

## 審議結果報告書

平成 25 年 9 月 13 日  
医薬食品局審査管理課

[ 販 売 名 ] ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL、同 2g/10mL、同 4g/20mL  
[ 一 般 名 ] pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）  
[ 申 請 者 名 ] CSL ベーリング株式会社  
[ 申 請 年 月 日 ] 平成 24 年 9 月 28 日

### [ 審 議 結 果 ]

平成 25 年 9 月 13 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、特定生物由来製品に該当するとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。  
この訂正による審査結果の変更はない。

### 記

頁	行	訂正前	訂正後
23	下 9	国内フォローアップ試験において、重篤な脳炎（医師記録による病名は無菌性髄膜脳炎）が 1 例認められた。当該事象については、他の病因を特定できず、治験薬の投与後に事象が発現したため、治験薬との因果関係は否定されなかった。	国内フォローアップ試験において、重篤な脳炎（医師記録による病名は無菌性髄膜脳炎）が 1 例認められた。当該事象については、 <u>被疑薬は複数（本剤の他に 1 剤）あったが</u> 、他の病因を特定できず、治験薬の投与後に事象が発現したため、治験薬との因果関係は否定されなかった。
31	下 4	国内臨床試験で報告された、本剤との因果関係が否定されていない重篤な脳炎については、被疑薬は複数（本剤の他に <u>2</u> 剤）あるため、現時点では添付文書における注意喚起は必要ないとの機構の判断は妥当と考えるものの、症例の経過等について医療現場へ情報提供が必要との意見が出された。	国内臨床試験で報告された、本剤との因果関係が否定されていない重篤な脳炎については、被疑薬は複数（本剤の他に <u>1</u> 剤）あるため、現時点では添付文書における注意喚起は必要ないとの機構の判断は妥当と考えるものの、症例の経過等について医療現場へ情報提供が必要との意見が出された。

## 審査報告書

平成 25 年 8 月 13 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL、同 2g/10mL、同 4g/20mL
[一 般 名]	pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）
[申 請 者 名]	CSL ベーリング株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 28 日
[剤形・含量]	1 バイアル中に人免疫グロブリン G を 1,000mg、2,000mg 又は 4,000mg 含有する液状注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	ワクチン等審査部

## 審査結果

平成 25 年 8 月 13 日

[販 売 名] ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL、同 2g/10mL、同 4g/20mL

[一 般 名] pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）

[申 請 者 名] CSL ベーリング株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 9 月 28 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の無又は低ガンマグロブリン血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は忍容可能と判断する。なお、国内臨床試験において検討された症例数は限られていることから、本剤の投与対象となる患者における安全性及び有効性について、製造販売後調査においてさらに情報収集が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 無又は低ガンマグロブリン血症

[用法・用量] 通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。

なお、患者の状態に応じて、1 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

## 審査報告 (1)

平成 25 年 7 月 9 日

### I. 申請品目

[販売名]	ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL、同 2g/10mL、同 4g/20mL
[一般名]	pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注)
[申請者名]	CSL ベーリング株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 28 日
[剤形・含量]	1 バイアル中に人免疫グロブリン G を 1,000mg、2,000mg 又は 4,000mg 含有する液状注射剤
[申請時効能・効果]	低ならびに無ガンマグロブリン血症
[申請時用法・用量]	通常、1 週あたり人免疫グロブリン G として 50~200mg (0.25~1mL) /kg 体重を 1 回又は 2 回に分割して、皮下投与する。 人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者に対しては、少なくとも 200~500mg (1.0~2.5mL) /kg 体重の導入用量を必要とし、数日間で分割投与することが必要になる場合がある。 なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

低ガンマグロブリン血症及び無ガンマグロブリン血症 (以下、「低・無ガンマグロブリン血症」) は、抗体産生不全等を原因とした血清免疫グロブリン G (以下、「IgG」) 値の低下を主病態とする免疫不全症であり、易感染性、反復感染、感染症の重症化・遷延、日和見感染、発癌等を特徴とする。病因により X 連鎖無ガンマグロブリン血症や重症複合型免疫不全症等の原発性免疫不全症候群 (primary immunodeficiency) と、抗体産生不全を伴う悪性腫瘍や蛋白漏出性胃腸症、ネフローゼ症候群、ヒト免疫不全ウイルス感染症、臓器移植等による続発性免疫不全症候群 (secondary immunodeficiency) の 2 つに大別される。

低・無ガンマグロブリン血症に対する標準治療として、欧米では、静注用人免疫グロブリン (Intravenous Immunoglobulin、以下、「IVIG」) 製剤の他、皮下注用人免疫グロブリン (Subcutaneous Immunoglobulin、以下、「SCIG」) 製剤の投与も標準治療として行われている。

ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL、同 2g/5mL、同 4g/20mL (以下、「本剤」) は、冷エタノール分画工程で得た IgG 画分を pH4 処理して製造され、安定剤として L-プロリンを含む SCIG 製剤である。

SCIG 製剤は、海外では、ドイツアベンティスベーリング GmbH 社 (現 CSL ベーリング社) により 16%SCIG 製剤である「Vivaglobin」の開発が行われ、2004 年 6 月に欧州 19 か国で、2006 年 1 月に米国で承認され、その他にも数社が SCIG 製剤の承認を取得している。本剤は、申請者により、Vivaglobin より高濃度な 20%SCIG 製剤として開発が行われ、2010 年 3 月に米国で承認されたのを始め、2012 年 6 月現在、32 か国で承認されている。

本邦においては、本剤の開発は 20██年██月より開始された。その後、Vivaglobin について、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において「医療

上の必要性が高い」との評価がなされ、2010年5月に申請者に対して開発要請がなされた。申請者は、既に本邦での本剤の開発を開始していたため、Vivaglobin に代わって本剤を開発することで当該要請を受けることとした。今般、日本人低・無ガンマグロブリン血症患者を対象とした国内臨床試験成績等に基づき、本剤の製造販売承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

本剤の有効成分は人免疫グロブリンであるが、本剤は製剤まで一貫製造されるため、原薬としての人免疫グロブリンは存在しない。そのため、製剤処方調製前の中間体である\*IgG溶液X (タンパク質濃度 [ ] 溶液) を原薬として位置付ける。

#### 1) 製造方法

\*IgG溶液Xの製造工程は、血漿プールから免疫グロブリン分画を含む中間体 [ ] 及び [ ] ( [ ] ) をエタノールにより分画する基本分画工程と、当該中間体から\*IgG溶液X を精製する精製工程からなる。

##### ①基本分画工程

###### i) [ ] の分画

Kistler-Nitschmann 法に基づく製造工程であり、[ ]、[ ] 及び [ ]、[ ] 並びに [ ] により、中間体である [ ] を得る。

###### ii) [ ] の分画

Cohn 法に基づく製造工程であり、[ ]、[ ] 及び [ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ] 並びに [ ] により、中間体である [ ] を得る。

##### ②\*IgG溶液X の精製工程

基本分画工程で得た中間体 i) 又は ii) からカプリル酸分画 ( [ ]、カプリル酸の添加、[ ] 及び [ ] )、低 pH 処理 ( [ ]・[ ]、[ ] 及び [ ] 調整、[ ] 及び pH4 処理)、pH 調整 ( [ ] 調整、デプスフィルトレーション及び [ ] の調整)、クロマトグラフィー ( [ ]、[ ] 調整) 及びナノフィルトレーション ( [ ]、[ ]、[ ]・[ ] 2・3 ) により、\*IgG溶液X を得る。重要工程は、カプリル酸分画、低 pH 処理、pH 調整工程中のデプスフィルトレーション、クロマトグラフィー工程中の [ ] 調整及びナノフィルトレーションとされている。

以上の各工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

## 2) 外来性感染性物質の安全性評価

### ①ヒト血漿

原料として使用されているヒト血漿は、生物由来原料基準 第2血液製剤総則 2血漿分画製剤総則に適合する。本剤の製造に使用するヒト血漿は、オーストリア、ドイツ、ポーランド、スイス及び米国で採血されたものであり、欧州連合の採漿施設は各国の管轄局による承認、米国の採漿施設は米国食品医薬品局の許可を受けた上、欧州連合の GMP 調査を受けている。また、ヒト血漿の採漿時には問診、身体検査及び表 2-1 に示す個々の供血に対するウイルス否定試験、並びにミニプール及び血漿製造プールに対するウイルス検査が行われている。なお、オーストリア、

ドイツ、ポーランド及びスイスの採漿施設で採血された血液は、平成 15 年 5 月 15 日付け医薬発第 0515020 号医薬局長通知に示す「献血」の定義に該当し、米国の採漿施設で採血された血液は同通知に示す「献血」の定義に該当しない「非献血」のものである。

表 2-1 供血/ミニプールでのウイルス検査一覧

検査項目	検査法	実施される検査		
		個々の供血	ミニプール	製造プール
HBs 抗原 <sup>a</sup>	血清学的検査	Yes	No	Yes
HCV <sup>b</sup> 抗体	血清学的検査	Yes	No	No
HIV-1/2 <sup>c</sup> 抗体	血清学的検査	Yes	No	Yes
HIV-1 RNA	核酸増幅検査	No	Yes	Yes
HCV RNA	核酸増幅検査	No	Yes	Yes
HBV <sup>d</sup> DNA	核酸増幅検査	No	Yes	Yes
HAV <sup>e</sup> RNA	核酸増幅検査	No	Yes	Yes
パルボウイルス B19 DNA	核酸増幅検査	No	Yes	Yes

a: B 型肝炎ウイルス表面抗原 b: C 型肝炎ウイルス c: ヒト免疫不全ウイルス 1 型/2 型  
d: B 型肝炎ウイルス e: A 型肝炎ウイルス

### ②製造工程におけるウイルス不活化/除去処理

\*IgG溶液Xの製造工程におけるウイルスクリアランス能を評価するため、表 2-2 のとおり、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、本剤の精製工程が十分なウイルスクリアランス能を有することが示されている。

表 2-2 ウイルスクリアランス試験結果\*

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> )					
	HIV	PRV <sup>a</sup>	BVDV <sup>b</sup>	WNV <sup>c</sup>	EMCV <sup>d</sup>	MVM <sup>e</sup>
カプリル酸分画	■	■	■	■	■	■
低 pH 処理	■	■	■	■	n.t.	n.t.
デプスフィルトレーション	■	■	■	■	■	■
ナノフィルトレーション	■	■	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥19.30	≥23.65	≥17.41	≥22.9	≥9.29	≥7.60

\*: ウイルスクリアランス試験は繰り返し 2 回行われ、クリアランス値の低い方の値を採用した結果である。

a: 仮性狂犬病ウイルス b: ウシウイルス性下痢ウイルス c: ウェストナイルウイルス d: 脳心筋炎ウイルス  
e: マウス微小ウイルス f: 総ウイルスクリアランス指数の算出に加算しない。n.t.: 試験を実施していない。

### ③ヒト血漿以外の生物由来原材料

ヒト血漿以外のヒト及び動物に由来する原材料は使用されていない。

### 3) 製造工程の開発の経緯

\*IgG溶液Xの開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである。

- ・ 中間体として [ ] のみではなく、Cohn 法による [ ] の主分画の追加
- ・ [ ] の分画工程で使用するろ過助剤量の変更
- ・ \*IgG溶液Xのパイロットスケールから製造スケールへの変更

[ ] 又は [ ] を用いて製造された製剤の品質特性がそれぞれ評価され、同等/同質であることが確認されている。また、製造スケールの異なるロット間の品質特性が評価され、同等/同質であることが確認されている。

### 4) 特性

\*IgG溶液Xは、原薬として管理されることなく、直ちに製剤化される。したがって、特性解析は製剤にて実施されている。

#### ①構造・組成

##### i) 一般特性

ヒト血漿より分離された免疫グロブリンである。

##### ii) 物理的・化学的性質

- ・アガロース電気泳動法により、ガンマグロブリンの移動度を示す主要バンドが確認された。
- ・酵素免疫法又は比色法により主要成分 IgG の他に、微量の IgA、IgE、IgM 及びその他の血漿タンパク質が確認された。
- ・ネフェロメトリー法により、IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4 の IgG サブクラスを含むことが確認された。
- ・HPLC により、主要ピークの他、分屑、二量体及び多量体／凝集体のピークが確認された。

##### iii) 生物学的性質

- ・HBs 抗体、ポリオウイルス I 型抗体、抗ストレプトリジン O 抗体、ジフテリア抗毒素及びヒトパルボウイルス B19 抗体の力価を測定し、IgG 分子の Fab 部分が病原体に対する抗体活性を有することが確認された。
- ・Fc 領域機能試験及び好中球活性化法により、IgG 分子の Fc 部分がエフェクター機能を保持していることが確認された。

##### iv) 目的物質関連物質

目的物質関連物質とされた分子種はない。

#### ②不純物

精製工程由来不純物（エタノール、カプリル酸及びエンドトキシン）が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で恒常的に除去されることが確認されている。また、エンドトキシン含量は、製剤の規格及び試験方法により管理される。

