目次

2.2 緒言 .....2

## 2.2 緒言

TAK-771（以下、本剤）は、無又は低ガンマグロブリン血症と診断された患者に、大量の免疫グロブリン G（IgG）の皮下投与による補充を可能にするために、Baxalta 社（現、武田薬品工業株式会社）が開発した、皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（SCIG, 10%[1]）及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 製剤（rHuPH20）から構成される組合せ製剤であり、1 包装単位に人免疫グロブリン注射液 1 バイアル（人免疫グロブリン G をそれぞれ 5 g/50 mL、10 g/100 mL 又は 20 g/200 mL 含有）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液 1 バイアル〔ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）をそれぞれ 400 単位、800 単位又は 1600 単位含有〕が含まれる。本剤は、欧州では“HyQvia”として 2013 年 5 月に、米国では“HYQVIA”として 2014 年 9 月に製造販売承認を取得し、2024 年 5 月現在、世界中の 40 ヵ国以上で承認されている。

本剤を構成する SCIG, 10%及び rHuPH20 は、それぞれ皮下注用ヒト IgG 及びヒアルロン酸分解酵素に分類される。本剤の構成成分の一つである SCIG, 10%は皮下注用ヒト IgG 製剤であり、グリシンを安定剤として含有する高濃度人免疫グロブリンである。SCIG, 10%は無又は低ガンマグロブリン血症及び細菌性感染を繰り返す患者に対する IgG 補充療法として外因性の IgG を投与することにより受動免疫を付与し、結果としてこれらの患者の生活の質（QoL）を改善させる。また、本剤のもう一つの構成成分である rHuPH20 は高度に精製された遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼである。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。447 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。rHuPH20 自体に臨床的薬効はないが、局所的に皮下組織の透過性を一時的に高め、直後に投与する SCIG, 10%の拡散と吸収を促進する。SCIG, 10%投与前に rHuPH20 を皮下に投与することによって、ヒト IgG の皮下への大量投与が可能となり、3 又は 4 週間隔での皮下投与を可能にする。

無又は低ガンマグロブリン血症は、B 細胞系の発達や成熟 B 細胞の機能が阻害されることなどが要因の抗体産生不全を主徴とする免疫不全症であり、無ガンマグロブリン血症は原発性免疫不全症候群（PID）、低ガンマグロブリン血症は 2 つのタイプ〔PID 及び続発性免疫不全症（SID）〕に大別される。PID は、液性免疫や細胞性免疫系の障害により感染症の再発を繰り返す疾患である。PID における感染症の治療や予防の選択肢としては、一般的に、標準的な抗生物質による治療とヒト IgG の補充療法が挙げられる。また、PID に加え、栄養不良、薬物、手術及び白血病や骨髄腫のような血液腫瘍などの影響で二次的に免疫不全が生じる SID に対してもヒト IgG の補充療法が使用されている。

[1] SCIG, 10%は、海外で“KIOVIG／GAMMAGARD LIQUID”の商標で承認されている静注又は皮下注用の免疫グロブリン（ヒト）注射剤10%（IGI, 10%）と同一製剤である（国内では未承認）。本モジュールでは、本剤に含まれるSCIG, 10%がIGI, 10%と同一製剤であることから、便宜上、「SCIG, 10%」を「IGI, 10%」と表記している場合がある。また、本モジュールでは、「本剤」はSCIG, 10%及びrHuPH20を意味し、「本剤の（皮下）投与」はrHuPH20皮下投与後にSCIG, 10%を皮下投与する意味で使用した。

今回の承認申請製剤である本剤は、欧州において、抗体産生障害を伴う PID、及び重度又は再発性の感染症で抗生物質による治療が無効であり、特異抗体の不全又は血清中 IgG 濃度が 4 g/L 未満であることが証明された SID に対する補充療法として承認されている。また、米国においては PID を適応症として承認されている。

申請者は本邦においても本剤の開発を行うこととし、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言を得て、[redacted]相談[redacted]、受付番号[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施〕。

PID 患者を対象とした試験

・国内第 3 相試験 2 試験〔TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験[2]〕

・海外第 3 相試験 3 試験〔160603 試験、160902 試験及び 161503 試験〕

・海外第 2/3 相試験 1 試験〔161101 試験〕

・海外第 1/2 相試験 1 試験〔160602 試験〕

健康被験者を対象とした試験

・海外第 1 相試験 1 試験〔161001 試験〕

上記の PID 患者を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験の結果から、本剤は免疫不全を有する患者に対する IgG 補充療法として有用であることが示された。本剤投与期間中、血清中総 IgG 濃度は本剤切替え前に静脈内又は皮下で投与していた用量で達成していた IgG 濃度を維持又は上回る値で推移し、長期投与時も同様の値を維持した。確認された急性重篤細菌感染（VASBI）[3]の年間発現頻度は事前に規定した関連規制ガイドラインで示された基準よりも低い値を示し、すべての感染症の年間発現頻度も他の静脈内投与や従来型皮下投与による IgG 補充療法と同様に低く、感染症予防に有効であることが示された。また、臨床的に重要である感染性病原体に対する特異抗体濃度（抗体価）は最小阻害濃度と報告されている値を十分に上回る値を維持することが示された。治療の好みの評価では、被験者の大部分が本剤皮下投与による IgG 補充療法の継続を希望したことが示された。いずれの試験においても、本剤の安全性に大きな問題は認められず、忍容性は良好であった。日本人 PID 患者における安全性プロファイルと非日本人 PID 患者における安全性プロファイルの間で臨床上問題となる大きな違いはなく、日本人に特有の安全性上の懸念事項は認められなかった。

以上より、申請者は、本剤の効能又は効果（案）を「無又は低ガンマグロブリン血症」とし、以下に示す効能・効果及び用法・用量で本剤の承認申請を行うこととした。

[2] 国内第3相継続投与試験（TAK-771-3005試験）は2024年6月時点で実施中であり、当該試験の評価は中間解析結果（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づき行った。

[3] 添付資料5.3.5.2-5（161503試験 治験総括報告書）では「VASBI」を「ASBI」と表記しているが、161503試験における「ASBI」は、160603試験等で用いている「VASBI」と同義であるため、本モジュールでは「VASBI」の表記で統一することとした。

| 効能・効果 | 用法・用量 |
|---|---|
| 無又は低ガンマグロブリン血症 | 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。<br>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。<br>· 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。<br>· 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。<br>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。 |