目次

略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 分析法の概略 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 参考文献 5
2.7.1.5 付録 6

表

表 2.7.1.1-1 抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の分析法の要約 5

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
IgG	immunoglobulin G〔免疫グロブリン G〕
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20〔遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（製剤）〕

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

TAK-771（以下、本剤）は、皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 製剤（rHuPH20）から構成される皮下注用の組合せ製剤である。本剤は、大量の免疫グロブリン G（IgG）の皮下投与を可能にするために開発され、海外では 40 ヵ国以上で承認されている（2024 年 5 月現在）。本邦では「ハイキュービア 10%皮下注セット」の販売名にて、2024 年 12 月に「無又は低ガンマグロブリン血症」の効能・効果で医薬品製造販売承認を取得済みである。

今回の「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」の効能・効果の追加に係る承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）の臨床データパッケージに含まれる各試験では本剤の市販製剤を使用しており、先行する「無又は低ガンマグロブリン血症」の効能・効果での医薬品製造販売承認申請に含めた臨床試験で使用した製剤とも同じである。そのため、本剤を用いた生物薬剤学試験は実施していない。

なお、本剤のバイオアベイラビリティの評価結果は、ハイキュービア 10%皮下注セット製造販売承認申請資料（2024 年 2 月申請）CTD 2.7.1[1]にて提出済みである。

2.7.1.1.1 分析法の概略

2.7.1.1.1.1 血清中 IgG 濃度

本申請の臨床データパッケージで評価資料とした各試験（国内試験：TAK-771-3002 試験、海外試験：TAK-771-1001 試験、161403 試験及び 161505 試験）における血清中総 IgG 濃度は免疫比朧法により測定した。同様に、TAK-771-1001 試験における IgG サブクラス濃度も免疫比朧法を用いて測定した。

測定法の検討では、測定機関において総 IgG 及び各 IgG サブクラスの検量線を作成し、これらの検量線が検討した総 IgG 及び各 IgG サブクラスの濃度で十分な精度及び真度を有することを確認した。検量線に基づく総 IgG の定量範囲は 1.72～13.10 g/L であり、各 IgG サブクラス（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）の定量範囲はそれぞれ 1.82～6.99 g/L、1.04～4.03 g/L、0.137～0.541 g/L 及び 0.140～0.556 g/L であった。また、総 IgG について免疫グロブリン E との干渉作用は認められず、各 IgG サブクラスについて免疫グロブリン A、免疫グロブリン M 及び免疫グロブリン E との干渉作用は認められなかった。

なお、これらの分析法のバリデーション試験報告書は、ハイキュービア 10%皮下注セット製造販売承認申請資料（2024 年 2 月申請）CTD 第 5 部（添付資料番号：5.3.1.4-1～5.3.1.4-6）[1]にて提出済みである。また、161403 試験、161505 試験及び TAK-771-1001 試験における血清中 IgG 濃度の生体試料分析報告書を本申請資料の第 5 部（添付資料番号：5.3.1.4-1～5.3.1.4-8）に添付した[1]。

[1] TAK-771-3002試験は2025年1月時点で継続中であり、当該試験の血清中総IgG濃度の生体試料分析報告書は、試験終了時に作成される予定であるため、添付していない。

2.7.1.1.1.2 抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体

本申請の臨床データパッケージで評価資料とした各試験（国内試験：TAK-771-3002 試験、海外試験：TAK-771-1001 試験、161403 試験及び 161505 試験）における、抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の分析法の要約を表 2.7.1.1-1 に示した。また、測定方法の概略を以下に示した。

抗 rHuPH20 結合抗体

抗 rHuPH20 結合抗体は、ブリッジング法による電気化学発光免疫測定法を用いて検出した。陽性対照には、ウサギ抗 rHuPH20 ポリクローナル抗体を使用した。当該分析法における相対感度は 2.4 ng/mL であった（表 2.7.1.1-1）。

試料は最小希釈倍率（1：5）で希釈し、検出試薬（rHuPH20-Sulfo）及び捕捉試薬（rHuPH20-biotin）とともに一晩プレインキュベートした後、Meso Scale Discovery（MSD）製ストレプトアビジンコーティングプレートに移した。インキュベート後、プレートを洗浄し、Read Buffer を添加して生じた電気化学発光シグナルを MSD 製 Sector™ Imager 2400 装置で測定した。シグナルが統計学的に設定したカットオフ値を上回った試料については、確認試験として、過剰量の非標識 rHuPH20 とともにインキュベートし、特異性を確認した。特異性が確認された試料については、さらに滴定アッセイにより抗体価を測定した。

抗 rHuPH20 中和抗体

抗 rHuPH20 中和抗体の測定では、ヒト血漿試料中に存在する抗体が rHuPH20 の in vitro ヒアルロニダーゼ機能を中和する活性について、プラスチックマルチウェルマイクロタイタープレート上に非共有結合したビオチン化ヒアルロン酸の加水分解の減少を測定することで評価した。陽性対照にはウサギ抗 rHuPH20 IgG 中和抗体を使用した。当該分析法における相対感度は 53.2 µg/mL であった（表 2.7.1.1-1）。

試料は最小希釈倍率（1：100）で希釈し、抗 rHuPH20 中和抗体が結合できる規定濃度の rHuPH20 とともにプレインキュベートした後、ビオチン化ヒアルロン酸でコーティングされたマイクロタイタープレートに移した。一定時間の酵素反応の後、非結合物を洗い流し、プレート上に残ったビオチン化ヒアルロン酸をストレプトアビジン－西洋ワサビペルオキシダーゼ及び 3,3′,5,5′-テトラメチルベンジジン液体基質を添加して発色させた（発色強度は rHuPH20 活性に反比例する）。発色強度（650 nm で補正した 450 nm における吸光度）はマイクロプレート分光光度計を用いて測定した。測定結果が統計学的に設定されたカットオフ値を上回った試料については、抗体を介した中和であるかどうかを確認した。抗体を介した中和であることが確認された試料については、さらに滴定アッセイにより抗体価を測定した。

なお、これらの分析法のバリデーション試験報告書の一部は、ハイキュービア 10%皮下注セット製造販売承認申請資料（2024 年 2 月申請）CTD 第 5 部（添付資料番号：5.3.1.4-7～5.3.1.4-13）[1]にて提出済みであるため、未提出のバリデーション試験報告書のみ本申請資料の第 5 部（添付資料番号：5.3.1.4-9～5.3.1.4-18）に添付した。また、161403 試験及び 161505 試験における抗 rHuPH20 中和抗体の生体試料分析報告書、並びに 161403 試験、161505 試験

及び TAK-771-1001 試験の抗 rHuPH20 結合抗体の生体試料分析報告書を本申請資料の第 5 部（添付資料番号：5.3.1.4-19～5.3.1.4-23）に添付した[2]。

表 2.7.1.1-1　抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の分析法の要約

試験番号	測定施設	測定項目	測定法	相対感度	精度（CV%）		バリデーション試験報告書（添付資料番号）
					測定内	測定間	
TAK-771-1001 161403 161505 TAK-771-3002	[redacted]	抗 rHuPH20 結合抗体	ECL	2.4 ng/mL	5.4～16.8	12.4～17.5	R09099 (a) 10168（5.3.1.4-9） 10255（5.3.1.4-10） 15120 (b) 15121 (c) 16040（5.3.1.4-11） 16228（5.3.1.4-12） 18231（5.3.1.4-13）
	[redacted]	抗 rHuPH20 中和抗体	ELISA	53.2 µg/mL	0.857～23.8	8.59～21.2	15122 (d) 15183（5.3.1.4-14） 16230 (e) 18243 (f) 20035 (g) 22065（5.3.1.4-15） 22072（5.3.1.4-16） 22103（5.3.1.4-17） 23096（5.3.1.4-18）

CV: coefficient of variation; ECL: electrochemiluminescence; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20

(a)　ハイキュービア 10%皮下注セット製造販売承認申請資料（2024 年 2 月申請）CTD 添付資料番号 5.3.1.4-7[1]
(b)　ハイキュービア 10%皮下注セット製造販売承認申請資料（2024 年 2 月申請）CTD 添付資料番号 5.3.1.4-8[1]
(c)　ハイキュービア 10%皮下注セット製造販売承認申請資料（2024 年 2 月申請）CTD 添付資料番号 5.3.1.4-9[1]
(d)　ハイキュービア 10%皮下注セット製造販売承認申請資料（2024 年 2 月申請）CTD 添付資料番号 5.3.1.4-10[1]
(e)　ハイキュービア 10%皮下注セット製造販売承認申請資料（2024 年 2 月申請）CTD 添付資料番号 5.3.1.4-11[1]
(f)　ハイキュービア 10%皮下注セット製造販売承認申請資料（2024 年 2 月申請）CTD 添付資料番号 5.3.1.4-12[1]
(g)　ハイキュービア 10%皮下注セット製造販売承認申請資料（2024 年 2 月申請）CTD 添付資料番号 5.3.1.4-13[1]

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4 参考文献

[1]　ハイキュービア 10%皮下注セット製造販売承認申請資料（2024 年 2 月申請、eCTD 受付番号：360115001）（添付なし）

[2] TAK-771-3002試験は2025年1月時点で継続中であり、当該試験の抗rHuPH20結合抗体及び中和抗体の生体試料分析報告書は、試験終了時に作成される予定であるため、添付していない。また、TAK-771-1001試験の抗rHuPH20中和抗体の生体試料分析報告書は、当該試験で抗rHuPH20中和抗体の測定が発生しなかったため、作成されていない。

2.7.1.5 付録

該当なし

目次

略号一覧表 3
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1 健康成人を対象とした試験 8
2.7.2.2.2 CIDP 及び MMN 患者を対象とした試験 16
2.7.2.2.3 CIDP 患者を対象とした試験 24
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 43
2.7.2.3.1 非日本人 CIDP 患者における内因性要因の影響の評価 43
2.7.2.3.2 日本人 CIDP 患者及び非日本人 CIDP 患者の結果の比較 43
2.7.2.4 特別な試験 46
2.7.2.4.1 rHuPH20 の免疫原性 46
2.7.2.5 参考文献 47
2.7.2.6 付録 47

表

表 2.7.2.1-1 臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要 5
表 2.7.2.2-1 投与スケジュール（TAK-771-1001 試験） 8
表 2.7.2.2-2 本剤初回投与後の血清中総 IgG（ベースライン未補正）の PK パラメータ（TAK-771-1001 試験、PK データの解析対象集団） 13
表 2.7.2.2-3 本剤初回投与後の血清中総 IgG（ベースライン補正値）の PK パラメータ（TAK-771-1001 試験、PK データの解析対象集団） 16
表 2.7.2.2-4 Epoch 1 における検体採取時点（TAK-771-3002 試験） 18
表 2.7.2.2-5 Epoch 1 における血清中総 IgG トラフ濃度（TAK-771-3002 試験、Epoch 1 の安全性解析対象集団） 21
表 2.7.2.2-6 Epoch 2 における血清中総 IgG トラフ濃度（TAK-771-3002 試験、Epoch 2 の安全性解析対象集団） 23
表 2.7.2.2-7 Epoch 1 における検体採取時点（161403 試験） 27
表 2.7.2.2-8 Epoch 1 における血清中総 IgG トラフ濃度 （161403 試験、施設 530 の被験者を除外した MITT 解析対象集団） 28
表 2.7.2.2-9 CIDP 再発有無別の血清中総 IgG トラフ濃度（161403 試験、MITT 解析対象集団） 31
表 2.7.2.2-10 男女別の血清中総 IgG トラフ濃度（161403 試験） 32
表 2.7.2.2-11 BMI 別の血清中総 IgG トラフ濃度（161403 試験） 33
表 2.7.2.2-12 投与間隔別の血清中総 IgG トラフ濃度（161403 試験） 36
表 2.7.2.2-13 糖尿病の有無別の血清中総 IgG トラフ濃度（161403 試験） 36

表 2.7.2.2-14　握力評価に基づく機能障害の悪化の有無別の血清中総 IgG トラフ濃度（161403 試験） 37
表 2.7.2.2-15　INCAT スコアに基づく機能障害の悪化の有無別の血清中総 IgG トラフ濃度 （161403 試験） 38
表 2.7.2.2-16　血清中総 IgG トラフ濃度 （161505 試験、施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団） 40
表 2.7.2.2-17　CIDP 再発有無別の血清中総 IgG トラフ濃度 （161505 試験、施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団） 42
表 2.7.2.3-1　日本人 CIDP 患者と非日本人 CIDP 患者の血清中総 IgG トラフ濃度の比較（TAK-771-3002 試験：Epoch 1 の安全性解析対象集団、 161403 試験：施設 530 の被験者を除外した MITT 解析対象集団） 45
表 2.7.2.4-1　抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体の発現 （安全性解析対象集団） 47

図

図 2.7.2.2-1　本剤初回投与後の血清中総 IgG 濃度（ベースライン未補正）の推移（TAK-771-1001 試験、PK データの解析対象集団） 11
図 2.7.2.2-2　本剤初回投与後の血清中総 IgG 濃度（ベースライン補正値）の推移（TAK-771-1001 試験、PK データの解析対象集団） 14
図 2.7.2.2-3　試験デザインのフローチャート（TAK-771-3002 試験） 17
図 2.7.2.2-4　試験デザインのフローチャート（161403 試験） 26
図 2.7.2.2-5　CIDP 再発有無別の血清中総 IgG トラフ濃度の個別推移 （161403 試験、MITT 解析対象集団） 30
図 2.7.2.2-6　各評価時点における BMI 別の血清中総 IgG トラフ濃度の箱ひげ図（161403 試験） 34
図 2.7.2.2-7　Epoch 1 最終評価時点における握力評価に基づく機能障害の悪化の有無別の 血清中総 IgG トラフ濃度の箱ひげ図（161403 試験） 37
図 2.7.2.2-8　CIDP 再発有無別の血清中総 IgG トラフ濃度の個別推移 （161505 試験、施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団） 41

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
$AUC_{0\text{-}D8}$	area under the concentration-time curve from time zero (Day 1) to Day 8〔投与終了後 0 時間から Day 8 までの濃度－時間曲線下面積〕
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from time zero (Day 1) to infinity〔投与終了後 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積〕
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time zero (Day 1) to time of the last quantifiable concentration〔投与終了後 0 時間から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積〕
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy〔慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〕
CL/F	apparent total clearance〔見かけの全身クリアランス〕
C_{max}	maximum concentration〔最高濃度〕
CV	coefficient of variation〔変動係数〕
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%〕
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment
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〕
λ_z	terminal disposition phase rate constant〔終末相における消失速度定数〕
MITT	modified intent-to-treat
MMN	multifocal motor neuropathy〔多巣性運動ニューロパチー〕
PK	pharmacokinetic(s)〔薬物動態〕
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20〔遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（製剤）〕
SCIG, 10%	subcutaneous IGI, 10% solution〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤〕
$t_{1/2}$	terminal half-life〔終末相における消失半減期〕
t_{max}	time to maximum concentration〔最高濃度到達時間〕
V_z/F	apparent volume of distribution〔見かけの分布容積〕

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

TAK-771（以下、本剤）は、皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（SCIG, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 製剤（rHuPH20）から構成される皮下注用の組合せ製剤である。本剤は、「ハイキュービア 10%皮下注セット」の販売名にて、2024 年 12 月に「無又は低ガンマグロブリン血症」の効能・効果で医薬品製造販売承認を取得済みである。

本モジュールでは、本剤の「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」の効能・効果の追加に係る承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）を支持する臨床薬理データについて要約した。

本申請における臨床薬理評価は、以下の 4 試験から得られた血清中免疫グロブリン G（IgG）濃度及び抗 rHuPH20 抗体等の結果に基づき行った。

- 健康成人を対象とした海外第 1 相試験（TAK-771-1001 試験）
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）及び多巣性運動ニューロパチー（MMN）患者を対象とした国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験）
- CIDP 患者を対象とした海外第 3 相試験（161403 試験）
- CIDP 患者を対象とした海外第 3b 相長期投与試験（161505 試験）

臨床薬理評価に用いた上記 4 試験の概要及び主な臨床薬理評価項目を表 2.7.2.1-1 に一覧で示した。また、個々の試験デザイン及び試験結果については 2.7.2.2 に要約した。

表 2.7.2.1-1　臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な臨床薬理 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 1 相 TAK-771-1001 （評価） （5.3.3.1-1）	忍容性、安全性及び PK 試験 本剤を投与したときの忍容性を用量漸増の有無別に検討する。	健康被験者	無作為化、 非盲検、 単施設	rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に SCIG, 10%を皮下投与した。SCIG, 10%の目標用量（Part 1 では 0.4 g/kg、Part 2 では 1.0 g/kg）を各 Arm の漸増スケジュールに従って、又は用量漸増なしで投与した。 · **Arm 1 及び 4：** Week 1 に目標用量の 1/4 量を投与し、その後漸増して Week 8 に目標用量の全量を投与した。 · **Arm 2 及び 5：** Week 1 に目標用量の 1/2 量を投与し、その後増量して Week 5 に目標用量の全量を投与した。 · **Arm 3 及び 6：** 用量漸増なしで Week 1 に目標用量の全量を投与した。	51／48 （内訳） Arm 1：8 Arm 2：8 Arm 3：8 Arm 4：8 Arm 5：9 Arm 6：10	· 本剤初回投与後（Week 1 投与後）の血清中総 IgG 及び IgG サブクラスの PK パラメータ · 抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現	2020 年 11 月～ 2022 年 3 月 米国の 1 施設

表 2.7.2.1-1　臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な臨床薬理 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
国内 第 3 相 TAK-771-3002 （評価） （5.3.5.2-1、 5.3.5.2-4）	有効性、安全性及び忍容性試験 日本人 CIDP 患者及び MMN 患者に本剤を投与したときの有効性、安全性、忍容性を検討する。	**Cohort 1** 日本人 CIDP 患者 18 歳以上 **Cohort 2** 日本人 MMN 患者 18 歳以上	前向き 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Cohort 1 及び 2 共通** rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後 10 分以内に SCIG, 10%を皮下投与した。 SCIG, 10%の投与量は、試験開始前の IgG 投与量（1 ヵ月あたり 0.4～2.4 g/kg）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、最初は 1 週間とし、以降は試験開始前の IVIG 療法を基に決定した投与間隔（2、3 又は 4 週間隔）になるまで 1 週ずつ延長した。 Epoch 1 及び Epoch 2 の最初の 6 ヵ月は、SCIG, 10%の 1 ヵ月あたりの投与量が試験開始前の IVIG 療法と同量(1 ヵ月あたり 0.4～2.4 g/kg）となるよう維持した。Epoch 2 の最初の 6 ヵ月経過後は、3 ヵ月ごとに治験担当医師の判断で SCIG, 10%の投与量を調節できることとした。 投与期間は、Epoch 1 が 6 ヵ月間、Epoch 2 が最短 6 ヵ月間であった。Epoch 2 の最初の 6 ヵ月経過後に、本剤に対する忍容性が良好であり、本剤の継続を希望した被験者については、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投与を継続できることとした。	**Cohort 1** 19／16 **Cohort 2** 7／5	・血清中総 IgG トラフ濃度 ・抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現	2022 年 1 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 （中間報告 2 のデータカットオフ） 日本国内の 23 施設

表 2.7.2.1-1　臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な臨床薬理 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 161403（評価） （5.3.5.1-1）	有効性、安全性及び忍容性試験 **Epoch 1** CIDP 患者に本剤を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を検討する。	**Epoch 1** CIDP 患者 18 歳以上	**Epoch 1** 前向き、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 多施設共同	**Epoch 1** rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後 10 分以内に、SCIG, 10%又はプラセボ（ヒトアルブミン液 0.25%）を皮下投与した。 SCIG, 10%の投与量は、無作為化前に投与されていた IgG 投与量の 1 ヵ月あたりの等価用量（1 ヵ月あたり 0.4～2.4 g/kg）とした。投与間隔は、最初は 1 週間とし、以降は無作為化前の IVIG 療法と同じ投与間隔、又は被験者の忍容性に基づき治験担当医師が決定した投与間隔（2、3 又は 4 週間隔）になるまで 1 週ずつ延長した。投与期間は最長 6 ヵ月間とした。	**Epoch 1** 132／120（174） (a)	・血清中総 IgG トラフ濃度 ・抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現	**Epoch 1** 2015 年 12 月～ 2022 年 2 月 海外の 54 施設
海外 第 3b 相 161505（評価） （5.3.5.2-2）	安全性、忍容性及び免疫原性試験 CIDP 患者に本剤を長期投与したときの安全性、忍容性及び免疫原性を検討する。	161403 試験の Epoch 1 を再発なしで完了した CIDP 患者	非盲検、 単一群、 非対照、 多施設共同、 継続投与	rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後 10 分以内に SCIG, 10%を皮下投与した。投与量及び投与間隔は、先行試験である 161403 試験と同じレジメンを継続した。投与期間は、本剤が承認され、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。	86／88	・血清中総 IgG トラフ濃度 ・抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現	2016 年 11 月～ 2023 年 7 月 海外の 39 施設

CIDP：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、IgG：免疫グロブリン G、IVIG：静注用免疫グロブリン、MMN：多巣性運動ニューロパチー、PK：薬物動態、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、SCIG, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤

(a)　当初の計画被験者数は 174 例であったが、当該試験の実施中に得られた CIDP に関する新たな知見に基づき、最終的な計画被験者数を 120 例に変更した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 健康成人を対象とした試験

2.7.2.2.1.1 海外第 1 相試験（TAK-771-1001 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-1（評価）

（1）試験デザイン

TAK-771-1001 試験は、健康成人に本剤を投与したときの忍容性、安全性及び薬物動態（PK）を用量漸増の有無別に評価する、海外第 1 相、非盲検、無作為化、単施設試験である。

本試験は、当時実施中であった本剤の海外第 3 相試験（CIDP 患者を対象とした 161403 試験等）では本剤投与開始時に漸増投与を規定していたことを背景として、本剤の漸増投与を行う場合と行わない場合の忍容性及び安全性等を評価することを主な目的として実施された。

本試験は、目標用量の異なる 2 つの Part（Part 1 及び 2）で構成され、さらに各 Part には投与スケジュールが異なる 3 つの Arm（Part 1：Arm 1～3、Part 2：Arm 4～6）が設けられた。

Part 1（Arm 1～3）及び Part 2（Arm 4～6）の目標用量はそれぞれ 0.4 g/kg 及び 1.0 g/kg であり、各 Arm の概要及び投与スケジュールは以下のとおりであった。

- Arm 1 及び 4：
  Week 1 に目標用量の 1/4 量を投与し、その後漸増して Week 8 に目標用量の全量を投与
- Arm 2 及び 5：
  Week 1 に目標用量の 1/2 量を投与し、その後増量して Week 5 に目標用量の全量を投与
- Arm 3 及び 6：
  Week 1 に目標用量の全量を投与（用量漸増なし）

表 2.7.2.2-1　投与スケジュール（TAK-771-1001 試験）

	時点ごとの投与量（g/kg）								
Arm	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9
Part 1：Arm 1～3（目標用量 0.4 g/kg）									
1	0.1	0.1	0.2		0.3			0.4	
2	0.2		0.2		0.4				0.4
3	0.4				0.4				0.4
Part 2：Arm 4～6（目標用量 1.0 g/kg）									
4	0.25	0.25	0.5		0.75			1.0	
5	0.5		0.5		1.0				1.0
6	1.0				1.0				1.0

注：投与の際は、最初に rHuPH20（80 U/g IgG）を皮下投与し、その後 10 分以内に SCIG, 10%を上記用量で投与した。
IgG：免疫グロブリン G、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、SCIG, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤

本試験では、適格と判断された被験者を各 Part の投与スケジュールが異なる 3 つの Arm に 1:1:1 の比で無作為割付し、その際、体格指数（BMI）を層別因子として、各 Arm に BMI 18 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満の被験者及び BMI 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の被験者が各 3 例以上含まれるように計画されたが、実際には無作為割付は行われず、適格性が確認された被験者を逐次的に割り付け、各 Arm を順次完了させた[1]。

被験者はいずれかの Part の 1 つの Arm にのみ参加し、投与スケジュールに従い、Week 8 又は Week 9 まで治験薬の投与を受けた。また、本剤を 1 回以上投与されたすべての被験者（早期中止例を含む）に対し、治験薬最終投与 16±1 週後（Arm 1 及び 4 では Week 24±1、それ以外の Arm では Week 25±1）に追跡調査を実施した。

Part 1 の Arm 1～3 のすべての被験者が Week 9 まで完了した後、安全性レビューチーム（治験責任医師、並びに治験依頼者のメディカルモニター及びグローバル医薬品安全性担当医師で構成される）が Week 9 までの忍容性、安全性及び免疫原性のデータをレビューした。その後、Part 2 の被験者への投与が開始された。

PK については、ベースライン補正の有無別に、本剤の初回投与後（Week 1 投与後）の総 IgG 及び IgG サブクラスの血清中濃度－時間プロファイル及び PK パラメータを評価した。ベースライン補正値は、本剤初回投与以降の各評価時点の血清中 IgG 濃度からベースライン時の値を減じることにより算出した。PK 評価用検体は Day 1、2、4、6、8、15±2 及び 29±2 に採取した（Day 15±2 は Arm 2、3、5 及び 6、Day 29±2 は Arm 3 及び 6 のみ）。

また、免疫原性評価用検体を Arm 1 及び 4 では Day 1、29±2 及び 50±3 並びに Week 24±1、Arm 2、3、5 及び 6 では Day 1、29±2 及び 57±3 並びに Week 25±1 に採取し、すべての検体で抗 rHuPH20 結合抗体の発現を評価した。さらに抗 rHuPH20 結合抗体の抗体価が 160 以上であった場合は、抗 rHuPH20 中和抗体の発現を評価した。

抗 rHuPH20 結合抗体の抗体価が試験期間中に 2 回連続で 160 以上となり、かつ免疫グロブリン、rHuPH20 又はその他の併用薬に対する免疫応答に起因すると考えられる中等度又は重度の有害事象が発現した被験者は、可能な限り速やかに来院し、免疫原性に関する追加検査を受けることとした。

その他の試験方法の詳細については 2.7.6.1、又は第 5 部の治験総括報告書（添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書）を参照のこと。

（2）試験結果

本試験には 51 例が組み入れられ、Arm 1～4 に各 8 例、Arm 5 に 9 例、Arm 6 に 10 例が割り付けられた。51 例中 38 例（74.5%）が試験を完了し、13 例（25.5%）が試験を早期に中止した（添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Table 14.1.1.1）。

PK データの解析対象集団（本試験に組み入れられ、本剤を 1 回以上投与された被験者のうち、本剤投与後の血清中総 IgG 又は IgG サブクラス濃度データが 1 時点以上得られた者と定

[1] 本逸脱により、本試験の51例全例が治験実施計画書からの重大な逸脱とみなされた。また、GCP 不遵守行為として規制当局に報告され、原因分析及び結果への影響の評価が行われた。その結果、本逸脱による被験者の安全性への懸念はなく、結果の信頼性を損ねるものではないと判断された（詳細は、添付資料5.3.3.1-1、TAK-771-1001試験、治験総括報告書 Section 10.2参照）。

義）の 51 例における本剤初回投与後（Week 1 投与後）の血清中総 IgG 濃度の推移及び PK パラメータの評価結果（ベースライン補正の有無別）、並びに安全性解析対象集団における抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の評価結果を以下に要約した。

なお、IgG サブクラスの評価結果については添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書補遺に示した。

1）本剤初回投与後の血清中総 IgG 濃度の推移及び PK パラメータ

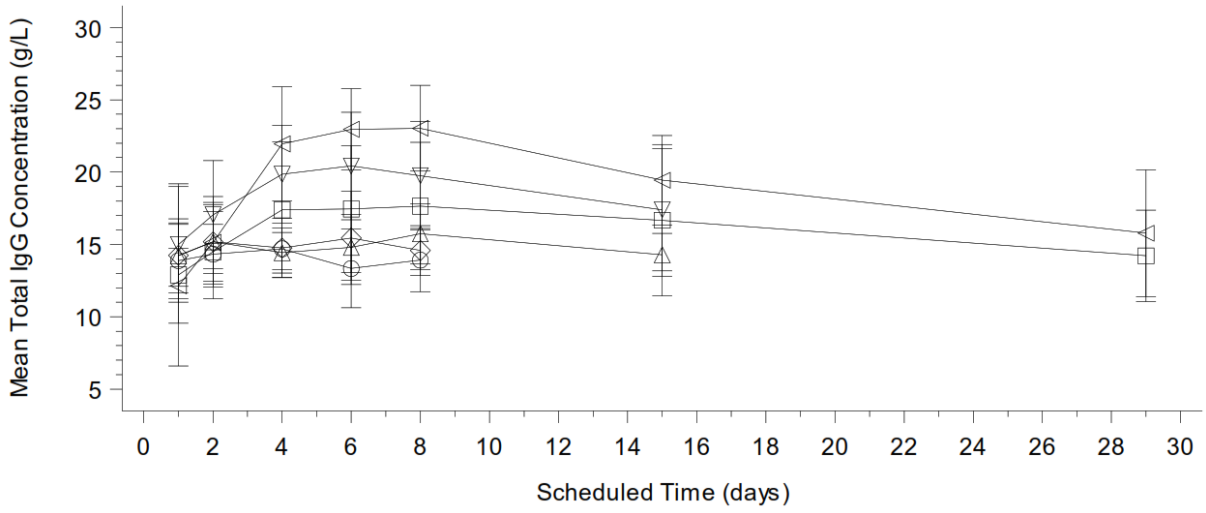
① ベースライン未補正の血清中総 IgG 濃度の推移及び PK パラメータ

PK データの解析対象集団における本剤初回投与後の血清中総 IgG 濃度（ベースライン未補正）の推移を Arm 別（すなわち、初回用量別）に図 2.7.2.2-1 に示した。

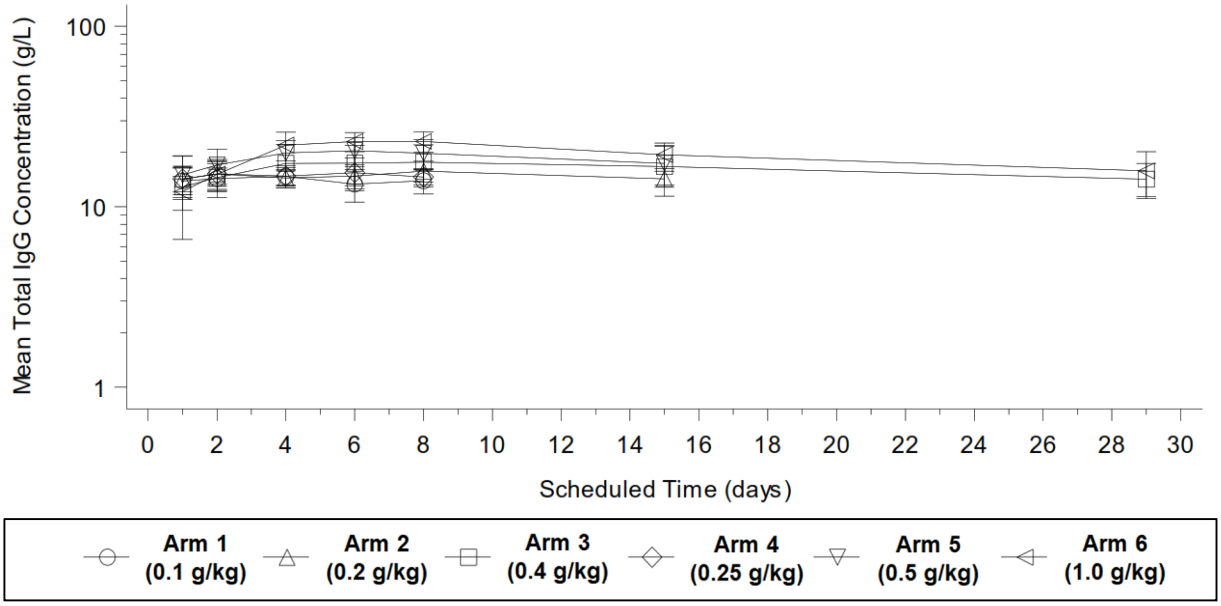
血清中総 IgG 濃度の平均値は、本剤の投与後 4～8 日で最高濃度（C_{max}）に達した。その後は緩やかに低下したが、PK 評価用検体の最終採取時点（Arm 1 及び 4 では Day 8、Arm 2 及び 5 では Day 15、Arm 3 及び 6 では Day 29）でも完全にはベースライン値まで戻らなかった。

各 Arm における本剤投与前の血清中総 IgG 濃度の平均値は 12.14～15.00 g/L の範囲であった。初回用量として 0.4 g/kg 及び 1.0 g/kg（Part 1 及び 2 における目標用量の全量）を投与した被験者（Arm 3 及び 6）の血清中総 IgG 濃度の平均値は、本剤投与前でそれぞれ 12.89 g/L 及び 12.14 g/L、Day 29 でそれぞれ 14.21 g/L 及び 15.78 g/L であり、前述のとおり、Day 29 では完全にはベースライン値まで戻っていなかった（添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1）。

線形目盛



片対数目盛



出典：添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.5.1（一部改変）
IgG: immunoglobulin G
各評価時点のプロットは平均値、エラーバーは標準偏差を示す。また、凡例の括弧は本剤の初回用量を示す。

図 2.7.2.2-1　本剤初回投与後の血清中総 IgG 濃度（ベースライン未補正）の推移
（TAK-771-1001 試験、PK データの解析対象集団）

PK データの解析対象集団における本剤初回投与後の血清中総 IgG（ベースライン未補正）の PK パラメータを用量別に表 2.7.2.2-2 に示した。なお、解析予定であった一部の PK パラメータ〔投与終了後 0 から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）、終末相における消失速度定数（λ_z）、終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V_z/F）〕については、濃度－時間プロファイルにおける信頼性の高い線形回帰を行うためのデータが不十分であり、すべての被験者で総 IgG（ベースライン補正なし）の終末相を適切に推定できなかったため解析しなかった。

C_{max} の幾何平均値は用量に応じて増加し、1.0 g/kg（Arm 6）の用量で最も高かった（24.86 g/L）。また、0.1～0.5 g/kg の用量では 15.36～20.83 g/L の範囲であった。この C_{max} の幾何平均値の増加は用量比を下回っており、0.1 g/kg（Arm 1）と 0.25 g/kg（Arm 4）、0.2 g/kg（Arm 2）と 0.5 g/kg（Arm 5）、及び 0.4 g/kg（Arm 3）と 1.0 g/kg（Arm 6）の各用量間で比較した場合、用量比はいずれも 2.5 倍であったが、C_{max} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.12、1.25 及び 1.37 倍であった。C_{max} の幾何平均値の変動係数（%CV）は 10.5%～22.4%の範囲であり、全体的に低～中程度のばらつきが認められた。

各用量における最高濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 3.0～6.0 日の範囲であり、個別値は 1.0～16.1 日の範囲であった。

投与終了後 0 時間（Day 1）から Day 8 までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}D8}$）の幾何平均値は、1.0 g/kg（Arm 6）及び 0.5 g/kg（Arm 5）の用量でそれぞれ 140.84 day*g/L 及び 131.49 day*g/L であり、0.1～0.4 g/kg の用量では 97.48～112.73 day*g/L の範囲であった。全体的に $AUC_{0\text{-}D8}$ の幾何平均値は用量に応じて増加したが、この増加は用量比を下回っており、0.1 g/kg（Arm 1）と 0.25 g/kg（Arm 4）、0.2 g/kg（Arm 2）と 0.5 g/kg（Arm 5）、及び 0.4 g/kg（Arm 3）と 1.0 g/kg（Arm 6）の各用量間で比較した場合、用量比はいずれも 2.5 倍であったが、$AUC_{0\text{-}D8}$ の幾何平均値の比はそれぞれ 1.07、1.27 及び 1.25 倍であった。$AUC_{0\text{-}D8}$ の幾何平均値の%CV は 11.0%～23.3%の範囲であり、全体的に低～中程度のばらつきが認められた。

投与終了後 0 時間から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）は、投与スケジュールにより PK 評価用検体の採取期間が異なるため、同じ投与スケジュールの Arm 間でのみ比較した。0.1 g/kg（Arm 1）及び 0.25 g/kg（Arm 4）を投与したときの AUC_{last} の幾何平均値（%CV）はそれぞれ 104.28 day*g/L（14.4%）及び 111.07 day*g/L（12.9%）であり、ともにばらつきは小さかった。0.2 g/kg（Arm 2）及び 0.5 g/kg（Arm 5）を投与したときの AUC_{last} の幾何平均値（%CV）はそれぞれ 222.36 day*g/L（10.4%）及び 263.75 day*g/L（31.6%）であり、ばらつきは 0.2 g/kg（Arm 2）では小さかったものの、0.5 g/kg（Arm 5）では比較的大きかった。0.4 g/kg（Arm 3）及び 1.0 g/kg（Arm 6）を投与したときの AUC_{last} の幾何平均値（%CV）はそれぞれ 378.57 day*g/L（53.2%）及び 324.75 day*g/L（53.3%）であり、低用量と高用量で結果が逆転しており、ともに非常に大きなばらつきが認められた。

表 2.7.2.2-2　本剤初回投与後の血清中総 IgG（ベースライン未補正）の PK パラメータ
（TAK-771-1001 試験、PK データの解析対象集団）

	Dose on Day 1					
	0.1 g/kg (Arm 1)	0.2 g/kg (Arm 2)	0.25 g/kg (Arm 4)	0.4 g/kg (Arm 3)	0.5 g/kg (Arm 5)	1.0 g/kg (Arm 6)
PK parameter	N=8	N=8	N=8	N=8	N=9	N=10
C_{max} (g/L)						
n	7	8	8	8	9	10
Geometric mean	15.36	16.64	17.16	18.10	20.83	24.86
GM %CV	10.5	15.4	17.2	22.4	17.2	12.6
t_{max} (day)						
n	7	8	8	8	9	10
Median	4.0	6.0	3.0	5.0	6.0	6.0
Min, Max	1.0, 8.0	1.0, 16.0	1.0, 8.0	4.0, 15.0	4.0, 16.1	4.0, 8.0
$AUC_{0\text{-}D8}$ (day*g/L)						
n	7	8	8	8	9	10
Geometric mean	97.48	103.46	104.00	112.73	131.49	140.84
GM %CV	14.4	11.4	13.1	23.3	18.3	11.0
AUC_{last} (day*g/L)						
n	7	8	8	8	9	10
Geometric mean	104.28	222.36	111.07	378.57	263.75	324.75
GM %CV	14.4	10.4	12.9	53.2	31.6	53.3

出典：添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.3

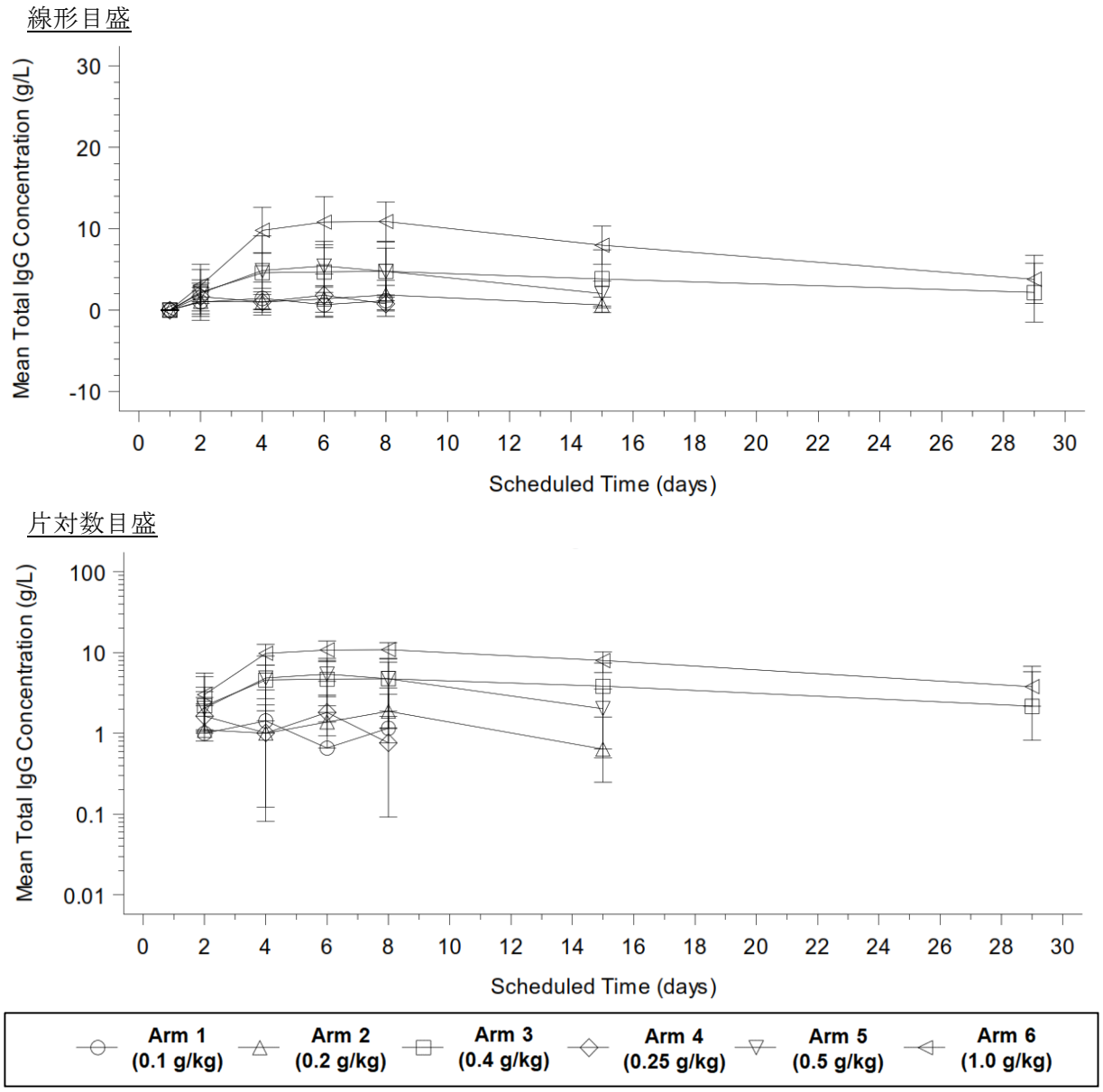
$AUC_{0\text{-}D8}$: area under the concentration-time curve from time zero (Day 1) to Day 8. AUC_{last}: area under the concentration-time curve from time zero (Day 1) to time of the last quantifiable concentration, C_{max}: maximum concentration, GM %CV: coefficient of variation of geometric mean, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the group, n: number of subjects with reported value, PK: pharmacokinetic, t_{max}: time to maximum concentration

② ベースライン補正後の血清中総 IgG 濃度の推移及び PK パラメータ

PK データの解析対象集団における本剤初回投与後の血清中総 IgG 濃度（ベースライン補正値）の推移を Arm 別（すなわち、初回用量別）に図 2.7.2.2-2 に示した。

ベースライン補正後の血清中総 IgG 濃度の平均値は、本剤の投与後 4～8 日で C_{max} に達した。その後は緩やかに低下したが、PK 評価用検体の最終採取時点（Arm 1 及び 4 では Day 8、Arm 2 及び 5 では Day 15、Arm 3 及び 6 では Day 29）でも完全にはベースライン値に戻らなかった。

ベースライン補正後の血清中総 IgG 濃度の上昇は、1.0 g/kg（Arm 6）の用量で最も大きく、次いで 0.5 g/kg（Arm 5）及び 0.4 g/kg（Arm 3）の用量で大きかった。（添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.2）



出典：添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.5.2（一部改変）
IgG: immunoglobulin G
各評価時点のプロットは平均値、エラーバーは標準偏差を示す。また、凡例の括弧は本剤の初回用量を示す。

図 2.7.2.2-2　本剤初回投与後の血清中総 IgG 濃度（ベースライン補正値）の推移
（TAK-771-1001 試験、PK データの解析対象集団）

PK データの解析対象集団における本剤初回投与後の血清中総 IgG（ベースライン補正値）の PK パラメータを用量別に表 2.7.2.2-3 に示した。なお、個々のベースライン補正後の血清中総 IgG 濃度は複数の時点で負の値となったことから、一部の PK パラメータは適切なデータを有する被験者のみで推定した。また、連続 3 時点以上の利用可能なデータが得られなかった被験者もいたことから、PK パラメータの記述統計量は限られた被験者数で算出した。さらに、Arm 3 の 2 例を除き、ほとんどの被験者で血清中総 IgG の終末相を適切に推定できなかったため、解析予定であった一部の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-inf}}$、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F）は解析しなかった。

ベースライン補正後の C_{max} の幾何平均値は、1.0 g/kg（Arm 6）の用量で最も高く（12.75 g/L）、次いで高かった 0.5 g/kg（Arm 5）及び 0.4 g/kg（Arm 3）の用量では同程度の値（それぞれ 5.71 g/L 及び 5.34 g/L）であり、0.1～0.25 g/kg の用量では 2.70～3.17 g/L の範囲であった。0.1 g/kg（Arm 1）と 0.25 g/kg（Arm 4）、0.2 g/kg（Arm 2）と 0.5 g/kg（Arm 5）、及び 0.4 g/kg（Arm 3）と 1.0 g/kg（Arm 6）の各用量で比較した場合、各用量比は 2.5 倍であったのに対し、ベースライン補正後の C_{max} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.17、1.84 及び 2.39 倍であった。また、0.5 g/kg（Arm 5）及び 0.25g/kg（Arm 4）に対する 1.0 g/kg（Arm 6）のベースライン補正後の C_{max} の幾何平均値の比（2.23 倍及び 4.02 倍）は用量比（2 倍及び 4 倍）と同程度であった。同様に、0.2 g/kg（Arm 2）に対する 0.4 g/kg（Arm 3）のベースライン補正後の C_{max} の幾何平均値の比（1.72 倍）も用量比（2 倍）と同程度であった。ベースライン補正後の C_{max} の幾何平均値は 0.2～1.0 g/kg（Arm 2～6）の用量で大きなばらつきが認められたが（%CV の範囲：16.2%～66.8%）、2 例のデータしか得られなかった 0.1 g/kg（Arm 1）の用量ではばらつきを適切に推定できなかった。

各用量におけるベースライン補正後の t_{max} の中央値は 4.0～8.0 日の範囲であり、個別値は 2.0～16.1 日の範囲であった。

ベースライン補正後の $AUC_{0\text{-}D8}$ の幾何平均値は、1.0 g/kg（Arm 6）の用量で最も高く（55.47 day*g/L）、次いで高かった 0.4 g/kg（Arm 3）及び 0.5 g/kg（Arm 5）の用量では同程度の値（それぞれ 25.02 day*g/L 及び 25.27 day*g/L）であり、0.1 g/kg（Arm 1）及び 0.25 g/kg（Arm 4）の用量では低かった（それぞれ 9.63 day*g/L 及び 8.96 day*g/L）。0.2 g/kg（Arm 2）と 0.5 g/kg（Arm 5）、及び 0.4 g/kg（Arm 3）と 1.0 g/kg（Arm 6）の各用量を比較した場合、各用量比は 2.5 倍であったのに対し、ベースライン補正後の $AUC_{0\text{-}D8}$ の幾何平均値の比はそれぞれ 1.72 及び 2.22 倍であった。0.5 g/kg（Arm 5）に対する 1.0 g/kg（Arm 6）のベースライン補正後の $AUC_{0\text{-}D8}$ の幾何平均値の比（2.20 倍）は用量比（2 倍）と同程度であった。同様に、0.2 g/kg（Arm 2）に対する 0.4 g/kg（Arm 3）のベースライン補正後の $AUC_{0\text{-}D8}$ の幾何平均値の比（1.71 倍）も用量比（2 倍）と同程度であった。ベースライン補正後の $AUC_{0\text{-}D8}$ の幾何平均値は 0.2～1.0 g/kg（Arm 2～6）の用量で中程度～非常に大きなばらつきが認められたが（%CV の範囲：20.6%～62.9%）、2 例のデータしか得られなかった 0.1 g/kg（Arm 1）の用量ではばらつきを適切に推定できなかった。

ベースライン補正後の AUC_{last} は、投与スケジュールにより PK 評価用検体の採取期間が異なるため、同じ投与スケジュールの Arm 間でのみ比較した。0.4 g/kg（Arm 3）及び 1.0 g/kg（Arm 6）を投与したときのベースライン補正後の AUC_{last} の幾何平均値（%CV）はそれぞれ 70.39 day*g/L（87.9%）及び 117.69 day*g/L（65.5%）であり、ともに非常に大きなばらつきが認められた。

表 2.7.2.2-3　本剤初回投与後の血清中総 IgG（ベースライン補正値）の PK パラメータ（TAK-771-1001 試験、PK データの解析対象集団）

	Dose on Day 1					
	0.1 g/kg (Arm 1)	0.2 g/kg (Arm 2)	0.25 g/kg (Arm 4)	0.4 g/kg (Arm 3)	0.5 g/kg (Arm 5)	1.0 g/kg (Arm 6)
PK parameter	N=8	N=8	N=8	N=8	N=9	N=10
C_{max} (g/L)						
n	2	3	5	7	9	10
Geometric mean	2.70	3.10	3.17	5.34	5.71	12.75
GM %CV	116.8	37.1	66.8	51.9	41.0	16.2
t_{max} (day)						
n	2	3	5	7	9	10
Median	5.0	8.0	4.0	4.0	6.0	6.0
Min, Max	2.0, 8.0	6.0, 16.0	2.0, 8.0	4.0, 15.0	4.0, 16.1	4.0, 8.0
$AUC_{0\text{-}D8}$ (day*g/L)						
n	2	3	4	7	9	10
Geometric mean	9.63	14.67	8.96	25.02	25.27	55.47
GM %CV	411.1	39.4	42.7	62.9	56.0	20.6
AUC_{last} (day*g/L)						
n	2	3	5	7	9	10
Geometric mean	9.63	31.60	9.49	70.39	42.48	117.69
GM %CV	411.1	16.1	39.0	87.9	43.3	65.5

出典：添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.4

$AUC_{0\text{-}D8}$: area under the concentration-time curve from time zero (Day 1) to Day 8. AUC_{last}: area under the concentration-time curve from time zero (Day 1) to time of the last quantifiable concentration, C_{max}: maximum concentration, GM %CV: coefficient of variation of geometric mean, Max: maximum, Min: minimum, N: number of subjects in the group, n: number of subjects with reported value, PK: pharmacokinetic, t_{max}: time to maximum concentration

2）抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体

安全性解析対象集団のうち、試験期間中に抗 rHuPH20 結合抗体の抗体価が 160 以上となった被験者はいなかった。また、そのため抗 rHuPH20 中和抗体の評価は行われなかった（添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.6.1）。

2.7.2.2.2 CIDP 及び MMN 患者を対象とした試験

2.7.2.2.2.1 国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

（1）試験デザイン

TAK-771-3002 試験は、18 歳以上の日本人 CIDP 患者及び MMN 患者を対象に、本剤を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する、国内第 3 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。

本試験には、CIDP 又は MMN と診断され、スクリーニング期開始前に静注用免疫グロブリン（IVIG）を 12 週間以上一定の用法・用量（IgG の投与量として 1 ヵ月あたり 0.4～2.4 g/kg、2～6 週間隔投与）で投与されていた患者を組み入れた。

試験デザインのフローチャートを図 2.7.2.2-3 に示した。

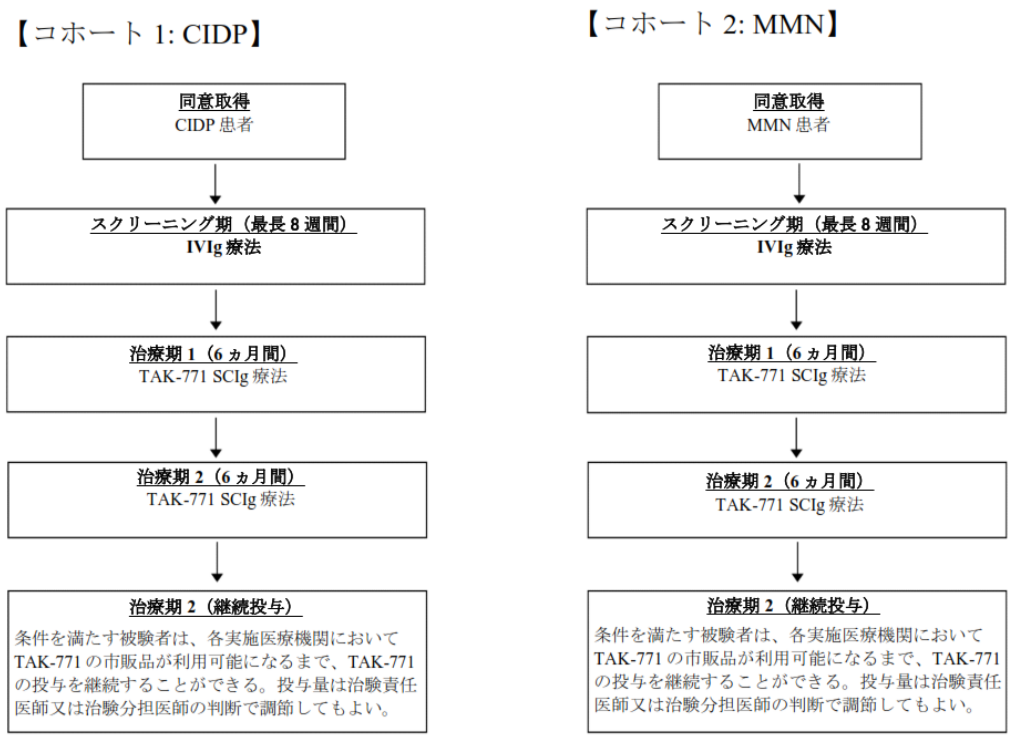
本試験では、CIDP 患者を対象とした Cohort 1、MMN 患者を対象とした Cohort 2 を設け、それぞれ主要評価項目は異なるものの、治験薬投与や来院は同じスケジュールで実施された。

また、各 Cohort はスクリーニング期（最長 8 週間）、Epoch 1（6 ヵ月間）及び Epoch 2（6 ヵ月間、さらに該当する場合は継続投与可）で構成された。

Epoch 1 では、適格と判断された被験者に本剤を 6 ヵ月間投与した。本剤の投与は、最初に rHuPH20（80 U/g IgG）を皮下投与し、その後 10 分以内に SCIG, 10%を皮下投与した。本剤の初回投与は、スクリーニング期の最後の IVIG 投与から 2 週間（±3 日）後に実施した。SCIG, 10%の投与量を漸増する導入期間（漸増期間）を設け、1 ヵ月あたりの IgG の投与量を過去の IVIG 療法と同量（すなわち、1 ヵ月あたり 0.4～2.4 g/kg）とすることを前提に、最初は投与間隔を 1 週間とし、以降は 2、3 又は 4 週間隔（過去の IVIG 療法を基に決定した投与間隔）になるまで投与間隔を 1 週ずつ延長しながら、投与量も投与間隔に比例して漸増させた。導入期間が終わり、過去の IVIG 療法と同じ投与量に到達した後は、忍容性に問題がない限り、その投与量を決められた投与間隔で継続した。

Epoch 1 に続いて実施された Epoch 2 でも、Epoch 1 の導入期間後の用法・用量で 6 ヵ月間本剤を投与した。Epoch 2 の最初の 6 ヵ月経過後は、3 ヵ月ごとに治験担当医師の判断で SCIG, 10%の投与量を調節できることとした。また、投与間隔は Epoch 2 の最初の 6 ヵ月経過後に一度だけ変更可能とした。

その他の試験方法の詳細については 2.7.6.5、又は第 5 部の治験総括報告書〔添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 1）又は添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）〕を参照のこと。



出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 1）、Appendix 16.1.1（治験実施計画書改訂版 2、図 6-1）和訳
CIDP：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、IVIg：静注用免疫グロブリン、MMN：多巣性運動ニューロパチー、SCIg：皮下注用免疫グロブリン

図 2.7.2.2-3　試験デザインのフローチャート（TAK-771-3002 試験）

本試験では、PK 評価項目として血清中総 IgG トラフ濃度を評価した。また、免疫原性評価項目として抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体を評価した。

Epoch 1 における PK 評価用検体及び免疫原性評価用検体の採取時点は以下のとおりであった。

表 2.7.2.2-4　Epoch 1 における検体採取時点（TAK-771-3002 試験）

	2 週間隔投与	3 週間隔投与	4 週間隔投与
PK 評価用検体	ベースライン(a) W1（導入期間開始日） W3（2 週間隔投与開始日） W5 W9 W15（Epoch 1 の中間評価） W27（Epoch 1 の最終評価） 中止時(b)	ベースライン(a) W1（漸増投与開始日） W3 W5（3 週間隔投与開始日） W8 W14（Epoch 1 の中間評価） W26（Epoch 1 の最終評価） 中止時(b)	ベースライン(a) W1（漸増投与開始日） W3 W5 W8（4 週間隔投与開始日） W16（Epoch 1 の中間評価） W28（Epoch 1 の最終評価） 中止時(b)
免疫原性評価用検体	W1（導入期間開始日） W3（2 週間隔投与開始日） W5 W9 W15（Epoch 1 の中間評価） W27（Epoch 1 の最終評価） 中止時(b)	W1（漸増投与開始日） W3 W5（3 週間隔投与開始日） W8 W14（Epoch 1 の中間評価） W26（Epoch 1 の最終評価） 中止時(b)	W1（漸増投与開始日） W3 W5 W8（4 週間隔投与開始日） W16（Epoch 1 の中間評価） W28（Epoch 1 の最終評価） 中止時(b)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 1）、Appendix 16.1.1（治験実施計画書改訂版 2、付録 A）

IVIG：静注用免疫グロブリン、PK：薬物動態、W：Week（治験薬初回投与を Week 1 として起算）

各検体は検体採取日の治験薬投与前に採取した。

(a)　ベースラインの検体は、被験者の最後の IVIG 投与日（治験薬初回投与の 2 週間前）の IVIG 投与前に採取した。

(b)　治験薬の皮下投与を中止した被験者のみ。

また、Epoch 2 では、Epoch 1 の最終評価来院日を Epoch 2 の初回投与日（Week 0）とし、PK 評価用検体及び免疫原性評価用検体を Week 12 及び Week 24（Epoch 2 の最初の 6 ヵ月終了時）又は試験中止時に採取した。

（2）試験結果

本試験の Epoch 1 では、Cohort 1 及び Cohort 2 でそれぞれ CIDP 患者 19 例及び MMN 患者 7 例が治験薬の投与を受け、CIDP 患者 17/19 例（89.5%）及び MMN 患者 7/7 例（100.0%）が Epoch 1 を完了した〔添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 1）、Table 14.1.1.2.1〕。

少なくとも Epoch 1 の漸増期間が完了するまで試験に参加した Cohort 1（CIDP）の被験者 19 例における本剤の 1 ヵ月あたりの用量（漸増後の投与量）の中央値は 1.182 g/kg（範囲：0.71～1.64 g/kg）、Cohort 2（MMN）の被験者 7 例における本剤の 1 ヵ月あたりの用量（漸増後の投与量）の中央値は 1.118 g/kg（範囲：0.85～1.46 g/kg）であった〔添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 1）、Table 14.2.5.3.1〕。投与間隔は、3 週間隔及び 4 週間隔が、Cohort 1（CIDP）ではそれぞれ 8 例及び 11 例、Cohort 2（MMN）ではそれぞれ 2 例及び 5 例であり、2 週間隔で投与された被験者はいなかった〔添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 1）、Table 14.1.4.1.1.1〕。

本試験の Epoch 2 では、Cohort 1 及び Cohort 2 でそれぞれ CIDP 患者 16 例及び MMN 患者 7 例が治験薬の投与を受け、CIDP 患者 15/16 例（93.8%）及び MMN 患者 7/7 例（100.0%）が Epoch 2 の最初の 6 ヵ月間の投与を完了した〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.1.1.2.2〕。投与間隔は、3 週間隔及び 4 週間隔が、Cohort 1（CIDP）ではそれぞれ 6 例及び 10 例、Cohort 2（MMN）ではそれぞれ 2 例及び 5 例であり、2 週間隔で投与された被験者はいなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.4.1.2〕。

