目次

2.6.1 緒言 2
2.6.1.1 薬理学的特性に関する簡潔な情報 2
2.6.1.1.1 IGI, 10% 2
2.6.1.1.2 rHuPH20 2
2.6.1.2 申請する効能又は効果 3
2.6.1.3 申請する用法及び用量 3
2.6.1.4 参考文献一覧 3

2.6.1 緒言

2.6.1.1 薬理学的特性に関する簡潔な情報

原発性免疫不全症候群（PID）は、獲得免疫（液性及び／又は細胞性免疫）及び／又は自然免疫システムの欠陥に続発する反復感染への感受性が高まる疾患である[1][2][3]。50%を超える原発性免疫不全症では抗体産生に異常がみられるため、このような患者には免疫グロブリン補充療法が標準療法とされる[4][5]。

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

2.6.1.1.1 IGI, 10%

IGI, 10%は武田薬品工業株式会社（以前はシャイアー社、バクスアルタ社及びバクスター社）により開発され、ヒト血漿から精製した内因性のヒト IgG を有効成分とする製剤であり、補充療法として使用される。IGI, 10%は国内では未承認であるが、海外では PID 及び特定の自己免疫疾患を含む様々な免疫不全症に対する治療薬として販売（販売名：KIOVIG 又は GAMMAGARD LIQUID）されている。IGI, 10%の製造工程は、[redacted]以外、当社の国内既承認品である皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%製剤（販売名：キュービトル 20%皮下注）の製造工程と同等である。IGI, 10%はキュービトル 20%皮下注と同じ製品特性（抗体スペクトラム、分子サイズ分布、サブクラス分布など）を有している。

IgG は主に以下の方法により病原体から防御可能であると考えられている[6]：

- IgG の Fab 領域が抗原に結合し、抗原の細胞へのアクセスが遮断される（抗原が中和される）。
- IgG の Fab 領域が病原体に結合し、抗体の Fc 領域が食細胞の特定の受容体に結合する結果、病原体が排除・破壊される（オプソニン作用）。
- 抗原－抗体複合体の Fc 領域が補体を活性化し、貪食細胞による病原体の貪食や特定の細菌の直接損傷が促進される。

2.6.1.1.2 rHuPH20

ヒアルロニダーゼはヒアルロン酸を分解して間隙の粘性を低下させる[7][8][9]。ヒトゲノムにはいくつかのヒアルロニダーゼ遺伝子が含まれているが、PH20 遺伝子産物のみが生理的条件下で酵素活性を有し、生体内で拡散因子として作用する[10]。

rHuPH20 は Halozyme Therapeutics 社（米国）により開発され、ヒトヒアルロニダーゼ PH20 をコードするプラスミド DNA を導入したチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞から産生される。rHuPH20 は、結合組織におけるヒアルロン酸の脱重合を介し、皮下組織の浸透性を増加させることで、ヒト IgG の拡散吸収を促進する[11]。rHuPH20 を併用投与する皮下注用製剤が海外では複数承認されており、国内ではダラキューロ配合皮下注（製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社）及びフェスゴ配合皮下注（製造販売元：中外製薬株式会社）が承認されている。

2.6.1.2 申請する効能又は効果

無又は低ガンマグロブリン血症

2.6.1.3 申請する用法及び用量

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

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

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

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

2.6.1.4 参考文献一覧

[1] Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. N Engl J Med. 1995;333(7):431-40.

[2] Picard C, Bobby Gaspar H, AI-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018;38(1):96-128.

[3] Hernandez-Trujillo V. New genetic discoveries and primary immune deficiencies. Clin Rev Allergy Immunol. 2014;46(2):145-53.

[4] Kobrynski L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. Biologics. 2012;6:277-87.

[5] Wasserman RL. Personalized Therapy Immunoglobulin Replacement for Antibody Deficiency. Immunol Allergy Clin North Am. 2019;39(1):95-111.

[6] Matucci A, Maggi E, Vultaggio A. Mechanisms of action of Ig preparations: immunomodulatory and anti-inflammatory effects. Front Immunol. 2015;5:690.

[7] Bywaters EGL, Holborow EJ, Keech MK. Reconstitution of the dermal barrier to dye spread after hyaluronidase injection. Br Med J. 1951;2(4741):1178-83.

[8] Hechter O. Studies on spreading factors : I. The Importance of Mechanical Factors in Hyaluronidase Action in Skin. J Exp Med. 1947;85(1):77-97.

[9] Holborow EJ, Keech MK. Hyaluronidase skin spreading effect; an analysis of repeated measurements. Br Med J. 1951;2(4741):1173-8.

[10] Frost GI. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. Expert Opin Drug Deliv. 2007;4(4):427-40.

[11] Wasserman RL. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin infusion in primary immunodeficiency diseases. Immunotherapy. 2017; 9(12):1035-50.

目次

略号一覧表 3
2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.1.1 IGI, 10% 4
2.6.2.1.2 rHuPH20 5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 6
2.6.2.2.1 IGI, 10% 6
2.6.2.2.2 rHuPH20 9
2.6.2.3 副次的薬理試験 16
2.6.2.4 安全性薬理試験 16
2.6.2.4.1 IGI, 10% 16
2.6.2.4.2 rHuPH20 19
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 19
2.6.2.6 考察及び結論 20
2.6.2.6.1 IGI, 10% 20
2.6.2.6.2 rHuPH20 20
2.6.2.7 図表 21
2.6.2.8 参考文献一覧 21

表

表 2.6.2.1-1 IGI, 10%の薬理試験一覧 5
表 2.6.2.1-2 rHuPH20 の薬理試験一覧 6
表 2.6.2.2-1 オプソニン食作用試験の群構成 7
表 2.6.2.2-2 PMN の大腸菌及び B 群連鎖球菌食作用に対するオプソニン作用 8
表 2.6.2.2-3 マウスにおける肺炎球菌又は肺炎桿菌全身性感染に対する防御作用 8
表 2.6.2.2-4 R09109 試験の群構成 12
表 2.6.2.2-5 rHuPH20 の拡散促進作用に対する中和抗体の影響 13
表 2.6.2.2-6 R09090 試験の群構成 16
表 2.6.2.4-1 ウサギにおける IGI, 10%の血栓形成能 19

図

図 2.6.2.2-1 マウスに rHuPH20 皮内投与後の色素拡散促進作用 10
図 2.6.2.2-2 マウスに rHuPH20 皮内投与後の皮下組織再構築（色素投与 5 分後） 11
図 2.6.2.2-3 マウスに rHuPH20 皮内投与後の皮下組織再構築（色素投与 20 分後） 11
図 2.6.2.2-4 rHuPH20 の拡散促進作用に対する中和抗体の影響 13

図 2.6.2.2-5 マウスに rHuPH20 皮内投与後の対側における色素拡散促進作用（色素投与 5 分後） 14
図 2.6.2.2-6 マウスに rHuPH20 皮内投与後の対側における色素拡散促進作用（色素投与 15 分後） 15

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
CFU	Colony forming units	コロニー形成単位
CNS	Central nervous system	中枢神経系
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HA	Human albumin	ヒトアルブミン
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IGI, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution	免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%
IGI, 10% with rHuPH20 (=TAK-771)	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution with Recombinant Human Hyaluronidase PH20	免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（TAK-771）
LD_{50}	Median lethal dose	半数致死量
PID	Primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PMN	Polymorphonuclear leukocytes	多形核白血球
rHuPH20	Recombinant human hyaluronidase PH20	遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20
U	Units	単位

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

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

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

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

2.6.2.1.1 IGI, 10%

In vitro 抗体スペクトラム試験において、IGI, 10%は細菌及びウイルスに対する高力価で広いスペクトラムの抗体を含むことが示された。In vitro オプソニン食作用試験において、IGI, 10%は多形核白血球（PMN）による細菌食作用に対してオプソニン作用を示すことが確認された。また、in vivo マウスチャレンジ試験において、IGI, 10%は全身性細菌感染に対して防御作用を示すことが確認された。安全性薬理試験において、IGI, 10%の心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への有害作用は認められず、アナフィラキシー様反応誘発性及び血栓形成のリスクは低いと考えられた。中枢神経系（CNS）への影響について独立した試験は実施していないが、IGI, 10%は人免疫グロブリン製剤であり、補充療法として使用されることから、CNS に対する有害作用は予想されない。IGI, 10%を用いて実施した薬理試験一覧を表 2.6.2.1-1 に示す。なお、全ての試験結果はキュービトル 20%皮下注の承認申請時に提出済みである（2023 年 9 月 25 日承認）。

