

## 審議結果報告書

令和 5 年 8 月 30 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] キュービトル20%皮下注1g/5mL、同20%皮下注2g/10mL、同20%  
皮下注4g/20mL、同20%皮下注8g/40mL、同20%皮下注10g/50mL  
[一 般 名] pH4処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）  
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和 4 年 10 月 26 日

### [審 議 結 果]

令和 5 年 8 月 28 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。

本品目は特定生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和5年8月3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] キュービトル 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、同 20%皮下注 8 g/40 mL、同 20%皮下注 10 g/50 mL

[一般名] pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）

[申請者] 武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 令和4年10月26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、4 g、8 g 又は 10 g 含有する注射剤

[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]

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、下記の承認条件を付した上で、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

[用法及び用量]

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 倍量〔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 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和5年6月28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] キュービトル 20%皮下注 1g/5mL、同 20%皮下注 2g/10mL、同 20%皮下注 4g/20mL、同 20%皮下注 8g/40mL、同 20%皮下注 10g/50mL

[一般名] pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射)

[申請者] 武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 令和4年10月26日

[剤形・含量] 1バイアル中に人免疫グロブリン G を 1g、2g、4g、8g 又は 10g 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

[申請時の用法・用量]

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 回又は 100~400 mg (0.5~2 mL) /kg 体重を 2 週間に 1 回皮下投与する。なお、患者の状態に応じて投与量及び投与回数は適宜増減する。

## [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.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	5
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.....	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
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.....	8
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.....	14
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.....	29
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価.....	30

## [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、本邦では複数の静注用 IgG 製剤の他、皮下注用 IgG 製剤が承認されている。

本剤は、申請者<sup>1)</sup>により開発された IgG を 20%含有する皮下注用 IgG 製剤であり、2016 年 6 月に欧州で、2016 年 9 月に米国で承認されて以降、2023 年 5 月現在、30 以上の国又は地域で承認されている。

本邦での本剤の開発は 2020 年より開始され、今般、PID 患者を対象とした国内臨床試験 (TAK-664-3001 試験) の成績等に基づき、製造販売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

### 2.1 原薬 (中間体)

本剤の有効成分は IgG であるが、原料であるヒト血漿から製剤まで一貫製造され、IgG が原薬として管理・保存されることはない。したがって、本項では製剤化工程前の中間体 (IgG) について記述する。

#### 2.1.1 生物由来原材料の管理

##### 2.1.1.1 ヒト血漿

中間体 (IgG) の原料として使用されるヒト血漿は、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。原料として使用されるヒト血漿は米国で採血され、「採血国の国名及び採血方法に係る表示等について」(平成 15 年 5 月 15 日付け医薬発第 0515020 号) に示す「非献血」に該当するものである。

##### 2.1.1.2 ブタ由来ヘパリン

中間体 (IgG) の製造工程で使用されるブタ由来ヘパリンは、生物由来原料基準 第 4 動物由来原料総則 3 動物由来原料基準に適合する。

#### 2.1.2 製造方法

中間体 (IgG) の製造工程は、クリオプレシピテートの除去 ( )、エタノール分画 ( )、抽出、分画 ( )、S/D 処理、イオン交換クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ナノろ過及び限外ろ過/透析ろ過工程からなる。なお、 は 中で、 $^{\circ}\text{C}$ 以下で最大 月 することができる。

重要工程は、エタノール分画\*、抽出、分画 ( )、S/D 処理、ナノろ過及び限外ろ過/透析ろ過工程とされている。\*新薬承認情報提供時に置き換え

中間体 (IgG) の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

<sup>1)</sup> 旧バクスター社、バクスアルタ社又はシャイアー社

### 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

中間体 (IgG) の製造工程について、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、製造工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	総ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> ) <sup>a)</sup>				
	HIV	BVDV	PRV	HAV	B19V
エタノール分画* <sup>b)</sup>	■	■ <sup>c)</sup>	■	■	■
S/D 処理	■	■	■	■	■
ナノろ過	■	■	■	■	■
低 pH 処理	■	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数 <sup>b)</sup>	>19.9 >20.6	>15.5 >17.2	>21.2 >21.4	11.6 >11.2	9.6 —

a) 各工程におけるウイルスクリアランス指数は、独立した複数回の試験の結果のうち、最も低い値を採用した。

b) ■、■、■はいずれか片方のみ実施して製造する。総ウイルスクリアランス指数も■別にそれぞれ算出した。  
\*新薬承認情報提供時に置き換え

c) 総ウイルスクリアランス指数の算出には用いない。

### 2.1.4 製造工程の開発の経緯

中間体 (IgG) 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 (それぞれの製法を、製法 1、製法 2 及び申請製法とする)。

- 製法 1 から製法 2 : 製造スケールの拡大並びに■、■及び■を■に変更
- 製法 2 から申請製法 : ■における■の追加、■、■、■で使用する■に■を追加及び■の導入

なお、非臨床試験では製法 1、臨床試験では製法 2 の中間体 (IgG) を用いて製造した製剤が使用された。

これらの製法変更に伴い、製法変更前後の品質特性に関する同等性/同質性が確認されている。

### 2.1.5 特性

#### 2.1.5.1 構造及び特性

中間体 (IgG) は直ちに製剤化されることから、製剤を用いて表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

物理的・化学的性質	・ IgG サブクラス分布 (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)
生物学的性質	・ 抗体スペクトル (抗 HBsAg、抗麻しん、抗 HAV、抗 B19V) ・ Fc 機能 (■)

#### 2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

プレカリクレイン活性化因子、不純物A\*、抗 A 赤血球凝集素、抗 B 赤血球凝集素、不純物\*、IgA、不純物C\* 及びヒトアルブミンが目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は製造工程で十分に除去されることが確認されている。

なお、目的物質関連物質は特定されていない。  
\*新薬承認情報提供時に置き換え

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

エタノール、ヘパリン、不純物D\*、不純物E\*、不純物F\*、不純物G\*及び不純物H\*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、製造工程で十分に除去されることが確認されている。  
\*新薬承認情報提供時に置き換え

### 2.1.6 原薬（中間体）の管理

中間体（IgG）は直ちに製剤化されることから、規格は設定されていない。

### 2.1.7 原薬（中間体）の安定性

中間体（IgG）は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。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアルあたり、有効成分であるIgGを1g、2g、4g、8g又は10g含有する注射剤である。製剤には、グリシン、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、無菌充てん、低pH処理、外観検査、包装・表示、試験及び保管工程からなる。

重要工程は、無菌ろ過、無菌充てん及び低pH処理工程とされている。

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実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の製造方法の主な変更は以下のとおりである。なお、臨床試験では変更前の製剤が使用された。

- [ ] の [ ]
- [ ] の導入

これらの製法変更に伴い、製法変更前後の品質特性に関する同等性/同質性が確認されている。

### 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、同定試験（ [ ] ）、pH、IgG重合物否定試験（単量体と二量体量の和、 [ ]、 [ ]）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、麻しん抗体価、IgG含量（ [ ]）及び総たん白質量が設定されている。

### 2.2.5 製剤の安定性

1g/5mL、2g/10mL、4g/20mL、8g/40mL及び10g/50mL製剤は、製造工程及び処方は同一で充てん量のみが異なる製剤である。本申請では、実生産スケールで製造された1g/5mL及び10g/50mL製剤を両端とするブラケット法を適用した安定性試験が実施された。製剤の主要な安定性試験は表3のとおりである。

表3 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤：ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	1 g/5 mL：3、10 g/50 mL：3	25℃、60%RH	24 カ月	ガラスバイアル及び臭化ブチルゴム栓
加速試験	g mL：2、g mL：1 g mL：7、g mL：4	40℃、75%RH	3 カ月	
光安定性試験 <sup>a)</sup>	g mL：1、g mL：1	総照度：120 万 lux・hr 以上 総近紫外放射エネルギー：200 W・h/m <sup>2</sup> 以上		

a) 遮光あり及び遮光なしの条件で実施

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。加速試験では、一部のロットで IgG 重合物否定試験のうち、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX が判定基準に適合しなかった。光安定性試験の結果、遮光の有無に拘わらず製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、凍結を避け 25℃以下で保存するとき、24 カ月とされた。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、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。

### 2.R.1 新添加剤について

製剤には、新添加剤として皮下投与における使用前例量を超えるグリシンが含有されている。

#### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

グリシンは日本薬局方適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

#### 2.R.1.2 安全性について

機構は、提出された資料から、グリシンの今回の使用量において、ヒトへの安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

## 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

非臨床薬理試験として、10%IgG<sup>2)</sup> を用いて実施した、効力を裏付ける試験（オプソニン作用を評価した *in vitro* 試験、マウスを用いた *in vivo* 試験）、並びにマウス、ラット及びイヌを用いた安全性薬理試験の成績が提出された。また、申請者は本剤の効力を裏付ける参考情報として、公表文献において幅広い感染性因子に対する抗体の含有が報告されていることを説明している（Vox Sang. 2007; 92: 42-55）。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *in vitro* 試験

##### 3.1.1.1 オプソニン作用の評価（CTD 4.2.1.1-1：13437 試験）

ヒト多形核白血球による大腸菌（O55:K59）又は B 群レンサ球菌の食作用に対する影響を、陰性対照

<sup>2)</sup> 本剤と同一成分の静注又は皮下注 IgG 製剤（海外販売名：Kiovig（欧州、2006 年承認）、Gammagard Liquid（米国、2005 年承認））

(非動化ヒト血清等) 及びガンマガード<sup>3)</sup> と比較評価したところ、陰性対照との比較において 10%IgG がオプソニン作用を有することが示された。申請者は 10%IgG のオプソニン効果について、ガンマガードと同程度であると考察している。

### 3.1.2 in vivo 試験

#### 3.1.2.1 感染防御作用の評価 (CTD 4.2.1.1-2 : 13321 試験及び 13153 試験)

マウス (雌 6~9 匹/群) に 10%IgG、陰性対照 (ヒトアルブミン) 又はガンマガードをそれぞれ約 500 mg/kg 静脈内投与した 18~20 時間後に、グラム陽性菌である肺炎球菌、又はグラム陰性菌である肺炎桿菌を 5 段階希釈で腹腔内に各々投与した。投与後 9 日間 (肺炎球菌) 又は投与後 14 日間 (肺炎桿菌) の観察から半数致死量 (LD<sub>50</sub>) の評価を行ったところ、陰性対照との比較において 10%IgG の感染防御効果が示された。申請者は 10%IgG の感染防御効果について、ガンマガードと同程度であると考察している。

### 3.2 安全性薬理試験

10%IgG を静脈内投与したときの中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は表 4 のとおりである。中枢神経系はマウス及びラットを用いた単回静脈内投与毒性試験 (5.1 参照) において評価された。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	最大投与量	所見	CTD
中枢神経系	マウス (雌雄各 5 匹/群)	一般状態	10000 mg/kg <sup>a)</sup>	10%IgG の投与に関連する影響なし	4.2.3.1-1
	ラット (雌雄各 5 匹/群)		2000 mg/kg		4.2.3.1-3
心血管系	イヌ (雌雄各 2 匹/群)	平均動脈圧、肺動脈圧、心拍出量、一回拍出量、全末梢血管抵抗、心拍数、心電図	500 mg/kg		4.2.1.3-1
呼吸系	イヌ (雌雄各 2 匹/群)	呼吸数、分時換気量	500 mg/kg		4.2.1.3-1

a) 中枢神経系に関する一般状態に影響なしと評価された最大投与量は 5000 mg/kg

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、提示された効力を裏付ける試験の結果から、本剤の薬効は期待できるものとする。また、提示された安全性薬理試験の結果から、本剤の安全性について特に懸念事項はないものとする。

## 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

薬物動態に関する資料として、10%IgG のラット静脈内投与試験及び本剤のイヌ皮下投与試験の成績が提出された。ラット血清中の IgG 濃度は免疫比濁法により、イヌ血漿中の IgG 濃度は ELISA 法により測定された。

### 4.1 吸収

#### 4.1.1 単回投与

##### 4.1.1.1 ラットの静脈内投与試験 (CTD4.2.2.2-1)

ラット (雄 6 匹/群) に 10%IgG 又はガンマガードをそれぞれ 1000 mg/kg 単回静脈内ボラス投与し、投与 1 週間前及び投与 1~168 時間後の計 9 時点に採血して、血清中 IgG 濃度を測定した。PK パラメー

<sup>3)</sup> 乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン、販売名：ガンマガード静注用 5 g



