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
2.7.6　個々の試験のまとめ

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 5
2.7.6.1　IgPro10_3001 試験（第 III 相試験　評価資料：5.3.5.2 項） 11
2.7.6.1.1　試験方法の概要（3001 試験） 11
2.7.6.1.2　試験の結果 19
2.7.6.1.3　結論 44
2.7.6.2　IgPro20_3003 試験（第 III 相試験　評価資料：5.3.5.2 項） 45
2.7.6.2.1　試験方法の概要（3003 試験） 45
2.7.6.2.2　試験成績 57
2.7.6.2.3　結論 117
2.7.6.3　IgPro10_4001 試験（第 III 相試験　参考資料：5.3.5.4 項） 118
2.7.6.3.1　試験方法の概要（4001 試験） 118

表目次

表 2.7.6 - 1　全臨床試験一覧表 7
表 2.7.6 - 2　試験方法の概要（3001 試験） 11
表 2.7.6 - 3　評価スケジュール（IVIG 治療歴のない被験者）（3001 試験） 15
表 2.7.6 - 4　評価スケジュール（IVIG 治療歴のある被験者）（3001 試験） 17
表 2.7.6 - 5　人口統計学的特性（FAS、3001 試験） 20
表 2.7.6 - 6　原疾患特性：CIDP の診断からの期間（FAS、3001 試験） 21
表 2.7.6 - 7　試験終了来院時の調整 INCAT スコアでのレスポンダー率（FAS、VCS、3001 試験） 21
表 2.7.6 - 8　調整 INCAT スコアの変化量（LOCF）（FAS、3001 試験） 23
表 2.7.6 - 9　利き手の最大握力及びその変化量（FAS、3001 試験） 23
表 2.7.6 - 10　MRC 合計スコア及びその変化量（LOCF）（FAS、3001 試験） 24
表 2.7.6 - 11　IVIG 治療歴の有無別の試験終了来院時における調整 INCAT スコアでのレスポンダー率（FAS、VCS、3001 試験） 25
表 2.7.6 - 12　治療時期別 SOC 別及び PT 別の有害事象（FAS、3001 試験） 26
表 2.7.6 - 13　治療時期別 SOC 別及び PT 別の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有害事象（FAS、3001 試験） 31
表 2.7.6 - 14　治療時期別 SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（FAS、3001 試験） 35
表 2.7.6 - 15　試験方法の概要（3003 試験） 45

表 2.7.6 - 16　スクリーニング期間、IVIG 休薬期間及び IgPro10 再安定化期間の評価スケジュール（無作為化前、3003 試験）.....51
表 2.7.6 - 17　皮下投与期間の評価スケジュール（無作為化後、3003 試験）.....53
表 2.7.6 - 18　皮下投与期間中の CIDP 再発に対する IgPro10 救済治療の評価スケジュール（無作為化後、3003 試験）.....55
表 2.7.6 - 19　人口統計学的特性（3003 試験）.....60
表 2.7.6 - 20　スクリーニング時の原疾患特性（3003 試験）.....61
表 2.7.6 - 21　IgPro10 再安定化期間：最初の改善が認められるまでの時間（PSDS、3003 試験）.....63
表 2.7.6 - 22　IgPro10 再安定化期間:IVIG 休薬期間の結果と比較した CIDP の改善及び CIDP の安定化に関する分析（PSDS、3003 試験）.....64
表 2.7.6 - 23　皮下投与期間:主要有効性評価項目の解析結果及び感度分析結果（3003 試験）.....67
表 2.7.6 - 24　皮下投与期間：INCAT スコアの変化（ITTS、3003 試験）.....69
表 2.7.6 - 25　皮下投与期間：R-ODS パーセンタイルスコアの変化（ITTS、3003 試験）.....70
表 2.7.6 - 26　皮下投与期間：平均握力（利き手）の変化（ITTS、3003 試験）.....70
表 2.7.6 - 27　皮下投与期間：MRC 合計スコアの変化（ITTS、3003 試験）.....71
表 2.7.6 - 28　皮下投与期間：CIDP 再発又はその他の理由による試験中止（主要有効性評価項目）に関する部分集団解析（3003 試験）.....72
表 2.7.6 - 29　IgPro10 救済治療期間：調整 INCAT スコアで最初の改善が認められるまでの時間（RSDS、3003 試験）.....74
表 2.7.6 - 30　IgPro10 再安定化期間：SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（PSDS、3003 試験）.....76
表 2.7.6 - 31　IgPro10 再安定化期間：SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（PSDS、3003 試験）.....80
表 2.7.6 - 32　IgPro10 再安定化期間：SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（PSDS、3003 試験）.....82
表 2.7.6 - 33　IgPro10 救済治療期間：SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（RSDS、3003 試験）.....95
表 2.7.6 - 34　IgPro10 救済治療期間：SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（RSDS、3003 試験）.....96
表 2.7.6 - 35　IgPro10 救済治療期間：SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（RSDS、3003 試験）.....97
表 2.7.6 - 36　皮下投与期間:SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）.....102

表 2.7.6 - 37　皮下投与期間 : SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験） 106
表 2.7.6 - 38　皮下投与期間 : SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験） 108
表 2.7.6 - 39　試験方法の概要（4001 試験） 118

図目次

図 2.7.6 - 1　被験者の内訳（3001 試験） 19
図 2.7.6 - 2　調整 INCAT スコア : Kaplan-Meier 分析に基づく初回反応までの時間（FAS、3001 試験） 22
図 2.7.6 - 3　被験者の内訳（全被験者集団、3003 試験） 58
図 2.7.6 - 4　IVIG 休薬期間及び IgPro10 再安定化期間：平均（SE）INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力（利き手）及び MRC 合計スコア（PSDS、3003 試験） 65
図 2.7.6 - 5　皮下投与期間 : CIDP 再発又はその他の理由による試験中止までの時間（ITTS、3003 試験） 68

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
bw	Body weight	体重
CI	Confidence interval	信頼区間
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
CMAP	Compound muscle action potential	複合筋活動電位
DAT	Direct antiglobulin test	直接抗グロブリン試験
EFNS	European Federation of Neurological Societies	欧州神経学会
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D	EuroQoL 5-Dimension Questionnaire	－
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HRQL	Health-related quality of life	健康関連 quality of life
ICE	IGIV-C CIDP Efficacy	－
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	－
ITP	Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病
ITTS	Intention-to-treat Set	Intention-to-treat 解析対象集団
IV	Intravenous	静脈内（の）
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	Lower limit of normal	正常値下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MRC	Medical Research Council	英国医学研究審議会
PNS	Peripheral Nerve Society	末梢神経学会
PPS	Per-protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PP-PSDS	Per-protocol PSDS	治験実施計画書に適合した無作為化前安全性解析対象集団
PSDS	Pre-randomization Safety Data Set	無作為化前安全性解析対象集団
PT	Preferred Term	基本語
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale	－
RSDS	Rescue Medication Safety Data Set	救済薬安全性解析対象集団
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SC	Subcutaneous	皮下（の）
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
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	－
ULN	Upper limit of normal	正常値上限
VCS	Valid case set	妥当例解析対象集団
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health	－

表 2.7.6 - 1　全臨床試験一覧表

Study Number Status; Report Location	Type of Study	Location of Study Sites (N)	Phase,Study Design	Study Objective(s)	Subject Population; Mean Age (Range)	Product; Route; Dose; Duration
Evaluation Studies						
Study 3001 Completed; Module 5.3.5.2	Efficacy and safety.	Germany (4), France (3), Poland (3), Belgium (2), Finland (1).	Phase 3, prospective, multicenter, single-arm, open-label study.	To demonstrate efficacy and safety of IgPro10 in subjects with CIDP.	Treated: 28 subjects with CIDP (13 IVIG-pretreated, 15 IVIG-untreated). 18 M, 10 F 58.7 (22 to 79) years.	IgPro10 (10% human IgG solution stabilized with 250 mmol/L L-proline, pH 4.8); Intravenous infusion; 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); Treatment duration: 21 weeks.

Study Number Status; Report Location	Type of Study	Location of Study Sites (N)	Phase,Study Design	Study Objective(s)	Subject Population; Mean Age (Range)	Product; Route; Dose; Duration
Study 3003 Completed; Module 5.3.5.2	Efficacy and safety.	Australia (3), Belgium (1), Canada (2), Czech Republic (3), Estonia (2), Finland (1), France (4), Germany (14), Israel (2), Italy (6), Japan (8), Netherlands (3), Poland (1), Spain (3), United Kingdom (2), United States (14).	Phase 3, prospective, multicenter, parallel-group, double-blind, randomized, placebo-controlled study [a].	To determine the efficacy of 2 different doses of IgPro20 (0.2 and / or 0.4 g/kg bw) in the maintenance treatment of CIDP in comparison to placebo.	IgPro10 Restabilization Period: 207 subjects with CIDP (all IVIG-pretreated). 131 M, 76 F 56.5 (25 to 83) years. SC Treatment Period: 172 subjects with CIDP who achieved CIDP stability in IgPro10 Restabilization Period. 110 M, 62 F 56.7 (25 to 83) years.	IgPro10 (10% human IgG solution stabilized with 250 mmol/L L-proline, pH 4.8); Intravenous infusion; Acute treatment [b]: 2 g/kg bw over 2 to 5 consecutive days (Japan: over 5 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); Treatment duration: up to 13 weeks.

Study Number Status; Report Location	Type of Study	Location of Study Sites (N)	Phase,Study Design	Study Objective(s)	Subject Population; Mean Age (Range)	Product; Route; Dose; Duration
					IgPro10 Rescue Period: 60 subjects with CIDP who experienced CIDP relapse in the SC Treatment Period. 40 M, 20 F 53.0 (25 to 77) years.	IgPro20 (20% IgG solution stabilized with 250 mmol/L L-proline and 20 mg/L polysorbate 80); Subcutaneous infusion; Weekly SC infusion of IgPro20 (0.2 g/kg bw and / or 0.4 g/kg bw) or placebo during 1 or 2 consecutive days in 2 sessions; Treatment duration: up to 24 weeks.

Study Number Status; Report Location	Type of Study	Location of Study Sites (N)	Phase, Study Design	Study Objective(s)	Subject Population; Mean Age (Range)	Product; Route; Dose; Duration
Reference Study						
Study 4001 Completed; Module 5.3.5.4	Safety and efficacy.	Bulgaria (3), Romania (11), Serbia (4).	Phase 3 / 4, prospective, multicenter, open-label, single-arm study.	To investigate the specificity of in vivo antibody binding to erythrocytes in 10 subjects with chronic ITP who showed signs of hemolysis and who experienced clinically significant intravascular hemolytic reactions following treatment with IgPro10.	Treated: 57 subjects with chronic ITP; 20 M, 37 F 43.5 (18 to 65) years.	IgPro10 (10% of human IgG); Intravenous infusion; 1 g/kg bw as a single IV infusion on Day 1 or 2 g/kg bw as 2 IV infusions of 1 g/kg bw on Days 1 and 3 (second infusion mandatory in subjects with locally determined platelet count < 50×10^9/L on Day 3, and optional in other subjects); Treatment duration: 1 or 3 days (depending on total dose).

bw = 体重；CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；F = 女性；IgG = 免疫グロブリン G；ITP = 免疫性血小板減少性紫斑病；IV = 静脈内（の）；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；M = 男性；N = 治験実施医療機関数；SC = 皮下（の）

[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）で構成される非盲検の無作為化前期間が含まれた。無作為化前期間の後無作為化後期間に移行し、この期間に被験者を無作為化し、二重盲検下で IgPro20 又はプラセボを投与した。皮下投与期間中に CIDP が再発した被験者には、IgPro20 又はプラセボの投与を中止し、救済薬としての IgPro10 を投与した。

[b] 3003 試験では「loading dose」とされた。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR; Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR; Module 5.3.5.4, IgPro10_4001 CSR.

2.7.6.1　IgPro10_3001 試験（第 III 相試験　評価資料：5.3.5.2 項）

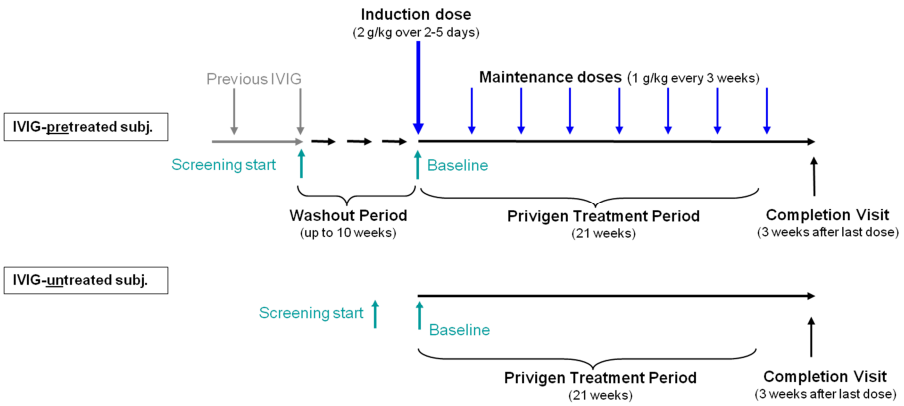
標題：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の治療における Privigen の有効性及び安全性を検討する単群試験

本試験を 3001 試験と呼称する。

2.7.6.1.1　試験方法の概要（3001 試験）

試験方法の概要を表 2.7.6 - 2 に、評価スケジュールを表 2.7.6 - 3 及び表 2.7.6 - 4 に示す。

表 2.7.6 - 2　試験方法の概要（3001 試験）

	内容
試験の目的	CIDP 患者における IgPro10 の有効性及び安全性を検討する。
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	本試験は 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、非盲検、単群試験であった。本試験には静注用人免疫グロブリン（IVIG）での治療歴のある被験者及び IVIG での治療歴のない被験者の組入れを予定した。 IVIG 治療歴のある被験者には、CIDP の増悪（Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale［INCAT］スコアで評価）が認められるまで定期的な IVIG の投与を中止する最長 10 週のウォッシュアウト期間を設定した。ウォッシュアウト期間中に調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上悪化した被験者を IgPro10 の投与に適格とした。 IVIG 治療歴のない被験者はスクリーニング後に直接 IgPro10 投与期間に組み入れた。 すべての被験者に急性期治療として 2 g/kg 体重（bw）の IgPro10 を投与し、その後、維持用量である 1 g/kg bw を 3 週ごとに 7 回投与した。投与期間は計 21 週であったが、最終評価を 3 週後に実施することとしたため、全評価期間は 24 週であった。 
対象	CIDP 被験者
診断及び主な選	ニューロパチーに起因する 2 肢以上での運動神経及び感覚神経障害又は対称

択基準	性に運動神経のみが進行性若しくは再発性に障害され、CIDP と診断された年齢 18 歳以上の男性又は女性。IVIG 治療歴のない患者（2 ヵ月以上にわたり症状が認められる新たに CIDP と診断された患者又は 1 年以上 IVIG の投与を中断しており、本試験への組入れ前 2 ヵ月以内に CIDP 増悪の進行が認められる患者）又は IVIG 治療歴のある患者（直近の 6 ヵ月以内に固定用量［± 20%］の IVIG を 2～6 週間［± 5 日間］の一定の投与間隔で定期的に投与されており、最長 10 週のウォッシュアウト期間に調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上の CIDP 増悪が認められる患者）を適格とした。IVIG 治療歴のない患者では電気生理学的検査などの結果に基づく CIDP の実診断を必要とした。IVIG 治療歴のある患者は過去の診断結果を必要とした。
被験者数	予定組入れ被験者数：30 例 実際の組入れ被験者数：28 例 安全性解析対象集団（SDS）：28 例 最大の解析対象集団（FAS）：28 例 妥当例解析対象集団（VCS）：22 例
治験薬、ロット番号	IgPro10 は濃度 10%の正常ヒト免疫グロブリン G（IgG）の液剤である。包装 ロット番号：[redacted]、[redacted] 及び [redacted]
投与方法	IgPro10 は静脈内投与した。2 g/kg bw（導入用量）を投与後、1 g/kg bw（維持用量）を投与した。すべての被験者に、IgPro10 の導入用量の投与後、維持用量を 3 週ごとに 7 サイクル投与し、投与期間は全体で 21 週であった。 IgPro10 の導入用量である 2 g/kg bw は、1 日最大用量を 1 g/kg bw とし、治験責任医師の判断により Week 1 で連続する 2～5 日に分割して投与した。 IgPro10 の維持用量である 1 g/kg bw は、1 日量として、又は連続する 2 日に分割して 3 週ごと（Week 4、7、10、13、16、19 及び 22）に投与した。
投与期間	急性期治療期間：2～5 日間 維持療法期間：21 週間
併用禁止薬	他の IgG 製剤
有効性評価	主要評価項目： 調整 INCAT スコア（0～10 ポイント） 副次的評価項目： 調整 INCAT スコア、握力（マーチン握力計を使用）及び英国医学研究審議会（MRC）合計スコア（0～80 ポイント）
安全性評価	被験者ごと及び投与ごとの有害事象の頻度、程度及び因果関係、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、血清中 IgG 濃度、バイタルサイン、身体検査、併用薬及びウイルス安全性
統計手法	解析対象集団： - 全被験者集団（Total Set） 全被験者集団は、IgPro10 の投与前に試験を中止した不適格被験者及び IgPro10 の投与を受けなかった適格被験者を含むスクリーニングを受けたすべての被験者で構成された。 - 安全性解析対象集団（SDS） SDS は、IgPro10 の投与を受けたすべての被験者で構成された。IgPro10 の投与が 1 回も記録されていない被験者は SDS から除外した。 - 最大の解析対象集団（FAS）

	治療対象被験者すべてを含む Intention-to-treat（ITT）集団の理想に可能な限り完全に近い解析対象集団を FAS とした。SDS と同様、IgPro10 の投与が 1 回も記録されていない被験者は FAS から除外した。FAS を定義する上で、有効性評価項目の 1 回以上の測定結果を有する被験者と有しない被験者の区別はおこなわなかった。 - 妥当例解析対象集団（VCS） VCS は、FAS のうち重大な治験実施計画書からの逸脱のない、実施計画どおりに試験に参加した被験者で構成された。選択／除外基準からの重大な逸脱、IgPro10 の用量及び投与スケジュールからの重大な逸脱並びに併用禁止薬の投与を含む重大な治験実施計画書からの逸脱は、データベースロック前のデータレビュー検討会で詳細に規定した。治験実施計画書からの逸脱がない場合には、試験を中止した被験者も VCS に含めた。 有効性解析： 主要有効性評価項目は、調整 INCAT スコアでのレスポンダー率とした。レスポンダーは、ベースラインから Week 25 までに「臨床的に意味のある改善」が示された被験者又は IgPro10 の投与開始後に何らかの理由で試験を中止したが、最終試験来院時に「臨床的に意味のある改善」が認められた被験者と定義した。被験者レベルでの「臨床的に意味のある改善」は、調整 INCAT スコア（上肢スコアのみが 1 から 0 ポイントに変化した場合を除外し調整した）の 1 ポイント以上の減少とした。 主要有効性評価項目の検証的主要解析は、単群のレスポンダー率の点推定値及びその両側 95% Wilson スコア信頼区間（CI）の下限値の解析に基づき実施した。95% Wilson スコア CI 下限値と、Hughes らが IGIV-C CIDP Efficacy（ICE）試験で報告した第 1 投与期のプラセボ群のレスポンダー率を対比させた（Hughes et al, 2008）。IgPro10 群のレスポンダー率の両側 95% Wilson スコア CI の下限値が 35%を上回る場合、すなわち、ICE 試験におけるプラセボ群のレスポンダー率（最悪のケース）を上回る場合に、本試験は成功とみなした。 副次的有効性評価項目（INCAT スコア、最大握力及び MRC 合計スコアのベースラインから試験終了来院時又は最終報告値までの変化量及び試験前の IVIG 投与下での最終測定値までの変化量）については、パラメトリック及びノンパラメトリック点推定値並びに CI を算出し探索的に示した。さらに、調整 INCAT スコア及び MRC 合計スコアについては、治療に反応するまでの時間（MRC 合計スコアの場合、ベースラインからの 3 ポイント以上の増加と定義）を Kaplan-Meier 法に基づき探索的に算出した。 以下の部分集団について探索的部分集団解析を実施した。 - IVIG 治療歴のある被験者と IVIG 治療歴のない被験者の比較 - 調整 INCAT スコアでのレスポンダーと非レスポンダーの比較 安全性解析： 安全性評価項目は記述的に解析した。Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）version 13.0 により分類した有害事象（器官別大分類［SOC］及び基本語［PT］）を記述的に示した。
実施国及び	欧州 5 ヵ国 13 施設

実施施設数	
実施期間	最初の被験者の組入れ日：2010 年 12 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：2011 年 11 月 [redacted] 日

表 2.7.6 - 3　評価スケジュール（IVIG 治療歴のない被験者）（3001 試験）

Study Period	Screening	IgPro10 Treatment Period (21 weeks)									Completion Visit
Assessments	Up to 3 weeks before Day 1	W 1		W 4 (±1 d)	W 7 (±1 d)	W 10 (±1 d)	W 13 (±1 d)	W 16 (±1 d)	W 19 (±1 d)	W 22 (±1 d)	W 25 (±1 d)
		Day 1 (Baseline)	Days 2 up to 5								
Informed consent (before any study-specific procedure)	X										
Demographics and medical / surgical history	X										
Inclusion / exclusion criteria	X										
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematology and serum chemistry	X	X			X		X		X		X
Sample for CRP	X										
Sample for IgA level	X										
Blood group determination	X										
Pregnancy test	X										X
Sample for virology	X										X [a]
Physical examination	X										X
Vital signs [b]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Body weight	X	X			X		X		X		
Samples for IgG levels [c]		X	X		X		X		X		X
Adjusted INCAT score	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Maximum grip strength	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
MRC sum score	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Review and record adverse events	X ➡	X ➡	X ➡	X ➡	X ➡	X ➡	X ➡	X ➡	X ➡	X ➡	➡ X
IgPro10 induction (2 g/kg bw) [d]		X	X								
IgPro10 maintenance (1 g/kg bw) [e]				X	X	X	X	X	X	X	

bw = 体重；CRP = C-反応性タンパク質；Ig(A/G) = 免疫グロブリン A／G；INCAT = inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；MRC = 英国医学研究審議会（合計スコア）；W = 試験来院週数

注：スクリーニングの結果はすべて IgPro10 の投与前に得ておかなければならないこととした。別に規定がない限り、評価及び採血は IgPro10 の投与前に実施しなければならないこととした。

[a]　検体は保存しなければならないこととした。

[b] バイタルサインは投与開始時、投与開始後 30 分及び 1 時間の時点、その後は投与終了まで 1 時間ごと、及び投与終了後 1 時間（初回投与のみ）の時点で測定した。
[c] IgG 濃度測定用検体は IVIG の投与前後に採取しなければならないこととした。
[d] 1 日最大用量を 1 g/kg bw とし、合計で IgPro10 2 g/kg bw の導入用量を連続する 2～5 日間で投与しなければならないこととした。バイタルサインの測定及び有害事象を除くすべての評価は IgPro10 の投与前に実施しなければならないこととした。
[e] 3 週ごとに 1 日又は連続する 2 日間で行う IgPro10 の投与は、バイタルサインの測定及び有害事象を除くその他すべての評価の後で実施しなければならないこととした。

表 2.7.6 - 4　評価スケジュール（IVIG 治療歴のある被験者）（3001 試験）

Study Period	Screening/Washout Period/ (up to 10 weeks)		IgPro10 Treatment Period (21 weeks)									Completion Visit
	Start Screening at any time at or after last dose of previous IVIG	At end of last IVIG cycle, then weekly until deterioration [a]	W 1		W 4 (±1 d)	W 7 (±1 d)	W 10 (±1 d)	W 13 (±1 d)	W 16 (±1 d)	W 19 (±1 d)	W 22 (±1 d)	W 25 (±1 d)
Assessments			Day 1 (Baseline) [b]	Days 2 up to 5								
Informed consent (before any study-specific procedure)	X											
Demographics and medical / surgical history	X											
Inclusion / exclusion criteria except deterioration in adjusted INCAT	X											
Inclusion criterion: deterioration in adjusted INCAT during washout		X [a]										
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematology & serum chemistry	X		X			X		X		X		X
Sample for CRP	X											
Sample for IgA level	X											
Blood group determination	X											
Urine pregnancy test	X											X
Sample for virology	X											X [c]
Physical examination	X											X
Vital signs [d]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Body weight	X		X			X		X		X		
Sample for IgG levels [e]			X	X		X		X		X		X
Adjusted INCAT score	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Maximum grip strength	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X
MRC sum score	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X
Review and record adverse events	X ➡	X ➡	X ➡	X ➡	X ➡	X ➡	X ➡	X ➡	X ➡	X ➡	X ➡	➡ X
Last dose of previous IVIG	X											
IgPro10 induction (2 g/kg bw) [f]			X	X								
IgPro10 maintenance (1 g/kg bw) [g]					X	X	X	X	X	X	X	

bw = 体重；CRP = C-反応性タンパク質；Ig(A/G) = 免疫グロブリン A／G；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；MRC = 英国医学研究審議会（合計スコア）；W = 試験来院週数
注：スクリーニングの結果はすべて IgPro10 の投与前に得ておかなければならないこととした。別に規定がない限り、評価及び採血は IgPro10 の投与前に実施しなければならないこととした。

[a] 10 週以内に調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上の悪化が認められなかった被験者は IgPro10 投与期間への参加に不適格とし、試験終了とした（スクリーニング不適格症例）。

[b] Day 1（ベースライン）の来院は、休薬期間中の調整 INCAT スコアの悪化の当日、又は悪化後 2 営業日以内に実施した。

[c] 検体は保存しなければならないこととした。

[d] バイタルサインは投与開始時、投与開始後 30 分及び 1 時間の時点、その後は投与終了まで 1 時間ごと及び投与終了後 1 時間（初回投与のみ）の時点で測定した。

[e] IgG 濃度の測定用検体は IVIG の投与前後に採取しなければならないこととした。

[f] 1 日最大用量を 1 g/kg bw とし、合計で IgPro10 2 g/kg bw の導入用量を連続する 2〜5 日間で投与しなければならないこととした。バイタルサインの測定及び有害事象を除くすべての評価は IgPro10 の投与前に実施しなければならないこととした。

[g] 3 週ごとに 1 日又は連続する 2 日間で行う IgPro10 の投与は、バイタルサインの測定及び有害事象を除くその他すべての評価の後で実施しなければならないこととした。

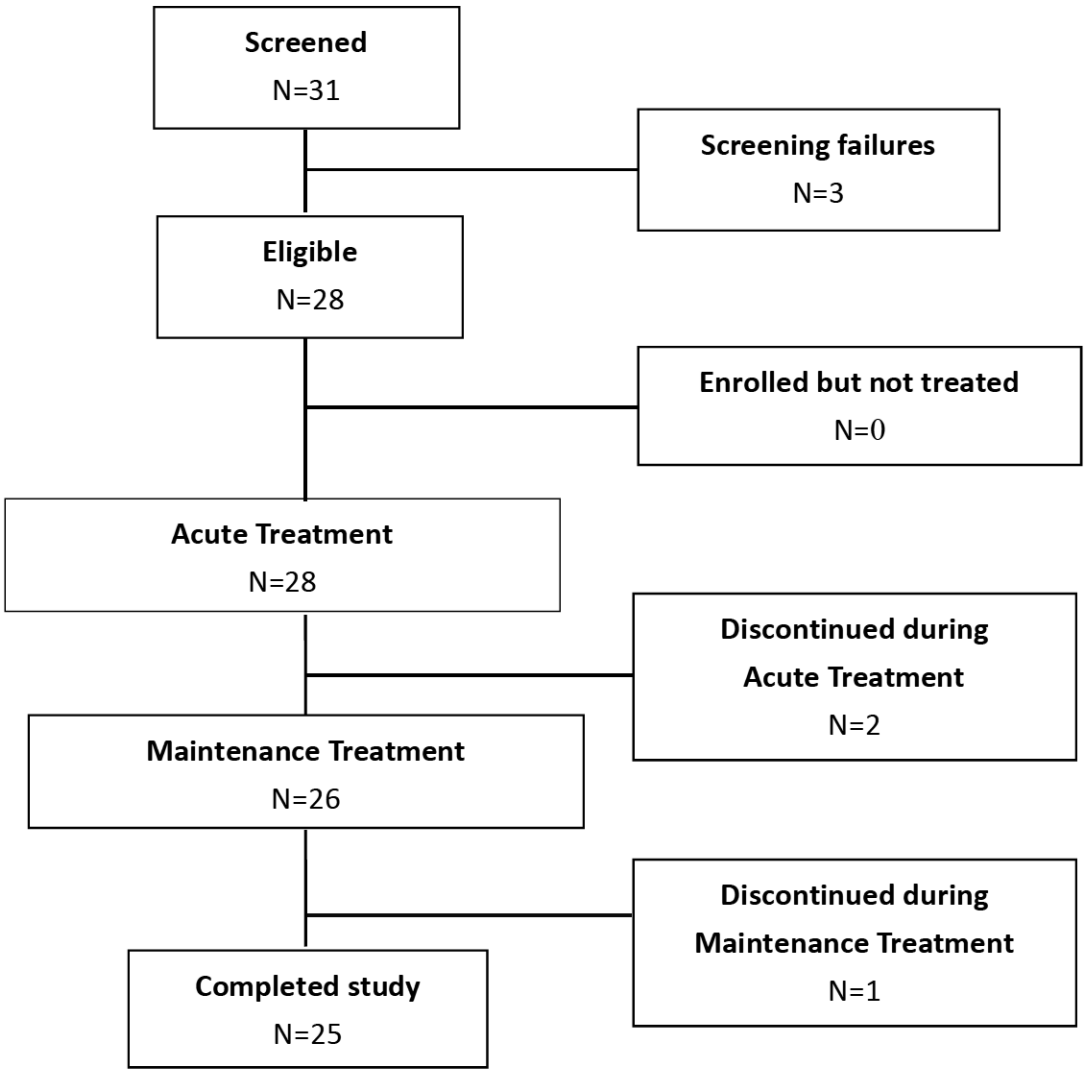
2.7.6.1.2　試験の結果

2.7.6.1.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6 - 1 に示す。

31 例の被験者をスクリーニングし、このうち 28 例が試験に適格となり IgPro10 の投与を受けた。このうち 13 例は IVIG 治療歴があり、15 例は IVIG 治療歴がなかった。2 例が急性期治療期間中に試験を中止し、1 例が維持療法期間中に試験を中止した。残る 25 例が試験を完了した。試験中止の理由は有害事象（被験者 ID：[redacted] 及び [redacted]）及び「その他：治療効果不十分」（被験者 ID：[redacted]）であった。

図 2.7.6 - 1　被験者の内訳（3001 試験）



N = 被験者数
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Figure 1

2.7.6.1.2.2　解析対象集団の内訳

全被験者集団は、スクリーニングを受けた 31 例で構成された。FAS 及び SDS はこのうち 28 例で構成された。VCS は、FAS の被験者のうち重大な治験実施計画書からの逸脱があった 6 例を除外した 22 例で構成された。

2.7.6.1.2.3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

人口統計学的特性を表 2.7.6 - 5 に示す。

FAS は女性 10 例（35.7%）、男性 18 例（64.3%）で構成された。全例が白人であった。年齢の平均値は 58.7 歳（最小値 22 歳、最大値 79 歳）であり、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。

表 2.7.6 - 5　人口統計学的特性（FAS、3001 試験）

Parameter	Number (%) of Subjects N = 28
Sex, n (%)	
Female	10 (35.7)
Male	18 (64.3)
Race, n (%)	
White	28 (100)
Age (years)	
Mean (SD)	58.7 (14.34)
Median (min, max)	58.0 (22, 79)
Weight (kg)	
Mean (SD)	82.3 (16.72)
Median (min, max)	83.0 (50, 118)
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	27.1 (4.38)
Median (min, max)	27.9 (18, 36)
Height (cm)	
Mean (SD)	173.9 (10.27)
Median (min, max)	172.0 (158, 195)

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 = 被験者数；SD = 標準偏差
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 5