表 2.6.2.1-1　IGI, 10%の薬理試験一覧

試験の種類	試験番号	試験内容	投与経路及び投与量	GLP
In vitro 効力を裏付ける試験	13437	オプソニン作用(a)（試験菌：大腸菌 O55:K59［グラム陰性菌］及び B 群連鎖球菌［グラム陽性菌］）	In vitro	非適用
In vivo 効力を裏付ける試験	13321 13153	マウス防御作用(a)（試験菌：肺炎桿菌［グラム陰性菌］及び肺炎球菌［グラム陽性菌］）	静脈内：約 500 mg/kg	非適用
安全性薬理試験	PV0300101	イヌ心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への作用(a)	静脈内：500 mg/kg	適用
	PV0280101	高血圧自然発症ラット血圧低下作用(a)	動脈内：1000 mg/kg	適用
	PV0310101	モルモット気管支攣縮作用(a)	動脈内：1000 mg/kg	適用
	PV0320101	ウサギ血栓形成能(a)	静脈内：500 mg/kg	適用

GAMMAGARD S/D : IGI, 10%の先行品（凍結乾燥品）、GLP : 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、IGI, 10% : 免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%
(a)　GAMMAGARD S/D を比較対照として使用した。

2.6.2.1.2 rHuPH20

ヒアルロン酸の構造は動物種間で共通していることから[1]、rHuPH20 はマウス、ラット及びミニブタでも拡散促進作用を示すと考えられるため、これらの動物種を用いて rHuPH20 の効力を裏付ける試験を実施した。なお、rHuPH20 の効力を裏付ける試験では、2 種類の世代［第 1 世代製造工程（HZ201）由来及び第 2 世代製造工程（HZ202）由来］の rHuPH20 を用いた。

rHuPH20 の拡散促進作用は、同時投与したトレーサー色素の拡散面積の増加により評価した。トレーサー色素の拡散を用いた本手法は、皮膚でのヒアルロニダーゼの拡散促進作用及び皮下組織の再構築を評価する方法として確立されている[2][3][4][5]。

効力を裏付ける試験により、以下の結果が得られた。

- マウスに rHuPH20（0.2、2 又は 20 U/匹）を皮内投与後、色素拡散面積が用量依存的に増大した。
- マウスに rHuPH20（4 U/匹）を皮内投与後、溶媒投与群と比較して色素拡散面積が増大した。rHuPH20 の拡散促進作用は一過性であり、投与 6 時間後まで観察された後、18 時間以内に皮下組織が再構築されることが示唆された。
- rHuPH20（HZ201）及び rHuPH20（HZ202）の比較では、両世代の拡散促進作用及びその後の皮下組織再構築の速度に違いは認められず、薬理学的特性は同様であることが示された。
- マウスに rHuPH20（80 U/匹）を皮内投与したときの拡散促進作用は、事前に静脈内投与した 100 µg までの抗 rHuPH20 中和抗体に影響を受けなかった。
- マウスに rHuPH20（0.04～1200 U/匹）を皮内投与したとき、対側に投与した色素の拡散面積を増大しなかったことから、rHuPH20 の拡散促進作用は局所性であることが示された。
- ラットに rHuPH20（500 及び 1500 U/匹）を皮内投与後、皮膚組織の病理学的所見は認められなかった。

・ミニブタに rHuPH20（2240 U/匹）を事前に皮下投与することにより、IGI, 10%の大量（300 mL）持続皮下投与に伴う局所反応（腫脹／硬結、皮膚血流量低下、注入圧上昇、病理組織学的変化）が軽減された。

rHuPH20 に関して副次的薬理試験は実施しなかった。

rHuPH20 の独立した安全性薬理試験は実施しなかったが、安全性薬理パラメータはカニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験（R09050 試験）の一部として評価した。rHuPH20 の週 1 回皮下投与により最高用量である 2 mg/kg まで、CNS（一般状態観察）、心血管系（血圧、心拍数及び心電図）及び呼吸器系（呼吸数）に対する影響は認められなかった。

薬力学的薬物相互作用試験では、高濃度の rHuPH20 が IGI, 10%の生化学的特性（IgG 分子の機能性及び完全性）に及ぼす影響を評価した。その結果、rHuPH20（15 及び 1500 U/mL）は、37℃で 18 時間までのインキュベーションにより IGI, 10%の生化学的特性に影響を及ぼさなかった。

rHuPH20 を用いて実施した薬理試験一覧を表 2.6.2.1-2 に示す。

表 2.6.2.1-2　rHuPH20 の薬理試験一覧

試験の種類	試験番号	試験内容	投与経路及び投与量（U/匹）	GLP
効力を裏付ける試験	R08107	マウス色素拡散促進作用	皮内：0.2、2、20	非適用
	R08104	マウス色素拡散促進作用及び皮下組織再構築	皮内：4	非適用
	R09109	マウス色素拡散作用に対する抗 rHuPH20 中和抗体の影響	皮内：80	非適用
	R09022	マウス対側色素拡散作用	皮内：0.04～1200	非適用
	R09090	ラット局所皮膚反応性	皮内：500、1500	非適用
	11018	ミニブタ局所皮膚反応性	皮下：2240	非適用
	11028	ミニブタ局所皮膚反応性	皮下：2240	非適用
薬力学的薬物相互作用	OPTIGIV10%TVR034R	IGI, 10%の生化学的特性に対する高濃度 rHuPH20 の影響	In vitro	非適用
	OPTIGIV10%TVR034R Ext1	IGI, 10%の生化学的特性に対する高濃度 rHuPH20 の影響	In vitro	非適用

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、U：単位

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 IGI, 10%

2.6.2.2.1.1 抗体スペクトラム

生化学的特性解析の一環として、3 ロットの IGI, 10%を用いて抗体スペクトラムを評価する in vitro 試験を実施した。

IGI, 10%は細菌（ジフテリア菌、インフルエンザ菌 b 型、化膿レンサ球菌及び肺炎球菌）及びウイルス（A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、麻疹ウイルス、パルボウイルス B19 及びポリオウイルス I 型）に対して高力価で広いスペクトラムの抗体を含むことが示された[6]。

2.6.2.2.1.2 オプソニン作用

（試験番号 13437、添付資料番号 4.2.1.1-1、評価資料）

オプソニン食作用試験において、PMN による細菌食作用に対する IGI, 10%のオプソニン作用を評価した。大腸菌 O55:K59 又は B 群連鎖球菌を IGI, 10%（3 ロット）、GAMMAGARD S/D[1]（比較対照）又は熱非動化正常ヒト血清（Δ-NHS、陽性 Ig 対照）と混合し、PMN 及び補体源と一定時間インキュベートし、生残菌数〔1 mL 当たりのコロニー形成単位（CFU/mL）〕を測定した。IGI, 10%、GAMMAGARD S/D 及び測定系の各種対照群を同一試験で設定した（n=2、表 2.6.2.2-1）。PMN 添加の IGI, 10%、GAMMAGARD S/D 及び Δ-NHS の検体の殺菌率を次式により算出した。

殺菌率 = 1-（被験物質 CFU/mL／対照平均 CFU/mL）× 100

また、IGI, 10%のロット値（GAMMAGARD S/D 殺菌率に対する IGI, 10%殺菌率の比）を算出し、IGI, 10%のオプソニン作用を GAMMAGARD S/D と比較した。

表 2.6.2.2-1　オプソニン食作用試験の群構成

	群	0.1% gelatin 含有 HBSS（μL）	Δ-NHS-Abs（μL）	Ig（μL）		補体源（μL）	細菌（μL）	PMN（μL）
				Δ-NHS	IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D	NHS-Abs		
	IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D	-	-	-	50	50	200	200
PMN 添加	Δ-NHS（陽性 Ig 対照）	-	-	50	-	50	200	200
PMN 添加	補体のみ（陰性対照）	50	-	-	-	50	200	200
PMN 添加	Ig 及び補体なし（陰性対照）	100	-	-	-	-	200	200
PMN 非添加	総 CFU（陰性対照）	300	-	-	-	-	200	-
PMN 非添加	Δ-NHS（陰性対照）	200	-	50	-	50	200	-
PMN 非添加	IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D（陰性対照）	200	-	-	50	50	200	-
PMN 非添加	補体のみ（陰性対照）	250	-	-	-	50	200	-
PMN 非添加	IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D の殺菌試験（陰性対照）	200	50	-	50	-	200	-

出典：13437 試験報告書　Table 1

-：該当なし、CFU：コロニー形成単位、HBSS：ハンクス平衡塩溶液、Ig：免疫グロブリン、IGI, 10%：免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%、(Δ-)NHS：（熱非動化）正常ヒト血清、(Δ-)NHS-Abs：特定の細菌に対する抗体を吸着除去した（熱非動化）正常ヒト血清、PMN：多形核白血球

大腸菌 O55:K59 及び B 群連鎖球菌に対する殺菌率及び IGI, 10%のロット値を表 2.6.2.2-2 に示す。IGI, 10%はいずれの細菌に対しても PMN による食作用及び殺菌作用を促進し、オプ

[1] 日本では、ガンマガード静注用2.5gが1986年から、ガンマガード静注用5gが2019年から販売され、ガンマガード静注用2.5gは2020年に承認整理された。

ソニン作用が示された。また、IGI, 10%のロット値の結果から、IGI, 10%は GAMMAGARD S/D と同程度のオプソニン作用を有することが示唆された。

