

厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業研究事業

静注用人免疫グロブリン製剤の品質評価のあり方の研究

(22KC2005)

令和4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山口 照英

令和5（2023）年 5月

目 次

I. 総括・分担研究報告

「静注用人免疫グロブリン製剤の品質評価のあり方の研究」

山口 照英 ----- 1

別紙 1 IVIg の構造と薬効に関わる Mode of Action
----- 7

別添 静注用人免疫グロブリン製剤の品質特性の比較評価等に基づき、
効能・効果の取得に関する考え方について（案）
----- 10

表 1 本邦既承認各効能における IVIg の作用機序情報
----- 15

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 16

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業研究事業)

「静注用人免疫グロブリン製剤の品質評価のあり方の研究」

令和4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山口 照英

研究要旨

静注用人免疫グロブリン製剤 (IVIg) は、ヒト血漿より高度に精製された人免疫グロブリン G を有効成分とする医薬品である。その本質はヒト血漿中の人免疫グロブリン G (IgG) を完全長かつ修飾等の加工なく精製したインタクト型の 5 製剤がある。他に、IgG の鎖間ジスルフィド結合をスルホ化する加工を行った 1 製剤がある。本研究班においては、国内外の規制状況や、IVIg の臨床使用や作用機序に係る公表文献情報等を踏まえ、他 IVIg が取得済の適応を、臨床試験を実施することなく、品質特性の比較評価等に基づき取得する場合の考え方について整理した。すなわち、国内外の規制状況や、IVIg の臨床使用や作用機序に係る公表文献情報等を踏まえ、他 IVIg が取得済の適応を、臨床試験を実施することなく、品質特性の比較評価等に基づき取得する場合の考え方について整理した。またその際、品質の高い同等性・同質性が認められるか、あるいは何らかの差異があったとしても、その差異が安全性や有効性に影響を与えないことが示されることなどがその条件として整理することができた。

研究実施体制

研究代表者

山口 照英 日本薬科大学

研究分担者

半田 誠 北里大学

水上 拓郎 国立感染症研究所

研究協力者

黒岩 義之 帝京大学

森尾 友宏 東京医科歯科大学

野島 清子 国立感染症研究所

小川 倫洋 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

亀田 隆 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

長島 和希（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）

増田 竣（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）

A. 研究目的

静注用人免疫グロブリン製剤（以下、「IVIg」）は、原料たるヒト血漿より高度に精製された人免疫グロブリンを有効成分とする医薬品である。

我が国では、現在、IVIgとしては4社6製剤が受動免疫（例：無又は低ガンマグロブリン血症）、免疫調節作用（例：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）等の効能で製造販売されている。これらIVIgは製造販売業者、製法、製造管理や原血漿の採血国等が相違すること等を踏まえ、本邦での医療用医薬品としての効能の取得にあたり、多くの場合で、それぞれの効能について、都度臨床試験が実施されている。

一方で、本邦で承認されているこれらIVIgは、上記のとおり製法や生物学的製剤基準において帰属する医薬品各条は異なるものの、いずれも完全分子型の人免疫グロブリンを主成分である点は同様である。そのため、IVIg間の品質特性の類似性が高いことを説明できた場合、または仮に品質特性に何らかの差異が見いだされたとしても、その差異が製品の臨床的有効性・安全性に影響を及ぼすものではないことを説明できた場合においてまで、引き続き個別の臨床試験を必須とするか、という点は検討の余地があるところである。

そこで、本研究課題においては、国内外の規制状況を踏まえ、品質特性の比較評価

等に基づき臨床試験を実施することなく適応取得が可能となる条件や、その場合に求められるデータ等の品質特性評価の考え方について整理を行うことを目的として調査研究を行った。また考え方の整理においては各血漿分画製剤メーカーとの意見交換も実施し、整理した考え方を我が国の血液事業法の方法の精神も考慮してまとめた。

B. 研究方法

IVIg間の品質特性を比較評価するための要件を明らかにするために、国内外の規制状況や品質特性の比較評価方法等に係る知見を整理した。そのため、血液製剤等)における、品質に係る国内外の法令・通知のほか、公表されている文献等情報を収集・分析するとともに、臨床現場でIVIgを使用されている専門家や血液製剤の品質管理の専門家、その他関係者に研究班員、研究協力者として参加いただき調査を行った。

例えば、国内で製造販売されている4社6製剤の審査報告書や各社が公表している臨床試験結果等の情報などを基盤とし、それに加えてIVIgの品質特性についての多数の文献等情報も精査することにより、IVIgに共通する品質特性（特定の効能効果に必要とされる品質特性があればこれを含む）について整理することとした。

