目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 海外第 1 相　健康成人を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）を皮下投与したときの忍容性、安全性及び薬物動態について用量漸増の有無別に評価する試験（TAK-771-1001 試験） 2.7.6.1-1
2.7.6.2 海外第 3 相　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）の皮下投与、並びに IGI, 10%の静脈内投与の有効性、安全性及び忍容性を評価する試験（161403 試験） 2.7.6.2-1
2.7.6.3 海外医師主導試験：多巣性運動ニューロパチー（MMN）患者を対象に遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 により吸収を促進させた皮下注用免疫グロブリン（fSCIG）の従来の皮下注用免疫グロブリン（cSCIG）に対する非劣性を評価する試験（Al-Zuhairy et al., 2019） 2.7.6.3-1
2.7.6.4 海外第 3 相　多巣性運動ニューロパチー（MMN）患者を対象に静注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（IVIG, 10%）を投与したときの有効性を評価する試験（160604 試験） 2.7.6.4-1
2.7.6.5 国内第 3 相　日本人慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）患者及び多巣性運動ニューロパチー（MMN）患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）を皮下投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する試験（TAK-771-3002 試験） 2.7.6.5-1
2.7.6.6 海外第 3 相　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）の長期投与の忍容性及び安全性を評価する試験（161505 試験）2.7.6.6-1
2.7.6.7 海外医師主導試験：多巣性運動ニューロパチー（MMN）患者を対象に遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）により吸収を促進させた皮下注用免疫グロブリン（fSCIG）の安全性を評価する試験（Herraets et al., 2019） 2.7.6.7-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
%CV	coefficient of variation〔変動係数〕
9-HPT	9-hole peg test
10MWT	10-meter walk test〔10 m 歩行テスト〕
AAEM	American Association of Electrodiagnostic Medicine〔米国電気診断医学会〕
ALT	alanine aminotransferase〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕
ANCOVA	analysis of covariance〔共分散分析〕
ANOVA	analysis of variance〔分散分析〕
AUC	area under the concentration versus time curve〔濃度－時間曲線下面積〕
BMI	body mass index〔体格指数〕
CI	confidence interval〔信頼区間〕
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy〔慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〕
CL/F	apparent total clearance after extravascular administration〔見かけの全身クリアランス〕
Cmax	maximum concentration〔最高濃度〕
CMT	Charcot-Marie-Tooth〔シャルコー・マリー・トゥース病〕
cSCIG	conventional SCIG〔従来の皮下注用免疫グロブリン〕
EFNS/PNS	European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society
EQ-5D	European quality of life 5 dimensions
EQ-5D-3L	European quality of life 5 dimensions 3-level
EQ-5D-5L	European quality of life 5 dimensions 5-level
fSCIG	hyaluronidase-facilitated SCIG〔遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 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
HbA1c	hemoglobin A1c〔ヘモグロビン A1c〕
HHD	hand-held dynamometry〔ハンドヘルドダイナモメトリー〕
IgA	immunoglobulin A〔免疫グロブリン A〕
IgG	immunoglobulin G〔免疫グロブリン G〕
IGI	immune globulin infusion〔免疫グロブリン注射剤〕
IGI, 10%	immune globulin infusion (Human), 10% solution〔免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%〕
IgM	immunoglobulin M〔免疫グロブリン M〕
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment
ITT	intent-to-treat
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〕
LDH	lactate dehydrogenase〔乳酸脱水素酵素〕
LMM	linear mixed effect models〔線形混合効果モデル〕
MAG	myelin-associated glycoprotein〔ミエリン随伴性糖タンパク〕
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
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
PCR	polymerase chain reaction〔ポリメラーゼ連鎖反応〕
PGIC	patient global impression of change〔患者心象変化〕

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
PK	pharmacokinetic〔薬物動態〕
PRO	patient reported outcomes〔患者報告アウトカム〕
PT	preferred term〔基本語〕
Q1	first quartile〔第 1 四分位〕
Q3	third quartile〔第 3 四分位〕
QoL	quality of life〔生活の質〕
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20〔遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20〕
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale
SCIG	subcutaneous immunoglobulin〔皮下注用免疫グロブリン〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
SES	Self-Evaluation Scale
SF-36	Short Form-36
SOC	system organ class〔器官別大分類〕
SSST	Six Spot Step Test
t1/2	terminal half-life〔終末相における消失半減期〕
TDL	target dose level〔目標用量〕
tmax	time to maximum concentration〔最高濃度到達時間〕
TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9
ULN	upper limit normal〔基準値上限〕
VAS	visual analog scale〔視覚アナログスケール〕
Vz/F	apparent volume of distribution during the terminal disposition phase after extravascular administration〔見かけの分布容積〕
λz	terminal disposition elimination rate constant〔終末相における消失速度定数〕

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1 に臨床試験の一覧を示す。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 1 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 IGI, 10%を皮下投与した。IGI, 10%の TDL（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 TDL の 1/4 量から開始し、その後の漸増を経て Week 8 に TDL 全量を投与した。 · **Arm 2 及び 5：** Week 1 に TDL の 1/2 量から開始し、その後増量し Week 5 に TDL 全量を投与した。 · **Arm 3 及び 6：** 用量漸増なしで Week 1 に TDL 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	· 忍容性(a) · 安全性 · PK	2020 年 11 月～ 2022 年 3 月 米国の 1 施設
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) · 有効性 · 安全性 · 忍容性	**Epoch 1** 2015 年 12 月～ 2022 年 2 月 海外の 54 施設

4

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 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) ・有効性 ・安全性	2016 年 2 月～ 2018 年 5 月 デンマークの 3 施設

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 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) · 有効性 · 安全性 · 忍容性	2008 年 8 月～ 2011 年 8 月 米国、カナダ及びデンマークの 17 施設

6

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 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。			

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
国内 第 3 相 TAK-771-3002（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) **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) · 有効性 · 安全性 · 忍容性	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
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	· 長期安全性(a) · 忍容性 · 免疫原性 · 有効性	2016 年 11 月～ 2023 年 7 月 海外の 39 施設

8

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 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	· 安全性	2016 年 11 月～ 2018 年 2 月 オランダの 1 施設

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、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%、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、TDL : 目標用量

(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

2.7.6.1 海外第 1 相　健康成人を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）を皮下投与したときの忍容性、安全性及び薬物動態について用量漸増の有無別に評価する試験（TAK-771-1001 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-1（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の標題	健康成人を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）を皮下投与したときの忍容性、安全性及び薬物動態について用量漸増の有無別に評価する、第 1 相、非盲検、無作為化試験
試験の目的	主目的： · 健康成人を対象に、IGI, 10%及び rHuPH20（以下、本剤）を投与したときの忍容性について用量漸増の有無別に評価する。 副目的： · 健康成人を対象に、本剤を投与したときの安全性及び免疫原性について用量漸増の有無別に評価する。 · 健康成人を対象に、本剤を皮下投与したときの血清中総免疫グロブリン G（IgG）及び IgG サブクラスの薬物動態（PK）について評価する。
治験デザイン	本試験は、非盲検、無作為化、単施設試験である。 本試験は Part 1 及び Part 2 からなり、各 Part では本剤の目標用量（TDL：Part 1 では 0.4 g/kg、Part 2 では 1.0 g/kg）を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。また、各 Part にはそれぞれ 3 つの Arm（Part 1：Arm 1～3、Part 2：Arm 4～6）が含まれ、各 Arm における投与量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 TDL の 1/4 量から開始し、その後の漸増を経て Week 8 に TDL 全量を投与した（投与スケジュール A、以下、Sch-A）。 · Arm 2 及び 5：Week 1 に TDL の 1/2 量から開始し、その後 Week 5 に TDL 全量を投与した（投与スケジュール B、以下、Sch-B）。 · Arm 3 及び 6：用量漸増なしで Week 1 に TDL 全量を投与した（投与スケジュール C、以下、Sch-C）。 **投与量** 用量レベル（DL）／TDL に占める割合／Part 1 (g/kg)／Part 2 (g/kg) DL1／TDL の 1/4／0.1／0.25 DL2／TDL の 1/2／0.2／0.5 DL3／TDL の 3/4／0.3／0.75 DL4／TDL 全量／0.4／1.0 **投与スケジュール** Part 1：Arm 1～3（TDL 0.4 g/kg） Arm／Week 1／Week 2／Week 3／Week 5／Week 8／Week 9 1 (Sch-A)／DL1／DL1／DL2／DL3／DL4／ 2 (Sch-B)／DL2／／DL2／DL4／／DL4 3 (Sch-C)／DL4／／／DL4／／DL4 Part 2：Arm 4～6（TDL 1.0 g/kg） Arm／Week 1／Week 2／Week 3／Week 5／Week 8／Week 9 4 (Sch-A)／DL1／DL1／DL2／DL3／DL4／ 5 (Sch-B)／DL2／／DL2／DL4／／DL4 6 (Sch-C)／DL4／／／DL4／／DL4

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
治験デザイン（続き）	計画被験者数 48 例を 6 つの Arm に 8 例ずつ無作為割付することとした（各 Part 24 例）。その際、体格指数（BMI）を層別因子とし、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した。被験者はいずれかの Part の 1 つの Arm にのみ参加した。 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。このレビューは Part 2 の投与開始前までに実施した。 各 Part は、スクリーニング期（治験薬初回投与前の最長 21 日間）、投与期（Arm 1 及び 4 では 8 週間、それ以外の Arm では 9 週間）、及び追跡調査期（治験薬最終投与 16±1 週後、すなわち Arm 1 及び 4 では Week 24±1、それ以外の Arm では Week 25±1 に実施）で構成された。追跡調査では、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）が治験実施施設に再来院することとした。 すべての Arm で投与期間中の忍容性、安全性及び免疫原性を評価した。血清中の総 IgG 及び IgG サブクラスの PK は、Week 1 における初回投与後の血清中濃度－時間プロファイルに基づき評価した〔PK 評価用検体採取時点：Day 1、2、4、6、8、15±2（Sch-B 及び C のみ）及び 29±2（Sch-C のみ）〕。抗 rHuPH20 結合抗体の発現をすべての被験者で評価し（免疫原性評価用検体採取時点：Sch-A では Day 1、29±2 及び 50±3 並びに Week 24±1、Sch-B 及び C では Day 1、29±2 及び 57±3 並びに Week 25±1）、さらに抗 rHuPH20 結合抗体の抗体価が 160 以上であった場合は、中和抗体の発現を評価した。また、抗 rHuPH20 結合抗体の抗体価がベースライン時から上昇して試験期間中に 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。 試験終了時の来院後は、治験担当医師が必要と判断しない限り来院不要としたが、重篤又は高度の有害事象を伴う抗 rHuPH20 結合抗体が認められた場合は、必要に応じ追跡評価を実施した。 全試験期間（スクリーニング開始から試験終了まで）は約 27～28 週間であった。
実施国及び実施施設数	米国 1 施設
計画被験者数	無作為化例数として 48 例（Arm 1～6 でそれぞれ各 8 例）
対象被験者及び選択／除外基準	選択基準： 以下の基準をすべて満たす被験者を適格とした。 1. 本試験で定めた手順及び制限事項を理解し、遵守する能力及び意思がある者 2. （被験者本人又は代諾者による）自発的な署名及び日付の記入により、書面で試験参加の同意が得られる者 3. 同意取得時に 19 歳以上 50 歳以下である者（本選択基準は、同意書への署名日をスクリーニング開始日として、初回のスクリーニング来院時のみ確認した） 4. 治験実施計画書で定める避妊の要件を遵守することに同意した男性若しくは妊娠中・授乳中でない女性、又は妊娠の可能性のない女性 5. 健康であると判断された者〔健康とは、スクリーニング検査及び被験者の状態（病歴・手術歴、及びバイタルサイン、12 誘導心電図、血液学的検査、生化学検査及び尿検査の結果を含む）に基づき、活動性又は慢性疾患がないと治験担当医師が判断した状態と定義した〕 6. BMI が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下の者 除外基準： 以下の基準のいずれかに該当する被験者は除外した。 1. 血液、肝臓、呼吸器、心血管、腎臓及び神経等の疾患又は精神疾患の合併又は既往歴があり、それが被験者の安全性や試験の完全性を損ね、試験参加を妨げ、試験の目的達成を困難にする可能性がある、又は治験薬や治験手順によって重大なリスクになりうると治験担当医師が判断した者 **注：**一定用量でのホルモン補充療法（甲状腺ホルモン補充療法等）又は経口避妊薬の投与を受けている被験者は組入れ可とした。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準（続き）	2. 臨床的に重大な心疾患（コントロール不良の高血圧、心筋梗塞、不安定冠動脈疾患、臨床的に重大な不整脈及び伝導障害を含む）を有する者 3. 治験薬若しくはその近縁化合物、又は治験薬に含まれる成分（人免疫グロブリン、ヒアルロニダーゼ、アルブミン等）に対する不耐性又は過敏症の既往がある者、又はその疑いがある者 4. 全血輸血又は成分輸血後に過敏症又は重度のアレルギー反応（蕁麻疹、呼吸困難、重度の血圧低下、アナフィラキシー等）の既往がある者 5. 治験薬初回投与前 30 日以内に重大な疾患に罹患したと治験担当医師が判断した者 6. 過去 1 年以内にアルコール又はその他の薬物の乱用の既往がある者 7. 治験薬初回投与前 60 日以内に献血を行った者、又は治験薬初回投与前 2 週間以内に血液製剤（血漿、血小板等）の投与を受けた者 8. 臨床検査値が以下のいずれかに該当する者： ・ヘモグロビン<11 g/dL ・好中球絶対数≤1500/mm^3、血小板数≤100,000/mm^3 ・肝機能：アラニンアミノトランスフェラーゼ≥2.5×基準値上限（ULN）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ≥2.5×ULN、アルカリホスファターゼ≥1.5×ULN、又は総ビリルビン≥1.5 mg/dL ・腎機能：Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス≤60 mL/min ・凝固検査：活性化部分トロンボプラスチン時間>1.2×ULN、国際標準比>1.2 ・その他：基準範囲外であり、治験担当医師により臨床的に重大と判断された検査値 9. 治験薬初回投与前 30 日以内に以下のいずれかに該当する者： ・スクリーニング開始前 12 ヵ月以内に他の免疫グロブリン製剤の臨床試験に参加した者 ・何らかの治験薬を使用した者（治験薬初回投与前 30 日以内又は半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間内） ・本試験に影響を及ぼすと治験担当医師が判断した臨床試験（ワクチンの臨床試験又は承認済みのワクチンの接種を含む）に参加した者。治験薬初回投与前 30 日以内に何らかのワクチン（弱毒生ワクチンを含む）を接種した者。なお、弱毒生ワクチンの接種は、本試験期間中、追跡調査期間終了まで禁止とした。 ・食習慣に大幅な変化があったと治験担当医師が判断した者 10. 収縮期血圧が>139 mmHg 又は<89 mmHg、拡張期血圧が>89 mmHg 又は<49 mmHg である者 11. スクリーニング時又は Day -1 のアルコール又は薬物乱用の検査で陽性と判定された者 12. スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス、C 型肝炎ウイルス又は B 型肝炎ウイルスに感染している者。ワクチン接種又は過去の自然感染により B 型肝炎に対する免疫を有する者は適格とした。 13. 1 日あたりたばこ 5 本以上又はそれに相当する喫煙をしている者、又は入院期間中に禁煙できない者 14. 本剤の投与又は評価項目の評価に支障をきたすような重度の皮膚炎又は身体的異常がある者（注：刺青のある皮膚の部位は投与不可とした） 15. ハーブ製剤又はホメオパシー製剤を使用中の者 16. 各治験薬投与の 48 時間前から投与後 72 時間までの間、抗ヒスタミン薬若しくは抗ヒスタミン作用を有する薬剤、鎮静薬、抗不安薬、全身性ステロイド、又は胸部より下の部位への局所性ステロイド若しくは抗生物質の使用を中止できない又は中止する意思がない者 17. 凝固亢進状態（プロテイン C、プロテイン S 及びアンチトロンビン III 欠乏症等）、血栓性／血栓塞栓性事象又は静脈血栓症の合併又は関連する既往がある者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
使用薬剤、用法・用量及び投与期間	IGI, 10%及び rHuPH20 · 剤形：注射剤、液剤 · 投与方法：皮下投与 · 用法・用量： IGI, 10%は、治験デザインの項に示した投与スケジュールに従い、TDL 全量まで漸増投与、又は漸増せずに TDL 全量の投与を行った。TDL は Part 1 では 0.4 g/kg、Part 2 では 1.0 g/kg とした。rHuPH20 は、IGI, 10%の投与 10 分前に、IgG の投与量 1g あたり 80 U を投与した。IGI, 10%の投与部位あたりの最大投与量は 600 mL、最大投与速度は 300 mL/h とした。 · 投与期間：最長 9 週間
評価項目及び評価基準	主要評価項目： · 忍容性が認められた投与（有害事象による投与速度の減速、及び投与の中断・中止をすることなく投与を完了した場合と定義した） 副次評価項目： <u>安全性及び免疫原性</u> · 有害事象（本剤と関連あり／なしの有害事象、重篤／非重篤な有害事象、重度の有害事象、局所性／全身性の有害事象、試験中止に至った有害事象、投与関連事象）及び注目すべき副作用（疑いを含む）を発現した、被験者数・投与件数及びその割合 · 臨床検査値 · バイタルサイン · rHuPH20 に対する結合抗体及び中和抗体の発現 <u>PK</u> · 本剤の単回投与後（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〔最高濃度（C_{max}）、最高濃度到達時間（t_{max}）、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（$AUC_{0\text{-}D8}$）、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}）、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（$AUC_{0\text{-}inf}$）、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、総 IgG のみ）及び見かけの分布容積（V_z/F、総 IgG のみ）等〕
解析方法	忍容性の解析： 忍容性の結果は、投与群（用量漸増あり／なし）及び Arm 別に、BMI で層別して要約した。また、本剤の 2 つの構成成分（rHuPH20 及び IGI, 10%）を併せて、又は構成成分ごとに分けて要約した。 すべての治験薬投与で忍容性が認められた被験者の例数及び割合を要約した。その際、用量レベル（TDL の 1/4、1/2、3/4 及び全量）ごとに要約した。忍容性が認められた投与の件数及び割合についても要約した。 PK の解析： 総 IgG 及び IgG サブクラスの血清中濃度（ベースライン補正あり／なし）の個別値を Arm 別及び評価時点別に要約した。 総 IgG 及び IgG サブクラスの血清中濃度（ベースライン補正あり／なし）の個別値及び平均値を線形目盛及び片対数目盛で図示した。 総 IgG 及び IgG サブクラスの血清中 PK パラメータ（ベースライン補正あり／なし）を Arm 別に要約した。また、C_{max}、$AUC_{0\text{-}D8}$、AUC_{last} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$（いずれもベースライン補正あり）について、散布図及び箱ひげ図で示した。 安全性の解析： 安全性は、安全性データの解析対象集団を対象に解析した。 有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.24.0 で読み替えた。本剤との因果関係は、Not Related、Unlikely Related、Possibly Related 又は Probably Related のいずれかで判定し、Possibly Related 又は Probably Related であった場合を「関連あり」とみなした。 すべての有害事象を投与群（用量漸増あり／なし／全体）及び Arm 別に要約した。有害事象の概要では、有害事象の発現例数及びその割合、並びに発現件数を要約した。注目すべき副作用（疑いを含む）は、高 TDL 及び低 TDL の間で発現率に 5%以上の差がみられた事象について要約した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法 （続き）	臨床検査値については、各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量を投与群（用量漸増あり／なし）及び Arm 別に要約した。また、定量値については、基準値に基づく正異判定結果のベースラインから各評価時点にかけてのシフト表も作成した。 さらにいくつかの臨床検査値では、Eastern cooperative Oncology Group, 2006 の Common Terminology Criteria に基づく毒性グレードを評価した。ベースライン時及びグレードが最大となった時点におけるグレード別の例数及び割合を投与スケジュール及び Arm 別に要約した。 バイタルサイン（体重、心拍数、呼吸数、収縮期及び拡張期血圧等）については、各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量を投与群（用量漸増あり／なし）及び Arm 別に要約した。また、ベースライン後に臨床的に重要な結果がみられた被験者の例数及び割合を Arm 別に要約した。 心電図、身体検査、COVID-19 及び妊娠のデータについては症例一覧表にのみ記載した。 免疫原性の解析： 抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体を発現した被験者の例数及び割合、並びに抗 rHuPH20 結合抗体の抗体価が 160 以上となった被験者の例数及び割合を評価時点及び Arm 別に要約した。
試験期間	2020 年 11 月 4 日（最初の被験者の治験薬投与開始）～2022 年 3 月 2 日（最後の被験者の治験終了）

（2）試験成績

1）被験者の内訳及び被験者背景

被験者の内訳を表 2.7.6.1-2 に、被験者背景を表 2.7.6.1-3 に示した。

本試験では 51 例が組み入れられ、33 例が用量漸増ありの投与群（Arm 1、2、4 及び 5）、18 例が用量漸増なしの投与群（Arm 3 及び 6）に割り付けられた[1]。なお、Arm 5 の 1 例及び Arm 6 の 2 例は本試験を早期に中止した被験者に代わり、追加で組み入れられた被験者であった。

全体で 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。試験中止に至った 13 例の内訳は、Arm 1 で 2 例（25.0%）、Arm 3 で 2 例（25.0%）、Arm 5 で 2 例（22.2%）、Arm 6 で 7 例（70.0%）であり、用量漸増なしの高 TDL 群（Arm 6）で最も多かった。なお、有害事象により試験中止に至った被験者はいなかった。

51 例全例が安全性データの解析対象集団及び PK データの解析対象集団とされた。

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%）であったが、Arm 1 では男性 1 例に対して女性 7 例であり、女性の割合が高かった。被験者全体での BMI の平均値（標準偏差）は 25.51（3.067）kg/m^2 であった。

[1] 治験実施計画書ではBMI（18 kg/m^{2}以上25 kg/m^{2}未満、25 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下）を層別因子として無作為割付することとしていたが、実際、治験実施医療機関では上記の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を順次完了させていたため、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。本逸脱は、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、10.2項参照）。

表 2.7.6.1-2　被験者の内訳（TAK-771-1001 試験）

	Ramp-Up Schedule A		Ramp-Up Schedule B		Ramp-Up	No Ramp-Up Schedule C		No Ramp-Up	Overall
	Low TDL (TA1) N=8	High TDL (TA4) N=8	Low TDL (TA2) N=8	High TDL (TA5) N=9	Total N=33	Low TDL (TA3) N=8	High TDL (TA6) N=10	Total N=18	Total N=51
Safety Set	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	33 (100.0)	8 (100.0)	10 (100.0)	18 (100.0)	51 (100.0)
Pharmacokinetic Set	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	33 (100.0)	8 (100.0)	10 (100.0)	18 (100.0)	51 (100.0)
Reason for Exclusion from PK Set									
Subject was not in the safety analysis population	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subject did not have any evaluable post-dose serum concentration for total IgG or IgG subclasses	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Completed Study	6 (75.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	7 (77.8)	29 (87.9)	6 (75.0)	3 (30.0)	9 (50.0)	38 (74.5)
Discontinued Study	2 (25.0)	0	0	2 (22.2)	4 (12.1)	2 (25.0)	7 (70.0)	9 (50.0)	13 (25.5)
Primary Reason for Discontinuation									
Adverse Event	0	-	-	0	0	0	0	0	0
Death	0	-	-	0	0	0	0	0	0
Lost to Follow-up	1 (12.5)	-	-	1 (11.1)	2 (6.1)	0	2 (20.0)	2 (11.1)	4 (7.8)
Non-Compliance with Study Drug	0	-	-	0	0	0	0	0	0
Non-Compliance with Study Procedures	0	-	-	0	0	1 (12.5)	0	1 (5.6)	1 (2.0)
Physician Decision	0	-	-	0	0	0	0	0	0
Pregnancy	1 (12.5)	-	-	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (2.0)
Protocol Deviation	0	-	-	0	0	0	0	0	0
Site Terminated by Sponsor	0	-	-	0	0	0	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	-	-	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by Subject	0	-	-	1 (11.1)	1 (3.0)	1 (12.5)	5 (50.0)	6 (33.3)	7 (13.7)
Other	0	-	-	0	0	0	0	0	0

出典：添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Table 14.1.1.1

HYQVIA: subcutaneous IGI 10% with rHuPH20; IGI: Immune Globulin Infusion; IgG: immunoglobulin G; PK: pharmacokinetic; rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20; TA: treatment arm; TDL: target dose level for IGI 10%

All percentages were based on the Enrolled Set. The Enrolled Set consisted of all screened subjects for whom a randomization number was assigned. The Safety Set consisted of all enrolled subjects who received at least one dose of HYQVIA. The Pharmacokinetic (PK) Set consisted of all enrolled subjects who received at least one dose of HYQVIA and have at least one evaluable post-dose serum concentration for total IgG or IgG subclasses.

Low TDL = 0.4 g/kg (Study Part 1); High TDL = 1.0 g/kg (Study Part 2)

TA1 (Low TDL) & 4 (High TDL): Schedule A, 1/4 TDL (Days 1, 8), 1/2 TDL (Day 15), 3/4 TDL (Day 29), Full TDL (Day 50).

TA2 (Low TDL) & 5 (High TDL): Schedule B, 1/2 TDL (Day 1, Day 15), Full TDL (Day 29 and Day 57).

TA3 (Low TDL) & 6 (High TDL): Schedule C, Full TDL Day 1, Day 29 and Day 57.

表 2.7.6.1-3　被験者背景（TAK-771-1001 試験：安全性データの解析対象集団／PK データの解析対象集団）

Characteristic	Ramp-Up Schedule A		Ramp-Up Schedule B		Ramp-Up	No Ramp-Up Schedule C		No Ramp-Up	Overall
	Low TDL (TA1) N=8	High TDL (TA4) N=8	Low TDL (TA2) N=8	High TDL (TA5) N=9	Total N=33	Low TDL (TA3) N=8	High TDL (TA6) N=10	Total N=18	Total N=51
Age (years) (a)									
n	8	8	8	9	33	8	10	18	51
Mean (SD)	28.9 (8.04)	34.4 (6.44)	40.4 (5.01)	36.4 (7.88)	35.1 (7.84)	36.8 (8.58)	34.0 (10.07)	35.2 (9.27)	35.1 (8.28)
Median	27.5	34.5	41.0	34.0	34.0	36.0	34.0	36.0	34.0
Min, Max	20, 41	22, 46	34, 46	27, 49	20, 49	27, 49	23, 50	23, 50	20, 50
Sex [n (%)]									
Male	1 (12.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	4 (44.4)	12 (36.4)	4 (50.0)	6 (60.0)	10 (55.6)	22 (43.1)
Female	7 (87.5)	5 (62.5)	4 (50.0)	5 (55.6)	21 (63.6)	4 (50.0)	4 (40.0)	8 (44.4)	29 (56.9)
Ethnicity [n (%)]									
Hispanic or Latino	8 (100.0)	8 (100.0)	6 (75.0)	9 (100.0)	31 (93.9)	6 (75.0)	10 (100.0)	16 (88.9)	47 (92.2)
Not Hispanic or Latino	0	0	2 (25.0)	0	2 (6.1)	2 (25.0)	0	2 (11.1)	4 (7.8)
Not Reported	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Race [n (%)]									
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asian	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Black or African American	4 (50.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	3 (33.3)	13 (39.4)	2 (25.0)	2 (20.0)	4 (22.2)	17 (33.3)
White	4 (50.0)	6 (75.0)	4 (50.0)	6 (66.7)	20 (60.6)	6 (75.0)	8 (80.0)	14 (77.8)	34 (66.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Not Reported	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Weight (kg) (b)									
n	8	8	8	9	33	8	10	18	51
Mean (SD)	72.74 (5.987)	67.28 (15.941)	71.90 (12.088)	71.66 (10.311)	70.92 (11.248)	71.41 (9.945)	66.61 (7.189)	68.74 (8.609)	70.15 (10.357)
Median	72.65	62.95	71.50	67.00	70.00	71.50	65.30	69.30	70.00
Min, Max	63.0, 80.0	51.0, 98.4	54.4, 97.9	62.4, 91.0	51.0, 98.4	53.4, 83.5	56.0, 77.3	53.4, 83.5	51.0, 98.4

表 2.7.6.1-3　被験者背景（TAK-771-1001 試験：安全性データの解析対象集団／PK データの解析対象集団）（続き）

Characteristic	Ramp-Up Schedule A Low TDL (TA1) N=8	Ramp-Up Schedule A High TDL (TA4) N=8	Ramp-Up Schedule B Low TDL (TA2) N=8	Ramp-Up Schedule B High TDL (TA5) N=9	Ramp-Up Total N=33	No Ramp-Up Schedule C Low TDL (TA3) N=8	No Ramp-Up Schedule C High TDL (TA6) N=10	No Ramp-Up Total N=18	Overall Total N=51
Height (cm) (b)									
n	8	8	8	9	33	8	10	18	51
Mean	168.24	165.63	167.38	166.66	166.96	165.79	162.15	163.77	165.84
(SD)	(3.964)	(9.757)	(8.782)	(7.230)	(7.425)	(12.068)	(9.824)	(10.701)	(8.752)
Median	167.65	160.75	166.00	169.50	166.00	162.50	163.25	163.25	166.00
Min, Max	164.0, 175.6	156.0, 182.0	157.0, 181.0	155.0, 175.5	155.0, 182.0	154.0, 186.5	148.0, 173.0	148.0, 186.5	148.0, 186.5
BMI (kg/m^2) (b)(c)									
n	8	8	8	9	33	8	10	18	51
Mean (SD)	25.76 (2.664)	24.40 (4.342)	25.58 (2.773)	25.78 (2.944)	25.39 (3.140)	26.08 (3.422)	25.44 (2.789)	25.72 (3.008)	25.51 (3.067)
Median	25.75	25.55	25.95	25.40	25.80	26.60	25.40	25.65	25.80
Min, Max	22.0, 29.4	18.6, 29.7	22.1, 29.9	21.7, 29.9	18.6, 29.9	21.7, 29.9	20.8, 29.1	20.8, 29.9	18.6, 29.9
BMI Category [n (%)]									
18 to<25 kg/m^2	4 (50.0)	4 (50.0)	3 (37.5)	4 (44.4)	15 (45.5)	3 (37.5)	4 (40.0)	7 (38.9)	22 (43.1)
≥25 to 30 kg/m^2	4 (50.0)	4 (50.0)	5 (62.5)	5 (55.6)	18 (54.5)	5 (62.5)	6 (60.0)	11 (61.1)	29 (56.9)

出典：添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Table 14.1.4.1.1、Table 14.1.4.1.2、Table 14.1.4.2.1 及び Table 14.1.4.2.2

BMI: body mass index; IGI: Immune Globulin Infusion; Max: maximum; Min: minimum; PK: pharmacokinetic; TA: treatment arm; TDL: target dose level for IGI 10%; SD: standard deviation

(a) Age was calculated as the integer part of: (date of screening —date of birth +1)/365.25.

(b) The height, weight, and BMI values at the Screening visit were used in baseline characteristics.

(c) BMI was calculated as: [weight(kg) / height(m)^2].

Low TDL = 0.4 g/kg (Study Part 1); High TDL = 1.0 g/kg (Study Part 2)

TA1 (Low TDL) & 4 (High TDL): Schedule A, 1/4 TDL (Days 1, 8), 1/2 TDL (Day 15), 3/4 TDL (Day 29), Full TDL (Day 50).

TA2 (Low TDL) & 5 (High TDL): Schedule B, 1/2 TDL (Day 1, Day 15), Full TDL (Day 29 and Day 57).

TA3 (Low TDL) & 6 (High TDL): Schedule C, Full TDL Day 1, Day 29 and Day 57.

2）薬物動態の結果

血清中総 IgG の PK パラメータについて、ベースライン値による補正なし及び補正ありの結果の要約をそれぞれ表 2.7.6.1-4 及び表 2.7.6.1-5 に示した。

なお、各被験者の血清中 IgG サブクラスの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。

ベースライン補正なしの結果の要約

C_{max} の幾何平均値は Day 1 の投与量に応じて増加し、Day 1 の投与量が最も多かった Arm 6（用量漸増なしの高 TDL 群）で最も高く（24.86 g/L）、他の Arm 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、低 TDL 群に対する高 TDL 群の Day 1 の用量比が 2.5 倍であったのに対し、C_{max} の幾何平均値の比は Sch-A、B 及び C でそれぞれ 1.12、1.25 及び 1.37 倍であった。全体的に低度～中程度のばらつきがみられ、幾何平均値の変動係数（%CV）は 10.5%～22.4%の範囲であった。

各 Arm における 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。

$AUC_{0\text{-}D8}$ の幾何平均値は高 TDL 群である Arm 5 及び 6 で高く（それぞれ 131.49 day*g/L 及び 140.84 day*g/L）、Arm 1～4 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 Day 1 の投与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、低 TDL 群に対する高 TDL 群の Day 1 の用量比は 2.5 倍であったのに対し、$AUC_{0\text{-}D8}$ の幾何平均値の比は Sch-A、B 及び C でそれぞれ 1.07、1.27 及び 1.25 倍であった。各 Arm では低度～中程度のばらつきがみられ、幾何平均値の%CV の最大値は Arm 3 の 23.3%であった。

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ったため、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することはできなかった。

ベースライン補正ありの結果の要約

C_{max} の幾何平均値は Arm 6 が最も高く（12.75 g/L）、次いで高かった Arm 3 及び 5 がほぼ同程度の値（それぞれ 5.34 g/L 及び 5.71 g/L）であった。また、これら以外の Arm では 2.70～3.17 g/L の範囲であった。低 TDL 群に対する高 TDL 群の Day 1 の用量比は 2.5 倍であったのに対し、C_{max} の幾何平均値の比は Sch-A、B 及び C でそれぞれ 1.17、1.84 及び 2.39 倍であった。高 TDL 群では、Arm 4（Day 1 の投与量：0.25g/kg）及び Arm 5（Day 1 の投与量：0.5 g/kg）に対する Arm 6（Day 1 の投与量：1.0 g/kg）の C_{max} の幾何平均値の比はそれぞれ用量比（4 倍及び 2 倍）とほぼ同程度（4.02 倍及び 2.23 倍）であり、同様に、低 TDL 群である Arm 2（Day 1 の投与量：0.2 g/kg）に対する Arm 3（Day 1 の投与量：0.4 g/kg）の C_{max} の幾何平均値の比も用量比（2 倍）とほぼ同程度（1.72 倍）であった。全体として大きなばらつきがみられたが、2 例のデータしか得られなかった Arm 1 ではばらつきを適切に推定できなかった。

各 Arm における 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。

$AUC_{0\text{-}D8}$ の幾何平均値は Arm 1 及び Arm 4（Sch-A の低 TDL 群及び高 TDL 群）で低かった（それぞれ 9.63 day*g/L 及び 8.96 day*g/L）。また、Arm 3 及び 5 では同程度（それぞれ

25.02 day*g/L 及び 25.27 day*g/L）であり、Arm 6 で最も高かった（55.47 day*g/L）。低 TDL 群に対する高 TDL 群の Day 1 の用量比は 2.5 倍であったのに対し、$AUC_{0\text{-}D8}$ の幾何平均値の比は Sch-B 及び C でそれぞれ 1.72 及び 2.22 倍であった。Arm 5（Day 1 の投与量：0.5 g/kg）に対する Arm 6（Day 1 の投与量：1.0 g/kg）の $AUC_{0\text{-}D8}$ の幾何平均値の比は用量比（2 倍）とほぼ同程度（2.20 倍）であり、同様に、Arm 2（Day 1 の投与量：0.2 g/kg）に対する Arm 3（Day 1 の投与量：0.4 g/kg）の $AUC_{0\text{-}D8}$ の幾何平均値の比も用量比（2 倍）とほぼ同程度（1.71 倍）であった。全体として中程度～非常に大きなばらつきがみられたが（幾何平均値の%CV の範囲：20.6%～62.9%）、2 例のデータしか得られなかった Arm 1 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総 IgG の終末相を推定するための十分なデータを有していた被験者は Arm 3 の 2 例のみであり、これら 2 例における $t_{1/2}$ はそれぞれ 5.9 日及び 10.3 日であった。ただし、症例数が限られていることから、これらの値は必ずしも母集団を代表していない可能性があることに留意する必要がある。

表 2.7.6.1-4　PK パラメータ（ベースライン補正なし）（TAK-771-1001 試験：PK データの解析対象集団）

	TA 1, Schedule A, Low TDL (N=8)	TA 2, Schedule B Low TDL (N=8)	TA 3, Schedule C Low TDL (N=8)	TA 4, Schedule A High TDL (N=8)	TA 5, Schedule B High TDL (N=9)	TA 6, Schedule C High TDL (N=10)
Dose on Day 1	1/4 of TDL (0.1 g/kg)	1/2 of TDL (0.2 g/kg)	Full TDL (0.4 g/kg)	1/4 of TDL (0.25 g/kg)	1/2 of TDL (0.5 g/kg)	Full TDL (1.0 g/kg)
C_{max} (g/L)						
n	7	8	8	8	9	10
Geometric mean	15.36	16.64	18.10	17.16	20.83	24.86
GM 95% CI	13.94, 16.92	14.65, 18.91	15.04, 21.79	14.88, 19.80	18.27, 23.75	22.72, 27.20
GM %CV	10.5	15.4	22.4	17.2	17.2	12.6
t_{max} (day)						
n	7	8	8	8	9	10
Median	4.0	6.0	5.0	3.0	6.0	6.0
Min, Max	1.0, 8.0	1.0, 16.0	4.0, 15.0	1.0, 8.0	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	112.73	104.00	131.49	140.84
GM 95% CI	85.41, 111.26	94.08, 113.78	93.00, 136.64	93.25, 115.99	114.37, 151.17	130.18, 152.38
GM %CV	14.4	11.4	23.3	13.1	18.3	11.0
AUC_{last} (day*g/L)						
n	7	8	8	8	9	10
Geometric mean	104.28	222.36	378.57	111.07	263.75	324.75
GM 95% CI	91.37, 119.01	203.87, 242.52	249.47, 574.48	99.77, 123.65	208.09, 334.31	227.13, 464.33
GM %CV	14.4	10.4	53.2	12.9	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 curve from the time of dosing to the last measurable concentration; C_{max}: maximum concentration; GM %CV: coefficient of variation of geometric mean; GM 95% CI: geometric mean 95% confidence interval; Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects in the group; n: number of subjects with reported value; PK: pharmacokinetic; t_{max}: time of maximum observed concentration; TA: treatment arm; TDL: target dose level for IGI 10%

Low TDL = 0.4 g/kg (Study Part 1); High TDL = 1.0 g/kg (Study Part 2)

TA1 (Low TDL) & 4 (High TDL): Schedule A, 1/4 TDL (Days 1, 8), 1/2 TDL (Day 15), 3/4 TDL (Day 29), Full TDL (Day 50).

TA2 (Low TDL) & 5 (High TDL): Schedule B, 1/2 TDL (Day 1, Day 15), Full TDL (Day 29 and Day 57).

TA3 (Low TDL) & 6 (High TDL): Schedule C, Full TDL Day 1, Day 29 and Day 57.

表 2.7.6.1-5　PK パラメータ（ベースライン補正あり）（TAK-771-1001 試験：PK データの解析対象集団）

	TA 1, Schedule A, Low TDL (N=8)	TA 2, Schedule B Low TDL (N=8)	TA 3, Schedule C Low TDL (N=8)	TA 4, Schedule A High TDL (N=8)	TA 5, Schedule B High TDL (N=9)	TA 6, Schedule C High TDL (N=10)
Dose on Day 1	1/4 of TDL (0.1 g/kg)	1/2 of TDL (0.2 g/kg)	Full TDL (0.4 g/kg)	1/4 of TDL (0.25 g/kg)	1/2 of TDL (0.5 g/kg)	Full TDL (1.0 g/kg)
C_{max} (g/L)						
n	2	3	7	5	9	10
Geometric mean	2.70	3.10	5.34	3.17	5.71	12.75
GM 95% CI	0.00, 11260.09	1.27, 7.55	3.40, 8.39	1.49, 6.74	4.22, 7.73	11.37, 14.31
GM %CV	116.8	37.1	51.9	66.8	41.0	16.2
t_{max} (day)						
n	2	3	7	5	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	4.0, 15.0	2.0, 8.0	4.0, 16.1	4.0, 8.0
$AUC_{0\text{-}D8}$ (day*g/L)						
n	2	3	7	4	9	10
Geometric mean	9.63	14.67	25.02	8.96	25.27	55.47
GM 95% CI	0.00, 40802025.66	5.72, 37.67	14.67, 42.69	4.67, 17.20	16.92, 37.76	47.93, 64.19
GM %CV	411.1	39.4	62.9	42.7	56.0	20.6
AUC_{last} (day*g/L)						
n	2	3	7	5	9	10
Geometric mean	9.63	31.60	70.39	9.49	42.48	117.69
GM 95% CI	0.00, 40802025.66	21.23, 47.03	34.97, 141.67	5.94, 15.14	30.88, 58.44	76.76, 180.44
GM %CV	411.1	16.1	87.9	39.0	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 curve from the time of dosing to the last measurable concentration; C_{max}: maximum concentration; GM %CV: coefficient of variation of geometric mean; GM 95% CI: geometric mean 95% confidence interval; Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects in the group; n: number of subjects with reported value; PK: pharmacokinetic; t_{max}: time of maximum observed concentration; TA: treatment arm; TDL: target dose level for IGI 10%

Low TDL = 0.4 g/kg (Study Part 1); High TDL = 1.0 g/kg (Study Part 2)

TA1 (Low TDL) & 4 (High TDL): Schedule A, 1/4 TDL (Days 1, 8), 1/2 TDL (Day 15), 3/4 TDL (Day 29), Full TDL (Day 50).

TA2 (Low TDL) & 5 (High TDL): Schedule B, 1/2 TDL (Day 1, Day 15), Full TDL (Day 29 and Day 57).

TA3 (Low TDL) & 6 (High TDL): Schedule C, Full TDL Day 1, Day 29 and Day 57.

3）安全性の結果

① 曝露の程度

本試験を早期に中止した 13 例を除く、38 例が予定された治験薬の投与をすべて完了した。

本試験全体では IGI, 10%及び rHuPH20 の投与が、用量漸増ありの投与群で 136 回、用量漸増なしの投与群で 38 回行われた。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 IGI, 10%の投与速度を減速したうえで投与を完了した。

② 忍容性

すべての治験薬投与で忍容性が認められた被験者を表 2.7.6.1-6 に示した。

51 例全例が、治験薬投与時に投与を中断・中止することなく、開始された治験薬投与を完了した。投与 1 件を除き、忍容性は良好であり、用量漸増ありの投与群の 32/33 例（97.0%）、用量漸増なしの投与群の 18/18 例（100.0%）ではすべての治験薬投与で忍容性が認められた。

忍容性が認められなかった投与 1 件は、Arm 1 の 1 例（BMI 26.7 kg/m^2）で報告された。当該被験者では、Day 56 に IGI, 10%の TDL 全量投与を行った際、IGI, 10%の投与開始から約 1 時間後に頭痛が発現したため、IGI, 10%の投与速度を 240 mL/h に低下させた。頭痛は 40 分で消失し、被験者は治験薬の投与を完了した。

表 2.7.6.1-6　すべての治験薬投与で忍容性が認められた被験者
（TAK-771-1001 試験：安全性データの解析対象集団）

	Ramp-Up Schedule A		Ramp-Up Schedule B		Ramp-Up	No Ramp-Up Schedule C		No Ramp-Up
	Low TDL (TA1) n/N (%)	High TDL (TA4) n/N (%)	Low TDL (TA2) n/N (%)	High TDL (TA5) n/N (%)	Total n/N (%)	Low TDL (TA3) n/N (%)	High TDL (TA6) n/N (%)	Total n/N (%)
HYQVIA infusion								
All subjects	7/8 (87.5)	8/8 (100.0)	8/8 (100.0)	9/9 (100.0)	32/33 (97.0)	8/8 (100.0)	10/10 (100.0)	18/18 (100.0)
BMI 18 to < 25 kg/m^2	4/4 (100.0)	4/4 (100.0)	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	15/15 (100.0)	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	7/7 (100.0)
BMI ≥ 25 to 30 kg/m^2	3/4 (75.0)	4/4 (100.0)	5/5 (100.0)	5/5 (100.0)	17/18 (94.4)	5/5 (100.0)	6/6 (100.0)	11/11 (100.0)
rHuPH20 component								
All subjects	8/8 (100.0)	8/8 (100.0)	8/8 (100.0)	9/9 (100.0)	33/33 (100.0)	8/8 (100.0)	10/10 (100.0)	18/18 (100.0)
BMI 18 to < 25 kg/m^2	4/4 (100.0)	4/4 (100.0)	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	15/15 (100.0)	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	7/7 (100.0)
BMI ≥ 25 to 30 kg/m^2	4/4 (100.0)	4/4 (100.0)	5/5 (100.0)	5/5 (100.0)	18/18 (100.0)	5/5 (100.0)	6/6 (100.0)	11/11 (100.0)
IGI 10% component								
All subjects	7/8 (87.5)	8/8 (100.0)	8/8 (100.0)	9/9 (100.0)	32/33 (97.0)	8/8 (100.0)	10/10 (100.0)	18/18 (100.0)
BMI 18 to < 25 kg/m^2	4/4 (100.0)	4/4 (100.0)	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	15/15 (100.0)	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	7/7 (100.0)
BMI ≥ 25 to 30 kg/m^2	3/4 (75.0)	4/4 (100.0)	5/5 (100.0)	5/5 (100.0)	17/18 (94.4)	5/5 (100.0)	6/6 (100.0)	11/11 (100.0)

出典：添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.7.1.1
AE: adverse event; BMI: body mass index; HYQVIA: subcutaneous IGI 10% with rHuPH20; N: number of subjects in group; n: number of subjects in the group who tolerated all infusions that were initiated for the subject; IGI: Immune Globulin Infusion; rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20; TA: treatment arm; TDL: target dose level for IGI 10%
Low TDL = 0.4 g/kg (Study Part 1); High TDL = 1.0 g/kg (Study Part 2)
TA1 (Low TDL) & 4 (High TDL): Schedule A, 1/4 TDL (Days 1, 8), 1/2 TDL (Day 15), 3/4 TDL (Day 29), Full TDL (Day 50).
TA2 (Low TDL) & 5 (High TDL): Schedule B, 1/2 TDL (Day 1, Day 15), Full TDL (Day 29 and Day 57).
TA3 (Low TDL) & 6 (High TDL): Schedule C, Full TDL Day 1, Day 29 and Day 57.
A subject tolerated the complete HYQVIA infusion if s/he tolerated both of the two component infusions. An infusion is considered tolerated if the infusion rate was not reduced and the infusion was not interrupted or stopped, due to a HYQVIA-related AE during the infusion. If a subject dropped out early, planned infusions that were not initiated are not included in the denominator.

