

審査報告書

令和5年5月2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 1 g/5 mL、同 20%皮下注 2 g/10 mL、同 20%皮下注 4 g/20 mL
[一般名] pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）
[申請者] CSL ベーリング株式会社
[申請年月日] 令和4年6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 g、2 g 又は 4 g 含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[審査担当部] ワクチン等審査部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の無又は低ガンマグロブリン血症に対する本薬 2 週間に 1 回投与の有効性は示され、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判断する。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

無又は低ガンマグロブリン血症

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

（変更なし）

[用法及び用量]

無又は低ガンマグロブリン血症

通常、人免疫グロブリン G として 50～200 mg（0.25～1 mL）/kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍（100～400 mg（0.5～2 mL）/kg 体重）を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週もしくは 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

通常、成人には人免疫グロブリン G として 1 週あたり 200 mg（1 mL）/kg 体重を 1 日又は連続する 2 日で分割して皮下投与するが、患者の状態に応じて、最大 400 mg（2 mL）/kg 体重から投与を開始することもできる。なお、維持用量は 200～400 mg/kg 体重で適宜増減する。

（下線部追加）

審査報告(1)

令和5年3月24日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

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

[一般名] pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射)

[申請者] CSL ベーリング株式会社

[申請年月日] 令和4年6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 g、2 g 又は 4 g 含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

無又は低ガンマグロブリン血症

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制 (筋力低下の改善が認められた場合)

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

無又は低ガンマグロブリン血症

通常、人免疫グロブリン G として 50~200 mg (0.25~1 mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍 (100~400 mg (0.5~2 mL) /kg 体重) を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週もしくは 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制 (筋力低下の改善が認められた場合)

通常、成人には人免疫グロブリン G として 1 週あたり 200 mg (1 mL) /kg 体重を 1 日又は連続する 2 日で分割して皮下投与するが、患者の状態に応じて、最大 400 mg (2 mL) /kg 体重から投与を開始することもできる。なお、維持用量は 200~400 mg/kg 体重で適宜増減する。

(下線部追加)

[目次]

| | |
|---|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等..... | 3 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略..... | 3 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略..... | 3 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略..... | 3 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略..... | 3 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..... | 3 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略..... | 7 |
| 8. 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..... | 13 |
| 9. 審査報告(1) 作成時における総合評価..... | 13 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

無又は低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 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、発がん等を特徴とする。病因により、X 連鎖無ガンマグロブリン血症、重症複合型免疫不全症、分類不能型免疫不全症等の PID 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、臓器移植等の他の疾患や特定の薬剤等の外的要因に起因する SID の 2 つに大別される。無又は低ガンマグロブリン血症に対する標準治療として、本邦では複数の IVIG の他、SCIG である本薬が承認されている。

本薬は、2013 年 9 月に「無又は低ガンマグロブリン血症」を効能・効果として、週 1 回 (QW) で投与する用法・用量で承認され、2019 年 3 月に「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制 (筋力低下の改善が認められた場合)」の効能・効果が追加されている。海外では 2023 年 3 月現在、米国、欧州を含む 60 以上の国又は地域で承認されている。

今般、海外第Ⅲ相試験 (IgPro20_4005 試験) の成績等に基づき、「無又は低ガンマグロブリン血症」に係る用法・用量に 2 週間に 1 回 (Q2W) 投与を追加する新用量のための製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中 IgG 濃度は免疫比濁法により測定され、定量下限は 0.61 g/L であった。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する評価資料として、海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2 : IgPro20_4005 試験) の結果が提出された。また、本薬とピリヴィジェン (本薬と同様に pH4 処理を行った 10%IVIG) の臨床試験データを用いて実施された母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5.1 : CSL-041 及び CTD5.3.3.5.2 : CSL-034) の結果が提出された。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2 : IgPro20_4005 試験、実施時期 : 2016 年 3 月～2018 年 1 月)

本試験は、QW 投与のパート 1 及び Q2W 投与のパート 2 で構成され、IgG 補充療法を受けている PID 患者に、以下の用法・用量で本薬が反復皮下投与された。

パート 1 : 本薬 0.1～0.2 g/kg を、QW で 12 週間皮下投与

パート 2 : パート 1 の用量の倍量を、パート 1 での QW 最終投与 2 週間後から Q2W で最長 52 週間皮下投与

PK 評価のための PK サブスタディでは、パート 1 の 6 週目及びパート 2 の 12 週目に血液検体が採取され (パート 1、パート 2 それぞれ本薬投与前後の 7 又は 8 測定時点)、定常状態での血清中 IgG 濃度が測定された。QW 投与及び Q2W 投与の PK パラメータは表 1 のとおりであり、投与量の平均値±標準偏差はそれぞれ 109.5±17.2 mg/kg 及び 207.3±38.4 mg/kg であった。

表 1 血清中 IgG の PK パラメータ (PK PPS (9 例))^{a)}

| | パート 1 : QW 投与 | パート 2 : Q2W 投与 |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|
| AUC _{0-tau} (h・g/L) | 1707±294 | 3561±594 |
| dAUC ((h・g/L)/mg) | 0.24±0.04 | 0.26±0.04 |
| C _{max} (g/L) | 10.63±1.70 | 11.63±2.03 |
| t _{max} (day) ^{b)} | 2.00 [1.0, 5.1] | 3.02 [2.0, 7.1] |
| C _{trough} (g/L) | 10.04±1.63 | 9.86±1.68 |
| C _{min} (g/L) | 9.57±1.91 | 9.53±1.39 |
| CL _{ss} (mL/h) | 4.22±0.68 | 3.98±0.52 |

