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

2.7　臨床概要
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1. 背景及び概観 4
2.7.1.1.1. 開発の背景 4
2.7.1.1.2. 臨床開発に用いた製剤 4
2.7.1.1.3. 生物学的分析法の概観 5
2.7.1.2. 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 5

表　目次

表 2.7.1-1　PID 患者を対象とした臨床試験に用いた本剤のロット番号 4

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
PID	primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群

2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1.　背景及び概観

2.7.1.1.1. 開発の背景

IgPro10（以下、「本剤」）は、無菌で調製済みの静注用人免疫グロブリン G（IgG）10%液剤である。現在、原発性免疫不全症候群（PID）及び特発性血小板減少性紫斑病の治療薬として米国、カナダ、スイス、欧州連合の他、複数の国で承認されている（米国以外では、ギラン・バレー症候群及び川崎病にも適応承認済み）。近年では、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の治療薬として米国、欧州連合、スイス、カナダの他、複数の国で承認を得ている。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。

本剤を用いた生物薬剤学試験は実施していない。PID 患者を対象とした本剤の静脈内投与後の IgG の薬物動態は、ZLB03_002CR 試験（以下「002 試験」）、ZLB05_006CR 試験（以下「006 試験」）及び IgPro10_3004 試験（以下「3004 試験」）で検討した（2.7.2）。

2.7.1.1.2.　臨床開発に用いた製剤

PID 患者を対象とした臨床試験で用いた本剤の充填ロット及び包装ロットを表 2.7.1-1 に要約する。

表 2.7.1-1　PID 患者を対象とした臨床試験に用いた本剤のロット番号

Manufacturer	Study ZLB03_002CR		Study ZLB05_006CR		Study IgPro10_3004[a]	
	Filling Lot No.	Packing Lot No.	Filling Lot No.	Packing Lot No.	Filling Lot No.	Packing Lot No.
CSL Behring AG, Bern, Switzerland	(each 100 mL) (each 200 mL)					

[a] CSL Behring introduced addition of an immunoaffinity chromatography step in production of IgPro10 in October 2015 as it reduces isoagglutinins and consequently hemolysis. This was implemented for the production of the lot used for IgPro10_3004 study.
Source: ZLB03_002CR CSR, ZLB05_006CR CSR, IgPro10_3004 CSR

2.7.1.1.3. 生物学的分析法の概観

IgG の血清中濃度は、免疫比濁法を用いて試験ごとに中央測定機関で測定した。002 試験及び 006 試験における IgG 及び IgG サブクラスは、[redacted]（米国、[redacted]）（米国の実施医療機関）又は[redacted]（オランダ、[redacted]）（欧州の実施医療機関）で、特異的 IgG は、ZLB Behring AG（スイス、Bern）で測定した。3004 試験では、全ての測定を[redacted]（[redacted]県[redacted]市）で実施した。

2.7.1.2. 個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

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

2.7　臨床概要
2.7.2　臨床薬理試験

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 4
2.7.2　臨床薬理試験 5
2.7.2.1　背景及び概観 5
2.7.2.1.1　本剤の背景情報 5
2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた試験 5
2.7.2.1.3　非臨床薬物動態試験 5
2.7.2.1.4　PID 被験者を対象とした本剤の臨床薬理評価に関連する試験 5
2.7.2.1.5　生物学的分析法 9
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1　ZLB03_002CR 試験（海外第 3 相試験） 9
2.7.2.2.2　ZLB05_006CR 試験（海外第 3 相継続試験） 14
2.7.2.2.3　IgPro10_3004 試験（国内試験） 18
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.2.3.1　母集団薬物動態解析 25
2.7.2.3.2　内因性及び外因性因子を評価する試験 31
2.7.2.4　特別な試験-免疫原性 36
2.7.2.5　薬物動態の要約 36
2.7.2.6　付録 37

表　目次

表 2.7.2-1　臨床試験一覧 7
表 2.7.2-2　被験者背景（002 試験、PK population） 10
表 2.7.2-3　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG の薬物動態パラメーター推定値（002 試験、PK population） 13
表 2.7.2-4　被験者背景（006 試験、PPK population） 15
表 2.7.2-5　本剤の用量（006 試験、PPK population） 15
表 2.7.2-6　投与前及び投与終了後 3～20 分時点の血清中 IgG 濃度及び IgG サブクラス濃度（006 試験、PPK population） 16
表 2.7.2-7　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG の薬物動態パラメーター推定値（006 試験、PPK population） 18
表 2.7.2-8　血清中 IgG トラフ値（3004 試験、Safety Analysis Set） 19
表 2.7.2-9　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の用量で補正した血清中 IgG の薬物動態パラメーター推定値（3004 試験、PK/PPK Analysis Set） 20
表 2.7.2-10　薬物動態パラメーターの定義及びパラメーター推定法 22

表 2.7.2-11　薬物動態パラメーター推定値（002 試験、006 試験、3004 試験）..... 23
表 2.7.2-12　本剤の用量（002 試験、006 試験、3004 試験）..... 24
表 2.7.2-13　最終母集団薬物動態モデルのパラメーター推定値..... 27
表 2.7.2-14　日本人集団と外国人集団の血清中 IgG 濃度-時間プロファイル（シミュレーション値及び実測値［002 試験、006 試験、3004 試験］）（用量補正後）における薬物動態パラメーターの要約..... 31

図　目次

図 2.7.2-1　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG トラフ値の推移（平均値 ± SD）（002 試験、ITT population）..... 11
図 2.7.2-2　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG 濃度の推移（平均値± SEM）（002 試験、PK population）..... 12
図 2.7.2-3　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG 濃度の推移（平均値± SEM）（006 試験、PPK population）..... 17
図 2.7.2-4　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG 濃度の推移（平均値± SD）（3004 試験、PK/PPK Analysis Set）..... 20
図 2.7.2-5　血清中 IgG トラフ値（002 試験、006 試験、3004 試験）..... 22
図 2.7.2-6　国内外の試験で用いられた用量の分布（002 試験、006 試験、3004 試験）..... 24
図 2.7.2-7　日本人被験者及び外国人被験者における最終投与後の血清中 IgG 濃度-時間プロファイル（002 試験、006 試験、3004 試験）..... 26
図 2.7.2-8　本剤の静脈内投与後の血清中 IgG 濃度-時間プロファイル（シミュレーション値及び実測値［3004 試験］）（用量未補正）..... 28
図 2.7.2-9　本剤の静脈内投与後の血清中 IgG 濃度-時間プロファイル（シミュレーション値及び実測値［3004 試験］）（用量補正後）..... 29
図 2.7.2-10　日本人集団と外国人集団における血清中 IgG 濃度-時間プロファイル（シミュレーション値及び実測値［002 試験、006 試験、3004 試験］）（用量補正後）..... 30
図 2.7.2-11　最終モデルに対する共変量効果の要約：PID 被験者における体重と血清中 IgG のクリアランス及び分布容積の比較..... 32
図 2.7.2-12　共変量効果の要約：PID 被験者における年齢と血清中 IgG の CL 及び分布容積の比較..... 33
図 2.7.2-13　被験者の年齢（歳）及び体重（kg）の相関（Population PK dataset）..... 34
図 2.7.2-14　本剤の臨床試験における主要な薬物動態パラメーターに対する性別の影響..... 35
図 2.7.2-15　本剤の臨床試験における日本人被験者及び外国人被験者の薬物動態パラメーター..... 36

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
η	inter-individual variability parameter	個体間変動パラメーター
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
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
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
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
dAUC	dose-adjusted $AUC_{0\text{-last}}$	用量で補正した $AUC_{0\text{-last}}$
F1	bioavailability	バイオアベイラビリティ
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
Ka	first-order rate of absorption	一次吸収速度定数
OFV	objective function values	目的関数値
PID	Primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPK	per protocol PK	治験実施計画書に適合した薬物動態
Q	intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	half-life	半減期
t_{max}	time to maximal 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
V3	volume of Peripheral compartment	末梢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

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　本剤の背景情報

IgPro10（以下、「本剤」）は、無菌で調製済みの静注用人免疫グロブリン G（IgG）の 10%液剤である。現在、原発性免疫不全症候群（PID）及び特発性血小板減少性紫斑病の治療薬として米国、カナダ、スイス、欧州連合の他、複数の国で承認されている（米国以外では、ギラン・バレー症候群及び川崎病にも適応承認済み）。近年では、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の治療薬として米国、欧州連合、スイス、カナダの他、複数の国で承認を得ている。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。

本臨床薬理試験の概要では、PID 患者を対象として実施した臨床試験 3 試験から得た本剤の静脈内投与に関連する IgG の薬物動態を記載する。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（ZLB03_002CR 試験［以下、「002 試験」］及び ZLB05_006CR 試験［以下、「006 試験」］）の被験者の部分集団及び国内試験（IgPro10_3004 試験［以下、「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。

2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた試験

本剤の有効成分である IgG は正常ヒト血漿タンパク質であり、他のタンパク質と同様に異化される。シトクロム P450 による肝臓での薬物代謝、薬物間相互作用、透過性及びトランスポーターに関する試験はいずれも in vitro での IgG の検討には適さないと考えられた。また、血漿タンパク結合試験も不要と考えられた。

2.7.2.1.3　非臨床薬物動態試験

PID の適応に特化した非臨床薬物動態試験は実施していない。

2.7.2.1.4　PID 被験者を対象とした本剤の臨床薬理評価に関連する試験

PID 被験者を対象とし、本剤の臨床試験 3 試験を実施した。2 試験（002 試験及び 006 試験）は外国人被験者（海外）、1 試験（3004 試験）は日本人被験者（国内）を対象として実施した。これらの試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。

002 試験では 80 例、006 試験では 55 例（うち 45 例が「継続」被験者［002 試験から移行した被験者］、10 例が「新規」被験者）、3004 試験では 11 例が本剤の投与を受けた。これらの被験者のうち、002 試験、006 試験及び 3004 試験のそれぞれ 25 例、13 例及び 10 例をノンコン

パートメントを用いた薬物動態解析に含めた（PK population）。臨床薬理評価には 48 例から得た薬物動態データのノンコンパートメント解析を含める（Pharmacometric report 2019 CSL-034）。このうち 10 例が 3 週、38 例が 4 週間隔で本剤の投与を受けた。さらに、母集団薬物動態解析法を用い、3004 試験において 3 週又は 4 週間隔で本剤の投与を受けた日本人被験者及び異なる投与スケジュールで皮下投与製剤である IgPro20 又は本剤の投与を受けた外国人被験者から得たヒストリカルな血清中 IgG 濃度を用いて薬物動態の解析を行った。また、民族性に関連する試験集団が主要な薬物動態パラメーターに及ぼす可能性のある影響（日本人被験者 vs.外国人被験者）の評価も母集団薬物動態解析報告書に示す（Pharmacometric report 2019 CSL-034）。

これらの試験の試験デザインの詳細は 2.7.6 に示す。これらの試験の試験デザインの主な特性を以下に記載する。

表 2.7.2-1　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	試験の目的	投与被験者数 PK 対象被験者数 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	PK 評価時点
ZLB03_002CR 第 3 相（ピボタル試験） 5.3.5.2 完了 評価資料	PID 患者を対象とし 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。	80 例 25 例 男性：46 例 女性：34 例 28（3～69）歳 12 ヵ月	IgG として 200～800 mg/kg 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）	薬物動態用検体を本剤の 7 回目（3 週間隔投与）又は 5 回目（4 週間隔投与）の投与後に採取した。 **3 週間隔投与** 全被験者：トラフ用検体を Week 0、3、6、9、12、15、21、24、27、30、33、36、39、42、45 及び 48 の本剤投与 30～10 分前に採取する。 PK 対象被験者：上述のトラフ検体及び Week 18 の本剤投与後 3～20 分、24 ± 2 時間、3、7、10、14 ± 1 日及び 21 ± 2 日（次回投与前） **4 週間隔投与** 全被験者：トラフ用検体を Week 0、4、8、12、20、24、28、32、36、40、44 及び 48 の本剤投与 30～10 分前に採取する。 PK 対象被験者：上述のトラフ検体及び Week 16 の本剤投与後 3～20 分、24 ± 2 時間、3、7、10、14 ± 1 日及び 28 ± 2 日（次回投与前）

表 2.7.2-1　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	試験の目的	投与被験者数 PK 対象被験者数 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	PK 評価時点
ZLB05_006CR 第 3 相（継続試験） 5.3.5.2 完了 評価資料	PID 患者を対象とし 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。	55 例 13 例 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 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）	**「継続」被験者** 本剤投与 60～1 分前、本剤投与後 3～20 分、24 ± 2 時間、3、7、10、14 ± 1 日、21± 1 日及び 28 ± 1 日（4 週間隔投与のみ）（次回投与前） **「新規」被験者（3 週間隔投与）** 本剤投与 60～1 分前、本剤投与後 3～20 分、24 ± 2 時間、3、7、10、14 ± 1 日及び 21 ± 1 日（次回投与前） **「新規」被験者（4 週間隔投与）** 3 週間隔投与で採取した検体に加え、投与後 28 ± 2 日（次回投与前）
IgPro10_3004 第 3 相 5.3.5.2 完了 評価資料	本試験の主要目的は、日本人 PID 患者を対象とし、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。	11 例 10 例 男性：8 例 女性：3 例 29.5（9～67）歳 4 ヵ月	IgG として 200～600 mg/kg 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）	Week 13 で開始する本剤の最終投与期間中に薬物動態用検体採取期間を設定した。 **3 週間隔投与** 本剤投与 60～1 分前、本剤投与後 3～20 分、24 ± 2 時間、3、7、10、14 ± 1 日及び 21± 1 日（次回投与前） **4 週間隔投与** 3 週間隔投与で採取した検体に加え、投与後 28 ± 2 日（次回投与前）

PK = 薬物動態；aSBI = 急性重篤細菌感染症；IgG = 免疫グロブリン G；PID = 原発性免疫不全症候群
Source: CSR Study ZLB03_002CR, Study ZLB05_006CR, and Study IgPro10_3004

2.7.2.1.5　生物学的分析法

血清中 IgG 濃度は、各試験の中央検査機関において免疫比濁法により分析した（2.7.1.1.3）。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ZLB03_002CR 試験（海外第 3 相試験）

2.7.2.2.1.1　試験デザイン

002 試験は、PID 被験者を対象とし、米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス案［FDA, 2005］に従い、ヒストリカルデータと比較する本剤の前向き、非盲検、多施設共同、単群、第 3 相試験である。本試験の目的は、PID 被験者に 3 週又は 4 週間隔で投与した本剤の有効性及び安全性を評価することである。X 連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）又は分類不能型免疫不全症（CVID）と診断され、試験開始前 6 ヵ月以上安定した静注用人免疫グロブリン（IVIG）補充療法を受けていた 3～70 歳の 80 例に本剤（IgG として 200～800 mg/kg）を静脈内に 3 週又は 4 週間隔で 12 ヵ月間投与した。用量及び投与間隔は、本試験前と同じ用量及び投与間隔とし、試験期間中は変更しないこととした。

本試験では、PID 被験者に IVIG として投与した本剤の薬物動態特性は、十分な濃度－時間データを有する 25 例の部分集団で検討した。全ての被験者（intent-to-treat [ITT] population）で IgG の血清中トラフ値を測定した。さらに、12 歳以上で薬物動態試験への参加に同意した 25 例の部分集団（PK population）で IgG の薬物動態を測定し、特定の特異的 IgG 及び IgG サブクラスの血清中濃度を測定した。本部分集団の被験者の薬物動態用検体は、3 週間隔投与の被験者では 7 回目、4 週間隔投与の被験者では 5 回目の本剤投与後に採取した。

本試験デザインの詳細を 2.7.6.1 に記載する。

2.7.2.2.1.2　薬物動態の結果

IgG の薬物動態評価には 25 例（3 週間隔投与：3 例、4 週間隔投与：22 例）から得たデータを用いた。さらに、IgG サブクラス及び特定の特異的 IgG 抗体（抗破傷風、抗インフルエンザ菌 b 型、抗肺炎レンサ球菌及び抗サイトメガロウイルス［CMV］）を測定した。

2.7.2.2.1.2.1　被験者背景

薬物動態解析に含めた被験者の特性を表 2.7.2-2 に要約する。

表 2.7.2-2 被験者背景（002 試験、PK population）

	Number (%) of subjects					
	3-week N = 3		4-week N = 22		Total N = 25	
Gender						
Female	3	(100.0)	11	(50.0)	14	(56.0)
Male	-		11	(50.0)	11	(44.0)
Age class, years						
12 to < 16	-		6	(27.3)	6	(24.0)
16 to < 65	3	(100.0)	13	(59.1)	16	(64.0)
≥ 65	-		3	(13.6)	3	(12.0)
Disease type						
CVID	3	(100.0)	17	(77.3)	20	(80.0)
XLA	-		5	(22.7)	5	(20.0)
Ethnic group						
Black/African American	-		2	(9.1)	2	(8.0)
Caucasian	3	(100.0)	16	(72.7)	19	(76.0)
Hispanic	-		4	(18.2)	4	(16.0)

CVID = common variable immunodeficiency; PK = pharmacokinetics; XLA = X-linked agammaglobulinemia
Source: ZLB03_002CR CSR Table XXVII

他の IVIG 製剤による前治療又は本剤の投与について、PK population と ITT population の間に大きな差は認められなかった。ITT population で本試験への組入れ前 6 ヵ月間に最も高頻度（被験者の 5%超）に用いられた IVIG 製剤が PK population でも用いられていた。3 週間隔投与の 3 例は 39～63 歳の白人であり、CVID と診断されていた。4 週間隔投与の 22 例は、大部分が 16～65 歳の白人であり、CVID と診断されていた。

2.7.2.2.1.2.2 本剤の投与

本剤用量の中央値（最小値、最大値）は 444.4（200、714.3）mg/kg であった。PK population の被験者の大部分は、400 mg/kg 以上 600 mg/kg 未満の用量グループであった（ZLB03_002CR CSR Table XXVIII）。PK population と ITT population の間に本剤用量の中央値及び平均値（いずれも 400～500 mg/kg）又は投与速度の中央値及び平均値の差は認められなかった。

2.7.2.2.1.2.3 血清中 IgG 濃度

試験開始前 6 ヵ月間の血清中 IgG トラフ値

血清中 IgG トラフ値のベースラインの解析では、本試験への組入れ前 6 ヵ月間の値及び本剤の初回投与前の値を対象とした。各被験者の値をまず集計して中央値を算出し、その後それらの中央値を解析した。

本試験開始前 6 ヵ月間及び本剤の初回投与前の投与スケジュールごとの血清中 IgG トラフ値の中央値は ZLB03_002CR CSR Table XVII に要約する。

本試験開始前 6 ヵ月間及び本剤の初回投与前の本剤用量の中央値別の血清中 IgG トラフ値の中央値は ZLB03_002CR CSR Table XVIII に要約する。

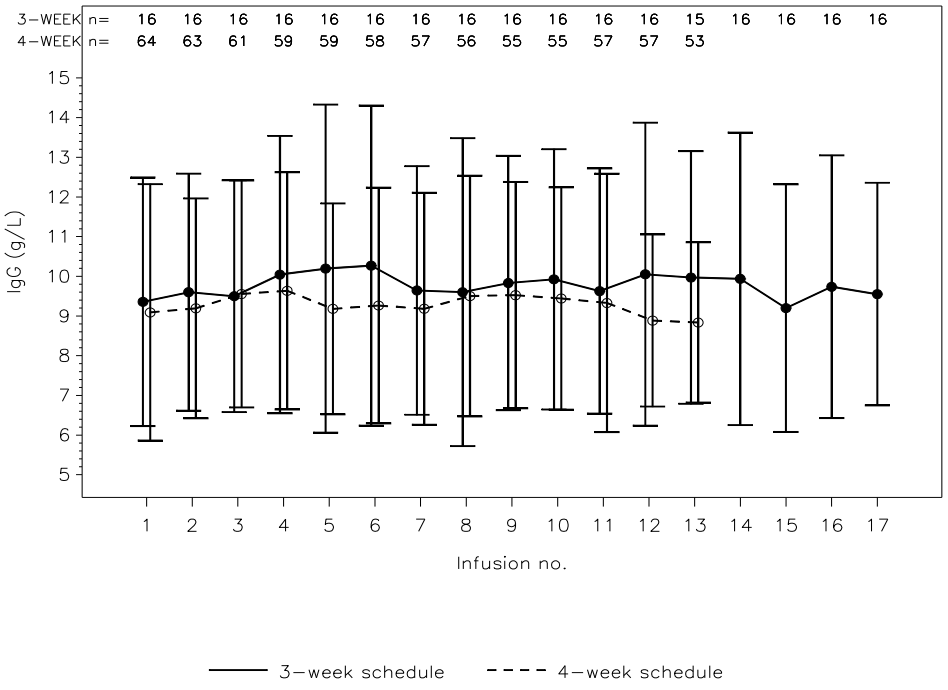
本試験開始前 6 ヵ月間では、個々の被験者の血清中 IgG トラフ値の中央値の最小値は 4.4 g/L であった。本剤の初回投与直前では、個々の被験者の血清中 IgG トラフ値の中央値の最小値は 3.7 g/L であった。全体では、本剤の初回投与前 6 ヵ月間に 10 例の血清中 IgG トラフ値が 5.0 g/L 未満であった。

試験期間中の血清中 IgG トラフ値

血清中 IgG 濃度のトラフ値を測定するため、各回の本剤投与前に全ての被験者の血液検体を採取した（ITT population）。初回投与の直前に測定したトラフ値を解析のベースライン値として用いた。

ITT population における本剤投与前の血清中 IgG トラフ値の平均値の推移を図 2.7.2-1 に投与スケジュール別に示す。

図 2.7.2-1　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG トラフ値の推移（平均値 ± SD）（002 試験、ITT population）



ITT = intent-to-treat
Note: Due to small sample size mean values for infusion 14 to 17 for the 4-weekly treatment schedule are not displayed.
Source: ZLB03_002CR CSR Figure II

血清中 IgG トラフ値は、3 週又は 4 週間隔投与のいずれにおいて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。全体として、血清中 IgG トラフ値の平均値及び中央値は同程度であり、試験前の血清中 IgG トラフ値と類似していた。血清中 IgG トラ

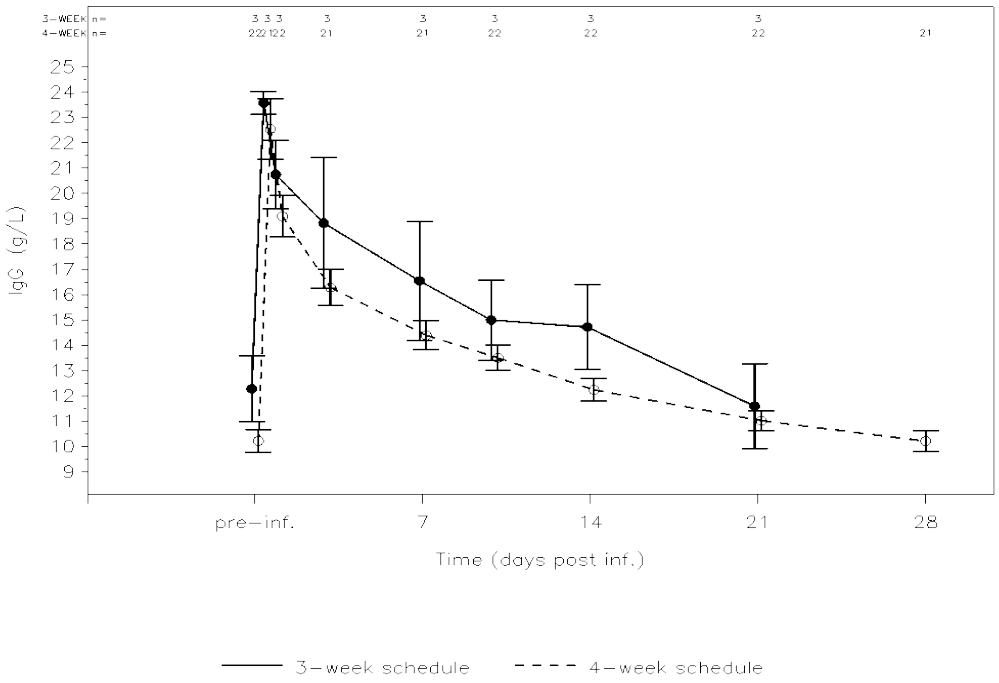
フ値の平均値は、3 週間隔投与では 9.20～10.27 g/L、4 週間隔投与では 8.84～9.64 g/L であった。

各被験者のトラフ値から被験者ごとの中央値を算出し、その中央値を解析した結果、全体の中央値（最小値、最大値）は 9.18（4.95、21.91）g/L であった（ZLB03_002CR CSR Table T73.1）。

血清中 IgG トラフ値の中央値の部分集団解析では、血清中 IgG トラフ値の中央値は女性よりも男性でわずかに低く（8.93 g/L vs. 9.63 g/L）、CVID 被験者よりも XLA 被験者でわずかに低かった（8.11 g/L vs. 9.47 g/L）。また、血清中 IgG トラフ値の中央値は、欧州の実施医療機関の被験者よりも米国の実施医療機関の被験者で高く（9.72 g/L vs. 7.27 g/L）、これはおそらく米国の実施医療機関ではより高用量が投与されたことによるものと考えられた（ZLB03_002CR CSR Section 11.4.1.3）。

十分な薬物動態用検体が得られた被験者の血清中 IgG 濃度の平均値の推移を図 2.7.2-2 に投与スケジュール別に示す。

図 2.7.2-2　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG 濃度の推移（平均値± SEM）（002 試験、PK population）



SEM = standard error of the mean
Source: ZLB03_002CR CSR Figure III

2.7.2.2.1.2.4 血清中 IgG 薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーターの推定値の記述統計量を表 2.7.2-3 に示す。内因性 IgG 合成の寄与はわずかであると考え、モデル化しなかった。本試験では、薬物動態評価は 7 回目の投与（3 週間隔投与）又は 5 回目の投与（4 週間隔投与）の後実施する予定であったため、投与前の血清中 IgG トラフ値は、長期間の定期的投与のみの結果として定常状態の値を示すと考えられた。内因性 IgG の合成を考慮していないため、t_{max} を除き、以下に示すパラメーターの推定値にわずかなバイアスが生じた可能性があると考えられた。

血清中 IgG 濃度は中央値（平均値）で最大 23.4 g/L（23.0 g/L）まで増加した。これらの最大値には投与開始後 1.3～26.3 時間で到達した（t_{max} の中央値：2.3 時間、t_{max} の平均値：3.3 時間）。T_{max} の最大値 26.3 時間は被験者番号 13004 で認められた（当該被験者の投与後 5 分の時点で予定されていた測定は実施されなかった）。終末相 $t_{1/2}$ は 20.6～96.6 日、中央値（平均値）は 36.6 日（43.3 日）であった。対数線形台形法により算出した $AUC_{0\text{-last}}$ は、3 週間隔投与の 3 例で 285.8～400.1 日×g/L であった。4 週間隔投与（22 例）では、$AUC_{0\text{-last}}$ の中央値（平均値）は 366.7 日×g/L（363.9 日×g/L）であった。全体として、C_{max} 及び AUC は本剤用量の増量に伴い増加した。

表 2.7.2-3 本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG の薬物動態パラメーター推定値（002 試験、PK population）

Parameter	N	Median	Min, Max	Mean	SD
C_{max}, g/L	25	23.4	10.4, 34.6	23.0	5.2
T_{max}, hours post infusion	25	2.3	1.3, 26.3	3.3	4.8
Terminal $t_{1/2}$, days	25	36.6	20.6, 96.6	43.3	18.4
$AUC_{0\text{-last}}$, day×g/L					
3-weekly schedule	3	298.6	285.8, 400.1	328.2	62.6
4-weekly schedule	22	366.7	196.8, 443.4	363.9	59.5
CL, mL/day/kg					
3-weekly schedule	3	1.3	1.1, 1.4	1.3	0.1
4-weekly schedule	22	1.3	0.9, 2.1	1.3	0.3

$AUC_{0\text{-last}}$ = area under the concentration-time curve from time zero to the last sample; C_{max} = maximum serum concentration; CL = clearance; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = half life; T_{max} = time to maximal concentration
Source: ZLB03_002CR CSR Table XXX

症例数が少なく不均衡であったため、薬物動態の結果の性別、年齢層及び疾患種類別の部分集団解析は実施できなかった。

予想されたように、IgG プロファイル及び IgG サブクラスプロファイルは顕著なピーク値とトラフ値の対比により特徴付けられた。最終の薬物動態用検体採取来院時（投与スケジュールにより Day 21 又は Day 28）には、IgG 及び IgG サブクラスのいずれも、平均値及び中央値は概ね投与前の値と同等なレベルまで低下していた（ZLB03_002CR CSR Figure III～Figure XI）。

3 週間隔投与で PK population に含まれたのは 3 例のみであったため、2 つの投与スケジュールの比較から信頼できる結論を導くことはできなかった。

特異的 IgG（抗破傷風、抗インフルエンザ菌 b 型、抗肺炎レンサ球菌及び抗 CMV）についても同様の経過が認められた（ZLB03_002CR CSR Figure VIII～Figure XI）。

2.7.2.2.2　ZLB05_006CR 試験（海外第 3 相継続試験）

2.7.2.2.2.1　試験デザイン

006 試験は、PID 患者を対象とした本剤の非盲検、単群、前向き、多施設共同第 3 相継続試験である。

本試験には、「継続」被験者 45 例及び「新規」被験者 10 例の計 55 例を組み入れた。

「継続」被験者とは、XLA 又は CVID と診断され、本継続試験の開始前に 002 試験において本剤を用いた IVIG 補充療法を 3 週又は 4 週間隔で 12 ヵ月間受け、試験を完了した被験者であった。「新規」被験者とは、XLA 又は CVID と診断され、3 週又は 4 週間隔で 6 ヵ月以上他剤による安定した IVIG 療法（IgG として 200～800 mg/kg）を受けており、皮下注製剤を用いる ZLB04_009CR 試験に参加する意思があり、薬物動態試験への参加を求められた被験者であった。

試験に組み入れた 55 例（ITT population）を対象とした有効性及び安全性評価項目の検討に加え、13 例の部分集団（per protocol PK［PPK］population、「新規」被験者：9 例、「継続」被験者：4 例）において本剤の薬物動態パラメーターを測定した。

薬物動態評価項目は 002 試験と同じ、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 濃度と定義した。

試験デザインの詳細を 2.7.6.2 に記載する。

2.7.2.2.2.2　薬物動態

PPK population の被験者背景

薬物動態解析に含めた 13 例の被験者背景を表 2.7.2-4 に要約する。被験者のうち 7 例（53.8%）が女性、6 例（46.2%）が男性であった。全体では、1 例（7.7%）が 3～12 歳未満、3 例（23.1%）が 12～16 歳未満、9 例（69.2%）が 16～65 歳未満の年齢層に含まれた。全ての被験者が CVID と診断されており、白人であった。

表 2.7.2-4　被験者背景（006 試験、PPK population）

Subgroup	No. (%) of subjects		
	3-weekly n = 5	4-weekly n = 8	Total N = 13
Gender			
Female	2 (40.0)	5 (62.5)	7 (53.8)
Male	3 (60.0)	3 (37.5)	6 (46.2)
Age class, years			
3 to <12	0	1 (12.5)	1 (7.7)
12 to <16	2 (40.0)	1 (12.5)	3 (23.1)
16 to <65	3 (60.0)	6 (75.0)	9 (69.2)
Disease type			
CVID	5 (100.0)	8 (100.0)	13 (100.0)
XLA	0	0	0
Ethnic group			
Black/African American	0	0	0
Caucasian	5 (100.0)	8 (100.0)	13 (100.0)
Hispanic	0	0	0

CVID = common variable immunodeficiency; PPK = per protocol PK; XLA = X-linked agammaglobulinemia
Source: ZLB05_006CR CSR Table 11.4.1.4.A

PPK population の 13 例への本剤の投与状況を表 2.7.2-5 に要約する。全体として、本剤用量の平均値（SD）は 617.8（153.2）mg/kg、中央値（最小値、最大値）は 676.9（342.7、793.4） mg/kg であった。

表 2.7.2-5　本剤の用量（006 試験、PPK population）

IgPro10 PK dose, mg/kg	Treatment schedule		
	3-weekly n = 5	4-weekly n = 8	Total N = 13
Mean (SD)	651.9 (128.9)	596.4 (171.4)	617.8 (153.2)
Median	707.1	643.5	676.9
(min, max)	(428.6, 738.6)	(342.7, 793.4)	(342.7, 793.4)

max = maximum; min = minimum; PPK = per protocol PK
Source: ZLB05_006CR CSR Table 11.4.1.4.B

試験期間中の血清中 IgG トラフ値

血清中 IgG 濃度のトラフ値を測定するため、各回の本剤投与前に全ての被験者から血液検体を採取した。本解析では、各被験者の値をまず集計して中央値を算出し、その後中央値を解析した結果、トラフ値の全体の中央値（最小値、最大値）は 9.75（5.72、18.01）g/L であった。

4 週間隔投与では、血清中 IgG トラフ値の平均値にベースラインからの意味のある経時的変化は認められなかった。一方、3 週間隔投与の被験者の 7 回目投与後の血清中 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 回目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。3 週間隔投与で連続して

9 回以上投与を受けた被験者の別の部分集団解析でも被験者のトラフ値が安定的に推移していたことが確認された（ZLB05_006CR CSR）。

試験期間を通して個々の血清中 IgG トラフ値の平均値は比較的安定していた。

予想されたように、IgG プロファイル及び IgG サブクラスプロファイルは、IgG_4 プロファイル（ピーク値とトラフ値の差はわずかであった）を除き、顕著なピーク値とトラフ値の対比により特徴付けられた。最後の薬物動態用検体採取来院時（投与スケジュールにより Day 21 又は Day 28）には、平均値及び中央値は概ね投与前の値と同等なレベルまで低下していた。本継続試験ではそれぞれの投与スケジュールの被験者数が少なかったため、2 つの投与スケジュールの比較から明確な結論を導くことはできなかった（ZLB05_006CR CSR Tables T180～T183）。

特異的 IgG（抗麻疹、抗 CMV、抗インフルエンザ菌 b 型、抗破傷風及び抗肺炎レンサ球菌）についても同様の経過が認められた（ZLB05_006CR CSR Tables T184～T188）。

投与前及び投与終了後 3～20 分時点での血清中 IgG 濃度及び血清中 IgG サブクラス濃度を表 2.7.2-6 に投与スケジュール別に要約する。投与スケジュール別のその他全ての時点での血清中 IgG 濃度及び IgG サブクラス濃度の平均値を Study ZLB05_006CR CSR Tables T179～T183 に示す。

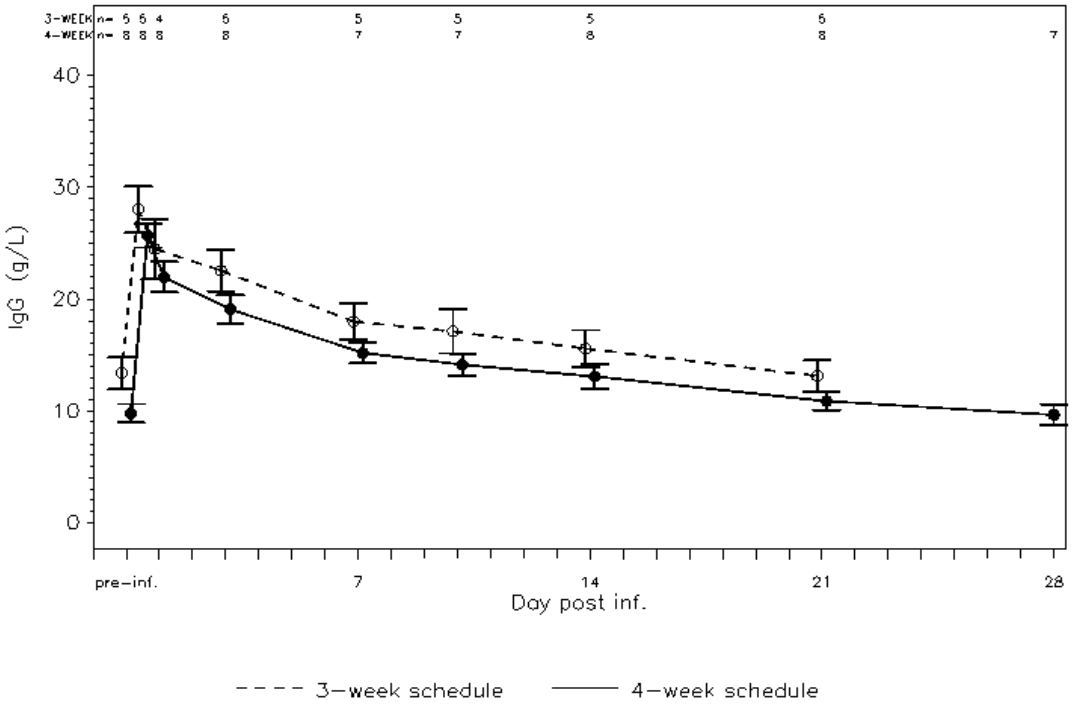
表 2.7.2-6　投与前及び投与終了後 3～20 分時点の血清中 IgG 濃度及び IgG サブクラス濃度（006 試験、PPK population）

	3-weekly schedule		4-weekly schedule	
	Pre-infusion N = 5	**3–20 minutes post infusion N = 5**	**Pre-infusion N = 8**	**3–20 minutes post infusion N = 8**
Total IgG, g/L				
Median	12.27	29.16	9.47	25.36
(min, max)	(10.36, 18.75)	(20.93, 32.94)	(7.30, 13.17)	(21.45, 30.42)
IgG_1, mg/dL				
Median	668.50	1707.60	573.15	1482.20
(min, max)	(610.30, 1066.20)	(1175.50, 2040.10)	(395.60, 850.90)	(1196.50, 2045.60)
IgG_2, mg/dL				
Median	488.40	892.00	346.75	743.75
(min, max)	(399.90, 703.70)	(639.30, 988.40)	(248.90, 757.50)	(535.10, 1275.90)
IgG_3, mg/dL				
Median	48.40	85.90	29.40	64.60
(min, max)	(16.50, 84.50)	(50.20, 141.40)	(12.10, 99.50)	(57.70, 143.20)
IgG_4, mg/dL				
Median	32.10	35.40	10.40	16.15
(min, max)	(5.40, 49.00)	(14.60, 51.60)	(1.90, 43.20)	(9.70, 44.70)

IgG = immunoglobulin G; max = maximum; min = minimum
Source: ZLB05_006CR CSR Table 11.4.1.4.C

薬物動態解析に含めた被験者の投与スケジュール別の血清中 IgG 濃度の平均値を図 2.7.2-3 に示す。

図 2.7.2-3　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG 濃度の推移（平均値± SEM）（006 試験、PPK population）



IgG = immunoglobulin G; PPK = per protocol pharmacokinetics; SEM = standard error of the mean
Source: ZLB05_006CR CSR Figure 11.4.1.4.A

投与前及び投与終了後 3～20 分時点の特異的 IgG 濃度（抗破傷風、抗インフルエンザ菌 b 型、抗肺炎レンサ球菌、抗 CMV 及び抗麻疹）の要約を ZLB05_006CR CSR Tables T184～T188 に示す。抗麻疹 IgG は、投与後 3～20 分時点ではなく投与後 24 時間時点でピーク値の平均値に達した。

薬物動態パラメーターの推定値の記述統計量を表 2.7.2-7 に要約する。内因性 IgG 合成の寄与はモデル化しなかった。本試験では、「新規」被験者の薬物動態評価は 4 回目の投与（3 週間隔投与）又は 3 回目の投与（4 週間隔投与）の後実施したため、投与前の血清中 IgG トラフ値は、006 試験で本剤を定期的に投与された結果としてのみの定常状態の値を示すと考えられた。内因性の合成を考慮していないため、t_{max} を除き、薬物動態パラメーターの推定値にわずかなバイアスが生じた可能性がある。

表 2.7.2-7 本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG の薬物動態パラメーター推定値（006 試験、PPK population）

Parameter	N	Median	Range	Mean	SD
C_{max}, g/L	13	26.3	20.9, 32.9	26.6	3.7
T_{max}	13	3.8	1.7, 4.3	3.4	0.9
Terminal $t_{1/2}$, days	13	31.1	14.6, 43.6	29.9	8.8
$AUC_{0\text{-last}}$, day×g/L					
(log-linear trapezoidal rule)					
3-weekly schedule	5	408.2	265.7, 465.0	377.4	77.0
4-weekly schedule	8	366.8	277.5, 517.6	383.1	86.1
CL, mL/day/kg					
(linear)					
3-weekly schedule	5	1.7	1.4, 2.1	1.8	0.3
4-weekly schedule	8	1.5	0.9, 2.1	1.5	0.4

$AUC_{0\text{-last}}$ = area under the concentration-time curve from time zero to the last sample; CL = clearance; C_{max} = maximum serum concentration; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = half life; T_{max} = time to maximal concentration
Note: All subjects have CVID.
Source: ZLB05_006CR CSR Table 11.4.1.4.D

2.7.2.2.3 IgPro10_3004 試験（国内試験）

2.7.2.2.3.1 試験デザイン

3004 試験は、日本人 PID 患者を対象とし、本剤の薬物動態及び安全性を検討する前向き、第 3 相、非盲検、単群試験である。被験者は、試験参加前の各自の IVIG 投与スケジュールに応じて 3 週又は 4 週間隔投与を本試験でも継続した。本剤の用量は、被験者が前治療の IVIG 製剤を試験前に定常状態で投与した最後の用量（200～600 mg/kg）と同量とした。

本試験では、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を経て本剤を静脈内投与後の IgG の薬物動態の特性を明らかにした。

本試験の主要評価項目は、用量及び体重で補正した $t_{1/2}$、C_{min}、C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$、CL 等の薬物動態パラメーターの点推定値及び 95%信頼区間（CI）であった。有効性の探索的な代替評価項目は、本剤の初回及び最終投与前の血清中 IgG トラフ値であった。

試験デザインの詳細を 2.7.6.3 に記載する。

2.7.2.2.3.2 薬物動態

本試験中に投与した本剤の用量は慎重にモニターされ安定しており、初回及び最終投与の用量の平均値（SD）はそれぞれ 274.44（118.94）mg/kg 及び 273.90（123.0）mg/kg であった。スクリーニング時の体重及び記録された試験前の IVIG 用量から試験前の IVIG 製剤の最終用量を算出し、その後ベースラインの血清中 IgG トラフ値を測定した。このベースラインの血清中 IgG トラフ値はやや高く 278.71 mg/kg であった（IgPro10_3004 CSR Listing 16.2.8.2 and Listing 16.2.4.5）。

本試験期間中の血清中 IgG トラフ値を表 2.7.2-8 に示す。本剤の初回投与前の血清中 IgG トラフ値の平均値（SD）は、3 週間隔投与で 10.900（2.0223）g/L、4 週間隔投与で 8.629（4.0177）g/L であった。

3 例を除く全ての被験者のベースラインの血清中 IgG トラフ値測定用血液検体を予定通り個々の被験者の 3 週又は 4 週間隔の投与サイクルの最終日に採取した。3 例のベースライン検体は、1～2 日早く（被験者番号 3920[redacted] 及び被験者番号 3920[redacted]）又は 7 日早く（被験者番号 3920[redacted]）、血清中 IgG 濃度がそれぞれの投与サイクルの終了時点よりも高かった可能性のある時点で採取した。このことが全被験者のベーストラフ値の平均値に及ぼす影響を定量化することはできないが、ごくわずかであると考えられる。

本剤の最終投与前の血清中 IgG トラフ値の平均値（SD）は、3 週間隔投与（2 例）で 10.045（2.5244）g/L、4 週間隔投与（8 例）で 7.956（3.7770）g/L であった。血清中 IgG トラフ値の変化量は、3 週間隔投与で−0.855（0.5020）g/L、4 週間隔投与で−0.295（0.4430）g/L であり、全ての被験者の差の平均値は−0.407（0.4862）g/L であった。この平均値の差はベースラインと最終トラフ値両方の 5%未満であり、IgG 分析における同時再現性のばらつきの範囲内である。

表 2.7.2-8 血清中 IgG トラフ値（3004 試験、Safety Analysis Set）

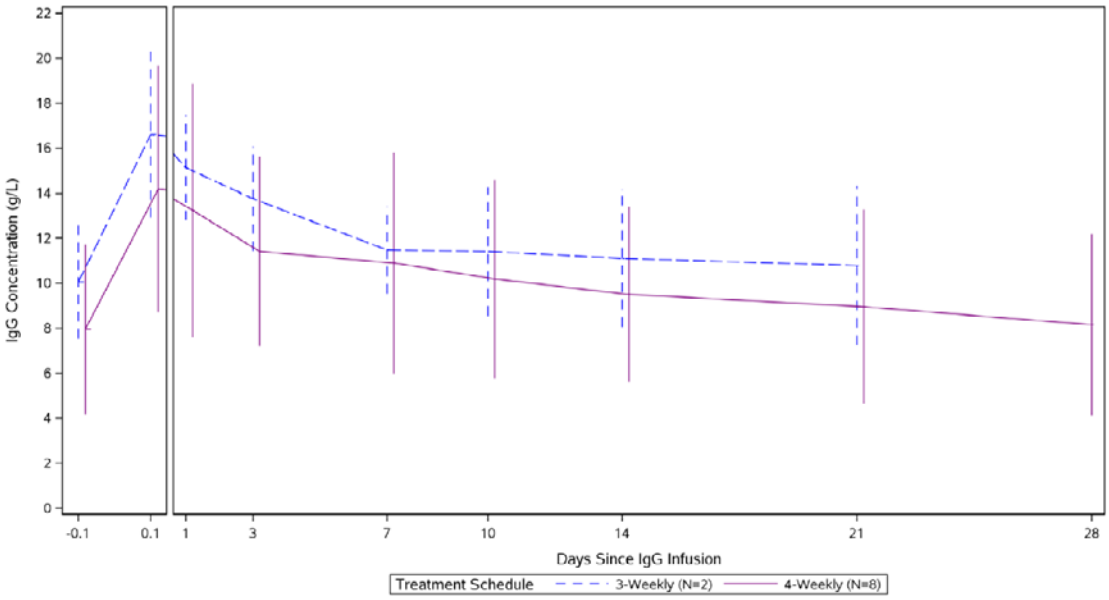
	IgPro10 3-Weekly Infusions (N = 2)	IgPro10 4-Weekly Infusions (N = 9)	IgPro10 Total (N = 11)
IgG Trough Level Before Initial IgPro10 Infusion (g/L)			
n	2	9	11
Mean (SD)	10.900 (2.0223)	8.629 (4.0177)	9.042 (3.7638)
Median	10.900	7.480	8.140
Minimum, Maximum	9.47, 12.33	5.09, 17.81	5.09, 17.81
IgG Trough Level Before Last IgPro10 Infusion (g/L)			
n	2	8	10
Mean (SD)	10.045 (2.5244)	7.956 (3.7770)	8.374 (3.5468)
Median	10.045	6.880	7.485
Minimum, Maximum	8.26, 11.83	5.37, 16.82	5.37, 16.82
Change in IgG Trough Level: Last Minus Initial IgPro10 Infusion (g/L)			
n	2	8	10
Mean (SD)	- 0.855 (0.5020)	- 0.295 (0.4430)	- 0.407 (0.4862)
Median	- 0.855	- 0.325	- 0.445
Minimum, Maximum	- 1.21, - 0.50	- 0.99, 0.48	- 1.21, 0.48

Source: IgPro10_3004 CSR Table 14.2.1

薬物動態用検体採取期間の 1 回の投与サイクル中に本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG 濃度に関するデータを表 2.7.2-9 に要約する。血清中 IgG 濃度は投与終了時点で最大値に達した（図 2.7.2-4）。薬物動態解析には全ての濃度を含めた。どの場合においても、

$t_{1/2}$ については信頼できる推定値を得ることはできなかった。具体的には、λ_z を推定する区間は、推定 $t_{1/2}$ の 2 分の 1 以下であった。そのため、ノンコンパートメント解析から得た推定 $t_{1/2}$ の解釈には注意を要する。

図 2.7.2-4　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG 濃度の推移（平均値± SD）（3004 試験、PK/PPK Analysis Set）



IgG = immunoglobulin G
Note: The first two time points (60 to 1 minutes prior and 3 to 20 minutes after infusion) are presented on a different scale. Profiles are shifted for ease of comparison.
Source: IgPro10_3004 CSR Figure 11-1

表 2.7.2-9　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の用量で補正した血清中 IgG の薬物動態パラメーター推定値（3004 試験、PK/PPK Analysis Set）

Parameter (unit)		IgPro10 3-Weekly Infusions (N = 2)	IgPro10 4-Weekly Infusions (N = 8)
C_{max} (g/L)	Mean (SD)	16.6 (NR)	14.2 (5.53)
C_{min} (g/L)	Mean (SD)	10.6 (NR)	8.53 (3.89)
T_{max} (h)	Median	1.19	1.14
	Min, Max	0.92, 1.47	0.62, 23.37
$AUC_{0\text{-}last}$ (g*h/L)	Mean (SD)	5971 (NR)	6591 (2633)
dAUC (g*h/L)[1]	Mean (SD)	0.409 (NR)	0.455 (0.190)
CL (mL/h)	Mean (SD)	2.53 (NR)	2.53 (0.995)

$AUC_{0\text{-}last}$ = area under the concentration-time curve from time zero to the last sample; CL = clearance; C_{max} = maximum serum concentration; dAUC = dose-adjusted $AUC_{0\text{-}last}$; max = maximum; min = minimum; NR = not reliable due to n = 2; PK = pharmacokinetics; PPK = per protocol PK
[1] AUC values dose-normalized on a per mg dose basis.
Source: IgPro10_3004 CSR Table 14.4.2

C_{max} の平均値は、3 週間隔投与（2 例）でわずかに高く、3 週間隔で 16.6 g/L、4 週間隔で 14.2 g/L であった。これらの値には、いずれの投与スケジュールでも投与開始後約 1 時間で到達した。$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値は、3 週間隔で 5,971 g•h/L、4 週間隔で 6,591 g•h/L であった。dAUC の平均値は、3 週間隔で 0.409 g•h/L/mg、4 週間隔で 0.455 g•h/L/mg であった。CL は、3 週又は 4 週間隔で同様であり、CL の平均値はいずれの投与スケジュールでも 2.53 mL/h であった。C_{min} の平均値は、3 週間隔で 10.6 g/L、4 週間隔で 8.53 g/L であった。

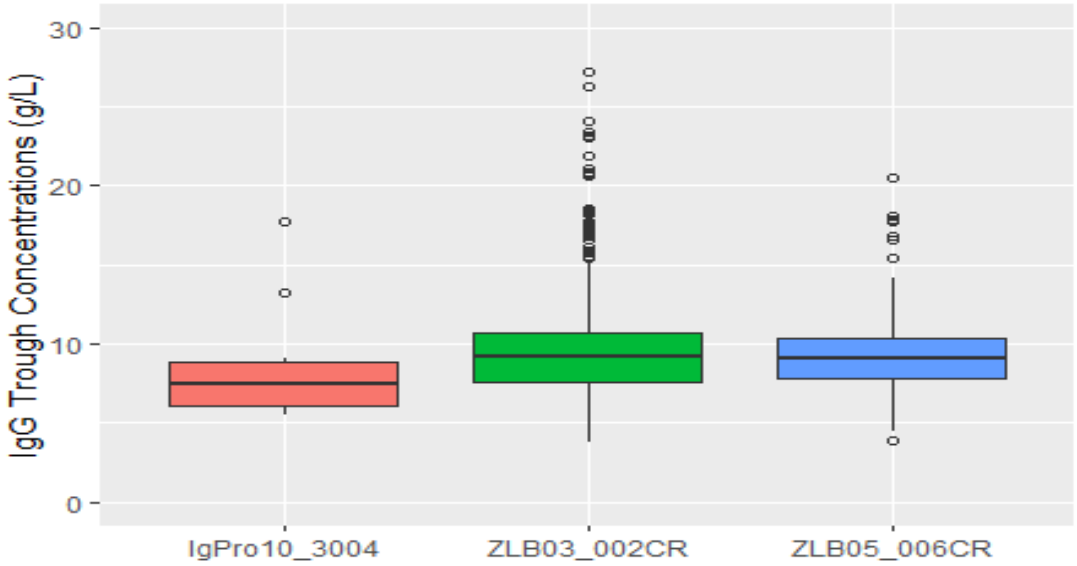
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

無作為化比較試験に基づく、感染予防に必要な血清中 IgG の最低濃度は確立していないが、この分野のほとんどの専門家は、全ての免疫不全患者に当てはまる単一の予防的血清中 IgG 閾値は存在せず、至適臨床反応に基づき、当初の IgG 補充療法における用量及びその後も個々の患者の目標トラフ値を更に調節する必要があろうとの見解で合意している（Ballow, 2013；Kerr, 2014；Bonilla, 2016）。

海外試験 2 試験（002 試験［ピボタル試験］及び 006 試験［継続試験］）では、血清中 IgG トラフ値の中央値（最小値、最大値）はそれぞれ 9.18（4.95、21.91）g/L 及び 9.75（5.72、18.01） g/L であった（被験者はこれらの試験に参加する前に IVIG の投与を受けていた）。これらの試験では、3 週又は 4 週間隔投与のいずれにおいても、概して血清中 IgG トラフ値の平均値にベースラインからの臨床的に意義のある推移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 トラフ値の中央値は、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）。日本人被験者では IgG サブクラス濃度及び特異的 IgG（抗破傷風、抗インフルエンザ菌 b 型、抗肺炎レンサ球菌、抗 CMV 及び抗麻疹）の解析は行わなかったが、血清中 IgG トラフ値が日本人被験者と外国人被験者で同等であったことを踏まえ、海外ピボタル試験の外国人被験者で認められた IgG サブクラス及び特異的 IgG の値は、日本人被験者でも同様となることが予想される（Mankarious 1988；Eijkhout 2001；Alyanakian 2003；Fokkink 2017）。

図 2.7.2-5　血清中 IgG トラフ値（002 試験、006 試験、3004 試験）



Source: Pharmacometric Report 2019 CSL-034 Appendix 8.20

IgG の薬物動態は、内因性 IgG の合成はわずかであると仮定し、定常状態下でノンコンパートメントモデルを用いて解析した。薬物動態パラメーターの定義及び推定法について表 2.7.2-10 に簡潔に記載する。

表 2.7.2-10　薬物動態パラメーターの定義及びパラメーター推定法

パラメーター	定義	推定法
$AUC_{0\text{-}t}$ 又は **$AUC_{0\text{-}last}$**	投与後 0 時間から定量可能な濃度 Ct が得られる最終時点（t）までの血清中 IgG 濃度 - 時間曲線下面積（3 週間隔投与：t = 21 日、4 週間隔投与：t = 28 日）	対数線形台形法
C_{min}	1 投与間隔内で認められた最低血清中濃度	測定値をそのまま使用
C_{max}	測定された最高血清中 IgG 濃度	測定値をそのまま使用
T_{max}	投与開始後測定された最高血清中 IgG 濃度到達時間	測定値をそのまま使用
$t_{1/2}$	見かけの半減期	ln(2)/λz で算出
CL 又は **CL_{tot}**	薬物の体内からのクリアランス	CL = 用量/$AUC_{0\text{-}last}$
C_{trough}	次回投与前に収集した血清中 IgG トラフ値	測定値をそのまま使用

λ_z = 消失相の傾き

海外試験 2 試験では、薬物動態パラメーターの推定は被験者の部分集団でのみ実施した。海外試験 2 試験及び国内試験 1 試験から推定した IgG 薬物動態パラメーターの要約を表 2.7.2-11 に示す。

表 2.7.2-11　薬物動態パラメーター推定値（002 試験、006 試験、3004 試験）

	Non-Japanese Population				Japanese Population		
	Study ZLB03_002 PK Population		Study ZLB05_006 PPK Population		Study IgPro10_3004 PK Analysis Set		
						Original Units	Converted Units
Parameter	**N**	**Mean (SD)**	**N**	**Mean ± SD**	**N**	**Mean (SD)**	**Mean (SD)**
C_{max}, g/L	25	23.0 (5.2)	13	26.6 (3.7)	10	14.7 (5.1)	NA
t_{max}, hours	25	2.3 (1.3, 26.3)	13	3.8 (1.7, 4.3)	10	1.14 (0.6, 23.3)	NA
t½, days	25	43.3 (18.4)	13	29.9 (8.8)		NR	NA
$AUC_{0\text{-}last}$, day×g/L					**$AUC_{0\text{-}last}$ (g*h/L)**		**$AUC_{0\text{-}last}$, day*g/L**
3-weekly schedule	3	328.2 (62.6)	5	377.4 (77.0)	2	5971 (NR)	248.8 (NR)
4-weekly schedule	22	363.9 (59.5)	8	383.1 (86.1)	8	6591 (2633)	274.6 (109.7)
CL, mL/day/kg					**CL mL/h**		**CL, mL/day/kg**
3-weekly schedule	3	1.3 (0.1)	5	1.8 (0.3)	2	2.5 (NR)	1.1 (NR)
4-weekly schedule	22	1.3 (0.3)	8	1.5 (0.4)	8	2.5(1.0)	1.0 (0.3)

$AUC_{0\text{-}last}$ = area under the concentration-time curve from time zero to the last sample; C_{max} = maximum serum concentration; CL = clearance; NA = not applicable; NR = Not Reportable; PK = pharmacokinetics; PPK = per protocol PK; $t_{1/2}$ = terminal half life; t_{max} = time to maximal concentration

Note: For Study IgPro10_3004, the units for CL and AUC were converted. For CL the units were changed from mL/hr to mL/day/kg by using the following conversion formula:

CL = [(Mean CL (ml/hr)*24)/Mean Body Weight]

For AUC the units were changed from g*h/L to day x g/L by using the following conversion formula

AUC = Mean AUC (g*h/L)/24

T_{max} is presented as median (min, max).