③ 有害事象

有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.1-7 に示した。

有害事象は 51/51 例で 422 件報告され、全件が注目すべき副作用又はその疑いありと判断された。投与関連事象は 51/51 例で 413 件報告された。また、局所性有害事象は 51/51 例で 402 件、全身性有害事象は 12/51 例（23.5%）で 20 件報告され、全身性有害事象は Arm 6 で最も高頻度に認められた〔5 例（50.0%）、11 件〕。

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、Arm 1 の 1 例で選択的妊娠中絶〔基本語（PT）：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が、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）。

表 2.7.6.1-7　有害事象の概略（TAK-771-1001 試験：安全性データの解析対象集団）

	Ramp-Up Schedule A		Ramp-Up Schedule B		Ramp-Up	No Ramp-Up Schedule C		No Ramp-Up	Overall
	Low TDL (TA1) N=8 n (%) m	High TDL (TA4) N=8 n (%) m	Low TDL (TA2) N=8 n (%) m	High TDL (TA5) N=9 n (%) m	Total N=33 n (%) m	Low TDL (TA3) N=8 n (%) m	High TDL (TA6) N=10 n (%) m	Total N=18 n (%) m	Total N=51 n (%) m
Any TEAE	8 (100.0) 65	8 (100.0) 82	8 (100.0) 69	9 (100.0) 91	33 (100.0) 307	8 (100.0) 50	10 (100.0) 65	18 (100.0) 115	51 (100.0) 422
Severe TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nonserious TEAE	8 (100.0) 65	8 (100.0) 82	8 (100.0) 69	9 (100.0) 91	33 (100.0) 307	8 (100.0) 50	10 (100.0) 65	18 (100.0) 115	51 (100.0) 422
HYQVIA-related TEAE	8 (100.0) 65	8 (100.0) 82	8 (100.0) 67	9 (100.0) 91	33 (100.0) 305	8 (100.0) 50	10 (100.0) 60	18 (100.0) 110	51 (100.0) 415
HYQVIA Nonrelated TEAE	0	0	2 (25.0) 2	0	2 (6.1) 2	0	3 (30.0) 5	3 (16.7) 5	5 (9.8) 7
HYQVIA-related serious TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Local TEAEs	8 (100.0) 62	8 (100.0) 81	8 (100.0) 67	9 (100.0) 90	33 (100.0) 300	8 (100.0) 48	10 (100.0) 54	18 (100.0) 102	51 (100.0) 402
Systemic TEAE	1 (12.5) 3	1 (12.5) 1	2 (25.0) 2	1 (11.1) 1	5 (15.2) 7	2 (25.0) 2	5 (50.0) 11	7 (38.9) 13	12 (23.5) 20
TEAEs leading to Disc. from the study	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infusion-associated TEAEs	8 (100.0) 65	8 (100.0) 82	8 (100.0) 69	9 (100.0) 91	33 (100.0) 307	8 (100.0) 49	10 (100.0) 57	18 (100.0) 106	51 (100.0) 413
Temporally-associated TEAEs	8 (100.0) 65	8 (100.0) 82	8 (100.0) 69	9 (100.0) 91	33 (100.0) 307	8 (100.0) 49	10 (100.0) 64	18 (100.0) 113	51 (100.0) 420
AR plus suspected AR of interest	8 (100.0) 65	8 (100.0) 82	8 (100.0) 69	9 (100.0) 91	33 (100.0) 307	8 (100.0) 50	10 (100.0) 65	18 (100.0) 115	51 (100.0) 422

出典：添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1

AE: adverse event; AR: Adverse Reaction; Disc.: Discontinuation; HYQVIA: subcutaneous IGI 10% with rHuPH20; IGI: Immune Globulin Infusion; IP: investigational product; m: number of events; N: number of subjects in group; n: number of subjects who experienced the event; rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20; TA: treatment arm; TDL: target dose level for IGI 10%; TEAE: treatment-emergent adverse event

Percentages were based on all subjects in the Safety Set within each column.

Subjects were counted once per category per treatment arm.

TEAEs were AEs with onset at the time of or following the first exposure to HYQVIA, or medical conditions present prior to the start of HYQVIA but increased in severity or relationship at the time of or following the start of treatment, up to the last follow-up visit. Assessment of relationship to HYQVIA was made by the study investigator.

Temporally-associated TEAEs were TEAEs that began during the infusion or within 72 hours following the end of the IP infusion.

An AR plus suspected AR of interest was defined all AEs that meet one or more of the following criteria:

a. The AE was a local infusion site AE. (All local infusion site AEs were considered AR irrespective of investigator/Sponsor opinions of causality.)

b. The AE began during infusion of HYQVIA or within 72 hours of the last infusion.

c. The AE was considered at least possibly related to HYQVIA infusion by the investigator and/or the Sponsor.

d. The AE's causality assessment was missing or indeterminate.

Low TDL = 0.4 g/kg (Study Part 1); High TDL = 1.0 g/kg (Study Part 2)

TA1 (Low TDL) & 4 (High TDL): Schedule A, 1/4 TDL (Days 1, 8), 1/2 TDL (Day 15), 3/4 TDL (Day 29), Full TDL (Day 50).

TA2 (Low TDL) & 5 (High TDL): Schedule B, 1/2 TDL (Day 1, Day 15), Full TDL (Day 29 and Day 57).

TA3 (Low TDL) & 6 (High TDL): Schedule C, Full TDL Day 1, Day 29 and Day 57.

有害事象発現頻度

有害事象発現頻度の概略を表 2.7.6.1-8 に、有害事象別の発現頻度を表 2.7.6.1-9 に示した。

全体として、投与あたりの有害事象発現頻度は、用量漸増ありの投与群（2.26 件／回）に比べ、用量漸増なしの投与群（3.03 件／回）で高かった。被験者あたりの有害事象発現頻度は、用量漸増ありの投与群（9.30 件／回）に比べ、用量漸増なしの投与群（6.39 件／例）で低かった。人年あたりの有害事象発現頻度は、用量漸増ありの投与群（65.81 件／人年）及び用量漸増なしの投与群（66.36 件／人年）で同程度であった。

また、投与スケジュールごとに低 TDL 群と高 TDL 群を比較した結果は以下のとおりであり、全体として、低 TDL 群に比べ、高 TDL 群で有害事象発現頻度が高かった。

- Sch-A では、低 TDL 群及び高 TDL 群における投与あたりの有害事象発現頻度（それぞれ 1.97 及び 2.05 件／回）及び人年あたりの有害事象発現頻度（それぞれ 70.88 及び 69.67 件／人年）は同程度であった。また、被験者あたりの有害事象発現頻度は、低 TDL 群に比べ、高 TDL 群で高かった（それぞれ 8.13 及び 10.25 件／例）。
- Sch-B では、低 TDL 群及び高 TDL 群における投与あたりの有害事象発現頻度はそれぞれ 2.16 及び 2.94 件／回、被験者あたりの有害事象発現頻度はそれぞれ 8.63 及び 10.11 件／例、人年あたりの有害事象発現頻度は 51.42 及び 74.04 件／人年であり、いずれも低 TDL 群に比べ、高 TDL 群で発現頻度が高かった。
- Sch-C では、低 TDL 群及び高 TDL 群における投与あたりの有害事象発現頻度はそれぞれ 2.38 及び 3.82 件／回、人年あたりの有害事象発現頻度はそれぞれ 46.25 及び 99.69 件／人年であり、いずれも低 TDL 群に比べ、高 TDL 群で発現頻度が高かった。被験者あたりの有害事象発現頻度は、低 TDL 群及び高 TDL 群で同程度であった（それぞれ 6.25 及び 6.50 件／例）。

器官別大分類別では、「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象が最も多く報告された〔51 例（100.0%）、407 件〕。

また、50%以上の被験者で報告された有害事象の PT は、注入部位腫脹〔51 例（100.0%）、167 件〕、注入部位紅斑〔41 例（80.4%）、116 件〕、注入部位疼痛〔35 例（68.6%）、67 件〕及び注入部位そう痒感〔27 例（52.9%）、51 件〕であった。

表 2.7.6.1-8　有害事象発現頻度の概略（TAK-771-1001 試験：安全性データの解析対象集団）

	Ramp-Up Schedule A		Ramp-Up Schedule B		Ramp-Up	No Ramp-Up Schedule C		No Ramp-Up	Overall
	Low TDL (TA1) N=8	High TDL (TA4) N=8	Low TDL (TA2) N=8	High TDL (TA5) N=9	Total N=33	Low TDL (TA3) N=8	High TDL (TA6) N=10	Total N=18	Total N=51
Number of Infusions	33	40	32	31	136	21	17	38	174
Number of Subjects	8	8	8	9	33	8	10	18	51
Subject-Years	0.917	1.177	1.342	1.229	4.665	1.081	0.652	1.733	6.398
Any TEAE									
Number of TEAEs	65	82	69	91	307	50	65	115	422
Per Infusion	1.970	2.050	2.156	2.935	2.257	2.381	3.824	3.026	2.425
Per Subject	8.125	10.250	8.625	10.111	9.303	6.250	6.500	6.389	8.275
Per Subject-Year	70.883	69.669	51.416	74.044	65.809	46.253	99.693	66.359	65.958
Number of HYQVIA-related TEAEs	65	82	67	91	305	50	60	110	415
Per Infusion	1.970	2.050	2.094	2.935	2.243	2.381	3.529	2.895	2.385
Per Subject	8.125	10.250	8.375	10.111	9.242	6.250	6.000	6.111	8.137
Per Subject-Year	70.883	69.669	49.925	74.044	65.380	46.253	92.025	63.474	64.864
Number of HYQVIA-unrelated TEAEs	0	0	2	0	2	0	5	5	7
Per Infusion	0	0	0.063	0	0.015	0	0.294	0.132	0.040
Per Subject	0	0	0.250	0	0.061	0	0.500	0.278	0.137
Per Subject-Year	0	0	1.490	0	0.429	0	7.669	2.885	1.094
Number of Local TEAEs	62	81	67	90	300	48	54	102	402
Per Infusion	1.879	2.025	2.094	2.903	2.206	2.286	3.176	2.684	2.310
Per Subject	7.750	10.125	8.375	10.000	9.091	6.000	5.400	5.667	7.882
Per Subject-Year	67.612	68.819	49.925	73.230	64.309	44.403	82.822	58.857	62.832
Number of Systemic TEAEs	3	1	2	1	7	2	11	13	20
Per Infusion	0.091	0.025	0.063	0.032	0.051	0.095	0.647	0.342	0.115
Per Subject	0.375	0.125	0.250	0.111	0.212	0.250	1.100	0.722	0.392
Per Subject-Year	3.272	0.850	1.490	0.814	1.501	1.850	16.871	7.501	3.126

出典：添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.3

AE: adverse event; HYQVIA: subcutaneous IGI 10% with rHuPH20; rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20; IGI: Immune Globulin Infusion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects in group; TA: treatment arm; TDL: target dose level for IGI 10%; TEAE: treatment-emergent adverse event

TEAEs were AEs with onset at the time of or following the first exposure to HYQVIA, or medical conditions present prior to the start of HYQVIA but increased in severity or relationship at the time of or following the start of treatment, up to the last follow-up visit.

AEs were classified into preferred term using Version 24.0 of MedDRA.

Subject-years: sum of treatment duration (in years) for all subjects

AE Rate per infusion: number of AEs/number of infusions

AE Rate per subject: number of AEs/number of subjects

AE Rate per subject-years: number of AEs / subject-years

Low TDL = 0.4 g/kg (Study Part 1); High TDL = 1.0 g/kg (Study Part 2)

TA1 (Low TDL) & 4 (High TDL): Schedule A, 1/4 TDL (Days 1, 8), 1/2 TDL (Day 15), 3/4 TDL (Day 29), Full TDL (Day 50).

TA2 (Low TDL) & 5 (High TDL): Schedule B, 1/2 TDL (Day 1, Day 15), Full TDL (Day 29 and Day 57).

TA3 (Low TDL) & 6 (High TDL): Schedule C, Full TDL Day 1, Day 29 and Day 57.

表 2.7.6.1-9　有害事象別の発現頻度（TAK-771-1001 試験：安全性データの解析対象集団）

	Ramp-Up Schedule A		Ramp-Up Schedule B		Ramp-Up	No Ramp-Up Schedule C		No Ramp-Up	Overall
System Organ Class Preferred Term	Low TDL (TA1) N=8 n (%) m	High TDL (TA4) N=8 n (%) m	Low TDL (TA2) N=8 n (%) m	High TDL (TA5) N=9 n (%) m	Total N=33 n (%) m	Low TDL (TA3) N=8 n (%) m	High TDL (TA6) N=10 n (%) m	Total N=18 n (%) m	Total N=51 n (%) m
すべての有害事象	8 (100.0) 65	8 (100.0) 82	8 (100.0) 69	9 (100.0) 91	33 (100.0) 307	8 (100.0) 50	10 (100.0) 65	18 (100.0) 115	51 (100.0) 422
胃腸障害	1 (12.5) 1	0	0	1 (11.1) 1	2 (6.1) 2	0	2 (20.0) 2	2 (11.1) 2	4 (7.8) 4
悪心	1 (12.5) 1	0	0	1 (11.1) 1	2 (6.1) 2	0	0	0	2 (3.9) 2
下痢	0	0	0	0	0	0	1 (10.0) 1	1 (5.6) 1	1 (2.0) 1
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (10.0) 1	1 (5.6) 1	1 (2.0) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (100.0) 63	8 (100.0) 81	8 (100.0) 67	9 (100.0) 90	33 (100.0) 301	8 (100.0) 48	10 (100.0) 58	18 (100.0) 106	51 (100.0) 407
注入部位腫脹	8 (100.0) 26	8 (100.0) 39	8 (100.0) 30	9 (100.0) 32	33 (100.0) 127	8 (100.0) 21	10 (100.0) 19	18 (100.0) 40	51 (100.0) 167
注入部位紅斑	5 (62.5) 18	6 (75.0) 26	5 (62.5) 16	9 (100.0) 27	25 (75.8) 87	6 (75.0) 12	10 (100.0) 17	16 (88.9) 29	41 (80.4) 116
注入部位疼痛	3 (37.5) 5	5 (62.5) 10	6 (75.0) 11	9 (100.0) 18	23 (69.7) 44	5 (62.5) 11	7 (70.0) 12	12 (66.7) 23	35 (68.6) 67
注入部位そう痒感	4 (50.0) 13	3 (37.5) 6	7 (87.5) 10	5 (55.6) 12	19 (57.6) 41	3 (37.5) 4	5 (50.0) 6	8 (44.4) 10	27 (52.9) 51
発熱	0	0	0	0	0	0	3 (30.0) 3	3 (16.7) 3	3 (5.9) 3
悪寒	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (3.0) 1	0	0	0	1 (2.0) 1
注入部位血管外漏出	0	0	0	1 (11.1) 1	1 (3.0) 1	0	0	0	1 (2.0) 1
疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (10.0) 1	1 (5.6) 1	1 (2.0) 1
臨床検査	0	1 (12.5) 1	0	0	1 (3.0) 1	0	0	0	1 (2.0) 1
収縮期血圧低下	0	1 (12.5) 1	0	0	1 (3.0) 1	0	0	0	1 (2.0) 1
神経系障害	1 (12.5) 1	0	2 (25.0) 2	0	3 (9.1) 3	2 (25.0) 2	3 (30.0) 3	5 (27.8) 5	8 (15.7) 8
頭痛	1 (12.5) 1	0	1 (12.5) 1	0	2 (6.1) 2	2 (25.0) 2	2 (20.0) 2	4 (22.2) 4	6 (11.8) 6
浮動性めまい	0	0	1 (12.5) 1	0	1 (3.0) 1	0	1 (10.0) 1	1 (5.6) 1	2 (3.9) 2
血管障害	0	0	0	0	0	0	2 (20.0) 2	2 (11.1) 2	2 (3.9) 2
低血圧	0	0	0	0	0	0	2 (20.0) 2	2 (11.1) 2	2 (3.9) 2

出典：添付資料 5.3.3.1-1、TAK-771-1001 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.1

AE: adverse event; HYQVIA: subcutaneous IGI 10% with rHuPH20; IGI: Immune Globulin Infusion; m: Number of events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects in group; n: number of subjects who experienced the event; rHuPH20: recombinant human hyaluronidase PH20; TA: treatment arm; TDL: Target dose level for IGI 10%

Percentages were based on all subjects in the Safety Set within each column.

AEs were classified into system organ class and preferred term using MedDRA Version 24.0.

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

Low TDL = 0.4 g/kg (Study Part 1); High TDL = 1.0 g/kg (Study Part 2)

TA1 (Low TDL) & 4 (High TDL): Schedule A, 1/4 TDL (Days 1, 8), 1/2 TDL (Day 15), 3/4 TDL (Day 29), Full TDL (Day 50).

TA2 (Low TDL) & 5 (High TDL): Schedule B, 1/2 TDL (Day 1, Day 15), Full TDL (Day 29 and Day 57).

TA3 (Low TDL) & 6 (High TDL): Schedule C, Full TDL Day 1, Day 29 and Day 57.

④ その他の安全性評価項目

血液学的検査、生化学検査、尿検査又は凝固検査について、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。

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 例でみられた。これらの事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

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。

4）結論

健康成人において、本剤は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。有害事象はいずれも軽度であり、治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。

ただし、用量漸増なしの高 TDL 群（Arm 6）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。

ベースライン補正前の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}D8}$ の幾何平均値は、Day 1 の投与量に応じて増加したものの、その増加は Day 1 の用量比を下回っていた。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}D8}$ では低度～中程度のばらつきがみられた。

ベースライン補正後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}D8}$ の幾何平均値は、Day 1 の投与量に応じて用量比とほぼ同程度に増加した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}D8}$ では中等度～高度のばらつきがみられた。

2.7.6.2 海外第 3 相　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）の皮下投与、並びに IGI, 10%の静脈内投与の有効性、安全性及び忍容性を評価する試験（161403 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。本項では主に Epoch 1 の試験方法を記載した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の標題	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）の皮下投与、並びに IGI, 10%の静脈内投与の有効性、安全性及び忍容性を評価する試験
試験の目的	Epoch 1 主目的： · CIDP における神経筋障害及び機能障害の再発の抑制を目的とした維持療法として IGI, 10%及び rHuPH20 を皮下投与したときの有効性を評価する〔rHuPH20 及び IGI, 10%を TAK-771（以下、本剤）とする〕。 副目的： · 本剤を皮下投与したときの再発までの期間及び日常生活動作に対する有効性を評価する。 · 本剤を皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 · 本剤を投与したときの rHuPH20 に対する結合抗体及び中和抗体の発現をモニタリングする。 Epoch 2 主目的： · CIDP における神経筋障害及び機能障害の治療として IGI, 10%を静脈内投与したときの有効性を評価する。 副目的： · IGI, 10%を静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 · IGI, 10%を静脈内投与したときの日常生活動作に対する有効性を評価する。
治験デザイン	本試験は、CIDP の神経筋障害及び機能障害の再発を抑制するための維持療法として本剤を皮下投与、さらに CIDP の神経筋障害及び機能障害の改善に対する治療として IGI, 10%を静脈内投与したときの有効性、安全性、忍容性を評価する前向き、多施設共同試験であり、海外の CIDP 患者を対象に実施された。 本試験は､最長 8 週間のスクリーニング／皮下投与前ベースライン期及び 2 つの治療期（最長 6 ヵ月間の Epoch 1 及び 6 ヵ月間の Epoch 2）から構成された。 European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society（EFNS/PNS）診断基準 2010 年版に基づき Probable CIDP 又は Definite CIDP 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（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 Epoch1 に登録した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
治験デザイン（続き）	Epoch 1：二重盲検、プラセボ対照の皮下投与期間 Epoch 1 では適格な患者を本剤又はプラセボ（ヒトアルブミン液 0.25%及び rHuPH20）に 1:1 の比率で無作為に割り付け、二重盲検下で 6 ヵ月間又は再発するまで投与した。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（ヒトアルブミン液 0.25%の投与容量は IGI, 10%の投与容量と同量）とした。投与間隔は 2、3 又は 4 週間隔とした。皮下投与量を漸増するため、それぞれの被験者の全量に到達するまで漸増期間を設けた。初回の皮下投与は無作為化前の最後の静脈内投与から 2 週間後（±3 日）に実施した。初期の皮下投与（漸増中及び少なくとも最初の全量投与時）は、医療機関又は投与センターにて実施し、安全性及び忍容性を確認するとともに各被験者において忍容性が認められる注入部位ごとの投与速度及び投与容量を決定した。地域の規制及び医療機関の標準手順に従い許容される場合は、治験担当医師の判断で、被験者（及び／又は被験者の自己投与をサポートする介護者）に対して自己投与手順のトレーニングを行い、残りの皮下投与は医療機関、投与センター、被験者の自宅又はその他の適切な場所で実施してもよいこととした。 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された CIDP の再発が認められ 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 IGI, 10%の静脈内投与による機能障害の改善のための治療を受けた。 再発することなく Epoch 1 を完了した被験者は、非盲検長期延長試験（161505 試験）へ移行することができた。 Epoch 2：非盲検の静脈内投与期間 Epoch 2 では、Epoch 1 期間中に再発が認められた被験者に対し、機能障害の改善を目的として IGI, 10%を 6 ヵ月間静脈内投与した。導入用量として 2 g/kg を投与したあと、維持用量として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を 3 週間隔で投与した。各被験者の IGI, 10%の投与量は、治験担当医師の判断、医療上の必要性及び／又は被験者の忍容性により調整したが、投与間隔は変更不可とした。
実施国及び実施施設数	アルゼンチン、ブラジル、カナダ、コロンビア、クロアチア、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、メキシコ、ノルウェー、ポーランド、セルビア、スロバキア、スペイン、トルコ、英国及び米国 54 施設
計画被験者数	Epoch 1 に 174 例 本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（本表の「解析方法」を参照）。
対象被験者及び選択／除外基準	選択基準： 以下の基準をすべて満たす被験者を適格とした。 1. スクリーニング時に 18 歳以上の者 2. 神経筋疾患を専門とする／神経筋疾患における経験のある神経内科医により、EFNS/PNS 診断基準 2010 年版に基づき Probable 又は Definite と診断された CIDP（局在型及び純粋感覚型の非典型的 CIDP は除く）の診断記録がある者。電気生理学的検査基準への適合性は、治験とは独立した有資格の／経験豊富な中央読影者によって確認されなければならない。 3. 過去に IgG の投与で効果（神経学的症状及び障害の部分的又は完全な消失）が得られており、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）で投与している者。投与間隔の変動は±7 日まで、1 ヵ月あたりの用量の変動は±20%までを許容範囲とする。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準（続き）	4. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment（INCAT）スコアが 0～7 である者。スクリーニング時及び／又はベースライン時の INCAT スコアが 0、1（上肢又は下肢いずれかのスコア）又は 2（少なくとも 1 ポイントは上肢からの場合）の患者は、INCAT スコア 2（下肢からのスコアのみ）以上と定義する重大な障害の既往歴が診療録に記録されている必要がある。以下の基準のいずれかを満たす場合に適格とした。 a. スクリーニング時及びベースライン時の INCAT スコアが 3 以上 7 以下である。スクリーニング時及び／又はベースライン時の INCAT スコアが 2（両ポイントとも下肢からのスコア）である。 b. スクリーニング時及び／又はベースライン時の INCAT スコアが 2（少なくとも 1 ポイントは上肢からのスコア）で、かつスクリーニング開始前に少なくとも 2 以上のスコアが診療録に記録されている。スクリーニング開始前に診療録に記録されているスコアが 2 を超える場合、少なくとも 2 ポイントは下肢からのスコアでなければならない。 c. スクリーニング時及び／又はベースライン時の INCAT スコアが 0 又は 1 で、スクリーニング開始前に少なくとも 2 以上のスコア（両ポイントとも下肢からのスコア）が診療録に記録されており、かつ少なくとも 2 ポイントは下肢からのスコアでなければならない。 5. 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の妊娠検査が陰性であり、治験期間中及び治験薬の最終投与後少なくとも 30 日間、非常に効果的な避妊法を用いることに同意する者 6. 同意説明文書に署名する意思及び能力がある者 7. 治験実施計画書の規定を遵守する意思及び能力がある者 除外基準： 以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。 1. 局在型又は純粋感覚型非典型的 CIDP 患者 2. 以下のその他の要因によるニューロパチーを有する者 a. 遺伝性感覚運動ニューロパチー（シャルコー・マリー・トゥース病）及び遺伝性感覚自律神経ニューロパチー等の遺伝性の脱髄性ニューロパチー b. Borrelia burgdorferi 感染症（ライム病）、ジフテリア、全身性エリテマトーデス、POEMS 症候群（多発ニューロパチー、内臓肥大、内分泌障害、M 蛋白及び皮膚病変）、骨硬化性骨髄腫、糖尿病性及び非糖尿病性腰仙部神経根・神経叢ニューロパチー、リンパ腫及びアミロイドーシス等の感染、障害又は全身性疾患に続発するニューロパチー c. 多巣性後天性脱髄性感覚運動型ニューロパチー d. 多巣性運動ニューロパチー e. 薬剤、生物学的製剤、化学療法又は毒素誘因性の末梢性ニューロパチー 3. 免疫グロブリン M（IgM）パラプロテイン血症を有する者〔ミエリン随伴性糖タンパク（MAG）抗体陽性の単クローン性 IgM 血症を含む〕 4. 著しい括約筋障害を有する者 5. 多発性硬化症等の何らかの中枢性脱髄疾患を有する者 6. 慢性又は消耗性の疾患、若しくは中枢神経障害を有し、これらにより神経学的症状を引き起こす、又は CIDP の評価若しくは評価項目の評価に影響を及ぼす可能性がある者。関節炎、脳卒中、パーキンソン病、糖尿病性末梢性ニューロパチーなどがあるがこれらに限定するものではない。〔臨床的に糖尿病と診断された患者で、糖尿病性末梢性ニューロパチーを有しておらず、スクリーニング時にヘモグロビン A1c（HbA1c）値が 7.5%未満で十分な血糖コントロールが行われている場合は、EFNS/PNS 2010 年版基準に基づき Probable 又は Definite と診断された CIDP 患者であるとの診断と電気生理学的検査基準とが一致し、十分な血糖コントロールを維持することに同意した場合に限り、本試験に適格とする〕 7. うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会クラス III/IV）、不安定狭心症、不安定な不整脈又はコントロール不良の高血圧（拡張期血圧が 100 mmHg を超える、及び／又は収縮期血圧が 160 mmHg を超えると定義）を有する者 8. スクリーニング前 12 ヵ月以内に深部静脈血栓症又は血栓塞栓症（例：脳血管発作、肺塞栓症）の既往がある者 9. タンパク異化及び／又は IgG 生体内利用に影響する可能性がある疾患（例：タンパク漏出性胃腸症、ネフローゼ症候群）を有する者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準（続き）	10. 慢性腎臓病の既往がある､又はスクリーニング時に Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation に基づき推算した糸球体ろ過量が 60 mL/min/1.73m^2 未満である者 11. 化学療法及び／若しくは放射線療法を必要とする活動性の悪性腫瘍を有する者、又は悪性筋腫の既往がありスクリーニング開始前に完全寛解から 2 年未満である者。適切に治療された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌、子宮頸部の上皮内癌及び治療を必要としない安定した前立腺癌は除く。 12. 治験で繰返し行う採血に支障をきたす程度の重度な貧血を有する者、又はスクリーニング時のヘモグロビン値が 10.0 g/dL 未満の者 13. ヒト血液製剤（IgG、アルブミン又はその他の血液成分）投与後の蕁麻疹、呼吸困難、重度の低血圧又はアナフィラキシー等の過敏症又は副作用の既往を有する者 14. ヒト由来のヒアルロニダーゼ（遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼを含む）又はハチ若しくはスズメバチの毒等の動物由来のヒアルロニダーゼに対するアレルギーが既知である者 15. 過去、又はスクリーニング時に免疫グロブリン A 欠損症（0.08 g/L 未満）がある者 16. スクリーニング時に以下の基準のいずれかに該当する検査値異常がある者 a. 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の 2.5 倍を超える b. 血小板数が 100,000 個/μL 未満 c. 好中球絶対数が 1,000 個/μL 未満 17. スクリーニング時に A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス又はヒト免疫不全ウイルス 1/2 型に感染している者（有効なワクチン接種又は過去の自然感染により B 型肝炎に対する免疫を有している場合は適格とする）。 18. スクリーニング開始前 6 ヵ月以内に免疫調節剤／免疫抑制剤による治療を受けた者 19. 適応症にかかわらず、スクリーニング開始前 8 週間以内に副腎皮質ステロイドによる治療を受けた者 20. スクリーニング開始前 3 ヵ月以内に血漿交換法を受けた者 21. 被験者の治験参加を妨げ、被験者に大きなリスクをもたらす又は治験結果に交絡をもたらすと治験担当医師により判断される、何らかの障害又は病状を有する者 22. 治験期間中に授乳中である、又は授乳開始を予定している者 23. 登録前 30 日以内に治験薬若しくは治験使用機器を用いる別の臨床試験に参加したことがある、又は本治験の期間中に治験薬若しくは治験使用機器を用いる別の臨床試験（CIDP を対象とした本剤の延長試験は除く）に参加する予定である者 24. 治験担当医師の家族又は従業員 25. 後天性又は遺伝性の血栓性疾患を有する者。これには血栓性事象を発症する危険性のある後天性又は遺伝性の血栓性疾患が含まれる。以下に例を示す。 a. 遺伝性血栓症素因 i. 第 V 因子ライデン変異 ii. プロトロンビン 20210A 変異 iii. プロテイン C 欠乏症 iv. プロテイン S 欠乏症 v. アンチトロンビン欠乏症 b. 後天性血栓症素因 i. 抗リン脂質抗体症候群 ii. 後天性の活性化プロテイン C 抵抗性 iii. ホモシステイン血症
使用薬剤、用法・用量及び投与期間	Epoch 1 における使用薬剤、投与方法、用量、投与間隔、投与期間を以下に示した。 <u>TAK-771（IGI, 10%及び rHuPH20）</u> 本治験では HYQVIA/HyQvia を用いた。 ・ 投与方法：rHuPH20 の投与後 10 分以内に IGI, 10%を皮下投与 ・ 用量： IGI, 10%：無作為化前に静脈内投与されていた IgG の投与量に対する 1 ヵ月あたりの等価用量 rHuPH20：80 U/g IgG ・ 投与間隔：2、3 又は 4 週間隔 ・ 投与期間：最長 6 ヵ月

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

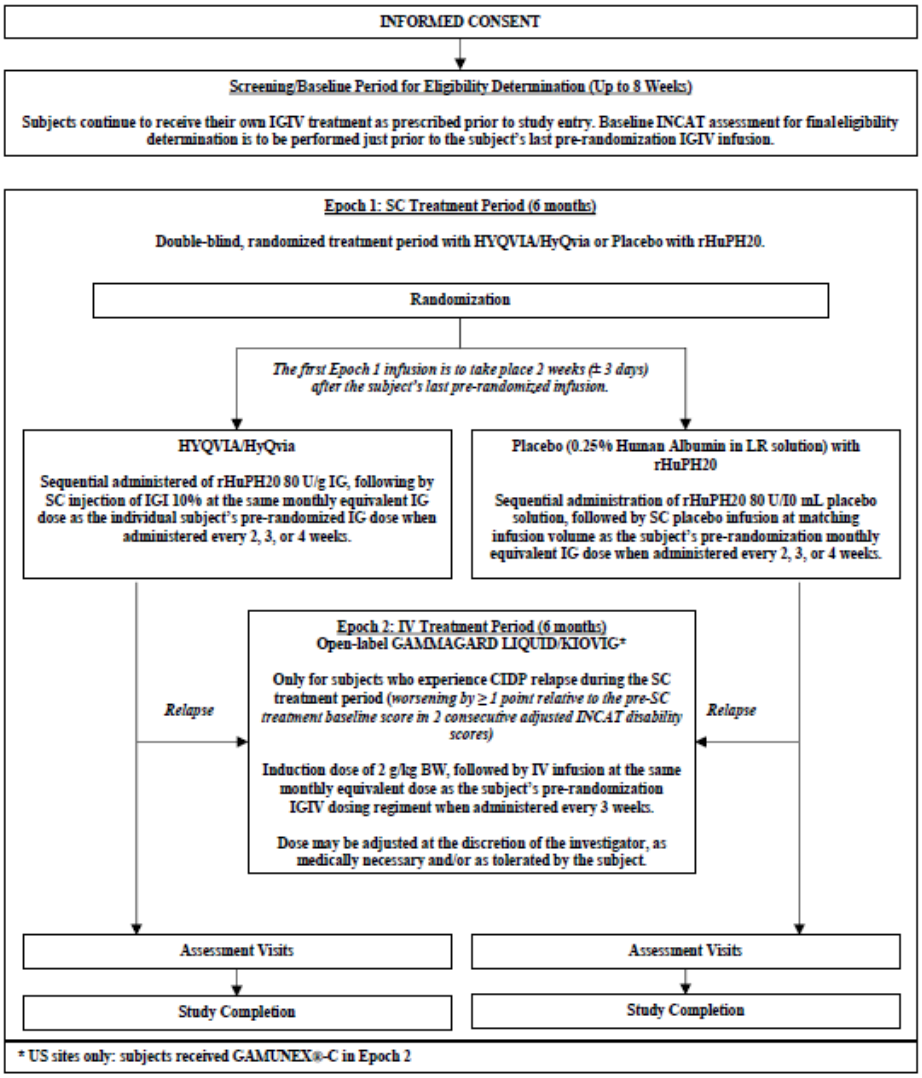
項　　目	内　　容
使用薬剤、用法・用量及び投与期間（続き）	プラセボ（ヒトアルブミン液 0.25%及び rHuPH20） ・ 投与方法：rHuPH20 の投与後 10 分以内にヒトアルブミン液 0.25%を皮下投与 ・ 用量： ヒトアルブミン液 0.25%：無作為化前に静脈内投与されていた IgG の投与量に対する 1 ヵ月あたりの等価用量に基づいて算出した用量 rHuPH20：80 U/ヒトアルブミン液 0.25% 10 mL ・ 投与間隔：2、3 又は 4 週間隔 ・ 投与期間：最長 6 ヵ月
観察・検査・評価項目及び時期	治験のフローチャートを以下に示した。  BW: body weight; 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

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準	Epoch 1 における評価項目を以下に示した。 主要評価項目 1. 再発率〔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）〕 副次評価項目 有効性 1. CIDP の機能障害の悪化（以下の 1 つ以上）がみられた被験者の割合：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、Rasch-built Overall Disability Scale（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） 2. 再発までの期間 3. 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 安全性 1. 重篤な有害事象・有害事象がみられた被験者の数及び割合（治験薬との因果関係は問わない） 2. 治験薬との関連ありの重篤な有害事象・有害事象がみられた被験者の数及び割合 3. 重篤な副作用／副作用の疑い*・非重篤な副作用／副作用の疑い*がみられた被験者の数及び割合 4. 治験薬投与に伴って発現した重篤な有害事象・有害事象の発現頻度及び割合（治験薬との因果関係は問わない） 5. 治験薬投与に伴って発現した、治験薬との関連ありの重篤な有害事象・有害事象の発現頻度及び割合 6. 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及び割合 7. 治験薬投与に伴って発現した重篤な副作用／副作用の疑い*・非重篤な副作用／副作用の疑い*の発現頻度及び割合 8. 治験薬投与に伴って発現した全身性の有害事象の発現頻度及び割合 9. 治験薬投与に伴って発現した局所的な注入部位反応の発現頻度及び割合 10. 忍容性不良及び／又は有害事象により注入速度の減速及び／又は投与中断若しくは投与中止が行われた投与の数及び割合 11. 投与 1 回あたり、被験者 1 例あたり及び人年あたりに換算した全身性及び局所性の有害事象の発現頻度（治験薬との因果関係は問わない） 12. 投与 1 回あたり、被験者 1 例あたり及び人年あたりに換算した治験薬との関連ありの全身性及び局所性の有害事象の発現頻度 13. 投与 1 回あたり、被験者 1 例あたり及び人年あたりに換算した全身性及び局所性の副作用／副作用の疑い*の発現頻度 14. rHuPH20 に対する結合抗体及び／又は中和抗体の上昇がみられた被験者の数 *副作用／副作用の疑いは、治験担当医師により治験薬投与と「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定されたもの、因果関係が判定不能である又は欠落しているもの、若しくは治験薬投与中又は治験薬投与終了後 72 時間以内に発現したものと定義した。 第 3 次評価項目 有効性 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 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 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 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 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 **握力のスコアは、3 回測定したうちの最大値を用いて決定した。 ***代替 R-ODS スコアは、International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Inc.のガイドライン[1]に従い実施した研究で特定された 6 項目を除外して算出した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	患者報告アウトカム 1. Short Form-36（SF-36）の皮下投与前のベースラインからの変化量 2. European quality of life 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 3. 医療リソースの利用（通学・通勤できなかった日数、予定外の受診回数、入院回数、救急外来の受診回数等） 4. 治療満足度 5. 治療の好み 6. 患者心象変化（PGIC） その他 1. 血清中総 IgG トラフ濃度
解析方法	Epoch 1 では被験者を以下の解析対象集団に分類した。 本登録解析対象集団、安全性解析対象集団、modified Intent-to-Treat（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団 <u>症例数の算出</u> 当初、GAMUNEX-C ピボタル（ICE）試験で観察された治療効果及び 45%の寛解率に基づき、症例数を無作為化例として 174 例としていたが、本試験の実施中に得られた CIDP の科学的状況に関する新たな情報に基づくと当初の症例数の仮定は適切ではないと考えられ、当初仮定したよりも再発率の治療差が大きく、寛解率が低くなることが予想された。そのため、Epoch 1 への無作為化は当初計画していた 174 例を達成する前に治験依頼者により中止し、より新しい科学文献を用いて修正した症例数の仮定に基づいて、90%の検出力を達成するには 120 例の被験者で十分であると推定した。 <u>統計解析計画</u> 人口統計学的特性、並びにベースライン及びスクリーニング時の疾患特性について記述統計を用いて要約した。 Epoch 1 における主な評価項目の解析方法を以下に示した。 2 値変数の評価項目の統計解析は、特に断りのない限りすべて、連続補正カイ二乗検定を用いて行った。再発までの期間は、Wilcoxon 生存検定（Gehan の一般化 Wilcoxon 生存検定）を用いて治療群間で比較した。さらに、Kaplan-Meier 曲線を用いて各治療の生存関数を推定した。 Epoch 1 の主要評価項目の解析では、MITT 解析対象集団を用いて本剤及びプラセボの再発率を比較した。再発率の比較には連続補正カイ二乗検定を用い、統計学的有意水準は両側 5%とし、評価結果のデータが欠測していた場合には再発なしとみなした。再発率の CI は Wilson score 法を用いて算出し、再発率の差の CI は 2 つの個々の割合の Wilson score 信頼限界に基づいて Newcombe 法を用いて算出した。Epoch 1 の主解析の頑健性を評価するため、以下の 4 つの感度分析を実施した；①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、②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、③治験実施計画書からの逸脱のあった被験者を解析対象から除いた場合、④代替の再発の定義（1 回の INCAT 評価で再発を判定する）を用いた場合。さらに、本剤及びプラセボ間の再発率の比較におけるデータ欠測の影響を評価する多重代入法を用いた 2 つの感度分析を実施した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法 （続き）	サブグループ解析の結果は Epoch 1 の主要評価項目についてのみ示した。年齢、性別、人種、投与レジメン及び地域等のサブグループについて、Epoch 1 の主解析で説明した方法を用いて MITT 解析対象集団の治療群間の再発率を比較した。すべてのサブグループ解析結果は、特にサブグループ内の再発数が少ない場合、慎重に解釈することとした。 Epoch 1 の副次評価項目（CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合、再発までの期間及び R-ODS スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量）の解析はすべて、MITT 解析対象集団を用いて行った。CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合は主要評価項目と同様の方法で比較し、R-ODS スコアの皮下投与前のベースラインからの平均変化量は共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて比較した。記述統計量〔被験者数、平均値、中央値、SD、第 1 及び第 3 四分位、最小値及び最大値〕は、ベースライン時、治療期間終了時（ベースライン後の最後の非欠測の評価）及びベースラインからの変化について、全体及び治療群別に R-ODS スコアで示した。再発までの期間について、記述統計量〔イベントがみられた被験者数、Epoch 1 期間中に再発しなかった被験者数及び累積発現率のパーセンタイル（Kaplan-Meier 法）〕を示した。 Epoch 1 の第 3 次評価項目〔調整 INCAT スコア、握力のスコア、MRC 合計スコア及び 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における機能的影響の皮下投与前のベースラインからの変化量〕の解析はすべて、MITT 解析対象集団を用いて行った。調整 INCAT スコア、握力のスコア及び 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は、記述統計量（被験者数、平均値、中央値、SD、第 1 及び第 3 四分位、最小値及び最大値）を用いて治療群別に要約した。代替 R-ODS スコアの記述統計量（被験者数、平均値、中央値、SD、第 1 及び第 3 四分位、最小値及び最大値）は、治療及び時点ごとに示した。電気生理学的検査における新たな脱髄異常の総数又は出現のスクリーニング開始前のベースラインからの変化について、電気診断変数を記述統計量（被験者数、平均値、中央値、SD、第 1 及び第 3 四分位、最小値及び最大値）を用いて治療群別に要約した。 Epoch 1 の患者報告アウトカム（PRO）及び医療リソースの利用の評価項目の解析はすべて、MITT の解析対象集団を用いて行った。 血清中総 IgG トラフ濃度の解析は、Epoch 1 の MITT の解析対象集団の被験者を対象とした。血清中総 IgG トラフ濃度は、皮下投与前のベースライン、Epoch 1 の 1 週目、Epoch 1 の中間来院及び Epoch 1 治療終了来院又は早期終了来院の時点について、記述統計量（被験者数、平均値、中央値、SD、最小値及、最大値、幾何平均値及び幾何平均値の SD）を用いて全体及び治療ごとに要約した。 安全性評価項目は Epoch 1 における有害事象、免疫原性、臨床検査値及びバイタルサインとした。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 24.1 を用いて読み替えた。安全性の解析はすべて、安全性解析対象集団を用いて行った。連続データ（臨床検査値のベースラインからの変化等）は、記述統計量（被験者数、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値）を用いて要約した。 カテゴリー別のデータ（有害事象の発現頻度等）は、カテゴリーに含まれる被験者の数及び割合、並びに該当する場合にはカテゴリーに含まれるアウトカム数、イベント数及び発現頻度を用いて要約した。 Epoch 1 では Cox 回帰を用いて有害事象発現までの時間を解析し、有害事象の発現頻度及び発現時期を求めた。これらの解析は記述的な目的であったため、正式な統計的仮説検定は行わなかった。
試験期間	2015 年 12 月 15 日（最初の被験者の Epoch 1 開始）～2022 年 2 月 23 日（最後の被験者の Epoch 1 終了）

（2）試験成績

本項では Epoch 1 の試験成績を記載した。なお、施設 530 の被験者を除外した MITT 解析対象集団 122 例における有効性等の解析結果は 2.7.6.2（3）に記載した。

1）被験者の内訳

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

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。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 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）。再発した被験者及び中止した被験者を除く 21/132 例（15.9%）が Epoch 2 へ移行し、残りの 94/132 例（71.2%）が Epoch 1 を完了した。本剤群及びプラセボ群の試験中止率はそれぞれ 16.1%（10/62 例）及び 10.0%（7/70 例）であり、統計的に有意な差は認められなかった（p=0.4302）。また、中止するまでの期間についても両群で統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.215）（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.1.1.2 及び Figure 14.1.1.3 並びに Appendix 16.2 Listing 16.2.1.1 及び Listing 16.2.1.2.1）。

治験薬の投与を受けた 132 例を安全性解析対象集団及び 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（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 8）。

安全性解析対象集団の内訳は、男性が 74/132 例（56.1%）、女性が 58/132 例（43.9%）であった。年齢の中央値は 56.0 歳（範囲：19～86 歳）であり、半数以上の被験者が 55 歳以上であった。人種はほとんどが白人（122/132 例、92.4%）であり、民族は多くが非ヒスパニック系（93/132 例、70.5%）であった。

表 2.7.6.2-2 被験者の内訳（161403 試験：Epoch 1 に登録された被験者）

Disposition	Placebo n (%)	TAK-771 n (%)	Total n (%)
Enrolled (a)			184
Screen failure (a)			46 (25.0)
Not screen failed and not randomized (b)			0
Subjects randomized (b)	71	67	138 (75.0)
Subjects randomized and dosed with IP (Epoch 1 MITT Set) (c)	70 (98.6)	62 (92.5)	132 (95.7)
Subjects dosed with IP (Epoch 1 Safety Set) (c)	70 (98.6)	62 (92.5)	132 (95.7)
Subjects who completed the study during Epoch 1 (d)	46 (65.7)	48 (77.4)	94 (71.2)
Subjects who discontinued early from study during Epoch 1 (d)	7 (10.0)	10 (16.1)	17 (12.9)
Primary Reason for early discontinuation (d)			
Adverse Event	1 (1.4)	3 (4.8)	4 (3.0)
Death			0
Lost to follow up			0
Physician decision	1 (1.4)	3 (4.8)	4 (3.0)
Study terminated by sponsor			0
Withdrawal by subject	2 (2.9)	4 (6.5)	6 (4.5)
Other	3 (4.3)		3 (2.3)
Subjects who Entered Epoch 2 (d)	17 (24.3)	4 (6.5)	21 (15.9)

出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.1.1.1

IP: Investigational Product; MITT: Modified Intent-to-Treat; E1: Epoch 1; E2: Epoch 2; n: number of subjects.

The Enrolled Set consists of all subjects who signed the informed consent.

Subjects randomized includes 2 subjects, who screen failed and were randomized in error.

(a) Out of the unique 184 enrolled subjects, 18 subjects failed the first screening but succeeded in re-screening and received treatment dose and therefore are not included in the screen failure count.

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

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

(d) Number of subjects dosed with IP is the denominator used in calculating percentages.

Subjects who relapsed and entered E2 are not included in the number of subjects who completed E1 nor number of subjects who discontinued early from study during E1.