表 2.6.2.2-2　PMN の大腸菌及び B 群連鎖球菌食作用に対するオプソニン作用

被験物質及び対照物質	大腸菌 O55:K59		B 群連鎖球菌	
	殺菌率(a)	ロット値(b)	殺菌率(a)	ロット値(b)
IGI, 10% (Lot [redacted])	60.8	1.06	68.7	1.03
IGI, 10% (Lot [redacted])	67.0	1.17	71.9	1.08
IGI, 10% (Lot [redacted])	63.1	1.11	65.1	0.98
GAMMAGARD S/D	57.1	-	66.4	-
Δ-NHS（陽性 Ig 対照）	53.4	-	28.3	-

出典：13437 試験報告書　Table 2
CFU：コロニー形成単位、IGI, 10%：免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%、Δ-NHS：熱非動化正常ヒト血清、PMN：多形核白血球
(a) 1-（被験物質 CFU/mL／対照平均 CFU/mL）x 100 により算出した。対照平均は、各菌種に適切な対照群を用いて算出した。B 群連鎖球菌の対照平均の算出には、PMN 非添加での陰性対照（総 CFU、補体のみ、Δ-NHS）及び PMN 添加での陰性対照（補体のみ）を含めた。大腸菌 O55:K59 の対照平均の算出には、PMN 添加／非添加での全ての陰性対照を含めた。
(b) IGI, 10%の殺菌率／GAMMAGARD S/D の殺菌率により算出した。

2.6.2.2.1.3 感染防御作用

（試験番号 13321 及び 13153、添付資料番号 4.2.1.1-2、評価資料）

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

IGI, 10%（3 ロット）、GAMMAGARD S/D（2 ロット）又は HA を生理食塩液で希釈して 3.3%溶液とし、いずれも 0.3 mL（約 500 mg/kg）を雌 Swiss Webster マウスに静脈内投与した。被験物質投与 18～20 時間後、各マウスに 10 倍段階希釈した 5 濃度のうちの 1 濃度の肺炎球菌（グラム陽性菌、9.7×10^1～9.7×10^5 CFU/mL）又は肺炎桿菌（グラム陰性菌、1.17×10^1～1.17×10^5 CFU/mL）を 0.5 mL の容量で腹腔内投与した。各細菌濃度あたり IGI, 10%及び HA 投与群は 6 匹、GAMMAGARD S/D 投与群は 9 匹を用いた。各マウスの生存、瀕死及び死亡について、細菌接種の 0～4 日後は少なくとも 1 日 2 回、それ以降は少なくとも 1 日 1 回観察した。観察期間は、48 時間死亡例がなくすべての生存動物が健康であるか又は細菌接種後 14 日間とした。IGI, 10%及び対照物質投与時の LD_{50}（CFU/mouse）及び $\log_{10}LD_{50} \pm$ 標準誤差を表 2.6.2.2-3 に示す。

表 2.6.2.2-3　マウスにおける肺炎球菌又は肺炎桿菌全身性感染に対する防御作用

被験物質及び対照物質	肺炎球菌			肺炎桿菌		
	LD_{50} (CFU/mouse)	$\log_{10}LD_{50}$	SE	LD_{50} (CFU/mouse)	$\log_{10}LD_{50}$	SE
IGI, 10%	1.10×10^4	4.04	0.170	3.99×10^4	4.60	0.163
GAMMAGARD S/D	1.25×10^4	4.10	0.155	2.73×10^4	4.44	0.172
HA	7.74×10^0	NC	1.463	5.55×10^0	NC	0.927

出典：13321 試験報告書　Table 7
いずれの被験物質も 3.3%希釈液に調製して用いた。GAMMAGARD S/D（比較対照）及び HA（陽性対照）のデータは 13153 試験の結果である。
細菌接種後の観察期間は、肺炎球菌試験では 9 日間、肺炎桿菌試験では 14 日間であった。
CFU：コロニー形成単位、HA：ヒトアルブミン、IGI, 10%：免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%、LD_{50}：半数致死量、NC：算出せず、SE：標準誤差

IGI, 10%は、HA と比較して肺炎球菌及び肺炎桿菌の LD_{50} 値をそれぞれ約 1400 倍及び約 7000 倍高い細菌用量にシフトさせたことから、全身性細菌感染に対する IGI, 10%の防御作用が確認された。全身性細菌感染に対する防御作用に関して、IGI, 10%の活性は、GAMMAGARD S/D と同程度であることが示された。

2.6.2.2.2 rHuPH20

2.6.2.2.2.1 マウスに rHuPH20 皮内投与後の色素拡散促進作用（HZ201 及び HZ202 の比較）

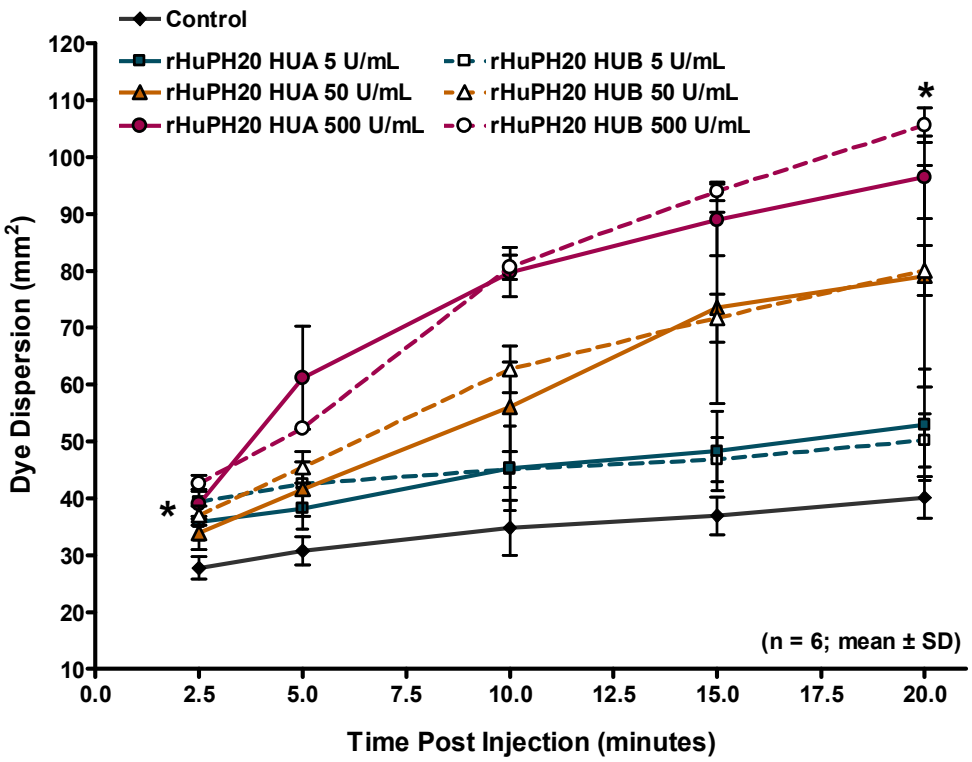
（試験番号 R08107、添付資料番号 4.2.1.1-3、評価資料）

rHuPH20（HZ201）及び rHuPH20（HZ202）の拡散促進作用を in vivo で定量的に評価した。マウスに rHuPH20 及び [redacted]%[redacted]色素液の混合液を皮内投与後、各時点における色素拡散面積を測定した。

雌 NCr nu/nu マウス（6 匹／群、計 42 匹）に、溶媒（対照）又は rHuPH20（HZ201 及び HZ202）5、50 又は 500 U/mL（0.2、2 又は 20 U/匹）と [redacted]%[redacted]色素液の混合液を 0.04 mL の容量で単回皮内投与した。投与 2.5、5、10、15、20 分後に色素拡散面積を測定した。

rHuPH20（HZ201）及び rHuPH20（HZ202）投与群の色素拡散面積は、いずれも溶媒投与群と比較して用量依存的かつ経時的に増大した（図 2.6.2.2-1）。両世代の 5、50 又は 500 U/mL（0.2、2 又は 20 U/匹）投与後の色素拡散面積は用量依存的に増大し、rHuPH20（HZ202）5 U/mL（0.2 U/匹）投与群での 20 分後を除き（増加したが統計学的有意差なし）、全ての測定時点で溶媒投与群と比較して有意に増大した（$p < 0.05$）。rHuPH20（HZ201）及び rHuPH20（HZ202）投与群の比較では、5 U/mL（0.2 U/匹）投与群での 2.5 分後及び 500 U/mL（20 U/匹）投与群での 20 分後を除き、各測定時点での同用量における拡散促進作用に統計学的有意差は認められなかった。

図 2.6.2.2-1　マウスに rHuPH20 皮内投与後の色素拡散促進作用



出典：R08107 試験報告書　Figure 1
*p<0.05 HUA vs. HUB、t 検定（両側）
HUA：rHuPH20（HZ201）、HUB：rHuPH20（HZ202）、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、SD：標準偏差、U：単位