C. 研究結果

1. 適応拡大の考え方に係る諸課題の検討

研究班ではまず、IVIgの他の製剤が持っている効能への適応拡大の考え方に係る、1) 海外規制当局の考え方、2) わが国での臨床試験なしでの効能追加の事例（公知申請を含む）、3) 効能追加における品質特性評価の考え方、4) 品質特性評価における評価項目設定などに関する課題、等について議論を行った。その結果研究班内から以下のような意見が出された。

・IVIgの効能取得について国際共通のガイドラインはないが、EMAのGLでは、原発性免疫不全症（PID）及び特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の両方で有効性を認められた場合、ギランバレー症候群（GBS）、川崎病、多巣性運動ニューロパチー（MMN）及び慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の効能を、臨床試験を実施せずとも取得できるということになっており、IVIgは製法によらず、同様の効果を示す可能性があると思う。一方で、諸外国では日本ほど多様な効能の承認がなく、先発品の効能を取得する、という今回の整理は他国にはあまりない。

・IVIgの構造と薬効に係るMode of Action、また個別効能における作用機序は、およそ別紙のようにまとめられると考える。ただし、薬理作用機序は十分解明されていない部分も存在することへの留意が必要である（別紙1）。

・各効能に関連して、モデルマウス等を用いて実施されている論文で報告される薬理作用について、同様の試験を企業に求める

のは難しい可能性があり、またこれらの論文で報告されている試験系が、評価にあたり十分な感度を有しているとは言いにくく、また非常にバラツキも大きいところがある。一方で、現在IVIg間で、IgGとしては同じような物性を持っていることが担保されているのであれば、それは同一とみなすことも可能と考えられる。

・IgG2低下を伴う肺炎球菌・インフルエンザ菌による急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（IgG2効能）については、これら細菌に対する抗体価は解析されているであろうことから、抗体価の比較は品質評価において有用な可能性がある。

・IgG2に関連する効能に関し、インフルエンザ菌等に対する抗体価を安定的に測定する方法はないと思われる。これら細菌への抗体価に関して我が国ではオープンになっているデータはなく、IVIg間の品質特性の比較に際しての利用可能性の判断は、現時点では難しいところである。

・細菌への特異的抗体価は測定の標準化がされていないので比べられず、ロット間差があることも想定されるが、IgG2効能であれば、一定以上のIgG2が含まれていれば良いと思う。

・ベニロンはスルホ化されているが、分子特性の違いもあり、今回の研究対象にベニロンを組み入れることの説明は難しいのでは。

・製剤間の不純物も含めた品質特性の違い

は想定されるが十分なデータはない。また、麻疹抗体価の測定法はメーカーによって異なると考えられる。ただし共通性のある手法で各社の製品を解析した場合には、結果的に製剤間で大きな違いが認められない、ということは想定されよう。ただ採血国による差異は考えられる。・多様な抗体価を網羅的に測定するのは難しいため、代表的なものを解析することが考えられる。薬理作用や効能に関連する生物活性を全て測定するのは難しく、十分な類似性を示すことが可能なほど、頑健性のある実験系は確立されていない。基本的には IgG 構造の類似性があることを主にして、示すべき類似性のデータについては、自身の持つ製剤の特性も踏まえたうえで、申請するメーカーに考えてもらうべきでは。

・不純物に関し、抗 A 抗体、抗 B 抗体、抗 D 抗体及び血液凝固第 XI 因子は留意が必要。抗 D 抗体は海外血では多いとの報告もあり注意が必要。抗 A 及び抗 B 抗体は製法によって混入しやすさが変わるともいわれており、抗 A 及び抗 B 抗体を除去しているメーカーもあるらしい。また、抗体価に関しては、麻疹以外の抗体価 (CMV 等) の評価も一つの指標かと考えられる。

・比較評価の一つとして、Fc 領域のシアル酸の測定が有用な可能性もある。

・不純物の比較評価をどこまで求めるかは難しい。測定法上のばらつきと不純物の含量の類似性の基準をどのように設定するか

が課題。ロットや製法変更により、バイオ医薬品のばらつきが大きく変わることがあるため、許容できるばらつきの範囲を決めるのは難しいので、注意点として書いて、評価することの必要性を判断していただくこともありうるのではないかと。

2. 各メーカーとの意見交換を踏まえた再検討

研究班では、1 の検討に加え、IVIg を製造する各メーカーとの意見交換を行った。各メーカーからは、以下のような意見が出されたことから、これを踏まえ研究班においても 1 の検討を再度行った。