表 2.7.6.2-3 被験者の背景（161403 試験：Epoch 1 の安全性解析対象集団）

Demographic Characteristic	Statistic	Placebo (N=70)	TAK-771 (N=62)	Total (N=132)
Age (years)	n	70	62	132
	Mean (SD)	53.9 (13.42)	55.0 (14.26)	54.4 (13.78)
	Median	54.0	56.5	56.0
	Min, Max	27, 84	19, 86	19, 86
Age Group [n (%)]	≤ 55 years	36 (51.4)	28 (45.2)	64 (48.5)
	> 55 years	34 (48.6)	34 (54.8)	68 (51.5)
Sex [n (%)]	Male	38 (54.3)	36 (58.1)	74 (56.1)
	Female	32 (45.7)	26 (41.9)	58 (43.9)
Race [n (%)]	White	64 (91.4)	58 (93.5)	122 (92.4)
	Black or African American	0	0	0
	Asian	0	0	0
	Japanese	0	0	0
	Non-Japanese	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	American Indian or Alaska Native	2 (2.9)	1 (1.6)	3 (2.3)
	Other	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Not Reported	4 (5.7)	2 (3.2)	6 (4.5)
Ethnicity [n (%)]	Hispanic or Latino	14 (20.0)	9 (14.5)	23 (17.4)
	Not Hispanic or Latino	46 (65.7)	47 (75.8)	93 (70.5)
	Not Reported	10 (14.3)	6 (9.7)	16 (12.1)
Height (cm)	n	70	62	132
	Mean (SD)	171.9 (11.30)	171.0 (11.22)	171.4 (11.23)
	Median	170.0	171.0	170.0
	Min, Max	150, 194	150, 192	150, 194
Weight (kg)	n	70	62	132
	Mean (SD)	83.74 (21.373)	80.86 (16.206)	82.39 (19.105)
	Median	81.70	78.45	80.00
	Min, Max	55.0, 171.0	51.0, 130.0	51.0, 171.0
BMI (kg/m^2)	n	70	62	132
	Mean (SD)	28.25 (6.379)	27.63 (4.677)	27.96 (5.632)
	Median	27.60	27.00	27.15
	Min, Max	17.3, 57.1	17.5, 40.0	17.3, 57.1
BMI Category				
Underweight	n (%)	2 (2.9)	2 (3.2)	4 (30.)
Normal	n (%)	17 (24.3)	19 (30.6)	36 (27.3)
Overweight	n (%)	30 (42.9)	23 (37.1)	53 (40.2)
Obese	n (%)	21 (30.0)	18 (29.0)	39 (29.5)

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 及び Table 14.1.4.2.3

BMI: Body Mass Index; IP: Investigational Product; Max: Maximum; Min: Minimum; N, n: number of subjects; SD: Standard deviation.

Epoch 1 Safety Analysis Set includes Epoch 1 Enrolled Subjects who received any double-blind IP.

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

BMI Categories in kg/m^2: Underweight <18.5, Normal 18.5 to <25, Overweight 25 to <30, Obese ≥30.

2）有効性の結果

① 投与量

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.2-4 に示す。

Epoch 1 における治験薬投与期間の算術平均値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 5.3 ヵ月及び 4.7 ヵ月であった。6 ヵ月以上治験薬を投与した被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 69.4%及び 58.6%であった。投与期間が 1 ヵ月未満、1 ヵ月以上 3 ヵ月未満及び 3 ヵ月以上 6 ヵ月未満の被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群で類似していた。

表 2.7.6.2-4　Epoch 1 における治験薬の曝露状況
（161403 試験：Epoch 1 の安全性解析対象集団）

Variable/ Statistic	Placebo (N=70)	TAK-771 (N=62)	Total (N=132)
Exposure (months)			
n	70	62	132
Mean (SD)	4.716 (2.2775)	5.299 (1.8985)	4.990 (2.1203)
Median	6.210	6.210	6.210
Min, Max	0.49, 7.26	0.03, 6.97	0.03, 7.26
Exposure group [n (%)] (a)			
<1 month	11 (15.7)	5 (8.1)	16 (12.1)
1 to <3 months	10 (14.3)	4 (6.5)	14 (10.6)
3 to <6 months	8 (11.4)	10 (16.1)	18 (13.6)
>=1 month	59 (84.3)	57 (91.9)	116 (87.9)
>=3 month	49 (70.0)	53 (85.5)	102 (77.3)
>=6 month	41 (58.6)	43 (69.4)	84 (63.6)

出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.1

IP: Investigational Product; Max: Maximum; Min: Minimum; N, n: number of subjects; SD: Standard deviation.

Exposure was summarized in terms of total duration of treatment with IP, calculated as date of last dose of IP - date of initial dose of IP +1, and then converted into months.

For summary purposes, 1 month = 30 days, 3 months = 91 days, 6 months = 183 days.

The denominator used to calculate percentages was the number of subjects within the treatment group in Epoch 1 Safety Analysis Set.

(a) Sum of the percentages exceeds 100% because not all exposure groups are mutually exclusive.

本試験における本剤群の 1 ヵ月あたりの用量の算術平均値は 1.10 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[2]。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（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）。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[3]。

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（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）。

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）。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（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）。

② 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（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）を表 2.7.6.2-5 に示した。

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 9.7%（6/62 例）及び 31.4%（22/70 例）であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.0045、95% CI[-34.45, -7.94]%）。治療群間の差は-21.8%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。

年齢、性別、人種、投与レジメン及び地域を層別因子として実施したサブグループ解析では、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（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Section 11.1.1.3）。

表 2.7.6.2-5　Epoch 1 における再発率（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）（161403 試験：Epoch 1 の MITT 解析対象集団）

	Placebo (N=70)	TAK-771 (N=62)	Treatment Difference, % (TAK-771-Placebo)	Test for Treatment difference (p-value) (d)
Subjects with missing relapse determination, n (a)	2	6		
Subjects who relapsed, n (%) (b)	22 (31.4)	6 (9.7)	-21.8	0.0045
95% CI (c)	21.76, 43.03	4.51, 19.55	-34.45, -7.94	

出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1.1.1

CI: Confidence interval; INCAT: Inflammatory Cause and Treatment; IP: Investigational Product; MITT: Modified Intent-to-Treat; N, n: number of subjects; SC: Subcutaneous.

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.

Epoch 1 MITT analysis set includes all randomized subjects who received any double-blind IP.

(a) Relapse status was missing if a subject did not have a baseline INCAT, or did not have at least 1 post-dose INCAT or had missing confirmatory INCAT in the presence of an abnormal INCAT (≥1 point relative to the pre-SC treatment baseline) within 7 days.

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

(c) Two-sided 95% Wilson confidence interval for single proportions and two-sided 95% Newcombe confidence interval for difference between proportions expressed as percentage.

(d) The treatment groups were compared using a continuity-corrected chi-square test, conducted at the two-sided 5% level of significance.

さらに、再発率に関する複数の感度分析により、主要評価項目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（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た。再発率は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 19.4%（12/62 例）及び 34.3%（24/70 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（治療群間の差の推定値：-14.9%、p=0.0842）。しかしながら、治療群間の差の傾向は、主要評価項目と一致していた（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1.1.2）。

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（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いて実施した。再発率は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 10.7%（6/56 例）及び 32.4%（22/68 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：-21.6%、p=0.0080）。治療群間の差の傾向は、主要評価項目と一致していた（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1.1.3）。

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 6.0%（3/50 例）及び 23.7%（14/59 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=0.0228）。治療群間の差の傾向は、主要評価項目と一致していた（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1.1.4）。

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（MITT 解析対象集団）

代替の再発の定義を用いた再発率は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 16.1%（10/62 例）及び 34.3%（24/70 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：-18.2%、p=0.0292）。治療群間の差の傾向は、主要評価項目と一致していた（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1.1.5）。

さらに、再発率について以下の追加解析を実施した。

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（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 13.7%及び 31.5%であった。治療群間の差の推定値（95% CI）は-17.8%（[-31.24, -2.80]%）であり、統計学的な有意差が認められた（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1.1.6）。

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（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 15 例（本剤群 11 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 11.8%（6/51 例）及び 33.3%（22/66 例）であった。治療群間の差の推定値（95% CI）は-21.6%（[-35.11, -6.13]%）であり、統計学的な有意差が認められた（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1.1.8）。

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 15 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 20.1%及び 33.0%であった。治療群間の差の推定値（95% CI）は-12.9%（[-27.84, 4.19]%）であり、統計学的な有意差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 14.2.1.1.9）。

③ 副次評価項目

1）CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合

「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。

CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者数及びその割合を表 2.7.6.2-6 に示した。

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 37.5%（21/56 例）及び 54.4%（37/68 例）であり、本剤群の方が低かった。治療群間の差は-16.9%であり有意差は認められなかった（p=0.0896）。

表 2.7.6.2-6　CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者数及びその割合
（161403 試験：Epoch 1 の MITT 解析対象集団）

	Placebo (N=70)	TAK-771 (N=62)	Treatment Difference, % (TAK-771-Placebo)	Test for Treatment difference (p-value) (c)
Subjects with data	68	56		
Subjects who worsened, n (%) (a)	37 (54.4)	21 (37.5)	-16.9	0.0896
95% CI (b)	42.66, 65.70	26.01, 50.59	-33.02, 0.69	
Met INCAT component criterion, n (%) (a)	22 (32.4)	6 (10.7)		
Met Hand grip strength component criterion, n (%) (a)	17 (25.4)	8 (14.3)		
Met R-ODS component criterion, n (%) (a)	20 (29.4)	13 (23.2)		

出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.1.1

CI: Confidence interval; CIDP: Chronic immune-mediated demyelinating polyradiculopathy; INCAT: Inflammatory Cause and Treatment; IP: Investigational Product; MITT: Modified Intent-to-Treat; R-ODS: Rasch-built Overall Disability Scale; N, n: number of subjects; SC: Subcutaneous.

Worsening of functional disability is defined as an increase of ≥1 point relative to the pre-SC treatment baseline score in 2 consecutive adjusted INCAT disability scores OR who experience CIDP worsening (defined as a ≥8 kPa decrease in the Hand Grip Strength in the more affected hand) OR ≥4 points decrease in R-ODS relative to the pre-SC treatment baseline score (at the time of withdrawal from the SC treatment period).

Epoch 1 MITT analysis set includes all randomized subjects who received any double-blind IP.

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

(b) Two-sided 95% Wilson confidence interval for single proportions and two-sided 95% Newcombe confidence interval for difference between proportions expressed as percentage.

(c) The treatment groups were compared using a continuity-corrected chi-square test.

Raw R-ODS scores are used. Other tables continue to use centile R-ODS.

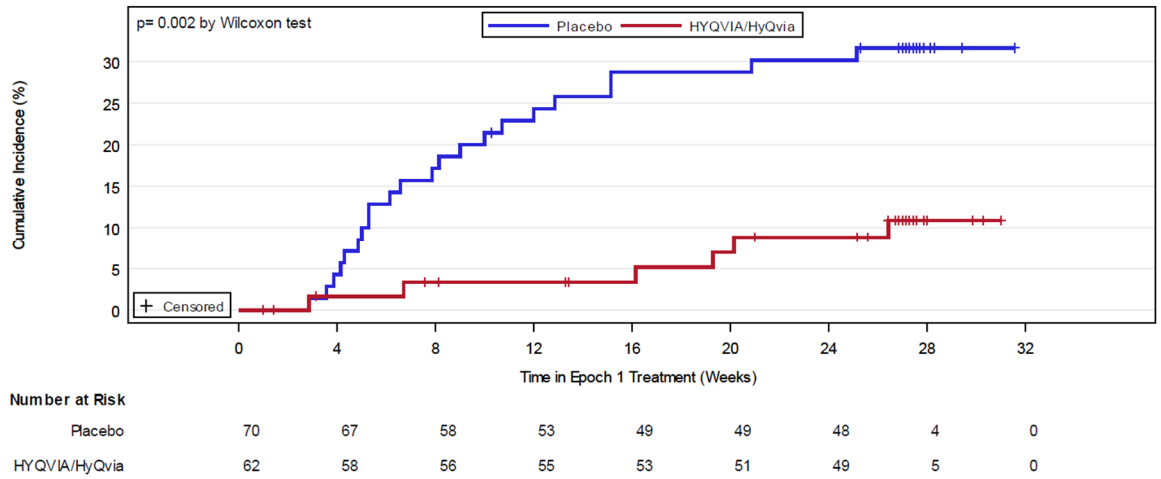
2）再発までの期間

本剤群では 6/62 例（9.7%）がイベントを発現し（再発し）、56/62 例（90.3%）が Epoch 1 期間中に再発しなかった。Epoch 1 期間中に再発しなかった被験者のうち、45/56 例（80.4%）は Epoch 1 を完了し、5/56 例（8.9%）は再発することなく早期に Epoch 1 を中止した。残りの 6/56 例（10.7%）は再発判定が欠測の被験者であった。

プラセボ群では 22/70 例（31.4%）がイベントを発現し（再発し）、48/70 例（86.6%）が Epoch 1 期間中に再発しなかった。Epoch 1 期間中に再発しなかった被験者のうち、44/48 例（91.7%）は Epoch 1 を完了し、2/48 例（4.2%）は再発することなく早期に Epoch 1 を中止した。残りの 2/48 例（4.2%）は再発判定が欠測の被験者であった。

再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（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）を図 2.7.6.2-1 に示した。

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。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）（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.2.1）。



出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.2.2.2
HYQVIA/HyQvia: TAK-771; IP: Investigational Product; MITT: Modified Intent-to-Treat.
Curves estimated using the Kaplan-Meier method. Time to relapse is calculated as: date of relapse-date of initial dose of IP in Epoch 1+1. Subjects who did not relapse in Epoch 1 are censored with time to censoring calculated as: date of Epoch 1 discontinuation/completion-date of initial dose of IP in Epoch 1+1.
Epoch 1 MITT analysis set includes all randomized subjects who received any double-blind IP.

図 2.7.6.2-1　再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（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）（161403 試験：Epoch 1 の MITT 解析対象集団）

3）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

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[4]に従い算出した。

R-ODS スコア（centile）の概要を表 2.7.6.2-7 に示した。

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の最小二乗平均値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-0.9 ポイント及び-6.1 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かった。治療群間の差（95% CI）は 5.2 ポイント（[0.5, 9.9] ポイント）であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.030）。

表 2.7.6.2-7 R-ODS スコア（centile）の概要（161403 試験 : Epoch 1 の MITT 解析対象集団）

	Placebo (N=70)		TAK-771 (N=62)	
Timepoint/ Statistic	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline				
n	63		59	
Mean (SD)	57.4 (15.92)		63.0 (19.84)	
Median	55.0		61.0	
Q1, Q3	46.0, 67.0		47.0, 73.0	
Min, Max	26, 100		24, 100	
End of Epoch 1 Treatment (a)				
n	69	63	62	59
Mean (SD)	52.1 (17.62)	-5.6 (15.50)	62.2 (20.50)	-1.5 (10.73)
Median	55.0	-3.0	61.0	0.0
Q1, Q3	42.0, 61.0	-8.0, 2.0	47.0, 73.0	-6.0, 3.0
Min, Max	0, 88	-50, 28	22, 100	-30, 24
LS Mean (SE) (b)		-6.1 (1.64)		-0.9 (1.69)
Difference (TAK-771 -Placebo) in LS Mean (b)				5.2
95% CI of the Difference in LS Mean (b)				0.5, 9.9
p-value (b)				0.030

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

ANCOVA: Analysis of covariance; CI: Confidence interval; IP: Investigational Product; LS: Least-squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MITT: Modified Intent-to-Treat; R-ODS: Rasch-built Overall Disability Scale; N, n: number of subjects; SC: Subcutaneous; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

Epoch 1 MITT analysis set includes all randomized subjects who received any double-blind IP.

(a) The last non-missing change in Epoch 1 is used for all subjects.

(b) From an ANCOVA model with the last non-missing change from Pre-SC Baseline in R-ODS total score in Epoch 1 as the outcome, treatment group and baseline R-ODS total score as a covariate.

④ 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

皮下投与前のベースラインにおける調整 INCAT スコアの算術平均値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 2.8 及び 3.0 であった。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算術平均値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-0.2 及び 0.2 であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.1.1）。

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算術平均値は、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 55.8 及び 55.3、もう一方の手では本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 61.5 及び 62.9 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算術平均値は、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 及び 1.6、もう一方の手では本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 5.2 及び -0.6 であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.2.1）。

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算術平均値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 68.2 及び 62.6 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算術平均値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-0.8 及び-1.8 であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.4.1）。

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 合計スコアの算術平均値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 54.7 及び 53.9 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算術平均値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 0.7 及び-0.7 であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.3.1）。

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算術平均値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 9.1 及び 6.2 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-2.5、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 1.5、プラセボ群で 1.4）。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 2.0）（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.17.1）。

3）安全性の結果

① 有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.2-8 に、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を表 2.7.6.2-9 に示した。

Epoch 1 全体で、89/132 例（67.4%）に 491 件の有害事象が認められ、そのうち治験薬との関連ありの有害事象は 57/132 例（43.2%）に 276 件認められた。重度の有害事象が 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。重篤な有害事象が 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が 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。

有害事象の発現頻度は、投与 1 回あたり 0.39 件、被験者 1 例あたり 3.72 件及び 1000 人年あたり 8945.42 件であった。被験者 1 例あたりに換算した有害事象の発現頻度は、本剤群及

びプラセボ群でそれぞれ 5.52 件及び 2.13 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 14.3.1.3）。

治験薬との関連ありの有害事象は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 38/62 例（61.3%）に 223 件及び 19/70 例（27.1%）に 53 件認められた。重度の有害事象、治験薬と関連ありの重度の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬と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 2.7.6.2-8 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)	
Category	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events
Any TEAE	40 (57.1)	149	49 (79.9)	342	89 (67.4)	491
Any TEAE related to IP	19 (27.1)	53	38 (61.3)	223	57 (43.2)	276
Any severe TEAE	6 (8.6)	7	1 (1.6)	1	7 (5.3)	8
Any severe TEAE related to IP	3 (4.3)	3	1 (1.6)	1	4 (3.0)	4
Any serious TEAE	5 (7.1)	5	2 (3.2)	2	7 (5.3)	7
Any serious TEAE related to IP	5 (7.1)	5	1 (1.6)	1	6 (4.5)	6
Any TEAE leading to early discontinuation from Epoch 1	1 (1.4)	1	3(4.8)	5	4 (3.0)	6
Any TEAE with outcome of death	0	0	0	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

IP: Investigational Product; N: number of subjects; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.

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

The denominator for percentages was the number of subjects within the treatment group in Epoch 1 Safety Analysis Set.

TEAEs were defined as adverse events that occurred during or after administration of the first dose of IP.

Any adverse event that was “possibly related” or “probably related” to IP, or for which the relationship was unknown or missing, was counted as a “related adverse event”.

表 2.7.6.2-9　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
（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)	
System Organ Class/ Preferred Term	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events
胃腸障害						
悪心	2 (2.9)	2	7 (11.3)	8	9 (6.8)	10
下痢	5 (7.1)	7	0	0	5 (3.8)	7
嘔吐	4 (5.7)	4	1 (1.6)	1	5 (3.8)	5
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	8 (6.1)	11
発熱	1 (1.4)	1	7 (11.3)	9	8 (6.1)	10
注射部位疼痛	2 (2.9)	4	5 (8.1)	19	7(5.3)	23
注入部位疼痛	2 (2.9)	8	5 (8.1)	11	7(5.3)	19
注射部位紅斑	0	0	7 (11.3)	16	7 (5.3)	16
注入部位紅斑	0	0	6 (9.7)	20	6 (4.5)	20
注入部位浮腫	1 (1.4)	1	4 (6.5)	24	4 (3.0)	25
注射部位そう痒感	0	0	4 (6.5)	9	4 (3.0)	9
注入部位そう痒感	0	0	4 (6.5)	6	4 (3.0)	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	6 (4.5)	7
神経系障害						
頭痛	8 (11.4)	17	8 (12.9)	25	16 (12.1)	42
浮動性めまい	1 (1.4)	1	4 (6.5)	5	5 (3.8)	6
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	4 (5.7)	4	0	0	4 (3.0)	4
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	1 (1.4)	1	5 (8.1)	14	6 (4.5)	15
血管障害						
高血圧	1 (1.4)	1	4 (6.5)	10	5 (3.8)	11

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 より一部抜粋

IP: Investigational Product; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.

Adverse events were coded to a System Organ Class and Preferred Term using MedDRA version 24.1.

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

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

SOC is presented alphabetically. Within SOC, the PTs are presented by descending incidence and then descending frequency (number of events) in the Total column.

TEAEs are defined as adverse events that occurred during or after administration of the first dose of IP.

Infusion site adverse events and injection site adverse events refer to the same type of adverse events.

② 副次評価項目

1）重篤な有害事象・有害事象がみられた被験者の数及び割合（治験薬との因果関係は問わない）

Epoch 1 全体で、89/132 例（67.4%）に有害事象が認められ、そのうち重度の有害事象が 7/132 例（5.3%）に、重篤な有害事象が 7/132 例（5.3%）に認められた。Epoch 1 全体で認められた有害事象の 1/3 以上（50/132 例、37.9%）が軽度であった。重度の有害事象が認められた被験者の割合は、本剤群（1/62 例、1.6%）がプラセボ群（6/70 例、8.6%）に比べて低かった（表 2.7.6.2-8 及び添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.4）。

Cox モデルを用いた解析では、有害事象の発現頻度は本剤群がプラセボ群に比べて高かった〔ハザード比（95% CI）は 1.930（[1.269, 2.936]）〕が、この大きな要因は、本剤群において軽度で自然軽快する有害事象の件数が増加したことであった。重篤な有害事象の発現リスクは、本剤群がプラセボ群に比べて低かった〔ハザード比（95% CI）は 0.428（[0.083, 2.209]）〕（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.27 及び Table 14.3.1.28）。

2）治験薬との関連ありの重篤な有害事象・有害事象がみられた被験者の数及び割合

Epoch 1 全体で、57/132 例（43.2%）に治験薬との関連ありの有害事象が認められ、そのうち重度の有害事象が 4/132 例（3.0%）に、重篤な有害事象が 6/132 例（4.5%）に認められた。治験薬との関連ありの有害事象が認められた被験者の割合は、本剤群（38/62 例、61.3%）がプラセボ群（19/70 例、27.1%）に比べて高かった（表 2.7.6.2-8）。

3）重篤な副作用／副作用の疑い・非重篤な副作用／副作用の疑いがみられた被験者の数及び割合

本試験では、副作用／副作用の疑いは、治験担当医師により治験薬投与と「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定されたもの、因果関係が判定不能である又は欠落しているもの、若しくは治験薬投与中又は治験薬投与終了後 72 時間以内に発現したものと定義した。

Epoch 1 全体で、68/132 例（51.5%）に副作用／副作用の疑いが認められ、そのうち重篤な副作用／副作用の疑いが 6/132 例（4.5%）に認められた。副作用／副作用の疑いが認められた被験者の割合は、本剤群（41/62 例、66.1%）がプラセボ群（27/70 例、38.6%）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、Table 14.3.1.12 及び Table 14.3.1.14）。

4）治験薬投与に伴って発現した重篤な有害事象・有害事象の発現頻度及び割合（治験薬との因果関係は問わない）

Epoch 1 全体で 491 件の有害事象が認められ、そのうち重度の有害事象が 8 件、重篤な有害事象が 7 件認められた。重度の有害事象のうちの 2 件は同一の被験者で発現した（表 2.7.6.2-8 及び添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2 Listing 16.2.7.8）。

5）治験薬投与に伴って発現した治験薬との関連ありの重篤な有害事象・有害事象の発現頻度及び割合

Epoch 1 全体で 276 件の治験薬との関連ありの有害事象が認められ、そのうち治験薬との関連ありの重度の有害事象が 4 件、治験薬との関連ありの重篤な有害事象が 6 件認められた。治験薬との関連ありの重篤な有害事象は、本剤群で 1 件、プラセボ群で 5 件認められた（表 2.7.6.2-8）。

6）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及び割合

Epoch 1 全体で、61/132 例（46.2%）に 312 件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が認められた。そのうち、本剤群では 40/62 例（64.5%）に 251 件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が認められた（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.19）。

7）治験薬投与に伴って発現した重篤な副作用／副作用の疑い・非重篤な副作用／副作用の疑いの発現頻度及び割合

Epoch 1 全体で、337 件の副作用／副作用の疑いが認められ、そのうち重篤な副作用／副作用の疑いが 6 件認められた（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.12 及び Table 14.3.1.14）。

8）治験薬投与に伴って発現した全身性の有害事象の発現頻度及び割合

Epoch 1 全体で、330 件の全身性の有害事象が認められた。全身性の有害事象が認められた被験者の割合は、本剤群（43/62 例、69.4%）がプラセボ群（39/70 例、55.7%）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、Table 14.3.1.2.3）。

9）治験薬投与に伴って発現した局所的な注入部位反応の発現頻度及び割合

Epoch 1 全体で、161 件の局所性の有害事象が認められた。局所性の有害事象が認められた被験者の割合は、本剤群（24/62 例、38.7%）がプラセボ群（8/70 例、11.4%）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、Table 14.3.1.2.1）。

10）忍容性不良及び／又は有害事象により注入速度の減速及び／又は投与中断若しくは投与中止が行われた投与の数及び割合

投与中断／投与中止又は注入速度の減速が行われた投与の割合は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 6.2%（37 回）及び 5.4%（35 回）であった。このうち、忍容性不良のために投与中断又は注入速度の減速が行われた投与の割合は、本剤群で 3 回（0.5%）及びプラセボ群で 1 回（0.2%）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）。

11）投与 1 回あたり、被験者 1 例あたり及び人年あたりに換算した全身性及び局所性の有害事象の発現頻度（治験薬との因果関係は問わない）

全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群及びプラセボ群（以下、同順）でそれぞれ投与 1 回あたり 0.34 件及び 0.20 件、被験者 1 例あたり 3.24 件及び 1.84 件並びに 1000 人年あたり 7341.52 件及び 4689.22 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 14.3.1.2.4）。

局所性の有害事象の発現頻度は、本剤群及びプラセボ群（以下、同順）でそれぞれ投与 1 回あたり 0.24 件及び 0.03 件、被験者 1 例あたり 2.27 件及び 0.29 件並びに 1000 人年あたり 5150.02 件及び 727.01 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 14.3.1.2.2）。

12）投与 1 回あたり、被験者 1 例あたり及び人年あたりに換算した治験薬との関連ありの全身性及び局所性の有害事象の発現頻度

治験薬との関連ありの全身性の有害事象の発現頻度は、Epoch 1 全体で投与 1 回あたり 0.11 件、被験者 1 例あたり 1.04 件及び 1000 人年あたり 2495.97 件であった。また、治験薬との関連ありの局所性の有害事象の発現頻度は、Epoch 1 全体で投与 1 回あたり 0.11 件、被験者 1 例あたり 1.05 件及び 1000 人年あたり 2532.41 件であった。被験者 1 例あたりに換算した治験薬との関連ありの全身性の有害事象及び局所性の有害事象の発現頻度は本剤群がプラセボ群と比べて高く、全身性の有害事象では本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 1.6 件及び 0.54 件、局所性の有害事象では本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 2 件及び 0.21 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 14.3.1.11.1 及び Table 14.3.1.11.2）。

13）投与 1 回あたり、被験者 1 例あたり及び人年あたりに換算した全身性及び局所性の副作用／副作用の疑いの発現頻度

全身性の副作用／副作用の疑いの発現頻度は、Epoch 1 全体で投与 1 回あたり 0.14 件、被験者 1 例あたり 1.33 件及び 1000 人年あたり 3206.50 件であった。また、局所性の副作用／副作用の疑いの発現頻度は、Epoch 1 全体で投与 1 回あたり 0.13 件、被験者 1 例あたり 1.22 件及び 1000 人年あたり 2933.22 件であった。被験者 1 例あたりに換算した全身性の副作用／副作用の疑い及び局所性の副作用／副作用の疑いの発現頻度はいずれも本剤群がプラセボ群と比べて高く、全身性の副作用／副作用の疑いでは本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 1.94 件及び 0.8 件、局所性の副作用／副作用の疑いでは本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 2.27 件及び 0.29 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 14.3.1.13.1 及び Table 14.3.1.13.2）。

14）rHuPH20 に対する結合抗体及び／又は中和抗体の上昇がみられた被験者の数

本試験では、抗 rHuPH20 抗体価が 1 回でも 1：160 以上となった場合を rHuPH20 抗体価の陽性、抗 rHuPH20 抗体価が 2 回連続で 1：160 以上となり、かつベースラインの抗体価から上昇した場合を rHuPH20 抗体価の上昇と定義した。

本剤群の 7/62 例（11.3%）の被験者で rHuPH20 に対する結合抗体の陽性が認められた。さらに、これらすべての被験者で rHuPH20 に対する結合抗体の上昇が認められた。このうち 4/7 例（57.1%）で最初の抗体陽性が認められる前に 8 件の有害事象が発現し、2/7 例（28.6%）で最初の抗体陽性が認められた後に 4 件の有害事象が発現した。これらの有害事象は軽度の注入部位反応が主なものであり、その他の有害事象も既知のものであった。プラセボ群では、1/70 例（1.4%）の被験者で rHuPH20 に対する結合抗体の陽性が認められたが、rHuPH20 に対する結合抗体の上昇が認められた被験者はいなかった。結合抗体の上昇は有害事象の発現頻度とは関係していなかった。rHuPH20 に対する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 及び Table 14.3.1.23）。

③ その他の安全性

1）治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象

本試験では、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を治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象と定義した。これらの具体的な病状及び症状は、添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Appendix 16.1.9 統計解析計画書 Section 6.6.2 に記載した。

Epoch 1 全体で、治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象は 2/132 例（1.5%）に 2 件（注入部位硬結及び脳血管発作が各 1 件）認められた。これらはいずれも本剤群で発現した（各 1/62 例、1.6%）（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.17）。

2）臨床検査、バイタルサイン及び身体所見

本剤を投与したときの溶血関連を含む臨床検査から安全性の懸念は示されなかった。また、Epoch 1 期間中を通して、バイタルサイン及び身体所見で臨床的に問題となるベースラインからの変動はみられなかった。（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.3.4.1.3、Table 14.3.4.1.4、Table 14.3.4.2.4、Table 14.3.4.2.5、Table 14.3.5.3 及び Appendix 16.2 Listing 16.2.8.17）。

4）その他の結果

① 第 3 次評価項目

<u>患者報告アウトカム</u>

1）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（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.18.1）。

2）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、本剤群では EQ-5D の 5 つのドメインすべてで改善が認められ、特に、移動の程度、身の回りの管理及びふだんの活動について改善が認められた。一方、プラセボ群ではすべてのドメインでスコアが低下した（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.19.2）。

3）医療リソースの利用（通学・通勤できなかった日数、予定外の受診回数、入院回数、救急外来の受診回数等）

全体で、59/132 例（44.7%）の被験者が予定来院以外の医療リソースを利用した。予定外の受診は合計 86 回で、救急外来の受診は 46 回、入院は 68 回及び通学・通院できなかった日数は 88 日であった。被験者 1 例あたりに換算した予定外の年間受診回数は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 1.66 回及び 1.36 回（以下、同順）、被験者 1 例あたりに換算した救急外来

の年間受診回数は 0.99 回及び 0.63 回、被験者 1 例あたりに換算した年間入院回数は 1.59 回及び 0.80 回並びに被験者 1 例あたりに換算した通学･通勤できなかった年間日数は 2.04 日及び 1.04 日であった。被験者 1 例あたりに換算した CIDP による救急外来の年間受診回数は 0.14 回及び 0.28 回、被験者 1 例あたりに換算した CIDP による年間入院回数は 0.95 回及び 0.59 回であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.20.1）。

4）治療満足度

Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9（TSQM-9）を用いた治療満足度の評価では、ベースライン時点で 127/132 例の被験者から、Epoch 1 治療期終了時点又は試験中止時点で 118/132 例の被験者から回答を得た。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。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、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 71.4 及び 57.1 であった。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）（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.21.1）。

5）治療の好み

治療の好みの評価では、本剤の投与を受けた 36/54 例（66.7%）が前治療よりも本剤を好み、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 45/54 例（83.3%）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（38/54 例、70.4%）が、本剤は前治療に比べてより利便性が高いと評価した（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.22.1）。

6）PGIC

PGIC 質問票を用いた評価では、Epoch 1 治療期終了時点で 105/132 例（本剤群 54 例、プラセボ群 51 例）の被験者から回答を得た。全体として、「少しよくなった」、「よくなった」及び「かなりよくなった」と回答した被験者はそれぞれ 32/105 例（30.5%）、20/105 例（19.0%）及び 4/105 例（3.8%）であった。本剤群とプラセボ群で、得られた回答は同様であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.23.1）。

<u>その他</u>

1）血清中総 IgG トラフ濃度

Epoch 1 の本剤群における血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は、漸増期間中に低下し、その後は治療期間を通して一定であった。プラセボ群では、本剤群に比べてより急速に低下した後、中間評価時点及び Epoch 1 終了時点で定常状態に達した。血清中総 IgG トラフ濃度は被験者間の変動が大きく、本剤群で再発した被験者が少なかった（6 例）ことを考慮すると、再発した被験者における再発時点の血清中総 IgG トラフ濃度と再発しなかった被験者における定常状態の血清中総 IgG トラフ濃度との間に意味のある差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 14.2.4.7.1）。

5）結論

神経筋障害及び機能障害の再発を抑制するための CIDP 維持療法として、年齢、性別、投与レジメン及び地域にかかわらず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。患者報告アウトカムの評価では全体的に、本剤を支持する結果が得られた。治療満足度は本剤群がプラセボ群に比べて良好な結果であった。また、本剤の投与を受けた 2/3 以上の被験者が前治療（IVIG）よりも本剤を好んだ。安全性の解析では、本剤の良好な安全性プロファイルが示された。Epoch 1 を通して死亡例は認められず、本剤を投与したときの溶血関連を含む臨床検査から安全性の懸念は示されなかった。また、バイタルサイン及び身体所見で臨床的に問題となるベースラインからの変動はみられなかった。

（3）試験成績（施設 530 の被験者を除外した解析結果）

1）有効性の結果

施設 530 の被験者を除外した MITT 解析対象集団 122 例における有効性等の解析結果を以下に要約した。

① 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（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）を表 2.7.6.2-10 に示した。

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。

年齢、性別、人種、投与レジメン及び地域を層別因子として実施したサブグループ解析では、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（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Section 2.1.1.3）。

表 2.7.6.2-10　Epoch 1 における再発率（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）（161403 試験：施設 530 の被験者を除外した Epoch 1 の MITT 解析対象集団）

	Placebo (N=65)	TAK-771 (N=57)	Treatment Difference, % (TAK-771-Placebo)	Test for Treatment difference (p-value) (d)
Subjects with missing relapse determination, n (a)	2	6		
Subjects who relapsed, n (%) (b)	21 (32.3)	5 (8.8)	-23.5	0.0032
95% CI (c)	22.20, 44.39	3.81, 18.94	-36.60, -9.20	

出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.1.1.1.x

CI: Confidence interval; INCAT: Inflammatory Cause and Treatment; IP: Investigational Product; MITT: Modified Intent-to-Treat; N, n: number of subjects; SC: Subcutaneous.

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.

Epoch 1 MITT analysis set includes all randomized subjects who received any double-blind IP.

(a) Relapse status was missing if a subject did not have a baseline INCAT, or did not have at least 1 post-dose INCAT or had missing confirmatory INCAT in the presence of an abnormal INCAT (≥1 point relative to the pre-SC treatment baseline) within 7 days.

(b) The denominator for percentages is the number of subjects within the treatment group in the Epoch 1 MITT Analysis Set excluding subjects from Site 530.

(c) Two-sided 95% Wilson confidence interval for single proportions and two-sided 95% Newcombe confidence interval for difference between proportions expressed as percentage.

(d) The treatment groups were compared using a continuity-corrected chi-square test, conducted at the two-sided 5% level of significance.

さらに、再発率に関する複数の感度分析により、主要評価項目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（治療群間の差の推定値：-16.1%、p=0.0759）。しかしながら、治療群間の差の傾向は、主要評価項目と一致していた（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.1.1.2.x）。

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いて実施した。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）。治療群間の差の傾向は、主要評価項目と一致していた（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.1.1.3.x）。

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）。治療群間の差の傾向は、主要評価項目と一致していた（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.1.1.4.x）。

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）

代替の再発の定義を用い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）。治療群間の差の傾向は、主要評価項目と一致していた（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.1.1.5.x）。

さらに、再発率について以下の追加解析を実施した。

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（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.1.1.6.x）。

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（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.1.1.8.x）。

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（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.1.1.9.x）。

② 副次評価項目

1）CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合

「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。

CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者数及びその割合を表 2.7.6.2-11 に示した。

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）。

表 2.7.6.2-11　CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者数及びその割合
（161403 試験：施設 530 の被験者を除外した Epoch 1 の MITT 解析対象集団）

	Placebo (N=65)	TAK-771 (N=57)	Treatment Difference, % (TAK-771-Placebo)	Test for Treatment difference (p-value) (c)
Subjects with data	63	51		
Subjects who worsened, n (%) (a)	34 (54.0)	20 (39.2)	-14.8	0.1676
95% CI (b)	41.79, 65.69	27.03, 52.91	-31.66, 3.58	
Met INCAT component criterion, n (%) (a)	21 (33.3)	5 (9.8)		
Met Hand grip strength component criterion, n (%) (a)	15 (23.8)	8 (15.7)		
Met R-ODS component criterion, n (%) (a)	18 (28.6)	13 (25.5)		

出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.1.1 x

CI: Confidence interval; CIDP: Chronic immune-mediated demyelinating polyradiculopathy; INCAT: Inflammatory Cause and Treatment; IP: Investigational Product; MITT: Modified Intent-to-Treat; R-ODS: Rasch-built Overall Disability Scale; N, n: number of subjects; SC: Subcutaneous.

Worsening of functional disability is defined as an increase of ≥1 point relative to the pre-SC treatment baseline score in 2 consecutive adjusted INCAT disability scores OR who experience CIDP worsening (defined as a ≥8 kPa decrease in the Hand Grip Strength in the more affected hand) OR ≥4 points decrease in R-ODS relative to the pre-SC treatment baseline score (at the time of withdrawal from the SC treatment period).

Epoch 1 MITT analysis set includes all randomized subjects who received any double-blind IP.

(a) The denominator for percentages is the number of subjects with data in the treatment group in the Epoch 1 MITT Analysis Set excluding subjects from Site 530.

(b) Two-sided 95% Wilson confidence interval for single proportions and two-sided 95% Newcombe confidence interval for difference between proportions expressed as percentage.

(c) The treatment groups were compared using a continuity-corrected chi-square test.

Raw R-ODS scores are used. Other tables continue to use centile R-ODS.

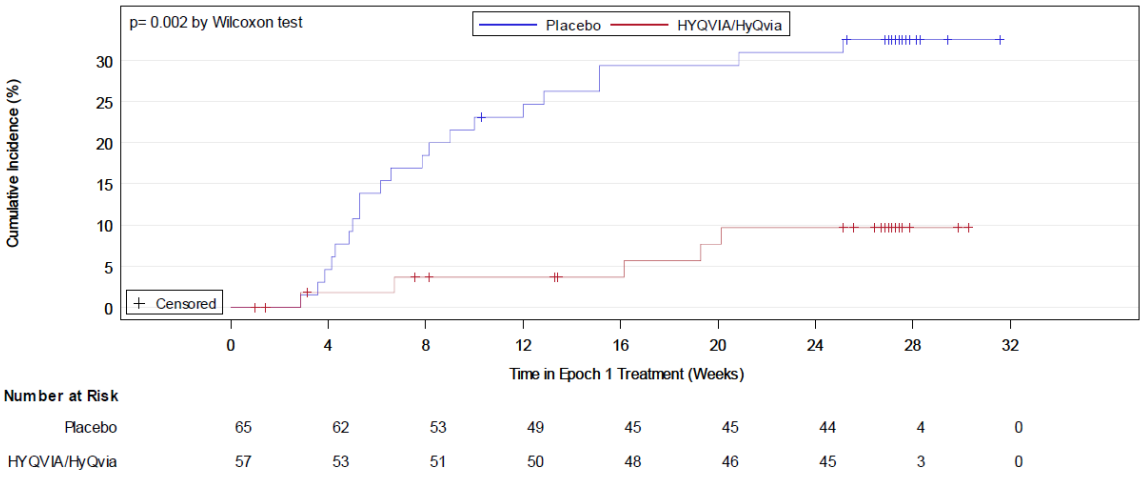
2）再発までの期間

本剤群では 5/57 例（8.8%）がイベントを発現し（再発し）、52/57 例（91.2%）が Epoch 1 期間中に再発しなかった。Epoch 1 期間中に再発しなかった被験者のうち、42/52 例（80.8%）は Epoch 1 を完了し、4/52 例（7.7%）は再発することなく早期に Epoch 1 を中止した。残りの 6/52 例（11.5%）は再発判定が欠測の被験者であった。

プラセボ群では 21/65 例（32.3%）がイベントを発現し（再発し）、44/65 例（67.7%）が Epoch 1 期間中に再発しなかった。Epoch 1 期間中に再発しなかった被験者のうち、40/44 例（90.9%）は Epoch 1 を完了し、2/44 例（4.5%）は再発することなく早期に Epoch 1 を中止した。残りの 2/44 例（4.5%）は再発判定が欠測の被験者であった。

再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（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）を図 2.7.6.2-2 に示した。

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。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）（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.2.1.x）。



出典：添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Figure 14.2.2.2.2.x
HYQVIA/HyQvia: TAK-771; IP: Investigational Product; MITT: Modified Intent-to-Treat.
Curves estimated using the Kaplan-Meier method. Time to relapse is calculated as: date of relapse-date of initial dose of IP in Epoch 1+1. Subjects who did not relapse in Epoch 1 are censored with time to censoring calculated as: date of Epoch 1 discontinuation/completion-date of initial dose of IP in Epoch 1+1.
Epoch 1 MITT analysis set includes all randomized subjects who received any double-blind IP.

図 2.7.6.2-2　再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線
（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）
（161403 試験：施設 530 の被験者を除外した Epoch 1 の MITT 解析対象集団）

3）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

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[4]に従い算出した。

R-ODS スコア（centile）の概要を表 2.7.6.2-12 に示した。

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の最小二乗平均値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-1.2 ポイント及び-6.3 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かった。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）。

表 2.7.6.2-12　R-ODS スコア（centile）の概要
（161403 試験：施設 530 の被験者を除外した Epoch 1 の MITT 解析対象集団）

	Placebo (N=65)		TAK-771 (N=57)	
Timepoint/ Statistic	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline				
N	58		54	
Mean (SD)	57.3 (15.44)		63.5 (19.26)	
Median	55.0		61.0	
Q1, Q3	46.0, 67.0		48.0, 73.0	
Min, Max	26, 93		24, 100	
End of Epoch 1 Treatment (a)				
N	64	58	57	54
Mean (SD)	51.9 (18.11)	-5.7 (15.27)	62.4 (20.12)	-1.8 (11.18)
Median	55.0	-3.0	61.0	0.0
Q1, Q3	42.0, 61.0	-8.0, 2.0	47.0, 73.0	-7.0, 3.0
Min, Max	0, 88	-50, 28	22, 100	-30, 24
LS Mean (SE) (b)		-6.3 (1.73)		-1.2 (1.80)
Difference (TAK-771 -Placebo) in LS Mean (b)				5.1
95% CI of the Difference in LS Mean (b)				0.1, 10.1
p-value (b)				0.045

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

ANCOVA: Analysis of covariance; CI: Confidence interval; IP: Investigational Product; LS: Least-squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MITT: Modified Intent-to-Treat; R-ODS: Rasch-built Overall Disability Scale; N, n: number of subjects; SC: Subcutaneous; SD: Standard deviation; SE: Standard error.

Epoch 1 MITT analysis set includes all randomized subjects who received any double-blind IP.

(a) The last non-missing change in Epoch 1 is used for all subjects.

(b) From an ANCOVA model with the last non-missing change from Pre-SC Baseline in R-ODS total score in Epoch 1 as the outcome, treatment group and baseline R-ODS total score as a covariate.