Source: ZLB03_002CR CSR, ZLB05_006CR CSR, IgPro10_3004 CSR

外国人被験者 38 例から得たデータを用いて薬物動態パラメーターを推定した。海外試験 2 試験間では C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値並びに t_{max} の中央値は同等であった。変動性を考慮すると、海外ピボタル試験（002 試験）の $t_{1/2}$ の平均値は継続試験（006 試験）と同等であると考えられる。

理想的には、頑健な終末相 $t_{1/2}$ の推定には、$t_{1/2}$ の 5 倍以上の期間にわたり血清中 IgG 濃度の評価を行わなければならず、これは（健康被験者の IgG の $t_{1/2}$ が 28 日間であることに基づき）血清中 IgG 検体を投与後約 100 日間にわたって収集することに相当する。本臨床概要に示した試験では、検体採取を長期間継続するためだけに免疫不全被験者の IVIG 投与を中止することは非倫理的であることからこれを実施しなかった。したがって、終末相 $t_{1/2}$ の推定値を確実に解釈することはできない。

一方で、日本人被験者の薬物動態パラメーター推定値の平均値は、外国人被験者で認められる薬物動態パラメーター推定値の平均値よりも低値となると考えられる。通常、外国人被験者と比較すると、日本人被験者では C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値は低く、t_{max} の中央値は短い。

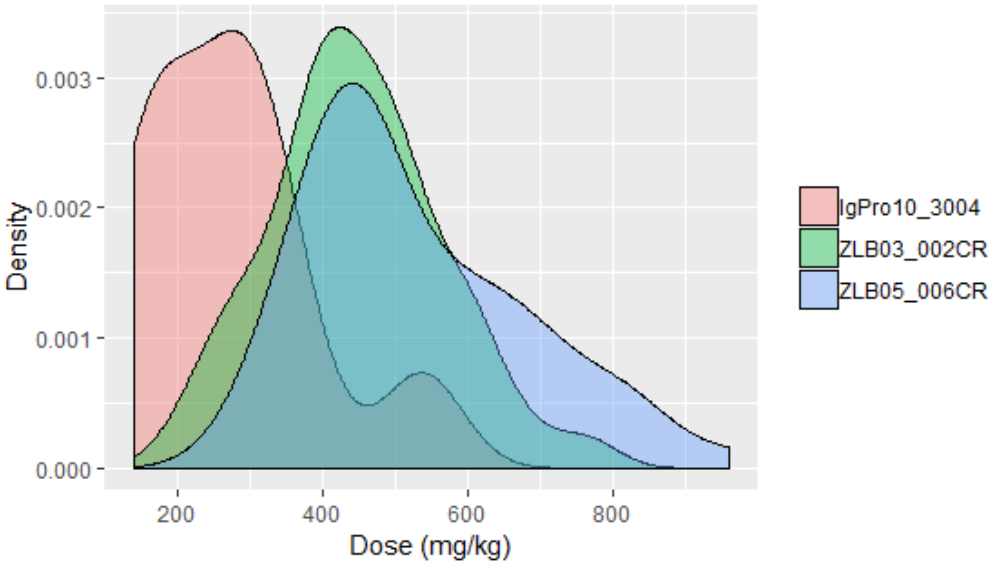
C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値の差は、投与された用量の差に起因する。国内 3004 試験の被験者は、ほとんどが外国人被験者よりも低用量で本剤を投与された（図 2.7.2-6）。このような差は、十分な薬物動態データが得られた被験者のみから得られたデータにおいても認められた（表 2.7.2-12）。外国人被験者に比べ、日本人被験者の用量の中央値はほぼ半量（50%）であった。このような用量差のため、日本人被験者と外国人被験者の用量補正した曝露量を比較することを目的として母集団薬物動態解析を実施した。国内 3004 試験並びに海外 002 試験及び 006 試験の血清中 IgG 濃度 - 時間プロファイルを解析し、3 週及び 4 週間隔両方の曝露量（$AUC_{0\text{-}last}$、C_{max} 及び C_{min}）を比較した。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。母集団薬物動態解析の詳細を 2.7.2.3.1 に記載する。

表 2.7.2-12　本剤の用量（002 試験、006 試験、3004 試験）

	Non-Japanese Population						**Japanese Population**		
	Study ZLB03_002 PK Population			**Study ZLB05_006 PPK Population**			**Study IgPro10_3004 PK Analysis Set**		
	3-week N = 3	**4-week N = 22**	**Total N = 25**	**3-week N = 5**	**4-week N = 8**	**Total N = 13**	**3-week N = 2**	**4-week N = 9**	**Total N = 11**
Median	401.8	451.3	444.4	707.1	643.5	676.9	268.9	297.3	297.3
min, max	401.5, 461.0	200.0, 714.3	200.0, 714.3	428.6, 738.6	342.7, 793.4	342.7, 793.4	240.2, 297.6	140.9, 551.0	140.9, 551.0

max = maximum; min = minimum; PK = pharmacokinetics; PPK = per protocol PK
Source: ZLB03_002CR CSR, ZLB05_006CR CSR, IgPro10_3004 CSR

図 2.7.2-6　国内外の試験で用いられた用量の分布（002 試験、006 試験、3004 試験）



Source: Pharmacometric Report 2019 CSL-034 Appendix 8.19

2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析

日本人 PID 被験者における 3 週又は 4 週間隔での本剤投与後の薬物動態の特性を明らかにするための併合データを用いた IgG の母集団薬物動態解析

3004 試験から得た血清中 IgG 濃度を日本人 PID 患者を対象とした IgPro20 の ZLB06_002CR 試験及び ZLB07_001CR 試験並びに外国人患者を対象とした本剤の 002 試験及び 006 試験及び IgPro20 の ZLB04_009 試験、ZLB06_001 試験及び IgPro20_4005 試験から得たヒストリカルデータと併合した（Pharmacometric Report 2019 CSL-034）。

時間に対する血清中 IgG 濃度データを母集団解析法（Non-Linear Mixed-Effects Modeling software［NONMEM］version 7.3、[redacted]、米国、[redacted]）を用いてモデル化し、母集団薬物動態パラメーター（平均値及び被験者間変動）を推定し、IgG に影響を及ぼす可能性のある共変量（内因性及び外因性因子）を特定した。本解析におけるモデル構造は過去に使用したモデル、すなわち、4 g/L の固定内因性 IgG 濃度を用いた 2-コンパートメントモデルと一致している。

4 試験（002 試験、ZLB04_009CR 試験、006 試験及び ZLB06_001CR 試験）から得た本剤及び IgPro20 データの過去の薬物動態モデリングは Pharmacometrics Report 2012-2 に記載している。皮下投与部位からの一次吸収及び一次消失の 2-コンパートメント薬物動態モデルによりこのデータが十分に説明された。加えて、CL 及び V2 の予測因子として体重が特定された。解析に含めた全ての被験者に IgG による治療歴があり、ほとんどの試験で投与前の IgG 濃度に関するデータが得られなかったため、内因性 IgG 濃度が CL 及びバイオアベイラビリティに及ぼす影響に関する広範な感度解析を実施した（Pharmacometrics Report 2012-2）。内因性 IgG 濃度の 4.0 g/L への固定は、IgG 治療歴のない被験者を対象とした試験（ZLB06_005 試験：内因性 IgG 濃度の平均値［SD］が 3.8［0.8］g/L であることが示された）により更に支持された。また、IgPro20_4005 試験では、PID 被験者 24 例の内因性 IgG 濃度の平均値（SD）は 5.05（3.34）g/L、中央値は 4.50 g/L であった。以上のことから、本解析では内因性 IgG を 4.0 g/L に固定した。

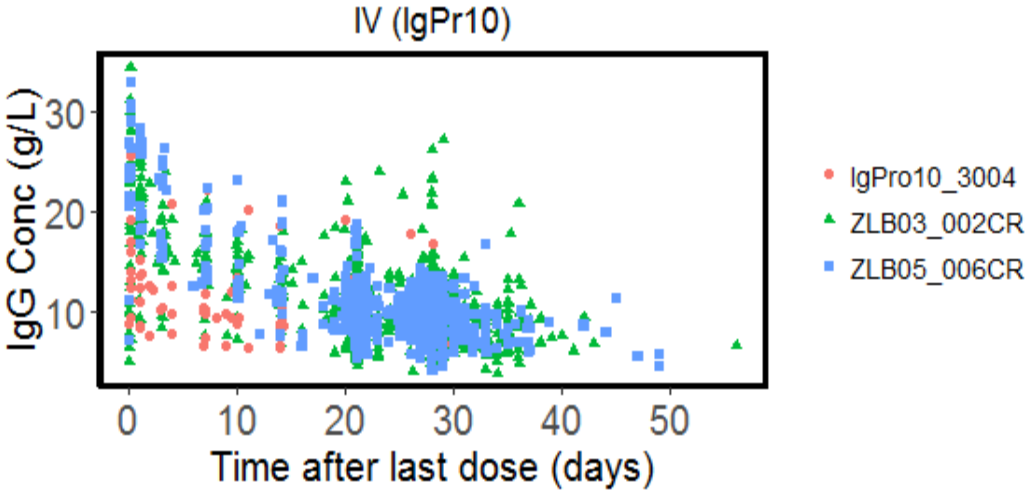
過去の全ての解析には構造ベースの共変量として CL 及び V2 に対する体重を含めた。本解析では、体重を更に分析し、その他のパラメーターではなく体重が真に CL 及び V2 に対する重要な共変量であることを検証した。本解析の目的は関連する全ての共変量の影響、特に解析に国内 3 試験（3004 試験、ZLB06_002CR 試験及び ZLB07_001CR 試験）を加えることで明らかになる可能性のある民族差を評価することであったため、民族性（日本人 vs.外国人）を分析し、それが重要な共変量であるかどうかを評価した。さらに、本解析では性別、年齢等の共変量を分析した。

現在の解析データセットには 8 試験の個別の（2 試験以上に参加した被験者は 1 度のみ集計した）被験者 202 例を含めた。全ての検体の血清中 IgG 濃度は定量可能であった。当初のデータセットには 4,537 検体の血清中 IgG 濃度を含めた。外国人集団の 53 例が 2 試験以上（002

試験、006 試験及び／又は ZLB04_009CR 試験）、日本人集団の 22 例が 2 試験（ZLB06_002CR 試験及び ZLB07_001CR 試験）に参加した。データセット（202 例）の個別の被験者数は、個々の試験の被験者の総数（303 例）よりも少なかった。したがって、最終解析データセットには 4,502 検体の血清中 IgG 濃度を含めた。データの取扱いに関する詳細は Pharmacometrics Report 2012-2 に示す。

002 試験、006 試験及び 3004 試験の最終投与後の血清中 IgG 濃度 - 時間プロファイル（用量未補正）を図 2.7.2-7 に示す。

図 2.7.2-7　日本人被験者及び外国人被験者における最終投与後の血清中 IgG 濃度 - 時間プロファイル（002 試験、006 試験、3004 試験）



IgG = immunoglobulin G; IV = intravenous
Source: Pharmacometric Report 2019 CSL-034 Figure 4

日本人被験者を含めた最終モデルは外国人被験者に基づき作成した過去のモデル（体重を CL 及び V2 に対する共変量とし、年齢は共変量としない 2-コンパートメントモデル）と同じものとなった。最終モデルでは最小化に成功した。日本人被験者を含めた最終モデルは、モデル評価（適合度、prediction-corrected visual predictive check、外部検証及びシミュレーション）の肯定的な結果及び過去のモデルとの一貫性に基づき確認された。ブートストラップを実施し、パラメーター推定値（ブートストラップ法による最小化の成功率：38%）の精度を評価した。過去に作成したモデルに基づき日本人被験者を含めた現解析はモデル動作の一貫性のエビデンスとなっている（表 2.7.2-13）。

表 2.7.2-13　最終母集団薬物動態モデルのパラメーター推定値

	Estimates from current analysis			
	Point mean	Shrinkage	Bootstrap mean	Bootstrap 95% CI
F1	0.668	43.8	0.674	(0.627, 0.727)
CL [L/day]	0.139	11.5	0.139	(0.130, 0.149)
V2 [L]	4.01	28.0	4.01	(3.33, 4.79)
Q [L/day]	0.300	62.8	0.315	(0.244, 0.407)
V3 [L]	3.51	27.9	3.23	(2.23, 3.96)
Ka [g/day]	0.506	61.7	0.481	(0.329, 0.627)
BW effect on CL	0.881	-	0.884	(0.741, 1.025)
BW effect on V2	0.501	-	0.434	(0.113, 0.658)
Endogenous IgG [g/L]	4.0	-	FIXED	-
Inter-individual				
ω^2F1	0.056	43.0	0.057	(0.034, 0.084)
ω^2CL	0.122	13.8	0.124	(0.094, 0.167)
ω^2V2	0.614	26.9	0.607	(0.327, 0.901)
ω^2Q	0.258	59.5	0.257	(0.068, 0.393)
ω^2V3	2.45	30.0	2.40	(1.32, 3.59)
ω^2Ka	0.995	59.6	0.884	(0.220, 1.562)
Residual Variability				
σ^2prop	0.00662	5.8	0.00657	(0.00558, 0.00783)
$\sigma^2 add$	0	-	FIXED	-
σ^2prop	0.00445	5.6	0.00432	(0.00251, 0.00574)
$\sigma^2 add$	0.124	5.6	0.127	(0.0198, 0.232)

95%CI = 95% confidence interval (N=500); BW = body weight; CL = clearance; F1 = bioavailability; Ka = absorption rate constant; Q = intercompartmental clearance; V2 = volume of central compartment; V3 = volume of peripheral compartment; ω^2= variance of random effect; σ^2prop = proportional component of the residual error model; σ^2add = additive component of the residual error model.
Note: The reference population body weight for PK parameter is 66 kg subject.
Source: Pharmacometric Report 2019 CSL-034 Table 4

<u>3 週又は 4 週間隔での本剤の静脈内投与後の IgG 曝露量（シミュレーション値）及び 3004 試験における日本人被験者の薬物動態データとの比較</u>

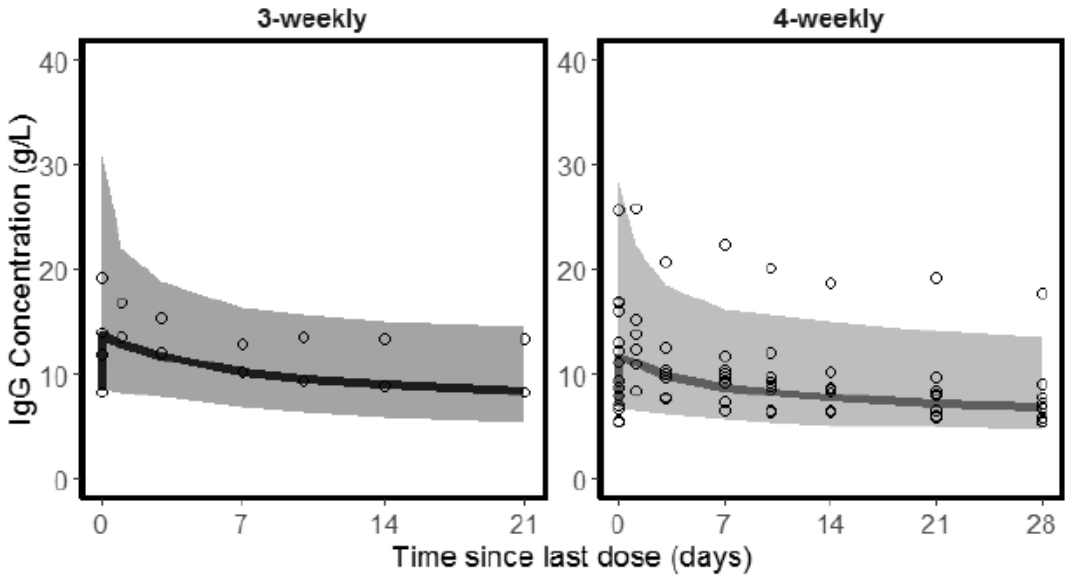
更新した母集団薬物動態モデルを用いて日本人被験者（3004 試験）及び外国人被験者（002 試験及び 006 試験）の血清中薬物動態プロファイルをシミュレーションした。相当する試験の投与スケジュール及び用量を用い、3 週又は 4 週間隔で本剤を静脈内投与後の日本人集団と外国人集団における薬物動態プロファイルを更に比較した。計 300 試験（同じ被験者背景、投与

法及び実際の試験と同様のその他のパラメーター）をシミュレーションし、3 週又は 4 週間隔投与について定常状態での血清中 IgG 濃度 - 時間プロファイルを比較した。

過去の母集団薬物動態モデルの性能を評価するため、シミュレーションのアウトプットを用い、3004 試験から実際に得られた血清中 IgG 濃度データと比較して図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9 のグラフィック評価を実施した。

図 2.7.2-8 に静脈内投与後の血清中 IgG 濃度 - 時間プロファイル（シミュレーション値）（IgPro20 Population Pharmacokinetic Analysis Report 2017 CSL_027 で報告したモデルを用いて作成）を白丸（○）として重ねた 3004 試験の血清中 IgG 濃度（用量補正していない実測値）と共に示す。1 例（被験者番号 [redacted]）の薬物動態プロファイルは、予測区間外であると考えられた。これは、3004 試験において、当該被験者が用量の平均値（範囲）である 274（142～538） mg/kg よりもかなり高用量（538 mg/kg）の投与を受けたことによる。

図 2.7.2-8　本剤の静脈内投与後の血清中 IgG 濃度 - 時間プロファイル（シミュレーション値及び実測値［3004 試験］）（用量未補正）

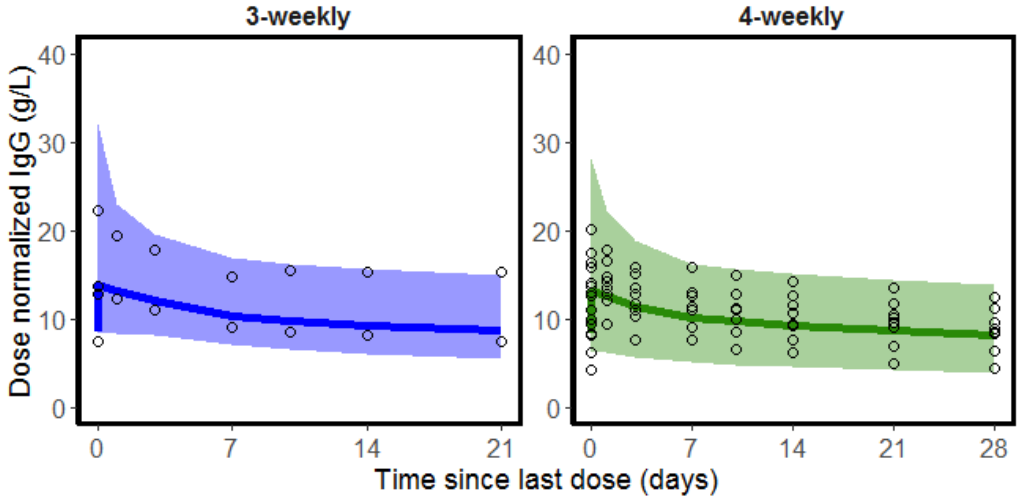


IgG = immunoglobulin G
Note: The black open circles represent the observations in study IgPro10_3004, the shaded areas represents the 95% prediction interval of the simulated PK profiles, and the solid lines represent the median of the simulated PK profiles. Doses were not normalized to average dose in Study IgPro10_3004.
Source:　Pharmacometric Report 2019 CSL-034 Figure 14

個々の被験者の用量を 274 mg/kg に補正後、3004 試験の血清中 IgG 濃度（実測値）は母集団モデルを用いて得られたシミュレーション値（図 2.7.2-9）の 95% CI の範囲内となった。このことは、日本人集団のデータを含まない過去のモデル（IgPro20 Population Pharmacokinetic Analysis Report 2017 CSL_027）で 3004 試験の実測値を十分に予測できることを示しており、

更に日本人集団における本剤の薬物動態特性は外国人集団における薬物動態特性と同様であることを示している。

図 2.7.2-9　本剤の静脈内投与後の血清中 IgG 濃度 - 時間プロファイル（シミュレーション値及び実測値［3004 試験］）（用量補正後）

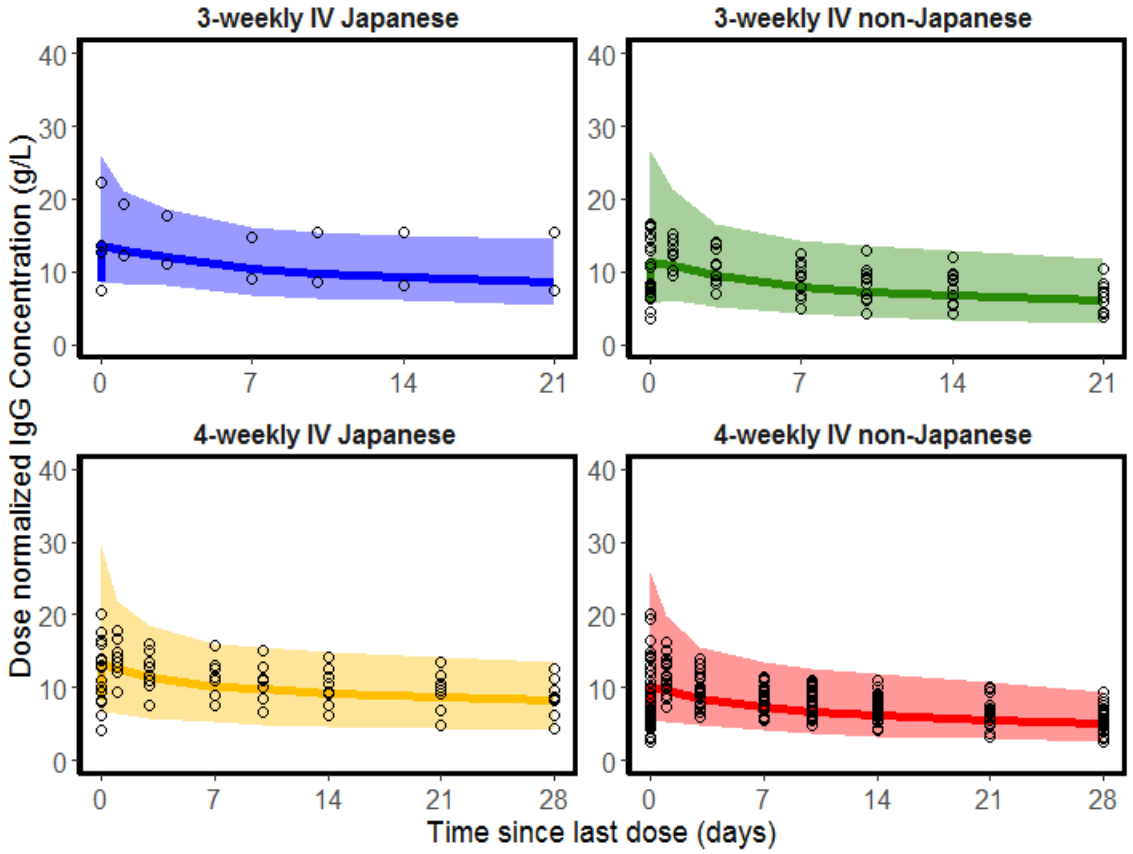


IgG = immunoglobulin G
Note: The black open circles represent the observations in study IgPro10_3004, the shaded areas represents the 95% prediction interval of the simulated PK profiles, and the solid lines represent the median of the simulated PK profiles. Doses were normalized to average dose in Study IgPro10_3004.
Source: Pharmacometric Report 2019 CSL-034 Figure 15

<u>日本人集団と外国人集団の薬物動態プロファイルのシミュレーションの比較</u>

日本人集団と外国人集団の IgG 薬物動態プロファイルを直接比較することを目的として、国内試験（3004 試験）及び海外試験（002 試験及び 006 試験）から得た被験者背景及び投与法に関する情報を用い、現在のモデルで仮想の 300 試験をシミュレーションした。個々の被験者の血清中濃度を 3004 試験で投与された用量の平均値（274 mg/kg）まで用量補正した。日本人集団と外国人集団の血清中 IgG 濃度 - 時間プロファイルは類似していた（図 2.7.2-10）。本剤の試験では日本人集団と外国人集団の体重は同様であったことから、曝露メトリクスを直接比較した。日本人集団の被験者数は少なかったものの、$AUC_{0\text{-last}}$、C_{min} 及び C_{max} は日本人集団と外国人集団で類似していた（薬物動態パラメーターである C_{max}、C_{min} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の 90% CI は重なっていた）（表 2.7.2-14）。薬物動態パラメーターのシミュレーション値と実測値にはかなりの一致が認められ、現在のモデルにより日本人被験者の補正後 IgG 薬物動態プロファイルが正確に予測できたことが更に確認された。

図 2.7.2-10　日本人集団と外国人集団における血清中 IgG 濃度 - 時間プロファイル（シミュレーション値及び実測値［002 試験、006 試験、3004 試験］）（用量補正後）



IgG = immunoglobulin G; IV = intravenous
Note: The black open circles represent the observations, the shaded areas represent the 95% prediction interval of the simulated PK profiles, and the solid lines represents the median of the simulated PK profiles. Doses were normalized to average dose in Study IgPro10_3004.
Source: Pharmacometric Report 2019 CSL-034 Figure 16

表 2.7.2-14　日本人集団と外国人集団の血清中 IgG 濃度 - 時間プロファイル（シミュレーション値及び実測値［002 試験、006 試験、3004 試験］）（用量補正後）における薬物動態パラメーターの要約

		Simulation (Final model)		Observations	
		Japanese	Non-Japanese	Japanese	Non-Japanese
3-weekly IV dosing	$AUC_{0\text{-}last}$ [a] (g*day/L))	212 (155,311)	162 (97,264)	262 (189,335)	193 (101,263)
	C_{max} (g/L)	13.6 (9.0,22.8)	11.4 (6.3,23.2)	17.5 (12.7,22.2)	14.8 (7.8,16.5)
	C_{min}[b] (g/L)	8.7 (5.8,13.3)	5.8 (3.0,10.4)	10.6 (7.5,13.7)	6.5 (3.6,10.3)
4-weekly IV dosing	$AUC_{0\text{-}last}$ [a] (g*day/L))	273 (153,398)	195 (122,461)	302 (175,410)	229 (132,417)
	C_{max} (g/L)	13.3 (7.4,24.4)	10.4 (5.9,21.9)	15.0 (10.0,20.1)	12.9 (8.8,19.5)
	C_{min}[b] (g/L)	8.2 (4.5,12.7)	5.1 (2.9,9.0)	8.3 (4.2,12.5)	5.5 (3.0,8.6)

$AUC_{0\text{-}last}$ = area under the concentration-time curve from time zero to the last sample; C_{max} = maximum serum concentration; C_{min} = minimum serum concentration; IgG = immunoglobulin G; IV = intravenous

[a] For the comparison of the simulated to observed 3-weekly dosing, $AUC_{0\text{-}last}$ is from time 0 to 21 days. For the comparison on simulated to observed data for 4-weekly dosing, $AUC_{0\text{-}last}$ is from time 0 to 28 days.

[b] C_{min} is assessed on day 21 for 3-weekly dosing and day 28 for 4-weekly dosing.

Note: Data are presented as median (90% CI), with doses normalized to average dose in Study IgPro10_3004

Source: Pharmacometric Report 2019 CSL-034 Table 6

2.7.2.3.2　内因性及び外因性因子を評価する試験

本剤の有効成分は IgG である。人血漿に由来し、血漿の内因性成分のように作用する。本剤投与後の血清中 IgG の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある内因性因子を評価する試験は実施していない。外因性因子は検討していない。

母集団薬物動態解析を用いて本剤投与後血清中 IgG の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある内因性因子（体重、年齢、性別）を検討した。結果を以下に要約する。

これらの共変量は、投与法の枠を超えた併合データを用い、非線形混合効果モデルで検定した。用量補正した本剤投与後の血清中 IgG の薬物動態には日本人被験者と外国人被験者に臨床的に重要な差異が認められなかったため、その他の共変量（体重、年齢、民族及び性別）の影響については、日本人被験者と外国人被験者で別々には検定しなかった。

2.7.2.3.2.1　薬物相互作用

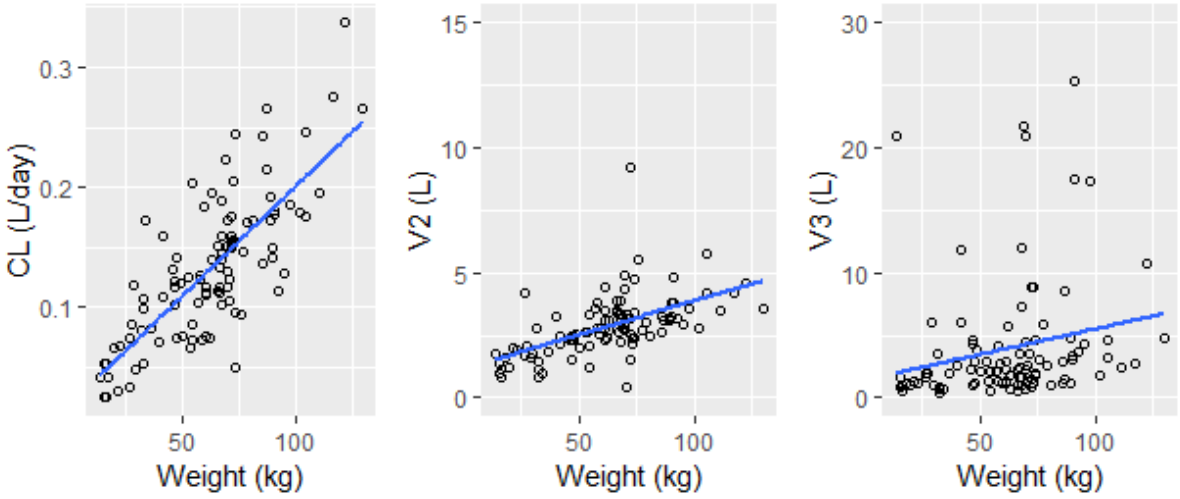
薬物相互作用試験は実施していない。

2.7.2.3.2.2　体重の影響

母集団薬物動態解析のための併合データセットには個別の被験者 202 例を含めた。体重の中央値（最小値、最大値）は 58.7（13、135）kg であった。

本モデルにおいては、体重が CL 及び V2 両方に対する重要な共変量であり、体重の上昇に伴い CL 及び V2 も有意に上昇した。本解析においては、日本人被験者データを加えた後、更に体重の検定を行い、体重がなお Q のようなその他のパラメーターではなく CL 及び V2 に対する有意な共変量であるかを検証した。体重と血清中 IgG の CL、V2 又は V3 の関連性を図 2.7.2-11 に示す。体重は IgG の CL 及び V2 の重要な予測因子であった（Pharmacometric Report 2019 CSL-034 Section 4.4.1）。CL に対する体重の指数の平均値は 0.881、V2 に対する体重の指数の平均値は 0.501 となると推定された（Pharmacometric Report 2019 CSL-034 Table 4）。

図 2.7.2-11　最終モデルに対する共変量効果の要約：PID 被験者における体重と血清中 IgG のクリアランス及び分布容積の比較



CL = clearance; IgG = immunoglobulin G; PID = pulmonary immunodeficiency; V2 = volume of central compartment; V3 = volume of peripheral compartment

Note: Blue line shows the linear regression of weight on each PK parameters with weight (kg). Studies included all IgPro10 Studies (ZLB03_002CR, ZLB05_006CR, and IgPro10_3004)

Source: Pharmacometric Report 2019 CSL-034 Figure 6

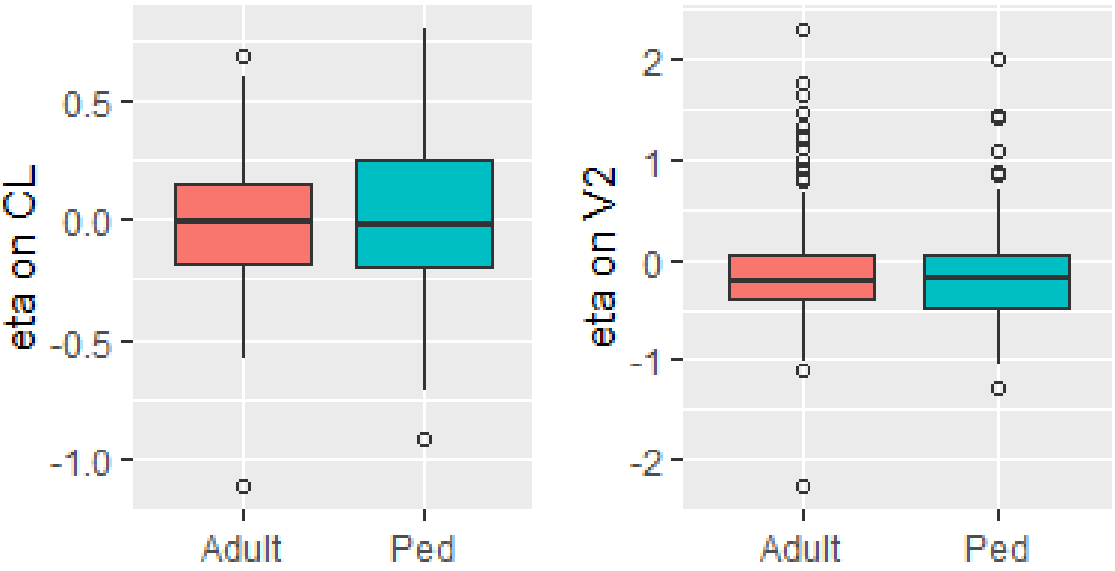
2.7.2.3.2.3　年齢の影響

母集団薬物動態解析のための併合データセットには個別の被験者 202 例を含めた。年齢の中央値（最小値、最大値）は 21（3、81）歳であった。202 例中 86 例（42.6%）は小児（18 歳未満）であった。各薬物動態パラメーターに対する個体間変動性と年齢の線形回帰分析では、η（F1、CL、V2、V3、Ka）と年齢に相関は認められなかった。CL 及び V2 は成人と小児で類

似していた。F1、V3、Q 及び Ka 等その他の薬物動態パラメーターも成人と小児で類似していた。

CL に対する共変量としての年齢は、目的関数値（OFV）を有意に 53.117 低下させることが明らかになった。V2、V3、Q 又は Ka に対する共変量として年齢を組み入れても、OFV が有意に低下することはなかった。共変量としての年齢による OFV の低下は、個別のあてはめによる偏りであった可能性がある。パラメーター推定値により、共変量として年齢を用いたモデルでは CL に対する個体間変動性は低下せず、代わりに CL に対する個体間変動性が 36%から 40.4%まで上昇することが示され、年齢が有効な共変量ではないことが示唆された。更に、本モデルに共変量として年齢を加えた場合に、CL に対する η と年齢に顕著な傾向が認められた。体重と年齢は相関していることから、CL に対する年齢の見かけの有意性は交絡因子としての体重に起因すると考えられた（2.7.2.3.2.2）。したがって、連続共変量としての年齢は CL に対する有意な共変量とは考えられず、最終モデルには含めなかった。年齢と血清中 IgG の CL、V2 又は V3 の関連性を図 2.7.2-12 に示す。

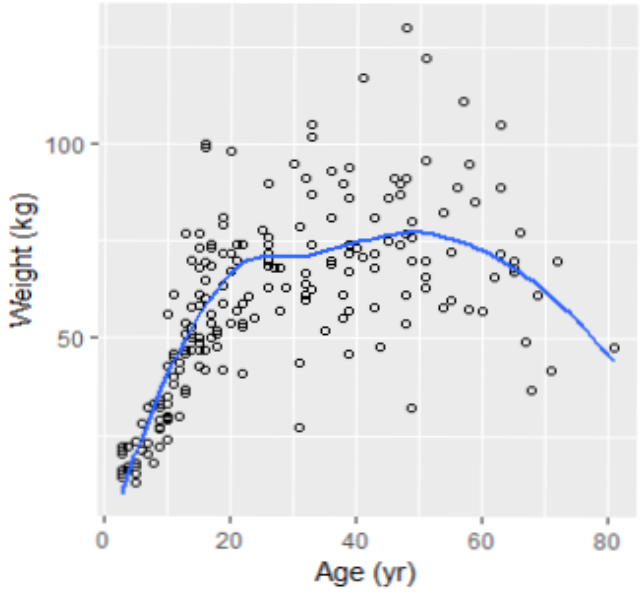
図 2.7.2-12　共変量効果の要約：PID 被験者における年齢と血清中 IgG の CL 及び分布容積の比較



CL = clearance; IgG = immunoglobulin G; ped = pediatric; PID = primary immunodeficiency;
V2 = volume of central compartment
Note: Blue line shows the linear regression of weight on each PK parameters with age (years). Studies included all IgPro10 Studies (ZLB03_002CR, ZLB05_006CR, and IgPro10_3004)
Source: Pharmacometric Report 2019 CSL-034 Figure 11

個別の被験者 202 例の年齢及び体重の相関を図 2.7.2-13 に示す。年齢及び体重は有意に相関していた（Pharmacometric Report 2019 CSL-034）。

図 2.7.2-13　被験者の年齢（歳）及び体重（kg）の相関（Population PK dataset）

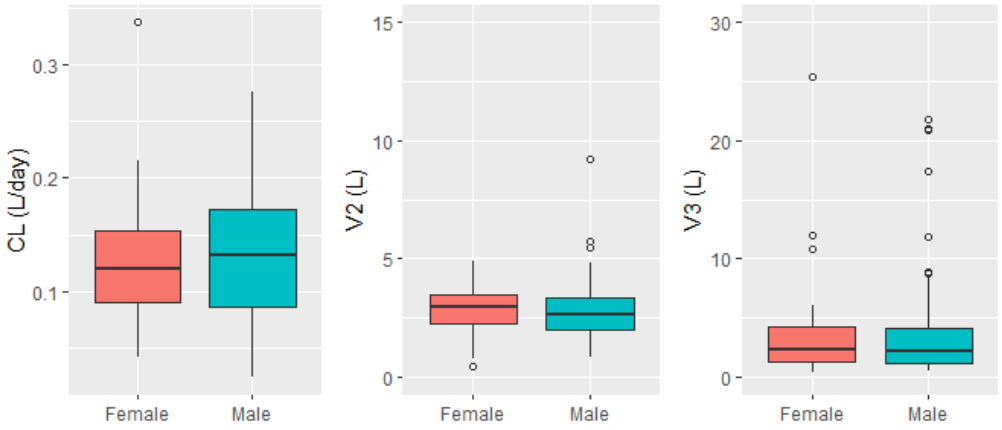


PK = pharmacokinetics; yr = year
Note: The blue lines are local regression line (smooth) of age (years) with weight (kg) lines.
Source: Pharmacometric Report 2019 CSL-034 Figure 5

2.7.2.3.2.4　性別の影響

全被験者集団のうち 57.9%が男性であった。本モデルでは、性別は顕著な共変量とは考えられなかった。共変量検定でも、各薬物動態パラメーターに対する共変量として性別を加えても OFV は低下しないことが示された。また、CL、V2、Q、V3、Ka、F1 等の薬物動態パラメーターは女性被験者と男性被験者で極めて類似しており、性別が IgG の薬物動態に影響しないことが確認された（図 2.7.2-14）。

図 2.7.2-14　本剤の臨床試験における主要な薬物動態パラメーターに対する性別の影響



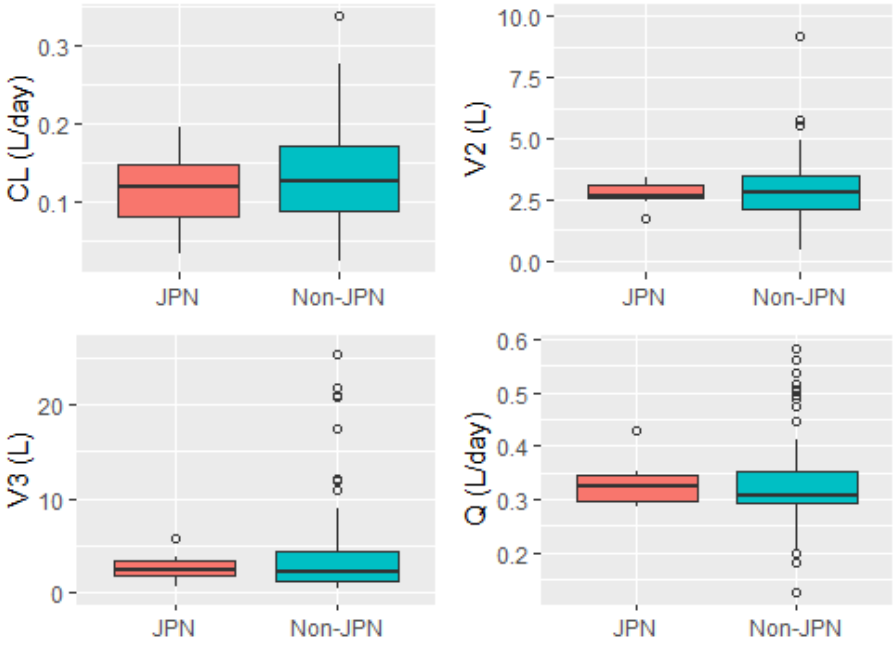
CL = clearance; V2 = volume of central compartment; V3 = volume of peripheral compartment
Note: Studies included all IgPro10 Studies (ZLB03_002CR, ZLB05_006CR, and IgPro10_3004)
Source: Pharmacometric Report 2019 CSL-034 Appendix 8.23

2.7.2.3.2.5　民族性の影響

全ての試験の個別の被験者 202 例は大部分が白人（74%）であった（日本人［17%］、ヒスパニック［6%］、黒人［3%］）（Pharmacometric Report 2019 CSL-034 Table 2）。民族性（日本人 vs.外国人）が薬物動態パラメーターに顕著な影響を及ぼすかどうかを検定するため、共変量を日本人（17%）と外国人（83%）に分類した。F1、V2、Q、V3 及び Ka に対する民族性（日本人 vs.外国人）の共変量検定では OFV は低下しなかった。CL 及び V2 は日本人被験者と外国人被験者で類似していた（図 2.7.2-15）。F1、Q、V3、Ka 等体重の影響を受けないその他のパラメーターは日本人被験者と外国人被験者で類似しており、民族性は IgG の薬物動態に影響しないことが更に確認された。

体重の平均値（SD）が本剤の臨床試験に参加した日本人被験者（60.8［14.3］kg）と外国人被験者（62.5［26.3］kg）で類似してので、CL 及び V2 を体重補正せずに直接比較した。CL 及び V2 は、本剤の臨床試験（3004 試験、002 試験及び 006 試験）の日本人被験者と外国人被験者で類似していた（日本人被験者の中央値［90% CI］CL：0.118 [0.051, 0.185] L/日、V2：2.66 [2.03, 3.30] L、外国人被験者の中央値［90% CI］CL：0.126 [0.044, 0.245] L/日、V2：2.79 [1.05, 4.88] L）。Q、V3 など体重の影響を受けないその他のパラメーターは日本人被験者と外国人被験者で類似していた。

図 2.7.2-15　本剤の臨床試験における日本人被験者及び外国人被験者の薬物動態パラメーター



CL = clearance; JPN = Japanese, Non-JPN = non-Japanese; Q = intercompartmental clearance; V2 = volume of central compartment; V3 = volume of peripheral compartment
Note: Individual parameters from IgPro10 studies only (ZLB03_002CR, ZLB05_006CR, and IgPro10_3004)
Source: Pharmacometric Report 2019 CSL-034 Figure 8

2.7.2.3.2.6　特別な集団の薬物動態

腎又は肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施していない。

高齢被験者を対象とした薬物動態試験は実施していない。年齢は IgG の薬物動態に臨床的に重要な影響は及ぼさなかった（2.7.2.3.2）。

2.7.2.4　特別な試験 - 免疫原性

該当なし。

2.7.2.5　薬物動態の要約

3 試験（002 試験及び 006 試験［いずれも海外試験］並びに 3004 試験［国内試験］）から得た血清中 IgG 濃度の解析は、日本人の無又は低ガンマグロブリン血症患者における本剤の使用を支持している。

- 本剤の投与期間中、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。
- 外国人被験者に比べ日本人被験者では C_{max} 及び AUC が低値であったが、これは海外試験 2 試験に比べ国内試験では用量が低値であったことに起因していた。

- 母集団薬物動態解析により、日本人の民族性は 3004 試験で評価した IgG の用量補正後の薬物動態パラメーターには影響しておらず、日本人被験者の IgG 薬物動態は外国人被験者の IgG 薬物動態と類似していることが示された。用量補正した評価の結果、C_{max} 及び AUC は同等であった。
- 3 週又は 4 週間隔での本剤投与期間中の曝露量は、3004 試験の日本人被験者数が少なかったものの、シミュレーション値及び実測値共に日本人被験者と外国人被験者で類似していた（薬物動態パラメーターである C_{max}、C_{min} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の 90% CI は重なっていた）。

2.7.2.6　付録

該当なし。

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

2.7　臨床概要
2.7.3　臨床的有効性

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7.3　臨床的有効性 4
2.7.3.1　背景及び概観 4
2.7.3.1.1　背景 4
2.7.3.1.2　臨床的有効性の概要 4
2.7.3.2　個々の試験のまとめ 9
2.7.3.2.1　002 試験（海外第 3 相ピボタル試験） 9
2.7.3.2.2　006 試験（海外第 3 相継続試験） 9
2.7.3.2.3　3004 試験：国内第 3 相試験 10
2.7.3.3　全試験をとおしての結果の比較及び解析 10
2.7.3.3.1　被験者の内訳 13
2.7.3.3.2　全試験をとおしての有効性の結果の比較 13
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 20
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 20
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 21

表　目次

表 2.7.3-1　臨床試験一覧 5
表 2.7.3-2　臨床試験デザインの比較（002 試験、006 試験、3004 試験） 12
表 2.7.3-3　被験者背景（002 試験、006 試験、3004 試験） 13
表 2.7.3-4　aSBI の発現頻度（002 試験、006 試験）（ITT population） 14
表 2.7.3-5　被験者当たりの aSBI の年間発現回数（002 試験、006 試験）（ITT population） 14
表 2.7.3-6　被験者の 5%以上に発現した感染症（002 試験、006 試験）（ITT population） 15
表 2.7.3-7　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、006 試験）（ITT population） 18
表 2.7.3-8　疾患による入院日数（002 試験、006 試験）（ITT population） 19
表 2.7.3-9　抗生物質の使用日数（002 試験、006 試験）（ITT population） 20

図　目次

図 2.7.3-1　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG トラフ値の推移（平均値 ± SD）（002 試験、ITT population） 16
図 2.7.3-2　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG トラフ値の推移（平均値 ± SD）（006 試験、ITT population） 17

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
aSBI	acute serious bacterial infection	急性重篤細菌感染症
$AUC_{0\text{-}last}$	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
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
CSR	clinical study report	総括報告書
CVID	common variable immunodeficiency	分類不能型免疫不全症
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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
PID	primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PP	per protocol	－
SD	standard deviation	標準偏差
t_{max}	time to maximal serum concentration	最高血清中濃度到達時間
XLA	X-linked agammaglobulinemia	X 連鎖無ガンマグロブリン血症

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　背景

IgPro10（以下、「本剤」）は、無菌で調製済みの静注用人免疫グロブリン G（IgG）10%液剤である。現在、原発性免疫不全症候群（PID）及び特発性血小板減少性紫斑病の治療薬として米国、カナダ、スイス、欧州連合の他、複数の国で承認されている（米国以外では、ギラン・バレー症候群及び川崎病にも適応承認済み）。近年では、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の治療薬として米国、欧州連合、スイス、カナダの他、複数の国で承認を得ている。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。

2.7.3.1.2　臨床的有効性の概要

本剤の有効性を評価した臨床試験を表 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1　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	有効性評価項目
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 患者を対象とし 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）	- 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 - 入院日数 - 抗生物質の使用日数 - 全般的幸福度
ZLB05_006CR 第 3 相（継続試験） 5.3.5.2 完了 評価資料	米国（10）	PID 患者を対象とし 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）	- 被験者当たりの aSBI の年間発現回数 - 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 - 入院日数 - 抗生物質の使用日数 - 血清中 IgG トラフ値

表 2.7.3-1　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	有効性評価項目
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 患者を対象とし、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）	- 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 ZLB03_002CR, CSR Study ZLB05_006CR, and CSR Study IgPro10_3004

2.7.3.1.2.1　ZLB03_002CR 試験：海外第 3 相ピボタル試験

2.7.3.1.2.1.1　試験デザイン

ZLB03_002CR 試験（以下、「002 試験」）は、PID 患者を対象とし、米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス案［FDA, 2005］に従い、ヒストリカルデータと比較する本剤の前向き、非盲検、多施設共同、単群、第 3 相試験である。本試験の目的は、PID 患者に本剤を 3 週又は 4 週間隔で投与した場合の有効性及び安全性を評価し、被験者当たりの急性重篤細菌感染症（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。

有効性の主要評価項目は、intent-to-treat（ITT）population における被験者当たりの aSBI の年間発現回数とした。aSBI は肺炎、菌血症／敗血症、骨髄炎／化膿性関節炎、細菌性髄膜炎又は内臓膿瘍と定義した。有効性の副次評価項目は、per-protocol（PP）population における被験者当たりの aSBI の年間発現回数並びに血清中 IgG トラフ値、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、入院日数、抗生物質の使用日数及び全般的幸福度とした。

本試験では、X 連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）又は分類不能型免疫不全症（CVID）と診断され、試験開始前 6 ヵ月以上安定した静注用人免疫グロブリン（IVIG）補充療法を受けている 3 歳から 70 歳までの 80 例に、本剤（IgG として 200～800 mg/kg）を静脈内に 3 週又は 4 週間隔で 12 ヵ月間投与した。本剤の用量及び投与間隔は、本試験参加前に使用していた IVIG 製剤の用量及び投与間隔と同一とし、試験期間中は変更しないこととした。

血清中 IgG トラフ値の測定には、各回の本剤投与前に採取した血液検体を用いた。

2.7.3.1.2.1.2　統計的手法

全ての有効性解析は、ITT population 及び PP population について実施した。連続変数の記述統計量には、被験者数、平均値、標準偏差（SD）及び 0%（最小値）、5%、25%、50%（中央値）、75%、95%及び 100%（最大値）変位値を示した。カテゴリカルデータには度数分布を用いた。

主要評価項目は、ITT population における被験者当たりの aSBI の年間発現回数とした。カイ 2 乗分布による片側 97.5%信頼区間（CI）の上限値を用いて、被験者当たりの aSBI の年間発現回数が 1 以上となるという帰無仮説を検定した。aSBI の発現回数はポアソン分布となると仮定した。

血清中 IgG トラフ値の平均値の推移を投与スケジュールごとに示した。また、被験者ごとに血清中 IgG トラフ値の中央値を集計した後、全体の記述統計量を算出した。

患者日誌内の各記入項目を変数として解析した。患者日誌への記入漏れの有無にかかわらず、被験者ごとの試験期間を用いた。全般的幸福度を除き、患者日誌内の項目が空欄であった場合は事象なしとした。

2.7.3.1.2.2　ZLB05_006CR 試験：海外第 3 相継続試験

2.7.3.1.2.2.1　試験デザイン

ZLB05_006CR 試験（以下、「006 試験」）は、PID 患者を対象とする本剤の前向き、非盲検、多施設共同、単群、第 3 相継続試験である。薬物動態は部分集団で評価した。本試験では本剤の安全性及び有効性を評価するとともに、より速い投与速度（最大 12 mg/kg/分）での本剤の忍容性を評価した。

有効性の評価項目は、被験者当たりの aSBI の年間発現回数、血清中 IgG トラフ値、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、入院日数及び抗生物質の使用日数とした。

被験者 55 例が本試験に参加し、このうち 45 例は 002 試験（海外ピボタル試験）を完了後、本試験へ移行した「継続」被験者であり、残り 10 例は「新規」被験者であった。

「継続」被験者は XLA 患者又は CVID 患者で、IVIG 補充療法として、試験開始前に本剤を 3 週又は 4 週間隔で 12 ヵ月間投与される 002 試験を完了した。「新規」被験者は XLA 患者又は CVID 患者で、他剤による安定した IVIG 療法（IgG として 200～800 mg/kg）を 3 週又は 4 週間隔で 6 ヵ月以上受けており、皮下注製剤である IgPro20 を評価する第 3 相臨床試験（ZLB04_009CR 試験）に参加する意思があり、006 試験の薬物動態試験に参加を依頼された被験者であった。