タは表5のとおりであり、10%IgGとガンマガードで類似していた。

表5 ラット単回投与時のIgGのPKパラメータ<sup>a)</sup>

被験物質	生体内回収率 (%)	消失半減期 (h)	
		α相	β相
10%IgG	74.8 – 80.1	21.2 – 23.5	138.4 – 147.4
ガンマガード	69.7 – 78.3	22.8 – 23.7	136.7 – 166.4

a) 10%IgG (3ロット) 及びガンマガード (2ロット) について、各ロットで6匹の個別値の中央値を算出し、中央値の範囲 (最小値及び最大値) を示した。

#### 4.1.1.2 イヌの静脈内又は皮下投与試験 (CTD4.2.2.2-2)

ビーグル犬 (雌雄各3匹/群) に、本剤又は10%IgGを1時間かけてそれぞれ500 mg/kg 単回皮下又は単回静脈内投与した。投与前、投与開始30分後、投与終了0.25~82時間後及び投与終了5~30日後の計20時点に採血して、血漿中IgG濃度を測定した。PKパラメータはノンコンパートメント解析により算出され、表6のとおりであった。

本剤皮下投与後のIgGのPKは、10%IgG静脈内投与後と比較すると、 $C_{max}$ は低く、 $T_{max}$ は顕著に遅かった。また $t_{1/2}$ は類似していた。皮下投与時のFは、 $AUC_{0-t}$ に基づき算出した場合は70.8%、 $AUC_{0-\infty}$ に基づき算出した場合は71.4%であった。

表6 イヌ単回投与時のIgGのPKパラメータ (平均値±標準偏差)

パラメータ	本剤 (皮下投与)	10%IgG (静脈内投与)
$C_{max}$ (µg/mL)	3333.0±554.1	10883.8±1510.6
$T_{max}$ (hr)	70.67±26.91	1.38±0.35
$k_e$ (hr <sup>-1</sup> )	0.003±0.001	0.004±0.002
$t_{1/2}$ (hr)	250.6±74.0	230.48±83.34
$AUC_{0-t}$ (µg·hr/mL)	(0.90±0.12) x 10 <sup>6</sup>	(1.21±0.24) x 10 <sup>6</sup>
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	(1.05±0.21) x 10 <sup>6</sup>	(1.41±0.33) x 10 <sup>6</sup>
CL (mL/hr/kg)	N/A	0.38±0.1
V (mL/kg)	N/A	115.59±26.5
F (%)	70.8 <sup>a)</sup> , 71.4 <sup>b)</sup>	100

a)  $AUC_{0-t}$  に基づく算出値

b)  $AUC_{0-\infty}$  に基づく算出値

## 4.2 分布

分布に関する試験は実施されていないが、本剤に含まれるIgGは皮下投与後、全身循環系に移行し、主に血漿中に分布すると予想されている。

## 4.3 代謝及び排泄

本剤はヒト血漿由来タンパク質であることから、代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。

## 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績より、本剤の非臨床薬物動態評価について特段の問題はないものと考えられる。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、10%IgGの単回投与毒性試験及び本剤の局所刺激性試験の成績が提出された。

## 5.1 単回投与毒性試験

急性毒性は、10%IgG のマウス及びラット用いた単回静脈内投与毒性試験において評価された(表 7)。10%IgG 投与に起因する影響として、マウスにおいて 10000 mg/kg で死亡、呼吸困難及び行動低下が認められた。マウスの死因は、大容量 (100 mL/kg) の投与液を急速に静脈内投与したことによる心機能低下と判断されている。

表 7 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 <sup>a)</sup> (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄マウス (NMRI)	静脈内	2500, 5000 又は 10000 <sup>b)</sup>	死亡: 10000 (雄 2/5 例) 10000: 呼吸困難、行動低下	10000	4.2.3.1-1
雌雄ラット (SD)	静脈内	2000 <sup>b)</sup>	なし	>2000	4.2.3.1-3

a) IgG 量

b) 溶媒: 0.25 mmol/L グリシン含有水溶液

## 5.2 反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験

本剤は外来性分子を認識する IgG であることから、これらの試験は実施されていない。

## 5.3 遺伝毒性試験及びがん原性試験

本剤はヒト血漿由来の IgG であることから、これらの試験は実施されていない。

## 5.4 局所刺激性試験

本剤を用いて、ウサギにおける皮下投与局所刺激性試験が実施された。本剤投与部位に軽微から中等度の炎症性変化が認められたが、生理食塩液群と比較して、本剤に起因する忍容性は良好と判断されている(表 8)。

表 8 局所刺激性試験成績の概略

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	CTD
雌雄ウサギ (NZW)	皮下	本剤 <sup>a)</sup> 及び生理食塩液 (各 2.5 mL/kg) を単回投与し、投与部位の病理組織学的検査を実施	軽微から中等度の炎症 (偽好酸球及び組織球性)	4.2.3.6-1 及び 4.2.3.6-2

a) 溶媒: 14.7 mg/mL グリシン含有水溶液

## 5.R 機構における審査の概略

提出された資料より、機構は、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

## 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

#### 6.1.1 分析法

国内臨床試験の血清中 IgG 濃度は非競合的免疫比ろう法により測定され、定量下限は 1.5 g/L であった。海外臨床試験 (170903 試験及び 170904 試験) の血清中 IgG 濃度は比濁法により測定され、定量下限は 3.4 g/L であった。

破傷風菌トキソイド、Hib 及び HBV に対する血清中特異抗体濃度 (抗体価) は、国内臨床試験ではそれぞれ ELISA 法、酵素免疫測定法及び電気化学発光法により測定された。海外臨床試験ではいずれも ELISA 法により測定された。

## 6.2 臨床薬理試験

臨床薬理に関する評価資料として、PID 患者を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-1：TAK-664-3001 試験）、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-2：170903 試験及び CTD5.3.5.2-3：170904 試験）及び母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5-1）が提出された。

### 6.2.1 反復投与

#### 6.2.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-1：TAK-664-3001 試験、実施時期：2020 年 8 月～2021 年 12 月）

2 歳以上の日本人 PID 患者に、以下のとおり国内既承認の静注用 IgG 製剤（市販 IgG）又は本剤が反復投与された（試験詳細は 7.2.1 参照）。

第 1 期：治験開始前に投与されていた市販 IgG を、治験開始前と同じ投与量（200～600 mg/kg）で 3 週間隔（Q3W）又は 4 週間隔（Q4W）で 13 週間静脈内投与。

第 2 期：治療期間 1 と治療期間 2 から構成された。

治療期間 1（用量調整期間）：市販 IgG の 1 週間当たりの用量（50～200 mg/kg）の本剤を、週 1 回（QW）で 12 週間皮下投与。ただし、血清中 IgG トラフ濃度が 5 g/L 以上となるよう、必要な場合は用量調節。

治療期間 2（有効性評価期間）：治療期間 1 で調整した用量の本剤を、QW で 12 週間皮下投与。

第 3 期：第 2 期の 2 倍の用量の本剤を隔週（Q2W）で 12 週間皮下投与。

血清中 IgG トラフ濃度は、投与期間中、本剤の投与間隔（QW 又は Q2W）によらず、市販 IgG 投与で達成した最終測定時点（13 週目）の IgG トラフ濃度と同程度で推移した（表 9）。なお、第 2 期及び第 3 期における本剤投与中及び終了時における血清中 IgG トラフ濃度を年齢別（18 歳未満及び 18 歳以上）に部分集団解析した結果、2 つの年齢群間には明らかな差はなかった。

表 9 投与期間中の血清中 IgG トラフ濃度 (g/L)

投与期	治験薬及び投与間隔	測定時点	例数	幾何平均値 [95%CI]	中央値 [範囲]
第 1 期	市販 IgG、Q3W	1 週目 <sup>a)</sup>	5	7.78 [5.19, 11.7]	8.45 [5.26, 10.9]
		13 週目	5	7.74 [4.91, 12.2]	8.37 [4.61, 10.8]
	市販 IgG、Q4W	1 週目 <sup>a)</sup>	12	8.54 [7.73, 9.44]	8.73 [6.46, 10.7]
		13 週目	12	8.38 [7.49, 9.38]	8.09 [6.23, 10.7]
第 2 期	本剤、QW	1 週目 <sup>b)</sup>	17	11.3 [9.86, 13.0]	11.9 [5.78, 15.9]
		21 週目	15	8.09 [7.29, 8.97]	7.97 [6.09, 11.1]
		25 週目 <sup>c)</sup>	6	8.38 [7.70, 9.11]	8.38 [7.68, 9.27]
		EOS/ET <sup>d)</sup>	10	9.15 [7.65, 10.9]	9.73 [6.06, 12.0]
第 3 期	本剤、Q2W	13 週目 (EOS/ET)	6	8.48 [7.60, 9.46]	8.41 [7.52, 10.0]

EOS/ET：試験終了時／早期終了時

a) 第 1 期開始直前

b) 第 1 期終了時（市販 IgG 投与後 1 週目）で、第 2 期開始直前

c) 第 3 期に移行した被験者の第 2 期終了時で、第 3 期開始直前

d) 第 2 期で試験を完了（25 週目）した被験者（8 例）又は早期に試験を中止した被験者（2 例）での値。

PK プロファイルは、12 歳以上の患者 7 例において第 2 期の 21 週目（有効性評価期間の 9 週目）に評価され、表 10 のとおりであった。

表 10 日本人に本剤を QW 反復投与した際の血清中 IgG の PK パラメータ

パラメータ	幾何平均値 [95%CI]
AUC (g・day/L)	58.9 [48.7, 71.3]
AUC/投与量 (g・day/L/ (g/kg))	517 [457, 586]
CL/F (mL/kg/day)	1.93 [1.71, 2.19]
C <sub>max</sub> (g/L)	9.08 [7.46, 11.1]
T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	71.08 [22.82, 168.23]
C <sub>min</sub> (g/L)	7.45 [6.17, 8.99]

a) 中央値 [範囲]

また、薬力学的指標として、臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、Hib 及び HBV）に対する血清中特異抗体濃度（抗体価）のトラフ濃度が測定された。破傷風菌トキソイドは 0.01 IU/mL (Clin Vaccine Immunol. 2009; 16: 1837-9)、Hib は 0.15 µg/mL (Clin Infect Dis. 2001; 33: S278-87)、HBV は 10 mIU/mL (Environ Health Preventive Med. 2019; 24: 80) が、予防効果を示す最小濃度と報告されている。いずれの特異抗体も、予防効果を示すと報告されている最小濃度を上回る値で維持された（表 11）。

表 11 臨床的に重要な感染性病原体に対する血清中特異抗体濃度（抗体価）のトラフ濃度

投与期	治験薬及び投与間隔	測定時点	例数	幾何平均値 [95%CI]		
				破傷風菌トキソイド (IU/mL)	Hib (µg/mL)	HBV (mIU/mL)
第 1 期	市販 IgG、Q3W	1 週目 <sup>a)</sup>	5	0.524 [0.290, 0.949]	1.58 [0.568, 4.38]	27.7 [17.8, 43.0]
	市販 IgG、Q4W	1 週目 <sup>a)</sup>	12	0.602 [0.364, 0.997]	1.55 [1.11, 2.18]	35.2 [17.5, 70.9]
第 2 期	本剤、QW	1 週目 <sup>a)</sup>	17	0.674 [0.468, 0.970]	2.50 [1.95, 3.20]	54.1 [33.7, 87.0]
		21 週目	7	2.02 [1.82, 2.24]	1.52 [0.724, 3.18]	433 [374, 502]
		EOS/ET <sup>b)</sup>	10	1.52 [1.11, 2.08]	1.77 [1.07, 2.91]	486 [335, 706]
第 3 期	本剤、Q2W	1 週目 <sup>a)</sup>	7	1.97 [1.65, 2.35]	2.04 [1.74, 2.39]	645 [452, 920]
		13 週目	7	1.80 [1.35, 2.39]	1.73 [1.46, 2.04]	923 [832, 1020]

a) 各投与期における投与開始直前の値

b) 第 2 期で試験を終了（25 週目）又は早期に終了した被験者の終了時の値

#### 6.2.1.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-2：170903 試験、実施時期：2011 年 6 月～2014 年 5 月）

2 歳以上の PID 患者に、以下のとおり海外既承認製剤（10%IgG<sup>4)</sup> 又は 16%IgG<sup>5)</sup>）又は本剤が反復投与された（試験詳細は 7.1.1 参照）。