原疾患特性（CIDP の診断からの期間）を表 2.7.6 - 6 に示す。

FAS では、23 例（82.1%）が definite CIDP と診断され、5 例（17.9%）が probable CIDP と診断を受けていた。試験組入れ時、多くの被験者（12 例［42.9%］）は 2～10 年の CIDP 罹患期間を有していた。診断からの期間の中央値は 2.12 年（最小値 0.11 年、最大値 13.94 年）であった。

FAS では、13 例（46.4%）が IVIG 治療歴のある、すなわち、試験開始前に定期的な IVIG 投与を受けていた被験者であった。15 例（53.6%）は IVIG 治療歴のない、すなわち、新たに CIDP と診断された（2 ヵ月以上にわたり症状が認められる）被験者又は 1 年以上 IVIG の投与を中断し、試験への組入れ前に（2 ヵ月以内に増悪した）進行性の CIDP を有する被験者であった。

試験前の IVIG 療法には、用時溶解を要する様々な製剤（Sandoglobulin など）又は ready-to-use の製剤（Privigen、Gamunex など）が用いられていた。3 週の投与サイクルで標準化した試験前の IVIG 用量の中央値は 0.50 g/kg bw（最小値 0.3 g/kg bw、最大値 1.1 g/kg bw）であった。

表 2.7.6 - 6　原疾患特性：CIDP の診断からの期間（FAS、3001 試験）

Time Since Diagnosis	Number (%) of Subjects N = 28
≤ 1 year	9 (32.1)
> 1 and ≤ 2 years	4 (14.3)
> 2 and ≤ 10 years	12 (42.9)
> 10 years	3 (10.7)

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
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 8

2.7.6.1.2.4　治療の遵守状況及び投与

本試験期間中、28 例に 259 回（急性期治療期間 73 回、維持療法期間 186 回）IgPro10 を投与した。何らかの理由に起因する減量はなかった。

2.7.6.1.2.5　有効性の結果

2.7.6.1.2.5.1　主要有効性評価項目

試験終了来院時の調整 INCAT スコアでのレスポンダー率を表 2.7.6 - 7 に示す。

FAS では 17 例（60.7%）が IgPro10 の投与に反応した。レスポンダー率の両側 95% Wilson スコア CI の下限値は 42.4%であった。したがって、レスポンダー率の両側 95% Wilson スコア CI の下限値が 35%を上回るという主要目的が達成され、主要評価項目において試験は成功とみなされた。

表 2.7.6 - 7　試験終了来院時の調整 INCAT スコアでのレスポンダー率（FAS、VCS、3001 試験）

Analysis set	N	Number of Responders (Responder Rate [%])	Wilson-Score 95% CI for Responder Rate
FAS	28	17 (60.7)	(42.41, 76.43)
VCS	22	14 (63.6)	(42.95, 80.27)

CI = 信頼区間 ; FAS = 最大の解析対象集団 ; INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale ; N = 集団内の総被験者数；VCS = 妥当例解析対象集団
注：試験終了来院時の測定値は Last Observation Carried Forward（LOCF）値。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 9

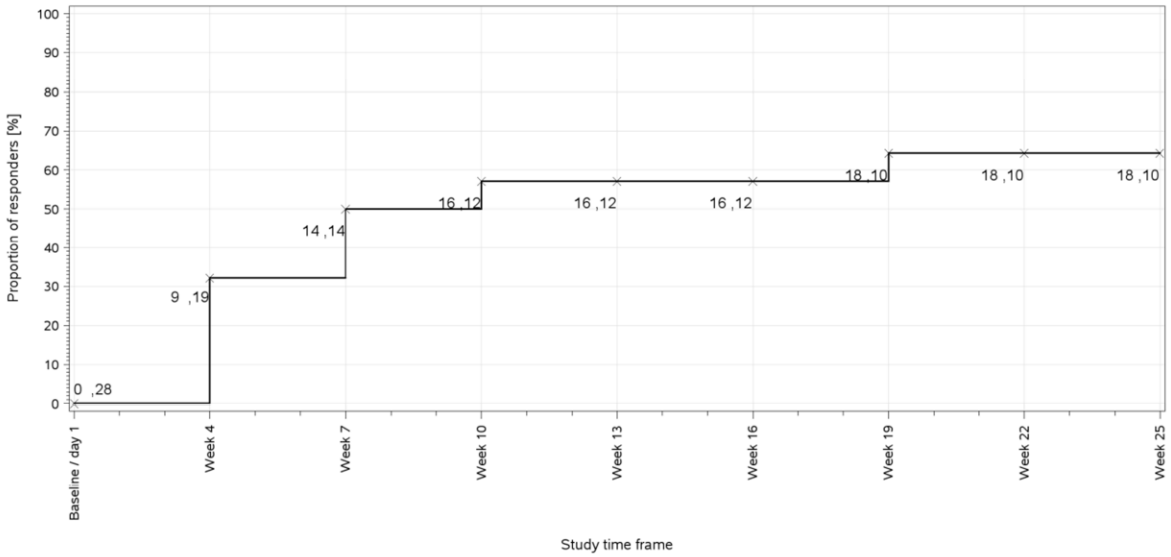
2.7.6.1.2.5.2　副次的有効性評価項目

2.7.6.1.2.5.2.1　調整 INCAT スコアでの初回反応までの時間

調整 INCAT スコアでの初回反応までの時間を Kaplan-Meier 分析に基づき図 2.7.6 - 2 に示す。

FAS における調整 INCAT スコアでの初回反応までの時間の Kaplan-Meier 分析では、レスポンダーの半数（18*例中 9 例）は、導入用量の投与後、Week 4 での評価で既に反応を示していた。2 例を除くすべてのレスポンダーが Week 10 までに反応を示した。

図 2.7.6 - 2　調整 INCAT スコア：Kaplan-Meier 分析に基づく初回反応までの時間（FAS、3001 試験）



FAS = 最大の解析対象集団；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale
注：図中の数値はレスポンダー数（来院までに初回反応が認められたレスポンダー数［左］及び各来院時に反応が認められなかった被験者数［右］）を示す。グラフは FAS の総被験者数に基づくレスポンダーの割合を示す。
Kaplan-Meier 分析により初回反応までの時間を示す、すなわち、試験期間中のいずれかの時点でのレスポンダー数（N = 18）を検討する。一方、主要解析は試験終了来院時のレスポンダー数（N = 17）に基づく。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Figure 2

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

調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6 - 8 に示す。

FAS では、調整 INCAT スコアの平均値（標準偏差［SD］）はベースラインの 3.7（1.39）ポイントから試験終了来院時には 2.3（1.49）ポイントまで改善（すなわち、減少）した（平均変化量：−1.4［95% CI：−1.96、−0.83］ポイント）。

* 調整 INCAT スコアでの初回反応までの時間の解析では、ベースラインから試験終了来院時までの期間のすべてのレスポンダーを対象とした。そのため、本解析の全体のレスポンダー数（18 例）は、主要解析でのレスポンダー数（17 例、5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Section 11.4.1.1）よりも多かった。この違いは、被験者 ID：[redacted]（IVIG 治療歴のない患者集団）が Week 19 及び 22 で反応したが、Week 25（試験終了来院時）では反応していなかったことに起因する（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Listing 16.2.4.1）。

表 2.7.6 - 8 調整 INCAT スコアの変化量（LOCF）（FAS、3001 試験）

	Adjusted INCAT Score N = 28	
Time point	Mean (SD), (95% CI) [a]	HL Estimator (95% CI) [b]
Baseline	3.7 (1.39)	NA
Completion visit	2.3 (1.49)	NA
Change from Baseline to completion visit	−1.4 (−1.96, −0.83)	−1.3 (−2.0, −0.5)

CI = 信頼区間; FAS = 最大の解析対象集団 ; HL = Hodges-Lehmann ; INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale ; LOCF = last observation carried forward ; N =集団内の総被験者数 ; NA = 該当せず ; SD = 標準偏差

[a] パラメトリック CI

[b] ノンパラメトリック CI

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 10

2.7.6.1.2.5.2.3 最大握力のベースラインからの変化量

最大握力のベースラインからの変化量を表 2.7.6 - 9 に示す。

FAS では、利き手の最大握力の平均値（SD）はベースラインの 66.7（37.24） kPa から試験終了来院時には 80.9（31.06）kPa まで改善（すなわち、増加）した（平均変化量 : 14.1［95% CI : 0.79、27.46］ kPa）。

表 2.7.6 - 9 利き手の最大握力及びその変化量（FAS、3001 試験）

	Maximum Grip Strength (kPa) N = 28	
Time Point	Mean (SD), (95% CI) [a]	HL Estimator (95% CI) [b]
Baseline	66.7 (37.24)	NA
Completion visit	80.9 (31.06)	NA
Change from Baseline to completion visit	14.1 (0.79, 27.46)	9.0 (−1.0, 22.3)

CI = 信頼区間 ; FAS = 最大の解析対象集団 ; HL = Hodges-Lehmann ; N = 集団内の総被験者数 ; NA = 該当せず ; SD = 標準偏差

[a] パラメトリック CI

[b] ノンパラメトリック CI

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 11

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

MRC 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6 - 10 に示す。

FAS では、MRC 合計スコアの平均値（SD）もベースラインの 66.5（7.51）ポイントから試験終了来院時には 73.4（7.25）ポイントまで改善した（平均変化量 : 6.9［95% CI : 4.11、9.75］ポイント）。

表 2.7.6 - 10 MRC 合計スコア及びその変化量（LOCF）（FAS、3001 試験）

	MRC Sum Score N = 28	
Time point	Mean (SD), (95% CI) [a]	HL Estimator (95% CI) [b]
Baseline	66.5 (7.51)	NA
Completion visit	73.4 (7.25)	NA
Change from Baseline to completion visit	6.9 (4.11, 9.75)	6.5 (4.0, 9.5)

CI = 信頼区間；FAS = 最大の解析対象集団；HL = Hodges-Lehmann；LOCF = last observation carried forward；MRC = 英国医学研究審議会；N = 集団内の総被験者数；NA = 該当せず；SD = 標準偏差
[a] パラメトリック CI
[b] ノンパラメトリック CI
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 12

2.7.6.1.2.5.2.5 MRC 合計スコアでの初回反応までの時間

FAS における Kaplan-Meier 法による MRC 合計スコアでのレスポンダーの初回反応までの時間の解析では、被験者 23 例（84.8%）が試験終了来院時に反応を示した。レスポンダーの半数（23 例中 12 例）は導入用量の投与後、Week 4 での評価で既に反応を示していた。

2.7.6.1.2.5.3 部分集団解析

FAS に基づき、以下の部分集団について主要有効性評価項目及び副次的有効性評価項目の部分集団解析を実施した。

- IVIG 治療歴のある被験者と IVIG 治療歴のない被験者の比較
- 調整 INCAT スコアでのレスポンダーと非レスポンダーの比較

2.7.6.1.2.5.3.1 IVIG 治療歴のある被験者と IVIG 治療歴のない被験者の比較

IVIG 治療歴の有無別の試験終了来院時における調整 INCAT スコアでのレスポンダー率を表 2.7.6 - 11 に示す。

FAS では、調整 INCAT スコアに基づき、IVIG 治療歴のある被験者 13 例中 10 例（76.9%）及び IVIG 治療歴のない被験者 15 例中 7 例（46.7%）がレスポンダーとみなされた。いずれの部分集団でも一部の被験者では導入投与後 Week 4 の評価で既に反応が認められた（IVIG 治療歴のある部分集団ではレスポンダー10 例中 7 例、IVIG 治療歴のない部分集団ではレスポンダー8 例中 2 例）。いずれの部分集団でも、ベースラインと比較して調整 INCAT スコアの平均値に改善が認められた。また、最大握力の平均値及び MRC 合計スコアにおいても、いずれの部分集団でもベースラインと比較して試験終了来院時に改善が認められ、経時変化も同様であった（5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.2.2.4）。

Kaplan-Meier 法による MRC 合計スコアでのレスポンダーの初回反応までの時間の解析では、IVIG 治療歴のない被験者 15 例中 13 例（累積レスポンダー率：86.7%）が試験終了来院時までに反応を示した。同様の反応率は IVIG 治療歴のある被験者でも認められた（試験終了来院時

点で被験者 13 例中 10 例［累積レスポンダー率 : 81.5%］が反応を示した［5.3.5.2 項 IgPro10_3001 CSR Table 14.2.2.13］）。

表 2.7.6 - 11　IVIG 治療歴の有無別の試験終了来院時における調整 INCAT スコアでのレスポンダー率（FAS、VCS、3001 試験）

Analysis set	IVIG-pretreated Subjects			IVIG-untreated Subjects		
	N	Number of Responders (Responder Rate [%])	Wilson-Score 95% CI for Responder Rate	N	Number of Responders (Responder Rate [%])	Wilson-Score 95% CI for Responder Rate
FAS	13	10 (76.9)	[49.74, 91.82]	15	7 (46.7)	[24.81, 69.88]
VCS	10	8 (80.0)	[49.02, 94.33]	12	6 (50.0)	[25.38, 74.62]

CI = 信頼区間 ; FAS = 最大の解析対象集団 ; INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment scale ; IVIG = 静注用人免疫グロブリン ; LOCF = last observation carried forward ; N = 集団内の総被験者数 ; VCS = 妥当例解析対象集団
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 13

2.7.6.1.2.5.3.2　調整 INCAT スコアでのレスポンダーと非レスポンダーの比較

調整 INCAT スコアでのレスポンダーでは、利き手の最大握力の平均値はベースラインから試験終了来院時までに 22.6（95% CI : 1.99、43.30） kPa 改善した。調整 INCAT スコアでの非レスポンダーでは、最大握力の平均値はベースラインと試験終了来院時で同様であった（平均変化量 1.0［95% CI : −10.62、12.53］ kPa）。同様の結果は利き手と反対の手でも認められた。調整 INCAT スコアでのレスポンダー及び非レスポンダーの MRC 合計スコアの値はベースラインで同程度であり、いずれの部分集団でも試験終了来院時までに増加した（調整 INCAT スコアでのレスポンダーで 7.9［95% CI : 4.08、11.69］ポイント、調整 INCAT スコアでの非レスポンダーで 5.5［95% CI : 0.64、10.27］ポイントの増加）。

2.7.6.1.2.6　安全性の結果

IgPro10 の安全性は、本試験に組み入れられ、IgPro10 を投与されたすべての被験者 28 例で評価した。IgPro10 は 259 回投与した。

2.7.6.1.2.6.1　有害事象

SOC 別及び PT 別の有害事象を表 2.7.6 - 12 に、SOC 別及び PT 別の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有害事象を表 2.7.6 - 13 に、SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象を表 2.7.6 - 14 に示す。

22 例（78.6%）に 1 件以上の有害事象が発現した。17 例（60.7%）に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有害事象、19 例（67.9%）に時間的に関連のある（投与中又は投与終了後 72 時間以内）有害事象が発現した。259 回の投与回数に基づき、投与あたりの総有害事象発現率は 0.417、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有害事象

の発現率は 0.189 及び時間的に関連のある（72 時間）有害事象の発現率は 0.255 であった。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有害事象の大多数は時間的に関連のある有害事象でもあった。維持療法期間中に有害事象により試験を中止した被験者はいなかったが、急性期治療後に 2 例（7.1%）に有害事象が発現し、試験の中止に至った。

最も高頻度に発現した有害事象は、頭痛、四肢痛、無力症、高血圧、白血球減少症及び悪心であり、いずれも 3 例以上（10%超）に発現した。その他の高頻度に発現した有害事象は、関節痛、インフルエンザ様疾患、口腔咽頭痛、発疹、挫傷及び溶血であり、2 例（7.1%）に発現した。その他の有害事象はいずれも 1 例（7.1%未満）に発現した。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。

表 2.7.6 - 12 治療時期別 SOC 別及び PT 別の有害事象（FAS、3001 試験）

SOC / PT	被験者数 N = 28	
	n	%
急性期治療期間		
全有害事象	14	50.0
血液およびリンパ系障害	2	7.1
溶血	2	7.1
耳および迷路障害	1	3.6
回転性めまい	1	3.6
胃腸障害	2	7.1
悪心	2	7.1
全身障害および投与局所様態	5	17.9
無力症	3	10.7
悪寒	1	3.6
疲労	1	3.6
インフルエンザ様疾患	2	7.1
発熱	1	3.6
筋骨格系および結合組織障害	4	14.3
関節痛	1	3.6
筋力低下	1	3.6
頚部痛	1	3.6
四肢痛	1	3.6
神経系障害	8	28.6
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1	3.6
頭痛	7	25.0
不随意性筋収縮	1	3.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	3.6
特発性肺炎症候群	1	3.6
皮膚および皮下組織障害	1	3.6
発疹	1	3.6
血管障害	5	17.9
血腫	1	3.6
高血圧	3	10.7
末梢血管障害	1	3.6

表 2.7.6 - 12 治療時期別 SOC 別及び PT 別の有害事象（FAS、3001 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 N = 28 n	 %
維持投与期間		
全有害事象	20	71.4
血液およびリンパ系障害	5	17.9
白血球減少症	4	14.3
汎血球減少症	1	3.6
眼障害	5	17.9
複視	1	3.6
眼のアレルギー	1	3.6
眼痛	1	3.6
眼部不快感	1	3.6
視力低下	1	3.6
視力障害	1	3.6
胃腸障害	4	14.3
便秘	1	3.6
齲歯	1	3.6
消化不良	1	3.6
悪心	1	3.6
歯痛	1	3.6
全身障害および投与局所様態	3	10.7
無力症	1	3.6
末梢性浮腫	1	3.6
静脈穿刺部位炎症	1	3.6
肝胆道系障害	1	3.6
高ビリルビン血症	1	3.6
感染症および寄生虫症	5	17.9
膀胱炎	1	3.6
憩室炎	1	3.6
インフルエンザ	1	3.6
口腔真菌感染	1	3.6
腎盂腎炎	1	3.6
傷害、中毒および処置合併症	3	10.7
挫傷	2	7.1
靭帯損傷	1	3.6
外傷後疼痛	1	3.6
臨床検査	3	10.7
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	3.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	3.6
血圧上昇	1	3.6
収縮期血圧上昇	1	3.6
筋骨格系および結合組織障害	9	32.1
関節痛	1	3.6
筋痙縮	1	3.6
筋骨格系胸痛	1	3.6
筋骨格痛	1	3.6
筋骨格硬直	1	3.6
四肢痛	5	17.9
関節リウマチ	1	3.6
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	3.6
舌新生物	1	3.6

表 2.7.6 - 12 治療時期別 SOC 別及び PT 別の有害事象（FAS、3001 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 N = 28 n	 %
神経系障害	5	17.9
異常感覚	1	3.6
頭痛	5	17.9
肋間神経痛	1	3.6
片頭痛	1	3.6
精神障害	1	3.6
不安	1	3.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	10.7
口腔咽頭痛	2	7.1
副鼻腔嚢胞	1	3.6
皮膚および皮下組織障害	2	7.1
発疹	1	3.6
蕁麻疹	1	3.6
血管障害	3	10.7
高血圧	3	10.7
全投与期間		
全有害事象	22	78.6
血液およびリンパ系障害	7	25.0
溶血	2	7.1
白血球減少症	4	14.3
汎血球減少症	1	3.6
耳および迷路障害	1	3.6
回転性めまい	1	3.6
眼障害	5	17.9
複視	1	3.6
眼のアレルギー	1	3.6
眼痛	1	3.6
眼部不快感	1	3.6
視力低下	1	3.6
視力障害	1	3.6
胃腸障害	5	17.9
便秘	1	3.6
齲歯	1	3.6
消化不良	1	3.6
悪心	3	10.7
歯痛	1	3.6
全身障害および投与局所様態	7	25.0
無力症	4	14.3
悪寒	1	3.6
疲労	1	3.6
インフルエンザ様疾患	2	7.1
末梢性浮腫	1	3.6
発熱	1	3.6
静脈穿刺部位炎症	1	3.6
肝胆道系障害	1	3.6
高ビリルビン血症	1	3.6

表 2.7.6 - 12 治療時期別 SOC 別及び PT 別の有害事象（FAS、3001 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 N = 28 n	 %
感染症および寄生虫症	5	17.9
膀胱炎	1	3.6
憩室炎	1	3.6
インフルエンザ	1	3.6
口腔真菌感染	1	3.6
腎盂腎炎	1	3.6
傷害、中毒および処置合併症	3	10.7
挫傷	2	7.1
靭帯損傷	1	3.6
外傷後疼痛	1	3.6
臨床検査	3	10.7
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	3.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	3.6
血圧上昇	1	3.6
収縮期血圧上昇	1	3.6
筋骨格系および結合組織障害	11	39.3
関節痛	2	7.1
筋痙縮	1	3.6
筋力低下	1	3.6
筋骨格系胸痛	1	3.6
筋骨格痛	1	3.6
筋骨格硬直	1	3.6
頚部痛	1	3.6
四肢痛	6	21.4
関節リウマチ	1	3.6
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	3.6
舌新生物	1	3.6
神経系障害	10	35.7
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1	3.6
異常感覚	1	3.6
頭痛	9	32.1
肋間神経痛	1	3.6
片頭痛	1	3.6
不随意性筋収縮	1	3.6
精神障害	1	3.6
不安	1	3.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	14.3
特発性肺炎症候群	1	3.6
口腔咽頭痛	2	7.1
副鼻腔嚢胞	1	3.6
皮膚および皮下組織障害	2	7.1
発疹	2	7.1
蕁麻疹	1	3.6
血管障害	6	21.4
血腫	1	3.6
高血圧	4	14.3
末梢血管障害	1	3.6

FAS = 最大の解析対象集団；N = 集団内の総被験者数；n = 事象が発現した被験者数
注 : 1 例に同じ PT の有害事象が 2 件以上発現した場合、当該被験者については因果関係の可能性が最も高い事象のみを含めた。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.2

表 2.7.6 - 13　治療時期別 SOC 別及び PT 別の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有害事象（FAS、3001 試験）

SOC	被験者数 N=28									
	軽度		中等度		重度		欠測		合計	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
急性期治療期間										
全有害事象	10	35.7	5	17.9	1	3.6	0	0.0	13	46.4
神経系障害	4	14.3	3	10.7	0	0.0	0	0.0	7	25.0
頭痛	4	14.3	3	10.7	0	0.0	0	0.0	7	25.0
全身障害および投与局所様態	4	14.3	1	3.6	0	0.0	0	0.0	5	17.9
無力症	3	10.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	10.7
インフルエンザ様疾患	2	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.1
悪寒	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
疲労	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
発熱	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	1	3.6
血管障害	3	10.7	1	3.6	0	0.0	0	0.0	4	14.3
高血圧	2	7.1	1	3.6	0	0.0	0	0.0	3	10.7
末梢血管障害	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
血液およびリンパ系障害	1	3.6	0	0.0	1	3.6	0	0.0	2	7.1
溶血	1	3.6	0	0.0	1	3.6	0	0.0	2	7.1
胃腸障害	2	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.1
悪心	2	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.1
耳および迷路障害	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
回転性めまい	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	1	3.6
筋力低下	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	1	3.6
皮膚および皮下組織障害	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
発疹	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6

表 2.7.6 - 13　治療時期別 SOC 別及び PT 別の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有害事象（FAS、3001 試験）（続き）

	被験者数 N=28									
SOC	軽度		中等度		重度		欠測		合計	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
維持投与期間										
全有害事象	9	32.1	2	7.1	1	3.6	0	0.0	11	39.3
神経系障害	3	10.7	1	3.6	1	3.6	0	0.0	4	14.3
頭痛	2	7.1	1	3.6	1	3.6	0	0.0	4	14.3
異常感覚	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
片頭痛	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	1	3.6
血液およびリンパ系障害	2	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.1
白血球減少症	2	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.1
皮膚および皮下組織障害	2	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.1
発疹	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
蕁麻疹	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
血管障害	1	3.6	1	3.6	0	0.0	0	0.0	2	7.1
高血圧	1	3.6	1	3.6	0	0.0	0	0.0	2	7.1
胃腸障害	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
悪心	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
全身障害および投与局所様態	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
無力症	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
臨床検査	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
血圧上昇	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6

表 2.7.6 - 13　治療時期別 SOC 別及び PT 別の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有害事象（FAS、3001 試験）（続き）

	被験者数 N=28									
SOC	軽度		中等度		重度		欠測		合計	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
全投与期間										
全有害事象	14	50.0	5	17.9	2	7.1	0	0.0	17	60.7
神経系障害	5	17.9	3	10.7	1	3.6	0	0.0	8	28.6
頭痛	4	14.3	3	10.7	1	3.6	0	0.0	8	28.6
異常感覚	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
片頭痛	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	1	3.6
全身障害および投与局所様態	5	17.9	1	3.6	0	0.0	0	0.0	6	21.4
無力症	4	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	14.3
インフルエンザ様疾患	2	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.1
悪寒	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
疲労	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
発熱	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	1	3.6
血管障害	3	10.7	2	7.1	0	0.0	0	0.0	5	17.9
高血圧	2	7.1	2	7.1	0	0.0	0	0.0	4	14.3
末梢血管障害	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
血液およびリンパ系障害	3	10.7	0	0.0	1	3.6	0	0.0	4	14.3
溶血	1	3.6	0	0.0	1	3.6	0	0.0	2	7.1
白血球減少症	2	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.1
胃腸障害	3	10.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	10.7
悪心	3	10.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	10.7
皮膚および皮下組織障害	2	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.1
発疹	2	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.1
蕁麻疹	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
耳および迷路障害	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
回転性めまい	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
臨床検査	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
血圧上昇	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	1	3.6
筋力低下	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	1	3.6

FAS = 最大の解析対象集団；N = 集団内の総被験者数；n = 事象が発現した被験者数
注：1 例に同じ PT の有害事象が 2 件以上発現した場合、当該被験者については最も重症度の高い事象のみを含めた。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.5

表 2.7.6 - 14　治療時期別 SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（FAS、3001 試験）

SOC PT	被験者数 N=28 24h n	 %	 48h n	 %	 72h n	 %
急性期治療期間						
全有害事象	11	39.3	13	46.4	14	50.0
神経系障害	7	25.0	7	25.0	7	25.0
頭痛	7	25.0	7	25.0	7	25.0
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1	3.6	1	3.6	1	3.6
全身障害および投与局所様態	4	14.3	5	17.9	5	17.9
無力症	1	3.6	3	10.7	3	10.7
インフルエンザ様疾患	2	7.1	2	7.1	2	7.1
悪寒	0	0.0	1	3.6	1	3.6
疲労	1	3.6	1	3.6	1	3.6
発熱	1	3.6	1	3.6	1	3.6
筋骨格系および結合組織障害	3	10.7	4	14.3	4	14.3
関節痛	1	3.6	1	3.6	1	3.6
筋力低下	1	3.6	1	3.6	1	3.6
頚部痛	0	0.0	1	3.6	1	3.6
四肢痛	1	3.6	1	3.6	1	3.6
血管障害	3	10.7	3	10.7	4	14.3
高血圧	3	10.7	3	10.7	3	10.7
末梢血管障害	0	0.0	0	0.0	1	3.6
血液およびリンパ系障害	0	0.0	1	3.6	2	7.1
溶血	0	0.0	1	3.6	2	7.1
胃腸障害	1	3.6	2	7.1	2	7.1
悪心	1	3.6	2	7.1	2	7.1
維持投与期間						
全有害事象	14	50.0	16	57.1	16	57.1
神経系障害	4	14.3	4	14.3	4	14.3
頭痛	4	14.3	4	14.3	4	14.3
異常感覚	1	3.6	1	3.6	1	3.6
片頭痛	1	3.6	1	3.6	1	3.6
胃腸障害	2	7.1	2	7.1	3	10.7
悪心	1	3.6	1	3.6	1	3.6
歯痛	1	3.6	1	3.6	1	3.6
齲歯	0	0.0	0	0.0	1	3.6
筋骨格系および結合組織障害	2	7.1	3	10.7	3	10.7
四肢痛	1	3.6	2	7.1	2	7.1
筋骨格系胸痛	0	0.0	1	3.6	1	3.6
筋骨格硬直	1	3.6	1	3.6	1	3.6
血管障害	3	10.7	3	10.7	3	10.7
高血圧	3	10.7	3	10.7	3	10.7
眼障害	0	0.0	2	7.1	2	7.1
眼痛	0	0.0	1	3.6	1	3.6
眼部不快感	0	0.0	1	3.6	1	3.6

表 2.7.6 - 14　治療時期別 SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（FAS、3001 試験）

（続き）

SOC PT	被験者数 N=28 24h		48h		72h	
	n	%	n	%	n	%
感染症および寄生虫症	1	3.6	1	3.6	2	7.1
憩室炎	1	3.6	1	3.6	1	3.6
インフルエンザ	0	0.0	0	0.0	1	3.6
臨床検査	2	7.1	2	7.1	2	7.1
血圧上昇	1	3.6	1	3.6	1	3.6
収縮期血圧上昇	1	3.6	1	3.6	1	3.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	7.1	2	7.1	2	7.1
口腔咽頭痛	1	3.6	1	3.6	1	3.6
副鼻腔嚢胞	1	3.6	1	3.6	1	3.6
全身障害および投与局所様態	1	3.6	1	3.6	1	3.6
無力症	1	3.6	1	3.6	1	3.6
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	3.6	1	3.6	1	3.6
舌新生物	1	3.6	1	3.6	1	3.6
精神障害	1	3.6	1	3.6	1	3.6
不安	1	3.6	1	3.6	1	3.6
皮膚および皮下組織障害	1	3.6	1	3.6	1	3.6
蕁麻疹	1	3.6	1	3.6	1	3.6
全投与期間						
全有害事象	16	57.1	18	64.3	19	67.9
神経系障害	8	28.6	8	28.6	8	28.6
頭痛	8	28.6	8	28.6	8	28.6
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1	3.6	1	3.6	1	3.6
異常感覚	1	3.6	1	3.6	1	3.6
片頭痛	1	3.6	1	3.6	1	3.6
全身障害および投与局所様態	5	17.9	6	21.4	6	21.4
無力症	2	7.1	4	14.3	4	14.3
インフルエンザ様疾患	2	7.1	2	7.1	2	7.1
悪寒	0	0.0	1	3.6	1	3.6
疲労	1	3.6	1	3.6	1	3.6
発熱	1	3.6	1	3.6	1	3.6
筋骨格系および結合組織障害	4	14.3	6	21.4	6	21.4
四肢痛	2	7.1	3	10.7	3	10.7
関節痛	1	3.6	1	3.6	1	3.6
筋力低下	1	3.6	1	3.6	1	3.6
筋骨格系胸痛	0	0.0	1	3.6	1	3.6
筋骨格硬直	1	3.6	1	3.6	1	3.6
頚部痛	0	0.0	1	3.6	1	3.6
胃腸障害	3	10.7	4	14.3	5	17.9
悪心	2	7.1	3	10.7	3	10.7
歯痛	1	3.6	1	3.6	1	3.6
齲歯	0	0.0	0	0.0	1	3.6

表 2.7.6 - 14 治療時期別 SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（FAS、3001 試験）
（続き）

SOC PT	被験者数 N=28 24h		48h		72h	
	n	%	n	%	n	%
血管障害	4	14.3	4	14.3	5	17.9
高血圧	4	14.3	4	14.3	4	14.3
末梢血管障害	0	0.0	0	0.0	1	3.6
血液およびリンパ系障害	0	0.0	1	3.6	2	7.1
溶血	0	0.0	1	3.6	2	7.1
眼障害	0	0.0	2	7.1	2	7.1
眼痛	0	0.0	1	3.6	1	3.6
眼部不快感	0	0.0	1	3.6	1	3.6
感染症および寄生虫症	1	3.6	1	3.6	2	7.1
憩室炎	1	3.6	1	3.6	1	3.6
インフルエンザ	0	0.0	0	0.0	1	3.6
臨床検査	2	7.1	2	7.1	2	7.1
血圧上昇	1	3.6	1	3.6	1	3.6
収縮期血圧上昇	1	3.6	1	3.6	1	3.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	7.1	2	7.1	2	7.1
口腔咽頭痛	1	3.6	1	3.6	1	3.6
副鼻腔嚢胞	1	3.6	1	3.6	1	3.6
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	3.6	1	3.6	1	3.6
舌新生物	1	3.6	1	3.6	1	3.6
精神障害	1	3.6	1	3.6	1	3.6
不安	1	3.6	1	3.6	1	3.6
皮膚および皮下組織障害	1	3.6	1	3.6	1	3.6
蕁麻疹	1	3.6	1	3.6	1	3.6