Epoch 1 の安全性解析対象集団とされた 26 例（CIDP 患者 19 例及び MMN 患者 7 例）及び Epoch 2 の安全性解析対象集団とされた 23 例（CIDP 患者 16 例及び MMN 患者 7 例）について、各 Epoch における血清中総 IgG トラフ濃度、並びに抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の評価結果を以下に要約した。

1）血清中総 IgG トラフ濃度

Epoch 1 及び Epoch 2 の各安全性解析対象集団における Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）の血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.2.2-5（Epoch 1）及び表 2.7.2.2-6（Epoch 2）に示した。また、各 Cohort の結果を以下に要約した。

Cohort 1（CIDP）

Epoch 1 で本剤の投与を受けた Cohort 1（CIDP）の 19 例のベースラインにおける血清中総 IgG トラフ濃度の平均値（SD）は 1983.7 mg/dL（629.64 mg/dL）であった。

Epoch 1 中間評価時点（3 週間隔投与の場合は Week 14、4 週間隔投与の場合は Week 16）における血清中総 IgG トラフ濃度の平均値（SD）は、19 例で 1749.5 mg/dL（256.09 mg/dL）〔3 週間隔投与を受けた被験者 7 例で 1745.7 mg/dL（269.81 mg/dL）、4 週間隔投与を受けた被験者 10 例で 1734.0 mg/dL（270.81 mg/dL）〕であり、両投与間隔で血清中総 IgG トラフ濃度は同程度であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.4.6.1.1 及び Table 14.2.4.6.1.1.1〕。

Epoch 1 最終評価時点（3 週間隔投与の場合は Week 26、4 週間隔投与の場合は Week 28）における血清中総 IgG トラフ濃度の平均値（SD）は、17 例で 1738.8 mg/dL（274.79 mg/dL）〔3 週間隔投与を受けた被験者 7 例で 1698.6 mg/dL（197.18 mg/dL）、4 週間隔投与を受けた被験者 10 例で 1767.0 mg/dL（325.85 mg/dL）〕であり、両投与間隔で血清中総 IgG トラフ濃度は同程度であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.4.6.1.1 及び Table 14.2.4.6.1.1.1〕。また、Epoch 1 最終評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度は、3 週間隔投与及び 4 週間隔投与ともに中間評価時点の値と同程度であり、血清中総 IgG トラフ濃度は Epoch 1 を通して維持されていた。

なお、血清中総 IgG トラフ濃度は、Epoch 1 のベースラインから Week 1 にかけて一時的にわずかに上昇したが、これは本試験の治験実施計画書において本剤の初回投与（Week 1）はスクリーニング期の最後の IVIG 投与から 2 週間（±3 日）後に実施する旨が規定されており、投与間隔が通常よりも短かったことによるものと考えられた。

また血清中総 IgG トラフ濃度は Epoch 2 でも維持されており、Epoch 2 の最初の 6 ヵ月終了時点の血清中総 IgG トラフ濃度の平均値（SD）は 15 例で 1906.7 mg/dL（313.22 mg/dL）であった。

Cohort 2（MMN）

Epoch 1 で本剤の投与を受けた Cohort 2（MMN）の 7 例のベースラインにおける血清中総 IgG トラフ濃度の平均値（SD）は 1621.4 mg/dL（175.92 mg/dL）であった。

Epoch 1 中間評価時点（3 週間隔投与の場合は Week 14、4 週間隔投与の場合は Week 16）における血清中総 IgG トラフ濃度の平均値（SD）は、7 例で 1802.9 mg/dL（185.81 mg/dL）〔3 週間隔投与を受けた被験者 2 例における個別値が 1700.0 mg/dL 及び 2090.0 mg/dL、4 週間隔投与を受けた被験者 5 例における平均値（SD）が 1766.0 mg/dL（163.80 mg/dL）〕であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.4.6.1.1 及び Table 14.2.4.6.1.1.1〕。

Epoch1 最終評価時点（3 週間隔投与の場合は Week 26、4 週間隔投与の場合は Week 28）における血清中総 IgG トラフ濃度の平均値（SD）は、7 例で 1564.3 mg/dL（174.63 mg/dL）〔3 週間隔投与を受けた被験者 2 例における個別値が 1430.0 mg/dL 及び 1840.0 mg/dL、4 週間隔投与を受けた被験者 5 例における平均値（SD）が 1536.0 mg/dL（145.71 mg/dL）〕であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.4.6.1.1 及び Table 14.2.4.6.1.1.1〕。

Cohort 2（MMN）の被験者数は限られていたものの、血清中総 IgG トラフ濃度は、3 週間隔投与を受けた被験者と 4 週間隔投与を受けた被験者で同程度であり、血清中総 IgG トラフ濃度は Epoch 1 を通して維持されていた。

また血清中総 IgG トラフ濃度は Epoch 2 でも維持されており、Epoch 2 の最初の 6 ヵ月終了時点の血清中総 IgG トラフ濃度の平均値（SD）は 7 例で 1647.1 mg/dL（172.89 mg/dL）であった。

以上より、Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）ともに、投与期間〔Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）〕を通して血清中総 IgG トラフ濃度が維持されていたことが示された。

表 2.7.2.2-5　Epoch 1 における血清中総 IgG トラフ濃度（TAK-771-3002 試験、Epoch 1 の安全性解析対象集団）

	Cohort 1 (CIDP) (N=19)		Cohort 2 (MMN) (N=7)		Total (CIDP+MMN) (N=26)	
Timepoint Statistic	Observed Value (mg/dL)	Change from Baseline (mg/dL)	Observed Value (mg/dL)	Change from Baseline (mg/dL)	Observed Value (mg/dL)	Change from Baseline (mg/dL)
Baseline (a)						
n	19	-	7	-	26	-
Mean (SD)	1983.7 (629.64)	-	1621.4 (175.92)	-	1886.2 (565.44)	-
Geometric Mean (SD)	1909.1 (1.31)	-	1613.1 (1.12)	-	1824.4 (1.28)	-
Geometric CV (%)	27.6	-	11.1	-	25.2	-
Median	1820.0	-	1630.0	-	1745.0	-
Q1, Q3	1690.0, 2240.0	-	1490.0, 1730.0	-	1560.0, 1870.0	-
Min, Max	1360, 3890	-	1340, 1870	-	1340, 3890	-
Epoch 1 Week 1						
n	19	19	7	7	26	26
Mean (SD)	2149.5 (277.56)	165.8 (464.13)	1988.6 (309.05)	367.1 (193.62)	2106.2 (289.29)	220.0 (415.20)
Geometric Mean (SD)	2132.4 (1.14)	-	1968.2 (1.17)	-	2086.9 (1.15)	-
Geometric CV (%)	13.1	-	15.6	-	14.0	-
Median	2090.0	330.0	1920.0	360.0	2075.0	345.0
Q1, Q3	2030.0, 2360.0	120.0, 360.0	1640.0, 2290.0	300.0, 560.0	1920.0, 2310.0	150.0, 420.0
Min, Max	1620, 2740	-1370, 740	1630, 2450	0, 580	1620, 2740	-1370, 740
Epoch 1 Week 14						
n	7	7	2	2	9	9
Mean (SD)	1745.7 (269.81)	21.4 (176.96)	1700.0, 2090.0*	220.0, 360.0*	1778.9 (261.60)	81.1 (196.81)
Geometric Mean (SD)	1727.0 (1.17)	-	-	-	1760.9 (1.17)	-
Geometric CV (%)	16.2	-	-	-	15.4	-
Median	1800.0	30.0	-	-	1800.0	80.0
Q1, Q3	1470.0, 1970.0	-180.0, 210.0	-	-	1660.0, 1970.0	-60.0, 220.0
Min, Max	1340, 2080	-190, 260	-	-	1340, 2090	-190, 360

表 2.7.2.2-5　Epoch 1 における血清中総 IgG トラフ濃度（TAK-771-3002 試験、Epoch 1 の安全性解析対象集団）（続き）

	Cohort 1 (CIDP) (N=19)		Cohort 2 (MMN) (N=7)		Total (CIDP+MMN) (N=26)	
Timepoint Statistic	Observed Value (mg/dL)	Change from Baseline (mg/dL)	Observed Value (mg/dL)	Change from Baseline (mg/dL)	Observed Value (mg/dL)	Change from Baseline (mg/dL)
Epoch 1 Week 16						
n	10	10	5	5	15	15
Mean (SD)	1734.0 (270.81)	-320.0 (754.32)	1766.0 (163.80)	138.0 (130.84)	1744.7 (234.64)	-167.3 (648.55)
Geometric Mean (SD)	1714.5 (1.17)	-	1760.2 (1.09)	-	1729.6 (1.15)	-
Geometric CV (%)	16.1	-	9.0	-	13.8	-
Median	1745.0	-70.0	1720.0	160.0	1720.0	-10.0
Q1, Q3	1560.0, 1990.0	-400.0, 30.0	1690.0, 1770.0	40.0, 200.0	1590.0, 1990.0	-250.0, 160.0
Min, Max	1280, 2160	-2330, 330	1610, 2040	-20, 310	1280, 2160	-2330, 330
Epoch 1 Week 26						
n	7	7	2	2	9	9
Mean (SD)	1698.6 (197.18)	-25.7 (239.71)	1430.0, 1840.0*	-30.0, 90.0*	1684.4 (201.13)	-13.3 (211.19)
Geometric Mean (SD)	1688.0 (1.13)	-	-	-	1673.1 (1.13)	-
Geometric CV (%)	12.4	-	-	-	12.6	-
Median	1710.0	-70.0	-	-	1710.0	-30.0
Q1, Q3	1570.0, 1850.0	-150.0, 210.0	-	-	1570.0, 1840.0	-150.0, 120.0
Min, Max	1330, 1900	-410, 270	-	-	1330, 1900	-410, 270
Epoch 1 Week 28						
n	10	10	5	5	15	15
Mean (SD)	1767.0 (325.85)	-287.0 (751.09)	1536.0 (145.71)	-92.0 (138.82)	1690.0 (295.01)	-222.0 (614.18)
Geometric Mean (SD)	1741.3 (1.20)	-	1530.5 (1.10)	-	1668.0 (1.18)	-
Geometric CV (%)	18.0	-	9.5	-	16.5	-
Median	1630.0	-85.0	1520.0	-40.0	1570.0	-40.0
Q1, Q3	1560.0, 2110.0	-300.0, 90.0	1520.0, 1550.0	-180.0, 20.0	1520.0, 1810.0	-290.0, 30.0
Min, Max	1370, 2330	-2320, 350	1340, 1750	-290, 30	1340, 2330	-2320, 350

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 1）、Table 14.2.4.6.1.1　（2/2）

CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CV: coefficient of variation, IgG: immunoglobulin G, Max: maximum, Min: minimum, MMN: multifocal motor neuropathy, Q1: 1st quartile, Q3: 3rd quartile, SD: standard deviation.

n = Number of subjects who had a baseline value and a post-baseline value.

*: Since “n” is less than or equal to 2 cases, observed value is indicated.

(a)　Baseline value is defined as the baseline visit value. The baseline visit is to take place on the day of the subject’s last IVIG infusion (2 weeks before receiving the first infusion of study drug).

表 2.7.2.2-6　Epoch 2 における血清中総 IgG トラフ濃度（TAK-771-3002 試験、Epoch 2 の安全性解析対象集団）

	Cohort 1 (CIDP) (N=16)		Cohort 2 (MMN) (N=7)		Total (CIDP+MMN) (N=23)	
Timepoint Statistic	Observed Value (mg/dL)	Change from Baseline (mg/dL)	Observed Value (mg/dL)	Change from Baseline (mg/dL)	Observed Value (mg/dL)	Change from Baseline (mg/dL)
Baseline (a)						
n	16	-	7	-	23	-
Mean (SD)	1931.3 (620.27)	-	1621.4 (175.92)	-	1837.0 (540.37)	-
Geometric Mean (SD)	1860.6 (1.30)	-	1613.1 (1.12)	-	1781.5 (1.27)	-
Geometric CV (%)	27.1	-	11.1	-	24.0	-
Median	1790.0	-	1630.0	-	1730.0	-
Q1, Q3	1565.0, 2050.0	-	1490.0, 1730.0	-	1490.0, 1860.0	-
Min, Max	1360, 3890	-	1340, 1870	-	1340, 3890	-
Epoch 2 Week 12						
n	15	15	7	7	22	22
Mean (SD)	1860.0 (340.63)	-106.7 (408.84)	1804.3 (382.79)	182.9 (292.22)	1842.3 (346.30)	-14.5 (393.55)
Geometric Mean (SD)	1830.8 (1.20)	-	1768.1 (1.25)	-	1810.6 (1.21)	-
Geometric CV (%)	18.7	-	22.3	-	19.4	-
Median	1770.0	-70.0	1930.0	200.0	1815.0	-45.0
Q1, Q3	1650.0, 2180.0	-210.0, 230.0	1430.0, 2170.0	-60.0, 440.0	1650.0, 2170.0	-160.0, 230.0
Min, Max	1260, 2520	-1370, 340	1290, 2270	-340, 440	1260, 2520	-1370, 440
Epoch 2 Week 24						
n	15	15	7	7	22	22
Mean (SD)	1906.7 (313.22)	-60.0 (444.47)	1647.1 (172.89)	25.7 (108.91)	1824.1 (298.75)	-32.7 (369.82)
Geometric Mean (SD)	1882.2 (1.18)	-	1639.5 (1.11)	-	1801.3 (1.18)	-
Geometric CV (%)	16.9	-	10.4	-	16.3	-
Median	1820.0	0.0	1610.0	30.0	1755.0	15.0
Q1, Q3	1670.0, 2160.0	-170.0, 260.0	1470.0, 1770.0	-20.0, 100.0	1610.0, 2090.0	-110.0, 200.0
Min, Max	1310, 2480	-1410, 390	1440, 1930	-150, 200	1310, 2480	-1410, 390

出典：添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.4.6.1.2

CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CV: coefficient of variation, IgG: immunoglobulin G, Max: maximum, Min: minimum, MMN: multifocal motor neuropathy, Q1: 1st quartile, Q3: 3rd quartile, SD: standard deviation.

n = Number of subjects who had a baseline value and a post-baseline value.

(a)　Baseline value is defined as the baseline visit value. The baseline visit is to take place on the day of the subject's last IVIG infusion (2 weeks before receiving the first infusion of study drug).

① 疾患の再発／悪化がみられた時点における血清中総 IgG トラフ濃度

Cohort 1 において CIDP の再発〔調整 Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment（INCAT）スコアが皮下投与開始前のベースライン値から 1 ポイント以上上昇した場合と定義する〕がみられた被験者、Cohort 2 において MMN の悪化（治験担当医師により「有効性の欠如」又は「疾患悪化」と判断された場合と定義）がみられた被験者は認められなかった。

したがって、疾患の再発／悪化がみられた時点における血清中総 IgG トラフ濃度は評価できなかった〔添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 1）、Table 14.2.4.6.2〕。

2）抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現

Epoch 1 の安全性解析対象集団のうち、Epoch 1 において抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が 1 回以上認められた被験者は、Cohort 1（CIDP）で 2/19 例（10.5%）、Cohort 2（MMN）で 2/7 例（28.6%）であった。2 回連続の評価で抗 rHuPH20 結合抗体の抗体価が 160 以上となった被験者は認められなかった〔添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 1）、Table 14.3.5.2〕。

Epoch 2 の安全性解析対象集団のうち、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）において抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が 1 回以上認められた被験者は、Cohort 1（CIDP）で 3/15 例（20.0%）、Cohort 2（MMN）で 2/7 例（28.6%）であった。また、この 5 例はいずれも 2 回連続の評価で抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が認められた〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.5.2〕。

Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）を合わせた試験期間中に抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が 1 回以上認められた被験者は計 6 例（CIDP 患者 4 例、MMN 患者 2 例）であった。試験期間中に抗 rHuPH20 中和抗体が認められた被験者はいなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.5.2 及び Listing 16.2.8.8〕。

2.7.2.2.3 CIDP 患者を対象とした試験

2.7.2.2.3.1 海外第 3 相試験（161403 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

（1）試験デザイン

161403 試験は、18 歳以上の CIDP 患者を対象に、本剤を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する、海外第 3 相、前向き、多施設共同試験である。

本試験には、CIDP と診断され、スクリーニング期開始前に IVIG を 12 週間以上一定の用法・用量（IgG の投与量として 1 ヵ月あたり 0.4～2.4 g/kg、2～6 週間隔投与）で投与されていた患者を組み入れた。

試験デザインのフローチャートを図 2.7.2.2-4 に示した。

本試験は、スクリーニング／皮下投与前ベースライン期（8 週間）、本剤又はプラセボ（ヒトアルブミン液 0.25%及び rHuPH20）を二重盲検下で皮下投与する Epoch 1（最長 6 ヵ月間）、及び Epoch 1 で再発がみられた被験者に静注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（IVIG, 10%）を非盲検下で静脈内投与する Epoch 2（6 ヵ月間）で構成された。以下では、Epoch 1 の試験デザインについて記述した。

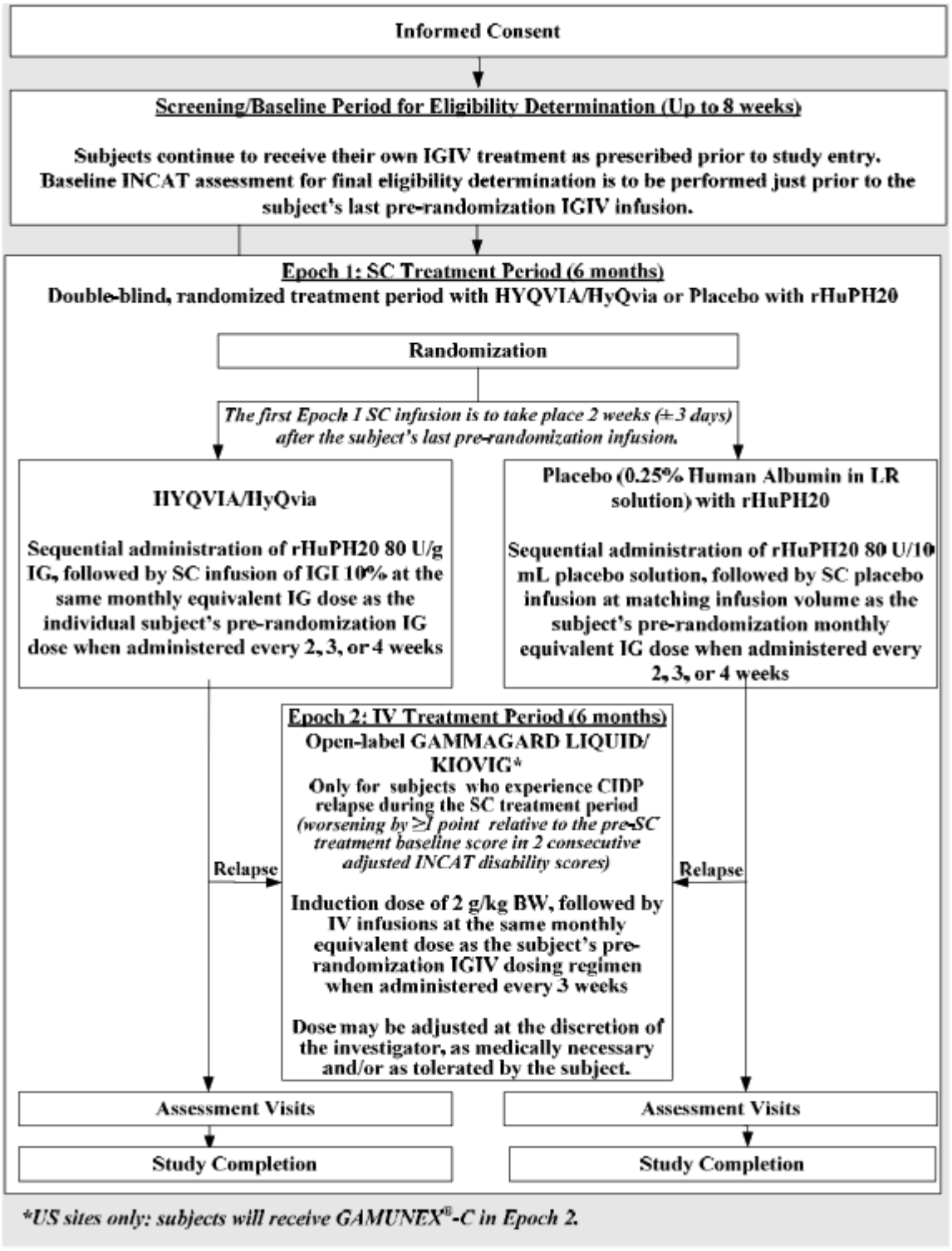
Epoch 1 は、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験である。適格と判断された被験者を本剤群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為割付し、6 ヵ月間又は再発がみられるまで治験薬を二重盲検下で投与した。治験薬投与では、本剤群及びプラセボ群のいずれも最初に rHuPH20（80 U/g IgG）を皮下投与し、その後 10 分以内に、本剤群の場合は SCIG, 10%、プラセボ群の場合はヒトアルブミン液 0.25%を皮下投与した。SCIG, 10%の投与量は、無作為化前に投与されていた IVIG の 1 ヵ月あたりの等価用量（1 ヵ月あたり 0.4～2.4 g/kg）とした。また、ヒトアルブミン液 0.25%の投与量は、SCIG, 10%を投与する場合と同じ液量とした。

治験薬の初回投与は、無作為化前の最後の IVIG 投与から 2 週間（±3 日）後に実施した。被験者ごとに治験薬の漸増期間を設け、最初は投与間隔を 1 週間とし、以降は 2、3 又は 4 週間隔（無作為化前の IVIG 投与と同じ投与間隔、又は被験者の忍容性に基づき治験担当医師が決定した投与間隔）になるまで投与間隔を 1 週ずつ延長した。

割り付けられた治療にかかわらず、治験実施計画書で定義した CIDP の再発[2]が認められ、かつ Epoch 2 への参加の同意が得られた被験者は、Epoch 2 に移行し、非盲検下で IVIG, 10%の投与を受けた。また、再発することなく Epoch 1 を完了した被験者は、海外第 3b 相長期投与試験（161505 試験）に移行できることとした。

その他の試験方法の詳細については 2.7.6.2、又は第 5 部の治験総括報告書（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書）を参照のこと。

[2] CIDPの再発は、2回連続の評価で調整INCATスコアが皮下投与開始前のベースライン値から1ポイント以上上昇していた場合と定義した。該当する2回の評価の評価間隔は、最短で同日、最長で7日間とし、同一評価者が評価することとした。



出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Appendix 16.1.1（治験実施計画書改訂版 6、Figure 21-1）
BW: body weight, CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, HYQVIA/HyQvia: Immune Globulin Infusion 10% (Human) with rHuPH20 (or IGI, 10% with rHuPH20), IG: immunoglobulin, IGI: immune globulin infusion, IGIV: intravenous immunoglobulin, INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, IV: intravenous, LR: Lactated Ringer's solution, rHuPH20: recombinant human hyaluronidase, SC: subcutaneous, US: United States

図 2.7.2.2-4　試験デザインのフローチャート（161403 試験）

本試験では、PK 評価項目として血清中総 IgG トラフ濃度を評価した。また、免疫原性評価項目として抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体を評価した。Epoch 1 における PK 評価用検体及び免疫原性評価用検体の採取時点は以下のとおりであった。

表 2.7.2.2-7　Epoch 1 における検体採取時点（161403 試験）

	2 週間隔投与	3 週間隔投与	4 週間隔投与
PK 評価用検体	Pre-SC BL (a) W1（漸増投与開始日） W15（Epoch 1 の中間評価） W27（Epoch 1 の最終評価） 中止時(b)	Pre-SC BL (a) W1（漸増投与開始日） W14（Epoch 1 の中間評価） W26（Epoch 1 の最終評価） 中止時(b)	Pre-SC BL (a) W1（漸増投与開始日） W16（Epoch 1 の中間評価） W28（Epoch 1 の最終評価） 中止時(b)
免疫原性評価用検体	W1（漸増投与開始日） W3（2 週間隔投与開始日） W5 W9 W15（Epoch 1 の中間評価） W27（Epoch 1 の最終評価） 中止時(b)	W1（漸増投与開始日） W3 W5（3 週間隔投与開始日） W8 W14（Epoch 1 の中間評価） W26（Epoch 1 の最終評価） 中止時(b)	W1（漸増投与開始日） W3 W5 W8（4 週間隔投与開始日） W16（Epoch 1 の中間評価） W28（Epoch 1 の最終評価） 中止時(b)

出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Appendix 16.1.1（治験実施計画書改訂版 6、Table 21-1~3）
BL：ベースライン、IVIG：静注用免疫グロブリン、PK：薬物動態、SC：皮下投与、W：Week（治験薬初回投与を Week 1 として起算）
各検体は検体採取日の治験薬投与前に採取した。
(a) 無作為化前の最後の IVIG 投与日の投与前に検体を採取した。治験薬の初回投与は、無作為化前の最後の IVIG 投与から 2 週間（±3 日）後に実施した。
(b) 治験薬の皮下投与を中止し、Epoch 2 の IVIG, 10%の静脈内投与に移行しない被験者のみ。

（2）試験結果

161403 試験の Epoch 1 の結果を以下に要約した。

本試験には 138 例が無作為化され、そのうち 132 例（プラセボ群 70 例、本剤群 62 例）が治験薬の投与を受けた。94/132 例（71.2%）〔プラセボ群 46/70 例（65.7%）、本剤群 48/62 例（77.4%）〕が Epoch 1 を完了した。17/132 例（12.9%）〔プラセボ群 7/70 例（10.0%）、本剤群 10/62 例（16.1%）〕は Epoch 1 の期間中に試験を中止し、Epoch 2 にも移行しなかった。また、21/132 例（15.9%）〔プラセボ群 17/70 例（24.3%）、本剤群 4/62 例（6.5%）〕は Epoch 2 に移行した（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.1.1.1）。

少なくとも Epoch 1 の漸増期間が完了するまで試験に参加した本剤群 58 例における 1 ヵ月あたりの用量（漸増後の投与量）の中央値は 1.06 g/kg（範囲：0.4～2.2 g/kg）であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.2.1）。また、投与間隔は、2 週間隔、3 週間隔及び 4 週間隔の被験者が、それぞれ 1 例（本剤群 1 例）、13 例（プラセボ群 8 例、本剤群 5 例）及び 103 例（プラセボ群 51 例、本剤群 52 例）であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.2.1）。

Modified intent-to-treat（MITT）解析対象集団とされた 132 例から施設 530 の被験者を除外した 122 例（施設 530 の被験者を除外した MITT 解析対象集団）の Epoch 1 における血清中総 IgG トラフ濃度の評価結果を以下に要約した。また、MITT 解析対象集団の CIDP 再発有無別の結果、及び事後解析として実施したサブグループ解析の結果も示した。さらに、安全性解析対象集団における抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の結果も示した。

1）血清中総 IgG トラフ濃度

施設 530 の被験者を除外した MITT 解析対象集団について、Epoch 1 の各評価時点における血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.2.2-8 に示した。

ベースラインにおける血清中総 IgG トラフ濃度の平均値は、本剤群とプラセボ群の間で同程度であった。また、Epoch 1 の Week 1 もベースラインの値と同程度であり、かつ投与群間で同程度であった。Epoch 1 の中間評価時点における血清中総 IgG トラフ濃度の平均値は、両投与群ともに Week 1 よりも低下したが、本剤群の平均値はプラセボ群よりも高値であった。Epoch 1 の最終評価／中止時点では、両投与群ともに中間評価時点の値と同程度であった。したがって、用法・用量が安定してからは血清中総 IgG トラフ濃度も安定し、かつ血清中総 IgG トラフ濃度の平均値はプラセボ群よりも本剤群で高値となることが示された。

表 2.7.2.2-8　Epoch 1 における血清中総 IgG トラフ濃度
（161403 試験、施設 530 の被験者を除外した MITT 解析対象集団）

	Placebo (N=65)		TAK-771 (N=57)	
Timepoint Statistic	Observed Value (mg/dL)	Change from Baseline (mg/dL)	Observed Value (mg/dL)	Change from Baseline (mg/dL)
Baseline (a)				
n	61	-	53	-
Mean (SD)	1820.3 (489.68)	-	1847.9 (523.81)	-
Geometric Mean (SD)	1758.2 (1.30)	-	1777.6 (1.33)	-
Median	1690.0	-	1740.0	-
Q1, Q3	1500.0, 2140.0	-	1450.0, 2170.0	-
Min, Max	926, 3310	-	1020, 3120	-
Epoch 1 Week 1				
n	59	-	51	-
Mean (SD)	1828.1 (496.09)	-	1874.9 (514.68)	-
Geometric Mean (SD)	1764.2 (1.31)	-	1808.1 (1.31)	-
Median	1690.0	-	1780.0	-
Q1, Q3	1500.0, 2150.0	-	1500.0, 2180.0	-
Min, Max	926, 3310	-	1060, 3120	-
Epoch 1 Interim				
n	40	37	44	41
Mean (SD)	1113.4 (275.90)	-588.7 (384.19)	1487.1 (348.03)	-374.6 (390.63)
Geometric Mean (SD)	1078.3 (1.30)	-	1448.1 (1.26)	-
Median	1055.0	-531.0	1480.0	-220.0
Q1, Q3	947.5, 1270.0	-789.0, -370.0	1235.0, 1655.0	-660.0, -100.0
Min, Max	449, 1690	-1513, 40	755, 2510	-1520, 200
End of Epoch 1/ET				
n	42	39	43	40
Mean (SD)	1244.2 (614.52)	-431.9 (635.06)	1543.6 (445.21)	-330.6 (510.07)
Geometric Mean (SD)	1164.4 (1.39)	-	1486.4 (1.32)	-
Median	1155.0	-500.0	1500.0	-245.0
Q1, Q3	943.0, 1340.0	-780.0, -160.0	1280.0, 1660.0	-572.5, -25.0
Min, Max	696, 4680	-1682, 2370	855, 2880	-1820, 690

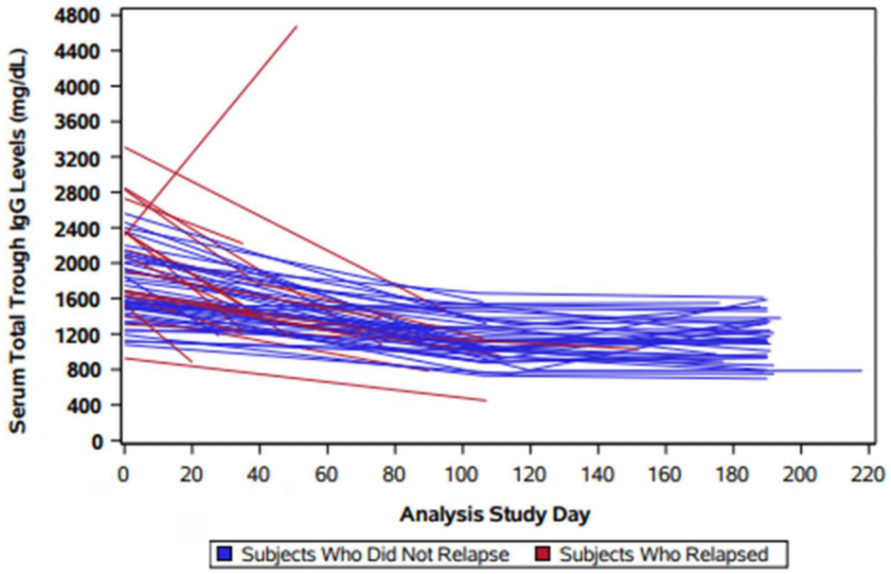
出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.4.7.1.x
ET: early termination, IgG: immunoglobulin G, IP: investigational product, Max: maximum, Min: minimum, MITT: modified intent-to-treat, Q1: 1st quartile, Q3: 3rd quartile, SD: standard deviation.
n = Number of subjects who had a baseline value and a post-baseline value.
Epoch 1 Modified Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized subjects who received any double-blind IP.
Results from planned visits are presented in this table.
Baseline samples were not trough samples because they were obtained 2 weeks after the last IVIG dose.
(a)　Baseline is defined as the last non-missing value before the first administration of IP which may be the value at Epoch 1 Week 1.

① CIDP 再発有無別の血清中総 IgG トラフ濃度

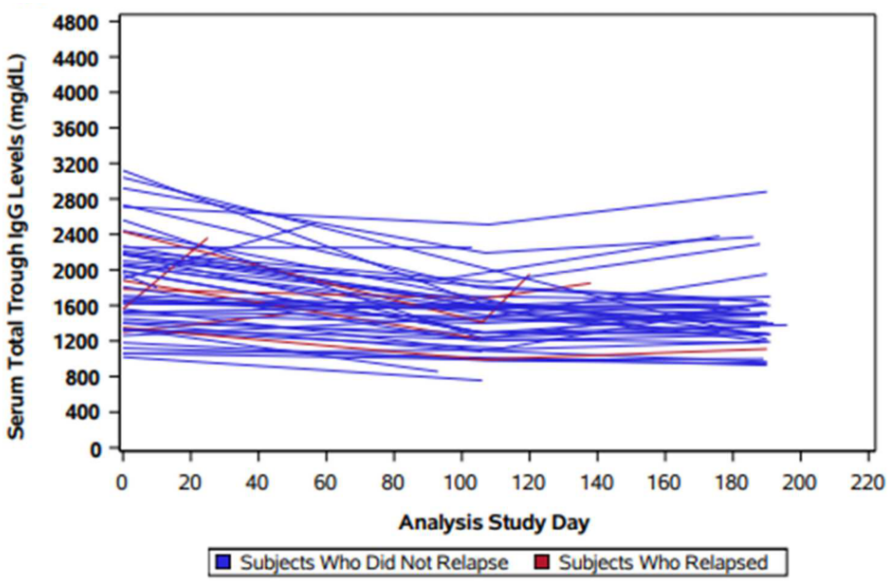
MITT 解析対象集団について、Epoch 1 における CIDP 再発有無別の血清中総 IgG トラフ濃度の個別推移を図 2.7.2.2-5 に示した。プラセボ群及び本剤群のいずれも、血清中総 IgG トラフ濃度と CIDP の再発との間に明らかな関連は認められなかった。

また、CIDP 再発例での再発時点における血清中総 IgG トラフ濃度、及び CIDP 非再発例での Day 120 以降に得られた血清中総 IgG トラフ濃度の要約統計量を表 2.7.2.2-9 に示した。本剤群における CIDP 再発例の再発時（n=6）及び非再発例の Day 120 以降（n=39）の血清中総 IgG トラフ濃度の平均値は、いずれもプラセボ群よりも高い値を示したものの、CIDP 再発例の再発時と非再発例の Day 120 以降の血清中総 IgG トラフ濃度は同程度であった。ただし、CIDP 再発例は少数であったこと、データのばらつきが大きかったことから、これらの結果の解釈には注意が必要である。

プラセボ群



本剤群



出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺 2、Figure 14.2.2.3.2
IgG: immunoglobulin G, IP: investigational product, MITT: modified intent-to-treat
Epoch 1 MITT analysis set includes all randomized subjects who received any double-blind IP.

図 2.7.2.2-5　CIDP 再発有無別の血清中総 IgG トラフ濃度の個別推移
（161403 試験、MITT 解析対象集団）

表 2.7.2.2-9　CIDP 再発有無別の血清中総 IgG トラフ濃度（161403 試験、MITT 解析対象集団）

	Placebo				TAK-771			
	Subjects Who Relapsed (d)		Subjects Who Did Not Relapse (d)		Subjects Who Relapsed (d)		Subjects Who Did Not Relapse (d)	
Timepoint Statistic	Observed Value (mg/dL)	Change from BL (mg/dL)	Observed Value (mg/dL)	Change from BL (mg/dL)	Observed Value (mg/dL)	Change from BL (mg/dL)	Observed Value (mg/dL)	Change from BL (mg/dL)
Baseline (a)								
n	21	-	42	-	6	-	45	-
Mean (SD)	2032.2 (589.27)	-	1706.2 (382.98)	-	1716.7 (417.64)	-	1863.6 (542.38)	-
Median	1990.0	-	1600.0	-	1670.0	-	1810.0	-
Q1, Q3	1630.0, 2350.0	-	1480.0, 2000.0	-	1350.0, 1880.0	-	1450.0, 2180.0	-
Min, Max	926, 3310	-	1080, 2560	-	1300, 2430	-	1020, 3120	-
Time of Relapse / After Day 120 (b)								
n	18	18	36	36	6	6	39	39
Mean (SD)	1455.4 (872.86)	-660.1 (873.87)	1144.3 (256.75)	-501.5 (443.05)	1612.5 (548.98)	-104.2 (613.53)	1511.3 (407.09)	-386.2 (502.19)
Median	1185.0	-662.5	1125.0	-505.0	1680.0	-85.0	1480.0	-250.0
Q1, Q3	1080.0, 1460.0	-1000.0, -520.0	941.0, 1335.0	-777.5, -175.5	1110.0, 1950.0	-480.0, 210.0	1270.0, 1620.0	-700.0, -30.0
Min, Max	783, 4680	-1850, 2370	696, 1610	-1682, 470	895, 2360	-985, 800	927, 2880	-1820, 690
Median ratio (Relapse/No Relapse) of change from BL (c)				0.899				1.178
95% CI of the Median ratio (c)				0.758, 1.062				0.837, 1.532

出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺 1、Table 14.2.2.3.1

BL: baseline, CI: confidence interval, CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, EOE1/ET: end of Epoch 1/early termination, IgG: immunoglobulin G, INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, IP: investigational product, IV: intravenous, Max: maximum, Min: minimum, MITT: modified intent-to-treat, n: number, Q1: 1st quartile, Q3: 3rd quartile, SC: subcutaneous, SD: standard deviation

Epoch 1 Modified Intent-to-Treat Analysis Set includes all randomized subjects who received any double-blind IP.

(a) Baseline is defined as the last non-missing value before the first administration of IP.

(b) For subjects who relapsed, the sample collected at the Pre-IV BL/Epoch 2 Week 1 visit was used. If missing, then the first sample after the relapse date was used. For subjects who did not relapse, the last recorded IgG level on double-blind treatment [EOE1/ET] was used. Subjects who did not relapse and who had no IgG results after Day 120 are not included. Subjects with missing relapse status are not included.

(c) Median ratio in changes from baseline based on the Hodges-Lehmann (HL) estimator. The HL estimator and the corresponding two-sided 95% CI on changes from baseline (based on log-transformed Serum total trough IgG) between subjects who relapsed and subjects who did not relapse. Results are backtransformed and provide the median ratio in changes from baseline and the corresponding two-sided 95% CI.

(d) Relapse is defined as an increase of ≥ 1 point relative to the pre-SC treatment baseline score in 2 consecutive adjusted INCAT disability scores obtained not more than 7 days apart. The number (N) for each relapse group and treatment are the number with non-missing relapse status and non-missing Serum Total Trough IgG results.

② その他のサブグループ解析（事後解析）

161403 試験の種々のサブグループ間における血清中総 IgG トラフ濃度を比較するため、事後解析を実施した。年齢（55 歳以下／55 歳超）、性別（男性／女性）、人種（白人／アメリカ先住民又はアラスカ先住民／Multiple Races）、BMI（18.5 kg/m^2 未満／18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満／30 kg/m^2 以上）、投与間隔（2 週間隔／3 週間隔／4 週間隔）、糖尿病の有無、握力評価に基づく機能障害の悪化の有無、INCAT スコアに基づく機能障害の悪化の有無の各因子によるサブグループ解析結果の概要を以下に示した。また、その他の詳細な結果は、添付資料 5.3.5.4-1、Study 161403 Trough Serum IgG Subgroup Analyses に示した。

なお、投与群及びサブグループ間の比較は、Wilcoxon 検定を用いた多重比較を行い、$p<0.05$ の場合を統計学的に有意とみなした。

年齢（55 歳以下／55 歳超）

Epoch 1 の各評価時点における血清中総 IgG トラフ濃度を投与群及び年齢（55 歳以下／55 歳超）で層別した結果、治験薬投与開始後は、55 歳以下及び 55 歳超ともに、プラセボ群に比べ本剤群で統計学的に有意に高い値を示したが、各投与群の年齢間では統計学的に有意な差はみられなかった（添付資料 5.3.5.4-1、Study 161403 Trough Serum IgG Subgroup Analyses、Section 4.1）。

性別（男性／女性）

Epoch 1 の各評価時点における血清中総 IgG トラフ濃度を投与群及び性別（男性／女性）で層別した結果を表 2.7.2.2-10 に示した。

Epoch 1 の治験薬投与開始前の血清中総 IgG トラフ濃度は、性別にかかわらず同程度であった。治験薬投与開始後は、男女ともに、プラセボ群に比べ本剤群で統計学的に有意に高い値を示したが、各投与群の男女間では統計学的に有意な差はみられなかった（添付資料 5.3.5.4-1、Study 161403 Trough Serum IgG Subgroup Analyses、Section 4.2）。

表 2.7.2.2-10　男女別の血清中総 IgG トラフ濃度（161403 試験）

		Placebo		TAK-771	
Timepoint	Statistic	Male	Female	Male	Female
Epoch 1 Week 1	n	34	30	33	22
	geoMean (mg/dL)	1720	1820	1780	1850
	geoCV% (%)	22.5	31.1	25.1	30.5
Epoch 1 Interim	n	25	19	27	20
	geoMean (mg/dL)	1180	994	1390	1500
	geoCV% (%)	22.3	28.3	21.7	26.4
End of Epoch 1	n	23	21	27	20
	geoMean (mg/dL)	1230	1120	1400	1610
	geoCV% (%)	37.3	28.1	24.1	27.9

出典：添付資料 5.3.5.4-1、Study 161403 Trough Serum IgG Subgroup Analyses、Table 2

CV: coefficient of variation, geoCV: geometric coefficient of variation, geoMean: geometric mean, IgG: immunoglobulin G, n: number of subjects

人種（白人／アメリカ先住民又はアラスカ先住民／Multiple Races）

161403 試験における被験者の人種の内訳は、アメリカ先住民又はアラスカ先住民が 3 例（プラセボ群 2 例、本剤群 1 例）、Multiple Races が 1 例（本剤群 1 例）、白人が残りの全例（プラセボ群 59 例、本剤群 51 例）であり、白人以外の人種が少なかったため、人種間での比較は困難であった（添付資料 5.3.5.4-1、Study 161403 Trough Serum IgG Subgroup Analyses、Section 4.3）。

BMI（18.5 kg/m^2 未満／18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満／30 kg/m^2 以上）

Epoch 1 の各評価時点における血清中総 IgG トラフ濃度を投与群及び BMI（18.5 kg/m^2 未満／18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満／30 kg/m^2 以上）で層別した結果を表 2.7.2.2-11 に示した。また、箱ひげ図を図 2.7.2.2-6 に示した。

Epoch 1 の治験薬投与開始前の血清中総 IgG トラフ濃度は、BMI にかかわらず同程度であった。治験薬投与開始後は、プラセボ群に比べ本剤群で血清中総 IgG トラフ濃度が高い傾向がみられたものの、投与群間で統計学的に有意な差がみられたのは 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の層における Epoch 1 の中間評価時点のみであった。Epoch 1 の中間評価時点及び最終評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度について、各投与群内の BMI 層間では統計学的に有意な差はみられなかった（添付資料 5.3.5.4-1、Study 161403 Trough Serum IgG Subgroup Analyses、Section 4.4）。

表 2.7.2.2-11　BMI 別の血清中総 IgG トラフ濃度（161403 試験）

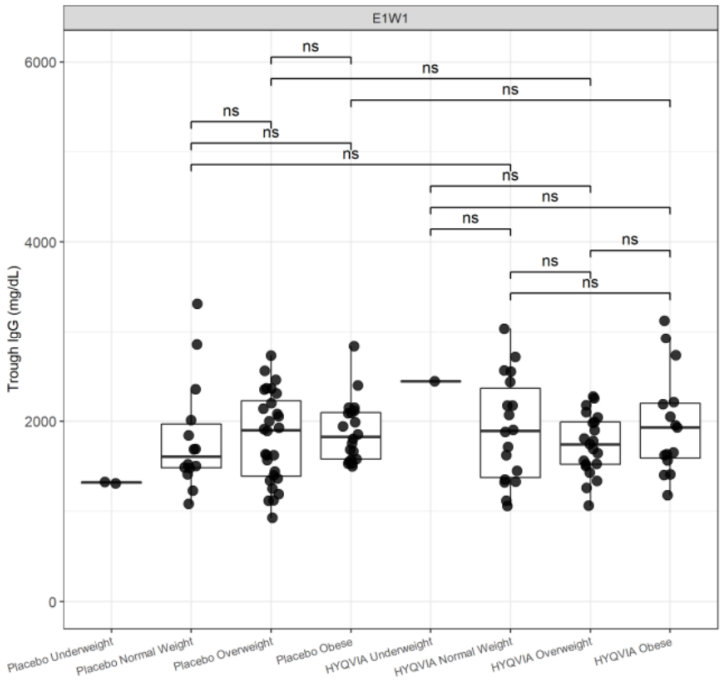
		Placebo				TAK-771			
		BMI (kg/m^2)				BMI (kg/m^2)			
Timepoint	Statistic	<18.5	≥18.5, <25	≥25, <30	≥30	<18.5	≥18.5, <25	≥25, <30	≥30
Epoch 1 Week 1	n	2	14	28	20	1	18	21	15
	geoMean (mg/dL)	1320	1730	1750	1860	2440 (a)	1830	1710	1900
	geoCV% (%)	1.1	31.8	29.9	17.5	NA	32.5	20.4	29.0
Epoch 1 Interim	n	0	12	21	11	2	16	15	14
	geoMean (mg/dL)	NA	1090	1070	1140	1590	1360	1440	1490
	geoCV% (%)	NA	25.4	28.9	23.7	3.1	29.8	19.8	22.9
End of Epoch 1	n	2	12	18	12	2	14	17	14
	geoMean (mg/dL)	964	1180	1230	1130	1520	1520	1440	1500
	geoCV% (%)	27.9	20.3	44.4	26.8	26.3	27.4	28.3	26.0

出典：添付資料 5.3.5.4-1、Study 161403 Trough Serum IgG Subgroup Analyses、Table 4

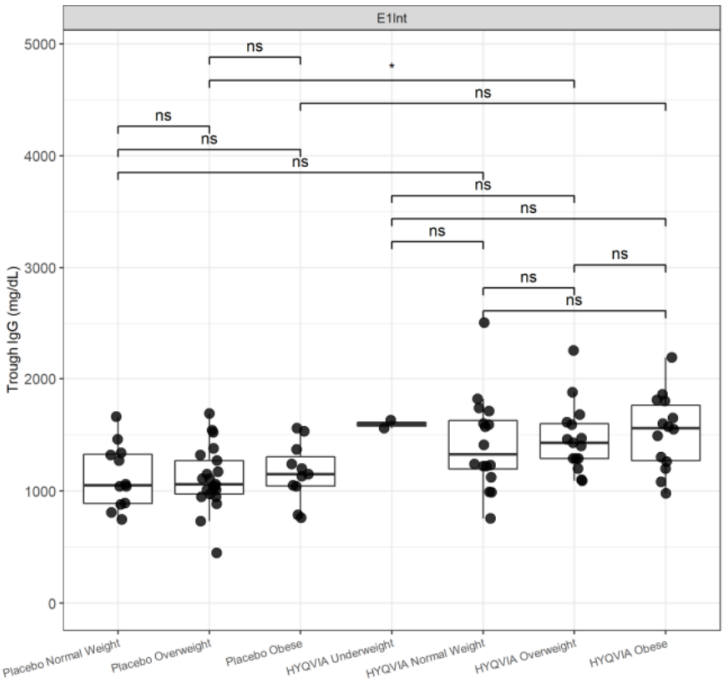
CV: coefficient of variation, geoCV: geometric coefficient of variation, geoMean: geometric mean, IgG: immunoglobulin G, n: number of subjects, NA: not available

(a) observed value

Epoch 1 Week 1（治験薬投与開始前）



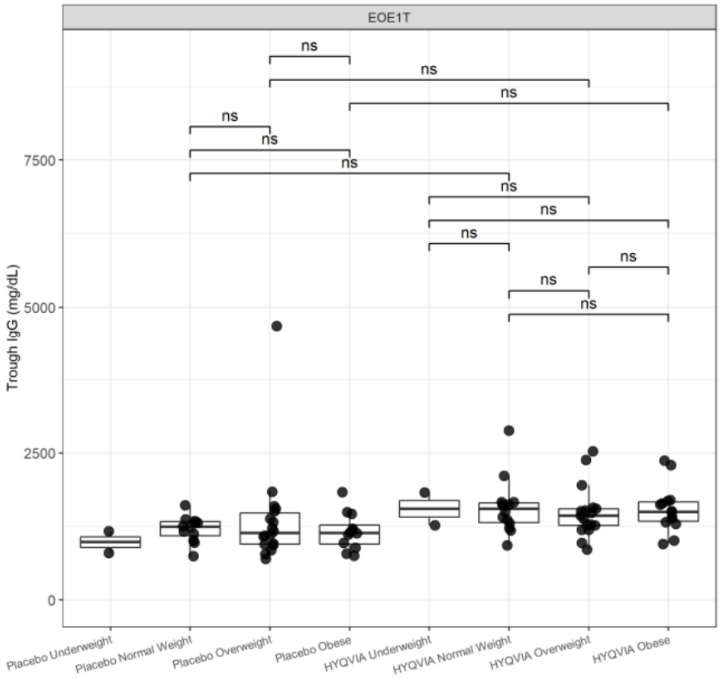
Epoch 1 Interim（中間評価時点）



（次頁に続く）

図 2.7.2.2-6　各評価時点における BMI 別の血清中総 IgG トラフ濃度の箱ひげ図（161403 試験）

End of Epoch 1 Treatment（最終評価時点）



出典：添付資料 5.3.5.4-1、Study 161403 Trough Serum IgG Subgroup Analyses、Figure 13, Figure 14 及び Figure 15
ns: not significant, *: statistically significant, p-value <0.05
E1W1: Epoch 1 Week 1 Baseline, E1Int: Epoch 1 interim, EOE1T: End-of-Epoch 1 treatment, HYQVIA: TAK-771, IgG: immunoglobulin G
Underweight: BMI <18.5 kg/m^2, Normal weight: BMI ≥18.5 to <25 kg/m^2, Overweight: BMI ≥25 to <30 kg/m^2, Obese: BMI ≥30 kg/m^2
箱中央の線は中央値、箱の上部及び底部は第 1 四分位点及び第 3 四分位点、ひげは四分位範囲の 1.5 倍を示す。

図 2.7.2.2-6　各評価時点における BMI 別の血清中総 IgG トラフ濃度の箱ひげ図（161403 試験）（続き）

投与間隔（2 週間隔／3 週間隔／4 週間隔）

Epoch 1 の各評価時点における血清中総 IgG トラフ濃度を投与群及び投与間隔（2 週間隔／3 週間隔／4 週間隔）で層別した結果を表 2.7.2.2-12 に示した。

投与間隔別の被験者数の内訳は、2 週間隔投与が 1 例（本剤群 1 例）、3 週間隔投与が 12 例（プラセボ群 7 例、本剤群 5 例）、4 週間隔投与が 106 例（プラセボ群 57 例、本剤群 49 例）であったため、投与間隔別の比較は 3 週間隔投与と 4 週間隔投与の間で行った。

Epoch 1 の治験薬投与開始前の血清中総 IgG トラフ濃度は、投与間隔にかかわらず同程度であった。治験薬投与開始後は、3 週間隔投与及び 4 週間隔投与ともに、プラセボ群に比べ、本剤群で高い血清中総 IgG トラフ濃度を示したが、各投与群の 3 週間隔投与と 4 週間隔投与の間では大きな差はみられなかった（添付資料 5.3.5.4-1、Study 161403 Trough Serum IgG Subgroup Analyses、Section 4.5）。

表 2.7.2.2-12　投与間隔別の血清中総 IgG トラフ濃度（161403 試験）

		Placebo		TAK-771		
Timepoint	Statistic	Q3W	Q4W	Q2W	Q3W	Q4W
Epoch 1 Week 1	n	7	57	1	5	49
	geoMean (mg/dL)	1890	1750	1560 (a)	1730	1820
	geoCV% (%)	17.7	27.7	NA	18.2	28.2
Epoch 1 Interim	n	5	39	0	5	42
	geoMean (mg/dL)	1110	1090	NA	1600	1420
	geoCV% (%)	23.4	26.8	NA	13.7	24.7
End of Epoch 1	n	6	38	0	5	42
	geoMean (mg/dL)	1310	1160	NA	1670	1460
	geoCV% (%)	75.4	24.5	NA	22.5	26.8

出典：添付資料 5.3.5.4-1、Study 161403 Trough Serum IgG Subgroup Analyses、Table 5
CV: coefficient of variation, geoCV: geometric coefficient of variation, geoMean: geometric mean, IgG: immunoglobulin G, n: number of subjects, NA: not available, Q2W: every 2 weeks, Q3W: every 3 weeks, Q4W: every 4 weeks
(a) observed value

糖尿病の有無

Epoch 1 の各評価時点における血清中総 IgG トラフ濃度を投与群及び糖尿病の有無で層別した結果を表 2.7.2.2-13 に示した。

Epoch 1 の治験薬投与開始前の血清中総 IgG トラフ濃度は、プラセボ群では糖尿病の有無にかかわらず同程度であったが、本剤群の糖尿病患者では、本剤群の非糖尿病患者並びにプラセボ群の糖尿病及び非糖尿病患者よりも統計学的に有意に低かった。このようにベースライン値に不均衡が認められ、かつ本剤群の糖尿病患者数は少数であったことから、当該サブグループ解析の結果の解釈には注意が必要である。

Epoch 1 の治験薬投与開始後の血清中総 IgG トラフ濃度は、非糖尿病患者では、プラセボ群に比べ本剤群で統計学的に有意に高い値を示した。ベースラインで認められた本剤群の糖尿病患者と非糖尿病患者の差は治験薬投与開始後にも認められ、Epoch 1 の中間評価時点における差は統計学的に有意であったが、Epoch 1 の最終評価時点における差は統計学的に有意ではなかった。本剤群の糖尿病患者における治験薬投与開始後の血清中総 IgG トラフ濃度は、プラセボ群の糖尿病及び非糖尿病患者と同程度であった（添付資料 5.3.5.4-1、Study 161403 Trough Serum IgG Subgroup Analyses、Section 4.6）。

表 2.7.2.2-13　糖尿病の有無別の血清中総 IgG トラフ濃度（161403 試験）

		Placebo		TAK-771	
Timepoint	Statistic	Diabetes	No Diabetes	Diabetes	No Diabetes
Epoch 1 Week 1	n	11	53	7	48
	geoMean (mg/dL)	1700	1780	1350	1890
	geoCV% (%)	27.6	26.8	22.7	25.0
Epoch 1 Interim	n	8	36	8	39
	geoMean (mg/dL)	1070	1100	1110	1510
	geoCV% (%)	29.3	25.9	22.9	20.4
End of Epoch 1	n	9	35	7	40
	geoMean (mg/dL)	1320	1140	1190	1540
	geoCV% (%)	59.5	24.0	22.7	25.2

出典：添付資料 5.3.5.4-1、Study 161403 Trough Serum IgG Subgroup Analyses、Table 6
CV: coefficient of variation, geoCV: geometric coefficient of variation, geoMean: geometric mean, IgG: immunoglobulin G, n: number of subjects

握力評価に基づく機能障害の悪化の有無

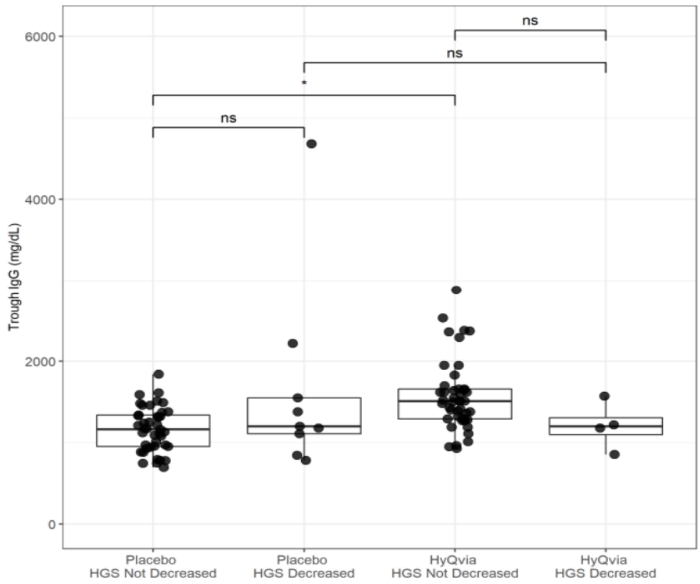
Epoch 1 の最終評価時点における血清中総 IgG トラフ濃度を投与群及び機能障害の悪化（握力評価に基づく）の有無で層別した結果を表 2.7.2.2-14 に示した。また、箱ひげ図を図 2.7.2.2-7 に示した。なお、機能障害の悪化は、より障害が認められる手の握力が 8 kPa 以上低下した場合と定義した。

Epoch 1 の最終評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度は、機能障害の悪化がみられなかった被験者では、プラセボ群に比べ本剤群で統計学的に有意に高い値を示した。一方、機能障害の悪化がみられた被験者では、血清中総 IgG トラフ濃度はプラセボ群と本剤群で同程度であった（添付資料 5.3.5.4-1、Study 161403 Trough Serum IgG Subgroup Analyses、Section 4.8）。

表 2.7.2.2-14　握力評価に基づく機能障害の悪化の有無別の血清中総 IgG トラフ濃度（161403 試験）

		Placebo		TAK-771	
Timepoint	Statistic	Hand Grip Strength Decreased	Hand Grip Strength Not Decreased	Hand Grip Strength Decreased	Hand Grip Strength Not Decreased
End of Epoch 1	n	9	42	4	45
	geoMean (mg/dL)	1420	1130	1180	1520
	geoCV% (%)	58.8	24.4	25.3	26.3

出典：添付資料 5.3.5.4-1、Study 161403 Trough Serum IgG Subgroup Analyses、Table 8
CV: coefficient of variation, geoCV: geometric coefficient of variation, geoMean: geometric mean, IgG: immunoglobulin G, n: number of subjects



出典：添付資料 5.3.5.4-1、Study 161403 Trough Serum IgG Subgroup Analyses、Figure 29
ns: not significant, *: statistically significant, p-value <0.05
HGS: hand grip strength, HYQVIA: TAK-771, IgG: immunoglobulin G
箱中央の線は中央値、箱の上部及び底部は第 1 四分位点及び第 3 四分位点、ひげは四分位範囲の 1.5 倍を示す。

図 2.7.2.2-7　Epoch 1 最終評価時点における握力評価に基づく機能障害の悪化の有無別の血清中総 IgG トラフ濃度の箱ひげ図（161403 試験）

INCAT スコアに基づく機能障害の悪化の有無

Epoch 1 の最終評価時点における血清中総 IgG トラフ濃度を投与群及び機能障害の悪化（INCAT スコアに基づく）の有無で層別した結果を表 2.7.2.2-15 に示した。機能障害の悪化は、2 回連続の評価で調整 INCAT スコアが皮下投与開始前のベースライン値から 1 ポイント以上上昇していた場合と定義した。

Epoch 1 の最終評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度は、機能障害の悪化がみられなかった被験者では、プラセボ群に比べ本剤群で統計学的に有意に高い値を示した（添付資料 5.3.5.4-1、Study 161403 Trough Serum IgG Subgroup Analyses、Section 4.9）。

表 2.7.2.2-15　INCAT スコアに基づく機能障害の悪化の有無別の血清中総 IgG トラフ濃度（161403 試験）

		Placebo		TAK-771	
Timepoint	Statistic	INCAT Increased	INCAT Not Increased	INCAT Increased	INCAT Not Increased
End of Epoch 1	n	1	39	3	41
	geoMean (mg/dL)	1240 (a)	1120	1720	1470
	geoCV% (%)	NA	24.9	19.7	24.8

出典：添付資料 5.3.5.4-1、Study 161403 Trough Serum IgG Subgroup Analyses、Table 9

CV: coefficient of variation, geoCV: geometric coefficient of variation, geoMean: geometric mean, IgG: immunoglobulin G, INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, n: number of subjects, NA: not available

(a)　observed value

2）抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現

安全性解析対象集団のうち、Epoch 1 の試験期間中に抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が 1 回以上認められた被験者は、本剤群で 7 例（11.3%）、プラセボ群で 1 例（1.4%）であった。そのうち 2 回連続の評価で抗 rHuPH20 結合抗体の抗体価が 160 以上となった被験者は、本剤群では 7 例（11.3%）認められたが、プラセボ群では認められなかった。

Epoch 1 の試験期間中に抗 rHuPH20 中和抗体が認められた被験者はいなかった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.5.7）。

2.7.2.2.3.2 海外第 3b 相長期投与試験（161505 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

（1）試験デザイン

161505 試験は、161403 試験に参加した CIDP 患者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性、忍容性及び免疫原性を評価する、海外第 3b 相、非盲検、単一群、非対照、多施設共同、継続投与試験である。

本試験には、161403 試験の Epoch 1 を CIDP の再発なく完了し、161505 試験の参加に同意した者を組み入れた。同意は、161403 試験の終了来院時までに取得し、161403 試験終了時又はそれ以前に得たデータを 161505 試験のベースライン値とした。その後、161505 試験の治験薬初回投与（各被験者の投与間隔に応じた次回投与予定日）までに適格性を判定した。

本試験では、適格と判断された被験者に対し、本剤 0.4～2.4 g/kg を 2、3 又は 4 週間隔（161403 試験の Epoch 1 と同じ用法・用量）で非盲検投与した。なお、161403 試験の盲検解除によりプラセボ群であったことが判明した被験者は、改めて本試験の参加継続について治験担当医

師と協議することとした。本試験の 12 週間後以降は、治験担当医師の判断に基づき、被験者の希望に応じて投与期間を変更できることとし、医療上必要であれば、いつでも投与量や投与間隔を変更できることとした。本試験の投与期間は、CIDP の再発がみられるまで、又は被験者の参加国ごとに定められる試験終了時までとした。

本試験では、PK 評価項目として血清中総 IgG トラフ濃度を評価した。また、免疫原性評価項目として抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体を評価した。PK 評価用検体及び免疫原性評価用検体は、いずれも Week 12 以降 12 週間隔の規定来院時及び試験終了時に採取した。また、規定外来院日においても治験担当医師の判断に基づき、適宜検体採取を行った。

その他の試験方法の詳細については 2.7.6.6、又は第 5 部の治験総括報告書（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書）を参照のこと。

（2）試験結果

本試験には 86 例が組み入れられたが、161403 試験の最終評価時点で CIDP の再発がみられた（本試験の除外基準に抵触した）にもかかわらず誤って組み入れられた 1 例（スクリーニング脱落例とされた被験者）を除く 85 例が適格とされた。85 例の内訳は、161403 試験のプラセボ群 42 例、本剤群 43 例であった。

安全性解析対象集団とされた 85 例における本剤の 1 ヵ月あたりの用量の中央値は 0.97 g/kg（範囲：0.43～2.30 g/kg）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.2.1）。また、投与間隔は、4 週間隔が 75 例、3 週間隔が 10 例であり、2 週間隔で投与された被験者はいなかった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.1.4.2）。

安全性解析対象集団とされた 85 例から施設 530 の被験者を除外した 78 例（施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団）における血清中総 IgG トラフ濃度の評価結果を以下に要約した。また、血清中総 IgG トラフ濃度については、CIDP 再発有無別の結果も示した。さらに、安全性解析対象集団における抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の結果も示した。

1）血清中総 IgG トラフ濃度

施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団について、本試験のベースライン時及び試験終了時の血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.2.2-16 に示した（その他の評価時点の結果は、添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.4.1.x 参照）。

本試験で本剤を投与することにより、161403 試験でプラセボ群であった被験者において血清中総 IgG 濃度の上昇が認められ、本試験終了時の血清中総 IgG トラフ濃度は、161403 試験における本剤群の血清中総 IgG トラフ濃度と同程度の値を示した。

表 2.7.2.2-16　血清中総 IgG トラフ濃度
（161505 試験、施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団）

	Placebo-TAK-771 (a) (N=38)		TAK-771-TAK-771 (b) (N=40)		Total (N=78)	
Timepoint Statistic	Observed Value (mg/dL)	Change from Baseline (mg/dL)	Observed Value (mg/dL)	Change from Baseline (mg/dL)	Observed Value (mg/dL)	Change from Baseline (mg/dL)
Baseline (c)						
n	38	-	40	-	78	-
Mean (SD)	1186.6 (312.80)	-	1545.2 (444.20)	-	1370.5 (423.68)	-
Median	1145.0	-	1505.0	-	1320.0	-
Q1, Q3	943.0, 1340.0	-	1275.0, 1660.0	-	1080.0, 1590.0	-
Min, Max	696, 2090	-	755, 2880	-	696, 2880	-
Study Termination (d)						
n	32	32	38	38	70	70
Mean (SD)	1502.0 (359.31)	348.4 (370.16)	1705.9 (602.67)	152.0 (507.98)	1612.7 (513.06)	241.8 (457.87)
Median	1480.0	365.0	1635.0	40.0	1535.0	200.0
Q1, Q3	1230.0, 1750.0	165.0, 550.5	1240.0, 2110.0	-180.0, 390.0	1240.0, 1890.0	-80.0, 495.0
Min, Max	915, 2360	-612, 1120	740, 3090	-789, 1820	740, 3090	-789, 1820

出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.4.1.x

IP: investigational product, Max: maximum, Min: minimum, Q1: 1st quartile, Q3: 3rd quartile, SD: standard deviation.