・無又は低ガンマグロブリン血症 (PID・続発性免疫不全症 (SID)) の用量の公知申請については、海外の使用実績を根拠に承認したと理解されている。ただ、このケースは公知申請でもあり、今回研究班で検討されている話とは別と考えてよいのではないかと。

・献血ヴェノグロブリンと献血グロベニンは同じ PEG 処理でされており、品質の高い類似性が認められたと理解される。今回の検討は製法の違いがあっても、互換性が確認できるかを検討するという理解で良いのではないかと。また、献血ヴェノグロブリンと献血グロベニンの時の整理と今回の報告書案の整合性は担保されているか。

・採血国による各種抗体価のドナー特性の差異はあり得るのではと考えられるため、微生物に対する抗体価は幅広く評価する必要がある。具体的には、麻しんウイルスに限らず、よくスクリーニングされている微生物については、比較することは重要と考えられる。一方で、同一の製剤であっても、ロット間の微生物への抗体価の差はあり、幅

広い微生物への抗体価を規格に設定することは難しいようにも考えられる。

・抗D抗体、同種凝集素（抗A、抗B）等は国内外で保有率が異なる。免疫調節効能にIVIgを用いる場合は、連続かつ大量の投与となるため、最低限の基準の設定が必要となる可能性がある。

・自己免疫疾患の性差については、海外のガイドラインでの取扱いも踏まえ、整理することが重要と考えられる。免疫の性差は複雑ではあるが、自己免疫疾患に共通するIVIgの作動メカニズムがあれば性別に関わらず外挿可能と考えられるのでは。また、高齢患者及び乳幼児に対してIVIgを使う場合は、一般とは反応が異なる可能性もあり、外挿の例に含めるかはされに検討が必要と思われる。

・疾患の罹患頻度と性差や、年齢の影響については重要な観点であると思う。どのように評価すべきかを示すことは難しいと考える。外挿へのハードルというより、今後の課題とするのが良いのではないか。ただし、少なくとも川崎病及びCIDPではIVIgへの反応性は男女変わらないと思う。むしろ採血国や疾患の人種差の影響の方が重要かもしれない。

3. 考え方のまとめ

研究班での検討、及びメーカーとの意見交換、さらにそれを踏まえて再検討を実施し、考え方の素案を作成した。素案を研究班に加えて各メーカーとも共有し、再度意見を伺った。その結果、各メーカーからは、研究班と各メーカーの間で解釈に齟齬が生じないようにする目的での記載整備の提案があり、研究班ではこれを適切に反映した。また、各メーカーとの意見交換を踏まえ、効能

の取得に際しての海外での使用実績の取扱いについても再度検討を進め、最終的に別添1のような考え方をまとめた。

D. 考察

わが国では海外より多くのIVIgの効能が承認されており、かつその承認に際してはそれぞれの効能ごとに臨床試験が実施され、その有効性データに基づいて承認されている。我が国で承認されている効能の中には患者数の少ない希少疾患もあり、新たに希少疾患の効能を取得する場合に大きなハードルになることもある。

IVIgはその有効成分としてIgGを有効成分としており、製法の違いによる含まれる他のイムノグロブリンの含量に差異があったとしても有効成分であるIVIgの生物活性に基づくその薬理効果が発揮されると考えられている。また、IVIgの薬効としては主にFabが関与する受動免疫作用と、主にFcが関与する免疫調節作用に分けられるとされている。海外では、EMAのガイドラインにおいて、PID及びITPの両方で有効性を認められたIVIgは、GBS、川崎病、MMN及びCIDPの効能については、有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施せずとも外挿が可能とされている。すなわち、IVIgは製法によらず、主成分は完全型イムノグロブリンであり、そのイムノグロブリンによるPIDやITPの作用機作は、GBS、川崎病、MMN、CIDPの作用機作と共通するという認識であるとされていると理解できる。またわが国でも一部ではあるが、臨床試験を実施することなく他のIVIg製品の効能を認めたケースもある。

研究班ではこのような海外規制当局による考え方やわが国での一部の実績も踏まえ、

一定の条件下で他の製品がもつ個別の効能について臨床試験を実施することなく取得することが可能か？また取得が可能な場合にその条件はどのようなことか、先行製品の効能、効能を取得しようとするいわゆる後発製剤の基本的要件、さらに能動免疫、免疫調節全般にわたって可能なのか、といった課題について検討を行った。

