目次

略号一覧表 3
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 7
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 7
2.4.2.1.1 In vitro 試験 7
2.4.2.1.2 In vivo 試験 7
2.4.2.2 副次的薬理試験 7
2.4.2.3 安全性薬理試験 7
2.4.2.3.1 中枢神経系への影響 8
2.4.2.3.2 心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への影響 8
2.4.2.3.3 アナフィラキシー様反応誘発性 8
2.4.2.3.4 血栓形成能 8
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用 8
2.4.3 薬物動態試験 9
2.4.3.1 吸収 9
2.4.3.1.1 ラットにおける PK 評価 9
2.4.3.1.2 イヌにおける PK 評価 9
2.4.3.2 分布 10
2.4.3.3 代謝 10
2.4.3.4 排泄 10
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用 10
2.4.4 毒性試験 10
2.4.4.1 単回投与毒性試験 10
2.4.4.1.1 マウス単回投与毒性試験 10
2.4.4.1.2 ラット単回投与毒性試験 11
2.4.4.2 反復投与毒性試験 11
2.4.4.3 遺伝毒性試験 11
2.4.4.4 がん原性試験 12
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 12
2.4.4.6 局所刺激性試験 12
2.4.4.6.1 TAK-664 を用いた試験 12
2.4.4.6.2 IGI, 10%を用いた試験 13
2.4.5 総括及び結論 14
2.4.6 参考文献一覧 14

表

表 2.4.1-1 IGI, 10%の非臨床試験一覧 6
表 2.4.1-2 TAK-664 の非臨床試験一覧 6

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	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
$AUC_{0-\infty}$	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
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HA	Human albumin	ヒトアルブミン
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IGI, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution	注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液
IVR	In vivo recovery	生体内回収率
LD_{50}	Median lethal dose	半数致死量
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PMN	Polymorphonuclear leukocytes	多形核白血球
rHuPH20	Recombinant human hyaluronidase PH20	遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Terminal half-life	消失半減期
TAK-664	Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution	皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液
T_{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
V_z	Volume of distribution	分布容積

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（TAK-664）は、原発性免疫不全症候群の治療薬として武田薬品工業株式会社（以前はシャイアー社、バクスアルタ社又はバクスター社）により開発された。TAK-664 はヒト血漿から精製した内因性のヒト IgG を有効成分とする製剤であり、当社の免疫グロブリン製剤である注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）[1]を基に、皮下投与時の投与容量を減じることが可能な高濃縮製剤を供給する目的で開発された。

TAK-664 に含まれる IgG は完全な機能を有している。IgG サブクラス分布はヒト血清の正常な範囲内にあり、特定の細菌及びウイルス病原体に対する抗体から成る。また、天然 IgG 分子の Fab 及び Fc 領域が介在する機能は全て保持されている。

TAK-664 の製造工程は、[redacted]工程以外、IGI, 10%の製造工程と同等である。また、TAK-664 は IGI, 10%と同じ製品特性（抗体スペクトラム、分子サイズ分布、サブクラス分布など）を維持している。したがって、IGI, 10%で得られた非臨床データは TAK-664 の評価に利用可能と考えられる。

IGI, 10%の非臨床試験では、薬効薬理、安全性薬理、薬物動態（PK）、単回投与毒性、遺伝毒性及び局所刺激性を評価した。一部の試験では IGI, 10%の先行品（凍結乾燥品）である GAMMAGARD S/D[2]を比較対照として使用した。IGI, 10%を用いた薬効薬理試験では、抗体スペクトラムを評価する in vitro 試験、in vitro オプソニン作用を評価するオプソニン食作用試験及び細菌感染に対する in vivo 防御作用を評価するマウスチャレンジ試験を実施した。安全性薬理は動物モデルを用いた一連の試験により評価した。心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への影響はイヌを用いて評価した。アナフィラキシー様反応誘発性は高血圧自然発症ラット（血圧低下作用）及びモルモット（気管支攣縮作用）を用いて評価し、血栓形成能は Wessler ウサギモデルを用いて評価した。PK はラットを用いて評価した。毒性に関しては、マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験並びにウサギを用いた局所刺激性試験を実施した。また、細菌を用いた変異原性試験（Ames 試験）を実施した。

