

審議結果報告書

令和6年12月11日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ハイキュービア10%皮下注セット5g/50mL、同10%皮下注
セット10g/100mL、同10%皮下注セット20g/200mL
[一般名] pH4処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射)/ボルヒアルロニ
ダーゼ アルファ(遺伝子組換え)
[申請者名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和6年2月14日

[審議結果]

令和6年12月6日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は特定生物由来製品に該当し、再審査期間は残余期間(令和13年9月24日まで)、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和6年11月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ハイキュービア 10%皮下注セット 5 g/50 mL、同 10%皮下注セット 10 g/100 mL、同 10%皮下注セット 20 g/200 mL
- [一般名] pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）/ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
- [申請者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和6年2月14日
- [剤形・含量] 1バイアル中に人免疫グロブリン G を 5 g、10 g 又は 20 g 含有する注射剤並びに 1バイアル中にボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を 400 単位、800 単位又は 1600 単位含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本質] <ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）>
ボルヒアルロニダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20 類縁体であり、ヒトヒアルロニダーゼ PH-20 のアミノ酸配列の 36～482 番目に相当する。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、447 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：60,000～65,000）である。
Vorhyaluronidase Alfa is a recombinant human hyaluronidase PH-20 analog corresponding to the amino acid sequence of human hyaluronidase PH-20 at positions 36 - 482. Vorhyaluronidase Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Vorhyaluronidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: 60,000 – 65,000) consisting of 447 amino acid residues.

[構造]

<ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) >

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

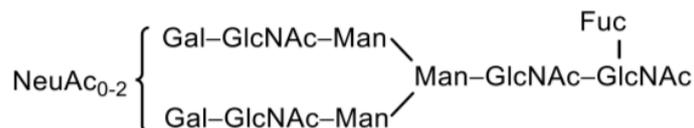
```
LNFRAPPVIP NVPFLWAWNA PSEFCLGKFD EPLDMSLFSF IGSPRINATG
QGVTIIFYVDR LGYYPYIDSI TGVTVNGGIP QKISLQDHL D KAKKDITFYM
PVDNLGMAVI DWEEWRPTWA RNWPKDVYK NRSIELVQQQ NVQLSLTEAT
EKAKQEFEKA GKDFLVETIK LGKLLRPNHL WGYLLFPDCY NHHYKKPGYN
GSCFNVEIKR NDDL SWLWNE STALYPSIYL NTQQSPVAAT LYVRNRVREA
IRVSKIPDAK SPLPVFAYTR IVFTDQVLKF LSQDELVYTF GETVALGASG
IVIWGTL SIM RSMKSCLLLD NYMETILNPY IINVTLA AKM CSQVLCQEQG
VCIRKNWNSS DYHLNPDNF AIQLEKGGKF TVRGKPTLED LEQFSEKFCY
SCYSTLSCKE KADV KDTDAV DVC IADGVCI DAFLKPPMET EEPQIFY
```

糖鎖結合 : N47、N131、N200、N219、N333、N358、T440

部分的プロセッシング : Q444~Y447、I445~Y447、F446~Y447、又は Y447

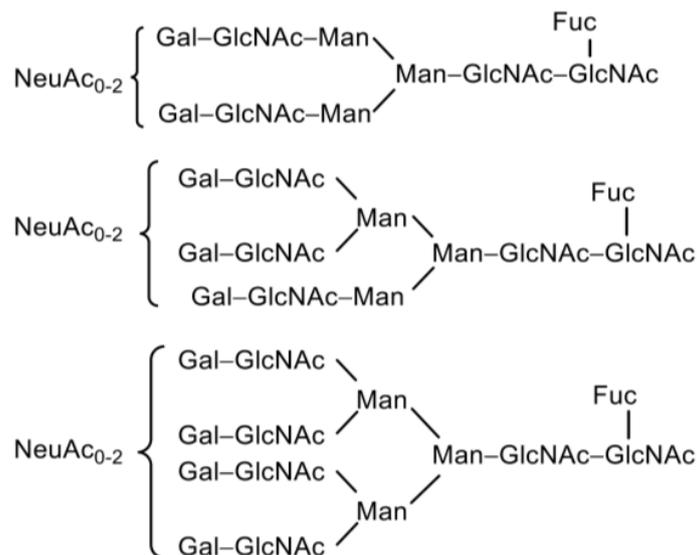
主な糖鎖の推定構造 :

N47、N219 :



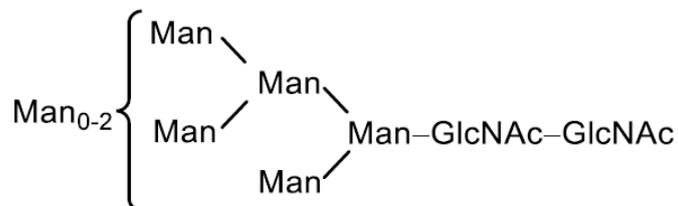
NeuAc : N-アセチルノイラミン酸、Gal : ガラクトース、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、
Man : マンノース、Fuc : フコース

N131 :



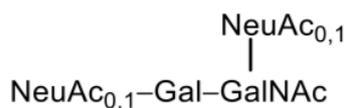
NeuAc : *N*-アセチルノイラミン酸、Gal : ガラクトース、GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、
Man : マンノース、Fuc : フコース

N220、N333、N358 :



GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Man : マンノース

T440 :



NeuAc : *N*-アセチルノイラミン酸、Gal : ガラクトース

分子式 : C₂₃₂₇H₃₅₅₃N₅₈₉O₆₆₇S₂₀ (タンパク部分)

分子量 : 60,000~65,000

[特記事項] なし

[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の無又は低ガンマグロブリン血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

無又は低ガンマグロブリン血症

[用法及び用量]

ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。

人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

- ・通常、人免疫グロブリン G として 150～600 mg（1.5～6 mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800 mg（2～8 mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回投与する。
- ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1 g あたり 80 単位（0.5 mL）を投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和6年9月19日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ハイキュービア 10%皮下注セット 5 g/50 mL、同 10%皮下注セット 10 g/100 mL、同 10%皮下注セット 20 g/200 mL
- [一般名] pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射) /ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
- [申請者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和6年2月14日
- [剤形・含量] 1バイアル中に人免疫グロブリン G を 5 g、10 g 又は 20 g 含有する注射剤並びに 1バイアル中にボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を 400 単位、800 単位又は 1600 単位含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

無又は低ガンマグロブリン血症

[申請時の用法・用量]

通常、維持用量としてはボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として80単位 (0.5 mL) /g 人免疫グロブリンGを皮下投与し、続いて同じ部位に10分以内に人免疫グロブリンGとして200~600 mg (2~6 mL) /kg体重を3週間又は4週間に1回皮下投与する。なお、初回用量としては維持用量の1/3 又は1/4から投与を開始し、維持用量まで漸増する。患者の状態に応じて投与量及び投与回数は適宜増減する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	14
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	22
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	46
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	46

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

無又は低ガンマグロブリン血症は、抗体産生不全等を原因とした血清 IgG 値の低下を主病態とする免疫不全症であり、易感染性、反復感染、感染症の重症化・遷延、日和見感染、発がん等を特徴とする。病因により、X 連鎖無ガンマグロブリン血症、重症複合型免疫不全症、分類不能型免疫不全症等の PID と、抗体産生不全を伴う悪性腫瘍や蛋白漏出性胃腸症、ネフローゼ症候群、ヒト免疫不全ウイルス感染症、臓器移植等の他の疾患や特定の薬剤等の外的要因に起因する SID の 2 つに大別される。無又は低ガンマグロブリン血症に対する標準治療として、本邦では複数の IVIG の他、SCIG が承認されている。

本剤は、申請者¹⁾により開発された IgG を 10%含有する SCIG 製剤と、米国 Halozyme Therapeutics 社により創製された rHuPH20 製剤の 2 バイアルで構成されるセット製剤であり、2013 年に欧州で、2014 年に米国で承認されて以降、2024 年 5 月現在、40 以上の国又は地域で承認されている。

本邦での本薬の開発は 2022 年に開始され、今般、PID 患者を対象とした国内臨床試験 (TAK-771-3004 試験) の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 IgG

本剤の有効成分のうち IgG は、IgG を 20%含有する既承認の SCIG (キュービトル²⁾) と同一の管理下で米国において採取されたヒト血漿を原料とし、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを除き、キュービトルと同様の製造方法で製造される。また、IgG は原料であるヒト血漿から製剤まで一貫製造され、IgG が原薬として管理・保存されることはない。したがって、本項では主に IgG 製剤について記述する。なお、本申請では IgG 製剤の他、中間体 (IgG) の資料も提出されている。

2.1.1 外来性感染性物質の安全性評価

製造工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、製造工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	総ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀) ^{a)}				
	HIV	BVDV	PRV	HAV	B19V
エタノール分画 ^{b)} c)	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX ^{d)}	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
S/D 処理 ^{c)}	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
ナノろ過 ^{c)}	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
低 pH 処理	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
総ウイルスクリアランス指数 ^{b)}	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
	>18.5	>16.2	>21.3	11.0	9.6
	>19.2	>17.9	>21.5	>10.6	未実施

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

b) XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXXはいずれか片方のみ実施して製造する。総ウイルスクリアランス指数もXXXXXXXXXX別にそれぞれ算出した。

c) キュービトル (20%IgG 製剤) で提出済の成績。

d) 総ウイルスクリアランス指数の算出には用いない。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

1) 旧バクスター社、バクスアルタ社又はシャイアー社

2) 令和 5 年 8 月 3 日付け審査報告書 キュービトル 20%皮下注 1 g/5 mL、他 4 品目

2.1.2 製剤 (IgG)

2.1.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤 (IgG) は、1 バイアルあたり、有効成分である IgG を 10% (5 g/50 mL、10 g/100 mL 又は 20 g/200 mL) 含有する注射剤である。製剤 (IgG) には、グリシン、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.1.2.2 製造方法

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

重要工程は、無菌ろ過、無菌充てん及び低 pH 処理工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.2.3 製造工程の開発の経緯

本剤の開発過程を通じ、製剤 (IgG) の製造方法に変更はなかった。

2.1.2.4 製剤の管理

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

2.1.2.5 製剤の安定性

2.5 g/25 mL、5 g/50 mL、10 g/100 mL、20 g/200 mL 及び 30g/300 mL 製剤は、製造工程及び処方は同一で充てん量のみが異なる製剤である。本邦では、5 g/50 mL、10 g/100 mL 及び 20 g/200 mL 製剤が申請されている。本申請では、実生産スケールで製造された、2.5g/25 mL 及び 30 g/300 mL 製剤を両端とするブラケット法を適用した安定性試験が実施された。製剤の主要な安定性試験は表 2 のとおりである。

表 2 製剤 (IgG) の主要な安定性試験の概略

	製剤：ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験 ^{a)}	2.5 g/25 mL : 3、30 g/300 mL : 3	5±3℃	24 カ月 ^{b)}	ガラスバイアル及び プロモブチルゴム栓
加速試験	g/ mL : 4、g/ mL : 1、 g/ mL : 4	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
	g/ mL : 4、g/ mL : 1、 g/ mL : 5、g/ mL : 4	40±2℃/75±5%RH	3 カ月	
光安定性試験 ^{c)}	g/50 mL : 1、g/ mL : 1	総照度：120 万～180 万 lux・hr 総近紫外放射エネルギー：765 W・h/m ² 以上		

a) 長期保存条件における の安定性評価は、後述本文参照。

b) 36 カ月まで試験継続中

c) 遮光あり及び遮光なしの条件で実施

長期保存試験及び加速試験 (25±2℃) では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。加速試験 (40±2℃) では、全てのロットで IgG 重合物否定試験が判定基準に適合しなかった。光

安定性試験の結果、遮光の有無にかかわらず製剤は光に安定であった。

なお、長期保存試験について、24 カ月時点において[]及び[]が未実施であった。しかし、別途、[]g/[]mL、[]g/[]mL 及び []g/[]mL 製剤それぞれ3ロットについて、本申請用の安定性試験とは一部の試験項目が異なるものの、[] カ月時点において[]及び[]の安定性が確認された長期保存試験成績が提出されたため、24 カ月時点での[]及び[]の安定性も問題ないといえると考える。

以上より、製剤 (IgG) の有効期間は、2~8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.2 ボルヒアルロニダゼ アルファ (遺伝子組換え)

2.2.1 原薬 (rHuPH20)

rHuPH20 は、[]

2.2.1.1 生物由来原料の管理

2.2.1.1.1 ヒトアルブミン

rHuPH20 の添加剤として使用されるヒトアルブミンは、生物由来原料基準 第2 血液製剤総則 2 血漿分画製剤総則に適合する。ヒトアルブミンの原料として使用されるヒト血漿は米国で採血され、「採血国の国名及び採血方法に係る表示等について」(平成 15 年 5 月 15 日付け医薬発第 0515020 号)に示す「非献血」に該当するものである。

2.2.1.1.2 ブタ由来ヘパリン

ヒトアルブミンの製造工程で使用されるブタ由来ヘパリンは、生物由来原料基準 第4 動物由来原料総則 3 動物由来原料基準に適合する。

2.2.1.2 細胞基材の調製及び管理

別添のとおりである。

2.2.1.3 製造方法

別添のとおりである。

2.2.1.4 外来性感染性物質の安全性評価

原薬 (rHuPH20) の製造工程において、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来原料は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について、純度試験が ICH Q5A (R1) ガイドラインに従って実施されている。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、エンドトキシン、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、透過型電子顕微鏡観察、*in vitro* 外来性ウイルス試験及び *in vivo* 外来性ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するマイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験は工程内管理試験として設定されている。

原薬 (rHuPH20) の精製工程及びヒトアルブミンの製造工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験がそれぞれ実施され、各工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示

されている（表3及び表4）。

表3 原薬（rHuPH20）の精製工程におけるウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	X-MuLV	PRV	Reo-3	MMV
処理	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ナノろ過	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥19.53	≥11.76	≥9.36	≥8.39

表4 ヒトアルブミンの製造工程におけるウイルスクリアランス試験結果

製造工程	総ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)				
	HIV	BVDV	PRV	HAV	MMV
処理	■	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	>11.3	>10.5	>12.5	>6.2	3.7

2.2.1.5 製造工程の開発の経緯

別添のとおりである。

2.2.1.6 特性

2.2.1.6.1 構造及び特性

表5に示す特性解析が実施された。

表5 特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	アミノ酸配列、N末端及びC末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合、遊離チオール基、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、電荷プロファイル、高分子量体、不純物A*、 <small>類縁物質A・不純物B*</small>
糖鎖構造	単糖、シアル酸、N-結合型糖鎖プロファイル、O-結合型糖鎖プロファイル、N-結合型糖鎖結合部位、O-結合型糖鎖結合部位
生物活性	ヒアルロニダーゼ活性
	皮内拡散促進作用 (in vivo)

生物活性に関する検討の結果は、以下のとおりであった。

- ヒアルロン酸ナトリウムを基質とした酵素活性試験により、ヒアルロニダーゼ活性が確認された。
- 雌ヌードマウスに rHuPH20 を ■ w/v% ■ と共に単回皮内投与し、色素の拡散面積を測定することにより皮内拡散促進作用が評価された。その結果、濃度及び時間依存的な皮内拡散促進作用が確認された。

2.2.1.6.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.2.1.6.1 構造及び特性」の項における特性解析結果に基づき、類縁物質A* (■) (■) が目的物質関連物質とされた。また、不純物A*、不純物B* (■) (■)、■、高分子量体が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、

は製造工程で十分に除去されることが確認されている。不純物A*、不純物B* () 及び高分子量は rHuPH20 の規格及び試験方法により管理されている。

2.2.1.6.3 製造工程由来不純物

不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I*、不純物J*、HCP 及び宿主細胞由来 DNA が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

2.2.1.7 原薬 (rHuPH20) の管理

原薬 (rHuPH20) の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (ペプチドマップ、糖鎖プロファイリング、等電点電気泳動、酵素活性)、pH、純度試験 (RP-HPLC、SEC)、エンドトキシン、微生物限度、生物活性 (比活性) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.2.1.8 原薬 (rHuPH20) の安定性

原薬 (rHuPH20) の主要な安定性試験は、表 6 のとおりである。

表 6 原薬 (rHuPH20) の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	7	±°C	カ月*1	パーフルオロアルコキシ製容器
加速試験	2	±°C	カ月*2	
	2	±°C/±%RH	カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		パーフルオロアルコキシ製容器又はシリコーン製ゴム栓付きガラス製バイアル

*1: 1 ロットは 月まで実施、3 ロットは 月まで安定性試験継続中、*2: 1 ロットは 月まで実施

長期保存試験 (±°C) では、RP-HPLC における 量の減少傾向及び 量の増加傾向が認められたが、いずれも設定された規格の範囲内であった。

加速試験 (±°C及び±°C/±%RH) では、RP-HPLC における () 量の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、rHuPH20 は光に不安定であった。

以上より、rHuPH20 の有効期間は、パーフルオロアルコキシ製容器を用いて、遮光下、~°C で保存するとき、 月とされた。

2.2.2 製剤 (rHuPH20)

2.2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤 (rHuPH20) は、1 バイアルあたり、有効成分である rHuPH20 を 400 U、800 U 又は 1600 U 含有する注射剤である。製剤には、リン酸水素二ナトリウム二水和物、水酸化ナトリウム、ヒトアルブミン、塩化カルシウム水和物、塩化ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2.2 製造方法

製剤 (rHuPH20) の製造工程は、処方緩衝液調製、薬液調製、無菌ろ過、無菌充てん、外観検査、包

装・表示、試験及び保管工程からなる。

重要工程は、██████、██████及び██████工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤（rHuPH20）の製造方法の主な変更点は以下のとおりである（それぞれの製法を、製法1、製法2及び申請製法とする）。

- 製法1から製法2：██████の変更、██████の██████、██████の██████、██████の██████の変更、██████の██████の変更、██████の変更及び██████の変更
- 製法2から申請製法：██████の██████の変更

なお、非臨床試験及び臨床試験では製法██████及び製法██████の製剤が使用された。

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

2.2.2.4 製剤（rHuPH20）の管理

製剤（rHuPH20）の規格及び試験方法として、性状、pH、浸透圧、純度試験（RP-HPLC）、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、エンドトキシン、力価及びタンパク質含量が設定されている。

2.2.2.5 製剤（rHuPH20）の安定性

200 U/1.25 mL、400 U/2.5 mL、800 U/5 mL、1600 U/10 mL 及び 2400 U/15 mL 製剤は、製造工程及び処方は同一で充てん量のみが異なる製剤である。本邦では、400 U/2.5 mL、800 U/5 mL 及び 1600 U/10 mL 製剤が申請されている。本申請では、実生産スケール（製法2）で製造された 200 U/1.25 mL 及び 2400 U/15 mL 製剤を両端とするブラケットリング法を適用した安定性試験が実施された。製剤（rHuPH20）の主要な安定性試験は表7のとおりである。

表7 製剤（rHuPH20）の主要な安定性試験の概略

	製剤：ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	200 U/1.25 mL:3、██████ U/██████ mL:1、 ██████ U/██████ mL:1、██████ U/██████ mL:1、 2400 U/15 mL:3	2~8℃	24 カ月 ^{a)}	ガラスバイアル及び クロロブチルゴム栓
加速試験	██████ U/██████ mL : 2、██████ U/██████ mL : 2	25±2℃/60±5%RH	24 カ月	
光安定性試験 ^{b)}	██████ U/██████ mL : 1、██████ U/██████ mL : 1 ██████ U/██████ mL : 1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上		

a) 36 カ月まで試験継続中

b) 遮光あり及び遮光なしの条件で実施

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。加速試験では、一部のロットで██████が判定基準に適合しなかった。光安定性試験の結果、製剤（rHuPH20）は光に不安定であった。

以上より、製剤（rHuPH20）の有効期間は、2~8℃で遮光保存するとき、24 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、IgG 及び rHuPH20 の品質は適切に管理されているもの

と判断した。なお、本品目においては、MFに係る資料がMF登録者から別途提出されており、機構においてMFに関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

