ピリヴィジェン 10%点滴静注
5 g/50 mL、10 g/100 mL、20 g/200 mL

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.4　薬物動態試験の概要文

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.4. 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1. まとめ 4
2.6.4.2. 分析法 4
2.6.4.3. 吸収 4
2.6.4.3.1. 単回投与後の薬物動態 4
2.6.4.3.2. 反復投与後の薬物動態 5
2.6.4.4. 分布 7
2.6.4.5. 代謝 8
2.6.4.6. 排泄 8
2.6.4.6.1. IgG の乳汁中排泄（公表文献概要） 8
2.6.4.7. 薬物動態学的薬物相互作用 9
2.6.4.8. その他の薬物動態試験 9
2.6.4.9. 考察及び結論 9

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
AUC	Area Under the Curve	血中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血中濃度
CSLB	CSL Behring AG, Bern, called ZLB Behring AG before 2007 or ZLB Bioplasma AG before summer 2004	CSL Behring AG, Bern（2007 年以前は ZLB Behring AG、2004 年夏以前は ZLB Bioplasma AG）
CVID	Common Variable Immunodeficiency	分類不能型免疫不全症
d	Day(s)	日
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	固相酵素免疫測定法
Fab	Antigen binding fragment of the immunoglobulin molecule	免疫グロブリン分子中の抗原結合部位
Fc	Crystallizable fragment of the immunoglobulin molecule	免疫グロブリン分子中の結晶化可能部位
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IVIG	Immunoglobulin for intravenous administration	静脈注射用人免疫グロブリン
SOP	Standard Operating Procedure	標準操作手順書

2.6.4. 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1.　まとめ

人免疫グロブリン製剤は外来物反応性抗体を含んでいるため、ヒトに外挿できない作用が動物で誘発される可能性があることから、人免疫グロブリン製剤を動物モデルで試験することには限界があると一般的に認識されている（McMorrow et al. 1997 ; Tomlinson et al. 1997 ; Watier et al. 1996）。このように、ヒト免疫グロブリン G（IgG）の薬物動態パラメータを動物で検討する場合、動物での薬物動態パラメータは健康人や患者とは異なることが知られているため、IgPro10 又はその有効成分の薬物動態試験は実施しなかった。しかしながら、CSL ベーリング（CSLB）社は、IgPro10 をラットに反復静脈内投与したときの薬物動態に関するデータを有している（2.6.4.3.2、PSR 02/06）。IgPro10 の 100 又は 400 mg/kg をラットに 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与したときの終末相（β 相）半減期は、それぞれ 10.23 及び 7.62 日であった。血中濃度-時間曲線下面積（AUC）は投与量の増加に伴い上昇したが、期待された程度までは増加しなかった。両投与量の消失半減期に有意差は認められなかった。

IgPro10 の分布、代謝及び排泄に関する非臨床試験は、上記に示した理由から実施しなかった。

胎盤通過及び乳汁移行については、ヒトの公表文献に基づいて評価した。

2.6.4.2.　分析法

ラット血漿サンプル中のヒト IgG は、CSLB 社内の測定法、すなわち、ヒト IgG に特異的な固相酵素免疫測定法（ELISA）により測定した（SOP FRM0010D ; 4.2.2.1.1、Verification Report 05016.10.AVT.001_01）。

サンプルは 1%ウサギ血清を含有する緩衝液で希釈し、あらかじめウサギ抗ヒト IgG ポリクローナル抗体でコーティングしたマイクロプレート上でインキュベートした。マイクロプレートの各ウェルにホースラディッシュペルオキシダーゼ標識ウサギ抗ヒト IgG 抗体を添加し、さらにペルオキシダーゼ基質を加えることにより、ヒト IgG を検出した。各アッセイで市販のヒト IgG 標準品及びコントロール試料を用いて作成した標準曲線より、ヒト IgG を定量した。本定量法による定量限界濃度は 0.44 mg/L であった。

