

ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL

ハイゼントラ 20%皮下注 2g/10mL

ハイゼントラ 20%皮下注 4g/20mL

に係る

医薬品リスク管理計画書

CSL ベーリング株式会社

ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL, 2g/10mL, 4g/20mLに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL, 2g/10mL, 4g/20mL	有効成分	人免疫グロブリン G
製造販売業者	CSL ベーリング株式会社	薬効分類	87634
提出年月日		令和5年8月16日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応	在宅自己皮下注射によるリスクの増加または未知のリスク	該当なし
アナフィラキシー反応	溶血	
無菌性髄膜炎症候群	原材料に由来する感染症の伝播	
血栓塞栓症	肺水腫	
	急性腎障害	
	肝機能障害、黄疸	
	血小板減少	
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（自己投与指導マニュアル、投与方法トレーニング指導用チェックリスト）の作成と配布
患者向け資材（投与方法マニュアル、ポンプ説明書、免疫グロブリン療法を受けるCIDP患者さんへ、患者日誌）の作成と配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：CSL パーリング株式会社

品目の概要			
承認年月日	2013年9月27日	薬効分類	87634
再審査期間	1) 8年 [初回承認] 2) 4年	承認番号	① 22500AMX01830000 ② 22500AMX01831000 ③ 22500AMX01832000
国際誕生日	2010年3月4日		
販売名	① ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL ② ハイゼントラ 20%皮下注 2g/10mL ③ ハイゼントラ 20%皮下注 4g/20mL		
有効成分	人免疫グロブリンG		
含量及び剤型	1バイアル中、①人免疫グロブリンGを5mL中に1g、②人免疫グロブリンGを10mL中に2g、③人免疫グロブリンGを20mL中に4g含有する皮下注用製剤		
用法及び用量	1) 無又は低ガンマグロブリン血症 通常、人免疫グロブリンGとして50~200mg (0.25~1mL) /kg体重を週1回皮下投与する。2週間に1回投与する場合には、1週あたりの用量の2倍量 (100~400mg (0.5~2mL) /kg体重) を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1週もしくは2週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。 2) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制 (筋力低下の改善が認められた場合) 通常、成人には人免疫グロブリンGとして1週あたり200mg (1mL) /kg体重を1日又は連続する2日で分割して皮下投与するが、患者の状態に応じて、最大400mg (2mL) /kg体重から投与を開始することもできる。なお、維持用量は200~400mg/kg体重で適宜増減する。		
効能又は効果	1) 無又は低ガンマグロブリン血症 2) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制 (筋力低下の改善が認められた場合)		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	2019年3月26日に「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制 (筋力低下の改善が認められた場合)」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得。 2023年6月26日に、「無又は低ガンマグロブリン血症」の用法及び用量で承認事項一部変更承認を取得。		

変更の履歴
前回提出日： 令和 5 年 6 月 26 日
変更内容の概要： 1. 患者向け資材「免疫グロブリン療法を受ける CIDP 患者さんへ」の変更（軽微変更）
変更理由： 1. 図表の引用元の記載更新や緊急時連絡先欄追加等資材の改訂を行うため

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応	
	重要な特定されたリスクとした理由： 製造販売後において、潰瘍様注入関連反応が報告されている。 本事象が発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があることから重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 一般使用成績調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎） 【選択理由】 潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応の発現頻度及び発現時期などをより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
アナフィラキシー反応	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内第Ⅲ相試験（ZLB06_002CR 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（3003 試験、3004 試験）において、アレルギー性皮膚炎の本剤と因果関係のある有害事象の発現割合は、0.5%（1/222 例）であり、製造販売後においてもアナフィラキシー反応が報告されている。 本事象が発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があることから重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後の発現状況を把握するため
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後におけるアナフィラキシー反応に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
無菌性髄膜炎症候群	

	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 製造販売後において、無菌性髄膜炎が報告されている。 本事象が発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があることから重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後の発現状況を把握するため</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における無菌性髄膜炎症候群に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

血栓塞栓症

	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 製造販売後において、血栓塞栓症が報告されている。 本事象は免疫グロブリン製剤の特性から発現が想定されるため重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後の発現状況を把握するため</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における血栓塞栓症に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

在宅自己皮下注射によるリスクの増加または未知のリスク

	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 製造販売後において、在宅自己皮下注射による有害事象が報告されている。 本剤は自己注射する薬剤であることを考慮すると、不注意による血管内への投与などのリスクが増加する可能性がある。本剤が血管内に偶発的に投与された場合、患者にショックを引き起こす可能性が増加するため、重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】</p>

	<p>本剤の使用実態下における在宅自己皮下注射によるリスクの増加または未知のリスクの発現状況を収集するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における在宅自己皮下注射によるリスクの増加または未知のリスクに関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
溶血	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 製造販売後において、溶血が報告されているが、十分な因果関係が示されていない。しかし、本事象は免疫グロブリン製剤の特性から発現が想定され、静注用免疫グロブリン療法における既知の事象であるため、皮下注用免疫グロブリン製剤である本剤においては重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】 製造販売後の発現状況を把握するため</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における溶血に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
原材料に由来する感染症の伝播	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤は、ヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、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・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないことから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】 本剤による製造販売後の感染症伝播の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の冒頭、「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における感染性病原体の伝播に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
肺水腫	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 製造販売後においては、肺水腫が報告されているが、十分な因果関係が示されていない。 しかし、本事象が発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があり、静注用免疫グロブリン療法における既知の事象であるため、皮下注用免疫グロブリン製剤である本剤においては重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> 通常 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後の発現状況を把握するため</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における肺水腫に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
急性腎障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 製造販売後においては、急性腎障害が報告されているが、十分な因果関係が示されていない。 しかし、本事象が発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があり、静注用免疫グロブリン療法における既知の事象であるため、皮下注用免疫グロブリン製剤である本剤においては重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> 通常 of 医薬品安全性監視活 【選択理由】 製造販売後の発現状況を把握するため</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における急性腎障害に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
肝機能障害、黄疸	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p>