検討項目としては、1) 適用範囲、2) 適用とする IVIG に効能の範囲、3) 効能の取得に向けた品質等の比較評価の在り方、4) 品質の高い類似性の実証を踏まえた適用される効能・効果の付与の在り方、などについて取り上げた。その結果、適用範囲はヒト血漿由来かつ高度に精製され、化学修飾の行われていない、インタクト型の IgG を有効成分とする IVIg とされた。その効能については IVIg が基本的に受動免疫、免疫調節の2つに大きく分類されることから、受動免疫については血中の IgG 量の一定程度確保する使用であること、免疫調節については

作用機作について未解明の部分もあるものの、個々の品質特性との関係で非推奨・推奨がある事例は確認されていないことから、これらの両方の効能について対象とするとされた。品質等の比較試験に関しては目的とする効能に関連する物性や、不均一性等を含めて、申請者が比較のために適切な評価項目を設定するべきではないかとされた。品質特性の評価結果を踏まえた効能・効果の付与に関しては、品質特性の高い類似性を実証するとともに、先発側の持っているのと同様の受動免疫または免疫調節にかかる薬理学的な作用が期待できること、加えて安全性上の大きな問題が生じる可能性が想定されないことを説明することとされた。このような臨床試験を実施することなく先発側の効能・効果を取得するためには国内での一定の使用経験を求めるということが、安全性等を確認するうえで重要とされた。

IVIg の構造と薬効に関わる Mode of Action

1. Fab に関連する生物活性
 - ① 抗 Idiotype 抗体による自己抗体に中和(1)
 - ② 炎症性補体分子 (C3a、C5a) の中和(2, 3, 4)
2. Fc に関連する生物活性(5)
 - ① Fc γ R 全般への結合による免疫複合体との競合阻害 (CTL や貪食細胞の貪食阻害) (6, 7)
 - ② FcRn への競合阻害による血中イムノグロブリンの Turn-over 促進(8)
 - ③ 免疫抑制性の Fc γ 受容体である Fc γ RIIb の up-regulation により炎症抑制効果(9)
3. 細胞性免疫の制御
 - ① 単球やマクロファージの活性化抑制(10)
 - ② Naïve 免疫細胞からの抗炎症サイトカイン放出促進、マクロファージの IFN に対する応答性阻害(11)
 - ③ DC の分化と増殖の抑制(12, 13)
 - ④ 好中球や好酸球の細胞傷害作用(14, 15)
 - ⑤ DC、Th1 細胞、Th17 細胞の Fas を介した apoptosis 誘導(16, 17)
 - ⑥ Treg 細胞の活性化、誘導、増殖促進による免疫制御(18, 19)

文献

1. Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antithaemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet*. 1984 Oct 06;2(8406):765-8. [[PubMed](#)]
2. Klos A, Tenner AJ, Johswich KO, Ager RR, Reis ES, Köhl J. The role of the anaphylatoxins in health and disease. *Mol Immunol*. 2009 Sep;46(14):2753-66. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
3. Basta M, Van Goor F, Luccioli S, Billings EM, Vortmeyer AO, Baranyi L, Szebeni J, Alving CR, Carroll MC, Berkower I, Stojilkovic SS, Metcalfe DD. F(ab)'2-mediated neutralization of C3a and C5a anaphylatoxins: a novel effector function of immunoglobulins. *Nat Med*. 2003 Apr;9(4):431-8. [[PubMed](#)]
4. Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement

- fragments. *J Clin Invest*. 1994 Nov;94(5):1729-35. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
5. Nagelkerke SQ, Kuijpers TW. Immunomodulation by IVIg and the Role of Fc-Gamma Receptors: Classic Mechanisms of Action after all? *Front Immunol*. 2014;5:674. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 6. Li X, Kimberly RP. Targeting the Fc receptor in autoimmune disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2014 Mar;18(3):335-50. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 7. Bussel JB. Fc receptor blockade and immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*. 2000 Jul;37(3):261-6. [[PubMed](#)]
 8. Junghans RP, Anderson CL. The protection receptor for IgG catabolism is the beta2-microglobulin-containing neonatal intestinal transport receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 May 28;93(11):5512-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 9. Anthony RM, Kobayashi T, Wermeling F, Ravetch JV. Intravenous gammaglobulin suppresses inflammation through a novel T(H)2 pathway. *Nature*. 2011 Jun 19;475(7354):110-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 10. Kozicky LK, Zhao ZY, Menzies SC, Fidanza M, Reid GS, Wilhelmsen K, Hellman J, Hotte N, Madsen KL, Sly LM. Intravenous immunoglobulin skews macrophages to an anti-inflammatory, IL-10-producing activation state. *J Leukoc Biol*. 2015 Dec;98(6):983-94. [[PubMed](#)]
 11. Park-Min KH, Serbina NV, Yang W, Ma X, Krystal G, Neel BG, Nutt SL, Hu X, Ivashkiv LB. Fc-gammaRIII-dependent inhibition of interferon-gamma responses mediates suppressive effects of intravenous immune globulin. *Immunity*. 2007 Jan;26(1):67-78. [[PubMed](#)]
 12. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Carbonneil C, Misra N, Donkova V, Pashov A, Chevaller A, Mouthon L, Weill B, Bruneval P, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood*. 2003 Jan 15;101(2):758-65. [[PubMed](#)]
 13. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Delignat S, Mouthon L, Weill B, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin abrogates dendritic cell differentiation induced by interferon-alpha present in serum from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003 Dec;48(12):3497-502. [[PubMed](#)]
 14. Casulli S, Topçu S, Fattoum L, von Gunten S, Simon HU, Teillaud JL, Bayry J, Kaveri SV, Elbim C. A differential concentration-dependent effect of IVIg on neutrophil functions: relevance for anti-microbial and anti-inflammatory mechanisms. *PLoS One*. 2011;6(10):e26469. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