(a) Subjects who received Placebo in double-blind Study 161403 and TAK-771 in open-label extension Study 161505.

(b) Subjects who received TAK-771 in double-blind Study 161403 and TAK-771 in open-label extension Study 161505.

(c) Baseline visit defined as end of study visit in 161403, if no value is available from the Baseline visit, then the most recent non-missing measurement prior to first dose of IP in Study 161505 and after last dose of IP in Study 161403 is used.

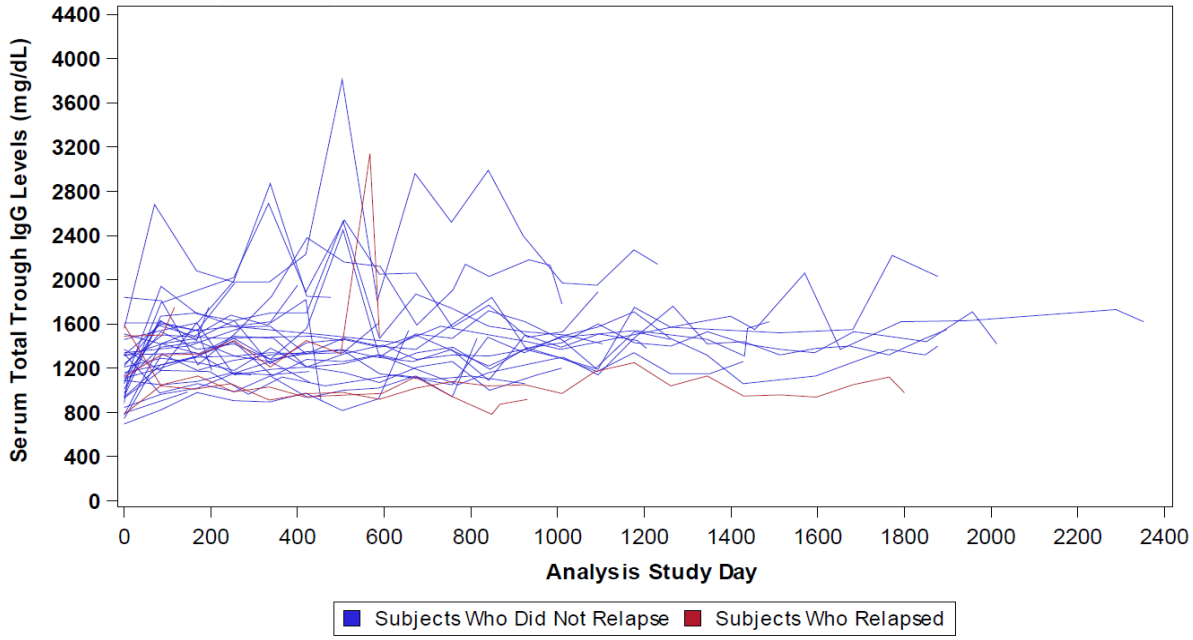
(d) Study Termination is defined as the study visit where the subject withdraws or discontinues from the study. Subjects may have visits after the End of Treatment visit.

① CIDP 再発有無別の血清中総 IgG トラフ濃度

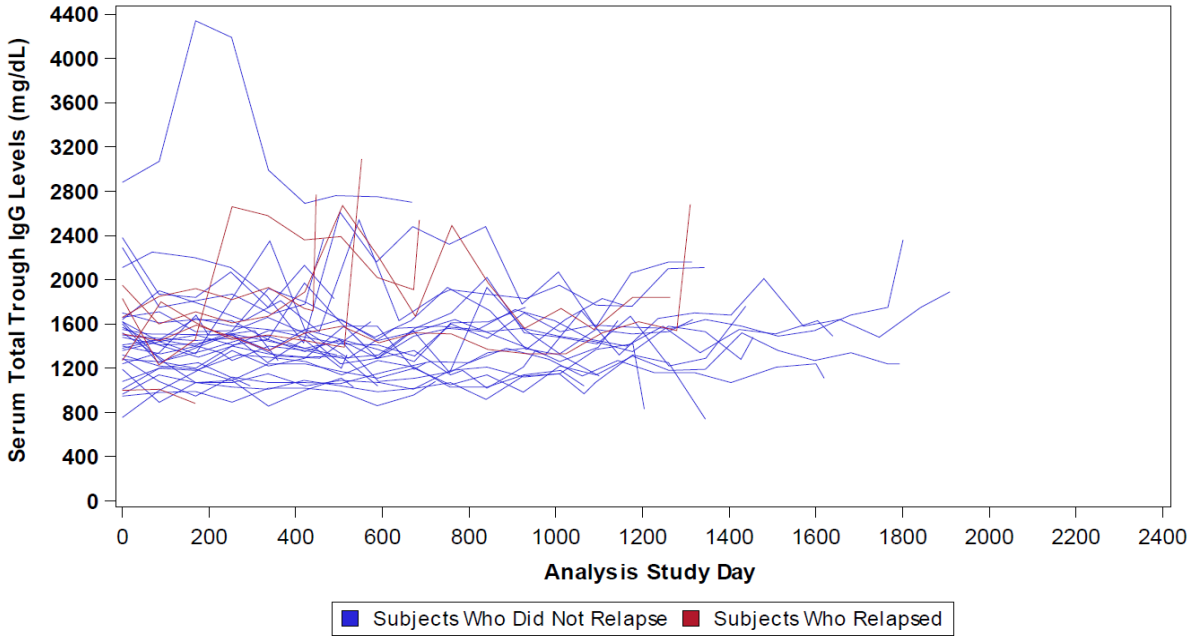
施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団について、CIDP 再発有無別の血清中総 IgG トラフ濃度の個別推移を図 2.7.2.2-8 に示した。また、CIDP 再発例での再発前及び再発後における血清中総 IgG トラフ濃度、及び CIDP 非再発例での本試験期間中の血清中総 IgG トラフ濃度の要約統計量を表 2.7.2.2-17 に示した。

血清中総 IgG トラフ濃度と CIDP の再発との間に明らかな関連は認められなかった。

161403 試験でプラセボ群であった被験者



161403 試験で本剤群であった被験者



出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Figure 14.2.4.3.x
IgG: immunoglobulin G, IP: investigational product
Safety analysis set includes all subjects who received any IP in study 161505.
Relapse is defined as a worsening of functional disability defined as an increase of ≥1 adjusted INCAT disability scores in 2 consecutive timepoints, relative to baseline, with no imputation of missing values.
The day 0 value represents the Baseline value, which is the end of study visit in 161403, if no value is available from the Baseline visit, then the most recent non-missing measurement prior to first dose of IP in Study 161505 and after last dose of IP in Study 161403 is used.
Subjects with missing relapse status are not included. Subjects with missing baseline concentrations are not included.

図 2.7.2.2-8　CIDP 再発有無別の血清中総 IgG トラフ濃度の個別推移
（161505 試験、施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団）

表 2.7.2.2-17 CIDP 再発有無別の血清中総 IgG トラフ濃度
（161505 試験、施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団）

Relapse Status Timepoint Statistic	Placebo-TAK-771 (a) (N=38)	TAK-771-TAK-771 (b) (N=40)	Total (N=78)
Subjects Who Relapsed (c), n	4	6	10
Mean serum IgG prior to/at relapse (d)			
n	4	6	10
Mean (SD)	1188.2 (419.87)	1669.3 (346.90)	1474.1 (444.31)
Median	1050.0	1590.0	1450.0
Q1, Q3	976.0, 1285.0	1460.0, 1820.0	1080.0, 1620.0
Min, Max	912, 3140	1010, 2660	912, 3140
Mean serum IgG after relapse (e)			
n	4	6	10
Mean (SD)	1072.5 (246.49)	2099.5 (597.03)	1586.0 (688.61)
Median	986.0	1970.0	1520.0
Q1, Q3	941.0, 1120.0	1670.0, 2670.0	978.0, 1970.0
Min, Max	783, 1750	882, 3090	783, 3090
Subjects Who Did Not Relapse (c), n	32	29	61
Mean serum IgG during study (f)			
n	31	29	60
Mean (SD)	1451.8 (384.66)	1478.9 (422.78)	1466.1 (405.10)
Median	1390.0	1410.0	1400.0
Q1, Q3	1210.0, 1580.0	1210.0, 1630.0	1210.0, 1610.0
Min, Max	696, 3810	740, 4340	696, 4340

出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.4.2.x

IgG: immunoglobulin G, INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, IP: investigational product, Max: maximum, Min: minimum, Q1: 1st quartile, Q3: 3rd quartile, SD: standard deviation

n = number of subjects with serum IgG data.

Safety analysis set includes all subjects who received any IP in study 161505.

(a) Subjects who received Placebo in double-blind Study 161403 and TAK-771 in open-label extension Study 161505.

(b) Subjects who received TAK-771 in double-blind Study 161403 and TAK-771 in open-label extension Study 161505.

(c) Relapse is defined as a worsening of functional disability defined as an increase of ≥1 adjusted INCAT disability scores in 2 consecutive timepoints, relative to baseline, with no imputation of missing values. Subjects with missing relapse status are not included.

(d) Mean of available Serum IgG values during study 161505 per subject prior to relapse date for subjects who relapsed.

(e) Mean of available Serum IgG values during study 161505 per subject after relapse date for subjects who relapsed.

(f) Mean of all available Serum IgG values per subject for subjects who did not relapse.

2）抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現

安全性解析対象集団のうち、試験期間中に抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が 1 回以上認められた被験者は 14 例（16.7%）であり、内訳は、161403 試験でプラセボ群であった被験者 2 例（4.9%）、本剤群であった被験者 12 例（27.9%）であった。また、14 例中 6 例は本試験の治験薬投与前（ベースライン）の時点で抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が認められた（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.4.3.2）。

試験期間中に抗 rHuPH20 中和抗体が認められた被験者は 2 例（2.4%）であり、いずれも 161403 試験で本剤群であった被験者であった。この 2 例のうち 1 例では、Week 96 及び Week 160（当該被験者の中止時来院）に一過性の中和抗体の発現が認められた。また他の 1 例では、Week 96 に一過性の中和抗体の発現が認められたものの、Week 144（治験依頼者による試験終了）まで試験を継続した（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Section 12.5.1.1）。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 非日本人 CIDP 患者における内因性要因の影響の評価

161403 試験では、事後解析として、血清中総 IgG トラフ濃度に対する、年齢（55 歳以下／55 歳超）、性別（男性／女性）、人種（白人／アメリカ先住民又はアラスカ先住民／Multiple Races）、BMI（18.5 kg/m^2 未満／18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満／30 kg/m^2 以上）及び糖尿病の有無の影響を検討した。結果の詳細は 2.7.2.2.3.1（2）1）②に示した。

各投与群内では、年齢（55 歳以下／55 歳超）間、性別（男性／女性）間及び BMI（18.5 kg/m^2 未満／18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満／30 kg/m^2 以上）間で血清中総 IgG トラフ濃度に統計学的に有意な差はみられなかった。また、治験薬投与開始後の血清中総 IgG トラフ濃度の投与群間の比較では、年齢別及び男女別のすべての層でプラセボ群に比べ本剤群で統計学的に有意に高い値が認められた。BMI 別の解析では、投与群間で統計学的に有意な差がみられたのは 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の層における Epoch 1 の中間評価時点のみであったが、BMI 別の各層でプラセボ群に比べ本剤群で高い傾向が認められた。

糖尿病の有無別の解析において、ベースラインの血清中総 IgG トラフ濃度は、プラセボ群では糖尿病の有無にかかわらず同程度であったが、本剤群の糖尿病患者では、本剤群の非糖尿病患者並びにプラセボ群の糖尿病及び非糖尿病患者よりも統計学的に有意に低かった。このようにベースライン値に不均衡が認められ、かつ本剤群の糖尿病患者数は少数であったことから、当該サブグループ解析の結果の解釈には注意が必要である。治験薬投与開始後の血清中総 IgG トラフ濃度は、非糖尿病患者ではプラセボ群に比べて本剤群で統計学的に有意に高い値を示したが、糖尿病患者では両投与群で同程度であり、非糖尿病被験者のプラセボ群の値と同程度であった。

なお、人種の影響については、アメリカ先住民又はアラスカ先住民が 3 例（プラセボ群 2 例、本剤群 1 例）、Multiple Races が 1 例（本剤群 1 例）、白人が残りの全例（プラセボ群 59 例、本剤群 51 例）であり、白人以外の人種が少なかったため、人種間での比較は困難であった。

以上より、血清中総 IgG トラフ濃度に対する内因性要因の明らかな影響は認められなかった。なお、日本人 CIDP 患者と非日本人 CIDP 患者の結果の比較については 2.7.2.3.2 に示した。

2.7.2.3.2 日本人 CIDP 患者及び非日本人 CIDP 患者の結果の比較

CIDP 患者に本剤を投与したときの PK を日本人と非日本人で比較するため、TAK-771-3002 試験 Cohort 1 の Epoch 1 の結果と 161403 試験の Epoch 1 の本剤群の結果を比較した。

TAK-771-3002 試験の Cohort 1（日本人 CIDP 患者）のうち、少なくとも Epoch 1 の漸増期間が完了するまで試験に参加した被験者 19 例における Epoch 1 の 1 ヵ月あたりの IgG の投与量（漸増後の投与量）の中央値は 1.182 g/kg（範囲：0.71～1.64 g/kg）であった〔添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 1）、Table 14.2.5.3.1〕。また、投与間隔は、3 週間隔及び 4 週間隔の被験者が、それぞれ 8 例及び 11 例であった〔添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 1）、Table 14.1.4.1.1.1〕。

161403 試験（非日本人 CIDP 患者）の Epoch 1 の本剤群のうち、少なくとも Epoch 1 の漸増期間が完了するまで試験に参加した被験者 58 例における 1 ヵ月あたりの IgG の投与量（漸増後の投与量）の中央値は 1.06 g/kg（範囲：0.4～2.2 g/kg）であった。また、投与間隔は、2 週間隔、3 週間隔及び 4 週間隔の被験者が、それぞれ 1 例、5 例及び 52 例であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.2.1）。

1 ヵ月あたりの IgG の投与量は、TAK-771-3002 試験 Cohort 1（日本人 CIDP 患者）と 161403 試験（非日本人 CIDP 患者）の本剤群の間で明らかな違いはみられなかった。

2.7.2.3.2.1 総 IgG の薬物動態の比較

TAK-771-3002 試験 Cohort 1（日本人 CIDP 患者）及び 161403 試験（非日本人 CIDP 患者）の本剤群における血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.7.2.3-1 に示した。

ベースラインにおける血清中総 IgG トラフ濃度の平均値は、TAK-771-3002 試験の Cohort 1（日本人 CIDP 患者）及び 161403 試験（非日本人 CIDP 患者）の本剤群で同程度であった（それぞれ 1983.7 mg/dL 及び 1847.9 mg/dL）。

Epoch 1 最終評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度の平均値は、TAK-771-3002 試験 Cohort 1（日本人 CIDP 患者）で 1738.8 mg/dL（範囲：1330～2330 mg/dL）であった。また、161403 試験（非日本人 CIDP 患者）の本剤群における平均値は 1543.6 mg/dL（範囲：855～2880 mg/dL）であり、日本人 CIDP 患者の血清中総 IgG トラフ濃度の分布範囲は、非日本人 CIDP 患者における分布の範囲内であった。なお、これら Epoch 1 最終評価時点の血清中総 IgG トラフ濃度の平均値は、161403 試験のプラセボ群における平均値（1244.2 mg/dL）よりも高値であった。

以上より、CIDP 患者に本剤を投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度について日本人と非日本人で明らかな違いは認められず、日本人と非日本人で PK に明らかな民族差はないと考えられた。

表 2.7.2.3-1　日本人 CIDP 患者と非日本人 CIDP 患者の血清中総 IgG トラフ濃度の比較
（TAK-771-3002 試験：Epoch 1 の安全性解析対象集団、
161403 試験：施設 530 の被験者を除外した MITT 解析対象集団）

	血清中総 IgG トラフ濃度（mg/dL）	
Timepoint Statistic	TAK-771-3002 試験 Cohort 1 日本人 CIDP 患者 （N=19）	161403 試験本剤群 非日本人 CIDP 患者 （N=57）
Baseline (a)		
n	19	53
Mean (SD)	1983.7 (629.64)	1847.9 (523.81)
Geometric Mean (SD)	1909.1 (1.31)	1777.6 (1.33)
Median	1820.0	1740.0
Q1, Q3	1690.0, 2240.0	1450.0, 2170.0
Min, Max	1360, 3890	1020, 3120
Epoch 1 Week 1		
n	19	51
Mean (SD)	2149.5 (277.56)	1874.9 (514.68)
Geometric Mean (SD)	2132.4 (1.14)	1808.1 (1.31)
Median	2090.0	1780.0
Q1, Q3	2030.0, 2360.0	1500.0, 2180.0
Min, Max	1620, 2740	1060, 3120
Epoch 1 Interim (b)		
n	19	44
Mean (SD)	1749.5 (256.09)	1487.1 (348.03)
Geometric Mean (SD)	1731.1 (1.16)	1448.1 (1.26)
Median	1790.0	1480.0
Q1, Q3	1560.0, 1990.0	1235.0, 1655.0
Min, Max	1280, 2160	755, 2510
End of Epoch 1 (c)		
n	17	43
Mean (SD)	1738.8 (274.79)	1543.6 (445.21)
Geometric Mean (SD)	1719.2 (1.17)	1486.4 (1.32)
Median	1700.0	1500.0
Q1, Q3	1570.0, 1850.0	1280.0, 1660.0
Min, Max	1330, 2330	855, 2880

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 1）、Table 14.2.4.6.1.1、添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.4.6.1.1.1、添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.4.7.1.x

CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, IgG: immunoglobulin G, Max: maximum, Min: minimum, MITT: modified intent-to-treat, Q1: 1st quartile, Q3: 3rd quartile, SC: subcutaneous, SD: standard deviation.

n = Number of subjects who had a baseline value and a post-baseline value.

(a) Baseline value is defined as the pre-SC treatment baseline visit value, if non-missing.

(b) Epoch 1 Weeks 14 and 16 were combined.

(c) Epoch 1 Weeks 26 and 28 were combined.

2.7.2.3.2.2 CIDP 再発有無別の総 IgG の薬物動態の比較

TAK-771-3002 試験 Cohort 1（日本人 CIDP 患者）及び 161403 試験（非日本人 CIDP 患者）において、血清中総 IgG トラフ濃度と CIDP の再発の関連を検討した。

TAK-771-3002 試験の Cohort 1 において、CIDP の再発例は認められなかった。したがって、日本人 CIDP 患者では、血清中総 IgG トラフ濃度と CIDP の再発の関連は評価できなかった〔2.7.2.2.2.1（2）1）①〕。

161403 試験（非日本人 CIDP 患者）の本剤群における CIDP 再発例の再発時と非再発例の Day 120 以降の血清中総 IgG トラフ濃度の平均値は同程度（それぞれ 1612.5 mg/dL 及び 1511.3 mg/dL）であり、血清中総 IgG トラフ濃度と CIDP の再発との間に明らかな関連は認められなかった。ただし、CIDP 再発例が少数であったこと、被験者間のデータのばらつきが大きかったことを考慮すると、この結果の解釈には注意が必要である〔2.7.2.2.3.1（2）1）①〕。

なお、161505 試験（非日本人 CIDP 患者）において本剤を長期投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度と CIDP の再発との間にも明らかな関連は認められなかった〔2.7.2.2.3.2（2）1）①〕

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 rHuPH20 の免疫原性

rHuPH20 反応性抗体は、rHuPH20 に曝露していない一般集団（健康なドナー）の 5.8%に認められることが報告されており[1][2]、通常、健康なドナーのプール血漿を原料とする IgG 製剤中には rHuPH20 反応性抗体が存在する。したがって、本剤の投与により新たに抗 rHuPH20 結合抗体が発現したとみなす閾値を検討し、抗体価が 80 以下の場合は IgG 製剤に含まれる抗 rHuPH20 結合抗体の受動的移行の可能性があると考えたことから、抗 rHuPH20 結合抗体の抗体価が 160 以上であった場合に抗 rHuPH20 結合抗体陽性と判断することとした。

TAK-771-1001 試験、TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）、161403 試験の Epoch 1 並びに 161505 試験の各安全性解析対象集団において、試験期間中に抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）又は中和抗体が 1 回以上認められた被験者数を表 2.7.2.4-1 に示した。

TAK-771-1001 試験では、すべての被験者で抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体は認められず、そのため抗 rHuPH20 中和抗体の評価は行われなかった。

TAK-771-3002 試験の Epoch 1 では、抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体は 4/26 例（15.4%）〔CIDP 患者 2/19 例（10.5%）、MMN 患者 2/7 例（28.6%）〕に認められた。また、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）で抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体は 5/22 例（22.7%）〔CIDP 患者 3/15 例（20.0%）、MMN 患者 2/7 例（28.6%）〕に認められた。Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）を合わせた試験期間中に抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が認められた被験者は計 6 例（CIDP 患者 4 例、MMN 患者 2 例）であった。これらの被験者において、抗 rHuPH20 中和抗体は認められなかった。

161403 試験の Epoch 1 では、抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体は、本剤群 7/62 例（11.3%）、プラセボ群 1/70 例（1.4%）に認められた。これらの被験者において、抗 rHuPH20 中和抗体は認められなかった。

161505 試験では、抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体は 14/85 例（16.5%）に認められた。さらに、2/85 例（2.4%）で一過性の抗 rHuPH20 中和抗体の発現が認められた。

以上より、国内外試験ともに、抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体を発現した被験者数は少数であったため結果の解釈には限界があるものの、rHuPH20 の免疫原性について日本人と非日本人の間で明らかな民族差は示唆されなかった。また、抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体が認められた被験者の割合は概して低値であり、他

のヒアルロニダーゼ配合製剤で報告されている rHuPH20 反応性抗体の発現割合と同程度であった[3]。

表 2.7.2.4-1 抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体の発現
（安全性解析対象集団）

試験番号	例数	抗 rHuPH20 結合抗体陽性（抗体価 160 以上）［例数（%）］	抗 rHuPH20 中和抗体陽性［例数（%）］
国内試験			
TAK-771-3002 Epoch 1			
Cohort 1（日本人 CIDP 患者）	19	2 (10.5)	0
Cohort 2（日本人 MMN 患者）	7	2 (28.6)	0
TAK-771-3002 Epoch 2			
Cohort 1（日本人 CIDP 患者）	15	3 (20.0)	0
Cohort 2（日本人 MMN 患者）	7	2 (28.6)	0
海外試験			
TAK-771-1001（非日本人健康被験者）	51	0	0
161403 Epoch 1			
本剤群（非日本人 CIDP 患者）	62	7 (11.3)	0
プラセボ群（非日本人 CIDP 患者）	70	1 (1.4)	0
161505（非日本人 CIDP 患者）	85	14 (16.5)	2 (2.4)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 1）、Table 14.3.5.2、添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.5.2、添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.6.1、添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.5.7、添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.4.3.2

CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, MMN: multifocal motor neuropathy, rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20

2.7.2.5 参考文献

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

[2] Rosengren S, Souratha J, Conway D, Muchmore DB, Sugarman BJ. Recombinant Human PH20: Baseline Analysis of the Reactive Antibody Prevalence in the General Population Using Healthy Subjects. BioDrugs. 2018;32(1):83-9.（添付なし）

[3] Printz MA, Sugarman BJ, Paladini RD, Jorge MC, Wang Y, Kang DW, et al. Risk Factors, Hyaluronidase Expression, and Clinical Immunogenicity of Recombinant Human Hyaluronidase PH20, an Enzyme Enabling Subcutaneous Drug Administration. AAPS J. 2022;24(6):110.（添付なし）

2.7.2.6 付録

該当なし

目次

略号一覧表 2
2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.3.2.1 CIDP 9
2.7.3.2.2 MMN 22
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 31
2.7.3.3.1 CIDP 31
2.7.3.3.2 MMN 37
2.7.3.4 部分集団における結果の比較 40
2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 40
2.7.3.5.1 CIDP 40
2.7.3.5.2 MMN 43
2.7.3.6 効果の持続、耐薬性 46
2.7.3.7 参考文献 46
2.7.3.8 付録 47

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 4
表 2.7.3.2-1 筋力及び障害の評価（Herraets et al., 2019） 25
表 2.7.3.2-2 HHD の平均差（Herraets et al., 2019） 25
表 2.7.3.2-3 主要評価項目の結果の要約（Al-Zuhairy et al., 2019） 27
表 2.7.3.2-4 副次評価項目の結果の要約（Al-Zuhairy et al., 2019） 28
表 2.7.3.3-1 被験者背景の要約〔TAK-771-3002 試験 Cohort 1（CIDP）Epoch 1、161403 試験及び 161505 試験〕 32
表 2.7.3.3-2 被験者背景の要約〔TAK-771-3002 試験 Cohort 2（MMN）Epoch 1、Herraets et al., 2019、Al-Zuhairy et al., 2019 及び 160604 試験〕 37
表 2.7.3.3-3 握力の評価（Herraets et al., 2019） 38
表 2.7.3.3-4 MRC 合計スコアの評価（Herraets et al., 2019） 40

図

図 2.7.3.2-1 等尺性筋力の平均値の推移（Al-Zuhairy et al., 2019） 26

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
9-HPT	9-hole peg test
10MWT	10-meter walk test〔10 m 歩行テスト〕
ANOVA	analysis of variance〔分散分析〕
BMI	body mass index〔体格指数〕
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy〔慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〕
cSCIG	conventional subcutaneous IGI〔従来型皮下免疫グロブリン〕
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions
EQ-5D-3L	EuroQol 5 dimensions 3-level
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions 5-level
fSCIG	hyaluronidase-facilitated SCIG〔rHuPH20 により吸収を促進させた皮下注用免疫グロブリン〕
GNDS	Guy's Neurological Disability Scale
HHD	hand-held dynamometry〔ハンドヘルドダイナモメトリー〕
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%〕
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment
ITT	intent-to-treat
IVIG	intravenous IGI〔静注用免疫グロブリン〕
MITT	modified intent-to-treat
MMN	multifocal motor neuropathy〔多巣性運動ニューロパチー〕
MRC	Medical Research Council
ODSS	overall disability sum score
PGIC	patient global impression of change〔患者心象変化〕
Q	quartile〔四分位〕
QoL	quality of life〔生活の質〕
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20〔遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（製剤）〕
SE	standard error〔標準誤差〕
SES	Self-Evaluation Scale
SF-36	Short Form-36
SCIG, 10%	subcutaneous immune globulin, 10% solution〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤〕
SCIG, 20%	subcutaneous immune globulin, 20% solution〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%製剤〕
SSST	Six Spot Step Test
TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9
VAS	visual analog scale〔視覚アナログスケール〕

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験

TAK-771（以下、本剤）は、皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（SCIG, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 製剤（rHuPH20）から構成される皮下注用の組合せ製剤である。本剤は大量の免疫グロブリン G（IgG）の皮下投与を可能にするために開発され、海外では 40 ヵ国以上で承認されている（2024 年 5 月現在）。本邦では、「ハイキュービア 10%皮下注セット」の販売名にて、2024 年 12 月に「無又は低ガンマグロブリン血症」の効能・効果で医薬品製造販売承認を取得済みである。

なお、本剤の構成成分の一つである SCIG, 10%は、海外で“KIOVIG／GAMMAGARD LIQUID”の商標で承認されている静注又は皮下注用の免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）と同一製剤である（国内では未承認）。

本臨床的有効性の概要では、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）及び多巣性運動ニューロパチー（MMN）を適応とした本剤の承認を支持するデータを示す。

本剤の有効性は、CIDP 患者及び MMN 患者を対象とした国内第 3 相試験 1 試験〔TAK-771-3002 試験（評価資料）〕、CIDP 患者を対象とした海外第 3 相試験 2 試験〔161403 試験及び 161505 試験（いずれも評価資料）〕並びに MMN 患者を対象とした海外医師主導臨床試験 2 試験〔Herraets et al., 2019 及び Al-Zuhairy et al., 2019（いずれも参考資料）〕にて評価した。さらに、MMN 患者に IVIG, 10%を静脈内投与したときの有効性成績が海外第 3 相試験（160604 試験、参考資料）から得られている。IVIG, 10%は、本剤の構成成分である SCIG, 10%と同一製剤であり、MMN 患者に IVIG, 10%を静脈内投与したときの有効性成績は、本剤の有効性を評価するうえで参考になると考えたことから、当該試験の有効性成績を 2.7.3.2.2.2 に要約した。

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

本剤の有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示した。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な有効性 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
国内 第 3 相 TAK-771-3002（評価） （5.3.5.2-1、5.3.5.2-4）	有効性、安全性及び忍容性試験 日本人 CIDP 患者及び MMN 患者に本剤を投与したときの有効性、安全性、忍容性を検討する。	**Cohort 1** 日本人 CIDP 患者 18 歳以上 **Cohort 2** 日本人 MMN 患者 18 歳以上	前向き 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Cohort 1 及び 2 共通** rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後 10 分以内に 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、最初は 1 週間とし、以降は試験開始前の IVIG 療法を元に決定した投与間隔（2、3 又は 4 週間隔）になるまで 1 週ずつ延長した。Epoch 1 及び Epoch 2 の最初の 6 ヵ月は、IGI, 10%の 1 ヵ月あたりの総投与量が試験開始前の IVIG 療法と同量（1 ヵ月間の累積投与量が 0.4～2.4 g/kg）となるよう維持した。Epoch 2 の最初の 6 ヵ月経過後は、3 ヵ月ごとに治験担当医師の判断で IGI, 10%の投与量を調節できることとした。投与期間は、Epoch 1 が 6 ヵ月間、Epoch 2 が最短 6 ヵ月間であった。Epoch 2 の最初の 6 ヵ月経過後に、本剤に対する忍容性が良好であり、本剤の継続を希望した被験者については、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投与を継続できることとした。	**Cohort 1** 19／16 **Cohort 2** 7／5	**Cohort 1** · 再発の発現（Epoch 1）(a) · CIDP の悪化がみられた被験者の割合（Epoch 1） **Cohort 2** · より障害が認められる手の最大握力値の変化量（Epoch 1）(a) · MRC 合計スコアの変化量（Epoch 1） · GNDS における上肢障害及び下肢障害スコアの上昇（Epoch 1）	2022 年 1 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 （中間報告 2 のデータカットオフ） 日本国内の 23 施設

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な有効性 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 161403（評価） （5.3.5.1-1）	有効性、安全性及び忍容性試験 **Epoch 1** CIDP 患者に本剤を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を検討する。	**Epoch 1** CIDP 患者 18 歳以上	**Epoch 1** 前向き、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 多施設共同	**Epoch 1** rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後 10 分以内に IGI, 10%又はヒトアルブミン液 0.25%〔無作為化前に投与されていた IgG 投与量（0.4～2.4 g/kg）の 1 ヵ月あたりの等価用量〕を皮下投与した。投与間隔は、最初は 1 週間とし、以降は無作為化前の IVIG 療法と同じ投与間隔又は被験者の忍容性に基づき治験担当医師が決定した投与間隔（2、3 又は 4 週間隔）になるまで 1 週ずつ延長した。投与期間は最長 6 ヵ月間とした。	**Epoch 1** 132／120（174）(b)	**Epoch 1** · 再発率(a) · CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合 · 再発までの期間 · R-ODS スコアの変化量	**Epoch 1** 2015 年 12 月～ 2022 年 2 月 海外の 54 施設
海外 第 3 相 161505（評価） （5.3.5.2-2）	安全性、忍容性及び免疫原性試験 CIDP 患者に本剤を投与したときの長期安全性を検討する。	161403 試験の Epoch 1 を再発なしで完了した CIDP 患者	非盲検、 単一群、 非対照、 多施設共同、 継続投与	rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後 10 分以内に IGI, 10%を皮下投与した。投与量及び投与間隔は、先行試験である 161403 試験と同じレジメンを継続した。投与期間は、本剤が承認され、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。	86／88	· 再発率 · CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合 · 再発までの期間 · R-ODS スコアの 4 ポイント以上の変化	2016 年 11 月～ 2023 年 7 月 海外の 39 施設
海外 医師主導試験 Herraets et al., 2019 （参考） （5.3.5.2-3）	安全性試験 MMN 患者に fSCIG（本剤）及び IVIG を投与したときの安全性を比較検討する。	MMN 患者 18 歳以上 99 歳以下	前向き、 非盲検、 単施設	**IVIG 投与期** 免疫グロブリン（試験開始前に受けていた IVIG 維持療法と同じ投与量及び投与間隔）を静脈内投与した。投与期間は 12 週間とした。 **fSCIG 投与期** rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（IVIG 投与期と同じ投与量及び投与間隔）を皮下投与した。投与期間は 36 週間とした。	18／20	· 筋力、障害及び握力等 · 治療満足度	2016 年 11 月～ 2018 年 2 月 オランダの 1 施設

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な有効性 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 医師主導試験 Al-Zuhairy et al., 2019（参考） （5.3.5.1-2）	有効性及び安全性試験 MMN 患者に fSCIG（本剤）及び cSCIG を投与したときの有効性及び安全性を比較検討する。	MMN 患者 18 歳以上 65 歳以下	無作為化、観察者盲検、クロスオーバー、 多施設共同	**fSCIG 群：** fSCIG を 24 週間投与した後に cSCIG を 24 週間投与した。 **cSCIG 群：** cSCIG を 24 週間投与した後に fSCIG を 24 週間投与した。 fSCIG の投与期間には、rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（免疫グロブリンとして試験開始前の 3 ヵ月間と同等の投与量）を皮下投与した。cSCIG の投与期間には、IGI, 16%（免疫グロブリンとして試験開始前の 3 ヵ月間と同等の投与量）を皮下投与した。	20／20	・等尺性筋力(a) ・障害 ・筋力 ・握力	2016 年 2 月～ 2018 年 5 月 デンマークの 3 施設

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な有効性 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 160604（参考） （5.3.5.1-3）	有効性、安全性及び忍容性試験 MMN 患者に IGI, 10%を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を検討する。	MMN 患者 18 歳以上	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、多施設共同	**安定期 1、2 及び 3** 試験開始前に受けていた治療スケジュールに従い、IGI, 10%を 0.4～2.0 /kg の用量で 2、3 又は 4 週ごとに、静脈内に単回投与又は連続 5 日以内で分割投与した。投与期間は各期 12 週間とした。 **クロスオーバー期 1 及び 2** 安定期 1 の終了後に無作為化を行い、被験者を以下の 2 つの投与順序のいずれかに割り付けた。 · 投与順序 1:クロスオーバー期 1 で IGI, 10%を投与し、クロスオーバー期 2 でプラセボを投与する。 · 投与順序 2：クロスオーバー期 1 でプラセボを投与し、クロスオーバー期 2 で IGI, 10%を投与する。 IGI, 10%又はプラセボ（生理食塩液に溶解した 0.25%ヒトアルブミン）を、試験開始前又は無作為化前に投与していた IGI, 10%と同じ用法・用量で静脈内投与した。投与期間は各期 12 週間とした。	44／40	· より障害が認められる手の握力(a)(c) · GNDS の上肢障害スコア(a)(c) · より障害が認められる手の握力が 30%以上低下した被験者数及び割合	2008 年 8 月～ 2011 年 8 月 米国、カナダ及びデンマークの 17 施設

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な有効性 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 160604（参考） （5.3.5.1-3） （続き）				**クロスオーバー期 1 及び 2（続き）** クロスオーバー期間中に、日常生活動作に支障をきたすほど機能が悪化した又はより障害が認められる手の握力が 50%以上低下したと被験者自身及び治験担当医師が判断した場合、盲検を解除することなく早期に安定期 2 又は 3 に切り替えて IGI, 10%を投与することとした。また、早期切替え後に IGI, 10%を 1 回以上投与してもなおベースラインの機能レベルに戻らなかったと治験担当医師が判断した場合、治験依頼者と協議のうえ用量及び／又は投与間隔を変更することができるものとした。			

9-HPT：9-hole peg test、CIDP：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、cSCIG：従来の皮下注用免疫グロブリン、EQ-5D：European quality of life 5 dimensions、fSCIG：rHuPH20 により吸収を促進させた皮下注用免疫グロブリン、GNDS：Guy's Neurological Disability Scale、IGI, 10%：免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%、INCAT：Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment、IVIG：静注用免疫グロブリン、MMN：多巣性運動ニューロパチー、MRC：Medical Research Council、ODSS：overall disability sum score、PGIC：患者心象変化、R-ODS：Rasch-built Overall Disability Scale、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、SF-36：Short Form-36、VAS：視覚アナログスケール

(a) 主要評価項目

(b) 当初の計画被験者数は 174 例であったが、当該試験の実施中に得られた CIDP に関する新たな知見に基づき、最終的な計画被験者数を 120 例に変更した。

(c) Co-primary

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

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

2.7.3.2.1 CIDP

2.7.3.2.1.1 評価資料

（1）国内試験

1）TAK-771-3002 試験〔Cohort 1（CIDP）〕

本試験の Cohort 1（CIDP）Epoch 1 では、21 例がスクリーニングされ、そのうち 19 例が本剤の投与を受けた。Epoch 1（本剤投与後 6 か月間の有効性評価期間）では 2/19 例（10.5%）が試験を中止した。中止理由の内訳は同意撤回及び治験担当医師の判断（それぞれ 1 例ずつ）であった。残りの 17 例が Epoch 1 において 6 ヵ月間の投与を完了した。

Epoch 1 で本剤の投与を受けた 19 例は、すべての被験者がアジア人（日本人）であり、年齢の中央値は 56.0 歳、男性及び女性がそれぞれ 11/19 例（57.9%）及び 8/19 例（42.1%）であった。スクリーニング時における、最初に CIDP の症状が現れてからの期間の算術平均値は 7.61 年（範囲：0.9～28.5 年）、CIDP と診断されてからの期間の算術平均値は 3.89 年（範囲：0.7～11.9 年）であった。最初に CIDP と診断されたときの年齢の中央値は 51.56 歳（範囲：17.6～74.8 歳）であった。皮下投与前のベースラインにおける調整 Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment（INCAT）スコアの中央値は 3.0（範囲：0～7）、算術平均値（SD）は 2.7（2.16）であった。

治験薬の投与を受けた 19 例を最大の解析対象集団、安全性解析対象集団及び治験実施計画書に適合した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た（2.7.6.5（2）1）参照）。

本試験の Cohort 1（CIDP）Epoch 2 では、16 例が Epoch 1 から移行し本剤の投与を受けた。Epoch 2 期間中に 1/16 例（6.3%）が試験を中止した。中止理由は治験担当医師の判断であった。残りの 15/16 例（93.8%）が Epoch 2 において 6 ヵ月間の投与を完了した。

Epoch 2 で本剤の投与を受けた 16 例は、すべての被験者がアジア人（日本人）であり、年齢の中央値は 49.5 歳、男性及び女性がそれぞれ 9/16 例（56.3%）及び 7/16 例（43.8%）であった。皮下投与前のベースラインにおける調整 INCAT スコアの中央値は 3.0（範囲：0～7）、算術平均値（SD）は 2.6（2.34）であった。

Epoch 2 に移行し治験薬の投与を受けた 16 例を最大の解析対象集団（Epoch 2）及び安全性解析対象集団（Epoch 2）とした（2.7.6.5（2）1）参照）。

主要評価項目

（1）Epoch 1 での再発（調整 INCAT スコアで、皮下投与前のベースラインスコアと比較して 1 ポイント以上の上昇と定義する）の発現

主要評価項目の解析では、再発判定前に生じた試験の中止（同意撤回、死亡、有害事象や併用禁止薬の使用などによる）を中間事象として定義した。中間事象が発生した場合、そこまでに得られているデータで再発判定をした。また、再発判定に必要なデータ

が欠測であった被験者を「再発なし」として補完し、再発率を算出することとした。Epoch 1 における再発率の両側 95% CI の上限が、事前に規定した閾値である 57%（複数のプラセボ対照試験におけるプラセボ群での CIDP の再発率を基に仮定）を下回った場合に、有効性が示すことができると判断することとした。

Epoch 1 において再発は認められず、再発率（95% CI）は 0%（[0.00, 17.65]%）であった。両側 95% CI の上限が事前に規定した閾値を下回り、主要評価項目を達成した。Epoch 1 の最終来院時点における調整 INCAT スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値は 0.0（範囲：-2～0）、算術平均値（SD）は-0.3（0.58）であった（2.7.6.5（2）2）②参照）。

また、再発率については、事前に規定した補足的解析（以下に示す a～d）を実施した。すべての補足的解析において、両側 95% CI の上限が事前に規定した閾値を下回り、主要評価項目の結果の頑健性が裏付けられた。

a）再発判定が欠測であった被験者を再発ありとして補完した場合（最大の解析対象集団）

本解析では、再発判定が欠測であった被験者を再発ありとして補完し、最大の解析対象集団を対象として実施した。Epoch 1 において再発判定が欠測であった被験者はおらず、再発率（95% CI）は 0%（[0.00, 17.65]%）であった。主要評価項目と同様に、両側 95% CI の上限が事前に規定した閾値を下回った（2.7.6.5（2）2）②参照）。

b）中間事象が発生しなかった被験者を対象とした場合（最大の解析対象集団）

本解析は、最大の解析対象集団のうち、Epoch 1 において中間事象が発生しなかった 17 例を対象として実施した。Epoch 1 において中間事象が発生しなかった被験者で再発は認められず、再発率（95% CI）は 0%（[0.00, 19.51]%）であった。主要評価項目と同様に、両側 95% CI の上限が事前に規定した閾値を下回った（2.7.6.5（2）2）②参照）。

c）再発判定が欠測であった被験者を再発なしとして補完した場合（治験実施計画書に適合した解析対象集団）

本解析は、治験実施計画書に適合した解析対象集団（19 例）を対象とし、再発判定が欠測であった被験者を再発なしとして補完して実施した。Epoch 1 において再発判定が欠測であった被験者はおらず、再発率（95% CI）は 0%（[0.00, 17.65]%）であった。主要評価項目と同様に、両側 95% CI の上限が事前に規定した閾値を下回った（2.7.6.5（2）2）②参照）。

d）中間事象が発生した被験者を再発ありとして補完した場合（最大の解析対象集団）

本解析は、Epoch 1 において中間事象（試験の中止）が発生した 2 例を再発ありとして補完し、最大の解析対象集団を対象として実施した。2 例の試験中止理由は、皮下投与不快感による同意撤回及び INCAT スコアの変動を伴わない CIDP 悪化による治験医師の判断がそれぞれ 1 例ずつであった。再発率（95% CI）は 10.5%（[1.30, 33.14]%）であり、主要評価項目と同様に、両側 95% CI の上限が事前に規定した閾値を下回った（2.7.6.5（2）2）②参照）。

副次評価項目

（1）Epoch 1 及び Epoch 2 を通じての再発までの期間

Epoch 1 では、19 例全例で再発を認めなかった。17/19 例（89.5%）が再発せず Epoch 1 を完了し、2/19 例（10.5%）が再発せず Epoch 1 を中止した。すべての被験者で再発がなく Epoch 1 の終了を迎えたため、再発までの期間の中央値は算出できなかった（2.7.6.5（2）2）②参照）。

Epoch 1 から Epoch 2 の最初の 6 ヵ月間を通じて、19 例全例で再発を認めなかった。15/19 例（78.9%）が再発せず Epoch 2 の最初の 6 ヵ月を完了し、4/19 例（21.1%）が再発せず Epoch 1 から Epoch 2 の最初の 6 ヵ月を迎えるまでの間に試験を中止した。すべての被験者で再発がなく Epoch 2 の最初の 6 ヵ月間を終えたため、再発までの期間の中央値は算出できなかった（2.7.6.5（2）2）②参照）。

（2）Epoch 1 での Rasch-built Overall Disability Scale（R-ODS）スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量

皮下投与前のベースラインにおける R-ODS スコアの中央値〔第 1 四分位（Q1）、第 3 四分位（Q3）〕は 41.0（33.0, 46.0）、算術平均値（SD）は 39.1（8.01）ポイントであった。Epoch 1 の最終来院時点における R-ODS スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値（Q1, Q3）は 0.0（-2.0, 1.0）ポイント、算術平均値（SD）は-0.6（4.02）ポイントであった（2.7.6.5（2）2）②参照）。

（3）Epoch 1 での両手の握力の平均値のベースラインからの変化量

皮下投与前のベースラインにおける両手の握力の中央値は 59.00 kPa（範囲：27.0～125.0 kPa）、算術平均値（SD）は 64.89（24.204）kPa であった。Epoch 1 の最終来院時点における両手の握力の平均値のベースラインからの変化量の中央値は 4.00 kPa（範囲：-53.5～18.0 kPa）、算術平均値（SD）は 0.53（16.122）kPa であった（2.7.6.5（2）2）②参照）。

（4）CIDP の悪化がみられた被験者の割合

本試験では、CIDP の悪化の評価に複合エンドポイントを使用した。複合エンドポイントは、「Epoch 1 において、より障害が認められる手の握力が皮下投与前のベースライン値と比較して 8 kPa 以上低下、又は R-ODS の合計スコアが 2 回連続の評価で皮下投与前のベースラインスコアと比較して 4 ポイント以上低下（皮下投与期間中止時）のうち 1 つ以上」と定義した。ただし、最終評価時点で R-ODS スコアが 4 ポイント以上低下した場合は 1 回の評価でも CIDP の悪化とした。なお、複合エンドポイントは、他の CIDP 患者を対象とした臨床試験で使用されておらず、臨床的に意味のある指標であるか未検証である。また、INCAT との相関性がなく、臨床的に重要ではない変動の影響を過度に受けやすい可能性があるため、結果の解釈には注意を要する。

Epoch 1 において CIDP の悪化がみられた被験者の割合は、21.1%（4/19 例）であった。それぞれの基準に合致した被験者の割合及びその数（延べ数）は以下のとおりであった（2.7.6.5（2）2）②参照）。

・R-ODS の合計スコアが皮下投与前のベースラインスコアと比較して 4 ポイント以上低下：10.5%（2/19 例）
・より障害が認められる手の握力が皮下投与前のベースライン値と比較して 8 kPa 以上低下：15.8%（3/19 例）

なお、上記 2 つの基準の両方に合致した被験者の割合は 5.3%（1/19 例）であった。

本試験 Cohort 1（CIDP）の Epoch 1 では、主要評価項目を達成した。本剤を 6 ヵ月間投与したときに再発は認めなかった。試験を中止した 2 例を再発として補完した補足的解析においても、再発率の両側 95% CI の上限が事前に規定した閾値を下回り、主要評価項目の結果の頑健性が裏付けられた。また、副次評価項目の結果からも、主要評価項目の結果が支持され、本剤が日本人の成人の CIDP 患者において安定した臨床経過を維持する効果が示された。

（2）海外試験

1）161403 試験（Epoch 1）

本試験では、184 例がスクリーニングされ、そのうち 138 例が無作為化された。無作為化された 138 例のうち、132 例が治験薬の投与を受けた（本剤群 62 例、プラセボ群 70 例）。Epoch 1 期間中に 17/132 例（12.9%）が試験を中止した。中止理由の内訳は有害事象（4 例）、治験担当医師の判断（4 例）、同意撤回（6 例）及びその他（3 例）であった。Epoch 1 を中止した 17 例はいずれも、非盲検下で IGI, 10%を静脈内投与する Epoch 2 に移行しなかった（10 例は再発せず、7 例は再発後 Epoch 2 への登録を希望しなかった）。全体で、21/132 例（15.9%）が Epoch 2 へ移行し、残りの 94/132 例（71.2%）が再発することなく Epoch 1 を完了した。

被験者背景については、ほとんどが白人であり、年齢の中央値は 56.0 歳、男性が半数よりやや多かった。スクリーニング時における、最初に CIDP の症状が現れてからの期間の算術平均値は 5.8 年（範囲：0.2～29.2 年）、CIDP と診断されてからの期間の算術平均値は 4.1 年（範囲：0.2～19.6 年）であった。最初に CIDP と診断されたときの年齢の中央値は 50.0 歳（範囲：18～81 歳）であった。皮下投与前のベースラインにおける調整 INCAT スコア[1]の中央値（Q1, Q3）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 3.0（2.0, 4.0）及び 3.0（2.0, 4.0）であり、算術平均値（SD）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 2.8（1.56）及び 3.0（1.24）であった。

治験薬の投与を受けた 132 例を安全性解析対象集団及び modified intent-to-treat（MITT）解析対象集団とし、それぞれ安全性及び Epoch 1 の有効性の解析対象とした。また、治験薬の投与を受け Epoch 1 において重要な逸脱が認められなかった 109 例を治験実施計画書に適合した解析対象集団とした（2.7.6.2（2）1）、添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Section 10.1.4.2 及び添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.3.1.1.x 参照）。さらに、MITT 解析対象集団の 132 例から施設 530 の被験者を除外した 122 例（施設 530 の被験者を除外した MITT 解析対象集団）及び治験実施計画書に適合した解析対象集

[1] 皮下投与前のベースラインにおける調整INCATスコアは、施設530の被験者を除外したMITT解析対象集団のデータを記載した。

団の 109 例から施設 530 の被験者を除外した 101 例（施設 530 の被験者を除外した治験実施計画書に適合した解析対象集団）で Epoch 1 の有効性の解析を行った。本モジュールでは、施設 530 の被験者を除外した MITT 解析対象集団（又は、施設 530 の被験者を除外した治験実施計画書に適合した解析対象集団）における有効性の解析結果を記載した。

主要評価項目

(1) 再発率

再発率は「2 回連続の評価で調整 INCAT スコアにおいて機能障害の悪化（皮下投与前のベースラインスコアと比較して 1 ポイント以上の上昇）がみられた被験者の割合（該当する 2 回の評価間隔は、最短で同日、最長で 7 日とし、同一評価者が評価することとした）」と定義した。主要評価項目の解析では、再発判定に必要なデータが欠測であった被験者を「再発なし」として補完し、本剤群及びプラセボ群で再発率を比較した。

Epoch 1 における再発率は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 8.8%（5/57 例）及び 32.3%（21/65 例）であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.0032、95% CI[-36.60, -9.20]%）。治療群間の差は-23.5%であり、CIDP の神経筋障害及び機能障害の再発の抑制においてプラセボと比較して本剤が有効であることが示された（2.7.6.2（3）1）①参照）。

また、再発率については、事前に規定した 4 種類の感度分析（以下に示す a～d）を実施した。このうち 3 種類（b、c 及び d）の結果から、主要評価項目において再発判定に必要なデータが欠測であった被験者を「再発なし」として補完した再発率の頑健性が裏付けられた。

a）再発判定が欠測であった被験者を再発ありとして補完した場合（施設 530 の被験者を除外した MITT 解析対象集団）

本解析では、再発判定が欠測であった 8 例を再発ありとして補完し、MITT 解析対象集団（本剤群 57 例、プラセボ群 65 例）を対象として実施した。再発率は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 19.3%（11/57 例）及び 35.4%（23/65 例）であり、臨床的に意味のある再発率の低下の差が認められたものの、統計学的な有意差は認められなかった。しかしながら、治療群間の差から、主要評価項目を支持する結果が得られた（治療群間の差の推定値：-16.1%、p=0.0759）（2.7.6.2（3）1）①参照）。

b）再発判定が欠測であった被験者を解析対象から除いた場合（施設 530 の被験者を除外した MITT 解析対象集団）

本解析は、再発判定が欠測であった 8 例を解析対象から除き、MITT 解析対象集団を対象として実施した。再発率は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 9.8%（5/51 例）及び 33.3%（21/63 例）であり、統計学的な有意差が認められた（治療群間の差の推定値：-23.5%、p=0.0059）（2.7.6.2（3）1）①参照）。

c）再発判定が欠測であった被験者を再発なしとして補完した場合（施設 530 の被験者を除外した治験実施計画書に適合した解析対象集団）

本解析は、施設 530 の被験者を除外した治験実施計画書に適合した解析対象集団（本剤群 47 例、プラセボ群 54 例）を対象とし、再発判定が欠測であった 4 例を再発なしとして補完して実施した。再発率は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 6.4%（3/47 例）及び 24.1%（13/54 例）であり、統計学的な有意差が認められた（治療群間の差の推定値:-17.7%、p=0.0311）（2.7.6.2（3）1）①参照）。

d）代替の再発の定義（1 回の INCAT 評価で再発を判定する）を用いて行った再発判定が欠測であった被験者を再発なしとして補完した場合（施設 530 の被験者を除外した MITT 解析対象集団）

代替の再発の定義（1 回の INCAT 評価で再発を判定する）を用い、MITT 解析対象集団を対象として実施した再発率は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 15.8%（9/57 例）及び 35.4%（23/65 例）であり、統計学的な有意差が認められた（治療群間の差の推定値：-19.6%、p=0.0245）（2.7.6.2（3）1）①参照）。

さらに、再発率について以下の追加解析（e 及び f）を実施した。

e）ランダムな欠測を前提として多重代入法を用い再発判定が欠測であった 8 例を補完した場合（施設 530 の被験者を除外した MITT 解析対象集団）

再発率の推定値は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 13.2%及び 32.4%であった。治療群間の差の推定値（95% CI）は-19.2%（[-33.13, -3.48]%）であり、統計学的な有意差が認められた（2.7.6.2（3）1）①参照）。追加で実施した Tipping point 解析により、統計学的に有意でない結果となるためには、本剤群で再発判定が欠測であった 6 例の再発率が、本剤群の残りの 51 例の再発率の 6.5 倍を超え、その一方でプラセボ群全体の再発率を 32.4%に維持する必要があることが示された（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Section 2.1.1.2.1 参照）。

f）再発判定をすることなく早期に中止した又は再発判定が欠測であった被験者を解析対象から除いた場合（施設 530 の被験者を除外した MITT 解析対象集団）

本解析は、再発判定をすることなく早期に中止した又は再発判定が欠測であった 14 例（本剤群 10 例及びプラセボ群 4 例）を解析対象から除いて実施した。再発率の推定値は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 10.6%（5/47 例）及び 34.4%（21/61 例）であった。治療群間の差の推定値（95% CI）は-23.8%（[-37.68, -7.76]%）であり、統計学的な有意差が認められた（2.7.6.2（3）1）①参照）。

また、ランダムな欠測を前提として多重代入法を用い再発判定が欠測であった又は再発判定をすることなく早期に中止した 14 例を補完して行った解析では、再発率の推定値は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 19.3%及び 34.1%であった。治療群間の差の推定値（95% CI）は-14.8%（[-29.96, 2.64]%）であり、統計学的な有意差は認められなかった（2.7.6.2（3）1）①参照）。Tipping point 解析により、統計学的に有意でない結果となるためには、本剤群で再発判定が欠測であった又は再発判定をすることなく早期に中止し

