2, and 14.2.7.2.2.2.

2.7.4.3.1.1.1.3 治験薬と因果関係のある有害事象

3001 試験／維持療法

FAS では、11 例（39.3%）に 22 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象が発現した（表 2.7.4 - 28）。治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、神経系障害（4 例、14.3%）、次いで血液およびリンパ系障害、皮膚および皮下組織障害、及び血管障害（いずれも 2 例、7.9%）であった。他の SOC での治験薬と因果関係のある有害事象はいずれも被験者の 5%未満で発現した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.5 及び 14.3.2.11）。

最も発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象（PT）は、頭痛（4 例、14.3%、11 件）、次いで高血圧及び白血球減少症（いずれも 2 例、7.1%、2 件）であった。他の治験薬と因果関係のある有害事象はいずれも被験者の 5%未満で発現した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.5 及び 14.3.2.11）。

頭痛を除き、急性期治療と維持療法の間で治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度に意味のある差は認められなかった（表 2.7.4 - 17 及び表 2.7.4 - 28）。急性期治療では 7 例（25.0%）に各 1 件（投与当たりの発現率：0.096）の治験薬と因果関係のある頭痛が発現したが、維持療法では 4 例（14.3%）に 11 件（投与当たりの発現率：0.059）の治験薬と因果関係のある頭痛が発現した。

3003 試験／維持療法

PSDS では、28 例（13.9%）に 37 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象が発現した（表 2.7.4 - 28）。治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、神経系障害（9 例、4.5%）であった。他の SOC での治験薬と因果関係のある有害事象はいずれも被験者の 3%未満で発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.1.1 及び 14.2.7.4.2.1）。

最も発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象（PT）は頭痛（7 例、3.5%、11 件）であった。他の治験薬と因果関係のある有害事象はいずれも被験者の 3%未満で発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.1.1 及び 14.2.7.4.2.1）。

頭痛を除き、急性期治療と維持療法の間で治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度に意味のある差は認められなかった（表 2.7.4 - 17 及び表 2.7.4 - 28）。急性期治療では 19 例（9.2%）に 24 件（投与当たりの発現率：0.037）の治験薬と因果関係のある頭痛が発現したが、維持療法では 7 例（3.5%）に 11 件（投与当たりの発現率：0.011）の治験薬と因果関係のある頭痛が発現した。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

PSDS では、日本人被験者 2 例（14.3%）に 3 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び CIDP）が発現した（表 2.7.4 - 28、5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.1.2 及び 14.2.7.4.2.2）。

2 例以上に発現した治験薬と因果関係のある有害事象（PT）は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.1.2）。

日本人被験者では、頭痛を除き、急性期治療と維持療法の間で治験薬と因果関係のある個々の有害事象の発現頻度に意味のある差は認められなかった。急性期治療では 2 例（13.3%）に 2 件（投与当たりの発現率：0.027）の頭痛が発現したが、維持療法では日本人被験者に頭痛は発現しなかった（表 2.7.4 - 17 及び表 2.7.4 - 28）。

表 2.7.4 - 28　維持療法：被験者の 5%超に発現した治験薬と因果関係のある有害事象（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	3001 試験		3003 試験					
	全体		全体		日本		日本以外の地域	
SOC PT	被験者数（%） N = 28	件数（有害事象発現率） N = 186 [a]	被験者数（%） N = 201	件数（有害事象発現率） N = 978 [a]	被験者数（%） N = 14	件数（有害事象発現率） N = 74[a]	被験者数（%） N = 187	件数（有害事象発現率） N = 904[a]
治験薬と因果関係のある全有害事象	11 (39.3)	22 (0.118)	28 (13.9)	37 (0.038)	2 (14.3)	3 (0.041)	26 (13.9)	34 (0.038)
神経系障害	4 (14.3)	13 (0.070)	9 (4.5)	14 (0.014)	1 (7.1)	1 (0.014)	8 (4.3)	13 (0.014)
頭痛	4 (14.3)	11 (0.059)	7 (3.5)	11 (0.011)	0	0	7 (3.7)	11 (0.012)
血液およびリンパ系障害	2 (7.1)	2 (0.011)	4 (2.0)	4 (0.004)	0	0	4 (2.1)	4 (0.004)
白血球減少症	2 (7.1)	2 (0.011)	0	0	0	0	0	0
血管障害	2 (7.1)	2 (0.011)	1 (0.5)	1 (0.001)	0	0	1 (0.5)	1 (0.001)
高血圧	2 (7.1)	2 (0.011)	1 (0.5)	1 (0.001)	0	0	1 (0.5)	1 (0.001)

AE = 有害事象；FAS = 最大の解析対象集団；N = 集団内の総被験者数／総投与回数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類

[a] 投与回数

注：本表には各 SOC の少なくとも 1 つの PT がいずれかの試験の全体集団の 5%超に発現した場合に SOC 別及び PT 別に事象を示した。

地域別のデータは全体集団のカットオフデータに基づく。

「有害事象発現率」は投与当たりの有害事象件数を意味する。

被験者に同じ PT の有害事象が 2 件以上発現した場合、最も因果関係の高い有害事象のみを当該被験者の有害事象として集計した。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.3.2.5 and 14.3.2.11; Module 5.3.5.2 IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.7.4.1.1, 14.2.7.4.2.1, 14.2.7.4.1.2, and 14.2.7.4.2.2.

2.7.4.3.1.1.1.4　時間的に関連のある有害事象

3001 試験／維持療法

FAS では、16 例（57.1%）に 36 件の時間的に関連のある（すなわち IgPro10 との因果関係に関わらず IgPro10 の投与中又は投与終了後 72 時間以内に発現した）有害事象が発現した（表 2.7.4 - 29）。ほとんどの被験者（14 例、50.0%、30 件）では、これらの時間的に関連のある事象は投与開始後 24 時間以内に発現した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.1 及び 14.3.2.12）。時間的に関連のある有害事象の発現頻度が高い SOC は、神経系障害（4 例、14.3%）、次いで筋骨格系および結合組織障害、血管障害及び胃腸障害（いずれも 3 例、10.7%）であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.6）。他の SOC での時間的に関連のある有害事象はいずれも被験者の 10%未満で発現した。

最も発現頻度の高い時間的に関連のある有害事象（PT）は、頭痛（4 例、14.3%、11 件）、高血圧（3 例、10.7%、3 件）及び四肢痛（2 例、7.1%、2 件）であった（表 2.7.4 - 29）。他の時間的に関連のある有害事象はいずれも被験者の 5%未満で発現した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.6 及び 14.3.2.12）。

3001 試験のみ、投与終了後 24 時間以内及び 48 時間以内に発現した有害事象の解析を行った。24 時間以内に 14 例（50.0%）に 30 件の有害事象が発現し、48 時間以内に 16 例（57.1%）に 34 件の有害事象が発現した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.6 及び 14.3.2.12）。24 時間以内又は 48 時間以内に発現した有害事象のプロファイルは、72 時間以内に発現した有害事象のプロファイルと同様であった。

頭痛を除き、急性期治療と維持療法の間で、時間的に関連のある有害事象の発現頻度に意味のある差は認められなかった。急性期治療では 7 例（25.0%）に 8 件（投与当たりの発現率：0.110）の時間的に関連のある頭痛が発現したが、維持療法では 4 例（14.3%）に 11 件（投与当たりの発現率：0.059）の時間的に関連のある頭痛が発現した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.6 及び 14.3.2.12）。

3003 試験／維持療法

PSDS では、49 例（24.4%）に 77 件の時間的に関連のある有害事象が発現した（表 2.7.4 - 29）。時間的に関連のある有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、神経系障害（14 例、7.0%）であった。他の SOC での時間的に関連のある有害事象はいずれも被験者の 5%未満で発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.5.1）。

最も発現頻度の高い有害事象（PT）は頭痛（12 例、6.0%、16 件）であった（表 2.7.4 - 29）。他の時間的に関連のある有害事象はいずれも被験者の 1.5%以下で発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.5.1）。

頭痛を除き、急性期治療と維持療法の間で、時間的に関連のある有害事象の発現頻度に意味のある差は認められなかった。急性期治療では 28 例（13.5%）に 33 件（投与当たりの発現率：

0.051）の時間的に関連のある頭痛が発現したが、維持療法では 12 例（6.0%）に 16 件（投与当たりの発現率：0.016）の時間的に関連のある頭痛が発現した（表 2.7.4 - 18 及び表 2.7.4 - 29）。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

PSDS では、日本人被験者 1 例（7.1%）に 1 件の時間的に関連のある湿疹の有害事象が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.11J 及び 14.2.7.5.2J）。急性期治療では日本人被験者に湿疹は発現しなかった。

表 2.7.4 - 29　維持療法：被験者の 5%超に発現した時間的に関連のある（因果関係に関わらず投与後 72 時間以内に発現した）有害事象（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	3001 試験		3003 試験					
	全体		全体		日本		日本以外の地域	
SOC PT	被験者数（%） N = 28	件数（有害事象発現率） N = 186 [a]	被験者数（%） N = 201	件数（有害事象発現率） N = 978 [a]	被験者数（%） N = 14	件数（有害事象発現率） N = 74 [a]	被験者数（%） N = 187	件数（有害事象発現率） N = 904 [a]
時間的に関連のある全有害事象	16 (57.1)	36 (0.194)	49 (24.4)	77 (0.079)	1 (7.1)	1 (0.014)	48 (25.7)	76 (0.084)
神経系障害	4 (14.3)	13 (0.070)	14 (7.0)	19 (0.019)	0	0	14 (7.5)	19 (0.021)
頭痛	4 (14.3)	11 (0.059)	12 (6.0)	16 (0.016)	0	0	12 (6.4)	16 (0.018)
筋骨格系および結合組織障害	3 (10.7)	4 (0.022)	4 (2.0)	5 (0.005)	0	0	4 (2.1)	5 (0.006)
四肢痛	2 (7.1)	2 (0.011)	1 (0.5)	1 (0.001)	0	0	1 (0.5)	1 (0.001)
血管障害	3 (10.7)	3 (0.016)	4 (2.0)	4 (0.004)	0	0	4 (2.1)	4 (0.004)
高血圧	3 (10.7)	3 (0.016)	2 (1.0)	2 (0.002)	0	0	2 (1.1)	2 (0.002)

AE = 有害事象；FAS = 最大の解析対象集団；N = 集団内の総被験者数／総投与回数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類

[a] 投与回数

注：本表には各 SOC の少なくとも 1 つの PT がいずれかの試験の全体集団の 5%超に発現した場合に SOC 別及び PT 別に事象を示した。

地域別のデータは全体集団のカットオフデータに基づく。

「有害事象発現率」は投与当たりの有害事象件数を意味する。

時間的に関連のある有害事象は投与中又は投与終了後 72 時間以内に発現した有害事象であり、3003 試験の原資料の表及びリストでは「temporally related（時間的に関連あり）」と報告された。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.3.2.6 and 14.3.2.12; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.7.5.1, 14.2.7.5.2, 14.2.7.4.11J, and 14.2.7.5.2J.

2.7.4.3.1.1.1.5 重症度別有害事象

3001 試験／維持療法

16 例（57.1%）に 25 件の軽度の有害事象が、10 例（35.7%）に 10 件の中等度の有害事象が発現した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.3 及び 14.3.2.9）。1 例（3.6%）（被験者 ID：[redacted]）に 1 件の重度の IgPro10 と因果関係のある非重篤な有害事象（頭痛）が発現した（2.7.4.2.1.1.3 項）（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.6.1 及び 16.2.6.1.4）。この重度の有害事象の転帰は回復であった。

3003 試験／維持療法

60 例（29.9%）に 101 件の軽度の有害事象が、26 例（12.9%）に 39 件の中等度の有害事象が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.1.1 及び 14.2.7.1.3.1）。4 例（2.0%）に各 1 件の重度の有害事象が発現した（溶血 1 件、胆石症 1 件、拡張期血圧上昇 1 件、呼吸不全 1 件）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.3.1）。このうち拡張期血圧上昇及び呼吸不全（いずれも IgPro10 と因果関係のある事象）並びに胆石症（IgPro10 と因果関係のない事象）の 3 件はいずれも重篤な有害事象であった（2.7.4.3.1.1.3 項）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1）。これらの重度の有害事象の転帰は、いずれも回復であった。

3003 試験／日本人被験者

日本人被験者 3 例（21.4%）に 6 件の軽度の有害事象が発現し、1 例（7.1%）に 1 件の中等度の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 26）。日本人被験者では重度の有害事象は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.1.2 及び 14.2.7.1.3.2）。

2.7.4.3.1.1.2 死亡

3001 試験／維持療法

3001 試験の維持療法では死亡例は認められなかった（表 2.7.4 - 26）。

3003 試験／維持療法

3003 試験の維持療法では死亡例は認められなかった（表 2.7.4 - 26）。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

3003 試験の維持療法では日本人被験者に死亡例は認められなかった（表 2.7.4 - 26）。

2.7.4.3.1.1.3　その他の重篤な有害事象

3001 試験／維持療法

1 例（3.6%）（被験者 ID：[redacted]）に 1 件の憩室炎の重篤な有害事象が発現した（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.3、Listing 16.2.2.3 及び 16.2.6.1.2）。これは IgPro10 と因果関係のない事象であり、転帰は回復であった。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 2.7.6.1.2.6.2.2 項に示す。

3003 試験／維持療法

8 例（4.0%）に各 1 件の重篤な有害事象が発現した。これら 8 件の重篤な有害事象は、CIDP（2 例）、心膜炎、胆石症、過敏症、拡張期血圧上昇、肺塞栓症及び呼吸不全であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.10.1 及び 14.2.7.10.2）。

8 件中 5 件の重篤な有害事象（拡張期血圧上昇、CIDP［2 件中 1 件］、過敏症、肺塞栓症及び呼吸不全）が IgPro10 と因果関係のある事象であった。これらの重篤な有害事象の転帰は、いずれも回復であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1）。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 2.7.6.2.2.8.2.2 項に示す。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

