目次

略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 生物薬剤学試験の概略 4
2.7.1.3 分析法の概略 4
2.7.1.3.1 血清中総 IgG 及びサブクラス（IgG1～IgG4）の測定 4
2.7.1.3.2 臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌、インフルエンザ菌 b 型及び HBV）に対する特異抗体の測定 14
2.7.1.4 個々の試験結果の要約 15
2.7.1.5 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.1.6 参考文献 15
2.7.1.7 付録 15

表

表 2.7.1-1 国内試験で用いた総 IgG 測定法の分析バリデーション：精度、真度及び安定性（TAK-664-3001 試験） 6
表 2.7.1-2 国内試験で用いた IgG サブクラス測定法の分析バリデーション：精度、真度及び安定性（TAK-664-3001 試験） 7
表 2.7.1-3 国内試験で得られたヒト IgA、IgE 又は IgM を添加したヒト血清中における IGSC, 20%の特異性（TAK-664-3001 試験） 8
表 2.7.1-4 海外試験で用いた総 IgG 測定法の分析バリデーション：精度及び真度（170903 及び 170904 試験） 9
表 2.7.1-5 海外試験で用いた総 IgG 測定法の分析バリデーション：安定性（170903 及び 170904 試験） 10
表 2.7.1-6 海外試験で用いた IgG1 測定法の分析バリデーション：精度、真度及び安定性（170903 及び 170904 試験） 11
表 2.7.1-7 海外試験で用いた IgG2 測定法の分析バリデーション：精度、真度及び安定性（170903 及び 170904 試験） 12
表 2.7.1-8 海外試験で用いた IgG3 測定法の分析バリデーション：精度、真度及び安定性（170903 及び 170904 試験） 13
表 2.7.1-9 海外試験で用いた IgG4 測定法の分析バリデーション：精度、真度及び安定性（170903 及び 170904 試験） 14

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
AUC	area under the concentration versus time curve over a 1-dosing interval〔1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積〕
B19V	parvovirus B19〔ヒトパルボウイルス B19〕
C_{max}	maximum concentration〔最高血清（又は、血漿）中濃度〕
CV	coefficient of variation〔変動係数〕
DNA	deoxyribonucleic acid〔デオキシリボ核酸〕
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay〔酵素免疫測定法〕
F	bioavailability〔バイオアベイラビリティ〕
F1	ratio of AUC〔AUC 比：170904 又は 160601 試験で算出した「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で IGSC（本剤又は IGSC, 10%）を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比〕
HAV	hepatitis A virus〔A 型肝炎ウイルス〕
HBs	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〕
HIV	human immunodeficiency virus〔ヒト免疫不全ウイルス〕
Ig	immunoglobulin〔免疫グロブリン〕
IgA	immunoglobulin A〔免疫グロブリン A〕
IgE	immunoglobulin E〔免疫グロブリン E〕
IgG	immunoglobulin G〔免疫グロブリン G〕
IgM	immunoglobulin M〔免疫グロブリン M〕
IGI, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution〔注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液〕
IGIV	Immunoglobulin administered intravenously〔静注用免疫グロブリン〕
IGIV, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered intravenously〔静注用免疫グロブリン（ヒト）10%〕
IGSC, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered subcutaneously〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%〕
IGSC, 16%	IGI, 16% administered SC〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%〕
IGSC, 20%	Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液〕
PID	primary immunodeficiency〔原発性免疫不全症候群〕
PK	pharmacokinetics〔薬物動態〕
QC	quality control〔品質管理〕
RE	relative error〔相対誤差〕
RNA	ribonucleic acid〔リボ核酸〕
S/D	solvent/detergent〔有機溶媒／界面活性剤〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
T_{max}	time to maximum concentration〔最高血清（又は、血漿）中濃度到達時間〕
WNV	West Nile virus〔西ナイルウイルス〕
w/v	weight/volume〔重量／容量〕

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

TAK-664〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（IGSC, 20%）、以下、本剤〕は、Baxalta 社（現、武田薬品工業株式会社）で開発された高度に純化され、Fab 及び Fc 領域を保持する非修飾完全分子型 IgG を 20%含有する無菌の皮下注用免疫グロブリン（Ig）製剤である。本剤は、使用に際して調製する必要がなく、そのまま使用できる（ready-for-use）製剤である。2022 年 5 月時点で、米国、カナダ、オーストラリア、英国及びドイツなど 30 ヵ国以上で承認され、“CUVITRU”の商標で使用されている。

2.7.1.1 背景及び概観

海外では、静注又は皮下注による注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）が承認され、“KIOVIG/GAMMAGARD LIQUID”の商標で使用されている。

本剤は、[redacted] の 0.25 M グリシン緩衝液に対する[redacted]及び IgG の最終濃度を 20% w/v（[redacted]）とした以外は IGI, 10%と同じ工程で製造される。本剤の最終製剤の pH は 4.6～5.1 である。IGI, 10%と同様、本剤は IgG の二量体化を抑えるために安定化剤としてグリシンを含有する。

本剤は大規模なヒト血漿プールから製造され、ウイルスを不活化し、Fab 及び Fc 領域を保持する非修飾完全分子型で、完全な IgG の機能を有し、会合体を含まない高濃度の IgG を含有する溶液である。血液媒介ウイルスによる汚染のリスクを最小限にするため、最初に個々の血漿ごとに B 型肝炎表面抗原（HBs）、C 型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）及びヒト免疫不全ウイルス 2 型（HIV-2）に対する抗体検査を実施している。さらに、検体は小規模なプールごとに A 型肝炎ウイルス（HAV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）、HCV、HIV-1 及びヒトパルボウイルス B19（B19V）の核酸の有無が検査されている。本剤は、改変 Cohn-Oncley 低温エタノール分画工程の後に、[redacted]イオン及び[redacted]イオン交換クロマトグラフィーを実施して製造される。

IGI, 10%と同様、本剤の製造工程では、ウイルス不活化／除去のために有機溶媒／界面活性剤（S/D）処理[1][2]を行い、さらに、ナノろ過処理（35 nm）[3][4]及び最終製剤において高温、低 pH インキュベーション処理[5][6]を行い、ウイルスの低減を行っている。

ウイルス安全性試験では、ウイルスモデル及び標的ウイルスを用いて、製造工程段階ごとに脂質エンベロープ及び非エンベロープの DNA ウイルス及び RNA ウイルスのクリアランスを評価した。これらの試験において、ウイルス不活化／除去のために実施した 3 段階の処理により HIV、西ナイルウイルス（WNV）、HAV 及び B19V 並びに標準的なウイルス検査項目である HBV 及び HCV が効果的かつ強固に除去されていることが示された。

本剤の IgG サブクラス分布はヒト血清における正常範囲内にあり、本剤は特定の細菌性及びウイルス性病原体に対する抗体を含む。また、非臨床試験で得られた血漿中 IgG の消失半減期やクリアランスに関するデータ並びに正常な補体活性化や貪食特性などのデータから、本剤は Fab 及び Fc 領域が介在する完全な IgG 分子の機能を有していることが示された。

数種類の動物を用いて IGI, 10%〔静注用免疫グロブリン（ヒト）10%（IGIV, 10%）及び皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%（IGSC, 10%）〕の安全性を評価するために実施した広範な非臨床試験結果及び本剤の製造工程が IGI, 10%とほとんど同一であることを考慮し

て、本剤を用いた非臨床試験としては、20%の高濃度により生じ得る懸念に関する試験〔薬物動態（PK）及び局所刺激性試験〕のみを実施した。予想されたように、イヌに本剤を皮下投与したとき、IGI, 10%静脈内投与時と比較して、総 IgG の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は遅延し、最高血漿中濃度（C_{max}）は低下した。ウサギ及びユカタンミニブタに本剤を皮下投与したときの忍容性は良好であることが示された。

2.7.1.2 生物薬剤学試験の概略

本剤を用いた生物薬剤学試験は実施していない。原発性免疫不全症候群（PID）と診断された患者を対象にした以下の試験では、血清中 IgG の PK の評価、IgG トラフ濃度及び臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV）に対する特異抗体濃度（抗体価）を測定した。

- TAK-664-3001 試験：国内で実施した第 3 相試験（2.7.6.1 項参照）－試験中に投与された治験薬：本剤、静注用免疫グロブリン（IGIV）
- 170903 試験：欧州で実施した第 2/3 相試験（2.7.6.2 項参照）－試験中に投与された治験薬：本剤、IGIV, 10%、皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%（IGSC, 16%）
- 170904 試験：米国及びカナダで実施した第 2/3 相試験（2.7.6.3 項参照）－試験中に投与された治験薬：本剤、IGIV, 10%
- 160601 試験：米国で実施した第 2/3 相試験（参考資料、2.7.6.4 項参照）－試験中に投与された治験薬：IGIV, 10%、IGSC, 10%

上記のいずれの試験においても IgG アッセイでは総 IgG 及び 4 つのサブクラス（IgG1～IgG4）を測定した。トラフ濃度を含めた PK の評価は総 IgG を用いて実施した。

本剤のバイオアベイラビリティ（F）は、欧州で実施した 170903 試験で「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した 1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）の幾何平均値」に対する「IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比として算出した（2.7.2.2.2.1（1）項参照）。

米国及びカナダで実施した 170904 試験では、「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比（AUC 比：F1）を算出した（2.7.2.2.2.2（1）1）項参照）。F1 は米国で実施した 160601 試験でも算出した（2.7.2.2.2.3（1）項参照）。

国内で実施した TAK-664-3001 試験では本剤を週 1 回皮下投与した際の PK の評価を行ったが、F 又は F1 については海外試験で明らかになっていることから算出しなかった。

2.7.1.3 分析法の概略

2.7.1.3.1 血清中総 IgG 及びサブクラス（IgG1～IgG4）の測定

国内第 3 相試験（TAK-664-3001 試験）並びに海外第 2/3 相試験 2 試験（170903 及び 170904 試験）における血清中総 IgG 及びサブクラス（IgG1～IgG4）の測定にはイムノアッセイ法を用いた。国内試験の血清中総 IgG 及びサブクラスは免疫比朧法を用いて測定し（添付資料 5.3.1.4-1、TAK-664-3001 試験、総 IgG 分析報告書；添付資料 5.3.1.4-2、TAK-

664-3001 試験、IgG1 分析報告書；添付資料 5.3.1.4-3、TAK-664-3001 試験、IgG2 分析報告書；添付資料 5.3.1.4-4、TAK-664-3001 試験、IgG3 分析報告書；添付資料 5.3.1.4-5、TAK-664-3001 試験、IgG4 分析報告書）、海外 2 試験では免疫比濁法を用いて測定した（添付資料 5.3.1.4-6、170903 及び 170904 試験、総 IgG 分析報告書；添付資料 5.3.1.4-7、170903 及び 170904 試験、IgG サブクラス分析報告書）。免疫比朧法では抗原－抗体複合体を含む溶液または懸濁液を作製し、この中を光が通過したときに吸収と散乱によって減衰した透過光をフォトメーターによって検出して試料中の抗原（又は抗体）濃度を測定した。一方、免疫比濁法では抗原－抗体複合体の凝集塊に光を照射し、その吸光度を計測して検体に含まれる抗原量を測定した。

測定法の検討では、総 IgG やサブクラスについてそれぞれ検量線を作成した。これらの検量線は、両測定法とも総 IgG 及びサブクラスに対し検討した濃度で十分な精度及び真度を有することが確認された。総 IgG について、免疫比朧法による検量線での検討した濃度範囲は 1.5 ～20.0 g/L であり（添付資料 5.3.1.4-1、総 IgG 分析報告書、Table 2 及び Table 3）、免疫比濁法による検量線での検討した濃度範囲は 2.2～35 g/L であった（添付資料 5.3.1.4-6、総 IgG 分析報告書、Table 1）。

国内試験で総 IgG 及びサブクラスを測定した免疫比朧法の精度、真度及び安定性等に関するバリデーション結果を総 IgG については表 2.7.1-1 に、サブクラスについては表 2.7.1-2 に示した。真度、精度、凍結／融解を含む安定性の検討から、総 IgG 及びいずれのサブクラスに対しても信頼性のある分析法と判断した。また、免疫グロブリン A（IgA）、免疫グロブリン E（IgE）及び免疫グロブリン M（IgM）との干渉作用は認められず（表 2.7.1-3）、希釈による濃度への影響は小さく、平行性が成立した。

海外 2 試験で総 IgG 及びサブクラスを測定した免疫比濁法の精度、真度及び安定性等に関するバリデーション結果を総 IgG については表 2.7.1-4 及び表 2.7.1-5 に、サブクラスについては表 2.7.1-6～表 2.7.1-9 に示した。真度、精度、凍結／融解を含む安定性の検討から、総 IgG 及びいずれのサブクラスに対しても信頼性のある分析法と判断した。また、IgM との干渉作用は認められず、希釈による濃度への影響は小さく、平行性が成立した（添付資料 5.3.1.4-6、総 IgG 分析報告書、Table 8 及び Table 9 並びに添付資料 5.3.1.4-7、IgG サブクラス分析報告書、Table 6）。

以上の結果から、国内第 3 相試験及び海外 2/3 相試験 2 試験で用いられた 2 つのイムノアッセイ法は妥当と考えられた。

表 2.7.1-1　国内試験で用いた総 IgG 測定法の分析バリデーション：精度、真度及び安定性
（TAK-664-3001 試験）

		総 IgG 濃度（g/L）				
		1.50 (a)	2.50	5.00	12.0	20.0
測定間	平均 (n=30)	1.56	2.52	4.92	11.9	21.1
	SD	0.098	0.111	0.192	0.699	0.959
	CV (%)	6.3	4.4	3.9	5.9	4.5
	RE (%)	4.0	0.8	-1.6	-0.8	5.5
測定内	平均 (n=5)	1.57	2.54	4.84	11.4	19.8
	SD	0.072	0.090	0.132	0.391	0.570
	CV (%)	4.6	3.5	2.7	3.4	2.9
	RE (%)	4.7	1.6	-3.2	-5.0	-1.0
安定性 (n=3)						
室温（28 時間）						
	平均	-	2.25	-	11.1	-
	SD	-	0.036	-	0.208	-
	CV (%)	-	1.6	-	1.9	-
	RE (%)	-	-10.0	-	-7.5	-
凍結／融解（-80°C）：5 サイクル (n=3)						
	平均	-	2.29	-	11.5	-
	SD	-	0.055	-	0.058	-
	CV (%)	-	2.4	-	0.5	-
	RE (%)	-	-8.4	-	-4.2	-
長期安定性（7 日間、-20°C）(n=3)						
	平均	-	2.22	-	11.6	-
	SD	-	0.035	-	0.551	-
	CV (%)	-	1.6	-	4.8	-
	RE (%)	-	-11.2	-	-3.3	-
長期安定性（7 日間、-80°C）(n=3)						
	平均	-	2.33	-	11.3	-
	SD	-	0.061	-	0.289	-
	CV (%)	-	2.6	-	2.6	-
	RE (%)	-	-6.8	-	-5.8	-

出典：添付資料 5.3.1.4-1、総 IgG 分析報告書、Table 4、Table 5、Table 13、Table 14、Table 15 及び Table 16
CV：変動係数（精度）、IgG：免疫グロブリン G、n：反復回数、RE：相対誤差（真度）、SD：標準偏差
(a)　定量下限

表 2.7.1-2　国内試験で用いた IgG サブクラス測定法の分析バリデーション：精度、真度及び安定性（TAK-664-3001 試験）

	IgG サブクラス			
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
定量範囲（g/L）	1.82 (a) – 6.99	1.04 (a) – 4.03	0.137 (a) – 0.541	0.140 (a) – 0.556
測定間 (n=30)				
CV (%)	2.4 – 3.1	5.9 – 7.3	4.1 – 10.9	4.0 – 6.0
RE (%)	-4.7 – 0.6	-8.8 – 1.2	-5.3 – 5.6	0.4 – 4.8
測定内　(n=5)				
CV (%)	1.1 – 2.4	1.8 – 3.1	5.5 – 8.0	3.0 – 5.5
RE (%)	-8.1 – -1.6	-5.4 – 4.2	-12.9 – -2.6	-2.3 – 2.0
安定性：室温 (n=3)				
CV (%)	0.3 – 1.3 (b)	0.2 – 2.4 (d)	0.5 – 1.1 (f)	0.8 – 1.1 (h)
RE (%)	-3.3 – 0.3 (b)	-4.5 – 8.4 (d)	1.7 – 2.9 (f)	-1.3 – -0.7 (h)
凍結／融解 (-80°C)：5 サイクル (n=3)				
CV (%)	0.3 – 1.1	0.4 – 1.3	1.6 – 1.9	1.0 – 3.8
RE (%)	-3.8 – -1.4	-5.3 – 3.7	0.7 – 2.9	4.7 – 14.3
長期安定性 (-20°C) (n=3)				
CV (%)	0.3 – 0.8 (c)	0.7 – 1.0 (e)	3.3 – 3.6 (g)	2.6 – 4.5 (i)
RE (%)	-3.8 – 0.9 (c)	-3.8 – 5.0 (e)	-5.7 – -4.4 (g)	2.9 – 4.7 (i)
長期安定性 (-80°C) (n=3)				
CV (%)	0.8 – 1.0 (c)	1.8 – 2.4 (e)	0.4 – 2.3 (g)	0.1 – 2.2(i)
RE (%)	-3.3 – 0.3 (c)	-3.8 – 7.7 (e)	-2.2 – -0.7 (g)	-2.1 – 2.1(i)

出典：添付資料 5.3.1.4-2、IgG1 分析報告書、Table 4、Table 5、Table 13、Table 14 及び Table 15；
添付資料 5.3.1.4-3、IgG2 分析報告書、Table 4、Table 5、Table 13、Table 14 及び Table 15；
添付資料 5.3.1.4-4、IgG3 分析報告書、Table 4、Table 5、Table 13、Table 14 及び Table 15；
添付資料 5.3.1.4-5、IgG4 分析報告書、Table 4、Table 5、Table 13、Table 14 及び Table 15

各値は定量範囲内での CV と RE の範囲（最小値と最大値）を示す。

CV：変動係数（精度）、IgG：免疫グロブリン G、n：反復回数、RE：相対誤差（真度）

(a)　定量下限
(b)　26 時間
(c)　7 日間
(d)　31 時間
(e)　13 日間
(f)　33 時間
(g)　17 日間
(h)　27 時間
(i)　12 日間

表 2.7.1-3　国内試験で得られたヒト IgA、IgE 又は IgM を添加したヒト血清中における IGSC, 20%の特異性（TAK-664-3001 試験）

	IgA	IgE	IgM
総 IgG (n=3)			
RE (%)（基準濃度：1.5 g/L）	5.3 – 10.7	10.0 – 12.7	10.0 – 10.7
RE (%)（基準濃度：20.0 g/L）	5.5 – 10.0	10.5 – 16.5	5.5 – 9.5
IgG1 (n=3)			
RE (%)（基準濃度：1.82 g/L）	-6.0 – -4.4	-2.7 – -1.1	-2.7 – -1.1
RE (%)（基準濃度：6.99 g/L）	-4.4 – -3.9	-4.4 – -2.6	-5.0 – -2.1
IgG2 (n=3)			
RE (%)（基準濃度：1.04 g/L）	-12.0 – -9.0	-7.0 – -3.8	-11.5 – -6.2
RE (%)（基準濃度：4.03 g/L）	-3.5 – -0.7	0.2 – 3.5	-1.5 – -1.2
IgG3 (n=3)			
RE (%)（基準濃度：0.137 g/L）	-10.2 – -3.6	3.6 – 8.0	-5.1 – 0.7
RE (%)（基準濃度：0.541 g/L）	-5.5 – -4.1	5.5 – 8.1	-2.8 – -2.6
IgG4 (n=3)			
RE (%)（基準濃度：0.140 g/L）	-7.9 – -5.0	-7.9 – 14.3	-1.4 – 0.0
RE (%)（基準濃度：0.556 g/L）	-10.6 – -8.8	-11.7 – -9.5	-0.9 – -0.2

出典：添付資料 5.3.1.4-1、総 IgG 分析報告書、Table 8；添付資料 5.3.1.4-2、IgG1 分析報告書、Table 9；添付資料 5.3.1.4-3、IgG2 分析報告書、Table 9；添付資料 5.3.1.4-4、IgG3 分析報告書、Table 9；添付資料 5.3.1.4-5、IgG4 分析報告書、Table 9

測定は各基準濃度で 3 回実施した。結果（RE）を 3 回の範囲（最小値と最大値）で示す。

IgA：免疫グロブリン A、IgE：免疫グロブリン E、IgM：免疫グロブリン M、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、n：反復回数、RE：相対誤差（真度）

表 2.7.1-4　海外試験で用いた総 IgG 測定法の分析バリデーション：精度及び真度（170903 及び 170904 試験）

	総 IgG 濃度 (g/L)				
	3.40 (a)	7.80	12.00	17.50	22.00 (b)
測定内（n=20）(c)					
平均値	3.63	8.25	11.84	16.76	22.41
SD	0.42	0.21	0.29	0.21	2.34
CV (%)	11.5	2.5	2.4	1.2	10.5
RE (%)	106.7	105.8	98.7	95.8	101.8
測定間（n=6）					
平均値	3.32	8.12	11.79	16.67	19.72
SD	0.14	0.38	0.41	0.49	0.79
CV (%)	4.2	4.6	3.5	2.9	4.0
RE (%)	97.8	104.1	98.3	95.2	89.7

出典：添付資料 5.3.1.4-6、総 IgG 分析報告書、Table 2 及び Table 6
CV：変動係数（精度）
RE：相対誤差（真度）
SD：標準偏差
(a)：定量下限（LLOQ）
(b)：定量上限（ULOQ）
(c)：測定内精度及び真度は 3 ロットを用いたが、表では 1 ロットの値を表示した。他のロットの CV（%）及び RE（%）の値は 1.6%～5.9%及び 103.5%～106.6%、並びに 1.1%～3.3%及び 112.4%～117.9%であった。

表 2.7.1-5 海外試験で用いた総 IgG 測定法の分析バリデーション：安定性（170903 及び 170904 試験）

	総 IgG 濃度 (g/L)		
	6.6	8.8	15.0
室温（n=5）			
開始前			
平均値	5.76	8.62	12.48
SD	0.59	0.77	0.89
CV (%)	10.2	8.9	7.1
RE (%)	87.3	97.9	83.2
4 時間			
平均値	6.40	8.16	13.42
SD	0.65	0.50	0.86
CV (%)	10.1	6.2	6.4
RE (%)	96.9	92.7	89.5
回収率（%）	111.0	94.7	107.6
一昼夜			
平均値	6.12	7.88	12.96
SD	0.51	1.34	1.17
CV (%)	8.3	17.0	9.0
RE (%)	92.8	89.5	86.4
回収率（%）	106.2	91.4	103.9
凍結／融解（n=6）			
凍結／融解開始前			
平均値	6.9	9.6	13.7
SD	0.1	0.1	0.2
CV (%)	1.6	1.3	1.3
凍結／融解 1 サイクル (-70℃)			
平均値	7.0	9.5	13.9
SD	0.1	0.3	0.1
CV (%)	1.6	3.2	0.9
回収率（%）	101	99	102
凍結／融解 3 サイクル			
平均値	7.0	9.7	13.8
SD	0.1	0.2	0.2
CV (%)	1.8	1.7	1.5
回収率（%）	101	100	101
凍結／融解 5 サイクル			
平均値	7.0	9.6	13.6
SD	0.2	0.1	0.1
CV (%)	3.0	1.4	0.9
回収率（%）	101	100	99

出典：添付資料 5.3.1.4-6、総 IgG 分析報告書、Table 10 及び Table 11
CV：変動係数（精度）
RE：相対誤差（真度）
SD：標準偏差

表 2.7.1-6　海外試験で用いた IgG1 測定法の分析バリデーション：精度、真度及び安定性（170903 及び 170904 試験）

	IgG1 濃度 (mg/L)				
	1224	2448	5100	10200	13600
測定内（n=20）					
平均値	1257.8	2508.1	5266.9	10309.1	13898.5
SD	22.3	38.6	52.6	131.4	128.6
CV (%)	1.8	1.5	1.0	1.3	0.9
RE (%)	102.8	102.5	103.3	101.1	102.2
測定間（n=7）					
平均値	1274.3	2526.9	5359.3	10509.7	14174.0
SD	30.2	54.3	89.4	102.4	152.3
CV (%)	2.4	2.1	1.7	1.0	1.1
RE (%)	104.1	103.2	105.1	103.0	104.2
安定性（室温）（n=5）					
開始前					
平均値	-	2539.5	5359.3	10508.1	-
SD	-	41.1	42.3	75.6	-
CV (%)	-	1.6	0.8	0.7	-
RE (%)	-	103.7	105.1	103.0	-
一昼夜					
平均値	-	2578.7	5313.2	10413.2	-
SD	-	26.5	26.8	122.6	-
CV (%)	-	1.0	0.5	1.2	-
RE (%)	-	105.3	104.2	102.1	-
安定性（凍結／融解）（n=6）					
凍結／融解開始前					
平均値	-	2566.2	5434.8	10556.0	-
SD	-	27.1	57.8	130.6	-
CV (%)	-	1.1	1.1	1.2	-
5 サイクル（-70℃）					
平均値	-	2559.7	5374.7	10531.5	-
SD	-	43.1	48.3	81.4	-
CV (%)	-	1.7	0.9	0.8	-
回収率 (%)	-	104.6	105.4	103.2	-

出典：添付資料 5.3.1.4-7、IgG サブクラス分析報告書、Table 2、Table 3、Table 7 及び Table 8
CV：変動係数（精度）
RE：相対誤差（真度）
SD：標準偏差

表 2.7.1-7　海外試験で用いた IgG2 測定法の分析バリデーション：精度、真度及び安定性（170903 及び 170904 試験）

	IgG2 濃度 (mg/L)				
	718.0	1435.0	2870.0	7175.0	9567.0
測定内（n=20）					
平均値	747.5	1437.2	2816.6	6905.8	9571.1
SD	10.5	12.9	30.4	668.2	308.9
CV (%)	1.4	0.9	1.1	9.7	3.2
RE (%)	104.1	100.2	98.1	96.2	100.0
測定間（n=7）					
平均値	759.5	1496.6	2887.5	7224.5	9561.1
SD	13.0	49.7	62.6	220.7	301.4
CV (%)	1.7	3.3	2.2	3.1	3.2
RE (%)	105.8	104.3	100.6	100.7	99.9
安定性（室温）（n=5）					
開始前					
平均値	-	1498.0	2893.0	7127.9	-
SD	-	12.8	33.7	164.1	-
CV (%)	-	0.9	1.2	2.3	-
RE (%)	-	104.4	100.8	99.3	-
一昼夜					
平均値	-	1525.1	2900.6	7296.0	-
SD	-	13.2	31.0	126.1	-
CV (%)	-	0.9	1.1	1.7	-
RE (%)	-	106.3	101.1	101.7	-
安定性（凍結／融解）（n=6）					
凍結／融解開始前					
平均値	-	1574.8	2996.7	7042.1	-
SD	-	22.4	20.2	214.1	-
CV (%)	-	1.4	0.7	3.0	-
5 サイクル（-70℃）					
平均値	-	1608.6	3065.7	7459.4	-
SD	-	17.1	24.8	166.4	-
CV (%)	-	1.1	0.8	2.2	-
回収率 (%)	-	112.1	106.8	104.0	-

出典：添付資料 5.3.1.4-7、IgG サブクラス分析報告書、Table 2、Table 3、Table 7 及び Table 8
CV：変動係数（精度）
RE：相対誤差（真度）
SD：標準偏差

表 2.7.1-8　海外試験で用いた IgG3 測定法の分析バリデーション：精度、真度及び安定性（170903 及び 170904 試験）

	IgG3 濃度 (mg/L)				
	50.0	126.0	315.0	630.0	900.0
測定内（n=20）					
平均値	50.1	121.9	312.9	620.0	892.5
SD	2.2	3.5	4.0	10.0	24.2
CV (%)	4.5	2.8	1.3	1.6	2.7
RE (%)	100.2	96.8	99.3	98.4	99.2
測定間（n=7）					
平均値	50.7	125.1	314.3	624.9	894.6
SD	3.4	3.8	8.3	13.3	22.9
CV (%)	6.8	3.1	2.6	2.1	2.6
RE (%)	101.3	99.3	99.8	99.2	99.4
安定性（室温）（n=5）					
開始前					
平均値	-	127.3	310.7	626.2	-
SD	-	4.8	13.2	6.4	-
CV (%)	-	3.8	4.3	1.0	-
RE (%)	-	101.1	98.6	99.4	-
一昼夜					
平均値	-	128.9	320.0	656.2	-
SD	-	3.4	6.1	6.1	-
CV (%)	-	2.6	1.9	0.9	-
RE (%)	-	102.3	101.6	104.2	-
安定性（凍結／融解）（n=6）					
凍結／融解開始前					
平均値	-	124.5	310.5	630.6	-
SD	-	2.7	4.2	14.7	-
CV (%)	-	2.1	1.3	2.3	-
5 サイクル（-70℃）					
平均値	-	129.2	325.9	639.7	-
SD	-	3.5	4.8	15.3	-
CV (%)	-	2.7	1.5	2.4	-
回収率 (%)	-	102.6	103.5	101.5	-

出典：添付資料 5.3.1.4-7、IgG サブクラス分析報告書、Table 2、Table 4、Table 7 及び Table 8
CV：変動係数（精度）
RE：相対誤差（真度）
SD：標準偏差

表 2.7.1-9　海外試験で用いた IgG4 測定法の分析バリデーション：精度、真度及び安定性（170903 及び 170904 試験）

	IgG4 濃度 (mg/L)				
	50.0	125.0	250.0	500.0	714.0
測定内（n=20）					
平均値	52.6	122.6	244.4	501.3	721.2
SD	1.5	1.6	2.3	5.6	12.3
CV (%)	2.8	1.3	1.0	1.1	1.7
RE (%)	105.3	98.1	97.7	100.3	101.0
測定間（n=7）					
平均値	52.3	125.1	244.9	507.2	721.3
SD	2.1	2.9	4.2	8.9	12.7
CV (%)	4.1	2.4	1.7	1.8	1.8
RE (%)	104.5	100.1	98.0	101.4	101.0
安定性（室温）（n=5）					
開始前					
平均値	-	122.6	244.3	518.5	-
SD	-	1.6	1.8	3.0	-
CV (%)	-	1.3	0.8	0.6	-
RE (%)	-	98.1	97.7	103.7	-
一昼夜					
平均値	-	120.8	241.9	509.7	-
SD	-	1.6	70.2	3.4	-
CV (%)	-	1.3	29.0	0.7	-
RE (%)	-	96.6	96.8	101.9	-
安定性（凍結／融解）（n=6）					
凍結／融解開始前					
平均値	-	124.5	247.2	502.2	-
SD	-	2.9	2.1	3.1	-
CV (%)	-	2.4	0.8	0.6	-
5 サイクル（-70℃）					
平均値	-	121.8	244.2	489.9	-
SD	-	2.0	2.7	5.2	-
CV (%)	-	1.7	1.1	1.1	-
回収率 (%)	-	97.4	97.7	98.0	-

出典：添付資料 5.3.1.4-7、IgG サブクラス分析報告書、Table 2、Table 4、Table 7 及び Table 8
CV：変動係数（精度）
RE：相対誤差（真度）
SD：標準偏差

2.7.1.3.2 臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌、インフルエンザ菌 b 型及び HBV）に対する特異抗体の測定

国内第 3 相試験（TAK-664-3001 試験）では、破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV に対する特異抗体濃度（抗体価）はそれぞれ Enzyme-Linked Immunosorbent Assay（ELISA）法、Enzyme Immunoassay 法及び Electrochemiluminescence 法を用いて測定した。

海外第 2/3 相試験（170903 及び 170904 試験）では、破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型（添付資料 5.3.1.4-8、170903 及び 170904 試験、Validation Report）及び HBV に対する特異抗体濃度（抗体価）は ELISA 法を用いて測定した。

2.7.1.4 個々の試験結果の要約

本剤を用いた生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.5 全試験を通しての結果の比較と解析

試験を通しての結果の比較と解析は実施していない。

2.7.1.6 参考文献

[1] Horowitz B, Prince AM, Hamman J, Watklevicz C. Viral safety of solvent/detergent-treated blood products. Blood Coagul Fibrinolysis. 1994;5(Suppl.3):s21-8.

[2] Kreil TR, Berting A, Kistner O, Kindermann J. West Nile virus and the safety of plasma derivatives: verification of high safety margins, and the validity of predictions based on model virus data. Transfusion. 2003;43:1023-8.

[3] Hamamoto Y, Harada S, Kobayashi S, Yamaguchi K, Iijima H, Manabe S, et al. A novel method for removal of human immunodeficiency virus: Filtration with porous polymeric membranes. Vox Sang. 1989;56:230-6.

[4] Yuasa T, Ishikawa G, Manabe S, Sekiguchi S, Takeuch K, Miyamura T. The particle size of hepatitis C virus estimated by filtration through microporous regenerated cellulose fibre. J General Virol. 1991;72:2021-4.

[5] Hämäläinen E, Suomela H, Ukkonen P. Virus inactivation during intravenous immunoglobulin production. Vox Sang. 1992;63:6-11.

[6] Kempf C, Jentsch P, Poirier B, Barré-Sinoussi F, Morgenthaler JJ, Morell A, Germann D. Virus inactivation during production of intravenous immunoglobulin. Transfusion. 1991;31:423-7.

2.7.1.7 付録

該当なし

目次

略号一覧表 4
2.7.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1 日本人被験者を対象とした試験（TAK-664-3001 試験） 9
2.7.2.2.2 非日本人被験者を対象とした試験 15
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 40
2.7.2.3.1 日本人 PID 患者及び非日本人 PID 患者における血清中 IgG の PK 及びトラフ濃度並びに感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）の比較 40
2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析 43
2.7.2.4 特別な試験 44
2.7.2.5 参考文献 45
2.7.2.6 付録 45

表

表 2.7.2-1　臨床薬理を評価した臨床試験一覧 7
表 2.7.2-2　2 歳以上の日本人 PID 患者におけるスクリーニング時並びに IGIV 又は IGSC, 20%（本剤）を投与した際の血清中総 IgG トラフ濃度の要約（TAK-664-3001 試験） 12
表 2.7.2-3　IGSC, 20%（本剤）投与中及び終了時に測定した血清中総 IgG トラフ濃度の年齢別要約（TAK-664-3001 試験） 13
表 2.7.2-4　12 歳以上の日本人 PID 患者に IGSC, 20%（本剤）を週 1 回投与した際の血清中総 IgG の PK パラメータの要約（TAK-664-3001 試験） 14
表 2.7.2-5　トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）の要約（TAK-664-3001 試験） 15
表 2.7.2-6　12 歳以上の非日本人 PID 患者における血清中総 IgG の PK パラメータの Epoch 別要約（170903 試験） 19
表 2.7.2-7　2 歳以上の非日本人 PID 患者における各 Epoch 終了時及び Epoch 2 の連続 6 週間（21～27 週）にわたる血清中総 IgG トラフ濃度の要約（170903 試験） 20
表 2.7.2-8　IGSC, 20%（本剤）投与中（Epoch 2）の 6 週間（21～27 週目）に測定した血清中総 IgG トラフ濃度の年齢別要約（170903 試験） 21
表 2.7.2-9　トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）の要約（170903 試験） 21

表 2.7.2-10　非日本人 PID 患者における血清中総 IgG の PK パラメータの Epoch 別要約（170904 試験） 26
表 2.7.2-11　血清中総 IgG の PK パラメータの年齢別要約（Epoch 4）（170904 試験） 27
表 2.7.2-12　インフルエンザ菌 b 型に対する特異抗体の動態パラメータの Epoch 別要約（170904 試験） 29
表 2.7.2-13　インフルエンザ菌 b 型に対する特異抗体の動態パラメータの年齢別要約（Epoch 4）（170904 試験） 30
表 2.7.2-14　各 Epoch 終了時及び個別化用量で IGSC, 20%を 17 週間以上投与した Epoch 4 期間中の血清中総 IgG トラフ濃度（170904 試験） 32
表 2.7.2-15　トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）の要約（170904 試験） 33
表 2.7.2-16　12 歳以上の非日本人 PID 患者に IGI, 10%を静脈内又は皮下投与した際の血清中総 IgG の PK パラメータの Epoch 別要約（160601 試験） 37
表 2.7.2-17　各 Epoch 投与期間中及び終了時並びに試験終了時における血清中総 IgG トラフ濃度の要約（160601 試験） 39
表 2.7.2-18　トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）の Epoch 別要約（160601 試験） 40
表 2.7.2-19　IGSC, 20%投与後の血清中総 IgG の PK パラメータ及びトラフ濃度並びに臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対するトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）の比較 42
表 2.7.2-20　最終モデルから得られた母集団薬物動態パラメータ推定値及びブートストラップの結果 44

図

図 2.7.2-1　TAK-664-3001 試験デザインのフローチャート 10
図 2.7.2-2　170903 試験デザインのフローチャート 17
図 2.7.2-3　170904 試験デザインのフローチャート 24
図 2.7.2-4　160601 試験デザインのフローチャート 36

付録

付録-1　日本人 PID 患者における血清中 IgG1 トラフ濃度の Epoch 別要約（TAK-664-3001 試験） 46
付録-2　日本人 PID 患者における血清中 IgG2 トラフ濃度の Epoch 別要約（TAK-664-3001 試験） 47

付録-3　日本人 PID 患者における血清中 IgG3 トラフ濃度の Epoch 別要約（TAK-664-3001 試験）..... 48
付録-4　日本人 PID 患者における血清中 IgG4 トラフ濃度の Epoch 別要約（TAK-664-3001 試験）..... 49
付録-5　日本人 PID 患者に IGSC, 20%（本剤）を週 1 回投与した際の IgG サブクラス別 PK パラメータ（TAK-664-3001 試験）..... 50
付録-6　非日本人 PID 患者における IgG サブクラス別血清中トラフ濃度の要約（170903 試験）..... 51
付録-7　非日本人 PID 患者における血清中 IgG1 の PK パラメータの要約（170903 試験）..... 52
付録-8　非日本人 PID 患者における血清中 IgG2 の PK パラメータの要約（170903 試験）..... 53
付録-9　非日本人 PID 患者における血清中 IgG3 の PK パラメータの要約（170903 試験）..... 54
付録-10　非日本人 PID 患者における血清中 IgG4 の PK パラメータの要約（170903 試験）..... 55
付録-11　非日本人 PID 患者における IgG サブクラス別血清中トラフ濃度の要約（170904 試験）..... 56
付録-12　非日本人 PID 患者における血清中 IgG1 の PK パラメータの要約（170904 試験）..... 57
付録-13　非日本人 PID 患者における血清中 IgG2 の PK パラメータの要約（170904 試験）..... 58
付録-14　非日本人 PID 患者における血清中 IgG3 の PK パラメータの要約（170904 試験）..... 59
付録-15　非日本人 PID 患者における血清中 IgG4 の PK パラメータの要約（170904 試験）..... 60

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
AUC	area under the concentration versus time curve over a 1-dosing interval〔1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積〕
CI	confidence interval〔信頼区間〕
CL	clearance〔クリアランス〕
CL/F	apparent clearance〔見かけのクリアランス〕
C_{max}	maximum concentration〔最高血清中濃度〕
C_{min}	minimum concentration〔最低血清中濃度〕
CV	coefficient of variation〔変動係数〕
EOS/ET	end of study/early termination〔試験終了時／早期終了時〕
F	bioavailability〔バイオアベイラビリティ〕
F1	ratio of AUC〔AUC 比：170904 又は 160601 試験で算出した「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で IGSC（本剤又は IGSC, 10%）を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比〕
HBV	Hepatitis B virus〔B 型肝炎ウイルス〕
h(s)	hour(s)〔時間〕
Ig	immunoglobulin〔免疫グロブリン〕
IgG	immunoglobulin G〔免疫グロブリン G〕
IGI, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution〔注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液〕
IGIV	Immunoglobulin administered intravenously〔静注用免疫グロブリン〕
IGIV, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered intravenously〔静注用免疫グロブリン（ヒト）10%〕
IGSC, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered subcutaneously〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%〕
IGSC, 16%	IGI, 16% administered SC〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%〕
IGSC, 20%	Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液〕
IIV	inter-individual variation〔個体間変動〕
IU	international units〔国際単位〕
kg	kilogram(s)〔キログラム〕
Max	maximum〔最大値〕
mg	milligram(s)〔ミリグラム〕
Min	minimum〔最小値〕
N（又は n）	number of subjects〔被験者数（又は例数）〕
PD	pharmacodynamics〔薬力学〕
PID	primary immunodeficiency〔原発性免疫不全症候群〕
PK	pharmacokinetics〔薬物動態〕
PPK	population pharmacokinetics〔母集団薬物動態〕
Q2W	every 2 weeks〔隔週〕
Q3W	every 3 weeks〔3 週間隔〕
Q4W	every 4 weeks〔4 週間隔〕
QoL	quality of life〔生活の質〕
QW	once a week〔週 1 回〕
RSE	relative standard error〔相対標準誤差〕

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
SD	standard deviation〔標準偏差〕
$T_{1/2}$	terminal half-life〔消失半減期〕
T_{max}	time to maximum concentration〔最高血清中濃度到達時間〕
VASBI	validated acute serious bacterial infection〔確認された急性重篤細菌感染〕
V	volume of distribution〔分布容積〕
VPC	visual predictive check〔視覚的事後予測性能評価〕

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

TAK-664〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（IGSC, 20%）、以下、本剤〕は、原発性免疫不全症候群（PID）などの抗体産生障害、無又は低ガンマグロブリン血症及び反復感染症を繰り返す成人及び小児患者に対する IgG 補充療法として使用されるヒト IgG を20%含有する皮下注用免疫グロブリン（Ig）製剤である。

本剤の有効性と安全性は、2 歳以上の PID と診断された患者を対象に実施した 3 試験（日本人患者を対象とした 1 試験：TAK-664-3001 試験、非日本人患者を対象とした 2 試験：170903 試験及び 170904 試験）から評価した。本剤の臨床薬理は、上記 3 試験で実施された血清中 IgG の薬物動態（PK）プロファイル及びトラフ濃度から評価した。これら 3 試験の簡単な概略を下記に示す。

- 国内で実施した **TAK-664-3001 試験**は 3 つの Epoch から成る。Epoch 1 では静注用免疫グロブリン（IGIV）を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与し、Epoch 2 では、Epoch 1 で投与した IGIV 投与量の 1 週間あたりに換算した等価用量で本剤を各被験者に週 1 回皮下投与した。また、必要に応じ、Epoch 2 では十分な血清中総 IgG トラフ濃度が得られるように投与量を調整した。Epoch 3 では、Epoch 2 の 2 倍に相当する投与量で本剤を隔週で各被験者に皮下投与した。
- 欧州で実施した **170903 試験**は 2 つの Epoch から成る。Epoch 1 では静注用免疫グロブリン（ヒト）10%（IGIV, 10%）を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与、若しくは、皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%（IGSC, 16%）を週 1 回又は隔週で皮下投与した。Epoch 2 では、Epoch 1 投与量の 1 週間あたりに換算した等価用量で本剤を週 1 回皮下投与した。
- 米国及びカナダで実施した **170904 試験**は 4 つの Epoch から成る。Epoch 1 では IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与し、Epoch 2 では、Epoch 1 で投与した IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりに換算した等価用量の 145%に相当する投与量で本剤を週 1 回皮下投与し、Epoch 3 では本剤を週 1 回皮下投与した際に Epoch 1 と同程度の IgG の曝露量が得られると推定された投与量である“調整用量”を投与した。また、Epoch 3 では、Epoch 1 と Epoch 3 の血清中総 IgG トラフ濃度の比から被験者個々で期待する血清中総 IgG トラフ濃度が得られると推定される投与量である“個別化用量”を設定し、Epoch 4 ではこの個別化用量で本剤を週 1 回皮下投与した。

また、非日本人被験者に皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGSC, 10%）を皮下投与した試験で評価した臨床薬理試験成績を IgG の PK プロファイル評価のための補足的データとして含めた（160601 試験）。

さらに、170903 試験と 170904 試験から得られた血清中 IgG 濃度を用いて母集団薬物動態（PPK）解析を実施し、共変量モデルを構築し、PID 患者における本剤の PPK パラメータを推定した（2.7.2.3.2 項参照）。

臨床薬理の評価に用いた試験の一覧を表 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1　臨床薬理を評価した臨床試験一覧

試験番号 （実施国） （添付資料番号）	主目的	相	試験 デザイン	被験者数 /完了数	投与方法	対象患者	主要評価項目
TAK-664-3001 （日本） （評価資料） （5.3.5.2-1）	日本人の PID 患者に IGSC, 20%を投与した際の PK、安全性、忍容性及び有効性の検討	3	非盲検、非対照、多施設共同試験	17/15(a)	**Epoch 1：**試験開始前の投与量（0.2～0.6 g/kg）で IGIV を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与 **Epoch 2：**IGSC, 20%を 0.05～0.20 g/kg の投与量で週 1 回、24 週間皮下投与（総 IgG トラフ濃度が≥5 g/L となるように投与量を調整） **Epoch 3：** IGSC, 20%を Epoch 2 の 2 倍の投与量（0.1～0.4 g/kg）を隔週で 12 週間皮下投与	2 歳以上の日本人 PID 患者	Epoch 2（週 1 回投与）及び Epoch 3（隔週投与）に測定した血清中総 IgG トラフ濃度
170903 試験 （欧州） （評価資料） （5.3.5.2-2）	非日本人の PID 患者に IGSC, 20%を投与した際の有効性、安全性、忍容性及び PK の検討	2/3	非盲検、非対照、多施設共同試験	49/45 (b)	**Epoch 1：**試験開始前の投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）で IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与、若しくは IGSC, 16%を週 1 回又は隔週で 12 週間皮下投与 **Epoch 2：**IGIV, 10%、IGSC, 16%投与量の 1 週間あたりの等価用量で IGSC, 20%を週 1 回、51 週間皮下投与	2 歳以上の非日本人 PID 患者	確認された急性重篤細菌感染（VASBIs）の人年あたりの平均発現頻度
170904 試験 （米国及びカナダ） （評価資料） （5.3.5.2-3）	非日本人の PID 患者に IGSC, 20%を投与した際の有効性、安全性、忍容性及び PK の検討並びに患者の QoL と治療満足度の評価	2/3	非盲検、非対照、多施設共同試験	77/67 (c)	**Epoch 1：**試験開始前の投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）で、IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与 **Epoch 2：**IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 145%に相当する投与量で IGSC, 20%を週 1 回、12～16 週間皮下投与 **Epoch 3：**Epoch 2 から推定された調整用量で IGSC, 20%を週 1 回、12 週間皮下投与 **Epoch 4：**Epoch 3 で決定された個別化用量で IGSC, 20%を週 1 回、40 週間皮下投与	2 歳以上の非日本人 PID 患者	VASBIs の人年あたりの平均発現頻度

表 2.7.2-1　臨床薬理を評価した臨床試験一覧（続き）

試験番号 （実施国） （添付資料番号）	主目的	相	試験 デザイン	被験者数 /完了数	投与方法	対象患者	主要評価項目
160601 試験 （米国） （参考資料） （5.3.5.2-4）	非日本人の PID 患者に IGI, 10%を皮下投与した際の忍容性及び PK の検討	2/3	非盲検、非対照、多施設共同試験	49/44 (d)	**Epoch 1：**試験開始前の投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）で IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与 **Epoch 2：**IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 130%に相当する投与量で IGSC, 10%を週 1 回、12 週間皮下投与(e) **Epoch 3 (a 及び b)：**Epoch 3a では Epoch 1 又は Epoch 2 で算出された AUC から求めた調整用量で週 1 回、6 週間 IGSC, 10%を皮下投与。Epoch 3b では Epoch 3a で推定された個別化用量で IGSC, 10%を週 1 回、12 週間皮下投与 **継続投与期（Extension Part）：**Epoch 3b の投与量で IGSC, 10%を週 1 回皮下投与（最大 36 週間）	2 歳以上の非日本人 PID 患者	AUC 比（F1）の算出(f)

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、IGI, 10%：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液、IGIV：静注用免疫グロブリン、IGIV,10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、QoL：生活の質、VASBIs：確認された急性重篤細菌感染

(a) TAK-664-3001 試験では 17 例の被験者に IGSC, 20%を投与した。このうち、2 例の被験者が同意撤回により、Epoch 2 中に試験を中止した。

(b) 170903 試験では 49 例の被験者に治験薬を投与し、このうち、48 例に IGSC, 20%を投与した。Epoch 1 中、妊娠のため 1 例が試験を中止した。また、2 例の被験者は疼痛の発現のため、1 例は同意撤回により試験を中止した。

(c) 170904 試験では 77 例の被験者に治験薬を投与し、このうち、74 例に IGSC, 20%を投与した。Epoch 1 中、2 例はコンプライアンスが不良のために、1 例は有害事象発現により試験を中止した。さらに、本剤投与中、6 例が同意撤回のため、1 例が医師の判断で試験を中止した。

(d) 160601 試験では 49 例に治験薬を投与し、このうち、47 例に IGSC, 10%を投与した。Epoch 1 中、家庭の都合及び同意撤回のため各 1 例で試験を中止した。さらに、Epoch 2 又は 3 で、3 例が家庭の都合、同意撤回及び QoL の低下のため試験を中止した。

(e) 160601 試験における Epoch 2 の投与は Epoch 3a で投与される調整用量が決まるまで延長できることとした。

(f) AUC 比（F1）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 日本人被験者を対象とした試験（TAK-664-3001 試験）

TAK-664-3001 試験は、2 歳以上の PID と診断された日本人患者を対象に本剤を投与した際の血清中 IgG トラフ濃度を含む PK、安全性、忍容性及び有効性を評価する第 3 相、非盲検、非対照、多施設共同試験である。試験デザインのフローチャートを図 2.7.2-1 に示す。

TAK-664-3001 試験は 3 つの Epoch から成る：

Epoch 1 では、IGIV 0.2～0.6 g/kg を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与した。投与量及び投与間隔は試験開始前に投与されていた IgG の投与量及び投与間隔に準じた。

Epoch 2 は、Epoch 1 の IGIV 最終投与後 1 週目（すなわち、3 週間隔で投与されていた被験者では 5 回目投与後 1 週目、又は 4 週間隔で投与されていた被験者では 4 回目投与後 1 週目）から開始した。Epoch 2 では、Epoch 1 で投与された IGIV 投与量の 1 週間あたりの等価用量に相当する 0.05～0.20 g/kg の投与量で本剤を週 1 回、24 週間皮下投与した。Epoch 2 の前半 12 週間では、血清中総 IgG トラフ濃度が最低 5 g/L 以上に維持されるように必要に応じて投与量を調整した。Epoch 2 の後半 12 週間では、各被験者には前半 12 週間に調整された投与量で本剤を週 1 回皮下投与した。

Epoch 3 では、Epoch 2 を終了した被験者の一部に Epoch 2 の 2 倍の投与量で本剤を隔週で 12 週間皮下投与した。

本剤の投与速度は投与部位あたり 10 mL/h から開始し、投与中の忍容性に応じて最大 60 mL/h、投与部位あたりの投与容量を最大 60 mL とした。

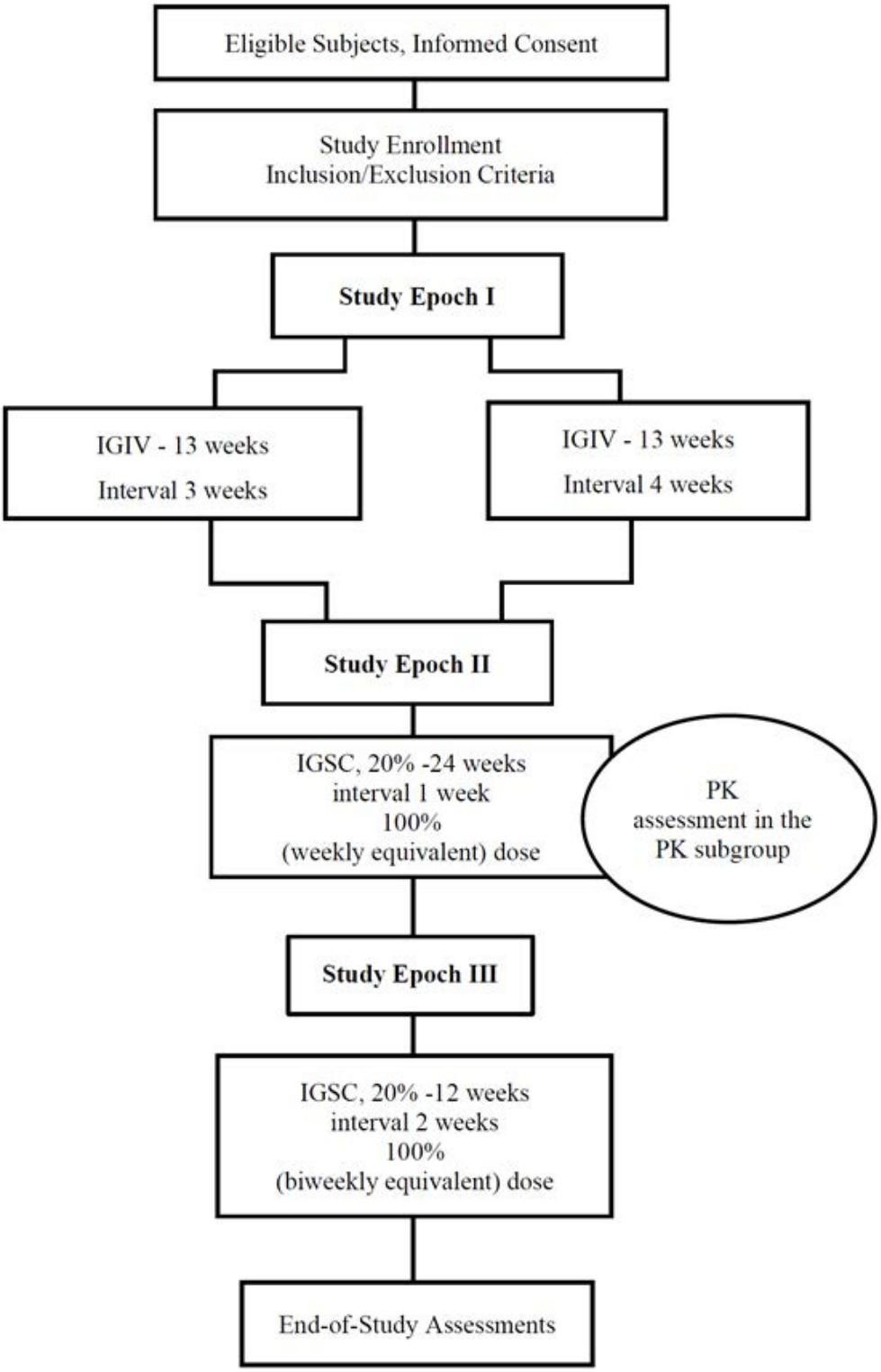
血清中 IgG トラフ濃度（総 IgG 及びサブクラス）を Epoch 1 開始前及び IGIV 各投与日、Epoch 2 及び Epoch 3 では 4 週間に 1 回、並びに試験終了時に測定した。

Epoch 2 の 21 週目（21 回目投与時）に 12 歳以上の被験者を対象に定常状態下における血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）の PK プロファイルを評価した。PK 評価のための採血時点は以下のとおりであった：

投与開始前（投与開始前 1 時間以内）、投与開始後 1 日目（投与開始後 24 ± 6 時間）、3 日目（72 ± 6 時間）、5 日目（120 ± 6 時間）及び 7 日目（168 ± 6 時間）

さらに、各 Epoch の開始直前及び試験終了時に臨床的に重要な感染性病原体である破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス（HBV）に対する特異抗体検査を実施し、トラフにおける特異抗体濃度（抗体価）を測定した。

図 2.7.2-1　TAK-664-3001 試験デザインのフローチャート



出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Appendix16.1.1 Protocol and Protocol amendment、TAK-664-3001 Protocol Amendment 2-20[redacted]、Figure.2
IGIV：静注用免疫グロブリン、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PK：薬物動態

2.7.2.2.1.1 血清中総 IgG トラフ濃度

TAK-664-3001 試験では日本人被験者 17 例を試験に組入れ、全例に本剤を投与した。このうち、17 例中 7 例が Epoch 3 に移行した。全年齢層を通した本剤 1 週間あたりの平均（算術）投与量（SD）は、Epoch 2 では 0.106（0.0381）g/kg 及び Epoch 3 では 0.117（0.0195）g/kg であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK664-3001 試験、治験総括報告書、Table 18）。

全被験者を対象にスクリーニング時並びに各 Epoch での IGIV 又は本剤投与中及び終了時に測定した血清中総 IgG トラフ濃度の結果を表 2.7.2-2 に要約する。

Epoch 1 投与開始直前の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は、IGIV 3 週間隔及び 4 週間隔投与で各々7.78 g/L（95% CI：[5.19, 11.7] g/L、中央値：8.45 g/L、N=5）及び 8.54 g/L（95% CI：[7.73, 9.44] g/L、中央値：8.73 g/L、N=12）であった。Epoch 1 期間中は 3 及び 4 週間隔投与とも血清中総 IgG トラフ濃度は同程度の値で推移し、Epoch 1 最終投与時（13 週目）の値は、各々7.74 g/L（95% CI：[4.91, 12.2] g/L、中央値：8.37 g/L）及び 8.38 g/L（95% CI：[7.49, 9.38] g/L、中央値：8.09 g/L）であった。IGIV を 3 又は 4 週間隔で投与した際の血清中総 IgG トラフ濃度には、投与間隔の差による明らかな差は認められなかった。また、Epoch 1 終了付近 3 時点から得られた血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（3 週間隔投与で 7.52 g/L、4 週間隔投与で 8.47 g/L）も 3 週間隔と 4 週間隔投与で同程度であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 8）。

本剤による IgG 補充療法へ切り換えた後、投与間隔の差（週 1 回又は隔週）にかかわらず Epoch 2 及び Epoch 3 での本剤投与中及び終了時における血清中総 IgG トラフ濃度は、両 Epoch 間で同程度の値で推移した。この結果は、推定血清中 IgG 濃度は投与間隔（1 日 1 回から隔週投与まで）にかかわらず一定である、との後述する PPK 解析の結果と一致し（2.7.2.3.2 項参照）、本剤への切換え後も IGIV で達成した血清中総 IgG トラフ濃度と同程度の値で推移することが示された。Epoch 2 及び Epoch 3 における本剤投与中及び投与終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は、Epoch 2 の 21 週目（定常状態下）では 8.09 g/L（95% CI：[7.29, 8.97] g/L、中央値：7.97 g/L、N=15）、Epoch 2 で試験を終了した被験者の Epoch 2 終了時では 9.15 g/L（95% CI：[7.65, 10.9] g/L、中央値：9.73 g/L、N=10）、Epoch 3 終了時では 8.48 g/L（95% CI：[7.60, 9.46] g/L、中央値：8.41 g/L、N=6）であった。なお、Epoch 3 に移行した被験者の Epoch 2 終了時（25 週目、Epoch 3 の投与直前）の幾何平均値は 8.38 g/L（95% CI：[7.70, 9.11] g/L、中央値：8.38 g/L、N=6）であり、Epoch 3 終了時の値とほぼ一致した。また、Epoch 2 及び Epoch 3 における終了時付近の 3 時点から得られた血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（それぞれ 8.56 g/L 及び 8.39 g/L）も同程度であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK664-3001 試験、治験総括報告書、Table 8）。

表 2.7.2-2　2 歳以上の日本人 PID 患者におけるスクリーニング時並びに IGIV 又は IGSC, 20%（本剤）を投与した際の血清中総 IgG トラフ濃度の要約（TAK-664-3001 試験）

Epoch	処置・投与間隔及び時点		例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1	IGIV, Q3W	スクリーニング	5	7.14 (5.06, 10.1)	7.52 (4.79, 9.68)
		1 週目(a)	5	7.78 (5.19, 11.7)	8.45 (5.26, 10.9)
		4 週目	5	7.50 (5.34, 10.5)	7.48 (5.34, 10.1)
		7 週目	5	7.17 (5.29, 9.71)	7.07 (5.25, 10.1)
		10 週目	5	7.68 (5.30, 11.1)	8.71 (5.26, 10.6)
		13 週目	5	7.74 (4.91, 12.2)	8.37 (4.61, 10.8)
	IGIV, Q4W	スクリーニング	12	8.65 (7.64, 9.80)	9.07 (5.66, 11.6)
		1 週目(a)	12	8.54 (7.73, 9.44)	8.73 (6.46, 10.7)
		5 週目	12	8.48 (7.61, 9.44)	8.05 (6.51, 10.6)
		9 週目	12	8.55 (7.72, 9.47)	8.29 (7.08, 10.7)
		13 週目	12	8.38 (7.49, 9.38)	8.09 (6.23, 10.7)
Epoch 2	IGSC, 20%, QW	1 週目(a)	17	11.3 (9.86, 13.0)	11.9 (5.78, 15.9)
		5 週目	17	9.67 (8.83, 10.6)	9.85 (7.08, 12.6)
		9 週目	17	9.12 (8.25, 10.1)	9.18 (6.30, 12.5)
		13 週目	16	9.05 (8.07, 10.2)	8.87 (6.38, 13.6)
		17 週目	15	8.78 (7.80, 9.89)	8.66 (6.11, 13.0)
		21 週目	15	8.09 (7.29, 8.97)	7.97 (6.09, 11.1)
		25 週目(b)	6	8.38 (7.70, 9.11)	8.38 (7.68, 9.27)
		EOS/ET (c)	10	9.15 (7.65, 10.9)	9.73 (6.06, 12.0)
Epoch 3	IGSC, 20%, Q2W	5 週目	6	8.33 (7.23, 9.60)	8.18 (6.99, 9.82)
		9 週目	6	8.35 (7.17, 9.73)	8.30 (6.89, 9.87)
		13 週目(EOS/ET)	6	8.48 (7.60, 9.46)	8.41 (7.52, 10.0)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1.1
CI：信頼区間、EOS/ET：試験終了時／早期終了時、IgG：免疫グロブリン G、IGIV：静注用免疫グロブリン、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PID：原発性免疫不全症候群
単位：g/L
(a)　各 Epoch での投与開始直前の値。Epoch 2 では、IGIV 最終投与後 1 週目の値
(b)　Epoch 3 へ移行した被験者の Epoch 2 の終了時で、Epoch 3（1 週目）の投与直前の値
(c)　Epoch 2 で試験を終了（25 週目）又は早期に終了した被験者 10 例の終了時の値。10 例中 8 例は Epoch 2 を完了し、他の 2 例は途中で試験を中止した。

Epoch 2 及び 3 における本剤投与中及び終了時における血清中総 IgG トラフ濃度を年齢別（18 歳未満及び 18 歳以上）に部分集団解析した結果を表 2.7.2-3 に示す。2 つの年齢群間には明らかな差はなく、本剤投与期間中、すべての被験者でこの試験で設定した最低目標濃度である 5 g/L 以上を維持することが示された。

表 2.7.2-3　IGSC, 20%（本剤）投与中及び終了時に測定した血清中総 IgG トラフ濃度の年齢別要約（TAK-664-3001 試験）

年齢	Epoch	測定時点	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
18 歳未満	2	5 週目	6	10.5 (9.33, 11.8)	10.2 (9.10, 12.6)
		9 週目	6	9.90 (8.76, 11.2)	9.46 (9.01, 12.3)
		21 週目	5	8.59 (7.22, 10.2)	8.79 (7.08, 10.4)
		25 週目(a)	2	ND	ND (7.68, 8.01)
		EOS/ET(b)	4	9.46 (7.54, 11.9)	9.73 (7.78, 10.9)
	3	5 週目	2	ND	ND (6.99, 7.58)
		9 週目	2	ND	ND (6.89, 7.40)
		13 週目（EOS/ET）(c)	2	ND	ND (7.52, 7.73)
18 歳以上	2	5 週目	11	9.24 (8.13, 10.5)	8.74 (7.08, 12.0)
		9 週目	11	8.72 (7.53, 10.1)	8.75 (6.30, 12.5)
		21 週目	10	7.85 (6.77, 9.10)	7.58 (6.09, 11.1)
		25 週目(b)	4	8.66 (7.65, 9.80)	8.85 (7.75, 9.27)
		EOS/ET(c)	6	8.94 (6.43, 12.4)	9.79 (6.06, 12.0)
	3	5 週目	4	8.91 (7.53, 10.5)	9.06 (7.84, 9.82)
		9 週目	4	9.03 (7.73, 10.6)	9.07 (8.26, 9.87)
		13 週目（EOS/ET）(c)	4	8.94 (7.83, 10.2)	8.79 (8.28, 10.0)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1.2
CI：信頼区間、EOS/ET：試験終了時／早期終了時、IgG：免疫グロブリン G、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、ND：算出せず
単位：g/L
(a)　Epoch 3 へ移行した被験者における Epoch 2 の終了時で、Epoch 3（1 週目）の投与直前の値
(b)　Epoch 2 で試験を終了（25 週目）又は早期に終了した被験者の終了時の値
(c)　Epoch 3 終了時の値

IgG サブクラス（IgG1～IgG4）の血清中トラフ濃度は各 Epoch 間で同程度の値で推移し、本剤皮下投与による補充療法への切換え及び本剤投与間隔の変更の影響は認められなかった。なお、血清中 IgG3 トラフ濃度は大部分の被験者で定量下限未満（BLQ：<0.137 g/L）であった。IgG サブクラス別の血清中トラフ濃度の推移を付録-1～付録-4 に示した。

2.7.2.2.1.2 血清中総 IgG の PK パラメータ（IGSC, 20%、Epoch 2）

Epoch 2 で 12 歳以上の日本人 PID 患者（N=7）を対象に血清中総 IgG の PK プロファイルを評価した。血清中総 IgG の PK パラメータを表 2.7.2-4 に要約する。

本剤を週 1 回皮下投与した被験者の血清中総 IgG は投与後約 71 時間〔最高血清中濃度到達時間（T_{max}）の中央値、範囲：22.82～168.23 時間〕で最高血清中濃度（C_{max}）に達した。各 PK パラメータの幾何平均値（N=7）は、1 投与間隔内の血清中濃度−時間曲線下面積（AUC）では 58.9 g·day/L（95% CI：[48.7, 71.3] g·day/L、中央値：55.1 g·day/L）、AUC/投与量では 517 g·day/L/(g/kg)〔95% CI：[457, 586] g·day/L/(g/kg)、中央値：514 g·day/L/(g/kg)〕、見かけのクリアランス（CL/F）では 1.93 mL/kg/day（95% CI：[1.71, 2.19] mL/kg/day、中央値：1.94 mL/kg/day）、C_{max} では 9.08 g/L（95% CI：[7.46, 11.1] g/L、中央値：8.08 g/L）、最低血清中濃度（C_{min}）では 7.45 g/L（95% CI：[6.17, 8.99] g/L、中央値：6.97 g/L）であった。

また、血清中 IgG サブクラス（IgG1～IgG4）の PK パラメータを付録-5 に要約した。

表 2.7.2-4　12 歳以上の日本人 PID 患者に IGSC, 20%（本剤）を週 1 回投与した際の血清中総 IgG の PK パラメータの要約（TAK-664-3001 試験）

パラメータ	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
AUC (g·day/L)	7	58.9 (48.7, 71.3)	55.1 (46.8, 79.6)
AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	7	517 (457, 586)	514 (408, 611)
CL/F (mL/kg/day)	7	1.93 (1.71, 2.19)	1.94 (1.64, 2.45)
C_{max} (g/L)	7	9.08 (7.46, 11.1)	8.08 (7.08, 11.9)
T_{max} (h)	7	NA	71.08 (22.82, 168.23)
C_{min} (g/L)	7	7.45 (6.17, 8.99)	6.97 (6.02, 11.0)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.4
AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、h：時間、IgG：免疫グロブリン G、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、NA: 算出せず、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

2.7.2.2.1.3 臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体

臨床的に重要な感染性病原体である破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV に対するトラフにおける血清中の特異抗体濃度（抗体価）を測定した結果を表 2.7.2-5 に要約する。

本剤による IgG 補充療法へ切り換える直前の 3 種の感染性病原体に対するトラフにおける特異抗体濃度は、いずれも Epoch 1 開始前の値とほぼ同程度であった。本剤による IgG 補充療法へ切り換えた Epoch 2 では、破傷風菌トキソイド及びインフルエンザ菌 b 型に対する特異抗体濃度は本剤投与前の値を維持、又は高値を示して推移し、Epoch 3 においてもこれらの値を維持した。一方、HBV に対する特異抗体濃度は本剤への切換え後に約 10 倍上昇し、隔週投与による補充療法に切り換えた Epoch 3 においてさらにわずかな上昇傾向を示した。静注製剤の HBV に対する特異抗体濃度の含有量は国内血漿由来製剤と比べ海外からの輸入製剤では高く、最大 18.9 倍の差があると報告されている[1]。TAK-664-3001 試験の Epoch 1 では、大部分の被験者（17 例中 15 例）は国内血漿由来製剤の投与を受けていたため、海外血漿由来製剤である本剤への切換え以降、HBV に対する特異抗体濃度は大きく上昇したと考えられる。また、Epoch 3 でさらにみられた上昇傾向は、投与された本剤の製剤ロット間の HBV 特異抗体濃度の差による影響と考えられる。

これら 3 種の感染性病原体に対する感染予防効果を示す最小濃度（抗体価）は破傷風菌トキソイドでは 0.01 IU/mL[2]及びインフルエンザ菌 b 型では 0.15 µg/mL[3]、並びに HBV に対しては国内で抗体価陽性である最小濃度は 10 mIU/mL[4]と報告されており、この試験で得られたトラフにおける特異抗体濃度は報告されている最小阻害濃度を十分に上回る値であった。

表 2.7.2-5　トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）の要約（TAK-664-3001 試験）

感染性病原体	Epoch	処置及び投与間隔	測定時点	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
破傷風菌トキソイド (IU/mL)	Epoch 1	IGIV, Q3W	1 週目(a)	5	0.524 (0.290, 0.949)	0.560 (0.260, 0.810)
		IGIV, Q4W	1 週目(a)	12	0.602 (0.364, 0.997)	0.590 (0.210, 3.32)
	Epoch 2	IGSC, 20%, QW	1 週目(a)	17	0.674 (0.468, 0.970)	0.550 (0.260, 3.35)
			21 週目	7	2.02 (1.82, 2.24)	1.93 (1.75, 2.46)
			EOS/ET (b)	10	1.52 (1.11, 2.08)	1.45 (0.800, 2.98)
	Epoch 3	IGSC, 20%, Q2W	1 週目(a)	7	1.97 (1.65, 2.35)	1.87 (1.59, 2.80)
			13 週目	7	1.80 (1.35, 2.39)	1.80 (0.990, 2.61)
インフルエンザ菌 b 型 (µg/mL)	Epoch 1	IGIV, Q3W	1 週目(a)	5	1.58 (0.568, 4.38)	1.90 (0.470, 3.26)
		IGIV, Q4W	1 週目(a)	12	1.55 (1.11, 2.18)	1.66 (0.580, 3.58)
	Epoch 2	IGSC, 20%, QW	1 週目(a)	17	2.50 (1.95, 3.20)	2.74 (0.820, 4.60)
			21 週目	7	1.52 (0.724, 3.18)	2.10 (0.300, 2.71)
			EOS/ET (b)	10	1.77 (1.07, 2.91)	1.92 (0.460, 3.82)
	Epoch 3	IGSC, 20%, Q2W	1 週目(a)	7	2.04 (1.74, 2.39)	1.99 (1.64, 2.54)
			13 週目	7	1.73 (1.46, 2.04)	1.92 (1.20, 1.95)
B 型肝炎ウイルス (mIU/mL)	Epoch 1	IGIV, Q3W	1 週目(a)	5	27.7 (17.8, 43.0)	22.3 (20.0, 41.3)
		IGIV, Q4W	1 週目(a)	12	35.2 (17.5, 70.9)	29.4 (11.3, 331)
	Epoch 2	IGSC, 20%, QW	1 週目(a)	17	54.1 (33.7, 87.0)	48.8 (17.8, 536)
			21 週目	7	433 (374, 502)	404 (371, 532)
			EOS/ET (b)	10	486 (335, 706)	497 (154, 1000)
	Epoch 3	IGSC, 20%, Q2W	1 週目(a)	7	645 (452, 920)	815 (401, 912)
			13 週目	7	923 (832, 1020)	960 (733, 1000)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.3.1
CI：信頼区間、EOS/ET：試験終了時／早期終了時、IGIV：静注用免疫グロブリン、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、Q2W：隔週、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、QW：週 1 回
(a)　各 Epoch 投与開始直前の値
(b)　Epoch 2 で試験を終了（25 週目）又は早期に終了した被験者の終了時の値

2.7.2.2.2 非日本人被験者を対象とした試験

2.7.2.2.2.1 170903 試験（欧州で実施した試験）

170903 試験は、2 歳以上の PID と診断された非日本人患者を対象に本剤を投与した際の有効性、安全性、忍容性及び血清中 IgG トラフ濃度を含む PK を評価する第 2/3 相、非盲検、非対照、多施設共同試験である。試験デザインのフローチャートを図 2.7.2-2 に示す。

170903 試験は 2 つの Epoch から成る：

Epoch 1 では、被験者に IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与、若しくは IGSC, 16%を週 1 回又は隔週で 12 週間皮下投与した。投与量及び投与間隔は治験開始前に投与されていた IgG の投与量及び投与間隔に基づいたが、投与量を 4 週間あたり 0.3～1.0 g/kg とした。IGIV, 10%の投与速度は 6 mL/kg/h を超えないこととし、IGSC, 16%の投与速度は添付文書等による情報又は試験開始前に受けていた投与方法に基づいた。

Epoch 2 は、Epoch 1 で IGIV, 10%の投与を受けた被験者では最終投与後 1 週目より本剤の投与を開始し（すなわち、3 週間隔で投与されていた被験者では 5 回目投与後 1 週目又は 4 週間隔で投与されていた被験者では 4 回目投与後 1 週目）、IGSC, 16%の週 1 回投与を受けた被験者では最終投与後 1 週目（12 回投与後 1 週目）、隔週で投与を受けた被験者では最終投与後 2 週目（6 回投与後 2 週目）より本剤による補充療法に切り換えた。Epoch 2 で

は、IGIV, 10%又は IGSC, 16%投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を週 1 回、51 週間皮下投与し、必要に応じ投与量を調整した。本剤の投与速度は投与部位あたり 10 mL/h から開始し、投与中の忍容性に応じて最大 60 mL/h、投与部位あたりの投与容量を最大 60 mL とした。

Epoch 1 及び Epoch 2 投与中に 12 歳以上の被験者を対象に定常状態下で血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）の PK を評価した。Epoch 1 における PK 評価は、IGIV, 10%の投与を受けた被験者では最終投与 1 回前の投与時（3 週間隔では 4 回目投与時、4 週間隔では 3 回目投与時）に実施し、IGSC, 16%の投与を受けた被験者では最終投与時（週 1 回投与では 12 回目投与時、隔週投与では 6 回目投与時）から Epoch 2 の投与開始前にかけて実施した。Epoch 2 における PK 評価は 21 週目（21 回目投与）に実施した。各 Epoch の PK 評価のための採血時点は以下のとおりであった：

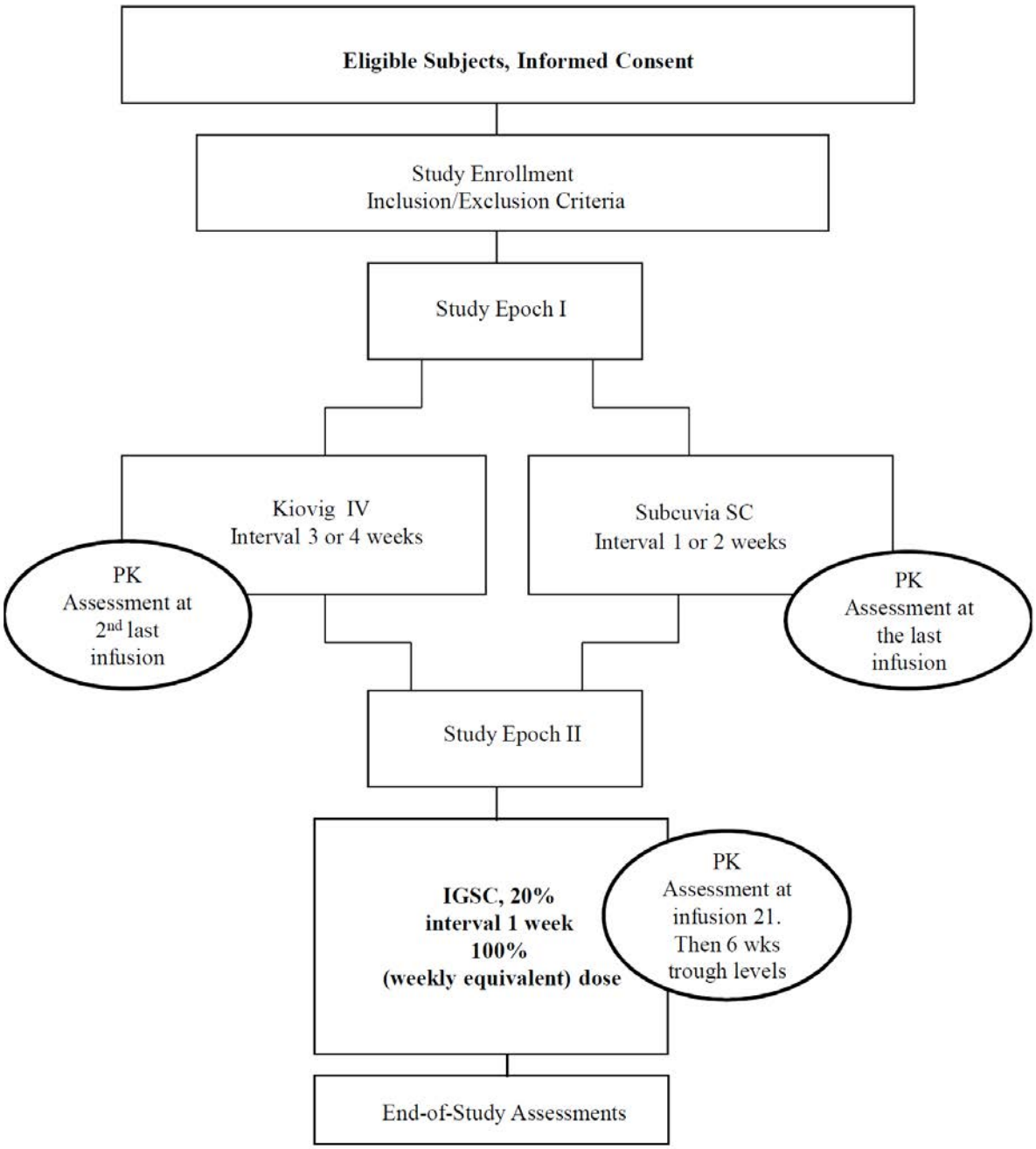
静脈内投与：投与開始前（投与開始前 1 時間以内）、投与終了後 30 分（±3 分）、投与開始後 1 日目（24 ±6 時間）、4 日目（96 ± 6 時間）、9 日目（±1 日）、14 日目（±2 日）、21 目日（±2 日）及び 28 日目（±2 日：4 週間隔で投与した被験者のみ）。

皮下投与：投与開始前（投与開始前 1 時間以内）、投与開始後 1 日目（投与開始後 24 ± 6 時間）、3 日目（72 ± 6 時間）、5 日目（120 ±6 時間）及び 7 日目（168 ± 6 時間）。Epoch 1 において隔週で皮下投与された被験者からは 10 日目（±1 日）及び 14 日目（±2 日）にも採血した。

さらに、Epoch 1 開始前、Epoch 1 の各来院時（IGIV, 10%では 3 又は 4 週間に 1 回、IGSC, 16%では 4 週間に 1 回）及び Epoch 2 の 21 週目までは 4 週間に 1 回、21～27 週目は週 1 回、その後は 35、43 及び 51 週目、並びに試験終了時に全被験者から採血を行い、血清中 IgG トラフ濃度（総 IgG 及びサブクラス）を測定した。

また、Epoch 1 開始前、Epoch 1 の最終投与時及び Epoch 2 中の複数の時点並びに試験終了時に全被験者から臨床的に重要な感染性病原体である破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV に対する特異抗体検査を実施し、トラフにおける特異抗体濃度（抗体価）を測定した。

図 2.7.2-2　170903 試験デザインのフローチャート



出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、In-Text Figure 9.2-1
Kiovig IV：欧州で販売されている IGIV, 10%（商標）である。
Subcuvia SC： IGSC, 16%である（現在、承認取下げ）。
IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PK：薬物動態

（1）血清中総 IgG の PK パラメータ

170903 試験では非日本人被験者 49 例（うち、1 例はアジア人）を試験に組入れ、このうち、48 例に本剤を投与した。全年齢層を通した Epoch 2 における 1 週間あたりの本剤の平均（算術）投与量（SD）は 0.125（0.042）g/kg であり、年齢間で明らかな差は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 42）。

Epoch 1 及び Epoch 2 で 12 歳以上の非日本人 PID 患者を対象に評価した血清中総 IgG の PK パラメータを表 2.7.2-6 に要約する。

Epoch 1 において、4 週間隔で IGIV, 10%を投与した被験者での血清中総 IgG は投与後 4.58 時間（T_{max} の中央値、範囲：1.97～101.83 時間）で C_{max} に達した。各 PK パラメータの幾何平均値（N=16）は、AUC では 274.49 g·day/L（95% CI：[245.07, 307.45] g·day/L、中央値：278.94 g·day/L）、AUC/投与量では 661.16 g·day/L/(g/kg)〔95% CI：[578.90, 755.11] g·day/L/(g/kg)、中央値： 703.64 g·day/L/(g/kg)〕、クリアランス（CL）では 1.51 mL/kg/day（95% CI：[1.32, 1.73] mL/kg/day、中央値：1.42 mL/kg/day）、C_{max} では 15.82 g/L（95% CI：[14.65, 17.09] g/L、中央値：15.37 g/L）及び C_{min} では 6.72 g/L（95% CI：[5.91, 7.65] g/L、中央値：6.59 g/L）であった。Epoch 1 において 3 週間隔で投与を受けた被験者の PK パラメータ（N=3）は、T_{max}（中央値：24.33 時間であり、4 週間隔で投与された被験者と比較してやや遅延）を除いて、4 週間隔で投与された被験者での値と同程度であった。

Epoch 1 において、週 1 回 IGSC, 16%を投与した被験者での血清中総 IgG は投与後 25.05 時間（T_{max} の中央値、範囲：22.98～170.85 時間）で C_{max} に達した。各 PK パラメータの幾何平均値（N=12）は、AUC では 61.49 g·day/L（95% CI：[50.16, 75.37] g·day/L、中央値：68.40 g·day/L)、AUC/投与量では 542.16 g·day/L/(g/kg)〔95% CI：[448.21, 655.80] g·day/L/(g/kg)、中央値：617.01 g·day/L/(g/kg)〕、CL/F では 1.84 mL/kg/day（95% CI：[1.52, 2.23] mL/kg/day、中央値：1.62 mL/kg/day）、C_{max} では 9.83 g/L（95% CI：[8.07, 11.98] g/L、中央値：10.09 g/L）及び C_{min} では 7.88 g/L（95% CI：[6.21, 9.99] g/L、中央値：8.77 g/L）であった。隔週投与で IGSC, 16%の投与を受けた被験者における PK パラメータは、週 1 回投与を受けた被験者での値と同程度であった。