このアッセイ法は、ラットを用いた反復投与試験の血漿サンプル中のヒト IgG を定量するために使用した（2.6.4.3.2、PSR 02/06）。

2.6.4.3.　吸収

2.6.4.3.1.　単回投与後の薬物動態

人免疫グロブリン製剤は外来物反応性抗体を含んでおり、人免疫グロブリン製剤を動物モデルで試験することには限界があることから、IgPro10 の単回投与後の薬物動態データは得られていない。ヒト IgG の動物での薬物動態パラメータは健康人や患者とは異なることが知られている。

IgPro10 の薬物動態は臨床試験において評価されている（2.5）。

2.6.4.3.2. 反復投与後の薬物動態

2.6.4.3.2.1. ラットを用いた IgPro10 の反復静脈内投与及び IgPro20 の反復皮下投与による薬物動態試験（試験番号 PSR 02/06）

表 2.6.5-2、4.2.2.2.1 における試験報告書（試験番号 PSR 02/06）

ラットを用いた反復投与薬物動態試験は、皮下投与後の IgPro20 のバイオアベイラビリティを静脈内投与後の IgPro10 と比較するために実施した。

被験物質：IgPro20（ロット番号：[redacted]）
IgPro10（ロット番号：[redacted]）

1 群雌 10 例のラット、計 4 群を設定した。

第 1 群：IgPro20　100 mg/kg/day（投与容量：2.5 mL/kg）皮下投与
第 2 群：IgPro20　400 mg/kg/day（投与容量：2.5 mL/kg）皮下投与
第 3 群：IgPro10　100 mg/kg/day（投与容量：2.5 mL/kg）静脈内投与
第 4 群：IgPro10　400 mg/kg/day（投与容量：4.0 mL/kg）静脈内投与

全ての動物に 1 日 1 回、5 日間連続投与した。

上記 4 群を各群 5 例の下記（a）、（b）の 2 サブグループに分けて採血した。

ヒト IgG 測定用血液サンプルは以下のとおり採取した。

皮下投与：

（a）投与前、day 0 投与後 6 時間、day 1 投与前 5 分、day 2 投与前 5 分、day 3 投与前 5 分、day 4 投与前 5 分、day 5、day 8、day 15

（b）投与前、day 1 投与後 6 時間、day 2 投与後 6 時間、day 3 投与後 6 時間、day 4 投与後 6 時間、day 6、day 10

静脈内投与：

（a）投与前、day 0 投与後 5 分、day 1 投与前 5 分、day 2 投与前 5 分、day 3 投与前 5 分、day 4 投与前 5 分、day 4 投与後 4 時間、day 6、day 10

（b）投与前、day 1 投与後 5 分、day 2 投与後 5 分、day 3 投与後 5 分、day 4 投与後 5 分、day 5、day 8、day 15

血液サンプルは血漿として分離し、測定まで−20°C で保管した。ヒト IgG の定量は、ヒト IgG 標準品を用いて ELISA により実施した（2.6.4.2）。

IgPro20 の評価は本 CTD の目的ではないため、以下では、第 3 群及び第 4 群（IgPro10 の静脈内投与群）の解析方法及び結果のみを記載した。

ヒト IgG の血漿中濃度時間プロファイルは、動物ごとに非線形回帰法により解析した。静脈内投与によるデータは、重み付け最小二乗法［重み＝1/（濃度）^{2}］による 2−コンパートメント

モデル（ボーラス投与）に適合した。サブグループ（b）の第 3 群のラット 1 例（No. 5）では半減期が大きく遅延していたことから、この動物のデータは以下の解析から除外した。

個々の結果は、投与群及び投与量ごとにまとめた（最小値、中央値、最大値、平均値、標準偏差；AUC については幾何平均値及び標準偏差も示した）。AUC 及び最高血中濃度（C_{max}）は初回投与に対応した適合曲線から求めた。

結果

IgPro10 の 100 及び 400 mg/kg を静脈内投与したときの血中濃度時間曲線を図 2.6.4-1 に、パラメータを表 2.6.4-1 に示す。IgPro10 の両投与量の消失相では IgG 濃度が平行して減少したため、両投与量で同様な消失速度であることが示唆された。