日本人被験者 1 例（7.1%）に 1 件の治験薬と因果関係のある CIDP の重篤な有害事象が発現した（表 2.7.4 - 26）が、転帰は回復であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.4.1）。

2.7.4.3.1.1.4　被験者の試験中止に至った有害事象

3001 試験／維持療法

被験者の試験中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.3.2.7）。

3003 試験／維持療法

4 例に各 1 件の被験者の試験中止に至った有害事象が発現した。これら 4 件の有害事象は、肺塞栓症、腎不全、呼吸不全及び頭痛であり、このうち 2 件（肺塞栓症及び呼吸不全）が重篤な有害事象であった（2.7.4.3.1.1.3 項）。これらの有害事象はすべて IgPro10 と因果関係のある事象であり、転帰は回復であった。これらは IgPro10 の投与中止に至った有害事象としても報告された（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.5）。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

日本人被験者で被験者の試験中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4 - 26）。

2.7.4.3.1.1.5　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象の詳細は、2.7.4.1.1.2 項を参照のこと。

2.7.4.3.1.1.5.1　急性全身性過敏症反応

3001 試験／維持療法

急性全身性過敏症反応とされた有害事象が発現した被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 12.2.3.1）。

3003 試験／維持療法

1 例（0.5%）に 1 件の急性全身性過敏症反応と確認された有害事象が発現した（表 2.7.4 - 30）。この特に注目すべき有害事象（過敏症）は IgPro10 と因果関係のある重篤な有害事象であり（2.7.4.3.1.1.3 項）、転帰は回復であった。この特に注目すべき有害事象は、IgPro10 と時間的に関連のある（すなわち IgPro10 との因果関係に関わらず IgPro10 の投与中又は投与終了後 72 時間以内に発現した）有害事象でもあった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1、16.2.7.2.2、16.2.7.4.1、16.2.5.1 及び 16.2.7.7H）。

表 2.7.4 - 30　維持療法：特に注目すべき有害事象－急性全身性過敏症反応（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

Subject ID	PT, Reported Term	Duration (Days)	Seriousness / Severity / Causal Relationship	Action Taken / Outcome	Summary
Study 3001 (FAS)					
No acute systemic hypersensitivity reactions					
Study 3003 (IgPro10 Restabilization Period) (PSDS)					
0560[redacted]	過敏症, Allergic Reaction	3 [a]	Serious / Moderate / Related	Dose reduced / Recovered / resolved	Towards the end of the Week 7 infusion, the subject experienced chest pain and swelling of the upper lip and throat. The infusion was stopped, treatment was given, and the event resolved. The subject did not complete the IgPro10 Restabilization Period because of CIDP deterioration.

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；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；PT = 基本語

[a] 日付のみに基づき算出した。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Section 12.2.3.1; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Listings 16.2.7.2.1 and 16.2.7.2.2, and narratives in Section 14.3.3.1.4.

3003 試験／維持療法／日本人被験者

維持療法期間中に、急性全身性過敏症反応とされた有害事象が発現した日本人被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1）。

2.7.4.3.1.1.5.2　無菌性髄膜炎症候群

3001 試験又は 3003 試験の維持療法期間中に、無菌性髄膜炎症候群とされた有害事象が発現した被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 12.2.3.1 及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 12.1.3.1.3.2）。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

維持療法期間中に、無菌性髄膜炎症候群とされた有害事象が発現した日本人被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 12.1.3.1.3.2）。

2.7.4.3.1.1.5.3　溶血

3001 試験／維持療法

3001 試験の維持療法期間中に、溶血の有害事象が発現した被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.2.3 及び 16.2.6.1）。

3003 試験／維持療法

3 例（1.5%）に各 1 件の非重篤な治験薬と因果関係のある溶血の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 31）。このうち 2 例の血液型は A 型であり、1 例は O 型であった。2 件の有害事象は軽度であり、もう 1 件は重度であった。いずれの被験者も輸血は不要であった。重度の溶血の有害事象が発現した 1 例は同意を撤回した。これ以外の溶血の有害事象が発現した 2 例は IgPro10 再安定化期間を完了した。1 件の有害事象は本試験の無作為化後期間中に回復した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1、16.2.1.1 及び Section 14.3.3.1.5）。3 件の溶血の有害事象のうち 2 件は、発現までの時間の中央値が 4.1 時間であり、範囲は 3.5～4.8 時間であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.6.1）。溶血の有害事象が発現した被験者 ID：3800[redacted] では、有害事象の発現時刻が不明であったため、発現までの時間を算出しなかった。この有害事象の発現日は、IgPro10 の最終投与から 7 日後であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.5.1）。

3003 試験で溶血とされた有害事象を発現した症例の叙述を 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.3.3.1.5 に示す。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

維持療法期間中に、溶血の有害事象が発現した日本人被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1）。

表 2.7.4 - 31　維持療法：特に注目すべき有害事象－溶血障害（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

Subject ID, Blood Group	PT, Reported Term	Duration (Days)	Seriousness / Severity / Causal Relationship	Action Taken / Outcome	Summary
Study 3001 (FAS) No cases of hemolysis					
Study 3003 (IgPro10 Restabilization Period) (PSDS)					
2500[redacted], A	溶血, Hemolysis grade 1	14 [a]	Non-serious / Mild / Related	Dose not changed / Recovered / resolved	At Week 4, the subject had a non-serious AE of hemolysis grade 1. The laboratory criterion indicative of hemolysis was positive DAT. This laboratory change did not persist after Week 4 and the event was resolved. The subject completed the IgPro10 Restabilization Period at Week 10.
2760[redacted], O	溶血, Hemolysis first grade	83	Non-serious / Mild / Related	Dose not changed / Recovered / resolved [b]	At Week 7, the subject had a non-serious AE of hemolysis grade 1. The laboratory criteria indicative of hemolysis at Week 7 were decrease in hemoglobin and positive DAT. Hemoglobin began to improve at Week 10 and the event was resolved. The subject completed the IgPro10 Restabilization Period at Week 10.
3800[redacted], A	溶血, Haemolysis grade 2 [c]	12 [a]	Non-serious / Severe / Related	Not applicable / Recovered /resolved	At Week 1, Day 10, the subject had a non-serious AE of hemolysis grade 2. The laboratory criteria indicative of hemolysis were decrease in hemoglobin and positive DAT. The subject experienced tiredness and yellow skin. No additional IgPro10 was administered. The subject withdrew consent.

AE = 有害事象；DAT = 直接抗グロブリン試験；FAS = 最大の解析対象集団；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；PT = 基本語

[a] 日付のみに基づき算出した。

[b] 事象は無作為化後期間中に回復した。

[c] 本事象は、実際には急性期治療期間中（Day 10）に発現したが、維持療法に割り付けられた。

注：報告された用語のグレードは有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.03 に従った。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Listings 16.2.2.3, 16.2.6.1, and narratives in Section 14.3.3.2; IgPro20_3003 CSR Listings 16.2.7.2.1, 16.2.4.1.1, 16.2.5.1, 16.2.8.1.5.4, and narratives in Section 14.3.3.1.5.

3003 試験／維持療法／溶血基準に基づく溶血症例

3003 試験では試験期間を通じ、治験責任医師による溶血の有害事象の報告に加え、溶血基準に基づき、溶血のエビデンスを評価した。すべての溶血基準に該当したのが維持療法開始後である溶血症例は、維持療法期間中に溶血が発現したものとみなした。

維持療法に移行した 201 例で溶血基準に該当した被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.8.3.1J）。

3001 試験では DAT のデータを収集しなかったため、上記溶血基準による評価は実施できなかった。

3003 試験／維持療法／日本人被験者での溶血基準に基づく溶血症例

溶血とされた有害事象が発現した日本人被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1）。

2.7.4.3.1.1.5.4　　血栓性事象

3001 試験／維持療法

3001 試験では、血栓性事象とされた有害事象が発現した被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 12.3.2.3.4）。

3003 試験／維持療法

1 例（0.5%）に 1 件の血栓性事象とされた有害事象が発現した（表 2.7.4 - 32）。この肺塞栓症の事象は、IgPro10 と因果関係のある重篤な有害事象であったが、時間的に関連のある事象ではなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1、16.2.7.2.2 及び 16.2.5.1）。この特に注目すべき有害事象の転帰は、回復であった。この被験者は試験を中止した。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

維持療法では血栓性事象の有害事象が発現した日本人被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1）。

表 2.7.4 - 32　維持療法：特に注目すべき有害事象－血栓性事象（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

Subject ID	PT, Reported Term	Duration (days)	Seriousness / Severity / Causal Relationship	Action Taken / Outcome	Summary
Study 3001 (FAS)					
No thrombotic events					
Study 3003 (IgPro10 Restabilization Period) (PSDS)					
2330[redacted]	肺塞栓症, Pulmonary Embolism [a]	24 [b]	Serious / Moderate / Related	Drug withdrawn / Recovered / resolved	One day before first administration of IgPro10, this 6[redacted]-year-old subject had mild right leg swelling, which can be considered a confounding / predisposing factor for thrombosis in addition to old age. No tests were done to identify the cause. The right leg swelling was treated with an anti-inflammatory medication and the event was resolved after approximately 1 month. At the Week 4 Visit, the subject presented with shortness of breath and general weakness and was diagnosed with a serious AESI of Pulmonary Embolism. The Week 4 infusion was therefore not administered. The subject was treated and the event was resolved. The subject was withdrawn from the study.

AESI = 特に注目すべき有害事象；FAS = 最大の解析対象集団；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；PT = 基本語

[a] 本事象は、実際には急性期治療期間中（Week 4 来院時）に発現したが、維持療法に割り付けられた。

[b] 日付のみに基づいて算出した。

Source: IgPro20_3003 CSR Listings 16.2.7.2.1 and 16.2.7.2.2, and narratives in Section 14.3.3.1.3.1.

2.7.4.3.1.1.6　有害事象として報告された臨床検査値異常

3001 試験及び 3003 試験において、治験責任医師によって臨床的に意味があると判断された基準範囲外の逸脱を有害事象として記録した。

3001 試験／維持療法

5 例（17.9%）に 5 件の有害事象として報告された臨床検査値異常が発現した（白血球減少症 4 例［被験者 ID：[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]］及び高ビリルビン血症 1 例［被験者 ID：[redacted]］）（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.6.1）。これらの被験者において、溶血／溶血性貧血の有害事象は認められなかった。有害事象として報告された臨床検査値異常は、いずれも軽度又は中等度であった。2 件（いずれも白血球減少症、被験者 ID：[redacted] 及び [redacted]）が IgPro10 と因果関係のある有害事象であった。

2 件の有害事象（被験者 ID：[redacted] での白血球減少症及び被験者 ID：[redacted] での高ビリルビン血症）の転帰は未回復であり、これら以外の 3 件の有害事象の転帰は回復であった。

さらに詳細な情報を 5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 12.3.2.3.5 に示す。

3003 試験／維持療法

9 例（4.5%）に 17 件の有害事象として報告された臨床検査値異常が発現した（表 2.7.4 - 33、5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1）。発現頻度が 1%超であった有害事象は認められなかった。これら 9 例に溶血又は溶血性貧血の特に注目すべき有害事象は認められなかった。有害事象として報告された臨床検査値異常は、いずれも軽度又は中等度であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.3.1 及び 14.2.7.3.2）。これらのほとんどは IgPro10 と因果関係のない有害事象であり（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.1.1 及び 14.2.7.4.2.1）、転帰は回復であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1）。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

日本人被験者 1 例（7.1%）（被験者 ID：3920[redacted]）に 2 件の IgPro10 と因果関係のある軽度の有害事象として報告された臨床検査値異常（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）が発現した（表 2.7.4 - 33 及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1）が、転帰は回復であった。

表 2.7.4 - 33　維持療法：有害事象として報告された臨床検査値異常（PSDS、3003 試験）

	全体		日本		日本以外の地域	
PT	被験者数（%） N = 201	件数（有害事象発現率） N = 978 [a]	被験者数（%） N = 14	件数（有害事象発現率） N = 74 [a]	被験者数（%） N = 187	件数（有害事象発現率） N = 904 [a]
全有害事象	77 (38.3)	144 (0.147)	4 (28.6)	7 (0.095)	73 (39.0)	137 (0.152)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	2 (0.002)	1 (7.1)	1 (0.014)	1 (0.5)	1 (0.001)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	2 (0.002)	1 (7.1)	1 (0.014)	1 (0.5)	1 (0.001)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	1 (0.001)	0	0	1 (0.5)	1 (0.001)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.5)	1 (0.001)	0	0	1 (0.5)	1 (0.001)
直接クームス試験陽性	1 (0.5)	1 (0.001)	0	0	1 (0.5)	1 (0.001)
ヘモグロビン減少	3 (1.5)	3 (0.003)	0	0	3 (1.6)	3 (0.003)
赤血球数減少	3 (1.5)	3 (0.003)	0	0	3 (1.6)	3 (0.003)
肝酵素上昇	1 (0.5)	1 (0.001)	0	0	1 (0.5)	1 (0.001)
網状赤血球数増加	3 (1.5)	3 (0.003)	0	0	3 (1.6)	3 (0.003)

AE = 有害事象；N = 集団内の総被験者数／総投与回数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；PT = 基本語

[a] 投与回数

注：「有害事象発現率」は投与当たりの有害事象件数を意味する。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.7.2.1.1, 14.2.7.2.2.1, 14.2.7.2.1.2, and 14.2.7.2.2.2.

