目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 海外第 1/2 相　原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）の最大 0.6 g/kg までの用量を単一投与部位に皮下投与するために必要な遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）の用量を検討する試験（160602 試験） 2.7.6.1-1
2.7.6.2 海外第 1 相　健康被験者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）皮下投与における遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）の投与促進効果を評価する試験（161001 試験） 2.7.6.2-1
2.7.6.3 国内第 3 相　原発性免疫不全症候群（PID）の日本人患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）を遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）投与後に皮下投与したときの薬物動態、安全性、忍容性及び有効性を評価する試験（TAK-771-3004 試験） 2.7.6.3-1
2.7.6.4 海外第 3 相　原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%(IGI, 10%)を静脈内投与又は遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）投与後に皮下投与したときの有効性、忍容性及び薬物動態の比較試験（160603 試験） 2.7.6.4-1
2.7.6.5 海外第 3 相　原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）を遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）投与後に皮下投与したときの長期の忍容性及び安全性を評価する試験（160902 試験） 2.7.6.5-1
2.7.6.6 海外第 2/3 相　原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）を遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）投与後に皮下投与したときの忍容性、安全性及び投与方法を評価する試験（161101 試験） 2.7.6.6-1
2.7.6.7 海外第 3 相　原発性免疫不全症候群（PID）の小児患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%(IGI, 10%)を遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20(rHuPH20)投与後に皮下投与したときの有効性、安全性、忍容性、免疫原性及び薬物動態を評価する試験（161503 試験） 2.7.6.7-1
2.7.6.8 海外第 2/3 相　原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に静注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（IVIG, 10%）を静脈内投与又は皮下投与したときの忍容性及び薬物動態の比較試験（160601 試験） 2.7.6.8-1
2.7.6.9 国内第 3 相　原発性免疫不全症候群（PID）の日本人患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）を遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）投与後に皮下投与したときの長期安全性を評価する試験（TAK-771-3005 試験） 2.7.6.9-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
ALT	alanine aminotransferase〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕
ANC	absolute neutrophil count〔好中球絶対数〕
ASBI	acute serious bacterial infection〔急性重篤細菌感染〕
AST	aspartate aminotransferase〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〕
AUC	area under the concentration versus time curve〔濃度－時間曲線下面積〕
BMI	body mass index〔肥満度指数〕
CI	confidence interval〔信頼区間〕
CL	clearance〔クリアランス〕
CL/F	apparent total clearance〔見かけの全身クリアランス〕
CLcr	creatinine clearance〔クレアチニンクリアランス〕
C_{max}	maximum concentration〔最高濃度〕
C_{min}	minimum concentration〔最低濃度〕
cSCIG	conventional SCIG 〔従来の SCIG〕
eGFR	estimated glomerular filtration rate〔推算糸球体濾過率〕
EMA	European Medicines Agency〔欧州医薬品庁〕
EQ-5D(-Y)	EuroQol 5 dimensions
EQ-5D-3L	EuroQol 5 dimensions 3-level
F1	ratio of AUC〔AUC 比：160601 試験で算出した「IVIG, 10%を投与した際の 1 週間あたりの AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で IVIG, 10%を皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比〕
FDA	Food and Drug Administration〔米国食品医薬品局〕
GM	geometric mean〔幾何平均（値）〕
HBsAg	hepatitis B surface antigen〔B 型肝炎表面抗原〕
HBV	hepatitis B virus〔B 型肝炎ウイルス〕
HCV	hepatitis C virus〔C 型肝炎ウイルス〕
HIV	human immunodeficiency virus〔ヒト免疫不全ウイルス〕
HRQoL	health-related quality of life〔健康関連 QoL〕
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%〕
IgM	immunoglobulin M〔免疫グロブリン M〕
INR	international normalized ratio〔国際標準比〕
ISG	immune serum globulin〔免疫血清グロブリン〕
IUIS	International Union of Immunological Societies〔国際免疫学会連合〕
IV	intravenous〔静脈内〕
IVIG	intravenous immunoglobulin〔静注用免疫グロブリン〕
IVIG, 10%	intravenous IGI, 10% Solution〔静注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤〕
LQI	Life Quality Index〔治療満足度〕
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
PCR	polymerase chain reaction〔ポリメラーゼ連鎖反応〕
PEDS-QL	Pediatric Quality of Life Inventory
PID	primary immunodeficiency〔原発性免疫不全症候群〕
PK	pharmacokinetic〔薬物動態〕

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
PKIV	pharmacokinetic dataset of intravenously treated subjects〔静脈内投与を受けた 12 歳以上の被験者〕
PKSC	pharmacokinetic dataset of subcutaneously treated subjects〔皮下投与を受けた 12 歳以上の被験者〕
PT	preferred term〔基本語〕
Q1	1st quartile〔第 1 四分位〕
Q3	3rd quartile〔第 3 四分位〕
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〕
SC	subcutaneous〔皮下〕
SCIG	subcutaneous immunoglobulin〔皮下注用免疫グロブリン〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
SE	standard error〔標準誤差〕
SF-36	Short-Form 36
$T_{1/2}$	terminal half-life〔消失半減期〕
$T_{1/2;i}$	initial half-life〔初期半減期〕
TAAE	temporally-associated adverse event〔治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象〕
T_{max}	time to maximum concentration〔最高濃度到達時間〕
TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9〔薬物治療の満足度に関する質問票〕
VASBI	validated acute serious bacterial infection〔確認された急性重篤細菌感染〕
Vz/F	apparent volume of distribution〔見かけの分布容積〕

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1 に臨床試験の一覧を示す。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

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	· rHuPH20 の皮下投与後に、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 1/2 量（0.2 g/kg 以上）の IGI, 10%を単一投与部位に皮下投与することの実現可能性(a) · 安全性 · 忍容性 · PK	2006 年 12 月～ 2007 年 11 月 米国 3 施設

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（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	· IGI, 10%皮下投与完了までに要する総投与時間(a) · 安全性 · 忍容性	2010 年 9 月～ 2010 年 12 月 米国 1 施設

5

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（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) · PK · 安全性 · 忍容性 · 有効性	2022 年 1 月～ 2023 年 8 月 日本国内の 12 施設

6

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（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) · PK · 有効性 · 安全性 · 忍容性	2008 年 12 月～ 2010 年 11 月 米国及びカナダの 15 施設

7

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（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	・長期安全性 ・忍容性 ・有効性 ・PK	2010 年 7 月～ 2013 年 8 月 米国 11 施設

8

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（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	・安全性(a) ・忍容性 ・PK ・有効性	2011 年 12 月～ 2013 年 1 月 米国 12 施設

9

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（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(b)の年間発現頻度(a) · 有効性 · PK · 安全性	2017 年 9 月～ 2022 年 11 月 米国 17 施設

10

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（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	・バイオアベイラビリティ(a) ・PK ・有効性 ・安全性 ・忍容性	2007 年 10 月～ 2009 年 7 月 米国 9 施設

11

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（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）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
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	· 安全性(a) · 有効性 · PK · 忍容性	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、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、VASBI：確認された急性重篤細菌感染

(a)　主要評価項目

(b)　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。

12

2.7.6.1 海外第 1/2 相　原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）の最大 0.6 g/kg までの用量を単一投与部位に皮下投与するために必要な遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）の用量を検討する試験（160602 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の標題	原発性免疫不全症候群(PID)患者を対象に免疫グロブリン(ヒト)注射剤 10%(IGI, 10%)の最大 0.6 g/kg までの用量を単一投与部位に皮下投与するために必要な遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）の用量を検討する試験
試験の目的	主要目的：IGI, 10%を 4 週間隔で静脈内投与するときの用量（最大 0.6 g/kg）を単一投与部位に皮下投与することの実現可能性を評価し、軽度を超える局所性の副作用を発現することなく当該用量を投与するために必要な rHuPH20 の用量を決定する。 副次目的 : IGI, 10%を皮下投与するときのバイオアベイラビリティを改善し IGI, 10%を静脈内投与するときのバイオアベイラビリティに近づけるため、rHuPH20 に関する予備的な検討を行う。
治験デザイン	本試験は、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験であり、海外の PID 患者を対象に実施された。 本試験は、rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの忍容性を評価する Arm 1、及び rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの薬物動態(PK)を IGI, 10%を静脈内投与したときの PK と比較する Arm 2 から構成された。忍容性は Arm 2 でも評価した。 Arm 1 では、IGI, 10%の開始用量は治験開始前に投与されていた各被験者の免疫グロブリン G（IgG）の 4 週間分相当量の 1/4 量とし、rHuPH20 の開始用量は IgG 1g あたり 150 U とした。各投与において、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%を単一投与部位に全量皮下投与できた場合、当該投与量（IGI, 10%及び rHuPH20）は忍容性があると判断することとした。忍容性が認められた場合、次の投与で IGI, 10%を漸増するとともに IgG 1g あたりの rHuPH20 を漸減した。忍容性が認められなかった場合、次の投与では rHuPH20 のみを漸増した。各投与において忍容性を確認しながら IGI, 10%を治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量まで漸増し、rHuPH20 の至適用量を検討した。 Arm 2 では、rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの PK との比較のため、最初に IGI, 10%を 4 週間隔で 2 回静脈内投与した。静脈内投与時の IGI, 10%の用量は治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量とし、投与間隔は治験開始前の投与間隔にかかわらず 4 週間とした。2 回目の静脈内投与の 1 週間後から、Arm 1 と同様の方法で rHuPH20 及び IGI, 10%の皮下投与を開始し、忍容性を確認しながら IGI, 10%を治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量まで漸増し、rHuPH20 の至適用量を検討した。IGI, 10%を治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量まで漸増し忍容性が認められた場合、当該用量を再度皮下投与し、4 週間の PK 評価を実施した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
治験デザイン（続き）	PK 評価用の検体は、Arm 2 における最初の IGI, 10%の静脈内投与時、並びに忍容性が認められた rHuPH20 及び IGI, 10%の 2 回目の皮下投与時を起点として、以下の時点で血清検体を採取した。 ・ 投与前（投与前 1 時間以内）（PK 評価の Day 0） ・ 投与 30 分後（Day 0 の投与開始時刻から 30±5 分） ・ Day 1 ・ Day 3 ・ Day 5 ・ Day 7 ・ Day 14（Day 0 の投与開始時刻から 14±2 日） ・ Day 21（Day 0 の投与開始時刻から 21±2 日） ・ Day 28（Day 0 の投与開始時刻から 28±2 日）
実施国及び実施施設数	米国 3 施設
計画被験者数	最大 12 例（Arm 1：4 例、Arm 2：6～8 例）
対象被験者及び選択／除外基準	選択基準： 以下の基準をすべて満たす被験者を適格とした。 1. 治験関連の手順及び治験薬の投与を開始する前に、被験者又は代諾者から書面による同意が得られている者。被験者が未成年の場合、適切であれば被験者からの同意を取得する。 2. 世界保健機関の基準[1]により定義される PID と診断されており、治験の 8 週間以上前から 0.3～0.8 g/kg/4 週相当量の IgG の投与（週 1 回若しくは隔週での皮下投与又は 21～28 日間隔での静脈内投与）を受けていた者 3. 16 歳以上の者 4. 妊娠可能な女性で、尿妊娠検査が陰性であり、試験期間を通して適切な避妊方法を用いることに同意した者 除外基準： 以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。 1. 以下のうちの 1 つ以上が組入れ時に陽性であった者：B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、C 型肝炎ウイルス（HCV）のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）判定又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）1 型の PCR 判定 2. ALT 又は AST の検査値が検査機関の基準値上限の 2.5 倍を超える者 3. 好中球減少症を有する者〔好中球絶対数（ANC）が 500/mm^3 以下と定義〕 4. 血清クレアチニン値が該当する年齢及び性別における基準値上限の 1.5 倍以上の者 5. 悪性腫瘍を有する者 6. 血栓塞栓性エピソード（深部静脈血栓症、心筋梗塞又は脳血管障害）の既往歴を有する者 7. 異常なタンパク喪失（タンパク喪失性腸症、腎炎症候群又は重度の肺疾患）が認められた者 8. 臨床検査のための採血を妨げるような貧血を有する者 9. 静注用免疫グロブリン（IVIG）、皮下注用免疫グロブリン（SCIG）、免疫血清グロブリン（ISG）又はアルブミン以外の血液又は血液製剤の投与を組入れ前 6 ヵ月以内に受けていた者 10. IVIG、SCIG 及び／又は ISG を投与後の過敏症の既往があり、現在も継続している、又は持続性反応（蕁麻疹、呼吸困難、重度の低血圧又はアナフィラキシー）を有する者 11. 既知の抗免疫グロブリン A（IgA）抗体を有する IgA 欠損症を有する者 12. 組入れ前 7 日以内に感染症の治療のために抗生物質の投与を受けていた者 13. 組入れ前 28 日以内に他の臨床試験に参加し、治験薬の投与を受けた又は治験使用機器を使用した者 14. 本治験の要件を満たす能力又は意思のない者 15. 組入れ時に妊娠している又は授乳している女性

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

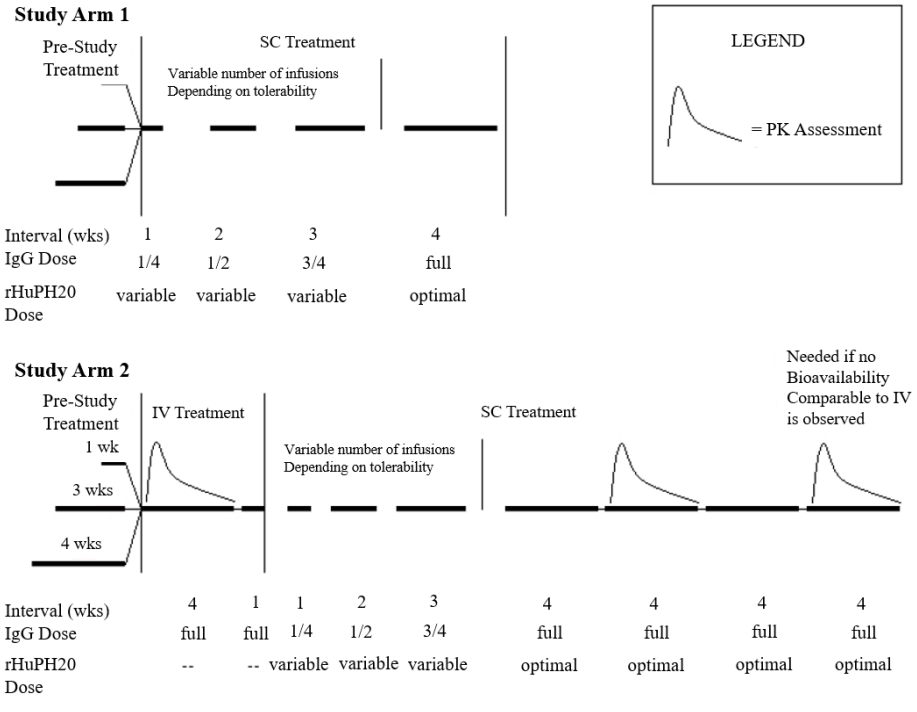
項　　目	内　　容
使用薬剤、 用法・用量及び 投与期間	1. IGI, 10% · 剤形：注射剤、液剤 · 投与方法： Arm 1：皮下投与 Arm 2：最初の 5 週間は静脈内投与、6 週目以降は皮下投与 · 投与間隔： Arm 1：最初は 1 週間とし、4 週間隔となるまで 1 週間ずつ延長した Arm 2：最初の 5 週間は 4 週間隔で 2 回投与し、2 回目投与の 1 週間後（6 週目）以降は 1 週間隔から開始し 4 週間隔となるまで 1 週間ずつ延長した · 用量：治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量（0.3～0.8 g/kg）の 1/4 量から投与を開始し、忍容性を確認しながら 4 週間分相当量（0.3～0.8 g/kg）まで漸増した。4 週間分相当量が 0.6 g/kg を超える場合は、投与部位を 2 ヵ所とし、1 ヵ所あたりの用量は最大 0.4 g/kg までとした。 · 投与期間： Arm 1：4～6 ヵ月（被験者により異なる。治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量を単一投与部位に皮下投与するために必要な rHuPH20 の用量調整が完了するまでとした） Arm 2：6～10 ヵ月（被験者により異なる。治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量を単一投与部位に皮下投与するために必要な rHuPH20 の用量調整が完了したあと、当該用量を再度皮下投与し、4 週間の PK 評価を完了するまでとした） 2. rHuPH20 · 剤形：皮下用注射剤、液剤 · 投与方法：皮下投与 · 投与間隔：IGI, 10%の皮下投与前 5 分以内に、IGI, 10%と同じ投与間隔で投与した · 用量：IgG 1g あたり 150 U から投与を開始し、忍容性を確認しながら IgG 1g あたりの用量を調整した · 投与期間：IGI, 10%と同じ投与期間とした
観察・検査・評価 項目及び時期	治験スケジュールを以下に示した。  IgG: immunoglobulin G; IV: intravenous; PK: pharmacokinetic; SC: subcutaneous; wks: weeks

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準	有効性 本試験では IGI, 10%による治療の有効性は評価しなかった。感染症は有害事象として報告し、その種類及び件数を評価した。 主要評価項目： 1. rHuPH20 の皮下投与後に、治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 1/2 量（0.2 g/kg 以上）の IGI, 10%を単一投与部位に皮下投与することの実現可能性 治験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量の 1/2 量（0.2 g/kg 以上）を単一投与部位に皮下投与された被験者の 90%以上、かつ 4 週間分相当量（0.4 g/kg 以上）を単一投与部位に皮下投与された被験者の 50%以上で軽度を超える局所性の副作用が認められず、忍容性が確認された場合、実現可能性があると判断することとした。 その他の評価項目： 1. 軽度を超える局所性の副作用を発現することなく、治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 1/2 量（0.2 g/kg 以上）及び 4 週間分相当量（0.4 g/kg 以上）を単一投与部位に皮下投与するために必要な rHuPH20 の用量 2. 皮下投与に要した時間 3. IGI, 10%の静脈内投与又は皮下投与を同等の用量及びスケジュールで行ったときの AUC に基づく IgG のバイオアベイラビリティの比較 4. IGI, 10%の投与量及び投与速度 薬物動態： 1. Arm 2 における静脈内投与時及び皮下投与時の血清中総 IgG の PK パラメータ〔投与間隔あたりの濃度-時間曲線下面積（AUC）、最高濃度（C_{max}）、最高濃度到達時間（T_{max}）、最低濃度（C_{min}）、初期半減期（$T_{1/2;i}$）、消失半減期（$T_{1/2;t}$）及びクリアランス（CL）〕 安全性 主要安全性評価項目： 1. 被験者 1 例あたりに換算した、有害事象による投与中断又は投与中止が行われなかった投与の割合 副次安全性評価項目： 1. 治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に局所性の有害事象を 1 件以上伴う皮下投与の割合 2. 治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に全身性の有害事象（感染症を除く）を 1 件以上伴う皮下投与の割合 3. 中等度又は重度の局所性の副作用の件数 4. 中等度又は重度の全身性の副作用を伴う投与の回数及びその割合

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	主要評価項目は記述統計を用いて解析した。また、IGI, 10%の皮下投与に要した時間についても記述統計を用いて解析した。 Arm 2 の被験者を対象にした PK パラメータは中央値、四分位数及びそれらの 95% CI（ノンパラメトリック）を用いて要約した。 投与間隔あたりの AUC は台形法により算出した。また、静脈内投与時と皮下投与時の用量が異なる場合でも比較が可能となるように、投与量で標準化した。 静脈内投与の PK と皮下投与の PK の類似性については、投与量で標準化した AUC を対数変換し、その平均値の差の 90% CI を用いて評価した。 安全性の評価は治験薬投与を受けたすべての被験者を対象に実施した。 主要安全性評価項目である、被験者 1 例あたりに換算した投与中断又は投与中止が行われなかった投与の割合は負の二項分布を用いて算出した。 有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 10.0 を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で分類し、記述統計を用いた。各有害事象名、1 回以上有害事象を発現した被験者数、及び有害事象を発現した被験者の割合を表で示した。各有害事象は、重篤性（重篤、非重篤）、重症度（軽度、中等度、重度）及び IGI, 10%との因果関係（関連なし、関連があるかもしれない、おそらく関連あり）ごとに示した。重篤な有害事象は個別にも記載した。 感染症は上記の解析から除外し、有害事象として報告されたものを記録した。
試験期間	2006 年 12 月 4 日（最初の被験者の治験参加）～2007 年 11 月 14 日（最後の被験者の治験終了）

（2）試験成績

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-2 に示した。

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 例が静脈内投与による IgG 補充療法に戻すことを希望したため試験を中止した。当該被験者は 1 回目及び 2 回目の IGI, 10%皮下投与時に軽度の注入部位疼痛、注入部位紅斑及び注入部位腫脹並びに中等度の注入部位熱感を発現したが、重篤な有害事象や全身性の有害事象は報告されなかった（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.1-1、Appendix 16.2.1、Table 16.2.1-1 及び Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7-1）。

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。

安全性解析対象集団の内訳は、男性が 4/11 例（36.4%）、女性が 7/11 例（63.6%）であり、年齢の中央値は、男性が 50 歳（範囲：26～54 歳）、女性が 44 歳（範囲：20～76 歳）であった。人種は、被験者の大部分が白人（10/11 例、90.9%）であり、残りはヒスパニック系（1/11 例、9.1%）であった。ベースライン時の PID のタイプは、被験者の大部分が分類不能型免疫不全症（9/11 例）であり、残りは液性免疫不全（1/11 例）及び IgG サブクラス欠損症（1/11 例）であった。

表 2.7.6.1-2 被験者の内訳（160602 試験）

	Arm 1 n (%)	Arm 2 n (%)	Total n (%)
Enrolled	4	7	11
Started treatment	4	7	11
Gender			
Male	2 (50.0)	2 (28.6)	4 (36.4)
Female	2 (50.0)	5 (71.4)	7 (63.6)
Race			
Caucasian	3 (75.0)	7 (100)	10 (90.9)
Hispanic	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age (years)			
Male			
Min	26	47	26
Median	40	50	50
Max	54	52	54
Female			
Min	41	20	20
Median	58	44	44
Max	74	76	76

出典：添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.1-1、Table 14.1-2 及び Table 14.1-3
Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects

2）有効性の結果

① 主要評価項目

（1）rHuPH20 の皮下投与後に、治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 1/2 量（0.2 g/kg 以上）の IGI, 10%を単一投与部位に皮下投与することの実現可能性

rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%の用量として治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 1/4 量（以下、1/4 量と記載する。以降 1/4 ずつ漸増した場合の投与量も同様にそれぞれ 1/2 量、3/4 量及び全量と記載する）を皮下投与したとき、11 例中 8 例が忍容性を示した（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.2-4）。忍容性を示さなかった 3 例のうち、1 例が 1 回目及び 2 回目の IGI, 10%皮下投与時に軽度の注入部位疼痛、注入部位紅斑及び注入部位腫脹並びに中等度の注入部位熱感を発現し、静脈内投与による IgG 補充療法に戻すことを希望したため試験を中止した。他の 1 例は最初の皮下投与中に軽度の胸痛を発現し、投与速度を減速した他、同日の皮下投与後にも軽度の背部痛を発現した。残りの 1 例は 1 回目の皮下投与実施日に中等度の頭痛を発現し、その翌日に軽度の嗜眠を発現した（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）。

1 例が試験を中止したため、IGI, 10%を 1/2 量、3/4 量及び全量を皮下投与したときの忍容性評価は 10 例で実施した。いずれの用量でも 10 例中 9 例が忍容性を示した。

各用量で忍容性を示さなかった 1 例は、1/4 量で中等度の頭痛及び軽度の嗜眠を発現した前述の被験者と同一被験者であった。当該被験者に 1/2 量を皮下投与したときは、投与翌日に

中等度の頭痛及び軽度の眼乾燥が、投与 6 日後に軽度の寝汗が発現し、これらの有害事象はすべて治験薬との関連があるかもしれないと判断された。また、3/4 量では中等度の筋骨格不快感が発現し、おそらく治験薬との関連ありと判断された。さらに、全量では中等度の注射部位そう痒感が発現した（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）。

安全性解析対象集団では、IGI, 10%の 1/2 量を単一投与部位に皮下投与された被験者の 90%以上が忍容性を示すという基準は満たさなかったものの（9/11 例、81.8%）、全量を単一投与部位に皮下投与された被験者の 50%以上が忍容性を示すという基準は満たした（9/11 例、81.8%）。なお、実際に 1/2 量以上を投与された被験者集団では、IGI, 10%の 1/2 量を単一投与部位に皮下投与された被験者の 90%以上で忍容性が認められた（9/10 例、90%）。

本試験を終了した 10 例すべての被験者で、rHuPH20 を事前に皮下投与することにより、IGI, 10%の用量として、治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量まで漸増することが可能であった（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.2-4）。

② その他の評価項目

（1）IGI, 10%の単一投与部位への皮下投与で忍容性が認められたときの rHuPH20 の用量

IGI, 10%の単一投与部位への皮下投与で忍容性が認められたときの rHuPH20 の用量を表 2.7.6.1-3 に示す。

IGI, 10%の 1/4 量の皮下投与で忍容性が認められたときの rHuPH20 の用量の算術平均値（SD）は、IgG 1g あたり 157（3.9）U であった（範囲：152～164 U）。同様に、IGI, 10%の 1/2 量、3/4 量及び全量の皮下投与で忍容性が認められたときの rHuPH20 の用量の算術平均値（SD）は、それぞれ IgG 1g あたり 103（2.8）U（範囲：99～109 U）、68（2.0）U（範囲：66～72 U）及び 51（0.9）U（範囲：49～51 U）であった。

rHuPH20 を IgG 1g あたり 50 U で皮下投与したあとに IGI, 10%の全量を皮下投与して忍容性が認められた 2 例に対し、次の投与で rHuPH20 を IgG 1g あたり 25 U に漸減したところ、治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現し、注入時間も延長した。これにより、IGI, 10%の全量を皮下投与するためには、事前に皮下投与する rHuPH20 の用量として IgG 1g あたり 50 U 以上が必要であることが示唆された。

表 2.7.6.1-3　IGI, 10%を単一投与部位で皮下投与し忍容性が認められたときの rHuPH20 の用量（160602 試験）

			Dose of rHuPH20 per Gram IgG [U/g]		
Study Arm	Dose Category	N (a)	Mean	SD	Min, Max
Study Arms 1 & 2	SC (1/4 dose)	8	157	3.9	152, 164
	SC (1/2 dose)	9	103	2.8	99, 109
	SC (3/4 dose)	9	68	2.0	66, 72
	SC (full dose)	9	51	0.9	49, 51

出典：添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.2-5

Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects; SC: Subcutaneous; SD: standard deviation

(a)　Number of subjects who tolerated dose in a single site with no more than mild local ADR.

（2）皮下投与に要した時間

皮下投与に要した時間を表 2.7.6.1-4 に示す。皮下投与に要した時間の算術平均値（SD）は、IGI, 10%の 1/4 量、1/2 量、3/4 量及び全量を皮下投与したときでそれぞれ 1.6（0.3）時間（範囲：1.2～2.1 時間）、2.2（0.8）時間（範囲：1.3～4.3 時間）、2.3（0.5）時間（範囲：1.7～3.1 時間）及び 2.9（0.8）時間（範囲：1.8～4.3 時間）であった。

表 2.7.6.1-4　皮下投与に要した時間（160602 試験）

			Time Required to Complete SC Infusions [h]		
Study Arm	Dose Category	N (a)	Mean	SD	Min, Max
Study Arms 1 & 2	SC (1/4 dose)	11	1.6	0.3	1.2, 2.1
	SC (1/2 dose)	10	2.2	0.8	1.3, 4.3
	SC (3/4 dose)	10	2.3	0.5	1.7, 3.1
	SC (full dose)	10	2.9	0.8	0.8, 4.3

出典：添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.2-6

Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects; SC: Subcutaneous; SD: standard deviation

(a)　Number of subjects who received any amount of study product in each dose.

（3）血清中総 IgG のバイオアベイラビリティ

Arm 2 の被験者を対象に、「IGI, 10%を静脈内投与したときの AUC」及び「rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの AUC」を用いてバイオアベイラビリティを比較した。AUC の幾何平均値の比（皮下投与／静脈内投与）の点推定値（90% CI）は 92%（[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）。

（4）IGI, 10%の投与量及び投与速度

治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 IGI, 10%の投与量の算術平均値（SD）は、25.5～61.4 g であり、体重で調整した場合の IGI, 10%の投与量の算術平均値（SD）は 0.40～0.60 g/kg であった（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.3-2 及び Table 14.3-3）。

11 例中 7 例が、最初の 2 回の皮下投与のうち少なくとも 1 回で事前に定められた最大投与速度である 240 mL/h を達成した。また、8 例が 3 回目以降の皮下投与のうち少なくとも 1 回で事前に定められた最大投与速度 300 mL/h を達成した（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）。

③ 薬物動態

（1）血清中総 IgG の PK パラメータ

Arm 2 の被験者における PK パラメータの要約を表 2.7.6.1-5 に示した。

投与間隔あたりの AUC の中央値（90% CI）は、IGI, 10%静脈内投与時では 389.5 days*g/L（[359.9, 456.7] days*g/L）、rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与時では 369.6 days*g/L（[356.2, 461.2] days*g/L）であった。

C_{max} は IGI, 10%静脈内投与時〔中央値（90% CI）：23.9 g/L（[21.9, 28.2] g/L）〕より rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与時〔中央値（90% CI）：16.0 g/L（[15.2, 19.1] g/L）〕の

方が低かった。T_{max} の中央値（90% CI）は、IGI, 10%静脈内投与時では 0.0 days（[0.0, 0.1] days）、rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与時では 4.9 days（[3.1, 6.8] days）であった。

表 2.7.6.1-5　血清中総 IgG の PK パラメータの要約（160602 試験：PK 解析対象集団）

PK Parameter	Dose Category	N	Median	90% CI for Median
AUC [days*g/L]	IV (full)	7	389.5	359.9, 456.7
	SC (full)	7	369.6	356.2, 461.2
C_{max} [g/L]	IV (full)	7	23.9	21.9, 28.2
	SC (full)	7	16.0	15.2, 19.1
C_{min} [g/L]	IV (full)	7	10.7	10.3, 13.2
	SC (full)	7	10.8	9.7, 12.9
Clearance [mL/(kg*days)]	IV (full)	7	1.18	1.15, 1.55
	SC (full)	7	1.34	1.17, 1.68
T_{max} [days]	IV (full)	7	0.0	0.0, 1.0
	SC (full)	7	4.9	3.1, 6.8
$t_{1/2;i}$ [days]	IV (full)	7	6.52	5.78, 18.51
$t_{1/2;t}$ [days]	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: area under the concentration versus time curve; CI: confidence interval; C_{max}: maximum concentration; C_{min}: minimum concentration; IgG: immunoglobulin G; IV: intravenous; N: number of subjects; PK: pharmacokinetic; SC: subcutaneous; $t_{1/2;i}$: initial half-life; $t_{1/2;t}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum concentration

4 週間隔で投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度は、IGI, 10%静脈内投与時（範囲：8.83～13.20 g/L）と rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与時（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、Appendix 16.2.6、Table 16.2.6-1）。

3）安全性の結果

① 曝露期間

治験薬初回投与から最終投与までの曝露期間の中央値は、Arm 1 では 43 日（範囲：8～65 日）、Arm 2 では 159 日（範囲：133～165 日）であった（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.3-1）。

② 有害事象

有害事象の概略を表 2.7.6.1-6 に示した。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、Arm 1 で 4/4 例（100.0%）、Arm 2 で 6/7 例（85.7%）に認められた。重篤な有害事象は Arm 2 の 1 例に認められ、報告された事象は重度のアナフィラキシー反応であった。当該事象は、発現直前に服用した抗生物質に起因するものであり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Section 12.3.2.1）。治験薬の投与中断に至った有害事象は Arm 1 で 1/4 例（25.0%）、Arm 2 で 1/7 例（14.3%）に認められた。

試験期間を通して治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

表 2.7.6.1-6 有害事象の概略（160602 試験：安全性解析対象集団）

Adverse Event	Number (%) of Subjects	
	Arm 1 (N=4)	Arm 2 (N=7)
AEs necessitating treatment discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious AEs	0 (0.0)	1 (14.3)
Treatment-related AEs (possible or probable)	4 (100.0)	6 (85.7)
AEs that lead to infusion interruption	1 (25.0)	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
AE: adverse event; N: number of subjects

局所性の有害事象のうち、非重篤な有害事象は Arm 1 で 4/4 例（100.0%）、Arm 2 で 6/7 例（85.7%）に認められ、そのほとんどは軽度であり重度のものは認められなかった。報告された事象は注入部位紅斑、注入部位疼痛、注入部位浮腫、注入部位熱感、注射部位そう痒感、注入部位腫脹、及び注入部位反応であった（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.3-6a 及び Table 14.3-7a）。

全身性の有害事象のうち、非重篤な有害事象は Arm 1 で 3/4 例（75.0%）、Arm 2 で 6/7 例（85.7%）に認められた。そのほとんどは軽度であり、報告された大半の事象が治験薬と関連なしと判断された。Arm 1 の 1 例で重度の副鼻腔炎、Arm 2 の 1 例で重度の頭痛が発現したが、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。Arm 1 で治験薬と関連ありと判断された全身性の非重篤な有害事象は軽度の眼乾燥、軽度の寝汗、軽度の嗜眠、中等度の筋骨格不快感及び中等度の頭痛であった。Arm 2 で治験薬と関連ありと判断された全身性の非重篤な有害事象は軽度の胸痛、軽度の末梢性浮腫、軽度の疼痛、軽度の背部痛（2 件）及び軽度の頭痛であった（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）。

試験期間を通して感染症は 4 例で 6 件認められ、報告された事象は軽度及び中等度のウイルス性胃腸炎、軽度及び重度の副鼻腔炎、中等度のヘルペス性角膜炎並びに軽度の結膜炎であった。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 14.3-14 並びに Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7-1 及び Listing 16.2.7-2）。

試験期間を通して、臨床検査、バイタルサイン及び身体所見から安全性の懸念は示されなかった。臨床的に問題となる臨床検査異常値が 2 例（1 例でリンパ球数異常、リンパ球／白血球数異常及び血小板数異常、並びに 1 例で IgA 異常）で認められたが、いずれも治験開始時よりみられたものであった（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.3-15～Table 14.3-22 及び Appendix 16.2.8、Table 16.2.8-1）。

③ 主要安全性評価項目

(1) 被験者 1 例あたりに換算した、有害事象による投与中断又は投与中止が行われなかった投与の割合

有害事象による投与中断又は投与中止が行われなかった投与の割合（95% CI）は 0.97（[0.75, 1.00]）であった。投与中断は 2 回行われた。Arm 1 の 1 例が軽度の注入部位疼痛のため合計 5 回の皮下投与のうち 1 回を中断し、Arm 2 の 1 例が軽度の胸痛のため合計 7 回の皮下投与のうち 1 回を中断した。Arm 2 の 1 例で軽度の注入部位反応が発現し、投与速度の減速が行われた（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.3-9 及び Table 14.3-10）。

④ 副次安全性評価項目

(1) 治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に局所性の有害事象を 1 件以上伴う皮下投与の割合

治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に局所性の有害事象が 1 件以上発現した皮下投与の割合は、IGI, 10%の 1/4 量、1/2 量、3/4 量及び全量でそれぞれ 83%（10 回）、70%（7 回）、82%（9 回）及び 46%（13 回）であった（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.3-11）。

(2) 治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に全身性の有害事象（感染症を除く）を 1 件以上伴う皮下投与の割合

治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に全身性の有害事象（感染症を除く）が 1 件以上発現した皮下投与の割合は、IGI, 10%の 1/4 量、1/2 量、3/4 量及び全量でそれぞれ 17%（2 回）、10%（1 回）、18%（2 回）及び 7%（2 回）であった（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.3-11）。

(3) 中等度又は重度の局所性の副作用の件数

中等度の局所性の副作用は、IGI, 10%の 1/4 量及び全量でそれぞれ 1 件及び 5 件認められた。IGI, 10%の全量で認められた副作用のうち 2 件は、rHuPH20（IgG 1g あたり 50 U）皮下投与後に IGI, 10%の全量を皮下投与したときに忍容性が認められた 2 例において、次の投与で rHuPH20 を IgG 1g あたり 25 U に漸減したときに発現したものであった。重度の局所性の副作用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 14.3-12）。

中等度又は重度の全身性の副作用を伴う投与の回数及びその割合

中等度又は重度の全身性の有害事象は、IGI, 10%の 1/4 量、1/2 量、3/4 量及び全量でそれぞれ 1 件、3 件、3 件及び 8 件認められた。中等度又は重度の全身性の副作用が発現した投与の回数及びその割合は、IGI, 10%の 1/4 量、1/2 量、3/4 量及び全量でそれぞれ 1 回（8%）、1 回（10%）、1 回（10%）及び 0 回（0%）であった（添付資料 5.3.3.2-1、160602 試験、治験総括報告書、Table 14.3-12 及び Table 14.3-13）。

4）結論

rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%の用量として治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量を単一投与部位に皮下投与したときの忍容性及び安全性は良好であった。試験を完了した 10 例全例で、治験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量の単一投与部位への皮下投与を達成し、高いバイオアベイラビリティ（92%）が認められた。試験を完了したほとんどの被験者（8/10 例）で、最大投与速度である 300 mL/h を達成した。rHuPH20 の至適用量は、IgG 1g あたり 50 U であることが示唆された。

rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%の用量として治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量を単一投与部位に皮下投与したときに認められた副作用の症状及び重症度は、より低用量（IGI, 10%の 1/4 量、1/2 量、3/4 量）で認められた副作用や既存の安全性プロファイルと一致するものであった。

（3）参考文献

[1] IUIS Scientific Committee. Primary immunodeficiency diseases: Report of an IUIS Scientific Committee. Clin.Exp.Immunol. 1999;118(Suppl 1):1-28.（添付なし）

2.7.6.2 海外第 1 相　健康被験者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）皮下投与における遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）の投与促進効果を評価する試験（161001 試験）

：添付資料番号 5.3.4.1-1（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の標題	健康被験者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）皮下投与における遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）の投与促進効果を評価する試験
試験の目的	· IGI, 10%皮下投与における rHuPH20 の投与促進効果を評価する。 主要目的： · IGI, 10%皮下投与時の投与完了までに要する時間に対する rHuPH20 の投与時間短縮効果を評価する。 副次目的： 有効性 · IGI, 10%皮下投与時の平均投与速度に対する rHuPH20 の投与速度上昇効果を評価する。 忍容性 · rHuPH20 併用下及び非併用下で IGI, 10%を皮下投与したときの痛みと不快感のレベルを評価する。 安全性 1. rHuPH20 併用下及び非併用下で IGI, 10%を皮下投与したときの局所性の有害事象プロファイルを評価する。 2. rHuPH20 併用下及び非併用下で IGI, 10%を皮下投与したときの全身性の有害事象プロファイルを評価する。評価は rHuPH20 併用下及び非併用下で対照ヒトアルブミン液を投与したときとの比較により行う。 3. 抗 rHuPH20 抗体（結合抗体及び中和抗体）の発現をモニタリングする。 探索的項目： 1. rHuPH20 併用下及び非併用下で IGI, 10%を皮下投与したときの局所性の注入部位反応（漏出、かゆみ、腫脹の程度及び面積、硬結の面積、変色の程度及び面積）を評価する。 2. rHuPH20 併用下及び非併用下で IGI, 10%を皮下投与したときの治療の好みを評価する。
治験デザイン	本試験は、IGI, 10%の皮下への投与を容易にする rHuPH20 の有効性を評価する前向き、無作為化、二重盲検、被験者内／被験者間プラセボ対照、単施設試験であり、健康被験者を対象に実施された。 本試験は Epoch 1 及び Epoch 2 から構成され、被験者はいずれかの Epoch に参加したうえで治験薬投与（左右の腿への同時投与）を 1 回のみ受けた。 Epoch 1 では 8 例の被験者を登録し、rHuPH20 併用下及び非併用下において IGI, 10%を重力式点滴にて投与することの実現可能性を評価した。被験者は片腿に rHuPH20 及び IGI, 10%を、もう片方の腿に対照リンゲル液及び IGI, 10%を同時に単回投与した。治験薬は盲検下で左右の腿に無作為に割り付けられた。Epoch 1 の投与終了後に治験依頼者が安全性データの盲検下レビューを行い、Epoch 1 にて許容できない毒性が発現しなかった場合に Epoch 2 を開始することとした。 Epoch 2 では 44 例の被験者を登録し、4 つの Arm に無作為に割り付けた。 Arm 1A 及び Arm 1B にはそれぞれ 16 例の被験者を割り付けた。被験者は片腿（Arm 1A では左腿、Arm 1B では右腿）に rHuPH20 及び IGI, 10%を、もう片方の腿に対照リンゲル液及び IGI, 10%を同時に単回投与した。Arm 2A 及び Arm 2B にはそれぞれ 6 例の被験者を割り付けた。被験者は片腿（Arm 2A では左腿、Arm 2B では右腿）に rHuPH20 及び対照ヒトアルブミン液を、もう片方の腿に対照リンゲル液及び対照ヒトアルブミン液を同時に単回投与した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
治験デザイン（続き）	いずれの Epoch においても、被験者は治験薬投与前日から治験薬投与 48 時間まで入院し検査・観察を実施した。その後の検査・観察は治験薬投与 72 時間後、1 週間後及び 21 日後に実施し治験を終了した。
実施国及び実施施設数	米国 1 施設
計画被験者数	52 例
対象被験者及び選択／除外基準	選択基準： 以下の基準をすべて満たす被験者を適格とした。 1. 書面での同意が得られている者 2. スクリーニング時に 18 歳以上 65 歳未満の者 3. スクリーニング時の肥満度指数（BMI）が 19.0 以上 29.0 kg/m^2 の範囲であり、体重が 60 kg 以上の者 4. スクリーニング時に急性及び／又は慢性疾患の臨床所見がなく、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査又は心電図で臨床的に問題となる異常がない健康な者 5. スクリーニング時の薬物検査が陰性であり、スクリーニングの 2 週間以上前から試験期間を通して多量のアルコール摂取（定期的に 1 日 2 杯以上と定義）及び麻薬又は違法薬物の使用を控えること、並びに試験期間中を通して医師の判断で薬物検査を実施することに同意した者。 6. 非喫煙者又はスクリーニングの 6 ヵ月以上前から禁煙した元喫煙者であり、試験期間を通して喫煙を控えることに同意した者。 7. 妊娠可能な女性で、スクリーニング時に尿妊娠検査が陰性であり、少なくとも治験薬最終投与 30 日後まで適切な避妊方法を用いることに同意した者 8. 少なくとも治験薬最終投与 90 日後まで、適切な避妊方法を用いること及び精子提供を控えることに同意した男性 9. 治験実施計画書を遵守する意思及び能力がある者 除外基準： 以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。 1. 以下のうち 1 つ以上で既往歴を有する又はスクリーニング時に陽性であった者：B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）1 型若しくは HIV 2 型 2. 血栓形成傾向及び／又は血栓塞栓性エピソード（深部静脈血栓症、心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症及び有痛性の血管閉塞症の危険性を伴う鎌状赤血球貧血等）の既往歴を有する者 3. 血液又は血液成分を投与後の過敏症又は有害反応（蕁麻疹、呼吸困難、重度の低血圧又はアナフィラキシー）の既往を有する者 4. 免疫グロブリン A（IgA）欠損症（スクリーニング時に IgA が 0.07 g/L 未満）の記録がある者 5. ヒト又は動物由来（蜂やスズメバチの毒を含む）のヒアルロニダーゼに対する既知のアレルギーを有する者 6. 片方又は両方の腿に重度の皮膚炎又は解剖学的異常を有し、治験薬の投与及び評価項目の評価を妨げる可能性のある者 7. 抗ヒスタミン薬、鎮痛薬、抗不安薬若しくは全身性ステロイドを服用している、又は胸部より下の部位に局所性のステロイド若しくは抗生物質を塗布している場合、治験薬投与の 48 時間以上前から治験薬投与 72 時間後までこれらの薬剤の服用及び塗布を中止できない者 8. 授乳中である又は試験期間中に授乳を開始する予定がある者 9. スクリーニング前 12 ヵ月以内に免疫グロブリン製剤を含む他の臨床試験に参加した者 10. スクリーニング前 30 日以内に他の臨床試験に参加し、治験薬の投与を受けた若しくは治験使用機器を使用した、又は治験薬の投与を受ける若しくは治験使用機器を使用する予定のある者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
使用薬剤、 用法・用量及び 投与期間	本試験では以下の薬剤を治験薬として使用した。 1. IGI, 10% · 剤形：注射剤、液剤 · 投与方法：皮下投与 · 投与頻度：両腿に同時に 1 回 · 用量：0.5 g/kg（片腿につき 0.25 g/kg） · 投与期間：1 日 2. rHuPH20 剤形：注射剤、液剤 · 投与方法：皮下投与 · 投与頻度：片腿に 1 回 · 用量：IgG 1 g あたり 75 U 又はアルブミン対照液 1 mL あたり 7.5 U · 投与期間：1 日 3. ヒトアルブミン液 0.25% (IGI, 10%のプラセボ対照として使用） · 剤形：注射剤、液剤 · 投与方法：皮下投与 · 投与頻度：両腿に同時に 1 回 · 用量：IGI, 10%と同量（片腿につき 0.25 g/kg） · 投与期間：1 日 4. リンゲル液（rHuPH20 のプラセボ対照として使用） · 剤形：注射剤、液剤 · 投与方法：皮下投与 · 投与頻度：片腿に 1 回 · 用量：rHuPH20 と同量 · 投与期間：1 日 治験薬の投与順序は以下のとおりとした。 · Epoch1 では、薬剤 2 及び薬剤 4 をそれぞれ左右の腿に投与した後、薬剤 1 を両腿に同時に投与した。 · Epoch2 の Arm 1A/1B では、薬剤 2 及び薬剤 4 をそれぞれ左右の腿に投与した後、薬剤 1 を両腿に同時に投与した。 · Epoch2 の Arm 2A/2B では、薬剤 2 及び薬剤 4 をそれぞれ左右の腿に投与した後、薬剤 3 を両腿に同時に投与した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

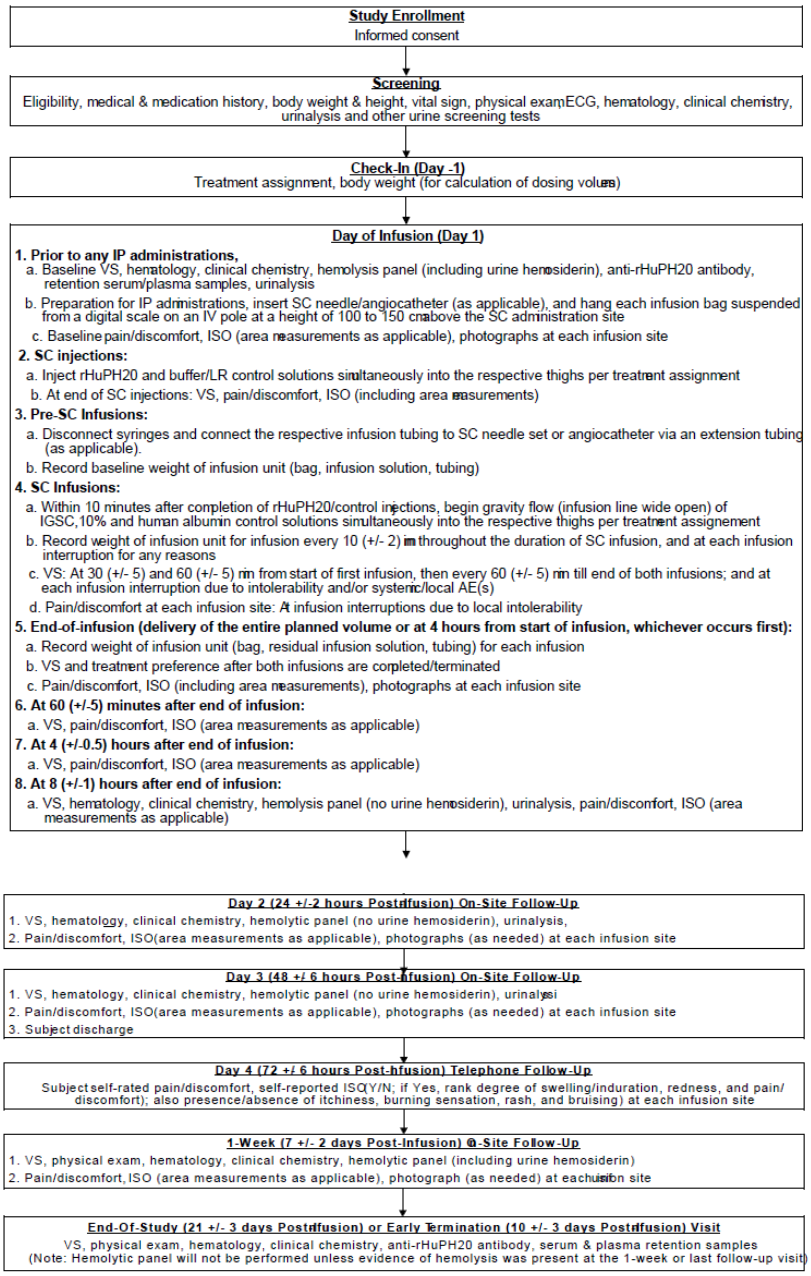
項　　目	内　　容
観察・検査・評価項目及び時期	治験スケジュールを以下に示した。  ECG: electrocardiogram; IP: investigational product; ISO: infusion site observation; LR: Lactated Ringer's; SC: subcutaneous; VS: vital signs

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準	主要評価項目：（Epoch 2　Arm 1A 及び Arm 1B を対象とした） 1. IGI, 10%皮下投与完了までに要する総投与時間 副次評価項目： 有効性（Epoch 2 を対象とした） 1. IGI, 10%皮下投与の平均投与速度 2. 注入を妨げる著しい組織抵抗（又は流入に対する抵抗）により投与を中断した又は投与を完了できなかった被験者の割合 安全性 局所性の有害事象 1. 局所性の有害事象：投与 1 回あたりの局所性の注入部位反応の発現件数（rHuPH20 併用時及び非併用時の比較） 2. 時間的に関連ありの局所性の有害事象：治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に局所性の中等度又は重度の有害事象を 1 件以上伴う投与の件数及び割合 3. 投与を中断した局所性の有害事象：局所性の忍容性不良及び／又は局所性の有害事象により中断又は中止した投与の回数及びその割合 全身性の有害事象 1. 重篤な有害事象：重篤な有害事象を発現した被験者数及びその割合 2. 全身性の有害事象：全身性の有害事象を発現した被験者数及びその割合 3. 時間的に関連ありの全身性の有害事象：治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に全身性の中等度又は重度の有害事象を 1 件以上発現した被験者数及びその割合 4. 投与を中断した全身性の有害事象：全身性の忍容性不良及び／又は全身性の有害事象により中断又は中止した被験者数及びその割合 5. 溶血：臨床検査に基づく溶血の発現率 6. 臨床検査異常値：ベースライン時点で正常値又は臨床的に問題のない異常値であったものが投与後に臨床的に問題のある異常値に推移した被験者数及びその割合 7. 抗 rHuPH20 抗体：rHuPH20 に対する抗体（結合抗体及び中和抗体）を発現した被験者数及びその割合 忍容性（Epoch 2　Arm 1A 及び Arm 1B を対象とした） 1. 痛み及び不快感に関する 5 段階での評価 探索的評価項目： 1. 局所反応（Epoch 2 を対象とした） a. 皮下針及び血管カテーテル挿入部位における漏出 b. かゆみ c. 腫脹の程度及び面積 d. 硬結の面積 e. 変色（発赤）の程度及び面積 2. 治療の好み（Epoch 2　Arm 1A 及び Arm 1B を対象とした）
解析方法	主要評価項目： Arm 1A と Arm 1B での rHuPH20 併用下及び非併用下における IGI, 10%の投与完了までの時間を比較した。解析では、同一被験者の左右の腿への IGI, 10%皮下投与完了に要する総投与時間の算術差に適用した 2 標本 Wilcoxon 検定を使用し、Arm 1A と Arm 1B を比較した。投与完了までの時間の差及び投与完了までの時間の短縮率は記述統計を用いて解析した。 副次評価項目： 有効性の解析では、同一被験者の左右の腿への IGI, 10%皮下投与における平均投与速度の算術差に適用した 2 標本 Wilcoxon 検定を使用し、Arm 1A と Arm 1B を比較した。また、平均投与速度の差は記述統計を用いて解析した。 忍容性の解析では、rHuPH20 併用下及び非併用下における IGI, 10%投与 1 回あたりの痛み及び不快感のレベルを記述統計を用いて要約した。 安全性及び探索的評価項目の解析では記述統計を用いて要約した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 13.0 を用いて読み替えた。
試験期間	2010 年 9 月 10 日（最初の被験者の治験参加）～2010 年 12 月 29 日（最後の被験者の治験終了）

（2）試験成績

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-2 に、被験者の背景を表 2.7.6.2-3 示した。

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（中等度の低血圧）及び追跡不能により中止し、残りの 43 例が治験を完了した。

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。

安全性解析対象集団の内訳は、男性が 34/53 例（64.2%）、女性が 19/53 例（35.8%）であった。年齢の中央値は 27 歳（範囲：19～65 歳）であった。人種は黒人又はアフリカ系アメリカ人（28/53 例、52.8%）が最も多く、次いで白人（24/53 例、45.3%）が多かった。民族はほとんどが非ヒスパニック系（51/53 例、96.2%）であった。

表 2.7.6.2-2　被験者の内訳（161001 試験）

Categories	Epoch 1 n (%) (a)	Epoch 2 n (%) (a)	Total n (%) (a)
Enrolled (Consent Form Signed)	15 (100.0)	76 (100.0)	91 (100.0)
Screen Failures	7 (46.7)	31 (40.8)	38 (41.8)
Randomized	8 (53.3)	45 (59.2)	53 (58.2)
Completed Study	8 (53.3)	43 (56.6)	51 (56.0)
Discontinued Study	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (2.2)
Adverse Event	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.1)
Withdrawn Consent	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sponsor Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol Deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.1)

出典：添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.1-1

n: number of subjects

(a)　Percent is based on number of enrolled subjects in each epoch.