FAS = 最大の解析対象集団；N = 集団内の総被験者数；n = 事象が発現した被験者数
Source: Module 5.3.5.2, IgPro10_3001 CSR Table 14.3.2.6

2.7.6.1.2.6.2 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.7.6.1.2.6.2.1 死亡

本試験中に死亡例は認められなかった。

2.7.6.1.2.6.2.2 その他の重篤な有害事象

4 件の重篤な有害事象が 4 例（14.3%）に発現した（溶血 2 例、CIDP 増悪［PT：慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー］及び慢性 S 状結腸憩室炎悪化［PT：憩室炎］各 1 例）。溶血の 2 件の重篤な有害事象は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。溶血が発現した被験者を含め、重篤な有害事象が発現した被験者はいずれも後遺症なく回復した。

当該被験者の叙述を以下に示す。

被験者 ID：	[redacted]
投与：	Privigen（IgPro10；総投与量：2×1 g/kg bw）
投与期間：	治験同年* 3 月 16 日～ 同年* 3 月 17 日
叙述の記載理由：	重篤な有害事象
重篤の基準：	その他（医学的に重要）
重篤な有害事象：	Haemolysis（溶血）

被験者 ID：[redacted]：4[redacted] 歳の[redacted]（体重：1[redacted] kg；血液型 [redacted]、Rh [redacted]）、IVIG（Sandoglobulin；試験前直近の投与量：104 g）治療歴のある CIDP 患者（CIDP 診断日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。3 月 16 日及び 3 月 17 日に CIDP 治療のため 1 日用量 1 g/kg bw（1,060 mL）の IgPro10（ロット番号：[redacted] 及びロット番号：[redacted]）の静脈内投与を 2 回受けた。最高投与速度は、3 月 16 日が 5.97 mg/kg bw/min、3 月 17 日が 6.60 mg/kg bw/min、投与時間は、3 月 16 日が 5.43 時間、3 月 17 日が 5.72 時間であった。

関連する既往歴に、特発性肺炎、高血圧、うつ病、不眠症、腹部不快感及び肥満があった。関連する薬剤の前投与はなかった。併用薬（以下の有害事象の治療に使用した薬剤以外）は、methylprednisolone（4 mg 1 日 1 回、経口、適応：肺炎、投与開始：20[redacted] 年 [redacted] 月）、bisoprolol（10 mg 1 日 1 回、経口、適応：動脈性高血圧、投与開始：19[redacted] 年）、azathioprine（50 mg 1 日 1 回、経口、適応：肺炎、投与開始：20[redacted] 年 [redacted] 月）、cotrimoxazole（1920 mg 週 2 回、経口、適応：肺炎、投与開始：20[redacted] 年 [redacted] 月）、escitalopram（15 mg 1 日 1 回、経口、適応：うつ病、投与開始：20[redacted] 年 [redacted] 月）、zolpidem（10 mg 1 日 1 回、経口、適応：不眠症、投与開始：20[redacted] 年 [redacted] 月）、pantoprazole（20 mg 1 日 1 回、経口、適応：腹部不快感、投与開始：20[redacted] 年 [redacted] 月）及び trazodone hydrochloride（20 mg 1 日 1 回、経口、適応：不眠症、投与開始：20[redacted] 年 [redacted] 月）であった。

3 月 18 日、IgPro10 の 2 回目の投与の翌日（投与前の IgG 濃度：2,550 mg/dL、投与後の IgG 濃度：5,942 mg/dL）、被験者に重度の溶血の重篤な有害事象が発現した。

IgPro10 の 2 回目の投与の翌日（3 月 18 日～3 月 19 日）、被験者は疲労及び脱力を感じ、暗色尿に気づいた。3 月 21 日、臨床検査値で溶血の徴候が示された：ヘモグロビン値及びハプトグロビン値の低下並びに乳酸脱水素酵素（LDH）値及び総ビリルビン値の上昇が（以下の表に示すように）同時に発現した。追跡調査で改善は認められなかった。3 月 25 日、ヘモグロビン値は依然低く（10.5 g/dL）、間接クームス試験の結果は陽性を示した。3 月 29 日、被験者の感覚的な症状は改善した。被験者は徐々に回復した。4 月 08 日、臨床検査値で活動性の溶血の徴候は示されなかった。4 月 19 日、被験者のヘモグロビン値（13.9 g/dL）はほぼ正常、LDH 値（207 U/L）は正常となった。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者 ID：[redacted] の臨床検査値

Date	Laboratory parameter	Value (normal range)	Flag
16 March 同年*	Hemoglobin (hematology)	15.9 (14.0, 18.0) g/dL	Normal
	LDH (clinical chemistry)	281 (120, 246) U/L	Elevated
	Bilirubin total (clinical chemistry)	0.31 (0.3, 1.2) mg/dL	Normal
21 March 同年*	Hemoglobin (hematology)	11.0 (14.0, 18.0) g/dL	Depressed
	LDH (clinical chemistry)	1021 (120, 246) U/L	Elevated
	Bilirubin total (clinical chemistry)	2.00 (NR, 1.2) mg/dL	Elevated
	Haptoglobin (clinical chemistry)	< 0.20 (0.30, 2.00) g/L	Depressed
	APTT (coagulation)	26.3 (24, 31) sec	Normal
	D-dimer (coagulation)	1442 (NR, 500) µg/L	Elevated
	Prothrombin time (coagulation)	107.9 (70, 150)%	Normal
	Prothrombin time (coagulation)	1.1 INR	Normal
	Prothrombin time (coagulation)	10.7 (9, 12) sec	Normal
25 March 同年*	Hemoglobin (hematology)	10.5 g/dL (14.0, 18.0)	Depressed
	LDH (clinical chemistry)	748 (120, 246) U/L	Elevated
	Bilirubin total (clinical chemistry)	0.86 (0.3, 1.20) mg/dL	Normal
	Haptoglobin (hematology)	< 0.20 (0.30, 2.00) g/L	Depressed
	RBC count (hematology)	3.13 (4.5, 6.0) x 10^{12}/L	Depressed
	DAT (hematology)	NA	Positive (anti-A eluted)
	Indirect Coombs test (clinical chemistry)	NA	Positive (anti-A1 and anti-B)
08 April 同年*	Hemoglobin (hematology)	12.8 (14.0, 18.0) g/dL	Depressed
	LDH (clinical chemistry)	481 (120, 246) U/L	Elevated
	Haptoglobin (hematology)	1.29 (0.30, 2.00) g/L	Normal
19 April 同年*	Hemoglobin (hematology)	13.9 (14.0, 18.0) g/dL	Depressed
	LDH (clinical chemistry)	207 (120, 246) U/L	Normal

APTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間 ; DAT = 直接抗グロブリン試験 : INR = 国際標準化比 ; LDH = 乳酸脱水素酵素 ; NA = 該当せず ; NR = 未報告 ; RBC = 赤血球

この重篤な有害事象は治験薬とおそらく関連ありと判断された。併用薬の cotrimoxazole の投与についてはリスク因子となりうると判断された。

溶血による頭痛に対し ibuprofen（600 mg 1 日 2 回、経口 ; 3 月 21 日～3 月 29 日）が、溶血に対し paracetamol（500 mg 1 日 2 回、経口 ; 3 月 19 日～3 月 20 日）が投与された。溶血の治療に赤血球輸血は要しなかった。

被験者は試験を中止し、試験前に忍容性の認められた免疫グロブリンが再び投与された。

被験者は 33 日後に回復した。

被験者には、上述した重篤な有害事象に加え、4 月 05 日から始まった中等度の非特異的特発性肺炎（特発性肺炎症候群）悪化の非重篤な有害事象も発現したが、未回復で、治験薬と関連なしと判断された。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者 ID：	[redacted]
投与：	Privigen（IgPro10；総投与量：2×1 g/kg bw）
投与期間：	治験同年* 6 月 07 日～ 同年*　6 月 08 日
叙述の記載理由：	重篤な有害事象
重篤の基準：	入院及びその他（医学的に重要）
重篤な有害事象：	Haemolysis（溶血）

被験者 ID：[redacted]：5[redacted] 歳の[redacted]（体重：6[redacted] kg；血液型[redacted]、Rh[redacted]）IVIG（Privigen；試験前直近の投与量：30 g）治療歴のある CIDP 患者（CIDP 診断日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。同年* 6 月 07 日及び 6 月 08 日、CIDP 治療のため 1 日用量 1 g/kg bw（700 mL）での IgPro10（ロット番号：[redacted]）の静脈内投与を 2 回受けた。最高投与速度は 8.36 mg/kg bw/min、投与時間は、6 月 07 日が 3.83 時間、6 月 08 日が 2.83 時間であった。

関連する既往歴に高血圧があった。関連する薬剤の前投与はなかった。併用薬（以下の有害事象の治療に使用した薬剤以外）に、gabapentin（400 mg 1 日 2 回、経口、適応：CIDP、投与開始：20[redacted] 年）、hydrochlorothiazide（12.5 mg 1 日 1 回、経口、適応：動脈性高血圧、投与開始：20[redacted] 年[redacted] 月）、amlodipine（10 mg 1 日 1 回、適応：動脈性高血圧、投与開始：20[redacted] 年[redacted] 月）、ビタミン B 複合体（必要に応じ 600 mg、経口、適応：CIDP、投与開始：19[redacted] 年）及び enoxaparin sodium（0.4 mL 1 日 1 回、皮下、適応：血栓症予防、投与開始：6 月 10 日、投与中止：6 月 16 日）があった。

6 月 10 日、IgPro10 の 2 回目の投与の 2 日後（投与前の IgG 濃度：2743 mg/dL、投与後の IgG 濃度：4896 mg/dL）、被験者に頭痛と黄疸を伴う軽度の溶血の重篤な有害事象が発現し、6 月 11 日から 6 月 16 日まで入院を要した。

6 月 11 日、被験者は最初に地域の病院を受診し、次いで、診断（胆管系を圧迫している悪性腫瘍の可能性の排除）のため大学病院に 6 月 11 日から 6 月 16 日まで入院した。同時期に神経障害（歩行）は著しく改善した。6 月 11 日、ビリルビン値及び LDH 値の上昇が認められた（臨床検査値を以下の表に示す）。ヘモグロビン値は、ベースラインの 14.7 g/dL から 6 月 14 日には 9.4 g/dL まで低下した。大きな胆石が検出されたが、さらなる治療や診断（内視鏡的逆行性膵管胆管造影［ERCP］）は実施されず、被験者は 6 月 16 日に退院した。6 月 21 日、有害事象の回復が確認された。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者 ID：[redacted] の臨床検査値

Date	Laboratory parameter	Value (normal range)	Flag
07 June 同年*	Hemoglobin (hematology)	14.7 (12, 16) g/dL	Normal
	LDH (clinical chemistry)	214 (120, 246) U/L	Normal
	Bilirubin total (clinical chemistry)	0.8 (0.3, 1.2) mg/dL	Normal
	ALAT (clinical chemistry)	23 (NR, 35) U/L	Normal
	ASAT (clinical chemistry)	26 (NR, 35) U/L	Normal
11 June 同年*	Hemoglobin (hematology)	11.8 (11.5, 15.0) g/dL	Normal
	LDH (clinical chemistry)	685 (NR, 232) U/L	Elevated
	Bilirubin total (clinical chemistry)	4.6 (NR, 1.2) mg/dL	Elevated
	Bilirubin conj (clinical chemistry)	0.7 (NR, 0.2) mg/dL	Elevated
	ALAT (clinical chemistry)	37 (NR, 34) U/L	Elevated
	ASAT (clinical chemistry)	74 (NR, 31) U/L	Elevated
	GGT (clinical chemistry)	16 (NR, 38) U/L	Normal
	Glucose (clinical chemistry)	117 (60, 100) mg/dL	Elevated
	Haptoglobin (hemoglobin)	< 0.2 (0.45, 2.05) g/L	Depressed
	MCHC (hematology)	35.4 (32.0, 36.0) g/dL	Normal
12 June 同年*	Hemoglobin (hematology)	9.8 (11.5, 15.0) g/dL	Depressed
	LDH (clinical chemistry)	430 (NR, 232) U/L	Elevated
	Bilirubin total (clinical chemistry)	4.1 (NR, 1.2) mg/dL	Elevated
	ALAT (clinical chemistry)	25 (NR, 34) U/L	Normal
	ASAT (clinical chemistry)	42 (NR, 31) U/L	Elevated
	GGT (clinical chemistry)	14 (NR, 38) U/L	Normal
	Haptoglobin (hematology)	< 0.2 (0.45, 2.05) g/L	Depressed
	MCHC (hematology)	36.7 (32.0, 36.0) g/dL	Elevated
14 June 同年*	Hemoglobin (hematology)	9.4 (11.5, 15.0) g/dL	Depressed
	LDH (clinical chemistry)	387 (NR, 232) U/L	Elevated
	Bilirubin total (clinical chemistry)	2.9 (NR, 1.2) mg/dL	Elevated
	ALAT (clinical chemistry)	26 (NR, 34.0) U/L	Normal
	ASAT (clinical chemistry)	40 (NR, 31) U/L	Elevated
	GGT (clinical chemistry)	16 (NR, 38) U/L	Normal
	MCHC (hematology)	37.4 (32.0, 36.0) g/dL	Elevated

ALAT = アラニンアミノトランスフェラーゼ； ASAT = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；GGT = γ グルタミルトランスフェラーゼ；LDH = 乳酸脱水素酵素；MCHC = 平均赤血球ヘモグロビン濃度；NR = 未報告

この重篤な有害事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断された。胆石（有害事象の発現前には確認されていなかった）及び併用薬（gabapentin 及び amlodipin）が原因である可能性があると報告された。

被験者は試験を中止した。

溶血の治療に赤血球輸血は要しなかった。

被験者は 24.5 日後に回復した。

被験者には、上述した重篤な有害事象に加え、軽度の左上腕血腫の非重篤な有害事象も発現したが、続発症なく回復し、治験薬と関連なしと判断された。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者 ID：	[redacted]
投与：	Privigen（IgPro10；総投与量：9×1 g/kg bw）
投与期間：	治験同年* 3 月 16 日～ 同年* 8 月 09 日
叙述の記載理由：	重篤な有害事象
重篤の基準：	入院
重篤な有害事象：	Deterioration of CIDP（CIDP 増悪）（PT：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー）

被験者 ID：[redacted]：5[redacted] 歳の[redacted]（体重：8[redacted] kg；血液型[redacted]、Rh[redacted]）IVIG 治療歴のない CIDP 患者（CIDP 診断日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。3 月 16 日から 8 月 09 日まで CIDP 治療のため最大 1 日用量 1 g/kg bw の IgPro10（ロット番号：[redacted]）の静脈内投与を 9 回受けた。最高投与速度は 7.00 mg/kg bw/min、最長投与時間は 6.50 時間であった。

関連する既往歴に C 型肝炎及び CIDP があった。関連する薬剤の前投与はなかった。併用薬（以下に記す有害事象の治療に使用した薬剤以外）は、ibuprofen（必要に応じ 600 mg、適応：頭痛、投与開始：3 月 16 日、投与中止：3 月 25 日）及び diazepam（5 mg、適応：片頭痛、投与開始：3 月 16 日、投与中止：3 月 18 日）であった。

3 月 17 日、IgPro10 の 2 回目の投与（用量 80 g［1 g/kg bw］、最大投与速度：4.17 mg/kg bw/min、投与時間：6.50 時間、投与前の IgG 濃度：3310 mg/dL、投与後の IgG 濃度：4670 mg/dL）と同日、被験者に中等度の CIDP 増悪（PT：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー）の重篤な有害事象が発現し、3 月 17 日から 3 月 21 日まで入院を要した。

3 月 16 日から 3 月 17 日まで、被験者に頭痛が発現し、ibuprofen 600 mg が 2 回経口投与された。3 月 17 日、CIDP 治療のため IgPro10 の投与を受けた。同日、被験者は CIDP 症状の増悪及び脚の筋力低下により入院した。この増悪は IgPro10 の投与開始前から始まっていた。4 日間の入院後、被験者の病状は著しく改善し、調整 INCAT スコア及び MRC スコアはいずれもベースラインを上回った。

この重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判断された。併用薬（ibuprofen 及び diazepam）及び原疾患（CIDP）が原因である可能性があると報告された。

被験者は 4.75 日後に回復した。治験薬に対する措置は講じられず、被験者は 8 月 31 日に試験を完了した。

被験者には、上述した重篤な有害事象に加え、頭痛、四肢痛、インフルエンザ及び眼のアレルギーの非重篤な有害事象も発現した。頭痛を除き、これらの有害事象はいずれも軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。頭痛の有害事象は中等度で、治験薬と関連ありと判断された。四肢痛の有害事象は未回復であった。その他の有害事象はいずれも続発症なく回復した。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者 ID：	[redacted]
投与：	Privigen（IgPro10；総投与量：5×0.4 g/kg bw 及び 7×1 g/kg bw）
投与期間：	治験同年* 5 月 09 日～ 同年* 10 月 03 日
叙述の記載理由：	重篤な有害事象
重篤の基準：	入院
重篤な有害事象：	Worsening of chronic sigmoid diverticulitis（慢性 S 状結腸憩室炎悪化）（PT：憩室炎）

被験者 ID：[redacted]：4[redacted] 歳の[redacted]（体重：7[redacted] kg；血液型[redacted]、Rh[redacted]）IVIG 治療歴のない CIDP 患者（CIDP 診断日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。5 月 09 日から 10 月 03 日まで、CIDP 治療のため最大用量 1 g/kg bw の IgPro10（ロット番号：[redacted]）が 12 回静脈内投与された。最高投与速度は 6.67 mg/kg bw/min、最長投与時間は 6.50 時間であった。

関連する既往歴に、憩室炎、不眠症及びストレスがあった。関連する薬剤の前投与はなかった。併用薬（以下に記す有害事象の治療に使用した薬剤以外）に、amoxicillin sodium 及び clavulanate potassium（Augmentin）（1 g 1 日 3 回、適応：S 状結腸憩室炎、投与開始：5 月 31 日、投与中止：6 月 16 日）、phloroglucinol（80 mg 1 日 3 回、適応：S 状結腸憩室炎、投与開始：5 月 31 日、投与中止：6 月 04 日）、paracetamol（必要に応じ 1 g、適応：S 状結腸憩室炎、投与開始：5 月 31 日、投与中止：6 月 04 日）、zolpidem tartrate（10 mg 1 回、適応：不眠症、投与開始：20[redacted] 年[redacted] 月）及び clonazepam（0.5 mg 1 回、適応：ストレス症状、投与開始：20[redacted] 年[redacted] 月）があった。

5 月 30 日、IgPro10 の 6 回目の投与の翌日（用量：78 g［1 g/kg］、最大投与速度：6.41 mg/kg bw/min、投与時間：6.00 時間、投与前の IgG 濃度：1,468 mg/dL、投与後の IgG 濃度：3,180 mg/dL）、被験者に軽度の慢性 S 状結腸憩室炎悪化（PT：憩室炎）の重篤な有害事象が発現し、5 月 31 日から 6 月 04 日まで入院を要した。

5 月 30 日、被験者は CIDP 治療のため IgPro10 の投与を受けた。5 月 31 日、12 時 00 分、被験者は慢性 S 状結腸憩室炎の悪化により入院した。6 月 04 日、被験者は退院した。

この重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判断された。S 状結腸憩室炎（基礎疾患）が原因である可能性があると報告された。

被験者は 4.5 日後に回復した。治験薬に対する措置は講じられず、被験者は 10 月 24 日に試験を完了した。

被験者には、上述した重篤な有害事象に加え、軽度の口腔咽頭痛の非重篤な有害事象も発現したが、治験薬と関連なしと判断され、続発症なく回復した。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.1.2.6.2.3　その他の重要な有害事象

2 例が有害事象のため試験を中止した(被験者 ID:[redacted] 及び [redacted] の溶血の重篤な有害事象)。治験薬とおそらく関連ありと判断された高血圧の有害事象を発現した被験者 ID：[redacted] で投与速度が一度調整された。その他には、投与方法の変更に至る有害事象は認められなかった。

特に注目すべき有害事象については、試験期間中、2 例で溶血が発現し（1 件は重度、もう 1 件は軽度)、試験を中止した。この被験者は回復した。リスクを有する患者に速い速度で IgG を投与することによる血液粘性の相対的増加に関連すると推定されている IVIG の投与と血栓塞栓症の関連については臨床的エビデンスがある。本試験では血栓塞栓症のエビデンスは認められなかった。

2.7.6.1.2.6.3　臨床検査値

臨床検査値に関連する有害事象はいずれも軽度から中等度であった。ほとんどの有害事象は治験薬と関連なし又はおそらく関連なしと判断され、最終追跡調査時には回復していた。

2.7.6.1.2.6.4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

バイタルサインに臨床的に重要な変化はなく、試験終了来院時に少なくとも関連があるかもしれない有害事象として記録された身体検査所見は認められなかった（身体所見は主に基礎疾患によるものであった)。

2.7.6.1.3　結論

有効性のデータから、IgPro10 は、2 g/kg bw の導入用量及び 3 週ごとに 1 g/kg bw の維持用量で投与した場合、CIDP 患者において有効であることが明らかとなった。主要有効性解析では IgPro10 の投与により調整 INCAT スコアでのレスポンダー率が 60.7%となったことが示された。このことは、すべての副次的有効性評価項目（調整 INCAT スコア、最大握力及び MRC 合計スコア）で一貫して改善が認められたことからも裏付けられた。3001 試験では、有害事象、臨床検査結果、身体検査などの結果から IgPro10 の既知の安全性プロファイルの範囲を超える新たな安全性情報は認められなかった。要約すると、本試験で得られたデータから、IgPro10 は CIDP 患者に対して有効かつ安全な急性期治療及び維持療法となることが示された。

2.7.6.2　IgPro20_3003 試験（第 III 相試験　評価資料：5.3.5.2 項）

標題：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の治療に対する異なる 2 用量の IgPro20（皮下注射用人免疫グロブリン）の有効性、安全性及び忍容性を検討する第 III 相無作為化多施設共同二重盲検プラセボ対照並行群間試験（PATH 試験）

本試験を 3003 試験と呼称する。

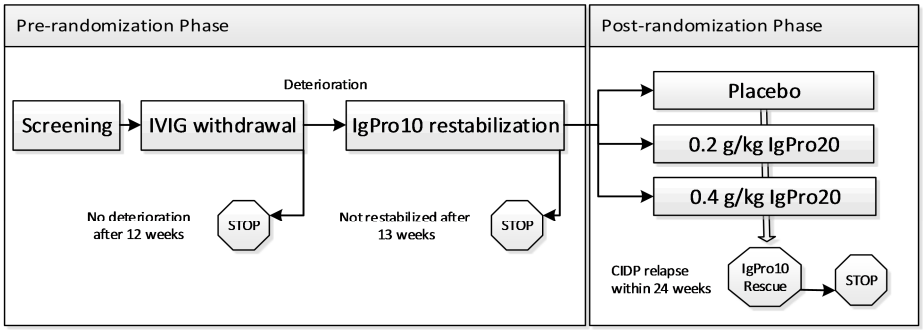
2.7.6.2.1　試験方法の概要（3003 試験）

試験方法の概要を表 2.7.6 - 15 に、評価スケジュールを表 2.7.6 - 16（IgPro10 再安定化期間）、表 2.7.6 - 17（皮下投与期間）及び表 2.7.6 - 18（救済治療期間）に示す。

表 2.7.6 - 15　試験方法の概要（3003 試験）

	内容
試験の目的	主要目的： CIDP の維持療法に対する異なる 2 用量の IgPro20（0.2 g/kg 体重［bw］及び／又は 0.4 g/kg bw）の有効性をプラセボと比較評価する。 副次的目的： 追加的な臨床評価項目を用いて、IgPro20 の有効性をプラセボと比較検討する。 IgPro20 の安全性及び忍容性をプラセボと比較検討する。 IgPro10 による再安定化治療の安全性及び有効性を検討する。 IgPro10 による救済治療の安全性及び有効性を検討する。 探索的目的： IgPro20 投与後の健康関連 quality of life（HRQL）を検討する。 安全性及び有効性に関する探索的評価項目を検討する。 血清免疫グロブリン G（IgG）濃度を検討する。 電気生理学的パラメーターに対する IgPro20 の影響を検討する。
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	本試験は無作為化前（静注用人免疫グロブリン［IVIG］休薬期間並びに IgPro10 の導入投与及び維持投与を行う IgPro10 再安定化期間を含む）及び無作為化後（2 用量の IgPro20 を投与する無作為化プラセボ対照の皮下投与期間及び IgPro10 による救済治療期間［CIDP の再発が認められた場合］を含む）の 2 つの期間で構成される。

PATH 試験の試験デザイン



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

無作為化前：
- IVIG 休薬期間

最長 2 週のスクリーニング期間後、試験に適格な CIDP 患者を、IVIG を投与しない最長 12 週の IVIG 休薬期間に組み入れた。
- IgPro10 再安定化期間

IVIG 休薬期間中に CIDP が増悪[2]した被験者に対し、IgPro10 再安定化期間として最長 13 週間 IgPro10 を投与した。IgPro10 再安定化期間中に CIDP が安定化しなかった被験者は試験を中止した。IgPro10 再安定化期間の最後の連続する 2 回の試験来院で CIDP の状態（調整 Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment［INCAT］スコアに基づく）に臨床的に意味のある差が認められず、CIDP の状態が少なくともスクリーニング時の状態まで回復していた場合に CIDP が安定化したと判断した。

無作為化後：
- 皮下投与期間

CIDP の状態が安定化した適格な被験者を IgPro20 の 0.2 g/kg 群又は 0.4 g/kg 群若しくはプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けた。被験者は、割り付けられた治験薬を最長 24 週間自宅で自己投与した。

[2] IVIG 休薬期間の試験来院時に以下の基準に該当した場合に、CIDP が増悪したと定義する。
a　治験実施計画書の改訂 3 以前は 1 ポイント以上の調整 INCAT スコアの増加
b　治験実施計画書の改訂 3 以降は 1 ポイント以上の調整 INCAT スコアの増加、4 ポイント以上の R-ODS 総スコアの減少又は片手で 8 kPa 以上の平均握力の低下

	- IgPro10 救済治療期間 皮下投与期間に CIDP が再発[3]した被験者には、IgPro20 又はプラセボの投与を中止し、救済治療として IgPro10 を投与した。救済薬 IgPro10 は、ベースラインの INCAT スコアに戻るまでに要した時間により最長 13 週間投与した。
対象	CIDP 患者
診断及び主な選択基準	欧州神経学会／末梢神経学会（EFNS/PNS）診断基準 2010 により、definite CIDP 又は probable CIDP と診断された者 組入れ前 8 週間以内に IVIG 療法を受けた者 年齢 18 歳以上の男性又は女性 IgPro10 再安定化期間に移行する前に CIDP が増悪し、無作為割付け前に CIDP の安定化が確認された者
被験者数	無作為化前： 276 例をスクリーニングし、このうち 245 例を IVIG 休薬期間に組み入れ、208 例が IgPro10 再安定化期間に移行した。このうち 207 例が IgPro10 の投与を開始し、171 例で CIDP が安定化した。 無作為化後： 172 例を無作為割り付けし、皮下投与期間の IgPro20 又はプラセボの投与を開始した。60 例が救済薬としての IgPro10 の投与を受けた。
治験薬、ロット番号	IgPro10： 250 mmol/L の L-プロリンで安定化した ready-to-use の IgG 10%溶液 100 mL 中に IgG 10 g を含有する IgPro10 バイアルを使用した。試験に使用した IgPro10 のロット番号は以下のとおりであった：[redacted]、[redacted]、[redacted]、

	ポリソルベート80中にヒトアルブミン2%溶液を含有するプラセボバイアルを使用した。プラセボのロット番号は以下のとおりであった：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]。
投与方法	IgPro10： 本剤 2 g/kg bw の導入用量を連続する 2～5 日間（日本：連続する 5 日間）静脈内投与し、その後、3 週ごとに 1 g/kg bw の維持用量を 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より）3 回又は 4 回静脈内投与した。 IgPro20／プラセボ： IgPro20 又はプラセボの週 1 回の皮下投与は、2 回の投与セッションを 1 日若しくは連続する 2 日間に分割し、腹部、大腿部及び／又は股関節外側へ実施した。
投与期間	IgPro10 再安定化期間：最長 13 週間 皮下投与期間：最長 24 週間 IgPro10 救済治療期間：最長 13 週間
併用禁止薬	- Rituximab - Alemtuzumab - 血漿交換療法 - Interferon - TNF-α 阻害剤 - Fingolimod - 他の非局所的な免疫抑制剤 - 治験薬以外の他の IgG 製剤（他の IVIG 製剤の投与は初期の IgG 依存性試験の一部でのみ認められた。）
有効性評価	INCAT スコア、Rasch-built Overall Disability Scale（R-ODS）パーセンタイルスコア、平均握力（マーチン握力計を使用）、英国医学研究審議会（MRC）合計スコア及び電気生理学的パラメーター（皮下投与期間のみ。3 本の運動神経における遠位及び近位潜時、複合筋活動電位［CMAP］振幅、神経伝導速度並びに伝導ブロック）。
安全性評価	有害事象、臨床検査値に関連する安全性パラメーター（潜在的溶血に関する臨床検査データの解析を含む血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、身体検査及び神経学的検査並びに 12 誘導心電図（日本のみ）
臨床薬理学的評価	免疫比濁法により分析した IgG 濃度
統計手法	解析対象集団： - 全被験者集団（Total Set） 全被験者集団は、試験に組み入れられたすべての被験者（同意を取得した被験者）で構成された。 - 無作為化前安全性解析対象集団（PSDS） PSDS は、試験に組み入れられたすべての被験者のうち、無作為化前又は（無作為化されなかった場合は）試験終了前に 1 回以上 IgPro10 の投与を受けた被験者で構成された。

	-　治験実施計画書に適合した無作為化前安全性解析対象集団（PP-PSDS） PP-PSDS は、PSDS のうち無作為化前の評価の妥当性に影響を与える可能性のある治験実施計画書からの逸脱のない被験者で構成された。治験実施計画書からの逸脱は無作為化前のデータレビュー会議で評価され、議事録が作成された（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付議事録）。本解析対象集団は、試験に組み入れられた理想的な被験者集団となる。 -　安全性解析対象集団（SDS） SDS は、IgPro20 又はプラセボの投与を 1 回以上受けたすべての無作為化された被験者で構成された。被験者が割付表により割り付けられた治験薬と異なる治験薬の投与を受けた場合、当該被験者のデータは実際に投与された治験薬群のデータとして用いた。 -　救済薬安全性解析対象集団（RSDS） RSDS は、SDS のうち救済薬としての IgPro10 の投与を 1 回以上受けた被験者で構成された。 -　Intention-to-treat 解析対象集団（ITTS） ITTS は、無作為化されたすべての被験者のうち、IgPro20／プラセボの投与を 1 回以上受け、選択基準 1（CIDP の診断）を満たす被験者で構成された。被験者が割付表により割り付けられた治験薬と異なる治験薬の投与を受けた場合、当該被験者のデータは割り付けられた治験薬群のデータとして用いた。 -　治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS） PPS は､ITTS のうち有効性評価の妥当性に影響を与える可能性のある治験実施計画書からの逸脱のない被験者で構成された。無作為化後の期間の治験実施計画書からの逸脱並びにそれらの影響を受ける被験者及びデータは、無作為化後のデータのデータベースロック前に盲検化データレビュー会議で決定した。最後の盲検化データレビュー会議は 2016 年 11 月 08 日に開催され、結果を最終化した。ITTS には含まれるが PP-PSDS からは除外された被験者は、すべて PPS 解析からも除外された。 有効性解析： -　主要解析 主要有効性評価項目は、調整 INCAT スコアのベースラインからの変化に基づき、皮下投与期間中に CIDP の再発が認められた又はその他の理由により試験（皮下投与）を中止した被験者の割合とした。主要有効性解析（CIDP の再発）では、階層検定に基づく多重比較の手法を用い IgPro20 の 2 用量のうち少なくとも 1 用量のプラセボに対する優越性を検定した。 感度分析では、試験を中止した被験者に異なる再発の定義を当てはめ、CIDP の再発以外の理由で試験を中止した被験者を含めることによって生じる潜在的バイアスを検討した。 -　副次的解析 記述統計を用いて INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力（利き手及び利き手と反対の手）並びに MRC 合計スコアを試験来院別に要約した。 -　探索的解析（皮下投与期間のみ） 記述統計を用いて 3 本の運動神経（上肢 2 本、下肢 1 本）で測定した電気生