IGI, 10%については、各種動物モデルを用いた広範な薬理及び毒性試験を実施していること、臨床における IGI, 10%の安全性、忍容性及び有効性に関する知見が得られていることに基づき、TAK-664 を用いて全ての非臨床試験を繰り返して実施する必要はないと考えられた。したがって、ブリッジングアプローチを用い、製剤の高濃度化により生じ得る懸念に関する試験に限り TAK-664 を用いて実施した。結果として、TAK-664 を用いた非臨床試験では、申請予定の市販製剤と同等の被験物質を用いてウサギ及びミニブタ局所刺激性並びにイヌ PK を評価した。ラットで IGI, 10%と GAMMAGARD S/D で生体内回収率（IVR）及び消失半減期（$t_{1/2}$）を比較した結果並びにイヌで TAK-664 と IGI, 10%で濃度－時間曲線下面積（AUC）

[1] IGI, 10%は、KIOVIG又はGAMMAGARD LIQUIDとして海外でのみ販売されている。

[2] 日本では、ガンマガード静注用2.5gが1986年から、ガンマガード静注用5gが2019年から販売され、ガンマガード静注用2.5gは2020年に承認整理された。

及び $t_{1/2}$ を比較した結果に基づき、IGI, 10%及び GAMMAGARD S/D を用いた非臨床薬理試験並びに全身毒性試験から得られたデータは TAK-664 に外挿可能と考えられた。

IGI, 10%及び TAK-664 の非臨床試験の一覧をそれぞれ表 2.4.1-1 及び表 2.4.1-2 に示す。なお、特記しない限り、IGI, 10%及び TAK-664 の各投与量は IgG 量で示した。

表 2.4.1-1　IGI, 10%の非臨床試験一覧

試験の種類	試験番号	試験内容	投与経路及び 投与量又は投与容量	GLP
In vitro 効力を裏付ける試験	13437	オプソニン作用(a)（試験菌：大腸菌 O55:K59［グラム陰性菌］及び B 群連鎖球菌［グラム陽性菌］）	--	非適用
In vivo 効力を裏付ける試験	13321 13153	マウス防御作用(a)（試験菌：肺炎桿菌［グラム陰性菌］及び肺炎球菌［グラム陽性菌］）	静脈内： 約 500 mg/kg	非適用
安全性薬理試験	PV0300101	イヌ心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への作用(a)	静脈内： 500 mg/kg	適用
	PV0280101	高血圧自然発症ラット血圧低下作用(a)	動脈内： 1000 mg/kg	適用
	PV0310101	モルモット気管支攣縮作用(a)	動脈内： 1000 mg/kg	適用
	PV0320101	ウサギ血栓形成能(a)	静脈内： 500 mg/kg	適用
薬物動態試験	PV0290101	ラット PK(a)	静脈内： 1000 mg/kg	適用
単回投与毒性試験	PV0330101	マウス単回投与毒性(a)	静脈内： 2500、5000 及び 10000 mg/kg	適用
	WA01/04	マウス単回投与毒性： PV0330101 試験に対する探索的フォローアップ試験	静脈内： 2500、5000 及び 10000 mg/kg	非適用
	PV0340101	ラット単回投与毒性(a)	静脈内： 2000 mg/kg	適用
遺伝毒性試験	[redacted]-UL-0159	ネズミチフス菌復帰突然変異試験	In vitro： 10 mg/plate	適用
局所刺激性試験	AU0206W01	ウサギ局所刺激性	皮下： 500 mg/kg（5 mL/kg）	非適用
	PV0350101	ウサギ局所刺激性(b)	静脈内、動脈内及び静脈周囲：それぞれ 10 mL、10 mL 及び 0.5 mL	適用

Gamimune N 10%：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液、GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、IGI, 10%：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液、PK：薬物動態
(a) GAMMAGARD S/D を比較対照として使用した。
(b) GAMMAGARD S/D 及び Gamimune N 10%を比較対照として使用した。

表 2.4.1-2　TAK-664 の非臨床試験一覧

試験の種類	試験番号	試験内容	投与経路及び 投与量又は投与容量	GLP
薬物動態試験	41036	イヌ PK	静脈内及び皮下： 500 mg/kg	非適用
局所刺激性試験	PV2330801	ウサギ局所刺激性	皮下： 500 mg/kg（2.5 mL/kg）	適用
	PV2340801	ウサギ局所刺激性	皮下： 500 mg/kg（2.5 mL/kg）	適用
	R08155	ユカタンミニブタ局所刺激性	皮下： 50 mL/100 mL （IGI, 10%/TAK-664）	非適用

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、IGI, 10%：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液、PK：薬物動態、TAK-664：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液