2.7.4.3.1.2 個別の有害事象の叙述

死亡、重篤な有害事象、被験者の試験中止に至った有害事象又は特に注目すべき有害事象が発現した被験者の叙述を、3001 試験は 5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 14.3.3、3003 試験は 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 14.3.3.1 に示す。

さらに、重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を、2.7.6.1.2.6.2.2 項（3001 試験）、2.7.6.2.2.8.2.2 項（3003 試験）にも示す。

2.7.4.3.2 臨床検査値

2.7.4.3.2.1 臨床検査値の経時的変化

3001 試験／維持療法

スクリーニング、ベースライン来院（Day 1）、Week 7、13、19 及び試験終了来院（Week 25、すなわち Week 22 に計画された最終投与の 3 週後）の時点で、血液学的検査値及び血液生化学検査値を評価した。

治験期間を通して、ベースライン来院から試験終了来院時点及びベースライン来院から中間の来院時点までの間、血液学的検査値及び血液生化学検査値の中央値及び範囲に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.4.1 及び 14.3.4.8）。

3003 試験／維持療法

スクリーニング、ベースライン来院（Day 1）、Week 4、7、10、13（該当する場合）及び試験終了来院（無作為化前期間中に試験を中止した被験者）の時点で、血液学的検査値及び血液生化学検査値を評価した。

治験期間を通して、ベースライン来院から Week 10 又は 13（無作為化前期間終了時）時点及びベースライン来院から中間の来院時点までの間、血液学的検査値及び血液生化学検査値の中央値及び範囲に意味のある経時的変化は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.8.1.1）。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

地域別の経時的な臨床検査値は評価しなかった。

2.7.4.3.2.2 個別の被験者の変化

2.7.4.3.2.2.1 血液学的検査

3001 試験／維持療法

ベースライン来院時点の正常値から Week 25／試験終了来院時点で低値に変化した項目のうち、発現頻度が 5%超であったのは、赤血球及び白血球（いずれも 7 例、25.0%）、ヘモグロビ

ン（5 例、17.9%）及びヘマトクリット（3 例、10.7%）であった（表 2.7.4 - 34）。正常値から高値に変化した項目は、網状赤血球（3 例、10.7%）であった。

3003 試験／維持療法

ベースライン来院時点の正常値から Week 10 時点で低値に変化した項目のうち、発現頻度が 5%超であったのは、ヘモグロビン（28 例、13.5%）、白血球（17 例、8.2%）、網状赤血球（15 例、7.2%）及びヘマトクリット（14 例、6.8%）であった（表 2.7.4 - 34）。正常値から高値に変化した項目のうち、発現頻度が 5%超であったのは、網状赤血球（11 例、5.3%）であった。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

2 例以上の日本人被験者でベースライン来院時点の正常値から Week 10 時点で低値に変化した項目は、網状赤血球（3 例、20.0%）であった（表 2.7.4 - 34）。正常値から高値に変化した項目は網状赤血球（1 例、6.7%）のみであった。

表 2.7.4 - 34　維持療法：血液学的検査でのシフト（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Number (%) of Subjects							
	Study 3001		Study 3003					
	Overall N = 28		Overall N = 207		Japan N = 15		Non-Japan N = 192	
Analyte	Normal [a] to Low [c]	Normal [a] to High [c]	Normal [b] to Low at Week 10	Normal [b] to High at Week 10	Normal [b] to Low at Week 10	Normal [b] to High at Week 10	Normal [b] to Low at Week 10	Normal [b] to High at Week 10
Hemoglobin	5 (17.9)	0	28 (13.5)	0	1 (6.7)	0	27 (14.1)	0
Hematocrit	3 (10.7)	0	14 (6.8)	0	0	0	14 (7.3)	0
Leukocytes	7 (25.0)	0	17 (8.2)	2 (1.0)	1 (6.7)	0	16 (8.3)	2 (1.0)
Erythrocytes	7 (25.0)	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Reticulocytes	1 (3.6)	3 (10.7)	15 (7.2)	11 (5.3)	3 (20.0)	1 (6.7)	12 (6.3)	10 (5.2)
Platelets	1 (3.6)	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA

FAS = 最大の解析対象集団；N = 集団内の総被験者数；NA = 該当なし；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団

[a] ベースライン来院時に正常値であった被験者数は変動的（15～26 例）であった。3001 試験におけるシフトは、CSR で示されたすべてのシフトの合計となる。「Reference Visit（ベースライン来院）」は 3001 試験では「Baseline（ベースライン来院）」と称した。いずれの試験でもベースライン来院は Day 1 であった。

[b] ベースライン来院時に正常値であった被験者数は変動的（152～176 例）であった。

[c] Week 25 又は試験終了来院時に測定。

注：割合は各群の被験者数に基づく。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Tables 14.3.4.2, 14.3.4.3, 14.3.4.4, 14.3.4.5, and 14.3.4.6, Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.8.1.4 and 14.2.8.1.4J.

2.7.4.3.2.2.2　血液生化学検査

3001 試験／維持療法

ベースライン来院時点の正常値から Week 25／試験終了来院時点で低値に変化した項目は、総ビリルビン（2 例、7.1%）であった（表 2.7.4 - 35）。正常値から高値への変化が認められたのは、クレアチンキナーゼ 4 例（14.3%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ各 3 例（10.7%）、血中尿素窒素及びアルカリホスファターゼ各 2 例（7.1%）、LDH 及びビリルビン各 1 例（3.6%）であった。

3003 試験／維持療法

5%超の被験者でベースライン来院時点の正常値から Week 10 時点で高値又は低値に変化した項目は認められなかった（表 2.7.4 - 35）。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

ベースライン来院時点の正常値から Week 10 時点で低値に変化した項目は血中尿素窒素及びハプトグロビン（いずれも 1 例、6.7%）であった（表 2.7.4 - 35）。日本人被験者で正常値から高値に変化した項目は認められなかった。

表 2.7.4 - 35　維持療法：血液生化学検査でのシフト（FAS、3001 試験；PSDS、3003 試験）

	Number (%) of Subjects							
	Study 3001		Study 3003					
	Overall N = 28		Overall N = 207		Japan N = 15		Non-Japan N = 192	
Analyte	Normal [a] to Low [c]	Normal [a] to High [c]	Normal [b] to Low at Week 10	Normal [b] to High at Week 10	Normal [b] to Low at Week 10	Normal [b] to High at Week 10	Normal [b] to Low at Week 10	Normal [b] to High at Week 10
Bilirubin	2 (7.1)	1 (3.6)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Indirect Bilirubin	NA	NA	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
Creatinine	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)
Creatine Kinase	0	4 (14.3)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Blood Urea Nitrogen	0	2 (7.1)	3 (1.4)	2 (1.0)	1 (6.7)	0	2 (1.0)	2 (1.0)
Lactate Dehydrogenase	0	1 (3.6)	3 (1.4)	2 (1.0)	0	0	3 (1.6)	2 (1.0)
Alkaline Phosphatase	0	2 (7.1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Alanine Aminotransferase	0	3 (10.7)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Aspartate Aminotransferase	0	3 (10.7)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Haptoglobin	NA	NA	3 (1.4)	4 (1.9)	1 (6.7)	0	2 (1.0)	4 (2.1)

FAS = 最大の解析対象集団；N = 集団内の被験者数；NA = 該当せず；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団

[a] ベースライン来院時に正常値であった被験者数は変動的（18～25 例）であった。3001 試験におけるシフトは、CSR に示されたすべてのシフトの合計となる。「Reference Visit（ベースライン来院）」は 3001 試験では「Baseline（ベースライン来院）」と称した。いずれの試験でもベースライン来院は Day 1 であった。

[b] ベースライン来院時に正常値であった被験者数は変動的（159～196 例）であった。

[c] Week 25 又は試験終了来院時に測定。

注：割合は各群の被験者数に基づく。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 14.3.4.9 and IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.8.2.4 and 14.2.8.2.4J.

2.7.4.3.2.3 臨床的に重要な個々の異常

2.7.4.3.2.3.1 血液学的検査

3001 試験／維持療法

血液学的検査値異常のほとんどは、すべてのヘモグロビン値異常を含め、治験責任医師によって臨床的に意味がないと判断された（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.4.7）。臨床的に意味のある血液学的検査値異常が報告された項目は、好中球（19 例）、単球（13 例）、好塩基球（10 例）、白血球（8 例）、網状赤血球（6 例）、好酸球（3 例）、リンパ球（2 例）、赤血球、ヘマトクリット及び血小板（いずれも 1 例）であった。臨床的に意味があり、治験責任医師によって臨床的に重要であると判断された 4 例の白血球減少症が有害事象として報告された（2.7.4.3.1.1.6 項）。

3003 試験／維持療法

3003 試験では、基準範囲を下回る又は上回る血液学的検査値の変化のうち、治験責任医師によって臨床的に意味があると判断されたものを有害事象として電子症例報告書に記録した（2.7.4.3.1.1.6 項）。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

日本人被験者で有害事象として報告された臨床検査値異常を 2.7.4.3.1.1.6 項に示す。

2.7.4.3.2.3.2 血液生化学検査

3001 試験／維持療法

臨床的に意味のある血液生化学検査値異常が報告された項目は、クレアチンキナーゼ（17 例）、LDH（14 例）、血中尿素窒素（11 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（10 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（10 例）、アルカリホスファターゼ（3 例）、ビリルビン（3 例）及びクレアチニン（2 例）であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.4.10）。臨床的に意味があり、治験責任医師によって臨床的に重要であると判断された 1 件の高ビリルビン血症が有害事象として報告された（2.7.4.3.1.1.6 項）。

3003 試験／維持療法

3003 試験では、基準範囲を下回る又は上回る血液生化学検査値の変化のうち、治験責任医師によって臨床的に意味があると判断されたものを有害事象として記録した（2.7.4.3.1.1.6 項）。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

3003 試験では、基準範囲を下回る又は上回る血液生化学検査値の変化のうち、治験責任医師によって臨床的に意味があると判断されたものを有害事象として記録した（2.7.4.3.1.1.6 項）。

2.7.4.3.3 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.3.3.1 バイタルサイン

3001 試験／維持療法

バイタルサイン（拡張期／収縮期血圧、心拍数及び体温）を試験来院別に 5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.3.6.1 に要約する。

ベースライン来院（Day 1）時点からの一貫した又は臨床的に意味のある変化は認められなかった。すべての試験来院時点において、投与前からの変化量の平均値及び中央値は、いずれの検査項目でも低かった。

3003 試験／維持療法

バイタルサイン（拡張期／収縮期血圧、心拍数及び体温）を試験来院別に 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.9.1.1 に要約する。

ベースライン来院（スクリーニング）時点からの一貫した又は臨床的に意味のある変化は認められなかった。すべての試験来院において、変化量の平均値及び中央値は、いずれの検査項目でも低かった。2 例（1.0%）に 3 件の発熱の有害事象が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.1.1 及び 14.2.7.2.2.1）。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

地域別のバイタルサインは評価しなかった。

2.7.4.3.3.2 身体所見

3001 試験／維持療法

ベースライン来院（スクリーニング）時点及び試験終了来院時点の身体検査の結果を被験者別に 5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.10.1 に示す。ほとんどの所見は基礎疾患によるものであった。ベースライン来院時点からの臨床的に意味のある変化を有害事象として記録した。

3003 試験／維持療法

IgPro10 再安定化期間のベースライン来院（Day 1）時点に臨床的に意味のある身体所見が認められた場合は既往歴に記録した（2.7.4.1.3.1.3 項）。試験終了来院時にベースライン来院時点からの臨床的に意味のある変化が認められた場合は有害事象として記録した。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

地域別の身体所見は評価しなかった。

2.7.4.3.3.3　心電図

3003 試験／維持療法／日本人被験者

3003 試験では、規制当局の要請に応じ、日本人被験者のみで心電図を記録した。ベースライン来院時点で心電図の異常所見は認められず、Week 10 時点で正常な心電図所見からの異常所見への変化も認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.9.2.1）。

2.7.4.3.3.4　ウイルス学的検査

3001 試験／維持療法

スクリーニング時のウイルス学的検査の結果一覧を 5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.2.2.1 に示す。1 例（被験者 ID：[redacted]）で HIV-1/2 抗体が陽性であった。

3003 試験／維持療法

スクリーニング時のウイルス学的検査の結果一覧を 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.9.1 に示す。1 例（被験者 ID：3800[redacted]）で C 型肝炎ウイルスが陽性であった（Cobas Taqman HCV test, version 2.0, for use with the high pure system [Roche Molecular Systems, Inc.]）。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

ウイルス学的検査で陽性を示した日本人被験者は認められなかった。

2.7.4.3.3.5　妊娠検査

3001 試験／維持療法

スクリーニング時点ですべての妊娠反応が陰性であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.7.6）。

3003 試験／維持療法

スクリーニング時点ですべての妊娠反応が陰性であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.9.2）。

3003 試験／維持療法／日本人被験者

妊娠反応陽性を示した日本人被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.9.2）。

2.7.4.3.4　維持療法における日本人被験者と全体集団の比較（3003 試験）

3003 試験の維持療法では、日本人被験者での有害事象（4 例、28.6%）及び時間的に関連のある有害事象（1 例、7.1%）の発現頻度及び投与当たりの発現率は全体集団よりも低かった（表

2.7.4 - 26)。頭痛を除き、日本人被験者での治験薬と因果関係のある有害事象の投与当たりの発現率に急性期治療と維持療法で意味のある差は認められなかった（日本人被験者では維持療法期間中に頭痛は認められなかった)。

網状赤血球を除き、日本人被験者と全体集団で臨床検査値の変化は同程度であった。網状赤血球がベースライン来院時点の正常値から低値に変化した被験者は、日本人被験者の 3 例（20.0%）に対し、全体集団では 15 例（7.2%）であった（表 2.7.4 - 34)。

結論として、日本人被験者数が少なく、全体集団との比較には限界があるが、安全性評価結果に日本人被験者と全体集団で意味のある差は認められなかった。

2.7.4.4　IgPro10 再安定化期間後の IgPro20／プラセボ継続投与時の安全性成績（3003 試験）

3003 試験の IgPro10 再安定化期間中に CIDP が安定化した被験者は、皮下投与期間に移行し（172 例)、IgPro20 0.2 g/kg bw（57 例)、IgPro20 0.4 g/kg bw（58 例）又はプラセボ（57 例）の投与を 24 週受ける各投与群に無作為に割り付けられた。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 例及びプラセボ 4 例)。

