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
2.7.1.1.1 製剤の概観 3
2.7.1.1.2 分析法の概略 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.3.1 バイオアベイラビリティ 8
2.7.1.4 参考文献 9
2.7.1.5 付録 9

表

表 2.7.1.1-1 血清中総 IgG 濃度の分析法の要約 5
表 2.7.1.1-2 抗 rHuPH20 結合抗体の分析法の要約 5
表 2.7.1.1-3 抗 rHuPH20 中和抗体の分析法の概要 6
表 2.7.1.1-4 臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度の分析法の要約 7

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〔濃度－時間曲線下面積〕
$AUC_{0-\tau}$	area under the concentration-time curve over a dosing interval〔投与間隔あたりの濃度－時間曲線下面積〕
F1	ratio of AUC〔AUC 比：160601 試験で算出した「IGI, 10%を静脈内投与したときの血清中総 IgG 濃度の $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値」に対する「IGI, 10%を皮下投与したときの血清中総 IgG 濃度の $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値」の比〕
F2	ratio of AUC〔AUC 比：160603 試験で算出した「IGI, 10%を静脈内投与したときの血清中総 IgG 濃度の $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値」に対する「rHuPH20 併用下で IGI, 10%を皮下投与したときの血清中総 IgG 濃度の $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値」の比〕
HRP	horseradish peroxidase〔西洋ワサビペルオキシダーゼ〕
IgG	immunoglobulin G〔免疫グロブリン G〕
IGI, 10%	immune globulin infusion (human), 10% solution〔免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%〕
PID	primary immunodeficiency〔原発性免疫不全症候群〕
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20〔遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（製剤）〕
SCIG, 10%	subcutaneous immune globulin, 10% solution〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤〕
SCIG, 20%	subcutaneous immune globulin, 20% solution〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%製剤〕
S/D	solvent/detergent〔有機溶媒／界面活性剤〕

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

TAK-771（以下、本剤）は、皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（SCIG, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 製剤（rHuPH20）から構成される皮下注用の組合せ製剤である。本剤は、大量の免疫グロブリン G（IgG）の皮下投与を可能にするために開発され、海外では 40 ヵ国以上で承認されている（2024 年 5 月現在）。

2.7.1.1.1 製剤の概観

本剤の 2 つの構成成分の概要を以下に示す。

SCIG, 10%

本剤の構成成分である SCIG, 10%は、高濃度に精製された免疫グロブリン濃縮製剤であり、IgG を 10%の濃度で含有する。有効成分である IgG は、各種の細菌及びウイルスに対して広いスペクトルのオプソニン作用及び中和作用を示すことから、IgG 製剤は、原発性免疫不全症候群（PID）や続発性免疫不全症候群における感染症予防を目的とした IgG 補充療法等に用いられる。なお、SCIG, 10%と同一製剤である、静注又は皮下注用の免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）は、海外では“KIOVIG／GAMMAGARD LIQUID”の商標で単剤として承認されている（国内未承認）。また、その濃度違い製剤である皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%製剤（SCIG, 20%）も海外の多くの国で承認されており、本邦では「キュービトル 20%皮下注」の商標で 2023 年 9 月に「無又は低ガンマグロブリン血症」の適応症での製造販売承認が得られている。

SCIG, 10%の製造工程は、IgG 最終濃度が 10% w/v（[redacted]）であることを除き、上述の SCIG, 20%と同じである。SCIG, 10%は、大規模なヒト血漿プールから製造され、改変 Cohn-Oncley 低温エタノール分画工程の後に、[redacted]クロマトグラフィーにより精製される。感染性病原体のスクリーニングは、ドナー選定、血漿採取及び製剤化を含む全製造工程を通じて実施される。さらに、製造工程に組み込まれた 3 つのウイルスクリアランス工程〔有機溶媒／界面活性剤（S/D）処理、ナノろ過、及び最終製剤の高温下での低 pH 処理〕により、ウイルスの不活化／除去が行われる。

rHuPH20

本剤のもう一つの構成成分である rHuPH20 は、高度に精製された遺伝子組換えヒアルロニダーゼ製剤であり、1 mL あたり rHuPH20 を 160 単位（160 U/mL）含有する。rHuPH20 はそれ自体に治療効果はないものの、注射部位の結合組織におけるヒアルロン酸の解重合を介して、皮下組織の透過性を一時的に高めるため、SCIG, 10%投与前に rHuPH20 を皮下投与することにより IgG の拡散吸収が促進すると考えられる。したがって、本剤により一度に投与できる SCIG, 10%の投与量を増やし、投与間隔を延ばすことが可能となる。

rHuPH20 は、ヒトヒアルロニダーゼ PH20 の可溶性フラグメントをコードする遺伝子を導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。細胞培養液中から回収された rHuPH20 は[redacted]及び[redacted]処理及びナノろ過）を経て製剤化される。

本申請の臨床データパッケージは、PID 患者を対象とした国内第 3 相試験 2 試験〔TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験[1]（いずれも評価資料）〕、海外第 3 相試験 3 試験〔160603 試験、160902 試験及び 161503 試験（いずれも評価資料）〕、海外第 2/3 相試験 2 試験〔161101 試験（評価資料）及び 160601 試験（参考資料）〕及び海外第 1/2 相試験 1 試験〔160602 試験（評価資料）〕、並びに健康被験者を対象とした海外第 1 相試験 1 試験〔161001 試験（評価資料）〕で構成される。これらの試験で用いられた SCIG, 10%及び rHuPH20 は、本剤の市販予定製剤と同じであり、本剤を用いた生物薬剤学試験は実施していない。

上記臨床データパッケージに含まれる 9 試験のうち、161001 試験を除く 8 試験で血清中総 IgG 濃度を評価した。また、160601 試験及び 160602 試験を除く 7 試験で rHuPH20 の免疫原性（抗 rHuPH20 抗体濃度）及び臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、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を評価した。これらの評価結果については 2.7.2 に示した。以下では血清中総 IgG 濃度、抗 rHuPH20 抗体濃度及び臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度の分析法の概略を示した。

なお、前述のとおり、本剤に含まれる SCIG, 10%は IGI, 10%と同一製剤であることから、本モジュールでは、便宜上、「SCIG, 10%」を「IGI, 10%」と表記している場合がある。また、本モジュールでは、「本剤」は SCIG, 10%及び rHuPH20 を意味し、「本剤の投与」は rHuPH20 皮下投与後に SCIG, 10%を皮下投与する意味で使用した。

2.7.1.1.2 分析法の概略

2.7.1.1.2.1 血清中総 IgG 濃度の測定

血清中総 IgG 濃度を測定した国内外の主な臨床試験（国内：TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験、海外：160601 試験、160603 試験、160902 試験、160602 試験、161101 試験及び 161503 試験）における血清中 IgG 濃度（総 IgG 並びに TAK-771-3004 試験及び 161503 試験については IgG サブクラスを含む）の分析法の要約を表 2.7.1.1-1 に示した。なお [redacted] 社で測定を実施した 160601 試験、160603 試験、160902 試験、160602 試験及び 161101 試験における分析法のバリデーション報告書は入手できなかった。

総 IgG 及び各 IgG サブクラスの測定は、抗原－抗体複合体を含む溶液又は懸濁液を作製し、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で検出することで試料中の抗原（又は抗体）濃度を測定した。

測定法の検討では、各測定施設において総 IgG 及び各 IgG サブクラスの検量線を作成した。これらの検量線は、いずれの測定施設においても、検討した総 IgG 及び各 IgG サブクラスの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、両測定施設において検量線で検討した濃度範囲はそれぞれ 1.43～44.80 g/L（[redacted]）及び 0.766～19.60 g/L（[redacted]）であり、各 IgG サブクラスについては表 2.7.1.1-1 のとおりであった。また、総 IgG について免疫グロブリン E との干渉作用は認められず、IgG サブクラスについて免疫グロブリン A、免疫グロブリン M 及び免疫グロブリン E との干渉作用は認められなかった（添付資料 5.3.1.4-1～5.3.1.4-6）。

[1] 国内第3相継続投与試験（TAK-771-3005試験）は2024年6月時点で実施中であり、当該試験の評価は中間解析結果（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づき行った。

表 2.7.1.1-1　血清中総 IgG 濃度の分析法の要約

試験番号	測定施設	測定対象	測定法	測定機器	定量範囲（g/L）	校正範囲（g/L）	バリデーション結果				添付資料番号
							真度（RE%）		精度（CV%）		
							測定内	測定間	測定内	測定間	
160601 160603 160902 160602 161101	[redacted]	血清中総 IgG	免疫比朧法	Dade Behring BN-II Nephelometer	0.7～(a)	1.43～44.80	4.8	-	≤ 2.0	≤ 3.4	-
TAK-771-3004 TAK-771-3005 161503	[redacted]	血清中総 IgG	免疫比朧法	Beckman Coulter Immage 800 Immunochemistry System	1.72～13.10	0.766～19.60 (b)	-8.5～5.2	-6.5～0.0	≤ 10.3	≤ 5.4	5.3.1.4-1, -2
TAK-771-3004 161503	[redacted]	血清中IgG1	免疫比朧法	Beckman Coulter Immage 800 Immunochemistry System	1.82～6.99	0.130～2.24	-	-2.3～3.1	-	0.5～8.5	5.3.1.4-3
		血清中IgG2			1.04～4.03	0.0430～1.25	-	-8.8～1.2	-	5.9～7.3	5.3.1.4-4
		血清中IgG3			0.137～0.541	0.00900～0.149	-	-2.2～1.9	-	0.7～4.8	5.3.1.4-5
		血清中IgG4			0.140～0.556	0.00700～0.189	-	0.7～4.8	-	4.0～6.0	5.3.1.4-6

CV: coefficient of variation, IgG: immunoglobulin G; RE: relative error, ULOQ: upper limit of quantification

(a) ULOQ: IgG calibrator set point times 160,000/lowest standard value

(b) Gammagard Liquid 10% in IgG-free delipidized serum, Cone Bioproducts PN: 5110 (4 Parameter Logistic Curve Fit 1/y2 weighting). Gammagard was assessed against European Reference Material® DA470k/IFCC. Quality controls: 1.74, 3.23, 5.05, 10.5, 13.20 g/L.

2.7.1.1.2.2 抗 rHuPH20 抗体濃度の測定

抗 rHuPH20 抗体濃度を測定した国内外の主な臨床試験（国内：TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験、海外：160601 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験）における、抗 rHuPH20 抗体濃度の分析法の要約を表 2.7.1.1-2 及び表 2.7.1.1-3 に示した。

表 2.7.1.1-2　抗 rHuPH20 結合抗体の分析法の要約

測定項目	バリデーションレポート No.	バリデーション施設	測定施設	相対感度 (ng/mL)	測定間精度 (%CV)	測定内精度 (%CV)	試験番号
rHuPH20 ADA ECLA (GCL-163 / GCL-612)	R09099, 10168, 10255, 15120, 15121, 16040, 16228, 18231 rev2	[redacted]	[redacted]	GCL-163: 15.6 ng/mL GCL-612: 2.4 ng/mL	GCL-163: 23.1–24.6% GCL-612: 12.4–17.5%	GCL-163: 9.7–10.4% GCL-612: 5.4-16.8%	160601, 160603, 160902, 161101, 161503, TAK-771-3004, TAK-771-3005

%CV = percent coefficient of variation. ECLA= electrochemiluminescent assay

抗 rHuPH20 結合抗体の測定は、ブリッジング法による電気化学発光（ECL）免疫測定法を用いて検出した。陽性対照として、ウサギ抗 rHuPH20 ポリクローナル抗体を使用した。

最小希釈（1:5）で希釈した試料に、rHuPH20-Sulfo 及び rHuPH20-biotin 試薬を加えて一晩プレインキュベーションした後 Meso Scale Discovery®（MSD）製 Streptavidin コーティング

プレートに添加した。インキュベーションした後、洗浄し、続けて Read Buffer を添加し、生じる電気化学発光シグナルを MSD 製 Sector™ Imager 2400 装置で測定した。統計的カットポイントに対して陽性と判定されたサンプルは、過剰の非標識 rHuPH20 とインキュベーションして確認分析を行い、特異性を確認した。陽性が確認されたサンプルは、滴定アッセイにより抗体価をさらに評価した。

表 2.7.1.1-3　抗 rHuPH20 中和抗体の分析法の概要

測定項目	バリデーションレポート No.	バリデーション施設	測定施設	相対感度 (ng/mL)	測定間精度 (%CV)	測定内精度 (%CV)	試験番号
rHuPH20 Nab (turbidimetric: MN06030)	R06040, 10166	[redacted]	[redacted]	-	0.54-0.64%	0.30-2.9%	160601, 160603, 160902, 161101
rHuPH20 Nab (chromogenic: MN14006)	15122 rev1, 15183, 16230, 18243, 20035, 22065, 22072, 22103, 23096	[redacted]	[redacted]	53.2 ug/mL	8.59-21.2%	0.857-23.8%	161503, TAK-771-3004, TAK-771-3005

抗 rHuPH20 中和抗体の測定では、ヒト血漿サンプル中に存在する抗体が rHuPH20 の in vitro ヒアルロニダーゼ機能を中和する活性について、プラスチックマルチウェルマイクロタイタープレートに非共有結合させた分子量の大きいビオチン化ヒアルロン酸（HA）の加水分解の減少を測定することで評価した。陽性対照として、ウサギ抗 rHuPH20 IgG 中和抗体を使用した。

試験サンプルを最小希釈倍率（1:100）で希釈し、抗 rHuPH20 中和抗体が結合できる規定濃度の rHuPH20 を添加してプレインキュベーションした。プレインキュベーション後、ビオチン化 HA でコーティングされたマイクロタイタープレートにサンプルを移した。一定時間の酵素反応の後、すべての非結合複合体を洗い流し、残ったビオチン化 HA はストレプトアビジン-西洋ワサビペルオキシダーゼと、3,3’,5,5’-テトラメチルベンジジン液体基質を用いて発色させ検出した（発色は rHuPH20 の活性に反比例）。マイクロプレート分光光度計を用いて発色強度（650 nm で補正した 450 nm）を計測した。統計的に決定されたカットポイントに対して陽性と判定されたサンプルは、抗体を介した中和であるであるかの確認をした。陽性が確認されたサンプルは、滴定アッセイにより抗体価をさらに評価した。

2.7.1.1.2.3 臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、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の測定

臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度を測定した国内外の主な臨床試験（国内：TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験、海外：160601 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験）における、各特異抗体濃度の分析法の要約を表 2.7.1.1-4 に示した。

表 2.7.1.1-4　臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度の分析法の要約

試験番号	測定施設	測定項目	測定法	定量下限	精度（CV%）		添付資料番号
					測定内	測定間	
160601 160603 160902	[redacted]	破傷風トキソイド	EIA	0.03 IU/mL	2.3~5.1	5.8~8.8	5.3.1.4-14
	[redacted]	インフルエンザ菌 b 型	EIA	0.11 mg/L	3.0~7.1	7.6~12.7	5.3.1.4-15
	[redacted]	B 型肝炎ウイルス	Chemiluminescent immunoassay	5.00 mIU/mL	2.3~5.2	2.30~5.14	5.3.1.4-16
TAK-771-3004 TAK-771-3005 161101 161503	[redacted]	破傷風トキソイド	ELISA	0.10 IU/mL	≤ 10	≤ 20	5.3.1.4-19
	[redacted]	インフルエンザ菌 b 型	ELISA	1.00 µg/mL	< 6	< 20	5.3.1.4-20
	[redacted] (a)	B 型肝炎ウイルス	Chemiluminescent immunoassay	3.10 mIU/mL	-	1.6 3.1	5.3.1.4-17 5.3.1.4-18
	[redacted] (b)	B 型肝炎ウイルス	Chemiluminescent immunoassay	5.00 mIU/mL	1.00	≤ 11	5.3.1.4-21

CV: coefficient of variation; EIA: enzyme immunoassay; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; IU: international units
(a) TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験及び 161503 試験において測定
(b) 161101 試験において測定

160601 試験、160603 試験及び 160902 試験では、[redacted] 社が、TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、161101 試験及び 161503 試験では、[redacted] 社及び [redacted] 社が、抗体検査を実施した。

破傷風トキソイドに対する IgG 抗体の定量は、マイクロプレートを用いた免疫測定法で実施した。試験試料を破傷風トキソイド抗原でコーティングしたマイクロプレートに添加し、抗破傷風トキソイド抗体を捕捉し、続いてペルオキシダーゼ標識抗ヒト IgG 結合体及び発色基質溶液を添加した（発色強度はサンプル中の抗体の濃度に比例）。

インフルエンザ菌 b 型に対する IgG 抗体の定量は、マイクロプレートを用いた免疫測定法で実施した。試験試料をインフルエンザ菌 b 型抗原でコーティングされたマイクロプレートに添加し、抗インフルエンザ菌 b 型抗体を捕捉し、続いてペルオキシダーゼ標識抗ヒト IgG 結合体及び発色基質溶液を添加した（発色強度はサンプル中の抗体の濃度に比例）。

B 型肝炎ウイルスに対する IgG 抗体の定量は、[redacted] 社及び [redacted] 社では Siemens ADVIA Centaur Anti-HBS アッセイを用いた直接化学発光測定法によるサンドイッチ免疫測定法で実施した。磁気ラテックス粒子に共有結合した精製ヒト由来 B 型肝炎ウイルス抗原（サブタイプ Ad 及び Ay）により、抗 B 型肝炎ウイルス抗体を捕捉した（相対光単位は抗原-抗体複合体の量に比例）。[redacted] 社では、Ortho Clinical Diagnostics (OCD) Vitros 3600 を用いた直接化学発光測定法によるサンドイッチ免疫測定法で実施した。西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）で標識された B 型肝炎ウイルス抗原を使用し、抗 B 型肝炎ウイルス抗体との間に形成された HRP 抗原-複合体の量を測定した（発色強度は抗原-抗体複合体の量に比例）。

2.7.1.2 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。

なお、次項で示すバイオアベイラビリティの評価を行った臨床薬理試験 3 試験（160602 試験、160601 試験及び 160603 試験）の概要についてはそれぞれ 2.7.2.2.1、2.7.2.2.2 及び 2.7.2.2.3 に示した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本剤を用いた生物薬剤学試験は実施していないものの、海外で実施した 160602 試験及び 160601 試験／160603 試験では血清中総 IgG の濃度－時間曲線下面積（AUC）に基づきバイオアベイラビリティを評価している。各試験の結果の要約を以下に示した。

2.7.1.3.1 バイオアベイラビリティ

（1）160602 試験

160602 試験の Arm 2 では、分散分析により、試験開始前に投与されていた IgG の 1 週間あたりの等価用量の 4 倍（0.3～0.8 g/kg）の IGI, 10%を静脈内投与したときの投与間隔あたりの AUC（$AUC_{0-\tau}$）の体重換算用量補正値〔$AUC_{0-\tau}$/(dose per kg)〕の幾何平均値に対する、同用量の IGI, 10%を rHuPH20 併用下で皮下投与したときの $AUC_{0-\tau}$/(dose per kg)の幾何平均値の比（絶対的バイオアベイラビリティ）を算出したところ、絶対的バイオアベイラビリティの点推定値は 92%（90% CI: [85, 100]%）であった〔2.7.2.2.1（5）2）〕。また、血清中総 IgG トラフ濃度は、IgG を静脈内投与したとき（範囲：8.83～13.20 g/L）と rHuPH20 投与後に IgG を皮下投与したとき（範囲：7.84～12.92 g/L）で同程度であった〔2.7.2.2.1（5）3）〕。

（2）160601 試験／160603 試験

rHuPH20 併用の影響を検討するため、160601 試験の Epoch 2（rHuPH20 非併用下での IGI, 10%皮下投与）における 1 週間あたりの $AUC_{0-\tau}$（$AUC_{0-\tau}$/week）の体重換算用量補正値〔$AUC_{0-\tau}$/week/(dose per kg)〕の幾何平均値に対する、160603 試験の Epoch 2（rHuPH20 併用下での IGI, 10%皮下投与）における $AUC_{0-\tau}$/week/(dose per kg)の幾何平均値の比（相対的バイオアベイラビリティ）を算出した。IgG の投与量は、前者は 160601 試験の Epoch 1 における IGI, 10%静脈内投与時の投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）の 1 週間あたりの等価用量の 130%、後者は 160603 試験の Epoch 1 又は 160601 試験における IGI, 10%静脈内投与時の投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量の 108%であった。相対的バイオアベイラビリティの点推定値は 120.4%（90% CI: [115.5, 125.5]%）であり、rHuPH20 を併用した場合では、併用しない場合に比べ、血清中総 IgG の $AUC_{0-\tau}$/week/(dose per kg)が約 20%上昇することが示された〔2.7.2.2.3（5）3）〕。

また、分散分析により、160601 試験の Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与）における $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値に対する、同試験の Epoch 3b（rHuPH20 非併用下での IGI, 10%皮下投与）における $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値の比（AUC 比：F1）を算出した。IgG 投与量は、前者は試験開始前に投与されていた投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）に基づき設定された用量、後者は Epoch 3a で用いた投与量又は個々の血清中総 IgG トラフ濃度に基づく個別化用量[2]が用いられ、Epoch 1

[2] 160601試験のEpoch 3aでは、Epoch 1及び2を終了した最初の12歳以上の被験者15例のPK評価結果を基に算出した調整用量が用いられた。Epoch 3bでは、Epoch 3aの血清中総IgGトラフ濃度が、Epoch 1及び2のPK評価結果から推定される値の15%以内であった場合はEpoch 3aで用いた投与量（調整用量）、15%超であった場合はEpoch 3aの血清中総IgGトラフ濃度を踏まえて新たに設定した個別化用量が用いられた。

に対する Epoch 3b の用量比は中央値で 137.4%（範囲：100.5%～160.0%）であった。F1 の点推定値は 95.2%（90% CI: [92.3, 98.2]%）であった〔2.7.2.2.2（5）2）〕

さらに、分散分析により、160603 試験の Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与）における $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値に対する、同試験の Epoch 2（rHuPH20 併用下での IGI, 10%皮下投与）における $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値の比（AUC 比：F2）も算出した。IgG 投与量は、前者は試験開始前に投与されていた投与量（≥0.3 g/kg/4 週）に基づき設定された用量、後者は 160603 試験の Epoch 1 又は 160601 試験における IGI, 10%静脈内投与時の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量の 108%であった。F2 の点推定値は 93.3%（90% CI: [91.4, 95.2]%）であった〔2.7.2.2.3（5）2）〕。

2.7.1.4 参考文献

該当なし

2.7.1.5 付録

該当なし

目次

略号一覧表 5
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 14
2.7.2.2.1 海外第 1/2 相試験（160602 試験） 14
2.7.2.2.2 海外第 2/3 相試験（160601 試験） 17
2.7.2.2.3 海外第 3 相試験（160603 試験） 25
2.7.2.2.4 海外第 3 相継続投与試験（160902 試験） 34
2.7.2.2.5 海外第 2/3 相試験（161101 試験） 40
2.7.2.2.6 海外第 3 相試験（161503 試験） 44
2.7.2.2.7 国内第 3 相試験（TAK-771-3004 試験） 52
2.7.2.2.8 国内第 3 相継続投与試験（TAK-771-3005 試験） 61
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 65
2.7.2.3.1 日本人 PID 患者及び非日本人 PID 患者における総 IgG の薬物動態の比較 66
2.7.2.3.2 日本人 PID 患者及び非日本人 PID 患者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の比較 69
2.7.2.4 特別な試験 70
2.7.2.4.1 rHuPH20 の免疫原性 70
2.7.2.4.2 抗 rHuPH20 抗体が PK に及ぼす影響 71
2.7.2.5 参考文献 71
2.7.2.6 付録 72

表

表 2.7.2.1-1 臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要 7
表 2.7.2.2-1 血清中総 IgG の PK パラメータ（160602 試験） 17
表 2.7.2.2-2 検体採取時点（160601 試験） 21
表 2.7.2.2-3 IGI, 10%の実際の投与量（160601 試験） 22
表 2.7.2.2-4 血清中総 IgG の PK パラメータ（160601 試験） 22
表 2.7.2.2-5 血清中総 IgG トラフ濃度（160601 試験） 24
表 2.7.2.2-6 トラフにおける特異抗体濃度（160601 試験） 25
表 2.7.2.2-7 検体採取時点（160603 試験） 28
表 2.7.2.2-8 血清中総 IgG の PK パラメータ（160603 試験） 30
表 2.7.2.2-9 抗 rHuPH20 結合抗体の陽性及び陰性の集団別の 血清中総 IgG の PK パラメータの比較（160603 試験、TAK-771 投与期） 30
表 2.7.2.2-10 血清中 IgG トラフ濃度（160603 試験） 31

表 2.7.2.2-11 静脈内投与時と皮下投与時の血清中総 IgG トラフ濃度の比較（160603 試験） 32
表 2.7.2.2-12 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）（160603 試験） 33
表 2.7.2.2-13 抗 rHuPH20 結合抗体の陽性及び陰性の集団別の 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）の比較 （160603 試験、Epoch 2 終了時、12 歳以上） 34
表 2.7.2.2-14 投与間隔別の皮下投与時の血清中総 IgG トラフ濃度（160902 試験） 37
表 2.7.2.2-15 抗 rHuPH20 結合抗体の陽性及び陰性の集団別の 投与間隔別の皮下投与時の血清中総 IgG トラフ濃度（160902 試験） 38
表 2.7.2.2-16 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）（160902 試験） 38
表 2.7.2.2-17 抗 rHuPH20 結合抗体の陽性及び陰性の集団別の 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）の比較（160902 試験） 39
表 2.7.2.2-18 血清中総 IgG トラフ濃度（161101 試験） 43
表 2.7.2.2-19 臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（161101 試験） 44
表 2.7.2.2-20 検体採取時点（161503 試験） 46
表 2.7.2.2-21 血清中総 IgG の PK パラメータ（161503 試験） 48
表 2.7.2.2-22 血清中総 IgG トラフ濃度（161503 試験） 50
表 2.7.2.2-23 臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（161503 試験） 51
表 2.7.2.2-24 検体採取時点（TAK-771-3004 試験） 55
表 2.7.2.2-25 血清中総 IgG の PK パラメータ（TAK-771-3004 試験） 56
表 2.7.2.2-26 本剤を 3 週間隔で投与した被験者における各評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度（TAK-771-3004 試験） 58
表 2.7.2.2-27 本剤を 4 週間隔で投与した被験者における各評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度（TAK-771-3004 試験） 58
表 2.7.2.2-28 スクリーニング期の最後の 2 時点及び Epoch 2 の最後の 3 時点から得られた 血清中総 IgG トラフ濃度（全体、並びに年齢／IgG 前治療別）（TAK-771-3004 試験） 59
表 2.7.2.2-29 臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度(TAK-771-3004 試験) 61
表 2.7.2.2-30 本剤を 3 週間隔で投与した被験者における各評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度（TAK-771-3005 試験） 64
表 2.7.2.2-31 本剤を 4 週間隔で投与した被験者における各評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度（TAK-771-3005 試験） 64
表 2.7.2.2-32 臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度(TAK-771-3005 試験) 65
表 2.7.2.3-1 各試験における IgG 投与量及び投与期間の要約 66
表 2.7.2.3-2 本剤投与時の血清中総 IgG の PK パラメータに基づく日本人と非日本人の比較（12 歳以上） 67

表 2.7.2.3-3　本剤反復投与終了時の血清中総 IgG トラフ濃度に基づく日本人と非日本人の比較　（12 歳以上） 68
表 2.7.2.3-4　本剤反復投与終了時の血清中総 IgG トラフ濃度に基づく日本人と非日本人の比較　（2 歳以上 12 歳未満） 69
表 2.7.2.3-5　臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度の日本人と非日本人の比較 70
表 2.7.2.4-1　本剤投与時の抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現 71
表 2.7.2-付録-1　血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）のトラフ濃度（161101 試験） 83
表 2.7.2-付録-2　血清中 IgG サブクラス 1 のトラフ濃度（161503 試験） 84
表 2.7.2-付録-3　血清中 IgG サブクラス 2 のトラフ濃度（161503 試験） 84
表 2.7.2-付録-4　血清中 IgG サブクラス 3 のトラフ濃度（161503 試験） 85
表 2.7.2-付録-5　血清中 IgG サブクラス 4 のトラフ濃度（161503 試験） 85

図

図 2.7.2.2-1　160602 試験の治験スケジュールの概略図 15
図 2.7.2.2-2　160601 試験デザインのフローチャート 19
図 2.7.2.2-3　160601 試験の治験スケジュールの概略図 20
図 2.7.2.2-4　160603 試験デザインのフローチャート 27
図 2.7.2.2-5　160603 試験の治験スケジュールの概略図 27
図 2.7.2.2-6　160902 試験デザインのフローチャート 35
図 2.7.2.2-7　161101 試験デザインのフローチャート 41
図 2.7.2.2-8　161101 試験の治験スケジュール（Epoch 1 及び 2）の概略図 41
図 2.7.2.2-9　161503 試験デザインのフローチャート 45
図 2.7.2.2-10　血清中総 IgG 濃度の平均値の経時的推移（161503 試験） 49
図 2.7.2.2-11　TAK-771-3004 試験デザインのフローチャート 53
図 2.7.2.2-12　TAK-771-3004 試験の治験スケジュールの概略図 53
図 2.7.2.2-13　TAK-771-3005 試験の治験スケジュールの概略図 62
図 2.7.2-付録-1　血清中総 IgG 濃度（160601 試験、Epoch 1 において 3 週間隔で静脈内投与した被験者） 73
図 2.7.2-付録-2　血清中総 IgG 濃度（160601 試験、Epoch 1 において 4 週間隔で静脈内投与した被験者） 74
図 2.7.2-付録-3　IgG サブクラス 1 の血清中濃度（160601 試験、Epoch 1 において 3 週間隔で静脈内投与した被験者） 75
図 2.7.2-付録-4　IgG サブクラス 1 の血清中濃度（160601 試験、Epoch 1 において 4 週間隔で静脈内投与した被験者） 76
図 2.7.2-付録-5　IgG サブクラス 2 の血清中濃度（160601 試験、Epoch 1 において 3 週間隔で静脈内投与した被験者） 77
図 2.7.2-付録-6　IgG サブクラス 2 の血清中濃度（160601 試験、Epoch 1 において 4 週間隔で静脈内投与した被験者） 78

図 2.7.2-付録-7　IgG サブクラス 3 の血清中濃度（160601 試験、Epoch 1 において 3 週間隔で静脈内投与した被験者） 79
図 2.7.2-付録-8　IgG サブクラス 3 の血清中濃度（160601 試験、Epoch 1 において 4 週間隔で静脈内投与した被験者） 80
図 2.7.2-付録-9　IgG サブクラス 4 の血清中濃度（160601 試験、Epoch 1 において 3 週間隔で静脈内投与した被験者） 81
図 2.7.2-付録-10　IgG サブクラス 4 の血清中濃度（160601 試験、Epoch 1 において 4 週間隔で静脈内投与した被験者） 82
図 2.7.2-付録-11　本剤を 3 週間隔で投与した被験者における血清中 IgG 濃度の経時的推移（TAK-771-3004 試験） 86
図 2.7.2-付録-12　本剤を 4 週間隔で投与した被験者における血清中 IgG 濃度の経時的推移（TAK-771-3004 試験） 87

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〔濃度－時間曲線下面積〕
$AUC_{0-\tau}$	area under the concentration-time curve over a dosing interval〔投与間隔あたりの濃度－時間曲線下面積〕
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration〔投与後 0 時間から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積〕
CI	confidence interval〔信頼区間〕
CL	total clearance〔全身クリアランス〕
CL/F	apparent total clearance〔見かけの全身クリアランス〕
C_{max}	maximum concentration〔最高濃度〕
C_{min}	minimum concentration〔最低濃度〕
cSCIG	conventional subcutaneous immunoglobulin〔従来型皮下注用免疫グロブリン〕
C_{trough}	trough concentration〔トラフ濃度〕
F1	ratio of AUC〔AUC 比：160601 試験で算出した「IGI, 10%を静脈内投与したときの血清中総 IgG 濃度の $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値」に対する「IGI, 10%を皮下投与したときの血清中総 IgG 濃度の $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値」の比〕
F2	ratio of AUC〔AUC 比：160603 試験で算出した「IGI, 10%を静脈内投与したときの血清中総 IgG 濃度の $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値」に対する「rHuPH20 併用下で IGI, 10%を皮下投与したときの血清中総 IgG 濃度の $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値」の比〕
IgG	immunoglobulin G〔免疫グロブリン G〕
IGI, 10%	immune globulin infusion (human), 10% solution〔免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%〕
IU	international units〔国際単位〕
IVIG	intravenous immunoglobulin〔静注用免疫グロブリン〕
PID	primary immunodeficiency〔原発性免疫不全症候群〕
PK	pharmacokinetic(s)〔薬物動態〕
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20〔遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（製剤）〕
SCIG	subcutaneous immunoglobulin〔皮下注用免疫グロブリン〕
SCIG, 10%	subcutaneous immune globulin, 10% solution〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤〕
$t_{1/2}$（又は $t_{1/2\beta}$）	terminal half-life〔終末相における消失半減期〕
$t_{1/2\alpha}$	distribution half-life〔分布相における消失半減期〕
T_{max}	time to maximum concentration〔最高濃度到達時間〕
V_z/F	apparent volume of distribution〔見かけの分布容積〕

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

TAK-771（以下、本剤）は、皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（SCIG, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 製剤（rHuPH20）から構成される皮下注用の組合せ製剤である。本剤は、原発性免疫不全症候群（PID）や続発性免疫不全症候群の患者の感染症予防を目的とした免疫グロブリン（IgG）補充療法等において大量の IgG の皮下投与を可能にするために開発された。rHuPH20 はそれ自体に治療効果はないものの、注射部位の結合組織におけるヒアルロン酸の解重合を介して、皮下組織の透過性を一時的に高めるため、SCIG, 10%投与前に rHuPH20 を皮下投与することにより IgG の拡散吸収が促進すると考えられる〔2.7.2.2.3 (5) 3)（160603 試験）〕。したがって、本剤により一度に投与できる SCIG, 10%の投与量を増やし、投与間隔を延ばすことが可能となる。

本申請における臨床薬理評価として、臨床データパッケージに含まれる 9 試験〔PID 患者を対象とした海外第 1/2 相試験 1 試験（160602 試験）、海外第 2/3 相試験 2 試験（160601 試験及び 161101 試験）、海外第 3 相試験 3 試験（160603 試験、160902 試験及び 161503 試験）及び国内第 3 相試験 2 試験（TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験[1]）並びに健康被験者を対象とした海外第 1 相試験 1 試験（161001 試験）〕のうち、161001 試験を除く 8 試験で血清中 IgG 濃度を含む臨床薬理評価項目を評価した。臨床薬理評価に用いた 8 試験の概要及び主な臨床薬理評価項目を表 2.7.2.1-1 に一覧で示した。また、個々の試験デザイン及び試験結果については 2.7.2.2 に要約した。

なお、SCIG, 10%は、海外において“KIOVIG／GAMMAGARD LIQUID”の商標で承認されている静注又は皮下注用の免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）（国内未承認）と同一製剤であり、本モジュールでは、便宜上、「SCIG, 10%」を「IGI, 10%」と表記している場合がある。また、本モジュールでは、「本剤」は SCIG, 10%及び rHuPH20 を意味し、「本剤の投与」は rHuPH20 皮下投与後に SCIG, 10%を皮下投与する意味で使用した。

[1] 国内第3相継続投与試験（TAK-771-3005試験）は2024年6月時点で実施中であり、当該試験の評価は中間解析結果（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づき行った。

表 2.7.2.1-1　臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な臨床薬理 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 1/2 相 160602（評価） （5.3.3.2-1）	安全性、忍容性、有効性及び PK 試験 PID 患者に IGI, 10%を最大 0.6 g/kg までの用量で単一投与部位に皮下投与するために必要な rHuPH20 の用量を検討する。	PID 患者 16 歳以上	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Arm 1（忍容性評価試験）** rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%を皮下投与した。rHuPH20 は 150 U/g IgG、IGI, 10%は試験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量の 1/4 を開始用量とし、その後は被験者の忍容性に基づき、事前に規定したフローに従って投与量・投与間隔を変えながら投与を行った。 **Arm 2（忍容性及び PK 評価試験）** IGI, 10%（試験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量）を 4 週間隔で 2 回静脈内投与した。2 回目の投与の 1 週間後から rHuPH20 及び IGI, 10%の皮下投与を、Arm 1 と同じフローに従って実施した。	11／最大 12 （内訳） ・Arm 1: 4／4 ・Arm 2: 7／6-8	・血清中総 IgG の PK パラメータ（Arm 2） ・血清中総 IgG の AUC に基づく絶対的バイオアベイラビリティ（Arm 2） ・血清中総 IgG トラフ濃度	2006 年 12 月～ 2007 年 11 月 米国 3 施設
海外 第 2/3 相 160601（参考） （5.3.5.2-6）	忍容性、PK 及び有効性試験 PID 患者に IGI, 10%を皮下投与したときの忍容性及び PK を検討する。また、ASBI に対する有効性を検討する。	PID 患者 2 歳以上	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1** IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量に基づき設定した投与量：0.3～1.0 g/kg/4 週）を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与した。 **Epoch 2** IGI, 10%（Epoch 1 で用いた IGI, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 130%）を 1 週間隔で 12 週間以上皮下投与した。 **Epoch 3a** IGI, 10%（Epoch 1 及び 2 における PK 評価結果に基づく調整用量）を 1 週間隔で 6 週間皮下投与した。 **Epoch 3b** IGI, 10%（Epoch 3a で用いた投与量又は個々の IgG トラフ濃度に基づく個別化用量）を 1 週間隔で 12 週間皮下投与した。 **継続投与パート** IGI, 10%（Epoch 3b で用いた投与量）を 1 週間隔で皮下投与した。	49／50	・血清中総 IgG の PK パラメータ（12 歳以上） ・血清中総 IgG の AUC 比（F1）（12 歳以上）(a) ・血清中総 IgG トラフ濃度 ・静脈内投与時と皮下投与時の血清中総 IgG トラフ濃度の比較（2～<12 歳）(a) ・臨床的に重要な感染性病原体(b)に対する特異抗体濃度	2007 年 10 月～ 2009 年 7 月 米国 9 施設

表 2.7.2.1-1　臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な臨床薬理 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 160603（評価） （5.3.5.2-2）	有効性、安全性、忍容性及び PK 試験 PID 患者に IGI, 10%を静脈内投与したとき、又は rHuPH20 投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの有効性、安全性、忍容性及び PK を比較する。	PID 患者 2 歳以上	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1** · **Arm 1（160601 試験参加例）：** （Epoch 1 は省略して Epoch 2 から開始） · **Arm 2（160601 試験不参加例）：** IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量と同じ量）を 3 又は 4 週間隔で 3 ヵ月間静脈内投与した。 **Epoch 2** · **Arm 1 及び 2 共通：** rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（160601 試験又は本試験の Epoch 1 で用いた IgG 静脈内投与時の投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量の 108%）を皮下投与した。本剤の投与間隔は、最初は 1 週間とし、忍容性が示された場合は静脈内投与時の投与間隔（3 又は 4 週間隔）になるまで 1 週ずつ延長した。投与期間は 14 ヵ月とした。	87／80 （内訳） · Arm 1: 31 · Arm 2: 56	· 血清中総 IgG の PK パラメータ · 血清中総 IgG の AUC 比（F2）（12 歳以上のみ） · 160601 試験における IGI, 10%単独皮下投与時と本剤投与時の相対的バイオアベイラビリティ · 血清中総 IgG トラフ濃度 · 静脈内投与時と皮下投与時の血清中総 IgG トラフ濃度の比較 · 臨床的に重要な感染性病原体(b)に対する特異抗体濃度 · 抗 rHuPH20 中和抗体の発現	2008 年 12 月～ 2010 年 11 月 米国及びカナダの 15 施設

表 2.7.2.1-1　臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な臨床薬理 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 160902（評価） （5.3.5.2-3）	安全性、忍容性及び有効性試験 PID 患者に rHuPH20 投与後に IGI, 10%を投与したときの長期安全性、忍容性及び有効性を検討する。	160603 試験を完了した PID 患者	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同 継続投与	**安全性追跡調査期間移行前** rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（160603 試験の Epoch 2 における最終用量と同じ量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、同意が得られた場合は 4 回目の投与以降を 2 週間隔とした。投与期間は被験者の 160603 試験完了時期により様々であった。 **安全性追跡調査期間移行後** rHuPH20 投与を中止したうえで、IGI, 10%を 3 若しくは 4 週間隔で静脈内投与、又は 1 週間隔で皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、直近での IgG 静脈内投与時の投与量の 1 週間あたりの等価用量に IGI, 10%の投与間隔の週数を乗じ、静脈内投与の場合はその 100%、皮下投与の場合はその 137%とした。投与期間は、安全性追跡調査期間移行直前の抗 rHuPH20 抗体価が<160 の場合は 24 週間、≥160 の場合は 48 週間とした。	66／最大 80	・血清中総 IgG トラフ濃度 ・臨床的に重要な感染性病原体(b)に対する特異抗体濃度 ・抗 rHuPH20 抗体の特性評価(c)	2010 年 7 月～ 2013 年 8 月 米国 11 施設

表 2.7.2.1-1　臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な臨床薬理 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 2/3 相 161101（評価） （5.3.5.2-4）	安全性、忍容性及び有効性試験 試験開始前に IgG の静脈内投与又は皮下投与を受けていた PID 患者において、rHuPH20 投与後に IGI, 10%を投与したときの安全性及び忍容性等を検討する。	PID 患者 2 歳以上	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1（漸増期間）** rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。初回投与の 1 週後に 2 回目の投与を行い、その 2 週後に Epoch 2 に移行した。すべての被験者で投与期間は 3 週間とした。 **Epoch 2** rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、投与期間は最長 6 ヵ月間とした。 **Epoch 3** rHuPH20 投与を中止したうえで、IGI, 10%を 3 若しくは 4 週間隔で静脈内投与、又は 1 週間隔で皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、Epoch 2 での投与量の 1 週間あたりの等価用量に IGI, 10%の投与間隔の週数を乗じ、静脈内投与の場合はその 100%、皮下投与の場合はその 137%とした。投与期間は、Epoch 3 移行直前の抗 rHuPH20 抗体価が<160 の場合は最長 24 週間、≥160 の場合は最長 48 週間とした。	37／最大 60	・血清中総 IgG トラフ濃度（Epoch 1 及び 2） ・臨床的に重要な感染性病原体(b)に対する特異抗体濃度 ・抗 rHuPH20 中和抗体の発現	2011 年 12 月～ 2013 年 1 月 米国 12 施設

表 2.7.2.1-1　臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な臨床薬理 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 161503（評価） （5.3.5.2-5）	有効性、安全性、忍容性、免疫原性及び PK 試験 試験開始前に IgG 補充療法を受けていた小児 PID 患者において、rHuPH20 投与後に IGI, 10%を投与したときの有効性、安全性、忍容性、免疫原性及び PK を検討する。	PID 患者 2 歳以上 16 歳未満	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1（漸増期間）** rHuPH20（約 80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。初回投与の 1 週後に 2 回目の投与を行い、3 週間隔投与を行う被験者はその 2 週後に Epoch 2 に移行した。4 週間隔投与を行う被験者は 2 回目投与の 2 週後に 3 回目投与を行い、その 3 週後に Epoch 2 に移行した。投与期間は最長 6 週間であった。 **Epoch 2** rHuPH20（約 80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、投与期間は最長 3 年間とした。 **Epoch 3** IGI, 10%を 3 若しくは 4 週間隔で静脈内投与、又は 1 週間隔で皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に IGI, 10%の投与間隔の週数を乗じ、静脈内投与の場合はその 100%、皮下投与の場合はその 137%とした。投与期間は最長 1 年間とした。	44／40	・血清中総 IgG の PK パラメータ（Epoch 2） ・血清中 IgG トラフ濃度（Epoch 2） ・臨床的に重要な感染性病原体(b)に対する特異抗体濃度 ・抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現	2017 年 9 月～ 2022 年 11 月 米国 17 施設

表 2.7.2.1-1　臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な臨床薬理 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
国内 第 3 相 TAK-771-3004 （評価） （5.3.5.2-1）	PK、安全性、忍容性及び有効性試験 日本人 PID 患者に本剤を投与したときの PK、安全性、忍容性、有効性を検討する。	日本人 PID 患者 2 歳以上	非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1（漸増期間）** rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔週数を乗じた量）を皮下投与した。初回投与の 1 週後に 2 回目の投与を行い、3 週間隔投与を行う被験者はその 2 週後に Epoch 2 に移行した。4 週間隔投与を行う被験者は 2 回目投与の 2 週後に 3 回目投与を行い、その 3 週後に Epoch 2 に移行した。投与期間は 3～6 週間であった。 **Epoch 2** rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、投与期間は 24 週間とした。	16／15	・血清中 IgG の PK パラメータ（Epoch 2，同意が得られた 12 歳以上の被験者のみ） ・血清中総 IgG トラフ濃度（Epoch 2）(a) ・血清中 IgG サブクラスのトラフ濃度（Epoch 2） ・臨床的に重要な感染性病原体(b)に対する特異抗体濃度 ・抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現	2022 年 1 月～ 2023 年 8 月 日本国内の 12 施設

表 2.7.2.1-1　臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な臨床薬理 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
国内 第 3 相 TAK-771-3005 （5.3.5.2-7）（評価）	安全性、有効性及び PK 試験 日本人 PID 患者に本剤を投与したときの長期安全性を検討する。	TAK-771-3004 試験を完了した PID 患者	非盲検、非対照、多施設共同継続投与	rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（TAK-771-3004 試験で用いた投与量と同じ投与量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、投与期間は、本剤が本邦で承認され、治験実施医療機関で本剤の市販製剤が入手可能となるまで継続できることとした。	15／約 10	・抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現(a) ・血清中総 IgG 及び IgG サブクラスのトラフ濃度	2022 年 9 月～（2024 年 6 月時点で継続中） 日本国内の 9 施設

ASBI：急性重篤細菌感染、AUC：濃度－時間曲線下面積、AUC0-τ：投与間隔あたりの濃度－時間曲線下面積、IgG：免疫グロブリン G、IGI, 10%：免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20

F1：AUC 比〔160601 試験で算出した「IGI, 10%を静脈内投与したときの血清中総 IgG 濃度の $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値」に対する「IGI, 10%を皮下投与したときの血清中総 IgG 濃度の $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値」の比〕

F2：AUC 比〔160603 試験で算出した「IGI, 10%を静脈内投与したときの血清中総 IgG 濃度の $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値」に対する「rHuPH20 併用下で IGI, 10%を皮下投与したときの血清中総 IgG 濃度の $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値」の比〕

(a)　主要評価項目

(b)　破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスを含む。

(c)　160902 試験における抗 rHuPH20 抗体特性評価結果については、同試験の治験総括報告書（5.3.5.2-3）の Appendix 16.2 に含まれる Research study report 12215 を参照のこと。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

臨床薬理評価に用いた国内外の各臨床試験の試験デザイン及び臨床薬理に関する主な結果について、試験開始時期の早いものから順に以下に要約した。

2.7.2.2.1 海外第 1/2 相試験（160602 試験）

：**添付資料番号** 5.3.3.2-1（評価）

（1）試験デザイン

160602 試験は、16 歳以上の PID 患者を対象に、IGI, 10%を最大 0.6 g/kg の用量で単一部位に皮下投与するために必要な rHuPH20 の用量を検討する、海外第 1/2 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。本試験は Arm 1（忍容性評価試験）及び Arm 2〔忍容性及び薬物動態（PK）評価試験）〕から構成され、各 Arm に異なる被験者を逐次的に組み入れた。治験スケジュールの概略図を図 2.7.2.2-1 に示した。また、Arm 1 及び Arm 2 の概要を以下に示した。

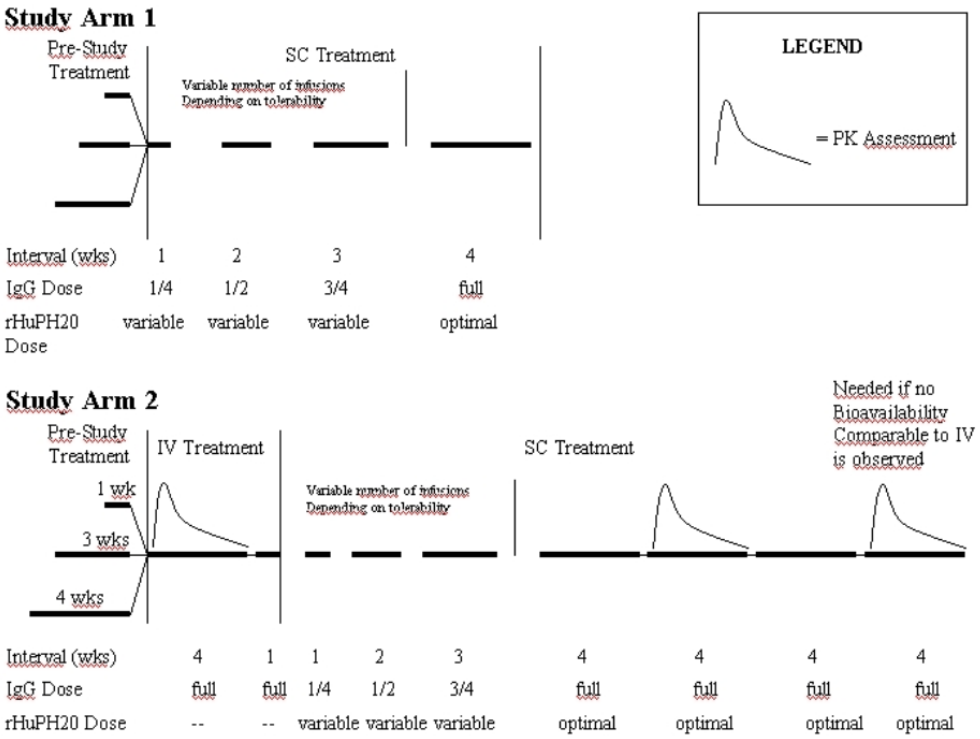
Arm 1（忍容性評価試験）（rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与）：

Arm 1 では、rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの忍容性評価のため、rHuPH20 を皮下投与して 5 分後に IGI, 10%を皮下投与した。rHuPH20 の開始用量は 150 U/g IgG とし、IGI, 10%の開始用量は試験開始前に投与されていた IgG の 1 週間あたりの等価用量の 4 倍（0.3～0.8 g/kg）（以下、4 週間分相当量）の 1/4 とした。各薬剤の開始用量を投与した後は、被験者の忍容性に基づき、事前に規定したフローチャート（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Figure 9.1-1 参照）に従って投与量・投与間隔を変えながら投与を行った。投与ごとの忍容性判断では、軽度を超える局所性の副作用を発現することなく、規定量の IGI, 10%を単一投与部位[2]に投与できた場合を「忍容性あり」とした。フローチャートに従って IGI, 10%の用量を試験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量まで段階的に増量（1/4 量→1/2 量→3/4 量→全量）するとともに、投与間隔を 1 週間隔から 4 週間隔まで 1 週間ずつ延長し、忍容性が認められたときの rHuPH20 の用量を検討した。

Arm 2（忍容性及び PK 評価試験）（rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与）：

Arm 2 では、IGI, 10%を静脈内投与したときと rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの PK を比較した。IGI, 10%静脈内投与における投与量は、試験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量（0.3～0.8 g/kg）とし、投与間隔は試験開始前の投与間隔にかかわらず 4 週間とした。1 回目の IGI, 10%静脈内投与後に PK を評価し、2 回目の静脈内投与の 1 週間後に rHuPH20 及び IGI, 10%の皮下投与へと移行した。rHuPH20 及び IGI, 10%の皮下投与では、Arm 1 と同じ方法で rHuPH20 及び IGI, 10%の投与量・投与間隔を変えながら投与を行い、試験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量まで増量して忍容性を確認した。忍容性が認められた場合、再度同じ用量で rHuPH20 及び IGI, 10%を皮下投与して PK を評価した。

[2] 0.6 g/kgを超えるIgGを投与する場合は投与部位を2ヵ所に分けて投与することとし、その場合は1ヵ所あたりのIgG投与量を最大0.4 g/kgとした。



出典：添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Appendix 16.1.1（Protocol Amendment [redacted]、Figure 9-1）
IgG: immunoglobulin G; IV: intravenous; rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20; SC: subcutaneous

図 2.7.2.2-1　160602 試験の治験スケジュールの概略図

（2）用法・用量及び投与速度

用法・用量は前項参照。

IGI, 10%静脈内投与時の投与速度は 0.5 mL/kg/h から開始し、治験担当医師による忍容性判断に基づき、最大 5.0 mL/kg/h まで上げることができることとした。

rHuPH20 皮下投与時の投与速度は 1～2 mL/min とした。また、IGI, 10%皮下投与時の投与速度は以下のとおりとした。

初回及び 2 回目の IGI, 10%皮下投与時：

・10、30、60 及び 120 mL/h の順に 15±3 分間ずつ投与後、240 mL/h で最後まで投与

3 回目以降の IGI, 10%皮下投与時（初回投与で忍容性がみられた場合）：

・10、30、120 及び 240 mL/h の順に 15±3 分間ずつ投与後、300 mL/h で最後まで投与

（3）検体採取

PK 評価用の血清検体採取は Arm 2 でのみ行った。1 回目の IGI, 10%静脈内投与時、並びに忍容性が認められた用量での 2 回目の rHuPH20 及び IGI, 10%の皮下投与時に、それぞれ以下の時点（いずれも投与日を Day 0 とする）で PK 評価用検体を採取した。

1 回目の IGI, 10%静脈内投与時：

・Day 0 の投与前及び投与終了後 30 分、並びに Day 1、3、5、7、14、21 及び 28

忍容性が認められた用量での 2 回目の rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与時：

・Day 0 の投与前及び投与終了後 30 分、並びに Day 1、2、3、4、5、7、14、21 及び 28

（4）臨床薬理評価項目及び評価方法

Arm 2 では、IGI, 10%静脈内投与時、並びに rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与時の血清中総 IgG 濃度に基づき、次の PK パラメータを算出した：最高濃度（C_{max}）、最高濃度到達時間（T_{max}）、最低濃度（C_{min}）、投与間隔あたりの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）、全身クリアランス（CL）、分布相における消失半減期（$t_{1/2\alpha}$）及び終末相における消失半減期（$t_{1/2\beta}$）。

Arm 2 における絶対的バイオアベイラビリティの評価では、分散分析により、Arm 2 における IGI, 10%静脈内投与時と rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与時の $AUC_{0-\tau}$ の体重換算用量補正値〔$AUC_{0-\tau}$/(dose per kg)〕の幾何平均値の比（皮下投与／静脈内投与）及びその 90% CI を算出した。また、この結果に基づき、PK の類似性を検討した。

（5）結果

本試験には 11 例が組み入れられ、Arm 1 に 4 例、Arm 2 に 7 例が登録された。被験者背景の要約を表 2.7.6.1-2 に示した。

Arm 2 の 7 例における臨床薬理評価項目の結果は以下のとおりであった。

1）血清中総 IgG の PK パラメータ

IGI, 10%の用量として試験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量（全量）を静脈内投与したときと、rHuPH20 投与後に皮下投与したときの血清中総 IgG の PK パラメータを表 2.7.2.2-1 に示した。

Arm 2 の 7 例における $AUC_{0-\tau}$ の中央値は、静脈内投与時で 389.5 g*day/L（90% CI: [359.9, 456.7] g*day/L）、皮下投与時で 369.6 g*day/L（90% CI: [356.2, 461.2] g*day/L）であり、$AUC_{0-\tau}$ の個別値は、被験者 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）を除く 5 例で静脈内投与時と皮下投与時で同程度であった。上記の 2 例では、皮下投与時の $AUC_{0-\tau}$ が静脈投与時の $AUC_{0-\tau}$ の 90%未満であったため皮下投与が繰り返し行われたが、rHuPH20 を約 4 倍に増量しても皮下投与時の $AUC_{0-\tau}$ の増加はみられなかった（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Section 11.4.4.1.2）。

また、C_{max} は静脈内投与時に比べて皮下投与時で低く、T_{max} は静脈内投与時に比べて皮下投与時で延長していた。

表 2.7.2.2-1 血清中総 IgG の PK パラメータ（160602 試験）

PK Parameter	Dose Category	N	Median	90% CI for Median
C_{max} (g/L)	IV (full)	7	23.9	(21.9, 28.2)
	SC (full)	7	16.0	(15.2, 19.1)
T_{max} (day)	IV (full)	7	0.0	(0.0, 1.0)
	SC (full)	7	4.9	(3.1, 6.8)
C_{min} (g/L)	IV (full)	7	10.7	(10.3, 13.2)
	SC (full)	7	10.8	(9.7, 12.9)
$AUC_{0-\tau}$ (g*day/L)	IV (full)	7	389.5	(359.9, 456.7)
	SC (full)	7	369.6	(356.2, 461.2)
CL (mL/kg/day)	IV (full)	7	1.18	(1.15, 1.55)
CL/F (mL/kg/day)	SC (full)	7	1.34	(1.17, 1.68)
$t_{1/2\alpha}$ (day)	IV (full)	7	6.52	(5.78, 18.51)
$t_{1/2\beta}$ (day)	IV (full)	7	40.10	(32.36, 67.21)
	SC (full)	7	59.25	(37.88, 114.1)

出典：添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.2-2

$AUC_{0-\tau}$: area under the concentration-time curve over a dosing interval; CI: confidence interval; CL: total clearance; CL/F: apparent total clearance; C_{max}: maximum concentration; C_{min}: minimum concentration; IgG: immunoglobulin G; IV: intravenous; N: number of subjects; PK: pharmacokinetic; SC: subcutaneous; $t_{1/2\alpha}$: distribution half-life; $t_{1/2\beta}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum concentration

2）血清中総 IgG の AUC に基づく絶対的バイオアベイラビリティ

IGI, 10%の用量として試験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量（全量）を静脈内投与したときの $AUC_{0-\tau}$/(dose per kg)と、同用量を rHuPH20 投与後に皮下投与したときの $AUC_{0-\tau}$/(dose per kg)から算出した絶対的バイオアベイラビリティの点推定値は 92%（90% CI: [85, 100]%）であった（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.2-1）。本試験は、被験者数が少なく、血清中総 IgG が定常状態に到達しない試験デザインであったため、PK の評価については予備的評価の位置づけとなるが、得られた結果からは、IGI, 10%静脈内投与時と rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与時の血清中総 IgG の曝露量は同程度であることが示唆された。

3）血清中総 IgG トラフ濃度

IGI, 10%の用量として試験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量（全量）を投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度は、静脈内投与したとき（範囲：8.83～13.20 g/L）と rHuPH20 投与後に皮下投与したとき（範囲：7.84～12.92 g/L）で同程度であった（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 16.2.6-1）。

2.7.2.2.2 海外第 2/3 相試験（160601 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-6（参考）

（1）試験デザイン

160601 試験は、2 歳以上の PID 患者を対象に、IGI, 10%を静脈内投与又は（rHuPH20 非併用下で）皮下投与したときの忍容性及び PK を検討する、海外第 2/3 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。本試験は、すべての被験者が参加する 4 つのパート（Epoch 1、2、3a 及び 3b）及び任意参加の継続投与パートで構成された。試験デザインのフローチャー

トを図 2.7.2.2-2 に、治験スケジュールの概略図を図 2.7.2.2-3 に示した。また、各パートの概要を以下に示した。

Epoch 1（Study Part 1、IGI, 10%静脈内投与）：

Epoch 1 では、IGI, 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、試験開始前に投与されていた IgG の投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）及び投与間隔に基づき設定した。

すべての被験者を対象に、毎回の投与前に血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）のトラフ濃度を評価した。さらに、12 歳以上の被験者を対象に、血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）の PK パラメータを 3 週間隔投与の場合は 4 回目の投与、4 週間隔投与の場合は 3 回目の投与時に評価した。

Epoch 2（Study Part 2、IGI, 10%皮下投与）：

Epoch 2 では、Epoch 1 の最終投与（3 週間隔投与の場合は 5 回目の投与、4 週間隔投与の場合は 4 回目の投与）の 1 週間後から、IGI, 10%を 1 週間隔で 12 週間以上皮下投与した。投与量は、Epoch 1 で用いた IgG 静脈内投与時の投与量の 1 週間あたりの等価用量の 130%に相当する量とした。なお、この 130%は、静脈内投与と皮下投与で同程度の AUC を得るために必要な皮下投与の用量比として Ochs らの報告[1]を参考に設定した。

すべての被験者を対象に、Epoch 2 における 1、5 及び 9 回目の投与前に血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度を評価した。さらに、12 歳以上の被験者を対象に、血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）の PK パラメータを 8 回目の投与時に評価した。

なお、Epoch 2 での投与は、すべての被験者が Epoch 2 に少なくとも 12 週間参加し、かつ 12 歳以上の被験者 15 例から PK 評価結果が得られるまで継続した。

Epoch 3a（Study Part 3a、IGI, 10%皮下投与）：

Epoch 3a では、IGI, 10%を 1 週間隔で 6 週間皮下投与した。投与量は、Epoch 1 及び 2 を終了した最初の 12 歳以上の被験者 15 例の PK 評価結果を基に算出した調整用量を用いた。

すべての被験者を対象に、Epoch 3a における 1 及び 5 回目の投与前に血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度を評価した。

Epoch 3b（Study Part 3b、IGI, 10%皮下投与）：

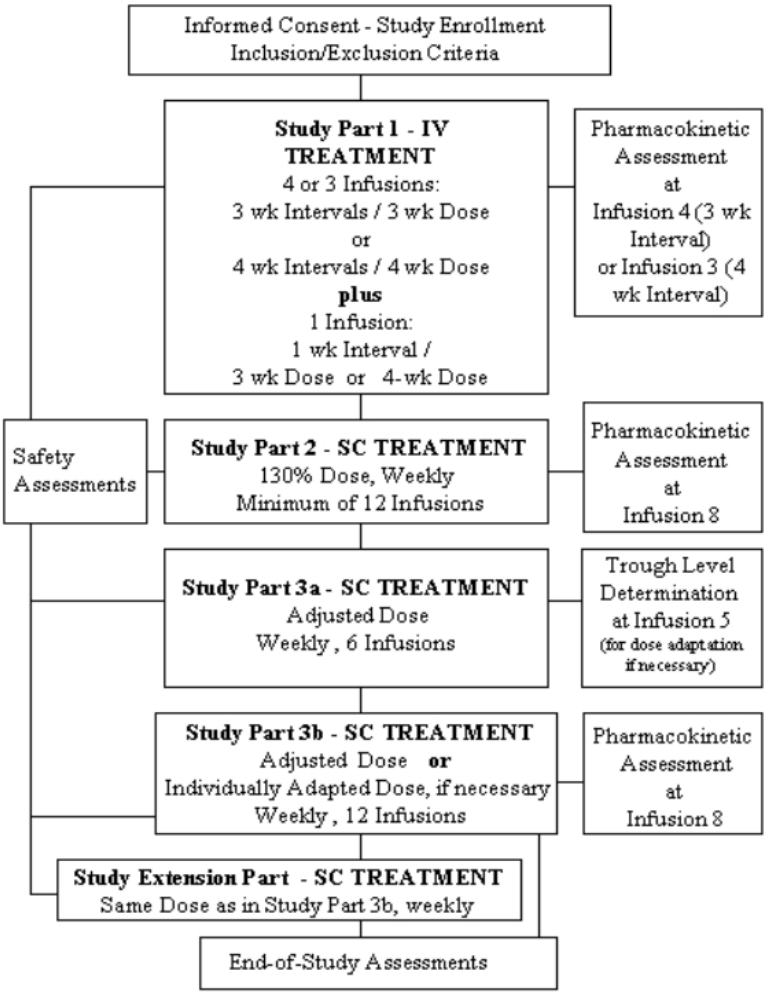
Epoch 3b では、IGI, 10%を 1 週間隔で 12 週間皮下投与した。投与量は、Epoch 3a の血清中総 IgG トラフ濃度が、Epoch 1 及び 2 の PK 評価結果から推定される値の 15%以内であった場合は Epoch 3a で用いた投与量（調整用量）、15%超であった場合は Epoch 3a の血清中総 IgG トラフ濃度を踏まえて新たに設定した個別化用量を用いた。

すべての被験者を対象に、Epoch 3b における 1、5 及び 9 回目の投与前に血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度を評価した。さらに、12 歳以上の被験者を対象に、血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）の PK パラメータを 8 回目の投与時に評価した。

継続投与パート（IGI, 10%皮下投与）：

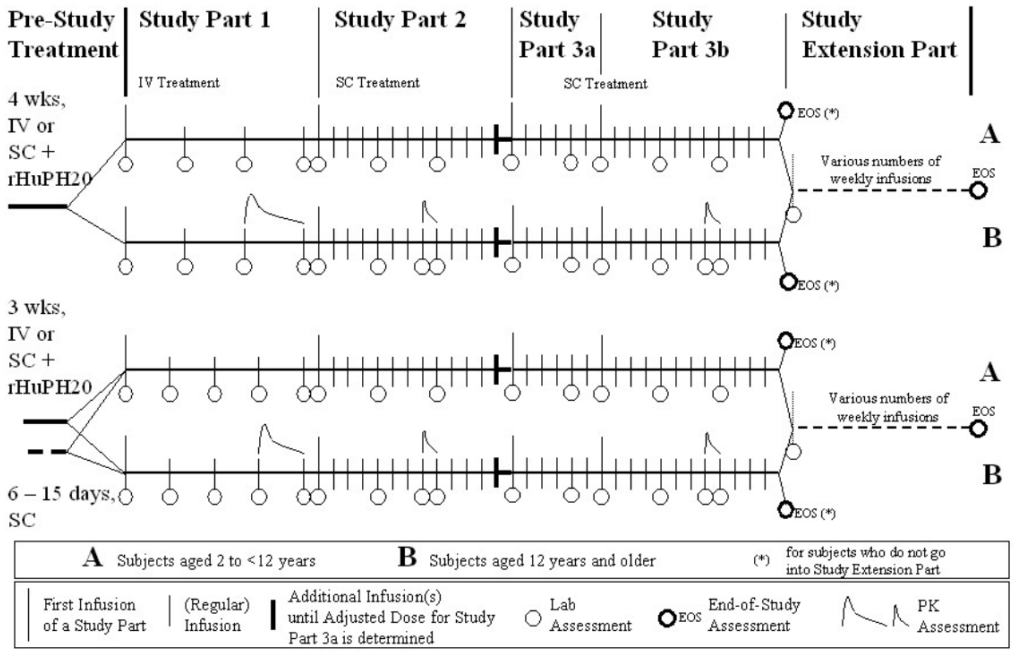
継続投与パートでは、IGI, 10%を 1 週間隔で皮下投与した。投与量は、Epoch 3b で用いた投与量とした。

すべての被験者を対象に、継続投与パートにおける 1 回目の投与前に血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度を評価した。



出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Appendix 16.1.1（Protocol Amendment [redacted]、Figure 14-1）
IV: intravenous; SC: subcutaneous

図 2.7.2.2-2　160601 試験デザインのフローチャート



出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Appendix 16.1.1（Protocol Amendment [redacted]、Figure 9-1）
IgG: immunoglobulin G; IV: intravenous; PK: pharmacokinetic; rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20; SC: subcutaneous

図 2.7.2.2-3　160601 試験の治験スケジュールの概略図

（2）用法・用量及び投与速度

用法・用量は前項参照。

静脈内投与時の投与速度は、0.5 mL/kg/h から開始し、治験担当医師による忍容性判断に基づき、最大 5.0 mL/kg/h まで上げることができることとした。

皮下投与時の投与部位 1 ヵ所あたり投与液量は、体重 40 kg 以上の場合は最大 30 mL、体重 40 kg 未満の場合は最大 20 mL とした。また、投与速度は、投与部位 1 ヵ所あたり 5.0 mL/h から開始し、忍容性があれば、体重 40 kg 以上の場合は最大 20 mL/h まで、体重 40 kg 未満の場合は最大 15 mL/h まで上げることができることとした。

（3）検体採取

血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）のトラフ濃度及び PK パラメータ、並びに臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度を評価するための検体採取時点を表 2.7.2.2-2 に示した。

表 2.7.2.2-2　検体採取時点（160601 試験）

試験パート	血清中 IgG トラフ濃度評価用 （対象：全被験者）	血清中 IgG PK パラメータ評価用(a) （対象：12 歳以上の被験者）	特異抗体濃度評価用 （対象：全被験者）
Epoch 1 （3 又は 4 週間隔、 13 週間静脈内投与）	毎投与前	4 回目投与（3 週間隔投与の場合）又は 3 回目投与（4 週間隔投与の場合）における投与前及び投与終了後 30 分、並びに Day 1、4、9、14、21 及び 28（Day 28 は 4 週間隔投与の場合のみ）	毎投与前
Epoch 2 （1 週間隔、 12 週間以上皮下投与）	1、5 及び 9 回目の投与前	8 回目投与における投与前並びに Day 1、3、5 及び 7	1、5 及び 9 回目の投与前
Epoch 3a （1 週間隔、 6 週間皮下投与）	1 及び 5 回目の投与前	－	1 回目の投与前
Epoch 3b （1 週間隔、 12 週間皮下投与）	1、5 及び 9 回目の投与前	8 回目投与における投与前並びに Day 1、3、5 及び 7	1、5 及び 9 回目の投与前
継続投与パート （1 週間隔、皮下投与）	1 回目の投与前	－	1 回目の投与前
試験終了時	最終投与後 7 日	－	最終投与後 7 日

出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 9.1-2～9.5-18
IgG: immunoglobulin G; PK: pharmacokinetic
(a)　Day 表記は、投与日を Day 0 として起算した。

（4）臨床薬理評価項目及び評価方法

12 歳以上の被験者を対象に、Epoch 1、2 及び 3b における血清中総 IgG 濃度に基づき、次の PK パラメータを算出した：C_{max}、T_{max}（皮下投与時のみ）、C_{min}、$AUC_{0-\tau}$、CL（静脈内投与時のみ）、見かけの全身クリアランス（CL/F）（皮下投与時のみ）、$t_{1/2}$（静脈内投与時のみ）。

バイオアベイラビリティの評価では、分散分析により、12 歳以上の被験者の Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与時）及び Epoch 3b（IGI, 10%皮下投与時）における血清中総 IgG 濃度の 1 週間あたりの $AUC_{0-\tau}$（$AUC_{0-\tau}$/week）の幾何平均値の比（F1）及びその 90% CI を算出した。この 90% CI が 80%～125%の範囲である場合、PK の類似性が示されたと判断することした。また、2 歳以上 12 歳未満の被験者では頻回の採血が困難であったため、血清中総 IgG トラフ濃度を代替指標として、PK の類似性を評価した。

血清中 IgG トラフ濃度は、評価時点別に中央値及び 95% CI を算出した。

さらに、臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、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をトラフ時に測定し、評価時点別に中央値及び 95% CI を算出した。

（5）結果

本試験には 49 例（2 歳以上 12 歳未満：14 例、12 歳以上：35 例）が組み入れられた。被験者背景の要約を表 2.7.6.8-2 に示した。

各パートにおける IGI, 10%の実際の投与量は表 2.7.2.2-3 のとおりであった。

Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与時）の投与量に対する Epoch 3a（IGI, 10%皮下投与時）の調整用量の用量比は、2 歳以上 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（添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1-19）。

Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与時）の投与量に対する Epoch 3b（IGI, 10%皮下投与時）の投与量の用量比は、被験者全体の中央値で 137.4%（範囲：100.5%～160.0%）であった。また、2 歳以上 12 歳未満の被験者では中央値で 141.0%（範囲：100.5%～160.0%）、12 歳以上の被験者では中央値で 137.3%（範囲：125.7%～150.8%）であった（添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1-22）。

表 2.7.2.2-3　IGI, 10%の実際の投与量（160601 試験）

	Subjects aged 2 to <12 years			Subjects aged 12 years and older			Total		
	N	Dose (g/kg/week)		N	Dose (g/kg/week)		N	Dose (g/kg/week)	
Study Part		Mean	SD		Mean	SD		Mean	SD
Epoch 1 (IV)	14	0.1922	0.1002	35	0.1342	0.0359	49	0.1510	0.0670
Epoch 2 (SC)	12	0.1980	0.0527	35	0.1761	0.0455	47	0.1819	0.0485
Epoch 3a (SC)	12	0.2134	0.0534	32	0.1818	0.0458	44	0.1905	0.0500
Epoch 3b (SC)	12	0.2146	0.0539	32	0.1818	0.0484	44	0.1907	0.0520
Extension (SC)	10	0.2194	0.0609	26	0.1786	0.0517	36	0.1898	0.0573

出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1-4

IV: intravenous; N: number of subjects; SC: subcutaneous; SD: standard deviation

1）血清中総 IgG の PK パラメータ（12 歳以上の被験者）

12 歳以上の被験者における血清中総 IgG の PK パラメータを表 2.7.2.2-4 に示した。

表 2.7.2.2-4　血清中総 IgG の PK パラメータ（160601 試験）

Study Part	PK 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)
	$AUC_{0-\tau}$ (g*day/L)	32	384	(348, 433)
	$AUC_{0-\tau}$/week (g*day/L)	32	97.4	(92.0, 113.9)
	CL (mL/kg/day)	32	1.36	(1.23, 1.42)
	$t_{1/2\alpha}$(day)	32	9.6	(5.5, 25.8)
	$t_{1/2\beta}$ (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	4.8	(3.0, 4.9)
	C_{min} (g/L)	31	12.5	(11.3, 14.2)
	$AUC_{0-\tau}$ (g*day/L)	31	94.2	(83.8, 106.3)
	CL/F (mL/kg/day)	31	1.86	(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)
	$AUC_{0-\tau}$ (g*day/L)	32	94.6	(80.4, 106.9)
	CL/F (mL/kg/day)	32	2.00	(1.84, 2.12)

出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2-1

$AUC_{0-\tau}$: area under the concentration-time curve over a dosing interval; CI: confidence interval; CL: total clearance; CL/F: apparent total clearance; C_{max}: maximum concentration; C_{min}: minimum concentration; IgG: immunoglobulin G; IV: intravenous; N: number of subjects; PK: pharmacokinetic; SC: subcutaneous; $t_{1/2\alpha}$: distribution half-life; $t_{1/2\beta}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum concentration

2）血清中総 IgG の AUC に基づくバイオアベイラビリティ（12 歳以上の被験者）

12 歳以上の被験者において、Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与）で得られた $AUC_{0-\tau}$/week と Epoch 3b（IGI, 10%皮下投与）で得られた $AUC_{0-\tau}$/week から算出した F1 の点推定値は 95.2%（90% CI: [92.3, 98.2]%）であった（添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1-1）。90% CI は、一般的な生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった。

3）血清中総 IgG トラフ濃度

2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上の被験者、並びに被験者全体の血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.2.2-5 に示した。

全体的に、Epoch 2、3a 及び 3b（IGI, 10%皮下投与時）における VISIT ごとの血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は、Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与時）における VISIT ごとの血清中総 IgG トラフ濃度の中央値を上回っていた。Epoch 1 に比べて Epoch 2、3a 及び 3b のトラフ濃度が高くなった理由として、投与頻度の増加（投与間隔の短縮）及び投与量の増加の影響が考えられた。

なお、各 IgG サブクラスのトラフ濃度は、総 IgG のトラフ濃度と同様の傾向を示した（図 2.7.2-付録-1～図 2.7.2-付録-10）。

表 2.7.2.2-5　血清中総 IgG トラフ濃度（160601 試験）

Study Part (a)	Treatment Interval (a)	Visit (a)	Subjects aged 2 to <12 years			Subjects aged 12 years and older			Total		
			N	IgG Trough Levels (g/L)		N	IgG Trough Levels (g/L)		N	IgG Trough Levels (g/L)	
				Median	95% CI for Median		Median	95% CI for Median		Median	95% CI for Median
Screening	NA	SCREENING	14	11.400	(9.640, 16.800)	35	11.800	(10.300, 13.000)	49	11.700	(10.400, 13.000)
Epoch 1 (IV)	3 Weeks	VISIT 1	5	10.100	NA	4	10.900	NA	9	10.600	(9.220, 12.000)
		VISIT 2	4	11.500	NA	4	11.050	NA	8	11.050	(9.910, 13.200)
		VISIT 3	5	10.600	NA	5	14.000	NA	10	11.950	(9.680, 14.600)
		VISIT 4	5	10.100	NA	5	11.700	NA	10	10.900	(8.300, 14.500)
		VISIT 5	5	10.800	NA	5	12.400	NA	10	11.600	(9.630, 14.400)
	4 Weeks	VISIT 1	7	9.640	(7.240, 17.400)	29	11.000	(10.000, 12.300)	36	10.500	(9.640, 12.100)
		VISIT 2	9	10.000	(7.230, 12.400)	29	10.800	(9.650, 12.500)	38	10.200	(9.620, 12.400)
		VISIT 3	7	9.080	(6.340, 18.500)	30	10.200	(9.480, 12.600)	37	10.200	(9.290, 11.300)
		VISIT 4	8	10.500	(7.420, 17.800)	30	10.150	(9.480, 12.200)	38	10.200	(9.480, 11.700)
Epoch 2 (SC)	1 Week	VISIT 1	12	13.650	(12.300, 16.700)	35	15.300	(14.800, 17.100)	47	15.300	(13.900, 16.700)
		VISIT 5	12	12.800	(11.200, 16.500)	34	12.700	(11.600, 15.200)	46	12.700	(11.800, 15.000)
		VISIT 9	12	13.600	(10.100, 17.100)	32	12.900	(11.800, 14.800)	44	13.100	(11.800, 14.100)
Epoch 3a (SC)	1 Week	VISIT 1	11	11.200	(10.300, 19.100)	32	12.850	(11.600, 14.900)	43	12.800	(11.500, 14.700)
		VISIT 5	11	12.200	(11.500, 20.000)	31	13.100	(11.400, 15.100)	42	12.750	(11.900, 14.300)
Epoch 3b (SC)	1 Week	VISIT 1	12	11.500	(9.170, 15.800)	31	12.900	(11.600, 15.200)	43	12.800	(11.600, 15.100)
		VISIT 5	12	12.600	(10.200, 15.200)	28	13.400	(11.000, 14.600)	40	13.100	(11.100, 14.600)
		VISIT 9	12	12.800	(10.300, 15.900)	31	13.600	(11.000, 14.400)	43	13.300	(11.600, 14.200)
End of Study	NA	END OF STUDY	13	12.300	(8.570, 18.000)	34	13.100	(11.300, 14.400)	47	12.500	(11.700, 14.100)

出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2-2

CI: confidence interval; IgG: immunoglobulin G; IV: intravenous; N: number of subjects in the corresponding subset; NA: not applicable; SC: subcutaneous

(a)　Only displayed when there are at least 4 subjects with values.

4）静脈内投与時と皮下投与時の血清中総 IgG トラフ濃度の比較（2 歳以上 12 歳未満の被験者）

2 歳以上 12 歳未満の被験者の Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与時）における VISIT ごとのトラフ濃度の中央値は、3 週間隔投与では 10.100～11.500 g/L、4 週間隔投与では 9.080～10.500 g/L であった。Epoch 2、3a 及び 3b（IGI, 10%皮下投与時）における VISIT ごとのトラフ濃度の中央値は 11.200～13.650 g/L であり、Epoch 1 のトラフ濃度を上回っていた（表 2.7.2.2-5）。

5）臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度

トラフにおける特異抗体濃度を表 2.7.2.2-6 に示した。

IGI, 10%を 1 週間隔で皮下投与したときの感染性病原体に対する特異抗体濃度の中央値は、IGI, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与したときと比べ、同程度又はやや高い傾向がみられた。また、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（表 2.7.2.2-6 脚注参照）を上回っていた。

表 2.7.2.2-6　トラフにおける特異抗体濃度（160601 試験）

		VISIT ごとの特異抗体濃度の中央値(a)		
	N	破傷風トキソイド（IU/mL）(b)	インフルエンザ菌 b 型（μg/mL）(c)	B 型肝炎ウイルス（mIU/mL）(d)
スクリーニング	49	2.840	2.790	239.450 (e)
Epoch 1（IGI, 10%、静脈内投与）				
3 週間隔投与時	10	3.205～3.520	2.885～3.150	251.150～282.050
4 週間隔投与時	39	2.125～2.360	2.030～2.135	202.800～213.600
Epoch 3b～試験終了（IGI, 10%、1 週間隔、皮下投与）	46	3.150～3.860	2.940～3.285	314.100～385.200 (f)

出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2-12 から一部改変

IU: international units; N: maximum number of subjects in the interval

(a)　Epoch 1 の VISIT 1（IGI, 10%静脈内投与開始前）及び Epoch 3b の VISIT 1（IGI, 10%皮下投与開始前）は除外した。
(b)　感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.01 IU/mL[2]
(c)　感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.2 μg/mL[3]
(d)　感染予防効果を示す最小抗体濃度は 10 mIU/mL[4]
(e)　N=36
(f)　N=44

2.7.2.2.3 海外第 3 相試験（160603 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

（1）試験デザイン

160603 試験は、2 歳以上の PID 患者を対象に、IGI, 10%を静脈内投与、又は rHuPH20 投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの有効性、安全性、忍容性及び PK を検討する、海外第 3 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。

本試験は主に Epoch 1 及び Epoch 2 の 2 つのパートから構成された。160601 試験に参加し、かつ本試験への参加を希望した患者は Arm 1 に組み入れられ、それ以外の患者は Arm 2 に組み入れられた。試験デザインのフローチャートを図 2.7.2.2-4 に、治験スケジュールの概略図を図 2.7.2.2-5 に示した。また、各パートの概要を以下に示した。

Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与）：

Arm 1 の被験者については、160601 試験において IGI, 10%静脈内投与時の評価を実施済みであるため、Epoch 1 を省略して Epoch 2 から開始した。

Arm 2 の被験者には、Epoch 1 では、Epoch 2 で得られる予定の rHuPH20 投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの PK と比較するため、IGI, 10%を 3 又は 4 週間隔で 3 ヵ月間静脈内投与した。IGI, 10%の投与量及び投与間隔は、試験開始前に投与されていた IgG 投与量（≥0.3 g/kg/4 週）及び投与間隔に基づき設定した。

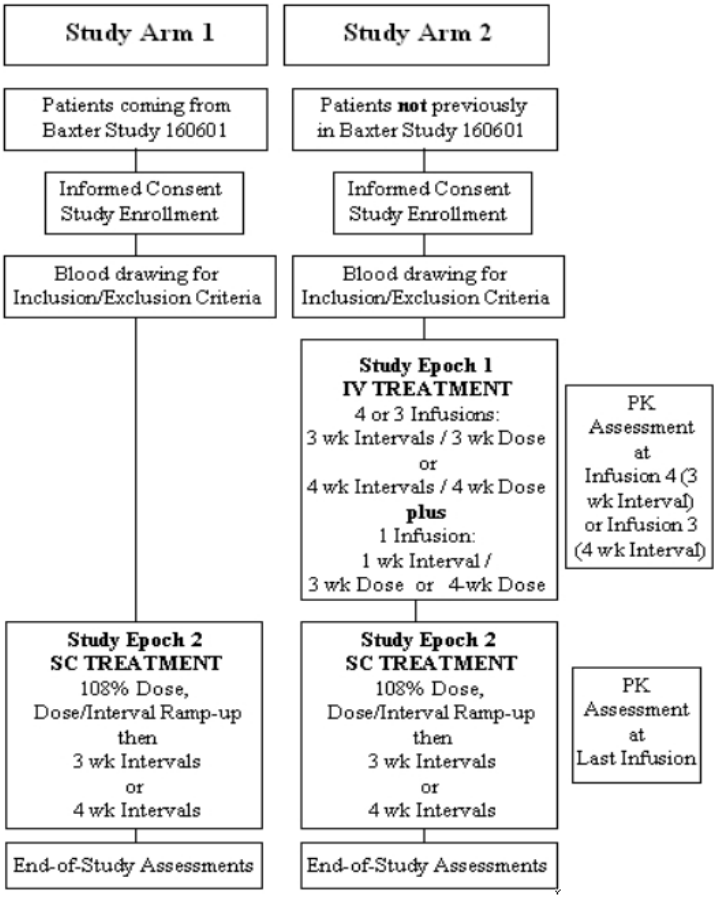
毎回の投与前に血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）のトラフ濃度を評価した。さらに、12 歳以上の被験者を対象に、血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）の PK パラメータを 3 週間隔投与の場合は 4 回目の投与、4 週間隔投与の場合は 3 回目の投与時に評価した。

その後、Epoch 1 の最終投与（5 又は 4 回目の投与）を受けた被験者は、投与 1 週間後に Epoch 2 に移行した。

Epoch 2（rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与）：

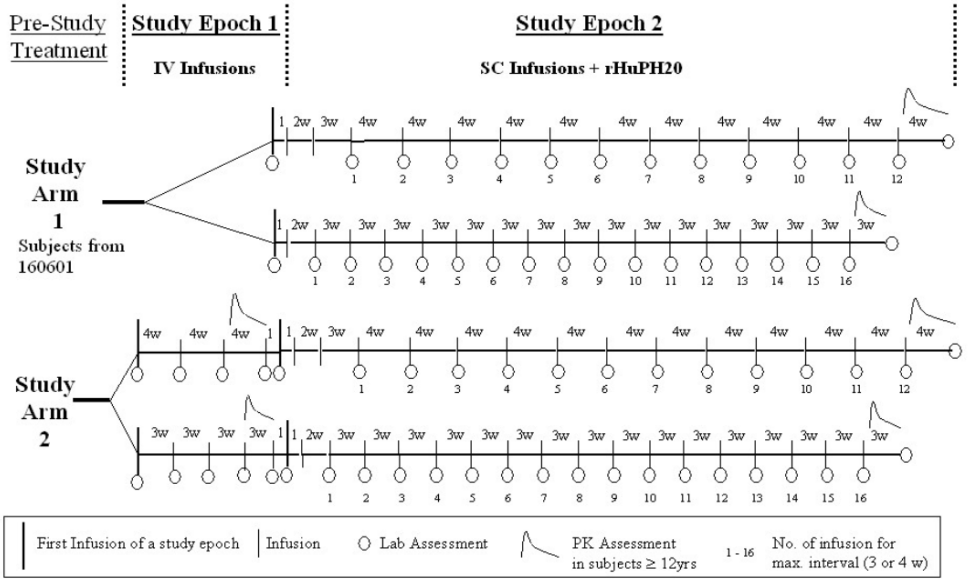
Epoch 2 では、Arm 1、2 のすべての被験者に対し、rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後 10 分以内に IGI, 10%を皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、160601 試験又は本試験の Epoch 1 で用いた IGI, 10%静脈内投与時の投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量の 108%（108%は 160602 試験の PK データを基に設定）とした。投与間隔は、最初は 1 週間とし、忍容性を確認しながら 1 週間ずつ投与間隔を延ばして、最終的に IGI, 10%静脈内投与時の投与間隔（3 又は 4 週間隔）とした。Epoch 2 の投与期間は 14 ヵ月（ただし、継続投与試験である 160902 試験の登録開始前に本試験を完了した場合は最大 4 ヵ月延長可）とした。

すべての被験者を対象に、Epoch 2 の投与開始前、及び 3 又は 4 週間隔投与開始後の毎回の投与前に血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）のトラフ濃度を評価した。さらに、12 歳以上の被験者を対象に、血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）の PK パラメータを 3 週間隔投与の場合は 16 回目の投与、4 週間隔投与の場合は 12 回目の投与時に評価した。



出典：添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Appendix 16.1.1（Protocol Amendment [redacted]、Figure 20.1-1）
IV: intravenous; PK: pharmacokinetic; SC: subcutaneous

図 2.7.2.2-4　160603 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、160603 試験、治験総括報告書、Figure 9.1-1
IV: intravenous; PK: pharmacokinetic; rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20; SC: subcutaneous

図 2.7.2.2-5　160603 試験の治験スケジュールの概略図

（2）用法・用量及び投与速度

用法・用量は前項参照。なお、IGI, 10%の投与量は、試験期間を通じて血清中 IgG 濃度が 4.5 g/L を下回ることがないよう適宜調整することとした。

IGI, 10%静脈内投与時の投与速度は、0.5 mL/kg/h から開始し、治験担当医師による忍容性判断に基づき、最大 5.0 mL/kg/h まで上げることができることとした。

rHuPH20 皮下投与時の投与速度は 1～2 mL/min とした。また、IGI, 10%皮下投与時の投与部位 1 ヵ所あたりの投与速度は以下のとおりとした。

【体重 40 kg 以上の被験者】

初回及び 2 回目の IGI, 10%皮下投与時：

・10、30、60 及び 120 mL/h の順に 15±10 分間ずつ投与後、240 mL/h で最後まで投与

3 回目以降の IGI, 10%皮下投与時：

・10、30、120 及び 240 mL/h の順に 15±10 分間ずつ投与後、300 mL/h で最後まで投与

【体重 40 kg 未満の被験者】

初回及び 2 回目の IGI, 10%皮下投与時：

・5、10、20 及び 40 mL/h の順に 15±10 分間ずつ投与後、80 mL/h で最後まで投与

3 回目以降の IGI, 10%皮下投与時：

・10、20、40 及び 80 mL/h の順に 15±10 分間ずつ投与後、160 mL/h で最後まで投与

（3）検体採取

血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）のトラフ濃度及び PK パラメータ、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）並びに rHuPH20 抗体を評価するための血清検体の採取時点を表 2.7.2.2-7 に示した。

表 2.7.2.2-7　検体採取時点（160603 試験）

試験パート	血清中 IgG トラフ濃度評価用（対象：全被験者）	血清中 IgG／特異抗体濃度（抗体価）PK パラメータ評価用(a)（対象：12 歳以上）	特異抗体濃度（抗体価）／抗 rHuPH20 抗体（対象：全被験者）
Epoch 1（3 又は 4 週間隔、3 ヵ月間静脈内投与）	毎投与前	4 回目投与（3 週間隔投与の場合）又は 3 回目投与（4 週間隔投与の場合）における以下の時点： 投与前及び投与終了後 30 分、並びに Day 1、4、9、14、21 及び 28（Day 28 は 4 週間隔投与の場合のみ）	ベースライン時（スクリーニング時）
Epoch 2（1 週間隔、12 週間以上皮下投与）	Epoch 2 の投与開始前、及び 3 又は 4 週間隔投与開始後の毎投与前	3 又は 4 週間隔投与開始後の 16 回目投与（3 週間隔投与の場合）又は 12 回目投与（4 週間隔投与の場合）における以下の時点： 投与前、並びに投与後の Day 1、3、5、9、14、21 及び 28（Day 28 は 4 週間隔投与の場合のみ）	Epoch 2 の投与開始前及び以下の時点： ・3 週間隔投与の場合： 3 週間隔投与開始後 1、5、9 及び 13 回目の投与前 ・4 週間隔投与の場合： 4 週間隔投与開始後 1、4、7 及び 10 回目の投与前 （1 回目の投与前は抗 rHuPH20 抗体評価のみ）
試験終了時	試験終了時	試験終了時	試験終了時

出典：添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Appendix 16.1.1（Protocol Amendment [redacted]、Tables 20.3-1～20.3-9）

IgG: immunoglobulin G; PK: pharmacokinetic; rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20

(a)　Day 表記は、投与日を Day 0 として起算した。

（4）臨床薬理評価項目及び評価方法

12 歳以上の被験者を対象に、Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与時）及び Epoch 2（rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与時）における血清中総 IgG 濃度に基づき、次の PK パラメータを算出した：C_{max}、T_{max}、C_{min}、$AUC_{0-\tau}$/week、CL（静脈内投与時のみ）、CL/F（皮下投与時のみ）及び $t_{1/2}$。各 PK パラメータの中央値及びその 95% CI を算出した。

バイオアベイラビリティの評価では、分散分析により、12 歳以上の被験者の Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与時）及び Epoch 2（rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与時）における血清中総 IgG 濃度の $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値の比（F2）及びその 90% CI を算出した。この 90% CI が 80%～125%の範囲である場合、PK の類似性が示されたと判断することとした。また、Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与時）及び Epoch 2（rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与時）における血清中総 IgG トラフ濃度を指標とした PK の類似性を年齢層別に検討した。

さらに、rHuPH20 併用有無別の相対的バイオアベイラビリティの評価では、160601 試験の Epoch 2（rHuPH20 非併用下での IGI, 10%皮下投与時）及び 160603 試験の Epoch 2（rHuPH20 併用下での IGI, 10%皮下投与時）における $AUC_{0-\tau}$/week の体重換算用量補正値〔$AUC_{0-\tau}$/week/(dose per kg)〕の幾何平均値の比及びその 90% CI を算出した。

血清中 IgG トラフ濃度は、評価時点及び年齢層別に中央値及び 95% CI で要約した。

臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、麻疹ウイルス及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）をトラフ時に測定し、評価時点及び年齢層別に中央値及び 95% CI で要約した。

抗 rHuPH20 抗体は、中和抗体陽性（抗体価 160 以上）と判定された被験者数を集計した。

（5）結果

本試験には 87 例（2 歳以上 6 歳未満：3 例、6 歳以上 12 歳未満：11 例、12 歳以上 16 歳未満：10 例、16 歳以上：63 例）が組み入れられた（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.1-10）。また、Arm 1 及び Arm 2 の内訳はそれぞれ 31 例及び 56 例であった。被験者背景の要約を表 2.7.6.4-2 に示した。

1）血清中総 IgG の PK パラメータ（12 歳以上の被験者）

最大の解析対象集団（治験薬の投与を受け、かつ主要評価項目[3]のデータが得られたすべての被験者と定義）の 12 歳以上の被験者における血清中総 IgG の PK パラメータを表 2.7.2.2-8 に示した。

最大の解析対象集団と IgG 皮下投与未経験の被験者集団の間で、PK パラメータの結果に大きな違いはみられなかった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-10）。

最大の解析対象集団における $AUC_{0-\tau}$/week の中央値は、IGI, 10%静脈内投与時と rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与時で同程度であった（表 2.7.2.2-8）。また、治験実施計画書に適合した対象集団及び IgG 皮下投与未経験の被験者集団においても、$AUC_{0-\tau}$/week の中央値は、

[3] 160603試験では、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）の年間発現頻度を主要評価項目とした。

IGI, 10%静脈内投与時と rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与時で同程度であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-9 及び Table 14.2-10）。

表 2.7.2.2-8　血清中総 IgG の PK パラメータ（160603 試験）

PK Parameter	Treatment	N	Median	95% CI for Median	Geo Mean	Geo %CV
C_{max} (g/L)	IV	68	21.9	(20.7, 23.9)	-	-
	SC with rHuPH20	60	15.5	(14.5, 17.1)	15.6	24.4
T_{max} (day)	IV	68	0.1	(0.1, 0.1)	-	-
	SC with rHuPH20	60	5.0	(3.3, 5.1)	4.5	45.9
C_{min} (g/L)	IV	68	10.1	(9.5, 10.9)	-	-
	SC with rHuPH20	60	10.4	(9.4, 11.2)	10.0	26.2
$AUC_{0-\tau}$/week (g*day/L)	IV	68	93.9	(89.1, 102.1)	-	-
	SC with rHuPH20	60	90.5	(83.8, 98.4)	89.0	23.9
CL (mL/kg/day)	IV	68	1.4	(1.2, 1.4)	-	-
CL/F (mL/kg/day)	SC with rHuPH20	60	1.6	(1.4, 1.7)	1.6	26.0
$t_{1/2}$ (day)	IV	68	35.7	(32.4, 40.4)	-	-
	SC with rHuPH20	60	45.3	(41.0, 60.2)	51.6	54.4

出典：添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-8

$AUC_{0-\tau}$: area under the concentration-time curve over a dosing interval; CI: confidence interval; CL: total clearance; CL/F: apparent total clearance; C_{max}: maximum concentration; C_{min}: minimum concentration; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; IgG: immunoglobulin G; IV: intravenous; N: number of subjects; PK: pharmacokinetic; SC: subcutaneous; $t_{1/2}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum concentration

抗 rHuPH20 結合抗体の陽性及び陰性の集団別の血清中総 IgG の PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0-\tau}$/week、トラフ濃度）を表 2.7.2.2-9 に示した。

血清中総 IgG の PK パラメータは、いずれも抗 rHuPH20 結合抗体の陽性の集団において陰性の集団と比較して低くなる傾向は認められず、両集団間で類似していた。したがって、抗 rHuPH20 結合抗体の発現によって rHuPH20 による IgG の拡散及び吸収の促進が妨げられたとは考えにくく、抗 rHuPH20 結合抗体発現による PK への影響はないと考えられた。

表 2.7.2.2-9　抗 rHuPH20 結合抗体の陽性及び陰性の集団別の
血清中総 IgG の PK パラメータの比較（160603 試験、TAK-771 投与期）

anti-rHuPH20 binding antibody	Positive			Negative		
PK Parameter	N	Median (95% CI)	Geo Mean (Geo %CV)	N	Median (95% CI)	Geo Mean (Geo %CV)
トラフ濃度 (g/L)	13	11.80 (9.42, 13.30)	11.60 (21.8)	57	10.00 (9.36, 11.70)	10.27 (29.6)
$AUC_{0-\tau}$/week (g*day/L)	10	103.4 (74.2, 139.1)	104.4 (23.4)	50	85.7 (79.8, 95.9)	86.2 (22.8)
C_{max} (g/L)	10	18.5 (15.5, 24.0)	18.9 (22.4)	50	15.0 (14.2, 15.9)	15.04 (23.0)

$AUC_{0-\tau}$: area under the concentration-time curve over a dosing interval; CI: confidence interval; C_{max}: maximum concentration; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; IgG: immunoglobulin G; N: number of subjects; PK: pharmacokinetic

2）血清中総 IgG の AUC に基づくバイオアベイラビリティ（12 歳以上の被験者）

最大の解析対象集団の 12 歳以上の被験者において、Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与）で得られた $AUC_{0-\tau}$/week と、Epoch 2（rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与）で得られた $AUC_{0-\tau}$/week から算出した F2 の点推定値は 93.3%（90% CI: [91.4, 95.2]%）であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603

試験、治験総括報告書、Table 14.2-6）。90% CI は、一般的な生物学的同等性の基準である80%～125%の範囲内であった。

3）rHuPH20 併用有無別の相対的バイオアベイラビリティ

160601 試験の Epoch 2（rHuPH20 非併用下での IGI, 10%皮下投与）で得られた $AUC_{0-\tau}$/week/(dose per kg)と、本試験の Epoch 2（rHuPH20 併用下での IGI, 10%皮下投与）で得られた $AUC_{0-\tau}$/week/(dose per kg)から算出した相対的バイオアベイラビリティの点推定値は 120.4%（90% CI: [115.5, 125.5]%）であり（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-33）、rHuPH20 を併用した場合では、併用しない場合に比べ、血清中総 IgG の $AUC_{0-\tau}$/week/(dose per kg)が約 20%上昇することが示された。

4）血清中 IgG トラフ濃度

最大の解析対象集団の 2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上の被験者における血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）のトラフ濃度を表 2.7.2.2-10 に示した。

Epoch 2（rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与）終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は、2 歳以上 12 歳未満の被験者と 12 歳以上の被験者で同程度であった。また、Epoch 2 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は、Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与）終了時の結果と同程度であった。

表 2.7.2.2-10　血清中 IgG トラフ濃度（160603 試験）

Parameter	Time Point	Subjects aged 2 to <12 years					Subjects aged 12 years and older				
			IgG Trough Levels (g/L)					IgG Trough Levels (g/L)			
		N	Median	95% CI for Median	Geo Mean	Geo %CV	N	Median	95% CI for Median	Geo Mean	Geo %CV
Total IgG	End of Epoch 1	11	9.63	(8.29, 13.60)	9.73	23.4	70	10.40	(9.63, 11.40)	10.59	28.7
	End of Epoch 2	11	9.95	(7.87, 15.00)	10.07	27.0	70	10.70	(9.46, 11.80)	10.50	28.6
IgG subclass 1	End of Epoch 1	11	4.900	(4.140, 7.520)	5.243	28.0	69	5.740	(5.140, 6.380)	5.765	34.1
	End of Epoch 2	11	4.500	(4.110, 8.050)	5.218	29.9	70	5.480	(5.130, 6.020)	5.543	32.6
IgG subclass 2	End of Epoch 1	11	3.270	(2.500, 5.830)	3.467	33.8	69	3.600	(3.340, 3.900)	3.590	33.5
	End of Epoch 2	11	3.150	(2.800, 5.500)	3.446	33.4	70	3.390	(3.180, 3.740)	3.499	33.1
IgG subclass 3	End of Epoch 1	11	0.350	(0.270, 0.660)	0.356	61.0	69	0.320	(0.270, 0.370)	0.325	51.9
	End of Epoch 2	11	0.490	(0.260, 0.830)	0.474	54.5	70	0.360	(0.320, 0.430)	0.356	54.5
IgG subclass 4	End of Epoch 1	11	0.240	(0.160, 0.550)	0.235	85.7	69	0.140	(0.130, 0.200)	0.158	63.5
	End of Epoch 2	11	0.230	(0.150, 0.570)	0.253	86.9	70	0.150	(0.130, 0.190)	0.162	62.2

出典：添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-15

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; IgG: immunoglobulin G; N: number of subjects

5）静脈内投与時と皮下投与時の血清中総 IgG トラフ濃度の比較

Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与）終了時に対する Epoch 2（rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与）終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の比を表 2.7.2.2-11 に示した。

Epoch 1 終了時に対する Epoch 2 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の比の中央値は、2 歳以上 12 歳未満の被験者で 103.8%（95% CI: [97.5, 115.4]%）、12 歳以上の被験者で 98.5%（95% CI: [94.4, 102.5]%）であった。血清中総 IgG トラフ濃度は、Epoch 1 終了時と Epoch 2 終了時で同程度であり、この結果は、前述の AUC に基づく比較結果〔2.7.2.2.3（5）2）〕を裏付けるものであった。

表 2.7.2.2-11　静脈内投与時と皮下投与時の血清中総 IgG トラフ濃度の比較（160603 試験）

Analysis Set	Subjects aged 2 to <12 years			Subjects aged 12 years and older		
	N	Ratio of Total IgG Trough Level (Epoch 2 [SC])/(Epoch 1 [IV])		N	Ratio of Total IgG Trough Level (Epoch 2 [SC])/(Epoch 1 [IV])	
		Median (%)	95% CI for Median (%)		Median (%)	95% CI for Median (%)
Full Analysis Set	11	103.8	(97.5, 115.4)	70	98.5	(94.4, 102.5)
Per-Protocol Analysis Set	9	101.8	(94.9, 105.5)	65	97.4	(94.2, 102.2)
SCIG Naive Subjects Analysis Set	3	99.6	NA	37	101.4	(94.4, 104.1)

出典：添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-11

CI: confidence interval; IgG: immunoglobulin G; IV: intravenous; N: number of subjects; NA: not applicable; SC: subcutaneous; SCIG: subcutaneous immunoglobulin

Full Analysis Set: All subjects who had been exposed to either or both study drugs and who provided data for the primary endpoint for any period of time.