た 10 例の再発率が、本剤群の残りの 47 例の再発率の 3.75 倍を超え、その一方でプラセボ群全体の再発率を 34.1%に維持する必要があることが示された（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Section 2.1.1.2.2 参照）。

副次評価項目

（1）再発までの期間

両群とも半数未満の被験者しか再発しなかったため、再発までの期間の中央値は算出できなかった。しかし、Wilcoxon 検定では、全体として、再発までの日数に治療群間で有意な差が認められ、頑健な治療効果を示した（p=0.002）（2.7.6.2（3）1）②参照）。

（2）R-ODS スコア（centile）の皮下投与前のベースラインからの変化量

皮下投与前のベースラインにおける R-ODS スコアの中央値（Q1, Q3）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 61.0（48.0, 73.0）ポイント及び 55.0（46.0, 67.0）ポイントであり、算術平均値（SD）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 63.5（19.26）ポイント及び 57.3（15.44）ポイントであった。

R-ODS スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-1.2（1.80）ポイント及び-6.3（1.73）ポイントであった。治療群間の差（95% CI）は 5.1 ポイント（[0.1, 10.1]ポイント）であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.045）（2.7.6.2（3）1）②参照）。

（3）CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合

本試験では、CIDP の機能障害の悪化に複合エンドポイントを使用した。複合エンドポイントは「調整 INCAT スコアが 2 回連続の評価で皮下投与前のベースラインスコアと比較して 1 ポイント以上上昇、より障害が認められる手の握力が皮下投与前のベースライン値と比較して 8 kPa 以上低下、R-ODS の合計スコアが皮下投与前のベースラインスコアと比較して 4 ポイント以上低下（皮下投与期間中止時）」のうち 1 つ以上がみられた場合、CIDP の機能障害の悪化がみられたと定義した。

Epoch 1 において CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 39.2%（20/51 例）及び 54.0%（34/63 例）であり、本剤群の方が低かった。治療群間の差は-14.8%であり有意差は認められなかった（p=0.1676）（2.7.6.2（3）1）②参照）。この結果は、R-ODS 及び握力を用いた評価において最小限の臨床的有意差を示す閾値を定義することの限界が要因であると考えられる。複合エンドポイントは、他の CIDP 患者を対象とした臨床試験で使用されておらず、臨床的に意味のある指標であるか未検証である。また、INCAT との相関性がなく、臨床的に重要ではない変動の影響を過度に受けやすい可能性があるため、結果の解釈には注意を要する。それにもかかわらず、CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合はプラセボ群よりも本剤群で低かった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Section 3.0 参照）。

第 3 次評価項目

（1）調整 INCAT スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量

Epoch 1 治療期終了時点における調整 INCAT スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値（Q1, Q3）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 0.0（0.0, 0.0）及び 0.0（0.0, 1.0）であり、算術平均値（SD）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-0.2（0.86）及び 0.3（1.32）であった（2.7.6.2（3）1）③及び添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.3.1.1.x 参照）。

（2）握力のスコアの皮下投与前のベースラインからの変化量

皮下投与前のベースラインにおける最大握力の中央値（Q1, Q3）は、より障害が認められる手では本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 54.0（44.0, 66.0）kPa 及び 54.0（38.5, 69.5） kPa、もう一方の手では本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 61.0（48.0, 78.0）kPa 及び 60.0（48.0, 72.5）kPa であった。また、算術平均値（SD）は、より障害が認められる手では本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 55.4（23.81）kPa 及び 54.5（26.61）kPa、もう一方の手では本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 61.4（24.84）kPa 及び 60.8（26.68）kPa であった。

Epoch 1 治療期終了時点における最大握力の皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値（Q1, Q3）は、より障害が認められる手では本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 2.0（-3.0, 8.0）及び 1.5（-6.5, 10.0）、もう一方の手では本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 1.0（-5.0, 9.0）及び 0.0（-8.0, 11.0）であった。また、算術平均値（SD）は、より障害が認められる手では本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 5.9（19.43）kPa 及び 2.0（17.53）kPa、もう一方の手では本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 5.3（19.21）kPa 及び 0.2（17.14）kPa であった（2.7.6.2（3）1）③及び添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.3.2.1.x 参照）。

（3）R-ODS の下位構成要素（代替 R-ODS スコア）によって評価した、日常生活動作への機能的影響の皮下投与前のベースラインからの変化量

皮下投与前のベースラインにおける代替 R-ODS スコアによって評価した日常生活動作への機能的影響の中央値（Q1, Q3）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 68.0（55.0, 78.0）及び 63.0（50.0, 73.0）であり、算術平均値（SD）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 68.8（18.31）及び 62.4（15.03）であった。

Epoch 1 の治療期終了時点における、代替 R-ODS スコアによって評価した日常生活動作への機能的影響の皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値（Q1, Q3）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 0.0（-4.7, 2.2）及び-1.1（-4.6, 2.4）であり、算術平均値（SD）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-1.0（6.99）及び-1.7（7.01）であった（2.7.6.2（3）1）③及び添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.3.4.1.x 参照）。

（4）Medical Research Council（MRC）合計スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量

皮下投与前のベースラインにおける MRC 合計スコアの中央値（Q1, Q3）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 57.0（52.0, 59.0）及び 56.0（51.0, 58.0）であり、算術平均値（SD）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 54.7（5.98）及び 54.1（5.28）であった。

Epoch 1 治療期終了時点における MRC 合計スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値（Q1, Q3）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 0.0（-1.0, 2.0）及び 0.0（-2.0, 2.0）であり、算術平均値（SD）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 0.8（3.13）及び-1.0（4.97）であった（2.7.6.2（3）1）③及び添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.3.3.1.x 参照）。

（5）電気生理学的検査での新たな脱髄異常の総数又は発現数のスクリーニング開始前のベースラインからの変化量

スクリーニング開始前のベースラインにおける、被験者 1 例あたりに換算した脱髄所見を認めた単神経の数の中央値（Q1, Q3）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 8.0（4.0, 13.0）及び 5.0（3.0, 9.0）であり、算術平均値（SD）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 9.4（6.08）及び 6.5（4.25）であった。Epoch 1 終了時の評価における、被験者 1 例あたりに換算した脱髄所見を認めた単神経の数の算術平均値は、本剤群及びプラセボ群ともにベースライン時の数に比べて減少したが、本剤群の方がその変化量は大きかった（本剤群で-2.4、プラセボ群で-1.1）。

Epoch 1 終了時の評価における被験者 1 例あたりに換算した新たな脱髄所見の発現数の算術平均値は、本剤群及びプラセボ群で類似していた（本剤群で 1.6、プラセボ群で 1.5）。一方で、再髄鞘化の数の算術平均値はプラセボ群と比較して本剤群の方が多かった（本剤群で 3.5、プラセボ群で 2.2）（2.7.6.2（3）1）③及び添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.3.17.1.x 参照）。

（6）Short Form-36（SF-36）の皮下投与前のベースラインからの変化量

ベースライン時点における SF-36 の 8 つのドメインすべての平均スコアは多くが 47 ポイント未満であり、一般的な集団と比べて両群の被験者の健康状態が悪いことを示していた。Epoch 1 治療期終了時点における SF-36 の皮下投与前のベースラインからの変化量は、臨床的に意味のある変化ではないものの、多くのドメインで本剤群に比べてプラセボ群でスコアがより低下する傾向が示された。プラセボ群では、身体的側面のスコアは低下し、Epoch 1 治療期終了時点における皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値は-1.070 であった。一方本剤群では、身体的側面のスコアは増加し、Epoch 1 治療期終了時点における皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値は 2.240 であった（2.7.6.2（3）2）①及び添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.3.18.1.x 参照）。

（7）EuroQol 5 dimensions（EQ-5D）スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量

Epoch 1 治療期終了時点において、EQ-5D のすべてのドメイン（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感及び不安／ふさぎ込み）で障害の程度がより大きいと報告した被験者の割合は、プラセボ群の方が本剤群に比べて高かった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Section 2.1.3.6.2 参照）。

（8）治療満足度

治療満足度の評価では Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9（TSQM-9）を用いた。ベースライン時点の治療に対する TSQM-9 スコアの算術平均値は、両群で同程度であった。ベースライン時点の全般的満足度、有効性及び利便性のスコアの算術平均値は、本剤群でそれぞれ 71.3、67.3、55.3 であり、プラセボ群でそれぞれ 71.7、65.0、58.6 であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Section 2.1.3.6.4 参照）。

Epoch 1 治療期終了時点又は試験中止時点の治療に対する全般的満足度のスコアの中央値は、本剤群（71.4）がプラセボ群（57.1）に比べて高かった。有効性のスコアの中央値は本剤群（66.7）がプラセボ群（50.0）に比べて高く、利便性のスコアの中央値は両群で同程度であった（本剤群：66.7、プラセボ群：66.7）（2.7.6.2（3）2）①参照）。

（9）治療の好み

治療の好みの評価では、本剤の投与を受けた 33/51 例（64.7%）が前治療よりも本剤を好み、静注用免疫グロブリン（IVIG）による治療と比較して本剤による治療に対する好みが良好であることが示された。本剤群の 42/51 例（82.4%）が本剤による治療の継続を選択すると回答した。また、大部分の被験者（35/51 例、68.6%）が、本剤は前治療に比べてより利便性が高いと評価した。また、「投与を自身の予定に合わせることができること」についても多くの被験者が本剤を好み、その割合は 51.0%（26/51 例）であった（2.7.6.2（3）2）①及び添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.3.22.1.x 参照）。

その他の第 3 次評価項目〔医療リソースの利用及び患者心象変化（PGIC）〕の結果は 2.7.6.2（3）2）①に記載した。

神経筋障害及び機能障害の再発の抑制を目的とした CIDP 維持療法として、本剤はプラセボに比べて有効であることが示された。感度分析により、主要評価項目の結果の頑健性が裏付けられた。また、副次評価項目の結果は主要評価項目の結果と一致しており、本剤の有効性がさらに裏付けられた。第 3 次評価項目の結果は、本剤が CIDP において安定した治療経過を維持することを示した。

2）161505 試験

本試験には、先行試験である 161403 試験から 86 例が組み入れられ、85 例が本剤の投与を受けた。投与に至らなかった理由は、スクリーニング脱落のため（1 例）であった。本剤の投与を受けた 85 例のうち、43 例が本剤－本剤群（161403 試験の Epoch 1 で本剤を投与した群）、42 例がプラセボ－本剤群（161403 試験の Epoch 1 でプラセボを投与した群）であった。本剤の投与を受けた 85 例全例が、早期に本試験を中止した。主な中止理由は治験依頼者による治験全体の中止（35 例）、治験担当医師の判断（21 例）及び同意撤回（19 例）であった。治験担当医師の判断による中止の詳細は主に、CIDP の悪化又は再発（8 例）、寛解又は改善

（6 例）、評価に影響を及ぼす薬剤の使用（2 例）であった。また、同意撤回による中止の詳細は被験者都合（7 例）が最も多かった。

被験者背景については、ほとんどが白人であり、年齢の中央値は 55.0 歳、男性が半数よりやや多かった。ベースライン時点における、最初に CIDP の症状が現れてからの期間の算術平均値は 6.7 年（範囲：0.9～30.8 年）、CIDP と診断されてからの期間の算術平均値は 4.9 年（範囲：0.9～16.3 年）であった。最初に CIDP と診断されたときの年齢の中央値は 50.0 歳（範囲：19～74 歳）であった。ベースラインにおける調整 INCAT スコア[2]の中央値（Q1, Q3）は 2.0（1.0, 3.0）、算術平均値（SD）は 2.4（1.37）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.1.4.2 及び添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.3.x 参照）。

治験薬の投与を受けた 85 例を安全性解析対象集団とし、安全性及び有効性の解析対象とした（2.7.6.6（2）1）及び添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2 Listing 16.2.1.1 参照）。さらに、安全性解析対象集団の 85 例から施設 530 の被験者を除外した 78 例（施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団）で有効性の解析を行った。本モジュールでは、施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団における有効性の解析結果を記載した。

探索的評価項目

本試験におけるベースラインは、161403 試験における皮下投与期間終了時点とした。

（1）再発率

再発率の定義は、161403 試験と同様とした。

本剤の投与を受けた 85 例のうち、2 回の連続した INCAT 評価を実施し再発判定が可能であった被験者は 70 例であった。本試験において、200.691 人年の投与期間中に再発は 10 例に認められた。試験期間全体の再発率は 14.3%（10/70 例）であった。1 年間及び 6 ヵ月間の再発率はそれぞれ 5.0%及び 2.5%であった（2.7.6.6（3）1）①及び添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.1.1.x 参照）。

（2）CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合

CIDP の機能障害の悪化の定義は、161403 試験と同様とした。

全体として、CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合は 59.0%（36/61 例）であった。それぞれの基準に合致した被験者数及びその割合は以下のとおりであり、両群で概ね同様であった（2.7.6.6（3）1）①参照）。

- 調整 INCAT スコアが 2 回連続の評価でベースラインスコアと比較して 1 ポイント以上上昇：16.4%（10/61 例）
- R-ODS の合計スコアがベースラインスコアと比較して 4 ポイント以上低下：24.6%（15/61 例）

[2] ベースラインにおける調整INCATスコアは、施設530の被験者を除外した安全性解析対象集団のデータを記載した。

・より障害が認められる手の握力がベースライン値と比較して 8 kPa 以上低下：39.3%（24/61 例）

（3）再発までの期間

全体として、10/70 例（14.3%）に再発が認められた。再発までの日数の算術平均値（SD）は、全体では 939.8（566.0）日であった。60/70 例（85.7%）は治験終了時点で再発が認められなかった。再発なしで治験終了を迎えた理由は、60 例全例が試験中止のためであった。両群とも半数未満の被験者しか再発しなかったため、再発までの期間の中央値は算出できなかった（2.7.6.6（3）1）①及び添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.1.2.x 参照）。

（4）R-ODS スコア（centile）のベースラインから 4 ポイント以上の変化

全体で、23/77 例（29.9%）に R-ODS スコアのベースラインからの 4 ポイント以上の低下として定義される R-ODS スコアの変化が認められた。

ベースライン時点及び試験終了時点の R-ODS スコアの中央値（Q1, Q3）は、それぞれ 60.5（50.0, 71.0）及び 65.0（50.0, 73.0）であり、算術平均値（SD）は、それぞれ 62.1（17.79）及び 63.0（18.16）であった。わずかに変動がみられたものの、試験期間を通して R-ODS スコアは安定していた（2.7.6.6（3）1）①並びに添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.1.x 及び Table 14.2.2.2.x 参照）。

（5）調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量

ベースライン時点及び試験終了時点の調整 INCAT スコアの中央値（Q1, Q3）は、それぞれ 2.0（1.0, 3.0）及び 2.0（1.0, 3.0）、算術平均値（SD）は、それぞれ 2.4（1.37）及び 2.2（1.57）であり、試験期間の大部分でベースライン値を下回った。（2.7.6.6（3）1）①及び添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.3.x 参照）。

（6）より障害が認められる手の握力がベースライン値と比較して 8 kPa 以上低下した被験者の割合

最大握力がベースライン値と比較して 8 kPa 以上低下した被験者の割合は、全体で 48.7%（37/76 例）であった。

ベースライン時点及び試験終了時点のより障害が認められる手の最大握力の中央値（Q1, Q3）は、それぞれ 62.0（50.0, 85.0）kPa 及び 61.0（39.0, 81.5）kPa であり、算術平均値（SD）は、それぞれ 66.5（27.75）kPa 及び 61.8（30.51）kPa であった。試験期間を通してわずかに変動がみられたものの、全体的にベースライン値を上回っており、安定した治療経過と一致していた（2.7.6.6（3）1）①並びに添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.4.x 及び Table 14.2.2.5.x 参照）。

（7）MRC 合計スコアのベースラインからの変化量

ベースライン時点及び試験終了時点の MRC 合計スコアの中央値（Q1, Q3）は、それぞれ 57.5（53.0, 59.0）及び 57.5（54.0, 60.0）であり、算術平均値（SD）はそれぞれ 55.5

（4.96）及び 55.9（5.03）であった。試験期間の大部分でベースライン値を上回った。（2.7.6.6（3）1）①及び添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.6.x 参照）。

（8）R-ODS の下位構成要素（代替 R-ODS スコア）によって評価した、日常生活動作への機能的影響のベースラインからの変化量

ベースライン時点及び試験終了時点の代替 R-ODS スコアの中央値（Q1, Q3）はそれぞれ 26.5（20.0, 31.0）及び 28.0（21.0, 31.0）であり、算術平均値（SD）は、それぞれ 25.4（7.19）及び 25.6（7.73）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.2.1.x 参照）

（9）SF-36 のベースラインからの変化量

試験終了時点における SF-36 の各ドメインのスコアのベースラインからの変化量は小さく、全体として一貫した傾向は認められなかった（2.7.6.6（3）1）②参照）。

（10）EQ-5D-3L スコアのベースラインからの変化量

EQ-5D-3L のすべてのドメインで、ベースラインから試験終了までに顕著な悪化はみられなかった（2.7.6.6（3）1）②参照）。

（11）治療満足度

ベースライン時点の治療に対する有効性、利便性及び全般的満足の TSQM-9 スコアは、両群で同程度であった。全体として、試験終了時点における TSQM-9 の各ドメインのスコアのベースラインからの変化量は小さかった（2.7.6.6（3）1）②及び添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Section 2.1.1.4.4 参照）。

（12）治療の好み

治療の好みの評価では、85.3%（64/75 例）の被験者が前治療よりも本剤を好んだことが示された（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.12.x 参照）。

その他の探索的評価項目（医療リソースの利用及び PGIC）の結果は 2.7.6.6（3）1）②に記載した。

本試験は、CIDP 患者を対象に臨床試験の枠組みで実施した最長の追跡調査試験であった。本試験が長期にわたる追跡調査（220 人年）を行った試験であることを考慮して有効性結果を解釈する必要がある。本試験の結果から、本剤は長期間にわたり安定した CIDP の治療経過を維持するための治療選択肢であることが示され、先行試験である 161403 試験の有効性結果が裏付けられた。

2.7.3.2.2 MMN

2.7.3.2.2.1 評価資料

（1）国内試験

1）TAK-771-3002 試験〔Cohort 2（MMN）〕

本試験の Cohort 2（MMN）Epoch 1 では、7 例がスクリーニングされ、7 例全例が本剤の投与を受けた。Epoch 1（本剤投与後 6 か月間の有効性評価期間）では試験を中止した被験者はおらず、7 例全例が Epoch 1 において 6 ヵ月間の投与を完了した。

Epoch 1 で本剤の投与を受けた 7 例は、すべての被験者がアジア人（日本人）であり、年齢の中央値は 58.0 歳、男性及び女性がそれぞれ 5/7 例（71.4%）及び 2/7 例（28.6%）であった。スクリーニング時における、最初に MMN の症状が現れてからの期間の算術平均値は 12.68 年（範囲：1.4～18.0 年）、MMN と診断されてからの期間の算術平均値は 3.99 年（範囲：0.2～15.0 年）であった。最初に MMN と診断されたときの年齢の中央値は 55.96 歳（範囲：26.9～72.1 歳）であった。皮下投与前のベースラインにおける、より障害が認められる手の最大握力値の中央値は 32.0 kPa（範囲：6～100 kPa）、算術平均値（SD）は 45.7（39.06）kPa であった。

治験薬の投与を受けた 7 例を最大の解析対象集団、安全性解析対象集団及び治験実施計画書に適合した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た（2.7.6.5（2）1）参照）。

本試験の Cohort 2（MMN）Epoch 2 では、7 例が Epoch 1 から移行し本剤の投与を受けた。Epoch 2 期間中に試験を中止した被験者はおらず、7 例全例が Epoch 2 において 6 ヵ月間の投与を完了した。

Epoch 2 で本剤の投与を受けた 7 例は、すべての被験者がアジア人（日本人）であり、年齢の中央値は 58.0 歳、男性及び女性がそれぞれ 5/7 例（71.4%）及び 2/7 例（28.6%）であった。皮下投与前のベースラインにおける、より障害が認められる手の最大握力値の中央値は 32.0 kPa（範囲：6～100 kPa）、算術平均値（SD）は 45.7（39.06）kPa であった。

Epoch 2 に移行し治験薬の投与を受けた 7 例を最大の解析対象集団（Epoch 2）及び安全性解析対象集団（Epoch 2）とした（2.7.6.5（2）1）参照）。

主要評価項目

（1）Epoch 1 において、より障害が認められる手の最大握力値の変化量

Epoch 1 の最終来院時点における、より障害が認められる手の最大握力値の皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値は 0.0 kPa（範囲：-16～18 kPa）、算術平均値（95% CI）は-1.1 kPa（[-12.9, 10.6]kPa）であった（2.7.6.5（2）2）③参照）。

変動が 8 kPa 以内で握力に変化がなかった被験者が 3 例、8kPa 以上握力が上昇し改善がみられた被験者が 2 例、8 kPa 以上握力が低下した被験者が 2 例であった。

8 kPa 以上握力が低下した被験者 2 例のうち、1 例（被験者識別コード：[redacted]）は 5[redacted] 歳男性で 2.2 年前に MMN の診断を受け、重度の握力低下例（より障害が認められる手の最大握力は 16 kPa）であった。試験期間中に握力は徐々に低下して Week20 に 0 kPa となった。また、GNDS 上肢障害スコアは 1 ポイント上昇した。もう 1 例（被験者識別

コード：[redacted]）では、GNDS 及び MRC 合計スコアには変化がなかった。両被験者ともに、治験担当医師により MMN の悪化と判定されず、本剤の投与を継続して Epoch 2 へ移行した。

副次評価項目

（1）Epoch 1 での MRC 合計スコアの変化量

皮下投与前のベースラインにおける MRC 合計スコアの中央値は 58.0（範囲：43～60）、算術平均値（SD）は 55.9（5.98）であった。Epoch 1 最終来院時点における MRC 合計スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値は 0.0（範囲：-8～3）、算術平均値（SD）は、-0.3（3.59）であった（2.7.6.5（2）2）③参照）。

（2）Epoch 1 での Guy's Neurological Disability Scale（GNDS）における上肢障害及び下肢障害スコアの上昇

皮下投与前のベースラインにおける GNDS の上肢障害スコア及び下肢肢障害スコアの中央値は、それぞれ 1.0（範囲：1～3）及び 0.0（範囲：0～4）、算術平均値（SD）は、それぞれ 1.6（0.98）及び 0.9（1.57）であった。Epoch 1 の最終来院時点において、皮下投与前のベースライン値と比較して GNDS スコアの上昇がみられなかった被験者は 6/7 例（85.7%）であった。GNDS の上肢障害スコアが 1 ポイント上昇した被験者は 1/7 例（14.3%）であった。下肢障害スコアが上昇した被験者はいなかった〔2.7.6.5（2）2）③及び添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.2.9.1 参照〕。

（3）Epoch 1 での両手の握力の平均値のベースラインからの変化量

皮下投与前のベースラインにおける両手の握力の中央値は 48.00 kPa（範囲：20.0～127.5 kPa）、算術平均値（SD）は 64.07（37.553）kPa であった。Epoch 1 の最終来院時点における両手の握力の平均値の皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値は -0.50 kPa（範囲：-18.0～14.5 kPa）、算術平均値（SD）は、-0.36（10.613）kPa であった（2.7.6.5（2）2）③参照）。

本試験 Cohort 2（MMN）の Epoch 1 では、主要評価項目であるより障害が認められる手の最大握力値のベースラインからの変化量の中央値は 0.0 kPa であり、本剤投与により握力を安定的に維持する効果が示された。副次評価項目である MRC 合計スコア、GNDS スコア、及び両手握力の結果からも、主要評価項目と同様に、MMN 患者が安定した臨床経過を維持したことが示された。

2.7.3.2.2.2 参考資料

（1）海外試験

1）Herraets et al., 2019

本試験には 18 例が組み入れられ、18 例全例で IVIG の投与が行われた。さらに、IVIG 投与が不安定であった 1 例を除く 17 例が rHuPH20 により吸収を促進させた皮下注用免疫グロブリン（fSCIG）投与期に組み入れられた。

fSCIG 投与期に組み入れられた被験者は、男性が 82.4%（14/17 例）であり、年齢の中央値は 57.7 歳であった。また、fSCIG の投与を継続した被験者（8 例）と中止した被験者（9 例）でベースライン特性に統計学的に有意な差はみられなかった。fSCIG 投与期では、17 例中 9 例（52.9%）が fSCIG の投与を早期に中止した。最も多かった中止理由は有害事象であった（2.7.6.7（2）1）及び 2）参照）。

副次評価項目

(1) 筋力、障害及び握力等

筋力は、MRC 合計スコア、ハンドヘルドダイナモメトリー（HHD）合計スコア及び握力で評価した。MRC 合計スコアは、左右各 18 種類の筋群（腕の外転、前腕、手首及び指の屈曲及び伸展、指の広がり、母指の外転、内転及び対立、股関節の屈曲、膝関節の屈曲及び伸展、足及びつま先の屈曲及び伸展）についてそれぞれ評価し、算出した。HDD スコアは、microFET2 を用いて左右各 9 種類の筋群（腕の外転、前腕の屈曲、手首及び指の伸展、指の広がり、母指の外転、股関節の屈曲、足及び母趾の伸展）について評価した。握力は、Martin Vigorimeter を用いて左右で評価した。障害の程度は、Self-Evaluation Scale（SES）を用いて評価した。また、手の機能及び指の巧緻性は、最も症状がみられる手で 9-Hole Peg Test（9-HPT）を行い、5 回の試行の平均時間を算出した。歩行機能の評価では、10 m 歩行テスト（10MWT）を行い、3 回の試行の平均歩数及び平均所要時間を算出した。

筋力及び障害の評価を表 2.7.3.2-1 に、HHD の平均差を表 2.7.3.2-2 に示した。

握力、MRC 合計スコア、9-HPT 及び HHD 合計スコアについては、fSCIG と IVIG の間で統計学的に有意な差はみられなかった。

10MWT の歩数及び所要時間はいずれも経時的に大幅な改善がみられたが（$p<0.001$）、この結果は経時的な学習効果を示唆している可能性があり、解析で評価時点による調整を行っているものの、fSCIG と IVIG の治療差が正確に推定できていない可能性がある。

SES スコアは fSCIG への切替えにより 0.6 ポイント上昇したが（95% CI：[0.1～1.2]ポイント、$p=0.021$）、このスコアの悪化は、Visit 5 で筋力低下がみられた 1 例の結果が影響した可能性が高いと考えられ、当該被験者は fSCIG の投与量を増やすとスコアが正常化したことを踏まえると、一時的かつ可逆的な現象と考えられた。なお、この 1 例を除外した場合の SES スコアの上昇は 0.4 ポイントであった（95% CI：[-0.1～0.8]ポイント、$p=0.097$）（2.7.6.7（2）4）参照）。

表 2.7.3.2-1　筋力及び障害の評価（Herraets et al., 2019）

Endpoint	Intercept	Treatment (IVIg vs. fSCIg)			Time (Months)		
		Coefficient	95% CI	p-value	Coefficient	95% CI	p-value
Vigorimetry (kPa)	131.2	-2.9	-12.2 to 6.4	0.54	0.5	-0.7 to 1.6	0.41
MRC sum (range: 0–180)	163.4	-0.8	-2.2 to 0.7	0.30	0.2	0.0 to 0.3	0.051
SES	11.4	0.6	0.1 to 1.2	0.021	0.0	0.0 to 0.1	0.36
10-meter walk (steps)	14.0	0.3	0.1 to 0.6	0.020	-0.1	-0.1 to 0.0	<0.001
10-meter walk (sec)	8.4	0.3	0.0 to 0.5	0.040	-0.1	-0.1 to -0.1	<0.001
9-hole peg (sec)	32.3	2.5	0.0 to 5.1	0.051	-0.2	-0.6 to 0.1	0.12

出典：添付資料 5.3.5.2-3、Herraets et al., 2019、Table 3

fSCIg: hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin, IVIg: intravenous immunoglobulins, kPa: kilopascals, MRC: medical research council scale, SES: self-evaluation scale

Results are given per mixed model with a fixed effect for treatment and a random intercept per individual (n=17), adjusted for time to account for potential disease progression during study follow-up. The treatment estimate is the mean difference between treatment arms.

表 2.7.3.2-2　HHD の平均差（Herraets et al., 2019）

Dynamometry	Mean difference (post–pre)	95% CI	p-value
Total (Newton)	-21.3	-75.8 to 33.3	0.42
Shoulder abduction	-11.4	-33.0 to 10.2	0.28
Biceps flexion	-1.1	-11.5 to 9.2	0.82
Wrist extension	1.5	-7.2 to 10.2	0.72
Finger extension	2.5	-4.5 to 9.5	0.46
Finger spreading	2.5	0.0 to 5.0	0.049
Thumb abduction	-1.8	-4.5 to 0.9	0.18
Hip flexion	-4.8	-16.3 to 6.7	0.38
Ankle flexion	-7.5	-24.8 to 9.8	0.37
Toe extension	-1.2	9.9 to 7.6	0.78

出典：添付資料 5.3.5.2-3、Herraets et al., 2019、Table 4

CI: confidence interval; HHD: hand-held dynamometry.

Two patients were excluded due to missing data of fSCIg. The mean difference was calculated as the difference between first evaluation under fSCIg (visit 4) and baseline (visit 1).

（2）治療満足度

試験期間を通して治療満足度に変化はみられなかった。IVIG 及び fSCIG に対する治療満足度の平均値（95% CI）はそれぞれ 7.9（[7.3～8.5]）及び 7.5（[6.8～8.1]）であった。fSCIG の投与を継続した主な理由は、自己投与可能であること（8 例）、有害事象の減少（全身倦怠感の減少 1 例、皮膚反応の減少 1 例）がみられたことであった（2.7.6.7（2）5）参照）。

本試験の結果から、fSCIG は、MMN 患者において有効性の点から IVIG に対して非劣性であることが示され、fSCIG が MMN の安定した治療効果を維持することが示唆された。

2）Al-Zuhairy et al., 2019

本試験には 20 例が組み入れられ、fSCIG 群及び従来の皮下注用免疫グロブリン（cSCIG）群に各 10 例が無作為割付された。そのうち、fSCIG 群の 2 例が fSCIG の投与を早期に中止した。中止理由はいずれも有害事象であった。

被験者背景は、男性と女性が半数ずつであり、年齢の算術平均値は 54.3 歳であった。

中止した 2 例のうち 1 例は、有効性等の評価ができなかったため解析対象から除外した。また、もう 1 例は有害事象の回復及び症状の改善がみられ、すべての評価項目が収集できたため、解析対象に含めた（2.7.6.3（2）1）参照）。

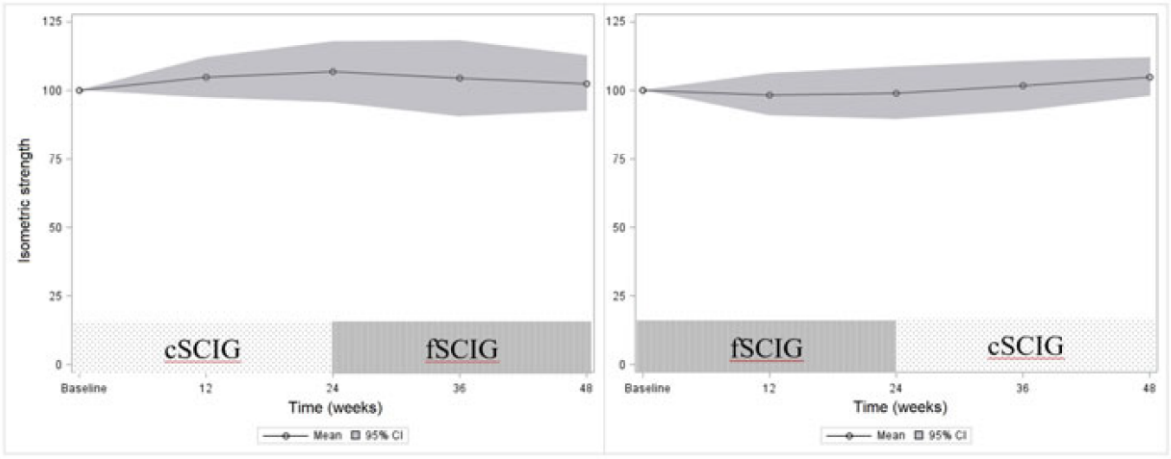
主要評価項目

（1）等尺性筋力

等尺性筋力は、筋力低下がみられた 4 つの筋群を含む 2 つの主要関節で Biodex System PRO 3/4 ダイナモメーターを用いて評価した。結果はベースライン値で補正し、ベースラインからの変化率として示した。

等尺性筋力（ベースラインからの変化率）について、各評価時点における平均値の推移を図 2.7.3.2-1 に示した。また、各評価時点における主要評価項目に関する要約統計量を表 2.7.3.2-3 に示した。

等尺性筋力のベースラインからの変化率の算術平均値（95% CI）は、fSCIG 投与 24 週後で 100.8%（[94.5, 107.1]%）であり、fSCIG ではベースラインから投与終了時まで等尺性筋力の値にほとんど変化がなく、安定した疾患経過を維持することが示された。cSCIG の投与 24 週後では 105.9%（[99.8, 112.0]%）であり、統計学的な有意差はみられなかったものの（p=0.10）、fSCIG の cSCIG に対する非劣性が示された（p=0.0014）（非劣性マージンは 15%とした）。なお、当該評価において時期効果は認められず（p=0.8）、持ち越し効果も認められなかった（p=0.6）（2.7.6.3（2）2）参照）。



出典：添付資料 5.3.5.1-2、Al-Zuhairy et al., 2019、Figure 2
CI: confidence interval, cSCIG: conventional subcutaneous immunoglobulin, fSCIG: hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin, IMS: isometric muscle strength, MMN: multifocal motor neuropathy
Mean isometric strength for 19 MMN patients allocated at random to either fSCIG or cSCIG for 24 weeks followed by cross-over to the alternate therapy for further 24 weeks. The solid line represents mean IMS and the greyed region the 95% CI.

図 2.7.3.2-1　等尺性筋力の平均値の推移（Al-Zuhairy et al., 2019）

表 2.7.3.2-3　主要評価項目の結果の要約（Al-Zuhairy et al., 2019）

End-point	$fSCIG_{12}$ (a)	$fSCIG_{24}$	$cSCIG_{12}$ (a)	$cSCIG_{24}$	p-value for superiority testing (b)	p-value for noninferiority testing
Normalized isometric strength (%) (c)	101.5 (94.0-109.0)	100.8 (94.5-107.1)	103.2 (98.0-108.5)	105.9 (99.8-112.0)	0.10	0.0014

出典：添付資料 5.3.5.1-2、Al-Zuhairy et al., 2019、Table 2

ANOVA: analysis of variance, CI: confidence interval, cSCIG: conventional subcutaneous immunoglobulin, fSCIG: hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin

(a) Values after 12 weeks of treatment.

(b) End-values after 24 weeks of treatment were compared with paired statistics. For normalized isometric strength, values from all visits were compared using paired ANOVA.

(c) Mean (95% CI)

副次評価項目

（1）有効性に関する副次評価項目

主な副次評価項目及びそれぞれの評価方法は以下のとおりであった。

・障害：Overall Disability Sum Score（ODSS）で評価した。

・筋力：左右 9 つの筋群についての各 MRC スコアの合計（0～90 点）で評価した。

・握力：ハンドヘルドダイナモメーターを用いて評価した。

・巧緻性：9-HPT で評価した。

・歩行機能：Six Spot Step Test（SSST）で評価した。

・生活の質（QoL）：EuroQol 5 dimensions 5-level（EQ-5D-5L）の効用値及び視覚アナログスケール（VAS）で評価した。

各評価時点における副次評価項目の要約統計量を表 2.7.3.2-4 に示した。

副次評価項目である MRC 合計スコア、ODSS、SSST、9-HPT、握力、並びに EQ-5D-5L の VAS 及び EQ-5D-5L 効用値の各結果において、fSCIG と cSCIG の間で明らかな違いは認められず、fSCIG により安定した治療経過が維持されたという結論がさらに裏付けられた（2.7.6.3（2）2）参照）。

表 2.7.3.2-4　副次評価項目の結果の要約（Al-Zuhairy et al., 2019）

End-point	$fSCIG_{12}$ (a)	$fSCIG_{24}$	$cSCIG_{12}$ (a)	$cSCIG_{24}$	p-value for superiority testing (b)	p-value for noninferiority testing
MRC (range: 0-90) (c)	88.0 (84.0-89.0)	88.0 (86.0-89.0)	88.0 (82.0-89.0)	87.0 (84.0-89.0)	0.45	<0.0001
ODSS (range: 0-12) (c)	2.0 (2.0-4.0)	2.0 (2.0-4.0)	2.0 (2.0-4.0)	2.0 (2.0-4.0)	1.00	0.0007
9-HPT (sec) (c)	23.8 (17.9-31.1)	25.4 (18.4-28.5)	22.1 (17.6-37.5)	24.8 (18.1-28.4)	0.51	0.0085
Grip strength (kgf) (d)	23.0 (16.6-29.4)	23.7 (17.1-30.3)	23.1 (17.2-29.0)	22.6 (16.8-28.5)	0.14	<0.0001
SSST (sec) (d)	6.6 (5.6-7.6)	6.5 (5.4-7.6)	6.6 (5.6-7.7)	6.7 (5.6-7.7)	0.18	<0.0001
EQ-5D-5L-Index value (range: 0-1) (d)	0.85 (0.78-0.91)	0.84 (0.78-0.91)	0.84 (0.78-0.90)	0.81 (0.76-0.86)	0.18	<0.0001
EQ-5D-5L-VAS (%) (c)	85.0 (65.0-95.0)	82.0 (65.0-95.0)	90.0 (75.0-95.0)	85.0 (80.0-95.0)	0.07	0.0001

出典：添付資料 5.3.5.1-2、Al-Zuhairy et al., 2019、Table 2

ANOVA: analysis of variance, 9-HPT: 9 Hole Peg Test, CI: confidence interval, cSCIG: conventional subcutaneous immunoglobulin, fSCIG: hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin, MRC: Medical Research Council, ODSS: Overall Disability Sum Score, SSST: Six Spot Step Test, VAS: visual analogue scale

(a) Values after 12 weeks of treatment.

(b) End-values after 24 weeks of treatment were compared with paired statistics. For normalized isometric strength, values from all visits were compared using paired ANOVA.

(c) Median (interquartile range)

(d) Mean (95% CI)

（2）治療の好み

治療の好みは、嗜好性、投与の容易さ、通常の生活の維持、副作用の少なさ、全般的満足度について VAS で評価した。

fSCIG は cSCIG に比べ「通常の生活の維持」及び「投与の容易さ」の項目で支持されており、その差は統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0001 及び p=0.006）。また、5 項目の VAS スコアの平均でも、fSCIG は cSCIG よりも支持されていた（p=0.03）。

免疫グロブリンの投与量は、治療満足度に影響を及ぼさなかった（p=0.2）（2.7.6.3（2）4）参照）。

安定した治療経過の維持という点で、fSCIG の 24 週間投与は cSCIG と同程度に有効であった。fSCIG は MMN 患者の機能障害の治療及び QoL の改善に有効であり、治療の好みとしても、fSCIG は被験者から支持された。

3）160604 試験

本試験では、57 例がスクリーニングされ、そのうち 44 例が無作為化され治験薬の投与を受けた。そのうち 3 例が試験を中止し、残りの 41 例が試験を完了した。中止理由の内訳は有害事象（2 例）及び同意撤回（1 例）であった。

被験者背景については、ほとんどが白人であり、年齢の中央値は 52 歳であった。男性が女性よりも多く、男性は 72.7%（32/44 例）であった。これは MMN 患者でみられる男女分布を反映している。

無作為化された 44 例を intent-to-treat（ITT）解析対象集団、盲検下のクロスオーバー期 1 及び2 を両方とも完了し両クロスオーバー期のベースライン評価が利用可能であった37 例を有効性解析対象集団とし、これらを有効性の解析対象とした。また、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（2.7.6.4（2）1）参照）。

本試験では、有効性は IVIG, 10%及びプラセボを投与する二重盲検下のクロスオーバー期間中にみられた相対変化を比較することにより評価した。相対変化とは、ベースライン時点に測定された値とクロスオーバー期の最終時点に測定された値の差とし、当該期間のベースライン値からのパーセンテージで示した。

主要評価項目（Co-primary）

（1）より障害が認められる手の握力

より障害が認められる手の握力は、IVIG, 10%投与に比べてプラセボ投与で大きく低下した。2 つの投与順序を合わせた IVIG, 10%投与時とプラセボ投与時のベースラインからの変化率の平均値の差（95% CI）は 34.13%（[7.35, 60.91]%）であった。さらに、分散分析（ANOVA）による最小二乗平均の差（95%CI）は 35.13%（[8.81, 61.46]%）であり、IVIG, 10%とプラセボの間で統計学的に有意な差が認められた（p＝0.005）。また、多重代入法（Multiple Imputation）による感度分析でも IVIG, 10%とプラセボの間で有意差が示され、結果の頑健性が確認された（2.7.6.4（2）2）①参照）。

（2）GNDS における上肢障害スコア

プラセボ投与時に GNDS の上肢障害スコアが悪化したものの IVIG, 10%投与時に悪化しなかった被験者の割合は 35.7%（15/42 例）、逆に IVIG, 10%投与時に悪化したもののプラセボ投与時に悪化しなかった被験者の割合は 11.9%（5/42 例）であり、統計学的に有意な差が認められ（p=0.021）、Co-primary 評価項目が達成された。一方、欠測値を最悪値（すなわち、IVIG, 10%投与時は「悪化」、プラセボ投与時は「悪化せず」）で補完する方法（Worst Imputation）による感度分析では、2.5%水準で統計学的に有意な差は認められなかった（片側 p=0.039）。なお、2 例（2/42 例、4.8%）はプラセボ投与時及び IVIG 10%投与時の両方の投与期間で悪化し、残りの 20 例（20/42 例、47.6%）はプラセボ投与時及び IVIG, 10%投与時の両方の投与期間で GNDS に変化がなかった（2.7.6.4（2）2）①参照）。

副次評価項目

（1）より障害が認められる手の握力が 30%以上低下した被験者数及び割合

より障害が認められる手の握力の 30%以上の低下がプラセボ投与時にみられたものの IVIG, 10%投与時にみられなかった被験者の割合が 42.9%（18/42 例）であり、逆に 30%以上の低下が IVIG, 10%投与時にみられたもののプラセボ投与時にみられなかった被験者の割合は 4.8%（2/42 例）であった（p<0.001）（2.7.6.4（2）2）②参照）。

（2）より障害が認められる側と反対側の手の握力が低下した被験者数及び割合

より障害が認められる側と反対側の手の握力は、IVIG, 10%投与に比べ、プラセボ投与でベースラインからの低下が大きかった。ITT 解析対象集団における IVIG, 10%投与時とプラセボ投与時のベースラインからの変化率の最小二乗平均値の差（95% CI）は 32.54%（[14.01, 51.06]%）であった（p<0.001）。より障害が認められる側と反対側の手の握力の 30%以上の低下がプラセボ投与時にみられたものの IVIG, 10%投与時にはみられなかった被験者の割合は 31.0%（13/42 例）であり、逆に 30%以上の低下が IVIG, 10%投与時にみられたもののプラセボ投与時にはみられなかった被験者はいなかった（p<0.001）（2.7.6.4（2）2）②参照）。

（3）クロスオーバー期に早期切替えを行った被験者数

プラセボ投与時に早期切替え（機能悪化がみられたことによる、クロスオーバー期の二重盲検投与から安定期の IVIG, 10%非盲検投与への早期移行）を行ったものの IVIG, 10%投与時に行わなかった被験者の割合は 69.0%（29/42 例）であり、逆に IVIG, 10%投与時に早期切替えを行ったもののプラセボ投与時に行わなかった被験者の割合は 2.4%（1/42 例）であった（p<0.001）（2.7.6.4（2）2）②参照）。

（4）ODSS

ODSS は、IVIG, 10%投与中に比べプラセボ投与でベースラインからの低下が大きく、すなわち、プラセボ投与中により顕著な悪化が認められた。IVIG, 10%投与時とプラセボ投与時のベースラインからの変化率の最小二乗平均値の差（95% CI）は 6.03%（[2.14, 9.92]%）であった（p=0.002）（2.7.6.4（2）2）②参照）。

（5）9-HPT 完了までの所要時間

利き手での 9-HPT 完了までの所要時間は、IVIG, 10%投与に比べ、プラセボ投与でベースラインからの増加が大きく、すなわち、プラセボ投与時に顕著な悪化が認められた。IVIG, 10%投与時とプラセボ投与時のベースラインからの変化率の最小二乗平均の差（95%CI）は-15.57%（[-24.37, -6.77]）（p<0.001）であり、IVIG, 10%投与と比べてプラセボ投与で 9-HPT 完了までの所要時間が長くなった。また、利き手と反対側の手では、IVIG, 10%投与時とプラセボ投与時のベースラインからの変化率の最小二乗平均の差（95% CI）は-26.11%（[-38.96, -13.26]%）（p<0.001）であり、利き手での結果と同様に、IVIG, 10%投与時よりもプラセボ投与時に顕著な悪化が認められた（2.7.6.4（2）2）②参照）。

（6）VAS

VAS を用いた被験者本人による障害の評価では、IVIG, 10%投与時に比べ、プラセボ投与時でベースラインからの悪化の程度が大きかった。IVIG, 10%投与時とプラセボ投与時のベースラインからの変化率の最小二乗平均値の差（95%CI）は-216.60%（[-490.41, 57.22]%）であった（p=0.059）。IVIG, 10%投与時とプラセボ投与時の差は 2.5%の有意水準を上回っており、統計学的に有意とはみなされなかったものの、統計解析計画書に従

い、低い p 値を示した当該結果は IVIG, 10%の治療効果を支持するものと考えられた（2.7.6.4（2）2）②参照）。

（7）PGIC

PGIC を用いた被験者本人による障害の評価において、IVIG, 10%投与時のスコアの中央値は、投与順序 1 及び 2 でそれぞれ 4.0（範囲：3～7）及び 4.0（範囲：2～6）であり、IVIG, 10%投与中はベースラインから障害の程度に変化がないことが示された。一方、プラセボ投与時のスコアの中央値は、投与順序 1 及び 2 でそれぞれ 5.0（範囲：4～7）及び 6.0（範囲：5～6）であり、ベースラインからの悪化がより顕著であることが示された（2.7.6.4（2）2）②参照）。

本試験は、MMN を対象とした IVIG の最初のプラセボ対照無作為化臨床試験であった。本試験の結果から、成人の MMN 患者において IVIG による治療が有効である実証データが得られた。本試験では、IVIG はプラセボより優れているが、一部の患者では IVIG 投与中に臨床悪化のリスクがわずかにあることも示された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 CIDP

本項では、CIDP に対する本剤の有効性評価に用いた評価資料 3 試験（TAK-771-3002 試験、161403 試験及び 161505 試験）の結果を評価項目ごとに試験横断的に並べて検討する。

2.7.3.3.1.1 試験対象集団

TAK-771-3002 試験〔Cohort 1（CIDP）〕Epoch 1、161403 試験及び 161505 試験における被験者背景の要約を表 2.7.3.3-1 に示す。

TAK-771-3002 試験〔Cohort 1（CIDP）〕Epoch 1 で本剤を投与されたすべての被験者はアジア人（日本人）であり、161403 試験及び 161505 試験で治験薬を投与された被験者はほとんどが白人であった。いずれの試験においても、男性が半数よりやや多かった。最初に CIDP の症状が現れてからの期間、CIDP と診断されてからの期間、最初に CIDP と診断されたときの年齢、及びベースラインにおける調整 INCAT スコアは、いずれの試験においても同様であった。

表 2.7.3.3-1 被験者背景の要約

〔TAK-771-3002 試験 Cohort 1（CIDP）Epoch 1、161403 試験及び 161505 試験〕

	TAK-771-3002 Cohort 1（CIDP） Epoch 1	161403(a)	161505
n (b)	19	132	85
Age (years)			
Median	56.0	56.0	55.0
Min, Max	19, 78	19, 86	20, 85
Gender, n (%)			
Male	11 (57.9)	74 (56.1)	46 (54.1)
Female	8 (42.1)	58 (43.9)	39 (45.9)
Race, n (%)			
White	0	122 (92.4)	81 (95.3)
Black or African American	0	0	0
Asian	19 (100.0)	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	3 (2.3)	1 (1.2)
Other	NA	1 (0.8)	1 (1.2)
Not reported	NA	6 (4.5)	2 (2.4)
CIDP History			
n	19	131	85
Time Since First Symptoms (years)			
Mean (SD)	7.61 (7.808)	5.75 (5.349)	6.68 (5.377)
Median	4.24	4.10	5.00
Min, Max	0.9, 28.5	0.2, 29.2	0.9, 30.8
Time Since Diagnosis (years)			
Mean (SD)	3.89 (3.335)	4.09 (4.161)	4.86 (4.195)
Median	2.21	2.30	2.90
Min, Max	0.7, 11.9	0.2, 19.6	0.9, 16.3
Subject Age at First Diagnosis of CIDP (years)			
Mean (SD)	51.56 (17.363)	50.3 (13.92)	49.5 (13.45)
Median	49.95	50.0	50.0
Min, Max	17.6, 74.8	18, 81	19, 74
Dosing Schedule, n (%)			
2 Weeks	0	2 (1.5)	NA
3 Weeks	8 (42.1)	14 (10.6)	10 (11.8)
4 Weeks	11 (57.9)	116 (87.9)	75 (88.2)
Adjusted INCAT Disability Score at Baseline			
n	19	132	85
Mean (SD)	2.7 (2.16)	2.9 (1.39)	2.3 (1.40)
Median	3.0	3.0	2.0
Q1, Q3	NA	2.0, 4.0	1.0, 3.0
Min, Max	0, 7	0, 7	0. 6

出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.1.4.1.3、Table 14.1.4.3.3 及び Table 14.2.3.1.1；添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.1.4.1.1.1、Table 14.1.4.3.1.1 及び Table 14.2.2.8.1；添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.1.4.1、Table 14.1.4.2 及び Table 14.2.2.3.

CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy; Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; NA: not available; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation.

(a) The denominator for percentages is the number of subjects within the treatment group in the Epoch 1 Safety Analysis Set.

(b) Subject treated with any investigational product.

2.7.3.3.1.2 全有効性試験の結果の比較検討

（1）再発率

再発の定義は、TAK-771-3002 試験では「調整 INCAT スコアで、皮下投与前のベースラインスコアと比較して 1 ポイント以上の上昇」とし、161403 試験及び 161505 試験では「2 回連続の調整 INCAT スコアで、ベースラインスコアと比較して 1 ポイント以上の上昇と定義する機能障害の悪化（該当する 2 回の評価間隔は、最短で同日、最長で 7 日とし、同一評価者が評価する）」とした。

INCAT スコアは、CIDP における治療に対する臨床的反応を評価するための効果的かつ応答性の高いツールであると考えられている。調整 INCAT スコアは INCAT スコアと同じであるが、上肢機能の 0（通常）から 1（軽度の症状）（又はその逆）の変更を除外する点が異なっており、これは症状変化のみを反映し、臨床的に意味のある機能的障害による変化ではないと考えられる[1]。調整 INCAT スコアの 1 ポイント以上の変化は、治療に対する臨床的に有意な応答であると考えられており、他の IVIG 製剤における重要な試験を含む CIDP の多くの臨床試験で主要な有効性結果尺度として使用されている[1][2]。

1）TAK-771-3002 試験〔Cohort 1（CIDP）〕Epoch 1

本試験では、再発判定に必要なデータが欠測であった被験者を「再発なし」として補完し、再発率を算出することとした。Epoch 1 における再発率の両側 95% CI の上限が、事前に規定した閾値である 57%（過去試験を基に、プラセボ投与時の再発率として設定）を下回った場合に、有効性を示すことができると判断した。

Epoch 1 において再発は認められず、再発率（95% CI）は 0%（[0.00, 17.65]%）であった。両側 95% CI の上限が事前に規定した閾値を下回り、主要評価項目を達成した。また、4 種類の補足的解析〔a）再発判定が欠測であった被験者を再発ありとして補完した場合（最大の解析対象集団）、b）中間事象が発生しなかった被験者を対象とした場合（最大の解析対象集団）、c）再発判定が欠測であった被験者を再発なしとして補完した場合（治験実施計画書に適合した解析対象集団）、d）中間事象が発生した被験者を再発ありとして補完した場合（最大の解析対象集団）〕も実施した。補足的解析の結果は、すべて主要評価項目の結果の頑健性を裏付けた（2.7.6.5（2）2）②参照）。

2）161403 試験

本試験では、再発判定に必要なデータが欠測であった被験者を「再発なし」として補完し、本剤群及びプラセボ群で再発率（再発がみられた被験者の割合）を比較した。

Epoch 1 における再発率は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 8.8%（5/57 例）及び 32.3%（21/65 例）であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.0032、95% CI：[-36.60, -9.20]%）。治療群間の差は-23.5%であり、CIDP の神経筋障害及び機能障害の再発の抑制においてプラセボと比較して本剤が有効であることが示された。また、4 種類の感度分析〔a）再発判定が欠測であった被験者を再発ありとして補完した場合（施設 530 の被験者を除外した MITT 解析集団）、b）再発判定が欠測であった被験者を解析対象から除いた場合（施設 530 の被験者を除外した MITT 解析集団）、c）再発判定が欠測であった被験者を再発なしとして補完した場合（施設 530 の被験者を除外した治験実施計画書に適合した解析

対象集団）、d）代替の再発定義（1 回の INCAT 評価で再発を判定する）を用いて行った再発判定が欠測であった被験者を再発なしとして補完した場合（施設 530 の被験者を除外した MITT 解析集団）〕も実施した。感度分析解析の結果、3 種類（b、c 及び d）の結果から主要解析の結果の頑健性を裏付けた。a）については、本剤群とプラセボ群における統計学的な有意差は認められなかったものの、本剤群における再発率の低下が認められた（2.7.6.2（3）1）①参照）。

3）161505 試験

本剤の投与を受けた 85 例のうち、再発判定が可能であった被験者は 70 例（本剤－本剤群で 35 例、プラセボ－本剤群で 35 例）であった。再発判定に必要なデータが欠測であった被験者は「再発なし」として補完した。本試験において、200.691 人年の投与期間中に再発は 10 例に認められた。試験期間全体の再発率は 14.3%（10/70 例）であった。1 年間及び 6 ヵ月間の再発率はそれぞれ 5.0%及び 2.5%であった（2.7.6.6（3）1）①及び添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table14.2.1.1.x 参照）。

（2）再発までの期間

1）TAK-771-3002 試験〔Cohort 1（CIDP）〕Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）

Epoch 1 では、19 例全例で再発を認めなかった。17/19 例（89.5%）が再発せず Epoch 1 を完了し、2/19 例（10.5%）が再発せず Epoch 1 を中止した。すべての被験者で再発がなく Epoch 1 の終了を迎えたため、再発までの期間の中央値は算出できなかった（2.7.6.5（2）2）②参照）。

Epoch 1 から Epoch 2 の最初の 6 ヵ月間を通じて、19 例全例で再発を認めなかった。15/19 例（78.9%）が再発せず Epoch 2 の最初の 6 ヵ月を完了し、4/19 例（21.1%）が再発せず Epoch 1 から Epoch 2 の最初の 6 ヵ月を迎えるまでの間に試験を中止した。すべての被験者で再発がなく Epoch 2 の最初の 6 ヵ月間を終えたため、再発までの期間の中央値は算出できなかった（2.7.6.5（2）2）②参照）。

2）161403 試験

両群とも半数未満の被験者しか再発しなかったため、再発までの期間の中央値は算出できなかった。しかし、Wilcoxon 検定では、全体として、再発までの日数に治療群間で有意な差が認められ、頑健な治療効果を示した（p=0.002）（2.7.6.2（3）1）②参照）。

3）161505 試験

全体として、10/70 例（14.3%）に再発が認められた。再発までの日数の算術平均値（SD）は、全体では 939.8（566.0）日であり、本剤－本剤群及びプラセボ－本剤群ではそれぞれ 1014.9（504.9）日及び 860.7（620.9）日であった。60/70 例（85.7%）は治験終了時点で再発が認められなかった。再発なしで治験終了を迎えた理由は、60 例全例が試験中止のためであった。両群とも半数未満の被験者しか再発しなかったため、再発までの期間の中央値は算出できなかった（2.7.6.6（3）1）①及び添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table14.2.1.2.x 参照）。

（3）R-ODS 変化量

TAK-771-3002 試験では R-ODS スコアを用いて評価した。161403 試験及び 161505 試験では、R-ODS スコア（centile）を用いて評価した。R-ODS は、患者報告による総合的な線形加重障害評価尺度で、CIDP を含む免疫介在性末梢性ニューロパチー患者における活動及び社会参加の制限を捕捉することに特化してデザインされている[3]。近年の CIDP 試験では、評価指標として R-ODS が選択されることが多くなっている[4][5]。Centile スコアは、R-ODS の合計スコア（範囲：0～48）をロジットに変換し、0（最も重度に日常生活や社会参加が制限された状態）から 100（日常生活や社会参加の制限がない状態）までのパーセンタイルメトリックスコアに変換したスコアであり、文献[3]に従い算出した。

1）TAK-771-3002 試験〔Cohort 1（CIDP）〕Epoch 1

Epoch 1 の最終来院時点における R-ODS スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値（Q1, Q3）は 0.0（-2.0, 1.0）ポイント、算術平均値（SD）は-0.6（4.02）ポイントであった（2.7.6.5（2）2）②参照）。

2）161403 試験

R-ODS スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値（Q1, Q3）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 0.0（-3.4, 3.0）ポイント及び-1.4（-4.5, 2.0）ポイントであり、算術平均値（SD）は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-0.5（6.56）ポイント及び-2.0（6.51）ポイントであった。プラセボ群に比べて本剤群でのスコアの低下は小さく、プラセボ群に比べて本剤群の方が悪化しなかったことが示された。（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.3.2.x 参照）。

3）161505 試験

ベースライン時点及び試験終了時点の R-ODS スコアの中央値（Q1, Q3）は、それぞれ 60.5（50.0, 71.0）及び 65.0（50.0, 73.0）であり、算術平均値（SD）は、それぞれ 62.1（17.79）及び 63.0（18.16）であった。わずかに変動がみられたものの、試験期間を通して R-ODS スコアは安定していた（2.7.6.6（3）1）①及び添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.2.x 参照）。

（4）握力変化量

TAK-771-3002 試験では、両手の握力の平均値における変化量を評価した。161403 試験及び 161505 試験では、より障害が認められる手の最大握力値の変化量及びもう一方の手の最大握力値の変化量を別々に評価した。

1）TAK-771-3002 試験〔Cohort 1（CIDP）〕Epoch 1

Epoch 1 の最終来院時点における両手の握力の平均値のベースラインからの変化量の中央値は 4.00（範囲：-53.5, 18.0）kPa、算術平均値（SD）は 0.53（16.122）kPa であった（2.7.6.5（2）2）②参照）。

2）161403 試験

Epoch 1 治療期終了時点における最大握力の皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値（Q1, Q3）は、より障害が認められる手では本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 2.0（-3.0, 8.0）kPa 及び 1.5（-6.5, 10.0）kPa、もう一方の手では本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 1.0（-5.0, 9.0）kPa 及び 0.0（-8.0, 11.0）kPa であった。また、算術平均値（SD）は、より障害が認められる手では本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 5.9（19.43）kPa 及び 2.0（17.53）kPa、もう一方の手では本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 5.3（19.21）kPa 及び 0.2（17.14）kPa であった（2.7.6.2（3）1）③及び添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.3.2.1.x 参照）。

3）161505 試験

ベースライン時点及び試験終了時点のより障害が認められる手の最大握力の中央値（Q1, Q3）は、それぞれ 62.0（50.0, 85.0）kPa 及び 61.0（39.0, 81.5）kPa であり、算術平均値（SD）は、それぞれ 66.5（27.75）kPa 及び 61.8（30.51）kPa であった。試験期間を通してわずかに変動がみられたものの、全体的にベースライン値を上回っており、安定した治療経過と一致していた（2.7.6.6（3）1）①及び添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.5.x 参照）。

（5）CIDP の機能障害の悪化が認められた被験者の割合

CIDP の機能障害の悪化の指標は、複合エンドポイントを使用した。TAK-771-3002 試験では、CIDP の悪化の定義を「Epoch 1 における最終評価時点において、より障害が認められる手の握力が皮下投与前のベースライン値と比較して 8 kPa 以上低下、R-ODS の合計スコアが皮下投与前のベースラインスコアと比較して 4 ポイント以上低下（皮下投与期間中止時）のうち 1 つ以上」とした。161403 試験及び 161505 試験では、CIDP の機能障害の悪化の定義を「調整 INCAT スコアが 2 回連続の評価で皮下投与前のベースラインスコアと比較して 1 ポイント以上上昇、より障害が認められる手の握力が皮下投与前のベースライン値と比較して 8 kPa 以上低下、R-ODS の合計スコアが皮下投与前のベースラインスコアと比較して 4 ポイント以上低下（皮下投与期間中止時）のうち 1 つ以上」とした。なお、複合エンドポイントは、他の CIDP 患者を対象とした臨床試験で使用されておらず、臨床的に意味のある指標であるか未検証である。また、INCAT との相関性がなく、臨床的に重要ではない変動の影響を過度に受けやすい可能性があるため、結果の解釈には注意を要する。

1）TAK-771-3002 試験〔Cohort 1（CIDP）〕Epoch 1

Epoch 1 において CIDP の悪化がみられた被験者の割合は、21.1%（4/19 例）であった（2.7.6.5（2）2）②参照）。

2）161403 試験

Epoch 1 において CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 39.2%（20/51 例）及び 54.0%（34/63 例）であり、本剤群の方が低か

った。治療群間の差は-14.8%であり有意差は認められなかった（p=0.1676）（2.7.6.2（3）1）②参照）。

3）161505 試験

全体として、CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合は 59.0%（36/61 例）であった（2.7.6.6（3）1）①参照）。

2.7.3.3.2 MMN

本項では、MMN に対する本剤の有効性評価に用いた評価資料 1 試験（TAK-771-3002 試験）並びに参考資料 3 試験（Herraets et al., 2019、Al-Zuhairy et al., 2019 及び 160604 試験）の結果を評価項目ごとに試験横断的に並べて検討する。

2.7.3.3.2.1 試験対象集団

TAK-771-3002 試験〔Cohort 2（MMN）〕Epoch 1、Herraets et al., 2019、Al-Zuhairy et al., 2019 及び 160604 試験における被験者背景の要約を表 2.7.3.3-2 に示す。

年齢の中央値は 52～58 歳であった。また、TAK-771-3002 試験〔Cohort 2（MMN）〕Epoch 1、Herraets et al., 2019 及び 160604 試験においては、男性が女性よりも多く、全体の約 3/4 を占めた。これは MMN 患者でみられる男女分布を反映している。

表 2.7.3.3-2　被験者背景の要約
〔TAK-771-3002 試験 Cohort 2（MMN）Epoch 1、Herraets et al., 2019、Al-Zuhairy et al., 2019 及び 160604 試験〕

	TAK-771-3002 Cohort 2（MMN） Epoch 1	Herraets et al., 2019	Al-Zuhairy et al., 2019	160604
n (a)	7	17	20	44
Age (years)				
Median	58.0	57.7	54.3	52
Min, Max	27, 72	36.5, 69.5	30.2, 78.4	31, 72
Gender, n (%)				
Male	5 (71.4)	14 (82.4)	10 (50.0)	32 (72.7)
Female	2 (28.6)	3 (17.6)	10 (50.0)	12 (27.3)

出典：添付資料 5.3.5.1-2、Al-Zuhairy et al., 2019、Table 1；添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 3 及び Table 4；添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.1.4.1.1.1；添付資料 5.3.5.2-3、Herraets et al., 2019、Table 1

Max: maximum; Min: minimum; MMN: Multifocal Motor Neuropathy; n: number of subjects.

