目次

略号一覧表 2
2.6.1 緒言 3
2.6.1.1 薬理学的特性に関する簡潔な情報 3
2.6.1.2 申請する効能又は効果 3
2.6.1.3 申請する用法及び用量 3
2.6.1.4 参考文献一覧 3

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IGI, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution	注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液
PID	Primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
TAK-664	Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution	皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液

2.6.1 緒言

2.6.1.1 薬理学的特性に関する簡潔な情報

原発性免疫不全症候群（PID）は、獲得免疫（液性及び／又は細胞性免疫）及び／又は自然免疫システムの欠陥に続発する反復感染への感受性が高まる疾患である[1][2][3]。50%を超える原発性免疫不全症では抗体産生に異常がみられるため、このような患者には免疫グロブリン補充療法が標準療法とされる[4][5]。

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

TAK-664 の製造工程は、[redacted]工程以外、IGI, 10%の製造工程と同等である。また、TAK-664 は IGI, 10%と同じ製品特性（抗体スペクトラム、分子サイズ分布、サブクラス分布など）を維持している。

IgG は主に以下の方法により病原体から防御可能であると考えられている[6]：

- IgG の Fab 領域が抗原に結合し、抗原の細胞へのアクセスが遮断される（抗原が中和される）。
- IgG の Fab 領域が病原体に結合し、抗体の Fc 領域が食細胞の特定の受容体に結合する結果、病原体が排除・破壊される（オプソニン作用）。
- 抗原－抗体複合体の Fc 領域が補体を活性化し、貪食細胞による病原体の貪食や特定の細菌の直接損傷が促進される。

2.6.1.2 申請する効能又は効果

無又は低ガンマグロブリン血症

2.6.1.3 申請する用法及び用量

通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg（0.25～1mL）/kg 体重を週 1 回又は 100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重を 2 週間に 1 回皮下投与する。なお、患者の状態に応じて投与量及び投与回数は適宜増減する。

2.6.1.4 参考文献一覧

[1] Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. N Engl J Med. 1995;333(7):431-40.

[2] Picard C, Gaspar HB, AI-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018;38(1):96-128.

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

[3] Hernandez-Trujillo V. New genetic discoveries and primary immune deficiencies. Clin Rev Allergy Immunol. 2014;46(2):145-53.

[4] Kobrynski L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. Biologics. 2012;6:277-87.

[5] Wasserman RL. Personalized Therapy Immunoglobulin Replacement for Antibody Deficiency. Immunol Allergy Clin N Am. 2019;39(1):95-111.

[6] Matucci A, Maggi E, Vultaggio A. Mechanisms of action of Ig preparations: immunomodulatory and anti-inflammatory effects. Front Immunol. 2015;5:690.

目次

略号一覧表 2
2.6.2 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.2.1 In vitro 試験 4
2.6.2.2.2 In vivo 試験 6
2.6.2.3 副次的薬理試験 6
2.6.2.4 安全性薬理試験 6
2.6.2.4.1 中枢神経系への影響 7
2.6.2.4.2 心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への影響 7
2.6.2.4.3 アナフィラキシー様反応誘発性に関する試験：高血圧自然発症ラットにおける血圧低下作用 8
2.6.2.4.4 アナフィラキシー様反応誘発性に関する試験：モルモット気管支攣縮作用 8
2.6.2.4.5 ウサギうっ血性血栓症モデルにおける血栓形成能の検討 9
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 9
2.6.2.6 考察及び結論 10
2.6.2.7 図表 10
2.6.2.8 参考文献一覧 10

表

表 2.6.2.2-1 オプソニン食作用試験の群構成 5
表 2.6.2.2-2 PMN の大腸菌及び B 群連鎖球菌食作用に対するオプソニン作用 5
表 2.6.2.2-3 マウスにおける肺炎球菌又は肺炎桿菌全身性感染に対する防御作用 6
表 2.6.2.4-1 IGI, 10%の安全性薬理試験 7
表 2.6.2.4-2 ウサギにおける IGI, 10%の血栓形成能 9

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
CFU	Colony forming units	コロニー形成単位
CNS	Central nervous system	中枢神経系
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HA	Human albumin	ヒトアルブミン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IGI, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution administered	注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液
LD_{50}	Median lethal dose	半数致死量
(Δ-) NHS	(Heat-inactivated) normal human serum	（熱非動化）正常ヒト血清
PMN	Polymorphonuclear leukocytes	多形核白血球
TAK-664	Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution	皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