原料として使用されているヒト血漿に由来する不純物（IgG 以外の免疫グロブリン、凝固因子、プロテアーゼ、アルブミン等の血漿タンパク質、脂質）のプロファイルは、中間体において評価されている。また、ヒト血漿に由来する不純物のうち、IgA、IgM、フィブリノゲン、アルブミン、コレステロール、トリグリセリドは製造工程で恒常的に低濃度まで除去されることが確認されている。

目的物質に由来する不純物である多量体及び凝集体は、製剤の規格及び試験の項目として管理される。

#### 5) 原薬の管理

\*IgG溶液Xは、試験及び保管は行われずに直ちに製剤化されることから、原薬の規格は設定されていない。

#### 6) 原薬の安定性

\*IgG溶液Xは、保管は行われずに直ちに製剤化されることから、安定性試験は実施されていない。

## (2) 製剤

### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアル（5mL）中に有効成分として人免疫グロブリンを 1g、1バイアル（10mL）中に人免疫グロブリン 2g 又は 1バイアル（20mL）中に人免疫グロブリン 4g 含有する注射剤である。製剤には、添加剤として L-プロリン及びポリソルベート 80 が含まれる。二次包装は紙箱である。

### 2) 製造方法

製剤の製造工程は、安定化剤添加・限外ろ過（濃縮）、無菌ろ過・無菌充てん、試験検査、表示・包装及び保管からなる。重要工程は、無菌ろ過・充てん工程とされている。また、製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが適切に実施されている。

### 3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発工程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである。

- ・製造スケールの異なる製造施設の追加
- ・ゴム栓の材質の変更（クロロブチルゴム栓からブロモブチルゴム栓及び Brominated isobutylene/para-methylstyrene（以下、「BIMS」）ゴム栓へ）

製造施設及び製造スケールの追加については、異なる製造施設及び異なる製造スケールで製造されたロット間の品質特性及び不純物プロファイルから同等／同質であることが確認されている。また、ゴム栓の材質の変更については、安定性試験の結果から、申請されているブロモブチルゴム栓・BIMS ゴム栓を用いた製剤の安定性は、クロロブチルゴム栓を用いた製剤の安定性と同等／同質であることが確認されている。

### 4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、pH 試験、タンパク質含量試験、L-プロリン含量、ポリソルベート 80 含量、免疫グロブリン G 含量試験（セルロースアセテート膜電気泳動試験法又は██████████）、免疫グロブリン G 重合体否定試験（単量体及び二量体、並びに多量体及び凝集体）、確認試験、無菌試験、異常毒性否定試験、エンドトキシン試験、麻しん抗体価試験、性状、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験及び採取容量試験が設定されている。なお、異常毒性否定試験は審査の過程で設定されたものである。

### 5) 製剤の安定性

実生産スケールで製造された製剤（5mL 及び 20mL 容量、無色ガラスバイアル）を安定性の面から両極端とするブラケット法を適用して安定性試験が実施された。製剤の主要な安定性試験を表 2-3 に示す。



表 2-3 製剤の安定性試験成績

	保存条件	製造施設	保存形態	実施期間
長期保存試験 <sup>1</sup>	25±2℃、 暗所、横倒し	M99	クロロブチルゴム栓 (日本では使用しない)	36 か月
			ブROMOPBT ゴム栓	36 か月
			BIMS ゴム栓	36 か月
		IgLAB	クロロブチルゴム栓 (日本では使用しない)	30 か月 <sup>3</sup>
加速試験 <sup>1</sup>	37±2℃、 暗所、横倒し	M99	クロロブチルゴム栓 (日本では使用しない)	6 か月
			ブROMOPBT ゴム栓	6 か月
			BIMS ゴム栓	6 か月
		IgLAB	クロロブチルゴム栓 (日本では使用しない)	6 か月
光安定性試験 <sup>2</sup> (予備試験)	5±3℃、横倒し、 白色蛍光灯	M99	クロロブチルゴム栓 (日本では使用しない)	6 か月

- 1：長期保存試験及び加速試験については、製造施設、保存形態及び容れ目の組合せ毎に  
 2：光安定性試験では、  
 3：36 か月まで長期保存試験継続中。

国内で供給予定の製剤（ブROMOPBT ゴム栓及び BIMS ゴム栓を使用）を用いた長期保存試験では、不溶性異物検査以外の試験項目については実施期間を通じて変化は見られなかった。なお、クロロブチルゴム栓を使用した製剤による長期保存試験では、ポリソルベート 80 の値が 6 か月保存時に規格値を下回ったが、ポリソルベート 80 の低下による品質の劣化は認められず、測定法のばらつきが原因と考察されている。また、不溶性異物検査の結果については提出されておらず、結果の提出を申請者に要求している。

国内で供給予定の製剤（ブROMOPBT ゴム栓及び BIMS ゴム栓を使用）を用いた加速試験では、単量体及び二量体の低下並びに多量体及び凝集体の増加が認められた。また、Fc 領域機能性の低下が認められた。なお、クロロブチルゴム栓を使用した製剤による加速試験では、多量体及び凝集体の増加並びに吸光度の増加が認められた。

また、光安定性試験（予備試験）の結果から、性状の変化（黄変）、吸光度の上昇、多量体及び凝集体の増加が認められたため、本剤は二次包装（紙箱）による遮光下で保存される。

## <審査の概略>

### (1) 発熱試験について

本剤には、エンドトキシン試験が規格に設定されているものの、発熱試験は設定されていない。発熱試験はエンドトキシン以外の発熱物質も検出可能であること、また、反応干渉因子等によりエンドトキシン試験法を適用できない場合に用いることから、機構は、ウサギを用いた発熱試験の代替試験としてエンドトキシン試験を実施することの適切性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

これまでに製造した本剤 277 ロットについて、USP General Chapters <151>Pyrogen Test を実施した結果、すべてのロットが適合することを確認した。Pyrogen Test は、生物学的製剤基準一般試験法の発熱試験と判定方法に相違があるものの、最終判定時の発熱試験陽性とみなすウサギの平均体温上昇度は Pyrogen Test の方が小さい。なお、両試験はともに公定書に記載されている試験であり、発熱物質陽性のロット及び陰性のロットを区別することが可能な試験である。したがって、Pyrogen Test の結果から、本剤には発熱を誘導するような量の非エンドトキシン性の発熱物質は含まれていないと判断できる。

また、発熱試験を実施したロットと同一のロットを用いて、エンドトキシン試験を実施したところ、両試験の結果はいずれも適合したことから、エンドトキシン試験は発熱試験の代替試験として適切であると考えられる。

機構は、提出された Pyrogen Test の実績から、エンドトキシン以外の発熱物質による発熱性の懸念が低い製剤が恒常的に製造できているとする申請者の考えは理解できることから、発熱試験の代替として、エンドトキシン試験のみを規格に設定することは受入れ可能と判断し、申請者の回答を了承した。

## (2) 新添加剤

本剤には、L-プロリンが安定化剤の目的で含有されている。L-プロリンは、輸液（静脈内投与）の有効成分としての投与実績はあるものの、添加剤としては使用前例がないことから、新添加物の取扱いとなる。

機構は、L-プロリンの品質については、日局適合品であることが確認されていることから、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないものと判断した。

安全性については、L-プロリンの輸液成分（静脈内投与）としての投与実績、並びに提出された資料から、今回の投与経路下での当該使用量における安全性上の問題はないものと判断した（「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> (7) L-プロリンの安全性評価」の項参照）。

機構は、長期保存試験の不溶性異物検査の結果について申請者に説明を求めており、回答内容を踏まえた審査結果を審査報告 (2) に記載する。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

安全性薬理試験として、ラットを用いて本剤静脈内投与時の血圧への影響が検討された。

### (1) 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験は実施されていない。

### (2) 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施されていない。

### (3) 安全性薬理試験

#### 1) ラット血圧への影響 (4.2.1.3-1)

雌ラット (4~5 匹/群) に、免疫グロブリン G (以下、「IgG」) として 250mg/kg に相当する本剤 (2 ロット、ロットごとに群が設定された)、\*IgG製剤X (静注用人免疫グロブリン (以下、「IVIG」) 製剤、10%w/v)、Sandoglobulin Liquid (IVIG 製剤、12%w/v)、又は2.0mL/kg の生理食塩液が急速静脈内投与され、頸動脈圧が観血的方法により投与後 180 分間にわたって測定された (5 群 24 匹)。

\*IgG製剤X 群、Sandoglobulin Liquid 群及び生理食塩液群では血圧上昇が投与後 5~15 分以内に認められたが、本剤群では認められなかった。本剤群 (投与容量 1.25mL/kg) で血圧上昇が認められなかった原因は、他の群 (投与容量 2.0~2.5mL/kg) と比べ投与容量が少ないことによるものと考えられた。その後、いずれの IgG 投与群においても中程度の血圧低

下（生理食塩液群の約 70%の平均動脈圧）が同程度に惹起された。この結果は IgG 製剤の投与による血圧低下をラットで検出した文献報告（*Vox Sang.* 52: 281-290, 1987）と一致していた。

以上より申請者は、本剤の血圧への影響は IVIG 製剤と同程度であり忍容性は良好と考える旨を説明している。

#### (4) 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

#### <審査の概略>

機構は、本剤の効力を裏付ける試験及び静脈内投与時の血圧に対する影響の検討以外の安全性薬理試験を実施しなかった理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下の旨を説明した。

*In vitro* 試験において、本剤の Fab 機能及び Fc 機能は保持されていることが確認されている（*Biologicals* 39: 43-49, 2011）。また、げっ歯類を用いた *in vivo* 試験において、サングロポールを静脈内又は腹腔内投与することにより感染防御効果が認められている（*Clin. Immunol. Immunopathol* 50: 62-71, 1989、*Infect. Immun* 47: 142-148, 1985、*J. Infect. Dis* 147: 1090-1098, 1983）。ラットに本剤を皮下投与した際のバイオアベイラビリティは、静脈内投与の 57%であり（「(ii) 薬物動態試験成績の概要<提出された資料の概略> (1)」の項参照）、IgG モノクローナル抗体をマウスに腹腔内投与した際のバイオアベイラビリティは静脈内投与の 64%と報告されている（*J Nucl Med.* 51: 1084-1091, 2010）。ヒト IgG をげっ歯類に皮下投与した際のバイオアベイラビリティは、腹腔内投与時と同程度であることから、皮下投与時の感染防御効果は腹腔内投与時と同様に期待でき、本剤の効力は裏付けられているものと考え。よって、本剤を皮下投与した際の効力を裏付ける試験を実施しなかった。

また、ヒト血液から分画精製された IgG 製剤は国内外で多くの臨床使用経験があることから、安全性は既に確立されていると判断したが、ラットにおいて IVIG 製剤が静脈内投与後の血圧低下を引き起こす事が知られていたため、本剤の安全性薬理試験として静脈内投与時の血圧に対する影響の検討のみ実施することとした。ラットへの急速静脈内投与で IVIG 製剤と同程度の血圧低下が認められたが、皮下投与の場合は血中に吸収される時間経過がより長いため、ヒトへの皮下投与で同様の血圧低下が起こる可能性は低いと考える。なお、ラット 28 日間投与用量設定試験(4.2.3.2-1)及び 26 週間反復投与毒性試験(4.2.3.2-2)において特記すべき一般状態の変化は認められず、26 週間反復投与毒性試験において心臓、肺及び脳に対する影響は認められていない（「(iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> (2)」の項参照）。

機構は、本剤の投与経路は皮下投与であるが、IVIG 製剤と同様に IgG を補充する目的で投与をする薬剤であり、臨床での 1 回投与量は既存の IVIG 製剤を上回らないことから、皮下投与での新たな非臨床薬理試験を実施する意義は低いものと考え、申請者の説明を了承した。

#### (ii) 薬物動態試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

ウサギ及びラットにおける試験成績が提出された。ヒト IgG は ELISA 法により測定され、定量下限はウサギ血清で 4.36ng/mL、ラット血清で 0.44µg/mL であった。また、ヒト IgG に対するラット血清中の IgG/IgM 抗体濃度が ELISA 法により測定された。以下、特に記載のない限り、数値は平均値又は平均値±標準偏差で示す。

## (1) 吸収

### 1) 単回投与試験 (4.2.2.2-1、4.2.2.2-2)

ウサギ (各 10 匹/群) に本剤、\*IgG製剤Y (皮下注用免疫グロブリン (以下、「SCIG 製剤」)、16%w/v) 又は Vivaglobin (SCIG 製剤、16%w/v) が 400mg/kg の用量で単回皮下投与された (計 3 群 30 匹)。投与前及び投与 1 時間後から 21 日後における血漿中ヒト IgG 濃度を測定した結果、最高血中濃度到達時間 (以下、「 $T_{max}$ 」) はいずれも中央値で投与後 3 日であり、その後、単一指数関数的に減少した。投与 21 日後までの血漿中濃度時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{0-21d}$ 」) は、本剤、\*IgG製剤Y 及び Vivaglobin でそれぞれ  $9,818 \pm 2,266$ 、 $12,079 \pm 3,349$  及び  $11,793 \pm 3,162$  日・mg/L であった。本剤の  $AUC_{0-21d}$  の平均値は \*IgG製剤Y 及び Vivaglobin と比較して低値を示したが、投与群間の  $AUC_{0-21d}$  に統計学的有意差は認められず、個々の値のばらつきが影響を及ぼした可能性があるとして申請者は考察している。