表 2.7.6.2-3　被験者の背景（161001 試験：安全性解析対象集団）

Parameters	Category	Epoch 1	Epoch 2		Total
			1A+1B	2A+2B	
		N=8	N=33	N=12	N=53
Age at Enrollment (years)					
Min		23.0	19.0	21.0	19.0
Mean		37.8	34.6	24.9	32.9
Median		28.5	34.0	23.0	27.0
Max		63.0	65.0	35.0	65.0
Gender [n (%) (a)]	Male	5 (62.5)	20 (60.6)	9 (75.0)	34 (64.2)
	Female	3 (37.5)	13 (39.4)	3 (25.0)	19 (35.8)
Race [n (%) (a)]	American Indian Or Alaska Native	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
	Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Black Or African American	6 (75.0)	13 (39.4)	9 (75.0)	28 (52.8)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	White	2 (25.0)	19 (57.6)	3 (25.0)	24 (45.3)
Ethnicity [n (%) (a)]	Hispanic	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (3.8)
	Not Hispanic	8 (100.0)	31 (93.9)	12 (100.0)	51 (96.2)

出典：添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.1-4 及び Table 14.1-5
Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects
(a)　Percent is based on the number of subjects in each column.

2）有効性の結果

① 投与量

IGI, 10%及び対照ヒトアルブミン液の予定投与量（範囲）はそれぞれ 148～246 mL 及び 158～228 mL、実際の投与量はそれぞれ 0～246 mL 及び 158～228 mL であった。

治験薬の投与を受けた 53 例のうち、ほとんどの被験者は予定投与量を投与したが、rHuPH20 併用下で IGI, 10%を皮下投与した 6 例（Epoch 1 の 1 例及び Epoch 2 の 5 例）並びに対照リンゲル液併用下で IGI, 10%を皮下投与した Epoch 1 の 1 例が予定投与量より少ない量の投与となった。また、Epoch 2 の 1 例が rHuPH20 及び対照リンゲル液の投与後に治験薬と関連ありと判断された有害事象を発現し、IGI, 10%を投与しなかった。その他、対照リンゲル液併用下で対照ヒトアルブミン液を皮下投与した Epoch 2 の 2 例も予定投与量より少ない量の投与となった（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.5、Listing 8 及び Listing 9）。

② 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

IGI, 10%の皮下投与完了までに要する総投与時間の要約を表 2.7.6.2-4 に示す。

Epoch 2 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（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.2-8）。被験者内での差の中央値は 1 分（範囲：-103 時間 23 分～2 時間 36 分）であった。

表 2.7.6.2-4　IGI, 10%の皮下投与完了までに要する総投与時間の要約
（161001 試験：Epoch 2　Arm 1A 及び Arm 1B、最大の解析対象集団）

Statistics	rHuPH20 (hh:mm)	LR control (hh:mm)	Within Subject Difference (a) (hh:mm)
N	32	32	32
Min	0:30	0:30	-103:23
1st quartile	0:40	0:43	-0:25
Median	0:52	0:54	0:01
3rd quartile	1:15	1:24	0:16
Max	104:20	3:35	2:36

出典：添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.2-3

LR: Lactated Ringer's; IGI, 10%: Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects; rHuPH20: Recombinant human hyaluronidase PH20

For infusions that were incomplete after 4 hours or were terminated due to AEs, the total time to complete the infusion will equal 4 hours plus the imputed time needed to deliver the remaining planned infusion volume. This imputed time will be based on the average flow rate during the last 60 minutes of infusion.

(a) For each subject, a difference is calculated as time to complete IGI, 10% infusion with LR control minus time to complete IGI, 10% with rHuPH20.

IGI, 10%皮下投与完了までに要する総投与時間の短縮率の要約を表 2.7.6.2-5 に示す。

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。

表 2.7.6.2-5　IGI, 10%皮下投与完了までに要する総投与時間の短縮率の要約
（161001 試験：Epoch 2　Arm 1A 及び Arm 1B、最大の解析対象集団）

Statistics	Percent Reduction in Time to Complete IGI, 10% (a)
N	32
Min	-10888.2
1st quartile	-65.0
Median	1.1
95% CI of Median	-16.1, 24.0
3rd quartile	25.8
Max	72.6

出典：添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.2-10

CI: confidence interval; IGI, 10%: Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; LR: Lactated Ringer's; Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects; rHuPH20: Recombinant human hyaluronidase PH20

(a) For each subject, percent reduction in time is calculated as (time to complete infusion with LR control - time to complete infusion with rHuPH20) / time to complete infusion with LR control.

一方、Epoch 2 におけ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 併用下及び対照リンゲル液併用下でそれぞれ 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）であり、統計学的に有意差が認められた（p=0.0227）（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.2-7 及び Table 14.2-9）。Epoch 2 での対照ヒトアルブミン液投与完了までに要する総投与時間における、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 63.2%（[6.1, 83.3]%）であった（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.2-15）。

③ 副次評価項目

（1）IGI, 10%皮下投与の平均投与速度

Epoch 2 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（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.2-16 及び Table 14.2-20）。

一方、Epoch 2 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）（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.2-19 及び Table 14.2-21）。

（2）注入を妨げる著しい組織抵抗により投与を中断した又は投与を完了できなかった被験者の割合

Epoch 2 において、rHuPH20 併用下で 5/32 例が注入を妨げる著しい組織抵抗により IGI, 10%の投与を中断した又は投与を完了できなかった。対照リンゲル液併用下で注入を妨げる著しい組織抵抗により IGI, 10%の投与を中断した又は投与を完了できなかった被験者はいなかった（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.2-24）。

Epoch 2 において、rHuPH20 併用下で注入を妨げる著しい組織抵抗により対照ヒトアルブミン液の投与を中断した又は投与を完了できなかった被験者はいなかった。対照リンゲル液併用下で 3/12 例が注入を妨げる著しい組織抵抗により対照ヒトアルブミン液の投与を中断した又は投与を完了できなかった（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.6、Listing 12）。

3）安全性の結果

① 有害事象の概略

52/53 例（98.1%）に 363 件の有害事象が認められた。また、治験薬と関連ありと判断された有害事象は 52/53 例（98.1%）に 337 件認められた。治験薬と関連ありと判断された非重篤の有害事象のほとんどが軽度（211 件）又は中等度（107 件）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象として、中等度の低血圧（1 例に 1 件）が rHuPH20 及び対照リンゲル液の投与後に認められ、その後の IGI, 10%の投与を行うことなく治験を中止した。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

② 安全性評価項目

局所性の有害事象

（1）局所性の有害事象：投与 1 回あたりの局所性の注入部位反応の発現件数（rHuPH20 併用時及び非併用時の比較）

投与 1 回あたりの局所性の有害事象の要約を表 2.7.6.2-6 に示す。

Epoch 2 における、rHuPH20 併用下及び対照リンゲル液併用下で IGI, 10%を皮下投与したときの、投与 1 回あたりの局所性の有害事象の発現頻度の中央値は、それぞれ 3 件（範囲：1～6 件）及び 4 件（範囲：1～6 件）であり、Epoch 1 における発現頻度と同程度であった。

Epoch 2 における、rHuPH20 併用下及び対照リンゲル液併用下で対照ヒトアルブミン液を皮下投与したときの、投与 1 回あたりの局所性の有害事象の発現頻度の中央値は、それぞれ 1 件（範囲：0～3 件）及び 3 件（範囲：0～5 件）であった。

表 2.7.6.2-6　局所性の有害事象の要約（161001 試験：安全性解析対象集団）

	IGI, 10% Epoch 1		IGI, 10% Epoch 2		Human Albumin 0.25%	
	rHuPH20 N=8 (a)	LR Control N=8 (a)	rHuPH20 N=32 (b)	LR Control N=32 (b)	rHuPH20 N=12 (a)	LR Control N=12 (a)
Number and Percentage of Infusions with local AEs	8 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)	32 (100.0)	9 (75.0)	11 (91.7)
Number of Local AEs	24	31	90	116	16	31
Mean (SD)	3.0 (0.9)	3.9 (2.0)	2.8 (1.2)	3.6 (1.4)	1.3 (1.1)	2.6 (1.6)
Min	1	1	1	1	0	0
Median	3	4	3	4	1	3
Max	4	6	6	6	3	5

出典：添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.3-1

AE: adverse event; GI, 10%: Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; LR: Lactated Ringer's; Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects; rHuPH20: Recombinant human hyaluronidase PH20

(a) Number of infusions of corresponding column.

(b) Number of infusions of corresponding column. Since one subject did not receive an infusion, it is not included in this table.

Epoch 2 において、rHuPH20 併用下で IGI, 10%を皮下投与した被験者の 5%以上に認められた局所性の有害事象は、疼痛〔31/33 例（93.9%）、51 件〕、変色〔18/33 例（54.5%）、19 件〕、そう痒症〔7/33 例（21.2%）、7 件〕、紅斑〔6/33 例（18.2%）、7 件〕、硬結〔4/33 例（12.1%）、4 件〕及び熱感〔2/33 例（6.1%）、2 件〕であり、すべて投与部位の状態に関するものであった。また、Epoch 2 において、対照リンゲル液併用下で IGI, 10%を皮下投与した被験者の 5%以上に認められた局所性の有害事象は、硬結〔32/33 例（97.0%）、36 件〕、疼痛〔29/33 例（87.9%）、44 件〕、変色〔21/33 例（63.6%）、24 件〕、そう痒症〔7/33 例（21.2%）、7 件〕、紅斑〔5/33 例（15.2%）、6 件〕及び熱感〔1/33 例（3.0%）、1 件〕であり、すべて投与部位の状態に関するものであった（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.3-38）。

Epoch 2 において、rHuPH20 併用下で対照ヒトアルブミン液を皮下投与した被験者の 5%以上に認められた局所性の有害事象は、疼痛〔軽度 6/12 例（50.0%）、7 件、中等度 2/12 例（16.7%）、2 件、重度 1/12 例（8.3%）、1 件〕、変色〔4/12 例（33.3%）、4 件〕、紅斑〔1/12 例（8.3%）、1 件〕及びそう痒症〔1/12 例（8.3%）、1 件〕であった。また、Epoch 2 において、対照リンゲル液併用下で対照ヒトアルブミン液を皮下投与した被験者の 5%以上に認められた局所性の有害事象は、疼痛〔軽度 7/12 例（58.3%）、9 件、中等度 3/12 例（25.0%）、3 件、重度 1/12 例（8.3%）、1 件〕、硬結〔軽度 3/12 例（25.0%）、5 件、中等度 7/12 例（58.3%）、7 件〕、変色〔3/12 例（25.0%）、5 件〕及び紅斑〔1/12 例（8.3%）、1 件〕であった（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.3-35）。

(2) 時間的に関連ありの局所性の有害事象:治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に局所性の中等度又は重度の有害事象を 1 件以上伴う投与の件数及び割合

時間的に関連ありの局所性の中等度又は重度の有害事象を 1 件以上伴う投与の割合（95% CI）は、Epoch 2 において rHuPH20 併用下で対照ヒトアルブミン液を投与したときが最も低かった〔25.0%（[8.9, 53.2]%）〕。対照リンゲル液併用下で対照ヒトアルブミン液を投与したときの割合は 83.3%（[55.3, 93.3]%）であったが、これは rHuPH20 併用下又は対照リンゲル液併用下で IGI, 10%を投与したときの割合と同程度であった（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.3-2）。

(3) 投与を中断した局所性の有害事象：局所性の忍容性不良及び／又は局所性の有害事象により中断又は中止した投与の回数及びその割合

Epoch 2 において局所性の忍容性不良及び／又は局所性の有害事象により中断又は中止した投与の割合（95% CI）は、対照リンゲル液併用下で IGI, 10%を投与したときで 6.3%（[1.7, 20.1]%）であり、rHuPH20 併用下で IGI, 10%を投与したとき並びに rHuPH20 併用下又は対照リンゲル液併用下で対照ヒトアルブミン液を投与したときに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 14.3-3）。

全身性の有害事象

(1) 重篤な有害事象：重篤な有害事象を発現した被験者数及びその割合

重篤な有害事象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 14.3-4）。

(2) 全身性の有害事象：全身性の有害事象を発現した被験者数及びその割合

全身性の有害事象は、Epoch 2 で IGI, 10%を投与したときに 17/33 例（51.5%）に 27 件認められ、対照ヒトアルブミン液を投与したときに 3/12 例（25.0%）に 10 件認められた。これらはいずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.3-29）。

(3) 時間的に関連ありの全身性の有害事象:治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に全身性の中等度又は重度の有害事象を 1 件以上発現した被験者数及びその割合

時間的に関連あり（IGI, 10%の投与中又は投与後 72 時間以内）の全身性の中等度又は重度の有害事象を 1 件以上発現した被験者は 2 例(Epoch 2 の Arm 1 及び Arm 2 でそれぞれ 1 例)であった（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.3-12）。

(4) 投与を中断した全身性の有害事象：全身性の忍容性不良及び／又は全身性の有害事象により中断又は中止した被験者数及びその割合

全身性の忍容性不良及び／又は全身性の有害事象により治験薬の投与を中断又は中止した被験者はいなかった（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.3-13）。

（5）臨床検査異常値、抗 rHuPH20 抗体、溶血

試験期間を通して、臨床検査、バイタルサイン及び身体所見から安全性の懸念は示されなかった。抗 rHuPH20 抗体を発現した被験者は認められず、溶血も認められなかった（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.8 Listing 16～25）。

忍容性

（1）痛み及び不快感に関する評価

rHuPH20 併用下及び対照リンゲル液併用下で IGI, 10%の投与を受けた被験者の大部分が、痛み及び不快感について忍容性を示した。Epoch 2 において rHuPH20 併用下で IGI, 10%の投与を受けた被験者のうちの 6/32 例（18.8%）が痛み及び不快感を感じることなく、また、ひどく耐えられない痛み及び不快感を感じた被験者はいなかった。対照リンゲル液併用下で IGI, 10%の投与を受けた被験者のうちの 4/32 例（12.5%）が痛み及び不快感を感じなかったが、一方でひどく耐えられない痛み及び不快感を感じた被験者は 2/32 例（6.3%）認められた（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.3-5、Table 14.3-8 及び Table 14.3-10）。

③ 探索的評価項目

（1）局所反応

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（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.3-40）。

Epoch 2 において IGI, 10%を投与したときの局所反応の要約を表 2.7.6.2-7 に示す。

硬結については試験期間を通した評価と同様の結果であった。一方、硬結以外の項目については、rHuPH20 併用下及び対照リンゲル液併用下のいずれにおいても腫脹は中等度、変色は正常及びわずかな赤み、かゆみは軽度が最も多く、漏出は認められなかった。これらの項目では rHuPH20 併用下及び対照リンゲル液併用下で同程度であった（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.3-10 及び Table 14.3-33）。

表 2.7.6.2-7　局所反応の要約（Epoch 2）
（161001 試験：Epoch 2　Arm 1A 及び Arm 1B、最大の解析対象集団）

Infusion Site Observation or Pain/Discomfort	Maximum Scale	rHuPH20 N=32 n (%) (a)	LR control N=32 n (%) (a)
Induration (Y/N)	N	30 (90.8)	2 (6.3)
	Y	2 (6.3)	30 (93.8)
Swelling (b)	Absence of Symptoms	4 (12.5)	0 (0.0)
	Mild	3 (9.4)	2 (6.3)
	Moderate	21 (65.6)	28 (87.5)
	Severe	4 (12.5)	2 (6.3)
Pain/Discomfort (c)	None	6 (18.8)	4 (12.5)
	Mild, but tolerable	9 (28.1)	11 (34.4)
	Moderate, but tolerable	8 (25.0)	11 (34.4)
	Severe, but tolerable	9 (28.1)	4 (12.5)
	Severe and intolerable	0 (0.0)	2 (6.3)
Discoloration	Normal	11 (34.4)	9.8 (28.1)
	Slightly Pink	12 (37.5)	12 (37.5)
	Pink	9 (28.1)	11 (34.4)
Leakage of Fluid	No Leakage	32 (100.0)	32 (100.0)
	Minimal Leakage	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate Leakage	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe Leakage	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.3-10

AE: adverse event; GI, 10%: Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; LR: Lactated Ringer's; Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects; rHuPH20: Recombinant human hyaluronidase PH20

(a) Number of subjects with the maximum scale. Percentage based on number of infusions with each treatment.

(b) Degree of swelling with measurements made from point of needle insertion to outer edge of in 2 directions of the clock: Absence: No swelling or no swelling beyond the area of induration; Mild: <= 5 cm from needle in at least 2 directions; Moderate: > 5 to <= 10 cm from needle in at least 2 directions; Severe: > 10 cm from needle in at least 2 directions.

(c) The pain/discomfort scale is based on infusion site observation or AEs that contain 'Site Pain' in preferred term and occurred after the start of infusion. The severity of AEs will be mapped to tolerability levels as: Mild AE = Mild, but tolerable; Moderate AE = Moderate, but tolerable; Severe AE = Severe, but tolerable; Any AE with interruption = Severe and intolerable.

（2）治療の好み

Epoch 2 の Arm 1A 及び Arm 1B において、rHuPH20 併用下での投与及び対照リンゲル液併用下での投与を好んだ被験者数（割合及び 95% CI）はそれぞれ 19/32 例（59.4%、[42.3, 74.5]%）及び 11/32 例（34.4%、[20.4, 51.7]%）であり、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%の皮下投与を好んだ被験者が多かった。2 例はいずれの投与も好まなかった（添付資料 5.3.4.1-1、161001 試験、治験総括報告書、Table 14.3-15）。

4）結論

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。

rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%を投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。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。

2.7.6.3 国内第 3 相　原発性免疫不全症候群（PID）の日本人患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）を遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）投与後に皮下投与したときの薬物動態、安全性、忍容性及び有効性を評価する試験（TAK-771-3004 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の標題	原発性免疫不全症候群（PID）の日本人患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）を遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）投与後に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評価する試験
試験の目的	主要目的：試験開始前より静脈内投与又は従来型皮下投与による IgG 補充療法を受けていた日本人 PID 患者を対象に、維持療法として rHuPH20 投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度を評価する〔rHuPH20 及び IGI, 10%を TAK-771（以下、本剤）とする〕 副次目的：試験開始前より静脈内投与又は従来型皮下投与による IgG 補充療法を受けていた日本人 PID 患者を対象に、維持療法として rHuPH20 投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの PK プロファイルを明らかにし、安全性、忍容性、有効性、疾患活動性及び健康関連の生活の質（HRQoL）を評価する。
治験デザイン	本試験は、試験開始前より静脈内投与又は従来型皮下投与による IgG 補充療法を受けていた日本人 PID 患者を対象に、本剤を皮下投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度、PK、有効性、安全性、忍容性並びに疾患活動性及び HRQoL を評価する、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。 PID と診断され、スクリーニング／登録前 3 ヵ月以上にわたり用量及び投与間隔を変更することなく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 TAK-664-3001 試験若しくは TAK-664-3002 試験（以降、TAK-664 試験）にて TAK-664 の投与を受けていた被験者を登録した。 <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 試験において TAK-664 の投与を受けていた被験者は、TAK-664 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。適格性が確認された被験者は、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> · Epoch 1（漸増期間） Epoch 1 では、すべての被験者に対して本剤を皮下投与した。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 に移行した（すなわち、Epoch 1 における投与期間は計 6 週間）。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
治験デザイン （続き）	· Epoch 2 Epoch 2 では、すべての被験者に対して本剤を 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 IVIG の投与間隔とするか、又は cSCIG 又は TAK-664 の投与を受けていた被験者は治験担当医師及び被験者の判断により決定した。投与期間は 24 週間とした。 Epoch 2 では、PK 解析対象集団のうち同意の得られた 12 歳以上の被験者のサブセットを対象に、PK プロファイルの解析を実施した。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で血清検体を採取した。 · 投与前（投与前 1 時間以内）（PK 評価の Day 0） · Day 1（Day 0 の投与開始時刻から 1 日±6 時間） · Day 3（Day 0 の投与開始時刻から 3 日±6 時間） · Day 5（Day 0 の投与開始時刻から 5 日±6 時間） · Day 9（Day 0 の投与開始時刻から 9±1 日） · Day 14（Day 0 の投与開始時刻から 14±2 日） · Day 21（Day 0 の投与開始時刻から 21±2 日）（3 週間隔の場合）又は Day 28（Day 0 の投与開始時刻から 28±2 日）（4 週間隔の場合） 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 日後に来院した。
実施国及び実施施設数	日本 12 施設
計画被験者数	15 例
対象被験者及び選択／除外基準	選択基準： 以下の基準をすべて満たす被験者を適格とした。 1. 日本人である 2. 国際免疫学会連合（IUIS）委員会（2017）[1]の分類で定義される、抗体産生不全を伴う原発性の液性免疫不全型の診断記録があり、IgG 補充療法を必要とする者。 3. スクリーニング／登録時に 2 歳以上の者 4. 試験関連手順の実施前及び治験薬投与の開始前に、被験者又はその法的代理人から紙版及び／又は電子版の文書で同意が得られている者。被験者が 18 歳未満の場合、適切であれば被験者からの書面でのアセントに加え、被験者の法的代理人からも紙版及び／又は電子版の文書で同意を得る。 5. スクリーニング時の 3 ヵ月以上前から、添付文書に従い、3～4 週間あたり約 0.2～0.6 g/kg に相当する一定用量の IVIG 若しくは 1 週間あたり約 0.05～0.2 g/kg に相当する一定用量の cSCIG を一貫して投与されている者。 又は、登録の 3 ヵ月以上前から用量と投与頻度に変化なく TAK-664 が投与されている者（TAK-664-3001 試験を完了予定の者若しくは TAK-664-3002 試験に参加中の者）。 6. IVIG 又は cSCIG が投与されている被験者の場合、スクリーニング／登録前 1 ヵ月以内に測定された血清中総 IgG トラフ濃度がいずれも 5 g/L 以上の者 7. スクリーニング／登録時に測定された血清中総 IgG トラフ濃度が以下のいずれかを満たす者 a. IVIG 投与又は cSCIG 投与を受けた被験者 本剤の初回投与前のスクリーニング期間において測定された最後の 2 時点の血清中総 IgG トラフ濃度がいずれも 5 g/L 以上 b. TAK-664 の投与を受けた被験者 本剤の初回投与前の TAK-664 試験で測定された最後の 2 時点の血清中総 IgG トラフ濃度がいずれも 5 g/L 以上 8. 治験実施計画書を遵守する意思及び能力がある者 9. デジタルツール及びアプリケーションの使用に応じる意思及び能力がある者

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

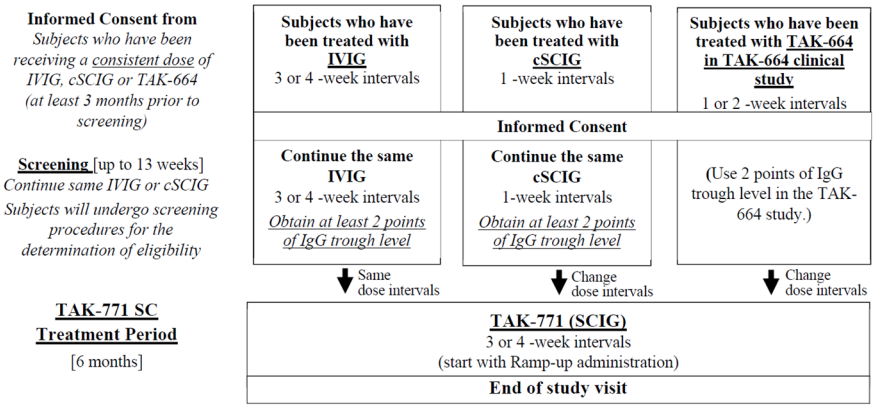
項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準（続き）	除外基準： 以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。 1. 以下のうち 1 つ以上で既往歴を有する又はスクリーニング／登録時に陽性であった者：B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、C 型肝炎ウイルス（HCV）のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）判定、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）1 型若しくは HIV 2 型の PCR 判定。TAK-664 試験からの切替え被験者については、Week 1 に実施する特殊検査の結果入手後に適格性を再確認した。 2. スクリーニング／登録時の臨床検査値異常が以下の基準のいずれかに該当する者（異常値の持続性を確認するため、適宜再検査を 1 回実施した）(a)： a. ALT 及び AST の検査値が臨床検査の基準値上限の 2.5 倍を超えて持続している b. 重度の好中球減少症〔好中球絶対数（ANC）が 500/mm^3 以下と定義〕が持続している 3. 推算糸球体濾過率（eGFR）が 60 mL/min/1.73m^2 未満と定義される腎機能障害を有する者(a) 4. 悪性腫瘍（適切に治療された皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌並びに子宮頸部上皮内癌を除く）と診断された又は発現した者。ただし、スクリーニング前に無病期間が 5 年を超えた場合はこの限りではない。 5. 抗凝固療法を受けている者、スクリーニング／登録前 12 ヵ月以内に血栓塞栓性エピソード（深部静脈血栓症、心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症等）の既往歴を有する者、又は血栓形成傾向を有する者 6. 異常なタンパク喪失（タンパク喪失性腸症、ネフローゼ症候群）が認められた者 7. 臨床検査のための採血を妨げるような貧血を有する者 8. IVIG、皮下注用免疫グロブリン（SCIG）及び／又は免疫血清グロブリン（ISG）を投与後の過敏症の既往があり、現在も継続している、又は持続性反応（蕁麻疹、呼吸困難、重度の低血圧又はアナフィラキシー）を有する者 9. 免疫グロブリン A（IgA）欠損症（血清中 IgA が 0.07 g/L 未満）の患者で、IgG 製剤に対する過敏症の既往を有する及び／又は抗 IgA 抗体が確認されたことがある者 10. 細菌感染の治療又は予防に十分な量の抗菌抗生物質の予防的全身投与を受けており、スクリーニング／登録時にこれらの抗菌抗生物質の投与を中止できない者(b) 11. 活動性の感染症を有し、スクリーニング／登録時に感染症治療のため抗生物質療法を受けている者(b)、又はスクリーニング／登録前 3 ヵ月以内に重篤な細菌感染を発症した者。 12. 出血性疾患を有する、血小板数が 20,000/μL 未満である(a)、又は治験担当医師が皮下投与により出血又は内出血のリスクが高いと判断した者 13. 9 g/dL を超える総タンパク(a)、骨髄腫、マクログロブリン血症（IgM）又はパラプロテイン血症を有する者 14. ヒアルロニダーゼに対する既知のアレルギーを有する者 15. 以下の基準のいずれかに該当する妊娠可能な女性： a. 妊娠検査が陽性である b. 授乳中である c. 試験期間中に授乳を開始する予定がある d. 試験期間を通じて適切な避妊法〔例：子宮内避妊具、ペッサリー若しくはコンドーム（男性パートナー用）と殺精子ゼリー若しくはフォームの併用、又は経口避妊薬／パッチ〕を使用することに同意しない者 16. 登録前 30 日以内に他の臨床試験に参加し、治験薬の投与を受けた又は治験使用機器を使用した者（TAK-664 試験を除く） 17. 試験期間中に治験薬の投与を受ける又は治験使用機器を使用する別の非観察（介入）臨床試験に参加する予定のある者 18. TAK-664 試験で臨床的に重大な有害事象が発現し、本試験への参加によって悪化するおそれがある者 19. 適切な部位への安全な製剤投与を妨げる、重度の皮膚炎を有する者 (a)　TAK-664 試験からの切替え被験者については、TAK-664 試験で得られた最新の臨床検査データを用いて適格性を判定した。 (b)　抗生物質の例外的な使用は許容した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

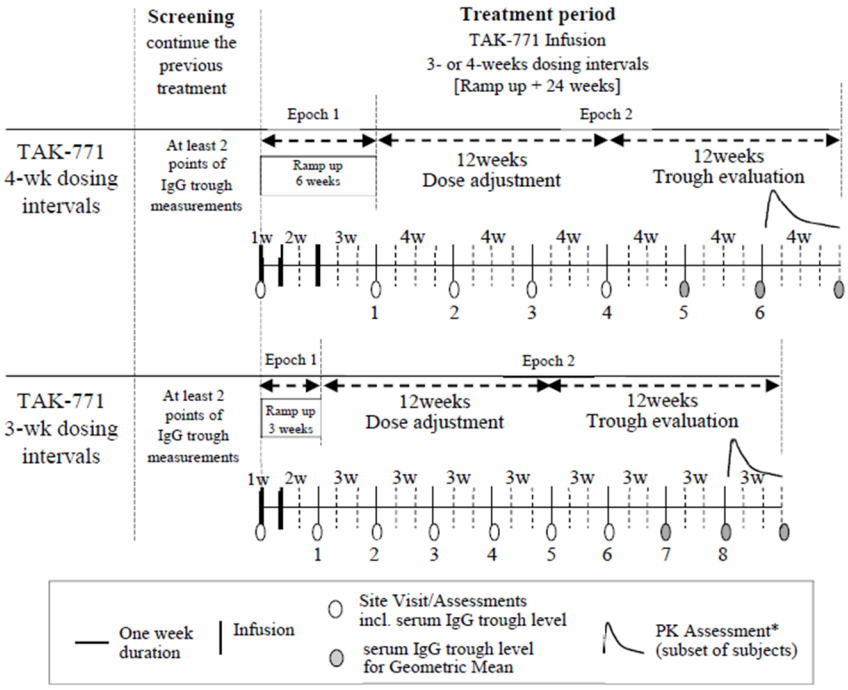
項　　目	内　　容
使用薬剤、 用法・用量及び 投与期間	本試験では以下の薬剤を使用した。 1. IGI, 10%：Epoch 1 及び Epoch 2 · 剤形：注射剤、液剤 · 投与方法：皮下投与 · 用量：試験開始前に投与されていた IgG の投与量に対する 1 週間あたりの等価用量に基づき、各 Epoch での投与間隔に応じて週換算して設定した。血清中総 IgG トラフ濃度を 5 g/L 以上に維持するため、必要な場合は投与量を調整した。 · 投与間隔： Epoch 1：初回投与の 1 週間後（IVIG、cSCIG 若しくは 1 週間隔で TAK-664 の投与を受けていた被験者）又は 2 週間後（2 週間隔で TAK-664 の投与を受けていた被験者）に 2 回目の投与を行った。以降、初回投与で忍容性が認められた場合は、Epoch 2 で予定する投与間隔（3 週又は 4 週間隔）となるまで 1 週間ずつ延長した。 Epoch 2：3 又は 4 週間隔。投与間隔は、試験開始前に受けていた IVIG の投与間隔とするか、cSCIG 又は TAK-664 の投与を受けていた被験者は治験担当医師及び被験者の判断により決定した。 · 投与速度 初回及び 2 回目の IGI, 10%皮下投与時： 体重 40 kg 未満：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 体重 40 kg 以上：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： 体重 40 kg 未満：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 体重 40 kg 以上：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 · 注入部位 1 ヵ所あたりの投与量： 体重 40 kg 未満：注入部位 1 ヵ所につき最大 300 mL。各投与日の最大注入量が 600 mL を超えないようにした。 体重 40 kg 以上：注入部位 1 ヵ所につき最大 600 mL。各投与日の最大注入量が 1200 mL を超えないようにした。 1 投与日の最大注入量を超える、又は被験者の忍容可能な最大注入量を超える場合は、複数日にわたる分割投与を可能とした（この場合の投与間隔は 48～72 時間とした）。 注入部位は 1 投与日につき 3 ヵ所までとした。 · 投与期間 Epoch 1：Epoch 2 で 3 週間隔投与を行う場合は 3 週間、Epoch 2 で 4 週間隔投与を行う場合は 6 週間 Epoch 2：24 週間 2. rHuPH20：Epoch 1 及び Epoch 2 · 剤形：皮下用注射剤、液剤 · 用量：80 U/g IgG · 投与間隔：IGI, 10%の投与前 10 分以内に、IGI, 10%と同じ投与間隔で投与した。 · 投与速度：最初の 2 回の投与では注入部位 1 ヵ所につき 60～120 mL/h、それ以降の投与では注入部位 1 ヵ所につき最大 300 mL/h · 投与期間：IGI, 10%と同じ

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
観察・検査・評価項目及び時期	試験デザインのフローチャート及び投与スケジュールを以下に示した。



IgG: immunoglobulin G; IVIG: intravenous immunoglobulin; cSCIG: conventional subcutaneous immunoglobulin; SC: subcutaneous; SCIG: subcutaneous immunoglobulin



IgG: immunoglobulin G; PK: pharmacokinetic; SC: subcutaneous; w, wk: week
* Alternatively, PK assessment can be started at 1 visit earlier and completed just before the last SC infusion at the discretion of investigator.

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準	主要評価項目： 1. Epoch 2 のトラフ濃度評価期間（Epoch 2 期間中の後半 12 週間）における血清中総 IgG トラフ濃度 副次評価項目： <u>薬物動態</u> 1. Epoch 2 の PK 評価期間における血清中総 IgG 濃度及び IgG サブクラス濃度の PK パラメータ（以下を含むが、これらに限定しない）： 最高濃度（C_{max}）、最高濃度到達時間（T_{max}）、濃度-時間曲線下面積（AUC）、消失半減期（$T_{1/2}$）、見かけの全身クリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（Vz/F）及び最低濃度（C_{min}）（対象：12 歳以上の被験者） 2. Epoch 2 のトラフ濃度評価期間における血清中 IgG サブクラスのトラフ濃度 3. Epoch 1 及び Epoch 2 における臨床的に重要な感染性病原体であ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トラフ濃度（抗体価） <u>安全性</u> 1. Epoch 1 及び Epoch 2 における治験薬投与中の有害事象の発現（以下を含むが、これらに限定しない）： 治験薬と関連ありの有害事象、治験薬と関連なしの有害事象、重篤な有害事象、非重篤な有害事象、重度の有害事象、局所性の有害事象、全身性の有害事象、治験中止に至った有害事象及び注入に伴う有害事象 2. Epoch 1 及び Epoch 2 における臨床検査パラメータの変化 3. Epoch 1 及び Epoch 2 におけるバイタルサイン及び体重の変化 バイタルサイン及び体重のベースラインからの変化量並びにバイタルサインの投与前から投与後までの変化量 4. Epoch 2 における rHuPH20 に対する抗体価陽性（160 以上）の結合抗体の発現又は中和抗体の発現 <u>忍容性</u> 1. Epoch 1 及び Epoch 2 における治験薬の投与と関連のある忍容性事象の発現 治験薬の投与と関連のある TEAE により投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われなかった場合、投与に忍容性が示されたと判断した。投与に忍容性が示されなかった場合、忍容性事象が発現したと判断した。忍容性事象は、投与に忍容性を示さなかった被験者の数及び割合で評価した。 2. Epoch 1 における最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達するまでの週数 3. Epoch 2 において最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達した被験者の割合 4. Epoch 2 において最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）での投与を維持した被験者の割合 <u>有効性</u> 1. Epoch 1 及び Epoch 2 における被験者 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。VASBI は、米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス（2008 年）に基づき、感染性病原体が特定された菌血症／敗血症、細菌性髄膜炎、骨髄炎／化膿性関節炎、細菌性肺炎及び内臓膿瘍と定義した。 2. Epoch 1 及び Epoch 2 における被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度 3. Epoch 1 及び Epoch 2 における医療資源の利用 a. 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 b. 抗生物質の年間投与日数 c. 感染症又は他の疾患による年間の入院回数及び入院日数 d. 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 4. Epoch 2 における投与パラメータ（以下を含むが、これらに限定しない）： 1 ヵ月あたりの投与回数、投与 1 回あたりの注入部位数、1 ヵ月あたりの注入部位数、投与時間、注入部位 1 ヵ所あたりの最大投与速度及び注入部位 1 ヵ所あたりの投与量

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	疾患活動性及び HRQoL 1. QoL：Epoch 1 及び Epoch 2 における Pediatric Quality of Life Inventory（PEDS-QL）、Short-Form 36（SF-36）v2 及び EuroQol 5 dimensions 3-level（EQ-5D-3L) Health Questionnaire 2. Epoch 1 及び Epoch 2 における治療満足度：薬物治療の満足度に関する質問票（TSQM-9） 3. 治験終了／早期中止時の治療の好み 探索的評価項目： 1. 抗 rHuPH20 抗体価（上昇あり、上昇なし）と有害事象発現との関連性（5 例以上に 1:160 以上の抗体価上昇が認められた場合にのみ評価する）
解析方法	連続変数の評価項目（例：ベースラインからの変化量）は、以下の記述統計量を用いて要約した：被験者数（n）、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値、最大値。また、有効性及び安全性の表では第 1 四分位（Q1）及び第 3 四分位（Q3）も示した。カテゴリカル変数の評価項目（例：有害事象）は、各カテゴリーの被験者の数及び割合、並びに発現件数を用いて要約した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 26.0 を用いて読み替えた。 総 IgG、個々の IgG サブクラス（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）及び特異抗体の血清中トラフ濃度の記述統計量には、幾何平均値（GM）及び対応する両側 95%信頼区間（CI）も含めた。治療法の統計的比較（仮説検定）は実施しなかった。CI は記述的な目的で用いた。 疾患活動性及び HRQoL データについて、治験終了／早期中止時の治療の好みは、治療の好みの評価項目ごとに頻度及び割合を集計した。また、その他の評価項目は、実測値及びベースラインからの変化量を記述的に要約し、提示した。
試験期間	2022 年 1 月 24 日（最初の被験者の治験参加）～2023 年 8 月 28 日（最後の被験者の治験終了）

（2）試験成績

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-2 に、被験者の背景を表 2.7.6.3-3 に示した。

本試験では、試験開始前に IVIG 又は 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。

同意書に署名し、被験者識別コードが割り当てられた 16 例を登録集団とした。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 PK 解析対象集団とした。血清中総 IgG トラフ濃度の解析は PK 解析対象集団を対象に実施した。また、PK プロファイルの解析は、PK 解析対象集団のうち同意の得られた 12 歳以上の被験者 4 例のサブセットを対象に実施した（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 9）。

安全性解析対象集団の内訳は、男性が 10/16 例（62.5%）、女性が 6/16 例（37.5%）であった。年齢の中央値は 21.0 歳（範囲：5～62 歳）であった。人種及び民族は全例アジア人（日本人）及び非ヒスパニック系であった。

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く（10/16 例、62.5%）、次いで X 連鎖無ガンマグロブリン血症（3/16 例、18.8%）が多かった。

表 2.7.6.3-2 被験者の内訳（TAK-771-3004 試験：登録集団）

Disposition	All subjects N=16 n (%)
Eligible for Epoch 1 (a)	16 (100.0)
Treated in Epoch 1 (b)	16 (100.0)
Discontinued the treatment in Epoch 1	0
Completed treatment in Epoch 1	16 (100.0)
Entered Epoch 2 (c)	16 (100.0)
Discontinued the treatment in Epoch 2	0
Completed treatment in Epoch 2	16 (100.0)
Discontinued from TAK-771-3004 study	0
Completed TAK-771-3004 study	16 (100.0)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 7

cSCIG: conventional subcutaneous immunoglobulin; IP: Investigational product; IVIG: intravenous immunoglobulin; n: number of subjects

(a) For subjects who are switching from IVIG or cSCIG, this refers to subjects who passed the screening. For subjects who have been receiving TAK-664 and are switching from Study TAK-664-3001 or TAK-664-3002, this refers to subjects who were determined to be eligible based on 2 points of IgG trough level from those studies.

(b) Received investigational drug at least once.

(c) Refers to those who received IP administration in Epoch 2

表 2.7.6.3-3　被験者の背景（TAK-771-3004 試験：安全性解析対象集団）

Demographic Characteristic		All Subjects N=16
Age (years) at informed consent	n	16
	Mean (SD)	25.2 (16.86)
	Median	21.0
	Min, Max	5, 62
Sex [n (%)]	Male	10 (62.5)
	Female	6 (37.5)
Race [n (%)]	Asian	16 (100.0)
Ethnicity [n (%)]	Not Hispanic or Latino	16 (100.0)
Weight at baseline (kg)	n	16
	Mean (SD)	44.33 (16.509)
	Median	50.90
	Min, Max	15.9, 63.9
BMI at baseline (kg/m^2)	n	16
	Mean (SD)	19.05 (2.747)
	Median	19.00
	Min, Max	14.3, 24.0
Prior treatment [n (%)]	IVIG	5 (31.3)
	cSCIG	10 (62.5)
	TAK-664	1 (6.3)
Primary Immunodeficiency Diagnosis	Common Variable Deficiency (CVID)	10 (62.5)
	X-linked agammaglobulinemia (XLA)	3 (18.8)
	Ataxia Telangiectasia	1 (6.3)
	Other	2 (12.5)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 10 及び Table 11
BMI: body mass index; cSCIG: conventional subcutaneous immunoglobulin; IVIG: intravenous immunoglobulin; Max: Maximum; Min: Minimum; n: number of subjects; SD: standard deviations
Baseline value is defined as the pre-SC treatment baseline visit value, if non-missing. If missing, then the Screening visit value is used (if non-missing).

2）有効性の結果

① 投与量

本剤の曝露状況を表 2.7.6.3-4 に示す。

試験期間中に合計 147 回の投与が行われ、その内訳は Epoch 1 で 45 回、Epoch 2 で 102 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、Appendix 16.2.5 Listing 16.2.5.5.1.3）。

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、本剤投与期間の中央値は 183.0 日（範囲：169～190 日）であった。Epoch 1 及び Epoch 2 における本剤投与期間の中央値は、それぞれ 22.0 日（範囲：8～29 日）及び 141.0 日（範囲：140～163 日）であった。

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、被験者 1 例あたりの本剤投与回数の中央値は 9.0 回（範囲：9～10 回）であった。Epoch 1 及び Epoch 2 における被験者 1 例あたりの本剤投与回数の中央値は、それぞれ 3.0 回（範囲：2～3 回）及び 6.0 回（範囲：6～8 回）であった。

表 2.7.6.3-4　曝露状況（TAK-771-3004 試験：安全性解析対象集団）

Variable / Statistic	Epoch 1 (N=16)	Epoch 2 (N=16)	Overall (N=16)
Exposure (days) (a)			
Mean (SD)	20.4 (5.32)	143.9 (5.84)	182.4 (5.92)
Median	22.0	141.0	183.0
Q1, Q3	22.0, 22.0	141.0, 146.0	182.5, 183.5
Min, Max	8, 29	140, 163	169, 190
Number of infusions (b)			
Mean (SD)	2.8 (0.40)	6.4 (0.81)	9.2 (0.40)
Median	3.0	6.0	9.0
Q1, Q3	3.0, 3.0	6.0, 6.0	9.0, 9.0
Min, Max	2, 3	6, 8	9, 10

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 21

Max: Maximum; Min: Minimum; n: number of subjects; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation

(a) Days of Exposure: number of days from the date of the first dose of investigational drug in each Epoch or Overall to the date of the end of treatment in each Epoch or Overall.

