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

2.5　臨床に関する概括評価

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 5
用語一覧 5
2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　薬理学的分類の特定 6
2.5.1.2　本剤開発の医学的背景及び科学的根拠 6
2.5.1.2.1　原発性免疫不全症候群及び続発性免疫不全症候群 : 無又は低ガンマグロブリン血症 6
2.5.1.2.2　免疫グロブリン補充療法 7
2.5.1.2.3　本邦における本剤の臨床的位置づけ 8
2.5.1.3　臨床開発プログラムの要約 8
2.5.1.3.1　ZLB03_002CR 試験（海外第 3 相試験） 12
2.5.1.3.2　ZLB05_006CR 試験（海外第 3 相継続試験） 12
2.5.1.3.3　IgPro10_3004 試験（国内第 3 相試験） 12
2.5.1.4　規制当局との協議 13
2.5.1.5　医薬品の臨床試験の実施の基準 13
2.5.1.6　外国臨床データの使用 13
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 16
2.5.3.1　薬物動態 16
2.5.3.1.1　薬物動態の結果 16
2.5.3.1.2　母集団薬物動態解析 17
2.5.3.1.3　薬物動態の結論 17
2.5.3.2　薬力学 17
2.5.4　有効性の概括評価 18
2.5.4.1　被験者の内訳 18
2.5.4.2　有効性の結果 18
2.5.4.2.1　急性重篤細菌感染症 18
2.5.4.2.2　感染症の年間発現回数 19
2.5.4.2.3　血清中 IgG トラフ値 20
2.5.4.2.4　疾患により仕事、学校若しくは幼稚園／保育園を休んだ、又は日常の活動が妨げられた日数 20
2.5.4.2.5　入院日数 21
2.5.4.2.6　抗生物質の使用日数 21

2.5.4.3　有効性の結論 21
2.5.5　安全性の概括評価 22
2.5.5.1　安全性の概要 22
2.5.5.2　試験対象集団及び曝露状況 22
2.5.5.2.1　PID 被験者を対象とした本剤の安全性評価に用いた試験 22
2.5.5.2.2　曝露状況 23
2.5.5.2.3　被験者背景 23
2.5.5.3　有害事象 23
2.5.5.3.1　有害事象の概要 24
2.5.5.3.2　比較的よくみられる有害事象 24
2.5.5.3.3　本剤との因果関係が否定できない有害事象 25
2.5.5.3.4　重症度別の有害事象 26
2.5.5.3.5　投与ごとの有害事象 26
2.5.5.3.6　時間的に関連のある有害事象 26
2.5.5.4　死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象 27
2.5.5.4.1　死亡 27
2.5.5.4.2　その他の重篤な有害事象 27
2.5.5.4.3　その他の重要な有害事象 28
2.5.5.5　臨床検査値及び他の安全性パラメーター 28
2.5.5.5.1　血液学的検査 28
2.5.5.5.2　血液生化学的検査 28
2.5.5.5.3　尿検査 29
2.5.5.5.4　ウイルスマーカー 30
2.5.5.5.5　L-プロリン 30
2.5.5.5.6　直接クームス試験 30
2.5.5.6　市販後データ 31
2.5.5.7　安全性の結論 31
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 32
2.5.6.1　治療の背景 32
2.5.6.1.1　疾患又は症状 32
2.5.6.1.2　現行の治療 32
2.5.6.2　ベネフィット 32
2.5.6.3　リスク 32
2.5.6.4　ベネフィット／リスク評価 33
2.5.7　参考文献 34

表　目次

表 2.5-1　臨床試験一覧 9
表 2.5-2　被験者当たりの aSBI の年間発現回数（002 試験、006 試験）（ITT population） 19
表 2.5-3　有害事象の概要（002 試験、006 試験、3004 試験） 24
表 2.5-4　主な有害事象（002 試験、006 試験、3004 試験） 25

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aSBI	acute serious bacterial infection	急性重篤細菌感染症
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the concentration time curve from time zero to the last sample	投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CI	confidence interval	信頼区間
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
C_{min}	minimum serum concentration	最低血清中濃度
CVID	common variable immunodeficiency	分類不能型免疫不全症
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HIR	high infusion rate	高投与速度
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	intent-to-treat	—
IVIG	intravenous immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LIR	low infusion rate	低投与速度
PID	primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
SID	secondary immunodeficiency	続発性免疫不全症候群
t_{max}	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
V2	volume of central compartment	中央コンパートメントの分布容積
XLA	X-linked agammaglobulinemia	X 連鎖無ガンマグロブリン血症

用語一覧

用語	定義
因果関係が否定できない有害事象	ZLB03_002CR 試験及び ZLB05_006CR 試験で「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と治験責任医師が判断した有害事象
試験治療下で発現した有害事象	本剤の初回投与日（時間に関する情報が得られている場合には日時）又はそれ以降に発現した有害事象
時間的に関連のある有害事象	投与中又は投与終了後 48 時間若しくは 72 時間以内に発現した有害事象

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類の特定

IgPro10（以下、「本剤」）は、薬効分類名で免疫血清と免疫グロブリン（免疫グロブリン、正常なヒト、血管内補助薬［解剖治療化学分類コード：J06BA02］）に属する静注用人免疫グロブリン（IVIG）である。2018 年 12 月現在、本剤は米国、カナダ、欧州連合、スイスなど 80 ヵ国で承認されている。承認されている効能・効果は、無又は低ガンマグロブリン血症を伴う原発性免疫不全症候群（PID）及び続発性免疫不全症候群（SID）である。また、本剤は、小児及び成人の特発性血小板減少性紫斑病、同種骨髄移植、川崎病、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）及び多巣性運動ニューロパチーに対しても承認されている。

本邦では、本剤は CIDP の治療薬として承認されており、本申請で追加予定の効能又は効果は、無又は低ガンマグロブリン血症である。

本剤は、CSL ベーリング社（以下、「CSLB 社」）が製造する無菌で調製済みの人免疫グロブリン G（IgG）の 10%タンパク質液剤であり、抗菌性及び抗ウイルス性の IgG 抗体を幅広く含有し、Fc 領域を介して免疫調節活性を示す。

2.5.1.2　本剤開発の医学的背景及び科学的根拠

2.5.1.2.1　原発性免疫不全症候群及び続発性免疫不全症候群：無又は低ガンマグロブリン血症

PID は免疫系の慢性疾患であり、免疫反応の不全をきたすことから、易感染性を示す［Ballow et al, 2009］。PID という用語は、約 300 種類の異なる遺伝性疾患群の総称であり、細胞性免疫及び液性免疫に障害をもたらす免疫不全症、随伴性又は症候性の特徴を示す複合免疫不全症、抗体欠乏を主徴とする症候群、免疫調節不全症、先天性食細胞異常、内因性免疫及び自然免疫不全、自己炎症性疾患、補体欠損症、並びに PID の表現型模写の 9 つのサブグループに分類することができる。このうち、最も一般的に見られるサブタイプが抗体欠乏を主徴とする症候群である［Yong et al, 2008；Bousfiha et al, 2015］。さまざまな遺伝性疾患により適切な抗体産生が障害され、ガンマグロブリンの減少（無又は低ガンマグロブリン血症）につながる［Yong et al, 2008］。抗体欠損症患者では、副鼻腔肺細菌感染症、慢性肺疾患、消化管疾患、悪性疾患及び自己免疫疾患が発現するリスクがより高い。これらの疾患を無治療で放置すると、死亡する場合がある。早期発見及び適切な治療の開始が PID の予後を決定する［Morimoto and Routes, 2008］。

無又は低ガンマグロブリン血症は、他の疾患（例：慢性リンパ性白血病）等の非遺伝的要因、特定の薬剤（例：化学療法剤、ステロイド）、生物学的要因（ウイルス）、化学的又は物理的要因（電離放射線）等の外因性要因によってもおこる。IgG の産生抑制又は減少に起因する

これらの非遺伝性免疫不全症は、総称して SID という［Mouthon et al, 2013］。PID 及び SID は、いずれも免疫グロブリン値の低下を特徴とし、それにより感染症発現のリスクが高まり、いずれも同じ治療法、すなわち不足する IgG を補充する IgG 補充療法で治療する［Compagno et al, 2014］。

まれな疾患であるとは考えられるものの、最新の疫学データでは、PID の患者数は過去に考えられていたよりも多く、推定で 1,200 人に 1 人が PID 患者であることが示唆されている［Bousfiha et al, 2013］。全国調査に基づけば、本邦における PID の推定患者数は 100,000 人中 2.3 人であり［Ishimura et al, 2011］、この数値は地域的分布が似ている中東諸国や欧州諸国で推定される値よりも低い。

また、欧州で最も多く見られる抗体欠損症のサブタイプである、先天性無ガンマグロブリン血症（X 連鎖無ガンマグロブリン血症［XLA］）及び分類不能型免疫不全症（CVID）の分布は異なり、XLA は、欧州での分布比 5.9%に対し本邦では 14.7%と本邦で多く見られるのに対し、CVID は、欧州での分布比 22.0%に対し本邦では 11.0%で本邦の方が少ない。XLA については、本邦では遺伝診断ネットワークが確立されているため、高い診断精度につながっている可能性がある［Ishimura et al, 2011］。

