目次

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 23
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 24
2.5.4 有効性の概括評価 35
2.5.5 安全性の概括評価 50
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 66
2.5.7 参考文献 77

表

表 2.5.1-1 国内の申請で使用する臨床試験申請パッケージ 8
表 2.5.3-1 薬物動態を評価した試験の要約 25
表 2.5.3-2 2 歳以上の日本人 PID 患者に IGIV 又は IGSC, 20%を投与した際の血清中総 IgG トラフ濃度の要約（TAK-664-3001 試験） 27
表 2.5.3-3 日本人 PID 患者に IGSC, 20%を週 1 回皮下投与した際の血清中総 IgG の PK パラメータ（TAK-664-3001 試験） 28
表 2.5.3-4 IGSC, 20%を週 1 回皮下投与した際の血清中総 IgG の PK パラメータ及びバイオアベイラビリティ（170903 試験） 29
表 2.5.3-5 IGSC, 20%を週 1 回皮下投与した際の血清中総 IgG の PK パラメータ及び AUC 比（170904 試験） 30
表 2.5.3-6 IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した際の血清中総 IgG の PK パラメータ及び AUC 比（160601 試験） 32
表 2.5.4-1 臨床的有効性に関する評価資料の概要（TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験） 36
表 2.5.4-2 被験者背景の要約（TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験） 41
表 2.5.5-1 有害事象の要約（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set） 53
表 2.5.5-2 有害事象の要約（170903 試験：Safety Analysis Set） 54
表 2.5.5-3 有害事象の要約（170904 試験：Safety Analysis Set） 55

図

図 2.5.1-1 TAK-664-3001 試験デザインのフローチャート 11
図 2.5.1-2 170903 試験デザインのフローチャート 13
図 2.5.1-3 170904 試験デザインのフローチャート 15
図 2.5.1-4 160601 試験デザインのフローチャート 17

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
AEs	adverse events〔有害事象〕
AESI	adverse event of special interest〔特に注目すべき有害事象〕
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome〔後天性免疫不全症候群〕
AMS	aseptic meningitis syndrome〔無菌性髄膜炎症候群〕
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification〔解剖治療化学分類〕
AUC	area under the concentration versus time curve (over the 1-dosing interval)〔1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積〕
CGD	Chronic granulomatous disease〔慢性肉芽腫症〕
CI	confidence interval〔信頼区間〕
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy〔慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー〕
CL	clearance〔クリアランス〕
CL/F	apparent clearance〔見かけのクリアランス〕
C_{max}	maximum concentration〔最高血清中濃度〕
C_{min}	minimum concentration〔最低血清中濃度〕
CVID	Common variable immunodeficiency〔分類不能型免疫不全症〕
EMA	European Medicines Agency〔欧州医薬品庁〕
EOS/ET	end of study/early termination〔試験終了時／早期終了時〕
EU	European Union〔欧州連合〕
F	bioavailability〔バイオアベイラビリティ〕
F1	ratio of AUC〔AUC 比：170904 又は 160601 試験で算出した「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で IGSC（本剤又は IGSC, 10%）を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比〕
FDA	Food and Drug Administration〔米国食品医薬品局〕
GAD	glutamate decarboxylase〔グルタミン酸デカルボキシラーゼ〕
GCP	Good Clinical Practice〔医薬品の臨床試験の実施の基準〕
Hb	hemoglobin〔ヘモグロビン〕
HBV	hepatitis B virus〔B 型肝炎ウイルス〕
HCV	hepatitis C virus〔C 型肝炎ウイルス〕
HIV	human immunodeficiency virus〔ヒト免疫不全ウイルス〕
HLT	High Level Term〔高位語〕
HRQoL	health related quality of life〔健康関連 QoL〕
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use〔医薬品規制調和国際会議〕
Ig	immunoglobulin〔免疫グロブリン〕
IgA	immunoglobulin A〔免疫グロブリン A〕
IgG	immunoglobulin G〔免疫グロブリン G〕
IgM	immunoglobulin M〔免疫グロブリン M〕
IGI, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution 〔注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液〕
IGIV	Immune Globulin administered intravenously〔静注用免疫グロブリン〕
IGIV, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered intravenously〔静注用免疫グロブリン（ヒト）10%〕
IGSC, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered subcutaneously〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%〕

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
IGSC, 16%	IGI, 16% administered SC〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%〕
IGSC, 20%	Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液〕
ITT	Intent-to-Treat
IU	international unit〔国際単位〕
IUIS	International Union of Immunological Societies〔国際免疫学会連合〕
IV	intravenous〔静脈内〕
LQI	Life Quality Index〔治療満足度〕
Max	maximum〔最大値〕
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集〕
Min	minimum〔最小値〕
MMN	multifocal motor neuropathy〔多巣性運動ニューロパチー〕
N（又は n）	number of subjects〔被験者数（又は、例数）〕
NDA	new drug application〔新薬承認申請〕
PD	pharmacodynamics〔薬力学〕
PEDS-QL	Pediatric Quality of Life Inventory
PID	primary immunodeficiency〔原発性免疫不全症候群〕
PK	pharmacokinetics〔薬物動態〕
PKAS	Pharmacokinetic Analysis Set〔薬物動態解析対象集団〕
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency〔医薬品医療機器総合機構〕
PMS	post-marketing surveillance〔市販後調査〕
PPK	population pharmacokinetics〔母集団薬物動態〕
PT	preferred term〔基本語〕
Q2W	every 2 weeks〔隔週〕
Q3W	every 3 weeks〔3 週間隔〕
Q4W	every 4 weeks〔4 週間隔〕
QoL	quality of life〔生活の質〕
QW	once a week〔週 1 回〕
SC	subcutaneous〔皮下〕
SCID	severe combined immunodeficiency〔重症複合免疫不全症〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
SF-36	Short-Form 36
SID	secondary immunodeficiency〔続発性免疫不全症候群〕
SMQ	Standardised MedDRA Queries〔標準検索式〕
TAAE	Temporally-associated adverse event〔治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象〕
T_{max}	time to maximum concentration（最高血清中濃度到達時間）
TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9〔薬物治療の満足度に関する質問票〕
VASBI	validated acute serious bacterial infection〔確認された急性重篤細菌感染〕
V	volume of distribution〔分布容積〕
vCJD	variant Creutzfeldt-Jakob disease〔変異型クロイツフェルト・ヤコブ病〕
WAS	Wiskott-Aldrich syndrome〔ウィスコット・アルドリッチ症候群〕
w/v	weight/volume〔重量／容量〕
XLA	X-linked agammaglobulinemia〔X 連鎖無ガンマグロブリン血症〕

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

TAK-664〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（IGSC, 20%）、以下、本剤〕は原発性免疫不全症候群（PID）や続発性免疫不全症候群（SID）と診断された成人及び小児患者における感染予防を目的として、Baxalta 社（現、武田薬品工業株式会社）が開発したヒト IgG を 20%含有する皮下注用ヒト免疫グロブリン（Ig）製剤である。本剤は 2016 年 7 月にノルウェー、英国及びドイツなどの欧州数ヵ国で、同年 9 月に米国で承認されて以降、2022 年 5 月までに 30 ヵ国以上で承認され、“CUVITRU”の商標で使用されている。本剤の製造は、欧州や米国などで既に承認されている注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（IGI, 10%）に基づいており、IGI, 10%と同様、本剤は IgG の二量体化を最小にするために安定剤としてグリシンを含む。本剤は皮下投与の際の投与容量、投与部位数及び投与時間を減らすことを目的としてより高濃度（20%）の IgG を含む製剤として製剤化された。本剤は、製造工程上、[redacted]の実施及び[redacted]で[redacted]の IgG 濃度を 20% w/v とした以外は IGI, 10%と同一工程で製造される。

なお、海外で IGI, 10%は、様々な免疫不全症に対する静注による IgG 補充療法及び特定の自己免疫疾患に対する治療のために欧州では“KIOVIG”の商標で承認されており、さらに、米国やカナダでは液性免疫不全に関連する PID に対する静注及び皮下注による IgG 補充療法用製剤として“GAMMAGARD LIQUID”の商標で承認されている。

2.5.1.2 薬理学的分類

本剤は皮下注用ヒト Ig 製剤（ATC 分類：J06BA01[1]）であり、PID や SID と診断された無又は低ガンマグロブリン血症及び細菌性感染を繰り返す患者に対する IgG 補充療法として外因性の IgG を投与することにより受動免疫を付与し、これらの患者の生活の質（QoL）を改善させることを目的として投与される。Baxalta 社の他のヒト Ig 製剤と同様、本剤はヒト血漿の大規模なプールからガンマグロブリンを抽出して製造される。製造工程中に幅広い検査が行われており、感染を引き起こす可能性のある感染性病原体の曝露の評価として、血漿ドナーをスクリーニングし、特定の感染マーカーについて供血を検査することで製剤による感染の伝播リスクを低減している。また、広範なウイルスバリデーション検査により本剤のウイルス除去及びウイルス伝播の低減が確認されており、安全性上のリスクを最小限にしている。

2.5.1.3 本剤開発の医学的意義及び科学的根拠

PID は、液性免疫や細胞性免疫系の障害により感染症の再発を繰り返す疾患である。また、自己免疫疾患や悪性腫瘍の発生に関係していると報告されている[1]。PID は希少疾患と考えられていたが、最近の推定で世界では 1,200 人に 1 人（10 万人あたり約 83 人に相当）が罹患しているとも報告されている[2][3]。過去 20 年間に PID の患者数は増加している[4]。近年、障害を受けた免疫細胞（好中球、T 細胞又は B 細胞など）のタイプや部位によ

[1] https://www.kegg.jp/brite/jp08303/J06BA01

り多くの異なる疾患が確認され、遺伝子変異として 300 以上の先天性遺伝子異常が報告されている[5][6][7][8]。

国際免疫学会連合（IUIS）の専門家委員会により PID は病態、遺伝子欠損又は免疫機能の状態に基づき 10 のカテゴリーに分類されている[8]。PID の主な原疾患として、X 連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）、分類不能型免疫不全症（CVID）、選択的免疫グロブリン A（IgA）欠損症、重症複合免疫不全症（SCID）、慢性肉芽腫症（CGD）、ウィスコット・アルドリッチ症候群（WAS）、X 連鎖高免疫グロブリン M（IgM）症候群、胸腺低形成症候群（ディ・ジョージ症候群）、選択的 IgG サブクラス欠損症、毛細血管拡張性運動失調症、白血球接着不全症及び補体欠損症などがある。

国内において 2008 年に実施された疫学調査では、PID の有病率は 10 万人に 2.3 人（約 2,900 例）と報告されている[9]。しかしながら、この有病率は米国や欧州に比して低い。一方、1 年間で出生児 1 万人あたり約 1 人の割合で発生しているとの報告[10][11]もあり、この低い発生率は、PID として分類された疾患の違い[12]などにより過少評価されている可能性があると考えられる。国内における患者の年齢分布は 15 歳以下が 42.8%を占め、この割合は欧州の調査で報告された 16 歳以下の割合（46.6%）とほぼ同程度である[9][13]。また、PID の分類で、国内でも最も一般的なものは抗体産生不全（約 40%）であり、貪食細胞欠損／数の著減、機能欠損又は両方の先天性欠損がこれに続く。主な原疾患は XLA、CGD、CVID、選択的 IgG サブクラス欠損症や選択的 IgA 欠損症などである[9]。

PID 患者の感染症に対する治療として、一般的に標準的な抗生物質による治療が行われており、予防的な治療としてはヒト IgG による補充療法が選択されている。IgG 補充療法は B 細胞障害を有する患者に対する主たる治療法であり、複合免疫不全症を有する患者に対しても支持療法としての役割は大きい[10][14]。IgG 補充療法は、主に静注又は皮下注により行われている[15]。また、疾患の本態に対する治療としては、骨髄や幹細胞移植があり、最近では遺伝子治療も治療の選択肢の一つとなっている[4][8][16][17][18]。

PID に対する治療を目的として、初期の製剤を用いて皮下注によるヒト IgG 補充療法が Bruton によって報告されたが[19]、初期の製剤を用いた IgG 補充療法は主に筋注で行われていた。しかしながら、筋注では局所の疼痛があること、大量投与できないこと、速効性に欠けるなどの使用上の制約が多かった。その後、初期の筋注製剤の欠点を克服した非完全分子型の静注製剤による静脈内投与の有効性が報告された[20]。1980 年代初頭以降、完全分子型 IgG からなる静注用の高純度ヒト Ig 製剤が開発され、PID に対する標準治療となった。ヒト Ig 製剤は主に静注で使用されているのが現状であるが、過去数年の間に、ヒト IgG の皮下投与が徐々に増えつつある。皮下投与では IgG は主に週 1 回投与されるために、血中 IgG トラフ濃度は、静注製剤を月 1 回投与したときと比べ高い値を示すことが報告されている[21][22][23]。

SID は、栄養不良、薬物、手術及び白血病や骨髄腫のような血液腫瘍などの影響で二次的に免疫不全が生じる疾患で、PID より多くの患者でみられる[24]（1.5 項参照）。ヒト IgG 補充療法は SID 患者の感染予防に対しても有効である。ヒト Ig 製剤は B 細胞性慢性リンパ性白血病に続発する低ガンマグロブリン血症、AIDS や骨髄移植後の免疫不全症などの後天性低ガンマグロブリン血症を有する SID 患者への治療に広く用いられている[24][25][26][27]。また、IgG 補充療法は特発性血小板減少性紫斑病や川崎病などの自己免疫

疾患に対しても効果的である[28][29]。このように、原疾患（例えば、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫）に続発する後天性低ガンマグロブリン血症を有し、感染症に罹患後、抗生物質による治療効果が認められない患者や感染症を繰り返し再発する患者に対する治療・予防としてヒト IgG 補充療法は有用であると考えられる[30]。これらの疾患以外にも、多巣性運動ニューロパチー（MMN）や慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）などに対しても Ig 製剤が用いられており[31][32]、重篤な疾患に対するヒト Ig 製剤の広範な適応は、患者の罹病率低下や QoL の向上に寄与していると思われる。

今回の申請製剤である TAK-664（本剤）は、米国では PID 患者に対する IgG 補充療法として承認されている（米国の添付文書については 1.6 項参照）。欧州においては、抗体産生障害を伴う PID の他、慢性リンパ性白血病に罹患し、予防的抗生物質が奏効しなかった又は禁忌の患者での低ガンマグロブリン血症及び反復性細菌感染症、多発性骨髄腫患者の低ガンマグロブリン血症及び反復性細菌感染症、並びに同種造血幹細胞移植術施行前後の患者の低ガンマグロブリン血症などの SID に対する補充療法としても“CUVITRU”の商標で承認され（EU の添付文書については 1.6 項参照）、また、カナダでも 2 歳以上の小児及び成人の PID に対する承認と併せて SID 患者に対する IgG 補充療法として承認されている[33]。

国内では、皮下注製剤として無又は低ガンマグロブリン血症及び CIDP による運動機能低下の進行抑制に対して、本剤と同じく、ヒト IgG を 20%含有する“ハイゼントラ 20%皮下注”が週 1 回皮下投与の用法で承認されている。しかしながら、ヒトから血液を直接採取して製造するため、自然災害等により Ig 製剤の不足が起こり、安定して供給することが困難となる可能性がある。また、近年、日本では、IgG の急速な使用の拡大によりヒト Ig 製剤の緊急的輸入が避けられない状況となってきている[34]。したがって、患者の高い QoL 維持のためには新規の Ig 製剤が必要と考えられる。

経皮下によるヒト IgG 補充療法は PID 患者において有効かつ安全で、忍容性も認められている[35]。また、皮下投与は小児などの静脈アクセスが不良の患者[15][36][37]や自己投与が可能であることから在宅治療を希望する患者に適している[36][38]。国内では、IgG を 5%又は 10%を含有する静注製剤が多く承認されており、静注製剤との比較では、ハイゼントラ同様、高濃度の IgG を含有する本剤は投与容量の低減及び投与時間の短縮を図れること、さらに、皮下投与により最高血中濃度（C_{max}）が低くなることから[39][40]、全身性の副作用発現リスクの低減が期待できる。また、本剤は週 1 回だけでなく、隔週投与も予定している。現在、国内において隔週投与できる皮下投与製剤はないため、本剤の柔軟な投与方法により PID や SID 患者の治療に対するさらなる利便性の向上も期待できるものと考えられる。

2.5.1.4 国内で予定する効能・効果及び用法・用量

効能・効果

無又は低ガンマグロブリン血症

用法・用量

通常、人免疫グロブリン G として 50～200 mg（0.25～1.0 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。

2.5.1.5 国内における臨床開発の経緯

本項では国内における本剤の臨床開発の経緯を示す。品質及び非臨床については 2.3 項及び 2.4 項を参照のこと。

本剤の承認申請に用いた臨床試験の申請パッケージを表 2.5.1-1 に示す。試験結果の概要は、臨床薬理については 2.5.3 項、有効性については 2.5.4 項及び安全性については 2.5.5 項を参照。

ヒト Ig 製剤の臨床評価に関する欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン[41][42]及び米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス[43]に準じて実施された海外臨床試験結果から、本剤は無又は低ガンマグロブリン血症などの抗体産生不全及び反復細菌性感染を起こす日本人 PID 患者や SID 患者に対し、国内で多く承認されている静注製剤と同程度の効果が得られること、並びにハイゼントラと同様に投与容量の低減や投与時間を短縮できることが期待された。また、在宅治療を可能にすることや静脈へのアクセスが不良な小児患者などにとって皮下注製剤が適していると考えられた。

海外で実施した 2 試験（170903 試験及び 170904 試験）では、FDA や EMA のガイドラインに準じ、確認された急性重篤細菌感染（VASBI）の人年あたりの平均発現頻度を主要評価項目とした。その結果、有効性の実質的なエビデンスを示すとされる VASBI の発現閾値よりも統計学的に有意な低下を示したことにより、本剤の有効性が確認された。

国内試験（TAK-664-3001 試験）の実施に際しては、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。そのため、以下の点から血清中総 IgG トラフ濃度を主要評価項目とすることを検討した。

- 血清中総 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[44]。
- 静注用免疫グロブリン（ヒト）10%（IGIV, 10%）投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を皮下投与した 170903 試験では、IGIV, 10%投与時と同程度の血清中総 IgG トラフ濃度及び感染予防効果が得られていたこと。
- IgG 補充療法では患者個々に合わせた用量調節が必要になるが、本剤の添付文書（欧州及び米国）では定期的に測定した血清中総 IgG トラフ濃度を用量調節の指標としていること。

上記のことから、日本人患者でも既承認の静注製剤から本剤投与に切り換えた後、本剤により静注製剤で達成した血清中総 IgG トラフ濃度を維持できた場合、静注製剤と同程度の有効性（感染予防効果）が維持できると考えられた。さらに、

- 本剤の適応となる無又は低ガンマグロブリン血症の定義や診断において海外と日本に差はなく、治療方法についても同様に IgG 補充療法が標準治療の 1 つとされていること。
- ヒト Ig に人種差があるとの報告はなく、医薬品として長年にわたり蓄積された経験からも有効性、安全性及び薬物動態（PK）に民族差は報告されていないこと。
- 本剤と同じく 20% IgG を含有するハイゼントラにおいて、国内臨床試験の結果は欧米で実施された試験結果と類似していたこと。

以上の点から、予定する国内臨床試験から得られる静注製剤から本剤に切り換えた後の血清中総 IgG トラフ濃度の推移を評価したうえに、副次的に PK 及び薬力学（PD）として感染性病原体（起因菌又はウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）を海外試験の結果と比較し、同様の結果が国内試験でも得られた場合、既に有効性が確立された海外試験成績を日本人患者集団に外挿して評価することが可能と考えられた。

上記を基に考案した[redacted]の[redacted]及び[redacted]について、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談で、[redacted]を[redacted]とすること並びに[redacted]及び[redacted]及び[redacted]の[redacted]とすることで医薬品医療機器総合機構（PMDA）と合意を得た。

表 2.5.1-1　国内の申請で使用する臨床試験申請パッケージ

試験番号 （実施国・地域） （添付資料番号）	薬剤	試験相・目的	対象	被験者数	投与量
TAK-664-3001 （日本） （評価資料） （5.3.5.2-1）	IGIV IGSC, 20%	第 3 相試験 安全性、忍容性、PK 及び有効性の検討	PID と診断された 2 歳以上の患者	17	**Epoch 1**：IGIV 0.2～0.6 g/kg を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与 **Epoch 2**：IGIV 投与量の 1 週間あたりの等価用量である 0.05～0.2 g/kg で IGSC, 20%を週 1 回皮下投与 **Epoch 3**：Epoch 2 の 2 倍の投与量（0.1～0.4 g/kg）で IGSC, 20%を隔週で皮下投与
170903 （欧州） （評価資料） （5.3.5.2-2）	IGIV, 10% IGSC, 16% IGSC, 20%	第 2/3 相試験 有効性、安全性及び PK の検討	PID と診断された 2 歳以上の患者	49(a)	**Epoch 1**：IGIV, 10% 0.3～1.0 g/kg/4 週を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与、若しくは IGSC, 16%を週 1 回又は隔週で皮下投与 **Epoch 2：**Epoch 1 投与量の 1 週間あたりの等価用量で IGSC, 20%を週 1 回皮下投与

IGIV：静注用免疫グロブリン、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態
(a)　49 例中 48 例に IGSC, 20%が投与された。

表 2.5.1-1　国内の申請で使用する臨床試験申請パッケージ（続き）

試験番号 （実施国・地域） （添付資料番号)	薬剤	試験相・目的	対象	被験者数	投与量
170904 （米国及びカナダ） （評価資料） （5.3.5.2-3）	IGIV, 10% IGSC, 20%	第 2/3 相試験 有効性、安全性、忍容性及び PK の検討	PID と診断された 2 歳以上の患者	77(b)	**Epoch 1**：IGIV, 10% 0.3～1.0 g/kg/4 週を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与 **Epoch 2**：IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 145%に相当する投与量で週 1 回皮下投与 **Epoch 3**：Epoch 1 と Epoch 2 から推定された調整用量で IGSC, 20%を週 1 回皮下投与 **Epoch 4**：期待される総 IgG トラフ濃度が得られるように個々に調整された個別化用量で IGSC, 20%を週 1 回皮下投与
160601 （米国） （参考資料） （5.3.5.2-4）	IGIV, 10% IGSC, 10%	第 2/3 相試験 忍容性及び PK の検討	PID と診断された 2 歳以上の患者	49(c)	**Epoch 1**：IGIV, 10% 0.3～1.0 g/kg/4 週を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与 **Epoch 2**：IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 130%に相当する投与量で IGSC, 10%を週 1 回皮下投与 **Epoch 3a**：Epoch 1 と Epoch 2 から推定された調整用量で IGSC, 10%を週 1 回皮下投与 **Epoch 3b 及び継続投与期**：期待される総 IgG トラフ濃度が得られるように個々に調整された個別化用量で週 1 回皮下投与

IGIV：静注用免疫グロブリン、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態
(b)　77 例中 74 例に IGSC, 20%が投与された。
(c)　49 例中 47 例に IGSC, 10%が投与された。

2.5.1.5.1 国内の臨床試験申請パッケージ

2.5.1.5.1.1 TAK-664-3001 試験（国内試験）

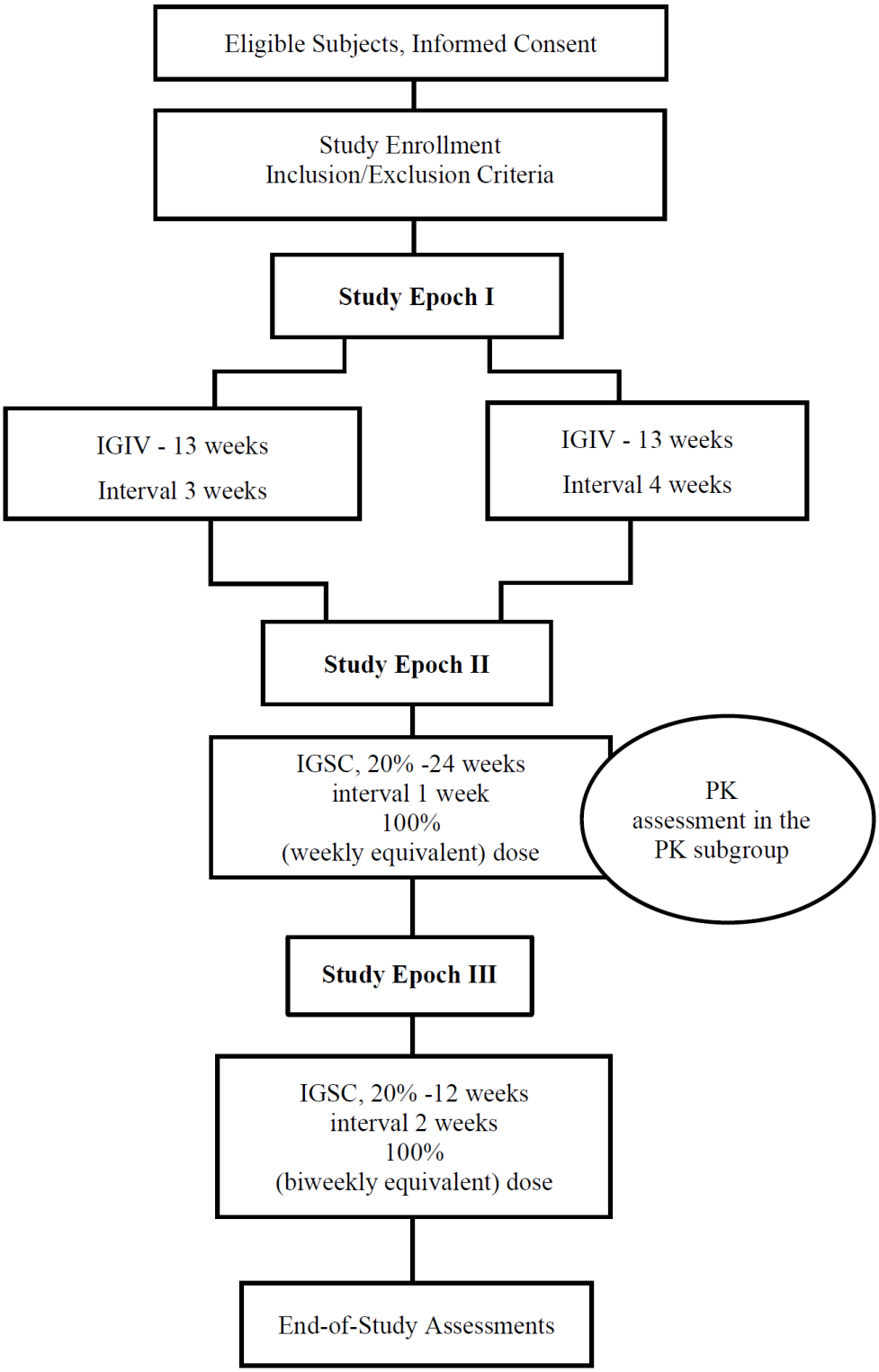
TAK-664-3001 試験は、2 歳以上の日本人 PID 患者を対象に本剤を投与した際の安全性、忍容性、PK 及び有効性を評価する第 3 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。TAK-664-3001 試験は 3 つの Epoch から成る。Epoch 1 では、各被験者に 0.2～0.6 g/kg の投与量で静注用免疫グロブリン（IGIV）を 3 又は 4 週間隔で 13 週間にわたり静脈内投与した。投与量及び投与間隔は試験開始前に投与されていた IgG の投与量及び投与間隔に基づいた。Epoch 2 では、Epoch 1 で投与した IGIV 投与量の 1 週間あたりの等価用量（0.05～0.20 g/kg）に相当する投与量で本剤を週 1 回、24 週間皮下投与した。PK の評価は 12 歳以上の被験者を対象に Epoch 2 の 21 週目に実施した。さらに、Epoch 3 で、一部の被験者に引