Epoch 2 において、本剤を週 1 回皮下投与した被験者（N=31）の血清中総 IgG の T_{max} は IGSC, 16%に比べてやや遅延（中央値：73.92 時間、範囲：19.78～192.33 時間）したが、おおむね同様のプロファイルで推移することが示された。各 PK パラメータの幾何平均値（N=31）は、AUC では 62.74 g·day/L（95% CI：[57.38, 68.59] g·day/L、中央値：62.52 g·day/L）、AUC/投与量では 547.08 g·day/L/(g/kg)〔95% CI：[494.69, 605.01] g·day/L/(g/kg)、中央値：589.49 g·day/L/(g/kg)〕、CL/F では 1.83 mL/kg/day（95% CI：[1.65, 2.02] mL/kg/day、中央値：1.70 mL/kg/day）、C_{max} では 9.82 g/L（95% CI：[8.97, 10.74] g/L、中央値：9.80 g/L）及び C_{min} では 8.06 g/L（95% CI：[7.36, 8.83] g/L、中央値：8.04 g/L）であった。170903 試験において、「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「IGIV, 10 %投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比から算出したバイオアベイラビリティ（F）の点推定値は 82.1%（90% CI：[76.7, 87.8]%、N=16）であった。

年齢別に部分集団解析した結果では、本剤投与後の PK プロファイルに明らかな年齢間の差は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 15）。また、後述する PPK 解析の結果からも年齢は PK に対する有意な共変量ではないことが示されている（2.7.2.3.2 項参照）。

また、血清中 IgG サブクラス（IgG1～IgG4）の PK パラメータを付録-7～付録-10 に要約した。

表 2.7.2-6　12 歳以上の非日本人 PID 患者における血清中総 IgG の PK パラメータの Epoch 別要約（170903 試験）

Epoch（処置及び投与間隔）	パラメータ	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q3W)	AUC (g·day/L)	3	246.67 (NA)	252.10 (177.47, 335.46)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	3	792.45 (NA)	952.72 (508.45, 1027.33)
	CL (mL/kg/day)	3	1.26 (NA)	1.05 (0.97, 1.97)
	C_{max} (g/L)	3	16.62 (NA)	15.17 (14.78, 20.47)
	T_{max} (h)	3	25.26 (NA)	24.33 (23.83, 27.80)
	C_{min} (g/L)	3	9.48 (NA)	10.50 (6.26, 12.98)
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q4W)	AUC (g·day/L)	16	274.49 (245.07, 307.45)	278.94 (168.63, 393.35)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	16	661.16 (578.90, 755.11)	703.64 (418.84, 958.67)
	CL (mL/kg/day)	16	1.51 (1.32, 1.73)	1.42 (1.04, 2.39)
	C_{max} (g/L)	16	15.82 (14.65, 17.09)	15.37 (11.70, 21.24)
	T_{max} (h)	16	8.46 (3.94, 18.16)	4.58 (1.97, 101.83)
	C_{min} (g/L)	16	6.72 (5.91, 7.65)	6.59 (4.27, 11.66)
Epoch 1 (a) (IGSC, 16%, QW)	AUC (g·day/L)	12	61.49 (50.16, 75.37)	68.40 (27.66, 86.99)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	12	542.16 (448.21, 655.80)	617.01 (288.05, 728.57)
	CL/F (mL/kg/day)	12	1.84 (1.52, 2.23)	1.62 (1.37, 3.47)
	C_{max} (g/L)	12	9.83 (8.07, 11.98)	10.90 (4.42, 13.18)
	T_{max} (h)	12	39.22 (24.58, 62.58)	25.05 (22.98, 170.85)
	C_{min} (g/L)	12	7.88 (6.21, 9.99)	8.77 (3.37, 11.89)
Epoch 2 (IGSC, 20%, QW)	AUC (g·day/L)	31	62.74 (57.38, 68.59)	62.52 (37.51, 137.32)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	31	547.08 (494.69, 605.01)	589.49 (308.43, 889.30)
	CL/F (mL/kg/day)	31	1.83 (1.65, 2.02)	1.70 (1.12, 3.24)
	C_{max} (g/L)	31	9.82 (8.97, 10.74)	9.80 (5.90, 20.69)
	T_{max} (h)	31	72.42 (55.32, 94.82)	73.92 (19.78, 192.33)
	C_{min} (g/L)	31	8.06 (7.36, 8.83)	8.04 (4.42,16.33)
	F (90% CI) (N=16) (b)		82.1% (76.7%, 87.8%)	

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 15 及び Table 16
AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、F：バイオアベイラビリティ、h：時間、IgG：免疫グロブリン G、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、N：被験者数、NA：算出せず、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、QW：週 1 回、T_{max}：最高血清中濃度到達時間
(a) IGSC, 16%を隔週投与した被験者数は 2 例であったため、結果を表に示さなかった。
(b) バイオアベイラビリティ（F）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「IGIV,10%投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。

（2）血清中総 IgG トラフ濃度

各 Epoch の終了時及び本剤投与期間中の連続 6 週間にわたりすべての被験者で測定した血清中総 IgG トラフ濃度の結果を表 2.7.2-7 に要約する。

Epoch 1 最終測定時での血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は、IGIV, 10%を 4 週間隔で静脈内投与した被験者では 7.61 g/L（95% CI：[6.49, 8.93] g/L、中央値：7.52 g/L、N=11）、IGSC, 16%を週 1 回皮下投与した被験者では 8.97 g/L（95% CI：[7.77, 10.35] g/L、中央値：9.53 g/L、N=14）であり、本剤による補充療法への切換え直前である Epoch 1 終了

時における血清中総 IgG トラフ濃度に IGIV, 10%の 4 週間隔投与と IGSC, 16%の週 1 回投与で臨床的に意味のある差は認められなかった。なお、IGSC, 16%を隔週で皮下投与した際の血清中総 IgG トラフ濃度は週 1 回投与した被験者での値と同程度であった。Epoch 2 において、所定の 6 週間（21～27 週目）にわたる本剤投与期間中の定常状態下における血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は 8.73 g/L（95% CI：[8.13, 9.38] g/L、中央値：8.48 g/L、N=46）、Epoch 2 終了時の値は 8.27 g/L（95% CI：[7.48, 9.13] g/L、中央値：8.26 g/L、N=40）であり、週 1 回本剤の投与期間中、IGIV, 10%又は IGSC, 16%で得られた血清中総 IgG トラフ濃度と同程度に維持されることが示された。

表 2.7.2-7　2 歳以上の非日本人 PID 患者における各 Epoch 終了時及び Epoch 2 の連続 6 週間（21～27 週）にわたる血清中総 IgG トラフ濃度の要約（170903 試験）

Epoch	処置（時点）及び投与間隔	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1	IGIV, 10% Q4W 最終投与時(a)	11	7.61 (6.49, 8.93)	7.52 (5.25, 12.75)
	IGSC, 16% QW 終了時(b)	14	8.97 (7.77, 10.35)	9.53 (5.41, 12.28)
Epoch 2	IGSC, 20% QW 6 週間測定（21～27 週）	46	8.73 (8.13, 9.38)	8.48 (5.17, 13.25)
	IGSC, 20% QW 終了時(c)	40	8.27 (7.48, 9.13)	8.26 (4.27, 15.87)

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 10 及び Table 11
CI：信頼区間、IgG：免疫グロブリン G、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PID：原発性免疫不全症候群、Q4W:：4 週間隔、QW：週 1 回
単位：g/L
(a)　IGIV, 10%を 3 週間隔で投与した結果なし
(b)　IGSC, 16%を隔週で投与した被験者数は 2 例であったため、結果を表に示さなかった。
(c)　IGSC, 20%最終投与後 1 週目の値

Epoch 2 における本剤投与期間中の 6 週間にわたる血清中総 IgG トラフ濃度を年齢別に部分集団解析した結果、例数は少ないものの、高齢者（65 歳以上、N=2）での値（幾何平均値：6.49 g/L）は他の年齢群と比べやや低かった（表 2.7.2-8）。本剤投与期間中、これらの被験者では確認された急性重篤細菌感染（VASBI）の発現はなく、臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）も十分な値を示したこと、さらに、投与期間中、この試験で設定された最低目標値である 5 g/L を上回る値を維持したことから（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Appendix16.2.6、Listing 8、Listing 11、Listing 13 及び Listing 17）、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

表 2.7.2-8　IGSC, 20%（本剤）投与中（Epoch 2）の 6 週間（21～27 週目）に測定した血清中総 IgG トラフ濃度の年齢別要約（170903 試験）

年齢	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
2 歳以上 6 歳未満	5	10.22 (7.33, 14.25)	11.50 (6.61, 13.11)
6 歳以上 12 歳未満	8	9.20 (7.41, 11.42)	9.69 (6.37, 13.21)
12 歳以上 18 歳未満	11	8.58 (7.22, 10.20)	8.08 (5.17, 13.25)
18 歳以上 65 歳未満	20	8.55 (7.78, 9.39)	8.56 (5.45, 12.18)
65 歳以上	2	6.49 (NA)	6.64 (5.20, 8.08)
計	46	8.73 (8.13, 9.38)	8.48 (5.17, 13.25)

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 11
CI：信頼区間、IgG：免疫グロブリン G、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、NA：算出せず
単位：g/L

また、IgG サブクラス（IgG1～IgG4）のトラフ濃度を測定した結果、いずれのサブクラスにおいても Epoch 2 における本剤による補充療法期間中及び終了時点のトラフ濃度は同様であり、Epoch 1 と同程度の値で推移することが示された。各 IgG サブクラスの血清中トラフ濃度を付録-6 に示した。

（3）臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体

臨床的に重要な感染性病原体である破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV に対するトラフにおける血清中の特異抗体濃度（抗体価）を測定した結果を Epoch 及び処置別に表 2.7.2-9 に要約する。

Epoch 1 中、3 種の感染性病原体に対する特異抗体濃度は、IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した場合、若しくは IGSC, 16%を週 1 回投与した場合で臨床的に意味のある差は認められなかった。Epoch 2 においてもこれらの感染性病原体に対する特異抗体濃度は維持されるか、又は Epoch 1 と比べやや高値で推移した。これらの値は先（2.7.2.2.1.3 項参照）に示した破傷風菌トキソイドでは 0.01 IU/mL[2]及びインフルエンザ菌 b 型では 0.15 µg/mL[3]、並びに HBV においては海外で感染予防効果を示す最小濃度と報告されている 10 mIU/mL[5]を十分に上回る値であった。

表 2.7.2-9　トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）の要約（170903 試験）

感染性病原体	Epoch	処置及び投与間隔	測定時点	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
破傷風菌トキソイド (IU/mL)	Epoch 1	IGIV, 10% Q3W	13 週目(a)	5	1.65 (0.98, 2.81)	1.52 (1.11, 2.75)
		IGIV, 10% Q4W	13 週目(a)	27	1.69 (1.43, 2.01)	1.62 (0.91, 6.57)
		IGSC, 16% QW	12 週目	13	2.26 (1.86, 2.73)	2.38 (1.31, 3.81)
	Epoch 2	IGSC, 20% QW	21 週目	43	2.99 (2.63, 3.40)	2.91 (1.16, 8.30)
			27 週目	42	2.61 (2.14, 3.19)	2.78 (0.22, 7.35)

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 12 及び Table 13
CI：信頼区間、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、QW：週 1 回
(a)　Epoch 1 における最終投与前（3 週間隔投与では 5 回目投与時、4 週間隔投与では 4 回目投与時）

表 2.7.2-9　トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）の要約（170903 試験）（続き）

感染性病原体	Epoch	処置及び投与間隔	測定時点	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
インフルエンザ菌 b 型 (μg/mL)	Epoch 1	IGIV, 10% Q3W	13 週目(a)	5	2.00 (1.15, 3.49)	2.73 (1.11, 2.80)
		IGIV, 10% Q4W	13 週目(a)	27	1.97 (1.75, 2.22)	1.76 (1.23, 3.94)
		IGSC, 16% QW	12 週目	13	3.16 (2.41, 4.15)	2.94 (1.62, 10.84)
	Epoch 2	IGSC, 20% QW	21 週目	43	2.13 (1.93, 2.36)	2.08 (1.27, 6.85)
			27 週目	41	2.01 (1.79, 2.26)	2.04 (1.27, 6.85)
B 型肝炎ウイルス (mIU/mL)	Epoch 1	IGIV, 10% Q3W	13 週目(a)	4	507.9 (195.3, 1320.9)	511.5 (299, 1000)
		IGIV, 10% Q4W	13 週目(a)	27	314.4 (270.3, 365.5)	327.0 (161, 657)
		IGSC, 16% QW	12 週目	13	262.9 (203.2, 340.1)	264.0 (112, 478)
	Epoch 2	IGSC, 20% QW	21 週目	43	245.1 (220.7, 272.2)	244.0 (120, 446)
			27 週目	42	238.1 (211.6, 268.0)	230.0 (120, 438)

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 12 及び Table 13
CI：信頼区間、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、QW：週 1 回
(a)　Epoch 1 における最終投与前（3 週間隔投与では 5 回目投与時、4 週間隔投与では 4 回目投与時）

2.7.2.2.2.2 170904 試験（米国及びカナダで実施した試験）

170904 試験は、2 歳以上の PID と診断された非日本人患者を対象に本剤を投与した際の有効性、安全性、忍容性及び血清中 IgG トラフ濃度を含む PK を評価する第 2/3 相、非盲検、非対照、多施設共同試験である。試験デザインのフローチャートを図 2.7.2-3 に示す。

170904 試験は 4 つの Epoch から成る。

Epoch 1 では、被験者に IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与した。投与量及び投与間隔は試験開始に投与されていた IgG の投与量及び投与間隔に基づいたが、投与量を 4 週間あたり 0.3～1.0 g/kg とした。

IGIV, 10%の投与速度は 0.5 又は 1.0 mL/kg/h から開始し、最大 5.0 mL/kg/h とした。

Epoch 2 は IGIV, 10%最終投与後 1 週目から開始された（すなわち、3 週間隔で投与されていた被験者では 5 回目投与後 1 週目又は 4 週間隔で投与されていた被験者では 4 回目投与後 1 週目）。本剤の投与量を Epoch 1 で投与した IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 145%に相当する投与量に調整し、週 1 回、12～16 週間皮下投与した。本剤の投与速度は投与部位あたり 10 mL/h から開始し、投与中の忍容性に応じて最大 60 mL/h、投与部位あたりの投与容量を最大 60 mL とした。

Epoch 3 では、本剤の投与量を調整した調整用量を投与し、感染抑制に対する有効性を評価するとともに、Epoch 4 で投与する個別化用量を決定した。調整用量は Epoch 2 で最初の 15 例から得られた AUC と Epoch 1 で得られた AUC の比較に基づいて、Epoch 1 と同程度の AUC が得られる投与量として決定され、被験者にはこの投与量で本剤を週 1 回、12 週間皮下投与した。この調整用量は一部の被験者から推定されたものであるため、過量投与又は過少投与となる可能性を無視できなかった。そこで、各被験者の Epoch 1 と Epoch 3 の血清中総 IgG トラフ濃度比から Epoch 2 で得られたトラフ濃度と PK データを基に個々に期待するトラフ濃度が得られると推定される投与量を個別化用量として設定した。なお、調整用量が

決定された後に Epoch 1 を終了した被験者は Epoch 3 へ直接移行し、調整用量で本剤投与を受けた。

Epoch 4 では、Epoch 3 で決定された本剤の個別化用量を週 1 回、40 週間皮下投与した。

Epoch 1 及び Epoch 2 では 12 歳以上の被験者を対象に、Epoch 4 ではすべての被験者を対象に血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）の PK を評価した。Epoch 1 における血清中 IgG の PK 評価は、最終投与 1 回前の投与時（3 週間隔では 4 回目投与時、4 週間隔では 3 回目投与時）に、Epoch 2 では最初の 15 例を予定に 9 週目（9 回目投与時）に実施した。Epoch 4 での PK 評価はすべての被験者を対象に本剤投与開始から 17 週目（17 回目投与時）に実施した（ただし、12 歳以上の被験者の採血は 5 時点であったが、12 歳未満の被験者では 3 時点とした）。170904 試験の PK 評価では、「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比（AUC 比：F1）を算出した。各 Epoch における採血時点は以下のとおりであった：

静脈内投与：投与開始前（投与開始前 1 時間以内）、投与終了後 30 分（±5 分）、投与開始後 1 日目（24 ± 6 時間）、4 日目（96 ± 6 時間）、9 日目（±1 日）、14 日目（±2 日）、21 日目（±2 日）及び 28 日目（±2 日：4 週間隔で投与した被験者のみ）

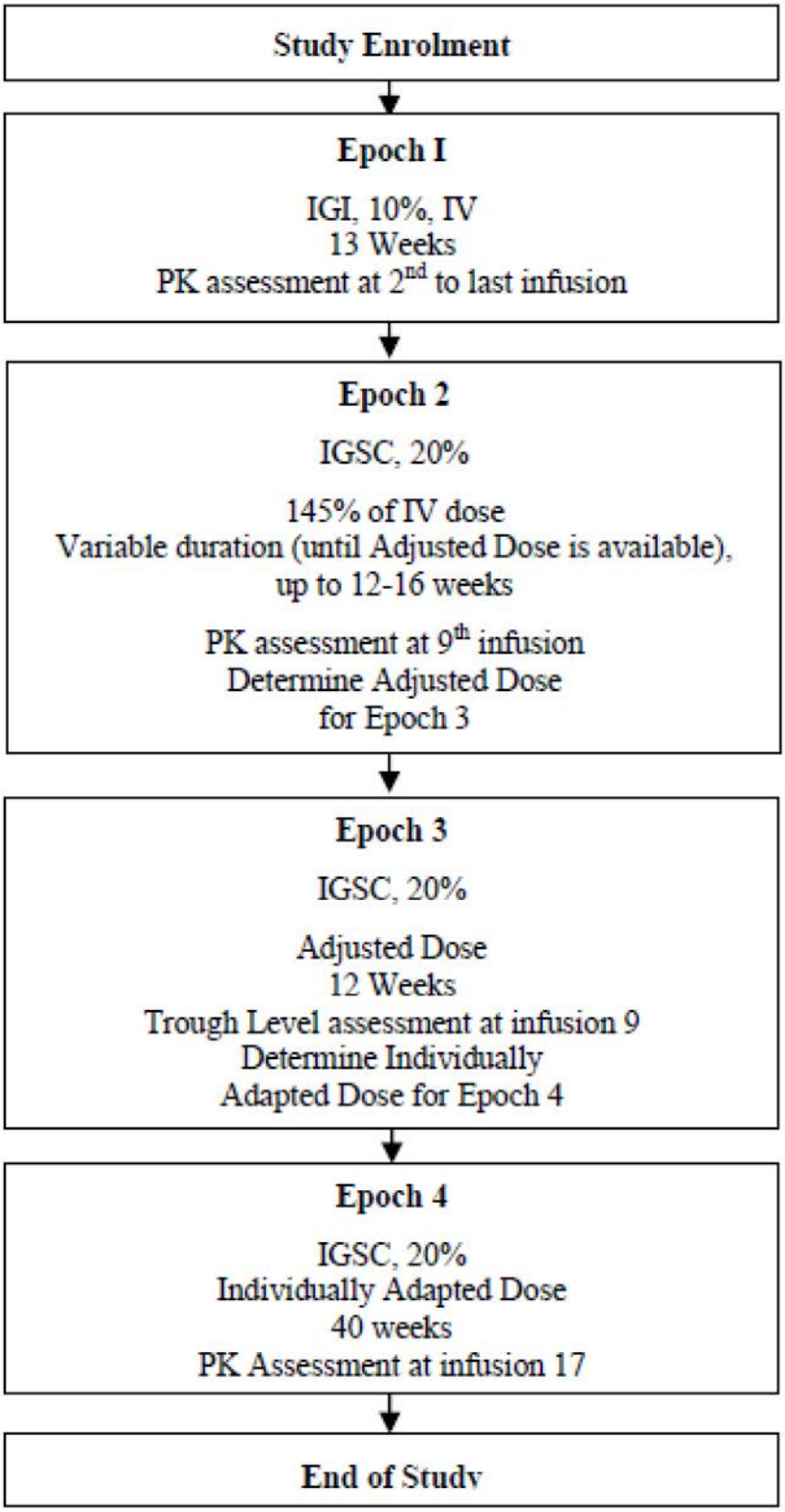
皮下投与：投与開始前#（投与開始 1 時間以内）、投与開始後 1 日目（投与開始後 24 ± 6 時間）、3 日目#（72 ± 6 時間）、5 日目（120 ± 6 時間）及び 7 日目#（168 ± 6 時間）（#は Epoch 4 における 12 歳未満の被験者での採血時点）

上記に示した同時点で、インフルエンザ菌 b 型に対する血清中特異抗体濃度を測定し、その動態パラメータも算出した。

さらに、すべての被験者で血清中 IgG トラフ濃度（総 IgG 及びサブクラス）を測定した。測定時点は Epoch 1 では来院時（3 又は 4 週間に 1 回）、Epoch 2 及び 3 では 4 週間に 1 回、並びに Epoch 4 では 8～12 週間隔（1、9、17 及び 29 回投与前）及び試験終了時に測定した。

また、試験開始前、各 Epoch の終了時や試験終了時を含む複数の時点で臨床的に重要な感染性病原体である破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV に対する特異抗体検査を実施し、トラフにおける特異抗体濃度（抗体価）を測定した。

図 2.7.2-3　170904 試験デザインのフローチャート



出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、In-Text Figure 9-1
IGI, 10%：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、
IV：静脈内投与、PK：薬物動態

（1）PK の要約

170904 試験では 77 例の非日本人被験者（うち、2 例はアジア人）を試験に組入れ、このうち、74 例に本剤を投与した。

IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりに換算した等価用量の 145%の投与量を投与した Epoch 2 及び個別化投与量を投与した Epoch 4 における全年齢層を通した本剤 1 週間あたりの平均（算術）投与量（SD）は各々0.225（0.071）g/kg 及び 0.223（0.072）g/kg と両 Epoch 間で同程度であり、個別化用量は、ほぼ IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 145%に相当する投与量と一致した。なお、IGSC, 20%の投与量に年齢間で明らかな差は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 69）。

1）血清中総 IgG の PK パラメータ

Epoch 1 及び Epoch 2 では 12 歳以上の被験者、並びに Epoch 4 ではすべての被験者を対象に血清中総 IgG の PK を評価した。血清中総 IgG の PK パラメータを Epoch、処置及び投与間隔別に表 2.7.2-10 に要約する。

Epoch 1 で IGIV, 10%を 4 週間隔で静脈内投与した被験者での血清中総 IgG は投与後 2.84 時間（T_{max} の中央値、範囲：1.92～671.92 時間）で C_{max} に達した。各 PK パラメータの幾何平均値（N=38）は、AUC では 410.40 g·day/L（95% CI：[381.24, 441.79] g·day/L、中央値：408.15 g·day/L）、AUC/投与量では 796.30 g·day/L/(g/kg)〔95% CI：[715.36, 886.40] g·day/L/(g/kg)、中央値：783.49 g·day/L/(g/kg)〕、CL では 1.26 mL/kg/day（95% CI：[1.13, 1.40] mL/kg/day、中央値：1.28 mL/kg/day）、C_{max} では 24.85 g/L（95% CI：[23.18, 26.64] g/L、中央値：25.21 g/L）及び C_{min} では 10.37 g/L（95% CI：[9.50, 11.33] g/L、中央値：10.02 g/L）であった。3 週間隔で静脈内投与した被験者での血清中総 IgG の PK パラメータは 4 週間隔で投与した被験者での値と同程度であった。

Epoch 1 で投与された IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりに換算した等価用量の 145%に相当する投与量で本剤を週 1 回皮下投与した Epoch 2 における被験者の血清中総 IgG は、投与後 72.37 時間（T_{max} の中央値、範囲：20.30～167.85 時間）で C_{max} に達した。各 PK パラメータの幾何平均値（N=18）は、AUC では 108.33 g·day/L（95% CI：[97.60, 120.24] g·day/L、中央値：107.66 g·day/L）、AUC/投与量では 472.50 g·day/L/(g/kg)〔95% CI：[411.07, 543.10] g·day/L/(g/kg)、中央値：515.01 g·day/L/(g/kg)〕、CL/F では 2.12 mL/kg/day（95% CI：[1.84, 2.43] mL/kg/day、中央値：1.94 mL/kg/day）、C_{max} では 17.31 g/L（95% CI：[15.11, 19.82] g/L、中央値：16.73 g/L）及び C_{min} では 13.85 g/L（95% CI：[12.61, 15.21] g/L、中央値：14.69 g/L）であった。

本剤を個別化用量で週 1 回皮下投与した Epoch 4 における血清中総 IgG の T_{max} は Epoch 2 に比べてやや遅延したが（中央値：104.93 時間、範囲：18.77～174.47 時間）、その他の PK パラメータの値はほぼ Epoch 2 と同程度であった。各 PK パラメータの幾何平均値（N=60）は、AUC では 115.21 g·day/L（95% CI：[109.23, 121.52] g·day/L、中央値：115.11 g·day/L）、AUC/投与量では 536.05 g·day/L/(g/kg)〔95% CI：[495.58, 579.82] g·day/L/(g/kg)、中央値：536.43 g·day/L/(g/kg)〕、CL/F では 1.87 mL/kg/day（95% CI：[1.72, 2.02] mL/kg/day、中央値：1.86 mL/kg/day）、C_{max} では 19.31 g/L（95% CI：[18.13, 20.57] g/L、中央値：18.09 g/L）及び C_{min} では 14.00 g/L（95% CI：[13.14, 14.91] g/L、中央

値：14.77 g/L）であった。F1 の点推定値は 108.6%（90% CI：[103.9, 113.4]%、N=49）であり、個別化用量で週 1 回皮下投与した際に得られる曝露量は IGIV, 10%で得られる曝露量と同程度であることが示唆された。

表 2.7.2-10　非日本人 PID 患者における血清中総 IgG の PK パラメータの Epoch 別要約（170904 試験）

Epoch（処置及び投与間隔）	パラメータ	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q3W)	AUC (g·day/L)	16	352.05 (319.74, 387.63)	360.33 (265.93, 445.95)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	16	606.99 (495.29, 743.87)	572.14 (331.62, 1352.10)
	CL (mL/kg/day)	16	1.65 (1.34, 2.02)	1.75 (0.74, 3.02)
	C_{max} (g/L)	16	27.09 (24.30, 30.19)	26.02 (20.94, 48.08)
	T_{max} (h)	16	6.94 (3.96, 12.17)	3.75 (2.00, 28.83)
	C_{min} (g/L)	16	12.03 (10.64, 13.60)	12.77 (8.19, 17.04)
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q4W)	AUC (g·day/L)	38	410.40 (381.24, 441.79)	408.15 (224.86, 632.86)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	38	796.30 (715.36, 886.40)	783.49 (299.82, 1598.49)
	CL (mL/kg/day)	38	1.26 (1.13, 1.40)	1.28 (0.63, 3.34)
	C_{max} (g/L)	38	24.85 (23.18, 26.64)	25.21 (13.90, 42.60)
	T_{max} (h)	38	5.85 (3.62, 9.40)	2.84 (1.92, 671.92)
	C_{min} (g/L)	38	10.37 (9.50, 11.33)	10.02 (5.47, 16.18)
Epoch 2 (a) (IGSC, 20%, IGIV, 10%投与量の 1 週間あたり等価用量の 145%相当量, QW)	AUC (g·day/L)	18	108.33 (97.60, 120.24)	107.66 (78.54, 150.02)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	18	472.50 (411.07, 543.10)	515.01 (262.99, 738.86)
	CL/F (mL/kg/day)	18	2.12 (1.84, 2.43)	1.94 (1.35, 3.80)
	C_{max} (g/L)	18	17.31 (15.11, 19.82)	16.73 (11.31, 27.26)
	T_{max} (h)	18	54.19 (36.28, 80.92)	72.37 (20.30, 167.85)
	C_{min} (g/L)	18	13.85 (12.61, 15.21)	14.69 (10.24, 18.34)
Epoch 4 (b) (IGSC, 20%, 個別化用量, QW)	AUC (g·day/L)	60	115.21 (109.23, 121.52)	115.11 (73.26, 168.19)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	60	536.05 (495.58, 579.82)	536.43 (311.18, 1141.54)
	CL/F (mL/kg/day)	60	1.87 (1.72, 2.02)	1.86 (0.88, 3.21)
	C_{max} (g/L)	60	19.31 (18.13, 20.57)	18.09 (12.16, 32.01)
	T_{max} (h)	60	78.68 (65.37, 94.70)	104.93 (18.77, 174.47)
	C_{min} (g/L)	60	14.00 (13.14, 14.91)	14.77 (5.15, 20.91)
	F1 (90% CI) (N=49) (c)		108.6% (103.9%, 113.4%)	

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 17 及び Table 18

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、F1：AUC 比、h：時間、IgG：免疫グロブリン G、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、N：被験者数、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、QW：週 1 回、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

(a) Epoch 2 における PK は 12 歳以上の 18 例の被験者で評価された。

(b) 12 歳未満の患児 10 例を含む。12 歳以上の被験者での採血は 5 時点であったが、12 歳未満の患児では 3 時点（投与入前、投与開始後 72 時間及び 168 時間）で採血した。

(c) AUC 比（F1）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。

また、血清中 IgG サブクラス（IgG1～IgG4）の PK パラメータを付録-12～付録-15 に要約した。

2）年齢別の血清中総 IgG の PK パラメータ（Epoch 4）

個別化用量を投与した Epoch 4 で、年齢別に部分集団解析した血清中総 IgG の PK パラメータを表 2.7.2-11 に示す。

血清中総 IgG の PK パラメータに年齢間で明らかな差は認められなかった。

表 2.7.2-11　血清中総 IgG の PK パラメータの年齢別要約（Epoch 4）（170904 試験）

年齢	パラメータ	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値 （最小値、最大値）
5 歳～12 歳未満 (a)	AUC (g·day/L)	10	106.33 (96.28, 117.42)	110.13 (84.05, 124.92)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	10	561.68 (465.67, 677.47)	540.11 (395.76, 810.49)
	CL/F (mL/kg/day)	10	1.78 (1.48, 2.15)	1.85 (1.23, 2.53)
	C_{max} (g/L)	10	16.79 (15.17, 18.58)	17.25 (12.62, 21.12)
	T_{max} (h)	10	116.39 (83.00, 163.19)	164.43 (57.75, 174.47)
	C_{min} (g/L)	10	13.72 (12.31, 15.29)	13.51 (10.87, 16.54)
12 歳～16 歳未満	AUC (g·day/L)	5	113.30 (104.35, 123.03)	115.89 (105.14, 122.60)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	5	503.21 (290.49, 871.69)	556.48 (311.18, 783.18)
	CL/F (mL/kg/day)	5	1.99 (1.15, 3.44)	1.80 (1.28, 3.21)
	C_{max} (g/L)	5	17.04 (15.74, 18.45)	17.32 (15.30, 18.04)
	T_{max} (h)	5	77.18 (47.91, 124.32)	68.25 (47.80, 114.57)
	C_{min} (g/L)	5	15.06 (13.30, 17.04)	15.54 (12.81, 16.56)
16 歳～65 歳未満	AUC (g·day/L)	37	115.11 (106.69, 124.18)	114.28 (73.26, 168.19)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	37	525.32 (474.77, 581.27)	504.07 (317.46, 1141.54)
	CL/F (mL/kg/day)	37	1.90 (1.72, 2.11)	1.98 (0.88, 3.15)
	C_{max} (g/L)	37	19.82 (18.20, 21.58)	19.40 (12.16, 31.79)
	T_{max} (h)	37	68.84 (52.82, 89.72)	74.33 (18.77, 173.20)
	C_{min} (g/L)	37	13.61 (12.40, 14.94)	14.23 (5.15, 20.91)
65 歳以上	AUC (g·day/L)	7	132.92 (110.39, 160.04)	139.02 (89.46, 157.81)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	7	583.39 (433.02, 785.99)	582.14 (424.59, 1106.33)
	CL/F (mL/kg/day)	7	1.71 (1.27, 2.31)	1.72 (0.90, 2.36)
	C_{max} (g/L)	7	23.06 (17.97, 29.60)	24.19 (14.80, 32.01)
	T_{max} (h)	7	93.85 (50.94, 172.91)	119.02 (23.62, 163.63)
	C_{min} (g/L)	7	15.64 (12.64, 19.37)	15.85 (9.76, 20.00)

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 17

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、h：時間、IgG：免疫グロブリン G、PK：薬物動態、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

(a)　採血を投与前、投与開始後 72 時間及び 168 時間の 3 時点で実施した。

① 12 歳未満（5 歳～12 歳未満）

12 歳未満の被験者における血清中総 IgG の各 PK パラメータの幾何平均値（N=10）は、AUC では 106.33 g·day/L（95% CI：[96.28, 117.42] g·day/L、中央値：110.13 g·day/L）、AUC/投与量では 561.68 g·day/L/(g/kg)〔95% CI：[465.67, 677.47] g·day/L/(g/kg)、中央値：540.11 g·day/L/(g/kg)〕、CL/F では 1.78 mL/kg/day（95% CI：[1.48, 2.15] mL/kg/day、中央値：1.85 mL/kg/day）、C_{max} では 16.79 g/L（95% CI：[15.17, 18.58] g/L、中央値：17.25 g/L）及び C_{min} では 13.72 g/L（95% CI：[12.31, 15.29] g/L、中央値：13.51 g/L）であり、T_{max} の中央値は 164.43 時間（範囲：57.75～174.47 時間）であった。

② 12 歳～16 歳未満

12 歳～16 歳未満の被験者における血清中総 IgG の各 PK パラメータの幾何平均値（N=5）は、AUC では 113.30 g·day/L（95% CI：[104.35, 123.03] g·day/L、中央値：115.89 g·day/L）、AUC/投与量では 503.21 g·day/L/(g/kg)〔95% CI：[290.49, 871.69] g·day/L/(g/kg)、中央値：556.48 g·day/L/(g/kg)〕、CL/F では 1.99 mL/kg/day（95% CI：[1.15, 3.44] mL/kg/day、中央値：1.80 mL/kg/day）、C_{max} では 17.04 g/L（95% CI：[15.74, 18.45] g/L、中央値：17.32 g/L）及び C_{min} では 15.06 g/L（95% CI：[13.30, 17.04] g/L、中央値：15.54 g/L）であり、T_{max} の中央値は 68.25 時間（範囲：47.80～114.57 時間）であった。

③ 16 歳～65 歳未満

16 歳～65 歳未満の被験者における血清中総 IgG の各 PK パラメータの幾何平均値（N=37）は、AUC では 115.11 g·day/L（95% CI：[106.69, 124.18] g·day/L、中央値：115.89 g·day/L）、AUC/投与量では 525.32 g·day/L/(g/kg)〔95% CI：[474.77, 581.27] g·day/L/(g/kg)、中央値：504.07 g·day/L/(g/kg)〕、CL/F では 1.90 mL/kg/day（95% CI：[1.72, 2.11] mL/kg/day、中央値：1.98 mL/kg/day）、C_{max} では 19.82 g/L（95% CI：[18.20, 21.58] g/L、中央値：19.40 g/L）及び C_{min} では 13.61 g/L（95% CI：[12.40, 14.94] g/L、中央値：14.23 g/L）であり、T_{max} の中央値は 74.33 時間（範囲：18.77～173.20 時間）であった。

④ 65 歳以上

65 歳以上の被験者における血清中総 IgG の各 PK パラメータの幾何平均値（N=7）は、AUC では 132.92 g·day/L（95% CI：[110.39, 160.04] g·day/L、中央値：139.02 g·day/L）、AUC/投与量では 583.39 g·day/L/(g/kg)〔95% CI：[433.02, 785.99] g·day/L/(g/kg)、中央値：582.14 g·day/L/(g/kg)〕、CL/F では 1.71 mL/kg/day（95% CI：[1.27, 2.31] mL/kg/day、中央値：1.72 mL/kg/day）、C_{max} では 23.06 g/L（95% CI：[17.97, 29.60] g/L、中央値：24.19 g/L）及び C_{min} では 15.64 g/L（95% CI：[12.64, 19.37] g/L、中央値：15.85 g/L）であり、T_{max} の中央値は 119.02 時間（範囲：23.62～163.63 時間）であった。

3）インフルエンザ菌 b 型に対する血清中特異抗体の動態パラメータ

① 動態パラメータ

インフルエンザ菌 b 型に対する血清中特異抗体の動態パラメータを算出した。結果を表 2.7.2-12 に要約する。

Epoch 1 において、4 週間隔で IGIV, 10%を静脈内投与した被験者でのインフルエンザ菌 b 型に対する血清中特異抗体の各動態パラメータの幾何平均値（N=37）は、AUC では 123.05 mg·day/L（95% CI：[93.36, 162.18] mg·day/L、中央値：98.76 mg·day/L）、AUC/投与量では 239.99 mg·day/L/(g/kg)〔95% CI：[181.92, 316.61] mg·day/L/(g/kg)、中央値：163.71 mg·day/L/(g/kg)〕、AUC/週では 30.76 mg·day/L（95% CI：[23.34, 40.54] mg·day/L、中央値：24.69 mg·day/L）、CL では 4.17 mL/kg/day（95% CI：[3.16, 5.50] mL/kg/day、中央値：6.11 mL/kg/day）、C_{max} では 7.22 mg/L（95% CI：[5.75, 9.05] mg/L、中央値：6.04 mg/L）及び C_{min} では 3.13 mg/L（95% CI：[2.31, 4.26] mg/L、中央値：2.53 mg/L）であり、T_{max} の中央

値は 2.58 時間（範囲：1.92～100.50 時間）であった。IGIV, 10%を 3 週間隔で静脈内投与した被験者での抗体濃度は 4 週間隔で投与した被験者での値と同程度であった。

Epoch 1 の投与量の 1 週間あたりに換算した等価用量の 145%に相当する投与量で本剤を週 1 回皮下投与した Epoch 2 における特異抗体の動態パラメータの幾何平均値（N=18）は、AUC では 29.51 mg·day/L（95% CI：[23.25, 37.46] mg·day/L、中央値：26.65 mg·day/L）、AUC/投与量では 128.72 mg·day/L/(g/kg)〔95% CI：[96.65, 171.42] mg·day/L/(g/kg)、中央値：103.36 mg·day/L/(g/kg)〕、CL/F では 7.77 mL/kg/day（95% CI：[5.83, 10.35] mL/kg/day、中央値：9.68 mL/kg/day）、C_{max} では 4.40 mg/L（95% CI：[3.45, 5.62] mg/L、中央値：4.02 mg/L）及び C_{min} では 3.97 mg/L（95% CI：[3.14, 5.01] mg/L、中央値：3.63 mg/L）であり、T_{max} の中央値は 73.63 時間（範囲：23.07～167.05 時間）であった。

個別化用量で本剤を週 1 回皮下投与した Epoch 4 における特異抗体の各動態パラメータの幾何平均値（N=59）は、AUC では 30.64 mg·day/L（95% CI：[26.29, 35.72] mg·day/L、中央値：28.95 mg·day/L）、AUC/投与量では 141.78 mg·day/L/(g/kg)〔95% CI：[121.75, 165.12] mg·day/L/(g/kg)、中央値：121.53 mg·day/L/(g/kg)〕、CL/F では 7.05 mL/kg/day（95% CI：[6.06, 8.21] mL/kg/day、中央値：8.23 mL/kg/day）、C_{max} では 4.86 mg/L（95% CI：[4.16, 5.68] mg/L、中央値：4.54 mg/L）及び C_{min} では 3.71 mg/L（95% CI：[3.15, 4.37] mg/L、中央値：3.66 mg/L）であり、T_{max} の中央値は 71.42 時間（範囲：17.75～169.18 時間）であった。

表 2.7.2-12　インフルエンザ菌 b 型に対する特異抗体の動態パラメータの Epoch 別要約（170904 試験）

Epoch（処置及び投与間隔）	パラメータ	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1 (a) (IGIV, 10%, Q3W)	AUC (mg·day/L)	16	80.79 (65.58, 99.53)	79.40 (40.58, 259.42)
	AUC/投与量 [(mg·day/L)/(g/kg)]	16	139.29 (110.89, 174.97)	123.97 (92.11, 464.73)
	AUC/週 (mg·day/L)	16	26.93 (21.86, 33.18)	26.47 (13.53, 86.47)
	CL (mL/kg/day)	16	7.18 (5.72, 9.02)	8.07 (2.15, 10.86)
	C_{max} (mg/L)	16	6.31 (5.25, 7.59)	6.08 (2.97, 15.48)
	T_{max} (h)	16	3.11 (2.69, 3.59)	2.91 (2.00, 6.53)
	C_{min} (mg/L)	16	2.82 (2.20, 3.61)	2.78 (1.42, 10.58)
Epoch 1 (a) (IGIV, 10%, Q4W)	AUC (mg·day/L)	37	123.05 (93.36, 162.18)	98.76 (55.39, 2590.58)
	AUC/投与量 [(mg·day/L)/(g/kg)]	37	239.99 (181.92, 316.61)	163.71 (98.16, 3914.65)
	AUC/週 (mg·day/L)	37	30.76 (23.34, 40.54)	24.69 (13.85, 647.64)
	CL (mL/kg/day)	37	4.17 (3.16, 5.50)	6.11 (0.26, 10.19)
	C_{max} (mg/L)	37	7.22 (5.75, 9.05)	6.04 (3.43, 100.00)
	T_{max} (h)	37	3.71 (2.69, 5.12)	2.58 (1.92, 100.50)
	C_{min} (mg/L)	37	3.13 (2.31, 4.26)	2.53 (1.19, 86.72)

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 17

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、h：時間、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、QW：週 1 回、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

(a)　12 歳以上の被験者で評価した。

表 2.7.2-12　インフルエンザ菌 b 型に対する特異抗体の動態パラメータの Epoch 別要約（170904 試験）（続き）

Epoch（処置及び投与間隔）	パラメータ	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 2 (a) (IGSC, 20%, IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 145%相当量, QW)	AUC (mg·day/L)	18	29.51 (23.25, 37.46)	26.65 (14.39, 76.87)
	AUC/投与量 [(mg·day/L)/(g/kg)]	18	128.72 (96.65, 171.42)	103.36 (72.14, 544.61)
	CL/F (mL/kg/day)	18	7.77 (5.83, 10.35)	9.68 (1.84, 13.86)
	C_{max} (mg/L)	18	4.40 (3.45, 5.62)	4.02 (2.10, 12.11)
	T_{max} (h)	18	70.67 (51.14, 97.66)	73.63 (23.07, 167.05)
	C_{min} (mg/L)	18	3.97 (3.14, 5.01)	3.63 (1.90, 10.15)
Epoch 4 (b) (IGSC, 20%, 個別化用量, QW)	AUC (mg·day/L)	59	30.64 (26.29, 35.72)	28.95 (9.80, 350.00)
	AUC/投与量 [(mg·day/L)/(g/kg)]	59	141.78 (121.75, 165.12)	121.53 (68.01, 1400.00)
	CL/F (mL/kg/day)	59	7.05 (6.06, 8.21)	8.23 (0.71, 14.70)
	C_{max} (mg/L)	59	4.86 (4.16, 5.68)	4.54 (1.76, 50.00)
	T_{max} (h)	59	66.87 (56.22, 79.53)	71.42 (17.75, 169.18)
	C_{min} (mg/L)	59	3.71 (3.15, 4.37)	3.66 (0.86, 50.00)

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 17

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、h：時間、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、QW：週 1 回、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

(a)　12 歳以上の被験者で評価した。

(b)　12 歳未満の患児 10 例を含む。12 歳以上の被験者での採血は 5 時点であったが、12 歳未満の患児では 3 時点（投与前、投与開始後 72 時間及び 168 時間）で採血した。

② 年齢別のインフルエンザ菌 b 型に対する血清中特異抗体の動態パラメータ（Epoch 4）

Epoch 4 におけるインフルエンザ菌 b 型に対する血清特異抗体の動態パラメータを年齢別に部分集団解析した結果を表 2.7.2-13 に示す。年齢別部分集団解析の結果から、インフルエンザ菌 b 型に対する特異抗体の動態パラメータに年齢による明らかな影響はないことが示唆された。

表 2.7.2-13　インフルエンザ菌 b 型に対する特異抗体の動態パラメータの年齢別要約（Epoch 4）（170904 試験）

年齢	パラメータ	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
5 歳～12 歳未満 (a)	AUC (mg·day/L)	9	27.59 (14.77, 51.54)	22.39 (12.84, 209.19)
	AUC/投与量 [(mg·day/L)/(g/kg)]	9	142.48 (82.63, 245.68)	106.29 (95.24, 884.31)
	CL/F (mL/kg/day)	9	7.02 (4.07, 12.10)	9.41 (1.13, 10.50)
	C_{max} (mg/L)	9	4.31 (2.25, 8.27)	3.28 (1.86, 33.44)
	T_{max} (h)	9	73.85 (47.17, 115.61)	70.17 (23.65, 169.18)
	C_{min} (mg/L)	9	3.51 (1.92, 6.40)	2.82 (1.68, 25.84)

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 17

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、h：時間、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

(a)　12 歳未満の患児では、3 時点（投与前、投与開始後 72 時間及び 168 時間）で採血した。

表 2.7.2-13　インフルエンザ菌 b 型に対する特異抗体の動態パラメータの年齢別要約（Epoch 4）（170904 試験）（続き）

年齢	パラメータ	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
12 歳～16 歳未満	AUC (mg·day/L)	5	23.94 (12.51, 45.80)	29.99 (9.80, 34.63)
	AUC/投与量 [(mg·day/L)/(g/kg)]	5	106.31 (58.29, 193.88)	84.16 (68.01, 230.88)
	CL/F (mL/kg/day)	5	9.41 (5.16, 17.16)	11.88 (4.33, 14.70)
	C_{max} (mg/L)	5	3.92 (2.21, 6.95)	4.72 (1.76, 5.53)
	T_{max} (h)	5	46.21 (19.24, 110.98)	47.80 (20.33, 114.57)
	C_{min} (mg/L)	5	2.98 (1.53, 5.80)	3.97 (1.19, 4.27)
16 歳～65 歳未満	AUC (mg·day/L)	37	30.97 (27.26, 35.19)	30.54 (16.52, 98.65)
	AUC/投与量 [(mg·day/L)/(g/kg)]	37	141.36 (121.39, 164.61)	127.84 (84.31, 713.73)
	CL/F (mL/kg/day)	37	7.07 (6.07, 8.24)	7.82 (1.40, 11.86)
	C_{max} (mg/L)	37	4.95 (4.31, 5.69)	4.93 (2.55, 14.60)
	T_{max} (h)	37	72.37 (57.78, 90.65)	71.78 (17.75, 168.33)
	C_{min} (mg/L)	37	3.65 (3.15, 4.23)	3.78 (0.86, 13.41)
65 歳以上	AUC (mg·day/L)	7	40.87 (14.71, 113.60)	29.60 (15.84, 350.00)
	AUC/投与量 [(mg·day/L)/(g/kg)]	7	179.40 (68.34, 470.92)	115.14 (79.90, 1400.00)
	CL/F (mL/kg/day)	7	5.57 (2.12, 14.63)	8.69 (0.71, 12.52)
	C_{max} (mg/L)	7	6.19 (2.30, 16.63)	4.54 (2.39, 50.00)
	T_{max} (h)	7	50.09 (26.18, 95.81)	67.23 (22.82, 119.37)
	C_{min} (mg/L)	7	5.28 (1.77, 15.70)	3.94 (1.81, 50.00)

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 17
AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、h：時間、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

4）血清中総 IgG トラフ濃度

すべての被験者を対象に、血清中総 IgG トラフ濃度を Epoch 1 から Epoch 4 を通して測定した。各 Epoch の終了時及び Epoch 4 で本剤を個別化用量で少なくとも 17 週間皮下投与した時点で測定した結果を Epoch 別に表 2.7.2-14 に示す。

IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した Epoch 1 の最終測定時における血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は 3 週間隔では 11.58 g/L（95% CI：[10.36, 12.94] g/L、中央値：12.00 g/L、N=19）及び 4 週間隔では 10.19 g/L（95% CI：[9.55, 10.88] g/L、中央値：10.20 g/L、N=50）であり、3 週間隔と 4 週間隔投与で同程度であった。本剤を皮下投与した Epoch 2 及び Epoch 3 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は各々14.77 g/L（95% CI：[13.86, 15.74] g/L、中央値：15.30 g/L、N=27）及び 14.20 g/L（95% CI：[13.48, 14.96] g/L、中央値：14.65 g/L、N=66）であった。

個別化用量で本剤を皮下投与した Epoch 4 で、17 週間投与した際の定常状態下における血清中総 IgG トラフ濃度と Epoch 4 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は各々14.49 g/L（95% CI：[13.84, 15.17] g/L、中央値：15.23 g/L、N=64）及び 14.74 g/L（95% CI：[14.03, 15.48] g/L、中央値：15.10 g/L、N=57）であった。

以上の結果から、本剤投与期間中の血清中総 IgG トラフ濃度は IGIV, 10%を投与した際の値と同程度又は上回る値を示した。なお、Epoch 4 において、個別化用量での投与期間中の

血清中総 IgG トラフ濃度に年齢による明らかな差は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 12）。

また、本剤を投与した Epoch 2 から Epoch 4 における各 IgG サブクラス（IgG1～IgG4）の血清中トラフ濃度は総 IgG トラフ濃度と同様の傾向を示し、いずれのサブクラスにおいても本剤を投与した Epoch 2 から Epoch 4 を通して同程度であり、Epoch 1 で得られた値よりやや高値で推移した。血清中 IgG サブクラス濃度を付録-11 に示した。

表 2.7.2-14　各 Epoch 終了時及び個別化用量で IGSC, 20%を 17 週間以上投与した Epoch 4 期間中の血清中総 IgG トラフ濃度（170904 試験）

Epoch	処置及び投与間隔	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1	IGIV, 10% Q3W	19	11.58 (10.36, 12.94)	12.00 (5.45, 14.50)
	IGIV, 10% Q4W	50	10.19 (9.55, 10.88)	10.20 (6.09, 18.50)
Epoch 2 (IV の 145%) (a)	IGSC, 20% QW	27	14.77 (13.86, 15.74)	15.30 (12.00, 20.30)
Epoch 3（調整用量）	IGSC, 20% QW	66	14.20 (13.48, 14.96)	14.65 (8.65, 22.20)
Epoch 4（個別化用量）(b)	IGSC, 20% QW（17 週間以上投与後）	64	14.49 (13.84, 15.17)	15.23 (8.81, 21.59)
	IGSC, 20% QW（終了時）	57	14.74 (14.03, 15.48)	15.10 (8.81, 23.40)

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 11 及び Table 12
CI：信頼区間、IgG：免疫グロブリン G、IV：IGIV, 10%、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、QW：週 1 回
単位：g/L
(a)　IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりに換算した等価用量の 145%に相当する投与量を投与した。
(b)　個別化用量は平均投与量で IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の約 145%に相当

（2）臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体

臨床的に重要な感染性病原体である破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV に対するトラフにおける血清中の特異抗体濃度（抗体価）を測定した結果を Epoch 別に表 2.7.2-15 に要約する。

Epoch 1 で、IGIV, 10%を 3 週間隔で投与した場合と 4 週間隔で投与した場合の感染性病原体に対する特異抗体濃度に臨床的に意味のある差は認められなかった。本剤への切換え後、破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV に対する特異抗体濃度はすべての Epoch で IGIV, 20%と同程度に維持され、これらは先に示した（2.7.2.2.2.1（3）項参照）3 種の感染性病原体に対する最小阻害濃度と報告されている値[2][3][5]を十分に上回る値であった。

表 2.7.2-15　トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）の要約（170904 試験）

感染性病原体	Epoch	処置及び投与間隔	測定時点: 投与後	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
破傷風菌トキソイド (IU/mL)	スクリーニング時			64	2.28 (1.84, 2.82)	2.53 (0.23, 8.30)
	Epoch 1	IGIV, 10% Q3W	13 週目(a)	16	2.26 (1.52, 3.37)	2.36 (0.69, 8.30)
		IGIV, 10% Q4W	13 週目(a)	43	2.28 (1.84, 2.81)	2.10 (0.76, 8.30)
	Epoch 2	IGSC, 20% （IV 投与量の 1 週間あたりの 145% QW）	9 週目	27	4.49 (3.32, 6.08)	5.18 (0.29, 8.30)
	Epoch 3	IGSC, 20%, 調整用量 QW	9 週目	58	3.09 (2.64, 3.62)	2.87 (0.79, 8.30)
			13 週目(b)	62	2.75 (2.39, 3.17)	2.79 (1.03, 8.30)
	Epoch 4	IGSC, 20%, 個別化用量 QW	9 週目	58	3.15 (2.73, 3.63)	2.90 (0.95, 8.30)
			17 週目	51	3.17 (2.74, 3.67)	3.41 (0.95, 8.30)
			29 週目	54	1.74 (1.48, 2.03)	1.81 (0.49, 6.43)
	試験終了時 (c)			53	1.97 (1.66, 2.32)	1.75 (0.67, 8.30)
インフルエンザ菌 b 型 (μg/mL)	スクリーニング時			65	2.91 (2.55, 3.34)	2.81 (1.18, 9.00)
	Epoch 1	IGIV, 10% Q3W	13 週目(a)	14	2.47 (1.85, 3.29)	2.56 (1.08, 6.38)
		IGIV, 10% Q4W	13 週目(a)	43	2.74 (2.20, 3.42)	2.22 (0.95, 9.00)
	Epoch 2	IGSC, 20% （IV 投与量の 1 週間あたりの 145% QW）	9 週目	27	3.94 (3.30, 4.71)	3.44 (1.90, 9.00)
	Epoch 3	IGSC, 20%, 調整用量 QW	9 週目	58	3.62 (3.10, 4.22)	3.52 (0.35, 9.00)
			13 週目(b)	62	3.47 (3.06, 3.94)	3.27 (0.90,9.00)
	Epoch 4	IGSC, 20%, 個別化用量 QW	9 週目	58	4.35 (3.87, 4.89)	4.31 (1.53, 9.00)
			17 週目	51	4.76 (4.21, 5.39)	4.47 (1.87, 9.00)
			29 週目	54	4.06 (3.55, 4.65)	4.23 (1.56, 9.00)
	試験終了時 (c)			52	5.07 (4.48, 5.73)	5.42 (1.51, 9.00)

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 13、Table 14 及び Table 15

CI：信頼区間、IV：IGIV, 10%、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、QW：週 1 回

(a)　Epoch 1 における最終投与時（3 週間隔投与では 5 回目投与時、4 週間隔投与では 4 回目投与時）

(b)　Epoch 3 の終了時で、Epoch 4 の投与直前

(c)　Epoch 4 での IGSC, 20%最終投与後 1 週目

表 2.7.2-15　トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）の要約（170904 試験）（続き）

感染性病原体	Epoch	処置及び投与間隔	測定時点: 投与後	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
B 型肝炎ウイルス (mIU/mL)	スクリーニング時			66	266.6 (232.3, 305.9)	263.0 (60, 1000)
	Epoch 1	IGIV, 10% Q3W	13 週目(a)	16	392.2 (310.4, 495.6)	361.0 (178, 900)
		IGIV, 10% Q4W	13 週目(a)	43	296.3 (266.0, 330.2)	299.0 (134, 843)
	Epoch 2	IGSC, 20% （IV 投与量の 1 週間あたりの 145% QW）	9 週目	27	525.0 (478.1, 576.5)	518.0 (344, 797)
	Epoch 3	IGSC, 20%, 調整用量, QW	9 週目	58	622.4 (579.8, 668.1)	637.0 (356, 1000)
			13 週目(b)	62	552.8 (509.7, 599.6)	559.5 (216, 1000)
	Epoch 4	IGSC, 20%, 個別化用量, QW	9 週目	58	434.4 (400.4, 471.2)	437.5 (227, 848)
			17 週目	53	444.5 (408.2, 484.1)	464.0 (242, 880)
			29 週目	54	389.2 (355.9, 425.7)	412.5 (178, 724)
	試験終了時(c)			56	403.1 (371.7, 437.1)	425.5 (178, 731)

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 13、Table 14 及び Table 15
CI：信頼区間、IV：IGIV, 10%、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、QW：週 1 回
(a) Epoch 1 における最終投与時（3 週間隔投与では 5 回目投与時、4 週間隔投与では 4 回目投与時）
(b) Epoch 3 の終了時で、Epoch 4 の投与直前
(c) Epoch 4 での IGSC, 20%最終投与後 1 週目

2.7.2.2.2.3 160601 試験（米国で実施した試験：参考資料）

160601 試験は、2 歳以上の PID と診断された非日本人患者を対象に注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%：IGIV, 10%又は IGSC, 10%を示す）を静脈内又は皮下投与した際の忍容性及び血清中 IgG トラフ濃度を含む PK を評価する第 2/3 相、非盲検、非対照、多施設共同試験である。試験デザインのフローチャートを図 2.7.2-4 に示す。

160601 試験は 3 つの Epoch から成る。

Epoch 1（Study Part 1）において、被験者に IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与した。各被験者への投与量及び投与間隔は治験開始前に投与されていた IgG の投与量及び投与間隔に基づいたが、投与量を 4 週間あたり 0.3～1.0 g/kg とした。IGIV, 10%の投与速度は 0.5 mL/kg/h より開始し、最大 5.0 mL/kg/h とした。

Epoch 2（Study Part 2）は、Epoch 1 における最終投与後 1 週目（すなわち、3 週間隔で投与されていた被験者では 5 回目投与後 1 週目又は 4 週間隔で投与されていた被験者では 4 回目投与後 1 週目）から開始した。投与量は、Epoch 1 で投与した IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 130%に相当する投与量とし、IGSC, 10%を週 1 回、12 週間以上皮下投与した。IGSC, 10%の投与速度は投与部位あたり 5.0 mL/h から開始し、投与中の忍容性に応

じて最大 30 mL/h（体重が 40 kg 未満の被験者では 20 mL/h）とし、投与部位あたりの投与容量を最大 30 mL（体重 40kg 未満の被験者では 20 mL）とした。

Epoch 3（Study Part 3）は Epoch 3a と Epoch 3b から成る。Epoch 3a の投与量は、12 歳以上の被験者で、Epoch 1 及び Epoch 2 を終了した最初の 15 例から得られた PK データを基に算出し（調整用量）、この投与量で、IGSC, 10%を週 1 回 6 週間皮下投与した。Epoch 1 で投与された IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりに換算した等価用量に対する Epoch 3a での調整用量の用量比は 2 歳～12 歳未満の被験者では 100.5%～160.0%、12 歳以上の被験者では 128.3%～148.0%であった。Epoch 3a の目的は Epoch 3b で投与する個別化用量を決定することであり、Epoch 3a で得られた血清中総 IgG トラフ濃度の上昇が Epoch 1 及び Epoch 2 で得られた結果から推定される期待したトラフ濃度の 15%以内の場合はこの投与量（調整用量）を個別化用量と設定し、トラフ濃度の上昇が Epoch 1 及び Epoch 2 で得られた結果から推定されると期待したトラフ濃度の 15%を上回った場合は、新たに個別化用量を設定した。Epoch 3b では個別化用量で IGSC, 10%を週 1 回、12 週間皮下投与した。

Epoch 3 終了後の継続投与期（Extension Part）中、さらに IGSC, 10%が週 1 回投与された。この期間中、すべて被験者に Epoch 3b と同じ投与量が投与された。投与回数は被験者間で大きく異なったが（1～36 回）、大部分の被験者は IGSC, 10%の投与を 20～30 回受けた。

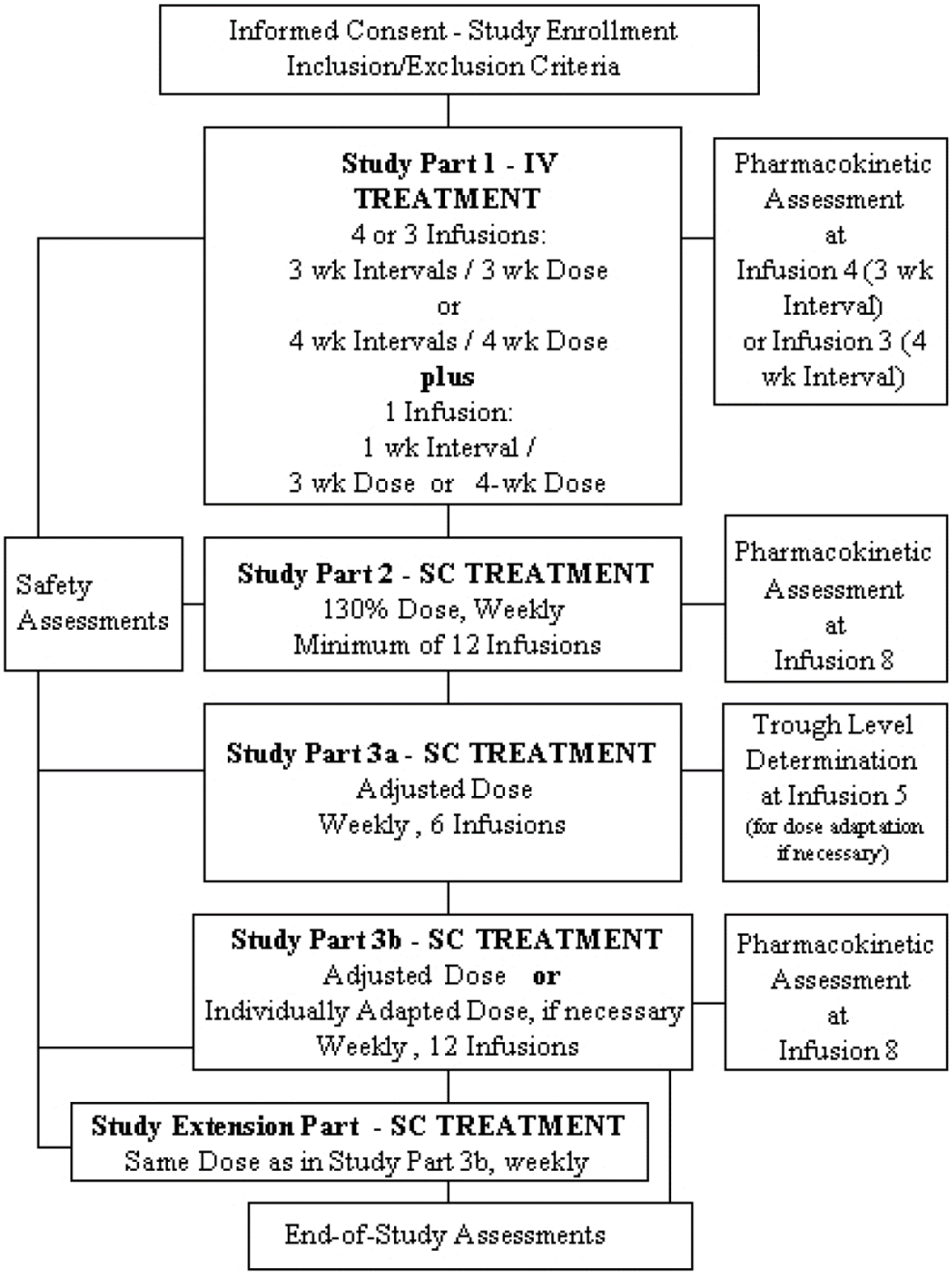
12 歳以上の被験者を対象に、Epoch 1、Epoch 2 及び Epoch 3b で血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）の PK を評価した。Epoch 1 での PK 評価は最終投与 1 回前の投与時（3 週間隔では 4 回目投与時、4 週間隔では 3 回目投与時）に、Epoch 2 及び Epoch 3b では 8 週目（8 回目投与時）に実施した。160601 試験における PK 評価では、Epoch 1 から得られた AUC と Epoch 3b で得られた AUC から F1 を算出した。IgG の PK 測定のための採血時点は以下のとおりであった：

静脈内投与：投与開始前（投与開始前 1 時間以内）、投与終了後 30 分（±3 分）、投与開始後 1 日目（投与開始後 24 ± 6 時間）、4 日目（96 ± 6 時間）、9 日目（±1 日）、14 日目（±2 日）、21 日目（±2 日）及び 28 日目（±2 日：4 週間隔で投与した被験者のみ）

皮下投与：投与開始前（投与開始前 1 時間以内）、投与開始後 1 日目（投与開始後 24 ± 6 時間）、3 日目（72 ± 6 時間）、5 日目（120 ± 6 時間）及び 7 日目（168 ± 6 時間）

さらに、試験開始前、Epoch 1 では来院時、Epoch 2 及び 3 では 4 週ごと及び試験終了時にすべての被験者を対象に血清中 IgG トラフ濃度（総 IgG 及びサブクラス）を測定した。また、トラフ濃度と同じ測定時点で臨床的に重要な感染性病原体である破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV に対する特異抗体検査を実施し、トラフにおける特異抗体濃度（抗体価）を測定した。

図 2.7.2-4　160601 試験デザインのフローチャート



出典：添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Protocol Amendment 4 [redacted]20[redacted]、Figure 14-1
本文中、各 Study part を Epoch として表記した。
IV：静脈内投与、SC：皮下投与、wk：週
Epoch 2（Study Part 2）では、Epoch 3a（Study Part 3a）で投与される調整用量が設定されるまで投与を継続した。

（1）血清中総 IgG の PK パラメータ

160601 試験では 49 例の非日本人被験者を試験に組込み、このうち、47 例の被験者に IGSC, 10%を投与した。12 歳未満の被験者を含む全年齢層を通した IGSC, 10%の 1 週間あたりの平均（算術）投与量（SD）は、Epoch 2 では 0.1819（0.0485）g/kg、Epoch 3a では 0.1905（0.0500）g/kg 及び Epoch 3b では 0.1907（0.0520）g/kg であった。Epoch 3b で投与された IGSC, 10%の投与量（個別化用量）は Epoch 1 で投与された IGIV, 10%投与量の 1 週間

あたりに換算した等価用量の 137.3%に相当した（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Section 12.1.2）。

Epoch 1、Epoch 2 及び Epoch 3b で 12 歳以上の非日本人 PID 患者を対象に評価した血清中総 IgG の PK パラメータの結果を表 2.7.2-16 に要約する。

Epoch 1 で、IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した被験者の血清中総 IgG の PK パラメータの中央値（N=32）は、AUC では 384 g·day/L（95% CI：[348, 433] g·day/L）、AUC/週では 97.4 g·day/L（95% CI：[92.0, 113.9] g·day/L）、CL では 1.36 mL/kg/day（95% CI：[1.23, 1.42] mL/kg/day）、C_{max} では 22.7 g/L（95% CI：[21.0, 25.0] g/L）及び C_{min} では 10.1 g/L（95% CI：[9.4, 12.4] g/L）であった。消失半減期（$T_{1/2}$）の中央値は 33.1 日（95% CI：[28.7, 41.4]日）であった。

Epoch 2 で IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりに換算した等価用量の 130%に相当する投与量で IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した被験者の血清中総 IgG は投与後 4.8 日目（T_{max} の中央値、95% CI：[3.0, 4.9]日）に C_{max} に達した。各 PK パラメータの中央値（N=31）は、AUC では 94.2 g·day/L（95% CI：[83.8, 106.3] g·day/L）、CL/F では 1.86 mL/kg/day（95% CI：[1.61, 2.04] mL/kg/day）、C_{max} では 14.5 g/L（95% CI：[12.3, 16.4] g/L）及び C_{min} では 12.5 g/L（95% CI：[11.3, 14.2] g/L）であった。

Epoch 3b において、個別化用量（IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの 137.3%に相当）で IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した被験者における血清中総 IgG は投与後 2.9 日目（T_{max} の中央値、95% CI：[1.2, 3.2]日）に C_{max} に達した。各 PK パラメータの中央値（N=32）は、AUC では 94.6 g·day/L（95% CI：[80.4, 106.9] g·day/L）、CL/F では 2.0 mL/kg/day（95% CI：[1.84, 2.12] mL/kg/day）、C_{max} では 14.1 g/L（95% CI：[12.5, 16.3] g/L）及び C_{min} では 12.6 g/L（95% CI：[10.6, 14.0] g/L）であった。Epoch 1 で得られた AUC と Epoch 3b で得られた AUC から算出した F1 の点推定値は 95.2%（90% CI：[92.3, 98.2]%、N=29）であり、個別化用量で IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した際に得られる曝露量は IGIV, 10%で得られる曝露量と同程度であることが示唆された。

表 2.7.2-16　12 歳以上の非日本人 PID 患者に IGI, 10%を静脈内又は皮下投与した際の血清中総 IgG の PK パラメータの Epoch 別要約（160601 試験）

Epoch（処置及び投与間隔）	パラメータ	例数	中央値（95% CI）
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q3W 又は Q4W)	AUC (g·day/L)	32	384 (348, 433)
	AUC/週 (g·day/L)	32	97.4 (92.0, 113.9)
	CL (mL/kg/day)	32	1.36 (1.23, 1.42)
	C_{max} (g/L)	32	22.7 (21.0, 25.0)
	C_{min} (g/L)	32	10.1 (9.4, 12.4)
	$T_{1/2}$ (day)	32	33.1 (28.7, 41.4)

出典：添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1-1 及び Table 14.2.2-1
AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、F1：AUC 比、IgG：免疫グロブリン G、IGI, 10%：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、N：被験者数、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、QW：週 1 回、$T_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

表 2.7.2-16　12 歳以上の非日本人 PID 患者に IGI, 10%を静脈内又は皮下投与した際の血清中総 IgG の PK パラメータの Epoch 別要約（160601 試験）（続き）

Epoch（処置及び投与間隔）	パラメータ	例数	中央値（95% CI）
Epoch 2 (IGSC, 10%：IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりに換算した等価用量の 130%相当量, QW)	AUC (g·day/L)	31	94.2 (83.8, 106.3)
	CL/F (mL/kg/day)	31	1.86 (1.61, 2.04)
	T_{max} (day)	31	4.8 (3.0, 4.9)
	C_{max} (g/L)	31	14.5 (12.3, 16.4)
	C_{min} (g/L)	31	12.5 (11.3, 14.2)
Epoch 3b (a) (IGSC, 10%, 個別化用量, QW)	AUC (g·day/L)	32	94.6 (80.4, 106.9)
	CL/F (mL/kg/day)	32	2.00 (1.84, 2.12)
	T_{max} (day)	32	2.9 (1.2, 3.2)
	C_{max} (g/L)	32	14.1 (12.5, 16.3)
	C_{min} (g/L)	32	12.6 (10.6, 14.0)
	F1 (90% CI) (N=29) (b)		95.2% (92.3%, 98.2%)

出典：添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1-1 及び Table 14.2.2-1

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、F1：AUC 比、IgG：免疫グロブリン G、IGI, 10%：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、N：被験者数、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、QW：週 1 回、$T_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

(a) Epoch 3b での投与量は、平均投与量で IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりに換算した等価用量に相当する投与量の 137.3%に相当

(b) AUC 比（F1）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。

（2）血清中総 IgG トラフ濃度

各 Epoch の投与期間中及び終了時並びに試験終了時にすべての被験者を対象に血清中総 IgG トラフ濃度を測定した結果を表 2.7.2-17 に示す。

IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の最終投与時での血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は各々11.60 g/L（95% CI：[9.63, 14.40] g/L、N=10）及び 10.20 g/L（95% CI：[9.48, 11.70] g/L、N=38）で、投与間隔による血清中総 IgG トラフ濃度に臨床的に意味のある差は認められなかった。

IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した Epoch 2（9 週目）及び Epoch 3a の投与中（5 週目）並びに各々終了時の血清中総トラフ濃度（中央値）は、Epoch 2 では 13.10 g/L（95% CI：[11.80, 14.10] g/L、N=44）及び 12.80 g/L（95% CI：[11.50, 14.70] g/L、N=43）、Epoch 3a では 12.75 g/L（95% CI：[11.90, 14.30] g/L、N=42）及び 12.80 g/L（95% CI：[11.60, 15.10] g/L、N=43）であった。個別化用量を投与した Epoch 3b における投与中の血清中総トラフ濃度もこの値を維持した。Epoch 3b の 9 週目の血清中総トラフ濃度（中央値）は 13.30 g/L（95% CI：[11.60, 14.20] g/L、N=43）、試験終了時では 12.50 g/L（95% CI：[11.70, 14.10] g/L、N=47）であった。

このように、IGSC, 10%投与中の血清中総 IgG トラフ濃度は投与期間中を通して IGIV, 10%と同程度又はやや高値で、ほぼ一定の値で推移した。年齢別に部分集団解析した結果から、血清中総 IgG トラフ濃度に年齢間の明らかな差は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2-2）。

表 2.7.2-17　各 Epoch 投与期間中及び終了時並びに試験終了時における血清中総 IgG トラフ濃度の要約（160601 試験）

Epoch	処置、投与間隔及び測定時点		例数	中央値（95% CI）	Q1、Q3
スクリーニング	-		49	11.70 (10.40, 13.00)	9.64, 14.30
Epoch 1 (IGIV, 10%)	IGIV, 10%, Q3W	1 週目(a)	9	10.60 (9.22, 12.00)	9.43, 11.80
		13 週目(b)	10	11.60 (9.63, 14.40)	10.30, 14.10
	IGIV, 10%, Q4W	1 週目(a)	36	10.50 (9.64, 12.10)	9.52, 12.50
		13 週目(b)	38	10.20 (9.48, 11.70)	8.78, 12.40
Epoch 2 (IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 130%相当量を投与)	IGSC, 10%, QW	5 週目	46	12.70 (11.80, 15.00)	11.20, 15.80
		9 週目	44	13.10 (11.80, 14.10)	11.00, 15.100
Epoch 3a (調整用量)	IGSC, 10%, QW	1 週目(c)	43	12.80 (11.50, 14.70)	10.70, 15.10
		5 週目	42	12.75 (11.90, 14.30)	11.30, 15.40
Epoch 3b (個別化用量) (e)	IGSC, 10%, QW	1 週目(d)	43	12.80 (11.60, 15.10)	10.50, 15.60
		5 週目	40	13.10 (11.10, 14.60)	10.60, 15.25
		9 週目	43	13.30 (11.60, 14.20)	10.40, 14.80
試験終了時	−		47	12.50 (11.70, 14.10)	10.00, 15.10

出典：添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2-2
CI：信頼区間、IgG：免疫グロブリン G、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、Q1 及び Q3：25%及び 75%分位数、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、QW：週 1 回
単位：g/L
(a) Epoch 1 投与開始直前
(b) Epoch 1 における最終投与前（3 週間隔投与では 5 回目投与時、4 週間隔投与では 4 回目投与時）
(c) Epoch 3a 開始直前で、Epoch 2 終了時
(d) Epoch 3b 開始直前で、Epoch 3a 終了時
(e) 個別化用量は IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 137.3%に相当

（3）臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体

臨床的に重要な感染性病原体である破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV に対するトラフにおける血清中の特異抗体濃度を測定した結果を Epoch 別に表 2.7.2-18 に要約する。

Epoch 1 中、IGIV, 10%を投与した場合、破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV に対する特異抗体濃度に 3 又は 4 週間隔投与で臨床的に意味のある差は認められなかった。IGSC, 10%による補充療法への切換え後、トラフにおける感染性病原体に対する特異抗体濃度は IGSC, 10%の投与期間中、IGIV, 10%で得られた値が維持された。これらの値は 2.7.2.2.2.1（3）項に示した感染性病原体を阻害すると報告されている最小濃度[2][3][5]を十分に上回る値であった。

表 2.7.2-18　トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）の Epoch 別要約（160601 試験）

感染性病原体	Epoch	処置及び投与間隔	測定時点	例数	中央値 (95% CI)
破傷風菌トキソイド (IU/mL)	スクリーニング	-	-	49	2.840 (2.500, 3.660)
	Epoch 1 (IGIV, 10%)	IV, 10% Q3W	13 週目(b)	10	3.520 (2.230, 4.220)
		IV, 10% Q4W	13 週目(b)	36	2.325 (1.910, 2.800)
	Epoch 2 (a)	SC, 10% QW	9 週目	43	3.720 (3.090, 4.160)
	Epoch 3a (調整用量)	SC, 10% QW	1 週目(c)	44	3.090 (2.670, 3.830)
	Epoch 3b (個別化用量)	SC, 10% QW	1 週目(d)	43	3.690 (3.210, 4.220)
			9 週目	43	3.150 (2.920, 3.920)
			終了時(e)	36	3.355 (2.440, 4.480)
	試験終了時	-	-	46	3.860 (3.150, 5.000)
インフルエンザ菌 b 型 (μg/mL)	スクリーニング	-	-	49	2.790 (2.300, 3.240)
	Epoch 1 (IGIV, 10%)	IV, 10% Q3W	13 週目(b)	10	3.045 (1.650, 4.140)
		IV, 10% Q4W	13 週目(b)	38	2.135 (2.020, 2.610)
	Epoch 2 (a)	SC, 10% QW	9 週目	44	3.175 (2.530, 3.470)
	Epoch 3a (調整用量)	SC, 10% QW	1 週目(c)	44	2.840 (2.400, 3.160))
	Epoch 3b (個別化用量)	SC, 10% QW	1 週目(d)	43	3.030 (2.610, 3.500)
			9 週目	44	3.285 (2.780, 3.870)
			終了時(e)	36	2.940 (2.530, 3.780)
	試験終了時	-	-	46	3.010 (2.660, 3.690)
B 型肝炎ウイルス (mIU/mL)	スクリーニング	-	-	36	239.45 (180.00, 293.30)
	Epoch 1 (IGIV, 10%)	IV, 10% Q3W	13 週目(b)	10	261.85 (233.90, 292.40)
		IV, 10% Q4W	13 週目(b)	38	207.85 (183.80, 265.80)
	Epoch 2 (a)	SC, 10% QW	9 週目	44	316.80 (282.80, 367.90)
	Epoch 3a (調整用量)	SC, 10% QW	1 週目(c)	44	318.45 (280.20, 351.00)
	Epoch 3b (個別化用量)	SC, 10% QW	1 週目(d)	43	385.20 (304.30, 454.30)
			9 週目	44	351.05 (292.00, 412.20)
			終了時(e)	36	328.75 (273.10, 368.40)
	試験終了時	-	-	44	319.60 (297.00, 372.40)

出典：添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2-12
CI：信頼区間、IV：IGIV, 10%〔IGIV：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%〕、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、QW：週 1 回、SC：IGSC, 10%〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト） 10%〕
(a)　IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 130%に相当する投与量で IGSC, 10%を投与した。
(b)　Epoch 1 における最終投与時（3 週間隔投与では 5 回目投与時、4 週間隔では 4 回目投与時
(c)　Epoch 2 終了時で Epoch 3a 開始直前
(d)　Epoch 3a 終了時で Epoch 3b 開始直前
(e)　継続投与期（Extension part）開始直前

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 日本人 PID 患者及び非日本人 PID 患者における血清中 IgG の PK 及びトラフ濃度並びに感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）の比較

TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験で、本剤の平均投与量、血清中総 IgG の PK パラメータ及びトラフ濃度並びにトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）の結果を試験別に要約し、表 2.7.2-19 に示す。

本剤の平均投与量は、IGIV の投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を投与した TAK−664-3001 試験と 170903 試験において各々0.106～0.117 g/kg/週及び 0.125 g/kg/週であり、両試験間で顕著な差はみられなかった。個別化用量（IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の約 145%に相当）で本剤を投与した 170904 試験における平均投与量は 0.223 g/kg/週

で、他の 2 試験よりも高かった。したがって、本項での血清中総 IgG トラフ濃度を含む PK や特異抗体濃度の試験間の比較は主に TAK-664-3001 試験と 170903 試験の結果で行った。

PK パラメータは、TAK-664-3001 試験と 170903 試験で血清中総 IgG 濃度に基づき算出されたいずれのパラメータにも両試験間で大きな差は認められなかった。血清中総 IgG トラフ濃度は、TAK-664-3001 試験において、本剤投与期間中の投与間隔の差（Epoch 2 では週 1 回、Epoch 3 では隔週）にかかわらず同程度に維持され、投与間隔による差は認められなかった。TAK-664-3001 試験における投与期間中及び終了時の血清中総 IgG トラフ濃度（幾何平均値）は、Epoch 2 の 21 週目（定常状態下）及び終了時では各々8.09 g/L 及び 9.15 g/L、Epoch 3 の終了時では 8.48 g/L であった。170903 試験における本剤投与期間中（定常状態下、21～26 週目）及び終了時の血清中総 IgG トラフ濃度（幾何平均値）は各々8.73 g/L 及び 8.27 g/L であり、TAK-664-3001 試験と 170903 試験における血清中総 IgG トラフ濃度は同程度の値を示した。

個別化用量（他の 2 試験よりも高用量）で投与された 170904 試験の用量依存的な PK パラメータ（AUC、C_{max} 及び C_{min}）や血清中総 IgG トラフ濃度は他の 2 試験よりも高い値を示したが、用量非依存的な PK パラメータについては、T_{max} が他の 2 試験に比しやや遅延した（中央値が 71～74 時間に対して 105 時間）以外、CL/F 及び AUC/投与量は他の 2 試験と同程度の値を示した。

本剤投与後の感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV）に対するトラフにおける特異抗体濃度は、試験間で多少のばらつきを示したものの、投与量の差にかかわらず概ね 3 試験間でほぼ同程度の値を示し、国内外でこれらの感染性病原体を阻害すると報告されている最小濃度[2][3][4][5]を十分に上回る値で推移した。なお、TAK-664-3001 試験において、破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型については Epoch 2 と Epoch 3 から得られた特異抗体濃度は Epoch 1 と同程度の値で推移したが、HBV に対する特異抗体濃度は海外血漿由来製剤である本剤による週 1 回の IgG 補充療法に切り換えた Epoch 2 への移行後、大きく上昇し、本剤を隔週投与した Epoch 3 への移行後、さらに軽度な上昇傾向を示した。これは、国内血漿由来製剤と海外血漿由来製剤間における HBV に対する特異抗体濃度の差、及び投与された本剤の製剤ロット間の HBV 特異抗体濃度の差による影響と考えられた。

以上の結果から、本剤の血清中総 IgG トラフ濃度を含む PK に明らかな民族間の差はなく、PK の用量比例性が示唆された。また。本剤投与後の薬力学（PD）的指標としての感染性病原体に対する特異抗体濃度にも明らかな民族間の差はないと考えられた。

表 2.7.2-19　IGSC, 20%投与後の血清中総 IgG の PK パラメータ及びトラフ濃度並びに臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対するトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）の比較

項目	TAK-664-3001 試験		170903 試験(c)	170904 試験(d)
	Epoch 2 (a)	Epoch 3 (b)		
平均投与量 (SD)（g/kg/週）(e)	0.106 (0.0381)	0.117 (0.0195)	0.125 (0.042)	0.223 (0.072)
PK パラメータ （例数）	(n=7)	−	(n=31)	(n=60)
AUC (g·day/L)	58.9	−	62.74	115.21
	(48.7, 71.3)		(57.38, 68.59)	(109.23, 121.52)
AUC/投与量	517	−	547.08	536.05
[(g·day/L)/(g/kg)]	(457, 586)		(494.69, 605.01)	(495.58, 579.82)
CL/F (mL/kg/day)	1.93	−	1.83	1.87
	(1.71, 2.19)		(1.65, 2.02)	(1.72, 2.02)
C_{max} (g/L)	9.08	−	9.82	19.31
	(7.46, 11.1)		(8.97, 10.74)	(18.13, 20.57)
T_{max} (h) (f)	71.08	−	73.92	104.93
	(22.82, 168.23)		(19.78, 192.33)	(18.77, 174.47)
C_{min} (g/L)	7.45	−	8.06	14.00
	(6.17, 8.99)		(7.36, 8.83)	(13.14, 14.91)
総 IgG トラフ濃度 (g/L)	(n=6～17)	(n=6)	(n=11～46)	(n=19～64)
本剤投与前	11.3 (g)	8.38 (j)	7.61～8.97 (m)	10.19～11.58 (q)
	(9.86, 13.0)	(7.70, 9.11)		
投与期間中（定常状態下）	8.09 (h)	−	8.73 (n)	14.49 (r)
	(8.25, 10.1)		(8.13, 9.38)	(13.84, 15.17)
終了時	9.15 (i)			
	(7.65, 10.9)	8.48	8.27	14.74
	8.38(j)	(7.60, 9.46)	(7.48, 9.13)	(14.03, 15.48)
	(7.70, 9.11)			
特異抗体（トラフ値）	(n=7～10)	(n=7)	(n=42～43)	(n=51～56)
破傷風菌トキソイド (IU/mL) 投与中	2.02 (k)	1.97 (l)	2.99 (o)	3.17 (r)
	(1.82,2.24)	(1.65, 2.35)	(2.63, 3.40)	(2.74, 3.67)
破傷風菌トキソイド (IU/mL) 投与終了時	1.52 (i)	1.80	2.61 (p)	1.97
	(1.11, 2.08)	(1.35, 2.39)	(2.14, 3.19)	(1.66, 2.32)
インフルエンザ菌 b 型 (μg/mL) 投与中	1.52 (k)	2.04 (l)	2.13 (o)	4.76 (r)
	(0.724, 3.18)	(1.74, 2.39)	(1.93, 2.36)	(4.21, 5.39)
インフルエンザ菌 b 型 (μg/mL) 投与終了時	1.77 (i)	1.73	2.01 (p)	5.07
	(1.07, 2.91)	(1.46, 2.04)	(1.79, 2.26)	(4.48, 5.73)
B 型肝炎ウイルス (mIU/mL) 投与中	433 (k)	645 (l)	245.1 (o)	444.5 (r)
	(374, 502)	(452, 920)	(220.7, 272.2)	(408.2, 484.1)
B 型肝炎ウイルス (mIU/mL) 投与終了時	486 (i)	923	238.1 (p)	403.1
	(335, 706)	(832, 1020)	(211.6, 268.0)	(371.7, 437.1)

出典：表 2.7.2-2、表 2.7.2-4、表 2.7.2-5、表 2.7.2-6、表 2.7.2-7、表 2.7.2-9、表 2.7.2-10、表 2.7.2-14 及び表 2.7.2-15

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、h：時間、IgG：免疫グロブリン G、IGIV：静注用免疫グロブリン、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC,20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、n：被験者数、SD: 標準偏差、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

値は幾何平均値（95% CI）を示す。

(a) IGIV 投与量（0.2～0.6 g/kg）の 1 週間あたりの等価用量（0.05～0.20 g/kg）を週 1 回投与

(b) Epoch 2 の 2 倍相当量（0.1～0.4 g/kg）を隔週投与

(c) IGIV, 10%（0.3～1.0 g/kg/4 週）又は IGSC, 16 %投与量の 1 週間あたりの等価用量に相当する投与量を週 1 回投与

(d) IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の約 145%に相当する個別化用量を週 1 回投与

(e) 平均（算術）投与量（SD）

(f) 中央値（最小値、最大値）

(g) Epoch 2 の投与直前で、IGIV 最終投与後 1 週目の値（n=17）

(h) 21 週目の値（n=15）

表 2.7.2-19　IGSC, 20%投与後の血清中総 IgG の PK パラメータ及びトラフ濃度並びに臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対するトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）の比較（続き）

(i)　Epoch 2 で試験を終了（25 週目）又は早期に終了した被験者の終了時の値（n=10）
(j)　Epoch 3 へ移行した被験者（n=6）の Epoch 2 終了時で、Epoch 3 開始直前の値
(k)　21 週目の値（n=7）
(l)　Epoch 3 へ移行した被験者の Epoch 3 投与直前で、Epoch 2 の終了時（n=7）
(m)　IGIV, 10%及び IGSC, 16%最終投与時の幾何平均値（n=11～14）
(n)　投与期間中 6 週間（21～27 週目）の値を示す（n=46）。
(o)　21 週目投与直前
(p)　27 週目投与直前（投与期間中の値）
(q)　IGIV, 10%を 3 週又は 4 週間隔で投与した際の幾何平均値
(r)　17 週目投与直前

2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析

170903 試験及び 170904 試験から得られた IGIV, 10%及び本剤を投与した被験者の血清中総 IgG 濃度に基づき、母集団薬物動態パラメータの推定及び共変量探索を目的として母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。モデルの構築の際には、本剤投与後に少なくとも 2 時点で定量限界以上の血清中総 IgG 濃度が得られた被験者のデータを解析データセットに組み入れた。その結果、解析データセットには 170903 試験からの 32 例及び 170904 試験からの 49 例の計 81 例から得られた 1657 点の血清中総 IgG 濃度データが含まれた。血清中総 IgG の PPK 解析には NONMEM® Version VI, Level 1.0（ICON Development Solutions, Ellicott City, Maryland）を用いた。

本母集団薬物動態モデルの基本モデルの構築に際しては、複数の構造モデル及び誤差モデルの検討を行った。

その結果、構造モデルとして 1 次吸収及び 1 次消失を伴う 1－コンパートメントモデルが選択された。選択されたモデルの CL 及び分布容積（V）には個体間変動（IIV）が含まれた。また、残差モデルは比例誤差モデルが選択された。

CL 及び V に影響を及ぼす因子を評価するため、最終基本モデルに対しステップワイズ法（変数増加法及び変数減少法）により共変量探索を実施した。性別、人種、民族、年齢（歳）、年齢群（12 歳未満及び 12 歳以上）、体重及びベースライン時の血清中総 IgG 濃度を共変量として検討した。その結果、CL に対する体重の影響が共変量としてモデルに組み込まれた。その他の共変量の影響は認められなかった。最終モデルから得られた母集団薬物動態パラメータ推定値及びブートストラップに基づくパラメータ推定値を表 2.7.2-20 に示す。

最終モデルにおける CL 及び V の母集団推定値（個体間変動、CV%）はそれぞれ 0.00384 L/h（27.6%）及び 4.01 L（39.2%）であった。最終モデルから求めたパラメータ推定値はブートストラップに基づくパラメータ推定値と同程度であり、モデルの頑健性が確認された。

視覚的事後予測性能評価（VPC）の結果、最終モデルにより血清中総 IgG 濃度を適切に記述できることが示された（添付資料 5.3.3.5-1、Pop PK 報告書、Figure 8.15 及び Figure 8.16）。

表 2.7.2-20　最終モデルから得られた母集団薬物動態パラメータ推定値及びブートストラップの結果

母集団薬物動態パラメータ	パラメータ推定値(d)	ブートストラップに基づくパラメータ推定値(d)
クリアランス（CL）		
推定値（L/h）	0.00384 (0.00359, 0.0040)	0.003842 (0.00359, 0.00413)
RSE (%) (a)	3.28	3.47
個体間変動（CV%）	27.6	27.3
CL に対する体重の影響(b)		
推定値	0.576 (0.469, 0.683)	0.5777 (0.455, 0.694)
RSE (%) (a)	9.48	10.2
分布容積（V）		
推定値（L）	4.01 (3.55, 4.47)	4.004 (3. 55, 4.49)
RSE (%) (a)	5.91	5.91
個体間変動（CV%）	39.2	39.1
吸収速度定数（KA）		
固定値（1/h）(c)	0.004	0.004
バイオアベイラビリティ（F）（IGSC, 20%）		
推定値	0.739 (0.704, 0. 774)	0.7407 (0.704, 0. 777)
RSE (%) (a)	2.41	2.71
個体間変動（CV%）	20.2	20.1
CL と V の相関		
相関係数	0.507	0.501
残差変動（比例誤差モデル）		
推定値	0.0338 (0.027, 0.0406)	0.03371 (0.0268, 0.0414)
RSE (%) (a)	10.2	11.5
CV%	18.4	18.4

出典：添付資料 5.3.3.5-1、Pop PK 報告書、Table 8.13 及び Table 8.17
RSE：相対標準誤差
ブートストラップ回数；200 回
(a)　RSE（%）：[(SE/推定値）*100]
(b)　CL の最終モデル式：CL[L/h]=0.00384 [l/h]* (体重[kg]／70 [kg])$^{0.576}$
(c)　本剤のようなフラットな血清中濃度推移を示す薬剤では KA の正確な推定は困難であったため、T_{max} が 3 日となる値を推定した。
(d)　（ ）は 95%信頼区間

最終モデルを用いて、1 日 1 回、隔日、3 日に 1 回、週 2 回、週 1 回及び隔週投与の異なる 6 つの投与間隔で本剤を投与した際の定常状態下における曝露量に対する投与間隔の影響をシミュレーションした。シミュレーションでの用量設定は、各臨床試験で実施された方法に従い、170903 試験では IGIV, 10%と同一月間用量となるように各投与間隔の用量を調整し、170904 試験では個別化用量で、いずれの投与間隔も 4 週間隔投与に相当する等価用量（静脈内投与における同一月間用量）となるように各投与間隔の用量を調整した。これらの結果から、両試験とも投与間隔にかかわらず PID 患者における曝露量は同程度であることが示された（添付資料 5.3.3.5-1、Pop PK 報告書、Figure 8.18 及び Figure 8.19）。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 参考文献

[1] 出口松夫、鍵田正智、吉岡範、三輪芳弘、浅利誠志．各種静注用免疫グロブリン製剤におけるウイルス抗体価の比較評価．Pharma Medica. 2011:29;135-43.