以上の通り、rHuPH20 の併用投与は同時投与した色素の拡散面積を用量依存的に増大させることが示された。また、本試験において rHuPH20（HZ201）及び rHuPH20（HZ202）の拡散促進作用は概して同程度であった。

2.6.2.2.2.2 マウスに rHuPH20 皮内投与後の皮下組織再構築（HZ201 及び HZ202 の比較）（試験番号 R08104、添付資料番号 4.2.1.1-4、参考資料）

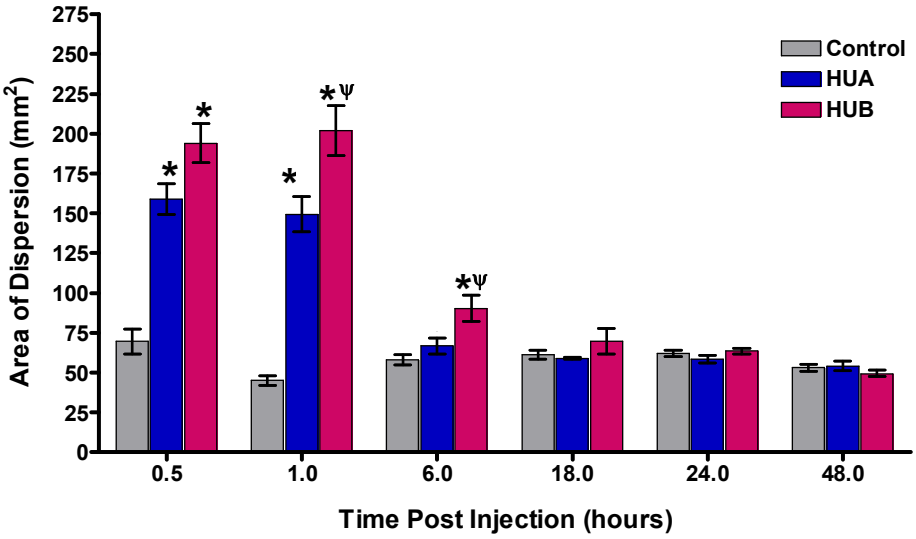
rHuPH20 の拡散促進作用が一過性であることを示すことにより、皮下組織の再構築を in vivo で評価した。マウスに rHuPH20（HZ201 又は HZ202）に続き [redacted]%[redacted]色素液を皮内投与後、各時点における色素拡散面積を測定した。

雌 NCr nu/nu マウス（18 匹／群、計 54 匹）に溶媒（対照）又は rHuPH20（HZ201 又は HZ202）100 U/mL（4 U/匹）を 0.04 mL の容量で左右両側に皮内投与し、0.5、1、6、18、24 及び 48 時間後に [redacted]%[redacted]色素液 0.04 mL を同部位に皮内投与した（3 匹／時点）。色素投与 5 及び 20 分後に色素拡散面積を測定した。

色素投与 5 及び 20 分後（それぞれ図 2.6.2.2-2 及び図 2.6.2.2-3）に、rHuPH20 投与 0.5 及び 1 時間後の色素拡散面積は、各時点の溶媒投与群と比較して有意に増大した（$p < 0.05$）。色素投与 5 分後に、rHuPH20（HZ201）では投与 6 時間後以降、rHuPH20（HZ202）では投与 18 時間後以降に溶媒投与群と比較して有意差が認められなかったことから、rHuPH20（HZ201）投与群は 6 時間後までに、rHuPH20（HZ202）投与群は 6～18 時間後までに皮下組織が再構

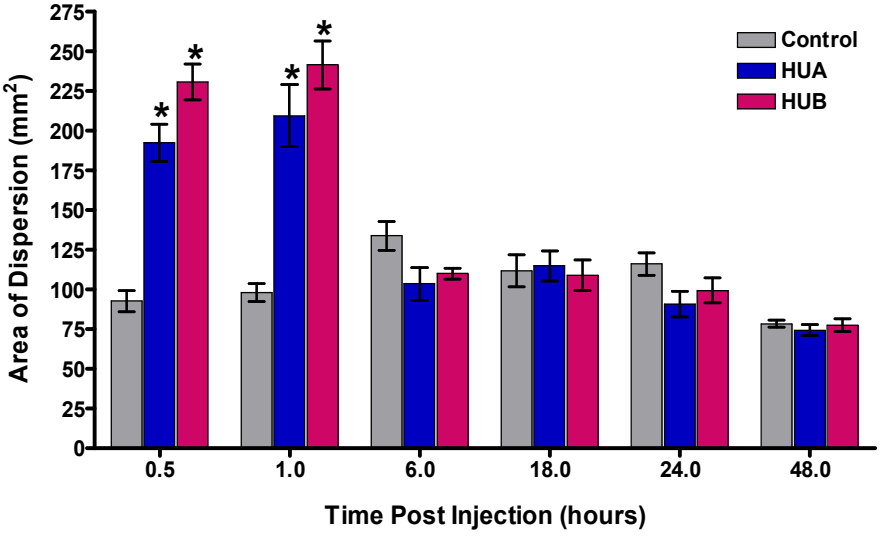
築することが示唆された。rHuPH20（HZ201）と rHuPH20（HZ202）の色素拡散促進作用に、色素投与 5 分後では数時点で違いが認められたが、色素投与 20 分後では違いが認められなかった。概して、rHuPH20（HZ201）と rHuPH20（HZ202）は同程度の色素拡散促進作用を示し、投与後 6～18 時間以内に皮下組織が再構築することが示唆された。

図 2.6.2.2-2　マウスに rHuPH20 皮内投与後の皮下組織再構築（色素投与 5 分後）



出典：R08104 試験報告書　Figure 1
データは平均 ± 標準偏差を示す（n=3）。
*p<0.05 rHuPH20 vs. control、t 検定（両側）、ϕ p<0.05 HUA vs. HUB、一元配置分散分析後 Bonferroni 検定
HUA：rHuPH20（HZ201）、HUB：rHuPH20（HZ202）、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20

図 2.6.2.2-3　マウスに rHuPH20 皮内投与後の皮下組織再構築（色素投与 20 分後）



出典：R08104 試験報告書　Figure 2
データは平均 ± 標準偏差を示す（n=3）。
*p<0.05 rHuPH20 vs. control、t 検定（両側）
HUA：rHuPH20（HZ201）、HUB：rHuPH20（HZ202）、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20

以上の通り、rHuPH20 の拡散促進作用は、一過性であり、投与後 0.5～6 時間に認められた後、投与後 6～18 時間以内に皮下組織が再構築することが示唆された。rHuPH20（HZ201）と rHuPH20（HZ202）による色素拡散促進作用及びその後の皮下組織再構築の速度に、ほぼ全ての測定時点で顕著な差は認められなかったことから、両世代の薬理学的特性は同様であることが示された。

2.6.2.2.2.3 マウスに rHuPH20 皮内投与後の色素拡散作用に対する抗 rHuPH20 中和抗体の影響

（試験番号 R09109、添付資料番号 4.2.1.1-5、参考資料）

rHuPH20 の拡散促進作用に対する抗 rHuPH20 ウサギポリクローナル中和抗体の影響を、マウスでの色素拡散面積を指標に評価した。

雌 NCr nu/nu マウス（6 匹／群、計 42 匹）に抗 rHuPH20 ウサギ中和抗体（0、1、10 又は 100 µg）を尾静脈より静脈内投与し、24 時間後に溶媒又は rHuPH20（2000 U/mL、80 U/匹）と [redacted]%[redacted]色素液の混合液 0.04 mL を皮内投与した。また、抗体による中和活性を確認するため、陽性対照群では、抗 rHuPH20 ウサギ中和抗体 37 µg を rHuPH20（2000 U/mL、80 U/匹）及び色素と事前に混合し、混合液 0.04 mL を皮内投与した。群構成を表 2.6.2.2-4 に示す。色素投与 5、15 及び 30 分後に色素拡散面積を測定した。結果を表 2.6.2.2-5 及び図 2.6.2.2-4 に示す。

表 2.6.2.2-4　R09109 試験の群構成

	投与群（6 匹／群）	抗 rHuPH20 ウサギ中和抗体		rHuPH20	
		投与量（µg/匹）	投与経路	投与量（U/匹）	投与経路
1	陽性対照(a)	37	皮内	80	皮内
2	溶媒対照(b)	0	静脈内	0	皮内
3		100			
4	rHuPH20(b)	0	静脈内	80	皮内
5		1			
6		10			
7		100			

出典：R09109 試験報告書　Table 2
rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、U：単位
(a) 抗 rHuPH20 ウサギ中和抗体、rHuPH20 及び [redacted]%[redacted]色素液の混合液 0.04 mL を皮内投与した。
(b) 抗 rHuPH20 ウサギ中和抗体の皮内投与 24 時間後、rHuPH20 又は溶媒と [redacted]%[redacted]色素液の混合液 0.04 mL を皮内投与した。