15. von Gunten S, Vogel M, Schaub A, Stadler BM, Miescher S, Crocker PR, Simon HU. Intravenous immunoglobulin preparations contain anti-Siglec-8 autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Apr;119(4):1005-11. [[PubMed](#)]
16. Prasad NK, Papoff G, Zeuner A, Bonnin E, Kazatchkine MD, Ruberti G, Kaveri SV. Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the Fas apoptotic pathway. *J Immunol.* 1998 Oct 01;161(7):3781-90. [[PubMed](#)]
17. Maddur MS, Sharma M, Hegde P, Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, Bayry J. Inhibitory effect of IVIG on IL-17 production by Th17 cells is independent of anti-IL-17 antibodies in the immunoglobulin preparations. *J Clin Immunol.* 2013 Jan;33 Suppl 1:S62-6. [[PubMed](#)]
18. Massoud AH, Guay J, Shalaby KH, Bjur E, Ablona A, Chan D, Nouhi Y, McCusker CT, Mourad MW, Piccirillo CA, Mazer BD. Intravenous immunoglobulin attenuates airway inflammation through induction of forkhead box protein 3-positive regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Jun;129(6):1656-65.e3. [[PubMed](#)]
19. Ephrem A, Chamat S, Miquel C, Fisson S, Mouthon L, Caligiuri G, Delignat S, Elluru S, Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Cohen JL, Salomon BL, Kazatchkine MD, Kaveri SV, Misra N. Expansion of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells by intravenous immunoglobulin: a critical factor in controlling experimental autoimmune encephalomyelitis. *Blood.* 2008 Jan 15;111(2):715-22. [[PubMed](#)]

静注用人免疫グロブリン製剤の品質特性の比較評価等に基づく、効能・効果の取得に関する考え方について

1. はじめに

静注用人免疫グロブリン製剤（以下、「IVIg」）は、ヒト血漿より高度に精製された人免疫グロブリン G（以下、「IgG」）を有効成分とする医薬品である。

本邦では、本研究実施時点において、ヒト血漿中の IgG を完全長かつ修飾等の加工なく精製したインタクト型の 5 製剤と、IgG の鎖間ジスルフィド結合をスルホ化する加工を行った 1 製剤あわせて 6 製剤が承認されている。これら IVIg については、いずれも有効成分がヒト血漿から高度に精製された IgG である点は共通であるが、採血国の違い等による原料血漿の特性の相違や製造元、製造方法等の相違が品質特性の違いをもたらす、それが有効性・安全性に影響を与える可能性は否定できないとして、多くの場合で、製剤ごと効能ごとに臨床試験成績に基づき承認が取得されてきた。

一方で、欧州においては、IgG 製剤共通で Core SmPC が作成されるとともに、IVIg の臨床開発及び効能取得に関するガイドライン¹⁾が作成され、原発性免疫不全症（PID）及び特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の両方で有効性を認められた IVIg は、ギランバレー症候群（GBS）、川崎病、多巣性運動ニューロパチー（MMN）及び慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の効能については、有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施せずとも外挿が可能とされている。この効能外挿に係る欧州の状況も勘案すると、国内での十分な臨床使用実績その他の根拠に基づき、取得対象の効能における有効性が期待でき、かつ安全性上の大きな問題が生じないことを説明できる場合において、引き続き個別の臨床試験を必須とするか、という点については検討の余地があるところである。

以上から、本研究班においては、国内外の規制状況や、IVIg の臨床使用や作用機序に係る公表文献情報等を踏まえ、他 IVIg が取得済みの効能を、臨床試験を実施することなく、品質特性の比較評価等に基づき取得する場合の考え方について整理することとした。