ウサギ (各 20 匹/群) に本剤又は \*IgG製剤Y が 400mg/kg の用量で単回皮下投与された (計 2 群 40 匹)。投与前及び投与 1 時間後から 21 日後における血漿中ヒト IgG 濃度を測定した結果、いずれの群においても  $T_{max}$  は中央値で投与後 3 日であり、その後、単一指数関数的に減少した。 $AUC_{0-21d}$  は、本剤及び \*IgG製剤Y でそれぞれ  $11,827 \pm 2,782$  及び  $11,778 \pm 3,068$  日・mg/L であった。本剤及び \*IgG製剤Y の  $AUC_{0-21d}$  の幾何平均の比率 [90%信頼区間] は 102 [89, 118] % であったことから、申請者は、両製剤の生物学的同等性は示されたと説明している。

### 2) 反復投与試験 (4.2.2.2-3、4.2.3.2-1、4.2.3.2-2)

雌ラット (9~10 匹/群) に本剤が 100 又は 400mg/kg/日の用量で 5 日間反復皮下投与、若しくは \*IgG製剤X が 100 又は 400mg/kg/日の用量で 5 日間静脈内投与された (計 4 群 39 匹)。本剤投与群では、投与前及び 1 回目投与 6 時間後から 15 日後に、\*IgG製剤X 投与群では、投与前及び 1 回目投与 5 分後から 15 日後に、血漿中ヒト IgG 濃度が測定され、本剤を皮下投与した場合は 1-コンパートメントモデルに、\*IgG製剤X を静脈内投与した場合は 2-コンパートメントモデルに、それぞれ基づき薬物動態パラメータが算出された。その結果、本剤の皮下投与時の吸収半減期は、100mg/kg/日では  $7.10 \pm 2.79$  日、400mg/kg/日では  $2.54 \pm 2.52$  日であり、用量の増加により吸収半減期が短縮していた。当該短縮について申請者は、高濃度の IgG の皮下投与により、濃度勾配による毛細血管やリンパ系への取り込みが増大し、IgG が吸収される体表面積が広がったことが要因として考えられると推察している。また、本剤の皮下投与時の無限大時間までの AUC は、100mg/kg/日で  $5,116 \pm 1,423$  日・mg/L、400mg/kg/日で  $12,791 \pm 3,563$  日・mg/L であり、投与量増加 (4 倍) より AUC の増加の程度が低かった (約 2.5 倍)。当該結果について申請者は、投与された IgG は細胞表面に存在する新生児型 Fc 受容体 (以下、「FcRn」) に結合して細胞間輸送されることにより、細胞外でのタンパク質分解が回避されるが、IgG が高濃度になると FcRn が飽和し、タンパク質分解の回避効果が得られなかったことが要因として考えられると推察している。さらに、本剤のバイオアベイラビリティ (本剤皮下投与と物質X 静脈内投与の AUC の比) は 100 及び 400mg/kg/日でそれぞれ 61 及び 53% であり、投与量別に分けずに算出したバイオアベ

イラビリティは 57%であった。当該結果について申請者は、投与量によるバイオアベイラビリティの差は認められなかったと説明している。

また、2つの毒性試験（28日間反復投与の用量設定試験及び26週間反復投与の本試験）において、トキシコキネティクスが検討された。雌ラット（5匹/群）に本剤 200 又は 800mg/kg/日が28日間隔日反復皮下投与された（計2群10匹）。初回投与日から28日後の投与前に、血清中ヒト IgG に対するラット IgG/IgM 抗体濃度及びヒト IgG 濃度が測定された。その結果、ヒト IgG に対する抗体産生は初回投与6日後から認められ、初回投与14日後以降に全ての動物で抗体産生が確認された。また、各投与量において、ヒト IgG 濃度は初回投与21日後まで上昇し、初回投与28日後に定常状態に到達した。

ラット（雌雄各3匹/群）に本剤 200 又は 1,000mg/kg/日、若しくは生理食塩液が26週間隔日反復皮下投与された（計3群18匹）。初回投与日から180日後の投与前、及び初回投与209日後（最終投与から28日後）に、血清中ヒト IgG に対するラット IgG/IgM 抗体濃度及びヒト IgG 濃度が測定された。その結果、ヒト IgG に対する抗体産生は初回投与4日後から認められ、初回投与28日後以降に全ての動物で抗体産生が確認された。各投与群の雄又は雌のヒト IgG 濃度の平均値は初回投与28から62日後に最高濃度に達した後、初回投与180日後でヒト IgG 濃度の平均値は最高濃度の62~72%まで、初回投与209日後で最高濃度の9~16%まで低下した。

以上の2試験においては、ヒト IgG に対する抗体の産生が認められたが、血清中のヒト IgG 濃度は定常状態に達したことから、抗体産生がヒト IgG の薬物動態に与える影響は少ないと考える旨を申請者は考察している。また、ヒト IgG に対する抗体産生はラットに対して免疫原性を有するヒトタンパク質を投与したことによるものと考えられることから、本剤をヒトに対して投与した場合に抗体が産生する可能性は低いと考えると申請者は考察している。

## (2) 分布

分布に関する試験は実施されていない。

## (3) 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

## (4) 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

### <審査の概略>

機構は、本剤の有効成分である IgG は内因性のヒトタンパク質であり、臨床での投与経験が豊富にあることから、IgG の分布、代謝及び排泄に関して、動物を用いた薬物動態に関する新たな検討を実施する意義は低いものと考え、本剤皮下投与時の吸収のみを検討したことは受入れ可能と判断した。また、提出された非臨床薬物動態試験成績について、皮下投与時のバイオアベイラビリティに着目して審査を行ったが、特段の問題はないものと判断した。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。なお、新添加物である L-プロリンの安全性評価として、単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験並びに生殖発生毒性試験が実施されている。

#### (1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

本剤の急性毒性は、ラット反復投与毒性試験の中で、初回投与後に評価された。初回投与後に本剤に起因した死亡は認められず、概略の致死量は 1,000mg/kg 超であった。

#### (2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

ラット（雌雄各 25 匹/群）に本剤を 0（生理食塩液）、200 又は 1,000mg/kg の用量で 1 日 1 回、隔日で 26 週間皮下投与した結果、体重、摂餌量及び一般状態に変化は認められなかった。好中球数の一過性増加、赤血球パラメータの減少、血清ビリルビン濃度の上昇、脾臓での髓外造血、骨髄での顆粒球系細胞の増加、並びに投与部位皮下組織での亜急性及び慢性炎症性変化が用量依存的に認められた。当該所見群はいずれもラットに免疫原性を有するヒトタンパク質を投与したことによる影響、又は本剤に含まれる外来物反応性抗体がラットの赤血球に結合した結果と推察された。本剤を同一皮下部位に数回投与した場合の局所累積刺激性についても評価が行われ、その回復性が確認された。無毒性量は 1,000mg/kg と考えられている。

#### (3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は実施されていない。

#### (4) がん原性試験

がん原性試験は実施されていない。

#### (5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は実施されていない。

#### (6) 局所刺激性試験

##### 1) 皮下投与局所刺激性試験 (4.2.3.6-2)

ウサギ（雌雄各 3 匹/群）の片側皮下に本剤 0.5mL が急速皮下投与され、同一動物の反対側皮下に陰性対照として生理食塩液 0.5mL が投与され、急速皮下投与時の局所刺激性の評価が行われた。その後、本剤 2.5mL/kg（体重換算で投与部位当たりのヒトへの最大投与量の約 7 倍に相当）が 5mL/kg/時間の速度で持続皮下投与され、本剤持続皮下投与の約 24 時間後に生理食塩液が同様に投与され、持続皮下投与時の局所刺激性の評価が行われた。また、比較対照群として、\*IgG製剤X、\*IgG製剤Y、\*IgG製剤Z（SCIG 製剤、18%w/v）、Beriglobin P（筋肉内及び皮下投与用 IgG 製剤、16%w/v）及び L-プロリン溶液（250mmol/L）の投与群が設定された（計 6 群 36 匹）。\*IgG製剤Y、\*IgG製剤X 及び L-プロリン溶液では生理食塩液と同程度の弱い紅斑のみが投与部位に認められたのに対し、本剤、\*IgG製剤Z 及び Beriglobin P では、投与部位に境界明瞭な程度から中等度までの紅斑が認められた。しかしながら、いずれの群においても病理組織学的検査では異常は認められず、それぞれの群で急速皮下投与及び皮下持続投与における所見に顕著な差は認められなかった。本剤を含む全ての IgPro 製剤で良好な局所忍容性が示された。

## 2) 静脈内、静脈周囲及び動脈内投与局所刺激性試験 (4.2.3.6-1)

ウサギ(雄2匹及び雌1匹/群)の左耳介に本剤0.5mLが静脈内、動脈内又は静脈周囲に単回投与され、右耳介に生理食塩液0.5mLが同様の投与経路で投与された。その結果、本剤の静脈周囲投与部位のみで投与後3時間で境界明瞭な紅斑、投与後6時間で中等度から重度の浮腫が観察されたが、いずれも回復性が認められた。本剤の臨床投与経路は皮下であることを考慮すれば、静脈周囲投与時に認められた刺激性は許容可能と考えられた。

### (7) L-プロリンの安全性評価 (4.2.3.7.7)

臨床における本剤の一日最大用量に含まれるL-プロリン1.74gは、添加物としての使用前例がないことから新添加物に該当する。単回及び反復皮下投与毒性試験、遺伝毒性試験並びに生殖発生毒性試験が実施された結果、本剤中に含まれるL-プロリンの毒性について特段の問題はないものと考えられた。

#### <審査の概略>

機構は、本剤の有効成分であるIgGは内因性のヒトタンパク質であり、臨床での投与経路が豊富にあること、及びIgGの生殖発生毒性は申請者が承認を取得しているIVIG製剤であるサングロポールの承認審査において評価されていることから、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験について新たな試験を実施していないことは受入れ可能と判断した。また、本剤の毒性について、皮下投与時の局所刺激性も含め、特段の問題はないものとして判断した。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

臨床試験において、血清中の総免疫グロブリンG(以下、「IgG」)濃度は免疫比濁法により測定され、定量下限は、国内第Ⅲ相試験(ZLB06\_002CR試験)、欧州臨床試験(ZLB06\_001CR試験)及び米国臨床試験(ZLB04\_009CR試験)でそれぞれ0.03、0.4及び0.30g/Lであった。また、欧州臨床試験及び米国臨床試験においては、血清中のIgGサブクラス(IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>及びIgG<sub>4</sub>)濃度、特異的IgG濃度(抗麻しんウイルス、抗サイトメガロウイルス、抗ヘモフィルスインフルエンザ菌b型、抗破傷風毒素及び抗肺炎球菌)及びL-プロリン濃度が測定された。IgGサブクラス濃度は免疫比濁法により測定され、特異的IgG濃度は、米国臨床試験で抗麻しんウイルス抗体濃度がプラーク減少中和試験により測定された以外は、全てELISA法により測定された。L-プロリン濃度は逆相HPLCにより測定され、定量下限は27µmol/Lであった。

### (ii) 臨床薬理試験の概要

#### <提出された資料の概略>

臨床薬理に関する評価資料として、日本人原発性免疫不全症候群(以下、「PID」)患者を対象とした国内第Ⅲ相試験、並びにPID患者を対象とした欧州臨床試験及び米国臨床試験の成績が提出された。以下、特に記載のない限り、数値は平均値±標準偏差で示す。

### (1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた検討は実施されていない。

## (2) 健康成人における検討

健康成人における検討は実施されていない。

## (3) 患者における検討

### 1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1:ZLB06\_002CR 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人 PID 患者 8 例 (分類不能型免疫不全症 (以下、「CVID」) 患者 4 例、X 連鎖無ガンマグロブリン血症 (以下、「XLA」) 患者 3 例、高 IgM 血症患者 1 例) に本剤が 24 週間 (導入期間: 12 週間、有効性評価期間: 12 週間)、週 1 回反復皮下投与された。本剤の初期用量は試験前に投与されていた静脈注射用免疫グロブリン (以下、「IVIG」) 製剤の 1 週間当たりの投与量と同用量とされ、また、導入期間中は IgG トラフ値が 5g/L 以上となるよう用量調節が行われた。本剤を 16、20 又は 24 週目に投与する際のいずれかの 1 投与間隔において、定常状態における血清中総 IgG 濃度が測定された。

その結果、血清中総 IgG 濃度の平均値の推移は 6.98~7.34g/L であり、1 投与間隔を通しての変動はわずかであった。また、測定値より算出された薬物動態パラメータを表 4-1 に示す。