Per-Protocol Analysis Set: A subset of the Full Analysis Set including only subjects who completed at least 6 months of SC treatment after the ramp-up.

SCIG Naive Subjects Analysis Set: Subjects who had not previously been exposed to immunoglobulins by the SC route.

6）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）

最大の解析対象集団における、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）を表 2.7.2.2-12 に示した。

Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与）終了時と Epoch 2（rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与）終了時で、破傷風トキソイド、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の中央値に差は認められなかった。また、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（表 2.7.2.2-12 脚注参照）を上回っていた。

表 2.7.2.2-12 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）（160603 試験）

Age Group Time Point Statistics	破傷風トキソイド（IU/mL）(a)	インフルエンザ菌 b 型（μg/mL）(b)	麻疹ウイルス (Titer) (c)	B 型肝炎ウイルス（mIU/mL）(d)
2 to <12 years				
End of Epoch 1	**N=7**	**N=7**	**N=0**	**N=6**
Median	2.230	2.11	NA	212.9
95% CI for Median	(0.640, 4.230)	(1.59, 13.52)	(NA)	(59.5, 291.5)
Geo Mean	2.105	3.40	-	175.6
Geo %CV	72.4	113.0	-	65.3
End of Epoch 2	**N=10**	**N=10**	**N=10**	**N=10**
Median	2.580	1.97	768.0	242.2
95% CI for Median	(0.990, 3.810)	(1.69, 4.94)	(256.0, 2048.0)	(125.5, 871.9)
Geo Mean	2.296	2.74	-	277.8
Geo %CV	60.3	78.1	-	88.5
≥12 years				
End of Epoch 1	**N=25**	**N=24**	**N=1**	**N=25**
Median	2.320	2.36	64.0	222.8
95% CI for Median	(1.810, 2.710)	(2.05, 3.05)	(NA)	(190.3, 289.4)
Geo Mean	2.461	2.55	-	233.7
Geo %CV	62.2	73.1	-	53.6
End of Epoch 2	**N=70**	**N=70**	**N=70**	**N=70**
Median	2.525	2.58	1024.0	249.2
95% CI for Median	(2.270, 2.850)	(2.30, 2.95)	(512.0, 1024.0)	(225.0, 289.3)
Geo Mean	2.751	2.98	-	257.4
Geo %CV	61.4	76.6	-	47.8
All ages				
End of Epoch 1	**N=32**	**N=31**	-	**N=31**
Geo Mean	2.379	2.72	-	221.1
Geo %CV	63.5	81.3	-	56.2
End of Epoch 2	**N=80**	**N=80**	-	**N=80**
Geo Mean	2.690	2.95	-	259.9
Geo %CV	61.2	76.3	-	52.9

出典：添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-18 及び Table 14.2-24

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; IU: international units; N: number of subjects

(a) 感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.015 IU/mL[2]

(b) 感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.15 μg/mL[3][5]

(c) 感染予防効果を示す最小抗体価は特定されていない

(d) 感染予防効果を示す最小抗体濃度は 12 mIU/mL[4][6]

抗 rHuPH20 結合抗体の陽性及び陰性の集団別の 12 歳以上の被験者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）を表 2.7.2.2-13 に示した。なお、2 歳以上 12 歳未満の被験者では、抗 rHuPH20 結合抗体陽性の被験者がいなかったため、両集団間の比較はできなかった。

12 歳以上の被験者において、Epoch 2（rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与）終了時の各抗体価の中央値及び 95% CI は、抗 rHuPH20 結合抗体陽性及び陰性の集団間で同程度であった。

表 2.7.2.2-13　抗 rHuPH20 結合抗体の陽性及び陰性の集団別の
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）の比較
（160603 試験、Epoch 2 終了時、12 歳以上）

anti-rHuPH20 binding antibody Statistics	破傷風トキソイド（IU/mL）(a)	インフルエンザ菌 b 型（μg/mL）(b)	B 型肝炎ウイルス（mIU/mL）(c)
Positive	**N=13**	**N=13**	**N=13**
Median	3.310	2.52	251.1
95% CI for Median	(1.760, 8.380)	(1.61, 4.55)	(186.7, 392.3)
Geo Mean	3.518	2.777	263.4
Geo %CV	84.2	61.9	58.4
Negative	**N=57**	**N=57**	**N=57**
Median	2.510	2.61	247.3
95% CI for Median	(2.200, 2.840)	(2.30, 2.95)	(229.3, 298.5)
Geo Mean	2.602	3.026	256.1
Geo %CV	54.7	80.4	45.9

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; IU: international units; N: number of subjects
(a)　感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.015 IU/mL[2]
(b)　感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.15 μg/mL[3][5]
(c)　感染予防効果を示す最小抗体濃度は 12 mIU/mL[4][6]

7）抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現

160603 試験では、Epoch 2 で抗 rHuPH20 抗体を測定した 81 例中 13 例に抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）が認められた（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.10、Table 16.2-12）。なお、rHuPH20 に曝露していない一般集団の約 6%に rHuPH20 結合抗体が存在するため[7]、抗 rHuPH20 結合抗体は正常な健常血漿ドナーのグロブリンプールを原料とする IGI 製品自体に存在する。したがって、治療により新たに抗 rHuPH20 結合抗体を発現したとみなされる閾値を検討し、抗 rHuPH20 結合抗体の抗体価が 160 以上であった場合のみ抗 rHuPH20 結合抗体陽性と判断した。抗体価が 160 未満の場合は、IGI 治療による抗 rHuPH20 抗体の受動的移行の可能性があると考えられる。

抗 rHuPH20 中和抗体を発現した被験者は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-70）。

2.7.2.2.4 海外第 3 相継続投与試験（160902 試験）

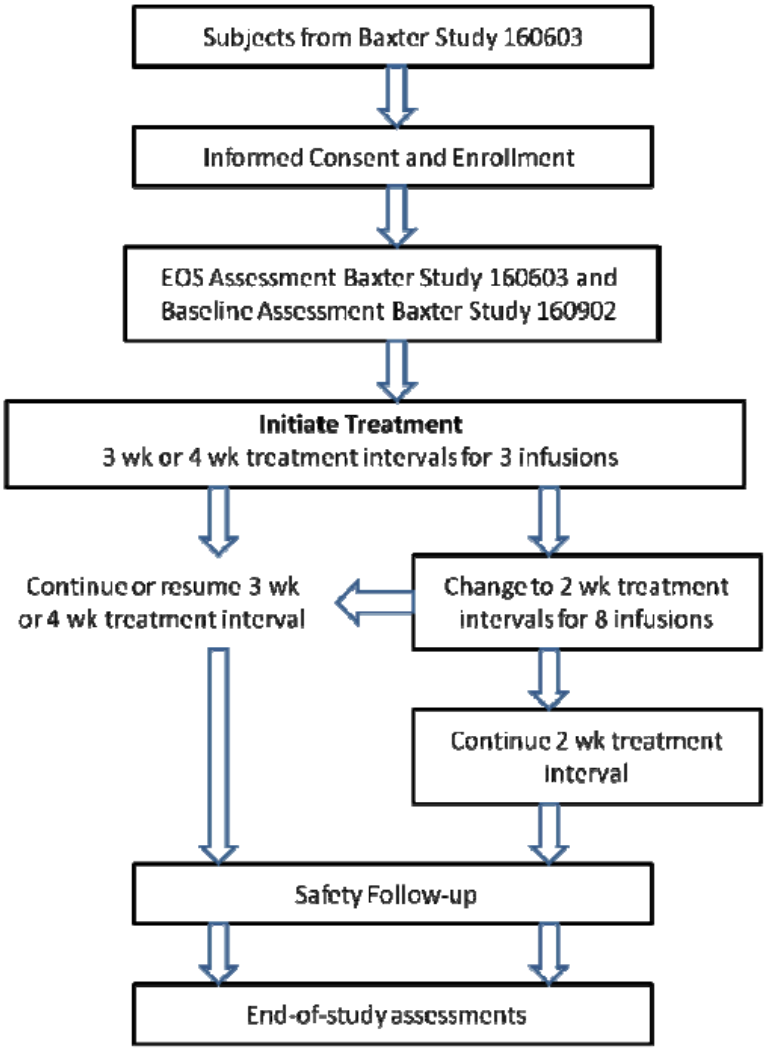
：添付資料番号 5.3.5.2-3（評価）

（1）試験デザイン

160902 試験は、160603 試験を完了した PID 患者を対象に、rHuPH20 及び IGI, 10%を皮下投与したときの長期安全性、忍容性及び有効性を検討する、海外第 3 相、前向き、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 2.7.2.2-6 に示した。

本試験は 160603 試験からの継続投与試験であり、すべての被験者に対し、160603 試験 Epoch 2 の最終投与時と同じ投与量で、rHuPH20 及び IGI, 10%の皮下投与を 3 又は 4 週間隔で実施した（160603 試験 Epoch 2 における用法・用量は 2.7.2.2.3 参照）。4 回目の投与からは、投与間隔変更による血清中 IgG トラフ濃度への影響を検討するため、2 週間隔投与に変更することの同意が得られた被験者では、2 週間隔に変更（投与量も 2 週間分に変更）して引き続き 4 ヵ月間以上投与を行った。また、同意が得られなかった被験者については 3 又は 4 週間隔のまま投与を継続した。

その後、抗 rHuPH20 抗体発現による潜在的リスクを検討するため、治験実施計画書の改訂を行い（改訂版 [redacted]：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日作成）、本試験に参加していたすべての被験者の rHuPH20 投与を中止して安全性追跡調査期間に移行することとした。安全性追跡調査期間では、IGI, 10%を 3 若しくは 4 週間隔で静脈内投与、又は 1 週間隔で皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、直近での IgG 静脈内投与時の投与量の 1 週間あたりの等価用量に IGI, 10%の投与間隔の週数を乗じ、静脈内投与の場合はその 100%、皮下投与の場合はその 137%とした。投与期間は、安全性追跡調査期間に移行する直前の抗 rHuPH20 抗体価が 160 未満の被験者では 24 週間、160 以上の被験者では 48 週間とした。



出典：添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Appendix 16.1.1（Protocol Amendment [redacted]、Figure 20.1-1）
EOS: end of study

図 2.7.2.2-6　160902 試験デザインのフローチャート

（2）用法・用量及び投与速度

用法・用量は前項参照。

安全性追跡調査期間移行前は、rHuPH20 皮下投与時の投与速度を 1～2 mL/min とした。また、IGI, 10%皮下投与時の投与速度は、軽度を超える局所性の副作用がみられない場合、治

験担当医師による忍容性判断に基づき、投与部位 1 ヵ所あたり最大 300 mL/h まで上げることができることとした。

安全性追跡調査期間移行後に IGI, 10%を静脈内投与又は皮下投与する際の投与速度は、GAMMAGARD LIQUID（IGI, 10%の米国市販製品）の添付文書に従うこととした。

（3）検体採取

血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）のトラフ濃度、臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、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 rHuPH20 抗体価を評価するための検体を、以下の時点で採取した。

- ベースライン時（160603 試験の試験終了来院時）
- 12 週ごとの規定来院時
- 2 週間隔投与に変更した場合は、4 週ごとの評価時点（変更後最初の 4 ヵ月間、血清中 IgG トラフ濃度及び特異抗体濃度のみ）
- 安全性追跡調査期間移行後の約 8 週ごとの来院時（抗 rHuPH20 抗体価のみ）
- 本試験の終了時

（4）臨床薬理評価項目及び評価方法

安全性追跡調査期間移行前の血清中総 IgG トラフ濃度について投与間隔別に中央値及び 95% CI を算出した。また、投与間隔変更による血清中総 IgG トラフ濃度の変化率についても同様に要約した。さらに、安全性追跡調査期間移行後の血清中総 IgG トラフ濃度について、移行前の投与間隔及び移行後の投与経路別に要約した。

臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、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をトラフ時に測定し、評価時点別に中央値及び 95% CI を算出した。

抗 rHuPH20 抗体については、160603 試験又は本試験（160902 試験）で抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体の発現がみられた被験者の割合を算出した。なお、中和抗体は、抗 rHuPH20 結合抗体価が 160 以上であった場合のみ測定した。

（5）結果

本試験には、先行する 160603 試験を完了した 66 例（2 歳以上 12 歳未満：4 例、12 歳以上 16 歳未満：7 例、16 歳以上 65 歳未満：47 例、65 歳以上：8 例）が組み入れられた（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Figure 1）。被験者背景の要約を表 2.7.6.5-2 に示した。

66 例中 63 例が本剤の 2、3 又は 4 週間隔での投与を受け、そのうち 48 例が安全性追跡調査期間に移行して IGI, 10%の静脈内投与（3 又は 4 週間隔投与）又は rHuPH20 非併用下での IGI, 10%の皮下投与（1 週間隔投与）を受けた。また、66 例中 3 例は本剤の投与を受けずに、IGI, 10%静脈内投与のみを受けたため、これら 3 例は安全性追跡調査期間移行後の評価に含めた。

1）血清中総 IgG トラフ濃度

rHuPH20 併用下で IGI, 10%を皮下投与した期間中の血清中総 IgG トラフ濃度について、投与間隔別の結果を表 2.7.2.2-14 に示した。

血清中総 IgG トラフ濃度は、4 週間隔投与でやや低かったものの、PID 患者で感染症を効果的に予防する最低有効濃度（5 g/L）[8]を大きく上回っており、投与間隔の違いによる臨床的に意味のある差は認められなかった。なお、年齢で層別した場合は、小児の被験者数が限られていたことから、結果の解釈が困難であった。

投与間隔変更による皮下投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度の変化率の平均値は、3 週間隔から 2 週間隔への変更では 105.90%（範囲：105.88%～105.92%）、4 週間隔から 2 週間隔への変更では 113.23%（範囲：95.45%～131.67%）であった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 41a）。

なお、安全性追跡調査期間に移行し、rHuPH20 非併用下での IGI, 10%投与に切り替えた後も、血清中総 IgG トラフ濃度はすべての被験者で 5 g/L 以上を維持した（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 42）。

表 2.7.2.2-14　投与間隔別の皮下投与時の血清中総 IgG トラフ濃度（160902 試験）

Infusion Interval	N	Total IgG Trough Level (g/L)	
		Median	95% CI for Median
2 Weeks	17	10.900	(9.390, 13.300)
3 Weeks	9	12.300	(11.500, 15.300)
4 Weeks	43	9.760	(9.260, 10.700)

出典：添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 41
CI: confidence interval; IgG: immunoglobulin G; N: number of subjects

抗 rHuPH20 結合抗体の陽性及び陰性の集団別の血清中総 IgG トラフ濃度を、投与間隔別に表 2.7.2.2-15 に示した。

2 週間隔投与の被験者において抗 rHuPH20 結合抗体陽性の例数は 1 例と限られているが、当該被験者の血清中総 IgG のトラフ濃度の個別値は陰性の集団の中央値よりやや低かった。しかしながら、PID 患者で感染症を効果的に予防する最低有効濃度（5 g/L）[8]を大きく上回っており、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

3 週間隔投与の被験者において抗 rHuPH20 結合抗体陽性の例数は 3 例と限られているが、これら 3 例の血清中総 IgG のトラフ濃度の個別値（15.3 g/L、11.7 g/L 及び 12.3 g/L）はいずれも陰性の集団の中央値の 95% CI の範囲（9.580～16.600）内であった。

4 週間隔投与の被験者の血清中総 IgG のトラフ濃度は、抗 rHuPH20 結合抗体陰性の集団に比べ、陽性の集団でやや高かった。しかしながら、いずれの集団も 5 g/L[8]を大きく上回っており、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

表 2.7.2.2-15　抗 rHuPH20 結合抗体の陽性及び陰性の集団別の投与間隔別の皮下投与時の血清中総 IgG トラフ濃度（160902 試験）

anti-rHuPH20 binding antibody	Total IgG Trough Level (g/L)					
	Positive			Negative		
Infusion Interval	N	Median (95% CI)	Geo Mean (Geo %CV)	N	Median (95% CI)	Geo Mean (Geo %CV)
2 Weeks	1	9.160 (NA)	9.160 (NA)	16	11.350 (9.840, 14.400)	11.102 (38.1)
3 Weeks	3(a)	12.300 (NA)	13.010 (14.3)	6	12.600 (9.580, 16.600)	12.794 (20.5)
4 Weeks	6	12.500 (10.200, 18.400)	13.041 (20.1)	37	9.470 (8.895, 10.100)	9.430 (22.0)

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; IgG: immunoglobulin G; N: number of subjects
(a)　3 例の個別値は、15.3 g/L、11.7 g/L 及び 12.3 g/L であった

2）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）

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）を表 2.7.2.2-16 に示した。

破傷風トキソイド、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の中央値は、本試験のベースライン時から rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与終了時にかけてわずかに上昇した。また、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（表 2.7.2.2-16 脚注参照）を上回っていた。

表 2.7.2.2-16　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）（160902 試験）

	例数、特異抗体濃度の中央値及び 95% CI			
Time Point	破傷風トキソイド（IU/mL）(a)	インフルエンザ菌 b 型（μg/mL）(b)	麻疹ウイルス（Titer）(c)	B 型肝炎ウイルス（mIU/mL）(d)
Baseline	**N=62**	**N=60**	**N=61**	**N=66**
	2.255	2.16	4096.0	189.40
	(2.030, 2.440)	(2.03, 2.59)	(4096.0, 8192.0)	(171.00, 226.20)
End of SC+rHuPH20	**N=57**	**N=57**	-	**N=57**
	2.600	2.72	-	295.40
	(2.350, 3.210)	(2.53, 3.21)	-	(262.20, 344.30)

出典：添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 43 及び Table 44
CI: confidence interval; IU: international units; N: number of subjects; SC: subcutaneous
-：データなし
(a)　感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.015 IU/mL[2]
(b)　感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.15 μg/mL[3][5]
(c)　感染予防効果を示す最小抗体価は特定されていない
(d)　感染予防効果を示す最小抗体濃度は 12 mIU/mL[4][6]

抗 rHuPH20 結合抗体の陽性及び陰性の集団別の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）を表 2.7.2.2-17 に示した。

ベースライン又は投与終了時点における各抗体価の中央値及び 95% CI は、抗 rHuPH20 結合抗体陽性及び陰性の集団間で同程度であった。

表 2.7.2.2-17　抗 rHuPH20 結合抗体の陽性及び陰性の集団別の
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）の比較（160902 試験）

Time Point anti-rHuPH20 binding antibody Statistics	破傷風トキソイド（IU/mL）(a)	インフルエンザ菌 b 型（μg/mL）(b)	B 型肝炎ウイルス（mIU/mL）(c)
Baseline			
Positive	**N=12**	**N=12**	**N=13**
Median	2.690	2.01	196.70
95% CI for Median	(1.890, 7.770)	(1.61, 3.03)	(144.50, 259.80)
Geo Mean	3.444	2.101	203.30
Geo %CV	93.3	32.7	52.3
Negative	**N=50**	**N=48**	**N=53**
Median	2.235	2.25	186.00
95% CI for Median	(2.030, 2.430)	(2.08, 2.64)	(165.80, 233.30)
Geo Mean	2.153	2.619	189.81
Geo %CV	45.3	72.1	49.9
End of SC+rHuPH20			
Positive	**N=10**	**N=10**	**N=10**
Median	3.140	3.20	274.60
95% CI for Median	(1.950, 7.030)	(1.80, 3.63)	(220.30, 403.40)
Geo Mean	3.668	2.801	283.78
Geo %CV	77.1	37.9	23.5
Negative	**N=47**	**N=47**	**N=47**
Median	2.600	2.69	311.60
95% CI for Median	(2.120, 3.130)	(2.32, 3.20)	(257.10, 364.20)
Geo Mean	2.551	3.107	283.42
Geo %CV	46.0	80.1	50.6

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; IU: international units; N: number of subjects; SC: subcutaneous
(a)　感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.015 IU/mL[2]
(b)　感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.15 μg/mL[3][5]
(c)　感染予防効果を示す最小抗体濃度は 12 mIU/mL[4][6]

3）抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現

先行の 160603 試験では、Epoch 2 で抗 rHuPH20 抗体を測定した 81 例中 13 例が抗 rHuPH20 結合抗体陽性（抗体価 160 以上と定義）と判定された〔2.7.2.2.3（5）7）〕。160603 試験から 160902 試験には 66 例が移行したが、そのうち 11 例が 160603 試験での抗 rHuPH20 結合抗体陽性例であった。

160902 試験に組み入れられた 66 例のうち、160603 試験及び 160902 試験を併合した期間中に抗 rHuPH20 結合抗体陽性と判定された被験者は 13/66 例であった。160603 試験で抗 rHuPH20 結合抗体陽性と判定された 11 例のうち 6 例は 160902 試験においても 160 以上の抗体価が維持されたが、5 例は抗体価の低下がみられた。

また、2 例は 160603 試験では抗 rHuPH20 結合抗体陽性と判定されなかったものの、160902 試験の安全性追跡調査期間中に初めて抗 rHuPH20 結合抗体陽性と判定された。これら 2 例で抗体価が 160 以上となったのは 1 回のみであった。

rHuPH20 及び IGI, 10%の投与開始以降に抗 rHuPH20 中和抗体を発現した被験者は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 26）。

2.7.2.2.5 海外第 2/3 相試験（161101 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

（1）試験デザイン

161101 試験は、2 歳以上の PID 患者を対象に、rHuPH20 及び IGI, 10%を皮下投与したときの安全性及び忍容性等を検討する、海外第 2/3 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。

本試験は主に Epoch 1、Epoch 2 及び Epoch 3 の 3 つのパートから構成された。試験デザインのフローチャートを図 2.7.2.2-7 に、治験スケジュール（Epoch 1 及び 2）の概略図を図 2.7.2.2-8 に示した。また、各パートの概要を以下に示した。

Epoch 1〔rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与（漸増期間）〕：

Epoch 1 は、被験者が IGI, 10%皮下投与における投与量の増加に適応するための漸増期間として実施した。Epoch 1 では、すべての被験者に対して rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後 10 分以内に IGI, 10%を皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、試験開始前の IgG 投与量（0.3～0.6 g/kg/4 週）の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量とした。投与間隔は、初回投与では 1 週間、2 回目投与では 2 週間とした（すなわち、Epoch 1 における投与期間は 3 週間）。この期間で忍容性[4]が認められれば 3 回目の投与から Epoch 2（3 又は 4 週間隔での皮下投与）に移行することとした。

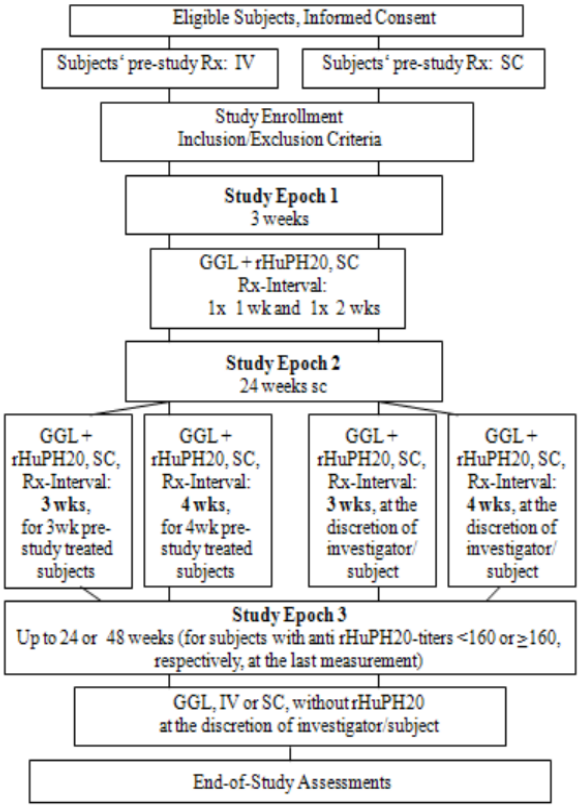
Epoch 2（rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与）：

Epoch 2 では、すべての被験者に対して rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後 10 分以内に IGI, 10%を 3 又は 4 週間隔で 24 週間皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、試験開始前の IgG 投与量（0.3～0.6 g/kg/4 週）の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量とした。投与間隔（3 又は 4 週間隔）は、試験開始前に受けていた IgG 静脈内投与での投与間隔とするか、又は試験開始前に IgG 皮下投与を受けていた場合は治験担当医師及び被験者の判断により決定することとした。

Epoch 3（IGI, 10%静脈内投与又は皮下投与）：

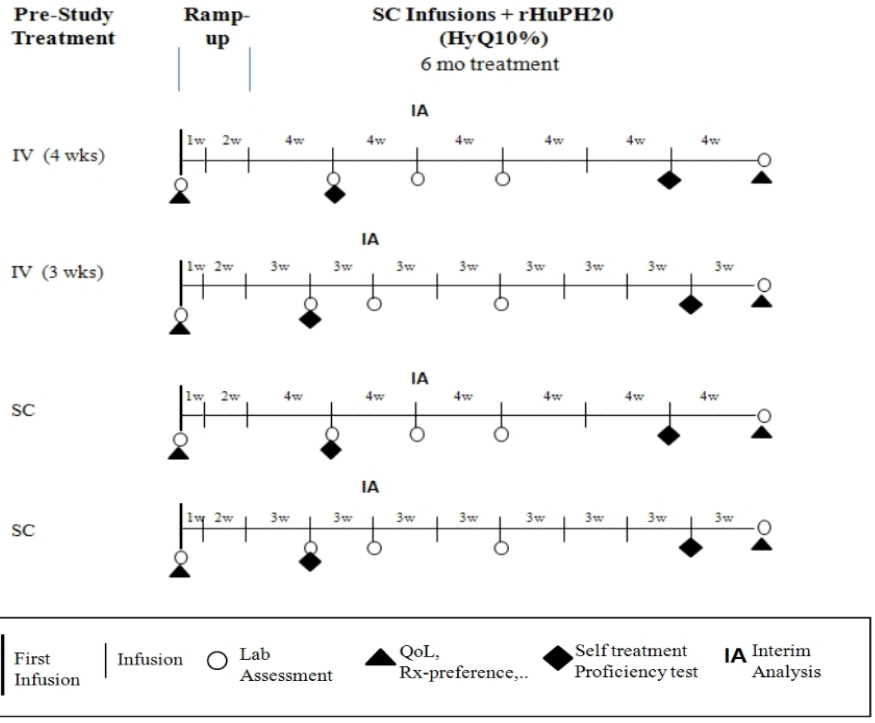
Epoch 3 は、抗 rHuPH20 抗体発現による潜在的リスクを検討するために治験実施計画書を改訂（改訂版 [redacted]：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日作成）して設定されたパートであり、本試験に参加していたすべての被験者の rHuPH20 投与を中止して、IGI, 10%を 3 若しくは 4 週間隔で静脈内投与、又は 1 週間隔で皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、直近での IgG 静脈内投与時の投与量の 1 週間あたりの等価用量に IGI, 10%の投与間隔の週数を乗じ、静脈内投与の場合はその 100%、皮下投与の場合はその 137%とした。投与期間は、Epoch 3 に移行する直前の抗 rHuPH20 抗体価が 160 未満の被験者は 24 週間、160 以上の被験者は 48 週間とした。

[4] 投与後60分以内に、重篤な副作用、投与完了を妨げる非重篤な中等度／高度の局所性の副作用、又は非重篤な中等度／高度の全身性の副作用がみられない場合を「忍容性あり」と判断した。



出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Appendix 16.1.1（Protocol Amendment [redacted]、Figure 20.1-1）
GGL: Gammagard Liquid; IV: intravenous; rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20; SC: subcutaneous

図 2.7.2.2-7　161101 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、161101 試験、治験総括報告書、Appendix 16.1.1（Protocol Amendment [redacted]、Figure 8.1-2）
IV: intravenous; mo: month; QoL: quality of life; rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20; SC: subcutaneous

図 2.7.2.2-8　161101 試験の治験スケジュール（Epoch 1 及び 2）の概略図

（2）用法・用量及び投与速度

用法・用量は前項参照。

IGI, 10%の投与量は、試験期間を通じて血清中 IgG 濃度が 5 g/L を下回ることがないよう適宜調整することとした。また、Epoch 1 及び 2 で忍容性が認められない場合は、治験実施計画書の 8.6.3.1.3 に示す手順に従って投与量を調整することとした。

rHuPH20 皮下投与時の投与速度は 1～2 mL/min とした。また、IGI, 10%皮下投与時の投与部位 1 ヵ所あたりの投与速度は以下のとおりとした。

【体重 40 kg 以上の被験者】

初回及び 2 回目の IGI, 10%皮下投与時：

・10、30、60 及び 120 mL/h の順に 15±10 分間ずつ投与後、240 mL/h で最後まで投与

3 回目以降の IGI, 10%皮下投与時：

・10、30、120 及び 240 mL/h の順に 15±10 分間ずつ投与後、300 mL/h で最後まで投与

【体重 40 kg 未満の被験者】

初回及び 2 回目の IGI, 10%皮下投与時：

・5、10、20 及び 40 mL/h の順に 15±10 分間ずつ投与後、80 mL/h で最後まで投与

3 回目以降の IGI, 10%皮下投与時：

・10、20、40 及び 80 mL/h の順に 15±10 分間ずつ投与後、160 mL/h で最後まで投与

（3）検体採取

血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）のトラフ濃度、臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、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 rHuPH20 抗体価を評価するための検体を、以下の時点で採取した。

・ベースライン時（スクリーニング時）（血清中 IgG トラフ濃度）
・Epoch 1 の初回投与前（特異抗体濃度、抗 rHuPH20 抗体価）
・Epoch 2 における以下の時点：
　（3 週間隔投与の場合）2、3 及び 5 回目の投与前
　（4 週間隔投与の場合）2、3 及び 4 回目の投与前
・安全性追跡調査期間移行後の約 8 週ごとの来院時
・試験終了時

（4）臨床薬理評価項目及び評価方法

血清中 IgG トラフ濃度について、スクリーニング時及び Epoch 2 終了時の幾何平均値及び 95% CI を算出した。また、スクリーニング時に対する Epoch 2 終了時の幾何平均比及び 95% CI を算出し、Epoch 2 の 10 例以上が試験開始前に使用していた薬剤があれば、それによる層別解析も行った。

臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、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をトラフ時に測定し、評価時点別に中央値及び 95% CI を算出した。

抗 rHuPH20 結合抗体(抗体価 160 以上)及び中和抗体を発現した被験者の割合を算出した。なお、中和抗体は、抗 rHuPH20 結合抗体価が 160 以上であった場合のみ測定した。

（5）結果

本試験には 37 例（2 歳以上 12 歳未満：9 例、12 歳以上 16 歳未満：0 例、16 歳以上 65 歳未満：25 例、65 歳以上：3 例）が組み入れられた。被験者背景の要約を表 2.7.6.6-2 に示した。

1）血清中総 IgG トラフ濃度

スクリーニング時及び Epoch 2 終了時における血清中総 IgG トラフ濃度及びその比について、年齢で層別した結果を表 2.7.2.2-18 に示した。また、IgG サブクラスのトラフ濃度を表 2.7.2-付録-1 に示した。

被験者全体での血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は、スクリーニング時では 10.53 g/L（95% CI: [9.46, 11.73] g/L）、Epoch 2 終了時では 9.21 g/L（95% CI: [8.28, 10.25] g/L）であり、スクリーニング時に対する Epoch 2 終了時の比の幾何平均値は 87.9%（95% CI: [79.7, 96.8]%）であった。

また、各年齢層の Epoch 2 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度に顕著な差はみられなかった。

表 2.7.2.2-18　血清中総 IgG トラフ濃度（161101 試験）

Age Group	Time Point	Total IgG Trough Levels (g/L)			Ratio of Total IgG Trough Level (End of Epoch 2)/(Screening) (%)		
		N	Geometric Mean	95% CI for Geometric Mean	N	Geometric Mean	95% CI for Geometric Mean
2 to <12 years	Screening	9	9.30	(7.72, 11.21)	8	89.3	70.6, 112.9
	End of Epoch 2	8	8.09	(6.24, 10.49)			
16 to <65 years	Screening	24	10.98	(9.53, 12.65)	23	87.7	78.0, 98.7
	End of Epoch 2	23	9.54	(8.36, 10.88)			
≥65 years	Screening	3	10.95	NA	2	83.9	NA
	End of Epoch 2	2	10.35	NA			
Total	Screening	36	10.53	(9.46, 11.73)	33	87.9	79.7, 96.8
	End of Epoch 2	33	9.21	(8.28, 10.25)			

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 30 及び Table 31

CI: confidence interval; IgG: immunoglobulin G; N: number of subjects; NA: not applicable

2）臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度

臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度を表 2.7.2.2-19 に示した。

Epoch 1 開始時と Epoch 2 終了時で破傷風トキソイド、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の中央値に差は認められなかった。また、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（表 2.7.2.2-19 脚注参照）を上回っていた。

表 2.7.2.2-19　臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（161101 試験）

Time Point	Statistic	破傷風トキソイド（IU/mL）(a)	インフルエンザ菌 b 型（μg/mL）(b)	B 型肝炎ウイルス（mIU/mL）(c)
Start of Epoch 1	N	36	36	36
	Median	1.990	2.740	268.0
	95% CI for Median	(1.680, 2.300)	(2.330, 4.290)	(226.0, 341.0)
End of Epoch 2	N	33	32	33
	Median	2.130	2.170	212.0
	95% CI for Median	(1.780, 2.590)	(1.830, 3.730)	(162.0, 253.0)

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 33 及び Table 35
CI: confidence interval; IU: international units; N: number of subjects
(a)　感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.015 IU/mL[2]
(b)　感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.15 μg/mL[3][5]
(c)　感染予防効果を示す最小抗体濃度は 12 mIU/mL[4][6]

3）抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現

抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体を発現した被験者は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Section 16.2.7、Table 56）。

2.7.2.2.6 海外第 3 相試験（161503 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.2-5（評価）**

（1）試験デザイン

161503 試験は、2 歳以上 16 歳未満の PID 患者を対象に、rHuPH20 及び IGI, 10%を皮下投与したときの有効性、安全性、忍容性、免疫原性及び PK を検討する、海外第 3 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。

本試験は主に Epoch 1、Epoch 2 及び Epoch 3 の 3 つのパートから構成された。試験デザインのフローチャートを図 2.7.2.2-9 に示した。また、各パートの概要を以下に示した。

Epoch 1〔rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与（漸増期間）〕：

Epoch 1 では、すべての被験者に対して rHuPH20（約 80 U/g IgG）の皮下投与後 10 分以内に IGI, 10%を皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、試験開始前の IgG 投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量とした。投与間隔は、初回投与では 1 週間、2 回目投与では 2 週間とし、Epoch 2 で 3 週間隔投与を行う場合は、3 回目の投与から Epoch 2 に移行した（すなわち、Epoch 1 における投与期間は計 3 週間）。Epoch 2 で 4 週間隔投与を行う場合は、Epoch 1 で 3 回目投与を行い、その 3 週後の 4 回目の投与から Epoch 2 に移行した（すなわち、Epoch 1 における投与期間は計 6 週間）。

Epoch 2（rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与）：

Epoch 2 では、すべての被験者に対して rHuPH20（約 80 U/g IgG）の皮下投与後 10 分以内に IGI, 10%を 3 又は 4 週間隔で皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、試験開始前の IgG 投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量とした。投与間隔（3 又は 4 週間隔）は、試験開始前に受けていた IgG 静脈内投与での投与間隔とするか、又は試験開始前に IgG 皮下投与を受けていた場合は治験担当医師及び被験者の判断により決定することとした。

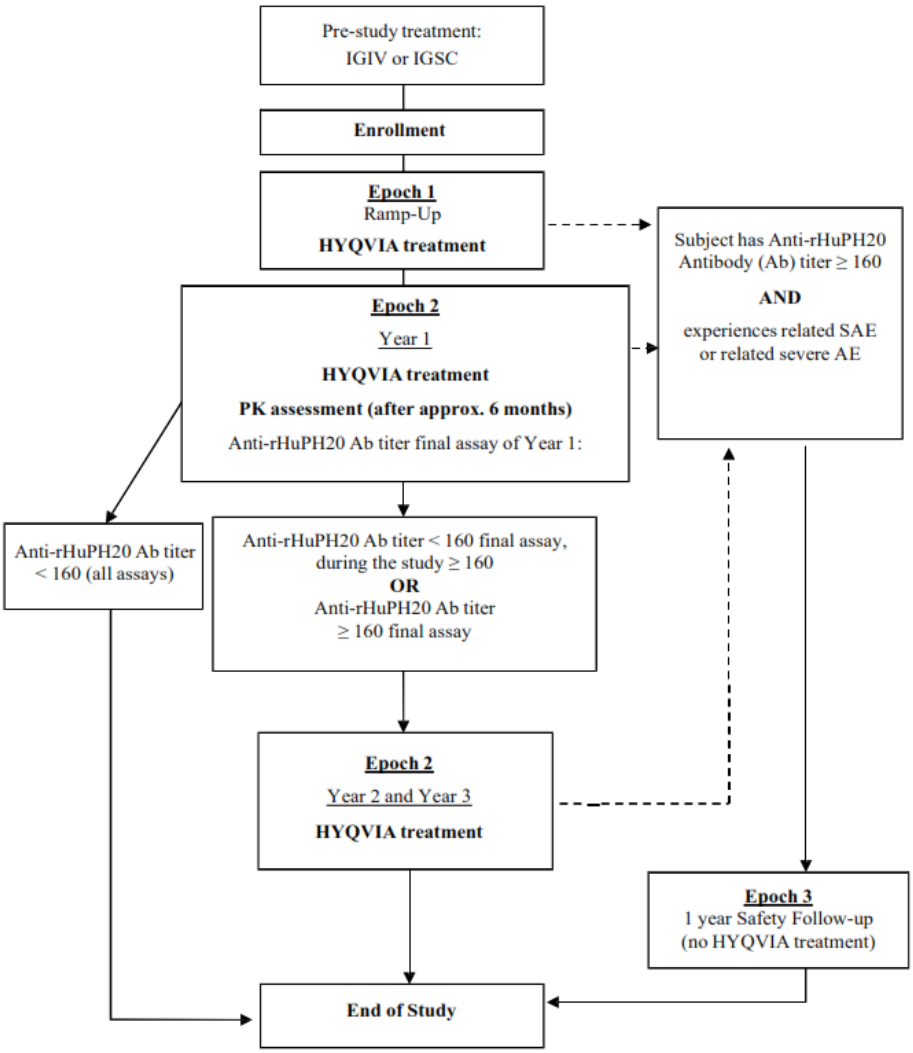
Epoch 2 開始後 1 年の時点での抗 rHuPH20 結合抗体価の評価結果に基づき、その後の対応を以下のとおり決定した。

・すべての評価時点で結合抗体価が 160 未満の場合：試験終了

・試験期間中又は最終評価時に結合抗体価が 160 以上となった場合：更に 2 年間継続投与

なお、Epoch 3 は、Epoch 1 又は 2 で抗 rHuPH20 結合抗体価が 160 以上となり、かつ治験薬と関連ありと判断された重篤／重度の有害事象が発現した被験者を対象とした 1 年間の安全性追跡調査として計画されたが、実際に Epoch 3 に組み入れられた被験者はいなかった。

治験中止時／終了時の来院では、規定された最終評価を行った。



出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Figure 1

Ab: antibody; AE: adverse event; IGIV: immune globulin intravenous (human); IGSC: Immune globulin subcutaneous (human); PK: pharmacokinetic; rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20; SAE: serious adverse event

図 2.7.2.2-9　161503 試験デザインのフローチャート

（2）用法・用量及び投与速度

用法・用量は前項参照。

本剤の投与部位 1 ヵ所あたり投与液量は、体重 40 kg 以上の場合は最大 600 mL、体重 40 kg 未満の場合は最大 300 mL とした。また、投与部位 1 ヵ所あたりの投与速度は以下のとおりとした。

体重 40 kg 以上の被験者

Epoch 1：10 mL/h から開始し、忍容性があれば最大 240 mL/h まで上げることができる

Epoch 2：10 mL/h から開始し、忍容性があれば最大 300 mL/h まで上げることができる

体重 40 kg 未満の被験者

Epoch 1：5 mL/h から開始し、忍容性があれば最大 80 mL/h まで上げることができる

Epoch 2：10 mL/h から開始し、忍容性があれば最大 160 mL/h まで上げることができる

（3）検体採取

血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）のトラフ濃度及び PK パラメータ、臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、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並びに抗 rHuPH20 抗体価を評価するための検体採取時点を表 2.7.2.2-20 に示した。

表 2.7.2.2-20　検体採取時点（161503 試験）

試験パート	血清中 IgG トラフ濃度評価用（対象：全被験者）	血清中 IgG PK パラメータ評価用（対象：全被験者）	特異抗体濃度（対象：全被験者）	抗 rHuPH20 抗体（対象：全被験者）
Epoch 1（用量漸増期、最長 6 週間皮下投与）	Epoch 1 初回投与前（ベースライン）	－	Epoch 1 初回投与前（ベースライン）	Epoch 1 初回投与前（ベースライン）
Epoch 2（3 又は 4 週間隔、最長 3 年間皮下投与）	Epoch 2 開始後 0、6 及び 12 ヵ月における投与前。 2 年間の継続投与に参加する場合は、さらに Epoch 2 開始後 18、24 及び 30 ヵ月における投与前、並びに Epoch 2 開始後 36 ヵ月の試験終了時／中止時（該当する場合）。	Epoch 2 開始後 6 ヵ月における次の時点：投与前（Day 0）、並びに投与後の Day 2、4、10、21 及び 28（Day 2 は 12 歳以上のみ）(a)。	Epoch 2 開始後 6 ヵ月における投与前。 Epoch 2 開始後 1 年で終了する場合はその試験終了時／中止時（該当する場合）。 2 年間の継続投与に参加する場合は、さらに Epoch 2 開始後 24 ヵ月における投与前、及び Epoch 2 開始後 36 ヵ月の試験終了時／中止時（該当する場合）。	Epoch 2 開始後 0、3、6、9 及び 12 ヵ月における投与前。 2 年間の継続投与に参加する場合は、さらに Epoch 2 開始後 15、18、21、24、27、30 及び 33 ヵ月における投与前、並びに Epoch 2 開始後 36 ヵ月の試験終了時／中止時（該当する場合）。

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Appendix 16.1.1（Protocol Amendment [redacted]、Section 8.2.2.2 及び 20.3）

IgG: immunoglobulin G; PK: pharmacokinetic; rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20

(a)　Day 表記は、投与日を Day 0 として起算した。

（4）臨床薬理評価項目及び評価方法

Epoch 2 開始後 6 ヵ月における血清中総 IgG 濃度（実測値）に基づき、次の PK パラメータを算出した：C_{max}、T_{max}、C_{min}、$AUC_{0\text{-}\tau}$/week、CL/F 及び $t_{1/2}$。また、ベースラインの血清中 IgG 濃度を減じることで補正した値（ベースライン補正値）に基づく PK パラメータ（C_{max}、T_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$/week）も算出した。

血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度（実測値及びベースライン補正値）及び臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、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について、評価時点別に要約した。

抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体を発現した被験者数を集計した。なお、中和抗体は、抗 rHuPH20 結合抗体価が 160 以上であった場合のみ測定した。

（5）結果

本試験には 44 例（2 歳以上 6 歳未満：9 例、6 歳以上 12 歳未満：23 例、12 歳以上 16 歳未満：12 例）が組み入れられた。被験者背景の要約を表 2.7.6.7-2 に示した。

1）血清中総 IgG の PK パラメータ

PK 解析対象集団〔治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者（安全性解析対象集団）のうち、評価可能な血清中 IgG 濃度データが 1 つ以上得られており、かつ PK 評価に影響を与える治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者〕の Epoch 2 開始後 6 ヵ月時点における血清中総 IgG の PK パラメータについて、年齢[5]で層別した結果を表 2.7.2.2-21 に示した。

血清中総 IgG 濃度（実測値）に基づく PK パラメータについて、年齢層間で臨床的に意味のある差はみられなかった。また、ベースライン補正値に基づく PK パラメータについても、年齢層間で臨床的に意味のある差はみられなかった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 8）。

[5] Epoch 2開始後6ヵ月における投与前の時点での年齢

表 2.7.2.2-21　血清中総 IgG の PK パラメータ（161503 試験）

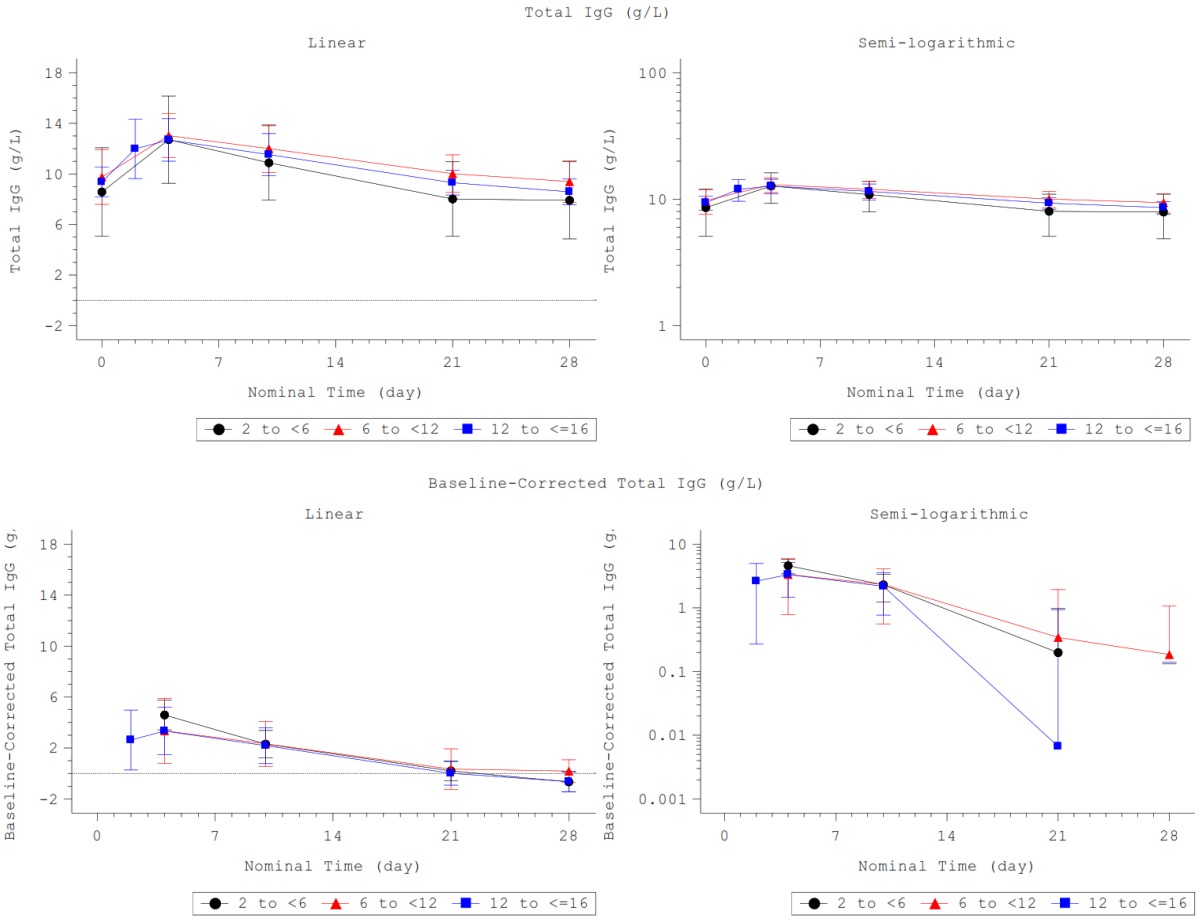
PK Parameter	Statistic	Age Group (a)			Overall
		2 to <6	6 to <12	12 to <16	
C_{max} (g/L)	n	7	20	11	38
	Mean (SD)	12.65 (3.1535)	13.30 (1.7936)	13.09 (1.9897)	13.12 (2.0962)
	95% CI for Mean	(9.732, 15.57)	(12.46, 14.14)	(11.75, 14.43)	(12.43, 13.81)
	Median	13.80	13.65	12.80	13.20
	Min, Max	7.04, 16.3	9.18, 16.6	10.9, 17.5	7.04, 17.5
	Geo mean	12.25	13.18	12.96	12.94
	Geo %CV	29.4	14.2	14.4	17.4
	95% CI for Geo mean	(9.386, 15.98)	(12.34, 14.08)	(11.78, 14.27)	(12.23, 13.70)
T_{max} (day)	n	7	20	11	38
	Median	5.22	4.62	4.07	4.20
	Min, Max	2.2, 12.2	0.0, 26.9	2.0, 7.8	0.0, 26.9
C_{min} (g/L)	n	7	20	11	38
	Mean (SD)	7.840 (3.1232)	9.190 (1.5014)	8.710 (1.0904)	8.802 (1.8220)
	95% CI for Mean	(4.952, 10.73)	(8.487, 9.892)	(7.977, 9.443)	(8.203, 9.401)
	Median	8.590	9.370	8.520	8.855
	Min, Max	3.04, 12.4	6.29, 11.9	6.64, 10.5	3.04, 12.4
	Geo mean	7.196	9.068	8.646	8.571
	Geo %CV	50.6	17.1	12.9	25.6
	95% CI for Geo mean	(4.627, 11.19)	(8.376, 9.817)	(7.934, 9.423)	(7.889, 9.312)
$AUC_{0-\tau}$/week (g*day/L)	n	7	19	11	37
	Mean (SD)	69.94 (22.107)	77.86 (10.278)	75.92 (8.1798)	75.78 (12.719)
	95% CI for Mean	(49.49, 90.38)	(72.91, 82.82)	(70.42, 81.41)	(71.54, 80.03)
	Median	77.66	78.57	74.46	74.75
	Min, Max	35.4, 102	57.7, 100	62.1, 91.1	35.4, 102
	Geo mean	66.49	77.22	75.52	74.57
	Geo %CV	37.2	13.3	10.8	19.4
	95% CI for Geo mean	(47.66, 92.74)	(72.43, 82.33)	(70.27, 81.16)	(69.94, 79.50)
CL/F (mL/day/kg)	n	7	19	11	37
	Mean (SD)	2.159 (1.2239)	1.747 (0.46448)	1.625 (0.34051)	1.789 (0.65227)
	95% CI for Mean	(1.027, 3.291)	(1.523, 1.971)	(1.396, 1.854)	(1.571, 2.006)
	Median	1.920	1.746	1.632	1.691
	Min, Max	1.06, 4.75	1.08, 2.70	1.11, 2.34	1.06, 4.75
	Geo mean	1.935	1.690	1.593	1.704
	Geo %CV	51.0	26.9	21.2	30.7
	95% CI for Geo mean	(1.240, 3.020)	(1.488, 1.920)	(1.383, 1.834)	(1.541, 1.883)
$t_{1/2}$ (day)	n	4	10	5	19
	Mean (SD)	42.16 (25.471)	56.68 (31.338)	41.58 (6.7834)	49.65 (25.834)
	95% CI for Mean	(1.633, 82.69)	(34.27, 79.10)	(33.16, 50.01)	(37.20, 62.11)
	Median	36.34	46.82	44.12	44.12
	Min, Max	18.2, 77.8	31.8, 126	32.3, 48.5	18.2, 126
	Geo mean	36.85	50.95	41.12	44.98
	Geo %CV	66.0	48.2	17.2	45.9
	95% CI for Geo mean	(14.16, 95.91)	(36.74, 70.66)	(33.28, 50.80)	(36.44, 55.52)

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.4.3 及び Table 14.2.2.4.4

$AUC_{0-\tau}$: area under the concentration-time curve over a dosing interval; CI: confidence interval; CL: total clearance; CL/F: apparent total clearance; C_{max}: maximum concentration; C_{min}: minimum concentration; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; IgG: immunoglobulin G; Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; PK: pharmacokinetic; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum concentration

(a)　Age groups derived using age calculated at time of Epoch 2 Month 6 Pre-Infusion PK Sample.

なお、Epoch 2 開始後 6 ヵ月の治験薬投与後の血清中総 IgG 濃度（実測値及びベースライン補正値）の平均値の経時的推移は図 2.7.2.2-10 のとおりであり、年齢層間で概ね同様であった。



出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.2.5.3
IgG: immunoglobulin G
上図は、血清中総 IgG 濃度（実測値）の推移（左：線形目盛、右：片対数目盛）
下図は、血清中総 IgG 濃度（ベースライン補正値）の推移（左：線形目盛、右：片対数目盛）
各評価時点のプロットは平均値、エラーバーは標準偏差を示す

図 2.7.2.2-10　血清中総 IgG 濃度の平均値の経時的推移（161503 試験）

2）血清中 IgG トラフ濃度

PK 解析対象集団における Epoch 1 初回投与前（ベースライン）及び Epoch 2 の開始後 0、6 及び 12 ヵ月の時点での血清中総 IgG トラフ濃度について、年齢で層別した結果を表 2.7.2.2-22 に示した。また、IgG サブクラスのトラフ濃度を表 2.7.2-付録-2～表 2.7.2-付録-5 に示した。

なお、Epoch 2 で 2 年間の追加継続投与を受けた被験者は、抗 rHuPH20 抗体価が 160 以上となった 2 歳以上 6 歳未満の 1 例（被験者番号 [redacted]）のみであり、当該被験者の Epoch 2 開始後 18 及び 24 ヵ月並びに試験終了時の血清中総 IgG トラフ濃度はそれぞれ 13.80、10.80 及び 13.50 g/L であった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.2.4 及び Table 14.2.2.2.5）。

全体的に血清中総 IgG トラフ濃度について、評価時点間及び年齢層間での臨床的に意味のある差はみられなかった。

表 2.7.2.2-22　血清中総 IgG トラフ濃度（161503 試験）

Time Point	Statistic	Total IgG Trough Levels (g/L)			
		Age Group			Overall
		2 to <6	6 to <12	12 to <16	
Baseline (a)	n	9	23	12	44
	Mean (SD)	8.689 (2.5397)	10.284 (1.8538)	10.627 (4.6567)	10.051 (3.0025)
	Geo mean	8.345	10.133	9.994	9.702
	Geo %CV	31.7	17.5	34.8	26.6
	Median	8.830	9.910	9.330	9.555
	Min, Max	4.63, 13.50	8.00, 13.90	6.16, 24.35	4.63, 24.35
Epoch 2 Month 0	n	9	19	12	40
	Mean (SD)	9.427 (2.7970)	10.432 (2.0963)	11.014 (4.0181)	10.381 (2.9191)
	Geo mean	9.001	10.254	10.547	10.042
	Geo %CV	34.9	18.8	29.0	26.1
	Median	9.580	10.200	10.035	10.050
	Min, Max	4.46, 14.20	7.77, 15.90	7.40, 22.90	4.46, 22.90
Epoch 2 Month 6	n	8	19	6	33
	Mean (SD)	8.700 (3.3028)	9.124 (1.4533)	10.102 (0.5053)	9.199 (1.9577)
	Geo mean	7.999	9.012	10.091	8.937
	Geo %CV	50.3	16.4	5.0	27.1
	Median	9.340	9.250	10.145	9.420
	Min, Max	3.04, 13.10	6.29, 11.50	9.42, 10.70	3.04, 13.10
Epoch 2 Month 12	n	8	20	8	36
	Mean (SD)	9.040 (3.1538)	9.351 (1.3672)	9.046 (2.1120)	9.214 (1.9800)
	Geo mean	8.478	9.258	8.846	8.988
	Geo %CV	42.1	14.5	22.6	23.8
	Median	9.490	9.205	8.775	9.290
	Min, Max	4.02, 14.10	7.31, 12.40	6.82, 13.20	4.02, 14.10

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.2.4 及び Table 14.2.2.2.5

CV: coefficient of variation; IgG: immunoglobulin G; Geo: geometric; Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation

(a)　ベースラインは Epoch 1 初回投与前の直近のデータとした。

3）臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度

最大の解析対象集団（本試験に組み入れられた被験者）の Epoch 1 初回投与前（ベースライン）、Epoch 2 開始後 6 ヵ月の投与前、並びに試験終了時／中止時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を表 2.7.2.2-23 に示した。

破傷風トキソイドに対する特異抗体濃度の中央値は、ベースライン時（1.340 IU/mL）から Epoch 2 開始後 6 ヵ月（1.505 IU/mL）にかけてやや増加したものの、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の中央値は、いずれもベースライン時（それぞれ 1.810 µg/mL 及び 200.0 mIU/mL）から Epoch 2 開始後 6 ヵ月（それぞれ 1.430 µg/mL 及び 175.5 mIU/mL）にかけて低下した。

破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスのいずれも、特異抗体濃度の中央値にベースライン時と試験終了／中止時で明らかな差は認められず、いずれも感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度（表 2.7.2.2-23 脚注参照）を上回っていた。

なお、Epoch 2 で 2 年間の追加継続投与を受けた 1 例（被験者番号 [redacted]）における破傷風トキソイドに対する特異抗体濃度は、Epoch 2 開始後 6 ヵ月（2.06 IU/mL）から 24 ヵ月（2.45 IU/mL）にかけて増加したが、その後低下して試験終了時は 1.60 IU/mL となった。インフルエンザ菌 b 型に対する特異抗体濃度は、Epoch 2 開始後 6 ヵ月（2.13 µg/mL）から、Epoch 2

開始後 24 ヵ月（1.81 µg/mL）、試験終了時（1.49 µg/mL）にかけて低下した。また、B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度も同様に、Epoch 2 開始後 6 ヵ月（186 mIU/mL）から、Epoch 2 開始後 24 ヵ月（146 mIU/mL）、試験終了時（122 mIU/mL）にかけて低下した（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.6、Listing 16.2.6.3）。

表 2.7.2.2-23 臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（161503 試験）

Time Point	Statistic	破傷風トキソイド（IU/mL）(a)	インフルエンザ菌 b 型（µg/mL）(b)	B 型肝炎ウイルス（mIU/mL）(c)
Baseline (a)	n	43	44	44
	Mean (SD)	1.546 (0.9268)	2.318 (1.5175)	247.4 (203.46)
	Geo mean	1.372	1.911	200.5
	Geo %CV	50.0	75.8	70.1
	Median	1.340	1.810	200.0
	Min, Max	0.52, 6.14	0.15, 7.32	28, 1000
Epoch 2 Month 6	n	36	36	36
	Mean (SD)	1.685 (0.6793)	1.839 (1.5222)	199.6 (122.97)
	Geo mean	1.560	1.542	178.2
	Geo %CV	42.0	58.1	48.0
	Median	1.505	1.430	175.5
	Min, Max	0.49, 3.35	0.63, 9.00	60, 808
Completion/Termination (e)	n	37	39	38
	Mean (SD)	1.598 (0.5889)	1.678 (0.8009)	256.7 (219.53)
	Geo mean	1.503	1.459	204.7
	Geo %CV	36.8	66.1	72.2
	Median	1.510	1.610	198.0
	Min, Max	0.58, 3.47	0.15, 3.82	30, 1000

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.3.1

CV: coefficient of variation; Geo: geometric; IU: international units; Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation

(a) ベースラインは Epoch 1 初回投与前の直近のデータとした。

(b) 感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.015 IU/mL[2]

(c) 感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.15 µg/mL[3][5]

(d) 感染予防効果を示す最小抗体濃度は 12 mIU/mL[4][6]

(e) Epoch 2 開始後 1 年で終了した被験者及び 2 年間の継続投与に参加した被験者を含む試験終了時／中止時の結果を示す。

4）抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現

試験期間中に抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）を発現した被験者は 1/44 例であった。当該被験者（被験者番号 [redacted]）は、Epoch 2 開始後 6 ヵ月の時点で抗 rHuPH20 結合抗体価が 160 以上となり、その後 3 ヵ月ごとの評価では、試験終了までのすべての評価時点で 160 以上の抗体価が維持された。しかしながら、抗 rHuPH20 中和抗体を発現した被験者は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Section 12.4.2.1）。

なお、上記の 1 例では、抗 rHuPH20 結合抗体価が 160 以上となった後も血清中総 IgG トラフ濃度は 10.8～14.6 g/mL を維持していた（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.10、Listing 16.2.6.2.2）。当該被験者のベースライン値で補正した C_{max}（3.20 g/L）は、2 歳以上 6 歳未満の被験者 7 例の C_{max} の範囲（1.00～6.55 g/L）内であった。以上を踏まえると、抗 rHuPH20 結合抗体は C_{max} に影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.2.7 国内第 3 相試験（TAK-771-3004 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

（1）試験デザイン

TAK-771-3004 試験は、2 歳以上の日本人 PID 患者で、試験開始前に静注用免疫グロブリン（IVIG）、従来型皮下注用免疫グロブリン（cSCIG）又は皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%製剤の治験薬（TAK-664、2023 年 9 月にキュービトル 20%皮下注として国内承認取得済み）による治療を受けていた者を対象に、rHuPH20 及び IGI, 10%を皮下投与したときの PK、安全性、忍容性及び有効性を検討する、国内第 3 相、非盲検、非対照、多施設共同試験である。

本試験は主にスクリーニング期、治療期、試験終了来院で構成され、治療期はさらに Epoch 1 及び Epoch 2 の 2 つのパートで構成された。試験デザインのフローチャートを図 2.7.2.2-11 に、治験スケジュールの概略図を図 2.7.2.2-12 に示した。また、各パートの概要を以下に示した。

<u>スクリーニング期</u>

試験開始前に IVIG（3～4 週あたり約 0.2～0.6 g/kg）又は cSCIG（1 週あたり約 0.05～0.2 g/kg）の投与を受けていた被験者は、試験開始前と同じ用法・用量で IVIG 又は cSCIG を最長 13 週間投与した。スクリーニング期間中に少なくとも 3 週間以上の間隔を空けて 2 時点以上で血清中 IgG トラフ濃度を測定した。その後、適格性が確認された被験者については、スクリーニング期での IVIG 又は cSCIG の最終投与の 1 週間後に治療期に移行した。

試験開始前に TAK-664 の臨床試験（TAK-664-3001 試験又は TAK-664-3002 試験）において TAK-664 の投与を受けていた被験者は、TAK-664 の臨床試験で収集されたデータに基づき、適格性の確認が可能であったことから、スクリーニング期間が省略された。該当被験者は、TAK-664 の最終投与の 1 又は 2 週間後に治療期を開始した。

<u>治療期</u>

<u>Epoch 1</u>〔rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与（漸増期間）〕：

Epoch 1 では、すべての被験者に対して rHuPH20 の皮下投与後 10 分以内に IGI, 10%を皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、試験開始前の IgG 投与量（上述）の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量とした。投与間隔は、初回投与では 1 週間、2 回目投与では 2 週間とし、Epoch 2 で 3 週間隔投与を行う場合は、3 回目の投与から Epoch 2 に移行した（すなわち、Epoch 1 における投与期間は計 3 週間）。Epoch 2 で 4 週間隔投与を行う場合は、Epoch 1 で 3 回目投与を行い、その 3 週後の 4 回目の投与から Epoch 2 に移行して 4 週間隔での投与を行った（すなわち、Epoch 1 における投与期間は計 6 週間）。

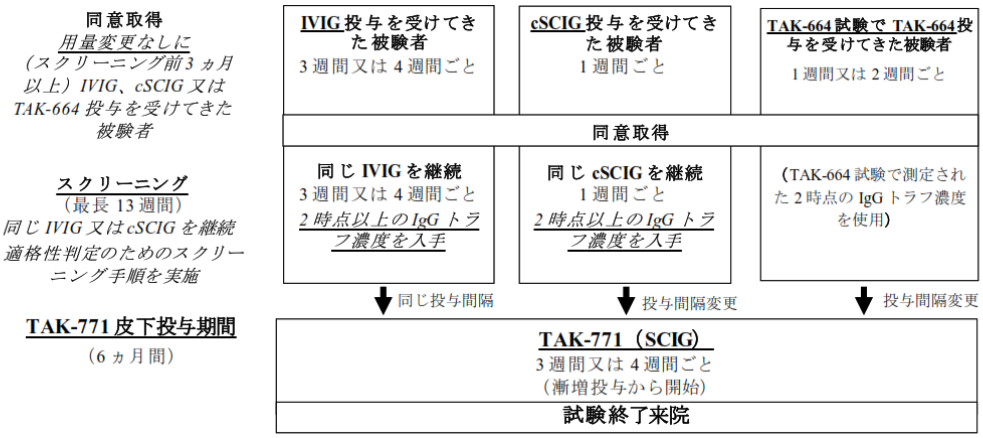
<u>Epoch 2</u>（rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与）：

Epoch 2 では、すべての被験者に対して rHuPH20（約 80 U/g IgG）の皮下投与後 10 分以内に IGI, 10%を 3 又は 4 週間隔で皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、試験開始前の IgG 投与量（上述）の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量とした。投与間隔

（3 又は 4 週間隔）は、試験開始前に受けていた IgG 静脈内投与での投与間隔とするか、又は治験担当医師及び被験者の判断により決定することとした。投与期間は 24 週間とした。

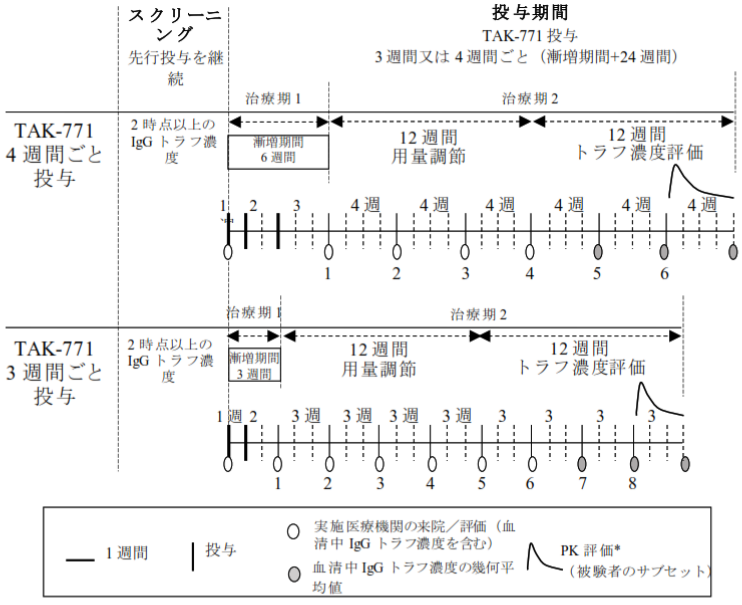
試験終了来院

被験者は、試験終了時又は中止時の評価のため、3 週間隔投与の場合は最終投与の 21 日後、4 週間隔投与の場合は最終投与の 28 日後に来院することとした。



出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Appendix 16.1.1（Protocol Amendment [redacted]、Figure 1）を和訳
IVIG：静注用免疫グロブリン、SCIG：皮下注用免疫グロブリン、cSCIG：従来型皮下注用免疫グロブリン、IgG：免疫グロブリン G

図 2.7.2.2-11　TAK-771-3004 試験デザインのフローチャート



IgG：免疫グロブリン G、PK：薬物動態
*：代わりに、治験責任医師の判断で PK 評価を 1 つ前の来院時に開始し、最終皮下投与直前に完了することができる。

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Appendix 16.1.1（Protocol Amendment [redacted]、Figure 2）を和訳

図 2.7.2.2-12　TAK-771-3004 試験の治験スケジュールの概略図

（2）用法・用量及び投与速度

用法・用量は前項参照。

IGI, 10%の投与量は、血清中 IgG 濃度が 5 g/L を下回ることがないよう適宜調整することとし、投与部位 1 ヵ所あたり投与液量は、体重 40 kg 以上の場合は最大 600 mL、体重 40 kg 未満の場合は最大 300 mL とした。

rHuPH20 皮下投与時の投与速度は、最初の 2 回の投与では 60～120 mL/h とし、3 回目以降の投与では忍容性があれば最大 300 mL/h まで上げることができることとした。また、IGI, 10%皮下投与時の投与部位 1 ヵ所あたりの投与速度は以下のとおりとした。

【体重 40 kg 以上の被験者】

初回及び 2 回目の IGI, 10%皮下投与時：

・10、30、60 及び 120 mL/h の順に 5～15 分間ずつ投与後、240 mL/h で最後まで投与

3 回目以降の IGI, 10%皮下投与時：

・10、30、120 及び 240 mL/h の順に 5～15 分間ずつ投与後、300 mL/h で最後まで投与

【体重 40 kg 未満の被験者】

初回及び 2 回目の IGI, 10%皮下投与時：

・5、10、20 及び 40 mL/h の順に 5～15 分間ずつ投与後、80 mL/h で最後まで投与

3 回目以降の IGI, 10%皮下投与時：

・10、20、40 及び 80 mL/h の順に 5～15 分間ずつ投与後、160 mL/h で最後まで投与

（3）検体採取

血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）のトラフ濃度及び PK パラメータ、臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、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並びに抗 rHuPH20 抗体価を評価するための検体採取時点を表 2.7.2.2-24 に示した。

表 2.7.2.2-24　検体採取時点（TAK-771-3004 試験）

試験パート	血清中 IgG トラフ濃度評価用（対象：全被験者）	血清中 IgG PK パラメータ評価用（対象：12 歳以上）	特異抗体濃度（対象：全被験者）	抗 rHuPH20 抗体（対象：全被験者）
スクリーニング	少なくとも 3 週間の間隔を空けて 2 時点以上(a)	－	－	－
Epoch 1（用量漸増期、最長 6 週間投与）	初回投与前	－	初回投与前	初回投与前
Epoch 2（3 又は 4 週間隔、24 週間投与）	Epoch 2 開始後の毎投与前、及び試験終了時／中止時	Epoch 2 開始後の 7 若しくは 8 回目投与（3 週間隔投与の場合）、又は 5 若しくは 6 回目投与（4 週間隔投与の場合）における以下の時点： 投与前、投与後の Day 1、3、5、9 及び 14、並びに Day 21（3 週間隔投与の場合）又は Day 28（4 週間隔投与の場合）(b)	PK パラメータ評価開始時の投与前(c)、並びに試験終了時／中止時	Epoch 2 開始後の 5 回目投与（3 週間隔投与の場合）又は 4 回目投与（4 週間隔投与の場合）における投与前、及び試験終了時／中止時(d)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Appendix 16.1.1（Protocol Amendment [redacted]、Tables 9～14）
IgG: immunoglobulin G; PK: Pharmacokinetic; rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20
(a)　試験開始前に IVIG 又は cSCIG の投与を受けていた被験者のみ。
(b)　Day 表記は、投与日を Day 0 として起算した。
(c)　PK パラメータ評価用検体を採取する被験者のみ。
(d)　本試験を完了した被験者を対象とした継続投与試験（TAK-771-3005 試験）に移行する被験者は、試験終了時／中止時の検体採取を不要とした。

（4）臨床薬理評価項目及び評価方法

PK パラメータの評価について同意が得られた 12 歳以上の被験者を対象に、Epoch 2 における血清中 IgG 濃度の実測値及びベースライン補正値に基づき、次の PK パラメータを算出した：C_{max}、T_{max}、C_{min}、血清中トラフ濃度（C_{trough}）[6]、投与後 0 時間から最終定量可能時点までの AUC（AUC_{last}）、$AUC_{0-\tau}$、CL/F 及び $t_{1/2}$。

血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度（実測値及びベースライン補正値）及び臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、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について、評価時点別に要約した。

抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体を発現した被験者数及び割合を算出した。なお、中和抗体は、抗 rHuPH20 結合抗体価が 160 以上であった場合のみ測定した。

（5）結果

本試験には 16 例（2 歳以上 12 歳未満：4 例、12 歳以上：12 例）が組み入れられた。試験開始前に投与されていた IgG 製剤の種類は、IVIG、cSCIG 及び TAK-664 がそれぞれ 5 例、10 例及び 1 例であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Section 10.4.1）。その他の被験者背景の要約を表 2.7.6.3-2 に示した。

[6] C_{min} はノンコンパートメント解析時のすべての評価時点における実測値の最小値、C_{trough} は投与直前の実測値と定義した。

1）血清中総 IgG の PK パラメータ（同意が得られた 12 歳以上の被験者）

PK 解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受け、評価可能な血清中 IgG 濃度データが 1 つ以上得られており、かつ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被験者）のうち、PK パラメータの評価について同意が得られた 12 歳以上の被験者 4 例を対象に、本剤を 4 週間隔で投与したときの血清中総 IgG の PK パラメータを表 2.7.2.2-25 に示した。

なお、血清中総 IgG 濃度のベースライン補正値に基づく PK パラメータ及び IgG サブクラスの血清中濃度に基づく PK パラメータについては、添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.2.1 に示した。

表 2.7.2.2-25　血清中総 IgG の PK パラメータ（TAK-771-3004 試験）

PK Parameter	n	Mean	SD	%CV	95% CI for Mean	Median	Min, Max	Geo mean	Geo %CV	95% CI for Geo mean
C_{max} (g/L)	4	12.98	2.990	23.0	(8.217, 17.73)	12.7	10.3, 16.3	12.72	23.4	(8.805, 18.37)
T_{max} (day)	4	-	-	-	-	6.94	2.94, 8.85	-	-	-
C_{min} (g/L)	4	9.463	1.779	18.8	(6.632, 12.29)	8.84	8.17, 12.0	9.347	17.9	(7.042, 12.41)
C_{trough} (g/L)	3	10.23	2.008	19.6	(5.241, 15.22)	10.1	8.29, 12.3	10.10	19.9	(6.186, 16.49)
AUC_{last} (g*day/L)	4	282.2	107.7	38.2	(110.9, 453.6)	305	136, 382	263.0	48.7	(126.2, 548.4)
AUC_{last}/dose (g·day/L)/(g/kg)	4	687.5	325.7	47.4	(169.3, 1206)	682	339, 1050	625.6	55.2	(275.5, 1420)
$AUC_{0-\tau}$(g*day/L)	3	331.2	56.13	16.9	(191.8, 470.6)	339	272, 383	327.9	17.6	(212.7, 505.7)
$AUC_{0-\tau}$/dose (g·day/L)/(g/kg)	3	804.2	279.2	34.7	(110.7, 1498)	868	499, 1050	767.9	40.0	(294.9, 1999)
$AUC_{0-\tau}$/week (g*day/L)	3	82.80	14.03	16.9	(47.95, 117.7)	84.8	67.9, 95.7	81.98	17.6	(53.17, 126.4)
CL/F (mL/day/kg)	3	1.371	0.5576	40.7	(0.000, 2.756)	1.15	0.956, 2.00	1.302	40.0	(0.5002, 3.391)
$t_{1/2}$ (day)	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.2.1

$AUC_{0-\tau}$: area under the concentration-time curve over a dosing interval; AUC_{last}: area under the concentration-time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration; CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; CL/F: apparent total clearance; C_{max}: maximum concentration; C_{min}: minimum concentration; C_{trough}: trough plasma concentration; Geo: geometric; IgG: immunoglobulin G; Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; ND: not determined; PK: pharmacokinetic; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum concentration; Vz/F: apparent volume of distribution

-：治験総括報告書にデータなし

2）血清中 IgG トラフ濃度

PK 解析対象集団のうち、本剤を 3 週間隔で投与した被験者における各評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.2.2-26 に、本剤を 4 週間隔で投与した被験者における各評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.2.2-27 に示した。

血清中総 IgG トラフ濃度は、本剤を 4 週間隔で投与した被験者に比べ、3 週間隔で投与した被験者でやや高値を示した。投与量は投与間隔ごとに調整されるものの、血清中総 IgG トラフ濃度は、試験開始前に受けていた IgG 治療及び血清中総 IgG 濃度のベースライン値の影響を受ける。そのため、投与間隔間でのトラフ濃度の比較よりも、十分なトラフ濃度が得ら

れていることが重要である。本試験では、測定された血清中総 IgG トラフ濃度はすべて PID 患者で感染症を効果的に予防する最低有効濃度 5 g/L[8]を上回っており、本剤が 3 週間隔投与及び 4 週間隔投与の両方で有効であることが示唆された。

また、スクリーニング期の最後の 2 時点及び Epoch 2 の最後の 3 時点から得られた血清中総 IgG トラフ濃度の結果（年齢及び本試験開始前に受けていた IgG 治療別の結果を含む）を表 2.7.2.2-28 に示した。

本剤の 3 週間隔投与及び 4 週間隔投与の併合データにおいて、血清中総 IgG トラフ濃度は、スクリーニング期（本剤投与前）と Epoch 2（本剤投与後）で概ね同程度であり、本試験開始前に受けていた治療から本剤に切り替えても血清中総 IgG トラフ濃度は維持されていた。また、Epoch 2 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度は、年齢（12 歳未満及び 12 歳以上の）及び本試験開始前に受けていた IgG 治療（IVIG、cSCIG 及び TAK-664）の層間で同程度であり、いずれの層でも血清中総 IgG トラフ濃度は本剤の投与前後で維持されていた。

なお、本剤を 3 週間隔で投与した被験者における血清中総 IgG 及びサブクラスのトラフ濃度推移を図 2.7.2-付録-11 に、本剤を 4 週間隔で投与した被験者における血清中総 IgG 及びサブクラスのトラフ濃度推移を図 2.7.2-付録-12 に示した。また、IgG サブクラスの血清中トラフ濃度については、年齢及び本試験開始前に受けていた IgG 治療で層別した結果も含め、添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.1.3 に示した。IgG サブクラスの血清中トラフ濃度は、年齢（12 歳未満及び 12 歳以上）及び本試験開始前に受けていた IgG 治療（IVIG、cSCIG 及び TAK-664）にかかわらず、本剤の投与前後で維持されていた。

表 2.7.2.2-26　本剤を 3 週間隔で投与した被験者における各評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度（TAK-771-3004 試験）

Analyte/Statistics	Epoch 1 (N=3)	Epoch 2 (N=3)							
	Week 1	Week 4	Week 7	Week 10	Week 16	Week 19	Week 22	Week 25	Week 28
Total IgG (g/L)									
n	3	2	2	2	2	2	2	2	2
Mean	13.23	13.80	13.55	13.08	14.00	13.41	13.27	13.89	13.25
(SD)	(5.465)	(3.960)	(4.596)	(5.261)	(5.233)	(5.791)	(4.999)	(7.092)	(5.310)
%CV	41.3	28.7	33.9	40.2	37.4	43.2	37.7	51.1	40.1
Median	12.3	13.8	13.6	13.1	14.0	13.4	13.3	13.9	13.2
Min, Max	8.29, 19.1	11.0, 16.6	10.3, 16.8	9.36, 16.8	10.3, 17.7	9.31, 17.5	9.73, 16.8	8.87, 18.9	9.49, 17.0
Geo Mean	12.49	13.51	13.15	12.54	13.50	12.76	12.79	12.95	12.70
Geo %CV	43.6	29.7	35.7	43.2	39.7	46.9	40.1	57.6	43.0
95% CI for Geo Mean	(4.426, 35.23)	(0.9894, 184.6)	(0.5878, 294.4)	(0.3051, 515.5)	(0.4331, 421.0)	(0.2316, 703.6)	(0.3979, 410.8)	(0.1059, 1583)	(0.3129, 515.6)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.1.1

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; IgG: immunoglobulin G; Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation

表 2.7.2.2-27　本剤を 4 週間隔で投与した被験者における各評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度（TAK-771-3004 試験）

Analyte/Statistics	Epoch 1 (N=13)	Epoch 2 (N=13)						
	Week1	Week 7	Week 11	Week 15	Week 19	Week 23	Week 27	Week 31
Total IgG (g/L)								
n	13	12	12	11	12	12	11	12
Mean	10.70	9.419	8.815	8.998	9.251	9.118	9.147	9.343
(SD)	(1.941)	(1.025)	(1.184)	(1.188)	(1.435)	(1.823)	(1.745)	(1.990)
%CV	18.1	10.9	13.4	13.2	15.5	20.0	19.1	21.3
Median	11.4	9.32	8.95	8.97	8.88	9.15	8.47	8.91
Min, Max	7.78, 13.4	8.38, 12.1	6.73, 11.1	6.91, 11.7	7.18, 11.4	6.48, 11.1	7.14, 12.3	6.31, 13.3
Geo Mean	10.52	9.372	8.741	8.929	9.150	8.944	9.006	9.159
Geo %CV	19.2	10.3	13.7	13.0	15.5	20.9	18.4	20.8
95% CI for Geo Mean	(9.379, 11.81)	(8.781, 10.00)	(8.018, 9.530)	(8.183, 9.743)	(8.298, 10.09)	(7.841, 10.20)	(7.965, 10.18)	(8.035, 10.44)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.1.1

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; IgG: immunoglobulin G; Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation

表 2.7.2.2-28　スクリーニング期の最後の 2 時点及び Epoch 2 の最後の 3 時点から得られた血清中総 IgG トラフ濃度（全体、並びに年齢／IgG 前治療別）（TAK-771-3004 試験）

	All (N=16)						
	Screening			Epoch 2			
Age/Pre-drug Group Statistics	Predose 1	Predose 2	Predose 1+2	Last dose 1	Last dose 2	Last dose 3	Last dose 1+2+3
Overall (N=16)							
n	16	15	31*	14	13	14	41*
Mean	9.912	10.06	9.929	9.710	9.876	9.900	9.767
(SD)	(2.904)	(2.730)	(2.763)	(2.647)	(3.145)	(2.744)	(2.681)
%CV	29.3	27.1	27.8	27.3	31.8	27.7	27.4
Median	9.53	9.94	9.68	9.86	8.72	9.28	9.24
Min, Max	6.13, 18.6	6.41, 17.6	6.33, 18.1	6.48, 16.8	7.14, 18.9	6.31, 17.0	7.27, 17.6
Geo Mean	9.574	9.758	9.624	9.412	9.523	9.597	9.494
Geo %CV	27.0	25.3	25.5	25.8	27.0	25.5	23.9
95% CI for Geo Mean	(8.314, 11.03)	(8.500, 11.20)	(8.421, 11.00)	(8.127, 10.90)	(8.113, 11.18)	(8.301, 11.10)	(8.286, 10.88)
Age Group							
<12 years (N=4)							
n	4	3	7*	3	3	3	9*
Mean	7.983	7.567	7.861	9.227	8.947	8.690	8.954
(SD)	(1.181)	(1.092)	(1.044)	(2.247)	(2.500)	(1.398)	(1.911)
%CV	14.8	14.4	13.3	24.4	27.9	16.1	21.3
Median	8.48	7.71	8.23	9.98	7.90	7.98	8.56
Min, Max	6.24, 8.74	6.41, 8.58	6.33, 8.66	6.70, 11.0	7.14, 11.8	7.79, 10.3	7.27, 11.0
Geo Mean	7.910	7.513	7.804	9.027	8.731	8.619	8.822
Geo %CV	16.1	14.8	14.3	26.7	27.0	15.6	21.2
95% CI for Geo Mean	(6.131, 10.21)	(5.208, 10.84)	(6.224, 9.786)	(4.700, 17.34)	(4.512, 16.89)	(5.868, 12.66)	(5.236, 14.87)
≥12 years (N=12)							
n	12	12	24*	11	10	11	32*
Mean	10.56	10.68	10.62	9.842	10.16	10.23	9.989
(SD)	(3.052)	(2.674)	(2.835)	(2.830)	(3.381)	(2.973)	(2.891)
%CV	28.9	25.0	26.7	28.8	33.3	29.1	28.9
Median	9.81	10.2	10.1	9.73	8.80	9.31	9.32
Min, Max	6.13, 18.6	7.62, 17.6	6.88, 18.1	6.48, 16.8	7.62, 18.9	6.31, 17.0	7.30, 17.6
Geo Mean	10.20	10.42	10.32	9.520	9.774	9.883	9.686
Geo %CV	27.1	23.1	24.6	26.8	27.9	27.5	25.2
95% CI for Geo Mean	(8.614, 12.09)	(9.015, 12.04)	(8.846, 12.04)	(7.974, 11.37)	(8.038, 11.89)	(8.244, 11.85)	(8.201, 11.44)
Pre-drug Group							
IVIG (N=5)							
n	5	4	9*	3	3	3	9*
Mean	8.274	8.325	8.293	9.473	9.933	9.353	9.587
(SD)	(1.293)	(1.369)	(1.236)	(1.833)	(1.955)	(1.364)	(1.290)
%CV	15.6	16.4	14.9	19.4	19.7	14.6	13.5
Median	8.33	8.62	8.49	9.98	10.1	9.97	9.17
Min, Max	6.24, 9.80	6.41, 9.66	6.33, 9.73	7.44, 11.0	7.90, 11.8	7.79, 10.3	8.56, 11.0
Geo Mean	8.187	8.234	8.213	9.348	9.801	9.283	9.531
Geo %CV	16.8	17.7	16.0	20.6	20.4	15.4	13.2
95% CI for Geo Mean	(6.659, 10.07)	(6.228, 10.88)	(6.743, 10.00)	(5.637, 15.50)	(5.930, 16.20)	(6.352, 13.57)	(6.876, 13.21)

表 2.7.2.2-28　スクリーニング期の最後の 2 時点及び Epoch 2 の最後の 3 時点から得られた血清中総 IgG トラフ濃度（全体、並びに年齢／IgG 前治療別）（TAK-771-3004 試験）（続き）

	All (N=16)						
	Screening			Epoch 2			
Age/Pre-drug Group Statistics	Predose 1	Predose 2	Predose 1+2	Last dose 1	Last dose 2	Last dose 3	Last dose 1+2+3
cSCIG (N=10)							
n	10	10	20*	10	10	10	30*
Mean	10.74	10.75	10.74	9.923	9.859	10.42	10.07
(SD)	(3.325)	(3.018)	(3.133)	(3.013)	(3.513)	(2.937)	(3.037)
%CV	31.0	28.1	29.2	30.4	35.6	28.2	30.2
Median	10.5	10.5	10.5	10.1	8.60	9.28	9.33
Min, Max	6.13, 18.6	7.62, 17.6	6.88, 18.1	6.48, 16.8	7.14, 18.9	7.98, 17.0	7.27, 17.6
Geo Mean	10.33	10.41	10.38	9.552	9.441	10.11	9.736
Geo %CV	29.7	26.7	27.5	29.3	29.6	25.5	26.5
95% CI for Geo Mean	(8.388, 12.72)	(8.628, 12.56)	(8.557, 12.60)	(7.782, 11.73)	(7.671, 11.62)	(8.446, 12.10)	(8.078, 11.73)
TAK-664 (N=1)							
n	1	1	2*	1	0	1	2*
Mean	9.820	10.10	9.960	8.290	-	6.310	7.300
(SD)	(ND)	(ND)	(ND)	(ND)		(ND)	(ND)
%CV	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND
Median	9.82	10.1	9.96	8.29	-	6.31	7.30
Min, Max	9.82, 9.82	10.1, 10.1	9.96, 9.96	8.29, 8.29	-	6.31, 6.31	7.30, 7.30
Geo Mean	9.820	10.10	9.960	8.290	-	6.310	7.300
Geo %CV	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND
95% CI for Geo Mean	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.1.3
血清中総 IgG トラフ濃度は単位 g/L で示した。
*: number of samples in the corresponding subset
CI: confidence interval; cSCIG: conventional subcutaneous immunoglobulin; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; IgG: immunoglobulin G; IVIG: intravenous immunoglobulin; Max: Maximum; Min: Minimum; n: number of subjects; ND: not determined; SD: standard deviation

3）臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度

PK 解析対象集団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について、評価時点別に表 2.7.2.2-29 に示した。

各評価時点における破傷風トキソイド、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は、いずれも感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度（表 2.7.2.2-29 脚注参照）を上回っていた。

表 2.7.2.2-29 臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（TAK-771-3004 試験）

Time Point	Statistic	破傷風トキソイド（IU/mL）(a)	インフルエンザ菌 b 型（μg/mL）(b)	B 型肝炎ウイルス（mIU/mL）(c)
Epoch 1/Week 1	n	16	16	16
	Mean (SD)	1.639 (0.959)	2.201 (1.490)	376.05 (220.38)
	Geo mean	1.334	1.958	278.38
	Geo %CV	84.4	45.7	125.0
	Median	1.68	1.79	376.6
	Min, Max	0.30, 4.07	1.27, 7.51	33.6, 775.5
Epoch 2/Week 23 (d)	n	1	0	1
	Mean (SD)	-	-	-
	Geo mean	-	-	-
	Geo %CV	-	-	-
	Median	1.45 (e)	-	463.6 (e)
	Min, Max	1.45 (e)	-	463.6 (e)
Epoch 2/Week 27 (d)	n	2	2	2
	Mean (SD)	-	-	-
	Geo mean	-	-	-
	Geo %CV	-	-	-
	Median	1.23, 2.48 (e)	1.38, 1.48 (e)	245.0, 683.8 (e)
	Min, Max	1.23, 2.48 (e)	1.38, 1.48 (e)	245.0, 683.8 (e)
EOS/ET	n	14	14	14
	Mean (SD)	2.050 (2.343)	1.716 (1.207)	431.09 (192.70)
	Geo mean	1.578	1.519	383.37
	Geo %CV	68.4	46.8	57.7
	Median	1.60	1.41	471.8
	Min, Max	0.77, 10.06	0.94, 5.77	157.6, 697.2

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.3.1

CV: coefficient of variation; EOS/ET: end of study/early termination; Geo: geometric; IU: international units; Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation

(a) 感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.015 IU/mL[2]

(b) 感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.15 μg/mL[3][5]

(c) 感染予防効果を示す最小抗体濃度は 12 mIU/mL[4][6]

(d) 本剤を 4 週間隔で投与し、かつ PK パラメータ評価用検体を採取した被験者のみ

(e) 2 例以下の場合は個別値を記載した

4）抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現

抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体を発現した被験者は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.5.4.1）。

2.7.2.2.8 国内第 3 相継続投与試験（TAK-771-3005 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-7（評価）

（1）試験デザイン

TAK-771-3005 試験は、TAK-771-3004 試験を完了した日本人 PID 患者を対象に、rHuPH20 及び IGI, 10%を皮下投与したときの長期安全性を検討する、国内第 3 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。治験スケジュールの概略図を図 2.7.2.2-13 に示した。

本試験は TAK-771-3004 試験からの継続投与試験であり、TAK-771-3004 試験と同じ用法・用量で、rHuPH20 及び IGI, 10%の投与を実施した（TAK-771-3004 試験における用法・用量は 2.7.2.2.7 参照）。投与期間は、本剤が本邦で承認され、治験実施医療機関で本剤の市販製剤が入手可能となるまで継続できることとした。

被験者は、臨床評価及び臨床検査のため、12 週間隔で来院することとした。



EOS=試験終了、ICF=同意取得、V=来院、W=週

出典：TAK-771-3005 試験、Protocol Amendment [redacted]、Figure 1 を和訳

図 2.7.2.2-13　TAK-771-3005 試験の治験スケジュールの概略図

（2）用法・用量及び投与速度

用法・用量は前項参照。

rHuPH20 皮下投与時の投与速度は、TAK-771-3004 試験で忍容性が確認されており、かつ治験担当医師が推奨する速度とするが、300 mL/h を超えないこととした。また、IGI, 10%皮下投与時の投与速度は、忍容性があれば、体重 40 kg 以上の被験者では投与部位 1 ヵ所あたり最大 300 mL/h まで、体重 40 kg 未満の被験者では投与部位 1 ヵ所あたり最大 160 mL/h まで上げることができることとした。

（3）検体採取

血清中総 IgG トラフ濃度を評価するための検体を、以下の時点で採取した。

・スクリーニング／ベースライン時（TAK-771-3004 試験の試験終了来院時）
・12 週ごとの規定来院時
・本試験の試験終了来院時

臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、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を評価するための検体を、以下の時点で採取した。

・本試験の試験終了来院時

抗 rHuPH20 抗体価を評価するための検体を、以下の時点で採取した。

・スクリーニング／ベースライン時（TAK-771-3004 試験の試験終了来院時）
・24 週ごとの規定来院時
・本試験の試験終了来院時

（4）臨床薬理評価項目及び評価方法

血清中総 IgG トラフ濃度及び臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、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について、評価時点別に要約した。

抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体を発現した被験者数及び割合を算出した。なお、中和抗体は、抗 rHuPH20 結合抗体価が 160 以上であった場合のみ測定した。

（5）結果

本試験は 2024 年 6 月時点で実施中であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフとして中間解析を実施した。

本試験には先行する TAK-771-3004 試験を完了した 16 例中 15 例（2 歳以上 12 歳未満：4 例、12 歳以上：11 例）が組み入れられた（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Section 10.4.1）。被験者背景の要約を表 2.7.6.9-3 に示した。

1）血清中 IgG トラフ濃度

本剤を 3 週間隔で投与した被験者における各評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.2.2-30 に、本剤を 4 週間隔で投与した被験者における各評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.2.2-31 に示した。

本試験で測定された血清中総 IgG トラフ濃度はすべて PID 患者で感染症を効果的に予防する最低有効濃度 5 g/L[8]を上回っており、TAK-771-3004 試験から引き続き本剤が 3 週間隔投与及び 4 週間隔投与の両方で有効であることが示唆された。

表 2.7.2.2-30　本剤を 3 週間隔で投与した被験者における各評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度（TAK-771-3005 試験）

Treatment	(N=2)							
Interval/Statistics	Week 0	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48	Week 60	Week 72	EOS/ET (a)
3-Week Interval								
n	2	2	2	1	1	1	1	0
Mean	9.995	9.885	10.270	10.30	10.30	10.10	9.980	-
(SD)	(0.714)	(1.294)	(0.467)	(ND)	(ND)	(ND)	(ND)	
%CV	7.1	13.1	4.5	ND	ND	ND	ND	-
Median	10.00	9.89	10.27	10.30	10.30	10.10	9.98	-
Min, Max	9.49, 10.50	8.97, 10.80	9.94, 10.60	10.30, 10.30	10.30, 10.30	10.10, 10.10	9.98, 9.98	-
Geo Mean	9.982	9.843	10.265	10.30	10.30	10.10	9.980	-
Geo %CV	7.2	13.2	4.5	ND	ND	ND	ND	-
95% CI for Geo Mean	(5.250, 18.979)	(3.026, 32.016)	(6.823, 15.443)	(ND, ND)	(ND, ND)	(ND, ND)	(ND, ND)	-

出典：添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.2.3.1.1

血清中総 IgG トラフ濃度は単位 g/L で示した。

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; IgG: immunoglobulin G; Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; ND: not determined, SD: standard deviation

(a)　The visit was to be 21 days after the last dose.