本研究班は厚生労働行政推進調査事業費補助金により実施していることから、政策課題の解決に適宜ご活用いただけると幸いである。本邦では IVIg を含む血液製剤に関しては、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、「薬機法」）」及び「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（以下、「血液法」）」に則り、必要な措置が講じられることとなっている。したがって、本文書で示した考え方が薬機法下での効能の取得のほか、血液法の基本理念も踏まえた安全な IVIg の供給の確保に資することをあわせて期待するものである。

2. 適用範囲（対象）

本文書での整理対象は、本邦で臨床試験成績に基づき初回承認され、かつ承認された効能

に係る再審査が終了済みの、一定の使用実績を有する、ヒト血漿由来かつ高度に精製されたインタクト型の IgG を有効成分とする IVIg とする。一方、分子構造に影響が及ぶ加工が行われた IgG を有効成分とする IVIg については、インタクト型の IgG と有効成分の構造上の差異があり品質特性の比較評価に限界があることから、本文書の対象外とする。本文書の整理対象のうち、本文書で示した考えを利用して新たに効能を取得しようとする IVIg を「後発側 IVIg」といい、取得対象の効能を有する IVIg を「先発側 IVIg」という。

3. IVIg が使用される効能

IVIg が使用される効能は、おおむね受動免疫、免疫調節の 2 つに分けられる。受動免疫とは、主として感染症の発症防止の目的で IVIg 投与により血清中の IgG 量を一定程度確保する使用方法である。また、免疫調節とは、作用機序には未解明の点が多いものの、Fab、Fc、細胞性免疫の制御等の多様な IgG の機能を期待して IVIg を投与するものである。本邦既承認の効能については表 1 に示すような情報が得られており、国内外のガイドラインにおいて、個々の IVIg の品質特性と作用機序の関係性に着目した推奨/非推奨の事例は確認されていない^{2) ~11)}。

これまで、本邦では IVIg において新たな効能の承認を取得する場合には、多くの場合、臨床試験の実施が求められてきた。一方で、本邦で既承認のインタクト型の各 IVIg は、有効成分の高い類似性が期待され品質特性の比較評価が可能と考えられること、また国内外のガイドラインでも個々の IVIg の品質特性等に着目した各製剤の使い分けの推奨等も基本的になく、本邦で共通に承認されている効能においては同様の臨床的位置付けかつ相互互換性があるものとして本邦での使用実績が蓄積されていること等を踏まえると、これらインタクト型の各 IVIg は、製法等の違いに関連した製剤間の品質特性の差異は否定されないものの、いずれも前述の受動免疫や免疫調節に関連した IgG の多様な生物活性を共通して示すと想定される。そのため、品質特性の比較試験結果により先発側 IVIg と後発側 IVIg の高い類似性が示された場合には、効能取得に際して臨床試験の実施を求めない取扱いも可能となり得ると考える。

以上を踏まえ、臨床試験を実施せずに効能を取得する場合の品質特性の比較試験等の考え方を、次項で検討する。

4. 比較試験を含む品質特性の評価

後発側 IVIg について先発側 IVIg を対照として品質特性を比較評価することは、臨床試験の実施要否を判断するための重要なステップである。対象とする後発側 IVIg の品質特性を、最先端の分析技術を用いて十分に解析するとともに、科学的に妥当かつ合理的な範囲で、先発側 IVIg との比較試験を含む品質特性の評価を行う必要がある。一方、各 IVIg で実施されている出荷規格は、確立された製法に基づいて製造された製品の恒常性を確認する試験として実施されるものであり、このような品質の高い類似性を評価するための試験としては

十分でない可能性が高い。

品質特性の評価項目については、IVIg やバイオ医薬品の特性解析や同等性/同質性評価に関連する国内外のガイドライン等で例示されている評価項目等も参考に適切に立案することが求められる。ただし、IVIg がヒト血漿から精製されたポリクローナルな IgG 製剤であることを踏まえると、一般には構造・物理的・化学的性質に係る比較には限界があり、品質特性の評価に当たっては、この点を留意して評価項目を選択することとなろう。また、取得しようとする効能によっては、有効性担保の観点から、必要に応じて関連する評価項目（例：麻しんウイルス等の微生物に対する抗体価、生物活性、IgG サブクラスごとの含量）の設定の検討が必要となる。さらに、IVIg 間で採血国や製造元、製造方法が相違することを踏まえ、有効成分そのものの評価に加え、類縁物質や不純物のプロファイル等の品質特性の違いを勘案した評価の実施が求められる。なお、血液製剤を対象とするガイドラインではないため利用には限界があるものの、品質特性の類似性の評価計画の立案に際しては、ICH Q5E¹¹⁾、バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針¹²⁾、IVIg の臨床開発及び効能取得に関するガイドライン¹⁾などが参考となろう。