### 2) 欧州臨床試験 (5.3.5.2-2:ZLB06\_001CR 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人 PID 患者 23 例 (CVID 患者 11 例、XLA 患者 11 例、常染色体劣性無ガンマグロブリン血症患者 1 例) に本剤が 40 週間 (導入期間 12 週間、有効性評価期間 28 週間)、週 1 回反復皮下投与された。本剤の初期用量は試験前に投与されていた IVIG 製剤又は皮下注射用免疫グロブリン (以下、「SCIG」) 製剤の 1 週間当たりの投与量と同用量とされ、また、導入期間中は IgG トラフ値が 5g/L 以上となるよう用量調節が行われた。定常状態 (本剤投与開始 27~29 週目) での 1 投与間隔において血清中総 IgG 濃度、IgG サブクラス濃度、特異的 IgG 濃度及び血清中 L-プロリン濃度が測定された。

その結果、投与間隔中の血清中総 IgG 濃度の平均値は 7.44~7.98g/L であった。また、測定値より算出された薬物動態パラメータを表 4-1 に示す。血清中の IgG サブクラス濃度及び特異的 IgG 濃度は、いずれも血清総 IgG 濃度と同様に投与間隔中の変動はわずかであり、IgG サブクラス濃度のうち、IgG<sub>4</sub> 濃度がほとんどの被験者で正常範囲内より低い傾向を示した以外は正常範囲内であった。血清中 L-プロリン濃度は投与終了 10 分前で最高濃度に達し、投与 1 日後には投与前とほぼ同じ濃度となった。

なお、部分集団解析として年齢層別 (2~11 歳、12 歳~15 歳及び 16 歳~64 歳) の IgG の薬物動態の比較を行った結果、それぞれの年齢層の間に臨床的に意義のある差は認められなかった。同様の傾向は、IgG、IgG サブクラス、特異的 IgG 及び L-プロリンで共通してみられた。

### 3) 米国臨床試験 (5.3.3.2-1:ZLB04\_009CR 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人 PID 患者 19 例 (CVID 患者 18 例、XLA 患者 1 例) に本剤が 15 か月間 (導入期間 12 週間、有効性評価期間 12 か月)、週 1 回反復皮下投与された。本剤の導入期間中の初期投与量は、試験前に投与されていた IVIG 製剤の 1 週間当たりの投与量の 1.30 倍とされた。また、本剤の有効性評価期間における投与量は、本剤投与開始 9~12 週目に測定された各被験者の IgG トラフ値が試験前の IVIG 製剤投与中に測定された IgG トラフ値と同値となるよう、その後の本剤の用量調節が行われた。定常状態 (本剤投与開始 27~29 週目) での 1 投与間隔における血清中総 IgG 濃度、IgG サブクラス濃度、特異的 IgG 濃度及び血清中 L-プロリン濃度が測定された。



その結果、本剤の有効性評価期間における投与量は IVIG 製剤投与量の 1.26～1.87 倍（平均 1.53 倍）であった。定常状態での 1 投与間隔における本剤と IVIG 製剤の AUC の幾何平均の比 [90%信頼区間] は 1.002 [0.951, 1.055] であり、申請者は、本剤投与による IgG の全身曝露量は試験前の IVIG 製剤投与時と同程度と考察している。また、定常状態での 1 投与間隔における血清中総 IgG 濃度の平均値は 13.83～15.58g/L であった。また、測定値より算出された薬物動態パラメータを表 4-1 に示す。さらに、血清中の IgG サブクラス濃度及び特異的 IgG 濃度は、いずれも血清総 IgG 濃度と同様に投与間隔中の変動はわずかであり、IgG サブクラス濃度は全ての被験者で正常範囲内であった。血清中 L-プロリン濃度は投与終了 10 分前で最高濃度に達し、投与 1 日後には投与前とほぼ同じ濃度となった。

表 4-1 国内外の臨床試験における薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (g/L)	T <sub>max</sub> (日)	AUC <sub>last</sub> (日・g/L)
	平均値±標準偏差	中央値 (範囲)	平均値±標準偏差
国内第Ⅲ相試験	7.63±1.66	2.56 (0.13, 6.98)	50.42±10.36
欧州臨床試験	8.26±1.26	2.06 (0.94, 6.92)	53.70±9.16
米国臨床試験	16.16±4.93	3.12 (0, 6.97)	106.38±31.98

C<sub>max</sub>: 最高血中濃度、T<sub>max</sub>: 最高血中濃度到達時間、AUC<sub>last</sub>: 最終観察時間までの AUC

以上の 3 つの臨床試験成績より、T<sub>max</sub> はいずれの試験でも類似した結果が得られたこと、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> については、高用量が投与された米国臨床試験（平均本剤投与量 229.0mg/kg）で、国内臨床試験（平均本剤投与量 75.5mg/kg）及び欧州臨床試験（平均本剤投与量 118.9mg/kg）と比べて高い値が示されたことを申請者は説明している。

#### (4) 内因性要因の検討

内因性要因の検討は実施されていない。

#### (5) 薬物相互作用の検討

薬物相互作用の検討は実施されていない。

#### (6) 薬力学試験

薬力学試験は実施されていない。

### <審査の概略>

機構は、各臨床試験のデザイン、国内外の民族的要因等の差異について検討し、国内第Ⅲ相試験で検討していない IgG サブクラス濃度、特異的 IgG 濃度、血清中 L-プロリン濃度及び年齢層別の薬物動態データに対する影響について考察を求め、申請者は以下の旨を説明した。

IgG サブクラス濃度、特異的 IgG 濃度、血清中 L-プロリン濃度及び年齢層別の薬物動態データについては米国臨床試験又は欧州臨床試験において検討した。国内外の各臨床試験では投与量等の試験デザインが異なっており、総 IgG 濃度は、国内第Ⅲ相試験及び欧州臨床試験と比較して、高用量が投与された米国臨床試験で高い値が示された。また、各臨床試験で組み入れられた CVID 患者や XLA 患者の割合が異なっており、各試験の対象患者間で内因性 IgG 産生能に差があった可能性がある。しかしながら、各臨床試験で用いた本剤の組成（IgG サブクラス、特異的抗体、L-プロリン）は同一である。また、国内第Ⅲ相試験、欧州臨床試験及び米国臨床試験に対する探索的な事後解析の結果、血清総 IgG 濃度と本剤投与量は 3 試験で共通した線形用量反応関係が認められた。いずれの試験においても

T<sub>max</sub> は類似しており、IgG の薬物動態の人種差やプロリンの薬物動態の民族差に関する報告は認められていない。以上から、各臨床試験では本剤の投与量等の試験デザイン、対象患者の割合が異なるため厳密な比較は困難であるものの、総 IgG の薬物動態は地理的要因や民族的要因に基づく大きな差はないと考えられることから、薬物動態に関して国内第Ⅲ相試験で検討していない項目についても、海外臨床試験の結果と同様の傾向が認められるものとする。

機構は、試験間での厳密な比較は困難であるものの、総 IgG 濃度の薬物動態について 3 試験で共通した線形用量反応関係が認められていること、民族差に関する報告は認められていないこと、及び本剤の組成は国内外で同一であることから、IgG サブクラス濃度、特異的 IgG 濃度、血清中 L-プロリン濃度及び年齢層別の薬物動態について、日本人において外国人と異なる傾向が認められる可能性は低いと考える。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人 PID 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び国内フォローアップ試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験 5 試験の成績が提出された。臨床試験の一覧を表 4-2 に示す。

表 4-2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	地域	試験名	開発相	対象(登録例数)	主要目的	用法・用量の概略
評価	国内	ZLB06_002CR	Ⅲ	PID 患者 (25 例)	有効性 (IVIG 投与時と本剤投与時の血清 IgG トラフ値の記述的な比較) 及び安全性の検討	当該患者でのそれまでの IVIG の投与量を 1 週あたりの用量に換算した量を初回用量とし、導入期間において IgG トラフ値が 5g/L 以上となる投与量で週 1 回皮下投与
		ZLB07_001CR	Ⅲ	PID 患者 (23 例)	長期投与時の安全性の検討	ZLB06_002CR 試験における最終投与時の用量と同一量で継続投与
参考	海外	ZLB04_008CR	I	健康成人 (28 例)	局所忍容性及び安全性の検討	7 日毎に*IgG製剤Y 15mL、本剤 15mL、本剤 12mL、Vivaglobin 15mL を 25mL/h でそれぞれ皮下投与
		ZLB06_001CR	Ⅲ	PID 患者 (51 例)	有効性 (IVIG 又は SCIG 投与時と本剤投与時の血清 IgG トラフ値の記述的な比較) 及び安全性の検討	当該患者でのそれまでの IVIG の投与量を 1 週あたりの用量に換算した量または SCIG で投与していた量を初回用量とし、導入期間において IgG トラフ値が 5g/L 以上となる投与量で週 1 回皮下投与
		ZLB07_002CR	Ⅲ	PID 患者 (40 例)	長期投与時の安全性の検討	ZLB06_001CR 試験における最終投与時の用量と同一量で継続投与
		ZLB04_009CR	Ⅲ	PID 患者 (49 例)	有効性 (FDA の診断基準による重症細菌感染症の年間発現率) 及び安全性の検討	薬物動態サブスタディで確定した個別の用量調節係数または 1.53 を既存の IVIG 製剤の投与量に乗じた投与量で週 1 回皮下投与
		IgPro20_3001	Ⅲ	PID 患者 (21 例)	長期投与時の安全性の検討	ZLB04_009CR 試験における最終投与時の用量と同一量で継続投与

評価資料の概略を以下に示す。

#### (1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: ZLB06\_002CR 試験<20██年██月~20██年██月>)

IgG 補充療法が必要な低・無ガンマグロブリン血症を呈する 75 歳未満の PID 患者 (目標症例数 25 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 9 施設で実施された。

本試験は、3 回の IVIG 投与期間、24 週間の SCIG 投与期間 (12 週間の導入期間及び 12 週間の有効性評価期間) で構成された。

用法・用量は、IVIG 投与期間では、試験開始前から継続して一定用量（±10%の範囲内）の IVIG 製剤を 3～4 週の間隔で 3 回投与することとされた。導入期間では、IVIG 製剤の投与量を投与間隔で除した週当たりの換算量を本剤の初期投与量として、本剤を週 1 回皮下投与することとされ、血清 IgG トラフ値が 5g/L 以上となるように用量を調節することとされた。有効性評価期間では、導入期間中に調節された投与量で本剤を週 1 回皮下投与することとされた。投与量は、医療上の必要性がある場合を除き変更しないこととされた。投与速度は 25mL/hr 以下とされ、忍容性に応じて最大 35mL/hr までの漸増が可能とされた。

本試験に組み入れられて治験薬が投与された 25 例全例が AT (All Treated) 解析対象集団とされ、安全性の解析対象集団とされた。そのうち、有効性評価期間中に治験薬が投与されなかった 1 例を除く 24 例 (XLA 患者 12 例、CVID 患者 10 例、常染色体劣性無ガンマグロブリン血症患者 1 例、高 IgM 血症患者 1 例) が FAS (Full Analysis Set)、さらに治験実施計画書からの逸脱 (IVIG 投与期間に投与量が 10%以上変動) が認められた 3 例を除く 21 例が PPS (Per Protocol Set) とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である SCIG 有効性評価期間及び IVIG 投与期間における血清 IgG トラフ値の幾何平均値の比を表 4-3 に示す。

表 4-3 IVIG 投与期間及び有効性評価期間における血清 IgG トラフ値 (PPS)

	症例数	幾何平均値 [90%信頼区間]	幾何平均比 (SCIG/IVIG) [90%信頼区間]
SCIG 有効性評価期間	21 例	7.03 [6.88, 7.19]	1.09 [1.06, 1.13]
IVIG 投与期間	21 例	6.45[6.31, 6.59]	

本剤皮下投与時の血清 IgG トラフ値は、IVIG 投与時と同程度に維持されていた。また、血清 IgG トラフ値の推移を図 4-1 に示す。

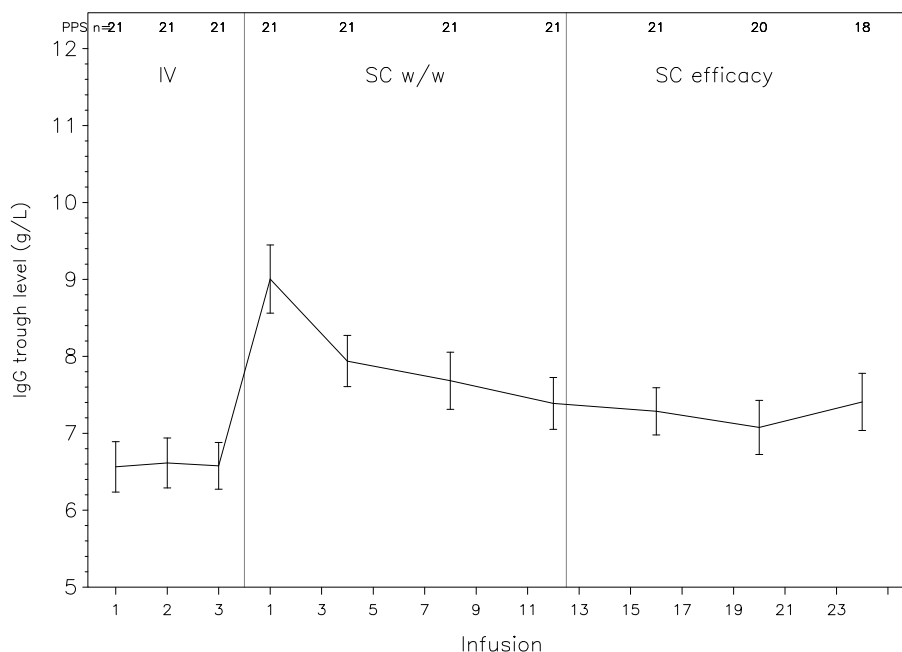


図 4-1 血清 IgG トラフ値 (平均値±標準誤差) の推移 (PPS)