	理学的パラメーター（皮下投与期間のみ）を試験来院別に要約した。 -　HRQL 解析（皮下投与期） 被験者の治療の選好に関する回答を試験来院別に要約した。記述統計を用いて EuroQoL 5-Dimension Questionnaire（EQ-5D）、Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication（TSQM）及び Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health（WPAI-GH）のスコアを試験来院別に要約した。 安全性解析： 曝露量、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び心電図（日本のみ）を要約した。 有害事象は被験者数及び投与回数に基づき解析し、Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）version 14.1 を用いて器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に発現頻度及び発現率を算出した。特に注目すべき有害事象として、急性全身性過敏症反応、無菌性髄膜炎症候群、血栓性事象及び溶血を MedDRA 標準検索式（SMQ）により特定した。治験責任医師による溶血の有害事象の報告に加え、臨床検査値に基づき潜在的溶血のエビデンスを評価した。 薬物動態解析： 記述統計を用いて血清 IgG 濃度を試験来院別に要約した。
実施国及び 実施施設数	16 ヵ国 69 施設
実施期間	最初の被験者の初回来院日：2012 年 3 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：2016 年 9 月 [redacted] 日

表 2.7.6 - 16　スクリーニング期間、IVIG 休薬期間及び IgPro10 再安定化期間の評価スケジュール（無作為化前、3003 試験）

	Screening	IVIG Withdrawal Period		IgPro10 Restabilization Period								Unsche-duled Visit [c]
				Week 1			Phone call					
	Up to 2 weeks	Calls every 2 weeks after visits (± 2 d) [a]	4-weekly site visits (± 2 d)	Day1, before IgPro10	Day 1, during & after infusion	Day 2 up to Day 5	Day 8 (± 2 d)	Week 4 (± 2 d)	Week 7 (± 2 d)	Week 10 [b] (± 2 d)	[Week 13] [b] (± 2d)	Any time during study
Treating Physician												
Informed consent, demography, medical history, inclusion / exclusion criteria	X			Add´l incl. criteria						Add´l incl. criteria	[Add´l incl. criteria]	
Prior / concomitant medications	X		X	X	X	X		X	X	X	[X]	X
Hematology / serum chemistry, IgG [d]	X			X		X		X	X	X	[X]	
IgA, pregnancy test, blood group determination [d]	X											
Phone call to assess potential hemolysis							X					
Virology sample [d]	X									X	[X]	
Height, physical & neurological examination	X											
Body weight	X			X				X		X	[X]	
Screening IVIG (Protocol Amendment 3 only) [e, f]	X											
IgPro10 administration [g]					X	X		X	X	X	[X]	
Vital signs	X				X [h]	X [h]		X [h]	X [h]	X [h]	[X]	
Adverse events	X		➡X	➡X	➡X	➡X		➡X	➡X	➡X	[➡X]	➡X
EQ-5D, TSQM, WPAI-GH	X									X	[X]	
Japan only: 12-lead ECG				X						X	[X]	
Evaluating Physician												
Train subject to perform grip strength and R-ODS score at home. Hand out diary.	X [i]											
INCAT score	X [i]	X [j]	X	X				X	X	X	[X]	X
Mean grip strength, R-ODS centile score	X [i]	X [j]	X	X				X	X	X	[X]	X
MRC	X [i]		X	X				X	X	X	[X]	X
Electrophysiology Specialist												
Nerve conduction parameters										X	[X]	

CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；ECG = 心電図；EQ-5D = EuroQoL 5-dimension Questionnaire；Ig(A/G) =免疫グロブリン A／G；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；MRC =英国医学研究審議会；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale；TSQM = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication；WPAI-GH = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health

[a] 初回電話連絡はスクリーニング時の IVIG 投与（IVIG 休薬期間の Day 1）開始から 2 週間（±2 日）後に実施した。

[b] CIDP 安定化：連続する 2 回の来院時（Week 7 と Week 10 又は Week 10 と Week 13）に調整 INCAT スコアに臨床的に意味のある差が認められず、スクリーニング時からの悪化も認められない場合（Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Section 9.1.3.3）。

[c] 予定外来院が予定来院（例、IgPro10 再安定化来院）と重なった場合は評価を重複して実施する必要はないこととした。

[d] すべての血液検体は治験薬の投与前に採取した。IgPro10 再安定化期間の Week 1 には、最終投与日（Day 2～5）の IgPro10 の投与前にも血液検体を採取した。

[e] 定期的に投与している、又は必要な地域で得られる IVIG 製剤及びその投与。治験実施計画書の改訂 3 以前は、試験前／スクリーニング時の IVIG 投与の時期は標準化されていなかった。

[f] 治験実施計画書の改訂 3 以前に試験に組み入れられた被験者については、IgG 休薬期間に移行する前の最後の試験前／スクリーニング IVIG 投与の時期は治験実施計画書に規定されていなかった。

[g] IgPro10 再安定化期間の投与は CIDP 増悪から 1 週間以内に開始した。

[h] IgPro10 再安定化期間の Day 1 の初回投与時：投与終了まで 0 分、30 分、1 時間の時点及びそれ以降は 1 時間ごとに測定した。その後の投与時：0 分、投与開始後 1 時間及び投与終了の時点で測定した。投与前のバイタルサインの評価は投与開始 10 分前以内に実施した。その後のバイタルサインの評価はすべて当該時点の±10 分以内に実施した。

[i] スコアの評価は適格性の判定後及びスクリーニング時の IVIG 投与の当日又は前日（すなわち、IVIG 休薬期間の Day 1［治験実施計画書の改訂 3 以降のみ］）に実施した。

[j] INCAT スコアは電話で評価した。被験者が 1 日 1 回在宅で握力／R-ODS を自己評価した（治験実施計画書の改訂 3 以降のみ）。詳細については 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.1.3.2 参照。

表 2.7.6 - 17　皮下投与期間の評価スケジュール（無作為化後、3003 試験）

	SC Treatment (24 weeks)							Unscheduled Visit	Completion Visit [a]	(Japan) Follow-up Phone Call [b]
	SC Wk 1 (± 2 d)	SC Wk 2 (± 2 d)	SC Wk 5 (± 2 d)	SC Wk 9 (± 2 d)	SC Wk 13 (± 2 d)	SC Wk 17 (± 2 d)	SC Wk 21 (± 2 d)	Any time during study	SC Week 25 or discontinua-tion (± 2 d)	Week 28 (± 2 d)
Treating Physician										
Randomization	X									
HRQL questionnaires (EQ-5D, TSQM, WPAI-GH) & Subject preference for treatment				X					X	
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IgG, Hematology & serum chemistry				X		X			X	
Pregnancy test; virology sample									X	
Physical and neurological examination									X	
Body weight				X					X	
SC training	X	X								
Dispense IgPro20 / placebo to subjects		X	X	X	X	X	X			
SC infusions (IgPro20 / placebo)	X [c]	X [c]	X	X	X	X	X			
Vital signs	X [d]	X [d]							X	
Adverse events	X	➡X	➡X	➡X	➡X	➡X	➡X	➡X	➡X	➡X
Review SC administration information	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Japan only: 12-lead ECG									X	
Evaluating Physician										
INCAT score	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Mean grip strength, MRC sum score, R-ODS centile score	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Electrophysiology Specialist										
Electrophysiology parameters									(X)	

ECG = 心電図 ; EQ-5D = EuroQoL 5-dimension Questionnaire ; HRQL = 健康関連 quality of life ; IgG = 免疫グロブリン G ; INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；MRC =英国医学研究審議会；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale；SC = 皮下（の）；TSQM = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication；Wk = 週 ；WPAI-GH = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health

[a] 試験終了来院は、必要な手順をすべて実施するために必要であれば連続する 2 日間で実施することが認められた。無作為化されなかった被験者には評価項目のより少ない試験終了来院も実施した。

[b] 本邦での最後の皮下投与から 4 週間後の電話連絡による安全性に関する追跡調査は、被験者が安全性に関する継続投与試験（IgPro20_3004）に移行しなかった場合にのみ実施することとした。

[c] 最初の 2 週間は皮下投与を治験実施医療機関で実施することとし、被験者は Week 3 から在宅投与に切り替え、IgPro20 を 1 日又は連続する 2 日間で自己投与できることとした。

[d] バイタルサインは投与開始後 10 分以内及び皮下投与の終了時点（±10 分）で測定した。

表 2.7.6 - 18　皮下投与期間中の CIDP 再発に対する IgPro10 救済治療の評価スケジュール（無作為化後、3003 試験）

	IgPro10 Rescue Period						
		Week 1, Acute Treatment				Maintenance Treatment [a]	
	Rescue Day 1, before infusion	Rescue Day 1, during & after infusion	Rescue Day 2 up to Day 4	Rescue Day 5 or last infusion day	Rescue Day 8 (± 2 days)	Rescue Week 4 (± 2 days)	Optional [Rescue Week 7, 10 and 13] (± 2 days)
Treating Physician							
Concomitant medication	X	X	X	X		X	[X]
Hematology and serum chemistry and IgG level [b]	X			X		X	[X]
Weight, physical & neurological examination [c]	X						
IgPro10 administration		X	X	X		X	[X]
Vital signs [d]		X	X	X		X	[X]
Adverse events	➡X	➡X	➡X	➡X		➡X	[➡X]
Phone call to assess potential hemolysis					X		
HRQL questionnaires (EQ-5D, TSQM, WPAI-GH) & Subject preference for treatment	X						
Evaluating Physician							
INCAT score, grip strength, MRC, R-ODS	X			X		X	[X]
Electrophysiology Specialist							
Electrophysiology parameters [c]	X						

CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；EQ-5D = EuroQoL 5-dimension Questionnaire；HRQL = 健康関連 quality of life；IgG = 免疫グロブリン G；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；MRC = 英国医学研究審議会（合計スコア）；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale；TSQM = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication；WPAI-GH = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health

[a] すべての被験者は Week 4 の時点で 1 回以上維持用量の投与を受けた。追加的な維持用量の投与については、改善の認められなかった被験者に対してのみ最大 3 回まで実施した（CIDP 再発後の回復は INCAT スコアがベースラインの INCAT スコア以下まで戻ることと定義）。

[b] 検体は IgPro10 の投与前に採取した。

[c] 神経学的検査及び電気生理学的パラメーターの測定は IVIG 救済治療期間の Day 1 の 2 日前まで実施できることとした。残りの評価は Day 1 に実施した。

[d] すべての投与時：0 分、投与開始後 1 時間及び投与終了の時点で測定した。投与前のバイタルサインは投与開始前 10 分以内に測定した。その後のバイタルサインはすべて当該時点の±10 分以内に測定した。

注：IgPro10 救済治療期間は皮下投与期間中に CIDP の再発が認められた時点でいつでも開始できることとした。IgPro10 救済治療期間は CIDP 再発の判定から 1 週間以内に開始することとした。

2.7.6.2.2　試験成績

2.7.6.2.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6 - 3 に示す。

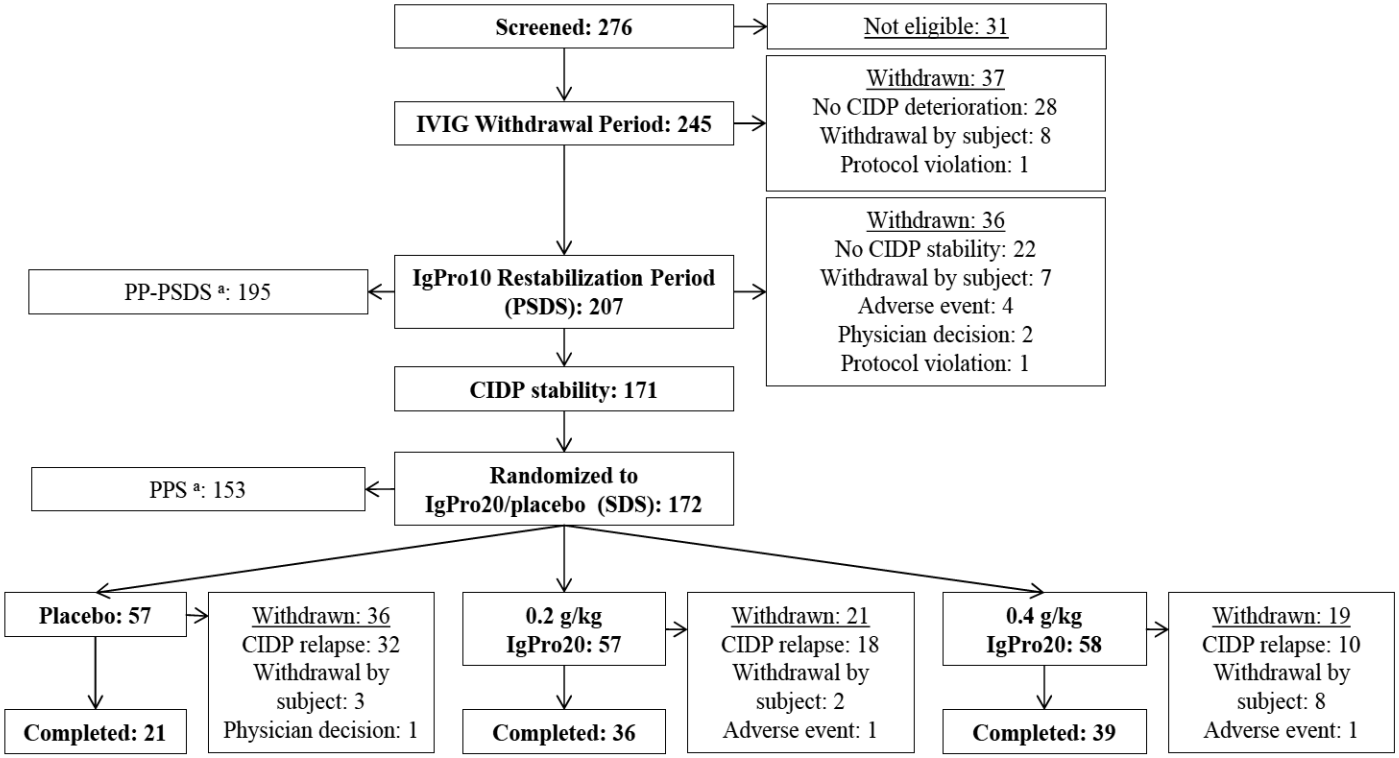
無作為化前

276 例をスクリーニングし、このうち 245 例を IVIG 休薬期間に組み入れ、208 例が IgPro10 再安定化期間に移行した（207 例［PSDS］が IgPro10 の投与を受けた）。このうち 36 例が試験を中止し、171 例で CIDP が安定化したと判断された。

無作為化後

172 例（ITTS）を無作為化し、皮下投与期間に IgPro20 又はプラセボを投与した（プラセボ群：57 例、IgPro20 0.2 g/kg 群：57 例及び IgPro20 0.4 g/kg 群：58 例）。76 例が試験を中止した（プラセボ群 : 36 例、IgPro20 0.2 g/kg 群 : 21 例及び IgPro20 0.4 g/kg 群 : 19 例）。60 例（RSDS）に救済薬として IgPro10 を投与した。

図 2.7.6 - 3　被験者の内訳（全被験者集団、3003 試験）



CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；PP-PSDS = 治験実施計画書に適合した無作為化前安全性解析対象集団；PPS = 治験実施計画書に適合した解析対象集団；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；SDS = 安全性解析対象集団

[a] PSDS 及び PPS の被験者を除外した理由： 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 10.2 参照。

注：被験者 13 例に再スクリーニングを実施した。合計 172 例を無作為化した。2 例（被験者 ID：2760[redacted] 及び被験者 ID：3920[redacted]；5.3.5.1 項 IgPro20_3003 CSR Section 10.2 参照）が誤って CIDP 安定化と記録され、CIDP が安定化した 1 例（被験者 ID：2330[redacted]）が無作為化前に同意を撤回した。

被験者 ID：1240[redacted]（IgPro20 0.2 g/kg 群）は、試験終了来院時に CIDP の再発が認められたが試験は中止しなかった。当該被験者は主要有効性評価項目の解析に含めた。被験者 ID：7240[redacted]（IgPro20 0.4 g/kg 群）は、試験終了来院時に CIDP の再発が認められ、有害事象のため試験を中止した。当該被験者は主要有効性評価項目の解析に含めた。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Figure 10-1

2.7.6.2.2.2 解析対象集団の内訳

全被験者集団は 276 例で構成された。PSDS は IgPro10 の投与を 1 回以上受けた 207 例で構成された。PP-PSDS は IgPro10 の投与を 1 回以上受け、治験実施計画書からの逸脱のない 195 例で構成された。

SDS は IgPro20 又はプラセボの投与を 1 回以上受けた 172 例で構成された。このうち、57 例を IgPro20 0.2 g/kg 群、58 例を IgPro20 0.4 g/kg 群及び 57 例をプラセボ群に無作為に割り付けた。

ITTS は SDS と同一の集団であった。

PPS は IgPro20 又はプラセボの投与を 1 回以上受け、無作為化後に治験実施計画書からの逸脱のない 153 例で構成された。このうち、54 例を IgPro20 0.2 g/kg 群、47 例を IgPro20 0.4 g/kg 群及び 52 例をプラセボ群に無作為に割り付けた。

RSDS は救済薬の投与を受けた 60 例で構成された。このうち、皮下投与期間中に、16 例は IgPro20 0.2 g/kg bw、11 例は IgPro20 0.4 g/kg bw、33 例はプラセボの投与を受けた。

2.7.6.2.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

人口統計学的特性を表 2.7.6 - 19 に示す。

PSDS は、男性 131 例（63.3%）、女性 76 例（36.7%）で構成された。年齢の平均値は 56.5 歳（範囲：24.7～82.7 歳）であり、ほとんどは白人（89.9%）であった。体重の平均値は 82.2 kg であった。ITTS 及び RSDS の人口統計学的特性は同様であり、男性の割合が IgPro20 0.4 g/kg 群（53.4%）に比べ IgPro20 0.2 g/kg 群（73.7%）で高かった（プラセボ群：64.9%）ことを除き、ITTS の 3 つの投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6 - 19　人口統計学的特性（3003 試験）

	IgPro10 Restabilization Period (PSDS) N = 207	SC Treatment Period (ITTS) N = 172			Rescue Period (RSDS) N = 60
		Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58	
Age, years					
Mean (SD)	56.5 (12. 76)	55.9 (12.64)	57.5 (12.02)	56.6 (13.62)	53.0 (11.84)
Median	58.2	57.6	58.9	55.2	53.3
(min, max)	(24.7, 82.7)	(28.6, 77.0)	(25.8, 77.6)	(24.7, 82.7)	(24.7, 77.2)
Age group, n (%)					
≥ 18 to ≤ 65 years	150 (72.5)	41 (71.9)	41 (71.9)	40 (69.0)	49 (81.7)
> 65 years	57 (27.5)	16 (28.1)	16 (28.1)	18 (31.0)	11 (18.3)
Sex, n (%)					
Male	131 (63.3)	37 (64.9)	42 (73.7)	31 (53.4)	40 (66.7)
Female	76 (36.7)	20 (35.1)	15 (26.3)	27 (46.6)	20 (33.3)
Race, n (%)					
White	186 (89.9)	50 (87.7)	53 (93.0)	53 (91.4)	54 (90.0)
Asian	17 (8.2)	4 (7.0)	4 (7.0)	4 (6.9)	5 (8.3)
Other	3 (1.4)	2 (3.5)	0	1 (1.7)	1 (1.7)
American Indian or Alaska Native	1 (0.5)	1 (1.8)	0	0	0
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic or Latino	163 (78.7)	44 (77.2)	48 (84.2)	43 (74.1)	48 (80.0)
Hispanic or Latino	38 (18.4)	10 (17.5)	9 (15.8)	13 (22.4)	10 (16.7)
Not reported	5 (2.4)	3 (5.3)	0	2 (3.4)	2 (3.3)
Unknown	1 (0.5)	0	0	0	0
Country, n (%)					
Germany	51 (24.6)	16 (28.1)	17 (29.8)	15 (25.9)	18 (30.0)
Italy	32 (15.5)	8 (14.0)	5 (8.8)	13 (22.4)	10 (16.7)
United States	25 (12.1)	8 (14.0)	7 (12.3)	6 (10.3)	8 (13.3)
Canada	19 (9.2)	5 (8.8)	5 (8.8)	3 (5.2)	6 (10.0)
Spain	16 (7.7)	4 (7.0)	6 (10.5)	4 (6.9)	2 (3.3)
Japan	15 (7.2)	4 (7.0)	3 (5.3)	4 (6.9)	5 (8.3)
France	9 (4.3)	1 (1.8)	5 (8.8)	0	1 (1.7)
Poland	8 (3.9)	4 (7.0)	2 (3.5)	2 (3.4)	3 (5.0)
Netherlands	7 (3.4)	2 (3.5)	0	4 (6.9)	3 (5.0)
Australia	6 (2.9)	0	3 (5.3)	2 (3.4)	0
Czech Republic	6 (2.9)	3 (5.3)	0	2 (3.4)	2 (3.3)
United Kingdom	6 (2.9)	1 (1.8)	3 (5.3)	2 (3.4)	2 (3.3)
Belgium	2 (1.0)	1 (1.8)	0	0	0
Estonia	2 (1.0)	0	0	0	0
Israel	2 (1.0)	0	1 (1.8)	0	0
Finland	1 (0.5)	0	0	1 (1.7)	0
Weight [a], kg					
Mean (SD)	82.2 (18.33)	85.8 (17.39)	83.3 (16.63)	79.4 (21.20)	82.6 (18.08)
Median (min, max)	82.0 (41.8, 133.0)	86.5 (41.7, 130.2)	80.0 (55.0, 125.0)	80.0 (42.0, 133.0)	81.8 (41.7, 130.2)
BMI [a, b], kg/m^2					
Mean (SD)	27.3 (4.99)	28.4 (4.62)	27.6 (4.90)	26.3 (5.50)	26.9 (4.59)
Median	26.9	28.4	26.4	26.6	26.2
(min, max)	(17.6, 49.4)	(18.4, 41.6)	(21.0, 45.1)	(17.6, 49.4)	(18.4, 41.6)

BMI = 体格指数；ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団；max = 最大値；min = 最小値；N =集団内の総被験者数；n = 被験者数；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団；SC = 皮下（の）；SD = 標準偏差

[a] 体重及び BMI は IgPro10 再安定化期間のスクリーニング時及び皮下投与期間のベースライン時に評価した。
[b] スクリーニング時の BMI = スクリーニング時の体重（kg）/（スクリーニング時の身長［m］）^{2}
BMI 算出被験者数 = 205 例(PSDS)、171 例(SDS)、及び 60 例(RSDS)
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 11-1

スクリーニング時の原疾患特性を表 2.7.6 - 20 に示す。

CIDP の診断からの期間の中央値は 3.0 年（範囲：0.1～33.5 年）であった。185 例（89.4%）が EFNS/PNS 診断基準による definite CIDP であった。スクリーニング時の INCAT スコアの平均値は 2.7 ポイント（範囲：0～8 ポイント）であった。INCAT スコアの最小値（0 ポイント）及び最大値（8 ポイント）から、被験者が異なる疾患ステージにいることが示された。

ITTS 及び RSDS における原疾患特性は PSDS と同様であり、ITTS の投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6 - 20　スクリーニング時の原疾患特性（3003 試験）

	IgPro10 Restabilization Period (PSDS) N = 207	SC Treatment Period (ITTS) N = 172			Rescue Period (RSDS) N = 60
		Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58	
Time since initial CIDP diagnosis, years [a]					
Mean (SD)	4.7 (5.19)	4.3 (4.69)	4.4 (5.39)	5.5 (5.92)	4.0 (4.31)
Median	3.0	2.7	2.8	3.3	2.66
(min, max)	(0.1, 33.5)	(0.1, 19.2)	(0.2, 33.5)	(0.3, 26.4)	(0.2, 22.2)
EFNS / PNS CIDP diagnostic criteria, n (%)					
Definite	185 (89.4)	53 (93.0)	51 (89.5)	53 (91.4)	56 (93.3)
Probable	22 (10.6)	4 (7.0)	6 (10.5)	5 (8.6)	4 (6.7)
Screening / Baseline INCAT score [b], points					
Mean (SD)	2.7 (1.67)	2.2 (1.68)	2.3 (1.55)	2.5 (1.77)	1.8 (1.47)
Median (min, max)	3.0 (0, 8)	2.0 (0, 6)	2.0 (0, 6)	2.0 (0, 7)	2.0 (0, 7)

CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；EFNS = 欧州神経学会；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment ; ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団 ; max = 最大値 ; min = 最小値 ; PNS = 末梢神経学会 ; PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団；SC =皮下（の）；SD = 標準偏差
[a] CIDP の初回診断からの時間（年）=
（同意取得日 – 初回診断日 + 1）/ 365.25
[b] IgPro10 再安定化期間のスクリーニング時及び皮下投与期間のベースライン時の INCAT スコア
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 11-2

2.7.6.2.2.4　治療の遵守状況及び曝露

IgPro10 再安定化期間

予定された投与量に対する治療遵守率の中央値は 100%（範囲：87.5～106.4%）であった。IgPro10 への曝露期間の平均値は 65.9 日（範囲：2～100 日）であり、総曝露量は 37.4 被験者年であった。

皮下投与期間（IgPro20 又はプラセボ）

皮下投与期間に投与された IgPro20 に対する治療遵守率の中央値は 100%（Q1、Q3：100%、100%）（範囲：0.0～100.0%）であった。曝露期間の平均値は、プラセボ群では 88.2 日（範囲：1～166 日）、IgPro20 0.2 g/kg 群では 118.9 日（範囲：2～167 日）及び IgPro20 0.4 g/kg 群では 129.0 日（範囲：1～166 日）であった。IgPro20 又はプラセボへの総曝露量は、プラセボ群では 13.8 被験者年、IgPro20 0.2 g/kg 群では 18.6 被験者年及び IgPro20 0.4 g/kg 群では 20.5 被験者年であった。

IgPro10 救済治療期間

IgPro10 救済治療期間の IgPro10 への曝露期間の平均値は 28.7 日（範囲：2～92 日）であった。IgPro10 への総曝露量は 4.7 被験者年であった。

2.7.6.2.2.5　有効性の結果（IgPro10 再安定化期間）

IgPro10 再安定化期間では、神経筋障害の改善及び CIDP の状態の安定化に対する IgPro10 の有効性が示された。詳細を以下に示す。

2.7.6.2.2.5.1　有効性評価項目（IgPro10 再安定化期間）

IgPro10 再安定化期間中に最初の改善が認められるまでの時間を表 2.7.6 - 21 に、IVIG 休薬期間の結果と比較した IgPro10 再安定化期間中の CIDP の改善及び CIDP の安定化に関する分析結果を表 2.7.6 - 22 に示す。すべての臨床スコアの変化の傾向を図 2.7.6 - 4 に示す。

CIDP 増悪の改善

IVIG 休薬期間中に CIDP が増悪した被験者 207 例中 188 例（91%）で事前に規定したアウトカム指標（調整 INCAT スコアで 1 ポイント、R-ODS パーセンタイルスコアで 4 ポイント、平均握力で 8 kPa 又は MRC 合計スコアで 3 ポイント）の 1 項目以上に改善が認められた。

これら 207 例中 43 例は本試験組入れ時よりも CIDP の状態が改善した。

IVIG 休薬期間中に調整 INCAT スコアでの CIDP 増悪を認めた被験者 151 例中 137 例（91%）が改善を示した。

臨床的改善の速度

IgPro10 の投与後、CIDP は調整 INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力又は MRC 合計スコアのいずれかの項目で速やかな改善が認められた。IgPro10 の初回投与後 23 日（中央値）で 1 項目以上の有効性アウトカムの指標において改善が認められた。いずれかのスコアの改善が認められた被験者 188 例のほとんど（186 例、99%）が IgPro10 の 3 回投与後（Week 10）に改善を示した。

CIDP の安定化

被験者の 83%（207 例中 171 例）で CIDP の状態が安定化した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Table 14.2.1.1.1）。これらの結果から、IgPro10 再安定化期間の終了時点まで CIDP の状態が維持され、最後の連続する 2 回の試験来院時に臨床的に意味のある変化が認められなかったことが示された。

有効性アウトカムの指標における臨床的に意味のある改善

IgPro10 再安定化期間中、すべての有効性アウトカムの指標で臨床的に意味のある改善が認められた。

平均すると、被験者は、INCAT スコアで 1.2 ポイント、R-ODS パーセンタイルスコアで 5.7 ポイント、平均握力（利き手）で 12.2 kPa 及び MRC 合計スコアで 3.6 ポイント改善した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Tables 11-7, 11-8, 11-9 及び 11-10）。

表 2.7.6 - 21　IgPro10 再安定化期間：最初の改善が認められるまでの時間（PSDS、3003 試験）

	Overall N = 207				
	INCAT Total Score	R-ODS Centile Score	Mean Grip Strength, Dominant Hand	MRC Sum Score	First Improvement in Any Criteria
Number of events (improvements), n (%)	151 (72.9)	84 (40.6)	123 (59.4)	117 (56.5)	188 (90.8)
Number of censored observations, n (%) [a]	56 (27.1)	123 (59.4)	84 (40.6)	90 (43.5)	19 (9.2)
Time to First Improvement, Days [b]					
Median	26.0	71.0	65.0	65.0	23.0
95% CI	24.0, 41.0	66.0, 86.0	64.0, 66.0	64.0, 67.0	22.0, 23.0

CI = 信頼区間；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；MRC = 英国医学研究審議会；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale

[a] 改善の認められなかった被験者のデータは IgPro10 再安定化期間の最後の来院日で打ち切った。

[b] 最初の改善が認められるまでの時間（日）= 最初の改善が認められた日 – IVIG の初回投与日

改善の定義については 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR 用語の定義を参照。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 11-5

表 2.7.6 - 22　IgPro10 再安定化期間：IVIG 休薬期間の結果と比較した CIDP の改善及び CIDP の安定化に関する分析（PSDS、3003 試験）

	Number (%) of Subjects N = 207		
	IVIG Withdrawal Period		
	CIDP Deterioration by [a]:		No CIDP Deterioration [b]
IgPro10 Restabilization Period	INCAT Total Score, N = 151	R-ODS Total Score or Mean Grip Strength, N = 49	N = 7
Improvement by adjusted INCAT score [c]	137 (90.7)	10 (20.4)	4 (57.1)
No improvement by adjusted INCAT score [c]	14 (9.3)	39 (79.6)	3 (42.9)
Improvement and CIDP stability achieved (based on adjusted INCAT score) [c, d]	120 (79.5)	9 (18.4)	4 (57.1)
No improvement but CIDP stability achieved (based on adjusted INCAT score) [c, d]	4 (2.6)	32 (65.3)	2 (28.6)

CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；IVIG = 静注用人免疫グロブリン；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団；R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale

[a] IVIG 休薬期間中の CIDP 増悪の定義については 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.1.3.2 参照。

