目次

略号一覧表 2
2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.2.1 比濁法 4
2.6.4.2.2 ELISA 4
2.6.4.3 吸収 4
2.6.4.3.1 ラットを用いた IGI, 10%と GAMMAGARD S/D の静脈内投与 PK 比較試験 4
2.6.4.3.2 イヌを用いた IGI, 10%の静脈内投与及び TAK-664 の皮下投与 PK 比較試験 5
2.6.4.4 分布 7
2.6.4.5 代謝 7
2.6.4.6 排泄 7
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 7
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 7
2.6.4.9 考察及び結論 7
2.6.4.10 図表 7
2.6.4.11 参考文献一覧 7

表

表 2.6.4.1-1 IGI, 10%のラット PK 試験の概要 3
表 2.6.4.1-2 TAK-664 のイヌ PK 試験の概要 3
表 2.6.4.3-1 ラットにおける IGI, 10%及び GAMMAGARD S/D の PK パラメータ （各ロット中央値の範囲） 5
表 2.6.4.3-2 試験デザイン（41036 試験） 5
表 2.6.4.3-3 ヒト IgG の PK パラメータ（平均値 ± 標準偏差） 6

図

図 2.6.4.3-1 IGI, 10%を静脈内投与又は TAK-664 を皮下投与したときの血漿中ヒト IgG 濃度推移（平均値） 6

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from dosing until the last quantifiable concentration	0 時間から最終定量可能濃度時点までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from dosing until infinity	0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IGI, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution	注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液
IVR	In vivo recovery	生体内回収率
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
rHuPH20	Recombinant human hyaluronidase PH20	遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Terminal half-life	消失半減期
TAK-664	Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution	皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液
T_{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
V_z	Volume of distribution	分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 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。本項では、IGI, 10%及び TAK-664 を用いた薬物動態（PK）試験についてそれぞれ表 2.6.4.1-1 及び表 2.6.4.1-2 に要約する。なお、IGI, 10%及び TAK-664 の各投与量は IgG 量で示した。また、IGI, 10%を用いたラット PK 試験では、IGI, 10%の先行品（凍結乾燥品）である GAMMAGARD S/D[2]を比較対照として使用した。

ラットに IGI, 10%を単回静脈内投与後のヒト IgG の PK は、GAMMAGARD S/D と類似していた。イヌに TAK-664 を単回皮下投与後のヒト IgG の PK を検討した結果、IGI, 10%の静脈内投与と比較して最高濃度（C_{max}）は低く、最高濃度到達時間（T_{max}）は顕著に遅かった。消失半減期（$t_{1/2}$）は TAK-664 と IGI, 10%で類似していた。TAK-664 皮下投与時のバイオアベイラビリティ（F）は、0 時間から最終定量可能濃度時点までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）に基づき算出した場合は 70.8%であり、0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）に基づき算出した場合は 71.4%であった。

表 2.6.4.1-1　IGI, 10%のラット PK 試験の概要

試験の種類	表題	試験番号	投与経路 及び投与量	GLP
単回投与時の吸収	Pharmacokinetics of Immune Globulin Intravenous (Human), 10% [redacted] Solution after Intravenous Administration in Rats	PV0290101	静脈内： 1000 mg/kg	適用

表 2.6.4.1-2　TAK-664 のイヌ PK 試験の概要

試験の種類	表題	試験番号	投与経路 及び投与量	GLP
単回投与時の吸収	30-Day PK Evaluation in Dogs of IV versus Subcutaneous Administration of 20% IVIG with and without Hylenex	41036	静脈内及び皮下： 500 mg/kg	非適用

[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。

2.6.4.2 分析法

ラット PK 試験の試料分析には比濁法を用いた。また、イヌ PK 試験の試料分析には酵素免疫測定法（ELISA）を用いた。

2.6.4.2.1 比濁法

（試験番号 CDSVM_007-SOP QS5201、添付資料番号 4.2.2.1-1、参考資料）

比濁法によるラット血清中ヒト IgG 濃度測定の分析法バリデーション試験を実施した。ヒト IgG は 0.5～50 mg/mL の範囲で適切にバリデートされ、いずれの評価項目も基準を満たした（2.6.5.2.1 項）。緩衝液中ヒト IgG は凍結融解 5 回まで安定であることが確認された。

