目次

略号一覧表 3
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 IGI, 10% 4
2.4.1.2 rHuPH20 5
2.4.1.3 IGI, 10%及び rHuPH20 併用 8
2.4.2 薬理試験 9
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 9
2.4.2.1.1 IGI, 10% 9
2.4.2.1.2 rHuPH20 10
2.4.2.2 副次的薬理試験 10
2.4.2.3 安全性薬理試験 11
2.4.2.3.1 IGI, 10% 11
2.4.2.3.2 rHuPH20 11
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用 12
2.4.3 薬物動態試験 12
2.4.3.1 吸収 12
2.4.3.1.1 IGI, 10% 12
2.4.3.1.2 rHuPH20 12
2.4.3.1.3 IGI, 10%及び rHuPH20 併用 13
2.4.3.2 分布 14
2.4.3.2.1 IGI, 10% 14
2.4.3.2.2 rHuPH20 14
2.4.3.3 代謝 14
2.4.3.4 排泄 14
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用 14
2.4.4 毒性試験 15
2.4.4.1 単回投与毒性試験 15
2.4.4.1.1 IGI, 10% 15
2.4.4.1.2 rHuPH20 15
2.4.4.2 反復投与毒性試験 15
2.4.4.2.1 IGI, 10% 15
2.4.4.2.2 rHuPH20 16
2.4.4.3 遺伝毒性試験 16
2.4.4.3.1 IGI, 10% 16
2.4.4.3.2 rHuPH20 16
2.4.4.4 がん原性試験 16
2.4.4.4.1 IGI, 10% 16

2.4.4.4.2 rHuPH20 17
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 17
2.4.4.5.1 IGI, 10% 17
2.4.4.5.2 rHuPH20 17
2.4.4.6 局所刺激性試験 18
2.4.4.6.1 IGI, 10% 18
2.4.4.6.2 rHuPH20 18
2.4.4.6.3 IGI, 10%及び rHuPH20 併用 19
2.4.4.7 その他の毒性試験 19
2.4.4.7.1 rHuPH20 19
2.4.4.8 安全域 20
2.4.5 総括及び結論 21
2.4.5.1 IGI, 10% 21
2.4.5.2 rHuPH20 22
2.4.5.3 IGI, 10%及び rHuPH20 併用 23
2.4.6 参考文献一覧 24

表

表 2.4.1-1 IGI, 10%の非臨床試験一覧 5
表 2.4.1-2 rHuPH20 の非臨床試験一覧 7
表 2.4.1-3 IGI, 10%及び rHuPH20 併用の非臨床試験一覧 9
表 2.4.4-1 rHuPH20 の毒性試験における NOAEL に基づき算出された安全域 21

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
AUC_{0-24}	Area under the concentration-time curve from dosing until the last quantifiable concentration	0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
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
CNS	Central nervous system	中枢神経系
ENP	Enteric nerve plexus	腸管神経叢
GD	Gestation day	妊娠日
HA	Human albumin	ヒトアルブミン
HED	Human equivalent dose	ヒト等価用量
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	免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%
IGI, 10% with rHuPH20 (=TAK-771)	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution with Recombinant Human Hyaluronidase PH20	免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（TAK-771）
IVR	In vivo recovery	生体内回収率
LD	Lactation day	授乳日
LD_{50}	Median lethal dose	半数致死量
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
PID	Primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PMN	Polymorphonuclear leukocytes	多形核白血球
PND	Postnatal day	生後日
PPND	Pre- and postnatal developmental	出生前及び出生後の発生
rHuPH20	Recombinant human hyaluronidase PH20	遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20
rMuHyal5	Recombinant murine hyaluronidase 5	遺伝子組換えマウスヒアルロニダーゼ 5
rMuPH20	Recombinant murine hyaluronidase PH20	遺伝子組換えマウスヒアルロニダーゼ PH20
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RNA-Seq	RNA sequencing	RNA シークエンシング
RT-(q)PCR	(Quantitative) reverse transcriptase polymerase chain reaction	（定量的）逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SCID	Severe combined immunodeficiency	重症複合免疫不全
SPAM1	Sperm adhesion molecule 1 (aka PH20)	精子接着分子 1（別名：PH20）
$t_{1/2}$	Terminal half-life	消失半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
U	Units	単位

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

TAK-771 は原発性免疫不全症候群（PID）の治療薬として開発され、免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）が 1 バイアルと、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20［rHuPH20、一般名：ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）］が 1 バイアルの計 2 バイアルで構成されている。

IGI, 10%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、補充療法として使用される。IGI, 10%は国内では未承認であるが、海外では PID 及び特定の自己免疫疾患を含む様々な免疫不全症に対する治療薬として販売（販売名：KIOVIG 又は GAMMAGARD LIQUID）されている。IGI, 10%の製造工程は、[redacted]以外、当社の国内既承認品である皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%製剤（販売名：キュービトル 20%皮下注）の製造工程と同等である。IGI, 10%はキュービトル 20%皮下注と同じ製品特性（抗体スペクトラム、分子サイズ分布、サブクラス分布など）を有している。

rHuPH20 は投与部位のゲル状ヒアルロン酸を脱重合し、皮下組織の浸透性を高める。皮膚内でのヒアルロン酸のターンオーバーは速やかであるため[1]、rHuPH20 は TAK-771 の構成成分であるヒト IgG の拡散吸収を一時的に促進する。rHuPH20 を併用投与する皮下注用製剤が海外では複数承認されており、国内ではダラキューロ配合皮下注（製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社）及びフェスゴ配合皮下注（製造販売元：中外製薬株式会社）が承認されている。

2.4.1.1 IGI, 10%

IGI, 10%の非臨床試験では、薬効薬理、安全性薬理、薬物動態（PK）、単回投与毒性、遺伝毒性及び局所刺激性を評価した。なお、いずれの試験結果もキュービトル 20%皮下注の承認申請時に提出済みである（2023 年 9 月 25 日承認）。IGI, 10%を用いた薬効薬理試験では、抗体スペクトラムを評価する in vitro 試験、in vitro オプソニン作用を評価するオプソニン食作用試験及び細菌感染に対する in vivo 防御作用を評価するマウスチャレンジ試験を実施した。安全性薬理は動物モデルを用いた一連の試験により評価した。心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への影響はイヌを用いて評価した。アナフィラキシー様反応誘発性は高血圧自然発症ラット（血圧低下作用）及びモルモット（気管支攣縮作用）を用いて評価し、血栓形成能は Wessler ウサギモデルを用いて評価した。PK はラットを用いて評価した。毒性に関しては、マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験並びにウサギを用いた局所刺激性試験を実施した。また、細菌を用いた復帰突然変異試験を実施した。

IGI, 10%の非臨床試験一覧を表 2.4.1-1 に示す。なお、特記しない限り、IGI, 10%の投与量は IgG 量で示した。

表 2.4.1-1 IGI, 10%の非臨床試験一覧

試験の種類	試験番号	試験内容	投与経路及び投与量又は投与容量	GLP	TAK-664 の CTD での添付資料番号
In vitro 効力を裏付ける試験	13437	オプソニン作用(a)（試験菌：大腸菌 O55:K59［グラム陰性菌］及び B 群連鎖球菌［グラム陽性菌］）	In vitro	非適用	4.2.1.1-1
In vivo 効力を裏付ける試験	13321 13153	マウス防御作用(a)（試験菌：肺炎桿菌［グラム陰性菌］及び肺炎球菌［グラム陽性菌］）	静脈内：約 500 mg/kg	非適用	4.2.1.1-2
安全性薬理試験	PV0300101	イヌ心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への作用(a)	静脈内：500 mg/kg	適用	4.2.1.3-1
	PV0280101	高血圧自然発症ラット血圧低下作用(a)	動脈内：1000 mg/kg	適用	4.2.1.3-2
	PV0310101	モルモット気管支攣縮作用(a)	動脈内：1000 mg/kg	適用	4.2.1.3-3
	PV0320101	ウサギ血栓形成能(a)	静脈内：500 mg/kg	適用	4.2.1.3-4
薬物動態試験	PV0290101	ラット PK(a)	静脈内：1000 mg/kg	適用	4.2.2.2-1
単回投与毒性試験	PV0330101	マウス単回投与毒性(a)	静脈内：2500、5000 及び 10000 mg/kg	適用	4.2.3.1-1
	PV0340101	ラット単回投与毒性(a)	静脈内：2000 mg/kg	適用	4.2.3.1-3
遺伝毒性試験	[redacted]-UL-0159	ネズミチフス菌復帰突然変異試験	In vitro：0.12～10 mg/plate	適用	4.2.3.3.1-1
局所刺激性試験	PV0350101	ウサギ局所刺激性(b)	静脈内、動脈内及び静脈周囲：それぞれ 10 mL、10 mL 及び 0.5 mL	適用	4.2.3.6-5

