目次

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 2.5.6-1
2.5.7 参考文献 2.5.7-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
ASBI	acute serious bacterial infection〔急性重篤細菌感染〕
AUC	area under the concentration versus time curve〔濃度－時間曲線下面積〕
$AUC_{0-\tau}$	area under the concentration-time curve over a dosing interval〔投与間隔あたりの濃度－時間曲線下面積〕
CGD	chronic granulomatous disease〔慢性肉芽腫症〕
CI	confidence interval〔信頼区間〕
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy〔慢性炎症性脱髄性多発神経根神経炎〕
CL/F	apparent total clearance〔見かけの全身クリアランス〕
C_{max}	maximum concentration〔最高濃度〕
C_{min}	minimum concentration〔最低濃度〕
cSCIG	conventional subcutaneous immunoglobulin〔従来型皮下注用免疫グロブリン〕
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CVID	common variable immunodeficiency〔分類不能型免疫不全症〕
EMA	European Medicines Agency〔欧州医薬品庁〕
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions
EQ-5D-3L	EuroQol 5 dimensions 3-level
F1	ratio of AUC〔AUC 比：160601 試験で算出した「IGI, 10%を静脈内投与したときの血清中総 IgG 濃度の $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値」に対する「IGI, 10%を皮下投与したときの血清中総 IgG 濃度の $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値」の比〕
F2	ratio of AUC〔AUC 比：160603 試験で算出した「IGI, 10%を静脈内投与したときの血清中総 IgG 濃度の $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値」に対する「rHuPH20 併用下で IGI, 10%を皮下投与したときの血清中総 IgG 濃度の $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値」の比〕
FDA	Food and Drug Administration〔米国食品医薬品局〕
GCP	Good Clinical Practice〔医薬品の臨床試験の実施の基準〕
HIV	human immunodeficiency virus〔ヒト免疫不全ウイルス〕
HLT	high level term〔高位語〕
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〕
Ig	immunoglobulin〔免疫グロブリン〕
IgA	immunoglobulin A〔免疫グロブリン A〕
IgG	immunoglobulin G〔免疫グロブリン G〕
IgM	immunoglobulin M〔免疫グロブリン M〕
IGI, 10%	immune globulin infusion (human), 10% solution〔免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%〕
IUIS	International Union of Immunological Societies〔国際免疫学会連合〕
IVIG	intravenous immunoglobulin〔静注用免疫グロブリン〕
LQI	Life Quality Index〔治療満足度〕
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
MMN	multifocal motor neuropathy〔多巣性運動ニューロパチー〕
PEDS-QL	Pediatric Quality of Life Inventory
PID	primary immunodeficiency〔原発性免疫不全症候群〕
PK	pharmacokinetic〔薬物動態〕
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency〔医薬品医療機器総合機構〕
PT	preferred term〔基本語〕
QoL	quality of life〔生活の質〕

略号	略していない表現又は説明
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20〔遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（製剤）〕
SCID	severe combined immunodeficiency〔重症複合免疫不全症〕
SCIG	subcutaneous immunoglobulin〔皮下注用免疫グロブリン〕
SCIG, 10%	subcutaneous immune globulin, 10% solution〔皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
SE	standard error〔標準誤差〕
SF-36	Short-Form 36
SID	secondary immunodeficiency〔続発性免疫不全症〕
SMQ	Standardised MedDRA Query〔MedDRA 標準検索式〕
T_{max}	time to maximum concentration〔最高濃度到達時間〕
TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9〔薬物治療の満足度に関する質問票〕
VASBI	validated acute serious bacterial infection〔確認された急性重篤細菌感染〕
WAS	Wiskott-Aldrich syndrome〔ウィスコット・アルドリッチ症候群〕
XLA	X-linked agammaglobulinemia〔X 連鎖無ガンマグロブリン血症〕

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

TAK-771（以下、本剤）は、皮下注用免疫グロブリン（ヒト）10%製剤（SCIG, 10%）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る。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開発された。

本剤の構成成分の一つである rHuPH20 を SCIG, 10%の投与前に皮下投与することによって、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。それにより、ヒト免疫グロブリンの皮下への大量投与が可能となり、3 又は 4 週間隔での IgG の皮下投与を可能にする。

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ており、2024 年 5 月現在、世界中の 40 ヵ国以上で承認されている。また、本剤は、慢性炎症性脱髄性多発神経根神経炎（CIDP）及び多巣性運動ニューロパチー（MMN）に関する適応症についても、並行して本邦での開発を進めている。

なお、本剤のもう一つの構成成分である 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。

2.5.1.2 薬理学的分類

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、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、これらの患者の生活の質（QoL）を改善させることを目的として投与される。SCIG, 10%はヒト血漿の大規模なプールからガンマグロブリンを抽出して製造される。製造工程中に幅広い検査が行われており、感染を引き起こす可能性のある感染性病原体の曝露の評価として、血漿ドナーをスクリーニングし、特定の感染マーカーについて供血を検査することで製剤による感染の伝播リスクを低減している。また、広範なウイルスバリデーション検査により本剤のウイルス除去及びウイルス伝播の低減が確認されており、安全性上のリスクを最小限にしている。なお、本邦では、SCIG,10%の濃度違い製剤であるキュービトル 20%皮下注の製造販売承認を 2023 年 9 月に取得済みである。

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。rHuPH20 自体に臨床的薬効はないが、皮下組織において他の高分子の侵入や拡散を防ぎ組織のタンパク質の分布や移動を調節しているヒアルロン酸の二糖単位の繰返し構造を切断し、一時的にヒアルロン酸を解重合することにより皮下組織局所の透過性を一過性に高め、直後に投与する SCIG, 10%の拡散と吸収を促進する。rHuPH20 は、本邦

ではダラキューロ配合皮下注及びフェスゴ配合皮下注の一有効成分として承認されている。本剤でも、ダラキューロ配合皮下注及びフェスゴ配合皮下注と同様に米国ハロザイム社から提供される rHuPH20 を使用する。

2.5.1.3 本剤開発の医学的意義及び科学的根拠

2.5.1.3.1 目的適応症

本剤の国内での製造販売承認において目的としている適応症は「無又は低ガンマグロブリン血症」である。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る。無又は低ガンマグロブリン血症の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、血清中の Ig がほとんど消失している場合を「無ガンマグロブリン血症」、血清中 Ig が低下した場合を「低ガンマグロブリン血症」と呼ぶ。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。

2.5.1.3.1.1 原発性免疫不全症候群

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。また、これらの患者では、悪性腫瘍や自己炎症、自己免疫疾患を伴うことがあることが知られている[1]。PID は希少疾患と考えられていたが、最近の推定で世界では 1,200 人に 1 人（10 万人あたり約 83 人に相当）が罹患しているとも報告されている[2][3]。過去 20 年間に PID の患者数は増加している[4]。近年、障害を受けた免疫細胞（好中球、T 細胞又は B 細胞など）のタイプや部位により多くの異なる疾患が確認され、遺伝子変異として 300 以上の先天性遺伝子異常が報告されている[5]-[9]。

国際免疫学会連合（IUIS）の専門家委員会により PID は病態、遺伝子欠損又は免疫機能の状態に基づき 10 のカテゴリーに分類されている[8]。PID の主な原疾患として、X 連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）、分類不能型免疫不全症（CVID）、選択的免疫グロブリン A（IgA）欠損症、重症複合免疫不全症（SCID）、慢性肉芽腫症（CGD）、ウィスコット・アルドリッチ症候群（WAS）、X 連鎖高免疫グロブリン M（IgM）症候群、胸腺低形成症候群（ディ・ジョージ症候群）、選択的 IgG サブクラス欠損症、毛細血管拡張性運動失調症、白血球接着不全症及び補体欠損症などがある。

国内において 2018 年に実施された疫学調査では、PID の有病率は 10 万人に 2.2 人と報告されている[10]。しかしながら、この有病率は米国や欧州に比して低い[11][12]。一方、1 年間で出生児 1 万人あたり約 1 人の割合で発生しているとの報告[13][14]もあり、この低い発生率は、PID として分類された疾患の違い[15]などにより過少評価されている可能性があると考えられる。国内における患者の年齢分布は 15 歳以下が 42.8%を占め、この割合は欧州の調査で報告された 16 歳以下の割合（46.6%）とほぼ同程度である[16][17]。また、PID の分類で、国内で最も一般的なものは抗体産生不全（約 40%）であり、貪食細胞欠損／数の著減、機能欠損又は両方の先天性欠損がこれに続く。主な原疾患は XLA、CGD、CVID、選択的 IgG サブクラス欠損症や選択的 IgA 欠損症などである[17]。

2.5.1.3.1.2 続発性免疫不全症

SID は、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疾患で、PID より多くの患者でみられる[18]。低ガンマグロブリン血症の多くは SID であると考えられ[19]、これらの患者でも PID と同様に感染リスクが増大するが、原疾患自体によって免疫不全症の状態が異なり、発症する感染症も多彩なものとなる。

2.5.1.3.2 現行の治療

PID や SID といった免疫不全症患者の感染症に対する治療として、一般的に標準的な抗生物質による治療が行われており、予防的な治療としてはヒト IgG による補充療法が選択されている。IgG 補充療法は B 細胞障害を有する患者に対する主たる治療法であり、複合免疫不全症を有する患者に対しても支持療法としての役割は大きい[13][20]。IgG 補充療法は、主に静注又は皮下注により行われている[21]。また、疾患の本態に対する治療としては、骨髄や幹細胞移植があり、最近では遺伝子治療も治療の選択肢の一つとなっている[4][8][22][23][24]。

PID に対する治療を目的として、開発初期の製剤を用いて皮下注によるヒト IgG 補充療法が Bruton によって報告されたが[25]、開発初期の製剤を用いた IgG 補充療法は主に筋注で行われていた。しかしながら、筋注では局所の疼痛があること、大量投与できないこと、速効性に欠けるなどの使用上の制約が多かった。その後、これらの初期の筋注製剤の欠点を克服した非完全分子型の静注製剤による静脈内投与の有効性が報告された[26]。1980 年代初頭以降、完全分子型 IgG からなる静注用の高純度ヒト Ig 製剤が開発され、PID に対する標準治療となった。ヒト Ig 製剤は主に静注で使用されているのが現状であるが、過去数年の間に、本邦でもヒト IgG の皮下投与が増えつつある。皮下投与では IgG は主に週 1 回投与されるために、血中 IgG トラフ濃度は、静注製剤を月 1 回投与したときと比べ高い値を示すことが報告されている[27][28][29]。

海外では、IgG を 10%～20%含有する皮下注製剤が承認され、臨床で使用されている。国内では、皮下注製剤として、無又は低ガンマグロブリン血症及び CIDP による運動機能低下の進行抑制に対してヒト IgG を 20%含有する“ハイゼントラ 20%皮下注“が、無又は低ガンマグロブリン血症に対してヒト IgG を 20%含有する“キュービトル 20%皮下注“が承認されており、いずれも無又は低ガンマグロブリン血症に対して週 1 回又は 2 週間に 1 回の皮下投与の用法で使用されている。

本剤は、欧米を含む世界 40 ヵ国以上で承認されており（2024 年 5 月時点）、欧州及び米国において認められている効能・効果は以下のとおりである。

欧州：成人、小児及び青年（0～18 歳）における以下の補充療法

・抗体産生障害を伴う PID

・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

*肺炎球菌多糖及びポリペプチド抗原ワクチンに対する IgG 抗体価が 2 倍以上の上昇を達成しない状態と定義される。

米国：

・成人及び 2 歳以上の小児における PID の治療（CVID、XLA、先天性無ガンマグロブリン欠乏血症、ウィスコットーアルドリッチ症候群、及び SCID が含まれるが、これらに限定されない）

・成人における CIDP の神経筋障害及び機能障害の再発抑制を目的とした維持療法

2.5.1.3.3 医学的意義

皮下投与によるヒト IgG 補充療法は PID 患者において有効かつ安全で、忍容性も認められている[30]。IgG の皮下投与では、静脈内投与に比べ、血清中 IgG 濃度のピーク値が低くなることから[31][32]、全身性副作用の発現リスクの低減が期待できる。さらに、皮下注製剤による治療は小児や高齢者などの静脈アクセスの確保が困難な患者[21][33][34]にも投与が可能であることや、自己投与が可能であることから在宅治療を希望する患者に適している[33][35]。PID 患者において在宅治療は広く受け入れられており、在宅治療により日常生活に支障を来すことが少なくなり、患者は自立心が向上し、疾患や障害を感じにくくなったことが報告されている[36]-[39]。また、成人及び小児の PID 患者において、皮下投与により健康関連 QoL 及び治療満足度が改善したこと、投与方法として皮下投与が好まれているということが報告されている[37][40][41]。

しかしながら、皮下投与は、単一の投与部位に注入できる容量が限られていること、静脈内投与に比べてバイオアベイラビリティが低く IgG の増量が必要となるケースもあることが主な欠点とされている。これらの欠点により、静注製剤では 3 又は 4 週間隔での投与であるのに対し、皮下注製剤では 1 又は 2 週間隔と頻回な投与が必要であり、さらに複数の部位に投与する必要がある[42][43][44]。

本剤は、rHuPH20 により一時的に皮下投与時の IgG の拡散と吸収を促進するという、既存の皮下注製剤とは異なる特徴を有する製品である。rHuPH20 の事前投与により、IGI, 10%皮下投与時の投与部位への投与容量を増やし投与部位を少なくするとともにバイオアベイラビリティを改善し、静脈内投与時と同程度の用量及び投与頻度で IGI, 10%を皮下投与することを可能にする。本剤は IGI, 10%及び rHuPH20 を一品目の組合せ製剤とすることで、rHuPH20 の投与と IGI, 10%の投与を一連の医療行為として実施できるようにしている。また、在宅での治療においても薬剤の管理及び取扱いが簡便になり、患者の利便性の向上に寄与するものと思われる。

既存の静脈内投与及び皮下投与での IgG 補充療法における主な欠点を克服した本剤は PID や SID に対する新たな治療の選択肢となり、本剤により患者の治療におけるさらなる利便性の向上が期待できるものと考えられる。

2.5.1.4 国内で予定する効能・効果及び用法・用量

効能・効果

無又は低ガンマグロブリン血症

用法・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。

上記の用法・用量において、rHuPH20 の用量は 80 単位/g 人免疫グロブリン G（80 U/g IgG）としたが、この用量は、米国の 3 施設で実施された海外第 1/2 相試験（160602 試験）における探索的な検討結果を踏まえ、設定した。160602 試験の概要、及び最終的に rHuPH20 の用量を 80 U/g IgG に決定した経緯は以下のとおりである。

海外第 1/2 相試験（160602 試験）では、16 歳以上の PID 患者を対象に、単一の投与部位に 4 週間分の IGI, 10%を良好な忍容性で皮下投与するのに必要な rHuPH20 の用量を検討した。各投与において、軽度を超える局所性の副作用を発現することなく規定量の IGI, 10%を単一投与部位に全量皮下投与できた場合、当該投与量（IGI, 10%及び rHuPH20）は忍容性があると判断することとした。

本試験では、IGI, 10%の開始用量は治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量の 1/4 量とし、rHuPH20 の開始用量は IgG 1g あたり 150 U とした。投与が忍容された場合、1 週間後に IGI, 10%を 4 週間分相当量の 1/2 量（2 週間分相当量）に増量し、rHuPH20 の用量を IgG 1g あたり 100 U に減じて投与した。IGI, 10%の 4 週間分相当量の 1/4 量が忍容されなかった場合は、1 週間後に同量の IGI, 10%と 2 倍量の rHuPH20（IgG 1g あたり 300 U）を投与した。IGI, 10%の 1/2 量が忍容された場合は、2 週間後に IGI, 10%を 4 週間分相当量の 3/4 用量（3 週間分相当量）に増量し、rHuPH20 の投与量（mL）を同量で投与して IgG 1g あたり 66.7 U に減じて投与した。IGI, 10%の 3/4 量が忍容された場合は、3 週間後に IGI, 10%の 4 週間分相当量と rHuPH20 の投与量（mL）を同量で投与して IgG 1g あたり 50 U に減じて投与した。なお、試験前は IGI, 10%を大容量で皮下投与するにあたり必要とする rHuPH20 の用量が用量依存的に増加するか不明であったため、治験実施計画書では rHuPH20 の用量は継続的に増量可能としていた。また、治験実施計画書では、4 週間分相当量の IGI, 10%に対する rHuPH20 の用量を最低 IgG 1g あたり 50 U で計画していた。複数の被験者が 4 週間分相当量の IGI, 10%に対して rHuPH20 を IgG 1g あたり 50 U の用量で投与した時に忍容されたため、試験途中で治験実施計画書を改訂し、rHuPH20 の用量を IgG 1g あたり 25 U 及び IgG 1g あたり 10 U で投与可能とする計画へ変更した。

本試験では 16 歳以上の PID 患者 11 例が試験に組み入れられ治験薬の投与を受けた。

rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%の用量として治験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量の 1/4 量を皮下投与したとき、11 例中 8 例が忍容性を示した。忍容性を示さなかった 3 例のうち、1 例が 1 回目及び 2 回目の IGI, 10%皮下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し、静脈内投与による IgG 補充療法に戻すことを希望したため試験を中止した。他の 1 例は最初の皮下投与中に軽度の胸痛を発現し、投与速度を減速した他、同日の皮下投与後にも軽度の背部痛を発現し

た。残りの 1 例は 1 回目の皮下投与実施日に中等度の頭痛及び軽度の嗜眠を発現した。1 例が試験を中止したため、IGI, 10%を 1/2 量、3/4 量及び全量を皮下投与したときの忍容性評価は 10 例で実施した。いずれの用量でも 10 例中 9 例が忍容性を示した。

IGI, 10%の 1/4 量で忍容性が認められたときの rHuPH20 の用量の算術平均値（SD）は、IgG 1g あたり 157（3.9）U であった（範囲：152～164 U）。同様に、IGI, 10%の 1/2 量、3/4 量及び全量の皮下投与で忍容性が認められたときの rHuPH20 の用量の算術平均値（SD）は、それぞれ IgG 1g あたり 103（2.8）U（範囲：99～109 U）、68（2.0）U（範囲：66～72 U）及び 51（0.9）U（範囲：49～51 U）であった。

rHuPH20 を IgG 1g あたり 50 U で皮下投与したあとに IGI, 10%の全量を皮下投与して忍容性が認められた 2 例に対し、更に rHuPH20 を IgG 1g あたり 25 U に減じて IGI, 10%の 4 週間分相当量を投与した結果、治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現し、注入時間も延長した。これにより、rHuPH20 の用量を IgG 1g あたり 25 U とした場合は、IGI, 10%の 4 週間分相当量の投与は忍容されないと判断し、単一の投与部位に 4 週間分の IGI, 10%を良好な忍容性で皮下投与するのに必要な rHuPH20 の用量は IgG 1g あたり 50 U 以上と結論づけた。

160602 試験の rHuPH20 の力価は 150 U/mL であったため、その後の臨床試験では、最小有効用量の 50 U よりも多く、容易に計量可能な 75 U/g IgG（IgG 1g あたり rHuPH20 0.5m L 投与）を rHuPH20 の投与量とし、160603 試験等の海外臨床試験では投与が行われた。

その後、rHuPH20 の規格が力価として 150 U/mL から 160 U/mL に変更されたため、容易に計量可能な（IgG 1g あたり rHuPH20 0.5 mL 投与）80 U/g IgG に変更した。その後の TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、及び最終的な製品の用量では当該用量が使用されている。

2.5.1.5 臨床開発の経緯

2.5.1.5.1 国内の臨床試験申請パッケージ

本剤の承認申請に用いた臨床試験の申請パッケージを表 2.5.1-1 に示した。

本申請では、PID 患者を対象とした国内第 3 相試験 2 試験〔TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験[1]〕、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〕及び海外第 1/2 相試験 1 試験〔160602 試験〕、並びに健康被験者を対象とした海外第 1 相試験 1 試験〔161001 試験〕の計 8 試験を評価資料として用いた。また、PID 患者を対象とした海外第 2/3 相試験 1 試験〔160601 試験〕を参考資料として用いた。160601 試験では本剤は投与していないが、IGI, 10%静脈内投与から本剤皮下投与へ切り替えた際の同等性の評価に必要な IGI, 10%静脈内投与時及び IGI, 10%皮下投与時の薬物動態データを提供する。

海外第 3 相試験である 160603 試験、160902 試験及び 161503 試験では、米国食品医薬品局（FDA）や欧州医薬品庁（EMA）のガイドラインに準じ、本剤投与中の確認された急性重篤

[1] 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。

細菌感染（VASBI）[2]の年間発現頻度を主要評価項目としたが、国内では、PID の患者数が限られていることから、VASBI の発現頻度を主要評価項目として海外試験と同程度の検出力を有する臨床試験の実施は困難と考えられた。そのため、国内第 3 相試験である TAK-771-3004 試験では、以下の理由から本剤投与期間中に血清中総 IgG トラフ濃度が維持されることで本剤の有効性を評価できると考え、これを主要有効性評価項目とした。