平均値±標準偏差

a) PK サブスタディに組み入れられた 17 例のうち、パート 1 及びパート 2 の両方で各 6 測定時点以上 IgG 濃度が得られ、検体採取前の本薬投与量や併用薬の規定を満たす被験者が PK PPS とされた。

b) 中央値 [範囲]

両投与レジメンで C_{trough} や C_{min} は類似しており、C_{max} や AUC_{0-tau} は QW 投与より Q2W 投与で高値を示したが、Q2W 投与では、1 回投与あたり QW 投与の約 2 倍量の IgG が投与されたためと考えられた。用量で補正した AUC_{0-tau} (dAUC) は QW 投与と Q2W 投与で同程度であった。

また、投与期間中の IgG トラフ値として、パート 1 では 6 週目、パート 2 では 12 週目、24 週目及び 48 週目の投与直前の血清中 IgG 濃度が測定され、本薬の Q2W 投与において、試験開始前やパート 1 (QW 投与) と同程度の IgG トラフ値が維持されることが示された (表 2)。

表 2 投与期間中の血清中 IgG トラフ値 (g/L) (ATS 解析集団)^{a)}

| 測定時点 | 例数 | 平均値 ±標準偏差 | 中央値 [範囲] | |
|----------------|-------|-------------|-------------------|-------------------|
| 診断時 | 24 | 5.05 ±3.34 | 4.50 [0.1, 12.6] | |
| 試験開始前 6 カ月以内 | 21 | 10.05 ±1.84 | 10.00 [7.3, 14.9] | |
| パート 1 : QW 投与 | 6 週目 | 17 | 10.29 ±1.72 | 10.10 [7.1, 13.8] |
| パート 2 : Q2W 投与 | 12 週目 | 19 | 10.06 ±1.71 | 9.80 [7.1, 14.1] |
| | 24 週目 | 20 | 10.48 ±2.53 | 10.15 [6.2, 16.4] |
| | 48 週目 | 19 | 10.36 ±2.49 | 9.80 [7.0, 16.2] |

a) 用法・用量によらず本薬が 1 回以上投与された被験者は ATS 解析集団とされた。

6.3 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5.1 : CSL-041 及び 5.3.3.5.2 : CSL-034)

初回承認時に評価済みの本薬の臨床試験 (海外 : ZLB04_009CR、ZLB06_001CR、国内 : ZLB06_002CR、

ZLB07_001CR)¹⁾に加え、本薬の国内継続投与試験 (IgPro20_3006²⁾)、ピリヴィジェンの臨床試験 (海外 : ZLB03_002CR、ZLB05_006CR、国内 : IgPro10_3004)³⁾、及び IgPro20_4005 試験から得られた、日本人を含む PID 患者計 202 例 (4716 測定点) の血清中 IgG 濃度データを用いて、NONMEM (version 7.3) による母集団薬物動態解析が実施された (CTD5.3.3.5.1 : CSL-041)。最終的なモデルとして、CL 及び V2 に対する共変量として体重を組み入れた、皮下投与部位からの 1 次吸収及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルが選択された。

当該モデルを用いて、本薬を QW 投与又は Q2W 投与したときの血清中 IgG 濃度—時間プロファイルがシミュレーションされ、IgPro20_4005 試験で得られた実測値とよく一致する結果となった (図 1)。

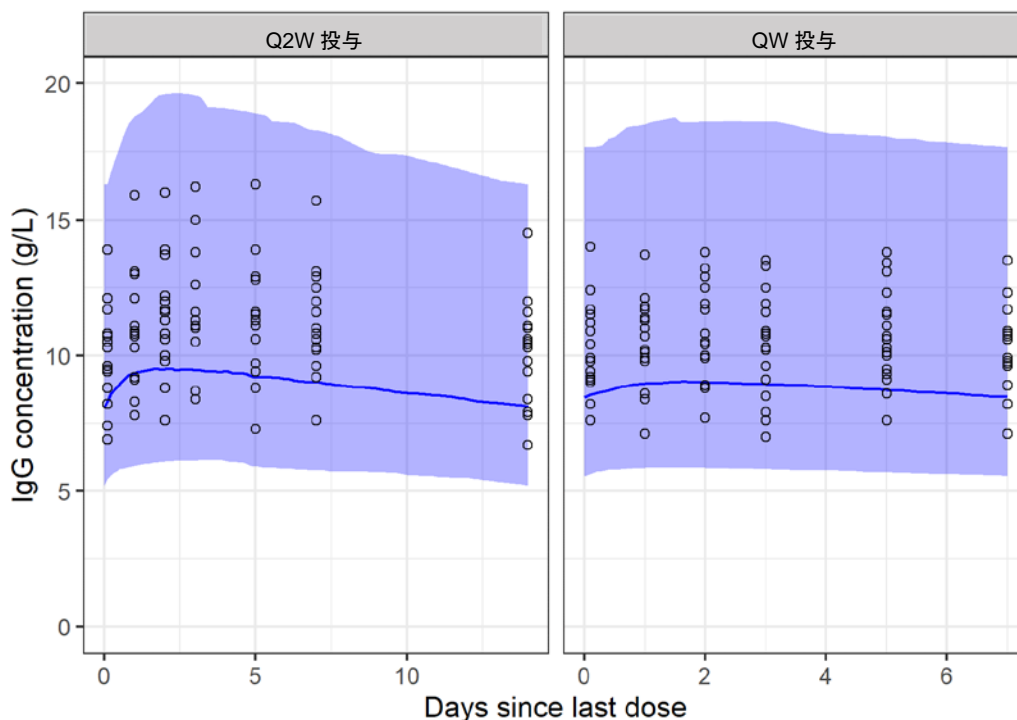


図 1 QW 投与及び Q2W 投与における血清中 IgG 濃度—時間プロファイル
(母集団薬物動態解析による予測値と IgPro20_4005 試験における実測値の比較)^{a)}

a) IgPro20_4005 試験の PK データセットにおける人口統計学的特性及び投与歴をもとに 300 種のデータセットを作成しシミュレーションを実施。

丸点 : IgPro20_4005 試験における実測値

着色領域 : シミュレーションされた PK プロファイルの 95% 予測区間

実線 : シミュレーションされた PK プロファイルの中央値

QW 投与又は Q2W 投与したときの PK パラメータ (AUC_{0-tau} 、 C_{min} 、 C_{max}) もシミュレーションされ (表 3)、QW 投与時及び用量補正した Q2W 投与時の PK プロファイルは類似していることが示唆された。