表 2.7.2.2-31　本剤を 4 週間隔で投与した被験者における各評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度（TAK-771-3005 試験）

Treatment	(N=13)							
Interval/Statistics	Week 0	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48	Week 60	Week 72	EOS/ET (a)
4-Week Interval								
n	13	13	9	5	4	2	1	2
Mean	9.665	9.833	9.462	10.78	11.940	15.45	19.20	9.735
(SD)	(2.743)	(3.271)	(1.535)	(1.08)	(5.583)	(4.88)	(ND)	(1.365)
%CV	28.4	33.3	16.2	10.0	46.8	31.6	ND	14.0
Median	9.14	9.13	9.62	10.1	11.19	15.5	19.2	9.74
Min, Max	6.31, 17.00	7.30, 19.90	6.34, 11.60	10.0, 12.5	6.38, 19.00	12.0, 18.9	19.2, 19.2	8.77, 10.70
Geo Mean	9.371	9.476	9.339	10.74	10.969	15.06	19.20	9.687
Geo %CV	25.2	26.7	17.8	9.7	50.9	33.0	ND	14.1
95% CI for Geo Mean	(8.064, 10.890)	(8.085, 11.106)	(8.152, 10.700)	(9.52, 12.11)	(5.110, 23.543)	(0.84, 269.88)	(ND, ND)	(2.738 34.277)

出典：添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.2.3.1.2

血清中総 IgG トラフ濃度は単位 g/L で示した。

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; IgG: immunoglobulin G; Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; ND: not determined, SD: standard deviation

(a)　The visit was to be 21 days after the last dose.

2）臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度

PK 解析対象集団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について、評価時点別に表 2.7.2.2-32 に示した。

各評価時点における破傷風トキソイド、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は、いずれも感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度（表 2.7.2.2-32 脚注参照）を上回っていた。

表 2.7.2.2-32　臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（TAK-771-3005 試験）

Time Point	Statistic	破傷風トキソイド（IU/mL）(a)	インフルエンザ菌 b 型（μg/mL）(b)	B 型肝炎ウイルス（mIU/mL）(c)
TAK-771-3004 EOS/ET	n	14	14	14
	Mean (SD)	2.050 (2.343)	1.716 (1.207)	431.093 (192.705)
	Geo mean	1.578	1.519	383.372
	Median	1.60	1.41	471.75
	Min, Max	0.77, 10.06	0.94, 5.77	157.60, 697.20
TAK-771-3005 EOS/ET (d)	n	2	2	2
	Mean (SD)	-	-	-
	Geo mean	-	-	-
	Median	0.54, 0.76 (e)	0.83, 1.37 (e)	238.70, 325.50 (e)
	Min, Max	0.54, 0.76 (e)	0.83, 1.37 (e)	238.70, 325.50 (e)

出典：添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.2.3.2.1

EOS/ET: end of study/early termination; Geo: geometric; IU: international units; Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation

(a)　感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.015 IU/mL[2]

(b)　感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.15 μg/mL[3][5]

(c)　感染予防効果を示す最小抗体濃度は 12 mIU/mL[4][6]

(d)　3 週間隔で投与した場合は最終投与から 21 日後、4 週間隔で投与した場合は最終投与から 28 日後

(e)　2 例以下の場合は個別値を記載した

3）抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現

抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）を発現した被験者及び中和抗体を発現した被験者は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.5.1）。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

臨床薬理評価に用いた国内外臨床試験のうち、継続投与試験を除く、本剤の 3 又は 4 週間隔投与を行った試験（国内試験：TAK-771-3004 試験、海外試験：160603 試験、161101 試験及び 161503 試験）の結果を比較した。以下では、血清中総 IgG 濃度及び臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、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について試験間で比較した結果を示した。

試験間で結果を比較するにあたり、TAK-771-3004 試験、160603 試験及び 161101 試験における IgG 投与量及び投与期間を表 2.7.2.3-1 に要約した（161503 試験は IgG 投与量を集計していないことから割愛した）。この解析対象となった被験者の投与間隔は、TAK-771-3004 試験では 4 例全例が 4 週間隔であり、160603 試験では 3 週間隔及び 4 週間隔で投与を行った被験者がそれぞれ 15 例及び 63 例、161101 試験ではそれぞれ 6 例及び 30 例、161503 試験ではそれぞれ 8 例及び 36 例であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.4.1、添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-25、添付資料

5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 24、添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.1.10）。

なお、rHuPH20 の免疫原性の結果についての比較結果は 2.7.2.4.1 に示した。また、バイオアベイラビリティについて検討した 160601 試験、160602 試験及び 160603 試験の結果については 2.7.1.3 に示した。

表 2.7.2.3-1 各試験における IgG 投与量及び投与期間の要約

Study	Age Group	Epoch	N	総投与回数	IgG 投与量(a)（g/kg/week）		投与期間（日）			
					Mean	SD	Mean	SD	Median	Min, Max
国内試験（日本人 PID 患者）										
TAK-771-3004	≥12 years (b)	Epoch 2	4	(c)	0.1129	0.05361			(c)	
海外試験（非日本人 PID 患者）										
160603	2 to <12 years	Epoch 2 (d)	11	-	0.164	0.043	360.3	120.5	366.0	156, 505
	≥12 years	Epoch 2 (d)	70	-	0.154	0.054	368.8	102.0	365.5	42, 507
	All ages	Epoch 2 (d)	81	1129	0.155	0.053	367.7	103.9	366.0	42, 507
161101	2 to <12 years	Epoch 2	9	-	0.117	0.020	70.0	32.5	75.0	28, 112
	16 to <65 years	Epoch 2	24	-	0.122	0.024	82.1	36.0	84.5	16, 169
	≥65 years	Epoch 2	3	-	0.151	0.031	60.0	43.7	41.0	29, 110
	All ages	Epoch 2	36	106	0.123	0.025	77.3	35.5	83.5	16, 169

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.4.1、添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Section 12.1、Table 14.3-2 及び Table 14.3-7、添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 15、Table 17 及び Table 24

IgG: immunoglobulin G; Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects; PID: primary immunodeficiency: SD: standard deviation

-：治験総括報告書にデータなし

(a) 治験実施計画書における IgG 投与量の設定は、TAK-771-3004 試験及び 161101 試験では試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数（3 又は 4 週）を乗じた量、160603 試験では当該試験の Epoch 1 又は 160601 試験で用いた IgG 静脈内投与時の投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数（3 又は 4 週）を乗じた量の 108%であった。

(b) PK パラメータの評価について同意が得られた 12 歳以上の被験者。年齢の範囲は 19～52 歳（平均 35.0 歳）であった。

(c) 日本人被験者 4 例はいずれも Epoch 2 において 4 週間隔で 6 回投与を行い、各被験者の Epoch 2 における投与期間はそれぞれ 141、141、148 及び 142 日間であった（5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Listing 16.2.5.2.1 及び Listing 16.2.5.4.1）

(d) 漸増投与後の本剤 3 又は 4 週間隔投与期間

2.7.2.3.1 日本人 PID 患者及び非日本人 PID 患者における総 IgG の薬物動態の比較

本剤を投与したときの血清中総 IgG の PK パラメータ及びトラフ濃度について、日本人 PID 患者と非日本人 PID 患者で比較検討した。検討の結果の詳細を以下に示した。

結論として、本剤を投与したときの血清中総 IgG の PK パラメータに日本人 PID 患者と非日本人 PID 患者の間で大きな違いはみられなかった。また、血清中総 IgG トラフ濃度についても日本人 PID 患者と非日本人 PID 患者の間で大きな違いはみられず、12 歳以上及び 2 歳以上 12 歳未満のいずれの年齢層別の解析においても同様の結果であったことから、本剤の PK に臨床的に意味のある民族差はないと考えられた。

2.7.2.3.1.1 PK パラメータに基づく比較

PID 患者に本剤を投与したときの PK を日本人と非日本人で比較するため、国内試験（TAK-771-3004 試験）及び海外試験（160603 試験）における 12 歳以上の被験者に本剤を 3 又は 4 週間隔で投与したときの血清中総 IgG の PK パラメータを表 2.7.2.3-2 に示した。

本剤の PK 評価を実施した被験者における IgG の平均投与量は、TAK-771-3004 試験及び 160603 試験でそれぞれ 0.1129 g/kg/week 及び 0.154 g/kg/week であり、試験間で IgG 投与量に差が認められた。そのため、用量非依存的な PK パラメータである CL/F を試験間で比較したところ、例数が限られているものの、日本人 3 例における CL/F の個別値（0.956、1.15 及び 2.00 mL/day/kg）は、概ね非日本人の CL/F の範囲（1.0～4.0 mL/day/kg）内であった。

また、用量依存的な PK パラメータである C_{max}、C_{min} 及び $AUC_{0-\tau}$/week を試験間で比較したところ、これらの PK パラメータの中央値は、160603 試験に比べ、TAK-771-3004 試験で低値であった。しかしながら、160603 試験に比べて TAK-771-3004 試験で IgG 投与量が低かったことを考慮すると、これらの PK パラメータについても日本人と非日本人の間で明らかな差はないと考えられた。

以上、TAK-771-3004 試験において PK パラメータを検討した症例数に限りがあるものの、得られた結果に基づくと、日本人と非日本人の間で本剤投与後の血清中総 IgG の PK パラメータに大きな違いは認められなかった。

なお、本剤の構成成分の一つである SCIG, 10%の濃度違い製剤である TAK-664（2023 年 9 月にキュービトル 20%皮下注として国内承認取得済み）においても、PK パラメータは日本人と非日本人で類似しており、明らかな民族差はないことが示されている（キュービトル 20%皮下注製造販売承認申請資料 CTD M2.7.2）。この結果からも、上記の結論は裏付けられていると考えられる。

表 2.7.2.3-2　本剤投与時の血清中総 IgG の PK パラメータに基づく日本人と非日本人の比較（12 歳以上）

	TAK-771-3004 試験（日本人 PID 患者）			160603 試験（非日本人 PID 患者）		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD
IgG 投与量(a) (g/kg/week)	4	0.1129	0.05361	70	0.154	0.054
PK Parameter	**N**	**Median**	**Min, Max**	**N**	**Median**	**Min, Max**
C_{max} (g/L)	4	12.7	10.3, 16.3	60	15.5	8.3, 24.9
T_{max} (day)	4	6.94	2.94, 8.85	60	5.0	1.2, 15.0
C_{min} (g/L)	4	8.84	8.17, 12.0	60	10.4	4.4, 17.3
$AUC_{0-\tau}$/week (g*day/L)	3	84.8	67.9, 95.7	60	90.5	45.0, 143.7
CL/F (mL/day/kg)	3	1.15	0.956, 2.00	60	1.6	1.0, 4.0
$t_{1/2}$ (day)	1	ND	ND	60	45.3	16.6, 223.5

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.2.1 及び Table 14.2.3.4.1、並びに添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-8 及び Table 14.3-7

$AUC_{0-\tau}$: area under the concentration-time curve over a dosing interval; CL/F: apparent total clearance; C_{max}: maximum concentration; C_{min}: minimum concentration; IgG: immunoglobulin G; N: number of subjects; Max: maximum; Min: minimum; PID: primary immunodeficiency; PK: pharmacokinetic; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum concentration

(a) IgG 投与量は、TAK-771-3004 試験では試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数（3 又は 4 週）を乗じた量、160603 試験では当該試験の Epoch 1 又は 160601 試験で用いた IgG 静脈内投与時の投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数（3 又は 4 週）を乗じた量の 108%に相当する量が投与された。

2.7.2.3.1.2 血清中総 IgG トラフ濃度に基づく比較

PID 患者に本剤を投与したときの PK を日本人と非日本人で比較するため、国内外臨床試験（国内試験：TAK-771-3004 試験、海外試験：160603 試験及び 161503 試験）における血清中総 IgG トラフ濃度について検討した結果を以下に要約した。

これらの検討結果から、本剤における血清中総 IgG トラフ濃度は日本人と非日本人で概ね同程度であり、日本人と非日本人で明らかな民族差はないと考えられた。

（1）本剤の投与前後の血清中総 IgG トラフ濃度

TAK-771-3004 試験において本剤の投与前後の血清中総 IgG トラフ濃度を比較したところ、本剤投与前（前治療投与時）に測定した最後の 2 時点の幾何平均値と、投与後に測定した最後の 3 時点の幾何平均値は同程度であった（表 2.7.2.2-28）。また、160603 試験及び 161503 試験でも同様の結果であった（表 2.7.2.2-10 及び表 2.7.2.2-22）。以上の結果から、日本人及び非日本人ともに試験開始前に受けていた治療から本剤に切り替えても血清中総 IgG トラフ濃度は維持されることが示された。

（2）年齢層別の血清中総 IgG トラフ濃度

12 歳以上及び 2 歳以上 12 歳未満の年齢層ごとに血清中総 IgG トラフ濃度を日本人と非日本人で比較した結果は以下のとおりであった。

12 歳以上

国内外臨床試験（国内試験：TAK-771-3004 試験、海外試験：160603 試験及び 161503 試験）において、12 歳以上の被験者に本剤を 3 又は 4 週間隔で投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.2.3-3 に示した。

12 歳以上の被験者における本剤反復投与終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は、日本人（TAK-771-3004 試験）と非日本人（160603 試験及び 161503 試験）で同程度であった。

表 2.7.2.3-3　本剤反復投与終了時の血清中総 IgG トラフ濃度に基づく日本人と非日本人の比較（12 歳以上）

Study			血清中総 IgG トラフ濃度（g/L）			
Age Group	Time Point	N	Median	Min, Max	Geo Mean	Geo %CV
国内試験（日本人 PID 患者）						
TAK-771-3004						
≥12 years (3-week interval)	End of Epoch 2	2	13.2	9.49, 17.0	12.70	43.0
≥12 years (4-week interval)	End of Epoch 2	9	9.25	6.31, 13.3	9.347	22.8
海外試験（非日本人 PID 患者）						
160603						
≥12 years	End of Epoch 2	70	10.70	5.27, 28.4	10.503	28.6
161503						
12 to <16 years	Epoch 2 Month 12	8	8.775	6.82, 13.20	8.846	22.6

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.1.1、添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-14 及び Table 14.2-15、並びに添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.2.5

CV: coefficient of variation; Geo: geometric; IgG: immunoglobulin G; Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects; PID: primary immunodeficiency

IgG 投与量は、TAK-771-3004 試験及び 161503 試験では試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数（3 又は 4 週）を乗じた量、160603 試験では当該試験の Epoch 1 又は 160601 試験で用いた IgG 静脈内投与時の投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数（3 又は 4 週）を乗じた量の 108%に相当する量が投与された。

2 歳以上 12 歳未満

国内外臨床試験（国内試験：TAK-771-3004 試験、海外試験：160603 試験及び 161503 試験）において、2 歳以上 12 歳未満の被験者に本剤を 3 又は 4 週間隔で投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.2.3-4 に示した。

2 歳以上 12 歳未満の被験者における本剤反復投与終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は、日本人（TAK-771-3004 試験）と非日本人（160603 試験及び 161503 試験）で同程度であった。

表 2.7.2.3-4　本剤反復投与終了時の血清中総 IgG トラフ濃度に基づく日本人と非日本人の比較（2 歳以上 12 歳未満）

Study			血清中総 IgG トラフ濃度（g/L）			
Age Group	Time Point	N	Median	Min, Max	Geo Mean	Geo %CV
国内試験（日本人 PID 患者）						
TAK-771-3004						
2 to <12 years (4-week interval)	End of Epoch 2	3	7.98	7.79, 10.3	8.619	15.6
海外試験（非日本人 PID 患者）						
160603						
2 to <12 years	End of Epoch 2	11	9.95	7.49, 16.8	10.072	27.0
161503						
2 to <6 years	Epoch 2 Month 12	8	9.490	4.02, 14.10	8.478	42.1
6 to <12 years	Epoch 2 Month 12	20	9.205	7.31, 12.40	9.258	14.5

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.1.1、添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-14 及び Table 14.2-15、並びに添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.2.5

CV: coefficient of variation; Geo: geometric; IgG: immunoglobulin G; Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects; PID: primary immunodeficiency

IgG 投与量は、TAK-771-3004 試験及び 161503 試験では試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数（3 又は 4 週）を乗じた量、160603 試験では当該試験の Epoch 1 又は 160601 試験で用いた IgG 静脈内投与時の投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数（3 又は 4 週）を乗じた量の 108%に相当する量が投与された。

2.7.2.3.2 日本人 PID 患者及び非日本人 PID 患者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の比較

PID 患者に本剤を投与したときの臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、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を日本人と非日本人で比較するため、国内外臨床試験（国内試験：TAK-771-3004 試験、海外試験：160603 試験、161101 試験及び 161503 試験）における特異抗体濃度の結果を表 2.7.2.3-5 に示した。

本剤反復投与終了時の破傷風トキソイド及びインフルエンザ菌 b 型に対するトラフにおける特異抗体濃度は日本人（TAK-771-3004 試験）と非日本人（160603 試験、161101 試験及び 161503 試験）で同程度であった。また、B 型肝炎ウイルスについては、日本人（TAK-771-3004 試験）では、非日本人（160603 試験、161101 試験及び 161503 試験）に比べてやや高値であったが、日本人及び非日本人ともに感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度を上回っていた。以上より、本剤投与後の感染性病原体に対する特異抗体濃度について日本人と非日本人の間で臨床的に意味のある民族差はないと考えられた。

表 2.7.2.3-5 臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度の日本人と非日本人の比較

Study Time Point	Statistic	破傷風トキソイド（IU/mL）(a)	インフルエンザ菌 b 型（μg/mL）(b)	B 型肝炎ウイルス（mIU/mL）(c)
国内試験（日本人 PID 患者）				
TAK-771-3004				
EOS/ET	N	14	14	14
	Median	1.60	1.41	471.8
	Min, Max	0.77, 10.06	0.94, 5.77	157.6, 697.2
海外試験（非日本人 PID 患者）				
160603				
End of Epoch 2	N	80	80	80
	Median	2.550	2.535	249.2
	Min, Max	0.92, 12.67	1.17, 32.72	82.00, 941.60
161101				
End of Epoch 2	N	33	32	33
	Median	2.130	2.170	212.0
	Min, Max	1.15, >7	0.75, >9.00	103, 867
161503				
Completion/ Termination (d)	N	37	39	38
	Median	1.510	1.610	198.0
	Min, Max	0.58, 3.47	0.15, 3.82	30, 1000

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.3.1、添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-17、Table 14.2-18、Table 14.2-23 及び Table 14.2-24、添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 32、Table 33、及び Table 35、添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.3.1

EOS/ET: end of study/early termination; IU: international units; Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects; PID: primary immunodeficiency

(a) 感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.015 IU/mL[2]

(b) 感染予防効果を示す最小抗体濃度は 0.15 μg/mL[3][5]

(c) 感染予防効果を示す最小抗体濃度は 12 mIU/mL[4][6]

(d) Epoch 2 開始後 1 年で終了した被験者及び 2 年間の継続投与に参加した被験者を含む試験終了時／中止時の結果を示す。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 rHuPH20 の免疫原性

本剤を投与したときの抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現について、国内外で実施した 6 試験（国内試験：TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験、海外試験：160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験）における日本人 PID 患者と非日本人 PID 患者で比較検討した（測定法は 2.7.1.1.2.2 参照）。

各試験で抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体又は中和抗体を発現した被験者数を表 2.7.2.4-1 に示した。各試験の結果については 2.7.2.2 で示した。

全体的に抗 rHuPH20 結合抗体を発現した被験者は少なく、抗 rHuPH20 中和抗体を発現した被験者は認められなかったことから、rHuPH20 の免疫原性について明らかな民族差はないと考えられた。

表 2.7.2.4-1　本剤投与時の抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現

試験番号	組入れ例数	抗 rHuPH20 結合抗体陽性（例）	抗 rHuPH20 中和抗体陽性（例）
国内試験（日本人 PID 患者）			
TAK-771-3004/TAK-771-3005 (a)	15	0	0
海外試験（非日本人 PID 患者）			
160603/160902 (b)	66	13	0
161101	37	0	0
161503	44	1	0

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.5.4.1、添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 26、添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Section 16.2.7、Table 56、及び添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Section 12.4.2.1、添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.5.1
rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20; PID: primary immunodeficiency

(a) TAK-771-3004 試験から TAK-771-3005 試験に移行した 15 例における、TAK-771-3004 試験から TAK-771-3005 試験を通じた期間中の抗体発現状況を示す。

(b) 160603 試験から 160902 試験に移行した 66 例における、160603 試験及び 160902 試験を通じた期間中の抗体発現状況を示す。なお、160603 試験では 13 例が Epoch 2 で抗 rHuPH20 結合抗体陽性（抗体価 160 以上）と判定されたが、そのうち 160902 試験に移行しなかった 2 例はこの集計に含まれていない。この 2 例は抗 rHuPH20 中和抗体陰性であった。

2.7.2.4.2 抗 rHuPH20 抗体が PK に及ぼす影響

抗 rHuPH20 抗体が血清中総 IgG の PK に及ぼす影響については、本剤投与期間中に抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体発現例（抗 rHuPH20 結合抗体陽性例）が認められた 160603 試験、160902 試験及び 161503 試験の結果に基づき検討した。160603 試験の抗 rHuPH20 結合抗体の陽性及び陰性別の結果において、抗 rHuPH20 結合抗体の有無で PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0-\tau}$/week、トラフ濃度）に明らかな差は認められなかった〔2.7.2.2.3（5）1）〕。

また、160902 試験の抗 rHuPH20 結合抗体の陽性及び陰性別の結果においても、抗 rHuPH20 結合抗体の有無で血清中総 IgG の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〔2.7.2.2.4（5）1）〕。

さらに、160503 試験で抗 rHuPH20 結合抗体陽性が認められた 1 例については、Epoch 2 開始後 6 ヵ月の時点で抗 rHuPH20 結合抗体価が 160 以上となり、その後、試験終了までの 3 ヵ月ごとのすべての評価時点で 160 以上の抗体価が認められたが、抗 rHuPH20 結合抗体価が 160 以上となった後も血清中総 IgG トラフ濃度に明らかな変化はなく、10.8～14.6 g/mL を維持していた。当該被験者のベースライン値で補正した C_{max}（3.20 g/L）は、2 歳以上 6 歳未満の被験者 7 例の C_{max} の範囲（1.00～6.55 g/L）内であった〔2.7.2.2.6（5）4）〕。

以上を踏まえると、抗 rHuPH20 結合抗体は血清中総 IgG の PK に影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.5 参考文献

[1] Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M; Subcutaneous IgG Study Group. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. J Clin Immunol. 2006;26(3):265-73.（添付なし）

[2] Robinson MJ, Heal C, Gardener E, Powell P, Sims DG. Antibody response to diphtheria-tetanus-pertussis immunization in preterm infants who receive dexamethasone for chronic lung disease. Pediatrics. 2004;113(4):733-7.（添付なし）

[3] 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(2):451-9.（添付なし）

[4] Ahad MA, Alim MA, Guho A, Ekram ARMS. Is there any difference in antibody titer between children and adults after recombinant Hepatitis B vaccination? TAJ. 2008;21(1):1-11. Available from: https://www.banglajol.info/index.php/TAJ/article/view/3210（添付なし）

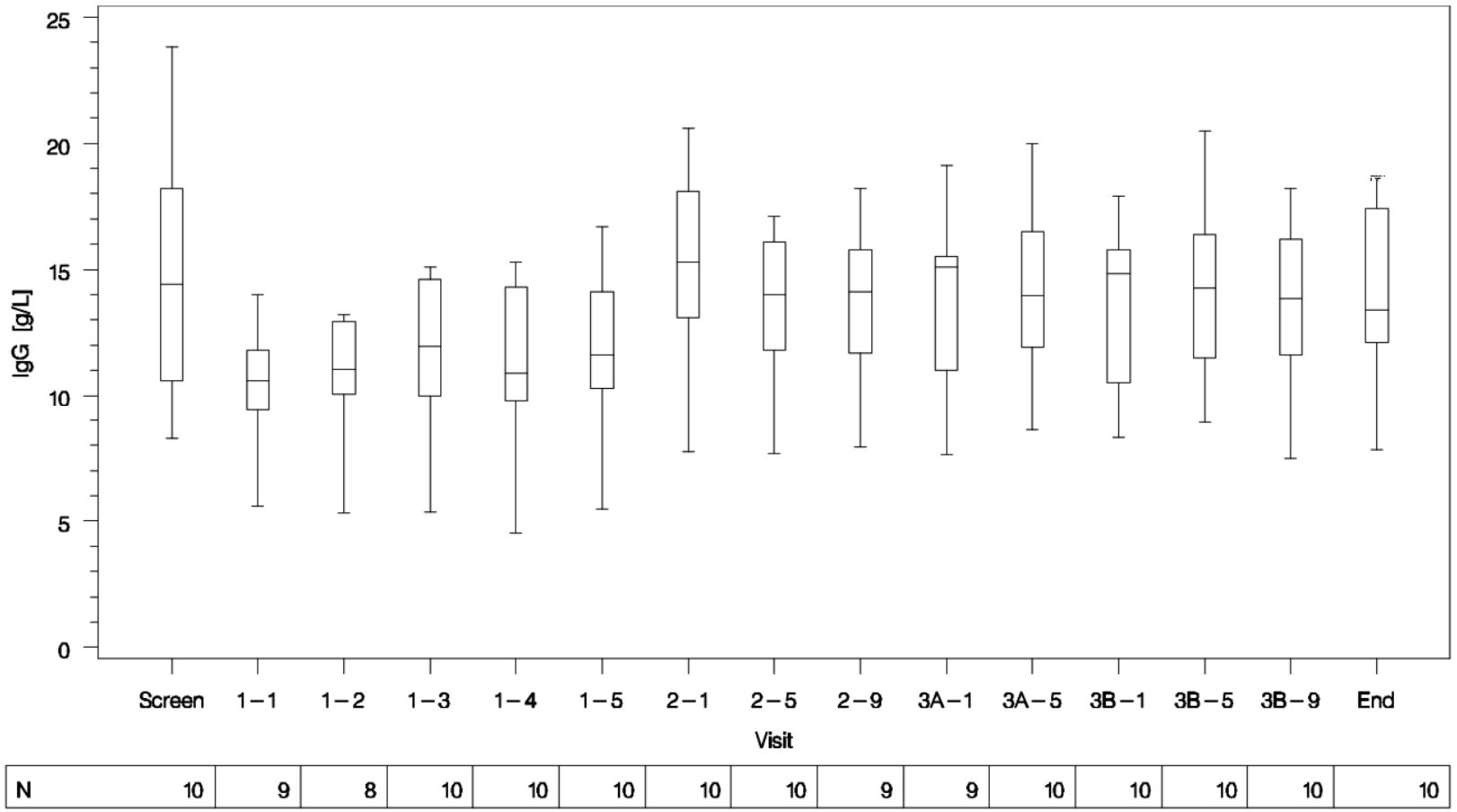
[5] Granoff DM. Assessing efficacy of Haemophilus influenzae type b combination vaccines. Clin Infect Dis. 2001;33 Suppl 4:S278-87.（添付なし）

[6] Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries RV. Determinants of Long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(4):307-13.（添付なし）

[7] Rosengren S, Dychter SS, Printz MA, Huang L, Schiff RI, Schwarz HP, et al. Clinical Immunogenicity of rHuPH20, a Hyaluronidase Enabling Subcutaneous Drug Administration. AAPS J. 2015;17(5):1144-56.（添付なし）

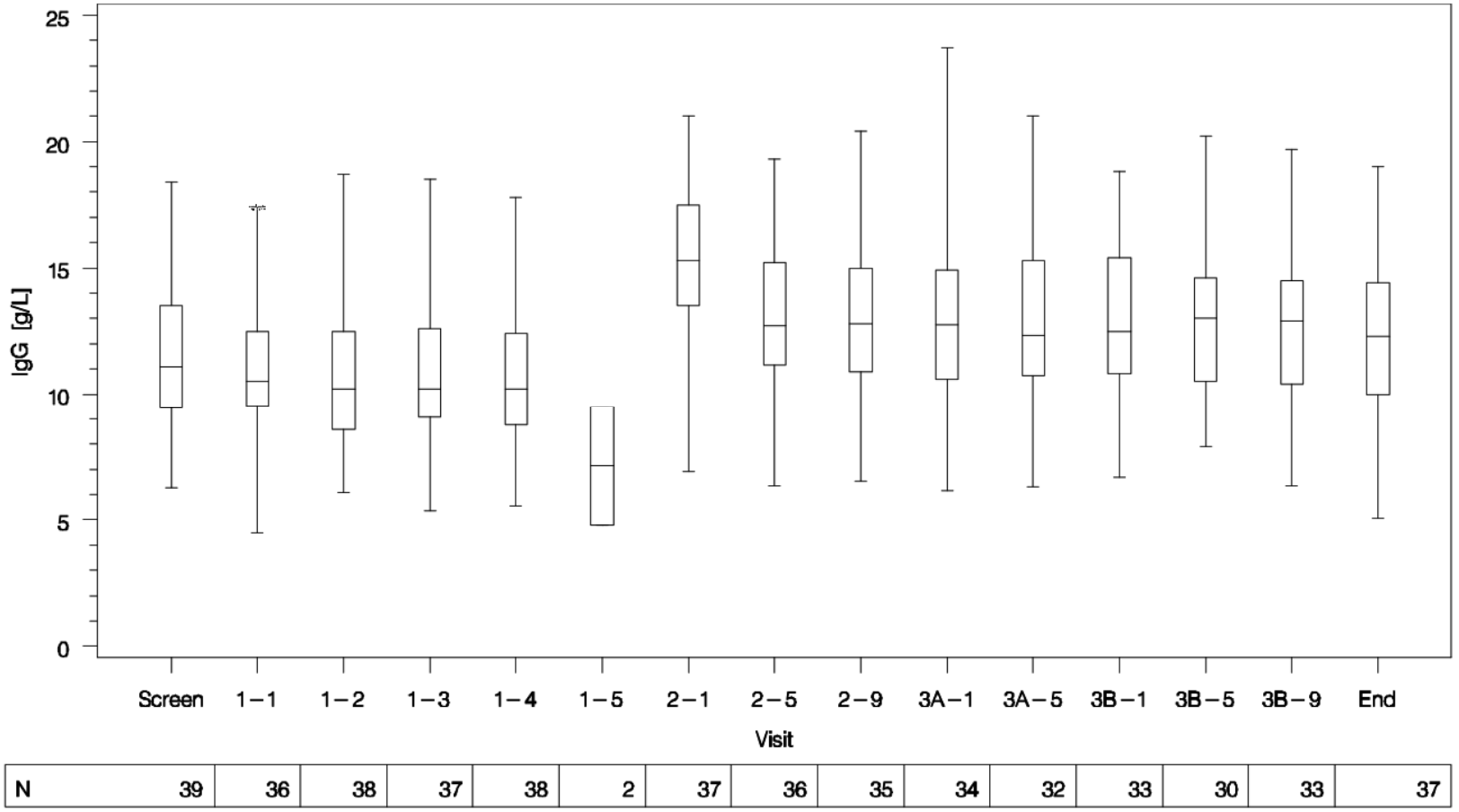
[8] Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(4 Suppl):S525-53.（添付なし）

2.7.2.6 付録



出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.2-7
IgG: Immunoglobulin G; N: Number of subjects
横軸は試験パート及び VISIT 番号を示す（例：3A-1 は Epoch 3a の VISIT 1 を示す）

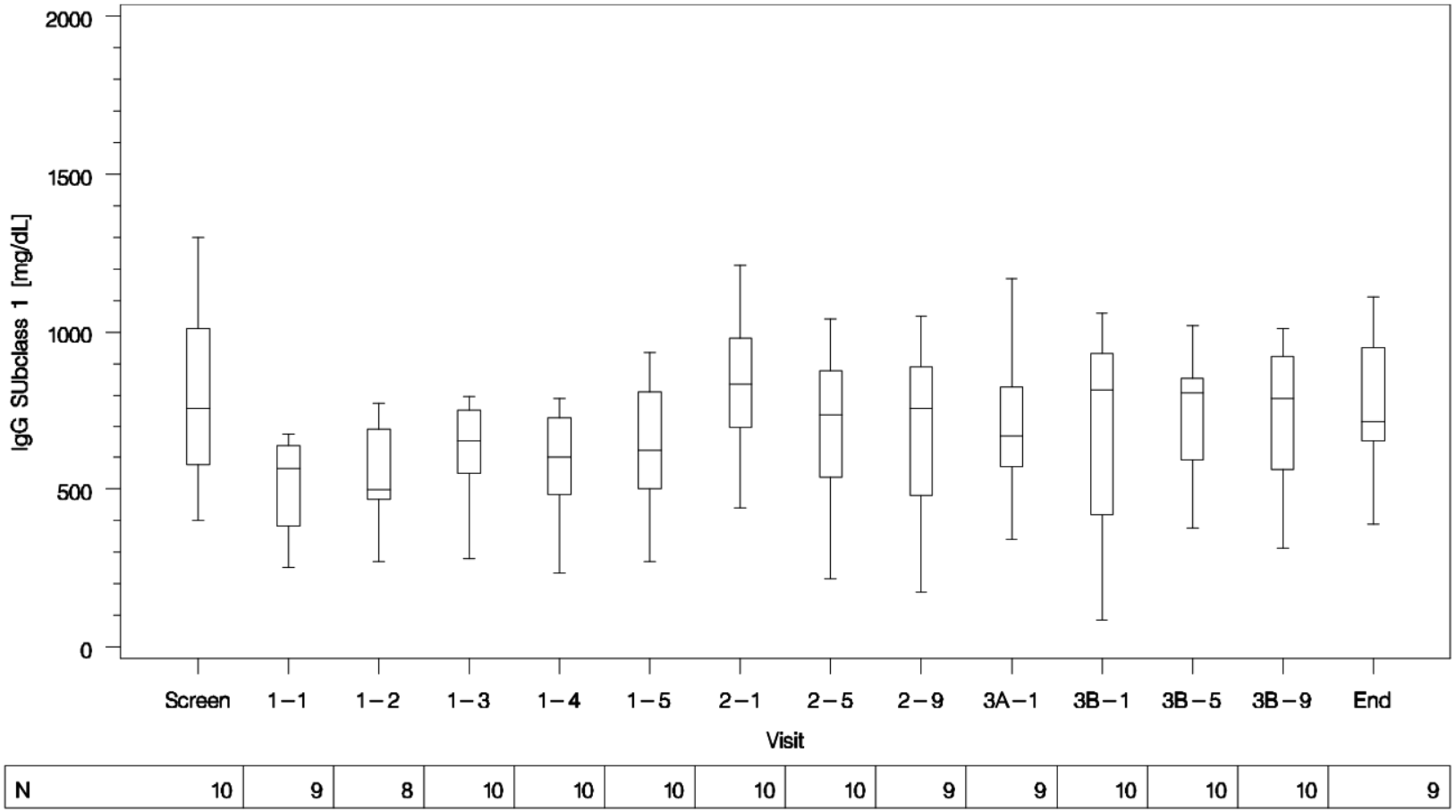
図 2.7.2-付録-1　血清中総 IgG 濃度（160601 試験、Epoch 1 において 3 週間隔で静脈内投与した被験者）



N	39	36	38	37	38	2	37	36	35	34	32	33	30	33	37

出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.2-7
IgG: Immunoglobulin G; N: Number of subjects
横軸は試験パート及び VISIT 番号を示す（例：3A-1 は Epoch 3a の VISIT 1 を示す）

図 2.7.2-付録-2　血清中総 IgG 濃度（160601 試験、Epoch 1 において 4 週間隔で静脈内投与した被験者）

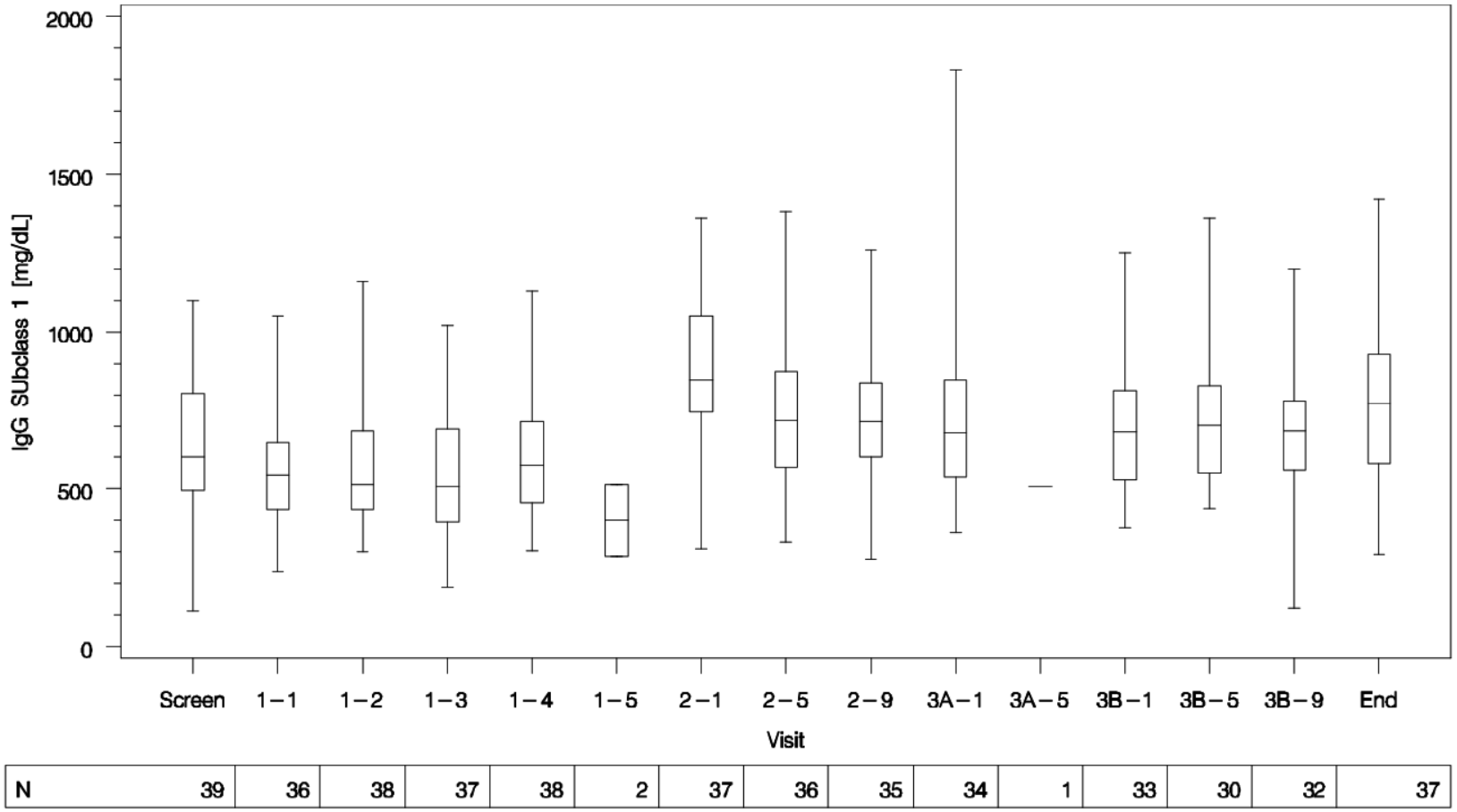


出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.2-8

IgG: Immunoglobulin G; N: Number of subjects

横軸は試験パート及び VISIT 番号を示す（例：3A-1 は Epoch 3a の VISIT 1 を示す）

図 2.7.2-付録-3　IgG サブクラス 1 の血清中濃度（160601 試験、Epoch 1 において 3 週間隔で静脈内投与した被験者）

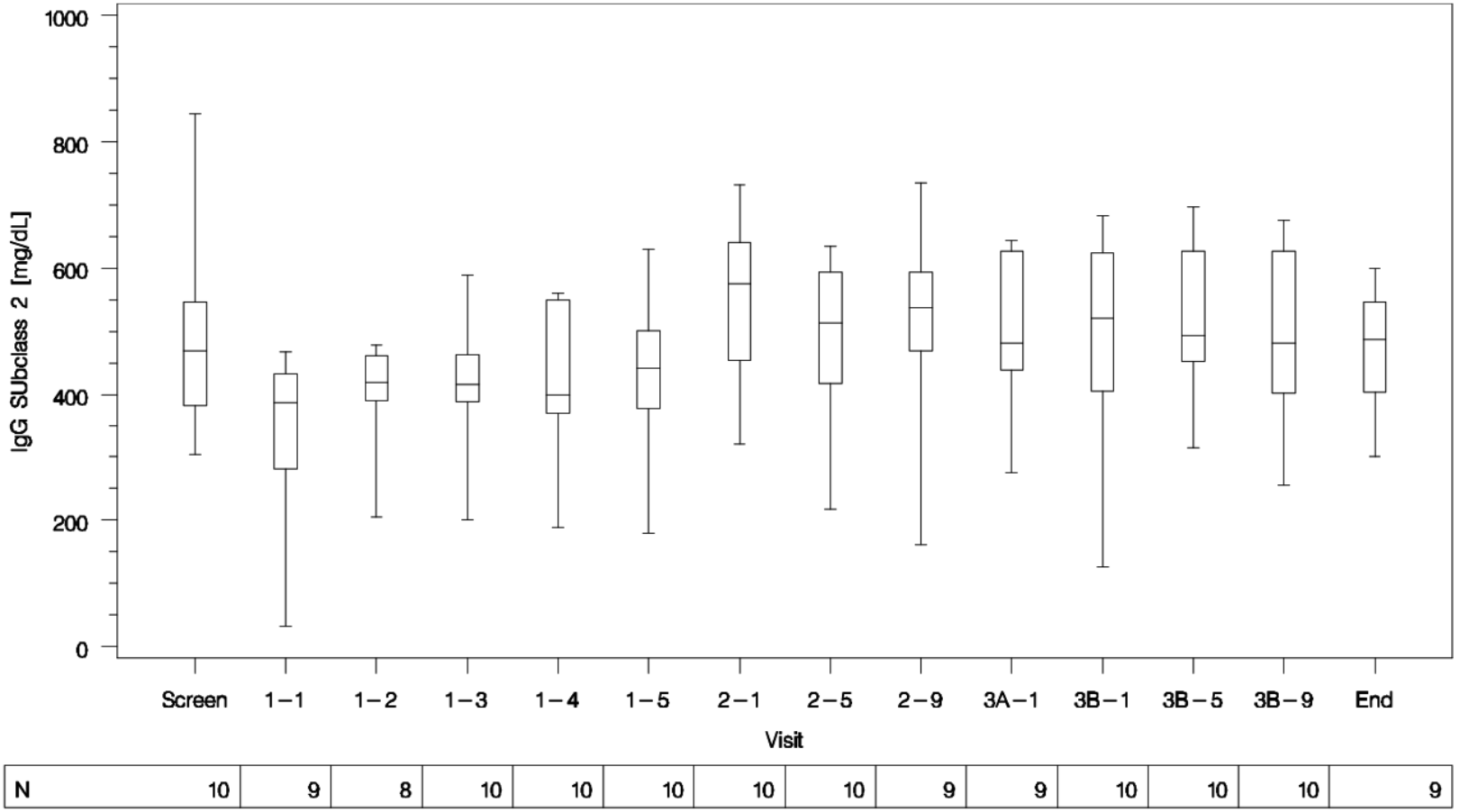


出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.2-8

IgG: Immunoglobulin G; N: Number of subjects

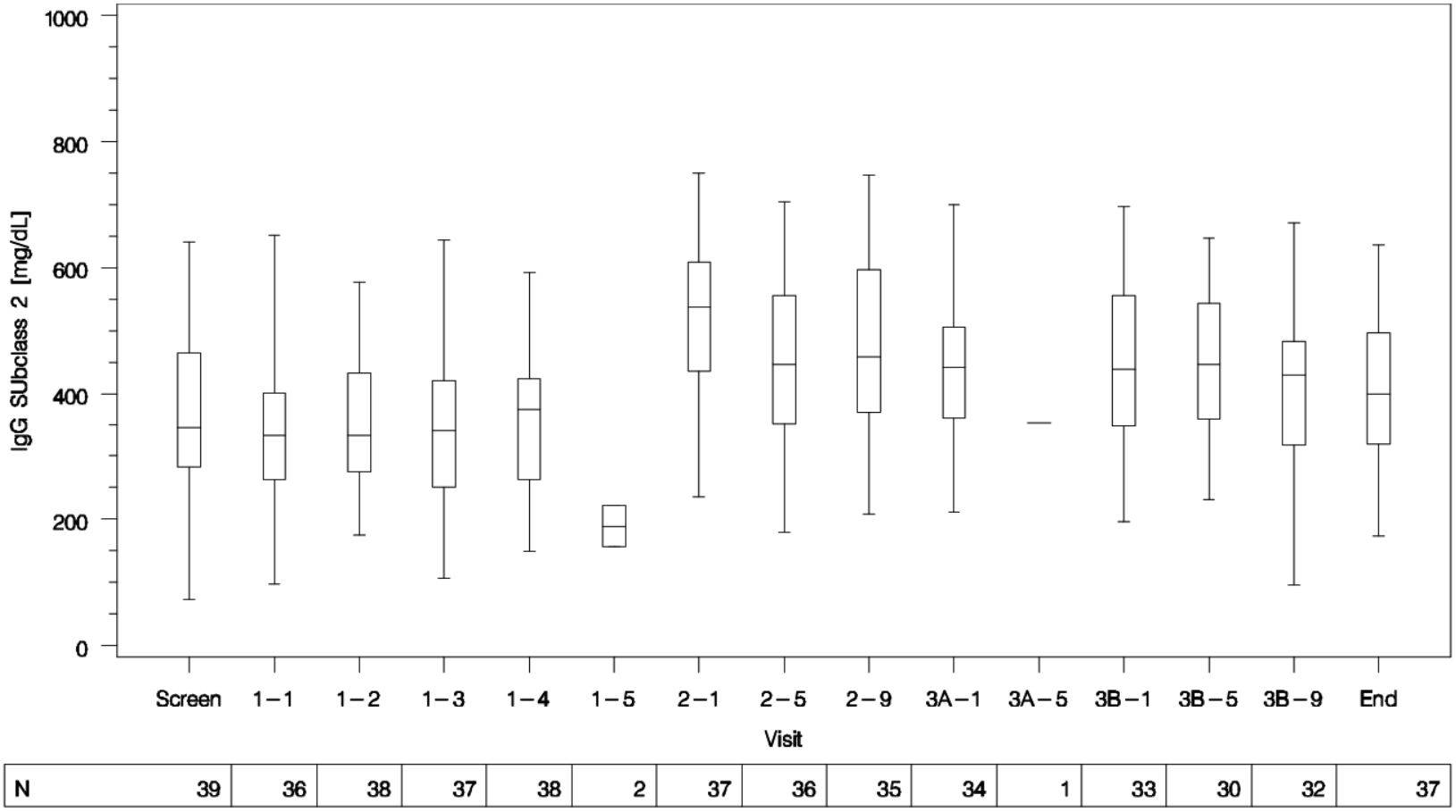
横軸は試験パート及び VISIT 番号を示す（例：3A-1 は Epoch 3a の VISIT 1 を示す）

図 2.7.2-付録-4　IgG サブクラス 1 の血清中濃度（160601 試験、Epoch 1 において 4 週間隔で静脈内投与した被験者）



出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.2-8
IgG: Immunoglobulin G; N: Number of subjects
横軸は試験パート及び VISIT 番号を示す（例：3A-1 は Epoch 3a の VISIT 1 を示す）

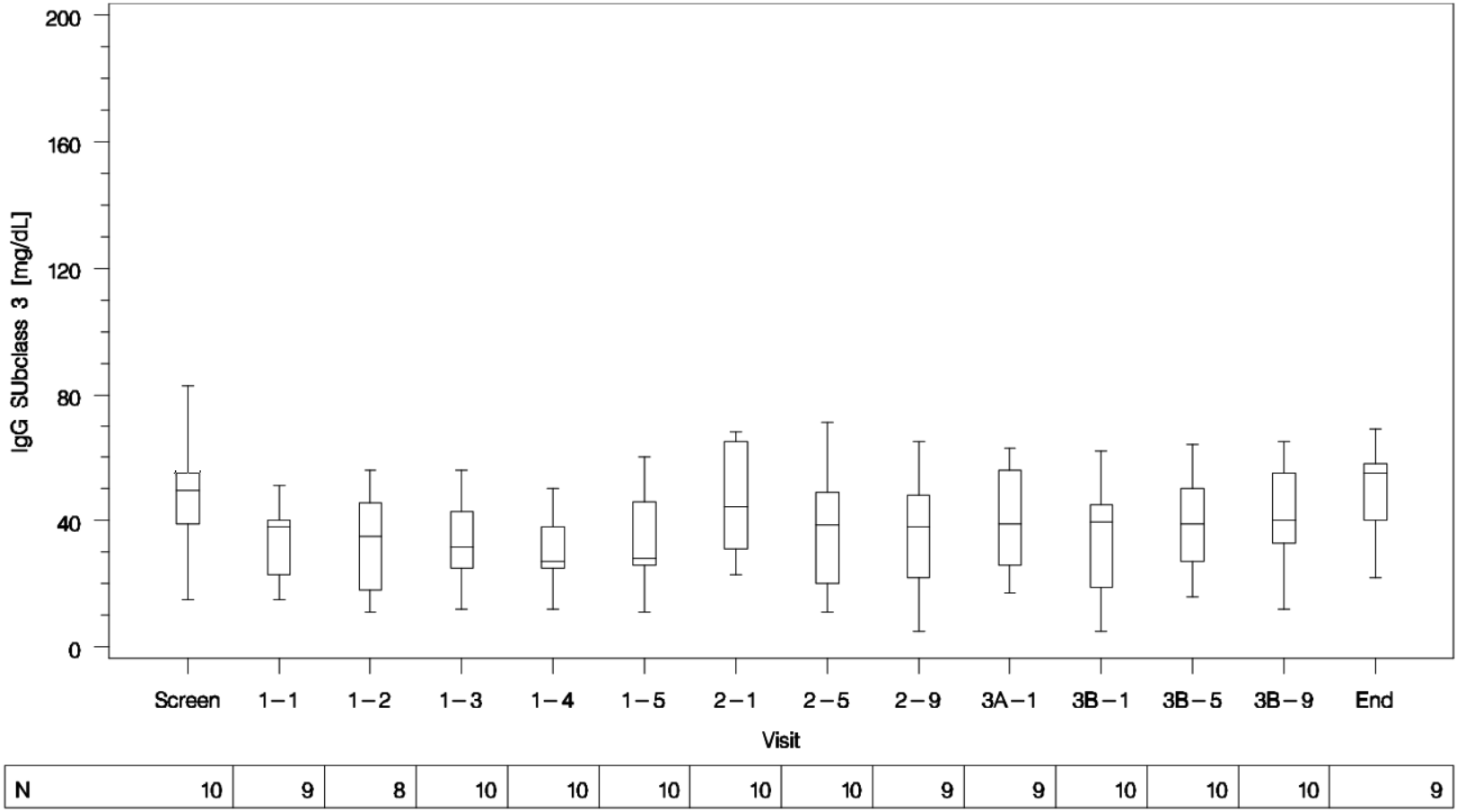
図 2.7.2-付録-5　IgG サブクラス 2 の血清中濃度（160601 試験、Epoch 1 において 3 週間隔で静脈内投与した被験者）



N	39	36	38	37	38	2	37	36	35	34	1	33	30	32	37

出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.2-8
IgG: Immunoglobulin G; N: Number of subjects
横軸は試験パート及び VISIT 番号を示す（例：3A-1 は Epoch 3a の VISIT 1 を示す）

図 2.7.2-付録-6　IgG サブクラス 2 の血清中濃度（160601 試験、Epoch 1 において 4 週間隔で静脈内投与した被験者）

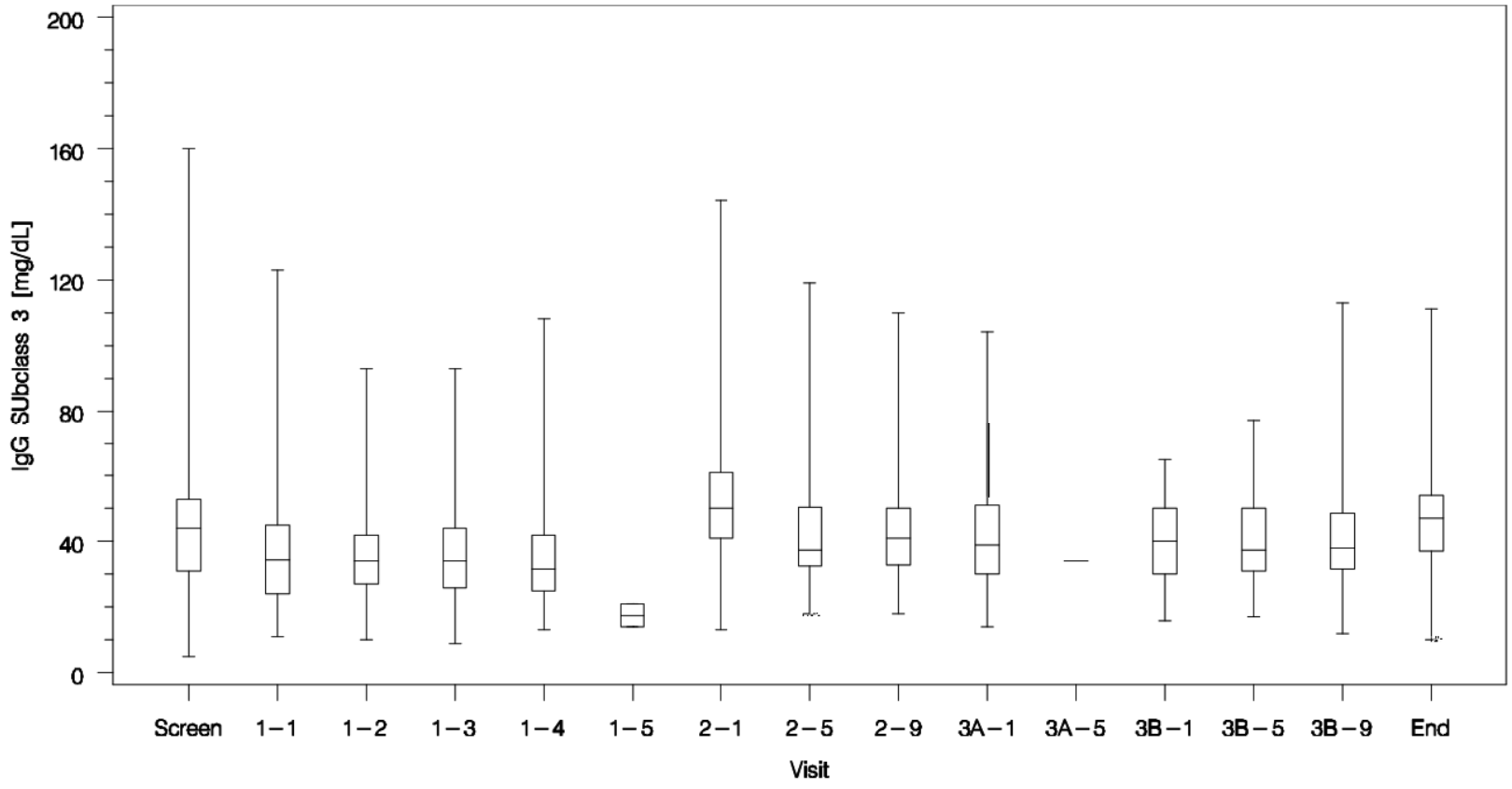


出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.2-8

IgG: Immunoglobulin G; N: Number of subjects

横軸は試験パート及び VISIT 番号を示す（例：3A-1 は Epoch 3a の VISIT 1 を示す）

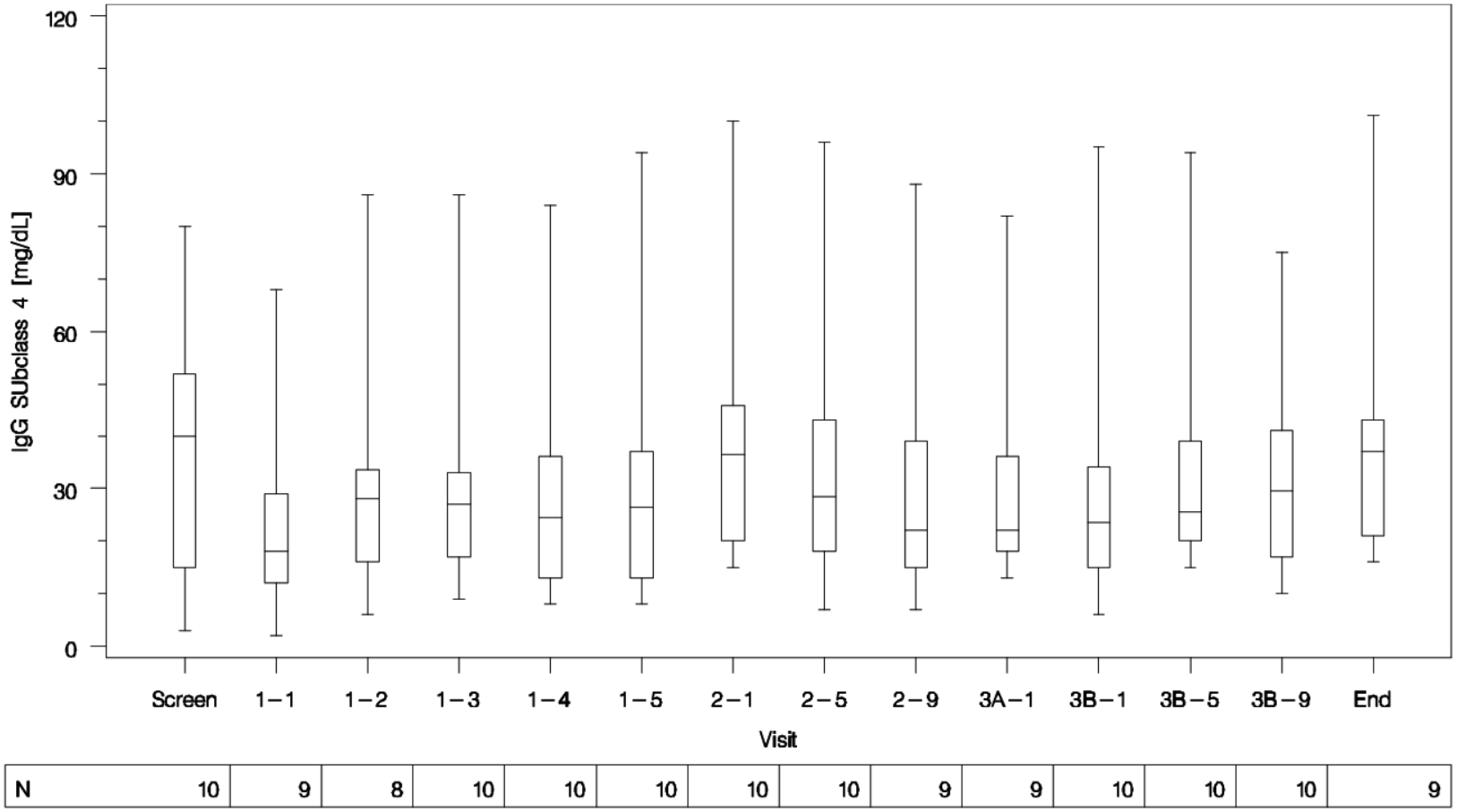
図 2.7.2-付録-7　IgG サブクラス 3 の血清中濃度（160601 試験、Epoch 1 において 3 週間隔で静脈内投与した被験者）



N	39	36	38	37	38	2	37	36	35	34	1	33	30	32	37

出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.2-8
IgG: Immunoglobulin G; N: Number of subjects
横軸は試験パート及び VISIT 番号を示す（例：3A-1 は Epoch 3a の VISIT 1 を示す）

図 2.7.2-付録-8　IgG サブクラス 3 の血清中濃度（160601 試験、Epoch 1 において 4 週間隔で静脈内投与した被験者）

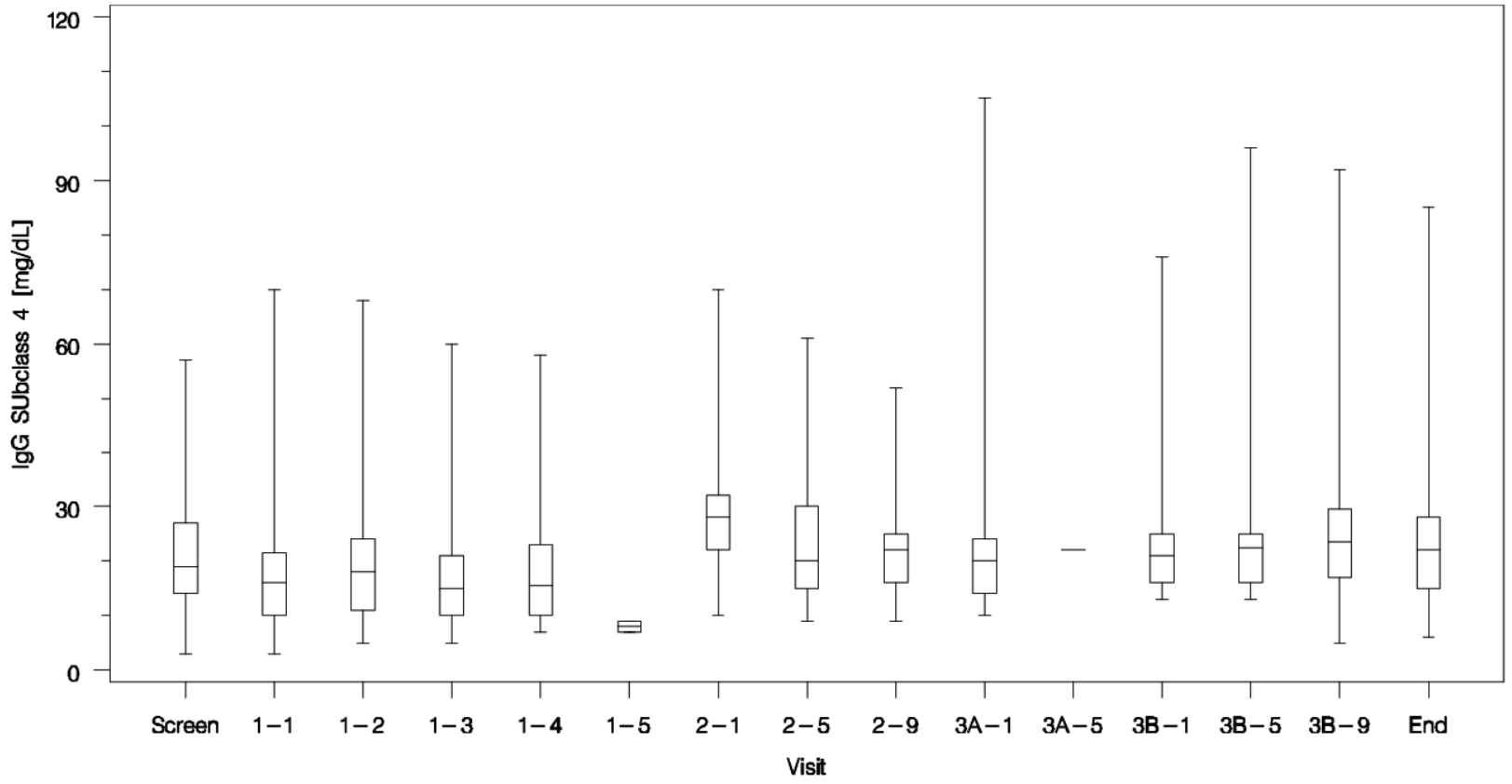


出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.2-8

IgG: Immunoglobulin G; N: Number of subjects

横軸は試験パート及び VISIT 番号を示す（例：3A-1 は Epoch 3a の VISIT 1 を示す）

図 2.7.2-付録-9　IgG サブクラス 4 の血清中濃度（160601 試験、Epoch 1 において 3 週間隔で静脈内投与した被験者）



N	39	36	38	37	38	2	37	36	35	34	1	33	30	32	37

出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.2-8
IgG: Immunoglobulin G; N: Number of subjects
横軸は試験パート及び VISIT 番号を示す（例：3A-1 は Epoch 3a の VISIT 1 を示す）

図 2.7.2-付録-10　IgG サブクラス 4 の血清中濃度（160601 試験、Epoch 1 において 4 週間隔で静脈内投与した被験者）

表 2.7.2-付録-1　血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）のトラフ濃度（161101 試験）

Parameter	Time Point	2 to <12 years			16 to <65 years			≥65 years			Total		
		N	Geometric Mean	95% CI for Geometric Mean	N	Geometric Mean	95% CI for Geometric Mean	N	Geometric Mean	95% CI for Geometric Mean	N	Geometric Mean	95% CI for Geometric Mean
Total IgG	Screening	9	9.30	(7.72, 11.21)	24	10.98	(9.53, 12.65)	3	10.95	NA	36	10.53	(9.46, 11.73)
	End of Epoch 2	8	8.09	(6.24, 10.49)	23	9.54	(8.36, 10.88)	2	10.35	NA	33	9.21	(8.28, 10.25)
IgG subclass 1	Screening	9	5.279	(4.131, 6.746)	24	6.266	(5.319, 7.382)	3	5.926	NA	36	5.976	(5.272, 6.773)
	End of Epoch 2	8	4.410	(3.166, 6.143)	23	5.278	(4.552, 6.120)	2	5.600	NA	33	5.071	(4.482, 5.739)
IgG subclass 2	Screening	9	2.951	(2.603, 3.346)	24	3.311	(2.897, 3.786)	3	3.511	NA	36	3.233	(2.932, 3.565)
	End of Epoch 2	8	2.742	(2.156, 3.488)	23	2.956	(2.636, 3.315)	2	3.936	NA	33	2.954	(2.682, 3.252)
IgG subclass 3	Screening	9	0.324	(0.199, 0.526)	24	0.401	(0.304, 0.529)	3	0.376	NA	36	0.378	(0.306, 0.468)
	End of Epoch 2	8	0.344	(0.194, 0.611)	23	0.387	(0.288, 0.521)	2	0.343	NA	33	0.374	(0.296, 0.471)
IgG subclass 4	Screening	9	0.128	(0.077, 0.213)	24	0.115	(0.083, 0.158)	3	0.272	NA	36	0.127	(0.099, 0.163)
	End of Epoch 2	8	0.171	(0.112, 0.262)	23	0.182	(0.142, 0.232)	2	0.371	NA	33	0.187	(0.153, 0.228)

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 30

CI: confidence interval; IgG: immunoglobulin G; N: number of subjects; NA: not applicable

表 2.7.2-付録-2 血清中 IgG サブクラス 1 のトラフ濃度（161503 試験）

Time Point	Statistic	IgG Subclass 1 (g/L)			
		Age Group			Overall
		2 to <6	6 to <12	12 to <16	
Baseline (a)	n	9	22	12	43
	Mean (SD)	5.324 (1.8670)	5.967 (1.5175)	6.737 (4.4909)	6.047 (2.7108)
	Geo mean	5.038	5.788	6.021	5.684
	Median	4.850	5.415	5.640	5.280
	Min, Max	2.71, 8.84	3.75, 8.75	3.43, 20.68	2.71, 20.68
Epoch 2 Month 0	n	7	20	12	39
	Mean (SD)	5.029 (1.8097)	5.750 (1.5136)	6.621 (4.3256)	5.888 (2.7193)
	Geo mean	4.728	5.587	5.969	5.533
	Median	4.780	5.265	5.420	5.280
	Min, Max	2.41, 7.90	4.06, 10.03	4.15, 20.18	2.41, 20.18
Epoch 2 Month 6	n	8	21	10	39
	Mean (SD)	5.111 (2.1533)	5.544 (1.4701)	5.004 (0.8250)	5.317 (1.4887)
	Geo mean	4.653	5.375	4.939	5.106
	Median	4.575	4.900	4.980	4.960
	Min, Max	1.75, 8.37	3.88, 8.72	3.50, 6.36	1.75, 8.72
Epoch 2 Month 12	n	8	20	8	36
	Mean (SD)	5.205 (1.7423)	5.357 (1.0871)	5.179 (1.0227)	5.284 (1.2103)
	Geo mean	4.945	5.263	5.098	5.154
	Median	4.855	5.095	4.845	5.005
	Min, Max	2.87, 7.83	4.05, 8.00	4.18, 7.20	2.87, 8.00

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.2.1 及び Table 14.2.2.2.2

IgG: immunoglobulin G; Geo: geometric; Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation

(a) ベースラインは Epoch 1 初回投与前の直近のデータとした。

表 2.7.2-付録-3 血清中 IgG サブクラス 2 のトラフ濃度（161503 試験）

Time Point	Statistic	IgG Subclass 2 (g/L)			
		Age Group			Overall
		2 to <6	6 to <12	12 to <16	
Baseline (a)	n	9	22	12	43
	Mean (SD)	2.858 (0.6746)	3.484 (0.4875)	3.092 (1.1092)	3.243 (0.7724)
	Geo mean	2.775	3.453	2.830	3.120
	Median	3.000	3.355	3.165	3.330
	Min, Max	1.61, 3.57	2.80, 4.62	0.74, 4.58	0.74, 4.62
Epoch 2 Month 0	n	7	20	12	39
	Mean (SD)	3.113 (0.8781)	3.476 (0.3938)	3.152 (0.9069)	3.311 (0.6833)
	Geo mean	2.992	3.455	3.003	3.225
	Median	3.310	3.460	3.060	3.380
	Min, Max	1.66, 4.38	2.78, 4.32	1.23, 4.50	1.23, 4.50
Epoch 2 Month 6	n	8	21	10	39
	Mean (SD)	2.584 (0.8452)	3.363 (0.5651)	3.179 (0.4853)	3.156 (0.6694)
	Geo mean	2.449	3.324	3.141	3.077
	Median	2.785	3.320	3.265	3.250
	Min, Max	1.30, 3.63	2.69, 5.34	2.10, 3.87	1.30, 5.34
Epoch 2 Month 12	n	8	20	8	36
	Mean (SD)	2.686 (0.7500)	3.246 (0.4052)	3.176 (0.6585)	3.106 (0.5839)
	Geo mean	2.595	3.222	3.120	3.048
	Median	2.680	3.145	3.170	3.130
	Min, Max	1.84, 3.71	2.40, 4.13	2.35, 4.50	1.84, 4.50

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.2.1 及び Table 14.2.2.2.2

IgG: immunoglobulin G; Geo: geometric; Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation

(a) ベースラインは Epoch 1 初回投与前の直近のデータとした。

表 2.7.2-付録-4 血清中 IgG サブクラス 3 のトラフ濃度（161503 試験）

Time Point	Statistic	IgG Subclass 3 (g/L)			
		Age Group			Overall
		2 to <6	6 to <12	12 to <16	
Baseline (a)	n	9	22	12	43
	Mean (SD)	0.402 (0.1616)	0.591 (0.3485)	0.498 (0.2373)	0.526 (0.2936)
	Geo mean	0.356	0.519	0.454	0.462
	Median	0.400	0.510	0.475	0.470
	Min, Max	0.08, 0.61	0.24, 1.74	0.25, 1.03	0.08, 1.74
Epoch 2 Month 0	n	7	20	12	39
	Mean (SD)	0.421 (0.1725)	0.592 (0.3428)	0.503 (0.2098)	0.534 (0.2838)
	Geo mean	0.377	0.517	0.468	0.474
	Median	0.430	0.485	0.480	0.460
	Min, Max	0.11, 0.65	0.24, 1.34	0.26, 0.93	0.11, 1.34
Epoch 2 Month 6	n	8	21	10	39
	Mean (SD)	0.445 (0.2100)	0.562 (0.2886)	0.446 (0.1991)	0.508 (0.2545)
	Geo mean	0.365	0.496	0.412	0.444
	Median	0.415	0.520	0.445	0.470
	Min, Max	0.05, 0.74	0.20, 1.24	0.26, 0.91	0.05, 1.24
Epoch 2 Month 12	n	8	20	8	36
	Mean (SD)	0.439 (0.1414)	0.554 (0.3335)	0.459 (0.2358)	0.507 (0.2799)
	Geo mean	0.411	0.479	0.415	0.448
	Median	0.460	0.445	0.410	0.455
	Min, Max	0.16, 0.61	0.21, 1.51	0.25, 0.96	0.16, 1.51

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.2.1 及び Table 14.2.2.2.2

IgG: immunoglobulin G; Geo: geometric; Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation

(a) ベースラインは Epoch 1 初回投与前の直近のデータとした。

表 2.7.2-付録-5 血清中 IgG サブクラス 4 のトラフ濃度（161503 試験）

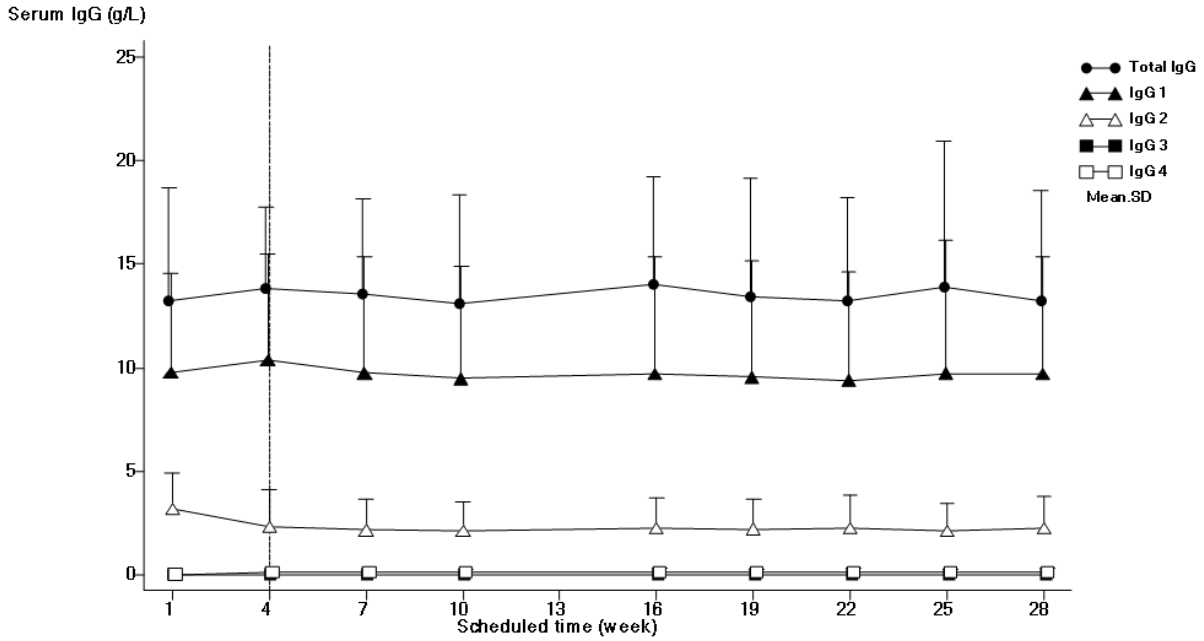
Time Point	Statistic	IgG Subclass 4 (g/L)			
		Age Group			Overall
		2 to <6	6 to <12	12 to <16	
Baseline (a)	n	9	22	12	43
	Mean (SD)	0.4214 (0.56294)	0.2340 (0.18897)	0.2809 (0.19469)	0.2863 (0.30577)
	Geo mean	0.2216	0.1893	0.2190	0.2038
	Median	0.1970	0.1790	0.2440	0.1970
	Min, Max	0.041, 1.759	0.057, 0.837	0.060, 0.675	0.041, 1.759
Epoch 2 Month 0	n	7	20	12	39
	Mean (SD)	0.4683 (0.56641)	0.2358 (0.11512)	0.3083 (0.15704)	0.2998 (0.26802)
	Geo mean	0.2539	0.2164	0.2733	0.2393
	Median	0.2350	0.2105	0.3035	0.2270
	Min, Max	0.056, 1.573	0.101, 0.618	0.127, 0.591	0.056, 1.573
Epoch 2 Month 6	n	8	21	10	39
	Mean (SD)	0.5058 (0.66804)	0.2543 (0.13450)	0.2942 (0.16813)	0.3161 (0.32899)
	Geo mean	0.2871	0.2322	0.2591	0.2495
	Median	0.2675	0.2070	0.2710	0.2190
	Min, Max	0.075, 2.082	0.157, 0.725	0.115, 0.691	0.075, 2.082
Epoch 2 Month 12	n	8	20	8	36
	Mean (SD)	0.4961 (0.61959)	0.2677 (0.19072)	0.2379 (0.06581)	0.3118 (0.32790)
	Geo mean	0.2853	0.2347	0.2299	0.2440
	Median	0.2405	0.1925	0.2335	0.2065
	Min, Max	0.067, 1.886	0.157, 1.011	0.146, 0.352	0.067, 1.886

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.2.1 及び Table 14.2.2.2.2

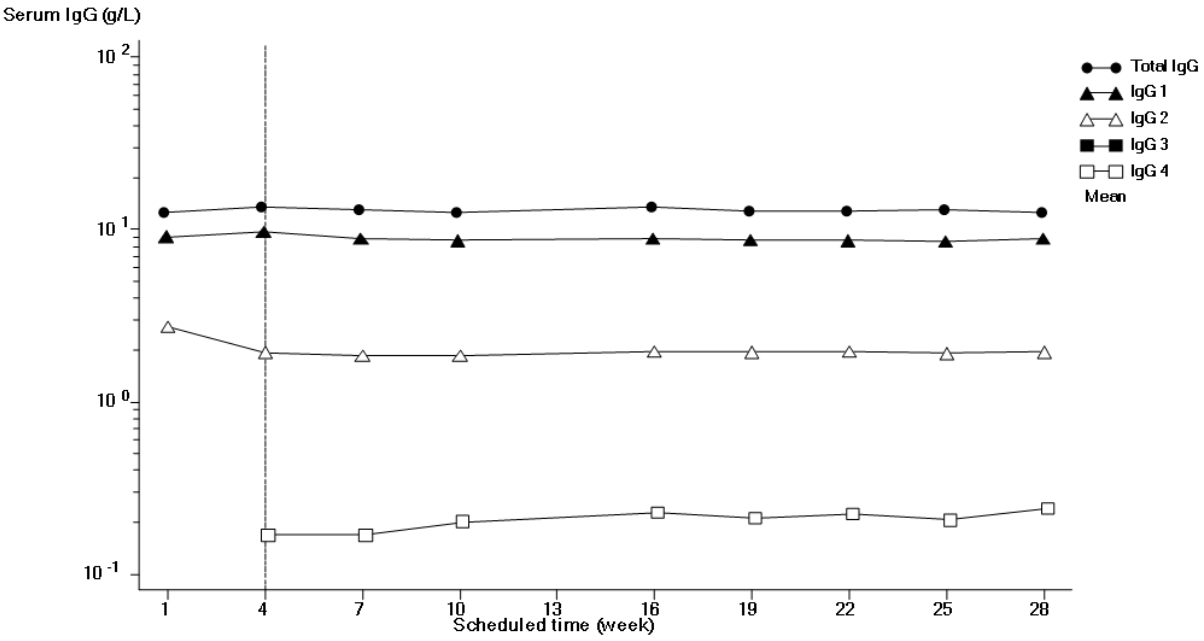
IgG: immunoglobulin G; Geo: geometric; Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation

(a) ベースラインは Epoch 1 初回投与前の直近のデータとした。

線形目盛



片対数目盛



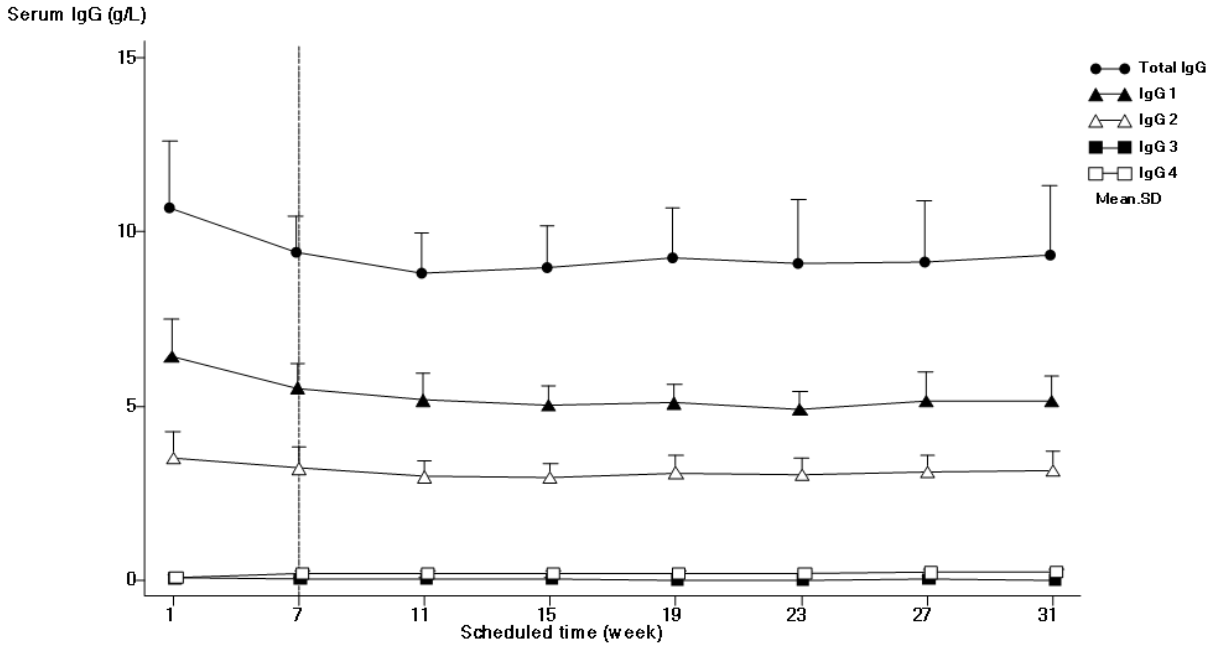
出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.3.1.1.1

IgG: immunoglobulin G; SD: standard deviation

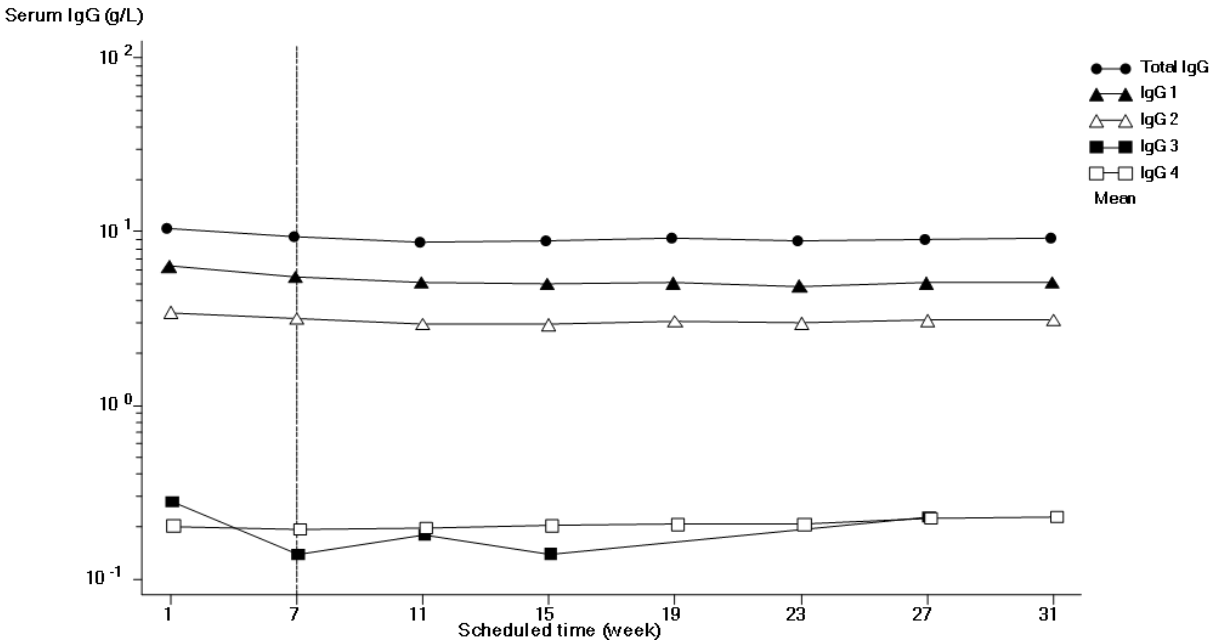
Epoch 2 starts at week 4 for 3-week interval.

図 2.7.2-付録-11　本剤を 3 週間隔で投与した被験者における血清中 IgG 濃度の経時的推移（TAK-771-3004 試験）

線形目盛



片対数目盛



出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.3.1.1.1

IgG: immunoglobulin G; SD: standard deviation

Epoch 2 starts at week 7 for 4-week interval.