第 1 期：治験開始前に投与されていた IgG 量に基づき 0.3～1.0 g/kg/4 週の投与量で、10%IgG を Q3W 又は Q4W で 13 週間静脈内投与、又は、16%IgG を QW 又は Q2W で 12 週間皮下投与。

第 2 期：第 1 期の IgG の 1 週間当たりの用量の本剤を、QW で 51 週間皮下投与。

血清中 IgG トラフ濃度は、本剤の QW 投与期間中、10%IgG 又は 16%IgG で得られた血清中 IgG トラフ濃度と同程度に維持された（表 12）。また、本剤を QW 反復投与した際の PK プロファイルは、12 歳以上の被験者 31 例において第 2 期の開始 5 か月後に評価され、表 13 のとおりであった。

<sup>4)</sup> 本剤と同一成分の静注又は皮下注 IgG 製剤（海外販売名：Kiovig（欧州、2006 年承認）、Gammagard Liquid（米国、2005 年承認））

<sup>5)</sup> 本剤と同一成分の皮下注 IgG 製剤（海外販売名：Subcuvia（欧州、2009 年承認）、現在は承認取下げ）

表 12 投与期間中の血清中 IgG トラフ濃度 (g/L)

投与期	治験薬及び投与間隔	測定時点	例数	幾何平均値 [95%CI]	中央値 [範囲]
第 1 期	10%IgG、Q4W	最終投与時 <sup>a)</sup>	11	7.61 [6.49, 8.93]	7.52 [5.25, 12.75]
	16%IgG、QW	終了時 <sup>b)</sup>	14	8.97 [7.77, 10.35]	9.53 [5.41, 12.28]
第 2 期	本剤、QW	6 週間測定 (21~27 週)	46	8.73 [8.13, 9.38]	8.48 [5.17, 13.25]
		終了時 <sup>c)</sup>	40	8.27 [7.48, 9.13]	8.26 [4.27, 15.87]

a) 10%IgG を Q3W で投与した結果なし

b) 16%IgG を Q2W で投与した被験者数は 2 例であったため、結果を表に示さなかった。

c) 本剤の最終投与後 1 週目の値

表 13 非日本人に本剤を QW 反復投与した際の血清中 IgG の PK パラメータ

パラメータ	幾何平均値 [95%CI]
AUC (g・day/L)	62.74 [57.38, 68.59]
AUC/投与量 (g・day/L/ (g/kg))	547.08 [494.69, 605.01]
CL/F (mL/kg/day)	1.83 [1.65, 2.02]
C <sub>max</sub> (g/L)	9.82 [8.97, 10.74]
T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	73.92 [19.78, 192.33]
C <sub>min</sub> (g/L)	8.06 [7.36, 8.83]

a) 中央値 [最小値、最大値]

また、臨床的に重要な感染性病原体 (破傷風菌トキソイド、Hib 及び HBV) に対する血清中特異抗体濃度 (抗体価) のトラフ濃度は、一般的に予防効果を示すと報告されている最小濃度 (6.2.1.1) を上回る値で維持された (表 14)。

表 14 臨床的に重要な感染性病原体に対する血清中特異抗体濃度 (抗体価) のトラフ濃度

投与期	治験薬及び投与間隔	測定時点	例数	幾何平均値 [95%CI]		
				破傷風菌トキソイド (IU/mL)	Hib (µg/mL)	HBV (mIU/mL)
第 1 期	10%IgG、Q3W	13 週目	4~5 <sup>a)</sup>	1.65 [0.98, 2.81]	2.00 [1.15, 3.49]	507.9 [195.3, 1320.9]
	10%IgG、Q4W	13 週目	27	1.69 [1.43, 2.01]	1.97 [1.75, 2.22]	314.4 [270.3, 365.5]
	16%IgG、QW	12 週目	13	2.26 [1.86, 2.73]	3.16 [2.41, 4.15]	262.9 [203.2, 340.1]
第 2 期	本剤、QW	21 週目	43	2.99 [2.63, 3.40]	2.13 [1.93, 2.36]	245.1 [220.7, 272.2]
		27 週目	41~42 <sup>b)</sup>	2.61 [2.14, 3.19]	2.01 [1.79, 2.26]	238.1 [211.6, 268.0]

a) 破傷風菌トキソイド及び Hib は 5 例、HBV は 4 例

b) 破傷風菌トキソイド及び HBV は 42 例、Hib は 41 例

本剤 QW の投与量の平均値±標準偏差は、0.125±0.042 (g/kg/週) であり、TAK-664-3001 試験 (第 2 期: 本剤 QW) における投与量の平均値±標準偏差の 0.106±0.0381 (g/kg/週) とほぼ同じであった。両試験の本剤 QW 投与で血清中 IgG の PK パラメータ及びトラフ濃度を比較した結果、明らかな国内外差はなく、特異抗体濃度についても国内外で同様の傾向が示されていると、申請者は説明している。

### 6.2.1.3 海外第 II/III 相試験 (CTD5.3.5.2-3 : 170904 試験、実施時期 : 2013 年 1 月~2015 年 3 月)

2 歳以上の PID 患者に、以下のとおり 10%IgG 及び本剤が反復投与された (試験詳細は 7.1.2 参照)。第 1 期 : 治験開始前に投与されていた IgG 量に基づき、0.3~1.0 g/kg/4 週の投与量で、10%IgG を Q3W 又は Q4W で 13 週間静脈内投与。

第 2 期 : 第 1 期の 10%IgG の 1 週間当たりの用量の 145%相当量で本剤を QW で 12~16 週間皮下投与。

第 3 期 : 10%IgG 静注投与時と同程度の曝露量が得られるように、第 1 期と第 2 期の AUC の比較に基づ

き、本剤の調整用量<sup>6)</sup>を設定。調整用量は、結果として10%IgGの1週間当たりの用量の145%に相当する用量となった。調整用量をQWで12週間皮下投与。

第4期：第1期と第2期のPKに基づく血清中IgGトラフ濃度の予測値と、第3期で得られた個々の被験者の血清中IgGトラフ濃度の実測値を比較し、第4期の個別化用量を被験者毎に設定。個別化用量の本剤をQWで40週間皮下投与。

PKプロファイルは、第1期及び第2期では12歳以上を対象としそれぞれ最終投与1回前及び投与9週目に、第4期では12歳以上に限らず、全ての被験者を対象として17週目に評価された。

第4期の個別化用量において、本剤投与量の平均値±標準偏差は0.223±0.072 (g/kg/週)であり、TAK-664-3001試験及び170903試験の平均投与量より高く(6.2.1.2参照)、AUCやC<sub>max</sub>等の用量依存的なPKパラメータは高値を示し、血清中IgGトラフ濃度も高い値で推移した(表15及び表16)。一方、用量非依存的なパラメータであるAUC/投与量やCL/Fは上記2試験とほぼ同程度の値だった。これらより、本剤のPKにおける用量比例性が示唆されたと申請者は説明している。

本試験では、「10%IgGをQ3W又はQ4Wで投与した際の1週間当たりに換算したAUCの幾何平均値」に対する「個別化用量で本剤をQW皮下投与した際のAUCの幾何平均値」の比が算出され、点推定値[90%CI]は108.6 [103.9, 113.4] % (49例)であった。個別化用量における本剤の平均投与量は、10%IgG投与量の1週間当たりに換算した用量の約145%相当だったが、この場合において10%IgGとほぼ同程度の曝露量が得られることが示された。

表15 非日本人に本剤をQW反復投与した際の血清中IgGのPKパラメータ(幾何平均値[95%CI])

投与期	第2期	第4期
治験薬、投与間隔、用量	本剤、QW、10%IgG投与量の145%	本剤、QW、個別化用量
例数	18	60
AUC (g・day/L)	108.33 [97.60, 120.24]	115.21 [109.23, 121.52]
AUC/投与量 (g・day/L/ (g/kg))	472.50 [411.07, 543.10]	536.05 [495.58, 579.82]
CL/F (mL/kg/day)	2.12 [1.84, 2.43]	1.87 [1.72, 2.02]
C <sub>max</sub> (g/L)	17.31 [15.11, 19.82]	19.31 [18.13, 20.57]
T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	72.37 [20.30, 167.85]	104.93 [18.77, 174.47]
C <sub>min</sub> (g/L)	13.85 [12.61, 15.21]	14.00 [13.14, 14.91]

a) 中央値 [範囲]

表16 投与期間中の血清中IgGトラフ濃度

投与期	治験薬及び投与間隔	測定時点	例数	幾何平均値 [95%CI]	中央値 [範囲]
第1期	10%IgG、Q3W	終了時	19	11.58 [10.36, 12.94]	12.00 [ 5.45, 14.50]
	10%IgG、Q4W	終了時	50	10.19 [ 9.55, 10.88]	10.20 [ 6.09, 18.50]
第2期	本剤、QW (10%IgG投与量の145%)	終了時	27	14.77 [13.86, 15.74]	15.30 [12.00, 20.30]
第3期	本剤、QW (調整用量)	終了時	66	14.20 [13.48, 14.96]	14.65 [ 8.65, 22.20]
第4期	本剤、QW (個別化用量)	17週間以上投与後	64	14.49 [13.84, 15.17]	15.23 [ 8.81, 21.59]
		終了時	57	14.74 [14.03, 15.48]	15.10 [ 8.81, 23.40]

## 6.2.2 母集団薬物動態解析

170903試験及び170904試験で取得された計81例(1657測定時点)<sup>7)</sup>の血清中IgG濃度データに基づき、NONMEM (version 6 (Level 1.0))によるPPK解析が実施された。IgGのPKは1次吸収及び1

<sup>6)</sup> 一部の被験者15例(12歳以上)を対象とした第1期と第2期のAUC比較。

<sup>7)</sup> 本剤投与後に少なくとも2時点で定量限界以上の血清中IgG濃度が得られた被験者のデータを解析データセットに組み入れた。

次消失を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。共変量探索<sup>8)</sup>では、性別、人種、民族、年齢(歳)、年齢群(12歳未満及び12歳以上)、体重及びベースライン時の血清中 IgG 濃度が共変量として検討され、CL に対する体重の影響が共変量としてモデルに組み込まれた。

最終モデルを用いて、本剤を 10%IgG と同一月間用量で、6つの異なる投与間隔(1日1回、隔日、3日に1回、週2回、QW 及び Q2W 投与)で投与した際の定常状態下における曝露量をシミュレーションした結果、投与間隔によらず曝露量は同程度であると予測された(図1)

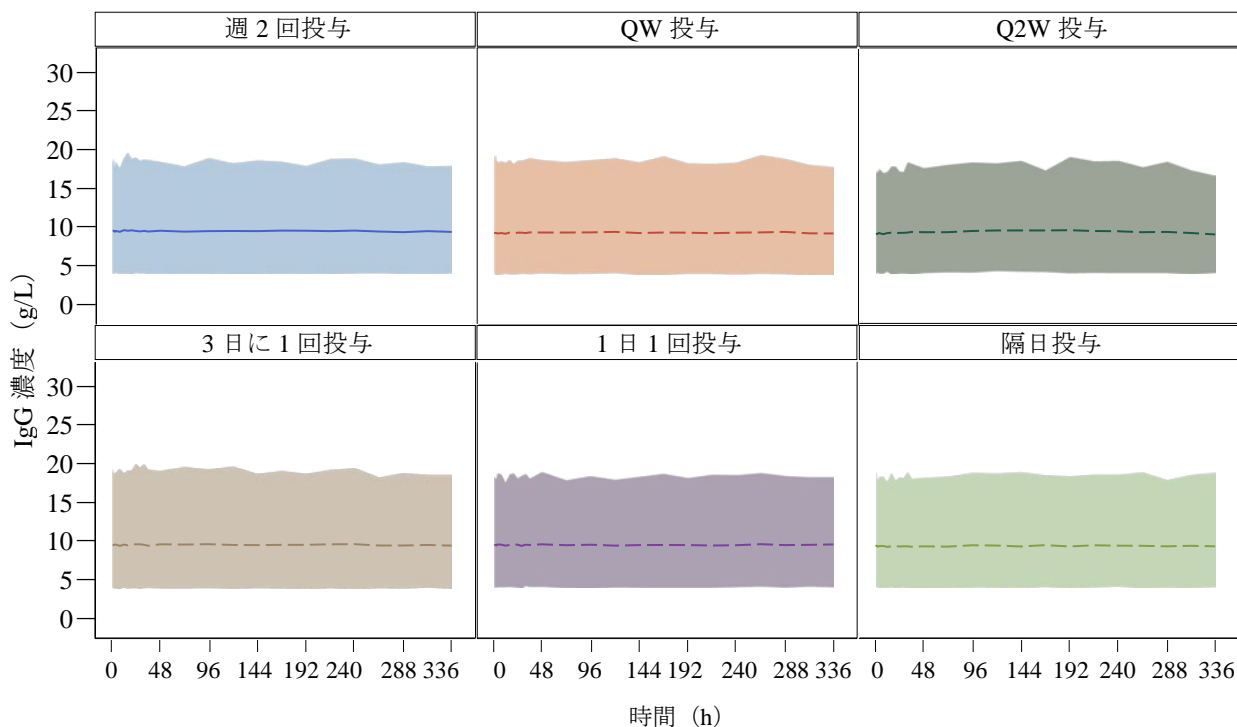


図1 本剤を異なる投与間隔で投与した際の定常状態下の曝露量シミュレーション<sup>a)</sup>

実線：平均値、着色領域：90%予測区間

a) 170903 及び 170904 試験から得られた計 81 例の血清中 IgG 濃度データから 1000 回無作為にリサンプリングして作成したデータセットを用いてシミュレーションを実施した。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、国内外の臨床試験成績、PPK 解析及び以下 6.R.1 の議論を踏まえ、本剤の PK について明らかな国内外差はないとする申請者説明は受入れ可能と考える。また、提出された国内外の臨床試験成績に基づき、静注用 IgG 製剤から本剤への切替え患者において、静注用 IgG 製剤の投与量の 1 週間当たりの用量で本剤を QW 投与又は Q2W 投与する用法・用量を設定することは、臨床薬理の観点からは特段問題ないものとする。なお、用法・用量の設定の適切性については、臨床試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて議論が必要であるため、7.R.5 で引き続き議論する。