[2] Perry AL, Hayes AJ, Cox HA, Alock F, Parker AR. Comparison of five commercial anti-tetanus toxoid immunoglobulin G enzyme-linked immunosorbent assays. Clin Vaccine Immunol. 2009;16:1837-9.

[3] Granoff DM. Assessing efficacy of Haemophilus influenzae type b combination vaccines. Clin Infect Dis. 2001;33(Suppl.4): S278-87.

[4] Ogawa M, Akine D, Sasahara T. Comparison of hepatitis B vaccine efficacy in Japanese students: a retrospective study. Environ Health Preventive Med. 2019:24;80. https://doi.org/10.1186/s12199-019-0837−1

[5] Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, Ly K, Hughes E, Jiles R, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for Hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. MMWR Recommendation and Report. 2013;62:1-19.

2.7.2.6 付録

付録-1　日本人 PID 患者における血清中 IgG1 トラフ濃度の Epoch 別要約（TAK-664-3001 試験）

Epoch	処置・投与間隔及び時点		例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1	IGIV, Q3W	スクリーニング	5	3.67 (2.72, 4.94)	3.32 (2.94, 5.35)
		1 週目(a)	5	3.71 (2.60, 5.31)	3.30 (2.73, 5.35)
		4 週目	5	3.86 (2.81, 5.31)	3.35 (3.13, 5.47)
		7 週目	5	3.91 (2.84, 5.38)	3.48 (3.07, 5.64)
		10 週目	5	3.86 (2.74, 5.43)	3.56 (2.88, 5.57)
		13 週目	5	3.89 (2.70, 5.61)	3.77 (2.67, 5.24)
	IGIV, Q4W	スクリーニング	12	4.48 (3.93, 5.11)	4.24 (3.11, 6.08)
		1 週目(a)	12	4.41 (3.92, 4.96)	4.14 (3.39, 6.25)
		5 週目	12	4.38 (3.96, 4.85)	4.11 (3.38, 5.85)
		9 週目	12	4.37 (3.95, 4.84)	4.13 (3.47, 5.89)
		13 週目	12	4.41 (3.95, 4.94)	4.12 (3.61, 6.10)
Epoch 2	IGSC, 20%, QW	1 週目(a)	17	5.94 (5.26, 6.72)	6.58 (3.34, 8.29)
		5 週目	17	5.12 (4.65, 5.63)	5.06 (3.47, 6.55)
		9 週目	17	4.94 (4.50, 5.43)	4.83 (3.50, 6.58)
		13 週目	16	4.96 (4.44, 5.55)	4.75 (3.47, 6.88)
		17 週目	15	4.78 (4.28, 5.35)	4.56 (3.36, 6.78)
		21 週目	15	4.86 (4.36, 5.43)	4.67 (3.40, 6.86)
		25 週目(b)	6	4.73 (4.16, 5.37)	4.59 (4.09, 5.77)
		EOS/ET (c)	10	4.91 (4.09, 5.90)	5.26 (3.21, 6.75)
Epoch 3	IGSC, 20%, Q2W	5 週目	6	4.67 (4.14, 5.27)	4.57 (4.20, 5.77)
		9 週目	6	4.76 (4.25, 5.34)	4.67 (4.23, 5.74)
		13 週目(EOS/ET)	6	4.62 (4.05, 5.27)	4.48 (4.05, 5.72)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1.1

CI：信頼区間、EOS/ET：試験終了時／早期終了時、IgG：免疫グロブリン G、IGIV：静注用免疫グロブリン、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PID：原発性免疫不全症候群、QW：週 1 回、Q2W：隔週、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔

単位：g/L

(a)　各 Epoch での投与開始直前の値。Epoch 2 では、IGIV 最終投与後 1 週目の値

(b)　Epoch 3 へ移行した被験者の Epoch 2 の終了時で、Epoch 3（1 週目）の投与直前の値

(c)　Epoch 2 で試験を終了（25 週目）又は早期に終了した被験者 10 例の終了時の値。

付録-2　日本人 PID 患者における血清中 IgG2 トラフ濃度の Epoch 別要約（TAK-664-3001 試験）

Epoch	処置・投与間隔及び時点		例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1	IGIV, Q3W	スクリーニング	5	3.09 (2.28, 4.18)	3.47 (2.15, 3.94)
		1 週目(a)	5	3.18 (2.28, 4.42)	3.50 (2.25, 4.08)
		4 週目	5	3.36 (2.41, 4.66)	3.91 (2.32, 4.23)
		7 週目	5	3.25 (2.39, 4.42)	3.71 (2.30, 3.96)
		10 週目	5	3.12 (2.27, 4.29)	2.87 (2.34, 4.18)
		13 週目	5	3.26 (2.32, 4.58)	3.46 (2.21, 4.32)
	IGIV, Q4W	スクリーニング	12	3.43 (3.02, 3.91)	3.70 (2.22, 4.24)
		1 週目(a)	12	3.29 (2.91, 3.71)	3.58 (2.13, 3.97)
		5 週目	12	3.22 (2.89, 3.59)	3.41 (2.13, 3.71)
		9 週目	12	3.30 (2.99, 3.65)	3.51 (2.27, 3.90)
		13 週目	12	3.22 (2.85, 3.62)	3.29 (BLQ, 4.01)
Epoch 2	IGSC, 20%, QW	1 週目(a)	17	4.32 (3.86, 4.83)	4.85 (2.83, 5.52)
		5 週目	17	3.61 (3.28, 3.98)	3.85 (2.57, 4.46)
		9 週目	17	3.33 (2.99, 3.71)	3.56 (2.24, 4.48)
		13 週目	16	3.32 (2.97, 3.71)	3.42 (2.19, 4.64)
		17 週目	15	3.18 (2.84, 3.56)	3.26 (2.32, 4.75)
		21 週目	15	3.14 (2.81, 3.51)	3.26 (2.27, 4.58)
		25 週目(b)	6	3.34 (3.22, 3.45)	3.31 (3.23, 3.49)
		EOS/ET (c)	10	3.14 (2.67, 3.68)	3.23 (2.31, 4.62)
Epoch 3	IGSC, 20%, Q2W	5 週目	6	3.51 (3.23, 3.81)	3.43 (3.23, 3.99)
		9 週目	6	3.45 (3.15, 3.77)	3.36 (3.13, 3.87)
		13 週目(EOS/ET)	6	3.59 (3.25, 3.95)	3.65 (3.10, 3.97)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1.1

BLQ：定量下限未満（<1.04 g/L）、CI：信頼区間、EOS/ET：試験終了時／早期終了時、IgG：免疫グロブリン G、IGIV：静注用免疫グロブリン、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PID：原発性免疫不全症候群、QW：週 1 回、Q2W：隔週、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔

単位：g/L

(a)　各 Epoch での投与開始直前の値。Epoch 2 では、IGIV 最終投与後 1 週目の値

(b)　Epoch 3 へ移行した被験者の Epoch 2 の終了時で、Epoch 3（1 週目）の投与直前の値

(c)　Epoch 2 で試験を終了（25 週目）又は早期に終了した被験者 10 例の終了時の値。

付録-3　日本人 PID 患者における血清中 IgG3 トラフ濃度の Epoch 別要約（TAK-664-3001 試験）

Epoch	処置・投与間隔及び時点		例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1	IGIV, Q3W	スクリーニング	5	ND	ND (BLQ, BLQ)
		1 週目(a)	5	ND	ND (BLQ, BLQ)
		4 週目	5	ND	ND (BLQ, BLQ)
		7 週目	5	ND	ND (BLQ, BLQ)
		10 週目	5	ND	ND (BLQ, BLQ)
		13 週目	5	ND	ND (BLQ, BLQ)
	IGIV, Q4W	スクリーニング	12	ND	ND (BLQ, 0.184)
		1 週目(a)	12	ND	ND (BLQ, 0.172)
		5 週目	12	ND	ND (BLQ, 0.192)
		9 週目	12	ND	ND (BLQ, 0.198)
		13 週目	12	ND	ND (BLQ, 0.216)
Epoch 2	IGSC, 20%, QW	1 週目(a)	17	ND	ND (BLQ, 0.280)
		5 週目	17	ND	ND (BLQ, 0.237)
		9 週目	17	ND	ND (BLQ, 0.230)
		13 週目	16	ND	ND (BLQ, 0.245)
		17 週目	15	ND	ND (BLQ, 0.255)
		21 週目	15	ND	ND (BLQ, 0.256)
		25 週目(b)	6	ND	ND (BLQ, 0.288)
		EOS/ET (c)	10	ND	ND (BLQ, 0.203)
Epoch 3	IGSC, 20%, Q2W (d)	5 週目	6	ND	ND (BLQ, 0.274)
		9 週目	6	ND	ND (BLQ, 0.258)
		13 週目(EOS/ET)	6	ND	ND (BLQ, 0.244)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1.1

BLQ：定量下限未満（<0.137 g/L）、CI：信頼区間、EOS/ET：試験終了時／早期終了時、IgG：免疫グロブリン G、IGIV：静注用免疫グロブリン、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、ND：算出せず、PID：原発性免疫不全症候群、QW：週 1 回、Q2W：隔週、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔

単位：g/L

(a)　各 Epoch での投与開始直前の値。Epoch 2 では、IGIV 最終投与後 1 週目の値

(b)　Epoch 3 へ移行した被験者の Epoch 2 の終了時で、Epoch 3（1 週目）の投与直前の値

(c)　Epoch 2 で試験を終了（25 週目）又は早期に終了した被験者 10 例の終了時の値。

付録-4　日本人 PID 患者における血清中 IgG4 トラフ濃度の Epoch 別要約（TAK-664-3001 試験）

Epoch	処置・投与間隔及び時点		例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1	IGIV, Q3W	スクリーニング	5	ND	ND
		1 週目(a)	5	ND	ND
		4 週目	5	ND	ND
		7 週目	5	ND	ND
		10 週目	5	ND	ND
		13 週目	5	ND	ND
	IGIV, Q4W	スクリーニング	12	ND	ND (BLQ, 0.476)
		1 週目(a)	12	ND	ND (BLQ, 0.524)
		5 週目	12	ND	ND (BLQ, 0.498)
		9 週目	12	ND	ND (BLQ,0.505)
		13 週目	12	ND	ND (BLQ,0.498)
Epoch 2	IGSC, 20%, QW	1 週目(a)	17	ND	BLQ (BLQ, 0.623)
		5 週目	17	ND	BLQ (BLQ, 0.676)
		9 週目	17	0.210 (0.147, 0.299)	0.159 (BLQ, 0.744)
		13 週目	16	0.198 (0.152, 0.258)	0.171 (BLQ, 0.807)
		17 週目	15	0.208 (0.162, 0.269)	0.183 (BLQ, 0.791)
		21 週目	15	0.224 (0.181, 0.276)	0.197 (BLQ, 0.678)
		25 週目(b)	6	0.195 (0.181, 0.211)	0.196 (0.179, 0.215)
		EOS/ET (c)	10	0.289 (0.175, 0.478)	0.208 (BLQ, 0.677)
Epoch 3	IGSC, 20%, Q2W	5 週目	6	0.195 (0.180, 0.211)	0.188 (0.184, 0.221)
		9 週目	6	0.199 (0.180, 0.219)	0.198 (0.179, 0.223)
		13 週目(EOS/ET)	6	0.208 (0.183, 0.235)	0.210 (0.176, 0.240)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1.1

BLQ：定量下限未満（<0.14 g/L）、CI：信頼区間、EOS/ET：試験終了時／早期終了時、IgG：免疫グロブリン G、IGIV：静注用免疫グロブリン、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、ND：算出せず、PID：原発性免疫不全症候群、QW：週 1 回、Q2W：隔週、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔

単位：g/L

(a)　各 Epoch での投与開始直前の値。Epoch 2 では、IGIV 最終投与後 1 週目の値

(b)　Epoch 3 へ移行した被験者の Epoch 2 の終了時で、Epoch 3（1 週目）の投与直前の値

(c)　Epoch 2 で試験を終了（25 週目）又は早期に終了した被験者 10 例の終了時の値。

付録-5　日本人 PID 患者に IGSC, 20%（本剤）を週 1 回投与した際の IgG サブクラス別 PK パラメータ（TAK-664-3001 試験）

IgG サブクラス	パラメータ	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
IgG1	AUC (g·day/L)	7	35.8 (32.4, 39.5)	34.4 (31.8, 41.2)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	7	314 (285, 347)	301 (287, 374)
	CL/F (mL/kg/day)	7	3.18 (2.88, 3.51)	3.32 (2.67, 3.49)
	C_{max} (g/L)	7	5.40 (4.95, 5.89)	5.31 (4.77, 6.09)
	T_{max} (h)	7	NA	71.08 (22.82, 118.80)
	C_{min} (g/L)	7	4.89 (4.34, 5.52)	4.63 (4.33, 5.90)
IgG2	AUC (g·day/L)	7	23.4 (20.4, 26.9)	22.5 (20.3, 31.6)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	7	206 (177, 239)	220 (158, 249)
	CL/F (mL/kg/day)	7	4.86 (4.18, 5.66)	4.54 (4.01, 6.34)
	C_{max} (g/L)	7	3.51 (3.06, 4.03)	3.30 (3.04, 4.65)
	T_{max} (h)	7	NA	71.08 (0.00, 164.32)
	C_{min} (g/L)	7	3.15 (2.70, 3.68)	3.10 (2.68, 4.42)
IgG3	AUC (g·day/L)	3	1.32 (0.624, 2.80)	1.12 (1.10, 1.87)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	3	10.1 (3.75, 26.9)	8.02 (7.97, 15.9)
	CL/F (mL/kg/day)	3	99.5 (37.1, 266)	125 (62.9, 125)
	C_{max} (g/L)	3	0.202 (0.0960, 0.425)	0.174 (0.166, 0.285)
	T_{max} (h)	3	NA	72.92 (71.08, 118.80)
	C_{min} (g/L)	3	0.181 (0.0861, 0.381)	0.155 (0.150, 0.256)
IgG4	AUC (g·day/L)	7	1.67 (1.10, 2.53)	1.41 (1.30, 4.56)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	7	14.6 (10.4, 20.7)	13.1 (11.3, 33.3)
	CL/F (mL/kg/day)	7	68.3 (48.3, 96.6)	76.4 (30.0, 88.3)
	C_{max} (g/L)	7	0.256 (0.169, 0.387)	0.219 (0.199, 0.700)
	T_{max} (h)	7	NA	71.17 (70.13, 118.80)
	C_{min} (g/L)	7	0.218 (0.153, 0.311)	0.195 (0.175, 0.512)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.4

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、h：時間、IgG：免疫グロブリン G、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、NA：算出せず、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

付録-6　非日本人 PID 患者における IgG サブクラス別血清中トラフ濃度の要約（170903 試験）

IgG サブクラス	Epoch	処置（時点）及び投与間隔	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
IgG1	Epoch 1	IGIV, 10% Q4W 最終投与時(a)	11	3.69 (3.00, 4.54)	3.40 (2.41, 5.54)
		IGSC, 16% QW 終了時(b)	14	4.14 (3.26, 5.26)	4.47 (1.36, 6.72)
	Epoch 2	IGSC, 20% QW 6 週間測定（21～27 週）	46	4.71 (4.33, 5.12)	4.75 (2.13, 8.97)
		IGSC, 20% QW 終了時(c)	41	4.28 (3.80, 4.81)	4.22 (3.93, 4.99)
IgG2	Epoch 1	IGIV, 10% Q4W 最終投与時(a)	11	2.58 (2.32, 2.88)	2.41 (2.09, 3.39)
		IGSC, 16% QW 終了時(b)	14	2.97 (2.45, 3.59)	3.12 (1.42, 5.21)
	Epoch 2	IGSC, 20% QW 6 週間測定（21～27 週）	46	2.74 (2.55, 2.94)	2.82 (1.38, 5.39)
		IGSC, 20% QW 終了時(c)	41	2.52 (2.25, 2.82)	2.55 (0.83,5.11)
IgG3	Epoch 1	IGIV, 10% Q4W 最終投与時(a)	11	0.450 (0.289, 0.700)	0.583 (0.154, 1.138)
		IGSC, 16% QW 終了時(b)	13	0.380 (0.265, 0.545)	0.363 (0.151, 1.309)
	Epoch 2	IGSC, 20% QW 6 週間測定（21～27 週）	45	0.438 (0.379, 0.505)	0.391 (0.178, 1.771)
		IGSC, 20% QW 終了時(c)	41	0.386 (0.332, 0.448)	0.358 (0.127, 0.962)
IgG4	Epoch 1	IGIV, 10% Q4W 最終投与時(a)	10	0.145 (0.112, 0.188)	0.142 (0.090, 0.301)
		IGSC, 16% QW 終了時(b)	14	0.156 (0.119, 0.203)	0.135 (0.072, 0.587)
	Epoch 2	IGSC, 20% QW 6 週間測定（21～27 週）	45	0.176 (0.157, 0.197)	0.164 (0.070, 0.533)
		IGSC, 20% QW 終了時(c)	41	0.169 (0.145, 0.198)	0.168 (0.055, 0.588)

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 10 及び Table 11

CI：信頼区間、IgG：免疫グロブリン G、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PID：原発性免疫不全症候群、QW：週 1 回、Q4W:：4 週間隔

単位：g/L

(a)　IGIV, 10%を 3 週間隔で投与した結果なし

(b)　IGSC, 16%を隔週投与した被験者数は 2 例であったため、結果を示さなかった。

(c)　IGSC, 20%最終投与後 1 週目の値

付録-7　非日本人 PID 患者における血清中 IgG1 の PK パラメータの要約（170903 試験）

Epoch（処置及び投与間隔）	パラメータ	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q3W)	AUC (g·day/L)	3	132.82 (NA)	166.13 (82.80, 170.35)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	3	426.71 (NA)	471.81 (237.22, 694.19)
	CL (mL/kg/day)	3	2.34 (NA)	2.12 (1.44, 4.22)
	C_{max} (g/L)	3	9.52 (NA)	10.04 (7.45, 11.52)
	T_{max} (h)	3	11.06 (NA)	24.33 (2.00, 27.80)
	C_{min} (g/L)	3	4.80 (NA)	6.21 (2.77, 6.41)
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q4W)	AUC (g·day/L)	16	140.22 (125.22, 157.02)	145.18 (95.49, 181.08)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	16	337.74 (288.53, 395.35)	332.54 (180.98, 578.06)
	CL (mL/kg/day)	16	2.96 (2.53, 3.47)	3.01 (1.73, 5.53)
	C_{max} (g/L)	16	8.81 (8.03, 9.66)	8.83 (6.27, 11.70)
	T_{max} (h)	16	6.64 (3.34, 13.19)	3.69 (1.97, 96.87)
	C_{min} (g/L)	16	3.18 (2.70, 3.75)	3.22 (1.39, 5.22)
Epoch 1 (a) (IGSC, 16%, QW)	AUC (g·day/L)	12	31.47 (25.05, 39.53)	33.53 (12.09,45.67)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	12	277.48 (227.15, 338.98)	319.64 (156.50, 382.65)
	CL/F (mL/kg/day)	12	3.60 (2.95, 4.40)	3.13 (2.61, 6.39)
	C_{max} (g/L)	12	4.90 (4.01, 5.99)	5.16 (2.05, 6.71)
	T_{max} (h)	12	73.60 (45.21, 119.80)	74.08 (23.13, 170.85)
	C_{min} (g/L)	12	4.10 (3.17, 5.31)	4.53 (1.41, 6.26)
Epoch 2 (IGSC, 20%, QW)	AUC (g·day/L)	31	34.74 (31.94, 37.79)	34.89 (20.00, 68.64)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	31	302.92 (274.13, 334.74)	315.81 (168.17, 479.65)
	CL/F (mL/kg/day)	31	3.30 (2.99, 3.65)	3.17 (2.08, 5.95)
	C_{max} (g/L)	31	5.28 (4.86, 5.73)	5.25 (3.08, 9.92)
	T_{max} (h)	31	67.09 (54.52, 82.57)	71.92 (19.78, 168.13)
	C_{min} (g/L)	31	4.49 (4.08, 4.94)	4.56 (2.40, 9.39)
	F (90% CI) (N=16) (b)		91.4% (84.8%, 98.5%)	

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 15 及び Table 16

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、F：バイオアベイラビリティ、h：時間、IgG：免疫グロブリン G、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、N：被験者数、NA：算出せず、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、QW：週 1 回、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

(a) IGSC, 16%を隔週投与した被験者数は 2 例であったため、結果を表に示さなかった。

(b) バイオアベイラビリティ（F）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「IGIV,10%投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。

付録-8　非日本人 PID 患者における血清中 IgG2 の PK パラメータの要約（170903 試験）

Epoch（処置及び投与間隔）	パラメータ	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q3W)	AUC (g·day/L)	3	60.90 (NA)	50.96 (50.20, 88.29)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	3	195.64 (NA)	207.67 (143.81, 250.74)
	CL (mL/kg/day)	3	5.11 (NA)	4.82 (3.99, 6.95)
	C_{max} (g/L)	3	4.36 (NA)	4.43 (3.04, 6.14)
	T_{max} (h)	3	11.06 (NA)	24.33 (2.00, 27.80)
	C_{min} (g/L)	3	2.25 (NA)	1.96 (1.73, 3.35)
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q4W)	AUC (g·day/L)	16	92.95 (83.28, 103.74)	96.90 (61.15, 125.11)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	16	223.89 (192.69, 260.14)	210.85 (116.13, 367.20)
	CL (mL/kg/day)	16	4.47 (3.84, 5.19)	4.74 (2.72, 8.61)
	C_{max} (g/L)	16	5.39 (4.86, 5.97)	5.43 (3.75, 7.19)
	T_{max} (h)	16	5.40 (3.04, 9.59)	3.54 (1.97, 26.88)
	C_{min} (g/L)	16	2.35 (2.09, 2.64)	2.35 (1.65, 3.48)
Epoch 1 (a) (IGSC, 16%, QW)	AUC (g·day/L)	12	22.51 (18.32, 27.65)	23.16 (10.39, 40.14)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	12	198.48 (167.56, 235.10)	204.50 (126.35, 336.19)
	CL/F (mL/kg/day)	12	5.04 (4.25, 5.97)	4.89 (2.97, 7.91)
	C_{max} (g/L)	12	3.50 (2.83, 4.33)	3.55 (1.56, 6.14)
	T_{max} (h)	12	67.10 (39.48, 114.05)	74.08 (23.13, 170.85)
	C_{min} (g/L)	12	2.95 (2.40, 3.64)	3.04 (1.43, 5.61)
Epoch 2 (IGSC, 20%, QW)	AUC (g·day/L)	30	19.58 (17.74, 21.62)	19.80 (11.41, 49.95)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	30	170.56 (153.82, 189.13)	177.25 (95.90, 259.24)
	CL/F (mL/kg/day)	30	5.86 (5.29, 6.50)	5.64 (3.86, 10.43)
	C_{max} (g/L)	30	3.06 (2.74, 3.41)	3.06 (1.81, 8.58)
	T_{max} (h)	30	55.46 (43.36, 70.94)	71.80 (22.23, 166.32)
	C_{min} (g/L)	30	2.49 (2.24, 2.76)	2.60 (1.37, 5.42)
	F (90% CI) (N=16) (b)		79.6% (73.3%, 86.4%)	

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 15 及び Table 16

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、F：バイオアベイラビリティ、h：時間、IgG：免疫グロブリン G、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、N：被験者数、NA：算出せず、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、QW：週 1 回、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

(a) IGSC, 16%を隔週投与した被験者数は 2 例であったため、結果を表に示さなかった。

(b) バイオアベイラビリティ（F）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「IGIV,10%投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。

付録-9　非日本人 PID 患者における血清中 IgG3 の PK パラメータの要約（170903 試験）

Epoch（処置及び投与間隔）	パラメータ	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q3W)	AUC (g·day/L)	3	13.11 (NA)	15.27 (8.52, 17.34)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	3	42.12 (NA)	43.37 (24.40, 70.65)
	CL (mL/kg/day)	3	23.74 (NA)	23.06 (14.16, 40.99)
	C_{max} (g/L)	3	0.983 (NA)	0.983 (0.975, 0.992)
	T_{max} (h)	3	11.06 (NA)	24.33 (2.00, 27.80)
	C_{min} (g/L)	3	0.465 (NA)	0.580 (0.267, 0.649)
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q4W)	AUC (g·day/L)	16	14.14 (10.87, 18.39)	13.37 (7.63, 40.13)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	16	34.05 (25.99, 44.61)	28.95 (18.99, 103.41)
	CL (mL/kg/day)	16	29.37 (22.42, 38.48)	34.64 (9.67, 52.66)
	C_{max} (g/L)	16	0.947 (0.708, 1.267)	0.799 (0.555, 3.783)
	T_{max} (h)	16	11.03 (5.31, 22.94)	22.04 (2.02, 97.50)
	C_{min} (g/L)	16	0.307 (0.224, 0.422)	0.282 (0.153, 1.202)
Epoch 1 (a) (IGSC, 16%, QW)	AUC (g·day/L)	12	2.92 (2.08, 4.08)	2.73 (1.14, 7.47)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	12	25.71 (19.31, 34.24)	23.38 (14.77, 52.53)
	CL/F (mL/kg/day)	12	38.90 (29.21, 51.80)	42.79 (19.04, 67.71)
	C_{max} (g/L)	12	0.461 (0.334, 0.638)	0.412 (0.181, 1.121)
	T_{max} (h)	12	49.64 (29.28, 84.16)	47.94 (22.98, 167.67)
	C_{min} (g/L)	12	0.362 (0.258, 0.507)	0.360 (0.147, 0.922)
Epoch 2 (IGSC, 20%, QW)	AUC (g·day/L)	30	2.98 (2.58, 3.43)	2.85 (1.52, 6.69)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	30	26.02 (22.46, 30.14)	24.31 (14.15, 54.41)
	CL/F (mL/kg/day)	30	38.43 (33.18, 44.52)	41.14 (18.38, 70.69)
	C_{max} (g/L)	30	0.457 (0.397, 0.526)	0.423 (0.240, 0.985)
	T_{max} (h)	30	72.90 (59.03, 90.04)	72.15 (19.78, 172.17)
	C_{min} (g/L)	30	0.383 (0.329, 0.445)	0.381 (0.179, 0.918)
	F (90% CI) (N=16) (b)		83.3% (78.1%, 88.8%)	

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 15 及び Table 16

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、F：バイオアベイラビリティ、h：時間、IgG：免疫グロブリン G、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、N：被験者数、NA：算出せず、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、QW：週 1 回、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

(a) IGSC, 16%を隔週投与した被験者数は 2 例であったため、結果を表に示さなかった。

(b) バイオアベイラビリティ（F）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「IGIV,10%投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。

付録-10　非日本人 PID 患者における血清中 IgG4 の PK パラメータの要約（170903 試験）

Epoch（処置及び投与間隔）	パラメータ	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q3W)	AUC (g·day/L)	3	3.71 (NA)	3.70 (2.39, 5.75)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	3	11.91 (NA)	10.61 (9.73, 16.34)
	CL (mL/kg/day)	3	84.00 (NA)	94.23 (61.22, 102.74)
	C_{max} (g/L)	3	0.304 (NA)	0.336 (0.200, 0.418)
	T_{max} (h)	3	11.06 (NA)	24.33 (2.00, 27.80)
	C_{min} (g/L)	3	0.108 (NA)	0.119 (0.051, 0.206)
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q4W)	AUC (g·day/L)	16	6.16 (5.10, 7.44)	5.55 (3.27, 13.18)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	16	14.84 (12.00, 18.35)	14.41 (6.77, 35.46)
	CL (mL/kg/day)	16	67.37 (55.49, 83.30)	69.40 (28.20, 147.67)
	C_{max} (g/L)	16	0.393 (0.353, 0.437)	0.370 (0.301, 0.577)
	T_{max} (h)	16	6.64 (3.34, 13.19)	3.69 (1.97, 96.87)
	C_{min} (g/L)	16	0.142 (0.114, 0.177)	0.118 (0.087, 0.320)
Epoch 1 (a) (IGSC, 16%, QW)	AUC (g·day/L)	12	1.19 (0.87, 1.62)	1.08 (0.50, 4.25)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	12	10.45 (8.15, 13.41)	10.00 (6.51, 27.70)
	CL/F (mL/kg/day)	12	95.67 (74.57, 122.76)	100.04 (36.10, 153.65)
	C_{max} (g/L)	12	0.185 (0.135, 0.254)	0.170 (0.076, 0.666)
	T_{max} (h)	12	49.37 (30.14, 80.88)	50.81 (23.13, 170.85)
	C_{min} (g/L)	12	0.155 (0.112, 0.215)	0.139 (0.067, 0.575)
Epoch 2 (IGSC, 20%, QW)	AUC (g·day/L)	30	1.35 (1.15, 1.57)	1.32 (0.62, 4.12)
	AUC/投与量 [g·day/L/(g/kg)]	30	11.77 (10.07, 13.77)	11.45 (5.95, 37.10)
	CL/F (mL/kg/day)	30	84.95 (72.64, 99.35)	87.36 (26.95, 167.96)
	C_{max} (g/L)	30	0.208 (0.178, 0.242)	0.193 (0.097, 0.602)
	T_{max} (h)	30	66.84 (54.49, 82.00)	72.03 (22.23, 169.08)
	C_{min} (g/L)	30	0.173 (0.147, 0.205)	0.161 (0.066, 0. 569)
	F (90% CI) (N=16) (b)		81.1% (72.7%, 90.6%)	

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 15 及び Table 16

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、F：バイオアベイラビリティ、h：時間、IgG：免疫グロブリン G、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、N：被験者数、NA：算出せず、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、QW：週 1 回、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

(a)　IGSC, 16%を隔週投与した被験者数は 2 例であったため、結果を表に示さなかった。

(b)　バイオアベイラビリティ（F）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「IGIV,10%投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。

付録-11　非日本人 PID 患者における IgG サブクラス別血清中トラフ濃度の要約（170904 試験）

IgG サブクラス	Epoch	処置及び投与間隔	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
IgG1	Epoch 1	IGIV, 10% Q3W	19	6.23 (5.47, 7.09)	6.40 (2.83, 10.51)
		IGIV, 10% Q4W	51	5.45 (5.04, 5.91)	5.34 (2.84, 12.13)
	Epoch 2 (IV の 145%) (a)	IGSC, 20% QW	27	8.06 (7.51, 8.65)	7.89 (5.92, 12.20)
	Epoch 3（調整用量）	IGSC, 20% QW	66	7.83 (7.33, 8.38)	8.11 (4.55, 15.21)
	Epoch 4（個別化用量）	IGSC, 20% QW（17 週間以上投与後）	62	7.77 (7.31, 8.25)	8.10 (4.37, 13.92)
		IGSC, 20% QW（終了時）	55	7.41 (6.98, 7.87)	7.49 (4.37, 14.08)
IgG2	Epoch 1	IGIV, 10% Q3W	19	3.92 (3.53, 4.35)	4.00 (2.15, 5.14)
		IGIV, 10% Q4W	51	3.30 (3.08, 3.54)	3.23 (1.95, 6.79)
	Epoch 2 (IV の 145%) (a)	IGSC, 20% QW	27	4.83 (4.47, 5.21)	4.67 (3.62, 7.81)
	Epoch 3（調整用量）	IGSC, 20% QW	66	4.95 (4.65, 5.26)	4.86 (2.76, 7.98)
	Epoch 4（個別化用量）	IGSC, 20% QW（17 週間以上投与後）	62	4.93 (4.67, 5.19)	5.10 (3.05, 7.14)
		IGSC, 20% QW（終了時）	55	4.94 (4.69, 5.20)	5.16 (3.19, 7.62)
IgG3	Epoch 1	IGIV, 10% Q3W	19	0.352 (0.285, 0.435)	0.360 (0.120, 0.770)
		IGIV, 10% Q4W	51	0.405 (0.347, 0.473)	0.390 (0.100, 2.080)
	Epoch 2 (IV の 145%) (a)	IGSC, 20% QW	27	0.516 (0.463, 0.574)	0.500 (.260, 0.850)
	Epoch 3（調整用量）	IGSC, 20% QW	66	0.514 (0.458, 0.578)	0.515 (0.200, 2.970)
	Epoch 4（個別化用量）	IGSC, 20% QW（17 週間以上投与後）	62	0.504 (0.458, 0.554)	0.529 (0.196, 1.102)
		IGSC, 20% QW（終了時）	55	0.514 (0.456, 0.580)	0.520 (0.190, 1.710)
IgG4	Epoch 1	IGIV, 10% Q3W	19	0.239 (0.202, 0.281)	0.247 (0.098, 0.400)
		IGIV, 10% Q4W	51	0.186 (0.165, 0.209)	0.173 (0.063, 0.501)
	Epoch 2 (IV の 145%) (a)	IGSC, 20% QW	27	0.309 (0.273, 0.350)	0.299 (0.200, 0.601)
	Epoch 3（調整用量）	IGSC, 20% QW	66	0.304 (0.280, 0.331)	0.300 (0.161, 0.609)
	Epoch 4（個別化用量）	IGSC, 20% QW（17 週間以上投与後）	62	0.316 (0.294, 0.340)	0.310 (0.178, 0.597)
		IGSC, 20% QW（終了時）	55	0.311 (0.289, 0.335)	0.308 (0.165, 0.573)

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 11 及び Table 12
CI：信頼区間、IgG：免疫グロブリン G、IV：IGIV, 10%、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PID：原発性免疫不全症候群、QW：週 1 回、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔
単位：g/L
(a)　IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりに換算した等価用量の 145%に相当する用量を投与した。

付録-12　非日本人 PID 患者における血清中 IgG1 の PK パラメータの要約（170904 試験）

Epoch（処置及び投与間隔）	パラメータ	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q3W)	AUC (g·day/L)	16	199.59 (181.30, 219.73)	205.95 (135.79, 262.99)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	16	344.12 (278.45, 425.28)	332.36 (181.05, 790.33)
	CL (mL/kg/day)	16	2.19 (2.35, 3.59)	3.01 (1.27, 5.52)
	C_{max} (g/L)	16	15.71 (14.16, 17.42)	15.31 (11.98, 24.57)
	T_{max} (h)	16	6.27 (3.37, 11.66)	3.28 (2.50, 95.78)
	C_{min} (g/L)	16	6.62 (5.75, 7.62)	6.51 (3.80, 10.34)
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q4W)	AUC (g·day/L)	38	228.61 (210.27, 248.55)	225.30 (142.83, 360.23)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	38	443..57 (406.63, 483.86)	435.22 (269.98, 1023.65)
	CL (mL/kg/day)	38	2.25 (2.07, 2.46)	2.30 (0.98, 3.70)
	C_{max} (g/L)	38	14.22 (13.39, 15.11)	14.25 (8.57, 25.57)
	T_{max} (h)	38	6.26 (3.92, 10.00)	3.11 (1.92, 671.92)
	C_{min} (g/L)	38	5.60 (4.94, 6.35)	5.64 (2.06, 10.71)
Epoch 2 (IGSC, 20%, IGIV, 10%投与量の 1 週間あたり等価用量の 145%相当量, QW)	AUC (g·day/L)	18	61.21 (54.50, 68.75)	62.92 (35.84, 87.68)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	18	266.97 (231.47, 307.93)	257.27 (161.45, 431.82)
	CL/F (mL/kg/day)	18	3.75 (3.25, 4.32)	3.89 (2.32, 6.19)
	C_{max} (g/L)	18	9.26 (8.29, 10.33)	9.46 (5.99, 12.54)
	T_{max} (h)	18	63.47 (44.98, 89.56)	71.09 (20.60, 167.63)
	C_{min} (g/L)	18	8.18 (7.10, 9.41)	8.54 (3.64, 12.42)
Epoch 4 (a) (IGSC, 20%, 個別化用量, QW)	AUC (g·day/L)	60	57.22 (53.45, 61.25)	57.03 (35.18, 108.18)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	60	266.21 (244.16, 290.26)	255.51 (133.06, 801.91)
	CL/F (mL/kg/day)	60	3.76 (3.45, 4.10)	3.91 (1.25, 7.52)
	C_{max} (g/L)	60	9.44 (8.85, 10.07)	9.44 (6.02, 16.46)
	T_{max} (h)	60	80.84 (68.21, 95.80)	85.30 (19.13, 174.47)
	C_{min} (g/L)	60	6.78 (6.20, 7.43)	6.97 (2.63, 14.95)
	F1 (90% CI) (N=49) (b)		98.4% (93.6%, 103.3%)	

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 17 及び Table 18

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、F1：AUC 比、h：時間、IgG：免疫グロブリン G、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、N：被験者数、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、QW：週 1 回、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

(a) 12 歳未満の患児 10 例を含む。12 歳以上の被験者での採血は 5 時点であったが、12 歳未満の患児では 3 時点（投与入前、投与開始後 72 時間及び 168 時間）で採血した。

(b) AUC 比（F1）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。

付録-13　非日本人 PID 患者における血清中 IgG2 の PK パラメータの要約（170904 試験）

Epoch（処置及び投与間隔）	パラメータ	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q3W)	AUC (g·day/L)	16	112.74 (101.05, 125.78)	118.11 (68.50, 147.28)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	16	194.37 (172.96, 218.44)	191.19 (127.16, 289.50)
	CL (mL/kg/day)	16	5.14 (4.58, 5.78)	5.23 (3.45, 7.86)
	C_{max} (g/L)	16	9.23 (8.28, 10.29)	9.27 (6.57, 15.13)
	T_{max} (h)	16	6.78 (3.38, 13.58)	3.47 (2.00, 193.77)
	C_{min} (g/L)	16	3.90 (3.50, 4.35)	4.10 (2.57, 5.10)
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q4W)	AUC (g·day/L)	37	126.60 (116.15, 138.00)	121.44 (68.08, 210.03)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	37	246.90 (225.32, 270.55)	258.88 (149.64, 388.48)
	CL (mL/kg/day)	37	4.05 (3.70, 4.44)	3.86 (2.57,6.68)
	C_{max} (g/L)	37	7.70 (7.07, 8.39)	7.71 (4.70, 14.95)
	T_{max} (h)	37	8.28 (4.78, 14.34)	3.25 (1.92, 507.33)
	C_{min} (g/L)	37	3.17 (2.83, 3.54)	3.27 (1.35, 6.20)
Epoch 2 (IGSC, 20%, IGIV, 10%投与量の 1 週間あたり等価用量の 145%相当量, QW)	AUC (g·day/L)	18	34.71 (30.96, 38.92)	34.59 (23.46, 52.99)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	18	151.38 (131.74, 173.95)	152.22 (80.57, 227.70)
	CL/F (mL/kg/day)	18	6.61 (5.75, 7.59)	6.57 (4.39, 12.41)
	C_{max} (g/L)	18	5.32 (4.72, 5.99)	5.28 (3.43, 8.19)
	T_{max} (h)	18	59.34 (38.81, 90.74)	95.49 (20.60, 166.22)
	C_{min} (g/L)	18	4.59 (4.10, 5.15)	4.71 (3.05, 7.51)
Epoch 4 (a) (IGSC, 20%, 個別化用量, QW)	AUC (g·day/L)	60	36.58 (34.08, 39.27)	36.51 (19.84, 66.25)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	60	170.20 (159.22, 181.94)	173.05 (85.95, 327.85)
	CL/F (mL/kg/day)	60	5.88 (5.50, 6.28)	5.78 (3.05, 11.63)
	C_{max} (g/L)	60	6.01 (5.59, 6.47)	5.66 (3.45, 11.90)
	T_{max} (h)	60	72.71 (60.17, 87.88)	71.69 (17.75, 174.47)
	C_{min} (g/L)	60	4.38 (4.01, 4.79)	4.44 (1.28, 9.06)
	F1 (90% CI) (N=48) (b)		111.3% (106.3%, 116.5%)	

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 17 及び Table 18

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、F1：AUC 比、h：時間、IgG：免疫グロブリン G、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、N：被験者数、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、QW：週 1 回、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

(a) 12 歳未満の患児 10 例を含む。12 歳以上の被験者での採血は 5 時点であったが、12 歳未満の患児では 3 時点（投与入前、投与開始後 72 時間及び 168 時間）で採血した。

(b) AUC 比（F1）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。

付録-14　非日本人 PID 患者における血清中 IgG3 の PK パラメータの要約（170904 試験）

Epoch（処置及び投与間隔）	パラメータ	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q3W)	AUC (g·day/L)	16	18.33 (15.13, 22.20)	17.30 (8.88, 33.29)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	16	31.60 (25.76, 38.76)	34.98 (16.77, 58.56)
	CL (mL/kg/day)	16	31.65 (25.80, 38.82)	28.64 (17.08, 59.63)
	C_{max} (g/L)	16	1.805 (1.532, 2.127)	1.937 (0.867, 2.586)
	T_{max} (h)	16	4.61 (2.99, 7.12)	3.26 (2.50, 27.28)
	C_{min} (g/L)	16	0.566 (0.454, 0.704)	0.580 (0.272, 1.262)
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q4W)	AUC (g·day/L)	38	26.34 (23.77, 29.19)	25.76 (14.41, 50.73)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	38	51.11 (45.68, 57.18)	50.20 (25.22, 144.16)
	CL (mL/kg/day)	38	19.57 (17.49, 21.89)	19.92 (6.94, 39.66)
	C_{max} (g/L)	38	1.999 (1.771, 2.256)	2.019 (0.826, 3.862)
	T_{max} (h)	38	6.87 (4.29, 11.01)	3.33 (1.92, 335.38)
	C_{min} (g/L)	38	0.641 (0.572, 0.718)	0.625 (0.331, 1.532)
Epoch 2 (IGSC, 20%, IGIV, 10%投与量の 1 週間あたり等価用量の 145%相当量, QW)	AUC (g·day/L)	18	5.79 (4.98, 6.72)	5.57 (4.14, 11.12)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	18	25.23 (20.80, 30.61)	25.74 (11.44, 52.77)
	CL/F (mL/kg/day)	18	39.63 (32.67, 48.07)	38.89 (18.95, 87.39)
	C_{max} (g/L)	18	0.870 (0.750, 1.009)	0.836 (0.604, 1.642)
	T_{max} (h)	18	62.77 (42.75, 92.18)	75.15 (20.60, 167.63)
	C_{min} (g/L)	18	0.775 (0.659, 0.912)	0.748 (0.513, 1.547)
Epoch 4 (a) (IGSC, 20%, 個別化用量, QW)	AUC (g·day/L)	60	6.61 (5.93, 7.38)	5.95 (3.26, 25.20)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	60	30.77 (27.17, 34.84)	30.53 (10.31, 118.63)
	CL/F (mL/kg/day)	60	32.50 (28.70, 36.81)	32.77 (8.43, 97.04)
	C_{max} (g/L)	60	1.074 (0.952, 1.212)	0.922 (0.458, 3.715)
	T_{max} (h)	60	71.09 (60.30, 83.80)	71.59 (19.65, 170.70)
	C_{min} (g/L)	60	0.807 (0.726, 0.897)	0.763 (0.405, 3.599)
	F1 (90% CI) (N=49) (b)		102.6% (97.5%, 107.9%)	

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 17 及び Table 18

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、F1：AUC 比、h：時間、IgG：免疫グロブリン G、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、N：被験者数、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、QW：週 1 回、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

(a) 12 歳未満の患児 10 例を含む。12 歳以上の被験者での採血は 5 時点であったが、12 歳未満の患児では 3 時点（投与入前、投与開始後 72 時間及び 168 時間）で採血した。

(b) AUC 比（F1）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。

付録-15　非日本人 PID 患者における血清中 IgG4 の PK パラメータの要約（170904 試験）

Epoch（処置及び投与間隔）	パラメータ	例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q3W)	AUC (g·day/L)	16	8.53 (7.44, 9.79)	8.23 (5.15, 14.72)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	16	14.71 (11.61, 18.64)	13.01 (7.86, 35.64)
	CL (mL/kg/day)	16	67.96 (53.64, 86.11)	76.90 (28.06, 127.24)
	C_{max} (g/L)	16	0.652 (0.590, 0.719)	0.666 (0.473, 0.996)
	T_{max} (h)	16	4.53 (2.93, 6.99)	3.09 (2.50, 24.20)
	C_{min} (g/L)	16	0.297 (0.246, 0.359)	0.289 (0.148, 0.637)
Epoch 1 (IGIV, 10%, Q4W)	AUC (g·day/L)	38	9.17 (8.11, 10.36)	8.55 (4.62, 20.72)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	38	17.79 (15.63, 20.25)	16.02 (9.87, 55.07)
	CL (mL/kg/day)	38	56.21 (49.38, 63.99)	62.43 (18.16, 101.35)
	C_{max} (g/L)	38	0.580 (0.527, 0.637)	0.591 (0.290, 0.972)
	T_{max} (h)	38	6.17 (3.77, 10.10)	2.98 (1.92, 671.92)
	C_{min} (g/L)	38	0.235 (0.204, 0.271)	0.231 (0.106, 0.547)
Epoch 2 (IGSC, 20%, IGIV, 10%投与量の 1 週間あたり等価用量の 145%相当量, QW)	AUC (g·day/L)	18	2.30 (2.00, 2.66)	2.13 (1.51, 4.09)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	18	10.05 (8.51, 11.87)	9.62(5.75, 24.89)
	CL/F (mL/kg/day)	18	99.52 (84.28, 117.52)	104.00 (40.18, 173.87)
	C_{max} (g/L)	18	0.346 (0.301, 0.399)	0.316 (0.227, 0.600)
	T_{max} (h)	18	65.63 (46.25, 93.13)	73.37 (20.60, 164.80)
	C_{min} (g/L)	18	0.308 (0.266, 0.357)	0.292 (0.204, 0.572)
Epoch 4 (a) (IGSC, 20%, 個別化用量, QW)	AUC (g·day/L)	60	2.54 (2.34, 2.76)	2.49 (1.16, 5.57)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	60	11.81 (10.76, 12.96)	11.08 (6.32, 30.77)
	CL/F (mL/kg/day)	60	84.69 (77.17, 92.95)	90.29 (32.50, 158.16)
	C_{max} (g/L)	60	0.401 (0.367, 0.438)	0.389 (0.182, 0.991)
	T_{max} (h)	60	75.36, (64.01, 88.71)	71.84 (19.65, 174.47)
	C_{min} (g/L)	60	0.323 (0.296, 0.352)	0.317 (0.126, 0.627)
	F1 (90% CI) (N=49) (b)		110.0% (105.1%, 115.1%)	

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 17 及び Table 18

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、F1：AUC 比、h：時間、IgG：免疫グロブリン G、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト） 10%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、N：被験者数、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、QW：週 1 回、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

(a) 12 歳未満の患児 10 例を含む。12 歳以上の被験者での採血は 5 時点であったが、12 歳未満の患児では 3 時点（投与入前、投与開始後 72 時間及び 168 時間）で採血した。

(b) AUC 比（F1）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。

目次

略号一覧表 2
2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 緒言 3
2.7.3.1.2 試験計画 3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1 評価資料 12
2.7.3.2.2 参考資料 21
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 22
2.7.3.3.1 試験対象集団 22
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 23
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 28
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 28
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 29
2.7.3.6 参考文献 29
2.7.3.7 付録 30

表

表 2.7.3-1 国内申請で使用する臨床データパッケージ 3
表 2.7.3-2 臨床的有効性試験の概要 4
表 2.7.3-3 VASBI の年間発現頻度（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set） 14
表 2.7.3-4 VASBI の年間発現頻度（170903 試験：ITT） 16
表 2.7.3-5 VASBI の年間発現頻度（170904 試験：ITT） 19
表 2.7.3-6 被験者背景の要約（TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験） 23
表 2.7.3-7 臨床的有効性試験の結果の要約 31

図

図 2.7.3-1 試験デザイン（TAK-664-3001 試験） 8

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
ASBI	acute serious bacterial infection〔急性重篤細菌感染〕
AUC	area under the concentration versus time curve〔1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積〕
CI	confidence interval〔信頼区間〕
CL	clearance〔クリアランス〕
CL/F	apparent total body clearance〔見かけのクリアランス〕
C_{max}	maximum concentration〔最高血清中濃度〕
C_{min}	minimum concentration〔最低血清中濃度〕
CVID	Common variable immunodeficiency〔分類不能型免疫不全症〕
EOS/ET	end of study/early termination〔試験終了時／早期終了時〕
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions
EQ-5D-3L	EuroQol 5 dimensions 3-level
g	gram〔グラム〕
HRQoL	health-related quality of life〔健康関連の生活の質〕
IgG	immunoglobulin G〔免疫グロブリン G〕
IGI, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution 〔注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液〕
IGIV	immunoglobulin administered intravenously〔静注用免疫グロブリン〕
IGIV, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered intravenously〔静注用免疫グロブリン（ヒト）10%〕
IGSC, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered subcutaneously〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%：IGIV, 10%の皮下投与〕
IGSC, 16%	IGI, 16% administered SC〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%〕
IGSC, 20%	Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液〕
ITT	Intent-to-treat
IV	intravenous〔静脈内〕
kg	kilogram(s)〔キログラム〕
LQI	Life Quality Index〔治療満足度〕
Max	maximum〔最大値〕
mg	milligram(s)〔ミリグラム〕
Min	minimum〔最小値〕
PD	pharmacodynamics〔薬力学〕
PEDS-QL	Pediatric Quality of Life Inventory
PID	primary immunodeficiency〔原発性免疫不全症候群〕
PK	pharmacokinetic〔薬物動態〕
PKAS	Pharmacokinetic Analysis Set〔薬物動態解析対象集団〕
QoL	quality of life〔生活の質〕
SC	subcutaneous(ly)〔皮下〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
SF-36	Short-Form 36
SF-36v2	Short-Form 36 version 2
T_{max}	time to maximum concentration〔最高血清中濃度到達時間〕
TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9 items〔薬物治療の満足度に関する質問票〕
VASBI	validated acute serious bacterial infection〔確認された急性重篤細菌感染〕
XLA	X-link 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 緒言

本臨床的有効性の概要では、無又は低ガンマグロブリン血症を適応とした、TAK-664〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（IGSC, 20%、以下、本剤）〕の承認を支持するデータを示す。

本剤の有効性は、日本（TAK-664-3001 試験）、欧州（170903 試験）並びに米国及びカナダ（170904 試験）において 2 歳以上の原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に実施した試験で評価した。これらの 3 試験を本承認申請の評価資料とした。また、米国において 2 歳以上の PID 患者を対象に皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%（IGSC, 10%）を皮下投与した試験（160601 試験）で評価した有効性データを、本承認申請の参考資料とした。

表 2.7.3-1 に本承認申請で使用する臨床データパッケージを示す。

表 2.7.3-1　国内申請で使用する臨床データパッケージ

試験番号	評価・参考 （実施地域）	治験薬	試験相 試験内容	対象	主要 評価項目	添付資料番号
TAK-664-3001	評価 （日本）	IGSC, 20% IGIV	第 3 相 PK、安全性、忍容性、有効性の評価	2 歳以上の PID 患者	血清中総 IgG トラフ濃度	5.3.5.2-1
170903	評価 （欧州）	IGSC, 20% IGSC, 16% IGIV, 10%	第 2/3 相 有効性、安全性、PK の評価	2 歳以上の PID 患者	VASBI の発現頻度	5.3.5.2-2
170904	評価 （米国、カナダ）	IGSC, 20% IGIV, 10%	第 2/3 相 有効性、安全性、忍容性、PK の評価	2 歳以上の PID 患者	VASBI の発現頻度	5.3.5.2-3
160601	参考 （米国）	IGSC, 10% IGIV, 10%	第 2/3 相 忍容性と PK の比較	2 歳以上の PID 患者	AUC 比（F1）の算出（a）	5.3.5.2-4

HRQoL：健康関連の生活の質、IgG：免疫グロブリン G、IGIV：静注用免疫グロブリン（ヒト）、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、VASBI：確認された急性重篤細菌感染
(a)　AUC 比（F1）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。

2.7.3.1.2 試験計画

本剤の有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3-2 に示す。

表 2.7.3-2　臨床的有効性試験の概要

試験番号	施設数（実施地域）	相／試験デザイン	治験薬及び対照薬 用量、投与経路、用法	試験の目的	被験者数 組入れ数／完了数	試験期間（年･月）	性別（M/F） 年齢中央値（範囲）	主要評価項目
TAK-664-3001	8（日本）	第 3 相 非盲検 非対照 反復投与 多施設共同	Epoch 1（13 週間）：添付文書に従い治験開始前に投与されていた IGIV と同じ投与量（0.2 ~ 0.6 g/kg）で IGIV を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した。 Epoch 2（24 週間）：以下の 2 つの期間から構成された。 Epoch 2 治療期間 1（用量調整期間、前半の 12 週間）：治験開始前に投与されていた IGIV の用量の 1 週間あたりの等価用量（0.05～0.2 g/kg）で、IGSC, 20%を週 1 回皮下投与した。血清中総 IgG トラフ濃度を 5 g/L 以上に維持するために、必要な場合は IGSC, 20%（g/kg）の用量を調整した。 Epoch 2 治療期間 2（血清中総 IgG トラフ濃度評価期間を含む、後半の 12 週間）：IGSC, 20%を用量調整期間に設定した用量で週 1 回皮下投与した。 Epoch 3（12 週間）：IGSC, 20%を Epoch 2 の投与量を 2 倍にした 0.1 ~ 0.4 g/kg で隔週、皮下投与した。	日本人 PID 患者を対象とした IGSC, 20%の PK、安全性、忍容性、有効性の評価	17 例（a）／15 例	2020･8 ～2021･12	10 例／7 例 24 歳（5～69 歳）	Epoch 2 IGSC, 20%治療期間 2（IGSC, 20%の週 1 回投与）及び Epoch 3（IGSC, 20%の隔週投与）で評価した血清中総 IgG トラフ濃度

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、F：女性、HRQoL：健康関連の生活の質、IgG：免疫グロブリン G、IGIV：静注用免疫グロブリン、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液、M：男性、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、QoL：生活の質、VASBI：確認された急性重篤細菌感染

(a)　TAK-664-3001 試験では 17 例の被験者に IGSC, 20%を投与した。このうち、2 例の被験者が同意撤回により、Epoch 2 中に試験を中止した。

(b)　170903 試験では 49 例の被験者に治験薬を投与し、このうち、48 例に IGSC, 20%を投与した。Epoch 1 中、妊娠のため 1 例が試験を中止した。また、2 例の被験者は疼痛の発現のため、1 例は同意撤回により試験を中止した。

(c)　170904 試験では 77 例の被験者に治験薬を投与し、このうち、74 例に IGSC, 20%を投与した。Epoch 1 中、2 例はコンプライアンスが不良のために、1 例は有害事象発現により試験を中止した。さらに、本剤投与中、6 例が同意撤回のため、1 例が医師の判断で試験を中止した。

(d)　160601 試験では 49 例に治験薬を投与し、このうち、47 例に IGSC, 10%を皮下投与した。Epoch 1 中、家庭の都合及び同意撤回のため各 1 例で試験を中止した。さらに、Epoch 2 又は 3 で、3 例が家庭の都合、同意撤回及び QoL の低下のため試験を中止した。

(e)　AUC 比（F1）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。

表 2.7.3-2　臨床的有効性試験の概要（続き）

試験番号	施設数（実施地域）	相／試験デザイン	治験薬及び対照薬 用量、投与経路、用法	試験の目的	被験者数 組入れ数／完了数	試験期間（年·月）	性別（M/F） 年齢中央値（範囲）	主要評価項目
170903	16（オーストリア、ベルギー、ドイツ、ハンガリー、オランダ、スウェーデン、英国）	第 2/3 相 非盲検 非対照 反復投与 多施設共同	Epoch 1：IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で 13 週間又は IGSC, 16%を週 1 回又は隔週で 12 週間、治験開始前と同じ投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）で投与した。 Epoch 2： Epoch 1 の投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）の 1 週間あたりの等価用量で IGSC, 20%を週 1 回、51 週間皮下投与した。	PID 患者を対象とした IGSC, 20%の有効性、安全性、PK の評価	49 例（b）／45 例	2011·6～2014·5	30 例／19 例 17 歳（2～67 歳）	被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度
170904	15（米国、カナダ）	第 2/3 相 非盲検 非対照 反復投与 多施設共同	Epoch 1：治験開始前と同じ投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）で、IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与した。 Epoch 2： Epoch 1 での投与量の 1 週間あたりの等価用量の 145%に相当する投与量で IGSC, 20%を週 1 回、12～16 週間皮下投与した。 Epoch 3： Epoch 2 で設定した調整用量で IGSC, 20%を週 1 回、12 週間皮下投与した。 Epoch 4： Epoch 3 で決定された個別化用量で IGSC, 20%を週 1 回、40 週間皮下投与した。	PID 患者を対象とした IGSC, 20%の有効性、安全性、忍容性、PK の評価	77 例（c）／67 例	2013·1～2015·3	40 例／37 例 36 歳（3～83 歳）	被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、F：女性、HRQoL：健康関連の生活の質、IgG：免疫グロブリン G、IGIV：静注用免疫グロブリン、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液、M：男性、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、QoL：生活の質、VASBI：確認された急性重篤細菌感染

(a)　TAK-664-3001 試験では 17 例の被験者に IGSC, 20%を投与した。このうち、2 例の被験者が同意撤回により、Epoch 2 中に試験を中止した。

(b)　170903 試験では 49 例の被験者に治験薬を投与し、このうち、48 例に IGSC, 20%を投与した。Epoch 1 中、妊娠のため 1 例が試験を中止した。また、2 例の被験者は疼痛の発現のため、1 例は同意撤回により試験を中止した。

(c)　170904 試験では 77 例の被験者に治験薬を投与し、このうち、74 例に IGSC, 20%を投与した。Epoch 1 中、2 例はコンプライアンスが不良のために、1 例は有害事象発現により試験を中止した。さらに、本剤投与中、6 例が同意撤回のため、1 例が医師の判断で試験を中止した。

(d)　160601 試験では 49 例に治験薬を投与し、このうち、47 例に IGSC, 10%を皮下投与した。Epoch 1 中、家庭の都合及び同意撤回のため各 1 例で試験を中止した。さらに、Epoch 2 又は 3 で、3 例が家庭の都合、同意撤回及び QoL の低下のため試験を中止した。

(e)　AUC 比（F1）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。

表 2.7.3-2　臨床的有効性試験の概要（続き）

試験番号	施設数（実施地域）	相／試験デザイン	治験薬及び対照薬 用量、投与経路、用法	試験の目的	被験者数 組入れ数／完了数	試験期間（年･月）	性別（M/F） 年齢中央値（範囲）	主要評価項目
160601	9（米国）	第 2/3 相 非盲検 非対照 反復投与 多施設共同	Epoch 1：治験開始前の投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）で IGIV 10%を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与した。 Epoch 2：IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 130%に相当する投与量で、IGSC, 10%を週 1 回、12 週間以上皮下投与した。 Epoch 3（3a 及び 3b）：Epoch 3a では Epoch 1 及び 2 で算出された AUC から求めた調整用量で週 1 回、6 週間 IGSC, 10%を皮下投与した。Epoch 3b では Epoch 3a で推定された個別化用量で IGSC, 10%を週 1 回、12 週間皮下投与した。 継続投与期： Epoch 3b と同じ投与量で IGSC, 10%を週 1 回、皮下投与した。	PID 患者を対象とした IGSC, 10%の忍容性と PK の比較	49（d）／44 例	2007･10 ～2009･7	27 例／22 例 20 歳（3～77 歳）	AUC 比（F1）の算出（e）

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、F：女性、HRQoL：健康関連の生活の質、IgG：免疫グロブリン G、IGIV：静注用免疫グロブリン、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液、M：男性、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、QoL：生活の質、VASBI：確認された急性重篤細菌感染

(a)　TAK-664-3001 試験では 17 例の被験者に IGSC, 20%を投与した。このうち、2 例の被験者が同意撤回により、Epoch 2 中に試験を中止した。

(b)　170903 試験では 49 例の被験者に治験薬を投与し、このうち、48 例に IGSC, 20%を投与した。Epoch 1 中、妊娠のため 1 例が試験を中止した。また、2 例の被験者は疼痛の発現のため、1 例は同意撤回により試験を中止した。

(c)　170904 試験では 77 例の被験者に治験薬を投与し、このうち、74 例に IGSC, 20%を投与した。Epoch 1 中、2 例はコンプライアンスが不良のために、1 例は有害事象発現により試験を中止した。さらに、本剤投与中、6 例が同意撤回のため、1 例が医師の判断で試験を中止した。

(d)　160601 試験では 49 例に治験薬を投与し、このうち、47 例に IGSC, 10%を皮下投与した。Epoch 1 中、家庭の都合及び同意撤回のため各 1 例で試験を中止した。さらに、Epoch 2 又は 3 で、3 例が家庭の都合、同意撤回及び QoL の低下のため試験を中止した。

(e)　AUC 比（F1）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。

2.7.3.1.2.1 評価資料

（1）TAK-664-3001 試験

本試験は、本剤の IgG の血清中総トラフ濃度、PK、安全性、忍容性及び有効性を評価するための第 3 相、非盲検、非対照、反復投与、多施設共同試験である。また、PID の日本人被験者における健康関連の生活の質（HRQoL）、治療満足度及び治療の好みも評価した。本試験は、海外試験（170903 試験及び 170904 試験）の結果を外挿したうえで申請することを念頭に計画された。

海外試験である 170903 試験及び 170904 試験の主要評価項目は、確認された急性重篤細菌感染（VASBI）の年間発現頻度である。しかし、海外試験の結果、これらの発現頻度は低かったこと、及び日本での臨床試験の対象となる PID の被験者数が限られていることから、VASBI の発現頻度を主要評価項目として評価する臨床試験を日本で実施することは困難と考えられた。そのため、[redacted]を[redacted]とすること等について、[redacted]相談（[redacted]、受付番号[redacted]）及び[redacted]相談（[redacted]、受付番号[redacted]）において、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と合意を得た（2.5.1.5 項参照）。

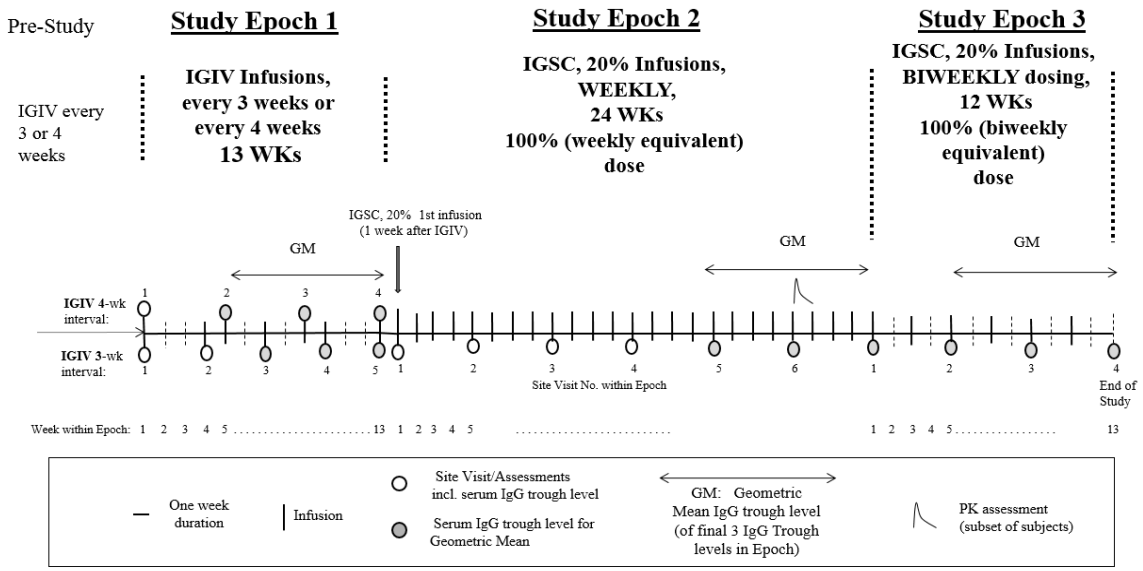
TAK-664-3001 試験の主要目的は、Epoch 1 で用いた既存の IGIV 製剤を本剤に切り換えた後でも、IGIV 投与によって達成された血清中総 IgG トラフ濃度が維持されるかを評価することである。なお、VASBI の年間発現頻度は、本試験の副次的評価項目とした。

本試験の予定登録被験者数は 16 例と設定した。脱落率を 25%と設定し、登録された 16 例のうち 12 例が Epoch 2 を完了すると想定した。

試験デザインの概略を図 2.7.3-1 に示す。本試験は 3 つの Epoch で構成された。各被験者に対して、まず Epoch 1 で IGIV を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与し、その後、Epoch 2 で本剤を週 1 回、24 週間皮下投与することとした。Epoch 2 を完了した被験者の一部（サブグループ、7 例と想定）に対して、さらに Epoch 3 で、本剤を隔週、12 週間皮下投与することとした（脱落率を 25%と設定し、Epoch 3 に移行した 7 例のうち 5 例が Epoch 3 を完了すると想定した）。

試験の目的とデザインの詳細は 2.7.6.1（1）項参照。

図 2.7.3-1　試験デザイン（TAK-664-3001 試験）



出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Figure 1
GM: geometric mean, IgG: immunoglobulin G, IGIV: immunoglobulin administered intravenously,
IGSC, 20%: Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution, PK: pharmacokinetic, WKs; weeks

1）有効性に関する評価項目

① 主要評価項目

薬物動態解析対象集団（PKAS）における、Epoch 2 の治療期間 2（本剤を週 1 回皮下投与）及び Epoch 3（本剤を隔週皮下投与）で測定した血清中総 IgG トラフ濃度を本試験の主要評価項目とした。PKAS については、添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Section 9.7.1.1 参照。

② 副次評価項目

PK 評価項目：

· PK パラメータ及びトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（起因菌及びウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）

有効性評価項目：

· 被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度
· 被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度
· 疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった日数
· 抗生物質の投与日数
· 疾患又は感染による入院回数及び入院日数
· 疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関の受診回数

HRQoL、治療満足度及び治療の好み：

- 健康関連の生活の質（HRQoL）：2 歳以上 7 歳以下〔Pediatric Quality of Life Inventory（PEDS-QL[1]、観察者：親）〕、8 歳以上 13 歳以下（PEDS-QL[1]、観察者：被験者）、14 歳以上〔Short-Form 36（SF-36）[2]、観察者：被験者〕、EuroQol 5 dimensions 3-level（EQ-5D-3L）Health Questionnaire[3]：2 歳以上 11 歳以下（観察者：親）及び 12 歳以上（観察者：被験者）
- 治療満足度〔Life Quality Index（LQI）〕[4][5]：2 歳以上 13 歳以下（観察者：親）及び 14 歳以上（観察者：被験者）
- 薬物治療の満足度に関する質問票〔Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9 items（TSQM-9）[6]〕：2 歳以上 12 歳以下（観察者：親）及び 13 歳以上（観察者：被験者）
- 治療の好み：2 歳以上 13 歳以下（観察者：親）及び 14 歳以上（観察者：被験者）

（2）170903 試験

表 2.7.3-2 に 170903 試験計画の概要を示す。

本試験は 2 つの Epoch で構成された。Epoch 1 で、IGSC, 16%〔SUBCUVIA：欧州で皮下及び筋肉内投与用に認可された Baxalta 社製剤（現在承認取下げ）〕を週 1 回又は隔週で 12 週間皮下投与、又は IGIV, 10%（KIOVIG：欧州で認可された Baxalta 社製剤）を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与した。さらに Epoch 2 で、本剤を週 1 回、51 週間皮下投与した。

試験の目的とデザインの詳細は 2.7.6.2（1）項参照。

1）有効性結果の評価項目

① 主要評価項目

Intent-to-treat（ITT）における被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度を本試験の主要評価項目とした。急性重篤細菌感染（ASBI）には起因菌が特定された菌血症又は敗血症、細菌性髄膜炎、骨髄炎又は化膿性関節炎、細菌性肺炎及び内臓膿瘍を含めた。VASBI の診断基準の定義については、添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Appendix、Protocol Amendment 3 [redacted]、Section 20.6 参照。

VASBI の発現頻度（被験者 1 例あたりに換算した年間平均発現数）及び 99%の信頼上限は、被験者あたりの観察期間の長さを考慮した Poisson モデルを用いて計算した。有効性の主要評価項目を評価するため、「被験者 1 例あたり年間 1 件以上の ASBI を発現する」ことを帰無仮説とし、この帰無仮説に対する対立仮説「被験者 1 例あたり年間 1 回未満の ASBI を発現する」について、有意水準を 1%とした片側仮説検定を行った。この片側仮説検定では、信頼上限と同じ Poisson モデルを用いた。

② 副次評価項目

PK 評価項目：

- 血清中総 IgG トラフ濃度
- PK パラメータ及びトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（起因菌及びウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）

有効性評価項目；
· 被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度
· 被験者 1 例あたりに換算した副鼻腔感染の年間発現頻度
· 被験者 1 例あたりに換算した発熱エピソードの年間発現頻度
· 疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった日数
· 抗生物質の投与日数
· 入院回数及び入院日数
· 疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関の受診回数

③ 探索的評価項目

用量調整
· 理由の如何にかかわらず用量を変更した被験者の数及び割合

HRQoL、治療満足度及び治療の好み：
· HRQoL：2 歳以上 7 歳以下（PEDS-QL[1]、観察者：親）、8 歳以上 13 歳以下（PEDS-QL[1]、観察者：被験者）及び 14 歳以上（SF-36[2]、観察者：被験者）。Euro Qol 5 dimensions （EQ-5D）[3]：2 歳以上 11 歳以下（被験者：親）及び 12 歳以上（観察者：被験者）
· 治療満足度（LQI）[4][5]：2 歳以上 13 歳以下（観察者：親）及び 14 歳以上（観察者：被験者）
· 治療の好み：2 歳以上 13 歳以下（観察者：親）及び 14 歳以上（観察者：被験者）
· 投与手順のビデオ／写真撮影（任意）：投与手順を改善する目的で、被験者は投与手順のビデオ／写真撮影と皮下投与の準備及び注入に関する質問票への回答を求められることがあった。

（3）170904 試験

表 2.7.3-2 に 170904 試験計画の概要を示す。

本試験は 4 つの Epoch で構成された。Epoch 1 で IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与し、Epoch 2、Epoch 3 及び Epoch 4 では本剤を週 1 回、皮下投与した。Epoch 2 では、Epoch 1 で使用された IGIV, 10%の 145%の用量で本剤を 12～16 週間投与した。Epoch 3 では、Epoch 2 を最初に完了した 15 例の被験者の PK 結果に基づいて決定された調整用量（IGIV, 10%と同程度の曝露が得られると推定された用量）で本剤を 12 週間皮下投与した。Epoch 4 では、Epoch 1 及び Epoch 3 の IgG トラフ濃度に基づいて決定された個別化用量で本剤を 40 週間皮下投与した。

試験の目的とデザインの詳細は 2.7.6.3（1）項参照。

1） 有効性結果の評価項目

① 主要評価項目

170903 試験と同様に、170904 試験の主要評価項目は ITT における被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度とした。ASBI には起因菌が特定された菌血症又は敗血症、細菌性髄膜炎、骨髄炎又は化膿性関節炎、細菌性肺炎及び内臓膿瘍を含めた（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Section 9.5.1.1.1）。

VASBI の発現頻度（被験者 1 例あたりに換算した年間発現数）及び 99%の信頼上限は、被験者あたりの観察期間の長さを考慮した Poisson モデルを用いて計算した。有効性の主要評価項目を評価するため、「被験者 1 例あたり年間 1 件以上の ASBI を発現する」ことを帰無仮説とし、この帰無仮説に対する対立仮説「被験者 1 例あたり年間 1 件未満の ASBI を発現する」について、有意水準を 1%とした片側仮説検定を行った。この片側仮説検定では、信頼限界上限と同じ Poisson モデルを用いた。

② 副次評価項目

PK 評価項目：

· 血清中総 IgG トラフ濃度
· PK パラメータ及びトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（起因菌及びウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）

有効性評価項目：

· 被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度
· 被験者 1 例あたりに換算した副鼻腔感染の年間発現頻度
· 被験者 1 例あたりに換算した発熱エピソードの年間発現頻度
· 被験者 1 例あたりに換算した、疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数
· 被験者 1 例あたりに換算した抗生物質の年間投与日数
· 被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による年間入院回数
· 被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による年間入院日数
· 被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による至急の（緊急又は予定外）医療機関又は救急処置室への年間受診回数

HRQoL 及び治療満足度：

· HRQoL：
  · PEDS-QL[1]：2 歳以上 4 歳以下及び 5 歳以上 7 歳以下（観察者：親）、8 歳以上 12 歳以下及び 13 歳（13 歳以上 18 歳以下用の書式を使用）（観察者：被験者）
  · Short-Form 36 version 2（SF-36v2）[2]：14 歳以上
· 治療満足度：
  · LQI[4][5]：2 歳以上 12 歳以下（観察者：親）及び 13 歳以上（観察者：被験者）
  · TSQM-9[6]：2 歳以上 12 歳以下（観察者：親）及び 13 歳以上（観察者：被験者）

③ 探索的評価項目

・用量調整

・以下の理由により Ig の用量を変更する必要があった被験者の数及び割合

a. 疾患及び感染症の発現頻度の上昇

b. 血清中総 IgG トラフ濃度が 5 g/L 以下

c. その他の医学的理由

・投与手順の写真撮影（任意）

2.7.3.1.2.2 参考資料

（1） 160601 試験

表 2.7.3-2 に 160601 試験計画の概要を示す。

本試験は、3 つの Epoch と任意の継続投与期で構成された。Epoch 1 で IGIV を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与し、Epoch 2、Epoch 3（a 及び b）並びに継続投与期では IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した。Epoch 1 から Epoch 3 までの各被験者の試験参加期間は約 10 ヵ月であった。Epoch 3 完了後の継続投与期の参加は任意とした。試験の目的とデザインの詳細は 2.7.6.4（1）項参照。

1） 有効性評価項目

・血清総 IgG トラフ濃度及びトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（起因菌及びウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）

・被験者 1 例あたりに換算した ASBI（菌血症又は敗血症、細菌性髄膜炎、骨髄炎又は化膿性関節炎、細菌性肺炎及び内臓膿瘍）の年間発現頻度

・感染症の年間発現頻度〔Poisson モデルを用いて計算した点推定値及び 95%信頼区間（CI）〕

・抗生物質の年間投与日数及び被験者報告アウトカム

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

表 2.7.3-7 に TAK-664-3001 試験、170903 試験、170904 試験及び 160601 試験結果の概要を示す。

2.7.3.2.1 評価資料

2.7.3.2.1.1 TAK-664-3001 試験

本試験では、スクリーニングを受けた 17 例全例が試験に組み入れられ、Epoch 1 を開始した。17 例全例が Epoch 2 に移行し本剤の週 1 回投与を受けた。Epoch 2 期間中に同意撤回（いずれも有害事象によるものではなかった）により 2 例（11.8%）が治験中止となり、15 例（88.2%）が Epoch 2 を完了した。7 例（41.2%）が Epoch 3 に移行し本剤の隔週投与を受け、7 例全例が Epoch 3 を完了した（2.7.6.1（2）1）項参照）。

被験者背景については、全員がアジア人（日本人）であり、男性が過半数を占め、ベースライン時の PID のタイプは分類不能型免疫不全症（CVID）が最も多かった（表 2.7.3-6）。被験者背景の詳細は 2.7.6 項、表 2.7.6.1-2 参照。

解析は、少なくとも 1 回治験薬が投与された 17 例全例を全投与集団とし、有効性、安全性、忍容性、HRQoL、治療満足度及び治療の好みの評価に用いた。PK 解析については、全投与集団で評価可能な血清中 IgG 濃度値が得られており、治験実施計画書からの重大な逸脱又は血清中 IgG 濃度解析結果に影響を及ぼす事象が認められなかった 17 例全例を PKAS とした。PKAS のうち、血清中 IgG トラフ濃度の評価を行った 17 例全例を PKAS 1、Epoch 2 期間中に PK パラメータの評価を行った 12 歳以上の被験者 7 例を PKAS 2 と定義した（2.7.6.1（2）1）項参照）。

（1）主要評価項目

Epoch 1 期間中の血清中総 IgG トラフ濃度は、IGIV 3 週間隔及び 4 週間隔投与とも同程度の値で推移した。また、IGIV を 3 又は 4 週間隔で投与した際の血清中総 IgG トラフ濃度には明らかな差は認められなかった。

本剤による IgG 補充療法へ切り換えた後、投与間隔の差（週 1 回又は隔週）にかかわらず Epoch 2 及び Epoch 3 の本剤投与中及び終了時における血清中総 IgG トラフ濃度は、同程度の値で推移した。このことから、本剤への切換え後も IGIV で達成した血清中総 IgG トラフ濃度と同程度の値で推移することが示された。Epoch 2 及び Epoch 3 における本剤投与中並びに投与終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、Epoch 2 の 21 週目（定常状態下）では 8.09 g/L（[7.29, 8.97] g/L、N=15）、Epoch 2 で試験を終了した被験者の Epoch 2 終了時での値は 9.15 g/L（[7.65, 10.9] g/L、N=10）、Epoch 3 終了時では 8.48 g/L（[7.60, 9.46] g/L、N=6）であった。また、Epoch 3 に移行した被験者の Epoch 2 終了時（25 週目、Epoch 3 の投与直前）の幾何平均値（95% CI、N）は 8.38 g/L（[7.70, 9.11] g/L、N=6）であり、Epoch 3 終了時の値とほぼ一致した。なお、各 Epoch の 3 時点から得られた血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値も、Epoch 間で同程度の値を示した。

詳細は 2.7.2.2.1.1 項参照。

（2）副次評価項目

1）PK 評価項目

· PK パラメータ及びトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（起因菌及びウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）

2.7.2.2.1.2 及び 2.7.2.2.1.3 項参照。

2）有効性評価項目

· 被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度

全投与集団における、被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度を表 2.7.3-3 に示す。

VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値は、IGIV の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与（Epoch 1）では 0.00 件〔99% CI の上限：算出せず（NA）〕、本剤の週 1 回皮下投与（Epoch 2）では 0.13 件（99% CI の上限：0.44 件）、本剤の隔週皮下投与（Epoch 3）では 0.00 件（99% CI の上限：NA）、本剤の週 1 回又は隔週皮下投与（Epoch 2 及び Epoch 3）では 0.11 件（99% CI の上限：0.38 件）であった。

本剤の週 1 回皮下投与期間中（Epoch 2）、CVID を有する 4[redacted] 歳の男性被験者 1 例（5.9%）に 1 件の VASBI（細菌性肺炎）が発現した。当該 VASBI は抗生物質を含む薬物治療により入院を伴わず回復し、被験者は予定通り試験を完了した（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Section 11.2.2.1）。

表 2.7.3-3　VASBI の年間発現頻度（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set）

Epoch	Treatment Interval	N	m	Mean (a) (SD)	Median	Min, Max	Poisson Estimate (99% Upper Confidence Bound) (b)
Epoch 1	IGIV 3 Weeks/4 Weeks	17	0	0.00 (0.000)	0.00	0.0, 0.0	0.00 (c)
Epoch 2	IGSC, 20% 1 Week	17	1	0.25 (1.042)	0.00	0.0, 4.3	0.13 (0.44)
Epoch 3	IGSC, 20% 2 Weeks	7	0	0.00 (0.000)	0.00	0.0, 0.0	0.00 (c)
Epoch 2+Epoch 3	IGSC, 20% 1 Week/2 Weeks	17	1	0.25 (1.042)	0.00	0.0, 4.3	0.11 (0.38)
Epoch 1+Epoch 2+Epoch 3	Total	17	1	0.12 (0.503)	0.00	0.0, 2.1	0.07 (0.25)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1.1

IGIV: immunoglobulin administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, m: number of events, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset, SD: standard deviation, VASBI: validated acute serious bacterial infection

(a) The annual rate of validated ASBIs is calculated as the mean number of ASBIs per subject per year.