図 2.7.2-付録-12　本剤を 4 週間隔で投与した被験者における血清中 IgG 濃度の経時的推移
（TAK-771-3004 試験）

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 有効性評価に用いた臨床試験 3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1 評価資料 13
2.7.3.2.2 参考資料 26
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 27
2.7.3.3.1 試験対象集団 27
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 30
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 35
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 36
2.7.3.4.1 評価資料 36
2.7.3.4.2 参考資料 41
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 41
2.7.3.6 参考文献 42
2.7.3.7 付録 42

表

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要 5
表 2.7.3-2　被験者背景の要約（TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験） 29

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〔血清中濃度－時間曲線下面積〕
CI	confidence interval〔信頼区間〕
cSCIG	conventional subcutaneous IGI〔従来型皮下免疫グロブリン〕
EMA	European Medicines Agency〔欧州医薬品庁〕
EQ-5D (-Y)	EuroQol 5 dimensions
EQ-5D-3L	EuroQol 5 dimensions 3-level
FDA	Food and Drug Administration〔米国食品医薬品局〕
HRQoL	health-related quality of life〔健康関連 QoL〕
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use〔医薬品規制調和国際会議〕
IgG	immunoglobulin G〔免疫グロブリン G〕
IGI, 10%	immune globulin infusion (human), 10% solution〔免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%〕
IVIG	intravenous IGI〔静注用免疫グロブリン〕
LQI	Life Quality Index〔治療満足度〕
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
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〕
PKIV	pharmacokinetic dataset of intravenously treated subjects aged 12 years and older〔静脈内投与を受けた 12 歳以上の被験者〕
PKSC	pharmacokinetic dataset of subcutaneously treated subjects aged 12 years and older〔皮下投与を受けた 12 歳以上の被験者〕
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency〔医薬品医療機器総合機構〕
QoL	quality of life〔生活の質〕
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20〔遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（製剤）〕
SCIG, 10%	subcutaneous immune globulin, 10% solution〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
SE	standard error〔標準誤差〕
SF-36	Short-Form 36
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〕

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験

TAK-771（以下、本剤）は、皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（SCIG, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 製剤（rHuPH20）から構成される皮下注用の組合せ製剤である。本剤は大量の免疫グロブリン G（IgG）の皮下投与を可能にするために開発され、海外では 40 ヵ国以上で承認されている（2024 年 5 月現在）。

なお、本剤の構成成分の 1 つである SCIG, 10%は、海外で“KIOVIG／GAMMAGARD LIQUID”の商標で承認されている静注又は皮下注用の免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）と同一製剤である（国内では未承認）。また、その濃度違い製剤である皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%製剤（SCIG, 20%）も海外の多くの国で承認されており、本邦でも国内外臨床試験成績から有効性及び安全性等が確認されたことに基づき、「キュービトル 20%皮下注」の商標で 2023 年 9 月に製造販売承認を取得済みである。

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本剤の承認を支持するデータを示す。

本剤の有効性は、原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象とした国内第 3 相試験 2 試験〔TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験[1]（いずれも評価資料）〕、海外第 3 相試験 3 試験〔160603 試験、160902 試験及び 161503 試験（いずれも評価資料）〕、海外第 2/3 相試験 2 試験〔161101 試験（評価資料）及び 160601 試験（参考資料）〕及び海外第 1/2 相試験 1 試験〔160602 試験（評価資料）〕、並びに健康被験者を対象とした海外第 1 相試験 1 試験〔161001 試験（評価資料）〕にて評価した。

海外第 3 相試験である 160603 試験、160902 試験及び 161503 試験では、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドラインに準じ、本剤投与中の確認された急性重篤細菌感染（VASBI）[2]の年間発現頻度を主要評価項目としたが、国内では、PID の患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海外試験と同程度の検出力を有する臨床試験の実施は困難と考えられた。そのため、国内第 3 相試験である TAK-771-3004 試験では、以下の理由から血清中総 IgG トラフ濃度が本剤投与期間中に維持されることを評価することで本剤の有効性を評価できると考え、これを主要有効性評価項目とした。

・血清中総 IgG トラフ濃度は、感染症発現との間に有意な負の相関を示すことが知られており、用法・用量、投与経路等が異なる IgG 製剤の有効性を比較する際の評価指標とし

[1] 国内第3相継続投与試験（TAK-771-3005試験）は2024年6月時点で実施中であり、当該試験の評価は中間解析結果（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づき行った。

[2] 添付資料5.3.5.2-5（161503試験 治験総括報告書）では「VASBI」を「ASBI」と表記しているが、161503試験における「ASBI」は、160603試験等で用いている「VASBI」と同義であるため、本モジュールでは「VASBI」の表記で統一することとした。なお、160601試験の「ASBI」は、160603試験等の「VASBI」と定義が異なることから、その区別のため「ASBI」と表記した。

て用いられている[1][2]。また、国内既承認皮下注製剤の有効性の主要評価項目としても血清総 IgG トラフ濃度が用いられている。

・海外第 3 相試験である 160603 試験において、主要評価項目である VASBI の発現頻度は本剤投与時に低く、血清中総 IgG トラフ濃度は静脈内投与時と本剤投与時で同程度に維持されていた。

[redacted]については、[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。

また、VASBI の年間発現頻度、血清中総 IgG サブクラスのトラフ濃度、すべての感染症の年間発現頻度、臨床的に重要な感染性病原体に対する特異的抗体のトラフ濃度、医療資源の利用、健康関連 QoL（HRQoL）、治療の好み及び治療満足度も有効性の評価項目とした。

なお、本モジュールでは、本剤に含まれる SCIG, 10%が IGI, 10%と同一製剤であることから、便宜上、「SCIG, 10%」を「IGI, 10%」と表記している場合がある。また、本モジュールでは、「本剤」は SCIG, 10%及び rHuPH20 を意味し、「本剤の（皮下）投与」は rHuPH20 皮下投与後に SCIG, 10%を皮下投与する意味で使用した。

本剤の有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3-1 に示した。

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な有効性 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
国内 第 3 相 TAK-771-3004 （評価） （5.3.5.2-1）	PK、安全性、忍容性及び有効性試験 日本人 PID 患者に本剤を投与したときの PK、安全性、忍容性、有効性を検討する。	日本人 PID 患者 2 歳以上	非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1（漸増期間）** rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。初回投与の 1 週後に 2 回目の投与を行い、3 週間隔投与を行う被験者はその 2 週後に Epoch 2 に移行した。4 週間隔投与を行う被験者は 2 回目投与の 2 週後に 3 回目投与を行い、その 3 週後に Epoch 2 に移行した。投与期間は 3～6 週間であった。 **Epoch 2** rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、投与期間は 24 週間とした。	· 16／15	· 血清中総 IgG トラフ濃度（Epoch 2）(a) · VASBI の年間発現頻度（Epoch 1 及び Epoch 2） · すべての感染症の年間発現頻度（Epoch 1 及び Epoch 2） · 医療資源の利用（Epoch 1 及び Epoch 2）(b) · 投与パラメータ（Epoch 2）(c) · HRQoL（Epoch 1 及び Epoch 2） · 治療満足度（Epoch 1 及び Epoch 2） · 治療の好み（Epoch 2）	2022 年 1 月～ 2023 年 8 月 日本国内の 12 施設
国内 第 3 相 TAK-771-3005 （評価） （5.3.5.2-7）	安全性、有効性及び PK 試験 日本人 PID 患者に本剤を投与したときの長期安全性を検討する。	TAK-771-3004 試験を完了した PID 患者	非盲検、 非対照、 多施設共同 継続投与	rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（TAK-771-3004 試験で用いた投与量と同じ投与量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、投与期間は、本剤が本邦で承認され、治験実施医療機関で本剤の市販製剤が入手可能となるまで継続できることとした。	15／約 10	· VASBI の年間発現頻度 · すべての感染症の年間発現頻度 · 医療資源の利用(b) · HRQoL · 投与パラメータ(c)	2022 年 9 月～ （2024 年 6 月時点で継続中） 日本国内の 9 施設

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な有効性 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 160603（評価） （5.3.5.2-2）	有効性、安全性、忍容性及び PK 試験 PID 患者に IGI, 10%を静脈内投与したとき、又は rHuPH20 投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの有効性、安全性、忍容性及び PK を比較する。	PID 患者 2 歳以上	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1** · **Arm 1（160601 試験参加例）：** （Epoch 1 は省略して Epoch 2 から開始） · **Arm 2（160601 試験不参加例）：** IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量と同じ量）を 3 又は 4 週間隔で 3 ヵ月間静脈内投与した。 **Epoch 2** · **Arm 1 及び 2 共通：** rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（160601 試験又は本試験の Epoch 1 で用いた IgG 静脈内投与時の投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量の 108%）を皮下投与した。本剤の投与間隔は、最初は 1 週間とし、忍容性が示された場合は静脈内投与時の投与間隔（3 又は 4 週間隔）になるまで 1 週ずつ延長した。投与期間は 14 ヵ月とした。	87／80 （内訳） · Arm 1: 31 · Arm 2: 56	· VASBI の年間発現頻度(a) · すべての感染症の年間発現頻度 · 血清中総 IgG トラフ濃度 · 医療資源の利用(b) · HRQoL · 治療満足度 · 治療の好み	2008 年 12 月～ 2010 年 11 月 米国及びカナダの 15 施設

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な有効性 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 160902（評価） （5.3.5.2-3）	安全性、忍容性及び有効性試験 PID 患者に rHuPH20 投与後に IGI, 10%を投与したときの長期安全性、忍容性及び有効性を検討する。	160603 試験を完了した PID 患者	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同 継続投与	**安全性追跡調査期間移行前** rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（160603 試験の Epoch 2 における最終用量と同じ量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、同意が得られた場合は 4 回目の投与以降を 2 週間隔とした。投与期間は被験者の 160603 試験完了時期により様々であった。 **安全性追跡調査期間移行後** rHuPH20 投与を中止したうえで、IGI, 10%を 3 若しくは 4 週間隔で静脈内投与、又は 1 週間隔で皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、直近での IgG 静脈内投与時の投与量の 1 週間あたりの等価用量に IGI, 10%の投与間隔の週数を乗じ、静脈内投与の場合はその 100%、皮下投与の場合はその 137%とした。投与期間は、安全性追跡調査期間移行直前の抗 rHuPH20 抗体価が<160 の場合は 24 週間、≥160 の場合は 48 週間とした。	66／最大 80	評価対象は安全性追跡調査期間移行前までとした。 · VASBI の年間発現頻度 · すべての感染症の年間発現頻度 · 血清中総 IgG トラフ濃度 · 医療資源の利用(b) · HRQoL · 治療満足度 · 治療の好み	2010 年 7 月～ 2013 年 8 月 米国 11 施設

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な有効性 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 2/3 相 161101（評価） （5.3.5.2-4）	安全性、忍容性及び有効性試験 試験開始前に IgG の静脈内又は皮下投与を受けていた PID 患者において、rHuPH20 投与後に IGI, 10%を投与したときの安全性及び忍容性等を検討する。	PID 患者 2 歳以上	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1（漸増期間）** rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。初回投与の 1 週後に 2 回目の投与を行い、その 2 週後に Epoch 2 に移行した。すべての被験者で投与期間は 3 週間とした。 **Epoch 2** rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、投与期間は最長 6 ヵ月間とした。 **Epoch 3** rHuPH20 投与を中止したうえで、IGI, 10%を 3 若しくは 4 週間隔で静脈内投与、又は 1 週間隔で皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、Epoch 2 での投与量の 1 週間あたりの等価用量に IGI, 10%の投与間隔の週数を乗じ、静脈内投与の場合はその 100%、皮下投与の場合はその 137%とした。投与期間は、Epoch 3 移行直前の抗 rHuPH20 抗体価が<160 の場合は最長 24 週間、≥160 の場合は最長 48 週間とした。	37／最大 60	評価対象は Epoch 1 及び Epoch 2 とした。 · 血清中総 IgG トラフ濃度 · VASBI の年間発現頻度 · すべての感染症の年間発現頻度 · 医療資源の利用 (b)	2011 年 12 月～ 2013 年 1 月 米国 12 施設

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な有効性 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 161503（評価） （5.3.5.2-5）	有効性、安全性、忍容性、免疫原性及び PK 試験 試験開始前に IgG 補充療法を受けていた小児 PID 患者において、rHuPH20 投与後に IGI, 10%を投与したときの有効性、安全性、忍容性、免疫原性及び PK を検討する。	PID 患者 2 歳以上 16 歳未満	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1（漸増期間）** rHuPH20（約 80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。初回投与の 1 週後に 2 回目の投与を行い、3 週間隔投与を行う被験者はその 2 週後に Epoch 2 に移行した。4 週間隔投与を行う被験者は 2 回目投与の 2 週後に 3 回目投与を行い、その 3 週後に Epoch 2 に移行した。投与期間は最長 6 週間であった。 **Epoch 2** rHuPH20（約 80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、投与期間は最長 3 年間とした。 **Epoch 3** IGI, 10%を 3 若しくは 4 週間隔で静脈内投与、又は 1 週間隔で皮下投与した。 IGI, 10%の投与量は、試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に IGI, 10%の投与間隔の週数を乗じ、静脈内投与の場合はその 100%、皮下投与の場合はその 137%とした。投与期間は最長 1 年間とした。	44／40	· VASBI(d)の年間発現頻度(a) · すべての感染症の年間発現頻度 · 血清中総 IgG トラフ濃度（Epoch 2） · HRQoL · 治療満足度 · 治療の好み · 医療資源の利用(b)	2017 年 9 月～ 2022 年 11 月 米国 17 施設

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な有効性 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 1 相 161001（評価） （5.3.4.1-1）	安全性、忍容性及び有効性試験 IGI, 10%皮下投与における rHuPH20 の投与促進効果を検討する。	健康被験者	前向き、 無作為化、 二重盲検、 被験者内／被験者間プラセボ対照、 単施設試験	**Epoch 1** 以下をそれぞれ左及び右の大腿部に皮下投与した後、両大腿部に IGI, 10%を 0.25 g/kg ずつ皮下投与した（単回投与）。 · rHuPH20（75 IU/g IgG） · リンゲル液（rHuPH20 と同じ液量） **Epoch 2** · **Arm 1A 及び 1B：** 以下をそれぞれ左及び右の大腿部に皮下投与した後、両大腿部に IGI, 10%を 0.25 g/kg ずつ皮下投与した（単回投与）。 ・ rHuPH20（75 IU/g IgG） ・ リンゲル液（rHuPH20 と同じ液量） · **Arm 2A 及び 2B：** 以下をそれぞれ左及び右の大腿部に皮下投与した後、両大腿部にヒトアルブミン（Alb）液 0.25%（投与量は IGI, 10% 0.25 g/kg と同じ液量）を皮下投与した（単回投与）。 ・ rHuPH20（7.5 IU/mL Alb 液 0.25%） ・ リンゲル液（rHuPH20 と同じ液量）	53／52 （内訳） · Epoch 1: 8 · Epoch 2: Arm 1A/1B: 33 Arm 2A/2B: 12	評価対象は Epoch 2 の 1A 及び 1B とした。 · IGI, 10%皮下投与完了までに要する総投与時間(a) 評価対象は Epoch 2 とした。 · IGI, 10%皮下投与の平均投与速度 · 投与時間が短縮した被験者及び延長した被験者の割合 · 局所反応：硬結	2010 年 9 月～ 2010 年 12 月 米国 1 施設

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な有効性 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 1/2 相 160602（評価） （5.3.3.2-1）	安全性、忍容性、有効性及び PK 試験 PID 患者に IGI, 10%を最大 0.6 g/kg までの用量で単一投与部位に皮下投与するために必要な rHuPH20 の用量を検討する。	PID 患者 16 歳以上	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Arm 1（忍容性評価試験）** rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%を皮下投与した。rHuPH20 は 150 U/g IgG、IGI, 10%は試験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量の 1/4 を開始用量とし、その後は被験者の忍容性に基づき、事前に規定したフローに従って投与量・投与間隔を変えながら投与を行った。 **Arm 2（忍容性及び PK 評価試験）** IGI, 10%（試験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量）を 4 週間隔で 2 回静脈内投与した。2 回目の投与の 1 週間後から rHuPH20 及び IGI, 10%の皮下投与を、Arm 1 と同じフローに従って実施した。	11／最大 12 （内訳） · Arm 1: 4／4 · Arm 2: 7／6-8	· 血清中総 IgG トラフ濃度	2006 年 12 月～ 2007 年 11 月 米国 3 施設

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な有効性 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 2/3 相 160601（参考） （5.3.5.2-6）	PK、忍容性及び有効性試験 PID 患者に IGI, 10%を皮下投与したときの忍容性及び PK を検討する。また、ASBI に対する有効性を検討する。	PID 患者 2 歳以上	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1** IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量に基づき設定した投与量：0.3～1.0 g/kg/4 週）を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与した。 **Epoch 2** IGI, 10%（Epoch 1 で用いた IGI, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 130%）を 1 週間隔で 12 週間以上皮下投与した。 **Epoch 3a** IGI, 10%（Epoch 1 及び 2 における PK 評価結果に基づく調整用量）を 1 週間隔で 6 週間皮下投与した。 **Epoch 3b** IGI, 10%（Epoch 3a で用いた投与量又は個々の IgG トラフ濃度に基づく個別化用量）を 1 週間隔で 12 週間皮下投与した。 **継続投与パート** IGI, 10%（Epoch 3b で用いた投与量）を 1 週間隔で皮下投与した。	· 49／50	· 血清中総 IgG トラフ濃度 · ASBI の年間発現頻度 · 感染症の年間発現頻度 · 医療資源の利用(b)	2007 年 10 月～ 2009 年 7 月 米国 9 施設

ASBI：急性重篤細菌感染、HRQoL：健康関連 QoL、IgG：免疫グロブリン G、IGI, 10%：免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、QoL：生活の質、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、VASBI：確認された急性重篤細菌感染

(a)　主要評価項目

(b)　感染症又は他の疾患により通学・通勤できなかった又は通常の日常生活を送れなかった日数、抗生物質の投与日数、感染症又は他の疾患による入院回数及び入院日数、感染症又は他の疾患による緊急の医療機関（一般及び救急外来）の受診回数、等

(c)　1 ヵ月あたりの投与回数、投与あたりの注入部位数、1 ヵ月あたりの注入部位数、個々の投与時間、注入部位 1 ヵ所あたりの最大投与速度、注入部位あたりの投与量、等

(d)　添付資料 5.3.5.2-5（161503 試験 治験総括報告書）では「VASBI」を「ASBI」と表記しているが、161503 試験における「ASBI」は、160603 試験等で用いている「VASBI」と同義であるため、本モジュールでは「VASBI」の表記で統一することとした。なお、160601 試験の「ASBI」は、160603 試験等の「VASBI」と定義が異なることから、その区別のため「ASBI」と表記した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

各試験で評価した有効性の結果を以下に記載する。薬物動態及び安全性の結果については、それぞれ 2.7.2 及び 2.7.4 に示した。

2.7.3.2.1 評価資料

2.7.3.2.1.1 国内試験

（1）TAK-771-3004 試験

本試験では、試験開始前に静注用免疫グロブリン（IVIG）又は従来型皮下注用免疫グロブリン（cSCIG）の投与を受けていた 15 例がスクリーニングされ、15 例全例が適格性確認後に試験に登録され、本剤の皮下投与を受けた。また、TAK-664-3001 試験又は TAK-664-3002 試験（以降、TAK-664 試験）にて TAK-664（キュービトル 20%皮下注）の投与を受けていた 1 例が適格性確認後に本試験に登録され、本剤の皮下投与を受けた。本剤の皮下投与を受けた 16 例全例が中止することなく試験を完了した。

被験者背景については、全例がアジア人（日本人）であり、年齢の中央値は 21 歳、被験者の約 2/3 は男性であった。試験開始前に投与を受けていた IgG 製剤の内訳は、IVIG、cSCIG 及び TAK-664 がそれぞれ 5 例、10 例及び 1 例であった。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かった。

治験薬の投与を受けた 16 例を最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。有効性の解析は最大の解析対象集団を対象として実施し、安全性及び忍容性の解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。治験薬の投与を受けた被験者のうち、評価可能な血清中 IgG 濃度が 1 つ以上得られており、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 16 例を薬物動態解析対象集団とした。血清中総 IgG トラフ濃度の解析は薬物動態解析対象集団を対象に実施した。（2.7.6.3（2）1）参照）。

主要評価項目

1）血清中総 IgG トラフ濃度

血清中総 IgG トラフ濃度に関する詳細な結果は 2.7.2.2.7（5）2）に示した。

本剤の 3 週間隔投与及び 4 週間隔投与の併合データにおいて、血清中総 IgG トラフ濃度は、スクリーニング期（本剤投与前）と Epoch 2（本剤投与後）で概ね同程度であり、本試験開始前に受けていた治療（IVIG、cSCIG 又は TAK-664）から本剤に切り替えても本剤投与前の血清中 IgG トラフ濃度は維持されていた。さらに、本試験で得られた血清中総 IgG トラフ濃度は、いずれも感染予防効果を示すと報告されている最低有効濃度（5 g/L）を上回っていた。

副次評価項目

1）被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、VASBI は認められなかった。そのため、被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度の点推定値は 0 件であった（2.7.6.3（2）2）③参照）。

2）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件数

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、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 2.74 件（[1.40, 4.74]件）であった（2.7.6.3（2）2）③参照）。

3）医療資源の利用

被験者 1 例あたりに換算した、感染症又は他の疾患により通学・通勤できなかった又は通常の日常生活を送れなかった年間日数の算術平均値（SD）は 6.75（9.871）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算術平均値（SD）は 5.68（10.946）日であった。被験者 1 例あたりに換算した年間の入院回数の算術平均値は 1 回以下であり、被験者 1 例あたりに換算した年間の入院日数の算術平均値は 1 日以下であった。被験者 1 例あたりに換算した感染症又は他の疾患による緊急の医療機関（一般及び救急外来）の年間受診回数の算術平均値は 4 回未満であった（2.7.6.3（2）2）③参照）。

4）HRQoL、治療満足度及び治療の好み

HRQoL は、Pediatric quality of life inventory（PEDS-QL）、Short Form-36（SF-36）及び EuroQol 5 dimensions 3-level（EQ-5D-3L）questionnaire を用いて評価した。3 週間隔及び 4 週間隔のいずれの場合でも、PEDS-QL 総スコア、SF-36 サマリースコア及び EQ-5D-3L スコアのベースラインから Epoch 2 終了時までの変化量の算術平均値は小さかった（2.7.6.3（2）2）③参照）。

治療満足度のスコアのベースラインから Epoch 2 終了時までの変化量の算術平均値は、3 週間隔で本剤皮下投与を受けた 2 歳以上 13 歳未満の 1 例の被験者でやや低下したものの、全体として大きく変わらなかった（2.7.6.3（2）2）③参照）。

治療の好みに関する質問票では、本剤の全体的な利便性に関する質問に対して、2 歳以上 14 歳未満の被験者の親又は介護者の 80.0%（4/5 例）及び 14 歳以上の被験者の 72.7%（8/11 例）が肯定的な回答（「とても好む」又は「好む」）であった。大部分の被験者〔2 歳以上 14 歳未満の被験者の親又は介護者の 100.0%（5/5 例）及び 14 歳以上の被験者の 81.8%（9/11 例）〕が本剤皮下投与による IgG 補充療法の継続を選択すると回答した（2.7.6.3（2）2）③参照）。

本試験開始前より静脈内投与又は皮下投与による IgG 補充療法を受けていた 2 歳以上の日本人 PID 患者において、試験開始前の IgG 投与量と同量の本剤皮下投与で、試験開始前と同程度の血清中総 IgG トラフ濃度を維持した。また、VASBI の年間発現頻度は 0 件であり、すべての感染症の年間発現頻度も低く、本剤投与は細菌感染症の予防に有効であることが確認された。以上より、2 歳以上の日本人 PID 患者に本剤を皮下投与したときの有効性が示された。

（2）TAK-771-3005 試験（中間解析）

TAK-771-3005 試験では、先行する TAK-771-3004 試験を完了した 16 例中 15 例が組み入れられ、TAK-771-3004 試験と同じ投与量及び投与頻度で本剤の皮下投与を継続した。TAK-

771-3005 試験で全例が本剤投与後 6 ヵ月間以上を経過した時点（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、13 例（86.7%）が本剤の投与を継続中で、2 例（13.3%）が試験を中止した。中止理由は有害事象及び被験者による試験中止が各 1 例（6.7%）であった。

被験者背景については、全例がアジア人（日本人）であり、年齢の中央値は 20 歳、被験者の約 2/3 は男性であった。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かった。

TAK-771-3004 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けた 16 例を安全性解析対象集団、TAK-771-3005 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けた 15 例を継続投与試験の安全性解析対象集団とし、これらを対象として安全性、忍容性及び投与状況について解析を実施した。同様に、16 例を最大の解析対象集団、15 例を継続投与試験の最大の解析対象集団とし、有効性の解析を実施した。また、16 例全例を薬物動態解析対象集団とし、薬物動態解析対象集団を対象として薬物動態プロファイルの解析を実施した（2.7.6.9（2）1）参照）。

評価項目

1）被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度

TAK-771-3005 試験及び全試験期間（TAK-771-3004 試験での治験薬初回投与から TAK-771-3005 試験の中間解析のデータカットオフまでの期間）を通して、VASBI は認められなかった。そのため、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いずれも 0 であった（2.7.6.9（2）3）①参照）。

2）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件数

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、TAK-771-3005 試験で 2.27 件（[1.29, 3.65]件）、全試験期間で 2.47 件（[1.49, 3.81]件）であった（2.7.6.9（2）3）①参照）。

3）医療資源の利用

被験者 1 例あたりに換算した、感染症又は他の疾患により通学・通勤できなかった又は通常の日常生活を送れなかった年間日数の算術平均値（SD）は、TAK-771-3005 試験で 9.03（14.412）日、全試験期間で 7.42（10.517）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算術平均値（SD）は、TAK-771-3005 試験で 6.34（10.196）日、全試験期間で 5.91（10.073）日であった。被験者 1 例あたりに換算した年間の入院回数の算術平均値は TAK-771-3005 試験及び全試験期間で 1 回以下であり、被験者 1 例あたりに換算した年間の入院日数の算術平均値は TAK-771-3005 試験及び全試験期間で 5 日以下であった。被験者 1 例あたりに換算した感染症又は他の疾患による緊急の医療機関（一般及び救急外来）の年間受診回数の算術平均値は 3 回未満であった。医療資源の利用では、先行する TAK-771-3004 試験と比較して TAK-771-3005 試験で全体的にやや高値であった。これは、入院を要する重篤な有害事象の発現が TAK-771-3005 試験（7 事象 4 症例）において TAK-771-3004 試験（3 事象 2 症例）より多かったためと考えられる。なお、TAK-771-3005 試験の重篤な有害事象は全て治験薬との関連なしと判断され、COVID-19 を除き、感染症と関連ある事象は認められなかった（2.7.6.9（2）3）①参照）。

4）血清中総 IgG トラフ濃度

血清中総 IgG トラフ濃度に関する詳細な結果は 2.7.2.2.8（5）1）に示した。

測定された血清中総 IgG トラフ濃度は TAK-771-3005 試験及び全試験期間においてすべての PID 患者で感染症を効果的に予防する最低有効濃度（5 g/L）を上回っており、本剤が 3 週間隔投与及び 4 週間隔投与の両方で有効であることが示唆された。

2 歳以上の日本人 PID 患者に本剤を長期投与したとき、全試験期間中を通して VASBI の発現はみられず、すべての感染症の年間発現頻度は低く、血清中総 IgG トラフ濃度は感染予防効果が得られる最低有効濃度が維持されていたことから、本剤は、長期投与においても 2 歳以上の日本人 PID 患者に対して感染症の予防に有効であることが確認された。

2.7.3.2.1.2 海外試験

（1）160603 試験

本試験では、89 例がスクリーニングされ、そのうち 87 例が試験に組み入れられた。87 例のうち、過去に 160601 試験で IGI, 10%の静脈内投与を受けた被験者 31 例は Arm 1 に登録され、残りの被験者 56 例は Arm 2 に登録され本試験の Epoch 1 で IGI, 10%の静脈内投与を受けた。Epoch 1 の期間中に同意の撤回（1 例）及び投与不遵守（2 例）により 3 例が治験を中止し、84/87 例（96.6%）が Epoch 2 に移行し本剤の皮下投与を受けた。Epoch 2 期間中に同意の撤回（5 例）、有害事象（6 例）、安全性追跡調査への切替え（3 例）、感染頻度の増加（1 例）及び追跡不能（1 例）により 16 例が試験を中止し、68/87 例（78.2%）が Epoch 2 を完了した。

被験者背景については、大部分が白人であり、年齢の中央値は 35 歳、男女比はほぼ同数であった。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かった。

治験薬の投与を受けた 87 例を安全性解析対象集団とした。最大の解析対象集団は 81 例、治験実施計画書に適合した解析対象集団は 74 例、皮下投与による IgG 補充療法未経験者の解析対象集団は 44 例であった（2.7.6.4（2）1）参照）

主要評価項目

1）最大の解析対象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

本剤の投与期間中、2 例に 2 件の VASBI が認められた。2 件の VASBI はいずれも細菌性肺炎であった[3]。最大の解析対象集団における、本剤を皮下投与したときの被験者 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 0.025 件（99% CI の上限：0.046）であった。皮下投与による IgG 補充療法未経験者の解析対象集団では本剤を皮下投与したときの VASBI の発現はなかった〔Poisson 分布最尤点推定値は 0.000 件（99% CI の上限：0.130）〕。いずれの解析対象集団においても、FDA 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）を統計学的有意に下回った（$p<0.0001$）（2.7.6.4（2）2）②参照）。

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

本剤を皮下投与したときの感染症の発現頻度は、IGI, 10%を静脈内投与したときと比べて低かった。最大の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の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、本剤の皮下投与で 2.97 件（[2.51, 3.47]件）、IGI, 10%の静脈内投与で 4.51 件（[3.50, 5.69]件）であった。皮下投与による IgG 補充療法未経験者の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の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、本剤の皮下投与で 3.50 件（[2.79, 4.32]件）、IGI, 10%の静脈内投与で 4.42 件（[3.13, 6.03]件）であり、最大の解析対象集団と同程度であった（2.7.6.4（2）2）③、表 2.7.6.4-4 参照）。

2）血清中総 IgG トラフ濃度

血清中総 IgG トラフ濃度に関する詳細な結果は 2.7.2.2.3（5）3）に示した。

Epoch 2（rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与）終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の平均値は、2 歳以上 12 歳未満の被験者と 12 歳以上の被験者で同程度であった。また、Epoch 2 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の平均値は、Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与）終了時の結果と同程度であった。

3）医療資源の利用

本剤を皮下投与したときの、被験者 1 例あたりに換算した通学・出勤できなかった月間日数、緊急の医療機関の月間受診回数及び抗生物質の月間投与日数のそれぞれの点推定値は、IGI, 10%を静脈内投与したときと同程度であった。本剤を皮下投与したときの月間入院日数及び感染による月間入院日数は、IGI, 10%を静脈内投与したときに比べてやや少なかった。感染による月間入院日数の点推定値（95% CI）は、本剤の皮下投与及び IGI,10%の静脈内投与でそれぞれ 0.00 日（[0.00, 0.01]日）及び 0.03 日（[0.01, 0.05]日）であった。最大の解析対象集団における抗生物質の月間投与日数の点推定値（95% CI）は、本剤の皮下投与及び IGI,10%の静脈内投与でそれぞれ 1.69 日（[1.29, 2.16]日）及び 3.15 日（[2.19, 4.35]日）であり、本剤の皮下投与の方が少なかった。治験実施計画書に適合した解析対象集団でも同様に、抗生物質の月間投与日数の点推定値は本剤の皮下投与の方が少なかった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-30 及び Table 14.2-31）。

探索的評価項目

1）HRQoL、治療満足度及び治療の好み

HRQoL は、先行試験である 160601 試験での IGI, 10%皮下投与における結果も含めて評価した。PEDS-QL 質問票で評価した 2 歳以上 8 歳未満及び 8 歳以上 14 歳未満の被験者では、HRQoL スコアはそれぞれの投与方法間（本剤皮下投与、IGI, 10%皮下投与又は IGI, 10%静脈内投与）で同程度であった。SF-36 調査票で評価した 14 歳以上の被験者でも、それぞれの投与方法間でスコアに大きな差は認められなかった。皮下投与による IgG 補充療法未経験者においては、2 歳以上 8 歳未満及び 8 歳以上 14 歳未満の被験者では皮下投与による IgG 補充療法経験者に比べて本剤皮下投与時の HRQoL 合計スコアの中央値は高かったが、14 歳

以上の被験者ではIgG補充療法の経験の有無でHRQoL合計スコアに差は認められなかった（添付資料5.3.5.2-2、160603試験、治験総括報告書、Section 11.5.7）。

治療満足度は、すべてのパラメータにおいて、投与方法にかかわらず同様のスコアであった。本試験では、多くの被験者が在宅治療を受けておらず、このことが治療満足度のスコアに影響を及ぼすことが示された（添付資料5.3.5.2-2、160603試験、治験総括報告書、Section 11.5.1.3）。

治療の好みでは、2歳以上14歳未満の被験者の親又は介護者の全員、及び14歳以上の被験者の78.6%が本剤皮下投与によるIgG補充療法の継続を選択すると回答した。いずれの年齢層においても、回答者の大半が以下の項目について肯定的な評価であった；投与頻度（「好む」又は「とても好む」を選択した被験者数及びその割合、以下同様：49/69例、71.0%）、月間注射回数（42/68例、61.8%）、投与のしやすさ（48/69例、69.6%）、自己投与できること（43/69例、62.3%）、投与を自身の予定に合わせることができること（55/69例、79.7%）、総合的な利便性（53/69例、76.8%）及び医療スタッフによる指導なしに自己投与ができること（39/69例、56.5%）（添付資料5.3.5.2-2、160603試験、治験総括報告書、Section 11.5.1.3）。

VASBIの年間発現頻度はIGI, 10%の4週間隔での静脈内投与と同等であり、細菌感染症の予防に有効であることが確認された。また、血清中総IgGトラフ濃度も同程度に維持された。HRQoL及びその他の医療資源の利用の評価から、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。以上より、2歳以上のPID患者において、IGI, 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108%に相当する投与量で本剤を皮下投与したときの有効性が示された。

（2）160902試験

本試験では、先行する160603試験を完了した66例が試験に組み入れられ、そのうち63例が本剤の投与を、3例がIGI, 10%のみの投与を受けた。本剤の投与を受けた被験者では、安全性追跡調査期間移行前に同意の撤回（4例）、死亡（1例）、骨髄移植実施（1例）、治験依頼者の判断による特定の医療機関での治験終了（6例）及び医療機関の判断による当該施設での治験終了（3例）により15例が試験を中止し、48/63例（76.2%）が安全性追跡調査期間に移行した。安全性追跡調査期間移行後に有害事象のため1例が試験を中止し、47/63例（74.6%）が試験を完了した。IGI, 10%のみの投与を受けた被験者は、3例全例が本試験への組み入れ後に安全性追跡調査期間を開始し、全例が試験を完了した。

被験者背景については、白人が最も多く、年齢の中央値は43.0歳、男女比はほぼ同数であった。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かった。

治験薬の投与を受けた66例を安全性解析対象集団とした。有効性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。また、160603試験において本剤の初回投与を受け、本試験に移行したすべての被験者66例を本剤治療対象集団とした（2.7.6.5（2）1）参照）。

評価項目

本試験では、安全性追跡調査期間は有効性評価の対象外とした。

1）被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度

本剤を皮下投与したときの被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度の点推定値は 0.020 件（99% CI の上限：0.045）であり、FDA 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）を統計学的有意に下回った（p<0.0001）（2.7.6.5（2）2）②参照）。

初回の皮下投与から安全性追跡調査期間に移行する又は試験を中止するまでの間に、2 例に 2 件の VASBI（緑膿菌性肺炎及び細菌性肺炎が各 1 例ずつ）が認められた（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.6、Listing 17 並びに Appendix 16.2.7、Listing 12 及び Listing 13）。

2）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

本剤を皮下投与したときの被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症〔医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に定義されるもの〕の年間発現頻度の点推定値（95% CI）は 2.86 件（[2.36, 3.43]件）であった（2.7.6.5（2）2）②参照）。

3）血清中総 IgG トラフ濃度

血清中総 IgG トラフ濃度に関する詳細な結果は 2.7.2.2.4（5）1）に示した。

血清中総 IgG トラフ濃度は、4 週間隔投与でやや低かったものの、PID 患者で感染症を効果的に予防する最低有効濃度とされる 5 g/L[4]を大きく上回っており[4]、投与間隔の違いによる臨床的に意味のある差は認められなかった。なお、安全性追跡調査期間に移行し、rHuPH20 非併用下での IGI, 10%投与に切り替えた後も、血清中総 IgG トラフ濃度はすべての被験者で 5 g/L 以上を維持した。

4）医療資源の利用

本剤を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点推定値（95% CI）は、感染症又は他の疾患により通学又は出勤できなかった年間日数では 7.7 日（[5.33, 10.69]日）、抗生物質の年間投与日数では 64.03 日（[45.16, 87.54]日）、年間入院回数では 0.11 回（[0.06, 0.18]回）、年間入院日数では 0.83 日（[0.42, 1.45]日）、緊急の医療機関（一般及び救急外来）の年間受診回数では 4.19 回（[3.14, 5.45]回）であった（2.7.6.5（2）2）③参照）。

5）HRQoL、治療満足度及び治療の好み

HRQoL 評価では、すべてのスコアを 0～100 の尺度に変換し、スコアが高いほど QoL が良好であると評価した。8 歳以上 14 歳未満の被験者における HRQoL 関連（PEDS-QL）の総合スコアの中央値は 79.89（範囲：58.7～95.7）であり、先行する 160603 試験〔78.26（範囲：33.7～96.7）〕と同程度の高い値を示した。14 歳以上の被験者における HRQoL 関連（SF-36）のスコアは、先行する 160603 試験と同程度の値であり、本試験及び 160603 試験での精神的側面のサマリースコアはそれぞれ 50.99（範囲：25.3～63.2）及び 52.23（範囲：21.5～70.8）、身体的サマリースコアはそれぞれ 48.67（範囲：11.6～63.0）及び 44.76

（範囲：13.1～61.1)であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Section 11.5.1.3 及び添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Section 11.4.1.2）。

14 歳以上の被験者で、先行する 160603 試験を含めた本剤の長期投与後に治療満足度がわずかに上昇したが、一方で 2 歳以上 14 歳未満の被験者は 2 例と少数であり、意味のある結論は見いだせなかった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Section 11.5.1.3 及び添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Section 11.4.1.2）。

本剤投与期間終了時に、治療の好みに関する肯定的な回答が減少した。本剤の長期投与後の評価では、自己投与できること及び投与のしやすさについて「とても好む」又は「好む」と回答した被験者はそれぞれ 44.7%（21/47 例）及び 68.8%（33/48 例）であった。また、64.6%（31/48 例）の被験者が IGI, 10%の皮下投与又は静脈内投与よりも本剤の投与を好んだ（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 46a）。治療の好みに関する肯定的な回答が減少した背景として、本剤の皮下投与が予定外に中止されたことが影響した可能性がある。

それでもなお、63.5%（40/63 例）の被験者が自己投与又は在宅での投与を継続するためには医療従事者の補助が必要であったにも関わらず、本剤の投与は好まれた。自己投与又は在宅での投与に医療従事者の補助を必要とした理由として最も多かったのは「その他の理由」（37/63 例、58.7%）であり、「医学的理由」（9/63 例、14.3%）及び「家庭の事情」（10/63 例、15.9%）は少なかった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Section 11.4.1.2）。

160603 試験及び 160902 試験を通して、69.6%（48/69 例）の被験者が本剤の投与を好んだ。21.7%（15/69 例）の被験者が IGI, 10%の静脈内投与を、5.8%（4/69 例）の被験者が IGI, 10%の皮下投与を好んだ。IGI, 10%の皮下投与から本剤の投与に切り替えた被験者の 75.0%（21/28 例）が本剤の投与を好んだ一方で、IGI, 10%の静脈内投与から本剤の投与に切り替えた被験者の 29.3%（12/41 例）は静脈内投与に戻すと回答した（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-41）。

VASBI の年間発現頻度は低く、本剤投与は細菌感染症の予防に有効であることが確認された。すべての感染症の年間発現頻度も低く、血清中総 IgG トラフ濃度が維持できていた。以上より、2 歳以上の PID 患者において、本剤を長期間皮下投与したときの有効性が示された。

（3）161101 試験

本試験では、54 例がスクリーニングされ、そのうち 37 例が治験薬の投与を受けた。Epoch 1 では 1 例が同意の撤回により試験を中止し、残りの 36/37 例（97.3%）が Epoch 2 に移行した。Epoch 2 では同意の撤回（6 例）及び有害事象（3 例）により 9 例が試験を中止した。また、1/37 例（2.7%）が Epoch 2 で試験を完了し、残りの 26/37 例（70.3%）が Epoch 2 の途中で Epoch 3 へ移行した。Epoch 3 では 2 例が同意の撤回により治験を中止し、24/37 例（64.9%）が試験を完了した。

被験者背景については、すべて白人であり、年齢の中央値は 33.0 歳、女性が半数よりやや多かった。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かった。

治験薬の投与を受けた 37 例を安全性解析対象集団とした。また、Epoch 2 で治験薬の投与を受けた 36 例を Epoch 2 解析対象集団とした（2.7.6.6（2）1）参照）。

評価項目

本試験では、Epoch 3 は有効性評価の対象外とした。

1）血清中総 IgG トラフ濃度

血清中総 IgG トラフ濃度に関する詳細な結果は 2.7.2.2.5（5）1）に示した。

被験者全体での血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は、スクリーニング時は 10.53 g/L（95% CI: [9.46, 11.73]%）、Epoch 2 終了時は 9.21 g/L（95% CI: [8.28, 10.25]%）であり、これらの比は 87.9%（95% CI: [79.7, 96.8]%）であった。また、各年齢層の Epoch 2 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度に顕著な差はみられなかった。

2）被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、VASBI は認められなかった。そのため、被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度の点推定値は 0 件（99% CI の上限：0.471）であった（2.7.6.6（2）2）②参照）。

3）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

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、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点推定値（95% CI）は、2.45 件（[1.55, 3.66]件）であった（2.7.6.6（2）2）②参照）。

4）医療資源の利用

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、被験者 1 例あたりに換算した、通学・通勤できなかった又は通常の日常生活を送れなかった月間日数の点推定値（95% CI）は 0.42 日（[0.20, 0.75]日）であった。また、Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、被験者 1 例あたりに換算した抗生物質の月間投与日数の点推定値（95% CI）は 2.37 日（[1.23, 4.07]日）であった。試験期間中に入院した被験者はいなかった。被験者 1 例あたりに換算した感染症又は他の疾患による緊急の医療機関（一般及び救急外来）の年間受診頻度は、Epoch 1 では 0 回、Epoch 2 では 0.09 回であった（2.7.6.6（2）2）②参照）。

本試験開始前より静脈内投与又は皮下投与による IgG 補充療法を受けていた小児及び成人の PID 患者において、試験開始前の IgG 投与量と同量の本剤皮下投与は細菌性感染症の予防に有効であることが示された。

（4）161503 試験

本試験では、47 例がスクリーニングされ、そのうち 44 例が治験薬の投与を受けた。Epoch 1 期間中に 1 例が有害事象のため治験を中止し、残りの 43/44 例（97.7%）が Epoch 2 に移行した。Epoch 2 期間中に 9 例が治験を中止したが、そのうち 2 例は Epoch 2 の最終来院での検査・評価を完了した。Epoch 2 における中止理由は、同意の撤回（6 例）、有害事

象、治験担当医師の判断及びその他（各 1 例）であった。残りの 34/44 例（77.3%）が Epoch 2 を完了した。Epoch 3 に移行した被験者はいなかった。

被験者背景については、大部分が白人であり、年齢の中央値は 9.5 歳、男性が過半数を占めた。年齢層別の例数は、2 歳以上 6 歳未満が 9/44 例（20.5%）、6 歳以上 12 歳未満が 23/44 例（52.3%）及び 12 歳以上 16 歳未満が 12/44（27.3%）であった。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かった。

本試験に組み入れられた 44 例を最大の解析対象集団とし、有効性の解析対象とした。治験薬の投与を受けた 44 例を安全性解析対象集団とし、安全性の解析対象とした。安全性解析対象集団の被験者のうち、少なくとも 1 時点で薬物動態（PK）評価可能な血清中総 IgG 値を有し、PK 評価に影響を与える治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった 40 例を PK 解析対象集団とした（2.7.6.7（2）1）参照）。

主要評価項目

1）被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度

本剤の投与期間中、1 例に 2 件の VASBI が認められた。2 件の VASBI はいずれも細菌性肺炎であった。被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度の算術平均値は 0.04 件（99% CI の上限：0.20）であった。FDA 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）を統計学的有意に下回った（p<0.001）（2.7.6.7（2）2）②参照）。

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件数

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件数の算術平均値（SE）は 3.12 件（0.450）であり、その 95% CI の上限は 3.95 であった。すべての感染症の年間発現件数が最も高かった年齢層は 2 歳以上 6 歳未満での 4.01 であり、6 歳以上 12 歳未満では 3.23、12 歳以上 16 歳未満では 1.97 と、年齢層が上がるにつれて低下した（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Section 11.1.1.2.1）。

2）血清中総 IgG トラフ濃度

血清中総 IgG トラフ濃度に関する詳細な結果は 2.7.2.2.6（5）2）に示した。

血清中総 IgG トラフ濃度について、評価時点間及び年齢層間での臨床的に意味のある差はみられなかった。

3）HRQoL

HRQoL は、PEDS-QL 及び EQ-5D questionnaire（EQ-5D-Y）を用いて評価した。PEDS-QL 総スコア、EQ-5D-Y スコア及び視覚的評価スケールのスコアのベースラインから Epoch 2 終了時までの変化量の算術平均値は小さく、わずかな差がみられたのみであった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書 Section 11.3）。

4）治療満足度及び治療の好み

薬物治療の満足度に関する質問票（TSQM-9）のスコアのベースラインから Epoch 2 終了時までの変化量の算術平均値（SD）は、有効性、利便性、及び全体的な満足度の各ドメインでそれぞれ 3.52（20.591）、-0.81（20.244）及び-0.17（24.406）であり、Epoch 2 終了時におけるそれぞれのドメインのスコアはベースライン時のスコアと同様であった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1)。

治療満足度（LQI）のスコアのベースラインから Epoch 2 終了時までの変化量の算術平均値（SD）は、治療への干渉、治療に関連する問題、治療環境及び治療費の各ドメインでそれぞれ 1.49（20.908）、0.41（24.399）、-10.16（24.718）及び 4.27（35.164）であり、治療環境以外のドメインで Epoch 2 終了時におけるスコアはベースライン時のスコアと同様であった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.2）。

治療の好みに関する質問票では、85.7%（36/42 例）の被験者が肯定的な回答（「とても好む」又は「好む」）であった。特に肯定的な回答がみられたのは投与頻度（肯定的な回答の割合は 88.1%、「とても好む」と回答した割合は 50.0%、「好む」と回答した割合は 38.1%、以下同順）、投与を自身の予定に合わせることができること（83.3%、47.6%、35.7%）、及び総合的な利便性（81.0%、38.1%、42.9%）であった。85.7%（36/42 例）の被験者が在宅での投与を好んだ。大部分の被験者（73.8%、31/42 例）が本剤皮下投与による IgG 補充療法の継続を選択すると回答した。Epoch 2 で 2 年間の追加の本剤皮下投与を受けた 1 例は、試験終了時、本剤の投与継続を希望した（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.3）。

5）医療資源の利用

被験者 1 例あたりに換算した、感染症又は他の疾患により通学・通勤できなかった又は通常の日常生活を送れなかった年間日数の算術平均値（SE）は 4.28（0.997）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算術平均値（SE）は 26.77（5.445）日であった。被験者 1 例あたりに換算した年間の入院回数の算術平均値は 1 回以下であり、被験者 1 例あたりに換算した年間の入院日数の算術平均値は 1 日以下であった。被験者 1 例あたりに換算した感染症又は他の疾患による緊急の医療機関（一般及び救急外来）の年間受診回数の算術平均値は 5 回未満であった（2.7.6.7（2）2）③参照）。

VASBI の年間発現頻度は低く、細菌感染症の予防に有効であることが確認された。安定した高い血清中総 IgG 濃度が維持され、すべての年齢層で同程度の血中濃度を示した。また、大多数の被験者が IgG 補充療法として本剤の投与に肯定的であった。以上より、2 歳以上 16 歳未満の PID 患者に本剤を皮下投与したときの有効性が示された。

（5）161001 試験

本試験では、91 例がスクリーニングされ、そのうち 53 例が無作為化され治験薬の投与を受けた。Epoch 1 では 8 例が治験薬の投与を受け、8 例全例が治験を完了した。Epoch 2 では 45 例が治験薬の投与を受け、このうち 2 例が有害事象及び追跡不能により中止し、残りの 43/45 例（95.6%）が治験を完了した。

被験者背景については、黒人又はアフリカ系アメリカ人が過半数を占め、年齢の中央値は27歳、被験者の約2/3は男性であった。

無作為化され、割り付けられた治験薬の両方（Epoch 1ではIGI, 10%及びrHuPH20又は対照リンゲル液のいずれか、Epoch 2ではIGI, 10%又は対照ヒトアルブミン液のいずれか及びrHuPH20又は対照リンゲル液のいずれか）を投与した52例を最大の解析対象集団とした。最大の解析対象集団のうち、選択／除外基準をすべて満たし、治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった51例を治験実施計画書に合致した解析対象集団とした。また、少なくとも一つの治験薬を投与した53例を安全性の解析対象集団とした（2.7.6.2（2）1）参照）。

主要評価項目

1）IGI, 10%皮下投与完了までに要する総投与時間及び総投与時間の短縮率

Epoch 2の最大の解析対象集団におけるIGI, 10%皮下投与完了までに要する総投与時間の中央値は、rHuPH20併用下及び対照リンゲル液併用下でそれぞれ52分（範囲：30分～104時間20分）及び54分（範囲：30分～3時間35分）であり、統計学的に有意差は認められなかった。これは、すべての解析対象集団において同様の結果であった。対照リンゲル液併用下での投与完了までに要する総投与時間に対する、rHuPH20併用下での投与完了までに要する総投与時間の短縮率の中央値（95% CI）は1.1%（[-16.1, 24.0]%）であった。rHuPH20の前投与は、IGI,10%の皮下投与時間に影響を及ぼさなかった。

一方、対照リンゲル液併用下での対照ヒトアルブミン液の投与は、rHuPH20が晶質性溶液の皮下投与を促進させる効果と粘性タンパク質溶液の皮下投与を促進させる効果を比較するための対照として設定された。晶質性溶液である対照ヒトアルブミン液皮下投与完了までに要する総投与時間の中央値は、rHuPH20併用下の方が及び対照リンゲル液併用下よりも短く、それぞれ26分（範囲：17分～3時間41分）及び1時間19分（範囲：21分～19時間30 分）であった。これらの総投与時間には統計学的に有意な差が認められた（p=0.0227）。rHuPH20の前投与は、ヒトアルブミン液の皮下投与時間を短縮させることが示唆された（2.7.6.2（2）2）②参照）。

副次評価項目

1）IGI, 10%皮下投与の平均投与速度

Epoch 2の最大の解析対象集団におけるIGI, 10%皮下投与の平均投与速度の中央値は、rHuPH20併用下及び対照リンゲル液併用下でそれぞれ229.0 mL/h（範囲：0～317.7 mL/h）及び210.3 mL/h（範囲：47.4～308.0 mL/h）であり、有意差は認められなかった。一方、Epoch 2の最大の解析対象集団における対照ヒトアルブミン液皮下投与の平均投与速度の中央値は、rHuPH20併用下及び対照リンゲル液併用下でそれぞれ441.4 mL/h（範囲：51.0～628.2 mL/h）及び151.4 mL/h（範囲：10.2～571.4 mL/h）であり、有意差が認められた（p=0.0153）。しかし、治験実施計画書に合致した解析対象集団では有意差は認められなかった（2.7.6.2（2）2）③参照）。

2）投与時間が短縮した被験者及び延長した被験者の割合

Epoch 2 において、対照リンゲル液併用下と比較して rHuPH20 併用下で投与時間が短縮した被験者は 16/32 例（うち 11 例は 20%以上短縮）、投与時間が延長した被験者は 14/32 例（うち 9 例は 20%以上延長）であった。残りの 2/32 例では投与時間の短縮又は延長は認められなかった（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.2-22）。

探索的評価項目

1）局所反応：硬結

試験期間を通して、rHuPH20 併用下で IGI, 10%の投与を受けた 40 例中 4 例で 4 件の硬結が認められたが、中等度及び重度の硬結は認められなかった。一方、対照リンゲル液併用下では 40 例中 38 例で 44 件の硬結が認められ、そのうち 24 件（54.5%）は中等度又は重度であった。また、rHuPH20 併用下では測定可能な面積の硬結は認められなかったのに対し、対照リンゲル液併用下では硬結の面積〔中央値（95% CI）〕は 155.2 cm^2（[127.3, 186.2] cm^2）であった。硬結が消失するまでの時間〔中央値（95% CI）〕は rHuPH20 併用下〔1 時間 1 分（[20 分, 1 時間 39 分]）では対照リンゲル液併用下〔4 時間 39 分（[4 時間 9 分, 5 時間 1 分]）〕と比較して短かった（2.7.6.2（2）3）③参照）。

rHuPH20 の前投与は、晶質性のヒトアルブミン液では皮下投与時間を短縮させ皮下投与速度を加速させたのに対し、粘性の IGI,10%では皮下投与時間及び皮下投与速度に有意な影響を及ぼさなかった。また、被験者が対照リンゲル液併用下での IGI, 10%の皮下投与と比べて rHuPH20 併用下での IGI, 10%の皮下投与を好むこと及び対照リンゲル液併用下での IGI, 10%の皮下投与と比べて rHuPH20 併用下での IGI, 10%の皮下投与では硬結に関する有害事象が軽減するという利点が示された。

（6）160602 試験

本試験では 11 例が試験に組み入れられ治験薬の投与を受けた。4 例が Arm 1 に、残りの 7 例が Arm 2 に登録された。Arm 1 に登録された 1 例が試験を中止し、残りの 10/11 例（90.9%）が試験を完了した。

被験者背景については、大部分が白人であり、年齢の中央値は男性が 50 歳、女性が 44 歳であった。被験者の約 2/3 が女性であった。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かった。

治験薬の投与量や本試験を完了したかどうかにかかわらず、治験薬の投与を受けた 11 例を安全性解析対象集団とした。また、Arm 2 で静脈内投与及び皮下投与を受けた 7 例を PK 解析対象集団とした。（2.7.6.1（2）1）参照）

本試験の有効性評価項目は、試験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量の IGI, 10%を皮下投与することが可能であった被験者数、それらの用量を皮下投与するのに要した時間及びそのときの投与速度、必要な rHuPH20 の用量といった投与方法に関する項目並びに IGI, 10%を静脈内投与したときと rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%を皮下投与

したときの血清中総 IgG の血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）を用いて評価したバイオアベイラビリティであった。詳細は 2.7.2 に示した。

1）血清中 IgG トラフ濃度

血清中総 IgG トラフ濃度に関する詳細な結果は 2.7.2.2.1（5）3）に示した。

IGI, 10%の用量として試験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量（全量）を投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度は、静脈内投与したとき（範囲：8.83～13.20 g/L）と rHuPH20 投与後に皮下投与したとき（範囲：7.84～12.92 g/L）で同程度であった。

2.7.3.2.2 参考資料

（1）160601 試験

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。Epoch 1 期間中に 1 例が同意を撤回し 48/49 例（98.0%）が Epoch 1 を完了した。Epoch 1 終了後に 1 例が同意を撤回し 47/49 例（95.9%）が Epoch 2 に進んだ。Epoch 2 期間中に 3 例が同意を撤回し、44/49（89.8%）例が Epoch 2 及び 3 を完了した。このうち 36/49 例（73.5%）が継続投与期に移行した

被験者背景については、大部分が白人であり、年齢の中央値は 20 歳、男性が過半数を占めた。

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。バイオアベイラビリティの解析対象集団は、IGI, 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。（2.7.6.8（2）1）参照）

評価項目

1）血清中総 IgG トラフ濃度

血清中総 IgG トラフ濃度に関する詳細な結果は 2.7.2.2.2（5）3）に示した。

全体的に、Epoch 2、3a 及び 3b（IGI, 10%皮下投与時）における VISIT ごとの血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は、Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与時）における VISIT ごとの血清中総 IgG トラフ濃度の中央値を上回っていた。Epoch 1 に比べて Epoch 2、3a 及び 3b のトラフ濃度が高くなった理由として、投与頻度の増加（投与間隔の短縮）及び投与量の増加の影響が考えられた。

2）被験者 1 例あたりに換算した ASBI の年間発現頻度

IGI, 10%の皮下投与中、3 例に 3 件の ASBI が認められた。3 件の ASBI はいずれも細菌性肺炎であった。一方、12 週間の IGI, 10%の静脈内投与中に ASBI は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2、Table 16.2.6-2 及び Section 11.5.1.2.4）。IGI, 10%の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 0.067 件で、99% CI の上限は 0.134 件であり、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（添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2-15）。

3）被験者 1 例あたりに換算した感染症の年間発現頻度

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 件であり、各投与方法間で大きな差はみられなかった（2.7.6.8（2）2）④参照）。

4）医療資源の利用

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（2.7.6.8（2）2）④参照）。

IGI, 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。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。以上より、2 歳以上の PID 患者に対する IGI, 10%の皮下投与は、有効な治療であると考えられる。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、有効性評価において特に重要と思われる評価資料 6 試験（TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験）の結果を評価項目ごとに試験横断的に並べて検討する。なお、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に対する特異抗体濃度（抗体価）に関する詳細な結果については、2.7.2 参照。

2.7.3.3.1 試験対象集団

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験における被験者背景の要約を表 2.7.3-2 に示す。

TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 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、被験者の約 2/3 は男性であった。160603 試験、160902 試験、161101 試験

及び 161503 試験で本剤を投与された被験者は白人が大多数で、男女比はほぼ同数であった。6 試験すべてにおいて、最も多く診断された PID のタイプは分類不能型免疫不全症であった。

表 2.7.3-2　被験者背景の要約（TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験）

	TAK-771-3004	TAK-771-3005	160603	160902	161101	161503
n (a)	16	15	87	66	37	44
Age (years)						
Median	21.0	20.0	35.0	43.0	33.0	9.5
Min, Max	5, 62	5, 52	4, 78	9, 80	6, 69	3, 15
Gender						
Male	62.5% (10/16)	66.7%(10/15)	50.6% (44/87)	51.5% (34/66)	43.2% (16/37)	59.1% (26/44)
Female	37.5% (6/16)	33.3% (5/15)	49.4% (43/87)	48.5% (32/66)	56.8% (21/37)	40.9% (18/44)
Race						
White	0	0	90.8% (79/87)	89.4% (59/66)	100.0% (37/37)	90.9% (40/44)
Black or African American	0	0	2.3% (2/87)	3.0% (2/66)	0	4.5% (2/44)
Asian	100.0% (16/16)	100.0% (15/15)	3.4% (3/87)	4.5% (3/66)	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	1.1% (1/87)	0	0	0
Other	0	0	NA	NA	NA	2.3% (1/44)
Multiple	0	0	2.3% (2/87)	3.0% (2/66)	0	2.3% (1/44)
Most common type of PIDs						
Common variable immune deficiency	10/16	9/15	49/87	39/66	17/37	16/44
Hypogammaglobulinemia	NA	NA	17/87	6/66	1/37	1/44
X-linked agammaglobulinemia	3/16	3/15	6/87	3/66	1/37	1/44
Specific antibody deficiency	0	0	4/87	1/66	3/37	6/44
Humoral immune deficiency	NA	NA	NA	6/66	NA	NA

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.1.4.1.1；添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.1.4.1；添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Figure 10.1-1、Table 14.1-6、Table 14.1-8 及び Table 14.1-21；添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 4、Table 5 及び Table 9；添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 6、Table 8 及び Table 13；添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 3 及び Table 4

Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; NA: not available; PID: primary immunodeficiency

(a)　subject treated with any investigational product.

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

（1）血清中総 IgG トラフ濃度

海外第 3 相試験（160603 試験、160902 試験及び 161503 試験）では、本剤皮下投与時の血清中総 IgG トラフ濃度は IGI, 10%静脈内投与時と同程度の値を示した。国内第 3 相試験（TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験）でも、海外試験と同様の結果が示された。また、全試験において、本剤投与期間中の血清中総 IgG トラフ濃度は、PID 患者で感染症を効果的に予防する最低有効濃度とされる 5 g/L を大きく上回り維持された。

1）TAK-771-3004 試験

血清中総 IgG トラフ濃度に関する詳細な結果は 2.7.2.2.7（5）2）に示した。

本剤の 3 週間隔投与及び 4 週間隔投与の併合データにおいて、血清中総 IgG トラフ濃度は、スクリーニング期（本剤投与前）と Epoch 2（本剤投与後）で概ね同程度であり、本試験開始前に受けていた治療（IVIG、cSCIG 又は TAK-664）から本剤に切り替えても本剤投与前の血清中 IgG トラフ濃度は維持されていた。さらに、本試験で得られた血清中総 IgG トラフ濃度は、いずれも感染予防効果を示すと報告されている最低有効濃度（5 g/L）を上回っていた。

2）TAK-771-3005 試験（中間解析）

血清中総 IgG トラフ濃度に関する詳細な結果は 2.7.2.2.8（5）1）に示した。

測定された血清中総 IgG トラフ濃度はすべて PID 患者で感染症を効果的に予防する最低有効濃度（5 g/L）を上回っていた。

3）160603 試験

血清中総 IgG トラフ濃度に関する詳細な結果は 2.7.2.2.3（5）3）に示した。

Epoch 2（rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与）終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の平均値は、2 歳以上 12 歳未満の被験者と 12 歳以上の被験者で同程度であった。また、Epoch 2 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の平均値は、Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与）終了時の結果と同程度であった。

4）160902 試験

血清中総 IgG トラフ濃度に関する詳細な結果は 2.7.2.2.4（5）1）に示した。

血清中総 IgG トラフ濃度は、4 週間隔投与でやや低かったものの、PID 患者で感染症を効果的に予防する最低有効濃度とされる 5 g/L[4]を大きく上回っており、投与間隔の違いによる臨床的に意味のある差は認められなかった。なお、安全性追跡調査期間に移行し、rHuPH20 非併用下での IGI, 10%投与に切り替えた後も、血清中総 IgG トラフ濃度はすべての被験者で 5 g/L 以上を維持した。

5）161101 試験

血清中総 IgG トラフ濃度に関する詳細な結果は 2.7.2.2.5（5）1）に示した。

被験者全体での血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は、スクリーニング時は 10.53 g/L（95% CI: [9.46, 11.73]%）、Epoch 2 終了時は 9.21 g/L（95% CI: [8.28, 10.25]%）であり、これらの比は 87.9%（95% CI: [79.7, 96.8]%）であった。また、各年齢層の Epoch 2 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度に顕著な差はみられなかった。

6）161503 試験

血清中総 IgG トラフ濃度に関する詳細な結果は 2.7.2.2.6（5）2）に示した。

血清中総 IgG トラフ濃度について、評価時点間及び年齢層間での臨床的に意味のある差はみられなかった。

（2）VASBI の年間発現頻度

全試験において、本剤を皮下投与したときの被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度は、FDA 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）を統計学的有意に下回った（p<0.0001)。本剤投与による VASBI の発現抑制が示された。

1）TAK-771-3004 試験

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、VASBI は認められなかった。そのため、被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度の点推定値は 0 件であった（2.7.6.3（2）2）③参照）。

2）TAK-771-3005 試験（中間解析）

TAK-771-3005 試験では、VASBI は認められなかった。そのため、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 であった（2.7.6.9（2）3）①参照）。

3）160603 試験

本剤を皮下投与したときの被験者 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 0.025 件（99% CI の上限：0.046）であり、FDA 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）を統計学的有意に下回った（p<0.0001）（2.7.6.4（2）2）②参照）。

4）160902 試験

本剤を皮下投与したときの被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度の点推定値は 0.020 件（99% CI の上限：0.045）であり、FDA 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）を統計学的有意に下回った（p<0.0001）（2.7.6.5（2）2）②参照）。

5）161101 試験

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、VASBI は認められなかった。そのため、被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度の点推定値は 0 件（99% CI の上限：0.471）であった（2.7.6.6（2）2）②参照）。

6）161503 試験

被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度の算術平均値は 0.04 件（99% CI の上限：0.20）であり、FDA 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）を統計学的有意に下回った（p<0.001）（2.7.6.7（2）2）②参照）。

（3）すべての感染症の年間発現頻度

全試験において、本剤を皮下投与したときの被験者 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同程度（約 3 件又はそれ以下）であった。

1）TAK-771-3004 試験

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、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 2.74 件（[1.40, 4.74]件）であった（2.7.6.3（2）2）③参照）。

2）TAK-771-3005 試験（中間解析）

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、TAK-771-3005 試験で 2.27 件（[1.29, 3.65]件）、全試験期間で 2.47 件（[1.49, 3.81]件）であった（2.7.6.9（2）3）①参照）。

3）160603 試験

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 分布最尤点推定値は、本剤皮下投与期間中（Epoch 2）で 2.97 件、IGI, 10%静脈内投与期間中（Epoch 1）で 4.51 件であった（2.7.6.4（2）2）③参照）。

4）160902 試験

試験開始時から安全性追跡調査期間移行前までの、本剤を皮下投与したときの被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症（MedDRA の器官別大分類の「感染症及び寄生虫症」に定義されるもの）の年間発現頻度の点推定値（95% CI）は 2.86 件（[2.36, 3.43]件）であった（2.7.6.5（2）2）②参照）。

5）161101 試験

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、本剤を皮下投与したときの被験者 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点推定値（95% CI）は、2.45 件（[1.55, 3.66]件）であった（2.7.6.6（2）2）②参照）。

6）161503 試験

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、本剤を皮下投与したときの被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現件数の算術平均値は 3.12 件（95% CI の上限：3.95）であった（2.7.6.7（2）2）③参照）。

（4）医療資源の利用

医療資源の利用の指標として、年間又は月間の通学・通勤できなかった又は通常の日常生活を送れなかった日数、年間又は月間の緊急の医療機関の受診回数、抗生物質の年間又は月間投与日数並びに年間又は月間の入院回数及び入院日数を算出した。全試験を通して類似した傾向を示し、年間の通学・通勤できなかった又は通常の日常生活を送れなかった日数は年間 10 日未満、年間の緊急の医療機関の受診回数は 5 回未満、抗生物質の年間投与日数は 160902 試験では 64.03 日であったものの多くは 30 日未満、年間の入院回数及び入院日数はそれぞれ 1 回未満及び 1 日未満であった。

1）TAK-771-3004 試験

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算術平均値（SD）を以下に示す（2.7.6.3（2）2）③参照）。

- 感染症又は他の疾患により通学・通勤できなかった又は通常の日常生活を送れなかった年間日数：6.75（9.871）日
- 感染症又は他の疾患による緊急の医療機関（一般及び救急外来）の年間受診回数：3.23（4.019）回
- 抗生物質の年間投与日数：5.68（10.946）日
- 年間の入院回数：0.22（0.591）回
- 年間の入院日数：0.98（2.842）日

2）TAK-771-3005 試験（中間解析）

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算術平均値（SD）を以下に示す（2.7.6.9（2）3）①参照）。

- 感染症又は他の疾患により通学・通勤できなかった又は通常の日常生活を送れなかった年間日数：TAK-771-3005 試験で 9.03（14.412）日、全試験期間で 7.42（10.517）日
- 感染症又は他の疾患による緊急の医療機関（一般及び救急外来）の年間受診回数：TAK-771-3005 試験で 2.28（2.929）回、全試験期間で 2.53（2.777）回
- 抗生物質の年間投与日数：TAK-771-3005 試験で 6.34（10.196）日、全試験期間で 5.91（10.073）日
- 年間の入院回数：TAK-771-3005 試験で 0.38（0.689）回、全試験期間で 0.29（0.574）回
- 年間の入院日数：TAK-771-3005 試験で 4.62（11.861）日、全試験期間で 2.85（7.313）日

3）160603 試験

本剤を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月間回数又は月間日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）を以下に示す（2.7.6.4（2）2）③参照）。

・通学・出勤できなかった月間日数：0.28 日（[0.20, 0.37]日）
・緊急の医療機関（一般及び救急外来）の月間受診回数：0.40 回（[0.32, 0.49]回）

上記 2 項目は IGI, 10%の静脈内投与の結果と同程度であった。

・抗生物質の月間投与日数：1.69 日（[1.29, 2.16]日）
・感染による月間入院日数：0.00 回（[0.00, 0.01]回）
・月間入院日数：0.02 日（[0.01, 0.03]日）

上記 3 項目は IGI, 10%の静脈内投与の結果と比べてやや少なかった。

4）160902 試験

本剤を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点推定値（95% CI）を以下に示す（2.7.6.5（2）2）③参照）。

・感染又は疾患により通学・出勤できなかった年間日数：7.7 日（[5.33, 10.69]日）
・緊急の医療機関（一般及び救急外来）の年間受診回数：4.19 回（[3.14, 5.45]回）
・抗生物質の年間投与日数：64.03 日（[45.16, 87.54]日）
・年間入院回数：0.11 回（[0.06, 0.18]回）
・年間入院日数：0.83 日（[0.42, 1.45]日）

5）161101 試験

Epoch 1 及び Epoch 2 を通した被験者 1 例あたりに換算した各項目の月間日数又は月間回数の点推定値（95% CI）を以下に示す（2.7.6.6（2）2）②参照）。

・通学・通勤できなかった又は通常の日常生活を送れなかった月間日数：0.42 日（[0.20, 0.75]日）
・抗生物質の月間投与日数：2.37 日（[1.23, 4.07]日）

また、Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、入院した被験者はいなかった。被験者 1 例あたりに換算した感染症又は他の疾患による緊急の医療機関（一般及び救急外来）の月間受診頻度は、Epoch 1 では 0 回、Epoch 2 では 0.09 回であった

6）161503 試験

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算術平均値（SE）を以下に示す（2.7.6.7（2）2）③参照）。

・感染症又は他の疾患により通学・通勤できなかった又は通常の日常生活を送れなかった年間日数：4.28（0.997）日
・感染症又は他の疾患による緊急の医療機関（一般及び救急外来）の年間受診回数：3.06（0.440）回
・抗生物質の年間投与日数：26.77（5.445）日
・年間の入院回数：0.08（0.039）回
・年間の入院日数：0.21（0.074）日

（5）HRQoL、治療満足度及び治療の好み

全試験において、HRQoL 及び治療満足度の評価において投与方法による実質的なスコアの差はみられなかったが、治療の好みの評価においては、被験者の大部分が本剤皮下投与による IgG 補充療法の継続を希望したことが示された。

1）TAK-771-3004 試験

HRQoL のスコア及び治療満足度のスコアは、ベースラインと Epoch 2 終了時とで同様であった。治療の好みでは、被験者の大部分（14/16 例）が本剤皮下投与による IgG 補充療法の継続を選択すると回答した（2.7.6.3（2）2）③参照）。

2）160603 試験

全年齢層を通して、HRQoL スコア及び治療満足度の中央値は IGI, 10%の静脈内投与、IGI, 10%の皮下投与及び本剤の皮下投与で同様であり、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。

2 歳以上 14 歳未満では 61.5%（8/13 例）、14 歳以上では 58.9%（33/56 例）の被験者が在宅による治療を好み、この結果と一致して 2 歳以上 14 歳未満では 100%（13/13 例）、14 歳以上では 78.6%（44/56 例）の被験者が本剤皮下投与による IgG 補充療法の継続を選択すると回答した（2.7.6.4（2）2）④参照）

3）160902 試験

本剤皮下投与期間中の治療満足度は、治療及び費用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。治療の好みでは、被験者の大部分（31/48 例）が本剤皮下投与による IgG 補充療法を好んだ（2.7.6.5（2）2）③参照）。

4）161101 試験

本試験では HRQoL、治療満足度及び治療の好みを評価項目としなかった。

5）161503 試験

HRQoL のスコア及び治療満足度のスコアは、ベースラインと Epoch 2 終了時との間にわずかな差がみられたのみであり、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。また、被験者の 73.8%（31/42 例）が本剤による IgG 補充療法を継続することを望み、被験者の 85.7%（36/42 例）が在宅での治療を受けることを望んだ。特に投与頻度〔88.1%（37/42 例）〕、予定に合わせて投与できること〔83.3%（35/42 例）〕及び全体的な利便性〔81.0%（34/42 例）〕について肯定的な回答が多かった（2.7.6.7（2）2）③参照）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

（1）小児における有効性

160603 試験及び 161503 試験の小児被験者（2 歳以上 16 歳未満）における被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度は、いずれの試験でも 0.1 件以下であった。また、い

ずれの試験でも 12 歳以上 16 歳未満の被験者では VASBI は発現しなかった〔添付資料 5.3.5.3-4、ISE（2021Aug24）Table 1、1.2〕。

血清中総 IgG トラフ濃度については、160603 試験、161503 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（2.7.2.2.3（5）3）及び 2.7.2.2.6（5）2）参照）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量は以下の試験における投与量に基づき設定した。

2.7.3.4.1 評価資料

2.7.3.4.1.1 国内試験

（1）TAK-771-3004 試験

Epoch 1 及び Epoch 2 において、rHuPH20（80 U/g IgG）併用下で IGI, 10%を皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、試験開始前に投与されていた IgG の投与量（IVIG では 3～4 週間あたり約 0.2～0.6 g/kg、cSCIG では 1 週間あたり約 0.05～0.2 g/kg）の等価用量に本剤の投与間隔の投与週数を乗じた量とした。Epoch 1 では漸増投与期間として 3 又は 6 週間で維持用量に達するよう IGI, 10%を漸増し、Epoch 2 では維持用量を 3 又は 4 週間隔で本剤を投与した。

Epoch 2 における 1 ヵ月あたりの投与回数の中央値は、3 週間隔及び 4 週間隔でそれぞれ 1.45 回（範囲：1.3～1.4 回）及び 1.09 回（範囲：1.0～1.1 回）であった（以下、同様に 3 週間隔及び 4 週間隔の順で記載）。1 ヵ月あたりの注入部位数の中央値はそれぞれ 2.90（範囲：1.3～2.9）及び 2.16（範囲：1.1～2.2）であった。投与 1 回あたりに換算した注入部位数の算術平均値（SD）はそれぞれ 1.67（0.577）及び 1.79（0.367）であり、中央値はいずれの投与間隔でも 2.00（範囲：1.0～2.0）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.1）。

Epoch 2 における投与時間の中央値は 3 週間隔及び 4 週間隔でそれぞれ 71.0 分（範囲：40～108 分）及び 77.0 分（範囲：18～207 分）であり、全体では、投与時間の中央値は 74.0 分（範囲：18～207 分）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.1）。

Epoch 2 における注入部位 1 ヵ所あたりの最大投与速度の中央値は 3 週間隔及び 4 週間隔でそれぞれ 240 mL/h（範囲：160～300 mL/h）及び 240 mL/h（範囲：40～300 mL/h）であった。注入部位 1 ヵ所あたりの投与量の中央値はそれぞれ 52.0 mL（範囲：49～105 mL）及び 100.0 mL（範囲：43～320 mL）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.1）。

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、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ることなく、投与に忍容性が示された（2.7.6.3（2）3）②参照）。

Epoch 1 において最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達するまでの週数の中央値は 6.00 週間（範囲：3.0～6.9 週間）であった。すべての被験者が最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達し、その内訳は、3 週間隔が 3/16 例（18.8%）、4 週間隔が 13/16 例（81.3%）であった。

すべての被験者が Epoch 2 において最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）での投与を維持して試験を完了した（2.7.6.3（2）3）②参照）。

（2）TAK-771-3005 試験（中間解析）

rHuPH20（80 U/g IgG）併用下で IGI, 10%を皮下投与した。IGI, 10%は先行する TAK-771-3004 試験と同じ投与量及び投与間隔で投与した。

TAK-771-3005 試験における 1 ヵ月あたりの投与回数の中央値は、3 週間隔及び 4 週間隔でそれぞれ 1.41 回（範囲：1.4～1.4 回）及び 1.09 回（範囲：1.1～1.1 回）であった（以下、同様に 3 週間隔及び 4 週間隔の順で記載）。1 ヵ月あたりの注入部位数の中央値はそれぞれ 2.14（範囲：1.4～2.9）及び 2.17（範囲：1.1～2.2）であった。投与 1 回あたりに換算した注入部位数の算術平均値（SD）はそれぞれ 1.50（0.707）及び 1.77（0.439）であり、中央値はそれぞれ 1.50（範囲：1.0～2.0）及び 2.00（範囲：1.0～2.0）であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.2.2.1.1）。

全試験期間における 1 ヵ月あたりの投与回数の中央値は、3 週間隔及び 4 週間隔でそれぞれ 1.43 回（範囲：1.3～1.4 回）及び 1.09 回（範囲：1.1～1.1 回）であった。1 ヵ月あたりの注入部位数の中央値はそれぞれ 2.86（範囲：1.3～2.9）及び 2.17（範囲：1.1～2.2）であった。投与 1 回あたりに換算した注入部位数の算術平均値（SD）はいずれも 1.67（0.577）及び 1.80（0.394）であり、中央値はいずれも 2.00（範囲：1.0～2.0）であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.2.2.1.2）。

TAK-771-3005 試験における投与時間の中央値は 3 週間隔及び 4 週間隔でそれぞれ 72.5 分（範囲：22～88 分）及び 82.0 分（範囲：12～332 分）であり、全体では、投与時間の中央値は 73.0 分（範囲：12～332 分）であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.2.2.1.1）。

全試験期間における投与時間の中央値は 3 週間隔及び 4 週間隔でそれぞれ 72.0 分（範囲：22～108 分）及び 79.0 分（範囲：12～332 分）であり、全体では、投与時間の中央値は 74.0 分（範囲：12～332 分）であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.2.2.1.2）。

TAK-771-3005 試験における注入部位 1 ヵ所あたりの最大投与速度の中央値は 3 週間隔及び 4 週間隔でそれぞれ 300.0 mL/h（範囲：160～300 mL/h）及び 240.0 mL/h（範囲：40～300 mL/h）であった。注入部位 1 ヵ所あたりの投与量の中央値はそれぞれ 105.0 mL（範囲：52～112 mL）及び 100.0 mL（範囲：43～320 mL）であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.2.2.1.1）。

全試験期間における注入部位 1 ヵ所あたりの最大投与速度の中央値は 3 週間隔及び 4 週間隔でそれぞれ 300.0 mL/h（範囲：160～300 mL/h）及び 240.0 mL/h（範囲：40～300 mL/h）であった。注入部位 1 ヵ所あたりの投与量の中央値はそれぞれ 105.0 mL（範囲：49～112 mL）及び 100.0 mL（範囲：43～320 mL）であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.2.2.1.2）。

TAK-771-3005 試験で、1 例に忍容性事象（有害事象による投与中止）が認められた。有害事象は投与部位紅斑及び注射部位紅斑であり、いずれも非重篤で程度は軽度であった。（2.7.6.9（2）2）④参照）。

すべての被験者が TAK-771-3004 試験の Epoch 2 から引き続き、TAK-771-3005 試験でも最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）での投与を維持した（2.7.6.9（2）2）④参照）。

2.7.3.4.1.2 海外試験

（1）160603 試験

Epoch 1 にて IGI, 10%を静脈内投与したとき及び Epoch 2（漸増期間後）にて本剤を皮下投与したときの 1 週間あたりの IGI, 10%の投与量の算術平均値は、それぞれ 0.143 g/kg/週及び 0.155 g/kg/週であった。Epoch 2 の終了時点における、本剤を皮下投与したときの 1 週間あたりの IGI, 10%の投与量の中央値は、IGI, 10%を静脈内投与したときの 1 週間あたりの等価用量の 108.8%に相当する用量であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-7 及び Table 14.3-28）。本剤を皮下投与したときの最大投与速度は、IGI, 10%を静脈内投与したときと比べて有意に速かった（P<0.0001）。安全性解析対象集団において、IGI, 10%を静脈内投与したとき及び Epoch 2（漸増期間後）にて本剤を皮下投与したときの投与速度の中央値は、それぞれ 200.0 mL/h 及び 300.0 mL/h であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-19）。本剤を皮下投与したときの投与部位 1 ヵ所あたりの IGI, 10%の投与量の中央値は、9.10～64.8 g（すなわち、91.0～648.0 mL）であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-47）。

（2）160902 試験

安全性追跡調査期間へ移行するまでは、rHuPH20 併用下で先行する 160603 試験の Epoch 2 における最終用量と同量の IGI, 10%を皮下投与した。1 週間あたりの IGI, 10%の用量の算術平均値（SD）は、0.156（0.051）g/kg/週であった（2.7.6.5（2）2）①参照）。

安全性追跡調査期間中、静脈内投与を選択した被験者は、直近の静脈内投与時の IGI, 10%の用量に対する 1 週間あたりの等価用量に基づき、その 100%（±5%）を 3 又は 4 週間隔（±3 日）で投与した。また、皮下投与を選択した被験者は、直近の静脈内投与時の IGI, 10%用量に対する 1 週間あたりの等価用量に基づき、その 137%（±5%）を 1 週間隔（±2 日）で投与した。皮下投与を選択した被験者では、体重の増加に応じて IGI, 10%の投与量を増量した。

投与速度及び投与部位 1 ヵ所あたりの投与量は IGI, 10%の添付文書に従った。

（3）161101 試験

Epoch 1 及び Epoch 2 において、rHuPH20 併用下で IGI, 10%を皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、試験開始前に投与されていた IgG の投与量の 100%（±5%）とし、rHuPH20 の投与量は 75 U/g IgG 以上とした。1 週間あたりの IGI, 10%の用量の算術平均値は、Epoch 1 では 0.122g/kg/週、Epoch 2 では 0.123g/kg/週であった（2.7.6.6（2）2）①参照）。

Epoch 3（安全性追跡調査期間）では、IGI, 10%を 1 週間隔で皮下投与若しくは 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した。Epoch 3 では、rHuPH20 は投与しなかった。静脈内投与を選択した被験者では、Epoch 2 で投与されていた IGI, 10%の用量に対する 1 週間あたりの等価用量に基づき、その 100%（±5%）を投与した。皮下投与を選択した被験者は、Epoch 2 で投与

されていた IGI, 10%の用量又は試験開始前に投与されていた IGI, 10%の用量に対する 1 週間あたりの等価用量に基づき、その 137%（±5%）を投与した。

（4）161503 試験

Epoch 2 期間中に合計 633 回の投与が行われた。1 ヵ月あたりの投与回数の中央値は 1.10 回（範囲：1.0～1.5 回）であり、すべての年齢層で同程度であった（2.7.6.7（2）2）③参照）。被験者 1 例あたりに換算した 1 年あたりの投与回数の中央値は 13.18 回（範囲：11.5～17.7 回）であり、すべての年齢層で同様の回数であったが、2 歳以上 6 歳未満の被験者では 13.04 回と最も少なかった（6 歳以上 12 歳未満では 13.21 回、12 歳以上 16 歳未満では 13.16 回であった）（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.1.10）。

Epoch 2 期間中の被験者 1 例あたりに換算した投与回数の中央値は 15.0 回（範囲：1～38 回）であり、2 歳以上 6 歳未満の被験者で最も多かった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.1.10）。

1 ヵ月あたりの注入部位数の中央値は 2.17（範囲：1.1～2.9）であり、すべての年齢層で同程度であった。投与 1 回あたりに換算した注入部位数の算術平均値（SD）及び中央値は 1.83（0.366）及び 2.0 であり、すべての年齢層で同様の結果であった（2.7.6.7（2）2）③参照）。投与時間の中央値は 76.5 分（2 歳以上 6 歳未満、範囲：60～215 分）から 88.0 分（6 歳以上 12 歳未満、範囲：53～150 分）の間であった。全体では、投与時間の中央値は 85.0 分（範囲：45～215 分）であった（2.7.6.7（2）2）③参照）。

注入部位 1 ヵ所あたりの最大投与速度の中央値は 160 mL/h（範囲：30～300 mL/h）であった。12 歳以上 16 歳未満の被験者では中央値が最大速度である 300 ml/h と、その他の年齢層の被験者と比較して注入部位 1 ヵ所あたりの最大投与速度は速かった（2.7.6.7（2）2）③参照）。注入部位 1 ヵ所あたりの投与量の中央値は 85.0 mL（範囲：35～300 mL）であった。12 歳以上 16 歳未満の被験者では中央値が 142.5 mL（範囲：75～300 mL）と、その他の年齢層の被験者と比較して注入部位 1 ヵ所あたりの投与量は多かった（2.7.6.7（2）2）③参照）。

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、99.8%（平均算術値。範囲は 94～100%）の投与が、中止や中断されることなく完了した（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書 Table 14-1.8）。Epoch 1 と Epoch 2 で、完了した投与の割合に特段の差はみられなかった。

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、投与中断が行われた投与の割合の算術平均値（SD）は 5.9（8.04）%であり、ほとんどの投与が中断することなく完了した。中止された投与は Epoch 1 でのみ発生し、その割合の算術平均値（SD）は 1.1（5.27）%であった。Epoch 2 では有害事象のために中止された投与はなく、用法や用量が変更された被験者もいなかった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書 Table 14.1.8 及び Table 14.1.10）。

13 例（30.2%）の被験者で計 17 回（2.69%）、有害事象のため投与が中断された。年齢層別の内訳は、2 歳以上 6 歳未満の被験者では 3 例（33.3%）で計 4 回、6 歳以上 12 歳未満の被験者では 6 例（27.3%）で計 6 回、及び 12 歳以上 16 歳未満の被験者では 4 例（33.3%）で計 7 回であった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.1.10)。

Epoch 1 において最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達するまでの週数の中央値は 6.14 週間（範囲：3.0～6.6 週間）であり、すべての年齢層で同程度であった。すべての被験者が最

終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達し、その内訳は、8/43 例（18.6%）が 3 週間隔、36/43 例（83.7%）が 4 週間隔であった。32/43 例（74.4%）の被験者が 12 ヵ月間にわたり最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）での投与を完了した。年齢層別の内訳は、2 歳以上 6 歳未満の被験者では 8 例（88.9%）、6 歳以上 12 歳未満の被験者では 18 例（81.8%）及び 12 歳以上 16 歳未満の被験者では 6 例（50.0%）であった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.1.10）。32/43 例（74.4%）の被験者が、自宅での投与を少なくとも 2 回実施した。自宅での投与の回数が最も多かったのは 2 歳以上 6 歳未満の年齢層であり、その割合は 58.62%（85/145 回）であった。一方、医療機関での投与の回数が最も多かったのは 12 歳以上 16 歳未満の年齢層であり、その割合は 69.80%（104/149 回）であった（2.7.6.7（2）2）③参照）。

（5）161001 試験

Epoch 1 並びに Epoch 2 の Arm 1A 及び Arm 1B において、左右それぞれの腿に rHuPH20 併用下又は対照リンゲル液併用下で IGI, 10%を皮下投与した。IGI, 10%の用量は片腿につき 0.25 g/kg であり、被験者 1 例あたり 0.50 g/kg であった。IGI, 10%の投与速度は被験者ごとに決定され、平均投与速度の中央値を rHuPH20 併用下と rHuPH20 非併用下とで比較した。Epoch 2 の最大の解析対象集団 32 例において、IGI, 10%皮下投与の平均投与速度の中央値は、rHuPH20 併用下及び対照リンゲル液併用下でそれぞれ 229.0 mL/h（範囲：0～317.7 mL/h）及び 210.3 mL/h（範囲：47.4～308.0 mL/h）であった。一方、対照ヒトアルブミン液皮下投与の平均投与速度の中央値は、rHuPH20 併用下及び対照リンゲル液併用下でそれぞれ 441.4 mL/h（範囲：51.0～628.2 mL/h）及び 151.4 mL/h（範囲：10.2～571.4 mL/h）であった。すべての解析対象集団において、rHuPH20 併用下及び対照リンゲル液併用下での IGI, 10%皮下投与の平均投与速度に有意差は認められなかった（2.7.6.2（2）2）③参照）。IGI, 10%及び対照ヒトアルブミン液の投与量（範囲）はそれぞれ 0～246 mL 及び 158～228 mL であった（2.7.6.2（2）2）①参照）。

（6）160602 試験

Arm 1 及び Arm 2 において、rHuPH20 併用下で IGI, 10%を皮下投与したときの IGI, 10%の用量は、0.40～0.60 g/kg であった。試験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分に相当する量の IGI, 10%を rHuPH20 併用下で皮下投与するためには、rHuPH20 の用量として IgG 1g あたり 50 U 以上が必要であった（2.7.6.1（2）2）②参照）。試験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分に相当する量の IGI, 10%を投与した 10 例のうち、投与速度が 300 mL/h に達した被験者は 8 例であった。残りの 2 例の投与速度は 175 mL/h 及び 200 mL/h であった（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.3-4a 及び Table 14.3-4b）。rHuPH20 併用下で IGI, 10%を皮下投与したときの IGI, 10%の投与量は、Arm 1 及び Arm 2 でそれぞれ 6.6～44.5 g（66～445 mL）及び 6.9～61.8 g（69～618 mL）であった。Arm 2 において IGI, 10%を静脈内投与したときの IGI, 10%の投与量は、27.4～62.0 g（274～620 mL）であった（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.3-2a 及び Table 14.3-2b）。

2.7.3.4.2 参考資料

（1）160601 試験

Epoch 1 において IGI, 10%を静脈内投与したときの 1 週間あたりの投与量の算術平均値は 0.1510 g/kg/週であった。Epoch 2 において IGI, 10%を皮下投与したときの 1 週間あたりの投与量の算術平均値は 0.1819 g/kg/週であった。同様に、Epoch 3a 及び Epoch 3b（いずれも皮下投与）では、それぞれ 0.1905 g/kg/週及び 0.1907 g/kg/週であった。継続投与期（皮下投与）では 0.1898 g/kg/週であった（添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1-4）。Epoch 1 において IGI, 10%を静脈内投与したときの初回の投与速度の中央値及び最大投与速度の中央値は、それぞれ 30.0 mL/h 及び 189.0 mL/h であった。最大の解析対象集団のすべての被験者において、IGI, 10%を皮下投与したときの初回の投与速度の中央値は 10.0 mL/h、最大投与速度の中央値は 20～30 mL/h であった（添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1-4 及び Table 14.3.1-16）。安全性解析対象集団の全年齢層の被験者において、Epoch 1 で IGI, 10%を静脈内投与したときの 1 週間あたりの投与量は 1.9～13.8 g（19～138 mL）、Epoch 3a で IGI, 10%を皮下投与したときの 1 週間あたりの調整用量は 3.0～20.6 g（30～206 mL）であった（添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1-19）。また、Epoch 3b では、Epoch 1 で静脈内投与した投与量の 100.5%～160.0%の IGI, 10%を皮下投与した。安全性解析対象集団の全年齢層の被験者における、Epoch 3b での 1 週間あたりの投与量は 3.0～22.0 g（30～220 mL）であった（添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1-25）。継続投与期では 1 週間あたりの IGI, 10%の投与量は算出しなかったが、継続投与期に参加した被験者は Epoch 3b と同量の IGI, 10%を投与することとした。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

160603 試験において約 1.5 年間、及び 160603 試験の継続試験である 160902 試験においてさらに約 1.5～2 年間にわたり本剤が投与された。両試験を通して感染頻度の経時的な増加は認められず、本剤を長期投与したときの頑健な有効性が示された。また、両試験の安全性データより、本剤を皮下投与したときの被験者 1 例あたりの局所性の有害事象発現頻度は経時的に低下することが示された。硬結の発現頻度の増加、投与量や投与速度に対する不耐性といった rHuPH20 に対する耐性を示唆するエビデンスは認められなかった。

国内試験では、TAK-771-3004 試験での治験薬初回投与から TAK-771-3005 試験の中間解析のデータカットオフまでの期間において約半年～[redacted]年間にわたり本剤が投与された。両試験を通して VASBI の発現はみられず、すべての感染症の年間発現頻度は低く、血清中総 IgG トラフ濃度は感染予防効果が得られる最低有効濃度が維持されていたことから、本剤は、長期投与においても 2 歳以上の日本人 PID 患者に対して感染症の予防に有効であることが確認された。また、局所性の有害事象の年間発現頻度は両試験で同程度であり、長期投与において増加する傾向は認められなかった。

2.7.3.6 参考文献

[1] Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol 2010;137:21-30.（添付なし）

[2] Orange JS, Belohradsky BH. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy Clin Exp Immunol. 2012;169:172-81.（添付なし）

[3] Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, Gupta S, Puck J, Engl W, et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(4):951-7.（添付なし）

[4] Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(4 Suppl):S525-S53.（添付なし）

2.7.3.7 付録

該当なし

目次

略号一覧表 4
2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 17
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 18
2.7.4.2 有害事象 19
2.7.4.2.1 有害事象の解析 19
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 83
2.7.4.3 臨床検査値の評価 84
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 87
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 88
2.7.4.5.1 内因性要因 88
2.7.4.5.2 外因性要因 92
2.7.4.5.3 薬物相互作用 92
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 92
2.7.4.5.5 過量投与 93
2.7.4.5.6 薬物乱用 93
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 93
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 93
2.7.4.6 市販後データ 94
2.7.4.6.1 市販後安全性試験の概要 95
2.7.4.7 参考文献 96
2.7.4.8 付録 97

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要 6
表 2.7.4.1-2 各試験の MedDRA バージョン、重症度分類及び治験薬との因果関係分類 16
表 2.7.4.1-3 特に注目すべき有害事象の定義 17
表 2.7.4.1-4 本剤の投与を行った主要パートでの曝露状況の要約 18
表 2.7.4.2-1 有害事象の概要（TAK-771-3004 試験） 20
表 2.7.4.2-2 有害事象の概要（TAK-771-3005 試験） 21
表 2.7.4.2-3 有害事象の概要（160603 試験） 22
表 2.7.4.2-4 TAAE の発現頻度の要約（160603 試験） 22
表 2.7.4.2-5 有害事象の概要（160902 試験） 23
表 2.7.4.2-6 有害事象の概要（161101 試験） 25