### 6.R.1 臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体について

TAK-664-3001 試験において、HBV に対する特異抗体濃度が、本剤の QW 投与へ切り替えた後に約 10 倍上昇した(6.2.1.1 表 11)。これについて、申請者は以下のとおり説明している。

TAK-664-3001 試験の第 1 期では主に国内血漿由来の市販 IgG を、第 2 期では海外血漿由来の本剤を

<sup>8)</sup> CL 及び V に影響を及ぼす因子を評価するため、最終基本モデルに対しステップワイズ法(変数増加法及び変数減少法)により共変量探索を実施した。

投与し、第1期から第2期への切替えに伴い、全体的にHBV特異抗体濃度が上昇した。静注用IgG製剤では海外血漿由来製剤は国内血漿由来製剤に比べ、HBV特異抗体濃度が約10倍かそれ以上高いと報告されている(Pharma Medica. 2011; 29: 135-43)。これは、国内外のHBVワクチン接種状況の違いに起因する。海外では、新生児に一斉にHBVワクチンを接種するユニバーサルワクチネーションが1980～90年代から開始されている(肝臓 2012; 53: 117-30)のに対し、本邦では、2016年から開始されており(Lancet Infect Dis. 2016; 16: 1325)、現在の本邦の献血対象者(16歳以上)の多くはHBVワクチンを接種していないことが抗体濃度の差に反映されたと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 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17に示す海外第II/III相試験、国内第III相試験の結果が提出された。

表17 臨床試験一覧

地域	試験	相	対象	投与例数	用法・用量	主な評価
海外	170903	II/III	2歳以上のPID患者	49例	第1期：10%IgG 0.3～1.0 g/kg/4週をQ3W又はQ4Wで13週間静脈内投与、又は、16%IgGをQW又はQ2Wで12週間皮下投与。 第2期：第1期の投与量の1週間当たりの用量の本剤をQWで51週間皮下投与。	有効性 安全性 PK
	170904	II/III	2歳以上のPID患者	77例	第1期：10%IgG 0.3～1.0 g/kg/4週をQ3W又はQ4Wで13週間静脈内投与。 第2期：第1期の投与量の1週間当たりの用量の145%に相当する投与量の本剤をQWで12～16週間皮下投与。 第3期：第1期と第2期から推定された調整用量で本剤をQWで12週間皮下投与。 第4期：期待されるIgGトラフ濃度に調整した個別化用量で本剤をQWで40週間皮下投与。	有効性 安全性 PK
国内	TAK-664-3001	III	2歳以上のPID患者	17例	第1期：市販IgG 0.2～0.6 g/kgをQ3W又はQ4Wで13週間静脈内投与。 第2期：市販IgG投与量の1週間当たりの用量(0.05～0.2 g/kg)の本剤をQWで24週間皮下投与。 第3期：第2期の2倍の投与量(0.1～0.4 g/kg)の本剤をQ2Wで12週間皮下投与。	PK 安全性 有効性

臨床試験の概略を以下に示す。なお、各試験における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II/III相試験

#### 7.1.1 海外第II/III相試験(CTD5.3.5.2-2: 170903試験、実施期間2011年6月～2014年5月)

2歳以上のPID患者<sup>9)</sup>(目標例数: 47例<sup>10)</sup>を対象に、本剤の有効性、安全性及びPKを検討する非盲検非対照試験が欧州7カ国16施設で実施された。

<sup>9)</sup> 国際免疫学会連合委員会(2009)の定義(J Allergy Clin Immunol. 2009; 124: 1161-78)及びConleyらによる診断基準(Clin Immunol. 1999; 93: 190-7)に基づき、抗体産生に関与する原発性の液性免疫不全の診断記録があり、IgG補充療法を必要とする者

<sup>10)</sup> 本試験の主要目的は、主要評価項目である被験者1例当たりに換算したVASBIの年間発現頻度が1.0件/年を有意に下回ることを有意水準片側0.01のもとで検証することとされ、目標例数は、第2期(本剤投与)の成績を0.6件/年と仮定した場合に検出力を84%確保できる43例に対して脱落10%を考慮した47例とされた。



本試験は、2つの投与期から構成され、各投与期における用法・用量は以下のとおりとされた。

第1期：用量は、治験開始前に投与されていたIgG量に基づき0.3~1.0 g/kg/4週とし、10%IgGをQ3W又はQ4Wで13週間静脈内投与、又は、16%IgGをQW又はQ2Wで12週間皮下投与。

第2期：第1期のIgGの1週間当たりの用量の本剤を、QWで51週間皮下投与。

本試験に組み入れられ、1回以上治験薬の投与を受けた49例全例が安全性解析対象集団及びITTとされ、ITTが有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、ITTにおける被験者1例当たりに換算した急性重篤細菌感染(VASBI)<sup>11)</sup>の年間発現頻度とされた。VASBIの発現頻度の結果を表18に示す。同一の被験者1例に第1期(16%IgG投与)及び第2期(本剤投与)に各1件のVASBI(いずれも細菌性肺炎)が発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復とされた。第2期の本剤投与期間中のVASBI(件/年)は事前に定義した閾値1.0件/年を統計学的に有意に下回った。

表18 VASBIの年間発現頻度(ITT)

投与期 治験薬(解析対象例数)	第1期			第2期
	10%IgG(33例)	16%IgG(16例)	全体(49例)	本剤(48例)
VASBI発現例数	0	1	1	1
VASBI発現件数	0	1	1	1
投与日数(中央値[範囲])	91.0[85,120]	84.0[83,90]	91.0[83,120]	358[127,399]
VASBI年間感染症発現頻度 <sup>a)</sup> (件/年)	0.000	0.270	0.083	0.022
99%CIの上限	0.547	0.851	0.187	0.049
片側p値 <sup>b)</sup>	—	—	—	<0.0001

a) Poisson分布最尤点推定値

b) 帰無仮説を「被験者1例あたり年間1件以上のASBIを発現する」とし、対立仮説を「被験者1例あたり年間1回未満のASBIを発現する」とした片側検定(有意水準片側0.01)

安全性について、治験薬投与後に非重篤な有害事象及び非重篤な副作用を発現した被験者の割合は、第1期(10%IgG投与)では78.8%(26/33例)に152件及び21.1%(7/33例)に24件、第1期(16%IgG投与)では100.0%(16/16例)に67件及び31.3%(5/16例)に11件、第2期(本剤投与)では95.8%(46/48例)に722件及び41.7%(20/48例)に237件であった。

いずれかの治験薬投与期間中に10%以上の被験者に発現した有害事象及び副作用を表19に示す。

<sup>11)</sup> 急性重篤細菌感染の定義：FDAのGuidance for Industry: Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency. Appendix Diagnostic Criteria for Serious Infection Typesに記載されている菌血症/敗血症、細菌性髄膜炎、骨髄炎/化膿性関節炎、細菌性肺炎及び内臓膿瘍が含まれる。

表 19 いずれかの投与期間中に 10%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	第 1 期								第 2 期			
	10%IgG (N=33)				16%IgG (N=16)				本剤 (N=48)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
上気道感染	2 ( 6.1)	2	0	0	7 (43.8)	8	0	0	18 (37.5)	46	0	0
頭痛	11 (33.3)	33	5 (15.2)	15	5 (31.3)	11	2 (12.5)	6	15 (31.3)	106	3 ( 6.3)	22
下痢	6 (18.2)	7	0	0	1 ( 6.3)	1	0	0	12 (25.0)	68	2 ( 4.2)	47
咳嗽	3 ( 9.1)	3	0	0	0	0	0	0	11 (22.9)	18	0	0
鼻炎	2 ( 6.1)	2	0	0	0	0	0	0	11 (22.9)	11	0	0
注入部位紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	9 (18.8)	53	8 (16.7)	52
下気道感染	0	0	0	0	3 (18.8)	3	0	0	0	0	0	0
嘔吐	6 (18.2)	6	1 ( 3.0)	1	0	0	0	0	3 ( 6.3)	4	0	0
鼻咽頭炎	5 (15.2)	7	0	0	0	0	0	0	7 (14.6)	16	0	0
気管支炎	2 ( 6.1)	2	0	0	2 (12.5)	2	0	0	7 (14.6)	14	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (12.5)	2	0	0	3 ( 6.3)	4	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	2 (12.5)	2	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	2 (12.5)	2	0	0	5 (10.4)	6	0	0
ビタミンD 欠乏	0	0	0	0	2 (12.5)	2	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	2 (12.5)	2	1 ( 6.3)	1	0	0	0	0
疲労	3 ( 9.1)	3	3 ( 9.1)	3	1 ( 6.3)	1	0	0	6 (12.5)	8	2 ( 4.2)	3
咽頭炎	0	0	0	0	1 ( 6.3)	1	0	0	6 (12.5)	8	0	0
注入部位そう痒感	0	0	0	0	1 ( 6.3)	1	1 ( 6.3)	1	6 (12.5)	29	6 (12.5)	29
注入部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (12.5)	12	3 ( 6.3)	7
ウイルス性鼻炎	4 (12.1)	5	0	0	0	0	0	0	3 ( 6.3)	4	0	0
ウイルス性咽頭炎	2 ( 6.1)	3	0	0	0	0	0	0	5 (10.4)	5	0	0
感染性腸炎	0	0	0	0	1 ( 6.3)	1	0	0	5 (10.4)	9	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (10.4)	7	0	0

N=解析対象例数、MedDRA version 17.0

重篤な有害事象は、第 1 期 (10%IgG 投与) では 2 例 (6.1%) 2 件 (リンパ節症及び前腕骨折各 1 件)、第 1 期 (16%IgG 投与) では、2 例 (12.5%) 2 件 (細菌性肺炎及び胸椎骨折各 1 件)、第 2 期 (本剤投与) では 6 例 (12.5%) 8 件 (同一の被験者に発現した急性心筋梗塞、心室細動及び脳幹梗塞、細菌性肺炎、小腸炎、慢性副鼻腔炎、鼻中隔彎曲並びに鼻漏各 1 件) 認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は、回復又は後遺症ありの回復であった。治験中止に至った有害事象は、第 2 期の本剤投与に 1 例 3 件 (いずれも注射部位疼痛) 認められた。死亡例は認められなかった。

### 7.1.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2-3 : 170904 試験、実施期間 2013 年 1 月～2015 年 3 月)

2 歳以上の PID 患者<sup>12)</sup> (目標例数 : 70 例<sup>13)</sup>) を対象に、本剤の有効性、安全性及び PK を検討する非盲検非対照試験が北米 2 カ国 15 施設で実施された。

本試験は、4 つの投与期から構成され、各投与期における用法・用量は以下のとおりとされた。

第 1 期 : 用量は、治験開始前に投与されていた IgG 量に基づき 0.3～1.0 g/kg/4 週とし、10%IgG を Q3W 又は Q4W で 13 週間静脈内投与。