(b) Total number of applied infusions including completed, interrupted, and stopped in each Epoch or Overall

② 主要評価項目

1）Epoch 2 のトラフ濃度評価期間（Epoch 2 期間中の後半 12 週間）における血清中総 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 2.7.6.3-5 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 2.7.6.3-6 に示した。

Epoch 1 Week 1 の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI）は、3 週間隔で投与した被験者及び 4 週間隔で投与した被験者でそれぞれ 12.49 g/L（[4.426, 35.23] g/L）及び 10.52 g/L（[9.379, 11.81] g/L）であった。Epoch 2 のトラフ濃度評価期間の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は、3 週間隔で投与した被験者では 12.54～13.51 g/L、4 週間隔で投与した被験者では 8.741～9.372 g/L であった。いずれの投与間隔においても、血清中総 IgG トラフ濃度は Epoch 2 を通して安定しており、感染予防効果を示すと報告されている最低有効濃度である 5 g/L を上回っていた。

表 2.7.6.3-5　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：PK 解析対象集団）

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

表 2.7.6.3-6　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：PK 解析対象集団）

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
4-Week Interval								
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

本剤投与前（スクリーニング期の最後の 2 時点）及び本剤投与後（Epoch 2 の最後の 3 時点）の血清中総 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 2.7.6.3-7 に示した。

本剤投与前及び本剤投与後の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI）は、それぞれ 9.624 g/L（[8.421, 11.00] g/L）及び 9.494 g/L（[8.286, 10.88] g/L）であり、本剤投与前と本剤投与後で概ね同程度であった。12 歳未満の被験者における本剤投与開始前及び本剤投与後の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI）は、それぞれ 7.804 g/L（[6.224, 9.786] g/L）及び 8.822 g/L（[5.236, 14.87] g/L）、12 歳以上における本剤投与前及び本剤投与後の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI）は、それぞれ 10.32 g/L（[8.846, 12.04] g/L）及び 9.686 g/L（[8.201, 11.44] g/L）であった。

表 2.7.6.3-7　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：PK 解析対象集団）

	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	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	10.20	10.42	10.32	9.520	9.774	9.883	9.686
Geo %CV	16.1	14.8	14.3	26.7	27.0	15.6	21.2
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)

表 2.7.6.3-7　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：PK 解析対象集団）（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
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)
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

*: 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

-：治験総括報告書にデータなし

③ 副次評価項目

薬物動態

1）Epoch 2 の PK 評価期間における血清中総 IgG 濃度及び IgG サブクラス濃度の PK パラメータ

PK 解析対象集団のうち、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 2.7.6.3-8 に示した。なお、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 2.7.6.3-8　血清中総 IgG の PK パラメータ
（TAK-771-3004 試験：PK 解析対象集団のうち、同意が得られた 12 歳以上の被験者）

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_{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_{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_{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: area under the concentration versus time curve; 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）Epoch 2 トラフ濃度評価期間における IgG サブクラス別の血清中トラフ濃度

本剤投与前（スクリーニング期の最後の 2 時点）及び本剤投与後（Epoch 2 の最後の 3 時点）の IgG サブクラス別の血清中トラフ濃度の結果を表 2.7.6.3-9 に示した。

Epoch 2 のトラフ濃度評価期間の各 IgG サブクラスの血清中トラフ濃度は安定していた。また、本剤投与前（スクリーニング期の最後の 2 時点）及び本剤投与後（Epoch 2 の最後の 3 時点）の各 IgG サブクラスの血清中トラフ濃度は、投与間隔及び年齢層にかかわらず同程度であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 13、Table 14 及び Table 16）。

表 2.7.6.3-9 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 IgG サブクラスの血清中トラフ濃度（TAK-771-3004 試験：PK 解析対象集団）

	All (N=16)						
Age/Pre-drug	Screening			Epoch 2			
Group	Predose	Predose	Predose	Last dose	Last dose	Last dose	Last dose
Statistics	1	2	1+2	1	2	3	1+2+3
IgG1 (g/L) (N=16)							
n	16	15	31*	13	13	13	39*
Mean	6.302	6.263	6.255	5.591	5.836	5.850	5.788
(SD)	(2.435)	(2.212)	(2.280)	(2.317)	(2.663)	(2.452)	(2.388)
%CV	38.6	35.3	36.5	41.4	45.6	41.9	41.3
Median	5.52	5.47	5.51	5.24	5.15	5.53	5.22
Min, Max	4.10, 14.7	4.35, 13.4	4.34, 14.1	4.04, 13.1	4.06, 14.3	4.16, 13.7	4.18, 13.7
Geo Mean	6.012	6.004	5.992	5.493	5.555	5.504	5.493
Geo %CV	29.6	28.5	28.4	29.8	33.3	30.8	30.2
95% CI for Geo Mean	(5.151, 7.017)	(5.143, 7.010)	(5.165, 6.951)	(4.462, 6.346)	(4.515, 6.683)	(4.631, 6.663)	(4.640, 6.528)
IgG2 (g/L) (N=16)							
n	16	15	31*	13	13	13	39*
Mean	3.006	2.881	2.956	2.895	2.958	2.998	2.980
(SD)	(0.7437)	(0.9659)	(0.8321)	(0.6882)	(0.6876)	(0.7570)	(0.6805)
%CV	24.7	33.5	28.2	23.8	23.2	25.2	22.8
Median	3.12	3.04	3.10	3.00	3.04	3.15	3.24
Min, Max	1.05, 4.12	<LLOQ, 4.04	0.525, 4.08	1.14, 3.53	1.20, 4.00	1.14, 3.96	1.16, 3.77
Geo Mean	2.887	3.037[a]	2.750[b]	2.790	2.860	2.879	2.879
Geo %CV	33.3	19.2[a]	50.4[b]	31.8	30.3	33.3	30.6
95% CI for Geo Mean	(2.429, 3.431)	(2.720[a], 3.390[a])	(2.135[b], 3.543[b])	(2.313, 3.366)	(2.391, 3.421)	(2.366, 3.504)	(2.422, 3.423)
IgG3 (g/L) (N=16)							
n	16	15	31*	13	13	13	39*
Mean	0.02775	0.02047	0.02841	0.000	0.01754	0.000	0.01629
(SD)	(0.07935)	(0.07927)	(0.08164)	(0.000)	(0.06324)	(0.000)	(0.06094)
%CV	285.9	387.3	287.4	ND	36.06	ND	374.2
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	<LLOQ, 0.286	<LLOQ, 0.307	0.00, 0.297	<LLOQ, <LLOQ	<LLOQ, 0.228	<LLOQ, <LLOQ	0.00, 0.228
Geo Mean	0.2126[c]	0.3070[d]	0.2164[e]	ND[f]	0.2280[d]	ND[f]	0.2280[d]
Geo %CV	43.9[c]	ND[d]	46.8[e]	ND[f]	ND[d]	ND[f]	ND[d]
95% CI for Geo Mean	(0.004901[c], 9.221[c])	(ND[d], ND[d])	(0.003968[e], 11.81[e])	(ND[f], ND[f])	(ND[d], ND[d])	(ND[f], ND[f])	(ND[d], ND[d])

表 2.7.6.3-9　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 IgG サブクラスの血清中トラフ濃度（TAK-771-3004 試験：PK 解析対象集団）（続き）

	All (N=16)						
Age/Pre-drug Group	Screening			Epoch 2			
Statistics	Predose 1	Predose 2	Predose 1+2	Last dose 1	Last dose 2	Last dose 3	Last dose 1+2+3
IgG4 (g/L) (N=16)							
n	16	15	31*	13	13	13	39*
Mean	0.03138	0.04073	0.03478	0.1766	0.1918	0.1984	0.1948
(SD)	(0.08598)	(0.08691)	(0.08335)	(0.08252)	(0.09837)	(0.1079)	(0.09446)
%CV	274.1	213.4	239.6	46.7	51.3	54.4	48.5
Median	0.00	0.00	0.00	0.207	0.206	0.209	0.210
Min, Max	<LLOQ, 0.269	<LLOQ, 0.243	0.00, 0.256	<LLOQ, 0.248	<LLOQ, 0.330	<LLOQ, 0.425	0.00, 0.334
Geo Mean	0.2504[c]	0.1980[e]	0.1604[g]	0.2069[h]	0.2212[h]	0.2276[h]	0.2227[i]
Geo %CV	10.2[c]	30.9[e]	82.5[g]	14.0[h]	23.5[h]	24.3[h]	20.9[i]
95% CI for Geo Mean	(0.1005[c], 0.6237[c])	(0.09357[e], 0.4188[e])	(0.02681[g], 0.9603[g])	(0.1884[h], 0.2273[h])	(0.1893[h], 0.2584[h])	(0.1938[h], 0.2674[h])	(0.1953[i], 0.2540[i])

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 15 及び Table 14.2.3.1.3

*: number of samples in the corresponding subset

(a) n =14. (b) n=30. (c) n =2. (d) n =1. (e) n =3. (f) n =0. (g) n =5. (h) n =11. (i) n =33.

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; IgG: immunoglobulin G; LLOQ: lower limit of quantitation; Max: Maximum; Min: Minimum; n: number of subjects; ND: not determined; SD: standard deviation

3）Epoch 1 及び Epoch 2 における臨床的に重要な感染性病原体であ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トラフ濃度

トラフ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の要約を表 2.7.6.3-10 に示した。

治験終了時又は中止時来院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トラフ濃度（抗体価）は、Epoch 1 Week 1 と比較して大きな変化は認められず、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（抗破傷風トキソイド抗体：0.015 IU/mL[2]、抗インフルエンザ菌 b 型抗体：0.15 µg/mL[3][4]、抗 HBs 抗体：>12 mIU/mL[5][6]）を上回る値であった。

表 2.7.6.3-10　臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体トラフ濃度
（TAK-771-3004 試験：PK 解析対象集団）

Time Point	Statistic	Clostridium Tetani Toxoid Antibody (IU/mL)	HIB antibody (μg/mL)	HBV antibody (mIU/mL)
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
	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 (a)	n	1	0	1
	Mean (SD)	1.450 (ND)	-	463.60 (ND)
	Geo mean	1.450	-	463.60
	Median	1.45	-	463.6
	Min, Max	1.45, 1.45	-	463.6, 463.6
Epoch 2/Week 27 (a)	n	2	2	2
	Mean (SD)	1.855 (0.884)	1.430 (0.071)	464.40 (310.28)
	Geo mean	1.747	1.429	409.31
	Median	1.86	1.43	464.4
	Min, Max	1.23, 2.48	1.38, 1.48	245.0, 683.8
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
	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
EOS/ET: end of study/early termination; Geo: geometric; HBV: Hepatitis B virus; HIB: Haemophilus influenzae; IU: international units; Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; ND: not determined; SD: standard deviation
(a)　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

有効性

1）Epoch 1 及び Epoch 2 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

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（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1.1.3）。

2）Epoch 1 及び Epoch 2 における被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度

9/16 例（56.3%）に 25 件の感染症（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）が認められた。被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、Epoch 1 で 3.56 件（[1.44, 7.12]件）、全体（Epoch 1 及び Epoch 2 を通して）で 2.74 件（[1.40, 4.74]件）であった。感染症の有害事象の内訳は、上咽頭炎（4/16 例、25.0%）、慢性副鼻腔炎、口腔ヘルペス及び COVID-19（各 2/16 例、12.5%）、気管支炎、結膜炎、膀胱炎、胃腸炎、肺炎及び上気道感染（各 1/16 例、6.3%）であった。中等度の肺炎及び胃腸炎の各 1 件を除き、重症度はすべて軽度であった。また、気管支炎、結膜炎、膀胱炎及び上咽頭炎の各 1 件を除き、試験期間中にすべて回復した。感染症の有害事象はすべて治験薬との関連なしと判断された（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験

総括報告書、Table 14.2.1.2.1、Table 14.2.1.2.3、Table 14.3.1.2.1.3 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.1.3）。

3）Epoch 1 及び Epoch 2 における医療資源の利用

a. 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

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、Epoch 1、Epoch 2 及び全体でそれぞれ 2.72（10.871）日、7.13（11.194）日及び 6.75（9.871）日であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1.3.1、Table 14.2.1.3.2 及び Table 14.2.1.3.3）。

b. 抗生物質の年間投与日数

被験者 1 例あたりに換算した抗生物質の年間投与日数の算術平均値（SD）は、Epoch 1、Epoch 2 及び全体でそれぞれ 2.17（8.696）日、5.67（13.171）日及び 5.68（10.946）日であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1.3.1、Table 14.2.1.3.2 及び Table 14.2.1.3.3）。

c. 感染症又は他の疾患による年間の入院回数及び入院日数

感染症又は他の疾患（有害事象）により入院した被験者は 2/16 例であった。Epoch 1 では、1 例が胃腸炎及び副腎機能不全により、Epoch 2 では 1 例が上気道の炎症により入院した（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 16.2.7.2.1 及び Listing 16.2.7.2.2）。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（SD）は、Epoch 1、Epoch 2 及び全体でそれぞれ 0.54（2.174）回、0.14（0.540）回及び 0.22（0.591）回であった。また、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（SD）は、Epoch 1、Epoch 2 及び全体でそれぞれ 1.63（6.522）日、0.81（3.242）日及び 0.98（2.842）日であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1.3.1、Table 14.2.1.3.2 及び Table 14.2.1.3.3）。

d. 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

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（SD）は、Epoch 1、Epoch 2 及び全体でそれぞれ 4.35（10.042）回、2.53（4.212）回及び 3.23（4.019）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 14.2.1.3.1、Table 14.2.1.3.2 及び Table 14.2.1.3.3）。

4）Epoch 2 における投与パラメータ

a. 1 ヵ月あたりの投与回数

Epoch 2 期間中に合計 102 回の投与が行われた。Epoch 2 における 1 ヵ月あたりの投与回数の中央値は 1.09 回（範囲：1.0～1.4 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 22 及び Appendix 16.2.5 Listing 16.2.5.5.1.3）。

b. 投与 1 回あたりの注入部位数

Epoch 2 における投与 1 回あたりの注入部位数の中央値は 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 22）。

c. 1 ヵ月あたりの注入部位数

Epoch 2 における 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）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 22）。

d. 投与時間

Epoch 2 における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 22）。

e. 注入部位 1 ヵ所あたりの最大投与速度

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 240 mL/h（範囲：40～300 mL/h）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 22）。

f. 注入部位 1 ヵ所あたりの投与量

Epoch 2 における注入部位 1 ヵ所あたりの投与量の中央値は 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 22）。

<u>疾患活動性及び HRQoL</u>

1）HRQoL：Epoch 1 及び Epoch 2 における PEDS-QL、SF-36 及び EQ-5D-3L Health Questionnaire

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（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.9.1、Table 14.3.9.2、Table 14.3.10.1、Table 14.3.11.1 及び Table 14.3.11.2）。

2）Epoch 1 及び Epoch 2 における治療満足度：薬物治療の満足度に関する質問票（TSQM-9）

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（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.13.1 及び Table 14.3.13.2）。

3）治験終了／早期中止時の治療の好み

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（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.14.1 及び Table 14.3.14.2）。

3）安全性の結果

① 有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.3-11 に示した。

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、15/16 例（93.8%）に 181 件の有害事象が認められ、そのうち治験薬と関連ありの有害事象は 11/16 例（68.8%）に 104 件認められた。

重篤な有害事象が 2/16 例（12.5%）に 3 件認められたが、すべて治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。これらの重篤な有害事象はすべて回復した（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 16.2.7.2.3）。重度の有害事象が 1/16 例（6.3%）に 1 件認められたが、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（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）。

局所性の有害事象が 8/16 例（50.0%）に 58 件認められ、そのうち治験薬と関連ありの有害事象は 7/16 例（43.8%）に 49 件認められた。また、全身性の有害事象が 14/16 例（87.5%）に 123 件認められ、そのうち治験薬と関連ありの有害事象は 7/16 例（43.8%）に 55 件認められた。

治験中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.3-11 有害事象の概要（TAK-771-3004 試験：安全性解析対象集団）

Category	Epoch 1 N=16		Epoch 2 N=16		Overall N=16	
	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events
Any TEAE	13 (81.3)	57	15 (93.8)	124	15 (93.8)	181
Any TEAE related to IP	9 (56.3)	37	11 (68.8)	67	11 (68.8)	104
Any TEAE non-related to IP	10 (62.5)	20	13 (81.3)	57	13 (81.3)	77
Any serious TEAE	1 (6.3)	2	1 (6.3)	1	2 (12.5)	3
Any serious TEAE related to IP	0	0	0	0	0	0
Any non-serious TEAE	13 (81.3)	55	15 (93.8)	123	15 (93.8)	178
Any severe TEAE	0	0	1 (6.3)	1	1 (6.3)	1
Any severe TEAE related to IP	0	0	0	0	0	0
Any local TEAE	7 (43.8)	18	7 (43.8)	40	8 (50.0)	58
Any Local TEAE related to IP	6 (37.5)	16	6 (37.5)	33	7 (43.8)	49
Any systemic TEAE	12 (75.0)	39	14 (87.5)	84	14 (87.5)	123
Any Systemic TEAE related to IP	6 (37.5)	21	6 (37.5)	34	7 (43.8)	55
Any Infusion associated TEAE	6 (37.5)	21	8 (50.0)	43	8 (50.0)	64
Any TEAE leading to study discontinuation	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to death	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 23

IP: investigational product; N: number of subjects; TEAE: treatment-emergent adverse event

For the columns of 'Number (%) of subjects': Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.

TEAEs are defined as adverse events with onset after date-time of first dose of investigational drug but before EOS/Early termination visit, or medical conditions present prior to the start of investigational drug but increased in severity or relationship after date-time of first dose of investigational drug.

The denominator for percentages is the number of subjects in the Safety Analysis Set.

If the severity was missing for TEAE, the worst severity was assigned.

If the relationship to investigational drug was missing for TEAE, a causality of "Related" was assigned.

Local TEAE includes TEAEs where Injection Site Reaction Flag is checked as "Yes" from "Adverse Events" page in eCRF.

Systemic TEAE includes TEAEs where Injection Site Reaction Flag is not checked as "Yes" from "Adverse Events" page in eCRF.

Infusion-associated TEAE includes TEAEs where 'Infusion-Related Reaction Flag' is checked as "Yes" from "Adverse Events" page in eCRF.

② 副次評価項目（安全性）

安全性

1）Epoch 1 及び Epoch 2 における有害事象の発現

a. すべての有害事象

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。Epoch 1 で最も発現頻度が高かった基本語（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、上咽頭炎（3/16 例、18.5%）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。Epoch 2 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 は上咽頭炎（3/16 例、18.5%）であった。

Epoch 1 及び Epoch 2 を通した全期間では、有害事象は 15/16 例（93.8%）に計 181 件発現した。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。有害事象のほとんどは試験期間中に回復した（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.1.1、Table 14.3.1.2.1.2 及び Table 14.3.1.2.1.3 並びに Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.1.3）。

Epoch 1 及び Epoch 2 を通した全期間で、被験者 1 例あたりに換算したすべての有害事象の年間発現頻度は 19.859 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 25）。

b. 治験薬と関連ありの有害事象

治験薬と関連ありの有害事象発現頻度を表 2.7.6.3-12 に示した。

Epoch 1 では、治験薬と関連ありの有害事象は 9/16 例（56.3%）に 37 件認められた。Epoch 1 で最も発現頻度が高かった PT は発熱（4/16 例、25.0%）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。

Epoch 2 では、治験薬と関連ありの有害事象は 11/16 例（68.8%）に 67 件認められた。Epoch 2 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 は注入部位紅斑及び注射部位紅斑（各 2/16 例、12.5%）であった。

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、治験薬と関連ありの有害事象は 11/16 例（68.8%）に 104 件認められた。治験薬と関連ありの有害事象のうち、Epoch 1 及び Epoch 2 を通して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。

治験薬と関連ありの有害事象はすべて軽度又は中等度であった。中等度の非重篤な頭痛 1 件を除き、治験薬と関連ありの有害事象はすべて試験期間中に回復した（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）。

Epoch 1 及び Epoch 2 を通した全期間で、被験者 1 例あたりに換算したすべての治験薬と関連ありの有害事象の年間発現頻度は 11.411 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 27）

表 2.7.6.3-12 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：安全性解析対象集団）

	Epoch 1 N=16		Epoch 2 N=16		Overall N=16	
System Organ Class / Preferred Term	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events
Subjects with any TEAE	9 (56.3)	37	11 (68.8)	67	11 (68.8)	104
General disorders and administration site conditions 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
Pyrexia 発熱	4 (25.0)	10	5 (31.3)	21	5 (31.3)	31
Infusion site erythema 注入部位紅斑	2 (12.5)	6	2 (12.5)	12	2 (12.5)	18
Injection site erythema 注射部位紅斑	2 (12.5)	4	2 (12.5)	7	2 (12.5)	11
Infusion site swelling 注入部位腫脹	2 (12.5)	4	1 (6.3)	6	2 (12.5)	10
Infusion site pain 注入部位疼痛	2 (12.5)	2	0	0	2 (12.5)	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders 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
Nervous system disorders 神経系障害	2 (12.5)	3	1 (6.3)	1	3 (18.8)	4
Headache 頭痛	2 (12.5)	3	0	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 26

PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class. TEAE: treatment-emergent adverse event.

Adverse events were coded to a System Organ Class and Preferred Term using MedDRA version 26.0.

For the columns of 'Number (%) of subjects': Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.

The denominator for percentages is the number of subjects in the Safety Analysis Set.

"Subjects with any TEAE" was sorted first, followed by alphabetical order of SOC. Within SOC, the PTs are presented by descending incidence and descending frequency (number of events).

TEAEs are defined as adverse events with onset after date-time of first dose of investigational drug but before EOS/Early termination visit, or medical conditions present prior to the start of investigational drug but increased in severity or relationship after date-time of first dose of investigational drug.

If the relationship to investigational drug was missing for TEAE, a causality of "Related" was assigned.

c. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 2/16 例（12.5%）に 3 件認められた。内訳は、Epoch 1 において 1 例で 2 件（胃腸炎及び副腎機能不全）、Epoch 2 において 1 例で 1 件（上気道の炎症）であった。

重症度は、上気道の炎症が重度、胃腸炎及び副腎機能不全が中等度であった。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（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）。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

d. 重度の有害事象

重度の有害事象として、上気道の炎症が Epoch 2 において 1/16 例（6.3%）で 1 件認められた。本事象は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 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.1.2）。その他の大部分の有害事象の重症度は軽度であった（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）。

e. 局所性の有害事象

局所性の有害事象は 8/16 例（50.0%）に 58 件認められた。内訳は、Epoch 1 で 7/16 例（43.8%）に 18 件、Epoch 2 で 7/16 例（43.8%）に 40 件であった。局所性の有害事象のうち、Epoch 1 及び Epoch 2 を通して最も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、注射部位疼痛及び注入部位疼痛（各 2/16 例、12.5%）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）。Epoch 1 及び Epoch 2 を通した全期間で、被験者 1 例あたりに換算した局所性の有害事象の年間発現頻度は 6.364 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 14.3.1.27.3）

治験薬と関連ありの局所性の有害事象は 7/16 例（43.8%）に 49 件認められた。内訳は、Epoch 1 で 6/16 例（37.5%）に 16 件、Epoch 2 で 6/16 例（37.5%）に 33 件であった。治験薬と関連ありの局所性の有害事象のうち、Epoch 1 及び Epoch 2 を通して最も発現頻度が高かった PT は注入部位紅斑、注射部位紅斑、注入部位腫脹及び注入部位疼痛（各 2/16 例、12.5%）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 29）。Epoch 1 及び Epoch 2 を通した全期間で、被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありの局所性の有害事象の年間発現頻度は 5.376 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 14.3.1.28.3）

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認められなかった。また、転帰はすべて回復であった（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 16.2.7.7.3）。

f. 全身性の有害事象

全身性の有害事象は 14/16 例（87.5%）に 123 件認められた。内訳は、Epoch 1 で 12/16 例（75.0%）に 39 件、Epoch 2 で 14/16 例（87.5%）に 84 件であった。全身性の有害事象のうち、Epoch 1 及び Epoch 2 を通して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%）及び頭痛（3/16 例、18.8%）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 14.3.1.17.1、Table 14.3.1.17.2 及び Table 14.3.1.17.3）。Epoch 1 及び Epoch 2 を通した全期間で、被験者 1 例あたりに換算した全身性の有害事象の年間発現頻度は 13.495 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 14.3.1.29.3）

治験薬と関連ありの全身性の有害事象は 7/16 例（43.8%）に 55 件認められた。内訳は、Epoch 1 で 6/16 例（37.5%）に 21 件、Epoch 2 で 6/16 例（37.5%）に 34 件であった。治験薬と関連ありの全身性の有害事象のうち、Epoch 1 及び Epoch 2 を通して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 は頭痛（2/16 例、12.5%）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 31）。Epoch 1 及び Epoch 2 を通した全期間で、被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありの全身性の有害事象の年間発現頻度は 6.034 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 14.3.1.30.3）。

全身性の有害事象の大部分は軽度であった。重度の全身性の有害事象（上気道の炎症）が Epoch 2 で 1 件報告されたが、治験薬との関連はなしと判断された。全身性の有害事象のほとんどが試験期間中に回復した（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 16.2.7.8.3）。

g. 治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象は認められなかった。

h. 注入に伴う有害事象

注入に伴う有害事象は 8/16 例（50.0%）に 64 件認められた。内訳は、Epoch 1 で 6/16 例（37.5%）に 21 件、Epoch 2 で 8/16 例（50.0%）に 43 件であった。注入に伴う有害事象のうち、Epoch 1 及び Epoch 2 を通して最も発現頻度が高かった PT は発熱（3/16 例、18.8%）であり、次いで発現頻度が高かった PT は注射部位紅斑、注射部位疼痛及び注入部位疼痛（2/16 例、12.5%）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 14.3.1.21.1、Table 14.3.1.21.2 及び Table 14.3.1.21.3）。被験者 1 例あたりに換算した注入に伴う有害事象の年間発現頻度は 7.022 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 14.3.1.3.3）。

治験薬と関連ありの注入に伴う有害事象は 7/16 例（43.8%）に 55 件認められた。内訳は、Epoch 1 で 5/16 例（31.3%）に 19 件、Epoch 2 で 7/16 例（43.8%）に 36 件であった。治験薬と関連ありの注入に伴う有害事象のうち、Epoch 1 及び Epoch 2 を通して最も発現頻度が高かった PT は発熱（3/16 例、18.8%）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入部位疼痛（2/16 例、12.5%）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 14.3.1.21.1、Table 14.3.1.21.2 及び Table 14.3.1.21.3）。被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありの注入に伴う有害事象の年間発現頻度は 6.034 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 14.3.1.22.3）。

注入に伴う有害事象の大部分は軽度であり、重度又は重篤な注入に伴う有害事象は認められなかった。また、転帰はすべて回復であった（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）。

2）Epoch 1 及び Epoch 2 における臨床検査パラメータの変化

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、臨床的に問題となる臨床検査値の変化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 14.3.4.1.3.1、Table 14.3.4.2.3.1、Table 14.3.4.3.3.1 及び Table 14.3.4.4.3.1）。

3）Epoch 1 及び Epoch 2 におけるバイタルサイン及び体重の変化

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、臨床的に問題となるバイタルサイン及び体重の変化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 14.3.5.1.1 及び Table 14.3.5.1.2）。

4）Epoch 2 における rHuPH20 に対する抗体価陽性（160 以上）の結合抗体の発現又は中和抗体の発現

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）。

忍容性

1）Epoch 1 及び Epoch 2 における治験薬の投与と関連のある忍容性事象の発現

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、治験薬の投与と関連のある忍容性事象（治験薬の投与と関連のある TEAE により投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた投与）を発現した被験者はいなかった（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）。

2）Epoch 1 における最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達するまでの週数

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（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.6.1.1）。

3）Epoch 2 において最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達した被験者の割合

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（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.6.1.2）。

4）Epoch 2 において最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）での投与を維持した被験者の割合

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（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.6.1.2）。

③ 探索的評価項目

1）抗 rHuPH20 抗体価（上昇あり、上昇なし）と有害事象発現との関連性（5 例以上に抗体価上昇が認められた場合にのみ評価する）

5 例以上の被験者において、抗 rHuPH20 抗体価が 2 回連続で被験者のベースライン値を超えて 160 以上となった場合に本項目を評価することとしたが、いずれの時点においても抗 rHuPH20 抗体価が 160 以上となった被験者はいなかったため、本項目の解析は実施しなかった。

4）結論

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 患者に本剤を皮下投与したときの有効性、安全性及び忍容性は良好であった。

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 トラフ濃度は感染予防効果を示すと報告されている最低有効濃度である 5 g/L を上回り維持された。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も予防効果が得られる濃度を十分に超えて維持された。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、本剤投与は感染症の予防に有効であることが確認された。また、HRQoL、治療満足度及び治療の好みに関する評価において、本試験開始前に受けていた治療と同等の QoL 及び治療満足度が得られ、大多数の被験者が本剤皮下投与による IgG 補充療法の利便性を高く評価し、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。

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 患者にみられた安全性プロファイルは、本剤の既存の安全性プロファイルと概ね一致しており、日本人 PID 患者における新たな安全性の懸念は示されなかった。

（3）参考文献

[1] Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018;38(1):96-128.（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] Granoff DM. Assessing efficacy of Haemophilus influenzae type b combination vaccines. Clin Infect Dis. 2001;33(Suppl 4):S278-S87.（添付なし）

[5] Ahad MA, Alim MA, Guho A, Ekram A. Is there any difference in antibody titer between children and adults after recombinant hepatitis B vaccination? TAJ. 2008;21(1):1-11.（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）

2.7.6.4 海外第 3 相　原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）を静脈内投与又は遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）投与後に皮下投与したときの有効性、忍容性及び薬物動態の比較試験（160603 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（160603 試験）

項　　目	内　　容
試験の標題	原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）を静脈内投与又は遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）投与後に皮下投与したときの有効性、忍容性及び薬物動態（PK）の比較
試験の目的	主要目的：PID 患者を対象に、rHuPH20 投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの重篤な細菌感染症の発症予防に対する有効性を評価する〔rHuPH20 及び IGI, 10%を TAK-771（以下、本剤）とする〕。 副次目的：本剤を皮下投与したときの副次的な有効性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	本試験は、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験であり、海外の PID 患者を対象に実施された。 本試験は、IGI, 10%を静脈内投与する Epoch 1 及び本剤を皮下投与する Epoch 2 の 2 つの Epoch から構成された。被験者は Arm 1 又は Arm 2 のいずれかに登録された。Arm 1 には、過去に 160601 試験に参加し、本試験にも参加を希望した被験者が登録された。Arm 2 には、Arm 1 以外のすべての被験者が登録された。 Epoch 1 では、本剤を皮下投与したときの PK と比較することを目的に IGI, 10%を静脈内投与したときの PK 評価を実施した。 Arm 2 の被験者に、治験開始前に投与されていた免疫グロブリン G（IgG）の投与量に基づいて設定した投与量（0.3 g/kg/4 週以上）にて IGI, 10%を 3 又は 4 週間隔で 3 ヵ月間静脈内投与した。 投与間隔に応じ 3 回目又は 4 回目の静脈内投与後に 12 歳以上のすべての被験者から PK 評価用の血液を採取した。その後の静脈内投与（4 回目又は 5 回目の投与）前に最終の PK 評価を行い、その 1 週間後に皮下投与を開始した。 Arm 1 の被験者は、IGI, 10%を静脈内投与したときの薬物動態評価を 160601 試験にて実施しているため、Epoch 1 は実施せず Epoch 2 を開始した。 Epoch 2 では、すべての被験者に、rHuPH20 を 75 U/g IgG 以上の投与量にて皮下投与したあと、10 分以内に IGI, 10%を皮下投与した。最初の皮下投与の間隔は 1 週間とし、1 週間の皮下投与が忍容性を示した場合に、静脈内投与時の投与間隔（3 週間又は 4 週間）と同じ間隔となるまで 1 週間ずつ延長し、Epoch 2 の終了までその投与間隔を継続した〔最初の皮下投与から、最終投与間隔（3 週間又は 4 週間）となって初めての皮下投与までの間を漸増期間とする〕。投与期間は 14 ヵ月であった。投与量は、投与間隔に応じて、160601 試験又は Epoch 1 で 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%に相当する投与量を週換算して決定した。投与間隔に応じ 12 回目又は 16 回目の皮下投与後に 12 歳以上のすべての被験者から PK 評価用の血液を採取した。 延長試験である 160902 試験の実施前に本試験を終了した被験者は、Epoch 2 での最後の投与量及び投与間隔で最長 4 ヵ月間試験期間を延長することができた。延長期間は 160902 試験に登録されるまでとした。
実施国及び実施施設数	米国及びカナダ 15 施設
計画被験者数	80 例

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（160603 試験）（続き）

項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準	選択基準： 以下の基準をすべて満たす被験者を適格とした。 1. スクリーニング時に 2 歳以上の者 2. 治験関連の手順及び治験薬の投与を開始する前に、被験者又は代諾者から書面による同意が得られている者 3. 世界保健機関の基準[1][2]により定義される原発性免疫不全症と診断されており、抗体の補充を必要とする者 4. Baxalta の臨床試験である 160601 試験を完了した若しくは完了する見込みの者、又は治験の 3 ヵ月以上前から 0.3 g/kg/4 週以上の投与量で、平均 21±3 日又は 28±3 日間隔で静脈内投与による通常の免疫グロブリン療法を受けていたか、平均 5～16 日間隔で皮下投与による通常の免疫グロブリン療法を受けていた者 5. 文書化された最新の判定で血清中総 IgG トラフ濃度が 4.5 g/L を超えている者 6. 妊娠可能な女性で、尿妊娠検査が陰性であり試験期間を通して適切な避妊方法を用いることに同意した者 7. 治験実施計画書を遵守する意思及び能力がある者 除外基準： 以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。 1. 以下のうち 1 つ以上で既往歴を有する又は組入れ時若しくはスクリーニング時に陽性であった者：B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、C 型肝炎ウイルス（HCV）のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）判定、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）1 型若しくは HIV 2 型の PCR 判定 2. ALT 又は AST の検査値が検査機関の基準値上限の 2.5 倍を超える者 3. 重度の好中球減少症〔好中球絶対数（ANC）が 500/mm^3 以下と定義〕が持続している者 4. クレアチニンクリアランス（CLcr）の実測値又は Cockcroft-gault 式を用いた換算値が年齢及び性別の正常値の 60%未満の者 5. 組入れ前 12 ヵ月以内に悪性腫瘍（適切に治療された皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌並びに子宮頸部上皮内癌を除く）と診断された又は発現した者。組入れ前 12 ヵ月以内に免疫抑制化学療法剤の投与を受けた者は除外する。 6. 過去 12 ヵ月以内に血栓塞栓性エピソード（深部静脈血栓症、心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症等）の既往歴を有する者 7. 異常なタンパク喪失（タンパク喪失性腸症、ネフローゼ症候群）が認められた者 8. 臨床検査のための採血を妨げるような貧血を有する者 9. 静注用免疫グロブリン（IVIG）、皮下注用免疫グロブリン（SCIG）、免疫血清グロブリン（ISG）又はアルブミン以外の血液又は血液製剤の投与を組入れ前 6 ヵ月以内に受けていた者 10. IVIG、SCIG 及び／又は ISG を投与後の過敏症の既往があり、現在も継続している、又は持続性反応（蕁麻疹、呼吸困難、重度の低血圧又はアナフィラキシー）を有する者 11. 既知の抗免疫グロブリン A（IgA）抗体を有する IgA 欠損症を有する者 12. 抗生物質の予防的全身投与を受けており、登録時にこれらの抗生物質の投与を中止できない者 13. 活動性の感染症を有し、スクリーニング前 7 日以内に感染症治療のため抗生物質療法を開始した者 14. 血小板数が 20,000/μL 未満となる又は国際標準比（INR）が 2 を超えるようコントロールされた出血性疾患を有する又は抗凝固療法を受けている、又は治験担当医師が皮下投与により出血若しくは内出血のリスクが高いと判断した者 15. 9 g/dL を超える総蛋白、骨髄腫、マクログロブリン血症（IgM）又はパラプロテイン血症を有する者 16. ヒアルロニダーゼに対する既知のアレルギーを有する者 17. 登録時に妊娠中又は授乳中である女性 18. Baxter 160601 試験以外の臨床試験に参加し、登録前 2 週間以内に治験薬の投与を受けた若しくは治験使用機器を使用した者、又は本治験中に Baxter 以外の臨床試験に参加し治験薬の投与を受ける又は治験使用機器を使用する予定の者 19. 適切な部位への安全な製剤投与を妨げる、重度の皮膚炎を有する者

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（160603 試験）（続き）

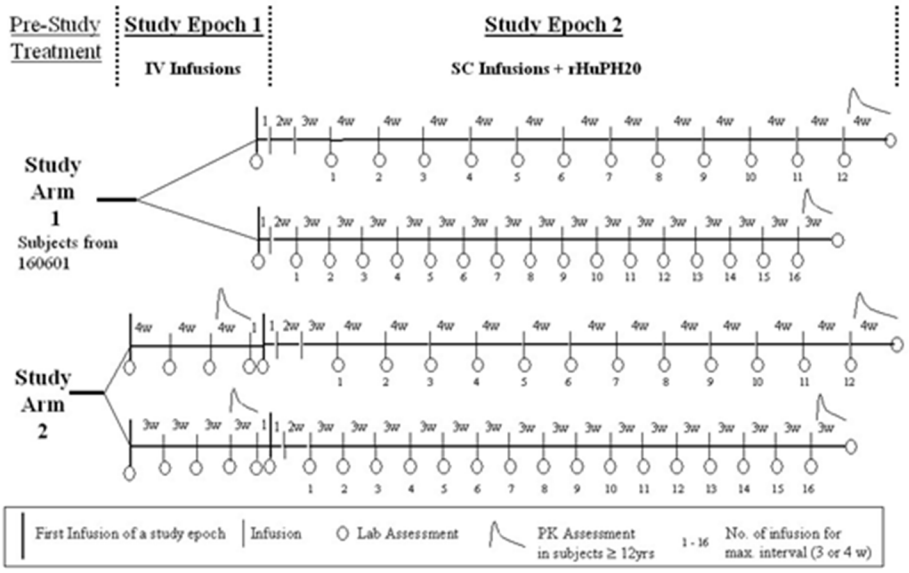
項　　目	内　　容
使用薬剤、 用法・用量及び 投与期間	本試験では以下の薬剤を使用した。 1. GAMMAGARD LIQUID/KIOVIG（IGI, 10%） · 剤形：注射剤、液剤 · 投与方法： Epoch 1：静脈内投与 Epoch 2：皮下投与 · 投与間隔： Epoch 1：3 又は 4 週間隔 Epoch 2：最初は 1 週間とし、1 週間の皮下投与が忍容性を示した場合に、静脈内投与時の投与間隔（3 週間又は 4 週間）と同じ間隔となるまで 1 週間ずつ延長した。 · 用量： Epoch 1：治験開始前に投与されていた IgG の投与量と同じ投与量（0.3 g/kg/4 週以上）。試験期間中を通して血清 IgG トラフ濃度が 4.5 g/L を超えるよう、必要な場合は投与量を調整した。 Epoch 2：投与間隔に応じて、160601 試験又は Epoch 1 で 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%に相当する投与量を週換算して設定した。試験期間中を通して血清 IgG トラフ濃度が 4.5 g/L を超えるよう、必要な場合は投与量を調整した。 · 投与期間： Epoch 1：3 ヵ月 Epoch 2：14 ヵ月 2. rHuPH20 · 剤形：皮下用注射剤、液剤 · 投与方法： Epoch 2：皮下投与 · 投与間隔： Epoch 2：IGI, 10%の投与前 10 分以内に、IGI, 10%と同じ投与間隔で投与した。 · 用量： Epoch 2：75 U/g IgG 以上 · 投与期間： Epoch 2：14 ヵ月
観察・検査・評価 項目及び時期	治験スケジュールを以下に示した。  IV: intravenous; PK: pharmacokinetic; SC: subcutaneous; w: week(s); yrs: years

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（160603 試験）（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準	主要評価項目： ・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確認された急性重篤細菌感染（VASBI）の年間発現頻度。VASBI は感染性病原体が特定された菌血症／敗血症、細菌性髄膜炎、骨髄炎／化膿性関節炎、細菌性肺炎及び内臓膿瘍とした。 副次有効性評価項目： 1. 薬物動態 ・IGI, 10%の静脈内投与及び本剤の皮下投与時の濃度-時間曲線下面積（AUC）に基づく IgG のバイオアベイラビリティ（対象：12 歳以上の被験者） ・IGI, 10%の静脈内投与及び本剤の皮下投与時のトラフ濃度に基づく IgG のバイオアベイラビリティ（対象：2 歳以上 12 歳未満の被験者） ・IGI, 10%の皮下投与*及び本剤の皮下投与時の AUC／トラフ濃度に基づく IgG のバイオアベイラビリティの比較 2. 感染症 ・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 3. IgG トラフ濃度及び特異抗体濃度（抗体価） ・静脈内投与時及び皮下投与時の IgG 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、麻疹ウイルス及び HBsAg）に対する特異抗体濃度 ・静脈内投与時及び皮下投与時における、IgG の薬物動態、抗破傷風トキソイド抗体の薬物動態及びインフルエンザ菌 b 型などの少なくとも 1 つの PID 関連病原体に対する特異抗体の薬物動態（各 Epoch 終了時） 4. 通学・通勤できなかった日数、抗生物質の投与日数、緊急の医療機関の受診回数及び入院日数 ・通学・通勤できなかった日数 ・抗生物質の投与日数 ・緊急の医療機関（一般及び救急外来）の受診回数 ・入院日数 副次安全性評価項目： 1. 忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた被験者の割合 2. 忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた投与の割合 3. 投与 1 回あたり及び被験者 1 例あたりに換算した、治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に発現したすべての有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）の発現頻度 4. 治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に中等度又は重度の有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）が 1 件以上発現した被験者の割合 5. 治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に中等度又は重度の有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）を 1 件以上伴う投与の割合 6. 1 ヵ所の注入部位で忍容性を示した IGI, 10%及び rHuPH20 の皮下投与の割合 7. 治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に全身性の有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）を 1 件以上伴う静脈内投与（IGI, 10%）及び皮下投与（本剤）の割合 8. 治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に全身性の有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）が 1 件以上発現した静脈内投与（IGI, 10%）及び皮下投与（本剤）を受けた被験者の割合 9. 治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に局所性の有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）を 1 件以上伴う静脈内投与（IGI, 10%）及び皮下投与（本剤）の割合 10. 試験期間中のいずれかの時点で局所性の有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）を 1 件以上伴う静脈内投与（IGI, 10%）及び皮下投与（本剤）の割合 11. 治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に局所性の有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）が 1 件以上発現した静脈内投与（IGI, 10%）及び皮下投与（本剤）を受けた被験者の割合

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（160603 試験）（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	12. 試験期間中のいずれかの時点で局所性の有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）が 1 件以上発現した静脈内投与（IGI, 10%）及び皮下投与（本剤）を受けた被験者の割合 13. 投与 1 回あたり及び被験者 1 例あたりに換算した、試験期間中に治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）の発現頻度 14. 各 Epoch で IgG トラフ濃度が 4.5 g/L 未満であった場合にそれに基づく用量補正を行った頻度 15. ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語、重篤性、治験薬との関連、及び重症度で分類されたすべての有害事象の発現頻度 16. 投与 1 回あたり及び被験者 1 例あたりに換算した、有害事象を MedDRA の基本語、重篤性、治験薬との関連、及び重症度で分類した有害事象の発現頻度 17. 治験薬と関連ありの有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）を 1 件以上伴う静脈内投与及び皮下投与の割合 18. 静脈内投与及び Epoch 2 での漸増後の皮下投与で忍容性を示した投与の割合 19. 投与 1 回あたりに換算した、治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に発現した治験薬と関連あり**と治験担当医師により判断されたすべての有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）の発現頻度及び投与後 72 時間を超えて発現したすべての有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）の発現頻度の総数 20. rHuPH20 に対する中和抗体を発現した被験者数及びその割合 21. 試験期間中に臨床検査で溶血が確認され、ヘモグロビンが 2.0 g/dL を超えて減少した被験者数及びその割合 探索的評価項目　： · 生活の質（QOL） Epoch 2 での本剤皮下投与開始前及び試験終了時に以下の尺度を用いて評価した。 2 歳以上 14 歳未満：PEDS-QL（2 歳以上 8 歳未満の被験者では、親又は主介護者が記入した） 14 歳以上：SF-36 · 治療満足度 Epoch 2 での本剤皮下投与開始前及び試験終了時に LQI を用いて評価した。2 歳以上 14 歳未満の被験者では、親又は主介護者が記入した。 · 治療の好み 試験終了時に被験者より聴取した。2 歳以上 14 歳未満の被験者では、親又は主介護者が代わりに回答した。 · 注入部位数 IGI, 10%の静脈内投与、本剤の皮下投与及び IGI, 10%の皮下投与*の 1 ヵ月あたりの注入部位数を算出した。 *160601 試験での IGI, 10%の皮下投与の結果を用いて評価した。 **治験担当医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と記録された有害事象は、治験薬と関連ありの有害事象と判断された。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（160603 試験）（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	被験者 1 例あたりの VASBI の年間発現頻度は Poisson モデルを用いて算出し、点推定値及びその 99% CI の上限を示した。各被験者の VASBI の観察期間は、Epoch 2 の漸増期間を終え最終投与間隔（3 週間又は 4 週間）となって初めての皮下投与実施日から治験終了時来院日までとした。12 歳以上の被験者を対象に評価した PK パラメータは、中央値及び 95% CI（ノンパラメトリック）を用いて要約した。IGI, 10%の静脈内投与の PK と本剤の皮下投与の結果を用いて投与量を補正した本剤皮下投与の PK の類似性を、1 週間あたりの AUC を用いて評価した。1 週間あたりの AUC の比（皮下投与時／静脈内投与時）の両側 90% CI が 80%～125%の範囲内である場合に、類似性が示されたと判断することとした。 被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度の点推定値及び 95% CI は Poisson モデルを用いて算出した。血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ及び濃度の特異抗体濃度（抗体価）は中央値及び 95% CI（ノンパラメトリック）を用いて要約した。通学・通勤できなかった日数、抗生物質の投与日数、緊急の医療機関（一般及び救急外来）の受診回数及び入院日数は、Poisson モデルを用いて被験者 1 例あたりに換算した月間発生頻度の点推定値及びそれらの 95% CI を算出した。 安全性の解析は IGI, 10%の静脈内投与期間及び漸増後の本剤皮下投与期間を対象に実施した。 有害事象は MedDRA バージョン 13.1 を用いて読み替えた。各被験者における有害事象等の副次的安全性評価項目に関わるイベントの発現頻度は、IGI, 10%の静脈内投与及び本剤の皮下投与ごとに、投与 1 回あたりのイベント発現件数として示した。有害事象等の副次的安全性評価項目に関わるイベントを発現した被験者の割合は、中央値及び 95% CI（ノンパラメトリック）を用いて要約した。
試験期間	2008 年 12 月 18 日（最初の被験者の治験参加）～2010 年 11 月 11 日（最後の被験者の治験終了）

（2）試験成績

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-2 に示した。

本試験では、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。治験薬の投与を受けた被験者のうち、14/87 例が低年齢層（2 歳以上 12 歳未満）、73/87 例が高年齢層（12 歳以上）であった。低年齢層では、Epoch 1 期間中に同意の撤回により 1 例が試験を中止し、13/14 例（92.9%）が Epoch 2 で本剤の皮下投与を受けた。Epoch 2 期間中に同意の撤回（3 例）及び有害事象（2 例）により 5 例が試験を中止し、8/14 例（57.1%）が Epoch 2 を完了した。高年齢層では、Epoch 1 期間中に 2 回連続の投与不遵守により 2 例が試験を中止し、71/73 例（97.3%）が Epoch 2 で本剤の皮下投与を受けた。Epoch 2 期間中に同意の撤回（2 例）、有害事象（4 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 11 例が試験を中止し、60/73 例（82.2%）が Epoch 2 を完了した。

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。

安全性解析対象集団の内訳は、男性が 44/87 例（50.6%）、女性が 43/87 例（49.4%）で、低年齢層と高年齢層ともに男性と女性の比率は同程度であった。年齢の中央値は 35 歳（範囲：4～78 歳）であった。被験者の大部分は白人（79/87 例、90.8%）であり、次いでアジア

人（3/87 例、3.4%）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く（49/87 例）、次いで低ガンマグロブリン血症（17/87 例）、X 連鎖無ガンマグロブリン血症（6/87 例）の順に多かった。

表 2.7.6.4-2　被験者の内訳（160603 試験）

	Subjects Aged 2 to <12 Years n (%)	Subjects Aged 12 Years and Older n (%)	Total n (%)
Screened	14	75	89
Started treatment	14	73	87
Completed Epoch 1	13	71	84
Completed Epoch 2	8	60	68
Gender			
Male (a)	8 (57.1)	36 (49.3)	44 (50.6)
Female	6 (42.9)	37 (50.7)	43 (49.4)
Race			
White	14 (100.0)	65 (89.0)	79 (90.8)
Black or African American	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (2.3)
Asian	0 (0.0)	3 (4.1)	3 (3.4)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.1)
Multiple	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (2.3)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	1 (7.1)	7 (9.6)	8 (9.2)
Non-Hispanic or Latino	13 (92.9)	66 (90.4)	79 (90.8)
Age (years)			
Min	4	12	4
Median	8.0	44.0	35.0
Max	11	78	78
Type of PID			
CVID	NA	NA	49
Hypogammaglobulinemia	NA	NA	17
XLA	NA	NA	6
IgG subclass deficiency	NA	NA	4
Specific antibody deficiency	NA	NA	4
Hyper IgM syndrome	NA	NA	2
CVID + Hyper IgE syndrome	NA	NA	1
Dysgammaglobulinemia	NA	NA	1
Hyper IgE syndrome	NA	NA	1
SCID	NA	NA	1
SCID + Hypogammaglobulinemia	NA	NA	1

出典：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

CVID: common variable immune deficiency; IgE: immunoglobulin E; IgG: immunoglobulin G; IgM: immunoglobulin M; Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; NA: not available; PID: primary immunodeficiency; SCID: severe combined immunodeficiency; XLA: X-linked agammaglobulinemia

(a) Percentages after this item are based on all subjects who exposed to either or both study drugs.