- 血清中総 IgG トラフ濃度は、感染症発現との間に有意な負の相関を示すことが知られており、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いる[45][46]。また、国内既承認皮下注製剤の有効性の主要評価項目としても血清総 IgG トラフ濃度が用いられている。
- 海外第 3 相試験である 160603 試験において、主要評価項目である VASBI の発現頻度は本剤投与時に関連規制ガイドラインで示された有効とされる閾値より低く、血清中 IgG トラフ濃度は IGI, 10%の静脈内投与時と本剤の皮下投与時で同程度に維持されていた。

[redacted]について、[redacted]相談[redacted]（受付番号[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）を実施した。本相談において、[redacted]について医薬品医療機器総合機構（PMDA）と合意を得た。また、本相談において PMDA から得られた助言を踏まえ[redacted]

[2] 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。

表 2.5.1-1　国内の申請で使用する臨床試験申請パッケージ及び各試験の概要

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
国内 第 3 相 TAK-771-3004 （評価） （5.3.5.2-1）	PK、安全性、忍容性及び有効性試験 日本人 PID 患者に本剤を投与したときの PK、安全性、忍容性、有効性を検討する。	日本人 PID 患者 2 歳以上	非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1（漸増期間）** rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。初回投与の 1 週後に 2 回目の投与を行い、3 週間隔投与を行う被験者はその 2 週後に Epoch 2 に移行した。4 週間隔投与を行う被験者は 2 回目投与の 2 週後に 3 回目投与を行い、その 3 週後に Epoch 2 に移行した。投与期間は 3～6 週間であった。 **Epoch 2** rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、投与期間は 24 週間とした。	· 16／15	· 血清中総 IgG トラフ濃度（Epoch 2）(a) · PK · 安全性 · 忍容性 · 有効性	2022 年 1 月～ 2023 年 8 月 日本国内の 12 施設
国内 第 3 相 TAK-771-3005 （評価） （5.3.5.2-7）	安全性、有効性及び PK 試験 日本人 PID 患者に本剤を投与したときの長期安全性を検討する。	TAK-771-3004 試験を完了した PID 患者	非盲検、 非対照、 多施設共同 継続投与	rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（TAK-771-3004 試験で用いた投与量と同じ投与量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、投与期間は、本剤が本邦で承認され、治験実施医療機関で本剤の市販製剤が入手可能となるまで継続できることとした。	15／約 10	· 長期安全性(a) · 有効性 · PK · 忍容性	2022 年 9 月～ （2024 年 6 月時点で継続中） 日本国内の 9 施設

表 2.5.1-1　国内の申請で使用する臨床試験申請パッケージ及び各試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 160603（評価） （5.3.5.2-2）	有効性、安全性、忍容性及び PK 試験 PID 患者に IGI, 10%を静脈内投与したとき、又は rHuPH20 投与後に IGI, 10%を皮下投与したときの有効性、安全性、忍容性及び PK を比較する。	PID 患者 2 歳以上	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1** · **Arm 1（160601 試験参加例）：** （Epoch 1 は省略して Epoch 2 から開始） · **Arm 2（160601 試験不参加例）：** IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量と同じ量）を 3 又は 4 週間隔で 3 ヵ月間静脈内投与した。 **Epoch 2** · **Arm 1 及び 2 共通：** rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（160601 試験又は本試験の Epoch 1 で用いた IgG 静脈内投与時の投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量の 108%）を皮下投与した。本剤の投与間隔は、最初は 1 週間とし、忍容性が示された場合は静脈内投与時の投与間隔（3 又は 4 週間隔）になるまで 1 週ずつ延長した。投与期間は 14 ヵ月とした。	87／80 （内訳） · Arm 1: 31 · Arm 2: 56	· VASBI の年間発現頻度(a) · PK · 有効性 · 安全性 · 忍容性	2008 年 12 月～ 2010 年 11 月 米国及びカナダの 15 施設

表 2.5.1-1　国内の申請で使用する臨床試験申請パッケージ及び各試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 160902（評価） （5.3.5.2-3）	安全性、忍容性及び有効性試験 PID 患者に rHuPH20 投与後に IGI, 10%を投与したときの長期安全性、忍容性及び有効性を検討する。	160603 試験を完了した PID 患者	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同 継続投与	**安全性追跡調査期間移行前** rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（160603 試験の Epoch 2 における最終用量と同じ量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、同意が得られた場合は 4 回目の投与以降を 2 週間隔とした。投与期間は被験者の 160603 試験完了時期により様々であった。 **安全性追跡調査期間移行後** rHuPH20 投与を中止したうえで、IGI, 10%を 3 若しくは 4 週間隔で静脈内投与、又は 1 週間隔で皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、直近での IgG 静脈内投与時の投与量の 1 週間あたりの等価用量に IGI, 10%の投与間隔の週数を乗じ、静脈内投与の場合はその 100%、皮下投与の場合はその 137%とした。投与期間は、安全性追跡調査期間移行直前の抗 rHuPH20 抗体価が<160 の場合は 24 週間、≥160 の場合は 48 週間とした。	66／最大 80	· 長期安全性 · 忍容性 · 有効性 · PK	2010 年 7 月～ 2013 年 8 月 米国 11 施設

表 2.5.1-1　国内の申請で使用する臨床試験申請パッケージ及び各試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 3 相 161503（評価） （5.3.5.2-5）	有効性、安全性、忍容性、免疫原性及び PK 試験 試験開始前に IgG 補充療法を受けていた小児 PID 患者において、rHuPH20 投与後に IGI, 10%を投与したときの有効性、安全性、忍容性、免疫原性及び PK を検討する。	PID 患者 2 歳以上 16 歳未満	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1（漸増期間）** rHuPH20（約 80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。初回投与の 1 週後に 2 回目の投与を行い、3 週間隔投与を行う被験者はその 2 週後に Epoch 2 に移行した。4 週間隔投与を行う被験者は 2 回目投与の 2 週後に 3 回目投与を行い、その 3 週後に Epoch 2 に移行した。投与期間は最長 6 週間であった。 **Epoch 2** rHuPH20（約 80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、投与期間は最長 3 年間とした。 **Epoch 3** IGI, 10%を 3 若しくは 4 週間隔で静脈内投与、又は 1 週間隔で皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に IGI, 10%の投与間隔の週数を乗じ、静脈内投与の場合はその 100%、皮下投与の場合はその 137%とした。投与期間は最長 1 年間とした。	44／40	· VASBI(b)の年間発現頻度(a) · 有効性 · PK · 安全性	2017 年 9 月～ 2022 年 11 月 米国 17 施設

表 2.5.1-1　国内の申請で使用する臨床試験申請パッケージ及び各試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 2/3 相 161101（評価） （5.3.5.2-4）	安全性、忍容性及び有効性試験 試験開始前に IgG の静脈内又は皮下投与を受けていた PID 患者において、rHuPH20 投与後に IGI, 10%を投与したときの安全性及び忍容性等を検討する。	PID 患者 2 歳以上	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1（漸増期間）** rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。初回投与の 1 週後に 2 回目の投与を行い、その 2 週後に Epoch 2 に移行した。すべての被験者で投与期間は 3 週間とした。 **Epoch 2** rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量）を皮下投与した。投与間隔は 3 又は 4 週間隔とし、投与期間は最長 6 ヵ月間とした。 **Epoch 3** rHuPH20 投与を中止したうえで、IGI, 10%を 3 若しくは 4 週間隔で静脈内投与、又は 1 週間隔で皮下投与した。IGI, 10%の投与量は、Epoch 2 での投与量の 1 週間あたりの等価用量に IGI, 10%の投与間隔の週数を乗じ、静脈内投与の場合はその 100%、皮下投与の場合はその 137%とした。投与期間は、Epoch 3 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 週間とした。	37／最大 60	· 安全性(a) · 忍容性 · PK · 有効性	2011 年 12 月～ 2013 年 1 月 米国 12 施設

表 2.5.1-1　国内の申請で使用する臨床試験申請パッケージ及び各試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 1/2 相 160602（評価） （5.3.3.2-1）	安全性、忍容性、有効性及び PK 試験 PID 患者に IGI, 10%を最大 0.6 g/kg までの用量で単一投与部位に皮下投与するために必要な rHuPH20 の用量を検討する。	PID 患者 16 歳以上	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Arm 1（忍容性評価試験）** rHuPH20 皮下投与後に IGI, 10%を皮下投与した。rHuPH20 は 150 U/g IgG、IGI, 10%は試験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量の 1/4 を開始用量とし、その後は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投与を行った。 **Arm 2（忍容性及び PK 評価試験）** IGI, 10%（試験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量）を 4 週間隔で 2 回静脈内投与した。2 回目の投与の 1 週間後から rHuPH20 及び IGI, 10%の皮下投与を、Arm 1 と同じフローに従って実施した。	11／最大 12 （内訳） · Arm 1: 4／4 Arm 2: 7／6-8	· rHuPH20 の皮下投与後に、試験開始前に投与されていた各被験者の IgG の 4 週間分相当量の 1/2 量（0.2 g/kg 以上）の IGI, 10%を単一投与部位に皮下投与することの実現可能性(a) · 安全性 · 忍容性 · PK	2006 年 12 月～ 2007 年 11 月 米国 3 施設

表 2.5.1-1　国内の申請で使用する臨床試験申請パッケージ及び各試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 1 相 161001（評価） （5.3.4.1-1）	安全性、忍容性及び有効性試験 IGI, 10%皮下投与における rHuPH20 の投与促進効果を検討する。	健康被験者	前向き、 無作為化、 二重盲検、 被験者内／被験者間プラセボ対照、 単施設試験	**Epoch 1** 以下をそれぞれ左及び右の大腿部に皮下投与した後、両大腿部に IGI, 10%を 0.25 g/kg ずつ皮下投与した（単回投与）。 · rHuPH20（75 IU/g IgG） · リンゲル液（rHuPH20 と同じ液量） **Epoch 2** · **Arm 1A 及び 1B：** 以下をそれぞれ左及び右の大腿部に皮下投与した後、両大腿部に IGI, 10%を 0.25 g/kg ずつ皮下投与した（単回投与）。 · rHuPH20（75 IU/g IgG） · リンゲル液（rHuPH20 と同じ液量） · **Arm 2A 及び 2B：** 以下をそれぞれ左及び右の大腿部に皮下投与した後、両大腿部にヒトアルブミン（Alb）液 0.25%（投与量は IGI, 10% 0.25 g/kg と同じ液量）を皮下投与した（単回投与）。 · rHuPH20（7.5 IU/mL Alb 液 0.25%） リンゲル液（rHuPH20 と同じ液量）	53／52 （内訳） · Epoch 1: 8 · Epoch 2: Arm 1A/1B: 33 Arm 2A/2B: 12	· IGI, 10%皮下投与完了までに要する総投与時間(a) · 安全性 · 忍容性	2010 年 9 月～ 2010 年 12 月 米国 1 施設

表 2.5.1-1　国内の申請で使用する臨床試験申請パッケージ及び各試験の概要（続き）

海外／国内、相 試験番号（区分） （添付資料番号）	試験の種類 試験の目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数（例） （実績／計画）	主な評価項目	実施時期 実施国・施設数 （実績）
海外 第 2/3 相 160601（参考） （5.3.5.2-6）	PK、忍容性及び有効性試験 PID 患者に IGI, 10%を皮下投与したときの忍容性及び PK を検討する。また、ASBI に対する有効性を検討する。	PID 患者 2 歳以上	前向き、 非盲検、 非対照、 多施設共同	**Epoch 1** IGI, 10%（試験開始前の IgG 投与量に基づき設定した投与量：0.3～1.0 g/kg/4 週）を 3 又は 4 週間隔で 13 週間静脈内投与した。 **Epoch 2** IGI, 10%（Epoch 1 で用いた IGI, 10%投与量の 1 週間あたりの等価用量の 130%）を 1 週間隔で 12 週間以上皮下投与した。 **Epoch 3a** IGI, 10%（Epoch 1 及び 2 における PK 評価結果に基づく調整用量）を 1 週間隔で 6 週間皮下投与した。 **Epoch 3b** IGI, 10%（Epoch 3a で用いた投与量又は個々の IgG トラフ濃度に基づく個別化用量）を 1 週間隔で 12 週間皮下投与した。 **継続投与パート** IGI, 10%（Epoch 3b で用いた投与量）を 1 週間隔で皮下投与した。	· 49／50	· バイオアベイラビリティ(a) · PK · 有効性 · 安全性 · 忍容性	2007 年 10 月～ 2009 年 7 月 米国 9 施設

ASBI：急性重篤細菌感染、IgG：免疫グロブリン G、IGI, 10%：免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%、PID：原発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、VASBI：確認された急性重篤細菌感染

(a)　主要評価項目

(b)　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。なお、160601 試験の「ASBI」は、160603 試験等の「VASBI」と定義が異なることから、その区別のため「ASBI」と表記した。

2.5.1.5.2 臨床試験とデータの品質

すべての試験はヘルシンキ宣言、医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、国内 GCP 及び臨床試験に関して適用される各国の規制に基づいて実施されている。

2.5.1.5.3 PMDA 相談

国内における PID 患者を対象とした第 [redacted] 相臨床試 [redacted]、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]に関する助言を得ることを目的に[redacted]相談を行った。

2.5.1.5.3.1 [redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）

主な相談内容及びそれに対する PMDA の見解は以下のとおりであった。

（1）[redacted]について

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

上記相談内容について、受け入れ可能。ただし、その他として以下の点についてコメントを得た。

- 本剤は、PID 患者に対して長期的に投与されることが想定されること、また rHuPH20 は新有効成分にあたることから、日本人 PID 患者における本剤の長期投与時の安全性情報を取得する必要がある。

（2）[redacted]について

PMDA の見解は以下のとおりであった。

- [redacted]。
- [redacted]について、受け入れ可能。

2.5.1.6 参考文献

[1] 金兼弘和、井上健斗、谷田けい．先天性免疫異常症における感染症治療と感染予防．日本免疫不全・自己炎症学会雑誌．2022;1(1):13-23.

[2] Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. J Clin Immunol. 2007;27:497-502.

[3] Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JN, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: More common than generally thought. J Clin Immunol. 2013;33:1-7.

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

[5] WHO International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem 11th Revision - ICD11. 2023 年 8 月 21 日閲覧. Available from: https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2ficd%2fentity%2f1954798891.（添付なし）

[6] Raje N, Dinakar C. Overview of immunodeficiency disorders. Immunol Allergy Clin North Am. 2015;35:599-623.

[7] Bousfiha A, Jeddane L, AI-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T, et al. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2015;35:727-38.

[8] Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. J Clin Immunol. 2020;40:66-81.

[9] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classifcation from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022;42(7):1473-507.

[10] Hosaka S, Kido T, Imagawa K, Fukushima H, Morio T, Nonoyama S, et al. Vaccination for Patients with Inborn Errors of Immunity: a Nationwide Survey in Japan. J Clin Immunol. 2022; 42(1):183-94.

[11] Rubin Z, Pappalardo A, Schwartz A, Antoon JW. Prevalence and Outcomes of Primary Immunodeficiency in Hospitalized Children in the United States. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6(5):1705-10.

[12] Shillitoe B, Bangs C, Guzman D, Gennery AR, Longhurst HJ, Slatter M, et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017. Clin Exp Immunol. 2018; 192(3):284-91.

[13] 日本難病情報センター、原発性免疫不全症候群.[update: December 2022]. 2023 年 8 月 21 日閲覧. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/95.（添付なし）

[14] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. J Clin Immunol. 2020;40:24-64.

[15] 伊藤健太. 原発性免疫不全症 update. KANSEN Journal. 2017;59. 2023 年 8 月 21 日閲覧. Available from: http://www.theidaten.jp/journal_cont/20170315J59.htm.（添付なし）

[16] Gathmann B, Grimbacher B, Beauté J, Dudoit Y, Mahlaoui N, Fischer A, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008. Clin Exp Immunol. 2009;157(Suppl. 1):3-11.

[17] Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, et al. Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. J Clin Immunol. 2011;31:968-76.

[18] Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(Suppl. 2):s195-203.

[19] Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: Causes, diagnosis, and management. Front Immunol. 2019. doi:10.3389/fimmu.2019.00033.

[20] McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018;14(Suppl. 2):61.

[21] Melamed I, Testori A, Spirer Z. Subcutaneous immunoglobulins: Product characteristics and their role in primary immunodeficiency disease. Int Rev Immunol. 2012;31:451-61.

[22] Chan AY, Leiding JW, Liu X, Logan BR, Burroughs LM, Allenspach EJ, et al. Hematopoietic cell transplantation in patients with primary immune regulatory disorders (PIRD): A primary immune deficiency treatment consortium (PIDTC) survey. Front Immunol. 2020;11: 239.

[23] Sauer AV, Di Lorenzo B, Carriglio N, Aiuti A. Progress in gene therapy for primary immunodeficiencies using lentiviral vectors. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2014;14:527-34.

[24] 日本造血細胞移植学会．造血細胞移植ガイドライン 原発性免疫不全症．2018 年 2 月．2023 年 8 月 21 日閲覧．Available from: https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/02_08_pidj.pdf.（添付なし）

[25] Bruton OC. Agammaglobulinemia. Pediatrics. 1952;9:722-8.

[26] Stiehm ER. Standard and special human immune serum globulins as therapeutic agents. Pediatrics. 1979;63:301-19.

[27] Gardulf A, Hammarström L, Smith CI. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. Lancet. 1991;338:162-6.

[28] Gardulf A, Anderson V, Bjőrkander J, Ericson D, Fróland SS, Gustafson R, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: Safety and costs. Lancet. 1995;345:365-9.

[29] Berger M. Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency disease: Subcutaneous IgG vs intravenous IgG and selecting an optimal dose. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011;11:532-8.

[30] Borte M, Bernatowska E, Ochs HD, Roifman CM; Vivaglobin Study Group. Efficacy and safety of home-based subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in paediatric patients with primary immunodeficiencies. Clin Exp Immunol. 2011;164:357-64.

[31] Skoda-Smith S, Torgerson TR, Ochs HO. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease. Ther Clin Risk Manag. 2010;6:1-10.

[32] Ness S. Differentiating characteristics and evaluating intravenous and subcutaneous immunoglobulin. Am J Manag Care. 2019;25:s98-104.

[33] Wasserman RL. Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: From subcutaneous to intravenous infusions and back again. J Clin Immunol. 2012;32:1153-64.

[34] Gaspar J, Berritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. Arch Dis Child. 1998;79:48-51.

[35] Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: Systematic review and meta- analysis. J Clin Immunol. 2012;32:1180-92.

[36] Fasth A. Nyström J. Quality of life and health-care resource utilization among childrenwith primary immunodeficiency receiving home treatment with subcutaneous humanimmunoglobulin. J. Clin. Immunol. 2008;28:370-8.

[37] Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. BioDrugs. 2007;21:105-16.

[38] Gardulf A, Hammarström L. Subcutaneous administration of immunoglobulins. What are the advantages? Clin Immunother. 1996;6 (2):108-16.

[39] Nicolay U, Kiessling P, Berger M, Gupta S, Yel L, Roifman C, et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunedeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. J Clin Immunol. 2006;26:65-72.

[40] Berger M, Murphy E, Riley P, Bergman GE. Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. South Med J. 2010;103:856-63.

[41] Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Costa-Carvalho BT, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:936-42.

[42] Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. Clin Immunol. 2004;112:1-7.

[43] Misbah S, Sturzenegger MH, Borte M, Shapiro RS, Wasserman RL, Berger M, et al. Subcutaneous immunoglobulin: Opportunities and outlook. Clin Exp Immunol. 2009;158(Suppl 1):51-9.

[44] Moore ML, Quinn JM. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;101:114-21.

[45] Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol 2010;137:21-30.