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

TAK-664 の製造工程は、[redacted]工程以外、IGI, 10%の製造工程と同等である。また、TAK-664 は IGI, 10%と同じ製品特性（抗体スペクトラム、分子サイズ分布、サブクラス分布など）を維持している。IGI, 10%については、各種動物モデルを用いた広範な効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験を実施していることから、TAK-664 を用いて全ての非臨床薬理試験を繰り返して実施する必要はないと考えられた。

本項では、IGI, 10%を用いた効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験について要約する（2.6.2.2 及び 2.6.2.4 項）。なお、特記しない限り、IGI, 10%の投与量は IgG 量で示した。また、in vitro 抗体スペクトラム試験を除き、全ての試験で IGI, 10%の先行品（凍結乾燥品）である GAMMAGARD S/D[2]を比較対照として用いた。

In vitro 抗体スペクトラム試験において、IGI, 10%は細菌及びウイルスに対する高力価で広いスペクトラムの抗体を含むことが示された。In vitro オプソニン食作用試験において、IGI, 10%は多形核白血球（PMN）による細菌食作用に対してオプソニン作用を示すことが確認された。また、in vivo マウスチャレンジ試験において、IGI, 10%は全身性細菌感染に対して防御作用を示すことが確認された。安全性薬理試験において、IGI, 10%の心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への有害作用は認められず、アナフィラキシー様反応誘発性及び血栓形成のリスクは低いと考えられた。中枢神経系（CNS）への影響について独立した試験は実施していないが、TAK-664 はヒト免疫グロブリン製剤であり、補充療法として使用されることから、CNS に対する有害作用は予想されない。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

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

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

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

2.6.2.2.1 In vitro 試験

2.6.2.2.1.1 抗体スペクトラム

生化学的特性解析の一環として、3 ロットの IGI, 10%を用いて抗体スペクトラムを評価する in vitro 試験を実施した。

IGI, 10%は細菌（ジフテリア菌、インフルエンザ菌 b 型、化膿レンサ球菌及び肺炎球菌）及びウイルス（A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、麻疹ウイルス、パルボウイルス B19 及びポリオウイルス I 型）に対して高力価で広いスペクトラムの抗体を含むことが示された[1]。

2.6.2.2.1.2 オプソニン作用

（試験番号 13437、添付資料番号 4.2.1.1-1、評価資料）

オプソニン食作用試験において、PMN による細菌食作用に対する IGI, 10%のオプソニン作用を評価した。大腸菌 O55:K59 又は B 群連鎖球菌を IGI, 10%（3 ロット）、GAMMAGARD S/D（比較対照）又は熱非動化正常ヒト血清（Δ-NHS、陽性 Ig 対照）と混合し、PMN 及び補体源と一定時間インキュベートし、生残菌数〔1 mL 当たりのコロニー形成単位（CFU/mL）〕を測定した。IGI, 10%、GAMMAGARD S/D 及び測定系の各種対照群を同一試験で設定した（n=2、表 2.6.2.2-1）。PMN 添加の IGI, 10%、GAMMAGARD S/D 及び Δ-NHS の検体の殺菌率を次式により算出した。

殺菌率 = 1-（被験物質 CFU/mL／対照平均 CFU/mL）x 100

また、IGI, 10%のロット値（GAMMAGARD S/D 殺菌率に対する IGI, 10%殺菌率の比）を算出し、IGI, 10%のオプソニン作用を GAMMAGARD S/D と比較した。

表 2.6.2.2-1　オプソニン食作用試験の群構成

群		0.1% gelatin 含有 HBSS（μL）	Δ-NHS-Abs（μL）	Ig（μL）		補体源（μL）	細菌（μL）	PMN（μL）
				Δ-NHS	IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D	NHS-Abs		
IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D		-	-	-	50	50	200	200
PMN 添加	Δ-NHS（陽性 Ig 対照）	-	-	50	-	50	200	200
PMN 添加	補体のみ（陰性対照）	50	-	-	-	50	200	200
PMN 添加	Ig 及び補体なし（陰性対照）	100	-	-	-	-	200	200
PMN 非添加	総 CFU（陰性対照）	300	-	-	-	-	200	-
PMN 非添加	Δ-NHS（陰性対照）	200	-	50	-	50	200	-
PMN 非添加	IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D（陰性対照）	200	-	-	50	50	200	-
PMN 非添加	補体のみ（陰性対照）	250	-	-	-	50	200	-
PMN 非添加	IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D の殺菌試験（陰性対照）	200	50	-	50	-	200	-