いずれの評価項目においても、試験の実施に当たっては、IVIg の品質特性の評価に十分な性能を持つ分析手法を用いる必要がある。また、設定した評価項目の妥当性についても、その感度を含めて説明できることが重要である。

また、設定した評価項目を比較試験として実施する場合には、類似性の判定基準の設定を検討すべきである。判定基準を設定する場合には、評価項目として実施する試験の特性、過去のIVIg の製造におけるトレンド評価結果、公表論文等も踏まえ、品質特性の差異があった際の有効性及び安全性への影響を勘案して適切に設定することが望ましい。

評価に当たっては、複数ロットの製剤を用いた品質特性の比較によって品質特性の類似性の程度を明らかにし、品質比較で先発側IVIg との差異が認められた場合については、その内容に応じて、公表論文等の情報も踏まえ、有効性及び安全性への影響という観点から検討する必要がある。また比較試験において、先発側IVIg の処方が試験に影響するような場合には、検体を影響のない組成に調製する必要がある場合も想定される。調製する場合には調製法の妥当性を説明することが求められる。

なお、比較試験に用いる製剤は、本邦承認済みかつ市販製品用の製造方法で製造されたものを用いることが原則である。

5. 品質特性の評価結果を踏まえた効能・効果の取得

生体由来成分を有効成分とする医薬品においては、品質特性の比較試験により先発側・後発側医薬品の品質特性の高い類似性が示された、又は比較試験で確認された差異が臨床的有効性・安全性に影響を及ぼす懸念がないことが十分に説明された場合であっても、後発側の医薬品が先発側の医薬品の効能を取得する場合には、非臨床試験や臨床試験の実施の必要性がないか検討することが一般に求められる。一方で、IVIg については、前述のとおり、

有効成分の類似性が期待され、また IVIg は本邦での使用実績が蓄積されており、さらに共通した効能では同様の位置付けで使用されていること等を踏まえると、品質特性の高い類似性が試験成績に基づき示されることを前提に、取得しようとする効能においても先発側 IVIg と同様の受動免疫又は免疫調節に係る薬理学的な作用が期待できること、及び後発側 IVIg の当該効能における安全性に係る大きな問題がないことを申請時に十分に説明できる場合には、臨床試験を実施することなく新たな効能を取得することが可能となりうると考える。

一方、品質特性の高い類似性が示された場合であっても、たとえば受動免疫に係る効能のみを有する後発側 IVIg が免疫調節に係る効能を取得する（又はその逆）等、新たに取得しようとする効能と承認済みの効能における作用機序が大きく異なる場合や、新たに取得しようとする効能における IVIg の一定期間における投与量が、取得済みの効能における投与量を大きく超える場合、取得済みの効能では特定の背景を有する患者での安全性上の問題が生じる可能性がある場合には、効能の取得に際して、基本的には臨床試験の実施が求められる。

なお、臨床試験を実施していない効能の取得が可能となるのは、対照薬として用いた先発側 IVIg の効能に限られる。別の先発側 IVIg のみが有する効能を追加で取得しようとする場合は、別途、個別の検討が必要である。

6. 参考文献

- 1) EUROPEAN MEDICINES AGENCY, Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) (EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 4) (<https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-scientific#current-effective-version-section>)
- 2) U.S. Food and Drug Administration, Guidance for Industry Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/safety-efficacy-and-pharmacokinetic-studies-support-marketing-immune-globulin-intravenous-human>)
- 3) 日本集中医療学会, 日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (<https://www.jsicm.org/news/news210225.html>)
- 4) British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol. 2003 Feb;120(4):574-96. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04131.x. PMID: 12588344.
- 5) 日本小児循環器学会, 川崎病急性期治療のガイドライン (2020 改訂版) (<http://jpcps.jp/10.9794/jpcps.36.S1.1/index.html>)