3003 試験の皮下投与期間に移行した 172 例のうち、プラセボ群で 21 例（36.8%）に 52 件の有害事象が発現したのに対し、0.2 g/kg 群では 33 例（57.9%）に 158 件、0.4 g/kg 群では 30 例（51.7%）に 114 件の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 36)。3 つの投与群で報告された有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。

IgPro20 皮下投与期間中に発現した有害事象のほとんどは局所反応の有害事象であった（表 2.7.4 - 37)。局所反応は、MedDRA 高位語の「投与部位反応 NEC」、「注入部位反応」及び「注射部位反応」として報告されたすべての有害事象を含む本質的な仮の SOC とみなした。0.2 g/kg 群で 11 例（19.3%）に 54 件の局所反応の有害事象が発現し（1 例に 30 件の局所反応の有害事象が発現)、0.4 g/kg 群で 17 例（29.3%）に 49 件の局所反応の有害事象が発現した（1 例に 17 件の局所反応の有害事象が発現)（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.3.1H、14.2.7.2.4.1H 及び Listing 16.2.7.1H)。IgPro20 の 2 つの用量群での有害事象の投与当たりの発現率は同程度であった。局所反応の有害事象は、おおむね皮下投与期間の初期の試験来院時点で最も発現頻度が高く、時間とともに減少した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.16.1H)。

治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 10 例（17.5%）に 14 件、0.2 g/kg 群で 17 例（29.8%）に 71 件、0.4 g/kg 群で 20 例（34.5%）に 64 件であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.3.1H 及び 14.2.7.4.4.1H)。

3003 試験の皮下投与期間中に死亡例は認められなかった。6 例に 11 件の重篤な有害事象が発現したが、投与群間で意味のある差は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.10.3H、14.2.7.10.4H、14.2.7.11.3H 及び 14.2.7.11.4H)。プラセボでは 1 例に 1 件、IgPro20 0.2 g/kg bw では 3 例に 5 件、IgPro20 0.4 g/kg bw では 2 例に 5 件の重篤な有害事象が発現した。治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は 0.2 g/kg 群で発現したアレルギー性皮膚炎のみであ

り、また唯一の特に注目すべき有害事象でもあった（下記参照）。IgPro20 0.2 g/kg bw の投与を受けた同一被験者で発現した 2 件の事象（医療機器関連感染及び骨折による偽関節）以外の重篤な有害事象の転帰は回復であった。医療機器関連感染及び骨折による偽関節の重篤な有害事象の転帰は後遺症を残して回復であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.4.2H）。

3003 試験の皮下投与期間中に発現した特に注目すべき有害事象は、IgPro20 0.2 g/kg bw で発現した 1 件のアレルギー性皮膚炎のみであった。この事象は、IgPro20 と因果関係のある重篤な有害事象であり、転帰は回復であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.9.3H、14.2.7.9.4H 及び Listing 16.2.7.4.1H）。皮下投与期間中に、溶血、無菌性髄膜炎症候群又は血栓性事象の有害事象は認められなかった。

ベースラインと比較して、皮下投与期間中に血液学的検査値及び血液生化学検査値の中央値及び範囲に意味のある経時的変化は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.8.1.2H 及び 14.2.8.2.2H）。同様に、評価した臨床検査値又はバイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 12.2.5）。規制当局の要請に応じ、日本人被験者のみで心電図を記録した。安全性解析対象集団（SDS）に含まれる日本人被験者 11 例に試験終了来院時点で異常所見は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.9.2.2H）。

3003 試験の皮下投与期間における安全性成績の詳細は、5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 12.2 を参照のこと。

3003 試験／皮下投与期間／日本人被験者

3003 試験の IgPro10 再安定化期間中に CIDP が安定化した日本人被験者は、皮下投与期間に移行し（11 例）、IgPro20 0.2 g/kg bw（3 例）、IgPro20 0.4 g/kg bw（4 例）又はプラセボ（4 例）の投与を 24 週受ける各投与群に無作為に割り付けられた。

日本人被験者では、プラセボ群で 3 例（75.0%）に 9 件の有害事象が発現したのに対し、0.2 g/kg 群では 1 例（33.3%）に 35 件、0.4 g/kg 群では 2 例（50.0%）に 18 件の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 36）。3 つの投与群で報告された有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。

IgPro20 皮下投与期間中に発現した有害事象のほとんどは局所反応の有害事象であった。0.2 g/kg 群で 1 例（33.3%）（被験者 ID : 3920[redacted]）に 30 件の局所反応の有害事象が発現し、0.4 g/kg 群で 1 例（25.0%）（被験者 ID : 3920[redacted]）に 17 件の局所反応の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 37）。局所反応の有害事象はいずれも軽度であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR, Listing 16.2.7.1H）。

日本人被験者での治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 2 例（50.0%）に 3 件、0.2 g/kg 群で 1 例（33.3%）に 34 件、0.4 g/kg 群で 2 例（50.0%）に 18 件であった（表 2.7.4 - 36）。

プラセボ群で日本人被験者 1 例に 1 件の重篤な有害事象（被験者 ID：3920[redacted]、単径ヘルニア）が発現したが、転帰は回復であった（表 2.7.4 - 36 及び 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.4.1H）。

日本人被験者で、特に注目すべき有害事象は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1H）。

規制当局の要請に応じ、日本人被験者のみで心電図を記録した。SDS に含まれる日本人被験者 11 例に試験終了来院時点で心電図の異常所見は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.9.2.2H）。

有害事象の発現頻度に日本人被験者と全体集団で意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4 - 36　IgPro20 皮下投与期間：有害事象が発現した被験者及び有害事象発現率の概要（SDS、3003 試験）

	Overall						Japan					
	Placebo		0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20		Placebo		0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20	
Category	Subjects (%) N = 57	AEs (Rate) N = 1514[a]	Subjects (%) N = 57	AEs (Rate) N = 2007[a]	Subjects (%) N = 58	AEs (Rate) N = 2218[a]	Subjects (%) N = 4	AEs (Rate) N = 110[a]	Subjects (%) N = 3	AEs (Rate) N = 112[a]	Subjects (%) N = 4	AEs (Rate) N = 100[a]
Any AE	21 (36.8)	52 (0.034)	33 (57.9)	158 (0.079)	30 (51.7)	114 (0.051)	3 (75.0)	9 (0.082)	1 (33.3)	35 (0.313)	2 (50.0)	18 (0.180)
Mild	18 (31.6)	34 (0.022)	31 (54.4)	130 (0.065)	25 (43.1)	88 (0.040)	3 (75.0)	8 (0.073)	1 (33.3)	35 (0.313)	2 (50.0)	18 (0.180)
Moderate	11 (19.3)	17 (0.011)	13 (22.8)	22 (0.011)	9 (15.5)	20 (0.009)	1 (25.0)	1 (0.009)	0	0	0	0
Severe	1 (1.8)	1 (0.001)	4 (7.0)	6 (0.003)	3 (5.2)	6 (0.003)	0	0	0	0	0	0
Local Reactions [b]	4 (7.0)	7 (0.005)	11 (19.3)	54 (0.027)	17 (29.3)	49 (0.022)	0	0	1 (33.3)	30 (0.268)	1 (25.0)	17 (0.170)
Any SAE	1 (1.8)	1 (0.001)	3 (5.3)	5 (0.002)	2 (3.4)	5 (0.002)	1 (25.0)	1 (0.009)	0	0	0	0
Causally related AEs	10 (17.5)	14 (0.009)	17 (29.8)	71 (0.035)	20 (34.5)	64 (0.029)	2 (50.0)	3 (0.027)	1 (33.3)	34 (0.304)	2 (50.0)	18 (0.180)
Temporally associated AEs	19 (33.3)	37 (0.024)	29 (50.9)	115 (0.057)	25 (43.1)	88 (0.040)	3 (75.0)	6 (0.055)	1 (33.3)	33 (0.295)	2 (50.0)	18 (0.180)
AEs leading to withdrawal of investigational product	0	0	1 (1.8)	1 (< 0.001)	2 (3.4)	6 (0.003)	0	0	0	0	0	0
AEs leading to subject discontinuation	0	0	1 (1.8)	1 (< 0.001)	1 (1.7)	3 (0.001)	0	0	0	0	0	0
AEs leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

AE = （試験治療下で発現した）有害事象；N = 集団内の総被験者数／総投与回数；MedDRA = 国際医薬用語集；NEC = 他に分類されない；PT = 基本語；SAE = 重篤な有害事象；SC = 皮下（の）；SDS = 安全性解析対象集団；SOC = 器官別大分類

[a] 投与回数

[b] MedDRA 高位語の「投与部位反応 NEC」、「注入部位反応」及び「注射部位反応」に含まれるすべての報告された有害事象を本質的な仮の SOC である「局所反応」に分類した。

注：「AE rate（有害事象発現率）」は投与当たりの有害事象件数を意味する。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.7.1.5.1H, 14.2.7.1.7.1H, 14.2.7.2.3.1H, 14.2.7.2.4.1H, 14.2.7.13.7H, 14.2.7.13.8H, and 2.7.4.27J.

表 2.7.4 - 37　IgPro20 皮下投与期間：被験者の 4%超に発現した有害事象（SDS、3003 試験）

	全体						日本					
	プラセボ		0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20		プラセボ		0.2 g/kg IgPro20		0.4 g/kg IgPro20	
SOC PT	被験者数（%） N = 57	件数（有害事象発現率） N = 1514[a]	被験者数（%） N = 57	件数（有害事象発現率） N = 2007[a]	被験者数（%） N = 58	件数（有害事象発現率） N = 2218[a]	被験者数（%） N = 4	件数（有害事象発現率） N = 110[a]	被験者数（%） N = 3	件数（有害事象発現率） N = 112[a]	被験者数（%） N = 4	件数（有害事象発現率） N = 100[a]
全有害事象	21 (36.8)	52 (0.034)	33 (57.9)	158 (0.079)	30 (51.7)	114 (0.051)	3 (75.0)	9 (0.082)	1 (33.3)	35 (0.313)	2 (50.0)	18 (0.180)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (10.5)	10 (0.007)	16 (28.1)	60 (0.030)	18 (31.0)	52 (0.023)	0	0	1 (33.3)	30 (0.268)	1 (25.0)	17 (0.170)
疲労	1 (1.8)	1 (< 0.001)	5 (8.8)	5 (0.002)	0	0	0	0	0	0	0	0
局所反応[b]	4 (7.0)	7 (0.005)	11 (19.3)	54 (0.027)	17 (29.3)	49 (0.022)	0	0	1 (33.3)	30 (0.268)	1 (25.0)	17 (0.170)
注入部位紅斑	0	0	5 (8.8)	11 (0.005)	10 (17.2)	28 (0.013)	0	0	1 (33.3)	6 (0.054)	1 (25.0)	17 (0.170)
注入部位腫脹	2 (3.5)	2 (0.001)	5 (8.8)	8 (0.004)	6 (10.3)	8 (0.004)	0	0	1 (33.3)	2 (0.018)	0	0
注入部位硬結	1 (1.8)	1 (< 0.001)	2 (3.5)	10 (0.005)	3 (5.2)	3 (0.001)	0	0	1 (33.3)	9 (0.080)	0	0
注入部位熱感	0	0	0	0	3 (5.2)	3 (0.001)	0	0	0	0	0	0
注入部位疼痛	2 (3.5)	2 (0.001)	3 (5.3)	15 (0.007)	2 (3.4)	2 (< 0.001)	0	0	1 (33.3)	13 (0.116)	0	0
感染症および寄生虫症	8 (14.0)	11 (0.007)	13 (22.8)	18 (0.009)	6 (10.3)	9 (0.004)	2 (50.0)	2 (0.018)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (1.8)	1 (< 0.001)	4 (7.0)	6 (0.003)	2 (3.4)	2 (< 0.001)	1 (25.0)	1 (0.009)	0	0	0	0
上気道感染	2 (3.5)	2 (0.001)	3 (5.3)	3 (0.001)	2 (3.4)	2 (< 0.001)	0	0	0	0	0	0
尿路感染	3 (5.3)	3 (0.002)	1 (1.8)	1 (< 0.001)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (7.0)	4 (0.003)	10 (17.5)	14 (0.007)	6 (10.3)	7 (0.003)	0	0	0	0	0	0
関節痛	1 (1.8)	1 (< 0.001)	3 (5.3)	4 (0.002)	1 (1.7)	1 (< 0.001)	0	0	0	0	0	0
背部痛	1 (1.8)	1 (< 0.001)	3 (5.3)	4 (0.002)	1 (1.7)	1 (< 0.001)	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	1 (1.8)	1 (< 0.001)	3 (5.2)	3 (< 0.001)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	4 (7.0)	6 (0.004)	6 (10.5)	9 (0.004)	6 (10.3)	7 (0.003)	1 (25.0)	1 (0.009)	0	0	0	0
頭痛	2 (3.5)	2 (0.001)	4 (7.0)	5 (0.002)	4 (6.9)	4 (0.002)	1 (25.0)	1 (0.009)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.5)	2 (0.001)	7 (12.3)	16 (0.008)	3 (5.2)	4 (0.002)	1 (25.0)	1 (0.009)	0	0	0	0
転倒	0	0	3 (5.3)	8 (0.004)	1 (1.7)	1 (< 0.001)	0	0	0	0	0	0

AE = （試験治療下で発現した）有害事象；N = 集団内の総被験者数／総投与回数；PT = 基本語；SC = 皮下（の）；SDS = 安全性解析対象集団；SOC = 器官別大分類

[a] 投与回数

[b] 本質的な仮の SOC である「局所反応」に分類した PT は「一般・全身障害および投与部位の状態」には含めなかった。

注：本表には各 SOC の少なくとも 1 つの PT がいずれかの投与群の全体集団の被験者の 4%超に発現した場合に SOC 別及び PT 別に事象を示した。地域別のデータは全体集団のカットオフデータに基づき本表に加えた。
注：「有害事象発現率」は投与当たりの有害事象件数を意味する。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.7.2.3.1H, 14.2.7.2.4.1H, 14.2.7.2.3.2.1H, and 14.2.7.2.4.2.1H.

