

ハイゼントラ 20%皮下注
1 g/5 mL、2 g/10 mL、4 g/20 mL
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、CSL ベーリング株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

CSL ベーリング株式会社

ハイゼントラ 20%皮下注
1 g/5 mL、2 g/10 mL、4 g/20 mL

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

CSL ベーリング株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1 疾患について.....	4
1.5.2 開発の経緯.....	5
1.5.3 治験相談等の経緯.....	8
1.5.4 効能又は効果、用法及び用量.....	9
1.5.5 開発の経緯図.....	10
1.5.6 参考文献.....	11

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
EAE	Experimental allergic encephalomyelitis	実験的アレルギー性脳脊髄炎
EU	European Union	欧州連合
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IVIG	Immunoglobulin for intravenous administration	静脈注射用ヒト免疫グロブリン
ITP	Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病
PID	Primary Immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
SC	Subcutaneous	皮下の
SCIG	Immunoglobulin for Subcutaneous injection	皮下注用人免疫グロブリン

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本剤 (IgPro20) は CSL ベーリング社が製造販売する人免疫グロブリン G (IgG) の 20%皮下注射用液剤であり、抗細菌性及び抗ウイルス性の IgG 抗体を幅広く含有し、Fc 機能により免疫調節活性を示す。

1.5.1 疾患について

1.5.1.1 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) の病態及び疫学

CIDP は、自己免疫介在性と考えられるまれな後天性の神経性、脱髄性ニューロパチーである。CIDP は、2 ヶ月以上にわたる進行性又は再発性の、2 肢以上に発現する主として対称性の運動性及び/又は感覚性の徴候及び症状を特徴とする (Köller et al, 2005)。

疫学的研究では、CIDP の有病率は成人 10 万人当たり 1.6~8.9 人、日本人の罹患率は 10 万人当たり 1.6 人と推測される (Laughlin et al, 2009 ; Iijima et al, 2008)。疾患の重症度は多岐にわたり、障害が全く又はほとんど生じない患者もいるが、ほとんどの患者は、多くの場合疲労を含む重い症状を呈する (Eftimov and van Schaik, 2013 ; Bissay et al, 2008)。CIDP は障害の持続期間を遷延化し、患者の 54%には、疾患経過のいずれかの時点で重度の障害が生じる (Eftimov et al, 2013)。治療をしても重度の障害が残る患者の割合は 10%を上回る。CIDP は年齢を問わず発症し、その有病率のピークは 60 歳代と 70 歳代にある。

CIDP の診断は、臨床的特徴、電気生理学的特徴及び脳脊髄液の特徴に基づき、また、一部は病理組織学的検査に基づきおこなわれる。

1.5.1.2 現在の治療法について

CIDP の一次治療法には IVIG や血漿交換、副腎皮質ステロイド等がある (Eftimov et al, 2013; Hughes and Lunn, 2012; Hughes et al, 2008; Dyck et al, 1994)。臨床試験においては、これら 3 種類の治療間の有効性の差を示すことができず、その結果、治療法の選択は、通常、入手可能性、費用及び副作用プロファイルに基づき行われている (Toothaker and Brannagan, 2007)。感覚性及び運動性 CIDP の治療における静注用 IgG 製剤 (IVIG) の使用は国際的なガイドライン (EFNS/PNS joint task force 2010) や国内ガイドライン (日本神経学会治療ガイドライン、2013) により推奨されている (推奨レベル A)。これは、いくつかのプラセボ対照試験で得られたエビデンスに基づいている (Eftimov et al, 2013)。推奨される投与法に、2 g/kg 体重の IVIG を投与する急性期治療及び 1 g/kg 体重の IVIG を 3 週間ごとに投与する維持療法がある。

2018 年 2 月現在、日本では CIDP に対して 2 製剤の IVIG が販売されている。CIDP の急性期治療に対しては、いずれも 2 g/kg 体重を連続する 5 日間に分割して投与する。再発した場合は再度投与することができる。その投与間隔は、臨床経過に基づき決定しなければならない。CIDP の維持療法に対しては、3 週ごとに 1 g/kg 体重を 1 日又は 0.5 g/kg 体重を 2 日間連日投与する。

皮下投与の IgG 製剤 (SCIG) は、患者 (又は介護者) が在宅環境で自己投与することのできる CIDP のもう一つの治療選択肢である。日本では、CIDP 治療薬として承認された SCIG はない。SCIG 療法は、患者の自律性や QOL を高め、また入院が減ることによりコスト削減につながる可能性もある (Lee et al, 2008 ; Kittner et al, 2006)。また、IVIG とは対照的に、SCIG では血清中 IgG のピーク濃度は低く、トラフ濃度は高い。そのため、一定の IgG 濃度が維持され、症状に対するより一貫した効果及び静脈内投与の投与間隔終盤における効果減弱の緩和につながる可能性がある (Rojavin et al, 2016)。CIDP のような末梢性ニューロパチーでは、これにより日常生活動作の遂行能力が向上する可能性がある。IVIG 療法に比べ、SCIG 療法は副作用プロファイルも改善しており、原発性免疫不全症候群 (PID) 患者を対象とした SCIG の試験では全身性反応の発現頻度が低かった (Hagan et al, 2010)。また、SCIG 療法では、合併症を伴う可能性のある静脈アクセスも必要としない。

CIDP 患者に SCIG を使用したデータは少ないが、いくつかの試験では、CIDP や多巣性運動ニューロパチーを含む自己免疫性ニューロパチーの治療における SCIG の使用が支持されている (Markvardsen et al, 2017 ; Hadden and Marreno, 2015 ; Cocito et al, 2014; Lazzaro et al, 2014 ; Cocito et al, 2011)。SCIG を用いたこれらの試験から、IgPro20 が CIDP の維持療法としても臨床効果を示すことが期待される。

1.5.2 開発の経緯

本剤 (IgPro20) は、Hizentra の販売名で、主に PID の治療に用いる皮下注射用製剤として、米国、欧州連合 (EU)、スイス、中南米及びメキシコ、カナダ、オーストラリア等世界 21 の国と地域で承認されている (2018 年 1 月 9 日現在)。本邦では、本剤は「無又は低ガンマグロブリン血症」を効能又は効果として 2013 年 9 月に承認された。

IgPro10 は、CSL ベーリング社が製造販売する人免疫グロブリン G (IgG) の 10% 静注用液剤であり、IgPro10 及び IgPro20 は同じ内因性の有効成分 (IgG) を含有する。IgPro10 は、Privigen の販売名で、米国 (2007 年 7 月)、カナダ (2008 年 1 月)、スイス (2008 年 4 月)、EU (2008 年 4 月) 及びその他の国で承認されている。EU、スイス及びオーストラリアでは、IVIG による複数の適応が確立されている。低又は無ガンマグロブリン血症を伴う PID、重度の続発性低ガンマグロブリン血症と反復性感染症を伴う骨髄腫及び慢性リンパ性白血病、反復性感染症を伴う後天性免疫不全症候群の小児に対し、補充療法として承認されている。また IVIG は、川崎病、ギラン・バレー症候群、同種骨髄移植、小児又は成人免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対して、免疫調節療法としても承認されている。また、IgPro10 は CIDP に対しても、EU (2013 年 3 月)、スイス (2013 年 9 月)、オーストラリア (2014 年 1 月)、カナダ (2014 年 5 月) 等の国において承認されている。

本邦においては 2018 年 2 月現在、CIDP に対して 2 種類の IVIG が販売されているが、CIDP に対して承認を有している SCIG はない。SCIG を CIDP 治療の選択肢に加えることは、患者によ

る在宅での自己投与が可能となり、患者の自律性や QOL 向上に寄与すると考えられるため、本剤の CIDP の維持療法に係る効能追加申請を行うに至った。

本申請の根拠となる本剤の CIDP に対する有効性及び安全性は、日本を含む第 3 相国際共同治験により確認されており、同試験で IgPro10 も使用されていることから、IgPro10 の CIDP における急性期治療及び維持療法に係る新規申請を本剤の製造販売承認事項一部変更申請と同時にを行う。

なお、海外においても同第 3 相国際共同治験により本剤の CIDP に関する申請を行っており、申請状況は 1.6 に示した。

今回の申請に際して新たに実施した試験を開発の経緯図として、1.5.5 に示す。

1.5.2.1 非臨床試験の概要

本邦における「無又は低ガンマグロブリン血症」の承認申請時に、申請効能に対し包括的な非臨床試験データは提出済みであり、今回の承認申請では CIDP に関連する追加試験について資料を提出する。

今回の承認申請に際し、in vivo での有効性評価のため、ラット実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE) モデルを用いた薬理試験を実施し、本剤の投与により EAE の症状が軽減し、死亡率が低下することが示された。

また、安全性評価の一環として投与部位の有害事象について更に検討するため、ヒトの皮膚に形態学的及び免疫学的に類似しているミニプタを用いて局所刺激性試験を実施した。本剤と対照群である Beriglobin (海外で市販されている SCIG) 投与に関連する変化は類似しており、本剤の局所忍容性は良好であった。

1.5.2.2 臨床試験の概要

本剤の CIDP に対する有効性及び安全性の評価のため、2 試験が実施された。

- ・ IgPro20_3003 試験 (「PATH 試験」、以降 3003 試験と表記する。) : CIDP の治療に対する異なる 2 用量の IgPro20 の有効性、安全性及び薬物動態 (PK) を検討する前向き、多施設共同、並行群間、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第 III 相試験
本試験は次の期間で構成された : 1) IVIG 休薬期間 (IVIG を投与しない) ; 2) IgPro10 再安定化期間 (全被験者に IgPro10 を投与し、IgPro10 の有効性及び安全性を検討) ; 3) 皮下投与期間 (被験者を無作為化し、IgPro20 又はプラセボを皮下投与) ; 4) IgPro10 救済治療期間 (皮下投与期間中に CIDP を再発した被験者に救済薬として IgPro10 を投与)。
- ・ IgPro20_3004 試験 (以降 3004 試験と表記する。) : 先行する 3003 試験を完了した被験者又は 3003 試験で CIDP 再発から回復した被験者の CIDP 維持療法としての IgPro20 の長期の安全性及び有効性を検討する多施設共同、非盲検、継続試験

1.5.2.2.1 3003 試験

IgPro10 再安定化期間に 207 例の被験者（日本人被験者 15 例）が IgPro10 の投与を受けた。そのうち 172 例が IgPro20 又はプラセボの皮下投与を受ける SC 投与期間に無作為割付された（プラセボ群：57 例、IgPro20 0.2 g/kg 群：57 例、0.4 g/kg 群：58 例）。この 172 例中、60 例（日本人被験者 5 例）は IgPro10 救済治療期間において IgPro10 の投与を受けた。

主要有効性評価項目の解析では、SC 投与期間中に CIDP 再発が認められた又はその他の理由により皮下投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群（63%）に比べて IgPro20 群（0.4 g/kg 群：33%、0.2 g/kg 群：39%）で統計学的に有意に低く、IgPro20 の用量 0.2 g/kg 群及び 0.4 g/kg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。

安全性に関して、IgPro20 のいずれの用量もプラセボも忍容性は良好であり、安全性プロファイルは市販製剤と同様であった。

1.5.2.2.2 3004 試験

本試験は、先行する 3003 試験を完了した CIDP 被験者の維持療法としての IgPro20 の長期の安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、継続試験であった。

治験実施計画書の初版と治験実施計画書の改訂 1 以降の試験デザインは、3003 試験からの移行の要件や IgPro20 の投与レジメンが異なっていた。治験実施計画書の改訂 1 以降の適格被験者は、3003 試験で IgPro20 又はプラセボの投与を受けた者、若しくは 3003 試験の救済治療後に CIDP の再発から回復した者であった。さらに、被験者は 3003 試験から 3004 試験へ直接移行しなければならなかった。治験実施計画書初版での適格被験者は、3003 試験で IgPro20 又はプラセボの投与を受けた者であり、3003 試験から 3004 試験へ直接移行する必要はなかった。また、3003 試験の盲検化された中間データで 0.2 g/kg 体重の投与が有効であることが示されたため、治験実施計画書の改訂 1 以降の試験デザインを簡略化できた。

治験実施計画書初版下で組み入れた被験者には、最初に非盲検で IgPro20 0.4 g/kg 体重を週 1 回 24 週投与し、Week 25 の時点で IgPro20 0.2 g/kg 体重に切り替えて 24 週投与した。治験実施計画書の改訂 1 以降に組み入れたすべての被験者には、最初から非盲検で IgPro20 0.2 g/kg 体重を週 1 回 48 週投与した。CIDP が再発した場合、IgPro20 0.2 g/kg 体重の投与を受けていた被験者には、組入れ時の治験実施計画書の版番号にかかわらず、0.4 g/kg 体重に増量して治験を継続する選択肢が与えられた。

3004 試験には 82 例（日本人被験者 10 例）を組み入れた。このうち 63 例（76.8%）は治験実施計画書初版下（予定初回投与量は 0.4 g/kg 体重）で組み入れ、19 例（23.2%）は治験実施計画書の改訂 1（予定初回投与量は 0.2 g/kg 体重）以降に組み入れた。

3004 試験の有効性の結果から、0.2 g/kg 体重の投与よりも 0.4 g/kg 体重の投与により被験者の CIDP の状態を維持又は改善できる可能性が高いことが確認された。それにもかかわらず、3003

試験を 0.4 g/kg 体重の投与を受けて 3003 試験を完了した被験者の大部分（約 70%）は、それ以上悪化することなく、0.2 g/kg 体重へ減量することができた。

安全性に関して、3003 試験を完了した被験者に対しさらに 48 週の IgPro20 の投与を行った際でも、良好な安全性プロファイルを示し、0.2 g/kg 及び 0.4 g/kg で意味のある違いはなかった。

以上の試験成績から、本剤の CIDP 治療における維持療法に対する有効性、安全性が確認されたことから、今回の製造販売承認事項一部変更申請に至った。

1.5.3 治験相談等の経緯

1.5.3.1 20 年 月 日実施の IgPro20 の医薬品 相談（P ）

3003 試験（IgPro20_3003 試験）を開始するにあたり、20 年 月 日に医薬品医療機器総合機構（以下、機構）の対面助言（医薬品 相談（オーファン以外）、P ）を受けた。

相談事項としては、

であった。

については、主な見解として、本邦では当時未承認であった用法・用量を用いる の開発と、本剤における長期の安全性及び有効性データの収集のための継続試験の実施が示された。相談者は を提示し議論を行った。相談者は議論の内容を 3003 試験及びその継続投与試験のデザインに反映することに同意した。

に関しては、留意事項等が示されたものの、基本的に受け入れ可能との見解が示された。 についても異論は示されなかったが、過去の IVIG 治療が本剤の有効性・安全性に及ぼす影響について可能な限り検討するようとの意見が示され、相談者は了解した。

については、

において考慮すべき点が示され、相談者は了解した。

また、相談事項以外に、安全性データの収集に関して追加項目が示され、相談者は に同意した。

1.5.3.2 20 年 月 日実施の IgPro10 の医薬品 相談（P ）

IgPro10 の 相談（オーファン以外、P ）を 20 年 月 日に実施した際に、IgPro20 に関連した機構の見解として、以下の点が示された。

- ・ 維持療法に関し、
、可能な限り多くのデータを評価すべきであり、
ことが適切と考える。
- ・
ことが適切と考
える。

以上の見解を受け、本剤の製造販売承認事項一部変更申請及び IgPro10 の製造販売承認申請を同時に行うこととした。

1.5.4 効能又は効果、用法及び用量

本申請の効能又は効果、並びに用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果（案）】（下線部を追加）

無又は低ガンマグロブリン血症
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）

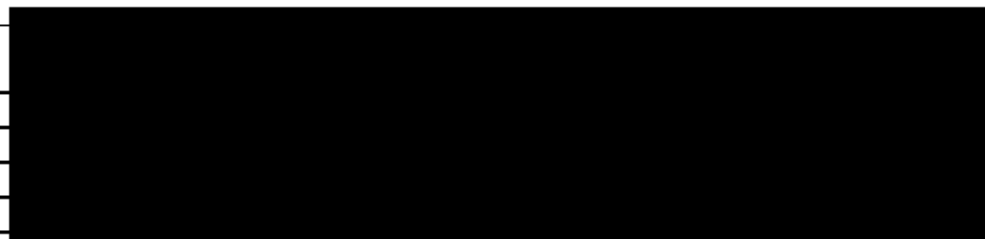
【用法及び用量（案）】（下線部を追加）

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。なお、患者の状態に応じて、1 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

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。

1.5.5 開発の経緯図

	試験	
薬理	ラット薬力学試験	EAR 03/06
毒性	ミニプタ局所刺激性試験	43388 TAN
臨床試験	第3相二重盲検国際共同試験	IgPro20_3003
	第3相非盲検国際共同試験(継続試験)	IgPro20_3004



1.5.6 参考文献

Bissay V, Flamez A, Schmedding E, Ebinger G. Fatigue as the Presenting Symptom of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2008 ;38(6) :1653-7.

Cocito D, Merola A, Peci E, Mazzeo A, Fazio R, Francia A, et al. SCIg and Chronic Dysimmune Neuropathies Italian Network. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a short-term nationwide study. *J Neurol*. 2014;261(11):2159-64.

Cocito D, Serra G, Falcone Y, Paolasso I. The efficacy of subcutaneous immunoglobulin administration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responders to intravenous immunoglobulin. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(2):150-2.

Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 1994;36(6):838-845.

EFNS and PNS joint task force 2010. European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society Guideline on Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 1-9.

Eftimov F, Van Schaik I. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Update on Clinical Features, Phenotypes and Treatment Options. *Curr Opin Neurol* 2013; 26(5): 496-502.

Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous Immunoglobulin for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD001797.

Hadden RD, Marreno F. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: improved tolerability and patient satisfaction. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8(1):14-9.

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(5):734-45.

Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, van Doorn PA; ICE Study Group. “Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial.” *Lancet Neurol.* 2008; 7(2):136-44.

Hughes RA, Lunn MP. Neuromuscular disease: IVIg for neuromuscular disease-effective but expensive. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(6):303-305.

Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka F, Yamamoto M, Arimura K, Sobue G; Refractory Peripheral Neuropathy Study Group of Japan. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79(9):1040-3.

Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, Jäger B, Schmidt RE. Patients’ attitude to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy. *J Clin Immunol.* 2006;26(4):400-5.

Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 1343-56.

Laughlin RS, Dyck PJ, Melton III LJ, Leibson C, Ransom J, Dyck PJB. Incidence and Prevalence of CIDP and the Association of Diabetes Mellitus. *Neurology* 2009; 73(1): 39–45.

Lazzaro C, Lopiano L, Cocito D. Subcutaneous vs intravenous administration of immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an Italian cost minimization analysis. *Neurol Sci.* 2014;35(7):1023-1034.

Lee DH, Linker RA, Paulus W, Schneider-Gold C, Chan A, Gold R. Subcutaneous immunoglobulin infusion: a new therapeutic option in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2008;37(3):406-9.

Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, Olsen NK, Jakobsen J, Andersen H. Danish CIDP and MMN Study Group. Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naive patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. *Eur J Neurol.* 2017;24(2):412-18.

Rojavin MA, Hubsch A, Lawo JP. Quantitative evidence of wear-off effect at the end of the intravenous IgG (IVIG) dosing cycle in primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2016;36(3):210-19.

Toothaker TB, Brannagan TH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies: current treatment strategies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007;7(1):63-70.

日本神経学会, 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. 2013

https://www.neurology-jp.org/guidelinem/cidp/sinkei_cidp_2013_02.pdf. (参照 2017年12月1日)

ハイゼントラ 20%皮下注
1 g/5 mL、2 g/10 mL、4 g/20 mL

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1 外国における承認状況.....	3
1.6.2 海外添付文書の原文及び和訳、並びに CCDS の原文	7

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

本剤は、2018年1月現在、米国やEU等、世界21の国と地域で承認されている。外国における承認状況は表1.6-1のとおりである。

表 1.6-1 外国における承認状況（2018年1月9日現在）

国/地域名	販売名	初回承認年月日	発売開始年月
米国	Hizentra	2010年3月4日	2010年4月
EU	Hizentra	2011年4月14日	2011年7月*
スイス	Hizentra	2011年6月8日	2011年8月
カナダ	Hizentra	2011年7月13日	2012年1月
プエルトリコ	Hizentra	2012年3月28日	2012年9月
アルゼンチン	Hizentra	2012年10月17日	2013年4月
レバノン	Hizentra	2013年12月7日	n.a.
マケドニア	Hizentra	2014年1月30日	n.a.
セルビア	Hizentra	2014年3月6日	n.a.
コロンビア	Hizentra	2014年3月17日	n.a.
オーストラリア	Hizentra	2014年5月8日	2015年9月
メキシコ	Hizentra	2014年8月27日	2015年5月
チリ	Hizentra	2014年9月10日	2015年9月
ニュージーランド	Hizentra	2015年2月19日	2015年9月
ペルー	Hizentra	2015年8月13日	n.a.
ブラジル	Hizentra	2015年9月21日	2016年2月
エクアドル	Hizentra	2016年6月28日	n.a.
イラン	Hizentra	2016年7月10日	n.a.
ヨルダン	Hizentra	2017年2月14日	n.a.
香港	Hizentra	2017年4月12日	n.a.
フィリピン	Hizentra	2017年10月5日	n.a.