CTD：コモン・テクニカル・ドキュメント、Gamimune N 10%：免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%、GAMMAGARD S/D：IGI, 10%の先行品（凍結乾燥品）、GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、IGI, 10%：免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%、PK：薬物動態、TAK-664：キュービトル 20%皮下注
(a) GAMMAGARD S/D を比較対照として使用した。
(b) GAMMAGARD S/D 及び Gamimune N 10%を比較対照として使用した。

2.4.1.2 rHuPH20

ヒアルロン酸の構造は動物種間で共通していることから[1]、rHuPH20 の非臨床試験ではマウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びサルを使用した。rHuPH20 の投与量（mg/kg）は、rHuPH20 の平均比活性（110000 U/mg）を用いて U/kg に適宜換算した。

rHuPH20 の非臨床試験では、2 種類の世代［第 1 世代製造工程（HZ201）由来及び第 2 世代製造工程（HZ202）由来］の rHuPH20 を用いた。rHuPH20 の拡散促進作用及びその持続時間を世代間で比較する in vivo 薬理試験を実施した結果、rHuPH20（HZ201）と rHuPH20（HZ202）の機能活性に顕著な差は認められず、薬理学的特性が本質的に同等であることが示された。また、マウスに rHuPH20（HZ201）又は rHuPH20（HZ202）を静脈内投与後の PK を比較した結果、両世代の PK 特性に顕著な差は認められなかった。以上より、製造工程の世代に関係なく rHuPH20 の非臨床試験成績は TAK-771 の評価に利用可能と考えられた。また、非臨床試験で使用した rHuPH20 は、市販予定製剤と同等であることが確認されている。

rHuPH20 の効力を裏付ける試験は、マウス、ラット及びミニブタで検討した。マウスに rHuPH20 を皮内投与し、拡散促進作用を評価した。rHuPH20 皮内投与後の局所皮膚反応を評価するため、ラットで病理組織学的解析を実施した。また、ミニブタに rHuPH20 及びヒト IgG の混合液を皮下投与後、rHuPH20 の拡散促進作用及び投与部位の局所反応を評価した。安全性薬理パラメータは、サル 39 週間反復皮下投与毒性試験の一部として評価した。

マウス及びサルに rHuPH20 を皮下又は静脈内投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性を測定し、rHuPH20 の PK を評価した。また、サルを用いた 7 日間及び 39 週間反復投与毒性試験並びにマウスを用いた胚・胎児発生毒性試験でも血漿中ヒアルロニダーゼ活性を測定し、rHuPH20 のトキシコキネティクス（TK）を評価した。さらに、マウスに rHuPH20 を単回皮内投与後の組織内分布を評価した。

rHuPH20 の毒性試験として、サルを用いた 7 日間及び 39 週間反復投与毒性試験、マウスを用いた胚・胎児発生毒性用量設定及び本試験、マウスを用いた出生前及び出生後の発生（PPND）試験並びに幼若マウスを用いた毒性試験を実施した。重要な試験の投与経路は、予定臨床投与経路である皮下投与とした。サル 7 日間反復投与毒性試験では静脈内投与も併せて検討した。サル 39 週間反復投与毒性試験、マウス胚・胎児発生毒性試験並びに幼若マウス 6 週間用量設定及び 8 ヵ月間反復投与毒性試験において、抗 rHuPH20 抗体産生を評価した。

その他の毒性試験では、抗 rHuPH20 抗体が主に精巣に発現する PH20［別名：精子接着分子 1（SPAM1）］に作用する可能性が考えられたため、雌雄ウサギの受胎能、胚・胎児発生及び出生児の発達並びにマウスの PPND に対する抗 rHuPH20 抗体の影響を評価した。さらに、抗 rHuPH20 抗体の正常組織に対する交差反応性を検討するため、ウサギ及びヒト組織を用いた組織交差反応性試験を実施した。また、マウス、ウサギ及びヒトの各組織での SPAM1/PH20 遺伝子発現プロファイルを明らかにするため、（定量的）逆転写ポリメラーゼ連鎖反応［RT-(q)PCR］及び RNA シークエンシング（RNA-Seq）法を用いた遺伝子発現解析試験を実施した。

rHuPH20 の非臨床試験一覧を表 2.4.1-2 に示す。

表 2.4.1-2 rHuPH20 の非臨床試験一覧

試験の種類	試験番号	試験内容	投与経路及び投与量	GLP
効力を裏付ける試験	R08107	マウス色素拡散促進作用	皮内：0.2、2、20 U/匹	非適用
	R08104	マウス拡散促進作用及び皮下組織再構築	皮内：4 U/匹	非適用
	R09109	マウス色素拡散作用に対する抗 rHuPH20 中和抗体の影響	皮内：80 U/匹	非適用
	R09022	マウス対側色素拡散作用	皮内：0.04～1200 U/匹	非適用
	R09090	ラット局所皮膚反応性	皮内：500、1500 U/匹	非適用
	11018	ミニブタ局所皮膚反応性	皮下：2240 U/匹	非適用
	11028	ミニブタ局所皮膚反応性	皮下：2240 U/匹	非適用
薬力学的薬物相互作用	OPTIGIV10% TVR034R	IGI, 10%の生化学的特性に対する高濃度 rHuPH20 の影響	In vitro	非適用
	OPTIGIV10% TVR034RExt1	IGI, 10%の生化学的特性に対する高濃度 rHuPH20 の影響	In vitro	非適用
吸収	R09023	マウス PK	静脈内： 0.4 mg/kg	非適用
	R07060	サル PK	静脈内： 0.3、3、15 及び 30 mg/kg 皮下： 1、3、10 及び 30 mg/kg	非適用
分布	R08127	マウス組織内分布	皮内： 0.73 µg/匹	非適用
反復投与毒性試験	R08056	サル 7 日間反復静脈内及び皮下投与毒性試験	静脈内及び皮下 : 5 mg/kg	適用
	R09050	サル 39 週間反復皮下投与毒性試験	皮下：0.02、0.2 及び 2 mg/kg	適用
生殖発生毒性試験	R07046	マウス胚・胎児発生用量設定試験	皮下：1、3、10 及び 30 mg/kg	非適用
	R08176	マウス胚・胎児発生毒性試験	皮下 : 3、9 及び 18 mg/kg	適用
	R09058	マウス出生前及び出生後発生試験	皮下：3、6 及び 9 mg/kg	適用
	13123	幼若マウス 6 週間用量設定試験	皮下：1、3 及び 9 mg/kg	非適用
	13125	幼若マウス 12 週間忍容性試験	皮下：3 及び 9 mg/kg	非適用
	15028	幼若マウス 8 ヵ月間反復投与毒性試験	皮下：1 mg/kg	適用

表 2.4.1-2 rHuPH20 の非臨床試験一覧（続き）

試験の種類	試験番号	試験内容	投与経路及び投与量	GLP
その他の毒性試験	12124	ウサギ免疫感作後抗 rHuPH20 抗体反応試験	皮下／筋肉内：0.1～0.2 mg/匹 又は皮下：0.76 mg/kg	非適用
	12208	雄ウサギ受胎能試験での抗 rHuPH20 抗体の影響	皮下：0.76 mg/kg	適用
	12195	雌ウサギ出生後の評価を含む受胎能及び胚･胎児発生毒性試験での抗 rHuPH20 抗体の影響	皮下：0.76 mg/kg	適用
	12096	マウス出生前及び出生後発生試験での抗 rHuPH20 抗体の影響	皮下：3、6 及び 9 mg/kg	非適用
	12124-SR	ウサギ抗 rHuPH20 抗体の正常ウサギ組織に対する交差反応性	NA	非適用
	12058	ウサギ抗 rHuPH20 抗体の正常ヒト組織に対する交差反応性	NA	非適用
	13086	ヒト抗 PH20 抗体及び抗 rHuPH20 抗体の正常ヒト組織に対する交差反応性	NA	適用
	12196	マウス胎児、幼若動物及び成体組織での遺伝子発現解析（RT-qPCR）	NA	非適用
	12210	マウス脳梁での遺伝子発現解析（RT-PCR）	NA	非適用
	13091	ウサギ組織での遺伝子発現解析（RT-qPCR）	NA	非適用
	13116	ウサギ胎児、幼若動物及び成体組織での遺伝子発現解析（RT-qPCR）	NA	非適用
	12147	ヒト結腸 ENP での遺伝子発現解析（RT-qPCR）	NA	非適用
	12197	ヒト成人及び胎児組織での遺伝子発現解析（RT-qPCR）	NA	非適用
	14077	マウス、ウサギ及びヒトの成体／成人及び幼若動物又は胎児組織での遺伝子発現解析（RNA-Seq）	NA	非適用

ENP：腸管神経叢、GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、IGI, 10%：免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%、NA：該当なし、PH20：精子接着分子 1（別名：SPAM1）、PK：薬物動態、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、RNA：リボ核酸、RNA-Seq：RNA シークエンシング、RT-(q)PCR：（定量的）逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、U：単位