2.4.2 薬理試験

効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験は IGI, 10%を用いて実施した。TAK-664 を用いた非臨床薬理試験は実施しなかった。

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

IGI, 10%を用いて、抗体スペクトラムを評価する in vitro 試験、オプソニン作用を評価する in vitro オプソニン食作用試験及び in vivo 感染防御作用を評価するマウスチャレンジ試験を実施した。IGI, 10%を用いた試験で得られた結果から、TAK-664 の効力は裏付けられると考えられるため、TAK-664 を用いた追加の非臨床効力試験は実施しなかった。

2.4.2.1.1 In vitro 試験

IGI, 10%（3 ロット）を用いた抗体スペクトラム評価から、IGI, 10%は細菌及びウイルスに対して高力価で広いスペクトラムの抗体を含むことが示された[1]。

In vitro オプソニン食作用試験において、多形核白血球（PMN）による細菌食作用に対する IGI, 10%のオプソニン作用を評価した（13437 試験）。IGI, 10%は PMN による大腸菌及び B 群連鎖球菌の食作用及び殺菌作用を促進し、オプソニン作用が示された。

2.4.2.1.2 In vivo 試験

マウスチャレンジ試験において、IGI, 10%の全身性細菌感染に対する防御作用を評価した（13321 試験）。同試験系における GAMMAGARD S/D（比較対照）及びヒトアルブミン（HA、陽性対照）の感染防御作用は 13153 試験で評価した。

マウスに各濃度の肺炎球菌又は肺炎桿菌を腹腔内投与する 18～20 時間前に IGI, 10%（約 500 mg/kg）を静脈内投与し、細菌感染に対する防御作用を感染動物の推定半数致死量（LD_{50}、CFU/mouse）により評価した。

IGI, 10%は、HA と比較して肺炎球菌及び肺炎桿菌の LD_{50} 値をそれぞれ約 1400 及び約 7000 倍高い細菌用量にシフトさせたことから、全身性細菌感染に対する IGI, 10%の防御作用が確認された。

2.4.2.2 副次的薬理試験

TAK-664 又は IGI, 10%を用いた独立した副次的薬理試験は実施しなかった。

2.4.2.3 安全性薬理試験

IGI, 10%を用いてイヌの心血管系、呼吸器系及び血液凝固系に関する安全性薬理試験を実施した。また、IGI, 10%を用いて高血圧自然発症ラットでの血圧低下作用、モルモットでの気管支攣縮作用及びウサギうっ血性血栓症モデルでの血栓形成能への影響を検討した。

IGI, 10%を用いた試験で得られた結果から TAK-664 の安全性薬理は評価可能と考えられるため、TAK-664 を用いた安全性薬理試験は実施しなかった。

2.4.2.3.1 中枢神経系への影響

中枢神経系（CNS）への影響について独立した安全性薬理試験は実施しなかった。しかし、TAK-664 はヒト免疫グロブリン製剤であり、補充療法として使用されることから、CNS に対する有害作用は予想されない。マウス及びラットの単回静脈内投与毒性試験において、IGI, 10%に関連した CNS の一般状態所見はみられなかった。

2.4.2.3.2 心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への影響

麻酔イヌに IGI, 10%を静脈内投与後の心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への影響を検討した（PV0300101 試験）。IGI, 10%は平均動脈圧、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、呼吸数及び分時換気量に対して有害作用を示さなかった。全群の大部分のイヌで血小板数の減少が認められたが、播種性血管内凝固症候群を示唆する血漿フィブリノゲン濃度の低下は認められなかった。GAMMAGARD S/D（比較対照）を投与した 4 匹中 1 匹のイヌで投与後に明らかなアナフィラキシー様反応が観察された。本試験の結果から、IGI, 10%投与により心血管系、呼吸器系及び血液凝固系に明らかな影響は認められず、患者におけるアナフィラキシー様反応発現リスクは低いと考えられる。

2.4.2.3.3 アナフィラキシー様反応誘発性

高血圧自然発症ラット（PV0280101 試験）及びモルモット（PV0310101 試験）を用いて、IGI, 10%動脈内投与後のアナフィラキシー様反応誘発性を検討した。ラットにおけるアナフィラキシー様反応は、IGI, 10%投与動物の 11%（2/18 匹）、GAMMAGARD S/D 投与動物の 25%（3/12 匹）及び製剤緩衝液投与動物の 17%（1/6 匹）で観察された。モルモットにおけるアナフィラキシー様反応は IGI, 10%投与動物には認められなかった（0/18 匹）が、GAMMAGARD S/D 投与動物では 1 匹に陽性反応（8%、1/12 匹）が認められた。IGI, 10%及び GAMMAGARD S/D のアナフィラキシー様反応誘発性（最大肺膨張圧増加率）に統計学的有意差は検出されなかった。これらの試験結果から、IGI, 10%投与後の患者におけるアナフィラキシー様反応発現リスクは低いと考えられる。