2.R.1 新添加剤について

製剤 (IgG) には、皮下投与における使用前例量を超えるグリシンが含有されている。また、製剤 (rHuPH20) には、皮下投与における使用前例量を超えるリン酸水素二ナトリウム二水和物、ヒトアルブミン及びエデト酸ナトリウム水和物が含有されている。また、製剤 (rHuPH20) には、皮下投与における使用前例のない塩化カルシウム水和物、ヒトアルブミンの成分であるカプリル酸及びN-アセチルトリプトファンが含有されているため、これらの成分についても評価した。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

グリシン、エデト酸ナトリウム水和物及び塩化カルシウム水和物は[REDACTED]、リン酸水素二ナトリウム二水和物、カプリル酸及びN-アセチルトリプトファンは[REDACTED]、ヒトアルブミンは[REDACTED]である。機構は、提出された資料から、いずれの新添加剤についても規格及び試験方法並びに安定性における問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、提出された資料から、いずれの新添加剤についても今回の使用量におけるヒトへの安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請においては、rHuPH20の「非臨床薬理試験に関する資料」が提出された。なお、10%IgGの「非臨床薬理試験に関する資料」は、キュービトルの初回承認時²⁾に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 拡散促進作用 (CTD 4.2.1.1-4)

[REDACTED]% [REDACTED]色素液とともに、rHuPH20を皮内投与したヌードマウス (18例/群) を用いて、投与48時間後までの拡散促進作用が、色素の拡散面積を指標に検討された。その結果、投与0.5、1.0及び6.0時間後において、対照 (溶媒³⁾) 群と比較して、rHuPH20群で拡散促進作用が認められた。

3.2 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた39週間反復皮下投与毒性試験において、rHuPH20投与による一般状態、心電図、血圧及び呼吸数に対する影響が検討された (5.2参照)。その結果、rHuPH20投与による影響は認められなかった。

3.3 薬力学的薬物相互作用試験 (CTD 4.2.1.4)

高濃度のrHuPH20 (150 U/g IgG及び15000 U/g IgG) 及び10%IgGを用いて、37°Cで最長18時間まで

³⁾ 10 mmol/L リン酸ナトリウム、145 mmol/L 塩化ナトリウム、2.7 mmol/L 塩化カルシウム、2.7 mmol/L EDTA 及び1 mg/mL ヒト血清アルブミン。

インキュベーションした時の 10%IgG の生化学的特性 (IgG の機能性⁴⁾、IgG 分子の完全性⁵⁾ 及び品質特性⁶⁾ が検討された。その結果、rHuPH20 は 10%IgG の薬理作用に影響を及ぼさないことが示された。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提示された効力を裏付ける試験及び薬力学的薬物相互作用試験の結果から、rHuPH20 の薬効は期待できるものとする。また、提示された安全性薬理に関する評価結果から、rHuPH20 の安全性について特に懸念事項はないものとする。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

10%IgG 単独の吸収について、ラットにおける静脈内投与の試験成績が提出されたが、当該試験成績はキュービトルの初回承認時²⁾ に評価済みである。

rHuPH20 単独の吸収、分布については、マウス又はサルにおける皮下投与又は静脈内投与の試験成績が提出された。10%IgG と rHuPH20 を併用した際の吸収は、ウサギにおける皮下投与の試験成績等が提出された。なお、10%IgG 及び rHuPH20 がタンパク製剤であり低分子のペプチドやアミノ酸に分解されるバイオテクノロジー応用製品に該当するため、代謝及び排泄に関する試験成績は提出されていない。

血清中ヒト IgG 濃度は比濁法 (定量下限: 0.5 mg/mL) により測定された。

rHuPH20 の薬物動態は、ヒアルロニダーゼ活性値を指標として検討され、血漿中又は皮膚中ヒアルロニダーゼ活性は ELISA 法 (定量下限: 0.00625 U/mL)、比濁法 (定量下限: 10 U/mL) 又は酵素活性アッセイ (定量下限: 約 0.3 U/mL (血漿中) 又は約 0.02 U/mg (皮膚中)) により測定された。血漿中抗 rHuPH20 抗体は ECLIA 法及び ELISA 法、rHuPH20 に対する中和抗体は比濁法により測定された。主な試験成績を以下に示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 rHuPH20 (CTD 4.2.2.2-3)

雌性サルに rHuPH20 0.3、3、15 及び 30 mg/kg が単回静脈内投与、又は rHuPH20 1、3、10 及び 30 mg/kg が単回皮下投与され、血漿中ヒアルロニダーゼ活性値が測定された。薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。rHuPH20 を 30 mg/kg 皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 1.49% であった。

⁴⁾ Fc 領域機能 (Protein G Sepharose 結合及びフローサイトメトリー)、IgG サブクラス分布、各種病原体 (HAV、PVB19、破傷風及びインフルエンザ菌) に対する抗体価及び抗 β -アミロイド抗体価

⁵⁾ 分子サイズ

⁶⁾ 抗補体活性、プレカリクレイン活性化因子、アミド分解活性及び pH

表8 ヒアルロニダーゼ活性値の薬物動態パラメータ（雌性サル、単回静脈内又は皮下投与）

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (U/mL)	AUC _{0-∞} (U·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h ^{a)})	CL ^{b)} (mL/h/kg)	V _{ss} ^{b)} (mL/kg)
静脈内							
0.3	3	1242.5±180.1	177.9±49.5	—	4.96±0.697	207.7±65.6	23.4±2.4
3	3	13393.3±1160.1	7201.3±1139.4	—	14.1±4.39	49.1±7.3	19.4±5.6
15	3	60700.0±6300.6	93194.9±15961.0	—	64.4±5.86	19.0±3.0	29.3±3.8
30	3	129750.0±22551.3	290481.3±59342.6	—	91.4±5.88	12.3±2.5	26.5±4.9
皮下							
1	3	11.0±10.4	—	1, 4 ^{c)}	—	—	—
3	3	26.4±5.8	462.6, 660.5 ^{c)}	1 [1, 8]	7.68, 23.7 ^{c)}	752.2, 526.9 ^{c)}	8337.6, 18004.4 ^{c)}
10	3	140.5±118.7	1584.8±276.5	4 [1, 8]	11.8±9.95	748.8±145.0	11826.8±9179.3
30	3	480.2±252.9	6101.8±1980.6	4 [4, 4]	10.3±2.84	615.1±210.4	9613.7±5866.4

平均値±SD、t_{max}：中央値 [範囲]、—：算出せず

a) 静脈内投与の単位：min、b) 皮下投与の薬物動態パラメータ：CL/F、V_z/F、c) 2例の個別値

4.1.1.2 10%IgG 及び rHuPH20 併用 (CTD 4.2.2.2-4)

雌雄ウサギに rHuPH20 20、500 U/kg 又は等張食塩水が単回皮下投与された直後に、10%IgG 500 mg/kg が単回皮下投与され、血清中ヒト IgG 濃度が測定された。薬物動態パラメータは表9のとおりであった。

表9 IgG 濃度の薬物動態パラメータ（雌雄ウサギ、rHuPH20 併用又は非併用における単回皮下投与）

投与量		性別	例数	C _{max} (g/L)	AUC _{0-∞} (g·day/L)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)
10%IgG	rHuPH20	雄	3	3.9 [3.7, 4.3]	34.5 [30.4, 45.5]	2 [2, 3]	3.8 [3.1, 4.1]	12.0 [9.1, 13.6]	82.8 [71.9, 84.0]
		雌	3	3.8 [3.5, 4.0]	36.9 [30.0, 44.4]	2 [2, 2]	3.9 [3.1, 5.8]	11.2 [9.3, 13.8]	88.8 [80.0, 93.6]
500 mg/kg	0 U/kg	雄	3	4.2 [4.1, 4.6]	31.8 [31.7, 34.7]	2 [1, 2]	3.1 [3.0, 3.6]	13.0 [11.9, 13.1]	72.4 [69.4, 77.4]
		雌	3	4.2 [3.7, 4.4]	41.0 [35.9, 46.7]	2 [1, 2]	4.9 [4.1, 5.3]	10.1 [8.9, 11.5]	85.3 [68.8, 93.8]
	20 U/kg	雄	3	4.6 [3.8, 4.6]	34.3 [33.2, 39.5]	2 [1, 2]	3.3 [3.0, 4.6]	12.1 [10.5, 12.5]	71.6 [71.2, 85.1]
		雌	3	4.6 [4.1, 4.9]	39.2 [33.3, 47.8]	2 [2, 2]	3.6 [2.8, 5.5]	10.6 [8.7, 12.5]	78.3 [61.5, 79.2]
500 U/kg	雄	3	4.6 [3.8, 4.6]	34.3 [33.2, 39.5]	2 [1, 2]	3.3 [3.0, 4.6]	12.1 [10.5, 12.5]	71.6 [71.2, 85.1]	
	雌	3	4.6 [4.1, 4.9]	39.2 [33.3, 47.8]	2 [2, 2]	3.6 [2.8, 5.5]	10.6 [8.7, 12.5]	78.3 [61.5, 79.2]	

中央値 [範囲]

ウサギとヒトは、皮膚構造及び生理学が哺乳類間で異なるため (Sci Rep. 2017; 7(1): 15885)、直接比較はできないものの、10%IgG と rHuPH20 の併用時又は非併用時で血清中 IgG の薬物動態パラメータを比較した結果、10%IgG の薬物動態プロファイルに明らかな差は認められなかった。

4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2-2)

雌雄サルに rHuPH20 0.02、0.2 及び 2 mg/kg が週 1 回 39 週間反復皮下投与され、血漿中ヒアルロニダーゼ活性値が測定された。0.02 及び 0.2 mg/kg 群における血漿中ヒアルロニダーゼ活性値は、いずれの測定時点においても定量下限未満であった。rHuPH20 2 mg/kg を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。

抗 rHuPH20 抗体は、全例で検出された。rHuPH20 に対する中和抗体は 0.02 mg/kg 群の雄 3/6 例及び雌 4/6 例、0.2 mg/kg 群の雄 6/6 例及び雌 5/6 例、並びに 2 mg/kg 群の雄 6/6 例及び雌 5/6 例で検出された。

表 10 ヒアルロニダーゼ活性値の薬物動態パラメータ（雌雄サル、39 週間反復皮下投与）

測定日	性別	例数	C _{max} (U/mL)	AUC _{0-t} (U·h/mL)	t _{max} (h)
1 日目	雄	6	12.5±5.21	20.5±22.8	2 [2, 2]
	雌	6	20.8±9.54	47.8±34.2	2 [0.25, 2]
85 日目	雄	6	28.8±48.4	177±274	6 [4, 6] ^{a)}
	雌	6	64.7±61.1	395±433	4 [2, 4]
183 日目	雄	6	12.0±22.4	89.6±176	4 [4, 6] ^{b)}
	雌	6	64.2±110	467±795	4 [4, 4] ^{a)}
267 日目	雄	6	—	—	—
	雌	6	10.0±11.2	56.2±68.3	4 [4, 6] ^{b)}

平均値±SD、t_{max}：中央値 [範囲]、—：血漿中ヒアルロニダーゼ活性値は定量下限未満

a) 4 例、b) 3 例

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3-1、参考)

雌性マウス（5 例）に rHuPH20 2000 U/mL が単回皮下投与され、血漿中及び皮膚中のヒアルロニダーゼ活性値が測定された。皮膚中ヒアルロニダーゼ活性値は投与 15 分後までに最高値に達し、投与 4 時間後には定量下限未満となり（図 1）、血漿中ヒアルロニダーゼ活性値は投与 24 時間後までに得られた 40 検体中 39 検体で定量下限未満となったことから、投与部位である皮膚における rHuPH20 は速やかに消失することが示唆された。

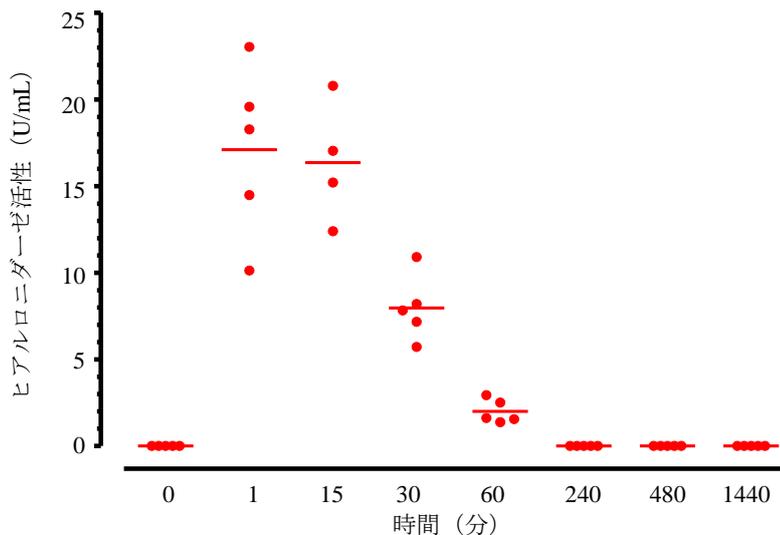


図 1 rHuPH20 を単回皮下投与後の皮膚注射部位中ヒアルロニダーゼ活性

4.2.2 胎盤通過性及び胎児移行性

rHuPH20 の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。ヒトに rHuPH20 を皮下投与した際の rHuPH20 の全身循環への移行はほとんどないと考えられることから (J Clin Pharmacol 2019; 59(5): 702-16)、ヒトに皮下投与された rHuPH20 が胎盤を通過し、胎児に移行する可能性は低いと申請者は考察している。

4.3 排泄

4.3.1 乳汁中排泄

rHuPH20 の乳汁中排泄は検討されていない。ヒトに rHuPH20 を皮下投与した際の rHuPH20 の全身循環への移行はほとんどないと考えられることから (J Clin Pharmacol 2019; 59(5): 702-16)、ヒトに皮下投

与された rHuPH20 が乳汁に排泄される可能性は低いと申請者は考察している。

4.4 薬物動態学的薬物相互作用

本剤の薬物動態学的薬物相互作用に関する試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績より、10%IgG 及び rHuPH20 の生体内挙動について一定の把握は可能であり、また把握された非臨床薬物動態特性には特段の問題はないものと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

rHuPH20 の反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（抗 rHuPH20 抗体の組織交差反応性試験、抗 rHuPH20 抗体の生殖機能に及ぼす影響試験等）、10%IgG と rHuPH20 併用時の局所刺激性に関する試験成績が提出された。なお、本項において、rHuPH20 の投与量 (mg/kg) はヒアルロニダーゼ比活性 110000 U/mg として U/kg に換算した。

5.1 単回投与毒性試験

10%IgG の単回投与毒性試験は、キュービトル²⁾ の初回承認時に提出済であり、概略の致死量はマウスで10000 mg/kg、ラットで2000 mg/kg超と判断されている。また、カニクイザルを用いた以下の非臨床薬物動態試験の結果に基づき rHuPH20 の急性毒性が評価され、概略の致死量は30 mg/kg超と判断された（表 11）。

表 11 rHuPH20 の単回投与試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌 カニクイザル	皮下	1、3、10、30	なし	>30 ^{a)}	4.2.2.2
	静脈内	0.3、3、15、30			-3

a) 3300000 U/kg に相当。

5.2 反復投与毒性試験

10%IgG は外来性分子を認識する IgG であることから試験は実施されていない。rHuPH20 では、カニクイザルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験が実施された（表 12）。投与部位皮下の血管周囲におけるリンパ形質細胞が認められたものの、回復性が認められている。

表 12 rHuPH20 の反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	CTD
雌雄 カニクイ ザル	皮下	39 週間 (1 回/週) + 休薬 4 週間	0 ^{a)} 、0.02、0.2、2	≥0.2：投与部位皮下の血管周囲リンパ形質細胞浸潤 回復性：あり	2 ^{b)}	4.2.3.2 -2

a) 10 mmol/L ヒスチジン、130 mmol/L 塩化ナトリウム水溶液 (pH 6.0)

b) 220000 U/kg に相当。

5.3 遺伝毒性試験及びがん原性試験

10%IgG はヒト血漿由来の IgG であること、rHuPH20 はタンパク製剤であることから試験は実施されていない。

5.4 生殖発生毒性試験

10%IgG は外来性分子を認識する IgG であることから試験は実施されていない。

rHuPH20 では、マウスを用いた胚・胎児発生試験、マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 13）。なお、rHuPH20 では受胎能への影響について、カニクイザルを用いた rHuPH20 の反復投与試験における生殖関連パラメータから評価され、異常は認められていない。

表 13 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
胚・胎児発生試験	雌マウス (CD-1)	皮下	妊娠 6 日～15 日	0 ^{a)} 、3、9、18	母動物： 死亡 ^{b)} ：9 (2/25 例)、18 (1/25 例) 胎児： ≥9：体重の低値、後期吸収胚の高値	母動物：18 ^{c)} 胚・胎児：3 ^{d)}	4.2.3.5.2-2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌マウス (CD-1)	皮下	母動物： 妊娠 6 日～分娩後 20 日	0 ^{a)} 、3、6、9	母動物： 死亡・瀕死屠殺 ^{b)} ：6 (1/25 例)、9 (2/25 例) F1 出生児：なし	母動物：9 ^{e)} F1 出生児：9 ^{e)}	4.2.3.5.3-1

a) 10 mmol/L ヒスチジン、130 mmol/L 塩化ナトリウム水溶液 (pH 6.5)

b) いずれも rHuPH20 に関連しないものと判断された。

c) 1980000 U/kg に相当。

d) 330000 U/kg に相当。

e) 990000 U/kg に相当。

5.5 局所刺激性試験

10%IgG と rHuPH20 併用時の局所刺激性試験が実施された（表 14）。10%IgG 及び rHuPH20 のいずれも、当該試験に用いられた製剤と申請製剤の局所刺激性に関する品質特性 (pH、浸透圧等) は類似しており、申請製剤の局所刺激性に関する忍容性は良好と判断された。

表 14 局所刺激性試験成績の概略

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	CTD
雄 SCID マウス ^{a)}	皮下	以下①～④のいずれかを試験 1、8 及び 15 日目に皮下投与 ^{b) c)} ① 低 pH 緩衝液投与直後に生理食塩液 ② 10%IgG 投与直後に生理食塩液 ③ rHuPH20 (100U/匹) 投与直後に生理食塩液 ④ rHuPH20 (100U/匹) 投与直後に 10%IgG 試験 2、9 及び 16 日目に投与部位の一般状態観察、剖検及び病理組織学的検査を実施。	なし ^{d)}	4.2.3.6-3 参考

a) 外来タンパク質の免疫系への影響を除外するため SCID (SHO-Prkdc^{scid}Hr^{hr}) マウスが用いられた。

b) ①～④の各溶液は左大腿部に 0.1mL 投与された。

c) 対照として各個体に生理食塩液が右大腿部に 0.2 mL 投与された。

d) ①～④のいずれも対照液投与部位と被験液投与部位の所見に違いは認められなかった。

5.6 その他の試験

5.6.1 抗 rHuPH20 抗体の組織交差反応性に関する検討

ヒトの正常組織に対する抗 rHuPH20 ウサギポリクローナル抗体の組織交差反応性試験が実施され、PH20 を発現する精巣に対する結合が認められた（表 15）。

表 15 抗 rHuPH20 抗体の組織交差反応性に関する検討

試験の種類	試験方法	主な所見	CTD
ヒト正常組織を用いた抗 rHuPH20 ウサギポリクローナル抗体の組織交差反応性試験	アフニティ精製した抗 rHuPH20 ウサギポリクローナル抗体及び HRP 標識二次抗体複合体を用いてヒト正常組織（精巣を含む）への結合性を確認	精巣の精細管中央部の精上皮に結合	4.2.3.7.7-6

5.6.2 抗 rHuPH20 抗体の生殖機能に及ぼす影響に関する検討

PH20 は、雄性生殖器系に発現しており、rHuPH20 投与によって生じた抗 rHuPH20 抗体が生殖機能に影響を及ぼす可能性が示唆されたことから、生殖機能に及ぼす抗 rHuPH20 抗体の影響についてウサギを用いて検討され、抗 rHuPH20 抗体が受胎能、胚・胎児発生及び出生後の機能を含めた生殖機能に影響を及ぼす可能性が低いことが示された（表 16）。