縦軸：血清 IgG トラフ値 (g/L)、横軸：投与回数

IV：IVIG 投与期間、SC w/w：SCIG 導入期間、SC efficacy：SCIG 有効性評価期間

なお、SCIG の 1 回目の投与時の血清 IgG 値は、IVIG の最終投与から 1 週間後の測定値のため、トラフ値ではない。

安全性について、SCIG 投与期間中に 1 件以上の有害事象が認められた症例の割合は、96.0% (24/25 例) であった。SCIG 投与期間中に 1 件以上の因果関係の否定されない有害事象（以下、「副作用」）が認められた症例の割合は、84.0% (21/25 例) であった。SCIG 投与期間中に 2 例以上に認められた有害事象及び副作用を表 4-4 に示す。なお、1 例に認められた副作用は、腹部硬直、倦怠感、発熱、圧痛、血中免疫グロブリン G 減少、発疹、皮膚不快感及び潮紅であった。

表 4-4 SCIG 投与期間中に 2 例以上に認められた有害事象及び副作用 (AT 解析対象集団)

	SCIG 投与期間 N=25	
	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)
局所反応 <sup>a</sup>	20 (80.0)	20 (80.0)
鼻咽頭炎	11 (44.0)	0
上気道感染	5 (20.0)	0
インフルエンザ	4 (16.0)	0
発疹	3 (12.0)	1 (4.0)
齲齒	3 (12.0)	0
気管支炎	3 (12.0)	0
胃腸炎	3 (12.0)	0
副鼻腔炎	3 (12.0)	0
節足動物咬傷	3 (12.0)	0
挫傷	2 (8.0)	0
感染性結膜炎	2 (8.0)	0

N：解析対象例数、n：発現例数

a：注射部位反応に関連する MedDRA PT の 16 用語（注入部位不快感、注入部位紅斑、注入部位出血、注入部位硬結、注入部位炎症、注入部位疼痛、注入部位そう痒感、注入部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位血管外漏出、注射部位硬結、注射部位刺激感、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、穿刺部位反応）の合計。

SCIG 投与期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（細菌感染）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、抗生剤の投与により回復した。試験中止に至った有害事象は認められなかった。

## (2) 国内フォローアップ試験 (5.3.5.2-6: ZLB07\_001CR 試験<20██年██月~20██年██月>)

国内第Ⅲ相試験に組み入れられた症例 (25 例) を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 9 施設で実施された。

用法・用量は、国内第Ⅲ相試験における最終投与時の用量と同一量の本剤を週 1 回皮下投与することとされた。なお、血清 IgG トラフ値が 5g/L 以上となるように、治験責任医師の判断で用量の調節が可能とされた。投与期間は最長 24 週間とされた。

本試験に 23 例が組み入れられ、治験薬が投与された 23 例全例が AT 解析対象集団及び FAS とされ、AT 解析対象集団が安全性の解析対象集団とされた。そのうち、予定投与量から全体で 10% を超える用量変更などの治験実施計画書からの逸脱が認められた 4 例を除く 19 例が PPS とされた。有害事象により試験中止した 1 例を除き、22 例が 24 週間の投与を完了した。

有効性の評価項目である血清 IgG トラフ値の推移を表 4-5 に示す。

表 4-5 血清 IgG トラフ値 (PPS)

	症例数	平均値±標準偏差	中央値 (範囲)
ベースライン (1 週目の投与前)	19 例	7.59±1.34	7.39 (5.77, 10.61)
投与 4 週時	19 例	7.75±1.53	7.52 (5.51, 11.82)
投与 8 週時	19 例	7.94±1.38	8.04 (6.01, 11.05)
投与 12 週時	19 例	8.14±1.42	8.18 (5.69, 11.41)
投与 16 週時	19 例	7.99±1.41	8.09 (5.83, 11.58)
投与 20 週時	19 例	8.13±1.52	8.26 (6.14, 11.99)
投与 24 週時	19 例	8.19±1.43	8.05 (6.24, 11.81)
投与終了 1 週間後	19 例	8.22±1.55	8.20 (5.90, 11.87)

安全性について、試験期間中（最終投与 1 週間後まで）に 1 件以上の有害事象が認められた症例の割合は、95.7% (22/23 例) であった。試験期間中に 1 件以上の副作用が認められた症例の割合は、43.5% (10/23 例) であった。試験期間中に 2 例以上に認められた有害事象及び副作用を表 4-6 に示す。なお、1 例に認められた副作用は、脳炎及び脱毛症であった。

表 4-6 2 例以上に認められた有害事象及び副作用 (AT 解析対象集団)

	N=23	
	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)
局所反応 <sup>a</sup>	8 (34.8)	8 (34.8)
鼻咽頭炎	6 (26.1)	0
湿疹	6 (26.1)	0
上気道感染	5 (21.7)	0
齲歯	4 (17.4)	0
節足動物咬傷	3 (13.0)	0
頭痛	3 (13.0)	0
発熱	2 (8.7)	0
気管支炎	2 (8.7)	0
感染性結膜炎	2 (8.7)	0
咽頭炎	2 (8.7)	0
副鼻腔炎	2 (8.7)	0
筋肉痛	2 (8.7)	0
四肢痛	2 (8.7)	0
接触性皮膚炎	2 (8.7)	0

N：解析対象例数、n：発現例数

a：表 4-4 参照。

試験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（脳炎）に認められ、治験薬との因果関係は否定されず、当該症例は試験中止となった。転帰は後遺症ありとされた。

## < 審査の概略 >

### (1) 有効性について

国内第Ⅲ相試験 (ZLB06\_002CR 試験) における有効性の主要評価項目として、感染症の発症予防効果ではなく、SCIG 有効性評価期間における血清 IgG トラフ値が IVIG 投与期間における血清 IgG トラフ値と同様に推移することを確認することで、本剤の有効性を説明可能と考えた理由・経緯について説明するよう申請者に求め、申請者は、以下のように説明した。

低・無ガンマグロブリン血症を呈する PID に対し、感染症発症率及び死亡率の減少を目的とした IgG 補充療法が行われる。血清 IgG トラフ値は、用法・用量、投与経路等が異なる IgG 製剤の有効性を比較する際の評価指標として用いられている (*Clin Immunol.* 137: 21-30, 2010、*Clin Exp Immunol.* 169: 172-181, 2012)。PID 患者において、血清 IgG トラフ値を 5g/L 以上に保つことで感染防御能が得られたとの報告がある (*Lancet.* 1: 1075-1077,

1987)。国内の治療指針においても、気管支拡張症等の肺合併症の進行を防ぐには、血清 IgG トラフ値を 4~5g/L 以上を維持することが望ましい旨の記載がある（難病の診断と治療指針 第3版, 疾病対策研究会, 東京六法出版, 2005、難病情報センター 原発性免疫不全症候群 診断・治療指針: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/254>）。また、PID において完全な感染防御を保証する血清 IgG トラフ値の閾値はなく、通常、血清 IgG トラフ値が高いほど良好な感染防御が得られることが示されており（*Clin Immunol.* 137: 21-30, 2010、*Clin Exp Immunol.* 169: 172-181, 2012）、最適な血清 IgG トラフ値は、感染症の有無等の臨床反応に基づいて患者ごとに設定する必要があるとされている（*J Allergy Clin Immunol.* 122: 210-212, 2008）。以上より、感染防御に最適な IgG トラフ値は患者ごとに異なる可能性はあるが、PID 患者において血清 IgG トラフ値を 5g/L 以上に保つことと感染防御の関連性は認められていると考える。国内第Ⅲ相試験では、被験者ごとに最適な用量の IVIG 製剤が一定期間投与され、重症細菌感染症<sup>1</sup>を発症していない PID 患者を対象とし、IVIG 投与時の血清 IgG トラフ値が本剤投与時にも維持されることを評価することで、本剤の有効性は評価可能と考え、主要評価項目として、IVIG 投与期間における血清 IgG トラフ値と SCIG 有効性評価期間における血清 IgG トラフ値を比較することとした。

その結果、本剤投与時の IgG トラフ値は、IVIG 製剤投与時と同程度に維持されていることが示された（表 4-3）。また、副次評価項目として設定した感染症に関する評価項目は、IVIG 投与期間と比較して、SCIG 有効性評価期間で増加する傾向は認められず（表 4-7）、重症細菌感染症を発症した症例はいずれの製剤の投与期間でも認められていない。本試験においては治験責任医師又は治験分担医師の判断により感染症の予防を目的とした抗生剤の投与が行われていた。抗生剤が予防投与された症例については、IVIG 投与期間及び SCIG 有効性評価期間で FAS の 5/7 例及び 1/6 例に感染症が発症し、年間発症率は 6.17 件/年及び 0.72 件/年であった。抗生剤が予防投与されなかった症例については、IVIG 投与期間及び SCIG 有効性評価期間で FAS の 11/17 例及び 11/18 例に感染症が発症し、年間発症率は 5.58 件/年及び 3.91 件/年であった。評価の対象となる例数が少なく、当該部分集団解析結果から結論づけることは困難であるものの、抗生剤の予防投与の有無で、感染症の発症に大きな差異は認められなかった。

表 4-7 国内第Ⅲ相試験における感染エピソード (PPS)

	解析対象 例数	試験日数	発症例数 (%)	発症件数 (件数/年)
IVIG 投与期間	21	1209	14 (66.7)	19 (5.74)
SCIG 有効性評価期間	21	1840	11 (52.4)	15 (2.98)

機構は、以下のように考える。

低・無ガンマグロブリン血症を呈する PID 患者における IgG 補充療法の目的は、重症感染症発症を予防することであり、本剤の投与量は、感染症の発症頻度や重症度などの本剤による治療の臨床症状に対する効果と血清 IgG 濃度に応じて患者ごとに検討する必要がある。2008 年度の全国疫学調査の結果、PID 患者は 1,305 例報告され、本邦における患者数は 3,500 例と推定されており（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 原発性免疫不全症候群に関する調査研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書 p45-49）、このうち、IgG 補充療法の対象となる患者は、主な対象である XLA 患者、CVID 患者、高 IgM 症

<sup>1</sup> 重症細菌感染症の定義：FDA の診断基準（Guidance for Industry. Safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of immune globulin intravenous (human) as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency (Draft Guidance). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, 2005.）により、細菌性肺炎、菌血症/敗血症、骨髄炎/敗血症性関節炎、細菌性髄膜炎及び内臓膿瘍が重症細菌感染症とされた。

候群患者及び複合型免疫不全患者の割合（13.9%、10.4%、1.5%及び7.2%）から（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 原発性免疫不全症候群に関する調査研究平成21年度総括・分担研究報告書 p45-49）、1,155例と算出される。ただし、これらの患者すべてがIgG補充療法を行っているわけではない。本邦において臨床試験の対象となる患者数が極めて限られており、感染症の発症予防効果を検討する臨床試験実施の困難性が高い状況は理解できること、及び公表文献（*Lancet*. 1: 1075-1077, 1987、*Clin Immunol.* 137: 21-30, 2010、*Clin Exp Immunol.* 169: 172-181, 2012）から、感染防御能と血清IgGトラフ値に一定の関連性が認められていることから、血清IgGトラフ値を検討することにより感染症の発症予防効果を推定することを受け入れることはやむを得ないと考える。

国内第Ⅲ相試験は、継続して一定用量のIVIg製剤が投与され、重症細菌感染症を発症していないPID患者を対象としており、患者ごとに最適な用量のIVIg製剤が投与されていたと考えられる。また、感染防御能を示す血清IgGトラフ値の閾値は明確ではないものの、いずれの患者においてもIVIg製剤の投与により、公表文献や治療指針等において一定の感染防御能を示すとされている血清IgGトラフ値（5g/L以上）に達していたことが確認されていることから、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目として、IVIg投与期間における血清IgGトラフ値とSCIG有効性評価期間における血清IgGトラフ値を比較することにより本剤の有効性を評価したことは理解できる。

以上から、国内第Ⅲ相試験の結果、低・無ガンマグロブリン血症を呈するPID患者に対し本剤を皮下投与することにより、IVIg製剤投与時と同程度の血清IgGトラフ値が維持されることが確認されたことから、本剤の有効性は期待できると考える。

## (2) 安全性について

本剤の安全性について、申請者は、以下のように説明している。

国内フォローアップ試験で認められた有害事象について、国内第Ⅲ相試験で認められた有害事象と異なる傾向は認められず、本剤長期投与時の安全性に特段の懸念はないと考える。