[46] Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, Borte M, Hagan J, Jolles S, et al. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. Clin Exp Immunol. 2012;169:172-81.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤の臨床試験で用いられた SCIG, 10%及び rHuPH20 は、本剤の市販予定製剤と同じであり、本剤を用いた生物薬剤学試験は実施していない。

なお、国内で実施した TAK-771-3004 試験ではバイオアベイラビリティの評価を行っていないものの、海外で実施した 160602 試験及び 160601 試験／160603 試験では血清中総 IgG の濃度－時間曲線下面積（AUC）に基づきバイオアベイラビリティを評価している。各試験の結果の概要を以下に示した。

- 160602 試験の Arm 2 では、絶対的バイオアベイラビリティとして、試験開始前に投与されていた IgG の 1 週間あたりの等価用量の 4 倍（0.3～0.8 g/kg）の IGI, 10%を静脈内投与したときの投与間隔あたりの AUC（$AUC_{0-\tau}$）の体重換算用量補正値〔$AUC_{0-\tau}$/(dose per kg)〕の幾何平均値に対する、同用量の IGI, 10%を rHuPH20 併用下で皮下投与したときの $AUC_{0-\tau}$/(dose per kg)の幾何平均値の比を分散分析により算出した。絶対的バイオアベイラビリティの点推定値は 92%であった〔2.7.1.3.1（1）〕。
- rHuPH20 併用の影響を検討するため、相対的バイオアベイラビリティとして、160601 試験の Epoch 2（rHuPH20 非併用下での IGI, 10%皮下投与）における 1 週間あたりの $AUC_{0-\tau}$（$AUC_{0-\tau}$/week）の体重換算用量補正値〔$AUC_{0-\tau}$/week/(dose per kg)〕の幾何平均値に対する、160603 試験の Epoch 2（rHuPH20 併用下での IGI, 10%皮下投与）における $AUC_{0-\tau}$/week/(dose per kg)の幾何平均値の比を算出した。IgG の投与量は、前者は 160601 試験の Epoch 1 における IGI, 10%静脈内投与時の投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）の 1 週間あたりの等価用量の 130%、後者は 160603 試験の Epoch 1 又は 160601 試験における IGI, 10%静脈内投与時の投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量の 108%であった。相対的バイオアベイラビリティの点推定値は 120.4%であり〔2.7.1.3.1（2）〕、rHuPH20 により IGI, 10%の相対的バイオアベイラビリティが上昇することが示唆された。
- 分散分析により、160601 試験の Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与）における $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値に対する、同試験の Epoch 3b（rHuPH20 非併用下での IGI, 10%皮下投与）における $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値の比（AUC 比：F1）を算出した。IgG 投与量は、前者は試験開始前に投与されていた投与量（0.3～1.0 g/kg/4 週）に基づき設定された用量、後者は Epoch 3a で用いた投与量又は個々の血清中総 IgG トラフ濃度に基づく個別化用量[1]が用いられ、Epoch 1 に対する Epoch 3b の用量比は中央値で 137.4%（範囲：100.5%～160.0%）であった。F1 の点推定値は 95.2%であった〔2.7.1.3.1（2）〕。
- 分散分析により、160603 試験の Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与）における $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値に対する、同試験の Epoch 2（rHuPH20 併用下での IGI, 10%皮下投与）における $AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値の比（AUC 比：F2）を算出した。IgG 投与量は、前者は試験開始前に投与されていた投与量（≥0.3 g/kg/4 週）に基づき設定された用量、後者は

[1] 160601試験のEpoch 3aでは、Epoch◦1及び2を終了した最初の12歳以上の被験者15例のPK評価結果を基に算出した調整用量が用いられた。Epoch 3bでは、Epoch 3aの血清中総IgGトラフ濃度が、Epoch 1及び2のPK評価結果から推定される値の15%以内であった場合はEpoch 3aで用いた投与量（調整用量）、15%超であった場合はEpoch 3aの血清中総IgGトラフ濃度を踏まえて新たに設定した個別化用量が用いられた。

160603 試験の Epoch 1 又は 160601 試験における IGI, 10%静脈内投与時の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔の週数を乗じた量の 108%であった。F2 の点推定値は 93.3%であった〔2.7.1.3.1（2）〕。

その他の臨床薬理評価結果については 2.7.2 に示した。

2.5.2.1 参考文献

該当なし

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の臨床薬理評価は 8 試験〔PID 患者を対象とした国内第 3 相試験 2 試験（TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験[1]）並びに海外第 1/2 相試験 1 試験（160602 試験）、海外第 2/3 相試験 2 試験（160601 試験及び 161101 試験）及び海外第 3 相試験 3 試験（160603 試験、160902 試験及び 161503 試験）〕の結果に基づき行った。各試験の概要及び主な臨床薬理評価結果については 2.7.2 に要約した。

2.5.3.1 PID 患者に本剤を投与したときの臨床薬理評価結果の要約及び考察

2.5.3.1.1 血清中総 IgG の PK パラメータ

薬物動態（PK）パラメータを算出した各試験（TAK-771-3004 試験、160602 試験、160601 試験、160603 試験及び 161503 試験）における血清中総 IgG の主な PK パラメータの評価結果を以下に要約した。

全体として、IGI, 10%を静脈内投与した場合、IGI, 10%を皮下投与した場合及び本剤を皮下投与した場合で、血清中総 IgG の $AUC_{0\text{-}\tau}$/week 及び最低濃度（C_{min}）は同程度であった。

また、本剤及び IGI, 10%を皮下投与したときの血清中総 IgG の最高濃度（C_{max}）は IGI, 10%を静脈内投与したときに比べて低く、最高濃度到達時間（T_{max}）は IGI, 10%を静脈内投与したときに比べて長かった。この結果は、静脈内投与に比べ、皮下投与では IgG が徐々に循環血中に移行するため IgG の最高濃度が低くなる[1][2][3]という既知の特性と一致していた。

C_{max} は、高値であった場合、全身性の副作用の発現頻度上昇や IgG の異化作用増強などの可能性がある一方で、感染症の予防にはあまり寄与しないことが報告されている[1][3][4]。その点を考慮すると、本剤の皮下投与でみられた低値の C_{max} は、患者にとって特に不利益となるものではないと考えられた。

（1）国内試験

TAK-771-3004 試験

本試験に組み入れられた被験者のうち、PK パラメータの評価について同意が得られた 12 歳以上の被験者 4 例を対象に、本剤を 4 週間隔で投与したときの PK パラメータを評価した。4 例中 3 例で算出した血清中総 IgG の $AUC_{0\text{-}\tau}$/week の中央値は 84.8 g*day/L（範囲：67.9～95.7 g*day/L）であった。その他の PK パラメータの結果については 2.7.2.2.7（5）1）に示した。

（2）海外試験

160602 試験

本試験では 16 歳以上の被験者を組み入れて PK パラメータを評価した。Arm 2（N=7）において、IGI, 10%の用量として試験開始前に投与されていた IgG の 1 週間あたりの等価用量の 4 倍（以下、4 週間分相当量）を静脈内投与した場合、及び同用量を rHuPH20 投与後に

[1] 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。

皮下投与した場合の血清中総 IgG の $AUC_{0-\tau}$ の中央値はそれぞれ 389.5 g*day/L（90% CI: [359.9, 456.7] g*day/L）及び 369.6 g*day/L（90% CI: [356.2, 461.2] g*day/L）であり、$AUC_{0-\tau}$/(dose per kg)の幾何平均値の比（絶対的バイオアベイラビリティ）の点推定値は 92%（90% CI: [85, 100]%）であった。

また、静脈内投与時に比べて皮下投与時では C_{max} が低く（中央値はそれぞれ 23.9 g/L 及び 16.0 g/L）、T_{max} が延長していた（中央値はそれぞれ 0.0 日及び 4.9 日）。その他の PK パラメータの結果については 2.7.2.2.1（5）1）に示した。

160601 試験

本試験に組み入れられた被験者のうち、12 歳以上の被験者を対象に PK パラメータを評価した。Epoch 1 において IGI, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した場合（N=32）と Epoch 3b において IGI, 10%を 1 週間隔で皮下投与した場合（N=32）の血清中総 IgG の $AUC_{0-\tau}$/week の中央値はそれぞれ 97.4 g*day/L（90% CI: [92.0, 113.9] g*day/L）及び 94.6 g*day/L（90% CI: [80.4, 106.9] g*day/L）であり、$AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値の比（F1）の点推定値は 95.2%（90% CI: [92.3, 98.2]%）であった。その他の PK パラメータの結果については 2.7.2.2.2（5）1）に示した。

160603 試験

本試験に組み入れられた被験者のうち、12 歳以上の被験者を対象に PK パラメータを評価した。IGI, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与した場合（N=68）と本剤を 3 又は 4 週間隔で皮下投与した場合（N=60）の血清中総 IgG の $AUC_{0-\tau}$/week の中央値はそれぞれ 93.9 g*day/L（90% CI: [89.1, 102.1] g*day/L）及び 90.5 g*day/L（90% CI: [83.8, 98.4] g*day/L）であり、$AUC_{0-\tau}$/week の幾何平均値の比（F2）の点推定値は 93.3%（90% CI: [91.4, 95.2]%）であった。その他の PK パラメータの結果については 2.7.2.2.3（5）1）に示した。

161503 試験

本試験では 2 歳以上 16 歳未満の被験者を組み入れて PK パラメータを評価した。Epoch 2 において本剤を 3 又は 4 週間隔で皮下投与したときの血清中総 IgG の $AUC_{0-\tau}$/week の中央値は、2 歳以上 6 歳未満の層（N=7）で 77.66 g*day/L（範囲：35.4～102 g*day/L）、6 歳以上 12 歳未満の層（N=19）で 78.57 g*day/L（範囲：57.7～100 g*day/L）、12 歳以上 16 歳未満の層（N=11）で 74.46 g*day/L（範囲：62.1～91.1 g*day/L）であった。その他の PK パラメータの結果については 2.7.2.2.6（5）1）に示した。血清中総 IgG の PK パラメータについて年齢層間で臨床的に意味のある差はみられなかった。

2.5.3.1.2 血清中総 IgG のトラフ濃度

各試験（TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160602 試験、160601 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験）における血清中総 IgG トラフ濃度の評価結果を以下に要約した。

（1）国内試験

TAK-771-3004 試験

Epoch 2（本剤の 3 又は 4 週間隔皮下投与）終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は、4 週間隔投与（8.91 g/L、範囲：6.31～13.3 g/L、N=12）に比べ、3 週間隔投与（13.2 g/L、範囲：9.49～17.0 g/L、N=2）でやや高値を示した。投与量は投与間隔ごとに調整されるものの、血清中総 IgG トラフ濃度は、試験開始前に受けていた IgG 治療及び血清中総 IgG 濃度のベースライン値の影響を受ける。そのため、投与間隔間でのトラフ濃度の比較よりも、十分なトラフ濃度が得られていることが重要である。本試験では、測定された血清中総 IgG トラフ濃度はすべて PID 患者で感染症を効果的に予防する最低有効濃度 5 g/L[5]を上回っており、本剤が 3 週間隔投与及び 4 週間隔投与の両方で有効であることが示唆された。

また、Epoch 2 の最後の 3 時点から得られた血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（9.494 g/L、95% CI: [8.286, 10.88] g/L）は、スクリーニング期の最後の 2 時点から得られた血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値（9.624 g/L、95% CI: [8.421, 11.00] g/L）と同程度であり、本剤の投与前後で血清中総 IgG トラフ濃度は維持されていた。この結果は、年齢別（2 歳以上 12 歳未満、12 歳以上）及び本試験開始前に受けていた IgG 治療別〔静注用免疫グロブリン（IVIG）、従来型皮下注用免疫グロブリン（cSCIG）、皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%製剤（TAK-664、2023 年 9 月にキュービトル 20%皮下注として国内承認取得済み）〕の各層においても同様に認められた。IgG サブクラスの血清中トラフ濃度についても、年齢（12 歳未満及び 12 歳以上）及び本試験開始前に受けていた IgG 治療（IVIG、cSCIG 及び TAK-664）にかかわらず、本剤の投与前後で維持されていた〔2.7.2.2.7（5）2）〕。

TAK-771-3005 試験（中間解析）

測定された血清中総 IgG トラフ濃度は TAK-771-3005 試験においてすべて PID 患者で感染症を効果的に予防する最低有効濃度 5 g/L[5]を上回っており、本剤が 3 週間隔投与及び 4 週間隔投与の両方で有効であることが示唆された。〔2.7.2.2.8（5）1）〕。

（2）海外試験

160602 試験

IGI, 10%の用量として治験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量（全量）を投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度は、静脈内投与したとき（範囲：8.83～13.20 g/L）と rHuPH20 投与後に皮下投与したとき（範囲：7.84～12.92 g/L）で同程度であった〔2.7.2.2.1（5）3）〕。

160601 試験

2 歳以上 12 歳未満の被験者の Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与時）における VISIT ごとのトラフ濃度の中央値は、3 週間隔投与では 10.100～11.500 g/L（N=4～5）、4 週間隔投与では 9.080～10.500 g/L（N=7～9）であった。Epoch 2、3a 及び 3b（IGI, 10%皮下投与時）における VISIT ごとのトラフ濃度の中央値は 11.200～13.650 g/L であり（N=11～12）、Epoch 1 のトラフ濃度を上回っていた。

また、12 歳以上の被験者でも、Epoch 2、3a 及び 3b における VISIT ごとのトラフ濃度の中央値（12.700～15.300 g/L、N=28～35）は、Epoch 1 のトラフ濃度（3 週間隔投与時：10.900～14.000 g/L、N=4～5、4 週間隔投与時：10.150～11.000 g/L、N=29～30）を上回っていた。

Epoch 1 に比べて Epoch 2、3a 及び 3b のトラフ濃度が高くなった理由として、投与頻度の増加（投与間隔の短縮）及び投与量の増加の影響が考えられた〔2.7.2.2.2（5）3）〕。

160603 試験

Epoch 2（本剤の 3 又は 4 週間隔皮下投与）終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は、2 歳以上 12 歳未満の被験者（9.95 g/L、95% CI: [7.87, 15.00] g/L、N=11）と 12 歳以上の被験者（10.70 g/L、95% CI: [9.46, 11.80] g/L、N=70）で同程度であった。また、各年齢層における Epoch 2 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は、Epoch 1（IGI, 10%の 3 又は 4 週間隔静脈内投与）終了時の結果（2 歳以上 12 歳未満の被験者：9.63 g/L、95% CI: [8.29, 13.60] g/L、N=11、12 歳以上の被験者：10.40 g/L、95% CI: [9.63, 11.40] g/L、N=70）と同程度であった〔2.7.2.2.3（5）4）〕。

Epoch 1 終了時に対する Epoch 2 終了時の血清中総 IgG トラフ濃度の比の中央値は、2 歳以上 12 歳未満の被験者で 103.8%（95% CI: [97.5, 115.4]%）、12 歳以上の被験者で 98.5%（95% CI: [94.4, 102.5]%）であった〔2.7.2.2.3（5）5）〕。

160902 試験

本剤を 2、3 又は 4 週間隔で皮下投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は、2 週間隔投与で 10.900 g/L（95% CI: [9.390, 13.300] g/L、N=17）、3 週間隔投与で 12.300 g/L（95% CI: [11.500, 15.300] g/L、N=9）、4 週間隔投与で 9.760 g/L（95% CI: [9.260, 10.700] g/L、N=47）であり、4 週間隔投与でやや低かった。しかしながら、いずれの投与間隔でも感染症を効果的に予防する最低有効濃度（5 g/L）[5]を大きく上回っており、投与間隔の違いによる臨床的に意味のある差は認められなかった。投与間隔を変更して皮下投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度の変化率の平均値は、3 週間隔から 2 週間隔への変更では 105.90%（範囲：105.88%～105.92%）、4 週間隔から 2 週間隔への変更では 113.23%（範囲：95.45%～131.67%）であった〔2.7.2.2.4（5）1）〕。

161101 試験

被験者全体での血清中総 IgG トラフ濃度の幾何平均値は、スクリーニング時（治験開始前に受けていた IgG の静脈内投与又は週 1 回皮下投与の影響を反映）では 10.53 g/L（95% CI: [9.46, 11.73] g/L）であったのに対し、本剤の 3 又は 4 週間隔での皮下投与を行った Epoch 2 終了時では 9.21 g/L（95% CI: [8.28, 10.25] g/L）であり、これらの比は 87.9%（95% CI: [79.7, 96.8]%）であった〔2.7.2.2.5（5）1）〕。

また、2 歳以上 12 歳未満、16 歳以上 65 歳未満、65 歳以上の各年齢層で血清中総 IgG トラフ濃度に顕著な差はみられなかった。

161503 試験

2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 16 歳未満の各年齢層における血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は、Epoch 2 開始前でそれぞれ 9.580 g/L（範囲：4.46～14.20 g/L、N=9）、10.200 g/L（範囲：7.77～15.90 g/L、N=19）及び 10.035 g/L（範囲：7.40～22.90 g/L、N=12）、開始後 6 ヵ月でそれぞれ 9.340 g/L（範囲：3.04～13.10 g/L、N=8）、9.250 g/L（範囲：6.29～11.50 g/L、N=19）及び 10.145 g/L（範囲：9.42～10.70 g/L、N=6）、開始後 12 ヵ月でそれぞれ 9.490 g/L（範囲：4.02～14.10 g/L、N=8）、9.205 g/L（範囲：7.31～12.40 g/L、N=20）及び 8.775 g/L（範囲：6.82～13.20 g/L、N=8）であった〔2.7.2.2.6（5）2）〕。

Epoch 2 における血清中総 IgG トラフ濃度について、検討した年齢層間（2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 16 歳未満）で臨床的に意味のある差はみられなかった。また、Epoch 2 を通じて血清中総 IgG トラフ濃度は安定していた。血清中 IgG サブクラスのトラフ濃度についても、同様の傾向であった。

2.5.3.1.3 臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度

臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度について検討した各試験（TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160601 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験）における特異抗体濃度の評価結果を以下に要約した。

（1）国内試験

TAK-771-3004 試験

Epoch 2（本剤の 3 又は 4 週間隔での皮下投与）終了時における破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度の中央値はそれぞれ 1.60 IU/mL、1.41 µg/mL 及び 471.8 mIU/mL であり、Epoch 1 開始時（本剤投与前）の中央値（それぞれ 1.68 IU/mL、1.79 µg/mL 及び 376.6 mIU/mL）と比べて明らかな差は認められなかった。

上記の値は、感染予防効果を示すとされる破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する最小抗体濃度（それぞれ 0.015 IU/mL、0.15 µg/mL 及び 12 mIU/mL）[6][7][8][9][10]を大きく上回っていた〔2.7.2.2.7（5）3）〕。

TAK-771-3005 試験（中間解析）

TAK-771-3005 試験終了時における破傷風トキソイドに対する特異抗体濃度の個別値（N=2）は 0.54 IU/mL 及び 0.76 IU/mL、インフルエンザ菌 b 型に対する特異抗体濃度の個別値（N=2）は 0.83 µg/mL 及び 1.37 µg/mL、B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度の個別値（N=2）は 238.70 mIU/mL 及び 325.50 mIU/mL であった。

上記の値は、感染予防効果を示すとされる破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する最小抗体濃度（それぞれ 0.015 IU/mL、0.15 µg/mL 及び 12 mIU/mL）[6][7][8][9][10]を大きく上回っていた〔2.7.2.2.8（5）2）〕。

（2）海外試験

160601 試験

Epoch 3b 以降で IGI, 10%を 1 週間隔で皮下投与したときの破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度の中央値は 3.150～3.860 IU/mL、2.940～3.285 µg/mL 及び 314.100～385.200 mIU/mL であり、Epoch 1 で IGI, 10%を 3 又は 4 週間隔で静脈内投与したときと比べ、同程度又はやや高い傾向がみられた。また、これらの値は、感染予防効果を示すとされる破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する最小抗体濃度（それぞれ 0.01 IU/mL、0.2 µg/mL 及び 10 mIU/mL）[2] [6][7][8]を大きく上回っていた〔2.7.2.2.2（5）5）〕。

160603 試験

2 歳以上 12 歳未満の被験者における破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度の中央値は、Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与）終了時ではそれぞれ 2.230 IU/mL、2.11 µg/mL 及び 212.9 mIU/mL、Epoch 2（rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与）終了時ではそれぞれ 2.580 IU/mL、1.97 µg/mL 及び 242.2 mIU/mL であり、Epoch 1 終了時と Epoch 2 終了時で大きな差は認められなかった。

12 歳以上の被験者における破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度の中央値は、Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与）終了時ではそれぞれ 2.320 IU/mL、2.36 µg/mL 及び 222.8 mIU/mL、Epoch 2（rHuPH20 及び IGI, 10%皮下投与）終了時ではそれぞれ 2.525 IU/mL、2.58 µg/mL 及び 249.2 mIU/mL であり、Epoch 1 終了時と Epoch 2 終了時で大きな差は認められなかった。

上記の値は、感染予防効果を示すとされる破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する最小抗体濃度（それぞれ 0.015 IU/mL、0.15 µg/mL 及び 12 mIU/mL）[6][7][8][9][10]を大きく上回っていた〔2.7.2.2.3（5）6）〕。

160902 試験

本剤投与終了時（追跡調査期間移行前）における破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度の中央値はそれぞれ 2.600 IU/mL、2.72 µg/mL 及び 295.40 mIU/mL であり、ベースライン時の値（それぞれ 2.255 IU/mL、2.16 µg/mL 及び 189.40 mIU/mL）からわずかに上昇した。また、これらは感染予防効果を示すとされる破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する最小抗体濃度（それぞれ 0.015 IU/mL、0.15 µg/mL 及び 12 mIU/mL）[6][7][8][9][10]を大きく上回っていた〔2.7.2.2.4（5）2）〕。

161101 試験

Epoch 2（本剤の 3 又は 4 週間隔での皮下投与）終了時における破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度の中央値はそれぞれ

[2] 感染予防効果を示すとされる最小抗体濃度の記載が他の試験と異なっているが、当該試験の治験総括報告書の記載を根拠として記載した。

2.130 IU/mL、2.170 µg/mL 及び 212.0 mIU/mL であり、Epoch 1 開始時（本剤投与前）の値（それぞれ 1.990 IU/mL、2.740 µg/mL 及び 268.0 mIU/mL）に明らかな差は認められなかった。また、これらは感染予防効果を示すとされる破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する最小抗体濃度（それぞれ 0.015 IU/mL、0.15 µg/mL 及び 12 mIU/mL）[6][7][8][9][10]を大きく上回っていた〔2.7.2.2.5（5）2）〕。