EU: オーストリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、キプロス、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイスランド、アイルランド、イタリア、ラトビア、リヒテンシュタイン、リトアニア、ルクセンブルク、マルタ共和国、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、英国

* EU加盟国のうち、最も早い販売開始時期（ドイツ）を記載した。

n.a. 未発売

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）に関しては、2017年5月以降、米国、EU、スイス、オーストラリア、カナダ及びアルゼンチン及びニュージーランド等の国にて承認申請を行っており、2018年8月30日現在、米国（2018年3月15日）、EU（2018年3月5日）、アルゼンチン（2018年3月7日）、ニュージーランド（2018年4月5日）、カナダ（2018年7月12日）、チリ（2018年7月17日）及びスイス（2018年8月16日）の7つの国及び地域にて承認を取得した。

EU及び米国における剤形・含量、効能・効果及び用法・用量を表1.6-2に示す。

表 1.6-2 EU 及び米国における剤形・含量、効能・効果及び用法・用量

国/地域名	EU	米国
販売名	Hizentra	Hizentra
剤形・含量	皮下注射液：1 g/5 mL、2 g/10 mL、4 g/20 mL、10 g/50 mL 皮下注射液（プレフィルドシリンジ）：1 g/5 mL、2 g/10 mL	皮下注射液：1 g/5 mL、2 g/10 mL、4 g/20 mL、10 g/50 mL
効能・効果	<p>以下のような成人、小児及び青年（0～18歳）に対する補充療法：</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗体産生障害を伴う原発性免疫不全症候群 抗生物質予防投与が奏効しなかったか禁忌である慢性リンパ性白血病（CLL）患者における無γグロブリン血症及び反復性細菌感染 多発性骨髄腫（MM）患者における無γグロブリン血症及び反復性感染 同種造血幹細胞移植（HSCT）前後の患者における無γグロブリン血症 <p>以下のような成人、小児及び青年（0～18歳）に対する免疫調節療法：</p> <ul style="list-style-type: none"> Hizentra は、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の治療における IVIg での安定化後の維持療法として適応される。 	<p>HIZENTRA は、以下の疾患の治療のための皮下注用免疫グロブリン（ヒト）（IGSC）20%液である：</p> <p>成人及び2歳以上の小児における原発性免疫不全（PI）患者 成人慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）患者における維持療法</p>
用法・用量	<p>用量及び投与レジメンは適応症ごとに定める。 治療の開始及び観察は免疫不全/CIDP に対する SCIG 治療の経験を有する医療従事者の監督のもと行うこと。</p> <p>用量 成人及び小児（0～18歳） 補充療法 本医薬品は皮下経路から投与する。 補充療法の用量は薬物動態及び臨床反応、並びに血清 IgG トラフ値に基づき患者ごとに個別の設定が必要となることがある。以下の投与レジメンはガイドラインとして示すものである。 投与レジメンにより 5～6 g/L 以上の IgG トラフ値（次回投与前に測定する）を達成し、年齢に応じた血清 IgG の基準範囲内にあるようにすること。0.2～0.5 g/kg（1.0～2.5 mL/kg）体重以上の導入用量を要することがある。用量は数日に分割することが必要になる場合がある。IgG 濃度が定常状態に達した後、累積月間用量が 0.4～0.8 g/kg（2.0～4.0 mL/kg）体重に到達するように、維持用量を定間隔で反復投与する。投与ごとに注射部位を変えることが必要になる場合がある。 トラフ値は患者の臨床反応とともに測定・評価すること。臨床反応（例：感染率）によって、高いトラフ値を得るため用量及び/又は投与間隔の調節を考慮すること。</p>	<p>皮下注用。</p> <p>用量 PI HIZENTRA への切替え前に、患者の血清 IgG トラフ値を測定しそれ以降の用量を調節する。 ・ 週1回投与：最後の免疫グロブリン静脈注射（ヒト）（IGIV）投与の1週間後に HIZENTRA の投与を開始すること。 初回の1週間あたりの用量 = $\frac{\text{以前の IGIV 用量 (g)}}{\text{IGIV の投与間隔の週数}} \times 1.37$ ・ 隔週投与（2週間ごと）：最後の IGIV 投与の1又は2週間後、又は、最後の HIZENTRA/IGSC 1 週1回投与の1週間後に HIZENTRA の投与を開始すること。算出した1週間あたりの用量の2倍量を投与する。 ・ 頻回投与（週あたり2～7回）：最後の IGIV 投与又は HIZENTRA 又は IGSC 投与の1週間後に HIZENTRA の投与を開始すること。算出した週間用量を望ましい週あたりの投与回数で割る。 ・ 臨床反応及び血清 IgG トラフ値に基づき用量を調節する。</p> <p>CIDP ・ IGIV 投与終了1週間後から HIZENTRA による治療を開始すること。 ・ 推奨される皮下投与の用量は1週間あたり 0.2 g/kg（1 mL/kg）体重である。 - 臨床試験においては、IGIV から HIZENTRA へ切り替え後、1週間あたり 0.4 g/kg（2 mL/kg）体重の用量も安全で、CIDP 再発の抑制に有効であ</p>

国/地域名	EU	米国																		
	<p>CIDP 患者での免疫調節療法 Hizentra による治療は IVIg の投与終了 1 週間後から開始すること。推奨される皮下投与の用量は、0.2~0.4 g/kg 体重を週 1 回である。皮下投与の初回用量は、先行する IVIG の用量と 1:1 で換算（週 1 回の用量として計算）することができる。</p> <p>例として、1 g/kg の IVIG を 3 週ごとに投与する場合、Hizentra の用量は 0.33 g/kg を週 1 回と換算することができる。</p> <p>週 1 回の用量をより少ない用量に分割し、1 週間ごとに希望の投与回数で投与することができる。2 週間ごとに投与する場合、Hizentra の週 1 回投与の用量を 2 倍量にすること。</p> <p>希望の臨床反応を得るために用量調節が必要となる場合がある。用量調節の際には個々の患者の臨床反応を第一に考慮すること。臨床的に悪化がみられた場合は、用量は推奨最大用量である 0.4 g/kg 体重を週 1 回まで増量することができる。CIDP における Hizentra の維持療法は 6 ヶ月より長い期間では検討されていない。6 ヶ月を超える投与期間は、患者の反応と継続治療の必要性に基づき、個別に設定すること。</p> <p>Hizentra の有効性は、静脈注射用免疫グロブリン（IVIG）からの切り替え後に、プラセボを上回ることで示された。Hizentra と IVIG の直接比較のデータはない。</p> <p>小児集団 各適応症における用量は体重に基づき決定され補充療法の適応症における臨床結果に基づき調節されるため、小児及び青年（0~18 歳）における用量は成人の用量と同じである。</p> <p>Hizentra は原発性免疫不全症（PID）患者 42 例（小児患者 21 例 [2~12 歳未満] 及び青年患者 21 例 [12~18 歳未満]）において評価された。期待する血清 IgG 濃度を得るために必要とされる小児に特定の投与要件はなかった。Hizentra は 18 歳未満の小児 CIDP 患者を対象とした臨床試験では評価されていない。</p> <p>高齢者集団 用量は体重に基づき決定され上記の条件での臨床結果に基づき調節されるため、高齢者集団における用量は 18~65 歳の被験者の用量と相違ないと考えられる。</p> <p>用法 皮下注用。</p>	<p>った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CIDP の症状が悪化した場合、HIZENTRA を中止し、CIDP 治療に対して承認されている IGIV での治療の再開を考慮すること。 - IGIV 治療期間中に改善及び安定化が認められれば、IGIV を中止し、1 週あたり 0.4 g/kg 体重で HIZENTRA の再開を考慮すること。 - 1 週あたり 0.4 g/kg 体重の投与で CIDP の症状が悪化した場合、HIZENTRA を中止し、IGIV での治療の再開を考慮すること。 ・ 患者の臨床反応を観察し、患者のニーズに基づき、治療期間を調節すること。 <p>用法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PI：毎日から最長 2 週間ごとまでの間隔で定期的に投与する。 ・ CIDP：毎週投与する。 ・ 注入部位 - 注入部位は同時に 8 ヶ所まで、2 インチ以上の間隔をとり投与する。 <p>PI での投与</p> <table border="1" data-bbox="1272 730 1982 826"> <thead> <tr> <th>注入パラメーター*</th> <th>1 回目の注入</th> <th>2 回目以降の注入</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>容量 (mL/注入部位)</td> <td>≤ 15</td> <td>≤ 25</td> </tr> <tr> <td>速度 (mL/hr/注入部位)</td> <td>≤ 15</td> <td>≤ 25</td> </tr> </tbody> </table> <p>*忍容性に応じて</p> <p>CIDP での投与</p> <table border="1" data-bbox="1272 912 1982 1008"> <thead> <tr> <th>注入パラメーター*</th> <th>1 回目の注入</th> <th>2 回目以降の注入</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>容量 (mL/注入部位)</td> <td>≤ 20</td> <td>≤ 50</td> </tr> <tr> <td>速度 (mL/hr/注入部位)</td> <td>≤ 20</td> <td>≤ 50</td> </tr> </tbody> </table> <p>*忍容性に応じて</p>	注入パラメーター*	1 回目の注入	2 回目以降の注入	容量 (mL/注入部位)	≤ 15	≤ 25	速度 (mL/hr/注入部位)	≤ 15	≤ 25	注入パラメーター*	1 回目の注入	2 回目以降の注入	容量 (mL/注入部位)	≤ 20	≤ 50	速度 (mL/hr/注入部位)	≤ 20	≤ 50
注入パラメーター*	1 回目の注入	2 回目以降の注入																		
容量 (mL/注入部位)	≤ 15	≤ 25																		
速度 (mL/hr/注入部位)	≤ 15	≤ 25																		
注入パラメーター*	1 回目の注入	2 回目以降の注入																		
容量 (mL/注入部位)	≤ 20	≤ 50																		
速度 (mL/hr/注入部位)	≤ 20	≤ 50																		

国/地域名	EU	米国
	<p>自宅での皮下注射は患者の在宅治療指導の経験のある医療従事者のもとで開始・観察すること。免疫グロブリンの皮下投与に適した注入機器を使用することができる。患者又はその介護者は注入機器の使用法、治療日記の付け方、重度の副作用の見分け方及び重度の副作用が発現した場合の対処法について指導を受ける。</p> <p>Hizentra は、腹部、大腿、上腕、及び／又は腰部側面等に注射することができる。</p> <p><u>注入速度</u> 推奨される初回注入速度は患者個々の必要とする速度に基づくが、20 mL/時/部位を超えてはならない。 忍容性が良好であれば、その後の2回の注入での投与速度は35 mL/時/部位まで徐々に増加することができる。それ以降の注入速度は、患者の忍容性に依りてさらに増加できる。 2つ以上の注入機器を同時に使用することができる。特定の部位に対する注入量は変更することができる。乳児及び小児では、5～15 mL ごとに注射部位を変更することができる。成人では、最大 50mL/部位まで投与することができる。注射部位の数に制限はない。注射部位の間隔は最低 5 cm 離すこと。</p>	

1.6.2 海外添付文書の原文及び和訳、並びに CCDS の原文

以下の資料を次ページ以降に添付する。

- (1) EU における Summary of Product Characteristics (原文) (1.6.2.1)
 - (2) EU における Summary of Product Characteristics (和訳) (1.6.2.2)
 - (3) 米国添付文書 (原文) (1.6.2.3)
 - (4) 米国添付文書 (和訳) (1.6.2.4)
 - (5) CCDS の原文 (1.6.2.5)
-

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Hizentra 200 mg/ml solution for subcutaneous injection
Hizentra 200 mg/ml solution for subcutaneous injection in pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Human normal immunoglobulin (SCIg)

One ml contains:

Human normal immunoglobulin..... 200 mg
(purity of at least 98% IgG)

Vials

Each vial of 5 ml solution contains: 1 g of human normal immunoglobulin
Each vial of 10 ml solution contains: 2 g of human normal immunoglobulin
Each vial of 20 ml solution contains: 4 g of human normal immunoglobulin
Each vial of 50 ml solution contains: 10 g of human normal immunoglobulin

Pre-filled syringes

Each pre-filled syringe of 5 ml solution contains: 1 g human normal immunoglobulin
Each pre-filled syringe of 10 ml solution contains: 2 g human normal immunoglobulin

Distribution of the IgG subclasses (approx. values):

IgG1 62-74%
IgG2 22-34%
IgG3 2-5%
IgG4 1-3%

The maximum IgA content is 50 micrograms/ml.

Produced from the plasma of human donors.

Excipients with known effects

Hizentra contains approximately 250 mmol/L (range: 210 to 290) of L-proline.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for subcutaneous injection.
The solution is clear and pale-yellow or light-brown.
Hizentra has an approximate osmolality of 380 mOsm/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Replacement therapy in adults, children and adolescents (0-18 years) in:

– Primary immunodeficiency syndromes with impaired antibody production (see section 4.4).

- Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL), in whom prophylactic antibiotics have failed or are contra-indicated.
- Hypogammaglobulinaemia and recurrent infections in multiple myeloma (MM) patients.
- Hypogammaglobulinaemia in patients, pre- and post-allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Immunomodulatory therapy in adults, children and adolescents (0-18 years):

- Hizentra is indicated for the treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) as maintenance therapy after stabilization with IVIg.

4.2 Posology and method of administration

The dose and dose regimen are dependent on the indication.

Therapy should be initiated and monitored under the supervision of a healthcare professional experienced in the treatment of immunodeficiency/CIDP with SCIg.

Posology

Adults and children (0-18 years)

Replacement therapy

The medicinal product should be administered via the subcutaneous route.

In replacement therapy the dose may need to be individualised for each patient dependent on the pharmacokinetic and clinical response and serum IgG trough levels. The following dose regimens are given as a guideline.

The dose regimen should achieve a trough level of IgG (measured before the next infusion) of at least 5 to 6 g/l and aim to be within the reference interval of serum IgG for age. A loading dose of at least 0.2 to 0.5 g/kg (1.0 to 2.5 ml/kg) body weight may be required. This may need to be divided over several days. After steady state IgG levels have been attained, maintenance doses are administered at repeated intervals to reach a cumulative monthly dose of the order of 0.4 to 0.8 g/kg (2.0 to 4.0 ml/kg) body weight. Each single dose may need to be injected at different anatomic sites.

Trough levels should be measured and assessed in conjunction with the patient's clinical response. Depending on the clinical response (e.g. infection rate), adjustment of the dose and/or the dose interval may be considered in order to aim for higher trough levels.

Immunomodulatory therapy in CIDP patients

The therapy with Hizentra is initiated 1 week after the last IVIg infusion. The recommended subcutaneous dose is 0.2 to 0.4 g/kg body weight per week. The initial subcutaneous dose may be a 1:1 conversion from the previous IVIG dose (calculated as weekly dose).

Example a 1g/kg IVIG dose given every 3 weeks would convert into a 0.33g/kg weekly Hizentra dose. The weekly dose can be divided into smaller doses and administered by desired number of times per week. For dosing every two weeks, double the weekly Hizentra dose.

The dose may need to be adapted to achieve the desired clinical response. Patient's individual clinical response should be the primary consideration in dose adjustment. In case of clinical deterioration the dose may be increased to the recommended maximum of 0.4g/kg weekly dose.

Hizentra maintenance therapy in CIDP has not been studied for periods longer than 6 months.

Individualize the duration of any treatment beyond 6 months based upon the patient's response and demonstrated need for continued therapy.

Efficacy of Hizentra has been demonstrated over placebo after switching from intravenous immunoglobulins (IVIG). Direct comparative data for Hizentra versus IVIG are not available. Please refer also to section 5.1.

Paediatric population

The posology in children and adolescents (0-18 years) is not different to that of adults as the posology for each indication is given by body weight and adjusted to the clinical outcome in replacement therapy indications.

Hizentra was evaluated in 42 paediatric subjects (21 children [between 2 and <12 years of age] and 21 adolescents [between 12 and <18 years of age]) with primary immunodeficiency disease (PID). No paediatric-specific dose requirements were necessary to achieve the desired serum IgG levels. Hizentra has not been evaluated in clinical studies in paediatric patients with CIDP who are under the age of 18.

Elderly population

As the dose is given by body weight and adjusted to the clinical outcome of the above mentioned conditions, the dose in the elderly population is not considered to be different from that in subjects 18 to 65 years of age.

Method of administration

For subcutaneous use only.

Subcutaneous infusion for home treatment should be initiated and monitored by a healthcare professional experienced in the guidance of patients for home treatment. Infusion devices appropriate for subcutaneous administration of immunoglobulins can be used. The patient or a caregiver must be instructed in the use of infusion devices, the keeping of treatment diary, recognition of and measures to be taken in case of severe adverse reactions.

Hizentra may be injected into sites such as abdomen, thigh, upper arm, and / or lateral hip.

Infusion rate

The recommended initial infusion rate depends on individual needs of the patient and should not exceed 20 ml/hour/site.

If well-tolerated (see also section 4.4), the infusion rate can then gradually be increased to 35 ml/hour/site for the following two infusions. Thereafter, the infusion rate can be increased further as per patient's tolerability.

More than one infusion device can be used simultaneously. The amount of product infused into a particular site may vary. In infants and children, infusion site may be changed every 5-15 ml. In adults doses may be given up to 50 ml/site. There is no limit to the number of infusion sites. Infusion sites should be at least 5 cm apart.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 (see section 4.4).

Patients with hyperprolinaemia type I or II.

Hizentra must not be given intravascularly.

4.4 Special warnings and precautions for use

Hizentra is for subcutaneous use only. If Hizentra is accidentally administered into a blood vessel, patients could develop shock.

The recommended infusion rate given under section 4.2 should be adhered to. Patients should be closely monitored and carefully observed for any adverse events throughout the infusion period.

Certain adverse reactions may occur more frequently in patients who receive human normal immunoglobulin for the first time or, in rare cases, when the human normal immunoglobulin product is switched or when treatment has been stopped for more than eight weeks.

Potential complications can often be avoided by ensuring that patients:

- are not sensitive to human normal immunoglobulin, by initially injecting the product slowly (see section 4.2);
- are carefully monitored for any symptoms throughout the infusion period. In particular, patients naïve to human normal immunoglobulin, patients switched from an alternative product or when there has been a long interval since the previous infusion should be monitored during the first infusion and for the first hour after the first infusion, in order to detect potential adverse reactions.

All other patients should be observed for at least 20 minutes after administration.

Suspicion of allergic or anaphylactic type reactions requires immediate discontinuation of the injection. In case of shock, standard medical treatment should be administered.

Hypersensitivity

True allergic reactions are rare. They can particularly occur in patients with anti-IgA antibodies who should be treated with particular caution. Patients with anti-IgA antibodies, in whom treatment with subcutaneous IgG products remains the only option, should be switched to Hizentra only under close medical supervision.

Rarely, human normal immunoglobulin can induce a fall in blood pressure with anaphylactic reaction, even in patients who had tolerated previous treatment with human normal immunoglobulin.

Thromboembolism

Arterial and venous thromboembolic events including myocardial infarction, stroke, deep venous thrombosis and pulmonary embolism have been associated with the use of immunoglobulins. Caution should be exercised in patients with pre-existing risk factors for thrombotic events (such as advanced age, hypertension, diabetes mellitus and a history of vascular disease or thrombotic episodes, patients with acquired or inherited thrombophilic disorders, patients with prolonged periods of immobilization, severely hypovolemic patients, patients with diseases which increase blood viscosity). Patients should be informed about first symptoms of thromboembolic events including shortness of breath, pain and swelling of a limb, focal neurological deficits and chest pain and should be advised to contact their physician immediately upon onset of symptoms. Patients should be sufficiently hydrated before use of immunoglobulins.

Aseptic Meningitis Syndrome (AMS)

AMS has been reported with use of IVIg or SCIG. The syndrome usually begins within several hours to 2 days following immune globulin treatment. AMS is characterised by the following signs and symptoms: severe headache, neck stiffness, drowsiness, fever, photophobia, nausea, and vomiting. Patients exhibiting signs and symptoms of AMS should receive a thorough neurological examination, including CSF studies, to rule out other causes of meningitis. Discontinuation of immunoglobulin treatment may result in remission of AMS within several days without sequelae.

Information on safety with respect to transmissible agents

Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared from human blood or plasma include selection of donors, screening of individual donations and plasma pools for specific markers of infection and the inclusion of effective manufacturing steps for the inactivation/removal of viruses. Despite this, when medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infective agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as HIV, HBV and HCV and for the non-enveloped viruses HAV and parvovirus B19.

There is reassuring clinical experience regarding the lack of hepatitis A or parvovirus B19 transmission with immunoglobulins and it is also assumed that the antibody content makes an important contribution to the viral safety.

It is strongly recommended that every time Hizentra is administered to a patient, the name and batch number of the medicinal product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the medicinal product.

Interference with serological testing

After injection of immunoglobulin the transitory rise of the various passively transferred antibodies in the patient's blood may result in misleading positive results in serological testing.

Passive transmission of antibodies to erythrocyte antigens, e.g. A, B, D may interfere with some serological tests for red cell allo-antibodies (Coombs' test).

Sodium content

Hizentra is essentially sodium free.

Paediatric population

The same warnings and precautions apply to the paediatric population.

Elderly population

The same warnings and precautions apply to the elderly population.

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

Live attenuated virus vaccines

Immunoglobulin administration may impair for a period of at least 6 weeks and up to 3 months the efficacy of live attenuated virus vaccines such as measles, rubella, mumps and varicella. After administration of this medicinal product, an interval of 3 months should elapse before vaccination with live attenuated virus vaccines. In the case of measles, this impairment may persist for up to 1 year. Therefore patients receiving measles vaccine should have their antibody status checked.

Paediatric population

The same interactions may occur in the paediatric population.

Elderly population

The same interactions may occur in the elderly population.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Data from prospective clinical trials on the use of human normal immunoglobulin in pregnant women is limited. Therefore, Hizentra should only be given with caution to pregnant women. Clinical experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects on the course of pregnancy, or on the foetus or the neonate are to be expected.

Continued treatment of the pregnant woman ensures a passive immunity for the neonate.

Breast-feeding

Data from prospective clinical trials on the use of human normal immunoglobulin in breast feeding women is limited. Therefore, Hizentra should only be given with caution to breast-feeding mothers. Clinical experience with immunoglobulins suggests however that no harmful effects on the neonate

are to be expected. Immunoglobulins are excreted into the milk and may contribute to the transfer of protective antibodies to the neonate.

Fertility

Clinical experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects on fertility are to be expected.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

The ability to drive and operate machines may be impaired by some adverse reactions associated with Hizentra. Patients who experience adverse reactions during treatment should wait for these to resolve before driving or operating machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

Adverse reactions such as chills, headache, fever, vomiting, allergic reactions, nausea, arthralgia, low blood pressure and moderate low back pain may occur occasionally.

Rarely human normal immunoglobulins may cause a sudden fall in blood pressure and in isolated cases, anaphylactic shock, even when the patient has shown no hypersensitivity to previous administration.

Local reactions at infusion sites: swelling, soreness, redness, induration, local heat, itching, bruising and rash.

For safety with respect to transmissible agents, see section 4.4.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse Reactions (ARs) have been collected from 7 phase III studies in patients with primary immunodeficiency (n = 231) and one phase III study in patients with CIDP (n = 115) with Hizentra (total N = 346). The ADRs reported in these clinical studies are summarised and categorised according to the MedDRA System Organ Class (SOC and Preferred Term level) and frequency below.

Frequency per patient has been evaluated using the following criteria: Very common ($\geq 1/10$), Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), and Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$). For spontaneous post-marketing ADRs, the reporting frequency is categorised as unknown.

Frequency of Adverse Drug Reactions (ADR) associated with Hizentra obtained from clinical studies and post-marketing surveillance, reporting rate per patient

System Organ Class (SOC, MedDRA)	ADRs (MedDRA Preferred Term, PT)	ADR frequency category
Immune system disorders	Hypersensitivity	Common
	Anaphylactic reactions	Unknown
Nervous system disorders	Headache (including migraine)	Very common
	Dizziness	Common
	Aseptic meningitis syndrome, tremor (including psychomotor hyperactivity)	Uncommon
	Burning sensation	Unknown
Cardiac disorders	Tachycardia	Uncommon
Vascular disorders	Hypertension	Common
	Flushing	Uncommon
	Embolic and thrombotic events	Unknown

System Organ Class (SOC, MedDRA)	ADRs (MedDRA Preferred Term, PT)	ADR frequency category
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea, nausea, vomiting	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Very common
	Pruritus, urticaria	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain (including arthritis, muscle spasms and muscular weakness)	Very common
General disorders and administration site conditions	Infusion site reactions, influenza like illness (including nasopharyngitis)	Very common
	Pyrexia, fatigue (including malaise), chest pain, pain, chills (including hypothermia)	Common
	Infusion site ulcer	Unknown
Investigations	Blood creatinine increased	Uncommon

Paediatric population

The same adverse reactions may occur in the paediatric population. Please refer to section 4.4 for details on risk factors and monitoring recommendations.

Elderly population

The same adverse reactions may occur in the elderly population. Limited information available from clinical trials showed no difference in the safety profile of patients ≥ 65 years of age than of younger patients.

Postmarketing experience with Hizentra in patients ≥ 65 years of age shows an overall similar safety profile in this age group as in younger patients.

Please refer to section 4.4 for details on risk factors and monitoring recommendations.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **the national reporting system listed in Appendix V.**

4.9 Overdose

Consequences of an overdose are not known.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: immune sera and immunoglobulins: immunoglobulins, normal human, for extravascular administration, ATC code: J06BA01.

Human normal immunoglobulin contains mainly immunoglobulin G (IgG) with a broad spectrum of antibodies against infectious agents.