図 2.6.4-1　IgPro10 をラットに静脈内投与したときの平均血漿中ヒト IgG 濃度の推移（試験番号 PSR 02/06）

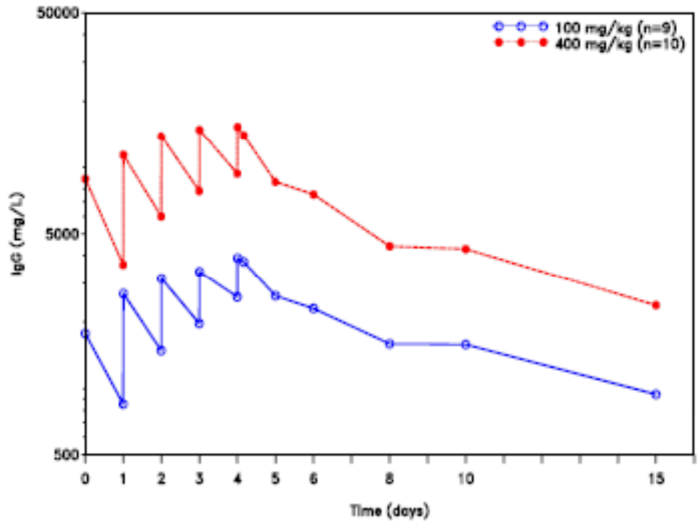


表 2.6.4-1　IgPro10 をラットに静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（試験番号 PSR 02/06）

		第 3 群	第 4 群
		100 mg/kg	400 mg/kg
例数		9	10
AUC（mg•d/L）	平均値	8729	23801
	標準偏差	4359	5075
	中央値	7318	24361
	値範囲	5215 - 19816	14832 - 29974
	幾何平均値	8083	23279
	幾何標準偏差	1.46	1.25

		第 3 群	第 4 群
		100 mg/kg	400 mg/kg
例数		9	10
C_{max}（mg/L）	平均値	1762	8384
	標準偏差	303	1284
	中央値	1837	8623
	値範囲	1305 - 2206	6306 - 10521
α 相半減期（時間）	平均値	12.8	13.6
	標準偏差	6.0	2.1
	中央値	11.8	14.1
	値範囲	2.4 - 24.7	9.8 - 15.8
終末相（β 相）半減期（日）	平均値	10.23	7.62
	標準偏差	7.46	3.48
	中央値	8.72	7.00
	値範囲	5.49 - 29.6	3.82 - 15.7
平均滞留時間（日）	平均値	13.22	8.68
	標準偏差	9.41	3.73
	中央値	11.11	8.09
	値範囲	7.49 - 37.7	4.23 - 17.1
総クリアランス（mL/d/kg）	平均値	13.1	17.6
	標準偏差	4.0	4.3
	中央値	13.7	16.4
	値範囲	5.1 - 19.2	13.3 - 27.0
定常状態での分布容積（mL/kg）	平均値	145	144
	標準偏差	26	45
	中央値	139	126
	値範囲	114 - 190	105 - 228

AUC は投与量の増加に伴い上昇したが、期待された程度までは増加しなかった。すなわち、高用量での AUC は低用量の約 400%（期待値）ではなく 288%であった。消失半減期は 2 用量間で有意差は認められなかった。

結論

AUC は投与量の増加に伴い上昇したが、期待された程度までは増加しなかった。消失半減期は 2 用量間で有意差は認められなかった。

2.6.4.4.　分布

ヒト IgG の動物での体内分布は、ヒトでの分布とは類似しないと考えられるため、IgPro10 に含まれる IgG の動物での分布データは得られていない（2.6.1.2 及び 2.6.4.1）。

IgPro10 に含まれる IgG は、既知の天然血漿タンパク結合能を有する内因性物質である。IgPro10 は正常な Fab 機能及び Fc 機能を示し、また、人免疫グロブリン製剤は外来物反応性抗体を含んでおり、動物モデルで試験することには限界があることを考慮すると、血漿タンパク結合を評価する試験は必要ではなく、適当ではないと考えられることから実施しなかった。