表 16 抗 rHuPH20 抗体の生殖機能に及ぼす影響に関する検討

試験の種類	試験系	用量 (mg/kg)	試験方法	主な所見	CTD
雄ウサギ受胎能及び生殖能に及ぼす抗 rHuPH20 抗体の影響	雌雄ウサギ (NZW)	0 ^{a)} 、0.76	雄ウサギに溶媒又は rHuPH20 を試験 1、8、15、22、29 及び 43 日目に皮下投与（交配後、剖検までに 1 回追加投与）した後、未処置の雌ウサギと交配し、生殖パラメータへの影響を確認	なし ^{b)}	4.2.3.7.7-2
雌ウサギ受胎能、胚・胎児発生及び出生後の機能に及ぼす抗 rHuPH20 抗体の影響	雌雄ウサギ (NZW)	0 ^{a)} 、0.76	雌ウサギに溶媒又は rHuPH20 を試験 1、8、15、22、29 及び 42 日目に皮下投与（交配後、妊娠 15 日目に 1 回追加投与）した後、未処置の雄ウサギと交配し、F1 児の発達までの影響を確認	なし ^{c)}	4.2.3.7.7-3

a) 10 nmol/L ヒスチジン、130 mmol/L 塩化ナトリウム滅菌水

b) rHuPH20 を投与した全雄動物で 8 日目までに抗 rHuPH20 抗体が認められ、剖検時まで維持された。

c) rHuPH20 を投与した全雌動物で 15 日目までに抗 rHuPH20 抗体が認められ、妊娠期間を経て離乳時まで維持された。また、胎児及び出生児にも抗 rHuPH20 抗体が認められ、全出生児で生後 62 日目まで維持された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本申請における rHuPH20 及び 10%IgG の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

臨床試験には、本剤の市販予定製剤と同一の製剤が用いられた。

国内臨床試験（TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験）及び海外臨床試験（160601 試験、160603 試験、160902 試験、160602 試験、161101 試験及び 161503 試験）の血清中 IgG 濃度は、免疫比濁法により測定され、定量下限は 0.7 g/L⁷⁾ 又は 1.72 g/L⁸⁾ であった。

破傷風トキソイド、Hib 及び HBV に対する血清中特異抗体濃度は、国内臨床試験（TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験）及び海外臨床試験（161503 試験及び 161101 試験）ではそれぞれ ELISA 法、ELISA 法及び CLIA 法により測定され、定量下限はそれぞれ 0.10 IU/mL、1.00 µg/mL 及び 3.10 mIU/mL（161101 試験：5.00 mIU/mL）であった。海外臨床試験（160601 試験、160603 試験及び 160902 試験）ではそれぞれ EIA 法、EIA 法及び CLIA 法により測定され、定量下限はそれぞれ 0.03 IU/mL、0.11 mg/L 及び 5.00 mIU/mL であった。

7) 160601 試験、160603 試験、160902 試験、160602 試験、161101 試験

8) TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、161503 試験

抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体濃度は、それぞれ ECL 法及び ELISA 法により測定された。

なお、申請者は、ペルツズマブ（遺伝子組換え）及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）と用時混合して rHuPH20 30000 U を皮下投与したときの血中 rHuPH20 濃度は定量下限未満で全身曝露は認められなかったこと（J Clin Pharmacol 2019; 59: 702-16）から、rHuPH20 の最大投与量が 64 U/kg である本剤の臨床試験では rHuPH20 の定量は困難と考え、薬物動態は評価していない。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理に関する評価資料として、国内第Ⅲ相試験（TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験）、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（160602 試験）、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（161101 試験）及び海外第Ⅲ相試験（160603 試験、160902 試験及び 161503 試験）が提出された。以下に主な試験成績を示す。

6.2.1 反復投与試験

6.2.1.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-2：160603 試験、実施期間：2008 年 12 月～2010 年 11 月）

2 歳以上の PID 患者に、10%IgG 又は rHuPH20 及び 10%IgG を表 17 に示す用法・用量で反復投与した（試験詳細は 7.4.1 参照）ときの血清中 IgG トラフ濃度及び PK パラメータは表 18 及び表 19 のとおりであった。

表 17 160603 試験の用法・用量

第 1 期	10%IgG（試験開始前と同量）を Q3W 又は Q4W で静脈内投与。
第 2 期	rHuPH20（ ≥ 75 U/g IgG）の皮下投与後に 10%IgG（1 週相当量×投与間隔週数の 108% ^{a)} ）を皮下投与。投与間隔は 1 週間から開始し忍容性が示された場合に Q3W 又は Q4W まで 1 週ずつ延長。

a) 160602 試験の PK データを基に設定

表 18 投与期間中の血清中 IgG トラフ濃度（g/L）

投与期	測定時点	年齢区分	例数	幾何平均値（CV%）
第 1 期	終了時	12 歳未満	11	9.73 (23.4)
		12 歳以上	70	10.59 (28.7)
第 2 期	終了時	12 歳未満	11	10.07 (27.0)
		12 歳以上	70	10.50 (28.6)

表 19 血清中 IgG の PK パラメータ（12 歳以上）

	例数	幾何平均値（CV%）
AUC _{0-τ} /week (g*day/L)	60	89.0 (23.9)
CL/F (mL/kg/day)	60	1.6 (26.0)
C _{max} (g/L)	60	15.6 (24.4)
t _{max} (day)	60	4.5 (45.9)
C _{min} (g/L)	60	10.0 (26.2)
t _{1/2} (day)	60	51.6 (54.4)

IgG のバイオアベイラビリティは、第 1 期（10%IgG 静脈内投与）と第 2 期（rHuPH20 及び 10%IgG 皮下投与）の AUC_{0-τ}/week から算出され、点推定値 [90%CI] は 93.3 [91.4, 95.2] %であった。

また、160601 試験（先行試験、参考資料）の第 2 期（rHuPH20 併用なしで 10%IgG 皮下投与）と、160603 試験の第 2 期（rHuPH20 及び 10%IgG 皮下投与）の AUC_{0-τ}/week/(dose per kg)から算出された相対的バイオアベイラビリティの点推定値 [90%CI] は 120.4 [115.5, 125.5] %であり、rHuPH20 の併用により血清中 IgG の AUC_{0-τ}/week/(dose per kg)が約 20%上昇することが示された。

臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、Hib 及び HBV）に対する血清中特異抗体濃度（抗

体価) が測定された。予防効果を示すと報告されている最小濃度は、破傷風トキソイドは 0.015 IU/mL (Pediatrics. 2004; 113: 733-7)、Hib は 0.15 µg/mL (J Allergy Clin Immunol. 1996; 98: 451-9 及び Clin Infect Dis. 2001; 33: S278-87)、HBV は 12 mIU/mL (TAJ: Journal of Teachers Association. 2008; 21: 1-11 及び Pediatr Infect Dis J. 2013; 32: 307-13) であり、いずれの特異抗体も、予防効果を示すと報告されている最小濃度を上回る値で維持された (表 20)。

表 20 臨床的に重要な感染性病原体に対する血清中特異抗体濃度 (抗体価)

投与期	測定時点	年齢区分	例数	幾何平均値 (CV%)		
				破傷風トキソイド (IU/mL)	Hib (µg/mL)	HBV (mIU/mL)
第 1 期	終了時	12 歳未満	6~7 ^{a)}	2.105 (72.4)	3.40 (113.0)	175.6 (65.3)
		12 歳以上	24~25 ^{b)}	2.461 (62.2)	2.55 (73.1)	233.7 (53.6)
第 2 期	終了時	12 歳未満	10	2.296 (60.3)	2.74 (78.1)	277.8 (88.5)
		12 歳以上	70	2.751 (61.4)	2.98 (76.6)	257.4 (47.8)

a) 破傷風トキソイド及び Hib は 7 例、HBV は 6 例

b) 破傷風トキソイド及び HBV は 25 例、Hib は 24 例

本剤投与開始後における抗 rHuPH20 結合抗体 (抗体価 160 以上) の陽性例は、13/81 例 (16.0%) であり、中和抗体は認められなかった。

6.2.1.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-5 : 161503 試験、実施期間 : 2017 年 9 月 ~ 2022 年 11 月)

2 歳以上 16 歳未満の PID 患者に、rHuPH20 及び 10%IgG を表 21 に示す用法・用量で反復投与した (試験詳細は 7.4.3 参照) ときの血清中 IgG トラフ濃度及び PK パラメータは表 22 及び表 23 のとおりであった。

表 21 161503 試験の用法・用量

第 1 期 (漸増期間)	rHuPH20 (約 80 U/g IgG) の皮下投与後に 10%IgG (1 週相当量×投与間隔週数) を皮下投与。投与間隔は 1 週間から開始し Q3W 又は Q4W の用量まで 10%IgG を漸増。
第 2 期	第 1 期の投与量で Q3W 又は Q4W 皮下投与。

表 22 投与期間中の血清中 IgG トラフ濃度 (g/L)

投与期	測定時点	2~6 歳未満		6~12 歳未満		12~16 歳未満		全体	
		例数	幾何平均値 (CV%)	例数	幾何平均値 (CV%)	例数	幾何平均値 (CV%)	例数	幾何平均値 (CV%)
第 1 期	投与前	9	8.345 (31.7)	23	10.133 (17.5)	12	9.994 (34.8)	44	9.702 (26.6)
第 2 期	0 カ月目	9	9.001 (34.9)	19	10.254 (18.8)	12	10.547 (29.0)	40	10.042 (26.1)
	6 カ月目	8	7.999 (50.3)	19	9.012 (16.4)	6	10.091 (5.0)	33	8.937 (27.1)
	12 カ月目	8	8.478 (42.1)	20	9.258 (14.5)	8	8.846 (22.6)	36	8.988 (23.8)

表 23 血清中 IgG の PK パラメータ

	例数	2~6 歳未満		6~12 歳未満		12~16 歳未満		全体	
		幾何平均値 (CV%)	例数	幾何平均値 (CV%)	例数	幾何平均値 (CV%)	例数	幾何平均値 (CV%)	
AUC _{0-t} /week (g*day/L)	7	66.49 (37.2)	19	77.22 (13.3)	11	75.52 (10.8)	37	74.57 (19.4)	
CL/F (mL/kg/day)	7	1.935 (51.0)	19	1.690 (26.9)	11	1.593 (21.2)	37	1.704 (30.7)	
C _{max} (g/L)	7	12.25 (29.4)	20	13.18 (14.2)	11	12.96 (14.4)	38	12.94 (17.4)	
t _{max} (day) ^{a)}	7	5.22 [2.2, 12.2]	20	4.62 [0.0, 26.9]	11	4.07 [2.0, 7.8]	38	4.20 [0.0, 26.9]	
C _{min} (g/L)	7	7.196 (50.6)	20	9.068 (17.1)	11	8.646 (12.9)	38	8.571 (25.6)	
t _{1/2} (day)	4	36.85 (66.0)	10	50.95 (48.2)	5	41.12 (17.2)	19	44.98 (45.9)	

a) 中央値 [範囲]

また、臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、Hib 及び HBV）に対する血清中特異抗体濃度（抗体価）は、一般的に予防効果を示すと報告されている最小濃度（6.2.1.1）を上回る値で維持された（表 24）。

表 24 臨床的に重要な感染性病原体に対する血清中特異抗体濃度（抗体価）

投与期	測定時点	例数	破傷風トキソイド (IU/mL)	Hib (µg/mL)	HBV (mIU/mL)
第 1 期	投与前	43~44 ^{a)}	1.372 (50.0)	1.911 (75.8)	200.5 (70.1)
第 2 期	6 カ月目	36	1.560 (42.0)	1.542 (58.1)	178.2 (48.0)
	終了時/中止時	37~39 ^{b)}	1.503 (36.8)	1.459 (66.1)	204.7 (72.2)

幾何平均値 (CV%)

a) 破傷風トキソイドは 43 例、Hib 及び HBV は 44 例

b) 破傷風トキソイドは 37 例、Hib は 39 例、HBV は 38 例

本剤投与開始後における抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）の陽性例は、1/44 例（2.3%）であり、中和抗体は認められなかった。

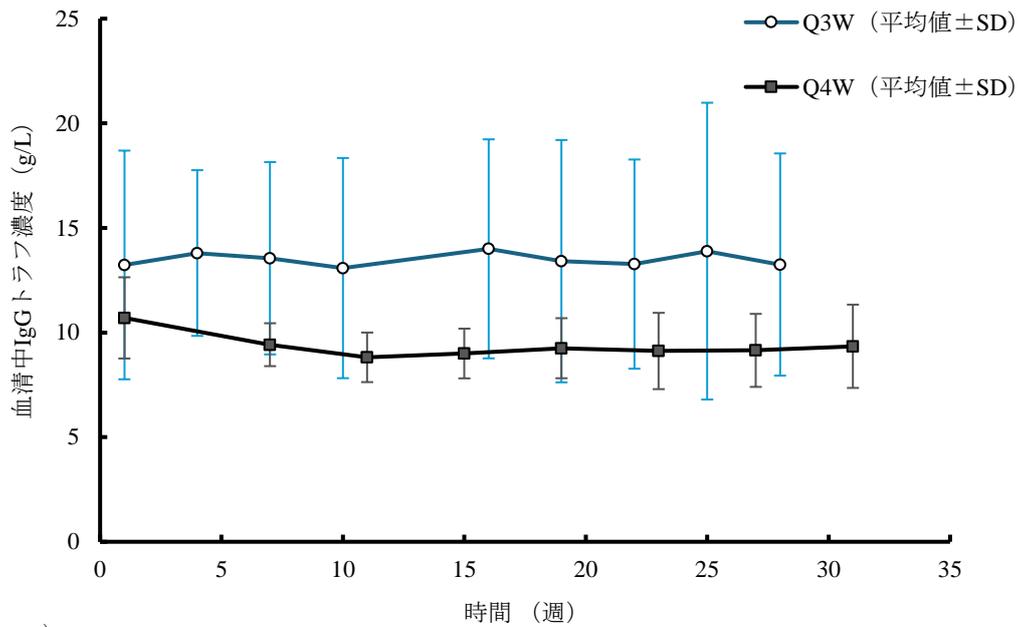
6.2.1.3 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : TAK-771-3004 試験<実施期間 : 2022 年 1 月~2023 年 8 月>、TAK-771-3005 試験<実施期間 : 2022 年 9 月~2023 年 12 月 (データカットオフ) >)

2 歳以上の日本人 PID 患者における rHuPH20 及び 10%IgG 反復投与時（用法・用量は表 25、詳細は 7.4.4 及び 7.4.5 参照）の血清中 IgG トラフ濃度及び 12 歳以上の日本人患者における PK パラメータが評価された（図 2、図 3 及び表 26）。

TAK-771-3004 試験では、前治療別 (IVIG 又は既承認 SCIG) の血清中 IgG トラフ濃度が算出され、本剤投与前及び本剤投与後における IgG トラフ濃度の幾何平均値は、前治療が IVIG の場合は 8.213 g/L 及び 9.531 g/L、前治療が既承認 SCIG の場合は 10.38 g/L 及び 9.736 g/L と本剤の投与前後でほぼ同じであり、前治療によらず、血清中 IgG トラフ濃度は維持されることが示された（表 27）。

表 25 TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験の用法・用量

TAK-771-3004 試験	第 1 期 (漸増期間) : rHuPH20 (80 U/g IgG) の皮下投与後に 10%IgG (1 週相当量×投与間隔週数) を皮下投与。投与間隔は 1 週間から開始し Q3W 又は Q4W の用量まで 10%IgG を漸増。
	第 2 期 : 第 1 期の用量を Q3W 又は Q4W で皮下投与。
TAK-771-3005 試験	rHuPH20 (80 U/g IgG) の皮下投与後に 10%IgG (TAK-771-3004 試験と同量) を Q3W 又は Q4W で皮下投与。

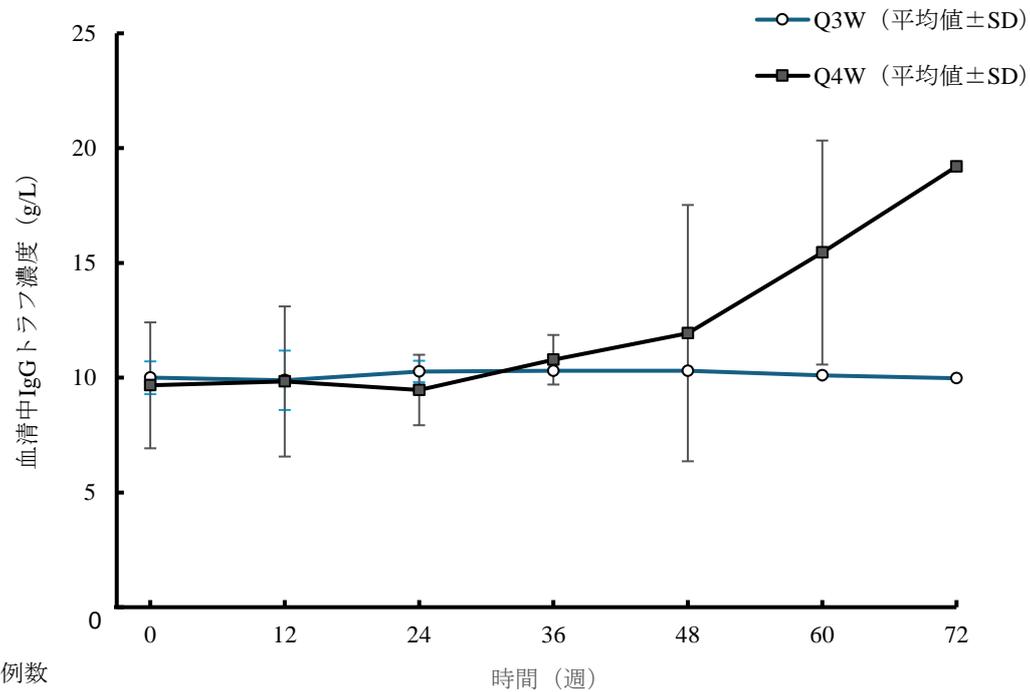


例数^{a)}

Q3W	3	2	2	2	2	2	2	2	2	
Q4W	13		12	12	11	12	12		11	12

図2 血清中IgGトラフ濃度の経時的推移 (TAK-771-3004 試験)

a) 測定時点 (週) Q3W : 1、4、7、10、16、19、22、25、28、Q4W : 1、7、11、15、19、23、27、31



例数

Q3W	2	2	2	1	1	1	1
Q4W	13	13	9	5	4	2	1 ^{a)}

図3 血清中IgGトラフ濃度の経時的推移 (TAK-771-3005 試験)

a) Q4WのIgGトラフ濃度が上昇傾向を示した理由として、13例のうち1例の血清中IgGトラフ濃度(17.0~20.1 g/L)が、他の被験者(6.31~13.60 g/L)に比べ、試験期間を通じて高値であったことが考えられた。当該被験者は72週目までのIgGトラフ濃度測定が完了しており、例数の少ない36週目以降で当該被験者のデータによる影響が大きい。

表 26 TAK-771-3004 試験における血清中 IgG の PK パラメータ (12 歳以上)

	例数	幾何平均値 (CV%)
AUC _{0-τ} /week (g*day/L)	3	81.98 (17.6)
CL/F (mL/kg/day)	3	1.302 (40.0)
C _{max} (g/L)	4	12.72 (23.4)
t _{max} (day)	4	—
C _{min} (g/L)	4	9.347 (17.9)
C _{trough} (g/L)	3	10.10 (19.9)

— : 算出せず

表 27 TAK-771-3004 試験におけるスクリーニング期及び第 2 期の血清中 IgG トラフ濃度 (g/L) ^{a)}

投与期	年齢		前治療			全体 (16 例)
	12 歳未満 (4 例)	12 歳以上 (12 例)	IVIG (5 例)	既承認 SCIG (10 例)	キュービトル (1 例) ^{b)}	
スクリーニング期 (本剤投与前)	7.804 (14.3)	10.32 (24.6)	8.213 (16.0)	10.38 (27.5)	9.960	9.624 (25.5)
第 2 期 (本剤投与後)	8.822 (21.2)	9.686 (25.2)	9.531 (13.2)	9.736 (26.5)	7.300	9.494 (23.9)