Human normal immunoglobulin contains the IgG antibodies present in the normal population. It is usually prepared from pooled plasma from not fewer than 1,000 donors. It has a distribution of

immunoglobulin G subclasses closely proportional to that in native human plasma. Adequate doses of this medicinal product may restore abnormally low immunoglobulin G levels to the normal range.

PID

In the European study, a total of 51 subjects with primary immunodeficiency syndromes aged between 3 and 60 years old were treated with Hizentra for up to 41 weeks. The mean dose administered each week was 0.12 g/kg body weight (bw). Sustained IgG trough levels with mean concentrations of 7.99 – 8.25 g/l were thereby achieved throughout the treatment period. Subjects received in total 1,831 weekly Hizentra infusions.

In the US study, a total of 49 subjects with primary immunodeficiency syndromes aged between 5 and 72 years old were treated with Hizentra for up to 15 months. The mean dose administered each week was 0.23 g/kg bw. Sustained IgG trough levels with a mean concentration of 12.53 g/l were thereby achieved throughout the treatment period. Subjects received in total 2,264 weekly Hizentra infusions. No serious bacterial infections were reported during the efficacy period in subjects receiving Hizentra during clinical studies.

CIDP

The safety, efficacy and tolerability of Hizentra in patients with CIDP has been assessed in a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group phase 3 PATH [Polyneuropathy and Treatment with Hizentra] study. 172 adults with definite or probable CIDP who were previously treated with and responded to IVIg were randomized to weekly 0.2 g/kg bw Hizentra, weekly 0.4 g/kg bw Hizentra or placebo groups, and followed for a subsequent 24 weeks. The mean duration of exposure was 118.9 days in the 0.2 g/kg bw and 129 days in the 0.4 g/kg bw Hizentra group (maximum exposure up to 167 and 166 days in each group, respectively). Subjects generally used 4 infusion sites in parallel (up to 8 sites in parallel). In total, 57 subjects received 1514 infusions in the placebo group, 57 subjects received 2007 infusions in the 0.2 g/kg bw Hizentra group, and 58 subjects received 2218 infusions in the 0.4 g/kg bw Hizentra group (in total 5739 infusions).

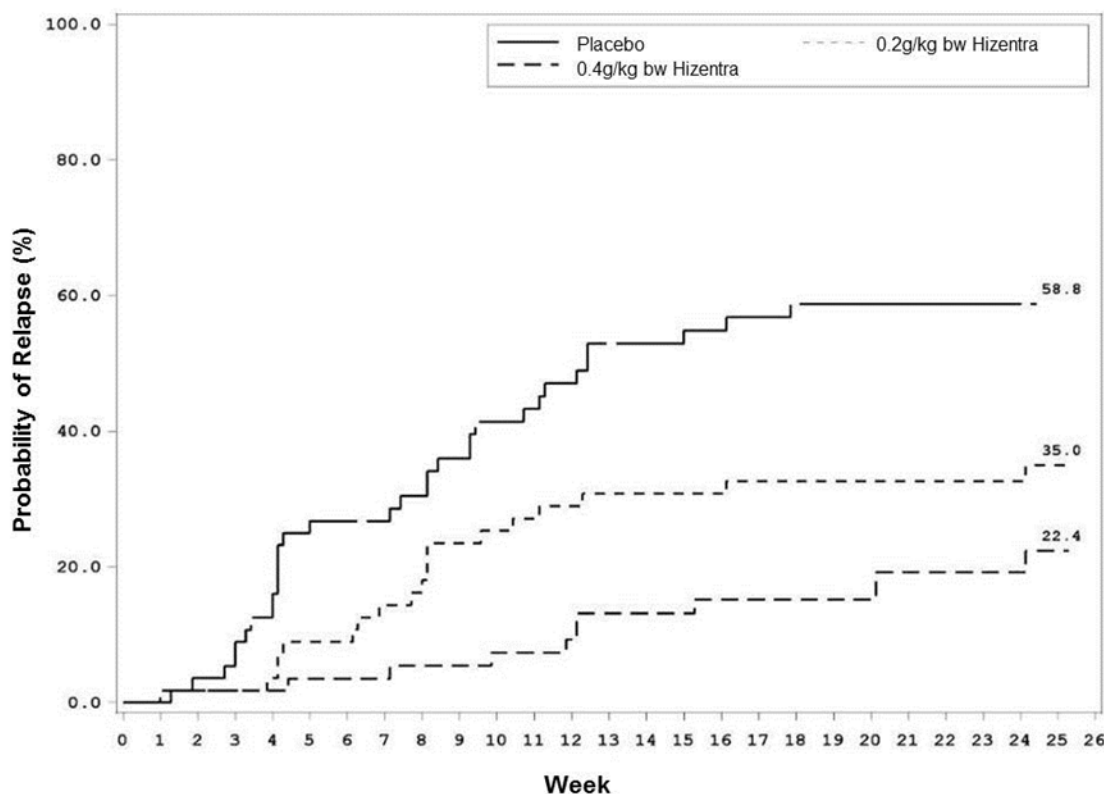
The primary efficacy endpoint was the percentage of subjects who had a CIDP relapse (defined as a ≥ 1 point increase in adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment [INCAT] score compared with baseline) or were withdrawn for any other reason in the Hizentra treatment period.

Both Hizentra doses demonstrated superiority over placebo for the primary endpoint. A statistically significant lower percentage of subjects treated with Hizentra, 32.8 % for 0.4 g/kg bw and 38.6 % for 0.2 g/kg bw, had CIDP relapse or was withdrawn for other reasons compared with 63.2 % subjects treated with placebo ($p < 0.001$ or $p = 0.007$, respectively). When only considering relapse, the CIDP relapse rates were 19.0 % for 0.4 g/kg bw Hizentra and 33.3 % for 0.2 g/kg bw Hizentra compared with 56.1 % for placebo ($p < 0.001$ or $p = 0.012$, respectively). Accordingly, over the treatment period for up to 24 weeks Hizentra prevented relapse in 81 % and 67 % of subjects in the 0.4 g/kg bw and 0.2 g/kg bw group, respectively, while in the placebo group 44 % of subjects remained relapse-free.

Time to CIDP relapse (Figure 2) was evaluated, and the corresponding probabilities for CIDP relapse based on Kaplan-Meier estimates were: placebo, 58.8 %; 0.2 /kg bw Hizentra, 35.0 %; and 0.4 g/kg bw Hizentra, 22.4 %. The hazard ratios (95 % CI) for the lower dose and higher dose compared to placebo was 0.48 (0.27, 0.85) and 0.25 (0.12, 0.49), respectively.

The difference observed between the 0.2 g/kg bw and the 0.4 g/kg bw Hizentra groups did not reach statistical significance.

Figure 2. Kaplan-Meier Plot Time to CIDP Relapse



In the efficacy scores (INCAT score, mean grip strength, and Medical Research Council sum score), subjects in both Hizentra dose groups remained stable while subjects in the placebo group deteriorated. Subjects in the high dose Hizentra group remained stable in the Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) centile score. Subjects in both Hizentra dose groups remained stable in electrophysiology parameters.

Paediatric population

No differences were seen in the pharmacodynamic properties between adult and paediatric study patients with PID. Of 100 Hizentra treated PID patients evaluated in the European and US pivotal clinical studies, 21 subjects were between 2 and <12 years of age, and 21 were between 12 and <18 years of age.

Hizentra has not been evaluated in clinical studies in paediatric patients with CIDP who are under the age of 18.

Elderly population

No differences were seen in the pharmacodynamic properties between adult and elderly study patients with PID. Of 100 PID patients evaluated in the clinical studies, 6 subjects treated with Hizentra were >65 years of age.

Of the 172 CIDP patients evaluated in the PATH study, 34 subjects treated with Hizentra were >65 years of age.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption and Distribution

Following subcutaneous administration of Hizentra, peak serum levels are achieved after approximately 2 days.

Elimination

IgG and IgG-complexes are broken down in cells of the reticuloendothelial system.

PID

In a clinical trial with Hizentra (n = 46), the subjects achieved sustained trough levels (median 8.1 g/l) over a period of 29 weeks when receiving median weekly doses of 0.06 to 0.24 g/kgbw.

Simulations by empirical Population Pharmacokinetic models suggest that comparable IgG exposure levels ($AUC_{0-14days}$, $C_{min 14days}$) may be obtained if Hizentra is administered subcutaneously every two weeks using double the weekly dose during maintenance therapy.

These simulations further suggest that comparable serum IgG trough levels can be achieved when the weekly maintenance dose of Hizentra is administered in proportional amounts more frequently than once a week (e.g. 2 times per week, 3 times per week, 5 times per week or daily).

Simulation of 2-3 missed daily doses resulted in a median serum IgG level decrease of $\leq 4\%$ compared to consistent daily dosing. By replacing the missed doses when daily dosing was resumed, the median concentration profile recovered within 2 to 3 days. However, if missed doses were not replaced when dosing was resumed, it took up to 5-6 weeks for the IgG trough levels to return to steady-state.

Paediatric population

No differences were seen in the pharmacokinetic parameters between adult and paediatric study patients.

Elderly population

No differences were seen in the pharmacokinetic parameters between adult and elderly study patients.

CIDP

In the PATH study, subjects (n = 172) achieved sustained trough levels over a period of 24 weeks when receiving weekly doses of 0.2 g/kg bw and 0.4 g/kg bw, respectively. The mean (SD) IgG trough concentration after 24 weeks of Hizentra treatment in the 0.4 g/kg bw group was 20.6 (3.24) g/l and 15.4 (3.06) g/l in the 0.2 g/kg bw group. Simulations with population-pharmacokinetic models in the PATH study suggest that a comparable IgG exposure (C_{max} , $AUC_{0-14days}$, $C_{min, 14 days}$) is achieved when the double weekly Hizentra dose is administered every two weeks in the CIDP subjects. These simulations further suggest that a comparable IgG exposure is correspondingly achieved when the weekly maintenance dose of Hizentra is divided in several, more frequent doses (2 to 7 times per week) in the CIDP patients' population.

Paediatric population

Hizentra has not been evaluated in clinical studies in paediatric patients with CIDP who are under the age of 18.

Elderly population

No differences were seen in the pharmacokinetic parameters between adult and elderly study patients.

5.3 Preclinical safety data

Immunoglobulins are a normal constituent of the human body. L-proline is a physiological, non-essential amino acid.

The safety of Hizentra has been assessed in several preclinical studies, with particular reference to the excipient L-proline. Non-clinical data reveal no special risk for humans based on safety pharmacology and toxicity studies.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-proline
Polysorbate 80
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

30 months
Once a vial or the blistered pre-filled syringe has been opened, the solution should be used immediately.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25 °C.
Do not freeze.
Keep the vial or the blistered pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after first opening of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Vials

5, 10 or 20 ml of solution in a vial (type I glass) and 50 ml of solution in a vial (type II glass), with a stopper (halobutyl), a cap (aluminium crimp) and a flip off disc (plastic).

Pack sizes of 1, 10 or 20 vials:

1 g / 5 ml
2 g / 10 ml
4 g / 20 ml
10 g / 50 ml

Pre-filled syringes

5, or 10 ml of solution in a pre-filled syringe (cyclo-olefin-copolymer (COC)).

Pack sizes of 1 or 10 pre-filled syringes:

1 g / 5 ml
2 g / 10 ml

Alcohol swabs, needles and other supplies or equipment are not contained in the pack.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Hizentra comes as a ready-to-use solution in single-use vials or single-use pre-filled syringes. Because the solution contains no preservative, Hizentra should be used/infused as soon as possible after opening the vial or blistered pre-filled syringe.

The medicinal product should be brought to room or body temperature before use.

The solution should be clear and pale-yellow or light-brown.
Solutions that are cloudy or have deposits should not be used.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

Vials

EU/1/11/687/001
EU/1/11/687/002
EU/1/11/687/003
EU/1/11/687/004
EU/1/11/687/005
EU/1/11/687/006
EU/1/11/687/010
EU/1/11/687/011
EU/1/11/687/012
EU/1/11/687/013
EU/1/11/687/014

Pre-filled syringes

EU/1/11/687/015
EU/1/11/687/016
EU/1/11/687/017
EU/1/11/687/018

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 14 April 2011

Date of first renewal: 18 February 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

03/2018

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>.

別添 1

製品概要

1. 医薬品名

Hizentra 200 mg/mL 皮下注射液

Hizentra 200 mg/mL 皮下注射液（プレフィルドシリンジ）

2. 定性的及び定量的組成

人正常免疫グロブリン（SCIg）

1 mL 中に以下を含有する：

人正常免疫グロブリン 200 mg

（IgG 純度 98%以上）

バイアル

5 mL 液 1 バイアル中に 1 g の人正常免疫グロブリンを含有する。

10 mL 液 1 バイアル中に 2 g の人正常免疫グロブリンを含有する。

20 mL 液 1 バイアル中に 4 g の人正常免疫グロブリンを含有する。

50 mL 液 1 バイアル中に 10 g の人正常免疫グロブリンを含有する。

プレフィルドシリンジ

5 mL 液 1 プレフィルドシリンジ中に 1 g の人正常免疫グロブリンを含有する。

10 mL 液 1 プレフィルドシリンジ中に 2 g の人正常免疫グロブリンを含有する。

IgG サブクラスのおおよその分布率

IgG1.....62～74%

IgG2.....22～34%

IgG3.....2～5%

IgG4.....1～3%

IgA 含有量は最大 50 µg/mL である。

供血者の血漿より製造される。

作用既知の添加物

Hizentra は約 250 mmol/L（範囲：210～290）の L-プロリンを含有する。

すべての添加物の一覧は 6.1 参照。

3. 剤形

皮下注用溶液。

溶液は澄明で淡黄色又は淡褐色。

Hizentra の浸透圧は約 380 mOsmol/kg である。

4. 臨床特性

4.1 適応症

以下のような成人、小児及び青年（0～18歳）に対する補充療法：

- 抗体産生障害を伴う原発性免疫不全症候群（4.4参照）
- 抗生物質予防投与が奏効しなかったか禁忌である慢性リンパ性白血病（CLL）患者における無 γ グロブリン血症及び反復性細菌感染
- 多発性骨髄腫（MM）患者における無 γ グロブリン血症及び反復性感染
- 同種造血幹細胞移植（HSCT）前後の患者における無 γ グロブリン血症

以下のような成人、小児及び青年（0～18歳）に対する免疫調節療法：

- Hizentra は、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の治療におけるIVIgでの安定化後の維持療法として適応される。

4.2 用法・用量

用量及び投与レジメンは適応症ごとに定める。

治療の開始及び観察は免疫不全/CIDPに対するSCIg治療の経験を有する医療従事者の監督のもと行うこと。

用量

成人及び小児（0～18歳）

補充療法

本医薬品は皮下経路から投与する。

補充療法の用量は薬物動態及び臨床反応、並びに血清IgGトラフ値に基づき患者ごとに個別の設定が必要となることがある。以下の投与レジメンはガイドラインとして示すものである。

投与レジメンにより5～6 g/L以上のIgGトラフ値（次回投与前に測定する）を達成し、年齢に応じた血清IgGの基準範囲内にあるようにすること。0.2～0.5 g/kg（1.0～2.5 mL/kg）体重以上の導入用量を要することがある。用量は数日に分割することが必要になる場合がある。IgG濃度が定常状態に達した後、累積月間用量が0.4～0.8 g/kg（2.0～4.0 mL/kg）体重に到達するよう、維持用量を定間隔で反復投与する。投与ごとに注射部位を変えることが必要になる場合がある。

トラフ値は患者の臨床反応とともに測定・評価すること。臨床反応（例：感染率）によって、高いトラフ値を得るため用量及び／又は投与間隔の調節を考慮すること。

CIDP 患者での免疫調節療法

Hizentra による治療は IVIg の投与終了 1 週間後から開始すること。推奨される皮下投与の用量は、0.2～0.4 g/kg 体重を週 1 回である。皮下投与の初回用量は、先行する IVIG の用量と 1:1 で換算（週 1 回の用量として計算）することができる。

例として、1 g/kg の IVIG を 3 週ごとに投与する場合、Hizentra の用量は 0.33 g/kg を週 1 回と換算することができる。

週 1 回の用量をより少ない用量に分割し、1 週間ごとに希望の投与回数で投与することができる。2 週間ごとに投与する場合、Hizentra の週 1 回投与の用量を 2 倍量にすること。

希望の臨床反応を得るために用量調節が必要となる場合がある。用量調節の際には個々の患者の臨床反応を第一に考慮すること。臨床的に悪化がみられた場合は、用量は推奨最大用量である 0.4 g/kg 体重を週 1 回まで増量することができる。CIDP における Hizentra の維持療法は 6 ヶ月より長い期間では検討されていない。6 ヶ月を超える投与期間は、患者の反応と継続治療の必要性に基づき、個別に設定すること。

Hizentra の有効性は、静脈注射用免疫グロブリン（IVIG）からの切り替え後に、プラセボを上回ることで示された。Hizentra と IVIG の直接比較のデータはない。5.1 を参照のこと。

小児集団

各適応症における用量は体重に基づき決定され補充療法の適応症における臨床結果に基づき調節されるため、小児及び青年（0～18 歳）における用量は成人の用量と同じである。

Hizentra は原発性免疫不全症（PID）患者 42 例（小児患者 21 例 [2 歳～12 歳未満] 及び青年患者 21 例 [12 歳～18 歳未満]）において評価された。期待する血清 IgG 濃度を得るために必要とされる小児に特定の投与要件はなかった。Hizentra は 18 歳未満の小児 CIDP 患者を対象とした臨床試験では評価されていない。

高齢者集団

用量は体重に基づき決定され上記の条件での臨床結果に基づき調節されるため、高齢者集団における用量は 18～65 歳の被験者の用量と相違ないと考えられる。

用法

皮下注用。

自宅での皮下注射は患者の在宅治療指導の経験のある医療従事者のもとで開始・観察すること。免疫グロブリンの皮下投与に適した注入機器を使用することができる。患者又はその介護者は注入機器の使用方法、治療日記の付け方、重度の副作用の見分け方及び重度の副作用が発現した場合の対処法について指導を受ける。

Hizentra は、腹部、大腿、上腕、及び／又は腰部側面等に注射することができる。

注入速度

推奨される初回注入速度は患者個々の必要とする速度に基づくが、20 mL/時/部位を超えてはならない。

忍容性が良好であれば(4.4参照)、その後の2回の注入での投与速度は35 mL/時/部位まで徐々に増加することができる。それ以降の注入速度は、患者の忍容性に応じてさらに増加することができる。

2つ以上の注入機器を同時に使用することができる。特定の部位に対する注入量は変更することができる。乳児及び小児では、5~15 mL ごとに注射部位を変更することができる。成人では、最大 50 mL/部位まで投与することができる。注射部位の数に制限はない。注射部位の間隔は最低 5 cm 離すこと。

4.3 禁忌

6.1 に示す本剤の有効成分又は添加物のいずれかに対する過敏症 (4.4 参照)。

高プロリン血症 I 型又は II 型患者。

Hizentra の血管内投与。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

Hizentra は皮下投与用である。Hizentra を誤って血管内に投与した場合、患者にショックが発現することがある。

4.2 に示す推奨される注入速度に従うこと。注入中を通して副作用について患者を注意深く観察すること。

人正常免疫グロブリン投与を初めて受ける患者、またまれに、人正常免疫グロブリン製剤を変更した、あるいは投与を 8 週間以上中止していた患者では、特定の副作用の発現頻度がより高くなる可能性がある。

患者に対して以下を確保することでしばしば潜在的な合併症を避けることが可能である：

- 製品の注射をゆっくりと開始することにより、患者が人正常免疫グロブリンに対して過敏反応を示さない（4.2 参照）。
- 注入中を通して患者の症状を注意深く観察する。特に人正常免疫グロブリンの投与経験のない患者、他の製品から Hizentra に移行した患者、又は前回の投与から長時間経過している患者では、初回投与中及び初回投与後 1 時間は潜在的な副作用を検出するため注意深く観察すること。

他のすべての患者は投与後 20 分間以上観察すること。

アレルギー反応又はアナフィラキシー様反応の疑いがあれば直ちに注射を中止すること。ショックの場合は標準的な医学的治療を行うこと。

過敏症

真のアレルギー反応はまれである。これらは抗 IgA 抗体を有する患者で特に多く、これらの患者への投与は特に注意すべきである。抗 IgA 抗体を有し、皮下 IgG 製剤の投与が唯一の選択肢である患者は、注意深い医学的観察のもとでのみ Hizentra への移行を行わなければならない。

以前の人正常免疫グロブリンの投与に対する忍容性が良好であった患者であっても、人正常免疫グロブリン投与によりまれにアナフィラキシー反応を伴う血圧低下が発現することがある。

血栓塞栓症

心筋梗塞、脳卒中、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を含む動脈及び静脈の血栓塞栓性事象は、免疫グロブリンの使用と関連する。血栓性事象の既知のリスク因子を有する患者（高齢、高血圧、糖尿病及び血管疾患又は血栓性エピソードの既往歴、後天性又は遺伝性の血栓形成傾向をもたらす障害を有する患者、長い期間不動となっている患者、重度の血液量減少患者、血液粘性が増加する疾患を有する患者等）では注意が必要である。患者には、息切れ、四肢の疼痛及び腫脹、局所神経障害及び胸痛を含む血栓塞栓性事象の初期症状に関して情報提供し、これらの症状が現れた場合は直ちに担当医師に連絡するよう指導する。患者には免疫グロブリンの使用前に水分を十分に摂らせること。

無菌性髄膜炎症候群（AMS）

IVIg 又は SCIG の使用において AMS が報告されている。本症候群は通常免疫グロブリン投与 2、3 時間後から投与 2 日後の間に発現する。AMS の特徴的な症状・徴候は重度の頭痛、項部硬直、傾眠状態、発熱、羞明、悪心及び嘔吐である。AMS の徴候及び症状を示す患者では、髄膜炎の他の原因を除外するため、CSF 検査を含め詳細な神経学的検査を行うこと。免疫グロブリン療法を中止すると、AMS は後遺症を残さず数日で寛解する。

伝播性因子についての安全性情報

ヒト血液又は血漿から製造される医薬品の使用による感染を防ぐための標準的方法には、供血者の選択、特定の感染マーカーについての個々の供血及び血漿プールのスクリーニング、及びウイルス不活化／除去のための効果的な製造工程の実施が含まれる。にもかかわらず、医薬品がヒト血液又は血漿から製造されるときには感染因子伝播の可能性を完全に除外することは不可能である。これは未知又は新興のウイルス及び他の病原体においても同様である。

この措置は HIV、HBV 及び HCV 等のエンベロープウイルス、並びに HAV 及びパルボウイルス B19 等の非エンベロープウイルスに対して有効と考えられる。

免疫グロブリンによる A 型肝炎ウイルス又はパルボウイルス B19 の伝播がないということについては信頼できる臨床経験があり、抗体の含有がウイルスに対する安全性に重要な役割を果たしていると考えられる。

患者と医薬品の製造バッチの関連を管理するため、Hizentra を患者に投与する際には、医薬品名及びそのバッチ番号を必ず記録すること。

血清学的検査への干渉

免疫グロブリンの投与後、患者の血液中に受動伝達されたさまざまな抗体が一時的に上昇することにより、結果として血清学的検査で偽陽性となる可能性がある。

赤血球抗原（例：A、B、D）に対する抗体の受動的移行が赤血球アロ抗体の血清学的検査（クームス試験）に干渉することがある。

ナトリウム含量

Hizentra は本質的にナトリウムを含有しない。

小児集団

小児集団にも同じ警告及び使用上の注意が適用される。

高齢者集団

高齢者集団にも同じ警告及び使用上の注意が適用される。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

弱毒生ウイルスワクチン

免疫グロブリン投与は、最短 6 週間から最長 3 ヶ月にわたり、麻疹、風疹、ムンプス、水痘等の弱毒生ワクチンの効果を低下させる可能性がある。弱毒生ウイルスワクチンによる予防接種の前には本医薬品の投与後 3 ヶ月の間隔をあけること。麻疹の場合はこの影響が最長 1 年継続することがある。したがって麻疹のワクチン投与を受けた患者はその抗体状態を確認すること。