被験者は個別の投与レジメンで 3 週又は 4 週間隔で本剤を投与された。用量は全ての「継続」被験者及び「新規」被験者で、本試験開始前 3 回の用量と同量とし、医学的に正当性がある場合を除き、治験期間をとおして変更しないこととした。

血清中 IgG トラフ値の測定には、毎回の本剤投与前に採取した血液サンプルを用いた。

2.7.3.1.2.2.2　統計的手法

有効性の評価項目は、ITT population に基づき解析し、PP population では有効性に関する解析は実施しなかった。全てのパラメーターについて記述統計量を算出した。連続変数の記述統計量には、被験者数、平均値、SD 及び 0%（最小値）、25%、50%（中央値）、75%及び 100%（最大値）変位値を示した。カテゴリカルデータには度数分布を用いた。

血清中 IgG トラフ値の平均値の推移を投与スケジュールごとに示した。また、被験者ごとに血清中 IgG トラフ値の中央値を集計した後、全体の記述統計量を算出した。

2.7.3.1.2.3　IgPro10_3004 試験：国内第 3 相試験

2.7.3.1.2.3.1　試験デザイン

IgPro10_3004 試験（以下、「3004 試験」）は、日本人 PID 被験者を対象とし、本剤の薬物動態及び安全性を検討する前向き、非盲検、単群、第 3 相試験である。本試験では、被験者の IVIG 治療歴に基づき、3 週又は 4 週間隔で本剤を投与した。本剤の用量は、本試験前に使用し

ていた IVIG 製剤を試験前の定常状態で最後に投与した用量（IgG として 200～600 mg/kg）と同量とした。

本試験では、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の本剤の静脈内投与後の IgG の薬物動態を評価した。

主要評価項目は、用量及び体重で補正した IgPro10 の薬物動態パラメーター（C_{min}、C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$及び CL）の点推定値及び 95% CI とした。薬物動態パラメーターの詳細は 2.7.2.2.3 に記載した。有効性評価には、探索的な代替評価項目として、本剤の初回投与前及び最終投与前の血清中 IgG トラフ値を用いた。

2.7.3.1.2.3.2　統計的手法

血清中 IgG トラフ値は、記述統計量（被験者数、最小値、最大値、第 1 四分位値、第 3 四分位値、中央値、平均値及び SD）を用いて解析した。解析は safety analysis set について実施した。

2.7.3.2　個々の試験のまとめ

2.7.3.2.1　002 試験（海外第 3 相ピボタル試験）

002 試験は、PID 患者を対象とし、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価する前向き、非盲検、多施設共同、単群、第 3 相試験であり、米国及び欧州の 19 施設で実施した。

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 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。試験期間中、本剤は合計 1,038 回投与され、3 週間隔で 272 回、4 週間隔で 766 回投与された。

XLA と診断された被験者数が比較的多かったことから、被験者の割合は男性（57.5%）が女性（42.5%）よりもわずかに多かった。試験対象集団の大部分が白人（77.5%）、次いでヒスパニック（15.0%）であった。年齢の中央値（範囲）は 25（3～69）歳、平均値（SD）は 28（19）歳であった。

12 ヵ月の試験期間で aSBI は 6 件認められ、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）であったことから、有効性の主要評価項目が達成された。

本試験の試験デザイン及び結果の詳細を 2.7.6.1 に示す。

2.7.3.2.2　006 試験（海外第 3 相継続試験）

006 試験は、PID 患者を対象とした前向き、非盲検、多施設共同、単群、第 3 相継続試験であり、米国の 10 施設で実施した。薬物動態は部分集団で評価した。

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「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。

本試験に参加した被験者 55 例のうち、女性は 29 例（52.7%）、男性は 26 例（47.3%）であった。試験対象集団の大部分が白人（74.5%）、次いでヒスパニック（16.4%）であった。年齢の中央値（範囲）は 23（4～81）歳、平均値（SD）は 30（21）歳であった。

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。残り 4 件の事象は、メディカルモニター及び治験責任医師の共同評価により、aSBI 分類から除外された。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、FDA 及び欧州医薬品庁（EMA）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。

本試験の試験デザイン及び結果の詳細を 2.7.6.2 に示す。

2.7.3.2.3　3004 試験：国内第 3 相試験

3004 試験は、日本人 PID 被験者を対象とし、本剤の薬物動態及び安全性を検討する前向き、非盲検、単群、第 3 相試験であり、国内の 8 施設で実施した。

スクリーニングされた 11 例全例が適格と判断され、本試験に参加した。投与スケジュール別の被験者の内訳は、3 週間隔投与が 2 例、4 週間隔投与が 9 例であった。

10 例（90.9%）が試験を完了し、1 例（9.1%）（4 週間隔投与）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、本剤の初回投与後に本試験への参加を中止した。Safety analysis set は、男性被験者 8 例（72.7%）、女性被験者 3 例（27.3%）で、全被験者（100%）が日本人であった。年齢の中央値（範囲）は 29（9～67）歳、平均値（SD）は 30（17）歳であった。

血清中 IgG トラフ値は試験期間をとおして安定しており、本剤の最終投与前の血清中 IgG トラフ値の平均値（SD）は 3 週間隔投与（2 例）で 10.045（2.5244）g/L、4 週間隔投与（8 例）で 7.956（3.7770）g/L であった。血清中 IgG トラフ値のベースラインからの差の平均値（SD）は、3 週間隔投与（2 例）で−0.855（0.5020）g/L、4 週間隔投与（8 例）で−0.295（0.4430）g/L、全ての被験者における差の平均値（SD）は−0.407（0.4862）g/L であった。

本試験の試験デザイン及び結果の詳細を 2.7.6.3 に示す。

2.7.3.3　全試験をとおしての結果の比較及び解析

002 試験（海外ピボタル試験）、006 試験（海外継続試験）及び 3004 試験（国内試験）の試験デザインを表 2.7.3-2 に示す。002 試験及び 006 試験では、血清中 IgG トラフ値及び有効性評価項目として被験者当たりの aSBI の年間発現回数、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、入院日数及び抗生物質の使用日数を評価した。2 試験の結果を比較する際は、被験者集団が試験ごとに完全に独立していないことに留意する必要がある。006 試験（継続試験）に参加した 55 例中 45 例（81.8%）が 002 試験（ピボタル試験）に参加していた。「継続」被験者の場合、従前の投与速度（8 mg/kg/分）での忍容性が良好であれば、継続試験では最大投与速度を 12 mg/kg/分まで上げることも可能とした。

3004 試験では、臨床的有効性は評価せず、探索的な代替有効性評価項目として血清中 IgG トラフ値を評価した。また、最大投与速度として 12 mg/kg/分での投与を可能とした。

これら 3 試験の選択・除外基準は同様であった。006 試験の「新規」被験者及び 3004 試験では、組入れ時の年齢に上限を設定しなかったが、002 試験では組入れ時の最高年齢を 70 歳とした。

3 試験における薬物動態評価方法（検体採取時点）は概ね同様であったので、3 試験の血清中 IgG 中トラフ値及び薬物動態パラメーターを比較することは可能であると考えられた。

表 2.7.3-2　臨床試験デザインの比較（002 試験、006 試験、3004 試験）

	002 試験	**006 試験**	**3004 試験**
対象疾患	PID	PID	PID
用量及び用法	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）	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）	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）
地域	米国及び欧州	米国	日本
有効性評価項目	- 被験者当たりの aSBI の年間発現回数 - 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 - 入院日数 - 抗生物質の使用日数 - 全般的幸福度	- 被験者当たりの aSBI の年間発現回数 - 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 - 入院日数 - 抗生物質の使用日数 - 血清中 IgG トラフ値	- 初回投与前及び最終投与前の血清中 IgG トラフ値
PK パラメーター	$AUC_{0\text{-}last}$, dAUC, C_{min}, C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$, CL	$AUC_{0\text{-}last}$, dAUC, C_{min}, C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$, CL	$AUC_{0\text{-}last}$, dAUC, C_{trough}, C_{min}, C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$, CL
PK 検体採取時点	・3 週間隔投与：本剤 7 回投与後 ・4 週間隔投与：本剤 5 回投与後 ・トラフ値は各投与前に測定	「新規」被験者： ・3 週間隔投与：本剤 4 回投与後 ・4 週間隔投与：本剤 3 回投与後 「継続」被験者：初回投与時の可能な限り早い時点 ・トラフ値は各投与前に測定	・3 週間隔投与：本剤 5 回投与後 ・4 週間隔投与：本剤 4 回投与後 ・トラフ値は初回及び最終投与前に測定
年齢	3～70 歳	6 歳以上（「新規」被験者のみ）	6 歳以上
投与期間	12 ヵ月	被験者が ZLB04_009CR 試験（皮下投与）へ切り替わるまで又は本剤が米国で上市されるまで	最長 4 ヵ月
最大投与速度	8 mg/kg/分（4.8 mL/kg/時）	12 mg/kg/分（7.2 mL/kg/時）	12 mg/kg/分（7.2 mL/kg/時）

aSBI = 急性重篤細菌感染症；$AUC_{0\text{-}last}$ = 投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積；CL = クリアランス；C_{max} = 最高血清中濃度；C_{min} = 最低血清中濃度；C_{trough} = 血清中 IgG トラフ値；dAUC = 平均用量補正 $AUC_{0\text{-}last}$；IgG = 免疫グロブリン G；PID = 原発性免疫不全症候群；PK = 薬物動態；$t_{1/2}$ = 半減期；t_{max} = C_{max} 到達時間

Source: CSR ZLB03_002CR, CSR ZLB05_006CR, and CSR IgPro10_3004

2.7.3.3.1 被験者の内訳

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）。海外試験では、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。さらに、3004 試験の被験者は大部分が男性（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。

表 2.7.3-3 被験者背景（002 試験、006 試験、3004 試験）

	ZLB03_002CR ITT population (N = 80)	**ZLB05_006CR ITT population (N = 55 [a])**	**IgPro10_3004 Safety Analysis Set (N =11)**
Gender, n (%)			
Female	34 (42.5)	29 (52.7)	3 (27.3)
Male	46 (57.5)	26 (47.3)	8 (72.7)
Age, years			
Mean (SD)	28 (19)	30 (21)	30 (17)
Median (min, max)	25 (3, 69)	23 (4, 81)	29.0 (9, 67)
Disease type, n (%)			
CVID	59 (73.8)	44 (80.0)	4 (36.4)
XLA	21 (26.2)	11 (20.0)	6 (54.5)
Other	0	0	1 (9.1)
Ethnic group, n (%)			
Black / African American	6 (7.5)	5 (9.1)	0
Caucasian	62 (77.5)	41 (74.5)	0
Hispanic	12 (15.0)	9 (16.4)	0
Japanese	0	0	11 (100.0)
Weight, kg			
Mean (SD)	61.0 (26.3)	62.0 (28.5)	58.2 (14.8)
Median (min, max)	66.5 (14.0, 131.0)	61.8 (18.0, 135.0)	61.8 (27.5, 78.9)
BMI, kg/m^2			
Mean (SD)	23.55 (6.34)	24.48 (7.76)	21.79 (3.185)
Median (min, max)	22.6 (14.3, 43.2)	23.1 (14.6, 45.0)	21.4 (16.3, 28.3)

BMI = body mass index; CVID = common variable immunodeficiency; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation; XLA = X-linked agammaglobulinemia

[a] 45 of the 55 subjects in study ZLB05_006CR also participated in study ZLB03_002CR.

Source: CSR ZLB03_002CR Table XI, CSR ZLB05_006CR Table 11.2.1.A, CSR IgPro10_3004 Tables 11-2 and 14.1.4.2.1.

2.7.3.3.2 全試験をとおしての有効性の結果の比較

2.7.3.3.2.1 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。各 aSBI の発現頻度を表 2.7.3-4 に示す。

006 試験では、1 例（1.8%）で認められた肺炎が aSBI と分類された（表 2.7.3-4）。

3004 試験では、aSBI は認められなかった（表 2.7.6.3-5）。

表 2.7.3-4　aSBI の発現頻度（002 試験、006 試験）（ITT population）

		002 試験 (N = 80) n（%）	**006 試験 (N = 55[a]) n（%）**
合計		6 (7.5)	1 (1.8)
	肺炎	3 (3.8)	1 (1.8)
	化膿性関節炎 [b]	1 (1.3)	0
	骨髄炎 [c]	1 (1.3)	0
	内臓膿瘍 [d]	1 (1.3)	0

aSBI = 急性重篤細菌感染症；ITT = intent-to-treat
[a] 006 試験に参加した被験者 55 例中 45 例は 002 試験からの「継続」被験者であった。
[b] 基本語：細菌性関節炎
[c] 基本語：感染
[d] 基本語：後腹膜膿瘍
MedDRA 9.0（002 試験）、11.0（006 試験）
Source: CSR ZLB03_002CR Table XXII, CSR ZLB05_006CR Table 11.4.1.1.A.

002 試験における被験者の合計試験参加日数は、ITT population で 26,198 日間であった。ITT population における被験者当たりの aSBI の年間発現回数は 0.08（片側 97.5% CI の上限値：0.182）であった。本試験では、主要評価項目である被験者当たりの aSBI の年間発現回数が 1 未満の場合に試験の目標を達成すると設定しており、片側 97.5% CI の上限値が 1 を十分に下回った（表 2.7.3-5）ことから、試験目標が達成された。

006 試験における被験者の合計試験参加日数は、ITT population で 20,757 日間であった。ITT population における被験者当たりの 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 2.7.3-5）。

表 2.7.3-5　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 = intent-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: CSR ZLB03_002CR Table XXIII, CSR ZLB05_006CR Table 11.4.1.1.B.

2.7.3.3.2.2　感染症の年間発現回数

器官別大分類「感染症および寄生虫症」における全ての有害事象及び基本語「結膜炎」、「腸炎」を感染症に分類した。002 試験又は 006 試験のいずれかで、被験者の 5%以上に発現した感染症（有害事象）を表 2.7.3-6 に示す。

002 試験では、ITT population の 80 例中 66 例（82.5%）に 255 件の感染症が認められ、感染症の年間発現回数は 3.55 であった（CSR ZLB03_002CR Table T71）。

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、感染症の年間発現回数は 1.60 であった（CSR ZLB05_006CR Table T42）。

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。感染症は被験者 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。

表 2.7.3-6　被験者の 5%以上に発現した感染症（002 試験、006 試験）（ITT population）

基本語	002 試験 被験者数 （N = 80） n（%）	006 試験 被験者数 （N = 55[a]） n（%）
いずれかの事象	66 (82.5)	43 (78.2)
副鼻腔炎	25 (31.3)	14 (25.5)
鼻咽頭炎	18 (22.5)	6 (10.9)
上気道感染	15 (18.8)	6 (10.9)
気管支炎	11 (13.8)	3 (5.5)
鼻炎	11 (13.8)	1 (1.8)
インフルエンザ	10 (12.5)	2 (3.6)
胃腸炎	7 (8.8)	1 (1.8)
結膜炎	6 (7.5)	3 (5.5)
尿路感染	6 (7.5)	3 (5.5)
耳感染	6 (7.5)	2 (3.6)
ウイルス性胃腸炎	4 (5.0)	3 (5.5)
単純ヘルペス	4 (5.0)	2 (3.6)
肺炎	4 (5.0)	4 (7.3)
ウイルス感染	4 (5.0)	0

ITT = intent-to-treat
[a] 006 試験に参加した被験者 55 例中 45 例は 002 試験からの「継続」被験者であった。
MedDRA 9.0（002 試験）、11.0（006 試験）
Source: CSR ZLB03_002CR Table T64, CSR ZLB05_006CR Table T41.

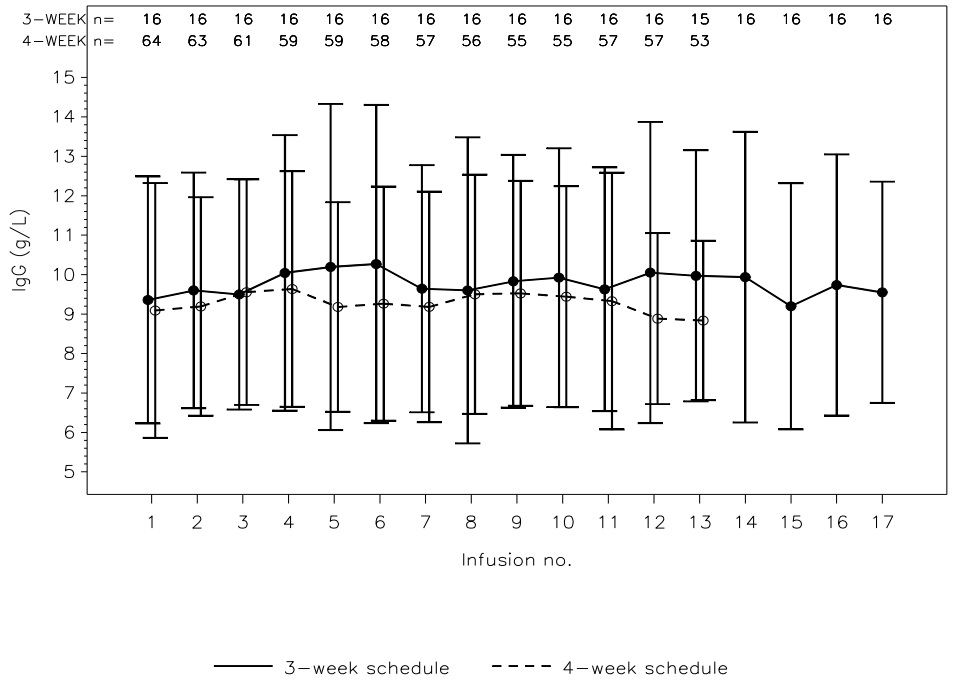
2.7.3.3.2.3　血清中 IgG トラフ値

002 試験では、3 週又は 4 週間隔投与のいずれにおいても血清中 IgG トラフ値の平均値に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 トラフ値の平均値及び中央値は同程度であり、本剤の初回投与前の血清中 IgG トラフ値と同程度であった。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（CSR ZLB03_002CR Table T72.1）。

血清中 IgG トラフ値が 5 g/L を下回った被験者は 7 例であった（CSR ZLB03_002CR Appendix A22）。これらの値はいずれも基準値範囲外（異常）であったが、臨床的な意義はないと判断された。これらの被験者 7 例における試験期間の血清中 IgG トラフ値は、本試験開始前と同様に 5 g/L 前後で変動した。

各被験者の血清中 IgG トラフ値の中央値を集計し、解析した結果、中央値（最小値、最大値）は 9.18（4.95、21.91）g/L であった（CSR ZLB03_002CR Table T73.1）。

図 2.7.3-1　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG トラフ値の推移（平均値 ± SD）（002 試験、ITT population）



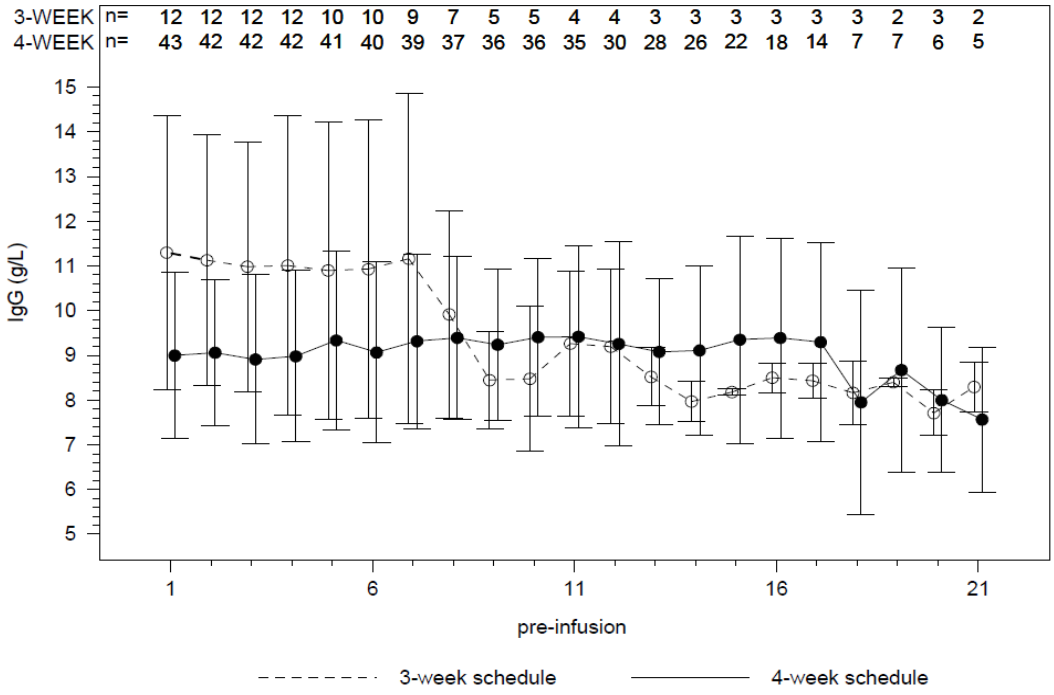
IgG = immunoglobulin G; ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation
Note: Due to small sample size mean values for infusion 14 to 17 for the 4-week treatment schedule are not displayed.
Source: CSR ZLB03_002CR Figure II

006 試験では、4 週間隔投与の被験者の血清中 IgG トラフ値の平均値は試験期間をとおして比較的安定していた（図 2.7.3-2）。一方、3 週間隔投与の被験者の 7 回目投与後の血清中 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 回目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 回目投与後以降の血清中 IgG トラフ値の平均値が低下した。

006 試験の 3 週間隔投与において、少なくとも 9 回目投与までのデータが得られた被験者 5 例の血清中 IgG トラフ値の平均値は、試験期間をとおして比較的安定していた（CSR ZLB05_006CR Figure F1.1）。

各被験者の血清中 IgG トラフ値の中央値を集計し、解析した結果、中央値（最小値、最大値）は 9.75（5.72、18.01）g/L であった（CSR ZLB05_006CR Table T43）。

図 2.7.3-2　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG トラフ値の推移（平均値 ± SD）（006 試験、ITT population）



IgG = immunoglobulin G; ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation
Note: Samples taken post infusion are excluded.
Only infusions with at least 5 subjects in at least one treatment schedule are included.
Source: CSR ZLB05_006CR Figure F1

3004 試験において、被験者の血清中 IgG トラフ値は試験期間をとおして安定していた。本剤の最終投与前の血清中 IgG トラフ値の平均値（SD）は、3 週間隔投与（2 例）で 10.045（2.5244）g/L、4 週間隔投与（8 例）で 7.956（3.7770）g/L であった。血清中 IgG トラフ値のベースラインからの差の平均値（SD）は、3 週間隔投与で− 0.855（0.5020）g/L、4 週間隔投与で− 0.295（0.4430）g/L であり、被験者全体では− 0.407（0.4862）g/L であった。

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。

これらの結果から血清中 IgG トラフ値は 3 試験で同程度であったと考えられた。
血清中 IgG トラフ値及び薬物動態パラメーターの詳細を 2.7.2.2 に記述する。

2.7.3.3.2.4　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 7.9 日間であった（表 2.7.3-7）。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。30 日以上日常生活に支障をきたした被験者は 5 例であった（CSR ZLB03_002CR Section 11.4.1.5）。

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（表 2.7.3-7）。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。50 日以上日常生活に支障をきたした被験者は 5 例であった（CSR ZLB05_006CR Section 11.4.1.5）。

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、006 試験（継続試験）では 16.5 日間で、002 試験（ピボタル試験）の 7.9 日間と比較して 2 倍以上であった。この差は、継続試験において合併症の罹病率が高く、本評価項目の累積値が大きい少数の被験者集団に起因すると考えられた。

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日数を評価しなかった。

表 2.7.3-7　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、006 試験）（ITT population）

	ZLB03_002CR N = 80 n (%)	**ZLB05_006CR N = 55[a] n (%)**
Number (%) of subjects who missed days	53 (66.3)	39 (70.9)
Number of days missed	570	843
Number of study days	26,198	18,606[b]
Annualized rate	7.94	16.537

ITT = intent-to-treat

[a] For 1 subject no subject diary was available; percentage based on N=55.

[b] Number of days with subject diary information between screening (old subjects)/ first study drug (new subjects) and Completion Visit.

Source: CSR ZLB03_002CR Table XXXI, CSR ZLB05_006CR Table 11.4.1.5.A

2.7.3.3.2.5　入院日数

治験実施計画書では「疾患による入院日数」と規定したが、患者日誌には入院日数を記入するよう指示があったものの、入院理由を明記するよう指示がなかったことから、入院日数には重篤な有害事象等の他の理由による入院日数が含まれる可能性がある。

002 試験では、15 例（18.8%）が合計 166 日間入院した。ITT population における被験者当たりの年間入院日数は 2.3 日間であった。ITT population で報告された入院日数 166 日間のうち、116 日間は 2 例によるものであった。1 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]性、[redacted]、CVID、3[redacted]歳、本剤用量の中央値：500 mg/kg、米国）は 84 日間入院し、もう 1 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]性、[redacted]、CVID、4[redacted]歳、本剤用量の中央値：486 mg/kg、米国）は 32 日間入院した。入院日数の中央値（最小値、最大値）は 0（0、84）日間、平均値（SD）は 2（10）日間であった（CSR ZLB03_002CR Table T96）。

006 試験では、12 例（21.8%）が合計 86 日間入院し、被験者当たりの年間入院日数は 1.7 日間であった。入院日数の中央値（最小値、最大値）は 0（0、17）日間、平均値（SD）は 1.6（3.86）日間であった（CSR ZLB05_006CR Table T47）。

3004 試験では、試験期間が短かったため、疾患による入院日数を評価しなかった。なお、試験期間に入院した被験者はいなかった。

表 2.7.3-8　疾患による入院日数（002 試験、006 試験）（ITT population）

	ZLB03_002CR N = 80 n (%)	ZLB05_006CR N = 55[a] n (%)
Number (%) of subjects hospitalized	15 (18.8)	12 (21.8)
Number of days hospitalized	166	86
Number of study days	26,198	18,736[b]
Annualized rate	2.31	1.675

ITT = intent-to-treat
[a] For 1 subject no subject diary was available; percentage based on N=55.
[b] Number of days with subject diary information between screening (old subjects)/ first study drug (new subjects) and Completion Visit.
Source: CSR ZLB03_002CR Table XXXII, CSR ZLB05_006CR Table 11.4.1.5.B

2.7.3.3.2.6　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。抗生物質の使用日数の中央値（最小値、最大値）は 25（0、361）日間、平均値（SD）は 78（112）日間であった。

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。抗生物質の使用日数の中央値（最小値、最大値）は 43（0、439）日間、平均値（SD）は 94（121）日間であった。

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。

表 2.7.3-9　抗生物質の使用日数（002 試験、006 試験）（ITT population）

	ZLB03_002CR N = 80 n (%)	**ZLB05_006CR N = 55 n (%)**
Number (%) of subjects on antibiotics	64 (80.0)	50 (90.9)
Number of days on antibiotics	6,276	5,189
Number of study days	26,198	20,757[a]
Annualized rate	87.44	91.246

ITT = intent-to-treat
[a] Observation days = number of days between screening (‘old’ subjects)/ 1st study drug (‘new’ subjects) and completion visit.
Source: CSR ZLB03_002CR Table XXXIII, CSR ZLB05_006CR Table 11.4.1.5.C

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

002 試験（海外ピボタル試験）では、感染症の発現について、性別、年齢、疾患の種類、地域、人種及び本剤の用量（中央値）別に部分集団解析を行った（表 2.7.6.1-8）。006 試験（海外継続試験）及び 3004 試験（国内試験）では部分集団解析は実施しなかった。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

無又は低ガンマグロブリン血症の治療として免疫グロブリン療法が導入されて以来、当該疾患を有する患者における感染症の発現率及び重症度は低下してきた。一方、無作為化比較試験に基づく、感染予防に必要な血清中 IgG の最低濃度は確立していない。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］。過去 10 年間、XLA の標準治療として IVIG 補充療法による予防が選択されている。IVIG 製剤の至適用量及び投与回数は、患者ごとに決めなければならないが、通常は毎月 350～500 mg/kg とされている［Rosen et al, 1995］。CVID 患者を対象とした複数の試験により、IVIG 製剤の投与回数の増加に従い感染症の発現が着実に減少することが明らかになっている。IVIG 療法に対する反応は、被験者ごとに異なると考えられ、IVIG 製剤の用量を適度に変更することで感染症の発現頻度及び重症度が大きく異なる場合もある。この点は、「生物学的 IgG 濃度（biological IgG level）」という表現を導入し、予防のために必要な血清中 IgG 濃度は個々の PID 患者で異なることを示した Bonagura らの所見によって示されている［Bonagura et al, 2008；Bonagura, 2013］。急性の重篤な感染症を発現した患者は、IVIG 製剤を追加投与することで、効果が得られることが多い。以上のことから、IVIG 製剤の用量は患者の反応を観察しながら個別に決定する必要がある［Schroeder, 2001］。

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る［Kanegane et al, 2001；Yong et al, 2008；Ishimura et al, 2011］。また、免疫不全症の補充療法としても、日本人及び外国人患者で同様の IgG 用量が用いられている［金兼ら，2002；Kanegane et al, 2014］。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 7 g/L 以上を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］。

002 試験（ピボタル試験）及び 006 試験（継続試験）では、PID 被験者に本剤（IgG として 200～800 mg/kg）を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与した。用量及び投与間隔は、試験前に使用していた IVIG 製剤と同じとした。両試験における本剤の用量の平均値及び中央値は、いずれの投与スケジュールでも予め規定した 200～800 mg/kg の範囲内であった。本投与スケジュールにおける被験者当たりの aSBI の年間発現回数は、002 試験で 0.08（片側 97.5% CI の上限値：0.182）、006 試験で 0.018（片側 97.5% CI の上限値：0.098）であり、FDA 及び EMA が推奨する目標値である被験者当たりの年間発現回数 1 を十分に下回った。この結果は、PID 被験者に対する本剤を IgG として 200～800 mg/kg の 3 週又は 4 週間隔投与が有効であることを示唆している。006 試験では、002 試験において本剤の静脈内投与で、投与速度 8 mg/kg/分に忍容性が良好であった部分集団（「継続」被験者）を対象に、本剤を最大投与速度 12 mg/kg/分で投与し、忍容性が確認された。

3004 試験（国内試験）では、海外試験と同一の投与間隔及び投与パラメーター（投与速度）を用いた。日本人 PID 被験者は、3 週又は 4 週間隔で、本試験前に使用していた IVIG 製剤を試験前の定常状態で最後に投与した用量（IgG として 200～600 mg/kg）と同量を投与された。本試験における血清中 IgG トラフ値の平均値は 8～10 g/L であり、他の海外試験と同程度であった（002 試験：8～10 g/L、006 試験：8～11 g/L）。

無又は低ガンマグロブリン血症を効能又は効果とする場合、本剤の日本人患者における推奨用量及び投与方法は、200～600 mg（2～6 mL）/kg 体重を 3～4 週間隔で静脈内投与とすることは妥当と考える。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

本剤による効果の持続性及び耐薬性は、002 試験（ピボタル試験）で 12 ヵ月間、006 試験（継続試験）では 1～27 ヵ月間検討した。本剤による治療の有効性は、様々な有効性評価項目において明らかになった。両試験期間における血清中 IgG トラフ値の継続的な解析により、ヒト IgG の有効かつ持続的な補充効果が示された（2.7.2.2）。

006 試験（継続試験）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 であり、3 週間隔投与及び 4 週間隔投与のいずれにおいても試験期間をとおして安定していた（2.7.3.3.2.3）。002 試験（ピボタル試験）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 であり、いずれの投与スケジュールにおいて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。この結果から、002 試験で得られた結果が裏付けられた。

3004 試験（国内試験）の治療期間は最長 4 ヵ月であった。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。

本剤の臨床試験から得られたデータより、海外臨床試験（被験者によっては、3 年以上観察を継続）で検討した用量範囲において、本剤の長期使用は有効であり、薬剤耐性もないことが示された。

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

2.7　臨床概要
2.7.4　臨床的安全性

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 4
用語一覧 4
2.7.4　臨床的安全性 5
2.7.4.1　医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 14
2.7.4.1.3　試験対象集団の被験者背景 19
2.7.4.2　有害事象 24
2.7.4.2.1　有害事象の解析 24
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 37
2.7.4.3　臨床検査値の評価 37
2.7.4.3.1　臨床検査値の推移 37
2.7.4.3.2　個々の被験者の変動 40
2.7.4.3.3　個別の臨床的に意味のある異常値 43
2.7.4.4　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観察項目 44
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 44
2.7.4.5.1　内因性要因 44
2.7.4.5.2　外因性要因 46
2.7.4.5.3　薬物相互作用 46
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 46
2.7.4.5.5　過量投与 46
2.7.4.5.6　薬物乱用 46
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 46
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 47
2.7.4.6　市販後データ 47
2.7.4.6.1　全ての適応症におけるデータ 47
2.7.4.6.2　原発性免疫不全症候群（PID）の適応症に関連するデータ 47
2.7.4.6.3　本剤の特定されたリスク 47
2.7.4.7　安全性のまとめ 50
2.7.4.8　結論 51
2.7.4.9　付録 52

表　目次

表 2.7.4-1　臨床試験一覧 12

表 2.7.4-2　本剤の用量及び投与期間（002 試験、006 試験）（SDS population）.....14
表 2.7.4-3　本剤の用量（被験者単位）（002 試験、006 試験）（SDS population）.....15
表 2.7.4-4　本剤の投与速度（002 試験、006 試験）（SDS population）.....16
表 2.7.4-5　最大投与速度別の投与回数（%）（002 試験、SDS population）.....16
表 2.7.4-6　最大投与速度別の投与回数（%）（006 試験、SDS population）.....17
表 2.7.4-7　年齢層別及び投与速度別の被験者数（%）（「継続」被験者のみ）（006 試験、SDS population）.....18
表 2.7.4-8　本剤の投与状況（3004 試験、Safety Analysis Set）.....19
表 2.7.4-9　被験者背景（002 試験、006 試験、3004 試験）.....20
表 2.7.4-10　器官別大分類別の主な（5%以上）既往歴（002 試験、006 試験）（SDS population）.....21
表 2.7.4-11　前投薬の実施状況（002 試験、SDS population）.....22
表 2.7.4-12　前投薬の実施状況（006 試験）（SDS population）.....23
表 2.7.4-13　有害事象の概要（002 試験、006 試験、3004 試験）.....24
表 2.7.4-14　主な（10%超）有害事象（002 試験、006 試験）（SDS population）.....25
表 2.7.4-15　器官別大分類及び基本語別の有害事象（3004 試験、Safety Analysis Set）.....26
表 2.7.4-16　重症度別の有害事象（中等度 : 5%超又は重度 : 2%超）（002 試験、SDS population）.....27
表 2.7.4-17　重症度別の有害事象（中等度 : 5%超又は重度 : 2%超）（006 試験、SDS population）.....28
表 2.7.4-18　主な（5%超）有害事象の因果関係別の発現状況（002 試験）（SDS population）.....28
表 2.7.4-19　主な（5%超）有害事象の因果関係別の発現状況（006 試験）（SDS population）.....29
表 2.7.4-20　投与ごとの有害事象の発現状況の概要（002 試験、006 試験、3004 試験）.....30
表 2.7.4-21　重篤な有害事象（002 試験、SDS population）.....33
表 2.7.4-22　重篤な有害事象（006 試験、SDS population）.....35
表 2.7.4-23　血清中 L-プロリン濃度（002 試験、006 試験）（SDS population）.....38
表 2.7.4-24　用量（中央値）別の本剤投与後の血清中 L-プロリン濃度（002 試験、006 試験）（SDS population）.....39
表 2.7.4-25　時間的に関連のある有害事象が発現した投与の部分集団解析（002 試験、SDS population）.....45
表 2.7.4-26　年齢層別の時間的に関連のある有害事象（48 時間又は 72 時間）が発現した被験者の割合（006 試験、SDS population）.....45

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
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
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
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PID	primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PK	pharmacokinetics	薬物動態
SAF	safety analysis set	－
SD	standard deviation	標準偏差
SDS	safety data set	－
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

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

IgPro10（以下、「本剤」）は、無菌で調製済みの静注用人免疫グロブリン（IgG）の 10%液剤である。現在、原発性免疫不全症候群（PID）及び特発性血小板減少性紫斑病の治療薬として米国、カナダ、スイス、欧州連合の他、複数の国で承認されている（米国以外では、ギラン・バレー症候群及び川崎病にも適応承認済み）。近年では、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の治療薬として米国、欧州連合、スイス、カナダの他、複数の国で承認を得ている。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［Gerber et al, 2016］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（Periodic Safety Update Report for Active Substance: Human Normal Immunoglobulin）。

本臨床的安全性の概要には、PID 患者を対象とした本剤の臨床試験における標準的な安全性成績として、有害事象、臨床検査値評価、バイタルサイン、身体検査及びウイルス安全性などを呈示する。

2.7.4.1.1.1　本剤の安全性評価に用いた PID 患者を対象とした試験

PID 患者を対象として 3 試験を実施した。これらの試験のデータを用いてこの適応における本剤の安全性を評価した。

- ZLB03_002CR 試験（002 試験）：PID 患者を対象とし、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討する多施設共同試験（海外試験）
- ZLB05_006CR 試験（006 試験）：PID 患者を対象とし、本剤の安全性及び有効性を検討する多施設共同継続試験‐ZLB03_002CR 試験の継続試験（海外試験）
- IgPro10_3004 試験（3004 試験）：日本人 PID 患者を対象とし、本剤の薬物動態及び安全性を検討する多施設共同試験（国内試験）

これらの試験の概要を表 2.7.4-1 に示す。002 試験では 80 例、006 試験では 55 例（002 試験からの「継続」被験者 45 例及び「新規」被験者 10 例）、3004 試験では 11 例が本剤の投与を受けた。

全体として、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や CSL ベーリング社（以下、「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。

これらの試験の試験デザインの詳細は 2.7.6に示す。これらの試験デザインの主な特徴を以下に記載する。

2.7.4.1.1.1.1　ZLB03_002CR 試験（海外第 3 相試験）

2.7.4.1.1.1.1.1　試験デザイン

002 試験は、PID 患者を対象とし、米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス案［FDA, 2005］に従い、ヒストリカルデータと比較する本剤の前向き、非盲検、多施設共同、単群、第 3 相試験である。X 連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）又は分類不能型免疫不全症（CVID）と診断され、試験開始前に 6 ヵ月以上安定した静注用人免疫グロブリン（IVIG）補充療法を受けていた 3～70 歳の 80 例に、本剤（IgG として 200～800 mg/kg）を静脈内に 3 週又は 4 週間隔で 12 ヵ月間投与した。本剤の用量及び投与間隔は、本試験組入れ前に使用していた IVIG 製剤の用量及び投与間隔と同一とし、試験期間中は変更しないこととした。

本試験の目的は、PID 患者を対象とし、3 週又は 4 週間隔で投与した本剤の有効性及び安全性を評価することである。本試験では、被験者当たりの急性重篤細菌感染症（aSBI）の年間発現回数が 1 未満であることを示すこととした。本試験の主要評価項目は、被験者当たりの aSBI の年間発現回数とした。aSBI は、肺炎、菌血症／敗血症、骨髄炎／化膿性関節炎、細菌性髄膜炎又は内臓膿瘍と定義した。安全性評価項目は本試験の副次目的とした。

本試験に日本人被験者は参加しなかった。

2.7.4.1.1.1.1.2　安全性の評価項目

本剤による治療中に発現又は悪化した有害事象を試験治療下で発現した有害事象とした。有害事象は、投与開始から投与終了後 48 時間時点までに発現した場合に本剤投与と時間的に関連ありと判断した（投与終了後 1 時間、24 時間及び 72 時間時点までに発現した有害事象も別途解析した）。個々の有害事象を重症度別に分類した。本試験を通して全有害事象の発現率、重症度及び因果関係を評価した。

有害事象と本剤との因果関係は以下の 4 段階で評価した。

関連なし	当該事象が本剤と関連しない要因によるものであることが容易に説明できる又は本剤投与と時間的に関連しない。
関連があるかもしれない	当該事象と本剤投与がある程度時間的に関連しており、本事象が被験者の疾患又は他の治療によると説明できる可能性が低い。
おそらく関連あり	当該事象と本剤投与が時間的に関連しており、本事象が被験者の疾患又は他の治療によるものであると説明できない。

関連あり	当該事象が本剤投与によって理論的に妥当な時系列で発現し、本剤投与による既知又は疑わしい事象の発現パターンを示しており、当該事象が本剤の投与中止で改善、再投与による再発で確認された。

定期的な臨床検査

以下の臨床検査項目（定期的な血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）を測定し、評価した。

血液学的検査：ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、赤血球、白血球及び白血球分画（中央検査機関）

血液生化学的検査：総ビリルビン、クレアチニン、尿素、総蛋白、乳酸脱水素酵素（LDH）、クレアチンキナーゼ（CK）、血中尿素窒素（BUN）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（中央検査機関）

尿検査：妊娠検査（スクリーニング時のみ）、尿蛋白、尿糖、尿潜血、尿ビリルビン、尿ウロビリノーゲン及びpH（ディップスティック［[redacted]、[redacted]社］。さらに、初回投与前、3週間隔投与の5回目又は4週間隔投与の4回目の投与前及び試験終了来院時に尿沈査の鏡検を実施した。

その他の臨床検査

C-反応性蛋白（CRP）：以下の時点（本剤投与前）でCRPを測定した（3週間隔投与の場合は1回目、5回目、9回目、13回目及び17回目、4週間隔投与の場合は1回目、5回目、9回目及び13回目）。

L-プロリン：最初の2回の本剤投与前後及び3週間隔投与の5回目又は4週間隔投与の4回目の投与前に血清中L-プロリン濃度を測定した。血清を得るための血液検体は投与前10～30分及び投与後5～20分の時点で採取した。

ウイルスマーカー：以下のいずれかのウイルスマーカー検査陽性の患者を除外するためスクリーニング時に血液検体を採取した：ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、C型肝炎ウイルス（HCV）及びB型肝炎ウイルス（HBV）（B型肝炎表面抗原［HBsAg］）

直接クームス試験：最初の2回の本剤投与前後、3週間隔投与の5回目又は4週間隔投与の4回目の投与前及び試験終了来院時に直接クームス試験を実施した（中央検査機関）。

その他の安全性評価項目

バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）をスクリーニング時、毎回の本剤の投与前、投与中及び投与後並びに試験終了来院時（最終投与終了後48～96時間の時点）に評価した。体温は舌下又は耳内のいずれかで測定した。

身体検査をスクリーニング時及び試験終了来院時に実施した。全身の身体検査には全ての身体系の評価を含めた。

スクリーニングから試験終了までに記録された好ましくない変動は有害事象として記録した。

2.7.4.1.1.1.3　統計解析

安全性解析は全て safety data set（SDS）で実施した。SDS は intent-to-treat（ITT）data set と同一であった。本試験でスクリーニングされたが、本剤の投与は受けなかった被験者に関するデータは一覧で示した。有害事象は国際医薬用語集（MedDRA）version 9.0 を用いてコード化した。

安全性解析の連続変数の記述統計量には被験者数、平均値、標準偏差（SD）並びに 0%（最小値）、5%、25%、50%（中央値）、75%、95%及び 100%（最大値）変位値を示した。カテゴリカルデータには度数分布を用いた。

2.7.4.1.1.2　ZLB05_006CR 試験（海外第 3 相継続試験）

2.7.4.1.1.2.1　試験デザイン

006 試験は、PID 被験者を対象とした本剤の前向き、非盲検、多施設共同、単群、第 3 相継続試験である。被験者の部分集団で薬物動態を評価した。本剤は、個々の被験者が皮下投与試験である ZLB04_009CR 試験へ移行するまで、又は本剤が米国で市販されるまで 3 週又は 4 週間隔で静脈内に投与した。本試験の目的は、PID 被験者を対象として本剤の安全性及び有効性を評価し、さらに高速投与（最大 12 mg/kg/分）の忍容性を評価することである。

本試験の有効性評価項目は、被験者当たりの aSBI の年間発現回数、血清中 IgG トラフ値、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、入院日数及び抗生物質の使用日数であった。

本試験には、「継続」被験者と定義された 002 試験を完了した 45 例及び「新規」被験者 10 例の併せて 55 例を組み入れた。

「継続」被験者とは、XLA 又は CVID と診断され、本試験開始前に 002 試験（IVIG 補充療法として本剤を 3 週又は 4 週間隔で 12 ヵ月間投与）を完了した被験者である。「新規」被験者とは、XLA 又は CVID と診断され、3 週又は 4 週間隔で他剤による安定した IVIG 療法（IgG として 200～800 mg/kg）を 6 ヵ月以上受けており、皮下投与試験である ZLB04_009CR 試験に参加する意思のある被験者である。「新規」被験者には薬物動態試験への参加を依頼した。

本剤は個々の被験者に合わせた投与レジメンを用いて 3～4 週間隔で静脈内に投与することとした。本継続試験での本剤投与の全ての用量は、被験者（「継続」被験者及び「新規」被験者）が前試験で直近 3 回投与を受けた用量と同量とした。この用量は、医学的に正当な必要性がな

い限り試験期間を通して変更しないこととした。最初の試験に参加する前の被験者の用量は主治医が被験者の臨床反応に基づき設定した。

本試験に日本人被験者は参加しなかった。

2.7.4.1.1.1.2.2　安全性評価項目

本剤による治療中に発現又は悪化した有害事象を試験治療下で発現した有害事象とした。有害事象は、投与開始から投与終了後 72 時間以内に発現した場合に本剤投与と時間的に関連があると判断した。

本試験を通して全ての有害事象の発現率、重症度及び因果関係を評価した。

多くの有害事象に投与速度が影響している可能性があるため、有害事象が発現又は増悪した時点の投与速度を症例報告書に記録することとした。有害事象は重症度別に評価した。

有害事象と本剤の因果関係を 2.7.4.1.1.1.1.2 に記載する評価基準に従って評価した。

定期的な臨床検査

スクリーニング時及び試験終了来院時（最終投与終了後 7 ± 3 日）に以下の臨床検査項目（定期的な血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）を測定し、評価した。

血液学的検査：ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、赤血球、白血球及び白血球分画（中央検査機関）

血液生化学的検査：総ビリルビン、クレアチニン、尿素、総蛋白、ALT 及び AST（中央検査機関）

尿検査：妊娠検査（スクリーニング時のみ）、尿蛋白、尿糖、尿潜血、尿ビリルビン、尿ウロビリノーゲン及び pH（ディップスティック）

その他の臨床検査

L-プロリン：最初の 2 回の本剤投与の前後に血清中 L-プロリン濃度を測定した。

ウイルスマーカー：以下のいずれかのウイルスマーカー検査陽性の患者を除外するためスクリーニング時に血液検体を採取した：HIV、HCV、HBV（「継続」被験者は HBsAg の血清学的検査、「新規」被験者はポリメラーゼ連鎖反応［PCR］による検査）

その他の安全性評価項目

スクリーニング時、毎回の本剤の投与前、投与中、投与後並びに試験終了来院時（最終投与終了後 7 ± 3 日）にバイタルサイン（血圧、心拍数、体温）を評価した。体温は舌下又は耳内のいずれかで測定した。

スクリーニング時及び試験終了来院時に身体検査を実施した。全身の身体検査には 8 身体系以上の評価を含めた。

スクリーニングから試験終了までに認められた好ましくない変動は有害事象として記録した。

2.7.4.1.1.1.2.3　統計解析

安全性解析は全て SDS に基づいた。SDS は ITT data set と同一であった。有害事象は MedDRA version 11.0 を用いてコード化した。

連続変数の記述統計量には被験者数、平均値、SD 並びに 0%（最小値）、5%、25%、50%（中央値）、75%、95%及び 100%（最大値）変位値を示した。カテゴリカルデータには度数分布を用いた。

2.7.4.1.1.1.3　IgPro10_3004 試験（国内第 3 相試験）

2.7.4.1.1.1.3.1　試験デザイン

3004 試験は、日本人 PID 患者を対象とし、本剤の薬物動態及び安全性を検討する前向き、第 3 相、非盲検、単群試験である。本剤の用量は被験者が試験前に使用していた IVIG 製剤を定常状態で最後に投与した用量と同量（IgG として 200～600 mg/kg）とし、主治医の判断により被験者の試験前の IVIG 投与スケジュールに応じて 3 週又は 4 週間隔で投与した。

2.7.4.1.1.1.3.2　安全性評価

安全性は以下に基づき評価した。

- 有害事象の発現頻度
- 有害事象の重症度
- 臨床検査値
  - 血液学的検査
  - 血液生化学的検査
  - ウイルス学的検査
- バイタルサイン
- 身体検査

本剤の初回投与開始時点から試験終了来院時点までに発現した有害事象（試験治療下で発現した有害事象）のみを要約した。

被験者から書面による同意を得てから試験終了来院までを有害事象の観察期間とした。有害事象と本剤の因果関係は、本剤投与と「関連あり」又は「関連なし」の 2 段階で評価した。

臨床検査データは標準的な単位で示した。

- 血液学的検査：赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビン、平均赤血球容積、白血球、血小板、好中球／白血球、好酸球／白血球、リンパ球／白血球、単球／白血球、好塩基球／白血球及び抗グロブリン試験（直接クームス試験）

- 血液生化学的検査：アルブミン、アルカリフォスファターゼ、ALT、AST、重炭酸塩、ビリルビン、直接ビリルビン、クロール、クレアチニン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ハプトグロビン、カリウム、ナトリウム及び尿素窒素
- ウイルス学的検査：HIV 抗体、HCV 抗体（治験実施計画書改訂第 1 版）、HIV ウイルス負荷、C 型肝炎コアタンパク質（治験実施計画書改訂第 2 版）及び HBsAg
- 尿検査：尿蛋白（ディップスティック）

臨床検査項目について、本試験開始後いずれかの来院時に治験責任医師により臨床的に重要と判断された基準値を超える絶対値又は変動を全て有害事象として症例報告書に記録した。さらに、臨床検査項目の変動又は傾向が臨床的に意義があると治験責任医師が判断した場合は、絶対値が基準値内であってもそれらの変動又は傾向を有害事象として症例報告書に記録できることとした。

2.7.4.1.1.1.3.3　統計解析

安全性解析は全て safety analysis set（SAF）に基づいた。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を試験治療下で発現した有害事象とみなした。有害事象は MedDRA version 21.0 を用いてコード化した。

有害事象を器官別大分類及び基本語別に解析した。器官別大分類別の有害事象及び全ての有害事象の発現頻度も集計した。

重篤な有害事象は件数が少ないことが予想されたため集計表は作成しなかった。

試験参加の中止に至った有害事象について得られている全てのデータを一覧表にした。組み入れた被験者数が少ないことから集計表は作成しなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査について、予定来院時の結果及びスクリーニング来院から試験終了来院までの変化量を記述統計量で示した。ウイルス学的検査、尿検査及び臨床検査異常値について得られている全てのデータについても一覧表を作成した。また、臨床検査値の異常変動が認められた被験者の臨床検査データの一覧表も作成した（IgPro10_3004 CSR）。

表 2.7.4-1　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	安全性評価項目
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 患者を対象とし 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 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
ZLB05_006CR 第 3 相（継続試験） 5.3.5.2 完了 評価資料	米国（10）	PID 患者を対象とし 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 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 2.7.4-1　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	安全性評価項目
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 患者を対象とし、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 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

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

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 002 試験及び 006 試験

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］）。4 週間隔での投与を受けた被験者のうち 2 例が予定されていた 13 回よりも多く（投与スケジュールの変更により被験者番号[redacted]は 14 回、被験者番号[redacted]は 17 回）本剤の投与を受けた。1,038 回の投与のうち 435 回が女性被験者に、603 回が男性被験者に投与された。

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。投与の大部分は 4 週間隔（618 回、3 週間隔での投与は 153 回）、「継続」被験者（690 回、「新規」被験者には 81 回）及び女性被験者（410 回、男性被験者には 361 回）であった。

002 試験及び 006 試験の各投与スケジュール別の本剤の用量及び投与期間を表 2.7.4-2 に要約する。

表 2.7.4-2 本剤の用量及び投与期間（002 試験、006 試験）（SDS population）

	Treatment schedule			
	Study ZLB03_002CR		Study ZLB05_006CR	
	3-week	4-week	3-week	4-week
IgPro10 dose, mg/kg				
Number of infusions	270[a]	764[b]	153	618
Mean (SD)	457.2 (101.8)	450.8 (131.9)	474.1 (140.5)	504.5 (122.9)
Median (min, max)	431.5 (274.0, 740.7)	440.2 (188.7, 913.0)	428.6 (13.3, 773.8)	472.9 (40.9, 875.0)
Duration of infusion, hours				
Number of infusions	271[c]	766	150[d]	617[e]
Mean (SD)	2.2 (0.5)	2.2 (0.5)	2.3 (0.8)	2.2 (0.6)
Median (min, max)	2.1 (1.2, 4.4)	2.2 (1.0, 4.9)	2.1 (0.4, 4.2)	2.1 (0.9, 4.3)

max = maximum; min = minimum; SDS = safety data set
[a] For 2 Subjects ([redacted], [redacted]), dose is unknown for one infusion each.
[b] For Subject [redacted], the weight is missing resulting in 2 missing values for dose.
[c] For Subject [redacted], the end time of one infusion is unknown.
[d] For Subject [redacted], the end time of infusion 17, 31, and 32 is missing.
[e] For Subject [redacted], start and end time of infusion 17 is missing.
Source: ZLB03_002CR CSR Table VI, ZLB05_006CR CSR Tables T5 and T7

002 試験では、個々の被験者の投与レジメンを用いて本剤（IgG として 200～800 mg/kg）を 3 週又は 4 週間隔で 1 年間投与した。各被験者の用量を集計して中央値を算出し、これらの中央値を解析した（表 2.7.4-3）。本剤の用量の平均値（中央値）は、3 週間隔投与で 453.8

（428.3） mg/kg、4 週間隔投与で 446.7（440.6）mg/kg であった。本試験では本剤の 5 ロットが使用され、個々の被験者は最大で異なる 3 ロットの本剤を投与された。

006 試験では、本剤用量の平均値（中央値）は、3 週間隔投与で 548.2（537.5）mg/kg、4 週間隔投与で 517.5（492.3）mg/kg であった。

002 試験及び 006 試験で投与された用量はほとんど（98.5%）が治験実施計画書に規定した範囲内（200～800 mg/kg）であった。3 週及び 4 週間隔で投与された本剤用量の平均値及び中央値は極めて類似していた。

表 2.7.4-3　本剤の用量（被験者単位）（002 試験、006 試験）（SDS population）

	Study ZLB03_002CR Treatment schedule N = 80		**Study ZLB05_006CR Treatment schedule N = 55**	
	3-week N = 16	**4-week N = 64**	**3-week N = 12**	**4-week N = 43**
IgPro10 dose, mg/kg				
Mean (SD)	453.8 (97.3)	446.7 (132.8)	548.2 (156.9)	517.5 (127.3)
Median[a] (min, max)	428.3 (310.1, 700.0)	440.6 (200.0, 888.0)	537.5 (285.7, 747.1)	492.3 (312.0, 831.8)

max = maximum; min = minimum; SDS = safety data set

[a] Each subject's doses were first aggregated to his/her median and then median values were analysed.