き続き Epoch 2 における 2 倍の投与量（0.1～0.4 g/kg）で本剤を隔週で 12 週間皮下投与した。また、Epoch 1 から Epoch 3 にわたりすべての被験者で血清中 IgG トラフ濃度を測定した。PD として、トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体〔破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス（HBV）〕に対する特異抗体濃度（抗体価）を測定した。

主要評価項目は血清中総 IgG トラフ濃度とし、VASBI やすべての感染の人年あたりの平均発現頻度などを有効性の評価項目として評価した。TAK-664-3001 試験のデザインのフローチャートを図 2.5.1-1 に示す。

17 例の被験者に被験薬（本剤）が投与された。TAK-664-3001 試験における被験者の背景及び結果の詳細は 2.7.6.1 項を参照。

図 2.5.1-1　TAK-664-3001 試験デザインのフローチャート



出典：5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Appendix16.1.1 Protocol and Protocol amendment、TAK-664-3001 Protocol Amendment 2-20[redacted]、Figure.2
IGIV：静注用免疫グロブリン、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PK：薬物動態

2.5.1.5.1.2 170903 試験（欧州で実施した試験）

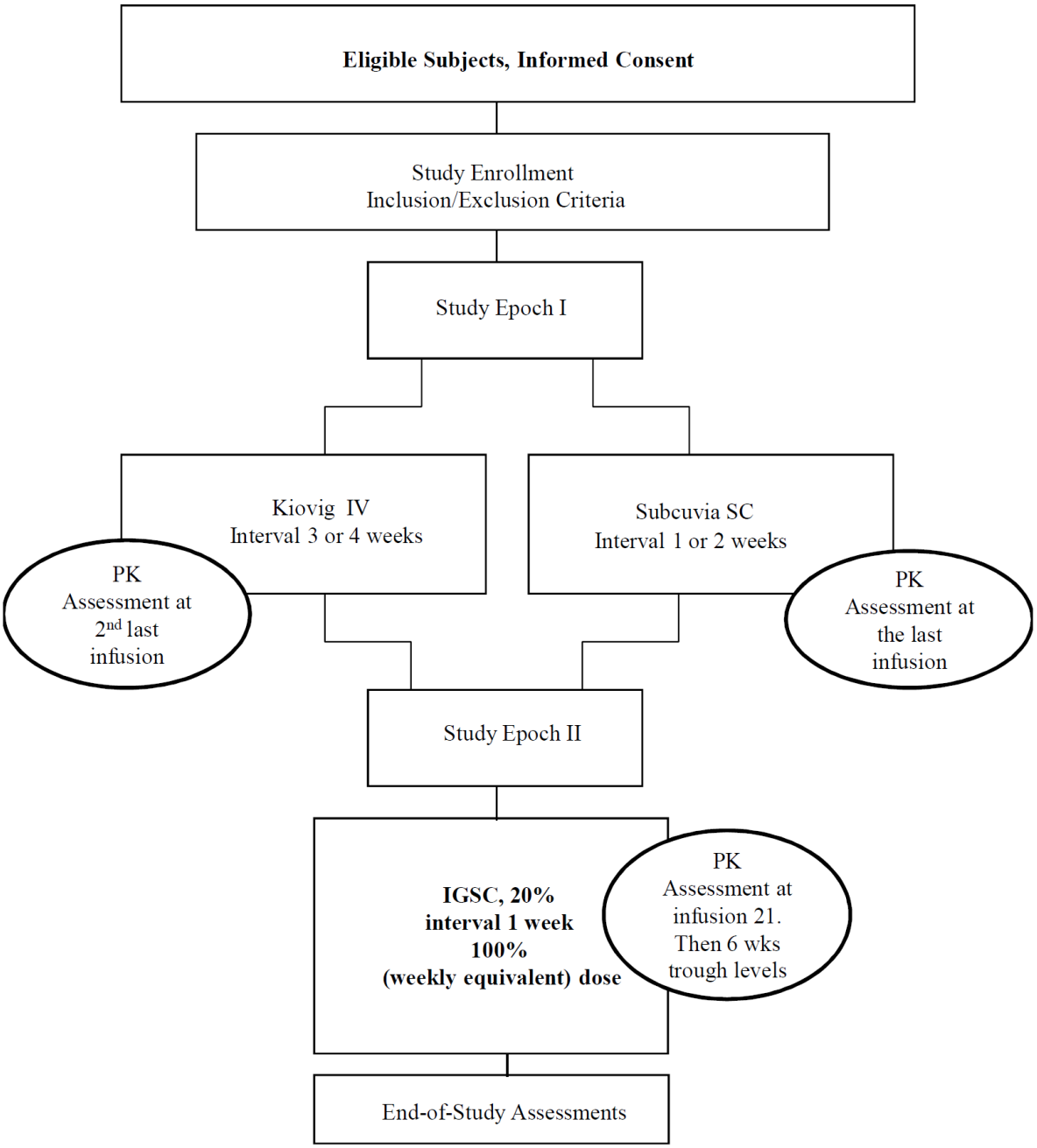
170903 試験は、2 歳以上の非日本人 PID 患者において本剤を投与した際の有効性、安全性及び PK を評価する第 2/3 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。170903

試験は 2 つの Epoch から成る。Epoch 1 では、0.3～1.0 g/kg/4 週の投与量で IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与、若しくは皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%（IGSC, 16%）を週 1 回又は隔週で 12 週間皮下投与した。投与量及び投与間隔は試験前に受けていた IgG の投与量及び投与間隔に基づいた。Epoch 2 では、Epoch 1 での投与量の 1 週間あたりの等価用量で、本剤を週 1 回 51 週間皮下投与した。

有効性の主要評価項目は intent-to-treat（ITT）における VASBI の人年あたりの平均発現頻度とした。PK の評価を 12 歳以上の被験者を対象に、Epoch 1 においては IGIV, 10%を最終投与 1 回前から最終投与時（3 週間隔では 4 回目投与時、4 週間隔では 3 回目投与時）にかけて実施し、IGSC, 16%では最終投与時から Epoch 2 開始前にかけて実施し、Epoch 2 では、本剤投与開始後約 5 ヵ月目に実施した。また、Epoch 1 及び Epoch 2 を通して 2 歳から 12 歳未満の小児を含むすべての被験者で血清中 IgG トラフ濃度を測定し、さらに、PD として、トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV）に対する特異抗体濃度（抗体価）を測定した。170903 試験のデザインのフローチャートを図 2.5.1-2 に示す。

試験期間中、49 例の被験者に治験薬（本剤、IGSC, 16%又は IGIV, 10%）が投与された。170903 試験における被験者の背景及び結果の詳細は 2.7.6.2 項を参照。

図 2.5.1-2　170903 試験デザインのフローチャート



出典：5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、In-Text Figure 9.2-1
Kiovig IV：欧州で販売されている IGIV, 10%（商標）、Subcuvia SC： IGSC, 16%（商標。現在、承認取下げ）、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PK：薬物動態

2.5.1.5.1.3 170904 試験（米国及びカナダで実施した試験）

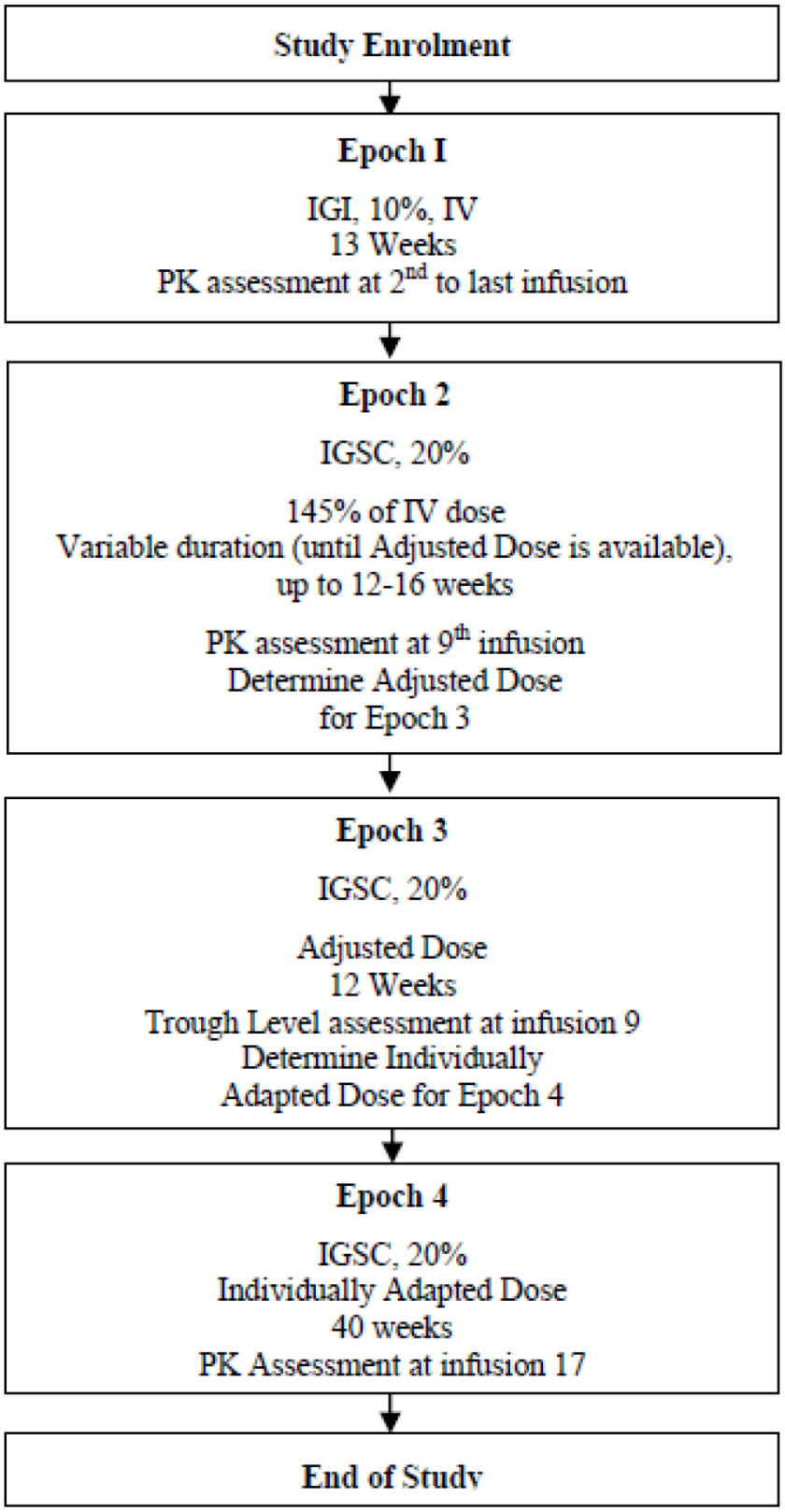
170904 試験は、2 歳以上の非日本人 PID 患者において本剤を投与した際の有効性、安全性、忍容性及び PK を評価する第 2/3 相、前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験である。170904 試験は 4 つの Epoch から成る。Epoch 1 では、被験者に 0.3～1.0 g/kg/4 週の投与量で IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与した。投与量及び投与間隔は試験前に受けていた IgG の投与量及び投与間隔に基づいた。最終投与 1 回前から最終投与直前（3 週間隔では 4 回目投与時、4 週間隔では 3 回目投与時）にわたり、12 歳以上のすべての被験

者を対象に PK 評価を実施した。Epoch 2 では Epoch 1 で投与した IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 145%に相当する投与量で本剤を週 1 回 12～16 週間皮下投与した。また、PK 評価を最初の 12 歳以上の被験者 15 例を対象に 9 週目（9 回目投与時）に実施した。Epoch 1 と Epoch 2 の PK 評価の結果から、IGIV, 10%投与と同程度の IgG 曝露量が得られる本剤の調整用量を推定し、Epoch 3 ではこの調整用量で本剤を週 1 回 12 週間皮下投与した。Epoch 3 は Epoch 1 及び Epoch 2 から調整用量を決定した直後から開始した。なお、調整用量が決定された後に Epoch 1 を完了した被験者は、直接 Epoch 3 へ移行し、調整用量が投与された。この調整用量は一部（15 例）の被験者の平均用量と 1 投与間隔内の血清中濃度−時間曲線下面積（AUC）から求めたものであるため、個々の被験者にとっては、過剰用量又は過少用量となる可能性があった。そのため、Epoch 4 では、Epoch 3 と Epoch 1 で得られた血清中総 IgG トラフ濃度の比と Epoch 2 から得られた血清中総 IgG トラフ濃度及び PK の結果から、期待される血清中総 IgG トラフ濃度が得られると推定される本剤の個別化用量を患者個々に設定した。最終的に個別化用量は Epoch 2 と同様に IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の約 145%に相当した。Epoch 4 では Epoch 3 で設定された個別化用量で本剤を週 1 回 40 週間皮下投与した。Epoch 4 では、すべての被験者を対象に 17 週目（17 回目投与時）に PK を評価した。本剤の有効性、安全性及び忍容性は Epoch 2～Epoch 4（最長 68 週間）を通して評価した。

170904 試験における主要評価項目は ITT における VASBI の人年あたりの平均発現頻度とした。また、試験期間中、すべての被験者で血清中 IgG トラフ濃度を測定した。PD として、Epoch 1、Epoch 2 及び Epoch 4 でインフルエンザ菌 b 型に対する特異抗体濃度を経時的に測定し、その動態パラメータを算出した。インフルエンザ菌 b 型における動態評価は IgG の PK の評価と同様の投与時に Epoch 1 及び Epoch 2 では 12 歳以上の被験者を対象に、Epoch 4 ではすべての被験者を対象とした。さらに、すべての被験者で各 Epoch を通じてトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV）に対する特異抗体濃度（抗体価）を測定した。170904 試験のデザインのフローチャートを図 2.5.1-3 に示す。

試験期間中、2 歳以上の 77 例の被験者に治験薬（本剤又は IGIV, 10%）が投与された。170904 試験における被験者の背景及び結果は 2.7.6.3 項を参照。

図 2.5.1-3　170904 試験デザインのフローチャート



出典：5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、In-Text Figure 9-1
IGI, 10%：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液（170904 試験では、IGIV, 10%を示す）、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、IV：静脈内、PK：薬物動態

2.5.1.5.1.4 160601 試験（米国で実施した試験：参考資料）

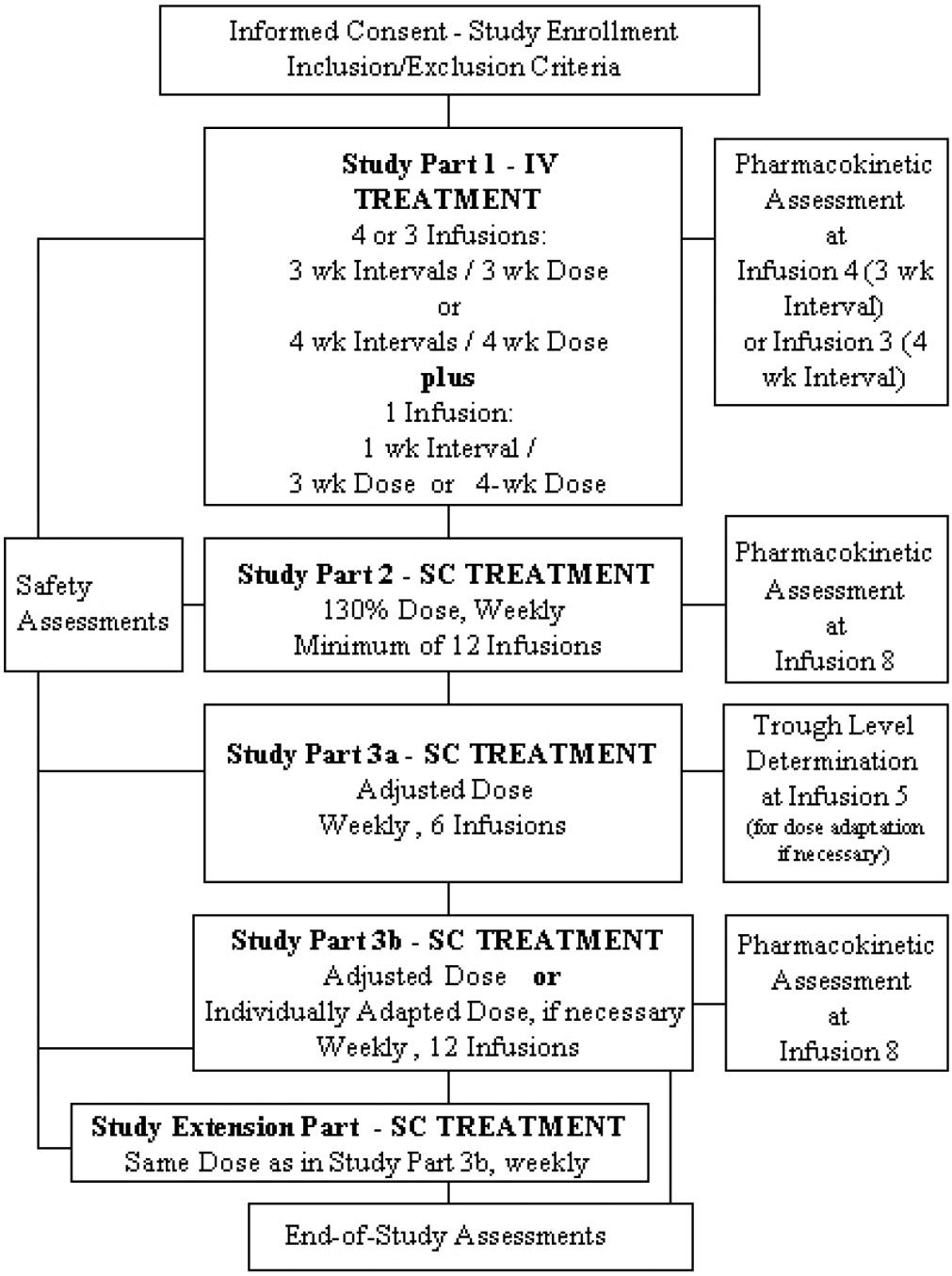
160601 試験は、2 歳以上の非日本人 PID 患者において IGSC, 10%を投与した際の忍容性及び PK を評価する非盲検、非対照、多施設共同、第 2/3 相試験である。160601 試験は 3 つの Epoch（Study Part）及び継続投与期（Extension Part）から成る。

Epoch 1（Study Part 1）では 0.3～1.0 g/kg/4 週の投与量で、IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与した。投与量及び投与間隔は試験前に受けていた IgG の投与量及び投与間隔に基づいた。Epoch 2（Study Part 2）では、IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 130%に相当する投与量で IGSC, 10%を週 1 回 12 週間以上皮下投与した。Epoch 2 での PK 評価を最初の 15 例で実施した。Epoch 1 と Epoch 2 の PK 評価から調整用量を推定し、Epoch 3（Study Part 3）の最初の 6 週間（Epoch 3a）は調整用量を投与した。Epoch 3a では、調整用量で得られた血清中総 IgG トラフ濃度に基づき期待される血清中総 IgG トラフ濃度を得るように個々に調整された個別化用量を決定し、その後の 12 週間（Epoch 3b）及び継続投与期（Extension Part）では個別化用量（IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 137.3%に相当）を週 1 回皮下投与した。PK 評価は、12 歳以上の被験者を対象に、Epoch 1 では最終投与 1 回前から最終投与直前（3 週間隔では 4 回目投与時、4 週間隔では 3 回目投与時）にわたり実施し、Epoch 2 及び Epoch 3b では 8 週目（8 回目投与時）に実施した。

160601 試験の主要目的は忍容性の検討であり、PK に関する主要目的は AUC 比（F1）を求めることであった。F1 は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。また、すべての被験者から血清中 IgG トラフ濃度を測定した。PD として、トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV）に対する特異抗体濃度（抗体価）を測定した。有効性の評価として VASBI やすべての感染症の人年あたりの平均発現頻度などを評価した。160601 試験デザインのフローチャートを図 2.5.1-4 に示す。

試験期間中、被験者 49 例に治験薬（IGSC, 10%又は IGIV, 10%）を投与した。160601 試験における被験者の背景及び結果は 2.7.6.4 項を参照。

図 2.5.1-4　160601 試験デザインのフローチャート



出典：5.3.5.2-4、160601 試験、治験総括報告書、Protocol Amendment 4 [redacted]20[redacted]、Figure 14-1
Epoch 2（Study Part 2）では調整用量が決定されるまで投与を継続した。
IV：静脈内、SC：皮下、wk：週

2.5.1.5.2 臨床試験とデータの品質

すべての試験はヘルシンキ宣言、医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、国内 GCP 及び臨床試験に関して適応される各国の規制に基づいて実施されている。

2.5.1.5.3 PMDA 相談

国内における PID 患者を対象とした第 3 相臨床試験（TAK-664-3001 試験）の実施に際し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]の[redacted]や[redacted]に用いる[redacted]に関する助言を得ることを目的に[redacted]相談を行った。さらに、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に [redacted]相談（[redacted]相談）を実施し、[redacted]の[redacted]について妥当性の確認を行った。以下に、[redacted]に関する相談結果を抜粋する。

2.5.1.5.3.1 [redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）

相談内容及び PMDA の見解：

（1） [redacted]の[redacted]

· [redacted]及び[redacted]を[redacted]する妥当性について[redacted]

· [redacted]と[redacted]について

· [redacted]の[redacted]について

· [redacted]について

· [redacted]を用いて[redacted]する妥当性について

PMDA の見解：

受け入れ可能。しかしながら、[redacted]と[redacted]について、以下のコメントを得た。

· [redacted]とともに [redacted] の [redacted] の評価が必要である。

· [redacted]を用いた[redacted]は受け入れ可能。ただし、[redacted] と[redacted]の [redacted]の比較、[redacted] 相試験と[redacted]試験結果の比較及び投稿論文や治療のガイドラインに基づき[redacted]の[redacted]を考察するなど、[redacted]をすることが必要である。

（2） [redacted] のための[redacted]について

PMDA の見解：

[redacted]及び[redacted]を[redacted]として申請することは受け入れ可能である。

（3）その他：[redacted] の[redacted]について

PMDA の見解：

[redacted]に含まれていない[redacted]で[redacted]は受け入れられない。

2.5.1.5.3.2 [redacted]相談の[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）

相談内容及び PMDA の見解：

（1） [redacted]における [redacted] の[redacted]について

PMDA の見解：

受け入れ可能。PMDA による審査時、既に日本で承認されている [redacted] を [redacted] である [redacted] の妥当性は [redacted] なども参考にする。「[redacted]」を含める場合には、[redacted] 及び [redacted] に係る情報〔[redacted]、[redacted] など〕をもって説明する必要がある。

（2） [redacted] における [redacted]

· **PMDA の見解：**

[redacted] で [redacted] の [redacted] を対象に [redacted] で [redacted] を評価することは受け入れ可能。

2.5.1.6 参考文献

[1] 加納正、安田典正．シンポジウム　感染とその生体反応．（3）原発性免疫不全症における生体防衛反応－その欠陥の病態と成因－．日内会誌．1982;71:1362-7.

[2] Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. J Clin Immunol. 2007;27:497-502.

[3] Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JN, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: More common than generally thought. J Clin Immunol. 2013;33:1-7.