小児集団

小児集団にも同じ相互作用が生じる可能性がある。

高齢者集団

高齢者集団にも同じ相互作用が生じる可能性がある。

4.6 受胎、妊娠及び授乳

妊娠

妊娠女性における人正常免疫グロブリンの前向き臨床試験のデータは限定的である。したがって、妊娠女性への Hizentra 投与は注意の上でのみ行うこと。免疫グロブリンの臨床経験では妊娠過程、又は胎児若しくは新生児に悪影響を及ぼす可能性は示唆されていない。

妊娠女性への継続投与は新生児の受動免疫を確実化する。

授乳

授乳中の母親における人正常免疫グロブリンの前向き臨床試験のデータは限定的である。したがって、授乳中の母親への Hizentra 投与は注意の上でのみ行うこと。ただし、免疫グロブリンの臨床経験では新生児に悪影響を及ぼす可能性は示唆されていない。免疫グロブリンは乳汁中に移行し新生児への防御抗体の移行に関与する可能性がある。

妊孕性

免疫グロブリンの臨床経験では妊孕性に悪影響を及ぼす可能性は示唆されていない。

4.7 車の運転及び機械操作の能力への影響

Hizentra に関連するいくつかの副作用によって、車の運転及び機械操作の能力が低下するおそれがある。投与中に副作用が発現した患者は、副作用が消失するまで自動車の運転又は機械の操作を行わないこと。

4.8 望ましくない影響

安全性プロファイルの概要

悪寒、頭痛、発熱、嘔吐、アレルギー反応、悪心、関節痛、低血圧及び中等度の腰痛等の副作用が発現することがしばしばある。

患者が以前の投与で過敏症を呈していなくても、人正常免疫グロブリンの投与によりまれに急激な血圧低下、時にはアナフィラキシーショックを発現する可能性がある。

注入部位の局所反応：腫脹、疼痛、発赤、硬結、局所熱感、そう痒、内出血及び発疹。

伝播性因子に関する安全性については 4.4 を参照。

副作用の一覧

Hizentra の副作用（AR）は、原発性免疫不全症患者（n = 231）における第Ⅲ相試験 7 試験及び CIDP 患者（n = 115）における第Ⅲ相試験 1 試験（合計 n = 346）から収集されている。以下にこれらの臨床試験で報告された副作用をまとめ、MedDRA の器官別大分類（SOC 及び基本語（PT）レベル）及び発現頻度に基づき分類した。

患者ごとの発現頻度は以下の基準で評価した：非常によくみられる（1/10 以上）、よくみられる（1/100 以上 1/10 未満）、ときにみられる（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれにみられる（1/10,000 以上 1/1,000 未満）。市販後に自発報告された副作用は、発現頻度は不明に分類した。

Hizentra の臨床試験及び市販後調査における副作用（ADR）の患者ごとの発現頻度

器官別大分類 (SOC, MedDRA)	副作用の発現頻度 (MedDRA 基本語, PT)	副作用の発現頻度分類
免疫系障害	過敏症	よくみられる
	アナフィラキシー反応	不明
神経系障害	頭痛（片頭痛を含む）	非常によくみられる
	浮動性めまい	よくみられる
	無菌性髄膜炎候群、振戦（精神運動亢進を含む）	ときにみられる
	灼熱感	不明
心臓障害	頻脈	不明
血管障害	高血圧	よくみられる
	潮紅	ときにみられる
	塞栓性及び血栓性事象	不明
胃腸障害	下痢、悪心、嘔吐	よくみられる
皮膚及び皮下組織障害	発疹	非常によくみられる
	そう痒症、蕁麻疹	よくみられる
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛（関節炎、筋痙縮、筋力低下を含む）	非常によくみられる
一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位反応、インフルエンザ様疾患（上咽頭炎を含む）	非常によくみられる
	発熱、疲労（倦怠感を含む）、胸痛、疼痛、悪寒（低体温を含む）	よくみられる
	注入部位潰瘍	不明
臨床検査	血中クレアチニン増加	不明

小児集団

小児集団にも同じ副作用が生じる可能性がある。リスク因子及び推奨される観察事項に関する詳細については 4.4 を参照のこと。

高齢者集団

高齢者集団にも同じ副作用が生じる可能性がある。臨床試験から得られた限られた情報ではあるが、安全性プロファイルは 65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者とで差異のないことが示された。

65歳以上の患者における Hizentra の市販後の経験からは、65歳以上の患者の全体的な安全性プロファイルは65歳未満の患者のそれとほぼ同じであることが示されている。

リスク因子及び推奨される観察事項に関する詳細については4.4を参照のこと。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品承認後に副作用が疑われる事象を報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット/リスクのバランスを継続的に観察することが可能である。

医療従事者には、Appendix V に一覧した国内報告システムを介して副作用が疑われる事象を報告するよう要請する。

4.9 過量投与

過量投与の転帰は不明である。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類群：免疫血清及び免疫グロブリン：人正常免疫グロブリン、血管外投与、ATC コード：J06BA01

人正常免疫グロブリンは感染因子に対する広範な抗体を含む免疫グロブリン G (IgG) を主に含有する。

人正常免疫グロブリンは正常集団にみられる IgG 抗体を含む。通常 1,000 人以上の供血者からの血漿プールから製造される。免疫グロブリン G サブクラスの分布は天然のヒト血漿のそれに非常に近い。十分な用量の本医薬品の投与により異常低下した免疫グロブリン G 濃度を正常範囲に回復させることができる。

PID

欧州臨床試験において、3～60歳の原発性免疫不全症候群患者全 51 例に Hizentra を最長 41 週間投与した。各週の投与の平均用量は 0.12 g/kg 体重であった。投与期間中を通して平均濃度 7.99～8.25 g/L の IgG トラフ値を維持した。被験者は週 1 回の Hizentra 投与を延べ 1,831 回受けた。

米国臨床試験において、5～72歳の原発性免疫不全症候群患者全 49 例に Hizentra を最長 15 ヶ月間投与した。各週の投与の平均用量は 0.23 g/kg 体重であった。投与期間中を通して平均濃度 12.53 g/L の IgG トラフ値を維持した。被験者は週 1 回の Hizentra 投与を延べ 2,264 回受けた。

臨床試験中に Hizentra の投与を受けた患者において、有効性評価期間中に重篤な細菌感染の報告はなかった。

CIDP

CIDP 患者における Hizentra の安全性、有効性及び忍容性は多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、第 3 相 PATH [Polyneuropathy and Treatment with Hizentra] 試験で評価された。IVIg の前治療に反応を示した、成人の definite CIDP 又は probable CIDP と診断された患者 172 例は、Hizentra 0.2 g/kg 体重週 1 回投与群、Hizentra 0.4 g/kg 体重週 1 回投与群又はプラセボ投与群に無作為化され、その後 24 週間の調査を受けた。平均曝露期間は 0.2 g/kg 体重群では 118.9 日、0.4 g/kg 体重群では 129 日であった（各投与群の最大曝露期間はそれぞれ 167 日及び 166 日）。被験者は通常、同時に 4 つの部位（最大 8 つの部位）に投与された。全体として、プラセボ群では 57 例の患者が 1,514 回の投与を受け、0.2 g/kg 体重投与群では 57 例の患者が 2,007 回の投与を受け、0.4 g/kg 体重投与群では 58 例の患者が 2,218 回の投与を受けた（合計 5,739 回の投与を受けた）。

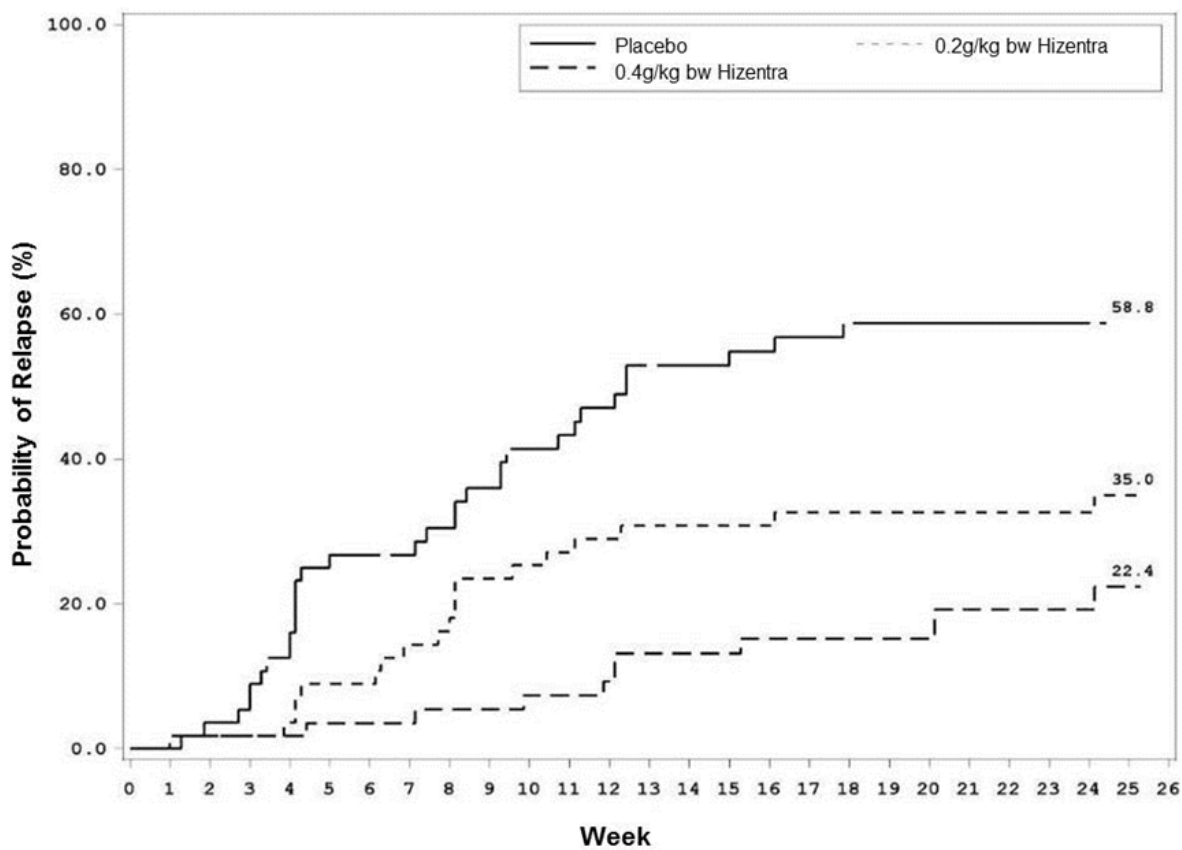
主要有効性評価項目は、Hizentra 投与期間中に CIDP が再発した（調整 Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment [INCAT] スコアがベースラインと比較して 1 ポイント以上の増加と定義）又はその他の理由で中止した患者の割合であった。

主要評価項目に対して、Hizentra のいずれの用量ともプラセボに対する優越性を示した。Hizentra で治療し、再発した又は他の理由で中止した患者の割合は、0.4 g/kg 体重投与群及び 0.2 g/kg 体重投与群で 32.8 % 及び 38.6 % であり、プラセボ投与群の 63.2 % と比べて、統計学的に有意に低かった（それぞれ $p < 0.001$ 又は $p = 0.007$ ）。再発のみを検討した場合の CIDP 再発率は、プラセボ群の 56.1 % と比べて、0.4 g/kg 体重投与群及び 0.2 g/kg 体重投与群では 19.0 % 及び 33.3 % であった（それぞれ $p < 0.001$ 又は $p = 0.012$ ）。したがって、最長 24 週の治療期間を通して、Hizentra は 0.4 g/kg 体重群及び 0.2 g/kg 体重群では 81 % 及び 67 % の患者において再発を防止したが、プラセボ群では 44 % の患者の再発防止にとどまっていた。

CIDP が再発するまでの時間（図 2）が検討され、Kaplan-Meier に基づく CIDP 再発率は、プラセボ群 58.8 %、0.2 g/kg 体重投与群 35.0 % 及び 0.4 g/kg 体重投与群 22.4 % であった。プラセボと比較した場合のハザード比（95 % CI）は低用量群で 0.48（0.27, 0.85）及び高用量群で 0.25（0.12, 0.49）であった。

0.2 g/kg 体重投与群及び 0.4 g/kg 体重投与群間で観察された差異に統計的な有意差は認められなかった。

図 2. CIDP 再発までの Kaplan-Meier Plot



有効性スコア（INCAT スコア、平均握力、英国医学研究審議会（MRC）合計スコア）について、Hizentra の両用量群の被験者では安定したが、プラセボ群の被験者では悪化した。Hizentra 高用量群の被験者における Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) パーセンタイルスコアは安定していた。Hizentra の両用量群の被験者における電気生理学的パラメーターは安定していた。

小児集団

PID 被験者を対象とした試験では、成人被験者と小児被験者との間で薬力学的特性に差異は認められなかった。ヨーロッパ及び米国のピボタル臨床試験において Hizentra で治療し、評価された PID 患者 100 例のうち、2 歳～12 歳未満が 21 例、12 歳～18 歳未満が 21 例であった。

Hizentra は 18 歳未満の小児 CIDP 患者を対象とした臨床試験では評価されなかった。

高齢者集団

PID の成人被験者と高齢被験者との間で薬力学的特性に差異は認められなかった。臨床試験で評価された PID 患者 100 例のうち、Hizentra が投与された 6 例の被験者が >65 歳であった。

PATH 試験で評価された CIDP 患者 172 例のうち、Hizentra が投与された 34 例の被験者が >65 歳であった。

5.2 薬物動態学的特性

吸収と分布

Hizentra の皮下投与の後、約 2 日後に最高血清濃度に到達する。

排泄

IgG 及び IgG-複合体は細網内皮系の細胞内で分解される。

PID

Hizentra の臨床試験 (n = 46) で、被験者は用量中央値 0.06~0.24 g/kg 体重の週 1 回 29 週間投与においてトラフ値 (中央値 8.1 g/L) を維持した。

経験的な母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションから、Hizentra を維持療法中に週 1 回投与の用量を 2 倍にして 2 週に 1 回皮下投与した場合、同等の IgG 曝露レベル (AUC_{0-14days}、C_{min 14days}) が得られうることが示唆されている。

これらのシミュレーションからはさらに、Hizentra の週 1 回の維持用量を週 1 回より頻回 (例：週 2 回、週 3 回、週 5 回又は 1 日 1 回) に 1 回あたり週 1 回の維持用量を投与回数で割った用量で投与した場合に同等の血清 IgG トラフ値を達成しうることが示唆されている。

1 日 1 回での投与を 2~3 回忘れた場合のシミュレーションの結果、血清 IgG 値の中央値の低下は投与忘れのない場合に比べ 4% 以下となった。

1 日 1 回投与を再開したときに投与し忘れた分を補充投与すると、中央値での濃度プロファイルは 2~3 日以内に回復した。ところが、投与を再開したときに投与し忘れた分を補充投与しないと、IgG トラフ値が定常状態に戻るまでに 5~6 週間を要した。

小児集団

成人被験者と小児被験者の間で薬物動態パラメーターに差異は認められなかった。

高齢集団

成人被験者と高齢被験者の間で薬物動態パラメーターに差異は認められなかった。

CIDP

PATH 試験において、被験者 (n = 172) は 0.2 g/kg 体重及び 0.4 g/kg 体重の週 1 回投与を 24 週間受けている間はトラフ値を維持した。0.4 g/kg 及び 0.2 g/kg 体重投与群での Hizentra の 24

週間治療後の IgG トラブ濃度の平均値 (SD) は、それぞれ 20.6 (3.24) g/L 及び 15.4 (3.06) g/L となった。PATH 試験における母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションから、CIDP 被験者に Hizentra の週 1 回投与量の 2 倍量を 2 週に 1 回投与した場合、同等の IgG 曝露 (C_{max} 、 $AUC_{0-14days}$ 、 C_{min} 、14days) を達成することが示唆されている。これらのシミュレーションからはさらに、CIDP 患者集団において、Hizentra の週 1 回の維持用量が数回に分割され、より頻回投与 (1 週当たり 2~7 日間投与) となる場合、同等の IgG 曝露がそれに応じて達成することも示唆されている。

小児集団

Hizentra は 18 歳未満の小児 CIDP 患者を対象とする臨床試験で評価されなかった。

高齢集団

成人被験者と高齢被験者の間で薬物動態パラメーターに差異は認められなかった。

5.3 前臨床安全性データ

免疫グロブリンは人体に通常存在する成分である。L - プロリンは生理学的非必須アミノ酸である。

Hizentra の安全性は特に添加物の L - プロリンに関していくつかの前臨床試験で評価されている。安全性薬理学試験及び毒性試験に基づくと、非臨床データにヒトへの特別なリスクは認められていない。

6. 製品特性

6.1 添加剤一覧

L - プロリン
ポリソルベート 80
注射用蒸留水

6.2 配合禁忌

配合試験は実施されていないため、本医薬品は他の医薬品と混合しないこと。

6.3 使用期限

30 ヶ月。

開封したバイアル又はブリスター包装されたプレフィルドシリンジは速やかに使用すること。

6.4 保存に関する特別な使用上の注意

25°C 以上で保存しないこと。

凍結させないこと。

バイアル又はブリストア包装されたプレフィルドシリンジは光線から保護するため外箱に入れたまま保存すること。

本医薬品を最初に開封した後の保存条件については、6.3を参照のこと。

6.5 包装及び内容

バイアル

ゴム栓（ハロブチル）、キャップ（アルミニウムクリンプ）及び蓋（プラスチック）つきタイプ1ガラスバイアル入りの5、10又は20 mL溶液及びタイプ2ガラスバイアル入り50 mL溶液。

1、10又は20バイアル包装の容量：

1 g / 5 mL

2 g / 10 mL

4 g / 20 mL

10 g / 50 mL

プレフィルドシリンジ

プレフィルドシリンジ（シクロオレフィン共重合体 [COC]）入りの5又は10 mL溶液。

1又は10プレフィルドシリンジ包装の容量：

1 g / 5 mL

2 g / 10 mL

包装にはアルコールスワブ、ニードル及び他の付属品又は機器は含まれない。

販売されないサイズがある場合もある。

6.6 廃棄及び他の取扱いに関する特別な使用上の注意

Hizentraは単回使用用のバイアル又はプレフィルドシリンジで提供される即時使用可能な溶液である。溶液には保存剤が含まれないため、Hizentraはバイアル又はブリストア包装されたプレフィルドシリンジを開封後速やかに使用／注入すること。

投与前に室温又は体温に戻すこと。

溶液は澄明で淡黄色から淡褐色である。

溶液が濁っている又は沈着がみられる場合には使用しないこと。

残りの未使用の製品又は廃棄物は現地の要件に従い廃棄すること。

7. 製造販売承認取得者

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Germany

8. 製造販売承認番号

バイアル

EU/1/11/687/001

EU/1/11/687/002

EU/1/11/687/003

EU/1/11/687/004

EU/1/11/687/005

EU/1/11/687/006

EU/1/11/687/010

EU/1/11/687/011

EU/1/11/687/012

EU/1/11/687/013

EU/1/11/687/014

プレフィルドシリンジ

EU/1/11/687/015

EU/1/11/687/016

EU/1/11/687/017

EU/1/11/687/018

9. 初回承認日／改訂承認日

初回承認日：2011年4月14日

最終更新日：2016年2月18日

10. 本文書の改訂日

2018年3月

本医薬品の詳細情報は欧州医薬品局のウェブサイト参照：<http://www.ema.europa.eu/>

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use HIZENTRA safely and effectively. See full prescribing information for HIZENTRA.

HIZENTRA, Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Liquid Initial U.S. Approval: 2010

WARNING: THROMBOSIS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Thrombosis may occur with immune globulin products, including HIZENTRA. Risk factors may include: advanced age, prolonged immobilization, hypercoagulable conditions, history of venous or arterial thrombosis, use of estrogens, indwelling vascular catheters, hyperviscosity, and cardiovascular risk factors.
- For patients at risk of thrombosis, administer HIZENTRA at the minimum dose and infusion rate practicable. Ensure adequate hydration in patients before administration. Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity.

-----RECENT MAJOR CHANGES-----
Indications (1.2) 3/2018
Dosage and Administration (2.2, 2.3) 3/2018

-----INDICATIONS AND USAGE-----
HIZENTRA is an Immune Globulin Subcutaneous (Human) (IGSC), 20% Liquid indicated for the treatment of:

- Primary immunodeficiency (PI) in adults and pediatric patients 2 years of age and older. (1.1)
- Maintenance therapy in adults with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). (1.2)

-----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----
For subcutaneous infusion only.

Dose (2.2)
PI
Before switching to HIZENTRA, obtain the patient's serum IgG trough level to guide subsequent dose adjustments.

- **Weekly:** Start HIZENTRA 1 week after last Immune Globulin Intravenous (Human) (IGIV) infusion.
Initial weekly dose = $\frac{\text{Previous IGIV dose (in grams)}}{\text{No. of weeks between IGIV doses}} \times 1.37$
- **Biweekly (every 2 weeks):** Start HIZENTRA 1 or 2 weeks after the last IGIV infusion or 1 week after the last weekly IGSC infusion. Administer twice the calculated weekly dose.
- **Frequent dosing (2 to 7 times per week):** Start HIZENTRA 1 week after the last IGIV or IGSC infusion. Divide the calculated weekly dose by the desired number of times per week.
- **Adjust the dose** based on clinical response and serum IgG trough levels.

CIDP

- Initiate therapy with HIZENTRA 1 week after the last IGIV infusion.
- Recommended subcutaneous dose is 0.2 g/kg (1 mL/kg) body weight (bw) per week.
 - In the clinical study after transitioning from IGIV to HIZENTRA, a dose of 0.4 g/kg (2 mL/kg) bw per week was also safe and effective to prevent CIDP relapse.
- If CIDP symptoms worsen, consider re-initiating treatment with an IGIV approved for the treatment of CIDP, while discontinuing HIZENTRA.
 - If improvement and stabilization are observed during IGIV treatment, consider re-initiating HIZENTRA at 0.4 g/kg bw per week, while discontinuing IGIV.
 - If CIDP symptoms worsen on 0.4 g/kg bw per week, consider re-initiating therapy with IGIV, while discontinuing HIZENTRA.
- Monitor patient's clinical response and adjust duration of therapy based on patient need.

Administration (2.3)

- PI: Administer at regular intervals from daily up to every 2 weeks.
- CIDP: Administer weekly.
- Infusion sites – Up to 8 infusion sites are allowed simultaneously, with at least 2 inches between sites.