¹⁾ 「平成 25 年 8 月 13 日付け審査報告書ハイゼントラ 20%皮下注 1 g/5 mL、同 20%皮下注 2 g/10 mL、同 20%皮下注 4 g/20 mL」参照

²⁾ ZLB07_001CR 終了後から本薬販売開始まで実施された継続投与試験

³⁾ 「令和 2 年 1 月 9 日付け審査報告書ピリヴィジェン 10%点滴静注 5 g/50 mL、同 10%点滴静注 10 g/100 mL、同 10%点滴静注 20 g/20 mL」参照

表3 シミュレーションにより得られた PK パラメータ予測値^{a)}

| | QW投与 | Q2W投与 |
|--|----------------------------|----------------------------|
| AUC _{0-tau} (h・g/L) ^{b)} | 1746.00 [1395.00, 2111.22] | 3492.95 [2715.39, 4463.32] |
| C _{max} (g/L) ^{b)} | 10.52 [8.61, 12.52] | 10.91 [8.58, 13.90] |
| C _{min} (g/L) ^{b)} | 10.09 [7.81, 11.98] | 9.76 [7.04, 12.03] |

中央値 [90%予測区間]

a) 本薬の臨床試験で得られた利用可能な被験者データ（人口統計学的特性及び投与歴）をもとに、投与レジメン毎に500例の被験者を仮定しシミュレーションを実施。

b) 定常状態における平均AUC_{0-tau}、C_{max}及びC_{min}。C_{min}は、QW投与では7日目、Q2W投与では14日目から算出。

また、上記の解析より前に実施した母集団薬物動態解析（Postgrad Med. 2013; 125: 53-61 及び Biol Ther. 2014; 4: 41-55）⁴⁾において、QW投与とQ2W投与で、全身曝露量や定常状態のIgG濃度-時間プロファイル、AUC、C_{max}及びC_{trough}が類似していることがシミュレーションにより示されている。このオリジナルモデルに、日本人集団を含む臨床試験のデータを追加して実施された母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5.2：CSL-034）⁵⁾では、共変量探索において日本人か否かはIgGのPKに影響を及ぼさないことが確認されている（図2）。なお、いずれの母集団薬物動態解析もモデル構造は同じである。

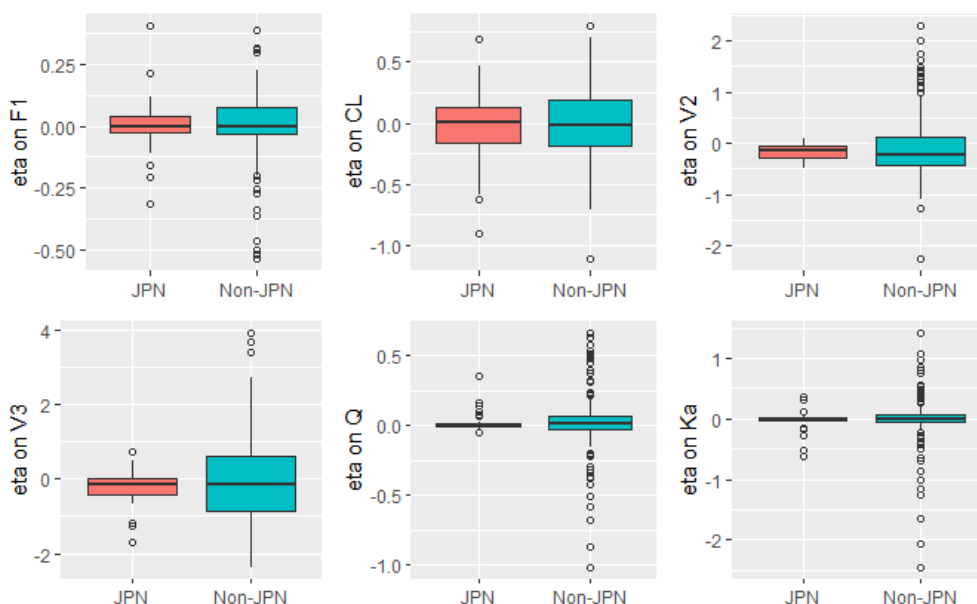


図2 日本人及び非日本人における PK パラメータの個体間変動

箱ひげ図の箱は中央値、第1四分位及び第3四分位を、ひげは四分位範囲の1.5倍を示す。丸点は外れ値を示す。

JPN：日本人、Non-JPN：非日本人、eta：個体間変動

6.R 機構における審査の概略

機構は、臨床試験でのPK実測値（表1、表2）において、本薬QW投与及びQ2W投与のPKプロファイルは類似していることから、QW投与の2倍量をQ2W投与する用法・用量を設定することは、PKの観点からは受入れ可能と考える。また、母集団薬物動態解析においても矛盾のない結果が得られていることを確認した。なお、用法・用量の適切性は、臨床試験における有効性及び安全性の結果も含めた議論が必要であるため、7.R.4で検討する。