2.6.4.2.2 ELISA

（試験番号 31521、添付資料番号 4.2.2.1-2、参考資料）

サンドイッチ ELISA を用いたイヌ血漿中ヒト IgG 濃度測定の分析法バリデーション試験を実施した。ヒト IgG は 15.6～2000 ng/mL の範囲で適切にバリデートされ、真度、精度、特異性及び頑健性は基準を満たしていた。イヌ血漿中ヒト IgG は凍結融解（融解サンプルは氷上に保持）3 回まで安定であることが確認された。希釈直線性を検討した結果、30000 倍希釈しても真度は基準を満たしていた（2.6.5.2.2 項）。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ラットを用いた IGI, 10%と GAMMAGARD S/D の静脈内投与 PK 比較試験

（試験番号 PV0290101、添付資料番号 4.2.2.2-1、評価資料）

ラットに IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D を 1000 mg/kg の用量で数秒間にわたり単回静脈内ボーラス投与し、IgG の PK を特徴付けるパラメータとして通常用いられている生体内回収率（IVR）及び $t_{1/2}$ について比較する PK 試験を実施した。

雄ラット（6 匹／群）に IGI, 10%（3 ロット）又は GAMMAGARD S/D（2 ロット）を 10 mL/kg の容量で静脈内投与した。投与 1 週間前並びに投与 1、4、8、24、48、72、96 及び 168 時間後に、麻酔下で各動物の尾静脈から採血し、血清中ヒト IgG を比濁法により測定した。IVR 及び $t_{1/2}$ を個体ごとに算出した。各ロット中央値の範囲を被験物質ごとに表 2.6.4.3-1 に要約する。

IGI, 10%と GAMMAGARD S/D で各ロット中央値の範囲は非常に類似していた。また、IVR 並びに α 相及び β 相の $t_{1/2}$ に関して、被験物質間及びロット間のいずれにおいても統計学的有意差は認められなかった。

表 2.6.4.3-1　ラットにおける IGI, 10%及び GAMMAGARD S/D の PK パラメータ（各ロット中央値の範囲）

被験物質	生体内回収率（%）	消失半減期（hr）	
		α 相	β 相
IGI, 10 %	74.8 – 80.1	21.2 – 23.5	138.4 – 147.4
GAMMAGARD S/D	69.7 – 78.3	22.8 – 23.7	136.7 – 166.4

出典：PV0290101 試験報告書　Table 1, 3 and 5
IGI, 10%：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液
IGI, 10%（3 ロット）及び GAMMAGARD S/D（2 ロット）について、各ロットで 6 匹の個別値の中央値を算出し、中央値の範囲（最小値及び最大値）を示した。

2.6.4.3.2 イヌを用いた IGI, 10%の静脈内投与及び TAK-664 の皮下投与 PK 比較試験（試験番号 41036、添付資料番号 4.2.2.2-2、評価資料）

ビーグル犬（雌雄各 3 匹／群）に IGI, 10%を 1 時間にわたり単回静脈内投与又は TAK-664〔浸透促進剤である遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）併用又は非併用〕を 1 時間にわたり単回皮下投与し、ヒト IgG の PK 比較試験を実施した（表 2.6.4.3-2）。

表 2.6.4.3-2　試験デザイン（41036 試験）

群番号	動物数	被験物質	投与経路	rHuPH20 投与量（U/kg）	IgG 投与量（mg/kg）	注入速度（mL/kg/hr）
1	雌雄各 3 匹	IGI, 10%	静脈内	0	500	5
2	雌雄各 3 匹	TAK-664	皮下	0	500	2.5
3	雌雄各 3 匹	TAK-664（rHuPH20 併用）	皮下	750	500	2.5

出典：41036 試験報告書　Table 1
IGI, 10%：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、TAK-664：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液、U：単位

投与前、投与開始 30 分後、投与終了 0.25、0.5、1、3、6、10、24、34、48、58、72 及び 82 時間後並びに投与終了 5、7、10、20、25、30 日後に、頸静脈、伏在静脈又は橈側皮静脈から採血し、血漿中ヒト IgG 濃度を ELISA で定量した。ノンコンパートメント解析により、PK パラメータを算出した。