[4] Hernandez-Trujillo V. New genetic discoveries and primary immune deficiencies. Clin Rev Allergy Immunol. 2014;46:145-53.

[5] WHO International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem 10th Revision – IDC-10. 201. 2022 年 1 月 31 日閲覧．Web link: http:// https://icd.who.int/browse10/2015/en#/D80-D89（添付なし）

[6] Raje N, Dinakar C. Overview of immunodeficiency disorders. Immunol Allergy Clin North Am. 2015;35:599-623.

[7] Bousfiha A, Jeddane L, AI-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T, et al. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2015;35:727-38.

[8] Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. J Clin Immunol. 2020;40:66-81.

[9] Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, et al. Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. J Clin Immunol. 2011;31:968-76.

[10] 日本難病情報センター、原発性免疫不全症候群. [update: September 2021]. 2021 年 11 月 17 日閲覧．Web link: https://www.nanbyou.or.jp/entry/95（添付なし）

[11] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. : Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. J Clin Immunol. 2020;40:24-64.

[12] 伊藤健太．原発性免疫不全症 Update．KANSEN Journal．2017;59. 2021 年 11 月 17 日閲覧．Web link: http://www.theidaten.jp/journal_cont/20170315J59.htm（添付なし）

[13] Gathmann B, Grimbacher B, Beauté J, Dudoit Y, Mahlaoui N, Fischer A, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008. Clin Exp Immunol. 2009;157(Suppl. 1):3-11.

[14] McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018;14(Suppl. 2):61. https://doi.org/10.1186/s13223-018-0290-5.

[15] Melamed I, Testori A, Spirer Z. Subcutaneous immunoglobulins: Product characteristics and their role in primary immunodeficiency disease. Int Rev Immunol. 2012;31:451-61.

[16] Chan AY, Leiding JW, Liu X, Logan BR, Burroughs LM, Allenspach EJ, et al. Hematopoietic cell transplantation in patients with primary immune regulatory disorders (PIRD): A primary immune deficiency treatment consortium (PIDTC) survey. Front Immunol. 2020;11:Article 239. doi: 10.3389/fimmu.2020.00239.

[17] Sauer AV, Di Lorenzo B, Carriglio N, Aiuti A. Progress in gene therapy for primary immunodeficiencies using lentiviral vectors. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2014;14:527-34.

[18] 日本造血細胞移植学会．造血細胞移植ガイドライン 原発性免疫不全症. 2018 年 2 月. 2021 年 11 月 17 日閲覧． Web link: http://pidj.rcai.riken.jp/2017JSID-SCTguideline.pdf（添付なし）

[19] Bruton OC. Agammaglobulinemia. Pediatrics. 1952;9:722-8.

[20] Stiehm ER. Standard and special human immune serum globulins as therapeutic agents. Pediatrics. 1979;63:301-19.

[21] Gardulf A, Hammarström L, Smith CI. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. Lancet. 1991;338:162-6.

[22] Gardulf A, Anderson V, Bjőrkander J, Ericson D, Fróland SS, Gustafson R, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: Safety and costs. Lancet. 1995;345:365-9.

[23] Berger M. Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency disease: Subcutaneous IgG vs intravenous IgG and selecting an optimal dose. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011;11:532-8.

[24] Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(Suppl. 2):s195-203.

[25] Na IK, Buckland M, Agostini C, Edgar JDM, Friman V, Michallet M, et al. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. Eur J Haematol. 2019;102:447-56.

[26] Pastori D, Esposito A, Mezzaroma I. Immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin (IVIGs) in HIV-1 disease: A systematic review. Int Rev Immunol. 2011;30:44-66.

[27] Winston DJ, Antin JH, Wolff SN, Bierer BE, Small T, Miller KB, et al. A multicenter, randomized, double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2001;28:187-96.

[28] Rahiminejad MS, Sadeghi MM, Mohammadinejad P, Sadeghi B, Abolhassani H, Firoozabadi MMD, et al. Evaluation of humoral immune function in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2013;12:50-6.

[29] Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: Etiopathogenesis and novel treatment strategies. Expert Rev Clin Immunol.2017;13:247-58.

[30] Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. Front Immunol. 2014;5:Article 626. doi: 10.3389/fimmu.2014.00626.

[31] Yeh WZ, Dyck PJ, Van den Berg LH, Kiernan MC, Taylor BV. Multifocal motor neuropathy: Controversies and priorities. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91:140-8.

[32] Dyck PJ, Taylor BV, Davies JL, Mauermann ML, Litchy WJ, Klein CJ, et al. Office immunotherapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy. Muscle Nerve. 2015;52:488-97.

[33] CUVITRU: Product monograph including patient medication. 2022 年 1 月 31 日閲覧. Web link: https://www.takeda.com/4ae56f/siteassets/en-ca/home/what-we-do/our-medicines/product-monographs/cuvitru/cuvitru-pm-en.pdf（添付なし）

[34] Sugawa M, Sagawa K, Ohyama K, Henzan T, Nagai K, Nakajima K, et al. Increased use of immunoglobulin preparations and its factors in Japan. Jpn J Transfusion Cell Ther. 2021;67:9-20.

[35] Borte M, Bernatowska E, Ochs HD, Roifman CM; Vivaglobin Study Group. Efficacy and safety of home-based subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in paediatric patients with primary immunodeficiencies. Clin Exp Immunol. 2011;164:357-64.

[36] Wasserman RL. Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: From subcutaneous to intravenous infusions and back again. J Clin Immunol. 2012;32:1153-64.

[37] Gaspar J, Berritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. Arch Dis Child. 1998;79:48-51.

[38] Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: Systematic review and meta- analysis. J Clin Immunol. 2012;32:1180-92.

[39] Skoda-Smith S, Torgerson TR, Ochs HO. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease. Ther Clin Risk Manag. 2010;6:1-10.

[40] Ness S. Differentiating characteristics and evaluating intravenous and subcutaneous immunoglobulin. Am J Manag Care. 2019;25:s98-104.

[41] Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use. CPMP/BPWG/283/00. 8. 07-2002:London, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA), 2002. 2021 年 11 月 17 日閲覧. Web link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004255.pdf（添付なし）

[42] Committee for Medical Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 2.:2010. 2021 年 11 月 17 日閲覧. Web link: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig_en-0.pdf（添付なし）

[43] 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. 2021 年 11 月 17 日閲覧. Web link: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/igivimmuno.pdf（添付なし）

[44] Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol. 2010;137:21-30.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

TAK-664（本剤）を用いた生物薬剤学試験は実施していない。

PID と診断された患者を対象に実施した海外 2 試験（170903 試験及び 170904 試験）では、血清中総 IgG トラフ濃度の測定を含む PK を評価した。

欧州で実施した 170903 試験では本剤皮下投与時のバイオアベイラビリティ（F）を算出した。F は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比として算出した。170903 試験における F は 82.1%であった（2.7.2 項、表 2.7.2-6）。

米国及びカナダで実施した 170904 試験では、「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比として AUC 比（F1）を算出した。F1 は PID 患者を対象に IGSC, 10%を用いて米国で実施した 160601 試験（参考資料）においても算出した。

170904 試験において個別化用量（平均投与量が IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりに換算した等価用量の約 145%に相当）投与時の本剤の F1 は 108.6%であった（2.7.2 項、表 2.7.2-10）また、160601 試験において、個別化用量（平均投与量が IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりに換算した等価用量の約 137%に相当）で IGSC, 10%を週 1 回投与時の F1 は 95.2%であり（2.7.2 項、表 2.7.2-16）、個別化用量で本剤又は IGSC, 10%を皮下投与した場合、IGIV, 10%と同程度の曝露量が得られることが示された。

国内で実施した TAK-664-3001 試験では本剤投与中及び投与後の血清中総 IgG トラフ濃度及び本剤を週 1 回皮下投与した際の PK を算出したが、F 又は F1 の評価は行わなかった。

2.5.2.1 参考文献

該当なし

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 緒言

TAK-664（本剤）投与後の血清中 IgG の PK は 2 歳以上の PID 患者を対象に実施した TAK-664-3001 試験（日本）、170903 試験（欧州）及び 170904 試験（米国及びカナダ）の結果から評価した。さらに、IGSC, 10%を用いて、血清中 IgG の PK を評価した 160601 試験（米国）を参考資料とした。各試験の概略を以下に、試験デザイン及び被験者数の要約を表 2.5.3-1 に示す。

TAK-664-3001 試験は日本人 PID 患者を対象に実施した。本試験は、IGIV を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した Epoch 1、本剤を週 1 回皮下投与した Epoch 2 及び隔週で皮下投与した Epoch 3 の 3 つの Epoch から成る。Epoch 2 では、Epoch 1 で 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した IGIV 投与量である 0.2～0.6 g/kg の 1 週間あたりの等価用量に相当する 0.05～0.20 g/kg を週 1 回皮下投与した。Epoch 2 を完了した一部の被験者が Epoch 3 に移行し、Epoch 2 の 2 倍の投与量（0.1～0.4 g/kg）を隔週で皮下投与した。血清中 IgG の PK 評価は Epoch 2 の 21 週目（21 回目投与時）に 12 歳以上の被験者を対象に実施した。また、血清中 IgG トラフ濃度を試験期間中の規定された時点及び終了時にすべての被験者で測定した。

170903 試験は非日本人 PID 患者を対象に実施した。本試験は、IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与、若しくは IGSC, 16%を週 1 回又は隔週で皮下投与した Epoch 1、及び Epoch 1 での投与量の 1 週間あたりの等価用量に相当する投与量で本剤を週 1 回皮下投与した Epoch 2 の 2 つの Epoch から成る。投与量は試験前に受けていた IgG の投与量に基づき Epoch 1 及び Epoch 2 とも 0.3～1.0 g/kg/4 週とした。血清中 IgG の PK 評価は 12 歳以上の被験者を対象に Epoch 1 の IGIV, 10%では最終投与前、IGSC, 16%では最終投与時に、Epoch 2 では 21 週目（21 回目投与時）に実施した。また、すべての被験者を対象に、各 Epoch で規定された時点及び終了時に血清中 IgG トラフ濃度を測定した。

170904 試験は非日本人 PID 患者を対象に実施した。本試験は、IGIV, 10%（0.3～1.0 g/kg/4 週）を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した Epoch 1、IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 145%に相当する投与量で本剤を週 1 回皮下投与した Epoch 2、調整用量（Epoch 1 と Epoch 2 で得られた PK の結果から、Epoch 1 と同程度の曝露量が得られると推定された投与量）で本剤を週 1 回皮下投与した Epoch 3、及び個別化用量（Epoch 1 と Epoch 3 で得られた血清中総 IgG トラフ濃度比を基に Epoch 2 で得られた血清中総 IgG トラフ濃度と PK データから期待する血清中総 IgG トラフ濃度が得られるように個々に補正した投与量）で本剤を週 1 回皮下投与した Epoch 4 の 4 つの Epoch から成る。PK 評価は Epoch 1（最終投与前）及び Epoch 2（9 週目）では 12 歳以上の被験者を対象に、Epoch 4（17 週目）ではすべての被験者を対象に実施した。また、すべての被験者を対象に、各 Epoch で規定された時点及び終了時に血清中 IgG トラフ濃度を測定した。

160601 試験は非日本人 PID 患者を対象に実施した。本試験は、IGIV, 10%（0.3～1.0 g/kg/4 週）を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した Epoch 1、IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 130%に相当する投与量で IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した Epoch 2、及び調整用量（Epoch 3a、Epoch 1 と Epoch 2 で得られた結果から期待される血清中総 IgG トラフ濃度が得られると推定された投与量）又は個別化用量（Epoch 3b、調整用量で得られた結果から期待されるトラフ濃度が得られるように個々に調整された投与量）で IGSC, 10%を週 1

回皮下投与した Epoch 3 の 3 つの Epoch から成る。PK 評価は 12 歳以上の被験者を対象に Epoch 1 では最終投与前、Epoch 2 及び Epoch 3b（個別化用量投与時）では 8 週目（8 回目投与時）に実施した。また、試験期間中、すべての被験者を対象に各 Epoch で規定された時点及び終了時に血清中 IgG トラフ濃度を測定した。

上記に示したすべての試験で投与中の規定された時点及び終了時にトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体と考えられる破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV に対する特異抗体濃度（抗体価）を測定した。

表 2.5.3-1　薬物動態を評価した試験の要約

試験（実施国・地域）（添付資料番号）	対象患者	試験デザイン（投与量、投与間隔及び投与期間並びに PK 評価時点）	PK 又は IgG トラフ濃度を評価した被験者数
TAK-664-3001（日本）（5.3.5.2-1）	PID	Epoch 1：IGIV、0.2～0.6 g/kg（3 又は 4 週間隔）を 13 週間	トラフ濃度の評価：17
		Epoch 2：IGSC, 20%、0.05～0.20 g/kg（週 1 回）を 24 週間（IGIV の 1 週間あたりの等価用量に相当）、PK の評価：21 週目（21 回目投与時）	PK の評価：7 トラフ濃度の評価：17
		Epoch 3：IGSC, 20%、0.1～0.4 g/kg（隔週）を 12 週間	トラフ濃度の評価：6
170903（欧州）（5.3.5.2-2）	PID	Epoch 1：IGIV, 10%、0.3～1.0 g/kg/4 週（3 又は 4 週間隔）を 13 週間、PK の評価：最終投与から 1 回前の投与時	PK の評価：3/16 (a) トラフ濃度の評価：0/11 (a)
		Epoch 1：IGSC, 16%、0.3～1.0 g/kg/4 週（週 1 回又は隔週）を 12 週間、PK の評価：最終投与時	PK の評価：12/2 (b) トラフ濃度の評価：14/2 (b)
		Epoch 2：IGSC, 20%、0.3～1.0 g/kg/4 週（週 1 回）を 51 週間（Epoch 1 の 1 週間あたりの等価用量に相当）、PK の評価：21 週目（21 回目投与時）	PK の評価：31 トラフ濃度の評価：46
170904（米国及びカナダ）（5.3.5.2-3）	PID	Epoch 1：IGIV, 10%、0.3～1.0 g/kg/4 週（3 又は 4 週間隔）を 13 週間、PK の評価：最終投与から 1 回前の投与時	PK の評価：16/38 (a) トラフ濃度の評価：19/50 (a)
		Epoch 2：IGSC, 20%、IGIV, 10%の 1 週間あたりの等価用量の 145%（週 1 回）を 12～16 週間、PK の評価：9 週目（9 回目投与時）	PK の評価：18 トラフ濃度の評価：27
		Epoch 3：IGSC, 20%、調整用量（週 1 回）を 12 週間	トラフ濃度の評価：66
		Epoch 4：IGSC, 20%、個別化用量（週 1 回）を 40 週間、PK の評価：17 週目（17 回目投与）	PK の評価：60 トラフ濃度の評価：64

IGIV：静注用免疫グロブリン、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態
(a)　各々3 又は 4 週間隔で投与された被験者数
(b)　各々週 1 回又は隔週で投与された被験者数

表 2.5.3-1　薬物動態を評価した試験の要約（続き）

試験 （実施国・地域） （添付資料番号）	対象患者	試験デザイン（投与量、投与間隔及び投与期間並びに PK 評価時点）	PK 又は IgG トラフ濃度を評価した被験者数
160601 （参考資料） （米国） （5.3.5.2-4）	PID	Epoch 1：IGIV, 10%、0.3～1.0 g/kg/4 週（3 又は 4 週間隔）を 13 週間、PK の評価：最終投与から 1 回前の投与時	PK の評価：32 トラフ濃度の評価：10/38 (a)
		Epoch 2：IGSC, 10%、IGIV, 10%の 1 週間あたりの等価用量の 130%（週 1 回）12 週間以上、PK の評価：8 週目（8 回目投与時）	PK の評価：31 トラフ濃度の評価：44
		Epoch 3a：IGSC, 10%、調整用量（週 1 回）を 6 週間	トラフ濃度の評価：42
		Epoch 3b：IGSC, 10%、個別化用量（週 1 回）を 12 週間、PK の評価：8 週目（8 回目投与時）	PK の評価：32 トラフ濃度の評価：43
		継続投与期（Extension Part）：個別化用量（週 1 回）最大 36 週間	トラフ濃度の評価：47

IGIV：静注用免疫グロブリン、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態
(a)　各々3 又は 4 週間隔で投与された被験者数

さらに、170903 試験と 170904 試験で IGIV, 10%又は本剤を投与した被験者の血清中総 IgG 濃度データを用いて PPK 解析を実施し、共変量モデルの構築及び PPK パラメータの推定を行った。正確な投与量や採血時間が記録されており、本剤を含む 2 ポイント以上で定量可能であった被験者をモデルに組み込んだ。

2.5.3.2 PID 患者に本剤を投与した際の総 IgG の薬物動態

2.5.3.2.1 TAK-664-3001 試験（国内で実施した試験）

TAK-664-3001 試験では血清中総 IgG トラフ濃度を主要評価項目と設定した。

2.5.3.2.1.1 血清中総 IgG トラフ濃度

試験期間中の血清中総 IgG トラフ濃度を表 2.5.3-2 に要約する。

Epoch 1 における IGIV 最終投与時（13 週目）における血清中総 IgG トラフ濃度（幾何平均値）は、3 週間隔投与で 7.74 g/L（95% CI：[4.91, 12.2] g/L、N=5）、4 週間隔投与で 8.38 g/L（95% CI：[7.49, 9.38] g/L、N=12）であった。また、Epoch 1 終了付近 3 時点から得られた血清中総 IgG トラフ濃度（幾何平均値）も 3 週間隔投与で 7.52 g/L、4 週間隔投与で 8.47 g/L であり、3 週間隔と 4 週間隔投与で同程度であった（2.7.2.2.1.1 項参照）。

本剤による IgG 補充療法へ切り換えた後、Epoch 2 及び Epoch 3 の投与中及び終了時における血清中総 IgG トラフ濃度は Epoch 1 で得られた値を維持し、投与間隔の差（週 1 回又は隔週）にかかわらず両 Epoch 期間中、同程度の値で推移した。この結果は、推定血清中 IgG 濃度は投与間隔（1 日 1 回から隔週投与まで）にかかわらず一定である、との後述する PPK 解析の結果と一致した（2.5.3.3 項参照）。Epoch 2 の 21 週目及び Epoch 2 で試験を完了又は中止した時点における被験者の Epoch 2 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度（幾何平均値）は

各々8.09 g/L（95% CI：[7.29, 8.97] g/L、N=15）及び 9.15 g/L（95% CI：[7.65, 10.9] g/L、N=10）であり、Epoch 3 に移行した被験者（N=6）における Epoch 3 開始時（Epoch 2 終了時）及び Epoch 3 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度（幾何平均値）は各々8.38 g/L（95% CI：[7.70, 9.11] g/L）及び 8.48 g/L（95% CI：[7.60, 9.46] g/L）であった。また、Epoch 2 及び Epoch 3 における終了時付近の 3 時点から得られた血清中総 IgG トラフ濃度（幾何平均値）もそれぞれ 8.56 g/L 及び 8.39 g/L であり、両 Epoch 間で同程度であった（2.7.2.2.1.1 項参照）。

なお、本剤投与後の血清中総 IgG トラフ濃度に年齢（18 歳未満及び 18 歳以上）による影響は認められなかった（2.7.2 項、表 2.7.2-3）。

表 2.5.3-2　2 歳以上の日本人 PID 患者に IGIV 又は IGSC, 20%を投与した際の血清中総 IgG トラフ濃度の要約（TAK-664-3001 試験）

Epoch	処置・投与間隔及び時点		例数	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
Epoch 1	IGIV、Q3W	1 週目(a)	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)
	IGIV、Q4W	1 週目(a)	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)
Epoch 2	IGSC, 20%、QW	1 週目(b)	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(c)	6	8.38 (7.70, 9.11)	8.38 (7.68, 9.27)
		EOS/ET(d)	10	9.15 (7.65, 10.9)	9.73 (6.06, 12.0)
Epoch 3	IGSC, 20%、Q2W	13 週目 (EOC/ET)	6	8.48 (7.60, 9.46)	8.41 (7.52, 10.0)

出典：2.7.2 項、表 2.7.2-2

Epoch 2 における IGSC, 20%（本剤）の投与量は、事前に投与されていた IGIV 投与量（0.2～0.6 g/kg、3 又は 4 週間隔）の 1 週間あたりの等価用量に相当する投与量（0.05～0.20 g/kg）であり、この投与量で週 1 回皮下投与した。Epoch 3 では、Epoch 2 の 2 倍の投与量（0.1～0.4 g/kg）を隔週で投与した。Epoch 2 及び Epoch 3 における 1 週間あたりの平均（算術）実投与量（SD）は各々0.106（0.0381）g/kg 及び 0.117（0.0195）g/kg であった。

CI：信頼区間、EOS/ET：試験終了時／早期終了時、IgG：免疫グロブリン G、IGIV：静注用免疫グロブリン、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、PID：原発性免疫不全症候群、Q2W：隔週、Q3W：3 週間隔、Q4W：4 週間隔、QW：週 1 回、SD：標準偏差

(a)　Epoch 1 開始直前

(b)　Epoch 1 終了時（IGIV 投与後 1 週目）で、Epoch 2 開始直前

(c)　Epoch 3 に移行した被験者の Epoch 2 終了時及び Epoch 3 開始直前

(d)　Epoch 2 で試験を完了（25 週目）した被験者又は早期に試験を中止した被験者 10 例での値。10 例中 8 例は Epoch 2 を終了し、他の 2 例は途中で試験を中止した。

2.5.3.2.1.2 PK パラメータ

日本人 PID 患者に本剤を週 1 回皮下投与した際の 21 週目に評価した血清中総 IgG の PK パラメータを表 2.5.3-3 に要約する。

本剤投与後、血清中総 IgG は投与後約 71 時間〔最高血清中濃度到達時間（T_{max}）の中央値〕に C_{max} に達し、以後、緩やかに血中より消失した。各 PK パラメータの幾何平均値（N=7）は、AUC では 58.9 g·day/L〔95% CI：[48.7, 71.3] g·day/L〕、AUC/投与量では 517 g·day/L/(g/kg)〔95% CI：[457, 586] g·day/L/(g/kg)〕、見かけのクリアランス（CL/F）では 1.93 mL/kg/day（95% CI：[1.71, 2.19] mL/kg/day）、C_{max} では 9.08 g/L（95% CI：[7.46, 11.1] g/L）、最低血清中濃度（C_{min}）では 7.45 g/L（95% CI：[6.17, 8.99] g/L）であった。

表 2.5.3-3　日本人 PID 患者に IGSC, 20%を週 1 回皮下投与した際の血清中総 IgG の PK パラメータ（TAK-664-3001 試験）

PK パラメータ（単位）[N=7]	幾何平均値 (95% CI)	中央値（最小値、最大値）
AUC (g·day/L)	58.9 (48.7, 71.3)	55.1 (46.8, 79.6)
AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	517 (457, 586)	514 (408, 611)
CL/F (mL/kg/day)	1.93 (1.71, 2.19)	1.94 (1.64, 2.45)
C_{max} (g/L)	9.08 (7.46, 11.1)	8.08 (7.08, 11.9)
C_{min} (g/L)	7.45 (6.17, 8.99)	6.97 (6.02, 11.0)
T_{max} (h)	NA	71.08 (22.82, 168.23)

出典：2.7.2 項、表 2.7.2-4

PK は 12 歳以上の被験者を対象に Epoch 2 の 21 週目（21 回目投与時）に評価した。

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、h：時間、IgG：免疫グロブリン G、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、N：被験者数、NA：算出せず、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

2.5.3.2.1.3 トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体

臨床的に重要な感染性病原体である破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV に対するトラフにおける血清中の特異抗体濃度（抗体価）は、本剤週 1 回投与による IgG 補充療法へ切り換えた後、投与前の値を維持、又は高値を示した。このうち、HBV に対する抗体濃度は、Epoch 1 で大部分の被験者が抗 HBV 抗体の含有量が海外製剤と比較し低いと報告[1]されている国内血漿由来製剤が投与されていたため、海外血漿由来製剤である本剤へ切り換えた後、抗体濃度は大きく上昇した。これらの値は本剤隔週投与よる補充療法に切り換えた Epoch 3 においてもわずかではあるが、さらに上昇した（2.7.2 項、表 2.7.2-5）。

これらの特異抗体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（破傷風菌トキソイドでは 0.01 IU/mL[2]、インフルエンザ菌 b 型では 0.15 µg/mL[3]及び国内で HBV に対する中和抗体価陽性と報告されている 10 mIU/mL[4]）を十分に上回る値であった。

2.5.3.2.2 170903 試験（欧州で実施した試験）

2.5.3.2.2.1 PK パラメータ

非日本人 PID 患者に本剤を週 1 回皮下投与した 170903 試験の Epoch 2 で得られた血清中総 IgG の PK パラメータ及びバイオアベイラビリティ（F）を表 2.5.3-4 に要約する。

表 2.5.3-4　IGSC, 20%を週 1 回皮下投与した際の血清中総 IgG の PK パラメータ及びバイオアベイラビリティ（170903 試験）

PK パラメータ（単位）[N=31]	幾何平均値（95% CI）	中央値（最小値、最大値）
AUC (g·day/L)	62.74 (57.38, 68.59)	62.52 (37.51, 137.32)
AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	547.08 (494.69, 605.01)	589.49 (308.43, 889.30)
CL/F (mL/kg/day)	1.83 (1.65, 2.02)	1.70 (1.12, 3.24)
C_{max} (g/L)	9.82 (8.97, 10.74)	9.80 (5.90, 20.69)
C_{min} (g/L)	8.06 (7.36, 8.83)	8.04 (4.42, 16.33)
T_{max} (h)	72.42 (55.32, 94.82)	73.92 (19.78, 192.33)
F (%), (90% CI), [N=16] (a)	82.1 (76.7, 87.8)	