Source: ZLB03_002CR CSR Table VII and ZLB05_006CR CSR Table T8

002 試験では、0.5 mg/kg/分の投与速度で投与を開始することとし、投与開始後 30 分以内の忍容性が良好であればその後の 30 分間は投与速度を 1.0 mg/kg/分まで上げてよいこととした。さらに、その投与速度での忍容性も良好であれば、治験責任医師の判断により、最初の 3 回の投与では 4.0 mg/kg/分の最大投与速度まで慎重に投与速度を上げることができた。4 回目以降は、投与速度は最大 8 mg/kg/分まで上げてよいこととした。

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。

本剤が投与された全般的な投与速度及び最大投与速度を表 2.7.4-4 に要約する。各投与の投与速度は報告された投与速度に基づく加重平均として算出した。

表 2.7.4-4　本剤の投与速度（002 試験、006 試験）（SDS population）

	Study ZLB03_002CR		Study ZLB05_006CR	
	Overall rate of infusion N = 1035[a,b]	Max rate of infusion N = 1036[a]	Overall rate of infusion N = 766[c]	Max rate of infusion N = 769[d]
Mean (SD), mg/kg/min	3.61 (0.84)	6.84 (1.75)	4.18 (1.04)	8.54 (2.95)
Median (min, max), mg/kg/min	3.65 (1.15, 5.61)	7.98 (1.55, 8.98)	4.11 (0.53, 7.82)	8.00 (0.53, 16.21)

max = maximum; min = minimum; SDS = safety data set

[a] For subject [redacted], body weight is missing for 2 infusions (5 and 6), resulting in a missing infusion rate.

[b] For subject [redacted], infusion 1, the end of infusion is unknown.

[c] Information missing for 5 infusions

[d] Information missing for 2 infusions

Source: ZLB03_002CR CSR Table VIII and ZLB05_006CR CSR Tables T9 and T11

002 試験では、2 未満、2～3 未満、3～4 未満、4～5 未満、5～6 未満、6～7 未満、7～8 以下又は 8 mg/kg/分超の最大投与速度で実施した投与の回数を解析した（表 2.7.4-5）。

表 2.7.4-5　最大投与速度別の投与回数（%）（002 試験、SDS population）

Max rate of infusion (mg/kg/min)	Number (%) of infusions N = 1036[a]
< 2	1 (< 0.1%)
2 to < 3	6 (0.6%)
3 to < 4	104 (10.0%)
4 to < 5	149 (14.4%)
5 to < 6	31 (3.0%)
6 to < 7	30 (2.9%)
7 to ≤ 8	539 (52.0%)
> 8	176 (17.0%)

max = maximum; SDS = safety data set

[a] For 1 subject ([redacted]), body weight is missing for 2 infusions (5 and 6), resulting in a missing infusion rate.

Source: ZLB03_002CR CSR Table IX

002 試験では、投与の 69%が 7 mg/kg/分以上の最大投与速度で実施された。176 回（17%）の投与が 8 mg/kg/分以上（範囲：8.01～8.71 mg/kg/分）の最大投与速度で実施された。4 回目の投与以降、最大投与速度は 4 mg/kg/分から 8 mg/kg/分まで上げることができた。4～17 回目の投与のみを考慮すると、これらの投与の 89%が 7 mg/kg/分以上の最大投与速度で実施された。

（治験実施計画書の変更による変更以外の）投与速度の変更理由は、有害事象（21 回［2.0%］）、技術的な理由（15 回［1.4%］）及びその他の理由（48 回［4.6%］）であった。症例報告書によると、その他の理由の内訳の多くは「被験者の希望」及び「忍容性が良好」であった。全体として、投与に対する忍容性は良好であり、投与速度は最大 8 mg/kg/分まで徐々に上げることができた。

006 試験において 2 以下、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 及び 16 mg/kg/分（整数に四捨五入）の投与速度で実施された投与の回数を表 2.7.4-6 に示す。

表 2.7.4-6　最大投与速度別の投与回数（%）（006 試験、SDS population）

Max rate of infusion (mg/kg/min)[a]	Number (%) of infusions		
	'Old' subjects n = 688	'New' subjects n = 81	Total n = 769
≤ 2	2 (0.3)	0	2 (0.3)
3	3 (0.4)	0	3 (0.4)
4	56 (8.1)	72 (88.9)	128 (16.6)
5	17 (2.5)	0	17 (2.2)
6	9 (1.3)	0	9 (1.2)
7	28 (4.1)	0	28 (3.6)
8	308 (44.8)	9 (11.1)	317 (41.2)
9	2 (0.3)	0	2 (0.3)
10	1 (0.1)	0	1 (0.1)
11	5 (0.7)	0	5 (0.7)
12	246 (35.8)	0	246 (32.0)
13	6 (0.9)	0	6 (0.8)
14	0	0	0
15	0	0	0
16	5 (0.7)	0	5 (0.7)
Missing	2 (0.3)	0	2 (0.3)

max = maximum; SDS = safety data set

[a] The maximum infusion rate is rounded to the next integer.

Source: ZLB05_006CR CSR Table T11.1

006 試験では、投与を最大投与速度に従って分類した（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）。006 試験の「継続」被験者の半数強が 1 回以上 HIR で本剤の投与を受け（被験者の 51.1%、全投与の 38.4%）、「継続」被験者の半数弱が LIR で本剤の投与を受けた（被験者の 48.9%、全投与の 61.3%）。HIR 群の最大投与速度の中央値（範囲）は 12.0（9.0～16.0）mg/kg/分（平均値：12.0 mg/kg/分）、LIR 群の最大投与速度の中央値（範囲）は 8.0（1.0～8.0）mg/kg/分（平均値：6.7 mg/kg/分）であった。

年齢層別の解析では、HIR での投与を受けた被験者の割合は 16 歳未満の被験者で高く、16 歳以上の被験者（26 例中 10 例［38.5%］）と比較して小児被験者では 13 例中 9 例（69.2%）及び青年被験者では 6 例中 4 例（66.7%）であった（表 2.7.4-7）。

表 2.7.4-7　年齢層別及び投与速度別の被験者数（%）（「継続」被験者のみ）（006 試験、SDS population）

Age group, years	Subjects with LIR (≤8 mg/kg/min) n (%)[a]	Subjects with HIR (>8 mg/kg/min) n (%)[a]
All ages	22 (48.9)	23 (51.1)
3 to < 12	4 (8.9)	9 (20.0)
12 to < 16	2 (4.4)	4 (8.9)
16 to < 65	13 (28.9)	10 (22.2)
≥ 65	3 (6.7)	0

HIR = high infusion rate; LIR = low infusion rate; SDS = safety data set

[a] Percentages are calculated based on N = 45.

Source: ZLB05_006CR CSR Table T16

2.7.4.1.2.2　3004 試験

本剤の投与期間の平均値（範囲）は 14.86（4.1～16.3）週間であった（表 2.7.4-8）。本剤は安全かつ忍容性も良好であった。1 例を除き全ての被験者が試験を完了した。被験者当たりの試験期間が 16 週間と限られていたため、被験者は、最後の 1～2 回の投与サイクルの間に個別に忍容性が認められ治験責任医師の指示を受けた場合にのみ最大投与速度（12 mg/kg/分）での本剤投与を試みることができた（1 mg/kg/分から 12 mg/kg/分まで徐々に変更）。このような限られた条件下で、試験を完了した 10 例中 9 例において 8 mg/kg/分以上の投与速度に忍容性が認められ、5 例（試験を完了した被験者の 50%）においては 12 mg/kg/分（7.2 mL/kg/時）の投与速度に忍容性が認められた。試験対象集団全体では、これにより結果的に投与に要する時間の平均値（SD）が、初回投与の 173.4（53.65）分から 4 回目の投与では 58.5（14.24）分と、約 3 分の 1 に減少した。

表 2.7.4-8 本剤の投与状況（3004 試験、Safety Analysis Set）

	IgPro10 (3-Week) N = 2	IgPro10 (4-Week) N = 9	IgPro10 (Total) N = 11
Exposure Duration (weeks)			
Mean (SD)	15.14 (0.000)	14.79 (3.996)	14.86 (3.577)
Median	15.14	16.14	16.14
Minimum, Maximum	15.1, 15.1	4.1, 16.3	4.1, 16.3
Number of infusions	10	33	43
Number of Infusions per subject			
Mean (SD)	5.0 (0.00)	3.7 (1.00)	3.9 (1.04)
Median	5.0	4.0	4.0
Minimum, Maximum	5,5	1,4	1,5
Mean Actual Administered Volume, mL			
Mean (SD)	150.00 (0.000)	158.89 (56.667)	157.27 (50.812)
Median	150.00	150.00	150.00
Minimum, Maximum	150.0, 150.0	100.0, 250.0	100.0, 250.0
Mean Actual Dose, mg/kg			
Mean (SD)	268.913 (40.6088)	290.468 (135.3607)	286.549 (122.0613)
Median	268.913	297.346	297.346
Minimum, Maximum	240.20, 297.63	140.85, 550.95	140.85, 550.95
Number of Subjects Achieving Maximum Rate of, n (%)			
Infusion 1 2 mg/kg/min	1 (50.0)	7 (77.8)	8 (72.7)
Infusion 2 4 mg/kg/min	1 (50.0)	5 (55.6)	6 (54.5)
Infusion 3 8 mg/kg/min	1 (50.0)	7 (77.8)	8 (72.7)
Infusion 4 12 mg/kg/min	0	5 (55.6)	5 (45.5)
Infusion 5 12 mg/kg/min	0	Not applicable	0

h = Hour; SD = Standard Deviation.

Note: Percentages are based on Safety Analysis Set

Subject 3920[redacted] experienced 7.6 mg/kg/min at Dose 3 and 10.6 mg/kg/min at Dose 4. Therefore this subject is not shown in this table.

Source: IgPro10_3004 CSR Tables 14.1.8.2 and 14.1.8.2.1

2.7.4.1.3 試験対象集団の被験者背景

2.7.4.1.3.1 被験者背景

3 試験の試験対象集団の被験者背景を表 2.7.4-9 に示す。人種及び性別を除き、3 試験間に違いはほとんど認められなかった。海外試験では被験者の大部分（002 試験では 77.5%、006 試験では 74.5%）が白人であったが、3004 試験では、全ての被験者が日本人であった。さらに、3004 試験の被験者は大部分（72.7%）が男性であった。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 試験でより高かった（54.5%）ことによるものであった。

表 2.7.4-9　被験者背景（002 試験、006 試験、3004 試験）

	ZLB03_002CR ITT population (N = 80)	ZLB05_006CR ITT population (N = 55[a])	IgPro10_3004 Safety Analysis Set (N =11)
Gender, n (%)			
Female	34 (42.5)	29 (52.7)	3 (27.3)
Male	46 (57.5)	26 (47.3)	8 (72.7)
Age, years			
Mean (SD)	28 (19)	30 (21)	30 (17)
Median (min, max)	25 (3, 69)	23 (4, 81)	29.0 (9, 67)
Disease type, n (%)			
CVID	59 (73.8)	44 (80.0)	4 (36.4)
XLA	21 (26.2)	11 (20.0)	6 (54.5)
Other	0	0	1 (9.1)
Ethnicity, n (%)			
Black / African American	6 (7.5)	5 (9.1)	0
Caucasian	62 (77.5)	41 (74.5)	0
Hispanic	12 (15.0)	9 (16.4)	0
Japanese	0	0	11 (100.0)
Weight, kg			
Mean (SD)	61.0 (26.3)	62.0 (28.5)	58.18 (14.8)
Median (min, max)	66.5 (14.0, 131.0)	61.8 (18.0, 135.0)	61.8 (27.5, 78.9)
BMI, kg/m^2			
Mean (SD)	23.55 (6.34)	24.48 (7.76)	21.79 (3.185)
Median (min, max)	22.6 (14.3, 43.2)	23.1 (14.6, 45.0)	21.4 (16.3, 28.3)

BMI = body mass index; CVID = common variable immunodeficiency; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation; XLA = X-linked agammaglobulinemia

[a] 45 of the 55 subjects in study ZLB05_006CR also participated in study ZLB03_002CR.

Source: ZLB03_002CR CSR Table XI, ZLB05_006CR CSR Table 11.2.1.A, IgPro10_3004 CSR Tables 11-2 and 14.1.4.2.1.

2.7.4.1.3.2　既往歴

002 試験及び 006 試験の被験者の 5%以上に認められた既往歴を器官別大分類別に表 2.7.4-10 に要約する。

PID 患者で予想されるように、被験者の既往歴には通常器官別大分類の「感染症および寄生虫症」（002 試験：83.3%、006 試験：98.2%）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（002 試験：67.5%、006 試験：87.3%）が多く認められた。

3004 試験では、1 例（9.1%）が眼障害（眼瞼炎）の既往歴を有していた。10 例（90.9%）が合併症を有していた。SAF では、最も高頻度に認められた合併症の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（6 例、54.5%）であった（IgPro10_3004 CSR Table 14.1.5.2）。

表 2.7.4-10 器官別大分類別の主な（5%以上）既往歴（002 試験、006 試験）（SDS population）

	Study ZLB03_002CR	Study ZLB05_006CR
SOC	**Number (%) of subjects N = 80**	**Number (%) of subjects N = 55**
Infections and infestations	67 (83.3)	54 (98.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	54 (67.5)	48 (87.3)
Surgical and medical procedures	44 (55.0)	39 (70.9)
Gastrointestinal disorders	33 (41.3)	42 (76.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	32 (40.0)	32 (58.2)
Nervous system disorders	28 (35.0)	39 (70.9)
Eye disorders	22 (27.5)	24 (43.6)
Metabolism and nutrition disorders	21 (26.3)	21 (38.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	19 (23.8)	26 (47.3)
Blood and lymphatic system disorders	17 (21.3)	16 (29.1)
General disorders and administration site conditions	15 (18.8)	36 (65.5)
Immune system disorders	15 (18.8)	13 (23.6)
Psychiatric disorders	15 (18.8)	20 (36.4)
Vascular disorders	13 (16.3)	13 (23.6)
Investigations	10 (12.5)	9 (16.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	9 (11.3)	9 (16.4)
Reproductive system and breast disorders	8 (10.0)	11 (20.0)
Endocrine disorders	7 (8.8)	9 (16.4)
Hepatobiliary disorders	6 (7.5)	5 (9.1)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (7.5)	18 (32.7)
Renal and urinary disorders	6 (7.5)	8 (14.5)
Ear and labyrinth disorders	5 (6.3)	12 (21.8)
Cardiac disorders	4 (5.0)	8 (14.5)
Congenital, familial and genetic disorders	0	3 (5.5)
Social circumstances	0	4 (7.3)

SDS = safety data set; SOC = system organ class
Source: ZLB03_002CR CSR, Table XIX, ZLB05_006CR CSR Table T38

2.7.4.1.3.3 前治療薬及び併用薬

前投薬

前投薬とは、有害事象の発現の予防を目的として本剤投与直前に薬剤を投与することである。002 試験及び 006 試験では、試験期間中連続する 2 回の投与中又は直後に注入に伴う有害事象が発現し、前投薬により予防できた可能性がある場合、アセチルサリチル酸（アスピリン）、アセトアミノフェン、抗ヒスタミン薬、非ステロイド性抗炎症薬又は制吐剤といった薬剤の前投薬を許容した。前投薬としてのコルチコステロイドの使用は認められなかった。一部の被験者は本剤の投与前にヘパリン又は生理食塩水で輸液ラインのフラッシングを受け、これが治験

責任医師により前投薬として報告された。前投薬の解析においては、これらのフラッシング剤は除外した。

002 試験では、29 例（36.3%）が試験参加前の 6 ヵ月間に IVIG 投与のための前投薬を受けていた。前投薬は欧州の実施医療機関よりも米国の実施医療機関でより高頻度に行われていた（米国：41.4%、欧州：22.7%）。治験参加前の 6 ヵ月間に実施された前投薬の大部分が抗ヒスタミン薬、鎮痛剤又はコルチコステロイドであった。

002 試験における前投薬の実施状況を投与スケジュール別に表 2.7.4-11 に要約する。

表 2.7.4-11　前投薬の実施状況（002 試験、SDS population）

	Treatment schedule Number (%) of Subjects		
Number of infusions with pre-medication[a]	**3-week N = 16**	**4-week N = 64**	**Total N = 80**
0	14 (87.5)	58 (90.6)	72 (90.0)
1	-	1 (1.6)	1 (1.3)
2	-	1 (1.6)	1 (1.3)
3	-	1 (1.6)	1 (1.3)
8	2 (12.5)	-	2 (2.5)
9	-	2 (3.1)	2 (2.5)
11	-	1 (1.6)	1 (1.3)

SDS = safety data set

[a] Heparin and saline were not considered as pre-medication.

Source: ZLB03_002CR Table XX

002 試験では、前投薬は 1,038 回中 51 回（4.9%）の投与で 8 例（10.0%）に実施された。これらの被験者は全て米国の実施医療機関の被験者であった。本試験参加前の IVIG 投与期間中に前投薬を受けた 29 例中 24 例は本剤投与のための前投薬を必要としなかった。本剤投与時に前投薬を受けた 8 例中 3 例は、本試験参加前の 6 ヵ月間に IVIG 投与のための前投薬を受けていなかった。

Prednisone 0.15 mg/kg/日又は相当量を超えるコルチコステロイドの一時的な使用が試験の安全性データに及ぼす可能性のある影響を考慮した。本試験期間中 2 例（被験者番号 [redacted]、被験者番号 [redacted]）が数回 0.15 mg/kg/日超のコルチコステロイドの一時的な投与を受けた。被験者番号 [redacted] は、「リンパ組織過形成」の既往歴のため試験への組入れ前に prednisone の投与を受けたが、prednisone の離脱用量の投与を受けていたため本試験に組み入れられた。ただし、その後当該被験者は「肺機能検査値低下」のため試験中もさらに prednisone の投与を受けた。被験者番号 [redacted] は「溶血性貧血」の既往歴を有していた。ヘモグロビン値が 6.9 g/dL まで低下したため、治験責任医師の判断により医療的緊急事態として prednisone（40 mg/日）の投与が行われた。さらに複数の被験者が有害事象又は合併症の治療のために短期間 0.15 mg/kg 超のコルチコステロイドの投与を受けた。

006 試験における前投薬の実施状況を投与スケジュール別に表 2.7.4-12 に要約する。006 試験では、前投薬は 771 回中 91 回（11.8%）の投与で 10 例（18.2%）に実施された。これらの被験者のうち HIR 群であったのは 1 例のみであった。

表 2.7.4-12　前投薬の実施状況（006 試験）（SDS population）

	Treatment schedule Number (%) of Subjects		
Number of infusions with pre-medication[a]	3-week N = 12	4-week N = 43	Total N = 55
0	12 (100.0)	33 (76.7)	45 (81.8)
1	0	4 (9.3)	4 (7.3)
5	0	1 (2.3)	1 (1.8)
13	0	1 (2.3)	1 (1.8)
16	0	3 (7.0)	3 (5.5)
21	0	1 (2.3)	1 (1.8)

SDS = safety data set

[a] Heparin and saline were not considered as pre-medication.

Source: ZLB05_006CR CSR Table T3

3004 試験では前投薬を許容しなかった。

前治療薬及び併用薬

002 試験では、SDS population の 80 例中 79 例（98.8%）が併用薬を使用した。本試験期間中それらの被験者の約 4 分 3 が全身性抗菌薬（78.8%）又は鎮痛薬（72.5%）を使用した（ZLB03_002CR CSR Table T57）。

併用薬の使用理由は、有害事象（77 例［96.3%］）、合併症などの治療（58 例［72.5%］）、予防（18 例［22.5%］）であり、前投薬と報告されたのは 11 例（13.8%）であった。その他の理由で併用薬を使用した被験者は 17 例（21.3%）であり、1 例（1.3%）では使用理由が PID の治療であった（ZLB03_002CR CSR Table T59）。

被験者番号 [redacted] 及び被験者番号 [redacted] は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からそれぞれ 40 及び 50 mg の prednisone の投与を受けた。いずれの被験者も喘息を有していたため、prednisone を漸減しながら使用することが認められた。

006 試験では、SDS population の 55 例中 54 例（98.2%）が併用薬を使用した（ZLB05_006CR CSR Table T36）。002 試験同様、全身性抗菌薬及び鎮痛薬が主な併用薬であった（それぞれ被験者の 85.5%及び 72.7%が使用）（ZLB05_006CR CSR Table T35）。併用薬の主な使用理由は、合併症などの治療（52 例［94.5%］）及び有害事象（48 例［87.3%］）であった（ZLB05_006CR CSR Table T37）。

3004 試験では、SAF の 11 例（100%）全例で前治療薬及び併用薬又は併用薬のみが使用された。最も頻繁に使用された併用薬は粘液溶解薬であった（5 例［45.5%］）（IgPro10_3004 CSR Table 14.1.6.2）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 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 例が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。重篤な有害事象又は死亡は認められなかった。1 例が、有害事象（乾癬）の治療のために併用禁止薬剤である免疫抑制剤の投与を受けるため本試験への参加を中止した。

有害事象の概要を表 2.7.4-13 に示す。

表 2.7.4-13 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: ZLB03_002CR CSR Table XXXVI, ZLB05_006CSR Table T87, IgPro10_3004 CSR Table 14.3.1.1

2.7.4.2.1.1.2 発現頻度別の有害事象

表 2.7.4-14 に 002 試験及び 006 試験の SDS population で認められた主な（被験者の 10%超）有害事象を要約する。

002 試験では、最も高頻度に認められた有害事象は頭痛（被験者の 67.5%）であり、次いで咳嗽（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 試験では、最も高頻度に認められた有害事象は頭痛（被験者の 38.2%）であり、次いで副鼻腔炎（25.5%）、咳嗽（21.8%）、悪心（20.0%）であった。

表 2.7.4-14　主な（10%超）有害事象（002 試験、006 試験）（SDS population）

基本語	器官別大分類	Study ZLB03_002CR Number (%) of subjects N = 80	Study ZLB05_006CR Number (%) of subjects N = 55
頭痛	神経系障害	54 (67.5)	21 (38.2)
咳嗽	呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (33.8)	12 (21.8)
副鼻腔炎	感染症および寄生虫症	25 (31.3)	14 (25.5)
発熱	全身障害および投与局所様態	23 (28.8)	8 (14.5)
嘔吐	胃腸障害	21 (26.3)	8 (14.5)
下痢	胃腸障害	21 (26.3)	10 (18.2)
疼痛	全身障害および投与局所様態	19 (23.8)	5 (9.1)
鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	18 (22.5)	5 (9.1)
背部痛	筋骨格系および結合組織障害	17 (21.3)	6 (10.9)
悪心	胃腸障害	16 (20.0)	11 (20.0)
疲労	全身障害および投与局所様態	16 (20.0)	5 (9.1)
上気道感染	感染症および寄生虫症	15 (18.8)	6 (10.9)
咽喉頭疼痛	呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (17.5)	9 (16.4)
悪寒	全身障害および投与局所様態	13 (16.3)	3 (5.5)
耳痛	耳および迷路障害	12 (15.0)	3 (5.5)
気管支炎	感染症および寄生虫症	11 (13.8)	3 (5.5)
鼻炎	感染症および寄生虫症	11 (13.8)	1 (1.8)
上腹部痛	胃腸障害	10 (12.5)	3 (5.5)
インフルエンザ	感染症および寄生虫症	10 (12.5)	2 (3.6)
鼻漏	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (11.3)	4 (7.3)
湿疹	皮膚および皮下組織障害	2 (2.5)	6 (10.9)
発疹	皮膚および皮下組織障害	4 (5.0)	6 (10.9)

SDS = safety data set
MedDRA version 9.0 (Study ZLB03_002CR) and 11.0 (Study ZLB05_006CR)
Source: ZLB03_002CR CSR Tables T146 and T147, ZLB05_006CR CSR Tables T89 and 90

3004 試験の全ての有害事象を器官別大分類別、基本語別に表 2.7.4-15 に示す。最も高頻度に認められた有害事象は上咽頭炎（3 例［27.3%］）であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。他に複数の被験者に発現した有害事象はなかった。

表 2.7.4-15　器官別大分類及び基本語別の有害事象（3004 試験、Safety Analysis Set）

器官別大分類 基本語	IgPro10 (N = 11, I = 43)		
	n (%)	E	AERI
全有害事象	**8 (72.7)**	**19**	**0.442**
感染症および寄生虫症	3 (27.3)	5	0.116
上咽頭炎	3 (27.3)	3	0.070
上気道感染	1 (9.1)	2	0.047
皮膚および皮下組織障害	3 (27.3)	3	0.070
乾癬	1 (9.1)	1	0.023
発疹	1 (9.1)	1	0.023
蕁麻疹	1 (9.1)	1	0.023
胃腸障害	2 (18.2)	4	0.093
残存乳歯	1 (9.1)	2	0.047
上腹部痛	1 (9.1)	1	0.023
下痢	1 (9.1)	1	0.023
傷害、中毒および処置合併症	2 (18.2)	3	0.070
節足動物咬傷	1 (9.1)	1	0.023
転倒	1 (9.1)	1	0.023
皮膚擦過傷	1 (9.1)	1	0.023
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (18.2)	2	0.047
注入部位不快感	1 (9.1)	1	0.023
発熱	1 (9.1)	1	0.023
心臓障害	1 (9.1)	1	0.023
上室性頻脈	1 (9.1)	1	0.023
臨床検査	1 (9.1)	1	0.023
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (9.1)	1	0.023

AERI = adverse event rate per infusion (number of events/total number of infusions); E = number of events; I = number of infusions; n = number of subjects with events; % = percentage of subjects based on Safety Analysis Set

Note: Treatment-emergent adverse events start on or after the date and time of first infusion or have start date missing.

MedDRA version 21.0.

Source: IgPro10_3004 CSR Table 14.3.1.2

2.7.4.2.1.1.3　重症度別の有害事象

002 試験では、SDS population の 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発現した。

4 例以上（5%超）に発現した中等度の有害事象、又は 2 例以上（2%超）に発現した重度の有害事象の発現状況を重度の有害事象の発現頻度順（同じ場合は中等度の事象の発現頻度順）に表 2.7.4-16 に要約する（注：各被験者の最も重症度の高い有害事象を集計した）。

表 2.7.4-16　重症度別の有害事象（中等度：5%超又は重度：2%超）（002 試験、SDS population）

基本語	Number (%) of subjects N = 80		
	Mild	**Moderate**	**Severe**
全有害事象	**13 (16.3)**	**42 (52.5)**	**23 (28.8)**
頭痛	25 (31.3)	23 (28.8)	6 (7.5)
背部痛	8 (10.0)	6 (7.5)	3 (3.8)
疲労	7 (8.8)	6 (7.5)	3 (3.8)
下痢	13 (16.3)	5 (6.3)	3 (3.8)
鼻咽頭炎	10 (12.5)	5 (6.3)	3 (3.8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	4 (5.0)	1 (1.3)	3 (3.8)
副鼻腔炎	7 (8.8)	16 (20.0)	2 (2.5)
疼痛	10 (12.5)	7 (8.8)	2 (2.5)
浮動性めまい	3 (3.8)	0	2 (2.5)
嘔吐	15 (18.8)	5 (6.3)	1 (1.3)
悪寒	7 (8.8)	5 (6.3)	1 (1.3)
咳嗽	19 (23.8)	8 (10.0)	0
上気道感染	7 (8.8)	8 (10.0)	0
気管支炎	4 (5.0)	7 (8.8)	0
発熱	17 (21.3)	6 (7.5)	0
耳痛	6 (7.5)	6 (7.5)	0
咽喉頭疼痛	9 (11.3)	5 (6.3)	0
上腹部痛	5 (6.3)	5 (6.3)	0

SDS = safety data set; TEAE = treatment emergent adverse event
Note: Only the highest intensity of a TEAE for each subject was taken into account.
MedDRA version 9.0.
Source: ZLB03_002CR CSR Table XLII

006 試験では、SDS population の 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発現した（注：各被験者の最も重症度の高い有害事象を集計した）。

3 例以上（5%超）に発現した中等度の有害事象又は 2 例以上（2%超）に発現した重度の有害事象を重度の有害事象の発現頻度順（同じ場合は中等度の事象の発現頻度順）に表 2.7.4-17 に要約する。

表 2.7.4-17 重症度別の有害事象（中等度：5%超又は重度：2%超）（006 試験、SDS population）

基本語	Number (%) of subjects N = 55		
	Mild	Moderate	Severe
全有害事象	**13 (23.6)**	**20 (36.4)**	**19 (34.5)**
頭痛	8 (14.5)	9 (16.4)	4 (7.3)
副鼻腔炎	9 (16.4)	3 (5.5)	2 (3.6)
嘔吐	4 (7.3)	2 (3.6)	2 (3.6)
歯痛	1 (1.8)	0	2 (3.6)
ダニ皮膚炎	0	0	2 (3.6)
咽喉頭疼痛	5 (9.1)	4 (7.3)	0
背部痛	2 (3.6)	4 (7.3)	0
疼痛	1 (1.8)	4 (7.3)	0
肺炎	0	4 (7.3)	0
咳嗽	9 (16.4)	3 (5.5)	0
上気道感染	3 (5.5)	3 (5.5)	0
高血圧	1 (1.8)	3 (5.5)	0

SDS = safety data set; TEAE = treatment emergent adverse event
Note: Only the highest intensity of a TEAE for each subject was taken into account.
MedDRA version 11.0.
Source: ZLB05_006CR CSR Table T91

3004 試験では、有害事象は 8 例（19 件）に認められた（IgPro10_3004 CSR Table 14.3.1.1）が、大部分は軽度の有害事象であった（IgPro10_3004 CSR Table 14.3.1.3）。乾癬（中等度）の有害事象 1 件が本剤の投与中止に至った（併用禁止薬剤である免疫抑制剤の投与を受けるため）。その他の中等度の事象として上咽頭炎及び上気道感染（1 例）並びに上室性頻脈（1 例）が認められた（IgPro10_3004 CSR Listing 16.2.7.2）。

2.7.4.2.1.1.4 因果関係別の有害事象

002 試験の SDS population で認められた本剤との因果関係が否定できない主な（被験者の 5%超）有害事象を表 2.7.4-18 に要約する。最も高頻度に認められた本剤との因果関係が否定できない有害事象は頭痛であった。

表 2.7.4-18 主な（5%超）有害事象の因果関係別の発現状況（002 試験）（SDS population）

基本語	Number (%) of subjects N = 80			
	因果関係なし		因果関係が否定できない	
全有害事象	**45**	**(56.3)**	**33**	**(41.3)**
頭痛	30	(37.5)	24	(30.0)
悪心	6	(7.5)	10	(12.5)
悪寒	4	(5.0)	9	(11.3)
疲労	7	(8.8)	9	(11.3)
嘔吐	15	(18.8)	6	(7.5)
疼痛	14	(17.5)	5	(6.3)

SDS = safety data set; TEAE = treatment emergent adverse event

Note: Only the highest causal relationship of a TEAE for each subject was taken into account.
Source: ZLB03_002CR CSR Table XLIV

006 試験の SDS population に認められた本剤との因果関係が否定できない主な（被験者の 5%超）有害事象を表 2.7.4-19 に要約する。最も高頻度に認められた本剤との因果関係が否定できない有害事象は頭痛であった。

表 2.7.4-19　主な（5%超）有害事象の因果関係別の発現状況（006 試験）（SDS population）

基本語	**Number (%) of subjects N = 55**	
	因果関係なし	**因果関係が否定できない**
全有害事象	**28 (50.9)**	**24 (43.6)**
頭痛	5 (9.1)	16 (29.1)
発熱	5 (9.1)	3 (5.5)
疲労	2 (3.6)	3 (5.5)
疼痛	2 (3.6)	3 (5.5)
悪寒	0	3 (5.5)
蕁麻疹	0	3 (5.5)

SDS = safety data set; TEAE = treatment emergent adverse event
Note: Only the highest causal relationship of a TEAE for each subject was taken into account.
Source: ZLB05_006CR CSR Table T92

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、両試験で被験者の 5%超に発現した事象は悪寒、疲労及び疼痛であった。

3004 試験では、ほとんどの有害事象について、本剤との因果関係は否定された。軽度の注入部位不快感の有害事象 1 件のみが本剤との関連ありと判断された（IgPro10_3004 CSR Table 14.3.1.4）。

2.7.4.2.1.1.5　投与ごとの有害事象

重症度別、因果関係別に解析した投与ごとの有害事象の発現状況を以下に記載する。

SDS population における投与ごとの有害事象の発現状況の概要を表 2.7.4-20 に示す。

002 試験では、大部分の有害事象は軽度（789 件、投与当たりの発現率：0.760）であり、中等度の有害事象が 447 件（発現率：0.431）、重度の有害事象が 88 件（発現率：0.085）認められた。重症度不明の有害事象は 6 件であった。投与当たりの発現率が 0.05 を超える有害事象（頭痛及び咳嗽）について、中等度又は重度の事象よりも軽度の事象の発現率が高かった。ほとんどのその他の有害事象の発現率にも同様の傾向が認められた。

大部分の有害事象は本剤投与と「関連なし」（1,115 件、発現率：1.07）であり、「関連があるかもしれない」が 116 件（発現率：0.112）、「おそらく関連あり」が 82 件（発現率：0.079）、「関連あり」が 17 件（発現率：0.016）であった。いずれの因果関係のカテゴリーでも発現率が 0.05 を超える有害事象は認められなかった。本剤との因果関係が否定できないカテゴリーの頭痛でも発現率は 0.05 をわずかに下回った（本剤投与と「関連があるかもしれない」、「おそらく関連

あり」及び「関連あり」の頭痛の発現率はそれぞれ 0.039、0.031 及び 0.002 であった)。軽度、中等度及び重度の本剤との因果関係が否定できない頭痛の発現率はそれぞれ 0.029、0.036 及び 0.007 であった。

006 試験では、大部分の有害事象は軽度（360 件、投与当たりの発現率：0.467）であり、中等度が 216 件（発現率：0.280)、重度が 45 件（発現率：0.058）であった。投与当たりの発現率が 0.05 を超えた有害事象は頭痛のみであり、同様であった軽度及び中等度のカテゴリーの発現率（0.095 及び 0.080）が重度のカテゴリーの発現率（0.016）よりも高かった。

大部分の有害事象は本剤と「関連なし」(771 回の投与で 470 件、発現率：0.610）であり、「関連があるかもしれない」が 68 件（発現率：0.088)、「おそらく関連あり」が 37 件（発現率：0.048)、「関連あり」が 46 件（発現率：0.060）であった。いずれの因果関係のカテゴリーでも発現率が 0.05 を超える個別の有害事象は認められなかった。本剤との因果関係が否定できないカテゴリーの頭痛でも発現率は 0.05 をわずかに下回った（本剤投与と「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」及び「関連あり」の頭痛の発現率はそれぞれ 0.035、0.021 及び 0.032 であった)。軽度、中等度及び重度の本剤との因果関係が否定できない頭痛の発現率はそれぞれ 0.044、0.034 及び 0.010 であった。

3004 試験では、大部分の有害事象は軽度（12 件、発現率：0.279）であり、残りの有害事象は中等度であった（4 件、発現率：0.093)。本剤と「関連あり」の事象（軽度の注入部位不快感の発現率：0.023）が 1 件認められた。

表 2.7.4-20　投与ごとの有害事象の発現状況の概要（002 試験、006 試験、3004 試験）

	Study ZLB03_002CR SDS Population		Study ZLB05_006CR SDS Population		Study IgPro10_3004 Safety Analysis Set	
AE category	**Number of TEAEs**	**Rate of TEAEs N = 1038 infusions**	**Number of TEAEs**	**Rate of TEAEs N = 771 infusions**	**Number of TEAEs**	**Rate of TEAEs N = 43 infusions**
TEAEs	1330	1.28	621	0.805	19	0.442
At least possibly related TEAEs	215	0.21	151	0.196	1	0.023
SAEs	38	0.04	17	0.022	0	0
At least possibly related SAEs	5	< 0.01	0	0	0	0
TEAEs leading to death of the subject	3	< 0.01	0	0	0	0
At least possibly related TEAEs leading to death of the subject	0	0	0	0	0	0
TEAEs where IgPro10 infusion had to be stopped	7	0.01	3	0.004	No Data	No Data
At least possibly related TEAEs where IgPro10 infusion had to be stopped	7	0.01	3	0.004	No Data	No Data
TEAEs leading to withdrawal	16	0.02	1	0.001	1	0.023
At least possibly related TEAEs leading to withdrawal	9	0.01	1	0.001	0	0

SAE = serious adverse event, SDS = safety data set, TEAE = treatment emergent adverse event

Source: ZLB03_002CR CSR Table XLV, ZLB05_006CR CSR Table T93, and IgPro10_3004 CSR Table 14.3.1.1

2.7.4.2.1.1.6　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（ZLB03_002CR CSR Table XXXVIII及び Table T168.2）。

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（ZLB05_006CR CSR Tables T58及び T59）。

「継続」被験者の最大投与速度（LIR vs. HIR）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。最も高頻度に認められた本剤投与と時間的に関連のある有害事象は頭痛で 18 例（32.7%）に発現した（ZLB05_006CR CSR Table T65）。

「継続」被験者では、HIR での本剤投与は時間的に関連のある有害事象の発現率上昇に至らなかった。投与当たりの時間的に関連のある有害事象（72 時間）の発現率は、LIR での投与（0.362）よりも HIR での投与（0.113）で低かった（ZLB05_006CR CSR Table T80）。このことは、本剤との因果関係が否定できないと判定された時間的に関連のある有害事象についても同様であった（HIR での投与：2 件［発現率：0.008］、LIR での投与：108 件［発現率：0.255］）（ZLB05_006CR CSR Table T85）。また、LIR よりも HIR で低い時間的に関連のある有害事象の発現率に関する所見は、発現頻度の高い時間的に関連のある有害事象（IVIG 療法で一般的にみられる主な有害事象）を通して一貫していた。つまり、これらのデータは、本剤の全般的な忍容性は、本剤を HIR での投与（通常 12 mg/kg/分、最大 16 mg/kg/分）を選択した被験者に投与した場合でも損なわれないことを示唆している。

最も高頻度に認められた時間的に関連のある有害事象（72 時間）は頭痛であり、発現率は LIR での投与（発現率：0.128［423 回の投与で 54 件］）よりも HIR での投与（発現率：0.008［265 回の投与で 2 件］）で低かった（ZLB05_006CR CSR Table T80）。

投与中に発現した時間的に関連のある有害事象を発現時点の投与速度群別（4 mg/kg/分未満、4～8.5 mg/kg/分未満、8.5 mg/kg/分以上）に検討した。4 mg/kg/分未満群及び 4～8.5 mg/kg/分未満群で最も高頻度に認められた時間的に関連のある有害事象は頭痛であった（発現率はそれぞれ

0.020 及び 0.014）。8.5 mg/kg/分以上の最大投与速度群では、投与中に発現した時間的に関連のある有害事象は 1 件（蕁麻疹、発現率：0.004）のみであった（ZLB05_006CR CSR Table T80）。

3004 試験では、3 例（27.3%）に時間的に関連のある有害事象（72 時間）が認められた（IgPro10_3004 CSR Table 14.3.1.5）。これらの有害事象は治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.2　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、12 回目の投与後、多臓器不全のため死亡した。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 7 日に本試験に組み入れられ、本剤を 4 週間隔で投与された。既往歴にうつ病、再発気管支炎、脾摘、膵炎、胆嚢切除、背部痛、左腹壁瘢痕ヘルニア、リンパ節症などがあった。同年 2 月 4 日、被験者は本剤 395 mg/kg の初回投与を受けた。4 週間隔の投与レジメンを遵守し、11 月 11 日に本剤 373 mg/kg の 11 回目の投与を受けた。

11 月 22 日、発熱及びリンパ節症の悪化のため入院した。治験責任医師は、本事象は基礎疾患であるリンパ増殖性疾患によると判断し、本剤との因果関係は否定された。身体検査により散在性の圧痛を伴う腹部膨満並びに触診可能な頸部、腋窩及び鼠径部のリンパ節が認められた。発熱に対して抗生物質が投与された。11 月 23 日、リンパ節生検が実施され、B 細胞性リンパ腫が認められた。その後、被験者は化学療法を開始した。化学療法中にびまん性肺胞出血を発症し、ステロイド及び広域抗菌薬、換気補助及びその他一般的な方法により治療された。

12 月 8 日、被験者はスケジュール通りに本剤 301 mg/kg の投与を受けた。被験者は中心静脈カテーテルの合併症と思われる心臓内血栓を発症した。被験者は 12 月 22 日に多臓器不全を発症し、多臓器不全のために 12 月 26 日に死亡した。治験責任医師により、死亡と本剤との因果関係は否定された。

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。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

002 試験では、重篤な有害事象が 16 例（20.0%）（死亡例 1 例を含む）に 38 件認められ、そのうち 5 件が本剤と関連ありと判定された（表 2.7.4-21）。1 例が有害事象のため死亡した（2.7.4.2.1.2 参照）。

表 2.7.4-21　重篤な有害事象（002 試験、SDS population）

Subject ID	Age (yrs) /Sex	Infusion	Adverse event (preferred term)	Intensity	Outcome	Relatedness to study treatment	Action taken
[redacted]	5[redacted]	2	肺炎	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
		2	憩室炎	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
[redacted]	4[redacted]	11	肺炎	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
[redacted]	4[redacted]	4	精神状態変化	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	7
		4	精神状態変化	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	7
		4	嚥下性肺炎	Severe	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
		4	血腫	Severe	Resolved, no sequelae	Not related	7
		11	リンパ節症	Moderate	Death	Not related	5, 6, 7
		11	呼吸不全	Severe	Death	Not related	6, 7
		12	多臓器不全	Severe	Death	Not related	1, 6
[redacted]	3[redacted]	5	脱水	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
		5	マイコプラズマ感染	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
[redacted]	4[redacted]	10	肺塞栓症	Severe	Resolved with sequelae	Not related	5, 7
		10	膵炎	Severe	Resolved with sequelae	Not related	5
[redacted]	[redacted]	13	発熱	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5
		13	好中球減少症	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5
		13	肺炎	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5
[redacted]	3[redacted]	2	感染	Moderate	Resolved with sequelae	Not related	5, 7
		3	急性腎不全	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
		5	下肢切断	Severe	Ongoing at completion visit	Not related	5, 7
[redacted]	3[redacted]	3	甲状腺機能低下症	Moderate	Ongoing at completion visit	Not related	5
[redacted]	[redacted]	11	関節腫脹	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
		11	関節痛	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
[redacted]	3[redacted]	11	嗜眠	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	7
		11	浮腫	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
		12	低酸素症	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5
		12	呼吸困難	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7

表 2.7.4-21　重篤な有害事象（002 試験、SDS population）（続き）

Subject ID	Age (yrs) /Sex	Infusion	Adverse event (preferred term)	Intensity	Outcome	Relatedness to study treatment	Action taken
[redacted]	1[redacted]	3	腸炎	Severe	Resolved, no sequelae	Not related	5
[redacted]	[redacted]	4	関節炎	Severe	Resolved, no sequelae	Not related	7
		13	細菌性関節炎	Severe	Ongoing at completion visit	Not related	5
[redacted]	2[redacted]	6	耳感染	Severe	Resolved, no sequelae	Not related	5
[redacted]	1[redacted]	6	爪囲炎	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
[redacted]	1[redacted]	2	過敏症	Severe	Resolved, no sequelae	Related	4, 6
		2	悪寒	Severe	Resolved, no sequelae	Related	4, 6
		2	疲労	Severe	Resolved, no sequelae	Related	4, 6
		2	浮動性めまい	Severe	Resolved, no sequelae	Related	4, 6
		2	体温上昇	Severe	Resolved, no sequelae	Related	4, 6
[redacted]	[redacted]	12	精巣捻転	Severe	Resolved, no sequelae	Not related	5

Action(s) taken: 1 = none, 2 = Study drug therapy/infusion rate modified, 3 = Study drug therapy interrupted, 4 = Study drug therapy stopped, 5 = Require concomitant medication, 6 = Subject withdrawn, 7 = Other
Source: ZLB03_002CR Appendix A29

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 ZLB03_002CR CSR Section 14.3.3及び 2.7.6.1に示す。

006 試験では、重篤な有害事象が 11 例（20.0%）に 17 件（1 例に 5 件、2 例に各 2 件、8 例に各 1 件）認められた（表 2.7.4-22）。全ての重篤な有害事象について、治験責任医師により本剤との因果関係が否定された。

表 2.7.4-22　重篤な有害事象（006 試験、SDS population）

Subject ID	Age (yrs) /Sex	Infusion	Adverse event (preferred term)	Intensity	Outcome	Relatedness to study treatment	Action taken
[redacted]	5[redacted]	2	クロストリジウム感染	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
[redacted]	4[redacted]	1	回腸瘻閉鎖	Severe	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
		2	胃腸出血	Severe	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
		9	小腸閉塞	Severe	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
		11	腸閉塞	Severe	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
		12	小腸閉塞	Severe	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
[redacted]	1[redacted]	20	脾腫	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
		20	ジアルジア症	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5
[redacted]	[redacted]	9	肺炎	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
[redacted]	3[redacted]	12	副鼻腔炎	Severe	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
[redacted]	2[redacted]	6	蜂巣炎	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5
		11	血管浮腫	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	1
[redacted]	[redacted]	3	攻撃性	Mild	Resolved, no sequelae	Not related	7
[redacted]	4[redacted]	16	一過性脳虚血発作	Severe	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
[redacted]	1[redacted]	13	真菌性外耳炎	Moderate	Resolved, no sequelae	Not related	5
[redacted]	8[redacted]	4	筋力低下	Severe	Resolved, no sequelae	Not related	5, 7
[redacted]	[redacted]	16	関節滲出液	Severe	Resolved with sequelae	Not related	5, 7

Action(s) taken: 1 = none, 2 = Study drug therapy/infusion rate modified, 3 = Study drug therapy interrupted, 4 = Study drug therapy stopped, 5 = Require concomitant medication, 6 = Subject withdrawn, 7 = Other
Source: ZLB05_006CR CSR Appendix A22

全ての重篤な有害事象の叙述を ZLB05_006CR CSR Section 14.3.3及び 2.7.6.2 に示す。
3004 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、試験の中止に至った有害事象について以下に記載する。

2.7.4.2.1.4.1 試験中止に至った有害事象

002 試験では、有害事象のために 4 例（死亡例 1 例を含む）が試験を中止した。死亡した被験者番号 [redacted] の叙述を 2.7.4.2.1.2 に示す。死亡例以外の有害事象による試験の早期中止は全て欧州の同じ実施医療機関で認められた（ZLB03_002CR CSR Appendix A1）。

被験者番号 [redacted]（1[redacted] 歳、[redacted]性、[redacted]、診断名：CVID、用量［中央値］群：200 mg/kg 以上 400 mg/kg 未満）は 5 件の重篤な有害事象（過敏症［報告用語：allergic reaction］、悪寒、疲労、浮動性めまい、体温上昇）のため試験参加を中止した。これらの重篤な有害事象は全て本剤と関連ありと判定された。被験者は予定されていた 13 回の投与のうち 2 回の投与を受けた。2 回目の投与中に上記の重篤な有害事象が発現し、投与が中断された。

被験者番号 [redacted]（1[redacted] 歳、[redacted]性、[redacted]、診断名：CVID、用量［中央値］群：200 mg/kg 以上 400 mg/kg 未満）は悪寒（中等度、因果関係：関連あり）、頭痛（重度、因果関係：おそらく関連あり）、上気道感染（中等度、因果関係：関連なし）及び鼻炎（軽度、因果関係：関連なし）のため試験を中止した。被験者は予定されていた 13 回の投与のうち 2 回の投与を受けた。2 回目の投与中に上記の有害事象が発現し、投与が中断された。

被験者番号 [redacted]（[redacted] 歳、[redacted]性、[redacted]、診断名：CVID、用量（中央値）群：200 mg/kg 以上 400 mg/kg 未満）は、予定されていた 13 回の投与の 3 回目の投与を受けた翌日、嘔吐（中等度、因果関係：おそらく関連あり）のため試験参加を中止した。

006 試験では、1 例で本剤投与が 2 回中断された。被験者は後に試験を中止した。被験者番号 [redacted]（[redacted] 歳、[redacted]性、[redacted]、診断名：XLA、用量範囲：400 mg/kg 以上 600 mg/kg 未満）に 9 回目の投与開始の 1.5 時間後に蕁麻疹（非重篤、軽度、因果関係：関連があるかもしれない）が発現した。投与は中断され、蕁麻疹は抗アレルギー薬の投与後、回復した。10 回目の投与前に前投薬として塩酸ジフェンヒドラミンを投与したが、投与中に再度蕁麻疹（軽度、因果関係：関連あり、転帰：後遺症なく回復）が発現した。投与は中断され、被験者は試験を中止した。被験者にはアレルギー反応の既往歴はなく、002 試験での 13 回の投与を含め本試験前の本剤投与期間中にアレルギー性皮膚反応が発現したことはなかった。006 試験では、当該被験者は全ての投与を 12 mg/kg/分の最大投与速度で受けた。

3004 試験では、被験者番号 3920[redacted]（1[redacted] 歳、[redacted]性、[redacted]、診断名：CVID）が有害事象（乾癬）の治療のために併用禁止薬である免疫抑制剤の投与を受けるため 20[redacted] 年 1 月 23 日に試験を中止した。被験者は、 前年* 12 月 26 日に本剤の初回投与（398.65 mg/kg、4 週間隔投与）を受けた。 同年* 1 月 23 日、被験者に中等度の尋常性乾癬の悪化の有害事象が発現した。当該有害事象は本剤の投与中止後、軽快と報告されたが、治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.4.2.1.5 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。海外市販後データについては 2.7.4.6 を参照のこと。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡若しくは重篤な有害事象が発現した被験者又は試験中止に至った有害事象が発現した被験者の叙述を ZLB03_002CR CSR Section 14.3.3、ZLB05_006CR CSR Section 14.3.3及び IgPro10_3004 CSR Section 14.3.3に記載している。

また、死亡又は重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 2.7.6にも示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値の推移

2.7.4.3.1.1 血液学的検査

002 試験、006 試験及び 3004 試験では、各測定時点での血液学的検査には本剤の投与前後でわずかな変動があったが、いずれも臨床的意義のある変動ではなかった。これらのベースラインと最終測定値の差で臨床的に重要と考えられるものはなかった。

2.7.4.3.1.2 血液生化学的検査

002 試験、006 試験及び 3004 試験では、各測定時点での血液生化学的検査には本剤の投与前後でわずかな変動があったが、いずれも臨床的意義のある変動ではなかった。

ベースラインと最終測定値の差の解析では、002 試験のクレアチニン、総蛋白及び AST の p 値が 5%未満（Wilcoxon の符号順位検定）となったが、いずれも臨床的に意義のある差ではなかった。

2.7.4.3.1.3 尿検査

002 試験、006 試験及び 3004 試験では、各測定時点での pH 値には本剤の投与前後でわずかな変動があったが、いずれも臨床的に意義のある変動ではなかった。

2.7.4.3.1.4 C-反応性蛋白

002 試験では、複数の CRP の臨床検査値が予め定めた変動の基準を満たしたが、臨床的に重要と考えられた変動はこのうち 1 件のみ（被験者番号 [redacted] の 4 回目の投与前の 48.0 mg/L）であった。

006 試験及び 3004 試験では CRP は測定しなかった。

2.7.4.3.1.5 L-プロリン

002 試験及び 006 試験で投与前後に測定した血清中 L-プロリン濃度を表 2.7.4-23 に要約する。

表 2.7.4-23 血清中 L-プロリン濃度（002 試験、006 試験）（SDS population）

Visit	Study ZLB03_002CR	Study ZLB05_006CR
pre Infusion 1		
N	78	54
Mean (SD), µmol/L	245 (89.1)	225 (74.3)
Median (min; max), µmol/L	235 (107; 592)	217 (122; 476)
post Infusion 1		
N	78	47
Mean (SD), µmol/L	1935 (663.5)	2678 (829.8)
Median (min; max), µmol/L	1927 (496; 3582)	2686 (1196; 5477)
pre Infusion 2		
N	76	51
Mean (SD), µmol/L	245 (93.7)	224 (74.6)
Median (min; max), µmol/L	236 (111; 605)	217 (103; 404)
post Infusion 2		
N	78	40
Mean (SD), µmol/L	1913 (707.7)	2741 (689.9)
Median (min; max), µmol/L	1793 (724; 3997)	2783 (1273; 4121)
pre Infusion 4/5[a] (week 12)		
N	71	NA
Mean (SD), µmol/L	229 (88.3)	NA
Median (min; max), µmol/L	207 (103; 500)	NA

max = maximum; min = minimum; NA = not applicable; SD = standard deviation; SDS = safety data set

[a] Sample was drawn prior to the 4th infusion in the 4-week treatment schedule and 5th infusion at 3-week schedule.