(b) Point-estimate and 99% confidence bound (i.e., the upper bound of two-sided 98% confidence interval) were calculated using a Poisson model with subject-year in study as the offset variable.

(c) The specified model did not converge so a confidence bound/interval cannot be derived.

以下に示す有効性評価項目の解析結果については 2.7.6 項、表 2.7.6.1-7 参照。

・被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度

被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、Epoch 1 では 1.65 件（[0.73, 3.15]件）、Epoch 2 では 2.48 件（[1.34, 4.13]件）、Epoch 3 では 0 件（[0.00, NA]件）、Epoch 2 及び Epoch 3 では 2.04 件（[1.04, 3.56]件）であった。

・疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった日数

疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、Epoch 1 では 2.60 日（[1.02, 5.30]日）、Epoch 2 では 2.87 日（[1.37, 5.18]日）、Epoch 3 では 9.82 日（[2.80, 23.82]日）、Epoch 2 及び Epoch 3 では 4.09 日（[2.02, 7.23]日）であった。

· 抗生物質の投与日数

抗生物質の年間投与日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、Epoch 1 では 4.01 日（[1.46, 8.54]日）、Epoch 2 では 5.87 日（[2.32, 11.93]日）、Epoch 3 では 3.07 日（[0.37, 10.74]日）、Epoch 2 及び Epoch 3 では 5.38 日（[2.10, 11.02]日）であった。

· 疾患又は感染による入院回数及び入院日数

Epoch 2 でのみ 1 例に 1 件の疾患又は感染による入院が認められたが、有害事象によるものではなく、被験者の便宜のためであった。

· 疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関の受診回数

疾患又は感染による至急の医療機関の年間受診回数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、Epoch 1 では 1.18 回（[0.38, 2.68]回）、Epoch 2 では 2.35 回（[0.91, 4.82]回）、Epoch 3 では 0.61 回（[0.07, 2.15]回）、Epoch 2 及び Epoch 3 では 2.04 回（[0.78, 4.24]）回であった。救急処置室への受診はなかった。

3）HRQoL、治療満足度及び治療の好み

全般的に、HRQoL（PEDS-QL、SF-36 及び EQ-5D-3L Health Questionnaires）及び治療満足度（LQI 及び TSQM-9）のスコアは、ベースラインと Epoch 2 又は Epoch 3 の各試験終了時（EOS）／早期終了時（ET）で同様であり、治療に満足である可能性を示すスコア範囲の上部で推移した（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Section 11.2.3.1 及び 11.2.3.2）。

治療の好みにおいては、全般的に被験者は IGIV よりも本剤による IgG 補充療法を好み、Epoch 2 の EOS/ET では大多数が、Epoch 3 の EOS/ET では全例が本剤による IgG 補充療法の継続を選択すると回答した（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Section 11.2.3.3）。

2.7.3.2.1.2 170903 試験

被験者背景については、白人が大多数であり、男性が過半数を占め、ベースライン時の PID のタイプは CVID が最も多かった（表 2.7.3-6）。被験者背景の詳細は 2.7.6 項、表 2.7.6.2-2 参照。

解析は、少なくとも 1 回治験薬が投与された 49 例を安全性解析対象集団とし、Epoch 1（IGIV, 10%又は IGSC, 16%）及び Epoch 2（本剤）のデータを収集し解析した。

（1）主要評価項目

VASBI の年間発現頻度を表 2.7.3-4 に示す。

本剤投与期（Epoch 2）の VASBI の年間発現頻度（Poisson 分布最尤点推定値）は 0.022 件（99% CI 上限：0.049）であり、事前に定義した閾値（VASBI 1.0 件／年）を統計学的に有意に下回った（p<0.0001）。

表 2.7.3-4　VASBI の年間発現頻度（170903 試験：ITT）

Rate of VASBIs/Year				
Analysis Phase	Treatment	Point Estimate	Upper Limit of 99% CI	p-value(a)
Epoch 1	IGIV, 10%	0.000	0.547	NA
	IGSC, 16%	0.270	0.851	0.0061
	Total	0.083	0.187	<0.0001
Epoch 2	IGSC, 20%	0.022	0.049	<0.0001
Epoch 1+Epoch 2	Total	0.035	0.078	<0.0001

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 9

CI: confidence interval, IGIV, 10%: Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered intravenously, IGSC, 16%: IGI, 16% administered SC, IGSC, 20%: Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution

(a)　The null hypothesis of one or more VASBI per year is tested.

X 連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）を有する [redacted] 歳の被験者 1 例において、IGSC, 16%投与期（Epoch 1）及び本剤投与期（Epoch 2）に各 1 件、VASBI（いずれも、細菌性肺炎）が報告されたが、いずれも入院治療により回復した（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Section 11.4.1.1、14.2.2.1.1 及び 14.2.2.1.3 並びに Appendix 16.2.7 Adverse Event Listings、Listing 6）。

（2）副次評価項目

1）PK 評価項目

・血清中総 IgG トラフ濃度

Epoch 1 最終測定時での血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、IGIV, 10%を 4 週間隔で静脈内投与した被験者では 7.61 g/L（[6.49, 8.93] g/L、N=11）、IGSC, 16%を週 1 回皮下投与した被験者では 8.97 g/L（[7.77, 10.35] g/L、N=14）であり、本剤による補充療法への切換え直前である Epoch 1 終了時における血清中総 IgG トラフ濃度に、IGIV, 10%の 4 週間隔投与と IGSC, 16%の週 1 回投与で臨床的に意味のある差は認められなかった。Epoch 2 において、所定の 6 週間（21 から 27 週目）にわたる本剤投与期間中の定常状態下における総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は 8.73 g/L（[8.13, 9.38] g/L、N=46）、Epoch 2 終了時の値は 8.27 g/L（[7.48, 9.13] g/L、N=40）であり、週 1 回本剤の投与期間中、IGIV, 10%又は IGSC, 16%で得られた血清中総 IgG トラフ濃度と同程度に維持されることが示された。

詳細は 2.7.2.2.2.1（2）項参照。

・PK パラメータ及びトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（起因菌及びウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）

2.7.2.2.2.1（1）及び 2.7.2.2.2.1（3）項参照。

2） 有効性評価項目

以下に示す有効性評価項目の解析結果については 2.7.6 項、表 2.7.6.2-7 参照。

· 被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度

被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度は、IGIV, 10%投与期で 6.29 件、IGSC, 16%投与期で 8.92 件、本剤投与期で 4.38 件であった。また、被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95%CI）は IGIV, 10%投与期で 6.29 件（[4.20, 8.99]件）、IGSC, 16%投与期で 8.92 件（[6.36, 12.09]件）、本剤投与期で 4.38 件（[3.38, 5.56]件）であった。

· 被験者 1 例あたりに換算した副鼻腔感染の年間発現頻度

IGIV, 10%投与期の被験者 1 例あたりに換算した副鼻腔炎及び細菌性副鼻腔炎の年間発現頻度はそれぞれ 0.12 件及び 0.59 件で、急性又は慢性副鼻腔炎の発現はなかった。
IGSC, 16%投与期の被験者 1 例あたりに換算した急性副鼻腔炎の年間発現頻度は 0.54 件であり、副鼻腔炎、細菌性副鼻腔炎及び慢性副鼻腔炎の発現はなかった。本剤投与期の、被験者 1 例あたりに換算した急性副鼻腔炎の年間発現頻度は 0.09 件、慢性副鼻腔炎の年間発現頻度は 0.02 件、副鼻腔炎及び細菌性副鼻腔炎の年間発現頻度は、それぞれ 0.15 件及び 0.02 件であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 17）。

· 被験者 1 例あたりに換算した発熱エピソードの年間発現頻度

被験者 1 例あたりに換算した発熱エピソードの年間発現頻度は、IGIV, 10%投与期で 0.95 件、IGSC, 16%投与期で 2.16 件、本剤投与期で 0.88 件であった。

· 疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった日数

被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数は、IGIV, 10%投与期で 10.69 日、IGSC, 16%投与期で 50.42 日、本剤投与期で 15.55 日であった。

· 抗生物質の投与日数

被験者 1 例あたりに換算した抗生物質の年間投与日数は、IGIV, 10%投与期で 19.59 日、IGSC, 16%投与期で 54.34 日、本剤投与期で 18.11 日であった。

· 入院回数及び入院日数

被験者 1 例あたりに換算した年間入院回数及び年間入院日数は、IGIV, 10%投与期で、それぞれ 0.12 回及び 0.12 日、IGSC, 16%投与期で、それぞれ 0.54 回及び 2.43 日、本剤投与期で、それぞれ 0.15 回及び 1.66 日であった。

・疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関の受診回数

被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関への年間受診回数は、IGIV, 10%投与期で 5.11 回、IGSC, 16%投与期で 7.57 回、本剤投与期で 3.77 回であった。

（3）探索的評価項目

1）用量調整

本剤投与期において、用量調整を要した被験者の割合は 41.7%であった。用量調整の主な理由は、48 例中 16 例（うち 13 例は 2～17 歳）の被験者における体重増加（5%超）であった。これらの被験者では、体重 1 kg あたりの用量を維持するために総用量が変更された。2～17 歳の年齢層における体重増加は、この年齢層における成長を反映したものであった。用量調整のその他の理由は、48 例中 2 例における不十分なトラフ濃度（5 g/L 未満）及び 48 例中 7 例におけるその他の医学的理由であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 55）。

2）HRQoL、治療満足度及び治療の好み

HRQoL を測定する尺度である PEDS-QL（2 歳以上 13 歳以下の被験者で使用）、SF-36（14 歳以上の被験者で使用）及び EQ-5D（全被験者で使用）で測定した本剤投与期中の HRQoL 及び治療満足度（LQI）のスコアは、治療に満足である可能性を示すスコア範囲の上部で推移した（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 57、Table 58 及び Table 59）。治療の好みにおいては、被験者の大多数（48 例中 42 例）は「本剤が好ましい」と、1 例は「他の SC 製剤が好ましい」と、残り 5 例は「IGIV が好ましい」と回答した（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Figure 2）。

2.7.3.2.1.3 170904 試験

被験者背景については白人が大多数で、男性が過半数を占め、ベースライン時の PID のタイプは、CVID が最も多かった（表 2.7.3-6）。被験者背景の詳細は 2.7.6 項、表 2.7.6.3-2 参照。

少なくとも 1 回治験薬が投与された被験者を安全性解析対象集団とし、Epoch 1（IGIV, 10%、N=77）及び Epoch 2 から Epoch 4（本剤、N=77）よりデータを収集し解析した。

（1）主要評価項目

VASBI の年間発現頻度を表 2.7.3-5 に示す。

IGIV, 10%の投与期間中（Epoch 1）は VASBI の報告はなかった。本剤投与期（Epoch 2 から Epoch 4）の VASBI の年間発現頻度（Poisson 分布最尤点推定値）は 0.012 件（99%CI 上限：0.024）であり、事前に定義した閾値（VASBI 1.0 件／年）を統計学的に有意に下回った（$p<0.0001$）。

表 2.7.3-5　VASBI の年間発現頻度（170904 試験：ITT）

Rate of VASBIs/Year			
Treatment	Point Estimate	Upper Limit of 99% CI	p-value (a)
IGIV, 10%	0.000	0.234	NA
IGSC, 20% Total	0.012	0.024	<0.0001
Total	0.010	0.019	<0.0001

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 9
CI: confidence interval, NA: not applicable
(a)　The null hypothesis of one or more VASBIs per year is tested.

本剤投与期間中の Epoch 4 で、特異抗体産生不全症を有する 7[redacted] 歳の被験者に VASBI とされた肺炎が 1 件報告された。本事象は入院治療により回復した（添付資 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Section 11.4.1.1 及び 14.2.2.1.1 並びに Appendix 16.2.7 Adverse Event Listings、Listing 6）。

（2）副次評価項目

1）PK 評価項目

· 血清中総 IgG トラフ濃度

IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した Epoch 1 の最終測定時における血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は 3 週間隔では 11.58 g/L（[10.36, 12.94] g/L、N=19）及び 4 週間隔では 10.19 g/L（[9.55, 10.88] g/L、N=50）であり、3 週間隔と 4 週間隔投与で同程度であった。

個別化用量で本剤を皮下投与した Epoch 4 で、17 週間投与した際の定常状態下における血清中総 IgG トラフ濃度及び Epoch 4 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、それぞれ 14.49 g/L（[13.84, 15.17] g/L、N=64）及び 14.74 g/L（[14.03, 15.48] g/L、N=57）であった。

本剤投与期間中の血清中総 IgG トラフ濃度は IGIV, 10%を投与した際の値と同程度又は上回る値を示した。

詳細は 2.7.2.2.2.2（1）4）項参照。

· PK パラメータ及びトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）

2.7.2.2.2.2（1）1）及び 2.7.2.2.2.2（2）項参照。

2） 有効性評価項目

以下に示す有効性評価項目の解析結果については 2.7.6 項、表 2.7.6.3-4 参照。

· 被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度

被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 3.86 件（[2.77, 5.22]件）、本剤投与期で 2.41 件（[1.89, 3.03]件）であった。

· 被験者 1 例あたりに換算した副鼻腔感染の年間発現頻度

被験者 1 例あたりに換算した副鼻腔感染の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 0.97 件（[0.61, 1.45]件）、本剤投与期で 0.69 件（[0.50, 0.93]件であった。

· 被験者 1 例あたりに換算した発熱エピソードの年間発現頻度

被験者 1 例あたりに換算した発熱エピソードの年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 0.61 件（[0.34, 0.99]件）、本剤投与期で 0.13 件（[0.08, 0.21]件）であった。

· 被験者 1 例あたりに換算した、疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数

被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 3.20 日（[1.88, 5.03]日）、本剤投与期で 1.16 日（[0.70, 1.79]日）であった。

· 被験者 1 例あたりに換算した抗生物質の年間投与日数

被験者 1 例あたりに換算した抗生物質の年間投与日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 63.20 日（[43.39, 88.29]日）、本剤投与期で 57.59 日（[40.71, 78.59]日）であった。

· 被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による年間入院回数

被験者 1 例あたりに換算した年間入院回数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 0.05 回（[0.02, 0.10]回）、本剤投与期で 0.02 回（[0.01, 0.04]回）であった。

· 被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による年間入院日数

被験者 1 例あたりに換算した年間入院日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 0.20 日（[0.08, 0.42]日）、本剤投与期で 0.11 日（[0.05, 0.20]日）であった。

· 被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関又は救急処置室への年間受診回数

被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染症による至急の（緊急又は予定外）医療機関又は救急処置室への年間受診回数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 1.73 回（[1.03, 2.68]回）、本剤投与期で 0.86 回（[0.54, 1.28]回）であった。

3）HRQoL 及び治療満足度

HRQoL 及び治療満足度の評価項目の中で TSQM-9 及び LQI は、IGIV, 10%投与期と比較して、本剤投与期（個別化用量）で統計学的に有意に改善した（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Section 11.4.1.2.3 及び Table 85）。

（3）探索的評価項目

1）用量調整

170904 試験中、感染症発現頻度の増加又は治験実施計画書で規定した最低 IgG 濃度である 5 g/L 未満の IgG トラフ濃度を理由とする治験薬の用量調整はなかったが、本剤投与を受けた被験者 74 例すべてで、「その他の医学的状態」を理由とする用量調整が必要であった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 80）。これらの用量調整は以下の理由により想定されたことであった。

i）Epoch 2 ではすべての被験者が Epoch 1 の IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 145%に調整した用量の投与を受けた。

ii）Epoch 4 では Epoch 1 及び Epoch 2 の PK に基づく血清中 IgG トラフ濃度の予測値と Epoch 3 で得られた個別の血清中 IgG トラフ濃度の実測値と比較することにより、必要に応じて本剤の用量を個別に調整した。

2.7.3.2.2 参考資料

2.7.3.2.2.1 160601 試験

被験者背景については 2.7.6 項、表 2.7.6.4-2 参照。

（1）有効性評価項目

· 血清中総 IgG トラフ濃度及びトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（起因菌及びウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）

2.7.2.2.2.3（2）及び 2.7.2.2.2.3（3）項参照。

· 被験者 1 例あたりに換算した ASBI の年間発現頻度

IGSC, 10%投与期間中、3 例の被験者から ASBI が 3 件報告された。3 件の感染症はいずれも細菌性肺炎であった（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 16.2.6-2）。IGIV, 10%投与期の 12 週間に、ASBI の報告はなかった（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Section 11.5.1.2.4）。

IGSC, 10%投与期中の被験者 1 例あたりに換算した ASBI の年間発現頻度は、事後解析で算出され（治験実施計画書で計画されていなかった）、0.067 件（99%CI 上限：0.134）であった（2.7.6 項、表 2.7.6.4-8）。

· 感染症の年間発現頻度

IGIV, 10%投与期における、被験者 1 例あたりに換算した感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は 5.1 件（[3.7, 6.9]件）であった。IGSC, 10%投与期における被験者 1 例あたりに換算した感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、Epoch 2 では 4.5 件（[3.1, 6.3]件）、Epoch 3a では 4.3 件（[2.7, 6.4]件）、Epoch 3b では 3.9 件（[2.6, 5.5]件）及び継続投与期では 3.8 件（[2.9, 5.0]件）であった。すべての皮下投与期（Epoch 2、3a、3b、及び継続投与期）では、4.1 件（[3.2, 5.1]件）であった（2.7.6 項、表 2.7.6.4-7）。

· 抗生物質の年間投与日数及び被験者報告アウトカム

抗生物質の投与と被験者から報告されたアウトカムについては 2.7.6 項、表 2.7.6.4-9 参照。

被験者 1 例あたりに換算した抗生物質の年間投与日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%の投与を受けた被験者では 43.12 日（[25.84, 66.78]日）、IGSC, 10%の治療を受けた被験者では 50.19 日（[33.35, 71.91]日）であった。

被験者 1 例あたりに換算した、発熱、感染症又はその他の疾病のために通学又は出勤できなかった年間日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%の投与を受けた被験者では 4.56 日（[2.59, 7.34]日）及び IGSC, 10%の投与を受けた被験者では 3.99 日（[2.46, 6.06]日）であった。

被験者 1 例あたりに換算した、年間入院日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は IGIV, 10%の投与を受けた被験者では 0.65 日（[0.28, 1.24]日）、IGSC, 10%の投与を受けた被験者では 0.05 日（[0.02, 0.09]日）であった。

被験者 1 例あたりに換算した、本試験で規定された以外の医療機関への年間受診回数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与を受けた被験者では 2.66 回（[1.59, 4.13]回）、IGSC, 10%の投与を受けた被験者では 4.74 回（[3.46, 6.31]回）であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、評価資料 3 試験（TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験）の結果を評価項目ごとに試験横断的に述べ、最後に国内試験と海外試験の結果の類似性を検討する。なお、PK パラメータ及びトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（起因菌及びウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）に関する結果については、2.7.2 項参照。

2.7.3.3.1 試験対象集団

TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験における被験者背景の要約を表 2.7.3-6 に示す。

TAK-664-3001 試験で本剤を投与されたすべての被験者はアジア人（日本人）で、男性が過半数を占めた。170903 試験及び 170904 試験で本剤を投与された被験者は白人が大多数で、男性が過半数を占めた。CVID は、3 試験いずれにおいても最も多く診断された PID であった。

表 2.7.3-6　被験者背景の要約（TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験）

Parameter (a)	TAK-664-3001	170903	170904
N (b)	17	49	77
Age			
Median	24.0	17.0	36.0
Min; Max	5; 69	2; 67	3; 83
Gender			
Male	58.8% (10/17)	61.2% (30/49)	51.9% (40/77)
Female	41.2% (7/17)	38.8% (19/49)	48.1% (37/77)
Race			
White/Caucasian	0	98.0% (48/49)	90.9% (70/77)
Black or African American	0	0	3.9% (3/77)
Asian	100% (17/17) (c)	2.0% (1/49)	2.6% (2/77)
Multiple	0	0	2.6% (2/77)
Body weight (kg)			
Median	46.00	63.00	68.20
Min; Max	18.5; 85.1	12.85; 140	13.2; 161.8
Most common type of PIDs			
Common variable immunnodeficiency	58.8% (10/17)	65.3% (32/49)	32.5% (25/77)
XLA (d)	41.2% (7/17) (e)	18.4% (9/49)	10.4% (8/77) (e)
Specific antibody deficiency	0	6.1% (3/49)	23.4% (18/77)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 5 及び Table 6；添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 4、Table 5 及び Table 7；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 4、Table 5 及び Table 7

(a) Parameters values at screening
(b) N = subjects treated with any investigational product
(c) Japanese
(d) X-linked agammaglobulinemia
(e) Congenital agammaglobulinemia - XLA

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 評価資料 3 試験の結果の比較検討

（1）血清中総 IgG トラフ濃度

1）TAK-664-3001 試験

Epoch 1 期間中の血清中総 IgG トラフ濃度は、IGIV 3 週間隔及び 4 週間隔投与とも同程度の値で推移した。また、IGIV を 3 又は 4 週間隔で投与した際の血清中総 IgG トラフ濃度には明らかな差は認められなかった。

本剤による IgG 補充療法へ切り換えた後、投与間隔の差（週 1 回又は隔週）にかかわらず Epoch 2 及び Epoch 3 の本剤投与中及び終了時における血清中総 IgG トラフ濃度は、同程度の値で推移した。このことから、本剤への切換え後も IGIV で達成した血清中総 IgG トラフ濃度と同程度の値で推移することが示された。Epoch 2 及び Epoch 3 における本剤投与中並びに投与終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、Epoch 2 の 21 週目（定常状態下）では 8.09 g/L（[7.29, 8.97] g/L、N=15）、Epoch 2 で試験を終了した被験者

の終了時での値は 9.15 g/L（[7.65, 10.9] g/L、N=10）、Epoch 3 終了時では 8.48 g/L（[7.60, 9.46] g/L、N=6）であった。また、Epoch 3 に移行した被験者の Epoch 2 終了時（25 週目、Epoch 3 の投与直前）の幾何平均値（95% CI、N）は 8.38 g/L（[7.70, 9.11] g/L、N=6）であり、Epoch 3 終了時の値とほぼ一致した。なお、各 Epoch の 3 時点から得られた血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値も、Epoch 間で同程度の値を示した。

詳細は 2.7.2.2.1.1 項参照。

2）170903 試験

Epoch 1 最終測定時での血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、IGIV, 10%を 4 週間隔で静脈内投与した被験者では 7.61 g/L（[6.49, 8.93] g/L、N=11）、IGSC, 16%を週 1 回皮下投与した被験者では 8.97 g/L（[7.77, 10.35] g/L、N=14）であり、本剤による補充療法への切換え直前である Epoch 1 終了時における血清中総 IgG トラフ濃度に IGIV, 10%の 4 週間隔投与と IGSC, 16%の週 1 回投与で臨床的に意味のある差は認められなかった。Epoch 2 において、所定の 6 週間（21 から 27 週目）にわたる本剤投与期間中の定常状態下における総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は 8.73 g/L（[8.13, 9.3] g/L、N=46）、Epoch 2 終了時の値は 8.27 g/L（[7.48, 9.13] g/L、N=40）であり、週 1 回本剤の投与期間中、IGIV, 10%又は IGSC, 16%で得られた血清中総 IgG トラフ濃度と同程度に維持されることが示された。

詳細は 2.7.2.2.2.1（2）項参照。

3）170904 試験

IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した Epoch 1 の最終測定時における血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は 3 週間隔では 11.58 g/L（[10.36, 12.94] g/L、N=19）及び 4 週間隔では 10.19 g/L（[9.55, 10.88] g/L、N=50）であり、3 週間隔と 4 週間隔投与で同程度であった。

個別化用量で本剤を皮下投与した Epoch 4 で、17 週間投与した際の定常状態下における血清中総 IgG トラフ濃度及び Epoch 4 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、それぞれ 14.49 g/L（[13.84, 15.17] g/L、N=64）及び 14.74 g/L（[14.03, 15.48] g/L、N=57）であった。

本剤投与期間中の血清中総 IgG トラフ濃度は IGIV, 10%を投与した際の値と同程度又は上回る値を示した。

詳細は 2.7.2.2.2.2（1）4）項参照。

（2）有効性評価項目

1）VASBI

① TAK-664-3001 試験

VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値は、Epoch 1 では 0.00 件（99% CI の上限：NA）、Epoch 2 では 0.13 件（99% CI の上限：0.44 件）、Epoch 3 では 0.00 件（99% CI の上限：NA）、Epoch 2 及び Epoch 3 では 0.11 件（99% CI の上限：0.38 件）であった（表 2.7.3-3）。

② 170903 試験

本剤投与期（Epoch 2）の VASBI の年間発現頻度（Poisson 分布最尤点推定値）は 0.022 件（99% CI 上限：0.049 件）であった（表 2.7.3-4）。

③ 170904 試験

本剤投与期（Epoch 2 から Epoch 4）の VASBI の年間発現頻度（Poisson 分布最尤点推定値）は、0.012 件（99%CI 上限：0.024 件）であった（表 2.7.3-5）。

2）その他の有効性評価項目

① TAK-664-3001 試験

以下に示す有効性評価項目の解析結果については 2.7.6 項、表 2.7.6.1-7 参照。

被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、Epoch 1 では 1.65 件（[0.73, 3.15]件）、Epoch 2 では 2.48 件（[1.34, 4.13]件）であった。

疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、Epoch 1 では 2.60 日（[1.02, 5.30]日）、Epoch 2 では 2.87 日（[1.37, 5.18]日）であった。

抗生物質の年間投与日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、Epoch 1 では 4.01 日（[1.46, 8.54]日）、Epoch 2 では 5.87 日（[2.32, 11.93]日）であった。

Epoch 2 でのみ 1 例に 1 件の疾患又は感染による入院が認められたが、有害事象によるものではなく、被験者の便宜のためであった。

疾患又は感染による至急の医療機関の年間受診回数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、Epoch 1 では 1.18 回（[0.38, 2.68]回）、Epoch 2 では 2.35 回（[0.91, 4.82]回）であった。救急処置室への受診はなかった。

② 170903 試験

以下に示す有効性評価項目の解析結果については 2.7.6 項、表 2.7.6.2-7 参照。

被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度は、IGIV, 10%投与期で 6.29 件、IGSC, 16%投与期で 8.92 件、本剤投与期で 4.38 件であった。また、被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95%CI）は IGIV, 10%投与期で 6.29 件（[4.20, 8.99]件）、IGSC, 16%投与期で 8.92 件（[6.36, 12.09]件）、本剤投与期で 4.38 件（[3.38, 5.56]件）であった。

被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数は、IGIV, 10%投与期で 10.69 日、IGSC, 16%投与期で 50.42 日、本剤投与期で 15.55 日であった。

被験者 1 例あたりに換算した抗生物質の年間投与日数は、IGIV, 10%投与期で 19.59 日、IGSC, 16%投与期で 54.34 日、本剤投与期で 18.11 日であった。

被験者 1 例あたりに換算した年間入院回数及び年間入院日数は、IGIV, 10%投与期で、それぞれ 0.12 回及び 0.12 日、IGSC, 16%投与期で、それぞれ 0.54 回及び 2.43 日、本剤投与期で、それぞれ 0.15 回及び 1.66 日であった。

被験者 1 例あたりに換算した感染症又はその他の疾患による至急の（緊急又は規定外）医療機関への年間受診回数は、IGIV, 10%投与期で 5.11 回、IGSC, 16%投与期で 7.57 回、本剤投与期で 3.77 回であった。

③ 170904 試験

以下に示す有効性評価項目の解析結果については 2.7.6 項、表 2.7.6.3-4 参照。

被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 3.86 件（[2.77, 5.22]日）、本剤投与期で 2.41 件（[1.89, 3.03]件）であった。

被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 3.20 日（[1.88, 5.03]日）、本剤投与期で 1.16 日（[0.70, 1.79]日）であった。

被験者 1 例あたりに換算した抗生物質の年間投与日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 63.20 日（[43.39, 88.29]日）、本剤投与期で 57.59 日（[40.71, 78.59]日）であった。

被験者 1 例あたりに換算した年間入院回数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 0.05 回（[0.02, 0.10]回）、本剤投与期で 0.02 回（[0.01, 0.04]回）であった。

被験者 1 例あたりに換算した年間入院日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 0.20 日（[0.08, 0.42]日）、本剤投与期で 0.11 日（[0.05, 0.20]日）であった。

被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染症による至急の（緊急又は予定外）医療機関又は救急処置室への年間受診回数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 1.73 回（[1.03, 2.68]回）、本剤投与期で 0.86 回（[0.54, 1.28]回）であった。

（3）HRQoL、治療満足度及び治療の好み

1）TAK-664-3001 試験

全般的に、HRQoL 及び治療満足度のスコアは、ベースラインと Epoch 2 又は Epoch 3 の各 EOS/ET で同様であり、治療に満足である可能性を示すスコア範囲の上部で推移した（添付資料 5.3.5.2-1、TAK 664 3001 試験、治験総括報告書、Section 11.2.3.1 及び 11.2.3.2）。

治療の好みにおいては、全般的に被験者は IGIV による IgG 補充療法よりも本剤による IgG 補充療法を好み、Epoch 2 の EOS/ET では大多数が、Epoch 3 の EOS/ET では全例が本剤による IgG 補充療法の継続を選択すると回答した（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Section 11.2.3.3）。

2）170903 試験

HRQoL を測定する尺度である PEDS-QL（2 歳以上 13 歳以下の被験者で使用）、SF-36（14 歳以上の被験者で使用）及び EQ-5D（全被験者で使用）で測定した本剤投与期中の HRQoL 及び治療満足度（LQI）のスコアは、比較的高く、治療に満足である可能性を示す

スコア範囲の上部で推移した（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 57、Table 58 及び Table 59）。治療の好みにおいては、被験者の大多数（48 例中 42 例）は「本剤が好ましい」と、1 例は「他の SC 製剤が好ましい」と、残り 5 例は「IGIV が好ましい」と回答した（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Figure 2）。

3）170904 試験

HRQoL 及び治療満足度の評価項目の中で TSQM-9 及び LQI は、IGIV, 10%投与期と比較して、本剤投与期（個別化用量）で統計学的に有意に改善した（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Section 11.4.1.2.3 及び Table 85）。

（4）TAK-664-3001 試験及び海外試験（170903 試験及び 170904 試験）の結果の検討

本項では、海外試験（170903 試験及び 170904 試験）の結果を日本の第 3 相試験（TAK-664-3001 試験）に外挿するために、結果の類似性を検討する。海外試験の結果を本承認申請に使用する根拠については 2.5.1.5 項に示す。

PK パラメータに関して、TAK-664-3001 試験と 170903 試験で血清中総 IgG 濃度から算出されたいずれの PK パラメータにも両試験間で大きな差は認められなかった。血清中総 IgG トラフ濃度に関しては、TAK-664-3001 試験の本剤投与期間中、投与間隔の差（Epoch 2 では週 1 回、Epoch 3 では隔週）にかかわらず Epoch 2 と Epoch 3 を通して同程度に維持されており、投与期間中及び終了時のトラフ濃度（幾何平均値）は Epoch 2 の 21 週目（定常状態下）及び終了時では、それぞれ 8.09 g/L 及び 9.15 g/L、Epoch 3 の終了時では 8.48 g/L であった。これに対し、170903 試験における本剤投与期間中（定常状態下、21～26 週目）及び終了時の血清中総 IgG トラフ濃度（幾何平均値）は、それぞれ 8.73 g/L 及び 8.27 g/L であり、TAK-664-3001 試験と同様の値を示した。個別化用量で他の 2 試験よりも高用量が投与された 170904 試験の用量依存的な PK パラメータ（AUC、C_{max} 及び C_{min}）並びにトラフ濃度は他の 2 試験よりも高い値を示したが、他の PK パラメータについて、T_{max} は他の 2 試験に比しやや遅延した（中央値：他の 2 試験が 71～74 時間なのに対して 105 時間）以外、CL/F 及び AUC/投与量は他の 2 試験と同程度の値を示した（2.7.2.3.1 項参照）。

感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対するトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）は試験間で多少のばらつきを示したものの、用量にかかわらず概ね 3 試験間でほぼ同程度の値を示し、国内外でこれらの感染性病原体を阻害すると報告されている最小濃度（抗体価）[7][8][9][10]を十分に上回る値で推移した（2.7.2.3.1 項参照）。

以上の結果から、本剤のトラフ濃度を含めた PK や PD としての特異抗体濃度に日本人被験者と非日本人被験者には明確な差はないと考えられた。また、本剤の PK は線形性を示す可能性が示唆された。このことから、海外試験の有効性の結果（2.7.3.2.1.2 及び 2.7.3.2.1.3 項参照）は、日本人における本剤の有効性を支持すると考えられた。

また、有効性に関して、TAK-664-3001 試験ではすべての Epoch において、VASBI の年間発生率の Poisson 分布最尤点推定値は 1.0 VASBI/年（関連規制ガイドライン[11][12]で示される有効性の実質的証拠の閾値）を下回る値であった。これらの結果は、170903 試験及び 170904 試験[13][14]の結果と一致した。すべての Epoch において IgG トラフ値が臨床試験で

定義された閾値である 5 g/L 以上であったことから、これらの結果は、IGSC, 20%週 1 回又は隔週投与は、VASBI に対する予防という点で、IGIV 投与と同様の有効性を有することを示唆した（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Section 13）。

なお、TAK-664-3001 試験の Epoch 2 における VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値は 0.13 であり、170903 試験及び 170904 試験の結果（それぞれ 0.022 及び 0.01）に比べ一桁以上大きかった。これは、実際に TAK-664-3001 試験で発現した VASBI は 1 例のみであり、170903 試験（症例数：48 例、投与期間：51 週間）及び 170904 試験（症例数：74 例、投与期間：最長 52～68 週間）に比べ、TAK-664-3001 試験は症例数が 17 例と少なく、投与期間も 24 週間と短かったことによる影響と考えられる（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Section 13）。

以上のように、症例数と試験期間が異なるものの、TAK-664-3001 試験及び海外試験（170903 試験及び 170904 試験）のいずれも、本剤投与は IGIV の総 IgG トラフ濃度を維持し、IGIV の有効性も維持するという点では同様であることが示唆された。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験で投与された本剤の用量が個別に調整された用量であるため、部分集団における有効性結果の比較は実施困難だった。

TAK-664-3001 試験は 17 例と被験者数が少なかったものの、有効性評価項目における 18 歳未満と 18 歳以上の部分集団の解析では、両者に大きな差は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Section 11.2.2）。

また、170903 試験及び 170904 試験においては有効性の主要評価項目である VASBI 年間発現頻度は低く、本剤投与期間の発現例数はいずれも 1 例であったため（2.7.3.2.1.2（1）及び 2.7.3.2.1.3（1）項参照）、有効性の部分集団解析は行わなかった。

なお、TAK-664-3001 試験の主要評価項目である、血清中総 IgG トラフ濃度については、170903 試験、170904 試験ともに年齢層別に解析した結果、臨床的に意味のある差はなかった（2.7.2.2.2.1（2）及び 2.7.2.2.2.2（1）4）項参照）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

TAK-664-3001 試験では、Epoch 2 における本剤の初回用量として、先行（Epoch 1）の IGIV 製剤の用量（0.2～0.6 g/kg/3 又は 4 週間隔）に対する 1 週間あたりの等価用量（0.05～0.2 g/kg）で本剤を週 1 回皮下投与した（ただし、血清中 IgG トラフ濃度を 5 g/L 以上に維持するため必要に応じて個別に用量を調整）。さらに Epoch 3 では、Epoch 2 の本剤の用量を 2 倍（0.1～0.4 g/kg）にして隔週皮下投与した。本剤を週 1 回又は隔週で皮下投与したとき（Epoch 2 及び Epoch 3）の 1 週間あたりの平均用量（SD）は、0.107（0.038） g/kg〔週 1 回投与：0.106（0.038） g/kg、隔週投与：0.117（0.020） g/kg〕であった。

本剤投与後の血清中総 IgG トラフ濃度は 0.05～0.2 g/kg での週 1 回投与と 0.1～0.4 g/kg での隔週投与の間で明らかな差は認められず、これらの値は先行の IGIV 製剤投与期の血清中総 IgG トラフ濃度とほぼ同程度の値で推移することが示された（2.7.3.2.1.1（1）項参照）。また、トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）も先行の IGIV 製剤投与期と同様に、各感染性病原体に対する最小抗体濃度（抗体価）[7][8][9][10]

を上回る値で推移した（2.7.2.3.1 項参照）。さらに被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度は、関連規制ガイドラインで有効性の実質的証拠とする閾値（VASBI の年間発現頻度が 1.0 件）[11][12]を下回った。また、血清中総 IgG トラフ濃度と PK パラメータは、海外試験（170903 試験）と同様の傾向を示した（2.7.2.3.1 項参照）。これらのことから、海外試験の有効性の結果（2.7.3.2.1.2 及び 2.7.3.2.1.3 項参照）は、日本人における本剤の有効性を支持すると考えられた。

以上より、TAK-664-3001 試験で用いた、本剤の初回用量、0.05～0.2 g/kg 週 1 回皮下投与、さらに、週 1 回投与期の用量を 2 倍（0.1～0.4 g/kg）にして隔週皮下投与した用量が本剤の推奨用量と考えられた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

TAK-664-3001 試験の Epoch 2 及び Epoch 3（合計 36 週間）の投与期間中に測定された平均血清中総 IgG トラフ濃度（幾何平均値）が 8.09～11.3 g/L の間であり、試験実施計画書で定めたトラフ値 5 g/L 以上が維持されたことにより、効果が持続していることが示唆された（2.7.2.2.1.1 項参照）。

また、170903 試験では合計 51 週間及び 170904 試験では合計 52～68 週間の本剤投与期間で、平均血清中総 IgG トラフ濃度（幾何平均値）が、それぞれ 8.27～8.73 g/L 及び 14.20～14.77 g/L の間で推移し、トラフ値 5 g/L 以上が維持されたことにより、効果が持続していることが示唆された（2.7.2.2.2.1（2）及び 2.7.2.2.2.2（1）4）項参照）。

2.7.3.6 参考文献

[1] Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Med Care. 1999;37:126-39.

[2] Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30:473-83.

[3] Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. Med Care. 2005;43:203-20.

[4] Daly PB, Evans JH, Kobayashi RH, Kobayashi AL, Ochs HD, Fischer SH, et al. Home-based immunoglobulin infusion therapy: quality of life and patient health perceptions. Ann Allergy. 1991;67:504-10.

[5] Nicolay U, Haag S, Eichmann F, Herget S, Spruck D, Gardulf A. Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. Qual Life Res. 2005;14:1683-91.

[6] Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers MP, Morisky DE, Gemmen E. Validation of an abbreviated treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. Health Qual Life Outcomes. 2009;7:36.

[7] Perry AL, Hayes AJ, Cox HA, Alcock F, Parker AR. Comparison of five commercial anti-tetanus toxoid immunoglobulin G enzyme-linked immunosorbent assays. Clin Vaccine Immunol. 2009;16:1837-9.

[8] Granoff DM. Assessing efficacy of Haemophilus influenzae type b combination vaccines. Clin Infect Dis. 2001;33:S278-87.

[9] Ogawa M, Akine D, Sasahara T. Comparison of hepatitis B vaccine efficacy in Japanese students: a retrospective study. Environ Health and Prev Med. 2019;24:80.

[10] Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, Ly K, Hughes E, Jiles R. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. MMWR Recomm Rep. 2013;62:1-19.

[11] Committee for Medical Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 4:2022. Cited 26 Aug 2022. Web Link: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-4_en.pdf（添付なし）

[12] U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry: Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency:2008. Cited 10 Nov 2021. Web Link: https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm078526.pdf（添付なし）

[13] Borte M, Krivan G, Derfalvi B, Marodi L, Harrer T, Jolles S, et al. Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: a Phase 2/3 study in Europe in patients with primary immunodeficiencies. Clin Exp Immunol. 2017;187:146-59.

[14] Suez D, Stein M, Gupta S, Hussain I, Melamed I, Paris K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20 % in patients with primary immunodeficiency diseases in North America. J Clin Immunol. 2016;36:700-12.

2.7.3.7 付録

表 2.7.3-7　臨床的有効性試験の結果の要約

試験番号	被験者数 組入れ数／完了数 性別（M/F） 年齢中央値（範囲）	血清中総 IgG トラフ濃度	PK パラメータ	トラフにおける感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）	VASBI の年間発現頻度	すべての感染症の年間発現頻度	その他の有効性評価項目	HRQoL、治療満足度及び治療の好み
TAK-664-3001（評価）	17 (a)/15 10/7 24 歳（5～69 歳）	＜主要評価項目＞ Epoch 1 期間中の血清中総 IgG トラフ濃度は、IGIV 3 週間隔及び 4 週間隔投与とも同程度の値で推移した。また、IGIV を 3 又は 4 週間隔で投与した際の血清中総 IgG トラフ濃度には明らかな差は認められなかった。本剤による IgG 補充療法へ切り換えた後、投与間隔の差（週 1 回又は隔週）にかかわらず Epoch 2 及び Epoch 3 の本剤投与中及び終了時における血清中総 IgG トラフ濃度は、同程度の値で推移した。このことから、本剤への切換え後も IGIV で達成した血清中総 IgG トラフ濃度と同程度の値で推移することが示された。Epoch 2 及び Epoch 3 における本剤投与中並びに投与終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、Epoch 2 の 21 週目（定常状態下）では	2.7.2.2.1.2 項参照。	2.7.2.2.1.3 項参照。	VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値は、Epoch 1 では 0.00 件（99% CI の上限：NA）、Epoch 2 では 0.13 件（99% CI の上限：0.44 件）、Epoch 3 では 0.00 件（99% CI の上限：NA）、Epoch 2 及び Epoch 3 では 0.11 件（99% CI の上限：0.38 件）であった。	被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、Epoch 1 では 1.65 件（[0.73, 3.15]件）、Epoch 2 では 2.48 件（[1.34, 4.13]件）、Epoch 3 では 0 件（[0.00, NA]件）、Epoch 2 及び Epoch 3 では 2.04 件（[1.04, 3.56]件）であった。	疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、Epoch 1 では 2.60 日（[1.02, 5.30]日）、Epoch 2 では 2.87 日（[1.37, 5.18]日）、Epoch 3 では 9.82 日（[2.80, 23.82]日）、Epoch 2 及び Epoch 3 では 4.09 日（[2.02, 7.23]日）であった。 抗生物質の年間投与日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、Epoch 1 では 4.01 日（[1.46, 8.54]日）、Epoch 2 では 5.87 日（[2.32, 11.93]日）、Epoch 3 では 3.07 日（[0.37, 10.74]日）、Epoch 2 及び Epoch 3 では 5.38 日（[2.10, 11.02]日）であった。 Epoch 2 でのみ 1 例に 1 件の疾患又は感染による入院が認められたが、有害事象によるものではなく、被験者の便宜のためであった。	全般的に、HRQoL 及び治療満足度のスコアは、ベースラインと Epoch 2 又は Epoch 3 の各 EOS/ET で同様であり、治療に満足である可能性を示すスコア範囲の上部で推移した。 治療の好みにおいては、全般的に被験者は IGIV よりも本剤による IgG 補充療法を好み、Epoch 2 の EOS/ET では大多数が、Epoch 3 の EOS/ET では全例が本剤による IgG 補充療法の継続を選択すると回答した。

表 2.7.3-7　臨床的有効性試験の結果の要約（続き）

試験番号	被験者数 組入れ数／完了数 性別（M/F） 年齢中央値（範囲）	血清中総 IgG トラフ濃度	PK パラメータ	トラフにおける感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）	VASBI の年間発現頻度	すべての感染症の年間発現頻度	その他の有効性評価項目	HRQoL、治療満足度及び治療の好み
TAK-664-3001（評価）（続き）		8.09 g/L（[7.29, 8.97] g/L、N=15）、Epoch 2 で試験を終了した被験者の Epoch 2 終了時では 9.15 g/L（[7.65, 10.9] g/L、N=10）、Epoch 3 終了時では 8.48 g/L（[7.60, 9.46] g/L、N=6）であった。また、Epoch 3 に移行した被験者の Epoch 2 終了時（25 週目、Epoch 3 の投与直前）の幾何平均値（95% CI、N）は 8.38 g/L（[7.70, 9.11] g/L、N=6）であり、Epoch 3 終了時の値とほぼ一致した。なお、各 Epoch の 3 時点から得られた血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値も Epoch 間で同程度の値を示した。					疾患又は感染による至急の医療機関の年間受診回数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、Epoch 1 では 1.18 回（[0.38, 2.68]回）、Epoch 2 では 2.35 回（[0.91, 4.82]回）、Epoch 3 では 0.61 回（[0.07, 2.15]回）、Epoch 2 及び Epoch 3 では 2.04 回（[0.78, 4.24]）回であった。 救急処置室への受診はなかった。	

表 2.7.3-7　臨床的有効性試験の結果の要約（続き）

試験番号	被験者数 組入れ数／完了数 性別（M/F） 年齢中央値（範囲）	血清中総 IgG トラフ濃度	PK パラメータ	トラフにおける感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）	VASBI の年間発現頻度	すべての感染症の年間発現頻度	その他の有効性評価項目	HRQoL、治療満足度及び治療の好み
170903（評価）	49(b)/45 30/19 17 歳（2～67 歳）	本剤による補充療法への切換え直前である Epoch 1 終了時における血清中総 IgG トラフ濃度に、IGIV, 10%の 4 週間隔投与と IGSC, 16%の週 1 回投与で臨床的に意味のある差は認められなかった。Epoch 2 において、所定の 6 週間（21 から 27 週目）にわたる本剤投与期間中の定常状態下における血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は 8.73 g/L（[8.13, 9.38] g/L、N=46）、Epoch 2 終了時の値は 8.27 g/L（[7.48, 9.13] g/L、N=40）であり、週 1 回本剤の投与期間中、IGIV, 10%又は IGSC, 16%で得られた血清中総 IgG トラフ濃度と同程度に維持されることが示された。	2.7.2.2.2.1（1）項参照。	2.7.2.2.2.1（3）項参照。	＜主要評価項目＞ 本剤投与期（Epoch 2）の VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値は 0.022 件（99% CI の上限：0.049）であり、事前に定義した閾値（VASBI 1.0 件／年）を統計学的に有意に下回った（p<0.0001）。	被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度は、IGIV, 10%投与期で 6.29 件、IGSC, 16%投与期で 8.92 件、本剤投与期で 4.38 件であった。また、被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95%CI）は IGIV, 10%投与期で 6.29 件（[4.20, 8.99] 件）、IGSC, 16%投与期で 8.92 件（[6.36, 12.09] 件）、本剤投与期で 4.38 件（[3.38, 5.56] 件）であった。	被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数は IGIV, 10%投与期で 10.69 日、IGSC, 16%投与期で 50.42 日、本剤投与期で 15.55 日であった。 被験者 1 例あたりに換算した抗生物質の年間投与日数は、IGIV, 10%投与期で 19.59 日、IGSC, 16%投与期で 54.34 日、本剤投与期で 18.11 日であった。 被験者 1 例あたりに換算した年間入院回数及び年間入院日数は、IGIV, 10%投与期で、それぞれ 0.12 回及び 0.12 日、IGSC, 16%投与期で、それぞれ 0.54 回及び 2.43 日、本剤投与期で、それぞれ 0.15 回及び 1.66 日であった。 被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関への年間受診回数は、IGIV, 10%投与期で 5.11 回、IGSC, 16%投与期で 7.57 回、本剤投与期で 3.77 回であった。	HRQoL を測定する尺度である PEDS-QL（2 歳以上 13 歳以下の被験者で使用）、SF-36（14 歳以上の被験者で使用）及び EQ-5D（全被験者で使用）で測定した本剤投与期中の HRQoL 及び治療満足度（LQI）スコアは、治療に満足である可能性を示すスコア範囲の上部で推移した。治療の好みにおいては、被験者の大多数（48 例中 42 例）は「本剤が好ましい」と、1 例は「他の SC 製剤が好ましい」と、残り 5 例は「IGIV が好ましい」と回答した。

表 2.7.3-7　臨床的有効性試験の結果の要約（続き）

試験番号	被験者数 組入れ数／完了数 性別（M/F） 年齢中央値（範囲）	血清中総 IgG トラフ濃度	PK パラメータ	トラフにおける感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）	VASBI の年間発現頻度	すべての感染症の年間発現頻度	その他の有効性評価項目	HRQoL、治療満足度及び治療の好み
170904 （評価）	77(c)/67 40/37 36 歳 （3～83 歳）	IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した Epoch 1 の最終測定時における血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI）は 3 週間隔と 4 週間隔投与で同程度であった。 個別化用量で本剤を皮下投与した Epoch 4 で、17 週間投与した際の定常状態下における血清中総 IgG トラフ濃度及び Epoch 4 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、それぞれ 14.49 g/L（[13.84, 15.17] g/L、N=64）及び 14.74 g/L（[14.03, 15.48] g/L、N=57）であった。 本剤投与期間中の血清中総 IgG トラフ濃度は IGIV, 10%を投与した際の値と同程度又は上回る値を示した。	2.7.2.2.2.2（1）1）項参照。	2.7.2.2.2.2（2）項参照。	＜主要評価項目＞ IGIV, 10%の投与期間中（Epoch 1）は VASBI の報告はなかった。本剤投与期（Epoch 2 から Epoch 4）の VASBI の年間発現頻度（Poisson 分布最尤点推定値）は、0.012 件（99% CI の上限：0.024）であり、事前に定義した閾値（VASBI 1.0 件／年）を統計学的に有意に下回った（p<0.0001）。	被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 3.86 件（[2.77, 5.22]件）、本剤投与期で 2.41 件（[1.89, 3.03]件）であった。	被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 3.20 日（[1.88, 5.03]日）、本剤投与期で 1.16 日（[0.70, 1.79]日）であった。 被験者 1 例あたりに換算した抗生物質の年間投与日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 63.20 日（[43.39, 88.29]日）、本剤投与期で 57.59 日（[40.71, 78.59]日）であった。 被験者 1 例あたりに換算した年間入院回数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 0.05 回（[0.02, 0.10]回）、本剤投与期で、0.02 回（[0.01, 0.04]回）、年間入院日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 0.20 日（[0.08, 0.42]日）、本剤投与期で 0.11 日（[0.05, 0.20]日）であった。 被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染症による至急の（緊急又は予定外）医療機関又は救急処置室への年間受診回数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%で 1.73 回（[1.03, 2.68]回）、本剤投与期で 0.86 回（[0.54, 1.28]回）であった。	HRQoL 及び治療満足度の評価項目の中で TSQM-9 及び LQI は、IGIV, 10%投与期と比較して、本剤投与期（個別化用量）で統計学的に有意に改善した。

表 2.7.3-7　臨床的有効性試験の結果の要約（続き）

試験番号	被験者数 組入れ数／完了数 性別（M/F） 年齢中央値（範囲）	血清中総 IgG トラフ濃度	PK パラメータ	トラフにおける感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）	VASBI の年間発現頻度	すべての感染症の年間発現頻度	その他の有効性評価項目	HRQoL、治療満足度及び治療の好み
160601 （参考）	49(d)/44 27/22 20 歳 （3～77 歳）	2.7.2.2.2.3（2）項参照。	2.7.2.2.2.3（1）項参照。	2.7.2.2.2.3（3）項参照。	IGSC, 10%投与期中の被験者 1 例あたりに換算した ASBI の年間発現頻度は、0.067 件（99%CI の上限：0.134）であった。	被験者 1 例あたりに換算した感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は IGIV, 10%投与期で 5.1 件（[3.7, 6.9]件）、IGSC, 10%投与期（Epoch 2、3a、3b、及び継続投与期）では、4.1 件（[3.2, 5.1]件）であった。	被験者 1 例あたりに換算した抗生物質の年間投与日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%の投与を受けた被験者では 43.12 日（[25.84, 66.78]日）、IGSC, 10%の治療を受けた被験者では 50.19 日（[33.35, 71.91]日）であった。 被験者 1 例あたりに換算した、発熱、感染症又はその他の疾病のために通学又は出勤できなかった年間日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%の投与を受けた被験者では 4.56 日（[2.59, 7.34]日）及び IGSC, 10%の投与を受けた被験者では 3.99 日（[2.46, 6.06]日）であった。 被験者 1 例あたりに換算した、年間入院日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は IGIV, 10%の投与を受けた被験者では 0.65 日（[0.28, 1.24]日）、IGSC, 10%の投与を受けた被験者では 0.05 日（[0.02, 0.09]日）であった。 被験者 1 例あたりに換算した、本試験で規定された以外の医療機関への年間受診回数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与を受けた被験者では 2.66 回（[1.59, 4.13]回）、IGSC, 10%の投与を受けた被験者では 4.74 回（[3.46, 6.31]回）であった。	該当なし。

ASBI：急性重篤細菌感染、CI：信頼区間、EOS/ET：試験終了時／早期終了時、EQ-5D：EuroQol 5 dimensions、F：女性、HRQoL：健康関連の生活の質、IgG：免疫グロブリン G、IGIV：静注用免疫グロブリン（ヒト）、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液、LQI：治療満足度、M：男性、NA：算出せず、PEDS-QL：Pediatric quality of life inventory、PK：薬物動態、SF-36：Short-Form 36、TSQM-9：薬物治療の満足度に関する質問票、VASBI：確認された急性重篤細菌感染

(a)　TAK-664-3001 試験では 17 例の被験者に IGSC, 20%を投与した。このうち、2 例の被験者が同意撤回により、Epoch 2 中に試験を中止した。

(b)　170903 試験では 49 例がいずれかの治験薬の投与を受け、48 例が IGSC, 20%の投与を受けた。1 例が Epoch 1 期間中に妊娠したことにより Epoch 1 を完了できなかった。

(c)　170904 試験では 77 例がいずれかの治験薬の投与を受け、74 例が IGSC, 20%の投与を受けた。2 例が Epoch 1 期間中に手順の不遵守により、1 例が有害事象の発現により治験中止となった。

(d)　160601 試験では 49 例がいずれかの治験薬の投与を受け、47 例が IGSC, 10%の皮下投与を受けた。

目次

略号一覧表 3
2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
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 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2.7.4.2 有害事象 12
2.7.4.2.1 有害事象の解析 12
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 42
2.7.4.3 臨床検査値の評価 42
2.7.4.3.1 溶血 42
2.7.4.3.2 臨床化学検査及び特別な検査 42
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 43
2.7.4.4.1 バイタルサイン 43
2.7.4.4.2 忍容性 44
2.7.4.4.3 臨床検査評価への干渉 45
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 46
2.7.4.5.1 内因性要因 46
2.7.4.5.2 外因性要因 47
2.7.4.5.3 薬物相互作用 47
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 47
2.7.4.5.5 過量投与 47
2.7.4.5.6 薬物乱用 47
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 47
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 48
2.7.4.6 市販後データ 48
2.7.4.7 参考文献 49
2.7.4.8 付録 50

表

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要 5
表 2.7.4-2　被験薬曝露（皮下投与）の要約 10
表 2.7.4-3　治験対象集団の人口統計学的特性 11
表 2.7.4-4　有害事象の要約（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set） 12
表 2.7.4-5　有害事象の要約（170903 試験：Safety Analysis Set） 15
表 2.7.4-6　有害事象の要約（170904 試験：Safety Analysis Set） 18
表 2.7.4-7　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に 2 例以上の被験者で報告された有害事象（器官別大分類別又は基本語別）（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set） 21
表 2.7.4-8　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に 1 人年あたり 0.5 件以上報告された有害事象（器官別大分類別又は基本語別）（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set） 22
表 2.7.4-9　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に 10%以上の被験者で報告された有害事象（基本語別）（170903 試験：Safety Analysis Set） 24
表 2.7.4-10　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に 10%以上の被験者で報告された有害事象（基本語別）（170904 試験：Safety Analysis Set） 25
表 2.7.4-11　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に報告された重篤な有害事象の一覧 27
表 2.7.4-12　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に報告された重篤な有害事象（器官別大分類別）（170903 試験及び 170904 試験：Safety Analysis Set） 30
表 2.7.4-13　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に報告された非重篤な有害事象（器官別大分類別）（170903 試験及び 170904 試験：Safety Analysis Set） 31
表 2.7.4-14　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に報告された副作用（器官別大分類別又は基本語別）（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set） 38
表 2.7.4-15　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に 1 人年あたり 0.5 件以上報告された副作用（器官別大分類別又は基本語別）（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set） 39
表 2.7.4-16　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に報告された副作用（a）（器官別大分類別又は基本語別）（170903 試験及び 170904 試験：Safety Analysis Set） 41
表 2.7.4-17　海外製造販売後における主な副作用報告状況〔累積報告件数 1%（430 件）以上〕 48

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
ALP	alkaline phosphatase〔アルカリフォスファターゼ〕
ALT	alanine aminotransferase〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕
AMS	aseptic meningitis syndrome〔無菌性髄膜炎症候群〕
AST	aspartate aminotransferase〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〕
CRF	case report form〔症例報告書〕
EOS	end of study〔試験終了時〕
HBV	Hepatitis B virus〔B 型肝炎ウイルス〕
HCV	Hepatitis C virus〔C 型肝炎ウイルス〕
HIV	Human immunodeficiency virus〔ヒト免疫不全ウイルス〕
HLT	High Level Term〔高位語〕
Ig	immunoglobulin〔免疫グロブリン〕
IgA	Immunoglobulin A〔免疫グロブリン A〕
IgG	Immunoglobulin G〔免疫グロブリン G〕
IGI, 10%	Immune Globulin Infusion (human), 10% Solution〔注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液〕
IGIV	Immunoglobulin administered intravenously〔静注用免疫グロブリン〕
IGIV, 10%	IGI, 10% administered intravenously〔静注用免疫グロブリン（ヒト）10%〕
IGSC, 10%	IGI, 10% administered subcutaneously〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%〕
IGSC, 16%	IGI, 16% SC〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%〕
IGSC, 20%	Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液〕
LDL	low-density lipoprotein〔低比重リポ蛋白質〕
LDH	lactate dehydrogenase〔乳酸脱水素酵素〕
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集〕
PID	primary immunodeficiency〔原発性免疫不全症候群〕
PT	preferred term〔基本語〕
SMQ	Standardised MedDRA Queries〔標準検索式〕
SOC	system organ class〔器官別大分類〕
TAAE	temporally-associated adverse event〔治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象〕
TEAE	treatment-emergent adverse event〔治験薬投与中の有害事象〕

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

本項では、2 歳以上の原発性免疫不全症候群（PID）を有する被験者における、TAK-664〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（IGSC, 20%、以下「本剤」）〕の安全性及び忍容性の要約を示す。本項に含まれる全臨床試験の一覧表を表 2.7.4-1 に示した。

本剤の安全性プロファイルは本剤を投与した日本人被験者を対象とした 1 つの第 3 相試験及び非日本人被験者を対象とした 2 つの第 2/3 相試験で評価した。

- 日本で実施した第 3 相試験である TAK-664-3001 試験では 17 例の被験者が、Epoch 1 で投与した静注用免疫グロブリン（IGIV）投与量の 1 週間あたりの等価用量で週 1 回、本剤の投与を受け〔免疫グロブリン G（IgG）トラフ濃度を 5 g/L 以上に維持するために必要な場合は、IGSC, 20%（mg/kg）の用量を調節〕（Epoch 2 治療期間 1）、その後 Epoch 2 治療期間 1 で調整した用量で週 1 回、本剤の投与を受けた（Epoch 2 治療期間 2）。このうち 7 例の被験者が、Epoch 2 治療期間 2 の 2 倍の用量かつ隔週の頻度で、本剤の投与を受けた（Epoch 3）。
- 欧州で実施した第 2/3 相試験である 170903 試験では 48 例の被験者が、Epoch 1 で投与した静注用免疫グロブリン（ヒト）10%（IGIV, 10%）又は皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%（IGSC, 16%）投与量の 1 週間あたりの等価用量で週 1 回、本剤の投与を受けた（Epoch 2）。
- 米国及びカナダで実施した第 2/3 相試験である 170904 試験では 74 例の被験者が、IGIV, 10%と同程度の曝露量を達成するように設定した調整用量で週 1 回、その後、期待されるトラフ濃度が得られるように個々に調整した個別化用量で週 1 回、本剤の投与を受けた。

これらのデータに加え、PID を有する被験者に注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）を皮下投与〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%（IGSC, 10%）〕した試験（160601 試験、第 2/3 相、n=47）の安全性データも参考資料とした。

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号／状態	治験薬	目的	相	試験デザイン	投与例数／完了例数	用法・用量	対象集団	主な結果
TAK-664-3001／完了（評価資料）（添付資料 5.3.5.2-1）	IGSC, 20% IGIV	日本人 PID 患者を対象に、IGSC, 20%の有効性、安全性、忍容性及び PK パラメータを評価する。	3	非盲検、非対照、反復投与、多施設共同	17 (a)/15	Epoch 1：IGIV（3 又は 4 週間隔）を試験前の用量（0.2～0.6 g/kg/3 又は 4 週）で 13 週間投与 Epoch 2： 治療期間 1：IGSC, 20%（週 1 回）を Epoch 1 の用量に基づいて算出した 1 週間あたりの用量で 12 週間投与〔IgG トラフ濃度を 5 g/L 以上に維持するために必要な場合は、IGSC, 20%（mg/kg）の用量を調節〕 治療期間 2：IGSC, 20%（週 1 回）を治療期間 1 で調整した用量で 12 週間投与 Epoch 3：IGSC, 20%（隔週）を Epoch 2 の 2 倍用量で 12 週間投与	2 歳以上の日本人 PID 患者	PID を有する成人及び小児の日本人被験者において、IGSC, 20%の週 1 回又は隔週投与の有効性、安全性及び忍容性が示された。IGSC, 20%の週 1 回又は隔週投与の有効性は、総 IgG 及び特異抗体の感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度（抗体価）の維持を伴う、VASBI 及び全感染症の低い年間発現頻度によって示された。IGSC, 20%の週 1 回又は隔週投与の安全性及び忍容性は有害事象及び忍容性事象の解析によって示された。HRQoL、治療満足度及び治療の好みの評価結果から、IGSC, 20%の週 1 回又は隔週投与による治療の柔軟性及び利便性を被験者が高く評価していることが示された。
170903／完了（評価資料）（添付資料 5.3.5.2-2）	IGSC, 20% IGSC, 16% IGIV, 10%	PID 患者を対象に、IGSC, 20%の有効性、安全性、忍容性及び PK パラメータを評価する。	2/3	非盲検、非対照、反復投与、多施設共同	49 (b)/45	Epoch 1：IGIV, 10%（3 又は 4 週間隔）又は IGSC, 16%（週 1 回又は隔週）を試験前の用量（0.3～1.0 g/kg/4 週）で、それぞれ 13 週間又は 12 週間投与 Epoch 2：IGSC, 20%（週 1 回）を Epoch 1 の 1 週間あたりの等価用量で 51 週間投与	欧州の 2 歳以上の PID 患者	PID を有する成人及び小児被験者において、IGSC, 20%の安全性が示された。IGSC, 20%の有効性は、事前に規定した基準を満たす VASBI の低い年間発現頻度、全感染症の低い年間発現頻度及び総 IgG 及び特異抗体の感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度（抗体価）の維持によって示された。HRQoL、治療満足度及び治療の好みの評価結果は、被験者が IGSC, 20%による治療の柔軟性及び簡便性を評価していることを示唆した。

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験番号／状態	治験薬	目的	相	試験デザイン	投与例数／完了例数	用法・用量	対象集団	主な結果
170904／完了（評価資料）（添付資料 5.3.5.2-3）	IGSC, 20% IGIV, 10%	PID 患者を対象に、IGSC, 20%の有効性、安全性、忍容性及び PK パラメータ、並びに QoL 及び治療満足度を評価する。	2/3	非盲検、非対照、反復投与、多施設共同	77 (c)/67	Epoch 1：IGIV, 10%（3 又は 4 週間隔）を試験前の用量（0.3～1.0 g/kg/4 週）で 13 週間投与 Epoch 2：IGSC, 20%（週 1 回）を Epoch 1 の週間用量の 145%に相当する用量で最長 16 週間投与 Epoch 3：IGSC, 20%（週 1 回）を Epoch 2 に基づく調整用量で 12 週間投与 Epoch 4：IGSC, 20%（週 1 回）を個別化用量で 40 週間投与	米国及びカナダの 2 歳以上の PID 患者	PID を有する成人及び小児被験者において、IGSC, 20%（個別化用量）の安全性が示された。IGSC, 20%の有効性は、事前に規定した基準を満たす VASBI の低い年間発現頻度、全感染症の低い年間発現頻度及び総 IgG 及び特異抗体の感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度（抗体価）の維持によって示された。 HRQoL 及び治療満足度の評価結果から、被験者は IGSC, 20%の治療を概して好意的に評価していることが示された。
160601／完了（参考資料）（添付資料 5.3.5.2-4）	IGSC, 10% IGIV, 10%	PID 患者を対象に、IGIV, 10%皮下投与の忍容性及び PK を評価する。	2/3	非盲検、非対照、反復投与、多施設共同	49 (d)/44	Epoch 1：IGIV, 10%（3 又は 4 週間隔）を試験前の用量（0.3～1.0 g/kg/4 週）で 13 週間投与 Epoch 2：IGSC, 10%（週 1 回）を Epoch 1 の週間用量の 130%に相当する用量で 12 週間投与 Epoch 3 (a&b)：IGSC, 10%（週 1 回）を Epoch 1 及び Epoch 2 で決定した AUC に基づき調整した用量で 6 週間、若しくは Epoch 3a で測定した IgG トラフ濃度に基づき調整した用量で 12 週間投与 継続投与期：IGSC, 10%（週 1 回）を Epoch 3b と同じ用量で投与	2 歳以上の PID 患者	IGIV, 10%の皮下投与は、PID 患者において安全かつ有効な治療であった。

AUC：濃度-時間曲線下面積、HRQoL ：健康に関連する生活の質、IgG：免疫グロブリン G、IGIV：静注用免疫グロブリン、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、QoL：生活の質、VASBI：確認された急性重篤細菌感染

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験番号／状態	治験薬	目的	相	試験デザイン	投与例数／完了例数	用法・用量	対象集団	主な結果

(a) TAK-664-3001 試験では、17 例が治験薬の投与を受け、このうち全 17 例が IGSC, 20%（本剤）の投与を受けた。

(b) 170903 試験では、49 例が治験薬の投与を受け、このうち 48 例が IGSC, 20%（本剤）の投与を受けた（Epoch 1 中に、1 例が妊娠のため試験を中止した）。

(c) 170904 試験では、77 例が治験薬の投与を受け、このうち 74 例が IGSC, 20%（本剤）の投与を受けた（Epoch 1 中に、2 例がコンプライアンス不良で試験を中止し、1 例が治験薬の投与中止に至る有害事象を発現した）。

(d) 160601 試験では、49 例が治験薬の投与を受け、このうち 47 例が IGSC, 10%の投与を受けた（Epoch 1 中に 1 例がバケーションのため次の IGSC, 10%投与日と予定が合わず試験を辞退し、Epoch 1 完了後 1 例が被験者の親の希望で試験を辞退した）。

安全性評価計画は各臨床試験間で類似しており、身体所見、臨床所見、臨床検査、バイタルサイン及び忍容性の評価を含む。実際の安全性評価は下記のとおり実施した。

有害事象の評価

同意書に署名した時点から試験終了時（EOS）来院までに生じた、あらゆる好ましくない医療上のできごと（有害事象）を症例報告書（CRF）に記録した。有害事象の記録には、曖昧、不明瞭又は口語的な表現を避けるため、医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA）の基本語（PT）による診断名、症状又は兆候を用いた。各有害事象の重篤度、重症度及び治験薬曝露との因果関係は治験担当医師が評価した。各有害事象の転帰及び処置も CRF に記録した。

TAK-664-3001 試験では、治験薬の初回投与後に発現した好ましくない医療上のできごとを、治験薬投与中の有害事象（TEAE）とし、治験薬投与後に既存事象の重症度又は発現頻度が悪化した場合も TEAE とみなした。本 CTD では用語統一のため TEAE は以下「有害事象」とした。TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験では、治験薬の初回投与前に発現した有害事象は、CRF に記録したが、有害事象の解析には含めなかった。これらの 3 試験すべてにおいて、試験登録前に予定されていた入院及び待機手術は、被験者の医療記録に記録があれば重篤な有害事象又は有害事象とはみなさなかった。160601 試験では、同意書に署名した時点から EOS 来院までのすべての有害事象を記録した。

TAK-664-3001 試験では、EOS／早期中止来院までに報告されたすべての有害事象を、その終了（被験者の健康がベースラインの状態まで回復した、又はすべての項目がベースラインに回復した時点）あるいは EOS／早期中止来院の 30 日後のいずれか早い時点まで追跡した。170903 及び 170904 試験では、転帰が軽快の有害事象を、回復、医学的に安定する又は試験完了／中止来院から 30 日後のいずれか早い時点まで追跡した。160601 試験では、継続中の有害事象を、回復、医学的に安定する又は試験終了来院のいずれか早い時点まで追跡した。

170903 試験では、治験薬の皮下投与が若干の腫れを引き起こすと予想し、IgG の皮下投与後に発現した観察可能な腫脹のうち、被験者に不快感を与えなかったものは有害事象としなかった。このような事象は CRF には記録せず、有害事象の解析にも含めなかった。160601 試験でも同様に、IGIV, 10%投与後に発現したが被験者に不快感を与えなかった観察可能な腫脹は有害事象としなかった。

治験薬との因果関係

治験薬と有害事象の因果関係は治験担当医師が評価した。因果関係は、TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験では「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」のいずれかと判断され、160601 試験では「関連なし」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」のいずれかと判断された。本臨床的安全性では適宜、「関連があるかもしれない」と「おそらく関連あり」は「関連あり」、その他は「関連なし」にまとめた。

治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象

TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験では、治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象（TAAE）も評価した。

臨床検査値の評価

治験担当医師が有害事象と判断した臨床検査値異常は CRF に有害事象として記録した。有害事象とみなされなかった異常値は治験担当医師がその理由を検査報告書に記録した。臨床的に必要だった場合は、臨床検査値異常の重大性又は病因を確定するため、若しくは有害事象の経過を観察するため、追加の検査及びその他の評価を実施した。

Eastern Cooperative Oncology Group の共通毒性基準[1]を用いて、以下の臨床検査値のグレード分類を行った。

・ALP、ALT、AST、血中尿素窒素、ヘモグロビン、リンパ球、好中球、血小板数、血清クレアチニン、血清総ビリルビン、白血球数及び LDH
（LDH のグレード分類には ALT 及び AST と同じ閾値を用いた）

ナトリウム及びカリウムのグレード分類には世界保健機関の毒性グレード分類システム[2]を用いた。

忍容性の評価

忍容性の懸念又は有害事象により投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至らなかった場合、その投与は忍容性が示されたと判断した。忍容性の評価には、忍容性が示された投与の割合及び投与に忍容性を示した被験者の割合を用いた。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験薬への曝露

本項では本剤の治療を受けた PID を有する被験者合計 139 例の曝露データを示した。TAK-664-3001 試験では 17 例の被験者が、Epoch 1 で投与した IGIV 投与量の 1 週間あたりの等価用量で週 1 回、本剤の投与を受け〔IgG トラフ濃度を 5 g/L 以上に維持するために必要な場合は、IGSC, 20%（mg/kg）の用量を調節〕（Epoch 2 治療期間 1）、その後 Epoch 2 治療期間 1 で調整した用量で週 1 回、本剤の投与を受けた（Epoch 2 治療期間 2）。このうち 7 例の被験者が、Epoch 2 治療期間 2 の 2 倍の用量かつ隔週の頻度で、本剤の投与を受けた（Epoch 3）。170903 試験では 48 例の被験者が、Epoch 1 で投与した IGIV, 10%又は IGSC, 16%投与量の 1 週間あたりの等価用量で週 1 回、本剤の投与を受けた。170904 試験では 74 例の被験者が、IGIV, 10%と同程度の曝露量を達成するように設定した調整用量で週 1 回、その後、期待されるトラフ濃度が得られるように個々に調整した個別化用量で週 1 回、本剤の投与を受けた。

なお、160601 試験で IGSC, 10%に曝露された被験者 47 例の安全性データも本臨床パッケージに含めた。TAK-664-3001 試験、170903 試験、170904 試験又は 160601 試験における、被験者 1 例あたりの被験薬（本剤又は IGSC, 10%）への曝露量を表 2.7.4-2 に要約した。

表 2.7.4-2 被験薬曝露（皮下投与）の要約

Study	TAK-664-3001	170903	170904	160601			
IP	IGSC, 20%	IGSC, 20%	IGSC, 20%	IGSC, 10%			
				Epoch 2	Epoch 3a	Epoch 3b	extension
N (a)	17	48	74	47	44	44	36
Exposure per Subject per week [Mean (SD) g/kg BW/week]	106.5 (38.34)(b)	0.125 (0.042)	0.222 (0.071)	0.1819 (0.0485)	0.1905 (0.0500)	0.1907 (0.0520)	0.1898 (0.0573)
Total Exposure duration per Subject [Median (Min; Max) Days]	169.0 (85; 254)	358 (127; 399)	380.5 (30; 629)	NA	NA	NA	NA
Duration of Infusions per Subject [Median (Min; Max) Hours]	36.0 (13; 205)(c)	0.95 (0.3; 4.1)	0.95 (0.2; 6.4)	1.3 (0.7; 3.7)	1.2 (0.7; 2.6)	1.2 (0.8; 2.3)	1.2 (0.6; 2.9)

出典：添付資料:5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 18 及び Table 19；添付資料:5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 40、Table 42 及び Table 44；添付資料:5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 68、Table 69 及び Table 70；添付資料:5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1-4 及び Table 14.3.1-10

BW: body weight, g: gram, IGSC, 10%: Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered subcutaneously, IGSC, 20%: Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution, IP: investigational product, NA: not applicable, SD: standard deviation

(a) Number of subjects.
(b) The unit is mg/kg/week.
(c) The unit is minutes.

2.7.4.1.2.2 治験薬の投与

TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験では、投与速度は、本剤の投与において最初の 2 回の投与では、投与部位あたり 10 mL/h から開始し、忍容性が良好な場合は段階的に最大で 20 mL/h までの増加を可能とした。3 回目以降では、忍容性が良好な場合、最大で 60 mL/h までの増加を可能とした。投与容量は、体重が 40 kg 以上の被験者では、投与の忍容性が良好な場合、投与部位あたり最大 60 mL まで可能とした。体重が 40 kg 未満の被験者では、最初の 2 回の投与は投与部位あたり 20 mL までに制限することを推奨し、忍容性が良好な場合、その後の投与では投与部位あたり 60 mL までの増量を可能とした。

TAK-664-3001 試験では、本剤の最大投与速度の中央値は 35 mL/h（範囲：13～76）、投与部位あたりの最大投与容量の中央値は 19.00 mL（範囲：8.5～52.5）、投与 1 回あたりの投与部位数の中央値は 1.20（範囲：1.0～2.0）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 19）。

170903 試験では、本剤の最大投与速度の中央値は 20 mL/h（範囲：2.5～60）、投与部位あたりの最大投与容量の中央値は 16.60 mL（範囲：6.5～48.0）、投与 1 回あたりの投与部位数の中央値は 2.0（範囲：1～5）であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 46、Table 48 及び Table 50）。

170904 試験では、本剤の最大投与速度の中央値は 60 mL/h（範囲：4.4～180）、投与部位あたりの最大投与容量の中央値は 39.50 mL（範囲：6.4～76.0）、投与 1 回あたりの投与部

位数の中央値は 2.0（範囲：1～4）であった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 71、Table 72 及び Table 73）。

160601 試験では、IGSC, 10%の最大投与速度の中央値は 30.0 mL/h（範囲：8.0～40.0）であった（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1-16）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

TAK-664-3001 試験、170903 試験、170904 試験又は 160601 試験では PID を有する 2 歳以上の被験者を組み入れた。人口統計学的特性の要約を表 2.7.4-3 に示した。

表 2.7.4-3　治験対象集団の人口統計学的特性

Parameter (a)	TAK-664-3001(b)	170903	170904	160601
N (c)	17	49	77	49
Age				
Median	24	17	36	20
Min; Max	5; 69	2; 67	3; 83	3; 77
Gender				
Male	10	30	40	27
Female	7	19	37	22
Race				
White/Caucasian	0	48	70 (e)	46
Black or African American	0	0	3	2
Multiple (d)	0	0	2	0
Asian	17 (e)	1	2	0
Other	NA	NA	NA	1(g)
Body weight (kg)				
Median	46	63	68.2	61
Min; Max	18.5; 85.1	12.85; 140	13.2; 161.8	18; 133

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 5；添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 4、Table 5；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 4、Table 5；添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.1.2-1

(a) Parameters values at screening
(b) Data were taken from Epoch 2.
(c) N = subjects treated with any study drug
(d) White, American Indian or Alaska Native
(e) Japanese
(f) Including 5 subjects of hispanic or latino ethnicity, but these subjects were counted as white.
(g) This is about the one subject who was defined as hispanic in Table 14.1.2-1 in Study 160601 CSR.