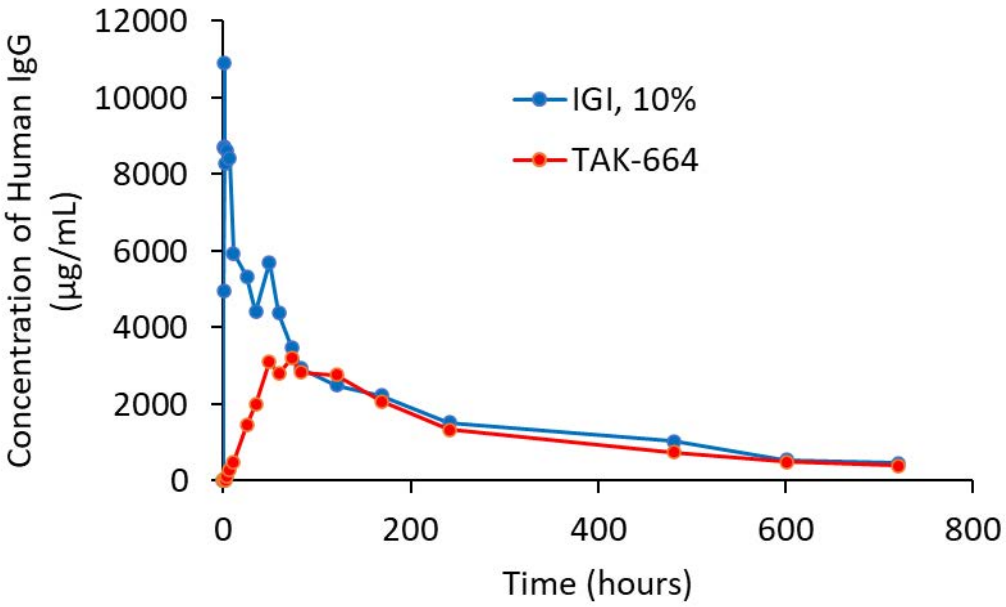
本承認申請では rHuPH20 を併用した TAK-664 の臨床使用は意図していないため、IGI, 10%の静脈内投与及び TAK-664（rHuPH20 非併用）の皮下投与の結果のみを以下に要約する。IGI, 10%単回静脈内投与又は TAK-664 単回皮下投与後の血漿中ヒト IgG 濃度推移を図 2.6.4.3-1 に、PK パラメータを表 2.6.4.3-3 及び 2.6.5.3 項に雌雄併合して示す。

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

TAK-664（rHuPH20 非併用）の皮下投与後、C_{max} は 3333.0 ± 554.1 µg/mL（平均値 ± SD）であり、雌雄間に統計学的有意差は認められなかった。T_{max} は投与開始から 70.67 ± 26.91 時間後であり、雌雄間に統計学的有意差は認められなかった。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ

（0.90 ± 0.12）×10^6 及び（1.05 ± 0.21）×10^6 μg·hr/mL であった。$t_{1/2}$ は 250.6 ± 74.0 時間であった。皮下投与時の F は、AUC_{0-t} に基づき算出した場合は 70.8%であり、$AUC_{0-\infty}$に基づき算出した場合は 71.4%であった。

図 2.6.4.3-1　IGI, 10%を静脈内投与又は TAK-664 を皮下投与したときの血漿中ヒト IgG 濃度推移（平均値）



出典：41036 試験報告書　Table 3 のデータより作図
IGI, 10%：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液、TAK-664：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液

表 2.6.4.3-3　ヒト IgG の PK パラメータ（平均値 ± 標準偏差）

パラメータ	第 1 群 IGI, 10%	第 2 群 TAK-664
N	6	6
C_{max} (μg/mL)	10883.8 ± 1510.6	3333.0 ± 554.1
T_{max} (hr)	1.38 ± 0.35	70.67± 26.91
k_e (hr^{-1})	0.004 ± 0.002	0.003 ± 0.001
$t_{1/2}$ (hr)	230.48 ± 83.34	250.6 ± 74.0
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	(1.21 ± 0.24) x 10^6	(0.90 ± 0.12) x 10^6
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	(1.41 ± 0.33) x 10^6	(1.05 ± 0.21) x 10^6
CL (mL/hr/kg)	0.38 ± 0.1	N/A
V_z (mL/kg)	115.59 ± 26.5	N/A
F (%)	100	70.8 [a], 71.4 [b]