2.4.1.3 IGI, 10%及び rHuPH20 併用

rHuPH20 は局所で作用する薬剤であり、全身曝露はあってもごくわずかであることから、IGI, 10%及び rHuPH20 の併用は、単剤と異なる安全性プロファイルを示すとは考えられない。したがって、IGI, 10%及び rHuPH20 併用時の局所刺激性をウサギ、マウス及びミニブタで評価した。また、IGI, 10%及び rHuPH20 併用時の PK をウサギ及びイヌで評価した。

IGI, 10%及び rHuPH20 併用の非臨床試験一覧を表 2.4.1-3 に示す。

表 2.4.1-3 IGI, 10%及び rHuPH20 併用の非臨床試験一覧

試験の種類	試験番号	試験内容	投与経路及び 投与量又は投与容量	GLP
吸収	KU0106W01	ウサギ PK	皮下： IGI, 10% 500 mg/kg IGI, 10% 500 mg/kg 及び rHuPH20 20 又は 500 U/kg	非適用
	R06019	イヌ PK	静脈内： Carimune(a) 1000 mg/kg 皮下： Carimune(a) 1000 mg/kg のみ Carimune(a) 1000 mg/kg 及び rHuPH20 10000 U/匹（100 U/mL を 100 mL）	非適用
	R06025	イヌ PK	皮下： Carimune(a) 1000 mg/kg 及び rHuPH20 150 U/匹（1.5 U/mL を 100 mL 又は 150 U/mL を 1 mL）	非適用
局所刺激性試験	AU0206W01 (b)	ウサギ局所刺激性	皮下： rHuPH20 500 又は 5000 U/kg（0.1 又は 1 mL/kg）及び IGI, 10% 5 mL/kg	非適用
	R09131	SCID マウス局所刺激性	皮下：rHuPH20 100 U/匹（0.1 mL/匹） 及び IGI, 10% 0.1 mL/匹	非適用
	11018	ミニブタ局所皮膚反応性	皮下： rHuPH20 2240 U/匹（14 mL/匹）及びヒト IgG (10%) (c) 300 mL/匹	非適用
	11028	ミニブタ局所皮膚反応性	皮下： rHuPH20 2240 U/匹（14 mL/匹）及び IGI, 10% 300 mL/匹	非適用

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、IgG：免疫グロブリン G、IGI, 10%：免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%、PK：薬物動態、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、SCID：重症複合免疫不全、U：単位
(a) CSL Behring 社製の注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液
(b)キュービトル 20%皮下注（承認日：2023 年 9 月 25 日）の承認申請時に提出済みである（添付資料番号 4.2.3.6-4）
(c) Gamma Globulin Powder（BioMed Supply Inc.）10%溶液を使用した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1 IGI, 10%

IGI, 10%を用いて、抗体スペクトラムを評価する in vitro 試験、オプソニン作用を評価する in vitro オプソニン食作用試験及び in vivo 感染防御作用を評価するマウスチャレンジ試験を実施した。

IGI, 10%（3 ロット）を用いた抗体スペクトラム評価から、IGI, 10%は細菌及びウイルスに対して高力価で広いスペクトラムの抗体を含むことが示された[2]。

In vitro オプソニン食作用試験において、多形核白血球（PMN）による細菌食作用に対する IGI, 10%のオプソニン作用を評価した（13437 試験）。IGI, 10%は PMN による大腸菌及び B 群連鎖球菌の食作用及び殺菌作用を促進し、オプソニン作用が示された。

マウスチャレンジ試験において、IGI, 10%の全身性細菌感染に対する防御作用を評価した（13321 試験）。同試験系における GAMMAGARD S/D[1]（比較対照）及びヒトアルブミン（HA、陽性対照）の感染防御作用は 13153 試験で評価した。

マウスに各濃度の肺炎球菌又は肺炎桿菌を腹腔内投与する 18～20 時間前に IGI, 10%（約 500 mg/kg）を静脈内投与し、細菌感染に対する防御作用を感染動物の LD_{50} 値（CFU/mouse）により評価した。

IGI, 10%は、HA と比較して肺炎球菌及び肺炎桿菌の LD_{50} 値をそれぞれ約 1400 及び約 7000 倍高い細菌用量にシフトさせたことから、全身性細菌感染に対する IGI, 10%の防御作用が確認された。

2.4.2.1.2 rHuPH20

効力を裏付ける試験により、以下の結果が得られた。

- マウスに rHuPH20（0.2、2 又は 20 U/匹）を皮内投与後、色素拡散面積が用量依存的に増大した（R08107 試験）。
- マウスに rHuPH20（4 U/匹）を皮内投与後、溶媒投与群と比較して色素拡散面積が増大した。rHuPH20 の拡散促進作用は一過性であり、投与 6 時間後まで観察された後、投与 18 時間以内に皮下組織が再構築されることが示唆された（R08104 試験）。
- rHuPH20（HZ201）及び rHuPH20（HZ202）の比較では、両世代の拡散促進作用及びその後の皮下組織再構築の速度に違いは認められず、薬理学的特性は同様であることが示された（R08104 試験）。
- マウスに rHuPH20（80 U/匹）を皮内投与したときの拡散促進作用は、事前に静脈内投与した 100 μg までの抗 rHuPH20 中和抗体に影響を受けなかった（R09019 試験）。
- マウスに rHuPH20（0.04～1200 U/匹）を皮内投与したとき、対側に投与した色素の拡散面積を増大しなかったことから、rHuPH20 の拡散促進作用は局所性であることが示された（R09022 試験）。
- ラットに rHuPH20（500 及び 1500 U/匹）を皮内投与後、皮膚組織の病理学的所見は認められなかった（R09090 試験）。
- ミニブタに rHuPH20（2240 U/匹）を事前に皮下投与することにより、IGI, 10%の大量（300 mL）持続皮下投与に伴う局所反応（腫脹／硬結、皮膚血流量低下、注入圧上昇、病理組織学的変化）が軽減された（11018 及び 11028 試験）。

2.4.2.2 副次的薬理試験

IGI, 10%、rHuPH20 又は IGI, 10%と rHuPH20 の併用に関して、副次的薬理試験は実施しなかった。

[1] 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。

2.4.2.3 安全性薬理試験

2.4.2.3.1 IGI, 10%

IGI, 10%を用いてイヌの心血管系、呼吸器系及び血液凝固系に関する安全性薬理試験を実施した。また、IGI, 10%を用いて高血圧自然発症ラットでの血圧低下作用、モルモットでの気管支攣縮作用及びウサギうっ血性血栓症モデルでの血栓形成能への影響を検討した。

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

麻酔イヌに IGI, 10%を静脈内投与後の心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への影響を検討した（PV0300101 試験）。IGI, 10%は平均動脈圧、肺動脈圧、心拍出量、一回拍出量、全末梢血管抵抗、心拍数、心電図、呼吸数及び分時換気量に対して有害作用を示さなかった。全群の大部分のイヌで血小板数の減少が認められたが、播種性血管内凝固症候群を示唆する血漿フィブリノゲン濃度の低下は認められなかった。GAMMAGARD S/D（比較対照）を投与した 4 匹中 1 匹のイヌで投与後に明らかなアナフィラキシー様反応が観察された。本試験の結果から、IGI, 10%投与により心血管系、呼吸器系及び血液凝固系に明らかな影響は認められず、患者におけるアナフィラキシー様反応発現リスクは低いと考えられる。

高血圧自然発症ラット（PV0280101 試験）及びモルモット（PV0310101 試験）を用いて、IGI, 10%動脈内投与後のアナフィラキシー様反応誘発性を検討した。ラットにおけるアナフィラキシー様反応は、IGI, 10%投与動物の 11%（2/18 匹）、GAMMAGARD S/D 投与動物の 25%（3/12 匹）及び製剤緩衝液投与動物の 17%（1/6 匹）で観察された。モルモットにおけるアナフィラキシー様反応は IGI, 10%投与動物には認められなかった（0/18 匹）が、GAMMAGARD S/D 投与動物では 1 匹に陽性反応（8%、1/12 匹）が認められた。IGI, 10%及び GAMMAGARD S/D のアナフィラキシー様反応誘発性（最大肺膨張圧増加率）に統計学的有意差は検出されなかった。これらの試験結果から、IGI, 10%投与後の患者におけるアナフィラキシー様反応発現リスクは低いと考えられる。

麻酔下、Wessler うっ血性血栓症モデルウサギに IGI, 10%を静脈内投与し、血栓形成能を検討した（PV0320101 試験）。本試験では、被験物質を静脈内投与後、スコアリングシステム（最小スコア＝0、最大スコア＝4）を用いて静脈結紮部位に形成された血栓の数及び大きさを評価した。IGI, 10%は GAMMAGARD S/D より血栓形成能が低いことが示された（平均スコアの範囲：0.25～0.85 対 1.05～1.90）。以上の結果から、IGI, 10%投与後の血栓形成リスクは低いと考えられる。