③ 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

皮下投与前のベースラインにおける調整 INCAT スコアの算術平均値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 2.8 及び 3.0 であった。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算術平均値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-0.2 及び 0.3 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、Table 14.2.3.1.1.x）。

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算術平均値は、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 及び 54.5、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 及び 60.8 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算術平均値は、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 及び 2.0、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 及び 0.2 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、Table 14.2.3.2.1.x）。

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算術平均値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 68.8 及び 62.4 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算術平均値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ-1.0 及び-1.7 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、Table 14.2.3.4.1.x）。

4）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 合計スコアの算術平均値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 54.7 及び 54.1 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算術平均値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 0.8 及び-1.0 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、Table 14.2.3.3.1.x）。

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算術平均値は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 9.4 及び 6.5 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）（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）。

2）その他の結果

① 第 3 次評価項目

<u>患者報告アウトカム</u>

1）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（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）。

2）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、本剤群では EQ-5D の 5 つのドメインすべてで改善が認められ、特に、移動の程度、身の回りの管理及びふだんの活動について改善が認められた。一方、プラセボ群ではすべてのドメインでスコアが低下した（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.3.19.2.x）。

3）医療リソースの利用（通学・通勤できなかった日数、予定外の受診回数、入院回数、救急外来の受診回数等）

全体で、55/122 例（45.1%）の被験者が予定来院以外の医療リソースを利用した。予定外の受診は合計 85 回で、救急外来の受診は 44 回、入院は 60 回及び通学・通院できなかった日数は 86 日であった。被験者 1 例あたりに換算した予定外の年間受診回数は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 1.82 回及び 1.44 回（以下、同順）、被験者 1 例あたりに換算した救急外来の年間受診回数は 1.05 回及び 0.64 回、被験者 1 例あたりに換算した年間入院回数は 1.47 回及び 0.83 回並びに被験者 1 例あたりに換算した通学・通勤できなかった年間日数は 2.21 日及び 1.10 日であった。被験者 1 例あたりに換算した CIDP による救急外来の年間受診回数は 0.16 回及び 0.30 回、被験者 1 例あたりに換算した CIDP による年間入院回数は 0.78 回及び 0.60 回であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.3.20.1.x）。

4）治療満足度

TSQM-9 を用いた治療満足度の評価では、ベースライン時点で 119/122 例の被験者から、Epoch 1 治療期終了時点又は試験中止時点で 111/122 例の被験者から回答を得た。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。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、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 71.4 及び 57.1 であった。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）（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.3.21.1.x）。

5）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、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（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）。

6）PGIC

PGIC 質問票を用いた評価では、Epoch 1 治療期終了時点で 98/122 例（本剤群 51 例、プラセボ群 47 例）の被験者から回答を得た。全体として、「少しよくなった」、「よくなった」及び「かなりよくなった」と回答した被験者はそれぞれ 30/98 例（30.6%）、18/98 例（18.4%）

及び 4/98 例（4.1%）であった。本剤群とプラセボ群で、得られた回答は同様であった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.3.23.1.x）。

その他

1）血清中総 IgG トラフ濃度

Epoch 1 の本剤群における血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は、漸増期間中に低下し、その後は治療期間を通して一定であった。プラセボ群では、本剤群に比べてより急速に低下した後、中間評価時点及び Epoch 1 終了時点で定常状態に達した。血清中総 IgG トラフ濃度は被験者間の変動が大きく、本剤群で再発した被験者が少なかった（5 例）ことを考慮すると、再発した被験者における再発時点の血清中総 IgG トラフ濃度と再発しなかった被験者における定常状態の血清中総 IgG トラフ濃度との間に意味のある差は認められなかった（添付資料 5.3.5.1-1、161403 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.4.7.1.x）。

3）結論

施設 530 の被験者を除外した有効性解析結果においても、神経筋障害及び機能障害の再発を抑制するための CIDP 維持療法として、年齢、性別、投与レジメン及び地域にかかわらず本剤はプラセボに比べて有効であることが示された。また、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。施設 530 の被験者を除外した有効性解析結果は、2.7.6.2 (2) 5) で示した本試験の結論と一貫していた。

（4）参考文献

[1] Walton MK, Powers JH, 3rd Hobart J, Patrick D, Marquis P, Vamvakas S, et al. Clinical Outcome Assessments: Conceptual Foundation-Report of the ISPOR Clinical Outcomes Assessment-Emerging Good Practices for Outcomes Research Task Force. Value Health. 12015;18(6):741-52.（添付なし）

[2] 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）

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

[4] 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）

2.7.6.3 海外医師主導試験：多巣性運動ニューロパチー（MMN）患者を対象に遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 により吸収を促進させた皮下注用免疫グロブリン（fSCIG）の従来の皮下注用免疫グロブリン（cSCIG）に対する非劣性を評価する試験（Al-Zuhairy et al., 2019）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（参考）

（1）試験方法

本試験はデンマークで実施された医師主導試験であり、現地の倫理委員会、デンマーク医薬品庁及びデンマークデータ保護局により承認され、Clinicaltrials.gov 及び欧州臨床試験データベースに登録された。また、国際的ガイドラインに従い、現地の医薬品の臨床試験の実施の基準に準拠して実施された。

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
標題	Randomized trial of facilitated subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy.
著者	Al-Zuhairy A, Jakobsen J, Andersen H, Sindrup SH, Markvardsen LK.
出典	Eur J Neurol. 2019;26(10):1289-e82. 〔一部の情報は Clinicaltrials.gov（NCT02556437）又は European Clinical Trials Database（2015-003453-18）から補完した〕
試験の目的	皮下注用免疫グロブリン（SCIG）による治療を最適化するため、多巣性運動ニューロパチー（MMN）患者 20 例を対象に、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）により吸収を促進させた皮下注用免疫グロブリン（fSCIG）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。
治験デザイン	本試験は無作為化、観察者盲検、クロスオーバー、非劣性試験であり、European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society（EFNS/PNS）による診断基準に基づき MMN と診断され、かつ試験開始の 3 ヵ月以上前から一定用量で cSCIG の維持療法を受けている患者を対象に実施した。 本試験では、fSCIG を 24 週間投与した後に cSCIG を 24 週間投与する群（fSCIG 群）と、cSCIG を 24 週間投与した後に fSCIG を 24 週間投与する群（cSCIG 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。 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〔Overall Disability Sum Score（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。 評価は同一の盲検評価者が行い、有効性及び安全性に関する被験者へのインタビューは、試験組入れ時、並びに 12、24、36 及び 48 週時に試験担当看護師が実施した。溶血性貧血の有無を評価するための採血は、各群の投与開始時及び最終投与時、並びに fSCIG 投与開始後 1、7 及び 14 日目に実施し、血清中 IgG 濃度の測定も同時点で行った。
実施国及び実施施設数	デンマーク 3 施設

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準	選択基準： 以下の基準をすべて満たした者を適格とした。 1. MMN 発症時に 18 歳以上 65 歳以下であった者 2. 発症時に左右非対称の四肢脱力、又は末梢運動神経の少なくとも 2 部位で運動障害がみられ、特に上肢で顕著な障害があり、1 つ以上の筋で Medical Research Council（MRC）スコア 4 以下の障害性脱力が認められた者 3. 患部の四肢において腱反射の低下又は消失が認められた者 4. 事前に定めた基準に基づく確実（definite）又はほぼ確実（probable）な運動神経伝導ブロックが、1 部位で電気生理学的に確認された者 5. 過去の試験で定めた基準に基づき、SCIG で治療反応が認められた者 6. 試験開始の 3 ヵ月以上前から SCIG の維持療法を受けていた者 7. 患者は不利益を被ることなくいつでも同意を撤回できることを理解したうえで、試験開始前に書面で試験参加の同意を示した者 除外基準： 以下の基準のうちいずれかに該当した者は除外した。 1. 球症状又はその徴候がみられる者 2. 上位運動ニューロン徴候（痙縮、反射亢進、伸展性足底反応）がみられる者 3. 感覚異常の症状及び徴候があり、検査により感覚障害（振動覚を除く）が認められ、さらに感覚神経伝導検査で異常がみられる者 4. その他の神経障害（例：糖尿病性、鉛性、ポルフィリン性又は血管炎性神経障害、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、神経ライム症、放射線照射による神経障害、遺伝性圧脆弱性ニューロパチー、シャルコー・マリー・トゥース病、髄膜癌腫症）を有する者 5. 試験開始前 6 ヵ月以内に他の免疫抑制剤（シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン等）の投与を受けた者 6. 妊娠中又は授乳中の女性 7. 18 歳未満の者
使用薬剤、用法・用量及び投与期間	fSCIG 及び cSCIG はそれぞれ市販品（商品名：HyQvia 及び Subcubia）を使用した。投与方法、用法・用量及び投与期間は以下のとおりであった。 1. fSCIG · 投与方法：皮下投与 · 用法・用量：rHuPH20 80 U/g IgG を手動で投与した後、皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%を蠕動式輸液ポンプを用いて投与した。投与量は試験開始前の 3 ヵ月間と同等とし、投与部位あたりの最大投与量は 600 mL、最大投与速度は 300 mL/h とした。 · 投与期間：24 週間 2. cSCIG · 投与方法：皮下投与 · 用法・用量：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%を輸液ポンプ 1～2 台、60 mL シリンジ 1～2 本、輸液ポンプ 1 台あたり最大 4 本の皮下投与ラインを用いて腹部又は大腿部に投与した。投与量は試験開始前の 3 ヵ月間と同等とし、投与部位あたりの最大投与量は 20 mL、平均投与速度は 20 mL/h とした。 · 投与期間：24 週間
評価項目及び評価基準	主要評価項目： · 等尺性筋力：被験者ごとに選定した、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（Biodex Medical Systems, Inc. N.Y., N.Y., USA）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。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	主な副次評価項目： · 障害：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（JAMAR R, Sammons Preston Roylan, Chicago, IL）を用いて評価した。 · 巧緻性：9-Hole Peg Test（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）：European quality of life 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。 · 治療の好み：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。 · 溶血性貧血の有無
解析方法	データの分布の正規性は、Q-Q プロット及びヒストグラムを用いて視覚的に評価した。ガウス型データは平均値及びパラメトリック統計量を用いて示し、それ以外のデータは中央値及びノンパラメトリック統計量を用いて示した。 主要評価項目については、Visit 間の変化を混合モデルで解析し、さらに時期効果を含めた結果を比較するため、対応のある t 検定（有意水準 0.05）を行った。また、副次評価項目及び生化学検査について投与終了時の結果を比較するため、対応のある t 検定、Wilcoxon の符号順位検定、又は McNemar 検定を行った。 治療の好みについては、VAS の評価結果を数値（cSCIG を支持する最大値を-10、fSCIG を支持する最大値を 10 とする）に変換し、評価した 5 項目の平均値を算出した。 さらに、主要評価項目及び有効性に係るすべての副次評価項目について、fSCIG の cSCIG に対する非劣性（非劣性マージン 15%）を検証するため、対応のある t 検定（有意水準 0.05、片側 90% CI）を行った。
試験期間	2016 年 2 月～2018 年 5 月

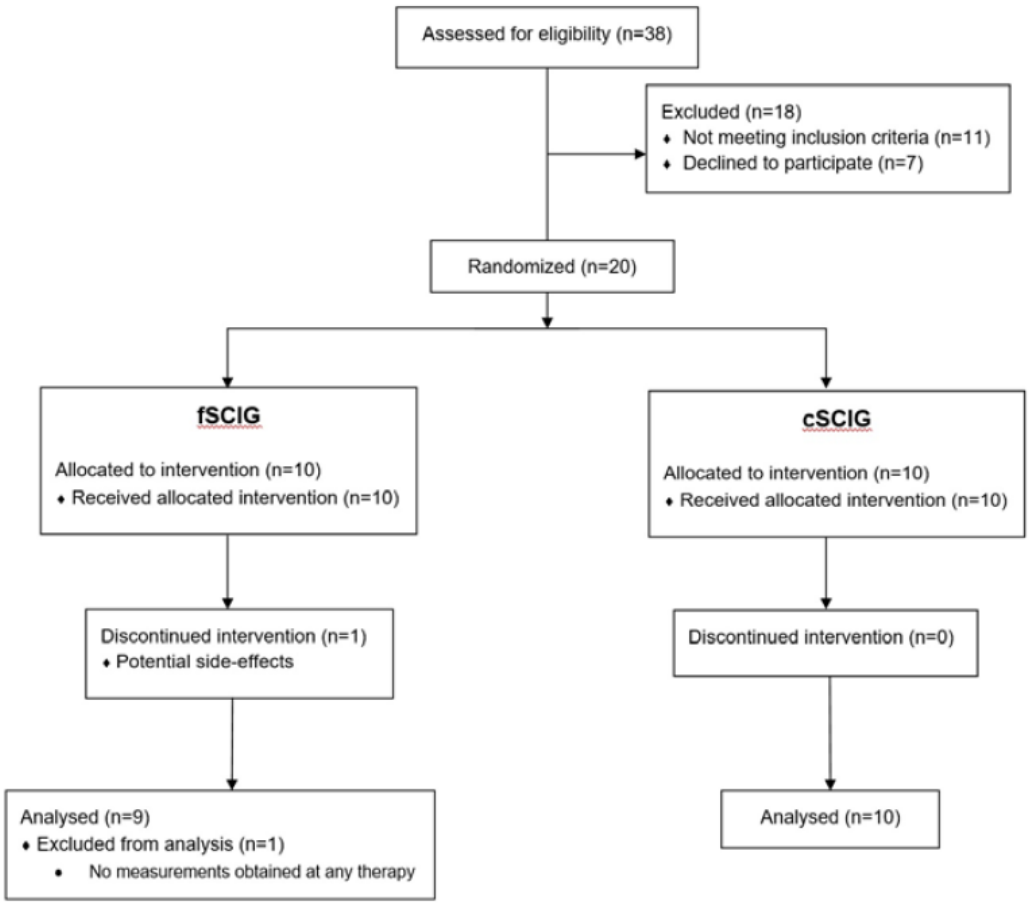
（2）試験成績

1）被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に、試験に組み入れられた 20 例の試験開始時の被験者背景を表 2.7.6.3-2 に示した。

本試験には 20 例が組み入れられ、fSCIG 群及び 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。そのうち 1 例は、fSCIG の投与開始 10 週後に頭痛、悪心及び不顕性感染が発現して試験中止に至ったため、有効性等の評価ができず、解析から除外された。また、もう 1 例は、浮動性めまい、頭痛、疲労感及び軽度の肝トランスアミナーゼ上昇（上限値の 1～2 倍）が発現したため、fSCIG の投与開始 18 週後に fSCIG から cSCIG に移行したが、その後、肝トランスアミナーゼ値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、解析に含められた。その他、1 例は、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。

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、試験計画に基づき IgG 投与量の増量を行った。



出典：添付資料 5.3.5.1-2、Figure 1

cSCIG: conventional subcutaneous immunoglobulin, fSCIG: hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin

図 2.7.6.3-1　被験者の内訳

表 2.7.6.3-2　試験に組み入れられた 20 例の試験開始時の被験者背景

Variable	Mean (95% reference interval)
Age (years)	54.3 (30.2-78.4)
Age at onset (years)	41.2 (24.6-57.8)
Duration of symptoms (years) (a)	7.5 (5.3-21.0)
Duration of treatment (years) (a)	4.5 (1.7-11.5)
Sex, M:F (n)	10:10
IgG (g/week)	26.2 (3.9-48.5)
MRC (range: 0-90) (a)	87.0 (82.5-89.0)
ODSS (range: 0-12) (a)	2.0 (2.0-4.0)
9-HPT (sec) (a)	24.1 (18.3-31.4)
Grip strength (kgf)	20.8 (5.8-75.3)
SSST (sec)	6.2 (3.7-10.4)
EQ-5D-5L-Index value (range: 0-1) (a)	0.80 (0.75-0.92)
EQ-5D-5L-VAS (%) (a)	85.0 (77.5-95.0)

出典：添付資料 5.3.5.1-2、Table 1

9-HPT: 9-Hole Peg Test, EQ-5D-5L: European quality of life 5 dimensions 5-level, IgG: immunoglobulin G, MRC: Medical Research Council, ODSS: Overall Disability Sum Score, SSST: Six Spot Step Test, VAS: visual analogue scale

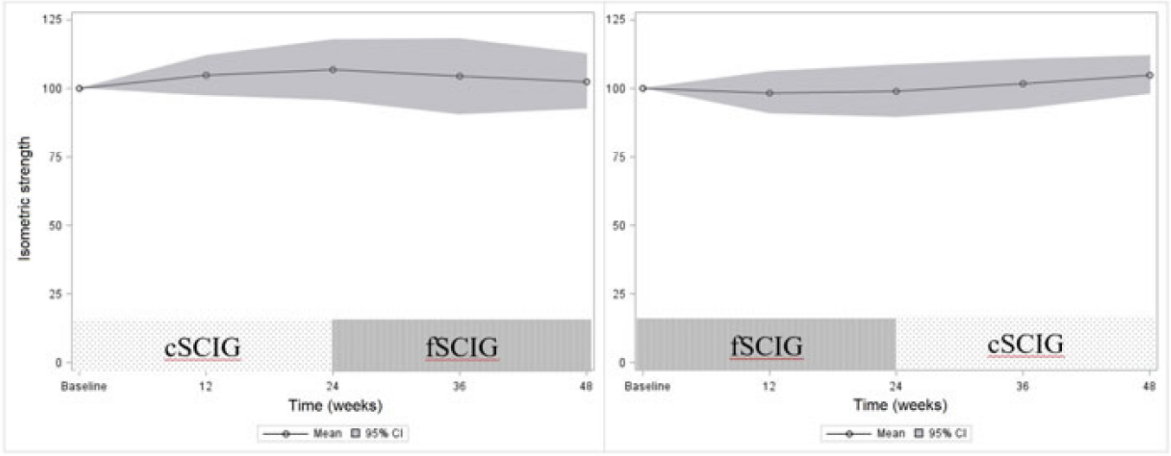
(a) Median (interquartile range)

2）有効性

主要評価項目である等尺性筋力（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 2.7.6.3-2 に、被験者ごとの fSCIG 及び cSCIG 各投与終了時の値を図 2.7.6.3-3 に示した。また、各評価時点における主要評価項目及び有効性に関する副次評価項目の要約統計量を表 2.7.6.3-3 に示した。

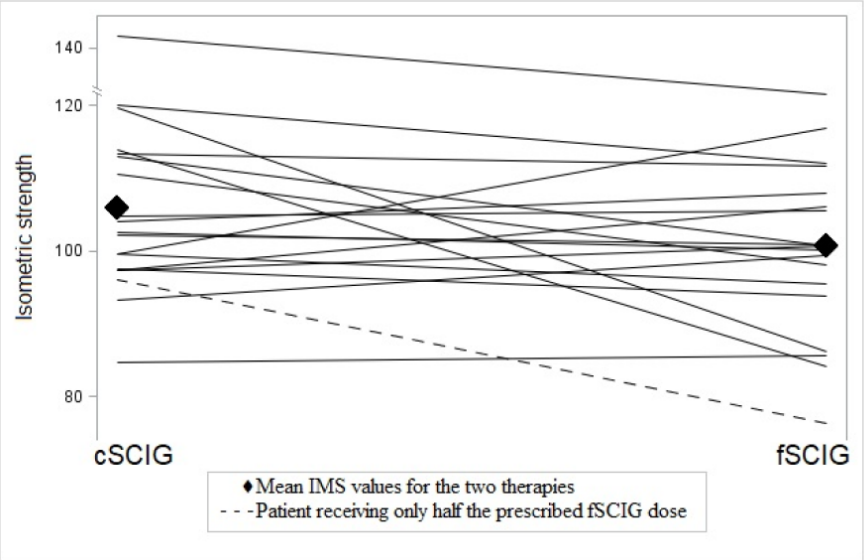
等尺性筋力のベースラインからの変化率の平均値（95% CI）は、fSCIG 投与 24 週後で 100.8%（94.5%～107.1%）、cSCIG 投与 24 週後で 105.9%（99.8%～112.0%）であり、統計学的な有意差はみられなかったものの（p=0.10）、fSCIG の cSCIG に対する非劣性が示された（p=0.0014）。なお、当該評価において時期効果は認められず（p=0.8）、持ち越し効果も認められなかった（p=0.6）。

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 の間で統計学的に有意な差はみられなかった。非劣性検定では、これらすべての評価項目において fSCIG の cSCIG に対する非劣性が示された。



出典：添付資料 5.3.5.1-2、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 2.7.6.3-2　等尺性筋力の平均値の推移



出典：添付資料 5.3.5.1-2、Figure 3
cSCIG: conventional subcutaneous immunoglobulin, fSCIG: hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin, IMS: isometric muscle strength

図 2.7.6.3-3　等尺性筋力の被験者ごとの fSCIG 及び cSCIG 各投与終了時の値

表 2.7.6.3-3　有効性及び QOL の主要評価項目及び副次評価項目

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
MRC (range: 0-90) (d)	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) (d)	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) (d)	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) (c)	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) (c)	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) (c)	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 (%) (d)	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、Table 2
9-HPT: 9-Hole Peg Test, ANOVA: analysis of variance, CI: confidence interval, cSCIG: conventional subcutaneous immunoglobulin, EQ-5D-5L: European quality of life 5 dimensions 5-level, 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) Mean (95% CI)
(d) Median (interquartile range)

fSCIG 投与後の血清中 IgG 濃度は、投与開始後 1、7 及び 14 日目において経時的に変化し（p=0.0006）、投与開始後 1 日目に比べ、7 日目では 2.3 g/L（95% CI：1.0～3.6）の上昇がみられた（p=0.003）。この IgG 濃度上昇と試験終了時の等尺性筋力の間に相関は認められなかった（p=0.9）。また、fSCIG と cSCIG の間で中間時点での血清中 IgG 濃度に差はみられなかった（p=0.9）。その他、試験終了時の LDH 及び ALT の値も両群間で同程度であった。

3）副作用

頭痛や悪心を伴う全身性副作用の発現頻度は fSCIG 及び cSCIG で同程度であり、試験期間中に被験者の 44%で少なくとも 1 回認められた。局所性副作用の投与 1 回あたりの発現件数は、cSCIG〔0.09（四分位範囲：0.0～0.22）〕に比べ、fSCIG〔0.63（四分位範囲：0.23～1.00）〕で多かったものの（p=0.005）、局所性副作用の総発現件数は fSCIG と cSCIG で同程度であった（p>0.99）。

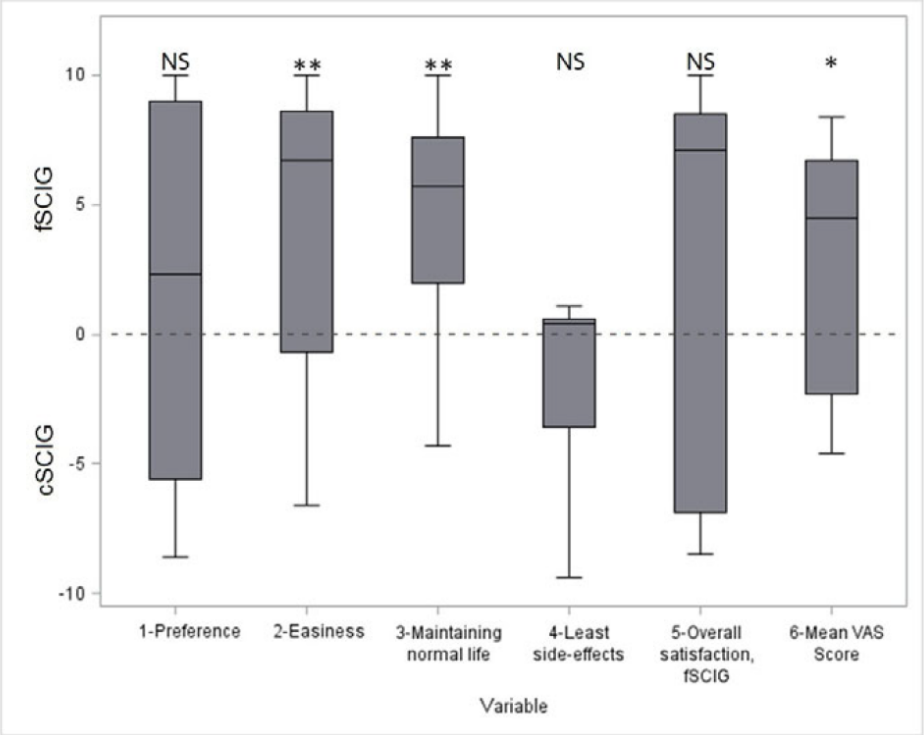
本試験では、fSCIG 投与を受けた MMN 患者 20 例中 2 例が副作用のために fSCIG の投与を中止したが〔2.7.6.3（2）1）〕、試験全体で、在宅自己投与中及び投与後に fSCIG の投与に伴う重篤な副作用（心血管系、脳血管系及びアナフィラキシー等を含む）は認められず、安全性に問題がないことが示された。

投与開始 7 日目のヘモグロビン値（95% CI）は、cSCIG〔9.2（8.6～9.7）mmol/L〕に比べ、fSCIG〔8.9（8.4～9.4）mmol/L〕で 3%低かった。生化学的検査において溶血の徴候は認められなかった。また、ヘモグロビン値は、いずれの評価時点においても、fSCIG と cSCIG の間で大きな差はなかった。

4）治療の好み

治療の好みに関する VAS スコアの結果を図 2.7.6.3-4 に示した。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）。



出典：添付資料 5.3.5.1-2、Figure 4
cSCIG: conventional subcutaneous immunoglobulin, fSCIG: hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin, NS: not significant, VAS: visual analogue scale
VAS scores for the patient preference for fSCIG or cSCIG in 19 subjects receiving each therapy for 24 weeks, a zero-value indicating no preference, the top and bottom of the columns representing the 25 and 75 percentiles, the transverse bar the median, and the whiskers the highest and lowest values.
*P < 0.05, **P < 0.01

図 2.7.6.3-4　治療の好み

5）結論

cSCIG による治療を受けていた MMN 患者の大部分で、fSCIG による治療が可能であった。局所性副作用は、fSCIG では cSCIG よりも投与 1 回あたりの発現件数が多かったものの、総発現件数は fSCIG と cSCIG で同程度であった。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。

2.7.6.4 海外第 3 相　多巣性運動ニューロパチー（MMN）患者を対象に静注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（IVIG, 10%）を投与したときの有効性を評価する試験（160604 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（参考）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の標題	多巣性運動ニューロパチー（MMN）患者を対象に静注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（IVIG, 10%）を投与したときの有効性を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験
試験の目的	MMN 患者を対象に、IVIG, 10%を投与したときの有効性（握力及び機能障害に対する影響）及び安全性／忍容性を評価する。
治験デザイン	本試験は、多施設共同、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り、海外の MMN 患者を対象に実施された。 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）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、被験者を投与順序 1 又は 2 のいずれかに無作為割付し、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（下表参照）。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。 クロスオーバー期 1（二重盲検）／クロスオーバー期 2（二重盲検） 投与順序 1：IVIG, 10% ／ プラセボ 投与順序 2：プラセボ ／ IVIG, 10% 二重盲検下での治験薬投与中、症状がある筋肉を使う日常生活動作が困難なほど機能が低下したと被験者本人及び治験担当医師が判断した場合、又はより障害が認められる手の握力が 50%以上低下した場合は、盲検を維持したまま、速やかに次の安定期に移行し、IVIG, 10%の非盲検投与を行うこととした（早期切替え）。また、早期切替え後の安定期で IVIG, 10%を 1 回以上投与してもベースラインの機能レベルに戻らないと治験担当医師が判断した場合は、治験依頼者と協議したうえで IVIG, 10%の投与量の増量及び／又は投与間隔の短縮を許容した。該当する被験者は、残りの試験期間において IVIG, 10%の非盲検投与を継続した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

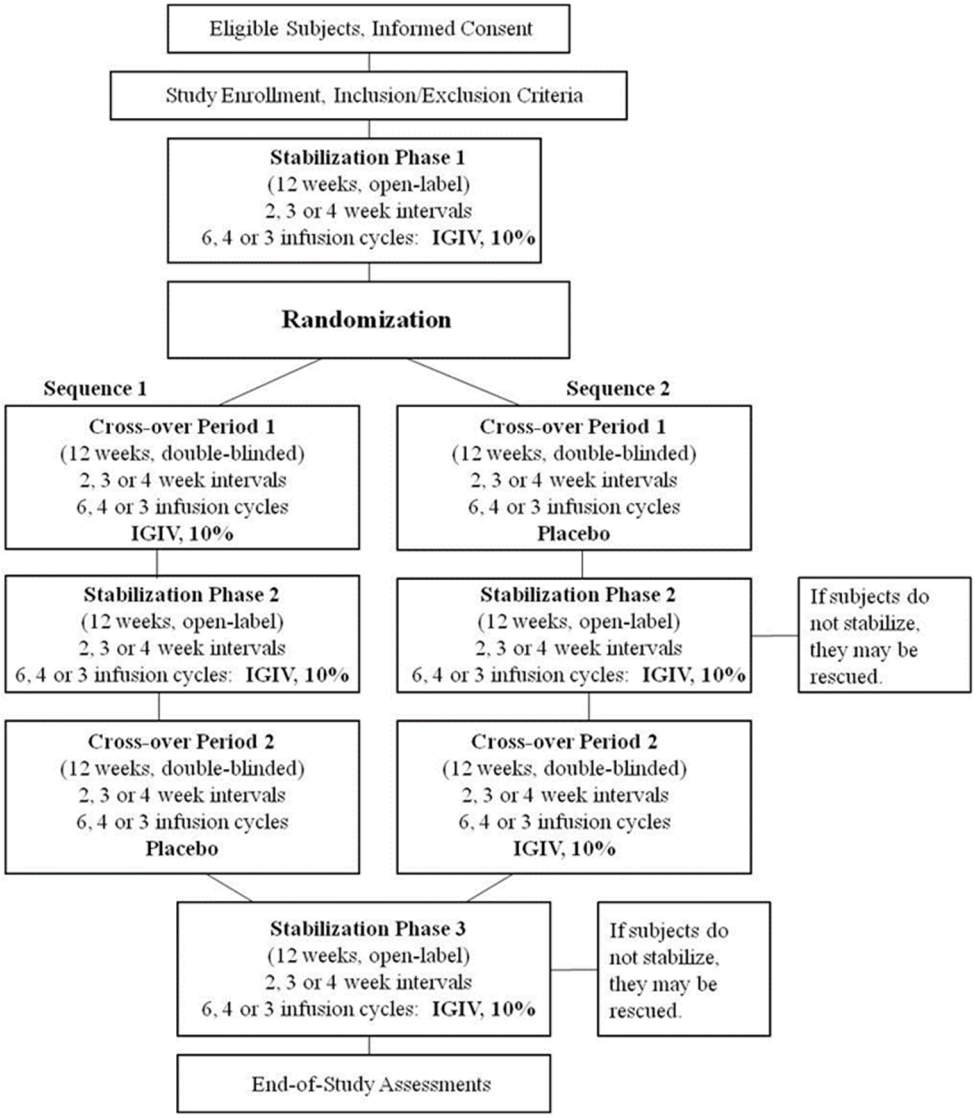
項　　目	内　　容
治験デザイン（続き）	治験のフローチャートを以下に示した。 
実施国及び実施施設数	米国、カナダ及びデンマーク 17 施設
計画被験者数	40 例
対象被験者及び選択／除外基準	選択基準： 以下の基準をすべて満たした者を適格とした。 1. 本試験で定めた手順の実施及び治験薬の投与に先立ち、書面で試験参加の同意が得られる者 2. 米国電気診断医学会（AAEM）の基準に基づき、Definite 又は Probable MMN と診断された者。伝導ブロックは、神経の局所領域（圧迫部位を除く）における複合筋活動電位の振幅の低下率に基づき確認することとし、診療記録に基づく診断も可とした。 a. 発症時又はスクリーニング前に Medical Research Council スコアで 4 又はそれ以下に相当する握力（手指屈筋）の低下がみられる b. 上位運動ニューロン徴候がみられない c. 球症状又は脳神経障害の徴候・症状がみられない d. 臨床的に特定された感覚異常がない

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準（続き）	3. 治験薬投与開始の 3 ヵ月以上前から IVIG を安定したレジメンで使用している者 4. IVIG の投与間隔が 2～5 週間（±3 日）である者 5. IVIG の投与間隔あたりの投与量が 0.4～2.0 g/kg である者 6. 18 歳以上の男女 7. 妊娠可能な女性の場合、本試験組入れ時の尿妊娠検査結果が陰性であり、かつ試験期間中、適切な避妊法を用いることに同意する者 8. 治験実施計画書で必要とされている場合、治験薬投与及び評価のために治験実施医療機関に来院する能力及び意思がある者 除外基準： 以下の基準のいずれかに該当した者は除外した。 1. 評価結果に影響を及ぼす可能性がある他のニューロパチー（糖尿病性、中毒性及び全身性エリテマトーデスによるニューロパチー等）を併発していることが、臨床的又は電気生理学的に確認されている者 2. 試験開始前 3 ヵ月以内に IVIG 以外の MMN に有効とされる免疫抑制剤（シクロホスファミド等）の投与を受けた者（又は試験開始前 12 ヵ月以内にリツキシマブの投与を受けた者）。なお、試験開始前のミコフェノール酸モフェチル又はアザチオプリンの投与は、組入れ前 3 ヵ月間の用量が安定していれば可とする。 3. 脳脊髄液のタンパク量が 100 mg/dL を超える者（過去に評価されている場合） 4. 試験組入れ時に、B 型肝炎ウイルス表面抗原の検査、又は C 型肝炎ウイルス若しくはヒト免疫不全ウイルス 1 型のポリメラーゼ連鎖反応検査の結果のうち、1 つ以上で陽性であった者 5. アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの値が測定機関の基準値上限の 2.5 倍を超える者 6. 好中球減少症（好中球絶対数 1000/mm^3 以下と定義）を有する者 7. 血清クレアチニン値が年齢及び性別に応じた基準値上限の 1.5 倍を超える者 8. 悪性腫瘍を有する者（適切に治療された皮膚の基底細胞癌若しくは扁平上皮癌、又は子宮頸部の非浸潤癌は除く） 9. 血栓性エピソード（深部静脈血栓症、心筋梗塞及び脳血管障害）の既往がある者 10. 試験開始前 6 ヵ月以内に輸血、又は IVIG、皮下注用免疫グロブリン製剤、その他の免疫グロブリン製剤若しくはアルブミン以外の血液製剤の投与を受けた者 11. IVIG 又はヒトアルブミンの投与後に過敏症又は持続性反応（蕁麻疹、呼吸困難、重度の血圧低下又はアナフィラキシー）の既往がある者 12. 免疫グロブリン A（IgA）欠損症及び抗 IgA 抗体を有する者 13. 試験開始前 30 日以内に他の治験薬又は治験機器を使用した者 14. 本試験のすべての要件を満たすことができない、又は満たす意思のない者 15. 試験開始時に妊娠中又は授乳中である女性
使用薬剤、用法・用量及び投与期間	1. IVIG, 10% · 投与方法：静脈内投与 · 用量：試験開始前に受けていた IVIG, 10%の投与量及び投与スケジュールに基づき、0.4～2.0 g/kg を 2、3 又は 4 週間ごとに 1 回（又は最大連続 5 日間に分割して）投与する。 · 投与期間：48 週間 2. プラセボ · 投与方法：静脈内投与 · 用量：試験開始前に受けていた IVIG, 10%の投与量及び投与スケジュールに基づき、IVIG, 10%と同量のヒトアルブミン液 0.25%を投与する。 · 投与期間：12 週間

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準	有効性 有効性の主要評価項目（Co-Primary）： · より障害が認められる手の握力（DynEx digital dynamometer により測定。以下同様） · Guy's Neurological Disability Scale（GNDS）における上肢障害スコア 有効性の副次評価項目： · 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の割合 · 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 · クロスオーバー期に早期切替えを行った被験者数 · Patient Global Impression of Change scale を用いた被験者本人による障害の評価 · Overall Disability Sum Score · 9-Hole Peg Test（9-HPT）完了までの所要時間 · 視覚アナログスケール（VAS）を用いた被験者本人による障害の評価（「症状なし」～「障害あり、患肢を使用できない」） 安全性 安全性の主要評価項目： · 投与 1 回あたりに換算した治験薬投与中又は投与後 72 時間以内の有害事象発現頻度〔該当事象（治験薬との因果関係の有無を問わない）の発現件数を総投与回数で除して算出した〕 · 何らかの理由で治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った被験者の割合 · 何らかの理由で治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った投与の割合 · 治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に中等度又は重度の有害事象がみられた被験者の割合 安全性の副次評価項目： · 投与 1 回あたりに換算した重篤な有害事象の発現頻度（試験期間中に発現し、治験薬と関連ありと治験担当医師が判断した重篤な有害事象の発現件数を総投与回数で除して算出した） · 忍容性の懸念／有害事象のため、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った被験者の割合 · 忍容性の懸念／有害事象のため、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った投与の割合 · 投与 1 回あたりに換算した有害事象の発現頻度（試験期間中に発現し、治験薬と関連ありと治験担当医師が判断した有害事象の発現件数を総投与回数で除して算出した） · 有害事象／治験薬との関連ありの有害事象の発現件数〔ICH 国際医薬用語集（MedDRA）基本語、重篤度、治験薬との因果関係及び重症度別〕 · 投与 1 回あたりに換算した有害事象／治験薬との関連ありの有害事象の発現頻度（MedDRA 基本語、重篤度、治験薬との因果関係及び重症度別に、該当事象の発現件数を総投与回数で除して算出した） · 治験薬との関連ありの有害事象が 1 件以上発現した投与の割合
解析方法	有効性の主要評価項目（Co-primary）では 2 つの仮説検定を別々に行った。それぞれ帰無仮説を「治療効果なし」、対立仮説を「IVIG, 10%の優越性」とし、有意水準を 2.5%として片側検定を実施した。 1 つ目の主要評価項目であるより障害が認められる手の握力は、クロスオーバー期（1 又は 2）の最終投与後の測定値のベースラインからの変化率について、投与順序（投与順序 1 又は 2）、投与順序内でネストされた被験者、投与期（クロスオーバー期 1 又は 2）及び投与した薬剤（IVIG, 10%又はプラセボ）を固定効果とした分散分析（ANOVA）により解析した。ベースライン値は、クロスオーバー期（1 又は 2）開始前の最後の治験薬投与後に測定した値〔すなわち、クロスオーバー期（1 又は 2）の最初の治験薬投与の 1 週間前（2 週間隔投与の場合）又は 2 週間前（2 週間隔投与以外の場合）の測定値〕を用いることとし、IVIG, 10%の治療効果をプラセボと比較した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法 （続き）	2 つ目の主要評価項目である GNDS の上肢障害スコアについては、クロスオーバー期（1 又は 2）の最終投与後のスコアがベースラインから悪化したかどうかの二値変数として解析した。ベースライン値は、クロスオーバー期（1 又は 2）開始前の最後の治験薬投与後に評価したスコア〔すなわち、クロスオーバー期（1 又は 2）の最初の治験薬投与の 1 週間前（2 週間隔投与の場合）又は 2 週間前（2 週間隔投与以外の場合）のスコア〕を用いることとし、悪化は、クロスオーバー期最終投与後のスコアがベースラインよりも高くなることと定義した。McNemar 検定によりクロスオーバーデザインにおける不一致ペア（すなわち、2 つのクロスオーバー期の一方で悪化がみられたものの、もう一方では悪化がみられなかった被験者）について解析した。 主解析は intent-to-treat（ITT）解析対象集団を用いて実施し、すなわち、無作為化されたすべての被験者について、実際に投与された治験薬ではなく、割り付けられた治験薬に基づき解析した。 その他の有効性評価項目については、いずれも結果を記述統計量（中央値、四分位数及び範囲）を用いて要約した。さらに、安定期 1、2 及び 3、並びにクロスオーバー期 1 及び 2 の結果を投与順序ごとに箱ひげ図で示し、それらを経時的に並べて表示した。 有効性の副次評価項目（以下 1～6）については、主要評価項目と同様に、連続変数は ANOVA、二値変数は McNemar 検定を用いて仮説検定を実施した。 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の割合（McNemar 検定） 2. 早期切替えを行った被験者の割合（McNemar 検定） 3. より障害が認められる側と反対側の手の握力（ANOVA） 4. Overall Disability Sum Score（ANOVA） 5. 9-HPT 完了までの所要時間（ANOVA） 6. VAS による障害の評価（ANOVA） 安全性の解析として、有害事象は、安定期 1、クロスオーバー期 1、安定期 2、クロスオーバー期 2 及び安定期 3 の期別に集計した。安定期 1 は単群での集計とし、クロスオーバー期 1、安定期 2、クロスオーバー期 2 及び安定期 3 は、それぞれ投与順序別に集計した。有害事象は、その発現前直近又は発現時の治験薬投与に紐付けした。 安全性の主要及び副次評価項目は、投与順序及びクロスオーバー期別に集計した。 血清中総 IgG トラフ濃度は中央値及びその 95% CI を用いて要約した。
試験期間	2008 年 8 月 22 日（最初の被験者の治験開始）～2011 年 8 月 11 日（最後の被験者の治験終了）

（2）試験成績

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-2 に示した。

本試験では、治験参加の同意を取得した 57 例のうち、適格と判断された 44 例に治験薬が投与された。また、44 例全例が無作為化され、安全性解析対象集団及び ITT 解析対象集団とされた。

治験薬投与を受けた 44 例中 41 例が試験を完了した。また、2 例は IVIG, 10%と関連ありと判断された有害事象（それぞれ中等度の筋力低下及び中等度の関節可動域減少）のため試験を中止し、1 例は転居のために試験を中止した。

37 例が 2 つのクロスオーバー期を完了し、かつクロスオーバー期のベースラインのデータが入手可能であったことから、これら 37 例が有効性解析対象集団とされた。

表 2.7.6.4-2　被験者の内訳（160604 試験）

Categories	Number of Subjects (%) N=57
Subjects Enrolled (a)	57 (100.0)
Treated	44 (77.2)
Randomized	44 (77.2)
Completed Protocol	41 (71.9)
Rescued	4 (7.0)
Discontinued	16 (28.1)
Screen Failure	13 (22.8)
Adverse Event	2 (3.5)
Withdrawal by Subject	1 (1.8)
Physician Decision	0
Other	0

出典：添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 1

(a) The total number of unique subjects who enrolled was 50. Seven subjects who enrolled but failed screening re-enrolled in the study at a later date. These subjects received new subject IDs upon re-enrolment.

安全性解析対象集団、ITT 解析対象集団及び有効性解析対象集団における被験者背景を表 2.7.6.4-3 に示した。

安全性解析対象集団及び ITT 解析対象集団とされた 44 例の内訳は、男性 32 例（72.7%）及び女性 12 例（27.3%）であり、女性に比べ男性が多いという MMN の分布を反映していた。人種は、41 例が白人、2 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1 例がヒスパニックであった。身長及び体重の中央値はそれぞれ 173 cm（範囲：152.4～186 cm）及び 83.45 kg（範囲：56.3～107 kg）であった。試験開始前の IVIG の投与量の中央値は 1.12 g/kg/month（範囲：0.40～2.00 g/kg/month）であった。

有効性解析対象集団の被験者背景は、安全性解析対象集団及び ITT 解析対象集団と同様であった。

表 2.7.6.4-3　被験者背景（160604 試験）

Parameter	Statistics	Safety	Intent-to-Treat	Efficacy
Age at Consent (years)	N	44	44	37
	Mean (Std)	51.64 (10.25)	51.64 (10.25)	53.05 (9.76)
	Median	52	52	52
	Q25; Q75	45.5; 58.5	45.5; 58.5	47; 59
	Min; Max	31; 72	31; 72	32; 72
Gender	N	44	44	37
Male	n (%)	32 (72.7)	32 (72.7)	25 (67.6)
Female	n (%)	12 (27.3)	12 (27.3)	12 (32.4)
Race	N	44	44	37
White	n (%)	41 (93.2)	41 (93.2)	35 (94.6)
Black or African American	n (%)	2 (4.5)	2 (4.5)	1 (2.7)
Hispanic	n (%)	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.7)
Weight (kg)	N	44	44	37
	Mean (Std)	82.63 (12.72)	82.63 (12.72)	81.81 (12.78)
	Median	83.45	83.45	82.6
	Q25; Q75	73.2; 90.9	73.2; 90.9	72.9; 90
	Min; Max	56.3; 107	56.3; 107	56.3; 107
Height (cm)	N	44	44	37
	Mean (Std)	172.22 (8.04)	172.22 (8.04)	171.40 (8.20)
	Median	173	173	173
	Q25; Q75	168; 177	168; 177	168; 176
	Min; Max	152.4; 186	152.4; 186	152.4; 186
Monthly Dose (a) (g/kg/month)	N	44	44	37
	Mean (Std)	1.17 (0.46)	1.17 (0.46)	1.18 (0.48)
	Median	1.12	1.12	1.00
	Q25; Q75	0.82; 1.51	0.82; 1.51	0.84; 1.54
	Min; Max	0.40; 2.00	0.40; 2.00	0.40; 2.00

出典：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
Max: maximum; Min: minimum; Q25: 25th percentile; Q75: 75th percentile; Std: standard deviation
(a) Prior treatment regimen

2）有効性の結果

① 有効性の主要評価項目

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のベースラインからの変化率を、投与順序及びクロスオーバー期の期別に表 2.7.6.4-4 に示した。また、ANOVA による解析結果を表 2.7.6.4-5 に示した。

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。ITT 解析対象集団では、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は 34.13%（95% CI：[7.35, 60.91]%）であった。さらに、ANOVA による最小二乗平均の差は 35.13%（95% CI：[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。

表 2.7.6.4-4　より障害が認められる手の握力のベースラインからの変化率（160604 試験）

Dataset	Statistics	IVIG, 10%→Placebo		Placebo→IVIG, 10%		Difference
		Cross-Over 1	Cross-Over 2	Cross-Over 1	Cross-Over 2	(IVIG, 10% - Placebo)
Intent-to-Treat	N	22	22	20	21	42
	Mean (SD)	-16.36 (32.84)	-30.52 (29.68)	-30.11 (39.10)	23.86 (103.19)	34.13 (85.94)
	95% CI	-30.92; -1.80	-43.68; -17.36	-48.41; -11.81	-23.11; 70.83	7.35; 60.91
	Median	-3.90	-27.00	-26.17	0.00	27.39
	Q25; Q75	-17.68; 2.36	-55.21; -8.10	-56.57; -10.96	-2.91; 5.93	5.95; 53.95
	Min; Max	-100.00; 14.41	-100.00; 14.44	-83.63; 85.88	-18.79; 471.90	-100.00; 519.48
Efficacy	N	20	20	17	17	37
	Mean (SD)	-12.52 (30.39)	-28.65 (25.73)	-27.06 (41.08)	2.07 (10.09)	22.10 (39.68)
	95% CI	-26.75; 1.70	-40.69; -16.60	-48.18; -5.93	-3.12; 7.26	8.87; 35.33
	Median	-3.47	-27.00	-22.15	0.00	26.60
	Q25; Q75	-9.18; 4.12	-51.52; -8.76	-53.06; -8.19	-2.91; 5.86	5.95; 53.80
	Min; Max	-100.00; 14.41	-70.89; 14.44	-83.63; 85.88	-13.12; 30.93	-100.00; 85.23

出典：添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 9

CI: confidence interval; Max: maximum; Min: minimum; Q25: 25th percentile; Q75: 75th percentile; SD: standard deviation

Relative Change is defined as 100×(End of the Cross-Over Period - baseline of Cross-Over Period) divided by baseline of Cross-Over Period.