2.4.2.3.4 血栓形成能

麻酔下、Wessler うっ血性血栓症モデルウサギに IGI, 10%を静脈内投与し、血栓形成能を検討した（PV0320101 試験）。本試験では、被験物質を静脈内投与後、スコアリングシステム（最小スコア＝0、最大スコア＝4）を用いて静脈結紮部位に形成された血栓の数及び大きさを評価した。IGI, 10%は GAMMAGARD S/D より血栓形成能が低いことが示された（平均スコアの範囲：0.25～0.85 対 1.05～1.90）。以上の結果から、IGI, 10%投与後の血栓形成リスクは低いと考えられる。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用

TAK-664 又は IGI, 10%を用いた薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.4.3 薬物動態試験

ラットを用いて IGI, 10%の PK 試験を 1 試験実施した。また、イヌを用いて TAK-664 の PK 試験を 1 試験実施した。

2.4.3.1 吸収

2.4.3.1.1 ラットにおける PK 評価

ラットに IGI, 10%（3 ロット）又は GAMMAGARD S/D（2 ロット）を 1000 mg/kg の用量で数秒間にわたり単回静脈内ボーラス投与し、PK を比較した（PV0290101 試験）。IVR は IGI, 10%で 74.8%～80.1%、GAMMAGARD S/D で 69.7%～78.3%であった。IGI, 10%及び GAMMAGARD S/D の α 相の $t_{1/2}$ はそれぞれ 21.2～23.5 時間及び 22.8～23.7 時間、β 相の $t_{1/2}$ はそれぞれ 138.4～147.4 時間及び 136.7～166.4 時間であった。IVR 並びに α 相及び β 相の $t_{1/2}$ に関して、被験物質間及びロット間のいずれにおいても統計学的有意差は認められなかった。

2.4.3.1.2 イヌにおける PK 評価

雌雄ビーグル犬に IGI, 10%を 500 mg/kg の用量で 1 時間にわたり単回静脈内投与又は TAK-664〔浸透促進剤である遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）を 750 U/kg の用量で併用又は非併用〕を 500 mg/kg の用量で 1 時間にわたり単回皮下投与し、ヒト IgG の PK 比較試験を実施した（41036 試験）。

本承認申請では rHuPH20 を併用した TAK-664 の臨床使用は意図していないため、IGI, 10%の静脈内投与及び TAK-664（rHuPH20 非併用）の皮下投与の結果のみを以下に要約する。

IGI, 10%の静脈内投与後、最高濃度（C_{max}）は 10883.8 ± 1510.6 μg/mL（平均値 ± SD）であり、最高濃度到達時間（T_{max}）は投与開始から 1.38 ± 0.35 時間後であった。その後、血漿中 IgG 濃度は緩やかに低下し、$t_{1/2}$ は 230.48 ± 83.34 時間であった。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（$AUC_{0\text{-}t}$）及び 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）はそれぞれ（1.21 ± 0.24）×10^6 及び（1.41 ± 0.33）×10^6 μg·hr/mL であった。分布容積（V_z）は 115.59 ± 26.5 mL/kg であり、ヒト IgG は大部分が血液コンパートメントに分布していることが示唆された。クリアランス（CL）は 0.38 ± 0.1 mL/hr/kg であった。

TAK-664（rHuPH20 非併用）の皮下投与後、C_{max} は 3333.0 ± 554.1 μg/mL（平均値 ± SD）であり、雌雄間に統計学的有意差は認められなかった。T_{max} は投与開始から 70.67 ± 26.91 時間後であり、雌雄間に統計学的有意差は認められなかった。$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ（0.90 ± 0.12）×10^6 及び（1.05 ± 0.21）×10^6 μg·hr/mL であった。$t_{1/2}$ は 250.6 ± 74.0 時間であった。皮下投与時のバイオアベイラビリティ（F）は、$AUC_{0\text{-}t}$ に基づき算出した場合は 70.8%であり、$AUC_{0\text{-}\infty}$に基づき算出した場合は 71.4%であった。