2.7.4.5　IgPro10 による救済治療期間の安全性成績

IgPro10 救済治療期間中、治験実施計画書の改訂 3 以降に組み入れた被験者には、導入用量として 2 g/kg bw の IgPro10 を 1 回投与（急性期治療）し、その後維持用量として 1 g/kg bw の IgPro10 を 3 週ごとに最長 9 週投与（維持療法）した。治験実施計画書の改訂 3 以前に組み入れた被験者には、急性期治療として導入用量の 2 g/kg bw の IgPro10 を投与した。上記のような違いがあるため、IgPro10 救済治療期間の安全性成績は、急性期治療と維持療法を分けていない。

2.7.4.5.1　有害事象

2.7.4.5.1.1　有害事象の解析

2.7.4.5.1.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.5.1.1.1.1　有害事象の概要

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

RSDS では、17 例（28.3%）に 39 件の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 38 及び 2.7.4.5.1.1.1.2 項）。9 例（15.0%）に 18 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象が発現し（2.7.4.5.1.1.1.3 項）、11 例（18.3%）に 20 件の時間的に関連のある有害事象が発現した（2.7.4.5.1.1.1.4 項）。ほとんどの被験者における有害事象は軽度又は中等度であった。1 例（1.7%）に 3 件の重度の有害事象が発現した（2.7.4.5.1.1.1.5 項）。

2 例（3.3%）に 4 件の重篤な有害事象が発現した（2.7.4.5.1.1.3 項）。いずれの重篤な有害事象も治験薬と因果関係のある事象ではなく、1 件が時間的に関連のある事象であった。試験中止に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.5.1.1.4 項）。IgPro10 救済治療期間中に死亡例は認められなかった。

表 2.7.4 - 38　IgPro10 救済治療期間：有害事象が発現した被験者及び有害事象発現率の概要（RSDS、3003 試験）

AE Category	Subjects (%) N = 60	AEs (Rate) N = 274 [a]
Any AEs	17 (28.3)	39 (0.142)
Mild	16 (26.7)	27 (0.099)
Moderate	4 (6.7)	9 (0.033)
Severe	1 (1.7)	3 (0.011)
Any serious AE	2 (3.3)	4 (0.015)
Causally related SAEs	0	0
Temporally associated SAEs	1 (1.7)	1 (0.004)
Causally related AEs	9 (15.0)	18 (0.066)
Temporally associated AEs (within 72 hours) [b]	11 (18.3)	20 (0.0730)
AEs leading to subject discontinuation [c]	0	0
AEs leading to withdrawal of IgPro10	0	0
AEs leading to death	0	0

AE = 有害事象；N = 集団内の総被験者数／総投与回数；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団；SAE = 重篤な有害事象

[a] 投与回数
[b] 原資料の表及びリストに「temporally related（時間的に関連あり）」と報告された。
[c] 原資料の表及びリストに「AEs leading to study discontinuation（試験中止に至った有害事象）」と報告された。
注：「AE rate（有害事象発現率）」は投与当たりの有害事象件数を意味する。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.7.1.9H, 14.2.7.1.11H, 14.2.7.11.5H, and 14.2.7.13.11H; Listings 16.2.7.4.1H and 16.2.5.3H.

IgPro10 救済治療期間の急性期治療及び維持療法の有害事象の概要を 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.9H に示す。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

RSDS では、日本人被験者 5 例中 4 例（80.0%）に 6 件の非重篤な有害事象が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 2.7.4.10J）。日本人被験者 3 例（60.0%）に 4 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象（貧血、頭痛、静脈炎及び血管炎）が発現し、3 例（60.0%）に 3 件の時間的に関連のある有害事象（血管炎、頭痛及び胃痛）が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 2.7.4.10J 及び 16.2.7.7H）。有害事象はいずれも軽度であった。

IgPro10 救済治療期間では、日本人被験者に死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。試験中止に至った有害事象も認められなかった。有害事象はいずれも IgPro10 救済治療期間の急性期治療期間中に発現した。

2.7.4.5.1.1.1.2 有害事象

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

RSDS では、60 例中 17 例（28.3%）に 39 件の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 39）。有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、胃腸障害（6 例、10.0%）、次いで神経系障害（5 例、8.3%）であった。他の SOC での有害事象はいずれも被験者の 5%以下で発現した。

最も発現頻度の高い有害事象（PT）は、頭痛（4 例、6.7%、6 件）、悪心（4 例、6.7%、4 件）及び溶血（2 例、3.3%、2 件）であった（表 2.7.4 - 39）。他の有害事象はいずれも 1 例に発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.5H 及び 14.2.7.2.6H）。

発現頻度の高い有害事象のうち、発現までの時間の中央値が最も短かったのは頭痛（8.8 時間）であり、次いで悪心（19.7 時間）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.6.3H）。

表 2.7.4 - 39 IgPro10 救済治療期間：被験者の 2%超に発現した有害事象（RSDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数（%） N = 60	件数（有害事象発現率） N = 274 [a]
全有害事象	17 (28.3)	39 (0.142)
胃腸障害	6 (10.0)	8 (0.029)
悪心	4 (6.7)	4 (0.015)
神経系障害	5 (8.3)	7 (0.026)
頭痛	4 (6.7)	6 (0.022)
血液およびリンパ系障害	3 (5.0)	3 (0.011)
溶血	2 (3.3)	2 (0.007)

AE = 有害事象；N = 集団内の総被験者数／総投与回数；PT = 基本語；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団；SOC = 器官別大分類
[a] 投与回数
注：本表には各 SOC の少なくとも 1 つの PT がいずれかの投与群の被験者の 2%超に発現した場合に SOC 別及び PT 別に事象を示した。
「有害事象発現率」は投与当たりの有害事象件数を意味する。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.7.2.5H and 14.2.7.2.6H.

有害事象の投与当たりの発現率は、急性期治療（0.203）と比べて救済治療（0.039）で低かった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.6H）。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

RSDS では、日本人被験者 4 例（80.0%）に 6 件の有害事象が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 2.7.4.10J）。血管障害の SOC（2 例、40.0%、1 件の静脈炎の有害事象及び 1 件の血管炎の有害事象）を除き、他の SOC での有害事象はいずれも 1 例以下に発現した。各有害事象はいずれも 1 例に発現した。

2.7.4.5.1.1.1.3 治験薬と因果関係のある有害事象

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

RSDS では、9 例（15.0%）に 18 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象が発現した（表 2.7.4 - 40）。治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、神経系障害（4 例、6.7%）、胃腸障害及び血液およびリンパ系障害（各 3 例、5.0%）であった。他の SOC での治験薬と因果関係のある有害事象はいずれも被験者の 5%未満で発現した。

最も発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象（PT）は、頭痛（4 例、6.7%、6 件）、悪心（3 例、5.0%、3 件）及び溶血（2 例、3.3%、2 件）であった（表 2.7.4 - 40）。他の治験薬と因果関係のある有害事象はいずれも 1 例に発現した。

急性期治療と維持療法の間で、治験薬と因果関係のある有害事象の投与当たりの発現率に意味のある差は認められなかった（表 2.7.4 - 28 及び表 2.7.4 - 40）。

表 2.7.4 - 40　IgPro10 救済治療期間：被験者の 2%超に発現した治験薬と因果関係のある有害事象（RSDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数（%） N = 60	件数（有害事象発現率） N = 274 [a]
治験薬と因果関係のある全有害事象	9 (15.0)	18 (0.066)
神経系障害	4 (6.7)	6 (0.022)
頭痛	4 (6.7)	6 (0.022)
胃腸障害	3 (5.0)	3 (0.011)
悪心	3 (5.0)	3 (0.011)
血液およびリンパ系障害	3 (5.0)	3 (0.011)
溶血	2 (3.3)	2 (0.007)

AE = 有害事象；N = 集団内の総被験者数／総投与回数；PT = 基本語；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団；SOC = 器官別大分類

[a] 投与回数

注：被験者に同じ PT の有害事象が 2 件以上発現した場合、最も因果関係が高かった事象のみを当該被験者の有害事象として集計した。本表には各 SOC の少なくとも 1 つの PT がいずれかの投与群の被験者の 2%超に発現した場合に SOC 別及び PT 別に事象を示した。

注：「有害事象発現率」は投与当たりの有害事象件数を意味する。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.7.4.5H and 14.2.7.4.6H.

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

日本人被験者 3 例（60.0%）に 4 件の治験薬と因果関係のある有害事象（貧血、頭痛、静脈炎及び血管炎）が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 2.7.4.10J）。治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、血管障害（2 例、40.0%）であった。他の治験薬と因果関係のある有害事象はいずれも 1 例以下に発現した。

2.7.4.5.1.1.1.4　時間的に関連のある有害事象

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

RSDS では、11 例（18.3%）に 20 件の時間的に関連のある有害事象が発現した（表 2.7.4 - 41）。時間的に関連のある有害事象の発現頻度が最も高い SOC は、神経系障害（5 例、8.3%）及び胃腸障害（5 例、8.3%）、次いで皮膚および皮下組織障害（2 例、3.3%）及び血管障害（2 例、3.3%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.5.5H）。他の SOC での時間的に関連のある有害事象はいずれも被験者の 2%未満で発現した。

最も発現頻度の高い時間的に関連のある有害事象（PT）は、頭痛（4 例、6.7%、5 件）及び悪心（3 例、5.0%、3 件）であった（表 2.7.4 - 41）。他の時間的に関連のある有害事象はいずれも被験者の 2%未満で発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.5.5H 及び 14.2.7.5.6H）。

表 2.7.4 - 41　IgPro10 救済治療期間：被験者の 2%超に発現した時間的に関連のある（因果関係に関わらず投与後 72 時間以内に発現した）有害事象（RSDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数（%） N = 60	件数（有害事象発現率） N = 274 [a]
時間的に関連のある全有害事象	11 (18.3)	20 (0.073)
神経系障害	5 (8.3)	6 (0.022)
頭痛	4 (6.7)	5 (0.018)
胃腸障害	5 (8.3)	5 (0.018)
悪心	3 (5.0)	3 (0.011)

AE = 有害事象；N = 集団内の総被験者数／総投与回数；PT = 基本語；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団；SOC = 器官別大分類
[a] 投与回数
注：時間的に関連のある有害事象は投与中又は投与終了後 72 時間以内に発現した有害事象であり、原資料の表及びリストには「temporally related（時間的に関連あり）」と報告された。本表には被験者の 2%超に発現した有害事象を SOC 別及び PT 別に示す。
注：「有害事象発現率」は投与当たりの有害事象件数を意味する。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.7.5.5H and 14.2.7.5.6H.

急性期治療と維持療法の間で、時間的に関連のある有害事象の投与当たりの発現率に意味のある差は認められなかった（表 2.7.4 - 18 及び表 2.7.4 - 29）。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

日本人被験者 5 例中 3 例（60.0%）に 3 件の時間的に関連のある有害事象（血管炎、胃痛及び頭痛）が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 2.7.4.10J 及び 16.2.7.7H）。

2.7.4.5.1.1.1.5　重症度別有害事象

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

16 例（26.7%）に 27 件の軽度の有害事象、4 例（6.7%）に 9 件の中等度の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 38）。1 例（1.7%）に 3 件の重度の有害事象が発現した（腹痛、B 細胞性リンパ腫及び肺高血圧症）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.4.1H）。これら 3 件の重度の有害事象はいずれも治験薬と因果関係のない重篤な有害事象であった（2.7.4.5.1.1.3 項）。B 細胞性リンパ腫及び肺高血圧症の転帰は未回復であり、腹痛の転帰は回復であった。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

日本人被験者 4 例（80.0%）に 6 件の軽度の有害事象が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 2.7.4.10J）。

2.7.4.5.1.1.2　死亡

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

3003 試験の IgPro10 救済治療期間では死亡例は認められなかった（表 2.7.4 - 38）。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

3003 試験の IgPro10 救済治療期間では日本人被験者に死亡例は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.3　その他の重篤な有害事象

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

2 例（3.3%）に 4 件の重篤な有害事象が発現した。1 例に失神の重篤な有害事象が発現し、もう 1 例に腹痛、B 細胞性リンパ腫及び肺高血圧症の重篤な有害事象が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.4.1H）。

いずれの重篤な有害事象も IgPro10 と因果関係のある事象ではなかった。失神の事象は IgPro10 と時間的に関連のある事象であったが、追跡調査によって聴神経腫が別の原因であると診断された。失神及び腹痛の転帰は回復であり、B 細胞性リンパ腫及び肺高血圧症の転帰は未回復であった。

IgPro10 救済治療期間中に重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 2.7.6.2.2.9.2.2 項に示す。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

日本人被験者で重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 2.7.4.10J）。

2.7.4.5.1.1.4　被験者の試験中止に至った有害事象

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

被験者の試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4 - 38）。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

日本人被験者で被験者の試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.5　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象の詳細は 2.7.4.1.1.2 項を参照のこと。

2.7.4.5.1.1.5.1　急性全身性過敏症反応

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

急性全身性過敏症反応とされた有害事象が発現した被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.8.5H）。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

急性全身性過敏症反応とされた有害事象が発現した日本人被験者は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.5.2　無菌性髄膜炎症候群

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

無菌性髄膜炎症候群とされた有害事象が発現した被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.8.5H）。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

無菌性髄膜炎症候群とされた有害事象が発現した日本人被験者は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.5.3　溶血

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

2 例（3.3%）に各 1 件の溶血の有害事象が発現した（表 2.7.4 - 42）。いずれの被験者の血液型も A 型であった。これらの有害事象はいずれも IgPro10 と因果関係のある事象であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1H）。いずれも重篤な有害事象ではなかった。1 件は軽度であり、もう 1 件は中等度であった。いずれの被験者も輸血は不要であった。これらの有害事象は IgPro10 救済治療期間終了時までに回復した。

いずれの溶血の有害事象も急性期治療期間中に発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.8.5H）。これら 2 件の溶血の有害事象が発現するまでの時間は、それぞれ 131.4 時間及び 457.5 時間であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1H）。

溶血とされた有害事象の叙述を 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 14.3.3.1.5 に示す。

表 2.7.4 - 42　IgPro10 救済治療期間：特に注目すべき有害事象－溶血障害（RSDS、3003 試験）

Subject ID, Blood Group	PT, Reported Term	Duration (Days)	Seriousness / Severity / Causal Relationship	Action Taken / Outcome	Summary
2760[redacted], A	溶血, Hemolysis grade 2	15 [a]	Non-serious / Moderate / Related	Dose not changed / Recovered / resolved	Five days after the third IgPro10 acute treatment, the subject had a non-serious AE of hemolysis grade 2. The laboratory criteria indicative of hemolysis were decrease in hemoglobin and haptoglobin, and a positive DAT.
8260[redacted], A	溶血, Grade 1 Haemolysis	20.1	Non-serious / Mild / Related	Not applicable/ Recovered / resolved	At Week 3/4, the subject had a non-serious AE of hemolysis grade 1. The laboratory criteria indicative of hemolysis were decreased hemoglobin and haptoglobin.