陽性対照群（第 1 群）、色素のみ（第 2 群）又は中和抗体及び色素を投与した群（第 3 群）の色素拡散面積は、rHuPH20 を投与した群（第 4～7 群）と比較して有意に小さかった。また、中和抗体を投与した群（第 5～7 群）の色素拡散面積に用量依存性は認められなかった。

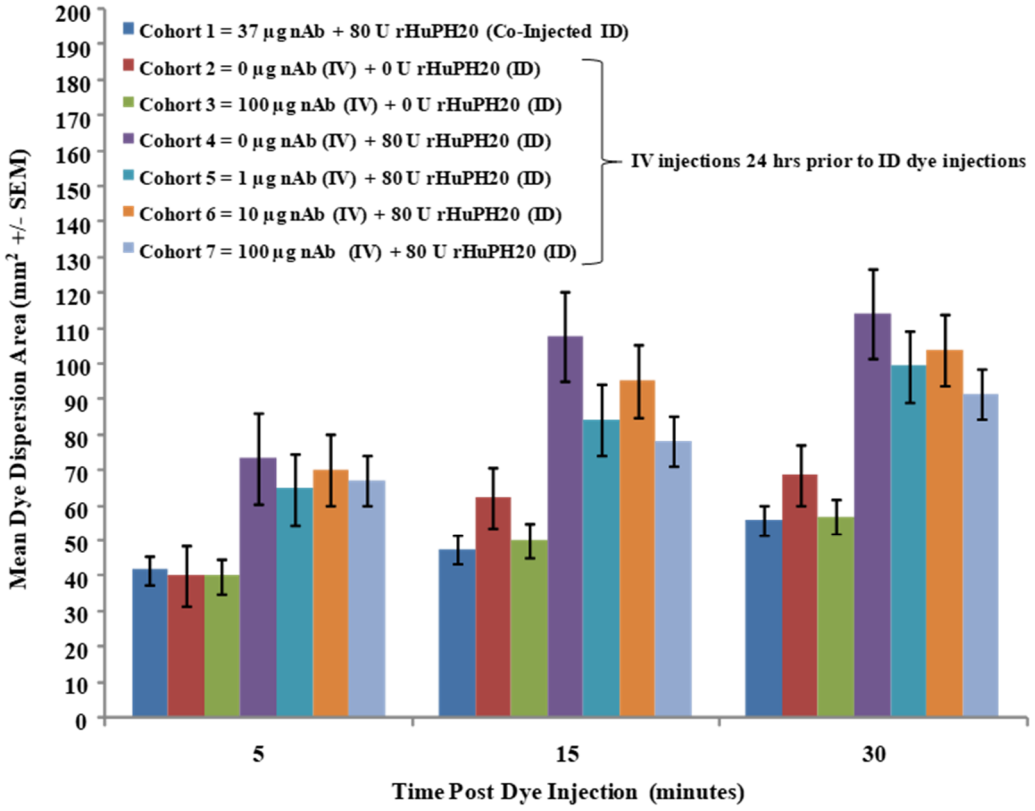
試験全体での各群間の統計学的有意差を検討するため、分散分析及び Tukey 多重比較検定を実施した結果、各対照群（第 1～3 群）の色素拡散面積に、いずれも有意差は認められなかった。また、rHuPH20 のみを投与した群（第 4 群）及び rHuPH20 と中和抗体を投与した群（第 5～7 群）の色素拡散面積に、いずれも有意差は認められなかった。さらに、rHuPH20 を投与した群（第 4～7 群）の色素拡散面積は、対照群（第 1～3 群）と比較していずれも有意に増大した。

表 2.6.2.2-5　rHuPH20 の拡散促進作用に対する中和抗体の影響

投与群		色素拡散面積（mm^2）		
		色素投与 5 分後	色素投与 15 分後	色素投与 30 分後
1	陽性対照	41.67 ± 3.14	47.46 ± 4.52	55.89 ± 3.78
2	溶媒対照	40.20 ± 6.79	62.42 ± 5.85	68.62 ± 6.07
3		40.05 ± 4.81	49.97 ± 3.18	56.89 ± 2.28
4	rHuPH20	73.44 ± 6.38*	107.81 ± 9.86*	114.11 ± 4.55*
5		64.80 ± 3.08*	84.32 ± 5.96*	99.47 ± 8.26*
6		70.15 ± 4.13*	95.32 ± 6.71*	103.96 ± 5.25*
7		67.25 ± 2.15*	78.22 ± 5.69*	91.51 ± 5.36*

出典：R09109 試験報告書　Table 3
平均 ± 標準誤差、n=6
rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20
*p<0.05 rHuPH20 投与群（第 4～7 群）vs. 対照群（第 1～3 群）、分散分析後 Tukey 多重比較検定

図 2.6.2.2-4　rHuPH20 の拡散促進作用に対する中和抗体の影響



出典：R09109 試験報告書　Figure 1
データは平均 ± 標準誤差を示す（n=6）。
ID：皮内投与、IV：静脈内投与、nAb：中和抗体、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、SEM：標準誤差、U：単位

以上のマウスを用いた色素拡散面積の測定結果から、血中の抗 rHuPH20 中和抗体は rHuPH20 皮内投与による拡散促進作用に影響を及ぼさないことが示された。

2.6.2.2.2.4 マウスに rHuPH20 皮内投与後の対側における色素拡散作用

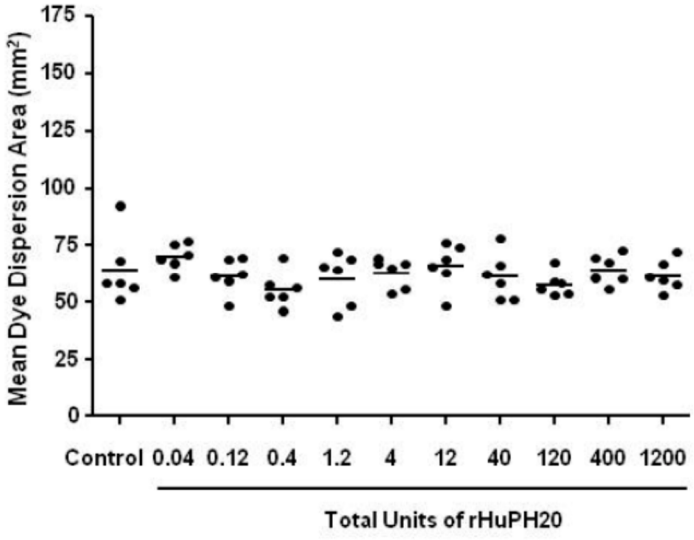
（試験番号 R09022、添付資料番号 4.2.1.1-6、参考資料）

マウスに rHuPH20 を皮内投与後、対側における色素拡散促進作用を評価した。

雌 NCr nu/nu マウス（6 匹／群、計 66 匹）に溶媒又は rHuPH20（1～30000 U/mL、0.04～1200 U/匹）を 0.04 mL の容量で右側部に皮内投与し、45 分後に [redacted]%[redacted]色素液 0.04 mL を左側部に皮内投与した。色素投与 5 及び 15 分後に色素拡散面積を測定した。

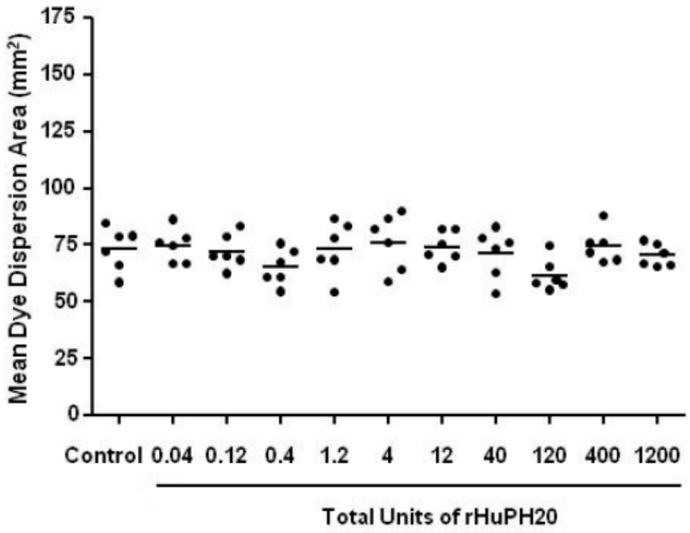
色素投与 5 分後、各 rHuPH20 投与群（10 用量）の色素拡散面積は、いずれも溶媒投与群と同様であり、rHuPH20 投与群と溶媒投与群との間に統計学的有意差は認められなかった（図 2.6.2.2-5、分散分析後 Tukey 多重比較検定）。同様に、色素投与 15 分後でも rHuPH20 投与群と溶媒投与群間の色素拡散面積に有意差は認められなかった（図 2.6.2.2-6）。

図 2.6.2.2-5　マウスに rHuPH20 皮内投与後の対側における色素拡散促進作用（色素投与 5 分後）



出典：R09022 試験報告書　Figure 1
各点及び横線はそれぞれ個体値及び平均値を示す（n=6）
rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20