出典：13437 試験報告書　Table 1
CFU：コロニー形成単位、HBSS：ハンクス平衡塩溶液、Ig：免疫グロブリン、IGI, 10%：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液、(Δ-)NHS：（熱非動化）正常ヒト血清、(Δ-)NHS-Abs：特定の細菌に対する抗体を吸着除去した（熱非動化）正常ヒト血清、PMN：多形核白血球

大腸菌 O55:K59 及び B 群連鎖球菌に対する殺菌率及び IGI, 10%のロット値を表 2.6.2.2-2 に示す。IGI, 10%はいずれの細菌に対しても PMN による食作用及び殺菌作用を促進し、オプソニン作用が示された。また、IGI, 10%のロット値の結果から、IGI, 10%は GAMMAGARD S/D と同程度のオプソニン作用を有することが示唆された。

表 2.6.2.2-2　PMN の大腸菌及び B 群連鎖球菌食作用に対するオプソニン作用

被験物質及び対照物質	大腸菌 O55:K59		B 群連鎖球菌	
	殺菌率(a)	ロット値(b)	殺菌率(a)	ロット値(b)
IGI, 10% (Lot [redacted])	60.8	1.06	68.7	1.03
IGI, 10% (Lot [redacted])	67.0	1.17	71.9	1.08
IGI, 10% (Lot [redacted])	63.1	1.11	65.1	0.98
GAMMAGARD S/D	57.1	-	66.4	-
Δ-NHS（陽性 Ig 対照）	53.4	-	28.3	-

出典：13437 試験報告書　Table 2
CFU：コロニー形成単位、IGI, 10%：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液、(Δ-)NHS：（熱非動化）正常ヒト血清、PMN：多形核白血球
(a) 1-（被験物質 CFU/mL／対照平均 CFU/mL）x 100 により算出した。対照平均は、各菌種に適切な対照群を用いて算出した。B 群連鎖球菌の対照平均の算出には、PMN 非添加での陰性対照（総 CFU、補体のみ、Δ-NHS）及び PMN 添加での陰性対照（補体のみ）を含めた。大腸菌 O55:K59 の対照平均の算出には、PMN 添加／非添加での全ての陰性対照を含めた。
(b) IGI, 10%の殺菌率／GAMMAGARD S/D の殺菌率により算出した。

2.6.2.2.2 In vivo 試験

2.6.2.2.2.1 感染防御作用

（試験番号 13321 及び 13153、添付資料番号 4.2.1.1-2、評価資料）

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

IGI, 10%（3 ロット）、GAMMAGARD S/D（2 ロット）又は HA を生理食塩液で希釈して 3.3%溶液とし、いずれも 0.3 mL（約 500 mg/kg）を雌 Swiss Webster マウスに静脈内投与した。被験物質投与 18～20 時間後、各マウスに 10 倍段階希釈した 5 濃度のうちの 1 濃度の肺炎球菌（グラム陽性菌、9.7×10^1～9.7×10^5 CFU/mL）又は肺炎桿菌（グラム陰性菌、1.17×10^1～1.17×10^5 CFU/mL）を 0.5 mL の容量で腹腔内投与した。各細菌濃度あたり IGI, 10%及び HA 投与群は 6 匹、GAMMAGARD S/D 投与群は 9 匹を用いた。各マウスの生存、瀕死及び死亡について、細菌接種の 0～4 日後は少なくとも 1 日 2 回、それ以降は少なくとも 1 日 1 回観察した。観察期間は、48 時間死亡例がなくすべての生存動物が健康であるか又は細菌接種後 14 日間とした。IGI, 10%及び対照物質投与時の推定半数致死量（LD_{50}、CFU/mouse）及び $log_{10}LD_{50}$ ± 標準誤差を表 2.6.2.2-3 に示す。