2.4.2.3.2 rHuPH20

独立した安全性薬理試験は実施しなかったが、安全性薬理パラメータはカニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験（R09050 試験）の一部として評価した。

rHuPH20 の週 1 回皮下投与により最高用量である 2 mg/kg まで、CNS（一般状態観察）、心血管系（血圧、心拍数及び心電図）及び呼吸器系（呼吸数）に対する影響は認められなかった。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用

高濃度の rHuPH20 が IGI, 10%の生化学的特性に及ぼす影響を 2 試験（OPTIGIV10%TVR034R 及び OPTIGIV10%TVR034RExt1 試験）で評価し、多量のヒアルロニダーゼが IgG 分子の機能性及び完全性並びに製剤の忍容性に及ぼす潜在的な影響を検討した。rHuPH20（15 及び 1500 U/mL）は、37℃で 18 時間までのインキュベーションで IGI, 10%の生化学的特性に影響を及ぼさなかった。

IGI, 10%と rHuPH20 との併用では、rHuPH20 の作用は局所的で全身曝露は最小限であるため、単一成分の薬理学的プロファイルと異なるとは考えられず、rHuPH20 が IGI, 10%の薬理作用に影響を及ぼすことは予想されない。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

2.4.3.1.1 IGI, 10%

ラットに IGI, 10%（3 ロット）又は GAMMAGARD S/D（2 ロット）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、PK を比較した（PV0290101 試験）。生体内回収率（IVR）は IGI, 10%で 74.8%～80.1%、GAMMAGARD S/D で 69.7%～78.3%であった。IGI, 10%及び GAMMAGARD S/D の α 相の消失半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ 21.2～23.5 時間及び 22.8～23.7 時間、β 相の $t_{1/2}$ はそれぞれ 138.4～147.4 時間及び 136.7～166.4 時間であった。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。

2.4.3.1.2 rHuPH20

マウスに 2 種類の世代（HZ201 又は HZ202）の rHuPH20 を約 0.4 mg/kg（44000 U/kg）の用量で静脈内投与後の PK プロファイルを評価した（R09023 試験）。両世代とも投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性は速やかに低下し、投与 30 分後までに定量下限（0.625 U/mL）未満となり、$t_{1/2}$ は 5 分未満であった。また、その他の PK パラメータも両世代で同程度であった。さらに、用量補正した全身曝露量［0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）及び最高濃度（C_{max}）］並びに投与 1、5 及び 10 分後の血漿中濃度を比較しても両世代で顕著な差は認められなかった。

サルに rHuPH20 を 0.3、3、15 又は 30 mg/kg（33000、330000、1650000 又は 3300000 U/kg）の用量で単回静脈内投与、若しくは 1、3、10 又は 30 mg/kg（110000、330000、1100000 又は 3300000 U/kg）の用量で単回皮下投与後の PK プロファイルを評価した（R07060 試験）。ノンコンパートメントモデル及び線形及び非線形のクリアランス（CL）を考慮した 1-コンパートメントモデルの両方を用いて PK パラメータを算出した。ノンコンパートメントモデル解析の結果、静脈内投与では C_{max} は用量比例的に増加した一方で、CL が低下したことから、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}）及び $AUC_{0-\infty}$は用量比を上回る増加を示した。CL は最低用量である 0.3 mg/kg で最も大きく、用量増加に伴い低下傾向を示したことから、消失過程が飽和して非線形性を示したことが示唆された。一方、皮下投与では最低用量の 1 mg/kg 群において大部分の血漿中ヒアルロニダーゼ活性は定量下限（10 U/L）未満であった。C_{max} 及び AUC ともに 3～30 mg/kg の範囲で概ね用量比例的に増加

した。同じ投与量において、皮下投与時の C_{max} は静脈内投与時と比較して 100 倍以上低かった。1-コンパートメントモデル解析の結果、同じ投与量における静脈内及び皮下投与後の $AUC_{0-\infty}$ に基づく rHuPH20 皮下投与時のバイオアベイラビリティは 1.5%～4.0%であり、皮下投与後の全身曝露はわずかであった。

マウス胚・胎児発生試験の一環として、rHuPH20 を 3、9 又は 18 mg/kg（330000、990000 又は 1980000 U/kg）の用量で妊娠日（GD）6～15 に 1 日 1 回皮下投与し、GD 6 及び 15 の TK プロファイルを検討した（R08176 試験）。GD 6 及び 15 ともに C_{max} 及び 0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）は用量依存的に増加した。抗 rHuPH20 抗体は GD 6 の投与前では全ての動物で陰性であったが、GD 15 では全ての時点及び動物で陽性であった。

サル 7 日間反復投与毒性試験の一環として、rHuPH20 を 5 mg/kg（550000 U/kg）の用量で 1 日 1 回 7 日間反復静脈内又は皮下投与し、Day 1 及び 7 の TK プロファイルを検討した（R08056 試験）。単回及び反復投与にかかわらず、rHuPH20 を皮下投与時の全身曝露量は静脈内投与時と比較して顕著に低かった。また、TK パラメータに一貫した性差は認められなかった。

サル 39 週間反復投与毒性試験の一環として、rHuPH20 を 0.02、0.2 又は 2.0 mg/kg（2200、22000 又は 220000 U/kg）の用量で週 1 回 39 週間反復皮下投与し、Day 1、85、183 及び 267 の TK プロファイルを検討した（R09050 試験）。rHuPH20 を 0.02 又は 0.2 mg/kg で皮下投与 2 時間後の平均値は定量下限（10 U/mL）未満であったため、これらの群では TK パラメータを算出しなかった。最高用量群（2.0 mg/kg）では、血漿中ヒアルロニダーゼ活性は Day 1 から Day 85 に上昇し、雌雄ともに C_{max} は Day 85 に試験期間を通じて最高値に達した後、雌雄でそれぞれ Day 267 及び 183 に低下が認められた。Day 267 では雄の値は定量下限未満となり、雌の値も Day 1 より低値であった。AUC_{0-t} 及び C_{max} に基づく曝露量は雄と比較して雌で高値を示したが、比較するために十分な例数ではないため性差に関する明確な結論は得られなかった。抗 rHuPH20 抗体価及び中和抗体価ともに概して rHuPH20 の投与量及び反復投与に伴い増加した。rHuPH20 を 2.0 mg/kg の用量で反復投与後の曝露量と中和抗体価の関係性を評価した結果、曝露量の経時的な減少は中和抗体価の増加と相関していた。

2.4.3.1.3 IGI, 10%及び rHuPH20 併用

ウサギに IGI, 10%を 500 mg/kg の用量で単回皮下投与後のヒト IgG の PK プロファイルに対する rHuPH20 の作用を評価した（KU0106W01 試験）。rHuPH20（20 又は 500 U/kg）はいずれの PK パラメータに対しても顕著な作用を示さず、陰性対照投与群と比較して $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ に統計学的有意差は認められなかった。

イヌに Carimune［CSL Behring 社の免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%］を 1000 mg/kg の用量で単回皮下投与後のヒト IgG の PK プロファイルに対する rHuPH20 の作用を評価した（R06019 試験及び R06025 試験）。Carimune 単独皮下投与と比較して、Carimune 及び rHuPH20（100 U/mL）併用皮下投与では最高濃度到達時間（T_{max}）が 56 時間から 19 時間に短縮し、C_{max} は 9693 μg/mL から 13953 μg/mL に上昇した。両側 t 検定を実施した結果、C_{max} の差は統計学的に有意であった（$p = 0.001$）。また、Carimune 単独投与と比較して、rHuPH20（150 U/mL）のボーラス皮下投与により T_{max} が 56 時間から 32 時間に短縮したが C_{max} に顕著な増加は認められなかった。一方で、rHuPH20（1.5 U/mL）との併用投与では、Carimune 単独投与と比較

して C_{max} 及び T_{max} ともに顕著な変化は認められなかった。いずれの rHuPH20 併用群ともに AUC_{0-t} に統計学的有意差はみられなかった。

2.4.3.2 分布

2.4.3.2.1 IGI, 10%

IGI, 10%を用いた分布試験は実施しなかった。IGI, 10%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。

2.4.3.2.2 rHuPH20

マウスに rHuPH20 を 0.73 µg/匹（80 U/匹）の用量で単回皮内投与後の組織内分布を評価した（R08127 試験）。皮膚中の活性は投与 1 又は 15 分後に最高値（10.1～23.0 U/mL）に達した後に速やかに低下し、$t_{1/2}$ は 12.9 分であった。リンパ節では活性は一貫して低値（0.65～3.3 U/mL）を示した。血漿中での活性は、rHuPH20 を血管に直接投与したと疑われた 1 匹を除き、試験期間を通して全ての試料で定量下限（0.31 U/mL）未満であった。本試験の結果から、rHuPH20 の皮膚注射部位での分布は一時的であり、全身循環系への移行も認められなかった。

rHuPH20 の胎盤通過性及び乳汁移行性は検討されていない。しかしながら、ヒトに rHuPH20 を 30000 U の用量で皮下投与したとき血清中 rHuPH20 濃度は定量下限未満であり[3]、臨床での TAK-771 の rHuPH20 の用量はそれよりはるかに低いことを踏まえると（2.6.1.3 項）、TAK-771 の皮下投与により rHuPH20 が胎盤を通過又は乳汁に移行する可能性は低いと考えられる。