図 2.6.2.2-6　マウスに rHuPH20 皮内投与後の対側における色素拡散促進作用（色素投与 15 分後）



出典：R09022 試験報告書　Figure 2
各点及び横線はそれぞれ個体値及び平均値を示す（n=6）
rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20

以上より、rHuPH20（0.04～1200 U/匹）をマウスに皮内投与したとき、対側の色素拡散面積が増大しなかったことから、rHuPH20 の拡散促進作用は局所性であることが示された。

2.6.2.2.2.5 ラットに rHuPH20 皮内投与後の局所皮膚反応性

（試験番号 R09090、添付資料番号 4.2.1.1-7、参考資料）

マウスを用いた薬理試験（R09109 試験及び R09022 試験）で使用した溶媒中のヒト血清アルブミン（HSA）及び rHuPH20 並びに皮内投与容量による局所皮膚忍容性を検討するため、ラットを用いた病理組織学的解析を実施した。

雌 Sprague Dawley ラット（6 匹／群、計 48 匹）に、HSA（1 mg/mL）不含又は含有ヒスチジン緩衝液（それぞれ Buffer 1 又は Buffer 2）及び rHuPH20（10000 U/mL、500 又は 1500 U/匹）不含又は含有の混合液を、0.05 又は 0.15 mL の容量で皮内投与した。群構成を表 2.6.2.2-6 に示す。投与 48 及び 120 時間後に投与部位の皮膚組織を採取し、病理学的検査を実施した（3 匹／時点）。

表 2.6.2.2-6 R09090 試験の群構成

	投与群	rHuPH20	投与容量（mL、皮内投与）	動物数	
				48 時間後	120 時間後
1	Buffer 1	0	0.05	3	3
2	Buffer 1 + rHuPH20	10000 U/mL (500 U/匹)		3	3
3	Buffer 1	0	0.15	3	3
4	Buffer 1 + rHuPH20	10000 U/mL (1500 U/匹)		3	3
5	Buffer 2	0	0.05	3	3
6	Buffer 2 + rHuPH20	10000 U/mL (500 U/匹)		3	3
7	Buffer 2	0	0.15	3	3
8	Buffer 2 + rHuPH20	10000 U/mL (1500 U/匹)		3	3

出典：R09090 試験報告書 Table 2
Buffer 1：ヒスチジン 10 mmol/L 及び NaCl 130 mmol/L (pH 6.5)、Buffer 2：Buffer 1＋1 mg/mL HSA
HSA：ヒト血清アルブミン、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、U：単位

一部の動物（第 1、3、5、6、7 及び 8 群）で、散発的かつ軽微な表皮のびらん及び潰瘍、上皮過形成並びに真皮炎症が認められたが、いずれも被験物質ではなく投与手技に起因すると考えられた。

以上の結果から、ラットに皮内投与後、ヒスチジン含有緩衝液、HSA 及び rHuPH20 並びに投与容量に起因する投与部位の病理学的所見はいずれも認められなかった。

2.6.2.2.2.6 ミニブタに IgG 持続皮下投与時の局所皮膚反応に対する rHuPH20 の作用

（試験番号 11018、添付資料番号 4.2.3.6-4、参考資料）
（試験番号 11028、添付資料番号 4.2.3.6-5、参考資料）

ミニブタに IGI, 10%［又はヒト IgG（10%）］の大量持続皮下投与時の局所皮膚反応に対する rHuPH20 皮下投与の作用を評価した。

溶媒対照又は rHuPH20（2240 U/匹）14 mL を投与速度 2 mL/分で雌ユカタンミニブタの腹部に皮下投与後、IGI, 10%［又はヒト IgG（10%）］300 mL を投与速度 5 mL/分で同部位に持続皮下投与した。投与中の皮膚血流量変化、注入圧変化、局所皮膚粘弾性（柔軟性）の変化、皮膚表面温度の変化、腫脹容積及び面積並びに投与部位の定性的評価及び病理組織学的検査により、投与部位の局所皮膚反応を評価した。

一連の試験結果から、rHuPH20 を事前に皮下投与することにより、IGI, 10%の大量持続皮下投与に伴う局所皮膚反応（腫脹／硬結、皮膚血流量低下、注入圧上昇、病理組織学的変化等）が軽減されることが示された（詳細は 2.6.6.7.3.3 及び 2.6.6.7.3.4 項を参照）。

2.6.2.3 副次的薬理試験

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

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 IGI, 10%

IGI, 10%を用いてイヌの心血管系、呼吸器系及び血液凝固系に関する安全性薬理試験を実施した。また、IGI, 10%がアナフィラキシー様反応を誘発するリスクを検討するため、高血圧自然発症ラットにおける血圧低下作用及びモルモットにおける気管支攣縮作用を評価し、

さらに IGI, 10%の血栓形成能をウサギうっ血性血栓症モデルにより検討した。これらの試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。IGI, 10%はいずれの器官系に対しても影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.1.1 中枢神経系への影響

CNS への影響について独立した安全性薬理試験は実施しなかった。しかし、IGI, 10%はヒト免疫グロブリン製剤であり、補充療法として使用されることから、CNS に対する有害作用は予想されない。マウス及びラットの単回静脈内投与毒性試験において、それぞれ 5000 及び 2000 mg/kg まで IGI, 10%に関連した CNS の一般状態所見はみられなかった（2.6.6.2.1 項）。

2.6.2.4.1.2 心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への影響

（試験番号 PV0300101、添付資料番号 4.2.1.3-1、評価資料）

IGI, 10%の心血管系、呼吸器系及び血液凝固系に対する影響について麻酔イヌを用いて検討した。麻酔下、自発呼吸下のビーグル犬（雌雄各 2 匹／群）に、500 mg/kg の IGI, 10% 3 ロット及び GAMMAGARD S/D（比較対照）1 ロット、並びに IGI, 10%の製剤緩衝液（陰性対照、グリシン 0.25 mol/L 溶液）をそれぞれ 5 mL/kg の容量で静脈内投与した。いずれの動物にも投与 180 分後に、陽性対照として筋注用免疫グロブリン 50 mg/kg を静脈内投与し、アナフィラキシー様反応が誘発されることを確認した。

被験物質又は対照物質の投与前並びに投与 5、15、30、60、120 及び 180 分後に、平均動脈圧、肺動脈圧、心拍出量、一回拍出量、全末梢血管抵抗、心拍数、呼吸数、分時換気量、心電図、血小板数及び血漿フィブリノゲン濃度について評価した。

IGI, 10%は心血管系、呼吸器系及び血液凝固系パラメータのいずれに対しても有害作用を示さなかった。IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D を投与したイヌの大部分（IGI, 10%：12 匹中 10 匹、GAMMAGARD S/D：4 匹中 4 匹）で血小板数の減少が認められたが、播種性血管内凝固症候群を示唆する血漿フィブリノゲン濃度の低下は認められなかった。
GAMMAGARD S/D を投与した 4 匹中 1 匹のイヌは、投与後に明らかなアナフィラキシー様反応（長時間持続する 30%以上の平均動脈圧低下）を示した。

以上のように、心血管系、呼吸器系及び血液凝固系に対して IGI, 10%は GAMMAGARD S/D と同様の安全性プロファイルを示した。IGI, 10%投与により心血管系、呼吸器系及び血液凝固系に明らかな有害作用は認められず、患者におけるアナフィラキシー様反応発現リスクは低いと考えられる。

2.6.2.4.1.3 アナフィラキシー様反応誘発性に関する試験：高血圧自然発症ラットにおける血圧低下作用

（試験番号 PV0280101、添付資料番号 4.2.1.3-2、評価資料）

雄高血圧自然発症ラットに対する IGI, 10%の血圧低下作用を評価し、IGI, 10%のアナフィラキシー様反応誘発性を検討した。動物を麻酔し、人工換気した。ラット（6 匹／群）に 1000 mg/kg の IGI, 10% 3 ロット及び GAMMAGARD S/D（比較対照）2 ロット、並びに IGI, 10%の製剤緩衝液（陰性対照、グリシン 0.25 mol/L 溶液）をそれぞれ 10 mL/kg の容量で動脈内投与した。いずれの動物にも投与 20 分後に、陽性対照として筋注用免疫グロブリン 50 mg/kg

を動脈内投与し、アナフィラキシー様反応が誘発されることを確認した。拍動性動脈圧を連続的に記録した。被験物質又は対照物質投与後の平均動脈圧の変化はベースライン値に対する割合で表し、アナフィラキシー様反応は 1 分以上持続する 30%以上の平均動脈圧の低下と定義した。

ラットにおけるアナフィラキシー様反応は、IGI, 10%投与動物の 11%（2/18 匹）、GAMMAGARD S/D 投与動物の 25%（3/12 匹）及び製剤緩衝液投与動物の 17%（1/6 匹）で観察された。IGI, 10%、GAMMAGARD S/D 及び製剤緩衝液間の血圧低下は同程度であり、統計学的有意差は検出されなかった。本試験の結果から、IGI, 10%投与後の患者におけるアナフィラキシー様反応発現リスクは低いと考えられる。