表 2.6.2.2-3　マウスにおける肺炎球菌又は肺炎桿菌全身性感染に対する防御作用

被験物質及び対照物質	肺炎球菌			肺炎桿菌		
	LD_{50} (CFU/mouse)	$log_{10}LD_{50}$	SE	LD_{50} (CFU/mouse)	$log_{10}LD_{50}$	SE
IGI, 10%	1.10×10^4	4.04	0.170	3.99×10^4	4.60	0.163
GAMMAGARD S/D	1.25×10^4	4.10	0.155	2.73×10^4	4.44	0.172
HA	7.74×10^0	NC	1.463	5.55×10^0	NC	0.927

出典：13321 試験報告書　Table 7
いずれの被験物質も 3.3%希釈液に調製して用いた。GAMMAGARD S/D（比較対照）及び HA（陽性対照）のデータは 13153 試験の結果である。
細菌接種後の観察期間は、肺炎球菌試験では 9 日間、肺炎桿菌試験では 14 日間であった。
CFU：コロニー形成単位、HA：ヒトアルブミン、IGI, 10%：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液、LD_{50}：半数致死量、NC：算出せず、SE：標準誤差

IGI, 10%は、HA と比較して肺炎球菌及び肺炎桿菌の LD_{50} 値をそれぞれ約 1400 倍及び約 7000 倍高い細菌用量にシフトさせたことから、全身性細菌感染に対する IGI, 10%の防御作用が確認された。全身性細菌感染に対する防御作用に関して、IGI, 10%の活性は、GAMMAGARD S/D と同程度であることが示された。

2.6.2.3 副次的薬理試験

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

2.6.2.4 安全性薬理試験

IGI, 10%を用いてイヌの心血管系、呼吸器系及び血液凝固系に関する安全性薬理試験を実施した。また、IGI, 10%がアナフィラキシー様反応を誘発するリスクを検討するため、高血圧自然発症ラットにおける血圧低下作用及びモルモットにおける気管支攣縮作用を評価し、

さらに IGI, 10%の血栓形成能をウサギうっ血性血栓症モデルにより検討した（表 2.6.2.4-1）。これらの試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。IGI, 10%を用いた試験で得られた結果から TAK-664 の安全性薬理は評価可能と考えられるため、TAK-664 を用いた安全性薬理試験は実施しなかった。

表 2.6.2.4-1　IGI, 10%の安全性薬理試験

試験の種類	表題	試験番号	投与経路及び投与量	GLP
心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への作用	Safety Pharmacology Study on Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution after Intravenous Administration in Anesthetized Dogs	PV0300101	静脈内 500 mg/kg	適用
血圧低下作用	Studies on the Anaphylactoid Potential of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution: Blood-Pressure Lowering Activity in Spontaneously Hypertensive Rats	PV0280101	動脈内 1000 mg/kg	適用
気管支攣縮作用	Studies on the Anaphylactoid Potential of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution: Bronchospastic Activity in Guinea Pigs	PV0310101	動脈内 1000 mg/kg	適用
血栓形成能	Investigation of the Thrombogenic Potential of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution in a Rabbit Stasis Model	PV0320101	静脈内 500 mg/kg	適用

2.6.2.4.1 中枢神経系への影響

CNS への影響について独立した安全性薬理試験は実施しなかった。しかし、TAK-664 はヒト免疫グロブリン製剤であり、補充療法として使用されることから、CNS に対する有害作用は予想されない。マウス及びラットの単回静脈内投与毒性試験において、それぞれ 5000 及び 2000 mg/kg まで IGI, 10%に関連した CNS の一般状態所見はみられなかった（2.6.6.2 項）。

2.6.2.4.2 心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への影響

（試験番号 PV0300101、添付資料番号 4.2.1.3-1、評価資料）

IGI, 10%の心血管系、呼吸器系及び血液凝固系に対する影響について麻酔イヌを用いて検討した。麻酔下、自発呼吸下のビーグル犬（雌雄各 2 匹／群）に、500 mg/kg の IGI, 10% 3 ロット及び GAMMAGARD S/D（比較対照）1 ロット、並びに IGI, 10%の製剤緩衝液（陰性対照、グリシン 0.25 mol/L 溶液）をそれぞれ 5 mL/kg の容量で静脈内投与した。いずれの動物にも投与 180 分後に、陽性対照として筋注用免疫グロブリン 50 mg/kg を静脈内投与し、アナフィラキシー様反応が誘発されることを確認した。