被験者の年齢の中央値は TAK-664-3001 試験、170903 試験、170904 試験又は 160601 試験でそれぞれ 24 歳（範囲：5～69）、17 歳（範囲：2～67）、36 歳（範囲：3～83）、20 歳（範囲：3～77）であった。

TAK-664-3001 試験で本剤の投与を受けた日本人被験者は 10/17 例が男性、7/17 例が女性であった。海外試験で本剤の投与を受けた被験者は大部分が白人であった。170903 試験、170904 試験及び 160601 試験の女性被験者はそれぞれ 19/49 例、34/77 例、22/49 例であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

（1）TAK-664-3001 試験

TAK-664-3001 試験における有害事象の要約を表 2.7.4-4 に示した。

表 2.7.4-4　有害事象の要約（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set）

Category	Epoch (a) (N) (b)	n (%) m (c)	Number of Events Per Infusion	Number of Events Per Subject	Number of Events Per Subject-Year
Any SAEs	Epoch 1 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 2 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 3 (N=7)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 2/3 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
Related SAEs	Epoch 1 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 2 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 3 (N=7)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 2/3 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
Any AEs Excluding Infections	Epoch 1 (N=17)	9 (52.9) 31	0.425	1.824	7.314
	Epoch 2 (N=17)	15 (88.2) 73	0.183	4.294	9.519
	Epoch 3 (N=7)	3 (42.9) 4	0.095	0.571	2.455
	Epoch 2/3 (N=17)	15 (88.2) 77	0.175	4.529	8.282
Any Related AEs Excluding Infections	Epoch 1 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 2 (N=17)	12 (70.6) 48	0.121	2.824	6.259
	Epoch 3 (N=7)	2 (28.6) 3	0.071	0.429	1.842
	Epoch 2/3 (N=17)	12 (70.6) 51	0.116	3.000	5.485
Any Systemic AEs Excluding Infections	Epoch 1 (N=17),	9 (52.9) 31	0.425	1.824	7.314
	Epoch 2 (N=17)	13 (76.5) 33	0.083	1.941	4.303
	Epoch 3 (N=7)	2 (28.6) 2	0.048	0.286	1.228
	Epoch 2/3 (N=17)	13 (76.5) 35	0.080	2.059	3.764
Any Related Systemic AEs Excluding Infections	Epoch 1 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 2 (N=17)	4 (23.5) 8	0.020	0.471	1.043
	Epoch 3 (N=7)	1 (14.3) 1	0.024	0.143	0.614
	Epoch 2/3 (N=17)	4 (23.5) 9	0.020	0.529	0.968
Any Local AEs Excluding Infections	Epoch 1 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 2 (N=17)	10 (58.8) 40	0.101	2.353	5.216
	Epoch 3 (N=7)	1 (14.3) 2	0.048	0.286	1.228
	Epoch 2/3 (N=17)	10 (58.8) 42	0.095	2.471	4.517
Any Related Local AEs Excluding Infections	Epoch 1 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 2 (N=17)	10 (58.8) 40	0.101	2.353	5.216
	Epoch 3 (N=7)	1 (14.3) 2	0.048	0.286	1.228
	Epoch 2/3 (N=17)	10 (58.8) 42	0.095	2.471	4.517
Any TAAEs Excluding Infections (d)	Epoch 1 (N=17)	6 (35.3) 16	0.219	0.941	3.775
	Epoch 2 (N=17)	13 (76.5) 58	0.146	3.412	7.563
	Epoch 3 (N=7)	2 (28.6) 3	0.071	0.429	1.842
	Epoch 2/3 (N=17)	13 (76.5) 61	0.139	3.588	6.561
Any Related TAAEs Excluding Infections (d)	Epoch 1 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 2 (N=17)	10 (58.8) 42	0.106	2.471	5.477
	Epoch 3 (N=7)	2 (28.6) 3	0.071	0.429	1.842
	Epoch 2/3 (N=17)	10 (58.8) 45	0.102	2.647	4.840

表 2.7.4-4　有害事象の要約（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set）（続き）

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 20～Table 24、Table 14.3.1.3.2、Table 14.3.1.3.3、Table 14.3.1.4.2、Table 14.3.1.4.3、Table 14.3.1.5.2、Table 14.3.1.6.1、Table 14.3.1.14.2、Table 14.3.1.14.3、Table 14.3.1.15.1、Table 14.3.1.15.2、Table 14.3.1.16.2 及び Table 14.3.1.17.1

AE: adverse event, IGIV: immunoglobulin administered intravenously, IGSC, 20%: Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution, SAE: serious adverse event, TAAE: temporally-associated adverse event

(a) Epoch 1 = IGIV treatment, Epoch 2 = IGSC, 20% weekly treatment, Epoch 3 = IGSC, 20% biweekly treatment, Epoch 2/3 = Epoch 2 + Epoch 3

(b) N = number of subjects in the corresponding subset

(c) n = number of subjects experiencing the event, m = number of events, Percentages are based on N

(d) Temporally-associated AEs are defined as any AE that begin during study drug administration or within 72 hours of completion of study drug administration.

1）重篤な有害事象

本試験中に重篤な有害事象は報告されなかった（表 2.7.4-4）。

2）有害事象

本剤による IgG 補充療法中（Epoch 2/3）、15/17 例（88.2%）に 77 件の有害事象（感染症を除く）が報告された。IGIV による IgG 補充療法中（Epoch 1）では、9/17 例（52.9%）に 31 件の有害事象（感染症を除く）が報告された（表 2.7.4-4）。本試験中に重度の有害事象は報告されなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 20）。

3）治験薬と関連ありと判断された有害事象

本剤による IgG 補充療法中（Epoch 2/3）、12/17 例（70.6%）に 51 件の治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）が報告された。IGIV による IgG 補充療法中（Epoch 1）では、治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）は報告されなかった（表 2.7.4-4）。

これらの治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）はすべて、重症度は軽度で、中等度又は重度のものはなく、転帰はすべて回復であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.7、Table 14.3.1.1.8 及び Table 14.3.1.1.9 並びに Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1）。

治験薬と関連ありと判断された全身性の有害事象

本剤による IgG 補充療法中（Epoch 2/3）、4/17 例（23.5%）に 9 件の治験薬と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）が報告された。IGIV による IgG 補充療法中（Epoch 1）では、治験薬と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）は報告されなかった。

1 人年あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）は、Epoch 1 では 0 件、Epoch 2/3 では 0.968 件（Epoch 2 では 1.043 件、Epoch 3 では 0.614 件）であった。

投与 1 回あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）は、Epoch 1 では 0 件、Epoch 2/3 では 0.020 件（Epoch 2 では 0.020 件、Epoch 3 では 0.024 件）であった（表 2.7.4-4）。

治験薬と関連ありと判断された局所性の有害事象

本剤による IgG 補充療法中（Epoch 2/3）、10/17 例（58.8%）に 42 件の治験薬と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）が報告された。IGIV による IgG 補充療法中（Epoch 1）では、治験薬と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）は報告されなかった。

1 人年あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）は、Epoch 1 では 0 件、Epoch 2/3 では 4.517 件（Epoch 2 では 5.216 件、Epoch 3 では 1.228 件）であった。

投与 1 回あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）は、Epoch 1 では 0 件、Epoch 2/3 では 0.095 件（Epoch 2 では 0.101 件、Epoch 3 では 0.048 件）であった（表 2.7.4-4）。

4）TAAEs

本剤による IgG 補充療法中（Epoch 2/3）、13/17 例（76.5%）に 61 件の TAAEs（感染症を除く）が報告された。IGIV による IgG 補充療法中（Epoch 1）では、6/17 例（35.3%）に 16 件の TAAEs（感染症を除く）が報告された。

1 人年あたりに換算した TAAEs（感染症を除く）は、Epoch 1 では 3.775 件、Epoch 2/3 では 6.561 件（Epoch 2 では 7.563 件、Epoch 3 では 1.842 件）であった。

投与 1 回あたりに換算した TAAEs（感染症を除く）は、Epoch 1 では 0.219 件、Epoch 2/3 では 0.139 件（Epoch 2 では 0.146 件、Epoch 3 では 0.071 件）であった（表 2.7.4-4）。

（2）170903 試験

170903 試験における有害事象の要約を表 2.7.4-5 に示した。

表 2.7.4-5　有害事象の要約（170903 試験：Safety Analysis Set）

Category	Treatment	By Subject (a) n (%)	By Infusion (b) n (%)	AEs/ Rate per year (c) n (rate)	Rate per Infusion (d)
Serious Adverse Events	IGIV, 10%	2 of 33 (6.1) (e)	2 of 139 (1.4) (e)	2 (0.24) (e)	0.014 (f)
	IGSC, 16%	2 of 16 (12.5) (e)	2 of 181 (1.1) (e)	2 (0.54) (e)	0.006 (f)
	IGSC, 20%	6 of 48 (12.5) (e)	7 of 2349 (0.3) (e)	8 (0.18) (e)	0.003 (f)
Related Serious Adverse Events	IGIV, 10%	0 of 33 (0.0) (e)	0 of 139 (0.0) (e)	0 (0.00) (e)	NA (f)
	IGSC, 16%	0 of 16 (0.0) (e)	0 of 181 (0.0) (e)	0 (0.00) (e)	NA (f)
	IGSC, 20%	0 of 48 (0.0) (e)	0 of 2349 (0.0) (e)	0 (0.00) (e)	NA (f)
Non-Serious AEs Excluding Infections	IGIV, 10%	24 of 33 (72.7)	52 of 139 (37.4)	99 (11.76)	0.712
	IGSC, 16%	12 of 16 (75.0)	27 of 181 (14.9)	35 (9.46)	0.193
	IGSC, 20%	41 of 48 (85.4)	347 of 2349 (14.8)	524 (11.48)	0.223
Related Non-Serious AEs Excluding Infections	IGIV, 10%	7 of 33 (21.2)	17 of 139 (12.2)	24 (2.85)	0.173
	IGSC, 16%	5 of 16 (31.3)	9 of 181 (5.0)	11 (2.97)	0.061
	IGSC, 20%	20 of 48 (41.7)	183 of 2349 (7.8)	237 (5.19)	0.101
Non-Serious Systemic AEs Excluding Infections	IGIV, 10%	24 of 33 (72.7)	50 of 139 (36.0)	95 (11.28)	0.683
	IGSC, 16%	12 of 16 (75.0)	26 of 181 (14.4)	33 (8.92)	0.182
	IGSC, 20%	39 of 48 (81.3)	254 of 2349 (10.8)	347 (7.60)	0.148
Related Non-Serious Systemic AEs Excluding Infections	IGIV, 10%	7 of 33 (21.2)	17 of 139 (12.2)	24 (2.85)	0.173
	IGSC, 16%	5 of 16 (31.3)	9 of 181 (5.0)	10 (2.70)	0.055
	IGSC, 20%	8 of 48 (16.7)	69 of 2349 (2.9)	75 (1.64)	0.032
Non-Serious Local AEs Excluding Infections	IGIV, 10%	1 of 33 (3.0)	4 of 139 (2.9)	4 (0.47)	0.029
	IGSC, 16%	2 of 16 (12.5)	2 of 181 (1.1)	2 (0.54)	0.011
	IGSC, 20%	18 of 48 (37.5)	130 of 2349 (5.5)	177 (3.88)	0.075
Related Non-Serious Local AEs Excluding Infections	IGIV, 10%	0 of 33 (0.0)	0 of 139 (0.0)	0 (0.00)	NA
	IGSC, 16%	1 of 16 (6.3)	1 of 181 (0.6)	1 (0.27)	0.006
	IGSC, 20%	17 of 48 (35.4)	121 of 2349 (5.2)	162 (3.55)	0.069
Non-Serious TAAEs Excluding Infections (g)	IGIV, 10%	12 of 33 (36.4)	26 of 139 (18.7)	39 (4.63)	0.281
	IGSC, 16%	9 of 16 (56.3)	16 of 181 (8.8)	20 (5.41)	0.110
	IGSC, 20%	35 of 48 (72.9)	274 of 2349 (11.7)	380 (8.32)	0.162
Related Non-Serious TAAEs Excluding Infections (g)	IGIV, 10%	7 of 33 (21.2)	17 of 139 (12.2)	24 (2.85)	0.173
	IGSC, 16%	5 of 16 (31.3)	9 of 181 (5.0)	10 (2.70)	0.055
	IGSC, 20%	20 of 48 (41.7)	182 of 2349 (7.7)	235 (5.15)	0.100

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 23、Table 25、Table 27、Table 30、Table 32、Table 66、Table 67、Table 68 及び Table 69

AE: adverse event, IGIV, 10%: Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered intravenously, IGSC, 16%: Immune Globulin Infusion (Human), 16% administered SC, IGSC, 20%: Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution, NA: not applicable, TAAE: temporally-associated adverse event

(a) Number of affected subjects and percentage of subjects.
(b) Number of affected infusions and percentage of infusions.
(c) Rate per year=Number of AEs divided by the total number of subject-years under treatment.
(d) Total number of AEs divided by the total number of infusions under treatment.
(e) Including infections.
(f) Excluding infections.
(g) TAAEs are defined as AEs that begin during the infusion or within 72 hours of completion of the infusion.

1）重篤な有害事象

本剤による IgG 補充療法中、6/48 例（12.5%）に 8 件の重篤な有害事象が報告されたが、すべて治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。IGIV, 10%又は IGSC, 16%による IgG 補充療法中では、それぞれ 2/33 例（6.1%）に 2 件、2/16 例（12.5%）に 2 件の重篤

な有害事象が報告され、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（表 2.7.4-5）。

重度の重篤な有害事象

本剤による IgG 補充療法中、1 例の被験者において 2 件（急性心筋梗塞 1 件及び心室細動 1 件）、重度の重篤な有害事象が報告されたが、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（表 2.7.4-11）。IGIV, 10%又は IGSC, 16%による IgG 補充療法中では、重度の重篤な有害事象は報告されなかった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 62 及び Table 63）。

2）非重篤な有害事象

本剤による IgG 補充療法中、41/48 例（85.4%）に 524 件の非重篤な有害事象（感染症を除く）が報告された。IGIV, 10%又は IGSC, 16%による IgG 補充療法中では、それぞれ 24/33 例（72.7%）に 99 件、12/16 例（75.0%）に 35 件の非重篤な有害事象（感染症を除く）が報告された（表 2.7.4-5）。

重度の非重篤な有害事象

本剤による IgG 補充療法中、2 例の被験者において 2 件〔てんかん 1 件、頭痛 1 件（別の被験者）〕、重度の非重篤な有害事象（感染症を除く）が報告された。両事象とも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 69）。IGIV, 10%又は IGSC, 16%による IgG 補充療法を受けた被験者において、重度の非重篤な有害事象（感染症を除く）は報告されなかった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 67 及び Table 68）。

3）治験薬と関連ありと判断された非重篤な有害事象

本剤による IgG 補充療法中では 20/48 例（41.7%）に 237 件、IGIV, 10%による IgG 補充療法中では 7/33 例（21.2%）に 24 件、IGSC, 16%による IgG 補充療法中では 5/16 例（31.3%）に 11 件、治験薬と関連ありと判断された非重篤な有害事象（感染症を除く）が報告された（表 2.7.4-5）。これらの重症度はすべて軽度（本剤：187 件、IGIV, 10%：21 件、IGSC, 16%：10 件）又は中等度（本剤：50 件、IGIV, 10%：3 件、IGSC, 16%：1 件）で、重度なものはなかった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 25）。これらは本剤による IgG 補充療法中に報告された中等度の後天性リポジストロフィー1 件を除きすべて回復した（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 7）。

投与 1 回あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された非重篤な有害事象（感染症を除く）の発現頻度は、本剤、IGIV, 10%、IGSC, 16%による IgG 補充療法中それぞれで 0.101、0.173、0.061 であった（表 2.7.4-5）。

治験薬と関連ありと判断された全身性の非重篤な有害事象

治験薬と関連ありと判断された全身性の非重篤な有害事象（感染症を除く）は、本剤、IGIV, 10%、IGSC, 16%による IgG 補充療法中それぞれで 8/48 例（16.7%）に 75 件、7/33 例（21.2%）に 24 件、5/16 例（31.3%）に 10 件報告された。

被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された全身性の非重篤な有害事象（感染症を除く）の年間発現頻度は、本剤、IGIV, 10%、IGSC, 16%による IgG 補充療法中それぞれで 1.64、2.85、2.70 であった。

投与 1 回あたりに換算された発現頻度（感染症を除く）は、本剤、IGIV, 10%、IGSC, 16%による IgG 補充療法中それぞれで 0.032、0.173、0.055 であった（表 2.7.4-5）。

治験薬と関連ありと判断された局所性の非重篤な有害事象

治験薬と関連ありと判断された局所性の非重篤な有害事象（感染症を除く）は、本剤、IGIV, 10%、IGSC, 16%による IgG 補充療法中それぞれで 17/48 例（35.4%）に 162 件、0/33 例（0.0%）に 0 件、1/16 例（6.3%）に 1 件報告された。

被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された局所性の非重篤な有害事象（感染症を除く）の年間発現頻度は、本剤、IGIV, 10%、IGSC, 16%による IgG 補充療法中それぞれで 3.55、0.00、0.27 であった。

投与 1 回あたりに換算した発現頻度（感染症を除く）は、本剤、IGIV, 10%、IGSC, 16%による IgG 補充療法中それぞれで 0.069、not applicable（発現なしのため）、0.006 であった（表 2.7.4-5）。

4）非重篤な TAAEs

非重篤な TAAEs（感染症を除く）は、本剤、IGIV, 10%、IGSC, 16%による IgG 補充療法中それぞれで 35/48 例（72.9%）に 380 件、12/33 例（36.4%）に 39 件、9/16 例（56.3%）に 20 件報告された。

被験者 1 例あたりに換算した非重篤な TAAEs（感染症を除く）の年間発現頻度は、本剤、IGIV, 10%、IGSC, 16%による IgG 補充療法中それぞれで 8.32、4.63、5.41 であった。

投与 1 回あたりに換算した発現頻度（感染症を除く）は、本剤、IGIV, 10%、IGSC, 16%による IgG 補充療法中それぞれで 0.162、0.281、0.110 であった（表 2.7.4-5）。

（3）170904 試験

170904 試験における有害事象の要約を表 2.7.4-6 に示した。

表 2.7.4-6　有害事象の要約（170904 試験：Safety Analysis Set）

Category	Treatment	By Subject (a) n (%)	By Infusion (b) n (%)	AEs/ Rate per year (c) n (rate)	Rate per Infusion (d)
Serious Adverse Events	IGIV, 10%	1 of 77 (1.3) (e)	1 of 324 (0.3) (e)	1 (0.05) (e)	0.003 (f)
	IGSC, 20%	2 of 74 (2.7) (e)	2 of 4327 (0.0) (e)	2 (0.02) (e)	<0.001 (f)
Related Serious Adverse Events	IGIV, 10%	1 of 77 (1.3) (e)	1 of 324 (0.3) (e)	1 (0.05) (e)	0.003 (f)
	IGSC, 20%	0 of 74 (0.0) (e)	0 of 4327 (0.0) (e)	0 (0.00) (e)	NA (f)
Non-Serious AEs Excluding Infections	IGIV, 10%	51 of 77 (66.2)	96 of 324 (29.6)	180 (9.15)	0.556
	IGSC, 20%	57 of 74 (77.0)	343 of 4327 (7.9)	466 (5.57)	0.108
Related Non-serious AEs Excluding Infections	IGIV, 10%	28 of 77 (36.4)	55 of 324 (17.0)	80 (4.07)	0.247
	IGSC, 20%	28 of 74 (37.8)	123 of 4327 (2.8)	157 (1.88)	0.036
Non-Serious Systemic AEs Excluding Infections	IGIV, 10%	50 of 77 (64.9)	93 of 324 (28.7)	177 (9.00)	0.546
	IGSC, 20%	54 of 74 (73.0)	286 of 4327 (6.6)	370 (4.42)	0.086
Related Non-Serious Systemic AEs Excluding Infections	IGIV, 10%	27 of 77 (35.1)	53 of 324 (16.4)	78 (3.97)	0.241
	IGSC, 20%	19 of 74 (25.7)	76 of 4327 (1.8)	90 (1.08)	0.021
Non-Serious Local AEs	IGIV, 10%	3 of 77 (3.9) (e)	3 of 324 (0.9) (e)	3 (0.15) (e)	0.009 (f)
	IGSC, 20%	23 of 74 (31.1) (e)	80 of 4327 (1.8) (e)	96 (1.15) (e)	0.022 (f)
Related Non-Serious Local AEs	IGIV, 10%	2 of 77 (2.6) (e)	2 of 324 (0.6) (e)	2 (0.10) (e)	0.006 (f)
	IGSC, 20%	18 of 74 (24.3) (e)	58 of 4327 (1.3) (e)	67 (0.80) (e)	0.015 (f)
Non-Serious TAAEs Excluding Infections (g)	IGIV, 10%	34 of 77 (44.2)	64 of 324 (19.8)	97 (4.93)	0.299
	IGSC, 20%	46 of 74 (62.2)	207 of 4327 (4.8)	274 (3.27)	0.063
Related Non-Serious TAAEs Excluding Infections (g)	IGIV, 10%	26 of 77 (33.8)	52 of 324 (16.0)	77 (3.92)	0.238
	IGSC, 20%	26 of 74 (35.1)	120 of 4327 (2.8)	153 (1.83)	0.035

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 25、Table 27、Table 29、Table 30、Table 32、Table 56、Table 65 及び Table 66

AE: adverse event, IGIV, 10%: Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered intravenously, IGSC, 20%: Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution, NA: not applicable, TAAE: temporally-associated adverse event

(a) Number of affected subjects and percentage of subjects.
(b) Number of affected infusions and percentage of infusions.
(c) Rate per year=Number of AEs divided by the total number of subject-years under treatment.
(d) Total number of AEs divided by the total number of infusions under treatment.
(e) Including infections.
(f) Excluding infections.
(g) TAAEs are defined as AEs that begin during the infusion or within 72 hours of completion of the infusion.

1）重篤な有害事象

本剤による IgG 補充療法中、2/74 例（2.7%）に 2 件の重篤な有害事象が報告されたが、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。IGIV, 10%による IgG 補充療法中では、1/77 例（1.3%）に 1 件の重篤な有害事象が報告され、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された（表 2.7.4-6）。

重度の重篤な有害事象

本剤による IgG 補充療法中、1 例の被験者において 1 件（肺腺癌）、重度の重篤な有害事象が報告されたが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 64）。IGIV, 10%による IgG 補充療法中では、重度の重篤な有害事象は報告されなかった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 63）。

2）非重篤な有害事象

本剤による IgG 補充療法中、57/74 例（77.0%）に 466 件の非重篤な有害事象（感染症を除く）が報告された。IGIV, 10%による IgG 補充療法中では、51/77 例（66.2%）に 180 件の非重篤な有害事象（感染症を除く）が報告された（表 2.7.4-6）。

重度の非重篤な有害事象

本剤による IgG 補充療法中、2 例の被験者において 2 件、重度の非重篤な有害事象（感染症を除く）が報告された〔腹痛 1 件、喀血 1 件（別の被験者）〕。両事象とも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 66 及び Appendix 16.2.7、Listing 7）。IGIV, 10%による IgG 補充療法中、2 例の被験者において 2 件、重度の非重篤な有害事象（感染症を除く）が報告され（頭痛 1 件が 1 例ずつ）、どちらも治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 65 及び Appendix 16.2.7、Listing 7）。

3）治験薬と関連ありと判断された非重篤な有害事象

本剤による IgG 補充療法中、28/74 例（37.8%）に 157 件の治験薬と関連ありと判断された非重篤な有害事象（感染症を除く）が報告された（表 2.7.4-6）。これらの重症度はすべて軽度（136 件）又は中等度（21 件）で、重度なものはなかった。これらは軽度の抗グルタミン酸デカルボキシラーゼ抗体（抗ＧＡＤ抗体）陽性 1 件及び軽度の疲労 1 件を除きすべて回復した。IGIV, 10%による IgG 補充療法中、28/77 例（36.4%）に 80 件の治験薬と関連ありと判断された非重篤な有害事象（感染症を除く）が報告された。これらのうち 2 件（頭痛）は重度、19 件は中等度、59 件は軽度であった。これらは軽度の遊離ヘモグロビン 1 件を除きすべて回復した（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 27 及び Appendix 16.2.7、Listing 7）。

投与 1 回あたりに換算した非重篤な有害事象（感染症を除く）の発現頻度は、本剤、IGIV, 10%による IgG 補充療法中それぞれで 0.036、0.247 であった（表 2.7.4-6）。

治験薬と関連ありと判断された全身性の非重篤な有害事象

治験薬と関連ありと判断された全身性の非重篤な有害事象（感染症を除く）は、本剤、IGIV, 10%による IgG 補充療法中それぞれで 19/74 例（25.7%）に 90 件、27/77 例（35.1%）に 78 件報告された。

被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された全身性の非重篤な有害事象（感染症を除く）の年間発現頻度は、本剤、IGIV, 10%による IgG 補充療法中それぞれで 1.08、3.97 であった。

投与 1 回あたりに換算した発現頻度（感染症を除く）は、本剤、IGIV, 10%による IgG 補充療法中それぞれで 0.021、0.241 であった（表 2.7.4-6）。

治験薬と関連ありと判断された局所性の非重篤な有害事象

治験薬と関連ありと判断された局所性の非重篤な有害事象は、本剤、IGIV, 10%による IgG 補充療法中それぞれで 18/74 例（24.3%）に 67 件、2/77 例（2.6%）に 2 件報告された。

被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された局所性の非重篤な有害事象の年間発現頻度は、本剤、IGIV, 10%による IgG 補充療法中それぞれで 0.80、0.10 であった。

投与 1 回あたりに換算した発現頻度（感染症を除く）は、本剤、IGIV, 10%による IgG 補充療法中それぞれで 0.015、0.006 であった（表 2.7.4-6）。

4）非重篤な TAAEs

非重篤な TAAEs（感染症を除く）は、本剤、IGIV, 10%による IgG 補充療法中それぞれで 46/74 例（62.2%）に 274 件、34/77 例（44.2%）に 97 件報告された。

被験者 1 例あたりに換算した年間発現頻度（感染症を除く）は、本剤、IGIV, 10%による IgG 補充療法中それぞれで 3.27、4.93 であった。

投与 1 回あたりに換算した発現頻度（感染症を除く）は、本剤、IGIV, 10%による IgG 補充療法中それぞれで 0.063、0.299 であった（表 2.7.4-6）。

（4）160601 試験

治験薬の投与を受けた 49 例の被験者で 4 件の重篤な有害事象が報告された。内訳は IGIV, 10%による IgG 補充療法中の副鼻腔炎、痙攣、IGSC, 10%による IgG 補充療法中の細菌性胆道感染、胸痛であり、すべて別々の被験者で報告された。これらのうち胸痛の重症度は重度であったが、その他は中等度であった。4 件すべての重篤な有害事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Table 16.2.7-1）。

IGSC, 10%の投与を受けた 47 例の被験者で 10 件の重度の非重篤な有害事象が報告された。これらのうち 2 件（片頭痛 1 件、頭痛 1 件）は治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された。残りの 8 件（関節痛 1 件、喘息 1 件、肋軟骨炎 1 件、頭痛 2 件、悪心 1 件、副鼻腔障害 1 件及び静脈瘤 1 件）は、治験薬とは関連なしと判断された（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.2-15）。

IGIV, 10%の投与を受けた 49 例の被験者で 9 件の重度の非重篤な有害事象が報告された。これらのうち 4 件（頭痛 3 件及び四肢痛 1 件）は治験担当医師よって治験薬と関連があるかもしれないと判断された。残りの 5 件は、治験薬とは関連なしと判断された（湿疹 1 件、肺感染 1 件、片頭痛 1 件、慢性閉塞性肺疾患 1 件、サンバーン 1 件）（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.2-15）。

治験薬と関連ありと判断された非重篤な有害事象は、IGSC, 10%の投与を受けた 47 例の被験者で 150 件、IGIV, 10%の投与を受けた 49 例の被験者で 85 件報告された（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Section 12.2.3.2.5）。IGSC, 10%と関連があるかもしれないと判断された重度の非重篤な有害事象 2 件及び IGIV, 10%と関連があるかもしれないと判断された重度の非重篤な有害事象 4 件を除き、すべての治験薬と関連ありと判断された有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

（1）TAK-664-3001 試験

本剤による IgG 補充療法中に 2 例以上の被験者で報告された有害事象を表 2.7.4-7 に示した。また、本剤による IgG 補充療法中に報告された有害事象のうち、1 人年あたりに換算した件数が 0.5 以上であった有害事象を表 2.7.4-8 に示した。

表 2.7.4-7　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に 2 例以上の被験者で報告された有害事象（器官別大分類別又は基本語別）（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Epoch 2 IGSC, 20% Weekly (N=17) (a) n (%) m (b)	Epoch 3 IGSC, 20% Biweekly (N=7) (a) n (%) m (b)	Epoch 2/3 IGSC, 20% Weekly/Biweekly (N=17) (a) n (%) m (b)
有害事象	Any AE	16 (94.1) 92	3 (42.9) 4	16 (94.1) 96
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	4 (23.5) 5	0 (0.0) 0	4 (23.5) 5
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	10 (58.8) 45	1 (14.3) 2	10 (58.8) 47
注射部位腫脹	Injection site swelling	3 (17.6) 7	1 (14.3) 1	4 (23.5) 8
注射部位紅斑	Injection site erythema	3 (17.6) 4	1 (14.3) 1	3 (17.6) 5
注射部位疼痛	Injection site pain	2 (11.8) 2	0 (0.0) 0	2 (11.8) 2
ワクチン接種部位疼痛	Vaccination site pain	2 (11.8) 2	0 (0.0) 0	2 (11.8) 2
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	11 (64.7) 19	0 (0.0) 0	11 (64.7) 19
結膜炎	Conjunctivitis	2 (11.8) 2	0 (0.0) 0	2 (11.8) 2
胃腸炎	Gastroenteritis	2 (11.8) 2	0 (0.0) 0	2 (11.8) 2
副鼻腔炎	Sinusitis	2 (11.8) 3	0 (0.0) 0	2 (11.8) 3
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1 (5.9) 2	1 (14.3) 1	2 (11.8) 3
ワクチン接種合併症	Vaccination complication	1 (5.9) 2	1 (14.3) 1	2 (11.8) 3
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (17.6) 3	0 (0.0) 0	3 (17.6) 3
四肢痛	Pain in extremity	2 (11.8) 2	0 (0.0) 0	2 (11.8) 2
神経系障害	Nervous system disorders	4 (23.5) 9	1 (14.3) 1	4 (23.5) 10
頭痛	Headache	3 (17.6) 8	1 (14.3) 1	3 (17.6) 9
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (29.4) 6	0 (0.0) 0	5 (29.4) 6

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.2

AE: adverse event, IgG: Immunoglobulin G, IGIV: immunoglobulin administered intravenously, IGSC, 20%: Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Adverse events were classified into system organ class and preferred term using Version 24.0 of MedDRA.

Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

(a) N = number of subjects in the corresponding subset

(b) n = number of subjects experiencing the event, m = number of events. Percentages are based on N.

表 2.7.4-8　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に 1 人年あたり 0.5 件以上報告された有害事象（器官別大分類別又は基本語別）（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Epoch 2 IGSC, 20% Weekly (N=17)			Epoch 3 IGSC, 20% Biweekly (N=7)			Epoch 2/3 IGSC, 20% Weekly/Biweekly (N=17)		
		#Evt per Inf (a)	#Evt per Subj (b)	#Evt per SY (c)	#Evt per Inf (a)	#Evt per Subj (b)	#Evt per SY (c)	#Evt per Inf (a)	#Evt per Subj (b)	#Evt per SY (c)
有害事象を発現した被験者	Subjects with any AE	0.231	5.412	11.997	0.095	0.571	2.455	0.218	5.647	10.325
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	0.013	0.294	0.652	0	0	0	0.011	0.294	0.538
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	0.113	2.647	5.868	0.048	0.286	1.228	0.107	2.765	5.055
注射部位腫脹	Injection site swelling	0.018	0.412	0.913	0.024	0.143	0.614	0.018	0.471	0.860
注入部位腫脹	Infusion site swelling	0.018	0.412	0.913	0	0	0	0.016	0.412	0.753
注射部位紅斑	Injection site erythema	0.010	0.235	0.522	0.024	0.143	0.614	0.011	0.294	0.538
注入部位紅斑	Infusion site erythema	0.010	0.235	0.522	0	0	0	0.009	0.235	0.430
注入部位そう痒感	Infusion site pruritus	0.010	0.235	0.522	0	0	0	0.009	0.235	0.430
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0.048	1.118	2.478	0	0	0	0.043	1.118	2.044
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0.005	0.118	0.261	0.024	0.143	0.614	0.007	0.176	0.323
ワクチン接種合併症	Vaccination complication	0.005	0.118	0.261	0.024	0.143	0.614	0.007	0.176	0.323
神経系障害	Nervous system disorders	0.023	0.529	1.174	0.024	0.143	0.614	0.023	0.588	1.076
頭痛	Headache	0.020	0.471	1.043	0.024	0.143	0.614	0.020	0.529	0.968
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	0.015	0.353	0.782	0	0	0	0.014	0.353	0.645

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.12.1

AE: adverse event, Evt: event, IgG: Immunoglobulin G, IGIV: immunoglobulin administered intravenously, IGSC, 20%: Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution, Inf: infusion, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, Subj: subject, SY: subject-year

Adverse events were classified into system organ class and preferred term using Version 24.0 of MedDRA.

(a) Number of events per infusion is number of AEs divided by total number of infusions administered in each corresponding period.

(b) Number of events per subject is number of AEs in each corresponding period divided by total number of subjects.

(c) Number of events per subject-year is number of AEs divided by total number of days of exposure, converted into years. Days of exposure is calculated as (date of last dose in each corresponding period - date of first dose in each corresponding period) + 1.

本剤による IgG 補充療法中、有害事象は Epoch 2 に 16/17 例（94.1%）、Epoch 3 に 3/7 例（42.9%）、Epoch 2/3 に 16/17 例（94.1%）の被験者で報告された（表 2.7.4-7）。

Epoch 2 では、1 人年あたりに換算した件数が 0.5 以上であった有害事象（PT 別）は頭痛（1.043 件）、注射部位腫脹及び注入部位腫脹（各 0.913 件）並びに注射部位紅斑、注入部位紅斑及び注入部位そう痒感（各 0.522 件）であった。

Epoch 3 では、1 人年あたりに換算した件数が 0.5 以上であった有害事象（PT 別）は注射部位腫脹、注射部位紅斑、ワクチン接種合併症及び頭痛（各 0.614 件）であった。

Epoch 2/3 では、1 人年あたりに換算した件数が 0.5 以上であった有害事象（PT 別）は頭痛（0.968 件）、注射部位腫脹（0.860 件）、注入部位腫脹（0.753 件）及び注射部位紅斑（0.538 件）であった（表 2.7.4-8）。

治験薬と関連ありと判断された有害事象について、Epoch 2 では、1 人年あたりに換算した件数が 0.5 以上であった有害事象（感染症を除く）（PT 別）は注射部位腫脹及び注入部位腫脹（各 1 人年あたり 0.913 件、投与 1 回あたり 0.018 件、被験者 1 例あたり 0.412 件）並びに注射部位紅斑、注入部位紅斑、注入部位そう痒感及び頭痛（各 1 人年あたり 0.522 件、投与 1 回あたり 0.010 件、被験者 1 例あたり 0.235 件）であった。

Epoch 3 では、1 人年あたりに換算した件数が 0.5 以上であった治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）（PT 別）は注射部位腫脹、注射部位紅斑及び頭痛（各 1 人年あたり 0.614 件、投与 1 回あたり 0.024 件、被験者 1 例あたり 0.143 件）であった。

Epoch 2/3 では、1 人年あたりに換算した件数が 0.5 以上であった治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）（PT 別）は注射部位腫脹（1 人年あたり 0.860 件、投与 1 回あたり 0.018 件、被験者 1 例あたり 0.471 件）、注入部位腫脹（1 人年あたり 0.753 件、投与 1 回あたり 0.016 件、被験者 1 例あたり 0.412 件）、注射部位紅斑及び頭痛（1 人年あたり 0.538 件、投与 1 回あたり 0.011 件、被験者 1 例あたり 0.294 件）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 24）。

投与 1 回あたりに換算した有害事象は Epoch 2 では 0.231 件、Epoch 3 では 0.095 件、Epoch 2/3 では 0.218 件であった（表 2.7.4-8）。投与 1 回あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）は Epoch 2 では 0.121 件、Epoch 3 では 0.071 件、Epoch 2/3 では 0.116 件であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 24）。本試験で重篤な有害事象は報告されなかった（2.7.4.2.1.3 項参照）。

（2）170903 試験

本剤による IgG 補充療法中に 10%以上の被験者で報告された有害事象を表 2.7.4-9 に示した。

表 2.7.4-9　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に 10%以上の被験者で報告された有害事象（基本語別）（170903 試験：Safety Analysis Set）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	By Subject (a) (N=48) n (%)	By Infusion (b) (N=2349) n (%)	AEs/ Rate per year (c) n (rate)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders			
下痢	Diarrhoea	12 (25.0)	67 (2.9)	68 (1.49)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions			
注入部位紅斑	Infusion site erythema	9 (18.8)	52 (2.2)	53 (1.16)
注入部位そう痒感	Infusion site pruritus	6 (12.5)	29 (1.2)	29 (0.64)
注入部位疼痛	Infusion site pain	6 (12.5)	12 (0.5)	12 (0.26)
疲労	Fatigue	6 (12.5)	8 (0.3)	8 (0.18)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations			
上気道感染	Upper respiratory tract infection	18 (37.5)	46 (2.0)	46 (1.01)
鼻炎	Rhinitis	11 (22.9)	11 (0.5)	11 (0.24)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	7 (14.6)	16 (0.7)	16 (0.35)
気管支炎	Bronchitis	7 (14.6)	14 (0.6)	14 (0.31)
咽頭炎	Pharyngitis	6 (12.5)	8 (0.3)	8 (0.18)
感染性腸炎	Enteritis infectious	5 (10.4)	9 (0.4)	9 (0.20)
副鼻腔炎	Sinusitis	5 (10.4)	7 (0.3)	7 (0.15)
ウイルス性咽頭炎	Viral pharyngitis	5 (10.4)	5 (0.2)	5 (0.11)
神経系障害	Nervous system disorders			
頭痛	Headache	15 (31.3)	82 (3.5)	106 (2.32)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
咳嗽	Cough	11 (22.9)	18 (0.8)	18 (0.39)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	5 (10.4)	6 (0.3)	6 (0.13)

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 38

AE: adverse event, IgG: Immunoglobulin G, IGSC, 20%: Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

MedDRA version 17.0

(a) Number of affected subjects and percentage of subjects.

(b) Number of affected infusions and percentage of infusions.

(c) Rate per year = Number of AEs divided by the total number of subject-years under treatment.

これらのうち、20%以上の被験者で報告された有害事象（PT 別）は、上気道感染〔18/48 例（37.5%）〕、頭痛〔15/48 例（31.3%）〕、下痢〔12/48 例（25.0%）〕並びに鼻炎及び咳嗽〔各 11/48 例（22.9%）〕であった。

本剤による IgG 補充療法中に 10%以上の被験者で報告された治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT 別）は、注入部位紅斑〔例数：8/48（16.7%）、投与回数：51/2349（2.2%）、発現数：52 回（1.14／年）〕及び注入部位そう痒感〔例数：6/48（12.5%）、投与回数：29/2349（1.2%）、発現数：29 回（0.64／年）〕であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 38）。

本剤の投与 1 回あたりに換算した重篤又は非重篤な有害事象（感染症を除く）の発現頻度はそれぞれ 0.003、0.223 であった。本剤の投与 1 回あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された重篤又は非重篤な有害事象（感染症を除く）の発現頻度はそれぞれ not applicable（発現なしのため）、0.101 であった（表 2.7.4-5）。

（3）170904 試験

本剤による IgG 補充療法中に 10%以上の被験者で報告された有害事象を表 2.7.4-10 に示した。

表 2.7.4-10　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に 10%以上の被験者で報告された有害事象（基本語別）（170904 試験：Safety Analysis Set）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	By Subject (a) (N=74) n (%)	By Infusion (b) (N=4327) n (%)	AEs/ Rate per year (c) n (rate)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders			
悪心	Nausea	11 (14.9)	21 (0.5)	21 (0.25)
下痢	Diarrhoea	8 (10.8)	11 (0.3)	11 (0.13)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions			
注入部位疼痛	Infusion site pain	14 (18.9)	32 (0.7)	34 (0.41)
注入部位紅斑	Infusion site erythema	8 (10.8)	23 (0.5)	23 (0.27)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations			
副鼻腔炎	Sinusitis	18 (24.3)	29 (0.7)	29 (0.35)
急性副鼻腔炎	Acute sinusitis	15 (20.3)	22 (0.5)	22 (0.26)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	14 (18.9)	21 (0.5)	21 (0.25)
気管支炎	Bronchitis	11 (14.9)	14 (0.3)	14 (0.17)
神経系障害	Nervous system disorders			
頭痛	Headache	12 (16.2)	53 (1.2)	54 (0.65)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
咳嗽	Cough	8 (10.8)	9 (0.2)	9 (0.11)

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 52

AE: adverse event, IgG: Immunoglobulin G, IGSC, 20%: Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

MedDRA version 17.1

(a) Number of affected subjects and percentage of subjects.

(b) Number of affected infusions and percentage of infusions.

(c) Rate per year = Number of AEs divided by the total number of subject-years under treatment.

これらのうち、20%以上の被験者で報告された有害事象（PT 別）は、副鼻腔炎〔18/74 例（24.3%）〕及び急性副鼻腔炎〔15/74 例（20.3%）〕であった。

本剤による IgG 補充療法中に 10%以上の被験者で報告された治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT 別）は、注入部位疼痛〔例数：12/74（16.2%）、投与回数：30/4327（0.7%）、発現数：32 回（0.38／年）〕及び頭痛〔例数：8/74（10.8%）、投与回数：48/4327（1.1%）、発現数：48 回（0.57／年）〕であった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 52）。

本剤の投与 1 回あたりに換算した重篤又は非重篤な有害事象（感染症を除く）の発現頻度はそれぞれ 0.001 未満、0.108 であった。本剤の投与 1 回あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された重篤又は非重篤な有害事象（感染症を除く）の発現頻度はそれぞれ not applicable（発現なしのため）、0.036 であった（表 2.7.4-6）。

（4）160601 試験

IGSC, 10%による IgG 補充療法中に投与回数の 20%以上で報告された有害事象（重症度、因果関係及び PT 別）は、軽度かつ治験薬と関連があるかもしれないと判断された心拍数減少（50%）、軽度かつ治験薬と関連があるかもしれないと判断された拡張期血圧低下（33%）及び軽度かつ治験薬と関連なしと判断された腹部膨満（29%）であった。

IGSC, 10%による IgG 補充療法中に投与回数の 10%以上で報告された治験薬と関連があるかもしれないと判断された有害事象（重症度及び PT 別）は、軽度の心拍数減少（50%）、軽度の拡張期血圧低下（33%）、軽度の下痢（19%）、中等度の嘔吐（18%）、軽度の関節痛、軽度の収縮期血圧上昇及び中等度の注入部位腫脹（各 17%）、軽度の上腹部痛及び軽度の悪心（各 13%）並びに中等度の倦怠感（10%）であった。

IGSC, 10%による IgG 補充療法中に投与回数の 10%以上で報告された治験薬とおそらく関連ありと判断された有害事象（重症度及び PT 別）は、軽度の挫傷及び中等度の頭痛（各 17%）並びに軽度の疲労（13%）であった（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.2-15）。

2.7.4.2.1.2 死亡

TAK-664-3001 試験、170903 試験、170904 試験又は 160601 試験の治験薬投与期間中に、被験者の死亡は報告されなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

170903 試験及び 170904 試験について、本剤による IgG 補充療法中に報告された重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-11 に示した。なお、TAK-664-3001 試験では重篤な有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4-11　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に報告された重篤な有害事象の一覧

被験者番号	人種	性別	年齢（歳）	基本語／Preferred Term	因果関係	重症度	転帰	治験薬の処置	発現日（治験薬投与●日目）(a)	持続期間（日）
170903 試験										
[redacted]	白人	男性	[redacted]	細菌性肺炎／Pneumonia bacterial	なし	中等度	回復	なし	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（425）	11
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	急性心筋梗塞／Acute myocardial infarction	なし	重度	回復（後遺症あり）	なし	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（434）	68
				脳幹梗塞／Brain stem infarction	なし	中等度	回復（後遺症あり）	該当なし (b)	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（445）	57
				心室細動／Ventricular fibrillation	なし	重度	回復	該当なし (b)	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（445）	<1
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	小腸炎／Enteritis	なし	中等度	回復	なし	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（124）	4
[redacted]	白人	女性	1[redacted]	慢性副鼻腔炎／Chronic sinusitis	なし	中等度	回復	なし	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（154）	3
[redacted]	白人	男性	3[redacted]	鼻中隔弯曲／Nasal septum deviation	なし	軽度	回復	なし	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（363）	4
[redacted]	白人	男性	[redacted]	鼻漏／Rhinorrhoea	なし	中等度	回復	なし	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（147）	39
170904 試験										
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	肺炎／Pneumonia	なし	中等度	回復	なし	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（520）	6
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	肺腺癌／Lung Adenocarcinoma	なし	重度	軽快	なし	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（124）	UNK

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.4、Listing 2、Appendix 16.2.7、Listing 6 及び症例報告書（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.4、Listing 2、Appendix 16.2.7、Listing 6 及び症例報告書（[redacted] 及び [redacted]）

IgG: Immunoglobulin G, IGSC, 20%: Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, UNK: unknown

MedDRA version: 17.0 for 170903 study and 17.1 for 170904 study

TAK-664-3001 試験では IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に報告された重篤な有害事象はなかった。160601 試験の治験薬に IGSC, 20%は含まれていない。

(a)　Day 1 は Epoch 1 の Infusion 1 実施日と定義した。

(b)　この重篤な有害事象は end of study visit 後に発現したため該当なしとした。

170903 試験では、8 例の被験者において 12 件、重篤な有害事象が報告された。本試験中に報告されたすべての重篤な有害事象は、治験薬と関連なしと判断され、試験完了前に回復した。本剤による IgG 補充療法中では、6 例の被験者において 8 件、重篤な有害事象が報告された。これらのうち 2 件（急性心筋梗塞及び心室細動）は重度、5 件（小腸炎、慢性副鼻腔炎、細菌性肺炎、脳幹梗塞及び鼻漏）は中等度、1 件（鼻中隔弯曲）は軽度であった。IGIV, 10%による IgG 補充療法中では 2 件（リンパ節症及び前腕骨折）、IGSC, 16%による IgG 補充療法中では 2 件（細菌性肺炎及び胸椎骨折）の重篤な有害事象が報告され、これらの重症度はすべて中等度であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 6）。

170904 試験では、3 例の被験者において 3 件、重篤な有害事象が報告された。これらのうち 1 件（軽度の頭痛）は IGIV, 10%と関連ありと判断され、被験者は本試験を中止した。他の 2 件（重度の肺腺癌及び中等度の肺炎）は本剤による IgG 補充療法中に報告され、いずれも治験薬と関連なしと判断された。転帰は、軽度の頭痛及び中等度の肺炎は回復、重度の肺腺癌は試験完了時点で軽快であった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 6）。

160601 試験では、4 例の被験者において 4 件、重篤な有害事象が報告された。これら 4 件すべてが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。IGIV, 10%による IgG 補充療法中に 2 件（中等度の副鼻腔炎及び中等度の痙攣）、IGSC, 10%による IgG 補充療法中に 2 件（中等度の細菌性胆道感染及び重度の胸痛）が、重篤な有害事象として報告され、いずれも転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Section 12.3.1.2）。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

（1）投与中止に至った有害事象

TAK-664-3001 試験では、投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

170903 試験では、1 例において 3 件、本剤の投与中及び投与後に非重篤な有害事象（注入部位疼痛）が報告され試験を中止した（Epoch 2）。これらの有害事象（すべて軽度）は治験担当医師により、治験薬と関連があるかもしれない（2 件）又はおそらく関連あり（1 件）と判断され、転帰はすべて回復であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.1、Listing 1 及び Appendix 16.2.7、Listing 7）。

170904 試験では、1 例において 1 件、重篤な有害事象（軽度の頭痛）が発現し、試験を中止した（Epoch 1）。この有害事象は治験担当医師により IGIV, 10%と関連ありと判断され、転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 6）。別の被験者では、本剤による IgG 補充療法中に認められた非重篤な有害事象のうち、被験者自身が軽度の疲労と治験薬は関連があるかもしれないと感じ試験中止を申し出た（治験担当医師はこの疲労は本剤とは関連がないと判断した）。この被験者で報告された非重篤な有害事象の転帰は、試験中止時に軽快であった 3 件（下痢、浮動性めまい及び疲労、いずれも Epoch 3 に発現）を除き、すべて回復であった。これら 3 件の重症度はすべて軽度であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 7）。

160601 試験では、1 例が軽度の疲労及び中等度の倦怠感を訴え試験を中止した。これら 2 件の非重篤な有害事象は治験担当医師により Epoch 2 に投与した治験薬と関連があるかもしれないと判断され、転帰はいずれも回復であった（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 16.2.1-1 及び Table 16.2.7-1）。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

（1） 器官別大分類

1）TAK-664-3001 試験

TAK-664-3001 試験において、本剤による IgG 補充療法中に報告された有害事象〔器官別大分類（SOC）別〕を表 2.7.4-7 及び表 2.7.4-8 に示した。

本剤による IgG 補充療法中、有害事象は Epoch 2 で 16/17 例（94.1%）、Epoch 3 で 3/7 例（42.9%）、Epoch 2/3 で 16/17 例（94.1%）の被験者に報告された。

最も頻度が高かった有害事象（SOC 別）は、Epoch 2 では感染症および寄生虫症〔11/17 例（64.7%）〕、Epoch 3 では一般・全身障害および投与部位の状態、傷害、中毒および処置合併症及び神経系障害〔各 1/7 例（14.3%）〕、Epoch 2/3 では感染症および寄生虫症〔11/17 例（64.7%）〕であった。

1 人年あたりに換算した有害事象について、最も頻度が高かった有害事象（SOC 別）は、Epoch 2 では一般・全身障害および投与部位の状態（5.868 件）、続いて感染症および寄生虫症（2.478 件）、神経系障害（1.174 件）、Epoch 3 では一般・全身障害および投与部位の状態（1.228 件）（その他は 1.0 件未満）、Epoch 2/3 では一般・全身障害および投与部位の状態（5.055 件）、続いて感染症および寄生虫症（2.044 件）、神経系障害（1.076 件）であった。有害事象の PT 別の解析は 2.7.4.2.1.1（1）項参照。

一般・全身障害および投与部位の状態に該当する事象の発現頻度は他の SOC に該当する事象の発現頻度と比較し高い傾向にあったが、多くは注射／注入部位に関連する有害事象であった。感染症および寄生虫症に該当する事象の発現頻度も他の SOC に該当する事象の発現頻度と比較しやや高い傾向にあったが、多くは原疾患の影響も考えられた。その他、特に注目すべき傾向は認められなかった。

2）170903 試験及び 170904 試験

170903 試験及び 170904 試験において、本剤による IgG 補充療法中に報告された重篤な有害事象（SOC 別）を表 2.7.4-12 に示した。

表 2.7.4-12　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に報告された重篤な有害事象（器官別大分類別）（170903 試験及び 170904 試験：Safety Analysis Set）

器官別大分類	System Organ Class	Subject (N=122) n (%)	
		Related (a)	Total
すべて	All	0 (0.0)	8 (6.6)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0 (0.0)	3 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	2 (1.6)
心臓障害	Cardiac disorders	0 (0.0)	1 (0.8)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）(b)	Neoplasms benign, malignant and unspecified (b)	0 (0.0)	1 (0.8)
神経系障害	Nervous system disorders	0 (0.0)	1 (0.8)

出典：添付資料 5.3.5.3-2、Integrated Summary of Safety、Table 82

IgG: Immunoglobulin G, IGSC, 20%: Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

MedDRA version 17.1

(a) Relationship assessed by investigator. Missing relationships are treated as "Related"

(b) Including cysts and polyps

本剤による IgG 補充療法中、重篤な有害事象は 8/122 例（6.6%）の被験者で報告された。最も頻度が高かったのは感染症および寄生虫症〔3/122 例（2.5%）〕であった。それぞれの重篤な有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.3 項参照。

170903 試験及び 170904 試験において、本剤による IgG 補充療法中に報告された非重篤な有害事象（SOC 別）を表 2.7.4-13 に示した。

表 2.7.4-13　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に報告された非重篤な有害事象（器官別大分類別）（170903 試験及び 170904 試験：Safety Analysis Set）

器官別大分類	System Organ Class	Subject (N=122) n (%)	
		Related (a)	Total
すべて	All	48 (39.3)	111 (91.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0 (0.0)	98 (80.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	38 (31.1)	55 (45.1)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	8 (6.6)	46 (37.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	45 (36.9)
神経系障害	Nervous system disorders	16 (13.1)	36 (29.5)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	24 (19.7)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (2.5)	24 (19.7)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (2.5)	23 (18.9)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	11 (9.0)
精神障害	Psychiatric disorders	0 (0.0)	10 (8.2)
血管障害	Vascular disorders	1 (0.8)	9 (7.4)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	8 (6.6)
臨床検査	Investigations	2 (1.6)	7 (5.7)
眼障害	Eye disorders	0 (0.0)	6 (4.9)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	6 (4.9)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	6 (4.9)
心臓障害	Cardiac disorders	0 (0.0)	5 (4.1)
内分泌障害	Endocrine disorders	0 (0.0)	3 (2.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	Congenital, familial and genetic disorders	0 (0.0)	2 (1.6)
免疫系障害	Immune system disorders	0 (0.0)	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）(b)	Neoplasms benign, malignant and unspecified (b)	0 (0.0)	1 (0.8)

出典：添付資料 5.3.5.3-2、Integrated Summary of Safety、Table 84

IgG: Immunoglobulin G, IGSC, 20%: Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

MedDRA version 17.1

(a) Relationship assessed by investigator. Missing relationships are treated as "Related"

(b) Including cysts and polyps

本剤との因果関係を問わない非重篤な有害事象は 111/122 例（91.0%）の被験者で報告された。これらのうち、20%以上の被験者で報告された非重篤な有害事象（SOC 別）は、感染症および寄生虫症〔98/122 例（80.3%）〕、一般・全身障害および投与部位の状態〔55/122 例（45.1%）〕、胃腸障害〔46/122 例（37.7%）〕、呼吸器、胸郭および縦隔障害〔45/122 例（36.9%）〕及び神経系障害〔36/122 例（29.5%）〕であった。

① 感染症および寄生虫症

10%以上の被験者で報告された本剤との因果関係を問わない非重篤な有害事象（PT）は、上気道感染〔32/122 例（26.2%）〕、副鼻腔炎〔23/122 例（18.9%）〕、気管支炎及び急性副鼻腔炎〔各 18/122 例（14.8%）〕並びに鼻咽頭炎〔14/122 例（11.5%）〕であった。

② 一般・全身障害および投与部位の状態

10%以上の被験者で報告された本剤との因果関係を問わない非重篤な有害事象（PT）は、注入部位疼痛〔20/122 例（16.4%）〕、注入部位紅斑〔17/122 例（13.9%）〕及び疲労〔13/122 例（10.7%）〕であった。

③ 胃腸障害

10%以上の被験者で報告された本剤との因果関係を問わない非重篤な有害事象（PT）は、下痢〔20/122 例（16.4%）〕及び悪心〔14/122 例（11.5%）〕であった。

④ 呼吸器、胸郭および縦隔障害

10%以上の被験者で報告された本剤との因果関係を問わない非重篤な有害事象（PT）は、咳嗽〔19/122 例（15.6%）〕であった。

⑤ 神経系障害

10%以上の被験者で報告された本剤との因果関係を問わない非重篤な有害事象（PT）は、頭痛〔27/122 例（22.1%）〕であった。

すべての SOC 及び PT は、添付資料 5.3.5.3-2、Integrated Summary of Safety、Table 84 に示した。これらの結果から、感染症および寄生虫症に該当する事象の発現頻度は他の SOC に該当する事象の発現頻度と比較し高い傾向にあったが、多くは原疾患の影響も考えられた。その他、特に注目すべき傾向は認められなかった。

3）160601 試験

160601 試験では SOC 別の有害事象の解析は実施しなかった。

（2）注目した事象

1）過敏症

ヒトの免疫グロブリン（Ig）の皮下又は静脈内投与に対するアナフィラキシー反応又は重度の全身性過敏反応の既往がある患者にはアナフィラキシー反応のリスクが考えられる。さらに、免疫グロブリン A（IgA）欠損及び IgA に対する抗体を有する PID 患者は、アナフィラキシー反応のリスクが高い可能性がある[3][4]（本剤は 280 μg/mL 以下の IgA を含み、IgA の平均濃度は 80 μg/mL である）。正常なヒトの血液又は血漿から製造された Ig 製剤はまれに、過去の投与で忍容性を示した患者であっても、血圧の低下を伴ったアナフィラキシー反応を誘発することがある。

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、過敏症に関連する有害事象[1]（アナフィラキシーに関連する有害事象[2]を含む）について、重篤な有害事象は報告されなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.1；添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 62、Table 63 及び Table 64；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 63 及び Table 64）。

過敏症に関連する非重篤な有害事象（アナフィラキシーに関連する有害事象を含む）について、TAK-664-3001 試験期間中に報告された事象は、本剤による IgG 補充療法中に発現したアトピー性皮膚炎、そう痒性皮疹及び蕁麻疹〔各 1/17 例（5.9%）〕であった。170903 試験期間中にいずれかの投与期間で 5%以上の被験者で報告された事象は、IGSC, 16%による IgG 補充療法中に発現した蕁麻疹及び発疹〔各 1/16 例（6.3%）〕であった。170904 試験期間中にいずれかの投与期間で 5%以上の被験者で報告された事象は、本剤による IgG 補充療法中に発現した発疹及びアレルギー性鼻炎〔各 4/74 例（5.4%）〕であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.2；添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 36、Table 37 及び Table 38；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 51 及び Table 52）。

TAK-664-3001 試験期間中、本剤による IgG 補充療法中に報告された非重篤な有害事象について、アトピー性皮膚炎の重症度は軽度で、治験担当医師により治験薬とはおそらく関連なしと判断され、転帰は未回復であった。そう痒性皮疹の重症度は軽度で、治験担当医師により治験薬とおそらく関連ありと判断され、転帰は回復であった。蕁麻疹の重症度は軽度で、治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断され、転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1）。170903 及び 170904 試験期間中に発現した有害事象については、それぞれの治験総括報告書を参照（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 7；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 7）。

2）ウイルス及び他の感染媒介因子の伝播

ヒト血漿から製造される本剤は感染因子（例：ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の病原体）の伝播リスクを有する可能性がある。これには未知又は新たに出現したウイルス及びその他の病原体も含まれる。

ヒトの血液又は血漿から製造される医薬品の使用で起こる感染を予防するための標準的な措置には、ドナーの選択、個人からの供血及び血漿プールにおける特定の感染マーカーのスクリーニング並びにウイルスの不活化／除去に有効な製造工程がある。これらの措置は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）及び C 型肝炎ウイルス（HCV）などのエンベロープ型ウイルス並びに A 型肝炎ウイルス及びヒトパルボウイルス B19 などの非エンベロープ型ウイルスに効果があると考えられている[5]。しかし、このような措置をしていても、ヒトの血液又は血漿から製造される医薬品を投与する場合、感染性物質が排

[1] MedDRA 標準検索式（SMQ）「過敏症」（狭域）に該当するPT

[2] MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応」（狭域）に該当するPT

除しきれていない可能性は完全には否定できない。本剤の製造における措置は 2.7.1.1 項参照。

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、感染症関連の有害事象[3]として、1 件の非重篤な単純ヘルペス〔170904 試験の本剤による IgG 補充療法中に 1/74 例（1.4%）に発現〕が報告された（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.2 及び Table 14.3.1.2.1；添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 62、Table 63 及び Table 64；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 63 及び Table 64）。この単純ヘルペスの重症度は軽度で、治験担当医師により治験薬とは関連なしと判断され、転帰は回復であった。本有害事象は本剤による感染媒介因子の伝播ではないと考えられた（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 7）。

3）溶血の可能性

IGSC, 20%は血液型抗体を含有しており、これらの抗体が溶血素として作用し、Ig による赤血球の in vivo コーティングを促すことがある。これにより直接抗グロブリン試験（クームス試験）が陽性となる場合がある。IgG 補充療法後、赤血球捕捉の亢進によって遅発性溶血性貧血が発現することがあり、血管内溶血による急性溶血が報告されている[6]。IGI, 10%による IgG 補充療法では血管内溶血を伴った急性溶血が報告されている。しかし本剤の規格では単量体及び二量体が少なくとも 95%を占めるように規定されているため、溶血素の混入による溶血リスクは最小化されている。

TAK-664-3001 試験では、少なくとも 1 回治験薬投与を受けた全被験者の臨床検査値について、溶血の可能性を評価した。2.0 g/dL 以上のヘモグロビン減少が認められた被験者はいなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.8、Listing 16.2.8.1）。治験期間中の全被験者のヘモグロビン及び溶血の評価は TAK-664-3001 試験の治験総括報告書の Appendix 16.2.8、Listing 16.2.8.1 及び Listing 16.2.8.4 に示した。溶血と関連すると考えられる有害事象[4]は報告されなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.2 及び Table 14.3.1.2.1）。

170903 試験では、成人及び青年期の被験者（36 例）が、溶血の可能性を調べるために、治験薬の投与前及び投与後に検査を受けた。このうち 2.0 g/dL 以上のヘモグロビン減少が認められたのは 6/36 例（16.7%）であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 56）。これらのヘモグロビン減少はすべて、溶血の診断を確定するための他の臨床検査値〔例：クームス試験、ハプトグロビン、低比重リポ蛋白質（LDL）、尿ヘモシデリン〕とは一致せず、治験薬に誘導された溶血反応によるものではないことが確認された（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 30）。治験期間中

[3] MedDRA PT「製品を介する感染因子の伝播」、「製品を介する感染因子伝播の疑い」、「抗体検査陽性」、高位語（HLT）「肝炎ウイルス感染」、「レトロウイルス感染」、「パルボウイルス感染」、「プリオン関連障害」、「フラビウイルス感染」、「ウイルス同定検査および血清学的検査」に該当するPT

[4] MedDRA SMQ「溶血性障害」（広域）に該当するPT

の全被験者のヘモグロビン評価は 170903 試験の治験総括報告書の Appendix 16.2.8、Listing 20 に示した。12 歳以上の被験者における投与前及び投与後の溶血検査の結果を 170903 試験の治験総括報告書の Appendix 16.2.7、Listing 29 に示した。170903 試験では溶血と関連すると考えられる有害事象として、1 件の非重篤な直接クームス試験陽性〔本剤による IgG 補充療法中に 1/48 例（2.1%）に発現〕が報告された（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 62、Table 63 及び Table 64）。この直接クームス試験陽性の重症度は軽度で、治験担当医師により治験薬とおそらく関連ありと判断され、転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 7）。

170904 試験では、本試験にて少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けたすべての被験者において、溶血の可能性を臨床検査値で評価した。2.0 g/dL 以上のヘモグロビン減少は 6/77 例（7.8%）で認められた（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 81）。これらのヘモグロビン減少はすべて、溶血の診断を確定するための他の臨床検査値（クームス試験、遊離ヘモグロビン、ハプトグロビン、LDL、尿ヘモシデリン）とは一致せず、治験薬に誘導された溶血反応によるものではないことが確認された（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 30）。治験期間中の全被験者のヘモグロビン評価は 170904 試験の治験総括報告書の Appendix 16.2.8、Listing 21 に示した。投与前及び投与後の溶血検査の結果を 170904 試験の治験総括報告書の Appendix 16.2.7、Listing 30 及び Listing 31 に示した。170904 試験では溶血と関連すると考えられる有害事象として、1 件の非重篤な網状赤血球数増加〔IGIV, 10%による IgG 補充療法中に 1/77 例（1.3%）に発現〕が報告された（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 63 及び Table 64）。この網状赤血球数増加の重症度は軽度で、治験担当医師により治験薬とおそらく関連なしと判断され、転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 7）。

4）血栓性及び血栓塞栓性の事象

一般的に、血栓性の事象及び血栓塞栓性の事象は Ig 治療との関連性とともに報告されている[7][8]。

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、血栓性の事象及び血栓塞栓性の有害事象[5]として、1 件の重篤な急性心筋梗塞及び 1 件の重篤な脳幹梗塞〔それぞれ 170903 試験の本剤による IgG 補充療法中に 1/48 例（2.1%）に発現〕が報告された（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.2 及び Table 14.3.1.2.1；添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 62、Table 63 及び Table 64；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 63 及び Table 64）。この急性心筋梗塞の重症度は重度で、治験担当医師により治験薬とは関連なしと判断され、転帰は回復であった。脳幹梗塞の重症度は中等度で、治験担当医師により治験薬とは関連なしと判断され、転帰は回復であった（表 2.7.4-11）。

[5] MedDRA SMQ「塞栓および血栓」（狭域）に該当するPT

5）腎障害

Ig 投与を受けた患者、特にスクロース含有製剤の投与を受けた患者で、重度の腎障害が報告されている[9][10]。なお、本剤はスクロースを含まない（1.6 項内の本剤 Summary of Product Characteristics の Section 6.1 参照）。

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、腎障害に関連する有害事象[6]は報告されなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.2 及び Table 14.3.1.2.1；添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 62、Table 63 及び Table 64；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 63 及び Table 64）。

6）無菌性髄膜炎症候群

無菌性髄膜炎症候群（AMS）は Ig 治療と関連して発現することが報告されている[11]。

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、AMS[7]は報告されなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.2 及び Table 14.3.1.2.1；添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 62、Table 63 及び Table 64；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 63 及び Table 64）。

7）肝機能障害、黄疸

肝機能障害、黄疸は、発現機序は不明であるが、Ig 治療と関連して発現することが知られている。

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、黄疸を含む肝機能障害関連事象[8]は報告されなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.2 及び Table 14.3.1.2.1；添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 62、Table 63 及び Table 64；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 63 及び Table 64）。

8）血小板減少

血小板減少は、発現機序は不明であるが、Ig 治療と関連して発現することが知られている。

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、血小板減少関連事象[9]は報告されなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.2 及び Table 14.3.1.2.1；添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 62、Table 63 及び Table 64；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 63 及び Table 64）。

[6] MedDRA SMQ「急性腎不全」（狭域）に該当するPT

[7] MedDRA PT「無菌性髄膜炎」

[8] MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」（広域）に該当するPT

[9] MedDRA HLT「血小板減少症」に該当するPT、PT「血小板数減少」、「血小板数異常」、「輸血後紫斑病」

9）肺水腫

肺水腫は、発現機序は不明であるが、Ig 製剤に含まれる抗 HLA 抗体や抗好中球抗体が非心原性肺水腫を引き起こす可能性が考えられる[12][13]。Ig 治療と関連して当該事象が発現することが知られている。

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、肺水腫関連事象[10]は報告されなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.2 及び Table 14.3.1.2.1；添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 62、Table 63 及び Table 64；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 63 及び Table 64）。

2.7.4.2.1.6 本剤による IgG 補充療法中の副作用の評価

（1）TAK-664-3001 試験

TAK-664-3001 試験において、本剤による IgG 補充療法中に報告された副作用（すべての有害事象のうち、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたもの）を表 2.7.4-14 に示した。また、SOC 別または PT 別のいずれかで 1 人年あたりに換算した件数が 0.5 以上であった副作用を表 2.7.4-15 に示した。

[10] MedDRA HLT「肺水腫」に該当するPT、PT「輸血関連急性肺障害」

表 2.7.4-14　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に報告された副作用（器官別大分類別又は基本語別）（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Epoch 2 IGSC, 20% Weekly (N=17) (a) n (%) m (b)	Epoch 3 IGSC, 20% Biweekly (N=7) (a) n (%) m (b)	Epoch 2/3 IGSC, 20% Weekly/Biweekly (N=17) (a) n (%) m (b)
副作用	Any Related AE	12 (70.6) 48	2 (28.6) 3	12 (70.6) 51
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (5.9) 1	0 (0.0) 0	1 (5.9) 1
下痢	Diarrhoea	1 (5.9) 1	0 (0.0) 0	1 (5.9) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	8 (47.1) 40	1 (14.3) 2	8 (47.1) 42
注射部位腫脹	Injection site swelling	3 (17.6) 7	1 (14.3) 1	4 (23.5) 8
注射部位紅斑	Injection site erythema	3 (17.6) 4	1 (14.3) 1	3 (17.6) 5
注射部位疼痛	Injection site pain	2 (11.8) 2	0 (0.0) 0	2 (11.8) 2
投与部位変色	Administration site discolouration	1 (5.9) 1	0 (0.0) 0	1 (5.9) 1
投与部位疼痛	Administration site pain	1 (5.9) 3	0 (0.0) 0	1 (5.9) 3
投与部位腫脹	Administration site swelling	1 (5.9) 1	0 (0.0) 0	1 (5.9) 1
注入部位内出血	Infusion site bruising	1 (5.9) 1	0 (0.0) 0	1 (5.9) 1
注入部位紅斑	Infusion site erythema	1 (5.9) 4	0 (0.0) 0	1 (5.9) 4
注入部位疼痛	Infusion site pain	1 (5.9) 1	0 (0.0) 0	1 (5.9) 1
注入部位そう痒感	Infusion site pruritus	1 (5.9) 4	0 (0.0) 0	1 (5.9) 4
注入部位腫脹	Infusion site swelling	1 (5.9) 7	0 (0.0) 0	1 (5.9) 7
注射部位内出血	Injection site bruising	1 (5.9) 1	0 (0.0) 0	1 (5.9) 1
注射部位反応	Injection site reaction	1 (5.9) 1	0 (0.0) 0	1 (5.9) 1
倦怠感	Malaise	1 (5.9) 2	0 (0.0) 0	1 (5.9) 2
穿刺部位疼痛	Puncture site pain	1 (5.9) 1	0 (0.0) 0	1 (5.9) 1
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (5.9) 1	0 (0.0) 0	1 (5.9) 1
四肢痛	Pain in extremity	1 (5.9) 1	0 (0.0) 0	1 (5.9) 1
神経系障害	Nervous system disorders	2 (11.8) 4	1 (14.3) 1	2 (11.8) 5
頭痛	Headache	2 (11.8) 4	1 (14.3) 1	2 (11.8) 5
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (11.8) 2	0 (0.0) 0	2 (11.8) 2
そう痒性皮疹	Rash pruritic	1 (5.9) 1	0 (0.0) 0	1 (5.9) 1
蕁麻疹	Urticaria	1 (5.9) 1	0 (0.0) 0	1 (5.9) 1

出典：添付資料 5.3.5.3-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.4

AE: adverse event, IgG: Immunoglobulin G, IGSC, 20%: Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Adverse events were classified into system organ class and preferred term using Version 24.0 of MedDRA.

Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

(a) N = number of subjects in the corresponding period

(b) n = number of subjects experiencing the event, m = number of events. Percentages are based on N.

表 2.7.4-15　IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に 1 人年あたり 0.5 件以上報告された副作用（器官別大分類別又は基本語別）（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Epoch 2 IGSC, 20% Weekly (N=17)			Epoch 3 IGSC, 20% Biweekly (N=7)			Epoch 2/3 IGSC, 20% Weekly/Biweekly (N=17)		
		#Evt per Inf (a)	#Evt per Subj (b)	#Evt per SY (c)	#Evt per Inf (a)	#Evt per Subj (b)	#Evt per SY (c)	#Evt per Inf (a)	#Evt per Subj (b)	#Evt per SY (c)
副作用を発現した被験者	Subjects with any AE	0.121	2.824	6.259	0.071	0.429	1.842	0.116	3.000	5.485
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	0.101	2.353	5.216	0.048	0.286	1.228	0.095	2.471	4.517
注射部位腫脹	Injection site swelling	0.018	0.412	0.913	0.024	0.143	0.614	0.018	0.471	0.860
注入部位腫脹	Infusion site swelling	0.018	0.412	0.913	0	0	0	0.016	0.412	0.753
注射部位紅斑	Injection site erythema	0.010	0.235	0.522	0.024	0.143	0.614	0.011	0.294	0.538
注入部位紅斑	Infusion site erythema	0.010	0.235	0.522	0	0	0	0.009	0.235	0.430
注入部位そう痒感	Infusion site pruritus	0.010	0.235	0.522	0	0	0	0.009	0.235	0.430
神経系障害	Nervous system disorders	0.010	0.235	0.522	0.024	0.143	0.614	0.011	0.294	0.538
頭痛	Headache	0.010	0.235	0.522	0.024	0.143	0.614	0.011	0.294	0.538

出典：添付資料 5.3.5.3-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 24

AE: adverse event, Evt: event, IgG: Immunoglobulin G, IGIV: immunoglobulin administered intravenously, IGSC, 20%: Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution, Inf: infusion, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, Subj: subject, SY: subject-year

Adverse events were classified into system organ class and preferred term using Version 24.0 of MedDRA.

(a) Number of events per infusion is number of AEs divided by total number of infusions administered in each corresponding period.

(b) Number of events per subject is number of AEs in each corresponding period divided by total number of subjects.

(c) Number of events per subject-year is number of AEs divided by total number of days of exposure, converted into years. Days of exposure is calculated as (date of last dose in each corresponding period - date of first dose in each corresponding period) + 1.

副作用は Epoch 2 では 12/17 例（70.6%）に 48 件、Epoch 3 では 2/7 例（28.6%）に 3 件、Epoch 2/3 では 12/17 例（70.6%）に 51 件報告された。

これらのうち、Epoch 2 で 1 人年あたりに換算した件数が 0.5 以上であった副作用（感染症を除く）（PT 別）は注射部位腫脹及び注入部位腫脹（各 1 人年あたり 0.913 件、投与 1 回あたり 0.018 件、被験者 1 例あたり 0.412 件）並びに注射部位紅斑、注入部位紅斑、注入部位そう痒感及び頭痛（各 1 人年あたり 0.522 件、投与 1 回あたり 0.010 件、被験者 1 例あたり 0.235 件）であった。

Epoch 3 で 1 人年あたりに換算した件数が 0.5 以上であった副作用（感染症を除く）（PT 別）は注射部位腫脹、注射部位紅斑及び頭痛（各 1 人年あたり 0.614 件、投与 1 回あたり 0.024 件、被験者 1 例あたり 0.143 件）であった。

Epoch 2/3 で 1 人年あたりに換算した件数が 0.5 以上であった副作用（感染症を除く）（PT 別）は注射部位腫脹（1 人年あたり 0.860 件、投与 1 回あたり 0.018 件、被験者 1 例あたり 0.471 件）、注入部位腫脹（1 人年あたり 0.753 件、投与 1 回あたり 0.016 件、被験者 1 例あたり 0.412 件）並びに注射部位紅斑及び頭痛（各 1 人年あたり 0.538 件、投与 1 回あたり 0.011 件、被験者 1 例あたり 0.294 件）であった。

本剤による IgG 補充療法中、重度の副作用又は重篤な副作用は報告されなかった（2.7.4.2.1.1（1）項参照）。

治験薬との因果関係及び重症度を問わないすべての有害事象は、TAK-664-3001 試験の治験総括報告書の Table 14.3.1.1.2 及び Table 14.3.1.12.1 に示した。

（2）170903 試験及び 170904 試験

170903 試験及び 170904 試験で発現した副作用を表 2.7.4-16 に示した。なお、企業中核データシート第 5.0 版の Table 1 では、少なくとも 1 件は副作用と判断された事象について、副作用及び本剤と関連なしと判断された有害事象を合算した数値が示されているが、表 2.7.4-16 では副作用に絞った数値を示した。

表 2.7.4-16 IGSC, 20%（本剤）による IgG 補充療法中に報告された副作用（a）（器官別大分類別又は基本語別）（170903 試験及び 170904 試験：Safety Analysis Set）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Number of AEs	By Subject (N=122) n (%)(b)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders		
下痢	Diarrhoea	49	4 (3.3)
悪心	Nausea	9	5 (4.1)
下腹部痛	Abdominal pain lower	2	1 (0.8)
腹痛	Abdominal pain	1	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions		
注入部位紅斑	Infusion site erythema	73	15 (12.3)
注入部位腫脹	Infusion site swelling	46	4 (3.3)
注入部位疼痛	Infusion site pain	39	15 (12.3)
注入部位そう痒感	Infusion site pruritus	33	9 (7.4)
疲労	Fatigue	11	7 (5.7)
注入部位不快感	Infusion site discomfort	10	2 (1.6)
注入部位蕁麻疹	Infusion site urticaria	8	3 (2.5)
注射部位疼痛	Injection site pain	8	4 (3.3)
注入部位反応	Infusion site reaction	2	1 (0.8)
注入部位内出血	Infusion site bruising	1	1 (0.8)
注入部位浮腫	Infusion site oedema	1	1 (0.8)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	1	1 (0.8)
注射部位反応	Injection site reaction	1	1 (0.8)
疼痛	Pain	1	1 (0.8)
臨床検査	Investigations		
抗ＧＡＤ抗体陽性	Anti-GAD antibody positive	1	1 (0.8)
直接クームス試験陽性	Coombs direct test positive	1	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders		
筋肉痛	Myalgia	5	3 (2.5)
神経系障害	Nervous system disorders		
頭痛	Headache	70	11 (9.0)
浮動性めまい	Dizziness	6	2 (1.6)
灼熱感	Burning sensation	4	1 (0.8)
片頭痛	Migraine	4	2 (1.6)
傾眠	Somnolence	3	2 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders		
後天性リポジストロフィー	Lipodystrophy acquired	1	1 (0.8)
そう痒症	Pruritus	1	1 (0.8)
蕁麻疹	Urticaria	1	1 (0.8)
血管障害	Vascular disorders		
低血圧	Hypotension	1	1 (0.8)

出典：添付資料 5.3.5.3-2、Integrated Summary of Safety、Table 18

GAD: glutamic acid decarboxylase, IgG: Immunoglobulin G, IGSC, 20%: Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Missing relationships are treated as related.

MedDRA version 17.1

(a) Related AE as assessed by the investigator. Missing relationships are treated as related.

(b) Number of affected subjects and percentage of subjects.