表 2.7.6.4-5　より障害が認められる手の握力のベースラインからの変化率の ANOVA の結果（160604 試験）

Statistics	Intent-to-Treat N=44	Efficacy N=37	Intent-to-Treat with Multiple Imputation
Difference in LS Means (IVIG, 10% - Placebo)	35.13	22.62	33.88
95% Confidence Limits	8.81; 61.46	9.34; 35.91	7.75; 60.01
One-Sided P-value	0.005	<0.001	0.006

出典：添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 10

ANOVA: analysis of variance; LS: least squares

GNDS における上肢障害スコア

クロスオーバー期の IVIG, 10%及びプラセボの投与により GNDS の上肢障害スコアがベースラインから悪化した被験者の割合を表 2.7.6.4-6 に示した。

ITT 解析対象集団において、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、McNemar 検定より統計学的に有意な差が認められた（p=0.021）。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、統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.039）。

表 2.7.6.4-6　GNDS の上肢障害スコアの悪化がみられた被験者（160604 試験）

		Placebo	
		Deterioration	No
Dataset	**IVIG, 10%**	n/N (%)	n/N (%)
Intent-to-Treat	Deterioration	2/42 (4.8)	5/42 (11.9)
	No	15/42 (35.7)	20/42 (47.6)
	One-Sided P-value	0.021	
Efficacy	Deterioration	2/37 (5.4)	3/37 (8.1)
	No	14/37 (37.8)	18/37 (48.6)
	One-Sided P-value	0.006	
Intent-to-Treat With Worst Imputation	Deterioration	2/44 (4.5)	6/44 (13.6)
	No	15/44 (34.1)	21/44 (47.7)
	One-Sided P-value	0.039	

出典：添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 29
GNDS: Guy's Neurological Disability Scale

② 有効性の副次評価項目

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の割合

ITT 解析対象集団において、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は 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）（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 31）。

クロスオーバー期に早期切替えを行った被験者

ITT 解析対象集団において、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）（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 33）。

より障害が認められる側と反対側の手の握力

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は 32.54%（95% CI：[14.01, 51.06]%）であった（p<0.001）（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 14）。

Overall Disability Sum Score

Overall Disability Sum Score 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。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

均値の差は 6.03%（95% CI：[2.14, 9.92]%）であった（p=0.002）（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 17）。

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、プラセボ投与中に顕著な悪化が認められた。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の差は-15.57%（95% CI：[-24.37, -6.77]%）であった（p<0.001）（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 20）。

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は-26.11%（95% CI：[-38.96, -13.26]%）であり（p<0.001）、利き手での結果と同様に、IVIG, 10%投与中よりもプラセボ投与中に顕著な悪化が認められた（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 23）。

VAS を用いた被験者本人による障害の評価

VAS を用いた被験者本人による障害の評価では、IVIG, 10%投与に比べ、プラセボ投与でベースラインからの悪化の程度が大きかった。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は-216.60%（95% CI：[-490.41, 57.22]%）であった（p=0.059）（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 26）。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。

Patient Global Impression of Change scale を用いた被験者本人による障害の評価

Patient Global Impression of Change scale〔1（著明改善）～7（著明悪化）の 7 段階評価〕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：4～7）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（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 27）。

より障害が認められる側と反対側の手の握力が 30%以上低下した被験者の割合

ITT 解析対象集団において、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みられなかった被験者はいなかった（p<0.001）（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 32）。

3）安全性の結果

安全性解析対象集団における評価結果を以下に要約した。

① 曝露の程度

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。クロスオーバー期の投与期間の中央値は、IVIG, 10%〔84 日（範囲：13～91 日）〕に比べ、プラセボ〔28 日（範囲：7～86 日）〕で短かった（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 35）。クロスオーバー期に機能悪化がみられたために IVIG, 10%非盲検投与に移行した被験者は、プラセボ投与中は 29 例であったのに対し、IVIG, 10%投与中は 1 例のみであった（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 33）。

試験全体での投与ごとの投与時間の中央値は 3.5 時間（範囲：1.8～7.3 時間）であり、クロスオーバー期も同様であった（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 36）。

② 有害事象の概略

試験期間中、死亡、又は治験薬と関連ありの未知の重篤な有害事象はみられなかった。

試験期間を通じて、IVIG, 10%投与期間中に有害事象は計 319 件報告された（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 38-1）。

IVIG, 10%投与期間中に報告された重篤な有害事象は 2 件（霧視及び肺塞栓症）であった。霧視の 1 件（1 例）は治験薬との関連はなく、片頭痛に関連している可能性があると判断された。また、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（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 39-1）。

IVIG, 10%投与時に報告された非重篤な有害事象は 317 件であった。そのうち 100 件が治験薬との関連ありと判断され（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 38-1）、程度別の内訳は、軽度が 69 件、中等度が 20 件、重度が 11 件であった（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 40-1）。

クロスオーバー期のプラセボ投与期間中に有害事象は計 52 件報告された。そのうち 15 件が治験薬との関連ありと判断され、程度別の内訳は、軽度が 12 件、中等度 3 件であった（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 38-1）。

試験全体を通して、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%及びプラセボでそれぞれ 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、頭痛ではそれぞれ 2.1%（21 件/983 回）及び 2.3%（3 件/129 回）、筋力低下では 0.4%（4 件/983 回）及び 0.8%（1 件/129 回）であった（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 44-1）。

③ 安全性の主要評価項目

クロスオーバー期における安全性の主要及び副次評価項目の結果を以下に示した。

表 2.7.6.4-7　安全性の主要及び副次評価項目（MMN の悪化は有害事象に含めない）
（160604 試験）

評価項目	IVIG, 10%→Placebo		Placebo→IVIG, 10%	
	Cross-Over 1 n/N (%)	Cross-Over 2 n/N (%)	Cross-Over 1 n/N (%)	Cross-Over 2 n/N (%)
投与 1 回あたりに換算した治験薬投与中又は投与後 72 時間以内の有害事象発現頻度(a)	11/104 (10.6)	6/68 (8.8)	11/61 (18.0)	16/138 (11.6)
投与 1 回あたりに換算した治験薬との関連ありの有害事象 (b)	3/104 (2.9)	4/68 (5.9)	11/61 (18.0)	21/138 (15.2)
投与 1 回あたりに換算した重篤な有害事象の発現頻度(c)	0/104 (0.0)	0/68 (0.0)	0/61 (0.0)	1/138 (0.7)
何らかの理由で治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った被験者の割合	2/22 (9.1)	0/22 (0.0)	1/21 (4.8)	1/21 (4.8)
忍容性の懸念／有害事象のため、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った被験者の割合	0/22 (0.0)	0/22 (0.0)	0/21 (0.0)	1/21 (4.8)
治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に中等度又は重度の有害事象がみられた被験者の割合	1/22 (4.5)	6/22 (27.3)	4/21 (19.0)	1/21 (4.8)
何らかの理由で治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った投与の割合	3/104 (2.9)	0/68 (0.0)	1/61 (1.6)	1/138 (0.7)
忍容性の懸念／有害事象のため、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った投与の割合	0/104 (0.0)	0/68 (0.0)	0/61 (0.0)	1/138 (0.7)
治験薬との関連ありの有害事象が 1 件以上発現した投与の割合	2/104 (1.9)	4/68 (5.9)	9/61 (14.8)	17/138 (12.3)

出典：添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 34-1

(a)　治験薬投与中又は投与後 72 時間以内の有害事象の発現件数を総投与回数で除して算出した。

(b)　試験期間中に発現し、治験薬と関連ありと治験担当医師が判断した有害事象の発現件数を総投与回数で除して算出した。

(c)　試験期間中に発現し、治験薬と関連ありと治験担当医師が判断した重篤な有害事象の発現件数を総投与回数で除して算出した。

投与 1 回あたりに換算した治験薬投与中又は投与後 72 時間以内の有害事象発現頻度

投与 1 回あたりに換算した治験薬投与中又は投与後 72 時間以内の有害事象発現頻度は、投与順序 1（IVIG, 10%→プラセボ）ではプラセボ（8.8%、6 件/68 回）と IVIG, 10%（10.6%、11 件/104 回）で同程度であり、投与順序 2（プラセボ→IVIG, 10%）ではプラセボ（18.0%、11 件/61 回）に比べ、IVIG, 10%（11.6%、16 件/138 回）で低かった（表 2.7.6.4-7）。

何らかの理由で治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った被験者の割合

何らかの理由で治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った被験者は、クロスオーバー期の 2 つの治療順序のいずれにおいても非常に少なく（各期で 0～2 例）、投与順序 1（IVIG, 10%→プラセボ）のプラセボ及び IVIG, 10%でそれぞれ 0.0%（0/22 例）及び 9.1%（2/22 例）、投与順序 2（プラセボ→IVIG, 10%）のプラセボ及び IVIG, 10%でそれぞれ 4.8%（1/21 例）及び 4.8%（1/21 例）であった（表 2.7.6.4-7）。

何らかの理由で治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った投与の割合

何らかの理由で治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った投与の割合は、投与順序 1（IVIG, 10%→プラセボ）のプラセボ及び IVIG, 10%でそれぞれ 0.0%（0/68 回）及び 2.9%（3/104 回）、投与順序 2（プラセボ→IVIG, 10%）のプラセボ及び IVIG, 10%でそれぞれ 1.6%（1/61 回）及び 0.7%（1/138 回）であった（表 2.7.6.4-7）。

治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に中等度又は重度の有害事象がみられた被験者の割合

投与中又は投与終了後 72 時間以内に中等度又は重度の有害事象がみられた被験者の割合は、プラセボと比較して IVIG, 10%で低く、投与順序 1（IVIG, 10%→プラセボ）のプラセボ及び IVIG, 10%でそれぞれ 27.3%（6/22 例）及び 4.5%（1/22 例）、投与順序 2（プラセボ→IVIG, 10%）のプラセボ及び IVIG, 10%でそれぞれ 19.0%（4/21 例）及び 4.8%（1/21 例）であった（表 2.7.6.4-7）。

④ 副次安全性評価項目

投与 1 回あたりに換算した重篤な有害事象の発現頻度

治験薬との関連ありの重篤な有害事象は、クロスオーバー期 2 の IVIG, 10%投与期間中に 1 件（肺塞栓症）のみ報告され、投与 1 回あたりに換算した発現頻度は 0.7%（1 件/138 回）であった（表 2.7.6.4-7）。なお、当該事象の詳細は添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、14.3.3.2 参照のこと。

忍容性の懸念／有害事象のため、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った被験者の割合

忍容性の懸念のために治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った被験者は、クロスオーバー期 2 の IVIG, 10%投与期間中に報告された 1/21 例（4.8%）のみであった（表 2.7.6.4-7）。

忍容性の懸念／有害事象のため、治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った投与の割合

忍容性の懸念のために治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った投与は、クロスオーバー期 2 の IVIG, 10%投与期間中に報告された 1/138 回（0.7%）のみであった（表 2.7.6.4-7）。

投与 1 回あたりに換算した有害事象／治験薬との関連ありの有害事象の発現頻度

投与 1 回あたりに換算した治験薬との関連ありの有害事象発現頻度は、投与順序 1（IVIG, 10%→プラセボ）のプラセボ及び IVIG, 10%でそれぞれ 5.9%（4 件/68 回）及び 2.9%（3 件/104 回）、投与順序 2（プラセボ→IVIG, 10%）のプラセボ及び IVIG, 10%でそれぞれ 18.0%（11 件/61 回）及び 15.2%（21 件/138 回）であり、プラセボ（5.9%及び 18.0%）と IVIG, 10%（2.9%及び 15.2%）で同程度であった（表 2.7.6.4-7）。

有害事象／治験薬との関連ありの有害事象の発現件数（MedDRA 基本語、重篤度、治験薬との因果関係及び重症度別）

本試験で報告された重篤な有害事象 2 件は、いずれも程度が重度であった。これらはいずれも IVIG, 10%投与期間中に発現し、安定期 2 で報告された 1 件（霧視）は治験薬と関連なし、クロスオーバー期 2 で報告された 1 件（肺塞栓症）は治験薬と関連ありと判断された（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 39-1）。

治験薬と関連ありと判断された非重篤な有害事象のうち、最もよくみられた事象は頭痛であった。安定期 1 において 2 例以上でみられた治験薬と関連ありの非重篤な有害事象は、頭痛〔8/44 例（18.2%）〕、悪心及び疲労〔各 2/44 例（4.5%）〕であった。また、無作為化以降の各期で投与順序別に集計した結果、IVIG, 10%投与期間中に 2 例以上でみられた治験薬と関連ありの非重篤な有害事象は、頭痛のみであった。クロスオーバー期のプラセボ投与期間中に 2 例以上でみられた治験薬と関連ありの非重篤な有害事象はなかった（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 40-1）。

投与 1 回あたりに換算した有害事象／治験薬との関連ありの有害事象の発現頻度（MedDRA 基本語、重篤度、治験薬との因果関係及び重症度別）

本試験で報告された重篤な有害事象は 2 件（霧視及び肺塞栓症）であった。安定期 2 で報告された霧視（治験薬との関連なし）の投与 100 回あたりの発現頻度は 0.8 件（1 件/132 回）、クロスオーバー期 2 で報告された肺塞栓症（治験薬との関連あり）の投与 100 回あたりの発現頻度は 0.7 件（1 件/138 回）であった（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 41-1）。

治験薬と関連ありと判断された非重篤な有害事象のうち、安定期 1 で最もよくみられた事象は頭痛、悪心及び疲労であり、これらの投与 100 回あたりの発現頻度はそれぞれ 4.3 件（11 件/253 回）、2.0 件（5 件/253 回）及び 0.8 件（2 件/253 回）であった。

治験薬と関連ありと判断された非重篤な頭痛の、無作為化以降の各期における投与 100 回あたりの発現頻度は、投与順序 1 で 0.0～2.9 件、投与順序 2 で 0.0～3.3 件であった（添付資料 5.3.5.1-3、160604 試験、治験総括報告書、Table 42-1）。

治験薬との関連ありの有害事象が 1 件以上発現した投与の割合

治験薬との関連ありの有害事象が 1 件以上発現した投与の割合は、投与順序 1（IVIG, 10%→プラセボ）のプラセボ及び IVIG, 10%でそれぞれ 5.9%（4/68 回）及び 1.9%（2/104 回）、投与順序 2（プラセボ→IVIG, 10%）のプラセボ及び IVIG, 10%でそれぞれ 14.8%（9/61 回）及び 12.3%（17/138 回）であり、プラセボ（5.9%及び 14.8%）と IVIG, 10%（1.9%及び 12.3%）で同程度であった（表 2.7.6.4-7）。

4）結論

本試験の結果から、成人の 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り、かつ有効であることが示された。

2.7.6.5 国内第 3 相　日本人慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）患者及び多巣性運動ニューロパチー（MMN）患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）を皮下投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する試験（TAK-771-3002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1、5.3.5.2-4（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の標題	日本人慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）患者及び多巣性運動ニューロパチー（MMN）患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）を皮下投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する試験
試験の目的	主目的： · 日本人 CIDP/MMN 患者に対する、運動機能低下の再発又は進行の抑制を目的とした維持療法として、IGI, 10%及び rHuPH20 を投与したときの有効性を Epoch 1 で評価する〔rHuPH20 及び IGI, 10%を TAK-771（以下、本剤）とする〕。 副目的： · 日本人 CIDP/MMN 患者に対する維持療法として、本剤を投与したときの安全性及び忍容性を Epoch 1 及び Epoch 2 で評価する。 · 本剤を投与したときの有効性を Epoch 1 及び Epoch 2 で評価する。 三次目的： · 血清中総免疫グロブリン G（IgG）トラフ濃度を評価する。 · 自己投与を行った被験者数を評価する。
治験デザイン	本試験は、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、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。 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 分以内に皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（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 に続いて実施される 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 ヵ月後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。
実施国及び実施施設数	日本 23 施設
計画被験者数	Cohort 1（CIDP）：16 例 Cohort 2（MMN）：5 例

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準	選択基準： 以下の基準をすべて満たす被験者を適格とした。 1. 日本人 2. スクリーニング時に 18 歳以上の男性又は女性 3. 神経筋疾患を専門とする／神経筋疾患における経験のある神経内科医により、European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society（EFNS/PNS）診断基準 2010 年版に基づき Probable 若しくは Definite と診断された CIDP 患者（局在型及び純粋感覚型の非典型的 CIDP は除く）又は Probable 若しくは Definite と診断された MMN 患者 4. 過去に IgG の投与で効果（神経学的症状及び障害の部分的又は完全な消失）が得られており、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）で投与している者。投与間隔の変動は±7 日まで、1 ヵ月あたりの用量の変動は±20%までを許容範囲とする。 5. CIDP 患者のみ：Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment（INCAT）スコアが 0～7 である者。スクリーニング時及び／又はベースライン時の INCAT スコアが 0、1（上肢又は下肢いずれかのスコア）又は 2（少なくとも 1 ポイントは上肢からの場合）の患者は、INCAT スコア 2（下肢からのスコアのみ）以上と定義する重大な障害の既往歴が診療録に記録されている必要がある。以下の基準のいずれかを満たす場合に適格とした。 a. スクリーニング時及びベースライン時の INCAT スコアが 3 以上 7 以下である。 b. スクリーニング時及び／又はベースライン時の INCAT スコアが 2（両ポイントとも下肢からのスコア）である。 c. スクリーニング時及び／又はベースライン時の INCAT スコアが 2（少なくとも 1 ポイントは上肢からのスコア）で、かつスクリーニング期開始前に少なくとも 2 以上のスコアが診療録に記録されている。スクリーニング期開始前に診療録に記録されているスコアが 2 を超える場合、少なくとも 2 ポイントは下肢からのスコアでなければならない。 d. スクリーニング時及び／又はベースライン時の INCAT スコアが 0 又は 1 で、スクリーニング期開始前に少なくとも 2 以上のスコア（両ポイントとも下肢からのスコア）が診療録に記録されており、かつ少なくとも 2 ポイントは下肢からのスコアでなければならない。 6. 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の妊娠検査が陰性であり、治験期間中及び治験薬の最終投与後少なくとも 30 日間、非常に効果的な避妊法を用いることに同意する者 7. 同意説明文書に署名する意思及び能力がある者 8. 治験実施計画書の規定を遵守する意思及び能力がある者 除外基準： 以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。 CIDP 患者 1. 局在型若しくは純粋感覚型非典型的 CIDP 患者又は多巣性後天性脱髄性感覚運動型ニューロパチー 2. 以下のその他の要因によるニューロパチーを有する者 a. 遺伝性感覚運動ニューロパチー〔シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）〕及び遺伝性感覚自律神経ニューロパチー等の遺伝性の脱髄性ニューロパチー b. Borrelia burgdorferi 感染症（ライム病）、ジフテリア、全身性エリテマトーデス、POEMS 症候群（多発ニューロパチー、内臓肥大、内分泌障害、M 蛋白及び皮膚病変）、骨硬化性骨髄腫、糖尿病性及び非糖尿病性腰仙部神経根・神経叢ニューロパチー、リンパ腫及びアミロイドーシス等の感染、障害又は全身性疾患に続発するニューロパチー c. MMN d. 薬剤、生物学的製剤、化学療法又は毒素誘因性の末梢性ニューロパチー MMN 患者 3. その他のニューロパチー（例：糖尿病性、鉛、ポルフィリン症性又は血管炎性ニューロパチー、CIDP、ライム神経ボレリア症、放射線ニューロパチー、遺伝性圧脆弱性ニューロパチー、CMT ニューロパチー、髄膜癌腫症）を有する者

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準（続き）	CIDP 患者及び MMN 患者共通 4. 免疫グロブリン M（IgM）パラプロテイン血症を有する者〔ミエリン随伴性糖タンパク（MAG）抗体陽性の単クローン性 IgM 血症を含む〕 5. 著しい括約筋障害を有する者 6. 多発性硬化症等の何らかの中枢性脱髄疾患を有する者 7. 慢性又は消耗性の疾患、若しくは中枢神経障害を有し、これらにより神経学的症状を引き起こす、又は評価項目の評価に影響を及ぼす可能性がある者。関節炎、脳卒中、パーキンソン病、糖尿病性末梢性ニューロパチーなどがあるがこれらに限定するものではない。〔臨床的に糖尿病と診断された患者で、糖尿病性末梢性ニューロパチーを有しておらず、スクリーニング時にヘモグロビン A1c（HbA1c）値が 7.5%未満で十分な血糖コントロールが行われている場合は、EFNS/PNS 診断基準 2010 年版に基づき Probable 又は Definite と診断された CIDP 患者であるとの診断と電気生理学的検査基準とが一致し、十分な血糖コントロールを維持することに同意した場合に限り、本試験に適格とする〕 8. うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会クラス III/IV）、不安定狭心症、不安定な不整脈又はコントロール不良の高血圧（拡張期血圧が 100 mmHg を超える、及び／又は収縮期血圧が 160 mmHg を超えると定義）を有する者 9. スクリーニング期開始前 12 ヵ月以内に深部静脈血栓症又は血栓塞栓症（例：脳血管発作、肺塞栓症）の既往がある者 10. タンパク異化及び／又は IgG 生体内利用に影響する可能性がある疾患（例：タンパク漏出性胃腸症、ネフローゼ症候群）を有する者 11. 慢性腎臓病の既往がある､又はスクリーニング時に Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration の推算式に基づき推算した糸球体ろ過量の推定値が 60 mL/min/1.73m^2 未満である者 12. 化学療法及び／若しくは放射線療法を必要とする活動性の悪性腫瘍を有する者、又は悪性筋腫の既往がありスクリーニング期開始前に完全寛解から 2 年未満である者。適切に治療された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌、子宮頸部の上皮内癌及び治療を必要としない安定した前立腺癌は除く。 13. 治験で繰返し行う採血に支障をきたす程度の重度な貧血を有する者、又はスクリーニング時のヘモグロビン値が 10.0 g/dL 未満の者 14. ヒト血液製剤（IgG、アルブミン又はその他の血液成分）投与後の蕁麻疹、呼吸困難、重度の低血圧又はアナフィラキシー等の過敏症又は副作用の既往を有する者 15. ヒト由来のヒアルロニダーゼ（遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼを含む）又はハチ若しくはスズメバチの毒等の動物由来のヒアルロニダーゼに対するアレルギーが既知である者 16. 免疫グロブリン A（IgA）欠損症及び IgA に対する抗体を有し、過敏症の既往がある者 17. スクリーニング時に以下の基準のいずれかに該当する検査値異常がある者 a. 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の 2.5 倍を超える b. 血小板数が 100,000 個/μL 未満 c. 好中球絶対数が 1,000 個/μL 未満 18. 過去、又はスクリーニング時に以下のいずれかで陽性であった者：B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎ウイルスのポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、ヒト免疫不全ウイルス 1/2 型の PCR 19. スクリーニング期開始前 6 ヵ月以内に免疫調節剤／免疫抑制剤による治療を受けた者 20. 適応症にかかわらず、スクリーニング期開始前 8 週間以内に副腎皮質ステロイドによる治療を受けた者 21. スクリーニング開始前 3 ヵ月以内に血漿交換法を受けた者 22. 被験者の治験参加を妨げ、被験者に大きなリスクをもたらす又は治験結果に交絡をもたらすと治験担当医師により判断される、何らかの障害又は病状を有する者 23. 治験期間中に授乳中である、又は授乳開始を予定している者 24. 登録前 30 日以内に治験薬若しくは治験使用機器を用いる別の臨床試験に参加したことがある、又は本治験の期間中に治験薬若しくは治験使用機器を用いる別の臨床試験に参加する予定である者 25. 治験担当医師の家族又は従業員

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

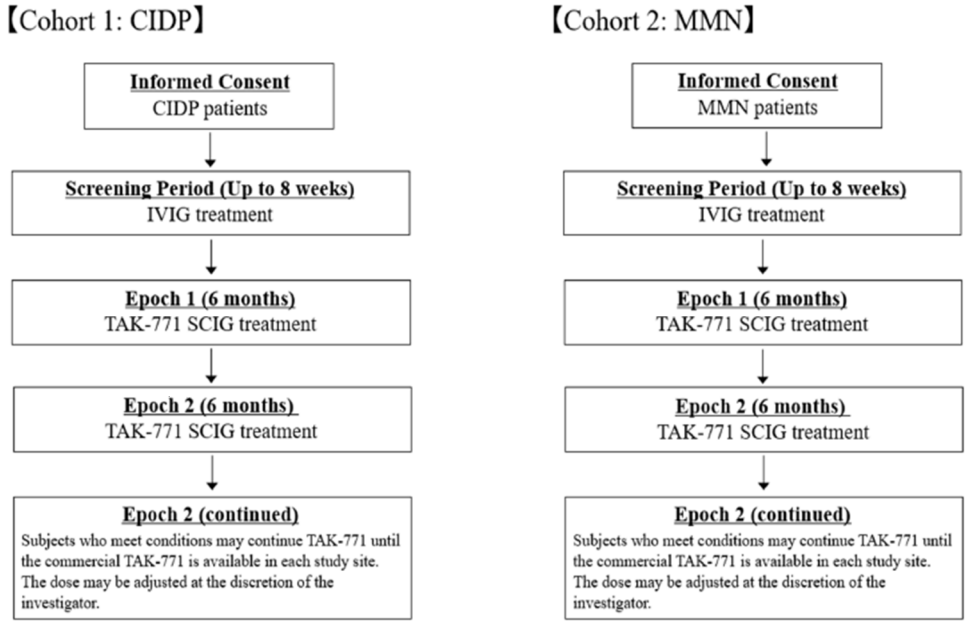
項　　目	内　　容
対象被験者及び選択／除外基準（続き）	26. 後天性又は遺伝性の血栓性疾患を有する者。これには血栓性事象を発症する危険性のある後天性又は遺伝性の血栓性疾患が含まれる。以下に例を示す。 a. 遺伝性血栓症素因 i. 第 V 因子ライデン変異 ii. プロトロンビン 20210A 変異 iii. プロテイン C 欠乏症 iv. プロテイン S 欠乏症 v. アンチトロンビン欠乏症 b. 後天性血栓症素因 i. 抗リン脂質抗体症候群 ii. 後天性の活性化プロテイン C 抵抗性 iii. ホモシステイン血症
使用薬剤、用法・用量及び投与期間	Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）共通 **TAK-771（IGI, 10%及び rHuPH20）** · 投与方法：rHuPH20 の投与後 10 分以内に IGI, 10%を皮下投与 · 用量： IGI, 10%：試験開始前に静脈内投与されていた IgG の投与量に対する 1 ヵ月あたりの等価用量。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。 rHuPH20：80 U/g IgG · 投与間隔 :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 · 投与期間：Epoch 1 が 6 ヵ月間、Epoch 2 が最短 6 ヵ月間。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。
観察・検査・評価項目及び時期	治験のフローチャートを以下に示した。  CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; IVIG: intravenous immunoglobulin; MMN: multifocal motor neuropathy; SCIG: subcutaneous immunoglobulin.

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準	**主要評価項目** Cohort 1（CIDP） 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 ポイント以上の増加と定義する）の発現 Cohort 2（MMN） 2. 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（ベースライン測定時点で、治験責任医師又は治験分担医師が左右どちらの手に、より障害が認められるかを判断する） **副次評価項目** 安全性 Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）共通 1. 有害事象及び重篤な有害事象（治験薬との因果関係は問わない） 2. 治験薬との関連ありの有害事象及び重篤な有害事象 3. 重篤な副作用／副作用の疑い*・非重篤な副作用／副作用の疑い* 4. 治験薬投与に伴って発現した有害事象及び重篤な有害事象（治験薬との因果関係は問わない） 5. 治験薬投与に伴って発現した、治験薬との関連ありの有害事象及び重篤な有害事象 6. 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 7. 治験薬投与に伴って発現した重篤な副作用／副作用の疑い*・非重篤な副作用／副作用の疑い* 8. 治験薬投与に伴って発現した全身性の有害事象 9. 治験薬投与に伴って発現した局所的な注入部位反応 10. 忍容性不良及び／又は有害事象により注入速度の減速及び／又は投与中断若しくは投与中止が行われた投与 11. rHuPH20 に対する結合抗体の抗体価陽性（160 以上）、又は中和抗体の発現 *副作用／副作用の疑いは、治験担当医師により治験薬投与と「関連あり」と判定されたもの、因果関係が判定不能である又は欠落しているもの、若しくは治験薬投与中又は治験薬投与終了後 72 時間以内に発現したものと定義した。 有効性 Cohort 1（CIDP） 1. Epoch 1 における CIDP の悪化〔より障害が認められる手の握力が 8 kPa 以上低下、又は Rasch-Built Overall Disability Scale（R-ODS）が 2 回連続の測定（皮下投与期間中止時）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〕 2. Epoch 1 及び Epoch 2 を通じての再発までの期間 3. Epoch 1 での R-ODS スコアの皮下投与前のベースラインからの変化量 4. 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 Cohort 2（MMN） 1. Epoch 1 での Medical Research Council（MRC）合計スコア 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 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 **第 3 次評価項目** Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）共通 1. 血清中総 IgG トラフ濃度 2. 自己投与により治験薬の投与を受けた被験者数

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	有効性は CIDP 及び MMN のそれぞれで個別に評価し、安全性は CIDP 及び MMN のデータを併合して評価した。2 つの Epoch のデータはそれぞれ個別に示すこととした。 主要評価項目 CIDP 最大の解析対象集団を対象に、再発が認められた被験者の割合及び対応する Clopper-Pearson の正確な両側 95% CI を算出する。欠測データは「再発なし」として補完する。再発率の両側 95% CI の上限が閾値である 57%を下回る場合に、有効性が示せたと判断した。 MMN 最大の解析対象集団を対象に、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平均値について、記述統計及び両側 95% CI を示す。データが欠測であった被験者は本解析から除外した。 すべての安全性及び忍容性評価項目は、記述統計を用いて要約した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 27.0 を用いて読み替えた。 血清中総 IgG トラフ濃度の解析は、Epoch 1 では安全性解析対象集団を対象に実施し、Epoch 2 では安全性解析対象集団（Epoch 2）を対象に実施した。血清中総 IgG トラフ濃度は、記述統計〔被験者数、平均値、SD、第 1 四分位（Q1）、第 3 四分位（Q3）、中央値、最小値、最大値、幾何平均及び幾何平均の変動係数（CV）〕を用いて時点ごとに要約した
試験期間	2022 年 1 月 19 日（最初の被験者の登録）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（中間報告 2 のためのデータカットオフ）

（2）試験成績

本申請では、中間報告 2（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）の成績を記載した。なお、中間報告 2 では、Epoch 2 の最初の 6 ヵ月までのデータを対象として解析を実施した。

1）被験者の内訳

Epoch 1 における被験者の内訳を表 2.7.6.5-2 に、被験者の背景を表 2.7.6.5-3 に示した。

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 期間中に 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 17/19 例（89.5%）が Epoch 1 において 6 ヵ月間の投与を完了した。Epoch 1 を完了した 17 例のうち、16/17 例（84.2%）は Epoch 2 に移行したが、1/17 例（5.3%）は有効性欠如のため Epoch 2 に移行しなかった。

最大の解析対象集団の内訳は、男性が 11/19 例（57.9%）、女性が 8/19 例（42.1%）であり、すべての被験者がアジア人（日本人）であった。年齢の中央値は 56.0 歳（範囲：19～78 歳）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 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〔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 14.1.4.3.1.1 及び Table 14.2.2.8.1〕。

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 期間中に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。また、7 例全例が Epoch 2 に移行した。

最大の解析対象集団の内訳は、男性が 5/7 例（71.4%）、女性が 2/7 例（28.6%）であり、すべての被験者がアジア人（日本人）であった。年齢の中央値は 58.0 歳（範囲：27～72 歳）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〔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 14.1.4.3.1.2 及び Table 14.2.1.2.1〕。

いずれの Cohort においても、治験薬の投与を受けたすべての被験者〔Cohort 1（CIDP）は 19 例、Cohort 2（MMN）は 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〔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 14.1.2.3.1〕。

表 2.7.6.5-2 被験者の内訳（Epoch 1）（TAK-771-3002 試験）

	Cohort 1 (CIDP) n (%)	Cohort 2 (MMN) n (%)	Total n (%)
Screened (a)	21	7	28
Screen Failed (b)	2 (9.5)	0	2 (7.1)
Primary Reason for Screen Failure (b)			
Adverse Event	0	0	0
Death	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0
Lost to Follow Up	0	0	0
Withdrawal by Subject	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0	0
Study Terminated by IRB or Regulatory Agency	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Met Eligibility Criteria but not Needed	0	0	0
Screen Failure	2 (9.5)	0	2 (7.1)
Other	0	0	0
Enrolled (b)	19 (90.5)	7 (100)	26 (92.9)
Received IP (c)	19 (100)	7 (100)	26 (100)
Completed Epoch 1 (d)	17 (89.5)	7 (100)	24 (92.3)
Discontinued Study Prematurely During Epoch 1 (d)	2 (10.5)	0	2 (7.7)
Primary Reason for Premature Discontinuation During Epoch 1 (d)			
Adverse Event	0	0	0
Death	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0
Lost to Follow Up	0	0	0
Withdrawal by Subject	1 (5.3)	0	1 (3.8)
Study Terminated by Sponsor	0	0	0
Study Terminated by IRB or Regulatory Agency	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Disease Relapse	0	0	0
Physician Decision	1 (5.3)	0	1 (3.8)
Lack of Efficacy	0	0	0
Progressive Disease	0	0	0
Other	0	0	0
Completed Epoch 1 but Not Entered Epoch 2 (d)	1 (5.3)	0	1 (3.8)
Primary Reason for Completed Epoch 1 but Not Entered Epoch 2 (d)			
Lack of Efficacy	1 (5.3)	0	1 (3.8)
Entered Epoch 2 (d)	16 (84.2)	7 (100)	23 (88.5)

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 14.1.1.2.1

CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy; IP: Investigational Product; IRB: Institutional Review Board; MMN: Multifocal Motor Neuropathy; n: number of subjects.

Screened subjects consist of all subjects who signed the informed consent including screen failure.

(a) Signed informed consent.

(b) Number of subjects Screened is the denominator used to calculate the percentage.

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

(d) Number of subjects dosed with IP is the denominator used to calculate the percentage.

表 2.7.6.5-3　被験者の背景（Epoch 1）（TAK-771-3002 試験：最大の解析対象集団）

Characteristic	Statistic	Cohort 1 (CIDP) (N=19)	Cohort 2 (MMN) (N=7)	Total (N=26)
Age (years)	n	19	7	26
	Mean (SD)	54.9 (17.27)	57.4 (15.71)	55.6 (16.59)
	Median	56.0	58.0	57.0
	Min, Max	19, 78	27, 72	19, 78
Age Group [n (%)]	≤ 55 years	9 (47.4)	3 (42.9)	12 (46.2)
	> 55 years	10 (52.6)	4 (57.1)	14 (53.8)
Sex [n (%)]	Male	11 (57.9)	5 (71.4)	16 (61.5)
	Female	8 (42.1)	2 (28.6)	10 (38.5)
Race [n (%)]	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Asian	19 (100)	7 (100)	26 (100)
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
Ethnicity [n (%)]	Hispanic or Latino	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	19 (100)	7 (100)	26 (100)
Dosing Frequency per Interval [n (%)]	Every 2 Weeks Dose Regimen	0	0	0
	Every 3 Weeks Dose Regimen	8 (42.1)	2 (28.6)	10 (38.5)
	Every 4 Weeks Dose Regimen	11 (57.9)	5 (71.4)	16 (61.5)
Height (cm)	n	19	7	26
	Mean (SD)	165.20 (10.603)	165.53 (10.437)	165.29 (10.349)
	Median	164.50	169.90	164.60
	Min, Max	142.2, 181.0	148.6, 179.1	142.2, 181.0
Weight (kg)	n	19	7	26
	Mean (SD)	66.08 (15.646)	68.06 (13.485)	66.62 (14.856)
	Median	62.00	71.10	66.80
	Min, Max	40.4, 102.2	50.8, 87.1	40.4, 102.2
BMI (kg/m^2)	n	19	7	26
	Mean (SD)	24.09 (4.655)	24.60 (2.400)	24.23 (4.127)
	Median	22.20	24.90	23.40
	Min, Max	17.9, 32.4	20.3, 27.2	17.9, 32.4

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 及び Table 14.1.4.2.1.1
BMI: Body Mass Index; CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy; IP: Investigational Product; Max: Maximum; Min: Minimum; MMN: Multifocal Motor Neuropathy; N: number of subjects; SD: Standard deviation.
Full Analysis Set includes all Enrolled Subjects who received any IP.

Epoch 2 における被験者の内訳を表 2.7.6.5-4 に、被験者の背景を表 2.7.6.5-5 に示した。

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。

最大の解析対象集団（Epoch 2）の内訳は、男性が 9/16 例（56.3%）、女性が 7/16 例（43.8%）であり、すべての被験者がアジア人（日本人）であった。年齢の中央値は 49.5 歳（範囲：19～76 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〔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 14.2.2.8.2〕。

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。

最大の解析対象集団（Epoch 2）の内訳は、男性が 5/7 例（71.4%）、女性が 2/7 例（28.6%）であり、すべての被験者がアジア人（日本人）であった。年齢の中央値は 58.0 歳（範囲：27～72 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〔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 14.2.1.2.2〕。

いずれの Cohort においても、Epoch 2 に移行し治験薬の投与を受けたすべての被験者〔Cohort 1（CIDP）は 16 例、Cohort 2（MMN）は 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〔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 14.1.2.3.2〕。

表 2.7.6.5-4 被験者の内訳（Epoch 2）（TAK-771-3002 試験）

	Cohort 1 (CIDP) n (%)	Cohort 2 (MMN) n (%)	Total n (%)
Entered Epoch 2	16	7	23
Received IP in Epoch 2 (a)	16 (100)	7 (100)	23 (100)
Completed Epoch 2 (6 months) (b)	15 (93.8)	7 (100)	22 (95.7)
Discontinued Study Prematurely During Epoch 2 (6 months) (b)	1 (6.3)	0	1 (4.3)
Primary Reason for Premature Discontinuation During Epoch 2 (6 months) (b)			
Adverse Event	0	0	0
Death	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0
Lost to Follow Up	0	0	0
Withdrawal by Subject	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0	0
Study Terminated by IRB or Regulatory Agency	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Disease Relapse	0	0	0
Physician Decision	1 (6.3)	0	1 (4.3)
Lack of Efficacy	0	0	0
Progressive Disease	0	0	0
Other	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 14.1.1.2.2

CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy; IP: Investigational Product; IRB: Institutional Review Board; MMN: Multifocal Motor Neuropathy; n: number of subjects.

Note: Completion of Epoch 2 (6 months) is determined to be the first administration of IP in Epoch 2 (continued).

(a) Number of subjects entered Epoch 2 is the denominator used to calculate the percentage.

(b) Number of subjects dosed with IP is the denominator used to calculate the percentage.

表 2.7.6.5-5 被験者の背景（Epoch 2）〔TAK-771-3002 試験：最大の解析対象集団（Epoch 2）〕

Characteristic	Statistic	Cohort 1 (CIDP) (N=16)	Cohort 2 (MMN) (N=7)	Total (N=23)
Age (years)	n	16	7	23
	Mean (SD)	51.8 (16.67)	57.4 (15.71)	53.5 (16.24)
	Median	49.5	58.0	53.0
	Min, Max	19, 76	27, 72	19, 76
Age Group [n (%)]	≤ 55 years	9 (56.3)	3 (42.9)	12 (52.2)
	> 55 years	7 (43.8)	4 (57.1)	11 (47.8)
Sex [n (%)]	Male	9 (56.3)	5 (71.4)	14 (60.9)
	Female	7 (43.8)	2 (28.6)	9 (39.1)
Race [n (%)]	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Asian	16 (100)	7 (100)	23 (100)
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
Ethnicity [n (%)]	Hispanic or Latino	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	16 (100)	7 (100)	23 (100)
Dosing Frequency per Interval [n (%)]	Every 2 Weeks Dose Regimen	0	0	0
	Every 3 Weeks Dose Regimen	6 (37.5)	2 (28.6)	8 (34.8)
	Every 4 Weeks Dose Regimen	10 (62.5)	5 (71.4)	15 (65.2)
Height (cm)	n	16	7	23
	Mean (SD)	165.96 (8.983)	165.53 (10.437)	165.83 (9.207)
	Median	164.60	169.90	164.70
	Min, Max	150.4, 180.3	148.6, 179.1	148.6, 180.3
Weight (kg)	n	16	7	23
	Mean (SD)	65.10 (16.240)	68.06 (13.485)	66.00 (15.210)
	Median	61.80	71.10	64.50
	Min, Max	40.4, 102.2	50.8, 87.1	40.4, 102.2
BMI (kg/m^2)	n	16	7	23
	Mean (SD)	23.41 (4.429)	24.60 (2.400)	23.77 (3.906)
	Median	22.00	24.90	23.00
	Min, Max	17.9, 32.4	20.3, 27.2	17.9, 32.4

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 14.1.4.1.1.2 及び Table 14.1.4.2.1.2

BMI: Body Mass Index; CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy; IP: Investigational Product; Max: Maximum; Min: Minimum; MMN: Multifocal Motor Neuropathy; N: number of subjects; SD: Standard deviation.

Epoch 2 Full analysis set includes all Enrolled Subjects who received any IP in Epoch 2.

2）有効性の結果

① 投与量

Epoch 1 における治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5-6 に示す。

Epoch 1 における治験薬投与期間の算術平均値は、Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）でそれぞれ 4.96 ヵ月（範囲：2.3～5.6 ヵ月）及び 5.33 ヵ月（範囲：5.1～5.8 ヵ月）であった。

表 2.7.6.5-6　Epoch 1 における治験薬の曝露状況
（TAK-771-3002 試験：安全性解析対象集団）

Variable/ Statistic	Cohort 1 (CIDP) (N=19)	Cohort 2 (MMN) (N=7)	Total (N=26)
Exposure (months)			
n	19	7	26
Mean (SD)	4.96 (0.896)	5.33 (0.230)	5.06 (0.787)
Median	5.32	5.32	5.32
Min, Max	2.3, 5.6	5.1, 5.8	2.3, 5.8
Exposure Categories [n (%)]			
<1 month	0	0	0
1 to <3 months	2 (10.5)	0	2 (7.7)
3 to <6 months	17 (89.5)	7 (100)	24 (92.3)
>=1 month (a)	19 (100)	7 (100)	26 (100)
>=3 month (a)	17 (89.5)	7 (100)	24 (92.3)

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
CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy; IP: Investigational Product; Max: Maximum; Min: Minimum; MMN: Multifocal Motor Neuropathy; N: number of subjects; SD: Standard deviation.
Safety Analysis Set includes Enrolled Subjects who received any IP.
Exposure is summarized in terms of total duration of treatment with IP, calculated as date of last dose of IP - date of initial dose of IP +1, and then converted into months. The last dose in Epoch 1 is Week 25 at 2 weekly regimen, Week 23 at 3 weekly regimen, and Week 24 at 4 weekly regimen.
For calculating duration of treatment with IP, date of dose of 10% IGI will be used.
For summary purposes, 1 month=30 days, 3 months=91 days, 6 months=183 days.
The denominator for percentages is the number of subjects in the Safety Analysis Set.
(a)　Sum of the percentages exceeds 100% because not all exposure categories are mutually exclusive.

Cohort 1（CIDP）の Epoch 1 における本剤の 1 ヵ月あたりの用量の算術平均値は 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〕。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〕。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。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 及び Table 14.2.5.2.2.1〕。

Cohort 2（MMN）の Epoch 1 における本剤の 1 ヵ月あたりの用量の算術平均値は 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〕。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〕。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。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 及び Table 14.2.5.2.2.1〕。

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5-7 に示す。

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における治験薬投与期間の算術平均値は、Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）でそれぞれ 4.41 ヵ月（範囲：0.0～4.9 ヵ月）及び 4.68 ヵ月（範囲：4.5～4.9 ヵ月）であった。

表 2.7.6.5-7　Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における治験薬の曝露状況
〔TAK-771-3002 試験：安全性解析対象集団（Epoch 2）〕

Variable/ Statistic	Cohort 1 (CIDP) (N=16)	Cohort 2 (MMN) (N=7)	Total (N=23)
Exposure (months)			
n	16	7	23
Mean (SD)	4.41 (1.175)	4.68 (0.127)	4.50 (0.980)
Median	4.63	4.63	4.63
Min, Max	0.0, 4.9	4.5, 4.9	0.0, 4.9
Exposure Categories [n (%)]			
<1 month	1 (6.3)	0	1 (4.3)
1 to <3 months	0	0	0
3 to <6 months	15 (93.8)	7 (100)	22 (95.7)
>=1 month (a)	15 (93.8)	7 (100)	22 (95.7)
>=3 month (a)	15 (93.8)	7 (100)	22 (95.7)

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 14.2.5.1.2
CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy; IP: Investigational Product; Max: Maximum; Min: Minimum; MMN: Multifocal Motor Neuropathy; N: number of subjects; SD: Standard deviation.
Epoch 2 Safety Analysis Set includes Enrolled Subjects who received any IP in Epoch 2.
Exposure is summarized in terms of total duration of treatment with IP, calculated as date of last dose of IP – date of initial dose of IP in Epoch 2 +1, and then converted into months.
For calculating duration of treatment with IP, date of dose of 10% IGI will be used.
For summary purposes, 1 month = 30 days, 3 months = 91 days, 6 months = 183 days.
The denominator for percentages is the number of subjects in the Epoch 2 Safety Analysis Set.
(a)　Sum of the percentages exceeds 100% because not all exposure categories are mutually exclusive.
Data were individually cut-off at Epoch 2 – 6 Months visit.

Cohort 1（CIDP）の Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における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〕。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〕。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。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〕。

Cohort 2（MMN）の Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における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〕。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〕。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。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〕。

② Cohort 1（CIDP）

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 ポイント以上の増加と定義する）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〔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 14.2.1.1.1 及び Table 14.2.2.8.1〕。

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〔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 14.2.1.1.1.1〕。

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〔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 14.2.1.1.1.2〕。

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〔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 14.2.1.1.1.3〕。

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〔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 14.2.1.1.1.4〕。

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〔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 14.2.2.2.1〕。

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〔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 14.2.2.2.2〕。

2）Epoch 1 での 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（Q1, 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中央値（1Q, 3Q）は 0.0（-2.0, 1.0）ポイント、変化量の算術平均値（SD）は-0.6（4.02）ポイントであった〔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 14.2.2.3.1.1〕。

3）Epoch 1 での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

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〔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 14.2.2.4.1.1〕

4）Epoch 1 における CIDP の悪化

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）」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。

Epoch 1 における CIDP の悪化の概要を表 2.7.6.5-8 に示した。

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。握力の定義に該当した被験者は 15.8%（3/19 例）、R-ODS の定義に該当した被験者は 10.5%（2/19 例）、両定義に該当した被験者は 5.3%（1/19 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）、Appendix 16.2 Listing 16.2.6.2.1〕。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ため、結果の解釈には注意を要する。

表 2.7.6.5-8　Epoch 1 における CIDP の悪化
（TAK-771-3002 試験：最大の解析対象集団）

	Cohort 1 (CIDP) (N=19)
Subjects, n	19
Subjects Who Clinical Worsened, n (%) (a)	4 (21.1)
95% CI (b)	8.51, 43.33
Met Hand Grip Strength Component Criterion	3 (15.8)
Met R-ODS Component Criterion	2 (10.5)

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 14.2.2.1.2.1
CI: confidence interval; CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy; IP: Investigational Product; n: number of subjects with available data; N: number of subjects; R-ODS: Rasch-built Overall Disability Score; SC: subcutaneous.
Full Analysis Set includes all Enrolled Subjects who received any IP.
Clinical worsening of CIDP is defined as ≥8 kPa decrease in the hand grip strength in the more affected hand OR ≥4 points decrease in R-ODS relative to the pre-SC treatment baseline score at 2 consecutive time points (at the time of withdrawal from the SC treatment period). If the final time point data corresponds to "≥8 kPa decrease in the hand grip strength in the more affected hand OR ≥4 points decrease in R-ODS relative to the pre-SC treatment baseline score", also treat it as clinical worsening of CIDP.
(a) The denominator for percentages is the number of subjects with data in the Full Analysis Set.
(b) Exact 2-sided Clopper-Pearson 95% confidence interval for single proportions.

③ Cohort 2（MMN）

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〔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 14.2.1.2.1〕。

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〔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）、Section 11.1.2.1〕。

副次評価項目

1）Epoch 1 での MRC 合計スコア

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〔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 14.2.2.6.1〕。

2）Epoch 1 での 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 スコアの変化がなかった被験者は 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〔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 14.2.2.5.1 及び Table 14.2.2.9.1〕。

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〔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 14.2.2.7.1〕。

3）安全性の結果

① 有害事象の概略

Epoch 1 における有害事象の概略を表 2.7.6.5-9 に示した。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 1 期間中、23/26 例（88.5%）に 197 件の有害事象が認められ、そのうち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が Cohort 1（CIDP）で 1/26 例（3.8%）に 1 件認められた。

重度の有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5-9　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）

Category	Cohort 1 (CIDP) (N=19)		Cohort 2 (MMN) (N=7)		Total (N=26)	
	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events
Any TEAE	16 (84.2)	125	7 (100)	72	23 (88.5)	197
Any TEAE Related to IP	11 (57.9)	98	5 (71.4)	60	16 (61.5)	158
Any Severe TEAE	0	0	0	0	0	0
Any Severe TEAE Related to IP	0	0	0	0	0	0
Any Serious TEAE	0	0	0	0	0	0
Any Serious TEAE Related to IP	0	0	0	0	0	0
Any TEAE Leading to Early Discontinuation	1 (5.3)	1	0	0	1 (3.8)	1
Any TEAE Leading to Death	0	0	0	0	0	0
Any TEAE Temporally Associated With Infusion	12 (63.2)	99	6 (85.7)	60	18 (69.2)	159
Any Infusion Associated TEAEs	9 (47.4)	88	5 (71.4)	57	14 (53.8)	145
Any Local TEAEs	10 (52.6)	70	5 (71.4)	41	15 (57.7)	111
Any Systemic TEAEs	15 (78.9)	55	7 (100)	31	22 (84.6)	86

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

AE: Adverse Event; CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy; IP: Investigational Product; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMN: Multifocal Motor Neuropathy; N: number of subjects; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.