表 2.7.4.2-7 有害事象（感染症を除く）の概要（161503 試験） 27
表 2.7.4.2-8 有害事象の概要（160602 試験） 28
表 2.7.4.2-9 有害事象の概要（160601 試験） 29
表 2.7.4.2-10 Epoch 1 及び Epoch 2 における有害事象発現頻度 （全期間において 2 例以上で報告された SOC・PT のみ表示）（TAK-771-3004 試験） 31
表 2.7.4.2-11 Epoch 1 及び Epoch 2 における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（全期間において 2 例以上で報告された SOC・PT のみ表示）（TAK-771-3004 試験） 31
表 2.7.4.2-12 有害事象発現頻度（全試験期間において 2 例以上で報告された SOC・PT のみ表示）（TAK-771-3005 試験） 33
表 2.7.4.2-13 治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（全試験期間において 2 例以上で報告された SOC・PT のみ表示）（TAK-771-3005 試験） 34
表 2.7.4.2-14 Epoch 1 における有害事象発現頻度（2 例以上で報告された PT のみ表示）（160603 試験） 36
表 2.7.4.2-15 Epoch 2 の漸増期間における有害事象発現頻度 （2 例以上で報告された PT のみ表示）（160603 試験） 37
表 2.7.4.2-16 Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における有害事象発現頻度 （2 例以上で報告された PT のみ表示）（160603 試験） 38
表 2.7.4.2-17 Epoch 1 における治験薬と関連ありの有害事象 （2 例以上で報告された PT のみ表示）（160603 試験） 40
表 2.7.4.2-18 Epoch 2 の漸増期間における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度 （2 例以上で報告された PT のみ表示）（160603 試験） 41
表 2.7.4.2-19 Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（2 例以上で報告された PT のみ表示）（160603 試験） 42
表 2.7.4.2-20 Epoch 1 で 5 件以上報告された有害事象（160603 試験） 44
表 2.7.4.2-21 Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）で 5 件以上報告された 有害事象（160603 試験） 45
表 2.7.4.2-22 安全性追跡調査期間移行前における有害事象発現頻度 （2 例以上の被験者で報告された PT・SOC のみ表示）（160902 試験） 47
表 2.7.4.2-23 安全性追跡調査期間移行前における治験薬と関連ありの有害事象（2 例以上の被験者で報告された PT・SOC のみ表示）（160902 試験） 50
表 2.7.4.2-24 安全性追跡調査期間移行前に 5 件以上報告された有害事象（160902 試験） 52
表 2.7.4.2-25 安全性追跡調査期間移行後に 5 件以上報告された有害事象 （160902 試験） 53
表 2.7.4.2-26 Epoch 1+2 における有害事象発現頻度（2 例以上で報告された PT のみ表示）（161101 試験） 55
表 2.7.4.2-27 Epoch 3 における有害事象発現頻度（2 例以上で報告された PT のみ表示）（161101 試験） 56
表 2.7.4.2-28 Epoch 1+2 における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（感染症を除く）（2 例以上で報告された PT のみ表示）（161101 試験） 56

表 2.7.4.2-29　Epoch 3 における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（感染症を除く）（2 例以上で報告された PT のみ表示）（161101 試験） 57
表 2.7.4.2-30　Epoch 1 で 2 件以上報告された有害事象（161101 試験） 58
表 2.7.4.2-31　Epoch 2 で 2 件以上報告された有害事象（161101 試験） 59
表 2.7.4.2-32　Epoch 3 で 2 件以上報告された有害事象（161101 試験） 59
表 2.7.4.2-33　Epoch 1 及び Epoch 2 における有害事象発現頻度（感染症を除く）（Epoch 1+2 において 2 例以上で報告された SOC・PT のみ表示）（161503 試験） 61
表 2.7.4.2-34　Epoch 1 及び Epoch 2 における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（感染症を除く）（Epoch 1+2 において 2 例以上で報告された SOC・PT のみ表示）（161503 試験） 63
表 2.7.4.2-35　Arm 1 における非重篤な有害事象発現頻度（160602 試験） 64
表 2.7.4.2-36　Arm 2 における非重篤な有害事象発現頻度（160602 試験） 65
表 2.7.4.2-37　治験薬投与開始後の死亡例の一覧 66
表 2.7.4.2-38　各種物質毒性による死亡例の症例情報 67
表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象の一覧 68
表 2.7.4.2-40　忍容性又は有害事象に起因する 治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止の発生頻度の要約（160603 試験） 75
表 2.7.4.2-41　忍容性又は有害事象に起因する 治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止の発生頻度の要約（160902 試験） 76
表 2.7.4.6-1　海外製造販売後安全性情報（対象期間：2013 年 5 月 16 日～2024 年 5 月 31 日）における主な副作用の報告状況 94
表 2.7.4.6-2　本剤の安全性検討事項 95

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
ALP	alkaline phosphatase〔アルカリホスファターゼ〕
ALT	alanine transaminase〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕
AST	aspartate transaminase〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〕
COVID-19	Coronavirus Disease 2019〔新型コロナウイルス感染症〕
CPK	creatine phosphokinase〔クレアチンホスホキナーゼ〕
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTD	common technical document〔コモン・テクニカル・ドキュメント〕
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use〔医薬品規制調和国際会議〕
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〔免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%〕
LDH	lactate dehydrogenase〔乳酸脱水素酵素〕
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
PK	pharmacokinetic〔薬物動態〕
PID	primary immunodeficiency〔原発性免疫不全症候群〕
PT	preferred term〔基本語〕
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20〔遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（製剤）〕
SCIG	subcutaneous immunoglobulin〔皮下注用免疫グロブリン〕
SCIG, 10%	subcutaneous immune globulin, 10% solution〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤〕
SOC	system organ class〔器官別大分類〕
PBRER	periodic benefit risk evaluation report〔定期的ベネフィット・リスク評価報告〕
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

TAK-771（以下、本剤）は、皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（SCIG, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 製剤（rHuPH20）から構成される皮下注用の組合せ製剤である。本剤は大量の免疫グロブリン G（IgG）の皮下投与を可能にするために開発され、海外では 40 ヵ国以上で承認されている（2024 年 5 月現在）。

なお、本剤の構成成分の 1 つである SCIG, 10%は、海外で“KIOVIG／GAMMAGARD LIQUID”の商標で承認されている静注又は皮下注用の免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）と同一製剤である（国内では未承認）。また、その濃度違い製剤である皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%製剤（SCIG, 20%）も海外の多くの国で承認されており、本邦でも国内外臨床試験成績から有効性及び安全性等が確認されたことに基づき、「キュービトル 20%皮下注」の商標で 2023 年 9 月に製造販売承認を取得済みである。

原発性免疫不全症候群（PID）患者における本剤の安全性は、臨床データパッケージの 9 試験から得られた成績に基づき評価した。これらの臨床試験一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。

日本人 PID 患者における本剤の安全性は、2 歳以上の日本人 PID 患者を対象とした国内第 3 相試験（TAK-771-3004 試験）及び国内第 3 相継続投与試験（TAK-771-3005 試験）[1]にて評価した。また、その評価結果を裏付けるため、2 歳以上の PID 患者を対象とした海外第 3 相試験（160603 試験）、海外第 3 相継続投与試験（160902 試験）及び海外第 2/3 相試験（161101 試験）、2 歳以上 16 歳未満の PID 患者を対象とした海外第 3 相試験（161503 試験）、並びに 16 歳以上の PID 患者を対象とした海外第 1/2 相試験（160602 試験）の安全性成績を評価資料として評価した。本モジュールでは、主要なデータとして上記 7 試験（国内試験 2 試験及び海外試験 5 試験、いずれも評価資料）の安全性成績を示した。また、参考データとして、2 歳以上の PID 患者に IGI, 10%を静脈内投与又は皮下投与した海外第 2/3 相試験（160601 試験：参考資料）の安全性成績を示した。その他、本剤の臨床試験として健康成人を対象とした海外第 1 相試験（161001 試験）を実施しており、当該試験の安全性成績については 2.7.6.2 に示した。

さらに、海外における市販後データについて最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER、データカットオフ日：2024 年 5 月 31 日）に基づき評価しており、その概要を 2.7.4.6 に示した。

なお、本モジュールでは、本剤に含まれる SCIG, 10%が IGI, 10%と同一製剤であることから、便宜上、「SCIG, 10%」を「IGI, 10%」と表記している場合がある。また、本モジュールでは、「本剤」は SCIG, 10%及び rHuPH20 を意味し、「本剤の（皮下）投与」は rHuPH20 皮下投与後に SCIG, 10%を皮下投与する意味で使用した。

[1] 国内第3相継続投与試験（TAK-771-3005試験）は2024年6月時点で実施中であり、当該試験の評価は中間解析結果（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づき行った。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な安全性 収集／検査 項目(a)	実施時期 実施国・施設数 （実績）
国内 第 3 相 TAK-771-3004 （評価） （5.3.5.2-1）	PK、安全性、忍容性及び有効性試験 日本人 PID 患者に本剤を投与したときの PK、安全性、忍容性、有効性を検討する。	日本人 PID 患者 2 歳以上	非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1（漸増期間）** rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。初回投与の 1 週後に 2 回目の投与を行い、3 週間隔投与を行う被験者はその 2 週後に Epoch 2 に移行した。4 週間隔投与を行う被験者は 2 回目投与の 2 週後に 3 回目投与を行い、その 3 週後に Epoch 2 に移行した。投与期間は 3～6 週間であった。 **Epoch 2** rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、投与期間は 24 週間とした。	16／15	有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、妊娠検査、特殊検査(b)、溶血性検査(c)）	2022 年 1 月～ 2023 年 8 月 日本国内の 12 施設
国内 第 3 相 TAK-771-3005 （評価） （5.3.5.2-7）	安全性、有効性及び PK 試験 日本人 PID 患者に本剤を投与したときの長期安全性を検討する。	TAK-771-3004 試験を完了した PID 患者	非盲検、 非対照、 多施設共同 継続投与	rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（TAK-771-3004 試験で用いた投与量と同じ投与量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、投与期間は、本剤が本邦で承認され、治験実施医療機関で本剤の市販製剤が入手可能となるまで継続できることとした。	15／約 10	有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、妊娠検査、特殊検査(b)、溶血性検査(c)）	2022 年 9 月～ （2024 年 6 月時点で継続中） 日本国内の 9 施設

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な安全性 収集／検査 項目(a)	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 160603（評価） （5.3.5.2-2）	有効性、安全性、忍容性及び PK 試験 PID 患者に IGI, 10%を静脈内投与したとき、又は rHuPH20 投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの有効性、安全性、忍容性及び PK を比較する。	PID 患者 2 歳以上	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1** · **Arm 1（160601 試験参加例）：** （Epoch 1 は省略して Epoch 2 から開始） · **Arm 2（160601 試験不参加例）：** IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量と同じ量）を 3 又は 4 週間隔で 3 ヵ月間静脈内投与した。 **Epoch 2** · **Arm 1 及び 2 共通：** rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（160601 試験又は本試験の Epoch 1 で用いた IgG 静脈内投与時の投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量の 108%）を皮下投与した。本剤の投与間隔は、最初は 1 週間とし、忍容性が示された場合は静脈内投与時の投与間隔（3 又は 4 週間隔）になるまで 1 週ずつ延長した。投与期間は 14 ヵ月とした。	87／80 （内訳） · Arm 1: 31 · Arm 2: 56	有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、妊娠検査、特殊検査(b)、溶血性検査(c)）	2008 年 12 月～ 2010 年 11 月 米国及びカナダの 15 施設

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な安全性 収集／検査 項目(a)	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 160902（評価） （5.3.5.2-3）	安全性、忍容性及び有効性試験 PID 患者に rHuPH20 投与後に IGI, 10%を投与したときの長期安全性、忍容性及び有効性を検討する。	160603 試験を完了した PID 患者	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同 継続投与	**安全性追跡調査期間移行前** rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（160603 試験の Epoch 2 における最終用量と同じ量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、同意が得られた場合は 4 回目の投与以降を 2 週間隔とした。投与期間は被験者の 160603 試験完了時期により様々であった。 **安全性追跡調査期間移行後** rHuPH20 投与を中止したうえで、IGI, 10%を 3 若しくは 4 週間隔で静脈内投与、又は 1 週間隔で皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、直近での IgG 静脈内投与時の投与量の 1 週間あたりの等価用量に IGI, 10%の投与間隔の週数を乗じ、静脈内投与の場合はその 100%、皮下投与の場合はその 137%とした。投与期間は、安全性追跡調査期間移行直前の抗 rHuPH20 抗体価が<160 の場合は 24 週間、≥160 の場合は 48 週間とした。	66／最大 80	有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、妊娠検査、溶血性検査(c)）	2010 年 7 月～ 2013 年 8 月 米国 11 施設

8

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な安全性 収集／検査 項目(a)	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 2/3 相 161101（評価） （5.3.5.2-4）	安全性、忍容性及び有効性試験 試験開始前に IgG の静脈内又は皮下投与を受けていた PID 患者において、rHuPH20 投与後に IGI, 10%を投与したときの安全性及び忍容性等を検討する。	PID 患者 2 歳以上	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1（漸増期間）** rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。初回投与の 1 週後に 2 回目の投与を行い、その 2 週後に Epoch 2 に移行した。すべての被験者で投与期間は 3 週間とした。 **Epoch 2** rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、投与期間は最長 6 ヵ月間とした。 **Epoch 3** rHuPH20 投与を中止したうえで、IGI, 10%を 3 若しくは 4 週間隔で静脈内投与、又は 1 週間隔で皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、Epoch 2 での投与量の 1 週間あたりの等価用量に IGI, 10%の投与間隔の週数を乗じ、静脈内投与の場合はその 100%、皮下投与の場合はその 137%とした。投与期間は、Epoch 3 移行直前の抗 rHuPH20 抗体価が <160 の場合は最長 24 週間、≥160 の場合は最長 48 週間とした。	37／最大 60	有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、妊娠検査、特殊検査(b)、溶血性検査(c)）	2011 年 12 月～ 2013 年 1 月 米国 12 施設

9

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な安全性 収集／検査 項目(a)	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 161503（評価） （5.3.5.2-5）	有効性、安全性、忍容性、免疫原性及び PK 試験 試験開始前に IgG 補充療法を受けていた小児 PID 患者において、rHuPH20 投与後に IGI, 10%を投与したときの有効性、安全性、忍容性、免疫原性及び PK を検討する。	PID 患者 2 歳以上 16 歳未満	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1（漸増期間）** rHuPH20（約 80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。初回投与の 1 週後に 2 回目の投与を行い、3 週間隔投与を行う被験者はその 2 週後に Epoch 2 に移行した。4 週間隔投与を行う被験者は 2 回目投与の 2 週後に 3 回目投与を行い、その 3 週後に Epoch 2 に移行した。投与期間は最長 6 週間であった。 **Epoch 2** rHuPH20（約 80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、投与期間は最長 3 年間とした。 **Epoch 3** IGI, 10%を 3 若しくは 4 週間隔で静脈内投与、又は 1 週間隔で皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に IGI, 10%の投与間隔の週数を乗じ、静脈内投与の場合はその 100%、皮下投与の場合はその 137%とした。投与期間は最長 1 年間とした。	44／40	有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、妊娠検査、血清ウイルス検査(b)、溶血性検査）	2017 年 9 月～ 2022 年 11 月 米国 17 施設

10

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な安全性 収集／検査 項目(a)	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 1/2 相 160602（評価） （5.3.3.2-1）	安全性、忍容性、有効性及び PK 試験 PID 患者に IGI, 10%を最大 0.6 g/kg までの用量で単一投与部位に皮下投与するために必要な rHuPH20 の用量を検討する。	PID 患者 16 歳以上	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Arm 1（忍容性評価試験）** rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%を皮下投与した。rHuPH20 は 150 U/g IgG、IGI, 10%は試験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量の 1/4 を開始用量とし、その後は被験者の忍容性に基づき、事前に規定したフローに従って投与量・投与間隔を変えながら投与を行った。 **Arm 2（忍容性及び PK 評価試験）** IGI, 10%（試験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量）を 4 週間隔で 2 回静脈内投与した。2 回目の投与の 1 週間後から rHuPH20 及び IGI, 10%の皮下投与を、Arm 1 と同じフローに従って実施した。	11／最大 12 （内訳） · Arm 1: 4／4 Arm 2: 7／6-8	有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、妊娠検査、特殊検査(b)）	2006 年 12 月～ 2007 年 11 月 米国 3 施設
海外 第 2/3 相 160601（参考） （5.3.5.2-6）	PK、忍容性及び有効性試験 PID 患者に IGI, 10%を皮下投与したときの忍容性及び PK を検討する。また、ASBI に対する有効性を検討する。	PID 患者 2 歳以上	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1** IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量に基づき設定した投与量：0.3～1.0 g/kg/4 週）を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与した。 **Epoch 2** IGI, 10%（Epoch 1 で用いた IGI, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 130%）を 1 週間隔で 12 週間以上皮下投与した。 **Epoch 3a** IGI, 10%（Epoch 1 及び 2 における PK 評価結果に基づく調整用量）を 1 週間隔で 6 週間皮下投与した。 **Epoch 3b** IGI, 10%（Epoch 3a で用いた投与量又は個々の IgG トラフ濃度に基づく個別化用量）を 1 週間隔で 12 週間皮下投与した。 **継続投与パート** IGI, 10%（Epoch 3b で用いた投与量）を 1 週間隔で皮下投与した。	49／50	有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、妊娠検査、特殊検査）	2007 年 10 月～ 2009 年 7 月 米国 9 施設

11

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な安全性 収集／検査 項目(a)	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 1 相 161001（評価） （5.3.4.1-1）	安全性、忍容性及び有効性試験 IGI, 10%皮下投与における rHuPH20 の投与促進効果を検討する。	健康被験者	前向き、無作為化、二重盲検、被験者内／被験者間プラセボ対照、単施設試験	**Epoch 1** 以下をそれぞれ左及び右の大腿部に皮下投与した後、両大腿部に IGI, 10%を 0.25 g/kg ずつ皮下投与した（単回投与）。 · rHuPH20（75 IU/g IgG） · リンゲル液（rHuPH20 と同じ液量） **Epoch 2** · **Arm 1A 及び 1B：** 以下をそれぞれ左及び右の大腿部に皮下投与した後、両大腿部に IGI, 10%を 0.25 g/kg ずつ皮下投与した（単回投与）。 · rHuPH20（75 IU/g IgG） · リンゲル液（rHuPH20 と同じ液量） · **Arm 2A 及び 2B：** 以下をそれぞれ左及び右の大腿部に皮下投与した後、両大腿部にヒトアルブミン（Alb）液 0.25%（投与量は IGI, 10% 0.25 g/kg と同じ液量）を皮下投与した（単回投与）。 · rHuPH20（7.5 IU/mL Alb 液 0.25%） · リンゲル液（rHuPH20 と同じ液量）	53／52 （内訳） · Epoch 1: 8 · Epoch 2: Arm 1A/1B: 33 Arm 2A/2B: 12	有害事象、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、妊娠検査、特殊検査(b)、溶血性検査）	2010 年 9 月～ 2010 年 12 月 米国 1 施設

ASBI：急性重篤細菌感染、HBsAg：B 型肝炎表面抗原、HCV：C 型肝炎ウイルス、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、IgG：免疫グロブリン G、IGI, 10%：免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%、PCR：ポリメラーゼ連鎖反応、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20

(a)　安全性に関する収集／検査項目を記載した。臨床薬理評価項目（血清中 IgG 濃度、感染性病原体に対する特異抗体濃度、抗 rHuPH20 抗体価等）は省略した。収集／検査データに基づき各試験で規定した安全性及び／又は忍容性評価項目及び結果の概要については 2.7.6 に示した。

(b)　HBsAg、HCV の PCR、HIV-1/2 の PCR が含まれる。

(c)　12 歳以上の被験者のみを対象に実施した。

12

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

本モジュールで安全性成績を示す 8 試験（TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験、161503 試験、160602 試験及び 160601 試験）の試験概要を以下に示した。

（1）国内試験

1）TAK-771-3004 試験（評価）

TAK-771-3004 試験は、2 歳以上の日本人 PID 患者を対象に、本剤を皮下投与したときの薬物動態（PK）、安全性、忍容性及び有効性を検討する、国内第 3 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。本試験は主にスクリーニング期、治療期、治験終了来院で構成され、治療期はさらに Epoch 1（本剤の漸増投与）及び Epoch 2（本剤の 3 又は 4 週間隔投与）の 2 つのパートで構成された。試験デザインの概要を 2.7.2.2.7 及び 2.7.6.3 に示した。

本試験には 16 例が組み入れられ、その全例が Epoch 1 及び Epoch 2 を完了した。

2）TAK-771-3005 試験（中間解析）（評価）

TAK-771-3005 試験は、TAK-771-3004 試験を完了した日本人 PID 患者を対象に、本剤を皮下投与したときの長期安全性を検討する、国内第 3 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同、継続投与試験である。試験デザインの概要を 2.7.2.2.8 に示した。

本試験には先行する TAK-771-3004 試験を完了した 16 例中 15 例が組み入れられ、TAK-771-3004 試験と同じ投与量及び投与頻度で本剤の皮下投与を継続した。TAK-771-3005 試験で全例が本剤投与後 6 ヵ月間以上を経過した時点（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、13 例が TAK-771 の投与を継続中で、2 例が試験を中止した。

（2）海外試験

1）160603 試験（評価）

160603 試験は、2 歳以上の PID 患者を対象に、IGI, 10%を静脈内投与、又は本剤を皮下投与したときの有効性、安全性、忍容性及び PK を検討する、海外第 3 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。本試験は主に Epoch 1（IGI, 10%の 3 又は 4 週間隔静脈内投与）及び Epoch 2（本剤の漸増投与及び 3 又は 4 週間隔投与）の 2 つのパートから構成された。試験デザインの概要を 2.7.2.2.3 及び 2.7.6.4 に示した。

本試験には 87 例が組み入れられた。87 例中 84 例が Epoch 1 を完了したが、1 例は Epoch 2 で本剤の投与を受けなかったため、83 例が Epoch 2 で本剤の投与を受けた。83 例中 68 例が Epoch 2 を完了した。

2）160902 試験（評価）

160902 試験は、160603 試験を完了した PID 患者を対象に、本剤を皮下投与したときの長期安全性、忍容性及び有効性を検討する、海外第 3 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。本試験では、当初、本剤の 2、3 又は 4 週間隔投与が行われたが、その後、治験実施計画書の改訂により、抗 rHuPH20 抗体発現による潜在的リスクを検討する安全性追跡調査期間（rHuPH20 非併用下での IGI, 10%の静脈内投与又は皮下投与）が新たに設定された

ため、本試験は主に安全性追跡調査期間移行前及び移行後の 2 パートで構成された。試験デザインの概要を 2.7.2.2.4 及び 2.7.6.5 に示した。

本試験には、先行する 160603 試験を完了した 66 例が組み入れられた。66 例中 63 例が本剤の 2、3 又は 4 週間隔での投与を受け、さらに 48 例が安全性追跡調査期間に移行して rHuPH20 非併用下で IGI, 10%の静脈内投与（3 又は 4 週間隔投与）又は皮下投与（1 週間隔投与）を受けた。また、66 例中 3 例は本剤の投与を受けずに、rHuPH20 非併用下での IGI, 10%静脈内投与のみを受けたため、安全性追跡調査期間移行後の安全性は、この 3 例を加えた合計 51 例を対象に評価した。

3）161101 試験（評価）

161101 試験は、2 歳以上の PID 患者を対象に、rHuPH20 及び IGI, 10%を皮下投与したときの安全性及び忍容性等を検討する、海外第 2/3 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。本試験は主に Epoch 1（本剤の漸増投与）及び Epoch 2（本剤の 3 又は 4 週間隔投与）、並びに安全性追跡調査のための Epoch 3（rHuPH20 非併用下での IGI, 10%の 3 若しくは 4 週間隔静脈内投与、又は 1 週間隔皮下投与）の 3 つのパートから構成された。試験デザインの概要を 2.7.2.2.5 及び 2.7.6.6 に示した。

本試験には 37 例が組み入れられた。37 例中 36 例が Epoch 1 を完了し、36 例中 1 例が Epoch 2 を完了した。Epoch 3 は、Epoch 2 を完了した 1 例のほか、Epoch 2 の途中で Epoch 3 に移行することになった 26 例を含めた 27 例が参加し、25 例が完了した。

4）161503 試験（評価）

161503 試験は、2 歳以上 16 歳未満の PID 患者を対象に、本剤を皮下投与したときの有効性、安全性、忍容性、免疫原性及び PK を検討する、海外第 3 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。本試験は主に Epoch 1（本剤の漸増投与）及び Epoch 2（本剤の 3 又は 4 週間隔投与）、並びに安全性追跡調査のための Epoch 3（rHuPH20 非併用下での IGI, 10%投与）の 3 つのパートから構成された。試験デザインの概要を 2.7.2.2.6 及び 2.7.6.7 に示した。

本試験には 44 例が組み入れられた。44 例中 43 例が Epoch 1 を完了し、43 例中 34 例が Epoch 2 を完了した。Epoch 3 は、Epoch 1 又は 2 で抗 rHuPH20 結合抗体価が 160 以上となり、かつ治験薬と関連ありと判断された重篤／重度の有害事象が発現した被験者を対象とした 1 年間の安全性追跡調査として計画されたが、実際に Epoch 3 に組み入れられた被験者はいなかった。

5）160602 試験（評価）

160602 試験は、16 歳以上の PID 患者を対象に、IGI, 10%を最大 0.6 g/kg の用量で単一部位に皮下投与するために必要な rHuPH20 の用量を検討する、海外第 1/2 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。本試験は Arm 1（本剤皮下投与による忍容性評価試験）及び Arm 2〔IGI, 10%静脈内投与及び本剤皮下投与による忍容性及び PK 評価試験〕から構成され、被験者を Arm 1 及び Arm 2 に逐次的に組み入れた。試験デザインの概要を 2.7.2.2.1 及び 2.7.6.1 に示した。

本試験には 11 例が組み入れられ、Arm 1 に 4 例、Arm 2 に 7 例が登録された。そのうち、Arm 1 の 3 例、Arm 2 の 7 例が治験を完了した。

6）160601 試験（参考）

160601 試験は、2 歳以上の PID 患者を対象に、（rHuPH20 非併用下で）IGI, 10%を静脈内又は皮下投与したときの忍容性及び PK を検討する、海外第 2/3 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。本試験は、すべての被験者が参加する 4 つのパート（Epoch 1、2、3a 及び 3b）及び任意参加の継続投与パートで構成された。試験デザインの概要を 2.7.2.2.2 及び 2.7.6.8 に示した。

本試験には 49 例が組み入れられた。49 例中 48 例が Epoch 1 を完了したが、1 例は Epoch 1 完了後に同意を撤回したため、47 例が Epoch 2 に進んだ。47 例中 44 例が Epoch 2 を完了し、44 例全例が Epoch 3a 及び 3b を完了した。その後の任意参加の継続投与パートは、参加した 36 例中 34 例が完了した。

2.7.4.1.1.2 安全性データの評価方法

主な安全性データの評価方法の概要を以下に示した。なお、各試験における評価方法の詳細は、2.7.6 及び第 5 部の個々の治験総括報告書を参照すること。

（1）有害事象の評価

各試験では、同意書に署名した時点から治験終了／中止時来院までに発現した有害事象を収集した。また、治験薬の投与開始時点以降に発生若しくは発症したあらゆる事象、又は治験薬への曝露後の既存の事象の重症度若しくは頻度の悪化を「治験薬投与中の有害事象（TEAE）」と定義した。本 CTD では、特に説明がない場合、「有害事象」は TEAE の意味で用いることとする。

有害事象の解析では、収集した有害事象を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）[2]及び／又は基本語（PT）別に、有害事象を発現した被験者数及び割合（以下、「有害事象発現頻度」という）、有害事象発現件数、投与あたりの有害事象件数（有害事象発現件数／解析対象集団への総投与回数）、被験者あたりの有害事象件数(有害事象発現件数／解析対象集団の被験者数)等を算出した。また、適宜、重症度分類や治験薬との因果関係による層別解析も行った。

解析は、特に注記しない場合、以下の要領で実施した。

- 重症度別又は治験薬との因果関係別の有害事象発現頻度の解析では、同一被験者で同一の PT が複数回発現した場合、最も重症度が高く、かつ最も治験薬との関連性が高い有害事象を用いて、当該 PT について 1 回のみ計数した。
- 有害事象発現例数の要約において、同一カテゴリー内で複数の事象が発現した被験者は、有害事象カテゴリー内で 1 回のみ計数した。複数のカテゴリーで事象が発現した被験者は、各カテゴリーで 1 回計数した。
- 有害事象発現件数の要約において、同一の有害事象が複数回発現した場合、重複集計を行った。

[2] 160603試験及び160601試験ではSOC別の解析を実施しなかった。

各試験で用いた MedDRA バージョン、重症度分類、及び治験薬との因果関係分類を表 2.7.4.1-2 に示した。治験薬との因果関係別の集計では、「関連があるかもしれない」及び「たぶん関連あり」は「関連あり」、「おそらく関連なし」は「関連なし」にまとめた。

なお、160603 試験、160902 試験及び 161101 試験では、有害事象ごとに「IGI, 10%との因果関係」及び「rHuPH20 との因果関係」を表 2.7.4.1-2 に示す分類で評価し、その結果により、「関連なし」、「IGI, 10%と関連あり」、「rHuPH20 と関連あり」及び「両薬剤（IGI, 10%及び rHuPH20 の両方）と関連あり」の 4 つに区分して治験薬との因果関係別の解析を行った。

表 2.7.4.1-2　各試験の MedDRA バージョン、重症度分類及び治験薬との因果関係分類

試験番号	MedDRA バージョン	重症度分類	治験薬との因果関係分類
TAK-771-3004	26.0	軽度、中等度、重度	関連なし、関連あり
TAK-771-3005	26.0	軽度、中等度、重度	関連なし、関連あり
160603	13.1	軽度、中等度、重度	関連なし、おそらく関連なし、関連があるかもしれない、たぶん関連あり
160902	16.0	軽度、中等度、重度	関連なし、おそらく関連なし、関連があるかもしれない、たぶん関連あり
161101	15.1	軽度、中等度、重度	関連なし、おそらく関連なし、関連があるかもしれない、たぶん関連あり
161503	23.0	軽度、中等度、重度	関連なし、おそらく関連なし、関連があるかもしれない、たぶん関連あり
160602	10.0	軽度、中等度、重度	関連なし、関連があるかもしれない、たぶん関連あり
160601	12.0	軽度、中等度、重度	関連なし、関連があるかもしれない、たぶん関連あり

また、各試験の治験実施計画書又は統計解析計画書で規定している場合は、以下の有害事象についても前述の解析方法に準じて解析を行った。

重篤な有害事象：

有害事象のうち、死に至るもの、生命を脅かすもの、治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常／先天欠損をきたすもの、及びその他の重要な医学的事象等を「重篤な有害事象」と定義した。

投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った有害事象：

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に至った場合（すなわち忍容性が認められなかった場合）、当該有害事象を「投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った有害事象」とした。

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（TAAE）：

160603 試験、160902 試験及び 161503 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を「TAAE」として収集した。

局所性及び全身性の有害事象：

治験担当医師の判断に基づき、投与部位局所に発現した有害事象を「局所性有害事象」、投与部位以外又は全身に発現した有害事象を「全身性有害事象」として収集した。

特に注目すべき有害事象：

静注又は皮下注用の人免疫グロブリン製剤で既に知られている人免疫グロブリン製剤共通のリスク、及び本剤の臨床試験でよくみられたリスクを「特に注目すべき有害事象」に設定した。特に注目すべき有害事象として表 2.7.4.1-3 に示す事象を収集した。

表 2.7.4.1-3 特に注目すべき有害事象の定義

特に注目すべき有害事象名	定義
アナフィラキシー反応	MedDRA 標準検索式「アナフィラキシー反応」（狭域）に該当する PT
無菌性髄膜炎	MedDRA PT「無菌性髄膜炎」
急性腎障害	MedDRA 標準検索式「急性腎不全」（狭域）に該当する PT
血栓塞栓症	MedDRA 標準検索式「塞栓および血栓」（狭域）に該当する PT
注入部位反応・漏出	MedDRA HLT「注入部位反応」又は「注射部位反応」に該当する PT
溶血性貧血	MedDRA 標準検索式「溶血性障害」（広域）に該当する PT
肝機能障害、黄疸	MedDRA 標準検索式「薬剤に関連する肝障害―包括的検索」（広域）に該当する PT
血小板減少	MedDRA HLT「血小板減少症」に該当する PT、並びに PT「血小板数減少」、「血小板数異常」及び「輸血後紫斑病」
肺水腫	MedDRA HLT「肺水腫」に該当する PT、及び PT「輸血関連急性肺障害」

HLT：高位語、PT：基本語

（2）臨床検査値の評価

各試験において、臨床検査値のうち連続変数については、評価時点ごとに測定値及びベースラインからの変化量を算出し、記述統計量を用いて要約した。また、カテゴリカル変数については、ベースライン及びベースライン後の各評価時点の結果のシフトテーブルを作成した。

また、治験担当医師は、基準範囲外となった臨床検査値の臨床的意義について評価し、臨床的に問題があると判断した場合は、適宜有害事象として報告することとした。

（3）バイタルサインの評価

各試験において、バイタルサインは、評価時点ごとに測定値及びベースラインからの変化量を算出し、記述統計量を用いて要約した。

また、治験担当医師は、基準範囲外となったバイタルサインの臨床的意義について評価し、臨床的に問題があると判断した場合は、適宜有害事象として報告することとした。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

安全性評価に用いた主要な 8 試験のうち、本剤を用いなかった 160601 試験を除く 7 試験（TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験、161503 試験及び 160602 試験）の主要パートでの曝露状況（投与例数、総投与回数、1 週間あたりの IgG 投与量、及び投与期間）の要約を表 2.7.4.1-4 に示した。

なお、本剤の 1 週間 IgG 投与量、投与部位 1 ヵ所あたりの投与速度及び投与量を含む、投与情報の詳細な評価については 2.7.3.4.1 に示した。

表 2.7.4.1-4　本剤の投与を行った主要パートでの曝露状況の要約

		国内試験		海外試験				
		TAK-771-3004	TAK-771-3005	160603	160902	161101	161503	160602
本剤漸増期間								
試験パート		Epoch 1	NA	Epoch 2(a)	NA	Epoch 1	Epoch 1	Arm 1/2
例数		16	NA	83	NA	37	44	4/7 (b)
総投与回数（回）		45	NA	230	NA	76	126	-
IgG 投与量 (g/kg/week)	平均値 (SD)	0.1135 (0.03791)	NA	0.144 (0.052)	NA	0.122 (0.027)	-	0.40~0.60 (g/kg/4wks)
投与期間 (days)	平均値 (SD)	20.4 (5.32)	NA	38.4 (9.5)	NA	21.4 (4.4)	1.26 mo (0.264)	-
	中央値 (Min, Max)	22.0 (8~29)	NA	42.0 (20~78)	NA	21.0 (3~34)	1.38 mo (0.7~1.5)	43/126 (c) (8~65)/ (98~130)
本剤投与期間（主に 3 又は 4 週間隔投与）								
試験パート		Epoch 2	NA	Epoch 2(d)	SFU 前	Epoch 2	Epoch 2	NA
例数		16	15	81	63	36	43	NA
総投与回数（回）		102	169	1129	1600	106	633	NA
IgG 投与量 (g/kg/week)	平均値 (SD)	0.1154 (0.03923)	0.1164 (0.04022)	0.155 (0.053)	0.156 (0.051)	0.123 (0.025)	-	NA
投与期間 (days)	平均値 (SD)	143.9 (5.84)	273.7 (132.64)	367.7 (103.9)	565.9 (211.8)	77.3 (35.5)	13.00 mo (5.067)	NA
	中央値 (Min, Max)	141.0 (140~163)	224.0 (141~505)	366.0 (42~507)	669 (60~729)	83.5 (16~169)	13.49 mo (1.0~37.3)	NA

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.7.1.1、Table 14.3.7.1.2、Listing 16.2.5.5.1.1 及び Listing 16.2.5.5.1.2、添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.2.2.2、Table 14.3.1.1 及び Listing 16.2.5.2.1、添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-2、Table 14.3-7 及び Table 14.3-35、添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 10、Table 11 及び Table 15、添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 15、Table 17 及び Table 24、添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.1.9 及び Table 14.1.10、添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.3-1

Max: maximum; Min: minimum; mo; months; SD: standard deviation; SFU: safety follow-up

-：治験総括報告書にデータなし、NA：該当せず

(a)　漸増期間のみ

(b)　Arm 1 における投与例数／Arm 2 における投与例数

(c)　Arm 1 における投与期間／Arm 2 における投与期間（ただし IGI, 10%静脈内投与期間は除く）

(d)　漸増投与後の本剤 3 又は 4 週間隔投与期間

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

安全性評価に用いた主要な 8 試験のうち、比較的試験デザインが類似している 6 試験（TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験）の被験者背景の比較を 2.7.3.3.1 に示した。また、これら 6 試験以外の試験の被験者背景については 2.7.6 に示した。

上記 6 試験の被験者背景の概要は、以下のとおりであった。

- 年齢の中央値は、対象年齢を 2 歳以上 16 歳未満とした 161503 試験を除く 5 試験で 20.0～43.0 歳の範囲であった。
- 性別は、TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験では被験者の約 2/3 が男性であったが、その他の 4 試験はいずれも男女がほぼ均等であった。
- 人種は、海外試験のほとんどの被験者が白人、TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験はすべてアジア人（日本人）であった。

・PID のタイプは、いずれの試験でも分類不能型免疫不全症が最も多かった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

安全性評価に用いた主要な 8 試験（TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験、161503 試験、160602 試験及び 160601 試験）における有害事象の評価結果を以下に示した。

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

（1）国内試験

1）TAK-771-3004 試験（評価）

TAK-771-3004 試験における有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示した。

Epoch 1 では、本剤の皮下投与（漸増投与）を 16 例に 45 回実施したところ、有害事象は 13 例（81.3%）に計 57 件発現した。内訳は、局所性有害事象が 7 例（43.8%）に 18 件、全身性有害事象が 12 例（75.0%）に 39 件であった。

Epoch 2 では、本剤の皮下投与（3 又は 4 週間隔投与）を 16 例に 102 回実施したところ、有害事象は 15 例（93.8%）に計 124 件発現した。内訳は、局所性有害事象が 7 例（43.8%）に 40 件、全身性有害事象が 14 例（87.5%）に 84 件であった。

Epoch 1 及び Epoch 2 を合わせた期間では、有害事象は 15/16 例（93.8%）に計 181 件発現した。内訳は、局所性有害事象が 8/16 例（50.0%）に 58 件、全身性有害事象が 14/16 例（87.5%）に 123 件であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は、Epoch 1（最大 6 週間の漸増期間）では 9/16 例（56.3%）に 37 件、Epoch 2（24 週間）では 11/16 例（68.8%）に 67 件報告された。Epoch 間の期間差を踏まえると、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、投与開始後に発現頻度が高く、その後投与を継続すると発現頻度は低下する傾向があると考えられた。

なお、本試験における忍容性評価項目の結果については 2.7.6.3（2）3）に示した。

表 2.7.4.2-1　有害事象の概要（TAK-771-3004 試験）

	Epoch 1 （本剤の漸増投与）				Epoch 2 （本剤の 3 又は 4 週間隔投与）				Overall			
	Number of Subjects [n (%)]	Number of Events [n]	Number of Events Per Infusion	Number of Events Per Subject	Number of Subjects [n (%)]	Number of Events [n]	Number of Events Per Infusion	Number of Events Per Subject	Number of Subjects [n (%)]	Number of Events [n]	Number of Events Per Infusion	Number of Events Per Subject
	(N=16)	NA	-	-	(N=16)	NA	-	-	(N=16)	NA	-	(N=16)
すべての有害事象	13 (81.3)	57	-	-	15 (93.8)	124	-	-	15 (93.8)	181	1.231	11.313
局所性の有害事象	7 (43.8)	18	-	-	7 (43.8)	40	-	-	8 (50.0)	58	0.395	3.625
全身性の有害事象	12 (75.0)	39	-	-	14 (87.5)	84	-	-	14 (87.5)	123	0.837	7.688
治験薬との因果関係												
関連なし	10 (62.5)	20	-	-	13 (81.3)	57	-	-	13 (81.3)	77	-	-
関連あり	9 (56.3)	37	-	-	11 (68.8)	67	-	-	11 (68.8)	104	0.707	6.500
重症度 (a)												
軽度	11 (68.8)	-	-	-	10 (62.5)	-	-	-	10 (62.5)	-	-	-
中等度	2 (12.5)	-	-	-	4 (25.0)	-	-	-	4 (25.0)	-	-	-
重度	0	0	-	-	1 (6.3)	1	-	-	1 (6.3)	1	-	-
治験中止に至った有害事象	0	0	-	-	0	0	-	-	0	0	-	-
重篤な有害事象	1 (6.3)	2	-	-	1 (6.3)	1	-	-	2 (12.5)	3	0.020	0.188
死亡	0	0	-	-	0	0	-	-	0	0	-	-

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.1.1、Table 14.3.1.1.1.2、Table 14.3.1.1.1.3、Table 14.3.1.25.3、Table 14.3.1.26.3、Table 14.3.1.27.3、Table 14.3.1.29.3、Table 14.3.1.31.3、Table 14.3.1.4.1、Table 14.3.1.4.2 及び Table 14.3.1.4.3

(a) 複数のカテゴリーで事象が発現した被験者は、最も上位のカテゴリーで 1 回計数した。

-：治験総括報告書にデータなし、NA：該当せず

20

2）TAK-771-3005 試験（中間解析）（評価）

TAK-771-3005 試験における有害事象の概要を表 2.7.4.2-2 に示した。

TAK-771-3005 試験では、本剤の皮下投与を 15 例に 169 回実施したところ、有害事象は 14 例（93.3%）に計 183 件発現した。内訳は、局所性有害事象が 7 例（46.7%）に 79 件、全身性有害事象が 13 例（86.7%）に 104 件であった。

全試験期間（TAK-771-3004 試験での治験薬初回投与から TAK-771-3005 試験の中間解析のデータカットオフまでの期間）では、本剤の皮下投与を 16 例に 316 回実施したところ、有害事象は 15 例（93.8%）に計 364 件発現した。内訳は、局所性有害事象が 9 例（56.3%）に 137 件、全身性有害事象が 14 例（87.5%）に 227 件であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は、TAK-771-3005 試験では 8/15 例（53.3%）に 73 件、全試験期間では 11/16 例（68.8%）に 177 件報告された。

被験者 1 例あたりに換算したすべての有害事象及び全身性の有害事象の年間発現頻度は先行する TAK-771-3004 試験（それぞれ 19.859 件及び 13.495 件）と比較して継続試験である TAK-771-3005 試験（それぞれ 14.824 件及び 8.424 件）で低く、TAK-771 の投与を継続するに伴い、すべての有害事象及び全身性の有害事象の発現頻度が減少したことが示された。局所性の有害事象の年間発現頻度は TAK-771-3004 試験（6.364 件）と TAK-771-3005 試験（6.399 件）で同程度であり、投与継続により増加する傾向は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.25.3、Table 14.3.1.27.3 及び Table 14.3.1.29.3、添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.12.1.1、Table 14.3.2.14.1.1 及び Table 14.3.2.15.1.1）。

重篤な有害事象は TAK-771-3004 試験で 2/16 例（12.5%）に 3 件、TAK-771-3005 試験で 4/15 例（26.7%）に 7 件認められたが、TAK-771-3004 試験からの全試験期間を通して、TAK-771 と関連のある重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-39）。

なお、本試験における忍容性評価項目の結果については 2.7.6.9（2）2）に示した。

表 2.7.4.2-2　有害事象の概要（TAK-771-3005 試験）

	TAK-771-3005				全試験期間 (a)			
	Number of Subjects [n (%)]	Number of Events [n]	Number of Events Per Infusion	Number of Events Per Subject	Number of Subjects [n (%)]	Number of Events [n]	Number of Events Per Infusion	Number of Events Per Subject
	(N=15)	NA	-	(N=15)	(N=16)	NA	-	(N=16)
すべての有害事象	14 (93.3)	183	1.083	12.200	15 (93.8)	364	1.152	22.750
局所性の有害事象	7 (46.7)	79	0.467	5.267	9 (56.3)	137	0.434	8.563
全身性の有害事象	13 (86.7)	104	0.615	6.933	14 (87.5)	227	0.718	14.188
治験薬との因果関係								
関連なし	13 (86.7)	110	-	-	14 (87.5)	187	-	-
関連あり	8 (53.3)	73	0.432	4.867	11 (68.8)	177	0.560	11.063
重症度 (b)								
軽度	7 (46.7)	-	-	-	8 (50.0)	-	-	-
中等度	4 (26.7)	-	-	-	3 (18.8)	-	-	-
重度	3 (20.0)	6	-	-	4 (25.0)	7	-	-
治験中止に至った有害事象	1 (6.7)	2	-	-	1 (6.3)	2	-	-
重篤な有害事象	4 (26.7)	7	0.041	0.467	4 (25.0)	10	0.032	0.625
死亡	0	0	-	-	0	0	-	-

出典：添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.1.1、Table 14.3.2.1.2、Table 14.3.2.4.1.1、Table 14.3.2.4.1.2、Table 14.3.2.12.1.1、Table 14.3.2.12.1.2、Table 14.3.2.12.2.1、Table 14.3.2.12.2.2、Table 14.3.2.13.1.1、Table 14.3.2.13.1.2、Table 14.3.2.14.1.1、Table 14.3.2.14.1.2、Table 14.3.2.15.1.1、Table 14.3.2.15.1.2
(a) TAK-771-3004 試験での治験薬初回投与から TAK-771-3005 試験の中間解析のデータカットオフまでの期間
(b) 複数のカテゴリーで事象が発現した被験者は、最も上位のカテゴリーで 1 回計数した。
-：治験総括報告書にデータなし、NA：該当せず

（2）海外試験

1）160603 試験（評価）

160603 試験における有害事象の概要を表 2.7.4.2-3 に示した。また、TAAE の発現頻度の要約を表 2.7.4.2-4 に示した。

Epoch 1 では、IGI, 10%の静脈内投与（3 又は 4 週間隔投与）を 87 例に 365 回実施したところ、有害事象は計 387 件発現した。内訳は、局所性有害事象が 5 件、全身性有害事象が 382 件であった。

Epoch 2 では、本剤の皮下投与（3 又は 4 週間隔投与）を 81 例に 1,129 回実施したところ、有害事象は計 1,085 件発現した。内訳は、局所性有害事象が 235 件、全身性有害事象が 850 件であった。

なお、本試験における副次安全性評価項目の結果については 2.7.6.4（2）3）に示した。

表 2.7.4.2-3　有害事象の概要（160603 試験）

	Epoch 1（IGI, 10%の 3 又は 4 週間隔静脈内投与）				Epoch 2 (a)（本剤の 3 又は 4 週間隔投与）			
	Number of Subjects [n (%)]	Number of Events [n]	Number of Events Per Infusion	Number of Events Per Subject	Number of Subjects [n (%)]	Number of Events [n]	Number of Events Per Infusion	Number of Events Per Subject
	(N=87)	NA	(N=365)	(N=87)	(N=81)	NA	(N=1129)	(N=81)
すべての有害事象	-	387	1.060	4.448	-	1085	0.961	13.395
局所性の有害事象	-	5	0.014	0.057	-	235	0.208	2.901
全身性の有害事象	-	382	1.047	4.391	-	850	0.753	10.494
治験薬との因果関係								
関連なし	-	278	0.762	3.195	-	701	0.621	8.654
IGI, 10%と関連あり	-	109	0.299	1.253	-	134	0.119	1.654
rHuPH20 と関連あり	-	NA	NA	NA	-	54	0.048	0.667
両薬剤と関連あり	-	NA	NA	NA	-	196	0.174	2.420
重症度								
軽度	-	242	0.663	2.782	-	690	0.611	8.519
中等度	-	133	0.364	1.529	-	374	0.331	4.617
重度	-	12	0.033	0.138	-	21	0.019	0.259
重篤な有害事象	-	4	0.011	0.046	-	11	0.010	0.136

出典：添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-58、Table 14.3-59、Table 14.3-62 及び Table 14.3-63
-：治験総括報告書にデータなし、NA：該当せず
(a)　本剤の漸増期間は含まない

表 2.7.4.2-4　TAAE の発現頻度の要約（160603 試験）

	Epoch 1（IGI, 10%の 3 又は 4 週間隔静脈内投与）		Epoch 2 (a)（本剤の 3 又は 4 週間隔投与）	
	Total Number of Subjects [n (%)]	Total Number of Infusions [n (%)]	Total Number of Subjects [n (%)]	Total Number of Infusions [n (%)]
	(N=87)	(N=365)	(N=81)	(N=1129)
TAAE（感染症を含む）	58 (66.7)	110 (30.1)	70 (86.4)	277 (24.5)
TAAE（感染症を除く）	55 (63.2)	105 (28.8)	67 (82.7)	257 (22.8)

出典：添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-38 及び Table 14.3-39
(a)　本剤の漸増期間は含まない

2）160902 試験（評価）

160902 試験における有害事象の概要を表 2.7.4.2-5 に示した。

安全性追跡調査期間移行前では、本剤の皮下投与（2、3 又は 4 週間隔投与）を 63 例に 1,600 回実施したところ、有害事象は計 1,244 件発現した。内訳は、局所性有害事象が 165 件、全身性有害事象が 1,079 件（感染症を除くと 801 件）であった。

安全性追跡調査期間移行後では、IGI, 10%の静脈内投与（3 又は 4 週間隔投与）又は皮下投与（1 週間隔投与）を 51 例に 598 回実施したところ、有害事象は計 407 件発現した。内訳は、局所性有害事象が 25 件、全身性有害事象が 382 件（感染症を除くと 300 件）であった。

なお、本試験における安全性及び忍容性評価項目の結果については 2.7.6.5（2）3）②に示した。

表 2.7.4.2-5　有害事象の概要（160902 試験）

	安全性追跡調査期間移行前（本剤の 2、3 又は 4 週間隔投与）				安全性追跡調査期間移行後（IGI, 10%の静脈内投与又は皮下投与）			
	Number of Subjects [n (%)]	Number of Events [n]	Number of Events Per Infusion	Number of Events Per Subject	Number of Subjects [n (%)]	Number of Events [n]	Number of Events Per Infusion	Number of Events Per Subject
	(N=63)	NA	(N=1600)	(N=63)	(N=51)	NA	(N=598)	(N=51)
すべての有害事象	-	1244	0.778	19.746	-	407	0.681	7.980
局所性の有害事象	-	165	0.103	2.619	-	25	0.042	0.490
全身性の有害事象	-	1079	0.674	17.127	-	382	0.639	7.490
全身性の有害事象（感染症を除く）	-	801	0.501	12.714	-	300	0.502	5.882
治験薬との因果関係								
関連なし	-	921	0.576	14.619	-	275	0.460	5.392
IGI, 10%と関連あり	-	209	0.131	3.317	-	132	0.221	2.588
rHuPH20 と関連あり	-	23	0.014	0.365	-	NA	NA	NA
両薬剤と関連あり	-	91	0.057	1.444	-	NA	NA	NA
重症度								
軽度	-	897	0.561	14.238	-	291	0.487	5.706
中等度	-	329	0.206	5.222	-	109	0.182	2.137
重度	-	18	0.011	0.286	-	7	0.012	0.137
TAAE	-	447	0.279	7.095	-	152	0.254	2.980
重篤な有害事象	-	15	0.009	0.238	-	3	0.005	0.059

出典：添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 32、Table 33、Table 36 及び Table 37
-：治験総括報告書にデータなし、NA：該当せず

3）161101 試験（評価）

161101 試験における有害事象の概要を表 2.7.4.2-6 に示した。

Epoch 1 では、本剤の皮下投与（漸増投与）を 37 例に 76 回実施したところ、有害事象は計 130 件発現した。内訳は、局所性有害事象が 80 件、全身性有害事象が 50 件であった。

Epoch 2 では、本剤の皮下投与（3 又は 4 週間隔投与）を 36 例に 106 回実施したところ、有害事象は計 193 件発現した。内訳は、局所性有害事象が 88 件、全身性有害事象が 105 件であった。

Epoch 1 及び Epoch 2 を併合した期間では、有害事象は 34/37 例（91.9%）に 323 件みられた。内訳は、局所性有害事象が 30/37 例（81.1%）で 168 件、全身性有害事象が 27/37 例（73.0%）で 155 件であった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 81）。

Epoch 3 では、IGI, 10%の静脈内投与（3 又は 4 週間隔投与）又は皮下投与（1 週間隔投与）を 26 例に 177 回実施したところ、有害事象は 16/26 例（61.5%）に 45 件みられた。内訳は、局所性有害事象が 1/26 例（3.8%）で 1 件、全身性有害事象が 16/26 例（61.5%）で 44 件であった。

なお、本試験における忍容性及び安全性評価項目の結果については 2.7.6.6（2）3）②に示した。

表 2.7.4.2-6　有害事象の概要（161101 試験）

	Epoch 1（本剤の漸増投与）				Epoch 2（本剤の 3 又は 4 週間隔投与）				Epoch 3（IGI, 10%の静脈内投与又は皮下投与）			
	Number of Subjects [n (%)]	Number of Events [n]	Number of Events Per Infusion	Number of Events Per Subject	Number of Subjects [n (%)]	Number of Events [n]	Number of Events Per Infusion	Number of Events Per Subject	Number of Subjects [n (%)]	Number of Events [n]	Number of Events Per Infusion	Number of Events Per Subject
	(N=37)	NA	(N=76)	(N=37)	(N=36)	NA	(N=106)	(N=36)	(N=26)	NA	(N=177)	(N=26)
すべての有害事象	-	130	1.711	3.514	-	193	1.821	5.361	16 (61.5)	45	0.254	1.731
局所性の有害事象	-	80	1.053	2.162	-	88	0.830	2.444	1 (3.8)	1	0.006	0.038
全身性の有害事象	-	50	0.658	1.351	-	105	0.991	2.917	16 (61.5)	44	0.249	1.692
治験薬との因果関係												
関連なし	-	44	0.579	1.189	-	67	0.632	1.861	-	36	0.203	1.385
IGI, 10%と関連あり	-	13	0.171	0.351	-	22	0.208	0.611	5 (19.2)	9	0.051	0.346
rHuPH20 と関連あり	-	4	0.053	0.108	-	4	0.038	0.111	-	NA	NA	NA
両薬剤と関連あり	-	69	0.908	1.865	-	100	0.943	2.778	-	NA	NA	NA
重症度												
軽度	-	116	1.526	3.135	-	143	1.349	3.972	-	33	0.186	1.269
中等度	-	13	0.171	0.351	-	48	0.453	1.333	-	12	0.068	0.462
重度	-	1	0.013	0.027	-	2	0.019	0.056	-	0	0	0
重篤な有害事象	-	0	0	0	-	0	0	0	-	1	0.006	0.038

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 51、Table 52、Table 53、Table 82 及び Table 84

-：治験総括報告書にデータなし、NA：該当せず

25

4）161503 試験（評価）

161503 試験における有害事象（感染症を除く）の概要を表 2.7.4.2-7 に示した。

Epoch 1 では、本剤の皮下投与（漸増投与）を 44 例に 126 回実施したところ、有害事象は 29 例（65.9%）に計 119 件発現した。内訳は、局所性有害事象が 22 例（50.0%）に 60 件、全身性有害事象が 23 例（52.3%）に 59 件であった。

Epoch 2 では、本剤の皮下投与（3 又は 4 週間隔投与）を 43 例に 633 回実施したところ、有害事象は 40 例（93.0%）に計 417 件発現した。内訳は、局所性有害事象が 29 例（67.4%）に 142 件、全身性有害事象が 37 例（86.0%）に 275 件であった。

Epoch 1 及び Epoch 2 を合わせた期間では、有害事象は 43/44 例（97.7%）に計 536 件発現した。内訳は、局所性有害事象が 33/44 例（75.0%）に 202 件、全身性有害事象が 39/44 例（88.6%）に 334 件であった。

なお、感染症を含めて解析した場合、Epoch 1 及び Epoch 2 を合わせた期間では、有害事象は 43/44 例（97.7%）に計 697 件発現した。内訳は、局所性有害事象が 33/44 例（75.0%）に 202 件、全身性有害事象が 41/44 例（93.2%）で 495 件であった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.2）。

表 2.7.4.2-7　有害事象（感染症を除く）の概要（161503 試験）

	Epoch 1（本剤の漸増投与）				Epoch 2（本剤の 3 又は 4 週間隔投与）				Epoch 1+2			
	Number of Subjects [n (%)]	Number of Events [n]	Number of Events Per Infusion	Number of Events Per Subject	Number of Subjects [n (%)]	Number of Events [n]	Number of Events Per Infusion	Number of Events Per Subject	Number of Subjects [n (%)]	Number of Events [n]	Number of Events Per Infusion	Number of Events Per Subject
	(N=44)	NA	(N=126)	(N=44)	(N=43)	NA	(N=633)	(N=43)	(N=44)	NA	(N=759)	(N=44)
すべての有害事象	29 (65.9)	119	0.944	2.705	40 (93.0)	417	0.659	9.698	43 (97.7)	536	0.706	12.182
局所性の有害事象	22 (50.0)	60	0.476	1.364	29 (67.4)	142	0.224	3.302	33 (75.0)	202	0.266	4.591
全身性の有害事象	23 (52.3)	59	0.468	1.341	37 (86.0)	275	0.434	6.395	39 (88.6)	334	0.440	7.591
治験薬との因果関係												
関連なし	16 (36.4)	34	0.270	0.773	36 (83.7)	166	0.262	3.860	38 (86.4)	200	0.264	4.545
関連あり	25 (56.8)	85	0.675	1.932	31 (72.1)	251	0.397	5.837	34 (77.3)	336	0.443	7.636
重症度												
軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
中等度	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
重度	1 (2.3)	1	-	-	2 (4.7)	2	-	-	3 (6.8)	3	-	-
TAAE	27 (61.4)	91	0.722	2.068	35 (81.4)	291	0.460	6.767	38 (86.4)	382	0.503	8.682
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (2.3)	1	-	-	1 (2.3)	1	-	-	2 (4.5)	2	-	-
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (2.3)	1	0.002	0.023	1 (2.3)	1	0.001	0.023

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.2.2、Table 14.3.1.3.2、Table 14.3.1.6.2、Table 14.3.1.10.2、Table 14.3.1.11.2、Table 14.3.1.14.2 及び Table 14.3.1.17.2
-：治験総括報告書にデータなし、NA：該当せず

27

5）160602 試験（評価）

160602 試験における有害事象の概要を表 2.7.4.2-8 に示した。

Arm 1 では、非重篤な局所性有害事象及び全身性有害事象がそれぞれ 4/4 例及び 3/4 例で報告された。また、Arm 2 では、非重篤な局所性有害事象及び全身性有害事象が各 6/7 例で報告された。

なお、本試験における主要及び副次安全性評価項目の結果については 2.7.6.1（2）3）③及び 2.7.6.1（2）3）④に示した。

表 2.7.4.2-8　有害事象の概要（160602 試験）

	Number of Subjects [n (%)]	
	Arm 1 (N=4)	Arm 2 (N=7)
すべての有害事象	-	-
治験薬との因果関係		
関連なし	-	-
関連あり	4 (100.0)	6 (85.7)
治験薬の投与中断に至った有害事象	1 (25.0)	1 (14.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	1 (14.3)

出典：添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.3-5
-：治験総括報告書にデータなし

6）160601 試験（参考）

160601 試験における有害事象の概要を表 2.7.4.2-3 に示した。

なお、本試験における主要及び副次安全性評価項目の結果については 2.7.6.8（2）3）に示した。

表 2.7.4.2-9　有害事象の概要（160601 試験）

	Subjects aged 2 to <12 years [n (%)]					Subjects aged 12 years and older [n (%)]				
	Epoch 1 (IV) (N=14)	Epoch 2 (SC) (N=12)	Epoch 3a (SC) (N=12)	Epoch 3b (SC) (N=12)	Extension (SC) (N=10)	Epoch 1 (IV) (N=35)	Epoch 2 (SC) (N=35)	Epoch 3a (SC) (N=32)	Epoch 3b (SC) (N=32)	Extension (SC) (N=26)
非重篤な有害事象	12 (85.7)	11 (91.7)	8 (66.7)	10 (83.3)	10 (100.0)	32 (91.4)	31 (88.6)	22 (68.8)	25 (78.1)	22 (84.6)
治験薬との因果関係										
関連なし	10 (71.4)	10 (83.3)	7 (58.3)	9 (75.0)	10 (100.0)	31 (88.6)	29 (82.9)	19 (59.4)	25 (78.1)	22 (84.6)
関連あり	9 (64.3)	6 (50.0)	4 (33.3)	3 (25.0)	7 (70.0)	14 (40.0)	20 (57.1)	9 (28.1)	8 (25.0)	9 (34.6)
重症度										
軽度	5 (35.7)	6 (50.0)	4 (33.3)	3 (25.0)	6 (60.0)	10 (28.6)	21 (60.0)	11 (34.4)	10 (31.3)	8 (30.8)
中等度	8 (57.1)	6 (50.0)	5 (41.7)	8 (66.7)	7 (70.0)	23 (65.7)	16 (45.7)	14 (43.8)	19 (59.4)	15 (57.7)
重度	4 (28.6)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	1 (10.0)	4 (11.4)	1 (2.9)	0	1 (3.1)	3 (11.5)
重篤な有害事象	1 (7.1)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	1 (3.1)	0
治験薬との因果関係										
関連なし	1 (7.1)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	1 (3.1)	0
関連あり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重症度										
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中等度	1 (7.1)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0
重度	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	0
投与速度の減速、投与中断又は投与中止										
理由不問	4 (28.6)	5 (41.7)	3 (25.0)	3 (25.0)	1 (10.0)	5 (14.3)	9 (25.7)	4 (12.5)	3 (9.4)	4 (15.4)
忍容性又は有害事象に起因	3 (21.4)	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	5 (14.3)	0	0	0	0

出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.2-1 及び Table 14.3.2-5

IV：静脈内（投与）、SC：皮下（投与）

29

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

（1）国内試験

1）TAK-771-3004 試験（評価）

TAK-771-3004 試験の Epoch 1（本剤の漸増期間）及び Epoch 2（本剤の 3 又は 4 週間隔投与期間）、並びにそれらを併合した期間（全期間）における有害事象発現頻度を SOC・PT 別に表 2.7.4.2-10 に示した。また、治験薬と関連ありの有害事象発現頻度を SOC・PT 別に表 2.7.4.2-11 に示した。なお、いずれの表も全期間において 2 例以上の被験者で報告された SOC・PT のみ表示した（すべての有害事象及び治験薬と関連ありのすべての有害事象の発現頻度はそれぞれ表 2.7.4.8-付録-1 及び表 2.7.4.8-付録-2 参照）。

有害事象のうち、全期間で最も発現頻度が高かった PT は発熱（6/16 例、37.5%）であり、次いで発現頻度が高かった PT は、上咽頭炎（4/16 例、25.0%）、注射部位疼痛及び頭痛（各 3/16 例、18.8%）であった。また、発現件数が 10 件以上の PT は、発熱（40 件）、注入部位紅斑（18 件）、注射部位紅斑、注射部位疼痛及び上咽頭炎（各 11 件）及び注入部位腫脹（10 件）であった。

治験薬と関連ありの有害事象のうち、全期間で最も発現頻度が高かった PT は発熱（5/16 例、31.3%）であり、次いで発現頻度が高かった PT は、注入部位紅斑、注射部位紅斑、注入部位腫脹、注入部位疼痛及び頭痛（各 2/16 例、12.5%）であった。また、発現件数が 10 件以上の PT は、発熱（31 件）、注入部位紅斑（18 件）、注射部位紅斑（11 件）及び注入部位腫脹（10 件）であった。

Epoch 1 及び Epoch 2 における有害事象の発現傾向は、上記の全期間における有害事象の発現傾向と概ね同様であった。

なお、全期間における有害事象の重症度別発現頻度は、軽度、中等度及び重度でそれぞれ 62.5%（10/16 例）、25.0%（4/16 例）及び 6.3%（1/16 例）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.4.3）。重度の有害事象（1 件）は上気道の炎症であり、重篤、治験薬と因果関係は関連なしと判断され、転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1.3）。

表 2.7.4.2-10　Epoch 1 及び Epoch 2 における有害事象発現頻度
（全期間において 2 例以上で報告された SOC・PT のみ表示）（TAK-771-3004 試験）

SOC PT	Epoch 1 (N=16)	Epoch 2 (N=16)	Overall (N=16)
すべての有害事象	13 (81.3) 57	15 (93.8) 124	15 (93.8) 181
眼障害	0	2 (12.5) 2	2 (12.5) 2
胃腸障害	1 (6.3) 1	5 (31.3) 9	5 (31.3) 10
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (81.3) 42	10 (62.5) 69	14 (87.5) 111
発熱	5 (31.3) 14	5 (31.3) 26	6 (37.5) 40
注入部位紅斑	2 (12.5) 6	2 (12.5) 12	2 (12.5) 18
注射部位紅斑	2 (12.5) 4	2 (12.5) 7	2 (12.5) 11
注射部位疼痛	2 (12.5) 4	2 (12.5) 7	3 (18.8) 11
注入部位腫脹	2 (12.5) 4	1 (6.3) 6	2 (12.5) 10
注入部位疼痛	2 (12.5) 2	0	2 (12.5) 2
倦怠感	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1	2 (12.5) 2
感染症および寄生虫症	5 (31.3) 6	8 (50.0) 19	9 (56.3) 25
上咽頭炎	3 (18.8) 3	3 (18.8) 8	4 (25.0) 11
慢性副鼻腔炎	0	2 (12.5) 3	2 (12.5) 3
口腔ヘルペス	1 (6.3) 1	2 (12.5) 2	2 (12.5) 3
COVID-19	0	2 (12.5) 2	2 (12.5) 2
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (18.8) 3	3 (18.8) 3
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3) 1	4 (25.0) 5	4 (25.0) 6
神経系障害	2 (12.5) 3	2 (12.5) 2	4 (25.0) 5
頭痛	2 (12.5) 3	1 (6.3) 1	3 (18.8) 4
生殖系および乳房障害	1 (6.3) 1	2 (12.5) 5	2 (12.5) 6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (25.0) 4	4 (25.0) 4
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3) 1	4 (25.0) 4	4 (25.0) 5
蕁麻疹	0	2 (12.5) 2	2 (12.5) 2

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.1.1、Table 14.3.1.2.1.2 及び Table 14.3.1.2.1.3
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す
本表では 1 例のみで報告された PT を省略しているため、PT の発現例数及び発現件数を合計しても SOC の発現例数及び発現件数にならない場合がある
MedDRA Ver.26.0

表 2.7.4.2-11　Epoch 1 及び Epoch 2 における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度
（全期間において 2 例以上で報告された SOC・PT のみ表示）（TAK-771-3004 試験）

SOC PT	Epoch 1 (N=16)	Epoch 2 (N=16)	Overall (N=16)
治験薬と関連ありのすべての有害事象	9 (56.3) 37	11 (68.8) 67	11 (68.8) 104
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (56.3) 30	10 (62.5) 56	11 (68.8) 86
発熱	4 (25.0) 10	5 (31.3) 21	5 (31.3) 31
注入部位紅斑	2 (12.5) 6	2 (12.5) 12	2 (12.5) 18
注射部位紅斑	2 (12.5) 4	2 (12.5) 7	2 (12.5) 11
注入部位腫脹	2 (12.5) 4	1 (6.3) 6	2 (12.5) 10
注入部位疼痛	2 (12.5) 2	0	2 (12.5) 2
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3) 1	2 (12.5) 3	2 (12.5) 4
神経系障害	2 (12.5) 3	1 (6.3) 1	3 (18.8) 4
頭痛	2 (12.5) 3	0	2 (12.5) 3

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.1.1、Table 14.3.1.2.1.2 及び Table 14.3.1.2.1.3
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す
本表では 1 例のみで報告された PT を省略しているため、PT の発現例数及び発現件数を合計しても SOC の発現例数及び発現件数にならない場合がある
MedDRA Ver.26.0

2）TAK-771-3005 試験（中間解析）（評価）

TAK-771-3005 試験及び全試験期間における有害事象発現頻度を SOC・PT 別に表 2.7.4.2-12 に示した。また、治験薬と関連ありの有害事象発現頻度を SOC・PT 別に表 2.7.4.2-13 に示した。なお、いずれの表も全試験期間において 2 例以上の被験者で報告された SOC・PT のみ表示した（すべての有害事象及び治験薬と関連ありのすべての有害事象の発現頻度はそれぞれ表 2.7.4.8-付録-24 及び表 2.7.4.8-付録-25 参照）。

有害事象のうち、TAK-771-3005 試験で最も発現頻度が高かった PT は発熱（6/15 例、40.0%）であり、次いで発現頻度が高かった PT は、COVID-19（5/15 例、33.3%）であった。また、発現件数が 10 件以上の PT は、注射部位疼痛（22 件）、発熱及び注射部位紅斑（各 18 件）並びに注入部位紅斑（12 件）であった。全試験期間で最も発現頻度が高かった PT は発熱（9/16 例、56.3%）であり、次いで発現頻度が高かった PT は、COVID-19 及び上咽頭炎（各 6/16 例、37.5%）並びに注射部位疼痛（5/16 例、31.3%）であった。また、発現件数が 10 件以上の PT は、発熱（58 件）、注射部位疼痛（33 件）、注入部位紅斑（30 件）、注射部位紅斑（29 件）、上咽頭炎（20 件）及び注入部位腫脹（18 件）であった。

治験薬と関連ありの有害事象のうち、TAK-771-3005 試験で最も発現頻度が高かった PT は注射部位紅斑及び注射部位疼痛（各 3/15 例、20.0%）であり、次いで発現頻度が高かった PT は、発熱、注入部位紅斑及び注入部位腫脹（各 2/15 例、13.3%）であった。また、発現件数が 10 件以上の PT は、発熱（13 件）、注射部位紅斑（18 件）及び注入部位紅斑（12 件）であった。全試験期間で最も発現頻度が高かった PT は発熱（5/16 例、31.3%）であり、次いで発現頻度が高かった PT は、注射部位紅斑及び注射部位疼痛（各 3/16 例、18.8%）、並びに注入部位紅斑、注入部位腫脹、注入部位疼痛及び頭痛（各 2/16 例、12.5%）であった。また、発現件数が 10 件以上の PT は、発熱（44 件）、注入部位紅斑（30 件）、注射部位紅斑（29 件）及び注入部位腫脹（18 件）であった。

TAK-771-3005 試験及び全試験期間における有害事象の発現傾向は概ね同様であった。

なお、全試験期間における有害事象の重症度別発現頻度は、軽度、中等度及び重度でそれぞれ 50.0%（8/16 例）、18.8%（3/16 例）及び 25.0%（4/16 例）であった。重度の有害事象は副腎機能不全（2 件）、角膜実質炎、関節脱臼、低血糖、下痢及び上気道の炎症（各 1 件）であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。重度の有害事象のうち、上気道の炎症 1 件は重篤な有害事象であり、他の 6 件はいずれも非重篤な有害事象であった。また、データカットオフ時点での転帰は、角膜実質炎 1 件は未回復、他の 6 件はいずれも回復であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.4.1.2 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.1.2）。

表 2.7.4.2-12　有害事象発現頻度（全試験期間において 2 例以上で報告された SOC・PT のみ表示）（TAK-771-3005 試験）

SOC PT	TAK-771-3005 （N=15）	全試験期間 (a) （N=16）
すべての有害事象	14 (93.3) 183	15 (93.8) 364
耳および迷路障害	1 (6.7) 1	2 (12.5) 2
眼障害	1 (6.7) 1	3 (18.8) 3
胃腸障害	6 (40.0) 18	8 (50.0) 28
下痢	2 (13.3) 2	2 (12.5) 3
嘔吐	1 (6.7) 1	2 (12.5) 2
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (80.0) 97	15 (93.8) 208
発熱	6 (40.0) 18	9 (56.3) 58
注射部位疼痛	4 (26.7) 22	5 (31.3) 33
注入部位紅斑	2 (13.3) 12	2 (12.5) 30
注射部位紅斑	3 (20.0) 18	3 (18.8) 29
注入部位腫脹	2 (13.3) 8	2 (12.5) 18
注入部位疼痛	0	2 (12.5) 2
倦怠感	0	2 (12.5) 2
感染症および寄生虫症	11 (73.3) 28	13 (81.3) 53
上咽頭炎	4 (26.7) 9	6 (37.5) 20
COVID-19	5 (33.3) 6	6 (37.5) 8
上気道感染	2 (13.3) 6	3 (18.8) 7
口腔ヘルペス	1 (6.7) 1	2 (12.5) 4
慢性副鼻腔炎	0	2 (12.5) 3
胃腸炎	1 (6.7) 1	2 (12.5) 2
インフルエンザ	2 (13.3) 2	2 (12.5) 2
傷害、中毒および処置合併症	5 (33.3) 6	7 (43.8) 9
節足動物咬傷	2 (13.3) 2	2 (12.5) 2
筋骨格系および結合組織障害	3 (20.0) 8	5 (31.3) 14
関節痛	1 (6.7) 2	2 (12.5) 3
背部痛	1 (6.7) 1	2 (12.5) 2
筋肉痛	1 (6.7) 1	2 (12.5) 2
神経系障害	2 (13.3) 2	6 (37.5) 7
頭痛	0	3 (18.8) 4
生殖系および乳房障害	1 (6.7) 1	2 (12.5) 7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (20.0) 10	5 (31.3) 14
鼻閉	1 (6.7) 1	2 (12.5) 2
上気道の炎症	1 (6.7) 1	2 (12.5) 2
皮膚および皮下組織障害	3 (20.0) 4	6 (37.5) 9
発疹	1 (6.7) 1	2 (12.5) 2
蕁麻疹	0	2 (12.5) 2

出典：添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.2.1.1 及び Table 14.3.2.2.1.2
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す
本表では 1 例のみで報告された PT を省略しているため、PT の発現例数及び発現件数を合計しても SOC の発現例数及び発現件数にならない場合がある
(a) TAK-771-3004 試験での治験薬初回投与から TAK-771-3005 試験の中間解析のデータカットオフまでの期間
MedDRA Ver.26.0

表 2.7.4.2-13　治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（全試験期間において 2 例以上で報告された SOC・PT のみ表示）（TAK-771-3005 試験）

SOC PT	TAK-771-3005 (N=15)	全試験期間 (a) (N=16)
治験薬と関連ありのすべての有害事象	8 (53.3) 73	11 (68.8) 177
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (53.3) 72	11 (68.8) 158
発熱	2 (13.3) 13	5 (31.3) 44
注入部位紅斑	2 (13.3) 12	2 (12.5) 30
注射部位紅斑	3 (20.0) 18	3 (18.8) 29
注入部位腫脹	2 (13.3) 8	2 (12.5) 18
注射部位疼痛	3 (20.0) 3	3 (18.8) 4
注入部位疼痛	0	2 (12.5) 2
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (12.5) 4
神経系障害	0	3 (18.8) 4
頭痛	0	2 (12.5) 3

添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.3.1.1 及び Table 14.3.2.3.1.2
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す
本表では 1 例のみで報告された PT を省略しているため、PT の発現例数及び発現件数を合計しても SOC の発現例数及び発現件数にならない場合がある
(a) TAK-771-3004 試験での治験薬初回投与から TAK-771-3005 試験の中間解析のデータカットオフまでの期間
MedDRA Ver.26.0

（2）海外試験

1）160603 試験（評価）

① 有害事象発現例数に基づく評価

160603 試験の Epoch 1（IGI, 10%の 3 又は 4 週間隔静脈内投与期間）、Epoch 2 の本剤の漸増期間及び 3 又は 4 週間隔投与期間において、2 例以上の被験者で報告された有害事象を PT 別にそれぞれ表 2.7.4.2-14、表 2.7.4.2-15 及び表 2.7.4.2-16 に示した（すべての有害事象の PT 別発現頻度は表 2.7.4.8-付録-3、表 2.7.4.8-付録-4 及び表 2.7.4.8-付録-5 参照）。

また、Epoch 1、Epoch 2 の漸増期間及び 3 又は 4 週間隔投与期間において 2 例以上の被験者で報告された IGI, 10%及び／又は rHuPH20 と関連あり（以下、治験薬と関連あり）の有害事象を PT 別にそれぞれ表 2.7.4.2-17、表 2.7.4.2-18 及び表 2.7.4.2-19 に示した（治験薬と関連ありのすべての有害事象の PT 別発現頻度は表 2.7.4.8-付録-6、表 2.7.4.8-付録-7 及び表 2.7.4.8-付録-8 参照）。

なお、上記の解析結果は Integrated Summaries of Safety and Efficacy（添付資料 5.3.5.3-1）を出典としており、Integrated Summaries of Safety and Efficacy では各有害事象の発現時期区分を見直して再解析したため、時期別の有害事象の件数及び例数は、本モジュール内で示した 160603 試験の総括報告書を出典とするデータとは必ずしも一致していない。

Epoch 1

Epoch 1 において、最も発現頻度が高かった有害事象の PT は頭痛（27.6%、24/87 例）であった。また、最も発現頻度が高かった治験薬と関連ありの有害事象の PT も頭痛（25.3%、22/87 例）であった。

Epoch 2（漸増期間）

Epoch 2 の漸増期間において、最も発現頻度が高かった有害事象の PT は注入部位疼痛（25.3%、21/83 例）であった。また、最も発現頻度が高かった治験薬と関連ありの有害事象の PT も注入部位疼痛（25.3%、21/83 例）であった。

Epoch 2（3 又は 4 週間隔での本剤投与期間）

Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）において、最も発現頻度が高かった有害事象の PT は副鼻腔炎（40.7%、33/81 例）であった。また、最も発現頻度が高かった治験薬と関連ありの有害事象の PT は注入部位疼痛（32.1%、26/81 例）であった。

表 2.7.4.2-14　Epoch 1 における有害事象発現頻度（2 例以上で報告された PT のみ表示）
（160603 試験）

PT	Epoch 1 （N=87）
すべての有害事象	78 (89.7) 379
頭痛	24 (27.6) 53
副鼻腔炎	14 (16.1) 19
悪心	12 (13.8) 13
発熱	8 (9.2) 11
嘔吐	8 (9.2) 11
疲労	8 (9.2) 10
上気道感染	8 (9.2) 9
悪寒	7 (8.0) 9
喘息	7 (8.0) 8
下痢	7 (8.0) 7
気管支炎	6 (6.9) 7
尿路感染	6 (6.9) 6
インフルエンザ	5 (5.7) 5
四肢痛	4 (4.6) 5
アレルギー性鼻炎	4 (4.6) 5
鼻閉	4 (4.6) 4
鼻咽頭炎	4 (4.6) 4
疼痛	4 (4.6) 4
ウイルス感染	3 (3.4) 6
筋肉痛	3 (3.4) 5
咳嗽	3 (3.4) 4
鼻出血	3 (3.4) 4
心拍数増加	3 (3.4) 4
片頭痛	3 (3.4) 4
接触性皮膚炎	3 (3.4) 3
浮動性めまい	3 (3.4) 3
呼吸困難	3 (3.4) 3
耳感染	3 (3.4) 3
耳痛	3 (3.4) 3
胃腸炎	3 (3.4) 3
ウイルス性胃腸炎	3 (3.4) 3
皮膚病変	3 (3.4) 3
上腹部痛	2 (2.3) 2
アフタ性口内炎	2 (2.3) 2
節足動物咬傷	2 (2.3) 2
背部痛	2 (2.3) 2
カンジダ症	2 (2.3) 2
アレルギー性結膜炎	2 (2.3) 2
挫傷	2 (2.3) 2
医療機器不具合	2 (2.3) 2
冷感	2 (2.3) 2
胃食道逆流性疾患	2 (2.3) 2
注入部位血管外漏出	2 (2.3) 2
不眠症	2 (2.3) 2
リンパ節症	2 (2.3) 2
筋骨格痛	2 (2.3) 2
咽頭炎	2 (2.3) 2
そう痒症	2 (2.3) 2
発疹	2 (2.3) 2
気道感染	2 (2.3) 2
ウイルス性上気道感染	2 (2.3) 2

出典：添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-1 及び Table 9.2-2
表中の数字は左から、発現例数、発現頻度（%）、発現件数を示す
MedDRA Ver.13.1

表 2.7.4.2-15　Epoch 2 の漸増期間における有害事象発現頻度
（2 例以上で報告された PT のみ表示）（160603 試験）

PT	Epoch 2 漸増期間 (N=83)
すべての有害事象	63 (75.9) 235
注入部位疼痛	21 (25.3) 37
注入部位紅斑	11 (13.3) 19
頭痛	8 (9.6) 8
副鼻腔炎	5 (6.0) 6
注入部位浮腫	4 (4.8) 7
上気道感染	4 (4.8) 5
不安	4 (4.8) 4
下痢	3 (3.6) 4
疲労	3 (3.6) 4
発熱	3 (3.6) 4
腹痛	3 (3.6) 3
注入部位不快感	3 (3.6) 3
悪心	3 (3.6) 3
嘔吐	3 (3.6) 3
注入部位血腫	2 (2.4) 4
注入部位そう痒感	2 (2.4) 4
片頭痛	2 (2.4) 4
上腹部痛	2 (2.4) 3
節足動物咬傷	2 (2.4) 3
注入部位腫脹	2 (2.4) 3
疼痛	2 (2.4) 3
圧痛	2 (2.4) 3
関節痛	2 (2.4) 2
喘息	2 (2.4) 2
気管支炎	2 (2.4) 2
挫傷	2 (2.4) 2
浮動性めまい	2 (2.4) 2
紅斑	2 (2.4) 2
せつ	2 (2.4) 2
鼻閉	2 (2.4) 2
鼻咽頭炎	2 (2.4) 2
口腔咽頭痛	2 (2.4) 2
肺炎	2 (2.4) 2
処置による疼痛	2 (2.4) 2
アレルギー性鼻炎	2 (2.4) 2
ウイルス性上気道感染	2 (2.4) 2
外陰腟真菌感染	2 (2.4) 2

出典：添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-1 及び Table 9.2-2
表中の数字は左から、発現例数、発現頻度（%）、発現件数を示す
MedDRA Ver.13.1

表 2.7.4.2-16 Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における有害事象発現頻度（2 例以上で報告された PT のみ表示）（160603 試験）

PT	Epoch 2 本剤 3 又は 4 週間隔投与期間（N=81）
すべての有害事象	81 (100.0) 1080
副鼻腔炎	33 (40.7) 53
上気道感染	32 (39.5) 44
注入部位疼痛	27 (33.3) 92
頭痛	24 (29.6) 56
喘息	14 (17.3) 26
疲労	12 (14.8) 21
悪心	12 (14.8) 25
発熱	12 (14.8) 22
嘔吐	11 (13.6) 18
関節痛	11 (13.6) 14
注入部位紅斑	10 (12.3) 28
筋肉痛	10 (12.3) 20
浮動性めまい	9 (11.1) 12
ウイルス性胃腸炎	9 (11.1) 12
ウイルス感染	9 (11.1) 10
注入部位不快感	8 (9.9) 30
下痢	8 (9.9) 11
気管支炎	8 (9.9) 10
咳嗽	7 (8.6) 8
処置後感染	7 (8.6) 7
注入部位そう痒感	6 (7.4) 17
疼痛	6 (7.4) 10
ウイルス性上気道感染	6 (7.4) 9
リンパ節症	6 (7.4) 8
鼻閉	6 (7.4) 8
背部痛	6 (7.4) 7
挫傷	6 (7.4) 6
胃腸炎	6 (7.4) 6
発疹	6 (7.4) 6
尿路感染	6 (7.4) 6
蕁麻疹	6 (7.4) 6
注入部位腫脹	5 (6.2) 10
片頭痛	5 (6.2) 10
上腹部痛	5 (6.2) 8
腹痛	5 (6.2) 7
高血圧	5 (6.2) 7
局所腫脹	5 (6.2) 6
蜂巣炎	5 (6.2) 5
鼻咽頭炎	4 (4.9) 8
四肢痛	4 (4.9) 8
鼻出血	4 (4.9) 5
インフルエンザ	4 (4.9) 5
口腔咽頭痛	4 (4.9) 5
紅斑	4 (4.9) 4
頻脈	4 (4.9) 4
注入部位浮腫	3 (3.7) 9
倦怠感	3 (3.7) 5
急性副鼻腔炎	3 (3.7) 4
血圧上昇	3 (3.7) 4
慢性副鼻腔炎	3 (3.7) 4
齲歯	3 (3.7) 4

（1/3）

表 2.7.4.2-16 Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における有害事象発現頻度（2 例以上で報告された PT のみ表示）（160603 試験）（続き）

PT	Epoch 2 本剤 3 又は 4 週間隔投与期間 (N=81)
接触性皮膚炎	3 (3.7) 4
感染性皮膚炎	3 (3.7) 4
末梢性浮腫	3 (3.7) 4
咽頭炎	3 (3.7) 4
気道感染	3 (3.7) 4
アレルギー性鼻炎	3 (3.7) 4
腫脹	3 (3.7) 4
無力症	3 (3.7) 3
細菌性結膜炎	3 (3.7) 3
便秘	3 (3.7) 3
医療機器不具合	3 (3.7) 3
消化不良	3 (3.7) 3
注入に伴う反応	3 (3.7) 3
注入部位腫瘤	3 (3.7) 3
関節捻挫	3 (3.7) 3
口腔ヘルペス	3 (3.7) 3
処置による疼痛	3 (3.7) 3
悪寒	2 (2.5) 5
食欲減退	2 (2.5) 4
レンサ球菌性咽頭炎	2 (2.5) 4
灼熱感	2 (2.5) 3
耳感染	2 (2.5) 3
肛径部痛	2 (2.5) 3
咬傷感染	2 (2.5) 3
注入部位反応	2 (2.5) 3
過敏性腸症候群	2 (2.5) 3
皮膚病変	2 (2.5) 3
節足動物咬傷	2 (2.5) 2
血圧低下	2 (2.5) 2
胸痛	2 (2.5) 2
結膜炎	2 (2.5) 2
脱水	2 (2.5) 2
皮膚炎	2 (2.5) 2
皮膚乾燥	2 (2.5) 2
嚥下障害	2 (2.5) 2
湿疹	2 (2.5) 2
擦過傷	2 (2.5) 2
転倒	2 (2.5) 2
鼓腸	2 (2.5) 2
胃食道逆流性疾患	2 (2.5) 2
痔核	2 (2.5) 2
感染	2 (2.5) 2
注入部位過敏反応	2 (2.5) 2
注入部位熱感	2 (2.5) 2
肉離れ	2 (2.5) 2
筋骨格系胸痛	2 (2.5) 2
小結節	2 (2.5) 2
骨減少症	2 (2.5) 2
外耳炎	2 (2.5) 2
咽頭紅斑	2 (2.5) 2
肺炎	2 (2.5) 2
そう痒症	2 (2.5) 2

表 2.7.4.2-16　Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における有害事象発現頻度
（2 例以上で報告された PT のみ表示）（160603 試験）（続き）

PT	Epoch 2 本剤 3 又は 4 週間隔投与期間 （N=81）
交通事故	2 (2.5) 2
骨格損傷	2 (2.5) 2
皮膚裂傷	2 (2.5) 2
扁桃肥大	2 (2.5) 2
鼓膜充血	2 (2.5) 2
ビタミン D 欠乏	2 (2.5) 2

出典：添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-1 及び Table 9.2-2 （3/3）
表中の数字は左から、発現例数、発現頻度（%）、発現件数を示す
MedDRA Ver.13.1

表 2.7.4.2-17　Epoch 1 における治験薬と関連ありの有害事象
（2 例以上で報告された PT のみ表示）（160603 試験）

PT	Epoch 1 （N=87）
治験薬と関連ありのすべての有害事象	42 (48.3)
頭痛	22 (25.3)
悪心	8 (9.2)
悪寒	7 (8.0)
疲労	6 (6.9)
発熱	5 (5.7)
嘔吐	4 (4.6)
心拍数増加	3 (3.4)
下痢	2 (2.3)
冷感	2 (2.3)
片頭痛	2 (2.3)
四肢痛	2 (2.3)
疼痛	2 (2.3)

出典：添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-6 及び Table 9.2-7
IGI, 10%と関連ありと判断された有害事象を集計した
表中の数字は発現例数、括弧は発現頻度（%）を示す
MedDRA Ver.13.1

表 2.7.4.2-18　Epoch 2 の漸増期間における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度
（2 例以上で報告された PT のみ表示）（160603 試験）

PT	Epoch 2 漸増期間 （N=83）
治験薬と関連ありのすべての有害事象	43 (51.8)
注入部位疼痛	21 (25.3)
注入部位紅斑	11 (13.3)
頭痛	4 (4.8)
注入部位浮腫	4 (4.8)
注入部位不快感	3 (3.6)
腹痛	2 (2.4)
紅斑	2 (2.4)
注入部位そう痒感	2 (2.4)
注入部位腫脹	2 (2.4)
発熱	2 (2.4)
悪心	2 (2.4)
圧痛	2 (2.4)

出典：添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-6 及び Table 9.2-7
IGI, 10%及び／又は rHuPH20 と関連ありと判断された有害事象を集計した
表中の数字は発現例数、括弧は発現頻度（%）を示す
MedDRA Ver.13.1

表 2.7.4.2-19　Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（2 例以上で報告された PT のみ表示）（160603 試験）

PT	Epoch 2 本剤 3 又は 4 週間隔投与期間（N=81）
治験薬と関連ありのすべての有害事象	58 (71.6)
注入部位疼痛	26 (32.1)
頭痛	15 (18.5)
注入部位紅斑	10 (12.3)
疲労	8 (9.9)
注入部位不快感	8 (9.9)
注入部位そう痒感	6 (7.4)
注入部位腫脹	5 (6.2)
局所腫脹	5 (6.2)
筋肉痛	3 (3.7)
発熱	5 (6.2)
紅斑	4 (4.9)
嘔吐	4 (4.9)
浮動性めまい	3 (3.7)
注入に伴う反応	3 (3.7)
注入部位腫瘤	3 (3.7)
注入部位浮腫	3 (3.7)
片頭痛	3 (3.7)
悪心	3 (3.7)
腫脹	3 (3.7)
腹痛	2 (2.5)
上腹部痛	2 (2.5)
関節痛	2 (2.5)
血圧上昇	2 (2.5)
灼熱感	2 (2.5)
食欲減退	2 (2.5)
注入部位反応	2 (2.5)
注入部位熱感	2 (2.5)
小結節	2 (2.5)
末梢性浮腫	2 (2.5)
疼痛	2 (2.5)
そう痒症	2 (2.5)

出典：添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-6 及び Table 9.2-7
IGI, 10%及び／又は rHuPH20 と関連ありと判断された有害事象を集計した
表中の数字は発現例数、括弧は発現頻度（%）を示す
MedDRA Ver.13.1

② 有害事象発現件数に基づく評価

160603 試験の Epoch 1（IGI, 10%の 3 又は 4 週間隔静脈内投与期間）及び漸増期間を除く Epoch 2（本剤の 3 又は 4 週間隔投与期間）において 5 件以上報告された有害事象を PT 別にそれぞれ表 2.7.4.2-20 及び表 2.7.4.2-21 に示した（すべての有害事象の PT 別発現件数は表 2.7.4.8-付録-9 及び表 2.7.4.8-付録-10 参照）。

Epoch 1

Epoch 1 の有害事象（387 件）のうち、最も多く報告された PT は頭痛（53 件）であった。

また、Epoch 1 で IGI, 10%と関連ありと判断された有害事象（109 件）のうち、最も多く報告された PT も頭痛（38 件）であった。

有害事象の大部分は軽度（242 件）又は中等度（133 件）であり、重度の有害事象は 12 件報告された。重度の有害事象の内訳は、頭痛 2 件、並びに嘔吐、四肢痛、片頭痛、遊離ヘモグロビン陽性、肺感染、慢性閉塞性肺疾患、湿疹、大発作痙攣、リンパ浮腫及び出血性消化性潰瘍各 1 件であり、このうち 3 件（頭痛、嘔吐及び四肢痛各 1 件）は IGI, 10%と関連ありと判断された（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-58）。

Epoch 2（3 又は 4 週間隔での本剤投与期間）

Epoch 2（3 又は 4 週間隔での本剤投与期間）の有害事象（1,085 件）のうち、最も多く報告された PT は注入部位疼痛（92 件）であった。

また、IGI, 10%及び rHuPH20 の両薬剤と関連ありと判断された有害事象（196 件）のうち、最も多く報告された PT は注入部位疼痛（36 件）であった。IGI, 10%と関連あり（rHuPH20 と関連なし）と判断された有害事象（134 件）のうち、最も多く報告された PT は頭痛（19 件）であり、rHuPH20 と関連あり（IGI, 10%と関連なし）と判断された有害事象（54 件）のうち、最も多く報告された PT は注入部位疼痛（36 件）であった。

有害事象の大部分は軽度（690 件）又は中等度（374 件）であり、重度の有害事象は 21 件報告された。重度の有害事象の内訳は、注入部位疼痛、頭痛、副鼻腔炎、喘息、筋肉痛、注入部位腫脹、片頭痛、感染性皮膚炎、細菌性結膜炎、注入部位過敏反応、口腔内痛、血栓症、背部損傷、うつ病、胃腸出血、大発作痙攣、性器浮腫、小発作てんかん、呼吸不全、てんかん重積状態及び治療中断各 1 件であり、このうち、1 件（片頭痛）は IGI, 10%と関連あり、1 件（口腔内痛）は rHuPH20 と関連あり、3 件（注入部位疼痛、注入部位腫脹及び性器浮腫各 1 件）は両薬剤と関連ありと判断された（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-59）。

表 2.7.4.2-20　Epoch 1 で 5 件以上報告された有害事象（160603 試験）

PT	発現件数（件）						
	有害事象	治験薬との因果関係		重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	軽度	中等度	重度	
有害事象発現件数	387	278	109	242	133	12	4
局所性有害事象	5	3	2	5	0	0	0
全身性有害事象	382	275	107	237	133	12	4
頭痛	53	15	38	38	13	2	0
副鼻腔炎	19	19	0	6	13	0	0
悪心	13	5	8	10	3	0	0
発熱	11	5	6	7	4	0	0
嘔吐	11	5	6	9	1	1	0
疲労	10	2	8	9	1	0	0
悪寒	9	0	9	6	3	0	0
上気道感染	9	9	0	7	2	0	0
喘息	8	8	0	0	8	0	0
気管支炎	7	7	0	4	3	0	1
下痢	7	5	2	4	3	0	0
ウイルス感染	7	7	0	4	3	0	1
四肢痛	6	3	3	2	3	1	0
尿路感染	6	6	0	1	5	0	0
インフルエンザ	5	5	0	1	4	0	0
筋肉痛	5	4	1	3	2	0	0
アレルギー性鼻炎	5	4	1	1	4	0	0