2.6.2.4.1.4 アナフィラキシー様反応誘発性に関する試験：モルモット気管支攣縮作用
（試験番号 PV0310101、添付資料番号 4.2.1.3-3、評価資料）

麻酔下、人工換気下の雄モルモット（6 匹／群）に、1000 mg/kg の IGI, 10% 3 ロット及び GAMMAGARD S/D（比較対照）2 ロット、並びに IGI, 10%の製剤緩衝液（陰性対照、グリシン 0.25 mol/L 溶液）をそれぞれ 10 mL/kg の容量で動脈内投与した。いずれの動物にも投与 20 分後に、陽性対照として筋注用免疫グロブリン 50 mg/kg を動脈内投与し、アナフィラキシー様反応が誘発されることを確認した。

被験物質又は対照物質の投与前並びに投与 1、3、5 及び 10 分後に肺膨張圧を評価した。最初の 10 分以内の肺膨張圧の最大増加率も評価した。アナフィラキシー様反応（1 分以上持続する 30%以上の肺膨張圧の増加と定義）が認められた動物数を評価した。

IGI, 10%及び製剤緩衝液投与後の平均肺膨張圧は上昇しなかった。IGI, 10%投与動物ではアナフィラキシー様反応は認められなかった（18 匹中 0 匹）が、GAMMAGARD S/D 投与動物では 12 匹中 1 匹（8%）に陽性反応が認められた。アナフィラキシー様反応誘発性（最大肺膨張圧増加率）に関して IGI, 10%と GAMMAGARD S/D 間に統計学的有意差は検出されなかった。

IGI, 10%投与後にアナフィラキシー様反応を示した動物は観察されなかったことから、臨床使用において IGI, 10%投与後にアナフィラキシー様反応が起こる可能性は低いと考えられる。

2.6.2.4.1.5 ウサギうっ血性血栓症モデルにおける血栓形成能の検討
（試験番号 PV0320101、添付資料番号 4.2.1.3-4、評価資料）

麻酔下のウサギに IGI, 10%を静脈内投与したときの血栓形成能を Wessler の方法[7]に準じた半定量法を用いて検討した。本試験では、被験物質又は対照物質を静脈内投与後、スコアリングシステム（最小スコア＝0、最大スコア＝4）を用いて静脈結紮部位に形成された血栓の数及び大きさを評価した。

500 mg/kg の IGI, 10% 3 ロットを 500 mg/kg の GAMMAGARD S/D 2 ロット（比較対照）及び IGI, 10%の製剤緩衝液（グリシン 0.25 mol/L 溶液、陰性対照）と比較した。いずれも投与容量は 5 mL/kg とした。各ロット 10 匹のウサギ（性別不明）を用い、ロット毎に 1 試験日で評価した。各試験日には 2 匹のウサギに陽性対照として活性型プロトロンビン複合体製剤を投与し、試験の適切性を検証した。

IGI, 10%及び GAMMAGARD S/D のスコアを表 2.6.2.4-1 に示す。IGI, 10%は GAMMAGARD S/D より血栓形成能が低いことが示された（平均スコアの範囲：0.25～0.85 対 1.05～1.90）。陽性対照（12 匹）の平均スコアは 3.3 であった。

以上の結果から、IGI, 10%投与後の血栓形成リスクは低いと考えられる。

表 2.6.2.4-1　ウサギにおける IGI, 10%の血栓形成能

被験物質及び対照物質	ロット番号	個々の動物のスコア										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均値
IGI, 10%	[redacted]	0.5	0	0	0.5	0.5	0	0	0.5	0	0.5	0.25
		1	1	0.5	2	0.5	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.70
	[redacted]	1	1	2	2	1	0.5	0.5	0.5	0	0	0.85
GAMMAGARD S/D	[redacted]	0.5	0.5	1	0.5	2	2	3.5	2	3.5	3.5	1.90
（比較対照）		0.5	2	2	1	2	1	0.5	0.5	0.5	0.5	1.05
IGI, 10%の製剤緩衝液（陰性対照）		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

出典：PV0320101 試験報告書　Table 2

2.6.2.4.2 rHuPH20

独立した安全性薬理試験は実施しなかった。カニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.2.2 項）の一部として、安全性薬理パラメータを評価した。

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

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

（試験番号 OPTIGIV10%TVR034R、添付資料番号 4.2.1.4-1、参考資料）

（試験番号 OPTIGIV10%TVR034REXt1、添付資料番号 4.2.1.4-2、参考資料）

高濃度の rHuPH20 が IGI, 10%の生化学的特性（IgG 分子の機能性及び完全性）に及ぼす影響を 2 試験で評価した。

OPTIGIV10%TVR034R 試験では、rHuPH20 を IGI, 10%と混合し、15 U rHuPH20/mL IGI, 10%（150 U/g IgG に相当）とした。OPTIGIV10%TVR034REXt1 試験では、rHuPH20 を IGI, 10%と混合し、1500 U rHuPH20/mL IGI, 10%（15000 U/g IgG に相当）とした。

IGI, 10%と rHuPH20 を 37°C（体温）で最長 18 時間までインキュベーション後、以下を測定した。

- IgG の機能性：Fc 領域の機能試験（Protein G Sepharose 結合試験及びフローサイトメトリー解析）、IgG サブクラス分布、各種ウイルス及び細菌（A 型肝炎ウイルス、パルボウイルス B19、破傷風及びインフルエンザ菌）に対する抗体価、抗 β-アミロイド抗体価
- IgG 分子としての完全性：分子サイズ分布
- その他の品質パラメータ：抗補体活性、プレカリクレイン活性化因子、アミド分解活性、pH

rHuPH20 はいずれのインキュベーション条件及び濃度範囲内でも IGI, 10%の生化学的特性に影響を及ぼさなかった。

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

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 IGI, 10%

In vitro 抗体スペクトラム試験において、IGI, 10%は細菌及びウイルスに対する高力価で広いスペクトラムの抗体を含むことが示された。In vitro オプソニン食作用試験において、IGI, 10%は PMN による大腸菌及び B 群連鎖球菌の食作用及び殺菌作用を促進し、オプソニン作用が示された。また、マウスチャレンジ試験において、IGI, 10%は肺炎球菌及び肺炎桿菌の全身性感染に対して防御作用を示すことが確認された。

種々の動物種を用いた安全性薬理試験より、IGI, 10%の安全性プロファイルは良好であることが示された。IGI, 10%の心血管系、呼吸器系及び血液凝固系への有害作用は認められず、アナフィラキシー様反応誘発性及び血栓形成のリスクは低いと考えられた。CNS への影響について独立した試験は実施していないが、IGI, 10%はヒト免疫グロブリン製剤であり、補充療法として使用されることから、CNS に対する有害作用は予想されない。

2.6.2.6.2 rHuPH20

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

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

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

以上より、薬理試験の結果は TAK-771 の有効性及び安全性を支持すると考えられる。

2.6.2.7 図表

本文中の適切な箇所に示した。

2.6.2.8 参考文献一覧

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

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

[3] Frost GI. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. Expert Opin Drug Deliv. 2007;4(4):427-40.

[4] Hechter O. Studies on spreading factors : I. The Importance of Mechanical Factors in Hyaluronidase Action in Skin. J Exp Med. 1947;85(1):77-97.

[5] Holborow EJ, Keech MK. Hyaluronidase skin spreading effect; an analysis of repeated measurements. Br Med J. 1951;2(4741):1173-8.

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

[7] Wessler S, Reimer SM, Sheps MC. Biologic assay of a thrombosis-inducing activity in human serum. J Appl Physiol. 1959;14:943-6.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表....2
2.6.3.1.1 薬理試験の一覧表　被験物質：IGI, 10% 2
2.6.3.1.2 薬理試験の一覧表　被験物質：rHuPH20....3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験....4
2.6.3.2.1 効力を裏付ける試験　被験物質：IGI, 10%....4
2.6.3.2.2 効力を裏付ける試験　被験物質：rHuPH20....5
2.6.3.3 副次的薬理試験 6
2.6.3.4 安全性薬理試験 7
2.6.3.4.1 安全性薬理試験　被験物質：IGI, 10% 7
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験....8