⁴⁾ 本薬の海外臨床試験2試験（ZLB04_009CR、ZLB06_001CR）及びピリヴィジェンの海外臨床試験2試験（ZLB03_002CR、ZLB05_006CR）から得られたPID患者の血清中IgG濃度データを用いて実施された。

⁵⁾ CSL-041の臨床試験9試験のうち、本薬の国内継続投与試験（IgPro20_3006）を除く8試験（本薬の臨床試験5試験、ピリヴィジェンの臨床試験3試験）から得られたPID患者の血清中IgG濃度データを用いて実施された。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表4に示す1つの臨床試験成績が提出された。

表4 臨床試験の概要

| 地域 | 試験名 | 相 | 対象患者 | 登録例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 |
|----|--------------|-----|----------------|------|---|------------|
| 海外 | IgPro20_4005 | III | 5～64歳のPID及びSID | 25例 | パート1：本薬0.1～0.2g/kg皮下投与（QW） パート2：本薬0.2～0.4g/kg皮下投与（Q2W） | 安全性、PK、有効性 |

臨床試験の概略を以下に示す。なお、本試験におけるPKの検討結果については「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 第III相試験

7.1.1 海外第III相試験（CTD 5.3.5.2.1: IgPro20_4005 試験、実施期間：2016年3月～2018年1月）

IgGの補充療法を受けている5～64歳のPID患者及びSID患者を対象（目標被験者数：25例）に、本薬をQ2W投与で接種した際の忍容性及び安全性を評価することを主要な目的とした非盲検非対照試験がカナダ1施設で実施された。本試験はQW投与とQ2W投与の2つのパートで構成され、用法・用量はそれぞれ以下のとおりとされた。

パート1：本薬0.1～0.2g/kgを、QWで12週間皮下投与

パート2：パート1の用量の倍量を、パート1でのQW最終投与2週間後からQ2Wで最長52週間皮下投与

本試験にはSID患者の組入れはなく、PID患者25例が組み入れられ、全例にパート1で本薬が投与された。パート2には試験スケジュールの問題で中止した1例を除く24例（96.0%）が移行し、16例（66.7%）がパート2を完了し、8例（33.3%）がパート2を中止した。試験中止の理由は、有害事象（1例）、試験スケジュールの問題（2例）、転居（2例）及び被験者の判断（3例）であった。

有効性については、QW投与及びQ2W投与期間中の被験者あたりの感染症の年間発現回数が副次評価項目として評価された。感染症の年間発現回数を表5に示す。なお、パート2の1例に感染症に関連した重篤な有害事象として中等度の胃腸炎が認められたが、因果関係は否定され、転帰は回復であった。また、本試験では重度⁶⁾又は重篤な細菌性感染症は認められなかった。

表5 感染症の年間発現回数（用法・用量別）（IgPro20_4005 試験、ATS解析集団）

| | パート1：QW投与 (25例) | パート2：Q2W投与 (24例) | 全体 (25例) |
|-------------------------|--------------------|---------------------|---------------|
| 感染症発現例数 (%) | 12 (48.0) | 13 (54.2) | 18 (72.0) |
| 感染症発現件数 | 16 | 17 | 33 |
| 投与日数 ^{a)} | 2414 | 6878 | 9268 |
| 年間感染症発現回数 ^{b)} | 2.42 | 0.90 | 1.30 |
| 被験者あたりの年間感染症発現回数 | | | |
| 平均値±標準偏差 | 2.43±3.146 | 1.22±1.641 | 1.41±1.501 |
| 中央値〔範囲〕 | 0〔0, 11.91〕 | 1.02〔0, 5.14〕 | 0.83〔0, 6.23〕 |

a) Q2W投与開始日は両方のパートに含めたため、パート1と2の投与日数の合計は全体の投与日数と一致しない。

b) 年間感染症発現回数＝感染症発現件数÷投与日数×365.25

⁶⁾ 日常生活を制限する、臨床状況に重大な影響を与える、又は集中的な治療介入を要する事象

安全性について、Q2W 投与期間中の局所有害事象及び全ての有害事象⁷⁾の年間発現回数が、本試験の主要評価項目として評価された。本試験期間中の局所有害事象及び全ての有害事象について、年間発現回数を表6に示す。

表6 有害事象の年間発現回数（用法・用量別）（IgPro20_4005試験、ATS解析集団）

| | | パート1：QW 投与 (25例) | パート2：Q2W 投与 (24例) | 全体 (25例) |
|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|-------------|
| 投与日数 ^{a)} | | 2414 | 6878 | 9268 |
| 局所有害事象 ^{b)} | 発現例数 (%) | 2 (8.0) | 3 (12.5) | 4 (16.0) |
| | 発現件数 | 2 | 4 | 6 |
| | 年間発現回数 ^{c)} | 0.30 | 0.21 | 0.24 |
| | 被験者あたりの年間発現回数 | | | |
| | 平均値±標準偏差 | 0.32±1.093 | 0.18±0.509 | 0.26±0.659 |
| 中央値 [範囲] | 0 [0, 3.97] | 0 [0, 2.13] | 0 [0, 2.45] | |
| 全ての有害事象 | 発現例数 (%) | 20 (80.0) | 22 (91.7) | 24 (96.0) |
| | 発現件数 | 43 | 55 | 97 |
| | 年間発現回数 ^{c)} | 6.51 | 2.92 | 3.82 |
| | 被験者あたりの年間発現回数 | | | |
| | 平均値±標準偏差 | 6.58±7.171 | 4.14±4.787 | 4.54±3.839 |
| 中央値 [範囲] | 3.89 [0, 25.83] | 2.08 [0, 20.58] | 3.31 [0, 14.71] | |