以上より、イヌに TAK-664 を単回皮下投与後のヒト IgG の PK を検討した結果、IGI, 10%の静脈内投与後と比較して C_{max} は低く、T_{max} は顕著に遅かった。$t_{1/2}$ は TAK-664 と IGI, 10%で類似していた。皮下投与時の F は、$AUC_{0\text{-}t}$ に基づき算出した場合は 70.8%であり、$AUC_{0\text{-}\infty}$ に基づき算出した場合は 71.4%であった。

2.4.3.2 分布

TAK-664 又は IGI, 10%を用いた分布試験は実施しなかった。TAK-664 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る。

2.4.3.3 代謝

TAK-664 又は IGI, 10%を用いた代謝試験は実施しなかった。TAK-664 の代謝及び排泄は、IgG の代謝及び排泄に重要な役割を果たす新生児型 Fc 受容体を介すると考えられる。また、医薬品規制調和国際会議（ICH）S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に基づき、TAK-664 は小さなペプチド及びアミノ酸に分解されると予想される。

2.4.3.4 排泄

2.4.3.3 項に記載のとおり、生体内での IgG の消失機構は十分に明らかとなっているため、TAK-664 又は IGI, 10%を用いた排泄試験は実施しなかった。

2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用

TAK-664 又は IGI, 10%を用いた薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。
TAK-664 に含まれる IgG は内因性ヒトタンパク質であり、シトクロム P450 の阻害薬／誘導薬及びトランスポーターの基質／阻害薬とはならないと予想される。

2.4.4 毒性試験

IGI, 10%の毒性試験をマウス、ラット及びウサギを用いて実施した。また TAK-664 の局所刺激性試験をウサギ及びユカタンミニブタを用いて実施した。

2.4.4.1 単回投与毒性試験

2.4.4.1.1 マウス単回投与毒性試験

マウスに 2500、5000 及び 10000 mg/kg の IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D（注射用水に溶解して 100 mg/mL 濃度で使用）をそれぞれ 25、50 及び 100 mL/kg の容量（投与可能最大容量）で単回静脈内投与した（PV0330101 試験）。投与に関連した死亡率は、IGI, 10% 10000 mg/kg 群で約 7%（2/30 匹）並びに GAMMAGARD S/D 10000 mg/kg 群で 100%（20/20 匹）及び 5000 mg/kg 群で 40%（8/20 匹）であった。生存マウスでは、呼吸困難及び／又は行動性低下が IGI, 10% 10000 mg/kg 群で約 57%（16/28 匹）及び GAMMAGARD S/D 5000 mg/kg 群で 50%（6/12 匹）に認められた。肉眼的病理所見（容量過負荷を示唆）は、IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D の投与中又は投与後に死亡したマウスのみに認められた。この他、肺出血が計画殺動物のみに観察され、安楽殺方法（炭酸ガス吸入）に関連した所見と考えられた。マウスにおける IGI, 10%の概略の致死量は 10000 mg/kg であり、無毒性量（NOAEL）は 5000 mg/kg であった。

PV0330101 試験で認められ、安楽殺時の麻酔方法に起因すると考えられた肺出血の原因を検討するため、マウスを用いた探索的フォローアップ試験を実施した（WA01/04 試験）。
IGI, 10% 2500、5000 及び 10000 mg/kg（それぞれ 25、50 及び 100 mL/kg）又は同容量の製剤

緩衝液（グリシン 0.25 mol/L 溶液）をマウスに単回静脈内投与した結果、肺、心臓及び腎臓に投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。安楽殺時の死戦期事象として肺胞出血がマウスの 20%～30%で認められた。観察期間中に死亡は認められなかった。
10000 mg/kg 群及び対応する製剤緩衝液対照群（100 mL/kg）では、呼吸困難及び／又は行動性低下が認められ、容量過負荷を示唆する所見と考えられた。IGI, 10%の概略の致死量は 10000 mg/kg 超であり、NOAEL は 5000 mg/kg であった。

2.4.4.1.2 ラット単回投与毒性試験

ラットに IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D（注射用水に溶解して 100 mg/mL 濃度で使用）を 2000 mg/kg の用量で静脈内投与した（PV0340101 試験）。全動物が試験期間を通して生存した。急性毒性を示す一般状態所見として、行動性低下及び／又は呼吸困難が、GAMMAGARD S/D 投与動物のみで観察された。IGI, 10%投与後 2 週間の体重増加量に生理食塩液投与群と比較して統計学的有意差は認められなかった。剖検により、いずれの投与群においても投与に関連した所見は認められなかった。IGI, 10%の概略の致死量は 2000 mg/kg 超であり、NOAEL は 2000 mg/kg であった。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