被験物質又は対照物質の投与前並びに投与 5、15、30、60、120 及び 180 分後に、平均動脈圧、肺動脈圧、心拍出量、一回拍出量、全末梢血管抵抗、心拍数、呼吸数、分時換気量、心電図、血小板数及び血漿フィブリノゲン濃度について評価した。

IGI, 10%は心血管系、呼吸器系及び血液凝固系パラメータのいずれに対しても有害作用を示さなかった。IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D を投与したイヌの大部分（IGI, 10%：12 匹中 10 匹、GAMMAGARD S/D：4 匹中 4 匹）で血小板数の減少が認められたが、播種性血管内凝固症候群を示唆する血漿フィブリノゲン濃度の低下は認められなかった。
GAMMAGARD S/D を投与した 4 匹中 1 匹のイヌは、投与後に明らかなアナフィラキシー様反応（長時間持続する 30%以上の平均動脈圧低下）を示した。

以上のように、心血管系、呼吸器系及び血液凝固系に対して IGI, 10%は GAMMAGARD S/D と同様の安全性プロファイルを示した。IGI, 10%投与により心血管系、呼吸器系及び血液凝固系に明らかな有害作用は認められず、患者におけるアナフィラキシー様反応発現リスクは低いと考えられる。

2.6.2.4.3 アナフィラキシー様反応誘発性に関する試験：高血圧自然発症ラットにおける血圧低下作用

（試験番号 PV0280101、添付資料番号 4.2.1.3-2、評価資料）

雄高血圧自然発症ラットに対する IGI, 10%の血圧低下作用を評価し、IGI, 10%のアナフィラキシー様反応誘発性を検討した。動物を麻酔し、人工換気した。ラット（6 匹／群）に 1000 mg/kg の IGI, 10% 3 ロット及び GAMMAGARD S/D（比較対照）2 ロット、並びに IGI, 10%の製剤緩衝液（陰性対照、グリシン 0.25 mol/L 溶液）をそれぞれ 10 mL/kg の容量で動脈内投与した。いずれの動物にも投与 20 分後に、陽性対照として筋注用免疫グロブリン 50 mg/kg を動脈内投与し、アナフィラキシー様反応が誘発されることを確認した。拍動性動脈圧を連続的に記録した。被験物質又は対照物質投与後の平均動脈圧の変化はベースライン値に対する割合で表し、アナフィラキシー様反応は 1 分以上持続する 30%以上の平均動脈圧の低下と定義した。

ラットにおけるアナフィラキシー様反応は、IGI, 10%投与動物の 11%（2/18 匹）、GAMMAGARD S/D 投与動物の 25%（3/12 匹）及び製剤緩衝液投与動物の 17%（1/6 匹）で観察された。IGI, 10%、GAMMAGARD S/D 及び製剤緩衝液間の血圧低下は同程度であり、統計学的有意差は検出されなかった。本試験の結果から、IGI, 10%投与後の患者におけるアナフィラキシー様反応発現リスクは低いと考えられる。

2.6.2.4.4 アナフィラキシー様反応誘発性に関する試験：モルモット気管支攣縮作用

（試験番号 PV0310101、添付資料番号 4.2.1.3-3、評価資料）

麻酔下、人工換気下の雄モルモット（6 匹／群）に、1000 mg/kg の IGI, 10% 3 ロット及び GAMMAGARD S/D（比較対照）2 ロット、並びに IGI, 10%の製剤緩衝液（陰性対照、グリシン 0.25 mol/L 溶液）をそれぞれ 10 mL/kg の容量で動脈内投与した。いずれの動物にも投与 20 分後に、陽性対照として筋注用免疫グロブリン 50 mg/kg を動脈内投与し、アナフィラキシー様反応が誘発されることを確認した。

被験物質又は対照物質の投与前並びに投与 1、3、5 及び 10 分後に肺膨張圧を評価した。最初の 10 分以内の肺膨張圧の最大増加率も評価した。アナフィラキシー様反応（1 分以上持続する 30%以上の肺膨張圧の増加と定義）が認められた動物数を評価した。