第 2 期 : 第 1 期の 10%IgG の 1 週間当たりの用量の 145%相当量で、本剤を QW で 12～16 週間皮下投与。

<sup>12)</sup> 国際免疫学会連合委員会 (2011) の定義 (Front Immunol. 2011;2:54.) 及び Conley らによる診断基準 (Clin Immunol. 1999; 93: 190-7) に基づき、抗体産生に関与する原発性の液性免疫不全の診断記録があり、IgG 補充療法を必要とする者

<sup>13)</sup> 本試験の主要目的は、主要評価項目である被験者 1 例当たりに換算した VASBI の年間発現頻度が 1.0 件/年を有意に下回ることを有意水準片側 0.01 のもとで検証することとされ、目標例数は、第 2～4 期 (本剤投与) の成績を 0.6 件/年と仮定した場合に検出力を 85% 確保できる 59 例に対して脱落 15% を考慮した 70 例とされた。

第3期：一部被験者<sup>14)</sup>の第1期と第2期のAUCの比較に基づき、本剤の調整用量を設定（10%IgGの1週間当たりの用量の145%に相当する投与量となった）。調整用量の本剤をQWで12週間皮下投与。

第4期：第1期と第2期のPKに基づく血清中IgGトラフ濃度の予測値と、第3期で得られた個々の被験者の血清中IgGトラフ濃度の実測値を比較し、第4期の個別化用量を被験者毎に設定。個別化用量の本剤をQWで40週間皮下投与。

本試験に組み入れられた77例全例が安全性解析対象集団及びITTとされ、10%IgGの投与を受けた77例及び本剤の投与を受けた74例がそれぞれ安全性解析対象集団及びITTのサブセットとされた。

有効性について、主要評価項目は、ITTにおける被験者1例あたりに換算したVASBI<sup>11)</sup>の年間発現頻度とされた。VASBIの発現頻度の結果を表20に示す。第4期（本剤投与）に、1例に1件VASBI（肺炎）が発現した。治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復とされた。第2～4期（本剤投与）のVASBI（件/年）は事前に定義した閾値1.0件/年を統計学的に有意に下回った。

表20 VASBIの年間発現頻度（ITT）

投与期 治験薬（解析対象例数）	第1期	第2～4期
	10%IgG（77例）	本剤（74例）
VASBI発現例数	0	1
VASBI発現件数	0	1
投与日数（中央値〔範囲〕）	91.0〔9, 120〕	380.5〔30, 629〕
VASBI年間感染症発現頻度 <sup>a)</sup> （件/年）	0.000	0.012
99%CIの上限	0.234	0.024
片側p値 <sup>b)</sup>	—	<0.0001

a) Poisson分布最尤点推定値

b) 帰無仮説を「被験者1例あたり年間1件以上のASBIを発現する」とし、対立仮説を「被験者1例あたり年間1回未満のASBIを発現する」とした片側検定（有意水準片側0.01）

安全性について、治験薬投与後に非重篤な有害事象及び非重篤な副作用を発現した被験者の割合は、第1期（10%IgG投与）では75.3%（58/77例）に256件及び36.4%（28/77例）に80件、第2～4期（本剤投与）では87.8%（65/74例）に667件及び37.8%（28/74例）に157件であった。

いずれかの治験薬投与期間中に10%以上の被験者に発現した有害事象及び副作用を表21に示す。

表21 10%以上の被験者に発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	第1期				第2～4期			
	10%IgG（N=77）				本剤（N=74）			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数
頭痛	24（31.2）	45	19（24.7）	35	12（16.2）	54	8（10.8）	48
副鼻腔炎	7（9.1）	8	0	0	18（24.3）	29	0	0
急性副鼻腔炎	6（7.8）	8	0	0	15（20.3）	22	0	0
注入部位疼痛	0	0	0	0	14（18.9）	34	12（16.2）	32
上気道感染	8（10.4）	8	0	0	14（18.9）	21	0	0
悪心	6（7.8）	11	3（3.9）	6	11（14.9）	21	5（6.8）	9
気管支炎	0	0	0	0	11（14.9）	14	0	0
注入部位紅斑	0	0	0	0	8（10.8）	23	7（9.5）	21
下痢	4（5.2）	4	0	0	8（10.8）	11	2（2.7）	2
咳嗽	0	2	0	0	8（10.8）	9	0	0

N=解析対象例数、MedDRA 17.1

<sup>14)</sup> 第2期を最初に完了した12歳以上の被験者15例

重篤な有害事象は、第1期（10%IgG投与）では1例（1.3%）1件（頭痛）、第2～4期（本剤投与）では2例（2.7%）2件（肺腺癌及び肺炎各1件）認められた。頭痛は治験薬との因果関係ありとされ、肺腺癌及び肺炎は治験薬との因果関係が否定された。転帰は、いずれも回復又は軽快とされた。治験中止に至った有害事象は、第1期（10%IgG投与）に1例1件（頭痛）、第2期（本剤投与）に1例3件（下痢、浮動性めまい及び疲労各1件）認められた。死亡例は認められなかった。

## 7.2 第Ⅲ相試験

### 7.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-1：TAK-664-3001試験、実施期間2020年8月～2021年12月）

2歳以上のPID患者<sup>15)</sup>（目標例数：16例）を対象に、本剤のPK、安全性及び有効性を検討する非盲検非対照試験が国内8施設で実施された。

本試験は、3つの投与期から構成され、各投与期における用法・用量は以下のとおりとされた。

第1期：治験開始前に投与されていた国内既承認の静注用IgG製剤（市販IgG）を同じ投与量（0.2～0.6 g/kg）のQ3W又はQ4Wで13週間静脈内投与。

第2期：治療期間1と治療期間2から構成された。

治療期間1（用量調整期間）：市販IgGの1週間当たりの用量（50～200 mg/kg）の本剤を、QWで12週間皮下投与。ただし、血清中IgGトラフ濃度が5 g/L以上となるよう、必要な場合は用量調節。

治療期間2（有効性評価期間）：治療期間1で調整した用量の本剤をQWで12週間皮下投与。

第3期：第2期の2倍量の本剤をQ2Wで12週間皮下投与。

本試験には17例が組み入れられ、1回以上治験薬が投与された17例全例が全投与集団とされ、全投与集団が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。評価可能な血清中IgG濃度値が得られており、治験実施計画書からの重大な逸脱又は血清中IgG濃度解析結果に影響を及ぼす事象が認められなかった17例全例が薬物動態解析対象集団（PKAS）とされ、血清中IgGトラフ濃度の評価を行った17例全例（PKAS1）及び第2期中にPKパラメータの評価を行った12歳以上の被験者7例（PKAS2）がそれぞれPK解析対象集団のサブセットとされた。

本試験の主要評価項目は、第2期の治療期間2及び第3期において測定したPKASにおける血清中IgGトラフ濃度とされた。各投与期の終了時付近の3時点における血清中IgGトラフ濃度を表22に示す。第2期と第3期の終了時付近3時点における血清中IgGトラフ濃度は、QW又はQ2Wの投与間隔にかかわらず、両投与期間で同程度であった。

表22 各投与期の終了時付近3時点の血清中IgGトラフ濃度（g/L）（PKAS1）

投与期（治験薬） 用法	第1期（市販IgG）			第2期（本剤）	第3期（本剤）
	Q3W (N=15 <sup>a)</sup> )	Q4W (N=36 <sup>b)</sup> )	Q3W及びQ4W (N=51)	QW (N=43 <sup>c)</sup> )	Q2W (N=18 <sup>d)</sup> )
幾何平均値 [95%CI]	7.52 [6.42, 8.82]	8.47 [8.01, 8.95]	8.18 [7.71, 8.68]	8.56 [8.03, 9.12]	8.39 [7.89, 8.91]
平均値±標準偏差	7.81±2.15	8.58±1.41	8.35±1.68	8.74±1.82	8.45±1.03
中央値 [範囲]	7.94 [4.61, 10.8]	8.09 [6.23, 10.7]	7.98 [4.61, 10.8]	8.66 [6.06, 13.0]	8.31 [6.89, 10.0]

N=測定検体の延べ数

- a) 投与7、10、13週目に測定
- b) 投与5、9、13週目に測定
- c) 投与17、21週目、早期終了時及び25週目（第3期の1週目）に測定
- d) 投与5、9、13週目に測定

<sup>15)</sup> 国際免疫学会連合委員会（2017）（J Clin Immunol. 2018; 38: 96-128）の分類で定義される、抗体産生に関与する原発性の液性免疫不全の診断記録があり、IgG補充療法を必要とする者

安全性について、治験薬投与後に有害事象及び副作用を発現した被験者の割合は、第1期（市販IgG投与）では64.7%（11/17例）に38件及び0%、第2期（本剤QW投与）では94.1%（16/17例）に92件及び70.6%（12/17例）に48件、第3期（本剤Q2W投与）では42.9%（3/7例）に4件及び28.6%（2/7例）に3件であった。

試験期間中に、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。いずれかの投与期で2例以上の被験者に発現した有害事象及び副作用を表23に示す。

表23 いずれかの投与期で2例以上に発現した有害事象（全投与集団）

事象名	第1期（市販IgG）				第2期（本剤）				第3期（本剤）			
	Q3W又はQ4W（N=17）				QW（N=17）				Q2W（N=7）			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数
頭痛	3（17.6）	7	0	0	3（17.6）	8	2（11.8）	4	1（14.3）	1	1（14.3）	1
注射部位腫脹	0	0	0	0	3（17.6）	7	3（17.6）	7	1（14.3）	1	1（14.3）	1
注射部位紅斑	0	0	0	0	3（17.6）	4	3（17.6）	4	1（14.3）	1	1（14.3）	1
口内炎	3（17.6）	4	0	0	1（5.9）	1	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	2（11.8）	2	2（11.8）	2	0	0	0	0
ワクチン接種部位疼痛	0	0	0	0	2（11.8）	2	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	2（11.8）	2	0	0	1（5.9）	2	0	0	0	0	0	0
結膜炎	1（5.9）	1	0	0	2（11.8）	2	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	2（11.8）	3	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	2（11.8）	2	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	2（11.8）	2	1（5.9）	1	0	0	0	0

N=解析対象例数、MedDRA 24.0

## 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、本申請の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。

免疫不全症の治療の主目的は、感染の抑制、感染症の治療及び免疫系の強化である。無又は低ガンマグロブリン血症を呈するPID及びSIDでは、オプソニン作用及び溶菌作用を持ち、感染性病原体に対する中和抗体を含み、抗体依存性細胞障害活性が期待できるIgG補充用法が重要な治療法とされている（血栓止血誌2009; 20; 275-7、Front Immunol. 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.00586）。

海外で実施した2試験（170903試験及び170904試験）では、IgG製剤の臨床評価に関するEMAのガイドライン<sup>16)</sup>及びFDAのガイダンス<sup>17)</sup>に準じ、有効性の指標としてVASBIの平均発現頻度を評価した。国内では、IgG補充療法を必要とするPID患者数が極めて少ないため、VASBIを指標に海外試験と同程度に検出力を有する試験の実施は困難であったこと、血清中IgGトラフ濃度と感染症発現に有意な負の相関がみられていること（Clin Immunol. 2010; 137: 21-30）等から、国内TAK-664-3001試験の主要評価項目は血清中IgGトラフ濃度とした。国内外の臨床試験成績について、血清中IgGトラフ濃度に加え、VASBI、PK及びPDを指標に比較した結果等から、海外試験成績を日本人における本剤の有効性及び安全性の評価に用いることは可能と考え、これら3試験を評価資料とした臨床データパッケージを構築した。

機構は、以下のように考える。

<sup>16)</sup> Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration(IVIg). EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 2

<sup>17)</sup> U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: Safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of immune globulin intravenous (human) as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency. 2008.