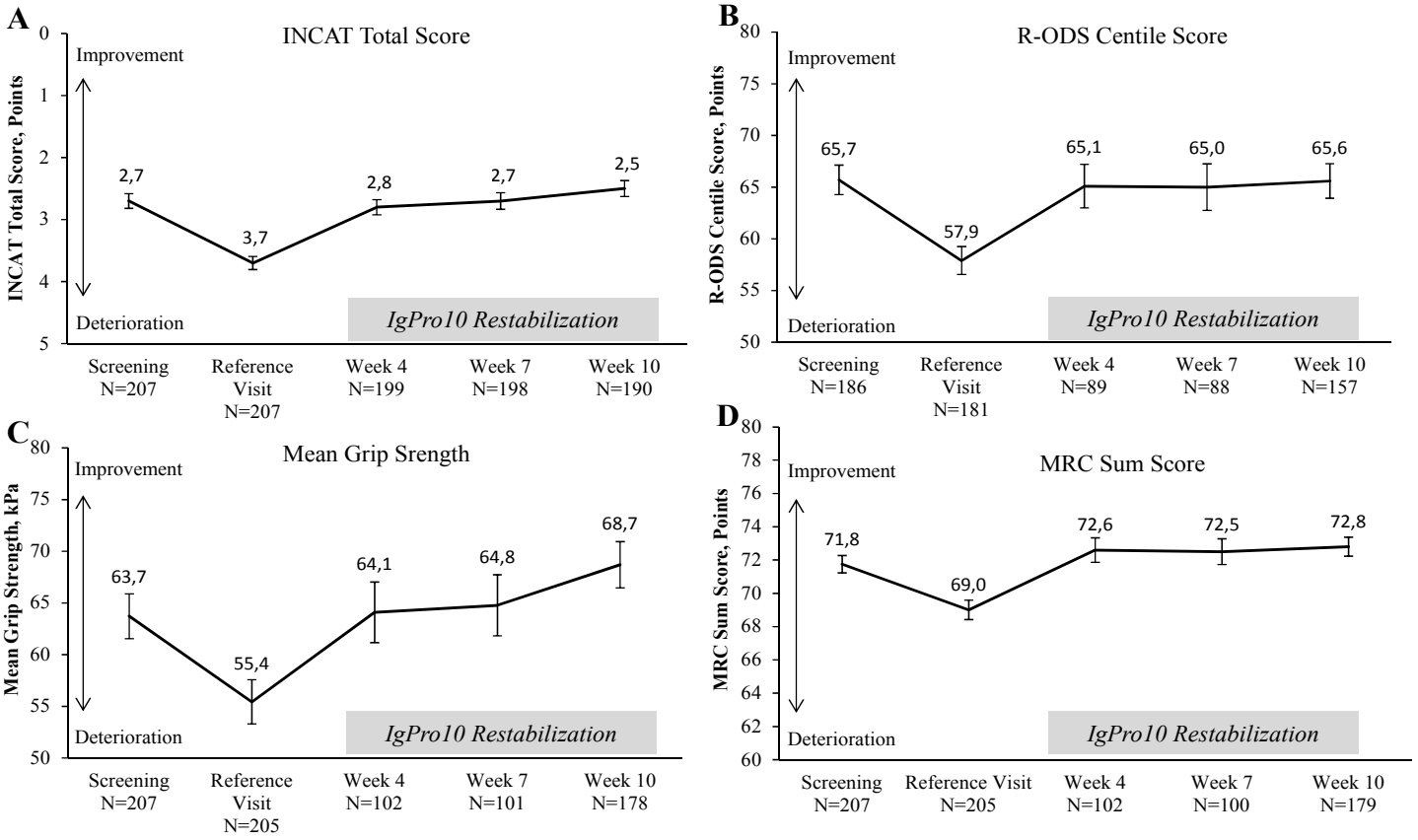
[b] IVIG 休薬期間中に CIDP 増悪は認められなかったが IgPro10 再安定化期間に移行した被験者（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 10.2 参照）。

[c] IgPro10 再安定化期間中の CIDP 改善の定義については 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.7.1.4.5.5 参照。

[d] IgPro10 再安定化期間中の CIDP 安定化の定義については 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Section 9.1.3.3 参照。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 11-6

図 2.7.6 - 4　IVIG 休薬期間及び IgPro10 再安定化期間：平均（SE）INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力（利き手）及び MRC 合計スコア（PSDS、3003 試験）



INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment ; IVIG = 静注用人免疫グロブリン ; MRC = 英国医学研究審議会 ; PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団 ; R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale ; SE = 標準誤差

注：Week 4 及び Week 7 での R-ODS パーセンタイルスコア及び平均握力の測定は治験実施計画書の改訂 3 で追加した。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Figure 11-1

2.7.6.2.2.6 有効性の結果（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

皮下投与期間では、CIDP の維持療法としての、神経筋障害及び機能障害の再発防止に対する IgPro20 の効果が示された。詳細を以下に示す。

2.7.6.2.2.6.1 主要有効性評価項目（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

主要有効性評価項目の解析結果及び感度分析の結果を表 2.7.6 - 23 に示す。

主要有効性評価項目の解析では、IgPro20 の用量 0.2 g/kg 群及び 0.4 g/kg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。CIDP 再発が認められた又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合は、プラセボ群（63%）に比べて IgPro20 群（0.4 g/kg 群：33%、0.2 g/kg 群：39%）で統計学的に有意に低かった。CIDP 再発又は試験中止の絶対リスク減少は、プラセボ群に比べて IgPro20 0.2 g/kg 群で 25%、IgPro20 0.4 g/kg 群で 30%であった。

感度分析として CIDP 再発のみを検討した場合、CIDP 再発が認められた被験者の割合は、プラセボ群（56%）に比べて IgPro20 群（0.4 g/kg 群：19%、0.2 g/kg 群：33%）で統計学的に有意に低かった。CIDP 再発の絶対リスク減少は、プラセボ群に比べて、IgPro20 0.2 g/kg 群で 23%、IgPro20 0.4 g/kg 群で 37%であった。プラセボ群と比べたハザード比は、IgPro20 0.2 g/kg 群で 0.48、IgPro20 0.4 g/kg 群で 0.25 であった。

他の感度分析及び PPS での解析結果も、主要評価項目の解析結果を裏付けるものであった。

表 2.7.6 - 23　皮下投与期間：主要有効性評価項目の解析結果及び感度分析結果（3003 試験）

Analysis	CIDP Relapse (or Withdrawal for Other Reason), n (%) (95% CI [a])		Difference in % (95% CI [b]) p-value [c]	CIDP Relapse (or Withdrawal for Other Reason), n (%) (95% CI [a])	Difference in % (95% CI [b]) p-value [c]
	Placebo	0.2 g/kg IgPro20	0.2 g/kg IgPro20 Versus Placebo	0.4 g/kg IgPro20	0.4 g/kg IgPro20 Versus Placebo
Primary endpoint analysis (ITTS)	N = 57 36 (63.2) (50.2, 74.5)	N = 57 22 (38.6) (27.1, 51.6)	−24.6 (−40.7, −6.21) 0.007	N = 58 19 (32.8) (22.1, 45.6)	−30.4 (−46.0, −12.2) < 0.001
Primary endpoint analysis (PPS)	N = 52 33 (63.5) (49.9, 75.2)	N = 54 21 (38.9) (27.0, 52.2)	−24.6 (−41.3, −5.54) 0.010	N = 47 12 (25.5) (15.3, 39.5)	−37.9 (−53.5, −18.4) < 0.001
“Relapse analysis” (sensitivity analysis A) (ITTS)	N = 57 32 (56.1) (43.3, 68.2)	N = 57 19 (33.3) (22.5, 46.3)	−22.8 (−39.0, −4.6) 0.012	N = 58 11 (19.0) (10.9, 30.9)	−37.2 (−51.7, −19.7) < 0.001
“Mixed-case analysis” (sensitivity analysis B) (ITTS)	N = 57 34 (59.7) (46.7, 71.4)	N = 57 19 (33.3) (22.5, 46.3)	–26.3 (–42.3, –8.0) 0.004	N = 58 14 (24.1) (15.0, 36.5)	–35.5 (–50.4, –17.6) < 0.001
“Complete-case analysis” (sensitivity analysis C) (ITTS)	N = 53 32 (60.4) (46.9, 72.4)	N = 54 19 (35.2) (23.8, 48.5)	–25.2 (–41.7, –6.3) 0.008	N = 50 11 (22.0) (12.8, 35.2)	–38.4 (–53.6, –19.5) < 0.001

CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団；PPS = 治験実施計画書に適合した解析対象集団；SC = 皮下（の）

[a] CIDP を再発した被験者の割合（%）の Wilson スコア信頼区間

[b] CIDP を再発した被験者の割合（%）の差の Wilson スコア信頼区間

[c] 片側 Fisher 確率検定

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Tables 11-12

2.7.6.2.2.6.2　副次的有効性評価項目（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

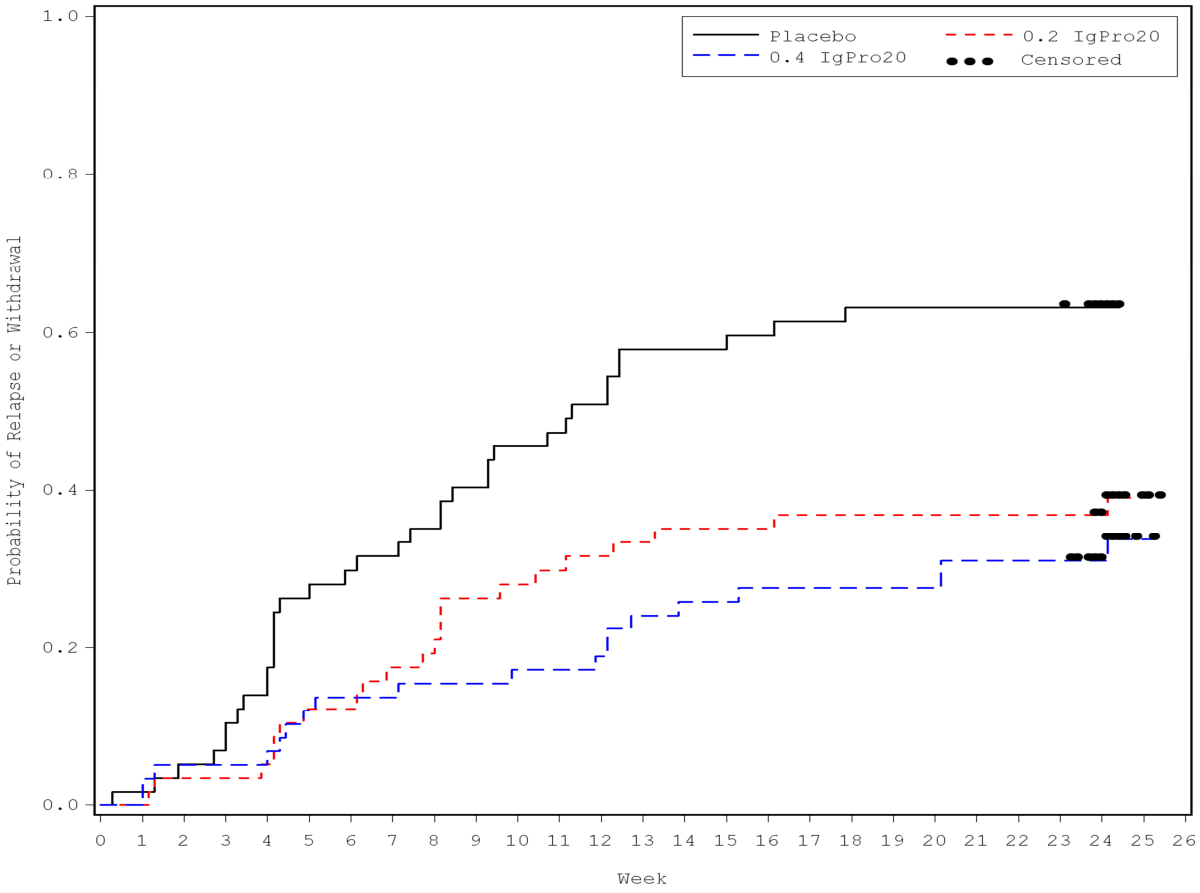
CIDP 再発（又はその他の理由による試験中止）までの時間

CIDP 再発又はその他の理由による試験中止までの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6 - 5 に示す。

皮下投与期間の Week 3 以降、プラセボ群では CIDP 再発又はその他の理由による試験中止の確率が急激に上昇した。IgPro20 0.2 g/kg 群の CIDP 再発又はその他の理由による試験中止の確率は、皮下投与期間の Week 8 には 0.4 g/kg 群を上回り、皮下投与期間の終了時点まで高い状態が維持された。IgPro20 0.4 g/kg 群でもその確率は徐々に上昇した。

その他の理由により試験中止に至った被験者を除外した場合（すなわち、CIDP 再発が認められた被験者のみで検討した場合）、IgPro20 0.2 g/kg 群の CIDP 再発の確率は、皮下投与期間の Week 4 に 0.4 g/kg 群を上回り、皮下投与期間の終了時点まで高い状態が維持された。

図 2.7.6 - 5　皮下投与期間：CIDP 再発又はその他の理由による試験中止までの時間（ITTS、3003 試験）



CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎；ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団；SC = 皮下（の）
CIDP 再発の定義については 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR 用語の定義参照。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Figure 11-3

有効性アウトカム

INCAT スコア、R-ODS パーセンタイルスコア、平均握力及び MRC 合計スコアの変化を表 2.7.6 - 24、表 2.7.6 - 25、表 2.7.6 - 26 及び表 2.7.6 - 27 に示す。

INCAT スコア、平均握力及び MRC 合計スコアは、プラセボ群では悪化したが、IgPro20 群ではいずれの用量群でも安定した状態が維持された。投与群間の対比較の結果、プラセボ群に比べて、すべてのスコアについて、IgPro20 群のいずれの用量群も片側未調整 p 値が 0.025 未満であった。

R-ODS パーセンタイルスコアは、プラセボ群及び IgPro20 0.2 g/kg 群では悪化したが、IgPro20 0.4 g/kg 群では安定した状態が維持された。投与群間の対比較の結果、プラセボ群に比べて、IgPro20 0.4 g/kg 群の片側未調整 p 値は 0.001 未満であった。R-ODS 質問票の結果からも、プラセボ群では、IgPro20 投与群に比べて、活動及び社会参加を反映する 24 項目中 7 項目を除くすべての項目でベースラインからの悪化が示されたが、IgPro20 群では 1 項目（IgPro20 0.4 g/kg 群の「シャワーを浴びる」）を除きすべての項目で安定していた。

表 2.7.6 - 24　皮下投与期間：INCAT スコアの変化（ITTS、3003 試験）

	Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58
Baseline [a], n	57	57	58
Median (min, max), points	2.0 (0, 6)	2.0 (0, 6)	2.0 (0, 7)
Last Post-dose Observation, n	57	56	57
Median (min, max), points	3.0 (0, 6)	3.0 (0, 8)	2.0 (0, 9)
Median (min, max) change from Baseline, points	1.0 (−1, 4)	0.0 (−2, 5)	0.0 (−2, 3)
p-value [b]		< 0.001	
Median difference for change from Baseline, points (95% CI [c])			
versus placebo	–	0.00 (−1.00, 0.00)	−1.00 (−1.00, 0.00)
p-value [d]		0.005	< 0.001
versus 0.2 IgPro20	–	–	0.00 (0.00, 0.00)
p-value [d]			0.102

INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団；max = 最大値；min = 最小値；n = 評価を受けた被験者数；SC = 皮下（の）

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

[b] ベースラインからの変化量の Jonckheere-Terpstra 漸近検定

[c] 投与群間差の中央値の Hodges-Lehmann 推定値（両側 95% Moses CI に相当）

[d] Wilcoxon 順位和検定から得た片側未調整 p 値

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 11-13

表 2.7.6 - 25 皮下投与期間：R-ODS パーセンタイルスコアの変化（ITTS、3003 試験）

	Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58
Baseline [a], n	46	51	55
Median (min, max), points	68.0 (34, 100)	63.0 (0, 100)	69.0 (24, 100)
Last Post-dose Observation, n	52	53	53
Median (min, max), points	60.0 (31, 100)	61.0 (21, 100)	65.0 (14, 100)
Median (min, max) change from Baseline, points	−3.0 (−43, 13)	−2.0 (−41, 100)	0.0 (−49, 17)
p-value [b]		< 0.001	
Median difference for change from Baseline, points (95% CI [c]) versus placebo	–	3.00 (0.00, 9.00)	5.00 (2.00, 9.00)
p-value [d]		0.030	< 0.001
versus 0.2 IgPro20	–	–	2.00 (0.00, 4.00)
p-value [d]			0.041

ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団；max = 最大値；min = 最小値；n = 評価を受けた被験者数；
R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale；SC = 皮下（の）

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

[b] ベースラインからの変化量の Jonckheere-Terpstra 漸近検定

[c] 投与間差の中央値の Hodges-Lehmann 推定値（両側 95% Moses CI に相当）

[d] Wilcoxon 順位和検定から得た片側未調整 p 値

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 11-14

表 2.7.6 - 26 皮下投与期間：平均握力（利き手）の変化（ITTS、3003 試験）

	Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58
Baseline [a], n	57	56	58
Median (min, max), kPa	68.0 (19, 140)	67.0 (2, 138)	68.4 (8, 147)
Last post−dose observation, n	57	56	57
Median (min, max), kPa	62.0 (0, 153)	64.0 (4, 124)	66.7 (2, 147)
Median (min, max) change from Baseline, points	−6.6 (−51, 22)	−0.6 (−80, 55)	−2.7 (−80, 55)
p-value [b]		0.022	
Median difference for change from Baseline, kPa (95% CI [c]) versus placebo	−	7.60 (2.00, 14.00)	5.70 (0.70, 11.70)
p-value [d]	−	0.004	0.014
versus 0.2 IgPro20	−	−	−1.65 (−5.40, 2.30)
p-value [d]	−	−	0.198

ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団；max = 最大値；min = 最小値；n = 評価を受けた被験者数；SC = 皮下（の）

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

[b] ベースラインからの変化量の Jonckheere-Terpstra 漸近検定

[c] 投与間差の中央値の Hodges-Lehmann 推定値（両側 95% Moses CI に相当）

[d] Wilcoxon 順位和検定から得た片側未調整 p 値

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 11-15

表 2.7.6 - 27 皮下投与期間：MRC 合計スコアの変化（ITTS、3003 試験）

	Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58
Baseline [a], n	57	57	58
Median (min, max), points	76.0 (52, 80)	75.0 (53, 80)	76.0 (55, 80)
Last Post-dose Observation, n	57	56	57
Median (min, max), points	73.0 (52, 80)	74.0 (55, 80)	76.0 (52, 80)
Median (min, max) change from Baseline, points	−2.0 (−19, 6)	0.0 (−16, 14)	0.0 (−12, 7)
p-value [b]		0.003	
Median difference for change from Baseline, points (95% CI [c])			
versus placebo	−	2.00 (1.00, 4.00)	2.00 (1.00, 4.00)
p-value [d]	−	0.003	0.002
versus 0.2 IgPro20	−	−	0.00 (−1.00, 1.00)
p-value [d]	−	−	0.465

ITTS = Intention-to-treat 解析対象集団；max = 最大値；min = 最小値；MRC = 英国医学研究審議会；n = 評価を受けた被験者数；SC = 皮下（の）

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

[b] ベースラインからの変化量の Jonckheere-Terpstra 漸近検定

[c] 投与群間差の中央値の Hodges-Lehmann 推定値（両側 95% Moses CI に相当）

[d] Wilcoxon 順位和検定から得た片側未調整 p 値

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 11-16

2.7.6.2.2.6.3 探索的有効性評価項目（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

電気生理学的パラメーター

平均近位及び遠位潜時並びに平均伝導速度は、プラセボ群では悪化したが、IgPro20 群では安定した状態が維持された。平均伝導ブロックは、IgPro20 群と比較してプラセボ群でより大きな悪化が認められた。CMAP 振幅は 3 つの投与群のいずれにおいても安定した状態が維持された。

2.7.6.2.2.6.4 HRQL（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

被験者の治療の選好

被験者の大部分が試験前の静脈内投与よりも日常生活動作においてより多くの自立を可能にする本試験の皮下投与を好んだ。また、被験者は、皮下投与の投与頻度も好み、静脈内投与よりも皮下投与の方が副作用も少ないと感じていた。

EQ-5D

健康に関する各項目について、プラセボ群と比較して IgPro20 群では大部分の被験者の健康状態が維持／改善されていた。

TSQM

全般的満足度は 3 つの投与群のいずれにおいてもベースラインから悪化した。IgPro20 群に比べてプラセボ群でより大きな悪化が認められた。投与後の最終観察時点の質問事項 9（この剤形での薬物の使用はどのくらい容易／難しいですか？）に対して、88%の被験者が皮下投与は「やや容易」～「極めて容易」と回答した。

WPAI-GH

仕事の障害及び仕事での生産性の減少は 3 つの投与群のいずれにおいても悪化した。IgPro20 群に比べてプラセボ群でより大きな悪化が認められた。上記のいずれの項目においても、IgPro20 群では影響なし（スコア：ゼロ）の回答が含まれていた。

2.7.6.2.2.6.5 部分集団解析（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

皮下投与期間中の CIDP 再発又はその他の理由による試験中止に関する部分集団解析の結果を表 2.7.6 - 28 に示す。

達成された主要評価項目には、解析した部分集団（性別、年齢、地域［米国、日本］、ステロイド／免疫抑制剤の使用）の間に臨床的に重要な差は認められなかった。

表 2.7.6 - 28 皮下投与期間：CIDP 再発又はその他の理由による試験中止（主要有効性評価項目）に関する部分集団解析（3003 試験）

	Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58
Sex			
Male, n	37	42	31
Primary endpoint met, n (%)	20 (54.0)	18 (42.9)	10 (32.3)
95% CI [a]	(38.38, 68.96)	(29.12, 57.79)	(18.57, 49.86)
p-value [b]		0.046	
Female, n	20	15	27
Primary endpoint met, n (%)	16 (80.0)	4 (26.7)	9 (33.3)
95% CI [a]	(58.40, 91.93)	(10.90, 51.95)	(18.64, 52.18)
p-value [b]		0.002	
Age Group			
≥ 18 and ≤ 65 years, n	41	41	40
Primary endpoint met, n (%)	28 (68.3)	17 (41.5)	15 (37.5)
95% CI [a]	(53.02, 80.44)	(27.76, 56.63)	(24.22, 52.97)
p-value [b]		0.004	

表 2.7.6 - 28 皮下投与期間：CIDP 再発又はその他の理由による試験中止（主要有効性評価項目）に関する部分集団解析（続き）

	Placebo N = 57	0.2 g/kg IgPro20 N = 57	0.4 g/kg IgPro20 N = 58
> 65 years, n	16	16	18
Primary endpoint met, n (%)	8 (50.0)	5 (31.3)	4 (22.2)
95% CI a	(28.00, 72.00)	(14.16, 55.60)	(9.00, 45.21)
p-value b		0.066	
United States / non-United States			
United States, n	8	7	6
Primary endpoint met, n (%)	6 (75.0)	1 (14.3)	2 (33.3)
95% CI [a]	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
p-value (Cochran-Armitage Trend Test)		NE	
Non-United States, n	49	50	52
Primary endpoint met, n (%)	30 (61.2)	21 (42.0)	17 (32.7)
95% CI [a]	(47.25, 73.57)	(29.38, 55.77)	(21.52, 46.24)
p-value [b]		0.003	
Japan / non-Japan			
Japan, n	4	3	4
Primary endpoint met, n (%)	3 (75.0)	1 (33.3)	3 (75.0)
95% CI [a]	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
p-value [b]		0.627	
Non-Japan, n	53	54	54
Primary endpoint met, n (%)	33 (62.3)	21 (38.9)	16 (29.6)
95% CI [a]	(48.81, 74.06)	(27.04, 52.21)	(19.14, 42.83)
p-value [b]		< 0.001	
Steroid / Immunosuppressant Usage			
Usage: Yes, n	9	13	10
Primary endpoint met, n (%)	6 (66.7)	4 (30.8)	4 (40.0)
95% CI [a]	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
p-value [b]		NE	
Usage: No, n	48	44	48
Primary endpoint met, n (%)	30 (62.5)	18 (40.9)	15 (31.3)
95% CI [a]	(48.4, 74.8)	(27.7, 55.6)	(20.0, 45.3)
p-value [b]		0.001	

CIDP = 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎； NE = 推定せず；SC = 皮下（の）

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

[b] Cochran-Armitage 傾向検定（未調整）

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 11-19

2.7.6.2.2.7 有効性の結果（IgPro10 救済治療期間）

IgPro10 救済治療期間には、神経筋障害の改善及び CIDP の状態の安定化における IgPro10 の有効性について、IgPro10 再安定化期間で得られた結果を裏付けるデータが示された。詳細を以下に示す。

2.7.6.2.2.7.1 有効性評価項目（IgPro10 救済治療期間）

IgPro10 救済治療期間中に最初の改善が認められるまでの時間を表 2.7.6 - 29 に示す。

CIDP 再発の改善

皮下投与期間中に CIDP が再発し、IgPro10 救済治療期間に移行した 60 例（ただし、4 例は CIDP の再発は認められなかったが IgPro10 救済治療期間に移行した）中 29 例（48%）は、救済薬としての IgPro10 の投与後、調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上改善した。

臨床的改善の速度

IgPro10 の投与後 23 日（中央値）で調整 INCAT スコアに改善が認められた。調整 INCAT スコアの改善が認められた被験者 29 例のうち、26 例（90%）が IgPro10 の 3 回投与後（Week 9）に改善を示した。

有効性アウトカムの指標における臨床的に意味のある改善

IgPro10 救済治療期間中、有効性アウトカムのすべての指標で臨床的に意味のある改善が認められた。

平均すると、被験者は、INCAT スコアで 1.3 ポイント、R-ODS パーセンタイルスコアで 14.0 ポイント、平均握力（利き手）で 16.3 kPa 及び MRC 合計スコアで 6.8 ポイント改善した。

表 2.7.6 - 29 IgPro10 救済治療期間：調整 INCAT スコアで最初の改善が認められるまでの時間（RSDS、3003 試験）

	Overall N = 60
Number of events (improvements in adjusted INCAT score), n (%)	29 (48.3)
Number of censored observations, n (%) [a]	31 (51.7)
Time to First Improvement in Adjusted INCAT Score, Days [b]	
Median (95% CI)	23.0 (22.0, 49.0)

CI = 信頼区間；INCAT = Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment；RSDS = 救済薬安全性解析対象集団

[a] 改善の認められなかった被験者のデータは最後の来院日で打ち切った。

[b] 最初の改善が認められるまでの時間（日）= 最初の改善が認められた時間 – 救済治療期間中の IVIG の初回投与日

IgPro10 救済治療期間中の改善の定義については 5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR 用語の定義参照。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 11-23

2.7.6.2.2.8 安全性の結果（IgPro10 再安定化期間）

CIDP 患者の導入療法及び維持療法として IgPro10 を静脈内投与した場合、忍容性は良好であり、安全性プロファイルは市販製剤の既承認の処方情報と同様であった。

2.7.6.2.2.8.1 有害事象（IgPro10 再安定化期間）

SOC 別及び PT 別の有害事象を表 2.7.6 - 30 に、SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象を表 2.7.6 - 31 に、SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象を表 2.7.6 - 32 に示す。

IgPro10 再安定化期間中に、100 例（48.3%）に 284 件の有害事象が発現し、7 例（3.4%）に各 1 件の重度の有害事象が発現した。最も高頻度に発現した有害事象は、頭痛（34 例、16.4%）及び鼻咽頭炎（12 例、5.8%）であった。その他の有害事象は被験者の 5%未満で発現した。頭痛を除き、導入用量と維持用量の間に個別の有害事象の発現頻度の差は認められなかった。

57 例（27.5%）に発現した 115 件の有害事象が治験責任医師により治験薬と因果関係ありと評価された。最も高頻度に発現した治験薬と因果関係ありと評価された有害事象は、頭痛（21 例、10.1%）及び溶血（7 例、3.4%）であった。その他の治験薬と因果関係ありと評価された有害事象はすべて被験者の 3%未満で発現した。

IgPro10 再安定化期間中に、78 例（37.7%）に 185 件の時間的に関連のある（すなわち、投与中又は最終投与終了後 72 時間以内に発現）有害事象が発現した。最も高頻度に発現した時間的に関連のある有害事象は、頭痛（32 例、15.5%）、悪心（7 例、3.4%）、高血圧（5 例、2.4%）及び溶血（5 例、2.4%）であった。その他の時間的に関連のある有害事象はすべて被験者の 2%未満で発現した。

表 2.7.6 - 30　IgPro10 再安定化期間 : SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（PSDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=207)	 維持投与期間 (N=201)	 全体 (N=207)
全有害事象	64 (30.9)	77 (38.3)	100 (48.3)
神経系障害	36 (17.4)	16 (8.0)	42 (20.3)
頭痛	29 (14.0)	13 (6.5)	34 (16.4)
浮動性めまい	2 (1.0)	0	2 (1.0)
片頭痛	2 (1.0)	0	2 (1.0)
下肢静止不能症候群	1 (0.5)	0	1 (0.5)
坐骨神経痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)
傾眠	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
緊張性頭痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0	2 (1.0)	2 (1.0)
振戦	0	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (6.3)	12 (6.0)	21 (10.1)
疲労	5 (2.4)	3 (1.5)	5 (2.4)
発熱	3 (1.4)	2 (1.0)	4 (1.9)
末梢性浮腫	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (2.4)
疼痛	2 (1.0)	0	2 (1.0)
無力症	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
悪寒	1 (0.5)	0	1 (0.5)
歩行障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.5)	0	1 (0.5)
小結節	0	1 (0.5)	1 (0.5)
非心臓性胸痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
圧痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸障害	9 (4.3)	10 (5.0)	17 (8.2)
悪心	7 (3.4)	5 (2.5)	10 (4.8)
嘔吐	3 (1.4)	3 (1.5)	6 (2.9)
便秘	1 (0.5)	0	1 (0.5)
腹痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
下痢	0	4 (2.0)	4 (1.9)
歯痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	8 (3.9)	4 (2.0)	12 (5.8)
溶血	4 (1.9)	3 (1.5)	7 (3.4)
白血球減少症	2 (1.0)	0	2 (1.0)
貧血	1 (0.5)	0	1 (0.5)
溶血性貧血	1 (0.5)	0	1 (0.5)
リンパ球減少症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	8 (3.9)	16 (8.0)	23 (11.1)
鼻咽頭炎	3 (1.4)	9 (4.5)	12 (5.8)
帯状疱疹	2 (1.0)	0	2 (1.0)
歯肉膿瘍	1 (0.5)	0	1 (0.5)
歯感染	1 (0.5)	0	1 (0.5)
尿路感染	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)
ヘリコバクター感染	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肺炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)
歯膿瘍	0	1 (0.5)	1 (0.5)
上気道感染	0	2 (1.0)	2 (1.0)

表 2.7.6 - 30　IgPro10 再安定化期間 : SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（PSDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=207)	 維持投与期間 (N=201)	 全体 (N=207)
血管障害	8 (3.9)	4 (2.0)	10 (4.8)
高血圧	5 (2.4)	2 (1.0)	6 (2.9)
ほてり	1 (0.5)	0	1 (0.5)
静脈炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)
低血圧	0	1 (0.5)	1 (0.5)
静脈不全	0	1 (0.5)	1 (0.5)
臨床検査	7 (3.4)	11 (5.5)	16 (7.7)
白血球数減少	2 (1.0)	0	2 (1.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	1 (0.5)
血圧上昇	1 (0.5)	0	1 (0.5)
C－反応性蛋白増加	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
直接クームス試験陽性	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
クームス試験陽性	1 (0.5)	0	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.9)
好中球数減少	1 (0.5)	0	1 (0.5)
血沈亢進	1 (0.5)	0	1 (0.5)
網状赤血球数増加	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.9)
拡張期血圧上昇	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肝酵素上昇	0	1 (0.5)	1 (0.5)
赤血球数減少	0	3 (1.5)	3 (1.4)
体重減少	0	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	6 (2.9)	11 (5.5)	15 (7.2)
発疹	2 (1.0)	4 (2.0)	6 (2.9)
日光性角化症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
皮脂欠乏症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
手掌紅斑	1 (0.5)	0	1 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)
接触性皮膚炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)
湿疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)
そう痒症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
斑状皮疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚剥脱	0	1 (0.5)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (2.4)	5 (2.5)	9 (4.3)
呼吸困難	2 (1.0)	0	2 (1.0)
鼻出血	1 (0.5)	0	1 (0.5)
口腔咽頭水疱形成	1 (0.5)	0	1 (0.5)
口腔咽頭痛	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.0)
咳嗽	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肺塞栓症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
呼吸不全	0	1 (0.5)	1 (0.5)