2）有効性の結果

① 投与量

Epoch 2 において、160601 試験又は Epoch 1 にて IGI, 10%投与量（0.3 g/kg/4 週以上）の 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、漸増期間後の IGI, 10%の投与量の算術平均値（SD）は、0.155（0.053）g/kg/週であった。本剤の投与量に年齢間で明らかな差は認められなかった。（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-7）。

ほぼすべての被験者（94.0%、78/83 例）で、Epoch2 での漸増期間中に IGI, 10%静脈内投与と同じ投与間隔での本剤皮下投与を達成した（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-24）。

漸増後の本剤皮下投与における各投与時間の中央値は 2.08 時間（範囲：0.83～4.68）であり、IGI, 10%の静脈内投与（2.33 時間、範囲：0.92～6.33）と比較して同等又はそれ以下であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-11）。

② 主要評価項目

・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 の年間発現頻度を表 2.7.6.4-3 に示した。

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。いずれの解析対象集団においても、米国食品医薬品局（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）。

表 2.7.6.4-3　VASBI の年間発現頻度（160603 試験）

Analysis Set	Point Estimate	Upper Limit of 99% CI	p-value (a)
Full Analysis Set	0.025	0.046	<0.0001
Per-Protocol Analysis Set	0.025	0.048	<0.0001
SCIG Naive Subjects Analysis Set	0.000	0.130	<0.0001

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

CI: confidence interval; SCIG: subcutaneous Immunoglobulin; VASBI: validated acute serious bacterial infection

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

③ 副次有効性評価項目

1.　薬物動態

・血清中総 IgG のバイオアベイラビリティ

12 歳以上の被験者を対象に、「IGI, 10%を静脈内投与した際の 1 週間あたりの AUC」及び「投与量を補正し本剤を皮下投与した際の 1 週間あたりの AUC」を用いて PK の類似性を評価した。AUC の幾何平均値の比（皮下投与／静脈内投与）の両側 90% CI が 80%～125%の範囲内である場合に、類似性が示されたと判断することとした。

最大の解析対象集団における AUC の幾何平均値の比（皮下投与／静脈内投与）の点推定値（90% CI）は 93.3%（[91.4, 95.2]%）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いても同様の結果が得られた〔93.9%（[91.1, 96.8]%）〕（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-6）。

・血清中総 IgG トラフ濃度のバイオアベイラビリティ

「IGI, 10%を静脈内投与した際の Epoch 1 終了時点の血清中総 IgG トラフ濃度」及び「投与量を補正し本剤を皮下投与した際の Epoch 2 終了時点の血清中総 IgG トラフ濃度」を用いて PK の類似性を評価した。最大の解析対象集団における血清中総 IgG トラフ濃度の比（皮下投与／静脈内投与）の点推定値（95% CI）は、2 歳以上 12 歳未満では 103.8%（[97.5, 115.4]%）、12 歳以上では 98.5%（[94.4, 102.5]%）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いても同様の結果が得られた（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-11）。

・rHuPH20 の皮下投与の有無で比較したバイオアベイラビリティ

「IGI, 10%のみを皮下投与した際の体重あたりの投与量で補正した AUC」及び「本剤を皮下投与した際の体重あたりの投与量で補正した AUC」を用いてバイオアベイラビリティを評価した。体重あたりの投与量で補正した AUC の幾何平均値の比（本剤皮下投与／IGI, 10%の皮下投与）の点推定値（95% CI）は 120.4%（[115.5, 125.5]%）であり、本剤を皮下投与した場合では IGI, 10%を皮下投与した場合と比較して約 20%高かった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-33）。

2.　感染症

・被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度

被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度を表 2.7.6.4-4 に示した。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 分布最尤点推定値は、皮下投与で 2.97 件、静脈内投与で 4.51 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 分布最尤点推定値は、皮下投与で 3.50 件、静脈内投与で 4.42 件であった。

表 2.7.6.4-4　すべての感染症の年間発現頻度（160603 試験）

Analysis Set	Treatment	Point Estimate	95% CI
Full Analysis Set	IV	4.51	3.50, 5.69
	SC with rHuPH20	2.97	2.51, 3.47
Per-Protocol Analysis Set	IV	4.44	3.38, 5.72
	SC with rHuPH20	2.95	2.48, 3.48
SCIG Naive Subjects Analysis Set	IV	4.42	3.13, 6.03
	SC with rHuPH20	3.50	2.79, 4.32

出典：添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-13

CI: confidence interval; IV: intravenous; SC: subcutaneous; SCIG: subcutaneous Immunoglobulin

3.　血清中総 IgG トラフ濃度及び特異抗体濃度（抗体価）

・静脈内投与時及び皮下投与時の IgG トラフ濃度

各 Epoch 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.6.4-5 に示した。

血清中総 IgG トラフ濃度は、本剤を皮下投与したときと IGI, 10%を静脈内投与したときで同程度であった。Epoch 1 終了時及び Epoch 2 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値（95% CI）は、2 歳以上 12 歳未満でそれぞれ 9.63 g/L（[8.29, 13.60] g/L）及び 9.95 g/L（[7.87, 15.00] g/L）、12 歳以上でそれぞれ 10.40 g/L（[9.63, 11.40] g/L）及び 10.70 g/L（[9.46, 11.80] g/L）であった。

表 2.7.6.4-5　各 Epoch 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度（160603 試験：最大の解析対象集団）

Age Group	Time Point	N	Median	95% CI for Median
Subjects aged 2 to <12 years	End of Epoch 1	11	9.63	8.29, 13.60
	End of Epoch 2	11	9.95	7.87, 15.00
Subjects aged 12 years and older	End of Epoch 1	70	10.40	9.63, 11.40
	End of Epoch 2	70	10.70	9.46, 11.80

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; IgG: immunoglobulin G; N: number of subjects

IgG サブクラス 1、2、3 及び 4 の各血清中トラフ濃度は、本剤を皮下投与したときと IGI, 10%を静脈内投与したときで同程度であった。

・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、麻疹ウイルス及び HBsAg）に対する特異抗体濃度

トラフにおける破傷風トキソイド、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）の要約を表 2.7.6.4-6 に示した。

本剤を皮下投与したときと IGI, 10%を静脈内投与したときで、上記の感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）の中央値に差は認められなかった。

これらの値は、感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度（抗破傷風トキソイド抗体：0.015 IU/mL[3]、抗インフルエンザ菌 b 型抗体：0.15 µg/mL[4][5]、抗 HBs 抗体：>12 mIU/mL[6][7]）を上回る値であった。

表 2.7.6.4-6　トラフにおける破傷風トキソイド、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）の要約（160603 試験：最大の解析対象集団）

Age Group	Pathogen	Time Point	N	Median (95% CI)
Subjects aged 2 to <12 years	Tetanus [IU/mL]	End of Epoch 1	7	2.230 (0.640, 4.230)
		End of Epoch 2	10	2.580 (0.990, 3.810)
	Haemophilus influenzae [µg/mL]	End of Epoch 1	7	2.11 (1.59, 13.52)
		End of Epoch 2	10	1.97 (1.69, 4.94)
	Measles [Titer]	End of Epoch 1	0	NA (NA)
		End of Epoch 2	10	768.0 (256.0, 2048.0)
	Hepatitis B [mIU/mL]	End of Epoch 1	6	212.9 (59.5, 291.5)
		End of Epoch 2	10	242.2 (125.5, 871.9)
Subjects aged 12 years and older	Tetanus [IU/mL]	End of Epoch 1	25	2.320 (1.810, 2.710)
		End of Epoch 2	70	2.525 (2.270, 2.850)
	Haemophilus influenzae [µg/mL]	End of Epoch 1	24	2.36 (2.05, 3.05)
		End of Epoch 2	70	2.58 (2.30, 2.95)
	Measles [Titer]	End of Epoch 1	1	64.0 (NA)
		End of Epoch 2	70	1024.0 (512.0, 1024.0)
	Hepatitis B [mIU/mL]	End of Epoch 1	25	222.8 (190.3, 289.4)
		End of Epoch 2	70	249.2 (225.0, 289.3)

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; N: number of subjects; NA: not applicable

・12 歳以上の被験者における血清中総 IgG の PK パラメータ

12 歳以上の被験者における各 PK パラメータの要約を表 2.7.6.4-7 に示した。

1 週間あたりの AUC の中央値（95% CI）は、本剤皮下投与時では 90.5 g*days/L（[83.8, 98.4] g*days/L）、IGI, 10%静脈内投与時では 93.9 g*days/L（[89.1, 102.1] g*days/L）、であり、本剤皮下投与及び IGI, 10%静脈内投与で同等であった。

最高濃度（C_{max}）は IGI, 10%静脈内投与時〔中央値（95% CI）：21.9 g/L（[0.7, 23.9] g/L）〕より本剤皮下投与時〔中央値（95% CI）：15.5 g/L（[14.5, 17.1] g/L）〕の方が低かった。最高濃度到達時間（T_{max}）の中央値（95% CI）は、IGI, 10%静脈内投与時では 0.1 days（[0.1, 0.1] days）、本剤皮下投与時では 5.0 days（[3.3, 5.1] days）であった。

表 2.7.6.4-7　血清中総 IgG の PK パラメータの要約
（160603 試験：12 歳以上、最大の解析対象集団）

Parameter	Treatment	N	Median	95% CI for Median
C_{min} [g/L]	IV	68	10.1	9.5, 10.9
	SC with rHuPH20	60	10.4	9.4, 11.2
AUC/week [g*days/L]	IV	68	93.9	89.1, 102.1
	SC with rHuPH20	60	90.5	83.8, 98.4
Clearance [mL/kg/day]	IV	68	1.4	1.2, 1.4
Apparent Clearance [mL/kg/day]	SC with rHuPH20	60	1.6	1.4, 1.7
Terminal Half-life [days]	IV	68	35.7	32.4, 40.4
	SC with rHuPH20	60	45.3	41.0, 60.2
C_{max} [g/L]	IV	68	21.9	20.7, 23.9
	SC with rHuPH20	60	15.5	14.5, 17.1
T_{max} [days]	IV	68	0.1	0.1, 0.1
	SC with rHuPH20	60	5.0	3.3, 5.1

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

AUC: area under the concentration versus time curve; CI: confidence interval; C_{max}: maximum concentration; C_{min}: minimum concentration; IgG: immunoglobulin G; IV: intravenous; N: number of subjects; PK: pharmacokinetic; SC: subcutaneous; T_{max}: time to maximum concentration

・特異抗体（破傷風トキソイド及びインフルエンザ菌 b 型）の PK パラメータ

12 歳以上の被験者における、1 週間あたりの抗破傷風トキソイド抗体及び抗インフルエンザ菌 b 型抗体の AUC の中央値（95% CI）は、本剤皮下投与時ではそれぞれ 22.6 IU days/mL（[19.9, 25.6] IU days/mL）及び 22.5 µg days/mL（[20.8, 24.3] µg days/mL）、IGI, 10%静脈内投与時ではそれぞれ 28.0 IU days/mL（[27.0, 32.2] IU days/mL）及び 22.4 µg days/mL（[21.1, 26.6] µg days/mL）であり、いずれも本剤皮下投与及び IGI, 10%静脈内投与で同等であった。その他のパラメータでも、血清中総 IgG の PK パラメータと同様の傾向がみられた（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-21 及び Table 14-2-27）。

4. 通学・通勤できなかった日数、抗生物質の投与日数、緊急の医療機関の受診回数及び入院日数

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）は、通学・出勤できなかった月間日数では 0.28 日（[0.20, 0.37]日）、緊急の医療機関（一般及び救急外来）の月間受診回数では 0.40 回（[0.32, 0.49]回）であった。これらは IGI, 10%の静脈内投与の結果と同程度であった。

月間入院日数及び感染による月間入院日数ではそれぞれ 0.00 回（[0.00, 0.01]回）及び 0.02 日（[0.01, 0.03]日）、抗生物質の月間投与日数では 1.69 日（[1.29, 2.16]日）であった。これらは IGI, 10%の静脈内投与の結果と比べてやや少なかった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-30）。

④ 探索的評価項目

・健康関連 QoL（HRQoL）、治療満足度及び治療の好み

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（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-37 及び 14.2-40）

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（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-42）。

・注入部位数

1 ヵ月あたりの注入部位数の中央値は、本剤の皮下投与で 1.09 回であり、IGI, 10%の静脈内投与（1.34 回）と比較してやや少なく、IGI, 10%の皮下投与（21.43 回）と比較して大幅に少なかった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-44）。

3）安全性の結果

① 有害事象の概要

静脈内投与期間中に計 387 件の有害事象が、漸増後の皮下投与期間中に 1085 件の有害事象が認められた。このうち 109 件の有害事象は IGI, 10%の静脈内投与と関連ありと判断され、196 件の有害事象が本剤の皮下投与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 14.3-62 及び Table 14.3-63）。本剤の皮下投与期間中に最も多く認められた本剤と関連ありと判断された事象は、注入部位疼痛、注入部位紅斑、注入部位不快感、頭痛、注入部位そう痒感、注入部位浮腫、注入部位腫脹であった。ほとんどの有害事象は軽度であった。

IGI, 10%の静脈内投与並びに漸増期間中及び漸増後の本剤の皮下投与期間中に認められた 18 件の重篤な有害事象のうち、治験担当医師により治験薬の投与と関連ありと判断されたものはなかった。また、試験期間を通して死亡例は認められなかった。

② 副次安全性評価項目

1. 忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた被験者の割合

投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた被験者の割合を表 2.7.6.4-8 に示した。

忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止することなく投与を完了した被験者の割合は、本剤の皮下投与期間中〔84.0%（68/81 例）〕及び IGI, 10%の静脈内投与期間中〔88.5%（77/87 例）〕で同程度であった。本剤を皮下投与した全被験者 81 例のうち、忍容性の懸念又は有害事象のために本剤の投与速度の減速が行われた割合は 9.9%（8/81 例）、投与中断が行われた割合は 4.9%（4/81 例）、投与中止が行われた割合は 1.2%（1/81 例）であった。

表 2.7.6.4-8 投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた被験者の割合
（160603 試験：安全性解析対象集団）

Treatment	Total Number of Subjects	Number of Subjects With Any Reduction but No Interruption or Stop of Infusion n (%)	Number of Subjects With Any Interruption but No stop of Infusion n (%)	Number of Subjects With Any Stop of Infusion n (%)	Number of Subjects With No Reduction, Interruption or Stop of Infusion n (%)
IV	87	6 (6.9%)	4 (4.6%)	0 (0.0%)	77 (88.5%)
SC with rHuPH20	81	8 (9.9%)	4 (4.9%)	1 (1.2%)	68 (84.0%)

出典：添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-33
IV: intravenous; n: number of infusions; SC: subcutaneous

2. 忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた投与の割合

投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた投与の割合を表 2.7.6.4-9 に示した。

漸増後の本剤の皮下投与では 97.7%（1103/1129 回）が投与速度の減速、投与中断又は投与中止することなく投与を完了した。漸増後の本剤の全投与回数 1129 回のうち、忍容性の懸念又は有害事象のために本剤の投与速度の減速が行われた割合は 1.7%（19/1129 回）、投与中断が行われた割合は 0.4%（5/1129 回）、投与中止が行われた割合は 0.2%（2/1129 回）であった。投与速度の減速、投与中断又は投与中止することなく IGI, 10%の静脈内投与を完了した割合（95.9 %、350/365 回）と比較してやや高く、その忍容性が示された。（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-35）。

漸増後の本剤皮下投与及び IGI,10%の静脈内投与の最大投与速度の中央値は、2 歳以上 12 歳未満で 160.0 mL/h（範囲：80.0～300.0 mL/h）及び 62.5 mL/h（範囲：25.0～316.0 mL/h）、12 歳以上で 300.0 mL/h（範囲：10.0～300.0 mL/h）及び 246.0 mL/h（範囲：60.0～668.0 mL/h）であり、最大投与速度は IGI, 10%の静脈内投与に比べて漸増後の本剤皮下投与が有意に早かった（p<0.0001, Wilcoxon 検定）（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-19）。

表 2.7.6.4-9 投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた投与の割合
（160603 試験：安全性解析対象集団）

Treatment	Total Number of Infusions	Infusion Rate Reduced n (%)	Infusion Interrupted n (%)	Infusion Stopped n (%)	No Reduction, Interruption or Stop n (%)
IV	365	10 (2.7%)	5 (1.4%)	1 (0.0%)	350 (95.9%)
SC with rHuPH20	1129	19 (1.7%)	5 (0.4%)	2 (0.2%)	1103 (97.7%)

出典：添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-35
IV: intravenous; n: number of infusions; SC: subcutaneous

3. 投与 1 回あたりに換算した、治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象の発現頻度

投与 1 回あたりに換算した、投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象（感染症を含む）の発現頻度の中央値（95% CI）は、本剤の皮下投与期間中で 0.21 件（[0.13, 0.31]件）、IGI, 10%の静脈内投与期間中で 0.25 件（[0.20, 0.50]件）であった。また、感染症を除く場合では、本剤の皮下投与期間中で 0.17 件（[0.09, 0.26]件）、IGI, 10%の静脈内投与期間中で 0.25 件（[0.20, 0.40]件）であった。感染症を含むか否かにかかわらず、投与 1 回あたりに換算した投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象の発現頻度は、本剤の皮下投与期間中と IGI, 10%の静脈内投与期間中で同程度であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-37）。

4. 治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合

投与中又は投与後 72 時間以内に有害事象（感染症を含む）が 1 件以上発現した被験者の割合は、本剤の皮下投与期間中で 86.4%（70/81 例）、IGI, 10%の静脈内投与期間中で 66.7%（58/87 例）であり、感染症を除く場合では、本剤の皮下投与期間中で 82.7%（67/81 例）、IGI, 10%の静脈内投与期間中で 63.2%（55/87 例）であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-38）。なお、本剤の皮下投与期間（Epoch 2）は IGI, 10%の静脈内投与期間（Epoch 1）に比べて大幅に長かったため、IGI, 10%の静脈内投与よりも本剤の皮下投与の回数は多かった。

5. 治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に有害事象を 1 件以上伴う投与の割合

投与中又は投与後 72 時間以内に有害事象（感染症を含む）が 1 件以上発現した投与の割合は、漸増後の本剤の皮下投与で 24.5%（277/1129 回）、IGI, 10%の静脈内投与で 30.1%（110/365 回）であり、感染症を除く場合では、漸増後の本剤の皮下投与で 22.8%（257/1129 回）、IGI, 10%の静脈内投与で 28.8%（105/365 回）であった。（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-39）。

また、投与中又は投与後 72 時間以内に中等度又は重度の有害事象が 1 件以上発現した投与の割合の中央値（95% CI）は、感染症を含む場合では本剤の皮下投与〔5.9%（[0.0, 7.1]%）〕の方が IGI, 10%の静脈内投与〔0.0%（[0.0, 0.0]%）〕より高かった。感染症を除く場合では、本剤の皮下投与及び IGI, 10%の静脈内投与のいずれも中央値は 0.0%（95% CI はそれぞれ[0.0, 6.3]%及び[0.0, 0.0]%）であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-41）。

6. 1 ヵ所の注入部位で忍容性を示した IGI, 10%及び rHuPH20 の皮下投与の割合

各投与において、重篤な副作用、投与中止に至った軽度を超える局所性の副作用並びに投与中及び投与完了後 60 分以内の軽度を超える全身性の副作用のいずれも発現しなかった場合に、当該投与は忍容性があると判断した。

Epoch 2 の漸増期間中及び漸増後の両方において、1 ヵ所の注入部位で忍容性を示した本剤の皮下投与の割合の中央値（95% CI）はいずれも 100%（[100, 100]%）であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-43）

7. 治験薬の投与中又は投与後72時間以内に全身性の有害事象を1件以上伴う静脈内投与（IGI, 10%）及び皮下投与（本剤）の割合

投与中又は投与後 72 時間以内に全身性の有害事象（感染症を含む）が 1 件以上発現した投与の割合の中央値（95% CI）は、本剤の皮下投与〔8.3%（[7.7, 12.5]%）〕より IGI, 10%の静脈内投与〔25.0%（[20.0, 25.0]%）〕の方が高かった。感染症を除く場合でも同様の結果であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-45）。

8. 治験薬の投与中又は投与後72時間以内に全身性の有害事象が1件以上発現した静脈内投与（IGI, 10%）及び皮下投与（本剤）を受けた被験者の割合

治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に全身性の有害事象（感染症を含む）が 1 件以上発現した被験者の割合は、皮下投与を受けた被験者で 75.3%（61/81 例）、静脈内投与を受けた被験者で 64.4%（56/87 例）であった。感染症を除いた場合では、皮下投与を受けた被験者で 67.9%（55/81 例）、静脈内投与を受けた被験者で 60.9%（53/87 例）であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-46）。

9. 治験薬の投与中又は投与後72時間以内に局所性の有害事象を1件以上伴う静脈内投与（IGI, 10%）及び皮下投与（本剤）の割合

投与中又は投与後 72 時間以内に局所性の有害事象（感染症を含む）が 1 件以上発現した投与の割合の中央値（95% CI）は、IGI, 10%の静脈内投与〔0.0%（[0.0, 0.0]%）〕より本剤の皮下投与〔5.9%（[0.0, 8.3]%）〕の方が高かった。感染症を除く場合でも同様の結果であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-48）。

10. 試験期間中のいずれかの時点で局所性の有害事象を1件以上伴う静脈内投与（IGI, 10%）及び皮下投与（本剤）の割合

試験期間中のいずれかの時点で局所性の有害事象を 1 件以上伴う投与の割合の中央値（95% CI）は、感染症を含む場合及び除く場合のいずれも、本剤の皮下投与で 5.9%（[0.0, 8.3]%）、IGI, 10%の静脈内投与で 0.0%（[0.0, 0.0]%）であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-50）。

11. 治験薬の投与中又は投与後72時間以内に局所性の有害事象が1件以上発現した静脈内投与（IGI, 10%）及び皮下投与（本剤）を受けた被験者の割合

治験薬の投与中又は投与後72時間以内に局所性の有害事象が1件以上発現した被験者の割合は、感染症を含む場合及び除く場合のいずれも、皮下投与を受けた被験者で 51.9%（42/81 例）、静脈内投与を受けた被験者で 4.6%（4/87 例）であった。皮下投与を受けた被験者で認められた局所性の有害事象は主に軽度なものであり、その発現頻度は時間の経過とともに減少傾向にあった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-51）。

12. 試験期間中のいずれかの時点で局所性の有害事象が 1 件以上発現した静脈内投与（IGI, 10%）及び皮下投与（本剤）を受けた被験者の割合

試験期間中のいずれかの時点で局所性の有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は、感染症を含む場合及び除く場合のいずれも、本剤の皮下投与を受けた被験者で 53.1%（43/81 例）、IGI, 10%の静脈内投与を受けた被験者で 5.7%（5/87 例）であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-52）。

13. 試験期間中に治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された有害事象の発現頻度

被験者 1 例あたりに換算した、試験期間中に治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された有害事象の発現頻度の中央値（95% CI）は、感染症を含む場合及び除く場合のいずれも Epoch 2（漸増後の本剤の皮下投与期間中）で 0.09 件（[0.07, 0.25]件）、Epoch 1（IGI, 10%の静脈内投与期間中）で 0.00 件（[0.00, 0.25]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 14.3-55 及び Table 14.3-56）。

14. 各 Epoch で IgG トラフ濃度が 4.5 g/L 未満であった場合にそれに基づく用量補正を行った頻度

IgG トラフ濃度が 4.5 g/L を下回り用量補正を必要と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 14.3-57）。

17. 治験薬と関連ありの有害事象を 1 件以上伴う静脈内投与及び皮下投与の割合

治験薬と関連ありの有害事象を 1 件以上伴う投与の割合は、感染症を含む場合及び除く場合のいずれも、本剤の皮下投与で 8.3%（[6.3, 20.8]%）、IGI, 10%の静脈内投与で 0.0%（[0.0, 25.0]%）であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-65）。

18. 静脈内投与及び Epoch 2 での漸増後の皮下投与で忍容性を示した投与の割合

IGI, 10%の静脈内投与及び漸増後の本剤の皮下投与で忍容性を示した投与の割合の中央値（95% CI）は、いずれも 100%（[100, 100]%）であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-67）。

19. 投与 1 回あたりに換算した、治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に発現した治験薬と関連ありと治験担当医師により判断されたすべての有害事象の発現頻度及び投与後 72 時間を超えて発現したすべての有害事象の発現頻度の総数

投与 1 回あたりに換算した、投与中又は投与後 72 時間以内に発現した又は治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された有害事象（感染症を含む）の発現頻度の中央値（95% CI）は、本剤の皮下投与期間中〔0.22 件（[0.13, 0.31]件）〕及び IGI, 10%の静脈内投与期間中〔0.25 件（[0.25, 0.50]件）〕で同程度であった。感染症を除いた場合も、本剤の皮下投与期間中〔0.18 件（[0.12, 0.26]件）〕及び IGI, 10%の静脈内投与期間中〔0.25 件（[0.20, 0.50]件）〕で同程度であった。また、本剤の皮下投与期間中及び IGI, 10%の皮下投与期間中を比較した場合でも両者に大きな違いはみられなかった〔本剤皮下投与で 0.15 件（[0.06, 0.31]件）、IGI, 10%の

皮下投与で 0.07 件（[0.05, 0.10]件）〕（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-69 及び Table 14.3-76）。

20. rHuPH20 に対する中和抗体を発現した被験者数及びその割合

試験期間を通して、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（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-70）。

21. 試験期間中に臨床検査で溶血が確認され、ヘモグロビンが 2.0 g/dL を超えて減少した被験者数及びその割合

試験期間を通して、ヘモグロビンが 2.0 g/dL を超えて減少した被験者が 9 例認められたが、いずれの被験者でも溶血は認められなかった。また、試験期間を通して、その他の臨床検査、バイタルサイン及び身体所見から安全性の懸念は示されなかった。（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-74 並びに Appendix 16.2.8、Table 16.2-3、Table 16.2-4、Table 16.2-5、Table 16.2-9、Table 16.2-10 及び Table 16.2-11）。

4）結論

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、安全性及び忍容性は良好であった。

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。

IGI, 10%の 4 週間隔での静脈内投与と同じ投与間隔での本剤皮下投与を達成し、高いバイオアベイラビリティが認められた。また、血清中総 IgG トラフ濃度及びトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）も同程度に維持された。

HRQoL 及びその他の患者アウトカムの評価から、被験者は本剤による治療の柔軟性及び利便性を高く評価していた。

本剤の皮下投与期間中は、IGI, 10%の静脈内投与期間中と比較して全身性の有害事象の発現頻度が低かった。投与中又は投与後 72 時間以内に発現した又は治験薬との関連ありと治験担当医師により判断された有害事象の発現頻度は、本剤の皮下投与期間中と IGI, 10%の静脈内投与期間中とで同程度であった。

（3）参考文献

[1] IUIS Scientific Committee. Primary immunodeficiency diseases: Report of an IUIS Scientific Committee. Clin.Exp.Immunol. 1999;118(Suppl 1):1-28.（添付なし）

[2] Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. J.Allergy Clin.Immunol. 2007;120(4):776-94.（添付なし）

[3] 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）

[4] 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）

[5] Granoff DM. Assessing efficacy of Haemophilus influenzae type b combination vaccines. Clin.Infect.Dis. 2001;33(Suppl 4):S278-S87.（添付なし）

[6] Ahad M, Alim MA, Guho A, Ekram A. Is there any difference in antibody titer between children and adults after recombinant hepatitis B vaccination? TAJ. 2008;21(1):1-11.（添付なし）

[7] Schönberger K, Riedel C, Rückinger S et al. 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）

2.7.6.5 海外第 3 相　原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）を遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）投与後に皮下投与したときの長期の忍容性及び安全性を評価する試験（160902 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-3（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の標題	原発性免疫不全症候群(PID)患者を対象に免疫グロブリン(ヒト)注射剤 10%(IGI, 10%)を遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）投与後に皮下投与したときの長期の忍容性及び安全性を評価する試験
試験の目的	主要目的： · PID 患者を対象に、rHuPH20 及び IGI, 10%（TAK-771、以下、本剤）を長期間皮下投与したときの忍容性及び安全性を評価する。また、rHuPH20 投与中止後の遅延性副作用の発現リスクを調査する 副次目的： · PID 患者を対象に、本剤を長期間皮下投与したときの有効性を評価する · 本剤の投与間隔変更時の免疫グロブリン G（IgG）トラフ濃度への影響を評価する · 在宅での本剤皮下投与による PID 治療の実用性を評価する
治験デザイン	本試験は、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験であり、海外の PID 患者を対象に実施された。 本試験は 160603 試験の延長試験であり、160603 試験を完了した PID 患者を対象に、本剤を長期間皮下投与したときの安全性、忍容性及び実用性を評価した。 本剤の開始用量は 160603 試験の Epoch 2 における最終用量と同量とした。3 回目の皮下投与までは 3 又は 4 週間隔で投与した。本剤の投与間隔変更時の IgG トラフ濃度への影響を評価するため、同意が得られた被験者では投与間隔を 3 又は 4 週間隔から 2 週間隔に短縮し、少なくとも 4 ヵ月間はその投与間隔を継続した。投与間隔の短縮により IgG トラフ濃度の改善が認められるかどうかを評価した。本剤皮下投与での治療は医療機関又は在宅で実施した。被験者又は介護者が適切に皮下投与できるようトレーニングを実施し、治験担当医師が許可した場合、又は訪問看護師による投与が可能な場合に、在宅による治療を可能とした。 抗 rHuPH20 抗体発現による潜在的なリスクを調査するため、試験途中において試験継続中のすべての被験者の rHuPH20 投与を中止し、安全性追跡調査期間に移行させた。安全性追跡調査期間中は、IGI, 10%を静脈内投与又は皮下投与で少なくとも 24 週間投与した。静脈内投与の場合は 3 又は 4 週間隔、皮下投与の場合は 1 週間隔で投与した。また、安全性追跡調査期間への移行直前の抗 rHuPH20 抗体価が 160 未満の場合は 24 週間、160 以上の場合は 48 週間、抗 rHuPH20 抗体価を追跡調査した。
実施国及び実施施設数	米国 11 施設
計画被験者数	最大 80 例

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準	選択基準： 以下の基準をすべて満たす被験者を適格とした。 · 160603 試験を完了した、又は完了する見込みの被験者。160603 試験で抗 rHuPH20 抗体が発現し、rHuPH20 の投与を中止して IGI, 10%の静脈内投与又は皮下投与による治療に戻した被験者も、安全性追跡調査期間への登録は可能とする · 被験者又は代諾者から書面による同意が得られている者 · 治験実施計画書を遵守する意思及び能力がある者 除外基準： 以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。 · 本試験への参加により被験者の安全及び治療に影響を与えると考えられる深刻な疾患を有する者 · 本試験中に他の臨床試験に参加し、治験薬の投与を受ける又は治験使用機器を使用する予定のある者 · 妊娠可能な女性で、妊娠している又は尿妊娠検査が陰性であるが試験期間を通して適切な避妊方法を用いることに同意しない者
使用薬剤、用法・用量及び投与期間	本試験では以下の薬剤を治験薬として使用した。 1. GAMMAGARD LIQUID/KIOVIG（IGI, 10%） · 剤形：注射剤、液剤 · 投与方法： 安全性追跡調査期間移行前：皮下投与 安全性追跡調査期間移行後：静脈内投与又は皮下投与 · 投与間隔： 安全性追跡調査期間移行前：3 回目の皮下投与までは 3 又は 4 週間隔、4 回目以降は 2 週間隔 安全性追跡調査期間移行後：3 又は 4 週間隔（静脈内投与）若しくは 1 週間隔（皮下投与） · 用量： 安全性追跡調査期間移行前：160603 試験の Epoch 2 における最終用量と同量 安全性追跡調査期間移行後：直近の静脈内投与時の用量に対する 1 週間あたりの等価用量に基づき、静脈内投与の場合はその 100%、皮下投与の場合はその 137%に相当する用量を週換算して設定した · 投与期間： 安全性追跡調査期間移行前：被験者により異なる（160603 試験を完了してから安全性追跡調査期間に移行するまで） 安全性追跡調査期間移行後：安全性追跡調査期間への移行直前の抗 rHuPH20 抗体価が 160 未満の場合は 24 週間、160 以上の場合は 48 週間 2. rHuPH20：安全性追跡調査期間に移行するまでの投与とした · 剤形：皮下用注射剤、液剤 · 投与方法：皮下投与 · 投与間隔：IGI, 10%の投与前 10 分以内に、IGI, 10%と同じ投与間隔で投与した · 用量：75 U/g IgG 以上 · 投与期間：被験者により異なる（160603 試験を完了してから安全性追跡調査期間に移行するまで）

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

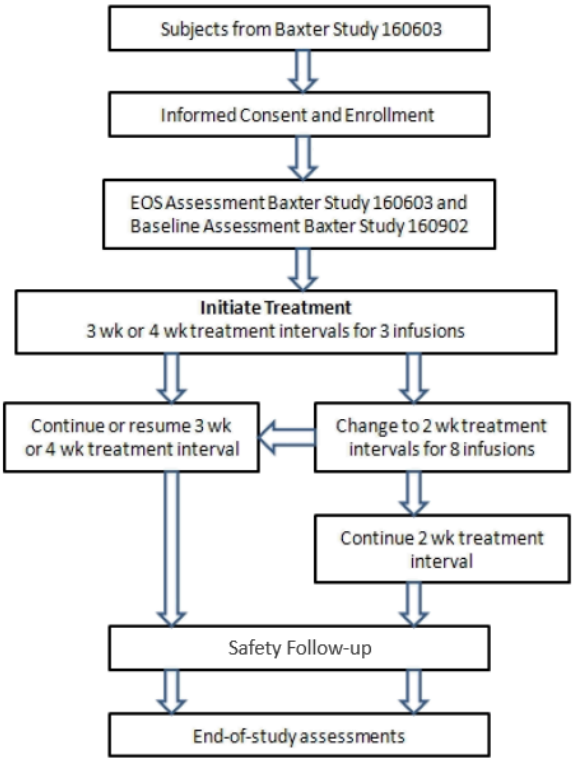
項　　目	内　　容
観察・検査・評価項目及び時期	治験のフローチャートを以下に示した。 
評価項目及び評価基準	安全性及び忍容性評価項目 1. 重篤な有害事象：治験薬と関連あり及び関連なしの重篤な有害事象の年間発現頻度 2. 調節を必要とした投与：忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた投与の割合 3. 中等度又は重度の有害事象：治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に中等度又は重度の有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）を 1 件以上伴う投与の割合 4. rHuPH20 に対する抗体：rHuPH20 に対する抗体及び中和抗体を発現した被験者数及びその割合 5. 有害事象の類別発現頻度：ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語、重篤性、治験薬との関連、及び重症度で分類されたすべての有害事象の発現件数 6. 被験者あたりの有害事象発現頻度：被験者 1 例あたりに換算した、MedDRA の基本語、重篤性及び重症度で分類した有害事象の発現頻度 7. 投与あたりの有害事象発現頻度：投与 1 回あたりに換算した、MedDRA の基本語、重篤性及び重症度で分類した有害事象の発現頻度 8. 被験者あたりの治験薬と関連ありの有害事象：被験者 1 例あたりに換算した、試験期間中に治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）の発現頻度 9. 投与あたりの治験薬と関連ありの有害事象：投与 1 回あたりに換算した、試験期間中に治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）の発現頻度 10. 被験者あたりの時間的に関連ありの有害事象：被験者 1 例あたりに換算した、治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に発現したすべての有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）の発現頻度 11. 投与あたりの時間的に関連ありの有害事象：投与 1 回あたりに換算した、治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に発現したすべての有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）の発現頻度 12. 投与あたりの局所性の有害事象：試験期間中のいずれかの時点で局所性の有害事象（感染症を含む場合及び除く場合）を 1 件以上伴う投与の割合

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	有効性評価項目（安全性追跡調査期間は評価対象外とした） 1. 確認された急性重篤細菌感染（VASBI）：被験者 1 例あたりに換算したすべての VASBI の年間発現頻度 2. 被験者あたりのすべての感染症発現頻度：被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度 3. トラフ濃度：試験期間中維持された血清中総 IgG のトラフ濃度 その他の評価項目（6 を除き、安全性追跡調査期間は評価対象外とした） 1. 感染症又は他の疾患により通学・通勤できなかった日数、抗生物質の投与日数、入院回数、入院日数及び緊急の医療機関（一般及び救急外来）の受診回数 2. 生活の質（QOL）、治療満足度、治療の好みの評価 3. 自己投与若しくは在宅での投与を続けることができなかった被験者又は介護者数及びその理由 4. 2 週間隔での投与への切替えを希望した被験者の数及びその理由 5. 被験者又は介護者が投与の準備及び注入に要した時間 6. rHuPH20 に対する抗体の特性評価：rHuPH20 に対する結合抗体の抗体価が高かった被験者の血漿を用い、アイソタイプ、サブクラス分布、特異性、親和性、結合親和性、エピトープマッピングなどの特性を評価した。 7. 投与手順を改善する目的で、一部の医療機関の被験者は、注入手順の撮影及び皮下投与手順に関する質問票への回答を実施した。
解析方法	安全性及び忍容性評価項目は点推定値を算出した。2、3 及び 4 週間隔で投与したときの血清中総 IgG のトラフ濃度については、中央値及びその 95% CI（ノンパラメトリック）を算出した。その他の評価項目については記述統計を用いた。有害事象は MedDRA バージョン 16.0 を用いて読み替えた。
試験期間	2010 年 7 月 28 日（最初の被験者の治験参加）～2013 年 8 月 6 日（最後の被験者の治験終了）

（2）試験成績

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-2 に示した。

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のうち、2 歳以上 12 歳未満が 4/63 例、12 歳以上 16 歳未満が 7/63 例、16 歳以上 65 歳未満が 47/63 例、65 歳以上が 8/63 例であり、IGI, 10%のみの投与を受けた 3 例はいずれも 16 歳以上 65 歳未満の被験者であった。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 例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（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Figure 1）。

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。

安全性解析対象集団の内訳は、男性が 34/66 例（51.5%）、女性が 32/66 例（48.5%）であった。年齢の中央値は 43.0 歳（範囲：9～80 歳）であった。人種は白人（59/66 例、89.4%）

が最も多く、次いでアジア人（3/66 例、4.5%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（2/66 例、3.0%）であった。被験者の大部分が非ヒスパニック系（61/66 例、92.4%）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く（39/66 例）、次いで液性免疫不全（6/66 例）及び低ガンマグロブリン血症（6/66 例）が多かった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 9）。

表 2.7.6.5-2 被験者の背景（160902 試験：安全性解析対象集団）

Parameter Category	Subjects Aged 2 to <12 Years (a) N=4 n (%)	Subjects Aged 12 to <16 Years (a) N=7 n (%)	Subjects Aged 16 to <65 Years (a) N=47 n (%)	Subjects Aged 65 Years and Older (a) N=8 n (%)	Total N=66 n (%)
Gender					
Male	3 (75.0)	6 (85.7)	24 (51.1)	1 (12.5)	34 (51.5)
Female	1 (25.0)	1 (14.3)	23 (48.9)	7 (87.5)	32 (48.5)
Race					
White	4 (100.0)	6 (85.7)	41 (87.2)	8 (100.0)	59 (89.4)
Black or African American	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (3.0)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.4)	0 (0.0)	3 (4.5)
Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (3.0)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.6)	0 (0.0)	5 (7.6)
Not Hispanic or Latino	4 (100.0)	7 (100.0)	42 (89.4)	8 (100.0)	61 (92.4)
Age (years)					
Min	9	13	16	65	9
Median	10.5	15.0	47.0	71.0	43.0
Max	11	15	64	80	80

出典：添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 4 及び Table 5
Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects
(a) Age group at screening for study 160902

2）有効性の結果

① 投与量

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。安全性追跡調査期間移行前の本剤の投与期間の中央値は 669 日（範囲：60～729 日）、投与期間の算術平均値（SD）は 565.9 日（211.8 日）であった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 10 及び Table 11）。

本剤の投与時間の中央値は 1.42 時間（範囲：0.3～44.6 時間）であった。投与時間が 44.6 時間であった 1 例については、注入ポンプの技術的な問題があり、在宅での投与を完了できず医療機関にて投与を完了したため、投与時間は 2 日間と報告された（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 12 及び Appendix 16.2.2、Listing 42）。

66 例のうち、本試験開始時に 3 週間隔で投与していたが 2 週間隔での投与に切り替えた被験者は 3/66 例（4.5%）、同様に 4 週間隔から 2 週間隔に切り替えた被験者は 15/66 例（22.7%）であった。4 週間隔から 2 週間隔へ切り替えたが再度 4 週間隔での投与に戻した被験者は 3/66

例(4.5%)であった。全体として 18 例が 2 週間隔での投与に切り替え、そのうち 17/66 例(25.8%)が 2 週間隔での投与を 4 ヵ月以上継続した（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 19）。

② 有効性評価項目

1. 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)（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 39）。本剤投与期間中、2 例に計 2 件の VASBI が認められたが、入院治療又は抗菌剤の投与により回復した（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Section 11.4.1.1 及び 14.2.1.2 並びに Appendix 16.2.7、Listing 12 及び Listing 13）。

2. 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（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（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 40）。

3. 血清中総 IgG トラフ濃度

投与間隔ごとの血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.6.5-3 に示した。

本剤を皮下投与したときの血清中総 IgG のトラフ濃度の中央値（95% CI）は、2、3 及び 4 週間隔でそれぞれ 10.900 g/L（[9.390, 13.300] g/L）、12.300 g/L（[11.500, 15.300] g/L）及び 9.760 g/L（[9.260, 10.700] g/L）であった。投与間隔の違いによって血清中総 IgG のトラフ濃度に実質的な差は認められなかったものの、4 週間隔でわずかに低かった。

投与間隔を 3 週間隔から 2 週間隔に切り替えた被験者における血清中総 IgG のトラフ濃度の変化率の算術平均値は 105.90%（範囲：105.88～105.92%）であった。同様に、4 週間隔から 2 週間隔に切り替えた被験者では 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）。

rHuPH20 の投与を中止し IGI, 10%のみの治療を行う安全性追跡調査期間中に切り替えた後も血清中総 IgG のトラフ濃度は維持され、すべての被験者が 5 g/L 以上の血清中総 IgG トラフ濃度を維持した(添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 42)。

表 2.7.6.5-3　投与間隔ごとの血清中総 IgG トラフ濃度（本剤投与期間中）
（160902 試験：安全性解析対象集団）

		IgG Trough Level [g/L]	
Infusion Interval	N	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	47	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

トラフにおける破傷風トキソイド、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）の要約を表 2.7.6.5-4 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(抗体価）の中央値は、ベースライン時から本剤皮下投与終了時にかけてわずかに上昇した。

これらの値は、感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度（抗破傷風トキソイド抗体：0.015 IU/mL[1]、抗インフルエンザ菌 b 型抗体：0.15 µg/mL[2][3]、抗 HBs 抗体：>12 mIU/mL[4][5]）を上回る値であった。

表 2.7.6.5-4　トラフ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（抗体価）の要約（160902 試験：安全性解析対象集団）

Pathogen	Time Point	N	Median (95% CI)
Tetanus [IU/mL]	Baseline	62	2.255 (2.030, 2.440)
	End of SC+rHuPH20	57	2.600 (2.350, 3.210)
Haemophilus influenzae [µg/mL]	Baseline	60	2.16 (2.03, 2.59)
	End of SC+rHuPH20	57	2.72 (2.53, 3.21)
Measles [Titer]	Baseline	61	4096.0 (4096.0, 8192.0)
	End of SC+rHuPH20	NA	NA (NA)
Hepatitis B [mIU/mL]	Baseline	66	189.40 (171.00, 226.20)
	End of SC+rHuPH20	57	295.40 (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
NA: not applicable

③ その他の評価項目

主な結果として、疾患に関連したイベント、本剤投与中の QOL、治療満足度及び治療の好み、並びに本剤の投与に関連したアウトカムに基づく結果の概要を以下に示した。なお、抗 rHuPH20 抗体についての評価は治験総括報告書（添付資料 5.3.5.2-3、Appendix 16.2、Research study report 12215）に示した。

1. 感染症又は他の疾患により通学・通勤できなかった日数、抗生物質の投与日数、入院回数、入院日数及び緊急の医療機関（一般及び救急外来）の受診回数

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、感染又は疾患により通学・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（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 45）。

2. QOL、治療満足度、治療の好みの評価

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（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 47）。

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（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 46a）。

3. 自己投与若しくは在宅での投与を続けることができなかった被験者又は介護者数及びその理由

自己投与若しくは在宅での投与を続けることができなかった又は医療従事者の補助を必要とした被験者は 40/63 例（63.5%）であった。自己投与又は在宅での投与を中止した理由の内訳は、医学的理由が 9/63 例（14.3%）、家庭の事情が 10/63 例（15.9%）及びその他の理由が 37/63 例（58.7%）であった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 48）。

4. 2 週間隔投与への切替えを希望した被験者の数及びその理由

2 週間隔投与への切替えを希望した被験者は 18/63 例（28.6%）であった。その主な理由は「旅行／休暇／特になし」であった（16/63 例、25.4%）。多くの被験者は治験実施計画書に従って投与間隔を選択した以外の特段の理由はなく 2 週間隔投与に切り替えた（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 49）。

5. 被験者又は介護者が投与の準備及び注入に要した時間

被験者又は介護者が本剤を皮下投与するときの準備、注入及び後片付けに要した時間の算術平均値は 2.47 時間（範囲：0.38～5.30 時間）であった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.6、Listing 29）。

3）安全性の結果

① 有害事象の概略

試験期間を通して、合計 2198 回の投与において 1651 件の有害事象が認められ、そのうち 1244 件が本剤皮下投与期間中（投与数：1600 回）に、407 件が安全性追跡調査期間中（投与数：598 回）に発現した。投与 1 回あたりに換算した発現頻度は 0.7511 件であった。発現した有害事象はほとんどが軽度であった（軽度：1188 件、中等度：438 件、重度：25 件）。

試験期間を通して、重篤な有害事象は 18 件認められ、投与 1 回あたりに換算した発現頻度は 0.0082 件であった。そのうち 15 件が本剤投与期間中に、3 件が安全性追跡調査期間中に発現した。投与 1 回あたりの発現頻度は本剤投与期間中で 0.0094 件、安全性追跡調査期間中で 0.0050 件であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。試験期間を通して、非重篤な有害事象は 1633 件認められた。このうち治験薬と関連ありと判断されたのは 445 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 22 及び Table 30）。

死亡は 2 例認められた。1 例は各種物質毒性により治験薬投与開始 135 日目に、別の 1 例は心停止により治験終了の約 4 週間後に死亡した。いずれも治験薬との関連はないと判断された（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Section 12.3.1.1）。

忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速を行った被験者は 5/66 例（7.6%）、投与を中断した被験者は 4/66 例（6.1%）及び投与を中止した被験者は 2/66 例（3.0%）であった。55/66 例（83.3%）の被験者が投与速度の減速、投与中断又は投与中止することなく投与を完了した（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 24）。

② 安全性及び忍容性評価項目

1. 重篤な有害事象の年間発現頻度

すべての重篤な有害事象の年間発現頻度を表 2.7.6.5-5 に示した。

試験期間を通して、すべての重篤な有害事象の年間発現頻度は 0.1392 件であった。治験薬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。

表 2.7.6.5-5　重篤な有害事象の年間発現頻度（160902 試験：安全性解析対象集団）

			Not Related (a)		Related (a)		Total	
Analysis Phase	Age Group	Total Number of Subject-years (b)	Number of SAEs	Annual Rate of SAEs (c)	Number of SAEs	Annual Rate of SAEs (c)	Number of SAEs	Annual Rate of SAEs (c)
SC with rHuPH20	Subjects aged 2 to <12 years	7.46	0	0.0000	0	0.0000	0	0.0000
	Subjects aged 12 to <16 years	13.03	1	0.0768	0	0.0000	1	0.0768
	Subjects aged 16 to <65 years	63.18	6	0.0950	0	0.0000	6	0.0950
	Subjects aged 65 years and older	13.94	8	0.05737	0	0.0000	8	0.05737
	Total	97.61	15	0.1537	0	0.0000	15	0.1537
Safety Follow-up	Subjects aged 2 to <12 years	1.90	0	0.0000	0	0.0000	0	0.0000
	Subjects aged 12 to <16 years	3.28	0	0.0000	0	0.0000	0	0.0000
	Subjects aged 16 to <65 years	22.25	1	0.0449	0	0.0000	1	0.0449
	Subjects aged 65 years and older	4.23	2	0.4728	0	0.0000	2	0.4728
	Total	31.66	3	0.0948	0	0.0000	3	0.0948
SC with rHuPH20 +Safety Follow-up	Subjects aged 2 to <12 years	9.36	0	0.0000	0	0.0000	0	0.0000
	Subjects aged 12 to <16 years	16.31	1	0.0613	0	0.0000	1	0.0613
	Subjects aged 16 to <65 years	85.43	7	0.0819	0	0.0000	7	0.0819
	Subjects aged 65 years and older	18.17	10	0.5502	0	0.0000	10	0.5502
	Total	129.27	18	0.1392	0	0.0000	18	0.1392

出典：添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 20

SAEs: serious adverse events; SC: subcutaneous

(a) Not Related = Not Related to rHuPH20 and not related to IGI, 10%; Related = Related to either or both study drug.

(b) Subject-years under respective treatment = Interval between the subject's first SC+rHuPH20 treatment in 160902 and either a disposition event OR the date of the first treatment without rHuPH20 for the SC with rHuPH20 phase versus Interval between first treatment in the Safety follow-up and a disposition event.

(c) Total number of SAEs divided by the total number of subjects' years in the study phase.