幾何平均値 (CV%)

a) スクリーニング期の最後の 2 時点及び第 2 期の最後の 3 時点でそれぞれ得られた試料数を合計した値の幾何平均値

b) 1 例は個別値

また、臨床的に重要な感染性病原体 (破傷風トキソイド、Hib 及び HBV) に対する血清中特異抗体濃度 (抗体価) は、一般的に予防効果を示すと報告されている最小濃度 (6.2.1.1) を上回る値で維持された (表 28)。なお、HBV に対する抗体価は、海外試験に比しやや高値を示した。本試験は開始時から海外試験より高値傾向であり、前治療 IgG 製剤の特異抗体濃度の差が影響した可能性もあるが、予防効果に必要な最小濃度を大きく上回っており、有効性に影響を及ぼすものではないと考える。

表 28 臨床的に重要な感染性病原体に対する血清中特異抗体濃度 (抗体価)

試験	投与期	測定時点	例数	破傷風トキソイド (IU/mL)	Hib (µg/mL)	HBV (mIU/mL)
TAK-771-3004 試験	第 1 期	1 週目	16	1.334 (84.4)	1.958 (45.7)	278.38 (125.0)
	第 2 期	23 週目 ^{a)}	0~1 ^{b)}	1.45 ^{c)}	—	463.6 ^{c)}
		27 週目 ^{a)}	2	1.23, 2.48 ^{c)}	1.38, 1.48 ^{c)}	245.0, 683.8 ^{c)}
		終了時/中止時	14	1.578 (68.4)	1.519 (46.8)	383.37 (57.7)
TAK-771-3005 試験		終了時/中止時	2	0.54, 0.76 ^{c)}	0.83, 1.37 ^{c)}	238.70, 325.50 ^{c)}

幾何平均値 (CV%)

a) 本剤を Q4W で投与し、かつ PK パラメータ評価用検体を採取した被験者のみ

b) 破傷風トキソイド及び HBV は 1 例、Hib は 0 例

c) 2 例以下は個別値

本剤投与開始後における抗 rHuPH20 結合抗体 (抗体価 160 以上) 及び中和抗体は、いずれの試験でも認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

提出された臨床試験成績及び 6.R.1~6.R.2 の検討に基づき、機構は以下のように考える。

本剤の投与方法として、80 U/g IgG の rHuPH20 を皮下投与後、約 10 分以内に同じ部位に IgG を投与することに加え、IVIG 又は既承認 SCIG から本剤への切替えに際し、切替え前に投与されていた IgG 量の 1 週間当たりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた IgG 量で、Q3W 又は Q4W 投与することを用法・用量に設定することは、臨床薬理の観点からは特段問題ないものとする。

なお、用法・用量の設定の適切性については、臨床試験における有効性及び安全性の成績も踏まえての検討が必要であるため、7.R.5 で引き続き議論する。

6.R.1 薬物動態の国内外差について

申請者は、薬物動態の国内外差について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（TAK-771-3004 試験）及び海外第Ⅲ相試験（160603 試験及び 161503 試験）において本剤を Q3W 又は Q4W で投与したときの日本人集団及び非日本人集団における血清中 IgG トラフ濃度は表 29、血清中 IgG の PK パラメータは表 30 のとおりであった。PK を評価した被験者における IgG の平均投与量は、TAK-771-3004 試験及び 160603 試験でそれぞれ 0.1129 g/kg/week 及び 0.154 g/kg/week であり、試験間で IgG 投与量に差が認められた。PK パラメータを比較した結果、CL/F は日本人の個別値が概ね非日本人の範囲内であり、 C_{max} 、 C_{min} 及び $AUC_{0-\tau/week}$ は日本人で低値であったものの、IgG の平均投与量が日本人で低かったことを考慮すると、日本人と非日本人で明らかな差ではないと考えられた（表 30）。

表 29 日本人及び非日本人における投与期間中の血清中 IgG トラフ濃度 (g/L)

試験	年齢区分	測定時点	例数	幾何平均値 (CV%)
TAK-771-3004 試験 (日本人)	12 歳以上 (Q3W)	第 2 期終了時	2	12.70 (43.0)
	12 歳以上 (Q4W)		9	9.347 (22.8)
	12 歳未満		3	8.619 (15.6)
160603 試験 (非日本人)	12 歳以上	第 2 期終了時	70	10.50 (28.6)
	12 歳未満		11	10.07 (27.0)
161503 試験 (非日本人)	12 歳以上 16 歳未満	第 2 期 12 カ月目	8	8.846 (22.6)
	2 歳以上 6 歳未満		8	8.478 (42.1)
	6 歳以上 12 歳未満		20	9.258 (14.5)

表 30 日本人及び非日本人における血清中 IgG の PK パラメータ (12 歳以上)

	TAK-771-3004 試験 (日本人)		160603 試験 (非日本人)	
	例数	幾何平均値 (CV%)	例数	幾何平均値 (CV%)
$AUC_{0-\tau/week}$ (g*day/L)	3	81.98 (17.6)	60	89.0 (23.9)
CL/F (mL/day/kg)	3	1.302 (40.0)	60	1.6 (26.0)
C_{max} (g/L)	4	12.72 (23.4)	60	15.6 (24.4)
t_{max} (day)	4	-	60	4.5 (45.9)
C_{min} (g/L)	4	9.347 (17.9)	60	10.0 (26.2)
$t_{1/2}$ (day)	1	-	60	51.6 (54.4)

-: 算出せず

機構は、例数が限られ試験間の比較であるため明確に結論付けることは困難であるものの、提出された試験成績を踏まえると、本剤を投与したときの IgG の薬物動態に明らかな国内外差は認められていないと判断する。

6.R.2 免疫原性について

申請者は、本剤の免疫原性について、以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験（160603 試験）では第 2 期で抗 rHuPH20 抗体を測定した 81 例中 13 例に抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）が認められたものの、中和抗体の発現は認められなかった。なお、国内第Ⅲ相試験では抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（160603 試験）の結果から、免疫原性が本剤の薬物動態に及ぼす影響について検討し

た結果、抗 rHuPH20 結合抗体陽性例及び陰性例での血清中 IgG の PK パラメータは表 31、臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度は表 32 のとおりであり、抗 rHuPH20 結合抗体の有無別で、IgG の PK パラメータ及び臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度に明らかな差は認められなかった。

表 31 160603 試験の抗 rHuPH20 結合抗体陽性例及び陰性例における血清中 IgG の PK パラメータ

	陰性例		陽性例	
	例数	幾何平均値 (CV%)	例数	幾何平均値 (CV%)
トラフ濃度 (g/L)	57	10.27 (29.6)	13	11.60 (21.8)
AUC ₀₋₇ /week (g*day/L)	50	86.2 (22.8)	10	104.4 (23.4)
C _{max} (g/L)	50	15.04 (23.0)	10	18.9 (22.4)

表 32 160603 試験の抗 rHuPH20 結合抗体陽性例及び陰性例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、12 歳以上)

	陰性例		陽性例	
	例数	幾何平均値 (CV%)	例数	幾何平均値 (CV%)
破傷風トキソイド (IU/mL)	57	2.602 (54.7)	13	3.518 (84.2)
Hib (µg/mL)	57	3.026 (80.4)	13	2.777 (61.9)
HBV (mIU/mL)	57	256.1 (45.9)	13	263.4 (58.4)

免疫原性が有効性及び安全性に及ぼす影響について、海外第Ⅲ相試験 (160603 試験) において抗 rHuPH20 結合抗体陽性集団では VASBI の発現は認められず、有効性の閾値 (VASBI の年間発現頻度の 99%CI 上限が 1.0 件) を統計学的に有意に下回った (99%CI 上限: 抗体陽性集団 0.373、抗体陰性集団 0.056)。安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は表 33 のとおりであり、抗 rHuPH20 結合抗体の有無別で、本剤の有効性及び安全性に明らかな差は認められなかった。

表 33 160603 試験の抗 rHuPH20 結合抗体陽性例及び陰性例における有害事象及び副作用の発現割合

	陰性例	陽性例
	例数 (発現割合 (%))	例数 (発現割合 (%))
すべての有害事象	69 (98.6%)	13 (100.0%)
重篤な有害事象	9 (12.9%)	2 (15.4%)
副作用	50 (71.4%)	12 (92.3%)
重篤な副作用	0 (0.0%)	0 (0.0%)

また、海外第Ⅲ相試験 (161503 試験) では 44 例中 1 例に抗 rHuPH20 結合抗体 (抗体価 160 以上) が認められたものの、中和抗体の発現は認められなかった。当該 1 例の血清中 IgG トラフ濃度は、10.8~14.6 g/mL で維持され、ベースライン値で補正した C_{max} (3.20 g/L) は、2 歳以上 6 歳未満 (7 例) の範囲内 (1.00~6.55 g/L) であったことから、抗 rHuPH20 結合抗体は C_{max} に影響を及ぼさないと考えられた。安全性について、重篤又は重度の有害事象は認められず、免疫反応に関連した有害事象も認められなかった。

機構は、海外第Ⅲ相試験 (160603 試験等) の免疫原性の結果から、抗 rHuPH20 結合抗体の有無別によって IgG の薬物動態、本剤の有効性及び安全性に明らかな差は認められていないことから、本剤において免疫原性が臨床使用において直ちに問題となる可能性は低いと判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 34 に示す海外 6 試験、国内 2 試験の結果が提出された。

表 34 臨床試験一覧

試験	相	対象	投与例数	用法・用量	主な評価
海外					
161001	I	健康被験者	①8例 ②33例 ③12例	<第1期>①rHuPH20 (75 IU/g IgG) 及びリンゲル液 (rHuPH20 と同量) をそれぞれ左及び右の大腿部に単回皮下投与後に、両大腿部に10%IgG を0.25 g/kg ずつ単回皮下投与。 <第2期>②投与群1 (A 及び B) : 第1期と同一。 ③投与群2 (A 及び B) : rHuPH20 (7.5 IU/mL アルブミン液 0.25%) 及びリンゲル液 (rHuPH20 と同量) をそれぞれ左及び右の大腿部に単回皮下投与後に、両大腿部にアルブミン液 0.25% (投与量は10%IgG 0.25 g/kg と同量) を単回皮下投与。	投与完了時間 安全性 忍容性
160602	I / II	16歳以上のPID患者	①4例 ②7例	①投与群1 : rHuPH20 (150 U/g IgG) の皮下投与後に10%IgG を1週相当量から開始、被験者の忍容性に基づき、事前に規定したフローに従って投与量・投与間隔を変えながら皮下投与。 ②投与群2 : 10%IgG (4週相当量) をQ4W で2回静脈内投与し、2回目投与の1週間後からは第1群と同じフローに従って皮下投与。	単一部位投与可能性 安全性 忍容性 PK
161101	II / III	2歳以上のPID患者	37例	第1期 : rHuPH20 (≥75 U/g IgG) の皮下投与後に10%IgG (1週相当量×投与間隔週数分) を皮下投与。忍容性を確認し、Q3W 又は Q4W の用量まで漸増。 第2期 : 第1期の漸増後の用量をQ3W 又は Q4W で皮下投与。 第3期 : 全例のrHuPH20 投与を中止し、10%IgG をQ3W 又は Q4W で静脈内投与、又は1週間隔で皮下投与。10%IgG は、第2期の1週相当量×投与間隔週数とし、静脈内投与はその100%、皮下投与はその137%を投与。	安全性 忍容性 PK 有効性
160603	III	2歳以上のPID患者	①31例 ②56例	<第1期>①第1群 : 160601 試験 (先行した海外II/III相試験、参考資料) 参加例。第1期は省略し、第2期から開始。 ②第2群 : 新規参加例。10%IgG (試験開始前と同量) をQ3W 又は Q4W で静脈内投与。 <第2期>第1群及び第2群共通 : rHuPH20 (≥75 U/g IgG) の皮下投与後に10%IgG (1週相当量×投与間隔週数の108%) を皮下投与。投与間隔は、1週間から開始とし、忍容性が示された場合はQ3W 又は Q4W まで1週ずつ延長。	有効性 (VASBI) PK 安全性 忍容性
160902	III	160603 試験完了例	66例	(安全性追跡調査期間移行前) rHuPH20 (≥75 U/g IgG) 皮下投与後に10%IgG (160603 試験と同量) をQ3W 又は Q4W で皮下投与。同意が得られた場合は4回目以降の投与を2週間隔に変更。 (安全性追跡調査期間移行後) 抗 rHuPH20 抗体発現の影響を調査するため、全例の rHuPH20 投与を中止し、安全性追跡調査期間に移行。移行後は、10%IgG をQ3W 又は Q4W で静脈内投与、若しくは1週間隔で皮下投与。10%IgG は、直近の静脈内投与時の1週相当量×投与間隔週数とし、静脈内投与はその100%、皮下投与はその137%を投与。	長期安全性 忍容性 有効性 PK
161503	III	2歳以上16歳未満のPID患者	44例	第1期 (漸増期間) : rHuPH20 (約80 U/g IgG) 皮下投与後に10%IgG (1週相当量×投与間隔週数) を皮下投与。投与間隔は1週間から開始しQ3W 又は Q4W の用量まで漸増。 第2期 : 第1期の投与量でQ3W 又は Q4W 皮下投与。 第3期 : 第1期及び第2期に抗 rHuPH20 抗体陽性かつ重篤又は重度の副作用を発現した被験者を対象に、1年間安全性を追跡調査。10%IgG (1週相当量×投与間隔週数、静注100%、皮下137%) をQ3W 又は Q4W で静脈内投与、又は1週間隔で皮下投与。	有効性 (VASBI) PK 安全性
国内					
TAK-771-3004	III	2歳以上のPID患者	16例	第1期 (漸増期間) : rHuPH20 (80 U/g IgG) の皮下投与後に10%IgG (1週相当量×投与間隔週数) を皮下投与。投与間隔は1週間から開始し、3~6週間、Q3W 又は Q4W の用量まで漸増。 第2期 : 第1期の用量をQ3W 又は Q4W で皮下投与。	PK (IgG トラップ濃度) 安全性、忍容性、有効性
TAK-771-3005	III	TAK-771-3004 試験完了例	15例	rHuPH20 (80 U/g IgG) の皮下投与後に10%IgG (TAK-771-3004 試験と同量) をQ3W 又は Q4W で皮下投与。	長期安全性 有効性 PK、忍容性

U/g IgG : IgG 1g あたりの rHuPH20 用量 (U : ヒアルロニダーゼ活性に基づく単位)

1週相当量 : 前治療又は直前の試験 (試験期間) における、1週間あたりの IgG 投与量

Q3W : 3週間隔、Q4W : 4週間隔

臨床試験の概略を以下に示す。なお、各試験における PK の検討結果については、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.4.1-1 : 161001 試験、実施期間 2010 年 9 月～2010 年 12 月)

18 歳以上 65 歳未満の健康成人 (目標例数 : 52 例) を対象に、10%IgG 皮下投与における rHuPH20 の投与促進効果及び本剤の安全性及び忍容性を検討することを目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が米国 1 施設で実施された。

本試験は、2 つの投与期 (観察期間 21 日間) から構成され、第 1 期の安全性データの盲検下の評価において、許容できない毒性が発現しなかった場合に第 2 期を開始した。各投与期の用法・用量は以下のとおりであった。

- 10%IgG 又はヒトアルブミン液 0.25% : 片腿につき 0.25 g/kg
- rHuPH20 : IgG 1g あたり 75 U 又はアルブミン対照液 1 mL あたり 7.5 U
- リンゲル液 : rHuPH20 と同量

第 1 期 : 治験薬は盲検下で左右の腿に無作為に割り付けられ、片腿に rHuPH20 及び 10%IgG を、もう片方の腿に対照リンゲル液及び 10%IgG を同時に単回皮下投与。

第 2 期 : 被験者は 4 つの投与群に無作為に割り付けられ、第 1 群の A 及び B では、片腿 (第 1 群の A では左腿、第 1 群の B では右腿) に rHuPH20 及び 10%IgG を、もう片方の腿に対照リンゲル液及び 10%IgG を同時に単回皮下投与。第 2 群の A 及び B では、片腿 (第 2 群の A では左腿、第 2 群の B では右腿) に rHuPH20 及び対照ヒトアルブミン液 0.25% を、もう片方の腿に対照リンゲル液及び対照ヒトアルブミン液 0.25% を同時に単回皮下投与。

本試験に組み入れられ、1 回以上治験薬の投与を受けた 53 例のうち、有害事象 (中等度の低血圧) による中止 1 例を除いた 52 例 (第 1 期 : 8 例、第 2 期 : 44 例) が最大の解析対象集団とされた。さらに第 1 期で治験実施計画書からの重大な逸脱 (規定量を超える治験薬投与) が認められた 1 例を除く 51 例 (第 1 期 : 7 例、第 2 期 : 44 例) が治験実施計画書に合致した解析対象集団とされ、少なくとも 1 つの治験薬を投与された 53 例が安全性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、第 2 期の第 1 群の A 及び B における、rHuPH20 併用下及び非併用下での 10%IgG 皮下投与完了までに要する総投与時間とされた。結果、rHuPH20 併用下及び対照リンゲル液併用下での総投与時間の中央値 (範囲) は 52 分 (30 分～104 時間 20 分) 及び 54 分 (30 分～3 時間 35 分) であった。

安全性について、治験薬投与後に非重篤な有害事象は 52/53 例 (98.1%) に 363 件認められ、副作用は 52/53 例 (98.1%) に 337 件認められた。非重篤な副作用のほとんどは軽度 (211 件) 又は中等度 (107 件) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象として、中等度の低血圧 (1 例に 1 件) が rHuPH20 及び対照リンゲル液の投与後に認められ、その後の 10%IgG の投与を行うことなく治験を中止した。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.2 第 I/II 相試験

7.2.1 海外第 I/II 相試験 (CTD5.3.3.2-1 : 160602 試験、実施期間 2006 年 12 月～2007 年 11 月)

16 歳以上の PID 患者⁹⁾ (目標例数 : 12 例) を対象に、本剤の忍容性、安全性及び PK を検討する非盲検非対照試験が米国 3 施設で実施された。

本試験は、2 つの投与群から構成され、各投与群の用法・用量は以下のとおりとされた。

第 1 群 : 10%IgG の用量は、治験開始前に投与されていた IgG 量の 4 週相当量の 1/4 量 (1/4 量、以下同様) で開始し、rHuPH20 の用量は IgG 1g あたり 150 U で開始。投与経路は皮下投与とし、各投与において忍容性が認められた場合に、次の投与で 10%IgG を漸増するとともに rHuPH20 を漸減し、忍容性が認められなかった場合は rHuPH20 のみを漸増。治験開始前に投与されていた IgG 量の 4 週相当量まで漸増し、rHuPH20 の至適用量を検討。

第 2 群 : 治験開始前に投与されていた IgG 量の 4 週相当量の 10%IgG を Q4W で 2 回静脈内投与し、2 回目の投与の 1 週間後から第 1 群と同じ方法で 10%IgG 及び rHuPH20 の投与を開始し、忍容性を確認しながら治験開始前に投与されていた IgG 量の 4 週相当量まで漸増し、rHuPH20 の至適用量を検討。治験開始前に投与されていた IgG 量の 4 週相当量まで漸増し忍容性が認められた場合に、再度同量を皮下投与し、4 週間の PK 評価を実施。

本試験に組み入れられ、1 回以上治験薬の投与を受けた 11 例 (第 1 群 : 4 例、第 2 群 : 7 例) が安全性解析対象集団とされ、第 2 群の 7 例が PK 解析対象集団とされた。

主要評価項目は、rHuPH20 の皮下投与後に、1/2 量 (0.2 g/kg 以上) の 10%IgG を単一投与部位に皮下投与することの実現可能性とされた。結果、安全性解析対象集団のうち 1/2 量以上の投与を受けた際の忍容性が確認された症例は 9/11 例 (81.8%) であり、事前に設定した基準¹⁰⁾ (90%) は満たさなかった。なお、4 週相当量の投与に対して忍容性が確認された症例は 9/11 例 (81.8%) であり、事前に設定した基準 (50%) は満たしていた。また、1/2 量を投与せず試験を中止した 1 例を除けば 10 例中 9 例¹¹⁾ で忍容性が確認された。

安全性の主要評価項目は、被験者 1 例あたりに換算した有害事象による投与中断又は投与中止が行われなかった投与の割合とされ、結果は 0.97 (95%CI : 0.75, 1.00) であった¹²⁾。