2.6.4.5.　代謝

IgPro10 に含まれるヒト IgG の動物での代謝データは得られていない。代謝経路が明らかにされている天然の内因性物質についての *in vitro* 代謝データは必要とされていない。ヒト IgG の動物モデルにおける *in vivo* 代謝プロファイルはヒトと異なると予測される。IgPro10 として投与された IgG は内因性の IgG と同様の経路で代謝されると考えられる。

2.6.4.6.　排泄

人免疫グロブリン製剤を動物モデルで試験することには限界があることから、IgPro10 投与後の排泄試験は実施しなかった。人免疫グロブリン製剤は外来物反応性抗体を含んでいるため、ヒト IgG の動物モデルにおける排泄はヒトにおける排泄とは同様ではないことが予測される。

ヒト IgG の乳汁移行性については臨床的に十分検討されていることから、ヒトの公表文献に基づいて評価した。

2.6.4.6.1.　IgG の乳汁中排泄（公表文献概要）

（1）静脈注射用人免疫グロブリン（IVIG）で治療した妊婦体内での抗体の胎盤通過及び乳汁移行

公表文献：Palmeira et al. 2009

分類不能型免疫不全症（CVID）のために IVIG で治療された妊婦 2 名（M1 及び M2）から採取した初乳、乳汁及び血清を用い、また、新生児から採取した血清を用いて免疫グロブリン濃度について検討した。妊婦は妊娠中に IVIG の治療を続けた。分娩中に母体から採取した血液及び臍帯血、並びに分娩後 3 及び 7 日に採取した初乳及び母乳中の抗体濃度を測定した。総 IgG、IgG サブクラス及び特異抗体の臍帯血／母体血比は M1 と M2 の間で異なっていたが、M2 で臍帯血／母体血比が比較的低いにも関わらず、両患者とも抗タンパク及び抗多糖類抗体が良好な胎盤通過を示した。抗肺炎連鎖球菌抗体の活性指標は母体血清と臍帯血清の間で同程度であった。両産婦の初乳及び乳汁サンプルでは、免疫グロブリン A（IgA）が微量しか検出されず、M1 の初乳中の免疫グロブリン M（IgM）及び IgG 濃度は正常範囲内であったが、M2 では健康な産婦と比較して IgG 濃度が上昇し IgM 濃度は低下した。初乳及び乳汁中の阻害活性を検討した結果、病原性大腸菌の細胞接着を *in vitro* で強力に抑制した。したがって、CVID 患者には妊娠期間中の IVIG 投与の妥当性について、患者自身の健康のためだけではなく、免疫機能が不完全な胎児のベネフィットも考慮し、知らせなければならないと結論づけられている。IVIG 治療された CVID 患者の初乳は、大腸菌のヒト上皮細胞に対する接着を強力に抑制し、結果として乳児の免疫学的防御に加え栄養学的及び心理学的ベネフィットに寄与することから、授乳は奨励されるべきである。

（2）母体の臍帯血清及び乳汁中の IgG サブクラスの比較

公表文献：Gasparoni et al. 1992

健康な出生児 11 名の臍帯血清及び分娩時にその出生児の母親から得た血清を用いて、14 種類の肺炎連鎖球菌莢膜多糖類抗原に対する総 IgG 抗体及び特異的 IgG サブクラス抗体の母体及び胎児間の移行性を検討した。分娩後 5 日に、出生児に授乳していた 6 名の母親から得られた血清及び乳汁を用いて同様の検討を行った。その結果、総 IgG_1 の新生児血清／母体血清比（平均値）は、総 IgG_2、IgG_3 及び IgG_4 の比率よりも有意に高く、抗肺炎球菌 IgG サブクラス抗体の比率よりも高かった。総 IgG_3 及び IgG_4 の比率は、同一 IgG サブクラスの特異抗体の比率よりも高かった。1 型及び 14 型 IgG_1 抗体は抗肺炎球菌抗体の中で最も高い比率を示した。総 IgG サブクラスの母体の乳汁／血清比は非常に低かったが、特異抗体の多くは乳汁中に認められ、母体血清中濃度の約半分の濃度であった。