申請者の説明に加えて、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、日本人及び非日本人の本剤の PK に明らかな差はないことから (6.R)、民族的要因が本剤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。したがって、有効性については、海外 170903 試験及び 170904 試験を主要な試験として、VASBI の発現頻度を評価する。また、血清中 IgG トラフ濃度は、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おり、感染防御能と血清中 IgG トラフ濃度に一定の関連性が認められていることから (Clin Exp Immunol. 2012; 169: 172-81)、静注用 IgG 製剤から本剤に切り替えた後の血清中 IgG トラフ濃度の推移及び PK について、国内 TAK-664-3001 試験と海外 2 試験の成績を比較し評価する。安全性については、提出された試験成績の他、海外製造販売後の安全性情報も含め評価する。

## 7.R.2 有効性について

本剤の有効性について、申請者は 7.R.2.1~7.R.2.4 のように説明している。

### 7.R.2.1 感染症の発症抑制効果について

170903 試験及び 170904 試験における本剤投与時の被験者 1 例当たりに換算した VASBI の年間発現頻度は、FDA のガイダンスに基づき事前に定義した閾値 (1.0 件/年) を統計学的に有意に下回り、有効性が検証された (7.1.1 及び 7.1.2 参照)。170903 試験、170904 試験及び TAK-664-3001 試験における VASBI の被験者 1 例当たりに換算した年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値は表 24 のとおりであった。TAK-664-3001 試験の VASBI の発現頻度 (副次評価項目) は、170903 試験及び 170904 試験で規定された有効性の閾値 1.0 件/年を下回る値であり、170903 試験及び 170904 試験の結果と同様であった。

表 24 各試験における被験者 1 例当たりに換算した VASBI の年間発現頻度

投与期	治験薬	解析対象例数	発現件数	VASBI の種類	VASBI (件/年)	VASBI の 99%CI の上限
170903 試験 安全性解析対象集団						
第 1 期	10%IgG	33	0	—	0.000	0.547
	16%IgG	16	1	細菌性肺炎	0.270	0.851
	2 剤合計	49	1	細菌性肺炎	0.083	0.187
第 2 期	本剤	48	1	細菌性肺炎	0.022	0.049
第 1 期及び第 2 期	3 剤合計	49	2 <sup>a)</sup>	細菌性肺炎	0.035	0.078
170904 試験 安全性解析対象集団						
第 1 期	10%IgG	77	0	—	0.000	0.234
第 2~4 期	本剤	74	1	肺炎	0.012	0.024
	2 剤合計	77	1	肺炎	0.010	0.019
TAK-664-3001 試験 全投与集団						
第 1 期	市販 IgG	17	0	—	0.00	—
第 2 期 QW	本剤	17	1	細菌性肺炎	0.13	0.44
第 3 期 Q2W	本剤	7	0	—	0.00	—
第 2 期及び第 3 期	本剤合計	17	1	細菌性肺炎	0.11	0.38
第 1~3 期	合計	17	1	細菌性肺炎	0.07	0.25

a) 同一症例に発現した。

また、全ての感染症について、被験者 1 例当たりに換算した年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値 [95%CI] (件/年) は、以下のとおりであり、国内外で同様の傾向を示した。

TAK-664-3001 試験：第 1 期 (市販 IgG 投与) 1.65 [0.73, 3.15]、第 2 期 (本剤 QW 投与) 2.48 [1.34, 4.13]、第 3 期 (本剤 Q2W 投与) 0.00 [0.00, NA]、第 2 期及び第 3 期 (本剤投与合計)

## 2.04 [1.04, 3.56]

170903 試験：第1期（10%IgG 投与） 6.29 [4.20, 8.99]、（16%IgG 投与） 8.92 [6.36, 12.09]、第2期（本剤投与） 4.38 [3.38, 5.56]

170904 試験：第1期（10%IgG 投与） 3.86 [2.77, 5.22]、第2期（本剤投与） 2.41 [1.89, 3.03]

### 7.R.2.2 血清中 IgG トラフ濃度及び PK パラメータについて

TAK-664-3001 試験の主要評価項目であった血清中 IgG トラフ濃度について、申請者は以下のように説明している。

同様の用法・用量で本剤を投与された 170903 試験及び TAK-664-3001 試験における各投与期終了時の血清中 IgG トラフ濃度の成績を表 25 に示す。

TAK-664-3001試験では、市販IgG（第1期）から本剤（第2期及び第3期）へ切替え後も、投与間隔（QW 又はQ2W）によらず、市販IgG静注投与時と同程度の値で推移した（6.2.1.1）。170903試験では、本剤QW（第2期）のトラフ濃度は、海外既承認製剤（10%IgGのQ4W静注投与、16%IgGのQW皮下投与等）と同程度に維持されることが示された。国内外両試験のトラフ濃度は同様の値を示し、いずれの試験でも、治験実施計画書で規定された血清中IgGトラフ濃度5 g/Lが維持され、効果が持続していることが示唆された。また、血清中IgG濃度から算出されたいずれのPKパラメータに関しても、TAK-664-3001試験と170903試験間で大きな差は認められなかった（6.2.1.2）。

表 25 血清中 IgG トラフ濃度 (g/L) (TAK-664-3001 試験：PKAS1、170903 試験：安全性解析対象集団)

TAK-664-3001 試験				
投与期	第1期（市販 IgG）		第2期（本剤）	第3期（本剤）
用法	Q3W	Q4W	QW	Q2W
解析対象例数	5 例	12 例	10 例	6 例
幾何平均値 [95%CI]	7.74 [4.91, 12.2]	8.38 [7.49, 9.38]	9.15 [7.65, 10.9]	8.48 [7.60, 9.46]
中央値 [範囲]	8.37 [4.61, 10.8]	8.09 [6.23, 10.7]	9.73 [6.06, 12.0]	8.41 [7.52, 10.0]
170903 試験				
投与期	第1期（海外既承認製剤）		第2期（本剤）	
治験薬、用法	10%IgG、Q4W	16%IgG、QW	本剤、QW	
解析対象例数	11 例	14 例	40 例	
幾何平均値 [95%CI]	7.61 [6.49, 8.93]	8.97 [7.77, 10.35]	8.27 [7.48, 9.13]	
中央値 [範囲]	7.52 [5.25, 12.75]	9.53 [5.41, 12.28]	8.26 [4.27, 15.87]	

### 7.R.2.3 日本人における本剤の有効性について

日本人と非日本人の成績の一貫性について、申請者は以下のように説明している。

6.2.1.2及び7.R.2.2の検討より、本剤のトラフ濃度を含めたPKや、PDとしての重要な感染症病原体に対する特異抗体濃度に日本人被験者と非日本人被験者には明確な差はないと考えられた。したがって、海外試験結果は、日本人における本剤の有効性を支持するものと考えられた。

TAK-664-3001試験における本剤投与時の被験者1例あたりに換算したVASBIの年間発現頻度は、170903試験及び170904試験で規定された閾値1.0件/年を下回り、170903試験及び170904試験の結果と同様であった。なお、TAK-664-3001試験の本剤QW投与におけるVASBI発現頻度のPoisson分布最尤点推定値は0.13件/年であり、170903試験及び170904試験の本剤投与時の結果（それぞれ0.022及び0.012件/年）に比べ一桁以上大きかった。これは、実際にTAK-664-3001試験で発現したVASBIは1例1件のみであり、170903試験（症例数：48例、投与期間：51週間）及び170904試験（症例数：74例、投与期間：最長68週間）に比べ、TAK-664-3001試験の症例数が17例と少なく、投与期間も24週間と短かったことによる影響

と考えられる。

以上より、国内外のいずれの試験においても、本剤投与により静注用IgG製剤と同程度の血清中IgGト  
ラフ濃度が維持され、静注用IgG製剤と同程度の有効性が維持されることが示唆された。

#### 7.R.2.4 SID患者に対する本剤の有効性について

臨床試験の対象に含まれていないSID患者に対する本剤の有効性について、申請者は、海外で実施さ  
れた製造販売後臨床試験（SHP664-402試験）成績に基づき、以下のように説明している。

SHP664-402試験は、18歳以上のPID及びSID患者が組み入れられた非介入単群試験である。有効性につ  
いて、PID及びSID患者における血清中IgGトランプ濃度は、表26に示すとおりPIDとSID患者間で大きな差  
はなく、SID患者においても高値が維持されたことから、SID患者に対する本剤の有効性はPID患者と同  
様であると考えられる。

表 26 SHP664-402 試験における PID 及び SID 患者の血清中 IgG トランプ濃度 (g/L) (FAS)

		本剤開始時	開始後3カ月	開始後6カ月	開始後12カ月
PID	解析対象例数	6	0	16	28
	平均値±標準偏差	7.62±4.087	—	10.37±2.237	9.93±2.152
	中央値 [範囲]	7.70 [0.80, 12.10]	—	10.40 [4.98, 14.40]	9.90 [3.57, 13.40]
SID	解析対象例数	3	3	30	31
	平均値±標準偏差	8.77±1.683	9.26±3.972	8.76±1.820	8.64±1.707
	中央値 [範囲]	8.20 [7.44, 10.66]	11.50 [4.67, 11.00]	8.36 [5.60, 13.62]	8.31 [5.60, 14.50]

機構は、7.R.2.1～7.R.2.4の申請者の説明を了承し、本剤の有効性は期待できると判断した。

#### 7.R.3 安全性について

##### 7.R.3.1 臨床試験における本剤の安全性プロファイルについて

PID患者を対象としたTAK-664-3001試験、170903試験及び170904試験における本剤の曝露量の平均値  
±標準偏差は、それぞれ0.107±0.038 g/kg/週、0.125±0.042 g/kg/週及び0.222±0.071 g/kg/週であった。高  
い用量（治験開始前IgG量の145%）の投与が計画されていた170904試験で曝露量が高めとなったが、用  
法・用量が同様であったTAK-664-3001試験と170903試験の曝露量は同程度であった。

各試験で治験薬投与期間に違いがあるため、有害事象等について人年当たりの発現状況を表27に示す。  
表27、7.1及び7.2に示した重篤な有害事象の発現状況も含め、日本人（TAK-664-3001試験）と非日本人  
（170903試験及び170904試験）における本剤の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。



表 27 有害事象の年間発現回数

	TAK-664-3001 試験			170903 試験	170904 試験	合計	
	第 2 期 本剤 QW (17 例)	第 3 期 本剤 Q2W (7 例)	第 2~3 期 本剤全体 (17 例)	第 2 期 本剤 QW (48 例)	第 2~4 期 本剤 QW (74 例)		
投与期間 (日) <sup>a)</sup>	168.0 [85, 252]	85.0 [85, 85]	169.0 [85, 254]	358 [127, 399]	380.5 [30, 629]	363.0 [30, 629]	
人年当たりの投与回数 <sup>a) b)</sup>	51.87 [48.2, 52.5]	25.78 [25.8, 25.8]	51.56 [43.1, 52.2]	52.03 [32.7, 52.5]	52.03 [36.5, 54.8]	52.03 [32.7, 54.8]	
全ての有害事象	例数 (%)	16 (94.1)	3 (42.9)	16 (94.1)	46 (95.8)	65 (87.8)	127 (91.4)
	件数	92	4	96	730	669	1495
	人年あたりの件数 <sup>c)</sup>	12.00	2.46	10.33	15.99	7.99	10.78
全ての感染症	例数 (%)	11 (64.7)	0	11 (64.7)	44 (91.7)	54 (73.0)	109 (78.4)
	件数	19	0	19	200	202	421
	人年あたりの件数 <sup>c)</sup>	2.48	0	2.04	4.38	2.41	3.04
感染症を除く有害事象	例数 (%)	15 (88.2)	3 (42.9)	15 (88.2)	42 (87.5)	57 (77.0)	114 (82.0)
	件数	73	4	77	530	467	1074
	人年あたりの件数 <sup>c)</sup>	9.52	2.46	8.28	11.61	5.58	7.75
感染症を除く局所有害事象	例数 (%)	10 (58.8)	1 (14.3)	10 (58.8)	18 (37.5)	23 (31.1)	51 (36.7)
	件数	40	2	42	177	96	315
	人年あたりの件数 <sup>c)</sup>	5.22	1.23	4.52	3.88	1.15	2.27

a) 中央値 [範囲]

b) 人年あたりの投与回数= (投与回数/本剤のみの投与期間) × 365.2425。なお、投与期間は本剤の初回投与から治験終了または中止時の来院日とした。

c) 人年あたりの発現件数= (発現件数/本剤のみの投与期間) × 365.2425。なお、投与期間は本剤の初回投与から治験終了または中止時の来院日とした。

### 7.R.3.2 SID 患者に対する本剤の安全性について

臨床試験の対象に含まれていないSID患者に対する本剤の安全性について、申請者は、PID及びSID患者を対象としたSHP664-402試験成績、海外製造販売後の安全性情報に基づき、以下のように説明している。