局所性の非重篤な有害事象は第 1 群で 4/4 例 (100.0%)、第 2 群で 6/7 例 (85.7%) に認められ、そのほとんどは軽度であった。全身性の非重篤な有害事象は第 1 群で 3/4 例 (75.0%)、第 2 群で 6/7 例 (85.7%) に認められ、そのほとんどは軽度であった。治験薬との因果関係は、第 1 群の眼乾燥、寝汗、嗜眠、筋骨格不快感及び頭痛、第 2 群の胸痛、末梢性浮腫、疼痛、背部痛及び頭痛を除き、関連なしと判断された。

⁹⁾ 国際免疫学会連合委員会 (1999) の定義 (Clin Exp Immunol. 1999;118 (Suppl 1) :1-28) に基づき診断され、治験の 8 週間以上前から 0.3～0.8 g/kg/4 週相当量の IgG の投与 (週 1 回若しくは隔週での皮下投与又は 21～28 日間隔での静脈内投与) を受けていた者

¹⁰⁾ 1/2 量 (0.2 g/kg 以上) を単一投与部位に皮下投与された被験者の 90% 以上、かつ 4 週相当量 (0.4g/kg 以上) を単一投与部位に皮下投与された被験者の 50% 以上で軽度を超える局所性の副作用が認められず、忍容性が確認された場合、実現可能性があるとして判断することとされた。

¹¹⁾ 試験中止 1 例は、1/4 量投与時に軽度の注入部位疼痛、注入部位紅斑及び注入部位腫脹並びに中等度の注入部位熱感を発現。IVIG 補充療法に戻す希望により試験が中止された。試験中止例を除く 10 例中で忍容性を示さなかった 1 例は、1/4 量で中等度の頭痛及び軽度の嗜眠を、1/2 量で中等度の頭痛、軽度の眼乾燥及び軽度の寝汗を、3/4 量で中等度の筋骨格不快感を、全量では中等度の注射部位そう痒感を発現した。

¹²⁾ 投与中断は 2 回 (第 1 群の 1 例が軽度の注入部位疼痛のため計 5 回の皮下投与のうち 1 回を中断し、第 2 群の 1 例が軽度の胸痛のため計 7 回の皮下投与のうち 1 回を中断)

重篤な有害事象は第2群の1例に認められ、重度のアナフィラキシー反応であった。当該事象は治験薬投与後24時間以上経過してから発現しており、治験薬との関連なしとされた。その他、投与中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

7.3 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.3.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-4：161101試験、実施期間2011年12月～2013年1月）

2歳以上のPID患者¹³⁾（目標例数：60例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が米国12施設で実施された。

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

第1期：10%IgGの用量は、治験開始前に投与されていたIgGの投与量に対する1週相当量に基づき、投与間隔に応じて週換算した用量とし、初回投与の1週間後に2回目、さらにその2週間後に3回目を皮下投与。rHuPH20の用量はIgG 1gあたり75 U以上とし、10%IgGの投与前10分以内に皮下投与。

第2期：第1期で漸増した用量で、治験開始前に静脈内投与を受けていた被験者では治験開始前の投与間隔で、治験開始前に皮下投与を受けていた被験者では治験担当医師及び被験者の判断に基づき、Q3W又はQ4Wで最長6カ月間皮下投与。

第3期：試験継続中の全ての被験者のrHuPH20投与を中止し、10%IgGをQ3W若しくはQ4Wで静脈内投与、又は1週間隔で皮下投与。投与期間は、第3期移行直前の抗rHuPH20抗体価が<160の場合は最長24週間、≥160の場合は最長48週間（第2期と第3期で合計24週間以上）。

本試験に組み入れられ、1回以上治験薬の投与を受けた37例が安全性解析対象集団とされ、第1期で同意を撤回した1例を除く36例が第2期の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、第2期における全身性の副作用（感染症を除く）の発現件数及び投与1回あたりに換算した発現頻度とされた。結果、第1期及び第2期を通して全身性の副作用（感染症を除く）は14/37例（37.8%）に59件認められ、第2期における、全身性の副作用（感染症を除く）の投与1回あたりに換算した発現頻度の点推定値（95% CI）は0.377（0.205, 0.626）件であった。

第1期及び第2期を通して34/37例（91.9%）に323件の有害事象（感染症を含む）が認められ、局所性の有害事象は30/37例（81.1%）に168件、全身性の有害事象は27/37例（73.0%）に155件認められた。第3期では16/26例（61.5%）に有害事象（感染症を含む）が認められ、局所性の有害事象が1/26例（3.8%）、全身性の有害事象が16/26例（61.5%）に認められた。

第1期及び第2期で共通して最も多く認められた副作用（感染症を含む）は、注入部位疼痛、注入部位紅斑及び注入部位腫脹であり、第1期及び第2期で認められた副作用の重症度は、第1期で認められた疲労1件を除き、すべて軽度又は中等度であった。重篤な有害事象が第3期において1例1件（低血糖）認められたが、治験薬との関連なしとされ、試験終了時には回復した。死亡例は認められなかった。

¹³⁾ 国際免疫学会連合委員会（2009）の定義（J Allergy Clin Immunol. 2009; 124: 1161-78）及びConleyらによる診断基準（Clin Immunol. 1999; 93: 190-7）に基づき、抗体産生に関与する原発性の液性免疫不全の診断記録があり、IgG補充療法を必要とする者

7.4 第Ⅲ相試験

7.4.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2-2 : 160603 試験、実施期間 2008 年 12 月～2010 年 11 月)

2 歳以上の PID 患者¹⁴⁾ (目標例数 80 例¹⁵⁾) を対象に、本剤の有効性、安全性及び PK を検討する非盲検非対照試験が北米 2 カ国 15 施設で実施された。

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

第 1 期：治験開始前の IgG の投与量に基づき設定した用量 (0.3 g/kg/4 週以上) で、10%IgG を Q3W 又は Q4W で 3 カ月間静脈内投与。

第 2 期：10%IgG の用量は、第 1 期又は第 2 期開始前に静脈内投与されていた IgG の 1 週相当量の 108% に投与間隔週数を乗じた量とし、投与間隔は 1 週間から開始。忍容性が示された場合に静脈内投与時の投与間隔 (Q3W 又は Q4W) になるまで 1 週間ずつ延長し、14 カ月間投与 (継続投与試験である 160902 試験の登録開始前に本試験を完了した場合は最大 4 カ月延長可)。rHuPH20 の用量は IgG 1g あたり 75 U 以上とし、10%IgG の投与前 10 分以内に皮下投与。

本試験に組み入れられた 87 例全例が安全性解析対象集団とされ、第 2 期漸増完了前までに治験を中止した 6 例を除く 81 例が最大の解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、最大の解析対象集団における被験者 1 例あたりに換算した VASBI¹⁶⁾ の年間発現頻度とされた。結果、最大の解析対象集団における、本剤を皮下投与したときの被験者 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、0.025 件 (99%CI の上限 : 0.046 件) であり、有効性の実質的証拠とする閾値 (VASBI の年間発現頻度が 1.0 件) を統計学的に有意に下回った ($p < 0.0001$)。

安全性について、IgG 投与後 72 時間以内に発現した有害事象 (感染症を含む) は、第 1 期では 58/87 例 (66.7%) に 110 件、第 2 期 (漸増後の本剤 Q3W 又は Q4W 投与時。以下同様) では 70/81 例 (86.4%) に 277 件認められた。すべての有害事象及び副作用は、第 1 期で 79/87 例 (90.8%) 387 件及び 42/87 例 (48.3%) 109 件 (10%IgG と関連あり)、第 2 期で 81/81 例 (100%) 1085 件及び 41/81 例 (50.6%) 196 件 (10%IgG 及び rHuPH20 両薬剤と関連あり) であった。いずれかの治験薬投与期間中に、総投与件数の 2% 以上に発現した有害事象及び副作用を表 35 に示す。

¹⁴⁾ 国際免疫学会連合委員会 (Clin Exp Immunol. 1999;118 (Suppl 1) :1-28, J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 776-94) の分類で定義される原発性免疫不全症と診断され、IgG 補充療法を必要とする者

¹⁵⁾ 本試験の主要目的は、主要評価項目である被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度が 1.0 件/年を有意に下回ることを有意水準片側 0.01 のもとで検証することとされた。本剤投与時の VASBI の年間発現頻度を 0.7 件/年と仮定すると、目標例数 80 例にて検出力は 81% 確保される。なお、皮下投与による IgG 補充療法未経験者を約 30 例以上組み入れることとされ、また、18 歳未満の被験者を 16～20 例 (12 歳未満の被験者を 10 例以上、12 歳以上 16 歳未満の被験者を 6 例以上) 組み入れることとされた。

¹⁶⁾ 急性重篤細菌感染の定義 : FDA の Guidance for Industry: Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency. Appendix Diagnostic Criteria for Serious Infection Types に記載されている菌血症/敗血症、細菌性髄膜炎、骨髄炎/化膿性関節炎、細菌性肺炎及び内臓膿瘍が含まれる。

表 35 総投与件数の2%以上に発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	第1期（87例、365件）		第2期（漸増期間を除く）（81例、1129件）	
	有害事象	副作用 ^{a)}	有害事象	副作用 ^{b)}
	件数（%）	件数（%）	件数（%）	件数（%）
頭痛	53（14.5）	38（10.4）	56（5.0）	17（1.5）
副鼻腔炎	19（5.2）	0	53（4.7）	0
悪心	13（3.6）	8（2.2）	25（2.2）	4（0.4）
発熱	11（3.0）	6（1.6）	22（1.9）	2（0.2）
嘔吐	11（3.0）	6（1.6）	18（1.6）	1（0.1）
疲労	10（2.7）	8（2.2）	21（1.9）	3（0.3）
悪寒	9（2.5）	9（2.5）	5（0.4）	1（0.1）
上気道感染	9（2.5）	0	44（3.9）	0
喘息	8（2.2）	0	26（2.3）	0
注入部位疼痛	1（0.3）	1（0.3）	92（8.1）	36（3.2）
注入部位不快感	0	0	30（2.7）	23（2.0）
注入部位紅斑	0	0	28（2.5）	25（2.2）

MedDRA 13.1

a) 10%IgG と関連あり

b) 10%IgG 及び rHuPH20 両薬剤と関連あり

重篤な有害事象は、第1期では3例4件（出血性消化性潰瘍、気管支炎、ウイルス感染及び子宮頸部上皮異形成各1件）、第2期では8例11件（扁桃肥大、呼吸不全、てんかん重積状態、血栓症、頭痛、急性副腎皮質機能不全、胃腸炎、子宮頸部上皮異形成、大発作痙攣、小発作てんかん及び背部損傷各1件）に認められた。重篤な有害事象はいずれも治験薬との関連なしとされ、背部損傷（未回復）以外の転帰は回復であった。治験中止に至った有害事象は第1期では認めなかったが、第2期では、6例が有害事象（中止に至った有害事象は3例6件、注射部位浮腫、注射部位疼痛、発熱、頭痛、嘔吐、背部損傷）も含めた理由で治験中止に至った。死亡例は認められなかった。

7.4.2 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-3：160902試験、実施期間2010年7月～2013年8月）

本試験は160603試験の延長試験であり、160603試験を完了した2歳以上のPID患者を対象に、本剤を長期皮下投与したときの安全性、忍容性及び実用性を検討する非盲検非対照試験が米国11施設で実施された。

本剤の開始用量は160603試験の第2期における最終用量と同量とし、3回目の皮下投与まではQ3W又はQ4Wで投与された。同意が得られた被験者では、本剤投与間隔変更時のIgGトラフ濃度への影響を評価するため、投与間隔を2週間隔に短縮し、少なくとも4カ月間継続した。また、本試験では、抗rHuPH20抗体発現による潜在的なリスクを調査するため、試験途中で試験継続中の全ての被験者のrHuPH20投与を中止し、安全性追跡調査期間に移行した。

本試験には先行する160603試験を完了した66例が組み入れられ、そのうち63例には本剤が投与され、3例には10%IgGのみが投与された。66例全例が安全性解析対象集団とされ、有効性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施された。

有効性について、VASBIの年間発現頻度、すべての感染症の年間発現頻度及び血清中IgGトラフ濃度が評価された。

本剤を皮下投与したときの被験者1例あたりに換算したVASBIの年間発現頻度の点推定値は0.020件（99%CIの上限：0.045件）であった。本剤投与期間中、2例に2件のVASBI（緑膿菌性肺炎及び細菌性肺炎）が認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復とされた。

本剤を皮下投与したときの被験者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点推定値

(95% CI) は 2.86 (2.36, 3.43) 件であった。

本剤を皮下投与したときの血清中 IgG トラフ濃度の中央値 (95%CI) は、2、3 及び 4 週間隔でそれぞれ、10.900 (9.390, 13.300) g/L、12.300 (11.500, 15.300) g/L 及び 9.760 (9.260, 10.700) g/L であり、Q4W でわずかに低かったものの、投与間隔の違いで実質的な差は認められなかった。

安全性について、すべての有害事象及び副作用は、安全性追跡調査期間移行前では 61/63 例 (96.8%) 1,244 件及び 17/63 例 (27.0%) 91 件 (10%IgG 及び rHuPH20 両薬剤と関連あり)、安全性追跡調査期間移行後では 48/51 例 (94.1%) 407 件及び 14/51 例 (27.5%) 132 件 (10%IgG と関連あり) であった。いずれかの治験薬投与期間中に、総投与件数の 2% 以上に発現した有害事象及び副作用を表 36 に示す。

表 36 総投与件数の 2% 以上に発現した有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	安全性追跡調査期間移行前 (63 例、1600 件)		安全性追跡調査期間移行後 (51 例、598 件)	
	有害事象	副作用 ^{a)}	有害事象	副作用 ^{b)}
	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)
注入部位疼痛	84 (5.3)	40 (2.5)	19 (3.2)	17 (2.8)
副鼻腔炎	63 (3.9)	0	16 (2.7)	0
頭痛	47 (2.9)	5 (0.3)	41 (6.9)	36 (6.0)
悪心	46 (2.9)	6 (0.4)	25 (4.2)	19 (3.2)
喘息	32 (2.0)	0	6 (1.0)	0
疲労	27 (1.7)	0	23 (3.8)	21 (3.5)

MedDRA 16.0

a) 10%IgG 及び rHuPH20 両薬剤と関連あり

b) 10%IgG と関連あり

重篤な有害事象は、安全性追跡調査移行前に 9 例 15 件 (慢性閉塞性肺疾患 2 件、各種物質毒性、膀胱癌、腔脱、精神状態変化、脊髄髄膜嚢胞、緑膿菌性肺炎、うっ血性心不全、大動脈弁閉鎖不全症、虫垂炎、癒着剥離、高血圧、心房細動及びクリプトスポリジウム感染各 1 件)、安全性追跡調査移行後に 3 例 3 件 (一過性脳虚血発作、大腿骨骨折及び蜂巣炎各 1 件) 認められ、更に治験終了後に死亡例 1 例 1 件 (心停止) が報告された。重篤な有害事象はいずれも治験薬との関連なしとされ、死亡の 2 例 (各種物質毒性及び心停止各 1 件) 及び未回復の 1 例 (クリプトスポリジウム感染) 以外の転帰は回復であった。治験中止に至った有害事象は、安全性追跡調査期間移行後に、重度のアナフィラキシー反応が 1 例に認められた。死亡例は 2 例 (各種物質毒性¹⁷⁾ 及び心停止¹⁸⁾ 各 1 件) 認められ、いずれも治験薬との関連なしとされた。

7.4.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2-5 : 161503 試験、実施期間 2017 年 9 月～2022 年 11 月)

2 歳以上 16 歳未満の PID 患者¹⁹⁾ (目標例数 40 例²⁰⁾) を対象に、本剤の有効性、安全性、免疫原性

¹⁷⁾ 51 歳女性。複数の既往あり (液性免疫不全、アレルギー疾患、内分泌疾患 (2 型糖尿病、甲状腺機能低下症)、腫瘍、消化器疾患、循環器疾患、精神疾患)、多数の処方を受けていた。治験開始 135 日後、本剤最終投与 8 日後に死亡。剖検では、混合薬物中毒により死亡し、糖尿病及び甲状腺機能低下症を含む多発性内分泌障害、並びに栄養失調も死亡に関与した可能性が高いと判断された。

¹⁸⁾ 51 歳女性。複数の既往あり (限局皮膚硬化型全身性強皮症 (CREST 症候群)、気管狭窄症、肥満、アレルギー疾患、腫瘍)。治験終了 4 週間後 (治験開始 846 日後) に自宅で心停止を認め 7 日後に死亡。剖検は行われなかった。

¹⁹⁾ 国際免疫学会連合委員会 (2015) (J Clin Immunol. 2015;35:696-726) の分類で定義される抗体産生不全を伴う原発性免疫不全症と診断され、IgG 補充療法を必要とする者

²⁰⁾ 本試験の主要目的は、主要評価項目である被験者 1 例当りに換算した VASBI の年間発現頻度が 1.0 件/年を有意に下回ることを有意水準片側 0.01 のもとで検証することとされた。本剤投与時の VASBI の年間発現頻度を 0.5 件/年と仮定すると、35 例にて検出力は 83% 確保される。脱落 12% を考慮して目標例数は 40 例とされた。

及び PK を検討する非盲検非対照試験が米国 17 施設で実施された。

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

第 1 期：10%IgG は、治験開始前の IgG 投与量に対する 1 週相当量に投与間隔週数を乗じた量とし、Q3W 又は Q4W の投与量まで漸増。投与間隔は初回は 1 週間、2 回目は 2 週間とし、Q3W の場合は 3 回目投与から、Q4W の場合は 3 回目投与の 3 週後の 4 回目投与から第 2 期に移行。

rHuPH20 の用量は IgG 1g あたり 80U とし、10%IgG の投与前 10 分以内に皮下投与。

第 2 期：10%IgG は、治験開始前の IgG 投与量に対する 1 週相当量に投与間隔週数を乗じた量とし、治験開始前に静脈内投与を受けていた被験者では治験開始前の投与間隔で、治験開始前に皮下投与を受けていた被験者では治験担当医師及び被験者の判断に基づき、Q3W 又は Q4W で皮下投与。rHuPH20 の用量は IgG 1g あたり 80U とし、10%IgG の投与前 10 分以内に皮下投与。第 2 期開始から 1 年後に、それまでに測定された抗 rHuPH20 抗体価の値に応じて以降のスケジュールが決定された²¹⁾。

第 3 期：第 1 期及び第 2 期期間中に抗 rHuPH20 抗体価が 160 以上であり、かつ重篤又重度の副作用を発現した被験者を対象とする 1 年間の安全性追跡調査を行った。10%IgG のみを静脈内投与又は皮下投与。

本試験に組み入れられた 44 例全例が、最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、少なくとも 1 時点で血清中 IgG トラフ濃度を有し、PK 評価に影響を与える治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった 40 例が PK 解析対象集団とされた。なお、第 3 期に移行した被験者はいなかった。

有効性について、主要評価項目は、最大の解析対象集団における被験者 1 例あたりに換算した VASBI¹²⁾ の年間発現頻度とされた。VASBI の年間発現頻度の結果を表 37 に示す。中間解析時点 (20 年 月 日)²²⁾ までに 1 例 (2.3%) 2 件の VASBI (細菌性肺炎) が発現した。このうち 1 件は重篤な有害事象として報告されたが、どちらも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復とされた。本剤投与時の VASBI の年間発現頻度は有効性の実質的証拠とする閾値 (VASBI の年間発現頻度が 1.0 件) を統計学的に有意に下回った ($p < 0.001$)。

表 37 VASBI の年間発現頻度 (最大の解析対象集団)

	中間解析 (44 例)	最終解析 (44 例)
VASBI 発現例数	1	1
VASBI 発現件数	2	2
VASBI 年間感染症発現頻度 ^{a)} (件/年)	0.04	0.04
99%CI の上限	0.21	0.20
片側 p 値 ^{b)}	<0.001	<0.001

a) Poisson 分布最尤点推定値

b) 帰無仮説を「被験者 1 例あたり年間 1 件以上の急性重篤細菌感染を発現する」とし、対立仮説を「被験者 1 例あたり年間 1 回未満の急性重篤細菌感染を発現する」とした片側検定 (試験全体の有意水準は片側 0.01)。中間解析及び最終解析の有意水準は、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いてそれぞれ 0.0089 及び 0.0078 とされた。