161503 試験

Epoch 2（本剤の 3 又は 4 週間隔での皮下投与）開始後 6 ヵ月における破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度の中央値はそれぞれ 1.505 IU/mL、1.430 µg/mL 及び 175.5 mIU/mL であり、ベースライン（本剤投与前）の値（それぞれ 1.340 IU/mL、1.810 µg/mL 及び 200.0 mIU/mL）と比べて、破傷風トキソイドに対する特異抗体濃度はやや上昇したものの、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する特異抗体濃度は低下した。ただし、これらは感染予防効果を示すとされる破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルスに対する最小抗体濃度（それぞれ 0.015 IU/mL、0.15 µg/mL 及び 12 mIU/mL）[6][7][8][9][10]を大きく上回っていた。また、ベースライン時と治験終了／中止時では明らかな差は認められなかった〔2.7.2.2.6（5）3）〕。

2.5.3.1.4 抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の発現

抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体について検討した各試験（TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験）における抗 rHuPH20 結合抗体及び中和抗体の評価結果を以下に要約した。

（1）国内試験

TAK-771-3004 試験

抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体を発現した被験者は認められなかった〔2.7.2.2.7（5）4）〕。

TAK-771-3005 試験（中間解析）

抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体を発現した被験者は認められなかった〔2.7.2.2.8（5）3）〕。

（2）海外試験

160603/160902 試験

160603 試験及び 160902 試験を通じて計 15 例が抗 rHuPH20 結合抗体陽性（抗体価 160 以上と定義）と判定された。

先行の 160603 試験では、Epoch 2 で抗 rHuPH20 抗体を測定した 81 例中 13 例が抗 rHuPH20 結合抗体陽性と判定された〔2.7.2.2.3（5）7）〕。160603 試験から 160902 試験には 66 例が移行したが、そのうち 11 例が 160603 試験での抗 rHuPH20 結合抗体陽性例であった。

160902 試験に組み入れられた 66 例のうち、160603 試験及び 160902 試験を併合した期間中に抗 rHuPH20 結合抗体陽性と判定された被験者は 13/66 例であった。160603 試験で抗 rHuPH20 結合抗体陽性と判定された 11 例のうち 6 例は 160902 試験においても 160 以上の抗体価が維持されたが、5 例は抗体価の低下がみられた。

また、2 例は 160603 試験では抗 rHuPH20 結合抗体陽性と判定されなかったものの、160902 試験の安全性追跡調査期間中に初めて抗 rHuPH20 結合抗体陽性と判定された。これら 2 例で抗体価が 160 以上となったのは 1 回のみであった〔2.7.2.2.4（5）3）〕。

本剤の投与開始以降に抗 rHuPH20 中和抗体を発現した被験者は認められなかった。

161101 試験

抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体を発現した被験者は認められなかった〔2.7.2.2.5（5）3）〕。

161503 試験

治験期間中に抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）を発現した被験者は 1/44 例であった。当該被験者は、Epoch 2 開始後 6 ヵ月の時点で抗 rHuPH20 結合抗体価が 160 以上となり、その後 3 ヵ月ごとの評価では、試験終了までのすべての評価時点で 160 以上の抗体価が維持された。

抗 rHuPH20 中和抗体を発現した被験者は認められなかった〔2.7.2.2.6（5）4）〕。

2.5.3.2 日本人 PID 患者と非日本人 PID 患者での結果の比較

2.5.3.2.1 血清中総 IgG 濃度

（1）12 歳以上の集団における結果の比較

TAK-771-3004 試験（国内試験）における 12 歳以上の集団の IgG 平均投与量（0.1129 g/kg/week）は、160603 試験（海外試験）における 12 歳以上の集団の IgG 平均投与量（0.154 g/kg/week）よりも低かった。TAK-771-3004 試験及び 160603 試験で 12 歳以上の被験者に本剤を 3 又は 4 週間隔で皮下投与したときの PK パラメータについて、用量非依存的な PK パラメータである見かけの全身クリアランス（CL/F）を試験間で比較したところ、例数が限られているものの、日本人 3 例における CL/F の個別値（0.956、1.15 及び 2.00 mL/day/kg）は、概ね非日本人の CL/F の範囲（1.0～4.0 mL/day/kg）内であった。一方、用量依存的な PK パラメータを比較すると、$AUC_{0\text{-}\tau}$/week の中央値はそれぞれ 84.8 g*day/L 及び 90.5 g*day/L、C_{max} はそれぞれ 12.7 g/L 及び 15.5 g/L、C_{min} はそれぞれ 8.84 g/L 及び 10.4 g/L と、TAK-771-3004 試験では 160603 試験に比べて低値であった。しかしながら、TAK-771-3004 試験では 160603 試験に比べて IgG 投与量が低かったことを考慮すると、これらの PK パラメータについても日本人と非日本人の間で明らかな差はないと考えられた（2.7.2.3.1.1）。

また、12 歳以上の被験者に本剤を 3 又は 4 週間隔で皮下投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は、TAK-771-3004 試験で 13.2 g/L（3 週間隔投与）及び 9.25 g/L（4 週間隔投与）、160603 試験で 10.70 g/L（3 又は 4 週間隔投与）、161503 試験の 12 歳以上 16 歳

未満の被験者で 8.775 g/L（3 又は 4 週間隔投与）であり、日本人と非日本人で同程度であった〔2.7.2.3.1.2（2）〕。

（2）2 歳以上 12 歳未満の集団における結果の比較

2 歳以上 12 歳未満の被験者に本剤を 3 又は 4 週間隔で皮下投与したときの血清中総 IgG トラフ濃度の中央値は、TAK-771-3004 試験（国内試験）で 7.98 g/L、160603 試験（海外試験）で 9.95 g/L、161503 試験（海外試験）で 9.490 g/L（2 歳以上 6 歳未満）及び 9.205 g/L（6 歳以上 12 歳未満）であり、日本人と非日本人で同程度であった〔2.7.2.3.1.2（2）〕。

2.5.3.2.2 臨床的に重要な感染性病原体に対する特異抗体濃度

国内外臨床試験における本剤投与後の臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度は、いずれの試験においても感染予防効果が得られる最小抗体濃度を十分に超えて維持された。したがって、本剤投与後のこれらの感染性病原体に対する特異抗体濃度について、日本人と非日本人の間で臨床的に意味のある民族差はないと考えられた（2.7.2.3.2）。

2.5.3.2.3 rHuPH20 の免疫原性

国内外臨床試験において抗 rHuPH20 結合抗体を発現した被験者は少なく、抗 rHuPH20 中和抗体を発現した被験者は認められなかった。したがって、rHuPH20 の免疫原性について明らかな民族差はないと考えられた（2.7.2.4.1）。

また、上記のとおり、抗 rHuPH20 抗体がみられた被験者数は少数であったため結果の解釈には限界があるものの、抗 rHuPH20 抗体は本剤の PK に影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.4.2）。

2.5.3.3 臨床薬理評価の結論

本剤皮下投与時の血清中総 IgG トラフ濃度は、同じ IgG 投与量（1 週間あたりの体重換算用量）を用いた IGI, 10%静脈内投与時又は既承認の IVIG 若しくは cSCIG 投与時と同程度の値を示し、感染症を効果的に予防する最低有効濃度（5 g/L）[5]を上回っていた。試験期間を通して、血清中総 IgG トラフ濃度は安定していた。

本剤を皮下投与したとき、臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度は感染予防効果が得られる最小抗体濃度を十分に超えて維持された。

また、抗 rHuPH20 結合抗体を発現した被験者は少なく、抗 rHuPH20 中和抗体を発現した被験者は認められなかった。抗 rHuPH20 結合抗体がみられた被験者数は少数であったため結果の解釈には限界があるものの、抗 rHuPH20 結合抗体は本剤の PK に影響を及ぼさないと考えられた。

本剤投与後の血清中総 IgG の PK プロファイルについて、日本人と非日本人で大きな違いはみられなかった。また、臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度及び rHuPH20 の免疫原性についても明らかな民族差はないと考えられた。

なお、上記を裏付ける知見として、本剤の構成成分の一つである SCIG, 10%の濃度違い製剤である TAK-664（2023 年 9 月にキュービトル 20%皮下注として国内承認取得済み）においても、血清中総 IgG 濃度の PK パラメータ等は日本人と非日本人で類似しており、明らかな民族差はないことが示されている（キュービトル 20%皮下注製造販売承認申請資料 CTD M2.7.2）。

2.5.3.4 参考文献

[1] Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. BioDrugs. 2007;21(2):105-16.

[2] Moore ML, Quinn JM. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;101(2):114-21.

[3] Skoda-Smith S, Torgerson TR, Ochs HD. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease. Ther Clin Risk Manag. 2010;6:1-10.

[4] Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M; Subcutaneous IgG Study Group. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. J Clin Immunol. 2006;26(3):265-73.

[5] Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(4 Suppl):S525-53.

[6] Robinson MJ, Heal C, Gardener E, Powell P, Sims DG. Antibody response to diphtheria-tetanus-pertussis immunization in preterm infants who receive dexamethasone for chronic lung disease. Pediatrics. 2004;113(4):733-7.

[7] Raby R, Blaiss M, Gross S, Herrod HG. Antibody response to unconjugated Haemophilus influenzae b and pneumococcal polysaccharide vaccines in children with recurrent infections. J Allergy Clin Immunol. 1996;98(2):451-9.

[8] Ahad MA, Alim MA, Guho A, Ekram ARMS. Is there any difference in antibody titer between children and adults after recombinant Hepatitis B vaccination? TAJ. 2008;21(1):1-11.

[9] Granoff DM. Assessing efficacy of Haemophilus influenzae type b combination vaccines. Clin Infect Dis. 2001;33 Suppl 4:S278-87.

[10] Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries RV. Determinants of Long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(4):307-13.

2.5.4 有効性の概括評価

本剤の有効性は、原発性免疫不全症候群（PID）患者を対象とした国内第 3 相試験 2 試験〔TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験[1]（いずれも評価資料）〕、海外第 3 相試験 3 試験〔160603 試験、160902 試験及び 161503 試験（いずれも評価資料）〕、海外第 2/3 相試験 2 試験〔161101 試験（評価資料）及び 160601 試験（参考資料）〕及び海外第 1/2 相試験 1 試験〔160602 試験（評価資料）〕、並びに健康被験者を対象とした海外第 1 相試験 1 試験〔161001 試験（評価資料）〕にて評価した。

2.5.4.1 有効性評価項目

本承認申請の評価資料（8 試験）及び参考資料（1 試験）の概要を表 2.5.1-1 に示した。

海外第 3 相試験である 160603 試験、160902 試験及び 161503 試験では、FDA や EMA のガイドラインに準じ、本剤投与中の確認された急性重篤細菌感染（VASBI）[2]の年間発現頻度を主要評価項目とした。しかし、国内第 3 相試験である TAK-771-3004 試験では、本剤投与期間中に血清中総免疫グロブリン G（IgG）トラフ濃度が維持されることで本剤の有効性を評価できると考え、これを主要有効性評価項目とした。

なお [redacted] については、[redacted] 相談（[redacted]、受付番号[redacted]）において PMDA と合意を得た（2.5.1.5 参照）。

2.5.4.2 被験者背景

PID 患者を対象とした 6 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（いずれも評価資料）〕における被験者背景の要約を表 2.7.3-2 に示した。

TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験で本剤を投与されたすべての被験者はアジア人（日本人）で、被験者の約 2/3 は男性であった。160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験で本剤を投与された被験者は白人が大多数で、男女比はほぼ同数であった。6 試験すべてにおいて、最も多く診断された PID のタイプは CVID であった。

このほか、PID 患者を対象とした 160602 試験（評価資料）で本剤を投与された被験者は大部分が白人であり、被験者の約 2/3 が女性、ベースライン時の PID のタイプは CVID が最も多かった。また、PID 患者を対象とした 160601 試験（参考資料）で IGI, 10%を静脈内投与又は皮下投与された被験者は大部分が白人であり、男性が過半数を占めた。

健康被験者を対象とした 161001 試験（評価資料）で本剤を投与された被験者は黒人又はアフリカ系アメリカ人が過半数を占め、被験者の約 2/3 が男性であった。

[1] 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。

[2] 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。

2.5.4.3 有効性の結果

2.5.4.3.1 血清中総 IgG 濃度

血清中総 IgG トラフ濃度に関する詳細な結果は 2.5.3 に示した。

PID 患者を対象とした 8 試験（TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験、161503 試験、160602 試験及び 160601 試験）において、血清中総 IgG トラフ濃度を評価した。

IGI, 10%を静脈内投与した場合、IGI, 10%を皮下投与した場合及び本剤を皮下投与した場合で、血清中総 IgG トラフ濃度は同程度であり、いずれの投与方法においても PID 患者で感染症を効果的に予防する最低有効濃度とされる 5 g/L を大きく上回り維持された。

2.5.4.3.2 VASBI 及び ASBI の年間発現頻度

PID 患者を対象とした 6 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）で本剤を投与された被験者の被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度、及び PID 患者を対象とした 160601 試験で IGI, 10%を静脈内投与又は皮下投与された被験者の被験者 1 例あたりに換算した ASBI の年間発現頻度を評価した。

160601 試験を除いたすべての試験において、被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度は、米国食品医薬品局（FDA）のガイドライン（2008 年）及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン（2002 年）で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）を大幅に下回っていた。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、TAK-771-3004 試験で 0 件、TAK-771-3005 試験で 0 件、160603 試験で 0.025 件（99% CI の上限：0.046）、160902 試験で 0.020 件（99% CI の上限：0.045）及び 161101 試験で 0 件（99% CI の上限：0.471）であった（それぞれ 2.7.6.3（2）2）③、2.7.6.9（2）3）①、2.7.6.4（2）2）②、2.7.6.5（2）2）②及び 2.7.6.6（2）2）②参照）。これらの発現頻度は、160601 試験で IGI, 10%を皮下投与したときの結果である 0.067 件（99% CI の上限：0.134）と同程度であった（2.7.6.8（2）2）④参照）。

VASBI は、160603 試験の観察期間中〔Epoch 2 の漸増期間を終え最終投与間隔（3 又は 4 週間）となって初めての皮下投与実施日から試験終了時来院日まで〕に 2 件及び 160902 試験の本剤投与期間中に 2 件、ASBI は 160601 試験中に 3 件認められた。これらはいずれも肺炎であった。なお、これらとは別に、160603 試験の漸増期間中に重篤な急性細菌性肺炎が 1 例に 1 件認められたが、IGI, 10%の静脈内投与時の投与間隔（3 又は 4 週間隔）と同じ間隔で本剤を投与したときの有効性を評価する目的で、本事象は VASBI の観察期間から除外した（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Section 11.5.1.1）。

小児の PID 患者を対象とした 161503 試験において、本剤皮下投与後に 1 例（2.3%）に 2 件の VASBI（細菌性肺炎）が認められ、このうち 1 件は重篤な有害事象であった。161503 試験における被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度の算術平均値は 0.04 件（99% CI の上限：0.20）であった（2.7.6.7（2）2）②参照）。

公表論文にて報告されている IgG 補充療法中の PID 患者における重篤な細菌性肺炎の感染頻度も本剤の臨床試験の結果と大きな差はなく[1]-[4]、IgG 16%製剤を試験開始前に静脈内へ投与されていた IgG の投与量の 137%で皮下投与した 2 件の報告では、被験者 1 例あたりに

換算した重篤細菌感染の年間発現頻度は 0.03～0.04 件であった[1][4]。IgG 20%製剤を皮下投与した 2 件の報告では、重篤細菌感染症は認められなかった[5][6]。

これらの結果より、本剤を皮下投与したときの VASBI 及び ASBI に対する予防効果は、IGI, 10%を静脈内投与したとき及び皮下投与したとき、並びにその他の IgG 製剤を皮下投与したときと同程度であることが示された。

2.5.4.3.3 すべての感染症の年間発現頻度

PID 患者を対象とした 6 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）で本剤を投与された被験者並びに PID 患者を対象とした 160601 試験で IGI, 10%を静脈内投与又は皮下投与された被験者において、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を評価した。

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、TAK-771-3004 試験で 2.74 件（[1.40, 4.74]件）、TAK-771-3005 試験で 2.27 件（[1.29, 3.65]件）、160603 試験で 2.97 件（[2.51; 3.47]件）、160902 試験で 2.86 件（[2.36, 3.43]件）及び 161101 試験で 2.45 件（[1.55, 3.66]件）であった（それぞれ 2.7.6.3（2）2）③、2.7.6.9（2）3）①、2.7.6.4（2）2）③、2.7.6.5（2）2）②及び 2.7.6.6（2）2）②参照）。また、160603 試験の IGI, 10%静脈内投与時で 4.51 件（[3.50. 5.69]件）、160601 試験の IGI, 10%静脈内投与時及び IGI, 10%皮下投与時でそれぞれ 5.1 件（[3.7, 6.9]件）及び 3.8 件（[2.9, 5.0]件）～4.5 件（[3.1, 6.3]件）であった（2.7.6.4（2）2）③及び 2.7.6.8（2）2）④参照）。

小児の PID 患者を対象とした 161503 試験では、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算術平均値（SE）は 3.12 件（0.450）（95% CI の上限：3.95）であった。すべての感染症の年間発現件数が最も高かった年齢層は 2 歳以上 6 歳未満（4.01）であり、6 歳以上 12 歳未満では 3.23、12 歳以上 16 歳未満では 1.97 と、年齢層が上がるにつれて低下した（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Section 11.1.1.2.1）。

長期的に本剤を投与した際の感染症の発現頻度の経時的な変化を検討するため、160603 試験及び 160902 試験を通して本剤を 12 ヵ月間皮下投与したとき（1 ヵ月目～12 ヵ月目、2 ヵ月目～13 ヵ月目、3 ヵ月目～14 ヵ月目など）の感染症の発現頻度を評価した。両試験を 3 年以上継続した被験者は半数未満と少なかったため、最後の 12 ヵ月間の感染症の発現頻度の解釈は慎重に行う必要があるものの、1 ヵ月目から 36 ヵ月目までの感染症の年間発現頻度の範囲は 3.45 件（95% CI [2.79, 4.21]件）～2.18 件で推移したことから、感染予防における本剤の有効性が経時的に維持されることが示された。

公表論文によると、IgG 10%製剤を皮下投与したとき及び IgG 16%製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は、それぞれ 4.1 件[7]及び 3.4～5.6 件[1][4][8]、IgG 20%製剤を長期間皮下投与したときでは 2.4 件、2.76 件及び 3.3 件[6][9][10]と報告されている。これらの結果は IgG の影響を受けないウイルス感染、真菌感染、寄生虫感染等も含めたすべての感染症の発現頻度であるため、細菌感染の頻度は大幅に低くなると考えられる点に留意する必要はあるが、これらその他の皮下投与製剤における結果と比較しても、本剤を長期投与したときの感染症の発現頻度は同程度に低く、感染予防効果は良好であった。

2.5.4.3.4 医療資源の利用（通学・出勤できなかった日数、抗生物質の投与日数、入院回数、入院日数及び緊急の医療機関の受診回数）

PID 患者を対象とした 7 試験（TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験、161503 試験及び 160601 試験）で本剤を皮下投与したとき又は IGI, 10%を静脈内投与若しくは皮下投与したときの医療資源の利用状況を評価した。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160902 試験、161503 試験及び 160601 試験では、通学・通勤できなかった年間日数、抗生物質の年間投与日数、年間入院回数、年間入院日数及び緊急の医療機関（一般及び救急外来）の年間受診回数を評価項目とした。

160603 試験及び 161101 試験では、通学・通勤できなかった月間日数、抗生物質の月間投与日数、月間入院回数、月間入院日数及び緊急の医療機関（一般及び救急外来）の月間受診回数を評価項目とした。

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感染又は他の疾患により通学・通勤できなかった年間日数の算術平均値（SD）は、TAK-771-3004 試験で 6.75（9.871）日、TAK-771-3005 試験で 9.03（14.412）日であった（2.7.6.3（2）2）③及び 2.7.6.9（2）3）①参照）。試験により集計方法が異なるため直接的な比較は困難であったが、この結果は、海外試験（160902 試験及び 161503 試験）でみられた本剤皮下投与時の結果と大きな差は認められなかった（2.7.3 参照）。また、160601 試験において IGI, 10%を静脈内投与したとき及び IGI, 10%を皮下投与したときの被験者 1 例あたりに換算した通学・通勤できなかった年間日数の点推定値（95% CI）はそれぞれ 4.56 日（[2.59, 7.34]日）及び 3.99 日（[2.46, 6.06]日）であり、これらと比較しても大きな差は認められなかった（2.7.6.8（2）2）④参照）。さらに、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通学・通勤できなかった月間日数〔点推定値（95% CI）〕を評価した 160603 試験及び 161101 試験では、本剤を皮下投与したときでそれぞれ 0.28 日（[0.20, 0.37]日）及び 0.42 日（[0.20, 0.75]日）であり、160603 試験で IGI, 10%を静脈内投与したとき〔0.23 日（[0.15, 0.34]）日〕と比較して同程度の値であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-30 及び 2.7.6.6（2）2）②参照）。投与方法の違いは、通学・通勤できなかった日数に実質的な影響を及ぼさなかった。