2.5.1.2.2　免疫グロブリン補充療法

無又は低ガンマグロブリン血症を呈する PID に対し、感染症発症率及び死亡率の減少を目的とした IgG 補充療法が行われる。無又は低ガンマグロブリン血症を引き起こす分子的な欠損の機序とその臨床所見は日本人患者と諸外国の免疫不全症患者集団で同じであり［Kanegane et al, 2001；Yong et al, 2008；Ishimura et al, 2011］、免疫不全症の補充療法では同様の IgG 用量が用いられている［金兼ら，2002；Kanegane et al, 2014］。血清中 IgG トラフ値は、用法・用量、投与経路等が異なる IgG 製剤の有効性を比較する際の代替指標として用いられている［Orange et al, 2010；Orange et al, 2012］。PID 患者において、血清中 IgG トラフ値を 5 g/L 以上に保つことで肺感染防御能が得られたとの報告がある［Roifman et al, 1987］。その後、よりよい防御のための目標とする IgG のトラフ値は 5～10 g/L と個人差があり、一般に、より高い血清中 IgG トラフ値を維持することによって、より高い有効性を期待できることが報告された［Orange et al, 2010；Orange et al, 2012；Ballow, 2013］。気管支拡張症等の肺合併症の進行を防ぐには、血清中 IgG トラフ値を 7 g/L 以上に維持することを推奨している本邦での報告もある［森尾，2012］。しかし、医療現場では全ての免疫不全症患者に当てはまる単一の血清中 IgG の基準値は存在せず、初回の IgG 補充療法の用量、目標トラフ値は患者の反応に応じて個別に調整する必要があることが認識されている［Ballow, 2013；Kerr et al, 2014；Bonilla et al, 2016］。

一般に、SID 患者は、PID 患者と同様に、IgG の不足に起因する易感染性を示し、適切な IgG 補充療法が実施されない場合には重症感染症に罹患し重篤な経過をたどる可能性がある

［Mouthon et al, 2013］。SID の中で、主に造血細胞移植患者、慢性リンパ性白血病患者、多発性骨髄腫患者、小児ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染患者等に対し PID と同様に重症感染症予防のための IgG 補充療法が行われている。

本邦では、IVIG は PID 又は SID の診断によらず同一の用量で無又は低ガンマグロブリン血症に対する適応が認められており、日本造血細胞移植学会のガイドライン［造血細胞移植ガイドライン　造血細胞移植後の感染管理 第 4 版，2017］でも、血清中 IgG 濃度が低値を示す場合には IgG 補充療法を考慮する旨が記載されている。

本邦では、造血細胞移植患者並びに慢性リンパ性白血病患者及び多発性骨髄腫患者に対し IgG 補充療法が行われている。また、欧米では、骨髄移植患者及び SID に対するガイドライン［Centers for Disease Control and Prevention, 2001；Committee for Medicinal Products for Human Use, 2018］が確立しており、PID とおおむね同様の用法・用量で投与されている。

2.5.1.2.3　本邦における本剤の臨床的位置づけ

本邦では複数の IVIG 製剤が承認されている。このうち無又は低ガンマグロブリン血症を効能又は効果とする 10% IVIG 製剤は 2 剤のみであり、管理の難しい投与関連反応などにより他剤への変更を検討しなければならない場合や、IVIG 製剤の安定供給の観点からも、選択肢が増えることは患者のベネフィットとなりうると考える。また、これまで安定化剤として糖を含む製剤において、腎機能障害又は糖尿病を有する患者における合併症発現のリスクが示されてきた［Lin et al, 2011；Saeedian and Randhawa, 2014］が、本剤は糖を含まないため、それらの患者のリスクは低減できると考える。

本剤は PID に対し、他の 10% IVIG 製剤で規定している最大投与速度（3.6 mL/kg/時［6 mg/kg/ 分］）の 2 倍の投与速度（7.2 mL/kg/時［12 mg/kg/分］）で投与することが可能であり、患者及び医療従事者の負担軽減になると考えられる。

2.5.1.3　臨床開発プログラムの要約

本剤の PID を対象とした臨床開発プログラムでは国内外で実施した 3 試験から本剤の有効性、安全性及び薬物動態データが得られている。これらの臨床試験の概要を表 2.5-1 に示す。本剤の PID を対象とした臨床開発プログラムにおける主要な臨床試験は ZLB03_002CR 試験（海外第 3 相試験）である。日本人 PID 患者と外国人 PID 患者における薬物動態データの類似性を確認し、海外臨床試験の結果を日本人 PID 患者に外挿するために国内試験（IgPro10_3004 試験）を実施した。

表 2.5-1　臨床試験一覧

試験番号 相 添付資料番号 実施状況 評価／参考	実施国 （医療機関数）	試験の目的	被験者の内訳 年齢：平均（範囲） 投与期間	用法・用量 最大投与速度	評価項目
ZLB03_002CR 第 3 相（ピボタル試験） 5.3.5.2 完了 評価資料	米国（10） フランス（3） 英国（2） ドイツ（2） ベルギー（1） スイス（1）	PID 被験者を対象とし IgPro10 の有効性及び安全性を評価する。本試験の目的は、被験者当たりの aSBI の年間発現回数が 1 未満であることを示すことである。	男性：46 例 女性：34 例 28（3～69）歳 12 ヵ月	IgG として 200～800 mg/kg の本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与 （試験参加前と同用量） 8 mg/kg/分 （4.8 mL/kg/時）	●有効性： －ITT population における被験者当たりの aSBI の年間発現回数（主要評価項目） －PP population における被験者当たりの aSBI の年間発現回数 －仕事／学校／幼稚園／保育園を休んだ日数 －入院日数 －抗生物質の使用日数 ●薬物動態： －血清中 IgG トラフ値 －IgG の薬物動態 －IgG サブクラス（IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4） －特異的 IgG（抗サイトメガロウイルス、抗インフルエンザ菌 b 型、抗肺炎レンサ球菌、抗破傷風） ●安全性： －有害事象 －血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査 －ウイルスマーカー －身体検査 －バイタルサイン －血清中 L-プロリン濃度

表 2.5-1　臨床試験一覧（続き）

試験番号 相 添付資料番号 実施状況 評価／参考	実施国 （医療機関数）	試験の目的	被験者の内訳 年齢：平均（範囲） 投与期間	用法・用量 最大投与速度	評価項目
ZLB05_006CR 第 3 相（継続試験） 5.3.5.2 完了 評価資料	米国（10）	PID 被験者を対象とし IgPro10 の安全性及び有効性並びに最大投与速度（12 mg/kg/分）の忍容性を評価することである。	男性：26 例 女性：29 例 30（4～81）歳 不定期間：個別の被験者が ZLB04_009CR（皮下投与）試験へ切り替わるまで、又は本剤が米国で上市されるまで	IgG として 200～800 mg/kg の本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与（試験参加前と同用量） 12 mg/kg/分（7.2 mL/kg/時）	●有効性： －被験者当たりの aSBI の年間発現回数 －仕事／学校／幼稚園／保育園を休んだ日数 －入院日数 －抗生物質の使用日数 ●薬物動態： －血清中 IgG トラフ値 －IgG の薬物動態パラメーター －IgG サブクラス（IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4） －特異的 IgG（抗麻疹、抗サイトメガロウイルス、抗インフルエンザ菌 b 型、抗肺炎レンサ球菌、抗破傷風） ●安全性： －有害事象 －血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査 －ウイルスマーカー －身体検査 －バイタルサイン －高速投与に対する忍容性

表 2.5-1　臨床試験一覧（続き）

試験番号 相 添付資料番号 実施状況 評価／参考	実施国 （医療機関数）	試験の目的	被験者の内訳 年齢：平均（範囲） 投与期間	用法・用量 最大投与速度	評価項目
IgPro10_3004 第 3 相 5.3.5.2 完了 評価資料	日本（8）	本試験の主要目的は、日本人 PID 被験者を対象とし、標準的な 12 週間のウォッシュイン／ウォッシュアウト期間後 IgPro10 を静脈内投与して IgG の薬物動態特性を明らかにすることである。	男性：8 例 女性：3 例 29.5（9～67）歳 4 ヵ月	IgG として 200～600 mg/kg の本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与（試験参加前と同用量） 12 mg/kg/分（7.2 mL/kg/時）	●薬物動態： －IgPro10 の用量及び体重で補正した薬物動態パラメーターの点推定値及び 95%信頼区間（主要評価項目） ●安全性： －有害事象 －血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査 －ウイルスマーカー －身体検査 －バイタルサイン ●有効性： －血清中 IgG トラフ値

aSBI = 急性重篤細菌感染症；IgG = 免疫グロブリン G；ITT = intent-to-treat；PID = 原発性免疫不全症候群；PP = per protocol
Source: CSR Study ZLB03_002CR, CSR Study ZLB05_006CR, and CSR Study IgPro10_3004

2.5.1.3.1　ZLB03_002CR 試験（海外第 3 相試験）

ZLB03_002CR 試験（以下、「002 試験」）は、PID 被験者における本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価する前向き、多施設共同、単群、非盲検、第 3 相試験である。002 試験の主要評価項目は、急性重篤細菌感染症（aSBI：規定の診断基準による肺炎、菌血症／敗血症、骨髄炎／化膿性関節炎、細菌性髄膜炎、及び内臓膿瘍と定義する）の年間発現回数とした。002 試験は米国（10 施設）及び欧州（9 施設）で実施し、本剤の投与開始前 6 ヵ月以上定期的（3 週又は 4 週間隔）な IVIG 療法を受けており、過去 6 ヵ月以内に血清中 IgG トラフ値が 1 回以上 4 g/L 以上であった 3～70 歳の CVID 又は XLA の被験者 80 例を組み入れた。薬物動態は、十分な薬物動態データが得られた 12 歳以上の被験者の部分集団（25 例）で評価した。

002 試験のデザインの詳細を 2.7.6.1 に示す。

2.5.1.3.2　ZLB05_006CR 試験（海外第 3 相継続試験）

ZLB05_006CR 試験（以下、「006 試験」）は、PID 被験者における本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価する前向き、多施設共同、単群、非盲検、第 3 相試験である（002 試験の継続試験）。006 試験には、米国で 002 試験を完了した「継続」被験者 45 例及び「新規」被験者 10 例を組み入れた。006 試験では、002 試験よりも速い投与速度（最大 12 mg/kg/分［7.2 mL/kg/ 時］）での忍容性も評価した。