出典：2.7.2 項、表 2.7.2-6

IGSC, 20%（本剤）の投与量は Epoch 1 での IGIV, 10%（0.3～1.0 g/kg/4 週、3 又は 4 週間隔で投与）又は IGSC, 16%（週 1 回又は隔週）投与量の 1 週間あたりの等価用量に相当する投与量であり、この投与量を週 1 回皮下投与した。IGSC, 20%（本剤）の 1 週間あたりの平均（算術）実投与量（SD）は 0.125（0.042）g/kg であった。PK は 12 歳以上の被験者を対象に 21 週目（21 回目投与時）に評価した。

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高清血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、F：バイオアベイラビリティ、h：時間、IgG：免疫グロブリン G、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、N：被験者数、PK：薬物動態、SD：標準偏差、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

(a)　バイオアベイラビリティ（F）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。

「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比から算出した F の点推定値は 82.1%（90% CI：[76.7, 87.8]%、N=16）であった。なお、本剤の PK プロファイルに年齢による影響は認められなかった（2.7.2.2.2.1（1）項参照）。

2.5.3.2.2.2 血清中総 IgG トラフ濃度

本剤による補充療法へ切り換える直前の IGIV, 10%又は IGSC, 16%投与後の血清中総 IgG トラフ濃度に明らかな差は認められなかった。IGIV, 10%を 4 週間隔投与又は IGSC, 16%を週 1 回投与した被験者における Epoch 1 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は各々7.61 g/L（95% CI：[6.49, 8.93] g/L、N=11）及び 8.97 g/L（95% CI：[7.77, 10.35] g/L、N=14）であった（2.7.2 項、表 2.7.2-7）。本剤による補充療法へ切り換えた後、投与期間中（Epoch 2 の 21～27 週目）及び本剤投与期間終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は各々8.73 g/L（95% CI：[8.13, 9.38] g/L、N=46）及び 8.27 g/L（95% CI：[7.48, 9.13] g/L、N=40）であった（2.7.2 項、表 2.7.2-7）。これらの結果から、本剤投与中の血清中総 IgG トラフ濃度は IGIV, 10%や IGSC, 16%の投与で得られた値と同程度であり、本剤の投与期間中この濃度は維持されることが示された。なお、本剤投与後の血清中総 IgG トラフ濃度に年齢による影響は認められなかった（2.7.2 項、表 2.7.2-8）。

2.5.3.2.2.3 トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体

本剤による補充療法へ切り換えた後の臨床的に重要な 3 種の感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV）に対するトラフにおける特異抗体濃度（抗体

価）は IGIV, 10%又は IGSC, 16%投与時と同程度の値を示した（2.7.2 項、表 2.7.2-9）。これらの値は 3 種の感染性病原体を阻害する特異抗体の最小濃度と報告されている破傷風菌トキソイドでは 0.01 IU/mL[2]、インフルエンザ菌 b 型では 0.15 µg/mL[3]及び HBV では 10 mIU/mL[5]を十分に上回る値であった。

2.5.3.2.3 170904 試験（米国及びカナダで実施した試験）

2.5.3.2.3.1 PK パラメータ

非日本人 PID 患者に本剤を週 1 回皮下投与した 170904 試験で得られた血清中総 IgG の PK パラメータ及び AUC 比（F1）を表 2.5.3-5 に要約する。

表 2.5.3-5　IGSC, 20%を週 1 回皮下投与した際の血清中総 IgG の PK パラメータ及び AUC 比（170904 試験）

Epoch	PK パラメータ（単位）	幾何平均値 (95% CI)	中央値（最小値、最大値）
Epoch 2 (a) (N=18)	AUC (g·day/L)	108.33 (97.60, 120.24)	107.66 (78.54, 150.02)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	472.50 (411.07, 543.10)	515.01 (262.99, 738.86)
	CL/F (mL/kg/day)	2.12 (1.84, 2.43)	1.94 (1.35, 3.80)
	C_{max} (g/L)	17.31 (15.11, 19.82)	16.73 (11.31, 27.26)
	C_{min} (g/L)	13.85 (12.61, 15.21)	14.69 (10.24, 18.34)
	T_{max} (h)	54.19 (36.28, 80.92)	72.37 (20.30, 167.85)
Epoch 4 (b) (個別化用量) (N=60)	AUC (g·day/L)	115.21 (109.23, 121.52)	115.11 (73.26, 168.19)
	AUC/投与量 [(g·day/L)/(g/kg)]	536.05 (495.58, 579.82)	536.43 (311.18, 1141.54)
	CL/F (mL/kg/day)	1.87 (1.72, 2.02)	1.86 (0.88, 3.21)
	C_{max} (g/L)	19.31 (18.13, 20.57)	18.09 (12.16, 32.01)
	C_{min} (g/L)	14.00 (13.14, 14.91)	14.77 (5.15, 20.91)
	T_{max} (h)	78.68 (65.37, 94.70)	104.93 (18.77, 174.47)
	F1 (%) (90% CI) (N=49) (c)	108.6 (103.9, 113.4)	

出典：2.7.2 項、表 2.7.2-10

Epoch 2 では IGIV, 10%の 1 週間あたりの等価用量の 145%に相当する投与量で、Epoch 4 では個別化用量で IGSC, 20%（本剤）を週 1 回皮下投与した。本剤の 1 週間あたりの平均（算術）実投与量（SD）は Epoch 2 で 0.225（0.071）g/kg 及び Epoch 4 で 0.223（0.072）g/kg であった。

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、F1：AUC 比、h：時間、IgG：免疫グロブリン G、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液（本剤）、N：被験者数、PK：薬物動態、SD：標準偏差、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

(a) Epoch 2 では Epoch 1 での IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 145%に相当する投与量を週 1 回皮下投与した。PK は 12 歳以上の被験者を対象に 9 週目（9 回目投与時）に評価した。

(b) 12 歳未満の患児を含む。Epoch 4 では推定された血清中総 IgG トラフ濃度が得られるように被験者個々に投与量を調整した。Epoch 4 における PK はすべての被験者を対象に 17 週目（17 回目投与時）に評価した。

(c) AUC 比（F1）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。個別化用量の平均投与量は IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりに換算した等価用量の約 145%に相当した。

「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で本剤を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比として算出した F1 の点推定値は 108.6%（90% CI：[103.9, 113.4]%、N=49）で、個別化用量で本

剤を皮下投与した際に IGIV, 10%とほぼ同程度の曝露量が得られることが示された。本剤の PK プロファイルに年齢による影響は認められなかった（2.7.2 項、表 2.7.2-11）。

2.5.3.2.3.2 血清中総 IgG トラフ濃度

IGIV, 10%を静脈内投与した Epoch 1 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は 3 週間隔投与では 11.58 g/L（95% CI：[10.36, 12.94]、N=19）、4 週間隔投与では 10.19 g/L（95% CI：[9.55, 10.88] g/L、N=50）であり、3 週間隔と 4 週間隔投与の間に明らかな差は認められなかった（2.7.2 項、表 2.7.2-14）。

IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 145%に相当する投与量で本剤を週 1 回皮下投与した Epoch 2 終了時における血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は 14.77 g/L（95% CI：[13.86, 15.74] g/L、N=27）であり、調整用量で本剤を投与した Epoch 3 終了時における血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は 14.20 g/L（95% CI：[13.48, 14.96] g/L、N=66）であった。また、Epoch 4 において本剤を個別化用量で週 1 回、17 週間皮下投与した後の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は 14.49 g/L（95% CI：[13.84, 15.17] g/L、N=64）、40 週間皮下投与した Epoch 4 終了時における血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は 14.74 g/L（95% CI：[14.03, 15.48] g/L、N=57）であった（2.7.2 項、表 2.7.2-14）。

以上の結果から、血清中総 IgG トラフ濃度は本剤投与期間中、IGIV, 10%投与時の血清中総トラフ濃度と同程度又はやや高値で推移することが示された。なお、本剤投与後の血清中総 IgG トラフ濃度に年齢による影響は認められなかった（2.7.2.2.2.2（1）4）項参照）。

2.5.3.2.3.3 トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体

IGIV, 10%投与期間中、3 又は 4 週間隔投与で、臨床的に重要な 3 種の感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV）に対するトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）に臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.2 項、表 2.7.2-15）。

本剤による補充療法へ切り換えた以降、本剤投与期間（Epoch 2～Epoch 4）を通して特異抗体濃度は IGIV, 10%投与と同程度に維持された（2.7.2 項、表 2.7.2-15）。これらの値は 3 種の感染性病原体を阻害する特異抗体の最小濃度と報告されている破傷風菌トキソイドでは 0.01 IU/mL[2]、インフルエンザ菌 b 型では 0.15 μg/mL[3]及び HBV では 10 mIU/mL[5]を十分に上回る値であった。

2.5.3.2.4 160601 試験（IGSC, 10%、米国で実施した試験、参考資料）

非日本人 PID 患者に IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した 160601 試験で得られた血清中総 IgG の PK パラメータ及び AUC 比（F1）を表 2.5.3-6 に要約する。

表 2.5.3-6　IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した際の血清中総 IgG の PK パラメータ及び AUC 比（160601 試験）

Epoch	PK パラメータ（単位）	中央値（95% CI）
Epoch 2(a) (N=31)	AUC (g·day/L)	94.2 (83.8, 106.3)
	CL/F (mL/kg/day)	1.86 (1.61, 2.04)
	C_{max} (g/L)	14.5 (12.3, 16.4)
	C_{min} (g/L)	12.5 (11.3, 14.2)
	T_{max} (day)	4.8 (3.0, 4.9)
Epoch 3b (個別化用量) (b) (N=32)	AUC (g·day/L)	94.6 (80.4, 106.9)
	CL/F (mL/kg/day)	2.00 (1.84, 2.12)
	C_{max} (g/L)	14.1 (12.5, 16.3)
	C_{min} (g/L)	12.6 (10.6, 14.0)
	T_{max} (day)	2.9 (1.2, 3.2)
	F1 (%) (90% CI) (N=29) (c)	95.2 (92.3, 98.2)

出典：2.7.2 項、表 2.7.2-16

1 週間あたりの IGSC, 10%の平均（算術）実投与量（SD）は Epoch 2 で 0.182（0.0485）g/kg/週、Epoch 3b で 0.191（0.0520）g/kg/週であった。

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、F1：AUC 比、IgG：免疫グロブリン G、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 10%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%、N：被験者数、PK：薬物動態、SD：標準偏差、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

(a) Epoch 2 における PK は 12 歳以上の被験者を対象に 8 週目（8 回目投与時）に評価した。Epoch 2 では、IGIV, 10%の 1 週間あたりの等価用量の 130%を皮下投与した。

(b) Epoch 3b の平均投与量は IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりに換算した等価用量の 137.3%に相当した。PK は 12 歳以上の被験者を対象に 8 週目（8 回目投与時）に評価した。

(c) AUC 比（F1）は「IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で投与した際の 1 週間あたりに換算した AUC の幾何平均値」に対する「個別化用量で IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した際の AUC の幾何平均値」の比と定義した。

3 又は 4 週間隔で IGIV, 10%を静脈内投与した際の AUC と Epoch 3b における個別化用量（平均投与量で IGIV, 10%の 1 週間あたりの等価用量の約 137.3%に相当）で IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した際の F1 の点推定値は 95.2%（90% CI：[92.3%, 98.2]%、N=29）であり、IGSC, 10%を個別化用量で投与した場合、IGIV, 10%と同程度の曝露量が得られることが示された。

IGSC, 10%を皮下投与した各 Epoch での最終投与後に測定された血清中総 IgG トラフ濃度は、Epoch 間で明らかな差は認められず、IGSC, 10%投与期間中、IGIV, 10%と同程度又はやや高値で推移した（2.7.2 項、表 2.7.2-17）。なお、血清中総 IgG トラフ濃度に年齢による影響は認められなかった（2.7.2.2.2.3（2）項参照）。また、臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV）に対するトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）について、いずれの感染性病原体も Epoch 間で明らかな差は認められず、感染予防効果を示すと報告されている最小濃度である破傷風菌トキソイドでは 0.01 IU/mL[2]、インフルエンザ菌 b 型では 0.15 μg/mL[3]及び HBV では 10 mIU/mL[5]を十分に上回る値であった（2.7.2 項、表 2.7.2-18）。

2.5.3.3 母集団薬物動態解析

170903 試験と 170904 試験から得られた IGIV, 10%及び本剤を投与した被験者の血清中総 IgG 濃度に基づき実施した PPK 解析の結果、総 IgG の PK は 1 次吸収及び 1 次消失を伴う 1－コンパートメントモデルを用いて最も良く記述することができた。クリアランス（CL）

及び分布容積（V）に対する共変量探索の結果、体重が CL に対して影響を及ぼす共変量としてモデルに組み込まれた。最終モデルにおける CL 及び V の母集団推定値（個体間変動、CV%）はそれぞれ 0.00384 L/h（27.6%）及び 4.01 L（39.2%）であった（2.7.2 項、表 2.7.2-20）。

最終モデルを用いて、6 つの異なる投与間隔（1 日 1 回、隔日、3 日に 1 回、週 2 回、週 1 回及び隔週）で 4 週間隔投与に相当する等価用量（静脈内投与における同一月間用量）の本剤を皮下投与した際の定常状態下における曝露量を 170903 及び 170904 試験別にシミュレーションした結果、両試験とも投与間隔にかかわらず PID 患者における曝露量は同程度であると予測された（2.7.2.3.2 項参照）。

2.5.3.4 結論

日本人被験者を対象にした TAK-664-3001 試験において、IGIV 投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を投与した際の血清中総 IgG トラフ濃度は投与間隔（週 1 回又は隔週）にかかわらず、IGIV 投与時の血清中総 IgG トラフ濃度と同程度の濃度を維持することが示された。さらに、臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型）に対するトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）も投与期間中は予防効果が得られる濃度を十分に超える値で維持された。HBV は多様な遺伝子型があり、国内の分布は海外と異なっていると報告されており[6]、国内と海外で HBV を阻害する抗体濃度の相違が懸念されたが、国内で HBV に対する抗体価陽性と報告されている濃度は海外と同様に 10 mIU/mL[4]であり、本剤投与期間中はこの値を十分に上回る値で推移した。なお、HBV に対する特異抗体濃度は本剤による IgG 補充療法へ切り換えた後、大きく上昇し、隔週投与に変更した Epoch 3 において更に上昇した。

非日本人被験者を対象にした 170903 試験において、IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を投与した際の血清中総 IgG トラフ濃度は IGIV, 10%投与時のトラフ濃度と同程度の濃度を維持することが示された。また、臨床的に重要な感染性病原体である破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV に対するトラフにおける特異抗体濃度も本剤投与期間中、IGIV, 10%と同程度に、予防効果が得られる濃度を十分に上回る値を維持した。170903 試験において算出された本剤投与後の F は約 82%で、他の皮下注製剤で報告されている結果[7]と同様、本剤投与時では IGIV, 10%投与と比較してバイオアベイラビリティは低いものの、IGIV, 10%投与時と同程度の血清中総 IgG トラフ濃度が得られた。

170903 試験における平均（算術）投与量（0.125 g/kg/週）は、TAK-664-3001 試験における平均投与量（0.106～0.117 g/kg/週）とほぼ同じであった。そこで、両試験間での血清中総 IgG の PK 及びトラフ濃度を比較した結果、明らかな差はみられず（2.7.2 項、表 2.7.2-19）、各種感染性病原体に対する特異抗体濃度にも明らかな差は認められなかった。このことから、本剤の血清中総 IgG トラフ濃度を含む PK や特異抗体濃度には日本人及び非日本人被験者間で差はないと考えられた。一方、個別化用量が投与された 170904 試験では、平均投与量（0.223 g/kg/週）は他の 2 試験より高く、AUC や C_{max} などの用量依存的な PK パラメータは高値を示し、血清中総 IgG トラフ濃度も高い値で推移したが、用量非依存的なパラメータである AUC/投与量や CL/F は他の 2 試験とほぼ同程度の値を示し、本剤の PK における用量比例性が示唆された。

非日本人被験者を対象にした 170904 試験において、個別化用量（平均投与量が IGIV, 10%の 1 週間あたりの等価用量の約 145%に相当）で本剤を投与した際の AUC 比（F1）は約 108%であったことから、個別化用量で本剤を投与した場合、IGIV, 10%とほぼ同程度の曝露量が得られることが示された。この結果は、160601 試験において IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の約 137%に相当する投与量（個別化用量）で IGSC, 10%を週 1 回皮下投与した際の総 IgG の曝露量が IGIV, 10%投与時の 1 週間あたりに換算した曝露量に相当するとの結果からも裏付けられるものであった。

2.5.3.5 参考文献

[1] 出口松夫、鍵田正智、吉岡範、三輪芳弘、浅利誠志．各種静注用免疫グロブリン製剤におけるウイルス抗体価の比較評価．Pharma Medica. 2011:29;135-43.

[2] Perry AL, Hayes AJ, Cox HA, Alcock F, Parker AR. Comparison of five commercial anti-tetanus toxoid immunoglobulin G enzyme-linked immunosorbent assays. Clin Vaccine Immunol. 2009;16:1837-9.

[3] Granoff DM. Assessing efficacy of Haemophilus influenzae type b combination vaccines. Clin Infect Dis. 2001;33(Suppl 4):S278-87.

[4] Ogawa M, Akine D, Sasahara T. Comparison of hepatitis B vaccine efficacy in Japanese students: A retrospective study. Environ Health Prevent Med. 2019:24;80. http://doi.org/10.1186/s12199-019-0837-1.

[5] Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, Ly K, Hughes E, Jiles R, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for Hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. MMWR Recomm Rep. 2013;62:1-19.

[6] Tong S, Revill P. Overview of viral replication and genetic variability. J Hepatol. 2016;64:s4-16. doi:10.1016/j.jhep.2016.01.027.

[7] McCormack PL. Immune globulin subcutaneous (Human) 20%. In primary immunodeficiency. Drugs. 2012;72:1087-97.

2.5.4 有効性の概括評価

本剤の有効性は、成人及び小児の PID 患者を対象に実施した、国内第 3 相試験 1 試験（TAK-664-3001 試験）及び海外第 2/3 相試験 2 試験（170903 試験及び 170904 試験）で評価した。上記 3 試験を本承認申請の評価資料とした。

また、米国において 2 歳以上の PID 患者を対象に IGSC, 10%を皮下投与した第 2/3 相試験（160601 試験）で評価した有効性データを、本承認申請の参考資料とした。

本承認申請の臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。

本有効性概括評価では、評価資料である上記 3 試験（TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験）の有効性を評価する。

2.5.4.1 有効性評価項目

本承認申請の評価資料である 3 試験の概要を表 2.5.4-1 に示す。

海外試験である 170903 試験及び 170904 試験の主要評価項目は、VASBI の年間発現頻度である。しかし、海外試験の結果、これらの発現頻度は低かったこと及び日本での臨床試験の対象となる PID の被験者数が限られていることから、VASBI の発現頻度を主要評価項目として評価する臨床試験を日本で実施することは困難と考えられた。そのため、[redacted]を[redacted]とすること等について、[redacted]相談（[redacted]、受付番号[redacted]）及び[redacted]相談（[redacted]、受付番号[redacted]）において PMDA と合意を得た（2.5.1.5 項参照）。

TAK-664-3001 試験の主要目的は、Epoch 1 で用いた既存の IGIV 製剤を本剤に切り換えた後でも、IGIV 投与によって達成された血清中総 IgG トラフ濃度が維持されるかを評価することである。なお、VASBI の年間発現頻度は、本試験の副次的評価項目とした。

表 2.5.4-1　臨床的有効性に関する評価資料の概要（TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験）

	TAK-664-3001 試験（日本）	170903 試験（欧州）	170904 試験（米国、カナダ）
試験内容	第 3 相、PK、安全性、忍容性、有効性の評価	第 2/3 相、有効性、安全性、PK の評価	第 2/3 相、有効性、安全性、忍容性、PK の評価
試験対象	2 歳以上の PID 患者	2 歳以上の PID 患者	2 歳以上の PID 患者
治験薬	IGSC, 20%、IGIV	IGSC, 20%、IGSC, 16%、IGIV, 10%	IGSC, 20%、IGIV, 10%
用法及び用量	Epoch 1（13 週間）：添付文書に従い治験開始前に投与されていた IGIV と同じ投与量（0.2～0.6 g/kg）にて IGIV を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した。 Epoch 2（24 週間）：以下の 2 つの期間から構成された。 Epoch 2 治療期間 1（用量調整期間、前半の 12 週間）：治験開始前に投与されていた IGIV の投与量の 1 週間あたりの等価用量（0.05～0.2 g/kg）にて、IGSC, 20%を週 1 回皮下投与した。血清中総 IgG トラフ濃度を 5 g/L 以上に維持するために、必要な場合は IGSC, 20%（g/kg）の用量を調整した。 Epoch 2 治療期間 2（血清中総 IgG トラフ濃度評価期間を含む、後半の 12 週間）：IGSC, 20%を用量調整期間に設定した投与量にて週 1 回皮下投与した。 Epoch 3（12 週間）：IGSC, 20%を Epoch 2 の投与量を 2 倍にした 0.1～0.4 g/kg にて隔週で皮下投与した。	Epoch 1：IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で 13 週間若しくは IGSC, 16%を週 1 回又は隔週で 12 週間、治験開始前と同じ投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）にて投与した。 Epoch 2：Epoch 1 の投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）の 1 週間あたりの等価用量にて IGSC, 20%を週 1 回、51 週間皮下投与した。	Epoch 1：治験開始前と同じ投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）にて、IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与した。 Epoch 2：Epoch 1 での投与量の 1 週間あたりの等価用量の 145%に相当する投与量にて IGSC, 20%を週 1 回、12～16 週間皮下投与した。 Epoch 3：Epoch 2 で設定した調整用量にて IGSC, 20%を週 1 回、12 週間皮下投与した。 Epoch 4：Epoch 3 で決定された個別化用量にて IGSC, 20%を週 1 回、40 週間皮下投与した。

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、EQ-5D：EuroQol 5 dimensions、EQ-5D-3L：EuroQol 5 dimensions 3-level、HBV：B 型肝炎ウイルス、HRQoL：健康関連の生活の質、IgG：免疫グロブリン G、IGIV：静注用免疫グロブリン、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液、IV：静脈内、LQI：治療満足度、NA：該当なし、PEDS-QL：Pediatric quality of life inventory、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、PKAS：PK 解析対象集団、SC：皮下、SF-36：Short-Form 36、SF-36v2：Short-Form 36 version 2、T_{max}：最高血清中濃度到達時間、TSQM-9：薬物治療の満足度に関する質問票、VASBI：確認された急性重篤細菌感染

表 2.5.4-1　臨床的有効性に関する評価資料の概要（TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験）（続き）

	TAK-664-3001 試験（日本）	170903 試験（欧州）	170904 試験（米国、カナダ）
主要評価項目	PKAS における、Epoch 2 の治療期間 2（IGSC, 20%を週 1 回投与）及び Epoch 3（IGSC, 20%を隔週投与）で測定した血清中総 IgG トラフ濃度	ITT における Epoch 1 及び Epoch 2 の被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度。	ITT における Epoch 1、Epoch 2、Epoch 3 及び Epoch 4 の被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度。
副次評価項目	PK 評価項目： · Epoch 1 の IGIV 投与中の血清中総 IgG トラフ濃度 · Epoch 2 の IGSC, 20%の週 1 回投与における血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）の PK パラメータ：AUC、CL/F、C_{max}、C_{min} 及び T_{max} · Epoch 1、Epoch 2 及び Epoch 3 のトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、HBV）に対する特異抗体濃度（抗体価）	PK 評価項目： · トラフ濃度 a. Epoch 1 の IGIV, 10%又は IGSC, 16%の投与中約 3 ヵ月間及び Epoch 2 の IGSC, 20%投与後の血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）トラフ濃度 b. Epoch 1 の IGIV, 10%又は IGSC, 16%の投与中約 3 ヵ月間及び Epoch 2 の IGSC, 20%投与後のトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、HBV）に対する特異抗体濃度（抗体価） · 血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）の PK パラメータ：AUC、IV 投与後の CL 及び SC 投与後の CL/F、C_{max}、C_{min}、T_{max} 並びに絶対的バイオアベイラビリティ	PK 評価項目： · Epoch 4 の IGSC, 20%投与後の血清中総 IgG の AUC と Epoch 1 の IGIV, 10%投与後の血清中総 IgG の AUC（3 又は 4 週間隔で投与した時の AUC を 1 週間あたりに換算）から算出した AUC 比（対象：12 歳以上の被験者） · 血清中 IgG（総 IgG 及びサブクラス）のトラフ濃度並びにトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（例：破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、HBV）に対する特異抗体濃度（抗体価） · 血清中総 IgG 及び特異抗体（抗インフルエンザ菌 b 型）のその他の PK パラメータ：12 歳以上の被験者の場合、AUC、IV 投与後の CL、SC 投与後の CL/F、AUC 比、C_{max}、C_{min}、T_{max} 及び IV 投与の消失半減期（$t_{1/2}$）を含む。2 歳以上 12 歳未満の小児の場合、Epoch 4 での SC 投与後の AUC、CL/F、C_{max} 及び C_{min} を含む。 · Epoch 3 の投与量は、IGIV, 10%静脈内投与と同程度の AUC を得るために IGIV, 10%の投与量を 1 週間あたりの等価用量に換算したものとした。Epoch 1 及び Epoch 2 の PK データより Epoch 3 の投与量における血清中総 IgG トラフ濃度の上昇期待値を推定した。