Safety Analysis Set includes Enrolled Subjects who received any IP.

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

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

TEAEs are defined as adverse events that occurred during or after administration of the first dose of IP.

Any adverse event that is "Related" to IP, or for which the relationship is unknown or missing, is counted as a "related AE".

TEAEs temporally associated with infusion are defined as AEs occurring during or within 72 hours after completion of an infusion.

Any adverse events which are answered "Yes" to Infusion-Related Reaction Flag is counted as an infusion associated AEs.

Any AE with the MedDRA High-Level Group Term (HLGT)="Administration site reactions" will be considered a local AE. In addition, any AE with Injection Site Reaction Flag="Yes" will be considered a local AE. All other AEs will be considered a systemic AE.

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における有害事象の概略を表 2.7.6.5-10 に示した。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）期間中、17/23 例（73.9%）に 130 件の有害事象が認められ、そのうち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。

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

表 2.7.6.5-10　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：安全性解析対象集団（Epoch 2）〕

	Cohort 1 (CIDP) (N=16)		Cohort 2 (MMN) (N=7)		Total (N=23)	
Category	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events
Any TEAE	11 (68.8)	83	6 (85.7)	47	17 (73.9)	130
Any TEAE Related to IP	7 (43.8)	65	4 (57.1)	39	11 (47.8)	104
Any Severe TEAE	0	0	0	0	0	0
Any Severe TEAE Related to IP	0	0	0	0	0	0
Any Serious TEAE	0	0	0	0	0	0
Any Serious TEAE Related to IP	0	0	0	0	0	0
Any TEAE Leading to Early Discontinuation	0	0	0	0	0	0
Any TEAE Leading to Death	0	0	0	0	0	0
Any TEAE Temporally Associated With Infusion	7 (43.8)	57	4 (57.1)	40	11 (47.8)	97
Any Infusion Associated TEAEs	6 (37.5)	53	4 (57.1)	38	10 (43.5)	91
Any Local TEAEs	6 (37.5)	35	4 (57.1)	26	10 (43.5)	61
Any Systemic TEAEs	10 (62.5)	48	5 (71.4)	21	15 (65.2)	69

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

AE: Adverse Event; AR: Adverse Reaction; CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy; IP: Investigational Product; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMN: Multifocal Motor Neuropathy; N: number of subjects; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.

Epoch 2 Safety analysis set includes all Enrolled Subjects who received any IP in Epoch 2.

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

The denominator for percentages is the number of subjects in the Epoch 2 Safety Analysis Set.

TEAEs are defined as adverse events that occurred during or after administration of the first dose of IP in Epoch 2.

Any adverse event that is "Related" to IP, or for which the relationship is unknown or missing, is counted as a "related AE".

TEAEs temporally associated with infusion are defined as AEs occurring during or within 72 hours after completion of an infusion.

Any adverse events which are answered "Yes" to Infusion-Related Reaction Flag is counted as an infusion associated AEs.

Any AE with the MedDRA High-Level Group Term (HLGT) = "Administration site reactions" will be considered a local AE. In addition, any AE with Injection Site Reaction Flag = "Yes" will be considered a local AE. All other AEs will be considered a systemic AE.

Data were individually cut-off at Epoch 2 – 6 Months visit.

② 副次評価項目

1）有害事象及び重篤な有害事象（治験薬との因果関係は問わない）

Epoch 1 において、いずれかの Cohort で 2 例以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.6.5-11 に示した。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 1 期間中に最も発現頻度が高かった基本語（PT）は注射部位紅斑〔10/26 例（38.5%）、45 件〕であり、次いで発現頻度が高かった PT は頭痛〔5/26 例（19.2%）、16 件〕であった。

有害事象のほとんどが軽度であり、Epoch 1 期間中に回復した〔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）、Appendix 16.2 Listing 16.2.7.1.1.1 及び Listing 16.2.7.1.1.2〕。重篤な有害事象は認められなかった。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体での有害事象の発現頻度は、投与 1 回あたり 0.83 件、被験者 1 例あたり 7.58 件及び 1000 人年あたり 17979.57 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 14.3.1.25.1〕。

表 2.7.6.5-11　いずれかの Cohort で 2 例以上の被験者に認められた有害事象（Epoch 1）
（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 (N=26)	
System Organ Class/ Preferred Term	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events
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
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	0	3 (11.5)	11
注射部位腫脹	2 (10.5)	8	1 (14.3)	1	3 (11.5)	9
投与部位溢出	2 (10.5)	2	0	0	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
副鼻腔炎	0	0	2 (28.6)	2	2 (7.7)	2
傷害、中毒および処置合併症						
足骨折	2 (10.5)	2	0	0	2 (7.7)	2
神経系障害						
頭痛	4 (21.1)	15	1 (14.3)	1	5 (19.2)	16
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	3 (15.8)	4	0	0	3 (11.5)	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 14.3.1.2.1 より一部抜粋
CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy; IP: Investigational Product; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMN: Multifocal Motor Neuropathy; N: number of subjects; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.
Safety Analysis Set includes Enrolled Subjects who received any IP.
For the columns of 'Number (%) of subjects': Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
The denominator for percentages is the number of subjects in the Safety Analysis Set.
SOC is presented alphabetically. Within SOC, the PTs are presented by descending incidence per subject and descending frequency (number of events) in the Total column.
TEAEs caused in Epoch 1 are defined as AEs that occurs on or after the start of study drug administration, and before the first dose of IP in Epoch 2.
Adverse events were coded to System Organ Class and Preferred Term using MedDRA version 27.0.

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）において、いずれかの Cohort で 2 例以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.6.5-12 に示した。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）期間中に最も発現頻度が高かった基本語（PT）は注射部位紅斑〔4/23 例（17.4%）、20 件〕及び頭痛〔4/23 例（17.4%）、17 件〕であり、次いで発現頻度が高かった PT は投与部位疼痛〔3/23 例（13.0%）、14 件〕、発熱〔3/23 例（13.0%）、4 件〕、上咽頭炎及びそう痒症〔それぞれ 3/23 例（13.0%）、3 件〕であった。

有害事象のほとんどが軽度であり、Epoch 2 の最初の 6 ヵ月の間に回復した〔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）、Appendix 16.2 Listing 16.2.7.1.1.1 及び Listing 16.2.7.1.1.2〕。重篤な有害事象は認められなかった。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体での有害事象の発現頻度は、投与 1 回あたり 0.89 件、被験者 1 例あたり 5.65 件及び 1000 人年あたり 15083.39 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 14.3.1.25.2〕。

表 2.7.6.5-12　いずれかの Cohort で 2 例以上の被験者に認められた有害事象
〔Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）〕〔TAK-771-3002 試験：安全性解析対象集団（Epoch 2）〕

	Cohort 1 (CIDP) (N=16)		Cohort 2 (MMN) (N=7)		Total (N=23)	
System Organ Class/ Preferred Term	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events
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	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	0	2 (28.6)	7	2 (8.7)	7
投与部位溢出	2 (12.5)	2	0	0	2 (8.7)	2
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	3 (18.8)	3	0	0	3 (13.0)	3
神経系障害						
頭痛	4 (25.0)	17	0	0	4 (17.4)	17
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
口腔咽頭痛	0	0	2 (28.6)	2	2 (8.7)	2
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

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 より一部抜粋
CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy; IP: Investigational Product; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMN: Multifocal Motor Neuropathy; N: number of subjects; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.
Epoch 2 Safety analysis set includes all Enrolled Subjects who received any IP in Epoch 2.
For the columns of 'Number (%) of subjects': Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
The denominator for percentages is the number of subjects in the Epoch 2 Safety Analysis Set.
SOC is presented alphabetically. Within SOC, the PTs are presented by descending incidence per subject and descending frequency (number of events) in the Total column.
TEAEs are defined as adverse events that occurred during or after administration of the first dose of IP in Epoch 2.
Adverse events were coded to System Organ Class and Preferred Term using MedDRA version 27.0.
Data were individually cut-off at Epoch 2 – 6 Months visit.

2）治験薬との関連ありの有害事象及び重篤な有害事象

Epoch 1 における治験薬との関連ありの有害事象を表 2.7.6.5-13 に示した。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 1 期間中に最も発現頻度が高かった治験薬との関連ありの PT は注射部位紅斑〔9/26 例（34.6%）、43 件〕であり、次いで発現頻度が高かった治験薬との関連ありの PT は頭痛〔4/26 例（15.4%）、15 件〕であった。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体での治験薬との関連ありの有害事象の発現頻度は、投与 1 回あたり 0.67 件、被験者 1 例あたり 6.08 件及び 1000 人年あたり 14420.16 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 14.3.1.29.1〕。

表 2.7.6.5-13　治験薬との関連ありの有害事象（Epoch 1）
（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 (N=26)	
System Organ Class/ Preferred Term	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events
Subjects With Any TEAE	11 (57.9)	98	5 (71.4)	60	16 (61.5)	158
胃腸障害	0	0	1 (14.3)	6	1 (3.8)	6
腹部膨満	0	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	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	0	1 (14.3)	9	1 (3.8)	9
注入部位疼痛	0	0	1 (14.3)	4	1 (3.8)	4
注射部位疼痛	0	0	1 (14.3)	3	1 (3.8)	3
倦怠感	1 (5.3)	2	0	0	1 (3.8)	2
発熱	0	0	1 (14.3)	2	1 (3.8)	2
投与部位溢出	1 (5.3)	1	0	0	1 (3.8)	1
熱感	0	0	1 (14.3)	1	1 (3.8)	1
限局性浮腫	1 (5.3)	1	0	0	1 (3.8)	1
末梢性浮腫	1 (5.3)	1	0	0	1 (3.8)	1
臨床検査	1 (5.3)	1	0	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	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	0	1 (14.3)	6	1 (3.8)	6
筋肉痛	1 (5.3)	1	0	0	1 (3.8)	1
神経系障害	4 (21.1)	15	0	0	4 (15.4)	15
頭痛	4 (21.1)	15	0	0	4 (15.4)	15
生殖系および乳房障害	1 (5.3)	7	0	0	1 (3.8)	7
陰茎浮腫	1 (5.3)	7	0	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	0	2 (7.7)	3
小水疱性皮疹	0	0	1 (14.3)	2	1 (3.8)	2
皮膚硬結	1 (5.3)	1	0	0	1 (3.8)	1
蕁麻疹	0	0	1 (14.3)	1	1 (3.8)	1
血管障害	0	0	1 (14.3)	1	1 (3.8)	1
ほてり	0	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
CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy; IP: Investigational Product; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMN: Multifocal Motor Neuropathy; N: number of subjects; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.
Safety Analysis Set includes Enrolled Subjects who received any IP.
For the columns of 'Number (%) of subjects': Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
The denominator for percentages is the number of subjects in the Safety Analysis Set.
SOC is presented alphabetically. Within SOC, the PTs are presented by descending incidence per subject and descending frequency (number of events) in the Total column.
TEAEs caused in Epoch 1 are defined as AEs that occurs on or after the start of study drug administration, and before the first dose of IP in Epoch 2.
Any TEAE that is recorded by the investigator as "Related" to IP will be considered IP-related AE.
Adverse events were coded to System Organ Class and Preferred Term using MedDRA version 27.0.

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）における治験薬との関連ありの有害事象を表 2.7.6.5-14 に示した。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）期間中に最も発現頻度が高かった治験薬との関連ありの PT は注射部位紅斑〔4/23 例（17.4%）、20 件〕及び頭痛〔4/23 例（17.4%）、15 件〕であり、次いで発現頻度が高かった治験薬との関連ありの PT は投与部位疼痛〔3/23 例（13.0%）、14 件〕及び発熱〔3/23 例（13.0%）、3 件〕であった。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体での治験薬との関連ありの有害事象の発現頻度は、投与 1 回あたり 0.71 件、被験者 1 例あたり 4.52 件及び 1000 人年あたり 12066.71 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 14.3.1.29.2〕。

表 2.7.6.5-14　治験薬との関連ありの有害事象〔Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）〕
〔TAK-771-3002 試験：安全性解析対象集団（Epoch 2）〕

	Cohort 1 (CIDP) (N=16)		Cohort 2 (MMN) (N=7)		Total (N=23)	
System Organ Class/ Preferred Term	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events	Number (%) of Subjects	Number of Events
Subjects With Any TEAE	7 (43.8)	65	4 (57.1)	39	11 (47.8)	104
胃腸障害	0	0	1 (14.3)	6	1 (4.3)	6
腹部膨満	0	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	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	0	2 (28.6)	7	2 (8.7)	7
注射部位腫脹	1 (6.3)	7	0	0	1 (4.3)	7
投与部位紅斑	0	0	1 (14.3)	6	1 (4.3)	6
限局性浮腫	1 (6.3)	6	0	0	1 (4.3)	6
注射部位そう痒感	1 (6.3)	3	0	0	1 (4.3)	3
投与部位溢出	1 (6.3)	1	0	0	1 (4.3)	1
熱感	0	0	1 (14.3)	1	1 (4.3)	1
注射部位浮腫	1 (6.3)	1	0	0	1 (4.3)	1
臨床検査	1 (6.3)	1	0	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	0	1 (4.3)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (14.3)	6	1 (4.3)	6
筋骨格不快感	0	0	1 (14.3)	6	1 (4.3)	6
神経系障害	4 (25.0)	15	0	0	4 (17.4)	15
頭痛	4 (25.0)	15	0	0	4 (17.4)	15
生殖系および乳房障害	1 (6.3)	5	0	0	1 (4.3)	5
陰茎浮腫	1 (6.3)	5	0	0	1 (4.3)	5
皮膚および皮下組織障害	2 (12.5)	2	0	0	2 (8.7)	2
そう痒症	2 (12.5)	2	0	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

CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy; IP: Investigational Product; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMN: Multifocal Motor Neuropathy; N: number of subjects; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.

Epoch 2 Safety analysis set includes all Enrolled Subjects who received any IP in Epoch 2.

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

The denominator for percentages is the number of subjects in the Epoch 2 Safety Analysis Set.

SOC is presented alphabetically. Within SOC, the PTs are presented by descending incidence per subject and descending frequency (number of events) in the Total column.

TEAEs are defined as adverse events that occurred during or after administration of the first dose of IP in Epoch 2.

Adverse events were coded to System Organ Class and Preferred Term using MedDRA version 27.0.

Any TEAE that is recorded by the investigator as "Related" to IP will be considered IP-related AE.

Data were individually cut-off at Epoch 2 – 6 Months visit.

3）重篤な副作用／副作用の疑い・非重篤な副作用／副作用の疑い

副作用／副作用の疑いは、治験担当医師により治験薬投与と「関連あり」と判定されたもの、因果関係が判定不能である又は欠落しているもの、若しくは治験薬投与中又は治験薬投与終了後 72 時間以内に発現したものと定義した。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）期間中に重篤な副作用／副作用の疑い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 14.3.1.46.1 及び Table 14.3.1.46.2〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 1 期間中、18/26 例（69.2%）に 167 件の副作用／副作用の疑いが認められた。3 例以上の被験者に認められた副作用／副作用の疑い（PT）は、注射部位紅斑〔10/26 例（38.5%）、45 件〕、頭痛〔4/26 例（15.4%）、15 件〕、投与部位疼痛〔3/26 例（11.5%）、16 件〕、注射部位そう痒感〔3/26 例（11.5%）、11 件〕及び注射部位腫脹〔3/26 例（11.5%）、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 14.3.1.45.1〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）期間中、11/23 例（47.8%）に 106 件の副作用／副作用の疑いが認められた。3 例以上の被験者に認められた副作用／副作用の疑い（PT）は、注射部位紅斑〔4/23 例（17.4%）、20 件〕、頭痛〔4/23 例（17.4%）、15 件〕、投与部位疼痛〔3/23 例（13.0%）、14 件〕及び発熱〔3/23 例（13.0%）、3 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 14.3.1.45.2〕。

4）治験薬投与に伴って発現した有害事象及び重篤な有害事象（治験薬との因果関係は問わない）

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）期間中に、治験薬投与に伴って発現した重篤な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 14.3.1.21.1 及び Table 14.3.1.21.2〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 1 期間中、14/26 例（53.8%）に 145 件の治験薬投与に伴って発現した有害事象が認められた。3 例以上の被験者に認められた治験薬投与に伴って発現した有害事象（PT）は、注射部位紅斑〔9/26 例（34.6%）、43 件〕、投与部位疼痛〔3/26 例（11.5%）、16 件〕、注射部位そう痒感〔3/26 例（11.5%）、11 件〕及び注射部位腫脹〔3/26 例（11.5%）、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 14.3.1.17.1〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）期間中、10/23 例（43.5%）に 91 件の治験薬投与に伴って発現した有害事象が認められた。2 例以上の被験者に認められた治験薬投与に伴って発現した有害事象（PT）は、注射部位紅斑〔4/23 例（17.4%）、20 件〕、投与部位疼痛〔3/23 例（13.0%）、14 件〕、注入部位紅斑〔2/23 例（8.7%）、7 件〕及び頭痛〔2/23 例（8.7%）、6 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 14.3.1.17.2〕。

5）治験薬投与に伴って発現した、治験薬との関連ありの有害事象及び重篤な有害事象

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）期間中に、治験薬投与に伴って発現した治験薬との関連ありの重篤な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 14.3.1.22.1 及び Table 14.3.1.22.2〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 1 期間中、14/26 例（53.8%）に 144 件の治験薬投与に伴って発現した治験薬との関連ありの有害事象が認められた。2 例以上の被験者に認められた治験薬投与に伴って発現した治験薬との関連ありの有害事象（PT）は、注射部位紅斑〔9/26 例（34.6%）、43 件〕、投与部位疼痛〔3/26 例（11.5%）、16 件〕、注射部位そう痒感〔3/26 例（11.5%）、11 件〕、注射部位腫脹〔3/26 例（11.5%）、9 件〕、頭痛〔2/26 例（7.7%）、9 件〕、投与部位紅斑〔2/26 例（7.7%）、9 件〕及び注射部位熱感〔2/26 例（7.7%）、2 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 14.3.1.18.1〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）期間中、10/23 例（43.5%）に 91 件の治験薬投与に伴って発現した治験薬との関連ありの有害事象が認められた。2 例以上の被験者に認められた治験薬投与に伴って発現した治験薬との関連ありの有害事象（PT）は、注射部位紅斑〔4/23 例（17.4%）、20 件〕、投与部位疼痛〔3/23 例（13.0%）、14 件〕、注入部位紅斑〔2/23 例（8.7%）、7 件〕及び頭痛〔2/23 例（8.7%）、6 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 14.3.1.18.2〕。

6）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

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 1 期間中、18/26 例（69.2%）に 159 件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が認められた。3 例以上の被験者に認められ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（PT）は、注射部位紅斑〔10/26 例（38.5%）、45 件〕、頭痛〔4/26 例（15.4%）、11 件〕、投与部位疼痛〔3/26 例（11.5%）、16 件〕、注射部位そう痒感〔3/26 例（11.5%）、11 件〕及び注射部位腫脹〔3/26 例（11.5%）、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 14.3.1.9.1〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）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、投与 1 回あたり 0.67 件、被験者 1 例あたり 6.12 件及び 1000 人年あたり 14511.43 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 14.3.1.28.1〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）期間中、11/23 例（47.8%）に 97 件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が認められた。3 例以上の被験者に認められ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（PT）は、注射部位紅斑〔4/23 例（17.4%）、20 件〕、投与部位疼痛〔3/23 例（13.0%）、

14 件〕、頭痛〔3/23 例（13.0%）、7 件〕及び発熱〔3/23 例（13.0%）、3 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 14.3.1.9.2〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）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、投与 1 回あたり 0.66 件、被験者 1 例あたり 4.22 件及び 1000 人年あたり 11254.53 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 14.3.1.28.2〕。

7）治験薬投与に伴って発現した重篤な副作用／副作用の疑い・非重篤な副作用／副作用の疑い

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）期間中に治験薬投与に伴って発現した重篤な副作用／副作用の疑い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 14.3.1.48.1 及び Table 14.3.1.48.2〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 1 期間中、18/26 例（69.2%）に 159 件の治験薬投与に伴って発現した副作用／副作用の疑いが認められた。3 例以上の被験者に認められた治験薬投与に伴って発現した副作用／副作用の疑い（PT）は、注射部位紅斑〔10/26 例（38.5%）、45 件〕、頭痛〔4/26 例（15.4%）、11 件〕、投与部位疼痛〔3/26 例（11.5%）、16 件〕、注射部位そう痒感〔3/26 例（11.5%）、11 件〕及び注射部位腫脹〔3/26 例（11.5%）、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 14.3.1.47.1〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）期間中、11/23 例（47.8%）に 97 件の治験薬投与に伴って発現した副作用／副作用の疑いが認められた。3 例以上の被験者に認められた治験薬投与に伴って発現した副作用／副作用の疑い（PT）は、注射部位紅斑〔4/23 例（17.4%）、20 件〕、頭痛〔3/23 例（13.0%）、7 件〕、投与部位疼痛〔3/23 例（13.0%）、14 件〕及び発熱〔3/23 例（13.0%）、3 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 14.3.1.47.2〕。

8）治験薬投与に伴って発現した全身性の有害事象

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 1 期間中、22/26 例（84.6%）に 86 件の全身性の有害事象が認められた。3 例以上の被験者に認められた全身性の有害事象（PT）は、頭痛〔5/26 例（19.2%）、16 件〕、上咽頭炎〔4/26 例（15.4%）、4 件〕及びそう痒症〔3/26 例（11.5%）、4 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 14.3.1.11.1〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体での全身性の有害事象の発現頻度は、投与 1 回あたり 0.36 件、被験者 1 例あたり 3.31 件及び 1000 人年あたり 7848.95 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 14.3.1.32.1〕。

また、治験薬との関連ありの全身性の有害事象は 10/26 例（38.5%）に 51 件認められた。2 例以上の被験者に認められた治験薬との関連ありの全身性の有害事象（PT）は、頭痛〔4/26

例（15.4%）、15 件〕及びそう痒症〔2/26 例（7.7%）、3 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 14.3.1.13.1〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体での治験薬との関連ありの全身性の有害事象の発現頻度は、投与 1 回あたり 0.22 件、被験者 1 例あたり 1.96 件及び 1000 人年あたり 4654.61 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 14.3.1.34.1〕。

治験薬投与に伴って発現した全身性の有害事象は 7/26 例（26.9%）に 37 件認められた。2 例以上の被験者に認められた治験薬投与に伴って発現した全身性の有害事象（PT）は、頭痛〔2/26 例（7.7%）、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 14.3.1.24.1〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）期間中、15/23 例（65.2%）に 69 件の全身性の有害事象が認められた。3 例以上の被験者に認められた全身性の有害事象（PT）は、頭痛〔4/23 例（17.4%）、17 件〕、発熱〔3/23 例（13.0%）、4 件〕並びに上咽頭炎及びそう痒症〔3/23 例（13.0%）、3 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 14.3.1.11.2〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体での全身性の有害事象の発現頻度は、投与 1 回あたり 0.47 件、被験者 1 例あたり 3.00 件及び 1000 人年あたり 8005.80 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 14.3.1.32.2〕。

また、治験薬との関連ありの全身性の有害事象は 8/23 例（34.8%）に 45 件認められた。2 例以上の被験者に認められた治験薬との関連ありの全身性の有害事象（PT）は、頭痛〔4/23 例（17.4%）、15 件〕、発熱〔3/23 例（13.0%）、3 件〕及びそう痒症〔2/23 例（8.7%）、2 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 14.3.1.13.2〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体での治験薬との関連ありの全身性の有害事象の発現頻度は、投与 1 回あたり 0.31 件、被験者 1 例あたり 1.96 件及び 1000 人年あたり 5221.17 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 14.3.1.34.2〕。

治験薬投与に伴って発現した全身性の有害事象は 5/23 例（21.7%）に 32 件認められた。2 例以上の被験者に認められた治験薬投与に伴って発現した全身性の有害事象（PT）は、頭痛〔2/23 例（8.7%）、6 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 14.3.1.24.2〕。

9）治験薬投与に伴って発現した局所的な注入部位反応

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 1 期間中、15/26 例（57.7%）に 111 件の局所的な注入部位反応の有害事象が認められた。3 例以上の被験者に認められた局所的な注入部位反応の有害事象（PT）は、注射部位紅斑〔10/26 例（38.5%）、45 件〕、投与部位疼痛〔3/26 例（11.5%）、16 件〕、注射部位そう痒感〔3/26 例（11.5%）、11 件〕及び注射部位腫脹〔3/26 例（11.5%）、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〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体での局所的な注入部位反応の有害事象の発現頻度は、投与 1 回あたり 0.47 件、被験者 1 例あたり 4.27 件及び 1000 人年あたり 10130.62 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 14.3.1.31.1〕。

また、治験薬との関連ありの局所的な注入部位反応の有害事象は 14/26 例（53.8%）に 107 件認められた。3 例以上の被験者に認められた治験薬との関連ありの局所的な注入部位反応の有害事象（PT）は、注射部位紅斑〔9/26 例（34.6%）、43 件〕、投与部位疼痛〔3/26 例（11.5%）、16 件〕、注射部位そう痒感〔3/26 例（11.5%）、11 件〕及び注射部位腫脹〔3/26 例（11.5%）、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〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体での治験薬との関連ありの局所的な注入部位反応の有害事象の発現頻度は、投与 1 回あたり 0.45 件、被験者 1 例あたり 4.12 件及び 1000 人年あたり 9765.55 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 14.3.1.33.1〕。

治験薬投与に伴って発現した局所的な注入部位反応の有害事象は 14/26 例（53.8%）に 108 件認められた。2 例以上の被験者に認められた治験薬投与に伴って発現した局所的な注入部位反応の有害事象（PT）は、注射部位紅斑〔9/26 例（34.6%）、43 件〕、投与部位疼痛〔3/26 例（11.5%）、16 件〕、注射部位そう痒感〔3/26 例（11.5%）、11 件〕、注射部位腫脹〔3/26 例（11.5%）、9 件〕、投与部位紅斑〔2/26 例（7.7%）、9 件〕及び注射部位熱感〔2/26 例（7.7%）、2 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 14.3.1.23.1〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）期間中、10/23 例（43.5%）に 61 件の局所的な注入部位反応の有害事象が認められた。2 例以上の被験者に認められた局所的な注入部位反応の有害事象（PT）は、注射部位紅斑〔4/23 例（17.4%）、20 件〕、投与部位疼痛〔3/23 例（13.0%）、14 件〕、注入部位紅斑〔2/23 例（8.7%）、7 件〕及び投与部位溢出〔2/23 例（8.7%）、2 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〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体での局所的な注入部位反応の有害事象の発現頻度は、投与 1 回あたり 0.42 件、被験者 1 例あたり 2.65 件及び 1000 人年あたり 7077.59 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 14.3.1.31.2〕。

また、治験薬との関連ありの局所的な注入部位反応の有害事象は 9/23 例（39.1%）に 59 件認められた。2 例以上の被験者に認められた治験薬との関連ありの局所的な注入部位反応の有害事象（PT）は、注射部位紅斑〔4/23 例（17.4%）、20 件〕、投与部位疼痛〔3/23 例（13.0%）、14 件〕及び注入部位紅斑〔2/23 例（8.7%）、7 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〕。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体での治験薬との関連ありの局所的な注入部位反応の有害事象の発現頻度は、投与 1 回あたり 0.40 件、被験者 1 例あたり 2.57 件及び 1000

人年あたり 6845.54 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 14.3.1.33.2〕。

治験薬投与に伴って発現した局所的な注入部位反応の有害事象は 9/23 例（39.1%）に 59 件認められた。2 例以上の被験者に認められた治験薬投与に伴って発現した局所的な注入部位反応の有害事象（PT）は、注射部位紅斑〔4/23 例（17.4%）、20 件〕、投与部位疼痛〔3/23 例（13.0%）、14 件〕及び注入部位紅斑〔2/23 例（8.7%）、7 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 14.3.1.23.2〕。

10）忍容性不良及び／又は有害事象により注入速度の減速及び／又は投与中断若しくは投与中止が行われた投与

Cohort 1（CIDP）において、Epoch 1 期間中に投与中断／投与中止又は注入速度の減速が行われた投与は、IGI, 10%及び rHuPH20 でそれぞれ 3 回（3/172 回、1.7%）及び 0 回であった。このうち、忍容性不良及び／又は有害事象により投与中断／投与中止又は注入速度の減速が行われた投与は IGI, 10%の 2 回（2/172 回、1.2%）であり、2 例の被験者が各 1 回、それぞれ腹痛及び注入部位分泌により投与を中断した〔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 14.2.5.4.1.1、Table 14.2.5.4.2.1 並びに Appendix 16.2 Listing 16.2.5.3.1 及び Listing 16.2.7.1.1.1〕。

Cohort 2（MMN）において、Epoch 1 期間中に投与中断／投与中止又は注入速度の減速が行われた投与は、IGI, 10%及び rHuPH20 でそれぞれ 0 回及び 2 回（2/65 回、3.1%）であった。rHuPH20 で投与中断／投与中止又は注入速度の減速が行われた 2 回の投与は、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。これらはいずれも同一被験者で発生し、投与部位疼痛のため投与速度を減速した〔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 14.2.5.4.1.1、Table 14.2.5.4.2.1 並びに Appendix 16.2 Listing 16.2.5.3.1 及び Listing 16.2.7.1.1.2〕

Cohort 1（CIDP）において、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）期間中に投与中断／投与中止又は注入速度の減速が行われた投与は、IGI, 10%及び rHuPH20 でそれぞれ 4 回（4/100 回、4.0%）及び 1 回（1/100 回、1.0%）であった。このうち、忍容性不良及び／又は有害事象により投与中断／投与中止又は注入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〕。

Cohort 2（MMN）において、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）期間中に投与中断／投与中止又は注入速度の減速が行われた投与は、IGI, 10%及び rHuPH20 のいずれも 1 回（1/46 回、2.2%）ずつであった。IGI, 10%及び rHuPH20 で投与中断／投与中止又は注入速度の減速が行われた各 1 回の投与は、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。これらはいずれも同一被験者で同日に発生し、投与部位疼痛のため投与速度を減速した〔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 14.2.5.4.1.2、Table 14.2.5.4.2.2 並びに Appendix 16.2 Listing 16.2.5.3.1 及び Listing 16.2.7.1.1.2〕

11）rHuPH20 に対する結合抗体の抗体価陽性（160 以上）、又は中和抗体の発現

本試験では、抗 rHuPH20 抗体価が 1 回でも 1：160 以上となった場合を rHuPH20 抗体価の陽性、抗 rHuPH20 抗体価が 2 回連続で 1：160 以上となり、かつベースラインの抗体価から上昇した場合を rHuPH20 抗体価の上昇（elevation）と定義した。

本試験の Epoch 1 では、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、内訳は Cohort 1（CIDP）で 2/19 例（10.5%）及び Cohort2（MMN）で 2/7 例（28.6%）であった。抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が発現した被験者 4 例はいずれも Epoch 1 の最終評価時点で抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体を発現したため、Epoch 1 においては抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体の発現後に報告された有害事象に関する情報は入手できなかった。抗 rHuPH20 抗体価の上昇（elevation）及び抗 rHuPH20 中和抗体の発現はいずれの被験者において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）、Table 14.3.5.2 及び Section 12.5.3.2.2〕。

本試験の Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）では、全体で 5/26 例（22.7%）に抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が発現し、内訳は Cohort 1（CIDP）で 3/15 例（20.0%）及び Cohort2（MMN）で 2/7 例（28.6%）であった。これらすべての被験者で抗 rHuPH20 抗体価の上昇（elevation）が認められた。抗 rHuPH20 中和抗体の発現はいずれの被験者において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）、Table 14.3.5.2〕。

Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）を通して、Cohort 1（CIDP）及び Cohort2（MMN）全体で 6 例に抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が発現し、このうちの 5 例に抗 rHuPH20 抗体価の上昇（elevation）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 14.3.1.43.3 及び Table 14.3.1.55.3〕。

Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）を通して、抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が発現した 6 例のうち、5/6 例（83.3%）に 143 件の有害事象が認められた。このうち、抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が発現した後に認められた有害事象は 61 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 14.3.1.41.3〕。

③ その他の安全性

1）治験中止に至った有害事象

Epoch 1 では、Cohort 1（CIDP）において 1 例が治験中止に至る有害事象（CIDP の症状の悪化）を発現した。本事象は非重篤で中等度であり、治験薬との関連はなしと判断された。Cohort 2（MMN）では治験中止に至った有害事象は認められなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.16.1 及び Appendix 16.2 Listing 16.2.7.1.1.1〕。

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）では、Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）のいずれにおいても治験中止に至った有害事象は認められなかった〔添付資料 5.3.5.2-4、TAK-771-3002 試験、治験総括報告書（中間報告 2）、Table 14.3.1.16.2〕。

2）治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象

本試験では、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を治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象と定義した。これらの具体的な病状及び症状は、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）、Appendix 16.1.9 統計解析計画書 Section 6.7.2 に記載した。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）全体で、Epoch 1 期間中に治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象が 2/26 例（7.7%）に 2 件〔蕁麻疹及び血管炎（紫斑性皮疹）が各 1 件〕認められた。これらはいずれも Cohort 2（MMN）の被験者で発現した（各 1/7 例、14.3%）。Cohort 1（CIDP）の被験者では特に注目すべき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 14.3.1.38.1〕。

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）では、Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）のいずれにおいても特に注目すべき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 14.3.1.38.2〕。

3）臨床検査、バイタルサイン及び身体所見

本剤を投与したときの臨床検査から安全性の懸念は示されなかった。また、Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）のいずれにおいても、Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）期間中を通して、バイタルサイン及び身体所見で臨床的に問題となるベースラインからの変動はみられなかった〔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）、Table 14.3.4.1.1～14.3.4.1.3、Table 14.3.4.2.1～14.3.4.2.3、Table 14.3.5.1.1、Table 14.3.5.1.2 及び Appendix 16.2 Listing 16.2.8.11〕。

臨床検査、バイタルサイン及び身体所見に関連する有害事象として、Epoch 1 期間中にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例認められた。また、Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）期間中にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例認められた。これらの事象はいずれも非重篤で軽度であり、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）、Appendix 16.2 Listing 16.2.7.1.1.1〕。

4）その他の結果

① 第 3 次評価項目

1）血清中総 IgG トラフ濃度

Cohort 1（CIDP）Epoch 1 のベースラインにおける血清中総 IgG トラフ濃度の算術平均値（SD）は、1983.7（629.64）mg/dL であった。Epoch 1 Week 14/Week 16 における血清中総 IgG トラフ濃度の算術平均値（SD）は、3 週間隔投与時及び 4 週間隔投与時でそれぞれ 1745.7（269.81） mg/dL 及び 1734.0（270.81）mg/dL であり、Epoch 1 Week 26/Week 28 においてはそれぞれ 1698.6（197.18）mg/dL 及び 1767.0（325.85）mg/dL であった。いずれの時点においても、3 週間隔投与の被験者の血清中総 IgG トラフ濃度と 4 週間隔投与の被験者の血清中総 IgG トラフ濃度は同程度であった。血清中総 IgG トラフ濃度は、Epoch 1 を通して概ね維持されていた。

Cohort 2（MMN）Epoch 1 のベースラインにおける血清中総 IgG トラフ濃度の算術平均値（SD）は、1621.4（175.92）mg/dL であった。Epoch 1 Week 14/Week 16 における血清中総 IgG トラフ濃度の算術平均値（SD）は、3 週間隔投与時及び 4 週間隔投与時でそれぞれ 1895.0（275.77）mg/dL 及び 1766.0（163.80）mg/dL であり、Epoch 1 Week 26/Week 28 においてはそれぞれ 1635.0（289.91）mg/dL 及び 1536.0（145.71）mg/dL であった。いずれの時点においても、3 週間隔投与の被験者の血清中総 IgG トラフ濃度と 4 週間隔投与の被験者の血清中総 IgG トラフ濃度は同程度であった。血清中総 IgG トラフ濃度は、Epoch 1 を通して概ね維持されていた〔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〕。

Cohort 1（CIDP）Epoch 2 のベースライン（皮下投与前）における血清中総 IgG トラフ濃度の算術平均値（SD）は、1931.3（620.27）mg/dL であった。Epoch 2 Week 24 における血清中総 IgG トラフ濃度の算術平均値（SD）は、1906.7（313.22）mg/dL であった。血清中総 IgG トラフ濃度は、Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）を通して概ね維持されていた。

Cohort 2（MMN）Epoch 2 のベースライン（皮下投与前）における血清中総 IgG トラフ濃度の算術平均値（SD）は、1621.4（175.92）mg/dL であった。Epoch 2 Week 24 における血清中総 IgG トラフ濃度の算術平均値（SD）は、1647.1（172.89）mg/dL であった。血清中総 IgG トラフ濃度は、Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）を通して概ね維持されていた〔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 14.2.4.6.1.2〕。

2）自己投与により治験薬の投与を受けた被験者数

Epoch 1 では、Cohort 1（CIDP）で 1/19 例（5.3%）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。Cohort 2（MMN）で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〕。

Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）では、Cohort 1（CIDP）で 1/16 例（6.3%）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。Cohort 2（MMN）で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〕。

5）結論

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。

Cohort 2（MMN）の Epoch 1 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状態を維持したことが示された。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）の Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）では、本剤の長期継続投与が日本人の成人の CIDP 及び MMN 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。

Cohort 1（CIDP）及び Cohort 2（MMN）の Epoch 1 及び Epoch 2（最初の 6 ヵ月間）において新たな安全性の懸念は認められず、得られたデータは既に確立されている本剤の安全性プロファイルと一致していた。

2.7.6.6 海外第 3 相　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）の長期投与の忍容性及び安全性を評価する試験（161505 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の標題	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）患者を対象に免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）の長期投与の忍容性及び安全性及を評価する試験
試験の目的	主目的： IGI, 10%及び rHuPH20 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〔rHuPH20 及び IGI, 10%を TAK-771（以下、本剤）とする〕。 探索的目的： · 再発の抑制、四肢機能、握力及び筋力の変化等の臨床アウトカム指標に対する本剤の長期的効果を評価する。 · 生活の質（QOL）、健康有用性、医療リソースの利用、治療満足度、治療の好み及び患者心象変化（PGIC）に対する本剤の長期的効果を評価する。 · Rasch-built Overall Disability Scale（R-ODS）のサブスコアに基づき、日常生活動作に対する有効性を評価する。
治験デザイン	本試験は、CIDP の神経筋障害及び機能障害の再発を抑制するための維持療法として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非盲検、多施設共同試験であり、CIDP 患者を対象とした海外第 3 相試験（161403 試験）の延長試験として実施した。 本試験への参加： 本試験には、161403 試験の Epoch 1 を CIDP の悪化がみられることなく完了した者で、本試験の参加に同意し、かつすべての適格性基準を満たした被験者を組み入れた。適格と判断された被験者は、再発が認められるまで、又は被験者が参加する国であらかじめ定められた試験終了時点まで、非盲検下で本剤の投与を受けた。 本試験の組入れは、被験者が 161403 試験を終了する前又は終了時に実施した。161403 試験の試験終了時を本試験のベースライン時とし、本試験参加の同意は 161403 試験の試験終了当日又はその前に取得した。 適格性は本試験の初回投与前に確認し、161403 試験終了時の次の来院時に本試験の初回投与を行った。 本剤の投与量及び投与方法： 本試験では、161403 試験の Epoch 1 における維持用量と同じ投与量及び投与レジメンで、本剤を投与した。161403 試験の Epoch 1 でプラセボの投与を受けていた被験者にも本剤を投与し、投与量の範囲は 0.4 g/kg～2.4 g/kg、投与間隔は 2、3 又は 4 週間間隔とした。 なお、161403 試験の Epoch 1 で CIDP の悪化がみられず、161403 試験の盲検解除時にプラセボ群であったことが判明した被験者は、本試験に継続して参加するかどうかを治験担当医師と協議することとした。 投与及び来院： 本試験の初回投与日は、161403 試験 Epoch 1 最終投与の次に予定される投与日とした。漸増投与は行わず、初回投与から維持用量を投与した。161403 試験でプラセボ群に割り付けられ、本剤に曝露されていない被験者もいることから、安全性のモニタリングを容易にするため、すべての被験者は、少なくとも最初の 2 回の投与を治験実施医療機関で受けた。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
治験デザイン（続き）	その後は地域の規制及び治験実施医療機関の標準的な慣行並びに本剤が薬局から各拠点に発送可能かどうかによって、治験担当医師の判断により、治験実施医療機関、輸液センター、被験者の自宅又はその他の適切な場所で投与した。 本剤の投与では、最初に rHuPH20 を 80 U/g IgG で皮下投与し、その後 10 分以内に IGI, 10% を皮下投与した。なお、161403 試験でプラセボを投与された被験者については、忍容性に応じて、及び／又は治験責任医師の判断により、最初の 2 回の投与は、体重 40 kg 以上の被験者には投与部位あたり 10～240 mL/h、体重 40 kg 未満の被験者には投与部位あたり 5～80 mL/h の投与速度で投与できることとした。 本試験における最初の 12 週間の投与後、治験担当医師が安全であると判断した場合、被験者の希望により本剤の投与間隔を調整できることとした。また、医学的に必要な場合は、治験担当医師の判断によりいつでも投与頻度及び／又は投与量を変更できることとした。 自己投与は、被験者及び／又は介護者が投与の手順を単独で行えることが条件であった。必要に応じて再トレーニングを行い、被験者及び／又は介護者が単独で投与を管理するための習熟度を確認し、記録した。 本剤は 2、3 又は 4 週間間隔で、自宅又は治験実施医療機関で投与したが、治験実施医療機関への来院は、初回及び 2 回目の投与から 1 週間後、並びに 12 週間（±5 日）ごとの規定来院のみ必須であった。また、必要な場合は、いつでも規定外来院が可能であった。
実施国及び実施施設数	アルゼンチン、ブラジル、カナダ、コロンビア、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、メキシコ、ポーランド、セルビア、スロバキア、スペイン、トルコ、英国及び米国 39 施設
計画被験者数	最大 88 例
対象被験者及び選択／除外基準	選択基準： 以下の基準をすべて満たす被験者を適格とした。 1. 161403 試験の Epoch 1 を CIDP の悪化がみられることなく完了した者 2. 妊娠可能な女性の場合、ベースライン時の妊娠検査が陰性であり、治験期間中、適切な避妊法〔例えば、避妊用ピル／パッチ、子宮内避妊器具、又は殺精子剤入りダイアフラム若しくはコンドーム（男性パートナーの場合）〕を用いることに同意する者 除外基準： 以下の基準のいずれかに該当する被験者は本試験から除外した。 1. 重篤な医学的状態にあり、本試験への参加により被験者の安全又は医療が影響を受ける可能性がある者 2. 161403 試験参加中に発現した新たな病状が、被験者のリスクを増大させる、又は治験薬の評価及び／若しくは試験の実施を妨げる可能性があると治験担当医師が判断した者 3. 本試験期間中に他の治験薬又は治験機器を用いる武田薬品／Baxalta 社以外の臨床試験に参加する予定がある者 4. 授乳中である、又は治験期間中に授乳開始を予定している者 5. 組入れ前 30 日以内に他の治験薬若しくは治験機器を用いた臨床試験に参加したことがある、又は本試験期間中に他の治験薬若しくは治験機器を用いる他の臨床試験（161403 試験以外）に参加する予定がある者 6. 治験担当医師の家族又は従業員の者

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

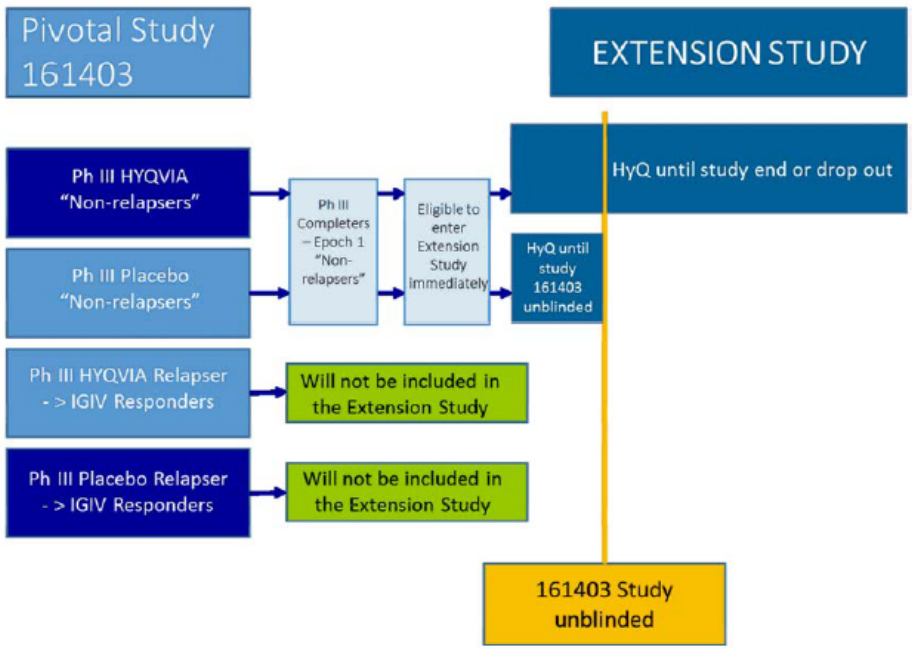
項　　目	内　　容
使用薬剤、用法・用量及び投与期間	TAK-771（IGI, 10%及び rHuPH20） 本試験では HYQVIA/HyQvia を用いた。 ・投与方法：rHuPH20 の投与後約 10 分以内に IGI, 10%を皮下投与 ・用量： IGI, 10%：161403 試験での 1 ヵ月あたりの等価用量と同じ IgG の投与量 rHuPH20：80 U/g IgG ・投与間隔：2、3 又は 4 週間隔 ・投与期間： 米国又は欧州連合で本剤が CIDP の治療薬として販売承認を取得するまで。 ただし、以下に該当する場合は上記の限りではない： 1. CIDP の悪化のため、治験薬投与を継続できないと治験責任医師が判断し、治験薬投与又は試験を早期に中止する場合。 2. 被験者が参加する国であらかじめ定められた試験終了時点がある場合。 3. 治験依頼者が被験者の試験参加中止を決定した場合。 4. 治験依頼者が何らかの理由で試験を早期に終了させる場合。 5. 161403 試験の Epoch 1 で CIDP の悪化がみられず、161403 試験の盲検解除時にプラセボ群であったことが判明した被験者が、本試験に継続して参加するかどうかを治験担当医師と協議した場合。 6. 本試験期間中に妊娠した場合。
観察・検査・評価項目及び時期	治験のフローチャートを以下に示した。  IGIV = intravenous immunoglobulin; HyQ = HYQVIA/HyQvia (TAK-771).