AE = 有害事象；DAT = 直接抗グロブリン試験；PT = 基本語；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団
[a] 日付のみに基づき算出した。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1H; narratives in Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Section 14.3.3.1.5.

3003 試験では、治験責任医師による溶血の有害事象の報告に加え、以下の基準に基づき溶血のエビデンスを評価した：前回の IgPro10 投与以降、出血又は頻回瀉血を原因としない 1 g/dL 超のヘモグロビン減少がみられ、試験治療下での DAT 陽性、かつその他の基準（血清ハプトグロビンの正常値下限を下回る減少、LDH の正常値上限を上回る増加、間接又は総ビリルビンの正常値上限を上回る増加など）に 1 つ以上該当する（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Appendix 16.1.9）。

RSDS に含まれる 60 例中 2 例（3.3%）が溶血基準を満たした（表 2.7.4 - 43）。これらの被験者の血液型はいずれも A 型であった。いずれの被験者も、溶血は IgPro10 救済治療期間終了時までに回復した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.8.3.3.3H）。溶血の有害事象が発現した 2 例のうち、溶血基準にも該当したのは 1 例であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.8.1.5.6H）。

表 2.7.4 - 43　IgPro10 救済治療期間：溶血基準に基づく血液型別の溶血症例（RSDS、3003 試験）

	Number (%) of Subjects						
		Blood Group					
			Non-O				
	Overall N = 60	O N = 25	Overall N = 34	A N = 27	B N = 6	AB N = 1	Unknown N = 1
Hemolysis	2 (3.3)	0	2 (5.9)	2 (7.4)	0	0	0
No hemolysis [a]	54 (90.0)	24 (96.0)	29 (85.3)	22 (81.5)	6 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
Insufficient data to evaluate [b]	4 (6.7)	1 (4.0)	3 (8.8)	3 (11.1)	0	0	0

DAT = 直接抗グロブリン試験；N = 被験者数；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団

[a] ベースライン来院のヘモグロビンのデータが欠測であっても、ベースライン来院後の DAT がすべて陰性及び／又はベースライン来院後に基準 B のいずれにも抵触しなければ、被験者を「no hemolysis（溶血なし）」に分類した。

[b] ベースライン来院のヘモグロビンのデータが欠測しており、ベースライン来院後に DAT が 1 回以上陽性となり、ベースライン来院後に基準 B を 1 つ以上満たす場合、又はベースライン来院後の臨床検査値が得られていない場合に、被験者を「insufficient data to evaluate（評価データ不十分）」に分類した。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.8.3.1.3H.

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

3003 試験の IgPro10 救済治療期間中に、溶血の有害事象が発現した日本人被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.2.1H）。日本人被験者 1 例（被験者 ID：3920[redacted]）が IgPro10 救済治療期間中に溶血基準を満たした（詳細は 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.8.1.5.3H）。この症例の転帰は回復であった。

2.7.4.5.1.1.5.4 血栓性事象

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

血栓性事象とされた有害事象が発現した被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.8.5H）。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

血栓性事象とされた有害事象が発現した日本人被験者は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.6 有害事象として報告された臨床検査値異常

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

2 例（3.3%）に 5 件の有害事象として報告された臨床検査値異常が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1H）。2 例以上に発現した事象は認められなかった（表 2.7.4 - 44）。1 例に 4 件の有害事象として報告された臨床検査値異常が発現した。いずれも IgPro10 と因果関係のある中等度の有害事象であり、転帰は回復であった。もう 1 例に 1 件の有害事象として報告された臨床検査値異常が発現したが、IgPro10 と因果関係のない軽度な有害事象であり、転帰は回復であった。

いずれの被験者も溶血基準に該当しなかった。

表 2.7.4 - 44 IgPro10 救済治療期間：有害事象として報告された臨床検査値異常（RSDS、3003 試験）

PT	被験者数（%） N = 60	件数（有害事象発現率） N = 274 [a]
全有害事象	17 (28.3)	39 (0.142)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	1 (0.004)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	1 (0.004)
血中アミラーゼ増加	1 (1.7)	1 (0.004)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.7)	1 (0.004)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	1 (0.004)

AE = 有害事象；N = 集団内の総被験者数／総投与回数；PT = 基本語；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団
[a] 投与回数
注：「有害事象発現率」は投与当たりの有害事象件数を意味する。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 14.2.7.2.5H and 14.2.7.2.6H.

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

日本人被験者に有害事象として報告された臨床検査値異常は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1H）。

2.7.4.5.1.2　IgPro10 救済治療期間の個別の有害事象の叙述

死亡、重篤な有害事象、被験者の試験中止に至った有害事象又は特に注目すべき有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 14.3.3 に示す。

さらに、重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 2.7.6.2.2.9.2.2 項（3003 試験）にも示す。

2.7.4.5.2　臨床検査値

2.7.4.5.2.1　臨床検査値の経時的変化

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

救済治療ベースライン来院時点（IgPro10 救済治療期間の Day 1）の IgPro10 初回投与前、IgPro10 救済治療期間の Day 5（又は最終投与日）における急性期治療最終投与前、Week 4 並びに該当する場合は Week 7、10 及び 13 の時点で、血液学的検査値及び血液生化学検査値を評価した。

治験期間を通して、救済治療ベースライン来院から Week 10 又は 13（救済治療期間終了時）の時点及び救済治療ベースライン来院から中間の来院時点までの間、血液学的検査値及び血液生化学検査値の中央値及び範囲に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.8.1.3H 及び 14.2.8.2.3H）。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

地域別の血液学的検査値及び血液生化学検査値は評価しなかった。

2.7.4.5.2.2　個別の被験者の変化

2.7.4.5.2.2.1　血液学的検査

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

救済治療ベースライン来院（IgPro10 救済治療期間の Day 1 の IgPro10 投与前）時点の正常値からその後の評価で低値に変化した項目のうち、発現頻度が 10%超であったのは、白血球（8 例、13.3%）であった。正常値から高値に変化した項目のうち、発現頻度が 7%超であったのは、網状赤血球（9 例、15.0%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.8.1.6H）。IgPro10 救済治療期間中に有害事象として報告された臨床検査値異常を 2.7.4.5.1.1.6 項に示す。有害事象として報告されたものを除き、これらの変化は臨床的に意味のあるものではなかった（2.7.4.5.1.1.6 項）。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

地域別の血液学的検査値の変化は評価しなかった。

2.7.4.5.2.2.2 血液生化学検査

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

5%超の被験者で救済治療ベースライン来院（IgPro10 救済治療期間の Day 1 の IgPro10 投与前）時点の正常値からその後の評価で高値又は低値に変化した項目は認められなかった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.8.2.6H）。IgPro10 救済治療期間中に有害事象として報告された臨床検査値異常を 2.7.4.5.1.1.6 項に示す。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

地域別の血液生化学検査値の変化は評価しなかった。

2.7.4.5.3 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.5.3.1 バイタルサイン

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

バイタルサイン（拡張期／収縮期血圧、心拍数及び体温）を試験来院別に 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.9.1.3H に要約する。救済治療ベースライン来院（IgPro10 救済治療期間の Day 1）時点からの一貫した又は臨床的に意味のある変化は認められなかった。すべての試験来院時点において、変化量の平均値及び中央値は、いずれの検査項目でも低値であった。1 例（1.7%）に 1 件の失神の有害事象が発現し、1 例（1.7%）に 1 件の肺高血圧症の有害事象が発現した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.7.1H）。いずれも重篤な有害事象であった。これらの被験者の叙述 2.7.6.2.2.9.2.2 項に示す。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

地域別のバイタルサインは評価しなかった。

2.7.4.5.3.2 身体所見

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

救済治療期間の試験終了来院時点で確認された救済治療ベースライン来院（IgPro10 救済治療期間の Day 1）時点からの臨床的に意味のある変化を有害事象として記録した（2.7.4.5.1.1.6 項）。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

地域別の身体所見は評価しなかった。

2.7.4.5.3.3 心電図

3003 試験の IgPro10 救済治療期間では心電図の記録を行わなかった。

2.7.4.5.3.4 ウイルス学的検査

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

スクリーニング時のウイルス学的検査の結果一覧を 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.9.1H に示す。IgPro10 救済治療期間にウイルス学的検査で陽性を示した被験者は認められなかった。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

ウイルス学的検査で陽性を示した日本人被験者は認められなかった。

2.7.4.5.3.5 妊娠検査

3003 試験／IgPro10 救済治療期間

スクリーニング時点の妊娠反応はすべて陰性であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listing 16.2.9.2H）。IgPro10 救済治療期間中に妊娠の報告はなかった。

3003 試験／IgPro10 救済治療期間／日本人被験者

妊娠反応陽性を示した日本人被験者は認められなかった。

2.7.4.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.6.1 内因性要因

3003 試験の部分集団解析を行い、CIDP 治療における IgPro10 の安全性に対する内因性要因の影響を評価した。

2.7.4.6.1.1 年齢層別

3003 試験／急性期治療

急性期治療では 150 例が 18 歳以上 65 歳以下の被験者の部分集団（低年齢層）、57 例が 65 歳超の被験者の部分集団（高年齢層）に分類された（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.1.1.1J）。

高年齢層の部分集団と比較して、低年齢層の部分集団でより多くの被験者が有害事象を発現した（低年齢層の部分集団での 52 例［34.7%］に 115 件［投与当たりの有害事象発現率 : 0.246］のに対し、高年齢層の部分集団では 12 例［21.1%］に 25 件［投与当たりの有害事象発現頻度 : 0.144］）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.1.1.1J 及び 14.2.7.1.3.1.1J）が、これらの違いは主に、高年齢層の部分集団では 5 例（8.8%）に 5 件の頭痛が発現したのに対し、低年齢層の部分集団では 24 例（16.0%）に 30 件の頭痛が発現したことに起因していた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.1.1.1J 及び 14.2.7.2.2.1.1J）。

同様の傾向が治験薬と因果関係のある有害事象でも認められた。高年齢層の部分集団と比較して、低年齢層の部分集団でより多くの被験者が治験薬と因果関係のある有害事象を発現した（低年齢層の部分集団での 36 例[24.0%]に 66 件に対し、高年齢層の部分集団では 6 例[10.5%]に 25 件）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.1.1.1J 及び 14.2.7.4.2.1.1J）が、これらの違いは主に、高年齢層の部分集団では 2 例（3.5%）に 2 件の治験薬と因果関係のある頭痛が発現したのに対し、低年齢層の部分集団では 17 例（11.3%）に 22 件の治験薬と因果関係のある頭痛が発現したことに起因していた。

3003 試験／維持療法

維持療法では 145 例が低年齢層の部分集団、56 例が高年齢層の部分集団に分類された（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.1.1.1J）。

急性期治療と同様、高年齢層の部分集団と比較して、低年齢層の部分集団でより多くの被験者が有害事象を発現した（低年齢層の部分集団での 60 例［41.4%］に 114 件［投与当たりの有害事象発現率：0.161］に対し、高年齢層の部分集団では 17 例［30.4%］に 30 件［投与当たりの有害事象発現頻度:0.111］）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.1.1.1J 及び 14.2.7.1.3.1.1J）が、これらの違いは主に、高年齢層の部分集団では 3 例（5.4%）に 4 件の頭痛が発現したのに対し、低年齢層の部分集団では 10 例（6.9%）に 14 件の頭痛が発現したことに起因していた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.1.1.1J 及び 14.2.7.2.2.1.1J）。

同様の傾向が治験薬と因果関係のある有害事象でも認められたが、これらの違いは主に、高年齢層の部分集団では 1 例（1.8%）に 2 件の頭痛が発現したのに対し、低年齢層の部分集団では 6 例（4.1%）に 9 件の頭痛が発現したことに起因していた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.1.1.1J 及び 14.2.7.4.2.1.1J）。

急性期治療及び維持療法で、この他に年齢に起因した意味のある違いは認められなかった。

2.7.4.6.1.2 性別

3003 試験／急性期治療

急性期治療では、男性被験者と比較して、女性被験者により多くの有害事象を発現した（女性被験者での 27 例［35.5%］に 67 件［投与当たりの有害事象発現率：0.263］に対し、男性被験者では 37 例[28.2%]に 73 件[投与当たりの有害事象発現頻度:0.189]）（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.1.1.2J 及び 14.2.7.1.3.1.2J）。

3003 試験／維持療法

急性期治療と同様、男性被験者と比較して、女性被験者により多くの有害事象を発現した（女性被験者での 31 例［41.9%］に 57 件［投与当たりの有害事象発現率：0.156］に対し、男性被

験者では 46 例[36.2%]に 87 件[投与当たりの有害事象発現頻度:0.142])(5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.1.1.1.2J 及び 14.2.7.1.3.1.2J)。