2.6.4.7.　薬物動態学的薬物相互作用

前述のようにヒト IgG について動物で試験する意義には限界があることから、IgPro10 の *in vitro* 及び *in vivo* における薬物相互作用に関する非臨床試験は実施していない。

ヒト IgG 製剤の安全性は十分に確立されており、IgPro10 は高純度製剤であることから、IgPro10 における IgG 依存性の薬物相互作用は、市販製剤で知られているとおり低いと推察される。

IgPro10 の 2 つの臨床試験（試験番号 IgPro10_3001 及び IgPro20_3003）において、被験者の多くで鎮痛剤（例えば、パラセタモール、アセチルサリチル酸、イブプロフェン、ガバペンチン）やプレドニゾンなどとの併用が行われている。IgPro10 との薬物相互作用に起因する臨床上の副作用は報告されていない（2.7.4）。

2.6.4.8.　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.9.　考察及び結論

ヒト IgG の薬物動態パラメータを動物で検討する場合、そのパラメータは健康人や患者とは異なることが知られている。したがって、IgPro10 の薬物動態を評価するための動物試験は実施しなかったが、唯一、ラットを用いた反復投与薬物動態試験を実施した。ラットに IgPro10 を 100 又は 400 mg/kg の投与量で 1 日 1 回、5 日間反復静脈内投与したときの終末相半減期はそれぞれ 10.23 及び 7.62 日であった。AUC は投与量の増加に伴い上昇したが、期待された程度までは増加しなかった。両投与量の消失半減期に有意差は認められなかった。

IgPro10 に含まれる IgG の胎盤通過及び乳汁移行については、ヒトの公表文献に基づいて評価した。胎生期に胎盤を通過して胎児に移行する母体の IgG は、新生児が持つ免疫防御機構の

重要な構成要素である。静脈内投与された IgG は、循環血液中で免疫学的に活性を保持した形で存在可能である。CVID の治療のために IVIG を投与した母親患者及びその新生児に対する検討から、投与された外因性 IgG は内因性 IgG と同様なパターンで胎盤を通過し、また、母乳中の IgG 濃度はヒト乳汁中の正常範囲内であることが示された。別の試験では、特異抗体（特に IgG_3 及び IgG_4 サブクラス内）の多くは乳汁中に認められ、母体血清中濃度の約半分の濃度であった。これらのデータに基づき、妊娠中の女性が IgPro10 による治療を続けたとき、免疫グロブリンが乳汁中に分泌され新生児への防御抗体の移行に寄与することにより、新生児が受動免疫を獲得できると結論づけられる。

ピリヴィジェン 10%点滴静注
5 g/50 mL、10 g/100 mL、20 g/200 mL

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.5　薬物動態試験概要表

CSL ベーリング株式会社

目次

2.6.5. 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1. 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2. 分析方法及びバリデーション試験 4
2.6.5.3. 薬物動態試験：吸収：単回投与 4
2.6.5.4. 薬物動態試験：吸収：反復投与 5
2.6.5.5. 薬物動態試験：分布 6
2.6.5.6. 薬物動態試験：タンパク結合 6
2.6.5.7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 6
2.6.5.8. 薬物動態試験：その他の分布試験 6
2.6.5.9. 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 6
2.6.5.10. 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 6
2.6.5.11. 薬物動態試験：推定代謝経路 6
2.6.5.12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 6
2.6.5.13. 薬物動態試験：排泄 6
2.6.5.14. 薬物動態試験：排泄：胆汁中 6
2.6.5.15. 薬物動態試験：薬物相互作用 6
2.6.5.16. 薬物動態試験：その他 7