IGI, 10%及び製剤緩衝液投与後の平均肺膨張圧は上昇しなかった。IGI, 10%投与動物ではアナフィラキシー様反応は認められなかった（18 匹中 0 匹）が、GAMMAGARD S/D 投与動物では 12 匹中 1 匹（8%）に陽性反応が認められた。アナフィラキシー様反応誘発性（最大肺膨張圧増加率）に関して IGI, 10%と GAMMAGARD S/D 間に統計学的有意差は検出されなかった。

IGI, 10%投与後にアナフィラキシー様反応を示した動物は観察されなかったことから、臨床使用において IGI, 10%投与後にアナフィラキシー様反応が起こる可能性は低いと考えられる。

2.6.2.4.5 ウサギうっ血性血栓症モデルにおける血栓形成能の検討

（試験番号 PV0320101、添付資料番号 4.2.1.3-4、評価資料）

麻酔下のウサギに IGI, 10%を静脈内投与したときの血栓形成能を Wessler の方法[2]に準じた半定量法を用いて検討した。本試験では、被験物質又は対照物質を静脈内投与後、スコアリングシステム（最小スコア＝0、最大スコア＝4）を用いて静脈結紮部位に形成された血栓の数及び大きさを評価した。

500 mg/kg の IGI, 10% 3 ロットを 500 mg/kg の GAMMAGARD S/D 2 ロット（比較対照）及び IGI, 10%の製剤緩衝液（グリシン 0.25 mol/L 溶液、陰性対照）と比較した。いずれも投与容量は 5 mL/kg とした。各ロット 10 匹のウサギ（性別不明）を用い、ロット毎に 1 試験日で評価した。各試験日には 2 匹のウサギに陽性対照として活性型プロトロンビン複合体製剤を投与し、試験の適切性を検証した。

IGI, 10%及び GAMMAGARD S/D のスコアを表 2.6.2.4-2 に示す。IGI, 10%は GAMMAGARD S/D より血栓形成能が低いことが示された（平均スコアの範囲：0.25～0.85 対 1.05～1.90）。陽性対照（12 匹）の平均スコアは 3.3 であった。

以上の結果から、IGI, 10%投与後の血栓形成リスクは低いと考えられる。

表 2.6.2.4-2　ウサギにおける IGI, 10%の血栓形成能

被験物質及び対照物質	ロット番号	個々の動物のスコア										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均値
IGI, 10%	[redacted]	0.5	0	0	0.5	0.5	0	0	0.5	0	0.5	0.25
	[redacted]	1	1	0.5	2	0.5	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.70
	[redacted]	1	1	2	2	1	0.5	0.5	0.5	0	0	0.85
GAMMAGARD S/D（比較対照）	[redacted]	0.5	0.5	1	0.5	2	2	3.5	2	3.5	3.5	1.90
	[redacted]	0.5	2	2	1	2	1	0.5	0.5	0.5	0.5	1.05
IGI, 10%の製剤緩衝液（陰性対照）	[redacted]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

出典：PV0320101 試験報告書　Table 2

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

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

2.6.2.6 考察及び結論

TAK-664 の製造工程は、[redacted]工程以外、IGI, 10%の製造工程と同等であり、TAK-664 は IGI, 10%と同じ製品特性を維持していることから、IGI, 10%を用いた試験で得られた結果により TAK-664 の薬理学的特性を検討した。

In vitro 抗体スペクトラム試験において、IGI, 10%は細菌及びウイルスに対する高力価で広いスペクトラムの抗体を含むことが示された。In vitro オプソニン食作用試験において、IGI, 10%は PMN による大腸菌及び B 群連鎖球菌の食作用及び殺菌作用を促進し、オプソニン作用が示された。また、マウスチャレンジ試験において、IGI, 10%は肺炎球菌及び肺炎桿菌の全身性感染に対して防御作用を示すことが確認された。

種々の動物種を用いた安全性薬理試験より、IGI, 10%の安全性プロファイルは良好であることが示された。IGI, 10%の心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への有害作用は認められず、アナフィラキシー様反応誘発性及び血栓形成のリスクは低いと考えられた。CNS への影響について独立した試験は実施していないが、TAK-664 はヒト免疫グロブリン製剤であり、補充療法として使用されることから、CNS に対する有害作用は予想されない。