2.4.3.3 代謝

IGI, 10%、rHuPH20 又は IGI, 10%及び rHuPH20 を用いた代謝試験は実施しなかった。

IGI, 10%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 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、IGI, 10%及び rHuPH20 ともに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。

2.4.3.4 排泄

2.4.3.3 項に記載のとおり、生体内での IgG 及び rHuPH20 の消失機構は十分に明らかとなっているため、IGI, 10%、rHuPH20 又は IGI, 10%及び rHuPH20 を用いた排泄試験は実施しなかった。

2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用

IGI, 10%、rHuPH20 又は IGI, 10%及び rHuPH20 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。IGI, 10%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。

rHuPH20 は局所的かつ一過性に作用し、全身曝露はわずかで短時間であるため、IGI, 10%に対する吸収促進以外の薬物動態学的薬物相互作用が生じることはないと予想される。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

2.4.4.1.1 IGI, 10%

マウスに 2500、5000 及び 10000 mg/kg の IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D（注射用水に溶解して 100 mg/mL 濃度で使用）をそれぞれ 25、50 及び 100 mL/kg の容量（投与可能最大容量）で単回静脈内投与した（PV0330101 試験）。投与に関連した死亡率は、IGI, 10% 10000 mg/kg 群で約 7%（2/30 匹）並びに GAMMAGARD S/D 10000 mg/kg 群で 100%（20/20 匹）及び 5000 mg/kg 群で 40%（8/20 匹）であった。生存マウスでは、呼吸困難及び／又は行動性低下が IGI, 10% 10000 mg/kg 群で約 57%（16/28 匹）及び GAMMAGARD S/D 5000 mg/kg 群で 50%（6/12 匹）に認められた。肉眼的病理所見（容量過負荷を示唆）は、IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D の投与中又は投与後に死亡したマウスのみに認められた。この他、肺出血が計画殺動物のみに観察され、安楽殺方法（炭酸ガス吸入）に関連した所見と考えられた。マウスにおける IGI, 10%の無毒性量（NOAEL）は 5000 mg/kg であった。

ラットに IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D（注射用水に溶解して 100 mg/mL 濃度で使用）を 2000 mg/kg の用量で単回静脈内投与した（PV0340101 試験）。全動物が試験期間を通して生存した。急性毒性を示す一般状態所見として、行動性低下及び／又は呼吸困難が、GAMMAGARD S/D 投与動物のみで観察された。IGI, 10%投与後 2 週間の体重増加量に生理食塩液投与群と比較して統計学的有意差は認められなかった。剖検により、いずれの投与群においても投与に関連した所見は認められなかった。IGI, 10%の NOAEL は 2000 mg/kg であった。

2.4.4.1.2 rHuPH20

rHuPH20 を用いた単回投与毒性試験は実施しなかった。雌雄カニクイザルに rHuPH20 5 mg/kg を 7 日間反復投与した毒性試験において死亡は認められず、一般状態観察に rHuPH20 に関連した変化は認められなかった（R08056 試験）。また、雌カニクイザルに rHuPH20 を最大 30 mg/kg まで単回皮下及び静脈内投与した薬物動態試験における忍容性は良好であり、一般状態、体重、凝固検査及び血液生化学的検査に影響はみられなかった。血液学的検査では、赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少並びに網状赤血球の増加がみられたが、血漿中薬物濃度測定のための頻回採血による影響であると考えられた（R07060 試験）。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

2.4.4.2.1 IGI, 10%

IGI, 10%を用いた反復投与毒性試験は実施しなかった。ICH S6（R1）ガイドラインによると、外来性分子（即ち、細菌、ウイルスなど）を標的とするモノクローナル抗体や抗体様タンパク質については、適切な 1 種の動物種を用いた短期の安全性試験を実施することが考えられるとされている。これに従い、げっ歯類を用いて IGI, 10%の単回投与毒性試験を実施した（PV0330101 試験及び PV0340101 試験）。また、動物にヒトタンパク質を反復投与する試験では、異種タンパク質に対する抗体産生リスク及びヒトでの反応を反映しない抗原抗体反応に基づく不適合反応のリスクがある。IGI, 10%は内因性ヒトタンパク質（IgG）製剤であり、補充療法として使用されることから、臨床使用において反復投与による安全性の懸念は生じ

ないと考えられる。IGI, 10%（海外）及び他の免疫グロブリン製剤の臨床使用経験から、長期使用時の安全性が示されている。

2.4.4.2.2 rHuPH20

カニクイザルを用いた 7 日間反復投与毒性試験では、rHuPH20 を 0（溶媒対照）又は 5 mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間連日静脈内又は皮下投与した（R08056 試験）。rHuPH20 投与に関連した有害な影響は認められなかった。本試験の NOAEL は静脈内及び皮下投与のいずれも 5 mg/kg であった。

カニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験では、rHuPH20 を 0（溶媒対照）、0.02、0.2 又は 2 mg/kg の用量で週 1 回 39 週間皮下投与し、4 週間の回復期間を設定した（R09050 試験）。試験した最高用量まで被験物質に関連した毒性は認められなかった。NOAEL は 2 mg/kg であった。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

2.4.4.3.1 IGI, 10%

IGI, 10%を用いた標準的な遺伝毒性試験は実施しなかった。ICH S6（R1）ガイドラインによると、医薬品について通常実施される遺伝毒性試験の範囲と種類は、バイオテクノロジー応用医薬品に対しては適切ではなく必要とされない。内因性ヒト免疫グロブリンの補充療法において遺伝毒性作用の発現は予想されない。しかし、残留溶媒及び添加物による潜在的影響を検討するため、IGI, 10%を用いて in vitro 復帰突然変異試験のみを実施した。ネズミチフス菌株を用いた復帰突然変異試験において、100 µL/plate（10 mg/plate）の用量まで、閾値（対照群の変異コロニー数に対して、TA98 及び TA1535 株では 2.5 倍、TA97a、TA100 及び TA102 株では 1.67 倍）を超える突然変異頻度の増加は認められなかった（[redacted]-UL-0159 試験）。代謝活性化は試験結果に影響を及ぼさなかった。以上の結果から、IGI, 10%は変異原性を示さないと考えられた。

2.4.4.3.2 rHuPH20

ICH S6（R1）ガイドラインに従い、rHuPH20 について標準的な遺伝毒性試験は実施しなかった。rHuPH20 などの遺伝子組換えヒトタンパク質の安全性評価では、標準的な遺伝毒性試験は一般に必要とされない。

2.4.4.4 がん原性試験

2.4.4.4.1 IGI, 10%

IGI, 10%を用いたがん原性試験は実施しなかった。ICH S6（R1）ガイドラインに従うと、バイオテクノロジー応用医薬品に標準的ながん原性バイオアッセイを適用することは一般的に適切ではない。IGI, 10%は内因性ヒトタンパク質（IgG）製剤であり、補充療法として使用される。IGI, 10%は細菌やウイルスなどの外来分子を標的とすることから、がん原性の懸念は生じない。ICH S6（R1）ガイドラインによると、がん原性の懸念が示唆されない場合は、がん原性試験の実施は推奨されない。また、「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について（令和 5 年 3 月 10 日薬生薬審発 0310 第 1 号）」に基づくと、内因性物質を

補充療法として適用する場合、特に既に同様の医薬品で臨床経験があるような場合には、がん原性試験は一般に必要ではないとされている。免疫グロブリン製剤の臨床使用経験から、がん原性の懸念は示されていない。

2.4.4.4.2 rHuPH20

rHuPH20 を用いたがん原性試験は実施しなかった。rHuPH20 は、天然型ヒアルロニダーゼの遺伝子組換えヒトタンパク質であり、間質間隙のヒアルロン酸に作用する。ICH S6（R1）ガイドラインに従うと、バイオテクノロジー応用医薬品に標準的ながん原性バイオアッセイを適用することは一般的に適切でなく、がん原性の懸念が示唆されない場合は、がん原性試験の実施は推奨されない。動物由来ヒアルロニダーゼは 60 年以上のヒトでの使用経験があるが、これまで科学的にも臨床的にもがん原性を示唆するエビデンスはない。予定臨床用量の rHuPH20 皮下投与ではヒトにおいて意味のある rHuPH20 の全身曝露を認めないと考えられること、非臨床試験で過形成、増殖又は腫瘍に関する所見が認められないこと、ヒアルロニダーゼの広範な臨床安全性プロファイルに懸念がないことから、rHuPH20 のがん原性試験の実施は必要とされない。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