006 試験のデザインの詳細を 2.7.6.2 に示す。

2.5.1.3.3　IgPro10_3004 試験（国内第 3 相試験）

IgPro10_3004 試験（以下、「3004 試験」）は、日本人 PID 被験者における本剤の薬物動態及び安全性を評価する前向き、多施設共同、単群、非盲検、第 3 相試験である。3004 試験の主要評価項目は、用量及び体重で補正した IgPro10 静脈内投与後の IgG の薬物動態パラメーター（C_{min}、C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び CL）とした。3004 試験は国内の 8 施設で実施し、本剤の投与開始前 6 ヵ月以上定期的（3～4 週間隔）な IVIG 療法を受けており、過去 6 ヵ月以内に血清中 IgG トラフ値が 1 回以上 5 g/L 以上であった 6 歳以上（体重 19 kg 以上）の PID 被験者 11 例を組み入れた。本試験では有効性評価項目の設定はしなかったが、有効性の探索的な代替評価項目として、血清中 IgG トラフ値を設定した。006 試験と同様に、最大投与速度（12 mg/kg/分［7.2 mL/kg/時］）での忍容性を評価した。

3004 試験のデザインの詳細を 2.7.6.3 に示す。

2.5.1.3.3.1　3004 試験実施の根拠

IgG 補充療法の目的は、無又は低ガンマグロブリン血症を有する患者における感染症負荷を可能な限り制限することにある。公表文献では、血清中 IgG トラフ値と感染症予防の直接的関係［Orange et al, 2010；Maarschalk-Ellerbroek et al, 2011；Orange et al, 2012］及び血清中 IgG

トラフ値が臨床的有効性の強力な代替指標となることが示されている。IVIG 製剤の安全性は、通常静脈内投与量及び投与速度に関連する［Berger, 2013；Quinti et al, 2013；Stiehm, 2013］。

したがって、外国人免疫不全症患者と日本人免疫不全症患者を比較し、それぞれの用量及び体重で補正した本剤の用量、トラフ値及びその他の全身曝露パラメーター（AUC、C_{max}）の関係の類似性を確定すれば、同様に有効性及び安全性の結果も推定することができると考えられた。

3004 試験では、PID 被験者が試験参加前に使用していた IVIG 製剤と同量の本剤を投与し、薬物動態及び安全性／忍容性を評価した。3004 試験から得られた薬物動態の結果を、日本人の民族性が薬物動態の結果に及ぼす潜在的影響を評価するファーマコメトリクス解析（母集団薬物動態解析）を用いて海外で実施した 002 試験及び 006 試験から得られた薬物動態の結果と比較した。

2.5.1.4　規制当局との協議

3004 試験の[redacted]について、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品医療機器総合機構との対面助言を実施した。その結果、3004 試験（国内試験）並びに 002 試験及び 006 試験（海外試験）のデータに基づき日本人 PID 患者と外国人 PID 患者における本剤の[redacted]を示すことにより、日本人患者における本剤の[redacted]は受入れ可能であることが確認された。また、外国臨床試験データ利用のための医薬品規制調和国際会議 E5 ガイドラインに従い民族的要因を評価した上で、3004 試験、002 試験及び 006 試験のデータ並びに海外市販後調査データに基づき日本人患者における本剤の安全性を確立することは可能であるとの考え方に対し、受入れ可能であるとの見解も得られた。

2.5.1.5　医薬品の臨床試験の実施の基準

002 試験、006 試験及び 3004 試験は、CSLB 社の臨床研究及び開発に関する標準業務手順書、医薬品の臨床試験の実施に関する基準及びヘルシンキ宣言に従って実施した。

2.5.1.6　外国臨床データの使用

内因性の民族的要因に関しては、IgG 製剤は数十年にわたり免疫不全症の治療に使用されているが、いずれかの IgG 製剤の薬物動態、有効性、安全性又は忍容性における日本人集団に特有の民族的要因について記載した論文を見つけることはできなかった。過去に実施した本剤及び本剤とほぼ同じ製造工程で製造され、安定化剤として同じ主要添加剤 L-プロリンを含有する皮下注用人免疫グロブリン製剤 IgPro20 の臨床試験から得られた血清中 IgG 濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施し、本剤投与後の血清中 IgG の薬物動態に影響を与える可能性のある内因性要因（例：体重、年齢、性別）を検討した（Pharmacometrics Report 2012-

2)。その結果、体重は IgG の CL 及び V2 の重要な予測因子であることが示された。本剤は体重換算した用量が投与されるため、体重を考慮した場合、同程度の曝露量が認められた（2.7.2.3.1)。

実際に IgPro20 の第 3 相臨床試験 7 試験（3 試験は本邦、2 試験は米国、2 試験は欧州で実施）から得られた自社データでは、日本人 PID 被験者と外国人 PID 被験者に薬物動態、有効性及び安全性の差異は認められなかった。

また、国内外における PID 治療に違いはなく、この点での外因性民族的要因はないと考える。免疫不全症への使用において、国内既承認 IVIG 製剤で推奨されている用法・用量と海外での推奨用法・用量を比較すると、両者はほぼ同様であり、平成 10 年 8 月 11 日付医薬発第 739 号に「例えば、新地域において類似薬が既に元の地域と同様の用法・用量で臨床試験に供され、承認されていれば、当該新医薬品の薬力学的・臨床的特性が外国及び新地域で大きく異ならないと推定できよう。」とある通り、IVIG は内因性又は外因性の「民族的要因による影響を受けにくい化合物」であると考えられ、一般に、本剤に限らず IVIG 製剤の有効性及び安全性に影響する内因性及び外因性民族的要因は極めて小さいことが示唆される。

本剤の有効性及び安全性に影響を与える内因性及び外因性民族的要因は極めて小さいことが示唆されることから、日本人及び外国人の被験者集団の薬物動態が類似している場合は、日本人 PID 患者における本剤の有効性及び安全性を海外試験成績に基づき説明することは可能であると考える。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤を用いた生物薬剤学試験は実施していない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

PID 被験者を対象として実施した臨床試験 3 試験から本剤の静脈内投与に関連する IgG の薬物動態データが得られている（表 2.5-1）。薬物動態パラメーターの測定を目的として、海外臨床試験 2 試験（002 試験［ピボタル試験］及び 006 試験［継続試験］）の被験者の部分集団及び国内試験（3004 試験）の全ての被験者で 21 日間（3 週間隔投与）又は 28 日間（4 週間隔投与）の血清中 IgG 濃度を収集した。血清中 IgG 濃度を本剤の投与間隔中の複数の時点で測定し、薬物動態データを得た。薬物動態解析のためのデータセットには十分な血清中 IgG データが得られた被験者のみを含めた。

2.5.3.1　薬物動態

本剤を投与されたのは 002 試験で 80 例、006 試験で 55 例、3004 試験で 11 例であった。このうち 002 試験の 25 例、006 試験の 13 例、3004 試験の 10 例をノンコンパートメント解析を用いた薬物動態解析の対象とした。このうち 10 例が 3 週間隔、38 例が 4 週間隔の投与スケジュールで本剤の投与を受けた。臨床薬理評価では、十分な濃度データが得られている 48 例をノンコンパートメント解析で評価した。

2.5.3.1.1　薬物動態の結果

薬物動態パラメーターの定義及びその推定方法の説明を表 2.7.2-10 に示す。

海外試験では、血清中 IgG トラフ値の中央値（最小値、最大値）は 002 試験で 9.18（4.95、21.91）g/L、006 試験で 9.75（5.72、18.01）g/L であった。両試験ともに、血清中 IgG トラフ値の平均値は、3 週又は 4 週間隔投与のいずれの投与スケジュールでもベースラインからの臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。

国内試験（3004 試験）では、本剤の最終投与前の血清中 IgG トラフ値の中央値（最小値、最大値）は 7.5（5.37、16.82）g/L であった。日本人被験者における血清中 IgG トラフ値は、外国人被験者に比べて数値上は低く見えたが、個人差の範囲内であり、大きな違いは認められなかった（図 2.7.2-5）。

海外試験 2 試験及び国内試験から推定された IgG の薬物動態パラメーターを表 2.7.2-11 に要約する。外国人 38 例及び日本人 10 例のデータを用いて薬物動態パラメーターを推定した。C_{max} の平均値、$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値及び t_{max} の中央値は海外 2 試験では同様であった。一方、日本人被験者における薬物動態パラメーター推定値は外国人被験者に比べて小さく、C_{max}（平均値）、$AUC_{0\text{-}last}$（平均値）及び t_{max}（中央値）は小さかった。この差はほとんどの日本人被験者が投与された本剤の用量が低いことによると考えられた。日本人被験者に投与された本剤の用量の中央値は外国人被験者に比べて約 50%低かった（図 2.7.2-6）。実際の用量に差が認められたため、母集団薬物動態解析では、日本人被験者と外国人被験者を用量で補正して比較した。

2.5.3.1.2　母集団薬物動態解析

3004 試験の血清中 IgG 濃度をヒストリカルデータと統合し、母集団薬物動態パラメーター（平均及び被験者間のばらつき）を推定し、IgG に影響する共変量（内因性要因及び外因性要因）を特定するために、母集団薬物動態解析を実施した。モデル構造は過去に作成したものと同じであった（Pharmacometric Report 2012-2）。

8 試験に参加した被験者 202 例（複数の試験に参加した被験者も 1 例とした）を解析対象集団とした。全ての検体は血清中 IgG 濃度の測定が可能であった（2.7.2.3.1）。