a) Q2W 投与開始日は両方のパートに含めたため、パート1と2の投与日数の合計は全体の投与日数と一致しない。

b) MedDRA 高位語「投与部位反応 NEC」、「適用および滴下投与部位反応」、「注入部位反応」及び「注射部位反応」に該当する有害事象を含めた。

c) 有害事象の年間発現回数 = 有害事象発現件数 ÷ 投与日数 × 365.25

全試験期間中、有害事象は96.0% (24/25例)に発現した。パート1又はパート2の期間中にいずれかのパートで被験者の5%以上に発現した有害事象を表7に示す。

表7 パート1又はパート2で被験者の5%以上に発現した有害事象（IgPro20_4005試験、ATS解析集団）

| | パート1：QW 投与 (25例) | | パート2：Q2W (24例) | |
|-------|------------------------|----|-----------------------|----|
| | 例数 (%) | 件数 | 例数 (%) | 件数 |
| 腹痛 | 1 (4.0) | 1 | 3 (12.5) | 3 |
| 悪心 | 2 (8.0) | 2 | 2 (8.3) | 2 |
| 耳感染 | 2 (8.0) | 2 | 0 | 0 |
| 上咽頭炎 | 5 (20.0) | 6 | 4 (16.7) | 4 |
| 副鼻腔炎 | 1 (4.0) | 1 | 3 (12.5) | 4 |
| 上気道感染 | 3 (12.0) | 3 | 1 (4.2) | 1 |
| 関節痛 | 3 (12.0) ^{a)} | 3 | 2 (8.3) ^{a)} | 2 |
| 腱炎 | 0 | 0 | 2 (8.3) | 2 |
| 頭痛 | 5 (20.0) | 7 | 1 (4.2) | 1 |
| 片頭痛 | 0 | 0 | 2 (8.3) | 3 |

a) 1例1件の発現日がいずれの投与期間か明確ではなかったため、両方の投与期間に含めた。

本試験期間中、副作用は24.0% (6/25例)に7件 (パート1：4件、パート2：3件)発現した。副作用の内訳は、パート1：疲労、注射部位内出血、注射部位疼痛及び錯感覚 (各1件)、パート2：注射部位紅斑、注射部位腫瘍及び片頭痛 (各1件)であり、転帰は全て回復であった。重篤な有害事象はパート2の胃腸炎1件で、本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。また、試験中止に至った有害事象はパート2の片頭痛1件で、本薬との因果関係はありと判断されたが、転帰は回復であった。試験期間中、死亡は認められなかった。

⁷⁾ 全身性有害事象から全ての有害事象に変更 (統計解析計画書改訂第2版、2018年2月27日)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本薬は、「無又は低ガンマグロブリン血症」の効能・効果について、国内外で複数の臨床試験を実施し、QW 投与の用法・用量で承認されている。血清中 IgG トラフ値は有効性（感染防御能）と関連があることから、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代替指標として用いられている。海外では、血清中 IgG 濃度を用いた母集団薬物動態モデルによるシミュレーション（Postgrad Med. 2013; 125: 53-61 及び Biol Ther. 2014; 4: 41-55）に基づき Q2W 投与の用法・用量でも承認されている。

無又は低ガンマグロブリン血症が引き起こされる機序や臨床所見、無又は低ガンマグロブリン血症を呈する PID 及び SID に対し、感染症発現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治療方針は国内外で一致している。IgG 補充療法の用量は国内外で同様であり（J Clin Immunol. 2014; 34: 204-11）、既承認 IgG 製剤の推奨用量についても、その範囲は国内外で類似している。

また、母集団薬物動態解析について、日本人及び非日本人の PK パラメータの類似性を示すために、本薬及びピリヴィジェンの国内臨床試験データを含めた解析を実施した結果、国内外の PID 患者間で PK に差は認められなかった（6.3 参照）。

以上より、本薬の PK、有効性又は安全性に影響を及ぼす内因性又は外因性の民族関連要因は特になく考えられることから、カナダにおいて、Q2W 投与の安全性及び PK の確認を主目的として実施された製造販売後臨床試験である IgPro20_4005 試験において、仮説検定を行わず要約統計量に基づき実施した有効性の評価結果を、本邦における Q2W 投与の用法・用量を追加するための根拠として利用することは可能と考えた。

機構は、以下のように考える。

無又は低ガンマグロブリン血症を呈する患者の疫学的背景、治療方針等は国内外で同様であること、初回承認時の国内第Ⅲ相試験で日本人における本薬 QW 投与の有効性及び安全性は確認されていること、日本人及び非日本人の本薬の PK パラメータの個体間変動は類似していることから、民族的要因が本薬の有効性及び安全性へ影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。そのため、主に IgPro20_4005 試験結果に基づき、本薬の Q2W 用法・用量の有効性及び安全性を評価することとした。なお安全性については、IgPro20_4005 試験の他、海外製造販売後の安全性情報を含めて評価する。

7.R.2 有効性について

申請者は、本薬の有効性について、以下の旨を説明している。

IgPro20_4005 試験における有効性（感染症の年間発現回数）について、感染症の発現リスクは季節によって変わるうえ、本試験の投与期間は、パート 1（QW 投与、12 週間）がパート 2（Q2W 投与、最長 52 週間）に比し短い。そのため、両パートの有効性は一律に比較できず結果の解釈には限界がある。厳密な比較は難しいが、本薬の Q2W 投与における感染症の年間発現回数は、QW に比し大きな差は認められなかった（7.1.1 表 5 参照）。