(a) Subject treated with any investigational product.

2.7.3.3.2.2 全有効性試験の結果の比較検討

（1）握力

TAK-771-3002 試験〔Cohort 2（MMN）〕では、より障害が認められる手の最大握力値のベースラインからの平均変化量及び両手の握力の平均値のベースラインからの変化量を評価した。Herraets et al., 2019 では、両手の握力について、2 つの因子（薬剤及び評価時点）の有意性を評価した。Al-Zuhairy et al., 2019 では、fSCG 及び cSCIG 各投与終了時の握力を比較し評

価した。160604 試験では、クロスオーバー期の最終投与後におけるより障害が認められる手の握力について、ベースライン値からの変化率を本剤とプラセボで比較し評価した。

1）TAK-771-3002 試験〔Cohort 2（MMN）〕Epoch 1

Epoch 1 の最終来院時点における、より障害が認められる手の最大握力値の皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値は 0.0 kPa（範囲 : -16～18 kPa）、算術平均値（95% CI）は-1.1 kPa（[-12.9, 10.6]kPa）であった。また、Epoch 1 の最終来院時点における両手の握力の平均値の皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値は-0.50 kPa（範囲 : -18.0～14.5 kPa）、算術平均値（SD）は-0.36（10.613）kPa であった（2.7.6.5（2）2）③参照）。

2）Herraets et al., 2019

握力の評価を表 2.7.3.3-3 に示した。

握力について、fSCIG と IVIG の間で統計学的に有意な差はみられなかった（2.7.6.7（2）4）参照）。

表 2.7.3.3-3　握力の評価（Herraets et al., 2019）

Endpoint	Intercept	Treatment (IVIg vs. fSCIg)			Time (Months)		
		Coefficient	95% CI	p-value	Coefficient	95% CI	p-value
Vigorimetry (kPa)	131.2	-2.9	-12.2 to 6.4	0.54	0.5	-0.7 to 1.6	0.41

出典：添付資料 5.3.5.2-3、Herraets et al., 2019、Table 3

fSCIg: hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin, IVIg: intravenous immunoglobulins.

Results are given per mixed model with a fixed effect for treatment and a random intercept per individual (n=17), adjusted for time to account for potential disease progression during study follow-up. The treatment estimate is the mean difference between treatment arms.

3）Al-Zuhairy et al., 2019

握力の算術平均値（95% CI）は、fSCIG 投与 24 週後で 23.7 kgf（[17.1, 30.3]kgf）、cSCIG 投与 24 週後で 22.6 kgf（[16.8, 28.5]kgf）であり、fSCIG と cSCIG の間で明らかな違いは認められず、fSCIG により安定した治療経過が維持された（2.7.6.3（2）2）参照）。

4）160604 試験

より障害が認められる手の握力は、IVIG, 10%投与に比べてプラセボ投与で大きく低下した。2 つの投与順序を合わせた IVIG, 10%投与時とプラセボ投与時のベースラインからの変化率の平均値の差（95% CI）は 34.13%（[7.35 ; 60.91]%）であった。さらに、ANOVA による最小二乗平均の差（95%CI）は 35.13%（[8.81 ; 61.46]%）であり、IVIG, 10%とプラセボの間で統計学的に有意な差が認められた（p＝0.005）。また、多重代入法（Multiple Imputation）による感度分析でも IVIG, 10%とプラセボの間で有意差が示され、結果の頑健性が確認された（2.7.6.4（2）2）①参照）。

（2）障害

障害は GNDS 又は SES で評価した。TAK-771-3002 試験〔Cohort 2（MMN）〕では、上肢及び下肢障害スコアについて各時点におけるベースライン時からの上昇の有無を評価した。Herraets et al., 2019 では、SES スコアについて 2 つの因子（薬剤及び評価時点）の有意性を評価した。160604 試験では、GNDS の悪化を「3 ヵ月以内に上肢障害スコアが 1 ポイント以上上昇」と定義し、GNDS の上肢障害スコアについてクロスオーバー期の最終投与後におけるベースライン時からの悪化の有無を評価した。

1）TAK-771-3002 試験〔Cohort 2（MMN）〕Epoch 1

Epoch 1 の最終来院時点において、皮下投与前のベースライン値と比較して GNDS スコアの上昇がみられなかった被験者は 6/7 例（85.7%）であった。GNDS の上肢障害スコアが 1 ポイント上昇した被験者は 1/7 例（14.3%）であった、下肢障害スコアが上昇した被験者はいなかった（2.7.6.5（2）2）③参照）。

2）Herraets et al., 2019

SES スコアは fSCIG への切替えにより 0.6 ポイント上昇したが（95% CI：[0.1～1.2]ポイント、p=0.021）、このスコアの悪化は、Visit 5 で筋力低下がみられた 1 例の結果が影響した可能性が高いと考えられ、当該被験者は fSCIG の投与量を増やすとスコアが正常化したことを踏まえると、一時的かつ可逆的な現象と考えられた。なお、この 1 例を除外した場合の SES スコアの上昇は 0.4 ポイントであった（95% CI：[-0.1～0.8]ポイント、p=0.097）（2.7.6.7（2）4）参照）。

3）160604 試験

プラセボ投与時に GNDS の上肢障害スコアが悪化したものの IVIG, 10%投与時に悪化しなかった被験者の割合は 35.7%（15/42 例）、逆に IVIG, 10%投与時に悪化したもののプラセボ投与時に悪化しなかった被験者の割合は 11.9%（5/42 例）であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.021）。一方、Worst Imputation 法による感度分析では、2.5%水準で統計学的に有意な差は認められなかった（片側 p=0.039）。なお、2 例（2/42 例、4.8%）はプラセボ投与時及び IVIG, 10%投与時の両方で悪化し、残りの 20 例（20/42 例、47.6%）はプラセボ投与時及び IVIG, 10%投与時の両方で GNDS に変化がなかった（2.7.6.4（2）2）①参照）。

（3）筋力

筋力は、MRC 合計スコアで評価した。TAK-771-3002 試験〔Cohort 2（MMN）〕では、左右 6 種類の筋群について、Herraets et al., 2019 では左右 18 種類の筋群について、Al-Zuhairy et al., 2019 では左右 9 種類の筋群について、それぞれ MRC スコアを評価し、合計スコアを算出した。また、Herraets et al., 2019 では、MRC 合計スコアについて 2 つの因子（薬剤及び評価時点）の有意性を評価した。Al-Zuhairy et al., 2019 では、fSCG 及び cSCIG 各投与終了時の MRC 合計スコアを比較し評価した。

1）TAK-771-3002 試験〔Cohort 2（MMN）〕Epoch 1

Epoch 1 最終来院時点における MRC 合計スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量の中央値は 0.0（範囲：-8～3）、算術平均値（SD）は、-0.3（3.59）であった（2.7.6.5（2）2）③参照）。

2）Herraets et al., 2019

MRC 合計スコアの評価を表 2.7.3.3-4 に示した。

MRC 合計スコアについて、fSCIG と IVIG の間で統計学的に有意な差はみられなかった（2.7.6.7（2）4）参照）。

表 2.7.3.3-4　MRC 合計スコアの評価（Herraets et al., 2019）

Endpoint	Intercept	Treatment (IVIg vs. fSCIg)			Time (Months)		
		Coefficient	95% CI	p-value	Coefficient	95% CI	p-value
MRC sum (range: 0–180)	163.4	-0.8	-2.2 to 0.7	0.30	0.2	0.0 to 0.3	0.051

出典：添付資料 5.3.5.2-3、Herraets et al., 2019、Table 3

fSCIg: hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin, IVIg: intravenous immunoglobulins, kPa: kilopascals, MRC: medical research council scale.

Results are given per mixed model with a fixed effect for treatment and a random intercept per individual (n=17), adjusted for time to account for potential disease progression during study follow-up. The treatment estimate is the mean difference between treatment arms.

3）Al-Zuhairy et al., 2019

MRC 合計スコアの中央値（四分位範囲）は、fSCIG 投与 24 週後で 88.0（86.0～89.0）、cSCIG 投与 24 週後で 87.0（84.0～89.0）であった。fSCIG と cSCIG の間で明らかな違いは認められず、fSCIG により安定した治療経過が維持された（2.7.6.3（2）2）参照）。

2.7.3.4 部分集団における結果の比較

161403 試験において、年齢、性別、人種、投与レジメン及び地域を層別因子として主要評価項目（再発率）のサブグループ解析を実施した。治療とこれらの層別因子とに意味のある交互作用は認められなかった。なお、白人以外の人種の被験者が非常に少なかったため、人種を層別因子とした解析結果の解釈には注意を要する（2.7.6.2（3）1）①参照）。

2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量は以下の試験における投与量に基づき設定した。

2.7.3.5.1 CIDP

2.7.3.5.1.1 評価資料

（1）国内試験

1）TAK-771-3002 試験〔Cohort 1（CIDP）〕

本試験の Cohort 1（CIDP）には、CIDP と診断され、スクリーニング期開始前に IVIG を 12 週間以上一定の用法・用量（2～6 週間の投与間隔で、1 ヵ月あたり IgG 投与量が 0.4～2.4 g/kg）

で投与している患者を組み入れた。本剤の投与量は、試験開始前に投与されていた IgG の投与量に対する 1 ヵ月あたりの等価用量とした。

① Epoch 1

本剤の 1 ヵ月あたりの用量の算術平均値は体重 1 kg あたり 1.236 g/kg、投与時間の算術平均値は IGI, 10%及び rHuPH20 でそれぞれ 112.9 分及び 7.3 分であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.2.1.1、Table 14.2.5.2.2.1 及び Table 14.2.5.3.1 参照〕。

本剤の 1 ヵ月あたりの用量の算術平均値は 80.92 g であった。投与 1 回あたりの最大投与速度の算術平均値は、IGI, 10%及び rHuPH20 でそれぞれ 566.5 mL/h 及び 214.8 mL/h であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.2.1.1、Table 14.2.5.2.2.1 及び Table 14.2.5.3.1 参照〕。

IGI, 10%及び rHuPH20 の総投与回数はいずれも 172 回であった。IGI, 10%及び rHuPH20 ともに治験担当看護師による投与が最も多く、投与回数はそれぞれ 123 回及び 122 回であった。次いで多かったのは治験担当医師による投与であり、投与回数は IGI, 10%及び rHuPH20 でそれぞれ 45 回及び 46 回であった。1 例の被験者が自己投与を行い、投与回数は IGI, 10%及び rHuPH20 のいずれも 4 回であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.4.7.1、Table 14.2.5.2.1.1 及び Table 14.2.5.2.2.1 参照〕。

投与 1 回あたりの投与容量の算術平均値は、IGI, 10%及び rHuPH20 でそれぞれ 502.3 mL 及び 25.3 mL であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.2.1.1 及び Table 14.2.5.2.2.1 参照〕。

IGI, 10%の投与では、172 回中、3 回（1.7%）の投与で中断、中止又は投与速度の減速が行われた。このうちの 2 回（1.2%）は、忍容性不良及び／又は有害事象のために投与の中断又は投与速度の減速が行われた。rHuPH20 の投与では、中断、中止又は投与速度の減速は行われなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.4.1.1 及び Table 14.2.5.4.2.1〕。

② Epoch 2

投与時間の算術平均値は、IGI, 10%及び rHuPH20 でそれぞれ 113.1 分及び 8.4 分であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.2.1.2 及び Table 14.2.5.2.2.2 参照〕。

投与 1 回あたりの最大投与速度の算術平均値は、IGI, 10%及び rHuPH20 でそれぞれ 615.0 mL/h 及び 244.0 mL/h であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.2.1.2 及び Table 14.2.5.2.2.2 参照〕。

IGI, 10%及び rHuPH20 の総投与回数はいずれも 100 回であった。IGI, 10%及び rHuPH20 ともに治験担当看護師による投与が最も多く、投与回数はいずれも 68 回であった。次いで多かったのは治験担当医師による投与であり、投与回数は IGI, 10%及び rHuPH20 のいずれも 26 回であった。1 例の被験者が自己投与を行い、投与回数は IGI, 10%及び rHuPH20 のいずれも 6 回であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.4.7.2、Table 14.2.5.2.1.2 及び Table 14.2.5.2.2.2 参照〕。

投与 1 回あたりの投与容量の算術平均値は、IGI, 10%及び rHuPH20 でそれぞれ 624.6 mL 及び 31.3 mL であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.2.1.2 及び Table 14.2.5.2.2.2 参照〕。

IGI, 10%の投与では、100 回中、4 回（4.0%）の投与で中断、中止又は投与速度の減速が行われた。rHuPH20 の投与では、100 回中、1 回（1.0%）の投与で中断、中止又は投与速度の減速が行われた。このうち、忍容性不良及び／又は有害事象のために投与の中断又は投与速度の減速が行われた投与はなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.4.1.2 及び Table 14.2.5.4.2.2〕。

（2）海外試験

1）161403 試験（Epoch 1）

本試験には、CIDP と診断され、スクリーニング期開始前に IVIG を 12 週間以上一定の用法・用量（2～6 週間の投与間隔で、1 ヵ月あたり IgG 投与量が 0.4～2.4 g/kg）で投与している患者を組み入れた。本剤の投与量は、無作為化前に投与されていた IgG の投与量に対する 1 ヵ月あたりの等価用量とした。

本剤群の 1 ヵ月あたりの用量の算術平均値は体重 1 kg あたり 1.1 g/kg であり、これは CIDP の維持療法としてガイドラインで推奨される用量範囲内でも低い方であった[6]。投与時間の算術平均値は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 125.9 分及び 124.5 分であった。このことは、IVIG の平均投与時間である 3～5 時間よりも短く、本剤による治療が実現可能であることを裏付けている[7]（2.7.6.2（2）2）①参照）。

本剤及びプラセボの 1 ヵ月あたりの投与量の算術平均値は、それぞれ 85.4 g 及び 84.8 g であった。2 日間にわたり 27～217 g の用量範囲で投与するレジメンを完了するために、2 回の投与が必要であった被験者もいた（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Section 12.1.1.2 参照）。

本剤群における IGI, 10%及び rHuPH20 の総投与回数は、いずれも 600 回であった。投与を実施した場所は、IGI, 10%及び rHuPH20 ともに医療機関が最も多く、総投与回数に占める割合はそれぞれ 88.2%及び 89.2%であった。次いで多かったのは投与センターであり、総投与回数に占める割合は IGI, 10%及び rHuPH20 でそれぞれ 11.8%及び 10.8%であった。自宅で投与を実施した被験者はいなかった。投与 1 回あたりの投与容量の算術平均値は、IGI, 10%及び rHuPH20 でそれぞれ 521.5 mL 及び 26.18 mL であった（2.7.6.2（2）2）①参照）。

プラセボ群におけるヒトアルブミン液 0.25%及び rHuPH20 の総投与回数は、それぞれ 646 回及び 645 回であった（rHuPH20 投与の報告漏れがあったため、ヒトアルブミン液 0.25%と rHuPH20 の投与回数は一致していない）。Week 2 にヒトアルブミン液 0.25%を投与しなかった被験者が 1 例、Week 1 及び Week 3 に rHuPH20 を投与しなかった被験者がそれぞれ 1 例ずつであった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Section 12.1.1.2 参照）。投与を実施した場所は、ヒトアルブミン液 0.25%及び rHuPH20 ともに医療機関が最も多く、総投与回数に占める割合はそれぞれ 82.4%及び 82.0%であった。次いで多かったのは投与センターであり、総投与回数に占める割合はヒトアルブミン液 0.25%及び rHuPH20 でそれぞれ 16.3%及び 16.7%であった。自宅での投与は最も少なく、総投与回数に占める割合はそれぞれ

1.2%及び 1.2%であった。投与 1 回あたりの投与容量の算術平均値は、ヒトアルブミン液 0.25%及び rHuPH20 でそれぞれ 508.1 mL 及び 25.77 mL であった（2.7.6.2（2）2）①参照）。

本剤群では、600 回中 37 回（6.2%）の投与で中断、中止又は投与速度の減速が行われた。このうちの 3 回（0.5%）は、忍容性不良のために投与の中断又は投与速度の減速が行われた。プラセボ群では、646 回中 35 回（5.4%）の投与で中断、中止又は投与速度の減速が行われた。このうちの 1 回（0.2%）は、忍容性不良のために投与の中断又は投与速度の減速が行われた（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Section 12.1.1.2 参照）。

全体として、すべての体格指数（BMI）カテゴリーの被験者（132 例）が、9 mm、12 mm 又は 14 mm の注射針を合計 1,251 本使用した。6 mm の注射針を使用した被験者はいなかった。低体重、標準及び太り気味の被験者は主に 12 mm の注射針を使用し（それぞれ 91.4%、72.5%及び 51.9%）、肥満の被験者は主に 14 mm の注射針を使用した（77.6%）。投与容量が多いため、また、調整された投与レジメンに順応するため、大多数の被験者が分岐ニードルセットを用いて本剤又はプラセボの漸増投与を開始した（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Section 12.1.1.2 参照）。

2）161505 試験

本試験には、先行試験である 161403 試験の Epoch 1 を再発なしで完了した CIDP 患者を組み入れた。本剤の投与量は、161403 試験と同じレジメンを継続した。

本剤の 1 ヵ月あたりの用量の算術平均値は 1.05 g/kg、投与時間の算術平均値は 135.52 分であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.2.1 参照）。

本剤の総投与回数は 3,487 回であった。投与を実施した場所は医療機関が最も多く、総投与回数に占める割合は 88.0%であった。次いで多かったのは自宅であり、総投与回数に占める割合は 11.9%であった。投与センターで投与を実施した被験者は 1 例のみであった。投与 1 回あたりの投与容量の算術平均値は 622.6 mL であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1.1 参照）。

3,487 回中、123 回（3.5%）の投与で中断、中止又は投与速度の減速が行われた。このうちの 3 回（0.1%）は、忍容性不良のために投与の中断又は投与速度の減速が行われた（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.2 参照）。

2.7.3.5.2 MMN

2.7.3.5.2.1 評価資料

（1）国内試験

1）TAK-771-3002 試験〔Cohort 2（MMN）〕

本試験の Cohort 2（MMN）には、MMN と診断され、スクリーニング期開始前に IVIG を 12 週間以上一定の用法・用量（2～6 週間の投与間隔で、1 ヵ月あたり IgG 投与量が 0.4～2.4 g/kg）で投与している患者を組み入れた。本剤の投与量は、試験開始前に投与されていた IgG の投与量に対する 1 ヵ月あたりの等価用量とした。

① Epoch 1

本剤の 1 ヵ月あたりの用量の算術平均値は体重 1 kg あたり 1.201 g/kg、投与時間の算術平均値は IGI, 10%及び rHuPH20 でそれぞれ 121.2 分及び 7.8 分であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.2.1.1、Table 14.2.5.2.2.1 及び Table 14.2.5.3.1 参照〕。

本剤の 1 ヵ月あたりの用量の算術平均値は 82.30 g であった。投与 1 回あたりの最大投与速度の算術平均値は、IGI, 10%及び rHuPH20 でそれぞれ 564.9 mL/h 及び 225.0 mL/h であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.2.1.1、Table 14.2.5.2.2.1 及び Table 14.2.5.3.1 参照〕。

IGI, 10%及び rHuPH20 の総投与回数はいずれも 65 回であった。IGI, 10%及び rHuPH20 ともに治験担当看護師による投与が最も多く、投与回数はいずれも 47 回であった。次いで多かったのは治験担当医師による投与であり、投与回数は IGI, 10%及び rHuPH20 のいずれも 18 回であった。自己投与を行った被験者はいなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.4.7.1、Table 14.2.5.2.1.1 及び Table 14.2.5.2.2.1 参照〕。

投与 1 回あたりの投与容量の算術平均値は、IGI, 10%及び rHuPH20 でそれぞれ 535.2 mL 及び 26.9 mL であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.2.1.1 及び Table 14.2.5.2.2.1 参照〕。

IGI, 10%の投与では、中断、中止又は投与速度の減速は行われなかった。rHuPH20 の投与では、65 回中、2 回（3.1%）の投与で中断、中止又は投与速度の減速が行われた。いずれも忍容性不良及び／又は有害事象によるものであった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.4.1.1 及び Table 14.2.5.4.2.1〕。

② Epoch 2

投与時間の算術平均値は、IGI, 10%及び rHuPH20 でそれぞれ 136.8 分及び 9.3 分であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.2.1.2 及び Table 14.2.5.2.2.2 参照〕。

投与 1 回あたりの最大投与速度の算術平均値は、IGI, 10%及び rHuPH20 でそれぞれ 592.2 mL/h 及び 271.3 mL/h であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.2.1.2 及び Table 14.2.5.2.2.2 参照〕。

IGI, 10%及び rHuPH20 の総投与回数はいずれも 46 回であった。IGI, 10%及び rHuPH20 ともに治験担当看護師による投与が最も多く、投与回数はいずれも 34 回であった。次いで多かったのは治験担当医師による投与であり、投与回数は IGI, 10%及び rHuPH20 のいずれも 12 回であった。自己投与を行った被験者はいなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.4.7.2、Table 14.2.5.2.1.2 及び Table 14.2.5.2.2.2 参照〕。

投与 1 回あたりの投与容量の算術平均値は、IGI, 10%及び rHuPH20 でそれぞれ 691.3 mL 及び 34.7 mL であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.2.1.2 及び Table 14.2.5.2.2.2 参照〕。

IGI, 10%の投与では、46 回中、1 回（2.2%）の投与で中断、中止又は投与速度の減速が行われた。rHuPH20 の投与では、46 回中、1 回（2.2%）の投与で中断、中止又は投与速度の減速が行われた。これらはいずれも忍容性不良及び／又は有害事象によるものであった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.4.1.2 及び Table 14.2.5.4.2.2〕。

2.7.3.5.2.2 参考資料

（1）海外試験

1）Herraets et al., 2019

本試験には、MMN と診断され、1 年以上安定して静注用免疫グロブリンによる維持療法を受けている患者を組み入れた。IVIG 投与期では試験開始前に受けていた IVIG 維持療法と同じ用法・用量で静注用免疫グロブリンを、fSCIG 投与期では IVIG 投与期と同じ用法・用量で本剤を投与した。

fSCIG 期に組み入れられ本剤の投与を受けた 17 例について、試験開始前に受けていた IVIG 療法における静注用免疫グロブリンの投与量の中央値は 0.5 g/kg（範囲：0.3～2.2 g/kg）、投与間隔の中央値は 21 日（範囲：7.0～35.0 日）であった。本剤投与中に、3 例が治験実施計画書に従い投与量の増量を必要とした。有害事象のために本剤の投与を中止した被験者は 6 例であり、その内訳は注射部位の局所反応（6 例）、悪心（1 例）、痙攣（1 例）、全身倦怠感（2 例）及び頭痛（1 例）であった（2.7.6.7（2）1）及び 2）参照）。

2）Al-Zuhairy et al., 2019

本試験には、MMN と診断され、試験開始の 3 ヵ月以上前から一定用量で従来の cSCIG による維持療法を受けている患者を組み入れた。fSCIG を 24 週間投与した後に cSCIG を 24 週間投与する群（fSCIG 群）及び cSCIG を 24 週間投与した後に fSCIG を 24 週間投与する群（cSCIG 群）のいずれにおいても、免疫グロブリンの投与量は試験開始前の 3 ヵ月間と同等とし、症状の悪化〔ODSS が 1 ポイント以上増加、又は握力が 50%以上低下と定義〕がみられた場合は、投与量を 25%増量することとした。

fSCIG 群及び cSCIG 群の IgG 投与量の平均値（95% CI）はそれぞれ 668 g（[525, 811]g）及び 673 g（[531, 815]g）であり、1 週間換算量はいずれの投与群も 28 g/week であった。fSCIG 及び cSCIG の投与回数の平均値はそれぞれ 13.0 回及び 53.3 回であり、薬液の投与量の平均値（95% CI）はそれぞれ 557 mL（[438, 676]mL）及び 86 mL（[64, 108]mL）であった。なお、fSCIG 群 2 例及び cSCIG 群 1 例が、試験実施計画書に従い IgG 投与量の増量を行った。また、1 例で、fSCIG が 24 週間を通じて処方量の半量しか投与されなかった（2.7.6.3（2）1）参照）。

3）160604 試験

本試験には、MMN と診断され、IVIG を治験薬投与開始の 3 ヵ月以上前より一定の用法・用量（2～5 週間の投与間隔で、IgG 投与量が 0.4～2.0 g/kg）で投与している患者を組み入れた。IGI, 10%の投与量は、投与サイクル 1 回あたり 0.4～2.0 /kg の範囲とし、被験者の試験開始前の用量に基づき決定した。投与間隔は 2、3 又は 4 週間隔とし、投与サイクル 1 回につき、静脈内に単回投与又は連続 5 日以内で分割投与した。

試験期間全体で、IVIG, 10%の 1 ヵ月あたりの用量の中央値は 1.2 g/kg（範囲：0.5～2.4 g/kg）であった。大部分の被験者（27/44 例）は 4 週間隔で投与した。このうち 5 例は試験開始前には 5 週間隔で投与していたが、試験期間中に 4 週間隔での投与に変更した。3 週間隔で投与した被験者は 9/44 例、2 週間隔で投与した被験者は 8/44 例であった。28/44 例は、1 日で 1 サイクル分の全量を投与したが、4/44 例は 4 日以上かけて 1 サイクルの投与を行った。

注入速度は 0.5 mL/kg/h から開始し、最大 5.0 mL/kg/h まで、又は医療機関の標準的な注入速度規定に従い増加することとした。注入速度は治験担当医師の判断で調整することが可能であった。試験期間全体で、IVIG, 10%の各投与における投与時間の中央値は 3.5 時間（範囲：1.7～7.3 時間）であった（2.7.6.4（2）3）①参照）。

2.7.3.6 効果の持続、耐薬性

CIDP 治療の有効性の持続に関する公表データは限られている。本項では、CIDP の有効性の持続性の代替指標として、経時的な再発率を示す。TAK-771-3002 試験の Cohort 1（CIDP）では、Epoch 1 から Epoch 2 の最初の 6 ヵ月間（合計 1 年間）を通じて、すべての被験者で再発を認めなかった（2.7.3.2.1.1（1）1）参照）。また、継続投与試験（161505 試験）における 1 年間及び 6 ヵ月間の再発率はそれぞれ 5.0%及び 2.5%であった（2.7.3.2.1.1 (2) 2) 参照）。TAK-771-3002 試験の Cohort 1（CIDP）及び 161505 試験の結果より、本剤は CIDP 患者において長期にわたり安定した治療経過を維持することが示された。

TAK-771-3002 試験の Cohort 2（MMN）では、Epoch 1 から Epoch 2 の最初の 6 ヵ月までの間（合計 1 年間）に、本剤の有効性が認められないと医師が判断し中止に至った被験者はおらず、すべての被験者が Epoch 2 の 6 ヵ月目以降も本剤による治療を継続した。TAK-771-3002 試験の Cohort 2（MMN）の結果より、本剤は MMN 患者において長期にわたり安定した治療経過を維持することが示された。

2.7.3.7 参考文献

[1] Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomized placebo-controlled trial. Lancet Neurol, 2008:7:136-44.（添付なし）

[2] Léger JM, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, et al. Efficacy and safety of Privigen® in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Results of a prospective, single-arm, open-label phase III study (the PRIMA study). J Peripher Nerv Syst. 2013;18:130-40.（添付なし）

[3] van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. Neurology. 2011;76:337-45.（添付なし）

[4] Breiner A, Barnett C, Bril V. Incat disability score: A critical analysis of its measurement properties. Muscle Nerve. 2014;50:164-9.（添付なし）

[5] Merkies ISJ, van Schaik IN, Bril V, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, et al. Analysis of relapse by inflammatory Rasch-built overall disability scale status in the PATH study of subcutaneous

immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2022;27:159-65. （添付なし）

[6] Van den Bergh PYK, Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst. 2021;26(3):242-68. Erratum in: J Peripher Nerv Syst. 2022;27(1):94. Erratum in: Eur J Neurol. 2022;29(4):1288.（添付なし）

[7] Allen J, Gelinas D, Freimer M, Runken M, Wolfe G. Immunoglobulin administration for the treatment of CIDP: IVIG or SCIG? J Neurol Sci. 2020;408:116497.（添付なし）

2.7.3.8 付録

該当なし。

目次

略号一覧表.....3
2.7.4 臨床的安全性.....4
2.7.4.1 医薬品への曝露.....4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....14
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....19
2.7.4.2 有害事象.....21
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....21
2.7.4.2.2 健康成人を対象とした試験における有害事象の要約.....50
2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明.....50
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....51
2.7.4.3.1 CIDP/MMN 患者を対象とした試験.....51
2.7.4.3.2 健康成人を対象とした試験.....51
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....51
2.7.4.4.1 CIDP/MMN 患者を対象とした試験.....51
2.7.4.4.2 健康成人を対象とした試験.....52
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....52
2.7.4.5.1 内因性要因.....52
2.7.4.5.2 外因性要因.....57
2.7.4.5.3 薬物相互作用.....57
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用.....57
2.7.4.5.5 過量投与.....58
2.7.4.5.6 薬物乱用.....58
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象.....58
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....58
2.7.4.6 本剤の医師主導試験で得られた MMN 患者における安全性成績.....58
2.7.4.7 IVIG, 10%の臨床試験で得られた MMN 患者における安全性成績.....60
2.7.4.8 市販後データ.....62
2.7.4.9 参考文献.....62
2.7.4.10 付録.....64

表

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要.....5
表 2.7.4.1-2　投与スケジュール（TAK-771-1001 試験）.....10
表 2.7.4.1-3　各試験の MedDRA バージョン、重症度分類及び治験薬との因果関係分類.....11
表 2.7.4.1-4　治験実施計画書に基づく特に注目すべき有害事象の定義.....13

表 2.7.4.1-5　医薬品リスク管理計画書に基づく特に注目すべき有害事象の定義.....13
表 2.7.4.1-6　CIDP/MMN 患者対象試験における曝露状況の要約.....15
表 2.7.4.1-7　CIDP/MMN 患者対象試験における主な被験者背景の要約.....20
表 2.7.4.2-1　Epoch 1 における有害事象の概略（TAK-771-3002 試験：安全性解析対象集団）.....22
表 2.7.4.2-2　Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における有害事象の概略（TAK-771-3002 試験：Epoch 2 の安全性解析対象集団）.....24
表 2.7.4.2-3　有害事象の概略（161403 試験：Epoch 1 の安全性解析対象集団）.....26
表 2.7.4.2-4　有害事象の概略（161505 試験：安全性解析対象集団）.....27
表 2.7.4.2-5　Epoch 1 の期間中に全体で 2 例以上に認められた有害事象 及び治験薬との関連ありの有害事象（TAK-771-3002 試験：安全性解析対象集団）.....29
表 2.7.4.2-6　Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中に全体で 2 例以上に認められた有害事象 及び治験薬との関連ありの有害事象（TAK-771-3002 試験：Epoch 2 の安全性解析対象集団）.....30
表 2.7.4.2-7　いずれかの投与群で被験者の 5%以上に認められた有害事象 及び治験薬との関連ありの有害事象（161403 試験：Epoch 1 の安全性解析対象集団）.....35
表 2.7.4.2-8　被験者の 5%以上に認められた有害事象及び治験薬との関連ありの有害事象（161505 試験：安全性解析対象集団）.....37
表 2.7.4.2-9　死亡例の一覧.....38
表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象の一覧.....39
表 2.7.4.5-1　TAK-771-3002 試験及び 161403 試験の有害事象発現頻度の比較.....53
表 2.7.4.5-2　TAK-771-3002 試験及び 161403 試験における主な有害事象の比較.....54
表 2.7.4.8-1　本剤の安全性検討事項.....62

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy〔慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〕
cSCIG	conventional SCIG〔従来の皮下注用免疫グロブリン〕
HLGT	High level group term〔高位グループ語〕
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use〔医薬品規制調和国際会議〕
IgA	immunoglobulin A〔免疫グロブリン A〕
IgG	immunoglobulin G〔免疫グロブリン G〕
IGI, 10%	immune globulin infusion (Human), 10% solution〔免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%〕
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〕
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
MMN	multifocal motor neuropathy〔多巣性運動ニューロパチー〕
PBRER	periodic benefit risk evaluation report〔定期的ベネフィット・リスク評価報告〕
PK	pharmacokinetic(s)〔薬物動態〕
PT	preferred term〔基本語〕
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20〔遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（製剤）〕
SCIG	subcutaneous immunoglobulin〔皮下注用免疫グロブリン〕
SCIG, 10%	subcutaneous IGI, 10% solution〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤〕
SOC	system organ class〔器官別大分類〕

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

TAK-771（以下、本剤）は、皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（SCIG, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 製剤（rHuPH20）から構成される皮下注用の組合せ製剤である。本剤は、「ハイキュービア 10%皮下注セット」の販売名にて、2024 年 12 月に「無又は低ガンマグロブリン血症」の効能・効果で医薬品製造販売承認を取得済みである。

本モジュールでは、本剤の「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」の効能・効果の追加に係る承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）を支持する安全性データについて要約した。

本申請における安全性評価は、主に以下の 4 試験から得られた成績に基づき行った。これら 4 試験（いずれも評価資料）の概要及び主な安全性評価項目を表 2.7.4.1-1 に一覧で示した。

- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）及び多巣性運動ニューロパチー（MMN）患者を対象とした国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験）
- CIDP 患者を対象とした海外第 3 相試験（161403 試験）
- CIDP 患者を対象とした海外第 3b 相長期投与試験（161505 試験）
- 健康成人を対象とした海外第 1 相試験（TAK-771-1001 試験）

また、海外では MMN 患者を対象とした医師主導試験 2 試験が実施されており、これらの試験の公表文献（Al-Zuhairy et al., 2019 及び Herraets et al., 2019、いずれも参考資料）で報告された本剤の安全性成績を 2.7.4.6 に示した。

さらに、MMN 患者に静注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（IVIG, 10%）を静脈内投与したときの安全性成績が海外第 3 相試験（160604 試験、参考資料）から得られている。IVIG, 10%は、本剤の構成成分である SCIG, 10%と同一製剤であり、MMN 患者に IVIG, 10%を静脈内投与したときの安全性成績は、本剤の安全性を評価するうえで参考になると考えたことから、当該試験の安全性成績を 2.7.4.7 に要約した。

海外における本剤の市販後の使用経験については最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER、データカットオフ日：2024 年 5 月 31 日）に示されている。PBRER に基づく安全性評価についても 2.7.4.8 に示した。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な安全性 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
国内 第 3 相 TAK-771-3002 （評価） （5.3.5.2-1、 5.3.5.2-4）	有効性、安全性及び忍容性試験 日本人 CIDP 患者及び MMN 患者に本剤を投与したときの有効性、安全性、忍容性を検討する。	**Cohort 1** 日本人 CIDP 患者 18 歳以上 **Cohort 2** 日本人 MMN 患者 18 歳以上	前向き 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Cohort 1 及び 2 共通** rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後 10 分以内に SCIG, 10%を皮下投与した。 SCIG, 10%の投与量は、試験開始前の IgG 投与量（1 ヵ月あたり 0.4～2.4 g/kg）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、最初は 1 週間とし、以降は試験開始前の IVIG 療法を基に決定した投与間隔（2、3 又は 4 週間隔）になるまで 1 週ずつ延長した。 Epoch 1 及び Epoch 2 の最初の 6 ヵ月は、SCIG, 10%の 1 ヵ月あたりの投与量が試験開始前の IVIG 療法と同量（1 ヵ月あたり 0.4～2.4 g/kg）となるよう維持した。Epoch 2 の最初の 6 ヵ月経過後は、3 ヵ月ごとに治験担当医師の判断で SCIG, 10%の投与量を調節できることとした。 投与期間は、Epoch 1 が 6 ヵ月間、Epoch 2 が最短 6 ヵ月間であった。Epoch 2 の最初の 6 ヵ月経過後に、本剤に対する忍容性が良好であり、本剤の継続を希望した被験者については、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投与を継続できることとした。	**Cohort 1** 19／16 **Cohort 2** 7／5	有害事象、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、HbA1c、血清鉄／フェリチン／TIBC、溶血性検査、妊娠検査）、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現(a)	2022 年 1 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 （中間報告 2 のデータカットオフ） 日本国内の 23 施設

5

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な安全性 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 161403（評価） （5.3.5.1-1）	有効性、安全性及び忍容性試験 **Epoch 1** CIDP 患者に本剤を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を検討する。	**Epoch 1** CIDP 患者 18 歳以上	**Epoch 1** 前向き、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 多施設共同	**Epoch 1** rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後 10 分以内に、SCIG, 10%又はプラセボ（ヒトアルブミン液 0.25%）を皮下投与した。 SCIG, 10%の投与量は、無作為化前に投与されていた IgG 投与量の 1 ヵ月あたりの等価用量（1 ヵ月あたり 0.4～2.4 g/kg）とした。投与間隔は、最初は 1 週間とし、以降は無作為化前の IVIG 療法と同じ投与間隔、又は被験者の忍容性に基づき治験担当医師が決定した投与間隔（2、3 又は 4 週間隔）になるまで 1 週ずつ延長した。投与期間は最長 6 ヵ月間とした。	**Epoch 1** 132／120 （174）(b)	有害事象、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、HbA1c、血清鉄／フェリチン／TIBC、溶血性検査、妊娠検査）、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現(a)	**Epoch 1** 2015 年 12 月～ 2022 年 2 月 海外の 54 施設
海外 第 3b 相 161505（評価） （5.3.5.2-2）	安全性、忍容性及び免疫原性試験 CIDP 患者に本剤を長期投与したときの安全性、忍容性及び免疫原性を検討する。	161403 試験の Epoch 1 を再発なしで完了した CIDP 患者	非盲検、 単一群、 非対照、 多施設共同、 継続投与	rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後 10 分以内に SCIG, 10%を皮下投与した。投与量及び投与間隔は、先行試験である 161403 試験と同じレジメンを継続した。投与期間は、CIDP の再発がみられるまで、又は被験者の参加国ごとに定められる試験終了時まで継続できることとした。	86／88	有害事象、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、HbA1c、血清鉄／フェリチン／TIBC、血清学的検査、溶血性検査、尿検査、妊娠検査）、身体所見、バイタルサイン、抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現(a)	2016 年 11 月～ 2023 年 7 月 海外の 39 施設

6

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な安全性 評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 1 相 TAK-771-1001 （評価） （5.3.3.1-1）	忍容性、安全性及び PK 試験 本剤を投与したときの忍容性を用量漸増の有無別に検討する。	健康被験者	無作為化、 非盲検、 単施設	rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に SCIG, 10%を皮下投与した。SCIG, 10%の目標用量（Part 1 では 0.4 g/kg、Part 2 では 1.0 g/kg）を各 Arm の漸増スケジュールに従って、又は用量漸増なしで投与した。 · **Arm 1 及び 4：** Week 1 に目標用量の 1/4 量を投与し、その後漸増して Week 8 に目標用量の全量を投与した。 · **Arm 2 及び 5：** Week 1 に目標用量の 1/2 量を投与し、その後増量して Week 5 に目標用量の全量を投与した。 · **Arm 3 及び 6：** 用量漸増なしで Week 1 に目標用量の全量を投与した。	51／48 （内訳） Arm 1：8 Arm 2：8 Arm 3：8 Arm 4：8 Arm 5：9 Arm 6：10	有害事象、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、妊娠検査、溶血性検査、凝固系検査）、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現(a)	2020 年 11 月～ 2022 年 3 月 米国の 1 施設

CIDP：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、IgG：免疫グロブリン G、HbA1c：ヘモグロビン A1c、IVIG：静注用免疫グロブリン、MMN：多巣性運動ニューロパチー、PK：薬物動態、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、SCIG, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤、TIBC：総鉄結合能

(a)　抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の評価方法及び結果は 2.7.2 に示した。なお、抗 rHuPH20 抗体発現の有無別の安全性については 2.7.4.5.1.4 に要約した。

(b)　当初の計画被験者数は 174 例であったが、当該試験の実施中に得られた CIDP に関する新たな知見に基づき、最終的な計画被験者数を 120 例に変更した。

7

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

本モジュールで安全性評価に用いた 4 試験（TAK-771-3002 試験、161403 試験、161505 試験及び TAK-771-1001 試験）の試験概要を以下に示した。

（1）CIDP 及び MMN 患者を対象とした試験

1）国内第 3 相試験（TAK-771-3002 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.2-1、5.3.5.2-4（評価）**

TAK-771-3002 試験は、18 歳以上の日本人 CIDP 患者及び MMN 患者を対象に、本剤を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する、国内第 3 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。

本試験では、CIDP 患者を対象とした Cohort 1、MMN 患者を対象とした Cohort 2 を設け、それぞれ主要評価項目は異なるものの、治験薬投与や来院は同じスケジュールで実施された。各 Cohort はスクリーニング期（最長 8 週間）、Epoch 1（6 ヵ月間）及び Epoch 2（6 ヵ月間、さらに該当する場合は継続投与可）で構成された。本申請の安全性評価では、各 Cohort の Epoch 1 及び Epoch 2 の最初の 6 ヵ月間（中間報告 2 のデータカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の結果を用いた。

各 Cohort の Epoch 1 では、スクリーニング期開始前に静注用免疫グロブリン（IVIG）を 12 週間以上一定の用法・用量（IgG の投与量として 1 ヵ月あたり 0.4～2.4 g/kg、2～6 週間隔投与）で投与されていた CIDP 患者（Cohort 1）及び MMN 患者（Cohort 2）に対し、導入期間（漸増期間）を含め、6 ヵ月間にわたり本剤を非盲検下で投与した。また、Epoch 2 の最初の 6 ヵ月間は、Epoch 1 と同じ用法・用量で本剤を投与した。本治験における本剤の用法・用量は表 2.7.4.1-1 に、試験デザインの詳細を 2.7.6.5 に示した。

Epoch 1 では、Cohort 1 及び Cohort 2 でそれぞれ CIDP 患者 19 例及び MMN 患者 7 例が治験薬の投与を受け、CIDP 患者 17/19 例（89.5%）、MMN 患者 7/7 例（100.0%）が Epoch 1 における 6 ヵ月間の評価を完了した〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.1.1.2.1〕。Epoch 1 で治験薬の投与を受けた CIDP 患者 19 例及び MMN 患者 7 例が Epoch 1 の安全性解析対象集団とされた。

Epoch 2 では、Epoch 1 を完了した 24 例のうち、CIDP 患者 1 例を除く 23 例（Cohort 1 の CIDP 患者 16 例及び Cohort 2 の MMN 患者 7 例）が治験薬の投与を受け、CIDP 患者 15/16 例（93.8%）、MMN 患者 7/7 例（100.0%）が Epoch 2 における最初の 6 ヵ月間の評価を完了した〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.1.1.2.2〕。Epoch 2 で治験薬の投与を受けた CIDP 患者 16 例及び MMN 患者 7 例が Epoch 2 の安全性解析対象集団とされた。

（2）CIDP 患者を対象とした試験

1）海外第 3 相試験（161403 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）**

161403 試験は、18 歳以上の CIDP 患者を対象に、本剤を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する、海外第 3 相、前向き、多施設共同試験である。

本試験は、スクリーニング期（8 週間）、本剤又はプラセボ（ヒトアルブミン液 0.25%及び rHuPH20）を二重盲検下で皮下投与する Epoch 1（最長 6 ヵ月間）、及び Epoch 1 で再発がみられた被験者に IVIG, 10%を非盲検下で静脈内投与する Epoch 2（6 ヵ月間）で構成され、本申請の安全性評価では、Epoch 1 の結果を用いた。

Epoch 1 では、スクリーニング期開始前に IVIG を 12 週間以上一定の用法・用量（IgG の投与量として 1 ヵ月あたり 0.4～2.4 g/kg、2～6 週間隔投与）で投与されていた CIDP 患者を本剤群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為割付し、導入期間（漸増期間）を含め、治験薬を 6 ヵ月間又は再発がみられるまで二重盲検下で投与した。Epoch 1 における治験薬の用法・用量は表 2.7.4.1-1 に、試験デザインの詳細は 2.7.6.2 に示した。

Epoch 1 では 132 例が治験薬の投与を受け、そのうち 94/132 例（71.2%）が Epoch 1 の 6 ヵ月間の評価を完了した。17/132 例（12.9%）は Epoch 1 の期間中に試験を中止し、Epoch 2 にも移行しなかった。また、21/132 例（15.9%）は Epoch 2 に移行した（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.1.1.1）。

Epoch 1 で治験薬の投与を受けた 132 例が Epoch 1 の安全性解析対象集団とされ、Epoch 1 の間に実際に投与された治験薬に基づき解析を行った。

2）海外第 3b 相試験（161505 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

161505 試験は、161403 試験に参加した CIDP 患者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性、忍容性及び免疫原性を評価する、海外第 3b 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。

本試験には、161403 試験の Epoch 1 を CIDP の再発なく完了し、161505 試験の参加に同意した者を組み入れ、161403 試験の Epoch 1 と同じ用法・用量で本剤を非盲検下で投与した。なお、161403 試験の盲検解除によりプラセボ群であったことが判明した被験者は、判明した時点で改めて本試験の参加継続について治験担当医師と協議することとした。また、本試験の 12 週間後以降は、治験担当医師の判断に基づき、被験者の希望に応じて投与期間を変更できることとし、医療上必要であれば、いつでも投与量や投与間隔を変更できることとした。本試験の投与期間は、CIDP の再発がみられるまで、又は被験者の参加国ごとに定められる試験終了時までとした。治験薬の用法・用量は表 2.7.4.1-1 に、試験デザインの詳細は 2.7.6.6 に示した。

本試験で治験薬の投与を受けた 85 例（161403 試験のプラセボ群 42 例、本剤群 43 例）が安全性解析対象集団とされた。

（3）健康成人を対象とした試験

1）海外第 1 相試験（TAK-771-1001 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-1（評価）

TAK-771-1001 試験は、健康成人（19 歳以上 50 歳以下）に本剤を投与したときの忍容性、安全性及び薬物動態（PK）を用量漸増の有無別に評価する、海外第 1 相、非盲検、無作為化、単施設試験である。

本試験は、目標用量の異なる 2 つの Part（Part 1 及び 2）で構成され、さらに各 Part には投与スケジュールが異なる 3 つの Arm（Part 1：Arm 1～3、Part 2：Arm 4～6）が設けられた。Part 1（Arm 1～3）及び Part 2（Arm 4～6）の目標用量はそれぞれ 0.4 g/kg 及び 1.0 g/kg であり、各 Arm の概要及び投与スケジュールは以下のとおりであった。

- Arm 1 及び 4：Week 1 に目標用量の 1/4 量を投与し、その後漸増して Week 8 に目標用量の全量を投与
- Arm 2 及び 5：Week 1 に目標用量の 1/2 量を投与し、その後増量して Week 5 及び 9 に目標用量の全量を投与
- Arm 3 及び 6：Week 1、5 及び 9 に目標用量の全量を投与（用量漸増なし）

表 2.7.4.1-2　投与スケジュール（TAK-771-1001 試験）

	時点ごとの投与量（g/kg）								
Arm	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9
Part 1：Arm 1～3（目標用量 0.4 g/kg）									
1	0.1	0.1	0.2		0.3			0.4	
2	0.2		0.2		0.4				0.4
3	0.4				0.4				0.4
Part 2：Arm 4～6（目標用量 1.0 g/kg）									
4	0.25	0.25	0.5		0.75			1.0	
5	0.5		0.5		1.0				1.0
6	1.0				1.0				1.0

注：投与の際は、最初に rHuPH20（80 U/g IgG）を皮下投与し、その後 10 分以内に SCIG, 10%を上記用量で投与した。
IgG：免疫グロブリン G、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、SCIG, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤

適格と判断された被験者を各 Part の投与スケジュールが異なる 3 つの Arm のいずれかに 1：1：1 の比で無作為割付し、表 2.7.4.1-2 の投与スケジュールに従い、Week 8 又は Week 9 まで治験薬を投与した。また、本剤を 1 回以上投与されたすべての被験者（早期中止例を含む）に対し、治験薬最終投与 16±1 週後（Arm 1 及び 4 では Week 24±1、それ以外の Arm では Week 25±1）に追跡調査を実施した。その他、試験デザインの詳細は 2.7.6.1 に示した。

本試験には 51 例（Arm 1～4 に各 8 例、Arm 5 に 9 例、Arm 6 に 10 例）が組み入れられ、その全例に治験薬が投与された。51 例中 38 例（74.5%）が試験を完了し、13 例（25.5%）が試験を早期に中止した（添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Table 14.1.1.1）。

2.7.4.1.1.2 安全性データの評価方法

主な安全性データの評価方法の概要を以下に示した。なお、各試験における評価方法の詳細は、2.7.6 及び第 5 部の個々の治験総括報告書を参照すること。

（1）有害事象の評価

各試験では、同意書に署名した時点から治験終了／中止時来院までに発現した有害事象を収集した。また、治験薬の投与開始時点以降に発生若しくは発症したあらゆる事象、又は治験薬への曝露後の既存の事象の重症度若しくは頻度の悪化を「治験薬投与中の有害事象

（TEAE）」と定義した。本 CTD では、特に説明がない場合、「有害事象」は TEAE の意味で用いることとした。

有害事象の解析では、収集した有害事象を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び／又は基本語（PT）別に、有害事象を発現した被験者数及び割合（以下、「有害事象発現頻度」という）、有害事象発現件数、投与あたりの有害事象件数（有害事象発現件数／解析対象集団への総投与回数）、被験者あたりの有害事象件数（有害事象発現件数／解析対象集団の被験者数）、曝露人年あたりの有害事象件数（有害事象発現件数／解析対象集団の被験者の曝露人年）等を算出した。また、適宜、重症度分類や治験薬との因果関係による層別解析も行った。

解析は、特に注記しない場合、以下の要領で実施した。

- 重症度別又は治験薬との因果関係別の有害事象発現頻度の解析では、同一被験者で同一の PT が複数回発現した場合、最も重症度が高く、かつ最も治験薬との関連性が高い有害事象を用いて、当該 PT について 1 回のみ計数した。
- 有害事象発現例数の要約において、同一カテゴリー内で複数の事象が発現した被験者は、有害事象カテゴリー内で 1 回のみ計数した。複数のカテゴリーで事象が発現した被験者は、各カテゴリーで 1 回計数した。
- 有害事象発現件数の要約において、同一の有害事象が複数回発現した場合、重複集計を行った。

各試験で用いた MedDRA バージョン、重症度分類、及び治験薬との因果関係分類を表 2.7.4.1-3 に示した。治験薬との因果関係別の集計では、「関連があるかもしれない」及び「たぶん関連あり」は「関連あり」、「おそらく関連なし」は「関連なし」にまとめた。

表 2.7.4.1-3　各試験の MedDRA バージョン、重症度分類及び治験薬との因果関係分類

試験番号	MedDRA バージョン	重症度分類	治験薬との因果関係分類
TAK-771-3002	27.0	軽度、中等度、重度	関連なし（Not related）、関連あり（Related）
161403	24.1	軽度、中等度、重度	関連なし（Not related）、おそらく関連なし（Unlikely related）、関連があるかもしれない（Possibly related）、おそらく関連あり（Probably related）
161505	24.0	軽度、中等度、重度	関連なし（Not related）、おそらく関連なし（Unlikely related）、関連があるかもしれない（Possibly related）、おそらく関連あり（Probably related）
TAK-771-1001	24.0	軽度、中等度、重度	関連なし（Not related）、おそらく関連なし（Unlikely related）、関連があるかもしれない（Possibly related）、おそらく関連あり（Probably related）

ICH：医薬品規制調和国際会議、MedDRA：ICH 国際医薬用語集

また、各試験の治験実施計画書又は統計解析計画書で規定している場合は、以下の事象についても前述の解析方法に準じて解析を行った。

局所性及び全身性の有害事象：

TAK-771-3002 試験では、治験担当医師の判断に基づき、投与部位局所に発現した有害事象及び高位グループ語（HLGT）「投与部位反応」に該当する事象を「局所性有害事象」、それ以外の有害事象を「全身性有害事象」として収集した。

161403 試験及び 161505 試験では、HLGT「投与部位反応」に該当する事象並びに PT に「注射部位」又は「注入部位」を含む事象を「局所性有害事象」、それ以外の有害事象を「全身性有害事象」として収集した。

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：

治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象を収集した。

重篤な有害事象：

有害事象のうち、死に至るもの、生命を脅かすもの、治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常／先天欠損をきたすもの、及びその他の重要な医学的事象等を「重篤な有害事象」と定義して収集した。

治験薬の投与中止に至った有害事象：

有害事象に対する治験薬（rHuPH20 又は SCIG, 10%）の処置が「投与中止」であった場合、当該有害事象を「治験薬の投与中止に至った有害事象」として収集した。

治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止：

治験薬の投与速度の減速、投与量の減量、投与中断又は投与中止に至った投与（有害事象及び／又は忍容性不良による場合を含む）を「治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止」として収集した。

特に注目すべき有害事象：

TAK-771-3002 試験、161403 試験及び 161505 試験では、治験実施計画書に基づき、表 2.7.4.1-4 に示す事象を「特に注目すべき有害事象」として収集した。また、TAK-771-3002 試験では更に詳細な定義を統計解析計画書で規定しており、その内容を 2.7.4.10-付録-1 に示した。

表 2.7.4.1-4　治験実施計画書に基づく特に注目すべき有害事象の定義

特に注目すべき有害事象名	定義
アレルギー反応	・蕁麻疹 ・新たに発現した気管支痙攣 ・舌／唇／顔面の浮腫（血管浮腫） ・アナフィラキシー ・スティーヴンス・ジョンソン症候群 ・多形紅斑 ・中毒性表皮壊死融解症
免疫複合体による局所反応	・投与部位の 48 時間以上持続する硬結・結節 ・投与部位の過度の炎症（重度の発赤、熱感、腫脹及び／又は疼痛） ・投与部位の組織壊死／潰瘍形成 ・投与部位のジストロフィー又は線維性変化 ・投与部位の色素性皮膚変化
免疫複合体による全身反応	・関節炎 ・血管炎（紫斑性発疹） ・糸球体腎炎（血尿、尿中赤血球円柱、進行性腎機能障害）
血栓塞栓性事象	・動脈 ・静脈 ・不特定／不明

また、本剤の医薬品リスク管理計画書では、静注又は皮下注用の人免疫グロブリン製剤で既に知られている人免疫グロブリン製剤共通のリスク、及び本剤の臨床試験でよくみられたリスクを特定している。医薬品リスク管理計画書に基づき、表 2.7.4.1-5 に示す事象を別途「特に注目すべき有害事象」として評価した。

表 2.7.4.1-5　医薬品リスク管理計画書に基づく特に注目すべき有害事象の定義

特に注目すべき有害事象名	定義
アナフィラキシー反応	MedDRA 標準検索式「アナフィラキシー反応」（狭域）に該当する PT
無菌性髄膜炎	MedDRA PT「無菌性髄膜炎」
急性腎障害	MedDRA 標準検索式「急性腎不全」（狭域）に該当する PT
血栓塞栓症	MedDRA 標準検索式「塞栓および血栓」（狭域）に該当する PT
漏出を伴う注入部位反応	MedDRA HLT「注入部位反応」及び「注射部位反応」に該当する PT、並びに PT「溢出」、「血液溢出」、「カテーテル留置部位溢出」、「投与部位溢出」、「適用部位溢出」、「医療機器使用部位溢出」、「適用部位分泌」、「カテーテル留置部位分泌」、「穿刺部位分泌」、「投与部位分泌」及び「医療機器使用部位分泌」
溶血性貧血	MedDRA 標準検索式「溶血性障害」（広域）に該当する PT
肝機能障害、黄疸	MedDRA 標準検索式「薬剤に関連する肝障害―包括的検索」（広域）に該当する PT
血小板減少	MedDRA HLT「血小板減少症」に該当する PT、並びに PT「血小板数減少」、「血小板数異常」及び「輸血後紫斑病」
肺水腫	MedDRA HLT「肺水腫」に該当する PT、及び PT「輸血関連急性肺障害」

HLT：高位語、ICH：医薬品規制調和国際会議、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語

（2）臨床検査値の評価

各試験において、臨床検査値のうち連続変数については、評価時点ごとに測定値及びベースラインからの変化量を算出し、記述統計量を用いて要約した。また、カテゴリカル変数については、ベースライン及びベースライン後の各評価時点の結果のシフトテーブルを作成した。