急性期治療及び維持療法で、この他に性別に起因した意味のある違いは認められなかった。

2.7.4.6.2　外因性要因

2.7.4.6.2.1　地域別

日本人被験者と非日本人被験者の比較結果は臨床的安全性の各項に示す。

2.7.4.6.2.2　治験実施計画書の改訂 3 前後（3003 試験）

3003 試験の IgPro10 再安定化期間について、治験実施計画書の改訂 3 以前に組み入れた被験者と改訂 3 以降に組み入れた被験者の安全性成績を比較する部分集団解析を実施した。安全性上の問題は特に認められなかった。

IgPro10 再安定化期間に、治験実施計画書の改訂 3 以前に組み入れた被験者の 5%以上に発現した有害事象は、頭痛（17 例、16.3%)、悪心及び鼻咽頭炎（いずれも 8 例、7.7%）並びに発疹（6 例、5.8%）であった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.1.1.3J)。治験実施計画書の改訂 3 以降に組み入れた被験者の 5%以上に発現した有害事象は頭痛（17 例、16.5%）のみであった。いずれの部分集団でも被験者の 5%以上に発現した治験薬と因果関係のある有害事象は、頭痛（治験実施計画書の改訂 3 以前 : 7 例、6.7%、治験実施計画書の改訂 3 以降 : 14 例、13.6%）のみであった（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.1.1.3J)。

日本人被験者

日本人被験者はいずれも治験実施計画書の改訂 3 以降に組み入れた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.4.2.2J)。

2.7.4.6.3　薬物相互作用

正式な薬物－IgPro10 相互作用試験は実施していない。

2.7.4.6.4　妊娠及び授乳時の使用

妊婦、授乳婦又は妊娠を予定している女性は IgPro10 の試験には組み入れなかった。3001 試験及び 3003 試験において IgPro10 の投与を受けた被験者での妊娠の報告はなかった。

2.7.4.6.5　過量投与

3001 試験及び 3003 試験では、IgPro10 を過量投与した症例の報告はなかった。

2.7.4.6.6　薬物乱用

IgPro10 又は他の IVIG 製剤の乱用の可能性については記載しなかった。IVIG 製剤の薬理学的特性に基づく乱用の可能性を示すエビデンスはない。

2.7.4.6.7　離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象効果については検討していない。IVIG 製剤の薬理学的特性から、これらはいずれも予想されない。

2.7.4.6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

IgPro10 又は他の IVIG 製剤が車の運転能力や機械操作能力を妨げる、あるいは精神機能を損なうことを示すエビデンスはない。

2.7.4.7　市販後データ

2.7.4.7.1　IgPro10 のすべての適応症におけるデータ

既承認の適応症（原発性及び／又は続発性免疫不全症候群に対する補充療法並びに原発性免疫性血小板減少症、ギラン・バレー症候群、川崎病及び CIDP に対する免疫調節［米国以外］）に関する IgPro10（Privigen）の市販後安全性プロファイルについては、市販後 9 年間にわたりその特性が明らかにされてきた。この間（2017 年 5 月 31 日まで）に、IgPro10 が [redacted] g（標準用量を 30 g と想定して投与 [redacted] 回分）供給された。2017 年 5 月 31 日時点で、世界中から、IgPro10 と因果関係及び／又は時間的に関連のある有害事象の疑いの自発的症例報告が累計 6295 例、CSL ベーリング社のファーマコビジランスデータベースに報告された。これらの症例報告及び IgPro10 のクラスエフェクトに基づき IgPro10 の特定されたリスクは、無菌性髄膜炎、溶血、過敏症／アナフィラキシー反応、血栓塞栓症及び急性腎不全である。同様に、IgPro10 の潜在的リスクは、輸血関連急性肺障害及び感染性病原体伝播の可能性である。

2.7.4.7.2　CIDP に関連するデータ

CIDP の適応症では、CSL ベーリング社のファーマコビジランスデータベースで 449 例の症例報告が確認された。これらの報告には、Privigen 及び販売名不明の IVIG 製剤が含まれる。

449 例の症例報告で 1372 件の有害事象が報告された。これら 1372 件の有害事象のうち、727 件が重篤であり、645 件が非重篤であった。最も発現頻度の高い有害事象（20 件以上）は、頭痛（95 件）、悪寒（45 件）、発疹（45 件）、悪心（39 件）、薬効欠如（32 件）、発熱（29 件）、そう痒症（26 件）、呼吸困難（23 件）、嘔吐（23 件）、湿疹（21 件）、四肢痛（21 件）及び蕁麻疹（20 件）であった。

これらの症例報告に記載されていた転帰は、不明／報告なし（164 例）、回復（188 例）、未回復（43 例）、軽快（36 例）、死亡（7 例）、後遺症を残して回復（6 例）及び治療により回復（5

例）であった。転帰が死亡であった 7 例の症例報告（成人及び高齢患者）のうち、4 例は情報が不十分であったため評価できなかった。これら以外の 3 例（いずれも血栓塞栓症、うち 1 例では腎不全も報告された）は IgPro10 と関連があるかもしれないと判断された。IgPro10 の特定されたリスクとしての血栓塞栓症に関する情報は 2.7.4.7.3 項に記載する。

2.7.4.7.3　IgPro10 の特定されたリスク

無菌性髄膜炎

CIDP の適応症において、Privigen 及び販売名不明の IVIG 製剤に関連する無菌性髄膜炎の症例が 17 例（成人 13 例、高齢者 3 例及び小児 1 例）報告された。3 例は、腰椎穿刺及び臨床検査値の分析によって確認された。これら 17 例のうち、3 例は情報が不十分であったため評価できず、14 例は因果関係のある事象と判断された。ほとんどの症例の転帰は回復であった。報告された症例は無菌性髄膜炎及び IVIG 投与に関する最新の知見と一致するものであり、これらの症例から新たな安全性上の問題は認められなかった。

溶血

CIDP の適応症において、Privigen 及び販売名不明の IVIG 製剤に関連する溶血の症例が 24 例（成人 20 例、高齢者 1 例及び年齢不明 3 例）報告された。これら 24 例のうち、4 例は情報が不十分であったため評価できず、20 例は CSL ベーリング社によって IgPro10 と因果関係のある事象と判断された。転帰が死亡であった症例は認められなかった。ほとんどの症例の転帰は回復であった。データが得られた患者のほとんどは、溶血発現のリスク因子を 1 つ以上有する患者であった。リスク因子には、高用量の Privigen（2 g/kg bw 以上）、O 型以外の血液型及び基礎的な炎症状態があった。CIDP 患者で報告された溶血の症例は、基礎的な炎症状態及び O 型以外の血液型の患者における高用量投与によって説明できると考えられた。これらは Privigen を含む IVIG 製剤の既知の溶血リスク因子である。これらの症例から新たな安全性上の問題は認められなかった。

免疫性血小板減少性紫斑病を有する患者に対する溶血の市販後試験

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

過敏症／アナフィラキシー反応

CIDP の適応症において、Privigen 及び販売名不明の IVIG 製剤に関連する過敏症の症例が 113 例（成人 61 例、高齢者 48 例及び年齢不明 4 例）報告された。これらの 113 例のうち 7 例がアナフィラキシー反応であった（MedDRA 標準検索式の「Anaphylactic Reaction（狭域）」に基づく）。これら 7 例のアナフィラキシー反応の報告のうち、2 例では IVIG 製剤に対するアレルギー反応の既往歴が報告され、1 例では併用被疑薬（他社の IVIG 製剤）が報告された。これら 7 例のアナフィラキシー反応のうち 5 例は、時間的に密接な関連性があり、生物学的／薬理学的に妥当であり、他に事象を説明できる理由がなく、アナフィラキシーに一致する治療が行われたことから、CSL ベーリング社によって IgPro10 と因果関係があると判断された。6 例目については、妥当な時間的関連性が示唆されており（具体的な記載なし）、再投与後にアレルギー反応が陽性であり、2 回目の投与後には重症度が高まった。この患者は、過去に他の IgG 製剤を使用した際にも同様の反応が認められたことから、アレルギー素因を有するとみられた。7 例目は情報が不十分であったために評価することができなかった。ほとんどの症例の転帰は回復であった。これらの症例から新たな安全性上の問題は特定されなかった。

血栓塞栓症

CIDP の適応症において、Privigen 及び販売名不明の IVIG 製剤に関連する血栓塞栓症の症例が 26 例（成人 18 例、高齢者 7 例及び小児 1 例）報告された。これらの 26 例に以下を含む 33 件の血栓塞栓症が発現した：肺塞栓症（11 例）、深部静脈血栓症（5 例）、血栓症（3 例）、脳血管発作（2 例）、四肢不全麻痺（2 例）並びに急性心筋梗塞、冠動脈バイパス、塞栓症、不全片麻痺、虚血性脳卒中、頚静脈血栓症、ラクナ梗塞、網膜静脈血栓症、血栓性静脈炎及び一過性脳虚血発作（各 1 例）。

これらの患者のほとんどに血栓塞栓症発現のリスク因子が認められた。これらのリスク因子には、高齢（60 歳以上）、現喫煙者又は喫煙歴、不動、冠動脈疾患、悪性腫瘍、バイパス手術の既往歴、高血圧、肥満、高脂血症、糖尿病、旅行、血栓塞栓症の既往歴、併用薬（ステロイド療法など）及び赤血球増加症があった。

ほとんどの症例の転帰は回復であったが、3 例の転帰が死亡であった。1 例では、喫煙歴とともに、併用被疑薬と IVIG 使用歴によって血栓塞栓症を説明できると判断された。2 例目では、血栓塞栓症発現のリスク因子として、高齢、肥満、高血圧、静脈瘤及びステロイド療法が確認された。3 例目（本症例では急性腎不全も報告された）は、高齢で、糖尿病及び心血管疾患を併発しており、これらが血栓塞栓症のリスク因子と考えられた。さらに、アセチルサリチル酸及びクロピドグレルが併用されており、これらは頭蓋内出血のリスクに関連する要因であった。

これらの血栓塞栓症の症例から新たな安全性上の問題は認められなかった。

急性腎不全

CIDP の適応症において、急性腎不全の症例が 4 例（成人 3 例及び高齢者 1 例）報告された。

1 例は溶血に関連した腎不全であった。この症例は男性であり、40 g/日の Privigen を 4 日間に分割して投与した後、溶血性貧血及び急性腎不全が発現した。転帰は不明であった。

他の 3 例のうち 1 例は糖尿病及び心血管疾患を有する患者であった。急性腎不全に加えて、血栓塞栓症（心血管事故）が報告された。いずれの事象も妥当な時間的関連性が認められた（最終投与の 5 日後）。ただし、この患者の合併症は、急性腎不全及び血栓塞栓症のいずれのリスク因子でもあった点に注意が必要である。この患者の転帰は死亡であった。

2 例目では、急性腎不全に加えて、大球性貧血が発現した。妥当な時間的関連性が認められた（Privigen 投与開始後 1 週と 6 日の時点で急性腎不全が発現した）が、既存の動脈性高血圧は、急性腎不全のリスク因子であった。この患者は、その後（膜性糸球体腎炎をふまえて）ネフローゼ症候群と診断された。基礎疾患である CIDP は、本事象のリスク因子又はもう 1 つの原因と考えられた。大球性貧血は、アザチオプリンの併用（安全性参照情報での既知のリスク）によって引き起こされたと考えられる。ただし、事象発現時点でこの治療が継続されていたか否かは不明である。報告時点では、転帰は未回復であった。急性腎損傷が報告された 3 例目は、時間的関連性、患者の既往歴及び用量に関する情報が十分に得られなかったため、この症例を評価することはできなかった。

これらの症例から新たな安全性上の問題は認められなかった。

2.7.4.7.4　IgPro10 の潜在的なリスク

輸血関連急性肺障害

CIDP の適応症において、Privigen 又は販売名不明の IVIG 製剤に関連する輸血関連急性肺障害の症例は CSL ベーリング社に報告されなかった。

感染性病原体伝播の可能性

CIDP の適応症において、Privigen に関連する感染性病原体伝播の疑いの症例が 7 例 CSL ベーリング社に報告された。これらはいずれも、感染性病原体伝播が確認された症例ではなかった。これらの症例報告において、製品の品質の問題を示すエビデンスは確認されなかった。IVIG 投与後、患者の血液中で様々な受動伝達抗体が一過性に増加する場合がある。

2.7.4.8　安全性成績の総括

3001 試験及び 3003 試験の安全性データから、IgPro10 は CIDP 患者に急性期治療及び維持療法として静脈内投与した場合に安全であり、忍容性も良好であることが示された。また、その安全性プロファイルは、IgPro10 を含む市販の IVIG 製剤の既承認添付文書と同様であった。

3001 試験では 28 例で IgPro10 の安全性を評価した。28 例全例が急性期治療を受け、26 例が維持療法を受けた。3003 試験では IgPro10 を 1 回以上投与した 207 例全例で安全性を評価した（3003 試験の IgPro10 再安定化期間）。207 例のうち 201 例が維持療法を受けた。

3001 試験では試験期間中に 259 回の投与が行われ（急性期治療 73 回、維持療法 186 回）、3003 試験では IgPro10 再安定化期間中に 1620 回（急性期治療 642 回、維持療法 978 回）の投与が行われた。3003 試験の IgPro10 救済治療期間中には 60 例に 274 回の IgPro10 の投与が行われた。

急性期治療

3001 試験の急性期治療期間中、14 例（50.0%）に 36 件の有害事象が発現し、3003 試験の IgPro10 再安定化期間の急性期治療期間中には 64 例（30.9%）に 140 件の有害事象が発現した。

3001 試験では、13 例（46.4%）に 27 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象が発現し、14 例（50.0%）に 30 件の IgPro10 と時間的に関連のある（すなわち IgPro10 との因果関係に関わらず IgPro10 の投与中又は投与終了後 72 時間以内に発現した）有害事象が発現した。3003 試験の IgPro10 再安定化期間中には 42 例（20.3%）に 78 件の治験薬と因果関係のある有害事象が発現し、52 例（25.1%）に 108 件の時間的に関連のある有害事象が発現した。