表 2.7.6 - 30　IgPro10 再安定化期間 : SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（PSDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=207)	 維持投与期間 (N=201)	 全体 (N=207)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.9)	11 (5.5)	13 (6.3)
筋痙縮	2 (1.0)	0	2 (1.0)
背部痛	1 (0.5)	4 (2.0)	5 (2.4)
四肢痛	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.4)
重感	1 (0.5)	0	1 (0.5)
関節痛	0	3 (1.5)	3 (1.4)
椎間板突出	0	1 (0.5)	1 (0.5)
靭帯痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
変形性関節症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
心臓障害	2 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.4)
うっ血性心不全	1 (0.5)	0	1 (0.5)
動悸	1 (0.5)	0	1 (0.5)
心拡大	0	1 (0.5)	1 (0.5)
心膜炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)
頻脈性不整脈	0	1 (0.5)	1 (0.5)
耳および迷路障害	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.4)
耳鳴	1 (0.5)	0	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
腎および尿路障害	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.9)
着色尿	1 (0.5)	0	1 (0.5)
頻尿	1 (0.5)	0	1 (0.5)
尿路結石	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腎仙痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腎不全	0	1 (0.5)	1 (0.5)
眼障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
霧視	1 (0.5)	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	6 (3.0)	7 (3.4)
転倒	1 (0.5)	4 (2.0)	5 (2.4)
挫傷	0	1 (0.5)	1 (0.5)
靭帯捻挫	0	2 (1.0)	2 (1.0)
内分泌障害	0	2 (1.0)	2 (1.0)
甲状腺機能亢進症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)
胆石症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
免疫系障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)
過敏症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)
糖尿病	0	1 (0.5)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
甲状腺新生物	0	1 (0.5)	1 (0.5)
精神障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)
睡眠障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)

PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団
注：被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者には当該有害事象が 1 回のみ発現したものとした。
表には関連する投与ごとの被験者数及び割合（n (%)）を示す。
割合は集団の被験者数に基づく。

Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.1.1

表 2.7.6 - 31　IgPro10 再安定化期間:SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象(特に注目すべき有害事象を含む)(PSDS、3003 試験)

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=207)	 維持投与期間 (N=201)	 全体 (N=207)
全有害事象	42 (20.3)	28 (13.9)	57 (27.5)
神経系障害	24 (11.6)	9 (4.5)	27 (13.0)
頭痛	19 (9.2)	7 (3.5)	21 (10.1)
浮動性めまい	2 (1.0)	0	2 (1.0)
片頭痛	2 (1.0)	0	2 (1.0)
傾眠	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
緊張性頭痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0	1 (0.5)	1 (0.5)
振戦	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	7 (3.4)	4 (2.0)	11 (5.3)
溶血	4 (1.9)	3 (1.5)	7 (3.4)
貧血	1 (0.5)	0	1 (0.5)
溶血性貧血	1 (0.5)	0	1 (0.5)
白血球減少症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
リンパ球減少症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸障害	7 (3.4)	2 (1.0)	7 (3.4)
悪心	6 (2.9)	2 (1.0)	6 (2.9)
嘔吐	2 (1.0)	0	2 (1.0)
下痢	0	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.4)	1 (0.5)	7 (3.4)
発熱	3 (1.4)	1 (0.5)	3 (1.4)
疲労	2 (1.0)	0	2 (1.0)
疼痛	2 (1.0)	0	2 (1.0)
無力症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
悪寒	1 (0.5)	0	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.5)	0	1 (0.5)
血管障害	4 (1.9)	1 (0.5)	4 (1.9)
高血圧	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
ほてり	1 (0.5)	0	1 (0.5)
静脈炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.4)	0	3 (1.4)
背部痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)
筋痙縮	1 (0.5)	0	1 (0.5)
重感	1 (0.5)	0	1 (0.5)
臨床検査	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.9)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	1 (0.5)
血圧上昇	1 (0.5)	0	1 (0.5)
白血球数減少	1 (0.5)	0	1 (0.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)
拡張期血圧上昇	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腎および尿路障害	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.4)
着色尿	1 (0.5)	0	1 (0.5)
頻尿	1 (0.5)	0	1 (0.5)
腎不全	0	1 (0.5)	1 (0.5)

表 2.7.6 - 31　IgPro10 再安定化期間：SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（PSDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=207)	 維持投与期間 (N=201)	 全体 (N=207)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.9)
呼吸困難	1 (0.5)	0	1 (0.5)
口腔咽頭水疱形成	1 (0.5)	0	1 (0.5)
肺塞栓症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
呼吸不全	0	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.0)	6 (3.0)	7 (3.4)
発疹	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)
そう痒症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
斑状皮疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚剥脱	0	1 (0.5)	1 (0.5)
心臓障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
動悸	1 (0.5)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.5)	0	1 (0.5)
眼障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
霧視	1 (0.5)	0	1 (0.5)
免疫系障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)
過敏症	0	1 (0.5)	1 (0.5)

PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団
注：被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者には当該有害事象が 1 回のみ発現したものとした。
表には関連する投与ごとの被験者数及び割合（n (%)）を示す。
割合は集団の被験者数に基づく。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.1.1

表 2.7.6 - 32　IgPro10 再安定化期間 : SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（PSDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=207)	 維持投与期間 (N=201)	 全体 (N=207)
全有害事象	52 (25.1)	49 (24.4)	78 (37.7)
神経系障害	34 (16.4)	14 (7.0)	38 (18.4)
頭痛	28 (13.5)	12 (6.0)	32 (15.5)
浮動性めまい	2 (1.0)	0	2 (1.0)
片頭痛	2 (1.0)	0	2 (1.0)
坐骨神経痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)
傾眠	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
緊張性頭痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0	1 (0.5)	1 (0.5)
振戦	0	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (4.8)	8 (4.0)	14 (6.8)
疲労	5 (2.4)	3 (1.5)	5 (2.4)
発熱	3 (1.4)	2 (1.0)	4 (1.9)
疼痛	2 (1.0)	0	2 (1.0)
悪寒	1 (0.5)	0	1 (0.5)
歩行障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.5)	0	1 (0.5)
無力症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
非心臓性胸痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
圧痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸障害	9 (4.3)	6 (3.0)	13 (6.3)
悪心	7 (3.4)	2 (1.0)	7 (3.4)
嘔吐	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (1.9)
便秘	1 (0.5)	0	1 (0.5)
下痢	0	3 (1.5)	3 (1.4)
歯痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	6 (2.9)	3 (1.5)	9 (4.3)
溶血	3 (1.4)	2 (1.0)	5 (2.4)
白血球減少症	2 (1.0)	0	2 (1.0)
溶血性貧血	1 (0.5)	0	1 (0.5)
リンパ球減少症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
臨床検査	6 (2.9)	9 (4.5)	14 (6.8)
白血球数減少	2 (1.0)	0	2 (1.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	1 (0.5)
血圧上昇	1 (0.5)	0	1 (0.5)
C－反応性蛋白増加	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
直接クームス試験陽性	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
クームス試験陽性	1 (0.5)	0	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.9)
好中球数減少	1 (0.5)	0	1 (0.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)
拡張期血圧上昇	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肝酵素上昇	0	1 (0.5)	1 (0.5)
赤血球数減少	0	3 (1.5)	3 (1.4)
網状赤血球数増加	0	3 (1.5)	3 (1.4)

表 2.7.6 - 32　IgPro10 再安定化期間 : SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（PSDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=207)	 維持投与期間 (N=201)	 全体 (N=207)
血管障害	6 (2.9)	4 (2.0)	9 (4.3)
高血圧	4 (1.9)	2 (1.0)	5 (2.4)
ほてり	1 (0.5)	0	1 (0.5)
静脈炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)
低血圧	0	1 (0.5)	1 (0.5)
静脈不全	0	1 (0.5)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.4)	4 (2.0)	6 (2.9)
背部痛	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
筋痙縮	1 (0.5)	0	1 (0.5)
四肢痛	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
靭帯痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)
変形性関節症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.4)	0	3 (1.4)
呼吸困難	2 (1.0)	0	2 (1.0)
鼻出血	1 (0.5)	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.4)	6 (3.0)	8 (3.9)
皮脂欠乏症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
手掌紅斑	1 (0.5)	0	1 (0.5)
発疹	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)
湿疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)
そう痒症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚剥脱	0	1 (0.5)	1 (0.5)
耳および迷路障害	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.4)
耳鳴	1 (0.5)	0	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
腎および尿路障害	2 (1.0)	0	2 (1.0)
着色尿	1 (0.5)	0	1 (0.5)
頻尿	1 (0.5)	0	1 (0.5)
心臓障害	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
動悸	1 (0.5)	0	1 (0.5)
頻脈性不整脈	0	1 (0.5)	1 (0.5)
眼障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
霧視	1 (0.5)	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.4)
鼻咽頭炎	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.4)
内分泌障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
免疫系障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)
過敏症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)
糖尿病	0	1 (0.5)	1 (0.5)

IVIG = 静注用人免疫グロブリン；PSDS = 無作為化前安全性解析対象集団
注：被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者には当該有害事象が 1 回のみ発現したものとした。
表には関連する投与ごとの被験者数及び割合（n (%)）を示す。
割合は集団の被験者数に基づく。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.5.1

2.7.6.2.2.8.2　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象（IgPro10 再安定化期間）

2.7.6.2.2.8.2.1　死亡（IgPro10 再安定化期間）

IgPro10 再安定化期間中に死亡例は認められなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に試験に参加したが組み入れられなかった 1 例（被験者 ID：[redacted]）が、スクリーニング中に試験治療外の重篤な有害事象で死亡した（5.3.5.2 項 IgPro20_3003 CSR Listings 16.2.4.1.1 及び 16.2.7.3）。当該被験者の叙述を以下に示す。

被験者 ID：	[redacted]		
叙述の記載理由：	死亡		
PT；医師報告用語	肺塞栓症；Pulmonary Embolism（肺塞栓症）		
性別：	[redacted]	投与：	該当せず
年齢：	5[redacted] 歳	ロット番号：	該当せず
人種：	[redacted]	投与開始日：	該当せず
治験実施医療機関番号：	[redacted]	事象発現時の投与期間：	スクリーニング
症例の報告された国：	[redacted]		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Privigen 80 g、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Privigen 100 g が投与された。スクリーニング時の体重は 9[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、良性前立腺肥大症（20[redacted] 年）、咳嗽（20[redacted] 年）、食欲減退（20[redacted] 年）、疲労（20[redacted] 年）、高コレステロール血症（20[redacted] 年）、高尿酸血症（20[redacted] 年）があった。CIDP 治療薬として、アザチオプリン 100 mg の 1 日 2 回経口投与が含まれた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は試験に参加した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、スクリーニング中に肺塞栓症の重篤な有害事象が発現し、同日、被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。この重篤な有害事象は、治験責任医師により IgPro10 と関連なしと判断された。

2.7.6.2.2.8.2.2　その他の重篤な有害事象（IgPro10 再安定化期間）

11 例（5.3%）に各 1 件の重篤な有害事象が発現した。このうち 7 件（過敏症、肺塞栓症、拡張期血圧上昇、CIDP、呼吸不全、発疹及び片頭痛）は治験薬と因果関係のある重篤な有害事象であった。転帰はいずれも回復であった。

当該被験者の叙述を以下に示す。

被験者 ID：	0560[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な特に注目すべき有害事象		
PT；医師報告用語	過敏症；Allergic reaction（アレルギー反応）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	6[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 1 月 23 日
治験実施医療機関番号：	0560[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	ベルギー		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：0560[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Sandoglobulin 158 g、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Sandoglobulin 159 g 及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Sandoglobulin 160 g が投与された。スクリーニング時の体重は 8[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、動脈高血圧症（19[redacted] 年）、高コレステロール血症（20[redacted] 年）及び 2 型糖尿病（20[redacted] 年）があった。

同年* 1 月 23 日～24 日、被験者は IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1,700 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は 26 mL/hr で開始され、最大 408 mL/hr まで調整された。Week 4（同年* 2 月 14 日）及び Week 7（ 同年* 3 月 07 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

同年* 3 月 07 日、Week 7 の IgPro10（800 mL）の投与が終了する少し前に、被験者にアレルギー反応の重篤な特に注目すべき有害事象が発現した。症状として胸痛並びに上唇及び咽頭の腫脹が発現した。脈拍及び血圧の測定値は正常であった。投与が中止され、Phenergan 25 mg が静脈内投与され、症状は改善した。 同年* 3 月 09 日、重篤な特に注目すべき有害事象は回復した。この重篤な特に注目すべき有害事象は中等度であり、治験責任医師により IgPro10 と関連ありと判断された。

無作為割付けの基準を満たさなかったため、 同年* 3 月 28 日、被験者は試験を中止した。

被験者 ID：	1240[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	うっ血性心不全；Congestive Heart Failure（うっ血性心不全）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	7[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 2 月 21 日
治験実施医療機関番号：	1240[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	カナダ		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：1240[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Gamunex 80 g が投与された。スクリーニング時の体重は 8[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、

＊新薬承認情報提供時に置換

前立腺癌（19[redacted] 年～20[redacted] 年）、気管支喘息（19[redacted] 年）、骨粗鬆症（20[redacted] 年）、高コレステロール血症（20[redacted] 年）及び冠動脈疾患（20[redacted] 年）があった。

同年* 2 月 21 日、被験者は IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1,680 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は 25 mL/hr で開始され、最大 200 mL/hr まで調節された。

同年* 3 月 22 日、被験者はうっ血性心不全の重篤な有害事象により入院した。被験者には Lasix 20 mg が静脈内ボーラス投与（1 回）、Digoxin 0.125 mg が 1 日 1 回投与及び Spironolactone 25 mg が 1 日 2 回投与された。発現から 22 日後の 同年* 4 月 13 日、重篤な有害事象は回復した。重篤な有害事象は中等度で、治験責任医師により IgPro10 と関連なしと判断された。この重篤な有害事象のため、IgPro10 再安定化期間の Week 4 の試験来院は行われなかった。Week 7（ 同年* 4 月 05 日）、Week 10（ 同年* 4 月 25 日～26 日）及び Week 13（ 同年* 5 月 15 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

被験者には、重篤な有害事象のうっ血性心不全と合併して、頻脈性不整脈の中等度の有害事象並びに下肢浮腫及び心拡大の軽度の有害事象も発現したが、いずれも治験責任医師により IgPro10 と関連なしと判断された。

無作為割付けの基準を満たさなかったため、Week 13（ 同年* 5 月 15 日）に被験者は試験を中止した。

被験者 ID：	2030[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー； Worsening of CIDP（CIDP 増悪）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	6[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 4 月 17 日
治験実施医療機関番号：	2030[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	チェコ共和国		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：2030[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Flebogamma 25 g が投与された。スクリーニング時の体重は 8[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年）及び甲状腺の手術（20[redacted] 年）があった。

被験者は、 同年* 4 月 17 日から 4 月 19 日までの 3 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1719 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は 26 mL/hr で開始され、最大 413 mL/hr まで調節された。Week 4（ 同年* 5 月 06 日～07 日）及び Week 7（ 同年* 5 月 27 日～28 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

同年* 5 月 29 日、被験者に CIDP 増悪の重篤な有害事象が発現した。12 日後の 同年* 6 月 10 日に重篤な有害事象が回復するまで、被験者には Solu-Medrol 250 mg が 1 日 1 回静脈内投与

＊新薬承認情報提供時に置換

された。この重篤な有害事象は中等度で、治験責任医師により IgPro10 と関連なしと判断された。被験者は、本試験においてこれ以上の IgPro10 の投与を受けなかった。

無作為割付けの基準を満たさなかったため、 同年* 6 月 05 日に被験者は試験を中止した。

被験者 ID：	2330[redacted]		
叙述の記載理由：	試験中止に至った重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	肺塞栓症；Pulmonary Embolism（肺塞栓症）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	6[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 1 月 05 日
治験実施医療機関番号：	2330[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	エストニア		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：2330[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Octagam 36 g、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Octagam 37.5 g がそれぞれ投与された。スクリーニング時の体重は 9[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年）があった。

被験者は、 同年* 1 月 05 日から 1 月 06 日までの 2 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1860 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は 50 mL/hr で開始され、最大 300 mL/hr まで調節された。

IgPro10 の初回投与の前日（ 同年* 1 月 04 日）、被験者に軽度の右下肢腫脹が発現した。高齢であり、右下肢腫脹は血栓症の交絡因子／素因と考えられた。右下肢腫脹の原因を特定するための検査は実施されなかった。右下肢腫脹に対し抗炎症薬（diclofenac）が投与され、事象は 同年* 2 月 03 日に回復した。同日、被験者に肺塞栓症の重篤な有害事象が発現した。この重篤な有害事象により、Week 4 の IgPro10 は投与されなかった。被験者に息切れ及び全身の脱力が発現した。治験責任医師は D-ダイマー検査（結果は 4.36［正常値 ＜0.5］）及びコンピュータ断層血管撮影を実施し、その結果、肺動脈血栓症と診断された。被験者の既往歴に血栓塞栓症はなかった。被験者には 1 日 2 回の Clexane 80 mg が 3 日間、その後 1 日 1 回 Xarelto 20 mg が投与された。この重篤な有害事象は中等度であり、治験責任医師により IgPro10 と関連ありと判断された。

それ以上の IgPro10 は投与されず、 同年* 2 月 03 日、この重篤な有害事象により被験者は試験を中止した。 同年* 2 月 26 日、重篤な有害事象は回復した。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者 ID：	2500[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	心膜炎；Dry Pericarditis（乾性心膜炎）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	5[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 8 月 11 日
治験実施医療機関番号：	2500[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	フランス		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：2500[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Privigen 45 g が投与された。スクリーニング時の体重は 6[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、側弯症（19[redacted] 年）、慢性背部痛及び喫煙（19[redacted] 年から持続）があった。

被験者は、同年* 8 月 11 日から 同年* 8 月 13 日までの 3 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1400 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は 20 mL/hr で開始され、最大 147 mL/hr まで調節された。Week 4（ 同年* 9 月 02 日～03 日）及び Week 7（ 同年* 9 月 22 日～23 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

同年* 10 月 12 日、IgPro10 再安定化期間の Week 10 の予定来院の前日、被験者に乾性心膜炎の重篤な有害事象が発現した。被験者には Aspegic 1 g が 1 日 3 回投与された。 同年* 11 月 21 日、重篤な有害事象は回復した。この重篤な有害事象は中等度で、治験責任医師により IgPro10 と関連なしと判断された。この重篤な有害事象により、IgPro10 再安定化期間の Week 10 の IgPro10 投与は中断された（10 日間遅延）。

Week 10（ 同年* 10 月 23 日～24 日）及び Week 13（ 同年* 11 月 13 日～14 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

被験者は、Week 13 に IgPro10 再安定化期間を完了した。

被験者は、皮下投与 IgPro20 0.2 g/kg 群に無作為割り付けされ、 同年* 11 月 20 日及び 21 日に皮下投与期間の Week 1 の投与を受けた。 翌年* 5 月 06 日、被験者は本試験を完了した。

被験者 ID：	3800[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	拡張期血圧上昇； Increase in Diastolic Blood Pressure（拡張期血圧上昇）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	3[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 3 月 31 日
治験実施医療機関番号：	3800[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	イタリア		

＊新薬承認情報提供時に置換

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：3800[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Venital 150 g、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Privigen 60 g、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Privigen 90 g、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Privigen 60 g 及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Privigen 150 g が投与された。スクリーニング時の体重は 9[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に食道炎グレード B（20[redacted] 年）があった。

被験者は、同年* 3 月 31 日から 同年* 4 月 03 日までの 4 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1800 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は 27 mL/hr で開始され、最大 150 mL/hr まで調節された。

同年* 4 月 04 日、被験者に拡張期血圧上昇の重篤な有害事象が発現した。スクリーニング時の血圧は 140/90 mmHg であった。拡張期血圧は、IgPro10 導入投与の Day 4 までスクリーニング時の値を下回っていたが、100 mmHg まで上昇した。 同年* 4 月 17 日、重篤な有害事象は回復した。この重篤な有害事象は重度で、治験責任医師により IgPro10 と関連ありと判断された。

同年* 4 月 18 日、被験者は試験の中止を選択し、それ以上の IgPro10 は投与されなかった。

被験者 ID：	3920[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー； Exacerbation of CIDP（CIDP 増悪）		
性別：	[redacted]	投与：	該当せず（初回の事象） IgPro10（2 回目の事象）
年齢：	3[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 8 月 06 日
治験実施医療機関番号：	3920[redacted]	事象発現時の投与期間：	IVIG 休薬 （初回の事象） IgPro10 再安定化 （2 回目の事象）
症例の報告された国：	日本		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：3920[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に献血グロベニン-I 30 g が投与された。スクリーニング時の体重は 7[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、睡眠時無呼吸症候群（20[redacted] 年）、慢性胃炎（20[redacted] 年）、便秘（20[redacted] 年）及び慢性気管支炎（20[redacted] 年）があった。

同年* 7 月 08 日、被験者は試験に参加した。 同年* 7 月 13 日、被験者に CIDP 増悪の重篤な有害事象が発現した。この重篤な有害事象は、 同年* 7 月 27 日に被験者が IgPro10 再安定化期間に移行した時点で回復した。この重篤な有害事象は中等度であった。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者は、同年* 8 月 06 日から 10 日までの 5 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1575 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は 20 mL/hr で開始、最大 100 mL/hr まで調節された。Week 4（ 同年* 8 月 27 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

同年* 9 月 11 日、被験者に 2 回目の CIDP 増悪の重篤な有害事象が発現した。この重篤な有害事象は中等度で、治験責任医師により IgPro10 と関連ありと判断された。

Week 7（ 同年* 9 月 15 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

無作為割付けの基準を満たさなかったため、 同年* 9 月 25 日、被験者は試験を中止した。同年* 10 月 09 日、重篤な有害事象は回復した。

被験者 ID：	7240[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	胆石症；Complicated Cholelithiasis（合併症を伴う胆石症）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	6[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 6 月 21 日
治験実施医療機関番号：	7240[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	スペイン		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：7240[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Privigen 120 g が投与された。スクリーニング時の体重は 9[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、慢性貧血（19[redacted] 年）、高血圧（19[redacted] 年）、糖尿病（19[redacted] 年）、うつ病（19[redacted] 年）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年）及び高コレステロール血症（20[redacted] 年）があった。

被験者は、 同年* 5 月 03 日に試験に参加し、 同年* 6 月 21 日から 25 日まで 5 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1900 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は報告されていない。Week 4（ 同年* 7 月 15 日～16 日）、Week 7（ 同年* 8 月 05 日～06 日）及び Week 10（同年* 8 月 26 日～27 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

同年* 9 月 01 日、被験者に合併症を伴う胆石症の重篤な有害事象が発現し、 同年* 10 月 01 日に回復した。この重篤な有害事象は重度で、治験責任医師により IgPro10 と関連なしと判断された。この重篤な有害事象により IgPro10 の投与が中断された。

被験者には 同年* 7 月 19 日に腎仙痛の中等度の有害事象、 同年* 8 月 01 日～02 日に腹痛の軽度の有害事象、 同年* 9 月 07 日に腎結石排出の軽度の有害事象も発現したが、いずれも治験責任医師により IgPro10 と関連なしと判断された。

Week 13（ 同年* 9 月 16 日～17 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。被験者は、Week 13 に IgPro10 再安定化期間を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者 ID：	7240[redacted]		
叙述の記載理由：	試験中止に至った重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	呼吸不全；Respiratory Failure（呼吸不全）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	4[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 12 月 02 日
治験実施医療機関番号：	7240[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	スペイン		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：7240[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Flebogamma 120 g が投与された。さらに、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日にも Flebogamma 50 g が投与された。スクリーニング時の体重は 5[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、慢性閉塞性肺疾患（20[redacted] 年）及び鉄欠乏性貧血（20[redacted] 年）があった。

被験者は、同年* 12 月 02 日から 04 日までの 3 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1,120 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は 17 mL/hr で開始され、最大 120 mL/hr まで調節された。Week 4（ 同年* 12 月 23 日～24 日）、Week 7（ 翌年* 1 月 13 日～14 日）及び Week 10（ 翌年* 2 月 03 日～04 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

翌年* 2 月 24 日、被験者に呼吸不全の重篤な有害事象が発現し、翌年* 3 月 07 日に回復した。

この重篤な有害事象の発現とそれに伴う入院の 1 週間前、被験者は、呼吸困難の悪化、関節筋肉痛、非化膿性喀出の増加及び四肢すべての筋力低下を呈し、来院した。感染症が疑われ、levofloxacin 500 mg が静脈内投与された。入院時、$PaCO_2$ は 64 で、高炭酸ガス血症を示した。Methylprednisolone 及び Flebogamma 25 g が 3 日間静脈内投与され、被験者は、非侵襲的換気下で回復した。Prednisone 50 mg の経口投与が継続された。

この重篤な有害事象は重度であり、治験責任医師により、既存の慢性閉塞性肺疾患の増悪及び IgPro10 の有効性欠如に起因する CIDP 増悪と関連ありと判断された。それ以上の IgPro10 は投与されず、 翌年* 2 月 27 日、被験者は重篤な有害事象により試験を中止した。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者 ID：	7240[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な特に注目すべき有害事象		
PT；医師報告用語	発疹；Acute Rash Cutaneous（急性皮疹）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	5[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 4 月 02 日
治験実施医療機関番号：	7240[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	スペイン		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：7240[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Privigen 150 g が投与された。スクリーニング時の体重は 7[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に Privigen に対する軽度の発疹反応（20[redacted] 年）があった。

被験者は、 同年* 4 月 02 日から 4 月 05 日までの 4 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1,450 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は 50 mL/hr で開始され、最大 80 mL/hr まで調節された。

同年* 4 月 02 日、IgPro10 の投与開始から約 1 時間後、被験者に急性皮疹の重篤な特に注目すべき有害事象が発現した。Polarmine 5 mg が静脈内投与され、 同年* 4 月 03 日、事象は回復した。この重篤な特に注目すべき有害事象は軽度であり、治験責任医師により IgPro10 と関連ありと判断された。この重篤な有害事象の発現による IgPro10 の用量変更はなかった。

Week 4（ 同年* 4 月 25 日～26 日）、Week 7（ 同年* 5 月 16 日～17 日）及び Week 10（同年* 6 月 06 日～07 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

被験者は Week 10 に試験の IgPro10 再安定化期間を完了した。

被験者は皮下投与のプラセボ群に無作為割り付けされ、皮下投与期間の Week 1 の用量を 同年* 6 月 12 日及び 13 日に投与された。 同年* 11 月 29 日、被験者は本試験を完了した。

被験者 ID：	8260[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	片頭痛；Worsening of Migraine（片頭痛悪化）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	3[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 6 月 19 日
治験実施医療機関番号：	8260[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 再安定化
症例の報告された国：	英国		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：8260[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Privigen

＊新薬承認情報提供時に置換

65 g が投与された。スクリーニング時の体重は 7[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、鎌状赤血球キャリア（HbAS）（19[redacted] 年）、そう痒症（20[redacted] 年）、特発性頭蓋内圧亢進症（20[redacted] 年）及び片頭痛（20[redacted] 年）があった。

被験者は、 同年* 6 月 19 日から 6 月 20 日までの 2 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1,510 mL）の静脈内投与を受けた。投与速度は 23 mL/hr で開始され、最大 200 mL/hr まで調節された。

同年* 6 月 22 日、被験者に片頭痛悪化の重篤な有害事象が発現し、同年* 7 月 09 日に回復した。この重篤な有害事象の間、報告されていた片頭痛用の併用薬に変更はなかった。この重篤な有害事象は中等度で、治験責任医師により IgPro10 と関連ありと判断された。この重篤な有害事象による IgPro10 の用量変更はなかった。

Week 4（ 同年* 7 月 10 日）、Week 7（ 同年* 7 月 31 日）及び Week 10（ 同年* 8 月 21 日）に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

被験者は、Week 10 に IgPro10 再安定化期間を完了した。

被験者は皮下投与のプラセボ群に無作為割り付けされ、皮下投与期間の Week 1 の用量を 同年* 8 月 28 日及び 29 日に投与された。CIDP の再発のため、被験者は 同年* 10 月 18 日（皮下投与期間の Week 8）に IgPro10 の救済治療を開始した。 同年* 11 月 06 日、被験者は IgPro20／プラセボの有効性欠如のため、本試験を中止した。

2.7.6.2.2.8.2.3　その他の重要な有害事象（IgPro10 再安定化期間）

4 例に各 1 件の試験中止に至った有害事象（肺塞栓症、腎不全、呼吸不全及び頭痛）が発現した。いずれも IgPro10 と因果関係のある有害事象であり、転帰は回復であった。

12 例（5.8%）に各 1 件の特に注目すべき有害事象が発現した。このうち 10 件は軽度又は中等度であった。8 例（3.9%）に溶血性イベント（溶血又は溶血性貧血）と報告された有害事象が発現した。その他の事象（発疹、過敏症、表在性血栓性静脈炎及び肺塞栓症各 1 件）はすべて 1 例に発現した。表在性血栓性静脈炎を除き、これらすべての特に注目すべき有害事象は IgPro10 と因果関係ありと判断された。これらの特に注目すべき有害事象はいずれも試験期間中に回復し、溶血性イベントのうち 3 件は無作為割付け後に回復した。

PSDS の 207 例のうち、14 例（6.8%）が溶血基準を満たした。このうちほとんど（11/14 例）の血液型は非 O 型であり、8 例が A 型であった。溶血又は溶血性貧血の有害事象が発現した 8 例中 2 例及び溶血に関連する臨床検査値異常が発現した 14 例中 1 例のみが溶血基準を満たしていた。このことから、溶血基準を満たした被験者のほとんどに臨床症状が現れなかったことが示された。有害事象又は溶血基準のいずれかにより溶血と判断された被験者のうち、治療的介入を要した被験者はいなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.2.2.8.3 臨床検査値（IgPro10 再安定化期間）

有害事象として報告された臨床検査値異常はすべて軽度又は中等度であった。これらの事象のほとんどは IgPro10 と因果関係はないと判断され、転帰は回復であった。臨床検査に関連する有害事象として報告された事象以外、ベースライン（Week 1 Day 1 の IgPro10 投与前）から Week 10 までに認められた臨床検査値の変動に臨床的に重要なものはなかった。

2.7.6.2.2.8.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見（IgPro10 再安定化期間）

試験期間中、バイタルサインに臨床的に重要な変動は認められず、Week 10 での心電図検査（日本人被験者のみ実施）でも、正常から異常への所見の変動は認められなかった。

2.7.6.2.2.9 安全性の結果（IgPro10 救済治療期間）

IgPro10 を救済薬として投与した場合、忍容性は良好であり、IgPro10 再安定化期間中に認められた安全性プロファイルと同様であった。

2.7.6.2.2.9.1 有害事象（IgPro10 救済治療期間）

SOC 別及び PT 別の有害事象を表 2.7.6 - 33 に、SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象を表 2.7.6 - 34 に、SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象を表 2.7.6 - 35 に示す。

IgPro10 救済治療期間中、60 例中 17 例（28.3%）に 39 件の有害事象が発現した。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。1 例（1.7%）に 3 件の重度の有害事象が発現した。最も高頻度に発現した有害事象は、頭痛（4 例、6.7%）、悪心（4 例、6.7%）及び溶血（2 例、3.3%）であった。その他の有害事象はすべて 1 例に発現した。

60 例中 9 例（15.0%）に 18 件の治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象が発現した。最も高頻度に発現した治験薬と因果関係のある有害事象は、頭痛（4 例、6.7%）、悪心（3 例、5.0%）及び溶血（2 例、3.3%）であった。その他すべての治験薬と因果関係のある有害事象は 1 例に発現した。

60 例中 11 例（18.3%）に 20 件の時間的に関連のある（すなわち、投与中又は最終投与終了後 72 時間以内に発現）有害事象が発現した。最も高頻度に発現した時間的に関連のある有害事象は、頭痛（4 例、6.7%）及び悪心（3 例、5.0%）であった。その他の時間的に関連のある有害事象は個別の被験者に発現した。

IgPro10 再安定化期間と比べて、有害事象の発現頻度に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.6 - 33　IgPro10 救済治療期間 : SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（RSDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=60)	 維持投与期間 (N=34)	 全体 (N=60)
全有害事象	16 (26.7)	3 (8.8)	17 (28.3)
胃腸障害	5 (8.3)	1 (2.9)	6 (10.0)
悪心	3 (5.0)	1 (2.9)	4 (6.7)
腹痛	1 (1.7)	0	1 (1.7)
上腹部痛	1 (1.7)	0	1 (1.7)
口唇浮腫	1 (1.7)	0	1 (1.7)
嘔吐	1 (1.7)	0	1 (1.7)
神経系障害	4 (6.7)	2 (5.9)	5 (8.3)
頭痛	3 (5.0)	2 (5.9)	4 (6.7)
失神	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血液およびリンパ系障害	3 (5.0)	0	3 (5.0)
溶血	2 (3.3)	0	2 (3.3)
貧血	1 (1.7)	0	1 (1.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (5.0)	0	3 (5.0)
聴神経腫	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Ｂ細胞性リンパ腫	1 (1.7)	0	1 (1.7)
皮膚血管腫	1 (1.7)	0	1 (1.7)
臨床検査	2 (3.3)	0	2 (3.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血中アミラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.3)	0	2 (3.3)
背部痛	1 (1.7)	0	1 (1.7)
椎間板変性症	1 (1.7)	0	1 (1.7)
関節腫脹	1 (1.7)	0	1 (1.7)
腱炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.3)	0	2 (3.3)
接触性皮膚炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
そう痒性皮疹	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血管障害	2 (3.3)	0	2 (3.3)
静脈炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血管炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.7)	0	1 (1.7)
疼痛	1 (1.7)	0	1 (1.7)