TAK-664 又は IGI, 10%を用いた反復投与毒性試験は実施しなかった。ICH S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」によると、外来性分子（即ち、細菌、ウイルスなど）を標的とするモノクローナル抗体や抗体様タンパク質については、適切な 1 種の動物種を用いた短期の安全性試験を実施することが考えられるとされている。これに従い、げっ歯類を用いて IGI, 10%の単回投与毒性試験を実施した（2.4.4.1 項）。また、動物にヒトタンパク質を反復投与する試験では、異種タンパク質に対する抗体産生リスク及びヒトでの反応を反映しない抗原抗体反応に基づく不適合反応のリスクがある。
TAK-664 は内因性ヒトタンパク質（IgG）製剤であり、補充療法として使用されることから、臨床使用において反復投与による安全性の懸念は生じないと考えられる。IGI, 10%（海外）及び他の免疫グロブリン製剤の臨床使用経験から、長期使用時の安全性が示されている。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

TAK-664 又は IGI, 10%を用いた標準的な遺伝毒性試験は実施しなかった。ICH S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」によると、医薬品について通常実施される遺伝毒性試験の範囲と種類は、バイオテクノロジー応用医薬品に対しては適切ではなく必要とされない。内因性ヒト免疫グロブリンの補充療法において遺伝毒性作用の発現は予想されない。しかし、残留溶媒及び添加物による潜在的影響を検討するため、IGI, 10%を用いて in vitro 復帰突然変異試験のみを実施した。ネズミチフス菌株を用いた古典的な Ames 試験において、100 µL/plate（10 mg/plate）の用量まで、閾値（対照群の変異コロニー数に対して、TA98 及び TA1535 株では 2.5 倍、TA97a、TA100 及び TA102 株では 1.67 倍）を超える突然変異頻度の増加は認められなかった（[redacted]-UL-0159 試験）。代謝活性化は試験結果に影響を及ぼさなかった。以上の結果から、IGI, 10%は変異原性を示さないと考えられた。

2.4.4.4 がん原性試験

TAK-664 又は IGI, 10%を用いたがん原性試験は実施しなかった。ICH S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に従うと、バイオテクノロジー応用医薬品に標準的ながん原性バイオアッセイを適用することは一般的に適切ではない。TAK-664 は内因性ヒトタンパク質（IgG）製剤であり、補充療法として使用される。TAK-664 は細菌やウイルスなどの外来分子を標的とすることから、がん原性の懸念は生じない。ICH S6（R1）ガイドラインによると、がん原性の懸念が示唆されない場合は、がん原性試験の実施は推奨されない。また、「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について（平成 20 年 11 月 27 日薬食審査発第 1127001 号）」に基づくと、内因性物質を補充療法として適用する場合、特に既に同様の医薬品で臨床経験があるような場合には、がん原性試験は一般に必要ではないとされている。免疫グロブリン製剤の臨床使用経験から、がん原性の懸念は示されていない。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

TAK-664 又は IGI, 10%を用いた生殖発生毒性試験は実施しなかった。ICH S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に基づくと、細菌、ウイルス等の外来性分子を標的とするバイオ医薬品については、生殖発生毒性試験の実施は一般に想定されない。また、動物にヒトタンパク質を反復投与する試験では、異種タンパク質に対する抗体産生リスク及びヒトでの反応を反映しない抗原抗体反応に基づく不適合反応のリスクがある。TAK-664 は内因性ヒトタンパク質（IgG）製剤であり、補充療法として使用され、細菌、ウイルス等の外来性分子を標的とすることから、生殖発生に影響を及ぼす懸念はないと考えられる。IGI, 10%（海外）及び他の免疫グロブリン製剤の臨床使用経験から、生殖能、妊娠又は胎児及び新生児に対する有害な影響は示唆されていない。