²¹⁾ 第 2 期を通して抗 rHuPH20 抗体価が 160 未満の場合は治験を完了し、第 2 期を通していずれかの抗 rHuPH20 抗体価が 160 以上の場合は、追跡調査期間として第 2 期がさらに 2 年間継続された。

²²⁾ FDA ガイダンスでは、12 カ月以上の観察期間における重篤な感染症発現頻度の 99% CI の上限を、有効性の実質的証拠とする閾値 (VASBI の年間発現頻度が 1.0 件) と比較することにより有効性を評価することを推奨しており、本試験では、すべての被験者が第 2 期の 12 カ月間の観察及び最終来院を完了した時点で中間解析 (データカットオフ時点: 20 年 月 日) が実施された。また、すべての被験者が治験を完了した時点で最終解析 (データベースロック時点: 2022 年 11 月 1 日) が実施された。

安全性について、治験薬投与後の有害事象及び副作用の発現割合と件数は、第1期では29/44例(65.9%) 119件及び25/44例(56.8%) 85件、第2期では40/43例(93.0%) 417件及び31/43例(72.1%) 251件であった。第1期又は第2期のいずれかで5%以上の被験者に発現した有害事象及び副作用を表38に示す。

表38 5%以上の被験者に発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	第1期 (44例)				第2期 (43例)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	例数 (%)	件数						
注入部位疼痛	10 (22.7)	12	10 (22.7)	12	15 (34.9)	36	14 (32.6)	35
頭痛	7 (15.9)	13	5 (11.4)	8	16 (37.2)	71	13 (30.2)	59
注射部位疼痛	7 (15.9)	11	7 (15.9)	11	1 (2.3)	2	1 (2.3)	2
注入部位紅斑	5 (11.4)	11	5 (11.4)	11	10 (23.3)	26	10 (23.3)	26
疲労	5 (11.4)	5	5 (11.4)	5	2 (4.7)	5	1 (2.3)	4
下痢	4 (9.1)	5	1 (2.3)	1	5 (11.6)	5	0	0
注入部位そう痒感	3 (6.8)	5	3 (6.8)	5	10 (23.3)	17	10 (23.3)	17
注入部位腫脹	3 (6.8)	4	3 (6.8)	4	9 (20.9)	14	9 (20.9)	14
注入部位血管外漏出	2 (4.5)	2	2 (4.5)	2	10 (23.3)	19	7 (16.3)	14
嘔吐	2 (4.5)	2	1 (2.3)	1	8 (18.6)	10	5 (11.6)	7
悪心	2 (4.5)	2	1 (2.3)	1	6 (14.0)	7	5 (11.6)	6
注入に伴う反応	2 (4.5)	2	2 (4.5)	2	4 (9.3)	6	4 (9.3)	6
四肢痛	2 (4.5)	2	2 (4.5)	2	3 (7.0)	3	2 (4.7)	2
腹痛	2 (4.5)	2	1 (2.3)	1	3 (7.0)	3	1 (2.3)	1
喘息	1 (2.3)	1	0	0	5 (11.6)	11	0	0
そう痒症	1 (2.3)	1	1 (2.3)	1	5 (11.6)	5	2 (4.7)	2
咳嗽	1 (2.3)	1	0	0	4 (9.3)	5	0	0
上腹部痛	1 (2.3)	1	1 (2.3)	1	3 (7.0)	3	1 (2.3)	1
発熱	0	0	0	0	12 (27.9)	18	3 (7.0)	8
鼻出血	0	0	0	0	5 (11.6)	10	0	0
発疹	0	0	0	0	5 (11.6)	7	1 (2.3)	1
浮動性めまい	0	0	0	0	4 (9.3)	5	2 (4.7)	2
悪寒	0	0	0	0	3 (7.0)	3	1 (2.3)	1
足骨折	0	0	0	0	3 (7.0)	3	0	0
背部痛	0	0	0	0	3 (7.0)	3	0	0

MedDRA 23.0

重篤な有害事象は、第1期では1例1件（肺炎）、第2期では3例3件（扁桃肥大、アデノウイルス感染、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎各1件）認められた。いずれの重篤な有害事象も本剤との因果関係なしとされ、全て転帰は回復であった。治験中止に至った有害事象は、第1期に1例1件（セリアック病）、第2期に1例1件（注入部位疼痛）認められた。死亡例は認められなかった。

7.4.4 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-1：TAK-771-3004試験、実施期間2022年1月～2023年8月）

2歳以上の日本人PID患者²³⁾（目標例数：15例）を対象に、本剤のPK、安全性及び有効性を検討する非盲検非対照試験が国内12施設で実施された。

本試験は、主にスクリーニング期及び治療期から構成され、各投与期における用法・用量は以下のおりとされた。

²³⁾ 国際免疫学会連合委員会（2017）（J Clin Immunol. 2018; 38: 96-128）の分類で定義される、抗体産生に関与する原発性の液性免疫不全の診断記録があり、IgG 補充療法を必要とする者

スクリーニング期：治験開始前に投与されていた IVIG (3~4 週あたり約 0.2~0.6 g/kg) 又は既承認 SCIG (1 週あたり約 0.05~0.2 g/kg) と同じ用法・用量で IVIG 又は既承認 SCIG を最長 13 週間投与。その後、適格性が確認された被験者については、スクリーニング期での IVIG 又は既承認 SCIG の最終投与の 1 週間後に治療期に移行。

治療期：第 1 期と第 2 期から構成された。

第 1 期：10%IgG の用量は、治験開始前に投与されていた IgG の 1 週相当量に投与間隔週数を乗じた量とした。投与間隔は初回は 1 週間、2 回目は 2 週間とし、Q3W の場合は 3 回目投与から、Q4W の場合は 3 回目投与 3 週後の 4 回目から、それぞれ第 2 期に移行。rHuPH20 の用量は IgG 1g あたり 80 U とし、10%IgG の投与前 10 分以内に皮下投与。

第 2 期：10%IgG の用量は、治験開始前に投与されていた IgG の 1 週相当量に投与間隔週数を乗じた量とし、治験開始前に静脈内投与を受けていた被験者では治験開始前の投与間隔で、治験開始前に皮下投与を受けていた被験者では治験担当医師及び被験者の判断に基づき、Q3W 又は Q4W で 24 週間皮下投与。rHuPH20 の用量は IgG 1g あたり 80 U とし、10%IgG の投与前 10 分以内に皮下投与。

本試験には 16 例が組み入れられ、治験薬の投与を受けた 16 例全例が最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。評価可能な血清中 IgG トラフ濃度が 1 つ以上得られており、治験実施計画書からの重大な逸脱又は血清中 IgG トラフ濃度解析結果に影響を及ぼす事象が認められなかった 16 例が PK 解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、第 2 期のトラフ濃度評価期間（第 2 期期間中の後半 12 週間）における血清中 IgG トラフ濃度とされた。スクリーニング期最後の 2 時点及び第 2 期最後の 3 時点から得られた血清中 IgG トラフ濃度を表 39 に示す。血清中 IgG トラフ濃度は、本剤投与前と本剤投与後で概ね同程度であった。第 2 期のトラフ濃度評価期間の血清中 IgG トラフ濃度の幾何平均値は、Q3W で投与した被験者では 12.54~13.51 g/L、Q4W で投与した被験者では 8.741~9.372 g/L であり、いずれの投与間隔においても、血清中 IgG トラフ濃度は第 2 期を通して安定しており、感染予防効果を示すと報告されている最低有効濃度である 5 g/L を上回っていた²⁴⁾。

表 39 スクリーニング期最後の 2 時点及び第 2 期最後の 3 時点の血清中 IgG トラフ濃度 (g/L) (PK 解析対象集団)

投与期 (治験薬)	スクリーニング期 (N=31 ^{a)})	第 2 期 (本剤) (N=41 ^{b)})
幾何平均値 [95%CI]	9.624 [8.421, 11.00]	9.494 [8.286, 10.88]
平均値±SD	9.929±2.763	9.767±2.681
中央値 [範囲]	9.68 [6.33, 18.1]	9.24 [7.27, 17.6]

N=測定検体の延べ数

a) 最後の 2 時点の合計 (Predose 1 : 16 例、Predose 2 : 15 例)

b) 最後の 3 時点の合計 (Last dose 1 : 14 例、Last dose 2 : 13 例、Last dose 3 : 14 例)

安全性について、治験薬投与後に有害事象及び副作用を発現した被験者の割合は、第 1 期では 13/16 例 (81.3%) 57 件及び 9/16 例 (56.3%) 37 件、第 2 期では 15/16 例 (93.8%) 124 件及び 11/16 例 (68.8%) 67 件であった。重篤な有害事象は、第 1 期で 1 例 2 件 (胃腸炎及び副腎機能不全)、第 2 期で 1 例 1 件 (上気道の炎症) 認められた。重篤な有害事象はいずれも治験薬との関連なしとされ、転帰は回復であった。治験中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。いずれかの投与期で 2 例以上の被験者に発現した有害事象及び副作用を表 40 に示す。

²⁴⁾ J Allergy Clin Immunol. 2006; 117: 525-53

表 40 2 例以上に発現した有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	第 1 期 (16 例)				第 2 期 (16 例)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
発熱	5 (31.3)	14	4 (25.0)	10	5 (31.3)	26	5 (31.3)	21
上咽頭炎	3 (18.8)	3	0	0	3 (18.8)	8	0	0
注入部位紅斑	2 (12.5)	6	2 (12.5)	6	2 (12.5)	12	2 (12.5)	12
注入部位腫脹	2 (12.5)	4	2 (12.5)	4	1 (6.3)	6	1 (6.3)	6
注射部位紅斑	2 (12.5)	4	2 (12.5)	4	2 (12.5)	7	2 (12.5)	7
注射部位疼痛	2 (12.5)	4	0	0	2 (12.5)	7	1 (6.3)	1
頭痛	2 (12.5)	3	2 (12.5)	3	1 (6.3)	1	0	0
注入部位疼痛	2 (12.5)	2	2 (12.5)	2	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (12.5)	3	0	0
COVID-19	0	0	0	0	2 (12.5)	2	0	0
口腔ヘルペス	1 (6.3)	1	0	0	2 (12.5)	2	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	2 (12.5)	2	1 (6.3)	1

MedDRA 26.0

7.4.5 国内第Ⅲ相試験 (TAK-771-3005 試験、実施期間 2022 年 9 月～実施中 (データカットオフ日 : 2022 年 11 月 15 日))

本試験は TAK-771-3004 試験の延長試験であり、TAK-771-3004 試験を完了した 2 歳以上の PID 患者を対象に、本剤を長期皮下投与したときの安全性、有効性及び PK を検討する非盲検非対照試験が国内 9 施設で実施された。

本試験は、先行する TAK-771-3004 試験と同じ投与量及び投与間隔で本剤の皮下投与が継続された。

本試験には先行する TAK-771-3004 試験を完了した 16 例中 15 例が組み入れられ、15 例全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団とされた。

本試験の主要な目的は、本剤の日本人被験者に対する長期安全性の評価とされた。データカットオフ時点で、14/15 例 (93.3%) に 183 件の有害事象が発現し、そのうち本剤との関連ありとされた有害事象は 8/15 例 (53.3%) に 73 件認められた。2 例以上の被験者に発現した有害事象及び副作用を表 41 に示す。

表 41 2 例以上に発現した有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
発熱	6 (40.0)	18	2 (13.3)	13
COVID-19	5 (33.3)	6	0	0
注射部位疼痛	4 (26.7)	22	3 (20.0)	3
上咽頭炎	4 (26.7)	9	0	0
注射部位紅斑	3 (20.0)	18	3 (20.0)	18
注入部位紅斑	2 (13.3)	12	2 (13.3)	12
注入部位腫脹	2 (13.3)	8	2 (13.3)	8
上気道感染	2 (13.3)	6	0	0
下痢	2 (13.3)	2	0	0
インフルエンザ	2 (13.3)	2	0	0
節足動物咬傷	2 (13.3)	2	0	0

MedDRA 26.0

重篤な有害事象は、4/15 例 (26.7%) に 7 件 (副腎機能不全 2 件、下痢、炎症性腸疾患、COVID-19、関節脱臼及び低血糖各 1 件) 認められたが、いずれの重篤な有害事象も本剤との関連なしとされ、全て転帰は回復であった。1 例が投与部位紅斑及び注射部位紅斑により治験中止に至った。死亡例は認めら

れなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、本申請の臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本剤の目的とする適応症は、無又は低ガンマグロブリン血症であり、これらの疾患は、B細胞系の発達や成熟B細胞機能の阻害等を要因とする抗体産生不全を主徴とした免疫不全症である。これらの疾患は、主に、単一遺伝子異常に起因する原発性免疫不全症候群（PID）と、栄養不良や血液腫瘍等の影響で二次的に生じる続発性免疫不全症（SID）に大別される。無又は低ガンマグロブリン血症患者では、体内の免疫グロブリン（Ig）が量的に不足しており感染症の罹患リスクが増大するため、予防的治療として、静注又は皮下注によるIgG補充療法を行い、血清中Igを増加させることで感染症罹患リスクを低減させることが重要な治療とされている。

海外で実施した3試験（160603試験、160902試験及び161503試験）では、IgG製剤の臨床評価に関するEMAのガイドライン^{25,26}及びFDAのガイダンス²⁷に準じ、有効性の主要評価項目としてVASBIの平均発現頻度を評価した。国内では、IgG補充療法を必要とするPID患者数は限られており、VASBIを指標とする検証的試験の実施は困難であったこと、血清中IgGトラフ濃度と感染症発現には有意な負の相関がみられていること（Clin Immunol. 2010; 137: 21-30）等から、国内TAK-771-3004試験の主要評価項目は血清中IgGトラフ濃度とした。国内外の臨床試験成績について、血清中IgGトラフ濃度に加え、VASBI、PK及びPDを指標に比較した結果等から、海外試験成績を日本人における本剤の有効性及び安全性の評価に用いることは可能と考え、これら第Ⅲ相試験を含む海外6試験及び国内2試験を評価資料とした臨床データパッケージを構築した。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明に加えて、無又は低ガンマグロブリン血症を呈する患者の疫学的背景、治療方針等は国内外で同様であること、日本人及び非日本人の本剤のPKに明らかな差はないことから（6.R.1）、民族的要因が本剤の有効性及び安全性へ影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。したがって、有効性については、主にVASBIを評価した海外3試験（160603試験、160902試験及び161503試験）を中心に評価し、国内TAK-771-3004試験（VASBIは副次評価項目）の結果等も併せて評価する。

また、血清中IgGトラフ濃度は、用法・用量、投与経路等が異なるIgG製剤の有効性を比較する際の評価指標として用いられており、感染防御能と血清中IgGトラフ濃度に一定の関連性が認められていることから（Clin Exp Immunol. 2012; 169: 172-81）、既承認IgG製剤から本剤に切り替えた後の血清中IgGトラフ濃度の推移及びPKについて、国内外の試験成績を比較し評価するという申請者の方針は受け入れ可能である。安全性については、提出された試験成績の他、海外製造販売後の安全性情報も含め評価する。

²⁵) Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration(IVIg).
EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 2

²⁶) Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration (SCIg/IMIg). EMA/CHMP/BPWP/410415/2011 rev. 1

²⁷) 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.

7.R.2 有効性について

本剤の有効性について、申請者は7.R.2.1～7.R.2.3のように説明している。

7.R.2.1 感染症の発症抑制効果について

主要評価項目として VASBI の平均発現頻度を評価した海外 3 試験（160603 試験、160902 試験及び 161503 試験）における本剤投与時の被験者 1 例当りに換算した VASBI の年間発現頻度の 99%CI 上限は、FDA のガイダンスに基づき事前に定義した閾値（1.0 件/年）を下回り、有効性が示された（7.4.1、7.4.2 及び 7.4.3 参照）。161101 試験、TAK-771-3004 試験（副次評価項目）及び TAK-771-3005 試験（探索的評価項目）の VASBI の発現頻度についても点推定値を評価した結果、海外試験と同様に 1.0 件/年を下回っていた。160603 試験、160902 試験、161503 試験、161101 試験、TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験における VASBI の被験者 1 例当りに換算した年間発現頻度の Poisson 分布最尤点推定値は表 42 のとおりであった。

表 42 各試験における被験者 1 例当りに換算した VASBI の年間発現頻度

試験 投与期	治験薬	解析対 象例数	発現 件数	VASBI の種類 ^{a)}	VASBI	
					件/年	99%CI の上限
160603 試験 最大の解析対象集団						
第 1 期	10% IgG ^{b)}	81	0	—	0.000	0.223
第 2 期	本剤 ^{c)}	81	3	細菌性肺炎、肺炎 (2 件) ^{d)}	0.037	0.067
第 1～2 期	合計	81	3	細菌性肺炎、肺炎 (2 件) ^{d)}	0.029	0.053
160902 試験 安全性解析対象集団						
安全性追跡調査期間開始前	本剤	63	2	緑膿菌性肺炎、細菌性肺炎	0.020	0.045
安全性追跡調査期間	10% IgG ^{e)}	51	0	—	0.000	0.145
全試験期間	合計	66	2	緑膿菌性肺炎、細菌性肺炎	0.015	0.034
161503 試験 最大の解析対象集団						
第 1 期	本剤	44	1	肺炎	0.216	2.21
第 2 期	本剤	43	1	細菌性肺炎	0.020	0.22
第 3 期	10% IgG ^{e)}	—	—	—	—	—
第 1～3 期	合計	44	2 ^{f)}	肺炎、細菌性肺炎	0.040	0.20
161101 試験 安全性解析対象集団						
第 1 期	本剤	37	0	—	0.000	2.121
第 2 期	本剤	36	0	—	0.000	0.605
第 3 期	10% IgG ^{e)}	26	0	—	0.000	0.712
第 1～3 期	合計	37	0	—	0.000	0.283
TAK-771-3004 試験 最大の解析対象集団						
第 1 期	本剤	16	0	—	0.00	—
第 2 期	本剤	16	0	—	0.00	—
第 1～2 期	合計	16	0	—	0.00	—
TAK-771-3005 試験 最大の解析対象集団						
全試験期間	本剤	15	0	—	0.00	—

a) MedDRA (160603 試験 : 13.1、160902 試験 : 16.0、161503 試験 : 23.0)

b) 静脈内投与

c) 第 2 期には漸増期間及び治療期間を含み、解析計画では静脈内投与期と同一の投与間隔 (Q3W 又は Q4W) で本剤を投与した期間 (治療期間) を VASBI の観察期間と設定していたため漸増期間は解析から除外されていたが、本項目には漸増期間も含めた。

d) 2 件の肺炎のうち 1 件は第 2 期の漸増期間中に発現

e) 静脈内投与又は皮下投与

f) 同一症例に発現した。

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

TAK-771-3004 試験 : 第 1 期 (本剤投与、漸増期間) 3.56 [1.44, 7.12]、第 2 期 (本剤投与、治療期間)

2.56 [1.24, 4.59]、第1～2期（本剤投与、漸増期間＋治療期間）2.74 [1.40, 4.74]
TAK-771-3005 試験：中間解析までの期間（本剤投与）2.27 [1.29, 3.65]
160603 試験：第1期（10%IgG 静脈内投与）4.51 [3.50, 5.69]、第2期（本剤投与）2.97 [2.51, 3.47]
160902 試験：安全性追跡調査期間開始前（本剤投与）2.86 [2.36, 3.43]
161503 試験：第1期（本剤投与、漸増期間）4.97 [上限 7.03]、第2期（本剤投与、治療期間）2.93 [上限 3.75]、第1～2期（本剤投与、漸増期間＋治療期間）3.12 [上限 3.95]
161101 試験：第1期（本剤投与、漸増期間）2.30 [1.11, 4.13]、第2期（本剤投与、治療期間）2.50 [1.57, 3.72]、第1～2期（本剤投与、漸増期間＋治療期間）2.45 [1.55, 3.66]

7.R.2.2 日本人における本剤の有効性について

日本人と非日本人の成績の一貫性について、申請者は以下のように説明している。

6.R.1の検討より、本剤の血清中IgGトラフ濃度を含めたPKや、PDとしての重要な感染症病原体に対する特異抗体濃度に日本人被験者と非日本人被験者には明確な差はないと考えられた。したがって、海外試験結果は、日本人における本剤の有効性を支持するものと考えられた。