2. 忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた投与の割合

忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた投与の割合を表 2.7.6.5-6 に示した。

試験期間を通した全投与回数 2198 回のうち、忍容性の懸念又は有害事象のために本剤の投与速度の減速が行われた割合は 1.0%（22/2198 回）、投与中断が行われた割合は 0.6%（14/2198 回）、投与中止が行われた割合は 0.1%（2/2198 回）であった。本剤投与期間中及び安全性追跡調査期間中に投与速度の減速が行われた割合はそれぞれ 1.3%（20/1600 回）及び 0.3%（2/598 回）、投与中断が行われた割合はそれぞれ 0.8%（13/1600 回）及び 0.2%（1/598 回）、投与中止が行われた割合はそれぞれ 0.1%（1/1600 回）及び 0.2%（1/598 回）であり、本剤投与期間中と安全性追跡調査期間中とで大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.5-6　投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた投与の割合
（160902 試験：安全性解析対象集団）

Analysis Phase	Total Number of Infusions	Infusion Rate Reduced n (%)	Infusion Interrupted n (%)	Infusion Stopped n (%)	No Reduction, Interruption or Stop n (%)
SC with rHuPH20	1600	20 (1.3)	13 (0.8)	1 (0.1)	1566 (97.9)
Safety Follow-up	598	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	594 (99.3)
SC with rHuPH20+Safety Follow-up	2198	22 (1.0)	14 (0.6)	2 (0.1)	2160 (98.3)

出典：添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 25
SC: subcutaneous

3. rHuPH20 に対する抗体及び中和抗体を発現した被験者数及びその割合

先行する 160603 試験における本剤投与期間中及び本試験期間中に、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。160603 試験及び本試験を通し、全体で 57/66 例の被験者に 740 件の治験薬と関連ありの有害事象が認められ、抗 rHuPH20 抗体価が 160 以上であった被験者では 12/13 例に 180 件の治験薬と関連ありの有害事象が認められた（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 26、Table 27 及び Table 29）。

4. 有害事象の類別発現頻度

本剤皮下投与期間中に 10 件以上認められた有害事象は、注入部位疼痛（84 件）、副鼻腔炎（63 件）、頭痛（47 件）、悪心（46 件）、喘息（32 件）、注入部位そう痒感（31 件）、ウイルス性上気道感染（30 件）、上気道感染（29 件）、筋肉痛（28 件）、疲労（27 件）、注入部位紅斑（23 件）、気管支炎（22 件）、下痢（19 件）、嘔吐（17 件）、無力症、発熱（各 16 件）、悪寒、咳嗽（各 14 件）、鼻閉（13 件）、浮動性めまい、鼻出血（各 11 件）及び尿路感染（10 件）であった。また、安全性追跡調査期間中に 10 件以上認められた有害事象は、頭痛（41 件）、悪心（25 件）、疲労（23 件）、注入部位疼痛（19 件）、副鼻腔炎（16 件）及び上気道感染（10 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 32 及び Table 33）。

本剤皮下投与期間中に 7 件以上認められた本剤と関連ありと判断された有害事象は、注入部位疼痛、注入部位そう痒感、悪心、筋肉痛、注入部位紅斑、頭痛、疲労、無力症、悪寒、注入部位不快感及び疼痛であった。また、安全性追跡調査期間中に 7 件以上認められた本剤と関連ありと判断された有害事象は、頭痛、疲労、悪心、注入部位疼痛及び食欲減退であった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 34 及び Table 35）。

5. 被験者あたり及び投与あたりの有害事象発現頻度

本剤皮下投与期間中及び安全性追跡調査期間中の、被験者 1 例あたりに換算した有害事象の発現頻度はそれぞれ 19.746 件及び 7.980 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度はそれぞれ 0.778 件及び 0.681 件であった。また、本剤皮下投与期間中及び安全性追跡調査期間中の、被験者 1 例あたりに換算した本剤（本剤皮下投与期間中）又は IGI, 10%（安全性追跡調査期間中）と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は、それぞれ 1.444 件及び 2.588 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度はそれぞれ 0.057 件及び 0.221 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 32 及び Table 33）。

本剤皮下投与期間中及び安全性追跡調査期間中の、被験者 1 例あたりに換算した局所性の有害事象の発現頻度はそれぞれ 2.619 件及び 0.490 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度はそれぞれ 0.103 件及び 0.042 件であった。また、本剤皮下投与期間中及び安全性追跡調査期間中の、被験者 1 例あたりに換算した全身性の有害事象（感染症を含む）の発現頻度はそれぞれ 17.127 件及び 7.490 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度はそれぞれ 0.674 件及び 0.639 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 32～Table 35）。

6. 被験者あたり及び投与あたりの治験薬と関連ありの有害事象発現頻度

本剤皮下投与期間中及び安全性追跡調査期間中の、被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された局所性の有害事象の発現頻度はそれぞれ 2.603 件及び 0.373 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度はそれぞれ 0.103 件及び 0.032 件であった。また、本剤皮下投与期間中及び安全性追跡調査期間中の、被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を含む）の発現頻度はそれぞれ 2.524 件及び 2.216 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度はそれぞれ 0.099 件及び 0.189 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 32～Table 35）。

7. 被験者あたり及び投与あたりの時間的に関連あり（治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に発現）の有害事象発現頻度

本剤皮下投与期間中及び安全性追跡調査期間中の、被験者 1 例あたりに換算した治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象の発現頻度はそれぞれ 7.095 件及び 2.980 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度はそれぞれ 0.279 件及び 0.254 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 36 及び Table 37）。

本剤皮下投与期間中及び安全性追跡調査期間中の、被験者 1 例あたりに換算した治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に発現した局所性の有害事象の発現頻度はそれぞれ 2.619 件及び 0.392 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度はそれぞれ 0.103 件及び 0.033 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 36 及び Table 37）。

本剤皮下投与期間中及び安全性追跡調査期間中の、被験者 1 例あたりに換算した治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に発現した全身性の有害事象（感染症を含む）の発現頻度はそれぞれ 4.476 件及び 2.588 件、投与 1 回あたりに換算した発現頻度はそれぞれ 0.176 件及び 0.221 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 36 及び Table 37）。

8. 投与あたりの局所性の有害事象

試験期間を通して、いずれかの時点で局所性の有害事象を 1 件以上伴う投与の割合は 7.4%（162/2198 回）であった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 38）。

本剤を皮下投与したときの臨床検査、特異抗体検査、バイタルサイン及び身体所見から安全性の懸念は示されなかった（添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 50～58、Appendix 16.2.8、Listing 20、Listing 21 及び Listing 31～36 並びに Appendix 16.2.9、Listing 37 及び Listing 38）

4）結論

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、安全性及び忍容性は良好であった。

先行する 160603 試験から本試験を通して、本剤と関連のある重篤な有害事象は認められず、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。本剤と関連のある全身性の有害事象の発現件数及び発現頻度は低く、また、本剤の長期投与によって局所性の有害事象の発現頻度が上昇することはなかった。

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おり、本剤を皮下投与したときの有効性が示された。

（3）参考文献

[1] 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）

[2] 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）

[3] Granoff DM. Assessing efficacy of Haemophilus influenzae type b combination vaccines. Clin.Infect.Dis. 2001;33(Suppl 4):S278-S87.（添付なし）

[4] Ahad M, Alim MA, Guho A, Ekram A. Is there any difference in antibody titer between children and adults after recombinant hepatitis B vaccination? TAJ. 2008;21(1):1-11.（添付なし）

[5] Schönberger K, Riedel C, Rückinger S et al. 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）

2.7.6.6 海外第 2/3 相　原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）を遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）投与後に皮下投与したときの忍容性、安全性及び投与方法を評価する試験（161101 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の標題	原発性免疫不全症候群(PID)患者を対象に免疫グロブリン(ヒト)注射剤 10%(IGI, 10%)を遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）投与後に皮下投与したときの忍容性、安全性及び投与方法を評価する試験
試験の目的	主要目的：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 PID 患者を対象に、rHuPH20 投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの安全性を評価する〔rHuPH20 及び IGI, 10%を TAK-771（以下、本剤）とする〕 副次目的：安全性、忍容性、投与方法及び有効性（IgG トラフ濃度）を評価する
治験デザイン	本試験は、本剤を皮下投与したときの忍容性、安全性及びその他の項目を評価する前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験であり、海外の PID 患者を対象に実施された。本試験は 3 つの Epoch から構成された。 Epoch 1 では、治験開始前より静脈内投与又は皮下投与にて IgG 補充療法を受けていた被験者を登録し、本剤を皮下投与した。投与量は、治験開始前に投与されていた IgG の投与量に対する 1 週間あたりの等価用量とした。初回投与の 1 週間後に 2 回目の投与を行い、さらに 2 回目投与の 2 週間後に 3 回目の投与を行った。忍容性を確認し、3 又は 4 週間隔で本剤を皮下投与するときの用量まで IGI, 10%を漸増した。 Epoch 2 では、Epoch 1 で漸増した用量で最長 6 ヵ月間本剤を皮下投与した。Epoch 2 における投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、治験開始前に静脈内投与を受けていた被験者では治験開始前の投与間隔で、治験開始前に皮下投与を受けていた被験者では治験担当医師及び被験者の判断に基づき投与間隔を決定した。Epoch 2 における最初の投与は医療機関にて実施した。その後の投与は被験者又は介護者が適切に皮下投与できるようトレーニングを行い、治験担当医師が許可した場合、在宅による投与を可能とした。Epoch 2 の最後の投与は、自己投与の熟練度を評価するために医療機関にて実施することとした。 Epoch 3 は、試験継続中のすべての被験者の rHuPH20 投与を中止し、安全性追跡調査を行う期間として、治験実施計画書を改訂して設定された。Epoch 3 では、IGI, 10%を静脈内投与又は皮下投与で少なくとも 24 週間投与した。静脈内投与の場合は 3 又は 4 週間隔、皮下投与の場合は 1 週間隔で投与した。また、Epoch 3 への移行直前の rHuPH20 に対する抗体価が 160 未満の場合は 24 週間、160 以上の場合は 48 週間、抗 rHuPH20 抗体価を追跡調査した。
実施国及び実施施設数	米国 12 施設
計画被験者数	最大 60 例

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

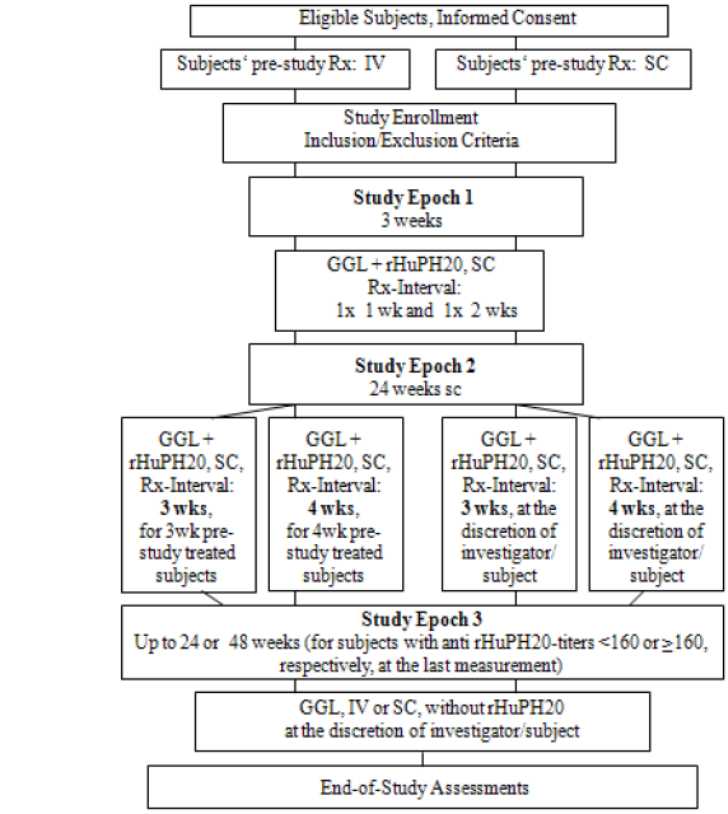
項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準	選択基準： 以下の基準をすべて満たす被験者を適格とした。 1. 国際免疫学会連合（IUIS）委員会（2009）[1]の定義及び Conley らによる診断基準[2]に基づき、抗体産生不全を伴う原発性の液性免疫不全型の診断記録があり、IgG 補充療法を必要とする者 2. スクリーニング時に 2 歳以上の者 3. 治験関連の手順及び治験薬の投与を開始する前に、被験者又は代諾者から書面による同意が得られている者 4. スクリーニング時の 3 ヵ月以上前から、以下のいずれかの投与間隔で一定用量（0.3～0.6 g/kg/4 週相当量）の IgG の投与を受けている者 a. 約 3 又は 4 週間隔での静脈内投与 b. 週 1 回又は隔週での皮下投与 5. スクリーニング時に血清中総 IgG トラフ濃度が 5 g/L を超えている者 6. スクリーニング前 3 ヵ月以内に重篤な細菌感染を発現していない者 7. 妊娠可能な女性で、尿妊娠検査が陰性であり、試験期間を通して適切な避妊方法を用いることに同意した者 8. 治験実施計画書を遵守する意思及び能力がある者 除外基準： 以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。 1. 以下のうち 1 つ以上で既往歴を有する又はスクリーニング時に陽性であった者：B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、C 型肝炎ウイルス（HCV）のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）判定、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）1 型若しくは HIV 2 型の PCR 判定 2. スクリーニング時の臨床検査値異常が以下の基準のいずれかに該当する者（異常値の持続性を確認するため、適宜再検査を 1 回実施した）： a. ALT 及び AST の検査値が臨床検査の基準値上限の 2.5 倍を超えて持続している b. 重度の好中球減少症（ANC が 500/mm^3 以下と定義）が持続している 3. クレアチニンクリアランス（CLcr）の実測値又は Cockcroft-gault 式を用いた換算値が年齢及び性別の正常値の 60%未満の者 4. 悪性腫瘍（適切に治療された皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌並びに子宮頸部上皮内癌を除く）の診断を受けている者。ただし、スクリーニング前に無病期間が 5 年を超えた場合はこの限りではない。 5. 抗凝固療法を受けている者、スクリーニング前 12 ヵ月以内に血栓塞栓性エピソード（深部静脈血栓症、心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症等）の既往歴を有する者、又は血栓形成傾向を有する者 6. 異常なタンパク喪失（タンパク喪失性腸症、ネフローゼ症候群）が認められた者 7. 臨床検査のための採血を妨げるような貧血を有する者 8. 静注用免疫グロブリン（IVIG）、皮下注用免疫グロブリン（SCIG）及び／又は免疫血清グロブリン（ISG）を投与後の過敏症の既往があり、現在も継続している、又は持続性反応（蕁麻疹、呼吸困難、重度の低血圧又はアナフィラキシー）を有する者 9. 既知の抗免疫グロブリン A（IgA）抗体を有する IgA 欠損症（IgA が 0.07 g/L 未満）を有する者 10. ヒアルロニダーゼに対する既知のアレルギーを有する者 11. 抗生物質の予防的全身投与を受けており、スクリーニング時にこれらの抗生物質の投与を中止できない者 12. 活動性の感染症を有し、スクリーニング時に感染症治療のため抗生物質療法を受けている者 13. 出血性疾患を有する、血小板数が 20,000/μL 未満である、又は治験担当医師が皮下投与により出血又は内出血のリスクが高いと判断した者 14. 9 g/dL を超える総蛋白、骨髄腫、マクログロブリン血症（IgM）又はパラプロテイン血症を有する者 15. 以下の基準のいずれかに該当する妊娠可能な女性 a. 妊娠検査が陽性である b. 授乳中である c. 試験期間中に授乳を開始する予定がある d. 試験期間を通して適切な避妊方法を用いることに同意しない

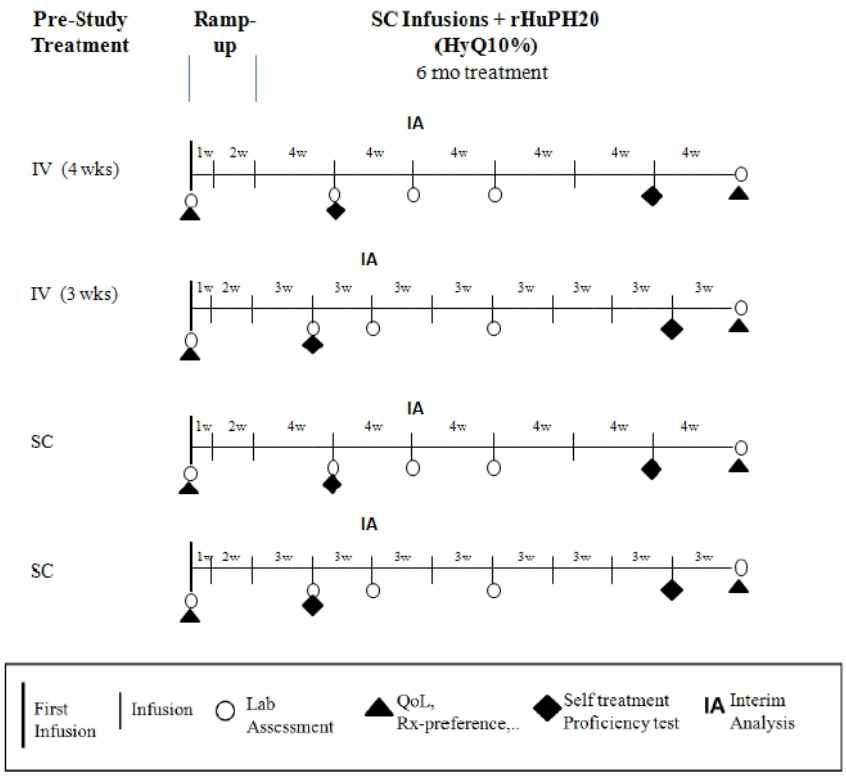
表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準（続き）	16. 組入れ前 30 日以内に他の臨床試験に参加し、治験薬の投与を受けた又は治験使用機器を使用した者（本試験前に免疫グロブリンによる治療を受けた者を除く） 17. 本治験中に Baxter 以外の臨床試験に参加し治験薬の投与を受ける又は治験使用機器を使用する予定の者 18. 適切な部位への安全な製剤投与を妨げる、重度の皮膚炎を有する者
使用薬剤、用法・用量及び投与期間	本試験では以下の薬剤を使用した。 1. IGI, 10% ・剤形：注射剤、液剤 ・投与方法： Epoch 1 及び Epoch 2：皮下投与 Epoch 3：静脈内投与又は皮下投与 ・用量： Epoch 1 及び Epoch 2：治験開始前に投与されていた IgG の投与量に対する 1 週間あたりの等価用量に基づき、各 Epoch での投与間隔に応じて週換算して設定した。 Epoch 3：Epoch 2 で投与されていた用量に対する 1 週間あたりの等価用量に基づき、静脈内投与の場合はその 100%、皮下投与の場合はその 137%に相当する用量を週換算して設定した。 ・投与間隔： Epoch 1：初回投与の 1 週間後に 2 回目の投与を行い、さらに 2 回目投与の 2 週間後に 3 回目の投与を行った。 Epoch 2：3 又は 4 週間隔。どちらの投与間隔にするかは、治験開始前に静脈内投与を受けていた被験者では治験開始前の投与間隔で、治験開始前に皮下投与を受けていた被験者では治験担当医師及び被験者の判断に基づき決定した。 Epoch 3：3 又は 4 週間隔（静脈内投与）若しくは 1 週間隔（皮下投与） ・投与速度 Epoch 1： 体重 40 kg 未満：注入部位 1 ヵ所につき 5～80 mL/h 体重 40 kg 以上：注入部位 1 ヵ所につき 10～240 mL/h Epoch 2： 体重 40 kg 未満：注入部位 1 ヵ所につき 10～160 mL/h 体重 40 kg 以上：注入部位 1 ヵ所につき 10～300 mL/h Epoch 3： 注入部位 1 ヵ所あたりの投与速度及び投与量は GAMMAGARD LIQUID の添付文書に従い設定した。 ・投与期間 Epoch 1：3 週間 Epoch 2：最長 6 ヵ月 Epoch 3：Epoch 2 における最後の測定で rHuPH20 に対する抗体価が 160 未満の場合は最長 24 週間、160 以上の場合は最長 48 週間。Epoch 2 と Epoch 3 を合わせた投与期間は 24 週間以上とした。 2. rHuPH20：Epoch 1 及び Epoch 2 で投与した。 ・剤形：皮下用注射剤、液剤 ・投与方法：皮下投与 ・用量：75 U/g IgG 以上 ・投与間隔：IGI, 10%の投与前 10 分以内に投与した。 ・投与速度：1～2 mL/min ・投与期間 Epoch 1：3 週間 Epoch 2：最長 6 ヵ月

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
観察・検査・評価項目及び時期	治験のフローチャート及び治験スケジュールを以下に示した。





GGL: Gammagard Liquid; IV: intravenous; mo: month; QoL: quality of life; Rx: prescription; SC: subcutaneous; wks: weeks

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準	主要評価項目： Epoch 2 における、治験薬と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）の発現件数及び投与 1 回あたりに換算した発現頻度 副次評価項目： 有効性 血清中総 IgG トラフ濃度（Epoch 3 は評価対象外とした） その他の有効性評価項目（Epoch 3 は評価対象外とした） 1. 確認された急性重篤細菌感染（VASBI）の発現件数 2. すべての感染症の発現件数 3. 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 4. 抗生物質の投与日数 5. 入院回数、入院の要因となった疾患（感染症又は感染症以外）及び入院日数 6. 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 投与方法（Epoch 3 は評価対象外とした） 1. 投与 a. 1 ヵ月あたりの投与回数 b. 投与及び月あたりの注入部位数 c. 投与時間 d. 最大投与速度 2. 最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達するまでの週数 忍容性及び安全性 1. Epoch 2 において最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達した被験者の割合 2. Epoch 2 において、24 週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被験者の割合 3. 治験薬と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）について、その発現件数及び投与 1 回あたりに換算した発現頻度 4. すべての有害事象（感染症を除く）について、その発現件数及び投与 1 回あたりに換算した発現頻度 5. rHuPH20 に対する中和抗体を発現した被験者数
解析方法	主要評価項目： 投与 1 回あたりに換算した全身性の有害事象（感染症を除く）の発現頻度は、Epoch 2 で治験薬の投与を受けた被験者（Epoch 2 解析対象集団）を対象に Poisson モデルを用いて算出し、点推定値及びその 95% CI を示した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 15.1 を用いて読み替えた。 副次評価項目： 忍容性と安全性の評価では、最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達した被験者の割合及びそれを維持した被験者の割合について点推定値及びその 95% CI を算出した。投与 1 回あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）及びすべての有害事象の発現頻度は Poisson モデルを用いて算出し、点推定値及びその 95% CI を示した。 有効性の評価では、Epoch 1 開始時点の血清中総 IgG トラフ濃度（すなわち、本試験開始前の IgG 補充療法での血清中総 IgG トラフ濃度）と Epoch 2 終了時点の血清中総 IgG トラフ濃度について、対数変換を適用し 95% CI 及びこれらのトラフ濃度の比率を算出した。また、投与方法（静脈内投与と皮下投与）及び投与間隔を層別因子として、Epoch 2 終了時点から Epoch 3 終了時点までの血清中総 IgG トラフ濃度の変化量を記述統計を用いて解析した。 投与方法の評価では、記述統計を用いて解析した。
試験期間	2011 年 12 月 29 日（最初の被験者の治験参加）～2013 年 1 月 4 日（最後の被験者の治験終了）

（2）試験成績

1）被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.6-1 に、被験者の背景を表 2.7.6.6-2 に示した。

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。治験薬の投与を受けた被験者の大多数は 16 歳以上 65 歳未満（25/37 例）であり、次いで 2 歳以上 12 歳未満（9/37 例）であった。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 例が 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 例が Epoch 2 で試験を完了し、残りの 26 例が Epoch2 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 例が試験を完了した。

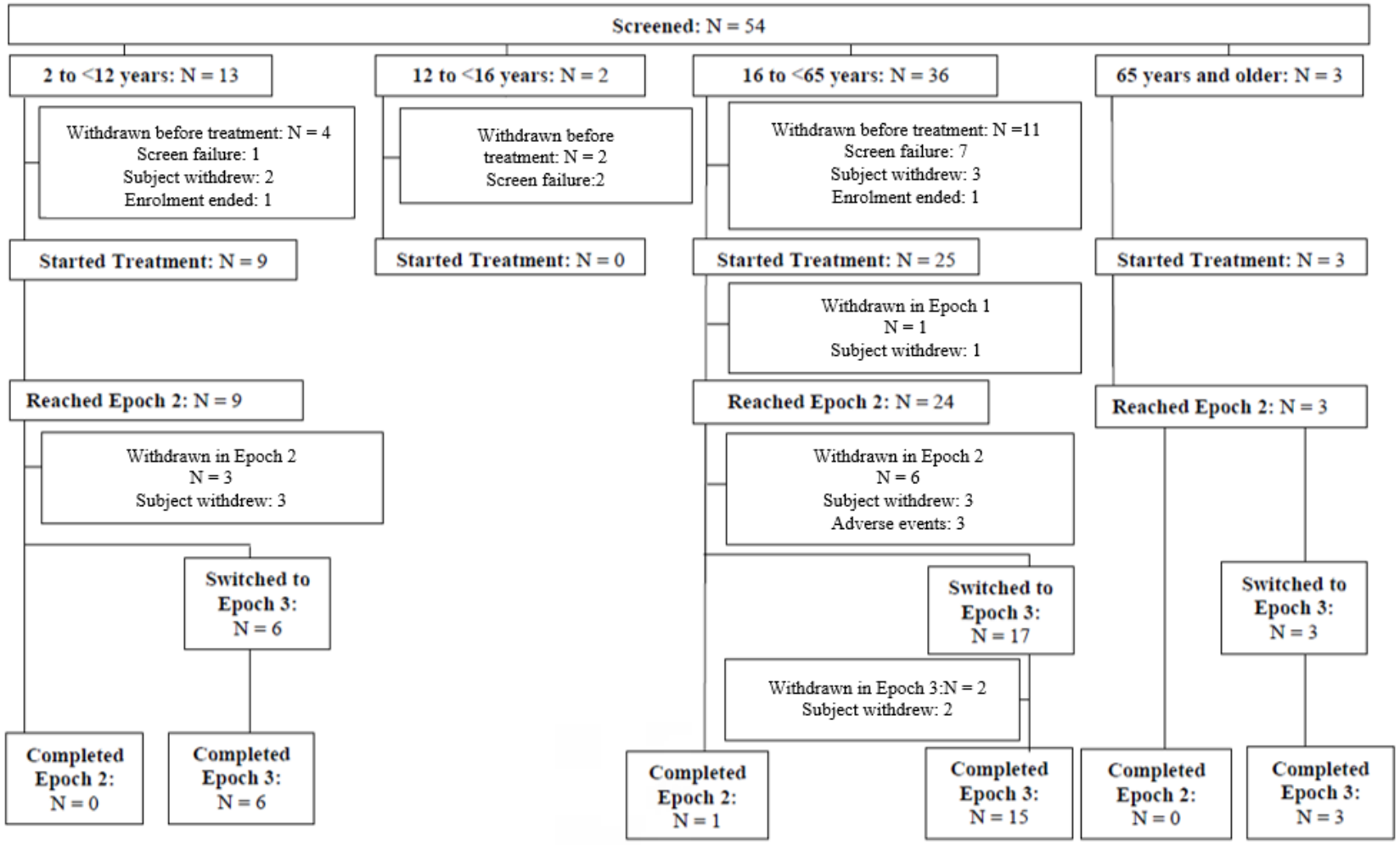
治験薬の投与を受けた 37 例を安全性解析対象集団とした。また、Epoch 2 で治験薬の投与を受けた 36 例を Epoch 2 解析対象集団とした。

安全性解析対象集団の内訳は、男性が 16/37 例（43.2%）、女性が 21/37 例（56.8%）であった。年齢の中央値は 33.0 歳（範囲：6～69 歳）であった。人種はすべて白人（37/37 例、100%）であり、民族は 1 例を除き非ヒスパニック系（36/37、97.3%）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く（17/37 例）、次いで高 IgM 症候群（3/37 例）及び特異抗体産生不全症（3/37 例）が多かった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 13）。

組入れ前 6 ヵ月間の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は、11.125 g/L（範囲：6.28～20.68 g/L）であった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 12）。

図 2.7.6.6-1　被験者の内訳（161101 試験）



出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Figure 1、Appendix 16.2.1 Table 4 より一部改変
N: number of subjects

表 2.7.6.6-2　被験者の背景（161101 試験：安全性解析対象集団）

	2 to <12 years N=9 n (%)	12 to <16 years N=0 n (%)	16 to <65 years N=25 n (%)	65 years and older N=3 n (%)	Total N=37 n (%)
Gender					
Male	9 (100.0)	0 (NA)	7 (28.0)	0 (0.0)	16 (43.2)
Female	0 (0.0)	0 (NA)	18 (72.0)	3 (100.0)	21 (56.8)
Race					
White	9 (100.0)	0 (NA)	25 (100.0)	3 (100.0)	37 (100.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (NA)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	0 (0.0)	0 (NA)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (NA)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (NA)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Multiple	0 (0.0)	0 (NA)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (NA)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.7)
Not Hispanic or Latino	9 (100.0)	0 (NA)	25 (100.0)	2 (66.7)	36 (97.3)
Age (years)					
Min	6	NA	16	65	6
Median	8.0	NA	41.0	68.0	33.0
Max	11	NA	64	69	69

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 6 及び Table 8
N: number of subjects; NA: not available

2）有効性の結果

① 投与量

1 週間あたりの IGI, 10%の用量の算術平均値（SD）は、Epoch 1 では 0.122（0.027）g/kg/週、Epoch 2 では 0.123（0.025）g/kg/週であった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 17）。

本剤の投与期間の中央値及び算術平均値（SD）は、Epoch 1 では 21 日（範囲：3～34 日）及び 21.4 日（4.4 日）、Epoch 2 では 83.5 日（範囲：16～169 日）及び 77.3 日（35.5 日）であった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 15）。

② 有効性評価項目

・血清中総 IgG トラフ濃度

Epoch 2 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.6.6-3 に示した。

Epoch 2 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI）は 9.21 g/L（[8.28, 10.25] g/L）であり、スクリーニング時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI）〔10.53 g/L（[9.46, 11.73] g/L）〕と同程度であった。

血清中 IgG トラフ濃度の幾何平均値の比（Epoch 2 終了時／スクリーニング時）（95% CI）は、87.9%（[79.7, 96.8]%）であった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 31）。

表 2.7.6.6-3　血清中総 IgG トラフ濃度（161101 試験：Epoch 2 解析対象集団）

Age Group	Parameter	Time Point	N	GM	95% CI for GM
Subjects aged 2 to <12 years	IgG [g/L]	Screening	9	9.30	7.72, 11.21
		End of Epoch 2	8	8.09	6.24, 10.49
Subjects aged 16 to <65 years	IgG [g/L]	Screening	24	10.98	9.53, 12.65
		End of Epoch 2	23	9.54	8.36, 10.88
Subjects aged 65 years and older	IgG [g/L]	Screening	3	10.95	NA
		End of Epoch 2	2	10.35	NA
Total	IgG [g/L]	Screening	36	10.53	9.46, 11.73
		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

CI: confidence interval; GM: geometric mean; IgG: immunoglobulin G; N: number of subjects; NA: not available

・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（抗体価）

トラフ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（抗体価）の要約を表 2.7.6.6-4 に示した。

Epoch 1 開始時と Epoch 2 終了時で、上記の感染性病原菌に対する特異抗体濃度（抗体価）の中央値に差は認められなかった。これらの値は、感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度（抗破傷風トキソイド抗体：0.015 IU/mL[3]、抗インフルエンザ菌 b 型抗体：0.15 µg/mL[4][5]、抗 HBs 抗体：>12 mIU/mL[6][7]）を上回る値であった。

表 2.7.6.6-4　トラフ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（抗体価）の要約
（161101 試験：Epoch 2 解析対象集団）

Age Group	Pathogen	Time Point	N	Median	95% CI for Median
Subjects aged 2 to <12 years	Clostridium tetani toxoid [IU/mL]	Start of Epoch 1	9	2.050	1.540, 2.490
		End of Epoch 2	8	2.145	1.190, 4.090
	Haemophilus influenzae [µg/mL]	Start of Epoch 1	9	2.670	1.680, 4.450
		End of Epoch 2	7	2.210	1.520, 6.090
	Hepatitis B [mIU/mL]	Start of Epoch 1	9	266.0	162.0, 352.0
		End of Epoch 2	8	181.0	133.0, 279.0
Subjects aged 16 to <65 years	Clostridium tetani toxoid [IU/mL]	Start of Epoch 1	24	1.990	1.620, 2.680
		End of Epoch 2	23	2.060	1.590, 2.590
	Haemophilus influenzae [µg/mL]	Start of Epoch 1	24	2.740	2.060, 4.330
		End of Epoch 2	23	2.070	1.790, 2.770
	Hepatitis B [mIU/mL]	Start of Epoch 1	24	286.0	224.0, 347.0
		End of Epoch 2	23	219.0	157.0, 260.0
Subjects aged 65 years and older	Clostridium tetani toxoid [IU/mL]	Start of Epoch 1	3	1.640	NA
		End of Epoch 2	2	2.645	NA
	Haemophilus influenzae [µg/mL]	Start of Epoch 1	3	7.700	NA
		End of Epoch 2	2	6.445	NA
	Hepatitis B [mIU/mL]	Start of Epoch 1	3	267.0	NA
		End of Epoch 2	2	244.0	NA
Total	Clostridium tetani toxoid [IU/mL]	Start of Epoch 1	36	1.990	1.680, 2.300
		End of Epoch 2	33	2.130	1.780, 2.590
	Haemophilus influenzae [µg/mL]	Start of Epoch 1	36	2.740	2.330, 4.290
		End of Epoch 2	32	2.170	1.830, 3.730
	Hepatitis B [mIU/mL]	Start of Epoch 1	36	268.0	226.0, 341.0
		End of Epoch 2	33	212.0	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; N: number of subjects NA: not available

その他の有効性評価項目（Epoch 3 を除く）

1）VASBI の発現件数

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（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 26）。

2）すべての感染症の発現件数

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点推定値（95% CI）は、2.45 件（[1.55, 3.66]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 28）。

3）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

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（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 37）。

4）抗生物質の投与日数

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（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 37）。

5）入院回数、入院の要因となった疾患（感染症又は感染症以外）及び入院日数

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、入院した被験者はいなかった。

6）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

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（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 38）。

投与方法（Epoch 3 を除く）

1）投与

a. 1 ヵ月あたりの投与回数

1 ヵ月あたりの投与回数の中央値は、Epoch 1 では 2.90 回（範囲：2.5～10.1 回）、Epoch 2 では 1.09 回（範囲：0.6～2.0 回）であった。いずれの Epoch においても、年齢層間で大きな違い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 19）。

b. 投与及び月あたりの注入部位数

Epoch 1（漸増期間中）及び Epoch 2 における 1 ヵ月あたりの注入部位数の中央値は、2.90 ヵ所（範囲：2.5～10.1 ヵ所）及び 1.12 ヵ所（範囲：0.6～3.8 ヵ所）であった。

いずれのEpochにおいても､年齢層間で大きな違い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 20）。

c. 投与時間

投与時間の中央値は、Epoch 1 では 1.23 h（範囲：0.53～3.10 h）、Epoch 2 では 1.67 h（範囲：0.80～3.55 h）であった。いずれの Epoch においても、年齢層間で大きな違い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 22）。

d. 最大投与速度

最大投与速度の中央値は、Epoch 1 では 240 mL/h（範囲：60～300 mL/h）、Epoch 2 では 300 mL/h（範囲：10～300 mL/ h）であった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 23）。

2）最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達するまでの週数

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 3 週間（範囲：3 週間隔の被験者では 3～5 週間､4 週間隔の被験者では 3～4 週間）であった（添付資料 5.3.5.2-4､161101 試験、治験総括報告書、Table 40）。

3）安全性の結果

① 有害事象の概略

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、34/37 例（91.9%）に 323 件の有害事象（感染症を含む）が認められた。そのうち、局所性の有害事象は 30/37 例（81.1%）に 168 件認められた。また、全身性の有害事象は 27/37 例（73.0%）に 155 件認められた（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、16/26 例（61.5%）に有害事象（感染症を含む）が認められた。局所性の有害事象が 1/26 例（3.8%）に、全身性の有害事象が 16/26 例（61.5%）に認められた（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 82）。

Epoch 1 及びEpoch 2 を通して被験者の 20%以上に認められた有害事象(感染症を含む)は、注入部位疼痛（21/37 例､56.8%）､注入部位紅斑（11/37 例､29.7%）､頭痛（10/37 例､27.0%）、注入部位腫脹（9/37 例、24.3%）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 で被験者の 10%以上に認められた有害事象（感染症を含む）は、上気道感染及び頭痛（いずれも 3/26 例、11.5%）であった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 82）。

Epoch 1 及び Epoch 2 で共通して最も多く認められた本剤と関連ありの有害事象（感染症を含む）は、注入部位疼痛、注入部位紅斑及び注入部位腫脹であった。Epoch 1 及び Epoch 2 で認められた本剤と関連ありの有害事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 51 及び Table 52）。

Epoch 3 において重篤な有害事象が 1 例に 1 件（低血糖）認められたが、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断され、試験終了時には回復した。死亡例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 及び Table 50）。

② 安全性評価項目

主要評価項目

・Epoch 2 における、治験薬と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）の発現件数及び投与 1 回あたりに換算した発現頻度

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、本剤と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）は 14/37 例（37.8%）に 59 件認められた（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 83）。

投与 1 回あたりに換算した、本剤と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）の発現頻度を表 2.7.6.6-5 に示す。

Epoch 2 における、本剤と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）の投与 1 回あたりに換算した発現頻度の点推定値（95% CI）は 0.377 件（[0.205, 0.626]件）であった。また、Epoch 1 及び Epoch 2 を通した、本剤と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）の投与 1 回あたりに換算した発現頻度の点推定値（95% CI）は 0.326 件（[0.186, 0.522]件）であった。

表 2.7.6.6-5　本剤と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）の発現頻度（161101 試験：Epoch 2 解析対象集団）

		Rate of Related Systemic AEs per Infusion		
Analysis Phase	Previous IG Product	N	Point Estimate	95% CI
Epoch 1	Gamunex	7	NA	NA
	Hizentra	21	0.364	0.185, 0.631
	Privigen	8	NA	NA
	Total	36	0.253	0.141, 0.413
Epoch 2	Gamunex	7	NA	NA
	Hizentra	21	0.429	0.203, 0.780
	Privigen	8	NA	NA
	Total	36	0.377	0.205, 0.626
Epoch 1+Epoch 2	Gamunex	7	NA	NA
	Hizentra	21	0.402	0.210, 0.685
	Privigen	8	NA	NA
	Total	36	0.326	0.186, 0.522

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 42

AE: adverse event; CI: confidence interval; IG: immunoglobulin; N: number of subjects; NA: not available

副次評価項目

・忍容性及び安全性

1）Epoch 2 において最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達した被験者の割合

Epoch 2 において、全例が最終投与間隔に達し、うち 6/36 例が 3 週間隔での、30/36 例が 4 週間隔での全量投与に達した（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 24）。

2）Epoch 2 において、24 週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被験者の割合

Epoch 2 に移行した 36 例のうち、1 例が 3 又は 4 週間隔を維持したまま Epoch 2 を完了した。また、9 例が Epoch 2 期間中に治験を中止し、このうち 3 例が有害事象による中止であ

った。残りの 26 例は、Epoch 2 の終了を迎える前に Epoch 3 へ移行した（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 4 及び Table 39）。

3）治験薬と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）について、その発現件数及び投与 1 回あたりに換算した発現頻度

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、27/37 例（73.0%）に 153 件の治験薬と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）が認められた（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 83）。

投与 1 回あたりに換算した、本剤と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）の発現頻度を表 2.7.6.6-6 に示す。

投与 1 回あたりに換算した、本剤と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）の発現頻度の点推定値（95% CI）は 0.840 件（[0.582, 1.164]件）であった。これは試験開始前の IgG 補充療法に Hizentra を使用していた被験者と同程度であった。

表 2.7.6.6-6　本剤と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）の発現頻度（161101 試験：Epoch 2 解析対象集団）

		Rate of Related Local AEs per Infusion		
Analysis Phase	Previous IG Product	N	Point Estimate	95% CI
Epoch 1	Gamunex	7	NA	NA
	Hizentra	21	0.591	0.298, 1.032
	Privigen	8	NA	NA
	Total	36	0.880	0.575, 1.278
Epoch 2	Gamunex	7	NA	NA
	Hizentra	21	0.873	0.511, 1.376
	Privigen	8	NA	NA
	Total	36	0.811	0.541, 1.160
Epoch 1+Epoch 2	Gamunex	7	NA	NA
	Hizentra	21	0.757	0.431, 1.217
	Privigen	8	NA	NA
	Total	36	0.840	0.582, 1.164

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 45

AE: adverse event; CI: confidence interval; IG: immunoglobulin; N: number of subjects; NA: not available

4）すべての有害事象（感染症を除く）について、その発現件数及び投与 1 回あたりに換算した発現頻度

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、28/37 例（75.7%）に 212 件の治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）が認められた（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 83）。

投与 1 回あたりに換算した、本剤と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）の発現頻度を表 2.7.6.6-7 に示す。

投与 1 回あたりに換算した、本剤と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）の発現頻度の点推定値（95% CI）は 1.646 件（[1.232, 2.145]件）であった。これは試験開始前の IgG 補充療法に Hizentra を使用していた被験者と同程度であった。

表 2.7.6.6-7 本剤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
（161101 試験：Epoch 2 解析対象集団）

		Rate of All AEs per Infusion		
Analysis Phase	Previous IG Product	N	Point Estimate	95% CI
Epoch 1	Gamunex	7	NA	NA
	Hizentra	21	1.500	0.975, 2.187
	Privigen	8	NA	NA
	Total	36	1.653	1.221, 2.178
Epoch 2	Gamunex	7	NA	NA
	Hizentra	21	1.873	1.224, 2.720
	Privigen	8	NA	NA
	Total	36	1.642	1.164, 2.235
Epoch 1+Epoch 2	Gamunex	7	NA	NA
	Hizentra	21	1.720	1.166, 2.426
	Privigen	8	NA	NA
	Total	36	1.646	1.232, 2.145

出典：添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 48
AE: adverse event; CI: confidence interval; IG: immunoglobulin; N: number of subjects; NA: not available

5）rHuPH20 に対する中和抗体を発現した被験者数
rHuPH20 に対する中和抗体を発現した被験者はいなかった。

その他の安全性評価項目
・被験者 1 例あたりに換算した、本剤と関連ありと判断された有害事象（感染症を含む）の発現頻度は、Epoch 1 及び Epoch 2 でそれぞれ 1.865 件及び 2.778 件であった。
・被験者 1 例あたりに換算した、本剤と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を含む）の発現頻度は、Epoch 1 及び Epoch 2 でそれぞれ 1.595 件及び 2.194 件であった。
・被験者 1 例あたりに換算した、本剤と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を含む）の発現頻度は、Epoch 1 及び Epoch 2 でそれぞれ 0.270 件及び 0.583 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 51 及び Table 52）

・投与 1 回あたりに換算した、本剤と関連ありと判断された有害事象（感染症を含む）の発現頻度は、Epoch 1 及び Epoch 2 でそれぞれ 0.908 件及び 0.943 件であった。
・投与 1 回あたりに換算した、本剤と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を含む）の発現頻度は、Epoch 1 及び Epoch 2 でそれぞれ 0.776 件及び 0.745 件であった。
・投与 1 回あたりに換算した、本剤と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を含む）の発現頻度は、Epoch 1 及び Epoch 2 でそれぞれ 0.132 件及び 0.198 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 51 及び Table 52）

本剤を皮下投与したときの臨床検査結果から安全性の懸念は示されなかった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7 Table 55～59 及び Appendix 16.2.8 Table 64～73）。

4）結論

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 PID 患者に、治験開始前の IgG 投与量と同量の本剤を皮下投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は認められず、rHuPH20 に対する中和抗体を発現した被験者はいなかった。治験薬と関連ありと判断された全身性の有害事象の発現件数及び発現頻度は低かった。Epoch 2 に移行したすべての被験者が皮下投与での 3 又は 4 週間隔での全量投与に達した。治験薬と関連ありと判断された多くの有害事象が局所性のものであり、その重症度はすべて軽度又は中等度であった。以上より、小児及び成人の PID 患者における細菌性感染症の予防に本剤が有効であることが示された。

なお、投与方法（1 ヵ月あたりの投与回数、投与及び月あたりの注入部位数、投与期間及び最大投与速度、並びに最終投与間隔に達するまでの週数）については、組入れ期間及び Epoch 2 を早期に終了し Epoch 3 へ移行したため、十分に評価できなかった。

（3）参考文献

[1] International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo LD, Fischer A et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. J.Allergy Clin.Immunol. 2009;124(6):1161-78.（添付なし）

[2] Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin.Immunol. 1999;93(3):190-7.（添付なし）

[3] 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）

[4] 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）

[5] Granoff DM. Assessing efficacy of Haemophilus influenzae type b combination vaccines. Clin.Infect.Dis. 2001;33(Suppl 4):S278-S87.（添付なし）

[6] Ahad M, Alim MA, Guho A, Ekram A. Is there any difference in antibody titer between children and adults after recombinant hepatitis B vaccination? TAJ. 2008;21(1):1-11.（添付なし）

[7] Schönberger K, Riedel C, Rückinger S et al. 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）

2.7.6.7 海外第 3 相　原発性免疫不全症候群（PID）の小児患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）を遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）投与後に皮下投与したときの有効性、安全性、忍容性、免疫原性及び薬物動態を評価する試験（161503 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-5（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の標題	原発性免疫不全症候群（PID）の小児患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）を遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）投与後に皮下投与したときの有効性、安全性、忍容性、免疫原性及び薬物動態（PK）を評価する試験
試験の目的	主要目的：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 PID の小児患者を対象に、rHuPH20 投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの有効性を評価する〔rHuPH20 及び IGI, 10%を TAK-771（以下、本剤）とする〕 副次目的：さらなる有効性、安全性（免疫原性など）、忍容性、投与方法、治療満足度及び治療の好み、健康関連の生活の質（HRQoL）並びに PK パラメータを評価する
治験デザイン	本試験は、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 パラメータを評価する前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験であり、海外の PID の小児患者を対象に実施された。 本試験は 3 つの治療期間（Epoch 1、2 及び 3）から構成された。 Epoch 1 では、治験開始前より静脈内投与又は皮下投与にて IgG 補充療法を受けていた小児の被験者を登録し、本剤を皮下投与した。投与量は、治験開始前に投与されていた IgG の投与量に対する 1 週間あたりの等価用量とした。初回投与の 1 週間後に 2 回目の投与を行った。また、Epoch 2 で 4 週間隔での投与を行う予定の被験者は、2 回目投与の 2 週間後に 3 回目の投与を行った。最長 6 週間かけて 3 又は 4 週間隔で本剤を皮下投与するときの用量まで IGI, 10%を漸増した。Epoch 1 の投与は医療機関にて実施した。 Epoch 2 では、治験開始前に投与されていた IgG の投与量で本剤を皮下投与した。Epoch 2 における投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、治験開始前に静脈内投与を受けていた被験者では治験開始前の投与間隔で、治験開始前に皮下投与を受けていた被験者では治験担当医師及び被験者の判断に基づき決定した。Epoch 2 における 1 回目の投与は、Epoch 2 での予定投与間隔にかかわらず Epoch 1 における最後の投与の 3 週間後に実施した。Epoch 2 における 2 回目又は 3 回目までの投与は医療機関にて実施し、その後の投与は被験者又は介護者が適切に皮下投与できるようトレーニングを行い、治験担当医師が許可した場合、在宅による投与を可能とした（ただし、治験実施計画書の規定に従い 3 ヵ月に一度は来院した）。 Epoch 2 開始から 1 年後に、Epoch 2 に測定した rHuPH20 に対する抗体価の値に応じて、以降のスケジュールを決定した。Epoch 2 を通して抗 rHuPH20 抗体価が 160 未満の場合は治験を完了し、Epoch 2 を通していずれかの抗 rHuPH20 抗体価が 160 以上の場合は、追跡調査期間として Epoch 2 をさらに 2 年間継続し、本剤の投与及び検査・観察を行うこととした。 Epoch 2 では、PK 評価を実施した。PK 評価用の検体は、Epoch 2 開始から 6 ヵ月後の来院時を起点として、以下の時点で血清検体を採取した。 投与前（投与前 1 時間以内）（PK 評価の Day 0） · Day 2（Day 0 の投与開始時刻から 2±1 日）：12 歳以上の被験者のみ · Day 4（Day 0 の投与開始時刻から 4±2 日） · Day 10（Day 0 の投与開始時刻から 10±2 日） · Day 21（Day 0 の投与開始時刻から 21±3 日） · Day 28（Day 0 の投与開始時刻から 28±3 日）

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
治験デザイン（続き）	Epoch 3 では、Epoch 1 及び Epoch 2 期間中に抗 rHuPH20 抗体価が 160 以上であり、かつ治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象又は治験薬と関連ありと判断された重度の有害事象のいずれかを発現した被験者を対象に、1 年間の安全性追跡調査を行うこととした。Epoch 3 では、IGI, 10%の静脈内投与又は皮下投与を行い、3 ヵ月に 1 回の頻度で 1 年間、抗 rHuPH20 抗体価を測定することとした。有害事象が回復し、かつ抗 rHuPH20 抗体価が 2560 未満の場合は Epoch 3 を終了することとした。
実施国及び実施施設数	米国 17 施設
計画被験者数	40 例。ただし、3 つの年齢層（2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、及び 12 歳以上 16 歳未満）のそれぞれで少なくとも 6 例を組み入れる。
対象被験者及び選択／除外基準	選択基準： 以下の基準をすべて満たす被験者を適格とした。 1. 組入れ前に、国際免疫学会連合（IUIS）委員会（2015）[1]の分類で定義される、抗体産生不全を伴う原発性の液性免疫不全型の診断記録があり、IgG 補充療法を必要とする者 2. スクリーニング時に 2 歳以上 16 歳未満の者 3. スクリーニング時の 3 ヵ月以上前から、一定用量（0.3～1.0 g/kg/4 週相当量）の IgG の投与を受けている者 4. スクリーニング時に血清中総 IgG トラフ濃度が 5 g/L を超えている者 5. 妊娠可能な女性で、尿妊娠検査が陰性であり、試験期間を通して適切な避妊方法を用いることに同意した者 6. 治験実施計画書を遵守する意思及び能力がある者（被験者及び代諾者） 除外基準： 以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。 1. 以下のうち 1 つ以上で既往歴を有する又はスクリーニング時に陽性であった者：B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、C 型肝炎ウイルス（HCV）のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）判定、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）1 型若しくは HIV 2 型の PCR 判定 2. スクリーニング時の臨床検査値異常が以下の基準のいずれかに該当する者（異常値の持続性を確認するため、適宜再検査を 1 回実施した）： a. ALT 及び AST の検査値が臨床検査の基準値上限の 2.5 倍を超えて持続している b. 重度の好中球減少症（ANC が 500/mm^3 以下と定義）が持続している 3. 臨床検査のための採血を妨げるような貧血を有する者 4. 静注用免疫グロブリン（IVIG）、皮下注用免疫グロブリン（SCIG）及び／又は免疫血清グロブリン（ISG）を投与後の過敏症の既往があり、現在も継続している、又は持続性反応（蕁麻疹、呼吸困難、重度の低血圧又はアナフィラキシー）を有する者 5. 既知の抗免疫グロブリン A（IgA）抗体を有する重度の IgA 欠損症（IgA が 0.07 g/L 未満）があり、過敏症の既往を有する者 6. ヒアルロニダーゼに対する既知のアレルギーを有する者 7. 活動性の感染症を有し、スクリーニング時に感染症治療のため抗生物質療法を受けている者 8. 出血性疾患を有する、血小板数が 20,000/μL 未満である、又は治験担当医師が皮下投与により出血又は内出血のリスクが高いと判断した者 9. 適切な部位への安全な製剤投与を妨げる、重度の皮膚炎を有する者 10. 組入れ前 30 日以内に他の臨床試験に参加し、治験薬の投与を受けた若しくは治験使用機器を使用した者、又は治験薬の投与を受ける若しくは治験使用機器を使用する予定のある者 11. 治験担当医師の家族又は従業員 12. 組入れ時に妊娠している又は授乳している女性