Source: ZLB03_002CR CSR Table LI and ZLB05_006CR CSR Table 12.5.2.1.4.A

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）、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。

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。本剤投与後の血清中 L-プロリン濃度を用量（中央値）別に表 2.7.4-24 に要約する。

表 2.7.4-24　用量（中央値）別の本剤投与後の血清中 L-プロリン濃度（002 試験、006 試験）（SDS population）

	Median dose of IgPro10, mg/kg							
	≥ 200 to < 400		≥ 400 to < 600		≥ 600 to ≤ 800		> 800	
Visit	**Study ZLB03_002CR**	**Study ZLB05_006CR**	**Study ZLB03_002CR**	**Study ZLB05_006CR**	**Study ZLB03_002CR**	**Study ZLB05_006CR**	**Study ZLB03_002CR**	**Study ZLB05_006CR**
post Infusion 1								
N	25	7	42	28	10	11	1	1
Mean (SD), µmol/L	1669 (693.0)	2218 (970.3)	1962 (601.1)	2758 (881.7)	2373 (533.4)	2732 (564.0)	3067 (-)	3079 (-)
Median (min; max), µmol/L	1500 (745; 2946)	2032 (1196; 3757)	1927 (496; 3206)	2693 (1290; 5477)	2408 (1676; 3582)	2882 (1826; 3665)	3067 (-)	3079 (-)
post Infusion 2								
N	24	7	43	22	10	10	1	1
Mean (SD), µmol/L	1488 (593.2)	2140 (925.5)	2006 (651.4)	2718 (484.8)	2393 (644.0)	3091 (597.2)	3294 (-)	3971 (-)
Median (min; max), µmol/L	1370 (724; 2924)	2116 (1273; 3506)	1872 (913; 3997)	2655 (1961; 3579)	2153 (1663; 3853)	3162 (2062; 4121)	3294 (-)	3971 (-)

max = maximum; min = minimum; N = subjects with available data; SD = standard deviation; SDS = safety data set

Source: ZLB03_002CR CSR Table LII, ZLB05_006CR CSR T155

002 試験（ピボタル試験）では、予想されたように、投与後の血清中 L-プロリン濃度（中央値）は本剤用量（中央値）の増量に伴い上昇した。投与前の血清中 L-プロリン濃度は全ての本剤用量群で同様であった。

006 試験（継続試験）では、投与後の血清中 L-プロリン濃度の平均値及び中央値は 002 試験よりも高かった（全ての用量群で 2 回目の投与後は約 700 µmol/L であった）。このことは、006 試験では投与後の検体採取時間が早かったこと（002 試験では投与後 5～20 分の時点であったのに対し 006 試験では本剤投与終了後± 5 分以内）及び投与された本剤用量が若干高かったことに起因すると考えられた。

3004 試験では、血清中 L-プロリン濃度は測定しなかった。

2.7.4.3.2　個々の被験者の変動

2.7.4.3.2.1　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高値又は臨床検査値異常低値が認められた。臨床検査値異常低値は、多くの被験者のヘモグロビン及びヘマトクリットで認められた。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。臨床検査値異常低値は、多くの被験者のヘマトクリット及び赤血球で認められた。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、臨床的に重要な血液学的検査値異常は認められなかった。

2.7.4.3.2.2　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 CK、総蛋白、LDH 及び 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 など）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 ALT の変動は 1 例（1.3%）、BUN の変動は 1 例（1.3%）、クレアチニンの変動は 2 例（2.5%）、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味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値の範囲内であった。

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認められた（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味があるとは考えられなかった。

1 例（被験者番号 [redacted]）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味のある異常値として記録された）。

被験者番号 [redacted]（1[redacted] 歳、[redacted]、[redacted]性、診断名：CVID）には 002 試験（ピボタル試験）に組み入れられるずっと以前から肝機能検査値変動の既往歴及び基礎疾患としての肝疾患（生検により確定した肝硬変を含む）があった。16 回目の投与から 1 週間後、006 試験の試験終了来院時に得た臨床検査結果により肝機能検査値の大幅な上昇が明らかになった。当該事象の発現前 5 年間の被験者の既往歴を詳細に評価した結果、喘息、気管支拡張症、関節障害及び再生不良性貧血の既往歴並びに長期に及ぶ消化管関連疾患の既往歴が明らかとなった。さらに、002 試験では当該被験者に多くの消化管の有害事象が発現しており、クローン病の診断も受けていた。肝機能検査値上昇の事象は治験責任医師により非重篤、臨床的に意味のある異常値、重度と判定されたが、本剤との因果関係は否定された。既往歴、臨床試験参加前並びに 002 試験及び 006 試験中の肝機能検査結果を含む詳細を ZLB05_006CR CSR Section 12.5.2.2.2に示す。

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

2.7.4.3.2.3　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及び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、ベースライン及び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、他の尿検査評価項目（0～1 例）に比べて尿潜血（異なる実施医療機関の 4 例）でより多くの臨床検査値異常高値被験者が認められた。試験終了来院時に尿潜血で臨床検査値異常高値が示された 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はないと判定された。

3004 試験では、臨床的に意義のある尿検査値異常は認められなかった。

2.7.4.3.2.4　C-反応性蛋白

CRP の結果は多くの測定時点で「検出限界以下」又は「3 mg/L 未満」と報告された。002 試験の解析のため、これらの値は 1.5 mg/L と設定した。

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。予め定義した CRP 上昇が 39 例（48.8%）で認められた。その内訳は、ベースラインが 3.0 mg/L 以下であり、ベースライン後に 3.0 mg/L 超まで上昇した被験者が 26 例、ベースライン後の値がベースライン値の 2 倍以上かつ 1.0 mg/L 超の被験者が 38 例であった。予め定義した変動が認められた 39 例中 20 例で、結果として得られたベースライン後の値がなお正常範囲上限（10.0 mg/L）以下であった。予め定義した変動が認められた 39 例中 14 例では、ベースライン値がすでに 3.0 mg/L 以上であり、その他の 25 例では、報告されたベースライン値は「検出限界未満」又は「3.0 mg/L 未満」のいずれかであった。CRP については、予め定義した変動の基準を満たす臨床検査結果がいくつかあったが、そのうち 1 件（被験者番号 [redacted] で 4 回目の投与前に感染症により 48.0 mg/L となった）のみが臨床的に重要と判定された。

006 試験及び 3004 試験では、CRP を測定しなかった。

2.7.4.3.2.5　直接クームス試験

002 試験では、ベースライン時点で 77 例（96.3%）の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、試験期間中に直接クームス試験の結果がベースライン時点の陰性からいずれかの試験来院時点、主に投与後の来院時点で陽転した。1 例（被験者番号 [redacted]）ではベースライン時点の陽性結果が 2 回目及び 4 回目の投与前並びに試験終了来院時には陰転したが、2 回目の投与後の結果は陽性であった。2 例（被験者番号 [redacted]、被験者番号 [redacted]）では全ての測定で陽性の検査結果が示された。

SDS population の 80 例中 7 例の血液型及び Rh 因子情報が不明であった。血液型 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%］）。血液型 O 型では 36 例中 4 例（11.1%）のみで陽転が認められた。

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。

2.7.4.3.2.6　ウイルスマーカー

002 試験では、HIV、HCV、HBV 又はパルボウイルス B19 のウイルスマーカー検査陽性は認められなかった。

006 試験では、HIV、HCV 又は HBV のウイルスマーカー検査陽性は認められなかった。

3004 試験では、HIV、HCV 又は HBV のウイルスマーカー検査陽性は認められなかった。

2.7.4.3.3 個別の臨床的に意味のある異常値

2.7.4.3.3.1 血液学的検査

002 試験では、以下の被験者の血液学的検査項目について治験責任医師により臨床的に意味のある異常値として報告された：ヘモグロビン（3 例：予め定義した閾値未満［1 例］及び予め定義した閾値超［2 例］）、ヘマトクリット（2 例：予め定義した閾値未満）、血小板数（1 例：予め定義した閾値未満）、赤血球（2 例：予め定義した閾値未満）、白血球（4 例：予め定義した閾値未満［1 例］及び予め定義した閾値超［3 例］）及び好中球分画（1 例：予め定義した閾値未満）。

全体では、6 例 39 件の血液学的検査値（スクリーニング時の 4 件の検査値及び 1 回目の投与前の 5 件の検査値を含む）が治験責任医師により臨床的に意味のある異常値として報告された。

これらの症例の詳細は ZLB03_002CR CSRに記載している。これらの症例はいずれも本剤の安全性評価上の懸念とはならなかった。

006 試験では、2 例のヘモグロビン値がスクリーニング来院時から試験終了来院時までに 2 g/dL 超低下し、臨床的に意味のある異常値として報告された。このうち 1 例（被験者番号 [redacted]：6[redacted] 歳、[redacted]性）には真性多血症の病歴があり、ヘモグロビン値はスクリーニング来院時及び試験終了来院時でそれぞれ 16.9 g/dL 及び 12.4 g/dL であった。もう 1 例（被験者番号 [redacted]：1[redacted] 歳、[redacted]性）のヘモグロビン値は、スクリーニング来院時には 10.9 g/dL であったが、試験終了来院時には 7.3 g/dL まで低下した。被験者番号 [redacted] は、貧血と診断され、鉄分補充療法が奏効した。これらの症例に関する詳細を ZLB05_006CR CSRに示す。

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

2.7.4.3.3.2 血液生化学的検査

治験責任医師により一部の血液生化学的検査値が臨床的に意味のある異常値として報告された。これらは単回の事象であった。詳細は ZLB03_002CR CSRに記載している。

006 試験では、治験責任医師により一部の血液生化学的検査値が臨床的に意味のある異常値として報告された。試験終了来院時に AST 及び ALT の臨床的に意味のある異常値が認められた被験者番号 [redacted] の詳細を 2.7.4.3.2.2 に記載する。

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

2.7.4.3.3.3 C-反応性蛋白

002 試験では、2 例（被験者番号 [redacted]、被験者番号 [redacted]）の CRP 値が治験責任医師により臨床的に意味のある異常値（48.0 mg/L：4 回目の投与前［感染症を併発］、27.0 mg/L：初回投与前）として報告された。

006 試験及び 3004 試験では CRP 値は測定しなかった。

2.7.4.3.3.4 直接クームス試験

002 試験では、4 例の直接クームス試験結果が治験責任医師により臨床的に意味のある異常値として報告された。直接クームス試験陽性は IVIG 投与の既知の事象である。

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、臨床的に意味のある異常値として報告された直接クームス試験陽性結果は認められなかった。

2.7.4.4 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観察項目

002 試験、006 試験又は 3004 試験では臨床的に重要なバイタルサイン又は身体所見の変動は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

症例数が少ないため、部分集団解析で得られる可能性のある差異については慎重に判断する必要がある。

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢及び性別

有害事象の発現率の部分集団解析を ZLB03_002CR CSR Table T179（性別）及び ZLB03_002CR CSR Table T189（年齢）に示す。

5 例（6.3%）に 363 件の有害事象（報告された全有害事象の 27.3%）が発現したため、有害事象全体の発現率が不均衡なものとなった。

- 被験者番号 [redacted]（[redacted]性、4[redacted]歳、診断名：CVID、欧州の実施医療機関、[redacted]、本剤用量［中央値］：400 mg/kg 以上 600 mg/kg 未満）には 133 件の有害事象が発現した。
- 被験者番号 [redacted]（[redacted]性、6[redacted]歳、診断名：CVID、米国の実施医療機関、[redacted]、本剤用量［中央値］：400 mg/kg 以上 600 mg/kg 未満）には 81 件の有害事象が発現した。
- 被験者番号 [redacted]（[redacted]性、[redacted]歳、診断名：CVID、米国の実施医療機関、[redacted]、本剤用量［中央値］：200 mg/kg 以上 400 mg/kg 未満）には 58 件の有害事象が発現した。
- 被験者番号 [redacted]（[redacted]性、[redacted]歳、診断名：XLA、米国の実施医療機関、[redacted]、本剤用量［中央値］：400 mg/kg 以上 800 mg/kg 未満）には 46 件の有害事象が発現した。
- 被験者番号 [redacted]（[redacted]性、6[redacted]歳、診断名：CVID、米国の実施医療機関、[redacted]、本剤用量［中央値］：400 mg/kg 以上 600 mg/kg 未満）には 45 件の有害事象が発現した。

SDS population の部分集団における時間的に関連のある有害事象が発現した投与の回数及び割合を表 2.7.4-25 に要約する。時間的に関連のある有害事象が発現した投与の割合は男性（0.12）よりも女性（0.27）で高く、XLA 被験者（0.08、XLA は男性のみ発症する）よりも CVID 被験者（0.23）で高かった。時間的に関連のある有害事象が発現した投与の割合は 12～16 歳未満（0.11）の年齢層で最も低かった。3～12 歳未満及び 16～65 歳未満の 2 つの年齢層の時間的に関連のある有害事象が発現した投与の割合は同様であった（それぞれ 0.19 及び 0.18）。65 歳以上の最も高い年齢層では時間的に関連のある有害事象が発現した投与の割合が最も高かった（0.53）が、この年齢層を構成するのは 4 例のみであった。

表 2.7.4-25　時間的に関連のある有害事象が発現した投与の部分集団解析（002 試験、SDS population）

Subgroup	No. of subjects	No. of infusions	No. of infusions with TempAssocAEs	Proportion of infusions with TempAssocAEs
Total	80	1038	194	0.19
Gender				
Female	34	435	119	0.27
Male	46	603	75	0.12
Age, years				
3 to < 12	19	250	48	0.19
12 to < 16	12	142	16	0.11
16 to < 65	45	601	106	0.18
≥ 65	4	45	24	0.53

SDS = safety data set; TempAssocAE = temporally associated adverse event
Source: ZLB03_002CR CSR Tables T163.1, T28, and T35.1

006 継続試験では、有害事象の部分集団解析を実施しなかった。

時間的に関連のある有害事象（48 時間及び 72 時間）が発現した被験者の部分集団解析を年齢層別に実施した（表 2.7.4-26）。投与終了後 48 時間以内又は 72 時間以内に発現した時間的に関連のある有害事象の発現率と年齢層との間に明らかな関連性は認められなかった。

表 2.7.4-26　年齢層別の時間的に関連のある有害事象（48 時間又は 72 時間）が発現した被験者の割合（006 試験、SDS population）

		Number (%) of subjects with TempAssocAEs	
Subgroup	**N**	**During or within 48 hours**	**During or within 72 hours**
Age group, years			
3 to < 12	13	7 (53.8)	7 (53.8)
12 to < 16	8	5 (62.5)	5 (62.5)
16 to < 65	30	22 (73.3)	23 (76.7)
≥65	4	2 (50.0)	2 (50.0)

SDS = safety data set; TempAssocAE = temporally associated adverse event
Source: ZLB05_006CR CSR Tables T60, T61, T62, and T63

時間的に関連のある有害事象が発現した投与の割合は男性と女性で同様であった。年齢層の部分集団では、時間的に関連のある有害事象が発現した投与の割合にわずかな差が認められた（12～16 歳未満の年齢層では低かった）が、これらの部分集団の症例数の少なさを考慮すると、これらのわずかな差の解釈には注意を要する（ZLB05_006CR CSR Table T8）。

投与後 72 時間以内に認められた主な時間的に関連のある有害事象（頭痛、発熱、悪心、背部痛、悪寒、疼痛）は、a）異なる年齢層で発現率が同様であり、b）これらの時間的に関連のある有害事象の発現率は、意味のある比較が十分可能な症例数を有する年齢群（3～12 歳及び 16～65 歳以下）では概して HIR での投与よりも LIR での投与で高かった。

3004 試験では、有害事象の部分集団解析を実施しなかった。

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　地域

本臨床的安全性の概要の各項に日本人集団と外国人集団の比較結果を記載した。日本人集団と外国人集団の比較では、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施していない。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊婦、授乳婦又は妊娠を予定している女性は本剤の試験には組み入れなかった。002 試験、006 試験及び 3004 試験において本剤の投与を受けた被験者から妊娠は報告されなかった。

2.7.4.5.5　過量投与

002 試験、006 試験及び 3004 試験では、本剤の過量投与は認められなかった。

2.7.4.5.6　薬物乱用

本剤又は他の IVIG 製剤の乱用の可能性については記載していない。IVIG 製剤の薬効薬理に基づき、乱用の可能性を示唆するエビデンスはない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

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

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤が自動車の運転能力や機械操作能力を妨げる、あるいは精神機能を損なうことを示すエビデンスはない。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 全ての適応症におけるデータ

海外で既承認の適応症（原発性及び／又は続発性免疫不全症候群に対する補充療法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は、市販後 10 年間にわたりその特性が明らかにされてきた。この間（2018 年 5 月 31 日まで）に、本剤 [redacted] g（推定標準用量を 30 g として投与 [redacted] 回分）が供給された。2018 年 5 月 31 日時点で、世界中から本剤との因果関係及び／又は時間的に関連のある有害事象の疑いの自発的症例報告が累計 9,633 件 CSLB 社に報告された（安全性データベース）。これらの症例報告に基づき、IVIG 製剤のクラスエフェクトとされた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。

2.7.4.6.2 原発性免疫不全症候群（PID）の適応症に関連するデータ

PID の適応症では、CSLB 社の安全性データベースで 1,726 件の症例報告が確認された。これらの報告には、本剤及び製品名不明の IVIG 製剤が含まれる。PID の適応症には以下を含むがこれらに限定されない：PID、低ガンマグロブリン血症、CVID、先天性免疫不全症、IgA 欠損性免疫不全症、IgG 欠損性免疫不全症、IgM 欠損性免疫不全症、ブルトン型無ガンマグロブリン血症及びウィスコット・アルドリッチ症候群。

2.7.4.6.3 本剤の特定されたリスク

2.7.4.6.3.1 重要な特定されたリスク

2.7.4.6.3.1.1 無菌性髄膜炎症候群

CSLB 社の安全性データベースで MedDRA 標準検索式の「非感染性髄膜炎（広域）」及び基本語の群発頭痛、薬物離脱性頭痛、労作性頭痛、頭痛、頭部不快感、薬物乱用頭痛、発作後頭痛、月経前頭痛、処置による頭痛、緊張性頭痛、片麻痺性片頭痛、片頭痛、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、血管性頭痛、体温上昇、異常高熱、高熱、発熱、発汗熱、項部硬直を用いて検索を実施した。この検索により PID が適応となる 530 件が検出された。これらには本剤が投与された症例だけでなく、一般名 Human Immunoglobulin IV として製造業者及び製品名不明の IVIG 製剤が投与された症例も含まれた可能性があった。そのため、報告された発現率は本剤での発現率としては過大評価となっている可能性がある。

報告された症例の大部分は頭痛であり、無菌性髄膜炎を示唆するとは考えられなかった。診断名が無菌性髄膜炎症候群と報告された 36 件（本剤及び製品名不明の IVIG）中 3 件の事象は評価不能であり、33 件（91.7%）は因果関係ありと判定され、6 件は腰椎穿刺により確認された。

PID 患者における無菌性髄膜炎症候群の診断の報告率は曝露 1,000 患者年当たり 0.06 件となる。

2.7.4.6.3.1.2　溶血性貧血

CSLB 社の安全性データベースで MedDRA 標準検索式の「溶血性障害（広域）」を用いて検索を実施した。この検索により PID が適応となる 12 件が検出された。この 12 件中 2 件では（医学的評価後）臨床的溶血（同種異系免疫及び輸血反応）の徴候又は症状は示唆されなかった。残る 10 件中 8 件は因果関係あり、2 件は因果関係なしと判定された。これらには本剤が投与された症例だけでなく、一般名 Human Immunoglobulin IV として製造業者及び製品名不明の IVIG 製剤が投与された症例も含まれた可能性があった。そのため、報告された発現率は本剤での発現率としては過大評価となっている可能性がある。

PID 患者における溶血性障害の報告率は曝露 1,000 患者年当たり 0.02 件となる。

2.7.4.6.3.1.3　アナフィラキシー反応

CSLB 社の安全性データベースで MedDRA 標準検索式の「アナフィラキシー反応（狭域）」を用いて検索を実施した。この検索により PID が適応となる 50 件が検出された。これらには本剤が投与された症例だけでなく、一般名 Human Immunoglobulin IV として製造業者及び製品名不明の IVIG 製剤が投与された症例も含まれた可能性があった。そのため、報告された発現率は本剤での発現率としては過大評価となっている可能性がある。50 件全てが因果関係ありと判定されていたが、このうち 2 件には併用被疑薬（Clairyg［IVIG］など）があり、1 件はアナフィラキシー反応を引き起こす可能性が知られている併用薬を使用しており（ただし、時間的関連性は不明）、2 件にはアレルギー反応／体質の病歴があり、1 件では抗 IgA 抗体が検出された。

PID 患者におけるアナフィラキシー反応の報告率は曝露 1,000 患者年当たり 0.09 件となる。

2.7.4.6.3.1.4　血栓塞栓症

CSLB 社の安全性データベースで MedDRA 標準検索式の累積的「塞栓および血栓」を用いて検索を実施した。この検索により PID が適応となる 49 件が検出された。この 49 件中 48 件（97.96%）が因果関係ありと判定されていた。これらには本剤が投与された症例だけでなく、一般名 Human Immunoglobulin IV として製造業者及び製品名不明の IVIG 製剤が投与された症例も含まれた可能性があった。そのため、報告された発現率は本剤での発現率としては過大評価となっている可能性がある。

PID 患者における血栓塞栓症の報告率は曝露 1,000 患者年当たり 0.08 件となる。

2.7.4.6.3.1.5　急性腎障害

CSLB 社の安全性データベースで器官別大分類の「腎および尿路障害」及び高位グループ語の「腎尿路系検査および尿検査」を用いて検索を実施した。この検索により PID が適応となる 99 件が検出された。このうち 5 件はベースラインの腎機能障害を報告していた。99 件中 91 件（92%）が因果関係ありと判定されていた。これらには本剤が投与された症例だけでなく、一般名 Human Immunoglobulin IV として製造業者及び製品名不明の IVIG 製剤が投与された症例も含まれた可能性があった。そのため、報告された発現率は本剤での発現率としては過大評価となっている可能性がある。

腎障害の報告率は曝露 1,000 患者年当たり 0.17 件となる。

2.7.4.6.3.1.6　肺水腫

CSLB 社の安全性データベースで高位語の「肺水腫」、「ガス交換異常に伴う症状」、及び「呼吸異常」、並びに基本語の「呼吸障害」、「輸血関連急性肺障害」及び「急性肺損傷」を用いて検索を実施した。この検索により PID が適応となる 112 件が検出された。これらには本剤が投与された症例だけでなく、一般名 Human Immunoglobulin IV として製造業者及び製品名不明の IVIG 製剤が投与された症例も含まれた可能性があった。そのため、報告された発現率は本剤での発現率としては過大評価となっている可能性がある。この 112 件中 109 件（97.3%）が因果関係ありと判定されていた。これらの大部分は過敏症症状又はその他の呼吸器疾患といった広範なその他の症状を伴って報告された呼吸困難に関連する症例であり、急性肺損傷を示唆する可能性は低いと考えられた。

検索結果全体の肺水腫の報告率は 1,000 患者年当たり 0.19 件となる。

輸血関連急性肺障害は肺水腫のサブセットであり、報告された 4 件に基づき、報告率は 1,000 患者年当たり 0.01 件となる。

ただし、これらの検索症例で記載されていた有害事象の大部分は肺水腫に特異的なものではなく、ほとんどが呼吸困難のみの記載であった。全般的に、これらの症例では、多くの異なる疾患、徴候及び症状を含む多種多様な有害事象が記載されていた。多くの症例で既存の疾患及び併用薬剤が本質的な交絡因子と考えられた。市販後データの解析では、まれな輸血関連急性肺障害の事象以外、本剤に関連する肺水腫と一致する症例は特定されなかった。

2.7.4.6.3.1.7　血小板減少

CSLB 社の安全性データベースで MedDRA 標準検索式の「造血障害による血小板減少症（広域）」を用いて検索を実施した。この検索により PID が適応となる 5 件が検出された。この 5 件中 3 件（60%）は因果関係ありと判定されていた。これらには本剤が投与された症例だけでなく、一般名 Human Immunoglobulin IV として製造業者及び製品名不明の IVIG 製剤が投与された

症例も含まれた可能性があった。そのため、報告された発現率は本剤での発現率としては過大評価となっている可能性がある。

造血障害による血小板減少症の報告率は曝露 1,000 患者年当たり 0.01 件となる。

2.7.4.6.3.1.8　肝機能障害・黄疸

CSLB 社の安全性データベースで MedDRA 標準検索式の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」を用いて検索を実施した。この検索により PID が適応となる 20 件が検出された。なお、20 件中 5 件（25%）はベースライン時点で肝機能障害が認められていた。

この 20 件中 6 件は情報が不十分であったため評価不能であった。肝機能障害の事象は、5 件では因果関係なし（基礎疾患である肝血管肉腫、急性肝不全及びその他の既存の病態による）と判定され、9 件では因果関係ありと判定された（ただし、5 件では併存疾患などの別の妥当な説明が考えられた）。

これらには本剤が投与された症例だけでなく、一般名 Human Immunoglobulin IV として製造業者及び製品名不明の IVIG 製剤が投与された症例も含まれた可能性があった。そのため、報告された発現率は本剤での発現率としては過大評価となっている可能性がある。

PID 患者における薬剤に関連する肝障害の報告率は曝露 1,000 患者年当たり 0.03 件となる。

2.7.4.6.3.2　重要な潜在的リスク

2.7.4.6.3.2.1　感染性病原体の伝播

PID の適応症では、本剤に関連する感染性病原体の伝播の疑いが 58 件報告された。そのような症例について CSLB 社が定期的に実施している症例評価及び品質保証検査では、確認された感染性病原体の伝播症例のエビデンスは示されなかった。これらの症例報告の中で特定された製剤の品質問題のエビデンスはなかった。本剤を含む IVIG の投与後には、患者の血液中に受動的に伝達された様々な抗体の一過性の増加が認められる。このことが、本剤による抗体の受動的伝達に起因する可能性が非常に高い。免疫グロブリン製剤による抗 HBc 抗体や抗 HBs 抗体など、様々な抗体の受動的伝達はよく知られており、これらの抗体の存在は製剤を介して伝播したウイルス感染がある、又はあったことを示唆しない［Arnold et al, 2010；Parker et al, 2014；Bright et al, 2015］。

2.7.4.7　安全性のまとめ

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 患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。

002 試験では 80 例、006 試験では 55 例（45 例が「継続」被験者［002 試験から移行した被験者］、10 例が「新規」被験者）、3004 試験では 11 例が本剤の投与を受けた。

002 試験及び 006 試験で投与された用量のほとんど（98.5%）は規定された範囲内（200～800 mg/kg）であった。3 週及び 4 週間隔で投与された本剤の用量の平均値及び中央値はいずれも類似していた。全般的に、投与の忍容性は良好であり、投与速度は最大 12 mg/kg/分まで漸増された。3004 試験では、試験を完了した 10 例中 9 例において 8 mg/kg/分の投与速度に忍容性が認められ、5 例（試験集団の 50%）においては 12 mg/kg/分の投与速度に忍容性が認められた。

002 試験では、78 例（97.5%）に有害事象が発現し、33 例（41.3%）に本剤との因果関係が否定できない有害事象が発現した。006 試験では、52 例（94.5%）に有害事象が発現し、24 例（43.6%）に本剤との因果関係が否定できない有害事象が発現した。3004 試験では、試験期間中 8 例（72.7%）に有害事象が発現した。

006 試験及び 3004 試験では死亡は認められなかった。002 試験では、1 例が多臓器不全（本剤との因果関係なし）のため死亡した。

頭痛が 002 試験（被験者の 67.5%）及び 006 試験（被験者の 38.2%）のいずれにおいても最も高頻度に認められた有害事象であった（最も高頻度に認められた本剤との因果関係が否定できない有害事象も頭痛であった）。3004 試験で最も高頻度に認められた有害事象は上咽頭炎（3 例、27.3%）であった。

002 試験では、重度の有害事象は 80 例中 23 例（28.8%）、中等度の有害事象は 42 例（52.5%）、軽度の有害事象は 13 例（16.3%）に認められた。006 試験では、重度の有害事象は 55 例中 19 例（34.5%）、中等度の有害事象は 20 例（36.4%）、軽度の有害事象は 13 例（23.6%）に認められた。3004 試験では、有害事象の大部分（16 件中 12 件）は軽度であった。中等度の有害事象は 3 例に 4 件認められた。重度の有害事象は認められなかった。

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 件認められ、そのうち 5 件は本剤と関連ありと判断された。006 試験では、重篤な有害事象は 11 例（20.0%）に 17 件認められたが、本剤との因果関係は全て否定された。3004 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

002 試験では、有害事象のために 4 例（死亡例 1 例を含む）が試験を中止した。006 試験及び 3004 試験では、各 1 例が試験を中止した。

全体として、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評価項目に臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.4.8　結論

本剤を投与された症例の解析結果から、PID 患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（2.7.4.6）は 3004 試験では認められなかった。

2.7.4.9　付録

表 A1　発現時期別の有害事象（002 試験、006 試験）（SDS population）

IgPro10

Day of onset	Total	To Month 3	Month 4 to 6	Month 7 to 9	Month 10 to 12	Month 13 to 15	Month 16 to 18	Month 19 to 21	Month 22 to 24	Month 25 to 27	Month 28 to 30	Month 31 to 33	Month 34 to 36	Month 37 to 39
症例数	90	90	86	76	74	49	45	43	42	29	9	7	5	4
全有害事象	88 (97.8)	80 (88.9)	71 (82.6)	66 (86.8)	62 (83.8)	41 (83.7)	33 (73.3)	35 (81.4)	35 (83.3)	24 (82.8)	7 (77.8)	5 (71.4)	5 (100.0)	4 (100.0)
死亡	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	21 (23.3)	6 (6.7)	7 (8.1)	4 (5.3)	8 (10.8)	4 (8.2)	1 (2.2)	2 (4.7)	3 (7.1)	2 (6.9)	2 (22.2)	0	0	0
投与中止	20 (22.2)	4 (4.4)	2 (2.3)	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (2.0)	1 (2.2)	1 (2.3)	8 (19.0)	0	0	0	1 (20.0)	0
頭痛	61 (67.8)	42 (46.7)	23 (26.7)	23 (30.3)	19 (25.7)	6 (12.2)	8 (17.8)	5 (11.6)	8 (19.0)	4 (13.8)	0	0	0	0
副鼻腔炎	34 (37.8)	9 (10.0)	10 (11.6)	10 (13.2)	17 (23.0)	5 (10.2)	4 (8.9)	3 (7.0)	7 (16.7)	2 (6.9)	0	0	1 (20.0)	0
咳嗽	33 (36.7)	12 (13.3)	13 (15.1)	12 (15.8)	17 (23.0)	6 (12.2)	4 (8.9)	4 (9.3)	3 (7.1)	2 (6.9)	1 (11.1)	1 (14.3)	0	0
下痢	28 (31.1)	15 (16.7)	11 (12.8)	3 (3.9)	4 (5.4)	3 (6.1)	1 (2.2)	2 (4.7)	2 (4.8)	1 (3.4)	0	0	0	0
発熱	27 (30.0)	14 (15.6)	1 (1.2)	7 (9.2)	10 (13.5)	4 (8.2)	2 (4.4)	3 (7.0)	2 (4.8)	2 (6.9)	1 (11.1)	0	0	0
嘔吐	27 (30.0)	17 (18.9)	7 (8.1)	5 (6.6)	4 (5.4)	1 (2.0)	3 (6.7)	1 (2.3)	3 (7.1)	1 (3.4)	0	0	0	0
悪心	25 (27.8)	11 (12.2)	7 (8.1)	3 (3.9)	2 (2.7)	5 (10.2)	2 (4.4)	2 (4.7)	2 (4.8)	3 (10.3)	0	0	0	0
上咽頭炎	22 (24.4)	10 (11.1)	6 (7.0)	6 (7.9)	9 (12.2)	0	0	3 (7.0)	2 (4.8)	0	0	0	0	0
疼痛	22 (24.4)	5 (5.6)	3 (3.5)	5 (6.6)	13 (17.6)	2 (4.1)	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0
背部痛	21 (23.3)	8 (8.9)	7 (8.1)	7 (9.2)	7 (9.5)	2 (4.1)	1 (2.2)	1 (2.3)	3 (7.1)	1 (3.4)	1 (11.1)	0	0	0
疲労	20 (22.2)	10 (11.1)	5 (5.8)	4 (5.3)	6 (8.1)	2 (4.1)	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
上気道感染	20 (22.2)	10 (11.1)	3 (3.5)	6 (7.9)	5 (6.8)	1 (2.0)	1 (2.2)	2 (4.7)	2 (4.8)	0	0	0	1 (20.0)	0
口腔咽頭痛	19 (21.1)	7 (7.8)	11 (12.8)	6 (7.9)	3 (4.1)	1 (2.0)	1 (2.2)	3 (7.0)	2 (4.8)	3 (10.3)	0	0	0	0
悪寒	15 (16.7)	9 (10.0)	2 (2.3)	3 (3.9)	2 (2.7)	2 (4.1)	1 (2.2)	0	2 (4.8)	0	0	0	0	0
気管支炎	14 (15.6)	8 (8.9)	4 (4.7)	2 (2.6)	3 (4.1)	2 (4.1)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	13 (14.4)	4 (4.4)	4 (4.7)	4 (5.3)	4 (5.4)	1 (2.0)	1 (2.2)	0	1 (2.4)	1 (3.4)	0	1 (14.3)	0	0
鼻炎	12 (13.3)	6 (6.7)	4 (4.7)	2 (2.6)	6 (8.1)	1 (2.0)	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	11 (12.2)	2 (2.2)	3 (3.5)	5 (6.6)	4 (5.4)	1 (2.0)	0	1 (2.3)	0	0	1 (11.1)	0	0	0
インフルエンザ	11 (12.2)	4 (4.4)	2 (2.3)	3 (3.9)	1 (1.4)	1 (2.0)	0	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
結膜炎	10 (11.1)	4 (4.4)	4 (4.7)	6 (7.9)	3 (4.1)	2 (4.1)	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
鼻出血	10 (11.1)	3 (3.3)	5 (5.8)	2 (2.6)	0	2 (4.1)	0	1 (2.3)	3 (7.1)	0	0	0	0	0
発疹	10 (11.1)	4 (4.4)	3 (3.5)	0	0	3 (6.1)	3 (6.7)	2 (4.7)	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0

表 A1　投与期間別の有害事象（002 試験、006 試験）（SDS population）（続き）

Day of onset	Total	To Month 3	Month 4 to 6	Month 7 to 9	Month 10 to 12	Month 13 to 15	Month 16 to 18	IgPro10 Month 19 to 21	Month 22 to 24	Month 25 to 27	Month 28 to 30	Month 31 to 33	Month 34 to 36	Month 37 to 39
腹部不快感	9 (10.0)	5 (5.6)	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0
喘息	9 (10.0)	4 (4.4)	0	1 (1.3)	3 (4.1)	2 (4.1)	2 (4.4)	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	9 (10.0)	4 (4.4)	1 (1.2)	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
鼻閉	9 (10.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	5 (6.6)	7 (9.5)	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	9 (10.0)	3 (3.3)	6 (7.0)	4 (5.3)	4 (5.4)	1 (2.0)	2 (4.4)	0	2 (4.8)	1 (3.4)	0	0	0	0
腹痛	8 (8.9)	3 (3.3)	2 (2.3)	4 (5.3)	1 (1.4)	0	0	1 (2.3)	2 (4.8)	0	0	0	0	0
耳感染	8 (8.9)	2 (2.2)	2 (2.3)	3 (3.9)	2 (2.7)	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (3.4)	1 (11.1)	0	0	0
湿疹	8 (8.9)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (2.0)	2 (4.4)	1 (2.3)	3 (7.1)	3 (10.3)	1 (11.1)	1 (14.3)	0	0
胃腸炎	8 (8.9)	3 (3.3)	1 (1.2)	3 (3.9)	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	8 (8.9)	2 (2.2)	1 (1.2)	2 (2.6)	2 (2.7)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	7 (7.8)	3 (3.3)	1 (1.2)	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.3)	0	1 (3.4)	0	0	0	0
呼吸困難	7 (7.8)	3 (3.3)	0	2 (2.6)	1 (1.4)	1 (2.0)	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	7 (7.8)	2 (2.2)	1 (1.2)	0	1 (1.4)	2 (4.1)	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0
不眠症	7 (7.8)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	2 (4.7)	2 (4.8)	2 (6.9)	0	0	0	0
肺炎	7 (7.8)	2 (2.2)	0	1 (1.3)	2 (2.7)	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
関節痛	6 (6.7)	3 (3.3)	1 (1.2)	2 (2.6)	2 (2.7)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	6 (6.7)	5 (5.6)	2 (2.3)	0	1 (1.4)	1 (2.0)	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0
四肢痛	6 (6.7)	3 (3.3)	0	2 (2.6)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	6 (6.7)	2 (2.2)	3 (3.5)	2 (2.6)	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	6 (6.7)	4 (4.4)	2 (2.3)	0	3 (4.1)	0	1 (2.2)	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	6 (6.7)	1 (1.1)	0	2 (2.6)	2 (2.7)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0
歯痛	6 (6.7)	2 (2.2)	2 (2.3)	2 (2.6)	1 (1.4)	1 (2.0)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
貧血	5 (5.6)	2 (2.2)	2 (2.3)	2 (2.6)	1 (1.4)	2 (4.1)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	5 (5.6)	1 (1.1)	2 (2.3)	2 (2.6)	2 (2.7)	0	0	0	1 (2.4)	1 (3.4)	1 (11.1)	1 (14.3)	1 (20.0)	1 (25.0)
過敏症	5 (5.6)	3 (3.3)	2 (2.3)	2 (2.6)	1 (1.4)	0	0	0	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
高血圧	5 (5.6)	0	1 (1.2)	0	1 (1.4)	1 (2.0)	0	3 (7.0)	1 (2.4)	1 (3.4)	1 (11.1)	0	0	0
靭帯捻挫	5 (5.6)	1 (1.1)	0	0	1 (1.4)	2 (4.1)	2 (4.4)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	5 (5.6)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	1 (1.4)	1 (2.0)	2 (4.4)	1 (2.3)	0	0	0	1 (14.3)	1 (20.0)	1 (25.0)
副鼻腔痛	5 (5.6)	3 (3.3)	3 (3.5)	3 (3.9)	3 (4.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 A1　投与期間別の有害事象（002 試験、006 試験）（SDS population）（続き）

								IgPro10					
Day of onset	**Total**	**To Month 3**	**Month 4 to 6**	**Month 7 to 9**	**Month 10 to 12**	**Month 13 to 15**	**Month 16 to 18**	**Month 19 to 21**	**Month 22 to 24**	**Month 25 to 27**	**Month 28 to 30**	**Month 31 to 33**	**Month 34 to 36**	**Month 37 to 39**
無力症	4 (4.4)	4 (4.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	4 (4.4)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
真菌感染	4 (4.4)	2 (2.2)	2 (2.3)	2 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	4 (4.4)	1 (1.1)	0	1 (1.3)	0	0	1 (2.2)	1 (2.3)	2 (4.8)	0	0	0	0	0
頚部痛	4 (4.4)	2 (2.2)	3 (3.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	4 (4.4)	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0
処置による疼痛	4 (4.4)	0	0	1 (1.3)	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	1 (20.0)	0
蕁麻疹	4 (4.4)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (4.7)	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
ウイルス感染	4 (4.4)	4 (4.4)	3 (3.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	3 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	2 (4.8)	0	0	0	0	0
関節炎	3 (3.3)	0	2 (2.3)	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
食欲減退	3 (3.3)	1 (1.1)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	3 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼脂	3 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	1 (1.4)	0	1 (2.2)	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0
顔面痛	3 (3.3)	0	2 (2.3)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0
帯状疱疹	3 (3.3)	0	2 (2.3)	2 (2.6)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染	3 (3.3)	3 (3.3)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	3 (3.3)	0	0	0	2 (2.7)	1 (2.0)	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	1 (20.0)	1 (25.0)
四肢損傷	3 (3.3)	1 (1.1)	0	0	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	3 (3.3)	0	0	2 (2.6)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
寝汗	3 (3.3)	1 (1.1)	2 (2.3)	2 (2.6)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	3 (3.3)	1 (1.1)	0	2 (2.6)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中耳炎	3 (3.3)	2 (2.2)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多	3 (3.3)	1 (1.1)	2 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	3 (3.3)	1 (1.1)	0	2 (2.6)	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	3 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0
ざ瘡	2 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.3)	2 (4.8)	2 (6.9)	0	0	0	0
医薬品副作用	2 (2.2)	0	2 (2.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安	2 (2.2)	0	0	2 (2.6)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	0	1 (2.0)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0

表 A1　投与期間別の有害事象（002 試験、006 試験）（SDS population）（続き）

								IgPro10					
Day of onset	**Total**	**To Month 3**	**Month 4 to 6**	**Month 7 to 9**	**Month 10 to 12**	**Month 13 to 15**	**Month 16 to 18**	**Month 19 to 21**	**Month 22 to 24**	**Month 25 to 27**	**Month 28 to 30**	**Month 31 to 33**	**Month 34 to 36**	**Month 37 to 39**
体温上昇	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白内障	2 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
白内障手術	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	2 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	1 (20.0)	0
便秘	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	2 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
脱水	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症	2 (2.2)	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (14.3)	1 (20.0)	1 (25.0)
皮膚乾燥	2 (2.2)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0
月経困難症	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	2 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
眼刺激	2 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼そう痒症	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
顔面損傷	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
転倒	2 (2.2)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
潮紅	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
せつ	2 (2.2)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0
痔核	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0
頭部損傷	2 (2.2)	0	0	1 (1.3)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
ほてり	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	2 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	0	1 (11.1)	1 (14.3)	0	0
関節滲出液	2 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	0	1 (11.1)	0	0	0
裂傷	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛	2 (2.2)	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ	2 (2.2)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	2 (2.2)	0	0	0	2 (2.7)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 A1　投与期間別の有害事象（002 試験、006 試験）（SDS population）（続き）

								IgPro10					
Day of onset	**Total**	**To Month 3**	**Month 4 to 6**	**Month 7 to 9**	**Month 10 to 12**	**Month 13 to 15**	**Month 16 to 18**	**Month 19 to 21**	**Month 22 to 24**	**Month 25 to 27**	**Month 28 to 30**	**Month 31 to 33**	**Month 34 to 36**	**Month 37 to 39**
筋肉痛	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻茸	2 (2.2)	0	1 (1.2)	2 (2.6)	2 (2.7)	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.6)	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹	2 (2.2)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乾癬	2 (2.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0
気道うっ血	2 (2.2)	0	2 (2.3)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
脾腫	2 (2.2)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	1 (11.1)	0	0	0
耳鳴	2 (2.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	2 (2.2)	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0
振戦	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道咳症候群	2 (2.2)	0	0	1 (1.3)	0	1 (2.0)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0
体重減少	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
体重増加	2 (2.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
喘鳴	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部圧痛	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黒色表皮腫	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
光線角化症	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性腎障害	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 2.3)	0	0	0	0	0	0
攻撃性	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0
激越	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0

表 A1　投与期間別の有害事象（002 試験、006 試験）（SDS population）（続き）

								IgPro10					
Day of onset	**Total**	**To Month 3**	**Month 4 to 6**	**Month 7 to 9**	**Month 10 to 12**	**Month 13 to 15**	**Month 16 to 18**	**Month 19 to 21**	**Month 22 to 24**	**Month 25 to 27**	**Month 28 to 30**	**Month 31 to 33**	**Month 34 to 36**	**Month 37 to 39**
節足動物咬傷アレルギー	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管浮腫	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0
閉塞隅角緑内障	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (3.4)	1 (11.1)	1 (14.3)	0	0
抗体検査陽性	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
無感情	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性関節炎	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0
乱視	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (3.4)	1 (11.1)	0	0	0
無気肺	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
注意欠陥多動性障害	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0
Ｂ細胞性リンパ腫	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱痙縮	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (2.0)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチン増加	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0
血中免疫グロブリンＧ減少	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧低下	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧低下	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 A1　投与期間別の有害事象（002 試験、006 試験）（SDS population）（続き）

								IgPro10						
Day of onset	**Total**	**To Month 3**	**Month 4 to 6**	**Month 7 to 9**	**Month 10 to 12**	**Month 13 to 15**	**Month 16 to 18**	**Month 19 to 21**	**Month 22 to 24**	**Month 25 to 27**	**Month 28 to 30**	**Month 31 to 33**	**Month 34 to 36**	**Month 37 to 39**
血中尿酸増加	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0
骨障害	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房石灰化	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支拡張症	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎球菌性気管支炎	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0
手根管症候群	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
慢性胃炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (3.4)	1 (11.1)	1 (14.3)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
冷汗	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳振盪	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クームス試験陽性	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
コクサッキーウイルス感染	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性クループ	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
泣き	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚢胞	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0
膀胱瘤	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
皮膚炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0
不快感	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0
憩室炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
憩室	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (3.4)	1 (11.1)	1 (14.3)	1 (20.0)	1 (25.0)

表 A1　投与期間別の有害事象（002 試験、006 試験）（SDS population）（続き）

								IgPro10					
Day of onset	**Total**	**To Month 3**	**Month 4 to 6**	**Month 7 to 9**	**Month 10 to 12**	**Month 13 to 15**	**Month 16 to 18**	**Month 19 to 21**	**Month 22 to 24**	**Month 25 to 27**	**Month 28 to 30**	**Month 31 to 33**	**Month 34 to 36**	**Month 37 to 39**
眼乾燥	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸穿孔	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異形成母斑	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外耳道紅斑	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
耳不快感	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
小腸炎	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蟯虫症	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0
腸炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳管機能障害	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0
毒性物質曝露	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
眼の障害	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼部腫脹	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
冷感	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
びくびく感	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体液貯留	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
食中毒	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足切断	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足変形	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
足骨折	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管運動障害	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0
全身症状	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ジアルジア症	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0
歯肉炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 A1　投与期間別の有害事象（002 試験、006 試験）（SDS population）（続き）

								IgPro10					
Day of onset	**Total**	**To Month 3**	**Month 4 to 6**	**Month 7 to 9**	**Month 10 to 12**	**Month 13 to 15**	**Month 16 to 18**	**Month 19 to 21**	**Month 22 to 24**	**Month 25 to 27**	**Month 28 to 30**	**Month 31 to 33**	**Month 34 to 36**	**Month 37 to 39**
舌痛	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管腫	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (25.0)
血便排泄	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血腫	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血腫感染	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
血尿	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喀血	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0
痔核感染	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
幻覚	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数減少	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルニア痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0
ヘルニア修復	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
麦粒腫	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
高血糖	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低酸素症	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回腸瘻閉鎖	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
不明確な障害	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0
注入部位疼痛	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
注射部位疼痛	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
故意の自傷行為	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 A1　投与期間別の有害事象（002 試験、006 試験）（SDS population）（続き）

								IgPro10						
Day of onset	**Total**	**To Month 3**	**Month 4 to 6**	**Month 7 to 9**	**Month 10 to 12**	**Month 13 to 15**	**Month 16 to 18**	**Month 19 to 21**	**Month 22 to 24**	**Month 25 to 27**	**Month 28 to 30**	**Month 31 to 33**	**Month 34 to 36**	**Month 37 to 39**
腸閉塞	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
心臓内血栓	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
下肢切断	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇潰瘍	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0
限局性感染	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺浸潤	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
リンパ増殖性障害	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
栄養障害	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (2.0)	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
閉経期症状	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神状態変化	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気分変化	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋損傷	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
筋力低下	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
マイコプラズマ感染	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪感染	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻部不快感	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻粘膜変色	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻粘膜障害	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 A1　投与期間別の有害事象（002 試験、006 試験）（SDS population）（続き）

								IgPro10					
Day of onset	**Total**	**To Month 3**	**Month 4 to 6**	**Month 7 to 9**	**Month 10 to 12**	**Month 13 to 15**	**Month 16 to 18**	**Month 19 to 21**	**Month 22 to 24**	**Month 25 to 27**	**Month 28 to 30**	**Month 31 to 33**	**Month 34 to 36**	**Month 37 to 39**
浮腫	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
視神経萎縮	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内不快感	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔粘膜水疱形成	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0
口腔内痛	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0
真菌性外耳炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0
耳漏	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸時疼痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0
蒼白	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
膵炎	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0
錯感覚	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔不快感	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パーソナリティ障害	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
点状出血	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
光線過敏性反応	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
赤血球増加症	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
ポリープ	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による高血圧	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
恥骨痛	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺胞出血	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺機能検査値低下	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 A1　投与期間別の有害事象（002 試験、006 試験）（SDS population）（続き）

								IgPro10						
Day of onset	**Total**	**To Month 3**	**Month 4 to 6**	**Month 7 to 9**	**Month 10 to 12**	**Month 13 to 15**	**Month 16 to 18**	**Month 19 to 21**	**Month 22 to 24**	**Month 25 to 27**	**Month 28 to 30**	**Month 31 to 33**	**Month 34 to 36**	**Month 37 to 39**
肺腫瘤	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0
肺水腫	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
レイノー現象	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸瘤	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
呼吸不全	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
後腹膜膿瘍	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サルモネラ症	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
瘢痕	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鎮静	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔障害	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔手術	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0
シェーグレン症候群	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)
睡眠障害	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸閉塞	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
子宮頚部スミア異常	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0
脊椎関節障害	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ストレス骨折	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サンバーン	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腫脹	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 A1　投与期間別の有害事象（002 試験、006 試験）（SDS population）（続き）

								IgPro10					
Day of onset	**Total**	**To Month 3**	**Month 4 to 6**	**Month 7 to 9**	**Month 10 to 12**	**Month 13 to 15**	**Month 16 to 18**	**Month 19 to 21**	**Month 22 to 24**	**Month 25 to 27**	**Month 28 to 30**	**Month 31 to 33**	**Month 34 to 36**	**Month 37 to 39**
失神	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0
腱炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0
精巣捻転	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉絞扼感	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0
股部白癬	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白癬感染	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
癪風	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
舌苔	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌変色	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
扁桃肥大	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
扁桃炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓膜穿孔	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0
上気道うっ血	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路痛	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ワクチン接種部位反応	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0
腟感染	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (3.4)	1 (11.1)	0	0	0
水痘	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

SDS = safety data set

Note: All treatment-emergent AEs (AEs starting on or after first treatment) are used. Percentages are based on the number of subjects in the safety population for the respective study period.

Source: Integrated Safety Summary for Japan

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

2.7　臨床概要
2.7.5　参考文献

CSL ベーリング株式会社

目次

2.7.5. 参考文献 3

2.7.5. 参考文献

- Alyanakian M, Bernatowska E, Scherrmann J, Aucouturier P, Poplavsky J. Pharmacokinetics of total immunoglobulin G and immunoglobulin G subclasses in patients undergoing replacement therapy for primary immunodeficiency syndromes. Vox Sanguinis. 2003;84:188‑192.
- Arnold D, Crowther M, Meyer R, Carruthers J, DiTomasso J, Heddle N, et al. Misleading hepatitis B test results due to intravenous immunoglobulin administration: implications for a clinical trial of rituximab in immune thrombocytopenia. Transfusion. 2010;50:2577-81.
- 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.
- 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.
- Bonagura V, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal D. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: The IgG level that protects against recurrent infection. J Allergy Clin Immun. 2008;1:210-212.
- Bonagura V. Using Intravenous Immunoglobulin (IVIG) to Treat Patients with Primary Immune Deficiency Disease. J Clin Immunol. 2013;33:S90-S94.
- Bright P, Smith L, Usher J, Donati M, Johnston S, Gompels M, et al. False interpretation of diagnostic serology tests for patients treated with pooled human immunoglobulin G infusions: a trap for the unwary. Clin Med. 2015;15:125–129.
- Druml W, Heinzel G, Kleinberger G. Amino acid kinetics in patients with sepsis. Am J Clin Nutr 2001;73:908-13.
- Eijkhout H, van der Meer J, Kallenberg C, Weening R, van Dissel J, Sanders L, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. Ann Intern Med. 2001;135:165-174.
- Fokkink W, Koch B, Ramakers C, van Doorn P, van Gelder T, Jacobs B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous immunoglobulin g maintenance therapy in chronic immune-mediated neuropathies. Clin Pharmacol Ther. 2017;102:709-716.
- 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.

- Gerber S, Gaida A, Spiegl N, Wymann S, Antunes A, Menyawi I, et al. Reduction of Isoagglutinin in Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Using Blood Group A- and B-Specific Immunoaffinity Chromatography: Industry-Scale Assessment. BioDrugs. 2016;30:441-451.
- 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.
- Mankarious S, Lee M, Fischer S, Pyun K, Ochs H, Oxelius V, et al. The half-lives of lgG subclasses and specific antibodies in patients with primary immunodeficiency who are receiving intravenously administered immunoglobulin. J Lab Clin Med. 1988;112:634-40.
- Parker S, Gil E, Hewitt P, Ward K, Reyal Y, Wilson S, et al. Case report: passive transfer of hepatitis B antibodies from intravenous immunoglobulin. BMC Infect Dis. 2014;14:99.
- Roifman C, Levison H, Gelfand E. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. Lancet. 1987;1:1075-7.
- Rosen F, Cooper M, Wedgewood R. The primary immunodeficiencies. New Engl J Med. 1995;333:431-40.
- Schroeder HW Jr. Primary Antibody Deficiencies. In: Rich R, Fleisher T, Shearer W, Kotzin B, Schroeder H, editors. Clinical Immunology Principles and Practice. Chapter 34. 2nd ed. Mosby International Ltd., 2001.
- Schulman, Ronca & Bucuvalas, Inc. Results on survey entitled “Treatment experiences and preferences of patients with primary immune deficiency diseases” presented at the Immune Deficiency Foundation (IDF) Meeting, June 20, 2003.
- 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.
- 森尾友宏．分類不能型免疫不全症．日本臨牀．2012;70:2011-21.