出典：添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-58
MedDRA Ver.13.1

表 2.7.4.2-21 Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）で 5 件以上報告された有害事象（160603 試験）

	発現件数（件）								
		治験薬との因果関係				重症度			
PT	有害事象	関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	重篤な有害事象
有害事象発現件数	1085	701	134	54	196	690	374	21	11
局所性有害事象	235	6	37	46	146	166	66	3	0
全身性有害事象	850	695	97	8	50	524	308	18	11
注入部位疼痛	92	2	18	36	36	68	23	1	0
頭痛	56	20	19	0	17	39	16	1	1
副鼻腔炎	53	52	1	0	0	25	27	1	0
上気道感染	44	44	0	0	0	34	10	0	0
注入部位不快感	30	0	6	1	23	21	9	0	0
注入部位紅斑	28	0	1	2	25	23	5	0	0
喘息	26	26	0	0	0	4	21	1	0
悪心	25	20	1	0	4	22	3	0	0
発熱	22	12	8	0	2	19	3	0	0
疲労	21	7	11	0	3	16	5	0	0
筋肉痛	20	10	7	0	3	14	5	1	0
嘔吐	18	10	7	0	1	10	8	0	0
注入部位そう痒感	17	0	2	5	10	13	4	0	0
関節痛	14	11	3	0	0	6	8	0	0
浮動性めまい	12	9	3	0	0	10	2	0	0
ウイルス性胃腸炎	12	11	1	0	0	7	5	0	0
下痢	11	10	1	0	0	7	4	0	0
気管支炎	10	10	0	0	0	2	8	0	0
注入部位腫脹	10	0	2	0	8	5	4	1	0
片頭痛	10	3	6	0	1	2	7	1	0
疼痛	10	6	2	0	2	7	3	0	0
ウイルス感染	10	10	0	0	0	7	3	0	0
注入部位浮腫	9	0	0	0	9	4	5	0	0
ウイルス性上気道感染	9	9	0	0	0	8	1	0	0
上腹部痛	8	5	1	0	2	8	0	0	0
咳嗽	8	8	0	0	0	6	2	0	0
リンパ節症	8	8	0	0	0	8	0	0	0
鼻閉	8	5	3	0	0	6	2	0	0
鼻咽頭炎	8	8	0	0	0	8	0	0	0
四肢痛	8	3	0	0	5	4	4	0	0
腹痛	7	3	0	0	4	5	2	0	0
背部痛	7	7	0	0	0	2	5	0	0
高血圧	7	4	3	0	0	2	5	0	0
処置後感染	7	7	0	0	0	2	5	0	0
挫傷	6	5	1	0	0	5	1	0	0
胃腸炎	6	6	0	0	0	3	3	0	1
局所腫脹	6	0	3	0	3	6	0	0	0
発疹	6	6	0	0	0	5	1	0	0
尿路感染	6	6	0	0	0	2	4	0	0
蕁麻疹	6	6	0	0	0	5	1	0	0
蜂巣炎	5	4	0	0	1	1	4	0	0
悪寒	5	3	1	0	1	5	0	0	0
慢性副鼻腔炎	5	5	0	0	0	4	1	0	0
齲歯	5	5	0	0	0	2	3	0	0
鼻出血	5	5	0	0	0	3	2	0	0
インフルエンザ	5	5	0	0	0	2	3	0	0
倦怠感	5	3	0	2	0	3	2	0	0
口腔咽頭痛	5	5	0	0	0	4	1	0	0

出典：添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-59

MedDRA Ver.13.1

2）160902 試験（評価）

① 有害事象発現例数に基づく評価

160902 試験の安全性追跡調査期間移行前（本剤の 2、3 又は 4 週間隔投与）における有害事象発現頻度を SOC・PT 別に表 2.7.4.2-22 に示した。また、治験薬と関連ありの有害事象発現頻度を SOC・PT 別に表 2.7.4.2-23 に示した。なお、いずれの表も 2 例以上の被験者で報告された SOC・PT のみ表示した（すべての有害事象及び治験薬と関連ありのすべての有害事象の発現頻度はそれぞれ表 2.7.4.8-付録-11 及び表 2.7.4.8-付録-12 参照）。

安全性追跡調査期間移行前

安全性追跡調査期間移行前の有害事象のうち、最も発現頻度が高かった PT は副鼻腔炎（39.7%、25/63 例）であった。また、治験薬と関連ありの有害事象において最も発現頻度が高かった PT は注入部位疼痛（25.4%、16/63 例）であった。

安全性追跡調査期間移行後

安全性追跡調査期間移行後における有害事象発現頻度は解析していない。なお、安全性追跡調査期間移行後の有害事象発現件数については 2.7.4.2.1.2（2）2）②に示した。

表 2.7.4.2-22　安全性追跡調査期間移行前における有害事象発現頻度
（2 例以上の被験者で報告された PT・SOC のみ表示）（160902 試験）

SOC PT	安全性追跡調査期間移行前 （N=63）
すべての有害事象	61 (96.8) 1244
血液およびリンパ系障害	8 (12.7) 9
リンパ節症	5 (7.9) 5
心臓障害	9 (14.3) 22
頻脈	5 (7.9) 6
心拡大	2 (3.2) 2
僧帽弁閉鎖不全症	2 (3.2) 2
耳および迷路障害	3 (4.8) 6
内分泌障害	2 (3.2) 2
眼障害	10 (15.9) 16
白内障	2 (3.2) 3
結膜充血	2 (3.2) 2
眼乾燥	2 (3.2) 2
胃腸障害	41 (65.1) 149
悪心	16 (25.4) 46
下痢	13 (20.6) 19
嘔吐	13 (20.6) 17
上腹部痛	7 (11.1) 8
便秘	6 (9.5) 6
腹痛	4 (6.3) 7
アフタ性口内炎	4 (6.3) 7
胃食道逆流性疾患	4 (6.3) 4
食中毒	3 (4.8) 3
痔核	3 (4.8) 4
腹部圧痛	2 (3.2) 3
過敏性腸症候群	2 (3.2) 2
一般・全身障害および投与部位の状態	44 (69.8) 274
注入部位疼痛	16 (25.4) 84
注入部位紅斑	12 (19.0) 23
疲労	11 (17.5) 27
発熱	10 (15.9) 16
注入部位そう痒感	6 (9.5) 31
注入部位不快感	5 (7.9) 8
無力症	4 (6.3) 16
疼痛	4 (6.3) 9
胸痛	3 (4.8) 3
悪寒	3 (4.8) 14
嚢胞	3 (4.8) 3
インフルエンザ様疾患	3 (4.8) 4
局所腫脹	3 (4.8) 3
末梢性浮腫	3 (4.8) 8
注入部位腫脹	2 (3.2) 4
注射部位疼痛	2 (3.2) 3
倦怠感	2 (3.2) 3
肝胆道系障害	2 (3.2) 2
胆石症	2 (3.2) 2
免疫系障害	4 (6.3) 5
薬物過敏症	2 (3.2) 3
過敏症	2 (3.2) 2

（1/3）

表 2.7.4.2-22 安全性追跡調査期間移行前における有害事象発現頻度
（2 例以上の被験者で報告された PT・SOC のみ表示）（160902 試験）（続き）

SOC PT	安全性追跡調査期間移行前 （N=63）
感染症および寄生虫症	57 (90.5) 279
副鼻腔炎	25 (39.7) 63
上気道感染	18 (28.6) 29
ウイルス性上気道感染	16 (25.4) 30
気管支炎	14 (22.2) 22
ウイルス性胃腸炎	7 (11.1) 7
鼻咽頭炎	6 (9.5) 8
慢性副鼻腔炎	5 (7.9) 8
胃腸炎	5 (7.9) 5
インフルエンザ	5 (7.9) 6
口腔ヘルペス	5 (7.9) 7
咽頭炎	5 (7.9) 6
尿路感染	5 (7.9) 10
蜂巣炎	4 (6.3) 4
感染性結膜炎	3 (4.8) 3
耳感染	3 (4.8) 4
帯状疱疹	3 (4.8) 3
ウイルス感染	3 (4.8) 3
外陰腟真菌感染	3 (4.8) 6
ダニ皮膚炎	2 (3.2) 4
体部白癬	2 (3.2) 2
膿痂疹	2 (3.2) 2
細菌性リンパ節炎	2 (3.2) 2
口腔カンジダ症	2 (3.2) 2
気道感染	2 (3.2) 2
鼻炎	2 (3.2) 2
歯感染	2 (3.2) 2
傷害、中毒および処置合併症	25 (39.7) 52
擦過傷	8 (12.7) 9
処置による疼痛	8 (12.7) 9
靭帯捻挫	3 (4.8) 3
転倒	2 (3.2) 3
肉離れ	2 (3.2) 2
上肢骨折	2 (3.2) 2
臨床検査	17 (27.0) 28
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (6.3) 5
血中ブドウ糖増加	3 (4.8) 4
遊離ヘモグロビン陽性	3 (4.8) 4
尿中血陽性	2 (3.2) 2
心雑音	2 (3.2) 2
クームス試験陽性	2 (3.2) 2
心拍数不整	2 (3.2) 2
代謝および栄養障害	10 (15.9) 17
食欲減退	3 (4.8) 6
ビタミンD欠乏	3 (4.8) 3
脱水	2 (3.2) 2
筋骨格系および結合組織障害	24 (38.1) 78
関節痛	7 (11.1) 8
背部痛	4 (6.3) 6
筋肉痛	4 (6.3) 28
筋痙縮	3 (4.8) 4
筋骨格痛	3 (4.8) 5

表 2.7.4.2-22　安全性追跡調査期間移行前における有害事象発現頻度
（2 例以上の被験者で報告された PT・SOC のみ表示）（160902 試験）（続き）

SOC PT	安全性追跡調査期間移行前 （N=63）
変形性関節症	3 (4.8) 3
四肢痛	3 (4.8) 4
腱炎	3 (4.8) 3
滑液包炎	2 (3.2) 2
肋軟骨炎	2 (3.2) 2
変形性脊椎症	2 (3.2) 3
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)	4 (6.3) 13
脂漏性角化症	2 (3.2) 2
神経系障害	33 (52.4) 86
頭痛	24 (38.1) 47
浮動性めまい	6 (9.5) 11
片頭痛	6 (9.5) 9
運動失調	2 (3.2) 2
副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (3.2) 2
精神障害	16 (25.4) 20
不眠症	5 (7.9) 5
不安	4 (6.3) 4
うつ病	4 (6.3) 4
腎および尿路障害	5 (7.9) 7
排尿困難	3 (4.8) 3
生殖系および乳房障害	8 (12.7) 16
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (52.4) 109
喘息	13 (20.6) 32
咳嗽	10 (15.9) 14
鼻閉	5 (7.9) 13
呼吸困難	4 (6.3) 4
鼻出血	4 (6.3) 11
口腔咽頭痛	4 (6.3) 4
気道うっ血	3 (4.8) 3
慢性閉塞性肺疾患	2 (3.2) 7
胸水	2 (3.2) 2
湿性咳嗽	2 (3.2) 2
肺高血圧症	2 (3.2) 2
鼻漏	2 (3.2) 2
皮膚および皮下組織障害	20 (31.7) 36
接触性皮膚炎	4 (6.3) 4
そう痒症	3 (4.8) 4
ざ瘡	2 (3.2) 2
日光性角化症	2 (3.2) 2
斑状出血	2 (3.2) 3
湿疹	2 (3.2) 5
発疹	2 (3.2) 2
外科および内科処置	3 (4.8) 3
智歯抜歯	2 (3.2) 2
血管障害	11 (17.5) 13
高血圧	7 (11.1) 8

出典：添付資料 5.3.5.3-6、Integrated Summary of Safety for 160902、Table 1.1 （3/3）
表中の数字は左から、発現例数、発現頻度（%）、発現件数を示す
本表では 1 例のみで報告された PT を省略しているため、PT の発現例数及び発現件数を合計しても SOC の発現例数及び発現件数にならない場合がある
MedDRA Ver.16.0

表 2.7.4.2-23　安全性追跡調査期間移行前における治験薬と関連ありの有害事象（2 例以上の被験者で報告された PT・SOC のみ表示）（160902 試験）

SOC PT	安全性追跡調査期間移行前 （N=63）
治験薬と関連ありのすべての有害事象	36 (57.1) 323
胃腸障害	10 (15.9) 39
悪心	8 (12.7) 28
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (46.0) 211
注入部位疼痛	16 (25.4) 84
注入部位紅斑	12 (19.0) 23
疲労	6 (9.5) 16
注入部位そう痒感	6 (9.5) 31
注入部位不快感	5 (7.9) 8
無力症	2 (3.2) 13
注入部位腫脹	2 (3.2) 4
局所腫脹	2 (3.2) 2
疼痛	2 (3.2) 7
発熱	2 (3.2) 3
臨床検査	4 (6.3) 4
遊離ヘモグロビン陽性	2 (3.2) 2
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.8) 27
筋肉痛	2 (3.2) 26
神経系障害	10 (15.9) 33
頭痛	8 (12.7) 21
片頭痛	3 (4.8) 4
浮動性めまい	2 (3.2) 6

出典：添付資料 5.3.5.3-6、Integrated Summary of Safety for 160902、Table 1.2
IGI, 10%及び／又は rHuPH20 と関連ありと判断された有害事象を集計した
表中の数字は左から、発現例数、発現頻度（%）、発現件数を示す
本表では 1 例のみで報告された PT を省略しているため、PT の発現例数及び発現件数を合計しても SOC の発現例数及び発現件数にならない場合がある
MedDRA Ver.16.0

② 有害事象発現件数に基づく評価

160902 試験の安全性追跡調査期間移行前（本剤の 2、3 又は 4 週間隔投与）及び安全性追跡調査期間移行後（IGI, 10%の静脈内投与又は皮下投与）において 5 件以上報告された有害事象を PT 別にそれぞれ表 2.7.4.2-24 及び表 2.7.4.2-25 に示した（すべての有害事象の PT 別発現件数は表 2.7.4.8-付録-13 及び表 2.7.4.8-付録-14 参照）。

安全性追跡調査期間移行前

安全性追跡調査期間移行前の有害事象（1,244 件）のうち、最も多く報告された PT は注入部位疼痛（84 件）であった。

また、安全性追跡調査期間移行前に IGI, 10%及び rHuPH20 の両薬剤と関連ありと判断された有害事象（91 件）のうち、最も多く報告された PT は注入部位疼痛（40 件）であった。IGI, 10%と関連あり（rHuPH20 と関連なし）と判断された有害事象（209 件）で最も多く報告された PT は注射部位疼痛（34 件）であり、rHuPH20 と関連あり（IGI, 10%と関連なし）と判断された有害事象（23 件）で最も多く報告された PT も注射部位疼痛（10 件）であった。

有害事象の大部分は軽度（897 件）又は中等度（329 件）であり、重度の有害事象は 18 件報告された。重度の有害事象の内訳は、疲労、腹痛、慢性閉塞性肺疾患、注入部位腫脹、大

動脈弁閉鎖不全症、肋軟骨炎、上肢骨折、智歯抜歯、クリプトスポリジウム感染、乾癬様皮膚炎、関節脱臼、精神状態変化、緑膿菌性肺炎、脊髄髄膜嚢胞、自殺企図、腱障害、脛骨骨折及び各種物質毒性各 1 件であり、このうち 1 件（注入部位腫脹）は IGI, 10%及び rHuPH20 の両薬剤と関連ありと判断された（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 32）。

<u>安全性追跡調査期間移行後</u>

安全性追跡調査期間移行後の有害事象（計 407 件）のうち、最も多く報告された PT は頭痛（41 件）であった。

また、安全性追跡調査期間移行後に IGI, 10%と関連ありと判断された有害事象（計 132 件）のうち、最も多く報告された PT も頭痛（36 件）であった。

有害事象の大部分は軽度（291 件）又は中等度（109 件）であり、重度の有害事象は 7 件報告された。重度の有害事象の内訳は、片頭痛、背部痛、転倒、四肢痛、アナフィラキシー反応、大腿骨骨折及び顔面腫脹各 1 件であり、このうち 3 件（背部痛、四肢痛及びアナフィラキシー反応）は IGI, 10%と関連ありと判断された（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 33）。

表 2.7.4.2-24 安全性追跡調査期間移行前に 5 件以上報告された有害事象（160902 試験）

PT	発現件数（件）								
	有害事象	治験薬との因果関係				重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	
有害事象発現件数	1244	921	209	23	91	897	329	18	15
局所性有害事象	165	1	71	20	73	157	7	1	0
全身性有害事象	1079	920	138	3	18	740	322	17	15
全身性有害事象（感染症を除く）	801	642	138	3	18	563	223	15	12
注入部位疼痛	84	0	34	10	40	78	6	0	0
副鼻腔炎	63	63	0	0	0	34	29	0	0
頭痛	47	26	16	0	5	41	6	0	0
悪心	46	18	22	0	6	39	7	0	0
喘息	32	32	0	0	0	12	20	0	0
注入部位そう痒感	31	0	10	4	17	31	0	0	0
ウイルス性上気道感染	30	30	0	0	0	29	1	0	0
上気道感染	29	29	0	0	0	16	13	0	0
筋肉痛	28	2	23	0	3	25	3	0	0
疲労	27	11	16	0	0	20	6	1	0
注入部位紅斑	23	0	13	2	8	22	1	0	0
気管支炎	22	22	0	0	0	11	11	0	0
下痢	19	17	2	0	0	17	2	0	0
嘔吐	17	17	0	0	0	13	4	0	0
無力症	16	3	13	0	0	7	9	0	0
発熱	16	13	3	0	0	14	2	0	0
悪寒	14	3	10	0	1	13	1	0	0
咳嗽	14	13	0	1	0	11	3	0	0
鼻閉	13	13	0	0	0	11	2	0	0
浮動性めまい	11	5	6	0	0	10	1	0	0
鼻出血	11	11	0	0	0	11	0	0	0
尿路感染	10	10	0	0	0	4	6	0	0
擦過傷	9	9	0	0	0	8	1	0	0
片頭痛	9	5	4	0	0	4	5	0	0
疼痛	9	2	7	0	0	9	0	0	0
処置による疼痛	9	9	0	0	0	0	9	0	0
上腹部痛	8	7	0	0	1	8	0	0	0
関節痛	8	7	0	0	1	8	0	0	0
慢性副鼻腔炎	8	8	0	0	0	5	3	0	0
高血圧	8	8	0	0	0	1	7	0	1
注入部位不快感	8	0	5	2	1	8	0	0	0
鼻咽頭炎	8	8	0	0	0	7	1	0	0
末梢性浮腫	8	8	0	0	0	4	4	0	0
腹痛	7	7	0	0	0	2	4	1	0
アフタ性口内炎	7	6	1	0	0	5	2	0	0
慢性閉塞性肺疾患	7	7	0	0	0	2	4	1	2
ウイルス性胃腸炎	7	7	0	0	0	4	3	0	0
口腔ヘルペス	7	7	0	0	0	7	0	0	0
腹部膨満	6	0	6	0	0	6	0	0	0
背部痛	6	6	0	0	0	3	3	0	0
便秘	6	6	0	0	0	3	3	0	0
食欲減退	6	3	3	0	0	4	2	0	0
インフルエンザ	6	6	0	0	0	0	6	0	0
咽頭炎	6	6	0	0	0	6	0	0	0
頻脈	6	6	0	0	0	5	1	0	0

（1/2）

表 2.7.4.2-24 安全性追跡調査期間移行前に 5 件以上報告された有害事象（160902 試験）（続き）

PT	発現件数（件）								
	有害事象	治験薬との因果関係				重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	
外陰腟真菌感染	6	6	0	0	0	4	2	0	0
基底細胞癌	5	5	0	0	0	1	4	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	5	0	0	0	3	2	0	0
湿疹	5	5	0	0	0	0	5	0	0
胃腸炎	5	5	0	0	0	3	2	0	0
不眠症	5	5	0	0	0	5	0	0	0
リンパ節症	5	5	0	0	0	5	0	0	0
筋骨格痛	5	5	0	0	0	4	1	0	0

出典：添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 32 （2/2）
MedDRA Ver.16.0

表 2.7.4.2-25 安全性追跡調査期間移行後に 5 件以上報告された有害事象（160902 試験）

PT	発現件数（件）						
	有害事象	治験薬との因果関係		重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	軽度	中等度	重度	
有害事象発現件数	407	275	132	291	109	7	3
局所性有害事象	25	6	19	21	4	0	0
全身性有害事象	382	269	113	270	105	7	3
全身性有害事象（感染症を除く）	300	187	113	223	70	7	2
頭痛	41	5	36	39	2	0	0
悪心	25	6	19	17	8	0	0
疲労	23	2	21	15	8	0	0
注入部位疼痛	19	2	17	17	2	0	0
副鼻腔炎	16	16	0	3	13	0	0
上気道感染	10	10	0	8	2	0	0
食欲減退	8	0	8	8	0	0	0
片頭痛	8	5	3	2	5	1	0
筋肉痛	8	4	4	6	2	0	0
関節痛	7	7	0	1	6	0	0
気管支炎	7	7	0	5	2	0	0
喘息	6	6	0	3	3	0	0
末梢性浮腫	6	5	1	5	1	0	0
そう痒症	6	3	3	6	0	0	0
尿路感染	6	6	0	4	2	0	0
ウイルス性上気道感染	6	6	0	5	1	0	0
背部痛	5	4	1	2	2	1	0
下痢	5	4	1	5	0	0	0
鼻出血	5	5	0	5	0	0	0
鼻閉	5	5	0	5	0	0	0
鼻咽頭炎	5	5	0	5	0	0	0
発熱	5	5	0	5	0	0	0

出典：添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 33
MedDRA Ver.16.0

3）161101 試験（評価）

① 有害事象発現例数に基づく評価

161101 試験の Epoch 1（本剤の漸増期間）及び Epoch 2（本剤の 3 又は 4 週間隔投与期間）を併合した期間、並びに Epoch 3（IGI, 10%の静脈内投与又は皮下投与）における有害事象発現頻度を SOC・PT 別にそれぞれ表 2.7.4.2-26 及び表 2.7.4.2-27 に示した。なお、いずれの表も 2 例以上の被験者で報告された PT のみ表示した（すべての有害事象の発現頻度はそれぞれ表 2.7.4.8-付録-15 及び表 2.7.4.8-付録-16 参照）。

また、Epoch 1（本剤の漸増期間）及び Epoch 2（本剤の 3 又は 4 週間隔投与期間）を併合した期間、並びに Epoch 3（IGI, 10%の静脈内投与又は皮下投与）における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（感染症を除く）を SOC・PT 別にそれぞれ表 2.7.4.2-28 及び表 2.7.4.2-29 に示した。なお、いずれの表も 2 例以上の被験者で報告された PT のみ表示した（すべての有害事象の発現頻度はそれぞれ表 2.7.4.8-付録-17 及び表 2.7.4.8-付録-18 参照）。

Epoch 1+2

Epoch 1 及び Epoch 2 を併合した期間において最も発現頻度が高かった PT は注入部位疼痛（56.8%、21/37 例）であった。また、治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）のうち最も発現頻度が高かった PT も注入部位疼痛（54.1%、20/37 例）であった。

Epoch 3

Epoch 3 において最も発現頻度が高かった PT は上気道感染及び頭痛（各 11.5%、3/26 例）であった。また、治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）のうち最も発現頻度が高かった PT は発熱（7.7%、2/26 例）であった。

表 2.7.4.2-26　Epoch 1+2 における有害事象発現頻度（2 例以上で報告された PT のみ表示）
（161101 試験）

SOC PT	Epoch 1+2 （N=37）
すべての有害事象	34 (91.9) 323
局所性有害事象	30 (81.1) 168
全身性有害事象	27 (73.0) 155
胃腸障害	-
悪心	5 (13.5) 10
下痢	3 (8.1) 3
上腹部痛	2 (5.4) 2
嘔吐	2 (5.4) 2
一般・全身障害および投与部位の状態	-
注入部位疼痛	21 (56.8) 64
注入部位紅斑	11 (29.7) 26
注入部位腫脹	9 (24.3) 23
疲労	6 (16.2) 6
注入部位そう痒感	5 (13.5) 8
発熱	5 (13.5) 6
注入部位変色	4 (10.8) 11
局所腫脹	4 (10.8) 9
疼痛	3 (8.1) 4
注射部位疼痛	2 (5.4) 3
注入部位血腫	2 (5.4) 2
注射部位反応	2 (5.4) 2
感染症および寄生虫症	-
副鼻腔炎	5 (13.5) 5
気管支炎	2 (5.4) 2
咽頭炎	2 (5.4) 2
外陰腟真菌感染	2 (5.4) 2
筋骨格系および結合組織障害	
筋肉痛	4 (10.8) 8
関節痛	2 (5.4) 3
四肢痛	2 (5.4) 2
神経系障害	-
頭痛	10 (27.0) 25
浮動性めまい	2 (5.4) 2
精神障害	-
不眠症	2 (5.4) 2
腎および尿路障害	-
ヘモジデリン尿症	3 (8.1) 3
生殖系および乳房障害	-
外陰腟腫脹	2 (5.4) 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-
咳嗽	4 (10.8) 4
鼻閉	2 (5.4) 2
口腔咽頭痛	2 (5.4) 2
気道うっ血	2 (5.4) 2

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 81
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す
-：治験総括報告書にデータなし
MedDRA Ver.15.1

表 2.7.4.2-27　Epoch 3 における有害事象発現頻度（2 例以上で報告された PT のみ表示）（161101 試験）

SOC PT	Epoch 3 （N=26）
すべての有害事象	16 (61.5) 45
局所性有害事象	1 (3.8) 1
全身性有害事象	16 (61.5) 44
一般・全身障害および投与部位の状態	-
発熱	2 (7.7) 4
感染症および寄生虫症	-
上気道感染	3 (11.5) 3
副鼻腔炎	2 (7.7) 2
神経系障害	-
頭痛	3 (11.5) 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-
口腔咽頭痛	2 (7.7) 2

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 82
表中の数字は左から、発現例数、発現頻度（%）、発現件数を示す
-：治験総括報告書にデータなし
MedDRA Ver.15.1

表 2.7.4.2-28　Epoch 1+2 における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（感染症を除く）（2 例以上で報告された PT のみ表示）（161101 試験）

SOC PT	Epoch 1+2 （N=37）
治験薬と関連ありのすべての有害事象	28 (75.5) 212
局所性有害事象	27 (73.0) 153
全身性有害事象	14 (37.8) 59
胃腸障害	
悪心	2 (5.4) 6
一般・全身障害および投与部位の状態	
注入部位疼痛	20 (54.1) 63
注入部位紅斑	8 (21.6) 21
注入部位腫脹	7 (18.9) 20
発熱	5 (13.5) 6
注入部位そう痒感	4 (10.8) 7
局所腫脹	4 (10.8) 9
注入部位変色	3 (8.1) 10
疲労	3 (8.1) 3
疼痛	3 (8.1) 3
注射部位疼痛	2 (5.4) 3
注入部位血腫	2 (5.4) 2
注射部位反応	2 (5.4) 2
筋骨格系および結合組織障害	
筋肉痛	4 (10.8) 8
神経系障害	
頭痛	6 (16.2) 14
腎および尿路障害	
ヘモジデリン尿症	2 (5.4) 2
生殖系および乳房障害	
外陰腟腫脹	2 (5.4) 2

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 83
IGI, 10%及び／又は rHuPH20 と関連ありと判断された有害事象を集計した
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す
MedDRA Ver.15.1

表 2.7.4.2-29　Epoch 3 における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（感染症を除く）（2 例以上で報告された PT のみ表示）（161101 試験）

SOC PT	Epoch 3 (N=26)
すべての有害事象	5 (19.2) 9
局所性有害事象	1 (3.8) 1
全身性有害事象	4 (15.4) 8
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	2 (7.7) 2

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 84
IGI, 10%と関連ありと判断された有害事象を集計した
表中の数字は左から、発現例数、発現頻度（%）、発現件数を示す
MedDRA Ver.15.1

② 有害事象発現件数に基づく評価

161101 試験の Epoch 1（本剤の漸増投与）、Epoch 2（本剤の 3 又は 4 週間隔皮下投与）及び Epoch 3（IGI, 10%の静脈内投与又は皮下投与）において 2 件以上報告された有害事象を PT 別にそれぞれ表 2.7.4.2-30、表 2.7.4.2-31 及び表 2.7.4.2-32 に示した（すべての有害事象の PT 別発現件数は表 2.7.4.8-付録-19、表 2.7.4.8-付録-20 及び表 2.7.4.8-付録-21 参照）。

Epoch 1

Epoch 1 の有害事象（計 130 件）のうち、最も多く報告された PT は注入部位疼痛（31 件）であった。

また、Epoch 1 で IGI, 10%及び rHuPH20 の両薬剤と関連ありと判断された有害事象（69 件）のうち、最も多く報告された PT は注入部位疼痛（25 件）であった。IGI, 10%又は rHuPH20 のいずれか一方と関連ありと判断された有害事象（IGI, 10%と関連あり：13 件、rHuPH20 と関連あり：4 件）で最も多く報告された PT はそれぞれ筋肉痛（3 件）及び注射部位疼痛（3 件）であった。

有害事象の大部分は軽度（116 件）又は中等度（13 件）であった。重度の有害事象は、IGI, 10%と関連ありと判断された疲労 1 件のみであった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 51）。

Epoch 2

Epoch 2 の有害事象（計 193 件）のうち、最も多く報告された PT は注入部位疼痛（33 件）であった。

また、Epoch 2 で IGI, 10%及び rHuPH20 の両薬剤と関連ありと判断された有害事象（100 件）のうち、最も多く報告された PT は注入部位疼痛（29 件）であった。IGI, 10%又は rHuPH20 のいずれか一方と関連ありと判断された有害事象（IGI, 10%と関連あり：22 件、rHuPH20 と関連あり：4 件）で最も多く報告された PT はそれぞれ頭痛（6 件）及び注射部位疼痛（4 件）であった。

有害事象の大部分は軽度（143 件）又は中等度（48 件）であり、重度の有害事象は 2 件報告された。重度の有害事象の内訳は、悪心及び上腹部痛各 1 件であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 52）。

Epoch 3

Epoch 3 の有害事象（計 45 件）のうち、最も多く報告された PT は発熱（4 件）であった。

また、Epoch 3 で IGI, 10%と関連ありと判断された有害事象（9 件）のうち、最も多く報告された PT は発熱及び疼痛（各 2 件）であった。

有害事象はいずれも軽度（33 件）又は中等度（12 件）であり、重度の有害事象は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 53）。

表 2.7.4.2-30 Epoch 1 で 2 件以上報告された有害事象（161101 試験）

	発現件数（件）								
		治験薬との因果関係				重症度			
PT	有害事象	関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	重篤な有害事象
有害事象発現件数	130	44	13	4	69	116	13	1	0
局所性有害事象	80	13	5	3	59	71	9	0	0
全身性有害事象	50	31	8	1	10	45	4	1	0
注入部位疼痛	31	1	2	3	25	29	2	0	0
注入部位紅斑	16	5	1	0	10	14	2	0	0
注入部位腫脹	14	3	2	0	9	11	3	0	0
頭痛	10	5	2	0	3	10	0	0	0
筋肉痛	5	0	3	1	1	4	1	0	0
注入部位変色	4	1	0	0	3	4	0	0	0
注入部位そう痒感	4	1	0	0	3	4	0	0	0
悪心	4	2	2	0	0	4	0	0	0
疲労	2	0	1	0	1	1	0	1	0
内出血発生の増加傾向	2	2	0	0	0	2	0	0	0
注射部位反応	2	0	0	0	2	1	1	0	0
副鼻腔炎	2	2	0	0	0	2	0	0	0

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 51

MedDRA Ver.15.1

表 2.7.4.2-31 Epoch 2 で 2 件以上報告された有害事象（161101 試験）

PT	発現件数（件）								
	有害事象	治験薬との因果関係				重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	
有害事象発現件数	193	67	22	4	100	143	48	2	0
局所性有害事象	88	2	3	4	79	76	12	0	0
全身性有害事象	105	65	19	0	21	67	36	2	0
注入部位疼痛	33	0	0	4	29	29	4	0	0
頭痛	15	6	6	0	3	12	3	0	0
注入部位紅斑	10	0	0	0	10	9	1	0	0
注入部位腫脹	9	0	1	0	8	5	4	0	0
局所腫脹	9	0	1	0	8	8	1	0	0
注入部位変色	7	0	0	0	7	7	0	0	0
悪心	6	2	4	0	0	5	0	1	0
発熱	6	0	2	0	4	4	2	0	0
疲労	4	3	1	0	0	4	0	0	0
注入部位そう痒感	4	0	0	0	4	4	0	0	0
関節痛	3	3	0	0	0	0	3	0	0
咳嗽	3	3	0	0	0	3	0	0	0
筋肉痛	3	0	3	0	0	3	0	0	0
浮腫	3	0	0	0	3	3	0	0	0
疼痛	3	1	0	0	2	3	0	0	0
副鼻腔炎	3	3	0	0	0	1	2	0	0
上腹部痛	2	1	0	0	1	0	1	1	0
喘息	2	2	0	0	0	1	1	0	0
気管支炎	2	2	0	0	0	1	1	0	0
下痢	2	1	1	0	0	2	0	0	0
胃腸炎	2	2	0	0	0	2	0	0	0
ヘモジデリン尿症	2	0	0	0	2	1	1	0	0
多汗症	2	1	0	0	1	2	0	0	0
注射部位疼痛	2	0	0	0	2	2	0	0	0
口腔咽頭痛	2	2	0	0	0	2	0	0	0
四肢痛	2	2	0	0	0	1	1	0	0
咽頭炎	2	2	0	0	0	2	0	0	0
外陰腟真菌感染	2	2	0	0	0	1	1	0	0

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 52
MedDRA Ver.15.1

表 2.7.4.2-32 Epoch 3 で 2 件以上報告された有害事象（161101 試験）

PT	発現件数（件）						
	有害事象	治験薬との因果関係		重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	軽度	中等度	重度	
有害事象発現件数	45	36	9	33	12	0	1
局所性有害事象	1	0	1	1	0	0	0
全身性有害事象	44	36	8	32	12	0	1
発熱	4	2	2	3	1	0	0
頭痛	3	2	1	1	2	0	0
上気道感染	3	3	0	2	1	0	0
悪心	2	1	1	2	0	0	0
口腔咽頭痛	2	2	0	2	0	0	0
疼痛	2	0	2	1	1	0	0
副鼻腔炎	2	2	0	2	0	0	0

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 53
MedDRA Ver.15.1

4）161503 試験（評価）

161503 試験の Epoch 1（本剤の漸増期間）及び Epoch 2（本剤の 3 又は 4 週間隔投与期間）、並びにそれらを併合した期間における有害事象発現頻度（感染症を除く）を SOC・PT 別に表 2.7.4.2-33 に示した。また、治験薬と関連ありの有害事象発現頻度を SOC・PT 別に表 2.7.4.2-34 に示した。なお、いずれの表も Epoch 1 と Epoch 2 を併合した期間において 2 例以上の被験者で報告された SOC・PT のみ表示した（すべての有害事象及び治験薬と関連ありのすべての有害事象の発現頻度はそれぞれ表 2.7.4.8-付録-22 及び表 2.7.4.8-付録-23 参照）。

Epoch 1 及び Epoch 2 の各パートで最も発現頻度が高かった PT はそれぞれ注入部位疼痛（22.7%、10/44 例）及び頭痛（37.2%、16/43 例）であった。また、Epoch 1 及び Epoch 2 を併合した期間において最も発現頻度が高かった PT は注入部位疼痛（45.5%、20/44 例）であった。なお、Epoch 1 及び Epoch 2 において有害事象発現件数が最も多かった PT はいずれも頭痛であった（それぞれ 13 件及び 71 件）。

治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）のうち Epoch 1 及び Epoch 2 の各パートで最も発現頻度が高かった PT はいずれも注入部位疼痛であり、発現頻度はそれぞれ 22.7%（10/44 例）及び 32.6%（14/43 例）であった。また、Epoch 1 及び Epoch 2 を併合した期間において最も発現頻度が高かった PT は、注入部位疼痛（43.2%、19/44 例）であった。なお、治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）のうち最も発現件数が多かった PT は、Epoch 1 では注入部位疼痛（12 件）、Epoch 2 では頭痛（59 件）であった。

なお、本試験ではすべての有害事象における重症度別の解析は行っていないものの、治験薬と関連ありと判断された有害事象における重症度別の解析を行っており、Epoch 1 及び Epoch 2 を併合した期間における治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は、軽度、中等度及び重度でそれぞれ 72.7%（32/44 例、247 件）、43.2%（19/44 例、87 件）及び 4.5%（2/44 例、2 件）であった。治験薬と関連ありと判断された重度の有害事象の内訳は、セリアック病及び頭痛各 1 件であった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.7.1、Table 14.3.1.8.1 及び Table 14.3.1.9.1）。

表 2.7.4.2-33 Epoch 1 及び Epoch 2 における有害事象発現頻度（感染症を除く）
（Epoch 1+2 において 2 例以上で報告された SOC・PT のみ表示）（161503 試験）

SOC PT	Epoch 1 (N=44)	Epoch 2 (N=43)	Epoch 1+2 (N=44)
すべての有害事象	29 (65.9) 119	40 (93.0) 417	43 (97.7) 536
血液およびリンパ系障害	0	2 (4.7) 2	2 (4.7) 2
耳および迷路障害	0	5 (11.6) 5	5 (11.6) 5
眼障害	0	4 (9.3) 4	4 (9.3) 4
胃腸障害	12 (27.3) 18	21 (48.8) 39	26 (59.1) 57
嘔吐	2 (4.5) 2	8 (18.6) 10	10 (22.7) 12
下痢	4 (9.1) 5	5 (11.6) 5	9 (20.5) 10
悪心	2 (4.5) 2	6 (14.0) 7	7 (15.9) 9
腹痛	2 (4.5) 2	3 (7.0) 3	4 (9.1) 5
上腹部痛	1 (2.3) 1	3 (7.0) 3	3 (6.8) 4
アフタ性潰瘍	1 (2.3) 1	2 (4.7) 2	3 (6.8) 3
便秘	2 (4.5) 2	0	2 (4.5) 2
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (56.8) 64	34 (79.1) 173	38 (86.4) 237
注入部位疼痛	10 (22.7) 12	15 (34.9) 36	20 (45.5) 48
発熱	0	12 (27.9) 18	12 (27.3) 18
注入部位そう痒感	3 (6.8) 5	10 (23.3) 17	11 (25.0) 22
注入部位紅斑	5 (11.4) 11	10 (23.3) 26	10 (22.7) 37
注入部位血管外漏出	2 (4.5) 2	10 (23.3) 19	10 (22.7) 21
注入部位腫脹	3 (6.8) 4	9 (20.9) 14	9 (20.5) 18
疲労	5 (11.4) 5	2 (4.7) 5	7 (15.9) 10
注射部位疼痛	7 (15.9) 11	1 (2.3) 2	7 (15.9) 13
悪寒	0	3 (7.0) 3	3 (6.8) 3
注入部位変色	1 (2.3) 1	2 (4.7) 2	3 (6.8) 3
注入部位内出血	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
注入部位不快感	0	2 (4.7) 4	2 (4.5) 4
注入部位出血	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
注射部位変色	1 (2.3) 3	2 (4.7) 4	2 (4.5) 7
注射部位紅斑	2 (4.5) 2	0	2 (4.5) 2
注射部位結節	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2
注射部位そう痒感	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
疼痛	0	2 (4.7) 3	2 (4.5) 3
免疫系障害	1 (2.3) 1	2 (4.7) 2	3 (6.8) 3
傷害、中毒および処置合併症	4 (9.1) 5	17 (39.5) 25	19 (43.2) 30
注入に伴う反応	2 (4.5) 2	4 (9.3) 6	6 (13.6) 8
挫傷	2 (4.5) 2	2 (4.7) 3	4 (9.1) 5
足骨折	0	3 (7.0) 3	3 (6.8) 3
節足動物咬傷	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
靭帯捻挫	0	2 (4.7) 3	2 (4.5) 3
皮膚擦過傷	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2
臨床検査	2 (4.5) 2	1 (2.3) 1	3 (6.8) 3
代謝および栄養障害	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.8) 3	10 (23.3) 13	11 (25.0) 16
背部痛	0	3 (7.0) 3	3 (6.8) 3
四肢痛	2 (4.5) 2	3 (7.0) 3	3 (6.8) 5
関節痛	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2
筋肉痛	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
神経系障害	8 (18.2) 14	20 (46.5) 82	24 (54.5) 96
頭痛	7 (15.9) 13	16 (37.2) 71	19 (43.2) 84
浮動性めまい	0	4 (9.3) 5	4 (9.1) 5
嗜眠	0	2 (4.7) 3	2 (4.5) 3

(1/2)

表 2.7.4.2-33　Epoch 1 及び Epoch 2 における有害事象発現頻度（感染症を除く）
（Epoch 1+2 において 2 例以上で報告された SOC・PT のみ表示）（161503 試験）（続き）

SOC PT	Epoch 1 (N=44)	Epoch 2 (N=43)	Epoch 1+2 (N=44)
精神障害	1 (2.3) 1	4 (9.3) 4	5 (11.4) 5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (9.1) 6	16 (37.2) 46	17 (38.6) 52
喘息	1 (2.3) 1	5 (11.6) 11	5 (11.4) 12
鼻出血	0	5 (11.6) 10	5 (11.4) 10
咳嗽	1 (2.3) 1	4 (9.3) 5	4 (9.1) 6
口腔咽頭痛	1 (2.3) 1	2 (4.7) 3	2 (4.5) 4
アレルギー性鼻炎	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2
鼻漏	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
副鼻腔うっ血	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2
皮膚および皮下組織障害	3 (6.8) 4	12 (27.9) 18	13 (29.5) 22
そう痒症	1 (2.3) 1	5 (11.6) 5	5 (11.4) 6
発疹	0	5 (11.6) 7	5 (11.4) 7
接触皮膚炎	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.1 （2/2）
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す
本表では 1 例のみで報告された PT を省略しているため、PT の発現例数及び発現件数を合計しても SOC の発現例数及び発現件数にならない場合がある
MedDRA Ver.23.0

表 2.7.4.2-34　Epoch 1 及び Epoch 2 における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（感染症を除く）（Epoch 1+2 において 2 例以上で報告された SOC・PT のみ表示）（161503 試験）

SOC PT	Epoch 1 (N=44)	Epoch 2 (N=43)	Epoch 1+2 (N=44)
治験薬と関連ありのすべての有害事象	25 (56.8) 85	31 (72.1) 251	34 (77.3) 336
胃腸障害	6 (13.6) 8	10 (23.3) 18	14 (31.8) 26
嘔吐	1 (2.3) 1	5 (11.6) 7	6 (13.6) 8
悪心	1 (2.3) 1	5 (11.6) 6	5 (11.4) 7
上腹部痛	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (54.5) 62	27 (62.8) 149	31 (70.5) 211
注入部位疼痛	10 (22.7) 12	14 (32.6) 35	19 (43.2) 47
注入部位そう痒感	3 (6.8) 5	10 (23.3) 17	11 (25.0) 22
注入部位紅斑	5 (11.4) 11	10 (23.3) 26	10 (22.7) 37
注入部位腫脹	3 (6.8) 4	9 (20.9) 14	9 (20.5) 18
注入部位血管外漏出	2 (4.5) 2	7 (16.3) 14	7 (15.9) 16
注射部位疼痛	7 (15.9) 11	1 (2.3) 2	7 (15.9) 13
疲労	5 (11.4) 5	1 (2.3) 4	6 (13.6) 9
発熱	0	3 (7.0) 8	3 (6.8) 8
注入部位変色	1 (2.3) 1	2 (4.7) 2	3 (6.8) 3
注入部位内出血	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
注入部位不快感	0	2 (4.7) 4	2 (4.5) 4
注射部位変色	1 (2.3) 3	2 (4.7) 4	2 (4.5) 7
注射部位紅斑	2 (4.5) 2	0	2 (4.5) 2
注射部位結節	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2
注射部位そう痒感	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
疼痛	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.5) 2	5 (11.6) 7	6 (13.6) 9
注入に伴う反応	2 (4.5) 2	4 (9.3) 6	6 (13.6) 8
臨床検査	2 (4.5) 2	1 (2.3) 1	3 (6.8) 3
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.5) 2	3 (7.0) 3	3 (6.8) 5
四肢痛	2 (4.5) 2	2 (4.7) 2	2 (4.5) 4
神経系障害	5 (11.4) 8	14 (32.6) 63	16 (36.4) 71
頭痛	5 (11.4) 8	13 (30.2) 59	15 (34.1) 67
浮動性めまい	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
皮膚および皮下組織障害	1 (2.3) 1	4 (9.3) 4	4 (9.1) 5
そう痒症	1 (2.3) 1	2 (4.7) 2	2 (4.5) 3

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.6.1
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す
本表では 1 例のみで報告された PT を省略しているため、PT の発現例数及び発現件数を合計しても SOC の発現例数及び発現件数にならない場合がある
MedDRA Ver.23.0

5）160602 試験（評価）

160602 試験の Arm 1 及び Arm 2 における非重篤な有害事象発現頻度を SOC・PT 別にそれぞれ表 2.7.4.2-35 及び表 2.7.4.2-36 に示した。

Arm 1 において最も発現頻度が高かった PT は注入部位紅斑、注部位疼痛及び注入部位熱感（各 75.0%、3/4 例）であった。また、Arm 2 でにおいて最も発現頻度が高かった PT は注入部位紅斑及び注部位疼痛（各 57.1%、4/7 例）であった。

治験薬との因果関係は全身性の有害事象についてのみ評価した。Arm 1 で治験薬と関連ありと判断された有害事象は、眼乾燥、寝汗、筋骨格不快感、頭痛及び嗜眠各 1 例であった。Arm 2 で治験薬と関連ありと判断された有害事象は、胸痛、末梢性浮腫、疼痛、背部痛及び

頭痛各 1 例であった（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.3-6b 及び Table 14.3-7b）。

局所性の有害事象の重症度は、大部分が軽度であり、重度の有害事象は認められなかった（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.3-6a 及び Table 14.3-7a）。また、全身性の有害事象の重症度も大部分が軽度であり、重度の有害事象として Arm 1 の副鼻腔炎 1 例及び Arm 2 の頭痛 1 件が報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.3-6b 及び Table 14.3-7b）。

なお、表 2.7.4.2-35 には含めていないものの、本試験では Arm 2 の 1 例で重篤な有害事象（アナフィラキシー反応）が報告されており、当該事象の詳細については 2.7.4.2.1.4 に示した。

表 2.7.4.2-35　Arm 1 における非重篤な有害事象発現頻度（160602 試験）

SOC PT	Arm 1 (N=4)
眼障害	
眼乾燥	1 (25.0)
胃腸障害	
上腹部痛	1 (25.0)
下痢	1 (25.0)
全身障害および投与局所様態	
注入部位紅斑	3 (75.0)
注入部位疼痛	3 (75.0)
注入部位反応	2 (50.0)
注入部位腫脹	1 (25.0)
注入部位熱感	3 (75.0)
注射部位そう痒感	2 (50.0)
寝汗	1 (25.0)
発熱	1 (25.0)
感染症および寄生虫症	
ウイルス性胃腸炎	2 (50.0)
ヘルペス性角膜炎	1 (25.0)
副鼻腔炎	2 (50.0)
筋骨格系および結合組織障害	
筋骨格不快感	1 (25.0)
神経系障害	
頭痛	1 (25.0)
嗜眠	1 (25.0)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	1 (25.0)

出典：添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.3-6a 及び Table 14.3-6b
表中の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）を示す
MedDRA Ver.10.0

表 2.7.4.2-36　Arm 2 における非重篤な有害事象発現頻度（160602 試験）

SOC PT	Arm 2 (N=7)
耳および迷路障害	
耳そう痒症	1 (14.3)
眼障害	
結膜炎	1 (14.3)
眼乾燥	1 (14.3)
眼瞼浮腫	1 (14.3)
緑内障	1 (14.3)
胃腸障害	
腹痛	1 (14.3)
全身障害および投与局所様態	
注入部位紅斑	4 (57.1)
注入部位浮腫	1 (14.3)
注入部位疼痛	4 (57.1)
注入部位反応	3 (42.9)
注入部位腫脹	1 (14.3)
注射部位そう痒感	3 (42.9)
胸痛	1 (14.3)
インフルエンザ様疾患	1 (14.3)
末梢性浮腫	1 (14.3)
疼痛	1 (14.3)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	1 (14.3)
肋軟骨炎	1 (14.3)
神経系障害	
頭痛	3 (42.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
鼻閉	1 (14.3)
咽喉頭疼痛	2 (28.6)
副鼻腔うっ血	1 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	
斑状出血	1 (14.3)
多汗症	1 (14.3)

出典：添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.3-7a 及び Table 14.3-7b
表中の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）を示す
MedDRA Ver.10.0

6）160601 試験（参考）

160601 試験の Epoch 2、3a 及び 3b 並びに継続投与パートにおいて IGI, 10%を 1 週間隔で皮下投与したときに投与回数の 20%以上（すなわち、≥0.20 件／回）で報告された有害事象の PT（重症度、治験薬との因果関係別）は以下のとおりであった（添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.2-15）。

・心拍数減少（軽度、治験薬と関連があるかもしれない）：0.50 件／回
・拡張期血圧低下（軽度、治験薬と関連があるかもしれない）：0.33 件／回
・腹部膨満（軽度、治験薬と関連なし）：0.29 件／回

同様に、投与回数の 10%以上（すなわち、≥0.10 件／回）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の PT（重症度別）は以下のとおりであった。

・心拍数減少（軽度）：0.50 件／回

・拡張期血圧低下（軽度）：0.33 件／回
・下痢（軽度）：0.19 件／回
・嘔吐（中等度）：0.18 件／回
・関節痛（軽度）：0.17 件／回
・収縮期血圧上昇（軽度）：0.17 件／回
・注入部位腫脹（中等度）：0.17 件／回
・上腹部痛（軽度）：0.13 件／回
・悪心（軽度）：0.13 件／回
・倦怠感（中等度）：0.10 件／回

また、投与回数の 10%以上（すなわち、≥0.10 件／回）で報告された、治験薬と「たぶん関連あり」と判断された有害事象の PT（重症度別）は以下のとおりであった。
・挫傷（軽度）：0.17 件／回
・頭痛（中等度）：0.17 件／回
・疲労（軽度）：0.13 件／回

2.7.4.2.1.3 死亡

安全性評価に用いた試験では、治験薬投与開始後の死亡例として 160902 試験で 2 例の死亡が報告された。死亡例の一覧を表 2.7.4.2-37 に示した。

死亡した 2 例のうち、1 例は各種物質毒性により治験開始後 135 日目に死亡した。本症例の詳細を表 2.7.4.2-38 に示した。また、他の 1 例は治験終了 4 週間後（治験開始後 846 日目）に心停止が発現し、7 日後に死亡した。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Section 12.3.1.1）。

表 2.7.4.2-37　治験薬投与開始後の死亡例の一覧

被験者番号	人種 性別 年齢 (a)	有害事象名（PT）	発現日（Day）(b)	消失日	持続期間（日）	IGI, 10%/rHuPH20 との因果関係	重症度	IGI, 10%/rHuPH20 の処置	転帰
160902 試験									
[redacted]	(c) 女性 5[redacted]	各種物質毒性	20[redacted]（135）	20[redacted]	1	関連なし	重度	変更せず／変更せず	死亡
[redacted]	白人 女性 5[redacted]	心停止	20[redacted]（846）	20[redacted]	7	関連なし	重度	NA／NA	死亡

出典：添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.4（Listing 3）及び Appendix 16.2.7（Listing 12 及び Listing 13）
NA：該当せず
(a)　年齢は 160902 試験におけるスクリーニング時の年齢（単位：歳）を示した
(b)　括弧内の Day は当該被験者における治験薬投与開始後の日数を示す
(c)　被験者番号 [redacted] の人種は、アメリカインディアン又はアラスカ先住民及び白人と報告された

表 2.7.4.2-38　各種物質毒性による死亡例の症例情報

試験実施計画書番号	160902	被験者番号	[redacted]
年齢／性別	5[redacted] 歳／女性	身長／体重	16[redacted] cm／4[redacted].5 kg
既往歴	呼吸器疾患、液性免疫不全、喘息、アレルギー性鼻炎、片頭痛、2 型糖尿病、乳癌、高血圧、胸部大動脈瘤、急性胃炎、閉経後、悪心、食道狭窄、高コレステロール血症、食道逆流、うつ病、注意欠陥多動性障害、急性胃潰瘍、不安障害、甲状腺機能低下症、迷走神経反射性失神、体重減少、金属による接触性皮膚炎、精神的な不調、薬物中毒（ベンゾジアゼピン系薬剤）、ウルシによる皮膚炎、不眠症、頻脈、倦怠感、疲労、急性胃潰瘍に対するバリウムを用いた胃透視検査、急性胃潰瘍に対する食道胃十二指腸内視鏡検査、卵管結紮、垂直遮断胃形成術後、甲状腺一側全摘後、抜歯、拒食症、高血糖、並びに azithromycin、rofecoxib 及び alprazolam に対するアレルギー		
併用薬(a)	LIBRIUM, SECTRAL, VENTOLIN INHALER 90MCG, BLACK COHOSH ROOT POWDER, DIFLUCAN, VITAMINE 1000IU, CLIMARA 0.1MG, PHENERGAN, ATARAX, EPI-PEN 0.3MG, REGLAN, TRINSICON 1000IU, XOPENEX 0.63MG/3ML, PROTONIX, LIBRAX 5/2.5MG, SYNTHROID, ASMANEX 220 MCG, SPIRIVA HANDIHALER 18MCG, PROMETHAZINE HCL, VERAMYST 27.5MCG, ZYRTEC, MIDRIN 65/325MG, ALLEGRAD 60/120MG, OMEPRAZOLE, VITAMIN D3 1000IU, PAXIL CR 37.5MG, REMERON, VYVANSE, FOLTRIN, CARAFATE, SEROQUEL 300MG, DIPROLENE AF 0.05%, HYDROXYZINE, CYPROHEPTADINE HCL		
経過	被験者は、原発性免疫不全症に対する治療として、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 10 時 1 分～11 時 38 分に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）の投与（341 mL、皮下投与、右側腹部）を受けた。また、この直前の 9 時 58 分～10 時 1 分に rHuPH20 の投与（2800 U、皮下投与、右側腹部）を受けた。被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の午後 12:00 に、自宅で突然死亡した。治験薬の投与期間は 135 日間であった。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の剖検所見より、混合薬物毒性、複数の内分泌異常（糖尿病及び甲状腺片葉（右）摘除後、甲状腺機能低下症の既往）、蛋白・カロリー栄養失調、低体重（BMI 18.4）、遠隔胃バイパス術、遠隔胆嚢摘出術、遠隔盲腸摘出術、両側卵管卵巣摘出術を伴う遠隔子宮全摘出術、遠隔膀胱鏡手術、及び死亡時の体位（エクササイズバイクの上にうつ伏せになり、上半身が床に接触していた）と一致する鈍的外傷があり、犯罪行為は疑われなかった。大腿部血液毒物検査ではアルコール、アセトン及びカンナビノイドは陰性であり、メプロバメート 4.4 mg/L、ジアゼパム 0.83 mg/L、カリソプロドール 6.2 mg/L、フルコナゾール（検出）、プロメタジン 0.44 mg/L、デメチルジアゼパム 0.43 mg/L、ミルタザピン 0.59 mg/L、オキシコドン 0.07 mg/L、クロルジアゼポキシド 0.78 mg/L、パロキセチン 1.6 mg/L、アセトアミノフェン 36 mg/L 及びヒドロコドン 0.16 mg/L が検出された。硝子体毒性分析ではアルコール及びアセトンは陰性であり、ナトリウム 132 mEq/L、カリウム 9.0 mEq/L、クロール 113 mEq/L、グルコース 24 mg/dL 及び硝子体尿素窒素 15 mg/dL が検出された。甲状腺パネルでは TSH が 18.1 uIU/mL、サイロキシンが 4.5 ug/dL、トリヨードサイロニン取り込みが 46%、遊離サイロキシン指数が 2.1 であった。 検視医は、剖検所見及び既往歴から、被験者は混合薬物中毒により死亡し、糖尿病及び甲状腺機能低下症を含む多発性内分泌障害、並びに蛋白・カロリー栄養失調も死亡に関与した可能性が高いと判断した。また、遺体の体位、並びに剖検時の結膜及び皮膚の点状出血の存在から、体位による窒息の可能性も完全には否定できないと判断した。死因は事故と判断された。		
治験担当医師の見解	本事象と治験薬及び治験手順との因果関係はなし。糖尿病及び甲状腺機能低下症を含む多発性内分泌障害、並びに蛋白・カロリー栄養失調が死亡に関与した可能性が高い。体位による窒息の可能性も完全には否定できない。		

(a) 本事象の発現日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に使用していた併用薬

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

安全性評価に用いた試験における重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-39 に示した。

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象の一覧

被験者番号	人種	性別	年齢(歳)(a)	有害事象発現時点での治療内容又は試験パート	有害事象名（PT）	発現日（Day）(b)	消失日	持続期間(日)	IGI, 10%/rHuPH20 との因果関係(c)	重症度	IGI, 10%/rHuPH20 の処置(d)	転帰
TAK-771-3004 試験												
[redacted]-	アジア人	男性	[redacted]	Epoch 1	胃腸炎	20[redacted]	20[redacted]	3	関連なし	中等度	変更せず／変更せず	回復
				Epoch 1	副腎機能不全	20[redacted]	20[redacted]	3	関連なし	中等度	変更せず／変更せず	回復
[redacted]-	アジア人	男性	2[redacted]	Epoch 2	上気道の炎症	20[redacted]	20[redacted]	19	関連なし	重度	変更せず／変更せず	回復
TAK-771-3005 試験												
[redacted]-	アジア人	男性	2[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	COVID-19	20[redacted]	20[redacted]	4	関連なし	軽度	変更せず／変更せず	回復
[redacted]-	アジア人	女性	1[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	関節脱臼	20[redacted]	20[redacted]	4	関連なし	重度	変更せず／変更せず	回復
[redacted]-	アジア人	男性	[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	副腎機能不全	20[redacted]	20[redacted]	3	関連なし	重度	変更せず／変更せず	回復
				SCIG, 10%+rHuPH20	低血糖	20[redacted]	20[redacted]	3	関連なし	重度	変更せず／変更せず	回復
				SCIG, 10%+rHuPH20	下痢	20[redacted]	20[redacted]	5	関連なし	重度	変更せず／変更せず	回復
				SCIG, 10%+rHuPH20	副腎機能不全	20[redacted]	20[redacted]	5	関連なし	重度	変更せず／変更せず	回復
[redacted]-	アジア人	男性	2[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	炎症性腸疾患	20[redacted]	20[redacted]	28	関連なし	中等度	変更せず／変更せず	回復
160603 試験												
[redacted]	白人	女性	1[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	扁桃肥大	20[redacted]	20[redacted]	2	関連なし／関連なし	軽度	変更せず／変更せず	回復
				SCIG, 10%+rHuPH20	呼吸不全	20[redacted]	20[redacted]	1	関連なし／関連なし	重度	変更せず／変更せず	回復
				SCIG, 10%+rHuPH20	てんかん重積状態	20[redacted]	20[redacted]	3	関連なし／関連なし	重度	変更せず／変更せず	回復

（1/4）

68

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象の一覧（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢(歳)(a)	有害事象発現時点での治療内容又は試験パート	有害事象名（PT）	発現日（Day）(b)	消失日	持続期間(日)	IGI, 10%/rHuPH20 との因果関係(c)	重症度	IGI, 10%/rHuPH20 の処置(d)	転帰
[redacted]	白人	男性	1[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	血栓症	20[redacted]	20[redacted]	5	関連なし／関連なし	中等度	変更せず／変更せず	回復したが後遺症あり
[redacted]	(e)	女性	5[redacted]	IVIG, 10%	出血性消化性潰瘍	20[redacted]	20[redacted]	8	関連なし／NA	重度	変更せず／変更せず	回復
				IVIG, 10%	気管支炎	20[redacted]	20[redacted]	7	関連なし／NA	中等度	変更せず／変更せず	回復
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	Ramp-up	限局性感染	20[redacted]	20[redacted]	4	関連なし／関連なし	中等度	変更せず／変更せず	回復
[redacted]	白人	女性	1[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	頭痛	20[redacted]	20[redacted]	4	関連なし／関連なし	重度	変更せず／変更せず	回復
[redacted]	白人	男性	3[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	急性副腎皮質機能不全	20[redacted]	20[redacted]	2	関連なし／関連なし	中等度	変更せず／変更せず	回復
[redacted]	アジア人	男性	1[redacted]	IVIG, 10%	ウイルス感染	20[redacted]	20[redacted]	2	関連なし／NA	軽度	変更せず／変更せず	回復
				SCIG, 10%+rHuPH20	胃腸炎	20[redacted]	20[redacted]	2	関連なし／関連なし	中等度	変更せず／変更せず	回復
[redacted]	白人	女性	1[redacted]	Ramp-up	肺炎	20[redacted]	20[redacted]	17	関連なし／関連なし	重度	変更せず／変更せず	回復
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	Ramp-up	口腔内白斑症	20[redacted]	20[redacted]	2	関連なし／関連なし	軽度	変更せず／変更せず	回復したが後遺症あり
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	IVIG, 10%	子宮頚部上皮異形成	20[redacted]	20[redacted]	1	関連なし／NA	軽度	変更せず／変更せず	ND
				SCIG, 10%+rHuPH20	子宮頚部上皮異形成	20[redacted]	20[redacted]	1	関連なし／関連なし	軽度	変更せず／変更せず	回復
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	大発作痙攣	20[redacted]	20[redacted]	2	関連なし／関連なし	重度	変更せず／変更せず	回復
				SCIG, 10%+rHuPH20	小発作てんかん	20[redacted]	20[redacted]	1	関連なし／関連なし	重度	変更せず／変更せず	回復

（2/4）

69

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象の一覧（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢(歳)(a)	有害事象発現時点での治療内容又は試験パート	有害事象名（PT）	発現日（Day）(b)	消失日	持続期間(日)	IGI, 10%/rHuPH20 との因果関係(c)	重症度	IGI, 10%/rHuPH20 の処置(d)	転帰
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	背部損傷	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	治験終了時点で継続中	NA	関連なし／関連なし	重度	投与中止／投与中止	未回復
160902												
[redacted]	(e)	女性	5[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	各種物質毒性	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（135）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	1	関連なし	重度	変更せず／変更せず	死亡
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	膀胱癌	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（246）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	2	関連なし	中等度	変更せず／変更せず	回復
				SCIG, 10%+rHuPH20	腟脱	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（246）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	2	関連なし	中等度	変更せず／変更せず	回復
				SCIG, 10%+rHuPH20	精神状態変化	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（594）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	4	関連なし	重度	変更せず／変更せず	回復
				Safety Follow-up	一過性脳虚血発作	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（1003）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	3	関連なし	中等度	変更せず／NA	回復
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	脊髄髄膜嚢胞	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（659）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	4	関連なし	重度	変更せず／変更せず	回復
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	慢性閉塞性肺疾患	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（253）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	2	関連なし	中等度	変更せず／変更せず	回復
				SCIG, 10%+rHuPH20	緑膿菌性肺炎	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（349）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	19	関連なし	重度	変更せず／変更せず	回復
				SCIG, 10%+rHuPH20	慢性閉塞性肺疾患	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（349）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	17	関連なし	重度	変更せず／変更せず	回復
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	うっ血性心不全	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（305）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	23	関連なし	軽度	変更せず／変更せず	回復
				SCIG, 10%+rHuPH20	大動脈弁閉鎖不全症	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（537）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	5	関連なし	重度	変更せず／変更せず	回復
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	虫垂炎	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（360）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	3	関連なし	中等度	変更せず／変更せず	回復
[redacted]	白人	男性	1[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	癒着剥離	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（374）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	2	関連なし	中等度	変更せず／変更せず	回復

（3/4）

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象の一覧（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢(歳)(a)	有害事象発現時点での治療内容又は試験パート	有害事象名（PT）	発現日（Day）(b)	消失日	持続期間(日)	IGI, 10%/rHuPH20 との因果関係(c)	重症度	IGI, 10%/rHuPH20 の処置(d)	転帰
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	Safety Follow-up	大腿骨骨折	20[redacted]（784）	20[redacted]	78	関連なし	重度	変更せず／NA	回復
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	高血圧	20[redacted]（263）	20[redacted]	7	関連なし	中等度	変更せず／変更せず	回復
				SCIG, 10%+rHuPH20	心房細動	20[redacted]（263）	20[redacted]	7	関連なし	中等度	変更せず／変更せず	回復
[redacted]	アジア人	男性	1[redacted]	SCIG, 10%+rHuPH20	クリプトスポリジウム感染	20[redacted]（148）	UNK	NA	関連なし	重度	変更せず／変更せず	未回復
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	Safety Follow-up	蜂巣炎	20[redacted]（601）	20[redacted]	11	関連なし	中等度	変更せず／変更せず	回復したが後遺症あり
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	Safety Follow-up（治験終了後）	心停止	20[redacted]（846）	20[redacted]	7	関連なし	重度	NA／NA	死亡
161101												
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	Epoch 3	低血糖症	20[redacted]（112）	20[redacted]	1	関連なし	中等度	変更せず／NA	回復
161503												
[redacted]	白人	女性	[redacted]	Epoch 2	扁桃肥大	20[redacted]	20[redacted]	2	関連なし	中等度	変更せず	回復
[redacted]	(f)	女性	1[redacted]	Epoch 2	アデノウイルス感染	20[redacted]	20[redacted]	5	関連なし	軽度	変更せず	回復
[redacted]	白人	女性	1[redacted]	Epoch 1	肺炎	20[redacted]	20[redacted]	21	関連なし	中等度	変更せず	回復
[redacted]	(g)	男性	[redacted]	Epoch 2	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	20[redacted]	20[redacted]	4	関連なし	重度	変更せず	回復
160602												
[redacted]	白人	女性	2[redacted]	Arm 2	アナフィラキシー反応	20[redacted]	20[redacted]	2	関連なし	重度	ND	回復
160601												
[redacted]	白人	女性	[redacted]	Epoch 1	副鼻腔炎	20[redacted]	20[redacted]	6	関連なし	中等度	ND	回復
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	Epoch 2	細菌性胆道感染	20[redacted]	20[redacted]	15	関連なし	中等度	ND	回復
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	Epoch 3b	胸痛	20[redacted]	20[redacted]	2	関連なし	重度	ND	回復
[redacted]	白人	男性	1[redacted]	Epoch 1	痙攣	20[redacted]	20[redacted]	3	関連なし	中等度	ND	回復

（4/4）

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7（Listing 16.2.7.2.1 及び Listing 16.2.7.2.2）、添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Appendix 16.2.7（Listing 16.2.7.3.1）、添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.1-10 及び Appendix 16.2.7（Table 16.2-2）、添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.4

71

（Listing 3）及び Appendix 16.2.7（Listing 12 及び Listing 13）、添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.4（Table 10）及び Appendix 16.2.7（Table 50 及び Table 54）、添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7（Listing 16.2.7.2）、添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.4（Table 16.2.4-1）及び Appendix 16.2.7（Listing 16.2.7-3）、添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.4（Table 16.2.4-1）及び Appendix 16.2.7（Listing 16.2.7-1）

NA：該当せず、ND：データなし、UNK：不明

(a) 年齢は各試験におけるスクリーニング時の年齢を示した

(b) 括弧内の Day は当該被験者における治験薬投与開始後の日数であり、治験総括報告書に記載されている場合のみ記載した

(c) 160603 試験では IGI, 10%及び rHuPH20 それぞれとの因果関係を示した。

(d) IGI, 10%及び rHuPH20 それぞれに対する処置を示した。

(e) 160603/160902 試験の被験者番号 [redacted] の被験者の人種は、Multiple（アメリカインディアン又はアラスカ先住民及び白人）と報告された

(f) 161503 試験の被験者番号 [redacted] の被験者の人種は、黒人又はアフリカ系アメリカ人と報告された

(g) 161503 試験の被験者番号 [redacted] の被験者の人種は、Multiple と報告された

72

（1）国内試験

1）TAK-771-3004 試験（評価）

TAK-771-3004 試験では、重篤な有害事象が 2 例で計 3 件報告された。内訳は、Epoch 1（本剤の漸増期間）において 1 例で 2 件（胃腸炎及び副腎機能不全）、Epoch 2（本剤の 3 又は 4 週間隔投与期間）において 1 例で 1 件（上気道の炎症）であった。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。

2）TAK-771-3005 試験（中間解析）（評価）

TAK-771-3005 試験では、重篤な有害事象は 4 例で 7 件報告された。内訳は、副腎機能不全が 1 例で 2 件、下痢、炎症性腸疾患、COVID-19、関節脱臼及び低血糖が各 1 例で 1 件であった。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断され、データカットオフ時点で転帰は回復であった。

（2）海外試験

1）160603 試験（評価）

160603 試験では、重篤な有害事象が 12 例で計 18 件報告された。内訳は、Epoch 1 の IGI 10%静脈内投与期間中が 3 例で 4 件、Epoch 2 の漸増期間中が 3 例で 3 件、Epoch 2 の本剤投与期間中が 8 例で 11 件であった。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。また、Epoch 2 の本剤投与期間中に発現した背部損傷 1 件の転帰が未回復と報告されたほか、口腔内白斑症 1 件及び血栓症 1 件については回復したが後遺症ありと報告されたが、本試験で報告された重篤な有害事象の大部分は発現後数日以内に回復した。

2）160902 試験（評価）

160902 試験では、重篤な有害事象が 12 例で計 19 件報告された。このうち、治験終了後に報告された心停止による死亡例（1 例、1 件）を除く 11 例、18 件は本試験期間中に報告された。その内訳は、安全性追跡調査期間移行前の本剤投与期間中が 9 例で 15 件、安全性追跡調査期間移行後の IGI, 10%の静脈内投与又は皮下投与期間中が 3 例で 3 件であった。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。また、2.7.4.2.1.3 に示した死亡例のほか、転帰が未回復と報告されたクリプトスポリジウム感染 1 件、回復したが後遺症ありと報告された蜂巣炎 1 件を除き、重篤な有害事象の転帰は回復であった。

3）161101 試験（評価）

161101 試験では、Epoch 3（IGI, 10%の 3 若しくは 4 週間隔静脈内投与、又は 1 週間隔皮下投与）において重篤な有害事象として低血糖 1 件（1 例）が報告された。当該事象は治験薬と関連なしと判断され、発現した日のうちに速やかに回復した。

4）161503 試験（評価）

161503 試験では、重篤な有害事象が 4 例で計 4 件報告された。内訳は、扁桃肥大 1 件、及び SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる 3 件（アデノウイルス感染、肺炎及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎各 1 件）であった。肺炎 1 件は Epoch 1 で報告され、その他

3 件は Epoch 2 で報告された。これらの重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。また、転帰はいずれも回復であった。

5）160602 試験（評価）

160602 試験では、Arm 2 の 1 例で重篤な有害事象としてアナフィラキシー反応 1 件が報告された。当該事象は治験薬と関連なしと判断され、発現日翌日に回復した。

6）160601 試験（参考）

160601 試験では、重篤な有害事象が 4 例で計 4 件報告された。内訳は、Epoch 1 における IGI 10%静脈内投与期間中が 2 例で 2 件（副鼻腔炎及び痙攣各 1 件）、Epoch 2 以降の IGI, 10%皮下投与期間中が 2 例で 2 件（細菌性胆道感染及び胸痛各 1 件）であった。これらの重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。また、転帰はいずれも回復であった。

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

（1）治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った有害事象、及び治験中止に至った有害事象

1）国内試験

① TAK-771-3004 試験（評価）

TAK-771-3004 試験では、忍容性又は有害事象に起因する治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.6.1.3）。

また、本試験では治験中止に至った有害事象も認められなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.14.3）。

② TAK-771-3005 試験（中間解析）（評価）

TAK-771-3005 試験で、1 例に忍容性事象（有害事象による投与中止）が認められた。有害事象は投与部位紅斑及び注射部位紅斑であり、いずれも非重篤で程度は軽度であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.7.1、Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.1.1）。

2）海外試験

① 160603 試験（評価）

160603 試験における、忍容性又は有害事象に起因する治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止の発生頻度の要約を表 2.7.4.2-40 に示した。

Epoch 1 において、忍容性又は有害事象に起因した IGI, 10%の投与中止は報告されず、IGI, 10%の投与速度の減速又は投与中断に至った被験者数の割合はそれぞれ 6.9%（6/87 例）及び 4.6%（4/87 例）であった。また、投与件数ベースの割合はそれぞれ 2.7%（10/365 件）及び 1.4%（5/365 件）であった。

Epoch 2（漸増期間を除く）において、忍容性又は有害事象に起因して本剤の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った被験者数の割合はそれぞれ 9.9%（8/81 例）、4.9%（4/81

例）及び 1.2%（1/81 例）であった。また、投与件数ベースの割合はそれぞれ 1.7%（19/1129 件）、0.4%（5/1129 件）及び 0.2%（2/1129 件）であった。

Epoch 2（漸増期間を除く）で本剤の投与中止に至った 1 例（被験者番号 [redacted]）における投与中止の原因となった有害事象は、注入部位疼痛及び注入部位腫脹であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Table 16.2-2）。

表 2.7.4.2-40　忍容性又は有害事象に起因する治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止の発生頻度の要約（160603 試験）

	Epoch 1 (IGI, 10%の静脈内投与)		Epoch 2 (本剤の皮下投与)	
	Total Number of Subjects [n (%)]	Total Number of Infusions [n (%)]	Total Number of Subjects [n (%)]	Total Number of Infusions [n (%)]
	(N=87)	(N=365)	(N=81)	(N=1129)
治験薬の投与速度の減速又は投与中断／中止なし	77 (88.5)	350 (95.9)	68 (84.0)	1103 (97.7)
治験薬の投与速度の減速あり（ただし、投与中断／中止には至らず）	6 (6.9)	10 (2.7)	8 (9.9)	19 (1.7)
治験薬の投与中断あり（ただし、投与中止には至らず）	4 (4.6)	5 (1.4)	4 (4.9)	5 (0.4)
治験薬の投与中止あり	0	0	1 (1.2)	2 (0.2)

出典：添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-33 及び Table 14.3-35

その他、Epoch 1 では有害事象を理由とした治験中止例は報告されなかったものの、Epoch 2 では有害事象を理由として 6 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）が治験を中止した（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Section 10.1）。これらの各症例の具体的な中止理由は、添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.1-4 に示した。

② 160902 試験（評価）

160902 試験における、忍容性又は有害事象に起因する治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止の発生頻度の要約を表 2.7.4.2-41 に示した。

安全性追跡調査期間移行前において、忍容性又は有害事象に起因して本剤の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った被験者数の割合はそれぞれ 6.3%（4/63 例）、6.3%（4/63 例）及び 1.6%（1/63 例）であった。また、投与件数ベースの割合はそれぞれ 1.3%（20/1600 件）、0.8%（13/1600 件）及び 0.1%（1/1600 件）であった。

安全性追跡調査期間移行後において、忍容性又は有害事象に起因して IGI, 10%の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った被験者数の割合はそれぞれ 2.0%（1/51 例）、2.0%（1/51 例）及び 2.0%（1/51 例）であった。また、投与件数ベースの割合はそれぞれ 0.3%（2/598 件）、0.2%（1/598 件）及び 0.2%（1/598 件）であった。

安全性追跡調査期間移行前に治験薬投与を中止した 1 例（被験者番号 [redacted]）における投与中止の原因となった有害事象は、重度の注入部位腫脹であった。また、安全性追跡調査期間移行後に治験薬投与を中止した 1 例（被験者番号 [redacted]）における投与中止の原因となっ

た有害事象は、重度の四肢痛及び背部痛であった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 13）。

表 2.7.4.2-41　忍容性又は有害事象に起因する
治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止の発生頻度の要約（160902 試験）

	安全性追跡調査期間 移行前（本剤の皮下投与）		安全性追跡調査期間移行後（IGI, 10%の静脈内投与又は皮下投与）	
	Total Number of Subjects [n (%)]	Total Number of Infusions [n (%)]	Total Number of Subjects [n (%)]	Total Number of Infusions [n (%)]
	(N=63)	(N=1600)	(N=51)	(N=598)
治験薬の投与速度の減速又は投与中断／中止なし	54 (85.7)	1566 (97.9)	48 (94.1)	594 (99.3)
治験薬の投与速度の減速あり（ただし、投与中断／中止には至らず）	4 (6.3)	20 (1.3)	1 (2.0)	2 (0.3)
治験薬の投与中断あり（ただし、投与中止には至らず）	4 (6.3)	13 (0.8)	1 (2.0)	1 (0.2)
治験薬の投与中止あり	1 (1.6)	1 (0.1)	1 (2.0)	1 (0.2)

出典：添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 24 及び Table 25

その他、本試験では 1 例（被験者番号 [redacted]）が安全性追跡調査期間移行後に発現した重度のアナフィラキシー反応のため、治験中止に至った。当該事象は治験担当医師により、IGI, 10%と関連ありと判断された（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Section 12.3.1.3）。

③ 161101 試験（評価）

161101 試験では、忍容性又は有害事象に起因する治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止の発生頻度の解析は実施していない。

本試験の Epoch 2 では、有害事象を理由として 3/36 例（被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）が治験を中止した。しかしながら、治験薬又は治験手順との関連性の観点から臨床的に重要と考えられる有害事象は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Section 12.3.1.3 及び Table 4）。

④ 161503 試験（評価）

161503 試験では、有害事象に起因した治験薬の投与中断が 13/44 例（30.2%）で 17 件報告された（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.1.10）。

また、本試験では、有害事象を理由として 2/44 例（4.5%）（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）が治験を中止した。内訳は、Epoch 1 におけるセリアック病による中止例 1 例、Epoch 2 における注入部位疼痛による中止例 1 例であった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Section 12.3.1.3.1）。

セリアック病の 1 例は、被験者の既往症が悪化したものであり、重症度は重度、非重篤、治験薬との因果関係はたぶん関連ありと判断され、転帰は回復であった。また、注入部位疼痛の 1 例は、重症度は軽度、非重篤、治験薬との因果関係はたぶん関連ありと判断され、転

帰は回復であった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.2）。

⑤ 160602 試験（評価）

160602 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかったものの、Arm 1 の 1/4 例（被験者番号 [redacted]）及び Arm 2 の 1/7 例（被験者番号 [redacted]）で治験薬の投与中断に至った有害事象（それぞれ注入部位疼痛及び胸痛）が報告された。また、Arm 2 の 1/7 例（被験者番号 [redacted]）で治験薬の投与速度の減速に至った有害事象（注入部位反応）が報告された（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.3-10）。いずれの有害事象も重症度は軽度、非重篤、治験薬との因果関係はたぶん関連ありと判断され、転帰はいずれも回復であった（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7-1 及び Listing 16.2.7-2）。

本試験では、IgG の静脈内投与への変更を希望した Arm 1 の 1 例が治験を中止した（中止理由：自発的な中止）ものの、有害事象を理由とした治験中止例の報告はなかった。

⑥ 160601 試験（参考）

160601 試験では、忍容性又は有害事象に起因した治験薬の投与速度の減速、投与中止又は投与中断に至った有害事象は、2 歳以上 12 歳未満の被験者では、Epoch 1、Epoch 2、Epoch 3a 及び Epoch 3b でそれぞれ 3/14 例（21.4%）、2/12 例（16.7%）、1/12 例（8.3%）及び 1/12 例（8.3%）で報告された。また、12 歳以上の被験者では Epoch 1 で 5/35 例（14.3%）報告された（表 2.7.4.2-9）。

また、Epoch 2 で 1 例（被験者番号 [redacted]）が軽度の疲労及び中等度の倦怠感を訴え治験を中止した。これらはいずれも非重篤な有害事象であり、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、転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 16.2.1-1 及び Table 16.2.7-1）。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

（1）器官別大分類別の有害事象

160603 試験及び 160601 試験では SOC 別の解析を実施しなかった。TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160902 試験、161101 試験、161503 試験及び 160602 試験における SOC 別の有害事象を 2.7.4.2.1.2 に示した。

これらのうち、SOC 別の有害事象発現頻度を算出した試験は TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160902 試験及び 161503 試験のみであり、これら 4 試験の SOC 別の有害事象発現頻度は以下のとおりであった。

- TAK-771-3004 試験の全期間に報告された有害事象において、最も発現頻度が高かった SOC は一般・全身障害および投与部位の状態（87.5%、14/16 例）であった。次いで発現頻度が高かった SOC は、感染症および寄生虫症（56.3%、9/16 例）、胃腸障害（31.3%、5/16 例）であり、その他の SOC は発現頻度 30%以下であった。
- TAK-771-3005 試験で報告された有害事象において、最も発現頻度が高かった SOC は一般・全身障害および投与部位の状態（80.0%、12/15 例）であった。次いで発現頻度が高

かった SOC は、感染症および寄生虫症（73.3%、11/15 例）、胃腸障害（40.0%、6/15 例）、傷害、中毒および処置合併症（33.3%、5/15 例）であり、その他の SOC は発現頻度 30%以下であった。

- 160902 試験の安全性追跡調査期間移行前に報告された有害事象において、最も発現頻度が高かった SOC は感染症および寄生虫症（90.5%、57/63 例）であった。次いで発現頻度が高かった SOC は、一般・全身障害および投与部位の状態（69.8%、44/63 例）、胃腸障害（65.1%、41/63 例）、神経系障害及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（各 52.4%、33/63 例）であり、その他の SOC は発現頻度 50%以下であった。
- 161503 試験の Epoch 1 及び Epoch 2 を併合した期間に報告された有害事象（感染症を除く）において、最も発現頻度が高かった SOC は一般・全身障害および投与部位の状態（86.4%、38/44 例）であった。次いで発現頻度が高かった SOC は、胃腸障害（59.1%、26/44 例）、神経系障害（54.5%、24/44 例）、傷害、中毒および処置合併症（43.2%、19/44 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（38.6%、17/44 例）であり、その他の SOC は発現頻度 30%以下であった。なお、感染症の発現頻度は 77.3%（34/44 例）であった。

（2）特に注目すべき有害事象

静注又は皮下注用の人免疫グロブリン製剤で既に知られている人免疫グロブリン製剤共通のリスク、及び本剤の臨床試験でよくみられたリスクを特に注目すべき有害事象とした。

安全性評価に用いた主要な 8 試験のうち、比較的試験デザインが類似している 6 試験の本剤投与期間（TAK-771-3004 試験の Epoch 1 及び Epoch 2、TAK-771-3005 試験、160603 試験の Epoch 2、160902 試験の安全性追跡調査移行前、161101 試験の Epoch 1 及び Epoch 2、並びに 161503 試験の Epoch 1 及び Epoch 2）における特に注目すべき有害事象の発現状況について以下に要約した。

1）アナフィラキシー反応

ヒト血漿から製造された製品では、アナフィラキシー反応がみられることがあり、重度のアナフィラキシー反応は、人免疫グロブリン製剤の投与を受けるすべての患者に起こる可能性がある。特に選択的免疫グロブリン A（IgA）欠損症を有し、血清中に抗 IgA 抗体を持つ患者ではリスクが高まるとの報告がある[1][2]。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験の本剤投与期間において、アナフィラキシー反応関連事象（定義は表 2.7.4.1-3 参照）を発現した被験者は報告されなかった。

なお、安全性評価に用いた試験全体では、アナフィラキシー反応関連事象は、160902 試験の安全性追跡調査期間移行後で 1 例、160602 試験の Arm 2 で 1 例報告された。160902 試験の 1 例は安全性追跡調査期間移行後の IGI, 10%投与期間中に重度のアナフィラキシー反応がみられ、治験中止に至った。当該事象は、非重篤、IGI, 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、160902 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 13）。また、160602 試験 Arm 2 では 1 例で重度のアナフィラキシー反応がみられ、当該事象は、重篤、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった（表 2.7.4.2-39）。

2）無菌性髄膜炎

発症機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤投与に関連して無菌性髄膜炎が発現することが知られている[3]。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験の本剤投与期間において、無菌性髄膜炎（定義は表 2.7.4.1-3 参照）を発現した被験者は報告されなかった。

3）急性腎障害

人免疫グロブリン製剤の投与に関連して急性腎障害が発症することが報告されている[4]。また、本剤にはスクロースは含まれていないものの、特にスクロースを含む人免疫グロブリン製剤では、腎障害との関連が示唆されている[5]。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験の本剤投与期間において、急性腎障害関連事象（定義は表 2.7.4.1-3 参照）を発現した被験者は報告されなかった。

4）血栓塞栓症

人免疫グロブリン製剤投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症及び深部静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている[6][7][8]。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験の本剤投与期間において、血栓塞栓症関連事象（定義は表 2.7.4.1-3 参照）は 160603 試験で 1 例報告された。当該被験者では、中等度の血栓症 1 件及び重度の血栓症 1 件がみられ、そのうち、中等度の血栓症 1 件は、重篤、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は回復したが後遺症ありであった（表 2.7.4.2-39）。また、重度の血栓症 1 件は、非重篤、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断され、転帰は軽快であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Table 16.2-2）。

5）漏出を伴う注入部位反応

本剤は投与 1 回あたりの IgG の注入量が皮下注製剤としては多く、rHuPH20 の投与により一度に大量の皮下投与を可能にしている。rHuPH20 の投与が不十分な場合、rHuPH20 の投与後速やかに SCIG, 10%を投与しなかった場合、速い投与速度で rHuPH20／SCIG, 10%を投与した場合、投与順の過誤、注射針の挿入角度が浅すぎる又は皮膚組織に対して短すぎる針を使用した場合等において、皮下組織内の圧力上昇による漏出を伴う注入部位反応の発現のおそれがある。また、局所硬結のリスクが増加し、注入ポンプ圧の上昇により紅斑及び疼痛による血管迷走神経反射が生じるおそれもある。さらに、漏出により IgG 投与が不十分となることで、期待する効果が得られない可能性も考えられる。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験の本剤投与期間において、注入部位反応関連事象（定義は表 2.7.4.1-3 参照）は、TAK-771-3004 試験で 9/16 例（56.3%）、TAK-771-3005 試験で 7/15 例（46.7%）、160603 試験で 37/83 例（44.6%）、160902 試験で 25/63 例（39.7%）、161101 試験で 29/37 例（78.4%）、及び 161503 試験で 32/44 例（72.7%）報告された。

また、局所性有害事象は、TAK-771-3004 試験で 58 件（0.395 件／回）、TAK-771-3005 試験で 79 件（0.467 件／回）、160603 試験の Epoch 2（漸増期間を除く）で 235 件（0.208 件／回）、160902 試験の安全性追跡調査期間移行前で 165 件（0.103 件／回）、161101 試験で 168 件〔Epoch 1 で 80 件（1.053 件／回）、Epoch 2 で 88 件（0.830 件／回）〕、161503 試験で 202 件（0.266 件／回）報告された。局所性の重篤な有害事象はみられなかった。

各試験の詳細を以下に要約した。

TAK-771-3004 試験

TAK-771-3004 試験では、注入部位反応関連事象が 9/16 例（56.3%）で報告された（添付資料 5.3.5.3-8、Integrated Summary of Safety-2 for M274-1、M274_Table 2.1.6）。注入部位反応関連事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、注入部位反応関連の重篤な有害事象はみられなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1.3）。

また、本試験では、局所性有害事象が 8/16 例（50.0%）で計 58 件（0.395 件／回、6.364 件／人年）報告され、Epoch 別の内訳は、Epoch 1 では 7/16 例（43.8%）で 18 件、Epoch 2 では 7/16 例（43.8%）で 40 件であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.16.1、Table 14.3.1.16.2 及び Table 14.3.1.16.3）。そのうち、治験薬と関連ありである局所性有害事象は 7/16 例（43.8%）で計 49 件報告され、Epoch 別の内訳は、Epoch 1 では 6/16 例（37.5%）で 16 件、Epoch 2 では 6/16 例（37.5%）で 33 件であった。局所性有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、局所性の重篤な有害事象はみられなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.7.3）。

TAK-771-3005 試験（中間解析）

TAK-771-3005 試験では、注入部位反応関連事象が 7/15 例（46.7%）で報告された（添付資料 5.3.5.3-10、Integrated Summary of Safety-4 for M274-3、M274_Table 2.6.5）。注入部位反応関連事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、注入部位反応関連の重篤な有害事象はみられなかった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1.1）。

また、本試験では、局所性有害事象が 7/15 例（46.7%）で計 79 件（0.467 件／回、6.399 件／人年）報告された。そのうち、治験薬と関連ありである局所性有害事象は 7/15 例（46.7%）で計 59 件報告された（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.1.1 及び Table 14.3.2.14.1.1）。局所性の有害事象の大部分は軽度であり、重度又は重篤な局所性の有害事象はみられなかった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書 Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.5.1）。

160603 試験

160603 試験の Epoch 2（漸増期間を含む）では、注入部位反応関連事象が 37/83 例（44.6%）で報告された（添付資料 5.3.5.3-9、Integrated Summary of Safety-3 for M274-2、M274_Table 2.2.1）。注入部位反応関連事象の重症度は、大部分が軽度又は中等度であり、重度の事象は 3 件（注入部位疼痛、注入部位腫脹及び注入部位過敏反応各 1 件）であった。注入部位反応関連の重

篤な有害事象はみられなかった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Table 16.2-2）。

また、本試験の Epoch 2（漸増期間を除く）では、局所性有害事象が 43/81 例（53.1%）で 235 件（0.208 件／回）報告された（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-136）。そのうち 41 例（229 件）は IGI, 10%及び／又は rHuPH20 と関連ありと判断された。局所性有害事象の重症度は、大部分が軽度又は中等度であり、重度の事象は 3 件（注入部位疼痛、注入部位腫脹及び注入部位過敏反応各 1 件）であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-137）。局所性の重篤な有害事象はみられなかった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-59）。

160902 試験

160902 試験の安全性追跡調査期間移行前では、注入部位反応関連事象が 25/63 例（39.7%）で報告された（添付資料 5.3.5.3-9、Integrated Summary of Safety-3 for M274-2、M274_Table 2.3.1）。注入部位反応関連事象の重症度は、大部分が軽度又は中等度であり、重度の事象は 1 件（注入部位腫脹）であった。注入部位反応関連の重篤な有害事象はみられなかった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 32）。

また、本試験の安全性追跡調査期間移行前では、局所性有害事象が 165 件（0.103 件／回）報告された。そのうち 164 件は IGI, 10%及び／又は rHuPH20 と関連ありと判断された。局所性有害事象の重症度は、大部分が軽度又は中等度であり、重度の事象は 1 件（注入部位腫脹）であった。局所性の重篤な有害事象はみられなかった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 32）。

161101 試験

161101 試験の Epoch 1 及び Epoch 2 では、注入部位反応関連事象が 29/37 例（78.4%）で報告された（添付資料 5.3.5.3-9、Integrated Summary of Safety-3 for M274-2、M274_Table 2.4.1）。注入部位反応関連事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であり、重度の事象はみられなかった。注入部位反応関連の重篤な有害事象もみられなかった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 51 及び Table 52）。

また、本試験の Epoch 1 及び Epoch 2 では、局所性有害事象が 30/37 例（81.1%）で計 168 件〔Epoch 1 で 80 件（1.053 件／回）、Epoch 2 で 88 件（0.830 件／回）〕報告された（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 51、Table 52 及び Table 81）。そのうち、27/37 例（73.0%）で報告された 153 件は IGI, 10%及び／又は rHuPH20 と関連ありと判断された（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 83）。局所性有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であり、重度の事象はみられなかった。局所性の重篤な有害事象もみられなかった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 51 及び Table 52）。

161503 試験

161503 試験の Epoch 1 及び Epoch 2 では、注入部位反応関連事象が 32/44 例（72.7%）で報告された（添付資料 5.3.5.3-9、Integrated Summary of Safety-3 for M274-2、M274_Table 2.5.1）。

注入部位反応関連事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であり、重度の事象はみられなかった。注入部位反応関連の重篤な有害事象もみられなかった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.2）。

また、本試験の Epoch 1 及び Epoch 2 では、局所性有害事象が 33/44 例（75.0%）で計 202 件（0.266 件／回）報告され、Epoch 別の内訳は、Epoch 1 では 22/44 例（50.0%）で 60 件（0.476 件／回）、Epoch 2 では 29/43 例（67.4%）で 142 件（0.224 件／回）であった。そのうち、治験薬と関連ありの局所性有害事象は 32/44 例（72.7%）で計 192 件報告され、Epoch 別の内訳は、Epoch 1 では 22/44 例（50.0%）で 58 件、Epoch 2 では 28/43 例（65.1%）で 134 件であった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.1 及び Table 14.3.1.11.2）。局所性有害事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であり、重度の事象はみられなかった。局所性の重篤な有害事象もみられなかった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.2）。

6）溶血性貧血

人免疫グロブリン製剤投与後に溶血性貧血が生じることがある。発症機序は解明されていないが、人免疫グロブリン製剤に含まれる供血者由来の血液型抗体が移行して、まれに溶血を引き起こすことが考えられる[9]。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験の本剤投与期間において、溶血性貧血関連事象（定義は表 2.7.4.1-3 参照）は、160603 試験で 1/83 例（1.2%）、160902 試験で 4/63 例（6.3%）、及び 161101 試験で 3/37 例（8.1%）報告された（添付資料 5.3.5.3-9、Integrated Summary of Safety-3 for M274-2、M274_Table 2.2.2、M274_Table 2.3.2 及び M274_Table 2.4.2）。PT「溶血性貧血」は報告されなかった。