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
使用薬剤、 用法・用量及び 投与期間	本試験では以下の薬剤を使用した。 1. TAK-771（本剤）：Epoch 1 及び Epoch 2 · 剤形：注射剤、液剤 · 投与方法：皮下投与 · 用量：治験開始前に投与されていた IgG の投与量に対する 1 週間あたりの等価用量に基づき、各 Epoch での投与間隔に応じて週換算して設定した · 投与間隔： Epoch 1：初回投与の 1 週間後に 2 回目の投与を行った。また、Epoch 2 で 4 週間隔での投与を行う予定の被験者は､2 回目投与の 2 週間後に 3 回目の投与を行った。 Epoch 2：3 又は 4 週間隔。どちらの投与間隔にするかは、治験開始前に静脈内投与を受けていた被験者では治験開始前の投与間隔で、治験開始前に皮下投与を受けていた被験者では治験担当医師及び被験者の判断に基づき決定した。 · 投与速度 Epoch 1： 体重 40 kg 未満：注入部位 1 ヵ所につき 5～80 mL/h 体重 40 kg 以上：注入部位 1 ヵ所につき 10～240 mL/h Epoch 2： 体重 40 kg 未満：注入部位 1 ヵ所につき 10～160 mL/h 体重 40 kg 以上：注入部位 1 ヵ所につき 10～300 mL/h · 注入部位 1 ヵ所あたりの投与量： 体重 40 kg 未満：注入部位 1 ヵ所につき最大 300 mL 体重 40 kg 以上：注入部位 1 ヵ所につき最大 600 mL · 投与期間 Epoch 1：最大 6 週間 Epoch 2：最大 3 年間 2. GAMMAGARD LIQUID（IGI, 10%）：Epoch 3 · 剤形：注射剤、液剤 · 用量：治験開始前に投与されていた IgG の投与量に対する 1 週間あたりの等価用量に基づき、静脈内投与の場合はその 100%、皮下投与の場合はその 137%に相当する用量を投与間隔に応じて週換算して設定した。 · 投与間隔：3 又は 4 週間隔（静脈内投与）若しくは 1 週間隔（皮下投与） · 投与速度及び注入部位 1 ヵ所あたりの投与量： GAMMAGARD LIQUID の添付文書に従い設定した。 · 投与期間：最大 1 年間

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

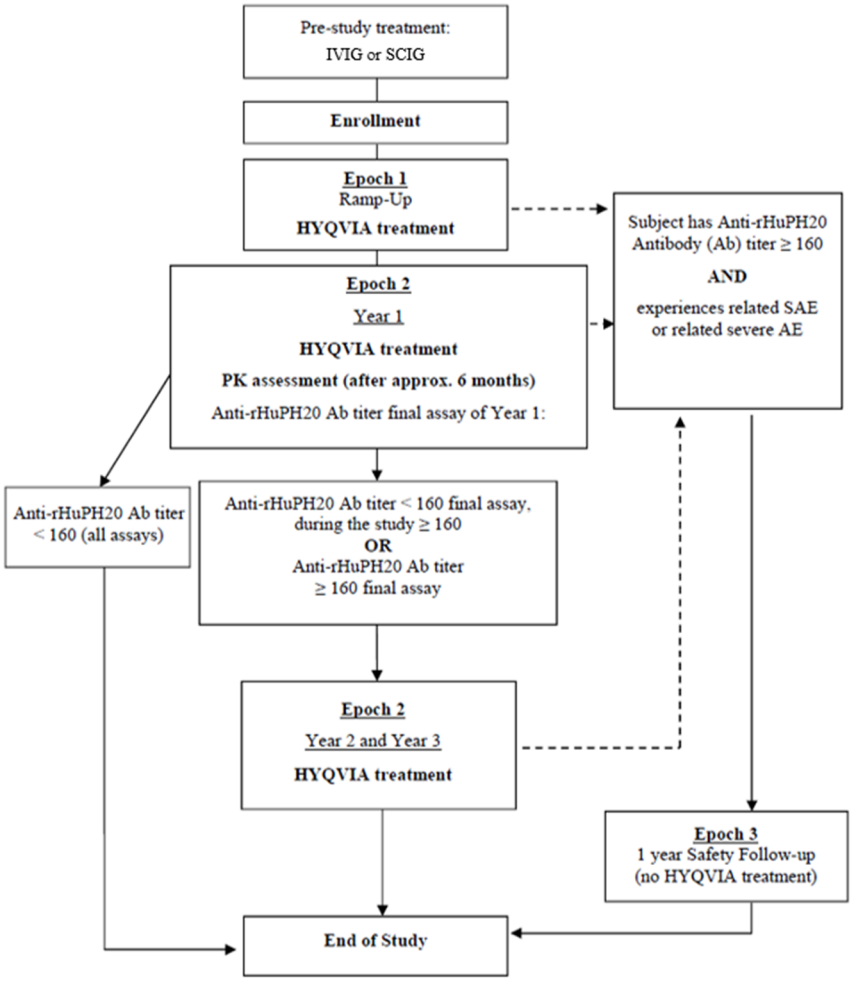
項　　目	内　　容
観察・検査・評価項目及び時期	治験のフローチャートを以下に示した。  AE: adverse event; HYQVIA: IGI, 10% with rHuPH20; IVIG: Intravenous Immunoglobulin; PK: pharmacokinetic; SAE: serious adverse event; SCIG: Subcutaneous Immunoglobulin

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準	主要有効性評価項目： 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確認された急性重篤細菌感染（VASBI）[1]の年間発現頻度。VASBI は、米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス（2008 年）及び欧州医薬品庁（EMA）ガイドライン（2015 年）に基づき、感染性病原体が特定された菌血症／敗血症、細菌性髄膜炎、骨髄炎／化膿性関節炎、細菌性肺炎及び内臓膿瘍と定義した。 副次評価項目： <u>有効性</u> 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 2. Epoch 2 における血清中総 IgG トラフ濃度及び IgG サブクラスのトラフ濃度 3. Epoch 2 における臨床的に重要な感染性病原体である破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体トラフ濃度（抗体価） <u>薬物動態</u> 1. Epoch 2 における血清中総 IgG の PK パラメータ〔濃度-時間曲線下面積（AUC）、見かけのクリアランス（CL/F）、最高濃度（C_{max}）、最低濃度（C_{min}）、最高濃度到達時間（T_{max}）及び消失半減期（$T_{1/2}$）〕。ベースラインにおける血清中総 IgG の AUC、C_{max} 及び T_{max} も算出する。 <u>投与方法</u> 1. Epoch 2 における投与 a. 1 ヵ月あたりの投与回数 b. 1 ヵ月あたりの注入部位数 c. 投与時間 d. 注入部位 1 ヵ所あたりの最大投与速度 e. 注入部位 1 ヵ所あたりの投与量 f. 有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた投与の件数及びその割合 2. 最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達するまでの週数 3. Epoch 2 において最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）に達した被験者の割合 4. Epoch 2 において 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被験者の割合 <u>HRQoL</u> 1. Pediatric Quality of Life Inventory（PEDS-QL） 2. EuroQol 5 dimensions（EQ-5D) questionnaire <u>治療満足度及び治療の好み</u> 1. 治療満足度（LQI） 2. 薬物治療の満足度に関する質問票（TSQM-9） 3. 治療の好み <u>医療資源の利用</u> 1. 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 2. 抗生物質の年間投与日数 3. 年間の入院回数、入院の要因となった疾患（感染症又は感染症以外）及び入院日数 4. 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

[1] 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。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	安全性 1. 投与 1 回あたりに換算した重篤な有害事象（感染症を除く）の発現件数及び発現頻度 2. 投与 1 回あたりに換算したすべての有害事象（感染症を除く）の発現件数及び発現頻度 3. 投与 1 回あたりに換算した局所性の有害事象（感染症を除く）の発現件数及び発現頻度 4. 投与 1 回あたりに換算した全身性の有害事象（感染症を除く）の発現件数及び発現頻度 5. 投与 1 回あたりに換算したすべての時間的に関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）の発現件数及び発現頻度。治験薬投与開始から投与終了 72 時間後までに発現した有害事象を時間的に関連ありの有害事象と定義する。 6. 投与 1 回あたりに換算した治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象（感染症を除く）の発現件数及び発現頻度 7. ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語、重篤性、及び重症度で分類し投与 1 回あたりに換算した有害事象の発現件数として定義される、すべての有害事象（感染症を除く）の発現頻度 8. rHuPH20 に対する抗体価陽性（160 以上）の結合抗体の発現又は中和抗体の発現
解析方法	主要評価項目： VASBI の発現頻度は、被験者 1 例あたりに換算した年間の平均発現件数を算出した。VASBI を発現した例数及びその割合並びに VASBI の発現件数は記述統計を用いて解析した。 副次評価項目： 被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現件数は、本剤初回投与時点（Epoch 1 開始時）から Epoch 2 終了時までの間に発現した感染症を対象に Poisson モデルを用いて算出し、点推定値及びその 95% CI を示した。血清中総 IgG トラフ濃度、IgG サブクラストラフ濃度及び特異抗体トラフ濃度（抗体価）は記述統計を用いて解析した。血清中総 IgG の PK パラメータはノンコンパートメント解析を用いて算出し、Epoch 2 の Month 6 以降の時点のパラメータはベースライン値で補正したものを選択した。 医療資源の利用は算術平均値及びその 95% CI を算出した。 安全性評価項目及び上記以外の評価項目は記述統計を用いて解析した。有害事象は MedDRA バージョン 23.0 を用いて読み替えた。 PID に対する静脈内投与による IgG 補充療法からの置き換え治療の評価に関する業界向け FDA ガイダンスでは、12 ヵ月以上の観察期間における重篤な感染症発現頻度の 99% CI の上限を、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）と比較することにより有効性を評価することを推奨している。本試験では、すべての被験者が Epoch 2 の 12 ヵ月間の観察及び最終来院を完了した時点で、中間解析を実施した。すべての被験者が治験を完了し、データベースロック前までに得られたデータを基に最終解析を実施した。
試験期間	2017 年 9 月 25 日（最初の被験者の治験参加）～2022 年 11 月 1 日（データベースロック日）

（2）試験成績

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7-2 に、被験者の背景を表 2.7.6.7-3 に示した。

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 1/44 例（2.3%）が有害事象のため治験を中止し、残りの 43 例が Epoch 2 に移行した。

Epoch 2 期間中に 9/44 例（20.5%）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（6/44 例、66.7%）、

有害事象、治験担当医師の判断及びその他（各 1/44 例、11.1%）であった。中止理由がその他の症例では、COVID-19 により医療機関で最終来院の検査・評価を行うことができなかったため、治験担当医師の判断により本試験を中止し、市販製剤への切替えが行われた。残りの 34/44 例（77.3%）が Epoch 2 を完了した。Epoch 3 に移行した症例はいなかった。

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 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（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.1.2）。

最大の解析対象集団の内訳は、男性が 26/44 例（59.1%）、女性が 18/44 例（40.9%）であった。年齢の中央値は 9.5 歳（範囲：3～15 歳）であった。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。人種はほとんどが白人（40/44 例、90.9%）であり、民族はほとんどが非ヒスパニック系（39/44 例、88.6%）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く（16/44 例、36.4%）、次いで特異抗体産生不全症（6/44 例、13.6%）が多かった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 4）。

表 2.7.6.7-2 被験者の内訳（161503 試験）

Disposition	All subjects n (%)
Subjects screened (a)	47
Screen failed (b)	3 (6.4)
Enrolled (enrolled set/full analysis set) (b)	44 (93.6)
Subjects dosed (Safety Analysis Set) (c)	44 (100.0)
Completed study (c)	34 (77.3)
Discontinued study prematurely (c)	10 (22.7)
Primary reason for premature discontinuation (d)	
Subject had adverse event(s)	2 (20.0)
Physician Decision	1 (10.0)
Withdrawal by subject	6 (60.0)
Study terminated by Sponsor	0
Death	0
Lost to follow up	0
Other	1 (10.0)
Completed Epoch 1 (c)	43 (97.7)
Discontinued during Epoch 1 (c)	1 (2.3)
Primary reason for premature discontinuation during Epoch 1(e)	
Subject had adverse event(s)	1 (100.0)
Physician Decision	0
Withdrawal by subject	0
Study terminated by Sponsor	0
Death	0
Lost to follow up	0
Other	0
Completed Epoch 2 (c)	34 (77.3)
Discontinued during Epoch 2 (c)	9 (20.5)
Primary reason for premature discontinuation during Epoch 2(f)	
Subject had adverse event(s)	1 (11.1)
Physician Decision	1 (11.1)
Withdrawal by subject	6 (66.7)
Study terminated by sponsor	0
Death	0
Lost to follow up	0
Other	1 (11.1)

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 2

n: number of subjects

One subject failed the first screening but succeeded in re-screening with another subject id and received treatment.

(a) All subjects who signed informed consent.

(b) All subjects who provided informed consent and met enrollment eligibility were enrolled. The number of subjects screened is the denominator used to calculate the percentage.

(c) Number of subjects enrolled is the denominator used to calculate the percentage.

(d) Number of subjects who prematurely discontinued study is the denominator used to calculate the percentage.

(e) Number of subjects who prematurely discontinued study during Epoch 1 is the denominator used to calculate the percentage.

(f) Number of subjects who prematurely discontinued study during Epoch 2 is the denominator used to calculate the percentage.

表 2.7.6.7-3 被験者の背景（161503 試験：最大の解析対象集団）

Subject Characteristics	Statistic	All Subjects N=44
Age (Years) (a)	n	44
	Mean (SD)	9.0 (3.63)
	Median	9.5
	Min, Max	3, 15
Age Category (Years) [n (%)]	2 to <6 years	9 (20.5)
	6 to <12 years	23 (52.3)
	12 to <16 years	12 (27.3)
Sex [n (%)]	Male	26 (59.1)
	Female	18 (40.9)
	Childbearing Potential (b)	
	Yes	5 (27.8)
	No	13 (72.2)
Race [n (%)]	American Indian or Alaska Native	0
	Asian	0
	Black or African American	2 (4.5)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islanders	0
	White	40 (90.9)
	Other	1 (2.3)
	Multiple	1 (2.3)
Ethnicity [n (%)]	Hispanic or Latino	5 (11.4)
	Not Hispanic or Latino	39 (88.6)

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 3

Max: Maximum; Min: Minimum; n: number of subjects; SD: standard deviations

(a) Age at screening.

(b) Percentage is based on the total number of female subjects in the full analysis set.

2）有効性の結果

① 投与量

本剤の曝露状況を表 2.7.6.7-4 に示す。

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、本剤投与期間の中央値は 14.87 ヵ月（範囲：0.7～38.7 ヵ月）であった。大部分の被験者（36/44 例、81.8%）が 12 ヵ月以上 24 ヵ月未満の期間、本剤の投与を受けた。治験期間の算術平均値は 14.11 ヵ月（範囲：0.7～38.7 ヵ月）であった。

表 2.7.6.7-4　曝露状況（161503 試験：安全性解析対象集団）

Subject Characteristics	Statistic	All Subjects N=44
Exposure (months) (a)		
Epoch 1	n	44
	Mean (SD)	1.26 (0.264)
	Median	1.38
	Min, Max	0.7, 1.5
Epoch 2	n	43
	Mean (SD)	13.00 (5.067)
	Median	13.49
	Min, Max	1.0, 37.3
Overall	n	44
	Mean (SD)	13.97 (5.447)
	Median	14.87
	Min, Max	0.7, 38.7
Exposure group [n (%)] (b)	≤6 weeks	1 (2.3)
	>6 weeks - <12 months	6 (13.6)
	12 - <24 months	36 (81.8)
	24 - <36 months	0
	≥36 months	1 (2.3)
Study duration (months) (a)	n	44
	Mean (SD)	14.11 (5.493)
	Median	14.93
	Min, Max	0.7, 38.7

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 9

Max: Maximum; Min: Minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation

Exposure is summarized in terms of each subject's total duration of treatment with IP by Epoch and overall.

Epoch 1 treatment duration is calculated as follows:

- For subjects who went in Epoch 2, it is calculated as (day before the first dose in Epoch 2 - date of first dose in Epoch 1 + 1).
- For subjects who discontinued before entering in Epoch 2, it is calculated as (date of discontinuation - date of first dose in Epoch 1 + 1).

Epoch 2 treatment duration is calculated as the minimum between (date of last dose in Epoch 2 + subject's dosing interval - date of first dose in Epoch 2 + 1) and (date of study completion/discontinuation - date of first dose in Epoch 2 + 1).

Overall treatment duration is calculated as the minimum between (date of last dose + subject's dosing interval – date of first dose + 1) and (date of study completion/discontinuation - date of first dose + 1).

Study duration (days) is calculated as date of completion/discontinuation – date of initial dose of IP + 1.

(a) Exposure/Study duration are converted into months, i.e. divided by 30.4.

(b) For summary purposes, 6 weeks = 42 days, 12 months = 365 days, 24 months = 730 days and 36 months = 1095 days.

② 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

被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度を表 2.7.6.7-5 に示した。

中間解析（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）での被験者 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：0.21）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）。1 例（2.3%）にのみ、2 件の VASBI（細菌性肺炎）が発現し、これらは重篤な有害事象として報告された。

最終解析での被験者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（p<0.001）。中間解析以降に新たなVASBIはみられず、1例で2年間の追跡調査を実施した影響により、CI及びSEは中間解析と比べてわずかに小さくなった。

表 2.7.6.7-5　VASBIの年間発現頻度（161503試験：最大の解析対象集団）

	Interim data analysis N=44	Final analysis N=44
Number of subjects in the analysis	44	44
Number of VASBI	2	2
Number of subjects with an event [n (%)]	1 (2.3)	1 (2.3)
Rate of VASBI per subject-year (without adjustment of overdispersion)		
Mean Rate (SE)	0.04 (0.028)	0.04 (0.027)
99% Upper CI	0.21	0.20
p-value	<0.001	<0.001
Number and percentage of subjects with:		
Bacteremia/Sepsis [n (%)]	0	0
Bacterial Meningitis [n (%)]	0	0
Osteomyelitis/Septic Arthritis [n (%)]	0	0
Bacterial Pneumonia [n (%)]	1 (2.3)	1 (2.3)
Visceral Abscess [n (%)]	0	0

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 5
Number of VASBI are counted from start of initial dose of HYQVIA (start of Epoch 1) through end of Epoch 2.
VASBI: validated acute serious bacterial infection; CI: confidence interval; n: number of subjects; SE: standard error of the Poisson mean

③ 副次評価項目

有効性

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

34/44例（77.3%）に161件の感染症が認められた。被験者1例あたりに換算したすべての感染症の年間発現件数の算術平均値は3.12件（95% CIの上限：3.95）であった。被験者の10%以上に認められた感染症は、副鼻腔炎（18/44例、40.9%）、上気道感染及びウイルス性上気道感染（各9/44例、20.5%）、レンサ球菌咽頭炎（7/44例、15.9%）、インフルエンザ及び中耳炎（各6/44例、13.6%）並びに急性副鼻腔炎（5/44例、11.4%）であった（添付資料5.3.5.2-5、161503試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.1.1）。

2）Epoch 2における血清中総IgGトラフ濃度及びIgGサブクラスのトラフ濃度

血清中総IgGトラフ濃度を表 2.7.6.7-6に示す。

Epoch 2 Month 0における血清中総IgGトラフ濃度（算術平均値及び中央値）は10.381 g/L及び10.050 g/Lであった。Epoch 2 Month 0からの血清中総IgGトラフ濃度の変化量（算術平均値及び中央値）は、Epoch 2 Month 6で-0.742 g/L及び-0.720 g/L、Epoch 2 Month 12で-0.874 g/L及び-0.600 g/Lであり、Epoch 2における血清中総IgGトラフ濃度にほとんど変化はなく、Epoch 2を通して安定していた。

表 2.7.6.7-6　血清中総 IgG トラフ濃度（161503 試験：最大の解析対象集団）

Parameter		All Subjects N=44	
Visit	Statistic	Actual Value	Epoch 2 Month 0-corrected
Trough IgG (g/L)			
Epoch 2 Month 0	n	40	
	Mean (SD)	10.381 (2.9191)	
	Geometric Mean	10.042	
	Median	10.050	
	Min, Max	4.46, 22.90	
Epoch 2 Month 6	n	33	31
	Mean (SD)	9.199 (1.9577)	-0.742 (1.3215)
	Geometric Mean	8.937	NA
	Median	9.420	-0.720
	Min, Max	3.04, 13.10	-3.40, 1.53
Epoch 2 Month 12	n	36	33
	Mean (SD)	9.214 (1.9800)	-0.874 (1.3719)
	Geometric Mean	8.988	NA
	Median	9.290	-0.600
	Min, Max	4.02, 14.10	-4.65, 1.40
Epoch 2 Month 18	n	1	1
	Mean (SD)	ND	ND
	Geometric Mean	ND	NA
	Median	ND	ND
	Min, Max	13.80, 13.80	-0.40, -0.40
Epoch 2 Month 24	n	1	1
	Mean (SD)	ND	ND
	Geometric Mean	ND	NA
	Median	ND	ND
	Min, Max	10.80, 10.80	-3.40, -3.40
Completion/Termination	n	1	1
	Mean (SD)	ND	ND
	Geometric Mean	ND	NA
	Median	ND	ND
	Min, Max	13.50, 13.50	-0.70, -0.70

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
IgG: immunoglobulin G; Max: Maximum; Min: Minimum; n: number of subjects; NA: not applicable; ND: not done; SD: standard deviations

Epoch 2 における年齢層別の血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.6.7-7 に示す。

Epoch 2 Month 0 における血清中総 IgG トラフ濃度（算術平均値及び中央値）は、2 歳以上 6 歳未満で 9.427 g/L 及び 9.580 g/L、6 歳以上 12 歳未満で 10.432 g/L 及び 10.200 g/L、12 歳以上 16 歳未満で 11.014 g/L 及び 10.035 g/L であり、その中央値は年齢層間で同程度であった。また、Epoch 2 を通して年齢層間に意義のある血清中総 IgG トラフ濃度の差は認められず、Epoch 2 Month 0 からの変化量の中央値は年齢層間で同等であった（算術平均値及び中央値の変化量の範囲：-1.153～-0.178 g/L 及び-1.220～0.310 g/L）。

表 2.7.6.7-7 Epoch 2 における血清中総 IgG トラフ濃度（年齢層別）
（161503 試験：最大の解析対象集団）

Parameter			All Subjects N=44	
Visit	Age Group	Statistic	Actual Value	Epoch 2 Month 0-corrected
Trough IgG (g/L)				
Epoch 2 Month 0	2 to <6 years	n	9	
		Mean (SD)	9.427 (2.7970)	
		Geometric Mean	9.001	
		Median	9.580	
		Min, Max	4.46, 14.20	
	6 to <12 years	n	19	
		Mean (SD)	10.432 (2.0963)	
		Geometric Mean	10.254	
		Median	10.200	
		Min, Max	7.77, 15.90	
	12 to <16 years	n	12	
		Mean (SD)	11.014 (4.0181)	
		Geometric Mean	10.547	
		Median	10.035	
		Min, Max	7.40, 22.90	
Epoch 2 Month 6	2 to <6 years	n	8	8
		Mean (SD)	8.700 (3.3028)	-0.630 (1.0146)
		Geometric Mean	7.999	NA
		Median	9.340	-0.670
		Min, Max	3.04, 13.10	-2.30, 0.82
	6 to <12 years	n	19	17
		Mean (SD)	9.124 (1.4533)	-0.994 (1.3735)
		Geometric Mean	9.012	NA
		Median	9.250	-1.220
		Min, Max	6.29, 11.50	-3.40, 1.53
	12 to <16 years	n	6	6
		Mean (SD)	10.102 (0.5053)	-0.178 (1.5434)
		Geometric Mean	10.091	NA
		Median	10.145	0.310
		Min, Max	9.42, 10.70	-2.90, 1.36

表 2.7.6.7-7 Epoch 2 における血清中総 IgG トラフ濃度（年齢層別）
（161503 試験：最大の解析対象集団）（続き）

Parameter			All Subjects N=44	
Visit	Age Group	Statistic	Actual Value	Epoch 2 Month 0-corrected
Epoch 2 Month 12	2 to <6 years	n	8	8
		Mean (SD)	9.040 (3.1538)	-0.290 (0.7611)
		Geometric Mean	8.478	NA
		Median	9.490	-0.520
		Min, Max	4.02, 14.10	-0.94, 1.40
	6 to <12 years	n	20	17
		Mean (SD)	9.351 (1.3672)	-1.153 (1.6558)
		Geometric Mean	9.258	NA
		Median	9.205	-0.710
		Min, Max	7.31, 12.40	-4.65, 0.73
	12 to <16 years	n	8	8
		Mean (SD)	9.046 (2.1120)	-0.865 (1.0857)
		Geometric Mean	8.846	NA
		Median	8.775	-0.790
		Min, Max	6.82, 13.20	-3.04, 0.69
Epoch 2 Month 18	2 to <6 years	n	1	1
		Mean (SD)	ND	ND
		Geometric Mean	ND	NA
		Median	ND	ND
		Min, Max	13.80, 13.80	-0.40, -0.40
	6 to <12 years	n	0	0
		Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)
		Geometric Mean	NA	NA
		Median	NA	NA
		Min, Max	NA, NA	NA, NA
	12 to <16 years	n	0	0
		Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)
		Geometric Mean	NA	NA
		Median	NA	NA
		Min, Max	NA, NA	NA, NA

表 2.7.6.7-7　Epoch 2 における血清中総 IgG トラフ濃度（年齢層別）
（161503 試験：最大の解析対象集団）（続き）

Parameter			All Subjects N=44	
Visit	Age Group	Statistic	Actual Value	Epoch 2 Month 0-corrected
Epoch 2 Month 24	2 to <6 years	n	1	1
		Mean (SD)	ND	ND
		Geometric Mean	ND	NA
		Median	ND	ND
		Min, Max	10.80, 10.80	-3.40, -3.40
	6 to <12 years	n		
		Mean (SD)	0	0
		Geometric Mean	NA (NA)	NA (NA)
		Median	NA	NA
		Min, Max	NA	NA
			NA, NA	NA, NA
	12 to <16 years	n	0	0
		Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)
		Geometric Mean	NA	NA
		Median	NA	NA
		Min, Max	NA, NA	NA, NA
Completion/Termination	2 to <6 years	n	1	1
		Mean (SD)	ND	ND
		Geometric Mean	ND	NA
		Median	ND	ND
		Min, Max	13.50, 13.50	-0.70, -0.70
	6 to <12 years	n	0	0
		Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)
		Geometric Mean	NA	NA
		Median	NA	NA
		Min, Max	NA, NA	NA, NA
	12 to <16 years	n	0	0
		Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)
		Geometric Mean	NA	NA
		Median	NA	NA
		Min, Max	NA, NA	NA, NA

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.2.5
IgG: immunoglobulin G; Max: Maximum; Min: Minimum; n: number of subjects; NA: not applicable; ND: not done; SD: standard deviations

IgG サブクラスのトラフ濃度のベースラインからの変化量は、Epoch 2 Month 0 から Month 12 まで、各年齢層で安定していた（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.2.2 及び Figure 14.2.2.2.3）。

3）Epoch 2 における臨床的に重要な感染性病原体である破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体トラフ濃度（抗体価）

トラフにおける破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度（抗体価）の要約を表 2.7.6.7-8 に示した。

治験終了時又は中止時来院における破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体トラフ濃度（抗体価）は、ベースライン時と比較して大きな変化は認められず、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（抗破傷風菌トキソイド抗体：0.015 IU/mL[2]、抗インフルエンザ菌 b 型抗体：0.15 µg/mL[3][4]、抗 HBs 抗原抗体：>12 mIU/mL[5][6]）を上回る値であった。

表 2.7.6.7-8　トラフにおける破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度（抗体価）の要約（161503 試験：最大の解析対象集団）

Parameter		All Subjects N=44	
Visit	Statistic	Actual Value	Baseline-corrected
Clostridium tetani Toxoid IgG Antibody (IU/mL)			
Baseline (a)	n	43	
	Mean (SD)	1.546 (0.9268)	
	Geometric Mean	1.372	
	Median	1.340	
	Min, Max	0.52, 6.14	
Epoch 2 Month 6	n	36	35
	Mean (SD)	1.685 (0.6793)	0.079 (0.9094)
	Geometric Mean	1.560	NA
	Median	1.505	0.190
	Min, Max	0.49, 3.35	-3.51, 1.73
Epoch 2 Month 24	n	1	1
	Mean (SD)	2.450 (NA)	0.390 (NA)
	Geometric Mean	2.450	NA
	Median	2.450	0.390
	Min, Max	2.45, 2.45	0.390, 0.390
Completion/Termination	n	37	36
	Mean (SD)	1.598 (0.5889)	0.021 (0.7154)
	Geometric Mean	1.503	NA
	Median	1.510	0.050
	Min, Max	0.58, 3.47	-2.67, 1.04
Hepatitis B Virus Surface Antibody (IU/L)			
Baseline (a)	n	44	
	Mean (SD)	247.4 (203.46)	
	Geometric Mean	200.5	
	Median	200.0	
	Min, Max	28, 1000	
Epoch 2 Month 6	n	36	36
	Mean (SD)	199.6 (122.97)	-15.3 (60.53)
	Geometric Mean	178.2	NA
	Median	175.5	-18.5
	Min, Max	60, 808	-127, 196
Epoch 2 Month 24	n	1	1
	Mean (SD)	146.0 (NA)	-8.0 (NA)
	Geometric Mean	146.0	NA
	Median	146.0	-8.0
	Min, Max	146, 146	-8, -8

表 2.7.6.7-8　トラフにおける破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度（抗体価）の要約（161503 試験：最大の解析対象集団）（続き）

Parameter		All Subjects N=44	
Visit	Statistic	Actual Value	Baseline-corrected
Completion/Termination	n	38	38
	Mean (SD)	256.7 (219.53)	3.1 (71.97)
	Geometric Mean	204.7	NA
	Median	198.0	-4.0
	Min, Max	30, 1000	-127, 246
Influenza B IgG Antibody (mg/L)			
Baseline (a)	n	44	
	Mean (SD)	2.318 (1.5175)	
	Geometric Mean	1.911	
	Median	1.810	
	Min, Max	0.15, 7.32	
Epoch 2 Month 6	n	36	36
	Mean (SD)	1.839 (1.5222)	-0.339 (0.6613)
	Geometric Mean	1.542	NA
	Median	1.430	-0.330
	Min, Max	0.63, 9.00	-1.35, 1.68
Epoch 2 Month 24	n	1	1
	Mean (SD)	1.810 (NA)	0.060 (NA)
	Geometric Mean	1.810	NA
	Median	1.810	0.060
	Min, Max	1.81, 1.81	0.06, 0.06
Completion/Termination	n	39	39
	Mean (SD)	1.678 (0.8009)	-0.388 (0.7565)
	Geometric Mean	1.459	NA
	Median	1.610	-0.330
	Min, Max	0.15, 3.82	-2.51, 1.70

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

IgG: immunoglobulin G; Max: Maximum; Min: Minimum; n: number of subjects; NA: not applicable; SD: standard deviations

(a)　Baseline is defined as the last non-missing value before the initial dose of HYQVIA.

薬物動態

1）Epoch 2 における血清中総 IgG の PK パラメータ

Epoch 2 Month 6 における各 PK パラメータの要約を表 2.7.6.7-9 に示した。

年齢層間で各 PK パラメータ値に注目すべき違いは認められなかった。1 週間あたりの AUC は年齢層間で同程度であり、その範囲は中央値で 74.46～78.57 g*day/L、幾何平均値で 66.49～77.22 g*day/L であった。また、体重で補正したクリアランスの幾何平均値（95% CI）は 1.704 mL/day（[1.541, 1.883] mL/day）であり、これは HYQVIA の添付文書に記載されている 12 歳以上の被験者を対象とした臨床試験成績と同程度の値であった。

表 2.7.6.7-9 血清中総 IgG の PK パラメータの要約（161503 試験：PK 解析対象集団）

Parameter	Statistic	Age Group (a)			Overall
		2 to <6	6 to <12	12 to <16	
AUC/week (g*day/L)	n	7	19	11	37
	Mean	69.94	77.86	75.92	75.78
	SD	22.107	10.278	8.1798	12.719
	95% CI for mean	49.49, 90.38	72.91, 82.82	70.42, 81.41	71.54, 80.03
	Min	35.4	57.7	62.1	35.4
	Median	77.66	78.57	74.46	74.75
	Max	102	100	91.1	102
	Geo mean	66.49	77.22	75.52	74.57
	95% CI for geo mean	47.66, 92.74	72.43, 82.33	70.27, 81.16	69.94, 79.50
C_{max} (g/L)	n	7	20	11	38
	Mean	12.65	13.30	13.09	13.12
	SD	3.1535	1.7936	1.9897	2.0962
	95% CI for mean	9.732, 15.57	12.46, 14.14	11.75, 14.43	12.43, 13.81
	Min	7.04	9.18	10.9	7.04
	Median	13.80	13.65	12.8	13.20
	Max	16.3	16.6	17.5	17.5
	Geo mean	12.25	13.18	12.96	12.94
	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
	Min	2.2	0.0	2.0	0.0
	Median	5.22	4.62	4.07	4.20
	Max	12.2	26.9	7.8	26.9
C_{min} (g/L)	n	7	20	11	38
	Mean	7.840	9.190	8.710	8.802
	SD	3.1232	1.5014	1.0904	1.8220
	95% CI for mean	4.952, 10.73	8.487, 9.892	7.977, 9.443	8.203, 9.401
	Min	3.04	6.29	6.64	3.04
	Median	8.590	9.370	8.520	8.855
	Max	12.4	11.9	10.5	12.4
	Geo mean	7.196	9.068	8.646	8.571
	95% CI for geo mean	4.627, 11.19	8.376, 9.817	7.934, 9.423	7.889, 9.312
C_{trough} (g/L)	n	7	20	10	37
	Mean	8.573	9.752	9.361	9.423
	SD	3.4960	2.1638	1.1769	2.2485
	Min	3.04	6.29	6.64	3.04
	Median	9.090	9.400	9.590	9.480
	Max	13.1	16.6	10.7	16.6
	Geo mean	7.81	9.55	9.29	9.125
	95% CI for geo mean	4.900, 12.44	8.684, 10.507	8.409, 10.253	8.3287, 9.9970
$t_{1/2}$ (day)	n	4	10	5	19
	Mean	42.16	56.68	41.58	49.65
	SD	25.471	31.338	6.7834	25.834
	95% CI for mean	1.633, 82.69	34.27, 79.10	33.16, 50.01	37.20, 62.11
	Min	18.2	31.8	32.3	18.2
	Median	36.34	46.82	44.12	44.12
	Max	77.8	126	48.5	126
	Geo mean	36.85	50.95	41.12	44.98
	95% CI for geo mean	14.16, 95.91	36.74, 70.66	33.28, 50.80	36.44, 55.52

表 2.7.6.7-9　血清中総 IgG の PK パラメータの要約（161503 試験：PK 解析対象集団）（続き）

Parameter	Statistic	Age Group (a)			Overall
		2 to <6	6 to <12	12 to <16	
CL/F/BW (mL/day/kg)	n	7	19	11	37
	Mean	2.159	1.747	1.625	1.789
	SD	1.2239	0.46448	0.34051	0.65227
	95% CI for mean	1.027, 3.291	1.523, 1.971	1.396, 1.854	1.571, 2.006
	Min	1.06	1.08	1.11	1.06
	Median	1.920	1.746	1.632	1.691
	Max	4.75	2.70	2.34	4.75
	Geo mean	1.935	1.690	1.593	1.704
	95% CI for geo mean	1.240, 3.020	1.488, 1.920	1.383, 1.834	1.541, 1.883

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 7

AUC: area under the concentration versus time curve; BW: body weight; CI: confidence interval; CL: clearance; C_{max}: maximum concentration; C_{min}: minimum concentration; C_{trough}: Epoch 2 Month 6 pre-infusions concentration; Geo: geometric; IgG: immunoglobulin G; Max: Maximum; Min: Minimum; n: number of subjects; PK: pharmacokinetic; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: 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.

投与方法

1）Epoch 2 における投与

a. 1 ヵ月あたりの投与回数

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

b. 1 ヵ月あたりの注入部位数

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

c. 投与時間

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。

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

d. 注入部位 1 ヵ所あたりの最大投与速度

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

e. 注入部位 1 ヵ所あたりの投与量

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

f. 有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた投与の件数及びその割合

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。投与中止が行われた投与は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（添付資料5.3.5.2-5、161503試験、治験総括報告書、Table 14.1.8）。

2）最終投与間隔（3又は4週間隔）に達するまでの週数

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

3）Epoch 2において最終投与間隔（3又は4週間隔）に達した被験者の割合

すべての被験者が最終投与間隔（3又は4週間隔）に達した。投与間隔の内訳は、8/43例（18.6%）が3週間隔、36/43例（83.7%）が4週間隔であった（添付資料5.3.5.2-5、161503試験、治験総括報告書、Table 14.1.10）。

4）Epoch 2において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被験者の割合

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

5）医療機関又は自宅で投与した被験者の割合

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（添付資料5.3.5.2-5、161503試験、治験総括報告書、Table 14.1.10）

<u>HRQoL、治療満足度及び治療の好み</u>

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（添付資料5.3.5.2-5、161503試験、治験総括報告書、Table 14.2.4.1、Table 14.2.4.2及びTable 14.2.5.1～14.2.5.3）。

医療資源の利用

1）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

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（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.4）。

2）抗生物質の年間投与日数

被験者 1 例あたりに換算した抗生物質の年間投与日数の算術平均値（SE）は 26.77（5.445）日であった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.2）。

3）年間の入院回数、入院の要因となった疾患（感染症又は感染症以外）及び入院日数

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、有害事象により入院した被験者は 4/44 例であった（アデノウイルス感染、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、肺炎及び扁桃肥大が各 1 件）（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）。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（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.3 及び Table 14.2.3.4）。

4）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

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（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.4）。

3）安全性の結果

① 有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.7-10 に示した。

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、43/44 例（97.7%）に 697 件の有害事象（感染症を含む）が認められ、そのうち治験薬と関連ありと判断された有害事象は 34/44 例（77.3%）に 336 件認められた。

重度の有害事象（感染症を含む）が 4/44 例（9.1%）に 4 件認められ、そのうち 2/44 例（4.5%）で認められた 2 件（セリアック病及び頭痛が各 1 件）は治験薬との関連ありと判断された。重篤な有害事象が 4/44 例（9.1%）に 4 件（アデノウイルス感染、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、肺炎及び扁桃肥大が各 1 件）認められたが、すべて治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。これらの重篤な有害事象はすべて回復した（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）。

局所性の有害事象（感染症を含む）が 33/44 例（75.0%）に 202 件認められ、そのうち治験薬と関連ありと判断された有害事象は 32/44 例（72.7%）に 192 件認められた。同様に、全身性の有害事象が 41/44 例（93.2%）に 495 件認められ、そのうち治験薬と関連ありと判断された有害事象は 25/44 例（56.8%）に 144 件認められた。時間的に関連ありの有害事象が 39/44

例（88.6%）に 407 件認められ、治験薬との関連あり及び／又は時間的に関連ありと判断された有害事象は 39/44 例（88.6%）に 426 件認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象（感染症を含む）が 2/44 例（4.5%）、Epoch 1 と Epoch 2 でそれぞれ 1 例ずつ認められた。Epoch 1 の 1 例では、治験開始前から有していたセリアック病の症状が 2 回目の投与後に悪化したため、治験担当医師が治験薬と関連あるかもしれないと判断し治験薬の投与を中止した。Epoch 2 の 1 例では注入部位疼痛が発現したため治験薬の投与を中止した。死亡に至った有害事象は認められなかった。VASBI（細菌性肺炎）が 1 件報告されたが、治験薬投与前に発現したものであり重篤な有害事象とはみなされなかった。

表 2.7.6.7-10 有害事象（感染症を含む）の概要（161503 試験：安全性解析対象集団）

Category	Epoch 1 N=44		Epoch 2 N=43		Epoch 1 and 2 Combined N=44	
	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events
Any TEAE	31 (70.5)	142	40 (93.0)	555	43 (97.7)	697
Related TEAE (a)	25 (56.8)	85	31 (72.1)	251	34 (77.3)	336
Unrelated TEAE	25 (56.8)	57	37 (86.0)	304	40 (90.9)	361
Any severe TEAE	1 (2.3)	1	3 (7.0)	3	4 (9.1)	4
Related TEAE (a)	1 (2.3)	1	1 (2.3)	1	2 (4.5)	2
Unrelated TEAE	0	0	2 (4.7)	2	2 (4.5)	2
Any serious TEAE	1 (2.3)	1	3 (7.0)	3	4 (9.1)	4
Related TEAE (a)	0	0	0	0	0	0
Unrelated TEAE	1 (2.3)	1	3 (7.0)	3	4 (9.1)	4
Any local TEAE	22 (50.0)	60	29 (67.4)	142	33 (75.0)	202
Related TEAE (a)	22 (50.0)	58	28 (65.1)	134	32 (72.7)	192
Unrelated TEAE	2 (4.5)	2	6 (14.0)	8	7 (15.9)	10
Any systemic TEAE	29 (65.9)	82	38 (88.4)	413	41 (93.2)	495
Related TEAE (a)	12 (27.3)	87	20 (46.5)	117	25 (56.8)	144
Unrelated TEAE	22 (56.8)	55	36 (83.7)	296	39 (88.6)	351
Any temporally associated TEAE (b)	27 (61.4)	97	36 (83.7)	310	39 (88.6)	407
Any related and/or temporally associated TEAE	27 (61.4)	102	36 (83.7)	324	39 (88.6)	426
Any TEAE leading to discontinuation	1 (2.3)	1	1 (2.3)	1	2 (4.5)	2
Any TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0

出典：添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 11

AE: adverse event; IP: investigational product (HYQVIA in Epoch 1 and 2); N: number of subjects; TEAE: treatment-emergent adverse event

If the start date/time of the AE is after date/time of first dose of IP in Epoch 1 and before the date/time of first dose of IP in Epoch 2 then the event is allocated to Epoch 1.

If the start date/time of the AE is after date/time of first dose of IP in Epoch 2 then the event is allocated to Epoch 2.

For the columns of 'Number (%) of subjects': Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.

For the columns of 'Number of events': Multiple occurrences of the same event for the same subject are counted multiple times.

(a) Adverse events recorded in the study database as "possibly related" or "probably related" to HYQVIA are considered HYQVIA-related adverse events.

(b) TEAEs which begin during infusion of IP or within 72 hours following the end of IP infusion.