IgPro20_4005 試験での Q2W 投与における感染症の年間発現回数は、QW 投与の国内継続投与試験⁸⁾

⁸⁾ IgPro20_3006 試験

(投与期間：最長 135 週間)の結果(感染症の年間発現回数：1.91 回/人年)と同程度以下であった(J Clin Immunol. 2018; 38: 864-75)。また、本試験では重度及び重篤な細菌感染症は認められなかった。

なお、PID 患者への本薬 Q2W 投与について、医師主導多施設共同海外臨床試験(J Clin Immunol. 2018; 38: 602-9)では、12 カ月間プロスペクティブに評価した患者あたりの重症細菌感染症の年間発現回数の平均値±標準偏差は 0.063±0.246 回/人年と報告されていることも本薬の Q2W 投与を支持していると考えられた。また、血清中 IgG トラフ値については、IgPro20_4005 試験のパート 2 の投与 48 週時点での C_{trough} の範囲は 7~16 g/L と高く維持されており、持続的な IgG 補充効果が示されている(6.2.1.1 表 2 参照)。

機構は、本薬の有効性について、以下のように考える。

IgPro20_4005 試験の感染症の年間発現回数及び PK 解析の結果から、無又は低ガンマグロブリン血症患者における本薬の Q2W 投与の有効性は期待できると考える。

7.R.3 安全性について

申請者は、本薬の安全性について、以下の旨を説明している。

7.R.3.1 臨床試験における安全性について

IgPro20_4005 試験の 2 パートは投与期間が異なるため期間あたり(7.1.1 表 6 参照)の他、投与回数あたりの有害事象発現状況も評価した。投与回数あたりの有害事象の発現件数は、QW 投与と Q2W 投与、並びに全試験期間(0.124 件)で類似していた(表 8)。

表 8 試験治療下で発現した有害事象の要約 (IgPro20_4005 試験、ATS 解析集団)

| | パート 1 : QW 投与 (12 週間) (25 例、309 回投与) | | | パート 2 : Q2W 投与 (最長 52 週間) (24 例、476 回投与) | | |
|-----------------------------|---|----|---------|---|----|---------|
| | 例数 (%) | 件数 | 件数/投与回数 | 例数 (%) | 件数 | 件数/投与回数 |
| 全ての有害事象 ^{a)} | 20 (80.0) | 43 | 0.139 | 22 (91.7) | 55 | 0.116 |
| 軽度 | 19 (76.0) | 38 | 0.123 | 22 (91.7) | 45 | 0.095 |
| 中等度 | 4 (16.0) | 5 | 0.016 | 10 (41.7) | 10 | 0.021 |
| 重度 | 0 | 0 | — | 0 | 0 | — |
| 全ての局所有害事象 | 2 (8.0) | 2 | 0.006 | 3 (12.5) | 4 | 0.008 |
| 副作用 | 4 (16.0) | 4 | 0.013 | 3 (12.5) | 3 | 0.006 |
| 時間的に関連のある有害事象 ^{b)} | 10 (40.0) | 18 | 0.058 | 16 (66.7) | 28 | 0.059 |

a) 軽度：日常生活に影響しない事象、中等度：日常生活に影響する事象、重度：日常生活を制限する事象

b) 投与中又は投与終了後 72 時間以内に発現した有害事象

7.R.3.2 製造販売後の安全性情報について

2022 年 5 月 31 日までに世界中から申請者に報告された 31,309 例について、本薬の安全性プロファイルを検討した。これら 31,309 例中 17,250 例で PID 及び/又は SID と一致する症状に対して本薬が投与されていた (PID : 14,831 例、SID : 2,314 例、PID 及び SID : 105 例)。17,250 例中 Q2W 投与は 1,499 例で、有害事象は 4,207 件報告された。QW 投与は 13,462 例で、有害事象は 38,192 件報告された。これらの症例における、Q2W 投与と QW 投与のいずれかで 1%以上の頻度で報告された有害事象を表 9 に示す。報告された事象の発現頻度の比較では、全体的に Q2W 投与と QW 投与で安全性プロファイルは同様であり、主な有害事象は局所注入部位反応、全身性又は非特異反応(頭痛、発熱、疲労、悪心、疼痛、下痢、そう痒症、発疹等)及び患者の基礎疾患としての免疫不全症候群の症状(副鼻腔炎、肺炎、感染、

上咽頭炎等)に一致する事象であった。本薬の重要な潜在的リスクについて、本薬の Q2W 投与で、溶血 (3 例)、原材料に由来する感染症の伝播 (2 例)、肺水腫 (3 例)、肝機能障害/黄疸 (5 例) 及び急性腎障害 (11 例) が報告されたが、溶血 (溶血性貧血、抗 A 抗体検査陽性) の各 1 例で因果関係ありと判断されたものの、その他は全て因果関係なしあるいは情報不足により因果関係評価不能と判断された。また、Q2W 投与で死亡が 19 例報告されたが、いずれも本薬との因果関係なしあるいは情報不足により因果関係評価不能と判断された。このほか、2021 年 12 月 31 日までに、QW 投与において申請用法・用量の 400 mg/kg を超える用量が単回投与された 2 例が特定され、うち 1 例に発現した深部静脈血栓症が時間的関連から因果関係ありとされた。