2.4.4.5.1 IGI, 10%

IGI, 10%を用いた生殖発生毒性試験及び幼若動物を用いた毒性試験は実施しなかった。ICH S6（R1）ガイドラインに基づくと、細菌、ウイルス等の外来性分子を標的とするバイオ医薬品については、生殖発生毒性試験の実施は一般に想定されない。また、動物にヒトタンパク質を反復投与する試験では、異種タンパク質に対する抗体産生リスク及びヒトでの反応を反映しない抗原抗体反応に基づく不適合反応のリスクがある。IGI, 10%は内因性ヒトタンパク質（IgG）製剤であり、補充療法として使用され、細菌、ウイルス等の外来性分子を標的とすることから、生殖発生に影響を及ぼす懸念はないと考えられる。IGI, 10%（海外）及び他の免疫グロブリン製剤の臨床使用経験から、生殖能、妊娠又は胎児及び新生児に対する有害な影響は示唆されていない。

2.4.4.5.2 rHuPH20

rHuPH20 の受胎能に及ぼす影響は、カニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験（R09050 試験）の成績に基づいて評価した。最高用量の 2 mg/kg まで雌雄受胎能への影響を示唆する所見はみられなかった。

マウス胚・胎児発生毒性試験では、rHuPH20 を 0（溶媒対照）、3、9 又は 18 mg/kg の用量で GD 6～15 に 1 日 1 回連日皮下投与した（R08176 試験）。18 mg/kg までの投与で明らかな母動物毒性は観察されず、母動物に対する NOAEL は 18 mg/kg と判断した。胎児では 9 及び 18 mg/kg 群で胎児体重減少及び後期吸収胚数の増加が認められた。したがって、胚・胎児に対する NOAEL は 3 mg/kg と判断した。催奇形性は認められなかった。

マウス PPND 試験では、rHuPH20 を 0（溶媒対照）、3、6 及び 9 mg/kg の用量で GD 6～授乳日（LD）20 に 1 日 1 回連日皮下投与した（R09058 試験）。9 mg/kg までの投与で明らかな F0 母動物毒性（一般毒性、分娩及び哺育）並びに F1 出生児の生存及び発達（性成熟、学

習・記憶、運動機能及び生殖能）に対する影響は観察されず、NOAEL はいずれも 9 mg/kg と判断した。

幼若マウス 8 ヵ月間反復投与毒性試験では、rHuPH20 を 0（溶媒対照）及び 1 mg/kg の用量で生後日（PND）7～30 に連日皮下投与し、その後は PND 129（生殖毒性評価群）又は PND 241（慢性毒性評価群）の計画殺時まで週 1 回投与した（15028 試験）。生殖毒性及び慢性毒性に関するいずれの評価項目に対しても、rHuPH20 に関連した有害所見は認められなかった。rHuPH20 を投与した全動物に抗 rHuPH20 抗体が認められ、rHuPH20 中和活性が高頻度で認められ、遺伝子組換えマウスヒアルロニダーゼ PH20（rMuPH20）及び遺伝子組換えマウスヒアルロニダーゼ 5（rMuHyal5）に対する交差反応性が認められた。

第 2 の哺乳動物種を用いた rHuPH20 の胚･胎児発生毒性試験は実施していない。ICH S5(R3) ガイドライン「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」では、2 種の哺乳類を用いて胚・胎児発生毒性試験を実施することを求めている。しかし、60 年以上にわたって動物由来のヒアルロニダーゼが他の同時投与された薬物の吸収及び分散を増加させ、皮下投与を可能とするために、臨床使用されてきた[4]。ヒトにおいて臨床的又は科学的にヒアルロニダーゼの催奇形性を示す証拠はない。さらに、rHuPH20 をヒトに予定用量で皮下投与したときの全身曝露量は検出されないと考えられる。したがって、1 種（マウス）における胚・胎児発生及び出生前及び出生後の発生に関する標準的な試験により、潜在的な催奇形性リスクは十分に評価可能であると考えられる。

2.4.4.6 局所刺激性試験

2.4.4.6.1 IGI, 10%

ウサギの耳に IGI, 10%を静脈内（10 mL）、動脈内（10 mL）又は静脈周囲（0.5 mL）投与し、局所刺激性を評価した（PV0350101 試験）。一般状態観察において、静脈内投与では投与部位に所見はみられなかったが、動脈内投与及び静脈周囲投与では軽微な刺激性変化がみられた。病理組織学的検査において、血管内皮損傷及び／又は血管周囲の炎症が認められ、概して動脈内投与及び静脈周囲投与で認められた一般状態所見を反映していた。

2.4.4.6.2 rHuPH20

rHuPH20 の局所刺激性を、カニクイザル 7 日間反復投与毒性試験の 5 mg/kg の連日静脈内及び皮下投与（R08056 試験）並びに 39 週間反復投与毒性試験の 0.02、0.2 又は 2 mg/kg の週 1 回皮下投与（R09050 試験）の結果に基づき評価した。カニクイザル 7 日間反復投与毒性試験では毒性所見が認められなかった。カニクイザル 39 週間反復投与毒性試験では、投与期間終了時の病理組織学的検査で投与部位の皮下血管周囲に投与に関連した軽微なリンパ形質細胞浸潤が認められた。細胞の大部分は形質細胞であり、少数のリンパ球も観察された。本所見は 2 mg/kg 群の全動物並びに 0.2 mg/kg 群の雄 1/4 匹及び雌 1/4 匹に認められた。回復期間終了時には 2 mg/kg 群の雄 1/2 匹に軽微な皮下血管周囲のリンパ形質細胞浸潤が認められたのみであり、回復性が示された。ヒトタンパク質を皮下投与したカニクイザルでは、皮下血管周囲のリンパ形質細胞浸潤が観察されることがあるため[5]、本所見は、rHuPH20 に関連する特異的な毒性ではなく、非特異的な局所反応と考えられた。当該所見は軽微であり、カニ

クイザルにヒトタンパク質を投与したときの一般的な反応であると考えられることから、毒性所見ではないと判断した。

マウス生殖発生毒性試験（R07046 試験、R08176 試験及び R09058 試験）の一般状態及び剖検所見より局所刺激性を評価した。これらの試験において 1～30 mg/kg の rHuPH20 を皮下投与した部位に、局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

雄ウサギを用いて抗 rHuPH20 抗体の影響を検討した生殖発生毒性試験では、rHuPH20 0.76 mg/kg の反復皮下投与により投与部位の紅斑（皮膚スコア：グレード 1～3）が一過性に観察された。紅斑は 5 回目投与後に認められ、いずれの動物でも各投与 4 日以内に消失したことから、毒性とは判断しなかった（12208 試験）。雌ウサギを用いて抗 rHuPH20 抗体の影響を検討した生殖発生毒性試験では、投与部位の皮膚スコアに rHuPH20 に関連した影響は認められなかった（12195 試験）。

2.4.4.6.3 IGI, 10%及び rHuPH20 併用

ウサギに IGI, 10%を rHuPH20 と併用反復皮下投与し、局所刺激性を検討した（AU0206W01 試験）。投与部位の病理組織学的検査では、rHuPH20 及び IGI, 10%の併用並びに IGI, 10%単独投与のいずれにも炎症反応が認められた。これはヒト IgG に対するウサギの免疫応答の結果と考えられた。rHuPH20 単独投与では、反応は認められなかったか、軽微な反応のみであった。

異種タンパク質の免疫系の影響を除外するために重症複合免疫不全（SCID）マウスに IGI, 10%を rHuPH20 と併用又は単独で反復皮下投与し、局所刺激性を評価した（R09131 試験）。IGI, 10%の反復皮下投与は、rHuPH20 との併用又は単独のいずれについても有害作用を認めず、良好な忍容性を示した。

ミニブタに IGI, 10%［又はヒト IgG（10%）］の大量持続皮下投与時の局所皮膚反応に対する rHuPH20 皮下投与の作用を評価した（11018 試験及び 11028 試験）。溶媒対照又は rHuPH20（2240 U/匹）を雌ミニブタの腹部に皮下投与後、IGI, 10%［又はヒト IgG（10%）］300 mL を同部位に持続皮下投与した。一連の試験結果から、ミニブタに rHuPH20 を事前に皮下投与することにより、IGI, 10%の大量皮下投与に伴う局所皮膚反応（腫脹／硬結、皮膚血流量低下、注入圧上昇、病理組織学的変化等）が軽減されることが示された。

2.4.4.7 その他の毒性試験

2.4.4.7.1 rHuPH20

2.4.4.7.1.1 生殖発生毒性試験における抗 rHuPH20 抗体の評価

抗 rHuPH20 抗体の影響を検討するために、雄ウサギに rHuPH20 を 0（溶媒対照）及び 0.76 mg/kg の用量で Day 1、8、15、22、29 及び 43（交配前）並びに Day 57（交配後）に皮下投与し、受胎能試験を実施した（12208 試験）。Day 44 に非投与雌ウサギと交配させた。交配前から試験終了まで抗 rHuPH20 抗体産生が認められたが、雄受胎能に抗 rHuPH20 抗体の影響は認められなかった。