SHP664-402試験の安全性について、注目すべき有害事象<sup>18)</sup>、他の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は、PID患者では18.03% (11/61例)、11.48% (7/61例) 及び1.64% (1/61例)、SID患者では7.81% (5/64例)、18.75% (12/64例) 及び6.25% (4/64例) であり、PID患者とSID患者に大きな差は認められなかった。SID患者に認められた重篤な有害事象は処置後感染、頸部膿瘍、肺炎、発熱性好中球減少症 (各1例) であり、本剤との因果関係はいずれもおそらく関連なし又は関連なしとされた。また、海外製造販売後安全性情報 (2022年5月31日時点) において、SID治療目的で本剤が投与された1290例 (非重篤780例、重篤510例) の主な有害事象は、注入部位反応、IgG療法との関連が知られている事象 (疲労、頭痛、倦怠感、悪心等)、基礎疾患である免疫不全症との関連が知られている事象 (肺炎等) 又は情報が不足している事象であった。

全体として、SIDで認められた有害事象は本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。

### 7.R.3.3 製造販売後の安全性情報について

本剤は、海外における最初の承認日 (国際誕生日: 2016年6月8日) から2022年5月31日までに、1カ月あたり約 ■■■■ 例分 (1例1カ月当たりの平均投与量を ■■ gとし、販売総量 (g) から推定) が販売されてい

<sup>18)</sup> 試験実施国 (カナダ) の Product Monograph の「warnings and precautions」に記載の事象、並びに本剤の臨床試験及び製造販売後調査で報告された事象 (過敏症、血栓性事象、溶血、無菌性髄膜炎症候群、腎障害、輸血関連急性肺障害等)

る。海外製造販売後安全性情報（2022年5月31日時点）において、累計42982件（うち重篤は6974件）の副作用が報告された。このうちPIDの治療目的で本剤が投与された患者（8738例）に29883件（重篤は5015件）、SIDの治療を目的に本剤が投与された患者（1290例）に5326件（重篤は1087件）の報告が確認されている。累積報告件数が1%以上の有害事象を表28に示す。

表 28 海外製造販売後における主な副作用報告状況（1%以上）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	件数	重篤件数
胃腸障害	悪心	689	34
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	1202	28
	疾患	550	32
	注入部位紅斑	672	10
	注入部位疼痛	741	13
	注入部位腫脹	655	6
	倦怠感	538	33
	疼痛	444	25
	感染症および寄生虫症	上咽頭炎	437
肺炎		492	492
副鼻腔炎		1045	155
傷害、中毒および処置合併	不適切な製品適用計画	667	4
	適応外使用	864	1
	製品投与の欠落の問題	689	1
神経系障害	頭痛	1176	51

#### 7.R.3.4 注目すべき有害事象について

申請者は、注目すべき有害事象として、IgG製剤のクラスエフェクトとされる過敏症、血栓塞栓症、無菌性髄膜炎、溶血性貧血、腎障害、肺水腫、血小板減少、肝機能障害、黄疸の発現状況について以下のように説明している。

##### ① 過敏症

IgG投与に対するアナフィラキシー反応又は重度の全身性過敏反応の既往がある患者は、アナフィラキシーのリスクがあると考え。さらに、IgA欠損及びIgAに対する抗体を有するPID患者は、アナフィラキシー反応のリスクが高い可能性があるとして報告されている（J Clin Immunol. 2000; 20: 77-82）。

臨床試験（TAK-664-3001試験、170903試験及び170904試験、以下特記ない場合はこの3試験）では、過敏症に関連する重篤な有害事象は報告されなかった。アナフィラキシーに関連する有害事象を含む、過敏症に関連する非重篤な有害事象<sup>19)</sup>は以下のとおりであった。

TAK-664-3001試験：本剤投与中に17.6%（3/17例、アトピー性皮膚炎、そう痒性皮疹及び蕁麻疹各1例）に報告された。そう痒性皮疹と蕁麻疹は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

170903試験：本剤投与中に8.3%（4/48例、注入部位蕁麻疹、蕁麻疹、湿疹、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性皮膚炎各1例（重複あり））に報告された。転帰は未回復のアトピー性皮膚炎1件を除きいずれも回復で、注入部位蕁麻疹は因果関係が否定されなかった。

170904試験：本剤投与中に17.6%（13/74例）で報告され、このうち5%以上で報告された事象は発疹及びアレルギー性鼻炎で、各4例（4/74例、5.4%）に報告された。いずれの事象も因果関係は否定され、転帰は未回復のアレルギー性鼻炎2件を除きいずれも回復であった。

<sup>19)</sup> MedDRA SMQ 「過敏症」（狭域）及び「アナフィラキシー反応」（狭域）に該当する PT

海外製造販売後安全性情報（2023年5月31日時点、以下特記ない場合は同じ時点）では、アナフィラキシー反応又は過敏症は、PIDの治療目的で本剤が投与された患者で37件又は1840件、SIDの治療目的で投与された患者で6件又は213件報告され、本剤との因果関係が関連ありとされたのはそれぞれ34件又は1671件、5件又は202件であった。

## ② 血栓塞栓症

静注用IgG製剤投与患者に血栓塞栓症の発現が報告されている（Transfusion. 2014; 54: 2553-65）。TAK-664-3001試験及び170904試験では血栓性事象及び血栓塞栓性の有害事象<sup>20)</sup>は認められなかった。170903試験の本剤投与期間に急性心筋梗塞及び脳幹梗塞が各1例（1/48例、2.1%）に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

海外製造販売後安全性情報では、PIDの治療目的で本剤が投与された患者で283件、SIDの治療目的で投与された患者で38件報告され、本剤との因果関係が関連ありとされたのはそれぞれ236件及び35件であった。

## ③ 無菌性髄膜炎

無菌性髄膜炎はIgG投与と関連して発現することが報告されている（Ann Intern Med. 1994; 121: 259-62）。臨床試験では無菌性髄膜炎は報告されなかった。海外製造販売後安全性情報では、PIDの治療目的で本剤が投与された患者で37件報告され、本剤との因果関係が関連ありとされたのは36件であった。SIDの治療目的で投与された患者では報告されなかった。

## ④ 溶血性貧血

本剤を始めとするIgG製剤は血液型抗体を含有し、これらの抗体が溶血素として作用し、クームス試験が陽性となる場合がある。IgG補充療法後、遅発性溶血性貧血が発現することがあり、血管内容血による急性溶血が報告されている（N Eng J Med. 2012; 367: 974-6）。

臨床試験では、2.0 g/dL以上のヘモグロビン減少が認められた被験者の有無及び臨床検査（クームス試験、ハプトグロビン、低比重リポタンパク質、尿ヘモジデリン）により、溶血性貧血の可能性を評価した。2.0 g/dL以上のヘモグロビン減少が認められた被験者は、TAK-664-3001試験では報告されず、170903試験及び170904試験では、2.0 g/dL以上のヘモグロビン減少が認められた被験者が16.7%（6/36例）及び7.8%（6/77例）に認められたが、クームス試験等の結果は問題なく、治験薬による溶血反応ではないことが確認された。本剤投与期間に溶血と関連すると考えられる有害事象<sup>21)</sup>はTAK-664-3001試験及び170904試験では報告されず、170903試験において1件の非重篤な直接クームス試験陽性が2.1%（1/48例）報告された。この事象は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。海外製造販売後安全性情報では、PIDの治療目的で本剤が投与された患者で5件、SIDの治療目的で投与された患者で1件報告され、本剤との因果関係が関連ありとされたのはそれぞれ4件及び0件であった。

## ⑤ 腎障害

本剤はスクロースを含まないが、IgG投与を受けた患者、特にスクロース含有製剤の投与を受けた患者で重度の腎障害が報告されている（Immunol Res. 2007; 38: 122-32、Autoimmun Rev. 2007; 6: 257-9）。臨床試験では急性腎障害<sup>22)</sup>は報告されなかった。海外製造販売後安全性情報では、PIDの治療目的で本剤が投与された患者で51件、SIDの治療目的で投与された患者で11件報告され、本剤との因果関係が関連ありとされたのはそれぞれ41件及び8件であった。

20) MedDRA SMQ「塞栓及び血栓」（狭域）に該当するPT

21) MedDRA SMQ「溶血性障害」（広域）に該当するPT

22) MedDRA SMQ「急性腎不全」（狭域）に該当するPT

## ⑥ 肺水腫

IgG製剤に含まれる抗HLA抗体や抗好中球抗体が非心原性肺水腫を引き起こす可能性が報告されている（Lancet. 2013; 382: 984-94、Blood. 2013; 121: 2013-28）。臨床試験では肺水腫関連事象<sup>23)</sup>は報告されなかった。海外製造販売後安全性情報では、PIDの治療目的で本剤が投与された患者で10件、SIDの治療目的で投与された患者で2件報告され、本剤との因果関係が関連ありとされたのはそれぞれ9件及び2件であった。

## ⑦ 血小板減少

IgG製剤において血小板減少が発現することが知られている。臨床試験では血小板減少関連事象<sup>24)</sup>は報告されなかった。海外製造販売後安全性情報では、PIDの治療目的で本剤が投与された患者で43件、SIDの治療目的で投与された患者で17件報告され、本剤との因果関係が関連ありとされたのはそれぞれ38件及び15件であった。

## ⑧ 肝機能障害、黄疸

IgG製剤において肝機能障害、黄疸が発現することが知られている。臨床試験では黄疸を含む肝機能障害関連事象<sup>25)</sup>は報告されなかった。海外製造販売後安全性情報では、PIDの治療目的で本剤が投与された患者で127件、SIDの治療目的で投与された患者で18件報告され、本剤との因果関係が関連ありとされたのはそれぞれ99件及び15件であった。

以上①～⑧の注目すべき有害事象については、既存のIgG製剤の安全性プロファイルと比較して明確な差異は認められず、添付文書においては既存のIgG製剤と同様に注意喚起を行う。

機構は、7.R.3の申請者の説明及び検討により、本剤の安全性プロファイルは忍容可能と判断した。

### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

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。

国内外の全ての臨床試験の結果、試験開始前に使用していた静注用IgG製剤と同程度の血清中IgGトラフ濃度が維持できたことから、本剤は、既存の皮下注用IgG製剤と同様に、IgG補充が必要な無又は低ガンマグロブリン血症の治療における選択肢の一つとして位置付けられると考える。

無又は低ガンマグロブリン血症には、PIDと他の疾患や特定の薬剤等の外的要因に起因するSIDが含まれる。SID患者を対象とした本剤の臨床試験は実施していないが、7.R.2.4及び7.R.3.2で説明したように海外製造販売後臨床試験等によれば、SID患者に対する本剤の有効性及び安全性はPID患者と同様であることが示されていることから、原疾患（PID又はSID）にかかわらず、無又は低ガンマグロブリン血症を呈する患者を本剤の投与対象とすることは可能と考える。

機構は、本剤の効能・効果を、申請時の効能・効果（案）のとおり「無又は低ガンマグロブリン血症」とすることは受入れ可能と判断した。

23) MedDRA HLT「肺水腫」に該当するPT、PT「輸血関連急性肺障害」

24) MedDRA HLT「血小板減少症」、PT「血小板数減少」、「血小板数異常」、「輸血後紫斑病」

25) MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」（広域）に該当するPT

## 7.R.5 用法・用量について

### 7.R.5.1 用法・用量の設定根拠について

用法・用量の設定根拠について、申請者は以下のように説明している。

TAK-664-3001 試験では、市販 IgG 製剤の投与量 (0.2~0.6 g/kg/Q3~4W) に対する 1 週間当たりの用量 (0.05~0.2 g/kg) の本剤を QW で皮下投与し、QW の用量を 2 倍 (0.1~0.4 g/kg) にして Q2W で皮下投与した。本剤を QW 又は Q2W 投与した際の 1 週間当たりの実投与量の平均値±標準偏差は、0.107±0.038 g/kg (QW : 0.106±0.038 g/kg、Q2W : 0.117±0.020 g/kg) であった。本剤投与後の血清中 IgG トラフ濃度は QW と Q2W の間で明らかな差は認められず、市販 IgG 投与時とほぼ同程度の値で推移することが示された (7.R.2.2)。また、感染性病原体別の特異抗体トラフ濃度も市販 IgG 投与時と同様に、予防効果を示す最小濃度を上回る値で推移し (6.2.1.1)、VASBI の発現頻度はガイドラインの閾値 (年間発現頻度 1.0 件) を下回っていた (7.R.2.1)。以上の結果及び本邦既承認の皮下注用 IgG 製剤<sup>26)</sup>の用法・用量を参考に、本剤の用量は、1 週間当たり IgG として 50~200 mg (0.25~1 mL) /kg と設定し、用法は QW 又は Q2W (Q2W の用量は QW の 2 倍) と設定することが妥当と判断した。