2.4.4.6 局所刺激性試験

2.4.4.6.1 TAK-664 を用いた試験

2.4.4.6.1.1 ウサギ局所刺激性試験

ウサギの右側腹部に TAK-664 500 mg/kg（2.5 mL/kg）を皮下投与し、局所刺激性を評価した（PV2330801 試験及び PV2340801 試験）。陰性対照として同容量の生理食塩液を各動物の左側腹部に同様に投与した。いずれの投与動物においても、観察期間中に行動変化はみられなかった。剖検により右側腹部皮下にゲル様物質又は皮下組織の肥厚及びその内部のゲル状化が認められた。当該変化は生理食塩液投与部位には認められなかった。病理組織学的検査により、TAK-664 投与側の皮下組織に軽微な浮腫及び／又は軽微から中等度の偽好酸球及び組織球性炎症が認められ、TAK-664 に関連した所見と考えられた。また、TAK-664 投与側の皮下組織に軽微から中等度の好酸性非晶質物質が認められた。このタンパク質様物質は被験物質（TAK-664）と考えられた。これらの所見は、投与部位の周辺に比べて中心でわずかに顕著であった。生理食塩液投与側の皮下組織にも、皮下投与手技に起因した軽微な炎症（偽好酸球及び組織球性）が低頻度で認められた。以上より、TAK-664 の忍容性は良好であった。TAK-664 の単回皮下投与により皮下組織に軽微から中等度の炎症反応が認められたのみであり、これはヒト IgG に対するウサギの免疫応答の結果と考えられた。

2.4.4.6.1.2 ユカタンミブタ局所刺激性試験

ユカタンミニブタに TAK-664 又は IGI, 10%を皮下投与し、局所刺激性を評価した（R08155 試験）。TAK-664 及び IGI, 10%はそれぞれ 50 mL 及び 100 mL の容量で麻酔下の雄ブタの背部に皮下投与した。試験期間を通じて全てのミニブタの一般状態に変化は認められなかった。投与約 6 時間後に、TAK-664 及び IGI, 10%を投与したミニブタの投与部位はわずかにピンク色を呈した。投与 24 時間後には、全動物で投与部位に異常は認められなかった。投与 3 日後の剖検時に採取した皮膚標本に肉眼的異常はみられなかった。被験物質に関連した病理組織学的所見として、TAK-664 投与群では、皮下組織に軽微な炎症性細胞浸潤及び軽微から軽度の浮腫が 3/3 匹に認められた。IGI, 10%投与群では、皮下組織に軽微から軽度の炎症性細胞浸潤、浮腫及び出血が 3/3 匹に認められた。以上より、ユカタンミニブタへの TAK-664 及び IGI, 10%の皮下投与は忍容性が同程度に良好であった。

2.4.4.6.2 IGI, 10%を用いた試験

2.4.4.6.2.1 ウサギ局所刺激性試験

ウサギに IGI, 10%を反復皮下投与したときの局所刺激性を評価した（AU0206W01 試験）。本試験では、IGI, 10%と rHuPH20 との併用投与の有用性を検討するために、rHuPH20 の前投与に続いて IGI, 10%を皮下投与した。本承認申請では rHuPH20 を併用した TAK-664 の臨床使用は意図していないため、IGI, 10%単独皮下投与に関する概要のみを以下に要約する。ウサギの右側腹部に生理食塩液（0.1 又は 1 mL/kg）を前投与し、続いて 500 mg/kg（5 mL/kg）の IGI, 10%を皮下投与した。投与は 7 日間間隔で 1、2 又は 3 回実施した。陰性対照動物には、左側腹部へ 1 mL/kg の生理食塩液を前投与し、続いて 5 mL/kg の生理食塩液を投与した。生理食塩液前投与後の IGI, 10%投与により、行動に変化は認められず、投与部位に刺激性変化は認められなかった。剖検により、投与部位の皮下組織にゲル状化を伴う肥厚及び所属リンパ節の腫大が、2 回以上の反復投与後に認められた。投与部位の病理組織学的検査により、全ての動物で軽微～重度の炎症反応（炎症性細胞浸潤）が投与部位の中心及び／又は周辺に認められた。これらの所見の程度は反復投与により増強した。陰性対照（生理食塩液のみ投与）では異常は認められないか、又は軽微な炎症が投与部位の中心に低頻度に認められた。反復投与後の炎症反応は、ヒト IgG に対するウサギの免疫応答の結果と考えられる。なお、IGI, 10%製剤の低 pH（pH 4.6～5.1）による何らかの影響が炎症反応に関与している可能性が考えられたが、異なる pH（pH 4.7 及び pH 7.0）の皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%溶液（IGI, 16%）を 1 週間間隔で 3 回ウサギに皮下投与した別のウサギ局所刺激性試験において、いずれの pH の IGI, 16%でも炎症反応が誘発されたことから[2]、pH の影響は否定されている。