- 6) 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン作成委員会, 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013 (<https://www.neurology-jp.org/guidelinem/cidp.html>)
- 7) 重症筋無力症診療ガイドライン作成委員会, 重症筋無力症診療ガイドライン 2014 (<https://www.neurology-jp.org/guidelinem/mg.html>)
- 8) 類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む) 診療ガイドライン作成委員会, 類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む) 診療ガイドライン (<https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/guideline/bullous%20pemphigoid.pdf>)
- 9) British Transplantation Society, Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation (https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/02_BTS_Antibody_Guidelines-1.pdf)
- 10) 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会, 重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症 診療ガイドライン (<https://www.nichigan.or.jp/member/journal/guideline/detail.html?itemid=307&dispmid=909>)
- 11) 平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) の製造工程の変更にともなう同等性/同質性評価について」 (<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0045.html>)
- 12) 令和 2 年 2 月 4 日付け薬生薬審発 0204 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」について」 (<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T20200206I0010.pdf>)

以上

表 1 本邦既承認各効能における IVIg の作用機序情報

効能	推定される作用機序
無又は低ガンマグロブリン血症 ²⁾	<ul style="list-style-type: none"> ● IVIg には多くの病原体に対する抗体が含まれる。 ● IgG トラフ値が高くなるほど、感染防御効果がより上昇する。
重症感染症における抗生物質との併用 ³⁾	<ul style="list-style-type: none"> ● IVIg には種々の病原微生物や毒素に対する特異抗体が含まれ、抗原と結合するとオプソニン効果や補体の活性化の他、毒素・ウイルスの中和作用及び炎症性サイトカインの産生抑制作用を有する。
ITP ⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> ● マクロファージ等の Fc 受容体の阻害。 ● 抗イデオタイプ抗体による自己抗体の血小板への結合を阻害。
川崎病の急性期 ⁵⁾	<ul style="list-style-type: none"> ● 好中球・マクロファージの食作用亢進。 ● 細菌性毒素の中和。 ● 補体を介する障害作用及び免疫複合体を介する炎症の軽減。 ● 抗炎症性サイトカインの誘導。 ● Matrix metalloproteinase の調節。 ● T 細胞のサイトカイン、ケモカイン産生の調節及び T 細胞スーパー抗原の中和。 ● 樹状細胞の分化・成熟阻害及び炎症性サイトカイン、ケモカイン産生の調節。 ● 血管内皮細胞の活性化抑制及び血管内皮細胞に対する自己抗体産生抑制。 ● 単球に発現する炎症関連遺伝子 (S100) の mRNA 抑制。
CIDP/MMN の筋力低下の改善 (急性期治療及び維持治療) ⁶⁾	<ul style="list-style-type: none"> ● マクロファージの Fc 受容体の飽和。 ● 活性化補体の沈着抑制。 ● 抗イデオタイプ抗体活性による自己抗体の中和。 ● T 細胞の活性抑制及びサブプレッサー T 細胞活性の増強。 ● B 細胞による抗体産生の抑制。 ● サイトカイン産生・放出の調整。
全身型重症筋無力症 ⁷⁾	<ul style="list-style-type: none"> ● 自己抗体との競合作用や補体カスケード反応の抑制。 ● Fc 受容体を介した作用。 ● 抗イデオタイプ抗体による抗体活性の中和。 ● サイトカインの産生・放出の調節。 ● T 細胞機能の変化。
水疱性類天疱瘡 ⁸⁾	<ul style="list-style-type: none"> ● 免疫担当細胞に対して様々な作用点から自己抗体の産生を抑制する。 ● Fcγ 受容体に結合し血清中の病理性抗体のリサイクルを阻害し分解を促進する作用。
抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 ⁹⁾	<ul style="list-style-type: none"> ● ドナー特異的抗体の中和、補体活性の阻害及び Fcγ 受容体阻害を介した免疫活性の阻害。
SJS 及び中毒性表皮壊死症 ¹⁰⁾	<ul style="list-style-type: none"> ● 抗 Fas 抗体によるアポトーシス抑制。

別添5

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
該当なし					

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 学校法人 都築学園 日本薬科大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 都築 稔

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
2. 研究課題名 静注用人免疫グロブリン製剤の品質評価のあり方の研究 (22KC2005)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 薬学部・客員教授
(氏名・フリガナ) 山口 照英 (ヤマグチ テルヒデ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和5年5月17日

厚生労働大臣 殿

機関名 北里大学北里研究所病院

所属研究機関長 職名 病院長

氏名 渡邊 昌彦

次の職員の(令和)4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
- 研究課題名 静注用人免疫グロブリン製剤の品質評価のあり方の研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 北里大学・北里研究所病院・総合内科(血液)・非常勤医師
(氏名・フリガナ) 半田 誠 (ハンダ マコト)
- 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名 称:)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: 日本薬科大学)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

2. 研究課題名 静注用人免疫グロブリン製剤の品質評価のあり方の研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 室長

(氏名・フリガナ) 水上 拓郎 (ミズカミ タクオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。