抗 rHuPH20 抗体の影響を検討するために、雌ウサギを用いた出生後の評価を含む受胎能及び胚・胎児発生毒性試験を実施した（12195 試験）。雌ウサギに rHuPH20 を 0（溶媒対照）及び 0.76 mg/kg の用量で Day 1、8、15、22、29 及び 42（交配前）に皮下投与した。雌ウサ

ギは Day 44 に非投与雄ウサギと交配させ、GD 15 に rHuPH20 を追加投与した。各群の雌ウサギを帝王切開又は自然分娩コホートに均等に割り付けた。交配前から試験終了まで雌ウサギに抗 rHuPH20 抗体産生が認められた。また、母動物から移行した抗 rHuPH20 抗体が胎児及び出生児から検出された。しかし、雌受胎能、胚・胎児発生並びに出生児の発達に抗 rHuPH20 抗体の影響は認められなかった。

マウス PPND 試験（R09058 試験）での F0 母動物及び F1 世代の循環血中抗 rHuPH20 抗体の存在を確認するために実施した補足試験（12096 試験）では、妊娠マウスに rHuPH20 を 0（溶媒対照）、3、6 及び 9 mg/kg の用量で GD 6 から最長 LD 21 まで連日皮下投与した。母動物並びに妊娠後期から成熟期の胎児及び出生児に抗 rHuPH20 抗体が認められたが、F1 世代の成長、機能発達及び生殖能に影響はみられなかった。

2.4.4.7.1.2 組織交差反応性試験

抗 rHuPH20 抗体のヒト組織に対する結合性を評価するため、組織交差反応性試験を実施した。ウサギ抗 rHuPH20 抗体を用いたヒト組織交差反応性試験（12058 試験）では、ヒト精巣に強い結合が認められ、ヒト食道及び結腸の筋層内腸管神経叢（ENP）で細胞質に弱い染色がみられた。しかし、ヒト抗 rHuPH20 抗体及びヒト抗 PH20 抗体を用いたヒト組織交差反応性試験では、いずれのヒト抗体も精巣に特異的に結合することが示された（13086 試験）。

2.4.4.7.1.3 遺伝子発現解析

マウス、ウサギ及びヒトの成体／成人及び幼若動物又は胎児組織並びにマウス及びヒト初代培養細胞を用いて、SPAM1/PH20 遺伝子発現を RT-(q)PCR 及び RNA-Seq 法を用いた一連の試験により評価した（12196 試験、12210 試験、13091 試験、13116 試験、12147 試験、12197 試験及び 14077 試験）。RT-(q)PCR 法では、マウス、ウサギ及びヒトの成体／成人雄性生殖器で SPAM1/PH20 の高い発現が認められた一方、他の多くの組織での発現は低かった。RNA-Seq 法では、SPAM1/PH20 の発現はマウス、ウサギ及びヒトの成体／成人雄性生殖器のみで認められ、他の組織では認められなかった。これらの試験による様々な発生段階でのマウス、ウサギ及びヒト組織を用いた評価から、SPAM1/PH20 は主として成体／成人の雄性生殖器に発現することが確認された。

2.4.4.8 安全域

ヒトにおいて皮下投与による rHuPH20 の曝露量は定量下限未満であると考えられたことから、TAK-771 の臨床試験では血漿中ヒアルロニダーゼ活性は測定していない。そのため rHuPH20 の安全域は、毒性試験での NOAEL に基づくヒト等価用量（HED）及び予定臨床用量に基づいて算出した。算出した安全域を表 2.4.4-1 に示す。

カニクイザル 39 週間反復投与毒性試験における週 1 回の皮下投与は、ヒトで予定される用法（3 週間又は 4 週間に 1 回投与）を最も反映している。カニクイザル 39 週間反復投与毒性試験での NOAEL（2 mg/kg）は、予定臨床用量の約 4587 倍である。体表面積（換算係数 3.1）[6]に基づく HED は 0.645 mg/kg であり、安全域は少なくとも 1479 倍である。

表 2.4.4-1　rHuPH20 の毒性試験における NOAEL に基づき算出された安全域

試験の種類 （試験番号）	動物種	NOAEL （mg/kg）	HED （mg/kg）(a)	安全域(b)
反復投与毒性				
7 日間（R08056）	カニクイザル	5	1.613	3700
39 週間（R09050）	カニクイザル	2	0.645	1479
生殖発生毒性				
胚・胎児発生毒性（R08176）	マウス	母動物：18 胎児：3	1.463 0.244	3356 560
PPND（R09058）	マウス	9	0.732	1679
幼若動物を用いた試験				
8 ヵ月間（15028）	マウス	1	0.08	183

HED：ヒト等価用量、IgG：免疫グロブリン G、NOAEL： 無毒性量、PPND：出生前及び出生後の発生、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、U：単位
(a)カニクイザル及びマウスの換算係数はそれぞれ 3.1 及び 12.3 [6]
(b)ヒトの予定最高用量 0.000436 mg/kg（1 日当たりの予定最高用量 600 mg IgG/kg 及び 80 U rHuPH20/g IgG 並びに rHuPH20 の比活性 110000 U/mg に基づく）

2.4.5 総括及び結論

以下に示すとおり、IGI, 10%、rHuPH20 並びに IGI, 10%及び rHuPH20 併用の非臨床試験の結果は、日本における TAK-771 の承認申請を支持している。

2.4.5.1 IGI, 10%

In vitro 抗体スペクトラム試験において、IGI, 10%は細菌及びウイルスに対する高力価で広いスペクトラムの抗体を含むことが示された。In vitro オプソニン食作用試験において、IGI, 10%は PMN による大腸菌及び B 群連鎖球菌の食作用及び殺菌作用を促進し、オプソニン作用が示された。また、マウスチャレンジ試験において、IGI, 10%は肺炎球菌及び肺炎桿菌の全身性感染に対して防御作用を示すことが確認された。IGI, 10%の安全性薬理試験において、IGI, 10%の心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への有害作用は認められず、アナフィラキシー様反応誘発性及び血栓形成のリスクは低いと考えられた。IGI, 10%を用いた CNS 試験は実施していないが、IGI, 10%は内因性ヒトタンパク質（ヒト免疫グロブリン）製剤であり、補充療法として使用されることから、CNS に対する有害作用は予想されない。

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。

IGI, 10%の適切な高用量（投与可能最大容量まで）を用いてマウス及びラット単回投与毒性試験を実施した。マウス及びラットに IGI, 10%を静脈内投与した単回投与毒性試験において、IGI, 10%に関連した一般状態の変化及び病理組織学的所見は認められなかった。NOAEL はマウスで 5000 mg/kg、ラットで 2000 mg/kg であった。細菌を用いた復帰突然変異試験において、IGI, 10%に遺伝毒性の懸念は示されなかった。IGI, 10%に含まれる IgG は内因性ヒトタンパク質であり、補充療法として使用され、細菌、ウイルス等の外来性分子を標的としているため、IGI, 10%の作用機序から反復投与による安全性の懸念はなく、がん原性又は生殖発生に影響を及ぼす懸念もないと考えられる。ウサギを用いた IGI, 10%の静脈内、動脈内及び静脈周囲投与局所刺激性試験において良好な忍容性が示された。

2.4.5.2 rHuPH20

マウスを用いた一連の薬理試験で、皮内投与した rHuPH20 は同時投与した色素の拡散を用量依存的に促進した。rHuPH20 の拡散促進作用は一過性であり、投与後 30 分～6 時間に認められた後、投与後 6～18 時間以内に皮下組織が再構築されることが示唆された。血中の抗 rHuPH20 中和抗体は rHuPH20 皮内投与による拡散促進作用に影響を及ぼさないことが、マウスを用いた色素拡散面積の測定結果から示された。rHuPH20 を皮内投与したとき、対側に投与した色素の拡散面積を増大しなかったことから、rHuPH20 の拡散促進作用は局所性であることが示された。以上のマウスを用いた試験結果から、rHuPH20 は一過性かつ局所性に拡散促進作用を示し、皮下投与する薬剤の拡散を促進することが示された。また、局所皮膚反応性評価では、ラットに rHuPH20 を皮内投与後、投与に起因する皮膚組織の病理学的所見は認められなかった。さらに、ミニブタに rHuPH20 を事前皮下投与することにより、IGI, 10%の大量持続皮下投与に伴う局所皮膚反応（腫脹、硬結、皮膚血流量、注入圧及び皮膚粘弾性の変化等）が軽減されることが示された。

rHuPH20 の安全性薬理パラメータはサルを用いた 39 週間反復投与毒性試験の一部として評価し、最高用量である 2 mg/kg まで、CNS、心血管系及び呼吸系に対する影響は認められなかった。