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
用語一覧 6
2.7.6　個々の試験のまとめ 7
2.7.6.1　ZLB03_002CR 試験：海外第 3 相試験（評価資料：5.3.5.2） 10
2.7.6.1.1　試験方法 10
2.7.6.1.2　試験成績 15
2.7.6.1.3　結論 30
2.7.6.2　ZLB05_006CR 試験：海外第 3 相試験（評価資料：5.3.5.2） 31
2.7.6.2.1　試験方法 31
2.7.6.2.2　試験の結果 36
2.7.6.2.3　結論 48
2.7.6.3　IgPro10_3004 試験：国内第 3 相試験（評価資料：5.3.5.2） 49
2.7.6.3.1　試験方法 49
2.7.6.3.2　試験の結果 52
2.7.6.3.3　結論 62
付録 2.7.6-1　002 試験で認められた重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述 63
付録 2.7.6-2　006 試験で認められた重篤な有害事象の叙述 72

表　目次

表 2.7.6-1　臨床試験一覧 7

表 2.7.6.1-1　本剤の用量及び投与時間（002 試験、ITT population） 16
表 2.7.6.1-2　最大投与速度別の本剤の投与回数（%）（002 試験、ITT population） 16
表 2.7.6.1-3　被験者背景（002 試験、ITT population） 17
表 2.7.6.1-4　血清中 IgG トラフ値（002 試験、ITT population） 18
表 2.7.6.1-5　aSBI の発現頻度（002 試験） 18
表 2.7.6.1-6　aSBI が発現した被験者の割合（試験対象集団別）（002 試験） 19
表 2.7.6.1-7　被験者の 5%以上に発現した感染症（002 試験、ITT population） 20
表 2.7.6.1-8　部分集団別の感染症の発現頻度（感染症全体及び被験者の 10%以上に発現した感染症）（002 試験、ITT population） 21
表 2.7.6.1-9　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） 22
表 2.7.6.1-10　疾患による入院日数（002 試験） 22
表 2.7.6.1-11　抗生物質の使用日数（002 試験） 23

表 2.7.6.1-12　投与ごとの全般的幸福度の平均スコア（002 試験、ITT population）..... 23
表 2.7.6.1-13　有害事象の概要（002 試験、SDS population）..... 24
表 2.7.6.1-14　主な（被験者の 5%超に発現）有害事象（002 試験、SDS population）..... 25
表 2.7.6.1-15　本剤との因果関係が否定できない有害事象（002 試験、SDS population）..... 26
表 2.7.6.1-16　時間的に関連する有害事象（48 時間）の概要（002 試験、SDS population）.... 27
表 2.7.6.1-17　血清中 IgG の薬物動態パラメーターの推定値（002 試験、PK population）..... 29
表 2.7.6.2-1　本剤の用量及び投与時間（006 試験、ITT population）..... 37
表 2.7.6.2-2　最大投与速度別の本剤の投与回数（%）（006 試験、ITT population）..... 38
表 2.7.6.2-3　被験者背景（006 試験、ITT population）..... 39
表 2.7.6.2-4　血清中 IgG トラフ値（006 試験、ITT population）..... 39
表 2.7.6.2-5　被験者の 5%以上に発現した感染症（006 試験、ITT population）..... 40
表 2.7.6.2-6　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（006 試験、ITT population）..... 41
表 2.7.6.2-7　疾患による入院日数（006 試験、ITT population）..... 41
表 2.7.6.2-8　抗生物質の使用日数（006 試験）..... 41
表 2.7.6.2-9　有害事象の概要（006 試験、SDS population）..... 42
表 2.7.6.2-10　主な（被験者の 5%超に発現）有害事象（006 試験、SDS population）..... 43
表 2.7.6.2-11　本剤との因果関係が否定できない有害事象（基本語）（006 試験、SDS population）..... 44
表 2.7.6.2-12　最大投与速度別の時間的に関連のある有害事象（72 時間）（LIR 群の発現率が 0.01 以上）（006 試験、SDS population［「継続」被験者］）..... 45
表 2.7.6.2-13　血清中 IgG の薬物動態パラメーターの推定値（006 試験、PPK population）..... 47
表 2.7.6.3-1　被験者背景（3004 試験、SAF）..... 53
表 2.7.6.3-2　IgG トラフ値（3004 試験、SAF）..... 54
表 2.7.6.3-3　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の用量で補正した血清中 IgG の薬物動態パラメーター推定値（3004 試験、PKAS 及び PPKAS）..... 56
表 2.7.6.3-4　曝露量（3004 試験、SAF）..... 58
表 2.7.6.3-5　有害事象の概要（3004 試験、SAF）..... 59
表 2.7.6.3-6　器官別大分類及び基本語別の有害事象（3004 試験、SAF）..... 60
表 2.7.6.3-7　試験中止に至った有害事象（3004 試験）..... 61

図　目次

図 2.7.6.1-1　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG の推移（平均［±標準誤差］）（002 試験、PK population） 30
図 2.7.6.2-1　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG 濃度の推移（平均［±標準誤差］）（006 試験、PPK population） 47
図 2.7.6.3-1　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後血清中 IgG 濃度の推移（平均［±SD］）（3004 試験、PKAS 及び PPKAS） 55

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	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
CI	confidence interval	信頼区間
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
C_{trough}	IgG trough	血清中 IgG トラフ値
CT	computer tomography	コンピュータ断層撮影（法）
CVID	common variable immunodeficiency	分類不能型免疫不全症
dAUC	dose-adjusted $AUC_{0\text{-last}}$	用量で補正した $AUC_{0\text{-last}}$
ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography	内視鏡的逆行性胆道膵管造影
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIR	high infusion rate	高投与速度
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	intent-to-treat	－
IVIG	intravenous immunoglobulin	静注用免疫グロブリン
LIR	low infusion rate	低投与速度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MRCP	magnetic resonance cholangiopancreatography	磁気共鳴胆道膵管造影
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像（法）
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PID	primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PK	pharmacokinetic	－
PKAS	pharmacokinetic analysis analysis set	－
PP	per protocol	－
PPK	per protocol pharmacokinetic	－
PPKAS	per protocol pharmacokinetic analysis	－

略語・略号	英語	日本語
	analysis set	
SAF	safety analysis set	－
SDS	safety data set	－
$t_{1/2}$	half-life	半減期
t_{max}	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
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

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　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 患者を対象とし 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 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、学校若しくは幼稚園／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 －L-プロリンの血清中濃度

表 2.7.6-1　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 患者を対象とし 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 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、学校若しくは幼稚園／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 2.7.6-1　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 患者を対象とし、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 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, Study ZLB05_006CR, and Study IgPro10_3004

2.7.6.1　ZLB03_002CR 試験：海外第 3 相試験（評価資料：5.3.5.2）

A multicenter study on the efficacy, safety, and pharmacokinetics of IgPro10 in patients with Primary Immunodeficiency

2.7.6.1.1　試験方法

項目	内容
試験の目的	原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象とし IgPro10（以下、「本剤」）の有効性及び安全性を評価する。本試験の目的は、被験者当たりの急性重篤細菌感染症（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。
開発の相	第 3 相
試験デザイン	本試験は、PID 患者を対象とし、ヒストリカルデータと比較する本剤の前向き、非盲検、多施設共同、単群、第 3 相試験である。 本試験では、X 連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）又は分類不能型免疫不全症（CVID）と診断され、試験開始前 6 ヵ月以上安定した静注用人免疫グロブリン（IVIG）補充療法を受けている 3～70 歳までの 50 例において本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討することとした。被験者に本剤（免疫グロブリン G［IgG］として 200～800 mg/kg）を静脈内に 3 週又は 4 週間隔で 12 ヵ月間投与する。用量及び投与間隔は、本試験前と同じ用量及び投与間隔を用い、試験期間中は変更しなかった。 試験期間中は aSBI 及び有害事象の発現をモニタリングし、全ての被験者を対象に有効性及び安全性を検討した。全ての被験者の血清中 IgG トラフ値を測定した。12 歳以上の被験者の部分集団（20 例以上）においては、IgG の薬物動態も検討し、特定の特異的 IgG 及び IgG サブクラスの血清中濃度を測定した。本薬物動態部分集団の評価は、3 週間隔投与では 7 回目の本剤投与後、4 週間隔投与では 5 回目の本剤投与後に実施した。
対象	PID
選択基準	- 3～70 歳の男性又は女性。 - 以下のいずれかの診断を受けている原発性液性免疫不全患者： ●CVID（Pan-American Group for Immunodeficiency 及び European Society for Immunodeficiencies の定義に基づく） ●XLA - 本剤投与前 6 ヵ月間以上、安定した IVIG 療法を 3 週又は 4 週間隔で受けていた者。 - 本試験で検討する投与間隔で投与を受けており、過去 6 ヵ月以内に血清中 IgG トラフ値が 1 回以上 4 g/L 以上となった記録を有する者。 - 妊娠可能な女性は、医学的に承認されている避妊法を使用し、臨床試験参加中の妊娠に関連する潜在的リスクを知らされなければならない。 - 書面による同意が取得可能な者。

除外基準	- 新規に PID と診断された者。 - 免疫グロブリン又は他の血液製剤に対するアレルギー反応のある者。 - 選択的免疫グロブリン A（IgA）欠損症又は IgA 抗体を有する者。 - てんかんと診断されている者。 - 以下の薬剤の投与を受けている患者： ●ステロイド（経口及び非経口、prednisone 換算で 0.15 mg/kg/日以上） ●その他の免疫抑制剤 - 妊婦、授乳婦又は本試験参加中に妊娠する意思のある女性。女性被験者が本試験参加中に妊娠した場合は、本試験への参加を中止する。 - 低アルブミン血症、蛋白漏出性胃腸症及び蛋白尿を伴う腎疾患を有する者。 - 慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、胸腺腫を伴う免疫不全症等のリンパ系細胞の悪性疾患を有する者。 - 直近に片頭痛の既往歴がある者（6 ヵ月以内に 1 回以上の片頭痛事象と定義）。 - 高プロリン血症を有する者。 - 本試験への登録前 30 日以内に他の治験に参加した者。ただし、他の IVIG 製剤を用いた治験に参加していた者は、他の治験薬の最終投与から本試験の初回投与までの期間が 30 日未満であっても、本試験へ切り替えることができる。 - スクリーニング時に、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）（ポリメラーゼ連鎖反応［PCR］）、C 型肝炎ウイルス（HCV）（PCR）、B 型肝炎ウイルス（HBV）（B 型肝炎表面抗原［HBsAg］）のウイルスマーカーのいずれかが陽性である者。 - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 2.5 倍を超える者。 - クレアチニン濃度が ULN の 1.5 倍を超える者。 - 治験薬の評価又は本試験の十分な遂行を妨げる可能性のある病態を有する者。 - 心不全（ニューヨーク心臓協会［NYHA］分類で III/IV 度）、心筋症、治療を必要とする重大な不整脈、不安定性又は進行した虚血性心疾患、うっ血性心不全、重度の高血圧又は過粘稠の既往歴を有する者。

被験者数	予定登録例数：	50 例以上（有効性、安全性及び IgG トラフ値） 20 例以上（薬物動態）
	登録例数：	89 例（スクリーニング不適格例 9 例を含む）
	Intent-to-treat（ITT）population：	80 例
	Safety data set（SDS）population：	80 例
	中止例：	8 例
	Per-protocol（PP）population：	70 例
	Pharmacokinetic（PK）population：	25 例
治験薬、 ロット番号	本剤は、L-プロリン 250 mmol/L で pH 4.8 に安定化された調製済みのヒト IgG 液剤である。本剤は、10% IgG 溶液として提供された。 ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]	
用量及び用法	本剤は、個々の被験者に合わせた IgG 200～800 mg/kg の用量を、3 週又は 4 週間隔で 12 ヵ月間静脈内投与した。投与スケジュールは、医学的に変更の必要があると判断されない限り、本試験前の IVIG 療法と同じ投与スケジュールとし、試験期間をとおして変更しないこととした。 本剤は投与速度 0.5 mg/kg/分で投与を開始することとした。投与後最初の 30 分間で忍容性が良好であれば、次の 30 分間は投与速度を 1.0 mg/kg/分に上げてよいこととした。この場合も忍容性が良好であれば、治験責任医師の判断に基づき、慎重に投与速度を上げてよいこととした。最初の 3 回の投与については最大投与速度を 4.0 mg/kg/分までとした。4 回目以降は、最大投与速度を 8.0 mg/kg/分までとした。	
投与期間	12 ヵ月	
有効性評価項目	有効性の主要評価項目： - ITT population における被験者当たりの aSBI（肺炎、菌血症／敗血症、骨髄炎／化膿性関節炎、細菌性髄膜炎、内臓膿瘍）の年間発現回数 有効性の副次評価項目： - PP population における被験者当たりの aSBI の年間発現回数 - 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 - 入院日数 - 抗生物質の使用日数 - 全般的幸福度	

安全性評価項目	- 時間的に関連のある有害事象 - 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 - 投与ごと及び被験者ごとの全ての有害事象の発現率、重症度及び因果関係 - 臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）のベースラインからの変動 - ウイルスマーカーのベースラインからの変動 - 身体検査結果のスクリーニング時からの変動 - 本剤投与中のバイタルサインの変動 - 最初の 2 回の投与前後、及び 4 回目又は 5 回目（投与スケジュールによる）の投与前の血清中 L-プロリン濃度
薬物動態評価項目	- IgG の薬物動態パラメーター（C_{max}、t_{max}、血清中 IgG トラフ値、AUC、CL、$t_{1/2}$） - IgG サブクラス（IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4）の血清中濃度 - 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、抗破傷風及び抗肺炎レンサ球菌）の血清中濃度
統計的手法	全ての有効性解析は、ITT population 及び PP population について実施した。連続変数の記述統計量には、被験者数、平均値、標準偏差及び 0%（最小値）、5%、25%、50%（中央値）、75%、95%及び 100%（最大値）変位値を示した。カテゴリカルデータには度数分布を用いた。 主要評価項目は、本剤投与群における被験者当たりの aSBI の年間発現回数とした。片側 97.5%信頼区間（CI）の上限値を用いて、被験者当たりの aSBI の年間発現回数が 1 以上となるという帰無仮説を検定した。aSBI の発現回数はポアソン分布となると仮定した。 統計解析計画書では、副次評価項目である PP population における被験者当たりの aSBI の発現回数は、ポアソン分布に基づき、厳密な片側 97.5%信頼限界を算出することとした。しかし、本手法では、各被験者を厳密に 1 年間追跡調査すると仮定していたが、ポアソン分布に基づく検定（exact Poisson test［exact 解析］）は実施しなかった。その理由は以下のとおりである。 本試験では、統計解析計画書において、有効性の副次解析の一つとして被験者当たりの aSBI の年間発現回数について PP population を用いた exact 解析を計画した。Exact 解析は、ITT population における主要解析の頑健性を確認するため設定した。統計解析計画書に記載しているとおり、解析の性質上、exact 解析は追跡期間の調整を行わない。データ収集後の解析時点で、exact 解析に使用できる症例（追跡期間の調整が不要）が 2 例のみ（イベント発現なし）であることが判明した。その結果、exact 解析は解析不能であったため、追加として、主要解析の頑健性の確認のために、各被験者の実際の追跡調査期間を考慮した主要解析と同じ解析を PP population について実施した。

	被験者ごとに血清中 IgG トラフ値の中央値を集計し、記述統計量を用いて中央値を解析した。 患者日誌に記載された全てのデータを解析に用いた。患者日誌への記入漏れの有無にかかわらず、被験者ごとの試験期間を用いた。全般的幸福度を除き、患者日誌が未記入の場合は事象なしとした。 有害事象の解析には ITT population と同一の SDS を用いた。有害事象は国際医薬用語集（MedDRA）（Version 9.0）を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に解析した。 本試験では、投与開始から投与終了後 48 時間までに発現した有害事象を時間的に関連すると定義した。 有害事象は以下の 2 つのレベルで解析した。 - 被験者ごとの有害事象の発現頻度： 有害事象が発現した被験者数として、各試験集団における全被験者数に対する有害事象が発現した被験者数（発現頻度）又は特定の投与を受けた全被験者数を示した。発現頻度は百分率（%）で示した。 - 投与ごとの有害事象の発現率： 有害事象の発現件数として、試験集団における全投与回数による有害事象の発現回数（投与当たりの発現率）を示した。発現率は割合で示した。 米国食品医薬品局（FDA）は、IVIG の安全性評価項目として、時間的に関連のある有害事象が 1 件以上発現した投与の割合を推奨している。この安全性評価項目の目標は、信頼区間の上限値が 40%未満となることである。 有害事象と本剤との因果関係は下記の 4 段階で評価した。 - 関連なし： 当該事象が本剤と関連しない要因によるものであることが容易に説明できる又は本剤投与と時間的に関連しない。 - 関連があるかもしれない： 当該事象と本剤投与がある程度時間的に関連しており、本事象が被験者の疾患又は他の治療によると説明できる可能性が低い。 - おそらく関連あり： 当該事象と本剤投与が時間的に関連しており、本事象が被験者の疾患又は他の治療によるものであると説明できない。 - 関連あり： 当該事象が本剤投与によって理論的に妥当な時系列で発現し、本剤投与による既知又は疑わしい事象の発現パターンを示しており、当該事象が本剤の投与中止で改善、再投与による再発で確認された。 血清中 IgG 濃度に基づき以下の薬物動態パラメーターを算出する： C_{max}　　最高血清中濃度

	C_{min} 最低血清中濃度 t_{max} 最高血清中濃度到達時間 AUC_{0-t} 測定可能濃度 C_t を用いて対数線形台形法により算出した 0 時点から最終検体採取時点（t）までの血清中 IgG 濃度時間曲線下面積（3 週間隔投与では t = 21 日、4 週間隔投与では t = 28 日） CL 本剤のクリアランス（CL =用量/AUC） $t_{1/2}$ 半減期（$t_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$） 注：$\lambda_z$ は、終末消失相の対数変換濃度に線形回帰線をあてはめて算出（最小二乗法）した終末相消失速度定数。 解析は、特筆すべき内因性 IgG 合成はないと仮定し、定常状態でノンコンパートメントモデル（WinNonlin、version 4.1）を用いて実施した。 本試験で本剤を 2 ロット以上用いた場合は、ロットごとに部分集団解析を行うこととした。
実施国及び実施施設数	19 施設（米国 10 施設、フランス 3 施設、英国 2 施設、ドイツ 2 施設、ベルギー1 施設及びスイス 1 施設）
実施期間	最初の被験者の組入れ日：2004 年 9 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：2006 年 3 月 [redacted] 日

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

被験者 89 例をスクリーニングし、このうち 80 例が本剤の投与を受けた。スクリーニングを受けたが本剤の投与は受けなかった 9 例のうち、1 例（被験者番号 [redacted]）には T 細胞性リンパ腫の既往歴があり、1 例（被験者番号 [redacted]）に有害事象が発現し、1 例（被験者番号 [redacted]）は同意を撤回した。5 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）は選択基準を満たさず、1 例（被験者番号 [redacted]）については詳細な情報は得られなかった。

本剤の投与を受けた 80 例を SDS/ITT population とし、安全性を評価した。12 ヵ月の試験期間を完了したのは 72 例であった。本剤の投与を 1 回以上受けた後に試験を中止したのは 7 例で、その中止理由は同意撤回（4 例）及び有害事象（3 例）であった。この他に死亡が 1 例に認められた。本試験を未完了又は治験実施計画書からの重大な逸脱のため 10 例が PP population から除外され、PP population は 70 例であった。

2.7.6.1.2.2 治験薬の投与

被験者 80 例が本剤の投与を受けた。その内訳は、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。試験期間中、本剤は合計 1,038 回（3 週間隔投与で 272 回、4 週間隔投与で 766 回）投与された。1,038 回中、女性へは 435 回、男性へは 603 回投与された。投与スケジュールごとの本剤の用量及び投与時間に関する要約を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1 本剤の用量及び投与時間（002 試験、ITT population）

	Treatment schedule	
	3-week N = 16	4-week N = 64
IgPro10 dose (mg/kg bw)		
Number of infusions	270[a]	764[b]
Mean dose (SD)	457.2 (101.8)	450.8 (131.9)
Median dose (min, max)	431.5 (274.0, 740.7)	440.2 (188.7, 913.0)
Duration of infusion (h)		
Number of infusions	271[c]	766
Mean (SD)	2.2 (0.5)	2.2 (0.5)
Median (min, max)	2.1 (1.2, 4.4)	2.2 (1.0, 4.9)

bw = body weight; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum
[a] For 2 subjects ([redacted], [redacted]) dose is unknown for one infusion each.
[b] For subject [redacted] the weight is missing resulting in 2 missing values for dose.
[c] For subject [redacted] the end time of one infusion is unknown.
Source: CSR ZLB03_002CR, Table VI

最大投与速度は、全投与（1,036 回）のうち 715 回（69.0%）の投与で 7 mg/kg/分以上であり、176 回（17.0%）の投与では 8 mg/kg/分を超えていた（表 2.7.6.1-2）。

表 2.7.6.1-2 最大投与速度別の本剤の投与回数（%）（002 試験、ITT population）

Max rate of infusion (mg/kg/min)	No. (%) of infusions N = 1036[a]
< 2	1 (< 0.1)
2 to < 3	6 (0.6)
3 to < 4	104 (10.0)
4 to < 5	149 (14.4)
5 to < 6	31 (3.0)
6 to < 7	30 (2.9)
7 to ≤ 8	539 (52.0)
> 8	176 (17.0)

ITT = intent-to treat; max = maximum
[a] For 1 subject ([redacted]), body weight is missing for 2 infusions (5 and 6), resulting in a missing infusion rate.
Source: CSR ZLB03_002CR, Table T18

本試験で投与した用量の大部分（98.5%）は、治験実施計画書に規定された範囲内（200～800 mg/kg）であった。3 週及び 4 週間隔で投与された本剤の用量の平均値及び中央値は、両スケジュールで極めて類似していた。本試験で用いた平均用量は、Immune Deficiency Foundation Meeting 2003 で報告された用量の平均値（CVID では 445 mg/kg、無ガンマグロブリン血症では 423 mg/kg）とほぼ同じであった。本試験で 200 mg/kg 未満が投与されたのは 3 回（全て被験者番号 [redacted]）のみであり、3 回のうち最初の 2 回は 190 mg/kg、残りの 1 回は 189 mg/kg の投与を受け、それ以降は 200 mg/kg の投与を受けた。また、1 例（被験者番号 [redacted]）は試験期間を

とおして 800 mg/kg を超える用量（840～913 mg/kg）の投与を継続して受けた。本事例は治験実施計画書からの重大な逸脱と判断された。

2.7.6.1.2.3　被験者背景

試験対象集団の大部分が白人（77.5%）、次いでヒスパニック（15.0%）であった。XLA と診断された被験者数が相対的に多かったことから、被験者の割合は男性（57.5%）が女性（42.5%）よりもわずかに高かった（表 2.7.6.1-3）。

表 2.7.6.1-3　被験者背景（002 試験、ITT population）

	ITT population (N = 80)
Gender, n (%)	
Female	34 (42.5)
Male	46 (57.5)
Age, years	
Mean (SD)	28 (19)
Median (min, max)	25 (3, 69)
Ethnic group, n (%)	
Black/African American	6 (7.5)
Caucasian	62 (77.5)
Hispanic	12 (15.0)
Weight, kg	
Mean (SD)	61.0 (26.3)
Median (min, max)	66.5 (14.0, 131.0)
BMI, kg/m^2	
Mean (SD)	23.55 (6.34)
Median (min, max)	22.63 (14.33, 43.21)

BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum
Source: CSR ZLB03_002CR, Table XI

血清中 IgG トラフ値の解析では、試験開始前 6 ヵ月以内及び本剤の初回投与前のトラフ値について解析した（表 2.7.6.1-4）。

本剤投与開始前 6 ヵ月以内の各被験者の血清中 IgG トラフ値の中央値の最小値は 4.4 g/L、本剤初回投与前の各被験者の血清中 IgG トラフ値の中央値の最小値は 3.7 g/L であった。本剤初回投与前 6 ヵ月以内の血清中 IgG トラフ値が 5.0 g/L 未満であったのは 10 例であった。

表 2.7.6.1-4 血清中 IgG トラフ値（002 試験、ITT population）

	Treatment schedule	
	3-week	4-week
During last 6 months prior to start of study treatment[a]		
N	16	64
Mean (SD), g/L	9.3 (3.5)	8.5 (2.7)
Median (min, max), g/L	8.1 (5.4, 16.5)	8.2 (4.4, 16.7)
Preceding first infusion of study treatment		
N	16	64
Mean (SD), g/L	9.4 (3.1)	9.1 (3.2)
Median (min, max), g/L	8.5 (5.5, 15.3)	8.8 (3.7, 24.1)

BMI = body mass index; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum
[a] Each subject's IgG trough levels were first aggregated to his/her median and then median values were analyzed.
Source: CSR ZLB03_002CR, Table XVII

2.7.6.1.2.4 有効性の結果

2.7.6.1.2.4.1 主要評価項目：急性重篤細菌感染症（ITT population）

12 ヵ月の試験期間中、以下 6 件の aSBI が認められた。また、各 aSBI の発現頻度を表 2.7.6.1-5 に示す。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、4[redacted] 歳、CVID）：肺炎
被験者番号 [redacted]（[redacted]性、4[redacted] 歳、CVID）：内臓膿瘍（基本語：後腹膜膿瘍）
被験者番号 [redacted]（[redacted]性、[redacted] 歳、CVID）：肺炎
被験者番号 [redacted]（[redacted]性、3[redacted] 歳、CVID）：骨髄炎（基本語：感染）
被験者番号 [redacted]（[redacted]性、1[redacted] 歳、XLA）：肺炎
被験者番号 [redacted]（[redacted]性、[redacted] 歳、XLA）：化膿性関節炎（基本語：細菌性関節炎）。当該事象は aSBI の発現から 2 日後の最終来院時点で未回復。

表 2.7.6.1-5 aSBI の発現頻度（002 試験）

Population	ITT N = 80	PP N = 70
合計	6 (7.5%)	6 (8.6%)
肺炎	3 (3.8%)	3 (4.3%)
化膿性関節炎 [a]	1 (1.3%)	1 (1.4%)
骨髄炎 [b]	1 (1.3%)	1 (1.4%)
内臓膿瘍 [c]	1 (1.3%)	1 (1.4%)

aSBI = 急性重篤細菌感染症；ITT = intent-to-treat；PP = per-protocol
[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
Source: CSR ZLB03_002CR Table XXII

試験対象集団別の被験者当たりの aSBI の年間発現回数及び片側 97.5% CI の上限値を表 2.7.6.1-6 に示す。

被験者の合計試験参加日数は、ITT population で 26,198 日間、PP population で 24,463 日間であった。被験者当たりの aSBI の年間発現回数は、ITT population で 0.08（片側 97.5% CI の上限値：0.182）、PP population で 0.09（片側 97.5% CI の上限値：0.195）であった。主要評価項目である被験者当たりの aSBI の年間発現回数について、1 未満の場合に試験の目標が達成されたとした。本試験では aSBI の年間発現回数の片側 97.5% CI の上限値は 0.182 であり、1 を十分に下回った。

表 2.7.6.1-6　aSBI が発現した被験者の割合（試験対象集団別）（002 試験）

Population	Subjects (Total N)	Subjects with aSBI (N; %)	Episodes (N)	Study days (Total N)	Annual rate of aSBI	Upper 1-sided 97.5% limit of CI
ITT	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	-
PP	70	6 (8.6)	6	24,463	0.09	0.195
肺炎	70	3 (4.3)	3	24,463	0.04	-
化膿性関節炎 [a]	70	1 (1.4)	1	24,463	0.01	-
骨髄炎 [b]	70	1 (1.4)	1	24,463	0.01	-
内臓膿瘍 [c]	70	1 (1.4)	1	24,463	0.01	-

aSBI = 急性重篤細菌感染症；CI = 信頼区間；ITT = intent-to-treat；PP = per-protocol
[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
Source: CSR ZLB03_002CR, Table XXIII

2.7.6.1.2.4.2　感染症の発現回数

器官別大分類「感染症および寄生虫症」及び基本語「結膜炎」、「腸炎」における全ての有害事象を感染症に分類した。

ITT population の 80 例中 66 例（82.5%）及び PP population の 70 例中 57 例（81.4%）で感染症が認められた。被験者の試験参加日数である 26,198 日間の期間中、ITT population で感染症が認められた被験者 66 例に 255 件の感染症が発現した。感染症の年間発現回数は 3.55 であった。

ITT population で 4 例以上（5%以上）に発現した感染症を表 2.7.6.1-7 に示す。

表 2.7.6.1-7 被験者の 5%以上に発現した感染症（002 試験、ITT population）

基本語	被験者数 (N = 80) n（%）
副鼻腔炎	25 (31.3)
鼻咽頭炎	18 (22.5)
上気道感染	15 (18.8)
気管支炎	11 (13.8)
鼻炎	11 (13.8)
インフルエンザ	10 (12.5)
胃腸炎	7 (8.8)
結膜炎	6 (7.5)
尿路感染	6 (7.5)
耳感染	6 (7.5)
ウイルス性胃腸炎	4 (5.0)
単純ヘルペス	4 (5.0)
肺炎	4 (5.0)
ウイルス感染	4 (5.0)

ITT = intent-to-treat
MedDRA 9.0
Source: CSR ZLB03_002CR, Table XXIV

報告された肺炎 4 件のうち、3 件は aSBI と判定され、1 件（被験者番号 [redacted]）は aSBI と判定されなかった。感染症の大部分が軽度又は中等度であり、感染症 255 件のうち重度と判定されたものは 10 例に発現した 16 件（6.3%）のみであった。

重篤な有害事象と判定された感染症は 10 件であった。

感染症全体及び高頻度（8 例［10%］以上に発現）に認められた感染症の発現頻度の部分集団解析を表 2.7.6.1-8 に示す。高頻度に認められた感染症は、副鼻腔炎（25 例［31.3%］）、鼻咽頭炎（18 例［22.5%］）、上気道感染（15 例［18.8%］）、気管支炎（11 例［13.8%］）、鼻炎（11 例［13.8%］）及びインフルエンザ（10 例［12.5%］）であった。

部分集団ごとの被験者数が少ないため、潜在的差異は慎重に判断する必要がある。

表 2.7.6.1-8　部分集団別の感染症の発現頻度（感染症全体及び被験者の 10%以上に発現した感染症）（002 試験、ITT population）

Subgroup	Number (%) of subjects with infection							
	N	合計	副鼻腔炎	鼻咽頭炎	上気道感染	気管支炎	鼻炎	インフルエンザ
Gender								
Female	34	30 (88)	11 (32)	10 (29)	7 (21)	5 (15)	3 (9)	5 (15)
Male	46	36 (78)	14 (30)	8 (17)	8 (17)	6 (13)	8 (17)	5 (11)
Age class, years								
3 to < 12	19	17 (89)	6 (32)	1 (5)	8 (42)	6 (32)	4 (21)	2 (11)
12 to < 16	12	11 (92)	3 (25)	2 (17)	2 (17)	-	2 (17)	2 (17)
16 to < 65	45	35 (78)	15 (33)	14 (31)	5 (11)	5 (11)	5 (11)	5 (11)
≥ 65	4	3 (75)	1 (25)	1 (25)	-	-	-	1 (25)
Disease type								
CVID	59	51 (86)	21 (36)	17 (29)	10 (17)	8 (14)	7 (12)	8 (14)
XLA	21	15 (71)	4 (19)	1 (5)	5 (24)	3 (14)	4 (19)	2 (10)
Country								
Europe	22	18 (82)	4 (18)	6 (27)	5 (23)	4 (18)	8 (36)	1 (5)
USA	58	48 (83)	21 (36)	12 (21)	10 (17)	7 (12)	3 (5)	9 (16)
Ethnic group								
Black/Afric. American	6	5 (83)	2 (33)	-	2 (33)	1 (17)	1 (17)	-
Caucasian	62	53 (85)	20 (32)	17 (27)	13 (21)	10 (16)	8 (13)	9 (15)
Hispanic	12	8 (67)	3 (25)	1 (8)	-	-	2 (17)	1 (8)
Median dose of IgPro10, mg/kg bw								
200 to < 400	25	19 (76)	7 (28)	6 (24)	5 (20)	3 (12)	4 (16)	-
400 to < 600	44	37 (84)	13 (30)	12 (27)	6 (14)	5 (11)	5 (11)	10 (23)
600 to ≤ 800	10	9 (90)	5 (50)	-	4 (40)	3 (30)	2 (20)	-
> 800	1	1 (100)	-	-	-	-	-	-

bw = body weight; CVID = common variable immunodeficiency; ITT = intent-to-treat; XLA = X-linked agammaglobulinemia
MedDRA 9.0
Source: CSR ZLB03_002CR, Table XXV

2.7.6.1.2.4.3　血清中 IgG トラフ値

本剤の補充療法における血清中 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。いずれの投与スケジュールにおいても血清中 IgG トラフ値の平均値にベースラインからの意味のある経時的変化は認められなかった。

2.7.6.1.2.4.4　副次評価項目：患者日誌の解析－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

疾患により日常生活に支障をきたした日数を表 2.7.6.1-9 に示す。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 7.94 日間、PP population で 7.65 日間であった。ITT population の 80 例中 53 例（66.3%）及び PP population の 70 例中 46 例（65.7%）が、試験期間中のいずれかの時点で、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。30 日以上日常生活に支障をきたした被験者は 5 例であった。

ITT population では、12 ヵ月の試験期間で日常生活に支障をきたした日数の中央値（最小値、最大値）は 2（0、110）日間、平均値（SD）は 7（16）日間であった。被験者当たりの日常生活に支障をきたした月平均日数の中央値（最小値、最大値）は 0.16（0、10.05）日間、平均値（SD）は 0.71（1.67）日間であった。ITT population と PP population の結果は類似していた。

表 2.7.6.1-9 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）

Population	N	Number (%) of subjects who missed days	Number of days missed	Number of study days	Annual rate
ITT	80	53 (66.3)	570	26,198	7.94
PP	70	46 (65.7)	513	24,463	7.65

ITT = intent-to-treat; PP = per-protocol
Source: CSR ZLB03_002CR, Table XXXI

2.7.6.1.2.4.5 副次評価項目：入院日数

疾患による入院日数を表 2.7.6.1-10 に示す。治験実施計画書では「疾患による入院日数」と規定したが、患者日誌は入院日数のみを記入する仕様であり、入院理由を明記するよう指示がなかったことから、入院日数には重篤な有害事象等の他の理由による入院日数が含まれる可能性がある。

年間入院日数は、ITT population で 2.31 日間、PP population でも同程度であった。ITT population では 15 例（18.8%）が入院した。報告された入院日数 166 日間のうち、116 日間は 2 例によるものであった。1 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]性、[redacted]、CVID、3[redacted] 歳、本剤用量の中央値：500 mg/kg、米国）は 84 日間入院し、もう 1 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]性、[redacted]、CVID、4[redacted] 歳、本剤用量の中央値：486 mg/kg、米国）は 32 日間入院した。

ITT population における入院日数の中央値（最小値、最大値）は 0（0、84）日間、平均値（SD）は 2（10）日間であった。被験者当たりの月平均入院日数の中央値（最小値、最大値）は 0（0、6.55）日間、平均値（SD）は 0.16（0.80）日間で、PP population と類似していた。

表 2.7.6.1-10 疾患による入院日数（002 試験）

Population	N	Number (%) of subjects hospitalized	Number of days hospitalized	Number of study days	Annual rate
ITT	80	15 (18.8)	166	26,198	2.31
PP	70	14 (20.0)	150	24,463	2.24

ITT = intent-to-treat; PP = per-protocol
Source: CSR ZLB03_002CR, Table XXXII

2.7.6.1.2.4.6 副次評価項目：抗生物質の使用日数

抗生物質の使用日数を表 2.7.6.1-11 に示す。

被験者当たりの抗生物質の年間使用日数は、ITT population が 87.44 日間で、PP population でも同程度であった。ITT population の 80 例中 64 例（80.0%）、PP population の 70 例中 58 例（82.9%）が抗生物質を使用した。

ITT population における抗生物質の使用日数の中央値（最小値、最大値）は 25（0、361）日間、平均値（SD）は 78（112）日間であり、PP population と類似していた。

表 2.7.6.1-11 抗生物質の使用日数（002 試験）

Population	N	Number (%) of subjects on antibiotics	Number of days on antibiotics	Number of study days	Annual rate
ITT	80	64 (80.0)	6,276	26,198	87.44
PP	70	58 (82.9)	5,660	24,463	84.45

ITT = intent-to-treat; PP = per-protocol
Source: CSR ZLB03_002CR, Table XXXIII

2.7.6.1.2.4.7 副次評価項目：全般的幸福度

ITT population における被験者の全般的幸福度を表 2.7.6.1-12 に示す。PP population の結果は ITT population の結果と類似していた。ITT population 及び PP population の全般的幸福度のスコアから、被験者はおおむね「満足」と感じていたことが示された。

表 2.7.6.1-12 投与ごとの全般的幸福度の平均スコア（002 試験、ITT population）

	Treatment schedule		
	3-week	4-week	Total
Number of infusions with scores	268	718	986
Number of infusions without scores	4	48	52
Median (min, max) score	2.1 (1.0, 4.9)	2.0 (1.0, 5.0)	2.0 (1.0, 5.0)
Mean (SD) score	2.3 (0.9)	2.1 (0.8)	2.1 (0.8)

ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum
Scores of overall feeling of well-being were as follows: 1 = very well, 2 = well, 3 = fair, 4 = poor, and 5 = very poor
Each subject's values were first aggregated to his/her mean per infusion and then mean values were analyzed.
Note: In the case of multiple assessments per day and infusion, the worst assessment was included in the analyses.
Source: CSR ZLB03_002CR, Table XXXIV

2.7.6.1.2.5 安全性の結果

2.7.6.1.2.5.1 有害事象

SDS population における有害事象の概要を表 2.7.6.1-13 に示す。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%）に認められた。有害事象による死亡は 1 例で、本事象は治験責任医師により本剤との因果関係が否定された。

表 2.7.6.1-13 有害事象の概要（002 試験、SDS population）

AE category	No. (%) of subjects N = 80
TEAEs	78(97.5)
At least possibly related TEAEs	33(41.3)
Serious TEAEs	16(20.0)
At least possibly related serious TEAEs	1(1.3)
Died due to TEAEs	1(1.3)
Died due to possibly related TEAEs	-
IgPro10 stopped for ≥ 1 infusion due to TEAEs	2(2.5)
IgPro10 stopped for ≥ 1 infusion due to at least possibly related TEAEs	2(2.5)
Withdrawn due to TEAEs	4(5.0)
Withdrawn due to at least possibly related TEAEs	3(3.8)

AE = adverse event; SDS = safety data set; TEAE = treatment emergent adverse events
Source: CSR ZLB03_002CR, Table XXXVI

有害事象を基本語別に表 2.7.6.1-14 に示す。有害事象は 78 例（97.5%）に認められた。主な有害事象（30.0%以上）は、頭痛（54 例［67.5%］）、咳嗽（27 例［33.8%］）及び副鼻腔炎（25 例［31.3%］）であった。有害事象の大部分は軽度であった（投与 1,038 回で 789 件［76%］）（CSR ZLB03_002CR Table T190）。

表 2.7.6.1-14　主な（被験者の 5%超に発現）有害事象（002 試験、SDS population）

基本語	被験者数（%） N = 80
全有害事象	78 (97.5)
頭痛	54 (67.5)
咳嗽	27 (33.8)
副鼻腔炎	25 (31.3)
発熱	23 (28.8)
嘔吐	21 (26.3)
下痢	21 (26.3)
疼痛	19 (23.8)
鼻咽頭炎	18 (22.5)
背部痛	17 (21.3)
悪心	16 (20.0)
疲労	16 (20.0)
上気道感染	15 (18.8)
咽喉頭疼痛	14 (17.5)
悪寒	13 (16.3)
耳痛	12 (15.0)
気管支炎	11 (13.8)
鼻炎	11 (13.8)
上腹部痛	10 (12.5)
インフルエンザ	10 (12.5)
鼻漏	9 (11.3)
鼻閉	8 (10.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	8 (10.0)
喘息	7 (8.8)
鼻出血	7 (8.8)
胃腸炎	7 (8.8)
腹痛	6 (7.5)
結膜炎	6 (7.5)
耳感染	6 (7.5)
胃不快感	6 (7.5)
尿路感染	6 (7.5)
浮動性めまい	5 (6.3)
呼吸困難	5 (6.3)
四肢痛	5 (6.3)
そう痒症	5 (6.3)
副鼻腔うっ血	5 (6.3)

SDS = safety data set
MedDRA 9.0
Source: CSR ZLB03_002CR, Tables T146 and T147

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を基本語別に表 2.7.6.1-15 に示す。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。主な有害事象（10%以上）は、頭痛（24 例［30.0%］）、悪心（10 例［12.5%］）、悪寒（9 例［11.3%］）及び疲労（9 例［11.3%］）であった。

表 2.7.6.1-15 本剤との因果関係が否定できない有害事象（002 試験、SDS population）

基本語	被験者数（%） N = 80
全有害事象	33 (41.3)
頭痛	24 (30.0)
悪心	10 (12.5)
悪寒	9 (11.3)
疲労	9 (11.3)
嘔吐	6 (7.5)
疼痛	5 (6.3)
背部痛	4 (5.0)
発熱	4 (5.0)
インフルエンザ様疾患	3 (3.8)
呼吸困難	2 (2.5)
下痢	2 (2.5)
振戦	2 (2.5)
下腹部痛	1 (1.3)
腹部圧痛	1 (1.3)
関節痛	1 (1.3)
無感情	1 (1.3)
無力症	1 (1.3)
血圧低下	1 (1.3)
体温上昇	1 (1.3)
気管支炎	1 (1.3)
胸痛	1 (1.3)
冷汗	1 (1.3)
クームス試験陽性	1 (1.3)
浮動性めまい	1 (1.3)
紅斑	1 (1.3)
顔面痛	1 (1.3)
びくびく感	1 (1.3)
全身症状	1 (1.3)
過敏症	1 (1.3)
インフルエンザ	1 (1.3)
注入部位疼痛	1 (1.3)
注射部位疼痛	1 (1.3)
白血球減少症	1 (1.3)
筋骨格硬直	1 (1.3)
鼻咽頭炎	1 (1.3)
頚部痛	1 (1.3)
末梢性浮腫	1 (1.3)
四肢痛	1 (1.3)
咽喉頭疼痛	1 (1.3)
処置による高血圧	1 (1.3)
そう痒症	1 (1.3)
胃不快感	1 (1.3)

SDS = safety data set
MedDRA 9.0
Source: CSR ZLB03_002CR, Table T155

SDS population で認められた本剤投与と時間的に関連のある有害事象（48 時間）の概要を表 2.7.6.1-16 に示す。本剤投与と時間的に関連のある有害事象は 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と判定された時間的に関連のある有害事象は 30 例(37.5%)に認められた。

本剤投与と時間的に関連のある有害事象を伴う投与の割合は 0.19、片側 97.5% CI の上限値は 0.215 で、FDA が推奨する本試験の安全性評価項目の目標である 0.4 を下回った（FDA, 2005）。

表 2.7.6.1-16 時間的に関連する有害事象（48 時間）の概要（002 試験、SDS population）

AE category	N (%) of subjects N = 80
TempAssocAEs	59 (73.8)
At least possibly related TempAssocAEs	30 (37.5)
Serious TempAssocAEs	5 (6.3)
At least possibly related serious TempAssocAEs	1 (1.3)
IgPro10 stopped for ≥ 1 infusion due to TempAssocAEs	2 (2.5)
IgPro10 stopped for ≥ 1 infusion due to at least possibly related TempAssocAEs	2 (2.5)
Withdrawn due to TempAssocAEs	3 (3.8)
Withdrawn due to at least possibly related TempAssocAEs	3 (3.8)

AE = adverse event; SDS = safety data set; TempAssocAEs = temporally associated adverse events
MedDRA 9.0
Source: CSR ZLB03_002CR, Table XXXVIII

2.7.6.1.2.5.2 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

2.7.6.1.2.5.2.1 死亡

本試験中に 1 例が死亡した。当該被験者の叙述を以下に示す。

被験者番号 [redacted] は 4[redacted] 歳の[redacted]性で、CVID と診断された。12 回目の投与後に多臓器不全（医師報告用語：multiorgan system failure）により死亡した。

20[redacted] 年 1 月 7 日、被験者は本試験に参加し、4 週間隔で本剤を投与された。既往歴にうつ病、再発気管支炎、脾摘、膵炎、胆嚢切除、背部痛、左腹壁瘢痕ヘルニア、リンパ節症などがあった。同年 2 月 4 日、被験者は本剤 395 mg/kg の初回投与を受けた。4 週間隔の投与レジメンを遵守し、11 月 11 日に本剤 373 mg/kg の 11 回目の投与を受けた。

11 月 22 日、発熱及びリンパ節症の悪化のため入院した。治験責任医師は、本事象は基礎疾患であるリンパ増殖性疾患によると判断し、本剤との因果関係は否定された。

身体検査により散在性の圧痛を伴う腹部膨満並びに触診可能な頸部、腋窩及び鼠径部のリンパ節が認められた。気道の肺基底部に打診で濁音を認め、聴診にて胸部下部 3 分の 1 にラ音がみられた。発熱に対して抗生物質が投与された。11 月 23 日、リンパ節生検を実施し、B 細胞リンパ腫が認められた。その後、R-CHOP（リツキシマブ+シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋prednisone）化学療法を開始した。化学療法中にびまん性肺胞出血を発症し、当該事象は化学療法の投与レジメンと関連があると判断された。びまん性肺胞出血は、ス

テロイド、広域抗菌薬、換気補助及びその他の一般的な方法により治療された。12 月 8 日、被験者はスケジュールどおりに本剤 301 mg/kg の投与を受けた。被験者は中心静脈カテーテルの合併症と思われる心臓内血栓を発症した。12 月 22 日、被験者は多臓器不全を発症し、12 月 26 日、多臓器不全のために死亡した。治験責任医師により、死亡と本剤との因果関係は否定された。

2.7.6.1.2.5.2.2 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は 16 例（死亡例 1 例を含む）に 38 件に認められ、そのうち 5 件（過敏症、悪寒、疲労、浮動性めまい及び体温上昇。全て被験者番号 [redacted] に発現）は、本剤と関連ありと判断された。これらの事象により本剤の投与は中止され、当該被験者は本試験への参加を中止した。

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付録 2.7.6-1 に示す。

2.7.6.1.2.5.2.3 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は、本剤の投与中止又は投与中断に至った有害事象と定義する。

有害事象により、4 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）が本剤の投与を中止した。当該事象の要約を ZLB03_002CR CSR, Appendix A32 に示す。

2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）が本剤の投与を各 1 回中断した。当該被験者の要約を ZLB03_002CR CSR, 12.3.1.3 に示す。

2.7.6.1.2.5.3 臨床検査値

臨床検査及びその他の安全性評価項目に臨床的に関連のある所見はみられず、ウイルスマーカー陽性も認められなかった。

2.7.6.1.2.5.4 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

バイタルサイン又は身体検査で注目すべき所見は認められなかった。

2.7.6.1.2.6 薬物動態

薬物動態解析の対象は 25 例であった。このうち 3 週間隔投与が 3 例、4 週間隔投与が 22 例であった。

血清中 IgG 濃度の中央値（最小値、最大値）は、投与前の 10.2（5.8、14.7）g/L から 23.4（10.4、34.6）g/L に上昇した。これらの最大値は、投与後、最初に採取した血液検体で測定した。$t_{1/2}$ の中央値（範囲）は 36.6（20.6～96.6）日であった。対数線形台形法により算出した AUC は、3 週間隔投与（3 例）で 285.8～400.1 days×g/L、4 週間隔投与（22 例）では 366.7（範囲：196.8～443.4）days×g/L であった。

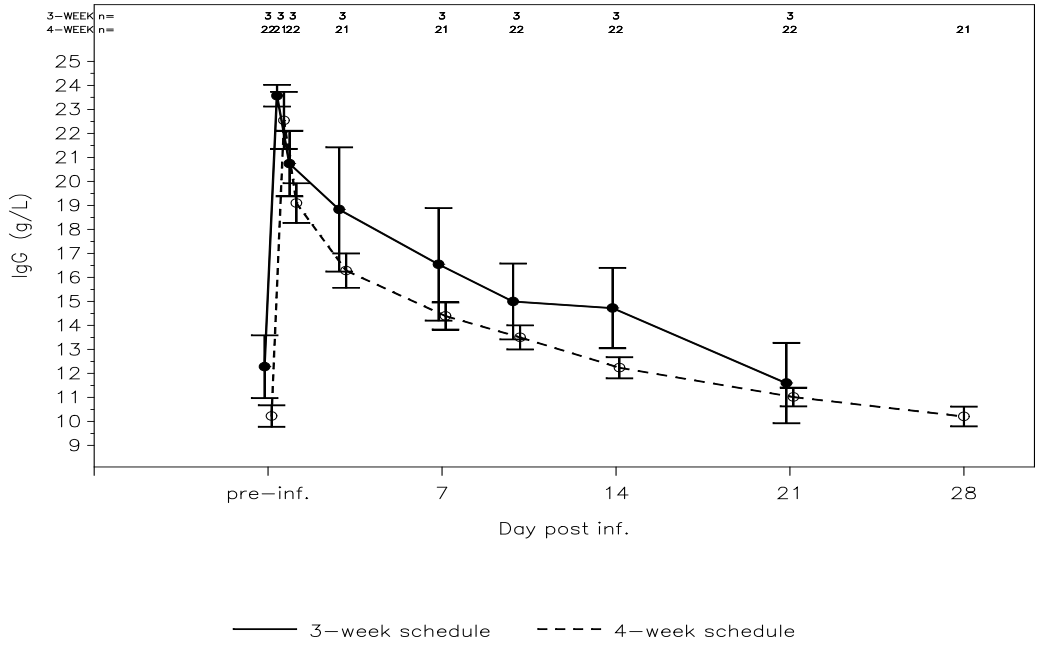
薬物動態パラメーター（推定値）の記述統計量を表 2.7.6.1-17 に示す。内因性 IgG 合成の寄与はモデル化しなかった。本試験では 7 回投与後（3 週間隔投与）又は 5 回投与後（4 週間隔投与）に薬物動態評価を実施することとしており、投与前トラフ値は、本試験で本剤を定期的に投与された結果としての定常状態の値を示すと考えられた。内因性 IgG 合成をモデルに含めていないため、t_{max} 以外の薬物動態パラメーターの推定値にわずかなバイアスが生じた可能性があると考えられた。

表 2.7.6.1-17　血清中 IgG の薬物動態パラメーターの推定値（002 試験、PK population）

		PK population	
Parameter	**N**	**Median (min, max)**	**Mean (SD)**
C_{max}, g/L	25	23.4 (10.4, 34.6)	23.0 (5.2)
t_{max}, hours post infusion	25	2.3 (1.3, 26.3)	3.3 (4.8)
Terminal $t_{1/2}$, days	25	36.6 (20.6, 96.6)	43.3 (18.4)
$AUC_{0\text{-last}}$, day×g/L			
3-week schedule	3	298.6 (285.8, 400.1)	328.2 (62.6)
4-week schedule	22	366.7 (196.8, 443.4)	363.9 (59.5)
Clearance, mL/day/kg			
3-week schedule	3	1.3 (1.1, 1.4)	1.3 (0.1)
4-week schedule	22	1.3 (0.9, 2.1)	1.3 (0.3)

$AUC_{0\text{-last}}$ = area under the concentration-time curve from time zero to the last sample; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; IgG = immunoglobulin G; max = maximum; min = minimum; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time to reach maximum concentration; $t_{1/2}$ = terminal half-life
Source: CSR ZLB03_002CR, Table XXX

図 2.7.6.1-1　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG の推移（平均[±標準誤差]）（002 試験、PK population）



IgG = immunoglobulin G; PK = pharmacokinetics
Source: CSR ZLB03_002CR, Figure III

2.7.6.1.3　結論

本試験の結果、本剤は PID 被験者において安全かつ有効であり、かつ予測された薬物動態特性を示した。

- SDS/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 の上限値は 0.182 であり、本試験の有効性の主要評価項目が達成された。
- 本剤投与と時間的に関連のある有害事象を伴う投与の割合の片側 97.5% CI の上限値は 0.215 で、本試験の安全性評価項目の目標である 0.4 を十分に下回った。
- 本剤は、安全で忍容性は良好と考えられた。ほとんどの時間的に関連のある有害事象は軽度であった。最も発現頻度が高い時間的に関連のある有害事象は頭痛であった。
- IgG の $t_{1/2}$ の中央値は 36.6 日で、本剤以外の IVIG 製剤を用いた臨床試験と同程度であった。

2.7.6.2 ZLB05_006CR 試験：海外第 3 相試験（評価資料：5.3.5.2）

A Multicenter Extension Study of the Safety and Efficacy of IgPro10 in Patients with PID

2.7.6.2.1 試験方法

項目	内容
試験の目的	PID 患者を対象とし、本剤の安全性及び有効性並びに最大投与速度（12 mg/kg/分［(7.2 mL/kg/時)］）の忍容性を評価することである。
開発の相	第 3 相
試験デザイン	本試験は、PID 患者を対象とする本剤の前向き、非盲検、多施設共同、単群、第 3 相継続試験である。薬物動態は部分集団で評価した。本試験では、米国で 002 試験を完了した「継続」被験者及び「新規」被験者を組み入れた。 (1) 「継続」被験者：本試験開始前に 002 試験（補充療法として本剤を 3 週又は 4 週間隔で 12 ヵ月間投与するピボタル試験）を完了した XLA 患者又は CVID 患者。用量及び投与間隔は、002 試験の最終 3 回の投与と同一とし、試験期間中は変更しないこととした。 自らの意思で試験参加に同意した被験者を 002 試験の最終来院時点でスクリーニングし、本試験の最終来院まで観察した。当該被験者は、皮下注製剤である IgPro20 を評価する ZLB04_009CR 試験（以下、「009 試験」）へ移行するまで本試験を継続するか、被験者が希望する場合は、本剤が上市されるまで静脈内投与である本試験を継続した。 (2) 「新規」被験者：XLA 患者又は CVID 患者で、他剤での安定した IVIG 療法（IgG として 200～800 mg/kg）を 3 週又は 4 週間隔で 6 ヵ月以上受けており、皮下注製剤である IgPro20 を評価する 009 試験への参加する意思があり、かつ 006 試験の薬物動態試験に参加を依頼された者。被験者は、009 試験で IgPro20 の皮下投与に切り替えるまで、本試験を継続した。 本試験では、本剤を高速投与（最大 12 mg/kg/分）した際の忍容性を評価した。「継続」被験者のみを対象とし、忍容性や継続中の治療に基づき、治験責任医師の判断で 12 mg/kg/分で本剤を投与した。試験期間中の安全性に関するモニタリングは全被験者を対象に行い、全ての有害事象について発現率、重症度及び本剤との因果関係を評価した。有効性は、試験期間中に発現した aSBI 及びその他の感染症の発現を評価した。全ての被験者の血清中 IgG トラフ値を測定した。6 歳以上の被験者の部分集団において、IgG の薬物動態を検討し、特定の特異的 IgG 及び IgG サブクラスの血清中濃度を測定した。本薬物動態部分集団の評価は、「新規」被験者では、3 週間隔投与では 4 回目の本剤投与の前後、4 週間隔投与では 3 回目の本剤投与の前後に実施し、「継続」被験者では、いずれの投与時点でも評価できた。
対象疾患	PID

選択基準	米国の試験実施医療機関の CVID 又は XLA 患者で、下記の基準を満たす者： - 本剤の第 3 相臨床試験（002 試験）に参加し、12 ヵ月間、3 週又は 4 週間隔で本剤の投与を受けた者（「継続」被験者）。 **又は** - 本剤投与前 6 ヵ月間以上他剤での安定した IVIG 療法（200～800 mg/kg）を 3 週又は 4 週間隔で受けた 6 歳以上の者、かつ皮下投与製剤である IgPro20 を評価する第 3 相臨床試験（009 試験）への参加を希望する者（「新規」被験者）。 - 本試験への参加意思があり、書面による同意が取得可能な者。 **薬物動態試験への組入れ基準** - 6 歳以上の男女。 - 薬物動態試験参加について書面による同意が取得可能な者。
除外基準	- てんかんと診断されている者。 - インスリン依存性糖尿病患者。 - 下記の薬剤の投与を受けている患者： ●ステロイド（経口及び非経口、prednisone 換算で 0.15 mg/kg/日以上） ●その他の免疫抑制剤 - 妊婦、授乳婦又は本試験参加中に妊娠する意思のある女性。女性被験者が本試験参加中に妊娠した場合は、本試験への参加を中止する。 - 心不全（NYHA 分類で III/IV 度）、心筋症、治療を必要とする重大な不整脈、不安定性又は進行した虚血性心疾患、うっ血性心不全、重度の高血圧又は過粘稠の既往歴を有する者。 - 本試験への登録前 30 日以内に他の免疫グロブリン以外の治験薬を用いた臨床試験に参加した者。ただし、他の IVIG 製剤を用いた臨床試験及び本剤の 002 試験に参加していた者は、本試験へ切り替えることができる。 - 治験薬の評価又は本試験の十分な遂行を妨げる可能性のある病態を有する者。 「継続」被験者に係る追加項目： - 002 試験終了来院時に、次のウイルスマーカーのいずれかが陽性の者：HIV（PCR）、HCV（PCR）、HBV（HBsAg） - 002 試験終了来院時の AST 又は ALT が ULN の 2.5 倍を超える者。