出典：41036 試験報告書　Table 4
AUC_{0-t}：0 時間から最終定量可能濃度時点までの濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$：0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積、CL：クリアランス、C_{max}：最高濃度、F：バイオアベイラビリティ、IGI, 10%：注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液、k_e：消失速度定数、N/A：該当なし、$t_{1/2}$：消失半減期、TAK-664：皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%溶液、T_{max}：最高濃度到達時間、V_z：分布容積
a AUC_{0-t} に基づく算出値
b $AUC_{0-\infty}$に基づく算出値

以上より、IGI, 10%の静脈内投与時と比較して、TAK-664 の皮下投与時の C_{max} は低く、T_{max} は顕著に遅く、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は小さいことが示された。$t_{1/2}$ は TAK-664 と IGI, 10%で類似していた。皮下投与時の F は、AUC_{0-t} に基づき算出した場合は 70.8%であり、$AUC_{0-\infty}$に基づき算出した場合は 71.4%であった。

2.6.4.4 分布

TAK-664 又は IGI, 10%を用いた分布試験は実施しなかった。TAK-664 に含まれる IgG は皮下投与後、全身循環系に移行し、主に血漿中に分布すると予想される。

2.6.4.5 代謝

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

2.6.4.6 排泄

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

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

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

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

TAK-664 又は IGI, 10%を用いたその他の薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

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

2.6.4.10 図表

本文中の適切な箇所に示した。

2.6.4.11 参考文献一覧

なし。

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.2.1 比濁法によるラット血清中ヒト IgG 濃度測定 3
2.6.5.2.2 ELISA によるイヌ血漿中ヒト IgG 濃度測定 4
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 6
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 8
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 9
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 10
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 11
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 12
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 13
2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 14
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 15
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 16
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 17
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 18
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 19
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 20

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Type of Study/Description	Test Article	GLP [a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Absorption							
Single Dose	IGI, 10% GAMMAGARD S/D [b]	Yes	Rat	intravenous	[redacted] [c]	PV0290101	4.2.2.2-1
Single Dose	TAK-664 IGI, 10%	No	Dog	intravenous subcutaneous	[redacted] [d]	41036	4.2.2.2-2
Distribution							
not conducted							
Metabolism							
not conducted							
Excretion							
not conducted							
Pharmacokinetic Drug Interactions							
not conducted							
Other							
not conducted							

GLP = Good Laboratory Practice; IGI, 10% = Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; TAK-664 = Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution

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

b IGI, 10% was compared with GAMMAGARD S/D (lyophilized predecessor product of IGI, 10%, a trademark of Takeda). GAMMAGARD S/D was prepared at 10% before use.

c [redacted], Austria

d [redacted] USA

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1 比濁法によるラット血清中ヒト IgG 濃度測定

Test Article: human IgG			
Study Number		CDSVM_007-SOP QS5201	
Location in CTD		4.2.2.1-1	
Species		Rat	
Parameter	Acceptance criterion	Concentration evaluated	Value determined
Accuracy in rat serum	80-120%	0.39, 0.79, 1.58, 3.95, 7.90, 15.79 and 39.48 mg/mL	101.5 to 132.6% [a]
Accuracy in dilution buffer	Same as above	Same as above	89.2 to 100.0%
Accuracy of the calibration of method	Same as above	9.68 mg/mL	96.2%
Reproducibility in rat serum	CV ≤ 15%	Seven concentrations ranged 0.5 to 50 mg/mL	1.6 to 3.8%
Intermediate precision in rat serum	Same as above	Above concentrations in at least duplicate determination on the same day	0.0 to 5.0%
Reproducibility in dilution buffer	Same as above	Seven concentrations ranged 0.5 to 50 mg/mL	1.4 to 5.4%
Intermediate precision in dilution buffer	Same as above	Above concentrations in a duplicate determination on the same day	1.9 to 8.3%
Linearity in rat serum	r > 0.99	0.5 to 50 mg/mL	r^2 = 0.9999
Linearity in dilution buffer	Same as above	0.5 to 50 mg/mL	r^2 = 0.9994
Effect of thawing/freezing in dilution buffer	No significant difference	0.5 and 40 mg/mL	Fulfilled by five times of thawing/freezing

a: Higher recoveries were seen at IgG concentrations < 1 mg/mL. The reason for the higher recovery seen at lower IgG concentrations was that an IgG content of < 0.2 mg/mL was found for native rat serum.