国内TAK-771-3004試験及びTAK-771-3005試験における本剤投与時の被験者1例当たりに換算したVASBIの年間発現頻度の点推定値を評価した結果は、主要評価項目としてVASBIの平均発現頻度を評価した海外3試験（160603試験、160902試験及び161503試験）で規定された閾値1.0件／年を下回り、これら海外試験の結果と同様の傾向であった。

以上より、国内外のいずれの試験においても、本剤投与により治験開始前に投与されていたIVIGと同程度の血清中IgGトラフ濃度が維持されたことから、IVIGと同程度の有効性が維持されることが示唆された。

7.R.2.3 SID患者に対する本剤の有効性について

臨床試験の対象に含まれていないSID患者に対する本剤の有効性について、申請者は、海外で実施された製造販売後臨床試験（161302PASS試験及びFIGARO試験）の成績に基づき、以下のように説明している。

161302PASS試験は、EU6カ国²⁸⁾で実施された、成人のPID及びSID患者を対象とした非介入単群試験である。本試験ではPID患者97例及びSID患者7例に本剤が投与され、曝露期間の平均値（SD）はPID患者で2.95（1.449）年、SID患者で1.53（1.727）年であった。本剤投与後に発現した感染症の発現率は、PID患者で1.32件／人・年、SID患者で1.87件／人・年であり、大きな差は認められなかった。本試験では、血清中IgGトラフ濃度のデータは収集していなかった。

FIGARO試験は、EU6カ国²⁹⁾で実施された、小児を含むPID及びSID患者を対象とした前向き多施設共同観察研究である。本試験には、本剤が投与されたPID患者125例及びSID患者31例が含まれ、最大36カ月間の追跡調査が行われた。観察期間中、SID患者において急性重篤細菌感染は認められず、SID患者の血清中IgGトラフ濃度は登録時点で5.4（IQR：4.6～7.3、31例）g/L、36カ月時点で9.4（IQR：7.5～9.5、11例）g/Lであり、観察期間中は高値で推移していた（J Clin Immunol. 2023;43:1259-71, Cancers (Basel). 2023;15:4524.）。

²⁸⁾ ドイツ、オランダ、デンマーク、アイルランド、イタリア及びチェコ共和国

²⁹⁾ チェコ共和国、ドイツ、ギリシャ、イタリア、ポーランド及びスペイン

これらの結果から、PIDとSID患者間で大きな差はなく、SID患者においても血清中IgGトラフ濃度は高値が維持されたことから、SID患者に対する本剤の有効性はPID患者と同様であると考える。

機構は、7.R.2.1～7.R.2.3の申請者の説明を了承し、本剤の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について

本剤の安全性について、申請者は7.R.3.1～7.R.3.4のように説明している。

7.R.3.1 臨床試験における本剤の安全性プロファイルについて

PID患者を対象とした、国内2試験（TAK-771-3004試験及びTAK-771-3005試験）及び海外5試験（160603試験、160902試験、161101試験、161503試験及び160602試験）における本剤の曝露状況を表43に示す。国内2試験（TAK-771-3004試験及びTAK-771-3005試験）の曝露量は、160603試験及び160902試験よりも低かった。

表 43 本剤が投与された主要パートでの曝露状況

	国内試験		海外試験					
	TAK-771-3004	TAK-771-3005	160603	160902	161101	161503	160602	
本剤漸増期間								
試験パート	第1期	—	第2期 ^{a)}	—	第1期	第1期	第1群	第2群
例数	16	—	83	—	37	44	4	7
総投与回数（回）	45	—	230	—	76	126	—	
IgG 投与量（g/kg/週） 平均値（SD）	0.114 (0.038)	—	0.144 (0.052)	—	0.122 (0.027)	—	0.40～0.60 (g/kg/4週)	
投与期間（日） 中央値（範囲）	22.0 (8, 29)	—	42.0 (20, 78)	—	21.0 (3, 34)	1.38 カ月 (0.7, 1.5)	43 (8, 65)	126 (98, 130)
本剤治療期間（主に Q3W 又は Q4W 投与）								
試験パート	第2期	—	第2期 ^{b)}	安全性追跡調査期間開始前	第2期	第2期	—	
例数	16	15	81	63	36	43	—	
総投与回数（回）	102	169	1129	1600	106	633	—	
IgG 投与量（g/kg/週） 平均値（SD）	0.115 (0.039)	0.116 (0.040)	0.155 (0.053)	0.156 (0.051)	0.123 (0.025)	—	—	
投与期間（日） 中央値（範囲）	141.0 (140, 163)	224.0 (141, 505)	366.0 (42, 507)	669 (60, 729)	83.5 (16, 169)	13.49 カ月 (1.0, 37.3)	—	

a) 漸増期間のみ

b) 漸増投与後の本剤 Q3W 又は Q4W 投与期間

各試験における有害事象等について、投与当たりの発現状況を表44に示す。

表 44 有害事象の投与あたりの発現状況

地域		国内		海外			
試験番号		TAK-771-3004	TAK-771-3005	160603	160902	161101	161503
期間 (例数)		全期間 ^{a)} (16 例)	全期間 (15 例)	第 2 期 (漸増 期間を除く) (81 例)	安全性追跡調 査期間開始前 (63 例)	第 2 期 (36 例)	全期間 (44 例)
全ての 有害事象	例数 (%)	15 (93.8)	14 (93.3)	81 (100)	61 (96.8)	27 (75.0)	43 (97.7)
	件数	364	183	1085	1244	193	536
	投与あたりの件数	1.152	1.083	0.961	0.778	1.821	0.706
局所性の 有害事象	例数 (%)	9 (56.3)	7 (46.7)	43 (53.1)	25 (39.7)	23 (63.9)	33 (75.0)
	件数	137	79	235	165	88	202
	投与あたりの件数	0.434	0.467	0.208	0.103	0.830	0.266
全身性の 有害事象	例数 (%)	14 (87.5)	13 (86.7)	81 (100)	61 (96.8)	22 (61.1)	39 (88.6)
	件数	227	104	850	1079	105	334
	投与あたりの件数	0.718	0.615	0.753	0.674	0.991	0.440
副作用	例数 (%)	11 (68.8)	8 (53.3)	41 (50.6)	17 (27.0)	21 (58.3)	34 (77.3)
	件数	177	73	196 ^{b)}	91 ^{b)}	100 ^{b)}	336
	投与あたりの件数	0.560	0.432	0.174	0.057	0.943	0.443
重度の 有害事象	例数 (%)	4 (25.0)	3 (20.0)	15 (18.5)	12 (19.0)	1 (2.8)	3 (6.8)
	件数	7	6	21	18	2	3
	投与あたりの件数	0.022	0.036	0.019	0.011	0.019	0.004
重篤な 有害事象	例数 (%)	4 (25.0)	4 (26.7)	8 (9.9)	9 (14.3)	0	1 (2.3)
	件数	10	7	11	15	0	1
	投与あたりの件数	0.032	0.041	0.010	0.009	0	0.001

a) TAK-771-3004 試験での治験薬初回投与から TAK-771-3005 試験のデータカットオフ日までの全期間 (投与期間 (中央値 (範囲)): 422.0 (183, 694) 日)

b) 10%IgG 及び rHuPH20 両薬剤と関連あり

海外第Ⅲ相試験 (160603試験、160902試験、及び161503試験) に比べて、国内第Ⅲ相試験 (TAK-771-3004試験及びTAK-771-3005試験) では発熱の有害事象及び副作用頻度が高かった (7.4.1~5)。国内試験は被験者数が限られていたため結果の解釈に限界があるものの、国内第Ⅲ相試験 (TAK-771-3004試験及びTAK-771-3005試験) では重度の発熱の有害事象及び副作用は認めず、全て軽症又は中等症であったことから、臨床的に問題となるものではないと考えられた。また、TAK-771-3004試験は、COVID-19によるパンデミックの中、2022年1月に試験が開始されており、被験者及び医師が新たな呼吸器症状、発熱等に注意を払っており、発熱がより検知されやすい状況であった可能性がある。国内及び海外試験で認めた重篤な有害事象は全て因果関係なしとされており、その他、日本人患者特有の安全性の懸念は認められなかった。

7.R.3.2 SID 患者に対する本剤の安全性について

臨床試験の対象に含まれていないSID患者に対する本剤の安全性について、申請者は、海外で実施された製造販売後臨床試験 (161302PASS試験及びFIGARO試験) の成績に基づき、以下のように説明している。

161302PASS試験は、EU6カ国³¹⁾ で実施された、成人のPID及びSID患者を対象とした非介入単群試験である。安全性に関して、重篤な有害事象の年あたりの発現率はPID患者及びSID患者ともに0.28件/人・年であった。本剤と関連のある重篤な有害事象はPID患者における1件 (中毒性皮疹) のみであり、SID患者では認められなかった。感染症を除く非重篤な有害事象の年あたりの発現率は、PID患者で2.42件/人・年、SID患者で2.72件/人・年であった。感染症を除く本剤と関連のあるすべての非重篤な有害事象の発現率はPID患者で1.03件/人・年、SID患者で0.37件/人・年であった。本剤投与後に発現した感染症の発

現率は、PID患者で1.32件/人・年、SID患者で1.87件/人・年であり、大きな差は認めなかった。

FIGARO試験は、EU6カ国³²⁾ で実施された、小児も含むPID及びSID患者を対象とした前向き多施設共同観察研究である。SID患者における安全性に関して、登録時点において、本剤投与に関連する有害事象として、1/31例（3.2%）に注入部位の炎症、1/31例（3.2%）に頭痛が報告されたが、これら以外には本剤投与に関連する有害事象は報告されなかった。

これらの結果から、PIDとSID患者間で大きな差はなく、SID患者に対する本剤の安全性はPID患者と同様と考える。

7.R.3.3 製造販売後の安全性情報について

本剤の、海外における最初の承認日（国際誕生日：2013年5月16日）から2024年5月31日までに、市販後に本剤の投与を受けた患者数は、累計で月あたり平均 \blacksquare 例と推定されている。

海外製造販売後安全性情報（2024年5月31日時点）において、累計28036件（うち重篤は1801件）の副作用が報告された。このうちPIDの治療目的で本剤が投与された患者³⁰⁾（11857例）に18535件（重篤は1087件）、SIDの治療を目的に本剤が投与された患者³⁰⁾（892例）に1287件（重篤は57件）の報告が確認されている。累積報告件数が1%以上の有害事象を表45に示す。

また、4329件の投与過誤（重篤は9件）が3274例の患者から報告されている。最も多い事象は不適切な製品適用計画であった。

表 45 海外製造販売後における主な副作用報告状況（1%以上）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	件数	重篤件数
胃腸障害 一般・全身障害および投与部位の状態	悪心	563	27
	疲労	1078	11
	注入部位疼痛	875	3
	注入部位紅斑	816	10
	注入部位腫脹	715	7
	発熱	609	30
	倦怠感	451	10
	疼痛	416	12
	注入部位分泌	387	1
	疾患	367	10
	悪寒	310	19
	注入部位そう痒感	306	7
	感染症および寄生虫症	副鼻腔炎	328
傷害、中毒および処置合併症	不適切な製品適用計画	527	0
	適応外使用	320	0
神経系障害	頭痛	1105	45
皮膚および皮下組織障害	紅斑	310	11
	そう痒症	302	10

MedDRA 27.0

7.R.3.4 注目すべき有害事象について

申請者は、IgG製剤のクラスエフェクト、及び本剤の臨床試験でよくみられたリスクを特に注目すべき有害事象として、アナフィラキシー反応、無菌性髄膜炎、急性腎障害、血栓塞栓症、漏出を伴う注入部位反応、溶血性貧血、肝機能障害、黄疸、血小板減少、肺水腫の発現状況について以下のように説明し

³⁰⁾ 企業安全性データベースに集積した症例数であり、主に副作用等が報告された症例を集積しているため、実臨床上の投与患者数を必ずしも反映していない

ている。

① アナフィラキシー反応

IgG投与に対するアナフィラキシー反応又は重度の全身性過敏反応の既往がある患者は、アナフィラキシーのリスクがあると考えられる。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として報告されている（J Clin Immunol. 2000; 20: 77-82）。

臨床試験（TAK-771-3004試験、TAK-771-3005試験、160603試験、160902試験、161101試験及び161503試験、以下特記ない場合はこの6試験）の本剤投与期間において、アナフィラキシー反応関連事象³¹⁾は報告されなかった。

② 無菌性髄膜炎

無菌性髄膜炎はIgG投与と関連して発現することが報告されている（Ann Intern Med. 1994; 121: 259-62）。臨床試験では無菌性髄膜炎³²⁾は報告されなかった。

③ 急性腎障害

本剤はスクロースを含まないが、IgG投与を受けた患者、特にスクロース含有製剤の投与を受けた患者で重度の腎障害が報告されている（Immunol Res. 2007; 38: 122-32、Autoimmun Rev. 2007; 6: 257-9）。臨床試験では急性腎障害³³⁾は報告されなかった。

④ 血栓塞栓症

IVIg投与患者では、血液粘度の上昇等により、血栓塞栓症の発現が報告されている（Transfusion. 2014; 54: 2553-65）。160603試験で血栓塞栓症関連事象³⁴⁾が1例認められた。当該被験者では、中等度の血栓症1件及び重度の血栓症1件が認められ、そのうち、中等度の血栓症1件は、重篤、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は回復したが後遺症ありであった。また、重度の血栓症1件は、非重篤、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断され、転帰は軽快であった。

⑤ 漏出を伴う注入部位反応

本剤は投与1回あたりの10%IgGの注入量が2～8 mL/kgと皮下注製剤としては多く、rHuPH20の投与により一度に大量の皮下投与を可能にしている。rHuPH20の投与が不十分な場合、rHuPH20の投与後速やかに10%IgGを投与しなかった場合、速い投与速度で本剤を投与した場合、投与順の過誤、注射針の挿入角度が浅すぎる又は皮膚組織に対して短すぎる針を使用した場合等において、皮下組織内の圧力上昇による漏出を伴う注入部位反応の発現のおそれがある。また、局所硬結のリスクが増加し、注入ポンプ圧の上昇により紅斑及び疼痛による血管迷走神経反射が生じるおそれもある。さらに、漏出によりIgG投与が不十分となることで、期待する効果が得られない可能性も考えられる。臨床試験において、注入部位反応関連事象³⁵⁾は、TAK-771-3004試験で9/16例（56.3%）、TAK-771-3005試験で7/15例（46.7%）、160603試験で37/83例（44.6%）、160902試験で25/63例（39.7%）、161101試験で29/37例（78.4%）、及び161503試験で32/44例（72.7%）に報告された。また、局所性有害事象は、TAK-771-3004試験で58件（0.395件/回）、TAK-771-3005試験で79件（0.467件/回）、160603試験の第2期（漸増期間を除く）で235件（0.208件/回）、160902試験の安全性追跡調査期間移行前で165件（0.103件/回）、161101試験で168件（第1期で80件（1.053件/回）、第2期で88件（0.830件/回））、161503試験で202件（0.266件/回）報告された。

31) MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応」（狭域）に該当する PT

32) MedDRA PT「無菌性髄膜炎」

33) MedDRA SMQ「急性腎不全」（狭域）に該当する PT

34) MedDRA SMQ「塞栓及び血栓」（狭域）に該当する PT

35) MedDRA HLT「注入部位反応」又は「注入部位反応」に該当する PT

局所性の重篤な有害事象は認められなかった。

⑥ 溶血性貧血

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

臨床試験の本剤投与期間において、溶血性貧血関連事象³⁶⁾は、160603試験で1/83例（1.2%）、160902試験で4/63例（6.3%）、及び161101試験で3/37例（8.1%）に報告された。160603試験の第2期において報告されたクームス試験陽性1例1件は非重篤な事象であり、重症度は軽度、10%IgGと関連ありと判断され、転帰は回復であった。160902試験の安全性追跡調査移行前で報告された4例4件（クームス試験陽性（2例2件）、直接クームス試験陽性（1例1件）及び溶血（1例1件））はいずれも非重篤な事象で、重症度は軽度であった。クームス試験陽性の1件は治験薬と関連なしと判断され、転帰は不明であった。クームス試験陽性の他の1件及び直接クームス試験陽性の1件は10%IgGと関連あり、溶血の1件はrHuPH20と関連ありと判断され、いずれも転帰は回復であった。161101試験の第1期及び第2期ではヘモジデリン尿症が3例3件報告され、そのうち、第1期の1例1件は治験薬と関連なし、第2期の2例2件はrHuPH20及び10%IgGの両薬剤と関連ありと判断された。これらはいずれも非重篤な事象であり、重症度は軽度又は中等度であった。転帰は第2期の1件が不明であり、それ以外の2件は回復であった。

⑦ 肝機能障害、黄疸

IgG製剤において肝機能障害、黄疸が発現することが知られている。臨床試験では、肝機能障害、黄疸関連事象³⁷⁾は160902試験で1例、161101試験で1例、161503試験で1例報告された。160902試験の安全性追跡調査移行前において報告された肝機能検査異常1例1件は、重症度は軽度、非重篤、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。161101試験の第2期で報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各1例1件（同一被験者で発現）は、重症度は軽度、非重篤、10%IgG及びrHuPH20の両薬剤と関連ありと判断され、転帰は回復であった。161503試験の第1期で報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加1例1件は、重症度は軽度、非重篤、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった。

⑧ 血小板減少

IgG製剤において血小板減少が発現することが知られている。臨床試験では血小板減少関連事象³⁸⁾は、160902試験で1/63例（1.6%）、161101試験で1/37例（2.7%）に報告された。160902試験の安全性追跡調査期間移行前において報告された血小板減少症1例1件は、重症度は軽度、非重篤、治験薬と関連なしと判断され、転帰は不明であった。161101試験の第2期で報告された血小板減少症1例1件は、重症度は軽度、非重篤、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。

⑨ 肺水腫

IgG製剤に含まれる抗HLA抗体や抗好中球抗体が非心原性肺水腫を引き起こす可能性が報告されている（Lancet. 2013; 382: 984-94、Blood. 2013; 121: 2013-28）。臨床試験では肺水腫関連事象³⁹⁾は報告されなかった。

これらの注目すべき有害事象①～⑨について、海外製造販売後安全性情報（2024年5月31日まで）にお

³⁶⁾ MedDRA SMQ「溶血性障害」（広域）に該当するPT

³⁷⁾ 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

³⁸⁾ 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」

³⁹⁾ MedDRA HLT「肺水腫」に該当するPT、PT「輸血関連急性肺障害」

ける発現状況は表46のとおりであった。

表 46 海外製造販売後安全性情報における特に注目すべき有害事象の発現状況

報告件数 ^{a)}	全体	重篤 ^{b)}	非重篤 ^{b)}	因果関係 ^{b)}		治療目的 ^{c)}	
				あり	なし	PID	SID
アナフィラキシー反応	67	67	0	39	28	50	3
無菌性髄膜炎	84	83	1	67	17	62	0
急性腎障害	80	78	2	9	71	60	4
血栓塞栓症	329	282	47	83	246	235	16
注入部位反応・漏出	7324	112	7212	5447	1877	4894	340
溶血性貧血	22	19	3	14	8	11	1
肝機能障害、黄疸	197	77	120	66	131	147	6
血小板減少	75	43	32	20	55	47	4
肺水腫	24	22	2	5	19	18	0

MedDRA 27.0

- a) 全体の報告件数は治療目的がPID又はSID以外の報告を含む。個別症例安全性報告の報告要件である4条件（報告者、患者、被疑薬、副作用）を満たさない症例を含む。
 b) 重篤／非重篤、因果関係あり／なしの報告件数は全体の報告件数に対する内訳。
 c) PID及びSIDがともに治療目的として報告された報告は重複して集計した。

以上、本剤の臨床試験及び海外製造販売後安全性情報の発現状況を確認した結果、既存IgG製剤の安全性と比し明確な差異は認められなかった。これらの事象は既存IgG製剤と同様に添付文書において注意喚起を行う。

なお、その他のリスクとして、rHuPH20に対する抗体の発現及び弱毒生ワクチンに対する反応の変化が考えられる。rHuPH20に対する抗体の発現は、海外第Ⅲ相試験において抗rHuPH20結合抗体陽性例が認められたものの、中和抗体の発現は認められず、抗rHuPH20抗体の発現と有害事象との関連性は現時点までに認められていない（6.R.2参照）。