また、治験担当医師は、基準範囲外となった臨床検査値の臨床的意義について評価し、臨床的に問題があると判断した場合は、適宜有害事象として報告することとした。

（3）バイタルサインの評価

各試験において、バイタルサインは、評価時点ごとに測定値及びベースラインからの変化量を算出し、記述統計量を用いて要約した。

また、治験担当医師は、基準範囲外となったバイタルサインの臨床的意義について評価し、臨床的に問題があると判断した場合は、適宜有害事象として報告することとした。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

（1）CIDP/MMN 患者を対象とした試験

安全性評価に用いた試験のうち、CIDP/MMN 患者を対象とした 3 試験〔TAK-771-3002 試験（Epoch 1 及び Epoch 2）、161403 試験及び 161505 試験〕の曝露状況を表 2.7.4.1-6 に示した。

表 2.7.4.1-6　CIDP/MMN 患者対象試験における曝露状況の要約

		国内試験						海外試験		
		TAK-771-3002 Epoch 1			TAK-771-3002 Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）			161403 Epoch 1		161505
		CIDP	MMN	CIDP+MMN	CIDP	MMN	CIDP+MMN	CIDP		CIDP
		TAK-771 (N=19)	TAK-771 (N=7)	TAK-771 (N=26)	TAK-771 (N=16)	TAK-771 (N=7)	TAK-771 (N=23)	Placebo (N=70)	TAK-771 (N=62)	TAK-771 (N=85)
総投与回数（回）		172	65	237	100	46	146	646	600	3487
IgG 投与量 (g/kg/month)	平均値 (SD)	1.236 (0.2487)	1.201 (0.2447)	1.227 (0.2432)	-	-	-	1.02 (0.546)	1.10 (0.541)	1.05 (0.556)
	中央値 (Min, Max)	1.182 (0.71, 1.64)	1.118 (0.85, 1.46)	1.153 (0.71, 1.64)	-	-	-	0.97 (0.3, 2.3)	1.06 (0.4, 2.2)	0.97 (0.43, 2.30)
投与期間 (months)	平均値 (SD)	4.96 (0.896)	5.33 (0.230)	5.06 (0.787)	4.41 (1.175)	4.68 (0.127)	4.50 (0.980)	4.716 (2.2775)	5.299 (1.8985)	31.1 (18.00)
	中央値 (Min, Max)	5.32 (2.3, 5.6)	5.32 (5.1, 5.8)	5.32 (2.3, 5.8)	4.63 (0.0, 4.9)	4.63 (4.5, 4.9)	4.63 (0.0, 4.9)	6.210 (0.49, 7.26)	6.210 (0.03, 6.97)	33.10 (0.0, 77.3)

出典：添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.1.1、Table 14.2.5.1.2、Table 14.2.5.2.1.1、Table 14.2.5.2.1.2、Table 14.2.5.2.2.1、Table 14.2.5.2.2.2 及び Table 14.2.5.3.1、添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1、Table 14.2.5.2.1 及び Table 14.2.5.2、添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1、Table 14.2.5.2 及び Table 14.2.5.2.1

CIDP：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、IgG：免疫グロブリン G、Max：最大値、Min：最小値、MMN：多巣性運動ニューロパチー、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、SCIG, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤、SD：標準偏差、-：治験総括報告書にデータなし

15

個々の試験の曝露状況を以下に要約した。

1）TAK-771-3002 試験（評価）

① Epoch 1

TAK-771-3002 試験の Epoch 1 における治験薬投与期間は、治験薬の初回投与日から Epoch 1 の最終投与日までとした。治験実施計画書で規定された Epoch 1 の最終投与日は、2、3 及び 4 週間隔投与の場合でそれぞれ Week 25、Week 23 及び Week 24 であった。

Cohort 1 及び 2 を合わせると、Epoch 1 における治験薬投与期間の平均値は 5.06 ヵ月（範囲：2.3～5.8 ヵ月）であった。治験薬投与期間別の被験者の割合は、1 ヵ月以上 3 ヵ月未満が 7.7%（2/26 例）、3 ヵ月以上 6 ヵ月未満が 92.3%（24/26 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.1.1〕。

Epoch 1 における 1 ヵ月あたりの IgG の投与量の平均値は 1.227 g/kg（範囲：0.71～1.64 g/kg）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.3.1〕。

TAK-771-3002 試験の Epoch 1 における Cohort 別の結果は以下のとおりであった。

CIDP 患者（Cohort 1）

Epoch 1 における治験薬投与期間の平均値は 4.96 ヵ月（範囲：2.3～5.6 ヵ月）であった。治験薬投与期間別の被験者の割合は、1 ヵ月以上 3 ヵ月未満が 10.5%（2/19 例）、3 ヵ月以上 6 ヵ月未満が 89.5%（17/19 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.1.1〕。

Epoch 1 における 1 ヵ月あたりの IgG の投与量の平均値は 1.236 g/kg（範囲：0.71～1.64 g/kg）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.3.1〕。

また、Epoch 1 における治験薬の総投与回数は 172 回であった。そのうち、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止は 3/172 回（1.7%）発生し、うち 2/172 回（1.2%）が忍容性不良によるものであった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.4.1.1〕。治験薬の自己投与を行った被験者は 1/19 例（5.3%）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.4.7.1〕。

MMN 患者（Cohort 2）

Epoch 1 における治験薬投与期間の平均値は 5.33 ヵ月（範囲：5.1～5.8 ヵ月）であった。治験薬投与期間別の被験者の割合は、3 ヵ月以上 6 ヵ月未満が 100.0%（7/7 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.1.1〕。

Epoch 1 における 1 ヵ月あたりの IgG の投与量の平均値は 1.201 g/kg（範囲：0.85～1.46 g/kg）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.3.1〕。

Epoch 1 における治験薬の総投与回数は 65 回であり、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止は発生しなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.4.1.1〕。治験薬の自己投与を行った被験者はいなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.4.7.1〕。

② Epoch 2

TAK-771-3002 試験の Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における治験薬投与期間は、Epoch 2 の初回投与日（Epoch 1 の最終評価来院日の投与）から Epoch 2 の最初の 6 ヵ月間の最終投与日までとした。治験実施計画書で規定された Epoch 2 の最初の 6 ヵ月間の最終投与日は、2、3 及び 4 週間隔投与の場合でそれぞれ Week 22、Week 21 及び Week 20（Epoch 2 の初回投与日を Week 0 として起算）であった。

Cohort 1 及び 2 を合わせると、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における治験薬投与期間の平均値は 4.50 ヵ月（範囲：0.0～4.9 ヵ月）であった。治験薬投与期間別の被験者の割合は、1 ヵ月未満が 4.3%（1/23 例）、3 ヵ月以上 6 ヵ月未満が 95.7%（22/23 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.1.2〕。

また、Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）を通しての治験薬投与期間の平均値は 9.03 ヵ月（範囲：2.3～10.4 ヵ月）であった。治験薬投与期間別の被験者の割合は、1 ヵ月以上 3 ヵ月未満が 7.7%（2/26 例）、3 ヵ月以上 6 ヵ月未満が 7.7%（2/26 例）、9 ヵ月以上 12 ヵ月未満が 84.6%（22/26 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.1.3〕。

TAK-771-3002 試験の Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における Cohort 別の結果は以下のとおりであった。

CIDP 患者（Cohort 1）

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における治験薬投与期間の平均値は 4.41 ヵ月（範囲：0.0～4.9 ヵ月）であった。治験薬投与期間別の被験者の割合は、1 ヵ月未満が 6.3%（1/16 例）、3 ヵ月以上 6 ヵ月未満が 93.8%（15/16 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.1.2〕。

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における治験薬の総投与回数は 100 回であった。そのうち、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止は 4/100 回（4.0%）発生したが、忍容性不良によるものは認められなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.4.1.2〕。治験薬の自己投与を行った被験者は 1/16 例（6.3%）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.4.7.2〕。

MMN 患者（Cohort 2）

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における治験薬投与期間の平均値は 4.68 ヵ月（範囲：4.5～4.9 ヵ月）であった。治験薬投与期間別の被験者の割合は、3 ヵ月以上 6 ヵ月未満が 100.0%

（7/7 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.1.2〕。

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における治験薬の総投与回数は 46 回であった。そのうち、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止は 1/46 回（2.2%）発生し、この 1 回は忍容性不良によるものであった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.4.1.2〕。治験薬の自己投与を行った被験者はいなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.4.7.2〕。

2）161403 試験（評価）

161403 試験の Epoch 1 における治験薬投与期間は、治験薬の初回投与日から Epoch 1 の最終投与日までとした。治験実施計画書で規定された Epoch 1 の最終投与日は、2、3 及び 4 週間隔投与の場合でそれぞれ Week 27、Week 26 及び Week 28 であった。

Epoch 1 における治験薬投与期間の平均値は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 4.716 ヵ月（範囲：0.49～7.26 ヵ月）及び 5.299 ヵ月（範囲：0.03～6.97 ヵ月）であった。プラセボ群及び本剤群の治験薬投与期間別の被験者の割合は、1 ヵ月未満ではそれぞれ 15.7%（11/70 例）及び 8.1%（5/62 例）、1 ヵ月以上 3 ヵ月未満ではそれぞれ 14.3%（10/70 例）及び 6.5%（4/62 例）、3 ヵ月以上 6 ヵ月未満ではそれぞれ 11.4%（8/70 例）及び 16.1%（10/62 例）、6 ヵ月以上がそれぞれ 58.6%（41/70 例）及び 69.4%（43/62 例）であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1）。

Epoch 1 における本剤群の 1 ヵ月あたりの IgG の投与量の平均値は 1.10 g/kg（範囲：0.4～2.2 g/kg）であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.2.1）。

本剤群における SCIG, 10%及び rHuPH20 の総投与回数は各 600 回であった。そのうち、SCIG, 10%の投与速度の減速、投与中断又は投与中止は 37/600 回（6.2%）発生し、うち 3/600 回（0.5%）が忍容性不良によるものであった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.4）。投与を実施した場所は医療機関が最も多く、次いで多かったのは投与センターであった。自宅で治験薬投与を行った被験者はいなかった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.2 及び Table 14.2.5.3）。

3）161505 試験（評価）

161505 試験における治験薬投与期間は、治験薬の初回投与日から最終投与日までとした。

本試験における治験薬投与期間の平均値は 31.1 ヵ月（範囲：0.0～77.3 ヵ月）であった。6、12、18 及び 24 ヵ月以上治験薬を投与した被験者の割合はそれぞれ 94.1%（80/85 例）、87.1%（74/85 例）、68.2%（58/85 例）及び 56.5%（48/85 例）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1）。

1 ヵ月あたりの IgG の投与量の平均値は 1.05 g/kg（範囲：0.43～2.30 g/kg）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.2.1）。

治験薬の総投与回数は 3487 回であった。そのうち、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止は 123/3487 回（3.5%）発生し、うち 3/3487 回（0.1%）が忍容性不良によるものであった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.2）。自宅で

の治験薬投与回数は 416/3487 回（11.9%）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1.1）。

（2）健康成人を対象とした試験

1）TAK-771-1001 試験（評価）

本試験全体での治験薬の総投与回数は、用量漸増ありの投与群（Arm 1、2、4 及び 5）で 136 回、用量漸増なしの投与群（Arm 3 及び 6）で 38 回であった。これらすべての投与回で治験薬の投与は完了したものの、Arm 1 の 1 例は、頭痛のため SCIG, 10%の投与速度を減速したうえで投与を完了した（添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.8）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1）CIDP/MMN 患者を対象とした試験

安全性評価に用いた試験のうち、CIDP/MMN 患者を対象とした 3 試験〔TAK-771-3002 試験（Epoch 1 及び Epoch 2）、161403 試験及び 161505 試験〕の主な被験者背景を表 2.7.4.1-7 に示した。

表 2.7.4.1-7　CIDP/MMN 患者対象試験における主な被験者背景の要約

	TAK-771-3002 Epoch 1			TAK-771-3002 Epoch 2			161403		161505
	CIDP	MMN	CIDP+MMN	CIDP	MMN	CIDP+MMN	CIDP		CIDP
	TAK-771 (N=19)	TAK-771 (N=7)	TAK-771 (N=26)	TAK-771 (N=16)	TAK-771 (N=7)	TAK-771 (N=23)	Placebo (N=70)	TAK-771 (N=62)	TAK-771 (N=85)
年齢（歳）									
平均値	54.9	57.4	55.6	51.8	57.4	53.5	53.9	55.0	54.3
（標準偏差）	(17.27)	(15.71)	(16.59)	(16.67)	(15.71)	(16.24)	(13.42)	(14.26)	(13.11)
中央値	56.0	58.0	57.0	49.5	58.0	53.0	54.0	56.5	55.0
最小、最大	19, 78	27, 72	19, 78	19, 76	27, 72	19, 76	27, 84	19, 86	20, 85
年齢別［例数（%）］									
55 歳以下	9 (47.4)	3 (42.9)	12 (46.2)	9 (56.3)	3 (42.9)	12 (52.2)	36 (51.4)	28 (45.2)	43 (50.6)
55 歳超	10 (52.6)	4 (57.1)	14 (53.8)	7 (43.8)	4 (57.1)	11 (47.8)	34 (48.6)	34 (54.8)	42 (49.4)
性別［例数（%）］									
男性	11 (57.9)	5 (71.4)	16 (61.5)	9 (56.3)	5 (71.4)	14 (60.9)	38 (54.3)	36 (58.1)	46 (54.1)
女性	8 (42.1)	2 (28.6)	10 (38.5)	7 (43.8)	2 (28.6)	9 (39.1)	32 (45.7)	26 (41.9)	39 (45.9)
人種［例数（%）］									
白人	0	0	0	0	0	0	64 (91.4)	58 (93.5)	81 (95.3)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アジア人	19 (100.0)	7 (100.0)	26 (100.0)	16 (100.0)	7 (100.0)	23 (100.0)	0	0	0
日本人	-	-	-	-	-	-	0	0	0
日本人以外	-	-	-	-	-	-	0	0	0
ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島民	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	0	0	0	0	0	2 (2.9)	1 (1.6)	1 (1.2)
その他	-	-	-	-	-	-	0	1 (1.6)	1 (1.2)
報告なし	-	-	-	-	-	-	4 (5.7)	2 (3.2)	2 (2.4)

出典：添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.1.4.1.1.1、Table 14.1.4.1.1.2、添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.1.4.1.3、添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.1.4.1

CIDP：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、MMN：多巣性運動ニューロパチー、-：治験総括報告書にデータなし

20

（2）健康成人を対象とした試験

TAK-771-1001 試験の被験者背景は表 2.7.6.1-3 に示した。

被験者 51 例の年齢の平均値（標準偏差）は 35.1（8.28）歳（範囲：20～50 歳）であり、最も多かった人種及び民族はそれぞれ白人〔34 例（66.7%）〕及びヒスパニック系又はラテン系〔47 例（92.2%）〕であった。また、試験全体では、男性が 22 例（43.1%）、女性が 29 例（56.9%）であった（添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Table 14.1.4.1.1）

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

本項では、安全性評価に用いた試験のうち、CIDP/MMN 患者を対象とした 3 試験（TAK-771-3002 試験、161403 試験及び 161505 試験）における有害事象の評価結果について要約した（健康成人を対象とした TAK-771-1001 試験における有害事象の要約は 2.7.4.2.2 参照）。

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

（1）TAK-771-3002 試験（評価）

1）Epoch 1

Epoch 1 における有害事象の概略を表 2.7.4.2-1 に示した。

Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体で、有害事象は 23/26 例（88.5%）に 197 件認められた。また、治験薬との関連ありの有害事象は 16/26 例（61.5%）に 158 件認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/26 例（3.8%）に 1 件認められた。重度の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

Cohort 別の結果は以下のとおりであった。

CIDP 患者（Cohort 1）

Epoch 1 の期間中、Cohort 1 において、有害事象は 16/19 例（84.2%）に 125 件認められた。また、治験薬との関連ありの有害事象は 11/19 例（57.9%）に 98 件認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/19 例（5.3%）に 1 件認められた。重度の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

MMN 患者（Cohort 2）

Epoch 1 の期間中、Cohort 2 において、有害事象は 7/7 例（100.0%）に 72 件認められた。また、治験薬との関連ありの有害事象は 5/7 例（71.4%）に 60 件認められた。重度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-1　Epoch 1 における有害事象の概略（TAK-771-3002 試験：安全性解析対象集団）

	Cohort 1 (CIDP) (N=19)				Cohort 2 (MMN) (N=7)				Total (CIDP+MMN) (N=26)			
	Number of Subjects (%) Events	Events Per Infusion	Events Per Subject	Events per 1000 Subject-Years	Number of Subjects (%) Events	Events Per Infusion	Events Per Subject	Events per 1000 Subject-Years	Number of Subjects (%) Events	Events Per Infusion	Events Per Subject	Events per 1000 Subject-Years
すべての有害事象	16 (84.2) 125	0.73	6.58	15942.75	7 (100.0) 72	1.11	10.29	23170.04	23 (88.5) 197	0.83	7.58	17979.57
局所性有害事象	10 (52.6) 70	0.41	3.68	8917.86	5 (71.4) 41	0.63	5.86	13194.05	15 (57.7) 111	0.47	4.27	10130.62
全身性有害事象	15 (78.9) 55	0.32	2.89	7006.89	7 (100.0) 31	0.48	4.43	9975.99	22 (84.6) 86	0.36	3.31	7848.95
治験薬との関連ありの有害事象	11 (57.9) 98	0.57	5.16	12485.00	5 (71.4) 60	0.92	8.57	19308.37	16 (61.5) 158	0.67	6.08	14420.16
局所性有害事象	9 (47.4) 66	0.38	3.47	8408.27	5 (71.4) 41	0.63	5.86	13194.05	14 (53.8) 107	0.45	4.12	9765.55
全身性有害事象	6 (31.6) 32	0.19	1.68	4076.74	4 (57.1) 19	0.29	2.71	6114.32	10 (38.5) 51	0.22	1.96	4654.61
重度の有害事象	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
重度かつ治験薬との関連あり	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
重篤な有害事象	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
重篤かつ治験薬との関連あり	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
投与中止に至った有害事象	1 (5.3) 1	-	-	-	0	-	-	-	1 (3.8) 1	-	-	-
投与後 72 時間以内の有害事象	12 (63.2) 99	0.58	5.21	12612.40	6 (85.7) 60	0.92	8.57	19308.37	18 (69.2) 159	0.67	6.12	14511.43
死亡に至った有害事象	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-

出典：添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.12.1、Table 14.3.1.13.1、Table 14.3.1.25.1、Table 14.3.1.26.1、Table 14.3.1.28.1、Table 14.3.1.29.1、Table 14.3.1.30.1、Table 14.3.1.31.1、Table 14.3.1.32.1、Table 14.3.1.33.1 及び Table 14.3.1.34.1

CIDP：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、MMN：多巣性運動ニューロパチー

22

2）Epoch 2

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における有害事象の概略を表 2.7.4.2-2 に示した。

Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体で、有害事象は 17/23 例（73.9%）に 130 件認められた。また、治験薬との関連ありの有害事象は 11/23 例（47.8%）に 104 件認められた。重度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

Cohort 別の結果は以下のとおりであった。

CIDP 患者（Cohort 1）

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、Cohort 1 において、有害事象は 11/16 例（68.8%）に 83 件認められた。また、治験薬との関連ありの有害事象は 7/16 例（43.8%）に 65 件認められた。

重度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

MMN 患者（Cohort 2）

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、Cohort 2 において、有害事象は 6/7 例（85.7%）に 47 件認められた。また、治験薬との関連ありの有害事象は 4/7 例（57.1%）に 39 件認められた。重度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-2　Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における有害事象の概略（TAK-771-3002 試験：Epoch 2 の安全性解析対象集団）

	Cohort 1 (CIDP) (N=16)				Cohort 2 (MMN) (N=7)				Total (CIDP+MMN) (N=23)			
	Number of Subjects (%) Events	Events Per Infusion	Events Per Subject	Events per 1000 Subject-Years	Number of Subjects (%) Events	Events Per Infusion	Events Per Subject	Events per 1000 Subject-Years	Number of Subjects (%) Events	Events Per Infusion	Events Per Subject	Events per 1000 Subject-Years
すべての有害事象	11 (68.8) 83	0.83	5.19	14100.35	6 (85.7) 47	1.02	6.71	17201.15	17 (73.9) 130	0.89	5.65	15083.39
局所性有害事象	6 (37.5) 35	0.35	2.19	5945.93	4 (57.1) 26	0.57	3.71	9515.53	10 (43.5) 61	0.42	2.65	7077.59
全身性有害事象	10 (62.5) 48	0.48	3.00	8154.42	5 (71.4) 21	0.46	3.00	7685.62	15 (65.2) 69	0.47	3.00	8005.80
治験薬との関連ありの有害事象	7 (43.8) 65	0.65	4.06	11042.44	4 (57.1) 39	0.85	5.57	14273.30	11 (47.8) 104	0.71	4.52	12066.71
局所性有害事象	5 (31.3) 34	0.34	2.13	5776.05	4 (57.1) 25	0.54	3.57	9149.55	9 (39.1) 59	0.40	2.57	6845.54
全身性有害事象	6 (37.5) 31	0.31	1.94	5266.40	2 (28.6) 14	0.30	2.00	5123.75	8 (34.8) 45	0.31	1.96	5221.17
重度の有害事象	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
重度かつ治験薬との関連あり	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
重篤な有害事象	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
重篤かつ治験薬との関連あり	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
投与中止に至った有害事象	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
投与後 72 時間以内の有害事象	7 (43.8) 57	0.57	3.56	9683.37	4 (57.1) 40	0.87	5.71	14639.28	11 (47.8) 97	0.66	4.22	11254.53
死亡に至った有害事象	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-

出典：添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.1.2、Table 14.3.1.12.2、Table 14.3.1.13.2、Table 14.3.1.25.2、Table 14.3.1.26.2、Table 14.3.1.28.2、Table 14.3.1.29.2、Table 14.3.1.30.2、Table 14.3.1.31.2、Table 14.3.1.32.2、Table 14.3.1.33.2 及び Table 14.3.1.34.2

CIDP：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、MMN：多巣性運動ニューロパチー

24

（2）161403 試験（評価）

Epoch 1 における有害事象の概略を表 2.7.4.2-3 に示した。

Epoch 1 全体で、有害事象は 89/132 例（67.4%）に 491 件認められ、投与群別の内訳は、プラセボ群で 40/70 例（57.1%）に 149 件、本剤群で 49/62 例（79.0%）に 342 件であった。また、治験薬との関連ありの有害事象は 57/132 例（43.2%）に 276 件認められ、投与群別の内訳は、プラセボ群で 19/70 例（27.1%）に 53 件、本剤群で 38/62 例（61.3%）に 223 件であった。

Epoch 1 全体で、重度の有害事象は 7/132 例（5.3%）に 8 件認められ、そのうち 4 件が治験薬との関連ありと判断された。重篤な有害事象は 7/132 例（5.3%）に 7 件認められ、そのうち 6 件が治験薬との関連ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 4/132 例（3.0%）に 6 件認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

重度の有害事象、治験薬との関連ありの重度の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬との関連ありの重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群がプラセボ群に比べて低かった。

表 2.7.4.2-3　有害事象の概略（161403 試験：Epoch 1 の安全性解析対象集団）

	Placebo (N=70)				TAK-771 (N=62)				Total (N=132)			
	Number of Subjects (%) Events	Events Per Infusion	Events Per Subject	Events per 1000 Subject-Years	Number of Subjects (%) Events	Events Per Infusion	Events Per Subject	Events per 1000 Subject-Years	Number of Subjects (%) Events	Events Per Infusion	Events Per Subject	Events per 1000 Subject-Years
すべての有害事象	40 (57.1) 149	0.23	2.13	5416.23	49 (79.0) 342	0.57	5.52	12491.55	89 (67.4) 491	0.39	3.72	8945.42
局所性有害事象	8 (11.4) 20	0.03	0.29	727.01	24 (38.7) 141	0.24	2.27	5150.02	32 (24.2) 161	0.13	1.22	2933.22
全身性有害事象	39 (55.7) 129	0.20	1.84	4689.22	43 (69.4) 201	0.34	3.24	7341.52	82 (62.1) 330	0.26	2.50	6012.20
治験薬との関連ありの有害事象	19 (27.1) 53	-	-	-	38 (61.3) 223	-	-	-	57 (43.2) 276	-	-	-
局所性有害事象	-	0.02	0.21	545.26	-	0.21	2.00	4529.1	-	0.11	1.05	2532.41
全身性有害事象	-	0.06	0.54	1381.32	-	0.17	1.60	3615.98	-	0.11	1.04	2495.97
重度の有害事象	6 (8.6) 7	-	-	-	1 (1.6) 1	-	-	-	7 (5.3) 8	-	-	-
重度かつ治験薬との関連あり	3 (4.3) 3	-	-	-	1 (1.6) 1	-	-	-	4 (3.0) 4	-	-	-
重篤な有害事象	5 (7.1) 5	<0.01	0.07	181.75	2 (3.2) 2	<0.01	0.03	73.05	7 (5.3) 7	<0.01	0.05	127.53
重篤かつ治験薬との関連あり	5 (7.1) 5	-	-	-	1 (1.6) 1	-	-	-	6 (4.5) 6	-	-	-
投与中止に至った有害事象	1 (1.4) 1	-	-	-	3 (4.8) 5	-	-	-	4 (3.0) 6	-	-	-
投与後 72 時間以内の有害事象	21 (30.0) 61	0.09	0.86	2181.03	40 (64.5) 251	0.42	4.05	9167.77	61 (46.2) 312	0.25	2.36	5666.04
死亡に至った有害事象	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-

出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.2.1、Table 14.3.1.2.2、Table 14.3.1.2.3、Table 14.3.1.2.4、Table 14.3.1.3、Table 14.3.1.10、Table 14.3.1.11.1、Table 14.3.1.11.2、Table 14.3.1.19 及び Table 14.3.1.20

26

（3）161505 試験（評価）

有害事象の概略を表 2.7.4.2-4 に示した。

有害事象は 76/85 例（89.4%）に 1406 件認められた。また、治験薬との関連ありの有害事象は 51/85 例（60.0%）に 798 件認められた。

重度の有害事象は 17/85 例（20.0%）に 48 件認められ、そのうち 20 件が治験薬との関連ありと判断された。重篤な有害事象は 20/85 例（23.5%）に 30 件認められ、そのうち 3 件が治験薬との関連ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 6/85 例（7.1%）に 7 件認められた。死亡に至った有害事象は 1/85 例（1.2%）に認められた。

161505 試験における被験者あたりの有害事象件数は、TAK-771-3002 試験の Epoch 1（表 2.7.4.2-1）及び 161403 試験の Epoch 1 の本剤群（表 2.7.4.2-3）よりも高かったが、これは本剤の平均投与期間の違い（TAK-771-3002 試験の Epoch 1、161403 試験の Epoch 1 の本剤群及び 161505 試験でそれぞれ 5.06 ヵ月、5.299 ヵ月及び 31.1 ヵ月）によるものと考えられ、投与あたり及び曝露人年あたりの有害事象件数はこれら 3 試験間で類似していた。

表 2.7.4.2-4　有害事象の概略（161505 試験：安全性解析対象集団）

	Total (N=85)			
	Number of Subjects (%) Events	Events Per Infusion	Events Per Subject	Events per 1000 Subject-Years
すべての有害事象	76 (89.4) 1406	0.40	16.54	6376.78
局所性有害事象	30 (35.3) 524	0.15	6.16	2376.55
全身性有害事象	73 (85.9) 882	0.25	10.38	4000.23
治験薬との関連ありの有害事象	51 (60.0) 798	0.23	9.39	3619.26
局所性有害事象	27 (31.8) 511	0.15	6.01	2317.59
全身性有害事象	42 (49.4) 287	0.08	3.38	1301.66
重度の有害事象	17 (20.0) 48	-	-	-
重度かつ治験薬との関連あり	7 (8.2) 20	-	-	-
重篤な有害事象	20 (23.5) 30	0.01	0.35	136.06
重篤かつ治験薬との関連あり	3 (3.5) 3	-	-	-
投与中止に至った有害事象	6 (7.1) 7	-	-	-
投与後 72 時間以内の有害事象	57 (67.1) 857	0.25	10.08	3886.84
死亡に至った有害事象	1 (1.2) 1	-	-	-

出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.1.1.1、Table 14.3.1.1.2、Table 14.3.1.1.2.1、Table 14.3.1.1.3、Table 14.3.1.1.3.1、Table 14.3.1.1.4.1、Table 14.3.1.1.7、Table 14.3.1.1.7.1、Table 14.3.1.1.11.1、Table 14.3.1.1.12、Table 14.3.1.1.12.1、Table 14.3.1.1.13 及び Table 14.3.1.1.13.1

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

（1）TAK-771-3002 試験（評価）

1）全体及び治験薬との関連ありの有害事象

① Epoch 1

Epoch 1 の期間中、Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体で 2 例以上に認められた有害事象及び治験薬との関連ありの有害事象を表 2.7.4.2-5 に示した（すべての有害事象及び治験薬との関連ありのすべての有害事象の SOC 及び PT 別の発現頻度はそれぞれ表 2.7.4.10-付録-2 及び表 2.7.4.10-付録-3 参照）。

Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体で最も発現頻度が高かった有害事象は注射部位紅斑（38.5%、10/26 例）であり、その他、被験者の 10%以上に認められた有害事象は、頭痛

（19.2%、5/26 例）、上咽頭炎（15.4%、4/26 例）並びに投与部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位腫脹及びそう痒症（各 11.5%、3/26 例）であった。

また、被験者の 10%以上に認められた治験薬との関連ありの有害事象は、注射部位紅斑（34.6%、9/26 例）、頭痛（15.4%、4/26 例）並びに投与部位疼痛、注射部位そう痒感及び注射部位腫脹（各 11.5%、3/26 例）であった。

Cohort 別の結果は以下のとおりであった。

CIDP 患者（Cohort 1）

Epoch 1 の期間中、Cohort 1 において最も発現頻度が高かった有害事象は注射部位紅斑（42.1%、8/19 例）であり、その他、2 例以上に認められた有害事象は、頭痛（21.1%、4/19 例）、注射部位そう痒感及びそう痒症（各 15.8%、3/19 例）並びに投与部位疼痛、注射部位腫脹、投与部位溢出、上咽頭炎及び足骨折（各 10.5%、2/19 例）であった。

また、2 例以上に認められた治験薬との関連ありの有害事象は、注射部位紅斑（36.8%、7/19 例）、頭痛（21.1%、4/19 例）、注射部位そう痒感（15.8%、3/19 例）並びに投与部位疼痛、注射部位腫脹及びそう痒症（各 10.5%、2/19 例）であった。

MMN 患者（Cohort 2）

Epoch 1 の期間中、Cohort 2 において 2 例以上に認められた有害事象は、注射部位紅斑、上咽頭炎及び副鼻腔炎（各 28.6%、2/7 例）であった。また、2 例以上に認められた治験薬との関連ありの有害事象は、注射部位紅斑（28.6%、2/7 例）であった。

表 2.7.4.2-5　Epoch 1 の期間中に全体で 2 例以上に認められた有害事象及び治験薬との関連ありの有害事象（TAK-771-3002 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT	全体で 2 例以上に認められた有害事象 Cohort 1 (CIDP) (N=19)	Cohort 2 (MMN) (N=7)	Total (CIDP+MMN) (N=26)	治験薬との関連ありの有害事象 Cohort 1 (CIDP) (N=19)	Cohort 2 (MMN) (N=7)	Total (CIDP+MMN) (N=26)
一般・全身障害および投与部位の状態						
注射部位紅斑	8 (42.1) 39	2 (28.6) 6	10 (38.5) 45	7 (36.8) 37	2 (28.6) 6	9 (34.6) 43
投与部位疼痛	2 (10.5) 7	1 (14.3) 9	3 (11.5) 16	2 (10.5) 7	1 (14.3) 9	3 (11.5) 16
注射部位そう痒感	3 (15.8) 11	0	3 (11.5) 11	3 (15.8) 11	0	3 (11.5) 11
注射部位腫脹	2 (10.5) 8	1 (14.3) 1	3 (11.5) 9	2 (10.5) 8	1 (14.3) 1	3 (11.5) 9
投与部位紅斑	1 (5.3) 1	1 (14.3) 8	2 (7.7) 9	1 (5.3) 1	1 (14.3) 8	2 (7.7) 9
投与部位溢出	2 (10.5) 2	0	2 (7.7) 2	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
注射部位熱感	1 (5.3) 1	1 (14.3) 1	2 (7.7) 2	1 (5.3) 1	1 (14.3) 1	2 (7.7) 2
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	2 (10.5) 2	2 (28.6) 2	4 (15.4) 4	0	0	0
COVID-19	1 (5.3) 1	1 (14.3) 1	2 (7.7) 2	0	0	0
副鼻腔炎	0	2 (28.6) 2	2 (7.7) 2	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
足骨折	2 (10.5) 2	0	2 (7.7) 2	0	0	0
神経系障害						
頭痛	4 (21.1) 15	1 (14.3) 1	5 (19.2) 16	4 (21.1) 15	0	4 (15.4) 15
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	3 (15.8) 4	0	3 (11.5) 4	2 (10.5) 3	0	2 (7.7) 3

出典：添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.2.1 及び Table 14.3.1.5.1 より一部抜粋

CIDP：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、ICH：医薬品規制調和国際会議、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、MMN：多巣性運動ニューロパチー、PT：基本語、SOC：器官別大分類

表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す。

MedDRA Ver.27.0

② Epoch 2

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体で 2 例以上に認められた有害事象及び治験薬との関連ありの有害事象を表 2.7.4.2-6 に示した（すべての有害事象及び治験薬との関連ありのすべての有害事象の SOC 及び PT 別の発現頻度はそれぞれ表 2.7.4.10-付録-4 及び表 2.7.4.10-付録-5 参照）。

Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体で最も発現頻度が高かった有害事象は注射部位紅斑及び頭痛（各 17.4%、4/23 例）であり、その他、被験者の 10%以上に認められた有害事象は、投与部位疼痛、発熱、上咽頭炎及びそう痒症（各 13.0%、3/23 例）であった。

また、被験者の 10%以上に認められた治験薬との関連ありの有害事象は、注射部位紅斑及び頭痛（各 17.4%、4/23 例）並びに投与部位疼痛及び発熱（各 13.0%、3/23 例）であった。

Cohort 別の結果は以下のとおりであった。

CIDP 患者（Cohort 1）

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、Cohort 1 において最も発現頻度が高かった有害事象は注射部位紅斑及び頭痛（各 25.0%、4/16 例）であり、その他、2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎（18.8%、3/16 例）、並びに発熱、投与部位溢出及びそう痒症（各 12.5%、2/16 例）であった。

また、2 例以上に認められた治験薬との関連ありの有害事象は、注射部位紅斑及び頭痛（各 25.0%、4/16 例）並びに発熱及びそう痒症（各 12.5%、2/16 例）であった。

MMN 患者（Cohort 2）

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、Cohort 2 において 2 例以上に認められた有害事象は、投与部位疼痛、注入部位紅斑及び口腔咽頭痛（各 28.6%、2/7 例）であった。また、2 例以上に認められた治験薬との関連ありの有害事象は、投与部位疼痛及び注入部位紅斑（各 28.6%、2/7 例）であった。

表 2.7.4.2-6　Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中に全体で 2 例以上に認められた有害事象及び治験薬との関連ありの有害事象（TAK-771-3002 試験：Epoch 2 の安全性解析対象集団）

	全体で 2 例以上に認められた有害事象			治験薬との関連ありの有害事象		
SOC PT	Cohort 1 (CIDP) (N=16)	Cohort 2 (MMN) (N=7)	Total (CIDP+MMN) (N=23)	Cohort 1 (CIDP) (N=16)	Cohort 2 (MMN) (N=7)	Total (CIDP+MMN) (N=23)
一般・全身障害および投与部位の状態						
注射部位紅斑	4 (25.0) 20	0	4 (17.4) 20	4 (25.0) 20	0	4 (17.4) 20
投与部位疼痛	1 (6.3) 2	2 (28.6) 12	3 (13.0) 14	1 (6.3) 2	2 (28.6) 12	3 (13.0) 14
発熱	2 (12.5) 3	1 (14.3) 1	3 (13.0) 4	2 (12.5) 2	1 (14.3) 1	3 (13.0) 3
注入部位紅斑	0	2 (28.6) 7	2 (8.7) 7	0	2 (28.6) 7	2 (8.7) 7
投与部位溢出	2 (12.5) 2	0	2 (8.7) 2	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	3 (18.8) 3	0	3 (13.0) 3	0	0	0
神経系障害						
頭痛	4 (25.0) 17	0	4 (17.4) 17	4 (25.0) 15	0	4 (17.4) 15
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
口腔咽頭痛	0	2 (28.6) 2	2 (8.7) 2	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	2 (12.5) 2	1 (14.3) 1	3 (13.0) 3	2 (12.5) 2	0	2 (8.7) 2

出典：添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.2.2 及び Table 14.3.1.5.2 より一部抜粋
CIDP：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、ICH：医薬品規制調和国際会議、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、MMN：多巣性運動ニューロパチー、PT：基本語、SOC：器官別大分類
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す。
MedDRA Ver.27.0

2）重症度分類別の有害事象

① Epoch 1

Epoch 1 の期間中、Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体での重症度分類別の有害事象の発現頻度は、軽度が 61.5%（16/26 例）、中等度が 26.9%（7/26 例）であり、重度の有害事象は認められなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.37.1〕。

Cohort 別の結果は以下のとおりであった。

CIDP 患者（Cohort 1）

Epoch 1 の期間中、Cohort 1 における重症度分類別の有害事象の発現頻度は、軽度が 57.9%（11/19 例）、中等度が 26.3%（5/19 例）であった。重度の有害事象は認められなか

った〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.37.1〕。

MMN 患者（Cohort 2）

Epoch 1 の期間中、Cohort 2 における重症度分類別の有害事象の発現頻度は、軽度が 71.4%（5/7 例）、中等度が 28.6%（2/7 例）であった。重度の有害事象は認められなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.37.1〕。

② Epoch 2

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体での重症度分類別の有害事象の発現頻度は、軽度が 56.5%（13/23 例）、中等度が 17.4%（4/23 例）であり、重度の有害事象は認められなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.37.2〕。

Cohort 別の結果は以下のとおりであった。

CIDP 患者（Cohort 1）

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、Cohort 1 における重症度分類別の有害事象の発現頻度は、軽度が 62.5%（10/16 例）、中等度が 6.3%（1/16 例）であった。重度の有害事象は認められなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.37.2〕。

MMN 患者（Cohort 2）

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、Cohort 2 における重症度分類別の有害事象の発現頻度は、軽度が 42.9%（3/7 例）、中等度が 42.9%（3/7 例）であった。重度の有害事象は認められなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.37.2〕。

3）局所性／全身性の有害事象

① Epoch 1

Epoch 1 の期間中、Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体での局所性及び全身性の有害事象の発現頻度は、それぞれ 57.7%（15/26 例）及び 84.6%（22/26 例）であった（表 2.7.4.2-1）。

発現頻度が高かった局所性有害事象は、注射部位紅斑（38.5%、10/26 例）並びに投与部位疼痛、注射部位そう痒感及び注射部位腫脹（各 11.5%、3/26 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.10.1〕。

発現頻度が高かった全身性有害事象は、頭痛（19.2%、5/26 例）、上咽頭炎（15.4%、4/26 例）及びそう痒症（11.5%、3/26 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.11.1〕。

Cohort 別の結果は以下のとおりであった。

CIDP 患者（Cohort 1）

Epoch 1 の期間中、Cohort 1 における局所性及び全身性の有害事象の発現頻度は、それぞれ 52.6%（10/19 例）及び 78.9%（15/19 例）であった（表 2.7.4.2-1）。

発現頻度が高かった局所性有害事象は、注射部位紅斑（42.1%、8/19 例）、注射部位そう痒感（15.8%、3/19 例）並びに投与部位疼痛、注射部位腫脹及び投与部位溢出（各 10.5%、2/19 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.10.1〕。

発現頻度が高かった全身性有害事象は、頭痛（21.1%、4/19 例）、そう痒症（15.8%、3/19 例）並びに上咽頭炎及び足骨折（各 10.5%、2/19 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.11.1〕。

MMN 患者（Cohort 2）

Epoch 1 の期間中、Cohort 2 における局所性及び全身性の有害事象の発現頻度は、それぞれ 71.4%（5/7 例）及び 100.0%（7/7 例）であった（表 2.7.4.2-1）。

発現頻度が高かった局所性有害事象は注射部位紅斑（28.6%、2/7 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.10.1〕。

発現頻度が高かった全身性有害事象は、上咽頭炎及び副鼻腔炎（各 28.6%、2/7 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.11.1〕。

② Epoch 2

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体での局所性及び全身性の有害事象の発現頻度は、それぞれ 43.5%（10/23 例）及び 65.2%（15/23 例）であった（表 2.7.4.2-2）。

発現頻度が高かった局所性有害事象は、注射部位紅斑（17.4%、4/23 例）及び投与部位疼痛（13.0%、3/23 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.10.2〕。

発現頻度が高かった全身性有害事象は、頭痛（17.4%、4/23 例）並びに発熱、上咽頭炎びそう痒症（各 13.0%、3/23 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.11.2〕。

Cohort 別の結果は以下のとおりであった。

CIDP 患者（Cohort 1）

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、Cohort 1 における局所性及び全身性の有害事象の発現頻度は、それぞれ 37.5%（6/16 例）及び 62.5%（10/16 例）であった（表 2.7.4.2-2）。

発現頻度が高かった局所性有害事象は、注射部位紅斑（25.0%、4/16 例）及び投与部位溢出（12.5%、2/16 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.10.2〕。

発現頻度が高かった全身性有害事象は、頭痛（25.0%、4/16 例）、上咽頭炎（18.8%、3/16 例）並びに発熱及びそう痒症（各 12.5%、2/16 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.11.2〕。

MMN 患者（Cohort 2）

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、Cohort 2 における局所性及び全身性の有害事象の発現頻度は、それぞれ 57.1%（4/7 例）及び 71.4%（5/7 例）であった（表 2.7.4.2-2）。

発現頻度が高かった局所性有害事象は、投与部位疼痛及び注入部位紅斑（各 28.6%、2/7 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.10.2〕。

発現頻度が高かった全身性有害事象は、口腔咽頭痛（28.6%、2/7 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.11.2〕。

4）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

① Epoch 1

Epoch 1 の期間中、Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体での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の発現頻度は 69.2%（18/26 例）であった（表 2.7.4.2-1）。

発現頻度が高かっ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は、注射部位紅斑（38.5%、10/26 例）、頭痛（15.4%、4/26 例）並びに投与部位疼痛、注射部位そう痒感及び注射部位腫脹（各 11.5%、3/26 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.9.1〕。

Cohort 別の結果は以下のとおりであった。

CIDP 患者（Cohort 1）

Epoch 1 の期間中、Cohort 1 において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の発現頻度は 63.2%（12/19 例）であった（表 2.7.4.2-1）。

発現頻度が高かっ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は、注射部位紅斑（42.1%、8/19 例）、頭痛（21.1%、4/19 例）、注射部位そう痒感（15.8%、3/19 例）並びに注射部位腫脹、投与部位疼痛、投与部位溢出及びそう痒症（各 10.5%、2/19 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.9.1〕。

MMN 患者（Cohort 2）

Epoch 1 の期間中、Cohort 2 において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の発現頻度は 85.7%（6/7 例）であった（表 2.7.4.2-1）。

発現頻度が高かっ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は注射部位紅斑（28.6%、2/7 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.9.1〕。

② Epoch 2

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体での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の発現頻度は 47.8%（11/23 例）であった（表 2.7.4.2-2）。

発現頻度が高かっ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は、注射部位紅斑（17.4%、4/23 例）並びに投与部位疼痛、発熱及び頭痛（各 13.0%、3/23 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.9.2〕。

Cohort 別の結果は以下のとおりであった。

CIDP 患者（Cohort 1）

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、Cohort 1 において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の発現頻度は 43.8%（7/16 例）であった（表 2.7.4.2-2）。

発現頻度が高かっ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は、注射部位紅斑（25.0%、4/16 例）、頭痛（18.8%、3/16 例）並びに発熱、投与部位溢出及びそう痒症（各 12.5%、2/16 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.9.2〕。

MMN 患者（Cohort 2）

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、Cohort 2 において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の発現頻度は 57.1%（4/7 例）であった（表 2.7.4.2-2）。

発現頻度が高かっ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は、投与部位疼痛及び注入部位紅斑（各 28.6%、2/7 例）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.9.2〕。

（2）161403 試験（評価）

1）全体及び治験薬との関連ありの有害事象

Epoch 1 のいずれかの投与群で被験者の 5%以上に認められた有害事象及び治験薬との関連ありの有害事象を表 2.7.4.2-7 に示した（すべての有害事象及び治験薬との関連ありのすべての有害事象の SOC 及び PT 別の発現頻度はそれぞれ表 2.7.4.10-付録-6 及び表 2.7.4.10-付録-7 参照）。

プラセボ群及び本剤群ともに最も発現頻度が高かった有害事象は頭痛であり、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 11.4%（8/70 例）及び 12.9%（8/62 例）にみられた。その他、被験者の 10%以上に認められた有害事象は、本剤群の悪心、発熱及び注射部位紅斑（各 11.3%、7/62 例）であった。

また、被験者の 5%以上に認められた治験薬との関連ありの有害事象は、本剤群では悪心、注射部位紅斑及び注入部位紅斑（各 9.7%、6/62 例）、注射部位疼痛、注入部位疼痛及びそう痒症（各 8.1%、5/62 例）並びに疲労、注入部位浮腫、注入部位そう痒感及び頭痛（各 6.5%、4/62 例）であり、プラセボ群では慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（5.7%、4/70 例）であった。

表 2.7.4.2-7　いずれかの投与群で被験者の 5%以上に認められた有害事象及び治験薬との関連ありの有害事象（161403 試験：Epoch 1 の安全性解析対象集団）

	いずれかの投与群で被験者の5%以上に認められた有害事象		治験薬との関連ありの有害事象	
SOC PT	Placebo (N=70)	TAK-771 (N=62)	Placebo (N=70)	TAK-771 (N=62)
胃腸障害				
悪心	2 (2.9) 2	7 (11.3) 8	0	6 (9.7) 7
下痢	5 (7.1) 7	0	2 (2.9) 4	0
嘔吐	4 (5.7) 4	1 (1.6) 1	0	1 (1.6) 1
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	2 (2.9) 2	6 (9.7) 9	1 (1.4) 1	4 (6.5) 5
発熱	1 (1.4) 1	7 (11.3) 9	0	3 (4.8) 4
注射部位疼痛	2 (2.9) 4	5 (8.1) 19	1 (1.4) 2	5 (8.1) 10
注入部位疼痛	2 (2.9) 8	5 (8.1) 11	1 (1.4) 7	5 (8.1) 11
注射部位紅斑	0	7 (11.3) 16	0	6 (9.7) 14
注入部位紅斑	0	6 (9.7) 20	0	6 (9.7) 20
注入部位浮腫	1 (1.4) 1	4 (6.5) 24	1 (1.4) 1	4 (6.5) 24
注射部位そう痒感	0	4 (6.5) 9	0	2 (3.2) 7
注入部位そう痒感	0	4 (6.5) 6	0	4 (6.5) 6
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	2 (2.9) 3	4 (6.5) 4	0	0
神経系障害				
頭痛	8 (11.4) 17	8 (12.9) 25	3 (4.3) 10	4 (6.5) 8
浮動性めまい	1 (1.4) 1	4 (6.5) 5	0	1 (1.6) 1
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	4 (5.7) 4	0	4 (5.7) 4	0
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	1 (1.4) 1	5 (8.1) 14	1 (1.4) 1	5 (8.1) 14
血管障害				
高血圧	1 (1.4) 1	4 (6.5) 10	0	2 (3.2) 8

出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2 及び Table 14.3.1.11 より一部抜粋
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す。
ICH：医薬品規制調和国際会議、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
MedDRA Ver.24.1

2）重症度分類別の有害事象

軽度、中等度及び重度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群ではそれぞれ 31.4%（22/70 例）、17.1%（12/70 例）及び 8.6%（6/70 例）、本剤群ではそれぞれ 45.2%（28/62 例）、32.3%（20/62 例）及び 1.6%（1/62 例）であり、有害事象の大部分は軽度又は中等度であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.4）。

本剤群における重度の有害事象 1 例（1 件）は、脳血管発作であった。当該有害事象は、重篤、治験薬との関連ありと判断され、転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Listing 16.2.7.8）。

プラセボ群における重度の有害事象 6 例（7 件）の内訳は、報告された慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー3 例、並びに関節痛、錯感覚及び高血圧クリーゼ各 1 例であった。慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー3 例はいずれも重篤かつ治験薬との関連ありと判断され、転帰は 2 例が回復、1 例が回復したが後遺症ありであった。関節痛、錯感覚及び高血圧クリーゼ各 1 例はいずれも治験薬との関連なしと判断された（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Listing 16.2.7.8）。

3）局所性／全身性の有害事象

局所性及び全身性の有害事象の発現頻度は、プラセボ群ではそれぞれ 11.4%（8/70 例）及び 55.7%（39/70 例）、本剤群ではそれぞれ 38.7%（24/62 例）及び 69.4%（43/62 例）であった（表 2.7.4.2-3）。

発現頻度が高かった局所性有害事象は、本剤群では注射部位紅斑（11.3%、7/62 例）、注入部位紅斑（9.7%、6/62 例）並びに注射部位疼痛及び注入部位疼痛（各 8.1%、5/62 例）であり、プラセボ群では注射部位疼痛及び注入部位疼痛（各 2.9%、2/70 例）であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.1）。

発現頻度が高かった全身性有害事象は、本剤群では頭痛（12.9%、8/62 例）、悪心及び発熱（各 11.3%、7/62 例）、疲労（9.7%、6/62 例）並びにそう痒症（8.1%、5/62 例）等であり、プラセボ群では頭痛（11.4%、8/70 例）、下痢（7.1%、5/70 例）並びに嘔吐及び慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（各 5.7%、4/70 例）であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.3）。

4）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

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の発現頻度は、プラセボ群では 30.0%（21/70 例）、本剤群では 64.5%（40/62 例）であった（表 2.7.4.2-3）。

本剤群で発現頻度が高かっ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は、悪心及び注射部位紅斑（各 11.3%、7/62 例）、注入部位紅斑（9.7%、6/62 例）並びに注射部位疼痛、注入部位疼痛及びそう痒症（各 8.1%、5/62 例）等であった。

プラセボ群で発現頻度が高かっ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は頭痛（7.1%、5/70 例）であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.19）。

（3）161505 試験（評価）

1）全体及び治験薬との関連ありの有害事象

被験者の 5%以上に認められた有害事象及び治験薬との関連ありの有害事象を表 2.7.4.2-8 に示した（すべての有害事象及び治験薬との関連ありのすべての有害事象の SOC 及び PT 別の発現頻度はそれぞれ表 2.7.4.10-付録-8 及び表 2.7.4.10-付録-9 参照）。

最も発現頻度が高かった有害事象は頭痛（27.1%、23/85 例）であり、その他、被験者の 10%以上に認められた有害事象は、COVID-19（22.4%、19/85 例）、発熱（20.0%、17/85 例）、注入部位紅斑（15.3%、13/85 例）、下痢、疲労及び関節痛（各 14.1%、12/85 例）、並びに悪心（12.9%、11/85 例）であった。

また、被験者の 5%以上に認められた治験薬との関連ありの有害事象は、頭痛（16.5%、14/85 例）、注入部位紅斑（15.3%、13/85 例）、発熱（11.8%、10/85 例）、悪心（7.1%、6/85 例）並びに疲労、注入部位疼痛、注入部位そう痒感及び紅斑（各 5.9%、5/85 例）であった。

表 2.7.4.2-8　被験者の 5%以上に認められた有害事象及び治験薬との関連ありの有害事象
（161505 試験：安全性解析対象集団）

SOC PT	Total（N=85） 被験者の 5%以上に認められた 有害事象	 治験薬との関連ありの 有害事象
胃腸障害		
下痢	12 (14.1) 14	0
悪心	11 (12.9) 18	6 (7.1) 6
腹痛	8 (9.4) 14	3 (3.5) 5
嘔吐	8 (9.4) 10	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	17 (20.0) 66	10 (11.8) 56
注入部位紅斑	13 (15.3) 336	13 (15.3) 336
疲労	12 (14.1) 17	5 (5.9) 5
注入部位疼痛	5 (5.9) 11	5 (5.9) 11
注入部位そう痒感	5 (5.9) 15	5 (5.9) 15
感染症および寄生虫症		
COVID-19	19 (22.4) 20	0
インフルエンザ	8 (9.4) 10	1 (1.2) 1
尿路感染	8 (9.4) 10	0
上気道感染	7 (8.2) 10	0
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	5 (5.9) 5	0
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	12 (14.1) 26	0
背部痛	6 (7.1) 8	0
四肢痛	6 (7.1) 18	1 (1.2) 6
筋肉痛	5 (5.9) 5	2 (2.4) 2
神経系障害		
頭痛	23 (27.1) 123	14 (16.5) 67
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
口腔咽頭痛	5 (5.9) 8	0
皮膚および皮下組織障害		
紅斑	5 (5.9) 43	5 (5.9) 43
血管障害		
高血圧	8 (9.4) 8	2 (2.4) 2

出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.1 及び Table 14.3.1.1.11 より一部抜粋
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す。
ICH：医薬品規制調和国際会議、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
MedDRA Ver.24.0

2）重症度分類別の有害事象

有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。

重度の有害事象は 17 例に 48 件認められ、そのうち 20 件は治験薬との関連ありと判断された（表 2.7.4.2-4）。

重度の有害事象の症例一覧は、添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Listing 16.2.7.5 を参照のこと。

3）局所性／全身性の有害事象

局所性及び全身性の有害事象の発現頻度はそれぞれ 35.3%（30/85 例）及び 85.9%（73/85 例）であった（表 2.7.4.2-4）。

発現頻度が高かった局所性有害事象は、注入部位紅斑（15.3%、13/85 例）、並びに注入部位そう痒感及び注射部位疼痛（各 5.9%、5/85 例）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.2）。

発現頻度が高かった全身性有害事象は、頭痛（27.1%、23/85 例）、COVID-19（22.4%、19/85 例）、発熱（20.0%、17/85 例）、並びに下痢、疲労及び関節痛（各 14.1%、12/85 例）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.3）。

4）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

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の発現頻度は 67.1%（57/85 例）であった（表 2.7.4.2-4）。

発現頻度が高かっ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は、頭痛（20.0%、17/85 例）、注入部位紅斑（15.3%、13/85 例）、発熱（14.1%、12/85 例）、悪心（8.2%、7/85 例）並びに注入部位疼痛、注入部位そう痒感、疲労及び紅斑（各 5.9%、5/85 例）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.7）。

2.7.4.2.1.3 死亡

安全性評価に用いた CIDP/MMN 患者を対象とした 3 試験（TAK-771-3002 試験、161403 試験及び 161505 試験）において、死亡例は 161505 試験で 1 例報告された。死亡例の一覧を表 2.7.4.2-9 に示した。

被験者は 6[redacted] 歳の白人男性であり、先行試験である 161403 試験でプラセボの投与を受けた後に 161505 試験で本剤の投与を受け、161505 試験の治験薬投与開始後 3 日目に胆管細胞癌の発現が認められた。治験薬の投与は中止されたが、当該被験者は治験薬投与開始後 41 日目に胆管細胞癌により死亡した。当該有害事象は、治験薬との関連なしと判断された。

表 2.7.4.2-9　死亡例の一覧

被験者番号	人種 性別 年齢(a)	有害事象名（PT）	発現日（Day）(b)	消失日	持続期間（日）	治験薬との因果関係	重症度	治験薬の処置	転帰
161505 試験									
[redacted]	白人 男性 6[redacted]	胆管細胞癌	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (3)	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (41)	39	関連なし	重度	投与中止	死亡

出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.2.3
PT：基本語
(a)　年齢は 161505 試験におけるスクリーニング時の年齢（単位：歳）を示した
(b)　括弧内の Day は治験薬投与開始後の日数を示す

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

安全性評価に用いた CIDP/MMN 患者を対象とした 3 試験（TAK-771-3002 試験、161403 試験及び 161505 試験）のうち、TAK-771-3002 試験では重篤な有害事象はみられなかった。161403 試験の Epoch 1 及び 161505 試験でみられた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-10 に示した。

表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象の一覧

被験者番号	人種	性別	年齢(歳)(a)	投与群(b)	有害事象名（PT）	発現日（Day）(c)	消失日	持続期間(日)	治験薬との因果関係	重症度	治験薬の処置	転帰
161403 試験 Epoch 1												
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	プラセボ	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（82）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	15	おそらく関連あり	重度	変更せず	回復
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	プラセボ	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（16）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	29	おそらく関連あり	重度	変更せず	回復
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	プラセボ	不整脈	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（93）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	3	関連があるかもしれない	軽度	変更せず	回復
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	プラセボ	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（17）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	11	おそらく関連あり	中等度	変更せず	回復
[redacted]	(d)	女性	2[redacted]	プラセボ	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（34）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	5	おそらく関連あり	重度	変更せず	回復したが後遺症あり
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	TAK-771	脳血管発作	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（17）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	58	関連があるかもしれない	重度	投与中止	回復
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	TAK-771	慢性中耳炎	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（80）	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	61	関連なし	中等度	変更せず	回復
161505 試験												
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	プラセボ－TAK-771	マントル細胞リンパ腫	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	Ongoing	NA	関連なし	中等度	投与中止	軽快
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	プラセボ－TAK-771	虚血性脳卒中	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	10	おそらく関連なし	軽度	変更せず	回復したが後遺症あり
[redacted]	白人	男性	4[redacted]	プラセボ－TAK-771	皮膚感染	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	12	おそらく関連あり	軽度	変更せず	回復
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	プラセボ－TAK-771	心室細動	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	10	関連なし	重度	変更せず	回復
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	プラセボ－TAK-771	胆管細胞癌	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	39	関連なし	重度	投与中止	死亡
[redacted]	白人	男性	6[redacted]	プラセボ－TAK-771	鼠径ヘルニア	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	8	関連なし	軽度	変更せず	回復したが後遺症あり
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	プラセボ－TAK-771	虫垂炎	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	5	関連なし	軽度	変更せず	回復
[redacted]	白人	男性	7[redacted]	プラセボ－TAK-771	鼠径ヘルニア	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	20[redacted]/[redacted]/[redacted]	30	関連なし	重度	投与中止	回復したが後遺症あり

表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象の一覧（続き）

被験者番号	人種	性別	年齢(歳)(a)	投与群(b)	有害事象名(PT)	発現日(Day)(c)	消失日	持続期間(日)	治験薬との因果関係	重症度	治験薬の処置	転帰
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	プラセボ－TAK-771	全身性エリテマトーデス	20[redacted]	Ongoing	NA	関連なし	軽度	変更せず	軽快
					全身性エリテマトーデス	20[redacted]	20[redacted]	5	関連なし	重度	変更せず	回復
					肺結核	20[redacted]	20[redacted]	11	関連なし	軽度	変更せず	回復
					肺結核腫	20[redacted]	20[redacted]	6	関連なし	中等度	変更せず	回復
					結核	20[redacted]	Ongoing	NA	関連なし	中等度	変更せず	軽快
					結核	20[redacted]	Ongoing	NA	関連なし	中等度	変更せず	軽快
[redacted]	白人	女性	3[redacted]	プラセボ－TAK-771	線維筋痛	20[redacted]	20[redacted]	2	おそらく関連あり	軽度	変更せず	回復
[redacted]	白人	女性	2[redacted]	プラセボ－TAK-771	視神経乳頭浮腫	20[redacted]	20[redacted]	20	関連なし	中等度	変更せず	回復
[redacted]	白人	女性	2[redacted]	TAK-771－TAK-771	脊髄円錐症候群	20[redacted]	20[redacted]	14	関連なし	重度	変更せず	回復
[redacted]	白人	女性	6[redacted]	TAK-771－TAK-771	失神	20[redacted]	20[redacted]	3	関連なし	軽度	変更せず	回復
					下痢	20[redacted]	20[redacted]	8	関連なし	中等度	変更せず	回復
[redacted]	白人	女性	7[redacted]	TAK-771－TAK-771	洞性頻脈	20[redacted]	20[redacted]	2	関連なし	軽度	変更せず	回復
					低換気	20[redacted]	20[redacted]	11	関連なし	重度	投与中止	回復したが後遺症あり
					心不全	20[redacted]	20[redacted]	1	おそらく関連あり	重度	投与中止	回復したが後遺症あり
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	TAK-771－TAK-771	肩回旋筋腱板症候群	20[redacted]	20[redacted]	2	関連なし	軽度	変更せず	回復
[redacted]	白人	男性	5[redacted]	TAK-771－TAK-771	椎間板変性症	20[redacted]	20[redacted]	13	関連なし	軽度	変更せず	回復
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	TAK-771－TAK-771	膣ポリープ	20[redacted]	20[redacted]	3	関連なし	軽度	変更せず	回復
					うつ病	20[redacted]	20[redacted]	25	関連なし	軽度	変更せず	回復
[redacted]	(e)	男性	6[redacted]	TAK-771－TAK-771	尿路感染	20[redacted]	20[redacted]	7	関連なし	中等度	変更せず	回復
					慢性閉塞性肺疾患	20[redacted]	20[redacted]	2	関連なし	軽度	変更せず	回復
[redacted]	白人	女性	5[redacted]	TAK-771－TAK-771	COVID-19	20[redacted]	20[redacted]	14	関連なし	重度	変更せず	回復
[redacted]	白人	女性	4[redacted]	TAK-771－TAK-771	腹痛	20[redacted]	20[redacted]	11	関連なし	重度	変更せず	回復