表 2.7.6 - 33 IgPro10 救済治療期間 : SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（RSDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=60)	 維持投与期間 (N=34)	 全体 (N=60)
肝胆道系障害	1 (1.7)	0	1 (1.7)
胆石症	1 (1.7)	0	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	1 (1.7)	0	1 (1.7)
鼻咽頭炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (3.3)
肺高血圧症	1 (1.7)	0	1 (1.7)
上気道咳症候群	0	1 (2.9)	1 (1.7)

RSDS = 救済薬安全性解析対象集団
注： 被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者には当該有害事象が 1 回のみ発現したものとした。
本表には関連する投与ごとの被験者数及び割合（n (%)）を示す。
割合は集団の被験者数に基づく。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.5H

表 2.7.6 - 34 IgPro10 救済治療期間:SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（RSDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=60)	 維持投与期間 (N=34)	 全体 (N=60)
全有害事象	9 (15.0)	2 (5.9)	9 (15.0)
血液およびリンパ系障害	3 (5.0)	0	3 (5.0)
溶血	2 (3.3)	0	2 (3.3)
貧血	1 (1.7)	0	1 (1.7)
神経系障害	3 (5.0)	2 (5.9)	4 (6.7)
頭痛	3 (5.0)	2 (5.9)	4 (6.7)
胃腸障害	2 (3.3)	1 (2.9)	3 (5.0)
悪心	2 (3.3)	1 (2.9)	3 (5.0)
血管障害	2 (3.3)	0	2 (3.3)
静脈炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血管炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
臨床検査	1 (1.7)	0	1 (1.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)

RSDS = 救済薬安全性解析対象集団
注：被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者には当該有害事象が 1 回のみ発現したものとした。
表には関連する投与ごとの被験者数及び割合（n (%)）を示す。
割合は集団の被験者数に基づく。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.5H

表 2.7.6 - 35 IgPro10 救済治療期間 : SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（RSDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数 (%) 急性期治療期間 (N=60)	 維持投与期間 (N=34)	 全体 (N=60)
全有害事象	10 (16.7)	2 (5.9)	11 (18.3)
胃腸障害	4 (6.7)	1 (2.9)	5 (8.3)
悪心	2 (3.3)	1 (2.9)	3 (5.0)
上腹部痛	1 (1.7)	0	1 (1.7)
口唇浮腫	1 (1.7)	0	1 (1.7)
神経系障害	4 (6.7)	2 (5.9)	5 (8.3)
頭痛	3 (5.0)	2 (5.9)	4 (6.7)
失神	1 (1.7)	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.3)	0	2 (3.3)
接触性皮膚炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
そう痒性皮疹	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血管障害	2 (3.3)	0	2 (3.3)
静脈炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血管炎	1 (1.7)	0	1 (1.7)
臨床検査	1 (1.7)	0	1 (1.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (1.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.7)	0	1 (1.7)
皮膚血管腫	1 (1.7)	0	1 (1.7)

RSDS = 救済薬安全性解析対象集団
注：被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者には当該有害事象が 1 回のみ発現したものとした。
表には関連する投与ごとの被験者数及び割合（n (%)）を示す。
割合は集団の被験者数に基づく。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.5.5H

2.7.6.2.2.9.2 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象（IgPro10 救済治療期間）

2.7.6.2.2.9.2.1 死亡（IgPro10 救済治療期間）

IgPro10 救済治療期間中に死亡例は認められなかった。

2.7.6.2.2.9.2.2 その他の重篤な有害事象（IgPro10 救済治療期間）

IgPro10 救済治療期間中、2 例（3.3%）に 4 件（1 例に 1 件、もう 1 例に 3 件）の重篤な有害事象が発現した。被験者 ID：6160[redacted] には IgPro10 と時間的に関連のある失神が発現し、追跡調査時に可能性のある別の原因として聴神経腫が診断された。転帰は回復であった。被験者 ID：1240[redacted] には、腹痛、B 細胞性リンパ腫及び肺高血圧症が発現した。腹痛の転帰は

回復、B 細胞性リンパ腫及び肺高血圧症の転帰は未回復であった。これらの重篤な有害事象はいずれも IgPro10 と因果関係なしと判断された。

当該被験者の叙述を以下に示す。

被験者 ID：	6160[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	失神；Syncope（失神）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	5[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 6 月 01 日
治験実施医療機関番号：	6160[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 救済治療
症例の報告された国：	ポーランド		

20[redacted] 年 [redacted] 月、被験者 ID：6160[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月に Kiovig（用量の報告なし）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Privigen 60 g が投与された。スクリーニング時の体重は 8[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、虫垂切除（19[redacted] 年）、膀胱腺腫（20[redacted] 年 [redacted] 月）、経尿道的膀胱切除（20[redacted] 年 [redacted] 月）及び動脈高血圧症（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）があった。

被験者は、皮下投与のプラセボ群に無作為割り付けされ、 同年* 3 月 29 日及び 30 日に皮下投与期間の Week 1 の投与を受けた。

同年* 5 月、被験者に回復中と判断された血圧上昇の非重篤な有害事象が発現した。同年* 6 月 01 日、被験者に軽度で非重篤な回転性めまい（消失日： 同年* 8 月 24 日）及び軽度で非重篤な倦怠感（試験終了時点で持続中）が発現した。

同年* 6 月 01 日（皮下投与期間の Week 10）、CIDP 再発のため IgPro10 による救済治療が開始された。同年* 6 月 01 日から 02 日までの 2 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1,805 mL）が静脈内投与された。投与速度は 27 mL/hr で開始された。 同年* 6 月 20 日、7 月 12 日、8 月 02 日及び 8 月 23 日に IgPro10 の維持用量（1 g/kg bw）が静脈内投与された。

同年* 6 月 04 日、被験者に合併症（血圧上昇）による失神の重篤な有害事象が発現した。同日、失神は回復した。失神の重篤な有害事象は中等度であり、治験責任医師により IgPro10 との関連なしと判断された。同年* 6 月 07 日、被験者は失神の診断のために入院し、betahistine 24 mg が 1 日 2 回（ 同年* 6 月 07 日～20 日）、cyanocobalamin 1,000 µg が 1 日 1 回（ 同年* 6 月 10 日～20 日）投与された。同年* 6 月 09 日、被験者は非重篤な聴神経腫と診断された。同年* 6 月 18 日、被験者は退院した。この失神の重篤な有害事象による IgPro10 投与の変更又は中断はなかった。

同年* 8 月 24 日、被験者は IgPro20／プラセボの有効性欠如により試験を中止した。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者 ID：	1240[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	腹痛；Abdominal pain（腹痛） B 細胞性リンパ腫；Diffuse Non-Hodgkin's Follicular Lymphoma（びまん性非ホジキン濾胞性リンパ腫） 肺高血圧症；Pulmonary Hypertension（肺高血圧症）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro10
年齢：	7[redacted] 歳	ロット番号：	[redacted]
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 1 月 15 日
治験実施医療機関番号：	1240[redacted]	事象発現時の投与期間：	IgPro10 救済治療
症例の報告された国：	カナダ		

19[redacted] 年 [redacted] 月、被験者 ID：1240[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Gamunex 100 g が投与された。スクリーニング時の体重は 5[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、卵巣良性腫瘍（19[redacted] 年）、両側卵管卵巣摘除（19[redacted] 年）、子宮摘出（19[redacted] 年）、うつ病（19[redacted] 年から持続）、卵巣良性腫瘍切除（19[redacted] 年）、骨粗鬆症（19[redacted] 年から持続）、消化性潰瘍（19[redacted] 年）、変形性関節症（19[redacted] 年から持続）、右足関節部骨折（19[redacted] 年）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年から持続）、裂孔ヘルニア（20[redacted] 年から持続）、高脂血症（20[redacted] 年から持続）、左股関節部骨折（20[redacted] 年）、左股関節形成（20[redacted] 年）、高血圧（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）、心筋梗塞（20[redacted] 年）、冠動脈疾患（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）、右手関節骨折（20[redacted] 年 [redacted] 月）、甲状腺腫大（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）及び甲状腺新生物（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）があった。

被験者は、皮下投与の IgPro20 0.4 g/kg 群に無作為割り付けされ、 同年* 1 月 09 日及び 10 日に皮下投与期間の Week 1 の投与のみを受けた。 同年* 1 月 15 日、CIDP の再発は認められなかったが、治験実施医療機関の手違いにより IgPro10 による救済治療が開始された。 同年* 1 月 15 日から 16 日までの 2 日間、IgPro10 の導入用量（2 g/kg bw；1000 mL）が静脈内投与された。投与速度は 15 mL/hr で開始された。被験者にはこれ以上救済薬としての IgPro10 は投与されなかった。

同年* 1 月 31 日、被験者に重度の腹痛の重篤な有害事象並びに軽度の悪心、軽度の嘔吐及び軽度の背部痛の非重篤な有害事象が発現した。 同年* 2 月 02 日、被験者は腹痛のため入院し、軽度の血中アミラーゼ増加及び軽度の椎間板変性症（下部腰椎）の非重篤な有害事象が発現した。 同年* 2 月 03 日、軽度の胆石症の非重篤な有害事象が発現した。被験者の酵素レベルは正常であったことから膵炎の可能性は否定された。腹痛は IgPro10 と関連なしと判断された。 同年* 2 月 06 日、血中アミラーゼ増加は回復したが、胆石症は未回復であった。 同年* 2 月 08 日、腹痛、悪心及び嘔吐は回復した。 同年* 2 月 14 日、検査の結果、被験者に重度 B 細胞性リンパ腫の重篤な有害事象が発現したことが明らかとなった。同年* 2 月（日付不明）、心エコー検査により重度の肺高血圧症が示され、重篤な有害事象と判断された。被験者に肺高

血圧症のリスクファクターはなく、症状は認められなかった。原因は不明であった。 同年* 2 月 24 日、被験者は試験を中止した（被験者の意思）。入院中、必要に応じて Solpadeine、脊椎傍ブロックを介した lidocaine 2% 10 mL、12 時間ごとの ketorolac tromethamine 30 mg、1 日 1 回の docusate sodium 100 mg 及び 1 日 1 回の chlorambucil 2 mg が投与された。同年* 2 月 24 日の退院時、悪心、嘔吐及び腹痛は改善し、化学療法が開始された。B 細胞性リンパ腫及び肺高血圧症の重篤な有害事象は未回復であり、IgPro10 と関連なしと判断された。

同年* 2 月 24 日、被験者は試験の中止を要請した。

2.7.6.2.2.9.2.3　その他の重要な有害事象

IgPro10 救済治療期間中に試験中止に至った有害事象は認められなかった。

IgPro10 救済治療期間中、2 例（3.3%）に各 1 件の溶血の特に注目すべき有害事象が発現した。このうちの 1 例及び注目すべき有害事象として報告されなかった別の 1 例の計 2 例（5.9%）が溶血基準を満たした。

2.7.6.2.2.9.3　臨床検査値（IgPro10 救済治療期間）

有害事象として報告された臨床検査値異常はすべて軽度又は中等度であった。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中乳酸脱水素酵素増加の有害事象は IgPro10 と因果関係ありと判断された。いずれの有害事象も転帰は回復であった。臨床検査に関連する有害事象として報告された事象以外、IgPro10 救済治療期間のベースライン（IgPro10 救済治療期間の Week 1 Day 1 の IgPro10 投与前）からの臨床検査値の変動に臨床的に重要なものはなかった。

2.7.6.2.2.9.4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連するその他の所見（IgPro10 救済治療期間）

バイタルサインに一貫した又は臨床的に重要な変動は認められなかった。IgPro10 救済治療期間中、心電図検査は実施されなかった。

2.7.6.2.2.10　安全性の結果（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

皮下投与した場合、IgPro20 のいずれの用量もプラセボも忍容性は良好であり、安全性プロファイルは市販製剤の承認された処方情報と同様であった。

2.7.6.2.2.10.1　有害事象（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

SOC 別及び PT 別の有害事象を表 2.7.6 - 36 に、SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象を表 2.7.6 - 37 に、SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象を表 2.7.6 - 38 に示す。

＊新薬承認情報提供時に置換

皮下投与期間に、プラセボ群で 21 例（36.8%）に 52 件、IgPro20 0.2 g/kg 群で 33 例（57.9%）に 158 件、IgPro20 0.4 g/kg 群で 30 例（51.7%）に 114 件の有害事象が発現した。これらの有害事象は、ほとんどが局所反応の有害事象[4]であった。局所反応の有害事象は、IgPro20 0.2 g/kg 群で 11 例（19.3%）に 54 件（1 例に局所反応の有害事象が 30 件発現）、IgPro20 0.4 g/kg 群で 17 例（29.3%）に 49 件（1 例に局所反応の有害事象が 17 件発現）発現した。

投与あたりの有害事象発現率は、プラセボ群では 0.034 であり、IgPro20 群では 0.4 g/kg 群（0.051）よりも 0.2 g/kg 群（0.079）で高かった。

3 つの投与群で報告された有害事象はほとんどが軽度又は中等度であった。

プラセボ群で 10 例（17.5%）に 14 件、IgPro20 0.2 g/kg 群で 17 例（29.8%）に 71 件、IgPro20 0.4 g/kg 群で 20 例（34.5%）に 64 件の治験薬と因果関係のある有害事象が発現した。全体で、最も高頻度に発現した治験薬と因果関係のある有害事象は投与部位腫脹、次いで投与部位紅斑で、局所反応の有害事象であった。その他の治験薬と因果関係のある有害事象はすべて、いずれの投与群でも被験者の 10%以下で発現した。

プラセボ群で 19 例（33.3%）に 37 件、IgPro20 0.2 g/kg 群で 29 例（50.9%）に 115 件、IgPro20 0.4 g/kg 群で 25 例（43.1%）に 88 件の時間的に関連のある（すなわち、投与開始時から投与終了後 72 時間以内に発現）有害事象が発現した。全体で、最も高頻度に発現した時間的に関連のある有害事象は投与部位紅斑で、局所反応の有害事象であった。

[4] MedDRA 高位語（HLT）の「投与部位反応 NEC」、「注入部位反応」及び「注射部位反応」に含まれるすべての有害事象を本質的な仮の SOC「局所反応」に分類した。

表 2.7.6 - 36 皮下投与期間：SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数 (%) プラセボ (N=57)	 0.2 IgPro20 (N=57)	 0.4 IgPro20 (N=58)	 全体 (N=172)
全有害事象	21 (36.8)	33 (57.9)	30 (51.7)	84 (48.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (10.5)	16 (28.1)	18 (31.0)	40 (23.3)
注入部位紅斑	0	5 (8.8)	10 (17.2)	15 (8.7)
注入部位腫脹	2 (3.5)	5 (8.8)	6 (10.3)	13 (7.6)
注入部位硬結	1 (1.8)	2 (3.5)	3 (5.2)	6 (3.5)
注入部位熱感	0	0	3 (5.2)	3 (1.7)
インフルエンザ様疾患	1 (1.8)	0	2 (3.4)	3 (1.7)
注入部位疼痛	2 (3.5)	3 (5.3)	2 (3.4)	7 (4.1)
注入部位そう痒感	0	0	2 (3.4)	2 (1.2)
歩行障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位血管外漏出	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位腫瘤	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (1.2)
適用部位紅斑	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
疲労	1 (1.8)	5 (8.8)	0	6 (3.5)
注入部位血腫	1 (1.8)	2 (3.5)	0	3 (1.7)
注入部位出血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位浮腫	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位発疹	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
倦怠感	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
局所反応	4 (7.0)	11 (19.3)	17 (29.3)	32 (18.6)
注入部位紅斑	0	5 (8.8)	10 (17.2)	15 (8.7)
注入部位腫脹	2 (3.5)	5 (8.8)	6 (10.3)	13 (7.6)
注入部位硬結	1 (1.8)	2 (3.5)	3 (5.2)	6 (3.5)
注入部位熱感	0	0	3 (5.2)	3 (1.7)
注入部位疼痛	2 (3.5)	3 (5.3)	2 (3.4)	7 (4.1)
注入部位そう痒感	0	0	2 (3.4)	2 (1.2)
注入部位血管外漏出	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位腫瘤	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (1.2)
注入部位血腫	1 (1.8)	2 (3.5)	0	3 (1.7)
注入部位出血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位浮腫	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位発疹	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	4 (7.0)	7 (12.3)	7 (12.1)	18 (10.5)
湿疹	0	0	2 (3.4)	2 (1.2)
接触性皮膚炎	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.2)
皮膚乾燥	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
紅斑	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.2)
そう痒症	1 (1.8)	2 (3.5)	1 (1.7)	4 (2.3)
発疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)

表 2.7.6 - 36 皮下投与期間：SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) プラセボ (N=57)	 0.2 IgPro20 (N=57)	 0.4 IgPro20 (N=58)	 全体 (N=172)
皮膚反応	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
皮下出血	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
全身性そう痒症	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
皮膚剥脱	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
皮膚病変	1 (1.8)	2 (3.5)	0	3 (1.7)
感染症および寄生虫症	8 (14.0)	13 (22.8)	6 (10.3)	27 (15.7)
鼻咽頭炎	1 (1.8)	4 (7.0)	2 (3.4)	7 (4.1)
上気道感染	2 (3.5)	3 (5.3)	2 (3.4)	7 (4.1)
消化管感染	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
気道感染	0	2 (3.5)	1 (1.7)	3 (1.7)
敗血症	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
歯感染	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
ウイルス感染	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
細菌感染	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
気管支炎	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
医療機器関連感染	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
憩室炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
インフルエンザ	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
咽頭炎	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
肺炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
トリコフィトン感染症	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
尿路感染	3 (5.3)	1 (1.8)	0	4 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (7.0)	10 (17.5)	6 (10.3)	20 (11.6)
四肢痛	0	1 (1.8)	3 (5.2)	4 (2.3)
関節痛	1 (1.8)	3 (5.3)	1 (1.7)	5 (2.9)
関節障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
背部痛	1 (1.8)	3 (5.3)	1 (1.7)	5 (2.9)
筋骨格痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
骨折による偽関節	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
筋痙縮	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
筋力低下	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
筋肉痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
変形性脊椎症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
神経系障害	4 (7.0)	6 (10.5)	6 (10.3)	16 (9.3)
頭痛	2 (3.5)	4 (7.0)	4 (6.9)	10 (5.8)
感覚鈍麻	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
神経圧迫	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
神経根痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
浮動性めまい	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)

表 2.7.6 - 36　皮下投与期間：SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) プラセボ (N=57)	 0.2 IgPro20 (N=57)	 0.4 IgPro20 (N=58)	 全体 (N=172)
異常感覚	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
神経痛	0	2 (3.5)	0	2 (1.2)
錯感覚	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	1 (1.8)	0	3 (5.2)	4 (2.3)
耳鳴	0	0	2 (3.4)	2 (1.2)
回転性めまい	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (1.2)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
胃腸障害	6 (10.5)	6 (10.5)	3 (5.2)	15 (8.7)
腹部膨満	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)	4 (2.3)
下痢	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)	4 (2.3)
悪心	2 (3.5)	0	1 (1.7)	3 (1.7)
嘔吐	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.7)	3 (1.7)
腹部不快感	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
上腹部痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
便秘	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
鼡径ヘルニア	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
食道痙攣	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.5)	7 (12.3)	3 (5.2)	12 (7.0)
転倒	0	3 (5.3)	1 (1.7)	4 (2.3)
足骨折	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.2)
頭部損傷	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
靭帯捻挫	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
動物咬傷	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
第２度熱傷	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
挫傷	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
擦過傷	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
手骨折	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
裂傷	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
処置による疼痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
脊椎骨折	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
血管障害	0	3 (5.3)	3 (5.2)	6 (3.5)
高血圧	0	2 (3.5)	2 (3.4)	4 (2.3)
血腫	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
ほてり	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (3.4)	2 (1.2)
貧血	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
白血球減少症	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
臨床検査	2 (3.5)	3 (5.3)	2 (3.4)	7 (4.1)
C－反応性蛋白増加	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
肝機能検査異常	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
血圧上昇	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)

表 2.7.6 - 36　皮下投与期間：SOC 別及び PT 別の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) プラセボ (N=57)	 0.2 IgPro20 (N=57)	 0.4 IgPro20 (N=58)	 全体 (N=172)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
心拍数増加	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
リンパ球数減少	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
好中球数増加	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
体重減少	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
体重増加	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
急性胆嚢炎	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
精神障害	1 (1.8)	3 (5.3)	1 (1.7)	5 (2.9)
パニック発作	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
不安	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
うつ病	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
悪夢	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
睡眠障害	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
腎および尿路障害	0	2 (3.5)	1 (1.7)	3 (1.7)
血尿	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
尿失禁	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
尿閉	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	5 (8.8)	1 (1.7)	7 (4.1)
口腔咽頭痛	0	2 (3.5)	1 (1.7)	3 (1.7)
咳嗽	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
労作性呼吸困難	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
鼻出血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
眼障害	1 (1.8)	2 (3.5)	0	3 (1.7)
結膜出血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
緑内障	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
霧視	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
代謝および栄養障害	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
食欲減退	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
甲状腺の良性新生物	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
慢性リンパ性白血病	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)

SDS = 安全性解析対象集団
注：被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者には当該有害事象が 1 回のみ発現したものとした。
表には被験者数及び割合（n (%)）を示す。
割合は集団の被験者数に基づく。
MedDRA 高位語（HLT）の「投与部位反応 NEC」、「注入部位反応」に含まれるすべての有害事象を本質的な仮の SOC「局所反応」に分類した。それぞれの PT も対応する元の MedDRA SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」下に一覧表にした。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.2.3.1H

表 2.7.6 - 37　皮下投与期間：SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数 (%) プラセボ (N=57)	 0.2 IgPro20 (N=57)	 0.4 IgPro20 (N=58)	 全体 (N=172)
全有害事象	10 (17.5)	17 (29.8)	20 (34.5)	47 (27.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.3)	12 (21.1)	14 (24.1)	29 (16.9)
注入部位紅斑	0	3 (5.3)	8 (13.8)	11 (6.4)
注入部位腫脹	1 (1.8)	5 (8.8)	6 (10.3)	12 (7.0)
注入部位熱感	0	0	3 (5.2)	3 (1.7)
注入部位硬結	0	2 (3.5)	2 (3.4)	4 (2.3)
注入部位疼痛	0	3 (5.3)	2 (3.4)	5 (2.9)
歩行障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位血管外漏出	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位腫瘤	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位そう痒感	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
疲労	1 (1.8)	3 (5.3)	0	4 (2.3)
注入部位血腫	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
注入部位出血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位浮腫	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位発疹	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
局所反応	2 (3.5)	9 (15.8)	14 (24.1)	25 (14.5)
注入部位紅斑	0	3 (5.3)	8 (13.8)	11 (6.4)
注入部位腫脹	1 (1.8)	5 (8.8)	6 (10.3)	12 (7.0)
注入部位熱感	0	0	3 (5.2)	3 (1.7)
注入部位硬結	0	2 (3.5)	2 (3.4)	4 (2.3)
注入部位疼痛	0	3 (5.3)	2 (3.4)	5 (2.9)
注入部位血管外漏出	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位腫瘤	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位そう痒感	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位血腫	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
注入部位出血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位浮腫	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位発疹	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.5)	4 (7.0)	5 (8.6)	11 (6.4)
湿疹	0	0	2 (3.4)	2 (1.2)
皮膚乾燥	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
紅斑	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.2)
そう痒症	1 (1.8)	2 (3.5)	1 (1.7)	4 (2.3)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
皮膚反応	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
皮下出血	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
皮膚病変	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)

表 2.7.6 - 37 皮下投与期間：SOC 別及び PT 別の治験薬と因果関係のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) プラセボ (N=57)	 0.2 IgPro20 (N=57)	 0.4 IgPro20 (N=58)	 全体 (N=172)
神経系障害	3 (5.3)	3 (5.3)	3 (5.2)	9 (5.2)
頭痛	2 (3.5)	2 (3.5)	3 (5.2)	7 (4.1)
浮動性めまい	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
神経痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
胃腸障害	2 (3.5)	2 (3.5)	2 (3.4)	6 (3.5)
腹部膨満	0	1 (1.8)	2 (3.4)	3 (1.7)
上腹部痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
悪心	2 (3.5)	0	0	2 (1.2)
嘔吐	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
血管障害	0	2 (3.5)	2 (3.4)	4 (2.3)
高血圧	0	1 (1.8)	2 (3.4)	3 (1.7)
ほてり	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.7)	3 (1.7)
関節痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
筋骨格痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
背部痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
筋痙縮	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
四肢痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
眼障害	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
霧視	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
臨床検査	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
心拍数増加	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)

SDS = 安全性解析対象集団
注：被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者には当該有害事象が 1 回のみ発現したものとした。
表には被験者数及び割合（n (%)）を示す。
割合は集団の被験者数に基づく。
MedDRA 高位語（HLT）の「投与部位反応 NEC」、「注入部位反応」に含まれるすべての有害事象を本質的な仮の SOC「局所反応」に分類した。それぞれの PT も対応する元の MedDRA SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」下に一覧表にした。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.4.3.1H

表 2.7.6 - 38 皮下投与期間：SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）

SOC PT	被験者数 (%) プラセボ (N=57)	 0.2 IgPro20 (N=57)	 0.4 IgPro20 (N=58)	 全体 (N=172)
全有害事象	19 (33.3)	29 (50.9)	25 (43.1)	73 (42.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (10.5)	15 (26.3)	16 (27.6)	37 (21.5)
注入部位紅斑	0	3 (5.3)	10 (17.2)	13 (7.6)
注入部位腫脹	2 (3.5)	5 (8.8)	5 (8.6)	12 (7.0)
注入部位硬結	1 (1.8)	2 (3.5)	3 (5.2)	6 (3.5)
注入部位熱感	0	0	3 (5.2)	3 (1.7)
注入部位疼痛	2 (3.5)	3 (5.3)	2 (3.4)	7 (4.1)
注入部位そう痒感	0	0	2 (3.4)	2 (1.2)
歩行障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
インフルエンザ様疾患	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (1.2)
注入部位血管外漏出	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位腫瘤	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (1.2)
適用部位紅斑	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
疲労	1 (1.8)	5 (8.8)	0	6 (3.5)
注入部位血腫	1 (1.8)	2 (3.5)	0	3 (1.7)
注入部位出血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位浮腫	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位発疹	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
倦怠感	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
局所反応	4 (7.0)	10 (17.5)	16 (27.6)	30 (17.4)
注入部位紅斑	0	3 (5.3)	10 (17.2)	13 (7.6)
注入部位腫脹	2 (3.5)	5 (8.8)	5 (8.6)	12 (7.0)
注入部位硬結	1 (1.8)	2 (3.5)	3 (5.2)	6 (3.5)
注入部位熱感	0	0	3 (5.2)	3 (1.7)
注入部位疼痛	2 (3.5)	3 (5.3)	2 (3.4)	7 (4.1)
注入部位そう痒感	0	0	2 (3.4)	2 (1.2)
注入部位血管外漏出	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
注入部位腫瘤	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (1.2)
注入部位血腫	1 (1.8)	2 (3.5)	0	3 (1.7)
注入部位出血	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位浮腫	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位発疹	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	4 (7.0)	7 (12.3)	5 (8.6)	16 (9.3)
接触性皮膚炎	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.2)
湿疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
紅斑	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.2)
発疹	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
皮膚反応	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
皮下出血	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)

表 2.7.6 - 38　皮下投与期間：SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) プラセボ (N=57)	 0.2 IgPro20 (N=57)	 0.4 IgPro20 (N=58)	 全体 (N=172)
そう痒症	1 (1.8)	2 (3.5)	0	3 (1.7)
全身性そう痒症	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
皮膚剥脱	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
皮膚病変	1 (1.8)	2 (3.5)	0	3 (1.7)
感染症および寄生虫症	4 (7.0)	8 (14.0)	4 (6.9)	16 (9.3)
鼻咽頭炎	1 (1.8)	3 (5.3)	2 (3.4)	6 (3.5)
消化管感染	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
気道感染	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.2)
上気道感染	0	2 (3.5)	1 (1.7)	3 (1.7)
気管支炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
憩室炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
インフルエンザ	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
尿路感染	3 (5.3)	1 (1.8)	0	4 (2.3)
神経系障害	4 (7.0)	4 (7.0)	4 (6.9)	12 (7.0)
頭痛	2 (3.5)	3 (5.3)	3 (5.2)	8 (4.7)
神経根痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
浮動性めまい	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
神経痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
錯感覚	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
胃腸障害	4 (7.0)	4 (7.0)	3 (5.2)	11 (6.4)
腹部膨満	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)	4 (2.3)
下痢	0	1 (1.8)	2 (3.4)	3 (1.7)
悪心	2 (3.5)	0	1 (1.7)	3 (1.7)
嘔吐	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (1.2)
上腹部痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
便秘	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
鼡径ヘルニア	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.5)	5 (8.8)	3 (5.2)	10 (5.8)
四肢痛	0	1 (1.8)	2 (3.4)	3 (1.7)
筋骨格痛	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
関節痛	1 (1.8)	2 (3.5)	0	3 (1.7)
背部痛	0	2 (3.5)	0	2 (1.2)
筋痙縮	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
変形性脊椎症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
血管障害	0	2 (3.5)	3 (5.2)	5 (2.9)
高血圧	0	1 (1.8)	2 (3.4)	3 (1.7)
血腫	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
ほてり	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	1 (1.8)	0	2 (3.4)	3 (1.7)
耳鳴	0	0	2 (3.4)	2 (1.2)
回転性めまい	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (1.2)

表 2.7.6 - 38 皮下投与期間：SOC 別及び PT 別の時間的に関連のある有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）（SDS、3003 試験）（続き）

SOC PT	被験者数 (%) プラセボ (N=57)	 0.2 IgPro20 (N=57)	 0.4 IgPro20 (N=58)	 全体 (N=172)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.8)	6 (10.5)	2 (3.4)	9 (5.2)
転倒	0	2 (3.5)	1 (1.7)	3 (1.7)
頭部損傷	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
靭帯捻挫	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
動物咬傷	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
第 2 度熱傷	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
挫傷	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
足骨折	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
裂傷	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
脊椎骨折	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
急性胆嚢炎	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
臨床検査	1 (1.8)	2 (3.5)	1 (1.7)	4 (2.3)
肝機能検査異常	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
心拍数増加	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
体重減少	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
体重増加	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
腎および尿路障害	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.2)
血尿	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
尿失禁	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (3.5)	1 (1.7)	3 (1.7)
口腔咽頭痛	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.2)
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
眼障害	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
緑内障	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
霧視	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
甲状腺の良性新生物	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
精神障害	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
不安	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
うつ病	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)

SDS = 安全性解析対象集団
注：被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合、当該被験者には当該有害事象が 1 回のみ発現したものとした。
表には被験者数及び割合（n (%)）を示す。
割合は集団の被験者数に基づく。
MedDRA 高位語（HLT）の「投与部位反応 NEC」、「注入部位反応」に含まれるすべての有害事象を本質的な仮の SOC「局所反応」に分類した。それぞれの PT も対応する元の MedDRA SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」下に一覧表にした。
Source: Module 5.3.5.2, IgPro20_3003 CSR Table 14.2.7.5.3H

2.7.6.2.2.10.2　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

2.7.6.2.2.10.2.1　死亡（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

皮下投与期間中に死亡例は認められなかった。

2.7.6.2.2.10.2.2　その他の重篤な有害事象（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