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、EQ-5D：EuroQol 5 dimensions、EQ-5D-3L：EuroQol 5 dimensions 3-level、HBV：B 型肝炎ウイルス、HRQoL：健康関連の生活の質、IgG：免疫グロブリン G、IGIV：静注用免疫グロブリン、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液、ITT：Intent-to-treat、IV：静脈内、LQI：治療満足度、NA：該当なし、PEDS-QL：Pediatric quality of life inventory、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、PKAS：PK 解析対象集団、SC：皮下、SF-36：Short-Form 36、SF-36v2：Short-Form 36 version 2、T_{max}：最高血清中濃度到達時間、TSQM-9：薬物治療の満足度に関する質問票、VASBI：確認された急性重篤細菌感染

表 2.5.4-1　臨床的有効性に関する評価資料の概要（TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験）（続き）

	TAK-664-3001 試験（日本）	170903 試験（欧州）	170904 試験（米国、カナダ）
副次評価項目（続き）	有効性評価項目： · 被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度 · 被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度 · 疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった日数 · 抗生物質の投与日数 · 疾患又は感染による入院回数及び入院日数 · 疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関の受診回数	有効性評価項目： · 被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度 · 被験者 1 例あたりに換算した副鼻腔感染の年間発現頻度 · 被験者 1 例あたりに換算した発熱エピソードの年間発現頻度 · 疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった日数 · 抗生物質の投与日数 · 入院回数及び入院日数 · 疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関の受診回数	有効性評価項目： · 被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度 · 被験者 1 例あたりに換算した副鼻腔感染の年間発現頻度 · 被験者 1 例あたりに換算した発熱エピソードの年間発現頻度 · 被験者 1 例あたりに換算した、疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数 · 被験者 1 例あたりに換算した抗生物質の年間投与日数 · 被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による年間入院回数 · 被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による年間入院日数 · 被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関又は救急処置室への年間受診回数
	HRQoL、治療の満足度及び治療の好み： · HRQoL：PEDS-QL[1]、SF-36[2]、EQ-5D-3L Health Questionnaire[3] · 治療満足度（LQI[4][5]、TSQM-9 質問票[6]） · 治療の好み		HRQoL 及び治療の満足度： · HRQoL（PEDS-QL[1]、SF-36v2[2]） · 治療満足度（LQI[4][5]、TSQM-9 質問票[6]）

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、EQ-5D：EuroQol 5 dimensions、EQ-5D-3L：EuroQol 5 dimensions 3-level、HBV：B 型肝炎ウイルス、HRQoL：健康関連の生活の質、IgG：免疫グロブリン G、IGIV：静注用免疫グロブリン、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液、ITT：Intent-to-treat、IV：静脈内、LQI：治療満足度、NA：該当なし、PEDS-QL：Pediatric quality of life inventory、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、PKAS：PK 解析対象集団、SC：皮下、SF-36：Short-Form 36、SF-36v2：Short-Form 36 version 2、T_{max}：最高血清中濃度到達時間、TSQM-9：薬物治療の満足度に関する質問票、VASBI：確認された急性重篤細菌感染

表 2.5.4-1　臨床的有効性に関する評価資料の概要（TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験）（続き）

	TAK-664-3001 試験（日本）	170903 試験（欧州）	170904 試験（米国、カナダ）
探索的評価項目	NA	· 用量調整 · HRQoL（PEDS-QL[1]、SF-36[2]、EQ-5D Health Questionnaire[3]） · 治療満足度（LQI[4][5]） · 治療の好み · 投与手順のビデオ／写真撮影（任意）	· 用量調整 · 投与手順の写真撮影（任意）
症例数	スクリーニング 17 例 治験薬投与：17 例 IGSC, 20%投与：17 例 試験完了：15 例	スクリーニング：55 例 治験薬投与：49 例 IGSC, 20%投与：48 例 試験完了：45 例	スクリーニング：86 例 治験薬投与 77 例 IGSC, 20%投与：74 例 試験完了：67 例
添付資料番号	5.3.5.2-1	5.3.5.2-2	5.3.5.2-3

AUC：1 投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積、CL：クリアランス、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中濃度、EQ-5D：EuroQol 5 dimensions、EQ-5D-3L：EuroQol 5 dimensions 3-level、HBV：B 型肝炎ウイルス、HRQoL：健康関連の生活の質、IgG：免疫グロブリン G、IGIV：静注用免疫グロブリン、IGIV, 10%：静注用免疫グロブリン（ヒト）10%、IGSC, 16%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）16%、IGSC, 20%：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液、ITT：Intent-to-treat、IV：静脈内、LQI：治療満足度、NA：該当なし、PEDS-QL：Pediatric quality of life inventory、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、PKAS：PK 解析対象集団、SC：皮下、SF-36：Short-Form 36、SF-36v2：Short-Form 36 version 2、T_{max}：最高血清中濃度到達時間、TSQM-9：薬物治療の満足度に関する質問票、VASBI：確認された急性重篤細菌感染

2.5.4.1.1 TAK-664-3001 試験

TAK-664-3001 試験の主要評価項目は、PK 解析対象集団（PKAS）（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Section 9.7.1.1）における、Epoch 2 の治療期間 2（本剤を週 1 回皮下投与）及び Epoch 3（本剤を隔週皮下投与）で測定した血清中総 IgG トラフ濃度であった。副次評価項目には、PK 評価項目〔PK パラメータ、トラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（起因菌及びウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）〕、有効性評価項目〔被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度、被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度、疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった日数、抗生物質の投与日数、疾患又は感染による入院回数及び入院日数、疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関の受診回数〕、健康関連 QoL（HRQoL）、治療の満足度及び治療の好みであった（2.7.3.1.2.1（1）1）②項参照）。

2.5.4.1.2 170903 試験

170903 試験の有効性の主要評価項目は、ITT における被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度であった。副次評価項目は、PK 評価項目〔血清中総 IgG トラフ濃度、PK パラメータ及びトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（起因菌及びウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）〕、有効性評価項目〔被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度、疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった日数、抗生物質の投与日数、入院回数及び入院日数、疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関の受診回数等〕であった（2.7.3.1.2.1（2）1）②項参照）。探索的評価項目は、用量調整、HRQoL、治療満足度及び治療の好み等であった（2.7.3.1.2.1（2）1）③項参照）。

2.5.4.1.3 170904 試験

170903 試験と同様、170904 試験でも有効性の主要評価項目は、ITT における被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度であった。副次評価項目は、PK 評価項目〔血清中総 IgG トラフ濃度、PK パラメータ及びトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（起因菌及びウイルス）に対する特異抗体濃度（抗体価）〕、有効性評価項目〔被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度、被験者 1 例あたりに換算した、疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数、被験者 1 例あたりに換算した抗生物質の年間投与日数、被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による年間入院回数、被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による年間入院日数、被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関又は救急処置室への年間受診回数等〕、HRQoL 及び治療の満足度等であった（2.7.3.1.2.1（3）1）②項参照）。探索的評価項目は、用量調整等であった（2.7.3.1.2.1（3）1）③項参照）。

2.5.4.2 被験者背景

被験者背景の要約を表 2.5.4-2 に示す。TAK-664-3001 試験で本剤の投与を受けた被験者はすべてアジア人（日本人）で、男性が過半数を占めた。170903 試験及び 170904 試験で本剤の投与を受けた被験者では、白人が大多数で、男性が過半数を占めた。評価資料 3 試験で最も多く診断されたベースライン時の PID は CVID であった。

表 2.5.4-2　被験者背景の要約（TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験）

Parameter (a)	TAK-664-3001 試験	170903 試験	170904 試験
N (b)	17	49	77
Age			
Median	24.0	17.0	36.0
Min; Max	5; 69	2; 67	3; 83
Gender			
Male	58.8% (10/17)	61.2% (30/49)	51.9% (40/77)
Female	41.2% (7/17)	38.8% (19/49)	48.1% (37/77)
Race			
White/Caucasian	0	98.0% (48/49)	90.9% (70/77)
Black or African	0	0	3.9% (3/77)
Asian	100% (17/17) (c)	2.0% (1/49)	2.6% (2/77)
Multiple	0	0	2.6% (2/77)
Body weight (kg)			
Median	46.00	63.00	68.20
Min; Max	18.5; 85.1	12.85; 140	13.2; 161.8
Most common type of PIDs			
Common variable immunodeficiency	58.8% (10/17)	65.3% (32/49)	32.5% (25/77)
XLA (d)	41.2% (7/17) (e)	18.4% (9/49)	10.4% (8/77) (e)
Specific antibody deficiency	0	6.1% (3/49)	23.4% (18/77)

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 5 及び Table 6；添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 4、Table 5 及び Table 7；添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 4、Table 5 及び Table 7

(a) Parameters values at screening
(b) N = subjects treated with any investigational product
(c) Japanese
(d) X-linked agammaglobulinemia
(e) Congenital agammaglobulinemia - XLA

2.5.4.3 有効性の結果

PK パラメータ及びトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）の結果については 2.5.3 項参照。

2.5.4.3.1 TAK-664-3001 試験

2.5.4.3.1.1 主要評価項目－血清中総 IgG トラフ濃度

Epoch 1 期間中の血清中総 IgG トラフ濃度は、IGIV 3 週間隔及び 4 週間隔投与とも維持された。また、IGIV を 3 又は 4 週間隔で投与した際の血清中総 IgG トラフ濃度には明らかな差は認められなかった。

本剤による IgG 補充療法へ切り換えた後、投与間隔の差（週 1 回又は隔週）にかかわらず Epoch 2 及び Epoch 3 での本剤投与中及び終了時における血清中総 IgG トラフ濃度は、両 Epoch とも同程度の値で推移した。Epoch 2 及び Epoch 3 における本剤投与中及び投与終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、Epoch 2 の 21 週目（定常状態下）では 8.09 g/L（[7.29, 8.97] g/L、N=15）、Epoch 2 で試験を終了した被験者の Epoch 2 終了時では 9.15 g/L（[7.65, 10.9] g/L、N=10）、Epoch 3 終了時では 8.48 g/L（[7.60, 9.46] g/L、N=6）であった。なお、Epoch 3 に移行した被験者の Epoch 2 終了時（25 週目、Epoch 3 の投与直前）の幾何平均値（95% CI、N）は 8.38 g/L（[7.70, 9.11] g/L、N=6）であり、Epoch 3 終了時の値とほぼ一致した。また、各 Epoch の 3 時点から得られた血清中総 IgG トラフ濃度は、Epoch 間で同程度の値を示し、本剤への切換え後も IGIV で達成した血清中総 IgG トラフ濃度と同程度の値で推移することが示された（2.7.2.2.1.1 項参照）。

2.5.4.3.1.2 副次評価項目

以下に示す有効性評価項目の解析結果については 2.7.6 項、表 2.7.6.1-7 参照。

・被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度

被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値は、Epoch 1 では 0.00 件〔99% CI の上限：算出せず（NA）〕、Epoch 2 では 0.13 件（99% CI の上限：0.44 件）、Epoch 3 では 0.00 件（99% CI の上限：NA）、Epoch 2 及び Epoch 3 では 0.11 件（99% CI の上限：0.38 件）であった。規制当局のガイドラインで実質的に有効性を示すとされている VASBI の年間発現頻度の閾値は 1.0 件であり[7][8]、すべての Epoch でこの閾値を下回った。

Epoch 2 において、CVID を有する 4[redacted] 歳の男性被験者 1 例（5.9%）に 1 件の VASBI（細菌性肺炎）が発現した。当該 VASBI は抗生物質を含む薬物治療により入院を伴わず回復し、被験者は予定とおり試験を完了した。

・被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度

被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、Epoch 1 では 1.65 件（[0.73, 3.15]件）、Epoch 2 では 2.48 件（[1.34, 4.13]件）、Epoch 3 では 0.00 件（[0.00, NA]件）、Epoch 2 及び Epoch 3 では 2.04 件（[1.04, 3.56]件）であった。

・疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった日数

疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、Epoch 1 では 2.60 日（[1.02, 5.30]日）、Epoch 2 では 2.87 日（[1.37, 5.18]日）、Epoch 3 では 9.82 日（[2.80, 23.82]日）、Epoch 2 及び Epoch 3 では 4.09 日（[2.02, 7.23]日）であった。

・抗生物質の投与日数

抗生物質の年間投与日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、Epoch 1 では 4.01 日（[1.46, 8.54]日）、Epoch 2 では 5.87 日（[2.32, 11.93]日）、Epoch 3 では 3.07 日（[0.37, 10.74]日）、Epoch 2 及び Epoch 3 では 5.38 日（[2.10, 11.02]日）であり、IGIV の静脈内投与（Epoch 1）と本剤の皮下投与（Epoch 2 及び Epoch 3）で差はなかった。

・疾患又は感染による入院回数及び入院日数

Epoch 2 でのみ 1 例に 1 件の疾患又は感染による入院が認められたが、有害事象によるものではなく、被験者の便宜のためであった。

・疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関の受診回数

疾患又は感染による至急の医療機関の年間受診回数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、Epoch 1 では 1.18 回（[0.38, 2.68]回）、Epoch 2 では 2.35 回（[0.91, 4.82]回）、Epoch 3 では 0.61 回（[0.07, 2.15]回）、Epoch 2 及び Epoch 3 では 2.04 回（[0.78, 4.24]）回であり、IGIV の静脈内投与（Epoch 1）と本剤の皮下投与（Epoch 2 及び Epoch 3）で大きな差はなかった。救急処置室への受診はなかった。

・QoL、治療満足度及び治療の好み

HRQoL〔Pediatric quality of life inventory（PEDS-QL）、Short-Form 36（SF-36）及び EuroQol 5 dimensions 3-level（EQ-5D-3L）Health Questionnaires〕及び治療満足度〔life quality index（LQI）及び Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9（TSQM-9）〕のスコアは、ベースラインと Epoch 2 又は Epoch 3 の各試験終了時（EOS）／早期終了時（ET）で同様であり、治療に満足である可能性を示すスコア範囲の上部で推移した。また、治療の好みにおいては、全般的に被験者は IGIV による IgG 補充療法よりも本剤による IgG 補充療法を好み、Epoch 2 の EOS/ET では大多数が、Epoch 3 の EOS/ET では全例が本剤による IgG 補充療法の継続を選択すると回答した（2.7.3.2.1.1（2）3）項参照）。

2.5.4.3.2 170903 試験

2.5.4.3.2.1 主要評価項目－VASBI 年間発現頻度

本剤についての VASBI の年間発現頻度（Poisson 分布最尤点推定値：0.022 件、99% CI の上限：0.049）は、事前に規定した関連規制ガイドラインで示された閾値（VASBI 1.0 件／年）[7][8]を統計学的に有意に下回った（p<0.0001）。

XLA を有する [redacted] 歳の被験者 1 例に計 2 件の VASBI（細菌性肺炎）が報告された。1 件目は IGSC, 16%投与期間中に、2 件目は本剤投与期間中に発現したが、いずれも入院治療により回復した（2.7.3.2.1.2（1）項参照）。

2.5.4.3.2.2 副次評価項目

・血清中総 IgG トラフ濃度

IGIV, 10%の 4 週間隔静脈内投与及び IGSC, 16%の週 1 回又は隔週皮下投与で得られた血清中総 IgG トラフ濃度は、本剤の週 1 回皮下投与に切り換えた際においても明らかな変化は認められなかった。本剤投与時 6 週間（21 週から 27 週）にわたる本剤投与期間中の定常状態下における血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は 8.73 g/L（[8.13, 9.38] g/L、N=46）で、最終投与後の値は 8.27 g/L（[7.48, 9.13] g/L、N=40）であり、投与期間中、血清中総 IgG トラフ濃度は維持されることが示された（2.7.2.2.2.1（2）項参照）。

以下に示す有効性評価項目の解析結果については 2.7.6 項、表 2.7.6.2-7 参照。

・被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度

被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度は、IGIV, 10%投与期で 6.29 件、IGSC, 16%投与期で 8.92 件、本剤投与期で 4.38 件であり、本剤投与期での発現頻度がわずかに低かった。また、被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95%CI）は IGIV, 10%投与期で 6.29 件（[4.20, 8.99]件）、IGSC, 16%投与期で 8.92 件（[6.36, 12.09]件）、本剤投与期で 4.38 件（[3.38, 5.56]件）であり、傾向は同様であった。

・疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった日数

被験者 1 例あたりに換算した、疾患又は感染症により通学又は出勤できなかった年間日数は、IGIV, 10%投与期で 10.69 日、IGSC, 16%投与期で 50.42 日、本剤投与期で 15.55 日であった。

・抗生物質の投与日数

被験者 1 例あたりに換算した、抗生物質の年間投与日数は、IGIV, 10%投与期で 19.59 日、IGSC, 16%投与期で 54.34 日、本剤投与期で 18.11 日であった。

・入院回数及び入院日数

被験者 1 例あたりに換算した年間入院回数及び年間入院日数は、IGIV, 10%投与期で、それぞれ 0.12 回及び 0.12 日、IGSC, 16%投与期で、それぞれ 0.54 回及び 2.43 日、本剤投与期で、それぞれ 0.15 回及び 1.66 日であった

・疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関の受診回数

被験者 1 例あたりに換算した感染症又は他の疾患による至急の医療機関への年間受診回数は、IGIV, 10%投与期で 5.11 回、IGSC, 16%投与期で 7.57 回、本剤投与期で 3.77 回であった。

2.5.4.3.2.3 探索的評価項目

・HRQoL、治療満足度及び治療の好み

HRQoL〔PEDS-QL、SF-36 及び EuroQol 5 dimensions（EQ-5D）〕及び治療満足度（LQI）スコアは、治療に満足である可能性を示すスコア範囲の上部で推移した。また、治療の好みにおいては、被験者の大多数（48 例中 42 例）は「本剤が好ましい」と回答し、1 例は他の皮下投与製剤による治療が、残り 5 例は静脈内投与が好ましいと回答した（2.7.3.2.1.2（3）2）項参照）。

2.5.4.3.3 170904 試験

2.5.4.3.3.1 主要評価項目－VASBI 年間発現頻度

IGIV, 10%投与期間中（Epoch 1）は VASBI の報告はなかった。本剤の週 1 回投与期間中における VASBI の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値〔0.012 件（99%CI の上限：0.024、Epoch 2 から Epoch 4）〕は、事前に規定した関連規制ガイドラインで示された閾値（VASBI 1.0 件／年）[7][8]を統計学的に有意に下回った（p<0.0001）。

本剤投与期間中の Epoch 4 で、特異抗体産生不全症の 7[redacted] 歳の被験者に VASBI とされた肺炎が 1 件報告された。本事象は入院治療により回復した（2.7.3.2.1.3（1）項参照）。

2.5.4.3.3.2 副次評価項目

・血清中総 IgG トラフ濃度

IGIV, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した Epoch 1 の最終測定時における血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は 3 週間隔では 11.58 g/L（[10.36, 12.94] g/L、N=19）及び 4 週間隔では 10.19 g/L（[9.55, 10.88] g/L、N=50）であり、3 週間隔と 4 週間隔投与で同程度であった。

個別化用量で本剤を皮下投与した Epoch 4 で、17 週間投与した際の定常状態下における血清中総 IgG トラフ濃度及び Epoch 4 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（95% CI、N）は、それぞれ 14.49 g/L（[13.84, 15.17] g/L、N=64）及び 14.74 g/L（[14.03, 15.48] g/L、N=57）であった。

本剤投与期間中の血清中総 IgG トラフ濃度は IGIV, 10%を投与した際の値と同程度又は上回る値を示した（2.7.2.2.2.2（1）4）項参照）。

以下に示す有効性評価項目の解析結果については 2.7.6 項、表 2.7.6.3-4 参照。

・被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度

被験者 1 例あたりに換算したすべての感染症の年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 3.86 件（[2.77, 5.22]件）、本剤投与期で 2.41 件（[1.89, 3.03]件）であり、IGIV, 10%の効果が維持されたと考えられた。

・被験者 1 例あたりに換算した、疾患又は感染により通学又は出勤できなかった、若しくは通常の日常生活動作を行うことができなかった年間日数

被験者 1 例あたりの疾患又は感染症により通学又は出勤できなかった、並びに通常の日常生活ができなかった年間日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 3.20 日（[1.88, 5.03]日）、本剤投与期で 1.16 日（[0.70, 1.79]日）であった。

・被験者 1 例あたりに換算した抗生物質の年間投与日数

被験者 1 例あたりにおける抗生物質の年間投与日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 63.20 日（[43.39, 88.29]日）、本剤投与期で 57.59 日（[40.71, 78.59]日）であった。

・被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による年間入院回数

被験者 1 例あたりに換算した年間入院回数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 0.05 回（[0.02, 0.10]回）、本剤投与期で 0.02 回（[0.01, 0.04]回）であった。

・被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による年間入院日数

被験者 1 例あたりに換算した年間入院日数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 0.20 日（[0.08, 0.42]日）、本剤投与期で 0.11 日（[0.05, 0.20]日）であった。

・被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染による至急の（緊急又は規定外）医療機関又は救急処置室への年間受診回数

被験者 1 例あたりに換算した疾患又は感染症による至急の（緊急又は予定外）医療機関又は救急処置室への年間受診回数の Poisson 分布最尤点推定値（95% CI）は、IGIV, 10%投与期で 1.73 回（[1.03, 2.68]回）、本剤投与期で 0.86 回（[0.54, 1.28]回）であった。

・HRQoL 及び治療満足度

HRQoL 及び治療満足度の評価項目のうち、TSQM-9 及び LQI は、IGIV, 10%投与期と比較して、本剤投与期で統計学的に有意な改善を示した（2.7.3.2.1.3（2）3）項参照）。

2.5.4.4 用量選択

PID 患者に対する IgG 補充療法としての本剤の投与量は、患者の体重、IgG トラフ濃度及び感染症の転帰に基づいて個別に決定されるべきであり[9]、肺感染症のリスク低減のエビデンスに基づき、IgG トラフ濃度の治療効果の許容下限値は 5 g/L とされている[10]。また、IgG トラフ濃度については、感染防御を達成するために必要な濃度は被験者によって異なり、最終的には臨床的アウトカムに基づいて IgG の投与量を個別に調整する必要があると報告されている[11]。

本剤の臨床試験においては、患者の IgG トラフ濃度が閾値 5 g/L を下回った場合、又は臨床反応から感染防御を達成するために IgG の投与量を個別に調整する必要があると判断された場合、IgG の投与量を調整することとした。

・TAK-664-3001 試験

Epoch 2 において、IGIV 投与量の 1 週間あたりの等価用量（ただし、血清中総 IgG トラフ濃度が≥5 g/L となるよう必要な場合は用量を調整）にて本剤を週 1 回皮下投与したときの用量の平均値（SD）は 0.106（0.038）g/kg/週であった。また、Epoch 3 において、Epoch 2 の等価用量（Epoch 2 の 1 週間あたりの用量を 2 倍にした用量）で本剤を隔週皮下投与したときの用量の平均値（SD）は 0.117（0.020）g/kg/週であった（2.7.6.1（2）2）①項参照）。これらの用量で本剤が投与された結果、投与間隔の差（週 1 回又は隔週）にかかわらず Epoch 2 及び Epoch 3 の投与中及び終了時点における血清中総 IgG トラフ濃度は両 Epoch とも IGIV 投与期と同様の値で推移した（2.5.3.2.1.1 項参照）。また、VASBI 及びすべての感染症の年間発現頻度は低値であった。

・170903 試験

170903 試験では、本剤投与前における IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を週 1 回 51 週間投与し、用量の平均値（SD）は 0.125（0.042）g/kg/週であった。この用量で本剤が投与された結果、血清中総 IgG トラフ濃度は、本剤投与前の IGIV, 10%又は IGSC, 16%（0.3～1 g/kg/4 週）の投与期と同程度に推移した（2.5.3.2.2.2 項参照）。また、本試験の主要評価項目を満たし有効性が示された。

・170904 試験

170904 試験では、本剤を本剤投与前の IGIV, 10%と同程度の曝露量を達成するように設定した調整用量で週 1 回、その後、期待されるトラフ濃度が得られるように個々に調整した個別化用量で週 1 回、本剤を合計 52～68 週間投与した。個別化用量の平均値（SD）は 0.223（0.072）g/kg/週であった。この用量で本剤が投与された結果、血清中総 IgG トラフ濃度は IGIV, 10%を投与した際の値と同程度又はやや高値で推移した（2.5.3.2.3.2 項参照）。また、本試験の主要評価項目を満たし、有効性が示された。

2.5.4.5 有効性の結論

TAK-664-3001 試験における週 1 回又は隔週での本剤の皮下投与では、3 週又は 4 週間隔での IGIV 製剤投与期と同様の血清中総 IgG トラフ値が得られていたことから、IGIV 療法から本剤皮下投与への切換えは、IGIV 製剤の週 1 回又は隔週の等価用量による本剤の投与で血清中総 IgG トラフ濃度を低下させないことを示した（2.5.3.2.1.1 項参照）。

また、VASBI 及びすべての感染症の年間発現頻度が低かったことから有効性が示された。さらに、その他の有効性評価項目、HRQoL、治療満足度及び治療の好みの評価も良好であり、本剤投与による治療を支持する結果であった（2.7.3.2.1.1（2）2）項参照）。

なお、本剤投与における総 IgG の PK パラメータ及びトラフ濃度、並びにトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、HBV）に対

する特異抗体濃度（抗体価）の結果は、170903 試験の結果と同様の傾向を示した（2.7.2.3.1 項参照）。これらのことから、以下に示す海外試験の有効性の結果は、日本人における本剤の有効性を支持すると考えられた。

海外第 2/3 相試験（170903 試験及び 170904 試験）においては、事前に定義した関連規制ガイドラインで示された基準よりも低い VASBI の年間発現頻度を示したことから、本剤の有効性が実証された。また、本剤投与の有効性は、すべての感染症の年間発現頻度が低かったこと、総 IgG 及び感染性病原体に対する特異抗体の予防効果が得られるとされるトラフ濃度が維持されたことによっても示された。また、HRQoL、治療の満足度及び治療の好みの評価では、ほとんどの被験者が本剤投与に対して全体的にポジティブな評価をしていることが示された。さらに、170903 試験では合計 51 週間及び 170904 試験では合計 52 から 68 週間の本剤投与期間中において効果が持続されていることが示唆された（2.7.3.5 項参照）。

以上より、本剤は PID 患者に対する補充療法として有効であると考えられる。

2.5.4.6 参考文献

[1] Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Med Care. 1999;37:126-39.