国内外の臨床試験において高頻度で認められている有害事象である局所反応、IgG製剤において注意すべき副作用であるショック及びアナフィラキシー、無菌性髄膜炎及び血栓塞栓症、国内第Ⅲ相試験において重篤な症例が認められた脳炎、米国臨床試験（ZLB04\_009CR試験）において試験中止に至った症例が認められた筋炎、並びにIVIg製剤の添付文書において注意喚起されている肝機能障害、急性腎不全、血小板減少及び肺水腫については、以下のように考える。なお、本剤は、2010年の本剤発売開始から2012年10月14日までに全世界で ██████ g が販売されている。1回投与当たり █ g を推定標準用量とすると、944,309回分に換算され、推定暴露期間は18,160患者・年に相当する。当該期間中に、累計で1,887報の副作用自発報告が集積されている。

### 1) 局所反応

局所反応は、国内第Ⅲ相試験では80.0%（20/25例）、欧州臨床試験（ZLB06\_001CR試験）では49.0%（25/51例）、米国臨床試験では100%（49/49例）に認められており、いずれの試験においても最も発現頻度の高い有害事象であった。本剤の投与量、局所反応の評価時期及び評価基準は国内第Ⅲ相試験と欧州臨床試験では同一、米国臨床試験ではこれらと異なっていたが、いずれの試験においても局所反応の大半は軽度で持続時間も短く、その発現頻度は投与期間が長くなるのに従って減少した。国内第Ⅲ相試験では、162件中16件において、経口又は局所抗ヒスタミン剤、局所麻酔剤等による治療が行われた。海外

臨床試験では、経口非ステロイド系抗炎症薬、局所麻酔、抗ヒスタミン剤の投与、投与速度の減速等が行われた。局所反応の再発により投与中止となった症例は、欧州臨床試験では 3/51 例、米国臨床試験では 1/49 例認められたが、いずれも後遺症なく回復した。当該事象について、添付文書においてその他の副作用として記載する。

## 2) ショック及びアナフィラキシー

欧州臨床試験において、本剤との因果関係が否定されない過敏症が 1 例認められた。当該症例では、本剤 12、13 及び 15 回目の投与後に軽度の過敏症を発現し、15 回目の投与後に試験中止となった。いずれの事象も治療を必要とせず、2 日後に回復した。海外製造販売後自発報告（2010 年の本剤発売開始～2012 年 10 月 14 日）では、アナフィラキシー反応及び I 型過敏症の可能性のある症例は 11 例報告されており、7 例は回復、4 例は転帰不明であった。また、海外製造販売後に過敏症は 565 例報告されており、転帰の判明している症例では大半が回復した。当該事象は IgG 製剤において既知の副作用であり、投与経路によらず発現する可能性があることから、添付文書において、本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者は禁忌とし、重大な副作用としてアナフィラキシーに関する注意喚起を行う。

## 3) 無菌性髄膜炎

無菌性髄膜炎は、国内継続試験（IgPro20\_3006 試験：国内フォローアップ試験を完了した症例を対象として、本剤の販売開始まで継続される試験）において 1 例認められた。海外製造販売後自発報告（2010 年の本剤発売開始～2012 年 10 月 14 日）では、23 例報告されており、因果関係が否定されない事象は 9 例であった。これらの大半は合併症なく回復した。無菌性髄膜炎は、免疫グロブリン製剤に共通する副作用であり、投与経路によらず発現する可能性があることから、添付文書において重大な副作用として注意喚起を行う。

## 4) 血栓塞栓症

治験薬との関連が否定されない心血管事象として、欧州臨床試験において胸痛が 1 例認められた。血栓塞栓症は国内外の臨床試験では認められていないが、海外製造販売後自発報告（2010 年の本剤発売開始～2012 年 10 月 14 日）では、血栓塞栓症は 25 例報告されている。評価可能な症例の大半が、脱水、悪性腫瘍、肥満、心房細動、高血圧、冠動脈性疾患、糖尿病、高脂血症等のリスク因子となる現病歴又は既往歴を有していたが、25 例中 8 例では本剤との因果関係が否定されなかったことから、血栓塞栓症及び関連する症状について、添付文書において重大な副作用として注意喚起を行う。

## 5) 脳炎

国内フォローアップ試験において、重篤な脳炎（医師記録による病名は無菌性髄膜脳炎）が 1 例認められた。当該事象については、他の病因を特定できず、治験薬の投与後に事象が発現したため、治験薬との因果関係は否定されなかった。また、海外製造販売後自発報告（2010 年の本剤発売開始～2012 年 10 月 14 日）において、本剤との因果関係が否定されない脳炎を発症した症例は 1 例認められたが、当該症例において被疑薬は複数（本剤の他に 2 剤）あったこと、他に本剤と脳炎の発症を関連付ける報告はないことから、添付文書における注意喚起は現時点では必要ないと考える。

## 6) 筋炎



米国臨床試験において、本剤投与前より存在していた筋炎が増悪し、試験中止に至った症例が1例認められた。当該事象は試験中止後に IVIG 療法に変更し筋炎の症状は軽快した。海外製造販売後自発報告（2010年の本剤発売開始～2012年10月14日）において、筋炎は3例発現しており、いずれも非重篤で2例は回復、1例の転帰は不明であった。自発報告はいずれも非重篤であり、その発現頻度は低いことから、現時点では添付文書における注意喚起は必要ないと考ええる。

#### 7) IVIG 製剤の添付文書において重大な副作用として記載されている事象について

IVIG 製剤の添付文書において重大な副作用として記載されている事象のうち、肝機能障害、急性腎不全及び血小板減少については、本剤の海外製造販売後自発報告としてそれぞれ7例、24例及び3例報告されているが、リスク因子となる現病歴又は既往歴、併用薬剤等が原因として考えられる症例が多く、本剤が原因と考えられる報告例は少ない。また、肺水腫を呈する輸血関連急性肺障害の発症は全血液製剤に起こり得るとされている（*Chest*. 128: 598S-604S, 2005）が、本剤投与例において肺水腫は現時点で海外製造販売後自発報告も含め報告されていない。以上より、本剤の添付文書においては、肝機能障害、急性腎不全、血小板減少及び肺水腫を、類薬（IVIG 製剤）において認められている事象として重大な副作用の項に記載する。

機構は、本剤の安全性について、既存の IVIG 製剤と比較して、本剤特有の安全性上の懸念としては、局所反応の発現頻度が高いことが挙げられるものの、重篤なものの報告はなく、発現時に適切な対処を行うことにより回復が認められたことから、忍容可能と考ええる。ただし、本剤は在宅自己投与が想定されることから、局所反応については、発現時の対処方法を患者又は介護者に対して適切に情報提供すべきと考え（「(5) 用法・用量について 4) 在宅投与について」の項参照）。局所反応以外の副作用については、既承認の IVIG 製剤と同様に、添付文書等において重大な副作用としてアナフィラキシー、無菌性髄膜炎、血栓塞栓症、肝機能障害、急性腎不全、血小板減少及び肺水腫を注意喚起すべきと考え。また、国内の臨床試験において、脳炎について重篤な症例が1例発現し、後遺症も認められていることから、適切に注意喚起すべきと考え。

以上から、IgG 補充療法が必要な低・無ガンマグロブリン血症患者では、重篤な感染症を発症した場合、死亡に至る可能性があることも考慮すると、本剤の安全性は忍容可能と考え。また、製造販売後調査において、本剤の使用実態下における安全性を検討し、必要に応じて適切な安全対策を実施すべきと考え。

#### (3) 臨床的位置付けについて

本剤の臨床的位置付けについて、申請者は、以下のように説明している。

低・無ガンマグロブリン血症に対する標準治療として、IVIG 製剤の投与が通常3～4週毎に通院にて行われている。PID の中で、IgG 補充療法が行われる主な疾患は、易感染性を示す抗体産生不全症、すなわち、CVID、XLA、常染色体劣性無ガンマグロブリン血症、高 IgM 症候群、毛細血管拡張性運動失調等である。SCIG 製剤である本剤による IgG 補充療法は、既承認の IVIG 製剤と同程度の有効性が期待できること、静脈確保の困難な患者において代替療法となり得ること、IVIG 製剤と比べ血中濃度の変動が少ないため、IVIG 製剤を急速に注射した際や投与速度を変更した際に認められるショック、血圧低下等の副作用の懸念が本剤では低いと考えられること、在宅投与を行うことで通院時間などの制約が少なくなること等の利点がある。以上より、治療が長期、又は生涯に及ぶと予想される

低・無ガンマグロブリン血症を呈する PID に対し、本剤は、現在の標準治療である IVIG 製剤と同様に、IgG 補充療法を行う際の治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、続発性免疫不全症候群（以下、「SID」）は、PID と同様に、IgG の不足に起因する易感染性を示し、適切な IgG 補充療法が実施されない場合には重症感染症に罹患し重篤な経過を辿る可能性がある。SID の中で、主に造血幹細胞移植患者、慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）、多発性骨髄腫（以下、「MM」）、小児 HIV 等に対し PID と同様に重症感染症予防のための IgG 補充療法が行われている。また、IVIG 製剤は、本邦においては PID 又は SID によらず同一の用量で低・無ガンマグロブリン血症に対する適応が認められており、日本造血細胞移植学会のガイドライン（造血細胞移植ガイドライン 移植後早期の感染管理 第2版, 2012）においても、血清 IgG 値が低値を示す場合には IgG 補充療法を考慮する旨が記載されている。本邦では、造血細胞移植患者、CLL 患者、MM 患者等に対し IgG 補充療法が行われている。また、欧米では、骨髄移植患者、SID に対するガイドライン（Guideline for Preventing Opportunistic Infections 2000、Committee for Medical Products for Human Use（CPMP）2004）が確立しており、PID と概ね同様の使用方法で投与されている。以上より、SID 患者を対象とした本剤の臨床試験成績はないが、SID に対しても本剤は IVIG 製剤と同様に、IgG 補充療法を行う際の治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。

PID 患者を対象とした臨床試験において、本剤の皮下投与により、IVIG 製剤投与時と同程度の血清 IgG トラフ値が維持できることが示されていることから、本剤は、IVIG 製剤と同様に、IgG 補充療法が必要な低・無ガンマグロブリン血症に対する治療選択肢の一つとして位置付けられるものと考ええる。また、SID 患者は、本剤の臨床試験の対象には含まれていないが、易感染性からの回復を目的とした IgG 補充療法としては、原疾患にかかわらず同様の有効性及び安全性が得られると考えられることから、PID、SID の区別なく、低・無ガンマグロブリン血症患者を本剤の投与対象とすることは可能と判断した。

以上より、本剤は、IVIG 製剤と同様に、原疾患（PID 又は SID）によらず、IgG 補充療法が必要な低・無ガンマグロブリン血症に対する治療選択肢の一つとして位置づけられるものと考ええる。

#### (4) 効能・効果について

機構は、臨床的位置付けを踏まえ、本剤の効能・効果を、申請どおり「低ならびに無ガンマグロブリン血症」とすることは適切と考える。

#### (5) 用法・用量について

本剤の用法・用量について、申請者は、以下のように設定している。

##### 【申請時用法・用量】

通常、1 週あたり人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を 1 回又は 2 回に分割して、皮下投与する。

人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者に対しては、少なくとも 200～500mg（1.0～2.5mL）/kg 体重の導入用量を必要とし、数日間で分割投与することが必要になる場合がある。

なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

## 1) 通常用量について

申請時通常用量について、申請者は、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験の SCIG 導入期間では、試験開始前に投与されていた IVIG 製剤の投与量を投与間隔で除した週当たりの換算量を本剤の初期投与量として設定し、血清 IgG トラフ値が 5g/L 以上となるように用量を調節することとした。SCIG 有効性評価期間での投与量は IgG として 1 週当たり平均 83.22mg/kg (26.7~172.7mg/kg) であり、血清 IgG トラフ値は IVIG 投与期間と同程度の 7.15g/L であったことから、IVIG 製剤の用法・用量 (200~600mg/kg を 3~4 週間間隔で投与) の週当たりの換算量である 50~200mg/kg を本剤の用量として設定した。また、血清 IgG トラフ値と臨床効果の関連性は患者ごとに異なることから、患者の状態に応じて適宜増減が可能と設定した。

なお、国内第Ⅲ相試験において、本剤の投与量を増量したにもかかわらず血清 IgG トラフ値が上昇しなかった症例が 1 例認められた。当該症例では、体重減少及び反復性胃腸炎が認められており、これらが血清 IgG トラフ値の低下に影響した可能性がある。また、本剤皮下投与による血清 IgG 値の上昇は IVIG 製剤と比較して緩やかなため、増量の効果が血清 IgG トラフ値に迅速に反映されなかったことが考えられる。当該症例には試験終了後に IVIG 製剤が投与され、血清 IgG トラフ値の上昇が認められた。