2.6.5.2.2 ELISA によるイヌ血漿中ヒト IgG 濃度測定

Test Article: human IgG			
Study Number		31521	
Location in CTD		4.2.2.1-2	
Species		Dog	
Parameter	Acceptance criterion	Concentration evaluated	Value determined or descriptive result
Calibration Curve Linearity	$r^2 > 0.98$	15.6, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1000 and 2000 ng/mL	0.999 for Runs 1 and 2, and 1.000 for Run 3
Individual Accuracy	% Recovery range: 80 to 120%	20, 100 and 300 ng/mL	80.3 to 116.2%
Mean Accuracy	Same as above	Same as above	89.7 to 95.8%
Intraassay Precision	% RSD less than 15.0%	Same as above	2.6 to 12.0% (excluding an outlier)
Overall Intermediate Precision or Interassay Precision	% RSD less than 20.0%	Same as above	9.7 to 16.3%
Overall Specificity	± 20.0% of theoretical analyte concentration QC1 (20 ng/mL): 16 to 24 ng/mL QC2 (100 ng/mL): 80 to 120 ng/mL QC3 (300 ng/mL): 240 to 360 ng/mL	Same as above	QC1 (20 ng/mL): 18.9 ng/mL QC2 (100 ng/mL): 81.7 ng/mL QC3 (300 ng/mL): 223.4 ng/mL
Additional Specificity Experiment	± 20.0% of theoretical analyte concentration	Target: 100 ng/mL Sample 1: 20 µg/mL, diluted 1:200 Sample 2: 200 µg/mL, diluted 1:2000 Sample 3: 20000 µg/mL, diluted 1:200000	80.5 to 92.7%
Individual Accuracy of LOQ	% Recovery range: 80 to 120%	20 ng/mL	88.0 to 104%
Overall Intermediate Precision or Interassay Precision of LOQ	% RSD less than 20.0%	Same as above	9.7%
LOD	None	15.6 ng/mL	Average OD for LOD: 0.103 to 0.120 Noise [a]: 0.078 to 0.081 Average OD for LOD was statistically higher than that for matrix blank
Robustness Conditions Tested: Increased blocking to overnight at 4°C from 2 hrs at RT	± 20% of theoretical analyte concentration	20, 100 and 300 ng/mL	It did not affect the efficiency of the blocking.
Robustness Conditions Tested: Decrease blocking to 1 hr at 37°C from 2 hrs at RT	Same as above	Same as above	It did not improve the efficiency of the blocking.

2.6.5.2.2 ELISA によるイヌ血漿中ヒト IgG 濃度測定（続き）

Test Article: human IgG			
Study Number		31521	
Location in CTD		4.2.2.1-2	
Species		Dog	
Parameter	Acceptance criterion	Concentration evaluated	Value determined or descriptive result
Robustness Conditions Tested: Decrease number of washes per step from 5 to 2	Same as above	Same as above	It was robust enough to withstand as few as 2 washes per step.
Robustness Conditions Tested: Shaking at each incubation step	Same as above	Same as above	It did not improve the overall results.
Robustness Conditions Tested: Increasing the incubation time of Standard Curve and QC Samples to 2 hrs from 1 hr at RT	Same as above	Same as above	It did not have an effect on the end result.
Robustness Conditions Tested: Increasing the incubation of the MoAb-HRP to 2 hrs from 1 hr at RT	Same as above	Same as above	It resulted in decreasing the accuracy of the assay.
Robustness Conditions Tested: Increasing the incubation time of the substrate to 20 min from 10 min at RT	Same as above	Same as above	It resulted in a standard curve consisting of points that were more scattered with a r^2 of 0.988.
Plate Robustness Data	Same as above	Same as above	The plate that had been stored for 51 days did not perform as well as the freshly prepared plate.
Freeze and Thaw Stability	Same as above	Same as above	Three freeze and thaw cycles, freezing at -80°C specifically, thawing on ice for 2 hrs
Long-term frozen Stability	Same as above	20 ng/mL	47 days
Frozen Standard Sample Stability	% RSD less than 20%	15.6, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1000 and 2000 ng/mL	54 days
Parallelism	± 20% of theoretical analyte concentration	Sample A: 100 ng/mL (diluted 1:10000) Sample B: 100 ng/mL (diluted 1:30000)	Sample A: 101.6% Sample B: 89.1%