薬力学的薬物相互作用試験では、高濃度の rHuPH20 は、37℃で 18 時間までのインキュベーションで IGI, 10%の生化学的特性に影響を及ぼさなかった。IGI, 10%と rHuPH20 との併用では、rHuPH20 の作用は局所的で全身曝露は最小限であるため、単一成分の薬理学的プロファイルと異なるとは考えられず、rHuPH20 が IGI, 10%の薬理作用に影響を及ぼすことは予想されない。

マウスに rHuPH20（HZ201）又は rHuPH20（HZ202）を静脈内投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性は両世代ともに速やかに低下して $t_{1/2}$ は 5 分未満であり、PK 特性に世代間で顕著な差は認められなかった。サルに rHuPH20 を単回皮下投与後の全身曝露量は 3～30 mg/kg の範囲で概ね用量比例的に増加し、バイオアベイラビリティは 1.5%～4%と低かった。また、サルに rHuPH20 を 0.02、0.2 又は 2.0 mg/kg の用量で週 1 回 39 週間反復皮下投与後、0.02 及び 0.2 mg/kg 群では試験期間を通じて血漿中ヒアルロニダーゼ活性は定量下限未満であった。2.0 mg/kg 群では長期間の反復投与によって血漿中ヒアルロニダーゼ活性の低下が認められ、中和抗体の産生が関与していると考えられた。マウスに rHuPH20 を単回皮内投与後の組織内分布を評価した結果、皮膚注射部位での分布は一時的であり、全身循環系への移行も認められなかったため、rHuPH20 は広範に分布しないと考えられた。結論として、rHuPH20 を皮下投与後の全身曝露はごくわずかであり、注射部位でのみ一過性のヒアルロニダーゼ活性が認められた。

サルを用いた 7 日間及び 39 週間反復投与毒性試験では、試験した最高用量まで被験物質に関連した毒性は認められなかった。NOAEL は、7 日間反復投与毒性試験では 1 日 1 回静脈内及び皮下投与で、いずれも 5 mg/kg であり、39 週間反復投与毒性試験では週 1 回皮下投与で、2 mg/kg であった。

生殖発生毒性については、rHuPH20 の受胎能に及ぼす影響は、サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験の成績に基づいて評価した。最高用量の 2 mg/kg まで雌雄受胎能への影響を示唆する所見は認められなかった。マウス胚・胎児発生毒性試験では、18 mg/kg までの投与で

明らかな母動物毒性は観察されず、母動物に対する NOAEL は 18 mg/kg と判断した。胎児では 9 及び 18 mg/kg 群で胎児体重減少及び後期吸収胚数の増加が認められた。したがって、胚・胎児に対する NOAEL は 3 mg/kg と判断した。催奇形性は認められなかった。マウス PPND 試験では、母動物及び F1 世代の NOAEL はいずれも最高用量の 9 mg/kg であった。幼若マウスを用いた 8 ヵ月間反復投与毒性試験では、1 mg/kg の投与で、生殖毒性及び慢性毒性に関するいずれの評価項目に対しても、rHuPH20 に関連した有害所見は認められなかった。

全般的に、これらの試験では、試験した最高用量まで忍容性が良好であった。

rHuPH20 の独立した局所刺激性試験は実施しなかったが、皮下投与によるサル反復投与毒性試験並びにマウス及びウサギ生殖発生毒性試験に基づき、局所刺激性を評価した。これらの試験において投与部位に局所刺激性を示す毒性所見は認められなかった。

その他の毒性試験として、雌雄ウサギの受胎能、胚・胎児発生及び出生児の発達並びにマウスの PPND に対する抗 rHuPH20 抗体の影響を評価した。雄ウサギを用いた受胎能試験並びに雌ウサギを用いた出生後の評価を含む受胎能及び胚・胎児発生毒性試験において、抗 rHuPH20 抗体は、交配前から試験終了まで、成熟ウサギで高い抗体価を示した。雌ウサギ試験では、母動物から移行した抗 rHuPH20 抗体が胎児及び出生児から検出された。しかし、雌雄受胎能、胚・胎児発生並びに出生児の発達に抗 rHuPH20 抗体の影響は認められなかった。マウス PPND 試験での F0 母動物及び F1 世代の循環血中抗 rHuPH20 抗体の存在を確認するために実施した補足試験では、母動物並びに妊娠後期から成熟期までの胎児及び出生児に抗 rHuPH20 抗体が認められたが、F1 世代の成長、機能発達及び生殖能に影響はみられなかった。

ヒト抗 PH20 抗体及び抗 rHuPH20 抗体のヒト組織に対する結合性を評価した組織交差反応性試験では、精巣に特異的な結合が認められた。また、マウス、ウサギ及びヒトの成体／成人及び幼若動物又は胎児組織を用いた遺伝子発現解析で、SPAM1/PH20 は主として成体／成人の雄性生殖器に発現することが確認された。

2.4.5.3 IGI, 10%及び rHuPH20 併用

IGI, 10%の PK プロファイルに対する rHuPH20 の作用を評価するため、ウサギに rHuPH20 又は陰性対照である等張食塩水を前処置として単回皮下投与した直後、IGI, 10%を単回皮下投与した。その結果、rHuPH20 の前処置はいずれの PK パラメータにも影響を及ぼさなかった。また、Carimune［CSL Behring 社の注入用免疫グロブリン（ヒト）10%溶液］の PK プロファイルに対する rHuPH20 の作用を評価するため、イヌに Carimune を様々な用量の rHuPH20 と併用又は非併用で単回皮下投与した。その結果、Carimune 単独皮下投与と比較して、Carimune 及び rHuPH20（100 U/mL）併用皮下投与では T_{max} の短縮及び C_{max} の増加が認められた一方、rHuPH20（150 U/mL）との併用では T_{max} の短縮のみで C_{max} の増加は認められず、rHuPH20（1.5 U/mL）との併用投与では C_{max} 及び T_{max} ともに変化は認められなかった。いずれの rHuPH20 併用群ともに AUC_{0-t} にて統計学的有意差は認められなかった。

以上のとおり、非臨床 PK 試験では rHuPH20 が併用薬の吸収を促進する作用は明確に認められなかった。この理由として、皮膚構造の種差や、健康な動物の PK は TAK-771 の対象である免疫不全患者における低ガンマグロブリン血症の状況を反映していないと予想されることなどが挙げられる。一方、臨床では rHuPH20 の併用によって IgG 皮下投与時のバイオアベイラビリティを約 20%増加させることが報告されている[7]。

ウサギに IGI, 10%を rHuPH20 との併用で反復皮下投与し、局所刺激性を検討した。投与部位の病理組織学的検査では、rHuPH20 及び IGI, 10%の併用並びに IGI, 10%単独投与のいずれにも炎症反応が認められた。これはヒト IgG に対するウサギの免疫応答の結果と考えられた。rHuPH20 単独投与では、反応は認められなかったか、軽微な反応のみであった。

異種タンパク質の免疫系への影響を除外するために SCID マウスに IGI, 10%を rHuPH20 との併用で反復皮下投与し、局所刺激性を評価した。IGI, 10%の反復皮下投与は、rHuPH20 との併用又は単独のいずれについても有害作用を認めず、良好な忍容性を示した。

ミニブタを用いて、300 mL（1 ヵ月の臨床投与量に相当）の IGI, 10%［又はヒト IgG（10%）］を皮下投与したときの局所皮膚反応に対する rHuPH20 の影響を検討した。rHuPH20 を事前に皮下投与することにより、IGI, 10%の大量皮下投与に伴う局所皮膚反応（腫脹／硬結、皮膚血流量低下、注入圧上昇、病理組織学的変化等）が軽減されることが示された。

2.4.6 参考文献一覧

[1] Hascall V, Esko JD. Hyaluronan. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Stanley P, Hart GW, Aebi M, et al., editors. Essentials of Glycobiology. Chapter 16 Hyaluronan. 3rd ed. Cold Spring Harbor (NY). Published online: 2017; doi: 10.1101/glycobiology.3e.016.

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

[3] Kirschbrown WP, Wynne C, Kågedal M, Wada R, Li H, Wang B, et al. Development of a Subcutaneous Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab: Results From the Phase Ib Dose-Finding Study. J Clin Pharmacol. 2019;59(5):702-16.

[4] Bookbinder LH, Hofer A, Haller MF, Zepeda ML, Keller GA, Lim JE, et al. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics. J Control Release. 2006;114(2):230-41.

[5] Carbonatto M, Yu P, Bertolino M, Vigna E, Steidler S, Fava L, et al. Nonclinical safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of atacicept. Toxicol Sci. 2008;105(1):200-10.

[6] FDA CDER. Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. July 2005.

[7] Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, Gupta S, Puck J, Engl W, et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(4):951-7.e11.