別試験において、ウサギの耳に IGI, 10%を静脈内（10 mL）、動脈内（10 mL）又は静脈周囲（0.5 mL）投与し、局所刺激性を評価した（PV0350101 試験）。一般状態観察において、静脈内投与では投与部位に所見はみられなかったが、動脈内投与及び静脈周囲投与では軽微な刺激性変化がみられた。病理組織学的検査において、血管内皮損傷及び／又は血管周囲の炎症が認められ、概して動脈内投与及び静脈周囲投与で認められた一般状態観察所見を反映していた。

2.4.5 総括及び結論

TAK-664 は当社の海外既承認の免疫グロブリン製剤である IGI, 10%を基に開発され、その製造工程は、[redacted]工程以外、IGI, 10%の製造工程と同等である。したがって、IGI, 10%で得られた非臨床データは TAK-664 の評価に利用可能と考えられる。

In vitro 抗体スペクトラム試験において、IGI, 10%は細菌及びウイルスに対する高力価で広いスペクトラムの抗体を含むことが示された。In vitro オプソニン食作用試験において、IGI, 10%は PMN による大腸菌及び B 群連鎖球菌の食作用及び殺菌作用を促進し、オプソニン作用が示された。また、マウスチャレンジ試験において、IGI, 10%は肺炎球菌及び肺炎桿菌の全身性感染に対して防御作用を示すことが確認された。IGI, 10%の安全性薬理試験において、IGI, 10%の心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への有害作用は認められず、アナフィラキシー様反応誘発性及び血栓形成のリスクは低いと考えられた。IGI, 10%又は TAK-664 を用いた CNS 試験は実施していないが、TAK-664 は内因性ヒトタンパク質（ヒト免疫グロブリン）製剤であり、補充療法として使用されることから、CNS に対する有害作用は予想されない。

ラットに IGI, 10%を単回静脈内投与後のヒト IgG の PK は、GAMMAGARD S/D と類似していた。イヌに TAK-664 を単回皮下投与後のヒト IgG の PK を検討した結果、IGI, 10%の静脈内投与と比較して C_{max} は低く、T_{max} は顕著に遅かった。$t_{1/2}$ は TAK-664 と IGI, 10%で類似していた。TAK-664 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。

IGI, 10%の適切な高用量（投与可能最大容量まで）を用いてマウス及びラット単回投与毒性試験を実施した。マウス及びラットに IGI, 10%を静脈内投与した単回投与毒性試験において、IGI, 10%に関連した一般状態の変化及び病理組織学的所見は認められなかった。概略の致死量及び NOAEL はマウスでそれぞれ 10000 mg/kg 及び 5000 mg/kg、ラットでそれぞれ 2000 mg/kg 超及び 2000 mg/kg であった。細菌を用いた復帰突然変異試験において、IGI, 10%に遺伝毒性の懸念は示されなかった。TAK-664 に含まれる IgG は内因性ヒトタンパク質であり、補充療法として使用され、細菌、ウイルス等の外来性分子を標的としているため、TAK-664 の作用機序から反復投与による安全性の懸念はなく、がん原性又は生殖発生に影響を及ぼす懸念もないと考えられる。ウサギ及びユカタンミニブタに TAK-664 又は IGI, 10%を皮下投与した局所刺激性試験において、忍容性は良好であった。ウサギに TAK-664 又は IGI, 10%を単回又は反復皮下投与後の皮下組織に軽微から重度の炎症反応が認められたが、これはヒト IgG に対するウサギの免疫応答の結果と考えられた。ユカタンミニブタへの TAK-664 又は IGI, 10%の皮下投与により、皮下組織に炎症性細胞浸潤及び浮腫が同程度に認められた。また、ウサギを用いた IGI, 10%の静脈内、動脈内及び静脈周囲投与局所刺激性試験においても良好な忍容性が示された。

以上の非臨床試験成績から、TAK-664 の臨床使用は支持されると結論付けられた。

2.4.6 参考文献一覧

[1] Teschner W, Butterweck HA, Auer W, Muchitsch EM, Weber A, Liu SL, et al. A new liquid, intravenous immunoglobulin product (IGIV 10%) highly purified by a state-of-the-art process. Vox Sanguinis. 2007;92:42-55.

[2] Nonclinical Study AU0206W02: Investigation on Local Tolerance of Gammagard Liquid (16%) preparations after subcutaneous application in rabbits: Influence of the formulation pH on Local Tolerance after repeated bolus administration. [redacted]. 20[redacted]