日本人被験者を含めた最終モデルは過去に作成したモデルと同じものとなった（Pharmacometric Report 2019 CSL-034 及び Pharmacometric Report 2012-2）。過去に作成したモデルは外国人被験者の 2-コンパートメントモデルであり、体重を CL 及び V2 の共変量とし、年齢は共変量とはしなかった。日本人被験者を加えた最終モデルでも、一貫した挙動が確認された。母集団薬物動態解析の結果から、民族性は IgG の薬物動態パラメーターに重要な影響を与えないことが示された（2.7.2.3.1）。

2.5.3.1.3　薬物動態の結論

海外試験 2 試験（002 試験及び 006 試験）及び国内試験 1 試験（3004 試験）から得られた血清中 IgG 濃度の解析結果から、本剤を日本人の無又は低ガンマグロブリン血症患者に使用することが支持された。本剤による治療中に日本人被験者（10 例）と外国人被験者（38 例）の血清中 IgG トラフ値に大きな差は認められなかった。日本人被験者では C_{max} 及び AUC が外国人被験者よりも小さかったが、これは国内試験では海外試験に比べて用量の平均値が低いためと考えられた。母集団薬物動態解析の結果から、民族性は用量で補正した IgG の薬物動態パラメーター（3004 試験で評価）に影響しないこと、及び、日本人被験者における IgG の薬物動態は外国人と同様であることが示された。シミュレーション及び実際の曝露量は 3 週及び 4 週間隔投与のいずれも日本人と外国人で同様であった。

2.5.3.2　薬力学

薬力学パラメーターは 3 試験（002 試験、006 試験［海外試験］及び 3004 試験［国内試験］）のいずれでも解析しなかった。

2.5.4　有効性の概括評価

PID 被験者における本剤の有効性を海外試験 2 試験（002 試験及び 006 試験）及び国内試験 1 試験（3004 試験）で評価した（表 2.5-1）。

2.5.4.1　被験者の内訳

002 試験では、被験者 89 例がスクリーニングされ、このうち 80 例が本剤の投与を受けた。これらの被験者を intent-to-treat（ITT）population とし、本剤の有効性はこの 80 例で評価した。ITT population の内訳は、3 週間隔投与（被験者当たりの予定投与回数 17 回）が 16 例、4 週間隔投与（被験者当たりの予定投与回数 13 回）が 64 例であった。

006 試験では、被験者 55 例がスクリーニングされ、本剤の投与を受けた。55 例中、45 例は 002 試験からの「継続」被験者で、残り 10 例は「新規」被験者であった。投与スケジュール別の被験者の内訳は、3 週間隔投与が 12 例、4 週間隔投与が 43 例であった。

3004 試験では、被験者 11 例がスクリーニングされ、全例が適格と判定され、本剤の投与を受けた。内訳は、3 週間隔投与（被験者当たりの予定投与回数 5 回）が 2 例、4 週間隔投与（被験者当たりの予定投与回数 4 回）が 9 例であった。

3 試験の被験者背景は、人種及び性別を除き全般的に類似していた（表 2.7.3-3）。海外試験に参加した被験者の大部分が白人（002 試験：77.5%、006 試験：74.5%）であったが、3004 試験では全例が日本人であった。3004 試験に参加した被験者の大部分は男性（72.7%）であった。これは、XLA 患者の割合が 002 試験（26.2%）又は 006 試験（20.0%）と比べ、3004 試験（54.5%）で高かったことによるものであった。

2.5.4.2　有効性の結果

2.5.4.2.1　急性重篤細菌感染症

002 試験では、試験期間（12 ヵ月）に aSBI が 6 件認められた。ITT population における被験者当たりの aSBI の年間発現回数は 0.08 及びその片側 97.5%信頼区間（CI）の上限値は 0.182 であった。事前に設定した片側 97.5% CI の上限値である 1 を十分に下回ったことから、有効性の主要評価項目が達成された（表 2.5-2）。

006 試験では、試験期間に aSBI の可能性のある事象が 4 例で 5 件認められた。治験実施計画書に規定された基準に基づく評価により、1 例（1.8%）で認められた肺炎 1 件が aSBI と分類された。被験者当たりの aSBI の年間発現回数は 0.018（片側 97.5% CI の上限値：0.098）であった（表 2.5-2）。

3004 試験では aSBI は認められなかった。

表 2.5-2　被験者当たりの aSBI の年間発現回数（002 試験、006 試験）（ITT population）

	被験者数（合計）	aSBI 被験者数 n (%)	発現回数（合計）	試験参加日数（合計）	aSBI の年間発現回数	片側 97.5% CI の上限値
002 試験	80	6 (7.5)	6	26,198	0.08	0.182
肺炎	80	3 (3.8)	3	26,198	0.04	-
化膿性関節炎 [a]	80	1 (1.3)	1	26,198	0.01	-
骨髄炎 [b]	80	1 (1.3)	1	26,198	0.01	-
内臓膿瘍 [c]	80	1 (1.3)	1	26,198	0.01	-
006 試験	55	1 (1.8)	1	20,757	0.018	0.098
肺炎	55	1 (1.8)	1	20,757	0.018	-

aSBI =急性重篤細菌感染症；CI =信頼区間；ITT = intention-to-treat
[a] 基本語：細菌性関節炎
[b] 基本語：感染
[c] 基本語：後腹膜膿瘍
MedDRA 9.0（002 試験）、11.0（006 試験）
Source: 表 2.7.3-5

2.5.4.2.2　感染症の年間発現回数

002 試験では、被験者当たりの感染症の年間発現回数は 3.55 であった。ITT population の 80 例中 66 例（82.5%）に 255 件の感染症が認められた（被験者の合計試験参加日数：26,198 日間）。感染症のほとんどは軽度又は中等度であり、重度の感染症は 10 例に認められた 16 件（6.3%）のみであった。重篤な感染症は 10 件認められた。被験者の 10%以上に認められた感染症は副鼻腔炎（31.3%）、鼻咽頭炎（22.5%）、上気道感染（18.8%）、気管支炎（13.8%）、鼻炎（13.8%）及びインフルエンザ（12.5%）であった（表 2.7.3-6）。

002 試験で得られた結果は PID 被験者を対象とした他の IVIG の臨床試験の結果と類似していた。002 試験で感染症が認められた被験者は 82.5%であり、Ochs らの臨床試験では 80.4%であった［Ochs et al, 2004］。また、本剤で認められた被験者当たりの感染症の年間発現回数は他の IVIG 製剤で認められたものとほぼ同じであった［Ochs et al, 2004；Church et al, 2006］

006 試験では、ITT population の 55 例中 43 例（78.2%）に 91 件の感染症が認められた。被験者当たりの感染症の年間発現回数は 1.60 であり、002 試験よりも少なかった。被験者の 10%以上に認められた感染症は副鼻腔炎（25.5%）、鼻咽頭炎（10.9%）及び上気道感染（10.9%）であった（表 2.7.3-6）

3004 試験では、評価期間が短かったため、感染症を有効性評価の対象としなかった。感染症は 3 例で 4 件（上咽頭炎：3 例［27.3%］、上気道感染：1 例［9.1%］）認められた。いずれも軽度又は中等度であり、本剤との因果関係は否定された。

2.5.4.2.3　血清中 IgG トラフ値

002 試験では、血清中 IgG トラフ値の中央値（最小値、最大値）は 9.18（4.95、21.91）g/L であった。血清中 IgG トラフ値の平均値は、3 週又は 4 週間隔投与のいずれの投与スケジュールでもベースラインからの臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった（図 2.7.3-1）。血清中 IgG トラフ値の平均値は、3 週間隔投与で 9.20～10.27 g/L、4 週間隔投与で 8.84～9.64 g/L であった（2.7.3.3.2.3）。

006 試験では、血清中 IgG トラフ値の中央値（最小値、最大値）は 9.75（5.72、18.01）g/L であった。血清中 IgG トラフ値の平均値は、4 週間隔投与ではベースラインからの臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった（図 2.7.3-2）。一方、3 週間隔投与の被験者の 7 回投与後の血清中 IgG トラフ値曲線は下降を示した。これは、同じ投与スケジュールの他の被験者群と比べ、血清中 IgG トラフ値がより高い（10～19 g/L）被験者が、本剤の 7 回投与後に治験実施計画書に従って本試験への参加を中止又は試験を完了したことに起因すると考えられた。この結果、7 回投与後の血清中 IgG トラフ値の平均値が低下した。3 週間隔投与の被験者の部分集団解析の結果、9 回以上の投与を受けた被験者では血清中 IgG トラフ値は比較的安定していた（2.7.3.3.2.3）。

3004 試験では、本剤の最終投与前の血清中 IgG トラフ値の中央値（最小値、最大値）は 3 週間隔投与で 10.045（8.26、11.83）g/L、4 週間隔投与で 6.880（5.37、16.82）g/L であった（2.7.3.3.2.3）。

2.5.4.2.4　疾患により仕事、学校若しくは幼稚園／保育園を休んだ、又は日常の活動が妨げられた日数

002 試験では、疾患により仕事、学校若しくは幼稚園／保育園を休んだ、又は日常の活動が妨げられた年間日数は、ITT population で 7.9 日間であった。試験期間のいずれかの評価時点で、疾患により仕事、学校若しくは幼稚園／保育園を休んだ、又は日常の活動が妨げられたことがある被験者は、80 例中 53 例（66.3%）であった（表 2.7.3-7）。

006 試験において、疾患により仕事、学校若しくは幼稚園／保育園を休んだ、又は日常の活動が妨げられた被験者当たりの年間日数は、ITT population で 16.5 日間であった。試験期間のいずれかの評価時点で、疾患により仕事、学校若しくは幼稚園／保育園を休んだ、又は日常の活動が妨げられたことがある被験者は、55 例中 39 例（70.9%）であった（表 2.7.3-7）。