[2] Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30:473-83.

[3] Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. Med Care. 2005. 43:203-20.

[4] Daly PB, Evans JH, Kobayashi RH, Kobayashi AL, Ochs HD, Fischer SH, et al. Home-based immunoglobulin infusion therapy: quality of life and patient health perceptions. Ann Allergy. 1991;67:504-10.

[5] Nicolay U, Haag S, Eichmann F, Herget S, Spruck D, Gardulf A. Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. Qual Life Res. 2005;14:1683-91.

[6] Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers MP, Morisky DE, Gemmen E. Validation of an abbreviated treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. Health Qual Life Outcomes. 2009;7:36.

[7] Committee for Medical Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 4.:2022. Sited 26 Aug 2022. Web Link: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-4_en.pdf（添付なし）

[8] 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. Sited 10 Nov 2021. Web Link:

https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm078526.pdf（添付なし）

[9] Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1354-60.

[10] Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. Lancet. 1987;329:1075-7.

[11] Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:210-2.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価方法

本剤の安全性評価には主に 3 つの評価試験（TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験）を用い、参考試験（160601 試験）の結果は補足的に記述した。各試験の結果は各試験の治験総括報告書に示した。安全性の評価結果の要約は 2.7.4 項に示した。安全性は有害事象の発現、忍容性事象、臨床的に意味のある臨床検査値（血液学及び臨床化学検査）、身体所見及びバイタルサインを用いて評価した。

薬剤が有する薬理学的分類に特徴的な有害作用

本項では下記の事象に注目した。

（1）過敏症

Ig の皮下又は静脈内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にはアナフィラキシー反応のリスクが考えられる。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[1][2]（本剤は 280 μg/mL 以下の IgA を含み、IgA の平均濃度は 80 μg/mL である）。正常なヒトの血液又は血漿から製造された Ig 製剤はまれに、過去の投与で忍容性を示した患者であっても、血圧の低下を伴ったアナフィラキシー反応を誘発することがある。

（2）ウイルス及び他の感染媒介因子の伝播

ヒト血漿から製造される本剤は感染因子〔例：ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）〕の伝播リスクを有する可能性がある。これは未知又は新たに出現したウイルス及びその他の病原体にも該当する。

ヒトの血液又は血漿から製造される医薬品の使用で起こる感染を予防するための標準的な措置には、ドナーの選択、個人からの供血及び血漿プールにおける特定の感染マーカーのスクリーニング並びにウイルスの不活化／除去に有効な製造工程がある。これらの措置は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、HBV 及び C 型肝炎ウイルス（HCV）などのエンベロープ型ウイルス並びに A 型肝炎ウイルス及びヒトパルボウイルス B19 などの非エンベロープ型ウイルスに効果があると考えられている[3]。しかし、このような措置をしていても、ヒトの血液又は血漿から製造される医薬品を投与する場合、感染性物質が排除しきれていない可能性は完全には否定できない。本剤の製造における措置は 2.7.1.1 項参照。

（3）溶血の可能性

IGSC, 20%は血液型抗体を含有しており、これらの抗体が溶血素として作用し、Ig による赤血球の in vivo コーティングを促すことがある。これにより直接抗グロブリン試験（クームス試験）が陽性となる場合がある[4]。IgG 補充療法後、赤血球捕捉の亢進によって遅発性溶血性貧血が発現することがあり、血管内溶血による急性溶血が報告されている[5]。IGI, 10%による IgG 補充療法では血管内溶血を伴った急性溶血が報告されて

いる。しかし本剤の規格では単量体及び二量体が少なくとも 95%を占めるように規定されているため、溶血素の混入による溶血リスクは最小化されている。

（4）血栓性及び血栓塞栓性の事象

一般的に、血栓性の事象及び血栓塞栓性の事象は Ig 治療との関連性とともに報告されている[6][7]。

（5）腎障害

Ig 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[8][9]。なお、本剤はスクロースを含まない（1.6 項内の本剤 Summary of Product Characteristics の Section 6.1 参照）。

（6）無菌性髄膜炎症候群

無菌性髄膜炎症候群（AMS）は Ig 治療と関連して発現することが報告されている[10]。

（7）肝機能障害、黄疸

肝機能障害、黄疸は、発現機序は不明であるが、Ig 治療と関連して発現することが知られている。

（8）血小板減少

血小板減少は、発現機序は不明であるが、Ig 治療と関連して発現することが知られている。

（9）肺水腫

肺水腫は、発現機序は不明であるが、Ig 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考えられる[11][12]。Ig 治療と関連して当該事象が発現することが知られている。

動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報

本剤は動物モデルの単回及び反復投与試験において毒性を示さず、忍容性は良好であった。本剤で用いた賦形剤は IGIV, 10%と同じものであり、安全であることが確認されている（2.4 項参照）。

2.5.5.2 医薬品への曝露状況

本剤の臨床開発プログラム中、合計 139 例の PID を有する被験者が本剤による治療を受けた。TAK-664-3001 試験では 17 例の被験者が、Epoch 1 で投与した IGIV 投与量の 1 週間あたりの等価用量で週 1 回、本剤の投与を受け〔IgG トラフ濃度を 5 g/L 以上に維持するために必要な場合は、IGSC, 20%（mg/kg）の用量を調節〕（Epoch 2 治療期間 1）、その後 Epoch 2 治療期間 1 で調整した用量で週 1 回、本剤の投与を受けた（Epoch 2 治療期間 2）。

このうち 7 例の被験者が、Epoch 2 治療期間 2 の 2 倍の用量かつ隔週の頻度で、本剤の投与を受けた（Epoch 3）。170903 試験では 48 例の被験者が、Epoch 1 で投与した IGIV, 10%又は IGSC, 16%投与量の 1 週間あたりの等価用量で週 1 回、本剤の投与を受けた（Epoch 2）。170904 試験では 74 例の被験者が、IGIV, 10%と同程度の曝露量を達成するように設定した調整用量で週 1 回、その後、期待されるトラフ濃度が得られるように個々に調整した個別化用量で週 1 回、本剤の投与を受けた。

さらに、160601 試験（参考試験）において、47 例の被験者が IGSC, 10%の投与を受けた。TAK-664-3001 試験、170903 試験、170904 試験又は 160601 試験における、被験者 1 例あたりの被験薬（本剤又は IGSC, 10%）への曝露量を 2.7.4 項、表 2.7.4-2 に要約した。

2.5.5.3 有害事象の要約

（1） TAK-664-3001 試験

TAK-664-3001 試験における有害事象の要約を表 2.5.5-1 に示した。

表 2.5.5-1 有害事象の要約（TAK-664-3001 試験：All-Treated Set）

Category	Epoch (a) (N) (b)	n (%) m (c)	Number of Events Per Infusion	Number of Events Per Subject	Number of Events Per Subject-Year
Any SAE	Epoch 1 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 2 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 3 (N=7)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 2/3 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
Related SAE	Epoch 1 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 2 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 3 (N=7)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 2/3 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
Any AE Excluding Infections	Epoch 1 (N=17)	9 (52.9) 31	0.425	1.824	7.314
	Epoch 2 (N=17)	15 (88.2) 73	0.183	4.294	9.519
	Epoch 3 (N=7)	3 (42.9) 4	0.095	0.571	2.455
	Epoch 2/3 (N=17)	15 (88.2) 77	0.175	4.529	8.282
Any Related AE Excluding Infections	Epoch 1 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 2 (N=17)	12 (70.6) 48	0.121	2.824	6.259
	Epoch 3 (N=7)	2 (28.6) 3	0.071	0.429	1.842
	Epoch 2/3 (N=17)	12 (70.6) 51	0.116	3.000	5.485
Any Temporally Associated AE Excluding Infections (d)	Epoch 1 (N=17)	6 (35.3) 16	0.219	0.941	3.775
	Epoch 2 (N=17)	13 (76.5) 58	0.146	3.412	7.563
	Epoch 3 (N=7)	2 (28.6) 3	0.071	0.429	1.842
	Epoch 2/3 (N=17)	13 (76.5) 61	0.139	3.588	6.561
Any Related Temporally Associated AE Excluding Infections (d)	Epoch 1 (N=17)	0 (0.0) 0	0	0	0
	Epoch 2 (N=17)	10 (58.8) 42	0.106	2.471	5.477
	Epoch 3 (N=7)	2 (28.6) 3	0.071	0.429	1.842
	Epoch 2/3 (N=17)	10 (58.8) 45	0.102	2.647	4.840

出典：添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 20～Table 24、Table 14.3.1.5.2、Table 14.3.1.6.1、Table 14.3.1.16.2 及び Table 14.3.1.17.1

AE: adverse event, IGIV = immunoglobulin administered intravenously, IGSC, 20% = Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution, SAE: serious adverse event

(a) Epoch 1 = IGIV treatment, Epoch 2 = IGSC, 20% weekly treatment, Epoch 3 = IGSC, 20% biweekly treatment, Epoch 2/3 = Epoch 2 + Epoch 3

(b) N = number of subjects in the corresponding subset

(c) n = number of subjects experiencing the event, m = number of events, Percentages are based on N

(d) Temporally associated AEs are defined as any AE that begin during study drug administration or within 72 hours of completion of study drug administration.

本試験中、重篤な有害事象は報告されなかった。本剤による IgG 補充療法中（Epoch 2/3）、有害事象（感染症を除く）は 15/17 例（88.2%）に 77 件報告された。本剤による IgG 補充療法中（Epoch 2/3）、治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）は 12/17 例（70.6%）に 51 件報告され、すべての重症度は軽度で、中等度や重度のものはなく、転帰は回復であった。本剤による IgG 補充療法中（Epoch 2/3）、治験薬投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象（TAAE）（感染症を除く）は 13/17 例（76.5%）に 61 件報告された（2.7.4.2.1（1）項参照）。

（2）170903 試験

170903 試験における有害事象の要約を表 2.5.5-2 に示した。

表 2.5.5-2　有害事象の要約（170903 試験：Safety Analysis Set）

Category	Treatment	By Subject (a) n (%)	By Infusion (b) n (%)	AEs/ Rate per year (c) n (rate)	Rate per Infusion (d)
Serious Adverse Events	IGIV, 10%	2 of 33 (6.1) (e)	2 of 139 (1.4) (e)	2 (0.24) (e)	0.014 (f)
	IGSC, 16%	2 of 16 (12.5) (e)	2 of 181 (1.1) (e)	2 (0.54) (e)	0.006 (f)
	IGSC, 20%	6 of 48 (12.5) (e)	7 of 2349 (0.3) (e)	8 (0.18) (e)	0.003 (f)
Related Serious Adverse Events	IGIV, 10%	0 of 33 (0.0) (e)	0 of 139 (0.0) (e)	0 (0.00) (e)	NA (f)
	IGSC, 16%	0 of 16 (0.0) (e)	0 of 181 (0.0) (e)	0 (0.00) (e)	NA (f)
	IGSC, 20%	0 of 48 (0.0) (e)	0 of 2349 (0.0) (e)	0 (0.00) (e)	NA (f)
Non-Serious AEs Excluding Infections	IGIV, 10%	24 of 33 (72.7)	52 of 139 (37.4)	99 (11.76)	0.712
	IGSC, 16%	12 of 16 (75.0)	27 of 181 (14.9)	35 (9.46)	0.193
	IGSC, 20%	41 of 48 (85.4)	347 of 2349 (14.8)	524 (11.48)	0.223
Related Non-Serious AEs Excluding Infections	IGIV, 10%	7 of 33 (21.2)	17 of 139 (12.2)	24 (2.85)	0.173
	IGSC, 16%	5 of 16 (31.3)	9 of 181 (5.0)	11 (2.97)	0.061
	IGSC, 20%	20 of 48 (41.7)	183 of 2349 (7.8)	237 (5.19)	0.101
Non-Serious TAAEs Excluding Infections (g)	IGIV, 10%	12 of 33 (36.4)	26 of 139 (18.7)	39 (4.63)	0.281
	IGSC, 16%	9 of 16 (56.3)	16 of 181 (8.8)	20 (5.41)	0.110
	IGSC, 20%	35 of 48 (72.9)	274 of 2349 (11.7)	380 (8.32)	0.162
Related Non-Serious TAAEs Excluding Infections (g)	IGIV, 10%	7 of 33 (21.2)	17 of 139 (12.2)	24 (2.85)	0.173
	IGSC, 16%	5 of 16 (31.3)	9 of 181 (5.0)	10 (2.70)	0.055
	IGSC, 20%	20 of 48 (41.7)	182 of 2349 (7.7)	235 (5.15)	0.100

出典：添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 23、Table 25、Table 32、Table 66、Table 67、Table 68 及び Table 69

AE: adverse event, IGIV, 10%: Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered intravenously, IGSC, 16%: IGI, 16% administered SC, IGSC, 20%: Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution, NA: not applicable, TAAE: temporally-associated adverse event

(a) Number of affected subjects and percentage of subjects.
(b) Number of affected infusions and percentage of infusions.
(c) Rate per year=Number of AEs divided by the total number of subject-years under treatment.
(d) Total number of AEs divided by the total number of infusions under treatment.
(e) Including infections.
(f) Excluding infection.
(g) TAAEs are defined as AEs that begin during the infusion or within 72 hours of completion of the infusion.

本剤による IgG 補充療法中、6/48 例（12.5%）に 8 件の重篤な有害事象が報告され、そのうち 2 件は治験担当医師により重度と判断された。これら 2 件の重度の重篤な有害事象は急性心筋梗塞及び心室細動であり、いずれも同一の被験者にて報告された。両事象とも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。本試験中、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は報告されなかった。本剤による IgG 補充療法中、非重篤な有害事象（感染症を除く）は 41/48 例（85.4%）に 524 件報告され、そのうち 2 件は治験担当医師により重度と判断された。これら 2 件の重度の非重篤な有害事象は、てんかん 1 件及び頭痛 1 件であり、それぞれ別の被験者にて報告された。両事象とも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。本剤による IgG 補充療法中、治験薬と関連ありと判断された非重篤な有害事象（感染症を除く）は 20/48 例（41.7%）に 237 件報告された。これらの重症度はすべて

軽度又は中等度であり、重度なものはなく、中等度の後天性リポジストロフィー1 件を除きすべて回復した。本剤による IgG 補充療法中、非重篤な TAAE（感染症を除く）は 35/48 例（72.9%）に 380 件報告された（2.7.4.2.1（2）項参照）。

（3）170904 試験

170904 試験における有害事象の要約を表 2.5.5-3 に示した。

表 2.5.5-3　有害事象の要約（170904 試験：Safety Analysis Set）

Category	Treatment	By Subject (a) n (%)	By Infusion (b) n (%)	AEs/ Rate per year (c) n (rate)	Rate per Infusion (d)
Serious Adverse Events	IGIV, 10% IGSC, 20%	1 of 77 (1.3) (e) 2 of 74 (2.7) (e)	1 of 324 (0.3) (e) 2 of 4327 (0.0) (e)	1 (0.05) (e) 2 (0.02) (e)	0.003 (f) <0.001 (f)
Related Serious Adverse Events	IGIV, 10% IGSC, 20%	1 of 77 (1.3) (e) 0 of 74 (0.0) (e)	1 of 324 (0.3) (e) 0 of 4327 (0.0) (e)	1 (0.05) (e) 0 (0.00) (e)	0.003 (f) NA (f)
Non-Serious AEs Excluding Infections	IGIV, 10% IGSC, 20%	51 of 77 (66.2) 57 of 74 (77.0)	96 of 324 (29.6) 343 of 4327 (7.9)	180 (9.15) 466 (5.57)	0.556 0.108
Related Non-Serious AEs Excluding Infections	IGIV, 10% IGSC, 20%	28 of 77 (36.4) 28 of 74 (37.8)	55 of 324 (17.0) 123 of 4327 (2.8)	80 (4.07) 157 (1.88)	0.247 0.036
Non-Serious TAAEs Excluding Infections (g)	IGIV, 10% IGSC, 20%	34 of 77 (44.2) 46 of 74 (62.2)	64 of 324 (19.8) 207 of 4327 (4.8)	97 (4.93) 274 (3.27)	0.299 0.063
Related Non-Serious TAAEs Excluding Infections (g)	IGIV, 10% IGSC, 20%	26 of 77 (33.8) 26 of 74 (35.1)	52 of 324 (16.0) 120 of 4327 (2.8)	77 (3.92) 153 (1.83)	0.238 0.035

出典：添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 25、Table 27、Table 32、Table 56、Table 65 及び Table 66

AE: adverse event, IGIV, 10%: Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered intravenously, IGSC, 20%: Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution, NA: not applicable, TAAE: temporally-associated adverse event

(a) Number of affected subjects and percentage of subjects.
(b) Number of affected infusions and percentage of infusions.
(c) Rate per year=Number of AEs divided by the total number of subject-years under treatment.
(d) Total number of AEs divided by the total number of infusions under treatment.
(e) Including infections.
(f) Excluding infections.
(g) TAAEs are defined as AEs that begin during the infusion or within 72 hours of completion of the infusion.

本剤による IgG 補充療法中、2/74 例（2.7%）に 2 件の重篤な有害事象（肺腺癌及び肺炎）が報告されたが、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。このうち肺腺癌 1 件は治験担当医師により重度と判断された。本剤による IgG 補充療法中、非重篤な有害事象（感染症を除く）は 57/74 例（77.0%）に 466 件報告され、そのうち 2 件は治験担当医師により重度と判断された。これら 2 件の重度の非重篤な有害事象は、腹痛 1 件及び喀血 1 件であり、それぞれ別の被験者にて報告された。両事象とも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。本剤による IgG 補充療法中、治験薬と関連ありと判断された非重篤な有害事象（感染症を除く）は 28/74 例（37.8%）に 157 件報告された。これらの重症度はすべて軽度又は中等度であり、重度なものはなく、軽度の抗グルタミン酸デカルボ

キシラーゼ抗体（抗ＧＡＤ抗体）陽性 1 件及び軽度の疲労 1 件を除きすべて回復した。本剤による IgG 補充療法中、非重篤な TAAE（感染症を除く）は 46/74 例（62.2%）に 274 件報告された（2.7.4.2.1（3）項参照）。

（4）160601 試験

IGSC, 10%の投与を受けた 47 例の被験者で 2 件の重篤な有害事象が報告され、そのうち 1 件（胸痛）は重度、もう 1 件（細菌性胆道感染）は中等度と治験担当医師により判断された。両事象とも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。IGSC, 10%の投与を受けた 47 例の被験者で 10 件の重度の非重篤な有害事象が報告され、そのうち 2 件（片頭痛 1 件、頭痛 1 件）は治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された。残りの 8 件（関節痛 1 件、喘息 1 件、肋軟骨炎 1 件、頭痛 2 件、悪心 1 件、副鼻腔障害 1 件及び静脈瘤 1 件）は、治験薬とは関連なしと判断された。治験薬と関連ありと判断された非重篤な有害事象は、IGSC, 10%の投与を受けた 47 例の被験者で 150 件報告された。これらのうち治験薬と関連があるかもしれないと判断された 2 件の重度の非重篤な有害事象を除き、すべての治験薬と関連ありと判断された有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1（4）項参照）。

2.5.5.3.1 比較的よく見られる有害事象

（1）TAK-664-3001 試験

本剤による IgG 補充療法中に 2 例以上の被験者で報告された有害事象を 2.7.4.2.1.1（1）項、表 2.7.4-7 に示した。また、本剤による IgG 補充療法中に報告された有害事象のうち、1 人年あたりに換算した件数が 0.5 以上であった有害事象を 2.7.4.2.1.1（1）項、表 2.7.4-8 に示した。

Epoch 2/3 において、1 人年あたりに換算した件数が 0.5 以上であった有害事象〔基本語（PT）別〕は頭痛（0.968 件）、注射部位腫脹（0.860 件）、注入部位腫脹（0.753 件）及び注射部位紅斑（0.538 件）であった（2.7.4.2.1.1（1）項、表 2.7.4-8）。

Epoch 2/3 において、1 人年あたりに換算した件数が 0.5 以上であった治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）（PT 別）は注射部位腫脹（0.860 件）、注入部位腫脹（0.753 件）、注射部位紅斑及び頭痛（0.538 件）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Table 24）。

Epoch 2/3 において、投与 1 回あたりに換算した有害事象は 0.218 件、投与 1 回あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された有害事象（感染症を除く）は 0.116 件であった。

本試験中、重篤な有害事象は報告されなかった（2.7.4.2.1.1（1）項参照）。

（2）170903 試験

本剤による IgG 補充療法中に 10%以上の被験者で報告された有害事象は、上気道感染 18/48 例（37.5%）、頭痛 15/48 例（31.3%）、下痢 12/48 例（25.0%）、鼻炎及び咳嗽〔各 11/48 例（22.9%）〕、注入部位紅斑 9/48 例（18.8%）、鼻咽頭炎及び気管支炎〔各 7/48 例（14.6%）〕、注入部位そう痒感、注入部位疼痛、疲労及び咽頭炎〔各 6/48 例（12.5%）〕

並びに感染性腸炎、副鼻腔炎、ウイルス性咽頭炎及び口腔咽頭痛〔各 5/48 例（10.4%）〕であった（2.7.4.2.1.1（2）項、表 2.7.4-9）。

本剤による IgG 補充療法中に 10%以上の被験者で報告された治験薬と関連ありの有害事象は、注入部位紅斑 8/48 例（16.7%）及び注入部位そう痒感 6/48 例（12.5%）であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Table 38）。

本剤の投与 1 回あたりに換算した重篤又は非重篤な有害事象（感染症を除く）の発現頻度はそれぞれ 0.003、0.223 であった。本剤の投与 1 回あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された重篤又は非重篤な有害事象（感染症を除く）の発現頻度はそれぞれ not applicable（発現なしのため）、0.101 であった（2.7.4.2.1.1（2）項参照）。

（3）170904 試験

本剤による IgG 補充療法中に 10%以上の被験者で報告された有害事象は、副鼻腔炎 18/74 例（24.3%）、急性副鼻腔炎 15/74 例（20.3%）、注入部位疼痛及び上気道感染〔各 14/74 例（18.9%）〕、頭痛 12/74 例（16.2%）、悪心及び気管支炎〔各 11/74 例（14.9%）〕並びに下痢、注入部位紅斑及び咳嗽〔各 8/74 例（10.8%）〕であった（2.7.4.2.1.1（3）項、表 2.7.4-10）。

本剤による IgG 補充療法中に 10%以上の被験者で報告された治験薬と関連ありの有害事象は、注入部位疼痛 12/74 例（16.2%）及び頭痛 8/74 例（10.8%）であった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Table 52）。

本剤の投与 1 回あたりに換算した重篤又は非重篤な有害事象（感染症を除く）の発現頻度はそれぞれ 0.001 未満、0.108 であった。本剤の投与 1 回あたりに換算した治験薬と関連ありと判断された重篤又は非重篤な有害事象（感染症を除く）の発現頻度はそれぞれ not applicable（発現なしのため）、0.036 であった（2.7.4.2.1.1（3）項参照）。

（4）160601 試験

IGSC, 10%による IgG 補充療法中に投与回数の 20%以上で報告された有害事象（重症度、因果関係及び PT 別）は、軽度かつ治験薬と関連があるかもしれないと判断された心拍数減少（50%）、軽度かつ治験薬と関連があるかもしれないと判断された拡張期血圧低下（33%）及び軽度かつ治験薬と関連なしと判断された腹部膨満（29%）であった。

IGSC, 10%による IgG 補充療法中に投与回数の 10%以上で報告された治験薬と関連があるかもしれないと判断された有害事象（重症度及び PT 別）は、軽度の心拍数減少（50%）、軽度の拡張期血圧低下（33%）、軽度の下痢（19%）、中等度の嘔吐（18%）、軽度の関節痛、軽度の収縮期血圧上昇及び中等度の注入部位腫脹（各 17%）、軽度の上腹部痛及び軽度の悪心（各 13%）並びに中等度の倦怠感（10%）であった。

IGSC, 10%による IgG 補充療法中に投与回数の 10%以上で報告された治験薬とおそらく関連ありと判断された有害事象（重症度及び PT 別）は、軽度の挫傷及び中等度の頭痛（各 17%）並びに軽度の疲労（13%）であった（2.7.4.2.1.1（4）項参照）

2.5.5.3.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.3.2.1 死亡

TAK-664-3001 試験、170903 試験、170904 試験又は 160601 試験の治験薬投与期間中に、被験者の死亡は報告されなかった。

2.5.5.3.2.2 その他の重篤な有害事象

TAK-664-3001 試験では、重篤な有害事象は報告されなかった。

170903 試験では、8 例の被験者において 12 件、重篤な有害事象が報告された。本試験中に報告されたすべての重篤な有害事象は、治験薬と関連なしと判断され、試験完了前に回復した。本剤による IgG 補充療法中では、6 例の被験者において 8 件、重篤な有害事象が報告された。これらのうち 2 件（急性心筋梗塞及び心室細動）は重度、5 件（小腸炎、慢性副鼻腔炎、細菌性肺炎、脳幹梗塞及び鼻漏）は中等度、1 件（鼻中隔弯曲）は軽度であった。