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準	主要評価項目 **安全性／忍容性** 1. 重篤な有害事象・有害事象がみられた被験者の数及び割合（治験薬との因果関係は問わない） 2. 治験薬との関連ありの重篤な有害事象・有害事象がみられた被験者の数及び割合 3. 重篤な副作用／副作用の疑い*・非重篤な副作用／副作用の疑い*がみられた被験者の数及び割合 4. 免疫グロブリン、rHuPH20 又はその他の要因に対する免疫介在性反応の結果と考えられる有害事象**の発現頻度 5. 治験薬投与に伴って発現した重篤な有害事象・有害事象の発現頻度（治験薬との因果関係は問わない） 6. 治験薬投与に伴って発現した治験薬との関連ありの重篤な有害事象・有害事象の発現頻度 7. 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 8. 治験薬投与に伴って発現した重篤な副作用／副作用の疑い*・非重篤な副作用／副作用の疑い*の発現頻度 9. 全身性の有害事象の発現を伴う治験薬投与及びその割合 10. 局所的な注入部位反応の発現を伴う治験薬投与及びその割合 11. 忍容性不良及び／又は有害事象により注入速度の減速及び／又は投与中断若しくは投与中止に至った投与の数及び割合 12. 投与 1 回あたり、被験者 1 例あたり及び人年あたりに換算した全身性及び局所性の有害事象の発現頻度（治験薬との因果関係は問わない） 13. 投与 1 回あたり、被験者 1 例あたり及び人年あたりに換算した治験薬との関連ありの全身性及び局所性の有害事象の発現頻度 14. 投与 1 回あたり、被験者 1 例あたり及び人年あたりに換算した全身性及び局所性の副作用／副作用の疑い*の発現頻度 15. 試験中止に至った有害事象を発現した被験者数 16. 免疫グロブリン、rHuPH20 又はその他の要因に対する免疫介在性反応の結果と考えられる中等度又は重度の有害事象の投与 1 回あたりの発現頻度及び割合 17. 局所的な注入部位反応がみられた被験者の数及び割合 18. 161403 試験で本剤群に無作為化された被験者の 8 週間の漸増投与期間、及び 161403 試験でプラセボ群に無作為化された被験者の 161505 試験の最初の 8 週間に、局所性の忍容性事象***が認められた被験者の数及び割合 19. 局所的な注入部位反応がみられた被験者の数及び割合（投与間隔、投与部位あたりの投与速度及び投与量別の解析） 20. 抗 rHuPH20 抗体の抗体価が 161403 試験のベースライン値から 4 倍以上上昇した被験者の数及び割合 *副作用／副作用の疑いは、治験担当医師により治験薬投与と「関連あり」若しくは「おそらく関連あり」と判定されたもの、因果関係が判定不能である若しくは欠落しているもの、又は治験薬投与中若しくは治験薬投与終了後 72 時間以内に発現したものと定義した。 **免疫グロブリン、rHuPH20 又はその他の要因に対する免疫介在性反応の結果と考えられる有害事象は、アレルギー反応、並びに免疫複合体による局所反応及び全身反応と定義した。これらの具体的な病状及び症状は、添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Appendix 16.1.1 治験実施計画書改訂版 4 12.7.11 項に記載した。 ***忍容性事象は、忍容性不良及び／又は有害事象による投与速度の減速、投与中断又は投与中止と定義した。 **免疫原性** 1. 抗 rHuPH20 結合抗体の発現率 2. 抗 rHuPH20 中和抗体の発現率 3. 抗 rHuPH20 結合抗体の抗体価が 161403 試験のベースライン時の抗体価まで低下した被験者数、及び／又は試験終了時若しくは中止時に 160 未満まで低下した被験者数 4. 抗 rHuPH20 結合抗体の抗体価が 10,000 を超える被験者：中和抗体並びに Hyal-1, 2 及び 4 との交差反応性

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準（続き）	探索的評価項目 **有効性** 1. 再発率〔調整 Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment（INCAT）スコアが 2 回連続の評価でベースラインから 1 ポイント以上上昇した被験者の割合（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）〕 2. CIDP の機能障害の悪化（以下の 1 つ以上）がみられた被験者の割合： 調整 INCAT スコアが 2 回連続の評価でベースラインから 1 ポイント以上上昇、より障害が認められる手の握力がベースラインから 8 kPa 以上低下、Rasch-built Overall Disability Scale（R-ODS）の合計スコアがベースラインから 4 ポイント以上低下（皮下投与期間中止時） 3. 再発までの期間 4. R-ODS スコア（centile）のベースラインからの 4 ポイント以上の変化 5. 調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量 6. より障害が認められる手の握力（3 回測定したうちの最大値）がベースラインから 8 kPa 以上変化した被験者の割合 7. Medical Research Council（MRC）合計スコアのベースラインからの変化量 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（代替 R-ODS スコアは、International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Inc.のガイドライン[1]に従い実施した研究で特定された 6 項目を除外して算出した） **患者報告アウトカム** 1. Short Form-36（SF-36）スコア及び様々な期間におけるベースラインからの変化量 2. European quality of life 5 dimensions（EQ-5D）スコア及び様々な期間におけるベースラインからの変化量 3. 医療リソースの利用（通学・通勤できなかった日数、予定外の受診回数、入院回数、救急外来の受診回数等）及び様々な期間における救急の受診（CIDP の増悪、CIDP に関連するあらゆる問題及びあらゆる原因による、診察及び救急外来の受診）の件数 4. 治療満足度 5. 治療の好み 6. 患者心象変化（PGIC） **その他** 血清中総 IgG トラフ濃度
解析方法	解析対象集団 安全性解析対象集団：本試験に登録され、治験薬を少なくとも 1 回投与したすべての被験者が含まれる。特に指定がない限り、すべての解析の主解析の対象集団とした。安全性解析対象集団に基づく記述的な解析は、161403 試験 Epoch 1 の投与群別に示した。 一般的な考慮事項 解析のために特に指定がない限り、ベースライン値は本試験の初回投与前かつ 161403 試験の最終投与後の、入手可能な最新の結果とした。本試験の投与群は 161403 試験及び 161505 試験で受けた治療の組合せで定義し、161403 試験で本剤を投与した被験者は「本剤－本剤群」、161403 試験で rHuPH20 及びプラセボを投与した被験者は「プラセボ－本剤群」とした。 該当する場合、記述統計量は投与群別及び全体について示した。特に断りのない限り、連続変数の要約は被験者数、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値及び最大値の記述統計量を示した。平均値、中央値及び四分位数（該当する場合）は、記録されたデータより小数点以下 1 桁多く表示した。SD は、記録されたデータよりも小数点以下 2 桁多く表示した。計算で求めたデータ（肥満度指数等）は、小数点第 1 位で四捨五入した。 カテゴリー変数及び計数変数は、被験者数、カテゴリーに含まれる被験者の割合（%）及びアウトカム数、イベント数及び発現頻度で表示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	該当する場合、欠測データを表すカテゴリーとして「欠測」と表示した。割合を含む各要約には、割合が自明である場合を除き、割合の算出に使用した分母を記載した脚注を含めた。割合は、生データよりも有効桁数を 1 桁増やして表示した。COVID-19 パンデミックによる欠測データについて、他の理由による欠測データと異なる扱いはしなかった。 有効性の解析 非比較試験である本試験では、安全性解析対象集団の全被験者を対象とした全体的な推定及び記述統計に重点を置き、有効性評価項目の解析はすべて探索的であった。該当する場合、投与群別及び全体について要約した。検証すべき統計的仮説はなく、統計的検定も計画されていなかった。 安全性の解析 安全性の評価項目には、有害事象、免疫原性、臨床検査値及びバイタルサインを含めた。安全性の解析はすべて、安全性解析対象集団を用いて行った。連続データ（臨床検査値のベースラインからの変化等）は、記述統計量（被験者数、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値）を用いて要約した。カテゴリー別の安全性データ（有害事象の発現頻度等）は、カテゴリーに含まれる被験者の数及び割合、並びに該当する場合にはカテゴリーに含まれるアウトカム数、イベント数及び発現頻度を用いて要約した。
試験期間	2016 年 11 月 14 日（最初の被験者の登録）～2023 年 7 月 4 日（最後の被験者の試験終了）

（2）試験成績

本項では主に安全性解析対象集団における試験成績を記載した。なお、施設 530 の被験者を除外した安全性解析集団の試験成績は（3）に記載した。

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6-2 に、被験者の背景を表 2.7.6.6-3 に示した。

161403 試験に参加した被験者のうち 86 例から本試験参加の同意を取得したが、うち 1 例は 161403 試験の試験終了時に CIDP の再発が認められた（本試験の除外基準に抵触）ため、本試験ではスクリーニング脱落例として除外した。残りの 85 例は本試験に適格であり、本試験で治験薬の投与を受けた。

本試験は、最後の被験者が 12 ヵ月間の追跡を完了した時点で治験依頼者が試験を終了させたため、その時点で試験に参加していた 35 例（41.2%）は「治験依頼者の判断」により試験中止に至った。

本試験の中止理由が「有害事象」であった被験者は 4 例（4.7%）であった。内訳は、治験薬との関連なしと判断された有害事象（マントル細胞リンパ腫、低換気及び腹痛）による中止が 3 例、治験薬との関連があるかもしれないと判断された有害事象（筋力低下及び慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー）による中止が 1 例であった。

本試験の中止理由が「治験担当医師の判断」であった被験者は 21 例（24.7%）であった。具体的な中止理由は、CIDP の悪化又は再発、安定した寛解又は改善状態、試験結果に影響を及ぼす可能性があるステロイドの使用等であった。

本試験での観察人年（治験薬の曝露人年）は 219.914 人年であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1.1）。

治験薬の投与を受けた 85 例を安全性解析対象集団として、本試験の主な解析に用いた。

安全性解析対象集団の内訳は、男性が 46/85 例（54.1%）、女性が 39/85 例（45.9%）であった。年齢の中央値は 55.0 歳（範囲：20～85 歳）であった。人種はほとんどが白人（81/85 例、95.3%）であり、民族は多くが非ヒスパニック系（67/85 例、78.8%）であった。

また、ベースライン時点で、CIDP の最初の症状が現れてからの期間の中央値は 5.00 年、CIDP の診断を受けてからの期間の中央値は 2.90 年であり、CIDP の診断を受けたときの年齢の中央値は 50 歳（範囲：19～74 歳）であった。

表 2.7.6.6-2　被験者の内訳（161505 試験）

Disposition	Total n (%)
Subjects from Study 161403 enrolled in Study 161505 (a)	86
Subjects who did not meet all selection criteria in Study 161505 (b)	1 (1.2)
Subjects dosed with IP (b)	85 (98.8)
Subjects who completed study (c)	0
Subjects who discontinued study early (c)	85 (100.0)
Primary Reason for early discontinuation (c)	
Adverse Event(s)	4 (4.7)
Death	1 (1.2)
Lost to follow up	0
Physician decision	21 (24.7)
Study terminated by sponsor	35 (41.2)
Withdrawal by subject	19 (22.4)
Unblinded subject chose not to participate in the next Visit	0
Other	5 (5.9)

出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.1.1.1

IP: Investigational Product

Note: No subjects who received GAMMAGARD LIQUID/KIOVIG in Study 161403 were eligible to enroll in Study 161505.

(a) Informed consent received in Study 161505.

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

(c) Number of subjects who received IP in Study 161505 was the denominator used to calculate the percentage.

表 2.7.6.6-3 被験者の背景（161505 試験：安全性解析対象集団）

Demographic Characteristic	Statistic	Total (N=85)
Age (years)	n	85
	Mean (SD)	54.3 (13.11)
	Median	55.0
	Min, Max	20, 85
Age Group [n (%)]	≤55 years	43 (50.6)
	>55 years	42 (49.4)
Sex [n (%)]	Male	46 (54.1)
	Female	39 (45.9)
Race [n (%)]	White	81 (95.3)
	Black or African American	0
	Asian	0
	Japanese	0
	Non-Japanese	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
	American Indian or Alaska Native	1 (1.2)
	Other	1 (1.2)
	Not Reported	2 (2.4)
Ethnicity [n (%)]	Hispanic or Latino	14 (16.5)
	Not Hispanic or Latino	67 (78.8)
	Not Reported	4 (4.7)
Height (cm)	n	85
	Mean (SD)	171.5 (10.98)
	Median	172.0
	Min, Max	150, 193
Weight (kg)	n	85
	Mean (SD)	80.89 (18.856)
	Median	77.00
	Min, Max	51.5, 171.0
BMI (kg/m^2)	n	85
	Mean (SD)	27.42 (5.587)
	Median	26.90
	Min, Max	17.8, 57.1
BMI Category [n (%)]	Underweight Subjects (BMI <18.5)	1 (1.2)
	Normal Weight Subjects (18.5≤ BMI <25.0)	31 (36.5)
	Overweight Subjects (25.0≤ BMI <30.0)	29 (34.1)
	Obese Subjects (BMI ≥30)	24 (28.2)
Time Since First CIDP Symptoms (a) (years)	n	85
	Mean (SD)	6.68 (5.377)
	Median	5.00
	Min, Max	0.9, 30.8
Time Since CIDP Diagnosis (a) (years)	n	84
	Mean (SD)	4.86 (4.195)
	Median	2.90
	Min, Max	0.9, 16.3

表 2.7.6.6-3　被験者の背景（161505 試験：安全性解析対象集団）（続き）

Demographic Characteristic	Statistic	Total (N=85)
Subject Age at First Diagnosis of CIDP (b) (years)	n	84
	Mean (SD)	49.5 (13.45)
	Median	50.0
	Min, Max	19, 74

出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.1.4.1 及び Table 14.1.4.2

BMI: Body Mass Index; CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; IP: Investigational Product; Max: Maximum; Min: Minimum; N, n: number of subjects; SD: Standard deviation

Safety Analysis set includes all subjects who received any IP in Study 161505.

Note: No subjects who received GAMMAGARD LIQUID/KIOVIG in Study 161403 were eligible to enroll in Study 161505. Characteristic was recorded at time of enrollment into 161505.

(a) Date of First CIDP Symptoms and Date of CIDP Diagnosis are collected in Study 161403 Medical History. The Time Since First CIDP Symptoms/Diagnosis (years) are derived as: (Study 161505 Signed Informed Consent Form Date - Date of First CIDP Symptoms/Diagnosis)/365.2425.

(b) As recorded in Study 161403 Medical History.

Age, height, weight, and BMI were values at Study 161505 baseline. The Study 161505 baseline visit was the end of study visit in study 161403. If no value was available from the baseline visit, then the most recent non-missing measurement prior to the day of first dose of investigational product in study 161505 and after the last dose of investigational product in study 161403 was used. Events collected on the administration day were not considered as baseline.

2）安全性の結果

① 曝露状況

本試験全体で、治験薬の投与期間の算術平均値（SD）は 31.1（18.00）ヵ月（範囲：0～77.3 ヵ月）であった。治験薬の曝露人年は 219.914 人年であった。

安全性解析対象集団 85 例のうち、3 週間隔及び 4 週間隔で治験薬投与を受けた被験者はそれぞれ 10 例及び 75 例であり、投与期間の算術平均値（SD）はそれぞれ 33.0（19.41）ヵ月及び 30.9（17.92）ヵ月であった。2 週間隔で治験薬投与を受け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 14.2.5.1）。

② 有害事象

1）有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.6-4 に示した。

本試験全体で、有害事象は 76/85 例（89.4%）に 1406 件認められ、そのうち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 件は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（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。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〔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〕認められた。死亡に至った有害事象は 1/85 例（1.2%）で 1 件（胆管細胞癌）認められた。

本試験全体で、有害事象の発現頻度は、投与 1 回あたり 0.40 件、被験者 1 例あたり 16.54 件、1000 人年あたり 6376.78 件であった。また、治験薬との関連ありの有害事象の発現頻度は、投与 1 回あたり 0.23 件、被験者 1 例あたり 9.39 件、1000 人年あたり 3619.26 件であった。

表 2.7.6.6-4　有害事象の概略（161505 試験：安全性解析対象集団）

	Total (N=85)				
Category	Number (%) of Subjects	Number of Events	Events Per Infusion	Events Per Subject	Events per 1000 Subject-Years
Any TEAE	76 (89.4)	1406	0.40	16.54	6376.78
Any TEAE related to IP	51 (60.0)	798	0.23	9.39	3619.26
Any severe TEAE	17 (20.0)	48	-	-	-
Any severe TEAE related to IP	7 (8.2)	20	-	-	-
Any serious TEAE	20 (23.5)	30	0.01	0.35	136.06
Any serious TEAE related to IP	3 (3.5)	3	-	-	-
Any TEAE leading to IP discontinuation	6 (7.1)	7	-	-	-
Any TEAE with outcome of death	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 14.3.1.1.4.1 及び Table 14.3.1.1.11.1

IP: Investigational product; N: Total number of subjects in the safety analysis set and column; TEAE: Treatment-emergent adverse event

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

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

TEAEs are defined as adverse events that occurred during or after administration of the first dose of IP in Study 161505.

Any adverse event that was "possibly related" or "probably related" to IP, or for which the relationship was unknown or missing, is counted as a "related AE".

AEs with onset after signed informed consent and prior to first dose of IP in Study 161505 were counted as treatment-emergent in Study 161505.

2）有害事象

被験者の 5%以上に認められた有害事象を表 2.7.6.6-5 に示した。また、投与 1 回あたり 0.02 件以上認められた有害事象を表 2.7.6.6-6 に示した。

表 2.7.6.6-5 被験者の 5%以上に認められた有害事象（161505 試験：安全性解析対象集団）

SOC	Total (N=85)	
PT	Number (%) of Subjects	Number of Events
胃腸障害		
下痢	12 (14.1)	14
悪心	11 (12.9)	18
腹痛	8 (9.4)	14
嘔吐	8 (9.4)	10
一般・全身障害および投与部位の状態		
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
感染症および寄生虫症		
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
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	5 (5.9)	5
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	12 (14.1)	26
背部痛	6 (7.1)	8
四肢痛	6 (7.1)	18
筋肉痛	5 (5.9)	5
神経系障害		
頭痛	23 (27.1)	123
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
口腔咽頭痛	5 (5.9)	8
皮膚および皮下組織障害		
紅斑	5 (5.9)	43
血管障害		
高血圧	8 (9.4)	8

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

AE: Adverse event; IP: Investigational Product; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TEAE: Treatment emergent adverse event

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

Adverse events were coded to a System Organ Class and Preferred Term using MedDRA version 24.0.

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

TEAEs are defined as adverse events that occurred during or after the administration of the first dose of IP in Study 161505.

Infusion site AEs, Injection site AEs, Puncture site AEs, and Application site AEs refer to the same type of AE.

表 2.7.6.6-6　投与 1 回あたり 0.02 件以上認められた有害事象
（161505 試験：安全性解析対象集団）

	Total (N=85)				
PT	Number (%) of Subjects	Number of Events	Events Per Infusion	Events Per Subject	Events per 1000 Subject-Years
注入部位紅斑	13 (15.3)	336	0.10	3.95	1523.90
頭痛	23 (27.1)	123	0.04	1.45	557.86
発熱	17 (20.0)	66	0.02	0.78	299.34
注入部位浮腫	3 (3.5)	58	0.02	0.68	263.05

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 14.3.1.1.1.1

AE: Adverse event; IP: Investigational Product; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; TEAE: Treatment emergent adverse event

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

Per infusion = number of events / total number of infusions administered (started) to subjects in the Safety analysis set.

Per subject = number of events / total number of subjects in the Safety analysis set.

Per 1000 subject-years = 1000 × (number of events / total number of days of exposure, i.e., the sum of duration of treatment for all subjects in the Safety analysis set, divided by 365.25).

TEAEs are defined as adverse events that occurred during or after administration of the first dose of IP in Study 161505.

Adverse events were coded to a Preferred Term using MedDRA version 24.0.

③ 安全性／忍容性（主要評価項目）

1）重篤な有害事象・有害事象がみられた被験者の数及び割合（治験薬との因果関係は問わない）

本試験全体で、有害事象は 76/85 例（89.4%）に認められ、そのうち重篤な有害事象は 20/85 例（23.5%）に認められた（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1）。

2）治験薬との関連ありの重篤な有害事象・有害事象がみられた被験者の数及び割合

本試験全体で、治験薬との関連ありの有害事象は 51/85 例（60.0%）に認められ、そのうち重篤な有害事象は 3/85 例（3.5%）に認められた（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1）。

3）重篤な副作用／副作用の疑い・非重篤な副作用／副作用の疑いがみられた被験者の数及び割合

本試験では、副作用／副作用の疑いは、治験担当医師により治験薬投与と「関連あり」若しくは「おそらく関連あり」と判定されたもの、因果関係が判定不能である若しくは欠落しているもの、又は治験薬投与中若しくは治験薬投与終了後 72 時間以内に発現したものと定義した。

本試験全体で、副作用／副作用の疑いは 59/85 例（69.4%）に 921 件認められた。そのうち重篤な副作用／副作用の疑いは 7/85 例（8.2%）に 8 件、非重篤な副作用／副作用の疑いは 57/85 例（67.1%）に 913 件認められた（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2）。

4）免疫グロブリン、rHuPH20 又はその他の要因に対する免疫介在性反応の結果と考えられる有害事象の発現頻度

免疫グロブリン、rHuPH20 又はその他の要因に対する免疫介在性反応の結果と考えられる有害事象は、アレルギー反応、並びに免疫複合体による局所反応及び全身反応と定義した。これらの具体的な病状及び症状は、添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Appendix 16.1.1 治験実施計画書改訂版 4、12.7.11 項に記載した。

本試験全体で、免疫グロブリン、rHuPH20 又はその他の要因に対する免疫介在性反応の結果と考えられる有害事象として、アレルギー反応が 1/85 例（1.2%）に認められた。当該被験者でみられた具体的な病状及び症状は、舌／唇／顔面の浮腫（血管浮腫）であった。また、免疫複合体による局所反応が 3/85 例（3.5%）に認められ、病状及び症状別の内訳は、投与部位の 48 時間以上持続する硬結・結節が 2 例、投与部位のジストロフィー又は線維性変化が 1 例、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）が 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）。

5）治験薬投与に伴って発現した重篤な有害事象・有害事象の発現頻度（治験薬との因果関係は問わない）

本試験全体で、有害事象は 76/85 例（89.4%）に 1406 件認められ、投与 1 回あたり 0.40 件、被験者 1 例あたり 16.54 件、1000 人年あたり 6376.78 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 及び Table 14.3.1.1.1.1）。

また、重篤な有害事象は 20/85 例（23.5%）に 30 件認められ、投与 1 回あたり 0.01 件、被験者 1 例あたり 0.35 件、1000 人年あたり 136.06 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 及び Table 14.3.1.1.4.1）。

6）治験薬投与に伴って発現した治験薬との関連ありの重篤な有害事象・有害事象の発現頻度

本試験全体で、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、投与 1 回あたり 0.23 件、被験者 1 例あたり 9.39 件、1000 人年あたり 3619.26 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 及び Table 14.3.1.1.11.1）。

また、治験薬との関連ありの重篤な有害事象は 3/85 例（3.5%）に 3 件認められた（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1）。

7）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

本試験全体で、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 57/85 例（67.1%）に 857 件認められ、投与 1 回あたり 0.25 件、被験者 1 例あたり 10.08 件、1000 人年あたり 3886.84 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 14.3.1.1.7 及び Table 14.3.1.1.7.1）。

8）治験薬投与に伴って発現した重篤な副作用／副作用の疑い・非重篤な副作用／副作用の疑いの発現頻度

本試験全体で、重篤な副作用／副作用の疑いは 7/85 例（8.2%）に 8 件認められ、投与 1 回あたり<0.01 件、被験者 1 例あたり 0.09 件、1000 人年あたり 36.28 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 14.3.1.2.4 及び Table 14.3.1.2.4.1）。

また、非重篤な副作用／副作用の疑いは 57/85 例（67.1%）に 913 件認められた（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2）。

9）全身性の有害事象の発現を伴う治験薬投与及びその割合

本試験全体で、治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に全身性の有害事象が発現した治験薬投与の数及びその割合は 50/3487 回（1.4%）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.3）。

10）局所的な注入部位反応の発現を伴う治験薬投与及びその割合

本試験全体で、治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に局所性の有害事象が発現した治験薬投与の数及びその割合は 17/3487 回（0.5%）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.3）。

11）忍容性不良及び／又は有害事象により注入速度の減速及び／又は投与中断若しくは投与中止に至った投与の数及び割合

本試験全体で、投与中断／投与中止又は注入速度の減速に至った投与の数及び割合は 123/3487 回（3.5%）であった。このうち、忍容性不良のために投与中断又は注入速度の減速に至った投与の数及び割合は 3/3487 回（0.1%）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）。

12）投与 1 回あたり、被験者 1 例あたり及び人年あたりに換算した全身性及び局所性の有害事象の発現頻度（治験薬との因果関係は問わない）

本試験全体で、全身性の有害事象は 73/85 例（85.9%）に 882 件認められ、投与 1 回あたり 0.25 件、被験者 1 例あたり 10.38 件、1000 人年あたり 4000.23 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 14.3.1.1.3 及び Table 14.3.1.1.3.1）。

また、局所性の有害事象は 30/85 例（35.3%）に 524 件認められ、投与 1 回あたり 0.15 件、被験者 1 例あたり 6.16 件、1000 人年あたり 2376.55 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 及び Table 14.3.1.1.2.1）。

13）投与 1 回あたり、被験者 1 例あたり及び人年あたりに換算した治験薬との関連ありの全身性及び局所性の有害事象の発現頻度

本試験全体で、治験薬との関連ありの全身性の有害事象は 42/85（49.4%）に 287 件認められ、投与 1 回あたり 0.08 件、被験者 1 例あたり 3.38 件、1000 人年あたり 1301.66 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 14.3.1.1.13 及び Table 14.3.1.1.13.1）。

また、治験薬との関連ありの局所性の有害事象は 27/85（31.8%）に 511 件認められ、投与 1 回あたり 0.15 件、被験者 1 例あたり 6.01 件、1000 人年あたり 2317.59 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 及び Table 14.3.1.1.12.1）。

14）投与 1 回あたり、被験者 1 例あたり及び人年あたりに換算した全身性及び局所性の副作用／副作用の疑いの発現頻度

本試験全体で、全身性の副作用／副作用の疑いは、投与 1 回あたり 0.11 件、被験者 1 例あたり 4.58 件、1000 人年あたり 1764.27 件認められた（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.3.1）。

また、局所性の副作用／副作用の疑いは、投与 1 回あたり 0.15 件、被験者 1 例あたり 6.16 件、1000 人年あたり 2376.55 件認められた（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.2.1）。

15）試験中止に至った有害事象を発現した被験者数

本試験全体で、試験中止に至った有害事象は 6/85 例（7.1%）に 7 件認められた（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1）。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 件であり、そのうち 2 件（慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー及び心不全）は治験薬との関連ありと判断された（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.2.2）。

16）免疫グロブリン、rHuPH20 又はその他の要因に対する免疫介在性反応の結果と考えられる中等度又は重度の有害事象の投与 1 回あたりの発現頻度及び割合

本試験では rHuPH20 又はその他の要因に対する免疫介在性反応の結果と考えられる中等度又は重度の有害事象として、免疫複合体による局所反応が 2/85 例（2.4%）に認められ、投与 100 回あたりの発現頻度は 0.0574 件であった。有害事象の内訳は、投与部位の 48 時間以上持続する硬結・結節、投与部位のジストロフィー又は線維性変化、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）が各 1 例（1.2%）であり、投与 100 回あたりの発現頻度は各 0.0287 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 14.3.1.1.6.1）。

17）局所的な注入部位反応がみられた被験者の数及び割合

本試験全体で、局所性の有害事象は 30/85 例（35.3%）に 524 件認められ、そのうち治験薬との関連ありと判断されたものは 27/85 例（31.8%）に 511 件認められた（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.1.2 及び Table 14.3.1.1.12）。

18）161403 試験で本剤群に無作為化された被験者の 8 週間の漸増投与期間、及び 161403 試験でプラセボ群に無作為化された被験者の 161505 試験の最初の 8 週間に、局所性の忍容性事象（忍容性不良及び又は有害事象による注入速度の減速、投与中断又は投与中止）がみられた被験者の数及び割合

161403 試験で本剤群に無作為化された被験者のうち、161403 試験の 8 週間の漸増投与期間中に局所性の忍容性事象が認められた被験者は 13/43 例（30.2%）であった。また、161403 試験でプラセボ群に無作為化された被験者のうち、161505 試験の最初の 8 週間で局所性の忍容性事象が認められた被験者は 6/42 例（14.3%）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.4.1）。

19）局所的な注入部位反応がみられた被験者の数及び割合（投与間隔、投与部位あたりの投与速度及び投与量別の解析）

本試験全体で、局所性の有害事象は 30/85 例（35.3%）に認められた。局所性の有害事象が認められた 30 例の投与間隔別の内訳は、3 週間隔投与を受けていた被験者が 8 例、4 週間隔投与を受けていた被験者が 22 例であった。また、最大投与速度別の内訳は、480 mL/hr（最大投与速度の中央値）未満及び以上で各 15 例であった。投与量別の内訳は、620.0 mL（投与量の中央値）未満及び以上で各 15 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 14.2.5.4.2）。

20）抗 rHuPH20 抗体の抗体価が 161403 試験のベースライン値から 4 倍以上上昇した被験者の数及び割合

本試験期間中に抗 rHuPH20 抗体の抗体価が 161403 試験のベースライン値から 4 倍以上上昇した被験者は 16/85 例（18.8%）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.5.4.3）。

④ 免疫原性（主要評価項目）

本試験では、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。そのうち 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）。

抗 rHuPH20 中和抗体の発現が認められた 2 例では、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）はみられず、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。

また、抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体が発現した被験者（14 例）における抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体の発現前及び発現後での有害事象発現頻度はそれぞれ 71.4%（10/14 例）及び 92.9%（13/14 例）であり、抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体の発現前に比べ、発現後の有害事象発現頻度が高かったが、これは大部分の被験者（11/14 例）が本試験の最初の評価時点（Week 12）で抗体価 160 以上の抗 rHuPH20 結合抗体の発現がみられたことによる観察期間の違いに起因すると考えられた。

その他の免疫原性に関連する評価項目の結果は以下のとおりであった。

・本試験期間中に抗 rHuPH20 結合抗体の抗体価が 161403 試験のベースライン時の抗体価まで低下した被験者は 12/85 例（14.1%）、本試験中止時に抗体価が 160 未満まで低下した被験者は 63/85 例（74.1%）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.3.4.3.1）。
・本試験期間中に抗 rHuPH20 結合抗体の抗体価が 10,000 を超えた被験者は 8/85 例（9.4%）であり、そのうち 2 例で抗 rHuPH20 中和抗体の発現がみられた。Hyal-1, 2 及び 4 との交差反応性が認めら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 14.3.4.3.1）。

⑤ その他の安全性の結果

1）特に注目すべき有害事象

本試験では、アレルギー反応、免疫複合体を介した局所反応及び全身反応、並びに血栓塞栓性事象を特に注目すべき有害事象と定義した。これらの具体的な病状及び症状は、添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Appendix 16.1.9 統計解析計画書 6.6.2 項に記載した。

本試験全体で、特に注目すべき有害事象は 6/85 例（7.1%）に認められた。内訳は、アレルギー反応が 1 例（1.2%）、免疫複合体を介した局所反応が 3 例（3.5%）、血栓塞栓性事象が 2 例（2.4%）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）。

また、中等度又は重度の特に注目すべき有害事象は 3/85 例（3.5%）に認められた。内訳は、免疫複合体を介した局所反応が 2 例（2.4%）、血栓塞栓性事象が 1 例（1.2%）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）。

2）臨床検査、バイタルサイン及び身体所見

<u>臨床検査</u>

本試験期間中の血液学的検査及び生化学検査のパラメータについて、161403 試験でプラセボ群であった被験者と本剤群であった被験者との間で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時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）。

<u>バイタルサイン及び身体所見</u>

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（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、12.5.1 項）。

3）有効性の結果

① 有効性（探索的評価項目）

1）再発率

再発率は、「調整 INCAT スコアが 2 回連続の評価でベースラインから 1 ポイント以上上昇した被験者の割合（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）」と定義した。

INCAT 評価を 2 回連続で評価し、再発判定が可能であった被験者 77 例のうち、再発が認められた被験者は 10 例であり、再発率は 13.0%（10/77 例）であった。また、1 年間及び 6 ヵ月間の再発率はそれぞれ 4.5%及び 2.3%であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1.1）。

2）CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合

CIDP の機能障害の悪化は、「調整 INCAT スコアが 2 回連続の評価でベースラインから 1 ポイント以上上昇、より障害が認められる手の握力がベースラインから 8 kPa 以上低下、R-ODS の合計スコアがベースラインから 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と定義した。

本試験で CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合は 55.9%（38/68 例）であった。

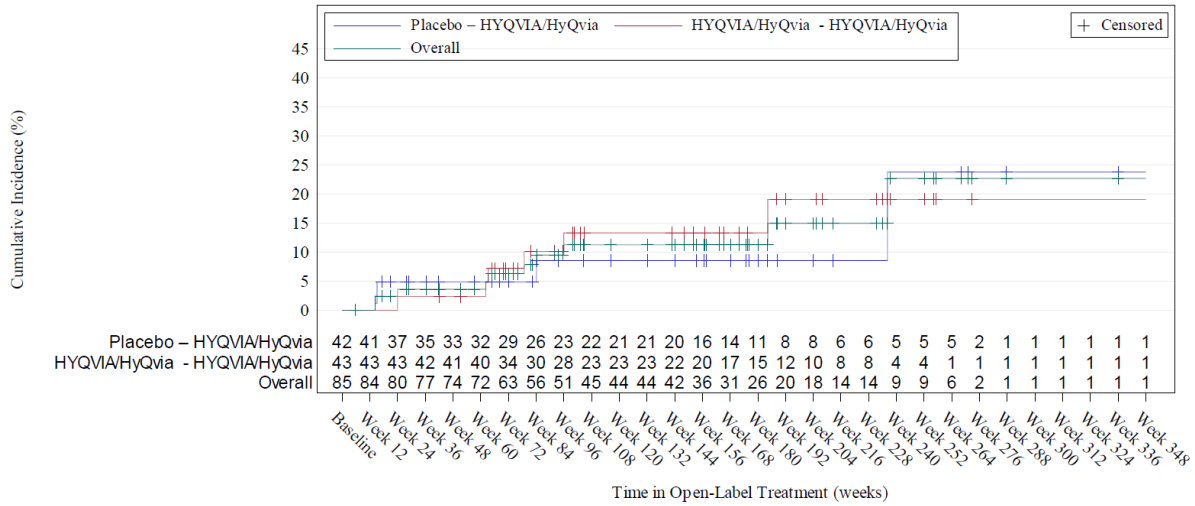
CIDP の機能障害の悪化の定義に用いた指標のうち、調整 INCAT スコアが 2 回連続の評価でベースラインから 1 ポイント以上上昇した被験者の割合は 14.7%（10/68 例）であった。また、より障害が認められる手の握力がベースラインから 8 kPa 以上低下した被験者の割合は 35.3%（24/68 例）であり、R-ODS の合計スコアがベースラインから 4 ポイント以上低下した被験者の割合は 25.0%（17/68 例）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.7）。

3）再発までの期間

再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-1 に示した。

本試験において再発は 10/77 例（13.0%）に認められた。再発までの日数の算術平均値（SD）は 945.0（548.6）日であった。

一方、67/77 例（87.0%）は本試験終了までに再発することなく試験終了を迎えた。再発が認められた被験者は全体の半数未満であったため、再発までの期間の中央値は算出できなかった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.1.2）。



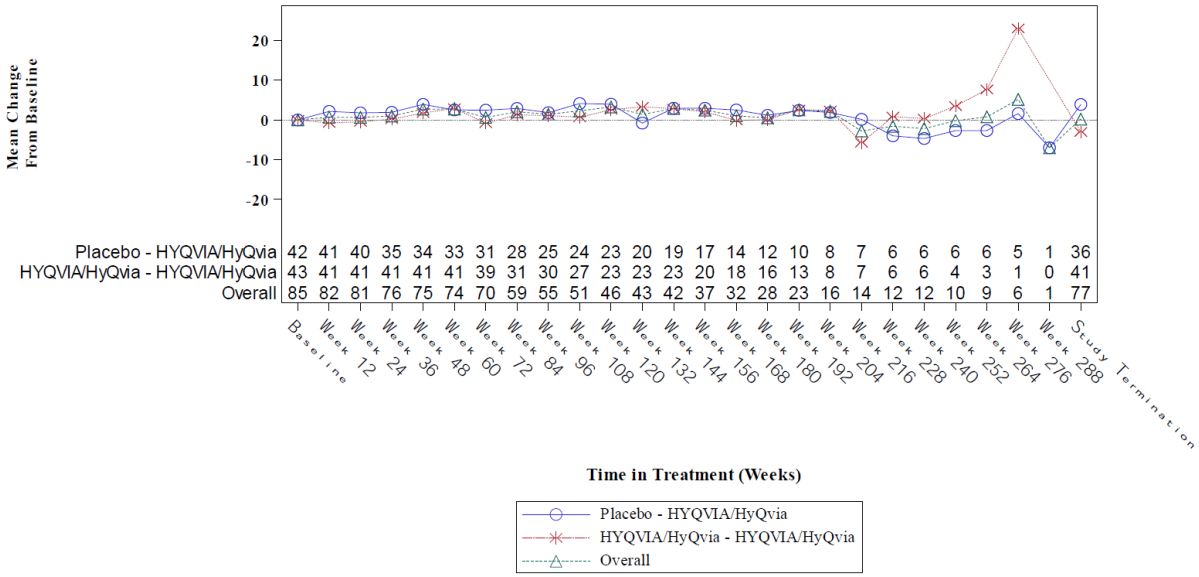
出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.1.3
HYQVIA/HyQvia: TAK-771; IP: Investigational Product
Safety analysis set includes all subjects who received any IP in Study 161505.
Curves were estimated using the Kaplan-Meier method. Time to relapse was calculated as: date of relapse – date of initial dose of IP in Study 161505 + 1. Subjects who did not relapse in Study 161505 were censored with time to censoring calculated as: date of treatment discontinuation – date of initial dose of IP in 161505 + 1.

図 2.7.6.6-1　再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（161505 試験：安全性解析対象集団）

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

R-ODS スコア（centile）のベースラインからの変化量の算術平均値の推移を図 2.7.6.6-2 に示した。

試験期間中のいずれかの評価時点で、R-ODS スコアのベースラインからの 4 ポイント以上の変化がみられた被験者の割合は 31.0%（26/84 例）であった。また、R-ODS スコアの算術平均値（SD）は、ベースライン時点及び試験終了時点でそれぞれ 62.1（17.89）及び 62.4（18.55）であり、R-ODS スコアは試験期間を通して安定していた（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.1 及び Table 14.2.2.2）。



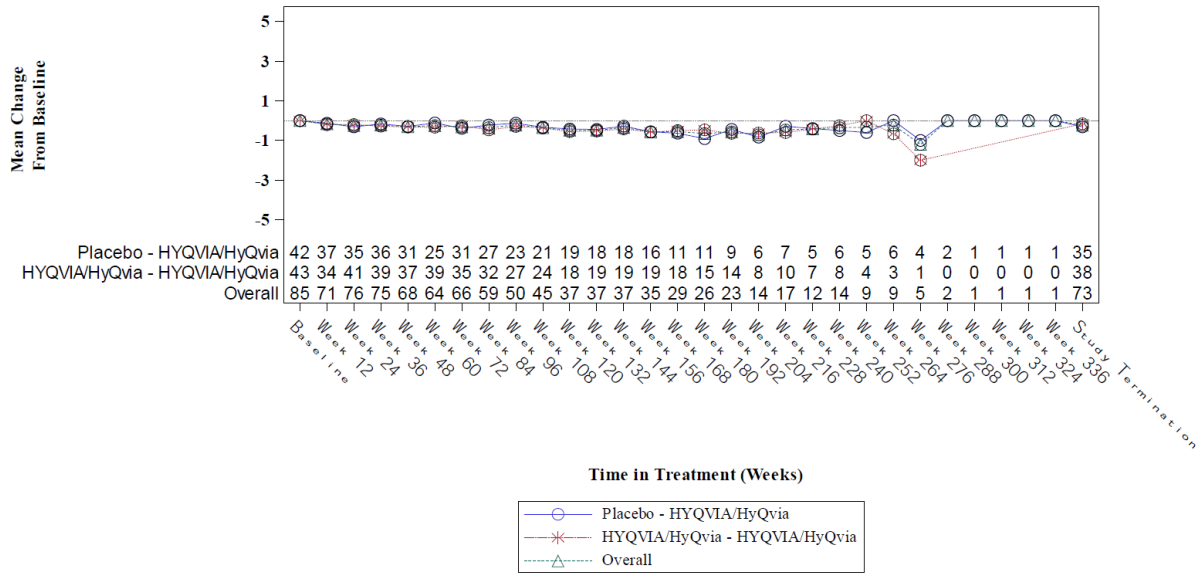
出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.2.2.2
HYQVIA/HyQvia: TAK-771; IP: Investigational product; R-ODS: Rasch-Built Overall Disability Scale
Baseline value is defined as the assessment at end of study visit in study 161403 with non-missing values, if no value is available from the Baseline 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.
Displaying R-ODS centile metric score.
Figure displays number of subjects with post-baseline assessment at each timepoint.
Study Termination timepoint includes the last assessment performed on or after the End of Treatment visit.

図 2.7.6.6-2　R-ODS スコア（centile）のベースラインからの変化量の算術平均値の推移
（161505 試験：安全性解析対象集団）

5）調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量

調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量の算術平均値の推移を図 2.7.6.6-3 に示した。

ベースライン時点及び試験終了時点の調整 INCAT スコアの算術平均値（SD）は、それぞれ 2.3（1.40）及び 2.1（1.59）であり、試験期間の大部分でベースライン値を下回った。また、投与レジメンによる違いはみられなかった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.3）。



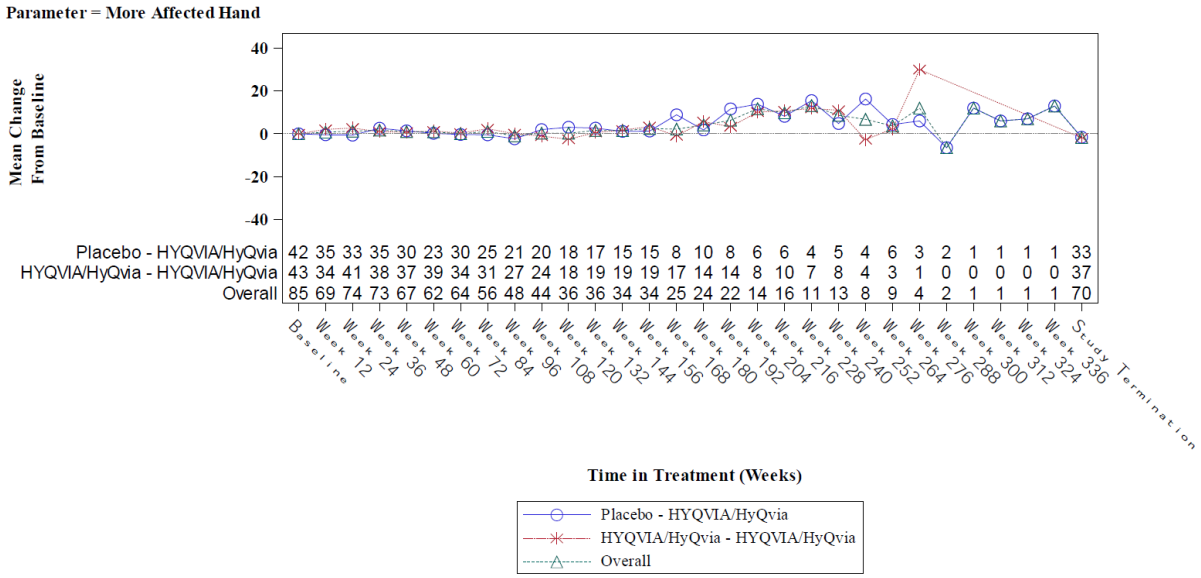
出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.2.3.1
HYQVIA/HyQvia: TAK-771; INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; IP: Investigational Product
Baseline value is defined as the assessment at end of study visit in study 161403 with non-missing values, if no value is available from the Baseline 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.
Figure displays number of subjects with post-baseline assessment at each timepoint.
Study Termination timepoint includes the last assessment performed on or after the End of Treatment visit.