Administration in PI

Infusion Parameters*	1 st Infusion	Subsequent Infusions
Volume (mL/site)	≤15	≤25
Rate (mL/hr/site)	≤15	≤25

*As tolerated

Administration in CIDP

Infusion Parameters*	1 st Infusion	Subsequent Infusions
Volume (mL/site)	≤20	≤50
Rate (mL/hr/site)	≤20	≤50

* As tolerated

-----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----
0.2 g per mL (20%) protein solution for subcutaneous infusion. (3)

-----CONTRAINDICATIONS-----

- Anaphylactic or severe systemic reaction to human immune globulin or inactive ingredients of HIZENTRA, such as polysorbate 80. (4)
- Hyperprolinemia Type I or II (HIZENTRA contains stabilizer L-proline). (4)
- IgA-deficient patients with antibodies against IgA and a history of hypersensitivity. (4)

-----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- IgA-deficient patients with anti-IgA antibodies are at greater risk of severe hypersensitivity and anaphylactic reactions. (5.1)
- Thrombosis may occur following treatment with immune globulin products, including HIZENTRA. (5.2)
- Aseptic meningitis syndrome has been reported with IGIV or IGSC, including HIZENTRA treatment. (5.3)
- Monitor renal function, including blood urea nitrogen, serum creatinine, and urine output in patients at risk of acute renal failure. (5.4)
- Monitor for clinical signs and symptoms of hemolysis. (5.5)
- Monitor for pulmonary adverse reactions (transfusion-related acute lung injury [TRALI]). (5.6)
- HIZENTRA is made from human blood and may contain infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent and, theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent. (5.7)

-----ADVERSE REACTIONS-----

The most common adverse reactions observed in ≥5% of study subjects were local infusion site reactions, headache, diarrhea, fatigue, back pain, nausea, pain in extremity, cough, upper respiratory tract infection, rash, pruritus, vomiting, abdominal pain (upper), migraine, arthralgia, pain, fall and nasopharyngitis. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact CSL Behring Pharmacovigilance at 1-866-915-6958 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

-----DRUG INTERACTIONS-----

The passive transfer of antibodies may interfere with the response to live virus vaccines (7.1), and lead to misinterpretation of the results of serological testing. (5.8, 7.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 3/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: THROMBOSIS

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Primary Immunodeficiency (PI)
- 1.2 Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Preparation and Handling
- 2.2 Dose
- 2.3 Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hypersensitivity
- 5.2 Thrombosis
- 5.3 Aseptic Meningitis Syndrome (AMS)
- 5.4 Renal Dysfunction/Failure
- 5.5 Hemolysis
- 5.6 Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)
- 5.7 Transmissible Infectious Agents
- 5.8 Laboratory Tests

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Live Virus Vaccines
- 7.2 Serological Testing

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Primary Immunodeficiency (PI)
- 14.2 Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: THROMBOSIS

- **Thrombosis may occur with immune globulin products¹⁻³, including HIZENTRA. Risk factors may include: advanced age, prolonged immobilization, hypercoagulable conditions, history of venous or arterial thrombosis, use of estrogens, indwelling central vascular catheters, hyperviscosity, and cardiovascular risk factors. Thrombosis may occur in the absence of known risk factors [see Warnings and Precautions (5.2), and Patient Counseling Information (17)].**
- **For patients at risk of thrombosis, administer HIZENTRA at the minimum dose and infusion rate practicable. Ensure adequate hydration in patients before administration. Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity [see Warnings and Precautions (5.2)].**

1 INDICATIONS AND USAGE

HIZENTRA is an Immune Globulin Subcutaneous (Human) (IGSC), 20% Liquid indicated for the treatment of the following conditions:

1.1 Primary Immunodeficiency (PI)

HIZENTRA is indicated as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency (PI) in adults and pediatric patients 2 years of age and older. This includes, but is not limited to, the humoral immune defect in congenital agammaglobulinemia, common variable immunodeficiency, X-linked agammaglobulinemia, Wiskott-Aldrich syndrome, and severe combined immunodeficiencies.

1.2 Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

HIZENTRA is indicated for the treatment of adult patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) as maintenance therapy to prevent relapse of neuromuscular disability and impairment.

Limitations of Use:

HIZENTRA maintenance therapy in CIDP has been systematically studied for 6 months and for a further 12 months in a follow-up study. Maintenance therapy beyond these periods should be individualized based upon the patient's response and need for continued therapy [*see Dosage and Administration (2)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For subcutaneous infusion only.

2.1 Preparation and Handling

HIZENTRA is a clear and pale yellow to light brown solution. Do not use if the solution is cloudy or contains particulates.

- Prior to administration, visually inspect each vial of HIZENTRA for particulate matter or discoloration, whenever the solution and container permit.
- Do not freeze. Do not use any solution that has been frozen.
- Check the product expiration date on the vial label. Do not use beyond the expiration date.
- Do not mix HIZENTRA with other products.
- Do not shake the vial.
- Use aseptic technique when preparing and administering this product.
- The HIZENTRA vial is for single-use only. Discard all used administration supplies and any unused product immediately after each infusion in accordance with local requirements.

2.2 Dose

Primary Immunodeficiency (PI)

- HIZENTRA can be administered at regular intervals from daily up to every 2 weeks (biweekly).
- Individualize the dose based on the patient's clinical response to HIZENTRA therapy and serum immunoglobulin G (IgG) trough levels.
- Before receiving treatment with HIZENTRA:
 - Ensure that patients have received Immune Globulin Intravenous (Human) (IGIV) treatment at regular intervals for at least 3 months.
 - Obtain the patient's serum IgG trough level to guide subsequent dose adjustments (*see below, under Dose Adjustment*).

Dosage for patients switching to HIZENTRA from IGIV

- Establish the initial weekly dose of HIZENTRA by converting the monthly IGIV dose into a weekly equivalent and increasing it using the dose adjustment factor. The goal is to achieve a systemic serum IgG exposure (area under the concentration-time curve [AUC]) not inferior to that of the previous IGIV treatment.
 - To calculate the initial weekly dose of HIZENTRA, divide the previous IGIV dose in grams by the number of weeks between doses during the patient's IGIV treatment (e.g., 3 or 4); then multiply this by the dose adjustment factor of 1.37 [see *Clinical Pharmacology (12.3, Table 7)*].
Initial HIZENTRA dose = $\frac{\text{Previous IGIV dose (in grams)}}{\text{Number of weeks between IGIV doses}} \times 1.37$
 - To convert the HIZENTRA dose (in grams) to milliliters (mL), multiply the calculated dose (in grams) by 5.
- Provided the total weekly dose is maintained, any dosing interval from daily up to biweekly can be used and will result in systemic serum IgG exposure that is comparable to the previous IGIV or weekly HIZENTRA treatment [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].
- For biweekly dosing, multiply the calculated HIZENTRA weekly dose by 2.
- For frequent dosing (2 to 7 times per week), divide the calculated weekly dose by the desired number of times per week (e.g., for 3 times per week dosing, divide weekly dose by 3).

Dosage for patients switching to HIZENTRA from IGSC

- The previous weekly IGSC dose should be maintained.
- For biweekly dosing, multiply the previous weekly dose by 2.
- For frequent dosing (2 to 7 times per week), divide the previous weekly dose by the desired number of times per week (e.g., for 3 times per week dosing, divide weekly dose by 3).

Start HIZENTRA treatment

- For weekly or frequent dosing, start treatment with HIZENTRA 1 week after the patient's last IGIV infusion or IGSC infusion.
- For biweekly dosing, start treatment 1 or 2 weeks after the last IGIV infusion or 1 week after the last weekly IGSC infusion.

Dose Adjustment

The dose may need to be adjusted to achieve the desired clinical response and serum IgG trough level, irrespective of the frequency of administration.

To determine if a dose adjustment should be considered, measure the patient's serum IgG trough level 2 to 3 months after switching to HIZENTRA.

Weekly dosing: When switching from IGIV to weekly HIZENTRA dosing, the target serum IgG trough level is projected to be approximately 16% higher than the last trough level during prior IGIV therapy [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Biweekly dosing: When switching from IGIV to biweekly HIZENTRA dosing, the target serum IgG trough level is projected to be approximately 10% higher than the last IGIV trough level. When switching from weekly to biweekly dosing, the target trough is projected to be approximately 5% lower than the last trough level on weekly therapy [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Frequent dosing: When switching from weekly dosing to more frequent dosing, the target serum IgG trough level is projected to be approximately 3 to 4% higher than the last trough level on weekly therapy [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

To adjust the dose based on serum trough levels, calculate the difference (in mg/dL) between the patient's IgG trough level obtained 2 to 3 months following the switch from IGIV or the last IGSC dose adjustment and the target IgG trough level for weekly or biweekly dosing. Then find this difference in Table 1 (Column 1) and, based on the HIZENTRA dosing frequency (for weekly or biweekly) and the patient's body weight, locate the corresponding adjustment amount (in mL) by which to increase (or decrease) the dose. For frequent dosing, add the weekly increment from Table 1 to the weekly-equivalent dose and then divide by the number of days of dosing.

Use the patient's clinical response as the primary consideration in dose adjustment. Additional dosage increments may be indicated based on the patient's clinical response (infection frequency and severity).

Table 1. Incremental Adjustment (mL)* of the HIZENTRA Dose[†] Based on the Difference (±mg/dL) from the Target Serum IgG Trough Level

Difference From Target Serum IgG Trough Level (mg/dL)	Dosing Frequency	Weight Adjusted Dose Increment (mL)*				
		Weight Group				
		>10 to ≤30 kg	>30 to ≤50 kg	>50 to ≤70 kg	>70 to ≤90 kg	>90 kg
50	Weekly [‡]	n/a	2.5	5	5	10
	Biweekly	5	5	10	10	20
100	Weekly [‡]	2.5	5	10	10	15
	Biweekly	5	10	20	20	30
200	Weekly [‡]	5	10	15	20	30
	Biweekly	10	20	30	40	60

n/a, not applicable.

* Incremental adjustments based on slopes of the pharmacometric model-predicted relationship between serum IgG trough level and HIZENTRA dose increments of 1 mg/kg per week.

[‡] Includes biweekly, weekly or frequent dosing.

‡ To determine the dose increment for frequent dosing, add the weekly increment to the weekly-equivalent dose and then divide by the number of days of dosing.

For example, if a patient with a body weight of 70 kg has an actual IgG trough level of 900 mg/dL and the target trough level is 1000 mg/dL, this results in a difference of 100 mg/dL. Therefore, increase the weekly dose of HIZENTRA by 10 mL. For biweekly dosing, increase the biweekly dose by 20 mL. For 2 times per week dosing, increase the dose by 5 mL.

Monitor the patient's clinical response, and repeat the dose adjustment as needed.

Dosage requirements for patients switching to HIZENTRA from another IGSC product: If a patient on HIZENTRA does not maintain an adequate clinical response or a serum IgG trough level equivalent to that of the previous IGSC treatment, the physician may want to adjust the dose. For such patients, Table 1 also provides guidance for dose adjustment if their desired IGSC trough level is known.

Measles Exposure

Administer a minimum total weekly HIZENTRA dose of 0.2 g/kg body weight for 2 consecutive weeks if a patient is at risk of measles exposure (i.e., due to an outbreak in the U.S. or travel to endemic areas outside of the U.S.). For biweekly dosing, one infusion of a minimum at 400 mg/kg is recommended. If a patient has been exposed to measles, ensure this minimum dose is administered as soon as possible after exposure.

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

- Initiate therapy with HIZENTRA 1 week after the last IGIV infusion.
- The recommended subcutaneous dose is 0.2 g/kg (1 mL/kg) body weight per week, administered in 1 or 2 sessions over 1 or 2 consecutive days.
 - In the clinical study after transitioning from IGIV to HIZENTRA treatment, a dose of 0.4 g/kg (2 mL/kg) body weight per week was also safe and effective to prevent CIDP relapse.
- If CIDP symptoms worsen, consider re-initiating treatment with an IGIV approved for the treatment of CIDP, while discontinuing HIZENTRA.
 - If improvement and stabilization are observed during IGIV treatment, consider re-initiating HIZENTRA at the dose of 0.4 g/kg body weight per week, administered in 2 sessions per week over 1 or 2 consecutive days, while discontinuing IGIV.
 - If CIDP symptoms worsen on the 0.4 g/kg body weight per week dose, consider re-initiating therapy with an IGIV product approved for treatment of CIDP, while discontinuing HIZENTRA.
- Monitor the patient's clinical response and adjust the duration of therapy based on patient need.

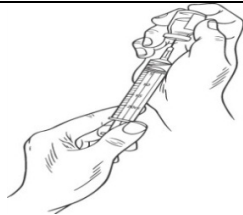
2.3 Administration

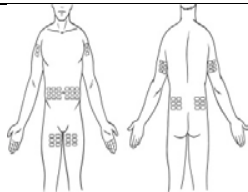

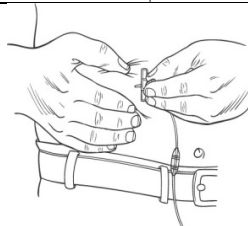
HIZENTRA is for subcutaneous infusion only.

HIZENTRA is intended for subcutaneous administration using an infusion pump. Infuse HIZENTRA in the abdomen, thigh, upper arm, and/or lateral hip.

- Infusion sites – A HIZENTRA dose may be infused into multiple infusion sites. Use up to 8 infusion sites in parallel. More than one infusion device can be used simultaneously. Infusion sites should be at least 2 inches apart. Change the actual site of infusion with each administration.
- Volume (as tolerated) – For the first infusion of HIZENTRA, do not exceed a volume of 15 mL per infusion site in patients with PI or up to 20 mL per infusion site in patients with CIDP. For subsequent infusions, the volume may be increased to 25 mL per infusion site for patients with PI or to 50 mL per site for patients with CIDP.
- Rate (as tolerated) – For the first infusion of HIZENTRA, the recommended flow rate is up to 15 mL per hour per infusion site in patients with PI or up to 20 mL per hour per site in patients with CIDP. For subsequent infusions, the flow rate may be increased to 25 mL per hour per site in patients with PI or up to 50 mL per hour per site in patients with CIDP.

Follow the steps below and use aseptic technique to administer HIZENTRA.

1.	Assemble supplies – Gather the HIZENTRA vial(s), disposable supplies (not provided with HIZENTRA), and other items (infusion pump, sharps or other container, patient’s treatment diary/log book) needed for the infusion.	
2.	Clean surface – Thoroughly clean a flat surface using an alcohol wipe.	
3.	Wash hands – Thoroughly wash and dry hands. The use of gloves when preparing and administering HIZENTRA is optional.	
4.	Check vials – Carefully inspect each vial of HIZENTRA. Do not use the vial if the liquid looks cloudy, contains particles, has changed color, the protective cap is missing, or the expiration date on the label has passed.	
5.	Transfer HIZENTRA from vial(s) to syringe <ul style="list-style-type: none"> • Remove the protective cap from the vial to expose the central portion of the rubber stopper of the HIZENTRA vial. • Clean the stopper with an alcohol wipe and allow it to dry. <ul style="list-style-type: none"> • If using a transfer device, follow the instructions provided by the device manufacturer. • If using a needle and a syringe to transfer HIZENTRA, follow the instructions below. <ul style="list-style-type: none"> • Attach a sterile transfer needle to a sterile syringe. 	

	<p>Pull back on the plunger of the syringe to draw air into the syringe that is equal to the amount of HIZENTRA to be withdrawn.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insert the transfer needle into the center of the vial stopper and, to avoid foaming, inject the air into headspace of the vial (not into the liquid). • Withdraw the desired volume of HIZENTRA. <p>When using multiple vials to achieve the desired dose, repeat this step.</p>	
6.	<p>Prepare infusion pump and tubing – Follow the manufacturer’s instructions for preparing the pump, using subcutaneous administration sets and tubing, as needed. Be sure to prime the tubing with HIZENTRA to ensure that no air is left in the tubing.</p>	
7.	<p>Prepare infusion site(s)</p> <ul style="list-style-type: none"> • The number and location of infusion sites depends on the volume of the total dose. Infuse HIZENTRA into a maximum of 8 sites simultaneously. Infusion sites should be at least 2 inches apart. 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Using an antiseptic skin preparation, clean each site beginning at the center and working outward in a circular motion. Allow each site to dry before proceeding. 	
8.	<p>Insert needle(s)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grasp the skin between 2 fingers and insert the needle into the subcutaneous tissue. • If necessary, use sterile gauze and tape or transparent dressing to hold the needle in place. 	
9.	<p>Start infusion – Follow the manufacturer’s instructions to turn on the infusion pump.</p>	
10.	<p>Record treatment – Remove the peel-off portion of the label from each vial used, and affix it to the patient’s treatment diary/log book or scan the vial if recording the infusion electronically.</p>	
11.	<p>Clean up – After administration is complete, turn off the infusion pump. Take off the tape or dressing and remove the needle set from the infusion site(s). Disconnect the tubing from the pump. Immediately discard any unused product and all used disposable supplies in accordance with local requirements. Clean and store the pump according to the manufacturer’s instructions.</p>	

For self-administration, provide the patient with instructions and training for subcutaneous infusion in the home or other appropriate setting.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

HIZENTRA is a 0.2 g/mL (20%) protein solution for subcutaneous infusion.

4 CONTRAINDICATIONS

HIZENTRA is contraindicated in patients with:

- History of anaphylactic or severe systemic reaction to human immune globulin or inactive ingredients of HIZENTRA, such as polysorbate 80.
- Hyperprolinemia Type I or II because it contains L-proline as a stabilizer [*see Description (11)*].
- IgA-deficiency with antibodies against IgA and a history of hypersensitivity [*see Description (11)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity

Severe hypersensitivity reactions may occur to human immune globulin or components of HIZENTRA, such as polysorbate 80. If a hypersensitivity reaction occurs, discontinue the HIZENTRA infusion immediately and institute appropriate treatment.

Individuals with IgA deficiency can develop anti-IgA antibodies and anaphylactic reactions (including anaphylaxis and shock) after administration of blood components containing IgA. Patients with known antibodies to IgA may have a greater risk of developing potentially severe hypersensitivity and anaphylactic reactions with administration of HIZENTRA. HIZENTRA contains ≤ 50 mcg/mL IgA [*see Description (11)*].

5.2 Thrombosis

Thrombosis may occur following treatment with immune globulin products¹⁻³, including HIZENTRA. Risk factors may include: advanced age, prolonged immobilization, hypercoagulable conditions, history of venous or arterial thrombosis, use of estrogens, indwelling central vascular catheters, hyperviscosity, and cardiovascular risk factors. Thrombosis may occur in the absence of known risk factors.

Consider baseline assessment of blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity, including those with cryoglobulins, fasting chylomicronemia/markedly high triglycerides, or monoclonal gammopathies. For patients at risk of thrombosis, administer HIZENTRA at the minimum dose and infusion rate practicable. Ensure adequate hydration in patients before administration.

Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity [see *Boxed Warning, Dosage and Administration (2)* and *Patient Counseling Information (17)*].

5.3 Aseptic Meningitis Syndrome (AMS)

AMS has been reported with use of IGIV⁴ or IGSC, including HIZENTRA. The syndrome usually begins within several hours to 2 days following immune globulin treatment. AMS is characterized by the following signs and symptoms: severe headache, nuchal rigidity, drowsiness, fever, photophobia, painful eye movements, nausea, and vomiting. Cerebrospinal fluid (CSF) studies frequently show pleocytosis up to several thousand cells per cubic millimeter, predominantly from the granulocytic series, and elevated protein levels up to several hundred mg/dL. AMS may occur more frequently in association with high doses (≥ 2 g/kg) and/or rapid infusion of immune globulin product.

Patients exhibiting such signs and symptoms should receive a thorough neurological examination, including CSF studies, to rule out other causes of meningitis. Discontinuation of immune globulin treatment has resulted in remission of AMS within several days without sequelae.

5.4 Renal Dysfunction/Failure

Acute renal dysfunction/failure, acute tubular necrosis, proximal tubular nephropathy, osmotic nephrosis and death may occur with use of human immune globulin products, especially those containing sucrose.⁵ HIZENTRA does not contain sucrose. Ensure that patients are not volume depleted before administering HIZENTRA.

For patients judged to be at risk for developing renal dysfunction, including patients with any degree of pre-existing renal insufficiency, diabetes mellitus, age greater than 65, volume depletion, sepsis, paraproteinemia, or patients receiving known nephrotoxic drugs, monitor renal function and consider lower, more frequent dosing [see *Dosing and Administration (2)*].

Periodic monitoring of renal function and urine output is particularly important in patients judged to have a potential increased risk of developing acute renal failure.⁶ Assess renal function, including measurement of blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine, before the initial infusion of HIZENTRA and at appropriate intervals thereafter. If renal function deteriorates, consider discontinuing HIZENTRA.

5.5 Hemolysis

HIZENTRA can contain blood group antibodies that may act as hemolysins and induce in vivo coating of red blood cells (RBCs) with immunoglobulin, causing a positive direct antiglobulin (Coombs') test result and hemolysis.^{7,9} Delayed hemolytic anemia can develop subsequent to immune globulin therapy due to enhanced RBC sequestration, and acute hemolysis, consistent with intravascular hemolysis, has been reported.¹⁰

Monitor recipients of HIZENTRA for clinical signs and symptoms of hemolysis. If signs and/or symptoms of hemolysis are present after HIZENTRA infusion, perform appropriate confirmatory laboratory testing.

5.6 Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)

Noncardiogenic pulmonary edema may occur in patients administered human immune globulin products.¹¹ TRALI is characterized by severe respiratory distress, pulmonary edema, hypoxemia, normal left ventricular function, and fever. Typically, it occurs within 1 to 6 hours following transfusion. Patients with TRALI may be managed using oxygen therapy with adequate ventilatory support.

Monitor HIZENTRA recipients for pulmonary adverse reactions. If TRALI is suspected, perform appropriate tests for the presence of anti-neutrophil antibodies in both the product and patient's serum.

5.7 Transmissible Infectious Agents

Because HIZENTRA is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent and, theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens. No cases of transmission of viral diseases or CJD have been associated with the use of HIZENTRA. All infections suspected by a physician possibly to have been transmitted by HIZENTRA should be reported to CSL Behring Pharmacovigilance at 1-866-915-6958.

5.8 Laboratory Tests

Various passively transferred antibodies in immunoglobulin preparations may lead to misinterpretation of the results of serological testing.

6 ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (ARs) observed in $\geq 5\%$ of study subjects receiving HIZENTRA were local reactions (e.g., swelling, redness, heat, pain, hematoma and itching at the infusion site), headache, diarrhea, fatigue, back pain, nausea, pain in extremity, cough, upper respiratory tract infection, rash, pruritus, vomiting, abdominal pain (upper), migraine, arthralgia, pain, fall and nasopharyngitis.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, AR rates observed in clinical studies of a product cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another product and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Treatment of Primary Immunodeficiency (PI)

PI U.S. Study

The safety of HIZENTRA was evaluated in a clinical study in the U.S. for 15 months (3-month wash-in/wash-out period followed by a 12-month efficacy period) in subjects with PI who had been treated previously with IGIV every 3 or 4 weeks. The safety analyses included 49 subjects in the intention-to-treat (ITT) population. The ITT population consisted of all subjects who received at least one dose of HIZENTRA [see *Clinical Studies (14)*].

Subjects were treated with HIZENTRA at weekly median doses ranging from 66 to 331 mg/kg body weight (mean: 181.4 mg/kg) during the wash-in/wash-out period and from 72 to 379 mg/kg (mean: 213.2 mg/kg) during the efficacy period. The 49 subjects received a total of 2264 weekly infusions of HIZENTRA.

Table 2 summarizes the most frequent adverse reactions (ARs) (experienced by at least 2 subjects) occurring during or within 72 hours after the end of an infusion. Local reactions were assessed by the investigators 15 to 45 minutes post-infusion and by the subjects 24 hours post-infusion. The investigators then evaluated the ARs arising from the subject assessments. Local reactions were the most frequent ARs observed, with infusion-site reactions (e.g., swelling, redness, heat, pain, and itching at the site of infusion) comprising 98% of local reactions.