2.6.5. 薬物動態試験概要表

2.6.5.1.　薬物動態試験：一覧表

表 2.6.5-1　薬物動態試験：一覧表

被験物質：IgPro10

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No.	Location	
					Vol.	Section
Absorption after Single Dose	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.		n.a.
Absorption after Repeated Doses	Rat (Lewis)	i.v.	CSL Behring	PSR 02/06		4.2.2.2.1
Organ Distribution	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.		n.a.
Plasma Protein Binding	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.		n.a.
Study in Pregnant or Nursing Animals	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.		n.a.
Other Distribution Studies	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.		n.a.
Metabolism *In Vivo*	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.		n.a.
Metabolism *In Vitro*	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.		n.a.
Possible Metabolic Pathways	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.		n.a.
Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.		n.a.
Excretion	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.		n.a.
Excretion into Bile	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.		n.a.
Drug-Drug Interactions	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.		n.a.
Other	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.		n.a.

n.a.: study not performed by CSLB as justified below and in section 2.6.4

2.6.5.2.　分析方法及びバリデーション試験

CSLB 社内の測定法（SOP FRM0010D; 4.2.2.1.1, Verification Report 05016.10.AVT.001_01）に従い、ヒト IgG に特異的な ELISA でラットの血漿中ヒト IgG を測定した。

2.6.5.3.　薬物動態試験：吸収：単回投与

試験は実施しなかった。

2.6.5.4.　薬物動態試験：吸収：反復投与

表 2.6.5-2　薬物動態試験：反復投与後の吸収に関する試験（PSR 02/06）

報告書表題：ラットを用いた IgPro10 の反復静脈内投与及び IgPro20 の反復皮下投与による薬物動態試験

被験物質：IgPro10

試験番号：PSR 02/06　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.1

Species	Rat (Lewis) 6-8 wks
Gender (Male/Female) / Number of animals	total: 40F (10F/group) ; for blood sampling groups were divided into 2 subgroups each with different sampling times
Feeding condition	fed
Vehicle/Formulation	solution
Method of Administration	i.v., single injection on 5 consecutive days (IgPro10) s.c., single injection on 5 consecutive days (IgPro20)
Dose (mg/kg)	IgPro10 low dose:　100 mg IgG/kg/day (2.5 mL/kg) IgPro10 high dose:　400 mg IgG/kg/day (4.0 mL/kg) IgPro20 low dose:　100 mg IgG/kg/day (2.5 mL/kg) IgPro20 high dose:　400 mg IgG/kg/day (2.5 mL/kg)
Analyte	Human IgG
Assay	ELISA
PK parameters	i.v.: IgG plasma concentration before injection and 5 min after injection on days 0, 1, 2, 3, 4; at 4 hours on day 4; on days 5, 6, 8, 10, 15 PK parameters were analyzed per animal by means of nonlinear regression.
Results:	In i.v. dose, the AUC values increased with increasing IgG doses, but not quite to the expected extent (288% of the lower dose AUC instead of about 400%). The elimination half-life showed no significant differences between the dose groups.

2.6.5.5.　薬物動態試験：分布

試験は実施しなかった。

2.6.5.6.　薬物動態試験：タンパク結合

試験は実施しなかった。

2.6.5.7.　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

試験は実施しなかった。

2.6.5.8.　薬物動態試験：その他の分布試験

試験は実施しなかった。

2.6.5.9.　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

試験は実施しなかった。

2.6.5.10.　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

試験は実施しなかった。

2.6.5.11.　薬物動態試験：推定代謝経路

試験は実施しなかった。

2.6.5.12.　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

試験は実施しなかった。

2.6.5.13.　薬物動態試験：排泄

排泄に関する試験は実施しなかった。乳汁移行性については、ヒトの公表文献に基づいて評価した。

2.6.5.14.　薬物動態試験：排泄：胆汁中

試験は実施しなかった。

2.6.5.15.　薬物動態試験：薬物相互作用

In Vitro 及び *In Vivo* における薬物相互作用に関する非臨床試験は実施しなかった。

2.6.5.16. 薬物動態試験：その他

その他の薬物動態試験は実施しなかった。