160603 試験の Epoch 2 において報告されたクームス試験陽性 1 例 1 件は非重篤な事象であり、重症度は軽度、IGI, 10%と関連ありと判断され、転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Table 16.2-2）。

160902 試験の安全性追跡調査移行前で報告された 4 例 4 件〔クームス試験陽性（2 例 2 件）、直接クームス試験陽性（1 例 1 件）及び溶血（1 例 1 件）〕はいずれも非重篤な事象で、重症度は軽度であった。クームス試験陽性の 1 件は治験薬と関連なしと判断され、転帰は不明であった。クームス試験陽性の他の 1 件及び直接クームス試験陽性の 1 件は IGI, 10%と関連あり、溶血の 1 件は rHuPH20 と関連ありと判断され、いずれも転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 13）。

161101 試験の Epoch 1 及び 2 ではヘモジデリン尿症が 3 例 3 件報告され、そのうち、Epoch 1 の 1 例 1 件は治験薬と関連なし、Epoch 2 の 2 例 2 件は rHuPH20 及び IGI, 10%の両薬剤と関連ありと判断された。これらはいずれも非重篤な事象であり、重症度は軽度又は中等度であった。転帰は Epoch 2 の 1 件が不明であり、それ以外の 2 件は回復であった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Table 54）。

7）肝機能障害、黄疸

発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤において肝機能障害や黄疸が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験の本剤投与期間において、肝機能障害、黄疸関連事象（定義は表 2.7.4.1-3 参照）は 160902 試験で 1 例、161101 試験で 1 例、161503 試験で 1 例報告された（添付資料 5.3.5.3-9、Integrated Summary of Safety-3 for M274-2、M274_Table 2.3.3、M274_Table 2.4.3 及び M274_Table 2.5.3）。

160902 試験の安全性追跡調査移行前において報告された肝機能検査異常 1 例 1 件は、重症度は軽度、非重篤、治験薬と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、160902 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 13）。

161101 試験の Epoch 2 で報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーフェラーゼ増加各 1 例 1 件（同一被験者で発現）は、重症度は軽度、非重篤、IGI, 10%及び rHuPH20 の両薬剤と関連ありと判断され、転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Table 54）。

161503 試験の Epoch 1 で報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例 1 件は、重症度は軽度、非重篤、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.2）。

8）血小板減少

発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤において血小板減少が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験の本剤投与期間において、血小板減少関連事象（定義は表 2.7.4.1-3 参照）は、160902 試験で 1/63 例（1.6%）、161101 試験で 1/37 例（2.7%）報告された。

160902 試験の安全性追跡調査期間移行前において報告された血小板減少症 1 例 1 件は、重症度は軽度、非重篤、治験薬と関連なしと判断され、転帰は不明であった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 13）。

161101 試験の Epoch 2 で報告された血小板減少症 1 例 1 件は、重症度は軽度、非重篤、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Table 54）。

9）肺水腫

発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤に含まれる抗ヒト白血球抗原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ており[10][11]、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験の本剤投与期間において、肺水腫関連事象（定義は表 2.7.4.1-3 参照）を発現した被験者は報告されなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

安全性評価に用いた各試験の死亡例及びその他の重篤な有害事象の個別報告は第 5 部の個々の治験総括報告書に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

（1）国内試験

1）TAK-771-3004 試験（評価）

溶血性検査（直接抗グロブリン試験及び尿中ヘモジデリン）は、すべての評価時点で陰性であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.8、Listing 16.2.8.4.1.1）。また、溶血の徴候の可能性がある 2 g/dL 以上のヘモグロビン減少が認められた被験者も認められなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.8、Listing 16.2.8.1.1.1）。

血液学的検査では、Epoch 2 で本剤の 3 週間隔投与を受けた被験者において、CTCAE のグレード判定でグレード 3 以上のリンパ球数の異常が Week 4（Epoch 2 の初回投与前）及び Week 16（Epoch 2 の 5 回目投与前）に各 1 例で認められた。同様に、Epoch 2 で本剤の 4 週間隔投与を受けた被験者では、グレード 3 以上のリンパ球数の異常が Week 7（Epoch 2 の初回投与前）、Week 19（Epoch 2 の 4 回目投与前）及び試験終了時に各 3 例で認められた。これらの被験者ではベースライン時にも同様のリンパ球数の異常が認められており、上記の本剤投与後に認められた異常値は臨床的に重要ではないと考えられた（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.4.1.4.1）。

血液生化学検査では、CTCAE のグレード判定でグレード 3 以上の検査値異常は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.4.2.4.1）。

尿検査では、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2）TAK-771-3005 試験（中間解析）（評価）

溶血性検査（直接抗グロブリン試験及び尿中ヘモジデリン）は、すべての評価時点で陰性であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Appendix 16.2.8、Listing 16.2.8.1.3 及び Listing 16.2.8.1.4）。また、溶血の徴候の可能性がある 2 g/dL 以上のヘモグロビン減少が認められた被験者も認められなかった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Appendix 16.2.8、Listing 16.2.8.1.1）。

血液学的検査では、本剤の 3 週間隔投与を受けた被験者において、CTCAE のグレード判定でグレード 3 以上のリンパ球数の異常が Week 12 及び Week 24 に各 1 例で認められた。同様に、本剤の 4 週間隔投与を受けた被験者では、グレード 3 以上のリンパ球数の異常が Week 0 及び Week 12 に各 3 例、Week 24、Week 36 及び試験終了時に各 1 例で認められた。これらの被験者ではベースライン時にも同様のリンパ球数の異常が認められており、上記の本剤投与後に認められた異常値は臨床的に重要ではないと考えられた（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.3.3.1）。

血液生化学検査では、CTCAE のグレード判定でグレード 3 以上の検査値異常は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.3.3.2）。

尿検査では、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

（2）海外試験

1）160603 試験（評価）

溶血性検査では、9/87 例（10.3%）において試験期間中にヘモグロビン値の 2.0 g/dL 以上の低下がみられたが、直接クームス試験、遊離ヘモグロビン、血清ハプトグロビン、乳酸脱水素酵素（LDH）、尿中ヘモジデリン及び尿沈渣等の検査から溶血の発生は確認できなかった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-73 及び Table 14.3-74）。また、Epoch 1 及び Epoch 2 で血液学的パラメータに大きな差は認められなかった。

血液学的検査では、ベースラインで正常値であった血液学的パラメータが試験期間中に臨床的に問題となる異常値に転じた事例が 4 件報告された。内訳は、Epoch 1 で報告された白血球数の異常及び好中球数の異常の各 1 件、並びに Epoch 2 で報告されたヘマトクリット値の異常及びリンパ球数の異常の各 1 件であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-82、Table 14.3-84、Table 14.3-86 及び Table 14.3-90）。その他の血液学的パラメータについて、試験期間中に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

また、血液生化学検査では、試験期間中に正常値から臨床的に問題となる異常値に転じた事例は認められなかった。

なお、尿検査を含む結果の詳細は、添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Section 12.4.2.1 に示した。

2）160902 試験（評価）

溶血性検査では、5/62 例（8.1%）において試験期間中にヘモグロビン値の 2.0 g/dL 以上の低下がみられたが、その他の検査結果から溶血の発生は確認されなかった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 50）。

血液学的検査では、安全性追跡調査期間前（本剤投与後の最後の臨床検査実施時）に正常値であった血液学的パラメータが安全性追跡調査期間中に臨床的に問題となる異常値に転じた事例が 25 件報告された。内訳は、ヘモグロビン値の異常 3 件、ヘマトクリット値の異常 5 件、赤血球数の異常 3 件、白血球数の異常 2 件、好中球数の異常 2 件、好酸球数の異常 3 件、リンパ球数の異常 2 件、単球数の異常 1 件及び血小板数の異常 4 件であった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 51）。

血液生化学検査では、安全性追跡調査期間前（本剤投与後の最後の臨床検査実施時）に正常値であった血液生化学パラメータが安全性追跡調査期間中に臨床的に問題となる異常値に転じた事例が 46 件報告された。内訳は、アルドラーゼの異常 3 件、アルカリホスファターゼ（ALP）の異常 2 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の異常 4 件、アミラーゼの異常 3 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の異常 5 件、ビリルビンの異常 3 件、クレアチニンの異常 1 件、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）の異常 5 件、グルコースの異常 18 件、LDH の異常 1 件及び総タンパクの異常 1 件であった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 53）。

尿検査では、安全性追跡調査期間前（本剤投与後の最後の臨床検査実施時）は正常であったもの、安全性追跡調査期間中に異常が認められた事例が 25 件報告された。内訳は、尿蛋白陽性 15 件、尿潜血陽性 1 件、尿沈渣の異常 9 件であった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 56）。

その他の臨床検査値について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

3）161101 試験（評価）

溶血性検査では、4/28 例（14.3%）において試験期間中にヘモグロビン値の 2.0 g/dL 以上の低下がみられた（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 59）。この 4 例における追加検査の結果、2 例で尿中ヘモジデリンの陽性が認められたほか、他の 1 例で遊離ヘモグロビンの高値（>600 mL/L）が認められたが、その他のパラメータに異常はみられず、溶血の診断の確定には至らなかった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 58）。

血液学的検査では、ベースラインで正常値であった血液学的パラメータが Epoch 2 の最終評価時点で臨床的に問題となる異常値に転じた事例が 17 件報告された。内訳は、ヘマトクリット値の異常 1 件、白血球数の異常 1 件、好中球数の異常 2 件、好酸球数の異常 6 件、単球数の異常 5 件及び血小板数の異常 2 件であった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 65）。

血液生化学検査では、ベースラインで正常値であった血液生化学パラメータが Epoch 2 の最終評価時点で臨床的に問題となる異常値に転じた事例が 24 件報告された。内訳は、アルブミンの異常 1 件、アルドラーゼの異常 1 件、ALT の異常 2 件、AST の異常 3 件、重炭酸塩の異常 5 件、血中尿素窒素の異常 1 件、クレアチニンの異常 1 件、CPK の異常 3 件、血糖値の異常 3 件、LDH の異常 1 件、カリウムの異常 2 件及び総タンパクの異常 1 件であった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 68）。

尿検査では、ベースラインで正常であったもの、Epoch 2 の最終評価時点で異常が認められた事例が 3 件報告された。内訳は、尿タンパク陽性 1 件、尿潜血陽性 1 件、比重の異常 1 件であった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 72）。

その他の臨床検査値について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

4）161503 試験（評価）

溶血性検査では、Epoch 2 投与開始前に正常値であったヘモグロビン値が 2.0 g/dL 以上低下した事例は認められなかった。その他の溶血性検査項目についても、臨床的に問題となる変化は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.4.4）。

血液学的検査では、臨床的に問題となる異常値が 42 件報告された。詳細は、添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.4.1 に示した。

血液生化学検査では、臨床的に問題となる異常値が 12 件報告された。詳細は、添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.4.2 に示した。

尿検査では、臨床的に問題となる異常（尿中白血球陽性）が 1 件報告された。詳細は、添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.4.3 に示した。

その他の臨床検査値について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

5）160602 試験（評価）

血液学的検査及び血清学的検査では、臨床的に問題となる異常として、試験終了時にリンパ球数、リンパ球分画及び血小板数の異常が各 1 例で認められた。ただし、いずれの被験者もベースライン時に同パラメータの臨床的に問題となる異常が認められていた。

また、臨床検査値の大部分は CTCAE のグレード判定でグレード 0（毒性なし）であり、グレード 4（生命を脅かす）以上の検査値異常は認められなかった。試験終了時にグレード 3 のリンパ球数の異常が 1 例で認められたものの、当該被験者ではベースライン時にも同様のリンパ球数の異常が認められていた。

6）160601 試験（参考）

IGI, 10%静脈内投与後及び皮下投与後のいずれにおいても臨床検査値の顕著な変動は認められなかった。3 例で溶血の徴候の可能性がある 2 g/dL 以上のヘモグロビン減少が認められたが、同時に LDH の変動は認められず、ヘモグロビン減少に関連する有害事象も報告されなかった。

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

（1）国内試験

1）TAK-771-3004 試験（評価）

試験期間中に臨床的に問題となるバイタルサインの変化は認められなかった。

なお、バイタルサインの結果については、添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.5.1.1 に示した。

2）TAK-771-3005 試験（中間解析）（評価）

試験期間中に臨床的に問題となるバイタルサインの変化は認められなかった。

なお、バイタルサインの結果については、添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.4.1 に示した。

（2）海外試験

1）160603 試験（評価）

試験期間中に臨床的に問題となるバイタルサインの変化は認められなかった。

なお、バイタルサインの結果については、添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-129 に示した。

2）160902 試験（評価）

バイタルサインの結果については、添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Section 12.5.1 に要約した。

3）161101 試験（評価）

バイタルサインの結果については、添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Section 12.5.1 に要約した。

4）161503 試験（評価）

161503 試験は 2 歳以上 16 歳未満の PID 患者を対象とした試験であったことから、身長及び体重についてはベースラインからの増加が認められたものの、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温についてはベースラインからの変化量は小さく、臨床的に問題となる変化は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.6.1）。

Epoch 1 において、バイタルサインに関連する有害事象として収縮期血圧上昇 1 例が報告され、当該事象は治験薬と関連ありと判断された。

5）160602 試験（評価）

バイタルサインの結果については、添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Section 12.5 に要約した。

6）160601 試験（参考）

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。

バイタルサインの結果の詳細は、添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Section 12.6 に要約した。

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

内因性要因が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性について、人種（日本人）、年齢（小児及び高齢者）及び rHuPH20 の免疫原性の観点から検討した。

2.7.4.5.1.1 日本人 PID 患者における安全性

日本人 PID 患者を対象とした TAK-771-3004 試験の全期間における有害事象発現頻度は 93.8%（15/16 例）であり、発現頻度が高かった有害事象は、発熱（37.5%）、上咽頭炎（25.0%）、並びに注射部位疼痛及び頭痛（各 18.8%）であった。また、治験薬と関連ありの有害事象発現頻度は 68.8%（11/16 例）であり、発現頻度が高かった有害事象は発熱（31.3%）、注入部位紅斑、注射部位紅斑、注入部位腫脹、注入部位疼痛及び頭痛（各 12.5%）であった〔2.7.4.2.1.2（1）1）〕。

TAK-771-3004 試験の全期間における有害事象の投与あたりの発現件数は 1.231 件／回であり、投与あたりの発現件数が多かった有害事象（上位 5 事象）は、発熱（0.272 件／回）、注入部位紅斑（0.122 件／回）、並びに注射部位紅斑、注入部位疼痛及び上咽頭炎（各 0.075 件／回）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.25.3）。また、治験薬と関連ありの有害事象の投与あたりの発現件数は 0.707 件／回であり、投与あたりの発現件数が多かった有害事象（上位 5 事象）は、発熱（0.211 件／回）、注入部位紅斑（0.122 件／回）、注射部位紅斑（0.075 件／回）、注入部位腫脹（0.068 件／回）、並びに疲労及び注射部位硬結（各 0.034 件／回）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.26.3）。

なお、TAK-771-3004 試験の Epoch 2 で本剤を 3 又は 4 週間隔で投与したとき（投与期間の中央値 141.0 日）の有害事象発現頻度は 93.8%（15/16 例）であり、2 例以上で発現した有害

事象は、発熱（5/16 例、31.3%）、上咽頭炎（3/16 例、18.8%）、並びに注入部位紅斑、注射部位紅斑、注射部位疼痛、慢性副鼻腔炎、口腔ヘルペス、COVID-19 及び蕁麻疹（各 2/16 例、12.5%）であった。また、治験薬と関連ありの有害事象発現頻度は 68.8%（11/16 例）であり、2 例以上で発現した有害事象は、発熱（5/16 例、31.3%）、注入部位紅斑及び注射部位紅斑（各 2/16 例、12.5%）であった〔2.7.4.2.1.2（1）1）〕。

TAK-771-3004 試験の Epoch 2 で本剤を 3 又は 4 週間隔で投与したとき（投与期間の中央値 141.0 日）の有害事象発現件数は計 124 件であり、発現件数が多かった有害事象（上位 5 事象）は発熱（26 件）、注入部位紅斑（12 件）、上咽頭炎（8 件）、並びに注射部位紅斑及び注射部位疼痛（各 7 件）であった。また、治験薬と関連ありの有害事象発現件数は計 67 件であり、発現件数が多かった有害事象（上位 5 事象）は、発熱（21 件）、注入部位紅斑（12 件）、注射部位紅斑（7 件）、注入部位腫脹（6 件）及び注射部位硬結（5 件）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.1.2）。

一方、海外の PID 患者を対象とした 160603 試験の Epoch 2 において本剤を 3 又は 4 週間隔で投与したとき（投与期間の中央値 366.0 日）の有害事象発現頻度は 100.0%（81/81 例）であり、発現頻度が高かった有害事象（上位 5 事象）は、副鼻腔炎（40.7%）、上気道感染（39.5%）、注入部位疼痛（33.3%）、頭痛（29.6%）及び喘息（17.3%）であった。また、治験薬と関連ありの有害事象発現頻度は 71.6%（58/81 例）であり、発現頻度が高かった有害事象（上位 5 事象）は、注入部位疼痛（32.1%）、頭痛（18.5%）、注入部位紅斑（12.3%）、疲労（9.9%）及び注入部位不快感（9.9%）であった〔2.7.4.2.1.2（2）1）①〕。

160603 試験の Epoch 2 において本剤を 3 又は 4 週間隔で投与したとき（投与期間の中央値 366.0 日）の有害事象の投与あたりの発現件数は 0.957 件／回であり、投与あたりの発現件数が多かった有害事象（上位 5 事象）は、注入部位疼痛（0.081 件／回）、頭痛（0.050 件／回）、副鼻腔炎（0.047 件／回）、上気道感染（0.039 件／回）及び注入部位不快感（0.027 件／回）であった（添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-1 及び Table 9.2-2）。また、治験薬と関連ありの有害事象の投与あたりの発現件数は 0.340 件／回であり、投与あたりの発現件数が多かった有害事象（上位 5 事象）は、注入部位疼痛（0.080 件／回）、頭痛（0.032 件／回）、注入部位不快感（0.027 件／回）、注入部位紅斑（0.025 件／回）及び注入部位そう痒感（0.015 件／回）であった（添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-11 及び Table 9.2-12）。

TAK-771-3004 試験は被験者数が限られていたため結果の解釈に限界があるものの、TAK-771-3004 試験では発熱の発現頻度が最も高く、全期間で 6/16 例（37.5%）に 40 件（0.272 件／回）、Epoch 2 で 5/16 例（31.3%）に 26 件認められた一方、160603 試験の Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）では 12/81 例（14.8%）に 22 件（0.019 件／回）にとどまり、試験間で発熱の発現頻度に差がみられた。また、治験薬と関連ありと判断された発熱は、TAK-771-3004 試験の全期間で 5/16 例（31.3%）に 31 件（0.211 件／回）、Epoch 2 で 5/16 例（31.3%）に 21 件認められ、160603 試験の Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における発現頻度〔5/81 例（6.2%）に 10 件（0.009 件／回）〕を大きく上回っていた。しかしながら、TAK-771-3004 試験で治験薬と関連ありと判断された発熱は、すべて軽度であり、大部分（29/31 件）が発現後 24 時間以内に消失したことから、臨床的に問題となるものではないと考えられた。TAK-771-3004 試験は、2020 年 3 月に世界保健機関が宣言した新型コロ

ナウイルス感染症（COVID-19）による世界的流行（パンデミック）の中、2022 年 1 月に開始した。そのため、被験者及び医師が新たな感染症、発熱等に特別に注意を払っており、発熱がより検知されやすい状況であった可能性がある。

その他、重篤な有害事象（2.7.4.2.1.4）、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った有害事象、及び治験中止に至った有害事象〔2.7.4.2.1.5（1）〕、並びに特に注目すべき有害事象〔2.7.4.2.1.6（2）〕において、日本人 PID 患者特有の安全性の懸念は認められなかった。

以上を踏まえると、日本人と非日本人の間で安全性に臨床上問題となる大きな違いはないと考えられた。

2.7.4.5.1.2 小児の PID 患者における安全性

TAK-771-3004 試験の Epoch 2 において本剤を 3 又は 4 週間隔で投与したときに治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は、2 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上でそれぞれ 80.0%（4/5 例）及び 63.6%（7/11 例）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.2.2 及び Table 14.3.1.1.2.5）。2 歳以上 18 歳未満でみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、注射部位疼痛、注入部位紅斑、注入部位腫脹、注射部位硬結、発熱及び注射部位紅斑（各 20.0%、1/5 例）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.2.2）。

160603 試験の Epoch 2 において本剤を 3 又は 4 週間隔で投与したときに IGI, 10%及び／又は rHuPH20 と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は、2 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 16 歳未満及び 16 歳以上でそれぞれ 72.7%（8/11 例）、55.6%（5/9 例）、73.8%（45/61 例）であった（添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-6）。2 歳以上 12 歳未満で発現頻度が高かった IGI, 10%及び／又は rHuPH20 と関連ありと判断された有害事象は、頭痛（27.3%、3/11 例）、発熱（27.3%、3/11 例）及び嘔吐（18.2%、2/11 例）であり（添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-10）、投与あたりの発現件数が多かった有害事象は、頭痛（10 件、0.065 件／回）、発熱（6 件、0.039 件／回）、嘔吐（5 件、0.032 件／回）及び注入部位疼痛（3 件、0.019 件／回）であった（添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-15）。

また、2 歳以上 16 歳未満の PID 患者を対象とした 160503 試験の Epoch 2 で本剤を 3 又は 4 週間隔で投与したときに治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）の発現頻度は 72.1%（31/43 例）であった。発現頻度が高かった PT は、注入部位疼痛（32.6%、14/43 例）及び頭痛（30.2%、13/43 例）であり、投与あたりの発現件数が多かった有害事象は、頭痛（67 件、0.088 件／回）、注入部位疼痛（47 件、0.062 件／回）及び注入部位紅斑（37 件、0.049 件／回）った（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.6.1 及び Table 14.3.1.6.2）。

上記の小児の PID 患者における有害事象プロファイルは、2.7.4.2.1 で示した有害事象のプロファイルと大きく異なるものではないと考えられた。

2.7.4.5.1.3 高齢者の PID 患者における安全性

安全性評価に用いた 6 試験（TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験）で、スクリーニング時点で 65 歳以上であった被験者数は、160603 試験で 8 例（被験者番号 [redacted]）、160902 試験で 8 例（被験者番号 [redacted]）、161101 試験で 3 例（被験者番号 [redacted]）であった。160902 試験は 160603 試験の継続投与試験であったため、両試験で 6 例が重複しており、安全性を評価した 65 歳以上の被験者は計 13 例であった。

この 13 例中 5 例で重篤な有害事象〔背部損傷 1 例、膀胱瘤、腟脱、精神状態変化及び一過性脳虚血発作各 1 例（同一症例）、慢性閉塞性肺疾患及び緑膿菌性肺炎各 1 例（同一症例）、大腿骨骨折 1 例、並びに高血圧及び心房細動各 1 例（同一症例）〕が報告されている（表 2.7.4.2-39 参照）。少数例での検討であるため、結果の解釈には限界があるものの、上記の重篤な有害事象は、いずれも治験薬と関連なしと判断されており、背部損傷 1 例を除き、転帰はすべて回復であったことを考慮すると、必ずしも高齢者における安全性の懸念を示唆するものではないと考えられる。したがって、高齢者の PID 患者における有害事象プロファイルは、2.7.4.2.1 で示した有害事象のプロファイルと明らかな差異はないと考えられた。

2.7.4.5.1.4 rHuPH20 の免疫原性

本剤を投与したときの抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現について、国内外で実施した 6 試験（国内：TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験、海外：160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験）で検討した。

以下の検討結果から、抗 rHuPH20 結合抗体の発現は本剤の安全性に影響を及ぼさないと考えられた。

TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験（中間解析）

TAK-771-3004 試験での治験薬初回投与から TAK 771-3005 試験の中間解析のデータカットオフまでの期間において、抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体を発現した被験者は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.5.4.1 及び添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.5.1）。

160603 試験及び 160902 試験

160603 試験では、Epoch 2 で本剤の皮下投与を行った 83 例中 13 例に抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）が認められた。このうち、11 例が継続投与試験である 160902 試験に移行した。

160902 試験では、本剤の皮下投与期間において、上記の 11 例中 6 例で 160 以上の抗体価が維持されたが、5 例では抗体価の低下がみられた。また、安全性追跡調査期間に移行し、rHuPH20 非併用下での IGI, 10%の静脈内投与又は皮下投与に切り替えた後は、抗体価はさらに低下した。160902 試験では、上記 11 例以外に新たに 2 例の被験者で抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）が認められたが、いずれの被験者も抗体価が 160 以上となったのは 1 回のみであった。

160603 試験及び 160902 試験において、本剤の投与開始以降に rHuPH20 に対する中和抗体を発現した被験者はいなかった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table◦26）。

160603 試験及び 160902 試験では、抗 rHuPH20 抗体の有無にかかわらず、rHuPH20 及び／又は 10%, IGI に関連すると考えられる重篤な有害事象を発現した被験者は認められなかった。

161101 試験

161101 試験では、抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体を発現した被験者は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Section 16.2.7、Table 55 及び Table◦56）。

161503 試験

161503 試験では本剤の皮下投与を行った 44 例中 1 例に抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）が認められた。rHuPH20 に対する中和抗体を発現した被験者は認められなかった。

上記 1 例（被験者番号 [redacted]）は、Epoch◦2 開始後 6 ヵ月の時点で抗 rHuPH20 結合抗体価が 160 以上となり、その後 3 ヵ月ごとの評価では、治験終了までのすべての評価時点で 160 以上の抗体価が維持された。

当該被験者は、抗 rHuPH20 結合抗体価が 160 以上となった時点の前後で、局所性有害事象及び全身性有害事象（主に頭痛等）が報告されたが、いずれの有害事象も完全に回復した。また、重篤又は重度と判断された有害事象もなく、免疫反応に関連した有害事象もなかった。さらに当該被験者は、治験実施計画書に従い、rHuPH20 に対する抗体の継続的な評価を含む 2 年間の評価を完了しており、安全性に関する懸念は認められなかった。

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性要因が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性について検討したデータは得られていない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用及び薬物疾患相互作用について検討したデータは得られていない。

なお、IgG の投与後は、受動的に移行したさまざまな抗体が患者の血液中で一時的に増加することにより、血清学的検査（例：A 型肝炎、B 型肝炎、麻疹、水痘等）の結果が誤って陽性になる可能性があることが報告されている。また、抗体が赤血球抗原（例：A、B 及び D）に受動的に移行することで、直接又は間接抗グロブリン（クームス）試験が陽性になる可能性がある。さらに、血中 β-D-グルカンの検出により真菌感染の診断補助を行う場合、β-D-グルカンを含有する人免疫グロブリン製剤の投与により検査結果が偽陽性になり、なおかつ投与後数週間にわたってこの状態が持続する可能性がある。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤の投与を受けた女性における長期安全性データを収集した非介入の妊娠レジストリ試験（161301 試験）の結果から、本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルは、妊婦でも変更がないことが示されている。本試験では、妊娠前又は妊娠中に本剤の投与を受けた母

親 9 例（出産前 4 例、出産後 5 例）を登録し、7 例を本剤群に、2 例を代替治療群に割り付けた。さらに、乳児 7 例を登録し、5 例を本剤群に、2 例を代替治療群に割り付けた。本試験で報告された有害事象のうち、母親に対する過去又は現在の本剤の投与と関連があると判断されたものはなく、本剤の投与変更（投与量の減量、投与中断又は投与中止）に至ったものもなかった。また、抗 rHuPH20 結合抗体又は中和抗体、並びに局所性有害事象及び免疫反応に関連した有害事象の発現も報告されなかった。妊娠中に本剤の投与を受けて出産した母親 5 例のアプガースコアはいずれも正常であった。レトロスペクティブコホートでは 5 例の母親が出産後に登録されたため、これらの母親における妊娠中の抗 rHuPH20 抗体に関するデータは得られなかった。妊娠中の本剤投与に関連する分娩合併症はみられなかった。本剤群の乳児 2 例で軽微な先天異常 2 件（口蓋裂を伴わない口唇裂及び外反踵足各 1 件）が報告されたが、いずれも本剤と関連なしと判断された。本試験は症例数が限られていたことを考慮すると、これらの先天異常は偶発的なものである可能性がある。なお、口唇裂又は弯足に関連する既知のリスク因子はこれらの乳児の母親から報告されなかったものの、口唇裂の乳児の母親からは先天性両側腎異常が報告された。ただし、本試験は症例数が少なくデータ限られていることから、この解釈には注意が必要である。

授乳に関しては、ウサギ及びマウスを用いた非臨床試験において、母動物の抗 rHuPH20 抗体が授乳中に仔動物に移行することが報告されている〔2.6.6.8.1.1（3）及び（4）〕。妊娠又は出生児の発達に対する抗 rHuPH20 抗体の有害作用は認められていない。ただし、ヒトにおいて授乳中に移行する rHuPH20 結合抗体の影響は不明である。したがって、授乳中の本剤の投与は、授乳による発達及び健康上の利益に加え、母親への本剤投与の臨床的必要性、及び本剤又は母親の基礎疾患による授乳児への潜在的な有害作用を踏まえて検討する必要がある。

以上、妊婦及び授乳婦に対する本剤の投与データは限られていることを踏まえると、妊娠及び授乳時の本剤の投与では、以下の点に注意すべきである。

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 授乳婦への投与においては、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

2.7.4.5.5 過量投与

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

薬物乱用に関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

本剤の離脱症状及び反跳現象に関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

本剤による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

本剤は、欧州連合で 2013 年 5 月に承認され、2024 年 5 月 31 日時点で欧州及び米国を含む 45 ヵ国で承認されている〔添付資料 5.3.6-1、定期的ベネフィット・リスク評価報告書（PBRER）〕。

本剤の最初の承認日から 2024 年 5 月 31 日までの期間において、市販後に本剤の投与を受けた患者数は、累計で月あたり平均 [redacted] 例と推定されている。

海外製造販売後安全性情報（対象期間：2013 年 5 月 16 日～2024 年 5 月 31 日）における主な副作用（因果関係が否定できない有害事象、累積報告件数の 1%以上）を表 2.7.4.6-1 に示した。

表 2.7.4.6-1　海外製造販売後安全性情報（対象期間：2013 年 5 月 16 日～2024 年 5 月 31 日）における主な副作用の報告状況

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	件数	重篤件数
全体		28,036	1,801
胃腸障害	悪心	563	27
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	1,078	11
	注入部位疼痛	875	3
	注入部位紅斑	816	10
	注入部位腫脹	715	7
	発熱	609	30
	倦怠感	451	10
	疼痛	416	12
	注入部位分泌	387	1
	疾患	367	10
	悪寒	310	19
	注入部位そう痒感	306	7
感染症および寄生虫症	副鼻腔炎	328	19
傷害、中毒および処置合併症	不適切な製品適用計画	527	0
	適応外使用	320	0
神経系障害	頭痛	1,105	45
皮膚および皮下組織障害	紅斑	310	11
	そう痒症	302	10

治療目的が PID 又は SID 以外の報告を含む。
Invalid case〔個別症例安全性報告の報告要件である 4 条件（報告者、患者、被疑薬、副作用）を満たさない症例〕を含む。
MedDRA ver. 27.0

これまでに得られた臨床試験における有効性データ、文献報告、臨床試験及び市販後に報告された有害事象等の安全性の累積データを評価した結果、本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルに変更はないと考えられる。

なお、最新の PBRER（データカットオフ日：2024 年 5 月 31 日）で示されている本剤の安全性検討事項は表 2.7.4.6-2 のとおりである。

表 2.7.4.6-2　本剤の安全性検討事項

分類	安全性検討事項
重要な特定されたリスク	・アナフィラキシー反応を含むアレルギー及び過敏症反応（特に IgA 欠損症患者） ・免疫応答の変化： - 生ワクチン（麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、水痘ワクチン等）の有効性低下 - 免疫グロブリン投与後の血清学的検査への干渉 ・注入部位反応（注入部位漏出） ・血栓塞栓性事象 ・溶血及び溶血性貧血 ・無菌性髄膜炎症候群
重要な潜在的リスク	・感染性因子の伝播 ・限局性感染の拡大 ・腎機能障害及び腎不全 ・投薬過誤（誤った順序による投与）
重要な不足情報	・妊婦及び授乳婦における限られた安全性情報 ・新生児又は 2 歳未満の乳児における限られた安全性情報、及び 18 歳未満の患者における限られた長期投与時の情報 ・抗 rHuPH20 抗体の発現に関連した長期的な局所及び全身反応についての限られた臨床データ

出典：添付資料 5.3.6-1、PBRER、Table 16.a

2.7.4.6.1 市販後安全性試験の概要

本剤の安全性を裏付けるうえで有用と考えられる海外の市販後安全性試験の概要を以下に示した。

（1）161301 試験

161301 試験は、本剤の投与を受けた女性における長期安全性データを収集する、非介入、前向き、非対照、非盲検、2 群比較、多施設共同の妊娠レジストリ試験である。本試験では、妊婦及び新生児における本剤の安全性プロファイルを評価した。

本試験の主な結果については 2.7.4.5.4 に示した。

（2）161406 試験

161406 試験は、成人の PID 患者を対象に本剤投与時の抗 rHuPH20 抗体の発現について評価する、非介入、前向き、非対照、非盲検、多施設共同、市販後調査試験である。本試験は、通常の臨床条件下で本剤を投与したときの追加の安全性及び忍容性データを得るためにデザインされた。本試験に 253 例が登録され、約 1 年間にわたり本剤の投与が行われた。

試験期間中、被験者の 7.14%（14 例）が抗 rHuPH20 抗体陽性と判定された。これらの被験者では、抗 rHuPH20 抗体が陽性と判定されたタイミングにかかわらず、本剤と関連ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。また、抗 rHuPH20 抗体陽性と判定された被験者のうち、本剤と関連ありと判断された非重篤な有害事象が報告された被験者は、抗 rHuPH20 抗体検査の初回陽性前に有害事象が報告された 1 例（9 件、発現率：3.198 件／回、95%信頼区間：[1.462, 6.070]）、抗 rHuPH20 抗体検査の初回陽性後に有害事象が報告された 3 例（7 件、発現率：0.186 件／回、95%信頼区間：[0.075, 0.383]）であった。中和抗体は試験期間を通して検出されなかった。

本試験の結果は、本剤の長期安全性を裏付けるものであり、成人の PID 患者における本剤の自己投与の安全性及び忍容性が確認された。また、rHuPH20 に対する抗体の発現はまれであり、中和抗体は検出されなかった。これらの結果はこれまでに得られている臨床試験結果と一致していた。

2.7.4.7 参考文献

[1] Laschinger C, Shepherd FA, Naylor DH. Anti-IgA-mediated transfusion reactions in Canada. Can Med Assoc J. 1984;130:141-4.（添付なし）

[2] Björkander J, Hammarström L, Smith CI, Buckley RH, Cunningham-Rundles C, Hanson LA. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. J Clin Immunol. 1987;7(1):8-15.（添付なし）

[3] Bharath V, Eckert K, Kang M, Chin-Yee IH, Hsia CC. Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: a retrospective review at a single tertiary care center. Transfusion. 2015;55(11):2597-605.（添付なし）

[4] Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. J Am Soc Nephrol. 1997;8(11):1788-94.（添付なし）

[5] Carbone J. Adverse reactions and pathogen safety of intravenous immunoglobulin. Curr Drug Saf. 2007;2(1):9-18.（添付なし）

[6] Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. Neurology. 1994;44(2):223-6.（添付なし）

[7] Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. Lancet. 1986;2(8500):217-8.（添付なし）

[8] Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. Am J Hematol. 2000;65(1):30-4.（添付なし）

[9] Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Transfus Med Rev. 2003;17:241-51.（添付なし）

[10] Vlaar APJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. Lancet. 2013;382(9896):984-94.（添付なし）

[11] 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.（添付なし）

2.7.4.8 付録

表 2.7.4.8-付録-1　Epoch 1 及び Epoch 2 における有害事象発現頻度（TAK-771-3004 試験）

SOC PT	Epoch 1 (N=16)	Epoch 2 (N=16)	Overall (N=16)
すべての有害事象	13 (81.3) 57	15 (93.8) 124	15 (93.8) 181
耳および迷路障害	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
回転性めまい	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
内分泌障害	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
副腎機能不全	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
眼障害	0	2 (12.5) 2	2 (12.5) 2
アレルギー性結膜炎	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
眼充血	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
胃腸障害	1 (6.3) 1	5 (31.3) 9	5 (31.3) 10
腹痛	0	1 (6.3) 2	1 (6.3) 2
下腹部痛	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1	1 (6.3) 2
アフタ性潰瘍	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
下痢	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
軟便	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
歯肉出血	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
歯肉腫脹	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
嘔吐	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (81.3) 42	10 (62.5) 69	14 (87.5) 111
発熱	5 (31.3) 14	5 (31.3) 26	6 (37.5) 40
注入部位紅斑	2 (12.5) 6	2 (12.5) 12	2 (12.5) 18
注射部位紅斑	2 (12.5) 4	2 (12.5) 7	2 (12.5) 11
注射部位疼痛	2 (12.5) 4	2 (12.5) 7	3 (18.8) 11
注入部位腫脹	2 (12.5) 4	1 (6.3) 6	2 (12.5) 10
疲労	1 (6.3) 3	1 (6.3) 2	1 (6.3) 5
注射部位硬結	0	1 (6.3) 5	1 (6.3) 5
注入部位疼痛	2 (12.5) 2	0	2 (12.5) 2
注射部位そう痒感	1 (6.3) 2	0	1 (6.3) 2
倦怠感	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1	2 (12.5) 2
ワクチン接種部位疼痛	0	1 (6.3) 2	1 (6.3) 2
投与部位疼痛	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
適用部位紅斑	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
末梢腫脹	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
免疫系障害	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1	1 (6.3) 2
季節性アレルギー	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1	1 (6.3) 2
感染症および寄生虫症	5 (31.3) 6	8 (50.0) 19	9 (56.3) 25
上咽頭炎	3 (18.8) 3	3 (18.8) 8	4 (25.0) 11
慢性副鼻腔炎	0	2 (12.5) 3	2 (12.5) 3
口腔ヘルペス	1 (6.3) 1	2 (12.5) 2	2 (12.5) 3
COVID-19	0	2 (12.5) 2	2 (12.5) 2
気管支炎	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
結膜炎	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
膀胱炎	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
胃腸炎	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
肺炎	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
上気道感染	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (18.8) 3	3 (18.8) 3
関節脱臼	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
皮下血腫	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
創傷	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1

(1/2)

表 2.7.4.8-付録-1　Epoch 1 及び Epoch 2 における有害事象発現頻度（TAK-771-3004 試験）
（続き）

SOC PT	Epoch 1 (N=16)	Epoch 2 (N=16)	Overall (N=16)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3) 1	4 (25.0) 5	4 (25.0) 6
四肢痛	1 (6.3) 1	1 (6.3) 2	1 (6.3) 3
関節痛	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
背部痛	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
筋肉痛	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
神経系障害	2 (12.5) 3	2 (12.5) 2	4 (25.0) 5
頭痛	2 (12.5) 3	1 (6.3) 1	3 (18.8) 4
傾眠	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
生殖系および乳房障害	1 (6.3) 1	2 (12.5) 5	2 (12.5) 6
性器浮腫	1 (6.3) 1	1 (6.3) 3	1 (6.3) 4
月経困難症	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
陰嚢浮腫	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (25.0) 4	4 (25.0) 4
気管支拡張症	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
鼻閉	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
アレルギー性鼻炎	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
上気道の炎症	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3) 1	4 (25.0) 4	4 (25.0) 5
蕁麻疹	0	2 (12.5) 2	2 (12.5) 2
皮膚炎	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
そう痒症	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
発疹	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1

（2/2）

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.1.1、Table 14.3.1.2.1.2 及び Table 14.3.1.2.1.3
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す
MedDRA Ver.26.0

表 2.7.4.8-付録-2　Epoch 1 及び Epoch 2 における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度
（TAK-771-3004 試験）

SOC PT	Epoch 1 (N=16)	Epoch 2 (N=16)	Overall (N=16)
治験薬と関連ありのすべての有害事象	9 (56.3) 37	11 (68.8) 67	11 (68.8) 104
胃腸障害	1 (6.3) 1	1 (6.3) 2	1 (6.3) 3
腹痛	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
下腹部痛	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1	1 (6.3) 2
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (56.3) 30	10 (62.5) 56	11 (68.8) 86
発熱	4 (25.0) 10	5 (31.3) 21	5 (31.3) 31
注入部位紅斑	2 (12.5) 6	2 (12.5) 12	2 (12.5) 18
注射部位紅斑	2 (12.5) 4	2 (12.5) 7	2 (12.5) 11
注射部位疼痛	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
注入部位腫脹	2 (12.5) 4	1 (6.3) 6	2 (12.5) 10
疲労	1 (6.3) 3	1 (6.3) 2	1 (6.3) 5
注射部位硬結	0	1 (6.3) 5	1 (6.3) 5
注入部位疼痛	2 (12.5) 2	0	2 (12.5) 2
倦怠感	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
投与部位疼痛	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
末梢腫脹	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3) 1	2 (12.5) 3	2 (12.5) 4
四肢痛	1 (6.3) 1	1 (6.3) 2	1 (6.3) 3
関節痛	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
神経系障害	2 (12.5) 3	1 (6.3) 1	3 (18.8) 4
頭痛	2 (12.5) 3	0	2 (12.5) 3
傾眠	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
生殖系および乳房障害	1 (6.3) 1	1 (6.3) 4	1 (6.3) 5
性器浮腫	1 (6.3) 1	1 (6.3) 3	1 (6.3) 4
陰嚢浮腫	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1	1 (6.3) 2
蕁麻疹	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
発疹	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.1.1、Table 14.3.1.2.1.2 及び Table 14.3.1.2.1.3
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す
MedDRA Ver.26.0

表 2.7.4.8-付録-3　Epoch 1 における有害事象発現頻度（160603 試験）

PT	Epoch 1 （N=87）
注入部位疼痛	1 (1.1) 1
頭痛	24 (27.6) 53
副鼻腔炎	14 (16.1) 19
上気道感染	8 (9.2) 9
喘息	7 (8.0) 8
悪心	12 (13.8) 13
発熱	8 (9.2) 11
疲労	8 (9.2) 10
筋肉痛	3 (3.4) 5
嘔吐	8 (9.2) 11
関節痛	1 (1.1) 1
浮動性めまい	3 (3.4) 3
ウイルス性胃腸炎	3 (3.4) 3
下痢	7 (8.0) 7
気管支炎	6 (6.9) 7
片頭痛	3 (3.4) 4
疼痛	4 (4.6) 4
ウイルス感染	3 (3.4) 6
ウイルス性上気道感染	2 (2.3) 2
上腹部痛	2 (2.3) 2
咳嗽	3 (3.4) 4
リンパ節症	2 (2.3) 2
鼻閉	4 (4.6) 4
鼻咽頭炎	4 (4.6) 4
四肢痛	4 (4.6) 5
腹痛	1 (1.1) 1
背部痛	2 (2.3) 2
処置後感染	1 (1.1) 1
挫傷	2 (2.3) 2
胃腸炎	3 (3.4) 3
発疹	2 (2.3) 2
尿路感染	6 (6.9) 6
蕁麻疹	1 (1.1) 1
悪寒	7 (8.0) 9
鼻出血	3 (3.4) 4
インフルエンザ	5 (5.7) 5
倦怠感	1 (1.1) 1
口腔咽頭痛	1 (1.1) 2
急性副鼻腔炎	1 (1.1) 1
慢性副鼻腔炎	1 (1.1) 1
食欲減退	1 (1.1) 1
接触性皮膚炎	3 (3.4) 3
紅斑	1 (1.1) 1
咽頭炎	2 (2.3) 2
気道感染	2 (2.3) 2
アレルギー性鼻炎	4 (4.6) 5
腹部圧痛	1 (1.1) 1
無力症	1 (1.1) 1
細菌性結膜炎	1 (1.1) 1
医療機器不具合	2 (2.3) 2
消化不良	1 (1.1) 1
耳感染	3 (3.4) 3
耳痛	3 (3.4) 3

（1/3）

表 2.7.4.8-付録-3 Epoch 1 における有害事象発現頻度（160603 試験）（続き）

PT	Epoch 1 (N=87)
咬傷感染	1 (1.1) 1
注入に伴う反応	1 (1.1) 1
口腔ヘルペス	1 (1.1) 1
皮膚病変	3 (3.4) 3
アフタ性口内炎	2 (2.3) 2
節足動物咬傷	2 (2.3) 2
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.1) 1
結膜炎	1 (1.1) 1
皮膚炎	1 (1.1) 1
湿疹	1 (1.1) 1
擦過傷	1 (1.1) 2
胃食道逆流性疾患	2 (2.3) 2
肉離れ	1 (1.1) 1
咽頭紅斑	1 (1.1) 1
そう痒症	2 (2.3) 2
強膜炎	1 (1.1) 1
ビタミンD欠乏	1 (1.1) 1
不安	1 (1.1) 1
関節炎	1 (1.1) 1
節足動物刺傷	1 (1.1) 1
背部損傷	1 (1.1) 1
体部白癬	1 (1.1) 1
滑液包炎	1 (1.1) 1
カンジダ症	2 (2.3) 2
子宮頚部上皮異形成	1 (1.1) 1
錯乱状態	1 (1.1) 1
陰部ヘルペス	1 (1.1) 1
大発作痙攣	1 (1.1) 1
血腫	1 (1.1) 1
関節損傷	1 (1.1) 1
嗜眠	1 (1.1) 1
リンパ節痛	1 (1.1) 1
筋痙縮	1 (1.1) 1
筋骨格痛	2 (2.3) 2
筋骨格硬直	1 (1.1) 1
頚部痛	1 (1.1) 1
寝汗	1 (1.1) 1
中耳炎	1 (1.1) 1
動悸	1 (1.1) 1
湿性咳嗽	1 (1.1) 1
膿疱性皮疹	1 (1.1) 1
鼻漏	1 (1.1) 1
扁平上皮癌	1 (1.1) 1
歯膿瘍	1 (1.1) 1
尿中白血球陽性	1 (1.1) 1
心拍数増加	3 (3.4) 4
呼吸困難	3 (3.4) 3
口唇炎	1 (1.1) 2
アレルギー性結膜炎	2 (2.3) 2
冷感	2 (2.3) 2
上気道分泌増加	1 (1.1) 2
注入部位血管外漏出	2 (2.3) 2
不眠症	2 (2.3) 2

（2/3）

表 2.7.4.8-付録-3　Epoch 1 における有害事象発現頻度（160603 試験）（続き）

PT	Epoch 1 (N=87)
肺感染	1 (1.1) 2
伝染性軟属腫	1 (1.1) 2
子宮付属器嚢胞	1 (1.1) 1
アレルギー性副鼻腔炎	1 (1.1) 1
脱毛症	1 (1.1) 1
動物咬傷	1 (1.1) 1
関節障害	1 (1.1) 1
眼瞼炎	1 (1.1) 1
収縮期血圧上昇	1 (1.1) 1
乳房痛	1 (1.1) 1
細菌性気管支炎	1 (1.1) 1
脳振盪	1 (1.1) 1
感音性難聴	1 (1.1) 1
血性下痢	1 (1.1) 1
憩室炎	1 (1.1) 1
薬疹	1 (1.1) 1
耳管機能障害	1 (1.1) 1
ほてり	1 (1.1) 1
特発性蕁麻疹	1 (1.1) 1
損傷	1 (1.1) 1
椎間板突出	1 (1.1) 1
四肢損傷	1 (1.1) 1
リンパ節感染	1 (1.1) 1
リンパ節触知	1 (1.1) 1
リンパ節炎	1 (1.1) 1
リンパ浮腫	1 (1.1) 1
口腔内潰瘍形成	1 (1.1) 1
筋力低下	1 (1.1) 1
出血性消化性潰瘍	1 (1.1) 1
全身性そう痒症	1 (1.1) 1
ウイルス性気道感染	1 (1.1) 1
引っかき傷	1 (1.1) 1
副鼻腔うっ血	1 (1.1) 1
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.1) 1
皮膚乳頭腫	1 (1.1) 1
自殺念慮	1 (1.1) 1
白癬感染	1 (1.1) 1
鼓膜障害	1 (1.1) 1
血管確保合併症	1 (1.1) 1

出典：添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-2 （3/3）
表中の数字は左から、発現例数、発現頻度（%）、発現件数を示す
MedDRA Ver.13.1

表 2.7.4.8-付録-4　Epoch 2 の漸増期間における有害事象発現頻度（160603 試験）

PT	Epoch 2 漸増期間 (N=83)
注入部位疼痛	21 (25.3) 37
頭痛	8 (9.6) 8
副鼻腔炎	5 (6.0) 6
上気道感染	4 (4.8) 5
注入部位不快感	3 (3.6) 3
注入部位紅斑	11 (13.3) 19
喘息	2 (2.4) 2
悪心	3 (3.6) 3
発熱	3 (3.6) 4
疲労	3 (3.6) 4
筋肉痛	1 (1.2) 1
嘔吐	3 (3.6) 3
注入部位そう痒感	2 (2.4) 4
関節痛	2 (2.4) 2
浮動性めまい	2 (2.4) 2
下痢	3 (3.6) 4
気管支炎	2 (2.4) 2
注入部位腫脹	2 (2.4) 3
片頭痛	2 (2.4) 4
疼痛	2 (2.4) 3
注入部位浮腫	4 (4.8) 7
ウイルス性上気道感染	2 (2.4) 2
上腹部痛	2 (2.4) 3
リンパ節症	1 (1.2) 1
鼻閉	2 (2.4) 2
鼻咽頭炎	2 (2.4) 2
四肢痛	1 (1.2) 1
腹痛	3 (3.6) 3
背部痛	1 (1.2) 1
高血圧	1 (1.2) 1
挫傷	2 (2.4) 2
尿路感染	1 (1.2) 1
悪寒	1 (1.2) 1
鼻出血	1 (1.2) 1
インフルエンザ	1 (1.2) 1
口腔咽頭痛	2 (2.4) 2
急性副鼻腔炎	1 (1.2) 1
血圧上昇	1 (1.2) 1
慢性副鼻腔炎	1 (1.2) 1
齲歯	1 (1.2) 1
接触性皮膚炎	1 (1.2) 1
紅斑	2 (2.4) 2
末梢性浮腫	1 (1.2) 2
アレルギー性鼻炎	2 (2.4) 2
腫脹	1 (1.2) 2
無力症	1 (1.2) 1
耳感染	1 (1.2) 1
咬傷感染	1 (1.2) 1
注入に伴う反応	1 (1.2) 1
処置による疼痛	2 (2.4) 2
節足動物咬傷	2 (2.4) 3
皮膚乾燥	1 (1.2) 1
湿疹	1 (1.2) 1

（1/2）

表 2.7.4.8-付録-4　Epoch 2 の漸増期間における有害事象発現頻度（160603 試験）（続き）

PT	Epoch 2 漸増期間 (N=83)
擦過傷	1 (1.2) 1
感染	1 (1.2) 1
注入部位熱感	1 (1.2) 2
筋骨格系胸痛	1 (1.2) 1
外耳炎	1 (1.2) 1
咽頭紅斑	1 (1.2) 1
肺炎	2 (2.4) 2
皮膚裂傷	1 (1.2) 1
腹部膨満	1 (1.2) 1
下腹部痛	1 (1.2) 1
不安	4 (4.8) 4
骨痛	1 (1.2) 1
肋軟骨炎	1 (1.2) 1
膀胱炎	1 (1.2) 1
斑状出血	1 (1.2) 2
血腫	1 (1.2) 1
注入部位血腫	2 (2.4) 4
嗜眠	1 (1.2) 1
限局性感染	1 (1.2) 1
寝汗	1 (1.2) 1
浮腫	1 (1.2) 1
性器浮腫	1 (1.2) 1
湿性咳嗽	1 (1.2) 1
サンバーン	1 (1.2) 1
圧痛	2 (2.4) 3
せつ	2 (2.4) 2
注入部位血管外漏出	1 (1.2) 2
外陰腟真菌感染	2 (2.4) 2
腹部損傷	1 (1.2) 1
脱毛症	1 (1.2) 1
適用部位蜂巣炎	1 (1.2) 1
鎖骨骨折	1 (1.2) 1
線維筋痛	1 (1.2) 1
歯肉炎	1 (1.2) 1
舌痛	1 (1.2) 1
肝腫大	1 (1.2) 1
単純ヘルペス	1 (1.2) 1
多汗症	1 (1.2) 1
過敏症	1 (1.2) 1
不眠症	1 (1.2) 1
口腔内白斑症	1 (1.2) 1
細菌性リンパ節炎	1 (1.2) 1
錯感覚	1 (1.2) 1
処置後血腫	1 (1.2) 1
処置後出血	1 (1.2) 1
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.2) 1
緊張性頭痛	1 (1.2) 1

出典：添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-2 (2/2)
表中の数字は左から、発現例数、発現頻度（%）、発現件数を示す
MedDRA Ver.13.1

表 2.7.4.8-付録-5　Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における有害事象発現頻度（160603 試験）

PT	Epoch 2 本剤 3 又は 4 週間隔投与期間（N=81）
注入部位疼痛	27 (33.3) 92
頭痛	24 (29.6) 56
副鼻腔炎	33 (40.7) 53
上気道感染	32 (39.5) 44
注入部位不快感	8 (9.9) 30
注入部位紅斑	10 (12.3) 28
喘息	14 (17.3) 26
悪心	12 (14.8) 25
発熱	12 (14.8) 22
疲労	12 (14.8) 21
筋肉痛	10 (12.3) 20
嘔吐	11 (13.6) 18
注入部位そう痒感	6 (7.4) 17
関節痛	11 (13.6) 14
浮動性めまい	9 (11.1) 12
ウイルス性胃腸炎	9 (11.1) 12
下痢	8 (9.9) 11
気管支炎	8 (9.9) 10
注入部位腫脹	5 (6.2) 10
片頭痛	5 (6.2) 10
疼痛	6 (7.4) 10
ウイルス感染	9 (11.1) 10
注入部位浮腫	3 (3.7) 9
ウイルス性上気道感染	6 (7.4) 9
上腹部痛	5 (6.2) 8
咳嗽	7 (8.6) 8
リンパ節症	6 (7.4) 8
鼻閉	6 (7.4) 8
鼻咽頭炎	4 (4.9) 8
四肢痛	4 (4.9) 8
腹痛	5 (6.2) 7
背部痛	6 (7.4) 7
高血圧	5 (6.2) 7
処置後感染	7 (8.6) 7
挫傷	6 (7.4) 6
胃腸炎	6 (7.4) 6
局所腫脹	5 (6.2) 6
発疹	6 (7.4) 6
尿路感染	6 (7.4) 6
蕁麻疹	6 (7.4) 6
蜂巣炎	5 (6.2) 5
悪寒	2 (2.5) 5
鼻出血	4 (4.9) 5
インフルエンザ	4 (4.9) 5
倦怠感	3 (3.7) 5
口腔咽頭痛	4 (4.9) 5
急性副鼻腔炎	3 (3.7) 4
血圧上昇	3 (3.7) 4
慢性副鼻腔炎	3 (3.7) 4
食欲減退	2 (2.5) 4
齲歯	3 (3.7) 4
接触性皮膚炎	3 (3.7) 4

（1/6）

表 2.7.4.8-付録-5 Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における有害事象発現頻度（160603 試験）（続き）

PT	Epoch 2 本剤 3 又は 4 週間隔投与期間 (N=81)
感染性皮膚炎	3 (3.7) 4
紅斑	4 (4.9) 4
末梢性浮腫	3 (3.7) 4
咽頭炎	3 (3.7) 4
レンサ球菌性咽頭炎	2 (2.5) 4
気道感染	3 (3.7) 4
アレルギー性鼻炎	3 (3.7) 4
腫脹	3 (3.7) 4
頻脈	4 (4.9) 4
腹部圧痛	1 (1.2) 3
無力症	3 (3.7) 3
灼熱感	2 (2.5) 3
細菌性結膜炎	3 (3.7) 3
便秘	3 (3.7) 3
医療機器不具合	3 (3.7) 3
消化不良	3 (3.7) 3
耳感染	2 (2.5) 3
耳痛	1 (1.2) 3
単径部痛	2 (2.5) 3
咬傷感染	2 (2.5) 3
注入に伴う反応	3 (3.7) 3
注入部位腫瘤	3 (3.7) 3
注入部位反応	2 (2.5) 3
過敏性腸症候群	2 (2.5) 3
関節捻挫	3 (3.7) 3
口腔ヘルペス	3 (3.7) 3
処置による疼痛	3 (3.7) 3
皮膚病変	2 (2.5) 3
アフタ性口内炎	1 (1.2) 2
節足動物咬傷	2 (2.5) 2
血圧低下	2 (2.5) 2
耳垢栓塞	1 (1.2) 2
胸痛	2 (2.5) 2
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.2) 2
結膜炎	2 (2.5) 2
脱水	2 (2.5) 2
皮膚炎	2 (2.5) 2
注意力障害	1 (1.2) 2
皮膚乾燥	2 (2.5) 2
嚥下障害	2 (2.5) 2
排尿困難	1 (1.2) 2
湿疹	2 (2.5) 2
擦過傷	2 (2.5) 2
転倒	2 (2.5) 2
鼓腸	2 (2.5) 2
胃食道逆流性疾患	2 (2.5) 2
痔核	2 (2.5) 2
感染	2 (2.5) 2
注入部位過敏反応	2 (2.5) 2
注入部位熱感	2 (2.5) 2
関節滲出液	1 (1.2) 2
関節可動域低下	1 (1.2) 2

表 2.7.4.8-付録-5 Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における有害事象発現頻度（160603 試験）（続き）

PT	Epoch 2 本剤 3 又は 4 週間隔投与期間 (N=81)
限局性浮腫	1 (1.2) 2
筋損傷	1 (1.2) 2
肉離れ	2 (2.5) 2
筋骨格系胸痛	2 (2.5) 2
小結節	2 (2.5) 2
口腔内痛	1 (1.2) 2
骨減少症	2 (2.5) 2
外耳炎	2 (2.5) 2
咽頭紅斑	2 (2.5) 2
肺炎	2 (2.5) 2
そう痒症	2 (2.5) 2
ラ音	1 (1.2) 2
交通事故	2 (2.5) 2
強膜炎	1 (1.2) 2
骨格損傷	2 (2.5) 2
皮膚裂傷	2 (2.5) 2
変形性脊椎症	1 (1.2) 2
血栓症	1 (1.2) 2
扁桃肥大	2 (2.5) 2
鼓膜充血	2 (2.5) 2
ビタミンD欠乏	2 (2.5) 2
体重減少	1 (1.2) 2
腹部不快感	1 (1.2) 1
腹部膨満	1 (1.2) 1
腹部ヘルニア	1 (1.2) 1
下腹部痛	1 (1.2) 1
ダニ皮膚炎	1 (1.2) 1
ざ瘡	1 (1.2) 1
アデノイド肥大	1 (1.2) 1
急性副腎皮質機能不全	1 (1.2) 1
アレルギー性呼吸器症状	1 (1.2) 1
抗体検査陽性	1 (1.2) 1
不安	1 (1.2) 1
冠動脈硬化症	1 (1.2) 1
関節炎	1 (1.2) 1
節足動物刺傷	1 (1.2) 1
誤嚥	1 (1.2) 1
注意欠陥多動性障害	1 (1.2) 1
背部損傷	1 (1.2) 1
細菌性前立腺炎	1 (1.2) 1
水疱	1 (1.2) 1
血中尿素増加	1 (1.2) 1
体脂肪異常	1 (1.2) 1
体部白癬	1 (1.2) 1
骨痛	1 (1.2) 1
気管支反応性亢進	1 (1.2) 1
気管支痙攣	1 (1.2) 1
熱傷部感染	1 (1.2) 1
滑液包炎	1 (1.2) 1
カンジダ症	1 (1.2) 1
心雑音	1 (1.2) 1
子宮頚部上皮異形成	1 (1.2) 1

表 2.7.4.8-付録-5 Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における有害事象発現頻度（160603 試験）（続き）

PT	Epoch 2 本剤 3 又は 4 週間隔投与期間 (N=81)
錯乱状態	1 (1.2) 1
クームス試験陽性	1 (1.2) 1
肋軟骨炎	1 (1.2) 1
クッシング様	1 (1.2) 1
膀胱炎	1 (1.2) 1
抑うつ気分	1 (1.2) 1
うつ病	1 (1.2) 1
皮膚嚢腫	1 (1.2) 1
感染性下痢	1 (1.2) 1
拡張機能障害	1 (1.2) 1
二糖類代謝障害	1 (1.2) 1
眼乾燥	1 (1.2) 1
口内乾燥	1 (1.2) 1
月経困難症	1 (1.2) 1
斑状出血	1 (1.2) 1
好酸球数	1 (1.2) 1
血液溢出	1 (1.2) 1
眼刺激	1 (1.2) 1
眼そう痒症	1 (1.2) 1
眼部腫脹	1 (1.2) 1
異常感	1 (1.2) 1
食中毒	1 (1.2) 1
遊離ヘモグロビン陽性	1 (1.2) 1
歩行障害	1 (1.2) 1
細菌性胃腸炎	1 (1.2) 1
胃腸出血	1 (1.2) 1
陰部ヘルペス	1 (1.2) 1
性器腫脹	1 (1.2) 1
痛風	1 (1.2) 1
大発作痙攣	1 (1.2) 1
重力性浮腫	1 (1.2) 1
血腫	1 (1.2) 1
血尿	1 (1.2) 1
ヘモグロビン異常	1 (1.2) 1
手骨折	1 (1.2) 1
聴覚障害	1 (1.2) 1
紅色汗疹	1 (1.2) 1
熱射病	1 (1.2) 1
眼部単純ヘルペス	1 (1.2) 1
帯状疱疹	1 (1.2) 1
裂孔ヘルニア	1 (1.2) 1
知覚過敏	1 (1.2) 1
高コレステロール血症	1 (1.2) 1
過角化	1 (1.2) 1
筋緊張亢進	1 (1.2) 1
甲状腺機能低下症	1 (1.2) 1
インフルエンザ様疾患	1 (1.2) 1
注入部位血腫	1 (1.2) 1
注入部位出血	1 (1.2) 1
嵌入爪	1 (1.2) 1
注射部位紅斑	1 (1.2) 1
関節損傷	1 (1.2) 1

（4/6）

表 2.7.4.8-付録-5 Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における有害事象発現頻度（160603 試験）（続き）

PT	Epoch 2 本剤 3 又は 4 週間隔投与期間 (N=81)
関節腫脹	1 (1.2) 1
頚静脈拡張	1 (1.2) 1
嗜眠	1 (1.2) 1
靭帯損傷	1 (1.2) 1
靭帯捻挫	1 (1.2) 1
口唇損傷	1 (1.2) 1
口唇潰瘍	1 (1.2) 1
限局性感染	1 (1.2) 1
リンパ節痛	1 (1.2) 1
リンパ管炎	1 (1.2) 1
リンパ球数減少	1 (1.2) 1
記憶障害	1 (1.2) 1
多発性硬化症再発	1 (1.2) 1
筋肉疲労	1 (1.2) 1
筋痙縮	1 (1.2) 1
筋骨格痛	1 (1.2) 1
筋骨格硬直	1 (1.2) 1
鼻部不快感	1 (1.2) 1
鼻粘膜変色	1 (1.2) 1
鼻甲介肥大	1 (1.2) 1
頚部痛	1 (1.2) 1
寝汗	1 (1.2) 1
浮腫	1 (1.2) 1
性器浮腫	1 (1.2) 1
食道炎	1 (1.2) 1
爪真菌症	1 (1.2) 1
口腔カンジダ症	1 (1.2) 1
口腔真菌感染	1 (1.2) 1
変形性関節症	1 (1.2) 1
骨粗鬆症	1 (1.2) 1
中耳炎	1 (1.2) 1
動悸	1 (1.2) 1
丘疹	1 (1.2) 1
眼窩周囲血腫	1 (1.2) 1
末梢神経損傷	1 (1.2) 1
百日咳	1 (1.2) 1
小発作てんかん	1 (1.2) 1
細菌性肺炎	1 (1.2) 1
発作後麻痺	1 (1.2) 1
術後創感染	1 (1.2) 1
湿性咳嗽	1 (1.2) 1
シュードモナス感染	1 (1.2) 1
乾癬	1 (1.2) 1
紅斑性皮疹	1 (1.2) 1
斑状丘疹状皮疹	1 (1.2) 1
丘疹性皮疹	1 (1.2) 1
膿疱性皮疹	1 (1.2) 1
呼吸不全	1 (1.2) 1
呼吸数増加	1 (1.2) 1
気道うっ血	1 (1.2) 1
鼻漏	1 (1.2) 1
脂漏性皮膚炎	1 (1.2) 1

表 2.7.4.8-付録-5　Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における有害事象発現頻度（160603 試験）（続き）

PT	Epoch 2 本剤 3 又は 4 週間隔投与期間（N=81）
乾燥症候群	1 (1.2) 1
皮膚色素過剰	1 (1.2) 1
扁平上皮癌	1 (1.2) 1
てんかん重積状態	1 (1.2) 1
サンバーン	1 (1.2) 1
失神	1 (1.2) 1
治療中断	1 (1.2) 1
舌苔	1 (1.2) 1
舌損傷	1 (1.2) 1
歯膿瘍	1 (1.2) 1
埋伏歯	1 (1.2) 1
歯感染	1 (1.2) 1
歯痛	1 (1.2) 1
振戦	1 (1.2) 1
三尖弁閉鎖不全症	1 (1.2) 1
上気道咳症候群	1 (1.2) 1
尿検査異常	1 (1.2) 1
子宮ポリープ	1 (1.2) 1
腟出血	1 (1.2) 1
回転性めまい	1 (1.2) 1
ウイルス性下痢	1 (1.2) 1
霧視	1 (1.2) 1
外陰腟そう痒症	1 (1.2) 1
喘鳴	1 (1.2) 1
白血球数減少	1 (1.2) 1
尿中白血球陽性	1 (1.2) 1

出典：添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-2 （6/6）
表中の数字は左から、発現例数、発現頻度（%）、発現件数を示す
MedDRA Ver.13.1

表 2.7.4.8-付録-6　Epoch 1 における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（160603 試験）

PT	Epoch 1 （N=87）
治験薬と関連ありのすべての有害事象	42 (48.3)
注入部位疼痛	1 (1.1)
頭痛	22 (25.3)
疲労	6 (6.9)
筋肉痛	1 (1.1)
発熱	5 (5.7)
嘔吐	4 (4.6)
片頭痛	2 (2.3)
悪心	8 (9.2)
四肢痛	2 (2.3)
疼痛	2 (2.3)
上腹部痛	1 (1.1)
浮動性めまい	1 (1.1)
注入に伴う反応	1 (1.1)
悪寒	7 (8.0)
倦怠感	1 (1.1)
そう痒症	1 (1.1)
下痢	2 (2.3)
心拍数増加	3 (3.4)
冷感	2 (2.3)
収縮期血圧上昇	1 (1.1)
錯乱状態	1 (1.1)
咳嗽	1 (1.1)
消化不良	1 (1.1)
呼吸困難	1 (1.1)
胃腸炎	1 (1.1)
ほてり	1 (1.1)
嗜眠	1 (1.1)
筋痙縮	1 (1.1)
アレルギー性鼻炎	1 (1.1)
蕁麻疹	1 (1.1)
尿中白血球陽性	1 (1.1)

出典：添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-6 及び Table 9.2-7
IGI, 10%と関連ありと判断された有害事象を集計した
表中の数字は発現例数、括弧は発現頻度（%）を示す
MedDRA Ver.13.1

表 2.7.4.8-付録-7　Epoch 2 の漸増期間における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度
（160603 試験）

PT	Epoch 2 漸増期間 （N=83）
治験薬と関連ありのすべての有害事象	43 (51.8)
注入部位疼痛	21 (25.3)
頭痛	4 (4.8)
注入部位不快感	3 (3.6)
注入部位紅斑	11 (13.3)
注入部位そう痒感	2 (2.4)
疲労	1 (1.2)
注入部位腫脹	2 (2.4)
筋肉痛	1 (1.2)
発熱	2 (2.4)
注入部位浮腫	4 (4.8)
嘔吐	1 (1.2)
悪心	2 (2.4)
腹痛	2 (2.4)
紅斑	2 (2.4)
疼痛	1 (1.2)
腫脹	1 (1.2)
血圧上昇	1 (1.2)
浮動性めまい	1 (1.2)
注入に伴う反応	1 (1.2)
注入部位熱感	1 (1.2)
末梢性浮腫	1 (1.2)
挫傷	1 (1.2)
注入部位血腫	1 (1.2)
筋骨格系胸痛	1 (1.2)
浮腫	1 (1.2)
性器浮腫	1 (1.2)
副鼻腔炎	1 (1.2)
圧痛	2 (2.4)
注入部位血管外漏出	1 (1.2)
下腹部痛	1 (1.2)
接触性皮膚炎	1 (1.2)
線維筋痛	1 (1.2)
せつ	1 (1.2)
感染	1 (1.2)
嗜眠	1 (1.2)

出典：添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-6 及び Table 9.2-7
IGI, 10%及び／又は rHuPH20 と関連ありと判断された有害事象を集計した
表中の数字は発現例数、括弧は発現頻度（%）を示す
MedDRA Ver.13.1

表 2.7.4.8-付録-8　Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における
治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（160603 試験）

PT	Epoch 2 本剤 3 又は 4 週間隔投与期間 (N=81)
治験薬と関連ありのすべての有害事象	58 (71.6)
注入部位疼痛	26 (32.1)
頭痛	15 (18.5)
注入部位不快感	8 (9.9)
注入部位紅斑	10 (12.3)
注入部位そう痒感	6 (7.4)
疲労	8 (9.9)
注入部位腫脹	5 (6.2)
筋肉痛	3 (3.7)
発熱	5 (6.2)
注入部位浮腫	3 (3.7)
嘔吐	4 (4.9)
片頭痛	3 (3.7)
局所腫脹	5 (6.2)
悪心	3 (3.7)
四肢痛	1 (1.2)
腹痛	2 (2.5)
紅斑	4 (4.9)
疼痛	2 (2.5)
腫脹	3 (3.7)
上腹部痛	2 (2.5)
腹部圧痛	1 (1.2)
関節痛	2 (2.5)
血圧上昇	2 (2.5)
灼熱感	2 (2.5)
食欲減退	2 (2.5)
浮動性めまい	3 (3.7)
高血圧	1 (1.2)
注入に伴う反応	3 (3.7)
注入部位腫瘤	3 (3.7)
注入部位反応	2 (2.5)
鼻閉	1 (1.2)
悪寒	1 (1.2)
帋径部痛	1 (1.2)
注入部位熱感	2 (2.5)
限局性浮腫	1 (1.2)
倦怠感	1 (1.2)
小結節	2 (2.5)
末梢性浮腫	2 (2.5)
そう痒症	2 (2.5)
皮膚病変	1 (1.2)
体重減少	1 (1.2)
腹部膨満	1 (1.2)
抗体検査陽性	1 (1.2)
無力症	1 (1.2)
血圧低下	1 (1.2)
蜂巣炎	1 (1.2)
挫傷	1 (1.2)
クームス試験陽性	1 (1.2)
下痢	1 (1.2)
血液溢出	1 (1.2)
異常感	1 (1.2)

（1/2）

表 2.7.4.8-付録-8　Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における
治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（160603 試験）（続き）

PT	Epoch 2 本剤 3 又は 4 週間隔投与期間 (N=81)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.2)
性器腫脹	1 (1.2)
重力性浮腫	1 (1.2)
注入部位血腫	1 (1.2)
注入部位出血	1 (1.2)
注入部位過敏反応	1 (1.2)
注射部位紅斑	1 (1.2)
リンパ球数減少	1 (1.2)
筋骨格系胸痛	1 (1.2)
浮腫	1 (1.2)
性器浮腫	1 (1.2)
口腔内痛	1 (1.2)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.2)
副鼻腔炎	1 (1.2)
皮膚色素過剰	1 (1.2)
外陰腟そう痒症	1 (1.2)
白血球数減少	1 (1.2)

出典：添付資料 5.3.5.3-1、Integrated Summaries of Safety and Efficacy、Table 9.2-6 及び Table 9.2-7 （2/2）
IGI, 10%及び／又は rHuPH20 と関連ありと判断された有害事象を集計した
表中の数字は発現例数、括弧は発現頻度（%）を示す
MedDRA Ver.13.1

表 2.7.4.8-付録-9 Epoch 1 における有害事象発現件数（160603 試験）

PT	発現件数（件）						
	有害事象	治験薬との因果関係		重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	軽度	中等度	重度	
有害事象発現件数	387	278	109	242	133	12	4
局所性有害事象	5	3	2	5	0	0	0
全身性有害事象	382	275	107	237	133	12	4
頭痛	53	15	38	38	13	2	0
副鼻腔炎	19	19	0	6	13	0	0
悪心	13	5	8	10	3	0	0
発熱	11	5	6	7	4	0	0
嘔吐	11	5	6	9	1	1	0
疲労	10	2	8	9	1	0	0
悪寒	9	0	9	6	3	0	0
上気道感染	9	9	0	7	2	0	0
喘息	8	8	0	0	8	0	0
気管支炎	7	7	0	4	3	0	1
下痢	7	5	2	4	3	0	0
ウイルス感染	7	7	0	4	3	0	1
四肢痛	6	3	3	2	3	1	0
尿路感染	6	6	0	1	5	0	0
インフルエンザ	5	5	0	1	4	0	0
筋肉痛	5	4	1	3	2	0	0
アレルギー性鼻炎	5	4	1	1	4	0	0
咳嗽	4	3	1	4	0	0	0
鼻出血	4	4	0	2	2	0	0
心拍数増加	4	0	4	4	0	0	0
片頭痛	4	2	2	2	1	1	0
鼻閉	4	4	0	4	0	0	0
鼻咽頭炎	4	4	0	4	0	0	0
疼痛	4	2	2	1	3	0	0
上腹部痛	3	2	1	1	2	0	0
浮動性めまい	3	2	1	2	1	0	0
呼吸困難	3	2	1	2	1	0	0
耳感染	3	3	0	2	1	0	0
耳痛	3	3	0	3	0	0	0
胃腸炎	3	2	1	1	2	0	0
ウイルス性胃腸炎	3	3	0	3	0	0	0
筋骨格痛	3	3	0	2	1	0	0
口腔咽頭痛	3	3	0	1	2	0	0
皮膚病変	3	3	0	2	1	0	0
アフタ性口内炎	2	2	0	2	0	0	0
節足動物咬傷	2	2	0	2	0	0	0
背部痛	2	2	0	1	1	0	0
カンジダ症	2	2	0	1	1	0	0
口唇炎	2	2	0	2	0	0	0
アレルギー性結膜炎	2	2	0	1	1	0	0
挫傷	2	2	0	1	1	0	0
接触性皮膚炎	2	2	0	0	2	0	0
医療機器不具合	2	2	0	2	0	0	0
擦過傷	2	2	0	2	0	0	0
冷感	2	0	2	2	0	0	0
遊離ヘモグロビン陽性	2	2	0	1	0	1	0
胃食道逆流性疾患	2	2	0	1	1	0	0
上気道分泌増加	2	2	0	2	0	0	0

（1/3）

表 2.7.4.8-付録-9 Epoch 1 における有害事象発現件数（160603 試験）（続き）

PT	発現件数（件）						
	有害事象	治験薬との因果関係		重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	軽度	中等度	重度	
注入部位血管外漏出	2	2	0	2	0	0	0
肺感染	2	2	0	0	1	1	0
リンパ節症	2	2	0	2	0	0	0
伝染性軟属腫	2	2	0	2	0	0	0
咽頭炎	2	2	0	1	1	0	0
そう痒症	2	1	1	2	0	0	0
発疹	2	2	0	2	0	0	0
気道感染	2	2	0	1	1	0	0
白癬感染	2	2	0	2	0	0	0
ウイルス性上気道感染	2	2	0	1	1	0	0
腹痛	1	1	0	1	0	0	0
腹部圧痛	1	1	0	0	1	0	0
ざ瘡	1	1	0	1	0	0	0
急性副鼻腔炎	1	1	0	1	0	0	0
子宮付属器嚢胞	1	1	0	1	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎	1	1	0	1	0	0	0
脱毛症	1	1	0	1	0	0	0
動物咬傷	1	1	0	0	1	0	0
不安	1	1	0	0	1	0	0
関節痛	1	1	0	0	1	0	0
関節炎	1	1	0	0	1	0	0
関節障害	1	1	0	0	1	0	0
節足動物刺傷	1	1	0	0	1	0	0
無力症	1	1	0	0	1	0	0
背部損傷	1	1	0	0	1	0	0
眼瞼炎	1	1	0	0	1	0	0
収縮期血圧上昇	1	0	1	1	0	0	0
体部白癬	1	1	0	1	0	0	0
乳房痛	1	1	0	1	0	0	0
滑液包炎	1	1	0	1	0	0	0
子宮頚部上皮異形成	1	1	0	1	0	0	1
慢性閉塞性肺疾患	1	1	0	0	0	1	0
慢性副鼻腔炎	1	1	0	0	1	0	0
脳振盪	1	1	0	0	1	0	0
錯乱状態	1	0	1	1	0	0	0
結膜炎	1	1	0	1	0	0	0
細菌性結膜炎	1	1	0	1	0	0	0
感音性難聴	1	1	0	1	0	0	0
食欲減退	1	1	0	1	0	0	0
皮膚炎	1	1	0	0	1	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1	1	0	0	1	0	0
血性下痢	1	1	0	1	0	0	0
憩室炎	1	1	0	0	1	0	0
薬疹	1	1	0	0	1	0	0
消化不良	1	0	1	1	0	0	0
湿疹	1	1	0	0	0	1	0
紅斑	1	1	0	1	0	0	0
耳管機能障害	1	1	0	1	0	0	0
陰部ヘルペス	1	1	0	1	0	0	0
甲状腺腫	1	1	0	1	0	0	0
大発作痙攣	1	1	0	0	0	1	0

（2/3）

表 2.7.4.8-付録-9 Epoch 1 における有害事象発現件数（160603 試験）（続き）

PT	発現件数（件）						
	有害事象	治験薬との因果関係		重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	軽度	中等度	重度	
血腫	1	1	0	1	0	0	0
ほてり	1	0	1	1	0	0	0
特発性蕁麻疹	1	1	0	0	1	0	0
咬傷感染	1	1	0	0	1	0	0
注入に伴う反応	1	0	1	0	1	0	0
注入部位疼痛	1	0	1	1	0	0	0
損傷	1	1	0	1	0	0	0
不眠症	1	1	0	1	0	0	0
椎間板突出	1	1	0	0	1	0	0
関節損傷	1	1	0	0	1	0	0
嗜眠	1	0	1	0	1	0	0
四肢損傷	1	1	0	1	0	0	0
リンパ節感染	1	1	0	0	1	0	0
リンパ節痛	1	1	0	1	0	0	0
リンパ節触知	1	1	0	1	0	0	0
リンパ節炎	1	1	0	0	1	0	0
リンパ浮腫	1	1	0	0	0	1	0
倦怠感	1	0	1	0	1	0	0
口腔内潰瘍形成	1	1	0	1	0	0	0
筋痙縮	1	0	1	1	0	0	0
肉離れ	1	1	0	1	0	0	0
筋力低下	1	1	0	1	0	0	0
筋骨格硬直	1	1	0	1	0	0	0
頚部痛	1	1	0	1	0	0	0
寝汗	1	1	0	1	0	0	0
口腔ヘルペス	1	1	0	1	0	0	0
中耳炎	1	1	0	0	1	0	0
動悸	1	1	0	1	0	0	0
出血性消化性潰瘍	1	1	0	0	0	1	1
咽頭紅斑	1	1	0	1	0	0	0
処置後感染	1	1	0	1	0	0	0
湿性咳嗽	1	1	0	1	0	0	0
全身性そう痒症	1	1	0	1	0	0	0
膿疱性皮疹	1	1	0	0	1	0	0
ウイルス性気道感染	1	1	0	0	1	0	0
鼻漏	1	1	0	1	0	0	0
強膜炎	1	1	0	1	0	0	0
引っかき傷	1	1	0	1	0	0	0
副鼻腔うっ血	1	1	0	1	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	1	0	1	0	0	0
皮膚乳頭腫	1	1	0	0	1	0	0
扁平上皮癌	1	1	0	0	1	0	0
自殺念慮	1	1	0	1	0	0	0
歯膿瘍	1	1	0	1	0	0	0
鼓膜障害	1	1	0	1	0	0	0
蕁麻疹	1	0	1	1	0	0	0
血管確保合併症	1	1	0	1	0	0	0
ビタミン D 欠乏	1	1	0	1	0	0	0
尿中白血球陽性	1	0	1	1	0	0	0

出典：添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-58 （3/3）
MedDRA Ver.13.1

表 2.7.4.8-付録-10 Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における有害事象発現件数（160603 試験）

PT	発現件数（件）								
	有害事象	治験薬との因果関係				重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	
有害事象発現件数	1085	701	134	54	196	690	374	21	11
局所性有害事象	235	6	37	46	146	166	66	3	0
全身性有害事象	850	695	97	8	50	524	308	18	11
注入部位疼痛	92	2	18	36	36	68	23	1	0
頭痛	56	20	19	0	17	39	16	1	1
副鼻腔炎	53	52	1	0	0	25	27	1	0
上気道感染	44	44	0	0	0	34	10	0	0
注入部位不快感	30	0	6	1	23	21	9	0	0
注入部位紅斑	28	0	1	2	25	23	5	0	0
喘息	26	26	0	0	0	4	21	1	0
悪心	25	20	1	0	4	22	3	0	0
発熱	22	12	8	0	2	19	3	0	0
疲労	21	7	11	0	3	16	5	0	0
筋肉痛	20	10	7	0	3	14	5	1	0
嘔吐	18	10	7	0	1	10	8	0	0
注入部位そう痒感	17	0	2	5	10	13	4	0	0
関節痛	14	11	3	0	0	6	8	0	0
浮動性めまい	12	9	3	0	0	10	2	0	0
ウイルス性胃腸炎	12	11	1	0	0	7	5	0	0
下痢	11	10	1	0	0	7	4	0	0
気管支炎	10	10	0	0	0	2	8	0	0
注入部位腫脹	10	0	2	0	8	5	4	1	0
片頭痛	10	3	6	0	1	2	7	1	0
疼痛	10	6	2	0	2	7	3	0	0
ウイルス感染	10	10	0	0	0	7	3	0	0
注入部位浮腫	9	0	0	0	9	4	5	0	0
ウイルス性上気道感染	9	9	0	0	0	8	1	0	0
上腹部痛	8	5	1	0	2	8	0	0	0
咳嗽	8	8	0	0	0	6	2	0	0
リンパ節症	8	8	0	0	0	8	0	0	0
鼻閉	8	5	3	0	0	6	2	0	0
鼻咽頭炎	8	8	0	0	0	8	0	0	0
四肢痛	8	3	0	0	5	4	4	0	0
腹痛	7	3	0	0	4	5	2	0	0
背部痛	7	7	0	0	0	2	5	0	0
高血圧	7	4	3	0	0	2	5	0	0
処置後感染	7	7	0	0	0	2	5	0	0
挫傷	6	5	1	0	0	5	1	0	0
胃腸炎	6	6	0	0	0	3	3	0	1
局所腫脹	6	0	3	0	3	6	0	0	0
発疹	6	6	0	0	0	5	1	0	0
尿路感染	6	6	0	0	0	2	4	0	0
蕁麻疹	6	6	0	0	0	5	1	0	0
蜂巣炎	5	4	0	0	1	1	4	0	0
悪寒	5	3	1	0	1	5	0	0	0
慢性副鼻腔炎	5	5	0	0	0	4	1	0	0
齲歯	5	5	0	0	0	2	3	0	0
鼻出血	5	5	0	0	0	3	2	0	0
インフルエンザ	5	5	0	0	0	2	3	0	0

（1/6）

表 2.7.4.8-付録-10 Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における
有害事象発現件数（160603 試験）（続き）

PT	発現件数（件）								
	有害事象	治験薬との因果関係				重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	
倦怠感	5	3	0	2	0	3	2	0	0
口腔咽頭痛	5	5	0	0	0	4	1	0	0
急性副鼻腔炎	4	4	0	0	0	0	4	0	0
無力症	4	3	1	0	0	4	0	0	0
血圧上昇	4	1	2	1	0	2	2	0	0
食欲減退	4	1	0	1	2	4	0	0	0
接触性皮膚炎	4	4	0	0	0	2	2	0	0
感染性皮膚炎	4	4	0	0	0	2	1	1	0
紅斑	4	0	1	1	2	2	2	0	0
末梢性浮腫	4	2	0	0	2	1	3	0	0
咽頭炎	4	4	0	0	0	4	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	4	4	0	0	0	0	4	0	0
気道感染	4	4	0	0	0	1	3	0	0
アレルギー性鼻炎	4	4	0	0	0	3	1	0	0
腫脹	4	0	0	0	4	1	3	0	0
頻脈	4	4	0	0	0	3	1	0	0
腹部圧痛	3	0	3	0	0	1	2	0	0
灼熱感	3	0	2	1	0	2	1	0	0
細菌性結膜炎	3	3	0	0	0	1	1	1	0
便秘	3	3	0	0	0	3	0	0	0
医療機器不具合	3	3	0	0	0	1	2	0	0
皮膚乾燥	3	3	0	0	0	3	0	0	0
消化不良	3	3	0	0	0	2	1	0	0
耳感染	3	3	0	0	0	2	1	0	0
耳痛	3	3	0	0	0	2	1	0	0
鼡径部痛	3	1	1	1	0	2	1	0	0
咬傷感染	3	3	0	0	0	2	1	0	0
注入に伴う反応	3	0	1	0	2	2	1	0	0
注入部位腫瘤	3	0	1	0	2	3	0	0	0
注入部位反応	3	0	0	0	3	1	2	0	0
過敏性腸症候群	3	3	0	0	0	1	2	0	0
関節捻挫	3	3	0	0	0	1	2	0	0
口腔ヘルペス	3	3	0	0	0	2	1	0	0
咽頭紅斑	3	3	0	0	0	3	0	0	0
処置による疼痛	3	3	0	0	0	2	1	0	0
皮膚病変	3	1	2	0	0	3	0	0	0
アフタ性口内炎	2	2	0	0	0	1	1	0	0
節足動物咬傷	2	2	0	0	0	2	0	0	0
血圧低下	2	1	0	0	1	2	0	0	0
耳垢栓塞	2	2	0	0	0	2	0	0	0
胸痛	2	2	0	0	0	2	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	2	2	0	0	0	0	2	0	0
結膜炎	2	2	0	0	0	2	0	0	0
脱水	2	2	0	0	0	0	2	0	0
皮膚炎	2	2	0	0	0	2	0	0	0
注意力障害	2	2	0	0	0	2	0	0	0
嚥下障害	2	2	0	0	0	1	1	0	0
排尿困難	2	2	0	0	0	2	0	0	0
湿疹	2	2	0	0	0	1	1	0	0

（2/6）

表 2.7.4.8-付録-10 Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における有害事象発現件数（160603 試験）（続き）

PT	発現件数（件）								
	有害事象	治験薬との因果関係				重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	
擦過傷	2	2	0	0	0	2	0	0	0
転倒	2	2	0	0	0	1	1	0	0
鼓腸	2	2	0	0	0	1	1	0	0
胃食道逆流性疾患	2	2	0	0	0	2	0	0	0
血腫	2	2	0	0	0	1	1	0	0
痔核	2	2	0	0	0	2	0	0	0
感染	2	2	0	0	0	0	2	0	0
注入部位過敏反応	2	1	0	0	1	0	1	1	0
注入部位熱感	2	0	0	0	2	2	0	0	0
関節滲出液	2	2	0	0	0	1	1	0	0
関節可動域低下	2	2	0	0	0	0	2	0	0
限局性浮腫	2	0	1	0	1	1	1	0	0
筋損傷	2	2	0	0	0	2	0	0	0
肉離れ	2	2	0	0	0	1	1	0	0
筋骨格系胸痛	2	1	1	0	0	2	0	0	0
小結節	2	0	0	0	2	2	0	0	0
口腔内痛	2	1	0	1	0	1	0	1	0
骨減少症	2	2	0	0	0	1	1	0	0
外耳炎	2	2	0	0	0	1	1	0	0
肺炎	2	2	0	0	0	1	1	0	0
そう痒症	2	0	0	0	2	1	1	0	0
ラ音	2	2	0	0	0	1	1	0	0
交通事故	2	2	0	0	0	0	2	0	0
強膜炎	2	2	0	0	0	1	1	0	0
骨格損傷	2	2	0	0	0	1	1	0	0
皮膚裂傷	2	2	0	0	0	1	1	0	0
変形性脊椎症	2	2	0	0	0	2	0	0	0
血栓症	2	2	0	0	0	0	1	1	1
扁桃肥大	2	2	0	0	0	1	1	0	1
鼓膜充血	2	2	0	0	0	2	0	0	0
ビタミン D 欠乏	2	2	0	0	0	0	2	0	0
体重減少	2	0	0	2	0	1	1	0	0
腹部不快感	1	1	0	0	0	0	1	0	0
腹部膨満	1	0	0	0	1	1	0	0	0
腹部ヘルニア	1	1	0	0	0	1	0	0	0
下腹部痛	1	1	0	0	0	1	0	0	0
ダニ皮膚炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
ざ瘡	1	1	0	0	0	1	0	0	0
アデノイド肥大	1	1	0	0	0	0	1	0	0
急性副腎皮質機能不全	1	1	0	0	0	0	1	0	1
アレルギー性呼吸器症状	1	1	0	0	0	1	0	0	0
抗体検査陽性	1	0	0	0	1	0	1	0	0
不安	1	1	0	0	0	1	0	0	0
冠動脈硬化症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
関節炎	1	1	0	0	0	0	1	0	0
節足動物刺傷	1	1	0	0	0	1	0	0	0
誤嚥	1	1	0	0	0	1	0	0	0
注意欠陥多動性障害	1	1	0	0	0	0	1	0	0

（3/6）

表 2.7.4.8-付録-10 Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における
有害事象発現件数（160603 試験）（続き）

PT	発現件数（件）								
	有害事象	治験薬との因果関係				重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	
背部損傷	1	1	0	0	0	0	0	1	1
細菌性前立腺炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
水疱	1	1	0	0	0	1	0	0	0
血中尿素増加	1	1	0	0	0	1	0	0	0
体脂肪異常	1	1	0	0	0	1	0	0	0
体部白癬	1	1	0	0	0	0	1	0	0
骨痛	1	1	0	0	0	1	0	0	0
気管支反応性亢進	1	1	0	0	0	1	0	0	0
気管支痙攣	1	1	0	0	0	0	1	0	0
熱傷部感染	1	1	0	0	0	1	0	0	0
滑液包炎	1	1	0	0	0	0	1	0	0
カンジダ症	1	1	0	0	0	0	1	0	0
心雑音	1	1	0	0	0	1	0	0	0
子宮頚部上皮異形成	1	1	0	0	0	1	0	0	1
錯乱状態	1	1	0	0	0	0	1	0	0
クームス試験陽性	1	0	1	0	0	1	0	0	0
肋軟骨炎	1	1	0	0	0	0	1	0	0
クッシング様	1	1	0	0	0	1	0	0	0
膀胱炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
抑うつ気分	1	1	0	0	0	1	0	0	0
うつ病	1	1	0	0	0	0	0	1	0
皮膚嚢腫	1	1	0	0	0	1	0	0	0
感染性下痢	1	1	0	0	0	1	0	0	0
拡張機能障害	1	1	0	0	0	1	0	0	0
二糖類代謝障害	1	1	0	0	0	1	0	0	0
眼乾燥	1	1	0	0	0	0	1	0	0
口内乾燥	1	1	0	0	0	1	0	0	0
月経困難症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
斑状出血	1	1	0	0	0	1	0	0	0
好酸球数	1	1	0	0	0	1	0	0	0
血液溢出	1	0	0	0	1	1	0	0	0
眼刺激	1	1	0	0	0	1	0	0	0
眼そう痒症	1	1	0	0	0	0	1	0	0
眼部腫脹	1	1	0	0	0	0	1	0	0
異常感	1	0	0	0	1	0	1	0	0
食中毒	1	1	0	0	0	0	1	0	0
遊離ヘモグロビン陽性	1	1	0	0	0	1	0	0	0
歩行障害	1	1	0	0	0	1	0	0	0
細菌性胃腸炎	1	1	0	0	0	0	1	0	0
胃腸出血	1	1	0	0	0	0	0	1	0
性器腫脹	1	0	0	0	1	0	1	0	0
痛風	1	1	0	0	0	1	0	0	0
大発作痙攣	1	1	0	0	0	0	0	1	1
重力性浮腫	1	0	0	0	1	0	1	0	0
血尿	1	1	0	0	0	1	0	0	0
ヘモグロビン異常	1	1	0	0	0	1	0	0	0
手骨折	1	1	0	0	0	0	1	0	0
聴覚障害	1	1	0	0	0	1	0	0	0
紅色汗疹	1	1	0	0	0	1	0	0	0

（4/6）

表 2.7.4.8-付録-10 Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における
有害事象発現件数（160603 試験）（続き）