表 9 各用法・用量における本薬の製造販売後有害事象の概要 (1%以上)

| | QW 投与 (13,462 例) 件数 (%) | Q2W 投与 (1,499 例) 件数 (%) |
|----------------------|----------------------------|----------------------------|
| 報告件数合計 | 38,192 (100) | 4,207 (100) |
| 頭痛 | 1,594 (4.17) | 181 (4.30) |
| 注入部位紅斑 | 1,315 (3.44) | 153 (3.64) |
| 有害事象なし ^{a)} | 778 (2.04) | 125 (2.97) |
| 疲労 | 1,322 (3.46) | 112 (2.66) |
| 注入部位腫脹 | 983 (2.57) | 109 (2.59) |
| 注入部位疼痛 | 978 (2.56) | 109 (2.59) |
| 副鼻腔炎 | 975 (2.55) | 98 (2.33) |
| 注射部位紅斑 | 735 (1.92) | 95 (2.26) |
| 注入部位そう痒感 | 536 (1.40) | 81 (1.93) |
| そう痒症 | 547 (1.43) | 79 (1.88) |
| 悪心 | 763 (2.00) | 73 (1.74) |
| 注入部位血管外漏出 | 377 (0.99) | 70 (1.66) |
| 発熱 | 473 (1.24) | 67 (1.59) |
| 疼痛 | 519 (1.36) | 63 (1.50) |
| 注射部位疼痛 | 430 (1.13) | 59 (1.40) |
| 感染 | 336 (0.88) | 52 (1.24) |
| 注射部位腫脹 | 447 (1.17) | 50 (1.19) |
| 肺炎 | 494 (1.29) | 46 (1.09) |
| 遺伝性血管浮腫 | 1 (0.00) | 43 (1.02) ^{b)} |
| 発疹 | 416 (1.09) | 41 (0.97) |
| 上咽頭炎 | 390 (1.02) | 38 (0.90) |
| 下痢 | 416 (1.09) | 26 (0.62) |

a) 用法・用量又は用量のコンプライアンスに関する問題 (投与中断、意図的又は偶発的な投与欠落)、適応外使用又は一般的な投薬過誤 (誤用量投与、不適切な製品投与計画等) が報告され「有害事象なし」とコード化された。

b) 全て同一症例で報告された事象

国内では、無又は低ガンマグロブリン血症を対象とした既承認用法・用量 (QW 投与) に係わる使用成績調査 (実施期間: 2014 年 1 月 30 日~2018 年 5 月 18 日) を実施した。本調査の対象となった 131 例中 6 例が本薬を Q2W 投与し、4 例に QW 投与の既知の安全性プロファイルと一致する副作用 (注射部位紅斑、硬結、無菌性髄膜炎) が発現した。別の 1 例に先天異常が発現したが、本薬との関連はなく先天奇形症候群に関連すると判断された。

以上の IgPro20_4005 試験結果及び製造販売後安全性情報から、Q2W 投与の安全性プロファイルは、QW 投与と同様に良好であると考えられ、報告された事象は、添付文書及び医薬品リスク管理計画に記載されている本薬の安全性プロファイルと概ね一致していた。

機構は、7.R.3 の検討から以下のように考える。

IgPro20_4005 試験及び製造販売後の安全性情報から、本薬の Q2W 投与の安全性について新たな懸念を示唆する情報は示されておらず、Q2W 投与の安全性プロファイルは忍容可能と考える。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

PID 患者では、血清中 IgG トラフ値を 5 g/L 以上に保つことで肺感染防御能が得られたとの報告があるが、よりよい防御のための目標 IgG トラフ値は 5~10 g/L と個人差があり、一般に、より高い血清中 IgG トラフ値を維持することによって、より高い有効性を期待できることが報告されている (Clin Exp Immunol. 2012; 169: 172-81)。しかし、医療現場では全ての免疫不全症患者に当てはまる単一の血清中 IgG の基準値は存在せず、初回の IgG 補充療法の用量、目標トラフ値は患者の反応に応じて個別に調整する必要があると認識されている (J Allergy Clin Immunol Pract. 2016; 4: 38-59)。

IgPro20_4005 試験はカナダにおける Q2W 投与⁹⁾承認後の製造販売後臨床試験であり、治験実施計画書に用量範囲は規定されず、治験責任医師が個々の被験者に応じて用量を選択した。IgPro20_4005 試験のパート 2 での Q2W 投与の 1 回投与量は、個々の被験者がパート 1 で投与された QW 投与の 1 回投与量の 2 倍とするよう計画した。投与量 (mg/kg) の中央値 [範囲] はパート 1 では 109.25 [52.0, 239.7]、パート 2 では 211.36 [113.0, 473.0] であった。

有効性について、IgPro20_4005 試験の Q2W 投与における感染症の年間発現回数は、同試験 QW 投与や過去の国内継続投与試験の同程度以下であった (7.R.2 参照)。PK について、IgPro20_4005 試験の C_{trough} や dAUC 等のパラメータは、QW 投与と Q2W 投与で類似し、48 週時点のトラフ値から Q2W 投与において持続的かつ有効な補充効果が示された (6.2.1.1 表 2 参照)。IgPro20_4005 試験の安全性及び製造販売後安全性情報から Q2W 投与の安全性プロファイルは QW 投与と同様であり、新たな安全性上の懸念は認められていない。

以上より、無又は低ガンマグロブリン血症を有する日本人患者に、本薬を Q2W 投与する場合、QW 投与の 1 回投与量の 2 倍量 (100~400 mg/kg) を投与することは妥当であると考ええる。

機構は、IgPro20_4005 試験で検討されたように、用法・用量に QW 投与に加えて、Q2W 投与を申請者案のとおり「2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍 (100~400 mg (0.5~2 mL) /kg 体重) を皮下投与する。」と設定することは受入れ可能と考える。

また、患者の状態等に応じた用量調節が必要となる点は QW 投与と同様であるため、Q2W 投与について「患者の状態に応じて、1 週もしくは 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。」(下線部追加) とすることは適切と考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、新たな製造販売後調査を実施する必要はないと考える旨を説明している。

⁹⁾ 試験実施地域 (カナダ) の添付文書の推奨範囲: 0.1~0.2 g/kg/週又は 0.4~0.8 g/kg/月、期待される臨床反応及び血清 IgG 濃度を達成するために調節が必要な場合もある。