Table 2. Incidence of Subjects with Adverse Reactions (ARs)* (Experienced by 2 or More Subjects) and Rate per Infusion (ITT Population), PI U.S. Study

AR (≥2 Subjects)	ARs* Occurring During or Within 72 Hours of Infusion	
	Number (%) of Subjects (n=49)	Number (Rate [†]) of ARs (n=2264 Infusions)
Local reactions [‡]	49 (100)	1322 (0.584)
Other ARs:		
Headache	12 (24.5)	32 (0.014)
Diarrhea	5 (10.2)	6 (0.003)
Fatigue	4 (8.2)	4 (0.002)
Back pain	4 (8.2)	5 (0.002)
Nausea	4 (8.2)	4 (0.002)
Pain in extremity	4 (8.2)	6 (0.003)
Cough	4 (8.2)	4 (0.002)
Vomiting	3 (6.1)	3 (0.001)
Abdominal pain, upper	3 (6.1)	3 (0.001)
Migraine	3 (6.1)	4 (0.002)
Pain	3 (6.1)	4 (0.002)
Arthralgia	2 (4.1)	3 (0.001)
Contusion	2 (4.1)	3 (0.001)

Rash	2 (4.1)	3 (0.001)
Urticaria	2 (4.1)	2 (<0.001)

* Excluding infections.

† Rate of ARs per infusion.

‡ Includes infusion-site reactions as well as bruising, scabbing, pain, irritation, cysts, eczema, and nodules at the infusion site.

The ratio of infusions with ARs, including local reactions, to all infusions was 1303 to 2264 (57.6%). Excluding local reactions, the corresponding ratio was 56 to 2264 (2.5%).

Table 3 summarizes infusion-site reactions based on investigator assessments 15 to 45 minutes after the end of the 683 infusions administered during regularly scheduled visits (every 4 weeks).

Table 3. Investigator Assessment* of Infusion-Site Reactions by Infusion, PI U.S. Study

Infusion-Site Reaction	Number [†] (Rate [‡]) of Reactions (n=683 Infusions [§])
Edema/induration	467 (0.68)
Erythema	346 (0.51)
Local heat	108 (0.16)
Local pain	88 (0.13)
Itching	64 (0.09)

* 15 to 45 minutes following infusions administered at regularly scheduled visits (every 4 weeks).

† For multiple infusion sites, every site was judged, but only the site with the strongest reaction was recorded.

‡ Rate of infusion-site reactions per infusion.

§ Number of infusions administered during regularly scheduled visits.

Most local reactions were either mild (does not interfere with routine activities [93.4%]) or moderate (interferes somewhat with routine activities and may have warranted intervention [6.3%]) in intensity.

No deaths or serious ARs occurred during the study. Two subjects withdrew from the study due to ARs. One subject experienced a severe infusion-site reaction one day after the third weekly infusion, and the other subject experienced moderate myositis.

PI European Study

In a clinical study conducted in Europe, the safety of HIZENTRA was evaluated for 10 months (3-month wash-in/wash-out period followed by a 7-month efficacy period) in 51 subjects with PI who had been treated previously with IGIV every 3 or 4 weeks or with IGSC weekly.

Subjects were treated with HIZENTRA at weekly median doses ranging from 59 to 267 mg/kg body weight (mean: 118.8 mg/kg) during the wash-in/wash-out period and from 59 to 243 mg/kg (mean: 120.1 mg/kg) during the efficacy period. The 51 subjects received a total of 1831 weekly infusions of HIZENTRA.

Table 4 summarizes the most frequent ARs (experienced by at least 2 subjects) occurring during or within 72 hours after the end of an infusion. Local reactions were assessed by the subjects

between 24 and 72 hours post-infusion. The investigators then evaluated the ARs arising from the subject assessments.

Table 4. Incidence of Subjects with Adverse Reactions (ARs)* (Experienced by 2 or More Subjects) and Rate per Infusion, PI European Study

AR (≥2 Subjects)	ARs* Occurring During or Within 72 Hours of Infusion	
	Number (%) of Subjects (n=51)	Number (Rate [†]) of ARs (n=1831 Infusions)
Local reactions [‡]	24 (47.1)	105 (0.057)
Other ARs:		
Headache	9 (17.6)	20 (0.011)
Rash	4 (7.8)	4 (0.002)
Pruritus	4 (7.8)	13 (0.007)
Fatigue	3 (5.9)	5 (0.003)
Abdominal pain, upper	2 (3.9)	3 (0.002)
Arthralgia	2 (3.9)	2 (0.001)
Erythema	2 (3.9)	4 (0.002)
Abdominal discomfort	2 (3.9)	3 (0.002)
Back pain	2 (3.9)	2 (0.001)
Hematoma	2 (3.9)	3 (0.002)
Hypersensitivity	2 (3.9)	4 (0.002)

* Excluding infections.

† Rate of ARs per infusion.

‡ Includes infusion-related reaction; infusion-site mass; infusion/injection-site erythema, hematoma, induration, inflammation, edema, pain, pruritus, rash, reaction, swelling; infusion-site extravasation, nodule; puncture-site reaction.

The proportion of subjects reporting local reactions decreased over time from approximately 20% following the first infusion to <5% by the end of the study.

Three subjects withdrew from the study due to ARs of mild to moderate intensity. One subject experienced infusion-site pain and infusion-site pruritus; the second subject experienced infusion-site reaction, fatigue, and feeling cold; and the third subject experienced infusion-site reaction and hypersensitivity.

Biweekly (Every 2 Weeks) or Frequent (2 To 7 Times per Week) Dosing

No data regarding ARs are available for these alternative HIZENTRA dosing regimens because no clinical trials using these regimens were conducted.

Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

The safety of 2 doses of HIZENTRA (0.2 g/kg body weight or 0.4 g/kg body weight) versus placebo was evaluated in the 24-week subcutaneous (SC) treatment period of a clinical study in subjects with CIDP who had been treated previously with IGIV [see *Clinical Studies (14.2)*]. The dose was administered once a week in 2 infusion sessions conducted on 1 or 2 consecutive day(s). The safety population included 172 subjects.

Table 5 summarizes the most frequent ARs that occurred in $\geq 5\%$ of subjects treated with HIZENTRA and at a higher frequency than placebo. The overall AR rates were similar in the 0.2 g/kg body weight and 0.4 g/kg body weight HIZENTRA dose groups (50.9% and 46.6%, respectively) and higher than placebo (33.3%). The most frequent ARs were local infusion site reactions. Local reactions were more frequent among subjects who received the 0.4 g/kg body weight dose than among subjects who received the 0.2 g/kg body weight dose (29.3% and 19.3%, respectively). The exposure-adjusted rate of local reactions per subject remained greater in the 0.4 g/kg body weight dose group compared to the 0.2 g/kg body weight dose group after adjusting for the greater mean duration of exposure to HIZENTRA in the 0.4 g/kg body weight dose group (129 days) compared to that of the 0.2 g/kg body weight dose group (119 days). All local reactions were either mild (does not interfere with routine activities [94.5%]) or moderate (interferes somewhat with routine activities and may have warranted intervention [5.5%]) in intensity and the frequency tended to decrease over time. No subject withdrew because of local reaction.

One serious AR, allergic dermatitis was reported in the 0.2 g/kg body weight HIZENTRA group which started at SC Week 9 and lasted 15 days. One subject withdrew from the study due to a non-serious AR, fatigue.

Table 5. CIDP SC Treatment Period – ARs Occurring in $\geq 5\%$ of Subjects Treated with HIZENTRA and at a Higher Frequency than Placebo-Treated Subjects

	Placebo		0.2 g/kg HIZENTRA		0.4 g/kg HIZENTRA	
	Number (%) of Subjects n=57	Number of Events (Rate/Infusion) n=1514*	Number (%) of Subjects n=57	Number of Events (Rate/Infusion) n=2007*	Number (%) of Subjects n=58	Number of Events (Rate/Infusion) n=2218*
Local Reactions [†]	4 (7.0)	7 (0.005)	11 (19.3)	54 (0.027)	17 (29.3)	49 (0.022)
Headache	2 (3.5)	2 (0.001)	4 (7.0)	5 (0.002)	4 (6.9)	4 (0.002)
Nasopharyngitis	1 (1.8)	1 (<0.001)	4 (7.0)	6 (0.003)	2 (3.4)	2 (<0.001)
Fatigue	1 (1.8)	1 (<0.001)	5 (8.8)	5 (0.002)	0	0
Upper respiratory tract infection	2 (3.5)	2 (0.001)	3 (5.3)	3 (0.001)	2 (3.4)	2 (<0.001)
Fall	0	0	3 (5.3)	8 (0.004)	1 (1.7)	1 (<0.001)
Back Pain	1 (1.8)	1 (<0.001)	3 (5.3)	4 (0.002)	1 (1.7)	1 (<0.001)
Arthralgia	1 (1.8)	1 (<0.001)	3 (5.3)	4 (0.002)	1 (1.7)	1 (<0.001)
Pain in Extremity	0	0	1 (1.8)	1 (<0.001)	3 (5.2)	3 (0.001)

AR = adverse reaction; SC = subcutaneous.

* Number of infusions.

[†] Includes infusion site erythema, infusion site swelling, infusion site pain, infusion site induration, infusion site warmth, infusion site hematoma, and infusion site pruritus.

Hypertension was reported in 2 subjects (3.5%) in the 0.2 g/kg HIZENTRA group, 2 subjects (3.4%) in the 0.4 g/kg group, and zero subjects in the placebo group. Systemic adverse reactions

in the 13-week IGIV Restabilization Period of the study for subjects also randomized and treated with HIZENTRA during the 24-week subcutaneous treatment period (N=115) occurred at a rate of 0.098 (956 infusions) relative to a rate of 0.027 (4225 infusions) during treatment with HIZENTRA in the IGSC period of the study. The systemic adverse reaction rate per infusion for HIZENTRA was 3.6-fold lower than the corresponding rate for IGIV.

The exposure-adjusted rate for systemic adverse reactions in the 13-week single-arm IGIV Restabilization Period of the study for subjects also randomized and treated with HIZENTRA during the 24-week subcutaneous treatment period (N=115) was 0.075 reactions per week, relative to an exposure-adjusted rate of 0.052 reactions per week during treatment with HIZENTRA in the IGSC period of the study. The exposure-adjusted systemic adverse reaction rate for HIZENTRA was 31% lower than the corresponding rate for IGIV. However, this difference should be interpreted with caution, because there was no parallel group of subjects receiving placebo during the period of IGIV treatment.

6.2 Postmarketing Experience

Because postmarketing reporting of adverse reactions is voluntary and from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate the frequency of these reactions or establish a causal relationship to product exposure.

HIZENTRA

The following adverse reactions have been identified during postmarketing use of HIZENTRA. This list does not include reactions already reported in clinical studies with HIZENTRA [see *Adverse Reactions (6.1)*].

- *Infusion reactions*: Allergic-anaphylactic reactions such as swollen face or tongue and pharyngeal edema, pyrexia, chills, dizziness, hypertension/changes in blood pressure, malaise, tachycardia, flushing.
- *Cardiovascular*: Chest discomfort (including chest pain)
- *Respiratory*: Dyspnea
- *Neurological*: Tremor, burning sensation
- *General disorders and administration site conditions*: Infusion site ulcer, infusion site necrosis

The following adverse reactions have been reported during postmarketing use of immune globulin products:⁵

- *Infusion reactions*: Wheezing, rigors, myalgia
- *Renal*: Osmotic nephropathy
- *Respiratory*: Apnea, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), cyanosis, hypoxemia, pulmonary edema, bronchospasm
- *Cardiovascular*: Cardiac arrest, vascular collapse, hypotension
- *Neurological*: Coma, loss of consciousness, seizures, aseptic meningitis syndrome
- *Integumentary*: Stevens-Johnson syndrome, epidermolysis, erythema multiforme, dermatitis (e.g., bullous dermatitis)

- *Hematologic*: Pancytopenia, leukopenia, hemolysis, positive direct antiglobulin (Coombs') test
- *Gastrointestinal*: Hepatic dysfunction

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact CSL Behring Pharmacovigilance at 1-866-915-6958 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Live Virus Vaccines

The passive transfer of antibodies with immunoglobulin administration may interfere with the response to live virus vaccines such as measles, mumps, rubella, and varicella [*see Patient Counseling Information (17)*].

7.2 Serological Testing

Various passively transferred antibodies in immunoglobulin preparations may lead to misinterpretation of the results of serological testing.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

No human data are available to indicate the presence or absence of drug-associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted with HIZENTRA. It is not known whether HIZENTRA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Immune globulins cross the placenta from maternal circulation increasingly after 30 weeks of gestation. HIZENTRA should be given to pregnant women only if clearly needed. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

No human data are available to indicate the presence or absence of drug-associated risk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for HIZENTRA and any potential adverse effects on the breastfed infant from HIZENTRA or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Treatment of Primary Immunodeficiency

Clinical Studies (Weekly Dosing)

The safety and effectiveness of weekly HIZENTRA have been established in the pediatric age groups 2 to 16. HIZENTRA was evaluated in 10 pediatric subjects with PI (3 children and 7 adolescents) in a study conducted in the U.S. [*see Clinical Studies (14)*] and in 23 pediatric

subjects with PI (18 children and 5 adolescents) in Europe. There were no differences in the pharmacokinetics, safety and efficacy profiles as compared with adult subjects. No pediatric-specific dose requirements were necessary to achieve the desired serum IgG levels.

Pharmacokinetic Modeling and Simulation (Biweekly or more Frequent Dosing)

The biweekly (every 2 weeks) or more frequent dosing (2 to 7 times per week) regimens, developed from population PK-based modeling and simulation, included 57 pediatric subjects (32 from HIZENTRA clinical studies) [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. HIZENTRA dosing is adjusted to body weight. No pediatric-specific dose requirements are necessary for these regimens.

Safety and effectiveness of HIZENTRA in pediatric patients below the age of 2 have not been established.

Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

The safety and effectiveness of HIZENTRA have not been established in patients with CIDP who are under the age of 18.

8.5 Geriatric Use

Treatment of Primary Immunodeficiency

Of the 49 subjects evaluated in the U.S. clinical study of HIZENTRA, 6 subjects were 65 years of age or older. No overall differences in safety or efficacy were observed between these subjects and subjects 18 to 65 years of age. The clinical study of HIZENTRA in Europe did not include subjects over the age of 65.

Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

Of the 172 subjects evaluated in the SC treatment period of a global study (HIZENTRA vs placebo), 50 subjects were >65 years of age (34 HIZENTRA and 16 placebo subjects). No overall differences in safety or efficacy were observed between these subjects and subjects 18 to 65 years of age.

11 DESCRIPTION

HIZENTRA, Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Liquid, is a ready-to-use, sterile 20% (0.2 g/mL) protein liquid preparation of polyvalent human immunoglobulin G (IgG) for subcutaneous administration. HIZENTRA is manufactured from large pools of human plasma by a combination of cold alcohol fractionation, octanoic acid fractionation, and anion exchange chromatography. The IgG proteins are not subjected to heating or to chemical or enzymatic modification. The Fc and Fab functions of the IgG molecule are retained. Fab functions tested include antigen binding capacities, and Fc functions tested include complement activation and Fc-receptor-mediated leukocyte activation (determined with complexed IgG).

HIZENTRA has a purity of $\geq 98\%$ IgG and a pH of 4.6 to 5.2. This product contains approximately 250 mmol/L (range: 210 to 290 mmol/L) L-proline (a nonessential amino acid) as

a stabilizer, 8 to 30 mg/L polysorbate 80, and trace amounts of sodium. HIZENTRA contains ≤50 mcg/mL IgA, no carbohydrate stabilizers (e.g., sucrose, maltose) and no preservative.

Plasma units used in the manufacture of HIZENTRA are tested using FDA-licensed serological assays for hepatitis B surface antigen and antibodies to human immunodeficiency virus (HIV)-1/2 and hepatitis C virus (HCV) as well as FDA-licensed Nucleic Acid Testing (NAT) for HBV, HCV and HIV-1. All plasma units have been found to be nonreactive (negative) in these tests. In addition, the plasma has been tested for B19 virus (B19V) DNA by NAT. Only plasma that passes virus screening is used for production, and the limit for B19V in the fractionation pool is set not to exceed 10⁴ IU of B19V DNA per mL.

The manufacturing process for HIZENTRA includes three steps to reduce the risk of virus transmission. Two of these are dedicated virus clearance steps: pH 4 incubation to inactivate enveloped viruses, and virus filtration to remove, by size exclusion, both enveloped and non-enveloped viruses as small as approximately 20 nanometers. In addition, a depth filtration step contributes to the virus reduction capacity.¹²

These steps have been independently validated in a series of in vitro experiments for their capacity to inactivate and/or remove both enveloped and non-enveloped viruses. Table 6 shows the virus clearance during the manufacturing process for HIZENTRA, expressed as the mean log₁₀ reduction factor (LRF).

Table 6. Virus Inactivation/Removal in HIZENTRA*

	HIV-1	PRV	BVDV	WNV	EMCV	MVM
Virus Property						
Genome	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	DNA
Envelope	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
Size (nm)	80-100	120-200	50-70	50-70	25-30	18-24
Manufacturing Step	Mean LRF					
pH 4 incubation	≥5.4	≥5.9	4.6	≥7.8	nt	nt
Depth filtration	≥5.3	≥6.3	2.1	3.0	4.2	2.3
Virus filtration	≥5.3	≥5.5	≥5.1	≥5.9	≥5.4	≥5.5
Overall Reduction (Log₁₀ Units)	≥16.0	≥17.7	≥11.8	≥16.7	≥9.6	≥7.8

HIV-1, human immunodeficiency virus type 1, a model for HIV-1 and HIV-2; PRV, pseudorabies virus, a nonspecific model for large enveloped DNA viruses (e.g., herpes virus); BVDV, bovine viral diarrhea virus, a model for hepatitis C virus; WNV, West Nile virus; EMCV, encephalomyocarditis virus, a model for hepatitis A virus; MVM, minute virus of mice, a model for a small highly resistant non-enveloped DNA virus (e.g., parvovirus); LRF, log₁₀ reduction factor; nt, not tested; na, not applicable.

* The virus clearance of human parvovirus B19 was investigated experimentally at the pH 4 incubation step. The estimated LRF obtained was ≥5.3.

The manufacturing process was also investigated for its capacity to decrease the infectivity of an experimental agent of transmissible spongiform encephalopathy (TSE), considered a model for CJD and its variant (vCJD).¹² Several of the production steps have been shown to decrease infectivity of an experimental TSE model agent. TSE reduction steps include octanoic acid

fractionation ($\geq 6.4 \log_{10}$), depth filtration ($2.6 \log_{10}$), and virus filtration ($\geq 5.8 \log_{10}$). These studies provide reasonable assurance that low levels of vCJD/CJD agent infectivity, if present in the starting material, would be removed.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

HIZENTRA supplies a broad spectrum of opsonizing and neutralizing IgG antibodies against a wide variety of bacterial and viral agents. The mechanism of action has not been fully elucidated, but may include immunomodulatory effects.

12.3 Pharmacokinetics

Treatment of Primary Immunodeficiency

Clinical Studies

The pharmacokinetics (PK) of HIZENTRA was evaluated in a PK substudy of subjects (14 adults, 1 pediatric subject aged 6 to <12 years, and 3 adolescent subjects aged 12 to <16 years) with PI participating in the 15-month efficacy and safety study [see *Clinical Studies (14)*]. All PK subjects were treated previously with PRIVIGEN®, Immune Globulin Intravenous (Human), 10% Liquid and were switched to weekly subcutaneous treatment with HIZENTRA. After a 3-month wash-in/wash-out period, doses were adjusted individually with the goal of providing a systemic serum IgG exposure (area under the IgG serum concentration vs time curve; AUC) not inferior to that of the previous weekly-equivalent IGIV dose. Table 7 summarizes PK parameters for subjects in the substudy following treatment with HIZENTRA and IGIV.

Table 7. Pharmacokinetics Parameters of HIZENTRA and IGIV, PI U.S. Study

	HIZENTRA	IGIV* (PRIVIGEN®)
Number of subjects	18	18
Dose* (mg/kg)		
Mean	228	152
Range	141-381	86-254
IgG peak levels (mg/dL)		
Mean	1616	2564
Range	1090-2825	2046-3456
IgG trough levels (mg/dL)		
Mean	1448	1127
Range	952-2623	702-1810
AUC [†] (day x mg/dL)		
Mean	10560	10320
Range	7210-18670	8051-15530
CL [‡] (mL/day/kg)		
Mean	2.2	1.3 [§]
Range	1.2-3.7	0.9-2.1

AUC, area under the curve; CL, clearance.

* For IGIV: weekly-equivalent dose.

† Standardized to a 7-day period.

‡ Apparent clearance (CL/F) for HIZENTRA (F = bioavailability)

§ Based on n=25 from the U.S. PRIVIGEN PI study.

For the 19 subjects completing the wash-in/wash-out period, the average dose adjustment for HIZENTRA was 153% (range: 126% to 187%) of the previous weekly-equivalent IGIV dose. After 12 weeks of treatment with HIZENTRA at this individually adjusted dose, the final steady-state AUC determinations were made in 18 of the 19 subjects. The geometric mean ratio of the steady-state AUCs, standardized to a weekly treatment period, for HIZENTRA vs IGIV treatment was 1.002 (range: 0.77 to 1.20) with a 90% confidence limit of 0.951 to 1.055 for the 18 subjects.

With HIZENTRA, peak serum levels are lower (1616 vs 2564 mg/dL) than those achieved with IGIV while trough levels are generally higher (1448 vs 1127 mg/dL). In contrast to IGIV administered every 3 to 4 weeks, weekly subcutaneous administration results in relatively stable steady-state serum IgG levels.^{13,14} After the subjects had reached steady-state with weekly administration of HIZENTRA, peak serum IgG levels were observed after a mean of 2.9 days (range: 0 to 7 days) in 18 subjects.

Table 8 summarizes PK parameters at steady state for pediatric subjects (age groups: 6 to <12 years and 12 to <16 years) and adult subjects (≥16 years) in the European HIZENTRA study following weekly treatment [see *Clinical Studies (14.2)*]. Pediatric PK parameters are similar to those of adult subjects; thus no pediatric specific dose requirements are needed for HIZENTRA dosing.

Table 8. Pediatric Pharmacokinetics Parameters of HIZENTRA, PI European Study

	Age Group			Total (n=23)
	6 to <12 years (n=9)	12 to <16 years (n=3)	16 to <65 years (n=11)	
Dose (mg/kg)				
Mean	120	115	117	118
Range	71-170	72-150	87-156	71-170
IgG trough levels (mg/dL)				
Mean	731	764	754	746
Range	531-915	615-957	505-898	505-957
AUC _{0-7d} (day x mg/dL)				
Mean	5230	5491	5452	5370
Range	3890-6950	4480-6750	3860-6810	3860-6950
CL (mL/day/kg)				
Mean	2.19	2.17	2.30	2.23
Range	1.57-3.05	1.38-3.34	1.82-3.01	1.38-3.34

AUC_{0-7d}, area under the curve for the 7-day dosing interval; CL, apparent clearance (CL/F) (F = bioavailability).