いずれの試験でも急性期治療期間で最も発現頻度の高い有害事象は頭痛であった（3001 試験では 7 例［25.0%］、3003 試験の再安定化期間では 29 例［14.0%］）。3001 試験で次いで発現頻度の高い有害事象は無力症及び高血圧であった。他の有害事象はいずれも被験者の 10%未満で発現した。3003 試験で次いで発現頻度の高い有害事象は悪心であった。3003 試験での他の有害事象はいずれも被験者の 2.5%未満で発現した。いずれの試験でも、ほぼすべての有害事象が軽度又は中等度であった。重度の有害事象が発現した被験者は、3001 試験で 1 例（3.6%）、3003 試験の再安定化期間で 3 例（1.4%）であった。

いずれの試験の急性期治療でも、最も発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象は頭痛であった（3001 試験は 7 例［25.0%］、3003 試験の再安定化期間中は 19 例［9.2%］）。3001 試験で次いで発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象は無力症及び高血圧であった。他の治験薬と因果関係のある有害事象はいずれも被験者の 10%未満で発現した。3003 試験では、頭痛以外の治験薬と因果関係のある有害事象はいずれも被験者の 3%未満に発現した。

3001 試験又は 3003 試験の IgPro10 再安定化期間に死亡例は認められなかった。3001 試験の急性期治療では 3 例（10.7%）に各 1 件の重篤な有害事象が発現し、このうち 2 件（溶血 2 件）は IgPro10 と因果関係のある事象であった。3003 試験の急性期治療では 3 例（1.4%）に各 1 件の重篤な有害事象が発現し、このうち 2 件（片頭痛及び発疹）は IgPro10 と因果関係のある事象であった。これらの試験での重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。

3001 試験では、急性期治療期間中に 2 例に各 1 件の被験者の試験中止に至った有害事象が発現した。いずれの有害事象（溶血 2 件）も重篤な有害事象であり、IgPro10 と因果関係のある事

象であった。3003 試験の急性期治療期間には被験者の試験中止に至った有害事象は認められなかった。

特に注目すべき有害事象とは、IVIG 製剤の過去の臨床試験及び市販後調査で繰り返し発現した有害事象であった。3001 試験の急性期治療期間中には 2 例（7.1%）に各 1 件の溶血の有害事象（重度 1 件及び軽度 1 件）が発現し、3003 試験の急性期治療期間中には 5 例（2.4%）に各 1 件の溶血の有害事象（重度 1 件、中等度 1 件及び軽度 3 件）、1 例に 1 件の溶血性貧血の有害事象（軽度）が発現した。これら以外の急性期治療期間中の特に注目すべき有害事象（発疹及び表在性血栓性静脈炎）は、3003 試験では各 1 例に発現した。3001 試験の急性期治療期間中には他の特に注目すべき有害事象は認められなかった。

維持療法

3001 試験の維持療法期間には 20 例（71.4%）に 72 件の有害事象が発現し、3003 試験の IgPro10 再安定化期間の維持療法期間には 77 例（38.3%）に 144 件の有害事象が発現した。

3001 試験では、11 例（39.3%）に 22 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象が発現し、16 例（57.1%）に 36 件の IgPro10 と時間的に関連のある（すなわち IgPro10 との因果関係に関わらず IgPro10 の投与中又は投与終了後 72 時間以内に発現した）有害事象が発現した。3003 試験の IgPro10 再安定化期間中には 28 例（13.9%）に 37 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象が発現し、49 例（24.4%）に 77 件の IgPro10 と時間的に関連のある有害事象が発現した。

3001 試験の維持療法期間で最も発現頻度の高い有害事象は、四肢痛及び頭痛（いずれも 5 例、17.9%）であった。次いで発現頻度の高い有害事象は白血球減少症及び高血圧であった。他の有害事象はいずれも被験者の 10%未満で発現した。3003 試験の維持療法期間で最も発現頻度の高い有害事象は頭痛（13 例、6.5%）であった。他の有害事象はいずれも被験者の 5%未満で発現した。いずれの試験でも、ほぼすべての有害事象が軽度又は中等度であった。維持療法期間に重度の有害事象が発現した被験者は、3001 試験で 1 例（3.6%）、3003 試験で 4 例（2.0%）であった。

いずれの試験でも、維持療法期間で最も発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象は頭痛であった（3001 試験は 4 例［14.3%］、3003 試験の IgPro10 再安定化期間は 7 例［3.5%］）。3001 試験で次いで発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象は高血圧及び白血球減少症であった。他の治験薬と因果関係のある有害事象はいずれも被験者の 5%未満で発現した。3003 試験では、頭痛以外の治験薬と因果関係のある有害事象はいずれも被験者の 3%未満で発現した。

3001 試験又は 3003 試験の再安定化期間中に死亡例は認められなかった。3001 試験の維持療法期間に、1 例（3.6%）に 1 件の憩室炎の重篤な有害事象が発現したが、IgPro10 との因果関係は認められなかった。3003 試験の維持療法期間には 8 例（4.0%）に各 1 件の重篤な有害事象が発現し、これら 8 件のうち 5 件（拡張期血圧上昇、CIDP、過敏症、肺塞栓症及び呼吸不全）が

治験薬と因果関係のある事象であった。いずれの試験でも、これらの重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。

3001 試験の維持療法期間中、被験者の試験中止に至った有害事象は認められなかった。3003 試験では、4 例に各 1 件の被験者の試験中止に至った有害事象（肺塞栓症、腎不全、呼吸不全及び頭痛）が発現した。このうち 2 件（肺塞栓症及び呼吸不全）が重篤な有害事象であり、いずれも IgPro10 と因果関係のある事象であった。

特に注目すべき有害事象とは、IVIG 製剤の過去の臨床試験及び市販後調査で繰り返し発現した有害事象であった。3001 試験の維持療法期間中、溶血の有害事象が発現した被験者は認められなかった。3003 試験では 3 例（1.5%）に各 1 件の溶血の有害事象（軽度 2 件、重度 1 件）が発現した。これら以外の維持療法期間に発現した 2 件の特に注目すべき有害事象（過敏症及び肺塞栓症）は、3003 試験で各 1 例に発現した。

3003 試験の IgPro10 再安定化期間中に、14 例（6.8%）が溶血基準（3003 試験のみで解析、急性期治療と維持療法を併合）を満たし、そのほとんど（14 例中 11 例）は O 型以外の血液型であった。これら 14 例中 12 例の溶血は、IgPro10 再安定化期間終了時までに回復した。溶血／溶血性貧血の有害事象が発現した 8 例のうち溶血基準を満たしたのは 2 例のみであり、また溶血を示唆している可能性のある臨床検査値異常が有害事象として報告された 14 例のうち溶血基準を満たしたのは 1 例のみであった。このことから、溶血基準を満たした被験者のほとんどで臨床症状が認められなかったことが示される。有害事象として又は溶血基準に基づき溶血がみられた被験者のうち、臨床的介入が必要であった被験者は認められなかった。

急性期治療及び維持療法での日本人被験者

有害事象の発現頻度に日本人被験者と全体集団で意味のある差は認められなかった。よって、全体集団と比較して、日本人被験者で新たな安全性の問題は認められない。

IgPro10 再安定化期間後の IgPro20 の継続投与（3003 試験）

3003 試験の皮下投与期間の IgPro20 投与中には全身性の有害事象の発現率が低かった。これにより、3001 試験及び 3003 試験の IgPro10 再安定化期間を超える長期にわたって CIDP 患者に IgG を投与した場合の、長期安全性を裏付けるエビデンスが示された。3003 試験の皮下投与期間の IgPro20 投与中に予測できない全身性の有害事象は認められなかった（2.7.6.2 項）。

日本人被験者での IgPro20 の継続投与

有害事象の発現頻度に日本人被験者と全体集団で意味のある差は認められなかった。

IgPro10 救済治療期間（3003 試験）

3003 試験の IgPro10 救済治療期間中、17 例（28.3%）に 39 件の有害事象が発現した。また 9 例（15.0%）に 18 件の IgPro10 と因果関係のある有害事象が発現し、11 例（18.3%）に 20 件の IgPro10 と時間的に関連のある有害事象が発現した。

最も発現頻度の高い有害事象は頭痛（4 例、6.7%）、次いで悪心であった。救済治療期間中、他の有害事象はいずれも被験者の 5%未満で発現した。ほぼすべての有害事象は軽度又は中等度であった。1 例（1.7%）に 3 件の重度の有害事象が発現した。

IgPro10 救済治療期間で最も発現頻度の高い治験薬と因果関係のある有害事象は頭痛（4 例、6.7%）、次いで悪心及び溶血であった。他の治験薬と因果関係のある有害事象はいずれも各 1 例に発現した。

3003 試験の IgPro10 救済治療期間に死亡例は認められなかった。2 例（3.3%）に 4 件の重篤な有害事象が発現したが、いずれも治験薬と因果関係のない事象であった。重篤な有害事象うち、2 件（B 細胞性リンパ腫及び肺高血圧症）の転帰は未回復であった。

被験者の試験中止に至った有害事象は認められなかった。

特に注目すべき有害事象とは、IVIG 製剤の過去の臨床試験及び市販後調査で繰り返し発現した有害事象であった。IgPro10 救済治療期間に発現した特に注目すべき有害事象は溶血のみであった。2 例（3.3%）に各 1 件の溶血の有害事象（中等度 1 件、軽度 1 件）が発現した。

IgPro10 救済治療期間に 2 例（3.3%）が溶血基準を満たした。これらの被験者の血液型はいずれも A 型であった。いずれの被験者でも、溶血は IgPro10 救済治療期間終了時までに回復した。溶血の有害事象が発現した 2 例のうち溶血基準を満たしたのは 1 例であった。溶血を反映している可能性のある臨床検査値異常が有害事象として報告された被験者は認められなかった。有害事象として又は溶血基準に基づき溶血がみられた被験者のうち、臨床的介入が必要であった被験者は認められなかった。

日本人被験者での IgPro10 救済治療期間

有害事象の発現頻度に日本人被験者と全体集団で意味のある差は認められなかった。

3001 試験及び 3003 試験での IgPro10 投与時の累積安全性解析

急性期治療期間及び維持療法期間の IgPro10 の安全性プロファイルの追加情報を提供するため、3001 試験（FAS）及び 3003 試験（PSDS）をプールした安全性データ（235 例）を用いて治験薬と因果関係のある有害事象の併合解析を実施した。

併合解析結果は、各試験の結果と一致していた（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.1.1J 及び 14.2.7.4.2.1J）。IgPro10 の投与期間全体（急性期治療及び維持療法）で 2%超の被験者に発現した有害事象は頭痛（29 例、12.3%）、溶血及び悪心（いずれも 9 例、3.8%）、高血圧（6 例、2.6%）並びに無力症（5 例、2.1%）であった。

2.7.4.9　結論

CIDP の適応症での IgPro10 の全体的な安全性プロファイルは、すべての適応症での既知の Privigen の安全性プロファイルと同様であった。CIDP 患者での Privigen 又は販売名不明の IVIG 製剤を含む解析から新たな安全性の問題は特定されなかった。特に注目すべき有害事象（クラスエフェクト、特定されたリスク及び潜在的なリスク）について、CIDP 患者で発現した有害事象は高用量を投与する他の適応症と類似していた。特別な患者集団（日本人、小児又は高齢者）で新たな安全性の問題は特定されなかった。

2.7.4.10　付録

該当なし。

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
2.7.5　参考文献

CSL ベーリング株式会社

- Brannagan TH 3rd. Current treatments of chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathies. Muscle Nerve. 2009;39(5):563-78.
- Desborough MJ, Miller J, Thorpe SJ, Murphy MF, Misbah SA. Intravenous immunoglobulin-induced haemolysis: a case report and review of the literature. Transfus Med. 2014;24(4):219-26.
- EFNS and PNS Joint Task Force 2005. European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. J Peripher Nerv Syst 2005;10(3):220-8.
- EFNS and PNS Joint Task Force 2010. European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. J Peripher Nerv Syst. 2010;15(1):1-9.
- Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(12): CD001797.
- European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). 2010.
- Gaebel K, Blackhouse G, Campbell K, Robertson D, Xie F, Assasi N, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. Open Med. 2010;4(3):e154-66.
- Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al; ICE Study Group. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2008;7(2):136-44.
- Hughes RA. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: the ICE trial. Expert Rev Neurother. 2009;9(6):789-95.
- Japanese Guidelines for CIDP: Clinical practice guideline for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy 2013. Available from: https://www.neurology-jp.org/guidelinem/cidp/sinkei_cidp_2013_02.pdf. Accessed on 01 December 2017.

- Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. Muscle Nerve. 1991;14(11):1103-9.
- Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. N Engl J Med. 2005;352(13):1343-56.
- Kubori T, Mezaki T, Kaji R, Kimura J, Hamaguchi K, Hirayama K, et al. The clinical usefulness of high-dose intravenous immunoglobulin therapy for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy. Brain Nerve (No Shinkei). 1999;51(2):127-35.
- Kuwabara S, Mori M, Misawa S, Suzuki M, Nishiyama K, Mutoh T, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88(10):832-8.
- Léger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Brain. 2001;124(Pt 1):145-53.
- Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2012;78(13):1009-15.
- Report 2014-1US. Simulation of alternative subcutaneous dosing regimens of Hizentra in subjects with primary immunodeficiency. CSL Behring, King of Prussia, PA, USA. 2015.
- Simon HU and Späth PJ. IVIG – Mechanisms of action. Allergy. 2003;58(7):543-52.
- Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — First Revision. European Journal of Neurology 2010, 17(3): 356–363.
- van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, et al. Rasch-built overall disability scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. Neurology. 2011;76(4):337-45.
- Vanhoutte EK, Latov N, Deng C, Hanna K, Hughes RA, Bril V, et al. Vigorimeter grip strength in CIDP: a responsive tool that rapidly measures the effect of IVIG – the ICE study. Eur J Neurol. 2013;20(5):748-55.