3004 試験では、試験期間が短かったため、疾患により仕事、学校若しくは幼稚園／保育園を休んだ、又は日常の活動が妨げられた被験者当たりの年間日数を評価しなかった。

2.5.4.2.5　入院日数

002 試験では、15 例（18.8%）が合計 166 日間入院した（入院日数 166 日間のうち、116 日間は 2 例［84 日間及び 32 日間］によるものであった）（2.7.3.3.2.5）。被験者当たりの年間入院日数は、2.3 日間であった（表 2.7.3-8）。

006 試験では、12 例（21.8%）が合計 86 日間入院した。被験者当たりの年間入院日数は 1.7 日間であった（表 2.7.3-8）。

3004 試験では、試験期間が短かったため、入院日数を有効性評価の対象としなかった。なお、試験期間中に入院した被験者はいなかった。

2.5.4.2.6　抗生物質の使用日数

002 試験では、ITT population の 80 例中 64 例（80.0%）が抗生物質を使用した。被験者当たりの抗生物質の年間使用日数は 87.4 日間であった（表 2.7.3-9）。

006 試験では、ITT population の 55 例中 50 例（90.9%）が抗生物質を使用した。被験者当たりの抗生物質の年間使用日数は 91.2 日間であった（表 2.7.3-9）。

3004 試験では、試験期間が短かったため、抗生物質の使用日数を評価しなかった。

2.5.4.3　有効性の結論

002 試験（ピボタル試験）では、主要評価項目である ITT population における被験者当たりの aSBI の年間発現回数は 0.08（片側 97.5% CI の上限値：0.182）であった。006 試験（継続試験）では、被験者当たりの aSBI の年間発現回数は 0.018（片側 97.5% CI の上限値：0.098）であった。継続試験の結果からもピボタル試験の結果は確認され、本剤を IgG として 200～800 mg/kg を 3 週又は 4 週間隔で投与する長期補充療法は PID 被験者に対して有効であり、被験者当たりの aSBI の年間発現回数を減少させることが示された。他の有効性評価項目の結果からも主要評価項目の結果が支持された。

国内試験である 3004 試験では、有効性の評価項目は設定せず、有効性の探索的な代替評価項目として血清中 IgG トラフ値を設定した。3004 試験では、本剤の最終投与前の血清中 IgG トラフ値の中央値（最小値、最大値）は 3 週間隔投与で 10.045（8.26、11.83）g/L、4 週間隔投与で 6.880（5.37、16.82）g/L であった。一方、海外試験における血清中 IgG トラフ値の中央値（最小値、最大値）は、002 試験で 9.18（4.95、21.91）g/L、006 試験で 9.75（5.72、18.01）g/L であった。また、用量の違いを考慮すると血清中 IgG 濃度の AUC も国内外の臨床試験で類似していた。

これらの結果から、血清中 IgG トラフ値は 3 試験で同様であると考えられ（2.5.3.1.1）、本剤の有効性は日本人 PID 患者でも期待できると考えられた。

2.5.5　安全性の概括評価

PID 被験者における本剤の安全性を海外試験 2 試験（002 試験及び 006 試験）及び国内試験 1 試験（3004 試験）で評価した（表 2.5-1）。

2.5.5.1　安全性の概要

IVIG に関連して報告されている有害事象の発現状況は多岐にわたる。有害事象は多くが軽度で一過性である［Orbach et al, 2005］。IVIG の臨床試験の規模は限られており、そのためまれな有害事象を検出する力も限られている［Pierce and Jain, 2003］。臨床試験で得られた IVIG の安全性に関する総合的な知見は市販後データで補完されている。その結果、かなりの数の腎臓、心血管、中枢神経、皮膚及び血液・造血器官系に関連する重篤な有害事象が市販後に報告されている［Pierce and Jain, 2003］。

投与中又は投与直後に高頻度に認められる有害事象に、特に免疫グロブリン A 欠損患者における頭痛、潮紅、倦怠感、胸部絞扼感、発熱、悪寒、筋肉痛、疲労、呼吸困難、背部痛、悪心、嘔吐、下痢、血圧変動、頻脈及びアナフィラキシー反応がある。遅発性の有害事象は少ないが、急性腎不全、血栓塞栓症、無菌性髄膜炎、好中球減少症、自己免疫性溶血性貧血、皮膚反応及びまれに関節炎事象などが認められている。頭痛が IVIG 投与後に最も一貫して高頻度に認められる有害事象の一つであると考えられている［Pierce and Jain, 2003］。

早発性の有害事象は、投与速度を下げて又は投与を一時的に中断して対応し、より重度な事象では鎮痛薬、非ステロイド性抗炎症薬、抗ヒスタミン薬、ステロイドでの対症療法を行う。

本剤の製造工程は、Good Manufacturing Practice に準拠しており、ウイルス不活化／除去に特化した一連の工程（pH4 処理、ウイルスろ過及びデプスフィルトレーション）を用いて本剤のウイルス安全性を確保している。2015 年 10 月には、本剤の製造工程に同種凝集素を低減することに特化した免疫アフィニティークロマトグラフィー工程を導入したことにより、本剤投与に関連する溶血の発現が減少することが期待される。3004 試験で用いたロットは免疫アフィニティークロマトグラフィー工程導入後の製造工程で製造されたロットであった。

2.5.5.2　試験対象集団及び曝露状況

2.5.5.2.1　PID 被験者を対象とした本剤の安全性評価に用いた試験

本剤の安全性を評価した臨床試験の概要を表 2.5-1 に示す。002 試験で 80 例、006 試験で 55 例（002 試験からの「継続」被験者 45 例及び「新規」被験者 10 例）及び 3004 試験で 11 例が本剤を投与された。

これらの試験で得られたデータは、本剤が良好な安全性プロファイルを有していることを示している。本剤の投与レジメンは安全であり、忍容性も良好であった。本剤の安全性プロファイルは、本剤の承認された添付文書及び CSLB 社の安全性データベースの安全性データとも一致した。

2.5.5.2.2　曝露状況

002 試験では、被験者 80 例が本剤の投与を受け、これらの被験者を安全性解析対象とした（3 週間隔投与：16 例、4 週間隔投与：64 例）。試験期間中、本剤は 1,038 回投与された（3 週間隔投与：272 回［予定投与回数：被験者当たり 17 回］、4 週間隔投与：766 回［予定投与回数：被験者当たり 13 回］）。用量の中央値（最小値、最大値）は 3 週間隔投与で 431.5（274.0、740.7） mg/kg、4 週間隔投与で 440.2（188.7、913.0）mg/kg であった（表 2.7.4-2）。002 試験では、0.5 mg/kg/ 分の投与速度で投与を開始し、忍容性が良好であれば、投与速度は最大 8 mg/kg/分まで上げることができた（2.7.4.1.2.1）。

006 試験では、被験者 55 例が本剤の投与を受け、これらの被験者を安全性解析対象とした（3 週間隔投与：12 例［被験者当たりの投与回数：4～38 回、中央値：8 回］、4 週間隔投与：43 例［被験者当たりの投与回数：1～31 回、中央値：15 回］）。試験期間中、本剤は 771 回投与された（3 週間隔投与：153 回、4 週間隔投与：618 回）。用量の中央値（最小値、最大値）は 3 週間隔投与で 428.6（13.3、773.8）mg/kg、4 週間隔投与で 472.9（40.9, 875.0）mg/kg であった（表 2.7.4-2）。006 試験では、投与は低速投与で開始することとし、その後は治験責任医師の判断により個々の被験者の忍容性に基づき「継続」被験者では 12 mg/kg/分、「新規」被験者では 4 mg/kg/ 分の最大投与速度まで徐々に上げてよいこととした。

3004 試験では、被験者 11 例が本剤の投与を受け、これらの被験者を安全性解析対象とした（3 週間隔投与：2 例、4 週間隔投与：9 例）。試験期間中、本剤は 43 回投与された（3 週間隔投与：10 回［予定投与回数：被験者当たり 5 回］、4 週間隔投与：33 回［予定投与回数：被験者当たり 4 回］）。用量の中央値（最小値、最大値）は 3 週間隔投与で 268.9（240.2、297.6） mg/kg、4 週間隔投与で 297.3（140.9, 551.0）mg/kg であった（表 2.7.4-8）。3004 試験では、1.0 mg/kg/ 分（0.01 mL/kg/分）の低い投与速度で開始し、忍容性が良好であれば（例：30 分間以内）、治験責任医師の判断に基づき、各被験者が忍容可能な速度（最大 12 mg/kg/分）まで慎重に投与速度を上げてよいこととした（2.7.4.1.2.2）。

2.5.5.2.3　被験者背景

3 試験の被験者背景は、人種及び性別を除き全般的に類似していた（2.5.4.1）。

2.5.5.3　有害事象

有害事象は器官別大分類及び基本語について解析した。また、解析の目的に応じて有害事象を試験治療下で発現した有害事象（初回投与から被験者の最終来院日までに発現した有害事象）及び／又は時間的に関連のある有害事象（投与中又は投与終了後 48 時間若しくは 72 時間以内に発現した有害事象）に分類した。

2.5.5.3.1 有害事象の概要

002 試験では、有害事象は 78 例（97.5%）に認められ、本剤との因果関係が否定できないと判定された有害事象は 33 例（41.3%）に認められた。重篤な有害事象は 16 例（20.0%）に認められ、このうち 1 例は多臓器不全のために死亡した。

006 試験では、有害事象は 52 例（94.5%）に認められ、本剤との因果関係が否定できないと判定された有害事象は 24 例（43.6%）に認められた。重篤な有害事象は 11 例（20.0%）に認められたが、死亡例は認められなかった。