Pharmacokinetic Modeling and Simulation

Biweekly (Every 2 Weeks) or more Frequent Dosing

Pharmacokinetic characterization of biweekly or more frequent dosing of HIZENTRA was undertaken using population PK-based modeling and simulation. Serum IgG concentration data consisted of 3837 samples from 151 unique pediatric and adult subjects with PI from four clinical studies of IGIV (PRIVIGEN®) and/or HIZENTRA. Of the 151 subjects, 94 were adult subjects (63 from HIZENTRA clinical studies) and 57 were pediatric subjects (32 from HIZENTRA clinical studies). Compared with weekly administration, PK modeling and simulation predicted that administration of HIZENTRA on a biweekly basis at double the weekly dose results in comparable IgG exposure [equivalent AUCs, with a slightly higher IgG peak (C_{max}) and slightly lower trough (C_{min})]. In addition, PK modeling and simulation predicted that for the same total weekly dose, HIZENTRA infusions given 2, 3, 5, or 7 times per week (frequent dosing) produce IgG exposures comparable to weekly dosing [equivalent AUCs, with a slightly lower IgG peak (C_{max}) and slightly higher trough (C_{min})]. Frequent dosing reduces the peak-to-trough variation in HIZENTRA serum levels, thus resulting in more sustained IgG exposures. See Table 9 (columns for AUC, C_{max} and C_{min}).

Dose Adjustment Factor

Using data from four clinical studies, results of model-based simulations demonstrated that weekly or biweekly HIZENTRA dosing regimens with an IGIV:IGSC dose adjustment factor of 1:1.37 adequately maintain median $AUC_{0-28days}$ and C_{min} ratios at $\geq 90\%$ of values observed with 4-weekly IGIV dosing. See Table 9 (top two rows).

Prediction of Trough Levels Following Regimen Changes

PK modeling and simulation also predicted changes in trough levels after switching from (a) monthly IGIV to weekly or biweekly HIZENTRA dosing, (b) weekly to biweekly HIZENTRA dosing, or (c) weekly to more frequent dosing. Table 9 (last column) shows the predicted changes in steady-state IgG trough levels after switching between the various dosing regimens.

Table 9. Predicted Ratios* [Median (5th, 95th percentiles)] of AUC, C_{max} and C_{min} and Changes in IgG Trough Levels after Switching Between IgG Dosing Regimens for Primary Humoral Immune Deficiency

IgG Dosing Regimen Switch		AUC	C _{max}	C _{min}	Predicted Change in Trough [†]
From:	To:				
IGIV	Weekly HIZENTRA [‡]	0.97 (0.90, 1.04)	0.68 (0.60, 0.76)	1.16 (1.07, 1.26)	16% increase
IGIV	Biweekly HIZENTRA [§]	0.97 (0.91, 1.04)	0.71 (0.63, 0.78)	1.10 (1.02, 1.18)	10% increase
Weekly HIZENTRA	Biweekly HIZENTRA [§]	1.00 (0.98-1.03)	1.06 (1.02-1.09)	0.95 (0.92-0.98)	5% decrease
Weekly HIZENTRA	2 times per week HIZENTRA	1.01 (0.98-1.03)	0.99 (0.96-1.02)	1.03 (1.00-1.06)	3% increase
Weekly HIZENTRA	3 times per week HIZENTRA	1.01 (0.98-1.03)	0.99 (0.96-1.02)	1.04 (1.01-1.07)	4% increase
Weekly HIZENTRA	5 times per week HIZENTRA (daily for 5 days)	1.01 (0.98-1.03)	0.99 (0.97-1.01)	1.04 (1.01-1.06)	4% increase
Weekly HIZENTRA	Daily HIZENTRA (7 times per week)	1.00 (0.98-1.03)	0.98 (0.95-1.01)	1.04 (1.02-1.08)	4% increase

* Ratios are based on comparison of second regimen vs. first regimen.

[†] Approximate change in trough based on predicted median C_{min} ratio.

[‡] Weekly dose based on dose adjustment factor of 1.37 when switching from IGIV.

[§] Biweekly dose = 2x weekly dose, based on dose adjustment factor of 1.37 when switching from IGIV.

AUC, area under the curve, calculated as AUC_{0-28days} for the IGIV to HIZENTRA switches, AUC_{0-14days} for the weekly to biweekly HIZENTRA switch, and AUC_{0-7days} for weekly to more frequent HIZENTRA switches; C_{max}, maximum IgG concentration; C_{min}, minimum IgG concentration during a 28-day period (for the IGIV to HIZENTRA switches), a 14-day period (for the weekly to biweekly HIZENTRA switch), or a 7-day period (for the weekly to more frequent HIZENTRA switches).

PI Pediatric Pharmacokinetics

PK-based modeling and simulation results indicate that, similar to observations from the clinical study with weekly HIZENTRA dosing (Table 8), body weight-adjusted biweekly dosing accounted for age-related (>3 years) differences in clearance of HIZENTRA, thereby maintaining systemic IgG exposure (AUC values) in the therapeutic range.

Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

In the PATH study, subjects (n=172) achieved sustained trough levels over a period of 24 weeks when receiving weekly doses of 0.2 g/kg body weight and 0.4 g/kg body weight, respectively. The mean (SD) IgG trough concentration after 24 weeks of HIZENTRA treatment in the 0.2 g/kg body weight group was 15.3 (2.57) g/L and in the 0.4 g/kg body weight group was 20.8 (3.23) g/L.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No animal studies were conducted to evaluate the carcinogenic or mutagenic effects of HIZENTRA or its effects on fertility.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Long- and short-term memory loss was seen in juvenile rats in a study modeling hyperprolinemia. In this study, rats received daily subcutaneous injections with L-proline from day 6 to day 28 of life.¹⁵ The daily amounts of L-proline used in this study were more than 60 times higher than the L-proline dose that would result from the administration of 400 mg/kg body weight of HIZENTRA once weekly. In unpublished studies using the same animal model (i.e., rats) dosed with the same amount of L-proline with a dosing interval relevant to IGSC treatment (i.e., on 5 consecutive days on days 9 to 13, or once weekly on days 9, 16, and 23), no effects on learning and memory were observed. The clinical relevance of these studies is not known.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Primary Immunodeficiency (PI)

U.S. Study

A prospective, open-label, multicenter, single-arm, clinical study conducted in the U.S. evaluated the efficacy, tolerability, and safety of HIZENTRA in 49 adult and pediatric subjects with PI. Subjects previously receiving monthly treatment with IGIV were switched to weekly subcutaneous administration of HIZENTRA for 15 months. Following a 3-month wash-in/wash-out period, subjects received a dose adjustment to achieve an equivalent AUC to their previous IGIV dose [see *Clinical Pharmacology (12.3)*] and continued treatment for a 12-month efficacy period. The efficacy analyses included 38 subjects in the modified intention-to-treat (MITT) population. The MITT population consisted of subjects who completed the wash-in/wash-out period and received at least one infusion of HIZENTRA during the efficacy period.

Although 5% of the administered doses could not be verified, the weekly median doses of HIZENTRA ranged from 72 to 379 mg/kg body weight during the efficacy period. The mean dose was 213.2 mg/kg, which was 149% of the previous IGIV dose.

In the study, the number of infusion sites per infusion ranged from 1 to 12. In 73% of infusions, the number of infusion sites was 4 or fewer. Up to 4 simultaneous infusion sites were permitted using 2 pumps; however, more than 4 sites could be used consecutively during one infusion. The infusion flow rate did not exceed 50 mL per hour for all infusion sites combined. During the efficacy period, the median duration of a weekly infusion ranged from 1.6 to 2.0 hours.

The study evaluated the annual rate of serious bacterial infections (SBIs), defined as bacterial pneumonia, bacteremia/septicemia, osteomyelitis/septic arthritis, bacterial meningitis, and visceral abscess. The study also evaluated the annual rate of any infections, the use of antibiotics for infection (prophylaxis or treatment), the days out of work/school/kindergarten/day care or unable to perform normal activities due to infections, hospitalizations due to infections, and serum IgG trough levels.

Table 10 summarizes the efficacy results for subjects in the efficacy period (MITT population) of the study. No subjects experienced an SBI in this study.

Table 10. Summary of Efficacy Results (MITT Population)

Number of subjects (efficacy period)	38
Total number of subject days	12,697
Infections	
Annual rate of SBIs*	0 SBIs per subject year [†]
Annual rate of any infections	2.76 infections/subject year [‡]
Antibiotic use for infection (prophylaxis or treatment)	
Number of subjects (%)	27 (71.1)
Annual rate	48.5 days/subject year
Total number of subject days	12,605
Days out of work/school/kindergarten/day care or unable to perform normal activities due to infections	
Number of days (%)	71 (0.56)
Annual rate	2.06 days/subject year
Hospitalizations due to infections	
Number of days (%)	7 (0.06) [§]
Annual rate	0.2 days/subject year

* Defined as bacterial pneumonia, bacteremia/septicemia, osteomyelitis/septic arthritis, bacterial meningitis, and visceral abscess.

[†] Upper 99% confidence limit: 0.132.

[‡] 95% confidence limits: 2.235; 3.370.

[§] Based on 1 subject.

The mean IgG trough levels increased by 24.2%, from 1009 mg/dL prior to the study to 1253 mg/dL during the efficacy period.

European Study

In a prospective, open-label, multicenter, single-arm, clinical study conducted in Europe, 51 adult and pediatric subjects with PI switched from monthly IGIV (31 subjects) or weekly IGSC (20 subjects) to weekly treatment with HIZENTRA. For the 46 subjects in the efficacy analysis, the weekly mean dose in the efficacy period was 120.1 mg/kg (range 59 to 243 mg/kg), which was 104% of the previous weekly equivalent IGIV or weekly IGSC dose.

None of the subjects had an SBI during the efficacy period, resulting in an annualized rate of 0 (upper one-sided 99% confidence limit of 0.192) SBIs per subject. The annualized rate of any infections was 5.18 infections per subject for the efficacy period.

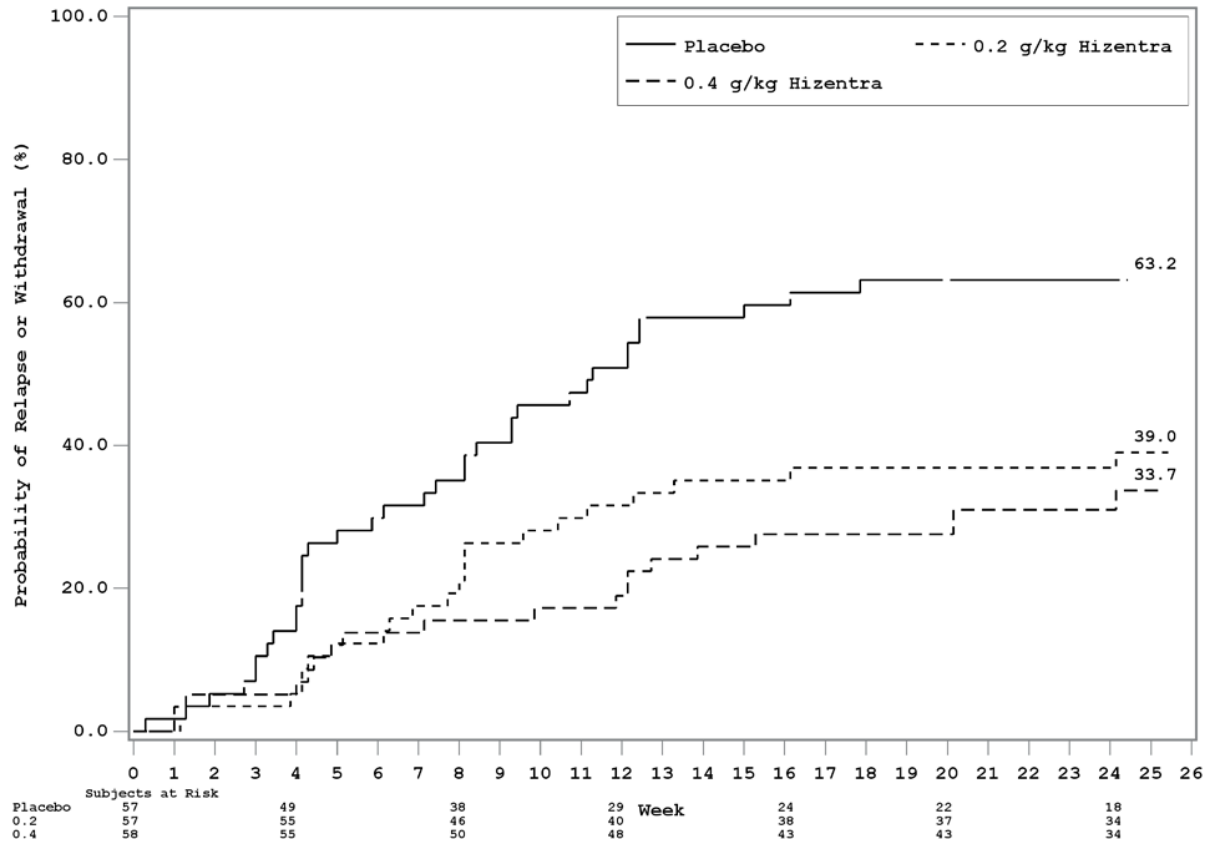
14.2 Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group phase 3 study evaluated the efficacy, safety, and tolerability of 2 different weekly doses of HIZENTRA (0.4 g/kg body weight and 0.2 g/kg body weight) versus placebo in 172 adult subjects with CIDP and previously treated with IGIV (PATH study). The mean treatment duration was 129 days in the 0.4 g/kg HIZENTRA group and 118.9 days in the 0.2 g/kg HIZENTRA group (treatment duration up to 166 and 167 days in each group, respectively). Subjects generally used 4 infusion sites in parallel (maximum: 8 sites in parallel). Subjects infused an average of 20 mL per infusion site (maximum: 50 mL/site) with an infusion rate of 20 mL/h (maximum: 50 mL/h) and volumes up to 140 mL per infusion session. The infusion time was approximately 1 hour.

The main endpoint was the percentage of subjects who had a CIDP relapse or were withdrawn for any other reason during the SC Treatment Period. CIDP relapse was defined as a ≥ 1 point increase in adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment [INCAT] score compared with baseline. Both HIZENTRA doses demonstrated superiority over placebo for the main endpoint (32.8% for 0.4 g/kg HIZENTRA and 38.6% for 0.2 g/kg HIZENTRA compared with 63.2% for placebo, $p < 0.001$ or $p = 0.007$, respectively), with no statistically significant difference between the doses. When only considering relapse, the CIDP relapse rates were 19.0% for 0.4 g/kg HIZENTRA and 33.3% for 0.2 g/kg HIZENTRA compared with 56.1% for placebo ($p < 0.001$ or $p = 0.012$, respectively), with no statistically significant difference between the doses. Eighty one percent (81%) and 67% of HIZENTRA-treated subjects remained relapse-free (0.4 g/kg body weight and 0.2 g/kg body weight, respectively); 44% of placebo subjects remained relapse-free for up to 24 weeks.

A Kaplan-Meier Plot of time to CIDP relapse or withdrawal for any other reason is shown in Figure 1.

Figure 1. Kaplan-Meier Plot Time to CIDP Relapse or Withdrawal for Any Other Reason



Subjects in both HIZENTRA dose groups remained relatively stable while subjects in the placebo group deteriorated in mean INCAT score, mean grip strength, mean Medical Research Council sum score, and mean Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) centile score.

15 REFERENCES

1. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994;44:223-226.
2. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* 1986;2:217-218.
3. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol* 2000;65:30-34.
4. Gabor EP. Meningitis and skin reaction after intravenous immune globulin therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:1130.
5. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Trans Med Rev* 2003;17:241-251.

6. 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;8:1788-1793.
7. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tutschka PJ. Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. *Transfusion* 1986;26:410-412.
8. Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM, Jones M, Elrington G, Newsom-Davis J. Hemolysis after high-dose intravenous Ig. *Blood* 1993;15:3789.
9. Wilson JR, Bhoopalam N, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997;20:1142-1145.
10. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, Lorber M, Gershon H. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. *J Autoimmun* 1999;13:129-135.
11. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion* 2001;41:264-268.
12. Stucki M, Boschetti N, Schäfer W, et al. Investigations of prion and virus safety of a new liquid IVIG product. *Biologicals* 2008;36:239-247.
13. Smith GN, Griffiths B, Mollison D, Mollison PL. Uptake of IgG after intramuscular and subcutaneous injection. *Lancet* 1972;1:1208-1212.
14. Waniewski I, Gardulf A, Hammarström L. Bioavailability of γ -globulin after subcutaneous infusions in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1994;14:90-97.
15. Bavaresco CS, Streck EL, Netto CA, et al. Chronic hyperprolinemia provokes a memory deficit in the Morris Water Maze Task. *Metabolic Brain Disease* 2005;20:73-80.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

HIZENTRA is supplied in a single-use, tamper-evident vial containing 0.2 grams of protein per mL of preservative-free liquid. The HIZENTRA packaging components are not made with natural rubber latex.

Each product presentation includes a package insert and the following components:

Presentation	Carton NDC Number	Components
5 mL	44206-451-01	Vial containing 1 gram of protein (NDC 44206-451-90)
10 mL	44206-452-02	Vial containing 2 grams of protein (NDC 44206-452-91)
20 mL	44206-454-04	Vial containing 4 grams of protein (NDC 44206-454-92)
50 mL	44206-455-10	Vial containing 10 grams of protein (NDC 44206-455-93)

Storage and Handling

- Keep HIZENTRA in its original carton to protect it from light.
- Each vial label contains a peel-off strip with the vial size and product lot number for use in recording doses in a patient treatment record.
- When stored at room temperature (up to 25°C [77°F]), HIZENTRA is stable for up to 30 months, as indicated by the expiration date printed on the outer carton and vial label.
- Do not shake.
- Do not freeze. Do not use product that has been frozen.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Inform patients to immediately report the following signs and symptoms to their healthcare provider:

- Hypersensitivity reactions to HIZENTRA (including hives, generalized urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension, and anaphylaxis) [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- Pain and/or swelling of an arm or leg with warmth over the affected area, discoloration of an arm or leg, unexplained shortness of breath, chest pain or discomfort that worsens on deep breathing, unexplained rapid pulse, or numbness or weakness on one side of the body [*see Warnings and Precautions (5.2)*].
- Severe headache, neck stiffness, drowsiness, fever, sensitivity to light, painful eye movements, nausea, and vomiting [*see Warnings and Precautions (5.3)*].
- Decreased urine output, sudden weight gain, fluid retention/edema, and/or shortness of breath [*see Warnings and Precautions (5.4)*].
- Fatigue, increased heart rate, yellowing of the skin or eyes, and dark-colored urine [*see Warnings and Precautions (5.5)*].
- Severe breathing problems, lightheadedness, drops in blood pressure, and fever [*see Warnings and Precautions (5.6)*].

Inform patients that because HIZENTRA is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent and, theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent [*see Warnings and Precautions (5.7) and Description (11)*].

Inform patients that HIZENTRA may interfere with the response to live virus vaccines (e.g., measles, mumps, rubella, and varicella) and to notify their immunizing physician of recent therapy with HIZENTRA [*see Drug Interactions (7)*].

Home Treatment with Subcutaneous Administration

- If self-administration is deemed to be appropriate, ensure that the patient receives clear instructions and training on subcutaneous administration in the home or other appropriate setting and has demonstrated the ability to independently administer subcutaneous infusions.
- Ensure the patient understands the importance of adhering to their prescribed administration schedule to maintain appropriate steady IgG levels.
- Instruct patients to scan the vial if recording the infusion electronically and keep a diary/log book that includes information about each infusion such as, the time, date, dose, lot number(s) and any reactions.
- Inform the patient that mild to moderate local infusion-site reactions (e.g., swelling and redness) are a common side effect of subcutaneous therapy, but to contact their healthcare professional if a local reaction increases in severity or persists for more than a few days.
- Inform patients of the importance of having an infusion needle long enough to reach the subcutaneous tissue and of changing the actual site of infusion with each infusion. Explain that HIZENTRA is for subcutaneous infusion only.
- Inform patients to consider adjusting the infusion-site location, volume per site, and rate of infusion based on how infusions are tolerated.
- Inform patient to interrupt or terminate the HIZENTRA infusion if a hypersensitivity reaction occurs.
- Inform PI patients that they should be tested regularly to make sure they have the correct levels of HIZENTRA (IgG) in their blood. These tests may result in adjustments to the HIZENTRA dose.

HIZENTRA
(hi-ZEN-tra)
Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Liquid

Information for Patients

This patient package insert summarizes important information about HIZENTRA. Please read it carefully before using this medicine. This information does not take the place of talking with your healthcare professional, and it does not include all of the important information about HIZENTRA. If you have any questions after reading this, ask your healthcare professional.

What is the most important information I should know about HIZENTRA?

HIZENTRA is supposed to be infused under your skin only. DO NOT inject HIZENTRA into a blood vessel (vein or artery).

What is HIZENTRA?

HIZENTRA is a prescription medicine used to treat primary immune deficiency (PI) and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). HIZENTRA is made from human blood. HIZENTRA contains antibodies called immunoglobulin G (IgG). People with PI get a lot of infections, and IgG fights germs (bacteria and viruses). People with CIDP have a form of autoimmune disease where it is believed the body's defenses attack the nerves and cause muscle weakness and numbness mainly in the legs and arms. IgG is believed to help protect the nerve from being attacked.

Who should NOT take HIZENTRA?

Do not take HIZENTRA if you have too much proline in your blood (called "hyperprolinemia") or if you have had reactions to polysorbate 80.

Tell your doctor if you have had a serious reaction to other immune globulin medicines or if you have been told that you also have a deficiency of the immunoglobulin called IgA.

Tell your doctor if you have a history of heart or blood vessel disease or blood clots, have thick blood, or have been immobile for some time. These things may increase your risk of having a blood clot after using HIZENTRA. Also tell your doctor what drugs you are using, as some drugs, such as those that contain the hormone estrogen (for example, birth control pills), may increase your risk of developing a blood clot.

How should I take HIZENTRA?

You will take HIZENTRA through an infusion, only under your skin. You will place up to 8 needles into different areas of your body each time you use HIZENTRA. The needles are attached to a pump with an infusion tube. For PI, you can have infusions as often as every day up to every two (2) weeks. For CIDP, infusions are given once weekly (in 1 or 2 sessions conducted on 1 day or 2 consecutive days). For weekly infusions, it can take about 1 to 2 hours to complete an infusion; however, this time may be shorter or longer depending on the dose and frequency your doctor has prescribed for you.

Instructions for using HIZENTRA are at the end of this patient package insert (see “How do I use HIZENTRA?”). Do not use HIZENTRA by yourself until you have been taught how by your doctor or healthcare professional.

What should I avoid while taking HIZENTRA?

Vaccines may not work well for you while you are taking HIZENTRA. Tell your doctor or healthcare professional that you are taking HIZENTRA before you get a vaccine.

Tell your doctor or healthcare professional if you are pregnant or plan to become pregnant, or if you are nursing.

What are possible side effects of HIZENTRA?

The most common side effects with HIZENTRA are:

- Redness, swelling, itching, and/or bruising at the infusion site
- Headache/migraine
- Nausea and/or vomiting
- Pain (including pain in the chest, back, joints, arms, legs)
- Fatigue
- Diarrhea
- Stomach ache/bloating
- Cough, cold or flu symptoms
- Rash (including hives)
- Itching
- Fever and/or chills
- Shortness of breath
- Dizziness
- Fall
- Runny or stuffy nose

Tell your doctor right away or go to the emergency room if you have hives, trouble breathing, wheezing, dizziness, or fainting. These could be signs of a bad allergic reaction.

Tell your doctor right away if you have any of the following symptoms. They could be signs of a serious problem.