・投与 1 回あたりに換算した重篤な有害事象（感染症を除く）の発現件数及び発現頻度

Epoch 1 期間中、Epoch 2 期間中及び Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、投与 1 回あたり及び被験者 1 例あたりに換算した重篤な有害事象（感染症を除く）の発現頻度はすべて 0.1 件未満であった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.3.2）。

・投与 1 回あたりに換算したすべての有害事象（感染症を除く）の発現件数及び発現頻度

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、有害事象（感染症を除く）は 43/44 例（97.7%）に 536 件認められた。被験者の 10%以上に認められた有害事象（感染症を除く）の器官別大分類ごとの内訳は、一般・全身障害および投与部位の状態〔38/44 例（86.4%）、237 件〕、胃腸障害〔26/44 例（59.1%）、57 件〕、神経系障害〔24/44 例（54.5%）、96 件〕、傷害、中毒および処置合併症〔19/44 例（43.2%）、30 件〕、呼吸器、胸郭および縦隔障害〔17/44 例（38.6%）、52 件〕、皮膚および皮下組織障害〔13/44 例（29.5%）、22 件〕、筋骨格系および結合組織障害〔11/44 例（25.0%）、16 件〕、耳および迷路障害〔5/44 例（11.4%）、5 件〕及び精神障害〔5/44 例（11.4%）、5 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 14.3.1.2.1）。

投与 1 回あたり及び被験者 1 例あたりに換算した有害事象（感染症を除く）の発現頻度は、それぞれ 0.706 及び 12.182 であった。また、被験者 1 例あたりに換算した有害事象（感染症を除く）の年間発現頻度は 10.375 であった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.2）。

・投与 1 回あたりに換算した局所性の有害事象（感染症を除く）の発現件数及び発現頻度

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、局所性の有害事象（感染症を除く）は 33/44 例（75.0%）に 202 件認められた。被験者の 10%以上に認められた局所性の有害事象（感染症を除く）は、注入部位疼痛〔20/44 例（45.5%）、48 件〕、注入部位そう痒感〔11/44 例（25.0%）、22 件〕、注入部位紅斑〔10/44 例（22.7%）、37 件〕、注入部位血管外漏出〔10/44 例（22.7%）、21 件〕、注入部位腫脹〔9/44 例（20.5%）、18 件〕及び注射部位疼痛〔7/44 例（15.9%）、13 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 14.3.1.11.1）。

投与 1 回あたり及び被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）の発現頻度は、それぞれ 0.253 及び 4.364 であった。また、被験者 1 例あたりの治験薬と関連ありと判断された局所性の有害事象（感染症を除く）の年間発現頻度は 3.716 であった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.12.2）。

・投与 1 回あたりに換算した全身性の有害事象（感染症を除く）の発現件数及び発現頻度

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、全身性の有害事象（感染症を除く）は 39/44 例（88.6%）に 334 件認められた。被験者の 10%以上に認められた全身性の有害事象（感染症を除く）は、頭痛〔19/44 例（43.2%）、84 件〕、発熱〔12/44 例（27.3%）、18 件〕、嘔吐〔10/44 例（22.7%）、12 件〕、下痢〔9/44 例（20.5%）、10 件〕、疲労〔7/44 例（15.9%）、10 件〕、悪心〔7/44 例（15.9%）、9 件〕、注入に伴う反応〔5/44 例（11.4%）、7 件〕、喘息〔5/44 例（11.4%）、12 件〕、鼻出血〔5/44 例（11.4%）、10 件〕及びそう痒症〔5/44 例（11.4%）、5 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 14.3.1.14.1）。

投与 1 回あたり及び被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）の発現頻度は、それぞれ 0.190 及び 3.273 であった。また、被験者 1 例あたりの治験薬と関連ありと判断された全身性の有害事象（感染症を除く）

の年間発現頻度は 2.787 であった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.15.2）。

・投与 1 回あたりに換算したすべての時間的に関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）の発現件数及び発現頻度（治験薬投与開始から投与終了 72 時間後までに発現した有害事象を時間的に関連ありの有害事象と定義する）

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、時間的に関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）は 38/44 例（86.4%）に 382 件認められた。被験者の 10%以上に認められた時間的に関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）は、注入部位疼痛〔20/44 例（45.5%）、46 件〕、頭痛〔14/44 例（31.8%）、69 件〕注入部位そう痒感〔11/44 例（25.0%）、22 件〕、注入部位紅斑〔10/44 例（22.7%）、37 件〕、注入部位血管外漏出〔10/44 例（22.7%）、21 件〕、注入部位腫脹〔9/44 例（20.5%）、17 件〕、注射部位疼痛〔7/44 例（15.9%）、13 件〕、疲労〔6/44 例（13.6%）、9 件〕、注入に伴う反応〔6/44 例（13.6%）、8 件〕、嘔吐〔5/44 例（11.4%）、6 件〕及び悪心〔5/44 例（11.4%）、6 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 14.3.1.17.1）。

投与 1 回あたり及び被験者 1 例あたりに換算した時間的に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、それぞれ 0.503 及び 8.682 であった。また、被験者 1 例あたりの時間的に関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）の年間発現頻度は 7.394 であった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.17.2）。

・投与 1 回あたりに換算した治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象（感染症を除く）の発現件数及び発現頻度

Epoch 1 及び Epoch 2 を通して、治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）は 34/44 例（77.3%）に 336 件認められた。被験者の 10%以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）は、注入部位疼痛〔19/44 例（43.2%）、47 件〕、頭痛〔15/44 例（34.1%）、67 件〕、注入部位そう痒感〔11/44 例（25.0%）、22 件〕、注入部位紅斑〔10/44 例（22.7%）、37 件〕、注入部位腫脹〔9/44 例（20.5%）、18 件〕、注入部位血管外漏出〔7/44 例（15.9%）、16 件〕、注射部位疼痛〔7/44 例（15.9%）、13 件〕、疲労〔6/44 例（13.6%）、9 件〕、注入に伴う反応〔6/44 例（13.6%）、8 件〕、嘔吐〔6/44 例（13.6%）、8 件〕及び悪心〔5/44 例（11.4%）、6 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 14.3.1.6.1）。

投与 1 回あたり及び被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）の発現頻度は、それぞれ 0.443 及び 7.636 であった。また、被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）の年間発現頻度は 6.504 であった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.6.2）。

・rHuPH20 に対する抗体価陽性（160 以上）の結合抗体の発現又は中和抗体の発現

1/44 例（2.3%）の被験者で、Epoch 2 の Month 6 に rHuPH20 に対する結合抗体の抗体価が陽性となった。同時点の検査では、rHuPH20 に対する中和抗体は陰性であった。本

被験者は Epoch 2 を 2 年間延長し本剤の投与及び rHuPH20 に対する抗体の検査・評価を継続したが、Epoch 2 の追跡調査期間終了までに安全性の懸念は示されなかった。また、rHuPH20 に対する結合抗体所見は IgG 濃度のピークの変化とは関連しておらず、当該被験者において本剤の治療効果の低下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 14.3.5.6.1 及び Table 14.3.5.6.2）。

・本剤を皮下投与したときの臨床検査から安全性の懸念は示されなかった（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.3.4.1～14.3.4.4 及び Appendix 16.2.8 Listing 16.2.8.1～16.2.8.6）。

4）結論

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、安全性及び忍容性は良好であった。

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。1 週間あたりの AUC はすべての年齢層で同程度であり、体重で補正したクリアランスは過去に実施した臨床試験における 12 歳以上の被験者の成績と一致するものであった。

静脈内投与での IgG 補充療法と同じ投与量及び投与間隔にて本剤を皮下投与することが可能であった。また、その投与量及び投与間隔での安全性プロファイルは局所及び全身の両方において良好であった。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。過去に静脈内投与又は本剤以外の皮下投与で IgG 補充療法を受けていた 2 歳以上 16 歳未満の患者に対する本剤の投与で、新たな安全性の懸念は示されなかった。

（3）参考文献

[1] Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. J Clin Immunol, 2015;35(8): 696-726.（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] Granoff DM. Assessing efficacy of Haemophilus influenzae type b combination vaccines. Clin.Infect.Dis. 2001;33(Suppl 4):S278-S87.（添付なし）

[5] Ahad M, Alim MA, Guho A, Ekram A. Is there any difference in antibody titer between children and adults after recombinant hepatitis B vaccination? TAJ. 2008;21(1):1-11.（添付なし）

[6] Schönberger K, Riedel C, Rückinger S et al. 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）

2.7.6.8 海外第 2/3 相　原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に静注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（IVIG, 10%）を静脈内投与又は皮下投与したときの忍容性及び薬物動態の比較試験（160601 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-6（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（160601 試験）

項　　目	内　　容
試験の標題	原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象に静注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（IVIG, 10%）を静脈内投与又は皮下投与したときの忍容性及び薬物動態（PK）の比較
試験の目的	PID 患者を対象に IVIG, 10%を皮下投与したときの忍容性及び血清中総免疫グロブリン G（IgG）の PK を評価する。さらに急性重篤細菌感染（ASBI）に関する有効性を評価する。
治験デザイン	本試験は、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験であり、海外の PID 患者を対象に実施された。本試験では IVIG, 10%を皮下投与したときの PK を、IVIG, 10%を静脈内投与したときの PK と比較した。 本試験は、静脈内投与を実施する Epoch 1、皮下投与を実施する Epoch 2、3a 及び 3b の 4 つの Epoch 並びに任意の継続投与期から構成された。 **Epoch 1：** すべての被験者に、治験開始前に投与されていた IgG の投与量に基づいて設定した投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）にて IVIG 10%を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与した。血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度及びトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）はすべての被験者を対象に各投与前に評価した。投与間隔に応じ 3 回目又は 4 回目の静脈内投与後に 12 歳以上のすべての被験者から PK 評価用の血液を採取した。その後の静脈内投与（4 回目又は 5 回目の投与）の 1 週間後（±1 日）に最終の PK 評価を行い、皮下投与を開始した。 **Epoch 2：** すべての被験者に、Epoch 1 で IVIG, 10%を 4 週間隔で静脈内投与した際の投与量に対する 1 週間あたりの等価用量の 130%に相当する投与量で、IVIG, 10%を 12 週間以上、週 1 回皮下投与した。 12 歳以上のすべての被験者を対象に、血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度及びトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）を月 1 回評価し、8 回目の投与後に PK 評価の一部としての血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）濃度の評価のために血液を採取した。 すべての被験者は少なくとも 12 週間 Epoch 2 に参加し、12 歳以上の最初の 15 例からの PK 評価結果が得られるまで Epoch 2 の投与を継続した。Epoch 3a で 2 歳以上 12 歳未満の被験者を含めすべての被験者に投与する調整用量を設定するために PK 解析を実施した。この調整用量は、IVIG, 10%投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）を 1 週間あたりの等価用量に換算したものである。 さらに、静脈内投与での血清中 IgG トラフ濃度（Epoch 1）との比較により Epoch 3a での血清中 IgG トラフ濃度の上昇期待値を推定した。Epoch 3a で血清中 IgG トラフ濃度が期待値に達しなかった場合に Epoch 3b で個別化用量を求めるため、ノモグラムを作成した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（160601 試験）（続き）

項　　目	内　　容
治験デザイン（続き）	**Epoch 3：** Epoch 3 は Epoch 3a 及び Epoch 3b から構成された。 **Epoch 3a：** すべての被験者に、Epoch 2 で 15 例の被験者で実施した皮下投与時の PK 結果を静脈内投与時の PK 結果と比較して設定した調整用量〔IVIG, 10%投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）を 1 週間あたりの等価用量に換算〕を用い、6 週間皮下投与を行った。この調整用量は、Epoch 1 及び 2 の 12 歳以上の被験者 15 例の PK 評価に基づいて設定された。 Epoch 1 で投与された IVIG, 10%の 1 週間あたりに換算した等価用量に対する Epoch 3a での調整用量の用量比は 2 歳～12 歳未満の被験者では 100.5%～160.0%、12 歳以上の被験者では 128.3%～148.0%であった。 Epoch 2 の皮下投与では、単一の調整係数（130%）を用いて週 1 回静脈内投与の投与量から皮下投与の投与量を設定したため、Epoch 3a では各被験者に適した投与量の調整を試みた。各被験者が適切な投与量の投与を受けたかどうかを判断するために、5 週目（Epoch 3a の週 1 回投与を 4 回行った後）に血清中 IgG トラフ濃度を評価し、そこから 2 週間以内に被験者の皮下投与時（Epoch 3a）と静脈内投与時（Epoch 1）の血清中 IgG トラフ濃度を比較した。この期間中に、被験者は更に 2 回の調整用量の投与を受けた。血清中 IgG トラフ濃度の上昇と上昇期待値との差分が期待値の 15%以内に収まらなかった場合は、Epoch 2 で PK の評価を最初に完了した被験者 15 例の解析に基づき設定されたノモグラムによる個別調整のための係数を用いて、個別化用量を決定した。 **Epoch 3b：** すべての被験者に週 1 回 12 週間皮下投与した。投与量は以下のように決定した。 1. Epoch 3a の血清中 IgG トラフ濃度の上昇と Epoch 1 で認められた血清中 IgG トラフ濃度の差分が Epoch 1 で認められた血清中 IgG トラフ濃度の 15%以内の場合、Epoch 3a と同じ投与量（調整用量）を投与 2. Epoch 3a の血清中 IgG トラフ濃度の上昇と Epoch 1 で認められた血清中 IgG トラフ濃度の差分が Epoch 1 で認められた血清中 IgG トラフ濃度の 15%以内でなかった場合、個別化用量を投与 12 歳以上のすべての被験者で 8 回目の投与後に全項目の PK 評価用の血液を採取した。 **継続投与期：** すべての被験者が Epoch 3b の終了後に継続投与期に参加することにより試験期間を延長することが可能であった。継続投与期の期間は 160603 試験に登録できる間までと推定された。
実施国及び実施施設数	米国 9 施設
計画被験者数	50 例
対象被験者及び選択／除外基準	**選択基準** 以下のすべての基準を満たす被験者を適格とした。 1. 治験関連の手順及び治験薬の投与を開始する前に、被験者本人又は代諾者から書面による同意をした者、なお適宜未成年の子どもの同意も取得しなければならない。 2. 世界保健機関の基準[1]により定義される PID と診断されており、治験の 3 ヵ月以上前から 0.3～1.0 g/kg/4 週の投与量で、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 併用下で平均 21±3 日又は 28±3 日間隔で静脈内投与又は皮下投与による通常の免疫グロブリン治療を受けていたか、平均 6～15 日間隔で皮下投与による通常の免疫グロブリン治療を受けていた者 3. 2 歳以上の者 4. 文書化された最新の判定で血清中総 IgG トラフ濃度が 4.5 g/L を超えている者 5. 妊娠可能な女性で血清妊娠検査が陰性であった者 6. 妊娠可能な女性で試験期間を通して適切な避妊方法を用いることに同意した者

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（160601 試験）（続き）

項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準（続き）	**除外基準** 以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。 1. 以下のうちの 1 つ以上が組入れ時又はスクリーニング時に陽性であった者：B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、C 型肝炎ウイルス（HCV）のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）判定又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）1 型の PCR 判定 2. ALT 又は AST の臨床検査値が検査機関の基準値上限の 2.5 倍を超える者 3. 好中球減少症を有する者〔好中球絶対数（ANC）が 1,000/mm^3 以下と定義〕 4. 血清クレアチニン値が該当の年齢及び性別の基準値上限の 1.5 倍以上の者 5. 適切に治療された皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌並びに子宮頸部の上皮内癌を除く悪性腫瘍を有する者 6. 血栓塞栓性エピソード（深部静脈血栓症、心筋梗塞又は脳血管障害）の既往歴を有する者 7. 異常なタンパク喪失（タンパク喪失性腸症、腎炎症候群又は重症な肺疾患）が認められた者 8. 臨床検査のための採血を妨げるような貧血を有する者 9. IVIG、SCIG（皮下注用免疫グロブリン）、免疫血清グロブリン（ISG）製剤、又はアルブミン以外の血液又は血液製剤の投与を治験への組入れ前 6 ヵ月以内に受けていた者 10. IVIG、SCIG、又は ISG を投与後の過敏症の既往があり、現在も継続している、又は持続性反応（蕁麻疹、呼吸困難、重度の低血圧、又はアナフィラキシー）を有する者 11. 既知の抗免疫グロブリン A（IgA）抗体を有する IgA 欠損症を有する者 12. 組入れ前 7 日以内に感染症の治療のために抗生物質の投与を受けていた者 13. 組入れ前 28 日以内に Baxter 160603 試験以外の治験薬又は治験使用機器を使用する他の臨床試験に参加していた者 14. 出血障害を有する者又は抗凝固治療を受けていた者
使用薬剤	IVIG, 10% 非修飾型の IgG 製剤であり、糖、ナトリウム及び保存剤は含まれていない。また、調製済の 10%液体製剤である。 ロット番号 : LE12G011AC、LE12G011AD、LE12G145AC、LE12G174AC、LE12H163AB、LE12H203AB 及び LE12H309AC
用法・用量及び投与期間	Epoch 1 では治験開始前に投与されていた IgG の投与量に基づいて設定した投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）にて IVIG 10%を 3 又は 4 週間隔（±2 日）で静脈内投与した。投与量は試験期間全体を通して一定に保たれた。 Epoch 2、Epoch 3a 及び 3b では週 1 回皮下投与を行った。Epoch 2 では Epoch 1 で IVIG, 10%を 4 週間隔で静脈内投与した際の投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）の 1 週間あたりの等価用量の 130%、Epoch 3a では Epoch 1 及び 2 の血清中 IgG トラフ濃度に基づき必要に応じて調整した投与量､Epoch 3b では各被験者における Epoch 3a での血清中 IgG トラフ濃度の上昇に基づき調整した投与量を投与した。さらに、被験者は任意の継続投与期において Epoch 3b と同じ投与量で皮下投与を継続することができた。
投与期間	各被験者は 10 ヵ月以上治験薬の投与を受けることとした。Epoch 2 の投与期間は被験者によって異なる。Epoch 2 で最初に PK 評価を完了した 15 例の被験者から得た PK データから用量調整のための係数を推定するまで、複数の被験者が待機する必要があった。用量調整のための係数の推定までの、これらの被験者への投与は同じ投与量で継続した。用量調整のための係数が得られた後、被験者は Epoch 3 に進むことができた。さらに、160603 試験に登録可能となるまでの期間に計画された任意の継続投与期の参加に同意した被験者における試験延長期間は 5 ヵ月以内であった。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（160601 試験）（続き）

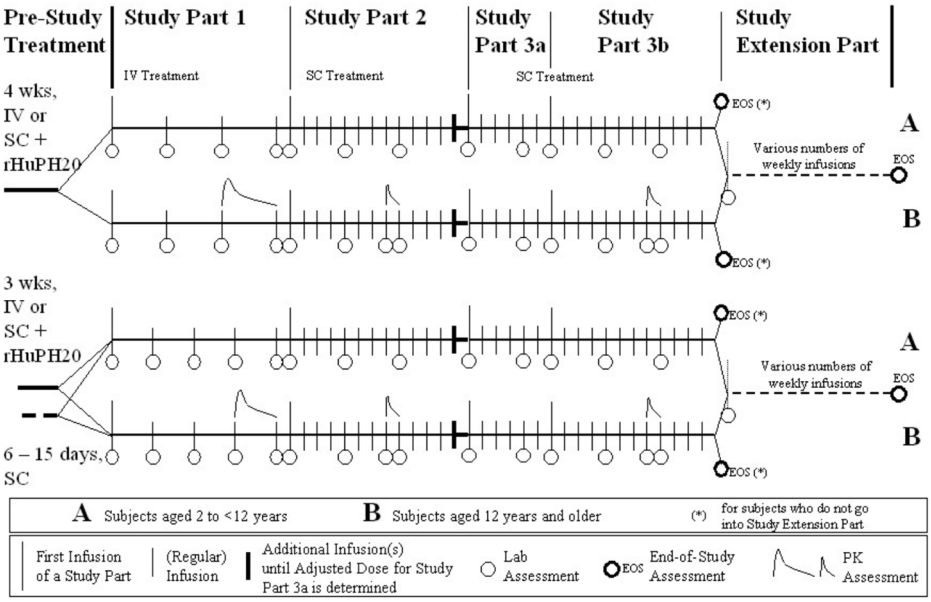
項　　目	内　　容
観察・検査・評価項目及び時期	治験スケジュールを以下に示した。  IV: intravenous; PK: pharmacokinetic; SC: subcutaneous; wks: weeks
評価項目及び評価基準	**主要評価項目：** · 12 歳以上の被験者 · IVIG, 10%の静脈内投与及び皮下投与並びに個別化用量での IVIG, 10%の皮下投与後の血清中総 IgG の濃度-時間曲線下面積（AUC）に基づく F1 · 2 歳以上 12 歳未満の被験者 · IVIG, 10%の静脈内投与及び皮下投与並びに個別化用量での IVIG, 10%の皮下投与後の血清中総 IgG トラフ濃度を代替指標としたバイオアベイラビリティ **副次評価項目：** · 12 歳以上の被験者 静脈内投与時及び皮下投与時の血清中総 IgG トラフ濃度及び破傷風菌、インフルエンザ菌 b 型、麻疹及び B 型肝炎ウイルス（HBV）に対する特異抗体濃度（抗体価） 血清中総 IgG の、最高濃度（C_{max}）、最低濃度（C_{min}）、クリアランス（CL）及び消失半減期（$T_{1/2}$）（静脈内投与のみ）又は最高濃度到達時間（T_{max}）（皮下投与のみ） · 2 歳以上 12 歳未満の被験者 静脈内投与及び皮下投与における破傷風菌、インフルエンザ菌 b 型、麻疹及び HBV に対する抗体濃度（抗体価） **感染症：** 感染症は有害事象として報告され、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）で「感染症および寄生虫症」としてコーディングされたものとした。感染症は個々の変数として報告された。被験者 1 例あたりに換算した感染症の月間発現頻度及び年間発現頻度を算出した。 ASBI は、FDA ガイダンス（2005 年 11 月）に基づき、菌血症及び敗血症、細菌性髄膜炎、骨髄炎及び化膿性関節炎、並びに細菌性肺炎及び細菌性内臓膿瘍と定義した。被験者 1 例あたりに換算した ASBI の月間発現頻度及び年間発現頻度を算出した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（160601 試験）（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	**安全性：** 安全性解析対象集団並びに免疫グロブリンの皮下投与歴がない被験者のサブセット及び免疫グロブリンの皮下投与歴を有する被験者のサブセットを対象に、すべての安全性の解析を実施した。すべての Epoch（1、2、3a、3b 及び継続投与期）において静脈内投与及び皮下投与の個別解析を行った。 **主要安全性評価項目：** IVIG, 10%を静脈内投与又は皮下投与したときの忍容性。忍容性は 4 つの指標を用いて評価した：（i）何らかの理由で、（ii）忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた被験者の割合及び投与の割合。 **副次的安全性評価項目：** 1. 投与 1 回あたりに換算した、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）の発現件数 2. 投与 1 回あたりに換算した、本試験期間中のいずれかの時点で発現し治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現件数 3. 各 Epoch で血清中総 IgG トラフ濃度が 4.5 g/L 未満となった場合の用量調節頻度 4. TAAE のうち中等度又は重度の有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合 5. MedDRA の基本語、重篤性、治験薬との関連、及び重症度で分類されたすべての有害事象の発現件数 6. 投与 1 回あたりに換算した、有害事象を MedDRA の基本語、重篤性、治験薬との関連、及び重症度で分類した有害事象の発現件数 7. 治験薬と関連ありの有害事象を 1 件以上伴う静脈内投与及び皮下投与の割合 8. TAAE を 1 件以上伴う静脈内投与及び皮下投与の割合 9. TAAE のうち感染症を除く有害事象を 1 件以上伴う静脈内投与及び皮下投与の割合 10. TAAE のうち感染症を除く全身性の有害事象を 1 件以上伴う静脈内投与及び皮下投与の割合 11. TAAE のうち局所性の有害事象（MedDRA で適用部位障害としてコーディング）を 1 件以上伴う静脈内投与及び皮下投与の割合
解析方法	PK パラメータは、中央値、四分位数、及びそれらの 95% CI（ノンパラメトリック）を用いて要約した。 12 歳以上の被験者を対象に評価した PK パラメータには、Epoch 1、2 及び 3b における AUC、CL が含まれている。週 1 回皮下投与から得られる PK プロファイルでは意味のある評価ができないため、$T_{1/2}$ は静脈内投与（Epoch 1）のみで評価した。 IVIG, 10%の静脈内投与及び皮下投与の結果を用いて投与量を補正した皮下投与の PK の類似性を 1 週間あたりの AUC を用いて評価した。1 週間あたりの AUC の比（皮下投与時／静脈内投与時）の両側 90% CI が 80%～125%の範囲内である場合に、類似性が示されたと考えた。 AUC は台形法により算出した。線形補間又は直線外挿法を用いて、正確な投与間隔（静脈内投与の場合は 21 又は 28 日間、皮下投与の場合は 7 日間）の AUC を算出した。Epoch 1、2 及び 3b の比較が可能となるように、1 週間あたりの AUC に換算した。 感染症：被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症及び ASBI の月間発現頻度を算出した。年間発現頻度の点推定値及び 95% CI は Poisson モデルを用いて算出した。 安全性：治験薬の投与を受けたすべての被験者、治験薬の投与を受けた被験者で治験前に皮下投与による IgG 補充療法の治療歴のない被験者、及び治験薬の投与を受けた被験者で治験前に皮下投与による IgG 補充療法の治療歴を有する被験者について、個別に分析を実施した。 すべての安全性解析において上記の 3 つのデータセットを使用した。さらに、すべての Epoch で静脈内投与及び皮下投与について個別に解析を実施した。 安全性の解析には主要安全性評価項目及び副次安全性評価項目については記述統計を用いた。有害事象は MedDRA バージョン 12.0 を用いて読み替えた。バイタルサインの変化を含む他の安全性データについては、記述統計を用いた。
試験期間	2007 年 10 月 3 日（最初の被験者登録日）～2009 年 7 月 8 日（最後の被験者の治験終了）

（2）試験成績

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-2 に示した。

本試験では、53 例がスクリーニングされ、そのうち 49 例が試験に組み入れられ治験薬の投与を受けた。このうち、14/49 例（28.6%）が 2 歳以上 12 歳未満、35/49 例（71.4%）が 12 歳以上（うち 4 例が 12 歳以上 16 歳未満又は 65 歳以上）であった。38/49 例（77.6%）が皮下投与による IgG 補充療法を受けたことがなく、そのうち 14/38 例（36.8%）は低年齢層（2 歳以上 12 歳未満）で、24/38 例（63.2%）は高年齢層（12 歳以上）であった。Epoch 1 期間中に低年齢層の 1 例が同意を撤回し 48 例が Epoch 1 を完了した。Epoch 1 終了後に低年齢層の 1 例が同意を撤回し 47 例が Epoch 2 に進んだ。Epoch 2 期間中に高年齢層の 3 例が同意を撤回し、44 例が Epoch 2 及び 3 を完了した。このうち 36 例が継続投与期に移行した（添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.1.2-1、Table 14.1.2-2 及び Figure 14.1.1-1）。

治験薬の投与を受けた 49 例を安全性解析対象集団とした。年齢の中央値は 20 歳（範囲：3～77 歳）であった。内訳は、女性が 22/49 例（44.9%）、男性が 27/49 例（55.1%）で、低年齢層と高年齢層ともに女性と男性の比率は同程度であった。本試験のほとんどの被験者は白人（46/49 例、93.9%）であり、次いで黒人（2/49 例、4.1%）、ヒスパニック系（1/49 例、2.0%）の順に多かった。人種の分布は両年齢層で同様であった（添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.1.2-1）。

バイオアベイラビリティの解析対象集団は、IVIG, 10%の静脈内投与及び皮下投与並びに調整用量又は個別化用量で皮下投与を受けた 12 歳以上の被験者、PK 解析対象集団は、静脈内投与を受けた 12 歳以上の被験者（PKIV）及び皮下投与を受けた 12 歳以上の被験者（PKSC）とした。

表 2.7.6.8-2　被験者の内訳（160601 試験）

	Subjects n (%)
Consented	53 (100.0%)
Enrolled	49 (92.5%)
2 to <12 years	14 (28.6%)
12 years and older	35 (71.4%)
Age (years)	
Minimum	3
Median	20
Maximum	77
Gender	
Female	22 (44.9%)
Male	27 (55.1%)
Race	
Caucasian	46 (93.9%)
Black	2 (4.1%)
Hispanic	1 (2.0%)
Completed Epoch 1 [n of N (%)]	48 of 49 (98.0%)
2 to <12 years	13 of 14 (92.9%)
12 years and older	35 of 35 (100.0%)
Completed Epoch 2 [n of N (%)]	44 of 49 (89.8%)
2 to <12 years	12 of 14 (85.7%)
12 years and older	32 of 35 (91.4%)
Completed Epoch 3 [n of N (%)]	44 of 49 (89.8%)
2 to <12 years	12 of 14 (85.7%)
12 years and older	32 of 35 (91.4%)
Completed study extension [n of N (%)]	34 of 49 (69.4%)
2 to <12 years	9 of 14 (64.3%)
12 years and older	25 of 35 (71.4%)

出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.1.1-6、Table 14.1.2-1 及び Figure 14.1.1-1
n: number of subjects

2）有効性の結果

① 投与量

Epoch 2 において Epoch 1 にて IVIG, 10%投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）の 1 週間あたりの等価用量の 130%に相当する投与量で IVIG, 10%を皮下投与したときの平均(算術)投与量(SD)は 0.182（0.049） g/kg/週であった。Epoch 3a では Epoch 1 及び 2 の血清中 IgG トラフ濃度に基づき必要に応じて調整した投与量で IVIG, 10%を皮下投与したときの平均（算術）投与量（SD）は 0.191（0.050） g/kg/週であった。Epoch 3b において各被験者の Epoch 3a での血清中 IgG トラフ濃度の上昇に基づき調整した投与量で IVIG, 10%を皮下投与したときの平均(算術）投与量（SD）は 0.191（0.052） g/kg/週であった。2 歳以上 12 歳以下の被験者の投与量は 12 歳以上の被験者の投与量よりわずかに高かった（添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1-4）。

② 主要評価項目

・12 歳以上の被験者における血清中総 IgG の AUC 比（F1）

12 歳以上の被験者の静脈内投与に対する皮下投与の F1 は、「Epoch 1 で IVIG, 10%を静脈内投与した際の 1 週間あたりの AUC の幾何平均値」に対する「Epoch 3b において個別化用量で IVIG, 10%を皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比を AUC 比（F1）と定義し算出した結果、血清中総 IgG の F1 の点推定値（90% CI、N）は 95.2%（[92.3, 98.2]%、N=29）であった（添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1-1）。

・皮下投与後のバイオアベイラビリティ

2 歳以上 12 歳未満の被験者における IVIG, 10%の皮下投与後の血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.6.8-3 に示した。

2 歳以上 12 歳未満のバイオアベイラビリティは血清中総 IgG トラフ濃度を代替指標として評価した。各来院を通じて 3 週間隔での静脈内投与後の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は 10.100～11.500 g/L、4 週間隔での静脈内投与後の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は 9.080～10.500 g/L で推移し、4 週間隔での静脈内投与よりも 3 週間隔での静脈内投与の方が血清中総 IgG トラフ濃度の中央値はやや高かった。一方、週 1 回皮下投与後の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は Epoch 2 から Epoch 3 を通じて 11.200～13.600 g/L で推移し、週 1 回皮下投与の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は静脈内投与よりも高かった。

表 2.7.6.8-3　血清中総 IgG トラフ濃度（160601 試験：2 歳以上 12 歳未満、Full Safety Dataset）

Epoch (a)	Treatment Interval (a)	Visit (a)	N	Median	95% CI for Median
Screening	NA	SCREENING	14	11.400	9.640, 16.800
Epoch 1	3 Weeks	VISIT1	5	10.100	NA
		VISIT2	4	11.500	NA
		VISIT3	5	10.600	NA
		VISIT4	5	10.100	NA
		VISIT5	5	10.800	NA
	4 Weeks	VISIT1	7	9.640	7.240, 17.400
		VISIT2	9	10.000	7.230, 12.400
		VISIT3	7	9.080	6.340, 18.500
		VISIT4	8	10.500	7.420, 17.800
Epoch 2	1 Week	VISIT1	12	13.650	12.300, 16.700
		VISIT5	12	12.800	11.200, 16.500
		VISIT9	12	13.600	10.100, 17.100
Epoch 3a	1 Week	VISIT1	11	11.200	10.300, 19.100
		VISIT5	11	12.200	11.500, 20.000
Epoch 3b	1 Week	VISIT1	12	11.500	9.170, 15.800
		VISIT5	12	12.600	10.200, 15.200
		VISIT9	12	12.800	10.300, 15.900
End of Study	NA	END OF STUDY	13	12.300	8.570, 18.000

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

CI: confidence interval; N: number of subjects in the corresponding subset; NA: not applicable

Unit: g/L

(a) Epochs, treatment intervals and visits are only displayed when there are at least 4 subjects with values.

③ 副次評価項目

・12 歳以上の被験者における血清中総 IgG トラフ濃度

12 歳以上の被験者の血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.6.8-4 に示した。

最終静脈内投与後 1 週間（Epoch 2 の初回皮下投与前）を除き、Epoch 1 における 3 週間隔での静脈内投与後の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は 11.050～14.000 g/L、4 週間隔での静脈内投与後の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は 10.150～10.800 g/L で推移した。週 1 回皮下投与後の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は 12.700～13.600 g/L であった。週 1 回皮下投与の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は静脈内投与よりも高かった。

表 2.7.6.8-4　血清中総 IgG トラフ濃度（160601 試験：12 歳以上、Full Safety Dataset）

Epoch (a)	Treatment Interval (a)	Visit (a)	N	Median	95% CI for Median
Screening	NA	SCREENING	35	11.800	10.300, 13.000
Epoch 1	3 Weeks	VISIT1	4	10.900	NA
		VISIT2	4	11.050	NA
		VISIT3	5	14.000	NA
		VISIT4	5	11.700	NA
		VISIT5	5	12.400	NA
	4 Weeks	VISIT1	29	11.000	10.000, 12.300
		VISIT2	29	10.800	9.650, 12.500
		VISIT3	30	10.200	9.480, 12.600
		VISIT4	30	10.150	9.480, 12.200
Epoch 2	1 Week	VISIT1	35	15.300	14.800, 17.100
		VISIT5	34	12.700	11.600, 15.200
		VISIT9	32	12.900	11.800, 14.800
Epoch 3a (b)	1 Week	VISIT1	32	12.850	11.600, 14.900
		VISIT5	31	13.100	11.400, 15.100
Epoch 3b (b)	1 Week	VISIT1	31	12.900	11.600, 15.200
		VISIT5	28	13.400	11.000, 14.600
		VISIT9	31	13.600	11.000, 14.400
End of Study	1 Week	END OF STUDY	34	13.100	11.300, 14.400

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

CI: confidence interval; N: number of subjects in the corresponding subset; NA: not applicable

Unit: g/L

(a) Epochs, treatment intervals and visits are only displayed when there are at least 4 subjects with values.

(b) From PK analysis in subjects aged >12 years, adjusted/individually adapted SC dose to get PK equivalent to IV dose was estimated 137.3%

・トラフにおける特異抗体濃度（抗体価）

トラフにおける破傷風菌、インフルエンザ菌 b 型及び HBV に対する特異抗体濃度（抗体価）を表 2.7.6.8-5 に示した。

初回静脈内投与時及び最終静脈内投与後 1 週間（Epoch 2 の初回皮下投与前）を除き、インフルエンザ菌 b 型に対する特異抗体濃度の中央値は、3 又は 4 週間隔での静脈内投与（2.030～3.150 μg/mL）と週 1 回皮下投与（2.810～3.285 μg/mL）で明らかな差は認められなかった。HBV に対する特異抗体濃度の中央値は、3 又は 4 週間隔での静脈内投与（202.800～282.050 mIU/mL）と比較して週 1 回皮下投与（314.100～385.200 mIU/mL）で高かった。破傷風菌に対する特異抗体濃度の中央値は、3 又は 4 週間隔での静脈内投与（2.125～3.520 IU/mL）と週 1 回皮下投与（3.090～3.860 IU/mL）で明らかな差は認めら

れなかった。週 1 回皮下投与への切替え後も、上記の感染性病原体に対する抗体濃度が維持された。これらの値は、感染予防効果を示すと報告されている最小抗体濃度（抗インフルエンザ菌 b 型抗体：>200 ng/mL[2]、抗 HBV 抗体：>10 mIU/mL[3]、抗破傷風菌抗体：>0.1 IU/mL[4]）を上回る値であった。

表 2.7.6.8-5　トラフにおけるインフルエンザ菌 b 型、B 型肝炎ウイルス及び破傷風菌に対する特異抗体濃度（抗体価）（160601 試験：Full Safety Dataset）

Parameter (a)	Epoch(a)	Treatment Interval (a)	Visit (a)	N	Median	95% CI for Median
Tetanus [IU/mL]	Screening	NA	SCREENING	49	2.840	2.500, 3.660
	Epoch 1	3 Weeks	VISIT1	10	3.010	1.740, 3.640
			VISIT2	10	3.500	1.970, 4.640
			VISIT3	10	3.360	2.180, 4.540
			VISIT4	10	3.205	1.810, 5.030
			VISIT5	10	3.520	2.230, 4.220
		4 Weeks	VISIT1	37	2.340	1.980, 2.830
			VISIT2	39	2.360	1.880, 2.760
			VISIT3	38	2.125	1.890, 2.680
			VISIT4	36	2.325	1.910, 2.800
	Epoch 2	1 Week	VISIT1	47	4.310	3.890, 5.050
			VISIT5	46	3.445	2.920, 4.030
			VISIT9	43	3.720	3.090, 4.160
	Epoch 3a	1 Week	VISIT1	44	3.090	2.670, 3.830
	Epoch 3b	1 Week	VISIT1	43	3.690	3.210, 4.220
			VISIT5	41	3.410	2.780, 4.440
			VISIT9	43	3.150	2.920, 3.920
	Extension	NA	VISIT1	36	3.355	2.440, 4.480
	End of Study	NA	END OF STUDY	46	3.860	3.150, 5.000
Haemophilus influenzae [µg/mL] (b)	Screening	NA	SCREENING	49	2.790	2.300, 3.240
	Epoch 1	3 Weeks	VISIT1	10	2.830	2.020, 4.350
			VISIT2	10	2.885	1.910, 4.310
			VISIT3	10	3.150	2.030, 3.950
			VISIT4	10	3.145	0.820, 4.040
			VISIT5	10	3.045	1.650, 4.140
		4 Weeks	VISIT1	38	2.210	1.860, 2.480
			VISIT2	39	2.030	1.680, 2.780
			VISIT3	39	2.130	1.750, 2.670
			VISIT4	38	2.135	2.020, 2.610
	Epoch 2	1 Week	VISIT1	47	3.280	3.000, 3.860
			VISIT5	46	2.810	2.360, 3.080
			VISIT9	44	3.175	2.530, 3.470
	Epoch 3a	1 Week	VISIT1	44	2.840	2.400, 3.160
	Epoch 3b	1 Week	VISIT1	43	3.030	2.610, 3.500
			VISIT5	41	3.070	2.820, 3.650
			VISIT9	44	3.285	2.780, 3.870
	Extension	NA	VISIT1	36	2.940	2.530, 3.780
	End of Study	NA	END OF STUDY	46	3.010	2.660, 3.690

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

CI: confidence interval; N: number of subjects in the corresponding subset; NA: not applicable

(a) Parameters, epochs, treatment intervals and visits are only displayed when there are at least 4 subjects with values.

(b) Anti-Haemophilus influenzae antibody values of >9.00 were set to 9.00 for the analysis.

(c) Anti-Hepatitis B antibody values of <2.0 were set to 2.0 for the analysis.

表 2.7.6.8-5　トラフにおけるインフルエンザ菌 b 型、B 型肝炎ウイルス及び破傷風菌に対する特異抗体濃度（抗体価）（160601 試験：Full Safety Dataset）（続き）

Parameter (a)	Epoch(a)	Treatment Interval (a)	Visit (a)	N	Median	95% CI for Median
Hepatitis B [mIU/mL] (c)	Screening	NA	SCREENING	36	239.450	180.000, 293.300
	Epoch 1	3 Weeks	VISIT1	8	182.050	139.500, 789.000
			VISIT2	10	251.150	208.600, 311.900
			VISIT3	10	282.050	231.900, 333.900
			VISIT4	10	274.200	223.100, 460.700
			VISIT5	10	261.850	233.900, 292.400
		4 Weeks	VISIT1	36	197.750	135.600, 242.200
			VISIT2	39	213.600	191.000, 282.500
			VISIT3	39	202.800	172.200, 262.600
			VISIT4	38	207.850	183.800, 265.800
	Epoch 2	1 Week	VISIT1	46	401.350	380.800, 482.200
			VISIT5	46	341.100	301.700, 364.700
			VISIT9	44	316.800	282.800, 367.900
	Epoch 3a	1 Week	VISIT1	44	318.450	280.200, 351.000
	Epoch 3b	1 Week	VISIT1	43	385.200	304.300, 454.300
			VISIT5	41	314.100	247.200, 374.900
			VISIT9	44	351.050	292.000, 412.200
	Extension	NA	VISIT1	36	328.750	273.100, 368.400
	End of Study	NA	END OF STUDY	44	319.600	297.000, 372.400

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

CI: confidence interval; N: number of subjects in the corresponding subset; NA: not applicable

(a) Parameters, epochs, treatment intervals and visits are only displayed when there are at least 4 subjects with values.

(b) Anti-Haemophilus influenzae antibody values of >9.00 were set to 9.00 for the analysis.

(c) Anti-Hepatitis B antibody values of <2.0 were set to 2.0 for the analysis.

・12 歳以上の被験者における血清中総 IgG の PK パラメータ

12 歳以上の被験者における各 PK パラメータの要約を表 2.7.6.8-6 に示した。

1 週間あたりの AUC の中央値（95% CI）は、Epoch 1 の静脈内投与後では 97.4 g*days/L（[92.0, 113.9] g*days/L）、Epoch 2 の皮下投与後では 94.2 g*days/L（[83.8, 106.3] g*days/L）、Epoch 3b における静脈内投与量の約 137%の個別化用量での皮下投与後では 94.6 g*days/L（[80.4, 106.9] g*days/L）であった。

C_{max} は皮下投与時〔Epoch 2 における中央値（95% CI）：14.5 g/L（[12.3, 16.4] g/L）、Epoch 3b における中央値（95% CI）：14.1 g/L（[12.5, 16.3] g/L）〕より静脈内投与時〔中央値（95% CI）：22.7 g/L（[21.0, 25.0] g/L）〕の方が高かった。$T_{1/2}$ は静脈内投与時で評価され、静脈内投与後の $T_{1/2}$ の中央値は 33.1 日であった。

表 2.7.6.8-6　血清中総 IgG の PK パラメータの要約（160601 試験：PKIV 及び PKSC）

Epoch	Parameter	N	Median	95% CI for Median
Epoch 1 (IV)	C_{max} [g/L]	32	22.7	21.0, 25.0
	C_{min} [g/L]	32	10.1	9.4, 12.4
	AUC [g*days/L]	32	384	348, 433
	AUC per week [g*days/L]	32	97.4	92.0, 113.9
	Clearance [mL/kg/day]	32	1.36	1.23, 1.42
	Initial Half-life [days]	32	9.6	5.5, 25.8
	Terminal Half-life [days]	32	33.1	28.7, 41.4
Epoch 2 (SC)	C_{max} [g/L]	31	14.5	12.3, 16.4
	T_{max} [days]	31	4.8	3.0, 4.9
	C_{min} [g/L]	31	12.5	11.3, 14.2
	AUC [g*days/L]	31	94.2	83.8, 106.3
	Clearance [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} [days]	32	2.9	1.2, 3.2
	C_{min} [g/L]	32	12.6	10.6, 14.0
	AUC [g*days/L]	32	94.6	80.4, 106.9
	Clearance [mL/kg/day]	32	2.00	1.84, 2.12

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

AUC: area under the concentration versus time curve (dosing interval); CI: confidence interval; C_{max}: maximum concentration; C_{min}: minimum concentration; N: number of subjects in the corresponding subset; T_{max}: time to maximum concentration

④ 感染症

・感染症の年間発現頻度

安全性解析対象集団における被験者 1 例あたりに換算した感染症の年間発現頻度を表 2.7.6.8-7 に示した。

治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者 49 例における被験者 1 例あたりに換算した感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値は、静脈内投与で 5.1 件、皮下投与で 3.8～4.5 件であった。

表 2.7.6.8-7　感染症の年間発現頻度（160601 試験：Full Safety Dataset）

	Annual Infection Rate	
Epoch	Estimate	95% CI
Epoch 1 (IV)	5.1	3.7, 6.9
Epoch 2 (SC)	4.5	3.1, 6.3
Epoch 3a (SC)	4.3	2.7, 6.4
Epoch 3b (SC)	3.9	2.6, 5.5
Extension (SC)	3.8	2.9, 5.0
Epoch 2, 3a, 3b, Extension (all SC)	4.1	3.2, 5.1

出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2-14

CI: confidence interval; IV: intravenous; SC: subcutaneous

・ASBI の年間発現頻度

安全性解析対象集団における被験者 1 例あたりに換算した ASBI の年間発現頻度を表 2.7.6.8-8 に示した。

皮下投与中の被験者 1 例あたりに換算した ASBI の年間発現頻度は 0.067 件で、99% CI の上限は 0.134 であり、人年あたりの重篤な細菌感染の発現頻度を 1 件未満にするという目標値を大幅に下回った。

表 2.7.6.8-8　ASBI の年間発現頻度（160601 試験：Full Safety Dataset）

Epoch	Annual Rate	99% Upper Confidence Limit
Epoch 2, 3a, 3b, Study Extension (all SC)	0.067	0.134

出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2-15
ASBI: acute serious bacterial infection; SC: subcutaneous

・感染症に関するその他の評価項目

安全性解析対象集団における感染症に関するその他の評価項目の解析結果を表 2.7.6.8-9 に示した。

皮下投与期間中の被験者 1 例あたりに換算した各項目の年間回数又は日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、抗生物質の全身投与、予防的投与及び治療のための投与を行った年間日数ではそれぞれ 50.19 日（[33.35, 71.91]日）、12.94 日（[6.02, 23.81]日）及び 37.25 日（[24.62, 53.61]日）、疾患又は感染により通学又は出勤できなかった年間日数では 3.99 日（[2.46, 6.06]日）、年間入院日数では 0.05 日（[0.02, 0.09]日）、感染症による年間入院日数では 0.00 日（[0.00, 0.08]日）、本試験の来院以外での医療機関への年間受診回数では 4.74 回（[3.46, 6.31]日）であった。これらは静脈内投与の結果と同程度であった。

表 2.7.6.8-9　感染症に関するその他の評価項目の解析結果
（160601 試験：Full Safety Dataset）

Parameter	Treatment	Number of Subjects n of N (%)	Number of Days/Visits n of N (%)	Annualized Rate Point Estimate	Annualized Rate 95% Confidence Interval
Days of use of systemic antibiotics (a)	IV	20 of 49 (40.8%)	538 of 4557 (11.8%)	43.12	25.84, 66.78
	SC	40 of 47 (85.1%)	2231 of 16236 (13.7%)	50.19	33.35, 71.91
Days of prophylactic use of systemic antibiotics (a) (b)	IV	5 of 49 (10.2%)	193 of 4557 (4.2%)	15.47	7.44, 27.88
	SC	12 of 47 (25.5%)	575 of 16236 (3.5%)	12.94	6.02, 23.81
Days of therapeutic use of systemic antibiotics (a) (b)	IV	18 of 49 (36.7%)	345 of 4557 (7.6%)	27.65	16.33, 43.29
	SC	36 of 47 (76.6%)	1656 of 16236 (10.2%)	37.25	24.62, 53.61
Days missed from school/work due to fever, infection or other illness	IV	11 of 49 (22.4%)	56 of 4486 (1.2%)	4.56	2.59, 7.34
	SC	25 of 47 (53.2%)	175 of 16005 (1.1%)	3.99	2.46, 6.06
Days hospitalized	IV	2 of 49 (4.1%)	8 of 4529 (0.2%)	0.65	0.28, 1.24
	SC	1 of 47 (2.1%)	2 of 16040 (0.0%)	0.05	0.02, 0.09
Days hospitalized due to infection	IV	1 of 49 (2.0%)	6 of 4529 (0.1%)	0.48	0.19, 0.97
	SC	0 of 47 (0.0%)	0 of 16040 (0.0%)	0.00	0.00, 0.08
Non-study required out-patient visits to health care providers	IV	15 of 49 (30.6%)	33 of 4529 (0.7%)	2.66	1.59, 4.13
	SC	35 of 47 (74.5%)	208 of 16011 (1.3%)	4.74	3.46, 6.31

出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書　補遺、Table 14.2.2-18
IV: intravenous; N: number of subjects in the corresponding subset; n: number of subjects; SC: subcutaneous
(a) “Antibiotic use” includes antibacterials, antimycotics, and antivirals.
(b) If antibiotics were used prophylactically and therapeutically on the same day, then the day is counted as therapeutically.