3004 試験では、有害事象は 8 例（72.7%）に認められた。中等度の有害事象は 3 例（27.3%）に認められたが、重度の有害事象は認められなかった。本剤と関連ありと判定された有害事象は 1 例（9.1%）に認められた。本試験では重篤な有害事象又は死亡は認められなかった。1 例が、本剤との因果関係が否定された有害事象（乾癬）の治療（併用禁止薬剤である免疫抑制剤の投与）のために、本試験への参加を中止した。

表 2.5-3 有害事象の概要（002 試験、006 試験、3004 試験）

	Study ZLB03_002CR	**Study ZLB05_006CR**	**Study IgPro10_3004**
AE	**Number (%) of subjects SDS Population N = 80**	**Number (%) of subjects SDS Population N = 55**	**Number (%) of subjects Safety Analysis Set N = 11**
TEAEs	78 (97.5)	52 (94.5)	8 (72.7)
At least possibly related TEAEs	33 (41.3)	24 (43.6)	1 (9.1)
SAEs	16 (20.0)	11 (20.0)	0
At least possibly related SAEs	1 (1.3)	0	0
Deaths due to TEAEs	1 (1.3)	0	0
Deaths due to possibly related TEAEs	0	0	0
IgPro10 stopped for ≥ 1 infusion due to TEAEs	2 (2.5)	2 (3.6)	No Data
IgPro10 stopped for ≥ 1 infusion due to at least possibly related TEAEs	2 (2.5)	2 (3.6)	No Data
Withdrawn due to TEAEs	4 (5.0)	1 (1.8)	1 (9.1)
Withdrawn due to at least possibly related TEAEs	3 (3.8)	1 (1.8)	0

AE = adverse event; SAE = serious adverse event; SDS = safety data set; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: Table 2.7.4-13

2.5.5.3.2 比較的よくみられる有害事象

002 試験で認められた主な有害事象は、頭痛（67.5%）、咳嗽（33.8%）、副鼻腔炎（31.3%）、発熱（28.8%）、嘔吐（26.3%）及び下痢（26.3%）であった。006 試験で認められた主な有害事象は、頭痛（38.2%）、副鼻腔炎（25.5%）、咳嗽（21.8%）、悪心（20.0%）であった。3004 試験で最も発現頻度の高かった有害事象は、上咽頭炎（27.3%）であり、002 試験では 22.5%、

006 試験では 9.1%に認められた。他に複数の被験者に認められた有害事象はなかった。頭痛、副鼻腔炎、咳嗽は 3004 試験では認められなかった（表 2.5-4）。

表 2.5-4　主な有害事象（002 試験、006 試験、3004 試験）

Preferred term	Study ZLB03_002CR	Study ZLB05_006CR	Study IgPro10_3004
	Number (%) of subjects N = 80	Number (%) of subjects N = 55	Number (%) of subjects N = 11
頭痛	54 (67.5)	21 (38.2)	0
咳嗽	27 (33.8)	12 (21.8)	0
副鼻腔炎	25 (31.3)	14 (25.5)	0
発熱	23 (28.8)	8 (14.5)	1 (9.1)
嘔吐	21 (26.3)	8 (14.5)	0
下痢	21 (26.3)	10 (18.2)	1 (9.1)
疼痛	19 (23.8)	5 (9.1)	0
上咽頭炎（鼻咽頭炎）[a]	18 (22.5)	5 (9.1)	3 (27.3)
背部痛	17 (21.3)	6 (10.9)	0
悪心	16 (20.0)	11 (20.0)	0
疲労	16 (20.0)	5 (9.1)	0
上気道感染	15 (18.8)	6 (10.9)	1 (9.1)
咽喉頭疼痛	14 (17.5)	9 (16.4)	0
悪寒	13 (16.3)	3 (5.5)	0
耳痛	12 (15.0)	3 (5.5)	0
気管支炎	11 (13.8)	3 (5.5)	0
鼻炎	11 (13.8)	1 (1.8)	0
上腹部痛	10 (12.5)	3 (5.5)	1 (9.1)
インフルエンザ	10 (12.5)	2 (3.6)	0
鼻漏	9 (11.3)	4 (7.3)	0
湿疹	2 (2.5)	6 (10.9)	0
発疹	4 (5.0)	6 (10.9)	1 (9.1)

SDS = safety data set
[a] Nasopharyngitis は MedDRA J 9.0 及び 11.0 では鼻咽頭炎、MedDRA J 21.0 では上咽頭炎
002 試験、006 試験（SDS population）又は 3004 試験（Safety Analysis Set）のいずれかで 10%超に発現した有害事象を掲載。
有害事象は MedDRA 9.0（002 試験）、11.0（006 試験）又は 21.0（3004 試験）を用いてコード化した。
Source: Table 2.7.4-14 and Table 2.7.4-15

2.5.5.3.3　本剤との因果関係が否定できない有害事象

002 試験で認められた本剤との因果関係が否定できないと判定された主な有害事象は、頭痛（30.0%）、悪心（12.5%）、悪寒（11.3%）及び疲労（11.3%）であった（表 2.7.4-18）。006 試験で認められた本剤との因果関係が否定できないと判定された主な有害事象は、頭痛（29.1%）であった。他に発現頻度が 10%を超える事象は認められなかった（表 2.7.4-19）。その他の本剤との因果関係が否定できない有害事象のうち、両試験で発現頻度が 5%を超えた事象は悪寒、疲労及び疼痛であった。3004 試験では、軽度の注入部位不快感（1 件）のみが本剤との関連ありと判断された（2.7.4.2.1.1.4）。

2.5.5.3.4　重症度別の有害事象

002 試験では、80 例中 23 例（28.8%）に重度、42 例（52.5%）に中等度、13 例（16.3%）に軽度の有害事象が認められた（各被験者の最も重症度の高い有害事象を集計）。3 例以上の被験者に認められた重度の有害事象は、頭痛（6 例［7.5%］）、背部痛、下痢、疲労、鼻咽頭炎及び副鼻腔炎に伴う頭痛（各 3 例［3.8%］）であった。最も発現頻度の高い中等度の有害事象も頭痛（23 例［28.8%］）であった。

006 試験では、55 例中 19 例（34.5%）に重度、20 例（36.4%）に中等度、13 例（23.6%）に軽度の有害事象が認められた（各被験者の最も重症度の高い有害事象を集計）。複数の被験者に認められた重度の有害事象は、頭痛（4 例［7.3%］）、ダニ皮膚炎、副鼻腔炎、歯痛及び嘔吐（各 2 例［3.6%］）であった。最も発現頻度の高い中等度の有害事象も頭痛（9 例［16.4%］）であった（表 2.7.4-17）。

3004 試験では重度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は 3 例（27.3%）に、軽度の有害事象は 5 例（45.5%）に認められた（各被験者の最も重症度の高い有害事象を集計）。複数の被験者に認められた中等度の有害事象はなかった（2.7.4.2.1.1.3）。

2.5.5.3.5　投与ごとの有害事象

002 試験では、12 ヵ月の試験期間中に合計 1,330 件の有害事象が認められ（総投与回数：1,038 回）、投与当たりの有害事象の発現率は 1.28 であった。投与当たりの重篤な有害事象（38 件）の発現率は 0.04 であった（表 2.7.4-20）。

006 試験では、合計 621 件の有害事象が認められ（総投与回数：771 回）、投与当たりの有害事象の発現率は 0.805 で、002 試験よりも若干低かった。投与当たりの重篤な有害事象（17 件）の発現率は 0.022 であった（表 2.7.4-20）。006 試験における重篤な有害事象の発現率（0.022 vs 0.04）及び重度の有害事象の投与当たりの発現率（0.058 vs 0.085）はいずれも 002 試験よりも低かった（2.7.4.2.1.1.5）。

3004 試験では、4 ヵ月の試験期間中に合計 19 件の有害事象が認められ（総投与回数：43 回）、投与当たりの有害事象の発現率は 0.442 であった（表 2.7.4-20）。重篤な有害事象及び重度の有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.6　時間的に関連のある有害事象

002 試験では、時間的に関連のある有害事象（48 時間）は、80 例中 59 例（73.8%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない時間的に関連のある有害事象は 30 例（37.5%）に認められた。時間的に関連のある有害事象の定義を投与中又は投与終了後 72 時間以内に発現した有害事象に拡大すると、時間的に関連のある有害事象は 64 例（80.0%）に認められたが、治験実施計画書の定義による発現率と比べて 6%上昇したのみであった（2.7.4.2.1.1.6）。

006 試験では、時間的に関連のある有害事象（48 時間）は、55 例中 36 例（65.5%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない時間的に関連のある有害事象は 21 例（38.2%）に認められた。時間的に関連のある有害事象の定義を投与中又は投与終了後 72 時間以内に発現した有害事象に拡大すると、時間的に関連のある有害事象が認められた被験者は 1 例増加した（2.7.4.2.1.1.6）。

002 試験及び 006 試験の計画時に有効であった米国食品医薬品局（FDA）の PID に対するガイダンス（案）［FDA, 2005］に従い計画、実施、解析した。FDA のガイダンスでは、時間的に関連のある有害事象（因果関係の有無は問わない）の発現率は 0.4 未満であることを臨床試験で統計学的に示すことを推奨していた。時間的に関連のある有害事象（72 時間）の発現率の片側 97.5% CI の上限値は 002 試験で 0.238、006 試験で 0.180 であり、両試験ともに十分に下回った。