機構は、国内第Ⅲ相試験では、試験開始前に投与されていた IVIG 製剤の投与量を投与間隔で除した週当たりの換算量を本剤の初期投与量とし、以降は実臨床と同様に、症例ごとの用量を調節するとされていたことから、IVIG 製剤の用法・用量 (200~600mg/kg を 3~4 週間間隔で投与) の週当たりの換算量である 50~200mg/kg が、本剤の用法・用量の基本的な設定になるものと考ええる。上述の「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項での検討のとおり、国内臨床試験では 26.7~172.7mg/kg の用量の範囲で投与が行われた結果、有効性は示され、安全性は忍容可能と考えることから、本剤の通常用量として、50~200mg/kg を設定し、患者の状態に応じて適宜増減を可能とすることは、受入れ可能と考える。

なお、国内第Ⅲ相試験において、本剤の用量を調節しても血清 IgG トラフ値が上昇しない症例が認められたことから、投与量を増量しても血清 IgG トラフ値が上昇しなかった場合には、その原因について検討するとともに、本剤の投与を継続することの可否について検討し、必要に応じて IVIG 製剤への変更も考慮することが必要と考える。

製造販売後調査において本剤投与による血清 IgG の上昇が認められない場合には、患者背景や本剤投与の状況等について情報収集を行う必要があると考える。

## 2) IgG 製剤による治療歴のない患者に対する導入方法について

IgG 製剤による治療歴のない患者に対する本剤の導入について、申請者は、以下のように説明している。

IgG 製剤による治療歴のない患者に対する本剤の導入用量を検討した試験成績はないが、16%SCIG 製剤である Vivaglobin を 1 日 100mg/kg、5 日間連続投与し、その後週 1 回投与したところ、投与開始 12 日後に目標トラフ値である 5g/L に 94.4% (17/18 例) の症例が到達し、いずれも忍容性が認められたこと (*J Clin Immunol.* 31: 952-961, 2011) から、本剤の欧州添付文書では、導入用量として 200~500mg/kg を数日間で分割投与することが必要となる場合がある旨が記載されている。また、この際の血清 IgG トラフ値の平均は 7.4~8.0g/L であり、国内第Ⅲ相試験で得られたトラフ値 (7.15g/L) と類似していたこと、外国人健康成人を対象とした臨床試験において、Vivaglobin と本剤の安全性に大きな相違は認められ

ていないこと（ZLB04\_008 試験）から、Vivaglobin の成績を基に、本邦においても欧州と同様の記載をすることが適切と考えた。海外では、上記に類似した投与方法又は IVIG 製剤単回投与後に SCIG 製剤を投与する方法が行われている。また、患者の状態が重度でなければ、SCIG 製剤の通常用量（50～200mg/kg）を週 1 回、継続的に投与し、3～6 か月をかけて目標トラフ値に到達させる場合もある。したがって、IgG 製剤による治療歴のない患者における導入方法は、患者の状態を考慮して選択する必要があると考える。

機構は、IgG 製剤による治療歴のない患者において、静脈確保が困難な場合等に、IVIG 製剤による導入ではなく、本剤による導入の必要性があること、また本剤による導入の際、投与量・投与頻度を調節して、目標血清 IgG トラフ値への到達を早める必要がある場合があることは理解する。しかしながら、IgG 製剤による治療歴のない患者を対象とした本剤の臨床試験成績はないこと、また Vivaglobin は本邦で承認されておらず、日本人への投与実績もないことから、Vivaglobin の臨床試験成績を根拠として、本剤の用法・用量に導入用量の目安（200～500mg/kg）を明記することは困難と考える。本剤の臨床試験において、IgG 製剤による治療歴のない患者に対する導入用量は検討されていないものの、機構は、本剤による導入を行う場合には、血清 IgG トラフ濃度等を参考に、投与開始数回において投与量及び投与間隔を慎重に調節することを考慮に入れるべきである旨を注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後調査において、IgG 製剤による治療歴のない患者における安全性について確認する必要があると考える。

### 3) 投与速度について

本剤の投与速度について、国内第Ⅲ相試験においては、SCIG 導入期間は 25mL/hr 以下と設定されていたが、その後は忍容性に応じて最大 35mL/hr までの増加が可能とされた。その結果、投与速度により有害事象の発現頻度が異なる傾向は認められなかった。また、海外臨床試験においても投与速度による影響は認められなかった。米国継続投与試験（IgPro20\_3001 試験）において、50～70mL/hr の投与速度で本剤を投与した場合でも重度の有害事象は認められず、投与当たりの有害事象の発現頻度が異なる傾向も認められなかった。

以上より、申請者は、初回投与速度は 25mL/hr 以下とし、忍容性が良好であれば 35mL/hr まで徐々に増加することができる旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載することとしている。

機構は、国内第Ⅲ相試験において投与速度の安全性への影響は認められていないことから、申請者の投与速度に関する注意喚起は受入れ可能と考える。

### 4) 在宅投与について

国内第Ⅲ相試験では、SCIG 導入期間中、143 回の投与が在宅で行われ、153 回の投与が治験実施医療機関で行われた。SCIG 有効性評価期間では、213 回の投与が在宅で行われ、75 回の投与が治験実施医療機関で行われた。また、国内フォローアップ試験では、382 回の投与が在宅で行われ、147 回の投与が治験実施医療機関で行われた。

国内第Ⅲ相試験及び国内フォローアップ試験における、在宅投与の有無別の有害事象の発現状況を表 4-8 に示す。また、国内外の臨床試験において、適切な在宅投与ができず血清 IgG トラフ値が維持できなかった、あるいは、不適切な投与により有害事象を発現した

等の理由により試験を中止又は脱落した症例は認められず、海外製造販売後においても不適切な在宅投与に関連する安全性上の懸念は報告されていない。

表 4-8 2%を超える発現率で認められた有害事象（在宅投与の有無別、AT解析対象集団）

	国内第Ⅲ相試験				国内フォローアップ試験	
	SCIG 導入期間		SCIG 有効性評価期間		在宅 (N=382)	医療機関 (N=147)
	在宅 (N=143)	医療機関 (N=153)	在宅 (N=213)	医療機関 (N=75)		
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
全有害事象	68 (47.6)	111 (72.5)	71 (33.3)	17 (22.7)	140 (36.6)	43 (29.3)
局所反応 <sup>a</sup>	37 (25.9)	77 (50.3)	38 (17.8)	8 (10.7)	52 (13.6)	18 (12.2)
鼻咽頭炎	7 (4.9)	8 (5.2)	5 (2.3)	1 (1.3)	10 (2.6)	3 (2.0)
発疹	3 (2.1)	5 (3.3)	0	1 (1.3)	0	0
節足動物咬傷	0	0	6 (2.8)	1 (1.3)	8 (2.1)	5 (3.4)
上気道感染	3 (2.1)	2 (1.3)	3 (1.4)	0	7 (1.8)	1 (0.7)
インフルエンザ	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0

N：総投与回数、n：発現件数

a：表 4-4 参照。

申請者は、重要な基本的注意の項に在宅自己投与に関連する基本的注意事項の項を設け、患者に対し、本剤の投与により発現する可能性のある副作用について十分説明する旨、自己投与後に何らかの異常が認められた場合には医師の指示を仰ぐよう患者を指導する旨の注意喚起を行うと説明している。

機構は、現時点では、在宅投与に関する安全性上の懸念は認められていないと考えるが、製造販売後調査において、在宅投与時の安全性について監視していく必要があると考える。また、自己投与の方法、自己投与時に注意すべき副作用及びその対処方法等について、教育用資材等を作成し、患者等に対して適切に情報提供し、理解を促していく必要があると考える。

## 5) 投与対象について

### ①小児への投与について

小児への投与について、申請者は、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験では、各年齢層における症例数が少なかったため、年齢層ごとの詳細な部分集団解析は実施されていない。国内第Ⅲ相試験においては、2歳以下の小児は組み入れられていないが、2歳以下でPIDと診断される症例も認められることから、本剤の投与対象となり得ると考える。

また、海外製造販売後自発報告（2010年の本剤発売開始～2012年10月14日）として、新生児1例を含む2歳未満の乳幼児8例に約40件の副作用が報告されているが、発現事象は年長の患児と同様の事象であること、2歳未満における安全性について特段の懸念は報告されていないことから（*J Clin Immunol.* 32: 474-476, 2012）、現時点では2歳以下の小児に特有の安全性の問題は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

2歳以下のPID患児においても感染症の発症を認める場合があること（PIDJ HP、Wintrobe's Clinical Hematology 12th ed Lippincott Williams & Wilkins, 2008 p1616-1617、*Blood.* 105: 1881-1890, 2005）から、本剤の使用は2歳以下の小児でも想定され、また、特に乳幼児では血管の確保が困難な症例もあることから、本剤の使用が想定できると考えられる。

現時点では小児に特有の安全性の懸念は認められていないことから、2歳以下を本剤の適応対象から除外するほどの懸念はなく、年齢制限を設定しないことは受入れ可能と考える。ただし、血清 IgG トラフ値と臨床症状や臨床検査値等を参考に個々の患者での慎重な用量の調節は必要であること、及び小児における投与経験は少ないことから、2歳以下の小児への投与経験は限られている（国内における使用経験がない）旨、添付文書等において情報提供を行い、製造販売後調査において、小児における安全性を引き続き監視する必要があると考える。

## ②妊婦、産婦、授乳婦等への投与について

本剤の妊婦、産婦及び授乳婦への投与について、現時点で以下の情報が得られている。

海外製造販売後自発報告（2010年の本剤発売開始～2012年10月14日）として、妊娠中に本剤が母体に投与された症例が7例報告されている。そのうち1例で自然流産が報告されているが、詳細な情報は得られておらず、本剤との関係性について評価することは困難である。また、SCIG製剤を妊娠中のPID女性患者9例に投与した際に、母体及び新生児への影響は認められなかったとの報告がある（*J Clin Immunol.* 21: 150-154, 2001）。なお、授乳婦に対する本剤の安全性についての報告はない。

機構は、妊婦、産婦及び授乳婦への投与について、現時点で得られている情報からは安全性上の懸念は認められていないと考える。しかしながら、妊婦等への投与については、安全性情報は限られており、添付文書において、妊娠又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与する旨を注意喚起することが適切と考える。

以上の1)～5)の検討の結果、機構は、本剤の用法・用量を以下のように設定することが適切と考える。また、「(3)臨床的位置付けについて」の項の議論を踏まえ、原疾患によらず同一の用法・用量を設定し、患者ごとに慎重に投与量を調節することが適切と考える。

### 【用法・用量】

通常、1週あたり人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を 1回又は 2回に分割して、皮下投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

## (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的として、調査の協力が得られた医療機関において調査可能と判断された全症例を対象に 100 症例を目標とし、重点調査項目をショック・アナフィラキシー、無菌性髄膜炎、血栓塞栓症、肝機能障害、急性腎不全、血小板減少、肺水腫及び溶血に関連する副作用の発現状況とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、国内の臨床試験においては SID 患者や IgG 治療歴のない患者に対する投与経験がないことから、重点調査項目として設定された項目に加え、原疾患、IgG 治療歴の有無等の患者背景についても情報を収集し、患者背景の差異による安全性及び有効性への影響についても検討することが適切と考える。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、原資料と症例報告書との不整合（有害事象の未記載）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の低ならびに無ガンマグロブリン血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。既に IVIG 製剤が承認されており、本剤による治療の新規性はないが、患者状況によっては、SCIG 製剤である本剤は IgG 補充療法における新たな治療の選択肢を提供するものと考えられる。なお、使用実態下における安全性や患者背景（原疾患、IgG 治療歴の有無等）の差異による安全性及び有効性への影響については、製造販売後調査において情報収集することが必要と考える。

以上の判断について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 25 年 8 月 8 日

### 1. 申請品目

[販 売 名] ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL、同 2g/10mL、同 4g/20mL  
[一 般 名] pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）  
[申 請 者 名] CSL ベーリング株式会社  
[申請年月日] 平成 24 年 9 月 28 日

### 2. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 有効性の評価について

機構は、低・無ガンマグロブリン血症に対する本剤の有効性評価について、感染症の発症予防効果を検討する臨床試験実施の困難性が高い状況は理解でき、血清免疫グロブリン G（以下、「IgG」）トラフ値を検討することにより感染症の発症予防効果を推定することを受け入れることはやむを得ないと考えた。また、国内第Ⅲ相試験では、継続して一定用量の静注用人免疫グロブリン（以下、「IVIG」）製剤が投与されている原発性免疫不全症候群（以下、「PID」）患者を対象として、IVIG 投与期間における血清 IgG トラフ値と本剤投与による SCIG 有効性評価期間における血清 IgG トラフ値が同程度に維持されることが確認されたことから、本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

#### (2) 安全性の評価について

機構は、本剤の安全性について、既存の IVIG 製剤と比較して、本剤特有の安全性上の懸念としては、局所反応の発現頻度が高いことが挙げられるものの、重篤なものの報告はなく、発現時に適切な対処を行うことにより回復が認められたことから、忍容可能と考えた。ただし、本剤は在宅自己投与が想定されることから、局所反応については、発現時の対処方法を患者等に対して適切に情報提供すべきと考えた。