170903 試験及び 170904 試験で発現した副作用のうち 5%以上の被験者で報告された副作用（PT 別）は、注入部位紅斑及び注入部位疼痛〔各 15/122 例（12.3%）〕、頭痛 11/122 例（9.0%）、注入部位そう痒感 9/122 例（7.4%）並びに疲労 7/122 例（5.7%）であった。本剤による IgG 補充療法中、重度又は重篤な副作用は報告されなかった。

170903 試験及び 170904 試験で発現した本剤との関連及び重症度を問わないすべての有害事象は添付資料 5.3.5.3-2、Table 82（重篤な有害事象）及び Table 84（非重篤な有害事象）に示した。

170903 試験で発現した副作用のうち中等度の後天性リポジストロフィー1 件は、治験担当医師により本剤と関連ありと判断された（Epoch 2）（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 64）。しかし試験完了後にすべてのデータセットをレビューした結果、試験中の評価時は本剤による可能性を排除できなかっただけであり、この有害事象は本剤によって発現したものではなかったと治験依頼者により判断された。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

TAK-664-3001 試験、170903 試験、170904 試験又は 160601 試験の治験薬投与期間中に死亡例は報告されなかった。これらの試験において、本剤と関連ありと判断された重篤な有害事象は報告されなかったため、叙述は作成しなかった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 溶血

2.7.4.2.1.5（2）3）項参照。

2.7.4.3.2 臨床化学検査及び特別な検査

TAK-664-3001 試験では、grade 4 又は grade 3 の臨床化学検査値の異常は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.4.3.1）。HIV-1/2、HBV 又は HCV の感染は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.8、Listing 16.2.8.5）。1 例の被験者で臨床的に意味があると判断されたグルコースの高値が認められたが、治験担当医師によりこれは有害事象ではなく合併症（1 型糖尿病）によるものと判断された（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.4、Listing 16.2.4.3、Appendix 16.2.8、Listing 16.2.8.2 及び Listing 16.2.8.7）。

170903 試験では、臨床化学検査値の毒性 grade の変化において、grade 4 又は grade 3 の異常は認められず、すべては試験の EOS 来院までに回復した（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.8、Listing 21）。HIV、HBV 又は HCV の感染は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.8、Listing 23）。有害事象として記録された臨床検査値の異常を除き、臨床的に意味があると判断された臨床検査値の異常は認められなかった。

170904 試験では、grade 4 又は grade 3 の臨床化学検査値の異常は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Section 12.4.2）。被験者 1 例で、EOS 来院後の規定外来院時に、LDH の毒性 grade が 0 から 2 に変化したが、次の規定外来院時には

grade 0 に回復した（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.8、Listing 22）。HIV、HBV 又は HCV の感染は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.8、Listing 24）。有害事象として記録された臨床検査値の異常を除き、臨床的に意味があると判断された臨床検査値の異常は認められなかった。

160601 試験では、臨床化学検査又は尿検査のパラメータの変化において、安全性への懸念は特定されなかった。これらのパラメータについて、各評価時点におけるベースラインからの変化率の要約を、160601 試験の治験総括報告書の Table 14.3.5-70 及び Table 14.3.5-76 に示した。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

（1）TAK-664-3001 試験

TAK-664-3001 試験では、臨床的に意味があると判断されたバイタルサインの変化は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Section 12.5.1）。

（2）170903 試験

本剤、IGIV, 10%及び IGSC, 16%の 1 回目、2 回目又は 3 回目の投与前後において、grade 4 に至るバイタルサインの変化は認められなかった。grade 3 に至るバイタルサインの変化は呼吸数で認められ、その内訳は下記のとおりであった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 39）。

- 本剤：1 回目の投与前後で grade 2 から grade 3 への変化が 1 例、2 回目の投与前後で grade 2 から grade 3 への変化が 1 例
- IGIV, 10%：1 回目の投与前後で grade 2 から grade 3 への変化が 1 例、2 回目の投与前後で grade 1 から grade 3 への変化が 2 例及び grade 2 から grade 3 への変化が 1 例
- IGSC, 16%：3 回目の投与前後で grade 2 から grade 3 への変化が 1 例

（3）170904 試験

本剤及び IGIV, 10%の 1 回目、2 回目又は 3 回目の投与前後において、grade 4 に至るバイタルサインの変化は認められなかった。grade 3 に至るバイタルサインの変化は収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び呼吸数で認められ、その内訳は下記のとおりであった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 67）。

収縮期血圧

- 本剤：1 回目の投与前後で grade 1 から grade 3 への変化が 1 例
- IGIV, 10%：1 回目の投与前後で grade 0 から grade 3 への変化が 1 例、grade 2 から grade 3 への変化が 1 例、2 回目の投与前後で grade 0 から grade 3 への変化が 2 例、grade 2 から grade 3 への変化が 1 例、3 回目の投与前後で grade 2 から grade 3 への変化が 1 例

拡張期血圧

- 本剤：1 回目の投与前後で grade 0 から grade 3 への変化が 1 例、grade 1 から grade 3 への変化が 1 例、2 回目の投与前後で grade 2 から grade 3 への変化が 1 例

・IGIV, 10%：1 回目の投与前後で grade 0 から grade 3 への変化が 1 例

脈拍数

・本剤：なし

・IGIV, 10%：1 回目の投与前後で grade 2 から grade 3 への変化が 1 例、2 回目の投与前後で grade 1 から grade 3 への変化が 1 例

呼吸数

・本剤：なし

・IGIV, 10%：2 回目の投与前後で grade 1 から grade 3 への変化が 1 例

（4）160601 試験

160601 試験では、バイタルサインの結果から安全性の懸念は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.6-1）。

2.7.4.4.2 忍容性

（1）TAK-664-3001 試験

本剤による IgG 補充療法中、計画どおりに完了した投与の割合の中央値は 100.0%（範囲：92.9～100.0）であり、投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った投与の割合の中央値は 0.00%（範囲：0.0～7.1）であった。Epoch 2 で 1 回のみ投与中断があったが、理由は投与時の漏出のためであり、忍容性の懸念又は有害事象によるものではなかった。本試験中、投与速度の減速又は投与中止に至った投与はなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.7.4 及び Appendix 16.2.5、Listing 16.2.5.6）。

（2）170903 試験

忍容性の懸念又は有害事象のために治験薬の投与速度の減速が行われた投与の割合は、本剤では 0.2%（5/2338 回）、IGIV, 10%では 0.7%（1/139 回）であった。IGSC, 16%では忍容性の懸念又は有害事象による投与速度の減速はなかった。本試験中、忍容性の懸念又は有害事象のために治験薬の投与中断又は投与中止が行われることはなかった。したがって、本剤の全投与中 99.8%（2333/2338 回）、IGIV, 10%の全投与中 99.3%（138/139 回）、IGSC, 16%の全投与（181/181 回）は、投与速度の減速、投与中断又は投与中止を必要とせず、忍容性が示された（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 52）。

忍容性の懸念又は有害事象のために治験薬の投与速度の減速が行われた被験者の割合は、本剤では 4.2%（2/48 例）、IGIV, 10%では 3.0%（1/33 例）であった。なお、投与速度を減速した 3 例（Epoch 1 にて 1 例、Epoch 2 にて 2 例）の年齢は 2 歳以上 18 歳未満であった。IGSC, 16%投与では忍容性の懸念又は有害事象ために治験薬の投与速度を減速した被験者はいなかった。本試験中、忍容性の懸念又は有害事象のために治験薬の投与中断又は投与中止が行われた被験者はいなかった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 53 及び Appendix 16.2.7、Listing 5）。

（3）170904 試験

忍容性の懸念又は有害事象のために治験薬の投与速度の減速が行われた投与の割合は、本剤では 0.1%（5/4327 回）、IGIV, 10%では 1.2%（4/324 回）であった。本剤で忍容性の懸念又は有害事象のために治験薬の投与中断又は投与中止が行われた投与の割合は 0.1%未満（それぞれ 1/4327 回、1/4327 回）であった。IGIV, 10%で忍容性の懸念又は有害事象のために治験薬の投与中断が行われた投与の割合は 1.5%（5/324 回）で、投与中止が行われたものはなかった。したがって、本剤の全投与中 99.8%（4319/4327 回）、IGIV, 10%の全投与中 97.2%（315/324 回）は、投与速度の減速、投与中断又は投与中止を必要とせず、忍容性が示された（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 74）。

忍容性の懸念又は有害事象のために治験薬の投与速度の減速が行われた被験者の割合は、本剤では 5.4%（4/74 例）、IGIV, 10%では 1.3%（1/77 例）であった。本剤で忍容性の懸念又は有害事象のために治験薬の投与中断又は投与中止が行われた被験者の割合は、それぞれ 1.4%（1/74 例）、1.4%（1/74 例）であった [11]。IGIV, 10%で忍容性の懸念又は有害事象のために治験薬の投与中断が行われた被験者の割合は 6.5%（5/77 例）であり、投与中止が行われた被験者はいなかった。なお、本剤で投与速度の減速に至った 4 例のうち 2 例（いずれも Epoch 2）の年齢は 1[redacted] 歳と 1[redacted] 歳であった。本剤で投与中断に至った 2 例（Epoch 3 及び Epoch 4）の年齢は [redacted] 歳と 1[redacted] 歳、投与中止に至った 1 例（Epoch 4）の年齢は [redacted] 歳（Epoch 3 で投与中断に至った [redacted] 歳の被験者と同じ被験者）であった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 75 及び Appendix 16.2.7、Listing 5）。

（4）160601 試験

IGSC, 10%で忍容性の懸念又は有害事象のために治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた投与の割合は 0.2%であった。したがって、IGSC, 10%の全投与中 99.8%において、忍容性の懸念は認められなかった。IGSC, 10%投与中に投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った 4 例（Epoch 2 にて 2 例、Epoch 3a 及び Epoch 3b にて各 1 例）の年齢は 2 歳以上 12 歳未満であった。12 歳以上の年齢群では、IGSC, 10%投与中に投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った被験者はいなかった（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.2-5 及び Table 14.3.2-8）。

IGIV, 10%で忍容性の懸念又は有害事象のために治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた投与の割合は 6.2%であった。忍容性を理由に投与速度の減速又は投与中止に至った被験者は、2 歳以上 12 歳未満では 9.1%、12 歳以上では 5%であった（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.2-8）。

2.7.4.4.3 臨床検査評価への干渉

Ig 投与後は、患者の血液中の各種受動伝達抗体の値が一過性に上昇し、A 型肝炎、B 型肝炎、麻疹及び水痘などの血清学的検査の結果が偽陽性になることがある。A、B、D などの赤血球抗原に対する抗体の受動伝達は、抗グロブリン試験（クームス試験）など、赤血球抗体に関する一部の血清学的検査に影響する可能性がある[14]。

[11] 投与中止及び投与中断の両方に至った症例は、投与中止のみでカウントした。

本剤の投与により、真菌感染を診断する際に実施する ß-D-グルカン測定において偽陽性になることがある。これは本剤投与後数週間にわたって持続する可能性がある。

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、血清学的検査へ影響する事象[12]として、1 件の非重篤な直接クームス試験陽性〔170903 試験の本剤による IgG 補充療法中に 1/48 例（2.1%）に発現〕が報告された（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.2 及び Table 14.3.1.2.1；添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 62、Table 63 及び Table 64；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 63 及び Table 64）。この直接クームス試験陽性の重症度は軽度で、治験担当医師により治験薬とおそらく関連ありと判断され、転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 7）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 小児及び青年期の集団

小児及び青年期の集団における本剤の安全性は、計 52 例の PID を有する小児及び青年期の被験者で評価した。その内訳は、TAK-664-3001 試験で 6 例（2 歳以上 18 歳未満 6 例）、170903 試験で 25 例（2 歳以上 6 歳未満 5 例、6 歳以上 12 歳未満 8 例、12 歳以上 18 歳未満 12 例）、170904 試験で 21 例（2 歳以上 5 歳未満 1 例、5 歳以上 12 歳未満 14 例、12 歳以上 16 歳未満 6 例）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 5；添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 40；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 68）。小児及び青年期の被験者における本剤の安全性プロファイルに、成人被験者と比較して明らかな違いは認められなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.1.2；添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 23 及び Table 25；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 25 及び Table 27）。

2 歳未満の小児における本剤又は IGI, 10%の有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施されていない。

2.7.4.5.1.2 高齢者での使用

高齢者での使用における本剤の安全性は、計 13 例の PID を有する 65 歳以上の被験者で評価した。その内訳は、TAK-664-3001 試験で 1 例、170903 試験で 3 例、170904 試験で 9 例であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.4、Listing 16.2.4.1；添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 40；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 68）。症例数は少なかったが、いずれの試験においても、65 歳以上と 65 歳未満の被験者の間において、安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、

[12] MedDRA PT「直接クームス試験」「直接クームス試験陰性」「直接クームス試験陽性」「間接クームス試験」「間接クームス試験陰性」「間接クームス試験陽性」「A 型肝炎抗体陽性」「B 型肝炎抗体陽性」「臨床検査干渉」「麻疹抗体陽性」及び「抗体検査陽性」

Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1；添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 23 及び Table 25；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 25 及び Table 27）。

2.7.4.5.1.3 内因性民族的要因

本剤の内因性民族的要因は、計 139 例の PID を有する被験者で評価した。その内訳は、TAK-664-3001 試験で 17 例（日本で実施）、170903 試験で 48 例（欧州で実施）、170904 試験で 74 例（米国及びカナダで実施）であった（表 2.7.4-4、表 2.7.4-5 及び表 2.7.4-6）。日本人及び非日本人の被験者における本剤の安全性プロファイルに明らかな違いは認められず、170903 試験及び 170904 試験と比較して TAK-664-3001 試験で新たな安全性の懸念は認められなかった（2.7.4.2.1 項及び 2.7.4.2.1.1 項参照）。

2.7.4.5.2 外因性要因

食事習慣、喫煙又は飲酒などの外因的な影響に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用及び薬物疾患相互作用は、本剤の臨床開発において評価されなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

170903 試験において、1 例の被験者が IGIV, 10%による IgG 補充療法中に妊娠した。新生児は健康に産まれ、1 年後の追跡調査報告においても健康かつ発育良好であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Section 14.2.3）。これ以外に該当するデータは得られていない。

妊娠中に投与した Ig 補充製剤は、胎盤を通過すること及びその胎盤通過は妊娠の第 3 期に増加することが示されている。医療従事者／医師は本剤のベネフィットと潜在的リスクのバランスを考慮し、必要性が明確な場合にのみ本剤を処方することが推奨される。

2.7.4.5.5 過量投与

TAK-664-3001 試験において、1 例の被験者で過量投与があったが、この過量投与によって有害事象が発現することはなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Section 10.2）。これ以外に本剤の過量投与に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤による薬物依存を示唆するデータは得られていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤による離脱症状及び反跳現象を示唆するデータは得られていない。

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

170904 試験において、本剤と関連があるかもしれないと判断された傾眠が 2 例に 3 件認められたが、いずれも非重篤であった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 7）。これ以外に本剤による自動車運転又は機械操作に対し潜在的影響を示唆するデータは得られていない。

精神機能の障害に対し潜在的影響を示唆するデータは得られていない。

2.7.4.6 市販後データ

海外製造販売後の主な副作用報告状況（製造販売後の非介入研究等の非自発報告を含む）〔累積報告件数 1%（430 件）以上〕を表 2.7.4-17 に示した。

表 2.7.4-17　海外製造販売後における主な副作用報告状況〔累積報告件数 1%（430 件）以上〕

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	件数	重篤件数
全体		**42,982**	**6,974**
胃腸障害	悪心	689	34
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	1,202	28
	疾患	550	32
	注入部位紅斑	672	10
	注入部位疼痛	741	13
	注入部位腫脹	655	6
	倦怠感	538	33
	疼痛	444	25
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	437	134
	肺炎	492	492
	副鼻腔炎	1,045	155
傷害、中毒および処置合併	不適切な製品適用計画	667	4
	適応外使用	864	1
	製品投与の欠落の問題	689	1
神経系障害	頭痛	1,176	51

出典：添付資料 5.3.6-2、Cuvitru 海外製造販売後における副作用報告状況（2022 年 5 月 31 日 DLP）
PT: preferred term, SOC: system organ class
データロックポイント：2022 年 5 月 31 日
MedDRA version 26.0

本剤は欧州で 2016 年に承認され、2022 年 5 月 31 日時点で米国及びカナダ並びに欧州を含む 30 ヵ国以上で承認及び販売されている（添付資料 5.3.6-1、定期的ベネフィット・リスク評価報告）。

本剤の最初の承認日から 2022 年 5 月 31 日までの累積期間において、市販後の使用で本剤が曝露された患者数は [redacted] 例と推定される。これは [redacted] g の販売実績及び患者 1 例の 1 ヵ月あたりの平均投与量が [redacted] g であることに基づく。

最新の安全性定期報告期間中（2021 年 6 月 1 日～2022 年 5 月 31 日）、血小板減少症のシグナルを検出し、評価した結果、企業中核データシート第 5.0 版を変更する必要はないと判断された。

2022 年 5 月 31 日までに新たに得られた安全性データのレビューにおいて、重大な安全性の問題は認められなかった。本剤の安全性プロファイルは、臨床試験中及び前回までの定期的ベネフィット・リスク評価報告で確立されたものから一貫している。

本剤のベネフィット・リスクバランスは良好なままで変更はない。

2.7.4.7 参考文献

[1] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am.J.Clin.Oncol. 1982;5(6):649-55.

[2] World Health Organization. Toxicity grading scale for determining the severity of adverse events. Section VIII: Appendices Monitoring and Reporting Adverse Events. 2003:132-5.

[3] Yel L. Selective IgA deficiency. J Clin Immunol. 2010;30(1):10-6.

[4] de Albuquerque Campos R, Sato MN, da Silva Duarte AJ. IgG anti-IgA subclasses in common variable immunodeficiency and association with severe adverse reactions to intravenous immunoglobulin therapy. J Clin Immunol. 2000;20(1):77-82.

[5] Teschner W, Butterweck HA, Pölsler G, Kreil TR, Weber A, Muchitsch EM, et al. Preclinical characterization and viral safety of a new human plasma-derived liquid 20 percent immunoglobulin concentrate for subcutaneous administration. Eur J Immunol. 2009;Tuesday, Poster Sessions:S537.

[6] Pintova S, Bhardwaj AS, Aledort LM. IVIG--a hemolytic culprit. N.Engl.J.Med. 2012;367(10):974-6.

[7] Daniel GW, Menis M, Sridhar G, Scott D, Wallace AE, Ovanesov MV, et al. Immune globulins and thrombotic adverse events as recorded in a large administrative database in 2008 through 2010. Transfusion. 2012;52(10):2113-21.

[8] Sridhar G, Ekezue BF, Izurieta HS, Selvam N, Ovanesov MV, Divan HA, et al. Immune globulins and same-day thrombotic events as recorded in a large health care database during 2008 to 2012. Transfusion. 2014;54(10):2553-65.

[9] Ballow M. Safety of IGIV therapy and infusion-related adverse events. Immunol Res. 2007;38(1-3):122-32.

[10] Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. Autoimmun Rev. 2007;6(4):257-9.

[11] Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. Ann Intern Med. 1994;121(4):259-62.

[12] Vlaar APJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. Lancet. 2013;382:984-94.

[13] Ravindranath MH, Terasaki PI, Pham T, Jucaud V, Kawakita S. Therapeutic preparations of IVIg contain naturally occurring anti–HLA-E antibodies that react with HLA-Ia (HLA-A/-B/-Cw) alleles. Blood. 2013;121(11):2013-28.

[14] Misbah SA, Chapel HM. Adverse effects of intravenous immunoglobulin. Drug Saf. 1993;9(4):254-62.

2.7.4.8 付録

該当なし

目次

2.7.5 参考文献.....2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献.....2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献.....2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献.....2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献.....2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

2.7.1.6 参考文献に記載

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.5 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.6 参考文献に記載

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.7 参考文献に記載

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 国内第 3 相 原発性免疫不全症候群（PID）日本人患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）皮下注用 20%溶液（IGSC, 20%）の薬物動態、安全性、忍容性及び有効性を評価する試験（TAK-664-3001 試験） 6
2.7.6.2 国外第 2/3 相 原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（IGSC, 20%）の有効性、安全性及び薬物動態を評価する試験（170903 試験） 29
2.7.6.3 国外第 2/3 相 原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（IGSC, 20%）の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験（170904 試験） 48
2.7.6.4 国外第 2/3 相 原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に静注用免疫グロブリン（ヒト）10%（IGIV, 10%）を静脈内投与又は皮下投与したときの忍容性及び薬物動態の比較試験（160601 試験） 68
2.7.6.5 参考文献 83

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
ASBI	acute serious bacterial infection〔急性重篤細菌感染〕
ALT	alanine aminotransferase〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕
ANC	absolute neutrophil count〔絶対好中球数〕
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 versus time curve〔1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積〕
CD	co-stimulatory molecule〔共刺激分子〕
CI	confidence interval〔信頼区間〕
CL	clearance〔クリアランス〕
CLcr	creatinine clearance〔クレアチニンクリアランス〕
CL/F	apparent total body clearance〔見かけのクリアランス〕
C_{max}	maximum concentration〔最高血清中濃度〕
C_{min}	minimum concentration〔最低血清中濃度〕
dL	deciliter(s)〔デシリットル〕
eGFR	estimated glomerular filtration rate〔推算糸球体濾過率〕
EMEA	European Medicines Evaluation Agency〔欧州医薬品審査庁〕
EOS/ET	end of study/early termination〔試験終了時／早期終了時〕
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions
EQ-5D-3L	EuroQol 5 dimensions 3-level
F	bioavailability〔バイオアベイラビリティ：バイオアベイラビリティとして次のように定義した。170903 試験で「IGIV, 10%投与後の AUC/週の幾何平均値」に対する「IGSC, 20%投与後の AUC の幾何平均値」の比〕
F1	ratio of AUC〔AUC 比：170904 試験及び 160601 試験で、「IGIV, 10%を投与した際の 1 週間あたりの AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で IGSC, 20%を投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。〕
FDA	Food and Drug Administration〔米国食品医薬品局〕
g	gram〔グラム〕
h	hour(s)〔時間〕
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〕
HIV-1	Human immunodeficiency virus 1〔ヒト免疫不全ウイルス 1 型〕
HIV-2	Human immunodeficiency virus 2〔ヒト免疫不全ウイルス 2 型〕
HRQoL	health-related quality of life〔健康関連の生活の質〕
IgA	Immunoglobulin A〔免疫グロブリン A〕
IgG	Immunoglobulin G〔免疫グロブリン G〕
IgM	Immunoglobulin M〔免疫グロブリン M〕
IGIV	immunoglobulin administered intravenously〔静注用免疫グロブリン〕
IGIV, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered intravenously〔静注用免疫グロブリン（ヒト）10%〕
IGSC	immunoglobulin administered subcutaneously〔皮下注用免疫グロブリン〕
IGSC, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered subcutaneously〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%：IGIV, 10%の皮下投与〕
IGSC, 16%	IGI, 16% administered SC〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%〕

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
IGSC, 20%	Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液〕
ISG	immune serum globulin〔免疫血清グロブリン〕
ITT	Intent-to-treat
IU	international unit〔国際単位〕
IUIS	International Union of Immunological Societies〔国際免疫学会連合〕
kg	kilogram(s)〔キログラム〕
L	liter(s)〔リットル〕
LQI	Life Quality Index〔治療満足度〕
µg	microgram〔マイクログラム〕
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集〕
mg	milligram(s)〔ミリグラム〕
mL	milliliter(s)〔ミリリットル〕
N	number of subject〔例数〕
NA	not applicable〔算出せず〕
PCR	polymerase chain reaction〔ポリメラーゼ連鎖反応〕
PEDS-QL	Pediatric Quality of Life Inventory
PID	primary immunodeficiency〔原発性免疫不全症候群〕
PK	pharmacokinetic〔薬物動態〕
PKAS	Pharmacokinetic Analysis Set〔PK 解析対象集団〕
PKIV	pharmacokinetic dataset of intravenously treated subjects〔静脈内投与を受けた 12 歳以上の被験者〕
PKSC	pharmacokinetic dataset of subcutaneously treated subjects〔皮下投与を受けた 12 歳以上の被験者〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
SF-36	Short-Form 36
$T_{1/2}$	terminal half-life〔消失半減期〕
TAAE	temporally-associated adverse event〔治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象〕
T_{max}	time to maximum concentration〔最高血清中濃度到達時間〕
TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9〔薬物治療の満足度に関する質問票〕
VASBI	validated acute serious bacterial infection〔確認された急性重篤細菌感染〕

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1 に臨床試験の一覧を示す。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

番号	実施地域	相	試験番号（評価・参考）	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数	投与期間	施設数	試験期間（年・月）	添付資料番号
1	国内	3	TAK-664-3001（評価）	IGSC, 20%の有効性、安全性、忍容性、PK の評価	2 歳以上の PID 患者	非盲検 非対照 反復投与 多施設共同	**IGIV：** 静脈内投与 3 又は 4 週間隔 0.2～0.6 g/kg/3 又は 4 週 **IGSC, 20%：** 皮下投与 週 1 回 0.05～0.2 g/kg 隔週 0.1～0.4 g/kg	17 例	IGIV：13 週 IGSC, 20%：36 週	8	2020･8 ～2021･12	5.3.5.2-1
2	海外	2/3	170903（評価）	IGSC, 20%の有効性、安全性、忍容性、PK の評価	2 歳以上の PID 患者	非盲検 非対照 反復投与 多施設共同	**IGIV, 10%：** 静脈内投与 3 又は 4 週間隔 0.3～1.0 g/kg/4 週 **IGSC, 16%：** 皮下投与 週 1 回又は隔週 0.3～1.0 g/kg/4 週 **IGSC, 20%：** 皮下投与 週 1 回 IGIV, 10%又は IGSC, 16%の投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）の 1 週間あたりの等価用量	49 例	IGIV, 10%：13 週 IGSC, 16%：12 週 IGSC, 20%：51 週	16	2011･6 ～2014･5	5.3.5.2-2

IGIV：静注用免疫グロブリン、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%（IGIV, 10%の皮下投与）、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

番号	実施地域	相	試験番号（評価･参考）	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数	投与期間	施設数	試験期間（年･月）	添付資料番号
3	海外	2/3	170904（評価）	IGSC, 20%の有効性、安全性、忍容性、PK の評価	2 歳以上の PID 患者	非盲検 非対照 反復投与 多施設共同	**IGIV, 10%：** 静脈内投与 3 又は 4 週間隔 0.3～1.0 g/kg/4 週 **IGSC, 20%：** 皮下投与 週 1 回 IGIV, 10%投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）の 1 週間あたりの等価用量の 145%又は個別化用量	77 例	IGIV, 10%：13 週 IGSC, 20%：52～68 週	15	2013･1 ～2015･3	5.3.5.2-3
4	海外	2/3	160601（参考）	IGIV, 10%を静脈内投与又は皮下投与したときの有効性、忍容性、PK の比較	2 歳以上の PID 患者	非盲検 非対照 反復投与 多施設共同	**IGIV, 10%：** 静脈内投与 3 又は 4 週間隔 0.3～1.0 g/kg/4 週 **IGIV, 10%の皮下投与（IGSC, 10%）：** 皮下投与 週 1 回 IGIV, 10%投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）の 1 週間あたりの等価用量の 130%又は個別化用量	49 例	IGIV, 10%：13 週 IGSC, 10%：18 週以上	9	2007･10 ～2009･7	5.3.5.2-4

IGIV：静注用免疫グロブリン、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%（IGIV, 10%の皮下投与）、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態

2.7.6.1 国内第 3 相 原発性免疫不全症候群（PID）日本人患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）皮下注用 20%溶液（IGSC, 20%）の薬物動態、安全性、忍容性及び有効性を評価する試験（TAK-664-3001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（TAK-664-3001 試験）

項　　目	内　　容
試験の標題	原発性免疫不全症候群（PID）日本人患者を対象に皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（IGSC, 20%）の薬物動態、安全性、忍容性及び有効性を評価する第 3 相非盲検非対照反復投与試験
試験の目的	**主要目的：** PID 日本人患者を対象に TAK-664（IGSC, 20%、以下、本剤）を週 1 回皮下投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度（Epoch 2）及び本剤を隔週で皮下投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度（Epoch 3）を評価する。 **副次目的：** ・PID 日本人患者を対象に、静注用免疫グロブリン（IGIV）を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度を評価する（Epoch 1）。 ・PID 日本人患者に本剤を週 1 回皮下投与したときの薬物動態（PK）プロファイルを明らかにする（Epoch 2）。 ・PID 日本人患者を対象に本剤（Epoch 2、Epoch 3）及び IGIV（Epoch 1）の安全性及び忍容性を評価する。 ・PID 日本人患者を対象に、本剤（Epoch 2、Epoch 3）及び IGIV（Epoch 1）の有効性を評価する。 ・PID 日本人患者を対象に、健康関連の生活の質（HRQoL）、治療満足度及び治療の好みを評価する（Epoch 1、Epoch 2、Epoch 3）。
治験デザイン	本試験は、非盲検、非対照、反復投与、多施設共同試験であり、日本人 PID 患者を対象に実施された。治験のデザインは以下のとおりであった。 本試験は 3 つの Epoch で構成された。 **Epoch 1：**13 週間の IGIV 投与期間。IGIV を 4 週間隔で 4 回、又は 3 週間隔で 5 回静脈内投与した。 **Epoch 2：**合計 24 週間の皮下注用免疫グロブリン（IGSC）投与期間。PK、安全性、忍容性、有効性及び HRQoL を評価した。 ・Epoch 2 治療期間 1：12 週間の用量調整期間。本剤を週 1 回皮下投与した。血清中総 IgG トラフ濃度を 5 g/L 以上に維持するため、必要に応じて本剤の投与量を調整した。 ・Epoch 2 治療期間 2：12 週間の有効性評価期間。治療期間 1 での投与量を基に本剤の週 1 回皮下投与を継続した。血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度及び PK パラメータを評価した。 ・有効性評価期間中に、有効性評価のための血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度評価用検体を採取した。血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度は、すべての被験者において Epoch 2 の 17、21 及び 25 週目（17、21 及び 25 回目投与）に評価した。 12 歳以上の被験者 7 例を対象に、以下の PK パラメータを評価した：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）、見かけのクリアランス（CL/F）、最高血清中濃度（C_{max}）、最低血清中濃度（C_{min}）及び最高血清中濃度到達時間（T_{max}）

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（TAK-664-3001 試験）（続き）

項　　目	内　　容
治験デザイン（続き）	PK 評価用の検体は、Epoch 2 の 21 週目（21 回目投与）を起点として多数回採取した。以下の時点で血清検体を採取した。 · 投与前〔すなわち、前回の投与の血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）〕トラフ濃度。投与前 1 時間以内）（PK 評価の Day 0） · Day 1（Day 0 の投与開始時刻から 24±6 時間） · Day 3（Day 0 の投与開始時刻から 72±6 時間） · Day 5（Day 0 の投与開始時刻から 120±6 時間） · Day 7（Day 0 の投与開始時刻から 168±6 時間、次回の皮下投与前まで） **Epoch 3**：12 週間の IGSC 投与期間。本剤を隔週で皮下投与し、PK〔血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度のみ〕、安全性、忍容性、有効性、及び HRQoL を評価した。 Epoch 2 治療期間 2 の後、7 例の被験者に対して Epoch 2 の等価用量（Epoch 2 の投与量の 2 倍）で本剤の隔週皮下投与を 12 週間継続した。すべての被験者において、Epoch 3 の 5、9 及び 13 週目に血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度を評価した。
実施国及び実施施設数	日本 8 施設
計画被験者数	16 例
対象被験者及び選択／除外基準	**選択基準：** 以下の基準をすべての満たす被験者を適格とした。 1. 日本人である（日本で出生し、両親並びに母系及び父系の祖父母が日本人である者と定義） 2. 国際免疫学会連合（IUIS）委員会（2017）[1]の分類で定義される、抗体産生に関与する原発性の液性免疫不全の診断記録があり、IgG 補充療法を必要とする者 3. スクリーニング時に 2 歳以上の者 4. 治験関連の手順及び治験薬の投与を開始する前に、被験者又は代諾者により書面での同意が得られている者 5. スクリーニングの 3 ヵ月以上前から、IGIV 0.2～0.6 g/kg の一定用量を 3 又は 4 週間隔で投与されている者 6. スクリーニング時の血清中総 IgG トラフ濃度が 5 g/L 以上である者 7. スクリーニング前 3 ヵ月以内に重篤な細菌感染を発現していない者 8. 治験実施計画書を遵守する意思及び能力がある者 **除外基準：** 以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。 1. 以下のうちの 1 つ以上で陽性の既往歴を有する者又はスクリーニング時に陽性であった者：B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、C 型肝炎ウイルス（HCV）のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）判定、若しくはヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）又はヒト免疫不全ウイルス 2 型（HIV-2）の PCR 判定 2. スクリーニング時の臨床検査値が以下の基準のいずれかに該当した者（異常値が持続しているかどうかを判断するために、検査を 1 回繰り返すことがあった）： a. ALT 及び AST の検査値が検査機関の基準値上限の 2.5 倍を超えて持続している b. 持続性の重度の好中球減少症〔好中球絶対数（ANC）が 500/mm^3 以下と定義〕を有する 3. 推算糸球体濾過率（eGFR）が 60 mL/min/1.73m^2 未満と定義される腎機能障害を有する者 4. 悪性腫瘍（適切に治療された皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌並びに子宮頸部上皮内癌を除く）の診断を受けている者又は悪性腫瘍を有する者。ただし、スクリーニング前の無病期間が 5 年を超える場合はこの限りではない。 5. 抗凝固療法を受けている者、スクリーニング前 12 ヵ月以内に血栓症エピソード（深部静脈血栓症、心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症を含む）の既往歴を有する者、又は血栓形成傾向の既往歴を有する者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（TAK-664-3001 試験）（続き）

項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準（続き）	6. 異常な蛋白喪失（蛋白喪失性腸症、ネフローゼ症候群）が認められた者 7. 実施医療機関の標準的な手順による採血ができない程度の貧血を有する者 8. IGIV、IGSC、又は免疫血清グロブリン（ISG）を投与後の過敏症の既往があり、現在も継続している、又は持続性反応（蕁麻疹、呼吸困難又は重度の低血圧、アナフィラキシー）を有する者 9. 抗免疫グロブリン A（IgA）抗体を有する IgA 欠損症（IgA が 0.07 g/L 未満）があり、過敏症の既往歴を有する者 10. 細菌感染の治療又は予防に十分な量の抗生物質の予防的全身投与を受けており、スクリーニング時にこれらの抗生物質の投与を中止できない者 11. 活動性の感染症を有し、スクリーニング時に感染症治療のため抗生物質療法を受けている者 12. 出血性疾患を有する、血小板数が 20,000/μL 未満である、又は治験担当医師が皮下投与により出血又は挫傷が生じる重大なリスクがあると判断した者 13. 9 g/dL を超える総蛋白、骨髄腫、マクログロブリン血症〔免疫グロブリン M（IgM）〕又はパラプロテイン血症を有する者 14. 以下の基準のいずれかに該当する妊娠可能な女性： a. 妊娠検査が陽性である b. 授乳中である c. 試験期間中に授乳を開始する予定がある d. 試験期間を通じて適切な避妊法〔例：子宮内避妊具、ペッサリー又はコンドーム（男性パートナー用）と殺精子ゼリー若しくはフォームの併用、又は経口避妊薬／パッチ〕を使用することに同意しない者 15. 登録前 30 日以内に他の臨床試験に参加し、治験薬の投与を受けた又は治験医療機器を使用した者 16. 試験期間中に治験薬又は治験医療機器を使用する別の非観察（介入）臨床試験に参加する予定がある者 17. 適切な部位への安全な製剤投与を妨げる、重度の皮膚炎を有する者
使用薬剤と用法・用量及び投与期間	本試験では 3 つの Epoch で以下の用法・用量で薬剤を投与した。 1. IGIV（各被験者が本試験への登録前に使用していたものと同じ IGIV 製剤） ・剤形：注射剤、液剤 ・投与方法：静脈内投与 ・投与間隔：3 又は 4 週間隔 ・用量：添付文書に従い治験開始前に投与されていた IgG と同じ投与量（0.2～0.6 g/kg） ・投与期間：13 週間 2. 本剤 ・剤形：注射剤、液剤 ・投与方法：皮下投与 ・投与間隔： Epoch 2：週 1 回 Epoch 3：隔週 ・用量： Epoch 2：0.05～0.20 g/kg（IGIV 投与量の 1 週間あたりの等価用量、ただし、血清中総 IgG トラフ濃度が≥5 g/L となるよう必要な場合は投与量を調整） Epoch 3：0.1～0.4 g/kg（Epoch 2 の投与量の 2 倍） ・投与期間： Epoch 2：24 週間 Epoch 3：12 週間 バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（TAK-664-3001 試験）（続き）

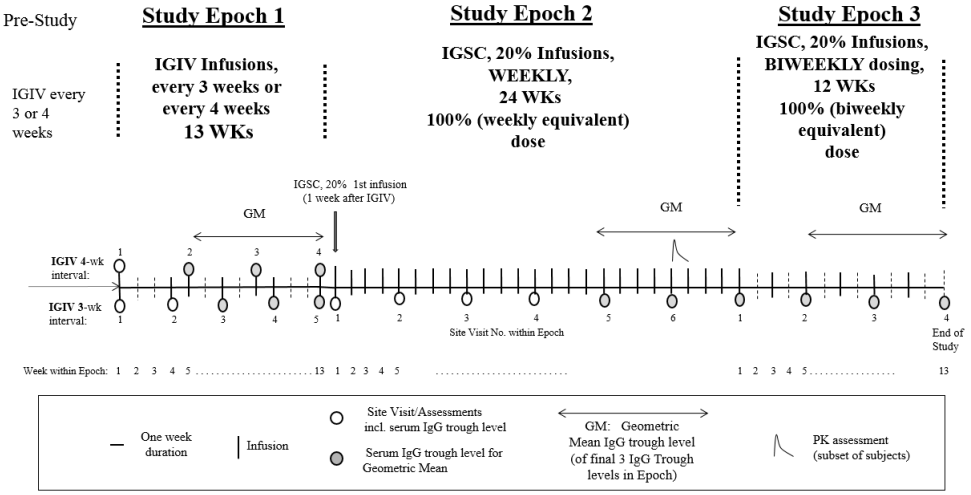
項　　目	内　　容
禁止療法	·抗生物質の予防的全身投与。ただし、外傷や予定されている処置のために必要な場合は 72 時間までの使用が可能。また、免疫グロブリンによる治療効果が期待できないウイルス性、真菌性又は原虫性感染症に対する予防投与（例：ニューモシスチスに対するトリメトプリム／スルファメトキサゾールの週 2 回投与など）は可能とした。 ·治験薬初回投与後の他の IgG 製剤 ·高度免疫血清
観察・検査・評価項目及び時期	治験スケジュールを以下に示した。 
評価項目及び評価基準	**主要評価項目：** 薬物動態解析対象集団（PKAS）における、Epoch 2 の治療期間 2（本剤を週 1 回皮下投与）及び Epoch 3（本剤を隔週皮下投与）で測定した血清中総 IgG トラフ濃度 **副次評価項目：** **PK 評価項目及びパラメータ：** 各 Epoch の PK 評価項目及びパラメータは以下のとおり： ·血清中総 IgG トラフ濃度（Epoch 1） ·血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）の PK パラメータ：AUC、CL/F、C_{max}、C_{min} 及び T_{max}（Epoch 2） ·トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（起因菌及びウイルス）〔破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス（HBV）〕に対する特異抗体濃度（抗体価）（Epoch 1、Epoch 2、Epoch 3） **安全性：** ·治験薬投与中の有害事象*の発現（以下を含むが、これらに限定されない）：治験薬と関連のある及び関連のない有害事象**、重篤な有害事象、非重篤な有害事象、重度の有害事象、局所性の有害事象及び全身性の有害事象、試験中止に至った有害事象、投与に伴う有害事象 * 治験薬の投与開始時点以降に発生又は発症したあらゆる事象、若しくは治験薬への曝露後における既存の事象の重症度又は頻度の悪化と定義した。 ** 治験担当医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と記録された有害事象は、治験薬と関連ありの有害事象と判断され、「おそらく関連なし」又は「関連なし」と記録された有害事象は、治験薬と関連なしの有害事象と判断された。 ·臨床検査結果：実測値及びベースラインからの変化量 ·治験薬投与下における臨床的に意味のある臨床検査値の変化は有害事象として記録した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（TAK-664-3001 試験）（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	・バイタルサイン：実測値、ベースラインからの変化量及び投与前から投与後までの変化量 ベースライン値は、治験薬の初回投与前の欠測値を除く最終の値と定義した。 **忍容性：** ・治験薬の投与と関連のある忍容性事象の発現 治験薬の投与と関連のある有害事象により投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われなかった場合、投与に忍容性が示されたと判断した。 投与に忍容性が示されなかった場合、忍容性事象が発現したと判断した。忍容性事象は、投与に忍容性を示さなかった被験者の数及び割合で評価した。 **有効性：** ・被験者 1 例あたりに換算した確認された急性重篤細菌感染（VASBI）の年間発現頻度 ・被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度 ・疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった日数 ・抗生物質の投与日数 ・疾患又は感染による入院回数及び入院日数 ・疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関の受診回数 **HRQoL、治療満足度及び治療の好み：** ・HRQoL：2 歳以上 7 歳以下〔Pediatric Quality of Life Inventory（PEDS-QL）[2]、観察者：親〕、8 歳以上 13 歳以下（PEDS-QL [2]、観察者：被験者）、14 歳以上〔Short-Form 36（SF-36）[3]、観察者：被験者）、EuroQol 5 dimensions 3-level（EQ-5D-3L）Health Questionnaire [4]：2 歳以上 11 歳以下（観察者：親）及び 12 歳以上（観察者：被験者） ・治療満足度 - 治療満足度（LQI）[5][6]：2 歳以上 13 歳以下（観察者：親）及び 14 歳以上（観察者：被験者） - 薬物治療の満足度に関する質問票〔Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9 items（TSQM-9 [5][7]）〕：2 歳以上 12 歳以下（観察者：親）及び 13 歳以上（観察者：被験者） ・治療の好み〔試験終了時、Epoch 2 及び Epoch 3）：2 歳以上 13 歳以下（観察者：親）及び 14 歳以上（観察者：被験者）
解析方法	有効性評価項目については記述統計を用いて解析した。 PK 解析は PK 解析対象集団を対象に実施し、安全性及び忍容性、有効性、並びに HRQoL、治療満足度及び治療の好みの解析は、全投与集団を対象に実施した。 記述統計を用いて試験の評価項目データ〔血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）〕トラフ濃度、安全性及び忍容性、有効性、並びに HRQoL、治療満足度及び治療の好み）を解析した。統計的仮説検定及び中間解析は実施しなかった。 連続変数の評価項目（例：ベースラインからの変化量）は、以下の記述統計量を用いて要約した：被験者数、平均値、中央値、SD、最小値、最大値。カテゴリカル変数の評価項目（例：有害事象）は、各カテゴリーの被験者の数及び割合、並びに発現件数を用いて要約した。 Epoch 別、投与期間別、投与期間及び来院／時点別に、また、全体について統計的要約を示した。 血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度の記述統計量には、幾何平均値及び対応する両側 95% CI も含めた。治療法の統計的比較（統計的仮説検定）は実施せず、CI は記述的な目的で算出した。 安全性及び忍容性の評価項目について、記述統計を用いて解析した。 HRQoL、治療満足度及び治療の好みデータについて、実測値及びベースラインからの変化量を記述的に要約し、投与期間別及び事前に規定された年齢層別に要約した。
試験期間	2020 年 8 月 11 日～2021 年 12 月 22 日

（2）試験成績

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-2 に示した。

本試験では、スクリーニングを受けた 17 例全例が試験に組み入れられ、Epoch 1 を開始した。17 例全例が Epoch 2 に移行し本剤の週 1 回投与を受けた。Epoch 2 期間中に同意撤回により 2 例が治験中止となり、15 例が Epoch 2 を完了した。7 例が Epoch 3 に移行し本剤の隔週投与を受け、7 例全例が Epoch 3 を完了した。

治験薬の投与を受けた 17 例全例を全投与集団とした。被験者の内訳は、男性が 10/17 例（58.8%）、女性が 7/17 例（41.2%）であった。年齢の中央値は 24.0 歳（範囲：5～69 歳）で、18 歳未満が 6/17 例（35.3%）、18 歳以上が 11/17 例（64.7%）であった。全例がアジア人（日本人）であった。

ベースライン時の原発性免疫不全症候群（PID）のタイプは、分類不能型免疫不全症〔10/17 例（58.8%）〕及び X 連鎖無ガンマグロブリン血症〔7/17 例（41.2%）〕であった。

PK 解析では、全投与集団で評価可能な血清中 IgG 濃度値が得られており、治験実施計画書からの重大な逸脱又は血清中 IgG 濃度解析結果に影響を及ぼす事象が認められなかった 17 例全例を PK 解析対象集団とし、血清中 IgG トラフ濃度の評価を行った 17 例全例（PKAS 1）及び Epoch 2 期間中に PK パラメータの評価を行った 12 歳以上の被験者 7 例（PKAS 2）をそれぞれ PK 解析対象集団のサブセットとした。なお、PKAS 1 の 1 例が Epoch 2 の 23 週目で過量投与を受けたために、当該被験者の Epoch 2 の 23 週目以後のデータは解析から除外された。

表 2.7.6.1-2　被験者の内訳（TAK-664-3001 試験）

	Subjects n (%)
Screened	17
Screen Failure	0
Enrolled Set	17 (100.0)
All-Treated Set (a) (b)	17 (100.0)
Entered Epoch 1 IGIV, 3 Weeks/4 Weeks (b)	17 (100.0)
Early Discontinued from Epoch 1 (b)	0
Entered Epoch 2 IGSC, 20%, 1 Week (b)	17 (100.0)
Early Discontinued from Epoch 2 (c)	2 (11.8)
Entered Epoch 3 IGSC, 20%, 2 Weeks (b)	7 (41.2)
Early Discontinued from Epoch 3 (d)	0
Completed Study (b)	15 (88.2)
Male (e)	10 (58.8)
Female	7 (41.2)
Asian (f)	17 (100.0)
Age (Years) (g)	
Min	5
Median	24.0
Max	69
<18	6 (35.3)
≥18	11 (64.7)
Primary Immunodeficiency Diagnosis	
Congenital Agamma - XLA	7 (41.2)
Common Variable Deficiency	10 (58.8)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.1.1.1、Table 14.1.4.1 及び Table 14.1.4.2
IGIV: immunoglobulin administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, Max: maximum, Min: minimum, n: number of subjects, XLA: X-linked Agammaglobulinemia
(a) All-Treated Set consists of all enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (IGIV or IGSC).
(b) Percentages are based on all subjects in the Enrolled Set.
(c) Percentages are based on all subjects in the Enrolled Set that entered Epoch 2.
(d) Percentages are based on all subjects in the Enrolled Set that entered Epoch 3.
(e) Percentages after this item are based on all subjects in the All-Treated Set.
(f) All subjects are Japanese.
(g) Age is the age at informed consent date.

2）有効性の結果

① 投与量

Epoch 2 では、IGIV 投与量の 1 週間あたりの等価用量（ただし、血清中総 IgG トラフ濃度が≥5 g/L となるよう必要な場合は投与量を調整）にて本剤を週 1 回皮下投与した。Epoch 3 では、Epoch 2 の等価用量（Epoch 2 の 1 週間あたりの投与量の 2 倍）で本剤を隔週皮下投与した。本剤を週 1 回又は隔週で皮下投与したとき（Epoch 2 及び Epoch 3）の 1 週間あたりの平均（算術）投与量（SD）及び平均（算術）総投与回数（SD）は、0.107（0.038） g/kg〔週 1 回投与：0.106（0.038） g/kg、隔週投与：0.117（0.020） g/kg〕及び 25.9（6.02）回〔週 1 回投与：23.4（4.89）回、隔週投与：6.0（0.00）回〕であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.7.1）。

② 主要評価項目

各 Epoch のスクリーニング時から最終投与時までに測定した血清中総 IgG トラフ濃度の要約を表 2.7.6.1-3 に示した。

Epoch 1 の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、IGIV の 3 週間隔での静脈内投与における投与開始直前（Epoch 1 の 1 週目）では 7.78 g/L（[5.19, 11.7] g/L、N=5）、最終投与時（Epoch 1 の 13 週目）では 7.74 g/L（[4.91, 12.2] g/L、N=5）、IGIV の 4 週間隔での静脈内投与における投与直前（Epoch 1 の 1 週目）では 8.54 g/L（[7.73, 9.44] g/L、N=12）、最終投与時（Epoch 1 の 13 週目）では 8.38 g/L（[7.49, 9.38] g/L、N=12）であった。Epoch 1 終了時（3 週間隔：Epoch 1 の 7、10 及び 13 週目、4 週間隔：Epoch 1 の 5、9 及び 13 週目）の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、8.18 g/L（[7.71, 8.68] g/L、N=17）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1.1a）。IGIV を 3 又は 4 週間隔で投与した際の血清中総 IgG トラフ濃度は、Epoch 1 期間中それぞれの投与間隔で同程度の値で推移し、投与間隔の差による明らかな差は認められなかった。

Epoch 2 の本剤の週 1 回皮下投与における血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、Epoch 2 で試験を終了した被験者での最終投与時〔Epoch 2 試験終了時／早期終了時（EOS/ET）〕では 9.15 g/L（[7.65, 10.9] g/L、N=10）、Epoch 3 に移行した被験者での最終投与時（Epoch 2 の 25 週目=Epoch 3 の 1 週目）では 8.38 g/L（[7.70, 9.11] g/L、N=6）であった。Epoch 2 終了時〔Epoch 2 の 17、21、EOS/ET 及び 25 週目（Epoch 3 の 1 週目）〕の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、8.56 g/L（[8.03, 9.12] g/L、N=15）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1.1a）。

Epoch 3 の本剤の隔週皮下投与における血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、最終投与時（Epoch 3 の 13 週目）では 8.48 g/L（[7.60, 9.46] g/L、N=6）であった。Epoch 3 終了時（Epoch 3 の 5、9 及び 13 週目）の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、8.39 g/L（[7.89, 8.91] g/L、N=6）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1.1a）。

本剤の週 1 回又は隔週での皮下投与へ切り換えた後も投与間隔にかかわらず血清中総 IgG トラフ濃度に明らかな差は認められず、IGIV の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与時と同様の値で推移した。また、本剤投与時の血清中総 IgG トラフ濃度は各 Epoch を通して 5 g/L を上回っていた。

表 2.7.6.1-3　各 Epoch のスクリーニング時から最終投与時までの血清中総 IgG トラフ濃度の要約（TAK-664-3001 試験：PKAS 1）

Epoch	Treatment Interval	Time point	N	Geometric Mean (95% CI)	Median (95% CI)	Min, Max
Epoch 1	IGIV 3 Weeks	Screening	5	7.14 (5.06, 10.1)	7.52 (4.79, 9.68)	4.79, 9.68
		Week 1	5	7.78 (5.19, 11.7)	8.45 (5.26, 10.9)	5.26, 10.9
		Week 4	5	7.50 (5.34, 10.5)	7.48 (5.34, 10.1)	5.34, 10.1
		Week 7	5	7.17 (5.29, 9.71)	7.07 (5.26, 10.1)	5.26, 10.1
		Week 10	5	7.68 (5.30, 11.1)	8.71 (5.26, 10.6)	5.26, 10.6
		Week 13	5	7.74 (4.91, 12.2)	8.37 (4.61, 10.8)	4.61, 10.8
	IGIV 4 Weeks	Screening	12	8.65 (7.64, 9.80)	9.07 (7.54, 10.1)	5.66, 11.6
		Week 1	12	8.54 (7.73, 9.44)	8.73 (7.58, 10.0)	6.46, 10.7
		Week 5	12	8.48 (7.61, 9.44)	8.05 (7.25, 10.4)	6.51, 10.6
		Week 9	12	8.55 (7.72, 9.47)	8.29 (7.32, 9.84)	7.08, 10.7
		Week 13	12	8.38 (7.49, 9.38)	8.09 (6.98, 10.1)	6.23, 10.7
Epoch 2	IGSC, 20% 1 Week	Week 1	17	11.3 (9.86, 13.0)	11.9 (10.6, 14.1)	5.78, 15.9
		Week 5	17	9.67 (8.83, 10.6)	9.85 (8.68, 11.3)	7.08, 12.6
		Week 9	17	9.12 (8.25, 10.1)	9.18 (8.61, 10.2)	6.30, 12.5
		Week 13	16	9.05 (8.07, 10.2)	8.87 (8.14, 10.7)	6.38, 13.6
		Week 17	15	8.78 (7.80, 9.89)	8.66 (7.71, 10.6)	6.11, 13.0
		Week 21	15	8.09 (7.29, 8.97)	7.97 (6.97, 9.45)	6.09, 11.1
		Week 25 (a)	6 (d)	8.38 (7.70, 9.11)	8.38 (7.68, 9.27)	7.68, 9.27
		EOS/ET (b)	10	9.15 (7.65, 10.9)	9.73 (6.26, 11.9)	6.06, 12.0

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1.1

CI: confidence interval, EOS/ET: end of study/early termination, IGIV: immunoglobulin administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset, PKAS: pharmacokinetic analysis set

Unit: g/L

(a) Values at the end of Epoch 2 and before administration of Epoch 3 in subjects who transferred to Epoch 3 (i.e., the predose sample from Week 1 of Epoch 3).

(b) Last observation values in subjects who completed (Week 25) or early terminated the study in Epoch 2.

(c) At the end of Epoch 3.

(d) Subject [redacted] received an overdose at Epoch 2 Week 23 and data for this subject following the overdose were excluded.

表 2.7.6.1-3　各 Epoch のスクリーニング時から最終投与時までの血清中総 IgG トラフ濃度の要約（TAK-664-3001 試験：PKAS 1）（続き）

Epoch	Treatment Interval	Time point	N	Geometric Mean (95% CI)	Median (95% CI)	Min, Max
Epoch 3	IGSC, 20% 2 Weeks	Week 1 (a)	6 (d)	8.38 (7.70, 9.11)	8.38 (7.68, 9.27)	7.68, 9.27
		Week 5	6 (d)	8.33 (7.23, 9.60)	8.18 (6.99, 9.82)	6.99, 9.82
		Week 9	6 (d)	8.35 (7.17, 9.73)	8.30 (6.89, 9.87)	6.89, 9.87
		Week 13 (EOS/ET) (c)	6 (d)	8.48 (7.60, 9.46)	8.41 (7.52, 10.0)	7.52, 10.0

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1.1

CI: confidence interval, EOS/ET: end of study/early termination, IGIV: immunoglobulin administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset, PKAS: pharmacokinetic analysis set

Unit: g/L

(a) Values at the end of Epoch 2 and before administration of Epoch 3 in subjects who transferred to Epoch 3 (i.e., the predose sample from Week 1 of Epoch 3).

(b) Last observation values in subjects who completed (Week 25) or early terminated the study in Epoch 2.

(c) At the end of Epoch 3.

(d) Subject [redacted] received an overdose at Epoch 2 Week 23 and data for this subject following the overdose were excluded.

IgG サブクラス（IgG1～IgG4）の血清中トラフ濃度は各 Epoch 間で同程度の値で推移し、本剤皮下投与による補充療法への切換え及び本剤投与間隔の変更の影響は認められなかった。なお、血清中 IgG3 トラフ濃度は大部分の被験者で定量下限未満（BLQ：<0.137 g/L）であった。IgG サブクラス別の血清中トラフ濃度の推移は 2.7.2.6 項、付録-1～付録-4 に示した。

③ 副次評価項目

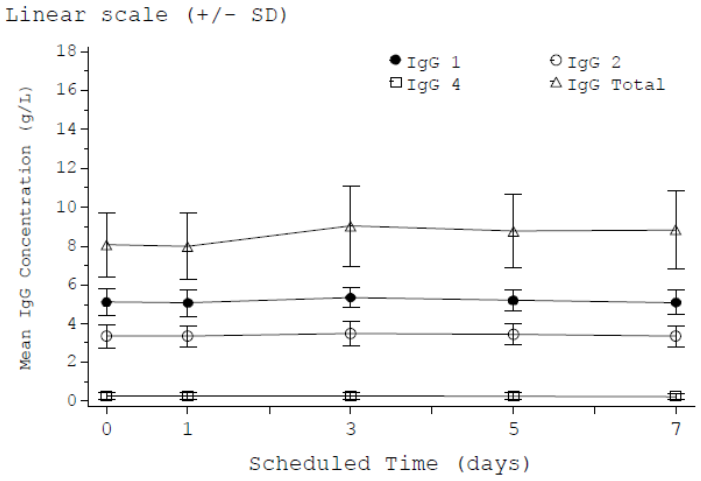
・血清中総 IgG の濃度推移及び PK パラメータ（IGSC, 20%、Epoch 2）

Epoch 2 の 21 週目（21 回目投与時）に 12 歳以上の被験者 7 例を対象に血清中総 IgG の濃度及び PK プロファイルを評価した。血清中総 IgG の平均（算術）濃度の推移を図 2.7.6.1-1 に、各 PK パラメータの要約を表 2.7.6.1-4 に示した。

本剤を週 1 回皮下投与した際の血清中総 IgG 濃度は Epoch 2 の 21 週目を通じて一定であった。

各 PK パラメータの幾何平均値（95% CI、中央値）は、AUC では 58.9 g day/L（[48.7, 71.3] g day/L、55.1 g day/L）、体重あたりの投与量で補正した AUC では 517 g day/L/(g/kg)〔[457, 586] g day/L/(g/kg)、514 g day/L/(g/kg)〕、CL/F では 1.93 mL/kg/day（[1.71, 2.19] mL/kg/day、1.94 mL/kg/day）、C_{max} では 9.08 g/L（[7.46, 11.1] g/L、8.08 g/L）、C_{min} では 7.45 g/L（[6.17, 8.99] g/L、6.97 g/L）であった。また、T_{max} の中央値は 71.08 h（範囲：22.82～168.2 時間）であった。

図 2.7.6.1-1　IGSC, 20%（本剤）を週 1 回皮下投与した際の血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）の推移（TAK-664-3001 試験：PKAS 2、Epoch 2 の 21 週目）



出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.5.1.5
BLQ: below lower limit of quantitation (LLOQ), IgG: immunoglobulin G, PKAS: pharmacokinetic analysis set, SD: standard deviation
Mean values which were BLQ were not plotted. Mean concentrations of IgG3 were BLQ at all time points.
LLOQ for IgG1: 1.82 g/L, IgG2: 1.04 g/L, IgG3: 0.137 g/L, IgG4: 0.14 g/L, Total IgG: 1.5 g/L.

表 2.7.6.1-4　IGSC, 20%（本剤）を週 1 回皮下投与した際の血清中総 IgG の PK パラメータの要約（TAK-664-3001 試験：PKAS 2、Epoch 2 の 21 週目）

Parameter	N	Geometric Mean (95% CI)	Mean (SD)	Median (95% CI)	Min, Max
AUC [g day/L]	7	58.9 (48.7, 71.3)	60.0 (12.6)	55.1 (46.8, 79.6)	46.8, 79.6
AUC / (Dose / Weight) [(g day/L)/(g/kg)]	7	517 (457, 586)	521 (68.3)	514 (408, 611)	408, 611
CL/F [mL/kg/day]	7	1.93 (1.71, 2.19)	1.95 (0.273)	1.94 (1.64, 2.45)	1.64, 2.45
C_{max} [g/L]	7	9.08 (7.46, 11.1)	9.26 (1.99)	8.08 (7.08, 11.9)	7.08, 11.9
C_{min} [g/L]	7	7.45 (6.17, 8.99)	7.59 (1.69)	6.97 (6.02, 11.0)	6.02, 11.0
T_{max} [h]	7	NA (NA, NA)	NA (NA)	71.08 (22.82, 168.23)	22.82, 168.23

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.4
AUC: area under the concentration versus time curve (dosing interval), CI: confidence interval, C_{max}: maximum concentration, C_{min}: minimum concentration, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset, NA: not applicable, PKAS: pharmacokinetic analysis set, T_{max}: time to maximum concentration

また、血清中 IgG サブクラス（IgG1～IgG4）の PK パラメータを 2.7.2.6 項、付録-5 に要約した。

・トラフにおける特異抗体濃度（抗体価）

トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（起因菌及びウイルス）（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV）に対する特異抗体濃度（抗体価）の要約を表 2.7.6.1-5 に示した。

本剤による IgG 補充療法へ切り換える直前の 3 種の感染性病原体に対するトラフにおける特異抗体濃度は、いずれも Epoch 1 開始前の値とほぼ同程度であった。本剤による IgG 補充療法へ切り換えた Epoch 2 では、破傷風菌トキソイド及びインフルエンザ菌 b 型に対する特異抗体濃度は本剤投与前の値を維持、又は高値を示して推移し、Epoch 3 においてもこれらの値を維持した。一方、HBV に対する特異抗体濃度は本剤への切換え後に約 10 倍上昇し、隔週投与による補充療法に切り換えた Epoch 3 においてさらにわずかな上昇傾向を示した。静注製剤の HBV に対する特異抗体濃度の含有量は国内血漿由来製剤と比べ海外からの輸入製剤では高く、最大 18.9 倍の差があると報告されている[8]。TAK-664-3001 試験の Epoch 1 では、大部分の被験者（17 例中 15 例）は国内血漿由来製剤の投与を受けていたため、海外血漿由来製剤である本剤への切換え以降、HBV に対する特異抗体濃度は大きく上昇したと考えられる。また、Epoch 3 でさらにみられた上昇傾向は、投与された本剤の製剤ロット間の HBV 特異抗体濃度の差による影響と考えられる。

これら 3 種の感染性病原体に対する感染予防効果を示す最小濃度（抗体価）は破傷風菌トキソイドでは 0.01 IU/mL[9]及びインフルエンザ菌 b 型では 0.15 μg/mL[10][11]、並びに HBV に対しては国内で抗体価陽性である最小濃度は 10 mIU/mL[12]と報告されており、この試験で得られたトラフにおける特異抗体濃度は報告されている最小阻害濃度を十分に上回る値であった。

表 2.7.6.1-5　トラフにおける破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度（抗体価）の要約（TAK-664-3001 試験：PKAS 1）

Pathogen	Treatment Interval	Time Point	N	Geometric Mean (95% CI)	Median (95% CI)	Min, Max
Clostridium tetani toxoid [IU/mL]	IGIV 3 Weeks	Epoch 1 Week 1 (a)	5	0.524 (0.290, 0.949)	0.560 (0.260, 0.810)	0.260, 0.810
	IGIV 4 Weeks	Epoch 1 Week 1 (a)	12	0.602 (0.364, 0.997)	0.590 (0.280, 1.06)	0.210, 3.32
	IGSC, 20% 1 Week	Epoch 2 Week 1 (a)	17	0.674 (0.468, 0.970)	0.550 (0.480, 0.720)	0.260, 3.35
		Epoch 2 Week 21	7	2.02 (1.82, 2.24)	1.93 (1.75, 2.46)	1.75, 2.46
		Epoch 2 EOS/ET (b)	10	1.52 (1.11, 2.08)	1.45 (0.950, 2.57)	0.800, 2.98
	IGSC, 20% 2 Weeks	Epoch 3 Week 1 (a)	7	1.97 (1.65, 2.35)	1.87 (1.59, 2.80)	1.59, 2.80
		Epoch 3 Week 13 (c)	7	1.80 (1.35, 2.39)	1.80 (0.990, 2.61)	0.990, 2.61
Haemophilus Influenzae Type B [mg/L]	IGIV 3 Weeks	Epoch 1 Week 1 (a)	5	1.58 (0.568, 4.38)	1.90 (0.470, 3.26)	0.470, 3.26
	IGIV 4 Weeks	Epoch 1 Week 1 (a)	12	1.55 (1.11, 2.18)	1.66 (0.900, 2.06)	0.580, 3.58
	IGSC, 20% 1 Week	Epoch 2 Week 1 (a)	17	2.50 (1.95, 3.20)	2.74 (2.11, 3.54)	0.820, 4.60
		Epoch 2 Week 21	7	1.52 (0.724, 3.18)	2.10 (0.300, 2.71)	0.300, 2.71
		Epoch 2 EOS/ET (b)	10	1.77 (1.07, 2.91)	1.92 (1.00, 3.78)	0.460, 3.82
	IGSC, 20% 2 Weeks	Epoch 3 Week 1 (a)	7	2.04 (1.74, 2.39)	1.99 (1.64, 2.54)	1.64, 2.54
		Epoch 3 Week 13 (c)	7	1.73 (1.46, 2.04)	1.92 (1.20, 1.95)	1.20, 1.95
Hepatitis B virus [IU/L]	IGIV 3 Weeks	Epoch 1 Week 1 (a)	5	27.7 (17.8, 43.0)	22.3 (20.0, 41.3)	20.0, 41.3
	IGIV 4 Weeks	Epoch 1 Week 1 (a)	12	35.2 (17.5, 70.9)	29.4 (15.6, 37.0)	11.3, 331
	IGSC, 20% 1 Week	Epoch 2 Week 1	17	54.1 (33.7, 87.0)	48.8 (31.6, 55.1)	17.8, 536
		Epoch 2 Week 21	7	433 (374, 502)	404 (371, 532)	371, 532
		Epoch 2 EOS/ET	10	486 (335, 706)	497 (306, 714)	154, 1000
	IGSC, 20% 2 Weeks	Epoch 3 Week 1 (a)	7	645 (452, 920)	815 (401, 912)	401, 912
		Epoch 3 Week 13 (c)	7	923 (832, 1020)	960 (733, 1000)	733, 1000

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.3.1

CI: confidence interval, EOS/ET: end of study/early termination, IGIV: immunoglobulin administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset, NA: not applicable, PKAS: pharmacokinetic analysis set

(a) Values immediately before each Epoch.

(b) Last observation values in subjects who completed or early terminated the study in Epoch 2.

(c) At the end of Epoch 3.

・有効性

全投与集団における、被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度を表 2.7.6.1-6 に示した。

VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値は、IGIV の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与（Epoch 1）では 0.00 件〔99% CI の上限：算出せず（NA）〕、本剤の週 1 回皮下投与（Epoch 2）では 0.13 件（99% CI の上限：0.44 件）、本剤の隔週皮下投与（Epoch 3）では 0.00 件（99% CI の上限：NA）、本剤の週 1 回又は隔週での皮下投与（Epoch 2 及び Epoch 3）では 0.11 件（99% CI の上限：0.38 件）、全 Epoch の併合では 0.07 件（99% CI の上限：0.25 件）であり、すべての Epoch で米国食品医薬品局（FDA）[13]及び欧州医薬品審査庁（EMEA）[14]のガイドラインで有効性の実質的証拠とする閾値（VASBI の年間発現頻度が 1.0 件）を下回った。本剤の週 1 回皮下投与期間中（Epoch 2）でのみ 1 例（5.9%）に 1 件の VASBI（細菌性肺炎）が発現したが、入院を伴わず回復し予定通り試験を完了した（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Section 11.2.2.1）。

表 2.7.6.1-6　VASBI の年間発現頻度（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set）

Epoch	Treatment Interval	N	m	Mean (a) (SD)	Median	Min, Max	Poisson Estimate (99% Upper Confidence Bound) (b)
Epoch 1	IGIV 3 Weeks/4 Weeks	17	0	0.00 (0.000)	0.00	0.0, 0.0	0.00 (c)
Epoch 2	IGSC, 20% 1 Week	17	1	0.25 (1.042)	0.00	0.0, 4.3	0.13 (0.44)
Epoch 3	IGSC, 20% 2 Weeks	7	0	0.00 (0.000)	0.00	0.0, 0.0	0.00 (c)
Epoch 2+Epoch 3	IGSC, 20% 1 Week/2 Weeks	17	1	0.25 (1.042)	0.00	0.0, 4.3	0.11 (0.38)
Epoch 1+Epoch 2 +Epoch 3	Total	17	1	0.12 (0.503)	0.00	0.0, 2.1	0.07 (0.25)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1.1

IGIV: immunoglobulin administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, m: number of events, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset, SD: standard deviation, VASBI: validated acute serious bacterial infection

(a) The annual rate of validated ASBIs is calculated as the mean number of ASBIs per subject per year.

(b) Point-estimate and 99% confidence bound (i.e., the upper bound of two-sided 98% confidence interval) were calculated using a Poisson model with subject-year in study as the offset variable.

(c) The specified model did not converge so a confidence bound/interval cannot be derived.

全投与集団におけるその他の有効性評価項目の解析結果を表 2.7.6.1-7 に示した。

被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与（Epoch 1）では 1.65 件（[0.73, 3.15]件）、本剤の週 1 回皮下投与（Epoch 2）では 2.48 件（[1.34, 4.13]件）、本剤の隔週皮下投与（Epoch 3）では 0 件（[0.00, NA]件）、本剤の週 1 回又は隔週での皮下投与（Epoch 2 及び Epoch 3）では 2.04 件（[1.04, 3.56]件）であり、IGIV の静脈内投与（Epoch 1）と本剤の皮下投与（Epoch 2 及び Epoch 3）で差は認められなかった。

疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV の 3 又は 4 週間

隔での静脈内投与（Epoch 1）では 2.60 日（[1.02, 5.30]日）、本剤の週 1 回皮下投与（Epoch 2）では 2.87 日（[1.37, 5.18]日）、本剤の隔週皮下投与（Epoch 3）では 9.82 日（[2.80, 23.82]日）、本剤の週 1 回又は隔週での皮下投与（Epoch 2 及び Epoch 3）では 4.09 日（[2.02, 7.23]日）であり、IGIV の静脈内投与（Epoch 1）と本剤の週 1 回皮下投与（Epoch 2）で差は認められなかったが、本剤の隔週皮下投与（Epoch 3）では IGIV の静脈内投与（Epoch 1）及び本剤の週 1 回皮下投与（Epoch 2）よりも多かった。

抗生物質の年間投与日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与（Epoch 1）では 4.01 日（[1.46, 8.54]日）、本剤の週 1 回皮下投与（Epoch 2）では 5.87 日（[2.32, 11.93]日）、本剤の隔週皮下投与（Epoch 3）では 3.07 日（[0.37, 10.74]日）、本剤の週 1 回又は隔週での皮下投与（Epoch 2 及び Epoch 3）では 5.38 日（[2.10, 11.02]日）であり、IGIV の静脈内投与（Epoch 1）と本剤の皮下投与（Epoch 2 及び Epoch 3）で差は認められなかった。

本剤の週 1 回皮下投与（Epoch 2）でのみ 1 例に 1 件の疾患又は感染による入院があったが、病気や有害事象によるものではなく、被験者の便宜のためであった。

疾患又は感染による至急の医療機関の年間受診回数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与（Epoch 1）では 1.18 回（[0.38, 2.68]回）、本剤の週 1 回皮下投与（Epoch 2）では 2.35 回（[0.91, 4.82]回）、本剤の隔週皮下投与（Epoch 3）では 0.61 回（[0.07, 2.15]回）、本剤の週 1 回又は隔週での皮下投与（Epoch 2 及び Epoch 3）では 2.04 回（[0.78, 4.24]）回であり、IGIV の静脈内投与（Epoch 1）と本剤の皮下投与（Epoch 2 及び Epoch 3）で差は認められなかった。救急処置室への受診はなかった。

被験者 1 例あたりに換算した副鼻腔炎の年間発現頻度は、IGIV の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与では 0 件、本剤の週 1 回皮下投与では 0.39 件、本剤の隔週皮下投与では 0 件であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.12.1）。

表 2.7.6.1-7　その他の有効性評価項目の解析結果（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set）

Epoch	Treatment interval	Parameter	N	m	Mean (SD)	Median	Min, Max	Poisson Estimate (95% CI) (a)
Epoch 1	IGIV 3 Weeks/ 4 Weeks	Annual Rate of All Infections (b)	17	7	1.65 (2.479)	0.00	0.0, 8.0	1.65 [0.73, 3.15]
		Days Not Able to Attend School/Work or to Perform Normal Daily Activities Due to Illness/Infection (c)	17	11	2.60 (4.904)	0.00	0.0, 16.1	2.60 [1.02, 5.30]
		Days on Antibiotics (c) (d)	17	17	3.99 (8.561)	0.00	0.0, 31.8	4.01 [1.46, 8.54]
		Number of Hospitalizations (c)	17	0	0.00 (0.000)	0.00	0.0, 0.0	0.00 [0.00, (f)]
		Total Length of Stay per Subject (c)	17	0	0.00 (0.000)	0.00	0.0, 0.0	0.00 [0.00, (f)]
		Number of Acute Physician Visits (c)	17	5	1.18 (3.098)	0.00	0.0, 12.0	1.18 [0.38, 2.68]
		Number of Emergency Room Visits (c)	17	0	0.0 (0.00)	0.0	0, 0	0.00 [0.00, (f)]
Epoch 2	IGSC, 20% 1 Week	Annual Rate of All Infections (b)	17	19	2.78 (3.074)	2.17	0.0, 8.6	2.48 [1.34, 4.13]
		Days Not Able to Attend School/Work or to Perform Normal Daily Activities Due to Illness/Infection (c) (e)	17	22	3.10 (4.637)	0.00	0.0, 17.2	2.87 [1.37, 5.18]
		Days on Antibiotics (c) (d)	17	45	7.25 (12.019)	0.00	0.0, 34.5	5.87 [2.32, 11.93]
		Number of Hospitalizations (c)	17	1	0.13 (0.527)	0.00	0.0, 2.2	0.13 [0.03, 0.35]
		Total Length of Stay per Subject (c)	17	1	1.02 (4.218)	0.00	0.0, 17.4	1.04 [0.25, 2.76]
		Number of Acute Physician Visits (c)	17	18	3.30 (6.807)	0.00	0.0, 25.8	2.35 [0.91, 4.82]
		Number of Emergency Room Visits (c)	17	0	0.0 (0.00)	0.0	0, 0	0.00 [0.00, (f)]

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.1、Table 14.2.3.1、Table 14.2.4.1.1、Table 14.2.4.2.1 及び Table 14.2.4.3.1

CI: confidence interval, IGIV: immunoglobulin administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, m: number of events, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset, SD: standard deviation

(a) Point-estimate and 95% confidence interval are calculated using a Poisson model with subject-year in study as the offset variable.

(b) The annual rate of infections is calculated as the mean number of infections per subject per year.

(c) Standardized to per year (365.25 days).

(d) Number of days on antibiotics is defined as the number of days that antibiotics were taken as concomitant medications. Antibiotics are defined as any medication under anatomical therapeutic chemical Level 2 therapeutic class “ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE”. If a subject took multiple antibiotics on a single day, that day is counted for only once. Protocol defined prophylactic antibiotics for viral, fungal or protozoal infections (e.g. trimethoprim/sulfamethoxazole twice a week for pneumocystis) which are not treated by immunoglobulin, were excluded from this analysis.

(e) The data in each Epoch Visit 1 Week 1 were collected from the last Visit in the previous Epoch to the Visit 1 Week 1 in the new Epoch. For example, 1 subject had a hospitalization for 8 days after the last visit in Epoch 2, but this was counted as “Days Not Able to Attend School/Work or to Perform Normal Daily Activities Due to Illness/Infection” in Epoch 3.

(f) The specified model did not converge so a confidence bound/interval cannot be derived.

表 2.7.6.1-7　その他の有効性評価項目の解析結果（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set）（続き）

Epoch	Treatment interval	Parameter	N	m	Mean (SD)	Median	Min, Max	Poisson Estimate (95% CI) (a)
Epoch 3	IGSC, 20% 2 Weeks	Annual Rate of All Infections (b)	7	0	0.00 (0.000)	0.00	0.0, 0.0	0.00 [0.00, (f)]
		Days Not Able to Attend School/Work or to Perform Normal Daily Activities Due to Illness/Infection (c) (e)	7	16	9.82 (14.190)	4.30	0.0, 38.7	9.82 [2.80, 23.82]
		Days on Antibiotics (c) (d)	7	5	3.07 (8.121)	0.00	0.0, 21.5	3.07 [0.37, 10.74]
		Number of Hospitalizations (c)	7	0	0.00 (0.000)	0.00	0.0, 0.0	0.00 [0.00, (f)]
		Total Length of Stay per Subject (c)	7	0	0.00 (0.000)	0.00	0.0, 0.0	0.00 [0.00, (f)]
		Number of Acute Physician Visits (c)	7	1	0.61 (1.624)	0.00	0.0, 4.3	0.61 [0.07, 2.15]
		Number of Emergency Room Visits (c)	7	0	0.0 (0.00)	0.0	0, 0	0.00 [0.00, (f)]
Epoch 2 +Epoch 3	IGSC, 20% 1 Week/ 2 Weeks	Annual Rate of All Infections (b)	17	19	2.65 (3.114)	1.45	0.0, 8.6	2.04 [1.04, 3.56]
		Days Not Able to Attend School/Work or to Perform Normal Daily Activities Due to Illness/Infection (c) (d)	17	38	4.20 (5.774)	2.89	0.0, 17.3	4.09 [2.02, 7.23]
		Days on Antibiotics (c) (d)	17	50	6.98 (12.048)	0.00	0.0, 34.5	5.38 [2.10, 11.02]
		Number of Hospitalizations (c)	17	1	0.08 (0.350)	0.00	0.0, 1.4	0.11 [0.03, 0.28]
		Total Length of Stay per Subject (c)	17	1	0.68 (2.801)	0.00	0.0, 11.5	0.86 [0.22, 2.21]
		Number of Acute Physician Visits (c)	17	19	3.39 (6.773)	0.00	0.0, 25.8	2.04 [0.78, 4.24]
		Number of Emergency Room Visits (c)	17	0	0.0 (0.00)	0.0	0, 0	0.00 [0.00, (f)]

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.1、Table 14.2.3.1、Table 14.2.4.1.1、Table 14.2.4.2.1 及び Table 14.2.4.3.1

CI: confidence interval, IGIV: immunoglobulin administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, m: number of events, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset, SD: standard deviation

(a) Point-estimate and 95% confidence interval are calculated using a Poisson model with subject-year in study as the offset variable.

(b) The annual rate of infections is calculated as the mean number of infections per subject per year.

(c) Standardized to per year (365.25 days).

(d) Number of days on antibiotics is defined as the number of days that antibiotics were taken as concomitant medications. Antibiotics are defined as any medication under anatomical therapeutic chemical Level 2 therapeutic class “ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE”. If a subject took multiple antibiotics on a single day, that day is counted for only once. Protocol defined prophylactic antibiotics for viral, fungal or protozoal infections (e.g. trimethoprim/sulfamethoxazole twice a week for pneumocystis) which are not treated by immunoglobulin, were excluded from this analysis.

(e) The data in each Epoch Visit 1 Week 1 were collected from the last Visit in the previous Epoch to the Visit 1 Week 1 in the new Epoch. For example, 1 subject had a hospitalization for 8 days after the last visit in Epoch 2, but this was counted as “Days Not Able to Attend School/Work or to Perform Normal Daily Activities Due to Illness/Infection” in Epoch 3.

(f) The specified model did not converge so a confidence bound/interval cannot be derived.

・HRQoL、治療満足度及び治療の好み

全体的に、HRQoL 及び治療満足度のスコアは、ベースラインと Epoch 2 又は Epoch 3 の各 EOS/ET で同様であり、治療に満足である可能性を示すスコア範囲の上部で推移した（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.6.1、14.3.6.2、14.3.6.3、14.3.6.4 及び 14.3.6.5）。また、全体的に被験者は IGIV による IgG 補充療法よりも本剤による IgG 補充療法を好み、Epoch 2 の EOS/ET では大多数〔2 歳以上 13 歳以下：75.0%（3/4 例）、14 歳以上：66.7%（4/6 例）〕が、Epoch 3 の EOS/ET では全例〔2 歳以上 13 歳以下：100.0%（2/2 例）、14 歳以上：100.0%（5/5 例）〕が本剤による IgG 補充療法の継続を選択すると回答した（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.6.6）。

3）安全性の結果

① 有害事象

有害事象の概略を表 2.7.6.1-8 に示した。

本試験では、治験薬投与中の有害事象を治験薬の投与開始時点以降に発生又は発症したあらゆる事象、若しくは治験薬への曝露後における既存の事象の重症度又は頻度の悪化と定義した。試験期間を通して重篤な有害事象、治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

IGIV の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与では有害事象（感染症を除く）は 9/17 例（52.9%）に 31 件認められ、すべての事象が治験薬と関連なしと判断された。本剤の週 1 回又は隔週での皮下投与では有害事象（感染症を除く）は 15/17 例（88.2%）に 77 件〔週 1 回投与：15/17 例（88.2%）に 73 件、隔週投与：3/7 例（42.9%）に 4 件〕認められ、12/17 例（70.6%）、51 件〔週 1 回投与：12/17 例（70.6%）、48 件、隔週投与：2/7 例（28.6%）、3 件〕が治験薬と関連ありと判断された。試験期間を通して重度の有害事象は認められず、発現した有害事象のほとんどが軽度であり、各投与期間中で同様の傾向を示した（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.1.1）。

被験者 1 例あたりに換算した有害事象（感染症を除く）の年間発現件数は、IGIV の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与では 7.31 件、本剤の週 1 回又は隔週での皮下投与では 8.28 件（週 1 回投与：9.52 件、隔週投与：2.46 件）であった。本剤の週 1 回又は隔週での皮下投与時の、被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）の年間発現件数は、5.49 件（週 1 回投与：6.26 件、隔週投与：1.84 件）、投与 1 回あたりに換算した発現頻度（感染症を除く）は 0.116 件（週 1 回投与：0.121 件、隔週投与：0.071 件）であった。

表 2.7.6.1-8　有害事象の概略（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set）

Category	Treatment	N	n (%) (a) m	Number of Event Per Infusion	Number of Event Per Subject	Number of Event Per Subject-Year
Any Serious AE	IGIV 3 Weeks/4 Weeks	17	0 (0.0) 0	0	0	0
	IGSC, 20% 1 Week	17	0 (0.0) 0	0	0	0
	IGSC, 20% 2 Weeks	7	0 (0.0) 0	0	0	0
	IGSC, 20% 1 Week/2 Weeks	17	0 (0.0) 0	0	0	0
Related Serious AE	IGIV 3 Weeks/4 Weeks	17	0 (0.0) 0	0	0	0
	IGSC, 20% 1 Week	17	0 (0.0) 0	0	0	0
	IGSC, 20% 2 Weeks	7	0 (0.0) 0	0	0	0
	IGSC, 20% 1 Week/2 Weeks	17	0 (0.0) 0	0	0	0
Any AEs Excluding Infections	IGIV 3 Weeks/4 Weeks	17	9 (52.9) 31	0.425	1.824	7.314
	IGSC, 20% 1 Week	17	15 (88.2) 73	0.183	4.294	9.519
	IGSC, 20% 2 Weeks	7	3 (42.9) 4	0.095	0.571	2.455
	IGSC, 20% 1 Week/2 Weeks	17	15 (88.2) 77	0.175	4.529	8.282
Any Related AEs Excluding Infections	IGIV 3 Weeks/4 Weeks	17	0 (0.0) 0	0	0	0
	IGSC, 20% 1 Week	17	12 (70.6) 48	0.121	2.824	6.259
	IGSC, 20% 2 Weeks	7	2 (28.6) 3	0.071	0.429	1.842
	IGSC, 20% 1 Week/2 Weeks	17	12 (70.6) 51	0.116	3.000	5.485
Any Local AEs Excluding Infections	IGIV 3 Weeks/4 Weeks	17	0 (0.0) 0	0	0	0
	IGSC, 20% 1 Week	17	10 (58.8) 40	0.101	2.353	5.216
	IGSC, 20% 2 Weeks	7	1 (14.3) 2	0.048	0.286	1.228
	IGSC, 20% 1 Week/2 Weeks	17	10 (58.8) 42	0.095	2.471	4.517

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.1.1、Table 14.3.1.1.3、Table 14.3.1.1.5、Table 14.3.1.3.2、Table 14.3.1.3.3、Table 14.3.1.4.2、Table 14.3.1.4.3、Table 14.3.1.5.2、Table 14.3.1.6.1、Table 14.3.1.12.2、Table 14.3.1.12.3、Table 14.3.1.13.1、Table 14.3.1.13.2、Table 14.3.1.14.2、Table 14.3.1.14.3、Table 14.3.1.15.1、Table 14.3.1.15.2、Table 14.3.1.16.2 及び Table 14.3.1.17.1

AE: adverse event, IGIV: immunoglobulin administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, m: number of events, N: number of subjects in the corresponding subset, n: number of subjects experiencing the event, TAAE: temporally-associated adverse event

(a) Percentages are based on N.

(b) TAAEs are defined as any AEs that begin during study drug administration or within 72 hours of completion of study drug administration.

表 2.7.6.1-8　有害事象の概略（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set）（続き）

Category	Treatment	N	n (%) (a) m	Number of Event Per Infusion	Number of Event Per Subject	Number of Event Per Subject-Year
Any Related Local AEs Excluding Infections	IGIV 3 Weeks/4 Weeks	17	0 (0.0) 0	0	0	0
	IGSC, 20% 1 Week	17	10 (58.8) 40	0.101	2.353	5.216
	IGSC, 20% 2 Weeks	7	1 (14.3) 2	0.048	0.286	1.228
	IGSC, 20% 1 Week/2 Weeks	17	10 (58.8) 42	0.095	2.471	4.517
Any Systemic AEs Excluding Infections	IGIV 3 Weeks/4 Weeks	17	9 (52.9) 31	0.425	1.824	7.314
	IGSC, 20% 1 Week	17	13 (76.5) 33	0.083	1.941	4.303
	IGSC, 20% 2 Weeks	7	2 (28.6) 2	0.048	0.286	1.228
	IGSC, 20% 1 Week/2 Weeks	17	13 (76.5) 35	0.080	2.059	3.764
Any Related Systemic AEs Excluding Infections	IGIV 3 Weeks/4 Weeks	17	0 (0.0) 0	0	0	0
	IGSC, 20% 1 Week	17	4 (23.5) 8	0.020	0.471	1.043
	IGSC, 20% 2 Weeks	7	1 (14.3) 1	0.024	0.143	0.614
	IGSC, 20% 1 Week/2 Weeks	17	4 (23.5) 9	0.020	0.529	0.968
Any TAAEs Excluding Infections (b)	IGIV 3 Weeks/4 Weeks	17	6 (35.3) 16	0.219	0.941	3.775
	IGSC, 20% 1 Week	17	13 (76.5) 58	0.146	3.412	7.563
	IGSC, 20% 2 Weeks	7	2 (28.6) 3	0.071	0.429	1.842
	IGSC, 20% 1 Week/2 Weeks	17	13 (76.5) 61	0.139	3.588	6.561
Any Related TAAEs Excluding Infections (b)	IGIV 3 Weeks/4 Weeks	17	0 (0.0) 0	0	0	0
	IGSC, 20% 1 Week	17	10 (58.8) 42	0.106	2.471	5.477
	IGSC, 20% 2 Weeks	7	2 (28.6) 3	0.071	0.429	1.842
	IGSC, 20% 1 Week/2 Weeks	17	10 (58.8) 45	0.102	2.647	4.840

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.1.1、Table 14.3.1.1.3、Table 14.3.1.1.5、Table 14.3.1.3.2、Table 14.3.1.3.3、Table 14.3.1.4.2、Table 14.3.1.4.3、Table 14.3.1.5.2、Table 14.3.1.6.1、Table 14.3.1.12.2、Table 14.3.1.12.3、Table 14.3.1.13.1、Table 14.3.1.13.2、Table 14.3.1.14.2、Table 14.3.1.14.3、Table 14.3.1.15.1、Table 14.3.1.15.2、Table 14.3.1.16.2 及び Table 14.3.1.17.1

AE: adverse event, IGIV: immunoglobulin administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, m: number of events, N: number of subjects in the corresponding subset, n: number of subjects experiencing the event, TAAE: temporally-associated adverse event

(a) Percentages are based on N.

(b) TAAEs are defined as any AEs that begin during study drug administration or within 72 hours of completion of study drug administration.