	<p>製造販売後においては、肝機能障害、黄疸が報告されているが、十分な因果関係が示されていない。</p> <p>しかし、本事象が発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があり、静注用免疫グロブリン療法における既知の事象であるため、皮下注用免疫グロブリン製剤である本剤においては重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の発現状況を把握するため</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における肝機能障害、黄疸に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>血小板減少</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>製造販売後においては、血小板減少が報告されているが、十分な因果関係が示されていない。</p> <p>しかし、本事象が発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があり、静注用免疫グロブリン療法における既知の事象であるため、皮下注用免疫グロブリン製剤である本剤においては重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の発現状況を把握するため</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における血小板減少に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

<p>重要な不足情報</p>
<p>該当なし</p>

1.2 有効性に関する検討事項

<p>該当なし</p>

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）	
	<p>【安全性検討事項】 潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応</p> <p>【目的】 無又は低ガンマグロブリン血症 of 適応からの用量増加に伴う発現傾向 of 確認及びリスク因子 of 検討。</p> <p>【実施計画案】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施期間：3 年間 登録期間：2 年間 観察期間：本剤投与後 6 ヶ月 ・ 目標症例数: 80 症例 ・ 対象患者：本調査 of 実施を受託した医療機関において「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 of 維持療法としての運動機能低下 of 進行抑制（臨床症状が安定した場合）」 of 承認取得日以降に本剤 of 投与を受けた慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者 ・ 実施方法：中央登録方式（レトロスペクティブ可） ・ 調査項目 <ol style="list-style-type: none"> (1) 患者背景（原疾患、前治療薬、既往歴・合併症等） (2) 本剤 of 投与状況 (3) 併用薬・併用療法 (4) 潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応 of 有無 <p>【実施計画 of 根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 維持期における本剤 of 投与を受けた患者を対象に、潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応 of 発現及び投与状況を詳細に収集する必要があるため、一般使用成績調査（実施期間 3 年、登録期間 2 年、観察期間 6 ヶ月）とした。 ・ 国内における慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 of 患者数ならびに既に市販されている他の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎治療薬 of 市場占有率を考慮した場合、本剤によって治療される症例は限られ、2 年間で登録可能な症例数は約 80 症例と考えられた。目標症例数を 80 症例と設定した場合、CIDP 患者を対象とした臨床試験（3003 試験及び 3004 試験）での注射部位関連 of 有害事象 of 発現率が 23.4%（46 例/197 例）であったことから、一定数 of 注射部位関連 of 有害事象 of 収集は可能であると考えた。注射部位反応については、本剤 of 使用成績調査（無又は低ガンマグロブリン血症）と同様 of 情報（本剤 of 投与回数、総投与量、投与時間、投与部位及び局所反応 of 発現時期、持続時間、処置 of 内容、重症度）を観察期間中に収集できるように調査票を設計し、潰瘍様注入関連反応を含む注射部位関連 of 有害事象 of 発現時期、発現状況等に関する一定 of 検討は 80 症例で可能であると考え設定した。 <p>【節目となる予定 of 時期及びその根拠】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告作成時 安全性情報について包括的な検討を行う ・ 最終報告書作成時 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた、RMP の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、新たな安全性監視活動の実施要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。
--	---

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

	該当なし
--	------

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
リスク最小化活動の概要：添付文書による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（自己投与指導マニュアル、投与方法トレーニング指導用チェックリスト）の作成と配布	
	<p>【安全性検討事項】 在宅自己皮下注射によるリスクの増加または未知のリスク</p> <p>【目的】 安全性検討事項について注意喚起し、医薬品の適正使用を医療従事者に対して周知する。</p> <p>【具体的な方法】 納入施設に対し、MR が配布、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に内容の更新が必要か検討する。</p>
患者向け資材（投与方法マニュアル、ポンプ説明書、免疫グロブリン療法を受ける CIDP 患者さんへ、患者日誌）の作成と配布	
	<p>【安全性検討事項】 在宅自己皮下注射によるリスクの増加または未知のリスク</p> <p>【目的】 安全性検討事項について注意喚起し、医薬品の適正使用を患者に対して周知する。</p> <p>【具体的な方法】 納入施設に対し、MR が配布、説明し、資材の活用を依頼する。</p>

	<p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告時に内容の更新が必要か検討する。</p>
--	---

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）	該当せず	承認取得時から6ヵ月後	終了	作成済み （2019年11月提出）
使用成績調査（無又は低ガンマグロブリン血症）	100 症例	安全性定期報告時、最終報告書作成時	終了	作成済み （2021年12月提出）
一般使用成績調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）	80 症例	安全性定期報告時、最終報告書作成時	実施中	安全性定期報告時、最終報告書作成時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）による情報提供	承認取得時から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（自己投与指導マニュアル、投与法トレーニング指導用チェックリスト）	安全性定期報告時	実施中

の作成と提供		
患者向け資材（投与法マニュアル、ポンプ説明書、免疫グロブリン療法を受ける CIDP 患者さんへ、患者日誌）の作成と提供	安全性定期報告時	実施中