002 試験からの「継続」被験者の最大投与速度（低投与速度［LIR］: 8 mg/kg/分以下又は高投与速度［HIR］: 8 mg/kg/分超）別の解析では、時間的に関連のある有害事象（72 時間）が発現した投与の割合は、時間的に関連のある有害事象（48 時間）の発現率の解析結果と同様に、LIR での投与（0.192）よりも HIR での投与（0.072）で低かった。「継続」被験者の HIR での投与の 97%は 12 mg/kg/分又はそれ以上の投与速度で投与されており、LIR での投与の 73%は 8 mg/kg/ 分の投与速度、すなわち本群で可能な最大投与速度で投与されていた（2.7.4.2.1.1.6）。

3004 試験では、時間的に関連のある有害事象（72 時間）は 3 例（27.3%）に認められた。これらの有害事象と本剤投与の因果関係は否定された（2.7.4.2.1.1.6）。

2.5.5.4　死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象

2.5.5.4.1　死亡

006 試験及び 3004 試験では死亡例は認められなかった。002 試験では 1 例が死亡した。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、4[redacted] 歳、診断名：CVID）は、本剤の 12 回目の投与後に多臓器不全のために死亡した。被験者は、本剤の 11 回目の投与後に発熱及びリンパ節症の悪化のため入院した。リンパ節生検が行われ、B 細胞性リンパ腫と診断された。その後、被験者は化学療法を開始した。12 回目の投与は予定通り実施された。被験者は、中心静脈カテーテルの合併症と考えられる心臓内血栓を発症した。その後、被験者は多臓器不全のために死亡した。治験責任医師は、死亡と本剤との因果関係を否定した。

当該被験者の叙述を ZLB03_002CR CSR Section 14.3.3 及び 2.7.6.1 に示す。

2.5.5.4.2　その他の重篤な有害事象

002 試験では、重篤な有害事象は 16 例（20.0%）（死亡例 1 例を含む）に 38 件発現した。最も高頻度で認められた重篤な有害事象は肺炎（3 例）であった。他に複数の被験者に発現した

重篤な有害事象はなかった。本剤と関連ありと判定された 5 件の重篤な有害事象が 1 例に認められた（表 2.7.4-21）。006 試験では、重篤な有害事象は 11 例（20.0%）に 17 件発現した。複数の被験者に発現した重篤な有害事象はなく、全ての事象について本剤との因果関係は否定された（表 2.7.4-22）。3004 試験では、重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.3）

臨床的に意義があると判断された重篤な有害事象の叙述を 2.7.6 及び個々の総括報告書（ZLB03_002CR CSR Section 14.3.3 及び ZLB05_006CR CSR Section 14.3.3）に示す。

2.5.5.4.3　その他の重要な有害事象

2.5.5.4.3.1　試験中止に至った有害事象

有害事象のため試験参加を中止した被験者は 002 試験で 4 例（死亡例 1 例を含む）、006 試験で 1 例、3004 試験で 1 例認められた（表 2.5-3）。これらの中止例の詳細を 2.7.4.2.1.4.1 に示す。

2.5.5.4.3.2　特に注目すべき有害事象

3 試験のいずれにおいても治験実施計画書では特に注目すべき有害事象を定義しなかった。

2.5.5.5　臨床検査値及び他の安全性パラメーター

いずれの試験においても臨床検査値及びその他の安全性パラメーターに臨床的に意義がある所見は認められなかった。ウイルスマーカー検査陽性は認められなかった。

2.5.5.5.1　血液学的検査

002 試験では、大部分の被験者の検査値はベースラインでもベースライン後のいずれの時点でも正常値であった。白血球、リンパ球、好中球及び単球分画については、多くの被験者で臨床検査値異常値（高値又は低値）が認められた。ヘモグロビン及びヘマトクリットでは多くの被験者で臨床検査値異常低値が認められた。溶血の臨床徴候又は症状は認められなかった。

006 試験では、大部分の被験者の検査値はベースラインでもベースライン後のいずれの時点でも正常値であった。ヘマトクリット及び赤血球では、多くの被験者で臨床検査値異常低値が認められた。溶血の臨床徴候又は症状は認められなかった。

3004 試験では、臨床的に意義がある血液学的検査値異常は認められなかった。

2.5.5.5.2　血液生化学的検査

002 試験では、大部分の被験者の検査値はベースラインでもベースライン後のいずれの時点でも正常値であった。臨床検査値異常高値は、他の血液生化学的検査項目に比べてクレアチンキナーゼ、総蛋白、乳酸脱水素酵素（LDH）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）についてより多くの被験者で認められた。臨床検査値異常低値は、他の血液生化学的

検査項目に比べてクレアチニン及び総蛋白について若干多くの被験者で認められた。肝酵素（AST、LDH 等）の一過性の上昇は IVIG 投与の既知の事象である。

予め定義した AST の変動に合致した被験者は認められなかった。予め定義したアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の変動は 1 例（1.3%）に、血中尿素窒素（BUN）の変動は 1 例（1.3%）に、クレアチニンの変動は 2 例（2.5%）に、LDH の変動は 12 例（15.0%）に認められた。

全体として、ALT、クレアチニン、BUN 及び LDH の予め定義した変動は臨床的に意義があるとは考えられず、他とは関連性のない事象であった。投与後の値は投与前の値と類似していた。実施医療機関 3 の 3 例全てに 1 回目の投与後に予め定義した閾値を超える LDH の上昇が認められた。その後採取したその他の検体は全て正常範囲内であった。

006 試験では、大部分の被験者の検査値はベースラインでもベースライン後のいずれの時点でも正常値であった。AST については、他の血液生化学的検査の検査項目に比べて多くの被験者で臨床検査値異常高値が報告された（AST：5 例、他の検査項目：0～3 例）。臨床検査値異常低値は認められなかった。予め定義したクレアチニンの変動は認められなかった。予め定義した BUN の上昇が 3 例（6.0%）に認められたが、これらは臨床的に意義があるとは考えられなかった。

1 例（被験者番号 13001）に、試験終了来院時、予め定義した ALT 及び AST の変動が認められた（AST：404 U/L、ALT：477 U/L、いずれの値も臨床的に意義がある異常値として記録された）。本被験者の詳細は 2.7.4.3.2.2 に記述している。

3004 試験では、臨床的に意義がある血液生化学的検査値異常は認められなかった。

2.5.5.5.3　尿検査

002 試験では、細菌（尿沈査）を除く全ての尿検査項目は、大部分の被験者でベースラインでもベースライン後のいずれの時点でも正常値であった。細菌については、ベースラインでもベースライン後の来院時点でも多くの陽性値が認められた。

006 試験では、尿潜血（異なる実施医療機関の 4 例）で他の尿検査評価項目（0～1 例）に比べて多くの臨床検査値異常高値が認められた。試験終了来院時に尿潜血で臨床検査値異常高値が認められた 4 例全員がスクリーニング時には尿潜血検査陰性であった。試験終了来院時、1 例（++）を除く全ての被験者の検査結果が（+）であったが、これらの結果は全て治験責任医師により検査値異常ではあるが臨床的に意義がある異常ではないと判定された。

3004 試験では、臨床的に意義がある尿検査値異常は認められなかった。

2.5.5.5.4　ウイルスマーカー

HIV、C 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス又はパルボウイルス B19 のウイルスマーカー（002 試験のみ）検査陽性は認められず、供血者のスクリーニング時及び本剤の製造時に有効なウイルス対策が実施されていることが示された。

2.5.5.5.5　L-プロリン

002 試験では、1 回目と 2 回目の投与前及び Week 12 の投与前の血清中 L-プロリン濃度に差異はなく（中央値：207～236 μmol/L）（表 2.7.4-23）、予想された生理学的範囲内であった（健康被験者の血清中 L-プロリン濃度の平均値［標準誤差］：266 [35] μmol/L、［Druml et al. 2001］）。投与後の血清中 L-プロリン濃度は 496～3,997 μmol/L の範囲内であった（表 2.7.4-24）。

006 試験では、1 回目と 2 回目の投与前の血清中 L-プロリン濃度に差異はなく（中央値：217 μmol/L）、予想された生理学的範囲内であった。血清中 L-プロリン濃度の平均値及び中央値はいずれも 1 回目と 2 回目の投与直後に同程度の最大値となった。血清中 L-プロリン濃度は 2 回目の投与前に初回投与前の濃度まで低下し、体循環から速やかに消失すること及び半減期が短いことが示唆された（2.7.4.3.1.5）。

3004 試験では、血清中 L-プロリン濃度は測定しなかった（2.7.4.3.1.5）。

L-プロリンは体循環から速やかに消失することから、血清中 L-プロリン濃度の上昇により発現する可能性のある有害事象は本剤投与直後に発現する可能性があると考えられる。しかし、臨床試験の結果から、IVIG 製剤で通常認められる有害事象よりも頻度又は重症度が高い事象は示唆されなかった。

2.5.5.5.6　直接クームス試験

002 試験では、ベースライン時点で直接クームス試験結果が陰性であった 77 例中 36 例（46.8%）で、いずれかの試験来院時点で陽転した（2 回目の投与後に陽転した被験者は 29 例）。血液型では、A 型又は B 型の被験者の大部分で結果が陽転した（A 型：23 例中 20 例［87.0%］、B 型：11 例中 8 例［72.7%］、O 型：36 例中 4 例［11.1%］、血液型不明：7 例中 4 例［57.1%］）。しかし、血液型 A 型又は B 型の被験者全例について直接クームス試験結果が陽性ではなく、また、結果が陽性であった全ての被験者で 1 回目及び 2 回目の投与後の結果がいずれも陽性であったわけではなかった。

006 試験では直接クームス試験は実施しなかった。

3004 試験では、直接クームス試験結果陽性は 1 例（2 時点）に認められた。当該被験者の既往歴に陽性の記録があり、本試験のスクリーニング時及び最終来院時の検査で陽性が確認された。