170904 試験では、3 例の被験者において 3 件、重篤な有害事象が報告された。これらのうち 1 件（軽度の頭痛）は IGIV, 10%と関連ありと判断され、被験者は本試験を中止した。他の 2 件（重度の肺腺癌及び中等度の肺炎）は本剤による IgG 補充療法中に報告され、いずれも治験薬と関連なしと判断された。転帰は、軽度の頭痛及び中等度の肺炎は回復、重度の肺腺癌は試験完了時点で軽快であった。

160601 試験では、4 例の被験者において 4 件、重篤な有害事象が報告された。これらのうち 3 件（副鼻腔炎、痙攣及び細菌性胆道感染）は中等度、1 件（胸痛）は重度であり、すべて治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。これらのうち IGSC, 10%による IgG 補充療法中に報告された事象は細菌性胆道感染及び胸痛であった（2.7.4.2.1.3 項参照）。

2.5.5.3.3 投与中止に至った有害事象

TAK-664-3001 試験では、投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

170903 試験では、1 例において 3 件、本剤の投与中及び投与後に非重篤な有害事象（注入部位疼痛）が報告され試験を中止した。これらの有害事象（すべて軽度）は治験担当医師により、治験薬と関連があるかもしれない（2 件）又はおそらく関連あり（1 件）と判断され、転帰はすべて回復であった。

170904 試験では、1 例において 1 件、重篤な有害事象（軽度の頭痛）が発現し試験を中止した。この有害事象は治験担当医師により IGIV, 10%と関連ありと判断され、転帰は回復であった。別の被験者では、本剤による IgG 補充療法中に認められた非重篤な有害事象のうち、被験者自身が軽度の疲労と治験薬は関連があるかもしれないと感じ（治験薬との因果関係は治験担当医師により関連なしと判断された）、試験中止を申し出た。この軽度の疲労の試験中止時における転帰は軽快であった。

160601 試験では、1 例が軽度の疲労及び中等度の倦怠感の増加を訴え試験を中止した。これら 2 件の非重篤な有害事象は、Epoch 2 に投与した IGSC, 10%と関連があるかもしれないと治験担当医師により判断され、転帰はいずれも回復であった（2.7.4.2.1.4（1）項参照）。

2.5.5.3.4 TAAEs

TAK-664-3001 試験では、本剤による IgG 補充療法中、TAAEs（感染症を除く）は 13/17 例（76.5%）に 61 件報告された（2.7.4.2.1（1）4）項参照）。

170903 試験では、本剤による IgG 補充療法中、TAAEs（感染症を除く）は 35/48 例（72.9%）に 380 件報告された（2.7.4.2.1（2）4）項参照）。

170904 試験では、本剤による IgG 補充療法中、TAAEs（感染症を除く）は 46/74 例（62.2%）に 274 件報告された（2.7.4.2.1（3）4）項参照）。

2.5.5.3.5 忍容性

忍容性の懸念又は有害事象により投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至らなかった場合、その投与は忍容性が示されたと判断した。忍容性の評価には、忍容性が示された投与の割合及び投与に忍容性を示した被験者の割合を用いた。

TAK-664-3001 試験では、本剤による IgG 補充療法中、計画どおりに完了した投与の割合の中央値は 100.0%（範囲：92.9～100.0）であり、投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った投与の割合の中央値は 0.00%（範囲：0.0～7.1）であった。Epoch 2 で 1 回のみ投与中断があったが、理由は投与時の漏出のためであり、忍容性の懸念又は有害事象によるものではなかった。本試験中、投与速度の減速又は投与中止に至った投与はなかった（2.7.4.4.2（1）項参照）。

170903 試験では、本剤投与の 99.8%（2333/2338 回）が投与速度の減速、投与中断又は投与中止を必要とせず、忍容性が示された。本剤による IgG 補充療法中、忍容性の懸念又は有害事象のため、全投与中 0.2%（5/2338 回）〔被験者の 4.2%（2/48 例）〕で投与速度の減速に至ったが、投与中断又は投与中止に至った投与はなかった（2.7.4.4.2（2）項参照）。

170904 試験では、本剤投与の 99.8%（4319/4327 回）が投与速度の減速、投与中断又は投与中止を必要とせず、忍容性が示された。本剤による IgG 補充療法中、忍容性の懸念又は有害事象のため、全投与中 0.1%（5/4327 回）〔被験者の 5.4%（4/74 例）〕で投与速度の減速、0.1%未満（1/4327 回）〔被験者の 1.4%（1/74 例）〕で投与中断、0.1%未満（1/4327 回）〔被験者の 1.4%（1/74 例）〕で投与中止に至った[1]（2.7.4.4.2（3）項参照）。

160601 試験では、IGSC, 10%投与の 99.8%は忍容性の懸念が認められなかった。12 歳以上の年齢群では、IGSC, 10%投与中に忍容性の懸念又は有害事象のために投与速度の減速、投与中断又は投与中止に至った被験者はいなかった（2.7.4.4.2（4）項参照）。

2.5.5.3.6 長期安全性

本剤の長期安全性は、170903 試験では合計 51 週間、170904 試験では合計 52 から 68 週間まで評価され、特段の懸念事項は認められなかった。TAK-664-3001 試験における本剤の安全性評価期間は被験者により 24 から 36 週間であり、特段の懸念事項は認められなかった。PID を有する日本人被験者における本剤の長期（推定約 3 年）の安全性及び忍容性を評価する試験（TAK-664-3002 試験）が現在実施されている。

[1] 投与中止及び投与中断の両方に至った症例は、投与中止のみでカウントした。

2.5.5.3.7 副作用

TAK-664-3001 試験において、治験担当医師により本剤と関連ありと判断された有害事象（副作用）を 2.7.4 項、表 2.7.4-14 に、器官別大分類別または PT 別のいずれかで 1 人年あたりに換算した件数が 0.5 以上であった副作用を 2.7.4 項、表 2.7.4-15 に示した。

Epoch 2/3 で 1 人年あたりに換算した件数が 0.5 以上であった副作用（感染症を除く）（PT 別）は注射部位腫脹（1 人年あたり 0.860 件、投与 1 回あたり 0.018 件、被験者 1 例あたり 0.471 件）、注入部位腫脹（1 人年あたり 0.753 件、投与 1 回あたり 0.016 件、被験者 1 例あたり 0.412 件）並びに注射部位紅斑及び頭痛（各 1 人年あたり 0.538 件、投与 1 回あたり 0.011 件、被験者 1 例あたり 0.294 件）であった。本剤による IgG 補充療法中、重度の副作用又は重篤な副作用は報告されなかった（2.7.4.2.1.6（1）項参照）。

170903 試験及び 170904 試験において、治験担当医師により本剤と関連ありと判断された有害事象（副作用）を 2.7.4 項、表 2.7.4-16 に示した。なお、企業中核データシート第 5.0 版の Table 1 では、少なくとも 1 件は副作用と判断された事象について、副作用及び本剤と関連なしと判断された有害事象を合算した数値が示されているが、2.7.4 項、表 2.7.4-16 では副作用に絞った数値を示した。

170903 試験及び 170904 試験で発現した副作用のうち 5%以上の被験者で発現した副作用（PT 別）は、注入部位紅斑及び注入部位疼痛〔各 15/122 例（12.3%）〕、頭痛 11/122 例（9.0%）、注入部位そう痒感 9/122 例（7.4%）並びに疲労 7/122 例（5.7%）であった。本剤による IgG 補充療法中、重度又は重篤な副作用は報告されなかった（2.7.4.2.1.6（2）項参照）。

2.5.5.3.8 注目した事象

（1） 過敏症

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、過敏症に関連する有害事象[2]（アナフィラキシーに関連する有害事象[3]を含む）について、重篤な有害事象は報告されなかった。

過敏症に関連する有害事象（アナフィラキシーに関連する有害事象を含む）について、TAK-664-3001 試験期間中に報告された事象は、本剤による IgG 補充療法中に発現したアトピー性皮膚炎、そう痒性皮疹及び蕁麻疹〔各 1/17 例（5.9%）〕であった。170903 試験期間中にいずれかの投与期間で 5%以上の被験者で報告された事象は、IGSC, 16%による IgG 補充療法中に発現した蕁麻疹及び発疹〔各 1/16 例（6.3%）〕であった。170904 試験期間中にいずれかの投与期間で 5%以上の被験者で報告された事象は、本剤による IgG 補充療法中に発現した発疹及びアレルギー性鼻炎〔各 4/74 例（5.4%）〕であった（2.7.4.2.1.5（2）1）項参照）。

[2] 医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）「過敏症」（狭域）に該当するPT

[3] MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応」（狭域）に該当するPT

（2） ウイルス及び他の感染媒介因子の伝播

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、感染症関連の重篤又は非重篤な有害事象[4]として、1 件の非重篤な単純ヘルペス〔170904 試験の本剤による IgG 補充療法中に 1/74 例（1.4%）に発現〕が報告された。この単純ヘルペスの重症度は軽度で、治験担当医師により治験薬とは関連なしと判断され、転帰は回復であった。本有害事象は本剤による感染媒介因子の伝播ではないと考えられた（2.7.4.2.1.5（2）2）項参照）。

（3） 溶血の可能性

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験で認められたすべてのヘモグロビン減少は、溶血の診断のための他の臨床検査〔例：クームス試験、ハプトグロビン、低比重リポ蛋白質、尿ヘモジデリン〕から治験薬に誘導された溶血反応によるものではないことが確認された。

TAK-664-3001 試験では、溶血と関連すると考えられる重篤又は非重篤な有害事象[5]は報告されなかった。170903 試験では溶血と関連すると考えられる重篤又は非重篤な有害事象として、1 件の非重篤な直接クームス試験陽性〔本剤による IgG 補充療法中に 1/48 例（2.1%）に発現〕が報告された。170904 試験では溶血と関連すると考えられる重篤又は非重篤な有害事象として、1 件の非重篤な網状赤血球数増加〔IGIV, 10%による IgG 補充療法中に 1/77 例（1.3%）に発現〕が報告された（2.7.4.2.1.5（2）3）項参照）。

（4） 血栓性及び血栓塞栓性の事象

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、血栓性の事象及び血栓塞栓性の重篤又は非重篤な有害事象[6]として、1 件の重篤な急性心筋梗塞及び 1 件の重篤な脳幹梗塞〔それぞれ 170903 試験の本剤による IgG 補充療法中に 1/48 例（2.1%）に発現〕が報告された。（2.7.4.2.1.5（2）4）項参照）。

（5） 腎障害

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、腎障害に関連する重篤又は非重篤な有害事象[7]は報告されなかった（2.7.4.2.1.5（2）5）項参照）。

---

[4] MedDRA PT「製品を介する感染因子の伝播」、「製品を介する感染因子伝播の疑い」、「抗体検査陽性」、高位語（HLT）「肝炎ウイルス感染」、「レトロウイルス感染」、「パルボウイルス感染」、「プリオン関連障害」、「フラビウイルス感染」、「ウイルス同定検査および血清学的検査」に該当するPT

[5] MedDRA SMQ「溶血性障害」（広域）に該当するPT

[6] MedDRA SMQ「塞栓および血栓」（狭域）に該当するPT

[7] MedDRA SMQ「急性腎不全」（狭域）に該当するPT

（6）AMS

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、重篤又は非重篤な AMS[8] は報告されなかった（2.7.4.2.1.5（2）6）項参照）。

（7）肝機能障害、黄疸

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、重篤又は非重篤な黄疸を含む肝機能障害関連事象[9] は報告されなかった（2.7.4.2.1.5（2）7）項参照）。

（8）血小板減少

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、重篤又は非重篤な血小板減少関連事象[10] は報告されなかった（2.7.4.2.1.5（2）8）項参照）。

（9）肺水腫

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、重篤又は非重篤な肺水腫関連事象[11] は報告されなかった（2.7.4.2.1.5（2）9）項参照）。

2.5.5.3.9 臨床検査評価への干渉

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、血清学的検査へ影響する事象[12] として、1 件の非重篤な直接クームス試験陽性〔170903 試験の本剤による IgG 補充療法中に 1/48 例（2.1%）に発現〕が報告された（2.7.4.4.3 項参照）。

2.5.5.3.10 バイタルサイン

TAK-664-3001 試験、170903 試験又は 170904 試験期間中、バイタルサインに安全性の懸念は認められなかった（2.7.4.4.1 項参照）。

2.5.5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.4.1 内因性要因

（1）小児及び青年期の集団

小児及び青年期の集団における本剤の安全性は、計 52 例の PID を有する小児及び青年期の被験者で評価した。その内訳は、TAK-664-3001 試験で 6 例（2 歳以上 18 歳未満 6 例）、170903 試験で 25 例（2 歳以上 6 歳未満 5 例、6 歳以上 12 歳未満 8 例、12 歳以上 18 歳未満

[8] MedDRA PT「無菌性髄膜炎」

[9] 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

[10] MedDRA HLT「血小板減少症」に該当するPT、PT「血小板数減少」、「血小板数異常」、「輸血後紫斑病」

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

[12] MedDRA PT「直接クームス試験」「直接クームス試験陰性」「直接クームス試験陽性」「間接クームス試験」「間接クームス試験陰性」「間接クームス試験陽性」「A型肝炎抗体陽性」「B型肝炎抗体陽性」「臨床検査干渉」「麻疹抗体陽性」及び「抗体検査陽性」

12 例）、170904 試験で 21 例（2 歳以上 5 歳未満 1 例、5 歳以上 12 歳未満 14 例、12 歳以上 16 歳未満 6 例）であった。小児及び青年期の被験者における本剤の安全性プロファイルに、成人被験者と比較して明らかな違いは認められなかった。

2 歳未満の小児における本剤又は IGI, 10%の有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施されていない（2.7.4.5.1.1 項参照）。

（2） 高齢者での使用

高齢者での使用における本剤の安全性は、計 13 例の PID を有する 65 歳以上の被験者で評価した。その内訳は、TAK-664-3001 試験で 1 例、170903 試験で 3 例、170904 試験で 9 例であった。症例数は少なかったが、いずれの試験においても、65 歳以上と 65 歳未満の被験者の間において、安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかった（2.7.4.5.1.2 項参照）。

（3） 内因性民族的要因

本剤の内因性民族的要因は、計 139 例の PID を有する被験者で評価した。その内訳は、TAK-664-3001 試験で 17 例（日本で実施）、170903 試験で 48 例（欧州で実施）、170904 試験で 74 例（米国及びカナダで実施）であった。日本人及び非日本人の被験者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ず、170903 試験及び 170904 試験と比較して TAK-664-3001 試験で新たな安全性の懸念は認められなかった（2.7.4.5.1.3 項参照）。

2.5.5.4.2 外因性要因

食事習慣、喫煙又は飲酒などの外因的な影響に関するデータは得られていない。

2.5.5.4.3 薬物相互作用

薬物相互作用及び薬物疾患相互作用は、本剤の臨床開発において評価されなかった。

2.5.5.4.4 妊娠及び授乳時の使用

170903 試験において、1 例の被験者が IGIV, 10%による IgG 補充療法中に妊娠した。新生児は健康に産まれ、1 年後の追跡調査報告においても健康かつ発育良好であった（添付資料 5.3.5.2-2、170903 試験、治験総括報告書、Section 14.2.3）。

妊娠中に投与した Ig 補充製剤は、胎盤を通過すること及びその胎盤通過は妊娠の第 3 期に増加することが示されている。医療従事者／医師は本剤のベネフィットと潜在的リスクのバランスを考慮し、必要性が明確な場合にのみ本剤を処方することが推奨される。

2.5.5.4.5 過量投与

TAK-664-3001 試験において、1 例の被験者で過量投与があったが、この過量投与によって有害事象が発現することはなかった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-664-3001 試験、治験総括報告書、Section 10.2）。これ以外に本剤の過量投与に関するデータは得られていない。

2.5.5.4.6 薬物乱用

本剤による薬物依存を示唆するデータは得られていない。

2.5.5.4.7 離脱症状及び反跳現象

本剤による離脱症状及び反跳現象を示唆するデータは得られていない。

2.5.5.4.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

170904 試験において、本剤と関連があるかもしれないと判断された傾眠が 2 例に 3 件認められたが、いずれも非重篤であった（添付資料 5.3.5.2-3、170904 試験、治験総括報告書、Appendix 16.2.7、Listing 7）。これ以外に本剤による自動車運転又は機械操作に対し潜在的影響を示唆するデータは得られていない。

精神機能の障害に対し潜在的影響を示唆するデータは得られていない。

2.5.5.5 市販後データ

本剤は欧州で 2016 年に承認され、2022 年 5 月 31 日時点で米国及びカナダ並びに欧州を含む 30 ヵ国以上で承認及び販売されている（添付資料 5.3.6-1、定期的ベネフィット・リスク評価報告）。

本剤の最初の承認日から 2022 年 5 月 31 日までの累積期間において、市販後の使用で本剤が曝露された患者数は 7,616 例と推定される。これは 19,802,199 g の販売実績及び患者 1 例の 1 ヵ月あたりの平均投与量が 40 g であることに基づく。

最新の安全性定期報告期間中（2021 年 6 月 1 日～2022 年 5 月 31 日）、血小板減少症のシグナルを検出し、評価した結果、企業中核データシート第 5.0 版を変更する必要はないと判断された。

2022 年 5 月 31 日までに新たに入手した安全性データのレビューにおいて、重大な安全性の問題は認められなかった。本剤の安全性プロファイルは、臨床試験中及び前回までの定期的ベネフィット・リスク評価報告で確立されたものから一貫している。

本剤のベネフィット・リスクバランスは良好なままで変更はない。

2.5.5.6 安全性のまとめ

PID を有する合計 139 例の被験者が参加した 3 つの評価試験において、本剤の安全性及び忍容性が確認された。日本で実施した TAK-664-3001 試験には 17 例、欧州で実施した 170903 試験には 48 例、米国及びカナダで実施した 170904 試験には 74 例の被験者に本剤が投与された。これらの試験において死亡は報告されず、治験担当医師により本剤と関連ありと判断された重篤な有害事象も報告されなかった。本剤と関連ありと判断された投与中止に至った有害事象は、170903 試験で認められた 3 件（いずれも重症度は軽度で転帰は回復）を除き、報告されなかった。これらの結果は参考試験（160601 試験）の結果からも補足的に支持された。これらの安全性データから、本剤は PID 患者での使用にあたり、良好な安全性プロファイルを有していることが示された。

2.5.5.7 参考文献

[1] Yel L. Selective IgA deficiency. J Clin Immunol. 2010;30(1):10-6.

[2] de Albuquerque Campos R, Sato MN, da Silva Duarte AJ. IgG anti-IgA subclasses in common variable immunodeficiency and association with severe adverse reactions to intravenous immunoglobulin therapy. J Clin Immunol. 2000;20(1):77-82.

[3] Teschner W, Butterweck HA, Pölsler G, Kreil TR, Weber A, Muchitsch EM, et al. Preclinical characterization and viral safety of a new human plasma-derived liquid 20 percent immunoglobulin concentrate for subcutaneous administration. Eur J Immunol. 2009;Tuesday, Poster Sessions:S537.

[4] Misbah SA, Chapel HM. Adverse effects of intravenous immunoglobulin. Drug Saf. 1993;9(4):254-62.

[5] Pintova S, Bhardwaj AS, Aledort LM. IVIG--a hemolytic culprit. N.Engl.J.Med. 2012;367(10):974-6.

[6] Daniel GW, Menis M, Sridhar G, Scott D, Wallace AE, Ovanesov MV, et al. Immune globulins and thrombotic adverse events as recorded in a large administrative database in 2008 through 2010. Transfusion. 2012;52(10):2113-21.

[7] Sridhar G, Ekezue BF, Izurieta HS, Selvam N, Ovanesov MV, Divan HA, et al. Immune globulins and same-day thrombotic events as recorded in a large health care database during 2008 to 2012. Transfusion. 2014;54(10):2553-65.

[8] Ballow M. Safety of IGIV therapy and infusion-related adverse events. Immunol Res. 2007;38(1-3):122-32.

[9] Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. Autoimmun Rev. 2007;6(4):257-9.

[10] Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. Ann Intern Med. 1994;121(4):259-62.

[11] Vlaar APJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. Lancet. 2013;382:984-94.

[12] Ravindranath MH, Terasaki PI, Pham T, Jucaud V, Kawakita S. Therapeutic preparations of IVIg contain naturally occurring anti–HLA-E antibodies that react with HLA-Ia (HLA-A/-B/-Cw) alleles. Blood. 2013;121(11):2013-28.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

TAK-664（本剤）は、Baxalta 社（現、武田薬品工業株式会社）で開発された高度に純化され、Fab 及び Fc 領域を保持する非修飾完全分子型 IgG を 20%含有する無菌の皮下注用 Ig 製剤である。最終製剤の IgG サブクラス分布はヒト血清の正常な範囲内にあり、細菌やウイルスなどの感染性病原体に対する特異抗体を含む。本剤は、使用に際して調製する必要がなく、そのまま使用できる（ready-for-use）製剤である。本剤は皮下注製剤であることから、小児などの静脈アクセスが不良の患者に、また、自己投与が可能であることから、在宅治療を希望する患者に適していると考えられる。また、国内で主に使用されている静注製剤の IgG 濃度は 5%又は 10%であるため、静注製剤と比較して本剤のような高濃度製剤では投与容量の低減及び投与時間を短縮できる。このような本剤の特徴から患者の QoL 向上が期待できる。

2.5.6.1.1 疾患又は症状

PID は、遺伝子の異常により液性免疫（B 細胞）や細胞性免疫（T 細胞）など免疫系に異常・欠損が生じた結果引き起こされる症候群であり、XLA や SCID などを含む。これらの疾患は臨床的には易感染性で、重度の感染症や反復感染症を引き起こしやすい。また、自己免疫疾患や悪性腫瘍の発生に関係しているとみられている[1]。近年、障害される免疫細胞（好中球、T 細胞、B 細胞など）の種類や部位により多くの異なった疾患が確認され、300 以上の遺伝子変異が報告されている[2]。

SID は、外的要因による免疫応答から誘発される症候群である。SID は内因的には正常な免疫機能を有する宿主に対し、栄養不良、ステロイドや免疫抑制剤などの薬物、手術、腫瘍、環境又は HIV 感染などの様々な外的要因の影響により二次的に免疫不全を起こす疾患であり、反復感染症の罹患リスクが高まる[3]。

疾患と症状の詳細については 2.5.1.3 項参照。

2.5.6.1.2 現行の治療

PID や SID に対する治療の主な目的は感染を抑制すること、感染症に罹患した時に感染症を治療すること及び免疫系を強化することである。IgG 補充療法は、B 細胞の機能や抗体産生に異常が生じることで重症感染症や反復感染を引き起こす PID や SID 患者に対して有効な治療法である[4]。なお、Ig 製剤は MMN や CIDP に対しても臨床適応を得ている。

通常、IgG 補充療法は静注又は皮下注により行われ、静注製剤は 3 又は 4 週間隔、皮下注製剤は週 1 回投与される。したがって、両投与経路間で PK プロファイルは異なり、静注製剤による治療では IgG の C_{max} は高く、IgG トラフ濃度は低くなると考えられる一方、皮下注製剤による治療では静注製剤と比較し C_{max} は低く、高い IgG トラフ濃度が得られる。そのため、経皮下による IgG 補充療法は、IgG の血中濃度幅が抑えられ、安定した血中濃度が得られ[5][6][7][8][9]、C_{max} が低いため全身性の有害事象発現の軽減が期待できる。また、皮下注製剤による治療は、静脈へのアクセスも必要なく、自己投与が可能であることから、在宅治療を促進させ、HRQoL を向上させることも期待できる[5][7][8][10][11]。実際に、抗体欠損を有する患者では静注製剤による治療よりも皮下注製剤による治療を好み、クリニック

での治療よりも在宅治療を好むことが報告されている[11]。さらに、在宅治療により医療費削減の可能性があることも報告されている[5][12]。

海外では、IgG を 10%～20%含有する皮下注製剤が承認され、臨床で使用されている。IgG を高濃度含む皮下注製剤では、静注製剤と比較して投与容量が低減し、投与時間も短縮され、高い IgG トラフ濃度を得ることができるため、近年、IgG を 20%含有する製剤が IgG 補充療法に広く使用されている。国内では、本剤と同じく、IgG を 20%含有する“ハイゼントラ 20%皮下注”が承認され、静注製剤とともに IgG 欠損を有する患者の治療に広く使用されている。しかし、2019 年以来、国内でも Ig 製剤の使用が増加し、緊急輸入が避けられず[13]、Ig 製剤の安定供給が滞る可能性があるため、新規 Ig 製剤開発の必要性は高いと考えられる。

2.5.6.2 ベネフィット

本項では、本剤が投与された 3 試験（TAK-664-3001 試験、170903 試験及び 170904 試験）から得られた主要有効性評価や他の臨床的に重要な有効性データから、PID 患者に対する本剤の主なベネフィットを示す。本剤の血清中総 IgG トラフ濃度と感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV）に対する特異抗体濃度（抗体価）を含む有効性に関する全般的な概括評価については 2.5.3 項及び 2.5.4 項参照。