また、弱毒生ワクチンに対する反応の変化は、受動抗体の移行によるものであることが知られており、IgG製剤の投与により、6週間から3カ月間程度、麻疹、おたふくかぜ、風疹、水痘などの弱毒生ワクチンの効果が得られないおそれがあることから、添付文書において注意喚起を行う。

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

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の臨床的位置付けについて、申請者は以下のように説明している。

PID や SID といった免疫不全者に対する予防的治療として、静注又は皮下注による IgG 補充療法が国内外で広く行われている。特に、皮下注製剤は、小児や高齢者等の静脈アクセスが困難な患者にも投与可能であり、在宅治療を希望する患者にも適しているため、PID 患者において好まれているという報告がある（J Allergy Clin Immunol. 2004;114:936-42）。しかし、従来の皮下注製剤では、単一の投与部位に注入できる容量が限られていること等から、静注製剤では Q3W 又は Q4W 投与が可能であるのに対し、皮下注製剤では 1 又は 2 週間隔と頻回な投与と、複数部位への投与が必要であるという課題があった。そのため、本剤では、rHuPH20 を事前に投与することによって、IgG の拡散と吸収を促進させ、IgG の投与容量を増やすことで投与部位を少なくし、静脈内投与と同程度の投与量及び投与頻度での皮下投与を可能とした。ただし、本剤は皮下注製剤としては注入量が多く（2～8 mL/kg）、一度に大量の投与を可能としているため、注入部位反応や投薬手順の誤り（投薬過誤）には注意する必要がある。

国内外の臨床試験の結果、試験開始前に使用していたIVIGと同程度の血清中IgGトラフ濃度が維持で

きたことから、本剤は、既存のSCIGと同様に、IgG補充が必要な無又は低ガンマグロブリン血症の治療における選択肢の一つとして位置付けられると考える。

無又は低ガンマグロブリン血症には、PIDと他の疾患や特定の薬剤等の外的要因に起因するSIDが含まれる。SID患者を対象とした本剤の臨床試験は実施していないが、7.R.2.3及び7.R.3.2で説明したように、海外製造販売後臨床試験等によればSID患者に対する本剤の有効性及び安全性はPID患者と同様であることが示されていることから、原疾患（PID又はSID）にかかわらず、無又は低ガンマグロブリン血症を呈する患者を本剤の投与対象とすることは可能と考える。

機構は、本剤の効能・効果を、申請時の効能・効果（案）のとおり「無又は低ガンマグロブリン血症」とすることは受入れ可能と判断した。また、臨床的位置づけについては、以下のように考える。

本剤は既承認SCIGより1回に高用量（容量）の投与が可能であり、投与間隔をQ4Wまで延ばせる。また投与部位数を減らせることから、利便性の向上が期待できる。ただし、適切な手順で2バイアルを投与する必要があるため、使用に際しては投薬過誤等の防止に注意することが重要である（7.R.5参照）。

以上より、本剤は、無又は低ガンマグロブリン血症に対するIgG補充療法における治療の選択肢の一つになるものと考ええる。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 用法・用量の設定根拠について

用法・用量の設定根拠について、申請者は以下のように説明している。

① rHuPH20の用量（80 U/g IgG）について

rHuPH20（80 U/g IgG）の用量は、海外第I/II相試験（160602試験、7.2.1参照）の以下の検討結果等を踏まえ設定された。本試験では、10%IgGは試験前のIgGの1週相当量から、rHuPH20はIgG 1gあたり150 U（150 U/g IgG）から投与を開始し、忍容性を確認しながらIgGの漸増とrHuPH20の漸減が行われた。4週相当量の10%IgGをrHuPH20 50 U/g IgGで投与可能であった症例のうち、2例においてrHuPH20を25 U/g IgGに減量したところ、副作用発現又は注入時間延長を認めた。したがって、単一投与部位への4週相当量の10%IgG投与に必要なrHuPH20は50 U/g IgGと結論づけられた。また、160602試験のrHuPH20力価（150 U/mL）から、その後の臨床試験のrHuPH20量は、最小有効用量50 U/g IgGより多く、容易に計量可能な75 U/g IgG（0.5mL）とされた（160603試験等の海外臨床試験）。その後、rHuPH20力価の変更（150 U/mLから160 U/mL）に伴い、80 U/g IgG（0.5mL投与）に変更され、161503試験、TAK-771-3004試験や最終的な製品の用量に設定された。

② 10%IgGの用量について

国内第III相試験（TAK-771-3004試験）の10%IgGは、試験開始前のIgGの1週相当量から開始され（第1期）、Q3W又はQ4Wの量まで漸増された（第2期）。試験開始前のIgG投与量は、IVIgでは3～4週間あたり約200～600 mg/kg、既承認SCIGでは1週間あたり約50～200 mg/kgである。これらの1週間相当量に、投与間隔週数を乗じた量（Q3W：約150～600 mg/kg、Q4W：約200～800 mg/kg）が投与される試験計画であった。

TAK-771-3004試験で投与されたIgG投与量の中央値（範囲）は、Q3Wで95.13（52.0, 129.6）mg/kg/週、Q4Wで121.62（55.8, 179.8）mg/kg/週と、計画された投与量の範囲内であった。血清中IgGトラフ濃度は、本剤投与前と本剤投与後で概ね同程度であり、本剤投与後はQ3WとQ4Wの間で明らかな差は認められなかった（7.4.2及び7.4.4）。また、感染性病原体別の特異抗体も、予防効果を示す最小濃度を

上回る値で推移し（6.2.1.3）、VASBI の発現頻度はガイドラインの閾値（年間発現頻度 1.0 件）を下回っていた（7.R.2.1）。

7.R.5.2 投与間隔、投与順及び漸増投与について

本剤の投与間隔は実施した臨床試験計画のとおり Q3W 又は Q4W とする。なお、安定した血清中 IgG トラフ濃度が得られていない患者や、忍容性等に懸念があると医師が判断する場合には投与間隔を狭めて投与頻度を増やすことも選択肢の一つと考えられる。

rHuPH20 は IgG 溶液中で不安定で、容量の多い IgG 製剤に必要な濃度の rHuPH20 を配合することは困難であることから、本剤は各成分を別バイアルにて組み合わせた製剤としている。rHuPH20 から 10%IgG の順で同一部位に投与する際の 2 成分の投与間隔は、以下の検討から約 10 分と設定した。

- 開発早期の臨床試験（160602 試験）の投与間隔は 5 分としたが、10%IgG の準備と投与開始に要する時間を考慮し、以降の臨床試験では 10 分以内とした。
- 用法・用量においては、rHuPH20 と 10%IgG の投与間隔を明示することで本剤が適切に投与されるよう「約 10 分」と記載している。

なお、非臨床薬理試験では最長 6 時間まで rHuPH20 の拡散促進効果が認められており（3.1.1 及び 4.2.1）、rHuPH20 投与 10 分経過後でも IgG の吸収拡散効果はあると考える。

本剤の投与は、臨床試験の設定のとおり、漸増後の目標用量の 1/3 又は 1/4 量から開始し、その後漸増する設定とした。漸増する際の具体的な投与量及び投与間隔は、用法・用量に関連する注意に目安として提示する。

なお、国内外の臨床試験では IgG 治療歴のない患者への投与は実施されていないが、海外製造販売後臨床試験（161302PASS 試験）や、複数の後方視的研究（*Immunotherapy*. 2024;16:391-403 等）において、本剤の使用実績の報告がある。いずれの報告でも、IgG 治療歴のないことに対する有効性及び安全性に関する懸念は報告されておらず、また、本剤の導入時は用量を漸増することや、本剤の投与量は治療反応及び血清中 IgG トラフ濃度を参考に調整されることから、IgG 治療歴のない患者においても、治療歴のある患者と同様の用法・用量とすることは適切と判断した。

7.R.5.3 投与速度について

本剤の投与速度について、申請者は以下のように説明している。

臨床試験において、投与部位あたりの投与速度は、最初の 2 回は体重 40kg 未満の被験者で 5 mL/時間、体重 40 kg 以上の被験者で 10 mL/時間から開始し、5～15 分ごとに漸増し、最大で体重 40 kg 未満の被験者では 80 mL/時間まで、体重 40 kg 以上の被験者では 240 mL/時間まで増加可能とされた。その後の投与では、開始時は体重 40 kg 未満の被験者で 10 mL/時間、体重 40 kg 以上の被験者で 10 mL/時間とし、最大で体重 40 kg 未満の被験者では 160 mL/時間、体重 40 kg 以上の被験者では 300 mL/時間まで増加可能と規定された。小児に対して投与速度に関連する有害事象の発現を抑える目的で、12 歳児の平均的体重に近い体重 40 kg 未満を対象に投与速度が遅く設定された。国内外の臨床試験において、投与速度に関する安全性や忍容性の懸念を認めなかったため、臨床試験で用いられた投与速度を添付文書に記載する。

7.R.5.4 在宅自己投与について

本剤の在宅自己投与について、申請者は以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験 (TAK-771-3004 試験)、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (161101 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (160603 試験、160902 試験及び 161503 試験) において、1 回以上在宅自己投与した被験者の割合及び在宅自己投与回数の割合は表 47 のとおりであった (自宅での医療従事者による投与は集計に含まない)。

表 47 1 回以上在宅自己投与した被験者の割合及び在宅自己投与回数の割合

試験番号 (投与期)	1回以上在宅自己投与した被験者の割合 ^{a)}	在宅自己投与回数の割合 ^{b)}
TAK-771-3004 (第1~2期)	56.3 (9/16)	21.1 (31/147)
160603 (第2期)	44.4 (36/81)	20.5 (231/1129)
160902 (安全性追跡調査移行前)	61.9 (39/63)	48.3 (773/1600)
161101 (第1~2期)	40.5 (15/37)	27.5 (50/182)
161503 (第1~2期)	75.0 (33/44)	37.8 (287/759)

a) % (在宅自己投与経験例数/全投与例数)

b) % (在宅自己投与回数/総投与回数)

また、161101 試験を除く 4 試験における、本剤の在宅自己投与を含めた皮下投与期間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・投与中止が行われた症例及び投与の割合を表 48 に示す。

表 48 本剤投与期間中に投与速度の減速・投与中断・投与中止した被験者及び投与の割合

試験名	投与速度の減速		投与中断		投与中止	
	% (n/N)	% (d/D)	% (n/N)	% (d/D)	% (n/N)	% (d/D)
TAK-771-3004 (第1~2期)	0 (0/16)	0 (0/147)	0 (0/16)	0 (0/147)	0 (0/16)	0 (0/147)
160603 ^{a)}	9.9 (8/81)	1.7 (19/1129)	4.9 (4/81)	0.4 (5/1129)	1.2 (1/81)	0.2 (2/1129)
160902 ^{b)}	6.3 (4/63)	1.3 (20/1600)	6.3 (4/63)	0.8 (13/1600)	1.6 (1/63)	0.1 (1/1600)
161503 (第2期)	0 (0/43)	0 (0/633)	30.2 (13/43)	2.7 (17/633)	0 (0/43)	0 (0/633)

n : 報告された例数、N : 総投与例数、d : 報告された投与回数、D : 総投与回数

a) 第2期、漸増期間は除く、b) 安全性追跡調査移行前

いずれの臨床試験においても、在宅自己投与例で非在宅自己投与例と比較して治験の中止又は重篤な有害事象の発現が多い傾向は認められなかった。なお、海外の製造販売後臨床試験 (161406PASS 試験及び 161302PASS 試験) では、161406PASS 試験の約 6 割、161302PASS 試験の約 9 割の投与が在宅自己投与であったが、本剤の長期投与において特段の安全性の懸念は認められなかった。

企業安全性データベース (20██年██月██日時点) において、投薬過誤関連事象は 3209 例 (うち重篤 8 例) に報告され、50 例以上に報告された事象のうち、投与操作や手技に関連すると考えられる事象は、製品使用の問題 (224 例)、製品使用過程における誤った技法 (94 例) 及び製品適用過誤 (60 例) 等が挙げられた。重篤事象は少なく、投与手技の逸脱に関して安全性上の重大な懸念を示唆する情報は認めなかった。なお、投与手技に関する注意喚起を実施するため、海外では投与方法 (操作方法) に関する資料を作成及び提供しており、国内でも、医療従事者及び患者向けに投与方法 (操作方法) に関する資料にて情報提供を行う。

7.R.5.5 小児への投与について

本剤の小児への投与について、申請者は以下のように説明している。

2 歳未満の小児は臨床試験の対象外であったが、企業安全性データベース (20██年██月██日時点) において、2 歳未満の症例が 44 例特定された。44 例に報告された有害事象等は 132 件 (重篤 44 件及び非重篤 88 件) で、そのうち本剤との因果関係が否定できない事象は 94 件認められた。また、転帰は回復

55 件、不明 44 件、軽快 14 件、死亡 11 件及び未回復 8 件であった。転帰死亡の事象 11 件は 2 例で報告され、それぞれ原疾患である PID 及び先天異常による影響も考えられる症例であった。これらの事象は本剤の安全性プロファイルとして既に知られている事象であったため、2 歳未満で新たな安全性上の懸念は認められなかった。

疾患特性上、実臨床においては 2 歳未満の小児への本剤使用も想定され、また、特に乳幼児においては一般的に血管径が細く皮下脂肪が厚いために、末梢血管の確保が困難な場合もあることから、皮下投与製剤である本剤は 2 歳未満の小児においても有益な治療選択肢のひとつとなると考えた。

以上の検討から申請者は、本剤の用法・用量を以下のように変更することが適切と考える。

【用法・用量】（申請時からの変更案）

ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の皮下投与完了後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。

導入時は初回用量として人免疫グロブリン G の目標投与量（投与量漸増後の用量）及びそれに相応するボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の用量の 1/3 又は 1/4 の用量を皮下投与し、その後漸増する。投与量の漸増に伴い、投与間隔も延長する。

投与量の漸増後、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として人免疫グロブリン G 1g あたり 80 単位（0.5 mL）を皮下投与し、次に、通常、人免疫グロブリン G として 150～600 mg（1.5～6 mL）/kg 体重を 3 週間に 1 回又は 200～800mg（2～8mL）/kg 体重を 4 週間に 1 回皮下投与する。

なお、患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

機構は、以上の 7.R.5 の申請者の説明及び 7.R.4 の議論を踏まえ、原疾患や年齢によらず同一の用法・用量を設定すること、患者毎に血清中 IgG トラフ濃度や臨床症状に基づき慎重に投与量及び投与間隔を調節することは受入れ可能と考える。

また、1 バイアル中に rHuPH20 と 10%IgG を配合できなかった理由は理解できるが、2 バイアルを特定の順番で投与する必要がある皮下注製剤は稀であるため、投与手順について資材等での情報提供が重要と考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

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

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

機構は、以下のように考える。

本剤は、rHuPH20の事前投与が必要で、既承認 SCIG と比べ一度に大容量の IgG の投与が行われる。本剤の臨床試験における症例数は限られており、アナフィラキシー反応、漏出を伴う注入部位反応、無菌性髄膜炎候群及び血栓塞栓症を含む本剤の安全性プロファイルを明らかにするため、本剤の使用実態下における安全性情報等を検討する製造販売後の調査を実施することは必要である。また、製造販売後の調査で得られた安全性情報については、提出された臨床試験における安全性情報との比較を含めた評価を実施し、更なる情報収集の必要性について検討することが重要である。

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

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の無又は低ガンマグロブリン血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和6年11月8日

申請品目

- [販売名] ハイキュービア 10%皮下注セット 5 g/50 mL、同 10%皮下注セット 10 g/100 mL、
同 10%皮下注セット 20 g/200 mL
- [一般名] pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射) /ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
- [申請者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和6年2月14日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議では、審査報告(1)に記載した「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

なお、rHuPH20の事前投与を要することや、1回投与容量が既存のSCIGに比し多いことを含む投与手順の複雑さに起因する投与過誤の防止のためにも、添付文書と資材を用いた手順遵守の周知徹底が重要であるとの意見が出された。機構は、本剤の手順等が理解しやすい資材を作成するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

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

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表49に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表50に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

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

表 50 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供 ・患者向け資材の作成と提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であるものの、新有効成分に該当する rHuPH20 は既承認の他社製剤に含有されており、また IgG はキュービトルとして承認済みであることから、再審査期間はキュービトルの残余期間（令和 13 年 9 月 24 日まで）と設定する。また、特定生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

無又は低ガンマグロブリン血症

（変更なし）

[用法・用量]

通常、維持用量としてはボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として ~~80 単位（0.5 mL）~~ 1g を皮下投与した後、約 10 分以内に同じ部位へ人免疫グロブリン G を皮下投与する。そして、続いて同じ部位に ~~10 分以内に~~ 10 分以内に 人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の 1/3 又は 1/4 から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。

・通常、人免疫グロブリン G として ~~200~~ 150～600 mg (~~2~~ 1.5～6 mL) /kg 体重を 3 週間に 1 回又は ~~200~~ 200～800 mg (2～8 mL) /kg 体重を 4 週間に 1 回皮下投与する。

・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1 g あたり ~~80 単位（0.5 mL）~~ 80 単位（0.5 mL） を投与する。

なお、初回用量としては維持用量の 1/3 又は 1/4 から投与を開始し、維持用量まで漸増する。患者の状態に応じて、3 週又は 4 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

（取消線部削除、下線部追記）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-τ}	Area under the concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔あたりの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	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
BVDV	Bovine viral diarrhea virus	ウシウイルス性下痢ウイルス
CAL	cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CHO 細胞	Chinese Hamster Ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CLIA	Chemiluminescent immunoassay	化学発光免疫測定法
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
C _{min}	Minimum concentration	最低濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C _{trough}	Trough concentration	トラフ値
CV	Coefficient of variation	変動係数
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECLIA	electrochemiluminescent immunoassay	電気化学発光免疫測定法
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
Fc	fragment, crystallizable	結晶性フラグメント
F1	first filial generation	交配第一世代
FDA	US Food and Drug Agency	米国食品医薬品局
HAV	Hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HBsAg	Hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
Hib	Haemophilus influenzae type b	インフルエンザ菌 b 型
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	Immunoglobulin G	ヒト/免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IU	International units	国際単位
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン製剤
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集
MF	master file	原薬等登録原簿
MMV	murine minute virus	マウス微小ウイルス

略語	英語	日本語
NZW	New Zealand White	ニュージーランド白色種
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PH20	—	別名：精子接着分子1（SPAM1）
PID	Primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PIDJ2	Primary Immunodeficiency Database in Japan ver. 2	—
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PRV	Pseudorabies virus	仮性狂犬病ウイルス
PT	Preferred term	基本語
PVB19	Human Parvovirus B19	ヒトパルボウイルス B19
Q3W	Once every 3 weeks	3 週間隔
Q4W	Once every 4 weeks	4 週間隔
Reo-3	reovirus type 3	レオウイルス 3 型
RH	Relative humidity	相対湿度
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20	ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（製剤））
RP-HPLC	reversed phase high performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
SCIG	Subcutaneous immunoglobulin	皮下注用人免疫グロブリン製剤
SD	Standard deviation	標準偏差
S/D 処理	Solvent/detergent treatment	有機溶媒／界面活性剤処理
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SID	Secondary immunodeficiency	続発性免疫不全症候群
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Terminal half-life	消失半減期
t_{max}	Time to maximal concentration	最高濃度到達時間
U	Unit	単位
VASBI	Validated acute serious bacterial infection	確認された急性重篤細菌感染
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態時の分布容積
V_z/F	apparent Volume of distribution at terminal phase	消失相におけるみかけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
X-MuLV	xenotropic murine leukemia viruses	異種指向性マウス白血病ウイルス
1 週相当量	—	前治療又は直前の試験（試験期間）における、1 週間あたりの IgG 投与量
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
キュービトル	—	キュービトル 20%皮下注 1 g/5 mL、同 20%皮下注 2 g/10 mL、同 20%皮下注 4 g/20 mL、同 20%皮下注 8 g/40 mL、同 20%皮下注 10 g/50 mL（一般的名称：pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）、武田薬品工業株式会社
副作用	—	因果関係ありとされた有害事象