3）安全性の結果

① 主要安全性評価項目

投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた被験者の割合を表 2.7.6.8-10 に示した。

忍容性上の理由で投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた被験者の割合は、3又は4週間隔での静脈内投与期間中は8/49例（16.3%）、週1回皮下投与期間中は2/47例（4.3%）であった。週1回皮下投与期間中に忍容性上の理由で投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた投与の割合は0.2%と低かった（添付資料5.3.5.2-6、160601試験、治験総括報告書、Table 14.3.2-8）。

表 2.7.6.8-10　投与速度の減速、投与中断又は投与中止が行われた被験者の割合（160601試験：Full Safety Dataset）

Epoch	Total Number of Subjects	Infusion Rate Reduced and/or Infusion Interrupted or Stopped			
		For Any Reason		For Tolerability/AE	
		Number of Subjects	Percent	Number of Subjects	Percent
Epoch 1 (IV)	49	9	18.4	8	16.3
Epoch 2 (SC)	47	14	29.8	2	4.3
Epoch 3a (SC)	44	7	15.9	1	2.3
Epoch 3b (SC)	44	6	13.6	1	2.3
Study Extension (SC)	36	5	13.9	0	0.0
Epoch 2, 3a, 3b, Study Extension (all SC)	47	19	40.4	2	4.3

出典：添付資料5.3.5.2-6、160601試験、治験総括報告書、Table 14.3.2-5
AE: adverse event; IV: intravenous; SC: subcutaneous

皮下投与の最大投与速度の中央値は、2歳以上12歳未満で20.0 mL/h（範囲：10.0～30.0 mL/h）、12歳以上で30.0 mL/h（範囲：8.0～40.0 mL/h）であった（添付資料5.3.5.2-6、160601試験、治験総括報告書、Table 14.3.1-16）。

② 副次安全性評価項目

副次安全性評価項目に関する概略を表2.7.6.8-11に示した。

3又は4週間隔での静脈内投与期間中に計226件の有害事象が、週1回皮下投与期間中に634件の有害事象が認められた。このうち85件の有害事象は静脈内投与と関連ありと判断され、150件の有害事象が皮下投与と関連ありと判断された（添付資料5.3.5.2-6、160601試験、治験総括報告書、Section 12.2.3.2.5）。

有害事象の重篤度、重症度及び治験薬との関連性を判断した解析では、週1回皮下投与によるIgG補充療法中に治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた被験者の大多数が、重症度が軽度以下であることが示された。皮下投与期間中に最も多く認められた治験薬と関連ありと判断された事象は、頭痛、心拍数増加、疲労、及び注入部位疼痛であった。

3又は4週間隔での静脈内投与及び週1回皮下投与期間中に認められた4件の重篤な有害事象のうち、治験担当医師により治験薬の投与と関連ありと判断されたものはなかった（添付資料5.3.5.2-6、160601試験、治験総括報告書、Table 14.3.2-15）。

治験薬と関連ありの有害事象が発現した投与の割合は、皮下投与（5.5%、127/2294回）より、静脈内投与（22.2%、46/207回）の方が高かった。皮下投与の各Epochでは、Epoch 2で9.9%（59/595回）、Epoch 3aで7.8%（21/268回）、Epoch 3bで3.5%（19/538回）、継続投

与期で 3.1%（28/893 回）であった（添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.2-19）。

投与中又は投与後 72 時間以内に全身性の有害事象（感染症を除く）が 1 件以上発現した投与の割合は、皮下投与（6.8%、155/2294 回）より静脈内投与（28.0%、58/207 回）の方が高かった。投与中又は投与後 72 時間以内に局所性の有害事象（感染症を除く）が 1 件以上発現した投与の割合は、Epoch 1 で 1.0%（2/207 回）、Epoch 2 で 4.9%（29/595 回）、Epoch 3a で 2.2%（6/268 回）、Epoch 3b で 1.5%（8/538 回）、及び継続投与期で 1.1%（10/893 回）であり、Epoch 2 において最も高かった。

表 2.7.6.8-11　副次安全性評価項目に関する概略（160601 試験：Full Safety Dataset）

Endpoint	Epoch 1	Epoch 2	Epoch 3a	Epoch 3b	Extension	Total SC
Proportion of infusions associated with one or more AE related to the study drug.	46/207 (22.2%)	59/595 (9.9%)	21/268 (7.8%)	19/538 (3.5%)	28/893 (3.1%)	127/2294 (5.5%)
Proportion of infusions associated with one or more AE that begin during infusion or within 72 hours of completion of infusion.	64/207 (30.9%)	89/595 (15.0%)	31/268 (11.6%)	47/538 (8.7%)	84/893 (9.4%)	251/2294 (10.9%)
Proportion of infusions associated with one or more AE excluding infections that begin during infusion or within 72 hours of completion of infusion.	59/207 (28.5%)	70/595 (11.8%)	27/268 (10.1%)	39/538 (7.2%)	65/893 (7.3%)	201/2294 (8.8%)
Proportion of infusions associated with one or more systemic AE excluding infections that begin during infusion or within 72 hours of completion of infusion.	58/207 (28.0%)	45/595 (7.6%)	21/268 (7.8%)	33/538 (6.1%)	56/893 (6.3%)	155/2294 (6.8%)
Proportion of infusions associated with one or more local AE excluding infections that begin during infusion or within 72 hours of completion of infusion.	2/207 (1.0%)	29/595 (4.9%)	6/268 (2.2%)	8/538 (1.5%)	10/893 (1.1%)	53/2294 (2.3%)

出典：添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.2-19
AE: adverse event; SC: subcutaneous

投与開始前、投与中及び投与後の臨床検査値及びバイタルサイン、並びに試験期間中の身体所見からは、安全性の懸念は示されなかった（添付資料 5.3.5.2-6、160601 試験、治験総括報告書、Table 14.3.5-37、Table 14.3.5-70、Table 14.3.5-76 及び Table 14.3.6-1）。

4）結論

IVIG, 10%の 4 週間隔での静脈内投与と同程度の血清中総 IgG の AUC を達成するためには、皮下投与（週 1 回投与）の投与量レベルを 4 週間隔で静脈内投与した際の 1 週間あたりの等価用量の 137%にする必要があることが示された。すべての年齢層で皮下投与による IgG 補充療法の高いバイオアベイラビリティが認められた。また、皮下投与では静脈内投与より感染症の発現頻度が低かった。皮下投与において認められた高い血清中総 IgG 濃度及びトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）の維持より、皮下投与による IgG 補充療法は静脈内投与による IgG 補充療法と同程度の感染予防効果を有すると考えられた。皮下投与による IgG 補充療法での ASBI の年間発現頻度は 1.0 件未満であり、当該 IgG 補充療法の有効性を裏付ける追加のデータが得られた。IVIG, 10%の皮下投与中は、静脈内投与時と比較して全身性の有害事象の発現頻度が低く、時間の経過とともに注入部位反応の発現頻度が低下していたことから、皮下投与による IgG 補充療法は静脈内投与による IgG 補充療法と同様に安全性及び忍容

性を示すと考えられた。以上より、2 歳以上の PID 患者に対する IVIG, 10%の皮下投与は、安全かつ有効な治療であると考えられる。

（3）参考文献

[1] IUIS Scientific Committee. Primary immunodeficiency diseases: Report of an IUIS Scientific Committee. Clin.Exp.Immunol. 1999;118(Suppl 1):1-28.（添付なし）

[2] 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）

[3] Ahad M, Alim MA, Guho A, Ekram A. Is there any difference in antibody titer between children and adults after recombinant hepatitis B vaccination? TAJ. 2008;21(1):1-11.（添付なし）

[4] 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）

2.7.6.9 国内第 3 相　原発性免疫不全症候群（PID）の日本人患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）を遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）投与後に皮下投与したときの長期安全性を評価する試験（TAK-771-3005 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-7（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要

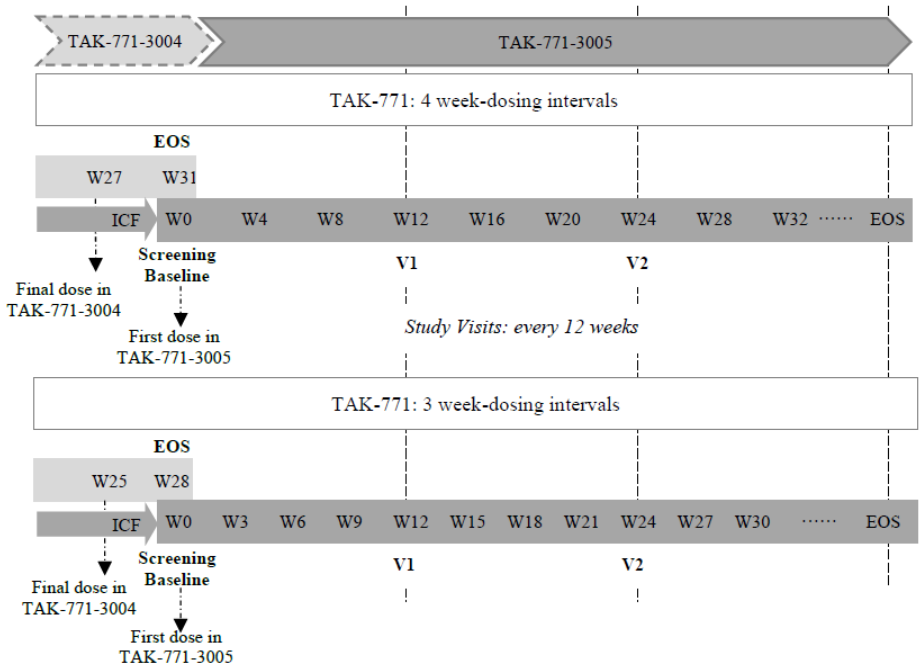
項　　目	内　　容
試験の標題	原発性免疫不全症候群（PID）の日本人患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）を遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）投与後に皮下投与したときの長期安全性を評価する試験
試験の目的	主要目的：日本人 PID 患者を対象に、rHuPH20 投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの長期安全性を評価する〔rHuPH20 及び IGI, 10%を TAK-771（以下、本剤）とする〕。 探索的目的：日本人 PID 患者を対象に、有効性、本剤を 3 又は 4 週間間隔で投与した後の血清中 IgG トラフ濃度、忍容性、治療の好み及び投与の実態を評価する。
治験デザイン	本試験は、日本人 PID 患者を対象に本剤の長期安全性を評価する、非盲検、非対照、多施設共同試験である（2024 年 6 月時点で実施中）。本試験は TAK-771-3004 試験の継続投与試験であり、TAK-771-3004 試験を完了し、本剤の継続投与を希望する PID 患者を組み入れた。 適格性が確認された被験者に、原則として TAK-771-3004 試験と同じ用量及び投与頻度で本剤の投与を継続し、各治験実施医療機関で本剤の市販製剤が入手可能になるまで、又は本試験の終了まで投与を継続することとした（予定投与期間は約 3 年間）。臨床評価及び臨床検査のため、被験者は 12 週間ごとに来院することとした。自己注射に習熟した被験者については、各来院間の投与を自宅で行うことが推奨された。  EOS：end-of-study、ICF：informed consent form、V：visit、W：week

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
実施国及び実施施設数	日本 9 施設
計画被験者数	10 例
対象被験者及び選択／除外基準	選択基準： 以下の基準をすべて満たす被験者を適格とした。 1. TAK-771-3004 試験を完了した、又は完了する見込みである者 2. 試験関連手順の実施前及び治験薬投与の開始前に、被験者又はその法的代理人から紙版及び／又は電子版の文書で同意が得られている者。被験者が 18 歳未満の場合、可能であれば被験者からの書面でのアセントに加え、被験者の法的代理人からも紙版及び／又は電子版の文書で同意を得る。 3. 治験実施計画書を遵守する意思及び能力がある者 除外基準： 以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。 1. TAK-771-3004 試験で新たな重篤な医学的状態が発現し、本試験への参加によって被験者の安全又は治療に影響があるおそれがある者 2. 他の臨床試験に参加する予定のある者 3. 以下の基準のいずれかに該当する妊娠可能な女性： a. 妊娠検査が陽性である b. 試験期間を通じて適切な避妊法（子宮内避妊具など）を使用することに同意しない者
使用薬剤、用法・用量及び投与期間	TAK-771（rHuPH20 及び IGI, 10%） · 剤形：注射剤、液剤 · 投与方法：rHuPH20 の皮下投与後 10 分以内に IGI, 10%を皮下投与 · 用量：rHuPH20 は 80 U/g IgG（rHuPH20 製剤：160 U/mL）、10%, IGI は TAK-771-3004 試験と同じ用量（血清中総 IgG トラフ濃度を 5 g/L 以上に維持するための IgG の至適投与量） · 投与間隔：3 週又は 4 週間隔。原則として TAK-771-3004 試験と同じ投与間隔 · 投与速度：rHuPH20 は TAK-771-3004 試験で忍容性が確認され、治験担当医師が推奨した投与速度（注入部位 1 ヵ所につき最大 300 mL/h）で引き続き投与した。IGI, 10%は体重及び忍容性に応じて治験担当医師が決定した投与速度（体重 40 kg 未満の場合は注入部位 1 ヵ所につき最大 160 mL/h、体重 40 kg 以上の場合は注入部位 1 ヵ所につき最大 300 mL/h）で、1 投与日につき注入部位 1 又は 2 ヵ所（又は 3 ヵ所）に投与した。 · 注入部位 1 ヵ所あたりの投与量： rHuPH20 は注入部位 1 ヵ所につき最大 300 mL/h。IGI, 10%は体重 40 kg 未満の場合は注入部位 1 ヵ所につき最大 160 mL/h、体重 40 kg 以上の場合は注入部位 1 ヵ所につき最大 300 mL/h。 · 投与期間：各治験実施医療機関で本剤の市販製剤が入手可能になるまで、又は本試験の終了まで投与を継続する（予定投与期間は約 3 年間）。
評価項目及び評価基準	主要評価項目： <u>安全性</u> 1. 治験薬投与中の有害事象の発現 2. rHuPH20 に対する抗体価陽性（160 以上）の結合抗体の発現又は中和抗体の発現 探索的評価項目： <u>有効性</u> 1. 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 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 3. 医療資源の利用 a. 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 b. 抗生物質の年間投与日数 c. 感染症又は他の疾患による年間の入院回数及び入院日数 d. 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

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	薬物動態（PK） 1. 投与期間中の血清中総 IgG トラフ濃度 安全性 1. 臨床検査パラメータの変化 2. バイタルサイン及び体重の変化 3. 抗 rHuPH20 抗体価（上昇あり、上昇なし）と有害事象発現との関連性（TAK-771-3004 試験からの累積で 5 例以上に抗体価上昇が認められた場合にのみ評価する。抗 rHuPH20 抗体価が TAK-771-3004 試験のベースライン時より上昇し、2 回連続して 160 以上であった場合を抗体価の上昇と定義した） 忍容性 1. 治験薬の投与と関連のある忍容性事象の発現 2. 3 又は 4 週間隔での投与を維持した被験者の割合 その他 1. 治験終了／早期中止時の治療の好み 2. 投与の実態（1 ヵ月あたりの投与回数、投与 1 回あたりの注入部位数、1 ヵ月あたりの注入部位数、被験者ごとの投与期間、注入部位 1 ヵ所あたりの最大投与速度、注入部位 1 ヵ所あたりの最大投与量等）。
解析方法	本剤の日本人 PID 患者を対象とした長期安全性に関する最新のデータを医薬品医療機器総合機構に提出し、承認申請資料をサポートするため、[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。解析には TAK-771-3005 試験及び先行する TAK-771-3004 試験の併合データを用いた。 解析対象集団 · 登録集団：TAK-771-3004 試験で同意説明文書に署名し、被験者識別コードを割り当てられたすべての被験者。 · 安全性解析対象集団：TAK-771-3004 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。安全性、忍容性及び製剤投与の解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。 · 継続投与試験の安全性解析対象集団：TAK-771-3005 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。安全性解析対象集団を対象とした解析の一部は、継続投与試験の安全性解析対象集団も対象としている。これらの解析には TAK-771-3005 試験開始後のデータを含めた。 · 最大の解析対象集団：TAK-771-3004 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。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た。 · 継続投与試験の最大の解析対象集団：TAK-771-3005 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。最大の解析対象集団を対象とした解析の一部は、継続投与試験の最大の解析対象集団も対象としている。これらの解析には TAK-771-3005 試験開始後のデータを含めた。 · PK 解析対象集団：TAK-771-3004 試験で治験薬の投与を 1 回以上受け、少なくとも 1 回分の評価可能な血清中 IgG 濃度のデータがあり、血清中 IgG 濃度の解析結果に影響を及ぼす重大な治験実施計画書逸脱及びイベントのないすべての被験者。血清中総 IgG トラフ濃度の解析は PK 解析対象集団を対象として実施した。 統計解析 連続変数の評価項目（例：ベースラインからの変化量）は、以下の記述統計量を用いて要約した：被験者数（n）、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値、最大値、第 1 四分位（Q1）、第 3 四分位（Q3）。カテゴリカル変数の評価項目（例：有害事象）は、各カテゴリーの被験者の数及び割合、並びに発現件数を用いて要約した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 26.0 を用いて読み替えた。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	安全性及び忍容性の評価項目は、継続投与試験の安全性解析対象集団（TAK-771-3005 試験開始後に収集したデータ用）及び安全性解析対象集団（プール解析用）を用いて記述的に要約した。有害事象の頻度及び割合は、MedDRA 器官別大分類及び基本語別に示した。有害事象、局所性／全身性の有害事象、治験薬と関連あり／治験薬と関連なしの有害事象、重度の有害事象、治験薬と関連ありの重度の有害事象、重篤／非重篤な有害事象、治験薬と関連ありの重篤な有害事象、注入に伴う有害事象、治験中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の被験者の数及び割合を集計した。臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量について、記述統計量を示した。rHuPH20 に対する抗体価陽性（160 以上）の結合抗体又は中和抗体を発現した被験者の数及び割合を示した。忍容性事象及び投与間隔の維持の詳細な定義は、統計解析計画書に記載した。 有効性評価項目及び投与方法は、継続投与試験の最大の解析対象集団（TAK-771-3005 試験開始後に収集したデータ用）及び最大の解析対象集団（プール解析用）を用いて記述的に要約した。治療の好みは、継続投与試験の最大の解析対象集団を用いて治療の好みの評価項目ごとに被験者の数及び割合を集計した。 PK の評価項目は PK 解析対象集団を用いて記述的に要約した。血清中総 IgG トラフ濃度の記述統計量には、幾何平均値及び対応する両側 95%信頼区間（CI）も含めた。CI は記述的な目的で用いた。 なお、本試験は仮説検定を目的とした試験ではないため、データの解釈には注意が必要である。
試験期間	2022 年 9 月 13 日（最初の被験者の治験参加）～実施中（2024 年 6 月時点） データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

（2）試験成績

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.9-2 に、被験者の背景を表 2.7.6.9-3 に示した。

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：[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。

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 PK 解析対象集団とし、PK 解析対象集団を対象として PK プロファイルの解析を実施した（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.1.3.1）。

継続投与試験の安全性解析対象集団の内訳は、男性は 10/15 例（66.7%）、女性は 5/15 例（33.3%）であった。年齢の中央値は 20.0 歳（範囲：5～52 歳）であった。人種及び民族は全例アジア人（日本人）及び非ヒスパニック系であった。原発性免疫不全症候群のタイプは、分類不能型免疫不全症が最も多く（9/15 例、60.0%）、次いで X 連鎖無ガンマグロブリン血症（3/15 例、20.0%）が多かった。

表 2.7.6.9-2　被験者の内訳（TAK-771-3005 試験：継続投与試験の安全性解析対象集団）

Disposition	N=15 n (%)
Discontinued the treatment in TAK-771-3005 study	2 (13.3)
Reason for discontinuation of the treatment in TAK-771-3005 study	2 (13.3)
Adverse event	1 (6.7)
Withdrawal by subject	1 (6.7)
Ongoing on treatment in TAK-771-3005 study	13 (86.7)
Completed treatment in TAK-771-3005 study	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 14.1.1.2

n: number of subjects

Number of Safety Analysis Set for Extension Study is the denominator used to calculate the percentage.

表 2.7.6.9-3　被験者の背景（TAK-771-3005 試験：継続投与試験の安全性解析対象集団）

Demographic Characteristic		N=15
Age (years) at informed consent obtained from TAK-771-3004	Mean (SD)	22.7 (14.19)
	Median	20.0
	Min, Max	5, 52
Sex [n (%)]	Male	10 (66.7)
	Female	5 (33.3)
Race [n (%)]	Asian	15 (100.0)
Ethnicity [n (%)]	Not Hispanic or Latino	15 (100.0)
Height at TAK-771-3004 baseline (cm)	Mean (SD)	148.43 (26.577)
	Median	162.30
	Min, Max	93.3, 173.4
Weight at baseline (kg)	Mean (SD)	43.75 (16.924)
	Median	49.70
	Min, Max	15.9, 63.9
BMI at TAK-771-3004 baseline (kg/m^2)	Mean (SD)	18.97 (2.825)
	Median	18.95
	Min, Max	14.3, 24.0
Prior treatment at consent obtained from TAK-771-3004 [n (%)]	IVIG	5 (33.3)
	cSCIG	9 (60.0)
	TAK-664	1 (6.7)

出典：添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.1.4.1

BMI: body mass index; cSCIG: conventional subcutaneous immunoglobulin; IVIG: intravenous immunoglobulin; Max: Maximum; Min: Minimum; n: number of subjects; SD: standard deviations

The denominator for percentages is the number of subjects in the Safety Analysis Set for Extension Study.

(a) TAK-771-3004 Baseline value is defined as the pre-SC treatment TAK-771-3004 baseline visit value, if non-missing. If missing, then the Screening visit value obtained from TAK-771-3004 is used (if non-missing).

2）安全性の結果

① 投与量

本剤の曝露状況を表 2.7.6.9-4 に示す。

TAK-771-3005 試験では、被験者 1 例あたりの本剤投与期間の中央値は 224.0 日（範囲：141～505 日）であった。被験者 1 例あたりの本剤投与回数の中央値は 9.0 回（範囲：6～25 回）

であり、全被験者に合計 169 回の投与が行われた（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Appendix 16.2.5 Listing 16.2.5.2.1）。

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、被験者 1 例あたりの本剤投与期間の中央値は 422.0 日（範囲：183～694 日）であり、被験者 1 例あたりの本剤投与回数の中央値は 18.5 回（範囲：9～35 回）であった。全被験者に合計 316 回の投与が行われた（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Appendix 16.2.5 Listing 16.2.5.2.2）。

表 2.7.6.9-4　曝露状況（TAK-771-3005 試験：継続投与試験の安全性解析対象集団、全試験期間：安全性解析対象集団）

Variable /Statistic	TAK-771-3005 N=15	Overall Period N=16
Exposure (days) (a)		
Mean (SD)	273.7 (132.64)	462.9 (144.51)
Median	224.0	422.0
Q1, Q3	168.0, 364.0	365.0, 560.5
Min, Max	141, 505	183, 694
Number of infusions (b)		
Mean (SD)	11.3 (5.60)	19.8 (6.34)
Median	9.0	18.5
Q1, Q3	7.0, 14.0	15.5, 22.5
Min, Max	6, 25	9, 35

出典：添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.1.1 及び Table 14.3.1.2

Max: Maximum; Min: Minimum; n: number of subjects; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation

(a) Days of Exposure: Number of days from the date of the first dose of investigational drug in Study TAK-771-3005 to the date of the end of treatment for Study TAK-771-3005. Number of days from the date of the first dose of investigational drug in Study TAK-771-3004 to the date of the end of treatment for the overall period.

(b) Total number of applied infusions including completed, interrupted, and stopped.

② 有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.9-5 に示した。

TAK-771-3005 試験では、データカットオフ時点で、14/15 例（93.3%）に 183 件の有害事象が認められ、そのうち治験薬と関連ありの有害事象は 8/15 例（53.3%）に 73 件認められた。

重篤な有害事象が 4/15 例（26.7%）に 7 件認められたが、すべて治験担当医師及び治験依頼者により治験薬と関連なしと判断された。これらの重篤な有害事象はデータカットオフ時点までにすべて回復した（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書 14.3.3、Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.3.1）。また、重度の有害事象が 3/15 例（20.0%）に 6 件認められたが、すべて治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

局所性の有害事象が 7/15 例（46.7%）に 79 件認められ、そのうち治験薬と関連ありの有害事象は 7/15 例（46.7%）に 59 件認められた。また、全身性の有害事象が 13/15 例（86.7%）に 104 件認められ、そのうち治験薬と関連ありの有害事象は 3/15 例（20.0%）に 14 件認められた。治験中止に至った有害事象が 1/15 例（6.7%）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

全試験期間では、データカットオフ時点で、15/16 例（93.8%）に 364 件の有害事象が認められ、そのうち治験薬と関連ありの有害事象は 11/16 例（68.8%）に 177 件認められた。

重篤な有害事象が 4/16 例（25.0%）に 10 件認められたが、すべて治験担当医師及び治験依頼者により治験薬との関連なしと判断された。これらの重篤な有害事象はデータカットオフ時点までにすべて回復した（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書 14.3.3、Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.3.2）。また、重度の有害事象が 4/16 例（25.0%）に 7 件認められたが、すべて治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。

局所性の有害事象が 9/16 例（56.3%）に 137 件認められ、そのうち治験薬と関連ありの有害事象は 8/16 例（50.0%）に 108 件認められた。また、全身性の有害事象が 14/16 例（87.5%）に 227 件認められ、そのうち治験薬と関連ありの有害事象は 7/16 例（43.8%）に 69 件認められた。治験中止に至った有害事象が 1/16 例（6.3%）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.9-5　有害事象の概略（TAK-771-3005 試験：継続投与試験の安全性解析対象集団、全試験期間：安全性解析対象集団）

Category	TAK-771-3005 N=15					Overall Period N=16				
	Number (%) of Subjects	Number of Events	Events per infusion (a)	Events per subject (b)	Events per subject-years (c)	Number (%) of Subjects	Number of Events	Events per infusion (a)	Events per subject (b)	Events per subject-years (c)
Any TEAE	14 (93.3)	183	1.083	12.200	14.824	15 (93.8)	364	1.152	22.750	16.965
Any TEAE related to IP	8 (53.3)	73	0.432	4.867	5.913	11 (68.8)	177	0.560	11.063	8.249
Any TEAE non-related to IP	13 (86.7)	110	-	-	-	14 (87.5)	187	-	-	-
Any serious TEAE	4 (26.7)	7	0.041	0.467	0.567	4 (25.0)	10	0.032	0.625	0.466
Any serious TEAE related to IP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any non-serious TEAE	14 (93.3)	176	-	-	-	15 (93.8)	354	-	-	-
Any severe TEAE	3 (20.0)	6	-	-	-	4 (25.0)	7	-	-	-
Any severe TEAE related to IP	0	0	-	-	-	0	0	-	-	-
Any local TEAE	7 (46.7)	79	0.467	5.267	6.399	9 (56.3)	137	0.434	8.563	6.385
Any Local TEAE related to IP	7 (46.7)	59	0.349	3.933	4.779	8 (50.0)	108	0.342	6.750	5.033
Any systemic TEAE	13 (86.7)	104	0.615	6.933	8.424	14 (87.5)	227	0.718	14.188	10.580
Any Systemic TEAE related to IP	3 (20.0)	14	0.083	0.933	1.134	7 (43.8)	69	0.218	4.313	3.216
Any Infusion associated TEAE	6 (40.0)	72	0.426	4.800	5.832	8 (50.0)	136	0.430	8.500	6.338
Any Infusion associated TEAE related to IP	-	-	0.314	3.533	4.293	-	-	0.342	6.750	5.033
Any severe Infusion associated TEAE	-	-	0	0	0	-	-	0	0	0
Any severe Infusion associated TEAE related to IP	-	-	0	0	0	-	-	0	0	0
Any serious Infusion associated TEAE	-	-	0	0	0	-	-	0	0	0
Any serious Infusion associated TEAE related to IP	-	-	0	0	0	-	-	0	0	0
Any TEAE leading to study discontinuation	1 (6.7)	2	-	-	-	1 (6.3)	2	-	-	-
Any TEAE leading to death	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 14.3.2.12.1.1、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 14.3.2.13.2.1、Table 14.3.2.13.2.2、Table 14.3.2.14.1.1、Table 14.3.2.14.1.2、Table 14.3.2.14.2.1、Table 14.3.2.14.2.2、Table 14.3.2.15.1.1、Table 14.3.2.15.1.2、Table 14.3.2.15.2.1、Table 14.3.2.15.2.2、Table 14.3.2.16.1、Table 14.3.2.16.1.2、Table 14.3.2.16.2.1、Table 14.3.2.16.2.2、Table 14.3.2.16.3.1、Table 14.3.2.16.3.2、Table 14.3.2.16.4.1、Table 14.3.2.16.4.2、Table 14.3.2.16.5.1、Table 14.3.2.16.5.2、Table 14.3.2.16.6.1 及び Table 14.3.2.16.6.2

IP: investigational product; N: number of subjects; TEAE: treatment-emergent adverse event

For the columns of 'Number (%) of subjects': Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.

TEAEs are defined as adverse events with onset after date-time of first dose of investigational drug but before EOS/Early termination visit, or medical conditions present prior to the start of investigational drug but increased in severity or relationship after date-time of first dose of investigational drug.

If the severity was missing for TEAE, the worst severity was assigned.

If the relationship to investigational drug was missing for TEAE, a causality of "Related" was assigned.

The denominator for percentages for Study TAK-771-3005 is the number of subjects in the Safety Analysis Set for Extension Study and the denominator for percentages for Overall Period is the number of subjects in the Safety Analysis Set.

Local TEAE includes TEAE where Injection Site Reaction Flag is checked as "Yes" from Adverse Events - 3005 page in eCRF for Study TAK-771-3005 and from Adverse Events page in eCRF for Overall Period.

Systemic TEAE includes TEAE where Injection Site Reaction Flag is not checked as "Yes" from Adverse Events - 3005 page in eCRF for Study TAK-771-3005 and from Adverse Events page in eCRF for Overall Period.

Infusion-associated TEAE includes TEAE where 'Infusion-Related Reaction Flag' is checked as "Yes" from Adverse Events - 3005 page in eCRF for Study TAK-771-3005 and from Adverse Events page in eCRF for Overall Period.

(a) Events per infusion = number of TEAEs / total number of infusions administered to subjects in the Safety Analysis Set for Extension Study.

(b) Events per subject = number of TEAEs / total number of subjects in the Safety Analysis Set for Extension Study.

(c) Events per subject-years = number of TEAEs / total number of days of exposure (calculated as end date of the Epoch with last treatment – the first dose of IP + 1) in the Safety Analysis Set for Extension Study, converted into years.

③ 主要評価項目

1）有害事象の発現

a. すべての有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.9-6 に示した。

TAK-771-3005 試験では、有害事象は 14/15 例（93.3%）に計 183 件発現した。最も発現頻度が高かった基本語（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。有害事象のほとんどはデータカットオフ時点までに回復した（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.2.1.1 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.1.1）。被験者 1 例あたりに換算したすべての有害事象の年間発現頻度は 14.828 件であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.12.1.1）。

全試験期間では、有害事象は 15/16 例（93.8%）に計 364 件発現した。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。有害事象のほとんどはデータカットオフ時点までに回復した（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.2.1.2 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.1.2）。被験者 1 例あたりに換算したすべての有害事象の年間発現頻度は 16.965 件であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.12.1.2）。

表 2.7.6.9-6　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：継続投与試験の安全性解析対象集団、全試験期間：安全性解析対象集団）

	TAK-771-3005 N=15		Overall Period N=16	
System Organ Class / Preferred Term	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events
Subjects with any TEAE	14 (93.3)	183	15 (93.8)	364
Ear and labyrinth disorders 耳および迷路障害	1 (6.7)	1	2 (12.5)	2
Eye disorders 眼障害	1 (6.7)	1	3 (18.8)	3
Gastrointestinal disorders 胃腸障害	6 (40.0)	18	8 (50.0)	28
Diarrhoea 下痢	2 (13.3)	2	2 (12.5)	3
Vomiting 嘔吐	1 (6.7)	1	2 (12.5)	2
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態	12 (80.0)	97	15 (93.8)	208
Pyrexia 発熱	6 (40.0)	18	9 (56.3)	58
Injection site pain 注射部位疼痛	4 (26.7)	22	5 (31.3)	33

表 2.7.6.9-6　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：継続投与試験の安全性解析対象集団、全試験期間：安全性解析対象集団）（続き）

	TAK-771-3005 N=15		Overall Period N=16	
System Organ Class / Preferred Term	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events
Infusion site erythema 注入部位紅斑	2 (13.3)	12	2 (12.5)	30
Injection site erythema 注射部位紅斑	3 (20.0)	18	3 (18.8)	29
Infusion site swelling 注入部位腫脹	2 (13.3)	8	2 (12.5)	18
Infusion site pain 注入部位疼痛	0	0	2 (12.5)	2
Malaise 倦怠感	0	0	2 (12.5)	2
Infections and infestations 感染症および寄生虫症	11 (73.3)	28	13 (81.3)	53
Nasopharyngitis 上咽頭炎	4 (26.7)	9	6 (37.5)	20
COVID-19 COVID-19	5 (33.3)	6	6 (37.5)	8
Upper respiratory tract infection 上気道感染	2 (13.3)	6	3 (18.8)	7
Oral herpes 口腔ヘルペス	1 (6.7)	1	2 (12.5)	4
Chronic sinusitis 慢性副鼻腔炎	0	0	2 (12.5)	3
Gastroenteritis 胃腸炎	1 (6.7)	1	2 (12.5)	2
Influenza インフルエンザ	2 (13.3)	2	2 (12.5)	2
Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症	5 (33.3)	6	7 (43.8)	9
Arthropod bite 節足動物咬傷	2 (13.3)	2	2 (12.5)	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害	3 (20.0)	8	5 (31.3)	14
Arthralgia 関節痛	1 (6.7)	2	2 (12.5)	3
Back pain 背部痛	1 (6.7)	1	2 (12.5)	2
Myalgia 筋肉痛	1 (6.7)	1	2 (12.5)	2
Nervous system disorders 神経系障害	2 (13.3)	2	6 (37.5)	7
Headache 頭痛	0	0	3 (18.8)	4
Reproductive system and breast disorders 生殖系および乳房障害	1 (6.7)	1	2 (12.5)	7

表 2.7.6.9-6　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：継続投与試験の安全性解析対象集団、全試験期間：安全性解析対象集団）（続き）

	TAK-771-3005 N=15		Overall Period N=16	
System Organ Class / Preferred Term	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (20.0)	10	5 (31.3)	14
Nasal congestion 鼻閉	1 (6.7)	1	2 (12.5)	2
Upper respiratory tract inflammation 上気道の炎症	1 (6.7)	1	2 (12.5)	2
Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害	3 (20.0)	4	6 (37.5)	9
Rash 発疹	1 (6.7)	1	2 (12.5)	2
Urticaria 蕁麻疹	0	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
PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class. TEAE: treatment-emergent adverse event.
Adverse events were coded to a System Organ Class and Preferred Term using MedDRA version 26.0.
For the columns of 'Number (%) of subjects': Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
The denominator for percentages for Study TAK-771-3005 is the number of subjects in the Safety Analysis Set for Extension Study and the denominator for percentages for Overall Period is the number of subjects in the Safety Analysis Set.
"Subjects with any TEAE" was sorted first, followed by alphabetical order of SOC. Within SOC, the PTs are presented by descending incidence and descending frequency (number of events).
TEAEs are defined as adverse events with onset after date-time of first dose of investigational drug but before EOS/Early termination visit, or medical conditions present prior to the start of investigational drug but increased in severity or relationship after date-time of first dose of investigational drug.

b. 治験薬と関連ありの有害事象

治験薬と関連ありの有害事象の発現頻度を表 2.7.6.9-7 に示した。

TAK-771-3005 試験では、治験薬と関連ありの有害事象は 8/15 例（53.3%）に 73 件認められた。治験薬と関連ありの有害事象のうち、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（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。治験薬と関連ありの有害事象はすべて軽度又は中等度であった。治験薬と関連ありの有害事象はすべてデータカットオフ時点までに回復した（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）。被験者 1 例あたりに換算したすべての治験薬と関連ありの有害事象の年間発現頻度は 5.913 件であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.12.2.1）。

全試験期間では、治験薬と関連ありの有害事象は 11/16 例（68.8%）に 177 件認められた。治験薬と関連ありの有害事象のうち、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%）次いで注入部位紅斑、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。

治験薬と関連ありの有害事象はすべて軽度又は中等度であった。中等度の非重篤な頭痛 1 件を除き、治験薬と関連ありの有害事象はすべてデータカットオフ時点までに回復した（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 16.2.7.1.2）。被験者 1 例あたりに換算したすべての治験薬と関連ありの有害事象の年間発現頻度は 8.249 件であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.12.2.2）。

表 2.7.6.9-7 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：継続投与試験の安全性解析対象集団、全試験期間：安全性解析対象集団）

	TAK-771-3005 N=15		Overall Period N=16	
System Organ Class / Preferred Term	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events
Subjects with any TEAE	8 (53.3)	73	11 (68.8)	177
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態	8 (53.3)	72	11 (68.8)	158
Pyrexia 発熱	2 (13.3)	13	5 (31.3)	44
Infusion site erythema 注入部位紅斑	2 (13.3)	12	2 (12.5)	30
Injection site erythema 注射部位紅斑	3 (20.0)	18	3 (18.8)	29
Infusion site swelling 注入部位腫脹	2 (13.3)	8	2 (12.5)	18
Injection site pain 注射部位疼痛	3 (20.0)	3	3 (18.8)	4
Infusion site pain 注入部位疼痛	0	0	2 (12.5)	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (12.5)	4
Nervous system disorders 神経系障害	0	0	3 (18.8)	4
Headache 頭痛	0	0	2 (12.5)	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 14.3.2.3.1.1 及び Table 14.3.2.3.1.2

PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class. TEAE: treatment-emergent adverse event.

Adverse events were coded to a System Organ Class and Preferred Term using MedDRA version 26.0.

For the columns of 'Number (%) of subjects': Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.

The denominator for percentages for Study TAK-771-3005 is the number of subjects in the Safety Analysis Set for Extension Study and the denominator for percentages for Overall Period is the number of subjects in the Safety Analysis Set.

"Subjects with any TEAE" was sorted first, followed by alphabetical order of SOC. Within SOC, the PTs are presented by descending incidence and descending frequency (number of events).

TEAEs are defined as adverse events with onset after date-time of first dose of investigational drug but before EOS/Early termination visit, or medical conditions present prior to the start of investigational drug but increased in severity or relationship after date-time of first dose of investigational drug.

If the relationship to investigational drug was missing for TEAE, a causality of "Related" was assigned.

c. 重篤な有害事象

TAK-771-3005 試験では、重篤な有害事象は 4/15 例（26.7%）に 7 件認められた。内訳は、副腎機能不全が 1/15 例（6.7%）に 2 件、下痢、炎症性腸疾患、COVID-19、関節脱臼及び低

血糖が各 1/15 例（6.7%）に 1 件であった。重症度は、副腎機能不全、下痢、関節脱臼及び低血糖が重度、炎症性腸疾患が中等度、COVID-19 が軽度であった。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。死亡に至った有害事象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 14.3.2.5.1.1 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.3.1）。

全試験期間では、重篤な有害事象は 4/16 例（25.0%）に 10 件認められた。内訳は、TAK-771-3005 試験で認められたものに加えて副腎機能不全、胃腸炎及び上気道の炎症が各 1/16 例（6.3%）に 1 件であった。重症度は、上気道の炎症が重度、副腎機能不全及び胃腸炎が中等度であった。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。死亡に至った有害事象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 14.3.2.5.1.2 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.3.2）。

d. 重度の有害事象

TAK-771-3005 試験では、重度の有害事象として、副腎機能不全が 1/15 例（6.7%）に 2 件、角膜実質炎、関節脱臼、低血糖及び下痢が 1/15 例（6.7%）に各 1 件認められた。これらの事象は治験薬と関連なしと判断され、データカットオフ時点で、角膜実質炎を除いて、転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.4.1.1 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.1.1）。

全試験期間では、重度の有害事象として、副腎機能不全が 1/16 例（6.3%）に 2 件、角膜実質炎、関節脱臼、低血糖、下痢及び上気道の炎症が 1/16 例（6.3%）に各 1 件認められた。これらの事象は治験薬と関連なしと判断され､データカットオフ時点で､角膜実質炎を除いて、転帰は回復であった（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）。

e. 局所性の有害事象

TAK-771-3005 試験では、局所性の有害事象は 7/15 例（46.7%）に 79 件認められた。局所性の有害事象のうち、2 例以上に認められた PT は注射部位疼痛（4/15 例、26.7%）、注射部位紅斑（3/15 例、20.0%）並びに注入部位紅斑及び注入部位腫脹（各 2/15 例、13.3%）であった。被験者 1 例あたりに換算した局所性の有害事象の年間発現頻度は 6.399 件であった。

治験薬と関連ありの局所性の有害事象は 7/15 例（46.7%）に 59 件認められた。治験薬と関連ありの局所性の有害事象のうち､2 例以上に認められた PT は注射部位紅斑及び注射部位疼痛（各 3/15 例、20.0%）並びに注入部位紅斑及び注入部位腫脹（各 2/15 例、13.3%）であった。被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありの局所性の有害事象の年間発現頻度は 4.779 件であった。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認められなかった。また、データカットオフ時点で、転帰はすべて回復であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.6.1.1、Table 14.3.2.14.1.1、Table 14.3.2.14.2.1 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.5.1）。

全試験期間では、局所性の有害事象は 9/16 例（56.3%）に 137 件認められた。局所性の有害事象のうち、2 例以上に認められた PT は注射部位疼痛（4/16 例、25.0%）、注射部位紅斑（3/16 例、18.8%）並びに注入部位紅斑、注入部位腫脹及び注入部位疼痛（各 2/16 例、12.5%）であった。被験者 1 例あたりに換算した局所性の有害事象の年間発現頻度は 6.385 件であった。

治験薬と関連ありの局所性の有害事象は 8/16 例（50.0%）に 108 件認められた。治験薬と関連ありの局所性の有害事象のうち、2 例以上に認められた 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、注入部位腫脹及び注入部位疼痛（各 2/16 例、12.5%）であった。被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありの局所性の有害事象の年間発現頻度は 5.033 件であった。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認められなかった。また、データカットオフ時点で、転帰はすべて回復であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.6.1.2、Table 14.3.2.14.1.2、Table 14.3.2.14.2.2 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.5.2）。

f. 全身性の有害事象

TAK-771-3005 試験では、全身性の有害事象は 13/15 例（86.7%）に 104 件認められた。全身性の有害事象のうち、2 例以上に認められた PT は発熱（6/15 例、40.0%）、COVID-19（5/15 例、33.3%）、上咽頭炎（4/15 例、26.7%）、下痢、上気道感染、インフルエンザ及び節足動物咬傷（各 2/15 例、13.3%）であった。被験者 1 例あたりに換算した全身性の有害事象の年間発現頻度は 8.424 件であった。

治験薬と関連ありの全身性の有害事象は 3/15 例（20.0%）に 14 件認められた。治験薬と関連ありの全身性の有害事象のうち、2 例以上に認められた PT は発熱（2/15 例、13.3%）であった。被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありの全身性の有害事象の年間発現頻度は 1.134 件であった。全身性の有害事象の大部分は軽度であった。全身性の有害事象のほとんどが、データカットオフ時点で回復又は軽快していた（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.7.1.1、Table 14.3.2.15.1.1、Table 14.3.2.15.2.1 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.6.1）。

全試験期間では、全身性の有害事象は 14/16 例（87.5%）に 227 件認められた。全身性の有害事象のうち、2 例以上に認められた PT は発熱（9/16 例、56.3%）、上咽頭炎、COVID-19（各 6/16 例、37.5%）、上気道感染及び頭痛（各 3/16 例、18.8%）、下痢、嘔吐、倦怠感、口腔ヘルペス、慢性副鼻腔炎、胃腸炎、インフルエンザ、節足動物咬傷、関節痛、背部痛、筋肉痛、鼻閉、上気道の炎症、発疹及び蕁麻疹（各 2/16 例、12.5%）であった。被験者 1 例あたりに換算した全身性の有害事象の年間発現頻度は 10.580 件であった。

治験薬と関連ありの全身性の有害事象は 7/16 例（43.8%）に 69 件認められた。治験薬と関連ありの全身性の有害事象のうち、2 例以上に認められた PT は発熱（5/16 例、31.3%）及び頭痛（2/16 例、12.5%）であった。被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありの全身性の有害事象の年間発現頻度は 3.216 件であった。全身性の有害事象の大部分は軽度であった。全身性の有害事象のほとんどが、データカットオフ時点で回復又は軽快していた（添付資料

5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.7.1.2、Table 14.3.2.15.1.2、Table 14.3.2.15.2.2 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.6.2）。

g. 治験中止に至った有害事象

1 例が投与部位紅斑及び注射部位紅斑により TAK-771-3005 試験を中止した。これらの事象はいずれも非重篤で程度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。これらの事象は発現から 11 日以内に回復した。

h. 注入に伴う有害事象

TAK-771-3005 試験では、注入に伴う有害事象は 6/15 例（40.0%）に 72 件認められた。注入に伴う有害事象のうち、2 例以上に認められた PT は注射部位疼痛（4/15 例、26.7%）、注射部位紅斑（3/15 例、20.0%）及び発熱（2/15 例、13.3%）であった。被験者 1 例あたりに換算した注入に伴う有害事象の年間発現頻度は 5,832 件であった。治験薬と関連ありの注入に伴う有害事象は 6/15 例（40.0%）に 53 件認められた。治験薬と関連ありの注入に伴う有害事象のうち、2 例以上に認められた PT は注射部位疼痛、注射部位紅斑（各 3/15 例、20.0%）及び発熱（2/15 例、13.3%）であった。被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありの注入に伴う有害事象の年間発現頻度は 4.293 件であった。注入に伴う有害事象の大部分は軽度であり、重度の注入に伴う有害事象は認められなかった。また、データカットオフ時点で転帰はすべて回復であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.8.1.1、Table 14.3.2.16.1.1、Table 14.3.2.16.2.1、Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.1.1）。

全試験期間では、注入に伴う有害事象は 8/16 例（50.0%）に 136 件認められた。注入に伴う有害事象のうち、2 例以上に認められた PT は注射部位疼痛（4/16 例、25.0%）、発熱、注射部位紅斑（3/16 例、18.8%）及び注入部位疼痛（2/16 例、12.5%）であった。被験者 1 例あたりに換算した注入に伴う有害事象の年間発現頻度は 6,388 件であった。治験薬と関連ありの注入に伴う有害事象は 7/16 例（43.8%）に 108 件認められた。治験薬と関連ありの注入に伴う有害事象のうち、2 例以上に認められた PT は発熱、注射部位疼痛、注射部位紅斑（各 3/16 例、18.8%）及び注入部位疼痛（2/16 例、12.5%）であった。被験者 1 例あたりに換算した治験薬と関連ありの注入に伴う有害事象の年間発現頻度は 5.033 件であった。注入に伴う有害事象の大部分は軽度であり、重度の注入に伴う有害事象は認められなかった。また、データカットオフ時点で転帰はすべて回復であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.8.1.2、Table 14.3.2.16.1.2、Table 14.3.2.16.2.2、Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.1.2）。

2）rHuPH20 に対する抗体価陽性（160 以上）の結合抗体の発現及び中和抗体の発現

全試験期間を通して抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）を発現した被験者は認められず、中和抗体検査を実施した被験者はいなかった（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）。

④ 探索的評価項目（安全性、忍容性）

1）臨床検査パラメータの変化

全試験期間を通して、臨床的に問題となる臨床検査値の変化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 14.3.3.2.1、Table 14.3.3.2.2、Table 14.3.3.2.3 及び Table 14.3.3.2.4）。

2）バイタルサイン及び体重の変化

全試験期間を通して、臨床的に問題となるバイタルサイン及び体重の変化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 14.3.4.1）。

3）抗 rHuPH20 抗体価（上昇あり、上昇なし）と有害事象発現との関連性（5 例以上に抗体価上昇が認められた場合にのみ評価する）

5 例以上の被験者において抗 rHuPH20 抗体価が 2 回連続で被験者のベースライン値を超えて 160 以上となった場合に本項目を評価することとしたが、いずれの時点においても抗 rHuPH20 抗体価が 160 以上となった被験者はいなかったため、本項目の解析は実施しなかった。

4）治験薬の投与と関連のある忍容性事象の発現

治験薬の投与と関連のある治験薬投与中の有害事象（TEAE）による投与速度の減速、投与中断又は投与中止を忍容性事象とした。

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）。

5）最終投与間隔（3 又は 4 週間隔）での投与を維持した被験者の割合

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（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Appendix 16.2.5 Listing 16.2.5.2.4 及び Listing 16.2.5.2.6）。

3）有効性の結果

① 探索的評価項目（有効性）

1）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

TAK-771-3005 試験及び全試験期間を通して、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（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.2.1.1.1 及び Table 14.2.1.1.2）。

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

TAK-771-3005 試験及び全試験期間において、それぞれ 11/15 例（73.3%）に 28 件及び 13/16 例（81.3%）に 53 件の感染症（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）が認められた。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、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（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.2.1.2.1、Table 14.2.1.2.2、Table 14.3.2.2.1.1、及び Table 14.3.2.2.1.2）。

TAK-771-3005 試験における感染症の有害事象の内訳は、COVID-19（5/15 例、33.3%）、上咽頭炎（4/15 例、26.7%）、上気道感染及びインフルエンザ（各 2/15 例、13.3%）、胃腸炎、麦粒腫、口腔ヘルペス、RS ウイルス感染及び鼻炎（各 1/15 例、6.7%）であった。中等度の上気道感染（2 例）を除き、重症度はすべて軽度であった。また、上咽頭炎及び COVID-19 の各 1 例を除き、試験期間中にすべて回復した。感染症の有害事象はすべて治験薬との関連なしと判断された（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.2.1.1、Table 14.3.2.4.1.1 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.1.1）。

全試験期間における感染症の有害事象の内訳は、上咽頭炎、COVID-19（各 6/16 例、37.5%）、上気道感染（3/16 例、18.8%）、口腔ヘルペス、慢性副鼻腔炎、胃腸炎、インフルエンザ（各 2/16 例、12.5%）、気管支炎、結膜炎、膀胱炎、麦粒腫、肺炎、RS ウイルス感染及び鼻炎（各 1/16 例、6.3%）であった。中等度の上気道感染（2 例）、肺炎及び胃腸炎（各 1 例）を除き、重症度はすべて軽度であった。また、上咽頭炎 2 例、気管支炎、膀胱炎、慢性副鼻腔炎及び COVID-19 の各 1 例を除き、試験期間中にすべて回復した。感染症の有害事象はすべて治験薬との関連なしと判断された（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.2.1.2、Table 14.3.2.4.1.2 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.1.2）。

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は、長期投与により増加する傾向は認められなかった。

3）医療資源の利用

a. 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 試験では、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、9.03（14.412）日、Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は 10.98 日（[4.49, 21.86]日）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 14.2.1.3.1）。

全試験期間では、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、7.42（10.517）日、Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は 5.53 日（[2.67, 9.93]日）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 14.2.1.3.2）。

b. 抗生物質の年間投与日数

TAK-771-3005 試験では、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、6.34（10.196）日、Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は 7.71 日（[3.54, 14.31]日）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 14.2.1.3.1）。

全試験期間では、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、5.91（10.073）日、Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は 4.41 日（[2.06, 8.10]日）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 14.2.1.3.2）。

c. 感染症又は他の疾患による年間の入院回数及び入院日数

感染症又は他の疾患（有害事象）（TAK-771-3005 試験では副腎機能不全、下痢、炎症性腸疾患、COVID-19、関節脱臼及び低血糖、全試験期間ではこれらに加えて胃腸炎及び上気道の炎症）により、4 例が入院した（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 及び Listing 16.2.7.1.2）。

TAK-771-3005 試験では、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（SD）は、0.38（0.689）回、Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は 0.46 回（[0.16, 0.99]回）であった。また、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（SD）は、4.62（11.861）日、Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は 5.62 日（[1.70, 13.24]日）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 14.2.1.3.1）。

全試験期間では、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（SD）は、0.29（0.574）回、Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は 0.22 回（[0.08, 0.45]回）であった。また、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（SD）は、2.85（7.313）日、Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は 2.13 日（[0.70, 4.79]日）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 14.2.1.3.2）。

d. 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 試験では、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（SD）は 2.28（2.929）回、Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は 2.77 回（[1.19, 5.36]回）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 14.2.1.3.1）。

全試験期間では、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（SD）は 2.53（2.777）回、Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は 1.89 回（[1.01, 3.16]回）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 14.2.1.3.2）。

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すべ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 薬物動態

1）血清中総 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 2.7.6.9-8 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 2.7.6.9-9 に示した。

TAK-771-3005 試験では、Week 0 の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI）は、3 週間隔で投与した被験者及び 4 週間隔で投与した被験者でそれぞれ 9.982 g/L（[5.250, 18.979] g/L）及び 9.371 g/L（[8.064, 10.890] g/L）であった。

血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は、3 週間隔で投与した被験者では 9.843～10.30 g/L であり、すべての来院時で同程度であったが、4 週間隔で投与した被験者では 9.339～19.20g/L であり、Week 36 から上昇し始め、Week 60 で急激に上昇した。4 週間隔で投与した被験者 13 例のうち 1 例の血清中総 IgG トラフ濃度（17.0～20.1 g/L）は、他の被験者（6.31～13.60 g/L）に比べ、試験期間を通じて比較的高値であった。多くの被験者は Week 24 までの血清中総 IgG トラフ濃度を測定していたのに対し、当該被験者は Week 72 までの血清中総 IgG トラフ濃度を測定しており、Week 36 以降の血清中総 IgG トラフ濃度の上昇は当該被験者から得られたデータによる影響が大きいものであった。また、3 週間隔で投与した被験者 2 例のうち、1 例の血清中総 IgG トラフ濃度は 8.97～10.6 g/L、もう 1 例の血清中総 IgG トラフ濃度は 9.94～10.8 g/L の範囲であった。いずれの血清中総 IgG トラフ濃度も感染症を効果的に予防する最低有効濃度以上を維持していた（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Appendix 16.2.6 Listings 16.2.6.4.1）。

表 2.7.6.9-8　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：PK 解析対象集団）

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 2.7.6.9-9　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：PK 解析対象集団）

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であ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トラフ濃度

トラフ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の要約を添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.2.3.2.1 に示した。

データカットオフ時点で、試験を中止した 2 例が TAK-771-3005 試験の特異抗体の測定を受けた。

抗破傷風トキソイド抗体のトラフ濃度の幾何平均値は、TAK-771-3004 試験では Epoch 1 の Week 1 に 1.334 IU/mL（n=16）、試験終了時に 1.578 IU/mL（n=14）であったのに対し、TAK-771-3005 試験では試験中止時／終了時に 0.641 IU/mL（n=2）であった。

抗インフルエンザ菌 b 型抗体のトラフ濃度の幾何平均値は、TAK-771-3004 試験では Epoch 1 の Week 1 に 1.958 µg/mL（n=16）、試験終了時に 1.519 µg/mL（n=14）であったのに対し、TAK-771-3005 試験では試験中止時／終了時（n=2）に 1.066 µg/mL であった。

抗 B 型肝炎抗体のトラフ濃度の幾何平均値は、TAK-771-3004 試験では Epoch 1 の Week 1 に 278.377 mIU/mL（n=16）、試験終了時に 383.372 mIU/mL（n=14）であったのに対し、TAK-771-3005 試験では試験中止時／終了時（n=2）に 278.742 mIU/mL であった。

4）結論

中間解析の結果（データカットオフ：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）より、2 歳以上の日本人 PID 患者に本剤を長期投与した場合においても、本剤は安全性、忍容性及び有効性は良好であることが示された。

TAK-771-3005 試験で新たな安全性所見は認められず、得られたデータは既に確立されている非日本人の本剤の安全性プロファイルと一致していた。また、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全試験期間（それぞれ 16.965 件及び 10.580 件）と比較して TAK-771-3005 試験（それぞれ 14.824 件及び 8.424 件）で低く、本剤の長期投与中に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全試験期間（6.385 件）と TAK-771-3005 試験（6.399 件）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。重篤な有害事象は TAK-771-3005 試験で 4/15 例（26.7%）に 7 件認められたが、全試験期間を通して、本剤と関連のある重篤な有害事象は認められず、抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）を発現した被験者もみられなかった。

全試験期間を通して 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。