2.5.6.2.1 TAK-664-3001 試験（国内で実施した試験）

TAK-664-3001 試験は、2 歳以上の日本人 PID 患者において本剤を投与した際の有効性、安全性、忍容性及び PK を評価する国内で実施した第 3 相、非盲検、非対照、多施設共同試験である。本試験では 17 例に本剤が投与された。

IGIV を投与した Epoch 1 での最終測定時点である 13 週目における血清中総 IgG トラフ濃度（幾何平均値）は 3 又 4 週間隔で各々7.74 g/L 及び 8.38 g/L であった。本剤による IgG 補充療法へ切り換えた後、投与間隔の差（週 1 回又は隔週）にかかわらず Epoch 2（週 1 回投与）及び Epoch 3（隔週投与）の投与期間中及び終了時点における血清中総 IgG トラフ濃度には明らかな差はなく、両 Epoch とも IGIV 投与時と同様の値で推移した。Epoch 2 の 21 週目及び終了時における血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は各々8.09 g/L 及び 9.15 g/L で、Epoch 3 終了時（13 週目）における幾何平均値は 8.48 g/L であった。また、各 Epoch 終了付近の 3 時点で測定した血清中総 IgG トラフ濃度（幾何平均値）は Epoch 間で同程度であり、本剤投与前及び投与後の血清中総 IgG トラフ濃度は同程度の値で推移することが確認された。なお、本剤投与後の血清中総 IgG トラフ濃度に年齢による影響は認められなかった。

臨床的に重要な 3 種の感染性病原体に対するトラフにおける特異抗体濃度（抗体価）は、Epoch 2 においても Epoch 1 で IGIV により得られた値と同程度又は高値で推移し、これらの値は Epoch 3 でも維持された。これらの感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）は破傷風菌トキソイド及びインフルエンザ菌 b 型では最小阻害濃度と報告されている 0.01 IU/mL[14]及び 0.15 µg/mL[15]、並びに国内で HBV に対する抗体価陽性と報告されている 10 mIU/mL[16]を十分に上回る値で推移した。

Epoch 2 及び Epoch 3 を通した本剤投与中の VASBI の人年あたりの平均発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値は 0.11 件（99% CI の上限：0.38）であり、この値は FDA[17]や EMA[18]により示された有効性の閾値である 1.0 件を下回った。なお、Epoch 3 で VASBI の発現は認められなかった。

本剤投与中の被験者の QoL は良好であり、治療の好みについては、大部分の被験者が在宅での投与を希望し、本剤の投与を続けたいと回答した。

IGIV から本剤への切換え後、投与時間は大きく短縮し、投与容量は大きく減少した。投与時間（中央値）は、Epoch 1 では 150 分、Epoch 2 及び 3 では 35 分及び 64.5 分であり、投与部位あたりの投与容量（中央値）は、Epoch 1 では 200 mL、Epoch 2 及び Epoch 3 では各々17.0 mL 及び 25.5 mL であった。

2.5.6.2.2 170903 試験（欧州で実施した試験）

170903 試験は、2 歳以上の非日本人 PID 患者に本剤を投与した際の有効性、安全性、忍容性及び PK を評価する欧州で実施した第 2/3 相、非盲検、非対照、多施設共同試験である。本試験では 48 例に本剤が投与された。

有効性について、本剤投与中の VASBI の人年あたりの平均発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値は 0.022 件（99% CI の上限：0.049〕であり、この値は FDA[17]や EMA[18]により示された有効性の閾値である 1.0 件よりも有意に低かった。

本剤による IgG 補充療法への切換え後 21 週以上投与した時点（21～27 週目）と投与終了時における血清中総 IgG トラフ濃度（幾何平均値）は各々8.73 g/L 及び 8.27 g/L であり、IGIV, 10%（7.61 g/L）及び IGSC, 16%（8.97 g/L）投与終了時の値と同程度で推移した。本剤の PK 及び血清中総 IgG トラフ濃度に年齢による影響は認められなかった。また、本剤投与期間中及び投与終了時のトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）は、一般的に最小阻害濃度と認められている値（破傷風菌トキソイドで 0.01 IU/mL[14]、インフルエンザ菌 b 型で 0.15 μg/mL[15]及び HBV で 10 mIU/mL[19]）を十分に上回る値を維持した。

本剤投与中の QoL は良好であり、治療の満足度については大部分の被験者（48 例中 42 例）が IGIV, 10%よりも本剤を好むと回答した。

2.5.6.2.3 170904 試験（米国及びカナダで実施した試験）

170904 試験は、2 歳以上の非日本人 PID 患者に本剤を投与した際の有効性、安全性、忍容性及び PK を評価する米国及びカナダで実施した第 2/3 相、非盲検、非対照、多施設共同試験である。本試験では 74 例に本剤が投与された。

有効性について、本剤投与中の VASBI の人年あたりの平均発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値は 0.012 件（99% CI の上限：0.024）であり、この値は FDA[17]や EMA[18]により示された有効性の閾値である 1.0 件よりも有意に低かった。

本剤による IgG 補充療法への切換え後の血清中総 IgG トラフ濃度（幾何平均値）は 14.20～14.77 g/L で推移し、IGIV, 10%投与時に達成した値（10.19～11.58 g/L）に比べて高い値を示した。本剤の PK 及び血清中総 IgG トラフ濃度に年齢による影響は認められなかった。また、本剤投与期間中及び終了時のトラフにおける臨床的に重要な感染性病原体に対する特異

抗体濃度（抗体価）は、一般的に最小阻害濃度と認められている値（破傷風菌トキソイドで0.01 IU/mL[14]、インフルエンザ菌 b 型で 0.15 μg/mL[15]及び HBV で 10 mIU/mL[19]）を上回る値を維持した。

本剤投与中の QoL は良好であり、治療満足度は IGIV, 10%より本剤で高かった。

2.5.6.3 リスク

本項では、TAK-664-3001 試験、170903 試験、170904 試験及び市販後データ（PBRER）並びに他の Ig 製剤から得られた情報に基づき、主な有害事象、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象（AESI）等の結果から、本剤のリスクについて示す。全般的なリスクの概括評価については 2.5.5 項を参照のこと。

2.5.6.3.1 全般的安全性

2.5.6.3.1.1 TAK-664-3001 試験（国内で実施した試験）

死亡、重篤又は重度の有害事象は報告されず、試験中止に至った有害事象も報告されなかった。

本剤投与期間中に感染症を除く非重篤な有害事象は 17 例中 15 例（88.2%、計 77 事象）で報告された。主な事象（3 例以上で発現）は、注射部位腫脹、注射部位紅斑及び頭痛であった。

本剤投与期間中に感染症を除く本剤と関連があると判断された非重篤な有害事象は 17 例中 12 例（70.6%、計 51 事象）で発現した。主な事象（2 例以上で発現）は、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位疼痛及び頭痛であった。

感染症を除く非重篤な有害事象は Epoch 2 では 17 例中 15 例（88.2%、計 73 事象）に、Epoch 3 では 7 例中 3 例（42.9%、計 4 事象）に報告された。Epoch 2 で報告された主な有害事象（3 例以上で発現）は注射部位腫脹、注射部位紅斑及び頭痛であった。なお、Epoch 3 でみられた有害事象は Epoch 2 で報告された事象と類似し、投与間隔の変更に伴う新たな事象の発現はみられなかった。

2.5.6.3.1.2 170903 試験（欧州で実施した試験）

本剤投与期間中、重篤な有害事象（感染症を含む）は 48 例中 6 例（12.5%、計 8 事象）に報告された。これらの事象のうち、1 例で報告された 2 事象（急性心筋梗塞及び心室細動）は重度、5 事象（小腸炎、慢性副鼻腔炎、細菌性肺炎、脳幹梗塞及び鼻漏）は中等度及び他の 1 事象（鼻中隔弯曲症）は軽度と判定された。いずれの事象も本剤との関連はないと判断された。死亡又は試験中止に至った重篤な有害事象は報告されなかった。

本剤投与期間中に感染症を除く非重篤な有害事象は 48 例中 41 例（85.4%、計 524 事象）で発現した。主な事象（発現率 15%以上）は、上気道感染、頭痛、下痢、鼻炎、咳嗽及び注入部位紅斑であった。

感染症を除く本剤と関連があると判断された非重篤な有害事象は 48 例中 20 例（41.7%、計 237 事象）で発現した。主な事象（発現率 10%以上）は、注入部位紅斑及び注入部位そう痒感であった。

本剤投与期間中に報告された非重篤な有害事象の重症度について、大部分は軽度又は中等度であった。重度な事象として、てんかん及び頭痛が各 1 例で報告されたが、投与期間中に回復した。いずれも本剤との関連はないと判断された。

170903 試験で、本剤と関連があると判断された有害事象により試験中止に至った症例は、注入部位疼痛を発現した 1 例のみであった。

2.5.6.3.1.3 170904 試験（米国及びカナダで実施した試験）

本剤投与期間中、重篤な有害事象（感染症を含む）は 74 例中 2 例（2.7%）に報告された。報告された事象は肺腺癌及び肺炎であり、重症度は肺腺癌が重度及び肺炎が中等度であった。両事象とも本剤との関連はないと判断された。死亡又は試験中止に至った重篤な有害事象は報告されなかった。

本剤投与期間中に感染症を除く非重篤な有害事象は 74 例中 57 例（77.0%、計 466 事象）で発現した。主な事象（発現率 15%以上）は、副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、注入部位疼痛、上気道感染及び頭痛であった。

感染症を除く本剤と関連があると判断された非重篤な有害事象は 74 例中 28 例（37.8%、計 157 事象）で発現した。主な事象（発現率 10%以上）は、注入部位疼痛及び頭痛であった。

本剤投与期間中の非重篤な有害事象の重症度については、大部分の事象が軽度又は中等度であった。重度の有害事象は 2 例 2 事象（腹痛及び喀血）が報告されたが、投与中に改善した。いずれも本剤と関連はないと判断された。本剤と関連がないと判断された疲労の発現により 1 例で試験が中止された以外、試験中止に至った非重篤な有害事象は報告されなかった。

2.5.6.3.1.4 3 つの臨床試験からの安全性のまとめ

本剤を用いた 3 試験から、感染症を除く本剤と関連があると判断された主な有害事象は注入・注射部位反応（腫脹、紅斑、疼痛及びそう痒感）及び頭痛であった。報告されたほとんどの事象は軽度又は中等度であった。なお、本剤と関連があると判断された有害事象で試験を中止した被験者は注入部位疼痛を発現した 1 例のみで、死亡例や本剤と関連があると判断された重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現も報告されなかった。一連の試験結果からは、安全性プロファイルに日本人と非日本人に本質的な差はないと考えられた。なお、例数は少ないものの TAK-664-3001 試験の結果からは、隔週投与における安全性リスクは週 1 回投与におけるリスクを超えるものではないことが示唆された。

以上の試験結果から、本剤の忍容性は高いものと考えられた。

2.5.6.3.2 特に注目すべき有害事象（AESIs）

海外における本剤の市販後報告及び他の Ig 製剤等から現在までに得られている情報に基づいて AESIs を下記にまとめた。

・過敏症

本剤は、ヒト IgG 投与によるアナフィラキシーや重度の全身性過敏性反応の既往を有する患者には禁忌である。本剤を用いた 3 つの臨床試験（TAK-664-3001 試験、170903 試験及び

170904 試験）では、アナフィラキシーを含む過敏症関連の重篤な有害事象は報告されていない。

・ウイルス及び他の感染媒介因子の伝播

本剤はヒト血液より製造されるため、未知又は既知ウイルス及び他の感染性病原体、並びに vCJD を感染させる感染性物質の伝播リスクを有する可能性が否定できない。

本剤を用いた 3 つの臨床試験では、本剤に関連がある HBV、HCV、HIV 及び B19V の伝播、並びに vCJD の発現は報告されていない。

・溶血

本剤には血液型抗体が含まれており、これらの抗体が溶血素として作用し、Ig による赤血球の in vivo コーティングを誘発させ、その結果として、直接抗グロブリン試験（クームス試験）が陽性となる場合がある。

本剤を用いた 3 つの臨床試験では、非重篤なクームス試験陽性を示した 1 例を除き、本剤投与中に溶血を示唆する有害事象の発現やヘモグロビンの低下は報告されていない。

・血栓性及び血栓塞栓性の事象

脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症が Ig 製剤の使用により起こる場合がある。

本剤を用いた 3 つの臨床試験では、170903 試験で本剤投与中に 1 例が本剤と関連がない急性心筋梗塞と脳幹梗塞を発症したが、本剤との関連が否定できない血栓性の事象及び血栓塞栓症の発現はいずれの試験でも報告されていない。

・腎障害

Ig 製剤、特にスクロースを含む Ig 製剤による治療を受けている患者における副作用として急性腎不全を含む急性腎障害が報告されている。ただし、本剤はスクロースの代わりにグリシンを含んでおり、本剤投与による腎合併症発現リスクは低いと考えられる。

本剤を用いた 3 つの臨床試験では、腎障害に関する有害事象は報告されていない。

・無菌性髄膜炎症候群（AMS）

Ig 製剤の投与と関連のある AMS が報告されている。

本剤を用いた 3 つの臨床試験では、AMS は報告されていない。

・肝機能障害、黄疸

Ig 製剤の投与と関連のある肝機能障害、黄疸が報告されている。

本剤を用いた 3 つの臨床試験では、黄疸を含む肝機能障害関連事象は報告されていない。

・血小板減少

Ig 製剤の投与と関連のある血小板減少が報告されている。

本剤を用いた 3 つの臨床試験では、血小板減少関連事象は報告されていない。

・肺水腫

Ig 製剤の投与と関連のある肺水腫関連事象が報告されている。

本剤を用いた 3 つの臨床試験では、肺水腫関連事象は報告されていない。

・臨床検査への干渉

IgG 投与後、受動的な抗体伝播により患者の血液中の各種抗体の値が一過性に上昇し、血清学的検査の結果が偽陽性になることがある。

本剤を用いた 3 つの臨床試験では、本剤投与中に臨床検査への干渉の可能性がある所見として、170903 試験で直接クームス試験陽性が 1 例で報告された。

2.5.6.3.3 市販後データ

市販後の使用において本剤に曝露された患者数は、最初の承認から 2022 年 5 月 31 日時点までの累積期間で 7,616 例と推定される。これは 19,802,199 g の販売実績及び患者 1 例の 1 ヵ月あたりの平均投与量が 40 g であることに基づいている。

最新の安全性定期報告期間中（2021 年 6 月 1 日～2022 年 5 月 31 日）、新規の重大な安全性の問題は認められず、本剤のベネフィット・リスクバランスは良好で、本剤の安全性プロファイルは、静注製剤を含む他の Ig 製剤で報告された安全性プロファイルに類似していた。

2.5.6.4 投与に関連する注意

本剤の用法及び用量は疾患や患者ごとに決められる。IgG 補充療法では、用量は患者の血清中総 IgG トラフ濃度や臨床反応により個々に調整された用量を決めることが必要と考えられる。国内添付文書（案）及び海外添付文書に基づいた本剤の投与方法を下記に要約する。

- 血清中総 IgG トラフ濃度を定期的に測定し、患者の臨床反応とともに用量調整の指標として用いる。
- 患者が静注製剤による IgG 補充療法を受けている場合、静注製剤での投与量の 1 週間あたりの等価用量で本剤を週 1 回又は 2 倍の用量で隔週に皮下投与する。
- 患者が IgG 補充療法を受けていなかった場合には、患者を十分に観察し、本剤投与後の IgG トラフ濃度、感染頻度やそれらの重症度に対する臨床反応から慎重に用量を調整することが必要である。

なお、本剤は国内既承認の静注製剤と比較し高濃度であり、また、同時に 2 つ以上のポンプを用いて、2 ヵ所以上（最大 4 ヵ所）に同時に投与することが可能であることから、投与容量の低減や投与時間の短縮を図ることができる。

2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価

皮下注用として開発された IgG を 20%含有する Ig 製剤である本剤は、小児など静脈へのアクセスが不良の患者に、また、自己投与が可能であるため、在宅治療を希望する患者に適している。さらに、静注製剤と比較し、投与容量の低減とともに投与時間も短縮できる。

PID 患者を対象に海外で実施した 2 試験（170903 試験及び 170904 試験）で、本剤投与中の VASBI の人年あたりの平均発現頻度は両試験とも有効性の閾値である 1.0 件よりも有意に低く（p<0.0001）、本剤は IGIV, 10%と同程度に有効であることが示された。血清中総 IgG トラフ濃度は IGIV, 10%と同程度又はやや高値で推移した。さらに、臨床的に重要である感染性病原体（破傷風菌トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び HBV）に対するトラフ時の特異抗体濃度（抗体価）は各病原体を阻害すると報告されている最小濃度（抗体価）[14][15][19]を十分に上回る高い値で推移することが示された。

日本人 PID 患者を対象として実施した TAK-664-3001 試験で、本剤による IgG 補充療法へ切り換えた後の血清中総 IgG トラフ濃度は、投与間隔（週 1 回又は隔週投与）にかかわらず静注製剤で達成した値と同程度に一定の値で推移した。本剤で得られた総 IgG トラフ濃度と PK プロファイルは本試験と同様に IGIV, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量でほぼ同じ投与量が投与された 170903 試験で得られた値と同程度であった。臨床的に重要な 3 種の感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）も破傷風菌トキソイド及びインフルエンザ菌 b 型では一般的に阻害濃度として受け入れられている最小濃度（抗体価）[14][15]及び HBV に対しては国内で抗体価陽性と報告されている最小濃度（抗体価）[16]を十分に上回る値で、週 1 回又は隔週の投与間隔にかかわらずほぼ一定の値で維持されることが示された。これらの結果から、本剤は非日本人と同様に日本人患者にも有効であることが示唆された。

海外 2 試験で実施した QoL や治療満足度の調査では、本剤投与中の患者の QoL は良好又は改善を示し、大部分の患者では本剤の投与を好むと回答しており[20]、国内試験でも、本剤投与中の患者の QoL は良好で、本剤を希望する患者が多かった。

国内外 3 試験のいずれにおいても、静注製剤と比較して本剤で臨床上問題となる特に注意すべき重要な安全性上のリスクは観察されなかった。海外 2 試験で報告された主な有害事象は注入部位反応、頭痛、上気道感染、咳嗽、下痢、悪心及び鼻炎などであり、本剤の安全性プロファイルは IgG を 20%含有する他の皮下注製剤で報告されたプロファイル[21]と類似していた。国内試験では、例数が十分ではなかったが、報告された有害事象はすべて軽度又は中等度であり、日本人における本剤の安全性プロファイルは、海外 2 試験でみられたものと類似しており、日本人に特有の安全性上の懸念事項は認められなかった。また、投与間隔の変更（隔週投与）による有害事象発現の上昇や新たな事象が発現する傾向もみられなかった。

IgG 補充療法では、一般的に過敏症、感染性病原体の伝播、溶血、血栓塞栓症、腎障害及び AMS などの AESIs が報告されているが、本剤を用いた国内外 3 試験のいずれにおいても本剤投与に起因する臨床的に問題となる AESIs は報告されなかった。

現在までに皮下注製剤では、自己投与による在宅治療が多数報告されており、在宅療法は IgG 補充を必要とする患者で今後ますます使用される治療オプションである。在宅治療は皮下注製剤及び静注製剤ともに行われているが、在宅治療している PID 患者について調査（IDEaL Patient Registry）した結果では、患者の大多数が皮下注製剤を用いて自己投与を行い、一部の患者のみ熟練した医療従事者により静注製剤の投与を受けていると報告されている[22]。今回実施した海外 2 試験においても、多数の被験者が本剤を在宅で投与しており、170903 試験では被験者の 95.8%、170904 試験では 95.9%の被験者が 1 回以上在宅で投与

し、各々、総投与回数 2,349 回中 1,740 回（74.1%）及び 4,327 回中 3,421 回（79.1%）は在宅での投与であった[23][24]。

結論として、免疫不全症を有する患者への本剤の投与は、長期間にわたる受動免疫を与え、重篤な感染症や反復感染症の発現を抑制した。本剤投与期間中、血清中総 IgG トラフ濃度は本剤切換え前に投与されていた静注製剤で達成した濃度を維持または上回る値で推移し、臨床的に重要である感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）は阻害濃度と報告されている値を十分に上回る値を維持することが示された。安全性について、臨床試験で報告された事象の大部分は軽度又は中等度であり、本剤投与と因果関係がある重度又は重篤な事象は認められなかった。このように、本剤の忍容性は良好であり、潜在的又は特定されたリスクは添付文書などに示されている情報を適切に提供し、注意喚起することで管理が可能と考えられる。また、本剤の PK プロファイル及び血清中総 IgG トラフ濃度並びに有効性及び安全性プロファイルに小児と成人患者で臨床的に意義のある差は認められなかった。したがって、本剤は免疫不全症を有する 2 歳以上のすべての年代の患者へ使用が可能であると考えられる。また、他の皮下注製剤同様、本剤は在宅治療を可能とし、2 ヵ所以上（最大 4 ヵ所）での同時投与が可能なため、静注製剤よりも投与容量の低減や投与時間の短縮を図ることができる。QoL の評価や治療満足度では、本剤による治療に対する被験者の満足度は高いものであった。さらに、本剤は週 1 回又は隔週投与でも投与が可能で、患者にとっては柔軟な投与ができ、QoL のさらなる向上も期待できる。

以上から、無又は低ガンマグロブリン血症を有する患者に対し、本剤のベネフィットはリスクを上回ると考えられる。

2.5.6.6 補遺

該当なし

2.5.6.7 参考文献

[1] 加納正、安田典正．シンポジウム　感染とその生体反応．（3）原発性免疫不全症における生体防衛反応－その欠陥の病態と成因－．日内会誌．1982;71:1362-7.

[2] Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. J Clin Immunol. 2020;40:66-81.

[3] Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(Suppl. 2):s195-203.

[4] Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodr?guez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacin P, et al. Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: Warning signs, diagnosis, and management. Front Immunol. 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.00586.

[5] Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: Advantages of the subcutaneous route. Biodrugs. 2007;21:105-16.

[6] Skoda-Smith S, Torgerson TR, Ochs HD. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease. Ther Clin Risk Manag. 2010;6:1-10.

[7] Borte M, Bernatowska E, Ochs HD, Roifman CM, Vigaglobin Study Group. Efficacy and safety of home-based subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in paediatric patients with primary immunodeficiencies. Clin Exp Immunol. 2011;164:357-64.

[8] McCormack PL. Immune globulin subcutaneous (human) 20%. In primary immunodeficiency disorders. Drugs. 2012;72:1087-97.

[9] Ness S. Differentiating characteristics and evaluating intravenous and subcutaneous immunoglobulin. Am J Manag Care. 2019;25:s98-104.

[10] Gardulf A, Nicolay U, Math D, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:936-42.

[11] Hoffmann F, Grimbacher B, Thiel J, Peter H, Belohradsky BH, the Vivaglobin® Study Group. Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency. Eur J Med Res. 2010;15:238-45.

[12] Gardulf A, Anderson V, Bjőrkander J, Ericson D, Fróland SS, Gustafson R, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. Lancet. 1995;345:365-9.

[13] Sugawa M, Sagawa K, Ohyama K, Henzan T, Nagai K, Nakajima K, et al. Increased use of immunoglobulin preparations and its factors in Japan. Jpn J Transfusion Cell Ther. 2021;67:9-20.

[14] Perry AL, Hayes AJ, Cox HA, Alcock F, Parker AR. Comparison of five commercial anti-tetanus toxoid immunoglobulin G enzyme-linked immunosorbent assays. Clin Vaccine Immunol. 2009;16:1837-9.

[15] Granoff DM. Assessing efficacy of Haemophilus influenzae type b combination vaccines. Clin Infect Dis. 2001;33 Suppl 4:s278-87.

[16] Ogawa M, Akine D, Sasahara T. Comparison of hepatitis B vaccine efficacy in Japanese students: a retrospective study. Environ Health Preven Med. 2019:24;80. https://doi.org/10.1186/s12199-019-0837-1.

[17] 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. 2021 年 11 月 1 日閲覧. Web link: https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm078526.pdf.（添付なし）

[18] Committee for Medical Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 2.:2010:14. 2021 年 11 月 1 日閲覧. Web Link: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004766.pdf.（添付なし）

[19] Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, Ly K, Hughes E, Jiles R, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. MMWR Recomm Rep. 2013;62:1-19.

[20] Meckley LM, Wu Y, Ito D, Berner T, McCoy B, Yel L. Patient experience with subcutaneous immunoglobulin 20%, Ig20Gly, for primary immunodeficiency diseases: a prespecified post hoc analysis of combined data from 2 pivotal trials. BMC immunol. 2020;21:24. doi: 10.1186/s12865-020-00346-z.

[21] Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. Clin Immunol. 2011;141:90-102.

[22] Kearns S, Kristofec L, Bolgar W, Seidu L, Kile S. Clinical profile, dosing, and quality-of-life outcomes in primary immune deficiency patients treated at home with immunoglobulin G: Data from the IDEaL patient registry. J Manage Cares Specialty Pharmacy. 2017;23:400-6.

[23] Borte M, Kriván G, Derfalvi B, Maródi L, Harrer T, Jolles S, et al. Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: a Phase 2/3 study in Europe in patients with primary immunodeficiencies. Clin Exp Immunol. 2017;187:146-59.

[24] Suez D, Stein M, Gupta S, Hussain I, Meland I, Paris K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20% in patients with primary immunodeficiency diseases in North America. J Clin Immunol. 2016;36:700-12.

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.6 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

参考文献の引用なし

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.3.5 参考文献に記載

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.6 参考文献に記載

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.5.7 参考文献に記載

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.7 参考文献に記載