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抗生物質の年間投与日数の算術平均値は、TAK-771-3004 試験で 5.68（SD : 10.946）日、TAK-771-3005 試験で 6.34（SD : 10.196）日、161503 試験で 26.77（SE : 5.445）日であった（2.7.6.3（2）2）③、2.7.6.9（2）3）①及び 2.7.6.7（2）2）③参照）。160902 試験では、点推定値（95% CI）で 64.03 日（[45.16, 87.54]日）であった（2.7.6.5（2）2）③参照）。また、160601 試験において IGI, 10%を静脈内投与したとき及び IGI, 10%を皮下投与したときの被験者 1 例あたりに換算した抗生物質の年間投与日数の点推定値（95% CI）はそれぞれ 43.12 日（[25.84, 66.78]日）及び 50.19 日（[33.35, 71.91]日）であった（2.7.6.8（2）2）④参照）。PID 患者に対して IgG を投与した複数の試験の公表論文によると、抗生物質の年間投与日数はさまざまであり、皮下注製剤を投与したときの抗生物質の年間投与日数は 120.2 日、48.5 日及び 72.1 日[4][5][6][9]、静注製剤を投与したときの抗生物質の年間投与日数は 87.4 日と報告されている[11]。

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抗生物質の月間投与日数〔点推定値（95% CI）〕を評価した 160603 試験及び 161101 試験では、本剤を皮下投与したときでそれぞれ 1.69 日（[1.29, 2.16]日）及び 2.37 日（[1.23, 4.07]日）であり、160603 試験で IGI, 10%を静脈内投与したとき〔3.15 日（[2.19, 4.35]）日〕と比較してやや少なかった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-30 及び 2.7.6.6（2）2）②参照）。

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年間入院回数の算術平均値は、TAK-771-3004 試験で 0.22（SD : 0.591）回、TAK-771-3005 試験で 0.38（SD : 0.689）回、161503 試験で 0.06（SE : 0.034）回であった（2.7.6.3（2）2）③、2.7.6.9（2）3）①及び添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.2.3.4 参照）。160902 試験では、点推定値（95% CI）で 0.11 回（[0.06, 0.18]回）であった（2.7.6.5（2）2）③参照）。これらのいずれの試験においても、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感染による年間入院回数は 1 回以下であった。また、161101 試験では入院した被験者はいなかった。なお、160601 試験及び 160603 試験では、被験者 1 例あたりに換算した感染による年間入院回数又は月間入院回数の解析は実施していない。

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年間入院日数の算術平均値（SD）は、TAK-771-3004 試験で 0.98（2.842）日、TAK-771-3005 試験で 4.62（11.861）日であった（2.7.6.3（2）2）③及び 2.7.6.9（2）3）①参照）。TAK-771-3004 試験では海外試験（161503 試験）でみられた本剤皮下投与時の結果と大きな差は認められなかった。TAK-771-3005 試験では海外試験（161503 試験）でみられた本剤皮下投与時の結果と比較して年間入院日数がやや多かったが、感染症又は他の疾患（有害事象）で入院した 4 例について、いずれも有害事象と治験薬との関連はなしと判断された（2.7.3 並びに添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.1.1 及び Listing 16.2.7.1.2 参照。なお、160902 試験では、感染による年間入院日数の解析は実施していない）。また、160601 試験において IGI, 10%を静脈内投与したとき及び IGI, 10%を皮下投与したときの被験者 1 例あたりに換算した感染による年間入院日数の点推定値（95% CI）はそれぞれ 0.48 日（[0.19, 0.97]日）及び 0.00 日（[0.00, 0.08]日）であり、いずれも 1 日以下であった（2.7.6.8（2）2）④参照）。さらに、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感染による月間入院日数〔点推定値（95% CI）〕を評価した 160603 試験及び 161101 試験では、160603 試験で本剤を皮下投与したときで 0.00 日（[0.00, 0.01]日）であり、161101 試験では入院した被験者はいなかった。これらは 160603 試験で IGI, 10%を静脈内投与したとき〔0.03 日（[0.01, 0.05]）日〕に比べてやや少なかった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-30 及び 2.7.6.6（2）2）②参照）。

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緊急の医療機関（一般及び救急外来）の年間受診回数の算術平均値（SD）は、TAK-771-3004 試験で 3.23（4.019）回、TAK-771-3005 試験で 2.28（2.929）回であった（2.7.6.3（2）2）③及び 2.7.6.9（2）3）①参照）。これは、海外試験（160902 試験及び 161503 試験）でみられた本剤皮下投与時の結果と大きな差は認められなかった（2.7.3 参照）。また、160601 試験において IGI, 10%を静脈内投与したとき及

び IGI, 10%を皮下投与したときの被験者 1 例あたりに換算した緊急の医療機関（一般及び救急外来）の年間受診回数の点推定値（95% CI）はそれぞれ 2.66 回（[1.59, 4.13]回）及び 4.74 回（[3.46，6.31]回）であり、いずれも 5 回未満であった（2.7.6.8（2）2）④参照）。さらに、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緊急の医療機関（一般及び救急外来）の月間受診回数〔点推定値（95% CI）〕を評価した 160603 試験では、本剤を皮下投与したとき及び IGI, 10%を静脈内投与したときでそれぞれ 0.40 回（[0.32, 0.49]回）及び 0.33 回（[0.23, 0.45]回）であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-30）。また、161101 試験において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緊急の医療機関（一般及び救急外来）の月間受診回数は 0.07 回であった（添付資料 5.3.5.2-4、161101 試験、治験総括報告書、Table 38）。投与方法の違いは、緊急の医療機関（一般及び救急外来）の受診回数に実質的な影響を及ぼさなかった。

2.5.4.3.5 生活の質

PID 患者を対象とした 4 試験（TAK-771-3004 試験、160603 試験、160902 試験及び 161503 試験）で本剤を皮下投与したとき又は IGI, 10%を静脈内投与若しくは皮下投与したときの生活の質（QoL）を評価した。

TAK-771-3004 試験、160603 試験及び 160902 試験における QoL は、2 歳以上 14 歳未満では Pediatric Quality of Life Inventory（PEDS-QL）、14 歳以上では Short-Form 36（SF-36）を用いて評価した。8 歳未満の被験者では、親又は主介護者が被験者の代わりに PEDS-QL に記入した。また、TAK-771-3004 試験では、上記に加えて EuroQol 5 dimensions 3-level（EQ-5D-3L) Health Questionnaire を用いての評価も実施した。12 歳未満の被験者では、親又は主介護者が被験者の代わりに EQ-5D-3L Health Questionnaire に記入した。

TAK-771-3004 試験では、3 週間隔及び 4 週間隔のいずれの場合でも、PEDS-QL 総スコア、SF-36 サマリースコア及び EQ-5D スコアのベースラインから Epoch 2 終了時までの変化量の算術平均値は小さかった（2.7.6.3（2）2）③参照）。

160603 試験においては、公表論文[1][12][13][14]で報告されているような、静脈内投与による IgG 補充療法と比べて皮下投与による IgG 補充療法で QoL のスコアが改善するという傾向は認められなかった。Nicolay らの報告[14]では、皮下投与による IgG 補充療法の QoL スコアが増加する重要な要因は在宅治療であることが確認されている。病院又は診療所で静脈内投与による IgG 補充療法を受けたことがある被験者では、在宅での皮下投与による IgG 補充療法に切り替えた後に SF-36 のスコアが有意に増加したが、在宅で静脈内投与による IgG 補充療法を受けたことがある被験者では SF-36 のスコアは大きく変化しなかった。160603 試験において投与方法間で QoL のスコアが同程度であったという結果は、当該試験では在宅での皮下投与による IgG 補充療法が制限されていたことが影響している可能性がある。なお、TAK-771-3004 試験においては、16 例中 5 例が前治療として静脈内投与による IgG 補充療法を受けており、うち 3 例は本治験中に本剤の自己投与を実施していた。しかし、この 3 例とも自己投与を実施したのは 1 又は 2 回のみであったため、これにより QoL スコアのベースラインから終了時までの変化量が小さかった可能性がある。

160902 試験では、PEDS-QL 及び SF-36 ともに、先行試験である 160603 試験と同程度のスコアであり、本剤を長期に皮下投与したときも高い QoL スコアが維持されることが示された。

161503 試験における QoL は、PEDS-QL 及び EuroQol 5 dimensions（EQ-5D）質問票を用いて評価した。PEDS-QL 及び ED-5D 質問票のスコアのベースラインから Epoch 2 終了時までの変化量はわずかであった。

2.5.4.3.6 治療満足度

PID 患者を対象とした 160603 試験及び 160902 試験における治療満足度は、Daly らが PID 患者用に開発した治療満足度（LQI）調査票[15]を用いて評価した。2 つの年齢層（2 歳以上 14 歳未満、又は 14 歳以上）で本剤を投与したときの治療満足度をそれぞれ評価した。さらに、160603 試験では IGI, 10%を皮下投与又は静脈内投与したときの治療満足度も評価した。2 歳以上 14 歳未満の被験者では、親又は主介護者が LQI に記入した。160603 試験では、すべてのパラメータにおいて投与方法に関わらず同様のスコアであった。160603 試験では多くの被験者が在宅治療を受けておらず、このことが治療満足度のスコアに影響を及ぼしたと考えられる（2.7.3.2.1.2（1）参照）。IGI, 10%を皮下投与したときの LQI スコアは IGI, 10%を静脈内投与したときと比べて有意に改善したという報告があるが、在宅で IGI, 10%を皮下投与したとき又は静脈内投与したときの LQI スコアを比較したところ、両投与方法間で有意な差はみられなかった[14]。

小児の PID 患者を対象とした 161503 試験における治療満足度は、薬物治療の満足度に関する質問票（TSQM-9）及び LQI 調査票を用いて評価した。TSMQ-9 のスコア及び治療環境のドメインを除く LQI のスコアのベースラインから Epoch 2 終了時までの変化量から、治療満足度が高い傾向が示された（添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Section 11.1.1.2.7）。

日本人の PID 患者を対象とした TAK-771-3004 試験における治療満足度は、TSQM-9 を用いて評価した。治療満足度のスコアのベースラインから Epoch 2 終了時までの変化量の算術平均値は、3 週間隔で本剤皮下投与を受けた 2 歳以上 13 歳未満の 1 例の被験者でやや低下したものの、全体として大きく変わらなかった（2.7.6.3（2）2）③参照）。

2.5.4.3.7 治療の好み

PID 患者を対象とした 4 試験（TAK-771-3004 試験、160603 試験、160902 試験及び 161503 試験）で本剤を皮下投与したとき又は IGI, 10%を静脈内投与若しくは皮下投与したときの治療の好みを評価した。

TAK-771-3004 試験では、大部分の被験者（2 歳以上 14 歳未満の被験者の親又は介護者の全員、及び 14 歳以上の被験者の 81.8%）が本剤皮下投与による IgG 補充療法の継続を選択すると回答した（2.7.6.3（2）2）③参照）。160603 試験でも同様に、2 歳以上 14 歳未満の被験者の親又は介護者の全員、及び 14 歳以上の被験者の 78.6%が本剤皮下投与による IgG 補充療法の継続を選択すると回答した（2.7.6.4（2）2）④参照）。この結果は、成人及び小児の PID 患者において、在宅治療でも皮下投与による IgG 補充療法が静脈内投与による IgG 補充療法よりも好まれるという報告と一致している[2][12][13][14]。患者アウトカムに基づく評価から、医療スタッフや医師の指導なしに自己投与ができることが評価されていることが示されている。患者やその家族からは、皮下投与による IgG 補充療法を行うことで自立心が向上し、疾患や障害を感じにくくなったことが報告されている[13][16]。

160603 試験及び 160902 試験を通した結果でも、69.6%の被験者が本剤皮下投与による IgG 補充療法を好んだ。また、161503 試験においても、73.8%の被験者が本剤皮下投与による IgG 補充療法の継続を選択すると回答した（2.7.3.3.2（5）参照）。

2.5.4.3.8 投与パラメータ

PID 患者を対象とした 5 試験（TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、161101 試験及び 161503 試験）で本剤を皮下投与したとき又は IGI, 10%を静脈内投与若しくは皮下投与したときの投与パラメータに関する項目を評価した。

TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験では、1 ヵ月あたりの投与回数、投与あたりの注入部位数、1 ヵ月あたりの注入部位数、個々の投与時間、注入部位 1 ヵ所あたりの最大投与速度、注入部位あたりの投与量を評価した。TAK-771-3004 試験の Epoch 2 における 1 ヵ月あたりの投与回数の中央値は 1.09 回（範囲：1.0～1.4 回）、投与あたりの注入部位数の中央値は 2.00（範囲：1.0～2.0）、1 ヵ月あたりの注入部位数の中央値は 2.17（範囲：1.1～2.9）、個々の投与時間の中央値は 74.0 分、注入部位 1 ヵ所あたりの最大投与速度の中央値は 240 mL/h（範囲：40～300 mL/h）、注入部位あたりの投与量の中央値は 100.0 mL（範囲：43～320 mL）であった（2.7.6.3（2）2）③参照）。TAK-771-3005 試験における 1 ヵ月あたりの投与回数の中央値は 1.09 回（範囲：1.1～1.4 回）、投与あたりの注入部位数の中央値は 2.00（範囲：1.0～2.0）、1 ヵ月あたりの注入部位数の中央値は 2.17（範囲：1.1～2.9）、個々の投与時間の中央値は 73.0 分、注入部位 1 ヵ所あたりの最大投与速度の中央値は 240 mL/h（範囲：40～300 mL/h）、注入部位あたりの投与量の中央値は 100.0 mL（範囲：43～320 mL）であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.2.2.1.1）。

160603 試験における本剤を皮下投与したときの投与部位 1 ヵ所あたりの IGI, 10%の投与量の中央値は、9.10～64.8 g（すなわち、91.0～648.0 mL）であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.2-47）。注入部位 1 ヵ所あたりの最大投与速度の中央値は、本剤の皮下投与で 300 mL/h（範囲：10.0～300.0 mL/h）であり、IGI, 10%の静脈内投与〔200 mL/h（範囲：25.0～668.0 mL/h）〕と比較して有意に速かった（$p<0.0001$）（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-19 及び Table 14.3-134）。

160603 試験における 1 ヵ月あたりの注入部位数の中央値は、本剤の皮下投与で 1.09 回であり、IGI, 10%の静脈内投与（1.34 回）と比較してやや少なく、IGI, 10%の皮下投与（21.43 回）と比較して大幅に少なかった（2.7.6.4（2）2）③参照）。161101 試験の Epoch 2（漸増期間終了後）における 1 ヵ月あたりの注入部位数の中央値は、1.12 ヵ所（範囲：0.6～3.8 ヵ所）であった（2.7.6.6（2）2）②参照）。IgG 製剤の皮下投与では、複数の部位への投与や頻回な投与が必要であることが患者にとって大きな負担となっており、そのため IgG 製剤の皮下投与を推奨していない医師もいることから[17]、この結果は意義のあるものである。

小児の PID 患者を対象とした 161503 試験では、1 ヵ月あたりの投与回数の中央値は 1.10 回（範囲：1.0～1.5 回）、投与あたりの注入部位数の中央値は 2.0（範囲：1.0～2.0）、1 ヵ月あたりの注入部位数の中央値は 2.17（範囲：1.1～2.9）、個々の投与時間の中央値は 76.5～88.0 分、注入部位 1 ヵ所あたりの最大投与速度の中央値は 160 mL/h（範囲：30～300 mL/h）、注入部位あたりの投与量の中央値は 85.0 mL（範囲：35～300 mL）であった（2.7.6.7（2）2）③及び添付資料 5.3.5.2-5、161503 試験、治験総括報告書、Table 14.1.10 参照）。

2.5.4.3.9 国内試験（TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験）及び海外の主要試験（160603 試験及び 160902 試験）の結果の比較検討

本項では、海外試験（160603 試験及び 160902 試験）の結果を日本の第 3 相試験（TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験）に外挿するために、結果の類似性を検討する。

海外試験では、本剤皮下投与時の血清中総 IgG トラフ濃度は IGI, 10%静脈内投与時と同程度の値を示した。TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験も同様に、前治療である静脈内投与及び従来型皮下投与による IgG 補充療法時と同程度の血清中総 IgG トラフ濃度を維持した（2.7.2 参照）。また、PK パラメータにおいても、3 試験で同程度の値を示した（2.7.2 参照）。

以上の結果から、血清中総 IgG トラフ濃度及び PK に日本人被験者と外国人被験者に明確な差はないと考えられ、海外試験の有効性の結果は、日本人における本剤の有効性を支持すると考えられた。

また、TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験の被験者 1 例あたりに換算した VASBI の年間発現頻度は 0 件であり、FDA のガイドラインで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）を下回った。この結果は 160603 試験及び 160902 試験の結果と一致した。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でも、TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験での結果は 160603 試験及び 160902 試験の結果と同程度の値を示した。

投与パラメータにおいては、1 ヵ月あたりの注入部位数の中央値に関して、TAK-771-3004 試験の Epoch 2 では 2.17 と、160603 試験の本剤の皮下投与時の 1.09 と比較して多い傾向が示された。これは一般的に日本人は非日本人と比較して体格が小さいことを考慮し、担当医が複数部位に投与することとした可能性が考えられた。しかし、TAK-771-3004 試験の治療の好みの評価では、大部分の被験者が本剤皮下投与による IgG 補充療法の継続を選択しており、注入部位数が海外試験と比較して多いことは治療の好みに大きな影響は与えていないと考えられた。

以上より、海外試験（160603 試験及び 160902 試験）と国内試験（TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験）はともに、本剤の皮下投与は静脈内投与又は皮下投与による IgG 補充療法時の血清中総 IgG トラフ濃度を維持し、感染症予防の観点から有効であるという同様の結果を示していた。

また、その他の評価項目においても、TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験での結果は 160603 試験及び 160902 試験の結果と同程度の値を示した。

2.5.4.4 有効性の結論

海外第 3 相試験（160603 試験、160902 試験及び 161503 試験）では、主要評価項目である本剤投与中の VASBI の年間発現頻度が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、本剤の有効性が実証された。本剤投与中の VASBI 及びすべての感染症の年間発現頻度は、IGI, 10%静脈内投与及び IGI, 10%皮下投与と比較して同程度又はわずかに低かった。また、160603 試験及びその継続試験である 160902 試験を通して、感染予防における本剤の有効性が経時的に維持されることが示された。160603 試験における本剤投与中の医療資源の利用状況は、IGI, 10%静脈内投与中よりやや少ないか同程度であった。海外

第 3 相試験における QoL 及び治療満足度の評価では、投与方法による実質的なスコアの差はみられなかったが、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。160603 試験における本剤皮下投与時の注入部位数は、IGI, 10%皮下投与時と比較して大幅に少なかった。また、160603 試験における本剤投与時の 1 部位あたりの注入速度は、IGI, 10%静脈内投与時と比較して早く、投与頻度は IGI, 10%静脈内投与時と同程度であった。

国内第 3 相試験（TAK-771-3004 試験）では、試験開始前の IgG 投与量と同量の本剤皮下投与で、試験開始前と同程度の血清中総 IgG トラフ濃度を維持した。VASBI の年間発現頻度は 0 件であり、すべての感染症の年間発現頻度も低く、本剤投与は感染症の予防に有効であることが確認された。また、医療資源の利用状況、QoL、治療満足度及び治療の好みの評価も良好であり、日本人 PID 患者においても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。さらに、国内第 3 相継続投与試験（TAK-771-3005 試験）の中間解析結果から、本剤は、2 歳以上の日本人 PID 患者に長期投与した場合においても、感染症の予防に有効であることが確認された。

以上より、本剤は PID 患者に対する IgG 補充療法として有効であると考えられた。

2.5.4.5 参考文献

[1] Berger M, Murphy E, Riley P, Bergman GE. Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. South Med J. 2010;103:856-63.

[2] Desai SH, Chouksey A, Poll J, Berger, M. A pilot study of equal doses of 10% IGIV given intravenously or subcutaneously. J Allergy Clin Immunol. 2009;124:854-6.

[3] Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Costa Carvalho B, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies - A prospective multinational study. J Clin Immunol. 2006;26:177-85.

[4] Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M, Subcutaneous IgG Study Group. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. J Clin Immunol. 2006;26:265-73.

[5] Borte M, Pac M, Serban M, Gonzalez-Quevedo T, Grimbacher B, Jolles S, et al. Efficacy and safety of Hizentra®, a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in pediatric patients with primary immunodeficiency. J Clin Immunol. 2011b;31:752-61.