出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Listing 16.2.7.3、添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.2.1

NA：該当せず、PT：基本語

(a)　年齢は各試験におけるスクリーニング時の年齢を示した

(b)　161505 試験の投与群は、先行試験である 161403 試験の投与群及び 161505 試験の投与群を記載した

(c)　括弧内の Day は治験薬投与開始後の日数であり、治験総括報告書に記載されている場合のみ記載した

(d)　当該被験者の人種は、アメリカ先住民又はアラスカ先住民と報告された

(e)　当該被験者の人種は、multiple races と報告された

40

（1）TAK-771-3002 試験（評価）

TAK-771-3002 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

（2）161403 試験（評価）

Epoch 1 全体で、重篤な有害事象は 7/132 例（5.3%）で 7 件報告され、投与群別の内訳は、プラセボ群で 5/70 例（7.1%）に 5 件、本剤群で 2/62 例（3.2%）に 2 件であった。このうち、本剤群の 1 件を除く 6 件が治験薬との関連ありと判断された。

本剤群 1 例で報告された治験薬との関連ありの重篤な有害事象は脳血管発作であった。被験者は 4[redacted] 歳の白人女性であり、動脈硬化のリスク因子である慢性高血圧を合併していた。被験者は、最後に治験薬投与を受けてから 2 日後に脳血管発作が発現し、治験薬の投与中止に至った。その後の画像検査から、同側頸動脈のアテローム性プラークによる中大脳動脈閉塞を発症していたことが判明した。当該有害事象の転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、12.1.3.2.1 項及び 14.3.3 項）。

プラセボ群で報告された治験薬との関連ありの重篤な有害事象は、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー4 例及び不整脈 1 例であった。これらの転帰は、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの 1 例が回復したが後遺症ありであり、その他はいずれも回復であった。

なお、すべての重篤な有害事象の更に詳細な情報は、添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、14.3.3 項を参照のこと。

（3）161505 試験（評価）

重篤な有害事象は 20/85 例（23.5%）で 30 件報告され、そのうち 3 例 3 件（皮膚感染、線維筋痛及び心不全）は治験薬との関連ありと判断された。また、4 例 5 件〔低換気／心不全（同一症例で発現）、マントル細胞リンパ腫、胆管細胞癌及び鼠径ヘルニア各 1 件〕で治験薬の投与中止に至ったが、そのうち 1 例 1 件（胆管細胞癌）では、その後、被験者の死亡が報告された（死亡例の詳細は 2.7.4.2.1.3 参照）。

治験薬との関連ありの重篤な有害事象 3 例 3 件の概要を以下に示した。なお、これらを含む、すべての重篤な有害事象の更に詳細な情報は、添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、14.3.3 項を参照のこと。

・皮膚感染：

被験者は 4[redacted] 歳の白人男性であった。関連する既往歴、併用薬は報告されていない。当該被験者は、先行試験である 161403 試験でプラセボの投与を受けた後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に 161505 試験の治験薬初回投与として IgG 40 g（4 週間隔投与量）の皮下投与を受け、その当日、治験薬投与から数時間後に腹部の皮膚感染が発現した。被験者は 1 日入院し、腹部の皮膚の発赤のため、感染症専門医の管理の下、抗生物質が経口投与された。さらに、治験薬投与開始後7日目* から 12日目* まで抗生物質の投与が行われ、局所及び全身の状態は正常となった。当該事象の治験薬との因果関係は、治験担当医師により、おそらく関連ありと判断された。治験薬に関する変更は行われず、転帰は回復であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

・線維筋痛：

被験者は 3[redacted] 歳の白人女性であり、トピラマート、NALTREXONE、クロルプロマジン、

ナプロキセン、プレガバリン、デュロキセチンを併用していた。関連する既往歴は報告されていない。当該被験者は、先行試験である 161403 試験でプラセボの投与を受けた後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に 161505 試験の治験薬投与を開始した。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に線維筋痛及び片頭痛による重度疼痛症候群が発現したため入院し、ケタミンの投与を受けて翌日退院した。当該事象の治験薬との因果関係は、治験担当医師により、おそらく関連ありと判断された。治験薬に関する変更は行われず、転帰は回復であった。

・心不全：

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性であった。関連する既往歴、併用薬は報告されていない。当該被験者は、先行試験である 161403 試験で本剤の投与を受けた後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に 161505 試験の治験薬投与を開始した。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に心不全及び低換気が発現したため、同月 [redacted] 日まで入院した。心不全は発現日のうちに消失し、治験薬との因果関係は、治験担当医師により、おそらく関連ありと判断された。治験薬の投与は中止された。転帰は回復したが後遺症ありであった。

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

（1）治験薬の投与中止に至った有害事象

1）TAK-771-3002 試験（評価）

① Epoch 1

Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体で、治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/26 例（3.8%）で 1 件報告された（表 2.7.4.2-1）。

上記 1 件は、Epoch 1 の Cohort 1（CIDP 患者）で認められた慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーであり、重症度は中等度、非重篤、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。転帰は回復であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Listing 16.2.7.6.1.1〕。

Cohort 2（MMN 患者）では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

② Epoch 2

TAK-771-3002 試験の Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2）161403 試験（評価）

Epoch 1 で治験薬の投与中止に至った有害事象は 4/132 例（3.0%）で 6 件報告され、投与群別の内訳は、プラセボ群で 1/70 例（1.4%）に 1 件、本剤群で 3/62 例（4.8%）に 5 件であった。これらはいずれも治験薬との関連ありと判断された。

本剤群において治験薬の投与中止に至った有害事象は、脳血管発作、注入部位浮腫／注入部位疼痛（同一症例）及び悪心／悪寒（同一症例）各 1 件であった。脳血管発作 1 件は重篤な有害事象であり、詳細は 2.7.4.2.1.4 に示した。その他 4 件は非重篤な有害事象であり、いずれも転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Listing 16.2.7.6）。

プラセボ群において治験薬の投与中止に至った有害事象は発疹であった。当該事象は非重篤な有害事象であり、転帰は未回復であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Listing 16.2.7.6）。

3）161505 試験（評価）

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6/85 例（7.1%）で 7 件報告された。内訳は、マントル細胞リンパ腫、胆管細胞癌、鼠径ヘルニア、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、心不全／低換気（同一症例）及び腹痛各 1 件であった。

マントル細胞リンパ腫、胆管細胞癌、鼠径ヘルニア、心不全／低換気（同一症例）は重篤な有害事象であり、詳細は表 2.7.4.2-10 に示した。慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー及び腹痛は非重篤な有害事象であり、このうち慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーは治験薬との関連ありと判定された。慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの転帰は回復したが後遺症あり、腹痛の転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.2.2）。

（2）治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止

1）TAK-771-3002 試験（評価）

① Epoch 1

Cohort 1（CIDP 患者）では、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止は 3/172 回（1.7%）発生し、うち 2/172 回（1.2%）が忍容性不良によるものであった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.4.1.1〕。

Cohort 2（MMN 患者）では、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止は発生しなかった。

② Epoch 2

Cohort 1（CIDP 患者）では、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止は 4/100 回（4.0%）発生したが、忍容性不良によるものは認められなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.4.1.2〕。

Cohort 2（MMN 患者）では、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止は 1/46 回（2.2%）発生し、この 1 回は忍容性不良によるものであった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.2.5.4.1.2〕。

2）161403 試験（評価）

Epoch 1 の本剤群では、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止は 37/600 回（6.2%）発生し、うち 3/600 回（0.5%）が忍容性不良によるものであった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.4）。

Epoch 1 のプラセボ群では、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止は 35/647 回（5.4%）発生し、うち 1/647 回（0.2%）が忍容性不良によるものであった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.4）。

3）161505 試験（評価）

治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止は 123/3487 回（3.5%）発生し、うち 3/3487 回（0.1%）が忍容性不良によるものであった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.2）。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

（1）器官別大分類別の有害事象

1）TAK-771-3002 試験（評価）

① Epoch 1

TAK-771-3002 試験の Epoch 1 におけるすべての有害事象の SOC 及び PT 別の発現頻度を表 2.7.4.10-付録-2 に示した。

Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体で発現頻度が 20%以上であった SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（57.7%、15/26 例）、「感染症および寄生虫症」（42.3%、11/26 例）、「神経系障害」（30.8%、8/26 例）並びに「傷害、中毒および処置合併症」及び「皮膚および皮下組織障害」（各 23.1%、6/26 例）であった。

Cohort 1（CIDP 患者）で発現頻度が 20%以上であった SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（52.6%、10/19 例）、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」（各 31.6%、6/19 例）並びに「傷害、中毒および処置合併症」（26.3%、5/19 例）であった。

Cohort 2（MMN 患者）で発現頻度が 20%以上であった SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「感染症および寄生虫症」（各 71.4%、5/7 例）、「皮膚および皮下組織障害」（42.9%、3/7 例）並びに「神経系障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」（各 28.6%、2/7 例）であった。

② Epoch 2

TAK-771-3002 試験の Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）におけるすべての有害事象の SOC 及び PT 別の発現頻度を表 2.7.4.10-付録-4 に示した。

Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体で発現頻度が 20%以上であった SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（43.5%、10/23 例）及び「感染症および寄生虫症」（30.4%、7/23 例）であった。

Cohort 1（CIDP 患者）で発現頻度が 20%以上であった SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（37.5%、6/16 例）、「感染症および寄生虫症」（31.3%、5/16 例）及び「神経系障害」（25.0%、4/16 例）であった。

Cohort 2（MMN 患者）で発現頻度が 20%以上であった SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（57.1%、4/7 例）並びに「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（各 28.6%、2/7 例）であった。

2）161403 試験（評価）

161403 試験におけるすべての有害事象の SOC 及び PT 別の発現頻度を表 2.7.4.10-付録-6 に示した。

本剤群で発現頻度が 20%以上であった SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（58.1%、36/62 例）、「神経系障害」（30.6%、19/62 例）及び「感染症および寄生虫症」（21.0%、13/62 例）であった。プラセボ群で発現頻度が 20%以上であった SOC は、「神経系障害」（25.7%、18/70 例）及び「胃腸障害」（20.0%、14/70 例）であった。

3）161505 試験（評価）

161505 試験におけるすべての有害事象の SOC 及び PT 別の発現頻度を表 2.7.4.10-付録-8 に示した。

発現頻度が 20%以上であった SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（58.8%、50/85 例）、「感染症および寄生虫症」（50.6%、43/85 例）、「神経系障害」（42.4%、36/85 例）、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」（各 40.0%、34/85 例）並びに「傷害、中毒および処置合併症」及び「皮膚および皮下組織障害」（各 20.0%、17/85 例）であった。

（2）治験実施計画書に基づく特に注目すべき有害事象

1）TAK-771-3002 試験（評価）

① Epoch 1

Epoch 1 の期間中、治験実施計画書に基づく特に注目すべき有害事象（定義は表 2.7.4.1-4 参照）は、Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体で 2/26 例（7.7%）で報告された。

上記 2 例は、Cohort 2（MMN 患者）で報告され、内訳は、アレルギー反応及び免疫複合体による全身反応各 1/7 例（14.3%）〔蕁麻疹及び血管炎（紫斑性発疹）各 1 例〕であった。Cohort 1（CIDP 患者）での報告はなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.38.1〕。

② Epoch 2

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）の期間中、治験実施計画書に基づく特に注目すべき有害事象（定義は表 2.7.4.1-4 参照）の報告はなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.38.2〕。

2）161403 試験（評価）

治験実施計画書に基づく特に注目すべき有害事象（定義は表 2.7.4.1-4 参照）は、本剤群の 2/62 例（3.2%）で報告され、内訳は、免疫複合体による局所反応及び血栓塞栓性事象各 1/62 例（1.6%）（注入部位硬結及び脳血管障害各 1 例）であった。プラセボ群での報告はなかった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.17）。

3）161505 試験（評価）

治験実施計画書に基づく特に注目すべき有害事象（定義は表 2.7.4.1-4 参照）は、6/85 例（7.1%）で報告され、内訳は、アレルギー反応 1/85 例（1.2%）（血管浮腫 1 例）、免疫複合体による局所反応 3/85 例（3.5%）（持続する硬結・結節 2 例、投与部位のジストロフィー又は線維性変化及び過度の炎症各 1 例）、血栓塞栓性事象 2/85 例（2.4%）（動脈及び静

脈各 1 例）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.6.1）。

（3）医薬品リスク管理計画書に基づく特に注目すべき有害事象

本剤の医薬品リスク管理計画書では、静注又は皮下注用の人免疫グロブリン製剤で既に知られている人免疫グロブリン製剤共通のリスク、及び本剤の臨床試験でよくみられたリスクを特定している。医薬品リスク管理計画書に基づき、表 2.7.4.1-5 に示す事象を別途「特に注目すべき有害事象」として評価した。

安全性評価に用いた試験のうち、CIDP/MMN 患者を対象とした 3 試験〔TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）、161403 試験の Epoch 1 並びに 161505 試験〕における特に注目すべき有害事象の発現状況について以下に要約した。

1）アナフィラキシー反応

ヒト血漿から製造された製品では、アナフィラキシー反応がみられることがあり、重度のアナフィラキシー反応は、人免疫グロブリン製剤の投与を受けるすべての患者に起こる可能性がある。特に選択的免疫グロブリン A（IgA）欠損症を有し、血清中に抗 IgA 抗体を持つ患者ではリスクが高まるとの報告がある[1][2]。

TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）、161403 試験の Epoch 1 並びに 161505 試験において、アナフィラキシー反応関連事象（定義は表 2.7.4.1-5 参照）を発現した被験者は認められなかった（添付資料 5.3.5.3-2、Integrated Summary of Safety for M274、M274_Table 2.1.1、M274_Table 2.2.1 及び M274_Table 2.3.1、添付資料 5.3.5.3-3、Integrated Summary of Safety for M274 (3002 IA2)、M274_Table 1）。

2）無菌性髄膜炎

発症機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤投与に関連して無菌性髄膜炎が発現することが知られている[3]。

TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）、161403 試験の Epoch 1 並びに 161505 試験において、無菌性髄膜炎（定義は表 2.7.4.1-5 参照）を発現した被験者は認められなかった（添付資料 5.3.5.3-2、Integrated Summary of Safety for M274、M274_Table 2.1.2、M274_Table 2.2.2 及び M274_Table 2.3.2、添付資料 5.3.5.3-3、Integrated Summary of Safety for M274 (3002 IA2)、M274_Table 2）。

3）急性腎障害

人免疫グロブリン製剤の投与に関連して急性腎障害が発症することが報告されている[4]。また、本剤にはスクロースは含まれていないものの、特にスクロースを含む人免疫グロブリン製剤では、腎障害との関連が示唆されている[5]。

TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）、161403 試験の Epoch 1 並びに 161505 試験において、急性腎障害関連事象（定義は表 2.7.4.1-5 参照）を発現した被験者は認められなかった（添付資料 5.3.5.3-2、Integrated Summary of Safety for M274、

M274_Table 2.1.3、M274_Table 2.2.3 及び M274_Table 2.3.3、添付資料 5.3.5.3-3、Integrated Summary of Safety for M274 (3002 IA2)、M274_Table 3）。

4）血栓塞栓症

人免疫グロブリン製剤投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症及び深部静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている[6][7][8]。

血栓塞栓症関連事象（定義は表 2.7.4.1-5 参照）は、TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）では認められなかったものの、161403 試験の Epoch 1 で 1 例、161505 試験で 2 例認められた（添付資料 5.3.5.3-2、Integrated Summary of Safety for M274、M274_Table 2.1.4、M274_Table 2.2.4 及び M274_Table 2.3.4、添付資料 5.3.5.3-3、Integrated Summary of Safety for M274 (3002 IA2)、M274_Table 4）。

161403 試験では本剤群で脳血管発作 1 例が認められ、重度、重篤、治験薬との因果関係は関連があるかもしれないと判断され、転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Listing 16.2.7.3）。161505 試験では虚血性脳卒中及び表在性血栓性静脈炎各 1 例が認められ、虚血性脳卒中は、軽度、重篤、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断され、転帰は回復したが後遺症ありであった。表在性血栓性静脈炎は、中等度、非重篤、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断され、転帰は回復であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Listing 16.2.7.1）。

5）漏出を伴う注入部位反応

本剤は投与 1 回あたりの IgG の注入量が皮下注製剤としては多く、rHuPH20 の投与により一度に大量の皮下投与を可能にしている。rHuPH20 の投与が不十分な場合、rHuPH20 の投与後速やかに SCIG, 10%を投与しなかった場合、速い投与速度で rHuPH20／SCIG, 10%を投与した場合、投与順の過誤、注射針の挿入角度が浅すぎる又は皮膚組織に対して短すぎる針を使用した場合等において、皮下組織内の圧力上昇による漏出を伴う注入部位反応の発現のおそれがある。また、局所硬結のリスクが増加し、注入ポンプ圧の上昇により紅斑及び疼痛による血管迷走神経反射が生じるおそれもある。さらに、漏出により IgG 投与が不十分となることで、期待する効果が得られない可能性も考えられる。

漏出を伴う注入部位反応関連事象（定義は表 2.7.4.1-5 参照）を含む局所性有害事象について、TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）、161403 試験の Epoch 1 並びに 161505 試験における発現状況を以下に要約した。いずれの試験においても、重篤な局所性有害事象は認められなかった。

① TAK-771-3002 試験（評価）

Epoch 1

Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体で、局所性有害事象は 57.7%（15/26 例）に 111 件認められた。発現頻度が高かった局所性有害事象は、注射部位紅斑（38.5%、10/26 例、45 件）、投与部位疼痛（11.5%、3/26 例、16 件）、注射部位そう痒感（11.5%、3/26 例、11 件）及び注射部位腫脹（11.5%、3/26 例、9 件）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.10.1〕。

また、治験薬との関連ありの局所性有害事象は 53.8%（14/26 例）に 107 件認められた。発現頻度が高かった治験薬との関連ありの局所性有害事象は、注射部位紅斑（34.6%、9/26 例、43 件）、投与部位疼痛（11.5%、3/26 例、16 件）、注射部位そう痒感（11.5%、3/26 例、11 件）及び注射部位腫脹（11.5%、3/26 例、9 件）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.12.1〕。

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）

Cohort 1 及び 2 を合わせた被験者全体で、局所性有害事象は 43.5%（10/23 例）に 61 件認められた。発現頻度が高かった局所性有害事象は、注射部位紅斑（17.4%、4/23 例、20 件）及び投与部位疼痛（13.0%、3/23 例、14 件）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.10.2〕。

また、治験薬との関連ありの局所性有害事象は 39.1%（9/23 例）に 59 件認められた。発現頻度が高かった治験薬との関連ありの局所性有害事象は、注射部位紅斑（17.4%、4/23 例、20 件）及び投与部位疼痛（13.0%、3/23 例、14 件）であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.12.2〕。

② 161403 試験（評価）

局所性有害事象は、プラセボ群の 11.4%（8/70 例）に 20 件、本剤群の 38.7%（24/62 例）に 141 件認められた。発現頻度が高かった局所性有害事象は、本剤群では注射部位紅斑（11.3%、7/62 例、16 件）、注入部位紅斑（9.7%、6/62 例、20 件）、注射部位疼痛（8.1%、5/62 例、19 件）及び注入部位疼痛（8.1%、5/62 例、11 件）であり、プラセボ群では注入部位疼痛（2.9%、2/70 例、8 件）及び注射部位疼痛（2.9%、2/70 例、4 件）であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.1）。

③ 161505 試験（評価）

局所性有害事象は 35.3%（30/85 例）に 524 件認められた。発現頻度が高かった局所性有害事象は、注入部位紅斑（15.3%、13/85 例、336 件）、注入部位そう痒感（5.9%、5/85 例、15 件）及び注射部位疼痛（5.9%、5/85 例、11 件）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.2）。

また、治験薬との関連ありの局所性有害事象は 31.8%（27/85 例）に 511 件認められた。発現頻度が高かった局所性有害事象は、注入部位紅斑（15.3%、13/85 例、336 件）、注入部位そう痒感（5.9%、5/85 例、15 件）、注射部位疼痛（5.9%、5/85 例、11 件）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.12）。

6）溶血性貧血

人免疫グロブリン製剤投与後に溶血性貧血が生じることがある。発症機序は解明されていないが、人免疫グロブリン製剤に含まれる供血者由来の血液型抗体が移行して、まれに溶血を引き起こすことが考えられる[9]。

TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）、161403 試験の Epoch 1 並びに 161505 試験において、溶血性貧血関連事象（定義は表 2.7.4.1-5 参照）を発現した被

験者は認められなかった（添付資料 5.3.5.3-2、Integrated Summary of Safety for M274、M274_Table 2.1.5、M274_Table 2.2.5 及び M274_Table 2.3.5、添付資料 5.3.5.3-3、Integrated Summary of Safety for M274 (3002 IA2)、M274_Table 5）。

7）肝機能障害、黄疸

発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤において肝機能障害や黄疸が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

肝機能障害、黄疸関連事象（定義は表 2.7.4.1-5 参照）は、TAK-771-3002 試験の Epoch 1 で 1 例、同試験の Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）で 1 例、161403 試験の Epoch 1 で 1 例、161505 試験で 2 例認められた（添付資料 5.3.5.3-2、Integrated Summary of Safety for M274、M274_Table 2.1.6、M274_Table 2.2.6 及び M274_Table 2.3.6、添付資料 5.3.5.3-3、Integrated Summary of Safety for M274 (3002 IA2)、M274_Table 6）。

TAK-771-3002 試験の Epoch 1 では、Cohort 1（CIDP 患者）でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例が認められ、軽度、非重篤、治験薬との因果関係は関連ありと判断され、転帰は未回復であった。また、Epoch 2 の Cohort 1 でも上記と同一被験者（CIDP 患者）でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められ、軽度、非重篤、治験薬との因果関係は関連ありと判断され、転帰は未回復であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Listing 16.2.7.1.1.1〕。161403 試験の Epoch 1 ではプラセボ群で脂肪肝 1 例が認められ、軽度、非重篤、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は未回復であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Listing 16.2.7.1）。161505 試験ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 2 例が認められ、うち 1 例は両事象ともに、中等度、非重篤、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断され、転帰は回復であった。また、他の 1 例は両事象ともに、軽度、非重篤、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は軽快であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Listing 16.2.7.1）。

8）血小板減少

発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤において血小板減少が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）、161403 試験の Epoch 1 並びに 161505 試験において、血小板減少関連事象（定義は表 2.7.4.1-5 参照）を発現した被験者は認められなかった（添付資料 5.3.5.3-2、Integrated Summary of Safety for M274、M274_Table 2.1.7、M274_Table 2.2.7 及び M274_Table 2.3.7、添付資料 5.3.5.3-3、Integrated Summary of Safety for M274 (3002 IA2)、M274_Table 7）。

9）肺水腫

発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤に含まれる抗ヒト白血球抗原抗体や抗好中球抗体が非心原性肺水腫を引き起こす可能性が考えられており[10][11]、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）、161403 試験の Epoch 1 並びに 161505 試験において、肺水腫関連事象（定義は表 2.7.4.1-5 参照）を発現した被験者は認められなかった（添付資料 5.3.5.3-2、Integrated Summary of Safety for M274、M274_Table 2.1.8、M274_Table 2.2.8 及び M274_Table 2.3.8、添付資料 5.3.5.3-3、Integrated Summary of Safety for M274 (3002 IA2)、M274_Table 8）。

2.7.4.2.2 健康成人を対象とした試験における有害事象の要約

本項では、健康成人を対象とした TAK-771-1001 試験における有害事象について要約した。結果の詳細は 2.7.6.1 に示した。

TAK-771-1001 試験全体で、有害事象は 51/51 例（100.0%）に 422 件報告された。そのうち、局所性有害事象は 51/51 例（100.0%）に 402 件報告され、全身性有害事象は 12/51 例（23.5%）に 20 件報告された。全身性有害事象は、漸増ありの Arm（15.2%）に比べ、漸増なしの Arm（38.9%）で発現頻度が高く、特に Arm 6〔高用量（1.0 g/kg）を漸増なしで投与した Arm〕で最も高頻度（50.0%）であった。

試験全体で 50%以上の被験者で報告された有害事象は、注入部位腫脹（100.0%、51/51 例）、注入部位紅斑（80.4%、41/51 例）、注入部位疼痛（68.6%、35/51 例）及び注入部位そう痒症（52.9%、27/51 例）であった。

有害事象はいずれも軽度であり、試験終了までに回復した。重度の有害事象及び試験中止に至った有害事象はみられなかった。また、死亡例はいなかった。

重篤な有害事象はみられなかった。なお、Arm 1〔低用量（0.4 g/kg）を従来の漸増法に従って投与した Arm〕の 1 例で人工流産が報告され、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。当該事象は、症例報告書（又は臨床データベース）において重篤な有害事象として記録されず、早期中止のページに記録されたため、解析に含まれなかった（当該事象の経過の詳細は、添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、12.6.4 項及び 14.3 項参照）。

以上、本試験の結果から、本剤は健康成人において用量漸増の有無を問わず、安全かつ良好な忍容性を示した。ただし、Arm 6〔高用量（1.0 g/kg）を漸増なしで投与した Arm〕では、他の Arm に比べ、早期中止に至った被験者の割合が高かったことから、特に高用量では用量漸増を行ったほうがより良好な忍容性を示す可能性がある。また、従来の漸増法を用いた場合（Arm 1 及び 4）とより短期間で治療用量に到達する漸増法を用いた場合（Arm 2 及び 5）では、有害事象の発現頻度や中止例の割合は同程度であった。

2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明

安全性評価に用いた各試験の死亡例及びその他の重篤な有害事象の個別報告は第 5 部の個々の治験総括報告書に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 CIDP/MMN 患者を対象とした試験

（1）TAK-771-3002 試験（評価）

Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における臨床検査値のベースラインからの変化の平均値について、Cohort 1（CIDP 患者）及び Cohort 2（MMN 患者）ともに臨床的に問題となる所見はみられなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、12.6 項〕。

臨床検査値関連の有害事象として、Cohort 1（CIDP 患者）でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例（同一症例）が認められたが、いずれも軽度かつ非重篤であった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Listing 16.2.7.1.1.1〕。

（2）161403 試験（評価）

Epoch 1 における溶血関連を含む臨床検査結果から、本剤の投与による安全性の懸念は認められなかった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、12.1.4 項）。

（3）161505 試験（評価）

血液学的検査及び生化学検査のパラメータについて、先行試験である 161403 試験の割付内容（プラセボ群及び本剤群）による違いはみられなかった。

ベースライン時から本剤投与後にかけて毒性グレードが 3 未満から 3 以上に悪化した被験者数は、血清総ビリルビン（増加）、ナトリウム（増加）及びカリウム（増加）ではいずれも 1 又は 2 例であったが、リンパ球数（減少）については複数の評価時点でベースラインから悪化した被験者が認められた（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、12.4.2.2 項）。

2.7.4.3.2 健康成人を対象とした試験

（1）TAK-771-1001 試験（評価）

血液学的検査、生化学検査、尿検査又は凝固検査のパラメータについて、臨床的に意味のあるベースラインからの変化はみられず、Arm 間での大きな違いもみられなかった。また、有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった（添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、12.5 項）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 CIDP/MMN 患者を対象とした試験

（1）TAK-771-3002 試験（評価）

Cohort 1（CIDP 患者）では、バイタルサインの臨床的に問題となる可能性のあるベースラインからの変化として、拡張期血圧の異常（105 mmHg 以上かつベースラインから 15 mmHg 以上増加）を示した被験者が Epoch 1 の Week 14 及び Week 17 並びに Epoch 2 の Week 12 及び Week 24 で各 1 例認められた。また、体重の異常（ベースラインから 7%以上

増加、又は 7%以上減少）を示した被験者が Epoch 1 の Week 26 で 1 例、Epoch 2 の Week 12 で 2 例認められた。

Cohort 2（MMN 患者）では、バイタルサインの臨床的に問題となる可能性のあるベースラインからの変化として、拡張期血圧の異常（50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上低下）を示した被験者が Epoch 2 の Week 4 で 1 例認められた〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、12.5.1 項〕。

有害事象として報告されたバイタルサインの異常はなく、全体として、バイタルサインのベースラインからの変化の平均値について臨床的に問題となる所見はみられなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、12.6 項〕。

（2）161403 試験（評価）

Epoch 1 のバイタルサイン及び身体所見において、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、12.1.5 項）。

（3）161505 試験（評価）

本剤投与後のいくつかの評価時点で、収縮期血圧の異常（90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上減少）、拡張期血圧の異常（105 mmHg 以上かつベースラインから 15 mmHg 以上増加）、脈拍の異常（50 bpm 以下かつベースラインから 15 bpm 以上減少、又は 120 bpm 以上かつベースラインから 15 bpm 以上増加）、体重の異常（ベースラインから 7%以上増加、又は 7%以上減少）が認められたものの（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、12.5 項）、バイタルサイン及び身体所見において、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

2.7.4.4.2 健康成人を対象とした試験

（1）TAK-771-1001 試験（評価）

バイタルサインについては、有害事象として低血圧が Arm 6 の 2 例で、収縮期血圧低下が Arm 4 の 1 例で報告され、これらの事象は治験薬との関連があるかもしれないと判断された（添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、12.6 項）。身体所見及び心電図において、臨床的に問題となる所見はみられなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 日本人 CIDP/MMN 患者における安全性（非日本人 CIDP 患者との比較）

TAK-771-3002 試験の Epoch 1 で得られた日本人 CIDP/MMN 患者における有害事象発現頻度について、161403 試験の Epoch 1 で得られた海外の CIDP 患者における有害事象発現頻度との比較を行った。

TAK-771-3002 試験及び 161403 試験の有害事象発現頻度の比較を表 2.7.4.5-1 に示した。また、これらの試験で発現頻度が高かった有害事象の比較を表 2.7.4.5-2 に示した。

TAK-771-3002 試験は被験者数が限られていたため結果の解釈に限界があるものの、TAK-771-3002 試験及び 161403 試験における有害事象の発現頻度はそれぞれ 88.5%及び

79.9%、治験薬との関連ありの有害事象の発現頻度はそれぞれ 61.5%及び 61.3%であり、国内外の試験間で同程度であった。また、TAK-771-3002 試験では、161403 試験に比べ、局所性有害事象の発現頻度（それぞれ 57.7%及び 38.7%）及び投与あたりの発現件数（それぞれ 0.47 及び 0.24 件／回）、並びに治験薬との関連ありの局所性有害事象の投与あたりの発現件数（それぞれ 0.45 及び 0.21 件／回）がやや高い傾向がみられたものの、TAK-771-3002 試験でみられた局所性有害事象はいずれも非重篤で重症度はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかったことから、臨床上問題となる安全性上の懸念はないと考えられた。その他の有害事象の傾向について、明らかな違いは認められなかった（表 2.7.4.5-2）。

その他の重要な有害事象（2.7.4.2.1.5）、特に注目すべき有害事象〔2.7.4.2.1.6（2）及び 2.7.4.2.1.6（3）〕においても、日本人 CIDP/MMN 患者特有の安全性の懸念は認められなかった。また、TAK-771-3002 試験では重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.4）。

以上を踏まえると、日本人と非日本人の間で安全性に臨床上問題となる大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.4.5-1　TAK-771-3002 試験及び 161403 試験の有害事象発現頻度の比較

	TAK-771-3002 Epoch 1 (CIDP+MMN) TAK-771 (N=26)			161403 Epoch 1 (CIDP) TAK-771 (N=62)		
	Number of Subjects (%) Events	Events Per Infusion	Events per 1000 Subject-Years	Number of Subjects (%) Events	Events Per Infusion	Events per 1000 Subject-Years
すべての有害事象	23 (88.5) 197	0.83	17979.57	49 (79.9) 342	0.57	12491.55
局所性有害事象	15 (57.7) 111	0.47	10130.62	24 (38.7) 141	0.24	5150.02
全身性有害事象	22 (84.6) 86	0.36	7848.95	43 (69.4) 201	0.34	7341.52
治験薬との関連ありの有害事象	16 (61.5) 158	0.67	14420.16	38 (61.3) 223	-	-
局所性有害事象	14 (53.8) 107	0.45	9765.55	-	0.21	4529.1
全身性有害事象	10 (38.5) 51	0.22	4654.61	-	0.17	3615.98

出典：添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.12.1、Table 14.3.1.13.1、Table 14.3.1.25.1、Table 14.3.1.29.1、Table 14.3.1.31.1、Table 14.3.1.32.1、Table 14.3.1.33.1 及び Table 14.3.1.34.1、添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.2.1、Table 14.3.1.2.2、Table 14.3.1.2.3、Table 14.3.1.2.4、Table 14.3.1.3、Table 14.3.1.11.1 及び Table 14.3.1.11.2
CIDP：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、MMN：多巣性運動ニューロパチー

表 2.7.4.5-2　TAK-771-3002 試験及び 161403 試験における主な有害事象の比較

	TAK-771-3002 Epoch 1 (CIDP+MMN) TAK-771 (N=26)		161403 Epoch 1 (CIDP) TAK-771 (N=62)	
発現頻度	局所性	全身性	局所性	全身性
すべての有害事象				
10%以上	注射部位紅斑 投与部位疼痛 注射部位そう痒感 注射部位腫脹	頭痛 上咽頭炎 そう痒症	注射部位紅斑	頭痛 悪心 発熱
5%以上 10%未満	投与部位紅斑 投与部位溢出 注射部位熱感	COVID-19 副鼻腔炎 足骨折	注射部位疼痛 注入部位疼痛 注入部位紅斑 注入部位浮腫 注射部位そう痒感 注入部位そう痒感	疲労 そう痒症 背部痛 浮動性めまい 高血圧
治験薬との関連ありの有害事象				
10%以上	注射部位紅斑 投与部位疼痛 注射部位そう痒感 注射部位腫脹	頭痛	（該当なし）	（該当なし）
5%以上 10%未満	投与部位紅斑 注射部位熱感	そう痒症	注射部位紅斑 注入部位紅斑 注射部位疼痛 注入部位疼痛 注入部位浮腫 注入部位そう痒感	悪心 そう痒症 疲労 頭痛

出典：添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.10.1、Table 14.3.1.11.1、Table 14.3.1.12.1 及び Table 14.3.1.13.1、添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.1、Table 14.3.1.2.3 及び Table 14.3.1.11

CIDP：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、MMN：多巣性運動ニューロパチー

2.7.4.5.1.2 年齢別の安全性

161403 試験の Epoch 1 で得られた海外の CIDP 患者における有害事象発現頻度について、年齢別（55 歳以下、55 歳超）の層別解析を実施した。

プラセボ群及び本剤群を合わせた有害事象発現頻度は、55 歳以下で 76.6%（49/64 例）、55 歳超で 58.8%（40/68 例）であり、55 歳以下の層は 55 歳超の層よりも有害事象発現頻度が高かった。55 歳以下の層の投与群別の内訳は、プラセボ群及び本剤群がそれぞれ 72.2%（26/36 例）及び 82.1%（23/28 例）であった。55 歳超の層の投与群別の内訳は、プラセボ群及び本剤群がそれぞれ 41.2%（14/34 例）及び 76.5%（26/34 例）であり、プラセボ群に比べ本剤群で発現頻度が高かった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.6）。

また、高齢者集団における安全性を以下のとおり検討した。

161403 試験 Epoch 1 の本剤群には 65 歳超の被験者 13 例が組み入れられたが、18 歳以上 65 歳以下の被験者と比べ、安全性プロファイルに明らかな違いはみられなかった[12]。

なお、日本人 CIDP/MMN 患者を対象とした TAK-771-3002 試験では有害事象発現頻度の年齢別の層別解析は行っていないものの、Epoch 1 では 65 歳未満の被験者 17 例（CIDP 患者 13 例、MMN 患者 4 例）、65 歳以上の被験者 9 例（CIDP 患者 6 例、MMN 患者 3 例）の安全性データが得られており、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）では 65 歳未満の被験者 16 例

（CIDP 患者 12 例、MMN 患者 4 例）、65 歳以上の被験者 7 例（CIDP 患者 4 例、MMN 患者 3 例）の安全性データが得られている〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Listing 16.2.1.1.1 及び Listing 16.2.1.1.2〕。TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）では、これらいずれの年齢層でも、重度の有害事象、重篤な有害事象はみられず〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Listing 16.2.7.3.1.1、Listing 16.2.7.3.1.2、Listing 16.2.7.8.1.1 及び Listing 16.2.7.8.1.2〕、本剤は年齢によらず良好な安全性プロファイルを有すると考えられた。

2.7.4.5.1.3 男女別の安全性

161403 試験の Epoch 1 で得られた海外の CIDP 患者における有害事象発現頻度について、男女の層別解析を実施した。

プラセボ群及び本剤群を合わせた有害事象発現頻度は、女性で 75.9%（44/58 例）、男性で 60.8%（45/74 例）であり、女性は男性よりも有害事象発現頻度が高かった。女性の投与群別の内訳は、プラセボ群及び本剤群がそれぞれ 75.0%（24/32 例）及び 76.9%（20/26 例）であり、投与群間で大きな差はみられなかった。一方、男性の投与群別の内訳は、プラセボ群及び本剤群がそれぞれ 42.1%（16/38 例）及び 80.6%（29/36 例）であり、プラセボ群に比べ本剤群で発現頻度が高かった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.5）。

なお、日本人 CIDP/MMN 患者を対象とした TAK-771-3002 試験では有害事象発現頻度の男女別の層別解析は行っていないものの、Epoch 1 では男性被験者 16 例（CIDP 患者 11 例、MMN 患者 5 例）、女性被験者 10 例（CIDP 患者 8 例、MMN 患者 2 例）の安全性データが得られており、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）では男性被験者 14 例（CIDP 患者 9 例、MMN 患者 5 例）、女性被験者 9 例（CIDP 患者 7 例、MMN 患者 2 例）の安全性データが得られている〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Listing 16.2.1.1.1 及び Listing 16.2.1.1.2〕。TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）では、男女ともに、重度の有害事象、重篤な有害事象はみられず〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Listing 16.2.7.3.1.1、Listing 16.2.7.3.1.2、Listing 16.2.7.8.1.1 及び Listing 16.2.7.8.1.2〕、本剤は性別によらず良好な安全性プロファイルを有すると考えられた。

2.7.4.5.1.4 rHuPH20 に対する抗体発現の有無別の安全性

TAK-771-3002 試験の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）、161403 試験の Epoch 1 並びに 161505 試験において、rHuPH20 に対する抗体発現による安全性への影響について検討した。

TAK-771-3002 試験

TAK-771-3002 試験の Epoch 1 では、Cohort 1 及び 2 を合わせた全体で 4/26 例（15.4%）に抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が発現した。Cohort 別の内訳は、Cohort 1（CIDP 患者）で 2/19 例（10.5%）、Cohort 2（MMN 患者）で 2/7 例（28.6%）であった。抗

rHuPH20 中和抗体の発現は認められなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.5.2 及び Listing 16.2.8.8〕。

TAK-771-3002 試験の Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）では、Cohort 1 及び 2 を合わせた全体で 5/22 例（22.7%）に抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が発現した。Cohort 別の内訳は、Cohort 1（CIDP 患者）で 3/15 例（20.0%）、Cohort 2（MMN 患者）で 2/7 例（28.6%）であった。抗 rHuPH20 中和抗体の発現は認められなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.5.2 及び Listing 16.2.8.8〕。

Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）を通した期間では、Cohort 1 及び 2 を合わせて 6 例に抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が少なくとも 1 時点で発現し、そのうち 5 例で 143 件の有害事象が認められた。143 件の内訳は、抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体発現前に認められた事象が 82 件、発現後に認められた事象が 61 件であり、抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体の発現に伴う有害事象発現頻度の増加は認められず、治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象（アレルギー反応、局所性及び全身性の免疫複合体を介した反応並びに血栓塞栓イベント）も認められなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Listing 16.2.7.9.1.1 及び Listing 16.2.7.9.1.2〕。

161403 試験 Epoch 1

161403 試験の Epoch 1 では、本剤群 7/62 例（11.3%）、プラセボ群 1/70 例（1.4%）で抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が少なくとも 1 時点で発現した。いずれの被験者も抗 rHuPH20 中和抗体の発現は認められなかった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.5.7）。

Epoch 1 の期間中、抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が発現した本剤群 7 例中 6 例（85.7%）で 12 件の有害事象が報告された。このうち、4 例 8 件は抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体の最初の発現前に報告された有害事象であり、2 例 4 件は抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体の最初の発現後に報告された有害事象であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.21 及び Table 14.3.1.23）。抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体発現後に報告された有害事象 4 件の内訳は、疲労、注射部位紅斑、注射部位浮腫及び振戦各 1 件であり、いずれも重症度は軽度であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Listing 16.2.7.1 及び Listing 16.2.7.11）。抗 rHuPH20 結合抗体による有害事象発現頻度の増加はみられず、rHuPH20 に対する過敏症反応や、抗 rHuPH20 結合抗体に起因する有害事象も認められなかった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、12.1.5.3 項及び 12.3.1 項）。

161505 試験

161505 試験では、14/85 例（16.5%）で抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が少なくとも 1 時点で発現した。さらに 2/85 例（2.4%）で抗 rHuPH20 中和抗体が発現した（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.4.3）。

本試験期間中、抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が発現した被験者 14 例中 13 例（92.9%）で 347 件の有害事象が報告された。このうち、10 例 30 件は抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体の最初の発現前に報告された有害事象であり、13 例 317 件は抗体価 160

以上の抗 rHuPH20 結合抗体の最初の発現後に報告された有害事象であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.10）。ただし、抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が発現した 14 例中 11 例は本試験の最初の評価時点（Week 12）で抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体の発現が認められたことから（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.4.3）、上記の有害事象発現件数の差は観察期間の差に起因する可能性が考えられた。抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が発現した被験者 14 例における投与あたりの有害事象発現件数は、抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体の発現前及び発現後でそれぞれ 0.40 及び 0.47 件／回であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.10.1）。

2 例で抗 rHuPH20 中和抗体の発現が一過性に認められたが、これらの被験者で抗 rHuPH20 中和抗体に伴う有害事象の発現は報告されなかった。rHuPH20 の効果消失による事象（例：腹部膨満感の遷延、CIDP の再発及び疾患進行）もみられず、免疫複合体による局所及び全身反応（注射部位の硬結等）やアレルギー反応もみられなかった。

以上、抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体による有害事象発現頻度の増加は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、12.5.3 項及び 12.6 項）。

2.7.4.5.2 外因性要因

食事習慣、喫煙又は飲酒などの外因性要因が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性について検討したデータは得られていない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用及び薬物疾患相互作用について検討したデータは得られていない。

なお、IgG の投与後は、受動的に移行したさまざまな抗体が患者の血液中で一時的に増加することにより、血清学的検査（例：A 型肝炎、B 型肝炎、麻疹、水痘等）の結果が誤って陽性になる可能性があることが報告されている。また、抗体が赤血球抗原（例：A、B 及び D）に受動的に移行することで、直接又は間接抗グロブリン（クームス）試験が陽性になる可能性がある。さらに、血中 β-D-グルカンの検出により真菌感染の診断補助を行う場合、β-D-グルカンを含有する人免疫グロブリン製剤の投与により検査結果が偽陽性になり、なおかつ投与後数週間にわたってこの状態が持続する可能性がある。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤の投与を受けた女性における長期安全性データを収集した非介入の妊娠レジストリ試験（161301 試験）の結果から、本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルは、妊婦でも変更がないことが示されている。本試験では、妊娠前又は妊娠中に本剤の投与を受けた母親 9 例（出産前 4 例、出産後 5 例）を登録し、7 例が本剤群、2 例が代替治療群であった。さらに、乳児 7 例を登録し、5 例が本剤群、2 例が代替治療群であった。本試験で報告された有害事象のうち、母親に対する過去又は現在の本剤の投与と関連があると判断されたものはなく、本剤の投与変更（投与量の減量、投与中断又は投与中止）に至ったものもなかった。また、抗 rHuPH20 結合抗体又は中和抗体、並びに局所性有害事象及び免疫反応に関連した有害事象の発現も報告されなかった。妊娠中に本剤の投与を受けた母親から生まれた乳児 5

例のアプガースコアはいずれも正常であった。レトロスペクティブコホートでは 5 例の母親が出産後に登録されたため、これらの母親における妊娠中の抗 rHuPH20 抗体に関するデータは得られなかった。妊娠中の本剤投与に関連する分娩合併症はみられなかった。本剤群の乳児 2 例で軽微な先天異常 2 件（口蓋裂を伴わない口唇裂及び外反踵足各 1 件）が報告されたが、いずれも本剤と関連なしと判断された。本試験は症例数が限られていたことを考慮すると、これらの先天異常は偶発的なものである可能性がある。なお、口唇裂又は弯足に関連する既知のリスク因子はこれらの乳児の母親から報告されなかったものの、口唇裂の乳児の母親からは先天性両側腎異常が報告された。ただし、本試験は症例数が少なくデータ限られていることから、この解釈には注意が必要である。

授乳に関しては、ウサギ及びマウスを用いた非臨床試験において、母動物の抗 rHuPH20 抗体が授乳中に仔動物に移行することが報告されている。妊娠又は出生児の発達に対する抗 rHuPH20 抗体の有害作用は認められていない。ただし、ヒトにおいて授乳中に移行する抗 rHuPH20 結合抗体の影響は不明である。したがって、授乳中の本剤の投与は、授乳による発達及び健康上の利益に加え、母親への本剤投与の臨床的必要性、及び本剤又は母親の基礎疾患による授乳児への潜在的な有害作用を踏まえて検討する必要がある。

以上、妊婦及び授乳婦に対する本剤の投与データは限られていることを踏まえると、妊娠及び授乳時の本剤の投与では、以下の点に注意すべきである。

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 授乳婦への投与においては、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

2.7.4.5.5 過量投与

本剤の過量投与に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の離脱症状及び反跳現象を示唆するデータは得られていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤による自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を示唆するデータは得られていない。

2.7.4.6 本剤の医師主導試験で得られた MMN 患者における安全性成績

海外では MMN 患者を対象とした医師主導試験 2 試験が実施されており、これらの試験の公表文献（Herraets et al., 2019 及び Al-Zuhairy et al., 2019、いずれも参考資料）で報告された本剤の安全性成績を以下に要約した。

（1）Al-Zuhairy et al., 2019

：添付資料番号 5.3.5.1-2（参考）

試験デザイン

本試験は、18 歳以上の MMN 患者を対象に、本剤と従来の皮下注用免疫グロブリン（cSCIG）の有効性及び安全性を比較評価する無作為化、観察者盲検、クロスオーバー、非劣性試験である。本試験はデンマークの 3 施設で実施された。

本試験では、本剤を 24 週間投与した後に cSCIG を 24 週間投与する群と、cSCIG を 24 週間投与した後に本剤を 24 週間投与する群に各 10 例を無作為割付した。両群ともに試験期間は 48 週間（各薬剤の投与期間は 24 週間、washout 期間なし）であった。IgG の投与量は試験開始前の 3 ヵ月間に受けていた cSCIG と同量とした。

その他、試験デザインの詳細は 2.7.6.3 に示した。

安全性成績

全身性副作用は全被験者の 44%で認められ、発現頻度は cSCIG 投与時及び本剤投与時で同程度であった。

局所性副作用の投与あたりの発現件数は、cSCIG（0.09 件／回）に比べ、本剤（0.63 件／回）で多かったものの、局所性副作用の総発現件数は cSCIG 投与時と本剤投与時で同程度であった。

本試験では、MMN 患者 20 例中 2 例が副作用のために本剤の投与を中止したが、試験全体で、本剤の投与に伴う重篤な副作用（心血管系、脳血管系及びアナフィラキシー等を含む）や死亡例は認められず、安全性に問題がないことが示された。

臨床検査では、投与開始 7 日目のヘモグロビン値が、cSCIG 投与時（9.2 mmol/L）に比べ、本剤投与時（8.9 mmol/L）で 3%低かったものの、いずれの評価時点においても本剤投与と cSCIG 投与時で大きな差はなかった。生化学的検査において溶血の徴候は認められなかった。

その他、本試験の結果の詳細は 2.7.6.3 に示した。

（2）Herraets et al., 2019

：添付資料番号 5.3.5.2-3（参考）

試験デザイン

本試験は、18 歳以上の MMN 患者を対象に、本剤を投与した時の安全性を IVIG と比較して評価する、前向き、非盲検試験である。本試験はオランダの 1 施設で実施された。

本試験は、IVIG 投与期（12 週間）及びそれに続く本剤投与期（36 週間）の 2 期で構成された。IVIG 投与期では、本試験開始前に行われていた IVIG 維持療法と同じレジメンで IVIG の投与が行われ、被験者は 12 週目まで 6 週ごとに来院した（Visit 1～3）。その後の本剤投与期では、IVIG と同じ投与量及び投与頻度で本剤を投与することとされたが、本剤の投与開始時は、初回投与で本来の投与量の 25%、翌週に本来の投与量の 50%、さらにその翌週に本来の投与量全量を投与する漸増スケジュールが用いられた。本剤投与期では、被験者は 18、24、36 及び 48 週目に来院した（それぞれ Visit 4、5、6 及び 7）。

その他、試験デザインの詳細は 2.7.6.7 に示した。

安全性成績

本剤投与期では、17 例中 9 例（52.9%）が本剤の投与を早期に中止した。これらの被験者における投与回数の平均値（標準偏差）は 4.7（4.6）回であった。本剤の投与を継続した被験者（8 例）と中止した被験者（9 例）でベースライン特性に統計学的に有意な差はみられなかった（表 2.7.6.7-2）。

本剤の投与を中止した 9 例のうち、6 例は有害事象〔注射部位の局所反応（6 例）、悪心（1 例）、痙攣（1 例）、全身倦怠感（2 例）及び頭痛（1 例）[1]〕により投与を中止した。その他、筋力低下がみられた 1 例は本剤の投与量の増量を拒否して IVIG への切替えを選択したことにより投与中止に至り、2 例〔本剤投与との関連なしと判断された重篤な有害事象（虚血性脳卒中）が発現した 1 例、及び本剤の投与量を増量したにもかかわらず筋力低下がみられた 1 例〕は治験担当医師の判断で中止に至った。

全身性有害事象の発現頻度は、IVIG 投与期（11.6 件／人年）に比べ、本剤投与期（5.0 件／人年）で低かった。また、IVIG 投与時に比べ、本剤投与時は、頭痛及び全身倦怠感の発現頻度が低かったものの、痙攣及び注射部位の局所反応の発現頻度が高かった（表 2.7.6.7-3）。溶血性貧血の発現は認められず、また、本剤投与開始後の抗 rHuPH20 結合抗体の発現も認められなかった。

重篤な有害事象は、2 例で 3 件（冠動脈疾患／糖尿病及び虚血性脳卒中）報告されたが、いずれも本剤投与と関連なしと判断された。

重篤な有害事象がみられた 2 例のうち 1 例では、本剤投与期の Visit 4 に狭心症が報告された。本事象は試験開始 3 ヵ月前（IVIG 投与中）から症状があったものの、IVIG 投与期の Visit 1～3 で未報告であった事象であり、心臓学的評価の結果、冠動脈疾患と診断された。当該被験者は心血管リスク因子（高血圧、高コレステロール血症、頸動脈内膜剥離術により治療された再発性の一過性脳虚血発作及び喫煙）を有していた。また、当該被験者は、その後、新たに発現した重篤な有害事象（糖尿病）のため、IVIG 投与を受けていた Visit 6 から Visit 7 にかけて入院した。

虚血性脳卒中の 1 例は、それまで受けていた高用量（IgG 40 g）の IVIG 維持療法に加え、本剤を低用量（IgG 10 g）で 1 回投与したところ、頭痛及び視覚の異常（左視野の点状の視野欠損）が発現し、大脳の磁気共鳴画像法検査において後頭葉に小さな梗塞が認められた。神経血管専門医による検査の結果、心血管リスク因子（高コレステロール血症、高血圧及び喫煙）が組み合わさったことが原因である可能性が高いと考えられた。当該被験者は経過観察中に回復し、視野の回復は眼科医による視野検査で確認された。

その他、本試験の結果の詳細は 2.7.6.7 に示した。

2.7.4.7 IVIG, 10%の臨床試験で得られた MMN 患者における安全性成績

MMN 患者に IVIG, 10%を静脈内投与したときの安全性成績が海外第 3 相試験（160604 試験、参考資料）から得られている。IVIG, 10%は、本剤の構成成分である SCIG, 10%と同一製剤であり、投与経路や rHuPH20 を投与していないといった違いがあるため結果の解釈には限界があるものの、MMN 患者に IVIG, 10%を静脈内投与したときの安全性成績は、本剤

[1] 複数の有害事象により中止に至った被験者については事象ごとに1例を計数した。

の安全性を評価するうえで参考になると考えたことから、当該試験の安全性成績を以下に要約した。

（1）海外第 3 相試験（160604 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.1-3（参考）**

試験デザイン

160604 試験は、18 歳以上の MMN 患者を対象に、IVIG, 10%を静脈内投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する、海外第 3 相、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験である。

本試験は 3 つの安定期（安定期 1、2 及び 3）及び 2 つのクロスオーバー期（クロスオーバー期 1 及び 2）を含む計 5 期（各 12 週間、計 60 週間）で構成された。安定期では、すべての被験者に非盲検下で IVIG, 10%を投与した。また、クロスオーバー期では、投与順序 1（クロスオーバー期 1 で IVIG, 10%、クロスオーバー期 2 でプラセボを投与）又は投与順序 2（クロスオーバー期 1 でプラセボ、クロスオーバー期 2 で IVIG, 10%を投与）のいずれかに被験者を無作為割付し、二重盲検下で IVIG, 10%又はプラセボ（ヒトアルブミン液 0.25%）を投与した。12 週間の各期において、治験薬は、2 週間隔投与の場合は 6 回、3 週間隔投与の場合は 4 回、4 週間隔投与の場合は 3 回投与し、治験薬の投与量及び投与間隔は、各被験者の試験開始前に受けていた IVIG の投与量及び投与間隔に基づき設定された。

すべての被験者は安定期 1（IVIG, 10%の非盲検投与）から開始した。安定期 1 の終了後に無作為化を行い、割り付けた投与順序に従い、クロスオーバー期 1 及び 2 で IVIG, 10%又はプラセボを二重盲検下で投与した。また、クロスオーバー期 1 及び 2 の間に安定期 2、クロスオーバー期 2 の終了後に安定期 3 を実施し、それぞれ IVIG, 10%を非盲検下で投与した。

安全性成績

本試験では、44 例が IVIG, 10%の投与を受け、そのうち 41 例が 60 週間の試験期間（48 週間の IVIG 投与期及び 12 週間のプラセボ投与期）を完了した。試験全体で、IVIG, 10%の 1 ヵ月あたりに換算した投与量の中央値は 1.2 g/kg（範囲：0.5～2.4 g/kg）、IVIG, 10%の投与期間の中央値は 335 日間（範囲：133～371 日）であった。

IVIG, 10%投与期間中には 319 件の有害事象が報告された。そのうち重篤な有害事象は 2 件（霧視及び肺塞栓症）であり、肺塞栓症の 1 件（1 例）は治験薬との関連ありと判断された。また、非重篤な有害事象は 317 件であり、そのうち 100 件が治験薬との関連ありと判断された。プラセボ投与期間中には計 52 件の有害事象が報告され、そのうち 15 件が治験薬との関連ありと判断された。

5%以上の被験者で報告された治験薬との関連ありの有害事象は、頭痛〔IVIG, 10%投与期及びプラセボ投与期でそれぞれ 25.0%（11/44 例）及び 4.7%（2/43 例）〕及び筋力低下〔同 6.8%（3/44 例）及び 2.3%（1/43 例）〕であった。また、IVIG, 10%及びプラセボの投与 1 回あたりに換算した発現頻度は、頭痛はそれぞれ 2.1%（21 件/983 回）及び 2.3%（3 件/129 回）、筋力低下は 2.1%（21 件/983 回）及び 2.3%（3 件/129 回）であった。

その他、本試験の安全性評価結果の詳細は 2.7.6.4 に示した。

本試験の結果から、MMN 患者に IVIG, 10%を投与したときの安全性及び忍容性は良好であることが示された。

2.7.4.8 市販後データ

本剤は、欧州連合で 2013 年 5 月に承認され、2024 年 5 月 31 日時点で欧州及び米国を含む 45 ヵ国で承認されている（添付資料 5.3.6-1、PBRER）。

本剤の最初の承認日から 2024 年 5 月 31 日までの期間において、市販後に本剤の投与を受けた患者数は、累計で月あたり平均 [redacted] 例[2]と推定されている。

これまでに得られた臨床試験における有効性データ、文献報告、臨床試験及び市販後に報告された有害事象等の安全性の累積データを評価した結果、本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルに変更はないと考えられる。

なお、最新の PBRER（データカットオフ日：2024 年 5 月 31 日）で示されている本剤の安全性検討事項は表 2.7.4.8-1 のとおりである。

表 2.7.4.8-1　本剤の安全性検討事項

分類	安全性検討事項
重要な特定されたリスク	・アナフィラキシー反応を含むアレルギー及び過敏症反応（特に IgA 欠損症患者） ・免疫応答の変化： - 生ワクチン（麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、水痘ワクチン等）の有効性低下 - 免疫グロブリン投与後の血清学的検査への干渉 ・注入部位反応（注入部位漏出） ・血栓塞栓性事象 ・溶血及び溶血性貧血 ・無菌性髄膜炎症候群
重要な潜在的リスク	・感染性因子の伝播 ・限局性感染の拡大 ・腎機能障害及び腎不全 ・投薬過誤（誤った順序による投与）
重要な不足情報	・妊婦及び授乳婦における限られた安全性情報 ・新生児又は 2 歳未満の乳児における限られた安全性情報、及び 18 歳未満の患者における限られた長期投与時の情報 ・抗 rHuPH20 抗体の発現に関連した長期的な局所及び全身反応についての限られた臨床データ

出典：添付資料 5.3.6-1、PBRER、Table 16.a

2.7.4.9 参考文献

[1] Laschinger C, Shepherd FA, Naylor DH. Anti-IgA-mediated transfusion reactions in Canada. Can Med Assoc J. 1984;130:141-4.（添付なし）

[2] Björkander J, Hammarström L, Smith CI, Buckley RH, Cunningham-Rundles C, Hanson LA. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. J Clin Immunol. 1987;7(1):8-15.（添付なし）

[2] 2013年5月16日から2024年5月31日までの調査単位期間における患者1人あたり月あたり40 gの人免疫グロブリンを使用継続したと仮定した場合の推定患者曝露

[3] Bharath V, Eckert K, Kang M, Chin-Yee IH, Hsia CC. Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: a retrospective review at a single tertiary care center. Transfusion. 2015;55(11):2597-605.（添付なし）