IGI, 10%を用いた試験で得られた結果は、TAK-664 にも適用可能であると考えられる。

2.6.2.7 図表

本文中の適切な箇所に示した。

2.6.2.8 参考文献一覧

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

[2] Wessler S, Reimer SM, and Sheps MC. Biologic assay of a thrombosis inducing activity in human serum. J Appl Physiol. 1959;14:943-6.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.3.3 副次的薬理試験 4
2.6.3.4 安全性薬理試験 5
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 6

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Type of Study/Description	Test Article	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
In Vitro Primary Pharmacodynamics							
Opsonic effect	IGI, 10%	No	Human neutrophils (polymorphonuclear leukocytes)	in vitro	[redacted] b	13437	4.2.1.1-1
In Vivo Primary Pharmacodynamics							
Protection test	IGI, 10%	No	Mice	intravenous	[redacted] b	13321 & 13153	4.2.1.1-2
Secondary Pharmacodynamics							
not conducted							
Safety Pharmacology							
Cardiovascular and Respiratory and Coagulation Systems	IGI, 10%	Yes	Dogs	intravenous	[redacted] c	PV0300101	4.2.1.3-1
Hypotensive effect	IGI, 10%	Yes	Spontaneously Hypertensive Rats	intra-arterial	[redacted] c	PV0280101	4.2.1.3-2
Bronchospastic activity	IGI, 10%	Yes	Guinea pigs	intra-arterial	[redacted] c	PV0310101	4.2.1.3-3
Thrombogenic potential	IGI, 10%	Yes	Rabbits	intravenous	[redacted] c	PV0320101	4.2.1.3-4
Pharmacodynamic Drug Interactions							
not conducted							

GLP = Good Laboratory Practice; IGI, 10% = Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution

a An entry of "Yes" indicates that the study includes a GLP compliance statement.

b [redacted], [redacted], [redacted]

c [redacted], [redacted], [redacted], Austria

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

Test Article: IGI, 10%								
Type of Study	Species / Strain	Method of Administration	Dose (mg/kg)	Gender and n per Group	Noteworthy Findings	GLP[a]	Study Number	Location in CTD
Opsonic effect	Human neutrophils (polymorphonuclear leukocytes)	in vitro	n.a.	n.a.	IGI, 10% showed the opsonic effect on bacteria phagocytosis by neutrophils	No	13437	4.2.1.1-1
Protection test	Mice	intravenous	Approximately 500	F6-9	IGI, 10% was as effective against systemic infection of *Klebsiella pneumoniae* and *Streptococcus pneumoniae* in mice	No	13321 & 13153	4.2.1.1-2

F = Female; GLP = Good Laboratory Practice; IGI, 10% = Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; n.a. = not applicable

a An entry of "Yes" indicates that the study includes a GLP compliance statement.

2.6.3.3 副次的薬理試験

試験は実施しなかった。

2.6.3.4 安全性薬理試験

Test Article: IGI, 10%								
Organ Systems Evaluated	Species / Strain	Method of Administration	Dose (mg/kg)	Gender and n per Group	Noteworthy Findings	GLP[a]	Study Number	Location in CTD
Cardiovascular, respiratory, coagulation system	Dogs (Beagle)	intravenous	500	M2/F2	No anaphylactoid reaction, no influence on respiratory system, no influence on plasma fibrinogen concentration, drop in platelet counts with IGI, 10%	Yes	PV0300101	4.2.1.3-1
Hypotensive effect	Rats (Spontaneously Hypertensive)	intra-arterial	1000	M6	Anaphylactoid reactions observed in 2 of 18 animals treated with IGI, 10% without statistical differences from control.	Yes	PV0280101	4.2.1.3-2
Bronchospastic activity	Guinea Pigs (Dunkin Hartley)	intra-arterial	1000	M6	No anaphylactoid reaction observed with IGI, 10%	Yes	PV0310101	4.2.1.3-3
Thrombogenic potential	Rabbits (New Zealand White)	intravenous	500	10[b]	Minor thrombus formation with IGI, 10%	Yes	PV0320101	4.2.1.3-4

F = Female; GLP = Good Laboratory Practice; IGI, 10% = Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; M = Male

a An entry of "Yes" indicates that the study includes a GLP compliance statement.

b Sex not defined

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

試験は実施しなかった。