なお、臨床試験では、QW から Q2W の順で本剤が投与され、静注用 IgG 製剤から本剤の Q2W 投与への切替えや、IgG 製剤の治療歴のない患者への Q2W での本剤投与開始は検討されていないが、以下の理由から、投与可能と考える。

- TAK-664-3001 試験の結果、QW と Q2W に局所の有害事象を含め特筆すべき安全上の差は認められていない。
- 海外では PID 患者に対して皮下注用 IgG 製剤の Q2W 投与は QW 投与と同様に一般的に行われ、有効であると報告されている (Allergy Asthma Clin Immunol. 2022; 18: 87)。
- 海外における Q2W の投与実態及び IgG 製剤による治療歴のない患者集団における本剤の使用経験 (HelloCuvitru program<sup>27)</sup>、Ann Allergy Asthma Immunol. 2021; 127: 568-74) が報告されている。

また、米国及び欧州では連日又は週 2~7 回から Q2W までの投与間隔の用法が承認されており、各患者の PK 及び臨床反応に基づき患者毎に用法・用量を調節するとされている。PPK 解析 (6.2.2 項) においても、静注用 IgG 製剤の Q4W 投与に相当する用量で異なる投与間隔 (1 日 1 回、2 日に 1 回、3 日に 1 回、週 2 回、QW 及び Q2W) で本剤を投与した場合の定常状態下における曝露量をシミュレーションした結果、投与間隔にかかわらず曝露量は同程度と予測されている。本邦でも QW よりも短い間隔で分割投与が必要な患者が存在する可能性があることから、投与量及び投与回数について、「患者の状態に応じて、投与量及び投与回数は適宜増減する」ことが妥当と考える。

### 7.R.5.2 投与速度について

本剤の投与速度について、申請者は以下のように説明している。

臨床試験においては、部位当たりの投与速度は、最初の 2 回は、10 mL/時間から開始し、忍容性に問題がなければ段階的に最大 20 mL/時間まで、忍容性が良好な場合は最大 60 mL/時間まで増加可能と規定されていた。TAK-664-3001 試験での投与速度の中央値 [範囲] は、35.0 [13, 76] mL/時間 (第 2 期 : 34.0

<sup>26)</sup> pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射)、本邦での販売名 : ハイゼントラ 20%皮下注 1 g/5mL、同 20%皮下注 2 g/10mL、同 20%皮下注 4 g/20 mL

<sup>27)</sup> 申請者が実施した本剤の患者支援プログラム。2 歳以上の PID 患者に最初の 4 回の本剤投与を無料提供。931 例中 817 例が全 4 回の投与を完了し、うち 94 例 (11.5%) は IgG 製剤投与歴なし、268 例 (32.8%) が静注用 IgG からの切替え症例であった。本剤投与間隔は、7 日未満が 10.9%、QW が 30.6%、8~13 日が 22.8%、Q2W 24.9%と報告されている。

[13,76] mL/時間、第3期：38.0 [23,38] mL/時間)であった。本剤投与時に注射部位反応が認められていることから、海外添付文書の記載も参考に、添付文書では投与速度の上限(最大60 mL/時間)を臨床試験の設定に基づき皮下投与時の注意事項として記載する。

### 7.R.5.3 在宅自己投与について

本剤の在宅自己投与について、申請者は以下のように説明している。

皮下注用 IgG 製剤の自己投与による在宅治療は、これまでに多数報告されており、IgG 補充を必要とする患者での使用増加が見込まれる投与形態である。170903 試験及び 170904 試験での在宅投与が実施された被験者の割合は 95.8% 及び 95.9% であった。TAK-664-3001 試験でも、トレーニング後に在宅自己投与可能とされ、1 回以上在宅自己投与が実施された被験者の割合は 100.0% であり、総投与回数中の在宅自己投与の回数は 62.5% (275/440 回、第 2 期までの被験者 (10 例、61.7% (142/230 回))、第 3 期まで到達した被験者 (7 例、63.3% (133/210 回))) であった。臨床試験 (TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験) では、本剤投与における投薬過誤関連事象<sup>28)</sup> は認められなかった。最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告 (データカットオフ日: 2022 年 5 月 31 日、累計推定曝露例数; 7,616 例) では、投薬過誤関連事象は 2,746 例に 3,422 件 (うち重篤 16 件) 報告され、50 件以上報告された事象は、不適切な製品適用計画 (854 件)、製品投与の欠落の問題 (817 件)、誤用量投与 (263 件)、注射針の問題 (218 件)、誤った投与速度 (196 件)、医療機器による注入の問題 (129 件)、未承認の適応に対する製品使用 (100 件)、誤った製品適用期間 (99 件)、製品使用過程における誤った技法 (95 件) 及び製品保管過誤 (75 件) であった。報告された事象の多くは予定どおりに投与しなかった等の報告であり、これらに対する海外での措置として、投与マニュアル及び投与日誌を用いて在宅自己投与関連の注意喚起を実施している。国内でも海外での対応と同様に添付文書、並びに医療従事者及び患者向け資料にて注意喚起を行う。

### 7.R.5.4 小児への投与について

本剤の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。

2 歳未満の小児は、本剤の臨床試験では除外されていたが、以下の情報から 2 歳未満の小児に対しても、2 歳以上の患者と同様に本剤を投与可能と考える。

- 海外製造販売後安全性情報 (2022 年 5 月 31 日時点) において、2 歳未満の症例は 18 例が特定された。当該小児患者において報告された副作用は、IgG 療法の既知の安全性プロファイルとおおむね一致しており、安全性上の懸念がないと考えられる。
- 他の皮下注用 IgG 製剤の情報として、2 歳未満の患者を含む小児にも皮下注用 IgG 製剤が投与され、有効性及び安全性に特段問題がなかったとの報告が複数ある (Pediatr Allergy Immunol. 2013; 24: 49-53、J Clin Immunol. 2012; 32: 474-6)。
- 本剤の用量は、年齢を問わず体重に基づいて設定されるが、個々の患者の感染頻度や重症度等の本剤による治療の臨床反応及び血清中 IgG 濃度を参考に投与量を適宜増減し調節可能である。

機構は、以上の 7.R.5 の申請者の説明及び 7.R.4 の議論を踏まえ、原疾患や年齢によらず同一の用法・用量を設定すること、投与回数及び投与量について、患者毎に血清中 IgG トラフ濃度や臨床症状に基づ

<sup>28)</sup> MedDRA SMQ 「投薬過誤」 (広域) に該当する PT

き慎重に投与量及び投与間隔を調節することは受入れ可能と考える。

また、静注用 IgG 製剤から本剤に切り替える患者や IgG 製剤による治療歴のない患者に対し、本剤を Q2W で投与開始できるという申請者の説明については、以下の点を考慮すると QW を基本の投与間隔として本剤による治療を開始することが適切と考える。

- 臨床試験では、QW と Q2W が並列で検討されたことはなく、QW 実施後に Q2W が行われたこと。
- 臨床試験及び添付文書案での本剤の Q2W 用量は、QW 用量の 2 倍量が基本とされていること。
- 投与量が 2 倍となるため、QW で忍容性を確認してから Q2W に移行することが望ましいこと。
- 海外製造販売後の使用実態では QW の方が Q2W より多いこと（Allergy Asthma Clin Immunol 2022; 18: 70、Ann Allergy Asthma Immunol 2021; 127: 568-74 他）。

以上の検討の結果、機構は、用法・用量は以下のように変更することが適切と判断した。

#### 【用法・用量】（申請時からの変更案）

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 倍量〔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 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査として、一般社団法人日本免疫不全・自己炎症学会が保有する PID 患者のレジストリ（PIDJ2）を用いて、当該レジストリに登録された PID 患者における本剤の使用実態下での安全性を検討することを目的とした製造販売後データベース調査を計画している。

当該調査では、アナフィラキシー反応、無菌性髄膜炎及び血栓塞栓症を含む有害事象の発現状況等を検討する予定である。なお、本レジストリの対象は PID 患者であり SID 患者は含まれないが、7.R.3.2 で説明したように、本剤を投与した SID 患者において現時点で特段の注意を要する安全性上の懸念は認められていないことから、SID 患者を対象とする製造販売後調査を別途実施する必要はないと考える。SID 患者を対象とした本剤の安全性情報は、通常的安全性監視活動として自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析、及び追加の安全性監視活動として市販直後調査にて安全性情報を収集・評価・分析し、これらの結果に基づき適切に安全対策を検討・実行する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験における日本人症例数は極めて限られていることから、本剤の使用実態下における安全性情報等を検討する製造販売後調査の実施は必要である。また、製造販売後調査で得られた安全性情報については、提出された臨床試験における安全性情報との比較を含めた評価を実施し、更なる情報収集の必要性について検討することが重要である。

PIDJ2 を用いた製造販売後データベース調査により使用実態下における本剤の安全性を検討するとの申請者の方針に特段の問題はないと考えるが、製造販売後データベース調査の実施計画の詳細については引き続き検討し、適切な計画に基づいて当該調査を実施する必要があると考える。

### 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 8 月 2 日

### 申請品目

- [販 売 名] キュービトル 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、  
同 20%皮下注 8 g/40 mL、同 20%皮下注 10 g/50 mL
- [一 般 名] pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射)
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和 4 年 10 月 26 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、効能・効果及び用法・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」、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.5 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 医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 29 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 30 に示す追加の医薬品安全性監視活動、及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 29 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"><li>・アナフィラキシー反応</li><li>・血栓塞栓症</li><li>・無菌性髄膜炎</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・溶血性貧血</li><li>・原材料に由来する感染症の伝播</li><li>・急性腎障害</li><li>・肝機能障害、黄疸</li><li>・血小板減少</li><li>・肺水腫</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・該当なし</li></ul>

表 30 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・製造販売後データベース調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> </ul>

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・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。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、特定生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

### [効能・効果]

無又は低ガンマグロブリン血症

(変更なし)

### [用法・用量]

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 倍量 [又は 100～400 mg (0.5～2 mL) /kg 体重] を 2 週間に 1 回皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週又は 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

(取消線部削除、下線部追記)

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	Area under the concentration-time curve from dosing until the last quantifiable concentration	0 時間から最終定量可能濃度時点までの濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	Area under the concentration-time curve from dosing until infinity	0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
B19V	Human Parvovirus B19	ヒトパルボウイルス B19
BVDV	Bovine viral diarrhea virus	ウシウイルス性下痢ウイルス
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高濃度
C <sub>min</sub>	Minimum concentration	最低濃度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
EOS/ET	End of study/Early termination	試験終了時／早期終了時
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HAV	Hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HBsAg	Hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
Hib	Haemophilus influenzae type b	インフルエンザ菌 b 型
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLT	High level terms	高位語
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	Human Immunoglobulin G	ヒト／人免疫グロブリン G
ITT	Intent to treat	試験に組み入れられた症例の集団
Ke	Elimination rate constant	消失速度定数
LD <sub>50</sub>	Median lethal dose	半数致死量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NMRI	Naval Medical Research Institute	－
NONMEM	Nonlinear Mixed Effect Modeling software	非線形混合効果モデリングソフトウェア
NZW	New Zealand White	ニュージーランド白色種
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PID	Primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PKAS	Pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
PIDJ2	Primary Immunodeficiency Database in Japan ver. 2	－
PPK	Population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
PRV	Pseudorabies virus	仮性狂犬病ウイルス
PT	Preferred Terms	基本語
QW	Once a week	週 1 回
Q2W	Once every 2 weeks	隔週
Q3W	Once every 3 weeks	3 週間隔
Q4W	Once every 4 weeks	4 週間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	－

略語	英語	日本語
S/D 処理	Solvent/detergent treatment	有機溶媒／界面活性剤処理
SID	Secondary immunodeficiency	続発性免疫不全症候群
SMQ	Standard MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	Terminal half-life	消失半減期
$T_{max}$	Time to maximal concentration	最高濃度到達時間
V	Volume of distribution	分布容積
VASBI	Validated acute serious bacterial infection	確認された急性重篤細菌感染
ガンマガード	—	乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
市販 IgG	—	国内既承認の静注用 IgG 製剤
副作用	—	本剤又は治験薬と因果関係ありとされた有害事象
本剤	—	キュービトル 20%皮下注
10%IgG	—	本剤と同一成分の静注又は皮下注 IgG 製剤 (海外販売名：Kiovig (欧州、2006 年承認)、 Gammagard Liquid (米国、2005 年承認))
16%IgG	—	本剤と同一成分の皮下注 IgG 製剤 (海外販売名：Subcuvia (欧州、2009 年承認)、現在は承認取下げ)