[6] Hagan JB, Fasano MB, Spector S, Wasserman RL, Melamed I, Rojavin MA, et al. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. J Clin Immunol. 2010;30:734-45.

[7] Wasserman, RL, Irani AM, Tracy J, Tsoukas C, Stark D, Levy R, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous immune globulin (human), 10% caprylate/chromatography purified in patients with primary immunodeficiency disease. Clin Exp Immunol. 2010;161:518-26.

[8] Borte M, Bernatowska E, Ochs HD, Roifman CM, Vivaglobin Study Group. Efficacy and safety of home-based subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in paediatric patients with primary immunodeficiencies. Clin Exp Immunol. 2011a;164:357-64.

[9] Borte M, Fasshauer M, Bernatowska E, Pac M, Serban M, Bataneant M, et al. Long-term efficacy and safety of Hizentra® after a dose-equivalent switch from subcuatneous or intravenous replacement therapy. J Clin Immunol. 2012;32(Suppl 1):142-3.

[10] Borte M, Wasserman RL, Rojavin M, Bexon M, Jolles S. Long-term efficacy and tolerability of 20% Scig in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease. J Allergy Clin Immunol. 2013;131;AB157.

[11] Stein MR, Nelson RP, Church JA, Wasserman RL, Borte M, Vermylen C, et al. Safety and efficacy of Privigen®, a novel 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use, in patients with primary immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2009;29:137-44.

[12] Fasth A, Nyström J. Quality of life and health-care resource utilization among children with primary immunodeficiency receiving home treatment with subcutaneous human immunoglobulin. J Clin Immunol, 2008;28:370-8.

[13] Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Costa-Carvalho BT, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:936-42.

[14] Nicolay U, Kiessling P, Berger M, Gupta S, Yel L, Roifman CM, et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunedeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. J Clin Immunol. 2006;26:65-72.

[15] Daly PB, Evans JH, Kobayashi RH, Kobayashi AL, Ochs HD, Fischer SH, et al. Home-based immunoglobulin infusion therapy: quality of life and patient health perceptions. Ann Allergy. 1991;67:504-10.

[16] Skoda-Smith S, Torgerson TR, Ochs HD. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease. Ther Clin Risk Manag. 2010;6:1-10.

[17] Misbah S, Sturzenegger MH, Borte M, Shapiro RS, Wasserman RL, Berger M, et al. Subcutaneous immunoglobulin: Opportunities and outlook. Clin Exp Immunol. 2009;158(Suppl 1):51-9.

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性は、PID 患者を対象とした国内第 3 相試験 2 試験〔TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験[1]（いずれも評価資料）〕並びに海外第 3 相試験 3 試験（160603 試験、160902 試験及び 161503 試験（いずれも評価資料）〕、海外第 2/3 相試験 2 試験〔161101 試験（評価資料）及び 160601 試験（参考資料）〕及び海外第 1/2 相試験 1 試験〔160602 試験（評価資料）〕の結果に基づき評価した。各試験の概要を表 2.5.1-1 に示した。

本項では、特筆しない限り、上記の中でも本剤の安全性評価において特に重要と考えられる TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験及び 160902 試験における主な安全性評価結果について記載した（個々の試験結果の詳細は 2.7.4 又は 2.7.6 参照）。

2.5.5.1 全般的な曝露状況

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験及び 160902 試験における主要パートでの曝露状況を以下に要約した。なお、その他の安全性評価に用いた試験を含めた曝露状況は表 2.7.4.1-4 に示した。各試験の詳細な投与情報については 2.7.3.4.1 に示した。

TAK-771-3004 試験

TAK-771-3004 試験の Epoch 2 では、rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（治験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔週数を乗じた量）を 3 又は 4 週間隔で皮下投与した。本剤の皮下投与を受けた 16 例における Epoch 2 での投与期間の平均値（標準偏差）は 143.9（5.84）日間であった。

TAK-771-3005 試験（中間解析）

TAK-771-3005 試験では、rHuPH20（80 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（TAK-771-3004 試験で用いた投与量と同じ投与量）を 3 又は 4 週間隔で皮下投与した。本剤の皮下投与を受けた 15 例における投与期間の平均値（標準偏差）は 273.7（132.64）日間であった。

160603 試験

160603 試験の Epoch 2 では、rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（160601 試験又は本治験の Epoch 1 で用いた IgG 静脈内投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔週数を乗じた量の 108%）を皮下投与した。漸増期間を経て、81 例が本剤の 3 又は 4 週間隔での皮下投与期間に移行し、その期間中の IgG 投与量の平均値は 0.155 g/kg/week、投与期間の平均値（標準偏差）は 367.7（103.9）日間であった。

160902 試験

160902 試験（160603 試験の継続投与試験）の安全性追跡調査期間移行前では、rHuPH20（≥75 U/g IgG）の皮下投与後に IGI, 10%（治験開始前の IgG 投与量の 1 週間あたりの等価用量に本剤の投与間隔週数を乗じた量）を 3 又は 4 週間隔で皮下投与した。また、同意が得ら

[1] 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。

れた場合は 4 回目以降の投与を 2 週間隔で行った。本剤の皮下投与を受けた 63 例における IgG 投与量の平均値は 0.156 g/kg/week、投与期間の平均値（標準偏差）は 565.9（211.8）日間であった。

2.5.5.2 有害事象の評価

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験及び 160902 試験における全体的な有害事象発現状況を以下に要約した。なお、その他の安全性評価に用いた試験を含めた結果の詳細については 2.7.4.2.1.1 に示した。

TAK-771-3004 試験

TAK-771-3004 試験の全期間では、本剤の皮下投与（3 又は 4 週間隔投与）を 16 例に 147 回実施したところ、有害事象は計 181 件（投与あたり 1.231 件／回）発現した。内訳は、局所性有害事象が 58 件（投与あたり 0.395 件／回）、全身性有害事象が 123 件（投与あたり 0.837 件／回）であった。

なお、Epoch 2 では、本剤の皮下投与（3 又は 4 週間隔投与）を 16 例に 102 回実施したところ、有害事象は計 124 件発現した。内訳は、局所性有害事象が 40 件、全身性有害事象が 84 件であった。

TAK-771-3005 試験（中間解析）

TAK-771-3005 試験では、本剤の皮下投与を 15 例に 169 回実施したところ、有害事象は計 183 件（投与あたり 1.083 件／回）発現した。内訳は、局所性有害事象が 79 件（投与あたり 0.467 件／回）、全身性有害事象が 104 件（投与あたり 0.615 件／回）であった。

160603 試験

160603 試験の Epoch 2（漸増期間は含まない）では、本剤の皮下投与（3 又は 4 週間隔投与）を 81 例に 1,129 回実施したところ、有害事象は計 1,085 件（投与あたり 0.961 件／回）発現した。内訳は、局所性有害事象が 235 件（投与あたり 0.208 件／回）、全身性有害事象が 850 件（投与あたり 0.753 件／回）であった。

160902 試験

160902 試験の安全性追跡調査期間移行前では、本剤の皮下投与（2、3 又は 4 週間隔投与）を 63 例に 1,600 回実施したところ、有害事象は計 1,244 件（投与あたり 0.778 件／回）発現した。内訳は、局所性有害事象が 165 件（投与あたり 0.103 件／回）、全身性有害事象が 1,079 件（投与あたり 0.674 件／回）であった。

2.5.5.2.1 比較的よくみられる有害事象

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験及び 160902 試験における本剤の投与期間中に比較的よくみられた有害事象を以下に要約した。なお、その他の安全性評価に用いた試験を含めた結果の詳細については 2.7.4.2.1.2 に示した。

TAK-771-3004 試験

TAK-771-3004 試験の全期間で最も発現頻度が高かった有害事象の基本語（PT）は、発熱（37.5%、6/16 例、0.272 件／回）であった。全期間で発現頻度が高かったその他の PT は、上咽頭炎（25.0%、4/16 例、0.075 件／回）、注射部位疼痛（18.8%、3/16 例、0.075 件／回）及び頭痛（18.8%、3/16 例、0.027 件／回）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.1.3 及び Table 14.3.1.25.3）。

また、全期間で最も発現頻度が高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象の PT は、発熱（31.3%、5/16 例）であった。全期間で発現頻度が高かったその他の PT は、注入部位紅斑、注射部位紅斑、注入部位腫脹、注入部位疼痛及び頭痛（各 12.5%、2/16 例）であった（添付資料 5.3.5.2-1、TAK-771-3004 試験、治験総括報告書、Table 14.3.1.2.1.3）。

なお、Epoch 2 において 2 例以上で発現した有害事象の PT は、発熱（31.3%、5/16 例）、上咽頭炎（18.8%、3/16 例）、並びに注入部位紅斑、注射部位紅斑、注射部位疼痛、慢性副鼻腔炎、口腔ヘルペス、COVID-19 及び蕁麻疹（各 12.5%、2/16 例）であった（表 2.7.4.2-10）。また、2 例以上で発現した治験薬と関連ありの有害事象の PT は、発熱（31.3%、5/16 例）、注入部位紅斑及び注射部位紅斑（各 12.5%、2/16 例）であった（表 2.7.4.2-11）。多くみられた有害事象の傾向は、Epoch 1 と Epoch 2 で類似していた。

TAK-771-3005 試験（中間解析）

TAK-771-3005 試験で最も発現頻度が高かった有害事象の基本語（PT）は、発熱（40.0%、6/15 例、0.107 件／回）であった。発現頻度が高かったその他の PT は、COVID-19（33.3%、5/15 例、0.036 件／回）、上咽頭炎（26.7%、4/15 例、0.053 件／回）、注射部位疼痛（26.7%、4/15 例、0.130 件／回）及び注射部位紅斑（20.0%、3/15 例、0.107 件／回）であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.2.1.1 及び Table 14.3.2.12.1.1）。

また、最も発現頻度が高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象の PT は、注射部位紅斑及び注射部位疼痛（各 20.0%、3/15 例）であった。発現頻度が高かったその他の PT は、発熱、注入部位紅斑及び注入部位腫脹（各 13.3%、2/16 例）であった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.3.1.1）。

160603 試験

160603 試験の Epoch 2（漸増期間は含まない）で最も発現頻度が高かった有害事象の PT は、副鼻腔炎（40.7%、33/81 例、0.047 件／回）であった。Epoch 2（漸増期間は含まない）で発現頻度が高かったその他の PT は、上気道感染（39.5%、32/81 例、0.039 件／回）、注入部位疼痛（33.3%、27/81 例、0.081 件／回）、頭痛（29.6%、24/81 例、0.050 件／回）及び喘息（17.3%、14/81 例、0.023 件／回）であった（表 2.7.4.2-16、及び添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-63）。

また、Epoch 2（漸増期間は含まない）で最も発現頻度が高かった IGI, 10%及び／又は rHuPH20 と関連ありと判断された有害事象の PT は注入部位疼痛（32.1%、26/81 例）であった。Epoch 2（漸増期間は含まない）で発現頻度が高かったその他の PT は、頭痛（18.5%、15/81 例）、注入部位紅斑（12.3%、10/81 例）、疲労（9.9%、8/81 例）及び注入部位不快感（9.9%、8/81 例）であった（表 2.7.4.2-19）。

160902 試験

160902 試験の安全性追跡調査期間移行前で最も発現頻度が高かった有害事象の PT は、副鼻腔炎（39.7%、25/63 例、0.039 件／回）であった。安全性追跡調査期間移行前で発現頻度が高かったその他の PT は、頭痛（38.1%、24/63 例、0.029 件／回）、上気道感染（28.6%、18/63 例、0.018 件／回）、悪心（25.4%、16/63 例、0.029 件／回）、注入部位疼痛（25.4%、16/63 例、0.053 件／回）及びウイルス性上気道感染（25.4%、16/63 例、0.019 件／回）であった（表 2.7.4.2-22、及び添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 32）。

また、安全性追跡調査期間移行前で最も発現頻度が高かった IGI, 10%及び／又は rHuPH20 と関連ありと判断された有害事象の PT は注入部位疼痛（25.4%、16/63 例）であった。安全性追跡調査期間移行前で発現頻度が高かったその他の PT は、注入部位紅斑（19.0%、12/63 例）、悪心（12.7%、8/63 例）及び頭痛（12.7%、8/63 例）であった（表 2.7.4.2-23）。

本剤の投与では、IGI, 10%の静脈内投与に比べ、治験薬と関連がある局所性有害事象の発現頻度が高く、160603 試験の Epoch 1（IGI, 10%静脈内投与時）において治験薬と関連ありと判断された局所性有害事象の発現件数は 2 件（投与あたり 0.005 件／回）であったのに対し（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-62）、160603 試験及び 160902 試験の本剤投与期間（漸増期間を除く）において治験薬と関連ありと判断された局所性有害事象の発現件数はそれぞれ 229 件（投与あたり 0.203 件／回）及び 164 件（投与あたり 0.103 件／回）であった（添付資料 5.3.5.2-2、160603 試験、治験総括報告書、Table 14.3-63、添付資料 5.3.5.2-3、160902 試験、治験総括報告書、Table 32）。160603 試験では初回投与から 24 回目の投与までの間に治験薬と関連ありと判断された局所性有害事象の発現が徐々に減少したことを踏まえると、注入部位疼痛等の治験薬と関連がある局所性有害事象の発現は被験者の薬剤への慣れに関連している可能性が考えられ、この考察は、これまでに報告されている文献[1][2][3][4]からも裏付けられている。一方、161101 試験の Epoch 2（本剤の 3 又は 4 週間隔での投与期間）における治験薬と関連ありと判断された局所性有害事象の発現件数は 86 件（投与あたり 0.811 件）と発現頻度が高かったのは、当該試験が短期間の試験であったことが一因と考えられた。

また、TAK-771-3004 試験の全期間では、局所性有害事象は 8/16 例（50.0%）に計 58 件（0.395 件／回、6.364 件／人年）報告され、治験薬と関連ありと判断された局所性有害事象は 7/16 例（43.8%）に計 49 件（0.333 件／回、5.376 件／人年）報告された。TAK-771-3005 試験では、局所性有害事象は 7/15 例（46.7%）に計 79 件（0.467 件／回、6.399 件／人年）報告され、治験薬と関連ありと判断され、局所性有害事象は 7/15 例（46.7%）に計 59 件（0.349 件／回、4.779 件／人年）報告された。

安全性評価に用いた試験でみられた局所性有害事象はすべて非重篤であり、その大部分の事象の転帰は回復であった。

2.5.5.2.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.2.2.1 死亡

安全性評価に用いた試験では、治験薬投与開始後の死亡例として 160902 試験で 2 例の死亡が報告された。1 例は各種物質毒性により治験開始後 135 日目に死亡した（詳細は表 2.7.4.2-38

参照）。また、他の 1 例は治験終了 4 週間後（治験開始後 846 日目）に心停止が発現し、その 7 日後に死亡した。これらの死亡に至った有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

2.5.5.2.2.2 重篤な有害事象

安全性評価に用いた試験では、治験薬投与開始後の重篤な有害事象が 36 例で 57 件（死亡例の 2 例 2 件を含む）報告された。試験別の内訳は、TAK-771-3004 試験では 2 例で 3 件、TAK-771-3005 試験では 4 例で 7 件、160603 試験では 12 例で 18 件、160902 試験では 12 例で 19 件、161101 試験では 1 例で 1 件、161503 試験では 4 例で 4 件、160602 試験では 1 例で 1 件、160601 試験では 4 例で 4 件であった[2]。報告された重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

上記の重篤な有害事象の一覧は表 2.7.4.2-39 に示した。

2.5.5.2.3 その他の重要な有害事象

2.5.5.2.3.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験及び 160902 試験における本剤の投与期間中に治験薬の投与中止に至った有害事象を以下に要約した。なお、その他の安全性評価に用いた試験を含めた結果の詳細については 2.7.4.2.1.5（1）に示した。

TAK-771-3004 試験

TAK-771-3004 試験では、忍容性又は有害事象に起因する治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止は認められなかった〔2.7.4.2.1.5（1）1）①〕。

TAK-771-3005 試験（中間解析）

TAK-771-3005 試験で、1 例に忍容性事象（有害事象による投与中止）が認められた。有害事象は投与部位紅斑及び注射部位紅斑であり、いずれも非重篤で程度は軽度であり、治験薬と関連ありと判断された〔2.7.4.2.1.5（1）1）②〕。

160603 試験

160603 試験の Epoch 2 において、忍容性又は有害事象に起因して本剤の投与速度減速、投与中断又は投与中止を行った被験者数の割合はそれぞれ 9.9%（8/81 例）、4.9%（4/81 例）及び 1.2%（1/81 例）であり、投与件数ベースの割合はそれぞれ 1.7%（19/1129 件）、0.4%（5/1129 件）及び 0.2%（2/1129 件）であった。治験薬投与を中止した 1 例の投与中止の原因となった有害事象は、中等度又は重度の注入部位疼痛及び注入部位腫脹であった〔2.7.4.2.1.5（1）2）①〕。

[2] 試験別の内訳では、TAK-771-3004試験及びTAK-771-3005試験の両試験で重篤な有害事象が報告された被験者2例、並びに160603試験及び160902試験の両試験で重篤な有害事象が報告された被験者2例をそれぞれの試験でカウントした。

160902 試験

160902 試験の安全性追跡調査期間移行前において、忍容性又は有害事象に起因して本剤の投与速度減速、投与中断又は投与中止を行った被験者数の割合はそれぞれ 6.3%（4/63 例）、6.3%（4/63 例）及び 1.6%（1/63 例）であり、投与件数ベースの割合はそれぞれ 1.3%（20/1600 件）、0.8%（13/1600 件）及び 0.1%（1/1600 件）であった。治験薬投与を中止した 1 例（被験者番号 030010）の投与中止の原因となった有害事象は、重度の注入部位腫脹であった〔2.7.4.2.1.5（1）2）②〕。

2.5.5.2.3.2 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象について以下に要約した。

静注又は皮下注用の人免疫グロブリン製剤で既に知られている人免疫グロブリン製剤共通のリスク、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た。これらは、本剤における重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクと考えられる。医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を通じて、関連する情報を収集し、医療従事者及び患者に情報提供を行うことにより、これらのリスクは管理可能と考えられる（具体的な方策は 2.5.6.3 参照）。

以下では、安全性評価に用いた主要な 8 試験のうち、比較的試験デザインが類似している 6 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）の本剤投与期間における発現状況を中心に記載した。

（1）アナフィラキシー反応

ヒト血漿から製造された製品では、アナフィラキシー反応がみられることがあり、重度のアナフィラキシー反応は、人免疫グロブリン製剤の投与を受けるすべての患者に起こる可能性がある。特に選択的免疫グロブリン A（IgA）欠損症を有し、血清中に抗 IgA 抗体を持つ患者ではリスクが高まるとの報告がある[5][6]。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 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（定義は表 2.7.4.1-3 参照）を発現した被験者は報告されなかった。

なお、安全性評価に用いた試験全体では、アナフィラキシー反応関連事象は、160902 試験の安全性追跡調査期間移行後で 1 例、160602 試験の Arm 2 で 1 例報告された。160902 試験の 1 例は安全性追跡調査期間移行後の IGI, 10%投与期間中に重度のアナフィラキシー反応がみられ、治験中止に至った。当該事象は、非重篤、IGI, 10%と関連ありと判断され、転帰は回復であった〔2.7.4.2.1.6（2）1）〕。また、160602 試験 Arm 2 では 1 例で重度のアナフィラキシー反応がみられ、当該事象は、重篤、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった〔2.7.4.2.1.6（2）1）〕。

（2）無菌性髄膜炎

発症機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤投与に関連して無菌性髄膜炎が発現することが知られている[7]。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験の本剤投与期間において、無菌性髄膜炎（定義は表 2.7.4.1-3 参照）を発現した被験者は報告されなかった〔2.7.4.2.1.6（2）2）〕。

（3）急性腎障害

人免疫グロブリン製剤の投与に関連して急性腎障害が発症することが報告されている[8]。また、本剤にはスクロースは含まれていないものの、特にスクロースを含む人免疫グロブリン製剤では、腎障害との関連が示唆されている[9]。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験の本剤投与期間において、急性腎障害関連事象（定義は表 2.7.4.1-3 参照）を発現した被験者は報告されなかった〔2.7.4.2.1.6（2）3）〕。

（4）血栓塞栓症

人免疫グロブリン製剤投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症及び深部静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている[10][11][12]。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験の本剤投与期間において、血栓塞栓症関連事象（定義は表 2.7.4.1-3 参照）は 160603 試験で 1 例報告された。

当該被験者では、160603 試験の Epoch 2 において中等度の血栓症 1 件及び重度の血栓症 1 件がみられ、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（表 2.7.4.2-39）。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〔2.7.4.2.1.6（2）4）〕。

（5）漏出を伴う注入部位反応

本剤は投与 1 回あたりの IgG の注入量が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 SCIG, 10%を投与しなかった場合、速い投与速度で rHuPH20／SCIG, 10%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。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験の本剤投与期間において、注入部位反応関連事象（定義は表 2.7.4.1-3 参照）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%）であった。