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

2.6.3.1.1 薬理試験の一覧表　被験物質：IGI, 10%

Type of Study/Description	Test Article	GLP [a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
In Vitro Primary Pharmacodynamics							
Opsonic effect	IGI, 10%	No	Human neutrophils (polymorphonuclear leukocytes)	in vitro	[redacted] [b]	13437	4.2.1.1-1
In Vivo Primary Pharmacodynamics							
Protection test	IGI, 10%	No	Mouse/Swiss Webster	IV	[redacted] [b]	13321 & 13153	4.2.1.1-2
Secondary Pharmacodynamics							
not conducted							
Safety Pharmacology							
Cardiovascular and Respiratory and Coagulation Systems	IGI, 10%	Yes	Dogs, Beagle	IV	[redacted] [c]	PV0300101	4.2.1.3-1
Hypotensive effect	IGI, 10%	Yes	Rat/Wistar Kyoto, spontaneously hypertensive	IA	[redacted] [c]	PV0280101	4.2.1.3-2
Bronchospastic activity	IGI, 10%	Yes	Guinea pig/Dunkin Hartley	IA	[redacted] [c]	PV0310101	4.2.1.3-3
Thrombogenic potential	IGI, 10%	Yes	Rabbit/NZW	IV	[redacted] [c]	PV0320101	4.2.1.3-4
Pharmacodynamic Drug Interactions							
not conducted							

CTD = Common Technical Document; GLP = Good Laboratory Practice; IA = intra-arterial; IGI, 10% = Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; IV = intravenous; NZW = New Zealand White

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

b. [redacted] USA

c. [redacted] Austria

2.6.3.1.2 薬理試験の一覧表　被験物質：rHuPH20

Type of Study/Description	Test Article	GLP [a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Primary Pharmacodynamics							
Dye dispersion	rHuPH20 (HZ201, HZ202)	No	Mouse/NCr *-nu/nu*	ID	[redacted] [b]	R08107	4.2.1.1-3
Dye dispersion and dermal reconstitution	rHuPH20 (HZ201, HZ202)	No	Mouse/NCr *-nu/nu*	ID	[redacted] [b]	R08104	4.2.1.1-4
Effects of an anti-rHuPH20 antibody on dye dispersion	rHuPH20 (HZ202)	No	Mouse/NCr *-nu/nu*	ID	[redacted] [b]	R09109	4.2.1.1-5
Dye dispersion at distal sites of injection	rHuPH20 (HZ202)	No	Mouse/NCr -nu/nu	ID	[redacted] [b]	R09022	4.2.1.1-6
Local skin reaction assessment	rHuPH20 (HZ202)	No	Rat/Sprague-Dawley	ID	[redacted] [b]	R09090	4.2.1.1-7
Local skin reaction assessment	rHuPH20 (HZ201)	No	Minipig/Yucatan	SC	[redacted] [b]	11018	4.2.3.6-4
Local skin reaction assessment	rHuPH20 (HZ201)	No	Minipig/Yucatan	SC	[redacted] [b]	11028	4.2.3.6-5
Secondary Pharmacodynamics							
not conducted							
Safety Pharmacology							
not conducted							
Pharmacodynamic Drug Interactions							
Effect of high concentrations of rHuPH20 on the biochemical properties of IGI, 10%	rHuPH20 (HZ201)	No	Biochemical assay	in vitro	[redacted] [c]	OPTIGIV10%TVR034R	4.2.1.4-1
Effect of high concentrations of rHuPH20 on the biochemical properties of IGI, 10%	rHuPH20 (HZ201)	No	Biochemical assay	in vitro	[redacted] [c]	OPTIGIV10%TVR034R Ext1	4.2.1.4-2

CTD = Common Technical Document; GLP = Good Laboratory Practice; HZ201 = first generation product; HZ202 = second generation product; ID = intradermal; IGI, 10% = Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; rHuPH20 = recombinant human hyaluronidase PH20; SC = subcutaneous

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

b. [redacted] USA

c. [redacted] Austria

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.6.3.2.1 効力を裏付ける試験　被験物質：IGI, 10%

Type of Study	Test System	Method of Administration	Dose (mg/kg)	Gender and n per Group	Noteworthy Findings	GLP [a]	Study Number	Location in CTD
Opsonic effect	Human neutrophils (polymorphonuclear leukocytes)	in vitro	n.a.	n.a.	IGI, 10% showed the opsonic effect on bacteria phagocytosis by neutrophils	No	13437	4.2.1.1-1
Protection test	Mice/Swiss Webster	IV	Approximately 500	F6-9	IGI, 10% was as effective against systemic infection of *Klebsiella pneumoniae* and *Streptococcus pneumoniae* in mice	No	13321 & 13153	4.2.1.1-2

CTD = Common Technical Document; F = Female; GLP = Good Laboratory Practice; IGI, 10% = Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; IV = intravenous, n.a. = not applicable

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

2.6.3.2.2 効力を裏付ける試験　被験物質：rHuPH20

Type of Study	Test System	Method of Administration	Dose (total U)	Gender and n per Group	Noteworthy Findings	GLP [a]	Study Number	Location in CTD
Dye dispersion	Mouse/NCr *nu/nu*	ID	0.2, 2, 20	F6	rHuPH20 increased the spreading of the co-injected dye in a concentration manner.	No	R08107	4.2.1.1-3
Dye dispersion and dermal reconstitution	Mouse/NCr *nu/nu*	ID	4	F18	The dispersing effect of rHuPH20 is transient, increasing dye dispersion for 0.5 to 6 h, with complete dermal reconstitution within 6 to 18 h.	No	R08104	4.2.1.1-4
Effects of an anti-rHuPH20 antibody on dye dispersion	Mouse/NCr *nu/nu*	ID	80	F6	Circulating levels of a neutralizing antibody to rHuPH20 did not affect the ID dispersive effects of rHuPH20.	No	R09109	4.2.1.1-5
Dye dispersion at distal sites of injection	Mouse/NCr *nu/nu*	ID	0.04~1200	F6	rHuPH20 did not increase dye dispersion at a distal site.	No	R09022	4.2.1.1-6
Local skin reaction assessment	Rat/Sprague-Dawley	ID	500, 1500	F6 (F3/time point)	There were no histologic findings attributable to rHuPH20 or volume injected in the rat intradermal space.	No	R09090	4.2.1.1-7
Local skin reaction assessment	Minipig/Yucatan	SC	2240	F9	It was demonstrated that pre-administration of rHuPH20 mitigates alteration of tissue and adverse tissue effects with administration of large volumes of IgG in a porcine model.	No	11018	4.2.3.6-4
Local skin reaction assessment	Minipig/Yucatan	SC	2240	F5	It was demonstrated that pre-administration of rHuPH20 mitigates alteration of tissue and adverse tissue effects with administration of large volumes of IgG in a porcine model. Cutaneous blood perfusion is improved in the presence of rHuPH20 during large volume infusions of IgG.	No	11028	4.2.3.6-5

CTD = Common Technical Document; F = female; ID = intradermal; IgG = immunoglobulin G; rHuPH20 = recombinant human hyaluronidase PH20; SC = subcutaneous; U =units

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

2.6.3.3 副次的薬理試験

試験は実施しなかった。

2.6.3.4 安全性薬理試験

2.6.3.4.1 安全性薬理試験　被験物質：IGI, 10%

Organ Systems Evaluated	Species / Strain	Method of Administration	Dose (mg/kg)	Gender and n per Group	Noteworthy Findings	GLP [a]	Study Number	Location in CTD
Cardiovascular, respiratory, coagulation system	Dog/Beagle	IV	500	M2/F2	No anaphylactoid reaction, no influence on respiratory system, no influence on plasma fibrinogen concentration, drop in platelet counts with IGI, 10%.	Yes	PV0300101	4.2.1.3-1
Hypotensive effect	Rat/Wistar Kyoto, spontaneously hypertensive	IA	1000	M6	Anaphylactoid reactions observed in 2 of 18 animals treated with IGI, 10% without statistical differences from control.	Yes	PV0280101	4.2.1.3-2
Bronchospastic activity	Guinea Pig /Dunkin Hartley	IA	1000	M6	No anaphylactoid reaction observed with IGI, 10%.	Yes	PV0310101	4.2.1.3-3
Thrombogenic potential	Rabbit/NZW	IV	500	10 [b]	Minor thrombus formation with IGI, 10%.	Yes	PV0320101	4.2.1.3-4

CTD = Common Technical Document; F = Female; GLP = Good Laboratory Practice; IA = intra-arterial; IGI, 10% = Immune Globulin Infusion (Human), IV = intravenous; 10% Solution; M = Male; NZW = New Zealand White

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

b. Sex not defined.

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

Type of Study/Description	Test System	Noteworthy Findings	GLP [a]	Study Number	Location in CTD
Effect of high concentrations of rHuPH20 on the biochemical properties of IGI, 10%	in vitro	High concentrations of rHuPH20 did not alter the biochemical properties of IGI, 10% up to a concentration of 15 U/mL IGI, 10% within incubation at 37°C for up to 18 hours.	No	OPTIGIV10%TV R034R	4.2.1.4-1
Effect of high concentrations of rHuPH20 on the biochemical properties of IGI, 10%	in vitro	High concentrations of rHuPH20 did not alter the biochemical properties of IGI, 10% up to a concentration of 1500 U/mL IGI, 10% within incubation at 37°C for up to 18 hours.	No	OPTIGIV10%TV R034R Ext1	4.2.1.4-2

CTD = Common Technical Document; GLP = Good Laboratory Practice; IGI, 10% = Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; rHuPH20 = recombinant human hyaluronidase PH20; U = units

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