感染症を除く治験薬と関連ありと判断された主な有害事象（本剤の皮下投与期間中に 2 例以上で発現した事象）の要約を表 2.7.6.1-9 に示した。

本剤の週 1 回又は隔週での皮下投与期間中に発現した治験薬と関連ありと判断された主な有害事象（感染症を除く）は、注射部位腫張〔週 1 回投与：7 件、17.6%（3/17 例）、隔週投与：1 件、14.3%（1/7 例）、週 1 回又は隔週投与：8 件、23.5%（4/17）〕、注射部位紅斑〔週 1 回投与：4 件、17.6%（3/17 例）、隔週投与：1 件、14.3%（1/7 例）、週 1 回又は隔週投与：5 件、17.6%（3/17 例）〕、注射部位疼痛〔週 1 回投与：2 件、11.8%（2/17 例）、隔週投与：0 件、0.0%（0/7 例）、週 1 回又は隔週投与：2 件、11.8%（2/17 例）〕及び頭痛〔週 1 回投与：4 件、11.8%（2/17 例）、隔週投与：1 件、14.3%（1/7 例）、週 1 回又は隔週投与：5 件、11.8%（2/17 例）〕であった。いずれの有害事象も軽度であった。

表 2.7.6.1-9　感染症を除く治験薬と関連ありと判断された主な有害事象
（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set）

System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term 基本語	IGIV 3 Weeks/4 Weeks (N=17) n (%) m	IGSC, 20% 1 Week (N=17) n (%) m	IGSC, 20% 2 Weeks (N=7) n (%) m	IGSC, 20% 1 Week/2 Weeks (N=17) n (%) m
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態				
Injection site swelling 注射部位腫脹	0 (0.0) 0	3 (17.6) 7	1 (14.3) 1	4 (23.5) 8
Injection site erythema 注射部位紅斑	0 (0.0) 0	3 (17.6) 4	1 (14.3) 1	3 (17.6) 5
Injection site pain 注射部位疼痛	0 (0.0) 0	2 (11.8) 2	0 (0.0) 0	2 (11.8) 2
Nervous system disorders 神経系障害				
Headache 頭痛	0 (0.0) 0	2 (11.8) 4	1 (14.3) 1	2 (11.8) 5

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.5
IGIV: immunoglobulin administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, m: number of events, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: number of subjects in the corresponding subset, n: number of subjects experiencing the event
MedDRA version 24.0

局所性の有害事象（感染症を除く）は、IGIV の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与では認められなかった。本剤の週 1 回又は隔週での皮下投与では 10/17 例（58.8%）に 42 件〔週 1 回投与：10/17 例（58.8%）に 40 件、隔週投与：1/7 例（14.3%）に 2 件〕認められ、すべての事象が治験薬と関連ありと判断された（表 2.7.6.1-8）。

本剤の週 1 回又は隔週での皮下投与期間中に発現した治験薬と関連ありと判断された局所性の主な有害事象（本剤の皮下投与期間中に 2 例以上で発現した事象）は、注射部位腫張〔週 1 回投与：7 件、17.6%（3/17 例）、隔週投与：1 件、14.3%（1/7 例）、週 1 回投与又は隔週投与：8 件、23.5%（4/17 例）〕、注射部位紅斑〔週 1 回投与：4 件、17.6%（3/17 例）、隔週投与：1 件、14.3%（1/7 例）、週 1 回投与又は隔週投与：5 件、17.6%（3/17 例）〕、注射部位疼痛〔週 1 回投与：2 件、11.8%（2/17 例）、隔週投与：0 件、0.0%（0/7 例）、週 1 回投与又は隔週投与：2 件、11.8%（2/17 例）〕であった（添付資料 5.3.5.2-1、

TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.3.3）。治験薬と関連ありと判断された局所性の有害事象の投与 1 回あたりに換算した発現件数及び被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数は、0.095 件（週 1 回投与：0.101 件、隔週投与：0.048 件）及び 4.52 件（週 1 回投与：5.22 件、隔週投与：1.23 件）であった（表 2.7.6.1-8）。

全身性の有害事象（感染症を除く）は、IGIV の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与では 9/17 例（52.9%）に 31 件認められ、すべての事象が治験薬と関連なしと判断された。本剤の週 1 回又は隔週での皮下投与では 13/17 例（76.5%）に 35 件〔週 1 回投与：13/17 例（76.5%）に 33 件、隔週投与：2/7 例（28.6%）に 2 件〕認められ、4/17 例（23.5%）、9 件〔週 1 回投与：4/17 例（23.5%）、8 件、隔週投与：1/7 例（14.3%）、1 件〕が治験薬と関連ありと判断された。被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された全身性の有害事象の年間発現件数は、0.97 件（週 1 回投与：1.04 件、隔週投与：0.61 件）であった（表 2.7.6.1-8）。

治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象（TAAE）（感染症を除く）は、IGIV の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与では 6/17 例（35.3%）に 16 件認められ、すべての事象が治験薬と関連なしと判断された。本剤の週 1 回又は隔週での皮下投与では 13/17 例（76.5%）に 61 件〔週 1 回投与：13/17 例（76.5%）に 58 件、隔週投与：2/7 例（28.6%）に 3 件〕認められ、10/17 例（58.8%）、45 件〔週 1 回投与：10/17 例（58.8%）、42 件、隔週投与：2/7 例（28.6%）、3 件〕が治験薬と関連ありと判断された。被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された TAAE（感染症を除く）の年間発現件数は、4.84 件（週 1 回投与：5.48 件、隔週投与：1.84 件）であった（表 2.7.6.1-8）。

② 忍容性

治験薬の投与と関連のある有害事象により治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた割合（被験者ごとに割合を算出し、すべての被験者の割合を用いて要約統計量を算出した）を表 2.7.6.1-10 に示した。

全投与集団で計画通りに完了した投与の割合の中央値は 100.0%（範囲：94.4%～100.0%）で、投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた割合の中央値は 0.0%（範囲：0.0%～5.6%）であった。投与速度の減速及び投与中止は行われず、本剤の週 1 回皮下投与で漏出により 1 件のみ投与中断が報告された（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.5、Listing 16.2.5.6）。投与速度の減速、投与中断又は投与中止することなく投与を完了した割合は、IGIV の静脈内投与と本剤の皮下投与で同程度であり、その忍容性が示された。

表 2.7.6.1-10　治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた割合
（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set）

Product Administration	IGIV 3 Weeks/4 Weeks (N=17)	IGSC, 20% 1 Week (N=17)	IGSC, 20% 2 Weeks (N=7)	IGSC, 20% 1 Week/2 Weeks (N=17)	Total (N=17)
Percentage of infusions completed as planned (a)					
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Min, Max	100.0, 100.0	92.9, 100.0	100.0, 100.0	92.9, 100.0	94.4, 100.0
Percentage of infusions with infusion rate reduced (a)					
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Percentage of infusions interrupted (a)					
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 7.1	0.0, 0.0	0.0, 7.1	0.0, 5.6
Percentage of infusions stopped (a)					
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Percentage of Infusions with infusion rate reduced or interrupted or stopped (a)					
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 7.1	0.0, 0.0	0.0, 7.1	0.0, 5.6

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.7.4

IGIV: immunoglobulin administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset

(a) Number of infusions started is the denominator used to calculate the percentage. The percentage is calculated for each subject and numerical summary statistics of percentages of all subjects are presented.

試験期間を通して、臨床検査、バイタルサイン及び身体所見で臨床的に意味のある変動は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.5.1 及び 14.3.5.2 並びに Appendix 16.2.8、Listing 16.2.8.6、16.2.8.7、16.2.8.8、16.2.8.9、16.2.8.10 及び 16.2.8.13）。

4）結論

2 歳以上の日本人 PID 患者において、本剤を週 1 回又は隔週で皮下投与したときの有効性、安全性及び忍容性は良好であった。血清中総 IgG トラフ濃度及びトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）が維持され、VASBI 及びすべての感染症の年間発現頻度が低かったことより、本剤の週 1 回又は隔週での皮下投与の有効性が示された。HRQoL の評価並びに治療満足度及び治療の好みの患者アウトカムより、被験者は本剤による治療の柔軟性及び利便性を評価していた。

2.7.6.2 国外第 2/3 相 原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（IGSC, 20%）の有効性、安全性及び薬物動態を評価する試験（170903 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（170903 試験）

項　　目	内　　容
試験の標題	原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（IGSC, 20%）の有効性、安全性及び薬物動態を評価する試験
試験の目的	主要目的：PID 患者を対象に本剤を皮下投与した際の有効性を評価する。 副次目的：PID を有する患者に本剤を皮下投与した際の安全性、忍容性及び PK とともに副次的な有効性を評価する。 探索的目的：用量調整、HRQoL、治療満足度及び治療の好みを評価する。
治験デザイン	本試験は、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験であり、非日本人 PID 患者を対象に実施された。治験のデザインは以下のとおりであった。 **Epoch 1：** 静注用免疫グロブリン（ヒト）10%（IGIV, 10%）を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与又は皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%（IGSC, 16%）を週 1 回又は隔週で 12 週間皮下投与した。投与量及び投与間隔は治験開始前に投与されていた IgG の投与量に基づいて設定した。ただし、0.3～1.0 g/kg/4 週の範囲とした。 PK の評価は 12 歳以上の被験者を対象に、IGIV, 10%の投与を受けていた被験者では最終投与から 1 回前の投与時に、IGSC, 16%の投与を受けていた被験者では最終投与時に実施した。2 歳以上 12 歳未満の被験者では、多数回の採血を避けるため、血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度のみを評価した。 Epoch 1 で IGIV, 10%の静脈内投与を受けていた被験者では最後の投与（4 週間隔投与の被験者は 4 回目投与、3 週間隔投与の被験者は 5 回目投与）から 1 週間後に Epoch 2 を開始した。Epoch 1 で IGSC, 16%の皮下投与を受けていた被験者では、投与間隔が週 1 回の場合には最終投与から 1 週間後に、隔週の場合には最終投与から 2 週間後に Epoch 2 を開始した。 **Epoch 2：** 本剤を Epoch 1 の 1 週間あたりの等価用量で週 1 回、51 週間皮下投与した。 Epoch 2 の開始から約 5 ヵ月後に 12 歳以上の被験者を対象に PK 評価を実施した。2 歳以上 12 歳未満の被験者は、血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度のみを評価した。
実施国及び実施施設数	ドイツ、オーストリア、スウェーデン、オランダ、イギリス、ベルギー、ハンガリー 16 施設
計画被験者数	47 例
対象被験者及び選択／除外基準	**選択基準** 以下の基準をすべての満たす被験者を適格とした。 1. IUIS 委員会（2009）[15]の定義及び Conley ら[16]による診断基準に基づき、抗体産生に関与する原発性の液性免疫不全型の診断記録があり、IgG 補充療法を必要とする者 2. スクリーニング時に 2 歳以上の者 3. 治験関連の手順及び治験薬の投与を開始する前に、被験者又は代諾者により書面での同意が得られている者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（170903 試験）（続き）

項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準（続き）	4. 治験薬投与の 3 ヵ月以上前から、一定用量（0.3～1.0 g/kg/4 週相当量）の IgG の投与を受けている者 治験前の投与間隔の例： a. 約 3 又は 4 週間隔での静脈内投与 b. 週 1 回又は隔週での皮下投与 c. 他の投与スケジュールによる皮下投与（例：週 2 回投与） 5. スクリーニング時に血清中総 IgG トラフ濃度が 5 g/L を超えている者 6. スクリーニング前 3 ヵ月以内に重篤な細菌感染を発現していない者 7. 治験実施計画書を遵守する意思及び能力がある者 **除外基準** 以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。 1. 以下のうちの 1 つ以上で陽性の既往歴を有する者又はスクリーニング時に陽性であった者：HBsAg、HCV の PCR 判定、若しくは HIV-1 又は HIV-2 の PCR 判定 2. スクリーニング時の臨床検査値異常が以下の基準のいずれかに該当する者（異常値が持続しているかどうかを判断するために、検査を 1 回繰り返すことがあった）： a. ALT 及び AST の検査値が検査基準値上限の 2.5 倍を超えて持続している b. 持続性の重度の好中球減少症（ANC が 500/mm^3 以下と定義〕を有する 3. クレアチニンクリアランス（CLcr）の実測値又は Cockcroft 式[17]を用いた推算値が年齢及び性別の正常値の 60%未満の者 4. 悪性腫瘍（適切に治療された皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌並びに子宮頸部上皮内癌を除く）の診断を受けている者。ただし、スクリーニング前に無病期間が 5 年を超えた場合はこの限りではない。 5. 抗凝固療法を受けている者、スクリーニング前 12 ヵ月以内に血栓性エピソードの既往歴を有する者、又は血栓症の既往歴を有する者 6. 異常な蛋白質喪失が認められた者 7. 実施医療機関の標準的な手順による採血ができない程度の貧血を有する者 8. IGIV、IGSC、又は ISG を投与後の過敏症又は持続性反応の既往があり、現在も継続している者 9. 既知の抗 IgA 抗体を有する重度の IgA 欠損症（IgA が 0.07 g/L 未満）があり、過敏症の既往歴を有する者 10. 細菌感染の治療又は予防に十分な用量の抗生物質の投与を受けおり、スクリーニング時に中止することができない者 11. 活動性の感染症を有し、スクリーニング時に感染症治療のため抗生物質療法を受けている者 12. 出血性疾患を有する、血小板数が 20,000/μL 未満である、又は治験担当医師が皮下投与により出血又は内出血のリスクが高いと判断した者 13. 9 g/dL を超える総蛋白、骨髄腫、マクログロブリン血症（IgM）又はパラプロテイン血症を有する者 14. 以下の基準のいずれかに該当する妊娠可能な女性 a. 妊娠検査が陽性である b. 授乳中である c. 試験期間中に授乳を開始する予定がある d. 試験期間を通して適切な避妊方法を用いることに同意しない者 15. 他の臨床試験に参加し、治験登録前 30 日以内に治験薬の投与を受けた者又は医療機器を使用した者（本試験前に免疫グロブリンによる治療を受けた者を除く） 16. 本試験期間中に治験薬又は医療機器を使用する他（Baxter 以外）の非観察（介入）臨床試験に参加する予定がある者 17. 適切な部位への安全な製剤投与を妨げる、重度の皮膚炎を有する者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（170903 試験）（続き）

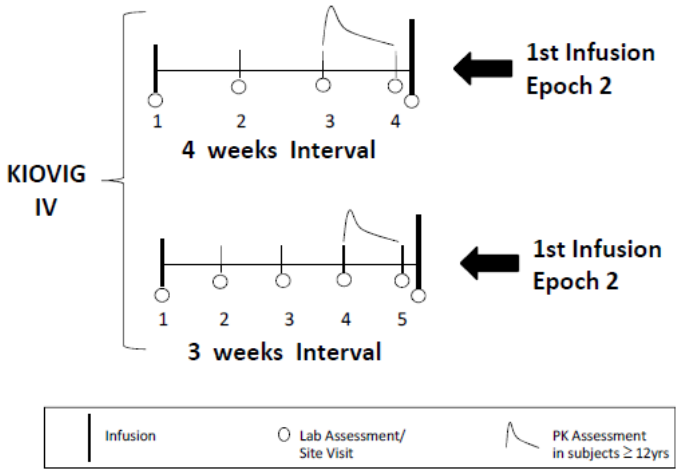
項　　目	内　　容
使用薬剤と用法・用量及び投与期間	本試験では以下の薬剤を使用した。 1. Kiovig（Gammagard Liquid、IGIV, 10%） ・剤形：注射剤、液剤投与方法：静脈内投与 ・投与間隔：3 又は 4 週間隔 ・用量：治験開始前に投与されていた IgG の投与量に基づいて設定（0.3～1.0 g/kg/4 週） ・投与期間：13 週間 ・バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted] 2. Subcuvia（IGSC, 16%） ・剤形：注射剤、液剤 ・投与方法：皮下投与 ・投与間隔：週 1 回又は隔週 ・用量：治験開始前に投与されていた IgG の投与量に基づいて設定（0.3～1.0 g/kg/4 週） ・投与期間：12 週間 ・バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted] 3. 本剤 ・剤形：注射剤、液剤 ・投与方法：SC ・投与間隔：週 1 回 ・用量：IGIV, 10%又は IGSC, 16%の投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）の 1 週間あたりの等価用量 ・投与期間：51 週間 ・バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted]
観察・検査・評価項目及び時期	治験スケジュールを以下に示した。 Epoch 1 IGIV, 10% 

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（170903 試験）（続き）

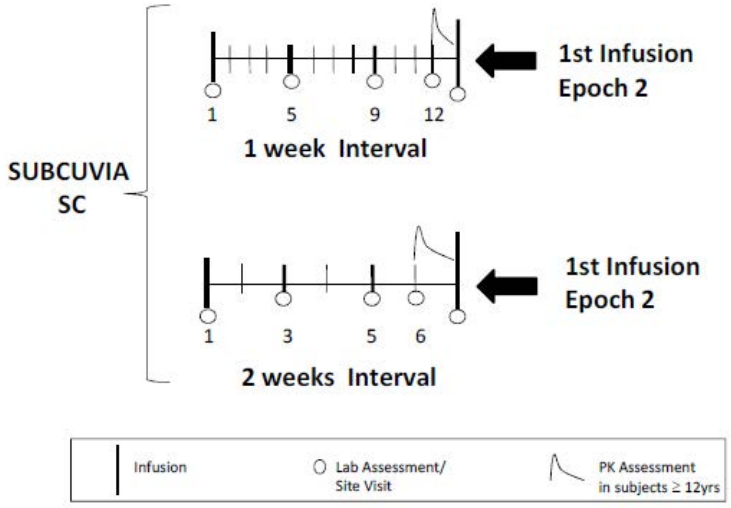
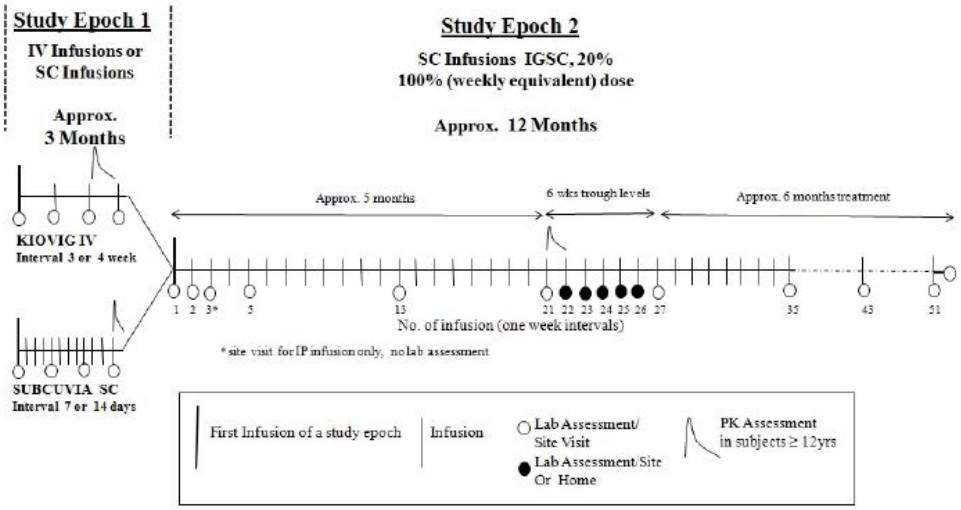
項　　目	内　　容
観察・検査・評価項目及び時期（続き）	IGSC, 16%  Epoch 2 本剤 
評価項目及び評価基準	**主要評価項目：** Intent-to-treat（ITT）における被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度。急性重篤細菌感染（ASBI）には感染性病原体が特定された菌血症又は敗血症、細菌性髄膜炎、骨髄炎又は化膿性関節炎、細菌性肺炎及び内臓膿瘍を含めた。 **副次評価項目：** 1. 薬物動態 a. トラフ濃度／トラフ値 ・Epoch 1 の IGIV, 10%又は IGSC, 16%の投与中約 3 ヵ月間及び Epoch 2 の本剤投与後の血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度 ・Epoch 1 の IGIV, 10%又は IGSC, 16%の投与中約 3 ヵ月間及び Epoch 2 の本剤投与後の臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV）に対する特異抗体濃度（抗体価） b. 血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）の PK パラメータ：AUC、静脈内投与後のクリアランス（CL）及び皮下投与後の CL/F、C_{max}、C_{min}、及び T_{max}

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（170903 試験）（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	2. 有効性 a. 被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度 b. 被験者 1 例あたりに換算した副鼻腔感染の年間発現頻度 c. 被験者 1 例あたりに換算した発熱エピソードの年間発現頻度 d. 疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった日数 e. 抗生物質の投与日数 f. 入院回数及び入院日数 g. 疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関の受診回数 **安全性：** 1. 治験薬と関連ありと判断された有害事象 a. 被験者 1 例あたりに換算した、試験期間中に治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）の発現件数 b. 投与 1 回あたりに換算した、試験期間中に治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）の発現件数 2. すべての有害事象 a. 治験薬と関連ありと判断された又は関連なしと判断された重篤な有害事象の年間発現件数 b. 被験者 1 例あたりに換算した、医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA）の基本語、重篤性及び重症度で分類される有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）の発現件数 c. 投与 1 回あたりに換算した、MedDRA の基本語、重篤性及び重症度で分類される有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）の発現件数 3. 局所性の有害事象 a. Epoch 1 及び Epoch 2 における試験期間中のいずれかの時点で 1 件以上の局所性の有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）を発現した投与の割合 b. Epoch 1 及び Epoch 2 における試験期間中のいずれかの時点で 1 件以上の局所性の有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）を発現した被験者の割合 4. TAAE a. 被験者 1 例あたりに換算した、治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）の発現件数 b. 投与 1 回あたりに換算した、治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）の発現件数 5. 忍容性 a. 血圧 b. 心拍数（脈拍数） c. 呼吸数 d. 体温 e. 忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた投与の割合 f. 忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた被験者の割合 g. 忍容性を示した静脈内投与又は皮下投与の割合 6. 溶血 試験期間中に報告された溶血の発現頻度

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（170903 試験）（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	**探索的評価項目：** 1. 用量調整：理由の如何にかかわらず投与量を変更した被験者の数及び割合 2. HRQoL を 2 歳以上 7 歳以下（PEDS-QL [2]、観察者：親）、8 歳以上 13 歳以下（PEDS-QL [2]、観察者：被験者）、及び 14 歳以上（SF-36 [3]、観察者：被験者）で異なる評価指標を用いて年齢層別に解析した。また、全被験者が EuroQol 5 dimensions（EQ-5D）[4]評価を実施し、2 歳以上 11 歳以下（観察者：親）及び 12 歳以上（観察者：被験者）の年齢層別に解析した。 3. 治療満足度（LQI [5][6]）を、2 歳以上 13 歳以下（観察者：親）及び 14 歳以上（観察者：被験者）の年齢層別に解析した。 4. 治療の好みを、2 歳以上 13 歳以下（観察者：親）及び 14 歳以上（観察者：被験者）の年齢層別に解析した。
解析方法	VASBI の発現頻度及びその 99% CI は Poisson モデルを用いて算出した。血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度は幾何平均値、中央値及びそれらに対応する 95% CI（ノンパラメトリック）を用いた。PK パラメータは中央値、四分位数及びそれらの 95% CI（ノンパラメトリック）を用いて要約した。感染及び発熱エピソードの発現頻度、並びに入院及び緊急の医療機関の受診率は、観察された総頻度として示した。安全性の解析では記述統計を用いた。用量調整では、何らかの理由により増量及び減量に至った被験者の数及び割合を理由別（体重変化、血清中総 IgG トラフ濃度 5 g/L 以下、感染頻度、及びその他の医学的な理由）に分類した。HRQoL 及び治療満足度の解析では記述統計を用いた。治療の好みはヒストグラムで示した。
試験期間	2011 年 6 月 20 日（最初の被験者の治験参加）～2014 年 5 月 13 日（最後の被験者の治験終了）

（2）試験成績

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-2 に示した。

本試験では、55 例の被験者から同意を取得し、そのうち 6 例が組入れ基準に合致せず除外され、組入れ基準に合致した 49 例が試験に組み入れられ、Epoch 1 として IGIV, 10%又は IGSC, 16%の投与を受けた。1 例が Epoch 1 期間中に妊娠したことにより Epoch 1 で試験を中止した。48 例が Epoch 2 に進み、本剤の投与を受けた。Epoch 2 期間中に 3 例が同意を撤回したことにより試験を中止し、45 例が試験を完了した。

治験薬の投与を受けた 49 例全例を安全性解析対象集団とした。被験者の内訳は、男性が 30/49 例（61.2%）、女性が 19/49 例（38.8%）であった。また、本試験の被験者のほとんどが白人（48/49 例、98.0%）であり、1/49 例（2.0%）のみアジア人であった。年齢の中央値は 17.0 歳（範囲：2～67 歳）であった。年齢分布は、2 歳以上 6 歳未満が 5/49 例（10.2%）、6 歳以上 12 歳未満が 8/49 例（16.3%）、12 歳以上 18 歳未満が 12/49 例（24.5%）、18 歳以上 65 歳未満が 21/49 例（42.9%）、65 歳以上が 3/49 例（6.1%）であった。65 歳未満では男性が女性よりも多かった（男性の女性に対する比は、2 歳以上 6 歳未満で 4.0、6 歳以上 12 歳未満で 3.0、12 歳以上 18 歳未満で 2.0、18 歳以上 65 歳未満で 1.3 であった）。65 歳以上の男性はいなかった。

ベースライン時の免疫不全のタイプは、分類不能型免疫不全症が最も多く（32/49 例、65.3%）、次いで X 連鎖無ガンマグロブリン血症（9/49 例、18.4%）、特異抗体産生不全症（3/49 例、6.1%）、高 IgM 症候群及び IgG サブクラス欠損症（2/49 例、4.1%）、常染色体劣性低ガンマグロブリン血症、共刺激分子（CD）40 リガンド欠損症、並びに IgM 及び IgG 欠損症（各 1/49 例、2.0%）の順に多かった。

表 2.7.6.2-2　被験者の内訳（170903 試験）

	Subjects n (%)
Enrolled (consented)	55 (100.0)
Screening failure	6 (10.9)
Discontinued study	10 (18.2)
Completed study	45 (81.8)
Treated with IGSC, 20 %	48 (87.3)
Treated with any Study Drug	49 (89.1)
Male (a)	30 (61.2)
Female	19 (38.8)
White	48 (98.0)
Asian	1 (2.0)
Age (Years) (b)	
Min	2
Median	17.0
Max	67
2 to <6 years	5 (10.2)
6 to <12 years	8 (16.3)
12 to <18 years	12 (24.5)
18 to <65 years	21 (42.9)
65 years and older	3 (6.1)
Type of PID	
Common variable immunodeficiency	32 (65.3)
X-linked agammaglobulinemia	9 (18.4)
Specific antibody deficiency	3 (6.1)
Hyper IgM	2 (4.1)
Isolated IgG subclass deficiency	2 (4.1)
Autosomal recessive hypogammaglobulinemia	1 (2.0)
Other: CD 40 ligand deficiency	1 (2.0)
Other: IgM and IgG deficiency	1 (2.0)

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 1、Table 4、Table 5 及び Table 7

CD: co-stimulatory molecule, IgG: immunoglobulin G, IgM: immunoglobulin M, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, Max: maximum, Min: minimum, n: number of subjects, PID：primary immunodeficiency

(a)　Percentages after this item are based on all subjects who treated with any study drug.

(b)　Age is the age at screening.

2）有効性の結果

① 投与量

Epoch 2 において IGIV, 10%又は IGSC, 16%の投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）の 1 週間あたりの等価用量で本剤を皮下投与したときの平均（算術）投与量（SD）は 0.125（0.042） g/kg/週であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 42）。本剤の投与量に年齢間で明らかな差は認められなかった。

② 主要評価項目

ITT における、被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度を表 2.7.6.2-3 に示した。

IGIV, 10%の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与（Epoch 1）では VASBI の発現はなかった。被験者 1 例で、IGSC, 16%の皮下投与期間中及び本剤の皮下投与期間中にそれぞれ 1 件ずつ、計 2 件の VASBI（いずれも細菌性肺炎）が発現したが、いずれも入院治療により回復した（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Section 11.4.1.1、14.2.2.1.1 及び 14.2.2.1.3 並びに Appendix 16.2.7、Listing 6）。本剤の週 1 回皮下投与における被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値は 0.02 件（99% CI の上限：0.05）で、FDA [13]及び EMEA [14]のガイドラインで有効性の実質的証拠とする閾値（VASBI の年間発現頻度が 1.0 件）を下回り、統計学的な有意差が認められた（p<0.0001）。

表 2.7.6.2-3　VASBI の年間発現頻度（170903 試験：ITT）

Analysis Phase	Treatment	Point Estimate	Upper Limit of 99% CI	p-value(a)
Epoch 1	IGIV, 10%	0.000	0.547	NA
	IGSC, 16%	0.270	0.851	0.0061
	Total	0.083	0.187	<0.0001
Epoch 2	IGSC, 20%	0.022	0.049	<0.0001
Epoch 1+Epoch 2	Total	0.035	0.078	<0.0001

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 9

CI: confidence interval, IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 16%: IGI, 16% administered SC, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution

(a)　The null hypothesis of one or more VASBI per year is tested.

③ 副次評価項目

・血清中総 IgG のバイオアベイラビリティ（F）

本試験では、「Epoch 1 で IGIV, 10%を静脈内投与した際の 1 週間あたりの AUC の幾何平均値」に対する「Epoch 2 において本剤を皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比をバイオアベイラビリティ（F）と定義し、その点推定値及び 90% CI を算出した。本剤皮下投与時の血清中総 IgG の F の点推定値（90% CI、N）は、82.1%（[76.7, 87.8]%、N=16）であった。

・血清中総 IgG のトラフ濃度

各 Epoch 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.6.2-4 に示した。

IGIV, 10%の 4 週間隔での静脈内投与及び IGSC, 16%の週 1 回又は隔週での皮下投与で得られた血清中総 IgG トラフ濃度は、本剤の週 1 回皮下投与に切り換えた際においても明らかな差は認められなかった。各 Epoch 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、IGIV, 10%の 4 週間隔静脈内投与では 7.61 g/L（[6.49, 8.93] g/L、N=11）、IGSC, 16%の週 1 回皮下投与では 8.97 g/L（[7.77, 10.35] g/L、N=14）、IGSC, 16%の隔週皮下投与では 8.98 g/L（NA、N=2）、本剤の週 1 回皮下投与では 8.27 g/L（[7.48, 9.13] g/L、N=40）であった。また、本剤皮下投与下で 6 週間（21～27 週目）評価した際の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は 8.73 g/L（[8.13, 9.38] g/L、N=46）であり（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 11）、本剤の週 1 回皮下投与期間中、血清中総 IgG トラフ濃度は維持されることが示された。

表 2.7.6.2-4　各 Epoch 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度
（170903 試験：Safety Analysis Set）

Epoch	Treatment Interval	N	Geometric Mean (95% CI)	Median (95% CI)	Min, Max
Epoch 1	IGIV, 10% 4 Weeks	11	7.61 (6.49, 8.93)	7.52 (6.29, 8.93)	5.25, 12.75
Epoch 1	IGSC, 16% 1 Week	14	8.97 (7.77, 10.35)	9.53 (7.78, 11.31)	5.41, 12.28
Epoch 1	IGSC, 16% 2 Weeks	2	8.98 (NA)	8.98 (NA)	8.77, 9.19
Epoch 2	IGSC, 20% 1 Week	40	8.27 (7.48, 9.13)	8.26 (7.30, 8.96)	4.27, 15.87

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 10
CI: confidence interval, IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 16%: immune globulin infusion (human), 16% solution administered subcutaneously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset, NA: not applicable
Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] were excluded from the analysis because they were administered incorrect IGIV, 10% dose in Epoch 1 due to a volume calculation error.
Unit: g/L

また、IgG サブクラス（IgG1～IgG4）のトラフ濃度を測定した結果、いずれのサブクラスにおいても Epoch 2 における本剤による補充療法期間中及び終了時点のトラフ濃度は同様であり、Epoch 1 と同程度の値で推移することが示された。各 IgG サブクラスの血清中トラフ濃度は 2.7.2.6 項、付録-6 に示した。

・トラフにおける特異抗体濃度（抗体価）

トラフにおける破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV に対する特異抗体濃度（抗体価）の要約を表 2.7.6.2-5 に示した。

Epoch 1 での IGIV, 10%の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与と IGSC, 16%の週 1 回又は隔週での皮下投与において、各治療法や年齢間で 3 種の感染性病原体に対する特異抗体濃度の幾何平均値に差は認められなかった。Epoch 2 での本剤の週 1 回皮下投与への切換え後も、上記の感染性病原体に対する特異抗体濃度が維持された。これらの値は、感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度（抗破傷風菌トキソイド抗体：0.01 IU/mL [9]、抗インフルエンザ菌 b 型抗体：0.15 µg/mL [10][11]、抗 HBV 抗体：>10 mIU/mL [18]）を上回る値であった。

表 2.7.6.2-5　トラフにおける破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度（抗体価）の要約（170903 試験：Safety Analysis Set）

Pathogen	Treatment Interval	Time Point	N	Geometric Mean (95% CI)	Median (95% CI)	Min, Max
Tetanus [IU/mL]	IGIV, 10% 3 Weeks	Epoch 1 Infusion 4	4	1.73 (0.79, 3.80)	1.88 (NA)	1.10, 2.71
		Epoch 1 Infusion 5	5	1.65 (0.98, 2.81)	1.52 (NA)	1.11, 2.75
	IGIV, 10% 4 Weeks	Epoch 1 Infusion 3	27	1.63 (1.40, 1.90)	1.60 (1.38, 1.75)	0.73, 5.85
		Epoch 1 Infusion 4	27	1.69 (1.43, 2.01)	1.62 (1.31, 1.99)	0.91, 6.57
	IGSC, 16% 1 Week	Epoch 1 Infusion 12	13	2.26 (1.86, 2.73)	2.38 (1.65, 2.97)	1.31, 3.81
		Epoch 2 Infusion 1	11	2.70 (1.90, 3.84)	2.66 (1.72, 5.25)	1.44, 8.30
	IGSC, 16% 2 Weeks	Epoch 1 Infusion 6	2	2.71 (NA)	2.72 (NA)	2.49, 2.94
		Epoch 2 Infusion 1	1	4.31 (NA)	4.31 (NA)	4.31, 4.31
	IGSC, 20% 1 Week	Epoch 2 Infusion 21	43	2.99 (2.63, 3.40)	2.91 (2.57, 3.09)	1.16, 8.30
		Epoch 2 Infusion 27	42	2.61 (2.14, 3.19)	2.78 (2.38, 3.01)	0.22, 7.35
Haemophilus Influenzae [mg/L]	IGIV, 10% 3 Weeks	Epoch 1 Infusion 4	5	2.01 (1.19, 3.38)	2.56 (NA)	1.19, 2.89
		Epoch 1 Infusion 5	5	2.00 (1.15, 3.49)	2.73 (NA)	1.11, 2.80
	IGIV, 10% 4 Weeks	Epoch 1 Infusion 3	27	2.00 (1.77, 2.25)	1.93 (1.76, 2.19)	1.09,4.20
		Epoch 1 Infusion 4	27	1.97 (1.75, 2.22)	1.76 (1.67, 2.38)	1.23, 3.94
	IGSC, 16% 1 Week	Epoch 1 Infusion 12	13	3.16 (2.41, 4.15)	2.94 (2.44, 3.56)	1.62, 10.84
		Epoch 2 Infusion 1	11	3.21 (2.32, 4.44)	3.02 (2.31, 5.00)	1.64, 10.35
	IGSC, 16% 2 Weeks	Epoch 1 Infusion 6	2	3.34 (NA)	3.41 (NA)	2.74, 4.07
		Epoch 2 Infusion 1	1	4.01 (NA)	4.01 (NA)	4.01, 4.01
	IGSC, 20% 1 Week	Epoch 2 Infusion 21	43	2.13 (1.93, 2.36)	2.08 (1.83, 2.29)	1.27, 6.85
		Epoch 2 Infusion 27	41	2.01 (1.79, 2.26)	2.04 (1.69 , 2.27)	0.97, 7.16

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 12 及び Table 13

CI: confidence interval, IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 16%: IGI, 16% administered SC, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset, NA: not applicable

IgG trough levels at planned visits are analyzed i.e. Epoch 1 Infusion 4+5 and Epoch 2 Infusion 1 IgG measurements for IV 3 Weeks treatment, Epoch 1 Infusion 3+4 and Epoch 2 Infusion 1 for IV 4 Weeks, Epoch 1 Infusion 12 and Epoch 2 Infusion 1 for SC 1 Week, Epoch 1 Infusion 6 and Epoch 2 Infusion 1 for SC 2 Weeks, as well as Epoch 2 Infusion 21+27 for SC 20% 1 Week.

表 2.7.6.2-5　トラフにおける破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度（抗体価）の要約（170903 試験：Safety Analysis Set）（続き）

Pathogen	Treatment Interval	Time Point	N	Geometric Mean (95% CI)	Median (95% CI)	Min, Max
Hepatitis B [mIU/mL]	IGIV, 10% 3 Weeks	Epoch 1 Infusion 4	5	428.9 (210.8, 872.6)	339.0 (NA)	222, 906
		Epoch 1 Infusion 5	4	507.9 (195.3, 1320.9)	511.5 (NA)	299, 1000
	IGIV, 10% 4 Weeks	Epoch 1 Infusion 3	27	331.9 (286.2, 384.8)	335.0 (270.0, 403.0)	170, 740
		Epoch 1 Infusion 4	27	314.4 (270.3, 365.5)	327.0 (253.0, 427.0)	161, 657
	IGSC, 16% 1 Week	Epoch 1 Infusion 12	13	262.9 (203.2, 340.1)	264.0 (190.0, 430.0)	112, 478
		Epoch 2 Infusion 1	12	250.7 (193.6, 324.7)	230.0 (198.0, 389.0)	115, 483
	IGSC, 16% 2 Weeks	Epoch 1 Infusion 6	2	337.4 (NA)	337.5 (NA)	331, 344
		Epoch 2 Infusion 1	1	315.0 (NA)	315.0 (NA)	315, 315
	IGSC, 20% 1 Week	Epoch 2 Infusion 21	43	245.1 (220.7, 272.2)	244.0 (214.0, 308.0)	120, 446
		Epoch 2 Infusion 27	42	238.1 (211.6, 268.0)	230.0 (190.0, 287.0)	120, 438

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 12 及び Table 13

CI: confidence interval, IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 16%: IGI, 16% administered SC, IGSC, 20%:immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset, NA: not applicable

IgG trough levels at planned visits are analyzed i.e. Epoch 1 Infusion 4+5 and Epoch 2 Infusion 1 IgG measurements for IV 3 Weeks treatment, Epoch 1 Infusion 3+4 and Epoch 2 Infusion 1 for IV 4 Weeks, Epoch 1 Infusion 12 and Epoch 2 Infusion 1 for SC 1 Week, Epoch 1 Infusion 6 and Epoch 2 Infusion 1 for SC 2 Weeks, as well as Epoch 2 Infusion 21+27 for SC 20% 1 Week.

・血清中総 IgG の PK パラメータ

各 PK パラメータの要約を表 2.7.6.2-6 に示した。

IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した際の、体重あたりの投与量で補正した血清中総 IgG の AUC の幾何平均値はそれぞれ 792.45 g day/L/(g/kg)、661.16 g day/L/(g/kg)であった〔それぞれの 95% CI は NA、[578.90, 755.11)] g day/L/(g/kg)〕。IGSC, 16%を週 1 回又は隔週で皮下投与した際の、体重あたりの投与量で補正した血清中総 IgG の AUC の幾何平均値はそれぞれ 542.16 g day/L/(g/kg)、617.77 g day/L/(g/kg)であった〔それぞれの 95% CI は[448.21, 655.80] g day/L/(g/kg)、NA〕。本剤を週 1 回皮下投与した際の、体重あたりの投与量で補正した血清中総 IgG の AUC の幾何平均値（95% CI）は 547.08 g day/L/(g/kg)〔[494.69, 605.01] g day/L/(g/kg)〕で、IGSC, 16%を週 1 回又は隔週で皮下投与した際の値と同程度であり、IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した際の値よりわずかに低かった。

表 2.7.6.2-6　血清中総 IgG の PK パラメータの要約（170903 試験：Safety Analysis Set）

Treatment Interval	Parameter [unit]	N	Geometric Mean (95% CI)	Median (95% CI)	Min, Max
IGIV, 10% 3 Weeks	AUC [g day/L]	3	246.67 (NA)	252.10 (NA)	177.47, 335.46
	AUC / (Dose / Weight) [(g day/L)/(g/kg)]	3	792.45 (NA)	952.72 (NA)	508.45, 1027.33
	Clearance [mL/kg/day]	3	1.26 (NA)	1.05 (NA)	0.97, 1.97
	C_{max} [g/L]	3	16.62 (NA)	15.17 (NA)	14.78, 20.47
	T_{max} [h]	3	25.26 (NA)	24.33 (NA)	23.83, 27.80
	C_{min} [g/L]	3	9.48 (NA)	10.50 (NA)	6.26, 12.98
IGIV, 10% 4 Weeks	AUC [g day/L]	16	274.49 (245.07, 307.45)	278.94 (252.39, 327.03)	168.63, 393.35
	AUC / (Dose / Weight) [(g day/L)/(g/kg)]	16	661.16 (578.90, 755.11)	703.64 (546.84, 806.18)	418.84, 958.67
	Clearance [mL/kg/day]	16	1.51 (1.32, 1.73)	1.42 (1.34, 1.89)	1.04, 2.39
	C_{max} [g/L]	16	15.82 (14.65, 17.09)	15.37 (14.92, 17.24)	11.70, 21.24
	T_{max} [h]	16	8.46 (3.94, 18.16)	4.58 (2.27, 26.53)	1.97, 101.83
	C_{min} [g/L]	16	6.72 (5.91, 7.65)	6.59 (5.98, 7.60)	4.27, 11.66
IGSC, 16% 1 Week	AUC [g day/L]	12	61.49 (50.16, 75.37)	68.40 (52.18, 74.84)	27.66, 86.99
	AUC / (Dose / Weight) [(g day/L)/(g/kg)]	12	542.16 (448.21, 655.80)	617.01 (402.26, 673.71)	288.05, 728.57
	Apparent Clearance [mL/kg/day]	12	1.84 (1.52, 2.23)	1.62 (1.48, 2.49)	1.37, 3.47
	C_{max} [g/L]	12	9.83 (8.07, 11.98)	10.90 (8.03, 12.38)	4.42, 13.18
	T_{max} [h]	12	39.22 (24.58, 62.58)	25.05 (23.33, 72.00)	22.98, 170.85
	C_{min} [g/L]	12	7.88 (6.21, 9.99)	8.77 (6.89, 10.37)	3.37, 11.89
IGSC, 16% 2 Weeks	AUC [g day/L]	2	131.29 (NA)	132.68 (NA)	113.52, 151.85
	AUC / (Dose / Weight) [(g day/L)/(g/kg)]	2	617.77 (NA)	618.50 (NA)	588.47, 648.53
	Apparent Clearance [mL/kg/day]	2	1.62 (NA)	1.62 (NA)	1.54, 1.70
	C_{max} [g/L]	2	10.02 (NA)	10.17 (NA)	8.42, 11.92
	T_{max} [h]	2	161.04 (NA)	167.38 (NA)	121.75, 213.00
	C_{min} [g/L]	2	8.65 (NA)	8.76 (NA)	7.42, 10.09

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 15

AUC: area under the concentration versus time curve (dosing interval), CI: confidence interval, C_{max}: maximum concentration, C_{min}: minimum concentration, IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 16%: IGI, 16% administered SC, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset, NA: not applicable, T_{max}: time to maximum concentration

表 2.7.6.2-6　血清中総 IgG の PK パラメータの要約（170903 試験：Safety Analysis Set）（続き）

Treatment Interval	Parameter [unit]	N	Geometric Mean (95% CI)	Median (95% CI)	Min, Max
IGSC, 20% 1 Week	AUC [g day/L]	31	62.74 (57.38, 68.59)	62.52 (57.16, 68.86)	37.51, 137.32
	AUC / (Dose / Weight) [(g day/L)/(g/kg)]	31	547.08 (494.69, 605.01)	589.49 (448.40, 638.81)	308.43, 889.30
	Apparent Clearance [mL/kg/day]	31	1.83 (1.65, 2.02)	1.70 (1.57, 2.23)	1.12, 3.24
	C_{max} [g/L]	31	9.82 (8.97, 10.74)	9.80 (9.31, 10.62)	5.90, 20.69
	T_{max} [h]	31	72.42 (55.32, 94.82)	73.92 (69.82, 120.08)	19.78, 192.33
	C_{min} [g/L]	31	8.06 (7.36, 8.83)	8.04 (7.30, 8.99)	4.42, 16.33

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 15

AUC: area under the concentration versus time curve (dosing interval), CI: confidence interval, C_{max}: maximum concentration, C_{min}: minimum concentration, IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 16%: IGI, 16% administered SC, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset, NA: not applicable, T_{max}: time to maximum concentration

また、血清中 IgG サブクラス（IgG1～IgG4）の PK パラメータを 2.7.2.6 項、付録-7～付録-10 に要約した。

・有効性

安全性解析対象集団における有効性に関する評価項目の解析結果を表 2.7.6.2-7 に示した。

被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度は、IGIV, 10%の静脈内投与時で 6.29 件、IGSC, 16%の皮下投与時で 8.92 件、本剤の皮下投与時で 4.38 件であり、本剤皮下投与下での発現頻度がわずかに低かった。また、被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95%CI）は IGIV, 10%の静脈内投与時で 6.29 件（[4.20, 8.99]件）、IGSC, 16%の皮下投与時で 8.92 件（[6.36, 12.09]件）、本剤の皮下投与時で 4.38 件（[3.38, 5.56]件）であり、傾向は同様であった。3 つの治験薬を通して発現頻度が高かったのは副鼻腔炎、急性副鼻腔炎又は細菌性副鼻腔炎であった。IGIV, 10%静脈内投与時の被験者 1 例あたりに換算した副鼻腔炎及び細菌性副鼻腔炎の年間発現頻度はそれぞれ 0.12 件及び 0.59 件で、急性又は慢性副鼻腔炎の発現はなかった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 17）。IGSC, 16%皮下投与時の被験者 1 例あたりに換算した急性副鼻腔炎の年間発現頻度は 0.54 件であり、副鼻腔炎、細菌性副鼻腔炎及び慢性副鼻腔炎の発現はなかった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 17）。本剤皮下投与時の被験者 1 例あたりに換算した副鼻腔炎及び細菌性副鼻腔炎の年間発現頻度はそれぞれ 0.15 件及び 0.02 件、被験者 1 例あたりに換算した急性副鼻腔炎の年間発現頻度は 0.09 件、慢性副鼻腔炎の年間発現頻度は 0.02 件であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 17）。

本剤皮下投与期間中の被験者 1 例あたりに換算した各項目の年間回数又は年間日数は、発熱エピソードの年間発現頻度は 0.88 回、疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、

若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数は 15.55 日、抗生物質の年間投与日数は 18.11 日、年間入院回数は 1 回未満、年間入院日数は 1.66 日、疾患又は感染による至急の医療機関の年間受診回数は 3.77 回であった。これらは IGIV, 10%静脈内投与及び IGSC, 16%皮下投与での結果と同程度であった。

表 2.7.6.2-7　有効性に関する評価項目の解析結果（170903 試験：Safety Analysis Set）

Treatment	Subject-Years Under Treatment	Parameter	n	n/Subject-Years
IGIV, 10%	8.42	Number of infections	53	6.29
		Number of Fever episode	8	0.95
		Days with Fever	22	2.61
		Days off School or Work	90	10.69
		Days on Antibiotics	165	19.59
		Days in Hospital	1	0.12
		Number of Hospitalizations	1	0.12
		Number of Acute Physician Visits	43	5.11
IGSC, 16%	3.70	Number of infections	33	8.92
		Number of Fever episode	8	2.16
		Days with Fever	34	9.19
		Days off School or Work	187	50.42
		Days on Antibiotics	201	54.34
		Days in Hospital	9	2.43
		Number of Hospitalizations	2	0.54
		Number of Acute Physician Visits	28	7.57
IGSC, 20%	45.66	Number of infections	200	4.38
		Number of Fever episode	40	0.88
		Days with Fever	150	3.29
		Days off School or Work	710	15.55
		Days on Antibiotics	827	18.11
		Days in Hospital	76	1.66
		Number of Hospitalizations	7	0.15
		Number of Acute Physician Visits	172	3.77

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 17、Table 20、Table 21 及び Table 22
IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 16%: IGI, 16% administered SC, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, n: number of subjects

④ HRQoL、治療満足度及び治療の好み

本剤皮下投与期間中の HRQoL 及び治療満足度スコアは、治療に満足である可能性を示すスコア範囲の上部で推移した。また、被験者の 87.5%（42/48 例）が本剤による IgG 補充療法が望ましいと回答した一方、IGIV, 10%による IgG 補充療法を好む被験者は 10.4%（5/48 例）であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Figure 2）。

3）安全性の結果

① 有害事象

有害事象の概略を表 2.7.6.2-8 に示した。

本剤の週 1 回皮下投与期間中、重篤な有害事象は 6/48 例（12.5%）に 8 件認められ、報告された事象は急性心筋梗塞、心室細動、脳幹梗塞、細菌性肺炎、小腸炎、慢性副鼻腔炎、鼻中隔弯曲及び鼻漏であった。急性心筋梗塞及び心室細動（1 例の被験者において各 1 件）の重症度は重度で、その他の事象は軽度又は中等度であった。いずれの事象も治験薬と関連な

しと判断された。IGIV, 10%の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与期間中又は IGSC, 16%の週 1 回又は隔週での皮下投与期間中では、それぞれ 2/33 例（6.1%）に 2 件（リンパ節症及び前腕骨折）、2/16 例（12.5%）に 2 件（細菌性肺炎及び胸椎骨折）の重篤な有害事象が認められ、いずれの事象も重症度は中等度で、治験薬と関連なしと判断された。

本剤の週 1 回皮下投与期間中、非重篤な有害事象（感染症を除く）は 41/48 例（85.4%）に 524 件認められた。治験薬と関連ありと判断されたのは 20/48 例（41.7%）、237 件で、被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数は 5.19 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度は 0.101 件であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 69）。また、重度の非重篤な有害事象（感染症を除く）は 2/48 例（4.2%）に 2 件認められ、報告された事象は頭痛及びてんかんであった。両事象とも治験薬と関連なしと判断された。本剤皮下投与下で認められた有害事象のほとんどは軽度から中等度で、一過性のものであった。

試験期間を通して死亡例は認められなかった。

表 2.7.6.2-8　有害事象の概略（170903 試験：Safety Analysis Set）

	Treatment	By Subject (a) n (%)	By Infusion (b) n (%)	AEs/ Rate per year (c) n (rate)
Serious Adverse Events	IGIV, 10%	2 of 33 (6.1)	2 of 139 (1.4)	2 (0.24)
	IGSC, 16%	2 of 16 (12.5)	2 of 181 (1.1)	2 (0.54)
	IGSC, 20%	6 of 48 (12.5)	7 of 2349 (0.3)	8 (0.18)
Related Serious Adverse Events	IGIV, 10%	0 of 33 (0.0)	0 of 139 (0.0)	0 (0.00)
	IGSC, 16%	0 of 16 (0.0)	0 of 181 (0.0)	0 (0.00)
	IGSC, 20%	0 of 48 (0.0)	0 of 2349 (0.0)	0 (0.00)
Non-Serious AEs Excluding Infections	IGIV, 10%	24 of 33 (72.7)	52 of 139 (37.4)	99 (11.76)
	IGSC, 16%	12 of 16 (75.0)	27 of 181 (14.9)	35 (9.46)
	IGSC, 20%	41 of 48 (85.4)	347 of 2349 (14.8)	524 (11.48)
Related Non-Serious AEs Excluding Infections	IGIV, 10%	7 of 33 (21.2)	17 of 139 (12.2)	24 (2.85)
	IGSC, 16%	5 of 16 (31.3)	9 of 181 (5.0)	11 (2.97)
	IGSC, 20%	20 of 48 (41.7)	183 of 2349 (7.8)	237 (5.19)
Non-Serious Local AEs Excluding Infections	IGIV, 10%	1 of 33 (3.0)	4 of 139 (2.9)	4 (0.47)
	IGSC, 16%	2 of 16 (12.5)	2 of 181 (1.1)	2 (0.54)
	IGSC, 20%	18 of 48 (37.5)	130 of 2349 (5.5)	177 (3.88)
Related Non-Serious Local AEs Excluding Infections	IGIV, 10%	NA	NA	NA
	IGSC, 16%	1 of 16 (6.3)	1 of 181 (0.6)	1 (0.27)
	IGSC, 20%	17 of 48 (35.4)	121 of 2349 (5.2)	162 (3.55)
Non-Serious TAAEs Excluding Infections (d)	IGIV, 10%	12 of 33 (36.4)	26 of 139 (18.7)	39 (4.63)
	IGSC, 16%	9 of 16 (56.3)	16 of 181 (8.8)	20 (5.41)
	IGSC, 20%	35 of 48 (72.9)	274 of 2349 (11.7)	380 (8.32)
Related Non-Serious TAAEs Excluding Infections (d)	IGIV, 10%	7 of 33 (21.2)	17 of 139 (12.2)	24 (2.85)
	IGSC, 16%	5 of 16 (31.3)	9 of 181 (5.0)	10 (2.70)
	IGSC, 20%	20 of 48 (41.7)	182 of 2349 (7.7)	235 (5.15)

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 23、Table 25、Table 30 及び Table 32

AE: adverse event, IGIV, 10%: immune globulin infusion (Human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 16%: IGI, 16% administered SC, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, n: number of subjects, NA: not applicable, TAAE: temporally-associated adverse event

(a) Number of affected subjects and percentage of subjects.

(b) Number of affected infusions and percentage of infusions.

(c) Rate per year=Number of AEs divided by the total number of subject-years under treatment.

(d) TAAEs are defined as AEs that begin during the infusion or within 72 hours of completion of the infusion.

感染症を除く治験薬と関連ありと判断された主な有害事象（本剤の皮下投与期間中に 7 件以上報告があった事象）の要約を表 2.7.6.2-9 に示した。

本剤の週 1 回皮下投与期間中に発現した治験薬と関連ありと判断された主な有害事象（感染症を除く）は、注入部位紅斑〔52 件、16.7%（8/48 例）〕、下痢〔47 件、4.2%（2/48 例）〕、注入部位腫脹〔46 件、8.3%（4/48 例）〕、注入部位そう痒感〔29 件、12.5%（6/48 例）〕、頭痛〔22 件、6.3%（3/48 例）〕、注入部位不快感〔10 件、4.2%（2/48 例）〕、注入部位疼痛〔7 件、6.3%（3/48 例）〕、及び注射部位疼痛〔7 件、6.3%（3/48 例）〕であった。本剤と同様に、IGIV, 10%又は IGSC, 16%と関連ありと判断された頭痛の発現率は高く、それぞれ 15.2%（5/33 例）又は 12.5%（2/16 例）であった。

表 2.7.6.2-9　感染症を除く治験薬と関連ありと判断された主な有害事象
（170903 試験：Safety Analysis Set）

System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term 基本語	Treatment (N)	By Subject (a) n (%)	Total Number of AEs
Nervous system disorders 神経系障害			
Headache	IGIV, 10% (33)	5 of 33 (15.2)	15
頭痛	IGSC, 16% (16)	2 of 16 (12.5)	6
	IGSC, 20% (48)	3 of 48 (6.3)	22
Gastrointestinal disorders 胃腸障害			
Diarrhoea	IGIV, 10% (33)	NA	NA
下痢	IGSC, 16% (16)	NA	NA
	IGSC, 20% (48)	2 of 48 (4.2)	47
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態			
Infusion site erythema	IGIV, 10% (33)	NA	NA
注入部位紅斑	IGSC, 16% (16)	NA	NA
	IGSC, 20% (48)	8 of 48 (16.7)	52
Infusion site swelling	IGIV, 10% (33)	NA	NA
注入部位腫脹	IGSC, 16% (16)	NA	NA
	IGSC, 20% (48)	4 of 48 (8.3)	46
Infusion site pruritus	IGIV, 10% (33)	NA	NA
注入部位そう痒感	IGSC, 16% (16)	1 of 16 (6.3)	1
	IGSC, 20% (48)	6 of 48 (12.5)	29
Infusion site pain	IGIV, 10% (33)	NA	NA
注入部位疼痛	IGSC, 16% (16)	NA	NA
	IGSC, 20% (48)	3 of 48 (6.3)	7
Infusion site discomfort	IGIV, 10% (33)	NA	NA
注入部位不快感	IGSC, 16% (16)	NA	NA
	IGSC, 20% (48)	2 of 48 (4.2)	10
Injection site pain	IGIV, 10% (33)	NA	NA
注射部位疼痛	IGSC, 16% (16)	NA	NA
	IGSC, 20% (48)	3 of 48 (6.3)	7

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 36、Table 37、Table 38、Table 67、Table 68 及び Table 69

IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 16%: IGI, 16% administered SC, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: number of subjects in the corresponding subset, NA: not applicable

MedDRA version 17.0

(a)　Number of affected subjects and percentage of subjects.

本剤の週 1 回皮下投与期間中、局所性の非重篤な有害事象（感染症を除く）は 18/48 例（37.5%）に 177 件認められ、17/48 例（35.4%）、162 件が治験薬と関連ありと判断された（表 2.7.6.2-8）。本剤の週 1 回皮下投与期間中に発現した治験薬と関連ありと判断された投与部位反応に関する主な有害事象（発現率 5%以上）は、注入部位紅斑〔16.7%（8/48 例）〕、注入部位そう痒感〔12.5%（6/48 例）〕、注入部位腫脹〔8.3%（4/48 例）〕、注入部位疼痛〔6.3%（3/48 例）〕、及び注射部位疼痛〔6.3%（3/48 例）〕であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 38）。治験薬と関連ありと判断された非重篤な局所性の有害事象（感染症を除く）の投与 1 回あたりに換算した発現頻度及び被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数は、本剤の皮下投与では 0.069 件及び 3.55 件、IGSC, 16%

の皮下投与では 0.006 件及び 0.27 件であり、IGIV, 10%の静脈内投与では認められなかった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 30、68 及び 69）。

本剤の皮下投与での TAAE（感染症を除く）は、35/48 例（72.9%）に 380 件認められ、被験者 1 例あたりに換算した発現件数は 7.92 件、投与 1 回あたりでは 0.16 件であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 32 及び 66）。また、本剤の皮下投与で治験薬と関連ありと判断された TAAE（感染症を除く）は、20/48 例（41.7%）に 235 件認められ、被験者 1 例あたりに換算した発現件数は 4.90 件、投与 1 回あたりでは 0.10 件であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 32 及び 66）。感染症を含むか否かにかかわらず、いずれの有害事象の発現件数も IGIV, 10%を静脈内投与した場合及び IGSC, 16%を皮下投与した場合の発現件数と顕著な違いは認められなかった。

② 忍容性

忍容性の懸念又は有害事象のために治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた割合を表 2.7.6.2-10 に示した。

本剤の皮下投与では 99.8%（2333/2338 回）が投与速度の減速、投与中断又は投与中止することなく投与を完了した。本剤の全投与回数 2338 回のうち、忍容性の懸念又は有害事象のために本剤の投与速度の減速が行われた割合は 0.2%（5/2338 回）、投与中断又は投与中止が行われた割合は 0.0%（0/2338 回）であった。投与速度の減速、投与中断又は投与中止することなく IGIV, 10%の静脈内投与又は IGSC, 16%の皮下投与を完了した割合〔それぞれ 99.3%（138/139 回）、100.0%（181/181 回）〕と同程度であり、その忍容性が示された。

忍容性の懸念又は有害事象のために治験薬の投与速度の減速が行われた被験者の割合は、本剤の皮下投与では 4.2%（2/48 例）、IGIV, 10%の静脈内投与では 3.0%（1/33 例）、IGSC, 16%では 0.0%（0/16 例）であった（M5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 53）。

表 2.7.6.2-10　忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止した割合（170903 試験：Safety Analysis Set）

Treatment	Total Number of Infusions	Infusion Rate Reduced n (%)	Infusion Interrupted n (%)	Infusion Stopped n (%)	No Reduction, Interruption or Stop n (%)
IGIV, 10%	139	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	138 (99.3)
IGSC, 16%	181	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	181 (100.0)
IGSC, 20%	2338	5 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2333 (99.8)

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 52

IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 16%: IGI, 16% administered SC, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, n: number of subjects

本剤皮下投与時の投与部位あたりの最大投与容量の中央値は 16.6 mL（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 48）、投与部位あたりの最大投与速度の中央値は 20.0 mL/h（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 46）であり、年齢間で大きな差は認められなかった。投与 1 回あたりの投与部位数の中央値は 2.0 ヵ所

（範囲：1～5 ヵ所）であり（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 50）、こちらも年齢間で大きな差は認められなかった。

本剤による IgG 補充療法下で、臨床検査では臨床的に意味のある変動はみられなかった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.8、Listing 20、21 及び 22）。バイタルサインでは grade 4（生命を脅かす）への変動は認められなかったものの、投与前に grade 2（中等度）であり投与後に grade 3（重度）に変動したバイタルサインは、1 回目及び 2 回目投与の呼吸数（いずれも 1 例）であり、3 回目投与では grade 3 への変動は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 39 及び Appendix 16.2.8、Listing 24）。

4）結論

VASBI の年間発現頻度は低く、FDA [13]及び EMEA [14]のガイドラインで規定されている基準を満たした。本試験における本剤皮下投与時の F は約 82%であったが、総感染率は全般的に低く、血清中総 IgG トラフ濃度及びトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）が維持されたことより、本剤の週 1 回皮下投与の有効性が示された。

HRQoL 及びその他の患者アウトカムの評価から、被験者は本剤による治療の柔軟性及び利便性を高く評価していた。本剤の週 1 回皮下投与は 2 歳以上の PID 患者において安全性は良好であった。

2.7.6.3 国外第 2/3 相 原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（IGSC, 20%）の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験（170904 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-3（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（170904 試験）

項　　目	内　　容
試験の標題	原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に、皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（IGSC, 20%）の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験
試験の目的	主要目的：PID 患者を対象に、急性の重篤な細菌感染症の発症予防に対する本剤の有効性を評価する。 副次目的：PID の患者を対象に、本剤の安全性、忍容性及び PK を評価する。また、HRQoL 及び治療満足度を評価する。
治験デザイン	本試験は、前向き、非盲検、非対照、多施設共同、国際共同試験であり、非日本人 PID 患者を対象に実施された。 本試験は次の 4 つの Epoch で構成された。 **Epoch 1：** 13 週間。12 歳以上のすべての被験者を対象に、治験開始前に投与されていた IgG の投与量に基づいて設定した投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）にて IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与したときの血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）の PK を評価した。 **Epoch 2：** 12～16 週間。Epoch 2 を最初に完了した 12 歳以上の被験者 15 例を対象として、Epoch 1 での IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 145%に相当する投与量で、本剤を週 1 回皮下投与した後の AUC と Epoch 1 での静脈内投与後の AUC（3 又は 4 週間隔で投与した際の AUC を 1 週間あたりに換算）を比較することにより調整用量を設定した（最終的に設定した調整用量は IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 145%に相当する投与量となった）。 **Epoch 3：** 12 週間。Epoch 2 で設定した調整用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の感染予防に対する有効性を評価した。また、Epoch 4 で使用する個別化用量を決定し、安全性、忍容性及び HRQoL を評価した。 調整用量は Epoch 2 を最初に完了した 15 例の平均用量反応に基づいているため、一部の被験者で過剰投与又は過少投与となる可能性が排除できなかった。そのため、Epoch 1 及び Epoch 2 の PK に基づく血清中 IgG トラフ濃度の予測値と Epoch 3 で得られた個別の血清中 IgG トラフ濃度の実測値と比較することにより、本剤の個別化用量を決定した。 **Epoch 4：** 40 週間。本剤を個別化用量で週 1 回皮下投与した際の有効性、安全性、忍容性及び本剤による IgG 補充療法の HRQoL を評価した。 本剤の有効性、安全性及び忍容性は、Epoch 2～4（最長 12 ヵ月）を通して評価した。Epoch 3 の投与は調整用量が設定され次第開始した。このため、調整用量が設定された後に Epoch 1 を完了した被験者は、Epoch 2 を省略して調整用量での投与（Epoch 3）に直接移行した。
実施国及び実施施設数	米国及びカナダ 15 施設
計画被験者数	70 例

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（170904 試験）（続き）

項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準	**選択基準** 以下の基準をすべての満たす被験者を適格とした。 1. IUIS 委員会（2011）[19]の定義及び Conley ら[16]による診断基準に基づき、抗体産生に関与する原発性の液性免疫不全の診断記録があり、IgG 補充療法を必要とする者 2. スクリーニング時に 2 歳以上で体重が 13 kg 以上の者 3. 治験関連の手順及び治験薬の投与を開始する前に、被験者又は代諾者から書面による同意が得られている者 4. 治験薬投与の 12 週間以上前から、0.3～1.0 g/kg/4 週相当量の IgG の投与を受けた者（すなわち効果の減弱や低い血清中総 IgG トラフ濃度のための用量調整が必要でない者）。0.6 g/kg/4 週以上の投与を受けている被験者では使用理由を症例報告書の該当欄に記録する。 治験前の投与間隔の例は以下のとおりとした： a. 約 3 又は 4 週間隔での静脈内投与 b. 週 1 回又は隔週での皮下投与 c. 他の治療スケジュールによる皮下投与（例：週 2 回） 5. スクリーニング時に血清中総 IgG トラフ濃度が 5 g/L を超える者 6. 治験実施計画書を遵守する意思及び能力がある者 **除外基準** 以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。 1. 以下のうちの 1 つ以上で陽性の既往歴を有する者又はスクリーニング時に陽性であった者：HBsAg、HCV の PCR 判定、若しくは HIV-1 又は HIV-2 の PCR 判定 2. スクリーニング時の臨床検査値異常が以下の基準のいずれかに該当する者（異常値が持続しているかどうかを判断するために、検査を 1 回繰り返すことがあった）： a. ALT 及び AST の検査値が臨床検査の基準値上限の 2.5 倍を超えて持続している b. 持続性の重度の好中球減少症（ANC が 500/mm^3 以下と定義）を有する 3. CLcr の実測値又は Cockcroft 式[17]を用いた推算値が年齢及び性別の正常値の 60%未満の者 4. 悪性腫瘍（適切に治療された皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌並びに子宮頚部上皮内癌を除く）の診断を受けている者又はその既往のある者。ただし、スクリーニング前に無病期間が 5 年を超えた場合はこの限りではない。 5. スクリーニング前 12 ヵ月以内に抗凝固療法若しくは鎌状赤血球症の治療を受けていた者又は血友病の既往歴を有する者 6. 異常な蛋白喪失（蛋白質減少性腸症、ネフローゼ症候群）が認められた者 7. 治験実施医療機関の標準的な手順による採血ができない程度の貧血を有する者 8. スクリーニング前 3 ヵ月以内に、急性の重篤な細菌感染を発現した者 9. IGIV、IGSC、又は ISG を投与後の過敏症の既往があり、現在も継続している、又は持続性反応（蕁麻疹、呼吸困難又は重度の低血圧、アナフィラキシー）を有する者 10. 既知の抗 IgA 抗体を有する重度の IgA 欠損症（IgA が 0.07 g/L 未満）があり、過敏症の既往歴を有する者 11. 細菌感染の治療又は予防に十分な用量の抗生物質の持続的な投与を受けており、治験担当医師が被験者の感染のリスクが増大することなく試験期間中にこれらの抗生物質を中止できないと判断した者 12. 活動性の感染症を有し、スクリーニングの時に感染症治療のため抗生物質療法を受けている者 13. 出血性疾患若しくは血小板数が 20,000/μL 未満の血小板減少症を有する者、又は治験担当医師が皮下投与により内出血のリスクが高いと判断した者 14. 9 g/dL を超える総蛋白、骨髄腫、マクログロブリン血症（IgM）又はパラプロテイン血症を有する者 15. 適切な部位への安全な製剤投与を妨げる、重度の皮膚炎を有する者

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（170904 試験）（続き）

項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準（続き）	16. 以下の基準のいずれかに該当する妊娠可能な女性 a. 妊娠検査が陽性である b. 授乳中である c. 試験期間中に授乳を開始予定がある 17. 試験期間を通して適切な避妊方法を用いることに同意しない者他の臨床試験に参加し、治験登録前 30 日以内に治験薬の投与を受けた者又は医療機器を使用した者（例外：Baxalta の免疫グロブリン試験での治療） 18. 試験期間中に他の非観察（介入）臨床試験（Baxalta 以外）に参加する予定のある者
使用薬剤と用法・用量	本試験では以下の薬剤を使用した。 1. IGIV, 10% · 剤形：注射剤、液剤 · 投与方法：静脈内投与 · 投与間隔：3 又は 4 週間隔 · 用量：治験開始前に投与されていた IgG の投与量に基づいて設定（0.3～1.0 g/kg/4 週） · バッチ番号：[redacted]、及び [redacted] 2. 本剤 · 剤形：注射液、液剤 · 投与方法：皮下投与 · 投与間隔：週 1 回 · 用量： Epoch 2：IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 145% Epoch 3：Epoch 2 で設定した調整用量 Epoch 4：個別化用量 · バッチ番号：[redacted]、及び [redacted]
投与期間	治験初期に登録された被験者の投与期間は約 20 ヵ月間、調整用量の設定後に登録された被験者の投与期間は 17 ヵ月であった。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（170904 試験）（続き）

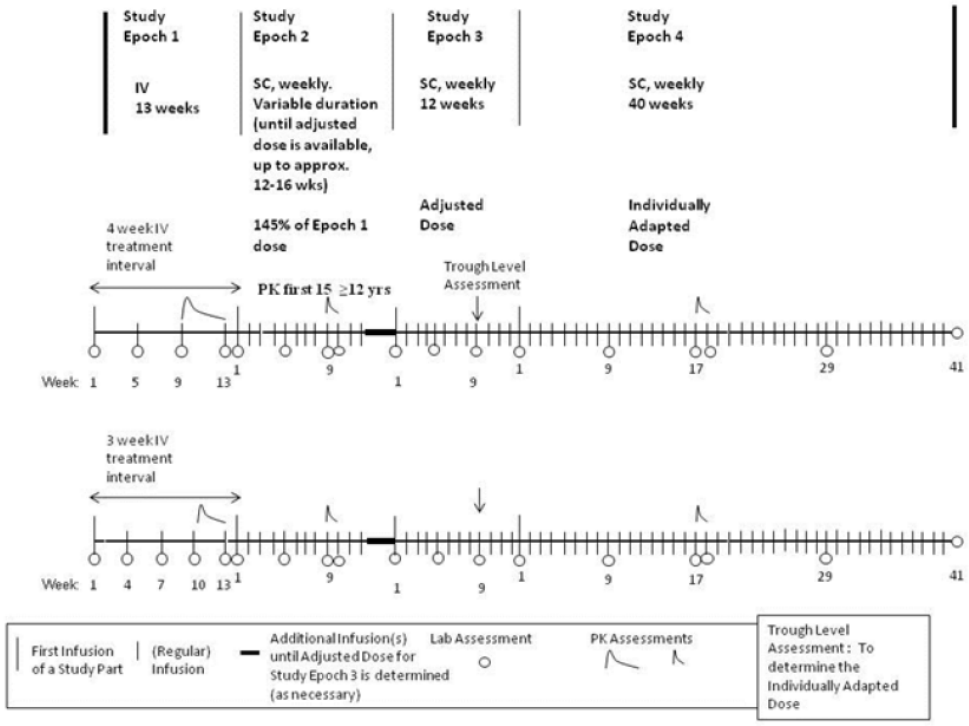
項　　目	内　　容
観察・検査・評価項目及び時期	治験スケジュールを以下に示した。 
評価項目及び評価基準	**主要評価項目** ITT における被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度。ASBI には感染性病原体が特定された菌血症又は敗血症、細菌性髄膜炎、骨髄炎又は化膿性関節炎、細菌性肺炎及び内臓膿瘍を含めた。 **副次評価項目** 1. 被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度 2. 被験者 1 例あたりに換算した副鼻腔感染の年間発現頻度 3. 被験者 1 例あたりに換算した発熱エピソードの年間発現頻度 4. 被験者 1 例あたりに換算した、疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数 5. 被験者 1 例あたりに換算した抗生物質の年間投与日数 6. 被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による年間入院回数 7. 被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による年間入院日数 8. 被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による至急の（緊急又は予定外）の医療機関又は救急処置室への年間受診回数 **薬物動態：** 1. 血清中総 IgG について「Epoch 1 で IGIV, 10%を投与した際の 1 週間あたりの AUC の幾何平均値」に対する「Epoch 4 において個別化用量で本剤を投与した際の AUC の幾何平均値」の比を AUC 比（F1）と定義し算出した（対象：12 歳以上の被験者） 2. 血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）のトラフ濃度、並びにトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV）に対する特異抗体濃度（抗体価）

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（170904 試験）（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準 （続き）	3. 血清中総 IgG 及び特異抗体（抗インフルエンザ菌 b 型）の動態パラメータ：12 歳以上の被験者の場合、AUC、IGIV, 10%静脈内投与における CL、本剤皮下投与における CL/F、F1、C_{max}、C_{min}、T_{max}、及び IGIV, 10%静脈内投与における消失半減期（$T_{1/2}$）を含む。2 歳以上 12 歳未満の小児の場合、Epoch 4 での本剤皮下投与後の AUC、CL/F、C_{max} 及び C_{min} を含む。 4. Epoch 3 の投与量は、IGIV, 10%静脈内投与と同程度の AUC を得るために IGIV, 10%投与量を 1 週間あたりの等価用量に換算したものとした。Epoch 1 及び Epoch 2 の PK データより Epoch 3 の投与量における血清中総 IgG トラフ濃度の上昇期待値を推定した。また、Epoch 3 のデータから Epoch 4 の個別化用量を決定するためのノモグラム又は表を作成した。 **安全性：** 1. 治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象及び有害事象 a. 被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象及び有害事象（感染症を含む場合と除く場合別）の発現件数 b. 投与 1 回あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象及び有害事象（感染症を含む場合と除く場合別）の発現件数 2. すべての重篤な有害事象及び有害事象 a. 被験者 1 例あたりに換算した重篤な有害事象及び有害事象（感染症を含む場合と除く場合別）の発現件数 b. 投与 1 回あたりに換算した重篤な有害事象及び有害事象（感染症を含む場合と除く場合別）の発現件数 3. TAAE a. 被験者 1 例あたりに換算した投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象（感染症を含む場合と除く場合別）の発現件数 b. 投与 1 回あたりに換算した投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象（感染症を含む場合と除く場合別）の発現件数 c. 被験者 1 例あたりに換算した投与中又は投与後 24 時間以内に発現した有害事象（感染症を含む場合と除く場合別）の発現件数 d. 投与 1 回あたりに換算した投与中又は投与後 24 時間以内に発現した有害事象（感染症を含む場合と除く場合別）の発現件数 e. 被験者 1 例あたりに換算した投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象（感染症を含む場合と除く場合別）の発現件数 f. 投与 1 回あたりに換算した投与中又は投与後 1 時間以内に発現した有害事象（感染症を含む場合と除く場合別）の発現件数 4. 治験薬と関連ありと判断された有害事象又は TAAE 投与 1 回あたりに換算した投与中又は投与後 72 時間以内に発現したすべての有害事象（感染症を含む場合と除く場合別）の発現件数、及び投与 1 回あたりに換算した治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された投与後 72 時間を超えて発現した有害事象（感染症を含む場合と除く場合別）の発現件数 5. 局所性の有害事象 a. 局所性の有害事象（感染症を含む場合と除く場合別）を 1 件以上発現した投与の割合 b. 局所性の有害事象（感染症を含む場合と除く場合別）を 1 件以上発現した被験者の割合 6. 投与の忍容性 a. 忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた投与の割合 b. 忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は中投与止が行われた被験者の割合 c. 静脈内投与又は皮下投与に対する忍容性を示した投与の割合

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（170904 試験）（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準 （続き）	7. その他の忍容性 以下の項目について Grade が変化した場合： a. 血圧 b. 心拍数（脈拍数） c. 呼吸数 d. 体温 8. 治験薬投与後に臨床検査で確認された溶血の発現頻度 **HRQoL 及び治療満足度：** 1. HRQoL a. 2 歳以上 4 歳以下及び 5 歳以上 7 歳以下：PEDS-QL [2]（観察者：親） b. 8 歳以上 12 歳以下及び 13 歳（13 歳以上 18 歳以下用の書式を使用）： PEDS-QL [2]（観察者：被験者） c. 14 歳以上：SF-36v2 [3] 2. LQI [5][6]：2 歳以上 12 歳以下（観察者：親）、13 歳以上（観察者：被験者） 3. TSQM-9 [5][7]：2 歳以上 12 歳以下（観察者：親）、13 歳以上（観察者：被験者） **探索的評価項目：** 1. 用量補正 以下の理由により免疫グロブリンの投与量を変更する必要があった被験者の数及び割合: a. 疾患及び感染症の発現頻度の上昇 b. 血清中総 IgG トラフ濃度が 5 g/L 以下 c. その他の医学的理由 2. 任意の投与手順の写真撮影
解析方法	VASBI の発現頻度及びその 99% CI はポアソンモデルを用いて算出した。血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度は幾何平均値、中央値及びそれらに対応する 95% CI（ノンパラメトリック）を用いた。中央値、四分位数及び 95% CI（ノンパラメトリック）推定値を用いて要約した。血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）の PK パラメータについては、中央値、四分位数及びそれらの 95% CI（ノンパラメトリック）を用いて要約した。感染及び発熱エピソードの発現頻度、並びに入院及び緊急の医療機関の受診の発生率は、ポアソンモデルを用いてそれらの点推定値及び 95% CI を算出した。安全性の解析には記述統計を用いた。用量調整では、理由を問わない増量及び減量に至った被験者の数及び割合を理由別（血清中総 IgG トラフ濃度が 5 g/L 以下、感染頻度、及びその他の医学的な理由）に示した。患者特異的なアウトカムの解析には、HRQoL の変化における仮説を検討するために Wilcoxon の符号付順位検定を用い、HRQoL の変化の統計学的有意性は Bonferroni による調整を用いた。
試験期間	2013 年 1 月 28 日（最初の被験者の治験参加）～2015 年 3 月 13 日（最終被験者の治験終了）

（2）試験成績

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-2 に示した。

本試験では、86 例の被験者がスクリーニングを受け、同意の撤回（1 例）、組入れ基準に不適格（6 例）、スクリーニングの来院後 30 日以内の初回投与の不実施（2 例）により計 9 例が Epoch 1 開始前に除外となった。組入れ基準に合致した 77 例が試験に組み入れられ、Epoch 1 を開始した。Epoch 1 期間中に手順の不遵守（2 例）及び有害事象の発現（1 例）により計 3 例が治験中止となった。Epoch 1 を完了した 74 例のうち、45 例が Epoch 1 から Epoch 2 に移行して、IGIV, 10%の 145%に相当する投与量で本剤の投与を受け、29 例が Epoch 1 から Epoch 3 に直接移行した。74 例全例が Epoch 3 で調整用量での本剤投与を受

け、Epoch 3 期間中に同意の撤回（3 例）及び有害事象の発現（1 例）により 4 例が治験中止となった。70 例が Epoch 4 で個別化用量での本剤投与を受け、Epoch 4 期間中に、同意の撤回（2 例）及び手順の不遵守（1 例）により 3 例が治験中止となり、67 例が試験を完了した。

治験薬の投与を受けた 77 例の被験者の内訳は、男性が 40/77 例（51.9%）、女性が 37/77 例（48.1%）であった。本試験の被験者のほとんどが白人（70/77 例、90.9%）であり、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3/77 例（3.9%）、アジア人が 2/77 例（2.6%）、その他の人種が 2/77 例（2.6%）、ヒスパニック系又はラテン系は 5/77 例（6.5%）であった。年齢の中央値は 36.0 歳（範囲：3～83 歳）であった。年齢分布は、2 歳以上 5 歳未満が 1/77 例（1.3%）、5 歳以上 12 歳未満が 14/77 例（18.2%）、12 歳以上 16 歳未満が 8/77 例（10.4%）、16 歳以上 65 歳未満が 45/77 例（58.4%）、65 歳以上が 9/77 例（11.7%）であった。5 歳以上 16 歳未満及び 65 歳以上では男性の方が多く、16 歳以上 65 歳未満では女性の方が多かった（男性の女性に対する比は、5 歳以上 12 歳未満で 13.0、12 歳以上 16 歳未満で 7.0、16 歳以上 65 歳未満で 0.67 であった）。5 歳未満の女性はいなかった。

ベースライン時の PID のタイプは、分類不能型免疫不全症が最も多く（25/77 例、32.5%）、次いで特異抗体産生不全症（18/77 例、23.4%）であった。

試験に組み入れられた 77 例全例を安全性解析対象集団とし、IGIV, 10%の投与を受けた 77 例及び本剤の投与を受けた 74 例をそれぞれ安全性解析対象集団のサブセットとした。PK 解析では、3 週間隔（16 例）又は 4 週間隔（38 例）で IGIV, 10%の投与を受けた 12 歳以上の被験者 54 例、IGIV, 10%の 145%に相当する投与量で週 1 回本剤の投与を受けた 12 歳以上の被験者 18 例、及び個別化用量で週 1 回本剤の投与を受けた 2 歳以上の被験者 60 例を PK 解析対象集団とした。

表 2.7.6.3-2　被験者の内訳（170904 試験）

	Subjects n (%)
Enrolled (consented)	86 (100)
Screening failure	6 (7.0)
Discontinued study	19 (22.1)
Completed study	67 (77.9)
Treated with IGSC, 20%	74 (86.0)
IGSC, 20% 145% IGIV, 10%	45 (52.3)
IGSC, 20% adjusted	74 (86.0)
IGSC, 20% individualized	70 (81.4)
Treated with any Study Drug	77 (89.5)
Male (a)	40 (51.9)
Female	37 (48.1)
White	70 (90.9)
Black or African American	3 (3.9)
Asian	2 (2.6)
Multiple	2 (2.6)
Hispanic or Latino	5 (6.5)
Not Hispanic or Latino	72 (93.5)
Age (Years) (b)	
Min	3
Median	36.0
Max	83
2 to <5 years	1 (1.3)
5 to <12 years	14 (18.2)
12 to <16 years	8 (10.4)
16 to <65 years	45 (58.4)
65 years and older	9 (11.7)
Type of PID	
Congenital Agamma	8 (10.4)
Agammaglobulinemia	2 (2.6)
X-linked hyper-IgM	1 (1.3)
Hyper-IgM	1 (1.3)
Severe combined immune deficiency	1 (1.3)
Common variable immune deficiency	25 (32.5)
Specific antibody deficiency	18 (23.4)
Specific antibody deficiency with IgG subclass deficiency	6 (7.8)
Specific antibody deficiency with low IgG	9 (11.7)
Specific antibody deficiency: with hypogammuglobenemia	1 (1.3)
Ataxia telangiectasia	1 (1.3)
Other: Bruton's X-linked Agammaglobulinemia	1 (1.3)
Other: Familial TACI mutation C.512>G	1 (1.3)
Other: IgG1 and IgG3 Subclass deficiency with low IgG	1 (1.3)
Other: Specific antibody deficiency with IgG subclass deficiency	1 (1.3)

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 1、Table 4、Table 5 及び Table 7

IgG: immunoglobulin G, IgM: immunoglobulin M, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, Max: maximum, Min: minimum, n: number of subjects, PID: primary immunodeficiency, TACI: transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin interactor

(a) Percentages after this item are based on all subjects who treated with any study drug.

(b) Age is the age at screening.

2） 有効性の結果

① 投与量

Epoch 2 において、IGIV, 10%投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）の 1 週間あたりの等価用量の 145%に相当する投与量で本剤を皮下投与したときの平均（算術）投与量（SD）は 0.225（0.071） g/kg/週であった。また、Epoch 4 において個別化用量で本剤を皮下投与したときの平均（算術）投与量（SD）は 0.223（0.072） g/kg/週であり、Epoch 2 と Epoch 4 の平均投与量は同程度であった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 69）。本剤の投与量に年齢間で明らかな差は認められなかった。

② 主要評価項目

ITT における、被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度を表 2.7.6.3-3 に示した。

IGIV, 10%の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与（Epoch 1）では VASBI の発現はなかった。本剤の週 1 回皮下投与期間中の Epoch 4 で 1 例に 1 件の VASBI（肺炎）が認められたが、入院治療により回復した（添付資 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Section 11.4.1.1 及び 14.2.2.1.1 並びに Appendix 16.2.7、Listing 6）。被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値は、本剤の週 1 回皮下投与期間中（Epoch 2～Epoch 4）では 0.01 件（99% CI の上限：0.02）、全 Epoch の併合では 0.01 件（99% CI の上限：0.02）であり、いずれも FDA [13]及び EMEA [14]のガイドラインで有効性の実質的証拠とする閾値（VASBI の年間発現頻度が 1.0 件）を下回り、統計学的な有意差が認められた（p<0.0001）。

表 2.7.6.3-3　VASBI の年間発現頻度（170904 試験：ITT）

Epoch	Treatment	Rate of VASBIs/Year		
		Point Estimate	Upper Limit of 99% CI	p-value (a)
Epoch 1	IGIV, 10%	0.000	0.234	NA
Epoch 2+Epoch 3+Epoch 4	IGSC, 20% Total	0.012	0.024	<0.0001
Epoch 1+Epoch 2+Epoch 3+Epoch 4	Total	0.010	0.019	<0.0001

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 9

CI: confidence interval, IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, VASBI: validated acute serious bacterial infection

(a) The null hypothesis of one or more VASBI per year is tested.