また、局所性有害事象は、TAK-771-3004 試験（Epoch 1 及び 2 を含む）で計 58 件（0.395 件／回）、TAK-771-3005 試験で 79 件（0.467 件／回）、160603 試験の Epoch 2（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（Epoch 1 及び 2 を含む）で 168 件〔Epoch 1 で 80 件（1.053 件／回）、Epoch 2 で 88 件（0.830 件／回）〕、161503 試験（Epoch 1 及び 2 を含む）で 202 件（0.266 件／回）報告された。局所性の重篤な有害事象はみられなかった。

TAK-771-3004 試験、160603 試験及び 160902 試験の本剤投与期間中における注入部位反応関連事象及び局所性有害事象の発現状況を以下に要約した。なお、その他の試験を含めた結果の詳細については 2.7.4.2.1.6（2）5）に示した。

TAK-771-3004 試験

TAK-771-3004 試験では、注入部位反応関連事象が 9/16 例（56.3%）で報告された。注入部位反応関連事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であり、重度の事象はみられなかった。注入部位反応関連の重篤な有害事象はみられなかった。

また、本試験では、局所性有害事象が 8/16 例（50.0%）で計 58 件（0.395 件／回、6.364 件／人年）報告され、Epoch 別の内訳は、Epoch 1 では 7/16 例（43.8%）で 18 件、Epoch 2 では 7/16 例（43.8%）で 40 件であった。そのうち、治験薬と関連ありである局所性有害事象は 7/16 例（43.8%）で計 49 件報告され、Epoch 別の内訳は、Epoch 1 では 6/16 例（37.5%）で 16 件、Epoch 2 では 6/16 例（37.5%）で 33 件であった。局所性有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であり、局所性の重篤な有害事象はみられなかった〔2.7.4.2.1.6（2）5）〕。

TAK-771-3005 試験（中間解析）

TAK-771-3005 試験では、注入部位反応関連事象が 7/15 例（46.7%）で報告された（添付資料 5.3.5.3-10、Integrated Summary of Safety-4 for M274-3、M274_Table 2.6.5）。注入部位反応関連事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、注入部位反応関連の重篤な有害事象はみられなかった（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1.1）。

また、本試験では、局所性有害事象が 7/15 例（46.7%）で計 79 件（0.467 件／回、6.399 件／人年）報告された。そのうち、治験薬と関連ありである局所性有害事象は 7/15 例（46.7%）で計 59 件報告された（添付資料 5.3.5.2-7、TAK-771-3005 試験、治験中間報告書、Table 14.3.2.1.1 及び Table 14.3.2.14.1.1）。局所性の有害事象の大部分は軽度であり、重度又は重篤な局所性の有害事象はみられなかった〔2.7.4.2.1.6（2）5）〕。

160603 試験

160603 試験の Epoch 2（漸増期間を含む）では、注入部位反応関連事象が 37/83 例（44.6%）で報告された。注入部位反応関連事象の重症度は、大部分が軽度又は中等度であり、重度の事象は 3 件（注入部位疼痛、注入部位腫脹及び注入部位過敏反応各 1 件）報告された。注入部位反応関連の重篤な有害事象はみられなかった。

また、本試験の Epoch 2（漸増期間を除く）では、局所性有害事象が 43 例で 235 件（0.208 件／回）報告された。そのうち 41 例（229 件）は IGI, 10%及び／又は rHuPH20 と関連ありと判断された。局所性有害事象の重症度は、大部分が軽度又は中等度であり、重度の事象は

3 件（注入部位疼痛、注入部位腫脹及び注入部位過敏反応各 1 件）報告された。局所性の重篤な有害事象はみられなかった〔2.7.4.2.1.6（2）5）〕。

160902 試験

160902 試験の安全性追跡調査期間移行前では、注入部位反応関連事象が 25/63 例（39.7%）で報告された。注入部位反応関連事象の重症度は、大部分が軽度又は中等度であり、重度の事象は 1 件（注入部位腫脹）であった。注入部位反応関連の重篤な有害事象はみられなかった。

また、本試験の安全性追跡調査期間移行前では、局所性有害事象が 165 件（0.103 件／回）報告された。そのうち 164 件は IGI, 10%及び／又は rHuPH20 と関連ありと判断された。局所性有害事象の重症度は、大部分が軽度又は中等度であり、重度の事象は 1 件（注入部位腫脹）報告された。局所性の重篤な有害事象はみられなかった〔2.7.4.2.1.6（2）5）〕。

（6）溶血性貧血

人免疫グロブリン製剤投与後に溶血性貧血が生じることがある。発症機序は解明されていないが、人免疫グロブリン製剤に含まれる供血者由来の血液型抗体が移行して、まれに溶血を引き起こすことが考えられる[13]。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験の本剤投与期間において、溶血性貧血関連事象（定義は表 2.7.4.1-3 参照）は 160603 試験で 1 例、160902 試験で 4 例、及び 161101 試験で 3 例報告された。

160603 試験の Epoch 2 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、IGI, 10%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 IGI, 10%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 Epoch 1 及び 2 ではヘモジデリン尿症が 3 例 3 件報告され、そのうち Epoch 1 の 1 例 1 件は治験薬と関連なし、Epoch 2 の 2 例 2 件は rHuPH20 及び IGI, 10%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 Epoch 2 の 1 件が不明であり、それ以外の 2 件は回復であった〔2.7.4.2.1.6（2）6）〕。

（7）肝機能障害、黄疸

発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤において肝機能障害や黄疸が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験の本剤投与期間において、肝機能障害、黄疸関連事象（定義は表 2.7.4.1-3 参照）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 Epoch 2 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、IGI, 10%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 Epoch 1 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〔2.7.4.2.1.6（2）7）〕。

（8）血小板減少

発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤において血小板減少が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験の本剤投与期間において、血小板減少関連事象（定義は表 2.7.4.1-3 参照）は 160902 試験で 1 例、161101 試験で 1 例報告された。

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 Epoch 2 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〔2.7.4.2.1.6（2）8）〕。

（9）肺水腫

発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤に含まれる抗ヒト白血球抗原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考えられており[14][15]、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験の本剤投与期間において、肺水腫関連事象（定義は表 2.7.4.1-3 参照）を発現した被験者は報告されなかった。

2.5.5.3 その他の安全性評価

2.5.5.3.1 臨床検査値の評価

TAK-771-3004 試験、TAK-771-3005 試験、160603 試験及び 160902 試験における臨床検査値の評価結果を以下に要約した。なお、その他の安全性評価に用いた試験を含めた結果の詳細については 2.7.4.3 に示した。

TAK-771-3004 試験

血液学的検査では、CTCAE のグレード判定でグレード 3 以上のリンパ球数の異常が、Epoch 2 で本剤の 3 週間隔投与を受けた被験者で 1 例、本剤の 4 週間隔投与を受けた被験者で 3 例認められたが、これらの被験者ではベースライン時にも同様のリンパ球数の異常が認められており、上記の本剤投与後に認められた異常値は本剤の安全性評価において臨床的に

重要ではないと考えられた。その他の臨床検査値についても特筆すべき所見は認められなかった。

TAK-771-3005 試験（中間解析）

血液学的検査では、CTCAE のグレード判定でグレード 3 以上のリンパ球数の異常が、本剤の 3 週間隔投与を受けた被験者 1 例、本剤の 4 週間隔投与を受けた被験者で 3 例認められた。これらの被験者では先行する TAK-7711-3004 試験でも同様のリンパ球数の異常が認められており、TAK-771-3005 試験で認められたこれらの異常値は本剤の安全性評価において臨床的に重要ではないと考えられた。その他の臨床検査値についても特筆すべき所見は認められなかった。

160603 試験

9/87 例（10.3%）において試験期間中にヘモグロビン値の 2.0 g/dL 以上の低下がみられたが、直接クームス試験、遊離ヘモグロビン、血清ハプトグロビン、乳酸脱水素酵素、尿中ヘモジデリン及び尿沈査等の検査では、溶血の可能性を示す所見は認められなかった。IGI, 10%の静脈内投与と本剤の皮下投与で血液学的パラメータに大きな違いは認められず、その他の臨床検査値についても特筆すべき所見は認められなかった。

160902 試験

5/62 例（8.1%）において試験期間中にヘモグロビン値の 2.0 g/dL 以上の低下がみられたが、他の検査において溶血の可能性を示す所見は認められなかった。

2.5.5.3.2 バイタルサインの評価

安全性評価に用いた試験において、バイタルサインに関連する有害事象として 161503 試験の Epoch 1 で収縮期血圧上昇 1 例が報告され、当該事象は治験薬と関連ありと判断された。その他の試験では、バイタルサインの結果から、本剤による安全性上の懸念は認められなかった。

なお、本剤の安全性評価に用いた各試験の結果の詳細については 2.7.4.4 に示した。

2.5.5.3.3 rHuPH20 の免疫原性

米国の成人集団の約 5%～10%は、rHuPH20 への曝露歴がなくても抗 rHuPH20 抗体が認められることが報告されている[16]。そのため、被験者由来の抗 rHuPH20 抗体と、本剤の特定のロットにおける他のドナー由来の rHuPH20 による受動免疫によって産生される抗 rHuPH20 抗体を区別する必要があることから、「閾値」として「抗体価 160 以上」の閾値が設定された。

本剤の安全性評価に用いた試験のうち、申請時点で抗 rHuPH20 抗体の測定結果が得られている 5 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）の結果の要約を以下に示した。

TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験

TAK-771-3004 試験での治験薬初回投与から TAK 771-3005 試験の中間解析のデータカットオフまでの期間において、抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体を発現した被験者は認められなかった（2.7.4.5.1.4）。

160603 試験及び 160902 試験

160603 試験及び 160902 試験を通じて計 15 例で抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）が認められた。

160603 試験では、Epoch 2 で本剤の皮下投与を行った 83 例中 13 例に抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）が認められた。このうち、11 例が継続投与試験である 160902 試験に移行した。

160902 試験では、本剤の皮下投与期間において、上記の 11 例中 6 例で 160 以上の抗体価が維持されたが、5 例では抗体価の低下がみられた。また、安全性追跡調査期間に移行し、rHuPH20 非併用下での IGI, 10%の静脈内投与又は皮下投与に切り替えた後は、抗体価はさらに低下した。160902 試験では、上記 11 例以外に新たに 2 例の被験者で抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）が認められたが、いずれの被験者も抗体価が 160 以上となったのは 1 回のみであった。

160603 試験及び 160902 試験において、本剤の投与開始以降に rHuPH20 に対する中和抗体を発現した被験者はいなかった。

また、160603 試験及び 160902 試験では、抗 rHuPH20 抗体の有無にかかわらず、rHuPH20 及び／又は 10%, IGI に関連すると考えられる重篤な有害事象を発現した被験者は認められなかった（2.7.4.5.1.4）。

161101 試験

161101 試験では、抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）及び中和抗体を発現した被験者は認められなかった（2.7.4.5.1.4）。

161503 試験

161503 試験では本剤の皮下投与を行った 44 例中 1 例に抗 rHuPH20 結合抗体（抗体価 160 以上）が認められた。rHuPH20 に対する中和抗体を発現した被験者は認められなかった。

上記 1 例は、Epoch 2 開始後 6 ヵ月の時点で抗 rHuPH20 結合抗体価が 160 以上となり、その後 3 ヵ月ごとの評価では、治験終了までのすべての評価時点で 160 以上の抗体価が維持された。

当該被験者は、抗 rHuPH20 結合抗体価が 160 以上となった時点の前後で、局所性有害事象及び全身性有害事象（主に頭痛等）が報告されたが、いずれの有害事象も完全に回復した。また、重篤又は重度と判断された有害事象もなく、免疫反応に関連した有害事象もなかった。さらに当該被験者は、治験実施計画書に従い、rHuPH20 に対する抗体の継続的な評価を含む 2 年間の評価を完了しており、安全性に関する懸念は認められなかった（2.7.4.5.1.4）。

2.5.5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.4.1 内因性要因

（1）日本人及び非日本人における安全性

日本人及び非日本人における安全性については 2.7.4.5.1.1 に示した。

TAK-771-3004 試験及び 160603 試験の有害事象及び治験薬と関連ありと判断された有害事象等の結果から、日本人と非日本人の間で安全性に臨床上問題となる大きな違いはないと考えられた。

（2）小児及び高齢者における安全性

小児及び高齢者の PID 患者における安全性についてはそれぞれ 2.7.4.5.1.2 及び 2.7.4.5.1.3 に示した。

小児の PID 患者における有害事象プロファイルは、2.5.5.2 で評価した有害事象のプロファイルと大きく異なるものではないと考えられた。

また、高齢者の PID 患者は例数が限られていたため、結果の解釈には限界があるものの、高齢者の PID 患者における有害事象プロファイルも、2.5.5.2 で評価した有害事象のプロファイルと大きく異なるものではないと考えられた。

2.5.5.4.2 外因性要因

食事習慣、喫煙又は飲酒などの外因性要因が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性について検討したデータは得られていない。

2.5.5.4.3 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用及び薬物疾患相互作用について検討したデータは得られていない。

なお、IgG の投与後は、受動的に移行したさまざまな抗体が患者の血液中で一時的に増加することにより、血清学的検査（例：A 型肝炎、B 型肝炎、麻疹、水痘等）の結果が誤って陽性になる可能性があることが報告されている。また、抗体が赤血球抗原（例：A、B 及び D）に受動的に移行することで、直接又は間接抗グロブリン（クームス）試験が陽性になる可能性がある。さらに、血中 β-D-グルカンの検出により真菌感染の補助診断を行う場合、β-D-グルカンを含有する人免疫グロブリン製剤の投与により検査結果が偽陽性になり、なおかつ投与後数週間にわたってこの状態が持続する可能性がある。

2.5.5.4.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤の投与を受けた女性における長期安全性データを収集した非介入の妊娠レジストリ試験（161301 試験）の結果から、本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルは妊婦でも変更がないことが示されている（詳細は 2.7.4.5.4 参照）。

また、授乳に関しては、ウサギ及びマウスを用いた非臨床試験において、母動物の抗 rHuPH20 抗体が授乳中に仔動物に移行することが報告されている〔2.6.6.8.1.1 (3) 及び (4)〕。妊娠又は出生児の発達に対する抗 rHuPH20 抗体の有害作用は認められていない。ただし、ヒトにおいて授乳中に移行する rHuPH20 結合抗体の影響は不明である。したがって、授乳中の本剤の投与は、授乳による発達及び健康上の利益に加え、母親への本剤投与の臨床的必要性、

及び本剤又は母親の基礎疾患による授乳児への潜在的な有害作用を踏まえて検討する必要がある。

以上のような結果が得られているものの、妊婦及び授乳婦に対する本剤の投与データは限られていることを踏まえると、妊娠及び授乳時の本剤の投与では、以下の点に注意すべきである。

・妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
・授乳婦への投与においては、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

2.5.5.4.5 過量投与

本剤の過量投与に関するデータは得られていない。

2.5.5.4.6 薬物乱用

薬物乱用に関するデータは得られていない。

2.5.5.4.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の離脱症状及び反跳現象に関するデータは得られていない。

2.5.5.4.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤による自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を示唆するデータは得られていない。

2.5.5.5 長期投与時の安全性〔TAK-771-3004 試験と TAK-771-3005 試験（中間解析）の比較〕

被験者 1 例あたりに換算したすべての有害事象及び全身性の有害事象の年間発現頻度は先行する TAK-771-3004 試験（それぞれ 19.859 件及び 13.495 件）と比較して継続試験である TAK-771-3005 試験（それぞれ 14.824 件及び 8.424 件）で低く、TAK-771 の投与を継続するに伴い、すべての有害事象及び全身性の有害事象の発現頻度が減少したことが示された。局所性の有害事象の年間発現頻度は TAK-771-3004 試験（6.364 件）と TAK-771-3005 試験（6.399 件）で同程度であり、投与継続により増加する傾向は認められなかった。

重篤な有害事象は TAK-771-3004 試験で 2/16 例（12.5%）に 3 件、TAK-771-3005 試験で 4/15 例（26.7%）に 7 件認められたが、TAK-771-3004 試験からの全試験期間を通して、TAK-771 と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.6 市販後データ

本剤は、欧州連合で 2013 年 5 月に承認され、2024 年 5 月 31 日時点で欧州及び米国を含む 45 ヵ国で承認されている。

本剤の最初の承認日から 2024 年 5 月 31 日までの期間において、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 [redacted] 例と推定されている。

これまでに得られた臨床試験における有効性データ、文献報告、臨床試験及び市販後に報告された有害事象等の安全性の累積データを評価した結果、本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルに変更はないと考えられる。

なお、本剤の安全性は、これまでに実施された海外の市販後安全性試験からも裏付けられており、その結果の概要を 2.7.4.6.1 に示した。

2.5.5.7 安全性の結論

PID 患者を対象とした国内外 8 試験（国内：TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験、海外：160603 試験、160902 試験、161503 試験、161101 試験、160602 試験及び 160601 試験）において本剤の安全性及び忍容性が確認された。治験薬投与後の死亡例は 160902 試験において 2 例報告され、重篤な有害事象は試験合計で 336 例 57 件（死亡例の 2 例 2 件を含む）報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。rHuPH20 に対する結合抗体の発現は、160603 試験及び 160902 試験で計 15 例、161503 試験で 1 例報告されたが、中和抗体の発現は認められず、rHuPH20 に対する抗体による安全性の懸念は認められなかった。以上、これらの安全性データから、本剤は PID 患者において良好な安全性プロファイルを有していることが示された。また、日本人 PID 患者と非日本人 PID 患者で有害事象のプロファイルは大きく異ならないと考えられた。

2.5.5.8 参考文献

[1] Bray GL, van Tilborg L, Dickinson M, Schroth P, Salmun L. Safety comparison of Gammagard S/D and Gamimune-N. Mol Immunol. 1998;35:784.

[2] Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. BioDrugs. 2007;21(2):105-16.

[3] Moore ML, Quinn JM. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;101(2):114-21.

[4] Skoda-Smith S, Torgerson TR, Ochs HD. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease. Ther Clin Risk Manag. 2010;6:1-10.

[5] Laschinger C, Shepherd FA, Naylor DH. Anti-IgA-mediated transfusion reactions in Canada. Can Med Assoc J. 1984;130:141-4.

[6] Björkander J, Hammarström L, Smith CI, Buckley RH, Cunningham-Rundles C, Hanson LA. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. J Clin Immunol. 1987;7(1):8-15.

[7] Bharath V, Eckert K, Kang M, Chin-Yee IH, Hsia CC. Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: a retrospective review at a single tertiary care center. Transfusion. 2015;55(11):2597-605.

[8] Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. J Am Soc Nephrol. 1997;8(11):1788-94.

[9] Carbone J. Adverse reactions and pathogen safety of intravenous immunoglobulin. Curr Drug Saf. 2007;2(1):9-18.

[10] Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. Neurology. 1994;44(2):223-6.

[11] Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. Lancet. 1986;2(8500):217-8.

[12] Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. Am J Hematol. 2000;65(1):30-4.

[13] Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Transfus Med Rev. 2003;17:241-51.

[14] Vlaar APJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. Lancet. 2013;382(9896):984-94.

[15] Ravindranath MH, Terasaki PI, Pham T, Jucaud V, Kawakita S. Therapeutic preparations of IVIg contain naturally occurring anti–HLA-E antibodies that react with HLA-Ia (HLA-A/-B/-Cw) alleles. Blood. 2013;121(11):2013-28.