HRP = Horseradish Peroxidase; LOD = limit of detection; LOQ = limit of quantification; MoAb = Mouse anti Human IgG; OD = optical density; QC = quality control; r^2 = correlation coefficient; RSD = relative standard deviation; RT = room temperature

a “Noise” = Average OD of the blank + (3 x Standard Deviation of the blank)

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

Test Article: TAK-664, IGI, 10% and GAMMAGARD S/D							
Study Number	PV0290101					41036	
Location in CTD	4.2.2.2-1					4.2.2.2-2	
Species	Rat, Sprague-Dawley					Dog, Beagle	
Gender (M/F) / N of Animals	M6					M3/F3	
Feeding Condition	ad libitum					once daily	
Vehicle/ Formulation	final formulation					final formulation	
Method of Administration	intravenous (IGI, 10% and GAMMAGARD S/D)					intravenous (IGI, 10%) subcutaneous (TAK-664)	
Dose (mg/kg)	1000					500	
Sample	Serum					Plasma	
Analyte	Human IgG					Human IgG	
Assay	Nephelometry					ELISA	
Sampling Time	1 week before application and 1, 4, 8, 24, 48, 72, 96 and 168 hr after injection					pre dose, during dosing (30 min) and, 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 10, 24, 34, 48, 58, 72, 82 hr, and 5, 7, 10, 20, 26 and 30 day after the completion of injection	
	IGI, 10% Lot.[redacted]	IGI, 10% Lot.[redacted]	IGI, 10% Lot.[redacted]	GAMMAGARD S/D Lot.[redacted]	GAMMAGARD S/D Lot.[redacted]	IGI, 10% Lot.[redacted]	TAK-664 Lot.[redacted]
T_{max} (hr)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	1.38 ± 0.35	70.67 ± 26.91
C_{max} (μg/mL)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	10883.8 ± 1510.6	3333.0 ± 554.1
AUC_{0-t} (μg· hr/mL)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	$(1.21 \pm 0.24) \times 10^6$	$(0.90 \pm 0.12) \times 10^6$
$AUC_{0-\infty}$ (μg· hr/mL)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	$(1.41 \pm 0.33) \times 10^6$	$(1.05 \pm 0.21) \times 10^6$
$t_{1/2}$ (hr)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	230.48 ± 83.34	250.6 ± 74.0
k_e (hr^{-1})	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0.004 ± 0.002	0.003 ± 0.001
V_z (mL/kg)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	115.59 ± 26.5	n.a.
CL (mL/hr/kg)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0.38 ± 0.1	n.a.
Bioavailability (%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	100	70.8 [a], 71.4 [b]
in vivo Recovery (%)	80.1	79.3	74.8	69.7	78.3	n.a.	n.a.
Half-life (hr) α-phase	22.0	21.2	23.5	22.8	23.7	n.a.	n.a.
β-phase	138.4	147.4	146.4	166.4	136.7	n.a.	n.a.

AUC_{0-t} = Area under the concentration-time curve from dosing until the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = Area under the concentration-time curve from dosing until infinity; CL = Clearance; C_{max} = Maximum concentration; ELISA = Enzyme-linked immunosorbent assay; F = Female; IGI, 10% = Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; IgG = Immunoglobulin G; k_e = Apparent elimination rate constant; M = Male; n.a.= not applicable; $t_{1/2}$ = Terminal half-life; TAK-664 = Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution; T_{max} = Time to maximum concentration; V_z = Volume of distribution
a Calculated using AUC_{0-t}, b Calculated using $AUC_{0-\infty}$
Data are expressed as median for Study PV0290101 or mean ± standard deviation for Study 41036.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

試験は実施しなかった。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

試験は実施しなかった。

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

試験は実施しなかった。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

試験は実施しなかった。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

試験は実施しなかった。

2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

試験は実施しなかった。

2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝

試験は実施しなかった。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

試験は実施しなかった。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害

試験は実施しなかった。

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

試験は実施しなかった。

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

試験は実施しなかった。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

試験は実施しなかった。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

試験は実施しなかった。