- IgPro20_4005 試験において、本薬投与あたりの有害事象の発現回数は、QW 投与では 0.139 回、Q2W 投与では 0.116 回と同程度であり（7.R.3.1 表 8 参照）、高頻度に発現した有害事象も類似していたこと（7.1.1 表 7 参照）。
- 海外製造販売後の安全性情報において報告された本薬の有害事象の発現頻度は Q2W 投与と QW 投与と同様であり、安全性プロファイルに差は認められなかったこと（7.R.3.2 参照）。
- 無又は低ガンマグロブリン血症を対象とした既承認用法・用量（QW 投与）に係わる国内使用成績調査において、本薬を Q2W 投与した 6 例に新たな安全性の問題は認められなかったこと（7.R.3.2 参照）。
- Q2W 投与の 1 回あたりの投与量は、本薬の別の既承認効能（CIDP）において投与可能な 1 回あたりの最大投与量を超えないこと。また、1 回あたりの投与量の増加に伴い注入部位反応の特性が変化する可能性があるものの、2019 年 10 月 15 日から実施中の CIDP に対する国内一般使用成績調査（安全性検討事項：潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応）において、これまでに新たな安全性の問題は認められていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の無又は低ガンマグロブリン血症に対する本薬 Q2W 投与の有効性は示され、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。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和5年4月28日

申請品目

[販売名] ハイゼントラ 20%皮下注 1 g/5 mL、同 20%皮下注 2 g/10 mL、同 20%皮下注 4 g/20 mL
[一般名] pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射)
[申請者] CSL ベーリング株式会社
[申請年月日] 令和4年6月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、用法・用量について

専門協議では、審査報告(1)に記載した「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、無又は低ガンマグロブリン血症患者に対する本薬 Q2W 投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により、安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

2. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

| 頁 | 行 | 訂正前 | 訂正後 |
|---|------|--|---|
| 5 | 13a) | IgPro20_4005 試験の PK データセットにおける人口統計学的特性及び投与歴をもとに 300 種のデータセットを作成しシミュレーションを実施。 | a) IgPro20_4005 試験の PK データセットにおける人口統計学的特性及び投与歴をもとに、投与レジメン毎に 500 例の被験者を仮定しシミュレーションを実施。 |

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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する。

[効能・効果]

無又は低ガンマグロブリン血症

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

（変更なし）

[用法・用量]

無又は低ガンマグロブリン血症

通常、人免疫グロブリン G として 50～200 mg (0.25～1 mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍 (100～400 mg (0.5～2 mL) /kg 体重) を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週もしくは 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

通常、成人には人免疫グロブリン G として 1 週あたり 200 mg (1 mL) /kg 体重を 1 日又は連続する 2 日で分割して皮下投与するが、患者の状態に応じて、最大 400 mg (2 mL) /kg 体重から投与を開始することもできる。なお、維持用量は 200～400 mg/kg 体重で適宜増減する。

（下線部追加）

以上

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|----------------------|---|---|
| ATS | All treated subjects | 投与レジメンに関わらず本剤が1回以上投与された全ての被験者 |
| AUC | Area under the serum concentration-time curve | 血清中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC _{0-tau} | Area under the serum concentration-time curve from 0 to Day 7(QW) and Day 14(Q2W) | 投与後0時間から投与7日目(QW)又は投与14日目(Q2W)までの血清中濃度－時間曲線下面積 |
| CIDP | Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy | 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 |
| CL | Clearance | クリアランス |
| CL _{ss} | Systemic serum clearance | 全身性血清クリアランス |
| C _{max} | Maximum serum concentration | 最高血清中濃度 |
| C _{min} | Minimum serum concentration | 最低血清中濃度 |
| C _{trough} | Trough serum concentration | 血清中トラフ値 |
| dAUC | Dose-adjusted AUC _{0-tau} | 用量で補正した AUC _{0-tau} |
| eta | Random quantity at the individual level | 個体間変動 |
| F1 | Bioavailability of SC immunoglobulin | 皮下注用人免疫グロブリン製剤のバイオアベイラビリティ |
| IgG | Immunoglobulin G | 免疫グロブリン |
| IVIG | Intravenous immunoglobulin | 静注用人免疫グロブリン製剤 |
| Ka | First-order rate of absorption | 吸収速度定数 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| NONMEM | Nonlinear Mixed Effect Modeling software | 非線形混合効果モデリングソフトウェア |
| NEC | Not elsewhere clarified | 他に分類されない |
| PK | Pharmacokinetic(s) | 薬物動態 |
| PID | Primary immunodeficiency | 原発性免疫不全症候群 |
| PPS | Per protocol analysis set | 治験実施計画書に適合した対象集団 |
| SCIG | Subcutaneous immunoglobulin | 皮下注用人免疫グロブリン製剤 |
| SID | Secondary immunodeficiency | 続発性免疫不全症候群 |
| t _{max} | Time to maximal concentration | 最高血清中濃度到達時間 |
| Q | Inter-compartmental clearance | コンパートメント間クリアランス |
| QW | Once weekly | 週1回 |
| Q2W | Once every 2 weeks | 2週に1回 |
| V2 | Volume of distribution of the central compartment | 中央コンパートメントの分布容積 |
| V3 | Volume of distribution of the peripheral compartment | 末梢コンパートメントの分布容積 |
| 機構 | — | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| ピリヴィジェン | — | pH4 処理酸性人免疫グロブリン、ピリヴィジェン 10% 静注 5 g/50 mL、同 10% 静注 10 g/100 mL、同 10% 静注 20 g/200 mL |
| 副作用 | — | 本薬と因果関係ありとされた有害事象 |
| 本薬 | — | pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射) |