	- 002 試験終了来院時のクレアチニンが ULN の 1.5 倍を超える者。 「新規」被験者に係る追加項目： - 次のウイルスマーカーのいずれかが陽性の者：HIV（PCR）、HCV（PCR）、HBV（PCR） - スクリーニング時に AST 又は ALT が ULN の 2.5 倍を超える者。 - スクリーニング時にクレアチニンが ULN の 1.5 倍を超える者。 - 新規に PID と診断された者。 - 免疫グロブリン又は他の血液製剤に対するアレルギー反応のある者。 - 選択的 IgA 欠損症又は IgA 抗体を有する者。 - 低アルブミン血症、蛋白漏出性胃腸症及び蛋白尿を伴う腎疾患を有する者。 - 慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、胸腺腫を伴う免疫不全症等のリンパ系細胞の悪性疾患を有する者。 - 直近に片頭痛の既往歴がある者（6 ヵ月以内に 1 回以上の片頭痛事象と定義）。 - 高プロリン血症を有する者。
被験者数	予定登録例数：　40～60 例（有効性、安全性及び IgG トラフ値） 18 例以上（薬物動態） 登録例数：　55 例 スクリーニング不適格例：　0 例 ITT population：　55 例 SDS population：　55 例 中止例：　12 例 Per-protocol PK（PPK）population：　13 例
治験薬、 ロット番号	本剤は、L-プロリン 250 mmol/L で pH 4.8 に安定化された調製済みのヒト IgG 液剤である。本剤は、10% IgG 溶液として提供された。 ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

用量及び用法	本剤は、被験者ごとの投与レジメンを用い、試験期間中（本剤の上市まで、又は 009 試験［皮下投与］への切替えを希望する被験者では 009 試験への切替えまで）3 週又は 4 週間隔で静脈内投与した。 「継続」被験者への本剤の用量は 002 試験と同一とした。用量は 002 試験における最終 3 回の用量と同量とし、医学的に正当性がある場合を除き、治験期間をとおして変更しなかった。投与は低速から開始した。投与後 30 分間の忍容性が良好であれば、治験責任医師の判断に基づき、投与速度を上げることができた。「継続」被験者の場合、002 試験における最大投与速度（8 mg/kg/分）の忍容性が良好であれば、治験責任医師の判断により、本継続試験では最大投与速度を 12.0 mg/kg/分まで上げることも可能とした。 「新規」被験者への投与は、本試験前の IVIG 療法（200～800 mg/kg）の投与レジメンを用い、本剤の用量は本試験前の IVIG 療法の最終 3 回の用量と同量とした。「新規」被験者の投与スケジュール及び投与速度調節は、最大投与速度（4.0 mg/kg/分）以外は、「継続」被験者と同様とした。
投与期間	3 週又は 4 週間隔で静脈内投与を行い、被験者が 009（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継続した。
有効性評価項目	- 被験者当たりの aSBI（肺炎、細菌性髄膜炎、菌血症／敗血症、骨髄炎／化膿性関節炎、内臓膿瘍）の年間発現回数 - 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 - 入院日数 - 抗生物質の使用日数 - 各投与前 30～2 分時点での血清中 IgG トラフ値
安全性評価項目	- 本剤投与と時間的に関連のある有害事象（48 時間又は 72 時間） - 高速投与に対する忍容性（投与速度が治験薬投与と時間的に関連のある有害事象の発現に及ぼす影響） • 投与を最大投与速度に基づき分類： 低投与速度（LIR）：8 mg/kg/分以下 高投与速度（HIR）：8 mg/kg/分超 - 全ての有害事象の発現頻度、重症度及び本剤との因果関係 - 各投与中のバイタルサインの変動 - 身体検査結果のベースラインからの変動 - 所定の臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）のベースラインからの変動 - 初回及び 2 回目投与前後の血清中 L-プロリン濃度

薬物動態評価項目	薬物動態試験への参加した被験者を対象とする： - 「新規」被験者：4 週間隔投与では 3 回目の投与前後、3 週間隔投与では 4 回目の投与前後に血液検体を採取 - 「継続」被験者：「新規」被験者と同一の血液検体採取スケジュールに従い、定常状態での全ての投与前後に血液検体を採取 - 3 週間隔投与の被験者から 21 日間、4 週間隔投与の被験者から 28 日間採取した血清検体を用いて評価した IgG の薬物動態パラメーター： - C_{max} - C_{min} - t_{max} - AUC_{0-t} - CL - $t_{1/2}$ - 3 週間隔投与の被験者から 21 日間、4 週間隔投与の被験者から 28 日間採取した血清検体を用いて評価した以下の血清中濃度： - IgG - 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、抗破傷風及び抗肺炎レンサ球菌）
統計的手法	- 全てのパラメーターについて記述統計量を算出した。 - 連続変数は、被験者数、平均値、標準偏差並びに 0%（最小値）、25%、50%（中央値）、75%及び 100%（最大値）分位値で要約することとした。 - カテゴリカルデータには度数分布を用いた。 - ITT population は本剤の投与を受けた全被験者で構成され、SDS population と同一であった。 - 薬物動態解析は、PPK population に基づくこととした。 - その他全ての解析は、ITT/SDS population に基づくこととした。 - 本剤投与と時間的に関連のある有害事象は、投与ごと（8 mg/kg/分以下［LIR］及び 8 mg/kg/分超［HIR］）の最大投与速度について解析した。最大投与速度は四捨五入し、整数で表記した。 - 薬物動態解析は、内因性 IgG の合成はないと仮定し、定常状態でノンコンパートメントモデルを用いて行った。 有害事象は MedDRA（Version 11.0）を用いてコード化し、器官別大分類

	及び基本語別に解析した。 有害事象は下記の 2 つのレベルで解析した。 - 被験者ごとの有害事象の発現頻度： 有害事象が発現した被験者数として、各試験集団における全被験者数に対する有害事象が発現した被験者数（発現頻度）又は特定の投与を受けた全被験者数を示した。発現頻度は百分率（%）で示した。 - 投与ごとの有害事象の発現率： 有害事象の発現件数として、試験集団における全投与回数による有害事象の発現回数（投与当たりの発現率）を示した。発現率は割合で示した。 全ての有害事象と本剤との因果関係は下記の 4 段階で評価した。 - 関連なし： 当該事象が本剤と関連しない要因によるものであることが容易に説明できる又は本剤投与と時間的に関連しない。 - 関連があるかもしれない： 当該事象と本剤投与がある程度時間的に関連しており、本事象が被験者の疾患又は他の治療によると説明できる可能性が低い。 - おそらく関連あり： 当該事象と本剤投与が時間的に関連しており、本事象が被験者の疾患又は他の治療によるものであると説明できない。 - 関連あり： 当該事象が本剤投与によって理論的に妥当な時系列で発現し、本剤投与による既知又は疑わしい事象の発現パターンを示しており、当該事象が本剤の投与中止で改善、再投与による再発で確認された。
実施国及び 実施施設数	米国 10 施設
実施期間	最初の被験者の組入れ日：2005 年 11 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：2008 年 4 月 [redacted] 日

2.7.6.2.2 試験の結果

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

55 例がスクリーニングを受け、本剤の投与を 2 回以上受けた。このうち 002 試験から移行した「継続」被験者は 45 例、本試験から参加した「新規」被験者は 10 例で、薬物動態試験に参

加した被験者は 13 例であった。「新規」被験者 10 例は、1 例（被験者番号 [redacted]）を除き全例が薬物動態試験に参加した。

2.7.6.2.2.2 治験薬の投与

投与スケジュールごとの被験者の内訳は、3 週間隔投与（被験者当たりの投与回数 4～38 回、中央値 8 回）が 12 例、4 週間隔投与（被験者当たりの投与回数 1～31 回、中央値 15 回）が 43 例であった。試験期間中、本剤は合計 771 回投与され、このうち 3 週間隔投与で 153 回、4 週間隔投与で 618 回投与された（表 2.7.6.2-1）。

表 2.7.6.2-1 本剤の用量及び投与時間（006 試験、ITT population）

	Treatment schedule	
	3-week N = 12	**4-week N = 43**
IgPro10 dose, mg/kg of bw[a]		
Number of infusions	153	618
Mean (SD)	474.1 (140.5)	504.5 (122.9)
Median (min, max)	428.6 (13.3, 773.8)	472.9 (40.9, 875.0)
Duration of infusion (h)		
Number of infusions	150[b]	617[c]
Mean (SD)	2.3 (0.8)	2.2 (0.6)
Median (min, max)	2.1 (0.4, 4.2)	2.1 (0.9, 4.3)

bw = body weight; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum
[a] IgPro10 dose in grams is presented in CSR ZLB05_006CR Table T6.
[b] For subject [redacted], the end time of infusion 17, 31, and 32 is missing.
[c] For subject [redacted] start and end time of infusion 17 is missing.
Source: CSR ZLB05_006CR, Table 10.3.A

投与速度 12 mg/kg/分までの安全性及び忍容性は良好であった。HIR 群では、「継続」被験者への投与の 97%で投与速度が 12 mg/kg/分又はそれ以上であり、LIR 群では、「継続」被験者への投与の 73%で投与速度が 8 mg/kg/分であった（表 2.7.6.2-2）。

表 2.7.6.2-2　最大投与速度別の本剤の投与回数（%）（006 試験、ITT population）

Max rate of infusion (mg/kg/min)	Old subjects	New Subjects	Total
N	688	81	769
N missing	2	0	2
≤2	2 (0.3)	-	2 (0.3)
3	3 (0.4)	-	3 (0.4)
4	56 (8.1)	72 (88.9)	128 (16.6)
5	17 (2.5)	-	17 (2.2)
6	9 (1.3)	-	9 (1.2)
7	28 (4.1)	-	28 (3.6)
8	308 (44.8)	9 (11.1)	317 (41.2)
9	2 (0.3)	-	2 (0.3)
10	1 (0.1)	-	1 (0.1)
11	5 (0.7)	-	5 (0.7)
12	246 (35.8)	-	246 (32.0)
13	6 (0.9)	-	6 (0.8)
14	-	-	-
15	-	-	-
16	5 (0.7)	-	5 (0.7)

ITT = intent-to-treat; max = maximum
Note: The maximum infusion rate is rounded to the next integer.
Source: CSR ZLB05_006CR, Table 10.3.E

2.7.6.2.2.3　被験者背景

本試験に参加した被験者 55 例の内訳は、女性 29 例（52.7%）、男性 26 例（47.3%）であった。年齢の平均値（SD）は 30（21）歳、中央値（範囲）は 23（4～81）歳であった。試験対象集団の大部分（74.5%）が白人、次いでヒスパニック（16.4%）であった（表 2.7.6.2-3）。

表 2.7.6.2-3 被験者背景（006 試験、ITT population）

	ITT population N = 55
Gender, No. (%) subjects	
Female	29 (52.7)
Male	26 (47.3)
Age, years	
Mean (SD)	30 (21)
Median (min, max)	23 (4, 81)
Age class, years	
3 to <12	13 (23.6)
12 to <16	8 (14.5)
16 to <65	30 (54.5)
≥65	4 (7.3)
Ethnic group, No. (%) subjects	
Black / African American	5 (9.1)
Caucasian	41 (74.5)
Hispanic	9 (16.4)
Weight, kg	
Mean (SD)	62.0 (28.5)
Median (min, max)	61.8 (18.0, 135.0)
BMI, kg/m^2	
Mean (SD)	24.48 (7.76)
Median (min, max)	23.09 (14.64, 44.99)

BMI = body mass index; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum
Source: CSR ZLB05_006CR, Table 11.2.1.A

試験開始前 6 ヵ月以内の血清中 IgG トラフ値の記述統計量を、表 2.7.6.2-4 に投与スケジュールごとに示す。

表 2.7.6.2-4 血清中 IgG トラフ値（006 試験、ITT population）

	Treatment schedule	
	3-week	**4-week**
During last 6 months prior to start of study treatment[a]		
N	12	43
Mean (SD), g/L	11.50 (2.01)	9.74 (1.94)
Median (min, max), g/L	11.75 (8.49, 14.46)	9.87 (5.99, 14.40)

ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum
[a] Each subject's IgG trough levels were first aggregated to his/her median and then median values were analyzed.
Source: Source: CSR ZLB05_006CR, Table 11.2.7.A

2.7.6.2.2.4 有効性の結果

2.7.6.2.2.4.1 急性重篤細菌感染症

試験期間中、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。残り 4

件は、本試験のメディカルモニター及び治験責任医師の共同評価により、aSBI 分類から除外された。被験者当たりの aSBI の年間発現回数は 0.018 であった。

2.7.6.2.2.4.2 感染症の発現回数

ITT population の 55 例中 43 例（78.2%）に 91 件の感染症が認められ、被験者当たりの感染症の年間発現回数は 1.60 であった。ITT population の 5%以上に発現した事象は副鼻腔炎（25.5%）、鼻咽頭炎及び上気道感染（各 10.9%）、肺炎（7.3%）、気管支炎、結腸炎、ウイルス性胃腸炎及び尿路感染（各 5.5%）であった（表 2.7.6.2-5）。これらの感染症の被験者当たりの年間発現回数は、副鼻腔炎 0.281、鼻咽頭炎及び上気道感染が各 0.106、ウイルス性胃腸炎 0.088、肺炎 0.070、気管支炎、結腸炎及び尿路感染が各 0.053 であった。このうち、aSBI は肺炎 4 件中 1 件のみであった。

表 2.7.6.2-5 被験者の 5%以上に発現した感染症（006 試験、ITT population）

基本語	被験者数 （N = 55） n（%）
有害事象	43 (78.2)
副鼻腔炎	14 (25.5)
鼻咽頭炎	6 (10.9)
上気道感染	6 (10.9)
肺炎	4 (7.3)
気管支炎	3 (5.5)
結腸炎	3 (5.5)
ウイルス性胃腸炎	3 (5.5)
尿路感染	3 (5.5)

MedDRA 11.0
Source: CSR ZLB05_006CR, Table 11.4.1.2.A

2.7.6.2.2.4.3 血清中 IgG トラフ値

被験者ごとの血清中 IgG トラフ値の中央値の平均値（SD）は、3 週間隔投与で 11.15 g/L（2.97）、4 週間隔投与で 9.31 g/L（1.81）であった。試験期間中の各被験者のトラフ値は安定していた（CSR ZLB05_006CR, Table T43）。

2.7.6.2.2.4.4 患者日誌の解析－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

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 16.5 日間であった（表 2.7.6.2-6）。試験期間中のいずれかの時点で、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 2.7.6.2-6 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（006 試験、ITT population）

Population	N[a]	No. (%) of subjects who missed days	No. of days missed	No. of diary days[b]	Annualized rate (days)
ITT	55	39 (70.9)	843	18606	16.537

ITT = intent-to treat

[a] For 1 subject no diary was available; percentage based on N=55.

[b] Diary days = number of days with diary information between screening (old subjects)/ first study drug (new subjects) and Completion Visit.

Source: CSR ZLB05_006CR, Table 11.4.1.5.A

2.7.6.2.2.4.5 入院日数

疾患による入院日数を表 2.7.6.2-7 に示す。12 例（21.8%）が 86 日間入院し、被験者当たりの年間入院日数は 1.675 日間であった。入院日数の中央値は 0（範囲：0～17）日間、平均値（SD）は 1.59（3.86）日間であった（CSR ZLB05_006CR, Table T47）。

表 2.7.6.2-7 疾患による入院日数（006 試験、ITT population）

Population	N[a]	Number (%) of subjects hospitalized	Number of days hospitalized	Number of diary days[b]	Annualized rate (days)
ITT	55	12 (21.8)	86	18736	1.675

[a] For 1 subject no diary was available; percentage based on N=55.

[b] Diary days = number of days with diary information between screening (‘old’ subjects)/ 1st study drug (‘new’ subjects) and completion visit.

Source: CSR ZLB05_006CR, Table 11.4.1.5.B

2.7.6.2.2.4.6 抗生物質の使用日数

抗生物質の使用日数を表 2.7.6.2-8 に示す。被験者当たりの抗生物質の年間使用日数は 91.2 日間、使用日数の中央値は 43（範囲：0～439）日間及び平均値（SD）は 94（121）日間であった。

表 2.7.6.2-8 抗生物質の使用日数（006 試験）

Population	N	Number (%) of subjects on antibiotics	Number of days on antibiotics	Number of study days [a]	Annualized rate of days
ITT	55	50 (90.9)	5189	20757	91.246

ITT: intent-to-treat

[a] Observation days = number of days between screening (‘old’ subjects)/ 1st study drug (‘new’ subjects) and completion visit.

Source: CSR ZLB05_006CR, Table 11.4.1.5.C

2.7.6.2.2.5 安全性の結果

2.7.6.2.2.5.1 有害事象

2.7.6.2.2.5.1.1 有害事象の概要

SDS population における有害事象の概要を表 2.7.6.2-9 に示す。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%）で発現したが、死亡例は認められなかった。

表 2.7.6.2-9 有害事象の概要（006 試験、SDS population）

AE category	No. (%) subjects N = 55
AEs	52 (94.5)
At least possibly related AEs	24 (43.6)
Serious AEs	11 (20.0)
At least possibly related serious AEs	0
Died due to AEs	0
Study drug stopped for ≥1 infusion due to AEs	2 (3.6)
Study drug stopped for ≥1 infusion due to at least possibly related AEs	2 (3.6)
Withdrawn due to AEs	1 (1.8)
Withdrawn due to at least possibly related AEs	1 (1.8)

AE = adverse event; SDS = safety data set
Source: CSR ZLB05_006CR, Table 12.3.1.A

2.7.6.2.2.5.1.2 主な有害事象

有害事象を基本語別に表 2.7.6.2-10 に示す。有害事象は 52 例（94.5%）に認められ、主な（20.0%以上に発現）事象は頭痛（21 例［38.2%］）、副鼻腔炎（14 例［25.5%］）、咳嗽（12 例［21.8%］）及び悪心（11 例［20.0%］）であった。有害事象の大部分は軽度であった（投与回数 771 回中 360 件、発現率：0.467）。

表 2.7.6.2-10　主な（被験者の 5%超に発現）有害事象（006 試験、SDS population）

基本語	被験者数（%） N=55
全有害事象	52 (94.5)
頭痛	21 (38.2)
副鼻腔炎	14 (25.5)
咳嗽	12 (21.8)
悪心	11 (20.0)
下痢	10 (18.2)
咽喉頭疼痛	9 (16.4)
発熱	8 (14.5)
嘔吐	8 (14.5)
背部痛	6 (10.9)
湿疹	6 (10.9)
発疹	6 (10.9)
上気道感染	6 (10.9)
鼻出血	5 (9.1)
疲労	5 (9.1)
鼻咽頭炎	5 (9.1)
疼痛	5 (9.1)
浮動性めまい	4 (7.3)
高血圧	4 (7.3)
不眠症	4 (7.3)
肺炎	4 (7.3)
鼻漏	4 (7.3)
腹痛	3 (5.5)
上腹部痛	3 (5.5)
喘息	3 (5.5)
気管支炎	3 (5.5)
胸部痛	3 (5.5)
悪寒	3 (5.5)
結膜炎	3 (5.5)
耳痛	3 (5.5)
ウイルス性胃腸炎	3 (5.5)
インフルエンザ様疾患	3 (5.5)
関節捻挫	3 (5.5)
処置による疼痛	3 (5.5)
歯痛	3 (5.5)
蕁麻疹	3 (5.5)

SDS = safety data set
MedDRA 11.0
Source: CSR ZLB05_006CR, Table 12.3.2.B

本剤との因果関係が否定できないと判断された有害事象を基本語別に表 2.7.6.2-11 に示す。本剤との因果関係が否定できないと判断された有害事象は 24 例（43.6%）に認められた。主な（5%以上に発現）有害事象は、頭痛（16 例［29.1%］）、発熱、疲労、疼痛、悪寒及び蕁麻疹（各 3 例［5.5%］）であった。

表 2.7.6.2-11　本剤との因果関係が否定できない有害事象（基本語）（006 試験、SDS population）

基本語	被験者数（%） N = 55
全有害事象	24 (43.6)
頭痛	16 (29.1)
発熱	3 (5.5)
疲労	3 (5.5)
疼痛	3 (5.5)
悪寒	3 (5.5)
蕁麻疹	3 (5.5)
悪心	2 (3.6)
嘔吐	2 (3.6)
背部痛	2 (3.6)
高血圧	2 (3.6)
上部腹痛	2 (3.6)
胸痛	2 (3.6)
インフルエンザ様疾患	2 (3.6)
動悸	1 (1.8)
下痢	1 (1.8)
胸部不快感	1 (1.8)
注射部位疼痛	1 (1.8)
耳感染	1 (1.8)
インフルエンザ	1 (1.8)
鼻咽頭炎	1 (1.8)
関節痛	1 (1.8)
筋痙縮	1 (1.8)
筋骨格痛	1 (1.8)
筋痛	1 (1.8)
浮動性めまい	1 (1.8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.8)
口腔咽頭水疱形成	1 (1.8)
呼吸時疼痛	1 (1.8)
咽喉絞扼感	1 (1.8)
寝汗	1 (1.8)
潮紅	1 (1.8)
低血圧	1 (1.8)

SDS = safety data set
MedDRA 11.0
Source: ZLB05_006CR, Table T92

2.7.6.2.2.5.1.3　投与速度が本剤投与と時間的に関連のある有害事象に与える影響

最大投与速度との関連において本剤投与と時間的に関連のある有害事象の発現率を評価した。HIR での投与に適格と判断されたのは「継続」被験者のみであった。HIR（最大 12 mg/kg/分）による本剤投与に適格と判断された「継続」被験者 45 例のうち、23 例（51.1%）が HIR（8 mg/kg/分超）で 256 回（38.4%）、22 例（48.9%）が LIR（8 mg/kg/分以下）で 423 回（61.3%）投与を受けた。このうち 5 回は 16 mg/kg/分まで安全に投与速度を上げることができた。HIR 群における最大投与速度の中央値（範囲）は、12.0（9.0～16.0）mg/kg/分（平均 12.0 mg/kg/分）で、LIR 群における最大投与速度の中央値（範囲）は、8.0（1.0～8.0）mg/kg/分（平均 6.7 mg/kg/分）で

あった。本試験の 4 施設では全ての「継続」被験者 13 例（28.9%）が LIR でのみ本剤を投与された一方で、2 施設では全ての「継続」被験者 12 例（26.7%）が 1 回以上 HIR で本剤を投与された。

HIR 投与下での本剤の忍容性は、被験者の大部分で良好であった。「継続」被験者では、時間的に関連のある有害事象（72 時間）の発現率は、LIR 投与で 0.362、HIR 投与で 0.113 であった（表 2.7.6.2-12）。これは、IVIG 療法で一般的にみられる主な有害事象の発現率と同様であった。例えば、「継続」被験者で時間的に関連のある有害事象（72 時間）である頭痛の発現率は、LIR 投与で 0.128、HIR 投与で 0.008 であった。時間的に関連のある有害事象（72 時間）が発現した投与の比率は、LIR 投与で 0.192、HIR 投与で 0.072 であり、LIR 投与の方が高かった。「継続」被験者では、治験責任医師により本剤との因果関係が否定されなかった時間的に関連のある有害事象は、LIR 投与で 108 件（発現率：0.255）、HIR 投与で 2 件（発現率：0.008）であった。

表 2.7.6.2-12　最大投与速度別の時間的に関連のある有害事象（72 時間）（LIR 群の発現率が 0.01 以上）（006 試験、SDS population［「継続」被験者］）

基本語	LIR 423 回投与 n（発現率）	HIR 265 回投与 n（発現率）
時間的に関連のある有害事象	153 (0.362)	30 (0.113)
頭痛	54 (0.128)	2 (0.008)
発熱	9 (0.021)	1 (0.004)
悪心	8 (0.019)	2 (0.008)
背部痛	8 (0.019)	0
悪寒	7 (0.017)	0
疼痛	6 (0.014)	0

AE = adverse event; HIR = high infusion rate; LIR = low infusion rate; SDS = safety data set; TempAssocAEs = temporally associated adverse events
MedDRA 11.0
Source: Study ZLB05_006CR, Table 12.3.3.2.A

試験全体をとおして、「新規」及び「継続」被験者における本剤投与の安全性及び忍容性は良好であった。投与回数 771 回中 116 回（発現率：0.150）で、本剤投与と時間的に関連のある有害事象（投与後 72 時間以内に発現）が認められた。片側 97.5% CI の上限値は 0.180 で、FDA が推奨する本試験の安全性評価項目の目標である 0.4 を下回った。頭痛が最も発現頻度が高い本剤投与と時間的に関連のある有害事象で、66 件発現し（発現率：0.086）、このうち 64 件が LIR 群（8 mg/kg/分以下）で認められた。

2.7.6.2.2.5.2　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

2.7.6.2.2.5.2.1　死亡

本試験期間中に死亡例は認められなかった。

2.7.6.2.2.5.2.2 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象 17 件が 11 例（ITT population の 20.0%）に認められた。その内訳は 1 例に 5 件、2 例に各 2 件、8 例に各 1 件であった。全ての重篤な有害事象は治験責任医師により、本剤との因果関係が否定された。重篤な有害事象 16 件は後遺症なく回復し、1 件は後遺症を伴い回復した。全ての重篤な有害事象に関する叙述を付録 2.7.6-2 に示す。

2.7.6.2.2.5.2.3 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は、本剤の投与速度減速、投与中断又は投与中止に至った有害事象と定義する。

被験者 1 例（被験者番号 [redacted]）は、有害事象 1 件（蕁麻疹）により本剤の投与を中断後、本試験への参加を中止した。また、被験者 1 例（被験者番号 [redacted]）が発熱により本剤の投与を中断した。

2.7.6.2.2.5.2.4 臨床検査値

本試験では、臨床検査及びその他の安全性評価項目に本剤投与に関連する臨床的に重要な所見はみられなかった。

被験者 2 例の試験終了来院時のヘモグロビン値がスクリーニング来院時に比べて 2 g/dL 以上減少し、異常変動と記録された。このうち 1 例には真性多血症の既往歴があり、ヘモグロビン値はスクリーニング来院時には 16.9 g/L であったが、試験終了来院時には 12.4 g/L に低下した。もう 1 例では、ヘモグロビン値はスクリーニング来院時には 10.9 g/L であったが、試験終了来院時には 7.3 g/dL に低下した。本被験者は貧血と診断され、鉄補充療法が奏効した。

ウイルスマーカー陽性は認められなかった。本剤の 2 回目の投与前の血清中 L-プロリン濃度は、試験治療開始前の値にまで減少しており、これは L-プロリンが体循環から速やかに消失したことを示唆している。

2.7.6.2.2.5.2.5 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

投与中及び投与後のバイタルサインは安定しており、血圧、心拍数及び体温の臨床的に意味のある上昇／低下は認められなかった。

2.7.6.2.2.6 薬物動態

薬物動態解析の対象は 13 例で、被験者の内訳は 3 週間隔投与が 5 例、4 週間隔投与が 8 例であった。血清中 IgG 濃度の中央値（最小値、最大値）は、3 週間隔投与では、投与前の 12.27（10.36、18.75）g/L から 29.16（20.93、32.94）g/L に、4 週間隔投与では、投与前の 9.47（7.30、13.17）g/L から 25.36（21.45、30.42）g/L にそれぞれ上昇した。これらの血清中 IgG 濃度の最大値は、本剤投与終了後 3～20 分に認められた。半減期の中央値（最小値、最大値）は、31.1

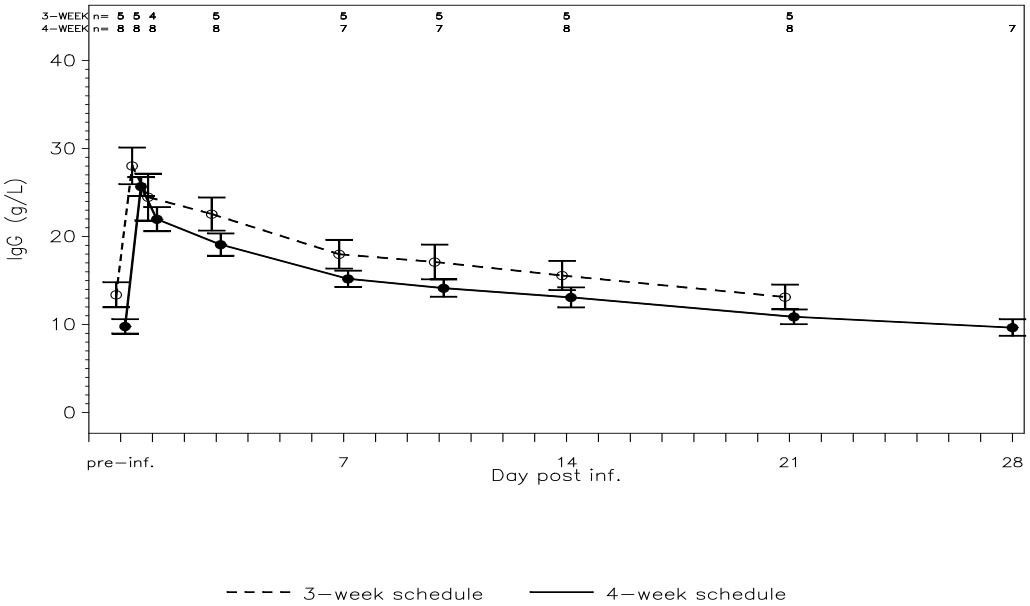
（14.6、43.6）日であった。対数線形台形法により算出した AUC の中央値（最小値、最大値）は、3 週間隔投与の 5 例で 408.2（265.7、465.0）days×g/L、4 週間隔投与の 8 例で 366.8（277.5、517.6）days×g/L であった（表 2.7.6.2-13）。

表 2.7.6.2-13　血清中 IgG の薬物動態パラメーターの推定値（006 試験、PPK population）

	PPK population				
Parameter	**N**	**Median**	**Min, Max**	**Mean**	**SD**
C_{max}, g/L	13	26.3	20.9, 32.9	26.6	3.7
t_{max}, hours post infusion start	13	3.8	1.7, 4.3	3.4	0.9
$t_{1/2}$, days	13	31.1	14.6, 43.6	29.9	8.8
$AUC_{0\rightarrow last}$, day×g/L					
(log-linear trapezoidal rule)					
3-week schedule	5	408.2	265.7, 465.0	377.4	77.0
4-week schedule	8	366.8	277.5, 517.6	383.1	86.1
Clearance, mL/day/kg					
(linear)					
3-week schedule	5	1.7	1.4, 2.1	1.8	0.3
4-week schedule	8	1.5	0.9, 2.1	1.5	0.4

AUC = area under the concentration-time curve; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; max = maximum; min = minimum; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time to reach maximum concentration; $t_{1/2}$ = terminal half-life
Note: All subjects have common variable immunodeficiency.
Source: Study ZLB05_006CR, Table 11.4.1.4.D

図 2.7.6.2-1　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の血清中 IgG 濃度の推移（平均［±標準誤差］）（006 試験、PPK population）



IgG: immunoglobulin G; PK: pharmacokinetics
Source: Study ZLB05_006CR, Figure 11.4.1.4.A

2.7.6.2.3 結論

本試験では、HIR での本剤投与は、忍容性及び安全性共に良好であることが示唆された。

- 試験期間中、aSBI の発現は肺炎 1 件のみで、被験者当たりの aSBI の年間発現回数は、0.018 であった。
- 被験者当たりの感染症の発現回数は 1.60 であった。
- 被験者の血清中 IgG トラフ値は、試験期間中安定していた。
- 本試験で用いた用量を投与した場合、本剤は PID 治療に有効であった。
- IgG の $t_{1/2}$ の中央値は 31.1 日で、本剤のピボタル試験及び本剤以外の IVIG 製剤を用いた臨床試験と同程度であった。
- 本試験の主要評価項目は、投与速度が本剤投与と時間的に関連のある有害事象の発現に与える影響を評価することであった。高投与速度での本剤投与（最大 12 mg/kg/分）は、試験全体をとおして安全性及び忍容性ともに良好であった。
- 本剤の投与速度は、HIR 群における「継続」被験者への投与の 97%が 12 mg/kg/分又はそれ以上、LIR 群における「継続」被験者への投与の 73%が 8 mg/kg/分であった。最大投与速度 8 mg/kg/分未満での投与回数は 265 回（34.4%）であった。本剤投与と時間的に関連のある有害事象が発現した投与の割合は、HIR 投与群では 0.072 であった。
- ITT population において、本剤投与と時間的に関連のある有害事象（投与後 72 時間以内に発現）の発現率は 0.150（片側 97.5% CI の上限値：0.180）であった。
- 大部分の有害事象は軽度で、頭痛の発現頻度が最も高かった。
- 本剤の 2 回目の投与前の血清中 L-プロリン濃度は、試験治療開始前の値にまで減少しており、これは L-プロリンが体循環から速やかに消失したことを示唆している。

2.7.6.3 IgPro10_3004 試験：国内第 3 相試験（評価資料：5.3.5.2）

Prospective Open-Label Single-Arm Study of the Pharmacokinetics and Safety of Intravenous IgPro10 in Japanese Subjects with Primary Immunodeficiency

2.7.6.3.1 試験方法

	内容
試験の目的	主要目的：本試験の主要目的は、日本人 PID 患者を対象とし、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本剤を静脈内投与して IgG の薬物動態特性を明らかにすることである。 副次目的：本試験の副次目的は、日本人 PID 患者における本剤投与の安全性情報を収集することである。 探索的目的：本試験の探索的目的は以下である。 1. ファーマコメトリクス・モデリングの手法を用いて日本人 PID 患者における本剤投与後の IgG の薬物動態を外国人 PID 患者の薬物動態と比較する。 2. 日本人 PID 患者における本剤の代替有効性データ（IgG トラフ値）を収集する。
開発の相	第 3 相
試験デザイン	本試験は、日本人 PID 患者を対象とし、本剤の薬物動態及び安全性を評価する第 3 相前向き非盲検単群試験である。本試験では、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本剤を静脈内投与して IgG の薬物動態特性を明らかにした。被験者は、3 週又は 4 週間隔の投与スケジュールで本剤の投与を受けた。各投与スケジュールへの割付けは、各被験者が本試験への参加前に主治医の処方を受けていた投与スケジュールに基づいた。 本剤の用量は、本試験への参加前に用いていた IVIG 製剤の用量と同量とした。本試験では対照薬は用いず、薬物動態用検体採取期間を設定した。 薬物動態用検体採取期間 Week 13 で開始する本剤の最終投与期間中に薬物動態用検体採取期間を設定した。12 週間のウォッシュイン／ウォッシュアウト期間は十分な期間と考えられた（ピボタル試験［ZLB03_002CR 試験：36.6 日］及び継続試験［ZLB05_006CR 試験：31.1 日］において報告された半減期の約 3 倍の期間）。 • 3 週間隔投与では、投与前 60～1 分、投与後 3～20 分、24 ± 2 時間、3 ± 1 日、7 ± 1 日、10 ± 1 日、14 ± 1 日及び 21 ± 1 日（次回投与前）で検体を採取した。 • 4 週間隔投与では、3 週間隔投与の検体採取時点に加えて、投与後 28 ± 2 日（次回投与前）に検体を採取した。 • これらの薬物動態用検体採取時点は、海外で実施した本剤の過去の試験のうち 2 試験の薬物動態スケジュールと合わせた。
対象疾患	PID

選択基準	1. 治験実施計画書の全ての手順を遵守する意思があり、かつその能力がある者で、書面による同意が取得可能である、又は被験者の親又は法定代理人から書面による同意が取得可能である者。 2. PID（XLA 又は CVID など）と診断されている日本人（治験責任医師が人種を判断）患者（男女）。 3. 書面による同意の取得時点で年齢 6 歳以上であり、体重が 19 kg 以上である者。 4. 本治験への組入れに先立ち、現時点において日本で承認されている IVIG 製剤を一定用量（直近 6 ヵ月間の mg/kg あたりの平均用量が ± 10%の範囲内）で 6 ヵ月間以上 3 週間隔又は 4 週間隔で定期的に投与されている者。 5. 本治験への組入れ前 6 ヵ月以内の IgG トラフ値が 1 回以上 5 g/L 以上であった者。
除外基準	1. 新規に PID と診断された者（過去に免疫グロブリン補充療法を受けたことのない者）。 2. スクリーニング時点で重篤な活動性感染症が継続している者（例：肺炎、菌血症／敗血症、骨髄炎／化膿性関節炎、細菌性髄膜炎又は内臓膿瘍）。 3. リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、リンパ腫を伴う免疫不全症及びリンパ節への転移を伴う他の悪性疾患などのリンパ系細胞の悪性疾患が継続している、又はその病歴のある者は、本治験期間中に治療（免疫抑制剤、放射線療法又は化学療法）を継続している又はその予定がない限り、組み入れてよいこととする。 4. 既知の高プロリン血症を有する者。 5. 既知の低アルブミン血症、蛋白漏出性胃腸症及び蛋白尿（尿中総蛋白濃度が ＞0.2 g/L と定義）を有する者。 6. 免疫グロブリン又は他の血液製剤に対するアレルギーあるいは他の重度の反応が過去 3 ヵ月以内又はスクリーニング時に記録された者。 7. 本治験の全期間中、医学的に信頼できる避妊法を使用しない又は使用する意思のない妊娠可能な女性患者。 8. 本治験期間中に妊娠する意思のある者。 9. 妊婦又は授乳婦。 10. スクリーニング時に以下のいずれかのウイルスマーカーが陽性である者：HIV、HCV 又は HBV 11. スクリーニング時に AST 又は ALT が ULN の 2.5 倍を超える者。 12. スクリーニング時にクレアチニンが ULN の 1.5 倍を超える者。 13. 本治験への登録前 3 ヵ月以内に治験薬を投与する治験に参加した者。 14. 本試験期間中に献血予定である者。 15. 本治験薬の開発に関与する者、治験実施医療機関の職員、又は治験実施医療機関若しくは治験に関与する者の親族又は配偶者。 16. 本治験前 1 年以内にアルコール、薬物又は薬剤の乱用のある者。 17. ステロイド（経口及び非経口、prednisone に換算して 0.15 mg/kg/日以上）又は他の全身用免疫抑制剤を併用する者。

	18. 過去に本治験に登録された者の再登録。 19. 治験薬の評価又は本試験の十分な遂行を妨げる可能性のある病態を有する者。 20. 治験薬又は治験薬の添加剤に対する抗体既知である、又はその疑いのある者。 21. 本治験期間中に許容されない治療を受けている者。 22. 本治験の性質、範囲及び起こり得る結果を理解することができない精神状態にある者（又は法定代理人）。 23. 本治験への参加が適切ではないと治験責任医師が判断する問題を有する者。
被験者数	予定登録例数：　10 例 登録例数：　11 例 スクリーニング不適格例：　0 例 Full Analysis Set（FAS）：　11 例 Safety Analysis Set（SAF）：　11 例 中止例：　1 例 Pharmacokinetic Analysis Set（PKAS）：10 例 PPK Analysis Set（PPKAS）：　10 例
治験薬、 ロット番号	本剤は静注用ヒト免疫グロブリン 10%液剤（調製済み）である。投与間隔ごとに体重 1 kg 当たり 200～600 mg を投与した。 ロット番号：[redacted]
用量及び用法	本試験における本剤の用量は、被験者が本試験前に用いていた IVIG 製剤を定常状態で最後に投与した用量と同量とし、投与間隔ごとに 200～600 mg/kg の範囲内とした。 本剤は静脈内に投与した。治験責任医師（又は治験責任医師が指名した者）は、本剤投与の前に、被験者が適切に水分補給されていることを確認した。
投与期間	最長 4 ヵ月間
有効性評価項目	本剤の初回投与前及び最終投与前の血清中 IgG トラフ値（C_{trough}）
安全性評価項目	有害事象の発現頻度、有害事象の重症度、臨床検査値：血液生化学的検査；血液学的検査；ウイルス学的検査、バイタルサイン及び身体検査
薬物動態評価項目	C_{min}、C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$t_{1/2}$ 及び CL。さらに、本試験及び過去に実施した IgG の試験 7 試験から得たデータを用いたファーマコメトリクス解析を行い、主要な薬物動態パラメーターに対する民族性の影響（日本人被験者 vs 外国人被験者）を評価した。
統計的手法	本試験では、検定する正式な主要試験仮説は設定しなかった。主要評価項目である薬物動態パラメーターの推定値及び 95% CI を算出した。 有効性：表は SAF 及び PPK analysis set に、一覧表は SAF について作成した。 有効性の探索的解析：試験期間が限られていたため感染症の年間発現回数などの臨床的有効性の評価項目は使用せず、代わりに血清中 IgG 濃度を代替評価項目とした。本剤の初回投与前及び最終投与前の C_{trough} 並び

	にその変化量（最終投与前の C_{trough}−初回投与前の C_{trough}）を記述統計量で要約した。 安全性：試験治療の初回投与日又はそれ以降（得られる場合は時間も記録した）に発現した有害事象は試験治療下で発現した有害事象とし、MedDRA version 21.0 を用いてコード化した。曝露量、臨床検査値、投与データ、バイタルサイン、身体検査及びウイルス安全性を要約した。 薬物動態：データベースロック後、薬物動態濃度データ及び電子症例報告書データを統合し実際の検体採取時間、検体採取ポイント、実際の投与後時間及び薬物動態濃度を含むデータセットを作成した。標準的なノンコンパートメント解析により薬物動態パラメーター（$AUC_{0\text{-}last}$、dAUC、C_{trough}、C_{min}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$ 及び CL）を解析した。 予定された解析の変更：治験実施計画書の最新版と比較して薬物動態解析の一部として薬物動態パラメーターに $t_{1/2}$ を追加した。 曝露レベルに関する追加情報を示すため事後解析を実施した。（最終試験来院日 − 初回投与日 ＋1）/7 として計算した投与期間（週）を算出し要約した。
実施国及び実施施設数	国内 8 施設
実施期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.3.2 試験の結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

スクリーニングした被験者は 11 例であった。全ての被験者が適格となり、本試験に組み入れられた。11 例中、3 週間隔投与は 2 例、4 週間隔投与は 9 例であった。4 週間隔投与の 1 例（9.1%）が本剤と関連のない有害事象の治療（併用禁止薬である免疫抑制剤の投与）のために本剤の初回投与後に試験を中止し、10 例（90.9%）が本試験を完了した。完了例 10 例で Pharmacokinetic Analysis Set（PKAS）及び Per Protocol PK Analysis Set（PPKAS）を構成した。

2.7.6.3.2.2 治験薬の投与

本剤は各被験者の試験前の投与スケジュールに基づき、138～556 mg/kg の範囲で投与された（IgPro10_3004 CSR Table 14.1.8.1）。投与スケジュール当たりの本剤用量の平均値（SD）は、3 週間隔投与と 4 週間隔投与で同様であり、それぞれ 272.7（30.82）mg/kg 及び 283.4（132.15）mg/kg であった。全体集団での用量の平均値（SD）は 280.9（116.32）mg/kg であった（IgPro10_3004 CSR Table 14.1.8.1）。

2.7.6.3.2.3 被験者背景

SAF のうち、8 例（72.7%）が男性、3 例（27.3%）が女性であり、全ての被験者が日本人（100%）であった。年齢の平均値（範囲）は 29.5（9～67）歳であった。ベースラインの体重の平均値

（範囲）は 58.18（27.5～78.9）kg、体格指数の平均値（範囲）は 21.79（16.3～28.3）kg/m^2 であった（表 2.7.6.3-1）。

表 2.7.6.3-1　被験者背景（3004 試験、SAF）

	IgPro10 (N=11)
Age, years	
Mean (SD)	29.5 (16.95)
Median	29.0
Minimum, Maximum	9, 67
Age categories, n (%)	
2 to 11 years	1 (9.1)
12 to 17 years	1 (9.1)
18 to 64 years	8 (72.7)
65 to 84 years	1 (9.1)
Gender, n (%)	
Female	3 (27.3)
Male	8 (72.7)
Race, n (%)	
Japanese	11 (100.0)
Weight at Day 1[a], kg	
Mean (SD)	58.18 (14.830)
Median	61.8
Minimum, Maximum	27.5, 78.9
BMI, kg/m^2	
Mean (SD)	21.79 (3.185)
Median	21.36
Minimum, Maximum	16.3, 28.3

BMI = body mass index; SAF = safety analysis set
Percentages are based on the Safety Analysis Set.
[a] If weight on Day 1 was missing, the assessment at Screening was used.
Source: IgPro10_3004 CSR Table 11-2

2.7.6.3.2.4　有効性の結果

2.7.6.3.2.4.1　血清中 IgG トラフ値の有効性解析

本試験期間における血清中 IgG トラフ値を表 2.7.6.3-2 示す。本剤の初回投与前の血清中 IgG トラフ値の平均値（SD）は、3 週間隔投与で 10.900（2.0223）g/L、4 週間隔投与で 8.629（4.0177）g/L であった。

本剤の最終投与前の血清中 IgG トラフ値の平均値（SD）は、3 週間隔投与で 10.045（2.5244）g/L、4 週間隔投与で 7.956（3.7770）g/L であった。血清中 IgG トラフ値の差の平均値（SD）は、3 週間隔投与（2 例）で−0.855（0.5020）g/L、4 週間隔投与（8 例）で−0.295（0.4430）g/L であり、全被験者における差の平均値（SD）は−0.407（0.4862）g/L であった（表 2.7.6.3-2）。この差の平均値はベースラインと最終トラフ値両方の 5%未満であり、同時再現性のばらつきの範囲内である。

表 2.7.6.3-2 IgG トラフ値（3004 試験、SAF）

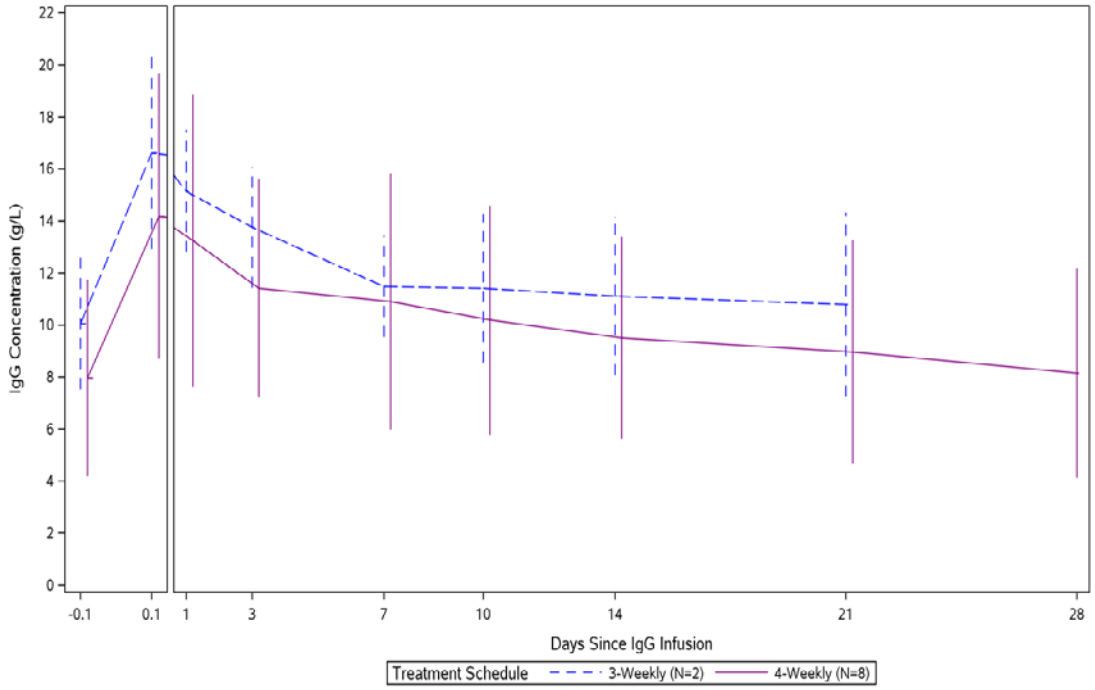
	IgPro10 3-Weekly Infusions (N=2)	**IgPro10 4-Weekly Infusions (N=9)**	**IgPro10 Total (N=11)**
IgG Trough Level Prior to Initial IgPro10 Infusion (g/L)			
n	2	9	11
Mean (SD)	10.900 (2.0223)	8.629 (4.0177)	9.042 (3.7638)
Median	10.900	7.480	8.140
1st Quartile, 3rd Quartile	9.470, 12.330	5.560, 9.160	5.560, 11.650
Minimum, Maximum	9.47, 12.33	5.09, 17.81	5.09, 17.81
IgG Trough Level Prior to Last IgPro10 Infusion (g/L)			
n	2	8	10
Mean (SD)	10.045 (2.5244)	7.956 (3.7770)	8.374 (3.5468)
Median	10.045	6.880	7.485
1st Quartile, 3rd Quartile	8.260, 11.830	5.540, 8.310	5.570, 8.700
Minimum, Maximum	8.26, 11.83	5.37, 16.82	5.37, 16.82
Change in IgG Trough Level: Last Minus Initial IgPro10 Infusion (g/L)			
n	2	8	10
Mean (SD)	- 0.855 (0.5020)	- 0.295 (0.4430)	- 0.407 (0.4862)
Median	- 0.855	- 0.325	- 0.445
1st Quartile, 3rd Quartile	- 1.210, - 0.500	- 0.550, - 0.050	- 0.640, - 0.050
Minimum, Maximum	- 1.21, - 0.50	- 0.99, 0.48	- 1.21, 0.48

SAF = safety analysis set
Source: IgPro10_3004 CSR Table 11-3

2.7.6.3.2.4.2 IgG 濃度データ

最高血清中 IgG 濃度には投与終了時点で到達した（図 2.7.6.3-1）。薬物動態解析には全ての濃度を含めた。

図 2.7.6.3-1　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後血清中 IgG 濃度の推移（平均［±SD］）（3004 試験、PKAS 及び PPKAS）



IgG = immunoglobulin G
Note: The first two time points (60 to 1 minutes prior and 20 to 3 minutes after infusion) are presented on a different scale.
Profiles are shifted for ease of comparison.
Source: IgPro10_3004 CSR Figure 11-1

本剤を静脈内投与後の IgG の薬物動態パラメーターの要約を表 2.7.6.3-3 に示す。3 週又は 4 週間隔で本剤を静脈内投与後の個々の IgG の薬物動態パラメーターは IgPro10_3004 CSR Listing 16.2.8.4 に示す。

λ_z を算出するための観察期間は $t_{1/2}$ の 2 倍を上回る必要があったため、表 2.7.6.3-3 に示したデータに基づき信頼できる $t_{1/2}$ を推定することはできなかった。したがって、ノンコンパートメント解析の $t_{1/2}$ 推定値の解釈には注意を要する。

表 2.7.6.3-3　本剤を 3 週又は 4 週間隔で静脈内投与後の用量で補正した血清中 IgG の薬物動態パラメーター推定値（3004 試験、PKAS 及び PPKAS）

Parameter (unit)		IgPro10 3-Weekly Infusions (N = 2)	IgPro10 4-Weekly Infusions (N = 8)
C_{max} (g/L)	Mean (SD)	16.6 (NR)	14.2 (5.53)
	GeoMean	16.4	13.4
	Geo%CV	NR	36.4
	95% CI for GeoMean	NR	9.98-18.0
C_{min} (g/L)	Mean (SD)	10.6 (NR)	8.53 (3.89)
	GeoMean	10.3	7.98
	Geo%CV	NR	37.4
	95% CI for GeoMean	NR	5.90-10.8
t_{max} (h)	Median	1.19	1.14
	Min, Max	0.92, 1.47	0.62, 23.37
$AUC_{0\text{-last}}$ (g*h/L)	Mean (SD)	5971 (NR)	6591 (2633)
	GeoMean	5891	6239
	Geo%CV	NR	34.5
	95% CI for GeoMean	NR	4713-8258
dAUC (g*h/L)[a]	Mean (SD)	0.409 (NR)	0.455 (0.190)
	GeoMean	0.402	0.424
	Geo%CV	NR	42.2
	95% CI for GeoMean	NR	0.302-0.594
CL (mL/h)	Mean (SD)	2.53 (NR)	2.53 (0.995)
	GeoMean	2.49	2.36
	Geo%CV	NR	42.2
	95% CI for GeoMean	NR	1.68-3.31

$AUC_{0\text{-last}}$ = area under the concentration-time curve from time zero to the last sample; CI = confidence interval; CL = total body clearance of drug; C_{max} = maximum observed concentration; C_{min} = minimum observed concentration; dAUC = average dose-adjusted $AUC_{0\text{-last}}$; GeoMean = geometric mean; GeoCV% = geometric CV%; IV = intravenous; max = maximum; min = minimum; NR = not reliable due to n = 2; PKAS = pharmacokinetic analysis set; PPKAS = per protocol pharmacokinetic analysis set; t_{max} = time to reach maximum concentration.
[a] AUC values dose-normalized on a per mg dose basis.
Source: IgPro10_3004 CSR Table 11-4

C_{max} の平均値は 3 週間隔投与でわずかに高かったが、被験者数は少なく（2 例）、個々の値の範囲は同様であった。C_{max} の平均値は、本剤の 3 週間隔投与で 16.6 g/L、4 週間隔投与で 14.2 g/L となり、いずれの投与スケジュールでも投与開始後約 1 時間で C_{max} に到達した。C_{max} の幾何平均（95% CI）は、本剤の 4 週間隔投与後で 13.4（9.98～18.0）g/L、3 週間隔投与後で 16.4 g/L であった。

$AUC_{0\text{-last}}$ の平均値は、本剤の 3 週間隔投与で 5,791 g•h/L、4 週間隔投与で 6,591g•h/L であった。$AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均（95% CI）は、本剤の 3 週間隔投与後で 5,891 g•h/L、4 週間隔投与後で 6,239（4,713～8,258）g•h/L であった。

dAUC の平均値は、3 週間隔投与で本剤 1 mg 当たり 0.409 g•h/L、4 週間隔投与で 0.455 g•h/L であった。dAUC の幾何平均（95% CI）は、3 週間隔投与で 0.402 g•h/L、4 週間隔投与で 0.424（0.302～0.594）g•h/L であった。

本剤の 3 週間隔投与の CL は 4 週間隔投与の CL と同様であり、CL の平均値はいずれの投与スケジュールでも 2.53 mL/h であった。

C_{min} の平均値は、本剤の 3 週間隔投与で 10.6 g/L、4 週間隔投与で 8.53 g/L であった。

2.7.6.3.2.4.3　有効性の結論

本試験中、血清中 IgG トラフ値は安定していた。本試験の血清中 IgG トラフ値の平均値（8～10 g/L）は 002 試験（8～10 g/L）及び 006 試験（8～11 g/L）で認められた血清中 IgG トラフ値の平均値と類似していた。

本試験における C_{max} の絶対値の平均値は 14～16 g/L であり、外国人を対象とした本剤の試験における C_{max}（25～28 g/L）よりも低かったが、本試験における本剤用量の平均値も低く、海外試験では 440～620 mg/kg に対して本試験では約 280 mg/kg であった。2 つの投与スケジュール（3 週又は 4 週間隔投与）における薬物動態パラメーターの平均値にわずかな差が認められたが、これは被験者数が少ないことによるものであり、個々の値の範囲について特筆すべき差は認められなかった。