[16] Rosengren S, Souratha J, Conway D, Muchmore DB, Sugarman BJ. Recombinant Human PH20: Baseline Analysis of the Reactive Antibody Prevalence in the General Population Using Healthy Subjects. BioDrugs. 2018;32(1):83-9.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

PID は、遺伝子の先天的異常により液性免疫（B 細胞など）や細胞性免疫（T 細胞など）に異常・欠損が生じた結果引き起こされる症候群であり、XLA や CVID などを含む。これらの疾患は臨床的には易感染性で、重度の感染症や反復感染症を引き起こしやすい。また、これらの患者では、悪性腫瘍や自己炎症、自己免疫疾患を伴うことがあることが知られている[1]。近年、障害される免疫細胞（好中球、T 細胞、B 細胞など）の種類や部位により多くの異なった疾患が確認され、300 以上の遺伝子変異が報告されている[2]。

SID は、後天的要因による免疫不全が生じる病態を総称した症候群である。SID は栄養不良、ステロイドや免疫抑制剤などの薬物、手術、悪性腫瘍、有害な環境下での曝露又は HIV 感染などの様々な後天的要因の影響により二次的に免疫不全を起こす症候群であり、反復感染症の罹患リスクが高まる[3]。

2.5.6.1.2 現行の治療

PID や SID に対する治療の主な目的は感染症の罹患リスクを抑制すること、感染症に罹患した時に感染症を治療すること及び免疫系を強化することである。IgG 補充療法は、B 細胞の機能や抗体産生に異常が生じることで重症感染症や反復感染を引き起こす PID 患者や、後天的要因により免疫不全が生じる SID 患者に対して有効な治療法である[4]。通常、IgG 補充療法は静脈内投与又は皮下投与により行われ、静注製剤は 3 又は 4 週間隔、皮下注製剤は 1 又は 2 週間隔で投与される。皮下投与には、静脈内投与と比較して全身性の副作用発現リスクの低減が期待できること、静脈アクセスの確保が困難な患者に対しても投与できること、自己投与でき在宅治療が可能となること、といった利点があり、患者の QoL 及び治療満足度の向上に繋がっている[5][6][7]。しかしながら、皮下投与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から、静脈内投与と比較して頻回の投与と複数部位への投与が必要であるという欠点がある[8][10]。患者の利便性をさらに向上させるために、このような欠点のない新たな IgG 製剤の必要性は高い。

2.5.6.2 ベネフィット

これまでに実施した臨床試験の結果及び公表文献の知見から、PID 患者に対する IgG 補充療法における本剤の有効性及び安全性が示されている。

2.5.6.2.1 血清中総 IgG 濃度の維持

海外第 3 相試験（160603 試験、160902 試験及び 161503 試験）では、本剤皮下投与時の血清中総 IgG トラフ濃度は IGI, 10%静脈内投与時と同程度の値を示し、感染症を効果的に予防する最低有効濃度とされる 5 g/L を大きく上回った。また、試験期間を通して、血清中総 IgG トラフ濃度は安定していた。

国内第 3 相試験（TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験）でも、海外試験と同様の結果が示された。血清中総 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、試験開始前に受けていた治療から本剤に切り替えても本剤投与前の血清中総 IgG トラフ濃度は維持されていた。

いずれの試験においても、本剤投与期間中の血清中総 IgG トラフ濃度は、感染症を効果的に予防する最低有効濃度とされる 5 g/L を大きく上回り維持されることが示された。

2.5.6.2.2 感染症予防効果

海外第 3 相試験（160603 試験、160902 試験及び 161503 試験）では、主要評価項目である本剤投与中の VASBI[1]の年間発現頻度が事前に規定した関連規制ガイドラインで示された基準（VASBI の年間発現頻度が 1.0 件）よりも大幅に下回った。本剤投与中の VASBI 及びすべての感染症の年間発現頻度は、IGI, 10%静脈内投与及び IGI, 10%皮下投与と比較して同程度又はわずかに低く、本剤投与においても感染症予防に効果があることが示された。また、本剤投与後の臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型及び B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度は感染予防効果が得られる濃度を十分に超えて維持された。

国内第 3 相試験（TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験）でも、海外試験と同様の結果が示された。本剤投与中の VASBI の年間発現頻度は 0 件であり、すべての感染症の年間発現頻度も低かった。臨床的に重要な感染性病原体（破傷風トキソイド、インフルエンザ菌 b 型、B 型肝炎ウイルス）に対する特異抗体濃度も予防効果が得られる濃度を十分に超えて維持された。

また、160603 試験及びその継続試験である 160902 試験を通して、感染予防における本剤の有効性が経時的に維持されることが示された。

いずれの試験においても、本剤は PID 患者の感染症予防に有効であることが示された。

2.5.6.2.3 良好な安全性

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。

海外第 2/3 相試験（161001 試験）では、対照薬併用下での IGI, 10%皮下投与と比べて本剤皮下投与（rHuPH20 併用下での IGI, 10%皮下投与）で硬結に関する有害事象が軽減するという利点が示された。

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。

2.5.6.2.4 治療上の新たな選択肢の提供、QoL の向上

海外第 3 相試験（160603 試験）において、本剤を皮下投与（rHuPH20 併用下で IGI, 10%を皮下投与）したときのバイオアベイラビリティは、rHuPH20 非併用下で IGI, 10%を皮下

[1] 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」の記載で統一することとした。

投与したときと比較して約 20%増加した。これにより、IGI, 10%静脈内投与時と同程度の用量及び投与頻度（3 又は 4 週間隔）で本剤の皮下投与ができるようになり、また、IGI, 10%静脈内投与時と同等の有効性を示した。

海外第 1/2 相試験 1 試験（160602 試験）では、試験を完了したすべての被験者で治験開始前に投与されていた IgG の 4 週間分相当量の単一投与部位への皮下投与を達成した。海外第 3 相試験（160603 試験）でも、本剤皮下投与時の 1 ヵ月あたりの注入部位数は、IGI, 10%皮下投与時と比較して大幅に少なかった。既存の IgG 製剤の皮下投与では、複数の部位への投与や頻回な投与が必要であることが患者にとって大きな負担となり得る懸念があったため、IgG 製剤の皮下投与を推奨していない医師もいることから[9]、この結果は意義のあるものである。国内第 3 相試験（TAK-771-3004 試験）においても、すべての被験者で、試験開始前に投与されていた IgG の 3 週間又は 4 週間分相当量にて本剤の皮下投与を達成し試験を完了した。試験期間中に忍容性又は有害事象に起因する治験薬の投与速度の減速、投与中断又は投与中止は認められなかった。海外第 3 相試験（160603 試験、160902 試験及び 161503 試験）及び国内第 3 相試験（TAK-771-3004 試験）では、QoL 及び治療満足度の評価において投与方法による実質的なスコアの差はみられなかったが、治療の好みの評価においては、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。

以上より、rHuPH20 投与により、IGI, 10%皮下投与時の投与部位への投与容量を増やし投与部位を少なくするとともにバイオアベイラビリティを改善し、静脈内投与時と同程度の用量及び投与頻度で IGI, 10%を皮下投与することが可能となったことで、既存の静脈内投与及び皮下投与での IgG 補充療法の欠点が克服された本剤は、患者の利便性の向上に寄与するものと考えられる。

2.5.6.3 リスク

国内外臨床試験成績、海外製造販売後の自発報告、添付文書等を考慮し、以下の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクが考えられた。なお、国内で実施した TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験から日本人における新たな安全性上の懸念は認められなかった。これらのリスクに関して、これまでに得られている情報及びリスクを管理するための方策を以下に要約した。

2.5.6.3.1 重要な特定されたリスク

2.5.6.3.1.1 アナフィラキシー反応

ヒト血漿から製造された製品では、アナフィラキシー反応がみられることがある。重度のアナフィラキシー反応は、静注用 IgG 製剤の投与を受けるすべての患者に起こる可能性がある。特に選択的免疫グロブリン A（IgA）欠損症を有し、血清中に抗 IgA 抗体を持つ患者ではリスクが高まるとの報告がある[11][12]。国内第 3 相試験（TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験）、並びに海外第 2/3 相及び第 3 相試験（160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験）（以下、国内外臨床試験）において、本剤の投与期間中にアナフィラキシー反応関連の有害事象〔MedDRA 標準検索式（以下、SMQ）「アナフィラキシー反応」（狭域）に該当する基本語（以下、PT）〕は報告されなかった。なお、160902 試験では、本剤投与期間終了後の安全性追跡調査期間に重度のアナフィラキシー反応が 1 例

で認められ、それにより被験者が治験を中止した。当該事象は非重篤かつ本剤投与期間終了後に投与していた SCIG, 10%と関連ありと判断され、転帰は回復であった。海外の製造販売後では、アナフィラキシー反応等の重篤な副作用が報告されている（2024 年 5 月時点）。アナフィラキシー反応等が発現した場合は、重篤な病状を呈する又は致死的転帰に至る可能性がある。

以上の理由により、アナフィラキシー反応を重要な特定されたリスクとし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、製造販売後データベース調査を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「2. 禁忌」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.1.2 漏出を伴う注入部位反応

本剤は投与 1 回あたりの SCIG, 10%の注入量が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 分以内に）SCIG, 10%の投与を行わなかった場合、速い投与速度で rHuPH20 又は SCIG, 10%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や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がある。また、漏出により SCIG, 10%の投与が不十分となることで、期待する効果が得られないおそれも考えられる。国内外臨床試験において、本剤の投与期間中に報告された注入部位反応関連の有害事象〔MedDRA 高位語（HLT）「注入部位反応」又は「注射部位反応」〕は多数報告されているものの、注入部位反応関連の重篤な有害事象はみられなかった。海外の製造販売後では、漏出を含む注入部位反応関連の副作用が多数報告されており、大半は非重篤であるが、重篤な副作用も報告されている（2024 年 5 月時点）。重篤な場合には、治療不耐用及び治療の中止につながるおそれがある。

以上の理由により、漏出を伴う注入部位反応を重要な特定されたリスクとし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、製造販売後データベース調査を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「11.2 その他の副作用」及び「14. 適用上の注意」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（ハイキュービアを投与する際の注意事項）及び患者向け資材（ハイキュービアによる治療を受ける患者さんへ）を作成及び提供し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.1.3 血栓塞栓症

IgG 製剤投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症及び深部静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている[13][14][15]。国内外臨床試験において、本剤の投与期間中に報告された血栓塞栓症関連の有害事象〔SMQ「塞栓および血栓」（狭域）に該当する PT〕は 160603 試験で 1 例に報告され、報告事象は血栓症であった。本事象については同一被験者において中等度及び重度の血栓症が各 1 件発現し、うち中等度の血栓症は重篤

な有害事象であった。当該事象は、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、重度の血栓症は非重篤な有害事象であり、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。また、海外の製造販売後では、血栓塞栓症関連の重篤な副作用が報告されている（2024 年 5 月時点）。血栓塞栓症が発現した場合は、重篤な病状を呈する又は致死的転帰に至る可能性がある。

以上の理由により、血栓塞栓症を重要な特定されたリスクとし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、製造販売後データベース調査を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.1. 合併症・既往歴等のある患者」、「9.8 高齢者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.1.4 無菌性髄膜炎

IgG 製剤投与に関連して無菌性髄膜炎が発現することが報告されている[16]。発症機序は不明であるが、考えられる誘発因子として、IgG 自体や製剤中の安定化剤による作用、又は IgG 投与により誘発されるサイトカイン放出、片頭痛患者における脳血管の感受性、IgG 二量体・凝集体及び補体の活性化などが挙げられる[17]。国内外臨床試験において、本剤の投与期間中に無菌性髄膜炎（MedDRA PT「無菌性髄膜炎」）は報告されなかった。また、海外の製造販売後では、無菌性髄膜炎の重篤な副作用が報告されている（2024 年 5 月時点）。無菌性髄膜炎が発現した場合は、重篤な病状を呈する可能性がある。

以上の理由により、無菌性髄膜炎を重要な特定されたリスクとし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、製造販売後データベース調査を実施することとした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.2 重要な潜在的リスク

2.5.6.3.2.1 溶血性貧血

IgG 製剤投与後に溶血性貧血が生じることがある。発症機序は解明されていないが、IgG 製剤に含まれる供血者由来の血液型抗体が移行して、まれに溶血を引き起こすことが考えられる[18]。国内外臨床試験において、本剤の投与期間中に報告された溶血性貧血関連の有害事象〔SMQ「溶血性障害」（広域）に該当する PT〕は複数例報告されているものの、溶血性貧血関連の重篤な有害事象は報告されなかった。また、海外の製造販売後では、溶血性貧血関連の重篤な副作用が報告されているが、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られていない（2024 年 5 月時点）。本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有するため、血液型が O 型以外の患者に大量投与した際に溶血性貧血が発現することがあり、発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

以上の理由により、溶血性貧血を重要な潜在的リスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を行うこととした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.2.2 原材料に由来する感染症の伝播

本剤は、ヒト血漿を原料として製剤化したものである。原料となった血漿を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、原料に由来する感染症の伝播リスクを完全に排除することはできない。

以上の理由により、原材料に由来する感染症の伝播を重要な潜在的リスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を行うこととした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の冒頭、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「9.5 妊婦」及び「20. 取扱い上の注意」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.2.3 急性腎障害

IgG 製剤の静脈内投与に関連して急性腎障害が発症することが報告されている[19]。特にスクロースを含む静注用 IgG 製剤については、腎不全との関連が示唆されている[20]。なお、本剤にはスクロースは含まれていない。国内外臨床試験において、本剤の投与期間中に急性腎障害関連の有害事象〔SMQ「急性腎不全」（狭域）に該当する PT〕は報告されなかった。また、海外の製造販売後では、急性腎障害関連の重篤な副作用が報告されているが、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られていない（2024 年 5 月時点）。急性腎障害が発現した場合は、長期的な透析を要する等、重篤な病状を呈する又は致死的転帰に至る可能性がある。

以上の理由により、急性腎障害を重要な潜在的リスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を行うこととした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.2 腎機能障害患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.2.4 肝機能障害、黄疸

発現機序は不明であるが、IgG 製剤において肝機能障害や黄疸が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

国内外臨床試験において、本剤の投与期間中に報告された黄疸を含む肝機能障害関連の有害事象〔SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」（広域）に該当する PT〕は 161101 試験で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 1 例（同一症例）、160902 試験で肝機能検査値上昇 1 例、161503 試験でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例報告された。黄疸を含む肝機能障害関連の重篤な有害事象は報告されなかった。海外製造販売後では、黄疸を含む肝機能障害関連の副作用が報告され、重篤な副作用も報告されている。本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られていない（2024 年 5 月時点）。

以上の理由により、肝機能障害、黄疸を重要な潜在的リスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を行うこととした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.2.5 血小板減少

発現機序は不明であるが、IgG 製剤において血小板減少が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

国内外臨床試験において、本剤の投与期間中に報告された血小板減少関連の有害事象（MedDRA HLT「血小板減少症」、PT「血小板数減少」、「血小板数異常」、「輸血後紫斑病」）は 160902 試験で 1 例、161101 試験で 1 例報告され、報告事象はいずれも血小板減少症であった。いずれも非重篤な有害事象として軽度の血小板減少症が報告され、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。血小板減少関連の重篤な有害事象は報告されなかった。海外製造販売後では、血小板減少関連の副作用が報告され、重篤な副作用も報告されている。本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られていない（2024 年 5 月時点）。

以上の理由により、血小板減少を重要な潜在的リスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を行うこととした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3.2.6 肺水腫

発現機序は不明であるが、IgG 製剤に含まれる抗ヒト白血球抗原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考えられる[21][22]。IgG 製剤において当該事象が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

国内外臨床試験では肺水腫関連事象（MedDRA HLT「肺水腫」に該当する PT、PT「輸血関連急性肺障害」）は報告されなかったものの、海外製造販売後では、肺水腫関連の副作用が報告され、重篤な副作用も報告されている。本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られていない（2024 年 5 月時点）。

以上の理由により、肺水腫を重要な潜在的リスクとし、通常の医薬品安全性監視活動を行うこととした。さらに、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起することとした。

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。

これまでに複数の臨床試験において抗 rHuPH20 結合抗体価が 160 以上となった事例が認められているが、その発現頻度は健常者集団で報告されている頻度と同程度である。また、PID 患者を対象としたいずれの試験においても、抗 rHuPH20 中和抗体の発現は認められなかった。さらに、非臨床試験では、rHuPH20 反応性抗体と他のヒアルロニダーゼとの交差反応性は認められなかった。本剤の臨床試験において、抗 rHuPH20 結合抗体価が 10,000 以上となった被験者を対象に他の内因性ヒアルロニダーゼとの交差反応性も評価したが、これまで交差反応性は認められていない。さらに、抗 rHuPH20 抗体の発現と有害事象との間に関連性は認められていない。現在までに得られている本剤の臨床データ及び安全性データから、本剤の投与は安全で忍容性が良好であることが示されており、rHuPH20 反応性抗体が認められた場合でも有効性の欠如や有害事象の増加は認められていない。

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いる。IgG 製剤の投与により、6 週間から 3 ヵ月間程度、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。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

無又は低ガンマグロブリン血症は、何らかの先天的又は後天的な要因による抗体産生不全を主徴とする免疫不全症であり、PID と SID の 2 つのタイプに大別される。PID や SID に対する治療の主な目的は感染症の罹患リスクを抑制すること、感染症に罹患した時に感染症を治療すること及び免疫系を強化することである。IgG 補充療法は、B 細胞の機能や抗体産生に異常が生じることで重症感染症や反復感染を引き起こす PID 患者や、後天的要因により免疫不全が生じる SID 患者に対して有効な治療法である。通常、IgG 補充療法は静脈内投与又は皮下投与により行われるが、皮下投与には、静脈内投与と比較して全身性の副作用発現リスクの低減が期待できること、静脈アクセスの確保が困難な患者に対しても投与できること、自己投与でき在宅治療が可能となること、といった利点があり、過去数年の間に本邦でも皮下投与による補充療法が増えつつある。しかしながら、皮下投与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から、静脈内投与と比較して頻回の投与と複数部位への投与が必要であるという欠点がある[8][9][10]。患者の利便性をさらに向上させるために、このような欠点が克服された新たな IgG 製剤の必要性は高いと考えられる。

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。VASBI 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。rHuPH20 の事前投与は、IGI, 10%皮下投与時の投与部位への投与容量を増やし投与部位を少なくするとともにバイオアベイラビリティを改善し、静脈内投与時と同程度の用量及び投与頻度（3 又は 4 週間隔）で IGI, 10%を皮下投与することを可能にした。rHuPH20 の投与と IGI, 10%の投与を一連の医療行為として実施できるようにするため、本剤は IGI, 10%及び rHuPH20 を一品目の組合せ製剤としている。このことにより、在宅での治療においても薬剤の管理及び取扱いが簡便になり、患者の利便性は向上すると思われる。在宅治療は、患者の QoL 及び治療満足度を改善することが報告されており[23]、PID を有する患者では生涯にわたって治療が必要であることから、利便性、QoL 及び治療満足度の向上は患者にとって大きなベネフィットであると考えられる。

一方、重要な特定されたリスクとしてアナフィラキシー反応、漏出を伴う注入部位反応、血栓塞栓症及び無菌性髄膜炎が、重要な潜在的リスクとして溶血性貧血、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、血小板減少及び肺水腫が考えられるが、通常のリスク最小化活動として電子添文及び患者向医薬品ガイドでの注意喚起を計画しており、またこれらのリスクは概ね既存の IgG 製剤と同様のプロファイルであること及び注入部位反応については高頻度に認められるものの主に非重篤な事象であることも考慮し、リスク管理は可能であると考えられる。

以上から、本剤のベネフィット・リスクバランスは良好と考えられ、本剤は無又は低ガンマグロブリン血症に対する安全かつ有効な治療選択肢になり得ると考えられる。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.6.6 参考文献

[1] 金兼弘和、井上健斗、谷田けい．先天性免疫異常症における感染症治療と感染予防．日本免疫不全・自己炎症学会雑誌．2022;1(1):13-23.

[2] Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. J Clin Immunol. 2020;40:66-81.

[3] Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(Suppl. 2):s195-203.

[4] Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacin P, et al. Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: Warning signs, diagnosis, and management. Front Immunol. 2019;10:586.

[5] Berger M, Murphy E, Riley P, Bergman GE. Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. South Med J. 2010;103:856-63.

[6] Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. BioDrugs. 2007;21:105-16.

[7] Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Costa-Carvalho BT, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:936-42.

[8] Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. Clin Immunol. 2004;112:1-7.

[9] Misbah S, Sturzenegger MH, Borte M, Shapiro RS, Wasserman RL, Berger M, et al. Subcutaneous immunoglobulin: Opportunities and outlook. Clin Exp Immunol. 2009;158(Suppl 1):51-9.

[10] Moore ML, Quinn JM. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;101:114-21.

[11] Laschinger C, Shepherd FA, Naylor DH. Anti-IgA-mediated transfusion reactions in Canada. Can Med Assoc J. 1984;130:141-4.
[12] Björkander J, Hammarström L, Smith CI, Buckley RH, Cunningham-Rundles C, Hanson LA. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. J Clin Immunol. 1987;7(1):8-15.
[13] Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. Neurology. 1994;44(2):223-6.
[14] Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. Lancet. 1986;2(8500):217-8.
[15] Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. Am J Hematol. 2000;65(1):30-4.
[16] Bharath V, Eckert K, Kang M, Chin-Yee IH, Hsia CC. Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: a retrospective review at a single tertiary care center. Transfusion. 2015;55(11):2597-605.
[17] Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. Ann Intern Med. 1994;121(4):259-62.
[18] Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Transfus Med Rev. 2003;17:241-51.
[19] Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. J Am Soc Nephrol. 1997;8(11):1788-94.
[20] Carbone J. Adverse reactions and pathogen safety of intravenous immunoglobulin. Curr Drug Saf. 2007;2(1):9-18.
[21] Vlaar APJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. Lancet. 2013;382:984-94.
[22] Ravindranath MH, Terasaki PI, Pham T, Jucaud V, Kawakita S. Therapeutic preparations of IVIg contain naturally occurring anti–HLA-E antibodies that react with HLA-Ia (HLA-A/-B/-Cw) alleles. Blood. 2013;121:2013-28.
[23] Gardulf A, Björvell H, Andersen V, Björkander J, Ericson D. Frøland SS, et al. Lifelong treatment with gammaglobulin for primary antibody deficiencies: the patients' experiences of subcutaneous self-infusions and home therapy. J Adv Nurs. 1995;21(5):917-27.

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.6 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

該当なし

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.3.4 参考文献に記載

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.5 参考文献に記載

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.5.8 参考文献に記載

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載