③ 副次評価項目

安全性解析対象集団における有効性の副次評価項目の解析結果を表 2.7.6.3-4 に示した。

IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した際の被験者 1 例あたりに換算した年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、すべての感染症が 3.86 件（[2.77, 5.22]件）、副鼻腔感染が 0.97 件（[0.61, 1.45]件）であり、本剤の週 1 回皮下投与では、すべての感染症が 2.41 件（[1.89, 3.03]件）、副鼻腔感染が 0.69 件（[0.50, 0.93]件）で、IGIV, 10%の効果が維持された。

本剤を週 1 回皮下投与した際の被験者 1 例あたりに換算した各項目の年間回数又は年間日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、発熱エピソードの年間発現頻度では 0.13 件

（[0.08, 0.21]件）、疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数では 1.16 日（[0.70, 1.79]日）、抗生物質の年間投与日数では 57.59 日（[40.71, 78.59]日）、疾患又は感染による年間入院回数及び年間入院日数ではそれぞれ 0.02 回（[0.01, 0.04]回）及び 0.11 日（[0.05, 0.20]日）、疾患又は感染による至急の医療機関又は救急処置室への年間受診回数は 1 回未満であった。これらは IGIV, 10%の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与の結果と同程度であった。

表 2.7.6.3-4　有効性の副次評価項目の解析結果（170904 試験：Safety Analysis Set）

		Rate per Year	
Treatment	Parameter	Point Estimate	95% CI
IGIV, 10%	Number of infections	3.86	2.77, 5.22
	Number of sinus infections	0.97	0.61, 1.45
	Number of fever episodes	0.61	0.34, 0.99
	Days off school/work due to illness or infection	3.20	1.88, 5.03
	Days on antibiotics	63.20	43.39, 88.29
	Number of hospitalizations	0.05	0.02, 0.10
	Days in hospital	0.20	0.08, 0.42
	Acute physician/emergency room visits	1.73	1.03, 2.68
IGSC, 20%	Number of infections	2.41	1.89, 3.03
	Number of sinus infections	0.69	0.50, 0.93
	Number of fever episodes	0.13	0.08, 0.21
	Days off school/work due to illness or infection	1.16	0.70, 1.79
	Days on antibiotics	57.59	40.71, 78.59
	Number of hospitalizations	0.02	0.01, 0.04
	Days in hospital	0.11	0.05, 0.20
	Acute physician/emergency room visits	0.86	0.54, 1.28

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 10
CI: confidence interval, IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution

④ 薬物動態

・血清中総 IgG の AUC 比（F1）

「Epoch 1 で IGIV, 10%を静脈内投与した際の 1 週間あたりの AUC の幾何平均値」に対する「Epoch 4 において個別化用量で本剤を投与した際の AUC の幾何平均値」の比を AUC 比（F1）と定義し算出した結果、血清中総 IgG の F1 の点推定値（90% CI、N）は、108.6%（[103.9, 113.4]%、N=49）であった。

・血清中総 IgG のトラフ濃度

各 Epoch 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.6.3-5 に示した。

各 Epoch 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、本剤を個別化用量で週 1 回皮下投与した際は 14.74 g/L（[14.03, 15.48] g/L、N=57）、IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した際はそれぞれ 11.58 g/L（[10.36, 12.94] g/L、N=19）又は 10.19 g/L（[9.55, 10.88] g/L、N=50）であった。

本剤を個別化用量で週 1 回、17 週間以上皮下投与した際の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI）は 14.49 g/L（[13.84, 15.17] g/L、N=64）であった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 12）。

表 2.7.6.3-5　各 Epoch 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度
（170904 試験：Safety Analysis Set）

Epoch	Treatment Interval	N	Geometric Mean (95% CI)	Median (95% CI)	Min, Max
Epoch 1	IGIV, 10% 3 Weeks	19	11.58 (10.36, 12.94)	12.00 (11.00, 14.10)	5.45, 14.50
	IGIV, 10% 4 Weeks	50	10.19 (9.55, 10.88)	10.20 (9.61, 11.30)	6.09, 18.50
Epoch 2	IGSC, 20% 145% IGIV, 10% 1 Week	27	14.77 (13.86, 15.74)	15.30 (12.80, 16.10)	12.00, 20.30
Epoch 3	IGSC, 20% adjusted 1 Week	66	14.20 (13.48, 14.96)	14.65 (13.80, 15.60)	8.65, 22.20
Epoch 4	IGSC, 20% individualized 1 Week	57	14.74 (14.03, 15.48)	15.10 (14.00, 16.40)	8.81, 23.40

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 11
CI: confidence interval, IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset
Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] were excluded from the analysis because they were administered incorrect IGIV, 10% dose in Epoch 1 due to a volume calculation error.
Unit: g/L

また、本剤を投与した Epoch 2 から Epoch 4 における各 IgG サブクラス（IgG1～IgG4）の血清中トラフ濃度は総 IgG トラフ濃度と同様の傾向を示し、いずれのサブクラスにおいても本剤を投与した Epoch 2 から Epoch 4 を通して同程度であり、Epoch 1 で得られた値よりやや高値で推移した。血清中 IgG サブクラス濃度を 2.7.2.6 項、付録-11 に示した。

・トラフにおける特異抗体濃度（抗体価）

トラフにおける破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV に対する特異抗体濃度（抗体価）の要約を表 2.7.6.3-6 に示した。

IGIV, 10%の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与期間中、各治療法や年齢間でトラフにおける破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV に対する特異抗体濃度（抗体価）の幾何平均値に明らかな差は認められなかった。本剤の週 1 回皮下投与への切換え後もすべての Epoch で、上記の感染性病原体に対する特異抗体濃度が維持された。これらの値は、感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度（抗破傷風菌トキソイド抗体：0.01 IU/mL [9]、抗インフルエンザ菌 b 型抗体：0.15 μg/mL [10][11]、抗 HBV 抗体：>10 mIU/mL [18]）を上回る値であった。

表 2.7.6.3-6　トラフにおける破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度（抗体価）の要約（170904 試験：Safety Analysis Set）

Pathogen	Treatment Interval	Time Point	N	Geometric Mean (95% CI)	Median (95% CI)	Min, Max
Tetanus [IU/mL]	Pre-Study Medication	Epoch 1 Week 1	64	2.28 (1.84, 2.82)	2.53 (1.97, 3.16)	0.23, 8.30
	IGIV, 10% 3 Weeks	Epoch 1 Week 4	15	3.36 (2.44, 4.63)	3.58 (2.24, 4.26)	0.92, 8.30
		Epoch 1 Week 7	16	2.66 (2.04, 3.48)	2.75 (1.91, 3.38)	1.34, 8.30
		Epoch 1 Week 10	19	2.55 (1.83, 3.56)	2.70 (1.34, 3.35)	0.98, 8.30
		Epoch 1 Week 13	16	2.26 (1.52, 3.37)	2.36 (1.54, 3.95)	0.69, 8.30
	IGIV, 10% 4 Weeks	Epoch 1 Week 5	46	1.92 (1.44, 2.56)	1.89 (1.43, 2.54)	0.07, 8.30
		Epoch 1 Week 9	44	2.31 (1.79, 2.96)	1.87 (1.56, 2.65)	0.18, 8.30
		Epoch 1 Week 13	43	2.28 (1.84, 2.81)	2.10 (1.54, 2.73)	0.76, 8.30
	IGSC, 20% 145% IGIV, 10% 1 Week	Epoch 2 Week 5	29	4.08 (3.12, 5.33)	4.97 (3.81, 6.42)	0.50, 8.30
		Epoch 2 Week 9	27	4.49 (3.32, 6.08)	5.18 (4.22, 8.07)	0.29, 8.30
	IGSC, 20% adjusted 1 Week	Epoch 3 Week 5	55	3.76 (3.21, 4.40)	3.63 (3.25, 4.46)	1.07, 8.30
		Epoch 3 Week 9	58	3.09 (2.64, 3.62)	2.87 (2.58, 3.62)	0.79, 8.30
		Epoch 4 Week 1	62	2.75 (2.39, 3.17)	2.79 (1.96, 3.29)	1.03, 8.30
	IGSC, 20% individualized 1 Week	Epoch 4 Week 9	58	3.15 (2.73, 3.63)	2.90 (2.59, 3.51)	0.95, 8.30
		Epoch 4 Week 17	51	3.17 (2.74, 3.67)	3.41 (2.67, 3.94)	0.95, 8.30
		Epoch 4 Week 29	54	1.74 (1.48, 2.03)	1.81 (1.53, 2.11)	0.49, 6.43
		End of Study	53	1.97 (1.66, 2.32)	1.75 (1.55, 2.26)	0.67, 8.30

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 13、Table 14 及び Table 15

CI: confidence interval, IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset

Trough levels at planned visits are analyzed; End of Study is analyzed for subjects who started Epoch 4/SC 20% individualized.

Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] were excluded from the analysis because they were administered incorrect IGIV 10% dose in Epoch 1 due to a volume calculation error.

表 2.7.6.3-6　トラフにおける破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度（抗体価）の要約（170904 試験：Safety Analysis Set）（続き）

Pathogen	Treatment Interval	Time Point	N	Geometric Mean (95% CI)	Median (95% CI)	Min, Max
Haemophilus Influenza B [mg/L]	Pre-Study Medication	Epoch 1 Week 1	65	2.91 (2.55, 3.34)	2.81 (2.40, 3.07)	1.18, 9.00
	IGIV, 10% 3 Weeks	Epoch 1 Week 4	15	2.71 (2.07, 3.56)	2.53 (2.02, 3.35)	1.38, 9.00
		Epoch 1 Week 7	16	3.08 (2.36, 4.01)	2.86 (2.67, 4.63)	1.15, 9.00
		Epoch 1 Week 10	19	2.42 (1.75, 3.36)	2.50 (2.07, 4.06)	0.38, 9.00
		Epoch 1 Week 13	14	2.47 (1.85, 3.29)	2.56 (1.66, 3.95)	1.08, 6.38
	IGIV, 10% 4 Weeks	Epoch 1 Week 5	45	2.82 (2.30, 3.46)	2.37 (1.91, 3.10)	0.90, 9.00
		Epoch 1 Week 9	44	2.71 (2.23, 3.30)	2.33 (1.88, 2.91)	0.96, 9.00
		Epoch 1 Week 13	43	2.74 (2.20, 3.42)	2.22 (1.73, 3.86)	0.95, 9.00
	IGSC, 20% 145% IGIV, 10% 1 Week	Epoch 2 Week 5	29	4.07 (3.44, 4.83)	3.85 (3.19, 4.89)	2.08, 9.00
		Epoch 2 Week 9	27	3.94 (3.30, 4.71)	3.44 (3.17, 5.19)	1.90, 9.00
	IGSC, 20% adjusted 1 Week	Epoch 3 Week 5	56	3.59 (3.12, 4.14)	3.59 (2.66, 4.24)	1.60, 9.00
		Epoch 3 Week 9	58	3.62 (3.10, 4.22)	3.52 (3.01, 4.24)	0.35, 9.00
		Epoch 4 Week 1	62	3.47 (3.06, 3.94)	3.27 (2.93, 3.92)	0.90, 9.00
	IGSC, 20% individualized 1 Week	Epoch 4 Week 9	58	4.35 (3.87, 4.89)	4.31 (3.55, 4.89)	1.53, 9.00
		Epoch 4 Week 17	51	4.76 (4.21, 5.39)	4.47 (3.83, 5.30)	1.87, 9.00
		Epoch 4 Week 29	54	4.06 (3.55, 4.65)	4.23 (3.31, 4.60)	1.56, 9.00
		End of Study	52	5.07 (4.48, 5.73)	5.42 (4.34, 6.14)	1.51, 9.00

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 13、Table 14 及び Table 15

CI: confidence interval, IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset

Trough levels at planned visits are analyzed; End of Study is analyzed for subjects who started Epoch 4/SC 20% individualized.

Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] were excluded from the analysis because they were administered incorrect IGIV 10% dose in Epoch 1 due to a volume calculation error.

表 2.7.6.3-6　トラフにおける破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度（抗体価）の要約（170904 試験：Safety Analysis Set）（続き）

Pathogen	Treatment Interval	Time Point	N	Geometric Mean (95% CI)	Median (95% CI)	Min, Max
Hepatitis B [mIU/mL]	Pre-Study Medication	Epoch 1 Week 1	66	266.6 (232.3, 305.9)	263.0 (230.0, 308.0)	60, 1000
	IGIV, 10% 3 Weeks	Epoch 1 Week 4	15	357.8 (312.2, 410.1)	369.0 (277.0, 424.0)	254, 551
		Epoch 1 Week 7	17	402.6 (333.4, 486.0)	412.0 (333.0, 480.0)	193, 781
		Epoch 1 Week 10	19	376.6 (315.7, 449.3)	384.0 (285.0, 481.0)	182, 739
		Epoch 1 Week 13	16	392.2 (310.4, 495.6)	361.0 (285.0, 602.0)	178, 900
	IGIV, 10% 4 Weeks	Epoch 1 Week 5	45	301.1 (266.2, 340.5)	309.0 (273.0, 343.0)	103, 852
		Epoch 1 Week 9	44	304.0 (271.0, 341.0)	296.0 (266.0, 333.0)	116, 1000
		Epoch 1 Week 13	43	296.3 (266.0, 330.2)	299.0 (261.0, 338.0)	134, 843
	IGSC, 20% 145% IGIV, 10% 1 Week	Epoch 2 Week 5	29	463.7 (425.0, 506.0)	465.0 (420.0, 517.0)	299, 868
		Epoch 2 Week 9	27	525.0 (478.1, 576.5)	518.0 (467.0, 616.0)	344, 797
	IGSC, 20% adjusted 1 Week	Epoch 3 Week 5	57	581.9 (533.4, 634.9)	601.0 (515.0, 674.0)	279, 1000
		Epoch 3 Week 9	58	622.4 (579.8, 668.1)	637.0 (574.0, 689.0)	356, 1000
		Epoch 4 Week 1	62	552.8 (509.7, 599.6)	559.5 (520.0, 624.0)	216, 1000
	IGSC, 20% individualized 1 Week	Epoch 4 Week 9	58	434.4 (400.4, 471.2)	437.5 (401.0, 478.0)	227, 848
		Epoch 4 Week 17	53	444.5 (408.2, 484.1)	464.0 (405.0, 499.0)	242, 880
		Epoch 4 Week 29	54	389.2 (355.9, 425.7)	412.5 (355.0, 456.0)	178, 724
		End of Study	56	403.1 (371.7, 437.1)	425.5 (379.0, 446.0)	178, 731

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 13、Table 14 及び Table 15

CI: confidence interval, IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset

Trough levels at planned visits are analyzed; End of Study is analyzed for subjects who started Epoch 4/SC 20% individualized. Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] were excluded from the analysis because they were administered incorrect IGIV 10% dose in Epoch 1 due to a volume calculation error.

・血清中総 IgG 及び特異抗体（抗インフルエンザ菌 b 型）の動態パラメータ

血清中総 IgG の各 PK パラメータの要約を表 2.7.6.3-7 に示した。

IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した際の、体重あたりの投与量で補正した血清中総 IgG の AUC の幾何平均値はそれぞれ 606.99 g day/L/(g/kg)、796.30 g day/L/(g/kg)であった〔それぞれの 95% CI は[495.29, 743.87] g day/L/(g/kg)、[715.36, 886.40] g day/L/(g/kg)〕。本剤を IGIV, 10%投与量の 145%に相当する投与量で週 1 回投与した際の、体重あたりの投与量で補正した血清中総 IgG の AUC の幾何平均値（95% CI）は 472.50 g day/L/(g/kg)

〔[411.07, 543.10] g day/L/(g/kg)〕で、IGIV, 10%を 3 週間隔で投与した際とほぼ同程度であり、IGIV, 10%を 4 週間隔で投与した際よりも小さかった。

IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の、体重あたりの投与量で補正した抗インフルエンザ菌 b 型に対する特異抗体の AUC の幾何平均値はそれぞれ 139.29 mg day/L/(g/kg)、239.99 mg day/L/(g/kg)であった〔それぞれの 95% CI は[110.89, 174.97)] mg day/L/(g/kg)、[181.92, 316.61] mg day/L/(g/kg)〕。本剤を IGIV, 10%投与量の 145%に相当する投与量で週 1 回皮下投与した際の、体重あたりの投与量で補正した抗インフルエンザ菌 b 型に対する特異抗体の AUC の幾何平均値（95% CI）は 128.72 mg day/L/(g/kg)〔[96.65, 171.42] mg day/L/(g/kg)〕で、IGIV, 10%を 3 週間隔で静脈内投与した際とほぼ同程度であり、IGIV, 10%を 4 週間隔で静脈内投与した際よりも小さかった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 17）。

表 2.7.6.3-7　血清中総 IgG の PK パラメータの要約（170904 試験：Safety Analysis Set）

Treatment Interval	Parameter [unit]	N	Geometric Mean (95% CI)	Median (95% CI)	Min, Max
IGIV, 10% 3 Weeks (a)	AUC [g day/L]	16	352.05 (319.74, 387.63)	360.33 (296.16, 426.71)	265.93, 445.95
	AUC / (Dose / Weight) [(g day/L)/(g/kg)]	16	606.99 (495.29, 743.87)	572.14 (505.26, 748.32)	331.62, 1352.10
	Clearance [mL/kg/day]	16	1.65 (1.34, 2.02)	1.75 (1.42, 2.21)	0.74, 3.02
	C_{max} [g/L]	16	27.09 (24.30, 30.19)	26.02 (23.04, 30.43)	20.94, 48.08
	T_{max} [h]	16	6.94 (3.96, 12.17)	3.75 (2.92, 24.83)	2.00, 28.83
	C_{min} [g/L]	16	12.03 (10.64, 13.60)	12.77 (10.67, 14.73)	8.19, 17.04
IGIV, 10% 4 Weeks (a)	AUC [g day/L]	38	410.40 (381.24, 441.79)	408.15 (385.67, 447.54)	224.86, 632.86
	AUC / (Dose / Weight) [(g day/L)/(g/kg)]	38	796.30 (715.36, 886.40)	783.49 (735.15, 933.12)	299.82, 1598.49
	Clearance [mL/kg/day]	38	1.26 (1.13, 1.40)	1.28 (1.07, 1.36)	0.63, 3.34
	C_{max} [g/L]	38	24.85 (23.18, 26.64)	25.21 (23.26, 26.66)	13.90, 42.60
	T_{max} [h]	38	5.84 (3.62, 9.40)	2.84 (2.58, 4.17)	1.92, 671.92
	C_{min} [g/L]	38	10.37 (9.50, 11.33)	10.02 (9.23, 12.30)	5.47, 16.18

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 17

AUC: area under the concentration versus time curve (dosing interval), CI: confidence interval, C_{max}: maximum concentration, C_{min}: minimum concentration, IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset, T_{max}: time to maximum concentration

Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] were excluded from the analysis because they were administered incorrect IGIV 10% dose in Epoch 1 due to a volume calculation error.

(a) Subjects aged 12 years and older.

(b) Subjects aged 2 years and older.

表 2.7.6.3-7　血清中総 IgG の PK パラメータの要約（170904 試験：Safety Analysis Set）（続き）

Treatment Interval	Parameter [unit]	N	Geometric Mean (95% CI)	Median (95% CI)	Min, Max
IGSC, 20% 145% IGIV, 10% 1 Week (a)	AUC [g day/L]	18	108.33 (97.60, 120.24)	107.66 (93.71, 125.59)	78.54, 150.02
	AUC / (Dose / Weight) [(g day/L)/(g/kg)]	18	472.50 (411.07, 543.10)	515.01 (367.06, 562.02)	262.99, 738.86
	Apparent Clearance [mL/kg/day]	18	2.12 (1.84, 2.43)	1.94 (1.78, 2.72)	1.35, 3.80
	C_{max} [g/L]	18	17.31 (15.11, 19.82)	16.73 (14.21, 22.04)	11.31, 27.26
	T_{max} [h]	18	54.19 (36.28, 80.92)	72.37 (23.70, 117.73)	20.30, 167.85
	C_{min} [g/L]	18	13.85 (12.61, 15.21)	14.69 (11.51, 15.48)	10.24, 18.34
IGSC, 20% individualized 1 Week (b)	AUC [g day/L]	60	115.21 (109.23, 121.52)	115.11 (110.10, 120.66)	73.26, 168.19
	AUC / (Dose / Weight) [(g day/L)/(g/kg)]	60	536.05 (495.58, 579.82)	536.43 (466.83, 582.14)	311.18, 1141.54
	Apparent Clearance [mL/kg/day]	60	1.87 (1.72, 2.02)	1.86 (1.80, 2.17)	0.88, 3.21
	C_{max} [g/L]	60	19.31 (18.13, 20.57)	18.09 (17.45, 20.68)	12.16, 32.01
	T_{max} [h]	60	78.68 (65.37, 94.70)	104.93 (71.27, 119.02)	18.77, 174.47
	C_{min} [g/L]	60	14.00 (13.14, 14.91)	14.77 (13.23, 15.35)	5.15, 20.91

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 17

AUC: area under the concentration versus time curve (dosing interval), CI: confidence interval, C_{max}: maximum concentration, C_{min}: minimum concentration, IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the corresponding subset, T_{max}: time to maximum concentration

Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] were excluded from the analysis because they were administered incorrect IGIV 10% dose in Epoch 1 due to a volume calculation error.

(a)　Subjects aged 12 years and older.

(b)　Subjects aged 2 years and older.

また、血清中 IgG サブクラス（IgG1～IgG4）の PK パラメータを 2.7.2.6 項、付録-12～付録-15 に要約した。

⑤ HRQoL 及び治療満足度

全年齢層を通じた解析の結果、IGIV, 10%の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与から本剤の週 1 回皮下投与へ切り換えた際の HRQoL のスコアに統計学的な有意差は認められなかった。一方、疾患特異的な HRQoL のスコアの変化の点推定値（中央値）は 1.50 であり、当該スコアは本剤による IgG 補充療法で統計学的に有意に増加した（p=0.008）（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 85）。また、治療満足度スコアの変化の点推定値（中央値）は、11.11 であり、IGIV, 10%による IgG 補充療法と比較して本剤による IgG 補充療法で統計学的に有意に改善した（p<0.001）（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 85）。

3）安全性の結果

① 有害事象

有害事象の概略を表 2.7.6.3-8 に示した。

重篤な有害事象は、本剤の週 1 回皮下投与期間中には 2/74 例（2.7%）に 2 件認められ、報告された事象は肺腺癌及び肺炎であった。肺腺癌の重症度は重度、肺炎は中等度であった。いずれも治験薬と関連なしと判断された。IGIV, 10%の 3 又は 4 週間隔での静脈内投与期間中には 1/77 例（1.3%）に 1 件認められ、報告された事象は頭痛であった。本事象の重症度は軽度で、治験薬と関連ありと判断された。

本剤の週 1 回皮下投与期間中、非重篤な有害事象（感染症を除く）は 57/74 例（77.0%）に 466 件認められた。治験薬と関連ありと判断されたのは 28/74 例（37.8%）、157 件で、被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数は 1.88 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度は 0.036 件であった。また、重度の非重篤な有害事象（感染症を除く）は 2/74 例（2.7%）に 2 件認められ、報告された事象は腹痛及び喀血であった。両事象とも治験薬と関連なしと判断された。本剤の皮下投与下で認められた有害事象の大部分は軽度又は中等度で一過性のものであった。

試験期間を通して死亡例は認められなかった。

表 2.7.6.3-8　有害事象の概略（170904 試験：Safety Analysis Set）

	Treatment	By Subject (a) n (%)	By Infusion (b) n (%)	AEs/Rate per year (c) n (rate)
Serious Adverse Events	IGIV, 10%	1 of 77 (1.3) (d)	1 of 324 (0.3)	1 (0.05)
	IGSC, 20% Total	2 of 74 (2.7)	2 of 4327 (0.0)	2 (0.02)
Related Serious Adverse Events	IGIV, 10%	1 of 77 (1.3)	1 of 324 (0.3)	1 (0.05)
	IGSC, 20% Total	0 of 74 (0.0)	0 of 4327 (0.0)	0 (0.00)
Non-Serious AEs excluding infections	IGIV, 10%	51 of 77 (66.2)	96 of 324 (29.6)	180 (9.15)
	IGSC, 20% Total	57 of 74 (77.0)	343 of 4327 (7.9)	466 (5.57)
Related Non-Serious AEs Excluding Infections	IGIV, 10%	28 of 77 (36.4)	55 of 324 (17.0)	80 (4.07)
	IGSC, 20% Total	28 of 74 (37.8)	123 of 4327 (2.8)	157 (1.88)
Non-Serious Local AEs	IGIV, 10%	3 of 77 (3.9)	3 of 324 (0.9)	3 (0.15)
	IGSC, 20% Total	23 of 74 (31.1)	80 of 4327 (1.8)	96 (1.15)
Related Non-Serious Local AEs	IGIV, 10%	2 of 77 (2.6)	2 of 324 (0.6)	2 (0.10)
	IGSC, 20% Total	18 of 74 (24.3)	58 of 4327 (1.3)	67 (0.80)
Non-Serious TAAEs Excluding Infections (e)	IGIV, 10%	34 of 77 (44.2)	64 of 324 (19.8)	97 (4.93)
	IGSC, 20% Total	46 of 74 (62.2)	207 of 4327 (4.8)	274 (3.27)
Related Non-Serious TAAEs Excluding Infections (e)	IGIV, 10%	26 of 77 (33.8)	52 of 324 (16.0)	77 (3.92)
	IGSC, 20% Total	26 of 74 (35.1)	120 of 4327 (2.8)	153 (1.83)

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 25、Table 27、Table 30 及び Table 32

AE: adverse event, IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, n: number of subjects, TAAE: temporally-associated adverse event

(a) Number of affected subjects and percentage of subjects.

(b) Number of affected infusions and percentage of infusions.

(c) Rate per year = Number of AEs divided by the total number of subject-years under treatment.

(d) Drug related SAE

(e) TAAEs are defined as AEs that begin during the infusion or within 72 hours of completion of the infusion.

感染症を除く治験薬と関連ありと判断された主な有害事象（本剤の皮下投与期間中に 7 件以上報告があった事象）の要約を表 2.7.6.3-9 に示した。

本剤の週 1 回皮下投与期間中に発現した治験薬と関連ありと判断された主な有害事象は、頭痛〔48 件、10.8%（8/74 例）〕、注入部位疼痛〔32 件、16.2%（12/74 例）〕、注入部位紅斑〔21 件、9.5%（7/74 例）〕、悪心〔9 件、6.8%（5/74 例）〕、及び疲労〔8 件、6.8%（5/74 例）〕であった。本剤と同様に、IGIV, 10%と関連ありと判断された頭痛の発現率は高く、24.7%（19/77 例）であり、1 件〔1.3%（1/77 例）〕は重篤な有害事象と判断された。

表 2.7.6.3-9　感染症を除く治験薬と関連ありと判断された主な有害事象
（170904 試験：Safety Analysis Set）

System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term 基本語	Treatment (N)	By Subject (a) n (%)	Total Number of AEs
Nervous system disorders			
神経系障害			
Headache	IGIV, 10% (77)	19 of 77 (24.7)	35
頭痛	IGSC, 20% (74)	8 of 74 (10.8)	48
General disorders and administration site conditions			
一般・全身障害および投与部位の状態			
Infusion site pain	IGIV, 10% (77)	NA	NA
注入部位疼痛	IGSC, 20% (74)	12 of 74 (16.2)	32
Infusion site erythema	IGIV, 10% (77)	NA	NA
注入部位紅斑	IGSC, 20% (74)	7 of 74 (9.5)	21
Fatigue	IGIV, 10% (77)	5 of 77 (6.5)	5
疲労	IGSC, 20% (74)	5 of 74 (6.8)	8
Gastrointestinal disorders			
胃腸障害			
Nausea	IGIV, 10% (77)	3 of 77 (3.9)	6
悪心	IGSC, 20% (74)	5 of 74 (6.8)	9

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 51、Table 52、Table 65 及び Table 66
IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: number of subjects in the corresponding subset, NA: not applicable
MedDRA version 17.1
(a)　Total number of AEs divided by the total number of subjects under treatment.
(b)　Total number of AEs divided by the total number of infusions under treatment.

本剤の週 1 回皮下投与期間中、局所性の非重篤な有害事象は 23/74 例（31.1%）に 96 件認められ、18/74 例（24.3%）、67 件が治験薬と関連ありと判断された（表 2.7.6.3-8）。本剤の皮下投与期間中に発現した治験薬と関連ありと判断された投与部位反応に関する主な有害事象（発現率 5%以上）は、注入部位疼痛〔16.2%（12/74 例）〕及び注入部位紅斑〔9.5%（7/74 例）〕であった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 52）。治験薬と関連ありと判断された局所性の非重篤な有害事象の投与 1 回に換算した発現頻度及び被験者 1 例あたりに換算した年間発現件数は、IGIV, 10%の静脈内投与では 0.006 件及び 0.10 件、本剤の皮下投与では 0.015 件及び 0.80 件であった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 30、65 及び 66）。

本剤の皮下投与での TAAE（感染症を除く）の発現件数は、被験者あたり 3.70 件、投与 1 回あたり 0.06 件であった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 56）。

また、本剤の皮下投与で治験薬と関連ありと判断された TAAE（感染症を除く）の発現件数は、被験者あたり 2.07 件、投与 1 回あたり 0.04 件であった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 56）。感染症を含むか否かにかかわらず、いずれの有害事象の発現件数も IGIV, 10%を静脈内投与した場合の発現件数と顕著な違いは認められなかった。

② 忍容性

忍容性の懸念又は有害事象のために治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた割合を表 2.7.6.3-10 に示した。

本剤の皮下投与では 99.8%（4319/4327 回）が投与速度の減速、投与中断又は投与中止することなく投与を完了した。本剤の全投与回数 4327 回のうち、忍容性の懸念又は有害事象のために本剤の投与速度の減速が行われた割合は 0.1%（5/4327 回）、投与中断又は投与中止が行われた割合は 0.1%未満（3/4327 回）であった。投与速度の減速、投与中断又は投与中止することなく本剤の投与を完了した割合は 99.4%を超えており（99.4%～99.9%）、投与速度の減速、投与中断又は投与中止することなく IGIV, 10%の静脈内投与を完了した割合（97.2%、315/324 回）と比較してわずかに高く、その忍容性が示された。

忍容性の懸念又は有害事象のために、治験薬の投与速度の減速が行われた被験者の割合、治験薬の投与中断が行われた被験者の割合及び治験薬の投与中止が行われた被験者の割合は、本剤の皮下投与では 5.4%（4/74 例）、2.7%（2/74 例）及び 6.5%（5/77 例）、IGIV, 10%では 1.3%（1/77 例）、1.4%（1/74 例）及び 0.0%（0/77 例）であった（M5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 75 及び Appendix 16.2.7、Listing 5）。

表 2.7.6.3-10　忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止した割合（170904 試験：Safety Analysis Set）

Treatment	Total Number of Infusions	Infusion Rate Reduced n (%)	Infusion Interrupted n (%)	Infusion Stopped n (%)	No Reduction, Interruption or Stop n (%)
IGIV, 10%	324	4 (1.2)	5 (1.5)	0 (0.0)	315 (97.2)
IGSC, 20% 145% IGIV, 10%	731	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	730 (99.9)
IGSC, 20% adjusted	867	4 (0.5)	1 (0.1)	0 (0.0)	862 (99.4)
IGSC, 20% individualized	2729	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2727 (99.9)
IGSC, 20% Total	4327	5 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.0)	4319 (99.8)

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 74

IGIV, 10%: immune globulin infusion (human), 10% solution administered intravenously, IGSC, 20%: immune globulin subcutaneous (human), 20% solution, n: number of subjects

本剤皮下投与時の投与部位あたりの最大投与容量の中央値は 39.5 mL（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 72）、投与部位あたりの最大投与速度の中央値は 60.0 mL/h（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 71）であった。投与部位あたり 60.0 mL/h での投与を 1 回以上達成した被験者の割合は、2 歳以上 5 歳未満で 0.0%（0/1 例）、5 歳以上 12 歳未満で 14.3%（2/14 例）、12 歳以上 16 歳未満で 60.0%（3/5 例）、16 歳以上 65 歳未満で 87.8%（36/41 例）、65 歳以上で 88.9%（8/9 例）で、小児被験者と成人被験者との間で異なった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総

括報告書、Table 87）。投与 1 回あたりの投与部位数の中央値は 2.0 ヵ所（範囲：1～4 ヵ所）であり（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 73）、年齢間で差は認められなかった。

本剤による IgG 補充療法下で、臨床検査では臨床的に意味のある変動はみられなかった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 81、Appendix 16.2.8、Listing 21、22 及び 23 並びに Appendix 16.2.7、Listing 30）。バイタルサインは grade 4（生命を脅かす）への変動は認められなかったものの、投与前に grade 2（中等度）以下であり、投与後に grade 3（重度）に変動したバイタルサインは、1 回目投与の収縮期血圧（1 例）及び拡張期血圧（2 例）、並びに 2 回目投与の拡張期血圧（1 例）であり、3 回目投与では grade 3 への変動は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 67 及び Appendix 16.2.8、Listing 25）。

4）結論

2 歳以上の PID 患者において、本剤の週 1 回皮下投与したときの安全性は良好であった。VASBI の年間発現頻度及び感染症の発現頻度が低く、血清中総 IgG トラフ濃度及びトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）が維持されたことより、本剤の週 1 回皮下投与の有効性が示された。本剤を個別化用量で皮下投与することで、少なくとも IGIV, 10%の静脈内投与と同程度の曝露量が得られることが示された。また、優れた忍容性プロファイルが示されたことにより、投与時間の短縮及び針刺し回数を減らすことに繋がるより早い投与速度及び高い投与量で投与できる可能性がある。本試験で認められたように、良好な忍容性を示す治療は、長期治療期間を伴う患者の疾患に対する認識及び生活の質に大きな影響を及ぼす可能性がある。

2.7.6.4 国外第 2/3 相 原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に静注用免疫グロブリン（ヒト）10%（IGIV, 10%）を静脈内投与又は皮下投与したときの忍容性及び薬物動態の比較試験（160601 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（160601 試験）

項　　目	内　　容
試験の標題	原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に静注用免疫グロブリン（ヒト）10%（IGIV, 10%）を静脈内投与又は皮下投与したときの忍容性及び薬物動態の比較
試験の目的	PID 患者を対象に IGIV, 10%を皮下投与したとき（IGSC, 10%）の忍容性及び血清中総 IgG の PK を評価する。さらに ASBI に関する有効性を評価する。
治験デザイン	本試験は、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験であり、非日本人 PID 患者を対象に実施された。本試験では IGIV, 10%を皮下投与したときの PK を、IGIV, 10%を静脈内投与したときの PK と比較した。 本試験は、静脈内投与を実施する Epoch 1、皮下投与を実施する Epoch 2、3a 及び 3b の 4 つの Epoch 並びに任意の継続投与期から構成された。 **Epoch 1：** すべての被験者に、治験開始前に投与されていた IgG の投与量に基づいて設定した投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）にて IGIV 10%を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与した。血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度及びトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）はすべての被験者を対象に各投与前に評価した。投与間隔に応じ 3 回目又は 4 回目の静脈内投与後に 12 歳以上のすべての被験者から PK 評価用の血液を採取した。その後の静脈内投与（4 回目又は 5 回目の投与）の 1 週間後（±1 日）に最終の PK 評価を行い、皮下投与を開始した。 **Epoch 2：** すべての被験者に、Epoch 1 で IGIV, 10%を 4 週間隔で静脈内投与した際の投与量に対する 1 週間あたりの等価用量の 130%に相当する投与量で、IGSC, 10%を 12 週間以上、週 1 回皮下投与した。 12 歳以上のすべての被験者を対象に、血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度及びトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）を月 1 回評価し、8 回目の投与後に PK 評価の一部としての血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）濃度の評価のために血液を採取した。 すべての被験者は少なくとも 12 週間 Epoch 2 に参加し、12 歳以上の最初の 15 例からの PK 評価結果が得られるまで Epoch 2 の投与を継続した。Epoch 3a で 2 歳以上 12 歳未満の被験者を含めすべての被験者に投与する調整用量を設定するために PK 解析を実施した。この調整用量は、IGIV, 10%投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）を 1 週間あたりの等価用量に換算したものである。 更に、静脈内投与での血清中 IgG トラフ濃度（試験 Epoch 1）との比較により Epoch 3a での血清中 IgG トラフ濃度の上昇期待値を推定した。Epoch 3a で血清中 IgG トラフ濃度が期待値に達しなかった場合に Epoch 3b で個別化用量を求めるため、ノモグラムを作成した。 **Epoch 3：** Epoch 3 は Epoch 3a 及び Epoch 3b から構成された。 **Epoch 3a：** すべての被験者に、Epoch 2 で 15 例の被験者で実施した皮下投与時の PK 結果を静脈内投与時の PK 結果と比較して設定した調整用量〔IGIV, 10%投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）を 1 週間あたりの等価用量に換算〕を用い、6 週間皮下投与を行った。この調整用量は、Epoch 1 及び 2 の 12 歳以上の被験者 15 例の PK 評価に基づいて設定された。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（160601 試験）（続き）

項　　目	内　　容
治験デザイン（続き）	Epoch 1 で投与された IGIV, 10%の 1 週間あたりに換算した等価用量に対する Epoch 3a での調整用量の用量比は 2 歳～12 歳未満の被験者では 100.5%～160.0%、12 歳以上の被験者では 128.3%～148.0%であった。 Epoch 2 の皮下投与では、単一の調整係数（130%）を用いて週 1 回静脈内投与の投与量から皮下投与の投与量を設定したため、Epoch 3a では各被験者に適した投与量の調整を試みた。各被験者が適切な投与量の投与を受けたかどうかを判断するために、5 週目（Epoch 3a の週 1 回投与を 4 回行った後）に血清中 IgG トラフ濃度を評価し、そこから 2 週間以内に被験者の皮下投与時（Epoch 3a）と静脈内投与時（Epoch 1）の血清中 IgG トラフ濃度を比較した。この期間中に、被験者は更に 2 回の調整用量の投与を受けた。血清中 IgG トラフ濃度の上昇と上昇期待値との差分が期待値の 15%以内に収まらなかった場合は、Epoch 2 で PK の評価を最初に完了した被験者 15 例の解析に基づき設定されたノモグラムによる個別調整のための係数を用いて、個別化用量を決定した。 **Epoch 3b：** すべての被験者に週 1 回 12 週間皮下投与した。投与量は以下のように決定した。 1. Epoch 3a の血清中 IgG トラフ濃度の上昇と Epoch 1 で認められた血清中 IgG トラフ濃度の差分が Epoch 1 で認められた血清中 IgG トラフ濃度の 15%以内の場合、Epoch 3a と同じ投与量（調整用量）を投与 2. Epoch 3a の血清中 IgG トラフ濃度の上昇と Epoch 1 で認められた血清中 IgG トラフ濃度の差分が Epoch 1 で認められた血清中 IgG トラフ濃度の 15%以内でなかった場合、個別化用量を投与 12 歳以上のすべての被験者で 8 回目の投与後に全項目の PK 評価用の血液を採取した。 **継続投与期：** すべての被験者が Epoch 3b の終了後に継続投与期に参加することにより試験期間を延長することが可能であった。継続投与期の期間は 160603 試験に登録できる間までと推定された。
実施国及び実施施設数	米国 9 施設
計画被験者数	50 例
対象被験者及び選択／除外基準	**選択基準** 以下のすべての基準を満たす被験者を適格とした。 1. 治験関連の手順及び治験薬の投与を開始する前に、被験者本人又は代諾者から書面による同意をした者、なお適宜未成年の子どもの同意も取得しなければならない。 2. 世界保健機関の基準[20]により定義される PID と診断されており、治験の 3 ヵ月以上前から 0.3～1.0 g/kg/4 週の投与量で、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 併用下で平均 21±3 日又は 28±3 日間隔で静脈内投与又は皮下投与による通常の免疫グロブリン治療を受けていたか、平均 6～15 日間隔で皮下投与による通常の免疫グロブリン治療を受けていた者 3. 2 歳以上の者 4. 文書化された最新の判定で血清中総 IgG トラフ濃度が 4.5 g/L を超えている者 5. 妊娠可能な女性で血清妊娠検査が陰性であった者 6. 妊娠可能な女性で試験期間を通して適切な避妊方法を用いることに同意した者

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（160601 試験）（続き）

項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準（続き）	**除外基準** 以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。 1. 以下のうちの 1 つ以上が組入れ時又はスクリーニング時に陽性であった者：HBsAg、HCV の PCR 判定又は HIV-1 の PCR 判定 2. ALT 又は AST の臨床検査値が検査基準値上限の 2.5 倍を超える者 3. 好中球減少症を有する者（ANC が 1,000/mm^3 以下と定義） 4. 血清クレアチニン値が該当の年齢及び性別の基準値上限の 1.5 倍以上の者 5. 適切に治療された皮膚の基底細胞がん及び扁平上皮がん並びに子宮頸部の上皮内がんを除く悪性腫瘍を有する者 6. 血栓性エピソード（深部静脈血栓症、心筋梗塞又は脳血管障害）の既往歴を有する者 7. 異常な蛋白質喪失（蛋白喪失性腸症、腎炎症候群又は重症な肺疾患）が認められた者 8. 臨床検査時に静脈穿刺を妨げるような貧血があった者 9. IGIV、IGSC、ISG 製剤、又はアルブミン以外の血液又は血液製剤の投与を治験への組入れ前 6 ヵ月以内に受けていた者 10. IGIV、IGSC、又は ISG を投与後の過敏症の既往があり、現在も継続している、又は持続性反応（蕁麻疹、呼吸困難又は重度の低血圧、アナフィラキシー）を有する者 11. 既知の抗 IgA 抗体を有する IgA 欠損症を有する者 12. 組入れ前 7 以内に感染症の治療のために抗生物質の投与を受けていた者 13. 組入れ前 28 日以内に [redacted] 160603 試験以外の治験薬又は医療機器を使用する他の臨床試験に参加していた者 14. 出血障害を有する者又は抗凝固治療を受けていた者
使用薬剤	IGIV, 10%、IGSC, 10% 非修飾型の IgG 製剤であり、糖、ナトリウム及び保存剤は含まれていない。また、調整済の 10%液体製剤である。 ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]
用法・用量及び投与期間	Epoch 1 では治験開始前に投与されていた IgG の投与量に基づいて設定した投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）にて IGIV 10%を 3 又は 4 週間隔（±2 日）で静脈内投与した。投与量は試験期間全体を通して一定に保たれた。 Epoch 2、Epoch 3a 及び 3b では週 1 回皮下投与を行った。Epoch 2 では Epoch 1 で IGIV, 10%を 4 週間隔で静脈内投与した際の投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）の 1 週間あたりの等価用量の 130%、Epoch 3a では Epoch 1 及び 2 の血清中 IgG トラフ濃度に基づき必要に応じて調整した投与量、Epoch 3b では各被験者における Epoch 3a での血清中 IgG トラフ濃度の上昇に基づき調整した投与量を投与した。さらに、被験者は任意の継続投与期において Epoch 3b と同じ投与量で皮下投与を継続することができた。
投与期間	各被験者は 10 ヵ月以上治療することとした。Epoch 2 の投与期間は被験者によって異なる。Epoch 2 で最初に PK 評価を完了した 15 例の被験者から得た PK データから用量調整のための係数を推定するまで、複数の被験者が待機する必要があった。用量調整のための係数の推定までの、これらの被験者への投与は同じ投与量で継続した。用量調整のための係数が得られた後、被験者は Epoch 3 に進むことができた。更に、160603 試験に登録可能となるまでの期間に計画された任意の継続投与期の参加に同意した被験者における試験延長期間は 5 ヵ月以内であった。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（160601 試験）（続き）

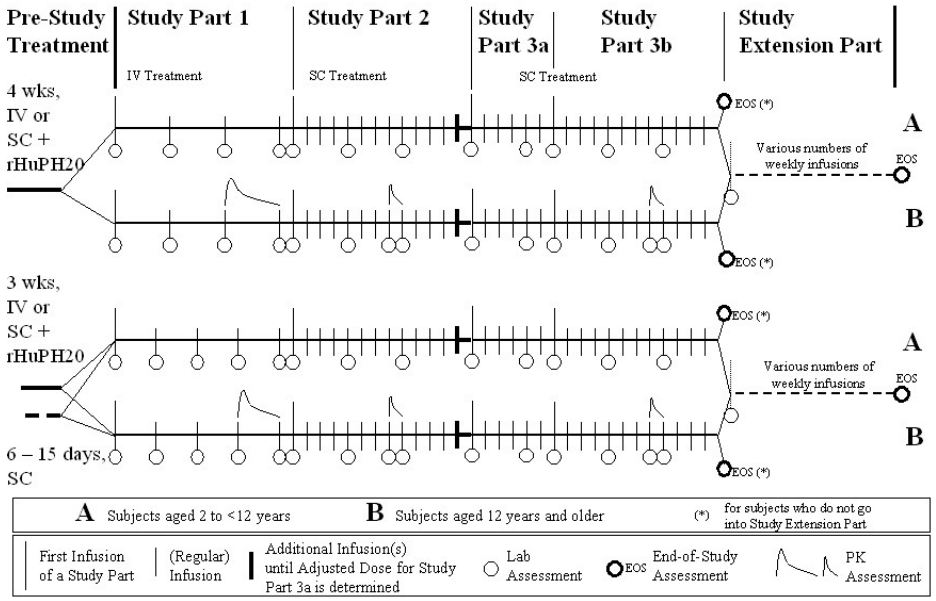
項　　目	内　　容
観察・検査・評価項目及び時期	治験スケジュールを以下に示した。 
評価項目及び評価基準	**主要評価項目：** ・12 歳以上の被験者 IGIV, 10%の静脈内投与、IGSC, 10%の皮下投与及び個別化用量での IGSC, 10%の皮下投与後の血清中総 IgG の AUC に基づく F1 ・2 歳以上 12 歳未満の被験者 IGIV, 10%の静脈内投与、IGSC, 10%の皮下投与及び個別化用量での IGSC, 10%の皮下投与後の血清中総 IgG トラフ濃度を代替指標とした F **副次評価項目：** ・12 歳以上の被験者 静脈内投与時及び皮下投与時の血清中総 IgG トラフ濃度及び破傷風菌、インフルエンザ菌 b 型、麻疹及び HBV に対する特異抗体濃度（抗体価） 血清中総 IgG の、C_{max}、C_{min}、CL 及び $T_{1/2}$（静脈内投与のみ）又は T_{max}（皮下投与のみ） ・2 歳以上 12 歳未満の被験者 静脈内投与及び皮下投与における破傷風菌、インフルエンザ菌 b 型、麻疹及び HBV に対する抗体濃度（抗体価） **感染症：** 感染症は有害事象として報告され、MedDRA で「感染症および寄生虫症」としてコーディングされたものとした。感染症は個々の変数として報告された。被験者 1 例あたりに換算した感染症の月間発現頻度及び年間発現頻度を算出した。 菌血症及び敗血症、細菌性髄膜炎、骨髄炎及び化膿性関節炎、並びに細菌性肺炎及び細菌性内臓膿瘍は、ASBI として分類した。これらの感染は業界向けガイダンス（2005 年 11 月）[21]に従って診断された。被験者 1 例あたりに換算した ASBI の月間発現頻度及び年間発現頻度を算出した。 **安全性：** 安全性解析対象集団並びに免疫グロブリンの皮下投与歴がない被験者のサブセット及び免疫グロブリンの皮下投与歴を有する被験者のサブセットを対象に、すべての安全性の解析を実施した。すべての Epoch（1、2、3a、3b 及び継続投与期）において静脈内投与及び皮下投与の個別解析を行った。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（160601 試験）（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準 （続き）	**主要安全性評価項目：** IGIV, 10%を静脈内投与又は IGSC, 10%を皮下投与したときの忍容性。忍容性は 4 つの指標を用いて評価した：（i）何らかの理由で、（ii）忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた被験者の割合及び投与の割合。 **副次的安全性評価項目：** 1. 投与 1 回あたりに換算した、TAAE の発現件数 2. 投与 1 回あたりに換算した、本試験期間中のいずれかの時点で発現し治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現件数 3. 各 Epoch で血清中総 IgG トラフ濃度が 4.5 g/L 未満となった場合の用量調節頻度 4. TAAE のうち中等度又は重度の有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合 5. MedDRA の基本語、重篤性、治験薬との関連、及び重症度で分類されたすべての有害事象の発現件数 6. 投与 1 回あたりに換算した、有害事象を MedDRA の基本語、重篤性、治験薬との関連、及び重症度で分類した有害事象の発現件数 7. 治験薬と関連ありの有害事象を 1 つ以上伴う静脈内投与及び皮下投与の割合 8. TAAE を 1 件以上伴う静脈内投与及び皮下投与の割合 9. TAAE のうち感染症を除く有害事象を 1 件以上伴う静脈内投与及び皮下投与の割合 10. TAAE のうち感染症を除く全身性の有害事象を 1 件以上伴う静脈内投与及び皮下投与の割合 11. TAAE のうち局所性の有害事象（MedDRA で適用部位障害としてコーディング）を 1 件以上伴う静脈内投与及び皮下投与の割合
解析方法	PK パラメータは、中央値、四分位数、及びそれらの 95% CI（ノンパラメトリック）を用いて要約した。 12 歳以上の被験者を対象に評価した PK パラメータには、Epoch 1、2 及び 3b における AUC、CL が含まれている。週 1 回皮下投与から得られる PK プロファイルでは意味のある評価ができないため、$T_{1/2}$ は静脈内投与（Epoch 1）のみで評価した。 IGIV, 10%の静脈内投与及び皮下投与の結果を用いて投与量を補正した皮下投与の PK の類似性を 1 週間あたりの AUC を用いて評価した。1 週間あたりの AUC の比（皮下投与時／静脈内投与時）の両側 90% CI が 80%～125%の範囲内である場合に、類似性が示されたと考えた。 AUC は台形法により算出した。線形補間又は直線外挿法を用いて、正確な投与間隔（静脈内投与の場合は 21 又は 28 日間、皮下投与の場合は 7 日間）の AUC を算出した。Epoch 1、2 及び 3b の比較が可能となるように、1 週間あたりの AUC に換算した。 感染症：被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症及び ASBI の月間発現頻度を算出した。年間発現頻度の点推定値及び 95% CI は Poisson モデルを用いて算出した。 安全性：治験薬の投与を受けたすべての被験者、治験薬の投与を受けた被験者で治験前に皮下投与による IgG 補充療法の治療歴のない被験者、及び治験薬の投与を受けた被験者で治験前に皮下投与による IgG 補充療法の治療歴を有する被験者について、個別に分析を実施した。 すべての安全性解析において上記の 3 つのデータセットを使用した。さらに、すべての Epoch で静脈内投与及び皮下投与について個別に解析を実施した。 安全性の解析には主要安全性評価項目及び副次安全性評価項目については記述統計を用いた。バイタルサインの変化を含む他の安全性データについては、記述統計を用いた。
試験期間	2007 年 10 月 3 日（最初の被験者登録日）～2009 年 7 月 ■ 日（最後の被験者の治験終了）

（2） 試験成績

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-2 に示した。

本試験では、53 例がスクリーニングされ、そのうち 49 例が試験に組み入れられ治験薬の投与を受けた。このうち、14/49 例（28.6%）が 2 歳以上 12 歳未満、35/49 例（71.4%）が 12 歳以上（うち 4 例が 12 歳以上 16 歳未満又は 65 歳以上）であった。38/49 例（77.6%）が皮下投与による IgG 補充療法を受けたことがなく、そのうち 14/38 例（36.8%）は低年齢層（2 歳以上 12 歳未満）で、24/38 例（63.2%）は高年齢層（12 歳以上）であった。Epoch 1 期間中に低年齢層の 1 例が同意を撤回し 48 例が Epoch 1 を完了した。Epoch 1 終了後に低年齢層の 1 例が同意を撤回し 47 例が Epoch 2 に進んだ。Epoch 2 期間中に高年齢層の 3 例が同意を撤回し、44 例が Epoch 2 及び 3 を完了した。このうち 36 例が継続投与期に移行した。

治験薬の投与を受けた 49 例を安全性解析対象集団とした。年齢の中央値は 20 歳（範囲：3～77 歳）であった。内訳は、女性が 22/49 例（44.9%）、男性が 27/49 例（55.1%）で、低年齢層と高年齢層ともに女性と男性の比率は同程度であった。本試験のほとんどの被験者は白人（46/49 例、93.9%）であり、次いで黒人（2/49 例、4.1%）、ヒスパニック系（1/49 例、2.0%）の順に多かった。人種の分布は両年齢層で同様であった。

バイオアベイラビリティの解析対象集団は、IGIV, 10%の静脈内投与及び皮下投与並びに調整用量又は個別化用量で皮下投与を受けた 12 歳以上の被験者、PK 解析対象集団は、静脈内投与を受けた 12 歳以上の被験者（PKIV）及び皮下投与を受けた 12 歳以上の被験者（PKSC）とした。

表 2.7.6.4-2　被験者の内訳（160601 試験）

	Subjects n (%)
Consented	53 (100.0%)
Enrolled	49 (92.5%)
2 to <12 years	14 (28.6%)
12 years and older	35 (71.4%)
Age (years)	
Minimum	3
Median	20
Maximum	77
Female	22 (44.9%)
Male	27 (55.1%)
Caucasian	46 (93.9%)
Black	2 (4.1%)
Hispanic	1 (2.0%)
Completed Epoch 1 [n of N (%)]	48 of 49 (98.0%)
2 to <12 years	13 of 14 (92.9%)
12 years and older	35 of 35 (100.0%)
Completed Epoch 2 [n of N (%)]	44 of 49 (89.8%)
2 to <12 years	12 of 14 (85.7%)
12 years and older	32 of 35 (91.4%)
Completed Epoch 3 [n of N (%)]	44 of 49 (89.8%)
2 to <12 years	12 of 14 (85.7%)
12 years and older	32 of 35 (91.4%)
Completed study extension [n of N (%)]	34 of 49 (69.4%)
2 to <12 years	9 of 14 (64.3%)
12 years and older	25 of 35 (71.4%)

出典：添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.1.1-6 及び Table 14.1.2-1
n: number of subjects

2）有効性の結果

① 投与量

Epoch 2 において Epoch 1 にて IGIV, 10%投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）の 1 週間あたりの等価用量の 130%に相当する投与量で IGSC, 10%を皮下投与したときの平均（算術）投与量（SD）は 0.182（0.049） g/kg/週であった。Epoch 3a では Epoch 1 及び 2 の血清中 IgG トラフ濃度に基づき必要に応じて調整した投与量で IGSC, 10%を皮下投与したときの平均（算術）投与量（SD）は 0.191（0.050） g/kg/週であった（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1-4）。Epoch 3b において各被験者の Epoch 3a での血清中 IgG トラフ濃度の上昇に基づき調整した投与量で IGSC, 10%を皮下投与したときの平均（算術）投与量（SD）は 0.191（0.052） g/kg/週であった（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1-4）。2 歳以上 12 歳以下の被験者の投与量は 12 歳以上の被験者の投与量よりわずかに高かった（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1-4）。

② 主要評価項目

・12 歳以上の被験者における血清中総 IgG の AUC 比（F1）

12 歳以上の被験者の静脈内投与に対する皮下投与の F1 は、「Epoch 1 で IGIV, 10%を静脈内投与した際の 1 週間あたりの AUC の幾何平均値」に対する「Epoch 3b において個別化用量で IGSC, 10%を皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比を AUC 比（F1）と定義し算出した結果、血清中総 IgG の F1 の点推定値（90% CI、N）は 95.2%（[92.3, 98.2]%、N=29）であった（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1-1）。

・皮下投与後のバイオアベイラビリティ

2 歳以上 12 歳未満の被験者における IGSC, 10%の皮下投与後の血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.6.4-3 に示した。

2 歳以上 12 歳未満のバイオアベイラビリティは血清中総 IgG トラフ濃度を代替指標として評価した。各来院を通じて 3 週間隔での静脈内投与後の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は 10.10～11.50 g/L、4 週間隔での静脈内投与後の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は 9.08～10.50 g/L で推移し、4 週間隔での静脈内投与よりも 3 週間隔での静脈内投与の方が血清中総 IgG トラフ濃度の中央値はやや高かった。一方、週 1 回皮下投与後の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は Epoch 2 から Epoch 4 を通じて 11.20～13.60 g/L で推移し、週 1 回皮下投与の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は静脈内投与よりも高かった。

表 2.7.6.4-3　血清中総 IgG トラフ濃度（160601 試験：2 歳以上 12 歳未満、Full Safety Dataset）

Epoch (a)	Treatment Interval (a)	Visit (a)	N	Median	95% CI for Median
Screening	NA	SCREENING	14	11.400	9.640, 16.800
Epoch 1	3 Weeks	VISIT1	5	10.100	NA
		VISIT2	4	11.500	NA
		VISIT3	5	10.600	NA
		VISIT4	5	10.100	NA
		VISIT5	5	10.800	NA
	4 Weeks	VISIT1	7	9.640	7.240, 17.400
		VISIT2	9	10.000	7.230, 12.400
		VISIT3	7	9.080	6.340, 18.500
		VISIT4	8	10.500	7.420, 17.800
Epoch 2	1 Week	VISIT1	12	13.650	12.300, 16.700
		VISIT5	12	12.800	11.200, 16.500
		VISIT9	12	13.600	10.100, 17.100
Epoch 3a	1 Week	VISIT1	11	11.200	10.300, 19.100
		VISIT5	11	12.200	11.500, 20.000
Epoch 3b	1 Week	VISIT1	12	11.500	9.170, 15.800
		VISIT5	12	12.600	10.200, 15.200
		VISIT9	12	12.800	10.300, 15.900
End of Study	NA	END OF STUDY	13	12.300	8.570, 18.000

出典：添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2-2

CI: confidence interval, N: number of subjects in the corresponding subset, NA: not applicable

Unit: g/L

(a)　Epochs, treatment intervals and visits are only displayed when there are at least 4 subjects with values.

③ 副次評価項目

・12 歳以上の被験者における血清中総 IgG トラフ濃度

12 歳以上の被験者の血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.6.4-4 に示した。

最終静脈内投与後 1 週間（Epoch 2 の初回皮下投与前）を除き、Epoch 1 における 3 週間隔での静脈内投与後の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は 11.05～14.00 g/L、4 週間隔での静脈内投与後の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は 10.15～10.80 g/L で推移した。週 1 回皮下投与後の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は 12.70～13.60 g/L であった。週 1 回皮下投与の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は静脈内投与よりも高かった。

表 2.7.6.4-4　血清中総 IgG トラフ濃度（160601 試験：12 歳以上、Full Safety Dataset）

Epoch (a)	Treatment Interval (a)	Visit (a)	N	Median	95% CI for Median
Screening	NA	SCREENING	35	11.800	10.300, 13.000
Epoch 1	3 Weeks	VISIT1	4	10.900	NA
		VISIT2	4	11.050	NA
		VISIT3	5	14.000	NA
		VISIT4	5	11.700	NA
		VISIT5	5	12.400	NA
	4 Weeks	VISIT1	29	11.000	10.000, 12.300
		VISIT2	29	10.800	9.650, 12.500
		VISIT3	30	10.200	9.480, 12.600
		VISIT4	30	10.150	9.480, 12.200
Epoch 2	1 Week	VISIT1	35	15.300	14.800, 17.100
		VISIT5	34	12.700	11.600, 15.200
		VISIT9	32	12.900	11.800, 14.800
Epoch 3a (b)	1 Week	VISIT1	32	12.850	11.600, 14.900
		VISIT5	31	13.100	11.400, 15.100
Epoch 3b (b)	1 Week	VISIT1	31	12.900	11.600, 15.200
		VISIT5	28	13.400	11.000, 14.600
		VISIT9	31	13.600	11.000, 14.400
End of Study	1 Week	END OF STUDY	34	13.100	11.300, 14.400

出典：添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2-2

CI: confidence interval, N: number of subjects in the corresponding subset, NA: not applicable

Unit: g/L

(a) Epochs, treatment intervals and visits are only displayed when there are at least 4 subjects with values.

(b) From PK analysis in subjects aged >12 years, adjusted/individually adapted SC dose to get PK equivalent to IV dose was estimated 137.3%

・トラフにおける特異抗体濃度（抗体価）

トラフにおける破傷風菌、インフルエンザ菌 b 型及び HBV に対する特異抗体濃度（抗体価）を表 2.7.6.4-5 に示した。

インフルエンザ菌 b 型に対する特異抗体濃度の中央値は、3 又は 4 週間隔での静脈内投与（2.03～3.15 μg/mL）と週 1 回皮下投与（2.810～3.285 μg/mL）で明らかな差は認められなかった。HBV に対する特異抗体濃度の中央値は、3 又は 4 週間隔での静脈内投与（202.80～282.05 mIU/mL）と比較して週 1 回皮下投与（314.10～385.20 mIU/mL）で高かった。破傷風菌に対する特異抗体濃度の中央値は、3 又は 4 週間隔での静脈内投与（2.125～3.52 IU/mL）と週 1 回皮下投与（3.09～3.86 IU/mL）で明らかな差は認められなかった。週 1 回皮下投与への切換え後も、上記の感染性病原体に対する抗体濃度が維持された。これらの値は、感染

予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度（抗インフルエンザ菌 b 型抗体：>200 ng/mL [10]、抗 HBV 抗体：>10 mIU/mL [18]、抗破傷風菌抗体：>0.1 IU/mL [9]）を上回る値であった。

表 2.7.6.4-5　トラフにおけるインフルエンザ菌 b 型、B 型肝炎ウイルス及び破傷風菌に対する特異抗体濃度（抗体価）（160601 試験：Full Safety Dataset）

Parameter (a)	Epoch(a)	Treatment Interval (a)	Visit (a)	N	Median	95% CI for Median
Tetanus [IU/mL]	Screening	NA	SCREENING	49	2.840	2.500, 3.660
	Epoch 1	3 Weeks	VISIT1	10	3.010	1.740, 3.640
			VISIT2	10	3.500	1.970, 4.640
			VISIT3	10	3.360	2.180, 4.540
			VISIT4	10	3.205	1.810, 5.030
			VISIT5	10	3.520	2.230, 4.220
		4 Weeks	VISIT1	37	2.340	1.980, 2.830
			VISIT2	39	2.360	1.880, 2.760
			VISIT3	38	2.125	1.890, 2.680
			VISIT4	36	2.325	1.910, 2.800
	Epoch 2	1 Week	VISIT1	47	4.310	3.890, 5.050
			VISIT5	46	3.445	2.920, 4.030
			VISIT9	43	3.720	3.090, 4.160
	Epoch 3a	1 Week	VISIT1	44	3.090	2.670, 3.830
	Epoch 3b	1 Week	VISIT1	43	3.690	3.210, 4.220
			VISIT5	41	3.410	2.780, 4.440
			VISIT9	43	3.150	2.920, 3.920
	Extension	NA	VISIT1	36	3.355	2.440, 4.480
	End of Study	NA	END OF STUDY	46	3.860	3.150, 5.000
Haemophilus influenzae [µg/mL] (b)	Screening	NA	SCREENING	49	2.790	2.300, 3.240
	Epoch 1	3 Weeks	VISIT1	10	2.830	2.020, 4.350
			VISIT2	10	2.885	1.910, 4.310
			VISIT3	10	3.150	2.030, 3.950
			VISIT4	10	3.145	0.820, 4.040
			VISIT5	10	3.045	1.650, 4.140
		4 Weeks	VISIT1	38	2.210	1.860, 2.480
			VISIT2	39	2.030	1.680, 2.780
			VISIT3	39	2.130	1.750, 2.670
			VISIT4	38	2.135	2.020, 2.610
	Epoch 2	1 Week	VISIT1	47	3.280	3.000, 3.860
			VISIT5	46	2.810	2.360, 3.080
			VISIT9	44	3.175	2.530, 3.470
	Epoch 3a	1 Week	VISIT1	44	2.840	2.400, 3.160
	Epoch 3b	1 Week	VISIT1	43	3.030	2.610, 3.500
			VISIT5	41	3.070	2.820, 3.650
			VISIT9	44	3.285	2.780, 3.870
	Extension	NA	VISIT1	36	2.940	2.530, 3.780
	End of Study	NA	END OF STUDY	46	3.010	2.660, 3.690

出典：添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2-12

CI: confidence interval, N: number of subjects in the corresponding subset, NA: not applicable

(a) Parameters, epochs, treatment intervals and visits are only displayed when there are at least 4 subjects with values.

(b) Anti-Haemophilus influenzae antibody values of >9.00 were set to 9.00 for the analysis.

(c) Anti-Hepatitis B antibody values of <2.0 were set to 2.0 for the analysis.

表 2.7.6.4-5　トラフにおけるインフルエンザ菌 b 型、B 型肝炎ウイルス及び破傷風菌に対する特異抗体濃度（抗体価）（160601 試験：Full Safety Dataset）（続き）

Parameter (a)	Epoch(a)	Treatment Interval (a)	Visit (a)	N	Median	95% CI for Median
Hepatitis B [mIU/mL] (c)	Screening	NA	SCREENING	36	239.450	180.000, 293.300
	Epoch 1	3 Weeks	VISIT1	8	182.050	139.500, 789.000
			VISIT2	10	251.150	208.600, 311.900
			VISIT3	10	282.050	231.900, 333.900
			VISIT4	10	274.200	223.100, 460.700
			VISIT5	10	261.850	233.900, 292.400
		4 Weeks	VISIT1	36	197.750	135.600, 242.200
			VISIT2	39	213.600	191.000, 282.500
			VISIT3	39	202.800	172.200, 262.600
			VISIT4	38	207.850	183.800, 265.800
	Epoch 2	1 Week	VISIT1	46	401.350	380.800, 482.200
			VISIT5	46	341.100	301.700, 364.700
			VISIT9	44	316.800	282.800, 367.900
	Epoch 3a	1 Week	VISIT1	44	318.450	280.200, 351.000
	Epoch 3b	1 Week	VISIT1	43	385.200	304.300, 454.300
			VISIT5	41	314.100	247.200, 374.900
			VISIT9	44	351.050	292.000, 412.200
	Extension	NA	VISIT1	36	328.750	273.100, 368.400
	End of Study	NA	END OF STUDY	44	319.600	297.000, 372.400

出典：添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2-12

CI: confidence interval, N: number of subjects in the corresponding subset, NA: not applicable

(a) Parameters, epochs, treatment intervals and visits are only displayed when there are at least 4 subjects with values.

(b) Anti-Haemophilus influenzae antibody values of >9.00 were set to 9.00 for the analysis.

(c) Anti-Hepatitis B antibody values of <2.0 were set to 2.0 for the analysis.

・12 歳以上の被験者における血清中総 IgG の PK パラメータ

12 歳以上の被験者における各 PK パラメータの要約を表 2.7.6.4-6 に示した。

1 週間あたりの AUC の中央値（95% CI）は、Epoch 1 の静脈内投与後では 97.4 g day/L（[92.0, 113.9] g day/L）、Epoch 2 の皮下投与後では 94.3 g day/L（[83.8, 106.3] g day/L）、Epoch 3b における静脈内投与量の約 137%の個別化用量での皮下投与後では 94.6 g day/L（[80.4, 106.9] g day/L）であった。

C_{max} は皮下投与時〔Epoch 2 における中央値（95% CI）：14.5 g/L（[12.3, 16.4] g/L）、Epoch 3b における中央値（95% CI）：14.1 g/L（[12.5, 16.3] g/L）〕より静脈内投与時〔中央値（95% CI）：22.7 g/L（[21.0, 25.0] g/L）〕の方が高かった。$T_{1/2}$ は静脈内投与時で評価され、静脈内投与後の $T_{1/2}$ の中央値は 33.1 日であった。

表 2.7.6.4-6　血清中総 IgG の PK パラメータの要約（160601 試験：PKIV 及び PKSC）

Epoch	Parameter	N	Median	95% CI for Median
Epoch 1 (IV)	C_{max} [g/L]	32	22.7	21.0, 25.0
	C_{min} [g/L]	32	10.1	9.4, 12.4
	AUC [g day/L]	32	384	347, 432
	AUC per week [g day/L]	32	97.3	91.8, 113.8
	Clearance [mL/kg/day]	32	1.36	1.23, 1.43
	Initial Half-life [day]	32	9.6	5.5, 25.8
	Terminal Half-life [day]	32	33.1	28.7, 41.4
Epoch 2 (SC)	C_{max} [g/L]	31	14.5	12.3, 16.4
	T_{max} [day]	31	4.7	3.0, 4.9
	C_{min} [g/L]	31	12.5	11.3, 14.2
	AUC [g day/L]	31	94.3	83.8, 106.3
	Clearance [mL/kg/day]	31	1.87	1.61, 2.04
Epoch 3b (SC)	C_{max} [g/L]	32	14.1	12.5, 16.3
	T_{max} [day]	32	2.9	1.2, 3.2
	C_{min} [g/L]	32	12.6	10.6, 14.0
	AUC [g day/L]	32	94.6	80.4, 106.9
	Clearance [mL/kg/day]	32	2.00	1.84, 2.12

出典：添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2-1

AUC: area under the concentration versus time curve (dosing interval), CI: confidence interval, C_{max}: maximum concentration, C_{min}: minimum concentration, N: number of subjects in the corresponding subset, T_{max}: time to maximum concentration

④ 感染症

・感染症の年間発現頻度

安全性解析対象集団における被験者 1 例あたりに換算した感染症の年間発現頻度を表 2.7.6.4-7 に示した。

治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者 49 例における被験者 1 例あたりに換算した感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値は、静脈内投与で 5.1 件、皮下投与で 3.8～4.5 件であった。

表 2.7.6.4-7　感染症の年間発現頻度（160601 試験：Full Safety Dataset）

	Annual Infection Rate	
Epoch	Estimate	95% CI
Epoch 1 (IV)	5.1	3.7, 6.9
Epoch 2 (SC)	4.5	3.1, 6.3
Epoch 3a (SC)	4.3	2.7, 6.4
Epoch 3b (SC)	3.9	2.6, 5.5
Extension (SC)	3.8	2.9, 5.0
Epoch 2, 3a, 3b, Extension (all SC)	4.1	3.2, 5.1

出典：添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2-14

CI: confidence interval, IV: intravenous, SC: subcutaneous

・ASBI の年間発現頻度

安全性解析対象集団における被験者 1 例あたりに換算した ASBI の年間発現頻度を表 2.7.6.4-8 に示した。

皮下投与中の被験者 1 例あたりに換算した ASBI の年間発現頻度は 0.07 件で、99% CI の上限は 0.13 であり、人年あたりの重篤な細菌感染の発現頻度を 1 件未満にするという目標値を大幅に下回った。

表 2.7.6.4-8　ASBI の年間発現頻度（160601 試験：Full Safety Dataset）

Epoch	Annual Rate	99% Upper Confidence Limit
Epoch 2, 3a, 3b, Study Extension (all SC)	0.067	0.134

出典：添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2-15
SC: subcutaneous

・感染症に関するその他の評価項目

安全性解析対象集団における感染症に関するその他の評価項目の解析結果を表 2.7.6.4-9 に示した。

皮下投与期間中の被験者 1 例あたりに換算した各項目の年間回数又は日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、抗生物質の全身投与、予防的投与及び治療のための投与を行った年間日数ではそれぞれ 50.19 日（[33.35, 71.91]日）、12.94 日（[6.02, 23.81]日）及び 37.25 日（[24.62, 53.61]日）、疾患又は感染により通学又は出勤できなかった年間日数では 3.99 日（[2.46, 6.06]日）、年間入院日数では 0.05 日（[0.02, 0.09]日）、感染症による年間入院日数では 0.00 日（[0.00, 0.08]日）、本試験の来院以外での医療機関への年間受診回数では 4.74 回（[3.46, 6.31]日）であった。これらは静脈内投与の結果と同程度であった。

表 2.7.6.4-9　感染症に関するその他の評価項目の解析結果
（160601 試験：Full Safety Dataset）

Parameter	Treatment	Number of Subjects n of N (%)	Number of Days/Visits n of N (%)	Annualized Rate Point Estimate	Annualized Rate 95% Confidence Interval
Days of use of systemic antibiotics (a)	IV	20 of 49 (40.8%)	538 of 4557 (11.8%)	43.12	25.84, 66.78
	SC	40 of 47 (85.1%)	2231 of 16236 (13.7%)	50.19	33.35, 71.91
Days of prophylactic use of systemic antibiotics (a) (b)	IV	5 of 49 (10.2%)	193 of 4557 (4.2%)	15.47	7.44, 27.88
	SC	12 of 47 (25.5%)	575 of 16236 (3.5%)	12.94	6.02, 23.81
Days of therapeutic use of systemic antibiotics (a) (b)	IV	18 of 49 (36.7%)	345 of 4557 (7.6%)	27.65	16.33, 43.29
	SC	36 of 47 (76.6%)	1656 of 16236 (10.2%)	37.25	24.62, 53.61
Days missed from school/work due to fever, infection or other illness	IV	11 of 49 (22.4%)	56 of 4486 (1.2%)	4.56	2.59, 7.34
	SC	25 of 47 (53.2%)	175 of 16005 (1.1%)	3.99	2.46, 6.06
Days hospitalized	IV	2 of 49 (4.1%)	8 of 4529 (0.2%)	0.65	0.28, 1.24
	SC	1 of 47 (2.1%)	2 of 16040 (0.0%)	0.05	0.02, 0.09
Days hospitalized due to infection	IV	1 of 49 (2.0%)	6 of 4529 (0.1%)	0.48	0.19, 0.97
	SC	0 of 47 (0.0%)	0 of 16040 (0.0%)	0.00	0.00, 0.08
Non-study required out-patient visits to health care providers	IV	15 of 49 (30.6%)	33 of 4529 (0.7%)	2.66	1.59, 4.13
	SC	35 of 47 (74.5%)	208 of 16011 (1.3%)	4.74	3.46, 6.31

出典：添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2-18
IV: intravenous, N: number of subjects in the corresponding subset, n: number of subjects, SC: subcutaneous
(a)　“Antibiotic use” includes antibacterials, antimycotics, and antivirals.
(b)　If antibiotics were used prophylactically and therapeutically on the same day, then the day is counted as therapeutically.

3）安全性の結果

① 主要安全性評価項目

投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた被験者の割合を表 2.7.6.4-10 に示した。

忍容性上の理由で投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた被験者の割合は、3又は4週間隔での静脈内投与期間中は8/49例（16.3%）、週1回皮下投与期間中は2/47例（4.3%）であった（添付資料5.3.5.2-4、160601試験、治験総括報告書、Table 14.3.2-5）。週1回皮下投与期間中に忍容性上の理由で投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた投与の割合は0.2%と低かった。

表 2.7.6.4-10　投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた被験者の割合
（160601試験：Full Safety Dataset）

Epoch	Total Number of Subjects	Infusion Rate Reduced and/or Infusion Interrupted or Stopped			
		For Any Reason		For Tolerability/AE	
		Number of Subjects	Percent	Number of Subjects	Percent
Epoch 1 (IV)	49	9	18.4	8	16.3
Epoch 2 (SC)	47	14	29.8	2	4.3
Epoch 3a (SC)	44	7	15.9	1	2.3
Epoch 3b (SC)	44	6	13.6	1	2.3
Study Extension (SC)	36	5	13.9	0	0.0
Epoch 2, 3a, 3b, Study Extension (all SC)	47	19	40.4	2	4.3

出典：添付資料5.3.5.2-4、160601試験、治験総括報告書、Table 14.3.2-5
AE: adverse event, IV: intravenous, SC: subcutaneous

皮下投与の最大投与速度の中央値は、2歳以上12歳未満で20.0 mL/h（範囲：10.0～30.0 mL/h）、12歳以上で30.0 mL/h（範囲：8.0～40.0 mL/h）であった（添付資料5.3.5.2-4、160601試験、治験総括報告書、Table 14.3.1-16）。

② 副次安全性評価項目

副次安全性評価項目に関する概略を表 2.7.6.4-11 に示した。

3又は4週間隔での静脈内投与期間中に計226件の有害事象が、週1回皮下投与期間中に634件の有害事象が認められた。このうち85件の有害事象は静脈内投与と関連ありと判断され、150件の有害事象が皮下投与と関連ありと判断された（添付資料5.3.5.2-4、160601試験、治験総括報告書、Section 12.2.3.2.5）。

有害事象の重篤度、重症度及び治験薬との関連性を判断した解析では、週1回皮下投与によるIgG補充療法中に治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた被験者の大多数が、重症度が軽度以下であることが示された。皮下投与期間中に最も多く認められた治験薬と関連ありと判断された事象は、頭痛、心拍数増加、疲労、及び投与部位反応であった。

3又は4週間隔での静脈内投与及び週1回皮下投与期間中に認められた4件の重篤な有害事象のうち、治験担当医師により治験薬の投与と関連ありと判断されたものはなかった。

治験薬と関連ありの有害事象が発現した投与の割合は、皮下投与（5.5%、127/2294回）より、静脈内投与（22.2%、46/207回）の方が高かった。皮下投与の各Epochでは、Epoch 2で9.9%（59/595回）、Epoch 3aで7.8%（21/268回）、Epoch 3bで3.5%（19/538回）、継続投与期で3.1%（28/893回）であった（添付資料5.3.5.2-4、160601試験、治験総括報告書、Table 14.3.2-19）。

投与中又は投与後 72 時間以内に全身性の有害事象（感染症を除く）が 1 件以上発現した投与の割合は、皮下投与（6.8%、155/2294 回）より静脈内投与（28.0%、58/207 回）の方が高かった。投与中又は投与後 72 時間以内に局所性の有害事象（感染症を除く）が 1 件以上発現した投与の割合は、Epoch 1 で 1.0%（2/207 回）、Epoch 2 で 4.9%（29/595 回）、Epoch 3a で 2.2%（6/268 回）、Epoch 3b で 1.5%（8/538 回）、及び継続投与期で 1.1%（10/893 回）であり、Epoch 2 において最も高かった。

表 2.7.6.4-11　副次安全性評価項目に関する概略（160601 試験：Full Safety Dataset）

Endpoint	Epoch 1	Epoch 2	Epoch 3a	Epoch 3b	Extension	Total SC
Proportion of infusions associated with one or more AE related to the study drug.	46/207 (22.2%)	59/595 (9.9%)	21/268 (7.8%)	19/538 (3.5%)	28/893 (3.1%)	127/2294 (5.5%)
Proportion of infusions associated with one or more AE that begin during infusion or within 72 hours of completion of infusion.	64/207 (30.9%)	89/595 (15.0%)	31/268 (11.6%)	47/538 (8.7%)	84/893 (9.4%)	251/2294 (10.9%)
Proportion of infusions associated with one or more AE excluding infections that begin during infusion or within 72 hours of completion of infusion.	59/207 (28.5%)	70/595 (11.8%)	27/268 (10.1%)	39/538 (7.2%)	65/893 (7.3%)	201/2294 (8.8%)
Proportion of infusions associated with one or more systemic AE excluding infections that begin during infusion or within 72 hours of completion of infusion.	58/207 (28.0%)	45/595 (7.6%)	21/268 (7.8%)	33/538 (6.1%)	56/893 (6.3%)	155/2294 (6.8%)
Proportion of infusions associated with one or more local AE excluding infections that begin during infusion or within 72 hours of completion of infusion.	2/207 (1.0%)	29/595 (4.9%)	6/268 (2.2%)	8/538 (1.5%)	10/893 (1.1%)	53/2294 (2.3%)

出典：添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.2-19
AE: adverse event, SC: subcutaneous

投与開始前、投与中及び投与後の臨床検査値及びバイタルサイン、並びに試験期間中の身体所見からは、安全性の懸念は示されなかった（添付資料 5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.5-70、14.3.5-76 及び 14.3.6-1）。

4）結論

IGIV, 10%の 4 週間隔での静脈内投与と同程度の血清中総 IgG の AUC を達成するためには、皮下投与（週 1 回投与）の投与量レベルを 4 週間隔で静脈内投与した際の 1 週間あたりの等価用量の 137%にする必要があることが示された。すべての年齢層で皮下投与による IgG 補充療法の高いバイオアベイラビリティが認められた。また、皮下投与では静脈内投与より感染症の発現頻度が低かった。皮下投与において認められた高い血清中総 IgG 濃度及びトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）の維持より、皮下投与による IgG 補充療法は静脈内投与による IgG 補充療法と同程度の感染予防効果を有すると考えられた。皮下投与による IgG 補充療法での ASBI の年間発現頻度は 1.0 件未満であり、当該 IgG 補充療法の有効性を裏付ける追加のデータが得られた。IGIV, 10%の皮下投与中は、静脈内投与時と比較して全身性の有害事象の発現率が低く、時間の経過とともに投与部位反応が低下していたことから、皮下投与による IgG 補充療法は静脈内投与による IgG 補充療法と同様に安全性及び忍容性を示すと考えられた。以上より、2 歳以上の PID 患者に対する IGIV, 10%の皮下投与は、安全かつ有効な治療であると考えられる。

2.7.6.5 参考文献

[1] Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018;38:96-128.

[2] Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Med Care. 1999;37:126-39

[3] Ware JEJr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item select ion. Med Care. 1992;30:473-83.

[4] Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. Med Care. 2005;43:203-20.

[5] Daly PB, Evans JH, Kobayashi RH, Kobayashi AL, Ochs HD, Fischer SH, et al. Home-based immunoglobulin infusion therapy: quality of life and patient health perceptions. Ann Allergy. 1991;67:504-10.

[6] Nicolay U, Haag S, Eichmann F, Herget S, Spruck D, Gardulf A. Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. Qual Life Res. 2005;14:1683-91.

[7] Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers MP, Morisky DE, Gemmen E. Validation of an abbreviated treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. Health Qual Life Outcomes. 2009;7:36.

[8] 出口松夫、鍵田正智、吉岡範、三輪芳弘、浅利誠志．各種静注用免疫グロブリン製剤におけるウイルス抗体価の比較評価．Pharma Medica. 2011:29;135-43.

[9] Perry AL, Hayes AJ, Cox HA, Alock F, Parker AR. Comparison of five commercial anti-tetanus toxoid immunoglobulin G enzyme-linked immunosorbent assays. Clin Vaccine Immunol. 2009;16:1837-9.

[10] Raby R, Blaiss M, Gross S, Herrod HG. Antibody response to unconjugated Haemophilus influenzae b and pneumococcal polysaccharide vaccines in children with recurrent infections. J Allergy Clin Immunol. 1996;98:451-9.

[11] Granoff DM. Assessing efficacy of Haemophilus influenzae type b combination vaccines. Clin Infect Dis. 2001;33(Suppl.4):S278-87.

[12] Ogawa M, Akine D, Sasahara T. Comparison of hepatitis B vaccine efficacy in Japanese students: a retrospective study. Environ Health Preventive Med. 2019:24;80.

[13] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry: Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency:2008. Sited 10 Nov 2021. Web Link: https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm078526.pdf（添付なし）

[14] Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 4:2021. Sited 26 Aug 2022. Web link: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-4_en.pdf（添付なし）

[15] International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. J Allergy Clin Immunol. 2009;124:1161-78.

[16] Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol. 1999;93:190-7.

[17] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16:31-41.

[18] Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, Ly K, Hughes E, Jiles R, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. MMWR Recomm Rep. 2013;62:1-19.

[19] Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. Front Immunol. 2011;2:54.

[20] IUIS Scientific Committee. Primary immunodeficiency diseases: Report of an IUIS Scientific Committee. Clin Exp Immunol. 1999;118:1-28.

[21] Food and Drug Administration 2005. U.S. Department of Health and Human Services. Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of immune globulin intravenous (human) as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency (Draft Guidance). 2005. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Web link: https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2005-12-01/pdf/05-23520.pdf（添付なし）