図 2.7.6.6-3　調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量の算術平均値の推移
（161505 試験：安全性解析対象集団）

6）より障害が認められる手の握力（3 回測定したうちの最大値）がベースラインから 8 kPa 以上変化した被験者の割合

より障害が認められる手の握力のベースラインからの変化量の算術平均値の推移を図 2.7.6.6-4 に示した。

より障害が認められる手の握力がベースラインから 8 kPa 以上変化した被験者の割合は 47.0%（39/83 例）であった。また、より障害が認められる手の握力の算術平均値（SD）は、ベースライン時点及び試験終了時点でそれぞれ 67.1（27.44）kPa 及び 63.5（30.53）kPa であり、試験期間を通して握力の変化はほとんどみられなかったものの、全体的にベースライン値を上回っており、安定した臨床経過と一致していた（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.4 及び Table 14.2.2.5）。



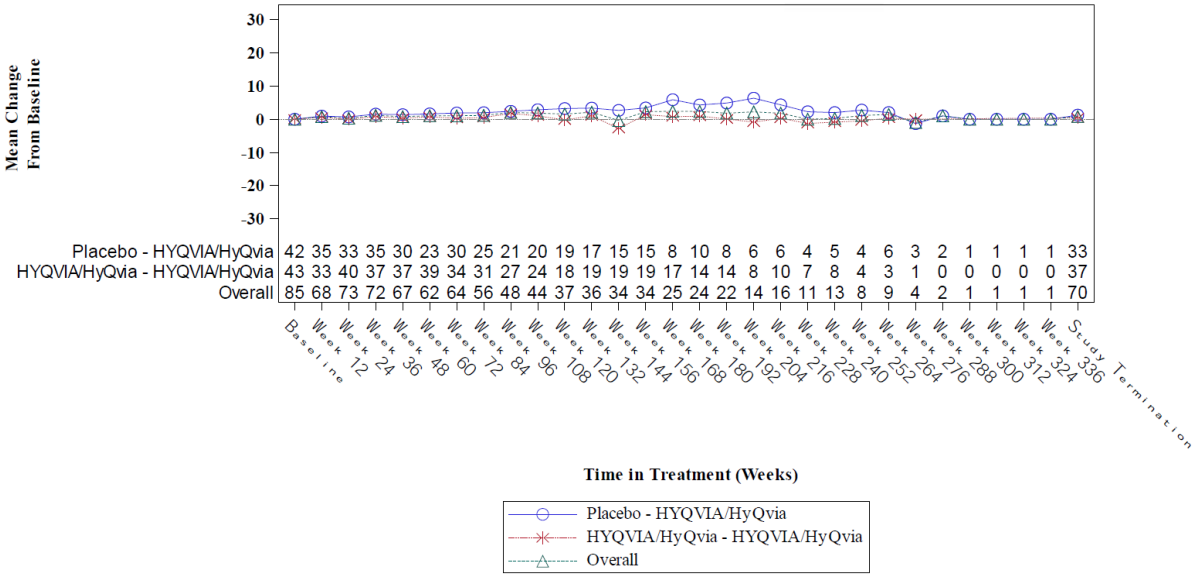
出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.2.5.1
HGS: Hand Grip Strength; HYQVIA/HyQvia: TAK-771; IP: Investigational Product
The maximum for each hand is the maximum of the available measurements for the specified hand at the time of the assessment. All grip strength measurements are in kPa.
Baseline value is defined as the assessment at end of study visit in study 161403 with non-missing values, 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.
Figure displays number of subjects with post-baseline assessment at each timepoint.
Study Termination timepoint includes the last assessment performed on or after the End of Treatment visit.

図 2.7.6.6-4　より障害が認められる手の握力のベースラインからの変化量の算術平均値の推移（161505 試験：安全性解析対象集団）

7）MRC 合計スコアのベースラインからの変化量

MRC 合計スコアのベースラインからの変化量の算術平均値の推移を図 2.7.6.6-5 に示した。

MRC 合計スコアの算術平均値（SD）は、ベースライン時点及び試験終了時点でそれぞれ 55.4（5.04）及び 56.0（4.89）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.6）。



出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Figure 14.2.2.6.1
HYQVIA/HyQvia: TAK-771; IP: Investigational Product; MRC: Medical Research Council
Baseline value is defined as the assessment at end of study visit in study 161403 with non-missing values, 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.
Figure displays number of subjects with post-baseline assessment at each timepoint.
Study Termination timepoint includes the last assessment performed on or after the End of Treatment visit.

図 2.7.6.6-5　MRC 合計スコアのベースラインからの変化量の算術平均値の推移
（161505 試験：安全性解析対象集団）

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

代替 R-ODS スコアの算術平均値（SD）は、ベースライン時点及び試験終了時点でそれぞれ 25.4（7.18）及び 25.3（7.89）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.2.1）

② 患者報告アウトカム（探索的評価項目）

1）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（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、11.1.1.4.1 項）。

2）EQ-5D スコアのベースラインからの変化量

European quality of life 5 dimensions 3-level version（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（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、11.1.1.4.2 項）。

3）医療リソースの利用

本試験全体で、計画的な受診を除く医療リソースの利用は 31/85 例（36.5%）で報告された。1 人年あたりの医療リソース利用頻度は 1.08 件であり、再発がみられなかった被験者（0.90 件／人年）に比べ、再発がみられた被験者（2.83 件／人年）で利用頻度が高かった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、11.1.1.4.3 項及び Table 14.2.2.10）。

4）治療満足度

試験終了時点における Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9（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（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、11.1.1.4.4 項）。

5）治療の好み

治療の好みの評価では、本剤を好んだ被験者が 84.1%（69/82 例）、前治療を好んだ被験者が 4.9%（4/82 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 14.2.2.12）。

6）患者心象変化（PGIC）

PGIC 評価では、大部分の被験者が Very much improved（12.7%、9/71 例）、Much improved（29.6%、21/71 例）及び Minimally improved（25.4%、18/71 例）のいずれかを選択した（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.2.13）。

③ 血清中総 IgG トラフ濃度（探索的評価項目）

本試験で治験薬投与を受けた 85 例において、本試験のベースライン時の血清中総 IgG トラフ濃度の平均値（SD）は 1360.8（409.05）mg/dL であり、161403 試験でプラセボ群であった被験者 42 例（プラセボ－本剤群）では 1187.9（299.74）mg/dL、161403 試験で本剤群であった被験者 43 例（本剤－本剤群）では 1529.7（433.37）mg/dL であった。また、本試験終了時の全体の平均値（SD）は 1602.1（497.91）mg/dL であり、プラセボ－本剤群では 1497.9（344.51）mg/dL、本剤－本剤群では 1691.0（588.51）mg/dL であった。本試験終了時のベースラインからの変化量（SD）は全体で 238.0（441.90）mg/dL であり、プラセボ－本剤群では 336.3（358.40）mg/dL、本剤－本剤群では 154.0（491.20）mg/dL であった。これらの結果から、161403 試験でプラセボ群であった被験者に本試験で本剤を投与することにより血清中総 IgG 濃度が上昇し、161403 試験で本剤群であった被験者と同程度の血清中総 IgG 濃度が維持されることが示された（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書、Table 14.2.4.1）。

また、血清中総 IgG トラフ濃度と CIDP の再発の間に関連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、Table 14.2.4.2）。

4）結論

本試験で CIDP 患者に本剤を長期投与（曝露人年：約 220 人年）したときの結果から、本剤は CIDP 患者が安定した臨床経過を維持するための有用な長期治療オプションになることが示され、161403 試験で得られた本剤の有効性成績が裏付けられた。

また、CIDP の維持療法として本剤を長期投与したときの安全性プロファイルは良好であり、新たな安全性シグナルは認められなかった。また、本試験で得られた安全性プロファイルは、161403 試験で得られた安全性プロファイルと一貫していた。本試験でみられた有害事象の大部分は、軽度かつ対処可能なものであった。

本試験では、死亡に至った有害事象（胆管細胞癌）が 1 例で報告されたが、当該事象は治験薬との関連なしと判断された。溶血及びその他の臨床検査パラメータの結果から安全上の懸念は認められず、バイタルサイン及び身体検査においてベースラインからの実質的な変化はみられなかった。

（3）試験成績（施設 530 の被験者を除外した解析結果）

1）有効性の結果

施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団 78 例における有効性等の解析結果を以下に要約した。

① 有効性（探索的評価項目）

1）再発率

再発率は、「調整 INCAT スコアが 2 回連続の評価でベースラインから 1 ポイント以上上昇した被験者の割合（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）」と定義した。

INCAT 評価を 2 回連続で評価し、再発判定が可能であった被験者 70 例のうち、再発が認められた被験者は 10 例であり、再発率は 14.3%（10/70 例）であった。また、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（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）。

2）CIDP の機能障害の悪化がみられた被験者の割合

CIDP の機能障害の悪化は、「調整 INCAT スコアが 2 回連続の評価でベースラインから 1 ポイント以上上昇、より障害が認められる手の握力がベースラインから 8 kPa 以上低下、R-ODS の合計スコアがベースラインから 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と定義した。

本試験で 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。

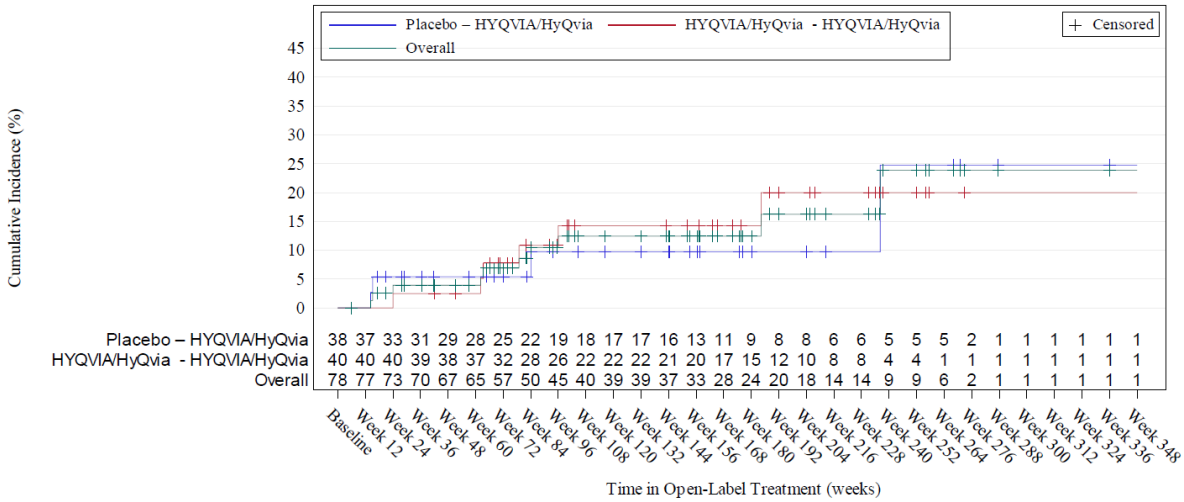
CIDP の機能障害の悪化の定義に用いた指標のうち、調整 INCAT スコアが 2 回連続の評価でベースラインから 1 ポイント以上上昇した被験者の割合は 16.4%（10/61 例）であった。また、より障害が認められる手の握力がベースラインから 8 kPa 以上低下した被験者の割合は 39.3%（24/61 例）であり、R-ODS の合計スコアがベースラインから 4 ポイント以上低下した被験者の割合は 24.6%（15/61 例）であった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.7.x）。

3）再発までの期間

再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-6 に示した。

本試験において再発は 10/70 例（14.3%）に認められた。再発までの日数の算術平均値（SD）は 939.8（566.0）日であった。

一方、60/70 例（85.7%）は本試験終了までに再発することなく試験終了を迎えた。再発が認められた被験者は全体の半数未満であったため、再発までの期間の中央値は算出できなかった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.1.2.x）。



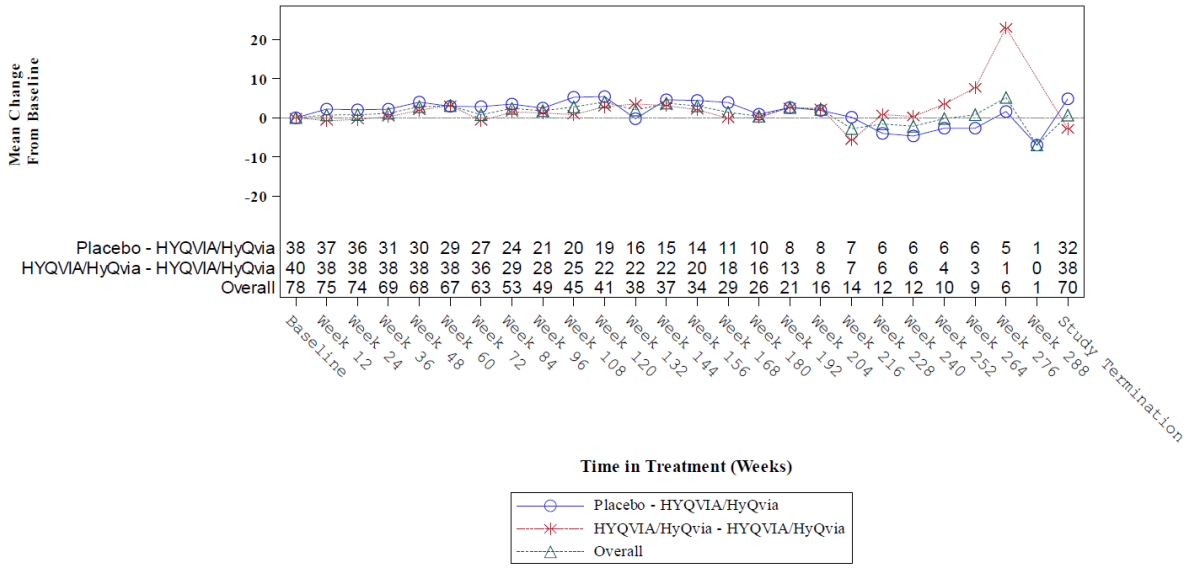
出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Figure 14.2.1.3.x
HYQVIA/HyQvia: TAK-771; IP: Investigational Product
Safety analysis set includes all subjects who received any IP in Study 161505.
Curves were estimated using the Kaplan-Meier method. Time to relapse was calculated as: date of relapse – date of initial dose of IP in Study 161505 + 1. Subjects who did not relapse in Study 161505 were censored with time to censoring calculated as: date of treatment discontinuation – date of initial dose of IP in 161505 + 1.

図 2.7.6.6-6　再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線
（161505 試験：施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団）

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

R-ODS スコア（centile）のベースラインからの変化量の算術平均値の推移を図 2.7.6.6-7 に示した。

試験期間中のいずれかの評価時点で、R-ODS スコアのベースラインからの 4 ポイント以上の変化がみられた被験者の割合は 29.9%（23/77 例）であった。また、R-ODS スコアの算術平均値（SD）は、ベースライン時点及び試験終了時点でそれぞれ 62.1（17.79）及び 63.0（18.16）であり、R-ODS スコアは試験期間を通して安定していた（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.1.x 及び Table 14.2.2.2.x）。



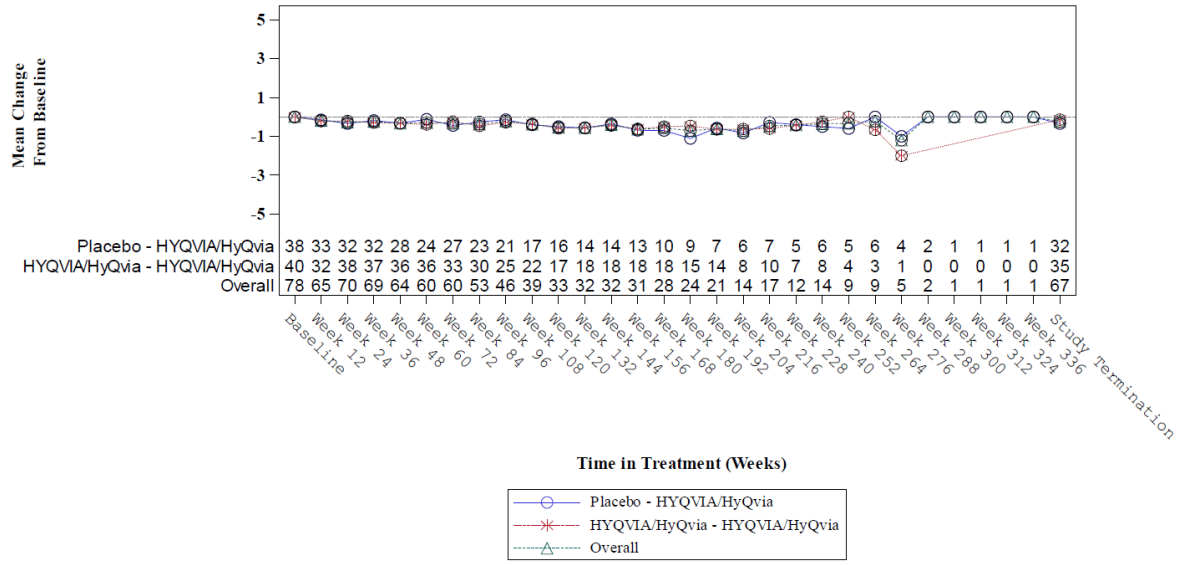
出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Figure 14.2.2.2.2.x
HYQVIA/HyQvia: TAK-771; IP: Investigational product; R-ODS: Rasch-Built Overall Disability Scale
Baseline value is defined as the assessment at end of study visit in study 161403 with non-missing values, if no value is available from the Baseline 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.
Displaying R-ODS centile metric score.
Figure displays number of subjects with post-baseline assessment at each timepoint.
Study Termination timepoint includes the last assessment performed on or after the End of Treatment visit.

図 2.7.6.6-7　R-ODS スコア（centile）のベースラインからの変化量の算術平均値の推移
（161505 試験：施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団）

5）調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量

調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量の算術平均値の推移を図 2.7.6.6-8 に示した。

ベースライン時点及び試験終了時点の調整 INCAT スコアの算術平均値（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。また、投与レジメンによる違いはみられなかった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.3.x）。



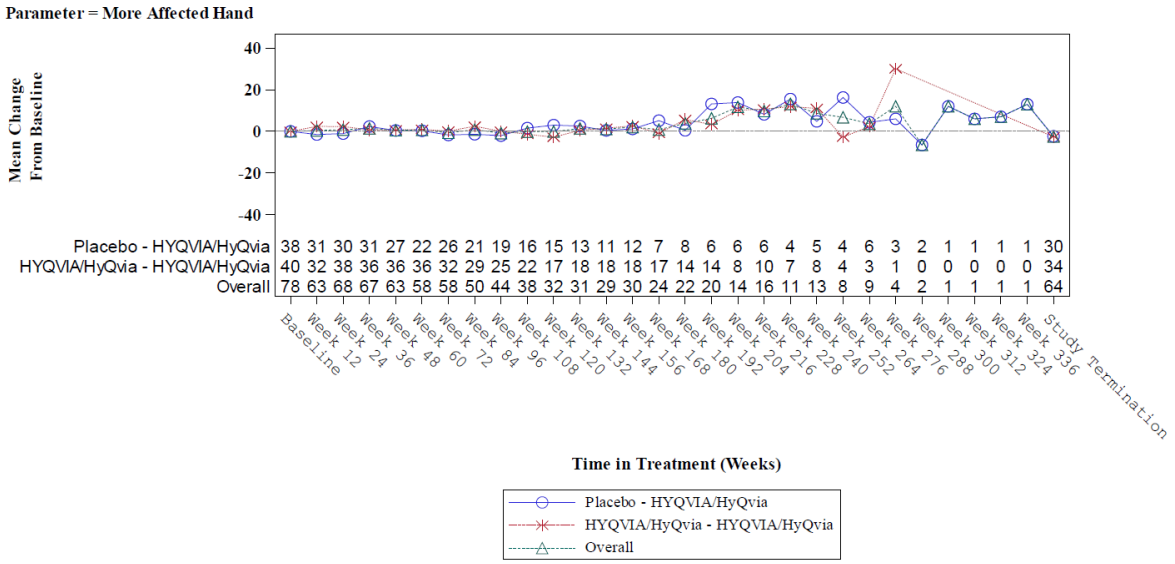
出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Figure 14.2.2.3.1.x
HYQVIA/HyQvia: TAK-771; INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; IP: Investigational Product
Baseline value is defined as the assessment at end of study visit in study 161403 with non-missing values, if no value is available from the 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.
Figure displays number of subjects with post-baseline assessment at each timepoint.
Study Termination timepoint includes the last assessment performed on or after the End of Treatment visit.

図 2.7.6.6-8　調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量の算術平均値の推移
（161505 試験：施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団）

6）より障害が認められる手の握力（3 回測定したうちの最大値）がベースラインから 8 kPa 以上変化した被験者の割合

より障害が認められる手の握力のベースラインからの変化量の算術平均値の推移を図 2.7.6.6-9 に示した。

より障害が認められる手の握力がベースラインから 8 kPa 以上変化した被験者の割合は 48.7%（37/76 例）であった。また、より障害が認められる手の握力の算術平均値（SD）は、ベースライン時点及び試験終了時点でそれぞれ 66.5（27.75）kPa 及び 61.8（30.51）kPa であり、試験期間を通して握力の変化はほとんどみられなかったものの、全体的にベースライン値を上回っており、安定した臨床経過と一致していた（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.4.x 及び Table 14.2.2.5.x）。



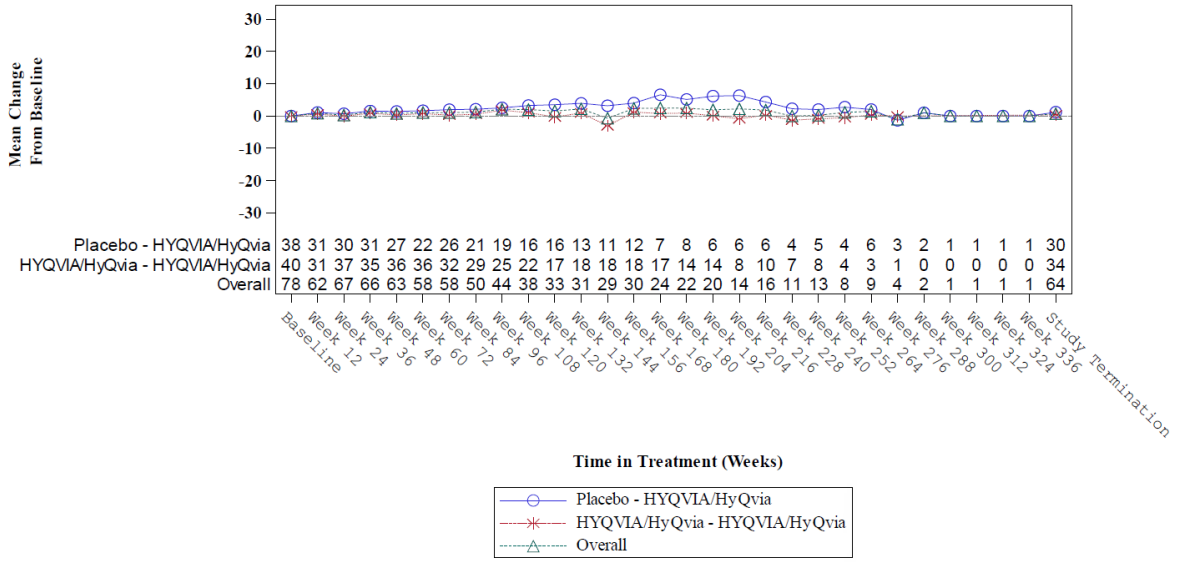
出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Figure 14.2.2.5.1.x
HGS: Hand Grip Strength; HYQVIA/HyQvia: TAK-771; IP: Investigational Product
The maximum for each hand is the maximum of the available measurements for the specified hand at the time of the assessment. All grip strength measurements are in kPa.
Baseline value is defined as the assessment at end of study visit in study 161403 with non-missing values, 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.
Figure displays number of subjects with post-baseline assessment at each timepoint.
Study Termination timepoint includes the last assessment performed on or after the End of Treatment visit.

図 2.7.6.6-9　より障害が認められる手の握力のベースラインからの変化量の算術平均値の推移（161505 試験：施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団）

7）MRC 合計スコアのベースラインからの変化量

MRC 合計スコアのベースラインからの変化量の算術平均値の推移を図 2.7.6.6-10 に示した。

MRC 合計スコアの算術平均値（SD）は、ベースライン時点及び試験終了時点でそれぞれ 55.5（4.96）及び 55.9（5.03）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 14.2.2.6.x）。



出典：添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Figure 14.2.2.6.1.x
HYQVIA/HyQvia: TAK-771; IP: Investigational Product; MRC: Medical Research Council
Baseline value is defined as the assessment at end of study visit in study 161403 with non-missing values, 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.
Figure displays number of subjects with post-baseline assessment at each timepoint.
Study Termination timepoint includes the last assessment performed on or after the End of Treatment visit.

図 2.7.6.6-10　MRC 合計スコアのベースラインからの変化量の算術平均値の推移
（161505 試験：施設 530 の被験者を除外した安全性解析対象集団）

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

代替 R-ODS スコアの算術平均値（SD）は、ベースライン時点及び試験終了時点でそれぞれ 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）

② 患者報告アウトカム（探索的評価項目）

1）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（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、2.1.1.4.1 項）。

2）EQ-5D スコアのベースラインからの変化量

European quality of life 5 dimensions 3-level version（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（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、2.1.1.4.2 項）。

3）医療リソースの利用

本試験全体で、計画的な受診を除く医療リソースの利用は 29/78 例（37.2%）で報告された。1 人年あたりの医療リソース利用頻度は 1.15 件であり、再発がみられなかった被験者（0.96 件／人年）に比べ、再発がみられた被験者（2.83 件／人年）で利用頻度が高かった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、2.1.1.4.3 項及び Table 14.2.2.10.x）。

4）治療満足度

試験終了時点における Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9（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（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、2.1.1.4.4 項）。

5）治療の好み

全般的な治療の好みの評価では、本剤を好んだ被験者が 85.3%（64/75 例）、前治療を好んだ被験者が 5.3%（4/75 例）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 14.2.2.12.x）。

6）患者心象変化（PGIC）

PGIC 評価では、大部分の被験者が Very much improved（13.8%、9/65 例）、Much improved（29.2%、19/65 例）又は Minimally improved（24.6%、16/65 例）のいずれかを選択した（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.2.13.x）。

③ 血清中総 IgG トラフ濃度（探索的評価項目）

本試験で治験薬投与を受けた 78 例において、本試験のベースライン時の血清中総 IgG トラフ濃度の平均値（SD）は 1370.5（423.68）mg/dL であり、161403 試験でプラセボ群であった被験者 38 例（プラセボ－本剤群）では 1186.6（312.80）mg/dL、161403 試験で本剤群であった被験者 40 例（本剤－本剤群）では 1545.2（444.20）mg/dL であった。また、本試験終了時の全体の平均値（SD）は 1612.7（513.06）mg/dL であり、プラセボ－本剤群では 1502.0（359.31）mg/dL、本剤－本剤群では 1705.9（602.67）mg/dL であった。本試験終了時のベースラインからの変化量（SD）は全体で 241.8（457.87）mg/dL であり、プラセボ－本剤群では 348.4（370.16）mg/dL、本剤－本剤群では 152.0（507.98）mg/dL であった。これらの結果から、161403 試験でプラセボ群であった被験者に本試験で本剤を投与することにより血清中総 IgG 濃度が上昇し、161403 試験で本剤群であった被験者と同程度の血清中総 IgG 濃度が維持されることが示された（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.4.1.x）。

また、血清中総 IgG トラフ濃度と CIDP の再発の間に関連は認められなかった（添付資料 5.3.5.2-2、161505 試験、治験総括報告書補遺、Table 14.2.4.2.x）。

2）結論

施設 530 の被験者を除外した有効性解析結果（曝露人年：200.691 人年）においても、本剤は CIDP 患者が安定した臨床経過を維持するための有用な長期治療オプションになることが

示され、161403 試験で得られた本剤の有効性成績が裏付けられた。施設 530 の被験者を除外した有効性解析結果は、2.7.6.6（2）4）で示した本試験の結論と一貫していた。

（4）参考文献

[1] Walton MK, Powers JH, 3rd Hobart J, Patrick D, Marquis P, Vamvakas S, et al. Clinical Outcome Assessments: Conceptual Foundation-Report of the ISPOR Clinical Outcomes Assessment-Emerging Good Practices for Outcomes Research Task Force. Value Health. 12015;18(6):741-52.（添付なし）

2.7.6.7 海外医師主導試験：多巣性運動ニューロパチー（MMN）患者を対象に遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）により吸収を促進させた皮下注用免疫グロブリン（fSCIG）の安全性を評価する試験（Herraets et al., 2019）

：添付資料番号 5.3.5.2-3（参考）

（1）試験方法

本試験はオランダで実施された医師主導試験であり、現地の倫理委員会により承認され、Clinicaltrials.gov 及び欧州臨床試験データベースに登録された。また、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従って実施された。

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
標題	Human immune globulin 10% with recombinant human hyaluronidase in multifocal motor neuropathy
著者	Herraets IJT, Bakers JNE, van Eijk RPA, Goedee HS, van der Pol WL, van den Berg LH.
出典	Journal of Neurology. 2019;266(11):2734-42. 〔一部の情報は Clinicaltrials.gov（NCT02885259）から補完した〕
試験の目的	多巣性運動ニューロパチー（MMN）患者を対象に、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）により吸収を促進させた皮下注用免疫グロブリン（fSCIG）を投与したときの安全性について、静注用免疫グロブリン（IVIG）と比較して評価する。
治験デザイン	本試験は前向き、非盲検試験であり、European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society（EFNS/PNS）による診断基準に基づき MMN と診断され、かつ 1 年以上安定して IVIG の維持療法を受けている患者を対象に実施した。 本試験は、IVIG 投与期（12 週間）及びそれに続く fSCIG 投与期（36 週間）の 2 期で構成された。 IVIG 投与期では 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 fSCIG 投与期では fSCIG の投与が行われ、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）。各来院では、ハンドヘルドダイナモメトリー（HHD）及び臨床検査を除くすべての評価項目を評価した。さらに HHD の評価を Visit 1、4 及び 7 に、臨床検査を Visit 3、5 及び 7 に実施した。 IVIG 投与期では、従前の IVIG 維持療法のレジメンを継続したときの神経学的機能を評価した。IVIG 投与期完了後は、IVIG から fSCIG に切り替えて、IVIG と同じ投与量及び投与頻度で fSCIG を投与した。fSCIG〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%及び rHuPH20〕は輸液ポンプを用いて投与した。なお、被験者が fSCIG の投与に慣れるよう、被験者ごとに漸増スケジュールを設定して投与量を徐々に増量した。通常、Week 1 に本来の投与量の 25%、Week 2 に本来の投与量の 50%、Week 3 に本来の投与量全量を投与した。IVIG の投与は、fSCIG での全量投与後に中止した。fSCIG の投与は被験者の自宅で行った。最初の 6 回の投与では、専門の看護師が被験者に fSCIG の投与方法を指導するとともに、潜在的な有害事象に対するモニタリング及び治療を行った。6 回目以降の投与では、被験者は fSCIG を在宅自己投与することが許可された。 fSCIG による治療中に被験者に筋力低下がみられた場合、有害事象の増加がみられなければ、治験担当医師は fSCIG の投与量を増量できることとした。筋力低下は次の 1 つ以上に該当する場合と定義した：Guy's Neurological Disability Scale（GNDS）において上肢又は下肢のいずれかのスコアが 1 ポイント以上上昇、Self-Evaluation Scale（SES）において 2 つ以上の運動動作でスコアが 1 ポイント以上上昇、HHD において症状がみられる 2 つ以上の筋群でスコアが 50%以上低下。fSCIG の投与量を増やしても改善がみられない場合、又は有害事象が発現した場合は、fSCIG の維持療法を中止し、IVIG の投与を再開することとした。 なお、fSCIG に関連した重篤な有害事象が発現した場合は、試験治療を中止することとした。また、有害事象が発現した場合は、試験治療を中止して以前の IVIG による治療に戻すか否かを治験担当医師又は被験者自身が決定できることとした。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
実施国及び実施施設数	オランダ 1 施設（UMC Utrecht）
計画被験者数	20 例
対象被験者及び選択／除外基準	選択基準： 以下の基準をすべて満たした者を適格とした。 1. MMN 発症時に 18 歳以上 99 歳以下であった者 2. 発症時に左右非対称の四肢脱力、又は末梢運動神経の少なくとも 2 部位で運動障害がみられ、特に上肢で顕著な障害があり、1 つ以上の筋で Medical Research Council（MRC）スコア 4 以下の障害性脱力が認められた者 3. 患部の四肢において腱反射の低下又は消失が認められた者 4. 事前に定めた基準に基づく確実（definite）又はほぼ確実（probable）な運動神経伝導ブロックが、1 部位で電気生理学的に確認された者 5. 過去の試験で定めた基準に基づき、IVIG で治療反応が認められた者 6. 試験開始前の 1 年間で安定して IVIG の維持療法を受けていた者 7. 患者は不利益を被ることなくいつでも同意を撤回できることを理解したうえで、試験開始前に書面で試験参加の同意を示した者 除外基準： 以下の基準のうちいずれかに該当した者は除外した。 1. 球症状又はその徴候がみられる者 2. 上位運動ニューロン徴候（痙縮、反射亢進、伸展性足底反応）がみられる者 3. 感覚異常の症状及び徴候があり、検査により感覚障害（振動覚を除く）が認められ、さらに感覚神経伝導検査で異常がみられる者 4. その他の神経障害（例：糖尿病性、鉛性、ポルフィリン性又は血管炎性神経障害、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、神経ライム症、放射線照射による神経障害、遺伝性圧脆弱性ニューロパチー、シャルコー・マリー・トゥース病、髄膜癌腫症）を有する者 5. 試験開始前 6 ヵ月以内に他の免疫抑制剤（シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン等）の投与を受けた者 6. 妊娠中又は授乳中の女性 7. 18 歳未満の者
使用薬剤、用法・用量及び投与期間	1. IVIG ・投与方法：静脈内投与 ・用法・用量：試験開始前に受けていた IVIG 維持療法と同じレジメン ・投与期間：12 週間 2. fSCIG ・投与方法：皮下投与 ・用法・用量：IVIG と同じレジメン ・投与期間：36 週間

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

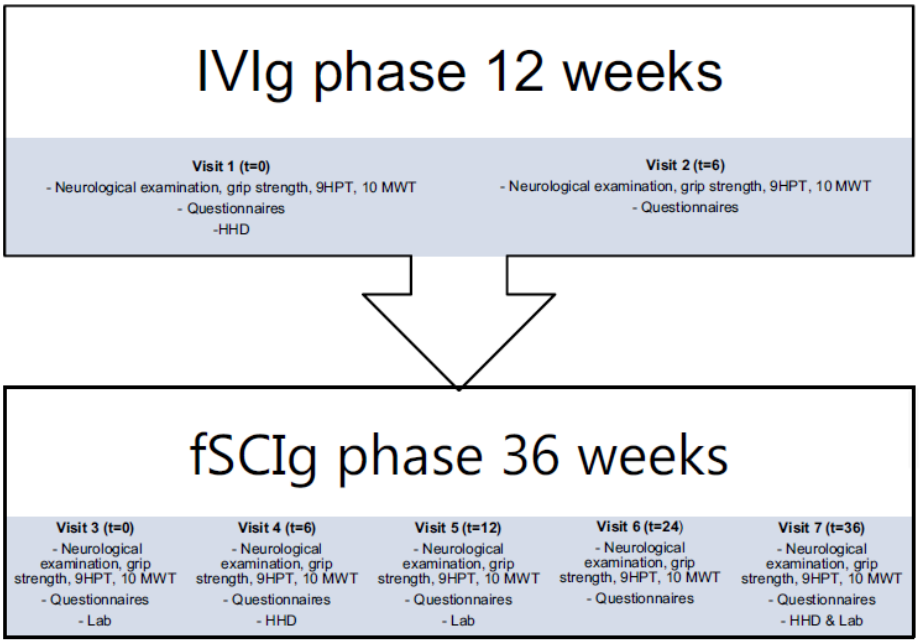
項　　目	内　　容
観察・検査・評価項目及び時期	
評価項目及び評価基準	主要評価項目： <u>安全性</u> 試験期間中は、標準化された質問票を用いて有害事象や臨床検査（fSCIG による溶血性貧血を評価するためのヘモグロビン、ヘマトクリット、ハプトグロビン、網状赤血球、乳酸脱水素酵素、ビリルビン及び直接クームス試験を含む）等の安全性情報を記録した。また、抗 rHuPH20 抗体評価用血液検体を採取し、rHuPH20 結合抗体陽性と有害事象の関連を評価した。 副次評価項目： <u>筋力及び障害の評価</u> すべての被験者で標準化された神経学的検査を行った。筋力の評価では、左右各 18 種類の筋群（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 MRC スコアを評価し、合計スコアを算出した。また、HHD による筋力の評価では、理学療法士が microFET2（Hoggan health industries, Draper, UT, USA）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、GNDS 及び SES を用いて評価した。手の機能及び指の巧緻性の評価では、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。 <u>治療満足度</u> 被験者の治療満足度について 0～10 点の視覚アナログスケール（VAS）で評価した。
解析方法	すべてのデータのうち、連続変数については中央値及び範囲、カテゴリー変数については度数及び割合により要約した。fSCIG の投与を継続した被験者と中止した被験者の臨床的特性の比較では、連続変数については Mann–Whitney U-test、カテゴリー変数については Fisher’s exact test を用いて解析した。IVIG と fSCIG の有害事象の発現頻度の比較（発現件数に基づく）では Fisher’s exact test を用いて解析した。 被験者が fSCIG から IVIG に切り替えた場合は、fSCIG の投与期間を算出した。さらにイベント発生までの時間を Kaplan-Meier 曲線を用いて可視化し、Cox 比例ハザードモデルを用いて fSCIG の投与期間に影響するベースライン因子を解析した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

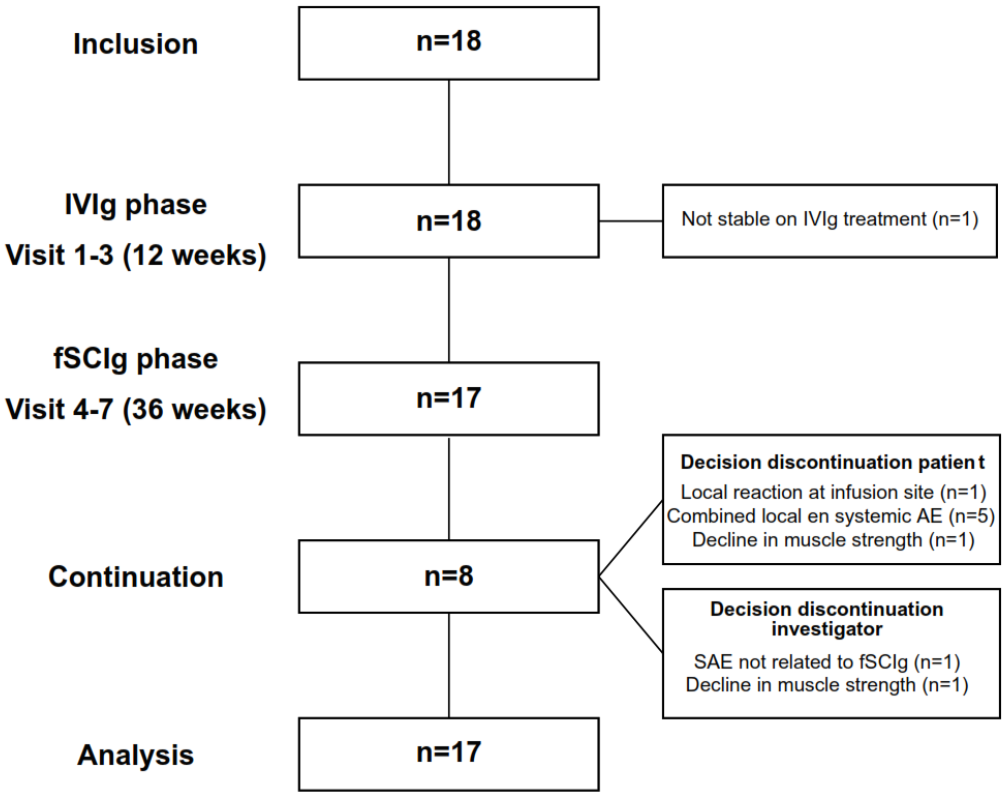
項　　目	内　　容
解析方法（続き）	HHD のデータは、ベースライン（Visit 1）から fSCIG 投与期の最初の評価時点（Visit 4）までの平均変化量を算出し、対応のある t 検定を用いて解析した。経時的データは線形混合効果モデル（LMM）を用いて解析した。反復測定によるデータの依存性は被験者ごとのランダム切片により説明し、薬剤（IVIG 又は fSCIG）及び評価時点（月単位）を固定効果として、両因子の有意性を尤度比検定により解析した。本試験は探索的試験であるため、多重検定の調整は行わず、結果は $p<0.05$ の場合に有意であるとみなした。LMM は lme4 パッケージ（バージョン 1.1～12）の lmer を用いたが、それ以外のすべての解析は SPSS 22（SPSS Inc.）を用いた。
試験期間	2016 年 11 月～2018 年 2 月

（2）試験成績

1）被験者の内訳

本試験に組み入れられた被験者の内訳を図 2.7.6.7-1 に、fSCIG 投与期に組み入れられた 17 例の被験者背景を表 2.7.6.7-2 に示した。

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 fSCIG 投与期に組み入れられた。そのうち 2 例が fSCIG 投与中止後の Visit 4 において追跡不能となり、1 例がヘルニアの手術のため Visit 4 において欠測となった。また、治験実施計画書に従い、1 例が IVIG 投与中に、3 例が fSCIG 投与中にそれぞれ投与量の増量を必要とした。



出典：添付資料 5.3.5.2-3、Figure 1
fSCIg: hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin, IVIg: intravenous immunoglobulins, SAE: serious adverse event, AE: adverse event

図 2.7.6.7-1　被験者の内訳

表 2.7.6.7-2　fSCIG 投与期に組み入れられた 17 例の被験者背景

	Total cohort (N=17)	Continuation fSCIg (N=8)	Discontinuation fSCIg (N=9)	p-value
Age at inclusion (years)	57.7 (36.5–69.5)	61.6 (36.5–69.5)	50.2 (46.2–68.9)	0.16
Sex (male)	14 (82.4)	7 (87.5)	7 (77.8)	>0.99
Symptom duration (years)	6.9 (2.0–29.9)	6.6 (2.0–29.9)	10.2 (4.9–23.9)	0.67
Duration of IVIg therapy (years)	4.9 (1.2–23.8)	4.3 (1.2–23.8)	4.9 (1.2–13.5)	0.88
Dosage IVIg (g/kg)	0.5 (0.3–2.2)	0.4 (0.3–2.2)	0.6 (0.4–0.6)	0.37
Interval IVIg (days)	21 (7.0–35.0)	21.0 (7.0–28.0)	21.0 (7.0–35.0)	0.37
Abnormal CSF protein	5/6 (83.3)	3/4 (75.0)	2/2 (100.0)	>0.99
Abnormal MRI brachial plexus	6/10 (60.0)	2/5 (40.0)	4/5 (80.0)	0.52
Presence of anti-GM1 autoantibodies	11/16 (68.8)	7/8 (87.5)	4/8 (50.0)	0.28

出典：添付資料 5.3.5.2-3、Table 1

CSF: cerebrospinal fluid; fSCIg: hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin, g/kg: grams per kilogram, IVIg: intravenous immunoglobulins

Data are shown for the total cohort (n=17) and for patients that continued with fSCIg (n=8) and discontinued with fSCIg (n=9). Data are in median (range) or n (%)

2）投与中止理由

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。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。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（表 2.7.6.7-2）。

fSCIG 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）〕により投与を中止し、筋力低下がみられた 1 例は fSCIG 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った。また、2 例〔fSCIG と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 fSCIG 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。

なお、投与継続と相関を示す評価指標（治療満足度、GNDS、SES、10MWT 及び 9-HPT）について検討したところ、治療満足度が fSCIG の投与継続に関連する唯一の指標であり、すなわち、IVIG 投与期における治療満足度が高いことが、fSCIG の投与継続に寄与していた（ハザード比：0.31、95% CI：0.12～0.83、p=0.007）。fSCIG の投与を継続した被験者の割合は、IVIG に対する治療満足度が 8 以上の被験者では 78%であったのに対し、IVIG に対する治療満足度が 8 未満の被験者では 25%であった。

3）安全性

IVIG 及び fSCIG 投与でみられた有害事象の発現頻度（Frequency：発現件数及び例数、Rate：人年あたりの発現件数）を表 2.7.6.7-3 に示した。

fSCIG では、IVIG に比べ、全身性有害事象の発現頻度が低かった（IVIG 投与で 87 件、fSCIG 投与で 35 件、p=0.04）。また、fSCIG では、IVIG に比べ、頭痛及び全身倦怠感の発現頻度が低かったものの（それぞれ p<0.01 及び p<0.01）、痙攣及び注射部位の局所反応の発現頻度は高かった（それぞれ p=0.03 及び p<0.01）。溶血性貧血の発現は認められず、また、fSCIG 投与開始後に rHuPH20 結合抗体が確認された被験者も認められなかった。

本試験では 2 例で 3 件の重篤な有害事象（冠動脈疾患、虚血性脳卒中及び糖尿病）が報告された。重篤な有害事象はいずれも fSCIG 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、fSCIG 投与中の 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 Visit 1～3 で報告されなかった事象であり、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。

もう 1 例では、それまで受けていた高用量（IgG 40 g）の IVIG 維持療法に加えて低用量（IgG 10 g）の fSCIG を 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。

表 2.7.6.7-3　IVIG 及び fSCIG 投与でみられた有害事象の発現頻度

	IVIg		fSCIg		
	Frequency	Rate	Frequency	Rate	p-value
Any systemic adverse event／全身性有害事象	81 (14)	11.6	35 (11)	5.0	0.02
Skin reactions／皮膚反応	12 (5)	1.6	6 (4)	0.9	0.79
Dizziness／浮動性めまい	4 (2)	0.5	2 (2)	0.3	1.00
Headache／頭痛	26 (6)	3.5	6 (3)	0.9	<0.01
General malaise／全身倦怠感	17 (6)	2.3	2 (2)	0.3	<0.01
Fatigue／疲労	18 (5)	2.4	8 (3)	1.1	0.36
Increased hunger sensation／空腹感の増大	4 (1)	0.5	3 (1)	0.4	0.43
Cramps／痙攣	1 (1)	0.1	5 (4)	0.7	0.03
Diarrhea／下痢	0 (0)	0.0	1 (1)	0.1	0.39
Dry mouth／口内乾燥	0 (0)	0.0	1 (1)	0.1	0.39
Nausea／悪心	0 (0)	0.0	1 (1)	0.1	0.39
Lumbago／腰痛	1 (1)	0.1	0 (0)	0.0	>0.99
Palpitations／動悸	1 (1)	0.1	0 (0)	0.0	>0.99
Hypertension／高血圧	3 (2)	0.4	0 (0)	0.0	0.28
Local reactions at injection site／注射部位の局所反応	0 (0)	0.0	23 (11)	3.3	<0.01
Serious adverse event／重篤な有害事象	3 (2)	0.1	0 (0)	0.0	0.29

出典：添付資料 5.3.5.2-3、Table 2

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

Frequency: absolute frequency of adverse events, in brackets are the unique patients, rate: number of adverse events/per person-year, p-value: comparison of absolute frequency of adverse events with IVIg and fSCIg

4）筋力及び障害

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（表 2.7.6.7-4 及び表 2.7.6.7-5）。

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、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、p=0.097）。

表 2.7.6.7-4　筋力及び障害の評価

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
Treatment satisfaction	7.9	-0.5	-1.0 to 0.0	0.067	0.0	-0.1 to 0.1	0.82

出典：添付資料 5.3.5.2-3、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 2.7.6.7-5　HHD の平均差

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、Table 4

CI: confidence interval

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).

5）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。

6）結論

fSCIG を投与したときの安全性は、IVIG と同程度であることが示された。全体として、IVIG から fSCIG に切り替えても筋力、障害及び治療満足度に変化はみられなかった。fSCIG は、自己投与を好む患者、IVIG で全身性の有害事象を経験した患者、及び静脈内アクセスが困難な患者にとって好ましい選択肢になる可能性がある。