局所反応以外の副作用については、既承認の IVIG 製剤と同様に、重大な副作用としてアナフィラキシー、無菌性髄膜炎、血栓塞栓症、肝機能障害、急性腎不全、血小板減少及び肺水腫を注意喚起すべきと判断した。また、国内の臨床試験において、本剤の投与により重篤な脳炎が 1 例のみ発現し、現時点では添付文書における注意喚起は必要ないと考えられるものの、資材等で適切に情報提供すべきと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。国内臨床試験で報告された、本剤との因果関係が否定されていない重篤な脳炎については、被疑薬は複数（本剤の他に 2 剤）あるため、現時点では添付文書における注意喚起は必要ないとの機構の判断は妥当と考えるものの、症例の経過等について医療現場へ情報提供が必要との意見が出された。

機構は、以上の点について添付文書や資材での対応を申請者に求め、申請者は適切に対応する旨回答した。



### (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

低・無ガンマグロブリン血症の主たる2つの原疾患のうち、国内第Ⅲ相試験はPID患者を対象として実施されており、続発性免疫不全症候群（以下、「SID」）患者は対象には含まれていない。機構は、易感染性からの回復を目的としたIgG補充療法としては、原疾患にかかわらず同様の有効性及び安全性が得られると考えられることから、PID、SIDの区別なく、低・無ガンマグロブリン血症患者を本剤の適応とすることは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

また、機構は、本剤の適応である低・無ガンマグロブリン血症は、血清IgGが250mg/dL未満、免疫グロブリンA (IgA) が5mg/dL未満、かつ免疫グロブリンM (IgM) が20mg/dL未満の条件を充たす場合（難病情報センター 原発性免疫不全症候群 診断・治療指針）とされ、「無ガンマグロブリン血症」と「低ガンマグロブリン血症」は厳密に区別されず、両者が併発するものではないことから、本剤の効能・効果を「無又は低ガンマグロブリン血症」と記載整備することがより適切と判断し、効能・効果の記載整備を申請者に求め、申請者は適切に対応した。

加えて、専門委員より以下の意見があった。

- 本剤の臨床的位置付けは、IVIG製剤と同等と考えられるが、本剤は1回に投与可能な量が少なく、導入療法として用いると、必要な血清IgGトラフ値に到達するのに時間を要する場合があるため、維持療法としての使用が基本的な位置付けになると考える。

機構は、本剤の臨床試験では、IVIG製剤から本剤への切替えにより、血清IgGトラフ値が維持されることが確認されていることから、専門委員の意見のとおり、本剤の位置付けとしては、維持療法においての使用が基本になると考える。

### (4) 用法・用量の設定について

#### 1) 通常用量について

国内第Ⅲ相試験では、試験開始前に投与されていたIVIG製剤の投与量を投与間隔で除した週当たりの換算量を本剤の初期投与量とし、以降は実臨床で想定される使用法と同様に、症例ごとの用量を調節するとされていた。これを踏まえ、機構は、IVIG製剤の用法・用量（200～600mg/kgを3～4週間間隔で投与）の週当たりの換算量である50～200mg/kgが、本剤の用法・用量の基本的な設定になるものと考えた。国内第Ⅲ相試験の結果からは、26.7～172.7mg/kgの用量の範囲で投与が行われ、血清IgGトラフ値が維持されることが確認され、安全性は忍容可能と考えられた。以上から、本剤の通常用量として、50～200mg/kgを設定し、患者の状態に応じて適宜増減を可能とすることは、受入れ可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

また、専門委員より、IVIG製剤と本剤が併用される可能性もあるため、両製剤の投与間隔や投与総量について、何らかの規定を設けるべきではないかとの意見があった。

この意見に対し、他の専門委員から、血清IgGトラフ値を迅速に上昇させる必要がある場合など、本剤投与中にIVIG製剤を緊急的に投与する場合も想定されるため、併用の制限を設けることは適切ではないと考える旨の意見が出された。

機構は、上記の意見を受けて検討した。IVIG製剤と本剤との併用がされた場合に、患者に投与される総IgGがそれぞれの製剤の承認用量の上限を超える場合が想定される。しかし、本剤やIVIG製剤の投与が必要となる患者では、血清IgGトラフ値の情報を得ながら投与量を調節するため、

必要以上に IgG 製剤が投与される懸念は低いと考える。患者の状況や IVIG 製剤からの切り替え時の状況によっては、併用が必要となる事態が想定されることを考慮し、併用を制限する規定は必要ないと判断した。

## 2) IgG 製剤による治療歴のない患者に対する導入方法について

申請時用法・用量では、本剤とは異なる皮下注用人免疫グロブリン製剤（Vivaglobin）の臨床試験成績を根拠として、IgG 製剤による治療歴のない患者に対する導入用量の目安（200～500mg/kg）が記載されている。機構は、IgG 製剤による治療歴のない患者において、静脈確保が困難な場合等に、IVIG 製剤による導入ではなく、本剤による導入が必要となる場合があること、また本剤による導入の際、投与量・投与頻度を調節して、目標血清 IgG トラフ値への到達を早める必要がある場合があることは理解する。しかしながら、IgG 製剤による治療歴のない患者を対象として導入用量を検討した本剤の臨床試験成績はないこと、また、Vivaglobin は本邦で承認されておらず、日本人への投与実績もないことから、Vivaglobin の臨床試験成績を根拠として、本剤の用法・用量として導入用量の目安（200～500mg/kg）を記載することは困難と判断した。

ただし、本剤による導入を行う場合には、血清 IgG トラフ濃度等を参考に、投与開始回数において投与量及び投与間隔を慎重に調節することを考慮に入れるべきである旨を注意喚起した上で、本剤による導入を可能とすることが適切と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

また、専門委員より、投与間隔についても慎重に調節するよう注意喚起をするのであれば、用法・用量においても、その旨が明確になるようにすべきとの意見が出された。

機構は、国内第Ⅲ相試験では、本剤の投与は週 1 回であったことから、投与間隔としては週 1 回が基本的な設定になると考える。また、投与量だけでなく投与間隔についても調節すべきである旨が明確になるよう、用法・用量を記載整備することが適切と判断した。

## 3) 投与速度について

国内第Ⅲ相試験における本剤の投与速度は、SCIG 導入期間は注射部位あたり 25mL/hr 以下、その後は忍容性に依りて注射部位あたり最大 35mL/hr までの増加が可能とされていた。機構は、国内第Ⅲ相試験において投与速度の安全性への影響は認められていないことから、投与速度に関して、「初回投与速度は部位あたり 25mL/hr 以下とし、患者の状態に応じて部位あたり 35mL/hr まで徐々に増加することができる」旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載すると申請者の注意喚起は受入れ可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

また、本剤の投与経路は皮下注射であり、1 回あたりの投与量が多くなる場合には、1 回の投与において複数箇所部位を分けて同時に投与することが想定される。海外添付文書においては、同時に複数箇所部位に投与する場合の投与箇所数、及び全ての投与部位をあわせた投与速度についても注意喚起がなされていることから、当該事項について、本邦の添付文書においても注意喚起することが適切と判断した。

## 4) 在宅投与について

機構は、国内第Ⅲ相試験及び国内フォローアップ試験において在宅自己投与が実施された結果及び海外製造販売後の安全性情報からは、在宅自己投与に関する安全性上の懸念は認められていないと考える。しかしながら、国内臨床試験において検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査において、在宅自己投与時の安全性について注視し

ていく必要があると考える。また、自己投与の方法、自己投与時に注意すべき副作用及びその対処方法等について、教育用資材等の作成、及び患者等に対して適切に情報提供をし、理解を促していく必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

専門委員より、本剤の投与にあたって、シリンジポンプ等の注入器具が必要なのであれば、注入器具に関する情報提供もすべきであるとの意見が出された。

機構は、添付文書に「本剤は投与速度の調節可能な注入器具（シリンジポンプ等）を用いて投与する」旨を記載し、資材等で具体的に使用可能なシリンジポンプの情報を提供することが適切と判断した。

## 5) 投与対象について

国内第Ⅲ相試験では、2歳以下の小児は組み入れられていないものの、本剤の適応対象となる疾患及び投与経路から、2歳以下の小児及び乳幼児でも本剤の使用が考えられる。現時点の海外製造販売後自発報告等の情報から、小児に特有の安全性の問題は認められていない。また、妊婦、産婦及び授乳婦については、現時点で得られている海外製造販売後自発報告や文献の情報からは、安全性上の懸念は認められていない。ただし、いずれの情報も限られていることから、機構は、2歳以下の小児への投与経験は限られている（国内における使用経験がない）旨、及び、妊娠又は妊娠している可能性のある患者には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与する旨を添付文書等において情報提供する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

以上1)～5)の専門協議における議論の結果、用法・用量の記載を以下のように変更し、添付文書や資材で注意喚起・情報提供が必要な点について対応するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

### [用法・用量]

通常、人免疫グロブリンGとして50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週1回皮下投与する。

なお、患者の状態に応じて、1週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

## (5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的として、調査の協力が得られた医療機関において調査可能と判断された全症例を対象に100症例を目標とし、観察期間を6か月間、重点調査項目をショック・アナフィラキシー、無菌性髄膜炎、血栓塞栓症、肝機能障害、急性腎不全、血小板減少、肺水腫及び溶血に関連する副作用の発現状況とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、既存のIVIG製剤と比較して、本剤では局所反応の発現頻度が高いものの、重篤例の報告はなく、発現時に適切な対処をすることにより回復が認められていることから、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する上で、承認条件として全例調査を課す必要はないと判断した。また、製造販売後調査においては、国内の臨床試験においてはSID患者やIgG治療歴のない患者に対する投与経験がないことから、重点調査項目として設定された項目に加え、原疾患、IgG治療歴の有無等の患者背景についても情報を収集

し、患者背景の差異による安全性及び有効性への影響についても検討することが必要と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

また、専門委員より、臨床試験において高頻度で認められている局所反応についても重点調査項目とすべきとの意見があった。

機構は、以上の内容も含めて、製造販売後調査の実施を申請者に指示し、申請者は対応する旨回答した。

## (6) 品質について

申請者は、審査報告(1) (「2. 品質に関する資料<提出された資料の概略> (2) 5 製剤の安定性」) に記載の安定性試験成績の検討から、国内で供給予定であるブロモブチルゴム栓又は Brominated isobutylene/para-methylstyrene (以下、「BIMS」) ゴム栓を使用した本剤を二次包装(紙箱)による遮光下、凍結を避けて 2~25℃で保存するとき、有効期間は 30 か月と設定している。

機構は、長期保存試験の不溶性異物検査の結果について申請者に説明を求めたところ、クロロブチルゴム栓を使用した製剤を用いた長期保存試験の 12 か月目以降の測定時点における不溶性異物検査結果が提出された。12 か月及び 24 か月保存時に肉眼で観察できる不溶性異物が認められた。一方、ブロモブチルゴム栓又は BIMS ゴム栓を使用した製剤を用いた長期保存試験では不溶性異物検査は実施されていないが、表 2-3 で示したすべての長期保存試験において、性状試験が実施され、その結果はすべての測定時点で適合とされた。本剤のような高濃度の IgG 製剤では、保管中にわずかな混濁や少量の粒子が認められる場合があるため、長期保存試験における性状試験では、1 バイアルあたりに認められる  $1\text{mm}$  までの大きさの粒子が  $10$  個以下であれば適合と判断されている。なお、不溶性異物検査は製剤の規格として設定されており、出荷時点ではバイアル中に不溶性異物が認められないことが確認される。

機構は、高濃度のタンパク質溶液である本剤の性質上、保管中にわずかな混濁や少量の粒子が認められることはやむを得ないと考える。わずかな混濁や少量の粒子について、海外での対応状況に関する説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

海外で市販されている製剤についてもわずかな混濁や少量の粒子が保管中に認められる場合があるが、混濁や粒子が認められる場合は使用しない旨の注意喚起を行っており、海外臨床試験及び海外製造販売後において、保管中に認められた混濁や粒子に起因すると考えられる重篤な有害事象は報告されていない。なお、海外の市販製剤について、外観や粒子状物質等に関するクレームは、2010年0件、2011年8件、2012年8件、2013年2件(2013年7月18日現在)であった。返品された製剤について調査を実施したところ、粒子は検出されなかったため、原因を特定することはできなかったが、該当するロットの製造工程、出荷時点までの品質に問題がないことが確認されている。

機構は、添付文書の適用上の注意の項に、海外と同様の注意喚起内容である「不溶物又は混濁が認められるものは使用しない」旨を記載することをもって、本剤の安全性を担保できるものと判断した。

以上の添付文書における注意喚起についての機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、審査報告(1) (「2. 品質に関する資料<審査の概略>」) に記載の検討結果及び以上の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

なお、申請者より、本剤の製造に使用するヒト血漿について、平成 15 年 5 月 15 日付け医薬発第 0515020 号医薬局長通知に示す「献血」の定義への該当性を再確認したところ、オーストリア、ドイツ及びポーランドの採漿施設で採血された血液は「献血」に該当し、スイス及び米国の採漿施設で採血された血液は「非献血」に該当する旨が説明された。

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、特定生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果] 無又は低ガンマグロブリン血症

[用法・用量] 通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。

なお、患者の状態に応じて、1 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。