	発現件数（件）								
		治験薬との因果関係				重症度			
PT	有害事象	関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	重篤な有害事象
熱射病	1	1	0	0	0	0	1	0	0
眼部単純ヘルペス	1	1	0	0	0	0	1	0	0
帯状疱疹	1	1	0	0	0	0	1	0	0
裂孔ヘルニア	1	1	0	0	0	0	1	0	0
知覚過敏	1	1	0	0	0	1	0	0	0
高コレステロール血症	1	1	0	0	0	0	1	0	0
過角化	1	1	0	0	0	1	0	0	0
筋緊張亢進	1	1	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺機能低下症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1	1	0	0	0	1	0	0	0
注入部位血腫	1	0	1	0	0	1	0	0	0
注入部位出血	1	0	0	0	1	1	0	0	0
嵌入爪	1	1	0	0	0	0	1	0	0
注射部位紅斑	1	0	1	0	0	1	0	0	0
関節損傷	1	1	0	0	0	0	1	0	0
関節腫脹	1	1	0	0	0	1	0	0	0
頚静脈拡張	1	1	0	0	0	1	0	0	0
嗜眠	1	1	0	0	0	1	0	0	0
靭帯損傷	1	1	0	0	0	0	1	0	0
靭帯捻挫	1	1	0	0	0	0	1	0	0
口唇損傷	1	1	0	0	0	1	0	0	0
口唇潰瘍	1	1	0	0	0	1	0	0	0
限局性感染	1	1	0	0	0	1	0	0	0
リンパ節痛	1	1	0	0	0	0	1	0	0
リンパ管炎	1	1	0	0	0	0	1	0	0
リンパ球数減少	1	0	1	0	0	1	0	0	0
記憶障害	1	1	0	0	0	0	1	0	0
多発性硬化症再発	1	1	0	0	0	0	1	0	0
筋肉疲労	1	1	0	0	0	1	0	0	0
筋痙縮	1	1	0	0	0	1	0	0	0
筋骨格痛	1	1	0	0	0	0	1	0	0
筋骨格硬直	1	1	0	0	0	1	0	0	0
鼻部不快感	1	1	0	0	0	1	0	0	0
鼻粘膜変色	1	1	0	0	0	1	0	0	0
鼻甲介肥大	1	1	0	0	0	1	0	0	0
頚部痛	1	1	0	0	0	1	0	0	0
寝汗	1	1	0	0	0	0	1	0	0
浮腫	1	0	1	0	0	1	0	0	0
性器浮腫	1	0	0	0	1	0	0	1	0
食道炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
爪真菌症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
口腔カンジダ症	1	1	0	0	0	0	1	0	0
口腔真菌感染	1	1	0	0	0	1	0	0	0
変形性関節症	1	1	0	0	0	0	1	0	0
骨粗鬆症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
中耳炎	1	1	0	0	0	0	1	0	0
動悸	1	1	0	0	0	1	0	0	0
丘疹	1	1	0	0	0	1	0	0	0
眼窩周囲血腫	1	1	0	0	0	1	0	0	0

(5/6)

表 2.7.4.8-付録-10 Epoch 2 の本剤投与期間（3 又は 4 週間隔投与）における
有害事象発現件数（160603 試験）（続き）

	発現件数（件）								
		治験薬との因果関係				重症度			重篤な有害事象
PT	有害事象	関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	
末梢神経損傷	1	1	0	0	0	1	0	0	0
百日咳	1	1	0	0	0	0	1	0	0
小発作てんかん	1	1	0	0	0	0	0	1	1
細菌性肺炎	1	1	0	0	0	0	1	0	0
発作後麻痺	1	1	0	0	0	0	1	0	0
術後創感染	1	1	0	0	0	0	1	0	0
湿性咳嗽	1	1	0	0	0	1	0	0	0
シュードモナス感染	1	1	0	0	0	0	1	0	0
乾癬	1	1	0	0	0	0	1	0	0
紅斑性皮疹	1	1	0	0	0	1	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1	0	0	0	1	1	0	0	0
丘疹性皮疹	1	1	0	0	0	1	0	0	0
膿疱性皮疹	1	1	0	0	0	1	0	0	0
呼吸不全	1	1	0	0	0	0	0	1	1
呼吸数増加	1	1	0	0	0	1	0	0	0
気道うっ血	1	1	0	0	0	1	0	0	0
鼻漏	1	1	0	0	0	1	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
乾燥症候群	1	1	0	0	0	0	1	0	0
皮膚色素過剰	1	0	0	0	1	1	0	0	0
扁平上皮癌	1	1	0	0	0	0	1	0	0
てんかん重積状態	1	1	0	0	0	0	0	1	1
サンバーン	1	1	0	0	0	1	0	0	0
失神	1	1	0	0	0	1	0	0	0
治療中断	1	1	0	0	0	0	0	1	0
舌苔	1	1	0	0	0	1	0	0	0
舌損傷	1	1	0	0	0	1	0	0	0
歯膿瘍	1	1	0	0	0	0	1	0	0
埋伏歯	1	1	0	0	0	0	1	0	0
歯感染	1	1	0	0	0	0	1	0	0
歯痛	1	1	0	0	0	0	1	0	0
振戦	1	1	0	0	0	1	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
上気道咳症候群	1	1	0	0	0	1	0	0	0
尿検査異常	1	1	0	0	0	1	0	0	0
子宮ポリープ	1	1	0	0	0	0	1	0	0
腟出血	1	1	0	0	0	0	1	0	0
回転性めまい	1	1	0	0	0	0	1	0	0
ウイルス性下痢	1	1	0	0	0	1	0	0	0
霧視	1	1	0	0	0	1	0	0	0
外陰腟そう痒症	1	0	1	0	0	1	0	0	0
喘鳴	1	1	0	0	0	0	1	0	0
白血球数減少	1	0	1	0	0	1	0	0	0
尿中白血球陽性	1	1	0	0	0	1	0	0	0

出典：添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-59 (6/6)
MedDRA Ver.13.1

表 2.7.4.8-付録-11　安全性追跡調査期間移行前における有害事象発現頻度（160902 試験）

SOC PT	安全性追跡調査期間移行前 （N=63）
すべての有害事象	61 (96.8) 1244
血液およびリンパ系障害	8 (12.7) 9
リンパ節症	5 (7.9) 5
溶血	1 (1.6) 1
鉄欠乏性貧血	1 (1.6) 1
リンパ球減少症	1 (1.6) 1
血小板減少症	1 (1.6) 1
心臓障害	9 (14.3) 22
頻脈	5 (7.9) 6
心拡大	2 (3.2) 2
僧帽弁閉鎖不全症	2 (3.2) 2
大動脈弁閉鎖不全症	1 (1.6) 2
心房細動	1 (1.6) 2
うっ血性心不全	1 (1.6) 1
心筋症	1 (1.6) 1
動悸	1 (1.6) 2
心嚢液貯留	1 (1.6) 1
右房拡張	1 (1.6) 1
三尖弁閉鎖不全症	1 (1.6) 1
心室壁運動低下	1 (1.6) 1
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.6) 1
陰嚢水瘤	1 (1.6) 1
耳および迷路障害	3 (4.8) 6
耳垢栓塞	1 (1.6) 2
耳痛	1 (1.6) 3
鼓膜瘢痕	1 (1.6) 1
内分泌障害	2 (3.2) 2
エンプティセラ症候群	1 (1.6) 1
甲状腺機能低下症	1 (1.6) 1
眼障害	10 (15.9) 16
白内障	2 (3.2) 3
結膜充血	2 (3.2) 2
眼乾燥	2 (3.2) 2
加齢黄斑変性	1 (1.6) 1
眼瞼皮膚弛緩症	1 (1.6) 1
結膜出血	1 (1.6) 1
アレルギー性結膜炎	1 (1.6) 1
眼出血	1 (1.6) 1
眼部腫脹	1 (1.6) 1
眼瞼下垂	1 (1.6) 1
緑内障	1 (1.6) 1
霧視	1 (1.6) 1
胃腸障害	41 (65.1) 149
悪心	16 (25.4) 46
下痢	13 (20.6) 19
嘔吐	13 (20.6) 17
上腹部痛	7 (11.1) 8
便秘	6 (9.5) 6
腹痛	4 (6.3) 7
アフタ性口内炎	4 (6.3) 7
胃食道逆流性疾患	4 (6.3) 4
食中毒	3 (4.8) 3
痔核	3 (4.8) 4

（1/7）

表 2.7.4.8-付録-11　安全性追跡調査期間移行前における有害事象発現頻度（160902 試験）
（続き）

SOC PT	安全性追跡調査期間移行前 （N=63）
腹部圧痛	2 (3.2) 3
過敏性腸症候群	2 (3.2) 2
腹部膨満	1 (1.6) 6
腹部ヘルニア	1 (1.6) 1
口唇のひび割れ	1 (1.6) 1
口唇炎	1 (1.6) 1
齲歯	1 (1.6) 2
鼓腸	1 (1.6) 1
排便回数増加	1 (1.6) 1
胃狭窄	1 (1.6) 1
胃炎	1 (1.6) 1
歯肉びらん	1 (1.6) 1
血便排泄	1 (1.6) 1
裂孔ヘルニア	1 (1.6) 1
空腸狭窄	1 (1.6) 1
歯周病	1 (1.6) 1
肛門周囲痛	1 (1.6) 1
直腸ポリープ	1 (1.6) 1
舌腫脹	1 (1.6) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	44 (69.8) 274
注入部位疼痛	16 (25.4) 84
注入部位紅斑	12 (19.0) 23
疲労	11 (17.5) 27
発熱	10 (15.9) 16
注入部位そう痒感	6 (9.5) 31
注入部位不快感	5 (7.9) 8
無力症	4 (6.3) 16
疼痛	4 (6.3) 9
胸痛	3 (4.8) 3
悪寒	3 (4.8) 14
嚢胞	3 (4.8) 3
インフルエンザ様疾患	3 (4.8) 4
局所腫脹	3 (4.8) 3
末梢性浮腫	3 (4.8) 8
注入部位腫脹	2 (3.2) 4
注射部位疼痛	2 (3.2) 3
倦怠感	2 (3.2) 3
適用部位紅斑	1 (1.6) 1
胸部不快感	1 (1.6) 1
医療機器破損	1 (1.6) 1
医療機器不具合	1 (1.6) 1
顔面痛	1 (1.6) 1
注入部位内出血	1 (1.6) 1
注入部位変色	1 (1.6) 1
注入部位硬結	1 (1.6) 2
注入部位腫瘤	1 (1.6) 1
注入部位浮腫	1 (1.6) 1
医療機器による疼痛	1 (1.6) 2
粘膜の炎症	1 (1.6) 1
血管穿刺部位内出血	1 (1.6) 1
肝胆道系障害	2 (3.2) 2
胆石症	2 (3.2) 2

表 2.7.4.8-付録-11　安全性追跡調査期間移行前における有害事象発現頻度（160902 試験）
（続き）

SOC PT	安全性追跡調査期間移行前 （N=63）
免疫系障害	4 (6.3) 5
薬物過敏症	2 (3.2) 3
過敏症	2 (3.2) 2
感染症および寄生虫症	57 (90.5) 279
副鼻腔炎	25 (39.7) 63
上気道感染	18 (28.6) 29
ウイルス性上気道感染	16 (25.4) 30
気管支炎	14 (22.2) 22
ウイルス性胃腸炎	7 (11.1) 7
鼻咽頭炎	6 (9.5) 8
慢性副鼻腔炎	5 (7.9) 8
胃腸炎	5 (7.9) 5
インフルエンザ	5 (7.9) 6
口腔ヘルペス	5 (7.9) 7
咽頭炎	5 (7.9) 6
尿路感染	5 (7.9) 10
蜂巣炎	4 (6.3) 4
感染性結膜炎	3 (4.8) 3
耳感染	3 (4.8) 4
帯状疱疹	3 (4.8) 3
ウイルス感染	3 (4.8) 3
外陰腟真菌感染	3 (4.8) 6
ダニ皮膚炎	2 (3.2) 4
体部白癬	2 (3.2) 2
膿痂疹	2 (3.2) 2
細菌性リンパ節炎	2 (3.2) 2
口腔カンジダ症	2 (3.2) 2
気道感染	2 (3.2) 2
鼻炎	2 (3.2) 2
歯感染	2 (3.2) 2
急性副鼻腔炎	1 (1.6) 1
虫垂炎	1 (1.6) 1
細気管支炎	1 (1.6) 1
カンジダ症	1 (1.6) 1
男性外性器蜂巣炎	1 (1.6) 1
クリプトスポリジウム感染	1 (1.6) 1
膀胱炎	1 (1.6) 1
眼感染	1 (1.6) 1
毛包炎	1 (1.6) 1
真菌感染	1 (1.6) 1
皮膚真菌感染	1 (1.6) 1
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (1.6) 1
ウイルス性消化管感染	1 (1.6) 1
陰部ヘルペス	1 (1.6) 2
歯肉炎	1 (1.6) 1
注入部位膿瘍	1 (1.6) 1
限局性感染	1 (1.6) 1
ライム病	1 (1.6) 2
リンパ節感染	1 (1.6) 1
伝染性軟属腫	1 (1.6) 1
精巣炎	1 (1.6) 1
外耳炎	1 (1.6) 1

表 2.7.4.8-付録-11 安全性追跡調査期間移行前における有害事象発現頻度（160902 試験）
（続き）

SOC PT	安全性追跡調査期間移行前 （N=63）
中耳炎	1 (1.6) 1
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.6) 1
肺炎	1 (1.6) 1
細菌性肺炎	1 (1.6) 1
緑膿菌性肺炎	1 (1.6) 1
股部白癬	1 (1.6) 1
白癬感染	1 (1.6) 1
尿道炎	1 (1.6) 1
細菌性膣炎	1 (1.6) 2
ウイルス性咽頭炎	1 (1.6) 1
ウイルス性発疹	1 (1.6) 1
外陰部膣カンジダ症	1 (1.6) 1
傷害、中毒および処置合併症	25 (39.7) 52
擦過傷	8 (12.7) 9
処置による疼痛	8 (12.7) 9
靭帯捻挫	3 (4.8) 3
転倒	2 (3.2) 3
肉離れ	2 (3.2) 2
上肢骨折	2 (3.2) 2
動物咬傷	1 (1.6) 1
節足動物咬傷	1 (1.6) 1
第 2 度熱傷	1 (1.6) 1
角膜擦過傷	1 (1.6) 1
焼痂	1 (1.6) 1
足骨折	1 (1.6) 1
手骨折	1 (1.6) 1
切開部位痛	1 (1.6) 1
関節脱臼	1 (1.6) 1
関節損傷	1 (1.6) 2
半月板損傷	1 (1.6) 1
処置後合併症	1 (1.6) 1
処置後出血	1 (1.6) 1
処置後腫脹	1 (1.6) 1
処置による悪心	1 (1.6) 1
瘢痕	1 (1.6) 1
引っかき傷	1 (1.6) 1
脊椎圧迫骨折	1 (1.6) 1
サンバーン	1 (1.6) 1
脛骨骨折	1 (1.6) 1
歯牙破折	1 (1.6) 1
各種物質毒性	1 (1.6) 1
外傷性血腫	1 (1.6) 1
臨床検査	17 (27.0) 28
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (6.3) 5
血中ブドウ糖増加	3 (4.8) 4
遊離ヘモグロビン陽性	3 (4.8) 4
尿中血陽性	2 (3.2) 2
心雑音	2 (3.2) 2
クームス試験陽性	2 (3.2) 2
心拍数不整	2 (3.2) 2
アルドラーゼ増加	1 (1.6) 1
血中重炭酸塩減少	1 (1.6) 1

表 2.7.4.8-付録-11　安全性追跡調査期間移行前における有害事象発現頻度（160902 試験）
（続き）

SOC PT	安全性追跡調査期間移行前 (N=63)
血中クレアチニン増加	1 (1.6) 1
直接クームス試験陽性	1 (1.6) 1
肝機能検査異常	1 (1.6) 1
尿中蛋白陽性	1 (1.6) 1
尿中赤血球陽性	1 (1.6) 1
代謝および栄養障害	10 (15.9) 17
食欲減退	3 (4.8) 6
ビタミンＤ欠乏	3 (4.8) 3
脱水	2 (3.2) 2
異常体重減少	1 (1.6) 1
痛風	1 (1.6) 1
高コレステロール血症	1 (1.6) 1
２型糖尿病	1 (1.6) 2
ビタミンＢ１２欠乏	1 (1.6) 1
筋骨格系および結合組織障害	24 (38.1) 78
関節痛	7 (11.1) 8
背部痛	4 (6.3) 6
筋肉痛	4 (6.3) 28
筋痙縮	3 (4.8) 4
筋骨格痛	3 (4.8) 5
変形性関節症	3 (4.8) 3
四肢痛	3 (4.8) 4
腱炎	3 (4.8) 3
滑液包炎	2 (3.2) 2
肋軟骨炎	2 (3.2) 2
変形性脊椎症	2 (3.2) 3
骨痛	1 (1.6) 1
軟骨軟化症	1 (1.6) 1
線維筋痛	1 (1.6) 2
椎間板変性症	1 (1.6) 1
筋力低下	1 (1.6) 1
骨減少症	1 (1.6) 1
肩回旋筋腱板症候群	1 (1.6) 1
滑液嚢腫	1 (1.6) 1
腱障害	1 (1.6) 1
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）	4 (6.3) 13
脂漏性角化症	2 (3.2) 2
基底細胞癌	1 (1.6) 5
異形成母斑	1 (1.6) 1
化膿性肉芽腫	1 (1.6) 1
扁平上皮癌	1 (1.6) 4
神経系障害	33 (52.4) 86
頭痛	24 (38.1) 47
浮動性めまい	6 (9.5) 11
片頭痛	6 (9.5) 9
運動失調	2 (3.2) 2
副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (3.2) 2
虚血性脳小血管疾患	1 (1.6) 1
痙攣	1 (1.6) 3
てんかん	1 (1.6) 1
感覚鈍麻	1 (1.6) 1
記憶障害	1 (1.6) 1

表 2.7.4.8-付録-11 安全性追跡調査期間移行前における有害事象発現頻度（160902 試験）
（続き）

SOC PT	安全性追跡調査期間移行前 （N=63）
不随意性筋収縮	1 (1.6) 1
錯感覚	1 (1.6) 1
神経周囲嚢胞	1 (1.6) 1
下肢静止不能症候群	1 (1.6) 1
言語緩慢	1 (1.6) 1
傾眠	1 (1.6) 1
脊髄髄膜嚢胞	1 (1.6) 1
三叉神経痛	1 (1.6) 1
精神障害	16 (25.4) 20
不眠症	5 (7.9) 5
不安	4 (6.3) 4
うつ病	4 (6.3) 4
急性ストレス反応	1 (1.6) 1
激越	1 (1.6) 1
注意欠陥多動性障害	1 (1.6) 1
精神状態変化	1 (1.6) 1
ストレス	1 (1.6) 1
自殺企図	1 (1.6) 1
思考異常	1 (1.6) 1
腎および尿路障害	5 (7.9) 7
排尿困難	3 (4.8) 3
着色尿	1 (1.6) 1
糖尿	1 (1.6) 1
血尿	1 (1.6) 1
頻尿	1 (1.6) 1
生殖系および乳房障害	8 (12.7) 16
乳房石灰化	1 (1.6) 1
膀胱瘤	1 (1.6) 1
月経困難症	1 (1.6) 1
血精液症	1 (1.6) 1
月経障害	1 (1.6) 1
骨盤痛	1 (1.6) 1
陰嚢腫脹	1 (1.6) 3
精液瘤	1 (1.6) 1
精巣微石症	1 (1.6) 1
精巣痛	1 (1.6) 1
子宮ポリープ	1 (1.6) 1
腟脱	1 (1.6) 1
外陰異形成	1 (1.6) 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (52.4) 109
喘息	13 (20.6) 32
咳嗽	10 (15.9) 14
鼻閉	5 (7.9) 13
呼吸困難	4 (6.3) 4
鼻出血	4 (6.3) 11
口腔咽頭痛	4 (6.3) 4
気道うっ血	3 (4.8) 3
慢性閉塞性肺疾患	2 (3.2) 7
胸水	2 (3.2) 2
湿性咳嗽	2 (3.2) 2
肺高血圧症	2 (3.2) 2
鼻漏	2 (3.2) 2

表 2.7.4.8-付録-11　安全性追跡調査期間移行前における有害事象発現頻度（160902 試験）
（続き）

SOC PT	安全性追跡調査期間移行前 （N=63）
無気肺	1 (1.6) 1
高炭酸ガス血症	1 (1.6) 1
上気道分泌増加	1 (1.6) 1
鼻部不快感	1 (1.6) 1
副鼻腔嚢胞	1 (1.6) 1
肺血管障害	1 (1.6) 1
ラ音	1 (1.6) 1
通年性鼻炎	1 (1.6) 1
副鼻腔うっ血	1 (1.6) 1
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.6) 1
上気道咳症候群	1 (1.6) 1
血管運動性鼻炎	1 (1.6) 1
喘鳴	1 (1.6) 1
皮膚および皮下組織障害	20 (31.7) 36
接触性皮膚炎	4 (6.3) 4
そう痒症	3 (4.8) 4
ざ瘡	2 (3.2) 2
日光性角化症	2 (3.2) 2
斑状出血	2 (3.2) 3
湿疹	2 (3.2) 5
発疹	2 (3.2) 2
水疱	1 (1.6) 1
皮膚嚢腫	1 (1.6) 1
皮膚炎	1 (1.6) 1
アトピー性皮膚炎	1 (1.6) 1
乾癬様皮膚炎	1 (1.6) 1
紅斑	1 (1.6) 1
丘疹	1 (1.6) 1
痂皮	1 (1.6) 1
皮膚色素過剰	1 (1.6) 1
皮膚病変	1 (1.6) 1
皮膚腫瘤	1 (1.6) 1
日光黒子	1 (1.6) 1
顔面腫脹	1 (1.6) 1
乾皮症	1 (1.6) 1
社会環境	1 (1.6) 1
日常生活動作障害者	1 (1.6) 1
外科および内科処置	3 (4.8) 3
智歯抜歯	2 (3.2) 2
癒着剥離	1 (1.6) 1
血管障害	11 (17.5) 13
高血圧	7 (11.1) 8
大動脈石灰化	1 (1.6) 1
大動脈狭窄	1 (1.6) 2
動脈炎	1 (1.6) 1
静脈瘤	1 (1.6) 1

出典：添付資料 5.3.5.3-6、Integrated Summary of Safety for 160902、Table 1.1 （7/7）
表中の数字は左から、発現例数、発現頻度（%）、発現件数を示す
MedDRA Ver.16.0

表 2.7.4.8-付録-12　安全性追跡調査期間移行前における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度
（160902 試験）

SOC PT	安全性追跡調査期間移行前 （N=63）
治験薬と関連ありのすべての有害事象	36 (57.1) 323
血液およびリンパ系障害	1 (1.6) 1
溶血	1 (1.6) 1
胃腸障害	10 (15.9) 39
悪心	8 (12.7) 28
腹部膨満	1 (1.6) 6
上腹部痛	1 (1.6) 1
腹部圧痛	1 (1.6) 1
アフタ性口内炎	1 (1.6) 1
下痢	1 (1.6) 2
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (46.0) 211
注入部位疼痛	16 (25.4) 84
注入部位紅斑	12 (19.0) 23
疲労	6 (9.5) 16
注入部位そう痒感	6 (9.5) 31
注入部位不快感	5 (7.9) 8
無力症	2 (3.2) 13
注入部位腫脹	2 (3.2) 4
局所腫脹	2 (3.2) 2
疼痛	2 (3.2) 7
発熱	2 (3.2) 3
悪寒	1 (1.6) 11
注入部位内出血	1 (1.6) 1
注入部位変色	1 (1.6) 1
注入部位硬結	1 (1.6) 2
注入部位腫瘤	1 (1.6) 1
注入部位浮腫	1 (1.6) 1
注射部位疼痛	1 (1.6) 2
倦怠感	1 (1.6) 1
感染症および寄生虫症	1 (1.6) 1
注入部位膿瘍	1 (1.6) 1
臨床検査	4 (6.3) 4
遊離ヘモグロビン陽性	2 (3.2) 2
直接クームス試験陽性	1 (1.6) 1
クームス試験陽性	1 (1.6) 1
代謝および栄養障害	1 (1.6) 3
食欲減退	1 (1.6) 3
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.8) 27
筋肉痛	2 (3.2) 26
関節痛	1 (1.6) 1
神経系障害	10 (15.9) 33
頭痛	8 (12.7) 21
片頭痛	3 (4.8) 4
浮動性めまい	2 (3.2) 6
不随意性筋収縮	1 (1.6) 1
錯感覚	1 (1.6) 1
生殖系および乳房障害	1 (1.6) 3
陰嚢腫脹	1 (1.6) 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6) 1
咳嗽	1 (1.6) 1

出典：添付資料 5.3.5.3-6、Integrated Summary of Safety for 160902、Table 1.2
IGI, 10%及び／又は rHuPH20 と関連ありと判断された有害事象を集計した
表中の数字は左から、発現例数、発現頻度（%）、発現件数を示す
MedDRA Ver.16.0

表 2.7.4.8-付録-13　安全性追跡調査期間移行前における有害事象発現件数（160902 試験）

PT	発現件数（件）								
	有害事象	治験薬との因果関係				重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	
有害事象発現件数	1244	921	209	23	91	897	329	18	15
局所性有害事象	165	1	71	20	73	157	7	1	0
全身性有害事象	1079	920	138	3	18	740	322	17	15
全身性有害事象（感染症を除く）	801	642	138	3	18	563	223	15	12
注入部位疼痛	84	0	34	10	40	78	6	0	0
副鼻腔炎	63	63	0	0	0	34	29	0	0
頭痛	47	26	16	0	5	41	6	0	0
悪心	46	18	22	0	6	39	7	0	0
喘息	32	32	0	0	0	12	20	0	0
注入部位そう痒感	31	0	10	4	17	31	0	0	0
ウイルス性上気道感染	30	30	0	0	0	29	1	0	0
上気道感染	29	29	0	0	0	16	13	0	0
筋肉痛	28	2	23	0	3	25	3	0	0
疲労	27	11	16	0	0	20	6	1	0
注入部位紅斑	23	0	13	2	8	22	1	0	0
気管支炎	22	22	0	0	0	11	11	0	0
下痢	19	17	2	0	0	17	2	0	0
嘔吐	17	17	0	0	0	13	4	0	0
無力症	16	3	13	0	0	7	9	0	0
発熱	16	13	3	0	0	14	2	0	0
悪寒	14	3	10	0	1	13	1	0	0
咳嗽	14	13	0	1	0	11	3	0	0
鼻閉	13	13	0	0	0	11	2	0	0
浮動性めまい	11	5	6	0	0	10	1	0	0
鼻出血	11	11	0	0	0	11	0	0	0
尿路感染	10	10	0	0	0	4	6	0	0
擦過傷	9	9	0	0	0	8	1	0	0
片頭痛	9	5	4	0	0	4	5	0	0
疼痛	9	2	7	0	0	9	0	0	0
処置による疼痛	9	9	0	0	0	0	9	0	0
上腹部痛	8	7	0	0	1	8	0	0	0
関節痛	8	7	0	0	1	8	0	0	0
慢性副鼻腔炎	8	8	0	0	0	5	3	0	0
高血圧	8	8	0	0	0	1	7	0	1
注入部位不快感	8	0	5	2	1	8	0	0	0
鼻咽頭炎	8	8	0	0	0	7	1	0	0
末梢性浮腫	8	8	0	0	0	4	4	0	0
腹痛	7	7	0	0	0	2	4	1	0
アフタ性口内炎	7	6	1	0	0	5	2	0	0
慢性閉塞性肺疾患	7	7	0	0	0	2	4	1	2
ウイルス性胃腸炎	7	7	0	0	0	4	3	0	0
口腔ヘルペス	7	7	0	0	0	7	0	0	0
腹部膨満	6	0	6	0	0	6	0	0	0
背部痛	6	6	0	0	0	3	3	0	0
便秘	6	6	0	0	0	3	3	0	0
食欲減退	6	3	3	0	0	4	2	0	0
インフルエンザ	6	6	0	0	0	0	6	0	0
咽頭炎	6	6	0	0	0	6	0	0	0
頻脈	6	6	0	0	0	5	1	0	0

表 2.7.4.8-付録-13　安全性追跡調査期間移行前における有害事象発現件数（160902 試験）
（続き）

PT	発現件数（件）								
	有害事象	治験薬との因果関係				重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	
外陰腟真菌感染	6	6	0	0	0	4	2	0	0
基底細胞癌	5	5	0	0	0	1	4	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	5	0	0	0	3	2	0	0
湿疹	5	5	0	0	0	0	5	0	0
胃腸炎	5	5	0	0	0	3	2	0	0
不眠症	5	5	0	0	0	5	0	0	0
リンパ節症	5	5	0	0	0	5	0	0	0
筋骨格痛	5	5	0	0	0	4	1	0	0
ダニ皮膚炎	4	4	0	0	0	2	2	0	0
不安	4	4	0	0	0	2	2	0	0
血中ブドウ糖増加	4	4	0	0	0	4	0	0	0
蜂巣炎	4	4	0	0	0	2	2	0	0
うつ病	4	4	0	0	0	1	3	0	0
接触性皮膚炎	4	4	0	0	0	3	1	0	0
呼吸困難	4	4	0	0	0	2	2	0	0
耳感染	4	4	0	0	0	1	3	0	0
遊離ヘモグロビン陽性	4	2	1	0	1	2	2	0	0
胃食道逆流性疾患	4	4	0	0	0	3	1	0	0
痔核	4	4	0	0	0	2	2	0	0
インフルエンザ様疾患	4	4	0	0	0	3	1	0	0
注入部位腫脹	4	0	2	0	2	3	0	1	0
筋痙縮	4	4	0	0	0	4	0	0	0
口腔咽頭痛	4	4	0	0	0	4	0	0	0
四肢痛	4	4	0	0	0	4	0	0	0
そう痒症	4	4	0	0	0	3	1	0	0
扁平上皮癌	4	4	0	0	0	0	4	0	0
腹部圧痛	3	2	1	0	0	3	0	0	0
白内障	3	3	0	0	0	1	2	0	0
胸痛	3	3	0	0	0	2	1	0	0
感染性結膜炎	3	3	0	0	0	3	0	0	0
痙攣	3	3	0	0	0	1	2	0	0
嚢胞	3	3	0	0	0	1	2	0	0
薬物過敏症	3	3	0	0	0	3	0	0	0
排尿困難	3	3	0	0	0	1	2	0	0
耳痛	3	3	0	0	0	1	2	0	0
斑状出血	3	3	0	0	0	3	0	0	0
転倒	3	3	0	0	0	3	0	0	0
食中毒	3	3	0	0	0	2	1	0	0
帯状疱疹	3	3	0	0	0	0	3	0	0
注射部位疼痛	3	1	1	0	1	3	0	0	0
靭帯捻挫	3	3	0	0	0	2	1	0	0
局所腫脹	3	1	0	2	0	3	0	0	0
倦怠感	3	2	1	0	0	3	0	0	0
変形性関節症	3	3	0	0	0	2	1	0	0
気道うっ血	3	3	0	0	0	2	1	0	0
陰嚢腫脹	3	0	1	0	2	3	0	0	0
変形性脊椎症	3	3	0	0	0	3	0	0	0
腱炎	3	3	0	0	0	2	1	0	0

表 2.7.4.8-付録-13　安全性追跡調査期間移行前における有害事象発現件数（160902 試験）
（続き）

PT	発現件数（件）								
	有害事象	治験薬との因果関係				重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	
ウイルス感染	3	3	0	0	0	3	0	0	0
ビタミン D 欠乏	3	3	0	0	0	2	1	0	0
ざ瘡	2	2	0	0	0	1	1	0	0
日光性角化症	2	2	0	0	0	1	1	0	0
大動脈狭窄	2	2	0	0	0	1	1	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	2	2	0	0	0	0	1	1	1
運動失調	2	2	0	0	0	2	0	0	0
心房細動	2	2	0	0	0	1	1	0	1
尿中血陽性	2	2	0	0	0	2	0	0	0
体部白癬	2	2	0	0	0	2	0	0	0
滑液包炎	2	2	0	0	0	2	0	0	0
心雑音	2	2	0	0	0	2	0	0	0
心拡大	2	2	0	0	0	0	2	0	0
耳垢栓塞	2	2	0	0	0	2	0	0	0
胆石症	2	2	0	0	0	2	0	0	0
結膜充血	2	2	0	0	0	2	0	0	0
クームス試験陽性	2	1	1	0	0	2	0	0	0
肋軟骨炎	2	2	0	0	0	1	0	1	0
脱水	2	2	0	0	0	1	1	0	0
齲歯	2	2	0	0	0	2	0	0	0
眼乾燥	2	2	0	0	0	1	1	0	0
線維筋痛	2	2	0	0	0	0	2	0	0
陰部ヘルペス	2	2	0	0	0	2	0	0	0
心拍数不整	2	2	0	0	0	2	0	0	0
過敏症	2	2	0	0	0	2	0	0	0
膿痂疹	2	2	0	0	0	2	0	0	0
注入部位硬結	2	0	2	0	0	2	0	0	0
過敏性腸症候群	2	2	0	0	0	0	2	0	0
関節損傷	2	2	0	0	0	2	0	0	0
ライム病	2	2	0	0	0	2	0	0	0
細菌性リンパ節炎	2	2	0	0	0	2	0	0	0
医療機器による疼痛	2	2	0	0	0	2	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	2	2	0	0	0	2	0	0	0
肉離れ	2	2	0	0	0	2	0	0	0
口腔カンジダ症	2	2	0	0	0	2	0	0	0
動悸	2	2	0	0	0	2	0	0	0
胸水	2	2	0	0	0	1	1	0	0
湿性咳嗽	2	2	0	0	0	2	0	0	0
肺高血圧症	2	2	0	0	0	1	1	0	0
発疹	2	2	0	0	0	2	0	0	0
気道感染	2	2	0	0	0	1	1	0	0
鼻炎	2	2	0	0	0	2	0	0	0
鼻漏	2	2	0	0	0	2	0	0	0
脂漏性角化症	2	2	0	0	0	0	2	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	2	2	0	0	0	2	0	0	0
歯感染	2	2	0	0	0	1	1	0	0
2 型糖尿病	2	2	0	0	0	0	2	0	0
上肢骨折	2	2	0	0	0	0	1	1	0
細菌性膣炎	2	2	0	0	0	2	0	0	0

（3/7）

表 2.7.4.8-付録-13　安全性追跡調査期間移行前における有害事象発現件数（160902 試験）
（続き）

PT	発現件数（件）								
	有害事象	治験薬との因果関係				重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	
外陰異形成	2	2	0	0	0	2	0	0	0
智歯抜歯	2	2	0	0	0	1	0	1	0
腹部ヘルニア	1	1	0	0	0	1	0	0	0
異常体重減少	1	1	0	0	0	1	0	0	0
日常生活動作障害者	1	1	0	0	0	0	1	0	0
急性副鼻腔炎	1	1	0	0	0	0	1	0	0
急性ストレス反応	1	1	0	0	0	1	0	0	0
癒着剥離	1	1	0	0	0	0	1	0	1
加齢黄斑変性	1	1	0	0	0	1	0	0	0
激越	1	1	0	0	0	1	0	0	0
アルドラーゼ増加	1	1	0	0	0	1	0	0	0
動物咬傷	1	1	0	0	0	1	0	0	0
大動脈石灰化	1	1	0	0	0	1	0	0	0
虫垂炎	1	1	0	0	0	0	1	0	1
適用部位紅斑	1	1	0	0	0	1	0	0	0
動脈炎	1	1	0	0	0	0	1	0	0
節足動物咬傷	1	1	0	0	0	1	0	0	0
無気肺	1	1	0	0	0	1	0	0	0
注意欠陥多動性障害	1	1	0	0	0	0	1	0	0
眼瞼皮膚弛緩症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
水疱	1	1	0	0	0	1	0	0	0
血中重炭酸塩減少	1	1	0	0	0	1	0	0	0
血中クレアチニン増加	1	1	0	0	0	1	0	0	0
骨痛	1	1	0	0	0	1	0	0	0
乳房石灰化	1	1	0	0	0	1	0	0	0
細気管支炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
第 2 度熱傷	1	1	0	0	0	1	0	0	0
カンジダ症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
うっ血性心不全	1	1	0	0	0	1	0	0	1
心筋症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
男性外性器蜂巣炎	1	1	0	0	0	0	1	0	0
虚血性脳小血管疾患	1	1	0	0	0	1	0	0	0
口唇のひび割れ	1	1	0	0	0	1	0	0	0
口唇炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
胸部不快感	1	1	0	0	0	1	0	0	0
軟骨軟化症	1	1	0	0	0	0	1	0	0
着色尿	1	1	0	0	0	1	0	0	0
結膜出血	1	1	0	0	0	1	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
直接クームス試験陽性	1	0	1	0	0	1	0	0	0
角膜擦過傷	1	1	0	0	0	1	0	0	0
クリプトスポリジウム感染	1	1	0	0	0	0	0	1	1
膀胱炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
膀胱瘤	1	1	0	0	0	0	1	0	1
皮膚嚢腫	1	1	0	0	0	0	1	0	0
皮膚炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
乾癬様皮膚炎	1	1	0	0	0	0	0	1	0

表 2.7.4.8-付録-13　安全性追跡調査期間移行前における有害事象発現件数（160902 試験）
（続き）

PT	発現件数（件）								
	有害事象	治験薬との因果関係				重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	
医療機器破損	1	1	0	0	0	0	1	0	0
医療機器不具合	1	1	0	0	0	0	1	0	0
月経困難症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
異形成母斑	1	1	0	0	0	0	1	0	0
エンプティセラ症候群	1	1	0	0	0	1	0	0	0
てんかん	1	1	0	0	0	0	1	0	0
紅斑	1	1	0	0	0	1	0	0	0
焼痂	1	1	0	0	0	1	0	0	0
眼出血	1	1	0	0	0	1	0	0	0
眼感染	1	1	0	0	0	1	0	0	0
眼部腫脹	1	1	0	0	0	1	0	0	0
眼瞼下垂	1	1	0	0	0	1	0	0	0
顔面痛	1	1	0	0	0	0	1	0	0
鼓腸	1	1	0	0	0	0	1	0	0
毛包炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
足骨折	1	1	0	0	0	0	1	0	0
排便回数増加	1	1	0	0	0	0	1	0	0
真菌感染	1	1	0	0	0	1	0	0	0
皮膚真菌感染	1	1	0	0	0	1	0	0	0
胃狭窄	1	1	0	0	0	0	1	0	0
胃炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
サルモネラ菌性胃腸炎	1	1	0	0	0	0	1	0	0
ウイルス性消化管感染	1	1	0	0	0	1	0	0	0
歯肉びらん	1	1	0	0	0	1	0	0	0
歯肉炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
緑内障	1	1	0	0	0	0	1	0	0
糖尿	1	1	0	0	0	1	0	0	0
痛風	1	1	0	0	0	0	1	0	0
血便排泄	1	1	0	0	0	1	0	0	0
血精液症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
血尿	1	1	0	0	0	1	0	0	0
溶血	1	0	0	1	0	1	0	0	0
手骨折	1	1	0	0	0	0	1	0	0
裂孔ヘルニア	1	1	0	0	0	1	0	0	0
陰嚢水瘤	1	1	0	0	0	1	0	0	0
高炭酸ガス血症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
高コレステロール血症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
感覚鈍麻	1	1	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺機能低下症	1	1	0	0	0	0	1	0	0
切開部位痛	1	1	0	0	0	0	1	0	0
上気道分泌増加	1	1	0	0	0	1	0	0	0
注入部位膿瘍	1	0	0	0	1	1	0	0	0
注入部位内出血	1	0	0	0	1	1	0	0	0
注入部位変色	1	0	0	1	0	1	0	0	0
注入部位腫瘤	1	0	1	0	0	1	0	0	0
注入部位浮腫	1	0	1	0	0	1	0	0	0
椎間板変性症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1	1	0	0	0	1	0	0	0
空腸狭窄	1	1	0	0	0	0	1	0	0

（5/7）

表 2.7.4.8-付録-13　安全性追跡調査期間移行前における有害事象発現件数（160902 試験）
（続き）

PT	発現件数（件）								
	有害事象	治験薬との因果関係				重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	
関節脱臼	1	1	0	0	0	0	0	1	0
肝機能検査異常	1	1	0	0	0	1	0	0	0
限局性感染	1	1	0	0	0	0	1	0	0
リンパ節感染	1	1	0	0	0	0	1	0	0
リンパ球減少症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
記憶障害	1	1	0	0	0	1	0	0	0
半月板損傷	1	1	0	0	0	1	0	0	0
月経障害	1	1	0	0	0	0	1	0	0
精神状態変化	1	1	0	0	0	0	0	1	1
伝染性軟属腫	1	1	0	0	0	1	0	0	0
粘膜の炎症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
不随意性筋収縮	1	0	1	0	0	1	0	0	0
筋力低下	1	1	0	0	0	0	1	0	0
鼻部不快感	1	1	0	0	0	1	0	0	0
精巣炎	1	1	0	0	0	0	1	0	0
骨減少症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
外耳炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
中耳炎	1	1	0	0	0	0	1	0	0
丘疹	1	1	0	0	0	1	0	0	0
錯感覚	1	0	1	0	0	1	0	0	0
副鼻腔嚢胞	1	1	0	0	0	1	0	0	0
骨盤痛	1	1	0	0	0	0	1	0	0
心嚢液貯留	1	1	0	0	0	1	0	0	0
神経周囲嚢胞	1	1	0	0	0	0	1	0	0
歯周病	1	1	0	0	0	1	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
肺炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
細菌性肺炎	1	1	0	0	0	0	1	0	0
緑膿菌性肺炎	1	1	0	0	0	0	0	1	1
頻尿	1	1	0	0	0	0	1	0	0
処置後合併症	1	1	0	0	0	0	1	0	0
処置後出血	1	1	0	0	0	1	0	0	0
処置後腫脹	1	1	0	0	0	1	0	0	0
処置による悪心	1	1	0	0	0	0	1	0	0
肛門周囲痛	1	1	0	0	0	0	1	0	0
尿中蛋白陽性	1	1	0	0	0	1	0	0	0
肺血管障害	1	1	0	0	0	0	1	0	0
化膿性肉芽腫	1	1	0	0	0	0	1	0	0
ラ音	1	1	0	0	0	0	1	0	0
直腸ポリープ	1	1	0	0	0	0	1	0	0
尿中赤血球陽性	1	1	0	0	0	1	0	0	0
下肢静止不能症候群	1	1	0	0	0	1	0	0	0
通年性鼻炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
右房拡張	1	1	0	0	0	1	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1	1	0	0	0	1	0	0	0
痂皮	1	1	0	0	0	1	0	0	0
瘢痕	1	1	0	0	0	1	0	0	0
引っかき傷	1	1	0	0	0	1	0	0	0
副鼻腔うっ血	1	1	0	0	0	1	0	0	0

（6/7）

表 2.7.4.8-付録-13　安全性追跡調査期間移行前における有害事象発現件数（160902 試験）
（続き）

PT	発現件数（件）								
	有害事象	治験薬との因果関係				重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	
皮膚色素過剰	1	1	0	0	0	1	0	0	0
皮膚病変	1	1	0	0	0	1	0	0	0
皮膚腫瘤	1	1	0	0	0	1	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1	1	0	0	0	1	0	0	0
言語緩慢	1	1	0	0	0	0	1	0	0
日光黒子	1	1	0	0	0	1	0	0	0
傾眠	1	1	0	0	0	1	0	0	0
精液瘤	1	1	0	0	0	1	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1	1	0	0	0	0	1	0	0
脊髄髄膜嚢胞	1	1	0	0	0	0	0	1	1
ストレス	1	1	0	0	0	0	1	0	0
自殺企図	1	1	0	0	0	0	0	1	0
サンバーン	1	1	0	0	0	1	0	0	0
顔面腫脹	1	1	0	0	0	0	1	0	0
舌腫脹	1	1	0	0	0	1	0	0	0
滑液嚢腫	1	1	0	0	0	1	0	0	0
腱障害	1	1	0	0	0	0	0	1	0
精巣微石症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
精巣痛	1	1	0	0	0	0	1	0	0
思考異常	1	1	0	0	0	0	1	0	0
血小板減少症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
脛骨骨折	1	1	0	0	0	0	0	1	0
股部白癬	1	1	0	0	0	1	0	0	0
白癬感染	1	1	0	0	0	1	0	0	0
歯牙破折	1	1	0	0	0	0	1	0	0
各種物質毒性	1	1	0	0	0	0	0	1	1
外傷性血腫	1	1	0	0	0	1	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
三叉神経痛	1	1	0	0	0	1	0	0	0
鼓膜癒痕	1	1	0	0	0	1	0	0	0
上気道咳症候群	1	1	0	0	0	1	0	0	0
尿道炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
子宮ポリープ	1	1	0	0	0	0	1	0	0
腟脱	1	1	0	0	0	0	1	0	1
静脈瘤	1	1	0	0	0	1	0	0	0
血管運動性鼻炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
心室壁運動低下	1	1	0	0	0	1	0	0	0
血管穿刺部位内出血	1	1	0	0	0	1	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
ウイルス性発疹	1	1	0	0	0	0	1	0	0
霧視	1	1	0	0	0	1	0	0	0
ビタミン B12 欠乏	1	1	0	0	0	1	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
喘鳴	1	1	0	0	0	0	1	0	0
乾皮症	1	1	0	0	0	1	0	0	0

出典：添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 32　（7/7）
MedDRA Ver.16.0

表 2.7.4.8-付録-14　安全性追跡調査期間移行後における有害事象発現件数（160902 試験）

PT	発現件数（件）						
	有害事象	治験薬との因果関係		重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	軽度	中等度	重度	
有害事象発現件数	407	275	132	291	109	7	3
局所性有害事象	25	6	19	21	4	0	0
全身性有害事象	382	269	113	270	105	7	3
全身性有害事象（感染症を除く）	300	187	113	223	70	7	2
頭痛	41	5	36	39	2	0	0
悪心	25	6	19	17	8	0	0
疲労	23	2	21	15	8	0	0
注入部位疼痛	19	2	17	17	2	0	0
副鼻腔炎	16	16	0	3	13	0	0
上気道感染	10	10	0	8	2	0	0
食欲減退	8	0	8	8	0	0	0
片頭痛	8	5	3	2	5	1	0
筋肉痛	8	4	4	6	2	0	0
関節痛	7	7	0	1	6	0	0
気管支炎	7	7	0	5	2	0	0
喘息	6	6	0	3	3	0	0
末梢性浮腫	6	5	1	5	1	0	0
そう痒症	6	3	3	6	0	0	0
尿路感染	6	6	0	4	2	0	0
ウイルス性上気道感染	6	6	0	5	1	0	0
背部痛	5	4	1	2	2	1	0
下痢	5	4	1	5	0	0	0
鼻出血	5	5	0	5	0	0	0
鼻閉	5	5	0	5	0	0	0
鼻咽頭炎	5	5	0	5	0	0	0
発熱	5	5	0	5	0	0	0
腹痛	4	1	3	4	0	0	0
咳嗽	4	4	0	3	1	0	0
インフルエンザ	4	4	0	0	4	0	0
嘔吐	4	3	1	2	2	0	0
慢性副鼻腔炎	3	3	0	2	1	0	0
アレルギー性結膜炎	3	3	0	1	2	0	0
便秘	3	3	0	3	0	0	0
挫傷	3	3	0	3	0	0	0
消化不良	3	3	0	3	0	0	0
陰部ヘルペス	3	3	0	2	1	0	0
穿刺部位疼痛	3	3	0	1	2	0	0
日光性角化症	2	2	0	0	2	0	0
アフタ性口内炎	2	2	0	2	0	0	0
蜂巣炎	2	2	0	0	2	0	1
耳垢栓塞	2	2	0	2	0	0	0
結膜炎	2	2	0	2	0	0	0
湿疹	2	2	0	2	0	0	0
転倒	2	2	0	1	0	1	0
ウイルス性胃腸炎	2	2	0	1	1	0	0
低カリウム血症	2	2	0	2	0	0	0
甲状腺機能低下症	2	2	0	2	0	0	0
注入部位不快感	2	0	2	2	0	0	0
靱帯捻挫	2	2	0	0	2	0	0
リンパ節症	2	2	0	2	0	0	0

（1/3）

表 2.7.4.8-付録-14 安全性追跡調査期間移行後における有害事象発現件数（160902 試験）
（続き）

PT	発現件数（件）						
	有害事象	治験薬との因果関係		重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	軽度	中等度	重度	
口腔ヘルペス	2	2	0	2	0	0	0
口腔内痛	2	2	0	1	1	0	0
外耳炎	2	2	0	1	1	0	0
四肢痛	2	1	1	1	0	1	0
咽頭炎	2	2	0	1	1	0	0
処置による疼痛	2	2	0	1	1	0	0
鼻漏	2	1	1	2	0	0	0
扁平上皮癌	2	2	0	0	2	0	0
歯膿瘍	2	2	0	1	1	0	0
蕁麻疹	2	1	1	2	0	0	0
腹部腫瘤	1	1	0	1	0	0	0
ダニ皮膚炎	1	1	0	1	0	0	0
急性副鼻腔炎	1	1	0	1	0	0	0
アナフィラキシー反応	1	0	1	0	0	1	0
動物による引っかき傷	1	1	0	1	0	0	0
節足動物咬傷	1	1	0	1	0	0	0
無力症	1	0	1	0	1	0	0
基底細胞癌	1	1	0	0	1	0	0
血中クレアチニン増加	1	0	1	1	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1	1	0	1	0	0	0
血中尿素増加	1	0	1	1	0	0	0
乳房形成異常	1	1	0	1	0	0	0
心拡大	1	1	0	1	0	0	0
白内障	1	1	0	1	0	0	0
頚部脊柱管狭窄症	1	1	0	1	0	0	0
悪寒	1	0	1	1	0	0	0
感染性結膜炎	1	1	0	1	0	0	0
痙攣	1	1	0	0	1	0	0
うつ病	1	1	0	0	1	0	0
アレルギー性皮膚炎	1	1	0	1	0	0	0
浮動性めまい	1	1	0	1	0	0	0
薬疹	1	1	0	0	1	0	0
眼乾燥	1	1	0	0	1	0	0
口内乾燥	1	1	0	1	0	0	0
皮膚乾燥	1	1	0	1	0	0	0
呼吸困難	1	1	0	1	0	0	0
排尿困難	1	1	0	1	0	0	0
耳そう痒症	1	0	1	1	0	0	0
斑状出血	1	1	0	0	1	0	0
擦過傷	1	1	0	1	0	0	0
眼感染	1	1	0	1	0	0	0
眼痛	1	1	0	1	0	0	0
顔面骨骨折	1	1	0	0	1	0	0
大腿骨骨折	1	1	0	0	0	1	1
線維筋痛	1	1	0	0	1	0	0
潮紅	1	1	0	0	1	0	0
真菌感染	1	1	0	1	0	0	0
血尿	1	1	0	1	0	0	0
ヘモグロビン減少	1	0	1	1	0	0	0
心拍数不整	1	1	0	1	0	0	0

（2/3）

表 2.7.4.8-付録-14　安全性追跡調査期間移行後における有害事象発現件数（160902 試験）（続き）

PT	発現件数（件）						
	有害事象	治験薬との因果関係		重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	軽度	中等度	重度	
高血圧	1	1	0	1	0	0	0
創部炎症	1	1	0	1	0	0	0
不眠症	1	1	0	0	1	0	0
関節腫脹	1	1	0	0	1	0	0
裂傷	1	1	0	1	0	0	0
四肢不快感	1	1	0	1	0	0	0
意識消失	1	1	0	1	0	0	0
リンパ節炎	1	1	0	0	1	0	0
倦怠感	1	1	0	1	0	0	0
尿意切迫	1	1	0	1	0	0	0
中耳滲出液	1	1	0	1	0	0	0
伝染性軟属腫	1	1	0	1	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1	1	0	1	0	0	0
筋力低下	1	1	0	1	0	0	0
筋骨格痛	1	1	0	0	1	0	0
腎結石症	1	1	0	1	0	0	0
神経圧迫	1	1	0	1	0	0	0
好中球数減少	1	1	0	1	0	0	0
眼充血	1	1	0	1	0	0	0
口腔咽頭痛	1	1	0	1	0	0	0
変形性関節症	1	1	0	1	0	0	0
骨粗鬆症	1	1	0	1	0	0	0
中耳炎	1	1	0	0	1	0	0
パニック発作	1	1	0	1	0	0	0
頻尿	1	1	0	1	0	0	0
多嚢胞性卵巣	1	1	0	1	0	0	0
アレルギー性そう痒症	1	1	0	0	1	0	0
全身性そう痒症	1	0	1	1	0	0	0
老人性紫斑	1	1	0	1	0	0	0
化膿性肉芽腫	1	1	0	0	1	0	0
膿尿	1	1	0	1	0	0	0
ラ音	1	1	0	0	1	0	0
発疹	1	1	0	1	0	0	0
全身性皮疹	1	0	1	1	0	0	0
側弯症	1	1	0	1	0	0	0
副鼻腔うっ血	1	1	0	1	0	0	0
皮膚腫瘤	1	1	0	1	0	0	0
会話障害	1	1	0	1	0	0	0
顔面腫脹	1	1	0	0	0	1	0
頻脈	1	1	0	1	0	0	0
熱傷	1	1	0	1	0	0	0
歯痛	1	1	0	0	1	0	0
気管狭窄	1	1	0	1	0	0	0
一過性脳虚血発作	1	1	0	0	1	0	1
上気道咳症候群	1	1	0	1	0	0	0
静脈痛	1	1	0	1	0	0	0
ウイルス感染	1	1	0	0	1	0	0
ウイルス性咽頭炎	1	1	0	0	1	0	0
ビタミン D 減少	1	1	0	1	0	0	0
外陰腟真菌感染	1	1	0	1	0	0	0
創傷	1	1	0	1	0	0	0
手首関節骨折	1	1	0	0	1	0	0

出典：添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 33　（3/3）
MedDRA Ver.16.0

表 2.7.4.8-付録-15　Epoch 1+2 における有害事象発現頻度（161101 試験）

SOC PT	Epoch 1+2 （N=37）
すべての有害事象	34 (91.9) 323
局所性有害事象	30 (81.1) 168
全身性有害事象	27 (73.0) 155
血液およびリンパ系障害	
リンパ節症	1 (2.7) 1
血小板減少症	1 (2.7) 1
眼障害	
結膜充血	1 (2.7) 1
胃腸障害	
腹部膨満	1 (2.7) 1
上腹部痛	2 (5.4) 2
下痢	3 (8.1) 3
悪心	5 (13.5) 10
歯痛	1 (2.7) 1
嘔吐	2 (5.4) 2
一般・全身障害および投与部位の状態	
悪寒	1 (2.7) 2
疲労	6 (16.2) 6
注入部位変色	4 (10.8) 11
注入部位不快感	1 (2.7) 1
注入部位紅斑	11 (29.7) 26
注入部位血腫	2 (5.4) 2
注入部位出血	1 (2.7) 1
注入部位腫瘤	1 (2.7) 1
注入部位浮腫	1 (2.7) 1
注入部位疼痛	21 (56.8) 64
注入部位そう痒感	5 (13.5) 8
注入部位腫脹	9 (24.3) 23
注射部位紅斑	1 (2.7) 1
注射部位血腫	1 (2.7) 1
注射部位腫瘤	1 (2.7) 1
注射部位疼痛	2 (5.4) 3
注射部位反応	2 (5.4) 2
注射部位腫脹	1 (2.7) 1
局所腫脹	4 (10.8) 9
小結節	1 (2.7) 1
浮腫	1 (2.7) 3
疼痛	3 (8.1) 4
発熱	5 (13.5) 6
感染症および寄生虫症	
膿瘍	1 (2.7) 1
顎膿瘍	1 (2.7) 1
急性副鼻腔炎	1 (2.7) 1
気管支炎	2 (5.4) 2
胃腸炎	1 (2.7) 2
単純ヘルペス	1 (2.7) 1
インフルエンザ	1 (2.7) 1
爪感染	1 (2.7) 1
爪囲炎	1 (2.7) 1
咽頭炎	2 (5.4) 2
副鼻腔炎	5 (13.5) 5
上気道感染	1 (2.7) 1
ウイルス感染	1 (2.7) 1
ウイルス性上気道感染	1 (2.7) 1
外陰腟真菌感染	2 (5.4) 3

表 2.7.4.8-付録-15 Epoch 1+2 における有害事象発現頻度（161101 試験）（続き）

SOC PT	Epoch 1+2 （N=37）
傷害、中毒および処置合併症	
半月板障害	1 (2.7) 1
脛骨骨折	1 (2.7) 1
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.7) 1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.7) 1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.7) 1
血中免疫グロブリン G 減少	1 (2.7) 1
好酸球数増加	1 (2.7) 1
遊離ヘモグロビン陽性	1 (2.7) 1
ヘモグロビン減少	1 (2.7) 1
ハプトグロビン増加	1 (2.7) 1
ビタミン B12 減少	1 (2.7) 1
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	2 (5.4) 3
背部痛	1 (2.7) 1
筋骨格系胸痛	1 (2.7) 1
筋肉痛	4 (10.8) 8
頚部痛	1 (2.7) 1
変形性関節症	1 (2.7) 1
四肢痛	2 (5.4) 2
顎痛	1 (2.7) 1
腱炎	1 (2.7) 1
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）	
脂漏性角化症	1 (2.7) 1
神経系障害	
浮動性めまい	2 (5.4) 2
頭痛	10 (27.0) 25
片頭痛	1 (2.7) 1
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (2.7) 1
振戦	1 (2.7) 1
精神障害	
不眠症	2 (5.4) 2
気分動揺	1 (2.7) 1
腎および尿路障害	
ヘモジデリン尿症	3 (8.1) 3
多尿	1 (2.7) 1
生殖系および乳房障害	
月経困難症	1 (2.7) 1
性器腫脹	1 (2.7) 1
外陰腟腫脹	2 (5.4) 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
喘息	1 (2.7) 2
咳嗽	4 (10.8) 4
発声障害	1 (2.7) 1
鼻閉	2 (5.4) 2
口腔咽頭痛	2 (5.4) 2
気道うっ血	2 (5.4) 2
アレルギー性鼻炎	1 (2.7) 1
副鼻腔うっ血	1 (2.7) 1
咽喉絞扼感	1 (2.7) 1

表 2.7.4.8-付録-15　Epoch 1+2 における有害事象発現頻度（161101 試験）（続き）

SOC PT	Epoch 1+2 （N=37）
皮膚および皮下組織障害	
接触性皮膚炎	1 (2.7) 1
紅斑	1 (2.7) 1
多汗症	1 (2.7) 3
内出血発生の増加傾向	1 (2.7) 2
扁平苔癬	1 (2.7) 1
そう痒症	1 (2.7) 1
蕁麻疹	1 (2.7) 1
血管障害	
潮紅	1 (2.7) 1

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 81 （3/3）
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す
MedDRA Ver.15.1

表 2.7.4.8-付録-16　Epoch 3 における有害事象発現頻度（161101 試験）

SOC PT	Epoch 3 （N=26）
すべての有害事象	16 (61.5) 45
局所性有害事象	1 (3.8) 1
全身性有害事象	16 (61.5) 44
内分泌障害	
甲状腺機能低下症	1 (3.8) 1
眼障害	
網膜剥離	1 (3.8) 1
網膜出血	1 (3.8) 1
潰瘍性角膜炎	1 (3.8) 1
ブドウ膜炎	1 (3.8) 1
胃腸障害	
過敏性腸症候群	1 (3.8) 1
悪心	1 (3.8) 2
一般・全身障害および投与部位の状態	
悪寒	1 (3.8) 1
疼痛	1 (3.8) 2
発熱	2 (7.7) 4
圧痛	1 (3.8) 1
感染症および寄生虫症	
気管支炎	1 (3.8) 1
耳感染	1 (3.8) 1
眼感染	1 (3.8) 1
胃腸炎	1 (3.8) 1
単純ヘルペス	1 (3.8) 1
インフルエンザ	1 (3.8) 1
咽頭炎	1 (3.8) 1
副鼻腔炎	2 (7.7) 2
上気道感染	3 (11.5) 3
ウイルス性尿路感染	1 (3.8) 1
傷害、中毒および処置合併症	
角膜擦過傷	1 (3.8) 1
擦過傷	1 (3.8) 1
裂傷	1 (3.8) 1
四肢損傷	1 (3.8) 1
精巣損傷	1 (3.8) 1
代謝および栄養障害	
低血糖症	1 (3.8) 1
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	1 (3.8) 1
筋肉痛	1 (3.8) 1
神経系障害	
頭痛	3 (11.5) 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
喘息	1 (3.8) 1
口腔咽頭痛	2 (7.7) 2
喘鳴	1 (3.8) 1
血管障害	
高血圧	1 (3.8) 1

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 82
表中の数字は左から、発現例数、発現頻度（%）、発現件数を示す
MedDRA Ver.15.1

表 2.7.4.8-付録-17　Epoch 1+2 における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（感染症を除く）
（161101 試験）

SOC PT	Epoch 1+2 （N=37）
治験薬と関連ありのすべての有害事象	28 (75.5) 212
治験薬と関連ありの局所性有害事象	27 (73.0) 153
治験薬と関連ありの全身性有害事象	14 (37.8) 59
胃腸障害	
腹部膨満	1 (2.7) 1
上腹部痛	1 (2.7) 1
下痢	1 (2.7) 1
悪心	2 (5.4) 6
一般・全身障害および投与部位の状態	
悪寒	1 (2.7) 2
疲労	3 (8.1) 3
注入部位変色	3 (8.1) 10
注入部位不快感	1 (2.7) 1
注入部位紅斑	8 (21.6) 21
注入部位血腫	2 (5.4) 2
注入部位出血	1 (2.7) 1
注入部位腫瘤	1 (2.7) 1
注入部位浮腫	1 (2.7) 1
注入部位疼痛	20 (54.1) 63
注入部位そう痒感	4 (10.8) 7
注入部位腫脹	7 (18.9) 20
注射部位腫瘤	1 (2.7) 1
注射部位疼痛	2 (5.4) 3
注射部位反応	2 (5.4) 2
局所腫脹	4 (10.8) 9
浮腫	1 (2.7) 3
疼痛	3 (8.1) 3
発熱	5 (13.5) 6
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.7) 1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.7) 1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.7) 1
血中免疫グロブリン G 減少	1 (2.7) 1
好酸球数増加	1 (2.7) 1
遊離ヘモグロビン陽性	1 (2.7) 1
ヘモグロビン減少	1 (2.7) 1
ハプトグロビン増加	1 (2.7) 1
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	1 (2.7) 1
筋骨格系胸痛	1 (2.7) 1
筋肉痛	4 (10.8) 8
神経系障害	
頭痛	6 (16.2) 14
片頭痛	1 (2.7) 1
精神障害	
気分動揺	1 (2.7) 1
腎および尿路障害	
ヘモジデリン尿症	2 (5.4) 2
多尿	1 (2.7) 1
生殖系および乳房障害	
性器腫脹	1 (2.7) 1
外陰腟腫脹	2 (5.4) 2

（1/2）

表 2.7.4.8-付録-17　Epoch 1+2 における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（感染症を除く）（161101 試験）（続き）

SOC PT	Epoch 1+2 （N=37）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咽喉絞扼感	1 (2.7) 1
皮膚および皮下組織障害	
紅斑	1 (2.7) 1
多汗症	1 (2.7) 2

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 83 （2/2）
IGI, 10%及び／又は rHuPH20 と関連ありと判断された有害事象を集計した
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す
MedDRA Ver.15.1

表 2.7.4.8-付録-18　Epoch 3 における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（感染症を除く）（161101 試験）

SOC PT	Epoch 3 （N=26）
治験薬と関連ありのすべての有害事象	5 (19.2) 9
治験薬と関連ありの局所性有害事象	1 (3.8) 1
治験薬と関連ありの全身性有害事象	4 (15.4) 8
胃腸障害	
悪心	1 (3.8) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	
悪寒	1 (3.8) 1
疼痛	1 (3.8) 2
発熱	2 (7.7) 2
圧痛	1 (3.8) 1
筋骨格系および結合組織障害	
筋肉痛	1 (3.8) 1
神経系障害	
頭痛	1 (3.8) 1

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 84
IGI, 10%と関連ありと判断された有害事象を集計した
表中の数字は左から、発現例数、発現頻度（%）、発現件数を示す
MedDRA Ver.15.1

表 2.7.4.8-付録-19 Epoch 1 における有害事象発現件数（161101 試験）

PT	発現件数（件）								
	有害事象	治験薬との因果関係				重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	
有害事象発現件数	130	44	13	4	69	116	13	1	0
局所性有害事象	80	13	5	3	59	71	9	0	0
全身性有害事象	50	31	8	1	10	45	4	1	0
注入部位疼痛	31	1	2	3	25	29	2	0	0
注入部位紅斑	16	5	1	0	10	14	2	0	0
注入部位腫脹	14	3	2	0	9	11	3	0	0
頭痛	10	5	2	0	3	10	0	0	0
筋肉痛	5	0	3	1	1	4	1	0	0
注入部位変色	4	1	0	0	3	4	0	0	0
注入部位そう痒感	4	1	0	0	3	4	0	0	0
悪心	4	2	2	0	0	4	0	0	0
疲労	2	0	1	0	1	1	0	1	0
内出血発生の増加傾向	2	2	0	0	0	2	0	0	0
注射部位反応	2	0	0	0	2	1	1	0	0
副鼻腔炎	2	2	0	0	0	2	0	0	0
腹部膨満	1	0	0	0	1	0	1	0	0
悪寒	1	0	0	0	1	1	0	0	0
咳嗽	1	1	0	0	0	1	0	0	0
接触性皮膚炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
下痢	1	1	0	0	0	1	0	0	0
浮動性めまい	1	1	0	0	0	1	0	0	0
月経困難症	1	1	0	0	0	0	1	0	0
発声障害	1	1	0	0	0	1	0	0	0
潮紅	1	1	0	0	0	1	0	0	0
ヘモジデリン尿症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
多汗症	1	0	0	0	1	1	0	0	0
インフルエンザ	1	1	0	0	0	1	0	0	0
注入部位血腫	1	0	0	0	1	1	0	0	0
注入部位出血	1	0	0	0	1	1	0	0	0
注入部位腫瘤	1	0	0	0	1	1	0	0	0
注射部位紅斑	1	1	0	0	0	1	0	0	0
注射部位疼痛	1	0	0	0	1	1	0	0	0
注射部位腫脹	1	1	0	0	0	1	0	0	0
不眠症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
リンパ節症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
気分動揺	1	0	0	0	1	1	0	0	0
筋骨格系胸痛	1	0	0	0	1	1	0	0	0
鼻閉	1	1	0	0	0	1	0	0	0
小結節	1	1	0	0	0	1	0	0	0
疼痛	1	0	0	0	1	1	0	0	0
多尿	1	0	0	0	1	1	0	0	0
そう痒症	1	1	0	0	0	0	1	0	0
気道うっ血	1	1	0	0	0	1	0	0	0
振戦	1	1	0	0	0	1	0	0	0
蕁麻疹	1	1	0	0	0	0	1	0	0
ウイルス感染	1	1	0	0	0	1	0	0	0
嘔吐	1	1	0	0	0	1	0	0	0
外陰腟真菌感染	1	1	0	0	0	1	0	0	0
外陰腟腫脹	1	0	0	0	1	1	0	0	0

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 51
MedDRA Ver.15.1

表 2.7.4.8-付録-20 Epoch 2 における有害事象発現件数（161101 試験）

	発現件数（件）								
		治験薬との因果関係				重症度			
PT	有害事象	関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	重篤な有害事象
有害事象発現件数	193	67	22	4	100	143	48	2	0
局所性有害事象	88	2	3	4	79	76	12	0	0
全身性有害事象	105	65	19	0	21	67	36	2	0
注入部位疼痛	33	0	0	4	29	29	4	0	0
頭痛	15	6	6	0	3	12	3	0	0
注入部位紅斑	10	0	0	0	10	9	1	0	0
注入部位腫脹	9	0	1	0	8	5	4	0	0
局所腫脹	9	0	1	0	8	8	1	0	0
注入部位変色	7	0	0	0	7	7	0	0	0
悪心	6	2	4	0	0	5	0	1	0
発熱	6	0	2	0	4	4	2	0	0
疲労	4	3	1	0	0	4	0	0	0
注入部位そう痒感	4	0	0	0	4	4	0	0	0
関節痛	3	3	0	0	0	0	3	0	0
咳嗽	3	3	0	0	0	3	0	0	0
筋肉痛	3	0	3	0	0	3	0	0	0
浮腫	3	0	0	0	3	3	0	0	0
疼痛	3	1	0	0	2	3	0	0	0
副鼻腔炎	3	3	0	0	0	1	2	0	0
上腹部痛	2	1	0	0	1	0	1	1	0
喘息	2	2	0	0	0	1	1	0	0
気管支炎	2	2	0	0	0	1	1	0	0
下痢	2	1	1	0	0	2	0	0	0
胃腸炎	2	2	0	0	0	2	0	0	0
ヘモジデリン尿症	2	0	0	0	2	1	1	0	0
多汗症	2	1	0	0	1	2	0	0	0
注射部位疼痛	2	0	0	0	2	2	0	0	0
口腔咽頭痛	2	2	0	0	0	2	0	0	0
四肢痛	2	2	0	0	0	1	1	0	0
咽頭炎	2	2	0	0	0	2	0	0	0
外陰腟真菌感染	2	2	0	0	0	1	1	0	0
膿瘍	1	1	0	0	0	0	1	0	0
顎膿瘍	1	1	0	0	0	0	1	0	0
急性副鼻腔炎	1	1	0	0	0	0	1	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	1	1	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	1	1	0	0	0
背部痛	1	0	1	0	0	1	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0	0	0	1	1	0	0	0
血中免疫グロブリン G 減少	1	0	1	0	0	1	0	0	0
悪寒	1	0	0	0	1	1	0	0	0
結膜充血	1	1	0	0	0	1	0	0	0
浮動性めまい	1	1	0	0	0	1	0	0	0
好酸球数増加	1	0	0	0	1	1	0	0	0
紅斑	1	0	0	0	1	0	1	0	0
遊離ヘモグロビン陽性	1	0	0	0	1	0	1	0	0

（1/2）

表 2.7.4.8-付録-20　Epoch 2 における有害事象発現件数（161101 試験）（続き）

PT	発現件数（件）								
	有害事象	治験薬との因果関係				重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	rHuPH20と関連あり	両薬剤と関連あり	軽度	中等度	重度	
性器腫脹	1	0	0	0	1	1	0	0	0
ヘモグロビン減少	1	0	0	0	1	1	0	0	0
ハプトグロビン増加	1	0	0	0	1	0	1	0	0
単純ヘルペス	1	1	0	0	0	0	1	0	0
注入部位不快感	1	0	1	0	0	1	0	0	0
注入部位血腫	1	0	0	0	1	1	0	0	0
注入部位浮腫	1	0	0	0	1	1	0	0	0
注射部位血腫	1	1	0	0	0	1	0	0	0
注射部位腫瘤	1	0	0	0	1	1	0	0	0
不眠症	1	1	0	0	0	0	1	0	0
扁平苔癬	1	1	0	0	0	0	1	0	0
半月板障害	1	1	0	0	0	0	1	0	0
片頭痛	1	0	0	0	1	0	1	0	0
爪感染	1	1	0	0	0	1	0	0	0
鼻閉	1	1	0	0	0	1	0	0	0
頚部痛	1	1	0	0	0	1	0	0	0
変形性関節症	1	1	0	0	0	0	1	0	0
顎痛	1	1	0	0	0	0	1	0	0
爪囲炎	1	1	0	0	0	1	0	0	0
気道うっ血	1	1	0	0	0	1	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1	1	0	0	0	0	1	0	0
脂漏性角化症	1	1	0	0	0	0	1	0	0
副鼻腔うっ血	1	1	0	0	0	0	1	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	1	0	0	0	0	1	0	0
腱炎	1	1	0	0	0	0	1	0	0
咽喉絞扼感	1	0	0	0	1	0	1	0	0
血小板減少症	1	1	0	0	0	1	0	0	0
脛骨骨折	1	1	0	0	0	0	1	0	0
歯痛	1	1	0	0	0	1	0	0	0
上気道感染	1	1	0	0	0	0	1	0	0
ウイルス性上気道感染	1	1	0	0	0	0	1	0	0
ビタミン B12 減少	1	1	0	0	0	1	0	0	0
嘔吐	1	1	0	0	0	1	0	0	0
外陰腟腫脹	1	0	0	0	1	1	0	0	0

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 52　（2/2）
MedDRA Ver.15.1

表 2.7.4.8-付録-21　Epoch 3 における有害事象発現件数（161101 試験）

PT	発現件数（件）						
	有害事象	治験薬との因果関係		重症度			重篤な有害事象
		関連なし	IGI, 10%と関連あり	軽度	中等度	重度	
有害事象発現件数	45	36	9	33	12	0	1
局所性有害事象	1	0	1	1	0	0	0
全身性有害事象	44	36	8	32	12	0	1
発熱	4	2	2	3	1	0	0
頭痛	3	2	1	1	2	0	0
上気道感染	3	3	0	2	1	0	0
悪心	2	1	1	2	0	0	0
口腔咽頭痛	2	2	0	2	0	0	0
疼痛	2	0	2	1	1	0	0
副鼻腔炎	2	2	0	2	0	0	0
喘息	1	1	0	0	1	0	0
背部痛	1	1	0	1	0	0	0
気管支炎	1	1	0	1	0	0	0
悪寒	1	0	1	0	1	0	0
角膜擦過傷	1	1	0	0	1	0	0
耳感染	1	1	0	1	0	0	0
擦過傷	1	1	0	1	0	0	0
眼感染	1	1	0	0	1	0	0
胃腸炎	1	1	0	1	0	0	0
単純ヘルペス	1	1	0	1	0	0	0
高血圧	1	1	0	1	0	0	0
低血糖症	1	1	0	0	1	0	1
甲状腺機能低下症	1	1	0	1	0	0	0
インフルエンザ	1	1	0	1	0	0	0
過敏性腸症候群	1	1	0	0	1	0	0
裂傷	1	1	0	1	0	0	0
四肢損傷	1	1	0	0	1	0	0
筋肉痛	1	0	1	1	0	0	0
咽頭炎	1	1	0	1	0	0	0
網膜剥離	1	1	0	1	0	0	0
網膜出血	1	1	0	1	0	0	0
圧痛	1	0	1	1	0	0	0
精巣損傷	1	1	0	1	0	0	0
潰瘍性角膜炎	1	1	0	1	0	0	0
ウイルス性尿路感染	1	1	0	1	0	0	0
ブドウ膜炎	1	1	0	1	0	0	0
喘鳴	1	1	0	1	0	0	0

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 53
MedDRA Ver.15.1

表 2.7.4.8-付録-22　Epoch 1 及び Epoch 2 における有害事象発現頻度（感染症を除く）
（161503 試験）

SOC PT	Epoch 1 (N=44)	Epoch 2 (N=43)	Epoch 1+2 (N=44)
すべての有害事象	29 (65.9) 119	40 (93.0) 417	43 (97.7) 536
血液およびリンパ系障害	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
リンパ節痛	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
リンパ節症	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
耳および迷路障害	0	5 (11.6) 5	5 (11.4) 5
耳そう痒症	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
耳管機能障害	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
外耳痛	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
中耳滲出液	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
鼓膜充血	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
眼障害	0	4 (9.3) 4	4 (9.1) 4
結膜出血	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
眼刺激	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
眼痛	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
眼そう痒症	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
胃腸障害	12 (27.3) 18	21 (48.8) 39	26 (59.1) 57
嘔吐	2 (4.5) 2	8 (18.6) 10	10 (22.7) 12
下痢	4 (9.1) 5	5 (11.6) 5	9 (20.5) 10
悪心	2 (4.5) 2	6 (14.0) 7	7 (15.9) 9
腹痛	2 (4.5) 2	3 (7.0) 3	4 (9.1) 5
上腹部痛	1 (2.3) 1	3 (7.0) 3	3 (6.8) 4
アフタ性潰瘍	1 (2.3) 1	2 (4.7) 2	3 (6.8) 3
便秘	2 (4.5) 2	0	2 (4.5) 2
口角口唇炎	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
セリアック病	1 (2.3) 2	0	1 (2.3) 2
消化不良	0	1 (2.3) 2	1 (2.3) 2
嚥下障害	0	1 (2.3) 2	1 (2.3) 2
鼓腸	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
胃炎	1 (2.3) 1	0	1 (2.3) 1
胃食道逆流性疾患	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
口腔内出血	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
噴出性嘔吐	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (56.8) 64	34 (79.1) 173	38 (86.4) 237
注入部位疼痛	10 (22.7) 12	15 (34.9) 36	20 (45.5) 48
発熱	0	12 (27.9) 18	12 (27.3) 18
注入部位そう痒感	3 (6.8) 5	10 (23.3) 17	11 (25.0) 22
注入部位紅斑	5 (11.4) 11	10 (23.3) 26	10 (22.7) 37
注入部位血管外漏出	2 (4.5) 2	10 (23.3) 19	10 (22.7) 21
注入部位腫脹	3 (6.8) 4	9 (20.9) 14	9 (20.5) 18
疲労	5 (11.4) 5	2 (4.7) 5	7 (15.9) 10
注射部位疼痛	7 (15.9) 11	1 (2.3) 2	7 (15.9) 13
悪寒	0	3 (7.0) 3	3 (6.8) 3
注入部位変色	1 (2.3) 1	2 (4.7) 2	3 (6.8) 3
注入部位内出血	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
注入部位不快感	0	2 (4.7) 4	2 (4.5) 4
注入部位出血	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
注射部位変色	1 (2.3) 3	2 (4.7) 4	2 (4.5) 7
注射部位紅斑	2 (4.5) 2	0	2 (4.5) 2
注射部位結節	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2
注射部位そう痒感	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
疼痛	0	2 (4.7) 3	2 (4.5) 3
無力症	1 (2.3) 1	0	1 (2.3) 1

(1/3)

表 2.7.4.8-付録-22　Epoch 1 及び Epoch 2 における有害事象発現頻度（感染症を除く）（161503 試験）（続き）

SOC PT	Epoch 1 (N=44)	Epoch 2 (N=43)	Epoch 1+2 (N=44)
肉芽腫	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
注入部位炎症	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
注入部位浮腫	1 (2.3) 2	1 (2.3) 3	1 (2.3) 5
注射部位内出血	1 (2.3) 1	0	1 (2.3) 1
注射部位漏出	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
注射部位発疹	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
注射部位腫脹	1 (2.3) 3	1 (2.3) 2	1 (2.3) 5
倦怠感	0	1 (2.3) 3	1 (2.3) 3
末梢腫脹	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
免疫系障害	1 (2.3) 1	2 (4.7) 2	3 (6.8) 3
薬物過敏症	1 (2.3) 1	0	1 (2.3) 1
過敏症	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
季節性アレルギー	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	4 (9.1) 5	17 (39.5) 25	19 (43.2) 30
注入に伴う反応	2 (4.5) 2	4 (9.3) 6	6 (13.6) 8
挫傷	2 (4.5) 2	2 (4.7) 3	4 (9.1) 5
足骨折	0	3 (7.0) 3	3 (6.8) 3
節足動物咬傷	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
靭帯捻挫	0	2 (4.7) 3	2 (4.5) 3
皮膚擦過傷	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2
脳振盪	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
手骨折	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
損傷	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
処置による疼痛	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
皮膚裂傷	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
脊椎骨折	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
脛骨骨折	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
臨床検査	2 (4.5) 2	1 (2.3) 1	3 (6.8) 3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3) 1	0	1 (2.3) 1
血中クレアチニン増加	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
収縮期血圧上昇	1 (2.3) 1	0	1 (2.3) 1
代謝および栄養障害	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2
異常体重減少	1 (2.3) 1	0	1 (2.3) 1
ラクトース不耐性	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.8) 3	10 (23.3) 13	11 (25.0) 16
背部痛	0	3 (7.0) 3	3 (6.8) 3
四肢痛	2 (4.5) 2	3 (7.0) 3	3 (6.8) 5
関節痛	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2
筋肉痛	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
筋力低下	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
筋骨格系胸痛	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
筋骨格痛	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
顎関節症候群	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
神経系障害	8 (18.2) 14	20 (46.5) 82	24 (54.5) 96
頭痛	7 (15.9) 13	16 (37.2) 71	19 (43.2) 84
浮動性めまい	0	4 (9.3) 5	4 (9.1) 5
嗜眠	0	2 (4.7) 3	2 (4.5) 3
感覚鈍麻	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
錯感覚	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
失神寸前の状態	1 (2.3) 1	0	1 (2.3) 1
発作様現象	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1

表 2.7.4.8-付録-22　Epoch 1 及び Epoch 2 における有害事象発現頻度（感染症を除く）（161503 試験）（続き）

SOC PT	Epoch 1 (N=44)	Epoch 2 (N=43)	Epoch 1+2 (N=44)
精神障害	1 (2.3) 1	4 (9.3) 4	5 (11.4) 5
不安	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
遺尿	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
不眠症	1 (2.3) 1	0	1 (2.3) 1
故意の自傷行為	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
強迫性障害	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
腎および尿路障害	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
頻尿	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (9.1) 6	16 (37.2) 46	17 (38.6) 52
喘息	1 (2.3) 1	5 (11.6) 11	5 (11.4) 12
鼻出血	0	5 (11.6) 10	5 (11.4) 10
咳嗽	1 (2.3) 1	4 (9.3) 5	4 (9.1) 6
口腔咽頭痛	1 (2.3) 1	2 (4.7) 3	2 (4.5) 4
アレルギー性鼻炎	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2
鼻漏	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
副鼻腔うっ血	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2
アデノイド肥大	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
呼吸困難	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
鼻閉	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
敷石状口腔咽頭粘膜	1 (2.3) 1	0	1 (2.3) 1
咽頭紅斑	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
咽頭腫脹	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
咽頭潰瘍	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
咽喉刺激感	0	1 (2.3) 4	1 (2.3) 4
扁桃肥大	0	1 (2.3) 2	1 (2.3) 2
扁桃潰瘍	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
皮膚および皮下組織障害	3 (6.8) 4	12 (27.9) 18	13 (29.5) 22
そう痒症	1 (2.3) 1	5 (11.6) 5	5 (11.4) 6
発疹	0	5 (11.6) 7	5 (11.4) 7
接触皮膚炎	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
紅斑	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
毛孔性角化症	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
寝汗	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
脂漏性皮膚炎	1 (2.3) 1	0	1 (2.3) 1
蕁麻疹	1 (2.3) 1	0	1 (2.3) 1
血管障害	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
潮紅	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.1 (3/3)
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す
MedDRA Ver.23.0

表 2.7.4.8-付録-23　Epoch 1 及び Epoch 2 における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（感染症を除く）（161503 試験）

SOC PT	Epoch 1 (N=44)	Epoch 2 (N=43)	Epoch 1+2 (N=44)
治験薬と関連ありのすべての有害事象	25 (56.8) 85	31 (72.1) 251	34 (77.3) 336
耳および迷路障害	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
耳そう痒症	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
胃腸障害	6 (13.6) 8	10 (23.3) 18	14 (31.8) 26
嘔吐	1 (2.3) 1	5 (11.6) 7	6 (13.6) 8
悪心	1 (2.3) 1	5 (11.6) 6	5 (11.4) 7
上腹部痛	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2
腹痛	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	1 (2.3) 2
セリアック病	1 (2.3) 2	0	1 (2.3) 2
便秘	1 (2.3) 1	0	1 (2.3) 1
下痢	1 (2.3) 1	0	1 (2.3) 1
消化不良	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
嚥下障害	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
噴出性嘔吐	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (54.5) 62	27 (62.8) 149	31 (70.5) 211
注入部位疼痛	10 (22.7) 12	14 (32.6) 35	19 (43.2) 47
注入部位そう痒感	3 (6.8) 5	10 (23.3) 17	11 (25.0) 22
注入部位紅斑	5 (11.4) 11	10 (23.3) 26	10 (22.7) 37
注入部位腫脹	3 (6.8) 4	9 (20.9) 14	9 (20.5) 18
注入部位血管外漏出	2 (4.5) 2	7 (16.3) 14	7 (15.9) 16
注射部位疼痛	7 (15.9) 11	1 (2.3) 2	7 (15.9) 13
疲労	5 (11.4) 5	1 (2.3) 4	6 (13.6) 9
注入部位変色	1 (2.3) 1	2 (4.7) 2	3 (6.8) 3
発熱	0	3 (7.0) 8	3 (6.8) 8
注入部位内出血	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
注入部位不快感	0	2 (4.7) 4	2 (4.5) 4
注射部位変色	1 (2.3) 3	2 (4.7) 4	2 (4.5) 7
注射部位紅斑	2 (4.5) 2	0	2 (4.5) 2
注射部位結節	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1	2 (4.5) 2
注射部位そう痒感	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
疼痛	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
悪寒	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
注入部位炎症	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
注入部位浮腫	1 (2.3) 2	1 (2.3) 3	1 (2.3) 5
注射部位漏出	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
注射部位発疹	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
注射部位腫脹	1 (2.3) 3	1 (2.3) 2	1 (2.3) 5
倦怠感	0	1 (2.3) 3	1 (2.3) 3
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.5) 2	5 (11.6) 7	6 (13.6) 9
注入に伴う反応	2 (4.5) 2	4 (9.3) 6	6 (13.6) 8
挫傷	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
臨床検査	2 (4.5) 2	1 (2.3) 1	3 (6.8) 3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3) 1	0	1 (2.3) 1
血中クレアチニン増加	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
収縮期血圧上昇	1 (2.3) 1	0	1 (2.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.5) 2	3 (7.0) 3	3 (6.8) 5
四肢痛	2 (4.5) 2	2 (4.7) 2	2 (4.5) 4
関節痛	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
神経系障害	5 (11.4) 8	14 (32.6) 63	16 (36.4) 71
頭痛	5 (11.4) 8	13 (30.2) 59	15 (34.1) 67
浮動性めまい	0	2 (4.7) 2	2 (4.5) 2
嗜眠	0	1 (2.3) 2	1 (2.3) 2

(1/2)

表 2.7.4.8-付録-23　Epoch 1 及び Epoch 2 における治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（感染症を除く）（161503 試験）（続き）

SOC PT	Epoch 1 (N=44)	Epoch 2 (N=43)	Epoch 1+2 (N=44)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.3) 5	1 (2.3) 5
咽頭紅斑	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
咽喉刺激感	0	1 (2.3) 4	1 (2.3) 4
皮膚および皮下組織障害	1 (2.3) 1	4 (9.3) 4	4 (9.1) 5
そう痒症	1 (2.3) 1	2 (4.7) 2	2 (4.5) 3
紅斑	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1
発疹	0	1 (2.3) 1	1 (2.3) 1

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.6.1 (2/2)
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す
MedDRA Ver.23.0

表 2.7.4.8-付録-24　有害事象発現頻度（TAK-771-3005 試験）

SOC PT	TAK-771-3005 （N=15）	全試験期間(a) （N=16）
すべての有害事象	14 (93.3) 183	15 (93.8) 364
血液およびリンパ系障害	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
鉄欠乏性貧血	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
耳および迷路障害	1 (6.7) 1	2 (12.5) 2
感音性難聴	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
回転性めまい	0	1 (6.3) 1
内分泌障害	1 (6.7) 3	1 (6.3) 4
副腎機能不全	1 (6.7) 2	1 (6.3) 3
自己免疫性甲状腺炎	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
眼障害	1 (6.7) 1	3 (18.8) 3
アレルギー性結膜炎	0	1 (6.3) 1
角膜実質炎	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
眼充血	0	1 (6.3) 1
胃腸障害	6 (40.0) 18	8 (50.0) 28
下痢	2 (13.3) 2	2 (12.5) 3
歯肉痛	1 (6.7) 3	1 (6.3) 3
炎症性腸疾患	1 (6.7) 3	1 (6.3) 3
腹痛	0	1 (6.3) 2
下腹部痛	0	1 (6.3) 2
悪心	1 (6.7) 2	1 (6.3) 2
嘔吐	1 (6.7) 1	2 (12.5) 2
アフタ性潰瘍	0	1 (6.3) 1
便秘	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
軟便	0	1 (6.3) 1
胃ポリープ	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
胃食道逆流性疾患	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
歯肉出血	0	1 (6.3) 1
歯肉腫脹	0	1 (6.3) 1
裂孔ヘルニア	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
大腸ポリープ	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
口唇乾燥	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
口内炎	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (80.0) 97	15 (93.8) 208
発熱	6 (40.0) 18	9 (56.3) 58
注射部位疼痛	4 (26.7) 22	5 (31.3) 33
注入部位紅斑	2 (13.3) 12	2 (12.5) 30
注射部位紅斑	3 (20.0) 18	3 (18.8) 29
注射部位硬結	1 (6.7) 15	1 (6.3) 20
注入部位腫脹	2 (13.3) 8	2 (12.5) 18
疲労	0	1 (6.3) 5
投与部位紅斑	1 (6.7) 2	1 (6.3) 2
注入部位疼痛	0	2 (12.5) 2
注射部位そう痒感	0	1 (6.3) 2
倦怠感	0	2 (12.5) 2
ワクチン接種部位疼痛	0	1 (6.3) 2
投与部位疼痛	0	1 (6.3) 1
投与部位そう痒感	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
適用部位紅斑	0	1 (6.3) 1
注射部位腫脹	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
末梢腫脹	0	1 (6.3) 1
免疫系障害	1 (6.7) 1	1 (6.3) 3
季節性アレルギー	1 (6.7) 1	1 (6.3) 3

（1/3）

表 2.7.4.8-付録-24 有害事象発現頻度（TAK-771-3005 試験）（続き）

SOC PT	TAK-771-3005 （N=15）	全試験期間(a) （N=16）
感染症および寄生虫症	11 (73.3) 28	13 (81.3) 53
上咽頭炎	4 (26.7) 9	6 (37.5) 20
COVID-19	5 (33.3) 6	6 (37.5) 8
上気道感染	2 (13.3) 6	3 (18.8) 7
口腔ヘルペス	1 (6.7) 1	2 (12.5) 4
慢性副鼻腔炎	0	2 (12.5) 3
胃腸炎	1 (6.7) 1	2 (12.5) 2
インフルエンザ	2 (13.3) 2	2 (12.5) 2
気管支炎	0	1 (6.3) 1
結膜炎	0	1 (6.3) 1
膀胱炎	0	1 (6.3) 1
麦粒腫	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
肺炎	0	1 (6.3) 1
RS ウイルス感染	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
鼻炎	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	5 (33.3) 6	7 (43.8) 9
関節脱臼	1 (6.7) 2	1 (6.3) 3
節足動物咬傷	2 (13.3) 2	2 (12.5) 2
処置による疼痛	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
引っかき傷	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
皮下血腫	0	1 (6.3) 1
創傷	0	1 (6.3) 1
代謝および栄養障害	1 (6.7) 2	1 (6.3) 2
脱水	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
低血糖	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	3 (20.0) 8	5 (31.3) 14
関節痛	1 (6.7) 2	2 (12.5) 3
四肢痛	0	1 (6.3) 3
背部痛	1 (6.7) 1	2 (12.5) 2
筋骨格痛	1 (6.7) 2	1 (6.3) 2
筋肉痛	1 (6.7) 1	2 (12.5) 2
頚部痛	1 (6.7) 2	1 (6.3) 2
神経系障害	2 (13.3) 2	6 (37.5) 7
頭痛	0	3 (18.8) 4
浮動性めまい	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
感覚障害	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
傾眠	0	1 (6.3) 1
生殖系および乳房障害	1 (6.7) 1	2 (12.5) 7
性器浮腫	1 (6.7) 1	1 (6.3) 5
月経困難症	0	1 (6.3) 1
陰嚢浮腫	0	1 (6.3) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (20.0) 10	5 (31.3) 14
気管支拡張症	1 (6.7) 4	1 (6.3) 5
鼻閉	1 (6.7) 1	2 (12.5) 2
鼻漏	1 (6.7) 2	1 (6.3) 2
上気道の炎症	1 (6.7) 1	2 (12.5) 2
喘息	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
口腔咽頭痛	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
アレルギー性鼻炎	0	1 (6.3) 1

（2/3）

表 2.7.4.8-付録-24　有害事象発現頻度（TAK-771-3005 試験）（続き）

SOC PT	TAK-771-3005 （N=15）	全試験期間(a) （N=16）
皮膚および皮下組織障害	3 (20.0) 4	6 (37.5) 9
そう痒症	1 (6.7) 1	1 (6.3) 2
発疹	1 (6.7) 1	2 (12.5) 2
蕁麻疹	0	2 (12.5) 2
皮膚炎	0	1 (6.3) 1
紅斑	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
手皮膚炎	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1

（3/3）

出典：添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.2.1.1 及び Table 14.3.2.2.1.2
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す
(a) TAK-771-3004 試験での治験薬初回投与から TAK-771-3005 試験の中間解析のデータカットオフまでの期間
MedDRA Ver.26.0

表 2.7.4.8-付録-25　治験薬と関連ありの有害事象発現頻度（TAK-771-3005 試験）

SOC PT	TAK-771-3005 （N=15）	全試験期間(a) （N=16）
治験薬と関連ありのすべての有害事象	8 (53.3) 73	11 (68.8) 177
胃腸障害	0	1 (6.3) 3
下腹部痛	0	1 (6.3) 2
腹痛	0	1 (6.3) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (53.3) 72	11 (68.8) 158
発熱	2 (13.3) 13	5 (31.3) 44
注入部位紅斑	2 (13.3) 12	2 (12.5) 30
注射部位紅斑	3 (20.0) 18	3 (18.8) 29
注射部位硬結	1 (6.7) 14	1 (6.3) 19
注入部位腫脹	2 (13.3) 8	2 (12.5) 18
疲労	0	1 (6.3) 5
注射部位疼痛	3 (20.0) 3	3 (18.8) 4
投与部位紅斑	1 (6.7) 2	1 (6.3) 2
注入部位疼痛	0	2 (12.5) 2
投与部位疼痛	0	1 (6.3) 1
投与部位そう痒感	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
注射部位腫脹	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
倦怠感	0	1 (6.3) 1
末梢腫脹	0	1 (6.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (12.5) 4
四肢痛	0	1 (6.3) 3
関節痛	0	1 (6.3) 1
神経系障害	0	3 (18.8) 4
頭痛	0	2 (12.5) 3
傾眠	0	1 (6.3) 1
生殖系および乳房障害	0	1 (6.3) 6
性器浮腫	1 (6.7) 1	1 (6.3) 5
陰嚢浮腫	0	1 (6.3) 1
皮膚および皮下組織障害	0	1 (6.3) 2
発疹	0	1 (6.3) 1
蕁麻疹	0	1 (6.3) 1

出典：添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.3.1.1 及び Table 14.3.2.3.1.2
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す
(a) TAK-771-3004 試験での治験薬初回投与から TAK-771-3005 試験の中間解析のデータカットオフまでの期間
MedDRA Ver.26.0

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

該当なし

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