[4] Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. J Am Soc Nephrol. 1997;8(11):1788-94.（添付なし）

[5] Carbone J. Adverse reactions and pathogen safety of intravenous immunoglobulin. Curr Drug Saf. 2007;2(1):9-18.（添付なし）

[6] Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. Neurology. 1994;44(2):223-6.（添付なし）

[7] Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. Lancet. 1986;2(8500):217-8.（添付なし）

[8] Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. Am J Hematol. 2000;65(1):30-4.（添付なし）

[9] Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Transfus Med Rev. 2003;17:241-51.（添付なし）

[10] Vlaar APJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. Lancet. 2013;382(9896):984-94.（添付なし）

[11] Ravindranath MH, Terasaki PI, Pham T, Jucaud V, Kawakita S. Therapeutic preparations of IVIg contain naturally occurring anti–HLA-E antibodies that react with HLA-Ia (HLA-A/-B/-Cw) alleles. Blood. 2013;121(11):2013-28.（添付なし）

[12] HYQVIA [Immune Globulin Infusion 10% (Human) with Recombinant Human Hyaluronidase] Solution, for subcutaneous administration [prescribing information]. Lexington, MA, USA: Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc., 2024 Jan.（添付なし）

2.7.4.10 付録

表 2.7.4.10-付録-1　治験実施計画書に基づく特に注目すべき有害事象の定義

（TAK-771-3002 試験）

特に注目すべき有害事象名	定義（MedDRA PT）
アレルギー反応	
蕁麻疹	蕁麻疹
新たに発現した気管支痙攣	気管支痙攣
舌／唇／顔面の浮腫（血管浮腫）	血管浮腫、顔面浮腫、口唇浮腫、舌浮腫
アナフィラキシー	アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック
スティーヴンス・ジョンソン症候群	スティーヴンス・ジョンソン症候群
多形紅斑	多形紅斑
中毒性表皮壊死融解症	中毒性表皮壊死融解症
免疫複合体による局所反応	
投与部位の 48 時間以上持続する硬結・結節	注射部位硬結、注入部位硬結、投与部位硬結、注射部位結節、注入部位結節、投与部位結節
投与部位の過度の炎症（重度の発赤、熱感、腫脹及び／又は疼痛）	注射部位炎症、注入部位炎症、注射部位関節の炎症、投与部位炎症、投与部位関節の炎症、注入部位関節の炎症、注射部位関節腫脹、注射部位腫脹、注入部位腫脹、投与部位腫脹、注入部位関節腫脹、注射部位疼痛、注射部位関節痛、注入部位疼痛、投与部位疼痛、投与部位関節痛
投与部位の組織壊死／潰瘍形成	注射部位壊死、注入部位壊死、投与部位壊死、注射部位潰瘍、注入部位潰瘍、投与部位潰瘍
投与部位のジストロフィー又は線維性変化	注射部位線維症、注入部位線維症、投与部位線維症、注射部位知覚不全、投与部位知覚不全、注入部位知覚不全
投与部位の色素性皮膚変化	注射部位変色、注入部位変色、投与部位変色
免疫複合体による全身反応	
関節炎	関節炎
血管炎（紫斑性発疹）	血管炎 発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、麻疹様発疹、新生児発疹、丘疹性皮疹、丘疹落屑性皮疹、そう痒性皮疹、猩紅熱様発疹、小水疱性皮疹、全身性エリテマトーデス皮疹、血管炎性皮疹、斑水疱性皮疹、皮膚粘膜発疹、風疹状皮疹、剥脱性発疹、蝶形皮疹、腫瘍随伴性発疹、結節性発疹、ヘリオトロープ疹 ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、紫斑、電撃性紫斑病、新生児紫斑、老人性紫斑、血管性紫斑病、触知可能紫斑病、慢性色素性紫斑、ワルデンストローム高γグロブリン血症性紫斑病
糸球体腎炎（血尿、尿中赤血球円柱、進行性腎機能障害）	血尿 糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、ループス腎炎、細線維性糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎ぶどう膜炎症候群、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、慢性自己免疫性糸球体腎炎、自己免疫性腎炎、免疫性腎炎

（1/4）

表 2.7.4.10-付録-1　治験実施計画書に基づく特に注目すべき有害事象の定義
（TAK-771-3002 試験）（続き）

特に注目すべき有害事象名	定義（MedDRA PT）
血栓塞栓性事象	
動脈	頚動脈内膜剥離術、網膜動脈塞栓症、動脈置換、小指球ハンマー症候群、大脳動脈血栓症、末梢動脈閉塞性疾患、腸間膜動脈血栓症、腹腔動脈閉塞、動脈グラフト、内包性前兆症候群、末梢動脈再閉塞、腸間膜動脈塞栓、大動脈バイパス、動脈内膜剥離術、急性大動脈症候群、脳低潅流、腹腔動脈血栓、大腿動脈塞栓症、末梢動脈血栓症、上腸間膜動脈症候群、進行性脳卒中、冠動脈塞栓症、アテレクトミー、腸骨動脈閉塞、心耳閉鎖、頚動脈閉塞、動脈閉塞性疾患、腸間膜動脈ステント挿入、術中大脳動脈閉塞、動脈造影異常、大脳動脈塞栓症、肝動脈塞栓症、黒内障、頚動脈血管造影異常、脊髄動脈塞栓症、鎖骨下動脈閉塞、血栓塞栓除去、頚動脈ステント挿入、末梢動脈内膜剥離術、脾臓塞栓症、脊髄動脈血栓症、大動脈塞栓、末梢動脈バイパス、末梢動脈ステント挿入、網膜動脈血栓症、頚動脈血栓症、血管形成、大脳基底核梗塞、冠動脈ステント挿入、肝動脈血栓症、小脳動脈閉塞、血栓性微小血管症、腸間膜動脈硬化症、大動脈血栓症、頚動脈塞栓、心筋梗塞、動脈血栓症、一過性脳虚血発作、肺動脈内膜剥離術、心筋壊死、梗塞後狭心症、ストレス心筋症、脳血管狭窄、大動脈内バルーン挿入、頚動脈バイパス、肝動脈閉塞、脾動脈血栓症、一過性黒内障、無症候性心筋梗塞、経皮的冠インターベンション、小脳動脈血栓症、椎骨動脈閉塞、動脈切除、急性心筋梗塞、腕頭動脈閉塞、冠動脈バイパス、陰茎動脈閉塞、脳血管不全、一過性失明、椎骨動脈血栓症、膝窩動脈捕捉症候群、冠動脈内膜剥離術、冠血管グラフト閉塞、大動脈手術、冠動脈再閉塞、鎖骨下動脈血栓症、脳底動脈血栓症、肺動脈血栓症、冠動脈血行再建、ラクナ梗塞、脳実質外動脈血栓症、冠動脈閉塞、大動脈造影異常、腎動脈閉塞、虚血性脳梗塞、肺動脈治療手技、腸間膜動脈閉塞、腎動脈形成、冠動脈血栓症、腸骨動脈塞栓症、冠動脈形成、頚動脈形成、大脳動脈閉塞、アテローム動脈硬化性プラーク破裂、動脈ステント挿入、腸間膜動脈狭窄、血栓性血小板減少性紫斑病、末梢動脈形成、網膜動脈閉塞、動脈治療手技、動脈バイパス手術、虚血性脳卒中、脳実質外動脈閉塞、薬剤性塞栓性皮膚症、動脈塞栓症、処置後心筋梗塞、腎塞栓、末梢血管塞栓症、ルリッシュ症候群、鎖骨下動脈塞栓症、腎動脈血栓症、一過性視力低下、末梢動脈閉塞、乳頭筋梗塞、脳底動脈閉塞

（2/4）

表 2.7.4.10-付録-1　治験実施計画書に基づく特に注目すべき有害事象の定義
（TAK-771-3002 試験）（続き）

特に注目すべき有害事象名	定義（MedDRA PT）
静脈	網膜静脈閉塞、大脳静脈洞血栓症、静脈造影異常、門脈海綿状変化、門脈閉塞、静脈手術、産科的肺塞栓症、バッドキアリ症候群、血栓後症候群、静脈血栓症、肺血栓症、肺静脈閉塞、静脈閉塞性疾患、静脈修復、術後血栓症、海綿静脈洞血栓症、静脈再疎通、肝静脈血栓症、遊走性血栓静脈炎、術後深部静脈血栓症、腸間膜静脈閉塞、肺静脈閉塞性疾患、脾静脈閉塞、静脈塞栓症、横静脈洞血栓症、SI QIII TIII パターン、脾静脈血栓症、大静脈フィルター除去、静脈閉塞性肝疾患、腎静脈血栓症、新生児静脈血栓症、処置後肺塞栓症、妊娠中の静脈血栓症、腸骨静脈閉塞、腎静脈塞栓症、四肢静脈血栓症、血栓性静脈炎、腎静脈閉塞、骨盤静脈血栓症、陰茎静脈血栓症、卵巣静脈血栓症、頚静脈閉塞、大静脈血栓症、マーラー徴候、静脈切除術、静脈ステント挿入、肺微小塞栓、上矢状洞血栓症、上大静脈症候群、大静脈塞栓症、下大静脈閉塞、頚静脈血栓症、肺塞栓症、大静脈フィルター挿入、圧迫帯使用、肺静脈血栓症、静脈カテーテル留置、表在性静脈血栓症、門脈血栓症、分娩後静脈血栓症、肝静脈閉塞、上大静脈閉塞、眼静脈血栓症、閉塞性ショック、網膜静脈血栓症、新生児血栓性静脈炎、下大静脈症候群、陰茎海綿体血栓症、肺梗塞、鎖骨下静脈血栓症、ホーマンズ徴候陽性、静脈閉塞、血栓性静脈瘤、腋窩静脈血栓症、深部静脈血栓症、パジェット・シュレッター症候群、マイ・トゥルナー症候群、大脳静脈血栓症、腕頭静脈閉塞、腸間膜静脈血栓症、中心静脈カテーテル留置

（3/4）

表 2.7.4.10-付録-1　治験実施計画書に基づく特に注目すべき有害事象の定義
（TAK-771-3002 試験）（続き）

特に注目すべき有害事象名	定義（MedDRA PT）
不特定／不明	肝梗塞、動静脈瘻閉塞、移植血管閉塞、空気圧迫療法、動静脈瘻血栓症、精巣梗塞、脾臓梗塞、脳脊髄血栓性タンポナーデ、医療機器塞栓、対麻痺、胎児脳梗塞、腫瘍性塞栓症、脳卒中、ストーマ部血栓、血栓除去、片麻痺、脳うっ血、小脳梗塞、不全対麻痺、胎盤梗塞、不全麻痺、末梢血行再建、四肢麻痺、視床梗塞、移植片血栓症、塞栓症、心室血栓症、内耳梗塞、下垂体梗塞、血管ステント血栓症、冠動脈バイパス血栓症、滴下投与部位血栓、ドップラー超音波異常、胎児脳血管障害、切開部位血管閉塞、心房血栓症、脳血栓症、適用部位血栓、塞栓性脳卒中、副腎血栓症、脳幹梗塞、出血性脳梗塞、血管グラフト血栓症、医療機器使用部位血栓、腸間膜血管閉塞、方向性ドップラー法血流量試験異常、ワクチン接種部位血栓、注入部位血栓、塞栓性脳梗塞、血栓症、脳虚血、埋込み部位血栓、卒中の出血性変化、腸間膜血行不全、血管拡張術、分娩後血栓症、視神経梗塞、血栓性脳卒中、血栓性痔核、出血性梗塞、骨梗塞、心臓内腫瘤、注射部位血栓、脳梗塞、血管グラフト、塞栓性肺炎、脳血管手術、脳血管障害、血管造影異常、甲状腺梗塞、微小塞栓症、梗塞、投与部位血栓、血管ステント閉塞、新生児の播種性血管内凝固、出血性卒中、血管ステント挿入、人工血管移植、脾臓血栓症、側副血行、四肢不全麻痺、腸間膜血栓症、血栓性脳梗塞、臍帯閉塞、小脳塞栓症、医療機器閉塞、血管穿刺部位閉塞、単麻痺、肝血管血栓症、播種性血管内凝固、網膜梗塞、脳幹卒中、敗血症性脳梗塞、視覚正中線偏位症候群、不全単麻痺、腸梗塞、超音波血管造影異常、脳幹塞栓症、血栓溶解、腎血管血栓症、網膜血管血栓症、血栓症予防、外科的血管シャント、シャント血栓症、腎梗塞、門脈シャント、奇異性塞栓症、脳卒中予防、脊髄梗塞、血管穿刺部位血栓、末梢血管造影異常、脈絡膜梗塞、血管手術、処置後脳卒中、血栓性閉塞性血管炎、ヘパリン起因性血小板減少症、脳幹血栓症、シャント閉塞、腫瘍性血栓症、臍帯血栓症、脳血管造影異常、医療機器内血栓、両麻痺、大脳基底核卒中、不全片麻痺、膵梗塞

（4/4）

出典：添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Appendix 16.1.9（統計解析計画書第 3 版、Table 9）
ICH：医薬品規制調和国際会議、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語
MedDRA Ver.27.0

表 2.7.4.10-付録-2　有害事象の発現頻度（TAK-771-3002 試験、Epoch 1）

SOC PT	Cohort 1 （CIDP） （N=19）	Cohort 2 （MMN） （N=7）	Total （CIDP+MMN） （N=26）
すべての有害事象	16 (84.2) 125	7 (100) 72	23 (88.5) 197
耳および迷路障害	1 (5.3) 2	0	1 (3.8) 2
回転性めまい	1 (5.3) 2	0	1 (3.8) 2
胃腸障害	2 (10.5) 2	1 (14.3) 6	3 (11.5) 8
腹部膨満	0	1 (14.3) 6	1 (3.8) 6
腹痛	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
下痢	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (52.6) 74	5 (71.4) 44	15 (57.7) 118
注射部位紅斑	8 (42.1) 39	2 (28.6) 6	10 (38.5) 45
投与部位疼痛	2 (10.5) 7	1 (14.3) 9	3 (11.5) 16
注射部位そう痒感	3 (15.8) 11	0	3 (11.5) 11
注射部位腫脹	2 (10.5) 8	1 (14.3) 1	3 (11.5) 9
投与部位紅斑	1 (5.3) 1	1 (14.3) 8	2 (7.7) 9
投与部位溢出	2 (10.5) 2	0	2 (7.7) 2
注射部位熱感	1 (5.3) 1	1 (14.3) 1	2 (7.7) 2
注入部位紅斑	0	1 (14.3) 9	1 (3.8) 9
注入部位疼痛	0	1 (14.3) 4	1 (3.8) 4
注射部位疼痛	0	1 (14.3) 3	1 (3.8) 3
倦怠感	1 (5.3) 2	0	1 (3.8) 2
発熱	0	1 (14.3) 2	1 (3.8) 2
熱感	0	1 (14.3) 1	1 (3.8) 1
注入部位分泌	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
限局性浮腫	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
末梢性浮腫	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
免疫系障害	0	1 (14.3) 1	1 (3.8) 1
季節性アレルギー	0	1 (14.3) 1	1 (3.8) 1
感染症および寄生虫症	6 (31.6) 8	5 (71.4) 5	11 (42.3) 13
上咽頭炎	2 (10.5) 2	2 (28.6) 2	4 (15.4) 4
COVID-19	1 (5.3) 1	1 (14.3) 1	2 (7.7) 2
副鼻腔炎	0	2 (28.6) 2	2 (7.7) 2
蜂巣炎	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
コロナウイルス感染	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
爪囲炎	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
歯周炎	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
上気道感染	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
傷害、中毒および処置合併症	5 (26.3) 5	1 (14.3) 1	6 (23.1) 6
足骨折	2 (10.5) 2	0	2 (7.7) 2
節足動物刺傷	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
挫傷	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
皮膚裂傷	0	1 (14.3) 1	1 (3.8) 1
熱傷	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
臨床検査	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
筋骨格系および結合組織障害	2 (10.5) 2	2 (28.6) 7	4 (15.4) 9
筋骨格不快感	0	1 (14.3) 6	1 (3.8) 6
背部痛	0	1 (14.3) 1	1 (3.8) 1
筋肉痛	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
頚部痛	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (14.3) 1	1 (3.8) 1
脂肪腫	0	1 (14.3) 1	1 (3.8) 1

（1/2）

表 2.7.4.10-付録-2　有害事象の発現頻度（TAK-771-3002 試験、Epoch 1）（続き）

SOC PT	Cohort 1 （CIDP） （N=19）	Cohort 2 （MMN） （N=7）	Total （CIDP+MMN） （N=26）
神経系障害	6 (31.6) 17	2 (28.6) 2	8 (30.8) 19
頭痛	4 (21.1) 15	1 (14.3) 1	5 (19.2) 16
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
異常感覚	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
多巣性運動ニューロパチー	0	1 (14.3) 1	1 (3.8) 1
精神障害	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
睡眠障害	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
生殖系および乳房障害	1 (5.3) 7	0	1 (3.8) 7
陰茎浮腫	1 (5.3) 7	0	1 (3.8) 7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
喉頭痛	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
皮膚および皮下組織障害	3 (15.8) 5	3 (42.9) 4	6 (23.1) 9
そう痒症	3 (15.8) 4	0	3 (11.5) 4
小水疱性皮疹	0	1 (14.3) 2	1 (3.8) 2
手皮膚炎	0	1 (14.3) 1	1 (3.8) 1
皮膚硬結	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
蕁麻疹	0	1 (14.3) 1	1 (3.8) 1
血管障害	0	1 (14.3) 1	1 (3.8) 1
ほてり	0	1 (14.3) 1	1 (3.8) 1

出典：添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.2.1 （2/2）
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す。
CIDP：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、ICH：医薬品規制調和国際会議、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、MMN：多巣性運動ニューロパチー、SOC：器官別大分類、PT：基本語
MedDRA Ver.27.0

表 2.7.4.10-付録-3　治験薬との関連ありの有害事象の発現頻度（TAK-771-3002 試験、Epoch 1）

SOC PT	Cohort 1 （CIDP） （N=19）	Cohort 2 （MMN） （N=7）	Total （CIDP+MMN） （N=26）
治験薬との関連ありの有害事象	11 (57.9) 98	5 (71.4) 60	16 (61.5) 158
胃腸障害	0	1 (14.3) 6	1 (3.8) 6
腹部膨満	0	1 (14.3) 6	1 (3.8) 6
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (47.4) 70	5 (71.4) 44	14 (53.8) 114
注射部位紅斑	7 (36.8) 37	2 (28.6) 6	9 (34.6) 43
投与部位疼痛	2 (10.5) 7	1 (14.3) 9	3 (11.5) 16
注射部位そう痒感	3 (15.8) 11	0	3 (11.5) 11
注射部位腫脹	2 (10.5) 8	1 (14.3) 1	3 (11.5) 9
投与部位紅斑	1 (5.3) 1	1 (14.3) 8	2 (7.7) 9
注射部位熱感	1 (5.3) 1	1 (14.3) 1	2 (7.7) 2
注入部位紅斑	0	1 (14.3) 9	1 (3.8) 9
注入部位疼痛	0	1 (14.3) 4	1 (3.8) 4
注射部位疼痛	0	1 (14.3) 3	1 (3.8) 3
倦怠感	1 (5.3) 2	0	1 (3.8) 2
発熱	0	1 (14.3) 2	1 (3.8) 2
投与部位溢出	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
熱感	0	1 (14.3) 1	1 (3.8) 1
限局性浮腫	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
末梢性浮腫	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
臨床検査	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.3) 1	1 (14.3) 6	2 (7.7) 7
筋骨格不快感	0	1 (14.3) 6	1 (3.8) 6
筋肉痛	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
神経系障害	4 (21.1) 15	0	4 (15.4) 15
頭痛	4 (21.1) 15	0	4 (15.4) 15
生殖系および乳房障害	1 (5.3) 7	0	1 (3.8) 7
陰茎浮腫	1 (5.3) 7	0	1 (3.8) 7
皮膚および皮下組織障害	2 (10.5) 4	2 (28.6) 3	4 (15.4) 7
そう痒症	2 (10.5) 3	0	2 (7.7) 3
小水疱性皮疹	0	1 (14.3) 2	1 (3.8) 2
皮膚硬結	1 (5.3) 1	0	1 (3.8) 1
蕁麻疹	0	1 (14.3) 1	1 (3.8) 1
血管障害	0	1 (14.3) 1	1 (3.8) 1
ほてり	0	1 (14.3) 1	1 (3.8) 1

出典：添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.5.1
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す。
CIDP：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、ICH：医薬品規制調和国際会議、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、MMN：多巣性運動ニューロパチー、SOC：器官別大分類、PT：基本語
MedDRA Ver.27.0

表 2.7.4.10-付録-4　有害事象の発現頻度（TAK-771-3002 試験、Epoch 2）

SOC PT	Cohort 1 （CIDP） （N=16）	Cohort 2 （MMN） （N=7）	Total （CIDP+MMN） （N=23）
すべての有害事象	11 (68.8) 83	6 (85.7) 47	17 (73.9) 130
耳および迷路障害	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
耳鳴	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
眼障害	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
ぶどう膜炎	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
胃腸障害	1 (6.3) 2	1 (14.3) 6	2 (8.7) 8
腹部膨満	0	1 (14.3) 6	1 (4.3) 6
悪心	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
嘔吐	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (37.5) 44	4 (57.1) 28	10 (43.5) 72
注射部位紅斑	4 (25.0) 20	0	4 (17.4) 20
投与部位疼痛	1 (6.3) 2	2 (28.6) 12	3 (13.0) 14
発熱	2 (12.5) 3	1 (14.3) 1	3 (13.0) 4
注入部位紅斑	0	2 (28.6) 7	2 (8.7) 7
投与部位溢出	2 (12.5) 2	0	2 (8.7) 2
注射部位腫脹	1 (6.3) 7	0	1 (4.3) 7
投与部位紅斑	0	1 (14.3) 6	1 (4.3) 6
限局性浮腫	1 (6.3) 6	0	1 (4.3) 6
注射部位そう痒感	1 (6.3) 3	0	1 (4.3) 3
投与部位出血	0	1 (14.3) 1	1 (4.3) 1
熱感	0	1 (14.3) 1	1 (4.3) 1
注射部位浮腫	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
感染症および寄生虫症	5 (31.3) 7	2 (28.6) 2	7 (30.4) 9
上咽頭炎	3 (18.8) 3	0	3 (13.0) 3
COVID-19	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
結膜炎	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (14.3) 1	1 (4.3) 1
インフルエンザ	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
歯周炎	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
咽頭炎	0	1 (14.3) 1	1 (4.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.3) 1	1 (14.3) 1	2 (8.7) 2
挫傷	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
手骨折	0	1 (14.3) 1	1 (4.3) 1
臨床検査	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (28.6) 7	2 (8.7) 7
筋骨格不快感	0	1 (14.3) 6	1 (4.3) 6
筋骨格痛	0	1 (14.3) 1	1 (4.3) 1
神経系障害	4 (25.0) 17	0	4 (17.4) 17
頭痛	4 (25.0) 17	0	4 (17.4) 17
生殖系および乳房障害	1 (6.3) 5	0	1 (4.3) 5
陰茎浮腫	1 (6.3) 5	0	1 (4.3) 5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3) 2	2 (28.6) 2	3 (13.0) 4
口腔咽頭痛	0	2 (28.6) 2	2 (8.7) 2
喉頭痛	1 (6.3) 2	0	1 (4.3) 2
皮膚および皮下組織障害	2 (12.5) 2	1 (14.3) 1	3 (13.0) 3
そう痒症	2 (12.5) 2	1 (14.3) 1	3 (13.0) 3

出典：添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.2.2
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す。
CIDP：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、ICH：医薬品規制調和国際会議、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、MMN：多巣性運動ニューロパチー、SOC：器官別大分類、PT：基本語
MedDRA Ver.27.0

表 2.7.4.10-付録-5　治験薬との関連ありの有害事象の発現頻度（TAK-771-3002 試験、Epoch 2）

SOC PT	Cohort 1 （CIDP） （N=16）	Cohort 2 （MMN） （N=7）	Total （CIDP+MMN） （N=23）
治験薬と関連ありの有害事象	7 (43.8) 65	4 (57.1) 39	11 (47.8) 104
胃腸障害	0	1 (14.3) 6	1 (4.3) 6
腹部膨満	0	1 (14.3) 6	1 (4.3) 6
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (37.5) 42	4 (57.1) 27	10 (43.5) 69
注射部位紅斑	4 (25.0) 20	0	4 (17.4) 20
投与部位疼痛	1 (6.3) 2	2 (28.6) 12	3 (13.0) 14
発熱	2 (12.5) 2	1 (14.3) 1	3 (13.0) 3
注入部位紅斑	0	2 (28.6) 7	2 (8.7) 7
注射部位腫脹	1 (6.3) 7	0	1 (4.3) 7
投与部位紅斑	0	1 (14.3) 6	1 (4.3) 6
限局性浮腫	1 (6.3) 6	0	1 (4.3) 6
注射部位そう痒感	1 (6.3) 3	0	1 (4.3) 3
投与部位溢出	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
熱感	0	1 (14.3) 1	1 (4.3) 1
注射部位浮腫	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
臨床検査	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.3) 1	0	1 (4.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (14.3) 6	1 (4.3) 6
筋骨格不快感	0	1 (14.3) 6	1 (4.3) 6
神経系障害	4 (25.0) 15	0	4 (17.4) 15
頭痛	4 (25.0) 15	0	4 (17.4) 15
生殖系および乳房障害	1 (6.3) 5	0	1 (4.3) 5
陰茎浮腫	1 (6.3) 5	0	1 (4.3) 5
皮膚および皮下組織障害	2 (12.5) 2	0	2 (8.7) 2
そう痒症	2 (12.5) 2	0	2 (8.7) 2

出典：添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.5.2

表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す。

CIDP：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、ICH：医薬品規制調和国際会議、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、MMN：多巣性運動ニューロパチー、SOC：器官別大分類、PT：基本語

MedDRA Ver.27.0

表 2.7.4.10-付録-6　有害事象の発現頻度（161403 試験）

SOC PT	プラセボ （N=70）	TAK-771 （N=62）
すべての有害事象	40 (57.1) 149	49 (79.0) 342
血液およびリンパ系障害	2 (2.9) 2	3 (4.8) 6
鉄欠乏性貧血	1 (1.4) 1	1 (1.6) 1
リンパ球減少症	0	2 (3.2) 2
貧血	1 (1.4) 1	0
白血球減少症	0	1 (1.6) 1
リンパ球増加症	0	1 (1.6) 1
好中球減少症	0	1 (1.6) 1
心臓障害	3 (4.3) 3	2 (3.2) 3
頻脈	1 (1.4) 1	1 (1.6) 2
不整脈	1 (1.4) 1	0
ブルガダ症候群	0	1 (1.6) 1
動悸	1 (1.4) 1	0
耳および迷路障害	0	2 (3.2) 2
老人性難聴	0	1 (1.6) 1
耳鳴	0	1 (1.6) 1
眼障害	0	1 (1.6) 1
白内障	0	1 (1.6) 1
胃腸障害	14 (20.0) 23	12 (19.4) 18
悪心	2 (2.9) 2	7 (11.3) 8
下痢	5 (7.1) 7	0
嘔吐	4 (5.7) 4	1 (1.6) 1
腹痛	0	2 (3.2) 2
痔核	2 (2.9) 2	0
歯痛	1 (1.4) 1	1 (1.6) 1
便秘	0	1 (1.6) 2
腹部不快感	1 (1.4) 1	0
腹部膨満	1 (1.4) 1	0
腹部圧痛	1 (1.4) 1	0
口唇のひび割れ	1 (1.4) 1	0
齲歯	1 (1.4) 1	0
口内乾燥	0	1 (1.6) 1
消化不良	1 (1.4) 1	0
小腸炎	0	1 (1.6) 1
鼓腸	0	1 (1.6) 1
直腸ポリープ	1 (1.4) 1	0
胃肉芽腫	0	1 (1.6) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (15.7) 24	36 (58.1) 169
疲労	2 (2.9) 2	6 (9.7) 9
発熱	1 (1.4) 1	7 (11.3) 9
注射部位疼痛	2 (2.9) 4	5 (8.1) 19
注入部位疼痛	2 (2.9) 8	5 (8.1) 11
注射部位紅斑	0	7 (11.3) 16
注入部位紅斑	0	6 (9.7) 20
注入部位浮腫	1 (1.4) 1	4 (6.5) 24
注射部位そう痒感	0	4 (6.5) 9
注射部位浮腫	1 (1.4) 1	3 (4.8) 6
注入部位そう痒感	0	4 (6.5) 6
注入部位不快感	0	3 (4.8) 9
倦怠感	0	3 (4.8) 3
注射部位知覚異常	0	2 (3.2) 5
注入部位腫脹	1 (1.4) 3	1 (1.6) 1
無力症	0	2 (3.2) 2

（1/4）

表 2.7.4.10-付録-6　有害事象の発現頻度（161403 試験）（続き）

SOC PT	プラセボ (N=70)	TAK-771 (N=62)
注入部位血管外漏出	0	2 (3.2) 2
注入部位血腫	1 (1.4) 1	1 (1.6) 1
注入部位反応	0	2 (3.2) 2
注入部位発疹	0	1 (1.6) 3
不快感	0	1 (1.6) 2
注射部位反応	1 (1.4) 2	0
注射部位腫脹	0	1 (1.6) 2
悪寒	0	1 (1.6) 1
注入部位硬結	0	1 (1.6) 1
注入部位炎症	0	1 (1.6) 1
注射部位血腫	0	1 (1.6) 1
注射部位過敏反応	0	1 (1.6) 1
注射部位硬結	0	1 (1.6) 1
限局性浮腫	0	1 (1.6) 1
末梢性浮腫	1 (1.4) 1	0
末梢腫脹	0	1 (1.6) 1
肝胆道系障害	1 (1.4) 1	0
脂肪肝	1 (1.4) 1	0
感染症および寄生虫症	9 (12.9) 15	13 (21.0) 18
上気道感染	1 (1.4) 1	3 (4.8) 5
耳感染	2 (2.9) 3	1 (1.6) 1
尿路感染	2 (2.9) 2	1 (1.6) 1
インフルエンザ	0	2 (3.2) 2
上咽頭炎	1 (1.4) 1	1 (1.6) 1
歯膿瘍	2 (2.9) 2	0
細菌性上気道感染	1 (1.4) 2	0
COVID-19	0	1 (1.6) 1
細菌性膀胱炎	0	1 (1.6) 1
遊走性紅斑	0	1 (1.6) 1
外耳蜂巣炎	1 (1.4) 1	0
外耳炎	0	1 (1.6) 1
慢性中耳炎	0	1 (1.6) 1
細菌性咽頭炎	0	1 (1.6) 1
咽頭扁桃炎	0	1 (1.6) 1
副鼻腔炎	1 (1.4) 1	0
皮膚感染	0	1 (1.6) 1
扁桃炎	1 (1.4) 1	0
歯感染	1 (1.4) 1	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (8.6) 7	4 (6.5) 5
靭帯捻挫	1 (1.4) 1	2 (3.2) 2
注入に伴う反応	1 (1.4) 2	0
第２度熱傷	0	1 (1.6) 1
挫傷	1 (1.4) 1	0
転倒	0	1 (1.6) 1
四肢損傷	1 (1.4) 1	0
爪損傷	0	1 (1.6) 1
処置による高血圧	1 (1.4) 1	0
軟部組織損傷	1 (1.4) 1	0
臨床検査	2 (2.9) 2	1 (1.6) 1
抗体検査陽性	1 (1.4) 1	0
好中球数減少	0	1 (1.6) 1
体重減少	1 (1.4) 1	0

表 2.7.4.10-付録-6　有害事象の発現頻度（161403 試験）（続き）

SOC PT	プラセボ （N=70）	TAK-771 （N=62）
代謝および栄養障害	3 (4.3) 3	0
脂質異常症	1 (1.4) 1	0
高血糖	1 (1.4) 1	0
高脂血症	1 (1.4) 1	0
筋骨格系および結合組織障害	12 (17.1) 20	12 (19.4) 23
関節痛	3 (4.3) 8	3 (4.8) 3
背部痛	2 (2.9) 3	4 (6.5) 4
四肢痛	1 (1.4) 1	3 (4.8) 10
筋力低下	3 (4.3) 4	0
筋痙縮	3 (4.3) 3	0
筋骨格硬直	0	1 (1.6) 2
鼡径部痛	0	1 (1.6) 1
筋拘縮	0	1 (1.6) 1
筋肉疲労	0	1 (1.6) 1
頚部痛	0	1 (1.6) 1
狭窄性腱鞘炎	1 (1.4) 1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.4) 2	1 (1.6) 1
メラノサイト性母斑	1 (1.4) 2	0
真性多血症	0	1 (1.6) 1
神経系障害	18 (25.7) 30	19 (30.6) 44
頭痛	8 (11.4) 17	8 (12.9) 25
浮動性めまい	1 (1.4) 1	4 (6.5) 5
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	4 (5.7) 4	0
感覚鈍麻	2 (2.9) 2	1 (1.6) 2
錯感覚	1 (1.4) 1	1 (1.6) 2
振戦	0	2 (3.2) 2
平衡障害	1 (1.4) 2	0
傾眠	0	1 (1.6) 2
運動失調	0	1 (1.6) 1
灼熱感	1 (1.4) 1	0
頚動脈硬化症	1 (1.4) 1	0
脳血管発作	0	1 (1.6) 1
味覚不全	0	1 (1.6) 1
本態性振戦	0	1 (1.6) 1
失神寸前の状態	0	1 (1.6) 1
坐骨神経痛	0	1 (1.6) 1
緊張性頭痛	1 (1.4) 1	0
精神障害	0	2 (3.2) 3
不安	0	1 (1.6) 1
うつ病	0	1 (1.6) 1
不眠症	0	1 (1.6) 1
腎および尿路障害	1 (1.4) 1	0
頻尿	1 (1.4) 1	0
生殖系および乳房障害	2 (2.9) 2	1 (1.6) 4
骨盤不快感	0	1 (1.6) 3
良性前立腺肥大症	1 (1.4) 1	0
月経困難症	1 (1.4) 1	0
性器不快感	0	1 (1.6) 1

（3/4）

表 2.7.4.10-付録-6　有害事象の発現頻度（161403 試験）（続き）

SOC PT	プラセボ （N=70）	TAK-771 （N=62）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (7.1) 6	2 (3.2) 4
咳嗽	2 (2.9) 2	1 (1.6) 1
鼻出血	1 (1.4) 2	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.4) 1	0
発声障害	0	1 (1.6) 1
呼吸困難	0	1 (1.6) 1
呼吸器症状	1 (1.4) 1	0
鼻漏	0	1 (1.6) 1
皮膚および皮下組織障害	4 (5.7) 4	8 (12.9) 27
そう痒症	1 (1.4) 1	5 (8.1) 14
発疹	2 (2.9) 2	1 (1.6) 5
紅斑	0	2 (3.2) 5
皮膚浮腫	0	1 (1.6) 2
多汗症	1 (1.4) 1	0
皮膚局面	0	1 (1.6) 1
血管障害	4 (5.7) 4	5 (8.1) 13
高血圧	1 (1.4) 1	4 (6.5) 10
低血圧	0	2 (3.2) 3
進行性高血圧	1 (1.4) 1	0
高血圧クリーゼ	1 (1.4) 1	0
白衣性高血圧	1 (1.4) 1	0

出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2 （4/4）
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す。
ICH：医薬品規制調和国際会議、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
MedDRA Ver.24.1

表 2.7.4.10-付録-7　治験薬との関連ありの有害事象の発現頻度（161403 試験）

SOC PT	プラセボ （N=70）	TAK-771 （N=62）
治験薬との関連ありの有害事象	19 (27.1) 53	38 (61.3) 223
血液およびリンパ系障害	0	3 (4.8) 5
リンパ球減少症	0	2 (3.2) 2
白血球減少症	0	1 (1.6) 1
リンパ球増加症	0	1 (1.6) 1
好中球減少症	0	1 (1.6) 1
心臓障害	2 (2.9) 2	1 (1.6) 2
頻脈	1 (1.4) 1	1 (1.6) 2
不整脈	1 (1.4) 1	0
胃腸障害	5 (7.1) 8	8 (12.9) 11
悪心	0	6 (9.7) 7
下痢	2 (2.9) 4	0
腹部不快感	1 (1.4) 1	0
腹部膨満	1 (1.4) 1	0
腹痛	0	1 (1.6) 1
腹部圧痛	1 (1.4) 1	0
口唇のひび割れ	1 (1.4) 1	0
口内乾燥	0	1 (1.6) 1
鼓腸	0	1 (1.6) 1
嘔吐	0	1 (1.6) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (10.0) 16	31 (50.0) 143
注入部位紅斑	0	6 (9.7) 20
注入部位疼痛	1 (1.4) 7	5 (8.1) 11
注射部位紅斑	0	6 (9.7) 14
注射部位疼痛	1 (1.4) 2	5 (8.1) 10
注入部位浮腫	1 (1.4) 1	4 (6.5) 24
疲労	1 (1.4) 1	4 (6.5) 5
注射部位浮腫	1 (1.4) 1	3 (4.8) 6
注入部位そう痒感	0	4 (6.5) 6
注入部位不快感	0	3 (4.8) 8
発熱	0	3 (4.8) 4
倦怠感	0	3 (4.8) 3
注射部位そう痒感	0	2 (3.2) 7
注射部位知覚異常	0	2 (3.2) 5
注入部位腫脹	1 (1.4) 3	1 (1.6) 1
無力症	0	2 (3.2) 2
注入部位反応	0	2 (3.2) 2
注入部位発疹	0	1 (1.6) 3
不快感	0	1 (1.6) 2
注射部位腫脹	0	1 (1.6) 2
悪寒	0	1 (1.6) 1
注入部位血管外漏出	0	1 (1.6) 1
注入部位血腫	1 (1.4) 1	0
注入部位硬結	0	1 (1.6) 1
注入部位炎症	0	1 (1.6) 1
注射部位血腫	0	1 (1.6) 1
注射部位硬結	0	1 (1.6) 1
限局性浮腫	0	1 (1.6) 1
末梢腫脹	0	1 (1.6) 1
感染症および寄生虫症	1 (1.4) 1	0
副鼻腔炎	1 (1.4) 1	0

（1/2）

表 2.7.4.10-付録-7　治験薬との関連ありの有害事象の発現頻度（161403 試験）（続き）

SOC PT	プラセボ （N=70）	TAK-771 （N=62）
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.9) 3	0
注入に伴う反応	1 (1.4) 2	0
処置による高血圧	1 (1.4) 1	0
臨床検査	1 (1.4) 1	1 (1.6) 1
抗体検査陽性	1 (1.4) 1	0
好中球数減少	0	1 (1.6) 1
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.3) 4	1 (1.6) 2
筋力低下	2 (2.9) 3	0
筋骨格硬直	0	1 (1.6) 2
筋痙縮	1 (1.4) 1	0
神経系障害	9 (12.9) 16	10 (16.1) 17
頭痛	3 (4.3) 10	4 (6.5) 8
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	4 (5.7) 4	0
感覚鈍麻	2 (2.9) 2	0
傾眠	0	1 (1.6) 2
運動失調	0	1 (1.6) 1
脳血管発作	0	1 (1.6) 1
浮動性めまい	0	1 (1.6) 1
味覚不全	0	1 (1.6) 1
錯感覚	0	1 (1.6) 1
失神寸前の状態	0	1 (1.6) 1
振戦	0	1 (1.6) 1
生殖系および乳房障害	0	1 (1.6) 4
骨盤不快感	0	1 (1.6) 3
性器不快感	0	1 (1.6) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.6) 2
発声障害	0	1 (1.6) 1
呼吸困難	0	1 (1.6) 1
皮膚および皮下組織障害	2 (2.9) 2	7 (11.3) 26
そう痒症	1 (1.4) 1	5 (8.1) 14
発疹	1 (1.4) 1	1 (1.6) 5
紅斑	0	2 (3.2) 5
皮膚浮腫	0	1 (1.6) 2
血管障害	0	3 (4.8) 10
高血圧	0	2 (3.2) 8
低血圧	0	1 (1.6) 2

出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.11 （2/2）
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す。
ICH：医薬品規制調和国際会議、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
MedDRA Ver.24.1

表 2.7.4.10-付録-8　有害事象の発現頻度（161505 試験）

SOC PT	Total （N=85）
すべての有害事象	76 (89.4) 1406
血液およびリンパ系障害	7 (8.2) 7
貧血	2 (2.4) 2
好中球減少症	2 (2.4) 2
鉄欠乏性貧血	1 (1.2) 1
リンパ球増加症	1 (1.2) 1
リンパ球減少症	1 (1.2) 1
心臓障害	11 (12.9) 18
頻脈	4 (4.7) 4
心室性期外収縮	3 (3.5) 3
動悸	2 (2.4) 2
不整脈	1 (1.2) 1
心房細動	1 (1.2) 1
徐脈	1 (1.2) 1
心不全	1 (1.2) 1
左房拡大	1 (1.2) 1
洞性頻脈	1 (1.2) 1
上室性期外収縮	1 (1.2) 1
発作性頻脈	1 (1.2) 1
心室細動	1 (1.2) 1
耳および迷路障害	2 (2.4) 2
耳鳴	1 (1.2) 1
回転性めまい	1 (1.2) 1
内分泌障害	1 (1.2) 1
甲状腺機能低下症	1 (1.2) 1
眼障害	7 (8.2) 8
結膜沈着物	1 (1.2) 1
眼瞼皮膚弛緩症	1 (1.2) 1
眼刺激	1 (1.2) 1
流涙増加	1 (1.2) 1
眼充血	1 (1.2) 1
視神経乳頭浮腫	1 (1.2) 1
ぶどう膜炎	1 (1.2) 1
霧視	1 (1.2) 1
胃腸障害	34 (40.0) 101
下痢	12 (14.1) 14
悪心	11 (12.9) 18
腹痛	8 (9.4) 14
嘔吐	8 (9.4) 10
便秘	4 (4.7) 6
腹部膨満	3 (3.5) 5
歯痛	2 (2.4) 4
上腹部痛	3 (3.5) 3
下腹部痛	2 (2.4) 3
鼠径ヘルニア	2 (2.4) 2
腹部腫瘤	1 (1.2) 1
口唇のひび割れ	1 (1.2) 2
十二指腸胃逆流	1 (1.2) 2
消化不良	1 (1.2) 4
吸収不良	1 (1.2) 2
潰瘍性大腸炎	1 (1.2) 1
嚥下障害	1 (1.2) 1
胃酸過多	1 (1.2) 1

表 2.7.4.10-付録-8　有害事象の発現頻度（161505 試験）（続き）

SOC PT	Total （N=85）
口の感覚鈍麻	1 (1.2) 1
腸管ポリープ	1 (1.2) 1
口唇水疱	1 (1.2) 1
食道炎	1 (1.2) 1
肛門周囲痛	1 (1.2) 1
直腸出血	1 (1.2) 1
歯の障害	1 (1.2) 1
臍ヘルニア	1 (1.2) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	50 (58.8) 622
発熱	17 (20.0) 66
注入部位紅斑	13 (15.3) 336
疲労	12 (14.1) 17
注入部位疼痛	5 (5.9) 11
注入部位そう痒感	5 (5.9) 15
無力症	4 (4.7) 5
注入部位浮腫	3 (3.5) 58
注射部位紅斑	3 (3.5) 30
注入部位発疹	2 (2.4) 7
注射部位浮腫	1 (1.2) 11
インフルエンザ様疾患	3 (3.5) 3
注入部位腫脹	3 (3.5) 3
ワクチン接種部位疼痛	2 (2.4) 3
熱感	1 (1.2) 3
注入部位不快感	1 (1.2) 3
注入部位血管外漏出	1 (1.2) 3
注入部位硬結	1 (1.2) 4
注入部位結節	1 (1.2) 4
悪寒	2 (2.4) 2
注入部位内出血	2 (2.4) 2
注入部位血腫	2 (2.4) 2
注入部位炎症	2 (2.4) 2
注入部位反応	2 (2.4) 2
注射部位腫脹	2 (2.4) 2
非心臓性胸痛	2 (2.4) 2
注入部位小水疱	1 (1.2) 3
適用部位びらん	1 (1.2) 1
適用部位紅斑	1 (1.2) 1
適用部位出血	1 (1.2) 2
胸部不快感	1 (1.2) 1
注射部位そう痒感	1 (1.2) 2
治療用製品効果延長	1 (1.2) 2
不明確な障害	1 (1.2) 1
注入部位線維症	1 (1.2) 1
注入部位出血	1 (1.2) 1
注入部位腫瘤	1 (1.2) 1
注入部位痂皮	1 (1.2) 1
注入部位瘢痕	1 (1.2) 1
注射部位疼痛	1 (1.2) 1
注射部位発疹	1 (1.2) 1
注射部位反応	1 (1.2) 1
浮腫	1 (1.2) 1
末梢性浮腫	1 (1.2) 1
末梢腫脹	1 (1.2) 1

表 2.7.4.10-付録-8　有害事象の発現頻度（161505 試験）（続き）

SOC PT	Total （N=85）
穿刺部位疼痛	1 (1.2) 1
穿刺部位そう痒感	1 (1.2) 1
免疫系障害	3 (3.5) 9
過敏症	2 (2.4) 4
免疫グロブリン療法アレルギー	1 (1.2) 1
アトピー	1 (1.2) 1
薬物過敏症	1 (1.2) 3
感染症および寄生虫症	43 (50.6) 96
COVID-19	19 (22.4) 20
インフルエンザ	8 (9.4) 10
尿路感染	8 (9.4) 10
上気道感染	7 (8.2) 10
上咽頭炎	4 (4.7) 5
咽頭炎	4 (4.7) 5
気管支炎	3 (3.5) 3
膀胱炎	3 (3.5) 5
鼻炎	2 (2.4) 2
扁桃炎	2 (2.4) 2
歯感染	2 (2.4) 2
虫垂炎	1 (1.2) 1
細菌性関節炎	1 (1.2) 1
結膜炎	1 (1.2) 1
せつ	1 (1.2) 3
結核	1 (1.2) 2
胃腸炎	1 (1.2) 1
ウイルス性胃腸炎	1 (1.2) 1
咬傷感染	1 (1.2) 1
注入部位感染	1 (1.2) 1
爪真菌症	1 (1.2) 1
中耳炎	1 (1.2) 1
爪囲炎	1 (1.2) 1
肺炎	1 (1.2) 1
肺結核腫	1 (1.2) 1
肺結核	1 (1.2) 1
副鼻腔炎	1 (1.2) 1
皮膚感染	1 (1.2) 1
歯膿瘍	1 (1.2) 1
外陰部腟カンジダ症	1 (1.2) 1
傷害、中毒および処置合併症	17 (20.0) 41
転倒	5 (5.9) 5
節足動物咬傷	2 (2.4) 5
挫傷	2 (2.4) 3
注入に伴う反応	2 (2.4) 16
熱傷	2 (2.4) 2
歯の完全脱臼	1 (1.2) 3
動物による引っかき傷	1 (1.2) 1
上顎炎	1 (1.2) 1
足骨折	1 (1.2) 1
関節損傷	1 (1.2) 1
四肢損傷	1 (1.2) 1
皮膚損傷	1 (1.2) 1
手首関節骨折	1 (1.2) 1

（3/7）

表 2.7.4.10-付録-8　有害事象の発現頻度（161505 試験）（続き）

SOC PT	Total （N=85）
臨床検査	15 (17.6) 28
リパーゼ増加	4 (4.7) 4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.4) 2
アミラーゼ増加	2 (2.4) 2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.4) 2
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	2 (2.4) 3
アルドラーゼ増加	1 (1.2) 1
血中クロール増加	1 (1.2) 1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.2) 1
血中カリウム増加	1 (1.2) 1
血中ナトリウム増加	1 (1.2) 2
尿中血陽性	1 (1.2) 1
体温上昇	1 (1.2) 1
ヘモグロビン減少	1 (1.2) 1
心拍数増加	1 (1.2) 1
好中球数減少	1 (1.2) 1
好中球／リンパ球比減少	1 (1.2) 1
前立腺特異性抗原増加	1 (1.2) 1
血沈亢進	1 (1.2) 1
体重減少	1 (1.2) 1
代謝および栄養障害	11 (12.9) 13
脂質異常症	2 (2.4) 2
食欲減退	1 (1.2) 1
糖尿病	1 (1.2) 1
糖尿病性脂質異常症	1 (1.2) 1
低クロール血症	1 (1.2) 1
低ナトリウム血症	1 (1.2) 1
インスリン抵抗性	1 (1.2) 1
鉄欠乏	1 (1.2) 1
多飲症	1 (1.2) 1
２型糖尿病	1 (1.2) 1
ビタミンＣ欠乏	1 (1.2) 1
ビタミンＤ欠乏	1 (1.2) 1
筋骨格系および結合組織障害	34 (40.0) 133
関節痛	12 (14.1) 26
背部痛	6 (7.1) 8
四肢痛	6 (7.1) 18
筋痙縮	3 (3.5) 21
頚部痛	3 (3.5) 8
関節硬直	1 (1.2) 11
筋肉痛	5 (5.9) 5
筋力低下	3 (3.5) 4
筋骨格系胸痛	3 (3.5) 7
肩回旋筋腱板症候群	3 (3.5) 4
椎間板変性症	1 (1.2) 2
全身性エリテマトーデス	1 (1.2) 2
骨障害	1 (1.2) 1
骨痛	1 (1.2) 1
滑液包炎	1 (1.2) 1
軟骨疾患	1 (1.2) 1
肋軟骨炎	1 (1.2) 1
腱付着部症	1 (1.2) 1
線維筋痛	1 (1.2) 1

（4/7）

表 2.7.4.10-付録-8　有害事象の発現頻度（161505 試験）（続き）

SOC PT	Total （N=85）
椎間板突出	1 (1.2) 1
膝関節変形	1 (1.2) 1
四肢不快感	1 (1.2) 1
筋拘縮	1 (1.2) 1
筋攣縮	1 (1.2) 1
筋骨格痛	1 (1.2) 1
変形性関節症	1 (1.2) 1
足底筋膜炎	1 (1.2) 1
脊椎炎	1 (1.2) 1
腱炎	1 (1.2) 1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (4.7) 4
胆管細胞癌	1 (1.2) 1
良性単クローン性高γグロブリン血症	1 (1.2) 1
脂肪腫	1 (1.2) 1
マントル細胞リンパ腫	1 (1.2) 1
神経系障害	36 (42.4) 167
頭痛	23 (27.1) 123
灼熱感	2 (2.4) 7
感覚鈍麻	4 (4.7) 4
錯感覚	4 (4.7) 4
浮動性めまい	2 (2.4) 4
坐骨神経痛	2 (2.4) 3
失神	2 (2.4) 2
振戦	2 (2.4) 3
味覚消失	1 (1.2) 1
無嗅覚	1 (1.2) 1
運動失調	1 (1.2) 1
平衡障害	1 (1.2) 1
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (1.2) 1
脊髄円錐症候群	1 (1.2) 1
体位性めまい	1 (1.2) 1
異常感覚	1 (1.2) 1
反射減弱	1 (1.2) 1
虚血性脳卒中	1 (1.2) 1
記憶障害	1 (1.2) 1
片頭痛	1 (1.2) 1
不随意性筋収縮	1 (1.2) 1
神経痛	1 (1.2) 1
失神寸前の状態	1 (1.2) 1
下肢静止不能症候群	1 (1.2) 1
一過性全健忘	1 (1.2) 1
精神障害	6 (7.1) 11
不眠症	3 (3.5) 5
うつ病	2 (2.4) 2
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (1.2) 1
不安	1 (1.2) 1
抑うつ気分	1 (1.2) 1
落ち着きのなさ	1 (1.2) 1
腎および尿路障害	5 (5.9) 6
血尿	2 (2.4) 2
腎臓痛	2 (2.4) 2
糖尿病性腎症	1 (1.2) 1
排尿困難	1 (1.2) 1

表 2.7.4.10-付録-8　有害事象の発現頻度（161505 試験）（続き）

SOC PT	Total （N=85）
生殖系および乳房障害	7 (8.2) 16
亀頭包皮炎	1 (1.2) 4
陰茎腫脹	1 (1.2) 3
良性前立腺肥大症	1 (1.2) 1
乳房痛	1 (1.2) 1
月経困難症	1 (1.2) 1
子宮内膜症	1 (1.2) 1
重度月経出血	1 (1.2) 1
月経障害	1 (1.2) 1
卵巣嚢胞	1 (1.2) 1
陰部そう痒症	1 (1.2) 1
腟ポリープ	1 (1.2) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (17.6) 20
口腔咽頭痛	5 (5.9) 8
呼吸困難	2 (2.4) 2
喘息	1 (1.2) 1
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.2) 1
肺気腫	1 (1.2) 1
低換気	1 (1.2) 1
鼻閉	1 (1.2) 1
鼻浮腫	1 (1.2) 1
鼻茸	1 (1.2) 1
鼻そう痒症	1 (1.2) 1
呼吸窮迫	1 (1.2) 1
呼吸器症状	1 (1.2) 1
皮膚および皮下組織障害	17 (20.0) 82
紅斑	5 (5.9) 43
そう痒症	4 (4.7) 6
発疹	3 (3.5) 5
湿疹	2 (2.4) 3
紅斑性皮疹	2 (2.4) 3
皮膚灼熱感	2 (2.4) 2
皮膚腫瘤	2 (2.4) 3
脱毛症	1 (1.2) 1
アレルギー性皮膚炎	1 (1.2) 3
汗疹	1 (1.2) 2
皮膚病変	1 (1.2) 2
血管浮腫	1 (1.2) 1
皮膚嚢腫	1 (1.2) 1
寝汗	1 (1.2) 1
斑状皮疹	1 (1.2) 1
皮膚剥脱	1 (1.2) 1
皮膚色素減少	1 (1.2) 1
皮膚硬結	1 (1.2) 1
皮膚潰瘍	1 (1.2) 1
蕁麻疹	1 (1.2) 1
社会環境	1 (1.2) 1
閉経	1 (1.2) 1
血管障害	16 (18.8) 20
高血圧	8 (9.4) 8
ほてり	2 (2.4) 4
低血圧	2 (2.4) 2
糖尿病性血管障害	1 (1.2) 1

表 2.7.4.10-付録-8　有害事象の発現頻度（161505 試験）（続き）

SOC PT	Total （N=85）
拡張期高血圧	1 (1.2) 1
血腫	1 (1.2) 1
表在性静脈炎	1 (1.2) 1
表在性血栓性静脈炎	1 (1.2) 1
静脈瘤	1 (1.2) 1

出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.1 （7/7）
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す。
ICH：医薬品規制調和国際会議、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
MedDRA Ver.24.0

表 2.7.4.10-付録-9　治験薬との関連ありの有害事象の発現頻度（161505 試験）

SOC PT	Total （N=85）
治験薬との関連ありの有害事象	51 (60.0) 798
血液およびリンパ系障害	2 (2.4) 2
リンパ球増加症	1 (1.2) 1
好中球減少症	1 (1.2) 1
心臓障害	3 (3.5) 4
頻脈	2 (2.4) 2
徐脈	1 (1.2) 1
心不全	1 (1.2) 1
胃腸障害	12 (14.1) 22
悪心	6 (7.1) 6
腹痛	3 (3.5) 5
腹部膨満	2 (2.4) 4
下腹部痛	1 (1.2) 1
上腹部痛	1 (1.2) 1
口唇のひび割れ	1 (1.2) 2
便秘	1 (1.2) 1
吸収不良	1 (1.2) 2
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (44.7) 576
注入部位紅斑	13 (15.3) 336
発熱	10 (11.8) 56
注入部位疼痛	5 (5.9) 11
注入部位そう痒感	5 (5.9) 15
注入部位浮腫	3 (3.5) 58
注入部位発疹	2 (2.4) 7
注射部位紅斑	2 (2.4) 29
注射部位浮腫	1 (1.2) 11
疲労	5 (5.9) 5
注入部位腫脹	3 (3.5) 3
インフルエンザ様疾患	2 (2.4) 2
注入部位不快感	1 (1.2) 3
注入部位血管外漏出	1 (1.2) 3
注入部位硬結	1 (1.2) 3
注入部位結節	1 (1.2) 4
注入部位小水疱	1 (1.2) 3
注入部位内出血	2 (2.4) 2
注入部位血腫	2 (2.4) 2
注入部位炎症	2 (2.4) 2
注入部位反応	2 (2.4) 2
注射部位腫脹	2 (2.4) 2
注射部位そう痒感	1 (1.2) 2
治療用製品効果延長	1 (1.2) 2
胸部不快感	1 (1.2) 1
悪寒	1 (1.2) 1
熱感	1 (1.2) 1
不明確な障害	1 (1.2) 1
注入部位線維症	1 (1.2) 1
注入部位出血	1 (1.2) 1
注入部位腫瘤	1 (1.2) 1
注入部位痂皮	1 (1.2) 1
注入部位瘢痕	1 (1.2) 1
注射部位発疹	1 (1.2) 1
注射部位反応	1 (1.2) 1
穿刺部位疼痛	1 (1.2) 1
穿刺部位そう痒感	1 (1.2) 1

（1/3）

表 2.7.4.10-付録-9　治験薬との関連ありの有害事象の発現頻度（161505 試験）（続き）

SOC PT	Total (N=85)
免疫系障害	2 (2.4) 8
薬物過敏症	1 (1.2) 3
免疫グロブリン療法アレルギー	1 (1.2) 1
アトピー	1 (1.2) 1
過敏症	1 (1.2) 3
感染症および寄生虫症	3 (3.5) 3
インフルエンザ	1 (1.2) 1
注入部位感染	1 (1.2) 1
皮膚感染	1 (1.2) 1
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.4) 10
注入に伴う反応	2 (2.4) 10
臨床検査	5 (5.9) 8
リパーゼ増加	2 (2.4) 2
アミラーゼ増加	1 (1.2) 1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.2) 1
体温上昇	1 (1.2) 1
ヘモグロビン減少	1 (1.2) 1
好中球数減少	1 (1.2) 1
好中球／リンパ球比減少	1 (1.2) 1
代謝および栄養障害	1 (1.2) 1
多飲症	1 (1.2) 1
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.7) 21
筋肉痛	2 (2.4) 2
線維筋痛	1 (1.2) 1
関節硬直	1 (1.2) 11
筋力低下	1 (1.2) 1
四肢痛	1 (1.2) 6
神経系障害	18 (21.2) 72
頭痛	14 (16.5) 67
灼熱感	1 (1.2) 1
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (1.2) 1
反射減弱	1 (1.2) 1
片頭痛	1 (1.2) 1
失神寸前の状態	1 (1.2) 1
精神障害	1 (1.2) 1
落ち着きのなさ	1 (1.2) 1
生殖系および乳房障害	3 (3.5) 7
亀頭包皮炎	1 (1.2) 3
重度月経出血	1 (1.2) 1
月経障害	1 (1.2) 1
陰茎腫脹	1 (1.2) 2
皮膚および皮下組織障害	10 (11.8) 57
紅斑	5 (5.9) 43
そう痒症	2 (2.4) 3
紅斑性皮疹	2 (2.4) 3
皮膚腫瘤	2 (2.4) 2
アレルギー性皮膚炎	1 (1.2) 1
発疹	1 (1.2) 2
斑状皮疹	1 (1.2) 1
皮膚灼熱感	1 (1.2) 1
皮膚剥脱	1 (1.2) 1

(2/3)

表 2.7.4.10-付録-9　治験薬との関連ありの有害事象の発現頻度（161505 試験）（続き）

SOC PT	Total （N=85）
血管障害	4 (4.7) 6
高血圧	2 (2.4) 2
ほてり	1 (1.2) 2
低血圧	1 (1.2) 1
表在性静脈炎	1 (1.2) 1

出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.11 （3/3）
表中の左の数字は発現例数、括弧内は発現頻度（%）、右の数字は発現件数を示す。
ICH：医薬品規制調和国際会議、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
MedDRA Ver.24.0

目次

2.7.5 参考文献.....2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献.....2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献.....2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献.....2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献.....2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

2.7.1.4 参考文献に記載

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.5 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.7 参考文献に記載

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.9 参考文献に記載