6 例に 11 件の重篤な有害事象が発現した。3 つの投与群間で重篤な有害事象の発現頻度に意味のある差は認められなかった。

当該被験者の叙述を以下に示す。

被験者 ID：	2760[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	関節障害；Dysfunction of Sacroiliac Joint on Both Sides（両側仙腸関節の機能障害）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro20 0.4 g/kg bw
年齢：	7[redacted] 歳	ロット番号：	該当せず
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 3 月 14 日
治験実施医療機関番号：	2760[redacted]	事象発現時の投与期間：	皮下投与
症例の報告された国：	ドイツ		

報告されたその他の既往歴に、股関節痛（20[redacted] 年から持続）、股関節形成（20[redacted] 年から持続）、骨端症（20[redacted] 年から持続）、骨粗鬆症（20[redacted] 年から持続）及び外科的脊椎固定（20[redacted] 年）があった。

被験者は、皮下投与期間中 IgPro20 0.4 g/kg 群に無作為割り付けされ、Week 1 の投与を 同年* 3 月 14 日及び 15 日に受けた。

同年* 6 月 19 日（皮下投与期間の Week 15）、被験者は疼痛を呈して来院した。被験者は、軽度関節障害（両側仙腸関節の機能障害）の重篤な有害事象により入院した。MRI 検査では原因は解明されなかった。患者には piritramide、metamizole sodium、nadroparin calcium、diclofenac 及び pantoprazole sodium sesquihydrate が投与された。IgPro20 の投与は変更なく継続された。同年* 6 月 25 日、関節障害は回復し、被験者は退院した。治験責任医師は、この関節障害と IgPro20／プラセボは関連なしと判断した。

同年* 8 月 28 日、被験者は本試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者 ID：	2500[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	医療機器関連感染；Infection of Arthrodesis Material in the Right Ankle（右足関節固定材料の感染） 細菌感染；Bacteriological Infection in the Right Ankle（右足関節の細菌感染） 骨折による偽関節；Nonunion of Fracture in the Right Foot（右足の骨折による偽関節）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro20 0.2 g/kg bw
年齢：	7[redacted] 歳	ロット番号：	該当せず
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 11 月 20 日
治験実施医療機関番号：	2500[redacted]	事象発現時の投与期間：	皮下投与
症例の報告された国：	フランス		

被験者 ID：2500[redacted] には、IgPro10 再安定化期間中に溶血が発現した。報告されたその他の既往歴に、右足の変形性関節症（20[redacted] 年）、脚の筋痙縮（20[redacted] 年から持続）、右足関節痛（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月）及び複合性局所疼痛症候群（20[redacted] 年[redacted] 月から持続）があった。

被験者は皮下投与期間中 IgPro20 0.2 g/kg 群に無作為割り付けされ、Week 1 の投与を 同年* 11 月 20 日及び 21 日に受けた。

翌年* 2 月 06 日（皮下投与期間の Week 11）、被験者に、重度の医療機器関連感染（右足関節固定材料の感染）及び重度の骨折による偽関節の重篤な有害事象が発現した。その後被験者は入院した。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から右足に関節固定材料を装着していた。 同年* 8 月以降、浮腫及び疼痛の症状が認められた。整形外科医が材料を除去し、細菌検査のため生検を実施した。約 1 ヵ月後に新しい材料に交換する計画であった。被験者には Arnica montana、naproxen、paracetamol、opium alkaloids total、caffeine 及び Vitis vinifera seed が投与された。IgPro20 の投与は変更なく継続された。治験責任医師は、医療機器関連感染及び骨折による偽関節と IgPro20／プラセボとの間に関連はないと判断した。 翌年* 2 月 08 日、医療機器関連感染は回復したが後遺症を残し、被験者は退院した。

翌年* 3 月 03 日（皮下投与期間の Week 15）、生検の結果から、重度右足細菌感染の重篤な有害事象が確認された。被験者は、細菌感染のため 翌年* 3 月 18 日から 28 日まで入院し、rifampicin、amoxicillin、Arnica montana、naproxen、paracetamol、opium alkaloids total、Vitis vinifera seed、caffeine、Saccharomyces boulardii 及び fondaparinux が投与された。IgPro20 の投与は変更なく継続された。治験責任医師は、細菌感染と IgPro20／プラセボは関連なしと判断した。

翌年* 5 月 07 日、被験者は本試験を完了した。

翌年* 5 月 12 日、被験者は、右足関節固定材料交換のため入院した。 翌年* 5 月 13 日、骨折による偽関節は回復したが後遺症を残した（被験者の足にギブスを装着）。翌年* 5 月 15 日、細菌感染は回復し、被験者は退院した。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者 ID：	3920[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	鼠径ヘルニア；Worsening of Inguinal Hernia（鼠径ヘルニアの悪化）		
性別：	[redacted]	投与：	プラセボ
年齢：	7[redacted] 歳	ロット番号：	該当せず
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 2 月 22 日
治験実施医療機関番号：	3920[redacted]	事象発現時の投与期間：	皮下投与
症例の報告された国：	日本		

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者 ID：3920[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 月 [redacted] 日に献血グロベニン－I 静注用 125 g が投与された。スクリーニング時の体重は 5[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、高血圧症（20[redacted] 年から持続）、結腸癌（20[redacted] 年から持続）、結腸癌の手術（20[redacted] 年 [redacted] 月）、高脂血症（20[redacted] 年から持続）及び甲状腺機能低下症（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）があった。

被験者は皮下投与期間中プラセボ群に無作為割り付けされ、Week 1 の投与を 同年* 2 月 22 日に受けた。

同年* 3 月 03 日（皮下投与期間の Week 2）、被験者は非重篤な鼠径ヘルニアと診断され、手術が推奨された。 同年* 4 月 03 日（皮下投与期間の Week 6）、コンピュータ断層撮影により、左鼠径部の脂肪組織の膨隆が明らかとなった。 同年* 4 月 20 日、中等度の鼠径ヘルニアの悪化の重篤な有害事象が発現し、被験者は入院した。 同年* 4 月 21 日、右鼠径ヘルニアの手術（mesh plague 法）が実施された。入院中のその他の治療に、sennoside A+B 12 mg 1 日 2 回投与、bupivacaine hydrochloride 2.5 mL 投与（くも膜下腔に 1 回）、lidocaine 1% 20 mL 皮下投与 1 回、グリセリン浣腸 120 mL 1 回、diclofenac 37.5 mg 1 日 2 回投与及び lansoprazole 15 mg 1 日 2 回投与があった。術後の臨床状態は良好であった。プラセボの投与は変更なく継続された。鼠径ヘルニアと IgPro20／プラセボは関連なしと判断されたが、脂肪組織膨隆の自然な進行とは関連ありと判断された。 同年* 4 月 28 日、被験者は退院した。 同年* 5 月 16 日、鼠径ヘルニアは回復した。

同年* 8 月 09 日、被験者は本試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者 ID：	2760[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象		
PT；報告用語	関節痛；Pain on Hip（股関節の疼痛）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro20 0.2 g/kg bw
年齢：	7[redacted] 歳	ロット番号：	該当せず
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 5 月 27 日
治験実施医療機関番号：	2760[redacted]	事象発現時の投与期間：	皮下投与
症例の報告された国：	ドイツ		

20[redacted] 年 [redacted] 月、被験者 ID：2760[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Gamunex 90 g が投与された。スクリーニング時の体重は 8[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、右変形性膝関節症（19[redacted] 年から持続）、寝汗（20[redacted] 年から持続）、ライム病（20[redacted] 年）、高血圧症（20[redacted] 年から持続）、良性単クローン性高 γ グロブリン血症（20[redacted] 年から持続）、良性前立腺肥大症（20[redacted] 年から持続）、期外収縮（20[redacted] 年から持続）、関節痛（20[redacted] 年から持続）、大動脈弁狭窄（20[redacted] 年から持続）、高脂血症（20[redacted] 年から持続）及び耐糖能障害（20[redacted] 年から持続）があった。

被験者は皮下投与期間中 IgPro20 0.2 g/kg 群に無作為割り付けされ、Week 1 の投与を 同年* 5 月 27 日及び 28 日に受けた。

同年* 8 月 10 日（皮下投与期間の Week 11）、被験者に中等度の関節痛（股関節痛）の非重篤な有害事象が発現した。 同年* 9 月 04 日（皮下投与期間の Week 15）、中等度の関節痛（股関節痛）の有害事象が重篤な有害事象に進行した。被験者は関節痛のため、 同年* 9 月 22 日から 10 月 05 日まで入院し、人工股関節全置換（total endoprosthesis surgical hip procedure）手術を受けた。入院中、naloxone hydrochloride 8 mg が必要時、tilidine hydrochloride 100 mg が必要時、omeprazole 20 mg が連日及び enoxaparin sodium 60 mg が連日投与された。同年* 10 月 09 日（皮下投与期間の Week 20）、被験者に非重篤な中等度の処置による疼痛（術後臀部痛）が発現し、必要に応じ ibuprofen 600 mg が投与された。 同年* 10 月 09 日～30 日、被験者はリハビリテーションを受けた。関節痛と IgPro20／プラセボは関連なしと判断された。IgPro20 の投与は変更なく継続された。 同年* 11 月 10 日、関節痛及び処置による疼痛は回復した。

同年* 11 月 12 日、被験者は本試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者 ID：	7240[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な有害事象、試験中止に至った重篤な有害事象		
PT；医師報告用語	急性胆嚢炎；Acute Cholecystitis（急性胆嚢炎） 貧血；Anaemia（貧血） 急性胆嚢炎；Acute Cholecystitis（急性胆嚢炎） 敗血症；Sepsis（敗血症）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro20 0.4 g/kg bw
年齢：	6[redacted] 歳	ロット番号：	該当せず
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 9 月 25 日
治験実施医療機関番号：	7240[redacted]	事象発現時の投与期間：	皮下投与
症例の報告された国：	スペイン		

被験者 ID：7240[redacted] には、IgPro10 再安定化期間中重篤な有害事象が 1 件発現した。無作為割付け前の背景については 2.7.6.2.2.8.2.2 項の IgPro10 の叙述に記載する。

被験者は皮下投与期間中 IgPro20 0.4 g/kg 群に無作為割り付けされ、Week 1 の投与を 同年* 9 月 25 日及び 26 日に受けた。

翌年* 1 月 25 日（皮下投与期間の Week 18）、被験者に重度の急性胆嚢炎の重篤な有害事象が発現した。 翌年* 1 月 27 日、被験者は急性胆嚢炎により入院した。被験者には morphine、lorazepam、ertapenem、paracetamol（IV 及び経口）及び amoxicillin/clavulanic acid が投与された。IgPro20 の投与は変更なく継続された。治験責任医師は、急性胆嚢炎と IgPro20／プラセボとの間に関連はないと判断した。 翌年* 2 月 01 日、急性胆嚢炎は回復し、被験者は退院した。

翌年* 3 月 04 日、被験者は、重度の貧血、重度の急性胆嚢炎及び重度の敗血症の重篤な有害事象を呈し、入院した。被験者には piperacillin/tazobactam、paracetamol、heparin group、omeprazole、metamizole、amoxicillin/clavulanic acid 及び cyanocobalamin が投与され、 翌年* 3 月 05 日に輸血が実施された。 翌年* 3 月 08 日、被験者は開腹胆嚢切除手術を受けた。翌年* 3 月 12 日、貧血、急性胆嚢炎及び敗血症は回復し、被験者は退院した。治験責任医師は、これらの重篤な有害事象と IgPro20／プラセボは関連なしと判断した。 翌年* 3 月 12 日、当該被験者は、貧血、急性胆嚢炎及び敗血症により試験を中止した。IgPro20 の最終投与日は 翌年* 2 月 27 日（皮下投与期間の Week 23）であった。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者 ID：	2500[redacted]		
叙述の記載理由：	重篤な特に注目すべき有害事象		
PT；報告用語	アレルギー性皮膚炎；Acute Allergic Skin Reaction（急性アレルギー性皮膚反応）		
性別：	[redacted]	投与：	IgPro20 0.2 g/kg bw
年齢：	5[redacted] 歳	ロット番号：	該当せず
人種：	[redacted]	投与開始日：	治験同年* 4 月 02 日
治験実施医療機関番号：	2500[redacted]	事象発現時の投与期間：	皮下投与
症例の報告された国：	フランス		

20[redacted] 年 [redacted] 月、被験者 ID：2500[redacted] は CIDP と診断された。試験前の IVIG 療法として、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に Tegeline 150 g が投与された。スクリーニング時の体重は 7[redacted] kg であった。報告されたその他の既往歴に、鼠径ヘルニア（19[redacted] 年）、アルコール症（19[redacted] 年～19[redacted] 年）、うつ病（19[redacted] 年から持続）、ニコチン依存（19[redacted] 年から持続）、C 型肝炎（19[redacted] 年）、右足関節部骨折（20[redacted] 年）、甲状腺摘除（20[redacted] 年 [redacted] 月）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年～20[redacted] 年）、神経痛（20[redacted] 年から持続）、勃起不全（20[redacted] 年から持続）、脊髄除圧（20[redacted] 年から持続）、てんかん（20[redacted] 年）、無力症（20[redacted] 年から持続）、睡眠障害（20[redacted] 年から持続）及び手根管症候群（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）があった。

被験者は、皮下投与期間中 IgPro20 0.2 g/kg 群に無作為割り付けされ、Week 1 の投与を 同年* 4 月 02 日及び 03 日に受けた。

同年* 5 月 30 日（皮下投与期間の Week 9）、被験者にアレルギー性皮膚炎の重篤な有害事象が発現した。手の皮が剥がれ、全身に紅斑が発現した。被験者のかかりつけ医が diflucortolone 及び desonide を処方した。発疹は徐々に軽減した。IgPro20 の投与は変更なく継続された。アレルギー性皮膚炎は重度であり、IgPro20／プラセボと関連ありと判断された。 同年* 6 月 13 日、アレルギー性皮膚炎は回復した。

同年* 9 月 18 日、被験者は本試験を完了した。

2.7.6.2.2.10.2.3　その他の重要な有害事象（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

3 例に治験薬の投与中止及び／又は試験中止に至った有害事象が発現した。その内訳は、IgPro20 0.2 g/kg 群で 1 例（1.8%）に 1 件、IgPro20 0.4 g/kg 群で 2 例（3.4%）に 6 件であった。

皮下投与期間中に報告された特に注目すべき有害事象は、アレルギー性皮膚炎 1 件のみであった。皮下投与期間中に、溶血、血栓性事象又は無菌性髄膜炎症候群は認められなかった。

2.7.6.2.2.10.3　臨床検査値（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

皮下投与期間中に、臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.2.2.10.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。治験終了来院時の心電図検査では異常所見は認められなかった（日本人被験者のみ実施）。

2.7.6.2.2.11 薬物動態の結果（IgPro10 再安定化期間）

治験薬投与前の血清中 IgG 濃度は、IgPro10 の導入投与（2 g/kg bw を 2～5 日間に分割して投与）後に平均（SD）で 19.27（5.854）g/L 上昇した。次の試験来院時（Week 4）の血清中 IgG 濃度は低下したが、導入投与開始時と比べると、なお平均（SD）で 5.38（4.130）g/L 上昇していた。IgG 濃度は経時的にわずかに低下した。

2.7.6.2.2.12 薬物動態の結果（皮下投与期間［IgPro20 又はプラセボ］）

ベースラインの平均（SD）IgG 濃度（全被験者で 16.3［3.20］g/L）と比較して、投与後の最終観測時点における平均（SD）IgG 濃度は、プラセボ群では 4.39（3.40）g/L 低下、IgPro20 0.2 g/kg 群では 0.89（2.84）g/L 低下したが、IgPro20 0.4 g/kg 群では 4.11（2.70）g/L 上昇した。

2.7.6.2.2.13 薬物動態の結果（IgPro10 救済治療期間）

平均血清中 IgG 濃度は、IgPro10 救済治療期間のベースライン（IgPro10 救済治療期間の Week 1 Day 1 の IgPro10 投与前）の 13.91 g/L から IgPro10 救済治療期間の Week 1 Day 5 には 37.71 g/L まで上昇し、その後 IgPro10 救済治療期間の Week 6/7 で 15.99 g/L に低下した。その後の試験来院時には平均血清中 IgG 濃度は安定した状態で維持された。

2.7.6.2.3 結論

本試験の結果から、CIDP の神経筋障害の再発を抑制する維持療法としての IgPro20 の有効性及び安全性が確認され、神経筋障害の改善及び CIDP の状態の安定化における IgPro10 の有効性及び安全性も示された。

2.7.6.3　IgPro10_4001 試験（第 III 相試験　参考資料：5.3.5.4 項）

標題：IgPro10（Privigen）の投与を受け、溶血の徴候を示した慢性免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）患者を対象とし、in vivo での赤血球への抗体結合の特異性を検討する非盲検前向き多施設共同試験

本試験を 4001 試験と呼称する。

2.7.6.3.1　試験方法の概要（4001 試験）

試験方法の概要を表 2.7.6 - 39 に示す。

表 2.7.6 - 39　試験方法の概要（4001 試験）

	内容
試験の目的	主要目的： IgPro10 の投与後、溶血の徴候を示し、臨床的に意味のある血管内溶血反応が認められた 10 例の慢性 ITP 患者を対象とし、in vivo での赤血球への抗体結合の特異性を検討する。 副次的目的： 溶血と推定される事象及び臨床的に意味のある血管内溶血反応の発現率を含むその他の安全性及び有効性のパラメーターを評価する。
開発のフェーズ	第 III 相（製造販売承認申請中又は未取得の場合） 第 IV 相（製造販売承認取得済みの場合）
試験デザイン	本試験は、臨床的に意味のある血管内溶血が認められた 10 例の慢性 ITP 患者を対象とし、溶血の機序を検討するための非盲検前向き多施設共同単群第 III/IV 相探索的安全性試験であった。溶血と推定される事象は、予定された測定時点のいずれかで以下の 5 項目の基準のうち 3 項目に該当する事象と定義した：ベースラインから 2 g/dL 以上のヘモグロビン減少、投与後の直接抗グロブリン試験（DAT）陽性、ハプトグロビンが正常値下限（LLN）未満、LDH が正常値上限（ULN）超、間接ビリルビンが ULN 超。溶血と推定される事象の臨床的意義は、独立判定委員会が判定した。さらに、溶血が疑われる症例もすべて判定委員会に照会した。 被験者には以下の試験来院日を設定した：スクリーニング及び Day 1（投与前並びに投与後 30 分及び 5 時間）、Day 2、3、5、7、15 及び 29。2 回投与を受けた被験者には、さらに Day 3（投与後 30 分及び 5 時間）、Day 4 及び Day 9 にも来院日を設定した。 一般的な安全性評価（有害事象、その他の臨床検査、バイタルサイン及び身体検査）に加えて、スクリーニング時のベースラインからの血小板数並びに出血の回数及び重症度の低減に基づき有効性を評価した。 2014 年 9 月までに臨床的に意味のある血管内溶血症例は認められなかったことから、米国食品医薬品局（FDA）は、本試験の中止及び治験実施計画書で予定した解析に加え、新たな FDA の溶血基準を用いてすべての溶血関連の評価項目を解析することに同意した。 FDA の溶血の定義は以下の基準に基づいた：基準 A）IgPro10 最終投与後 21 日以内にヘモグロビンが 1 g/dL 超減少し、かつ胃腸出血、月経過多、喀血、

	大血腫又は損傷による失血の臨床的エビデンスが認められず、反復採血では説明できない。基準 B）IgPro10 最終投与後 21 日以内に以下に示す基準に該当する：投与後の DAT 陽性、ハプトグロビンが LLN 未満、LDH が ULN 超、総ビリルビン又は間接ビリルビンが ULN 超又は黄疸、ヘモグロビン尿又は赤色／暗色尿、ヘモグロビン血症、球状赤血球症及び肝脾腫大。 FDA の溶血基準に従い、基準 A）に該当かつ基準 B）の 2 項目以上に該当する被験者を「確定溶血」とみなし、基準 A）に該当かつ基準 B）の 1 項目に該当する被験者を「潜在的溶血」とみなした。
対象	慢性 ITP 患者
診断及び主な選択基準	慢性 ITP の診断（血小板減少症の原因が他にみつからないことにより定義され、6 ヵ月間以上血小板数が 150×10^9/L 以下又は慢性 ITP の持続期間が 6 ヵ月未満であっても、前治療への反応後血小板数が減少）、年齢 18～65 歳、スクリーニング時の血小板数が 30×10^9/L 以下。
被験者数	組入れ予定数： 被験者 150 例又は臨床的に意味のある血管内溶血症例 10 例（FDA は予備的な結果に基づき試験中止に合意） 全被験者集団（Total Set）： 100 例（適格被験者 58 例、不適格被験者 42 例） 安全性解析対象集団（SDS：最大の解析対象集団［FAS］と同一）： 57 例
治験薬、ロット番号	被験薬： IgPro10、正常人免疫グロブリン G（IgG）10%液。IgPro10 は静脈内投与する。 包装ロット番号： [redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]
投与方法	1 g/kg 体重（bw）を Day 1 に単回静脈内投与又は 2 g/kg bw を Day 1 と Day 3 に分割して 1 g/kg bw ずつを 2 回静脈内投与（治験実施医療機関で測定した Day 3 の血小板数が 50×10^9/L 未満の被験者では 2 回目の投与は必須、それ以外の被験者では任意）。
試験期間	1 又は 3 日間（総投与量により異なる、上記参照）。
併用禁止薬	- その他の IgG 製剤（抗 D 人 IgG 製剤を含む） - 血液製剤（血小板又は赤血球注射） - 血液凝固系に薬理作用を及ぼす薬剤（凝固因子、ヘパリン、クマリン誘導体、高用量のアセチルサリチル酸。トロンボポエチン受容体作用薬［eltrombopag、romiplostim など］） 以下の薬剤又は薬効分類は本治験実施計画書の改訂 2 で禁止された： - 静注ステロイド - 免疫抑制薬（danazol など）
安全性評価	主要安全性評価項目： 臨床的に意味のある血管内溶血が認められた被験者における赤血球への結合頻度が最も高かった抗体群。 その他の安全性評価項目： 抗体結合頻度、溶血の潜在的リスク因子の解析、有害事象の頻度、重症度及び因果関係、通常の臨床検査値のベースラインからの変化、バイタルサインのベースラインからの変化、身体検査

有効性評価	副次的有効性評価項目： 初回投与後 6 日以内（すなわち最長 Day 7 まで）に 1 回以上、血小板数が 50×10^9/L 以上に増加した被験者と定義する血小板反応性（PR）が認められた被験者の割合。 その他の有効性評価項目： 異なる時点での血小板数、最大血小板数及び新たな欧州医薬品庁（EMA）ガイドライン（EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 2、2010 年 7 月 22 日）に基づく治験実施計画書の改訂 3 で導入された以下の評価項目： 奏効（R）が認められた被験者の割合（R：7 日以上の間隔で実施した 2 回以上の測定で血小板数 30×10^9/L 以上かつベースラインから 2 倍以上の増加が確認され、出血がない）、完全奏効（CR）が認められた被験者の割合（CR：7 日以上の間隔で実施した 2 回以上の測定で血小板数が 100×10^9/L 以上であることが確認され、出血がない）、無効（NR）であった被験者の割合（NR：約 1 日の間隔で実施した 2 回以上の測定で確認された血小板数が 30×10^9/L 未満若しくはベースラインからの増加が 2 倍未満、又は出血がある）、R 又は CR が消失した被験者の割合、R 又は CR までの時間、並びに R 又は CR の持続時間。
統計手法	解析対象集団： - 全被験者集団（Total Set） 試験に組み入れられたすべての被験者（投与前に試験を中止した被験者［不適格被験者］及び試験に組み入れられたが IgPro10 の投与を受けなかった被験者を含む）。 - 安全性解析対象集団（SDS） 試験に組み入れられたすべての被験者。記録上 IgPro10 の投与を受けたことが確認されなかった被験者は SDS から除外された。 - 最大の解析対象集団（FAS） 試験に組み入れられたすべての被験者を含む Intention-to-Treat（ITT）集団という理想に限りなく近づけた解析対象集団を FAS とした。SDS 同様、記録上 IgPro10 の投与が確認されなかった被験者は FAS から除外された。また、被験者が 2 回以上組み入れられ投与を受けた場合、投与を受けた最初の組入れ時を FAS に採用した。 FAS の定義では、被験者が有効性評価項目について 1 回以上の測定値を有すかどうかの区別をしなかったが、FAS に基づく有効性評価項目の ITT 解析では区別した。解析対象とするためには、被験者は治療期間中に特定の有効性評価項目について 1 回以上の測定結果を有することが必要であった。解析する有効性評価項目によってはベースラインの測定結果も必要であったため、一部の被験者は、FAS に含まれたにもかかわらず特定の評価項目の解析から除外された。 安全性及び有効性の解析： 安全性及び有効性のデータは記述的に解析した。溶血の潜在的リスク因子（グループ 1 対グループ 2 及び 3 の比較）を Lasso に基づく変数選択法によるロジスティックモデルを用いて解析した。 FDA の「確定溶血」基準を満たす被験者を「グループ 1」、FDA の「潜在的溶血」基準を満たす被験者を「グループ 2」、FDA の「確定溶血」及び「潜在的溶血」のいずれの基準にも該当しない被験者を「グループ 3」として要

	約した。 有害事象用語の読替えは Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）（ver.17.1）を用いてコード化した。
実施国及び実施施設数	3 ヵ国 18 施設
実施期間	最初の被験者の初回来院日：2011 年 11 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：2014 年 9 月 [redacted] 日

結果の要約：

- 被験者の内訳

100 例をスクリーニングし、58 例が本試験の組入れ基準を満たし、57 例が IgPro10 の投与を受けた。このうち 21 例（37%）が 1 回投与、36 例（63%）が 2 回投与を受けた。2 例が試験を中止し（IgPro10 の投与前に同意撤回及び医師の判断）、残りの 56 例が試験を完了した。

- 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

SDS（FAS と同一）は、女性 37 例（65%）、男性 20 例（35%）で構成された。年齢の平均値は 43.5 歳（範囲：18～65 歳）であった。すべての被験者は白人であった。体重の平均値は 78.6 kg であった。

ITP 罹病期間の中央値は 1.50 年（範囲：0.2～10.2 年）であり、ITP 発現頻度の中央値は 2 回／年（範囲：0.5～12 回／年）であった。現在罹患中の ITP の発現経過時間は中央値で 19.0 日（範囲：1～863 日）であった。血液型は、A 型が 30 例（53%）、O 型が 16 例（28%）、B 型が 11 例（19%）であり、AB 型はいなかった。

- 安全性の結果

臨床的に意味のある血管内溶血は認められなかったため、主要安全性評価項目（臨床的に意味のある血管内溶血が認められた被験者における赤血球への結合頻度が最も高かった抗体群）の解析は実施できなかった。被験者から得られたすべての検体を分析した結果、赤血球に結合する不規則抗体は検出されなかった。血液型が A 型の被験者から得られたすべての検体の分離液中に抗 A 抗体が検出された。

これ以外の抗体はいずれの被験者からも検出されなかった。いずれの被験者からも不規則抗体が検出されなかったことから、不規則抗体は本試験での溶血とは無関係であると考えられた。

本試験では、臨床検査値の変化以外に、治療を要する臨床的に意味のある溶血に関連するその他の要因を特定することはできなかった。

特に IgPro10 初回投与後最初の 2 週間で、頻回の臨床検査を含め溶血の観察を強化したことにより、早期の臨床検査値の変動が検出された。

主にこれらの臨床検査値の変化に基づく新たな FDA 基準を用いた場合、22 例（39%）が確定溶血の基準を満たし（グループ 1）、13 例（23%）が潜在的溶血の基準を満たした（グループ 2）。グループ 1、2 及び 3 への被験者の分布は、既知の（及び添付文書に記載された）溶血リスク因子（すなわち血液型が非 O 型の ITP 患者での高用量投与）と一致していた。

多くの被験者では、溶血評価の臨床検査値のほとんどが試験終了時までにベースライン値に戻った。血液希釈及び採血の影響を考慮すると、グループ 1 及び 2 の被験者数はそれぞれ 4 例及び 7 例減少するため、確定溶血の基準を満たす被験者は 18 例（32%）、潜在的溶血の基準を満たす被験者は 6 例（11%）と考えられる。

ロジスティックモデルによって選択された溶血の潜在的リスク因子は赤血球上の抗原密度のみであった。グループ 1 に分類される抗原 A 密度の高い被験者（対照と比較して 70%超）の割合（65%）は、抗原 A 密度の低い被験者（対照と比較して 25%未満）の 2 倍であった。

最も高頻度に発現した有害事象は頭痛（30%）次いで発熱（5%）であった。重篤な有害事象（ITP 増悪、IgPro10 と関連なし）は 1 例に発現した。本試験では、重度の有害事象又は死亡は認めら

れなかった。軽度で一過性のトランスアミナーゼ上昇が認められた。
- 有効性の結果
副次的有効性評価項目である PR（初回投与後 6 日以内に 1 回以上、血小板数が 50×10^9/L 以上に増加）は、FAS では 42 例（74%、95%信頼区間［CI］: 61%～83%）で達成された。これは ITP 被験者を対象とした過去の IgPro10 試験の結果（57 例中 46 例［80.7%、95% CI 下限値 : 69.2%）］で 7 日以内に 1 回以上、血小板数が 50×10^9/L 以上に増加［米国添付文書］）と一致した。
新たな EMA ガイドラインに基づく R と CR の定義を用いた場合、46 例（81%）で、出血を認めず血小板数が R の閾値（30×10^9/L 以上かつベースラインから 2 倍以上の増加）に達し、うち 35 例（61%）で 7 日間以上維持された。37 例（65%）で、出血を認めず血小板数が CR の閾値（100×10^9/L 以上）に達し、うち 12 例（21%）で 7 日間以上維持された。ただし、本試験は新たな EMA ガイドラインに基づく有効性評価を目的としたデザインではなかった点に留意すべきである。R 又は CR の判定には、7 日以上の間隔で実施した 2 回の測定で、血小板数がそれぞれの閾値に達する必要があった。計画された試験来院日のタイミングでは、試験終了に向かって間隔が 7 日を超えるため、R 又は CR に達した被験者の割合並びに R の持続時間が過小評価された可能性がある。
その他の有効性評価項目から、Day 3 に血小板数が 50×10^9/L 以上であった被験者に任意の 2 回目の投与を行うことにより、初回投与時の PR が更に強化されることが示唆された。
a）R 及び CR に達した被験者の割合は、1 回投与を受けた被験者（それぞれ 62%及び 14%）に比べて任意の 2 回目の投与を受けた被験者（それぞれ 100%及び 56%）で大幅に高かった。
b）CR の持続時間（Kaplan-Meier 分析に基づく中央値）は、1 回投与を受けた被験者（5.0 日間）に比べて任意の 2 回目の投与を受けた被験者（12.0 日間）で 2 倍以上長かった。
c）被験者別の最大血小板数の中央値は、1 回投与を受けた被験者（171.0×10^9/L）に比べ任意の 2 回目の投与を受けた被験者（261.5×10^9/L）で大幅に高かった。
本試験中に重度の出血は認められなかった。
- 結論
臨床的に意味のある血管内溶血を発現した被験者は認められなかった。そのため、主要安全性評価項目の解析には至らなかった。FDA の溶血の定義に基づく追加の解析では、IgPro10 投与後の赤血球破壊に最も大きな役割を果たしているのは同種凝集素（抗 A 抗体及び抗 B 抗体）であり、高い抗原 A 密度との関連性が高いと考えられた。いずれの被験者からも不規則抗体は検出されなかったことから、これらは本試験での溶血とは無関係であると考えられた。
本試験では、臨床検査値の変化以外に、治療を要する臨床的に意味のある溶血に関連するその他の要因を特定することはできなかった。
本試験では、新たな安全性上の問題又は安全性シグナルは認められなかった。本試験での一般的な安全性解析から、IgPro10 の 1 又は 2 g/kg bw の用量での安全かつ良好な忍容性が示された。PR（74%、95% CI : 61%～83%）は、ITP 患者を対象とした過去の IgPro10 試験及び他の静注用 IgG 製剤で報告された結果に基づく予測の範囲内であった。初回投与後に血小板数が 50×10^9/L 以上であった被験者への 2 回目の投与は、単回投与と比較して血小板数のより高い増加及びより長時間の持続という、意義のある更なるベネフィットが示された。
総合すると、本試験により、ITP 患者での IgPro10 の良好なベネフィット・リスク評価が確認された。