2.5.5.6　市販後データ

海外で既承認の適応症（PID 及び／又は SID に対する補充療法及び特発性血小板減少性紫斑病、ギラン・バレー症候群、川崎病及び CIDP に対する免疫調節）に関する本剤の市販後安全性プロファイルについて、市販後 10 年間にわたりその特性が明らかにされてきた（2.7.4.6）。本剤の特定されたリスクは、無菌性髄膜炎症候群、溶血性貧血、アナフィラキシー反応、血栓塞栓症、急性腎障害、肺水腫、血小板減少及び肝機能障害・黄疸である。同様に、本剤の潜在的リスクは感染性病原体の伝播である。

2.5.5.7　安全性の結論

002 試験、006 試験及び 3004 試験で得られた安全性データから、PID 被験者に静脈内投与した場合に本剤は安全で忍容性も良好であることが示された。また、本剤の安全性プロファイルは本剤を含む市販の IVIG 製剤の承認された添付文書の情報と同様であった。本剤を投与された症例の解析結果から、PID 被験者における本剤の新たな安全性上の懸念は認められなかった。IVIG 製剤のクラスエフェクトとされている有害事象は（2.5.5.6）は、3004 試験では認められなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

無又は低ガンマグロブリン血症の疫学情報を 2.5.1.2.1 に記載した。

2.5.6.1.2　現行の治療

無又は低ガンマグロブリン血症の現在の治療法を 2.5.1.2.2 に記載した。

2.5.6.2　ベネフィット

臨床試験の結果から、本剤は無又は低ガンマグロブリン血症の治療において有用であることが示された。本剤の 002 試験（ピボタル試験）及び他の臨床試験の結果は公表されている他の IVIG 製剤の臨床試験の結果と同様であった。

002 試験では、被験者当たりの aSBI の年間発現回数は 0.08（片側 97.5% CI の上限値：0.182）であり、主要評価項目を達成した。006 試験（継続試験）では、被験者当たりの aSBI の年間発現回数は 0.018（片側 97.5% CI の上限値：0.098）であり、002 試験の結果が確認された。いずれの試験でも FDA 及び欧州医薬品庁が推奨した目標（被験者当たりの aSBI の年間発現回数 1 未満）を十分に下回った。

本剤の薬物動態を 002 試験（海外試験）、006 試験（海外試験）及び 3004 試験（国内試験）で検討した。本剤を治験実施計画書で規定した用量である 200～800 mg/kg（3004 試験では 200～600 mg/kg）で 3 週又は 4 週間隔で PID 被験者に投与した場合、血清中 IgG トラフ値は 3 試験で類似していた。また、試験間の用量の差を考慮した場合、血清中 IgG の AUC も国内外の試験で同様であった。本剤の有効性及び安全性に対する内因性及び外因性民族的要因の影響はないと考えられたことから、外国人 PID 患者と同程度の本剤の有効性が日本人 PID 患者に対しても期待できると考えられた。

006 試験では、HIR（8 mg/kg/分超）に適格である「継続」被験者の半数以上（45 例中 23 例）が HIR に移行し、これらの 97%が 12 mg/kg/分又はそれ以上の投与速度で本剤を投与された。3004 試験では、日本人 PID 被験者においても 12 mg/kg/分（7.2 mL/kg/時）は忍容可能であった。

2.5.6.3　リスク

無又は低ガンマグロブリン血症の治療における本剤のリスクは臨床試験及び海外市販後データに基づき確立されている。PID 被験者に対して本剤を使用した場合、時間的に関連のある有害事象（72 時間）の発現率は 002 試験（ピボタル試験）で 0.21（片側 97.5% CI の上限値：0.238）、006 試験（継続試験）で 0.150（片側 97.5% CI の上限値：0.180）であり、FDA が推奨した目標値である 0.4 を十分に下回った。

3004 試験（国内試験）では新たな安全性の懸念は認められなかった。死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象は認められなかった。中止例が 1 例認められたが、これは本剤との因果関係が否定された有害事象である乾癬を治療するために、併用禁止薬である免疫抑制剤を使用するためであった。

2.5.6.4　ベネフィット／リスク評価

002 試験（ピボタル試験）、006 試験（継続試験）及び 3004 試験（国内試験）のデザインは、患者は個々の忍容性に応じて IVIG 製剤を投与され、低速投与に忍容性がある患者は投与速度を徐々に増加するという臨床現場の実態を反映している。006 試験及び 3004 試験では、低速投与に忍容性がある PID 被験者に対して、本剤の投与速度を最大 12 mg/kg/分（7.2 mL/kg/時）まで増加させることができた。さらに、日本人被験者（3004 試験）における薬物動態プロファイル（IgG のトラフ値及び AUC など）は海外試験（002 試験及び 006 試験）と同様であることが示された。したがって、外国人 PID 患者と同程度の本剤の有効性が日本人 PID 患者に対しても期待できると考えられた。

本剤の臨床開発プログラムで示されたデータは申請効能・効果において本剤が安全かつ有効で、好ましいベネフィット／リスクプロファイルを有していることを示している。また、臨床用法・用量も適切であると考えられた。

2.5.7 参考文献

- Ballow M, Notarangelo L, Grimbacher B, Cunningham-Rundles C, Stein M, Helber M, et al. Immunodeficiencies. Clin Exp Immunol. 2009;158:14-22.
- Ballow M. Optimizing immunoglobulin treatment for patients with primary immunodeficiency disease to prevent pneumonia and infection incidence: review of the current data. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013;111:S2-S5
- Berger M. Adverse effects of IgG therapy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1:558-66.
- Bonilla F, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho B, Cunningham-Rundles C, de la Morena T, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4:38–59.
- Bousfiha A, Jeddane J, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova J, et al. Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought. J Clin Immunol. 2013;33:1-7.
- Bousfiha A, Jeddane J, Al-Herz W, Ailal F, Casanova J, Chatila T, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2015;35:727-38.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Cytotherapy, 2001;3:41-54
- Church J, Leibl H, Stein M, Melamed I, Rubinstein A, Schneider L, et al. Efficacy, safety and tolerability of a new 10% liquid intravenous immune globulin [IGIV 10%] in patients with primary immunodeficiency. J Clin Immunol 2006;26:388-95.
- Committee for Medicinal Products for Human Use, (CHMP). Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg), 28 June 2018, EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev. 5
- Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. Front Immunol. 2014;5:Article 626:1-6.
- Druml W, Heinzel G, Kleinberger G. Amino acid kinetics in patients with sepsis. Am J Clin Nutr 2001;73:908-13.
- Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry (Draft). Safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of immune globulin intravenous (human) as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency. Rockville MD, November 2005.
- Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, et al. Nationwide Survey of Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in Japan. J Clin Immunol. 2011;31:968-76.

- Kanegane H, Futatani T, Wang Y, Nomura K, Shinozaki K, Matsukura H, et al. Clinical and mutational characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. J Allergy Clin Immunol 2001;108: 1012-20.
- Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Bexon M, et al. Efficacy and Safety of IgPro20, a Subcutaneous Immunoglobulin, in Japanese Patients with Primary Immunodeficiency Diseases. J Clin Immunol. 2014;34:204-11.
- Kerr J, Quinti I, Eibl M, Chapel H, Späth P, Sewell W, et al. Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal? A review of a three-decade long debate in Europe. Frontiers in Immunology. 2014;5:Article 629:1-19.
- Lin R, Rodriguez-Baez G, Bhargave G, Lin H. Intravenous gammaglobulin-associated renal impairment reported to the FDA: 2004 – 2009. Clinical Nephrology. 2011;76:365-372.
- Maarschalk-Ellerbroek L, Hoepelman I, Ellerbroek P. Immunoglobulin Treatment in Primary Antibody Deficiency. Int J Antimicrob Agents. 2011;37:396-404.
- Morimoto Y, Routes J. Immunodeficiency overview. Prim Care Clin Office Pract. 2008;35:159-73.
- Mouthon L, Fermand J, Gottenberg J. Management of Secondary Immune Deficiencies: What is the Role of Immunoglobulins? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013;13:56-67.
- Ochs H, Pinciaro P, Berger M, Kao N, Kishiyama J, Kobayashi R. Octagam® 5%, an Intravenous IgG Product, is Efficacious and Well Tolerated in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases. J Clin Immunol. 2004;24:309-14.
- Orange J, Grossman W, Navickis R, Wilkes M. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol. 2010;137:21-30.
- Orange J, Belohradsky M, Berger M, Borte M, Hagan J. Jolles S. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. Clin Exp Immunol. 2012;169:172-81.
- Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin – Adverse effects and safe administration. Clin Rev Allerg Immunol 2005;29:173-84.
- Pierce L, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Transfus Med Rev 2003;17:241-51.
- Quinti I, Pesce A, Bonanni L, Rubino C, Pulvirenti F, Milito C. Clinical use of polyvalent immunoglobulins. Blood Transfus. 2013;11:s33-s39.
- Roifman C, Levison H, Gelfand E. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. Lancet. 1987;1:1075-7.

- Saeedian M, Randhawa I. Immunoglobulin Replacement Therapy: A Twenty-Year Review and Current Update. Int Arch Allergy Immunol 2014;164:151-66.
- Stiehm R. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. Transfus Med Rev. 2013;27:171-8.
- Yong P, Chee R, Grimbacher B. Hypogammaglobulinaemia. Immunol Allergy Clin N Am. 2008;28:691-713.
- 金兼弘和、野村恵子、二谷武、宮脇利男．X 連鎖無 γ-グロブリン血症における γ-グロブリン置換療法．日本臨床免疫学会誌．2002;25:337-43.
- 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会　造血細胞移植後の感染管理（第 4 版）部会．造血細胞移植ガイドライン　造血細胞移植後の感染管理　第 4 版、2017.
- 森尾友宏．分類不能型免疫不全症．日本臨牀．2012;70:2011-21.