2.7.6.3.2.5　安全性の結果

2.7.6.3.2.5.1　曝露量

総投与期間の平均値（範囲）は 14.86（4.1～16.3）週間であった（表 2.7.6.3-4）。本剤は安全かつ忍容性も良好であった。1 例を除く全ての被験者が試験を完了した。被験者当たりの試験期間が 16 週間と限られていたため、個々の被験者が本剤に対する忍容性を示し、治験責任医師が推奨した最大投与速度で本剤を投与できたのは、最後の 1～2 回の投与のみであった。このような制限された状況下で、試験を完了した 10 例中 9 例が 8 mg/kg/分以上の投与速度に忍容性を示し、5 例（試験集団の 50%）が 12 mg/kg/分（7.2 mL/kg/時）の投与速度での本剤投与に忍容性を示した（IgPro10_3004 CSR Listing 16.2.4.7, Table 14.1.8.1）。これにより、全体集団では投与時間の平均値（SD）が初回投与時の 173.4（53.65）分間から投与 4 回目では 58.5（14.24）分間と約 3 分の 1 に短縮された（IgPro10_3004 CSR Table 14.1.8.1）。

表 2.7.6.3-4 曝露量（3004 試験、SAF）

	IgPro10 (3-Weekly) N = 2	IgPro10 (4-Weekly) N = 9	IgPro10 (Total) N = 11
Exposure Duration (weeks)			
Mean (SD)	15.14 (0.000)	14.79 (3.996)	14.86 (3.577)
Median	15.14	16.14	16.14
Minimum, Maximum	15.1, 15.1	4.1, 16.3	4.1, 16.3
Number of infusions	10	33	43
Number of Infusions per subject			
Mean (SD)	5.0 (0.00)	3.7 (1.00)	3.9 (1.04)
Median	5.0	4.0	4.0
Minimum, Maximum	5,5	1,4	1,5
Mean Actual Administered Volume, mL			
Mean (SD)	150.00 (0.000)	158.89 (56.667)	157.27 (50.812)
Median	150.00	150.00	150.00
Minimum, Maximum	150.0, 150.0	100.0, 250.0	100.0, 250.0
Mean Actual Dose, mg/kg			
Mean (SD)	268.913 (40.6088)	290.468 (135.3607)	286.549 (122.0613)
Median	268.913	297.346	297.346
Minimum, Maximum	240.20, 297.63	140.85, 550.95	140.85, 550.95
Number of Subjects Achieving Maximum Rate of, n (%)			
Infusion #1 2 mg/kg/min	1 (50.0)	7 (77.8)	8 (72.7)
Infusion #2 4 mg/kg/min	1 (50.0)	5 (55.6)	6 (54.5)
Infusion #3 8 mg/kg/min	1 (50.0)	7 (77.8)	8 (72.7)
Infusion #4 12 mg/kg/min	0	5 (55.6)	5 (45.5)
Infusion #5 12 mg/kg/min	0	Not applicable	0

h = Hour; ; SAF = safety analysis set.
Note: Percentages are based on Safety Analysis Set
Subject 3920[redacted] experienced 7.6 mg/kg/min at Dose 3 and 10.6 mg/kg/min at Dose 4. Therefore this subject is not shown in this table.
Source: IgPro10_3004 CSR Table 12-1

2.7.6.3.2.5.2 有害事象

2.7.6.3.2.5.2.1 有害事象の概要

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、時間的に関連する有害事象は 3 例（27.3%）に認められた。1 例が本剤と関連のない有害事象の治療（併用禁止薬剤の投与）のために試験を中止した（表 2.7.6.3-5）。

表 2.7.6.3-5 有害事象の概要（3004 試験、SAF）

	IgPro10 (N = 11, I = 43)		
	n (%)	**E**	**AERI**
Any AE	8 (72.7)	19	0.442
Not Causally Related	8 (72.7)	18	0.419
Causally Related	1 (9.1)	1	0.023
Temporally Associated Within 72 Hours After Treatment	3 (27.3)	3	0.070
Causally Related or Temporally Associated Within 72 Hours After Treatment	3 (27.3)	3	0.070
Intensity of AEs			
Mild AEs	5 (45.5)	12	0.279
Moderate AEs	3 (27.3)	4	0.093
Severe AEs	0		
Serious AEs	0		
AEs leading to death	0		
AEs leading to withdrawal of study drug	1 (9.1)	1	0.023
Not Causally Related	1 (9.1)	1	0.023
Causally Related	0		
AEs leading to study discontinuation	1 (9.1)	1	0.023
Not Causally Related	1 (9.1)	1	0.023
Causally Related	0		

AE = adverse event; AERI = adverse event rate per infusion (number of events/total number of infusions); E = number of events; I = number of infusions; n = number of subjects with events; SAF = safety analysis set.
Source: IgPro10_3004 CSR Table 12-2

2.7.6.3.2.5.2.2 有害事象の解析

最も高頻度に認められた有害事象は上咽頭炎（3 例、27.3%）であったが、いずれも本剤との因果関係は否定された（表 2.7.6.3-6）。他に複数の被験者に発現した有害事象はなかった。

有害事象は 8 例に 19 件認められたが、大部分（19 件中 12 件）は軽度の有害事象であった（IgPro10_3004 CSR Table 14.3.1.3）。本剤の投与中止に至った有害事象は 1 件（乾癬）のみであった（併用禁止薬である免疫抑制剤の投与を受けるため）。その他の中等度の事象の転帰は「回復」と報告され、本剤の用法・用量の変更は要さなかった。

大部分の有害事象は本剤との因果関係が否定された。軽度の有害事象 1 件（注入部位不快感）のみが本剤と関連ありと判断された（IgPro10_3004 CSR Table 14.3.1.4）。当該有害事象の転帰は「回復」と報告され、本剤の用法・用量の変更は要さなかった。

表 2.7.6.3-6 器官別大分類及び基本語別の有害事象（3004 試験、SAF）

	IgPro10 (N = 11, I = 43)		
	n (%)	**E**	**AERI**
全有害事象	8 (72.7)	19	0.442
感染症および寄生虫症	3 (27.3)	5	0.116
上咽頭炎	3 (27.3)	3	0.070
上気道感染	1 (9.1)	2	0.047
皮膚および皮下組織障害	3 (27.3)	3	0.070
乾癬	1 (9.1)	1	0.023
発疹	1 (9.1)	1	0.023
蕁麻疹	1 (9.1)	1	0.023
胃腸障害	2 (18.2)	4	0.093
残存乳歯	1 (9.1)	2	0.047
上腹部痛	1 (9.1)	1	0.023
下痢	1 (9.1)	1	0.023
傷害、中毒および処置合併症	2 (18.2)	3	0.070
節足動物咬傷	1 (9.1)	1	0.023
転倒	1 (9.1)	1	0.023
皮膚擦過傷	1 (9.1)	1	0.023
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (18.2)	2	0.047
注入部位不快感	1 (9.1)	1	0.023
発熱	1 (9.1)	1	0.023
心臓障害	1 (9.1)	1	0.023
上室性頻脈	1 (9.1)	1	0.023
臨床検査	1 (9.1)	1	0.023
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (9.1)	1	0.023

AE = adverse event; AERI = adverse event rate per infusion (number of events/total number of infusions); E = number of events; I = number of infusions; n = number of subjects with events; % = percentage of subjects based on SAF; SAF = safety analysis set.
Note: Treatment-emergent AEs start on or after the date and time of first infusion or have start date missing.
MedDRA version 21.0
Source: IgPro10_3004 CSR Table 12-3

2.7.6.3.2.5.3 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

2.7.6.3.2.5.3.1 死亡

本試験中に死亡例は認められなかった（IgPro10_3004 CSR Listing 14.3.2）。

2.7.6.3.2.5.3.2 その他の重篤な有害事象

本試験中に重篤な有害事象は認められなかった（IgPro10_3004 CSR Listing 16.2.7.3）。

2.7.6.3.2.5.3.3 その他の重要な有害事象

本試験の中止に至った有害事象が 1 件認められた。当該事象を表 2.7.6.3-7 に示す。

表 2.7.6.3-7 試験中止に至った有害事象（3004 試験）

被験者 ID	基本語	投与期間（日）	重症度／因果関係	処置／転帰	叙述（要約）
3920[redacted]	乾癬	-	中等度／関連なし	投与試験中止／軽快	20[redacted]年 12 月 26 日、乾癬の既往歴も有する当該被験者は、4 週間隔の投与レジメンで本剤 398.65 mg/kg を投与された。 翌年* 1 月 23 日、被験者に尋常性乾癬悪化の有害事象が発現した。 翌年* 1 月 23 日、被験者は併用禁止薬である免疫抑制薬の投与を受けるため試験参加を中止した。乾癬の有害事象の転帰は軽快と報告された。

Source: IgPro10_3004 CSR Table 12-4

2.7.6.3.2.5.4 臨床検査値

臨床的に意義があると判断され、有害事象として報告された臨床検査値の異常変動は認められなかった（IgPro10_3004 CSR Listing 14.3.4.1 及び 14.3.4.2）。

2.7.6.3.2.5.5 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

一貫性のある、又は臨床的に意義のあるバイタルサインの変動は認められなかった（IgPro10_3004 CSR Listing 16.2.8.2）。本試験中に妊娠した被験者はいなかった（IgPro10_3004 CSR Listing 16.2.4.4）。ウイルス学的検査結果陽性の被験者は認められなかった（IgPro10_3004 CSR Listing 16.2.8.1.3）。

2.7.6.3.2.6 安全性の結論

日本人 PID 患者における本剤の静脈内投与の忍容性は全般に良好であった。

- 総投与期間の平均値（範囲）は 14.86（4.1～16.3）週間であった。本剤は安全かつ忍容性も良好であった。
- 本試験中、有害事象は 8 例（72.7%）に認められた。
- 1 例が本剤投与を中止した。当該被験者は本試験への参加を中止し、本剤と因果関係のない有害事象（乾癬）の治療のため併用禁止薬である免疫抑制剤の投与を受けた。
- 本試験中、重篤な有害事象又は死亡は認められなかった。
- 本剤と因果関係のある有害事象（注入部位不快感）1 件が 1 例（9.1%）に認められ、時間的に関連のある有害事象が 3 例（27.3%）に認められた。
- 最も高頻度に認められた有害事象（全て本剤との因果関係なし）は上咽頭炎（3 例［27.3%］）であった。
- 有害事象の大部分は軽度であった。重度の有害事象は認められなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換

- 成人及び小児 PID 被験者において本剤の使用に関連する新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.3.3　結論

本試験中、血清中 IgG トラフ値は安定していた。本試験で認められた血清中 IgG トラフ値の平均値（8～10 g/L）は 002 試験（8～10 g/L）及び 006 試験（8～11 g/L）の平均値と類似していた。

本試験における C_{max} の絶対値の平均値は 14～16 g/L の範囲内であり、外国人を対象とした本剤の試験における C_{max}（25～28 g/L）よりも低かった。しかし、本剤用量の平均値は海外試験の 440～620 mg/kg に対して本試験では約 280 mg/kg であった。2 つの投与スケジュール（3 週又は 4 週間隔投与）における薬物動態パラメーターの平均値にわずかな差が認められたが、これは被験者数が少数であることによるものであり、個々の値の範囲について特筆すべき差は認められなかった。

本試験では重度の有害事象、重篤な有害事象又は死亡は認められなかった。安全性に関する新たな所見は認められなかった。

日本人 PID 患者における免疫グロブリン補充療法としての、本剤約 280 mg/kg（投与間隔当たりの平均値）の静脈内投与は安全であり、12 mg/kg/分（7.2 mL/kg/時）までの投与速度で忍容性も良好であり、日本人被験者における本剤の主な薬物動態パラメーターは本剤の海外試験で認められた薬物動態パラメーターと類似していた。

付録 2.7.6-1 002 試験で認められた重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、5[redacted]歳、診断名：CVID）：

20[redacted]年 1 月 6 日、被験者は本試験に参加し、4 週間隔で本剤の投与を受けた。報告された既往歴に高血圧、喘息、凝固亢進状態、糖尿病、再発副鼻腔炎、胃食道逆流性疾患、骨粗鬆症、変形性関節症、貧血、線維筋痛、結合組織病、再発肺炎、再発耳炎、胃炎等があった。同年 1 月 24 日、本剤の初回投与（用量 450 mg/kg）を受け、4 週後の 2 月 22 日に本剤の 2 回目の投与（用量 450 mg/kg）を受けた。

3 月 11 日、被験者は重度の腹痛及び憩室炎の疑いで入院した。腹部及び骨盤部 CT により憩室炎のエビデンスのない憩室症が認められた。胸部 X 線所見では、無気肺又は肺浸潤のエビデンスもなく肉眼的正常であったため、肺炎の初期診断は確定できなかった。

被験者は経口セフロキシム及びメトロニダゾールの投与を受け、3 月 18 日までに完全に回復し、退院した。退院時の診断名は、著明な肺炎の臨床的エビデンスはないものの、肺炎の改善であった。有害事象のデータベースには肺炎として記録された。当該事象と本剤との因果関係は否定された。翌年 1 月 3 日、被験者は本試験を予定どおり完了した。

白血球増加症はなく正常体温で、血液培養の結果細菌感染症の疑いはなく、胸部 X 線所見では無気肺も肺浸潤もみられず肉眼的正常で、臨床経過も良好であることから、治験実施計画書の基準に基づき、急性重篤細菌感染症は除外された。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、4[redacted]歳、診断名：CVID）：

20[redacted]年 1 月 6 日、被験者は本試験に参加し、4 週間隔で本剤の投与を受けた。報告された既往歴に気管支拡張症、慢性副鼻腔炎、喘息、肺臓炎、慢性閉塞性肺疾患、断続的な下痢、関節痛及び右中葉無気肺等があった。同年 2 月 23 日、本剤の初回投与（用量 479 mg/kg）を受けた。4 週間隔で投与後、11 月 30 日に本剤の 11 回目の投与（用量 467 mg/kg）を受けた。

同年 12 月 28 日、被験者は発熱、息切れ、胸痛、湿性咳嗽及び血痰を伴う緑がかった痰の増加で入院した。被験者の娘は 1 週間前に風邪をひいていた。身体検査では、両肺の聴診で断続性ラ音を認めたが、酸素供給は良好であった。同日、胸部 X 線によって新たに右肺上葉気腔疾患の徴候がみられ、本所見から既往歴の肺炎の可能性が高いと判断された。心電図では洞性頻脈が示されたが、その他の所見は正常であった。喀痰グラム染色では、中等度のグラム陽性球菌と多数の白血球がみられたが、グラム陰性桿菌は同定されなかった。入院中の臨床検査では、白血球数の減少（5,700 cells/μL から 1,900 cells/μL）及び好中球の減少（78%から 31%）が認められた。これに対して、リンパ球（9%から 47%）及び単球（13%から 22%）の割合は増加した。2 日後の血液培養結果は陰性で菌は認められなかった。当該事象の治療として、まずモキシフロキサシンが静脈内投与され、続いてセフタジジム及びバンコマイシンが投与された。全ての培養結果が陰性となったため、翌日にはセフタジジム及びバンコマイシンを中止した。

12 月 30 日、被験者は経口モキシフロキサシンの投与を受けて退院した。退院時の診断名は、市中肺炎であった。治験責任医師は当初、本事象を気管支炎の発作として報告したが、追跡調査で肺炎に修正した。治験責任医師により、本事象と本剤との因果関係は否定され、基礎疾患の CVID に起因すると判断された。翌年 1 月 27 日、被験者は規定どおり試験を完了した。

白血球減少症及び発熱の臨床経過並びに喀痰及び胸部 X 線所見から、気管支炎は除外され、治験実施計画書に規定された基準に基づき、急性重篤細菌感染症の可能性ありと判断された。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、4[redacted] 歳、診断名：CVID）：2.7.6.1.2.5.2.1 を参照のこと。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、3[redacted] 歳、診断名：CVID）：

20[redacted] 年 1 月 12 日、被験者は本試験に参加し、4 週間隔で本剤の投与を受けた。報告された既往歴に右側の肺炎、疲労、上気道炎、筋肉痛及び再発ウイルス感染等があった。同年 1 月 19 日、本剤の初回投与（用量 448 mg/kg）を受けた。4 週間隔で投与後、5 月 11 日に本剤の 5 回目の投与（用量 448 mg/kg）を受けた。

5 月 18 日、被験者は、発熱、咽頭痛、下肢のわずかな発疹、関節痛及び白血球増加（15,000 cells/μL）により地元の緊急救命室を受診した。翌日、持続する発熱及び悪寒のために入院し、抗生物質の投与を開始した。当該事象に対し、まずモキシフロキサシンを投与し、続いてアセトアミノフェン、脱水症に対し生理食塩水が投与された。気道に関する身体検査では呼吸努力及び酸素供給は正常で、聴診及び打診も正常であった。同日、胸部 X 線では急性肺炎のエビデンスは認められなかった。白血球数は正常範囲内となり、赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットはわずかに減少した。コアグラーゼ陰性ブドウ球菌を除き、血液培養結果は陰性であった。発熱はモキシフロキサシン投与中に消失したため、培養結果の陽性はコンタミネーションの可能性があると結論付けた。翌日、被験者は退院した。

治験責任医師はマイコプラズマ感染を疑い、本事象と本剤との因果関係は否定され、基礎疾患の CVID に起因すると判断された。翌年 1 月 3 日、本被験者は規定どおり試験を完了した。

臨床経過、臨床検査及び胸部 X 線の結果から、治験実施計画書に規定された基準に基づき、急性重篤細菌感染症は除外された。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、4[redacted] 歳、診断名：CVID）：

20[redacted] 年 1 月 12 日、被験者は本試験に参加し、4 週間隔で本剤の投与を受けた。報告された既往歴に胃食道逆流、慢性副鼻腔炎、鼻炎、喉頭炎、慢性頭痛、末梢神経障害、気管支拡張症、喘息、気管支炎、咽頭炎、線維筋痛、胆嚢摘出及び再発心窩部痛等があった。同年 1 月 18 日、本剤の初回投与（用量 493 mg/kg）を受けた。4 週間隔で投与後、9 月 27 日に本剤の 10 回目の投与（用量 500 mg/kg）を受けた。

同年 8 月 23 日から再発心窩部痛が次第に悪化し、8 月 30 日及び 9 月 7 日に膵酵素、アミラーゼ及びリパーゼの上昇が 2 回認められた。肝機能検査、CT 及び磁気共鳴胆道膵管造影（MRCP）は正常であった。9 月 28 日に被験者は内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ERCP）を実施するために入院した。ERCP では、オッディ括約筋の括約筋基礎圧の上昇がみられた。括約筋切開を実施し、膵臓ステントを留置した。ERCP は、右後腹膜の脂肪壊死及び膿瘍を伴う膨大部領域穿孔により複雑化した。被験者は呼吸困難となり、挿管された。9 月 30 日に超音波ガイドでの胸腔穿刺を実施し、500 mL の黄褐色の体液を認めた。胸部 CT スキャンでは、圧迫性無気肺を伴う右側胸水が示された。被験者は回復し、抜管され、状態は良好であった。しかし、10 月 3 日に肺水腫が発現し、経胸壁心エコーを実施した。被験者は集中治療室で安定した状態を保っていた。

被験者は呼吸不全を発現し、再挿管された。10 月 5 日に肝下の体液貯留に経皮的腹部膿瘍ドレーンを留置したが、臓器不全及び持続性発熱は消失しなかった。症状の改善が認められないため、10 月 7 日に手術を施行し、右結腸及び盲腸の虚血が認められた。終末型回腸造瘻術及びハルトマン手術による右半結腸切除術を実施した。また、術中、切除及び排出された後腹膜に濁った体液及び脂肪壊死を認めた。経腸栄養法による腸へのアクセスのために経胃瘻空腸チューブを留置した。

術後早期には回復したが、以降の回復はみられなかった。被験者は持続性発熱を発現し、白血球数が 20,000～30,000 cells/μL となり、洞性頻脈が認められた。腹部及び骨盤 CT スキャンでは、腹腔内及び後腹膜に複数の体液貯留並びに右腎周囲腔に脂肪壊死のエビデンスが認められた。10 月 14 日に当該所見により、後腹膜膿瘍ドレナージ及び腎周囲脂肪切除手術を行った。術後の状態は良好で、白血球数は正常化し、発熱は消失した。

入院中、被験者は広域抗生物質（メロペネム、カスポファンギン、シプロフロキサシン、メトロニダゾール及びリネゾリド）の投与を受けた。複数の血液培養を実施したが、特定の分離株はみられなかった。

入院初期の初発の呼吸不全により胸部 CT を実施したところ、左下肺葉の肺動脈枝内に不規則でわずかな陰影欠損が認められたため、肺塞栓症が疑われた。再度の胸部 CT スキャンでは陰影欠損は示されず、肺塞栓症のエビデンスは認められなかったが、Coumadin が投与された。

被験者は、4 週間隔で本剤投与後、入院中の 10 月 21 日に本剤の 11 回目の投与（用量 547 mg/kg）を受けた。10 月 27 日、被験者は安定した状態で退院した。退院時の診断名は、十二指腸穿孔、後腹膜膿瘍及び肺塞栓症であった。

治験責任医師により、肺炎、肺塞栓症及び心窩部痛と本剤との因果関係は否定された。翌年 1 月 6 日、本被験者は規定どおり試験を完了した。

胸部 CT スキャン及び超音波ガイドでの胸腔穿刺の所見から、両肺の急性感染症のエビデンスが示されたが、被験者が肺水腫及び肺塞栓症と診断されていたため、胸水から急性肺炎と確

定することができなかった。したがって、治験実施計画書に規定された肺炎の基準に基づき、急性重篤細菌感染症には該当しないと判断された。

また、後腹膜膿瘍は、急性重篤細菌感染症の可能性ありと判断された。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、[redacted]歳、疾患名：CVID）：

20[redacted]年 1 月 19 日、被験者は本試験に参加し、4 週間隔で本剤の投与を受けた。報告された既往歴に、慢性副鼻腔炎、気管支炎、肺炎及びリンパ節症等があった。同年 2 月 2 日、本剤の初回投与（用量 345 mg/kg）を受けた。4 週間隔で投与後、12 月 28 日に本剤の 13 回目の投与（用量 323 mg/kg）を受けた。午前 11 時 50 分、投与を開始し、午後 1 時 35 分に終了した。

同日、被験者は投与終了後、発熱、好中球減少症、咳嗽及び鼻漏により入院した。同日の胸部 X 線では、両側肺門部の粗い肺紋理、両肺底にわずかな肺紋理の増強及び肺の中心部及び下葉に軽度の気管支拡張症が認められた。全体の印象は慢性肺疾患及び慢性気管支拡張症に併発した急性肺炎であった。同日及び翌日の臨床検査では、白血球減少（それぞれ 1,300 cells/μL 及び 2,900 cells/μL）及び好中球減少（それぞれ 400 cells/μL 及び 1,000 cells/μL）が示された。被験者はロセフィン静注、セフタジジム静注及び経口アジスロマイシンの投与を受けた。抗生物質の投与により症状は安定し、12 月 29 日に退院した。翌日、被験者の追跡調査来院時には、症状は安定しており、肺炎と診断された。

治験責任医師により、本事象は基礎疾患の CVID に起因すると判断され、本剤との因果関係は否定された。12 月 30 日、本被験者は規定どおり試験を完了した。

白血球減少症及び発熱の臨床経過並びに胸部 X 線所見から、治験実施計画書に規定された基準に基づき、急性重篤細菌感染症の可能性ありと判断された。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、3[redacted]歳、診断名：CVID）：

20[redacted]年 1 月 28 日、被験者は本試験に参加し、4 週間隔で本剤の投与を受けた。報告された既往歴は 1 型糖尿病（19[redacted]年以降）、高血圧、脂質異常症、慢性副鼻腔炎、再発性肺炎、腎不全、線維筋痛、胃食道逆流性疾患、貧血及び左母趾の切断術（19[redacted]年）等であった。20[redacted]年 1 月以降（試験開始前）に敗血症、末梢血管障害、右第 2 趾の壊疽及び骨髄炎が報告された。試験開始前直近には発熱及び悪寒により入院しており、右第 2 趾の乾性壊疽の処置を行った。その時点で、右第 2 趾を自然脱落させる決定をした。

被験者は本剤の初回投与（用量 465 mg/kg）を 2 月 10 日に受け、4 週後の 3 月 10 日に本剤の 2 回目の投与（用量 476 mg/kg）を受けた。

4 月 5 日、被験者は 3 ヵ月前の乾性壊疽部位周辺の右足の腫脹、発赤及び圧痛により受診した。右足の母趾球に新しい潰瘍部位も認められた（4 月 2 日以降）。4 月 6 日、被験者は入院し、ピペラシリン、タゾバクタム及びバンコマイシンの投与を受けた。足の X 線により、骨髄炎の

症状と一致する軟組織腫脹を覆う右第 2 趾の基節骨及び中足骨のびらんが認められた。4 月 5 日、好気性菌及び嫌気性菌の血液培養結果では菌は認められなかった。

本被験者の 2 回目の有害事象が報告された。

4 週間隔で投与後、本剤の 3 回目の投与（用量 476 mg/kg）を 4 月 7 日に受けた。4 月 19 日に被験者は急性腎不全により入院し、急性腎不全はゾシン（ピペラシリン及びタゾバクタム）による急性間質性腎炎、バンコマイシンの腎毒性による急性腎不全及び貧血の続発症の可能性が高いと考えられた。クレアチニンは、入院時には 4.2 mg/dL で、退院時には 1.9 mg/dL に低下した。バンコマイシン濃度は、入院時に 82 mg/L で、1.5 週間後に 6 mg/L 未満になった。ヘモグロビンは入院時に 6.4 g/dL で、濃厚赤血球 2 単位を輸血した。4 月 20 日の腎臓超音波検査では著明な結果はみられなかった。

4 月 24 日、進行性骨髄炎及び壊疽により、被験者は壊疽した右母趾の完全な足根骨切断術を受け、バンコマイシン及びイミペネムの投与を開始した。

5 月 3 日、症状が改善したため退院し、5 月 12 日、急性腎不全は回復した。

治験責任医師は、急性腎不全及び尿検査の時間的経過について、IVIG に関連する腎不全と一致せず、被験者は完全に回復すると予想した。また、クレアチニン値及び BUN 値が正常である限り、IVIG 投与スケジュールから逸脱する必要はないと述べた。治験責任医師により、本事象と本剤との因果関係は否定され、基礎疾患の糖尿病、末梢血管障害及び骨髄炎に起因すると判断された。

本被験者の 3 回目の有害事象が報告された。

4 週間隔で投与後、6 月 3 日、本剤の 5 回目の投与を受けた。5 月 31 日、被験者が再度来院した際に創傷離開が認められていた。6 月 3 日、右下腿切断術のために入院した。骨髄炎に続発する足根骨切断術が失敗したため、転換後の同日に切断術が施行された。術後 1 日目、被験者に発熱はなく、バイタルサインは安定していた。術後 2 日目、下痢が発現し、最終的にクロストリジウム・ディフィシレと診断され、メトロニダゾールの投与を受けた。入院初期は、右足の壊疽のためバンコマイシン及びイミペネムが投与された。下腿切断術の数日後、術後投与の必要がないため、これらの薬剤は中止された。抗生物質の最終投与日に体温が急上昇したため、血液培養を実施し、バンコマイシンの投与を再開した。被験者は解熱し、症状もみられなかった。血液培養結果では、バンコマイシン耐性腸球菌及び酵母様真菌は陽性で、2 回目の植込み型カテーテルの培養結果でも真菌が陽性であった。被験者はリネゾリド及びカスポファンギンの投与を受けた。6 月 10 日、植込み型ポートカテーテルを抜去し、一時的なアクセス用ラインを留置した。

被験者は 6 月 10 日まで入院し、日常生活動作支援介護付集合住宅に移り、6 月 30 日に退所した。6 月 21 日の整形外科の追跡調査によると、被験者は良好な状態で、切断した足の基部は下腿切断術後、十分に回復していると考えられ、経口及び静注で抗生物質の投与、末梢挿入中

心静脈カテーテルからメトロニダゾール及びリネゾリドの投与を受けているとのことだった。7月 26 日の追跡調査によると、被験者は良好な状態で、義足の取付け段階であるとのことだった。

治験責任医師により、本事象と本剤との因果関係は否定され、CVID 又は IVIG 療法にも起因しないと判断された。翌年 2 月 3 日、本被験者は規定どおり試験を完了した。

右足の X 線所見及び進行の経過から、治験実施計画書に規定された基準に基づき、骨髄炎は急性重篤細菌感染症と判断された。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、1[redacted]歳、診断名：CVID）：

20[redacted] 年 1 月 20 日、被験者は本試験に参加し、4 週間隔で本剤の投与を受けた。報告された既往歴に喘息、気管支拡張症、関節障害、再生不良性貧血、顕著な脾臓血球貯留を伴う長期間の汎血球減少症、慢性活動性肝炎（自己免疫）、肝硬変及び脾腫等があった。同年 3 月 1 日、被験者は本剤の初回投与（用量 667 mg/kg）を受けた。4 週間隔で投与後、4 月 26 日、本剤の 3 回目の投与（用量 667 mg/kg）を受けた。

5 月 9 日、被験者は発熱及び腹痛により入院した。初回報告時には、追加の医療情報を依頼中であった。初回評価で、治験責任医師は、これらの事象は本剤と関連があるかもしれないと判断した。

追跡調査の報告によると、救急部門でみられた基本的な症状は、2 日間の頻回の非血性下痢便を伴う下腹部疝痛及び発熱であった。腹部の造影 CT スキャンにより、明らかな脾腫及び上行及び下行結腸の腸壁浮腫が認められた。基礎疾患の免疫不全症及び消化管の合併症のリスクを考慮して、被験者は追加の評価及び根治的治療のために入院した。

セフタジジム及びバンコマイシンの静脈内投与を開始した。非血性下痢便が持続した。大腸内視鏡検査では、局所的な粘膜の紅斑及び下行結腸及び S 状結腸の表在性びらんが認められた。回腸終端部から下行結腸までの複数回の生検により、急性及び慢性のびまん性炎症がみられた。組織学的所見では、潰瘍性大腸炎又はクローン病は確定できなかった。最終的に便からサルモネラ菌種が検出された。72 時間時点の血液及び尿の培養結果は陰性のままであった。この時点で抗生物質を中止した。5 月 12 日、被験者は退院し、診断名は症状軽快後のサルモネラ菌による急性腸炎であった。

治験責任医師により、本事象と本剤との因果関係は関連なしに修正された。

本被験者の 2 回目の有害事象が報告された。

翌年 2 月 10 日（前回の投与から 9 日後）、被験者は本剤（36 g）の最終投与を受けた。2 月 13 日、脾腫及び脾機能亢進による待機的腹腔鏡下脾臓摘出術に対して、入院前に追加投与を受けた。術後の経過は順調で、2 月 16 日に退院した。被験者は、101°F（38.3°C）以上の発熱が認められた場合に、検査のために来院するよう指導された。2 月 17 日、被験者の体調は良好だったが、101.4°F（38.5°C）の発熱が認められ、2 月 17 日から 2 月 19 日まで再入院した。24 時間時点の血液培養結果は陰性であった。血液培養のモニタリング中はゾシンの静脈内投与を受

けた。2 月 17 日、胸部 X 線からは肺炎又は胸水のエビデンスはみられなかった。入院中の被験者の状態は良好で、抗生物質は投与せず、2 月 19 日に退院した。2 月 22 日、インフルエンザと診断され、タミフルの投与を受けた。アセトアミノフェン及びイブプロフェンを交互に投与した。治験責任医師により、本事象は本剤との因果関係は否定されたが、基礎疾患（脾機能亢進）と関連があると判断された。

2 月 10 日、被験者は本試験を予定どおり完了した。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、1[redacted]歳、診断名：XLA）：

20[redacted] 年 2 月 9 日、被験者は本試験に参加し、4 週間隔で本剤の投与を受けた。報告された既往歴は反応性気道疾患、反復性上気道感染、反復性咳嗽、髄膜脳炎後の状態、反復性副鼻腔炎及び反復性中耳炎であった。同年 3 月 9 日、本剤の初回投与（用量 413 mg/kg）を受け、4 週間隔で投与後、10 月 3 日に本剤の 8 回目の投与（用量 403 mg/kg）を受けた。

次回の投与予定は 11 月 9 日であった。被験者は急性疾患を伴い来院し、2 週間前から頭痛、筋肉痛及び咳嗽が続いていると述べた。咳嗽は特に夜間に悪化し、暗緑色の痰を伴い、初期には血痰がみられたが、その後はみられなくなった。直近の数日間は熱感があったが、発熱はみられなかった。本来院時には、37.7°C の発熱があり、心拍数は 103 回／分、呼吸数は 20 回／分、血圧は 129/55 mmHg であった。身体検査では、軽度の副鼻腔圧痛及び湿性咳を伴う聴診での両肺の断続性ラ音が認められた。胸部 X 線では、右中葉にわずかな浸潤がみられた。痰から A 型インフルエンザウイルスが検出された。被験者は、経口アジスロマイシンの投与を 6 日間受けた。11 月 9 日、これらの所見にかかわらず、被験者は本剤の投与（用量 411 mg/kg）を受けた。

治験責任医師は、当該事象について肺障害を伴うインフルエンザ様症状に続発する経過と考え、肺炎（中等度）は 11 月 7 日に発現し、11 月 15 日に消失したと判断した。治験責任医師により、本事象と本剤との因果関係は否定された。

翌年 3 月 6 日、本被験者は規定どおり試験を完了した。

発熱及び湿性咳嗽の臨床経過並びに胸部 X 線所見から、治験実施計画書に規定された基準に基づき、急性重篤細菌感染症の可能性ありと考えられた。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、[redacted]歳、診断名：XLA）：

20[redacted] 年 2 月 21 日、被験者は本試験に参加し、4 週間隔で本剤の投与を受けた。報告された既往歴は再発中耳炎及び再発副鼻腔炎（19[redacted] 年以降）であった。同年 3 月 22 日、本剤の初回投与（用量 429 mg/kg）を受けた。4 週間隔で投与後、6 月 22 日、本剤の 4 回目の投与（用量 408 mg/kg）を受けた。

7 月 10 日、被験者は痛みを伴う体液が充満した左膝関節腫脹を発現した。触ると温かく、触診で圧痛があり、屈曲によって疼痛を伴う可動域の低下が認められた。細菌及びウイルス培養、

顕微鏡用培養及び分画を含む血球数の検査のために滑液を吸引した。整形外科医の最初の印象では、症状は化膿性関節炎を疑うほど重度とは考えられず、外傷性滑膜炎が疑われた。

7 月 20 日、被験者は基礎疾患の XLA の抗生物質治療（静脈内投与）のため入院した。身体検査では、関節内に多少の体液を伴う左膝関節腫脹がみられ、触ると右膝関節よりも温かかった。臨床検査値では特筆すべき結果はみられなかった。ウイルス、血液及び滑液の培養結果はいずれも陰性で、グラム染色による所見は認められなかった。被験者に発熱はなく、感染症の徴候を示さなかった。被験者は入院中に、レボフロキサシンの 48 時間静脈内投与及び必要に応じて疼痛時に 6 時間間隔でイブプロフェンの経口投与を受けた。被験者は 7 月 22 日まで 3 日間入院し、8 月 18 日に完全に回復した。

初回報告時点で治験責任医師は、本事象は本剤と関連があるかもしれないと判断した。その時点で、臨床検査結果は得られていなかった。追跡調査における最終診断名は外傷性滑膜炎であった。追跡調査に基づく因果関係の判定は、本剤と関連なしに修正された。

翌年 3 月 16 日、被験者は本剤の最終投与（用量 472 mg/kg）を受け、3 月 28 日に本試験を完了した。

3 月 26 日、体液が充満した左膝関節腫脹を再発し、3 月 28 日に滑液の吸引、体液の培養及び抗生物質の静脈内投与のため再入院した。クリンダマイシン及びセファゾリンの静脈内投与を開始し、MRI 検査及び骨スキャンを実施した。その後、アジスロマイシンの 5 日間投与を追加した。MRI 検査、骨スキャン及び骨血流の所見は、関節化膿及び中等度の滲出液で、骨スキャンでは脛骨近位端の骨髄炎も示された。滑液の培養結果は陰性で、7 日目の血液の好気性菌培養結果では菌はみられなかった。

リウマチ専門医は、本事象を初期の骨への浸潤を伴う化膿性関節炎の可能性があるとして、化膿性関節炎及び骨髄炎の治療を推奨した。

4 月 5 日までに、腫脹及び痛みは軽減し、被験者はクリンダマイシンの経口投与を受け、退院した。5 月 10 日、追跡調査のための来院時に、わずかな左膝関節腫脹が認められたが、痛みはなかった。クリンダマイシンの経口投与を更に 2 週間継続した。治験責任医師により、本事象は基礎疾患の XLA の所見と一致するとし、本剤との因果関係を否定した。

治験責任医師は、MRI 検査及び骨スキャンの所見から、治験実施計画書に規定された基準に基づき、化膿性関節炎の可能性ありとした。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、1[redacted] 歳、診断名：CVID）：

20[redacted] 年 1 月 4 日、被験者は本試験に参加し、4 週間隔で本剤の投与を受けた。報告された既往歴は果糖及びソルビトール吸収不良、出血性胃炎、関節痛、逆流性食道炎及び胃腸出血等があった。同年 2 月 1 日の午前 9 時 20 分、本剤の初回投与（用量 233 mg/kg）を受けた。治験実施計画書に基づき、投与速度 30 mg/kg/時で開始し、午前 9 時 50 分に 60 mg/kg/時に、午前 10 時 20 分に 240 mg/kg/時間に投与速度を調節した。投与速度を 240 mg/kg/時に上げた約 40 分後、

被験者は極度の寒気及び疲労を感じ、顔色が非常に悪くなった。血圧は安定しており、重度の体温変化がみられなかったため、治験実施計画書に従い投与を終了した。投与終了時点に生食フラッシュを行った。投与約 30 分後、被験者の状態は安定していたが、依然としてかなりの疲労感及び倦怠感があった。

2 月 6 日に上気道のウイルス感染が発現し、2 月 11 日まで持続した。

3 月 1 日、被験者は試験来院し、本剤の 2 回目の投与（用量 235 mg/kg）を受けた。被験者の状態は良好で、感染症の徴候はみられず、午前 9 時 00 分に投与速度 30 mg/kg/時間で開始し、前回同様、治験実施計画書に基づき投与速度を上げた。投与速度を 240 mg/kg/時に上げた 35 分後、被験者は極度の寒気及び疲労を感じ、顔色が非常に悪くなった。被験者は震えを抑えきれず、突然の悪寒、重度の疲労及び浮動性めまいを発現した。投与速度を 60 mg/kg/時に下げたが、被験者の状態は安定せず、わずかに悪化し、体温の上昇（36.1°C から 37.7°C）がみられた。午前 10 時 55 分、本剤の点滴を中止し、高速で生食フラッシュを行い、続いて電解質／グルコース溶液を点滴静注した。被験者はモニタリングのために入院したが、更なる反応はみられず、バイタルサイン及び体温は安定した。3 月 2 日、浮動性めまい及び疲労は持続したが状態は安定し、退院した。被験者は同年 4 月には完全に回復した。

治験責任医師は、本事象を 1 日入院したことから重篤と判定し、本剤と関連ありと判断した。被験者が本試験への参加を中止したことから、本剤の最終投与は同年 3 月 1 日となった。

付録 2.7.6-2 006 試験で認められた重篤な有害事象の叙述

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、5[redacted]歳、診断名：CVID）：

20[redacted]年 1 月 24 日、被験者は本試験に参加し、4 週間隔で本剤の投与を受けた。報告された既往歴に胃炎、胆嚢切除、胃食道逆流性疾患及び食道炎があった。同年 3 月 9 日、被験者は下痢（クロストリジウム・ディフィシレ）を発現して入院した。メトロニダゾールの静脈内投与及びバンコマイシンの経口投与を受け、3 月 21 日までに完全に回復した。治験責任医師により、本事象は中等度と判断され、本剤との因果関係は否定された。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、4[redacted]歳、診断名：CVID）：

被験者は 4 週間隔で本剤の静脈内投与を受け、本試験中に 5 件の重篤な有害事象が認められた。治験責任医師により、全ての事象について本剤との因果関係は否定された。個々の事象は以下のとおりである。

事象 1. 被験者は回腸瘻閉鎖のため、20[redacted]年 2 月 10 日（本剤初回投与の 24 日後）から 2 月 15 日まで入院した（前年 10 月以降は回腸瘻造設後の状態）。2 月 15 日、被験者は後遺症を伴い回復し、退院した。治験責任医師により、本事象は重度と判断され、本剤との因果関係は否定された。

事象 2. 同年 2 月 19 日、本剤の 2 回目の投与の 5 日後、1 週間前に実施された回腸瘻閉鎖の後胃腸出血が発現し、同日から 2 月 21 日まで入院した。2 月 21 日の退院時には被験者は完全に回復した。治験責任医師により、本事象は重度と判断され、本剤との因果関係は否定された。

事象 3. 被験者は過去に ERCP を受けており、手技の偶発症として穿孔が発現した。被験者には、回腸瘻造設が必要となった。この回腸瘻は後に閉鎖された。本剤 9 回目の投与後の同年 8 月 27 日、腹痛がみられため緊急救命室を訪れた。被験者によると、腹痛は過去数週間に頻繁に認められ、前日以来食欲はほとんどなく、嘔吐はないものの悪心があるとのことであった。便秘はみられなかった。腹部及び骨盤 CT の所見から、小腸閉塞が疑われた。モルヒネ及びその誘導体で処置を行った。翌日、被験者は回復した。治験責任医師により本事象は中等度と判断され、本剤との因果関係は否定され、膵管ステント留置によるものと判断された。

事象 4. 同年 10 月 5 日（本剤 11 回目の投与後）、被験者は悪心、嘔吐、右上腹部痛及び右側腹部痛を伴う部分的な小腸閉塞を発現し、同日、入院した。10 月 7 日、被験者は後遺症を伴い回復し退院した。治験責任医師により本事象は重度と判断され、本剤との因果関係は否定された。被験者には消化管系疾患に係る複数回の手術歴があり、当該の小腸閉塞も消化管系の疾患の合併症であった。

事象 5. 被験者は部分的な小腸閉塞を発現（この時点で本剤 12 回目の投与を完了）し、同年 10 月 11 日、腸管癒着の試験開腹のため再入院した。10 月 16 日、被験者は後遺症を伴い回復し、退院した。治験責任医師により本事象は重度と判断され、本剤との因果関係は否定された。

前述の重篤な有害事象 5 件に関連する合併症を以下に示す：

胃食道：逆流性疾患、慢性副鼻腔炎、喉頭炎及び膵炎。報告された既往歴は、肺塞栓症（20[redacted]年 9 月）（warfarin sodium により治療中）、扁桃摘出（19[redacted]年）、帝王切開（2 回、19[redacted]年及び 19[redacted]年）、胆嚢切除（20[redacted]年）、右半結腸切除を伴う後腹膜デブリドマン及び胃瘻管留置を伴う終末型回腸瘻造設（20[redacted]年 10 月 7 日）、後腹膜膿瘍ドレナージによる腎周囲脂肪デブリドマン（20[redacted]年 10 月 14 日）、回腸瘻閉鎖（20[redacted]年 2 月 10 日）、複数回の小腸閉塞（部分的）、開腹（20[redacted]年 10 月）及び膵管ステント留置であった。

被験者番号[redacted]（[redacted]性、1[redacted]歳、診断名：CVID）：

20[redacted]年 1 月 25 日、被験者は本試験に参加し、4 週間隔で本剤の投与を受けた。報告された既往歴に慢性副鼻腔炎、特発性血小板減少性紫斑病、血小板減少、リンパ節生検、扁桃摘出、アデノイド切除及び複数回の副鼻腔外科手術があった。本剤（15 g）の最終投与（20 回目）は翌年 6 月 20 日午前 11 時 45 分であった。最終投与の 2 日後、被験者は腹部腫脹、下痢、腹痛、発熱及び寝汗を発現した。これらの事象のうち 2 件は重篤な有害事象であった。重篤な事象を下記にまとめる。

事象 1. 同年 6 月 22 日午前 7 時 11 分、腹部腫脹、下痢、腹痛及び発熱（100°F～101°F［37.8°C～38.3°C］）及び寝汗（直近の 2 週間）が発現した。被験者は一晩入院した。CT 所見では脾腫及びリンパ節症、X 線所見では右下肺胞性浸潤がそれぞれ認められた。6 月 23 日、臨床検査（寄生虫同定及び鉄分）を行った。レボフロキサシン 250 mg（1 日 1 回経口投与）が処方された。同日、継続中の副鼻腔炎の治療及び肺炎予防のため、レボフロキサシン 250 mg（1 日 1 回経口投与）が処方され、被験者は退院した。治験責任医師により、本事象は重度と判断され、本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象報告書の提出時点で、被験者は未回復と判断された。

事象 2. 同年 6 月 25 日、被験者は引き続き診断を受けるため入院した。6 月 27 日、白血球及び血小板検査で極めて低い値が認められた。同日、被験者は脾腫、ジアルジア性大腸炎、慢性副鼻腔炎、鉄欠乏性貧血、リンパ節症及びリンパ増殖性疾患と診断され、nitazoxanide 500 mg（3 日間、12 時間ごとに経口投与）が処方されて退院した。その後の治療計画は、感染症回復後の脾摘及びリンパ節生検であった。重篤な有害事象報告書の提出時点で、被験者は未回復であった。治験責任医師により、本事象は重度と判断され、本剤との因果関係は否定された。7 月 6 日、被験者は脾摘及びリンパ節生検のため再入院した。有害事象の処置として抗生物質が投与された。同日及び 7 月 18 日、血清中 IgG 濃度が低いため、本剤の静脈内投与を受けた。7 月 14 日、被験者は軽快し、血小板の値も正常になり、退院した。脾臓及びリンパ節生検の検体から、リンパ腫を伴わないリンパ増殖性疾患が認められた。治験責任医師により、当該事象は CVID の合併症であるジアルジア症、脾腫、リンパ増殖性疾患及び血小板減少症であり、本剤との因果関係は否定された。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、1[redacted]歳、診断名：CVID）：

20[redacted]年 10 月 17 日、被験者は予定どおり 10 回目の本剤投与を受けた。報告された既往歴に慢性副鼻腔炎、喘息、鼻炎及び鼻出血があった。持続性右中葉無気肺の進行を観察するため、CT スキャンを行った結果、肺葉全体及び左下葉節に小さな硬化部分が認められた。被験者は、気管支鏡検査のため入院し、抗生物質治療（12 時間ごとにセフトリアキソン 2 g を静脈内投与）のため入院を継続した。肺胞洗浄検査による洗浄液の培養結果は、ヘモフィルスインフルエンザ菌（H インフルエンザ）陽性であった。本事象は急性重篤細菌感染症（肺炎）と判定された。入院治療期間中に特筆すべき点はなく、急性事象は認められず、治療の忍容性も良好であった。被験者の肺音は次第に改善され、10 月 27 日、自宅療養を継続するよう指示され、抗生物質（3 週間、静脈内投与）が処方され退院した。治験責任医師により、本事象は中等度と判断され、本剤との因果関係は否定された。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、3[redacted]歳、診断名：CVID）：

20[redacted]年 3 月 1 日、被験者は本試験に参加し、4 週間隔で本剤の投与を受けた。報告された既往歴に副鼻腔炎、気管支炎及び肺炎があった。被験者は本剤（42 g）の静脈内投与を受け、当該事象発現前の最終投与（12 回目）は同年 12 月 14 日であった。翌年 1 月 1 日午前 3 時、軟便の後に急性悪心及び嘔吐が発現した。同日の午前 10 時頃、被験者は緊急救命室を受診した。生理食塩液（静脈内投与）、プロメタジン及びオンダンセトロンを投与後、頭痛、左目の急性腫脹及び顔面に点状出血性皮疹が発現した。副鼻腔 CT の所見から、前頭洞炎及び篩骨洞炎のエビデンスが認められたが、MRI の所見は正常であった。被験者は副鼻腔炎及び脱水により入院し、セフトリアキソン及びバンコマイシンの投与を受けた。1 月 3 日、被験者は副鼻腔炎増悪に対し、経口抗生物質による治療（21 日間）を完了するよう指示され、退院した。1 月 27 日、被験者は回復した。治験責任医師により、本事象は中等度と判断され、本剤との因果関係は否定された。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、2[redacted]歳、診断名：CVID）：

20[redacted]年 2 月 9 日、被験者は本試験に参加し、本剤（400 mg/kg）の投与を受けた。被験者は、本試験中に 2 件の重篤な有害事象を発現した。当該事象は下記のとおりである。

事象 1.　同年 7 月 1 日、被験者は起床時に腫脹、疼痛及び左膝温感を自覚した。既往歴にこれらの事象はなかった。当該事象発現までに被験者は本剤の投与を 6 回受けていた。被験者は配管工で、前週は長時間膝をついて働いていた。初期の蜂巣炎を伴う膝蓋前滑液包炎が疑われたため、セファゾリン（1 g）の静脈内投与を受け、続いて 8 時間以内に 2 回目の投与を受けた。その後、症状の悪化及び発熱（38.6°C）が認められたことから、被験者は救急治療室を受診した。被験者は入院し、蜂巣炎／左膝蓋前滑液包炎の治療として、引き続き抗生物質（バンコマ

イシン 1000 mg、シプロフロキサシン 400 mg ［いずれも 12 時間ごとに静脈内投与］及びクリンダマイシン 900 mg を 8 時間ごとに静脈内投与）が用いられた。7 月 3 日、シプロフロキサシン 500 mg（7 日間、1 日 2 回経口投与）及び Augmentin®125～875 mg（7 日間、1 日 2 回投与）の使用を終了した。治験責任医師は、当該事象は本剤の有効性及び感染症と関連があるかもしれないと判断したが、感染症は、IVIG での補充療法は適切であっても、基礎疾患である CVID に起因し、感染症に先行した局所外傷に関連する可能性が高いとも報告した。当該事象は中等度と判断され、本剤との因果関係は否定された。

事象 2. 同年 11 月 23 日、本剤の 11 回目の投与後、2 件目の重篤な有害事象が発現した。被験者は仕事が原因と考えられる背部痛を自覚したため、ナプロキセン（220 mg 錠）を 3 錠服用した。およそ 30 分後、口唇腫脹及び口唇のしびれ感を伴う血管浮腫、続いて悪心、次に体幹にそう痒感及び赤色斑が認められた。被験者の既往歴には喘息以外にアレルギー性疾患はなかった。ジフェンヒドラミン（50 mg）を服用したが症状が改善しなかったため、同日午後 10 時 20 分、救急治療科を受診した。ジフェンヒドラミン、メチルプレドニゾロン及びファモチジンの静脈内投与を受けた。上下の口唇とも血管浮腫が認められた。嚥下困難を訴えたが、これはこの 2 日間継続している咽喉痛に続発するものであった。呼吸機能障害は認められなかった。ナプロキセンの持続的な性質を考慮し、被験者はその晩、救急治療科での観察下に置かれた。追加処置は受けず、翌朝午前 9 時に完全に回復し、帰宅した。治験責任医師により、当該事象は中等度と判断され、本剤との因果関係は否定された。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、[redacted]歳、診断名：XLA）：

20[redacted] 年 3 月 14 日、被験者は本試験に参加し、本剤（7.3～8.0 g）の投与を受けた。報告された 3 年間の既往歴に幻覚及び規範を逸脱した行動をはじめとする問題行動があった。被験者の行動は、この 2～3 年間で次第に悪化し、抗精神病薬を服用しても改善が認められなかった。本事象（攻撃的行動）の発現時に被験者は以下の併用薬を服用していた：クロニジン（0.05～0.1 mg、経口投与、就寝時）、クエチアピン（100 mg、1 日 2 回、経口投与）、アトモキセチン（25 mg、経口投与、就寝時）。

翌年 5 月 18 日、006 試験で本剤 3 回目の投与後、被験者に攻撃的行動が認められたため入院し、慢性エンテロウイルス性髄膜炎を診断するため、脳 MRI 及び腰椎穿刺を行った。精密検査では特筆すべき点はなく、5 月 19 日、被験者は退院した。治験責任医師により本事象は軽度と判断され、本剤との因果関係は否定された。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、5[redacted] 歳、診断名：CVID）：

20[redacted] 年 11 月 28 日、被験者は本試験に参加し、4 週間隔で本剤（0.5 g/kg）の投与を受けた。報告された既往歴に肥満及び高脂血症があった。本剤の最終投与（16 回目）の 16 日後の翌々年*2 月 2 日、一過性右側脱力及び錯覚感を伴う一過性脳虚血発作が発現し、本症状は 15～20

＊新薬承認情報提供時に置換

分間継続した。このため、被験者は2月2日から2月5日まで入院した。当時の併用薬は、ramipril、asasantin、アスピリン、ヘパリン、メトプロロール、pantoprazole及びシンバスタチンであった。2月14日、被験者は完全に回復した。治験責任医師により、本事象は重度と判断され、本剤との因果関係は否定された。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、1[redacted]歳、診断名：CVID）：

20[redacted]年3月7日、被験者は本試験に参加し、本剤（52 g）の投与を受けた。報告された既往歴に鼻炎及び中耳炎があった。当該事象発現前の本剤の直近の投与は翌年2月6日であった。3月4日午後9時3分、本剤の13回目の投与後、耳炎が悪化したため、被験者は入院し、複数の抗生物質及び抗真菌薬を服用した。4月2日、真菌性外耳炎（重篤な有害事象）及び同時に発現したインフルエンザ（非重篤）は完全に回復した。治験責任医師により、本事象は中等度と判断され、本剤との因果関係は否定された。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、8[redacted]歳、診断名：CVID）：

20[redacted]年10月25日、被験者は本試験に参加し、本剤（21 g）の投与を受けた。翌年2月20日（この時点で本剤4回目の投与を完了）、極度の脱力感、しびれ感、重度の頭痛及び片側性耳周囲疼痛が発現した。報告された既往歴に当該事象はなかった。側頭動脈炎に対する処置としてprednisone（50 mg、1日1回、経口投与）が処方された。3月2日、右側頭動脈の生検を実施した結果、陰性であった。3月7日、被験者はステロイド剤によると考えられるミオパシーを発現して入院したが、軽快したため、3月10日に退院した。治験責任医師により、本事象は重度と判断され、本剤との因果関係は否定された。

被験者番号 [redacted]（[redacted]性、1[redacted]歳、診断名：XLA［19[redacted]年6月以来］）：

20[redacted]年3月28日、被験者は本試験に参加し、4週間隔で本剤（12.5 g）の投与を受けた。報告された既往歴に滑膜炎及び左膝の細菌性関節炎があった。本事象（膝関節腫脹）発現前の直近の本剤投与は翌年6月28日午前8時50分であった。8月14日に膝関節腫脹（8月7日発現）により入院した。当該事象発現までに被験者は本剤の投与を16回受けていた。同日、精密検査において腫脹が認められる部位から関節液を採取した結果、陰性であった。当該事象は外傷性滲出液と診断された。本剤療法に関し、被験者の母が服薬指示に従わず、本来は4週間隔の投与のところ、実際は10週空いていた。被験者は入院中に本剤の投与を受けた。8月16日、被験者は後遺症を伴わず回復した。クリンダマイシン（経口投与）が処方され、通常の日常生活を再開し、自宅療法を継続するよう指示されて退院した。治験責任医師により、本事象は重度と判断され、本剤との因果関係は否定された。