- Reduced urination, sudden weight gain, or swelling in your legs. These could be signs of a kidney problem.
- Pain and/or swelling of an arm or leg with warmth over the affected area, discoloration of an arm or leg, unexplained shortness of breath, chest pain or discomfort that worsens on deep breathing, unexplained rapid pulse, or numbness or weakness on one side of the body. These could be signs of a blood clot.
- Bad headache with nausea, vomiting, stiff neck, fever, and sensitivity to light. These could be signs of a brain swelling called meningitis.

- Brown or red urine, fast heart rate, yellow skin or eyes. These could be signs of a blood problem.
- Chest pains or trouble breathing.
- Fever over 100°F. This could be a sign of an infection.

Tell your doctor about any side effects that concern you. You can ask your doctor to give you more information that is available to healthcare professionals.

How do I use HIZENTRA?

Infuse HIZENTRA only after you have been trained by your doctor or healthcare professional. Below are step-by-step instructions to help you remember how to use HIZENTRA. Ask your doctor or healthcare professional about any instructions you do not understand.

Instructions for use

HIZENTRA comes in single-use vials.

Keep HIZENTRA in the storage box at room temperature.

Step 1: Assemble supplies

Gather the HIZENTRA vial(s), the following disposable supplies (not provided with HIZENTRA), and other items (infusion pump, sharps or other container, treatment diary or log book):

- Infusion administration tubing
- Needle or catheter sets (for subcutaneous infusion)
- Y-site connectors (if needed)
- Alcohol wipes
- Antiseptic skin preps
- Syringes
- Transfer device or needle(s)
- Gauze and tape, or transparent dressing
- Gloves (if recommended by your doctor)

Step 2: Clean surface

Thoroughly clean a table or other flat surface using one of the alcohol wipes.

Step 3: Wash hands

- Thoroughly wash and dry your hands (Figure 1).
- If you have been told to wear gloves when preparing your infusion, put the gloves on.

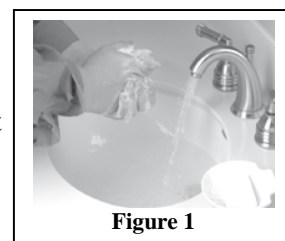
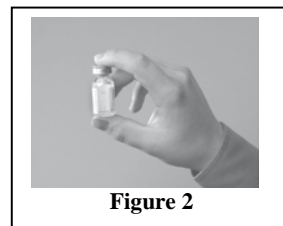


Figure 1

Step 4: Check vials

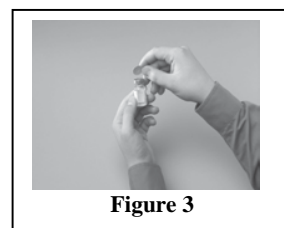
Carefully look at the liquid in each vial of HIZENTRA (Figure 2). HIZENTRA is a pale yellow to light brown solution. Check for particles or color changes. **Do not use the vial if:**

- The liquid looks cloudy, contains particles, or has changed color.
- The protective cap is missing.
- The expiration date on the label has passed.

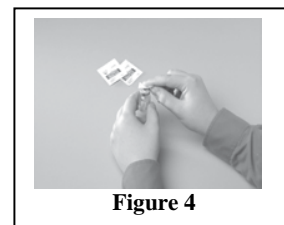


Step 5: Transfer HIZENTRA from vial(s) to syringe

- Take the protective cap off the vial (Figure 3).

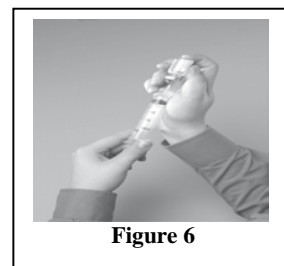
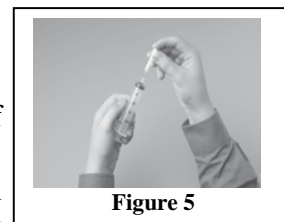


Clean the vial stopper with an alcohol wipe (Figure 4). Let the stopper dry.



- Attach a needle or transfer device to a syringe tip, using aseptic technique. If using a transfer device, follow the instructions provided by the device manufacturer. If using a needle and a syringe to transfer HIZENTRA, follow the instructions below.

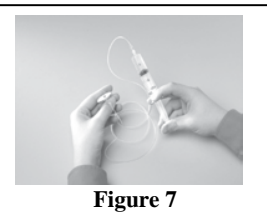
- Attach a sterile transfer needle to a sterile syringe (Figure 5).
- Pull out the plunger of the syringe to fill the syringe with air. Make sure the amount of air is the same as the amount of HIZENTRA you will transfer from the vial.
- Put the HIZENTRA vial on a flat surface. Keeping the vial upright, insert the transfer needle into the center of the rubber stopper.
- Check that the tip of the needle is not in the liquid. Then, push the plunger of the syringe down. This will inject the air from the syringe into the airspace of the vial.
- Leaving the needle in the stopper, carefully turn the vial upside down (Figure 6).
- Slowly pull back on the plunger of the syringe to fill the syringe with HIZENTRA.
- Take the filled syringe and needle out of the stopper. Take off the needle and throw it away in the sharps container.



When using multiple vials to achieve the desired dose, repeat this step.

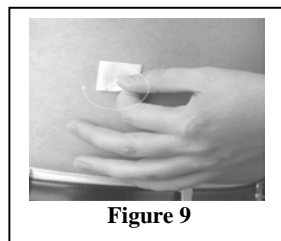
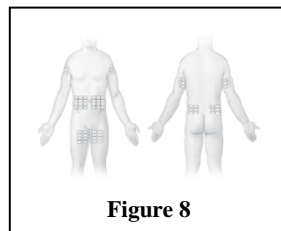
Step 6: Prepare infusion pump and tubing

Prepare the infusion pump (following the manufacturer's instructions) and prime (fill) the infusion tubing. To prime the tubing, connect the syringe filled with HIZENTRA to the infusion tubing and gently push on the syringe plunger to fill the tubing with HIZENTRA (Figure 7).



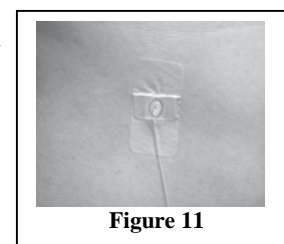
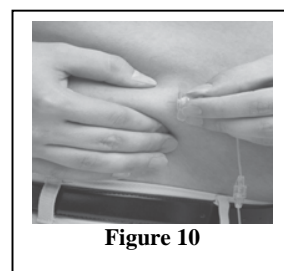
Step 7: Prepare infusion site(s)

- Select an area on your abdomen, thigh, upper arm, or side of upper leg/hip for the infusion (Figure 8).
- Use a different site from the last time you infused HIZENTRA. New sites should be at least 1 inch from a previous site.
- Never infuse into areas where the skin is tender, bruised, red, or hard. Avoid infusing into scars or stretch marks.
- You can use up to 8 infusion sites at the same time. If you are using more than one infusion site, be sure the infusion sites are at least 2 inches apart. More than one infusion device can be used simultaneously.
- Clean the skin at each site with an antiseptic skin prep (Figure 9). Let the skin dry.



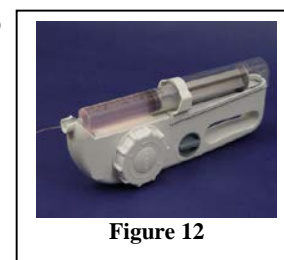
Step 8: Insert needle(s)

- With two fingers, pinch together the skin around the infusion site. Insert the needle under the skin (Figure 10).
- Put sterile gauze and tape or a transparent dressing over the infusion site (Figure 11). This will keep the needle from coming out.



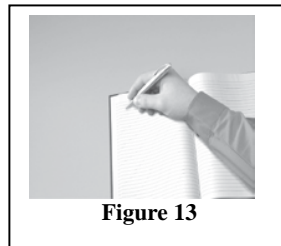
Step 9: Start infusion

Follow the manufacturer's instructions to turn on the infusion pump (Figure 12).



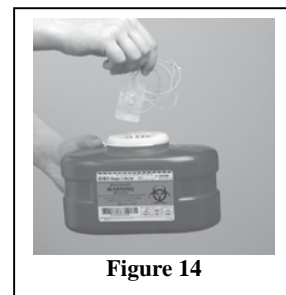
Step 10: Record treatment (Figure 13)

Peel off the removable part of the label of the HIZENTRA vial. Put this label in your treatment diary or log book with the date and time of the infusion. Also include the exact amount of HIZENTRA that you infused. Scan the vial if recording the infusion electronically.



Step 11: Clean up

- When all the HIZENTRA has been infused, turn off the pump.
- Take off the dressing and take the needle out of the infusion site. Disconnect the tubing from the pump.
- Throw away any HIZENTRA that is leftover in the single-use vial, along with the used disposable supplies, in the sharps or other container (Figure 14) as recommended by your healthcare professional.
- Clean and store the infusion pump, following the manufacturer's instructions.



Be sure to tell your doctor about any problems you have doing your infusions. Your doctor may ask to see your treatment diary or log book, so be sure to take it with you each time you visit the doctor's office.

Call your doctor for medical advice about side effects. You can also report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

Manufactured by:
CSL Behring AG
Bern, Switzerland
U.S. License No. 1766

Distributed by:
CSL Behring LLC
Kankakee, IL 60901 USA

添付文書の重要点（ハイライト）

これらの重要点（ハイライト）には、Hizentra の安全かつ有効な使用に必要な情報のすべては盛り込まれていない。Hizentra の添付文書全文を参照すること。

HIZENTRA 皮下注用人免疫グロブリン 20%液

初回米国承認：2010 年

警告：血栓症

枠組み警告の全文については詳細処方情報を参照のこと。

- **HIZENTRA** を含む免疫グロブリン製剤の投与後に血栓症が発現することがある。リスク因子には高齢、長期の不動、血液凝固亢進状態、静脈又は動脈血栓症の既往歴、エストロゲンの使用、血管カテーテル留置、過粘稠、及び心血管リスク因子等がある。
- 血栓症のリスクを有する患者では、**HIZENTRA** は可能な最低用量と注入速度で投与すること。患者には投与前に水分を十分に補給すること。過粘稠のリスクを有する患者では、血栓症の徴候及び症状について観察し、血液粘性を評価すること。

直近の主な変更箇所

効能・効果（1.2）

2018 年 3 月

用法・用量（2.2、2.3）

2018 年 3 月

効能・効果

HIZENTRA は、以下の疾患の治療のための皮下注用免疫グロブリン（ヒト）（IGSC）20%液である：

成人及び2歳以上の小児における原発性免疫不全（PI）患者（1.1）

成人慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）患者における維持療法（1.2）

用法・用量

皮下注用。

用量（2.2）

PI

HIZENTRA への切替え前に、患者の血清 IgG トラフ値を測定しそれ以降の用量を調節する。

- 週1回投与：最後の免疫グロブリン静脈注射（ヒト）（IGIV）投与の1週間後に **HIZENTRA** の投与を開始すること。

$$\text{初回の1週あたりの用量} = \frac{\text{以前のIGIV用量 (g)}}{\text{IGIVの投与間隔の週数}} \times 1.37$$

- 隔週投与(2週間ごと):最後のIGIV投与の1又は2週間後、又は、最後のHIZENTRA/IGSC1週1回投与の1週間後にHIZENTRAの投与を開始すること。算出した1週あたりの用量の2倍量を投与する。
- 頻回投与(週あたり2~7回):最後のIGIV投与又はIGSC投与の1週間後にHIZENTRAの投与を開始すること。算出した週間用量を望ましい週あたりの投与回数で割る。
- 臨床反応及び血清IgGトラフ値に基づき用量を調節する。

CIDP

- IGIV投与終了1週間後からHIZENTRAによる治療を開始すること。
- 推奨される皮下投与の用量は1週あたり0.2g/kg(1mL/kg)体重である。
 - 臨床試験においては、IGIVからHIZENTRAへ切り替え後、1週あたり0.4g/kg(2mL/kg)体重の用量も安全で、CIDP再発の抑制に有効であった。
- CIDPの症状が悪化した場合、HIZENTRAを中止し、CIDP治療に対して承認されているIGIVでの治療の再開を考慮すること。
 - IGIV治療期間中に改善及び安定化が認められれば、IGIVを中止し、1週あたり0.4g/kg体重でHIZENTRAの再開を考慮すること。
 - 1週あたり0.4g/kg体重の投与でCIDPの症状が悪化した場合、HIZENTRAを中止し、IGIVでの治療の再開を考慮すること。
- 患者の臨床反応を観察し、患者のニーズに基づき、治療期間を調節すること。

用法(2.3)

- PI: 毎日から最長2週間ごとまでの間隔で定期的に投与する。
- CIDP: 毎週投与する。
- 注入部位 - 注入部位は同時に8ヵ所まで、2インチ以上の間隔をとり投与する。

PIでの投与

注入パラメーター*	1回目の注入	2回目以降の注入
容量 (mL/注入部位)	≤ 15	≤ 25
速度 (mL/hr/注入部位)	≤ 15	≤ 25

*忍容性に応じて

CIDPでの投与

注入パラメーター*	1回目の注入	2回目以降の注入
容量 (mL/注入部位)	≤ 20	≤ 50
速度 (mL/hr/注入部位)	≤ 20	≤ 50

*忍容性に応じて

剤形・含量

皮下注用 0.2 g/mL (20%) タンパク質溶液 (3)

禁忌

- 人免疫グロブリン又はポリソルベート 80 等の HIZENTRA の添加物に対するアナフィラキシー反応又は重度の全身反応 (4)
- 高プロリン血症 I 型又は II 型 (HIZENTRA は安定剤として L-プロリンを含有する) (4)
- 抗 IgA 抗体を有し過敏症の既往歴のある IgA 欠損患者 (4)

警告及び使用上の注意

- 抗 IgA 抗体を有する IgA 欠損患者は重度の過敏症及びアナフィラキシー反応のリスクが高い (5.1)。
- HIZENTRA を含む免疫グロブリン製剤の投与後に血栓症が発現することがある (5.2)。
- IGIV 又は HIZENTRA を含む IGSC 療法において無菌性髄膜炎症候群が報告されている (5.3)。
- 急性腎不全のリスクがある患者では血中尿素窒素、血清クレアチニン、及び尿量を含む腎機能について観察すること (5.4)。
- 溶血の徴候及び症状について観察すること (5.5)。
- 肺の副作用 (輸血関連急性肺障害 [TRALI]) について観察すること (5.6)。
- HIZENTRA はヒト血液由来製品であり、感染因子を含む可能性がある。例：ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 因子、及び理論的には、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 因子 (5.7)。

副作用

最もよくみられた副作用 (被験者の 5%以上) は、局所注入部位反応、頭痛、下痢、疲労、背部痛、悪心、四肢痛、咳嗽、上気道感染、発疹、そう痒症、嘔吐、腹痛 (上部)、片頭痛、関節痛、疼痛、転倒及び上咽頭炎であった (6)。

副作用が疑われる事象 (SUSPECTED ADVERSE REACTIONS) の報告には CSL Behring Pharmacovigilance (1-866-915-6958) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) まで連絡すること。

薬物相互作用

抗体の受動伝達によりウイルス生ワクチンに対する反応を阻害し（7.1）、血清学的検査結果の誤解釈につながる（5.8, 7.2）可能性がある。

患者への情報提供については 17 及び FDA 承認の患者ラベルを参照。

改訂：2018年3月

詳細処方情報：目次*

警告：血栓症

- 1 効能・効果
- 1.1 原発性免疫不全 (PI)
- 1.2 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)
- 2 用法・用量
- 2.1 準備及び取扱い
- 2.2 用量
- 2.3 用法
- 3 剤形・含量
- 4 禁忌
- 5 警告及び使用上の注意
- 5.1 過敏症
- 5.2 血栓症
- 5.3 無菌性髄膜炎症候群 (AMS)
- 5.4 腎機能障害／腎不全
- 5.5 溶血
- 5.6 輸血関連急性肺障害 (TRALI)
- 5.7 伝染性感染因子
- 5.8 臨床検査
- 6 副作用
- 6.1 臨床試験成績
- 6.2 市販後成績
- 7 薬物相互作用
- 7.1 ウイルス生ワクチン
- 7.2 血清学的検査
- 8 特定の患者への投与
- 8.1 妊婦
- 8.2 授乳婦
- 8.4 小児への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 11 組成・性状
- 12 臨床薬理
- 12.1 作用機序

- 12.3 薬物動態
- 13 非臨床毒性
- 13.1 発がん性、変異原性、生殖能障害
- 13.2 動物毒性及び／又は動物薬理
- 14 臨床試験
- 14.1 原発性免疫不全 (PI)
- 14.2 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)
- 15 参考文献
- 16 提供形態／保存及び取扱い
- 17 患者への情報提供

* 詳細処方情報から除外した項目又は副項目は記載していない。

詳細処方情報

警告：血栓症

- **HIZENTRA** を含む免疫グロブリン製剤の投与後に血栓症が発現することがある¹⁻³。リスク因子には高齢、長期の不動、血液凝固亢進状態、静脈又は動脈血栓症の既往歴、エストロゲンの使用、血管カテーテル留置、過粘稠、及び心血管リスク因子等がある。血栓症は既知のリスク因子のない場合でも発現することがある（警告及び使用上の注意 (5.2) 及び患者への情報提供 [17] 参照）。
- 血栓症のリスクを有する患者では、**HIZENTRA** は可能な最低用量と注入速度で投与すること。患者には投与前に水分を十分に補給すること。過粘稠のリスクを有する患者では、血栓症の徴候及び症状について観察し、血液粘性を評価すること（警告及び使用上の注意 [5.2] 参照）。

1 効能・効果

HIZENTRA は、以下の疾患治療のための皮下注用免疫グロブリン（ヒト）（IGSC）20%液である。

1.1 原発性免疫不全（PI）

HIZENTRA は、成人及び2歳以上の小児における原発性液性免疫不全（PI）の補充療法に適応される。これは先天性無 γ グロブリン血症、分類不能型免疫不全症、X連鎖型無 γ グロブリン血症、ウイスコット・オルドリック症候群、及び重症複合免疫不全症候群における液性免疫不全を含むが、これらに限られない。

1.2 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）

HIZENTRA は、成人慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）患者の治療における維持療法としての神経筋障害の再発抑制に適応される。

使用制限：

CIDP の HIZENTRA の維持療法は6ヵ月間体系的に検討され、継続試験としてさらに12ヵ月間検討された。これらの期間を超える維持療法は、患者の反応と治療の継続のニーズに基づき、個別に調節すること [用法・用量 (2) を参照]。

2 用法・用量

皮下注用。

2.1 準備及び取扱い

HIZENTRA は透明で淡黄色から淡褐色の溶液である。溶液が混濁している又は微粒子を含んでいる場合は使用しないこと。

- 溶液及び容器が許す限りは常に、投与前に微粒子や変色について HIZENTRA の各バイアルを視認すること。
- 冷凍しないこと。凍結した溶液は使用しないこと。
- バイアルのラベルの使用期限を確認すること。使用期限を過ぎた製品を使用しないこと。
- HIZENTRA と他の製品を混合しないこと。
- バイアルを振らないこと。
- 本剤の準備及び投与は無菌状態で行うこと。
- HIZENTRA バイアルは単回投与用である。使用済みの投与関連物及び残りの未使用の製品は、各投与の終了後直ちに現地の要件に従い廃棄すること。

2.2 用量

原発性免疫不全 (PI)

- HIZENTRA は毎日から 2 週間ごと (隔週) までの間隔で定期的に投与することができる。
- 用量は患者の HIZENTRA 療法への臨床反応及び血清免疫グロブリン (IgG) のトラフ値に基づき個別に設定すること。
- HIZENTRA の投与を開始する前に：
 - 患者は 3 ヶ月以上にわたり定期的に静注用免疫グロブリン (ヒト) (IGIV) 治療を受けていることを確認すること。
 - その後の用量調節のため、患者の血清 IgG トラフ値を測定すること (以下の用量調節参照)。

IGIV から HIZENTRA へ切り替える患者への投与量

- IGIV の月間用量を各週で同等の用量になるように週 1 回の用量を換算し、用量調節因子を用いて増量し HIZENTRA の初回の 1 週あたりの用量を確立する。目標は以前の IGIV 療法に劣らない全身の血清 IgG 曝露 (血中濃度-時間曲線下面積 [AUC]) を得ることである。
- HIZENTRA の初回の 1 週あたりの用量を算出するため、以前の IGIV 療法の IGIV 用量 (g) を IGIV の投与間隔の週数 (例: 3 又は 4) で割る。次にこれに用量調節因子の 1.37 をかける (臨床薬理 [12.3、表 7] 参照)。

$$\text{HIZENTRA の初回の用量} = \frac{\text{以前のIGIV用量 (g)}}{\text{IGIVの投与間隔の週数}} \times 1.37$$

- HIZENTRA の用量 (g) をミリリットル (mL) に換算するため、算出した用量 (g) を 5 倍する。
- 1 週間の用量が維持されることを前提に、毎日から隔週までの投与間隔を使用することができ、以前の IGIV 投与又は HIZENTRA 週 1 回投与と同等の全身の血清 IgG 曝露となるようにする（臨床薬理 [12.3] 参照）。
- 隔週投与の場合、算出した HIZENTRA の用量を 2 倍する。
- 頻回投与（週あたり 2～7 回）の場合、算出した週間用量を週あたりの投与回数で割る（例：週あたり 3 回投与の場合、週間用量を 3 で割る）。

IGSC から HIZENTRA へ切り替える患者への投与量

- 以前の IGSC の週間用量を維持すること。
- 隔週投与の場合、以前の週間用量を 2 倍する。
- 頻回投与（週あたり 2～7 回）の場合、以前の週間用量を望ましい週あたりの投与回数で割る（例：週あたり 3 回投与の場合、週間用量を 3 で割る）。

以下のように HIZENTRA 投与を開始する：

- 週間又は頻回投与の場合、HIZENTRA の投与は、患者が最後の IGIV 投与又は IGSC 投与を受けた 1 週間後に開始すること。
- 隔週投与の場合、HIZENTRA の投与は、最後の IGIV 投与を受けた 1 又は 2 週間後、又は、最後の IGSC 週 1 回投与を受けた 1 週間後に開始すること。

用量調節

投与頻度に関係なく、期待する臨床反応及び血清 IgG トラフ値を得るために用量を調節する必要があることがある。

用量調節を考慮すべきかどうかを決定するため、HIZENTRA に切り替えてから 2～3 ヶ月後に患者の血清 IgG トラフ値を測定する。

週 1 回投与： IGIV から HIZENTRA 週 1 回投与に切り替える場合、目標とする血清 IgG トラフ値は、以前の IGIV 療法の最後のトラフ値よりも約 16% 高い濃度である（臨床薬理 [12.3] 参照）。

隔週投与： IGIV から HIZENTRA 隔週投与に切り替える場合、目標とする血清 IgG トラフ値は、以前の IGIV 療法の最後のトラフ値よりも約 10% 高い濃度である。週 1 回投与から隔週投与に切り替える場合、目標とする血清 IgG トラフ値は、以前の週 1 回投与の最後のトラフ値よりも約 5% 低い濃度である（臨床薬理 [12.3] 参照）。

頻回投与：週1回投与から頻回投与に切り替える場合、目標とする血清IgGトラフ値は、以前の週1回投与の最後のトラフ値よりも約3~4%高い濃度である（臨床薬理 [12.3] 参照）。

週間又は隔週投与の場合、血清トラフ値に基づき用量を調節するため、IGIVから切り替え後又はIGSCの直近の用量調節2~3ヵ月後に得られる患者のIgGトラフ値と目標IgGトラフ値の差（mg/dL）を算出する。次にこの差を表1（列1）中に探して、HIZENTRAの投与頻度（週1回又は隔週）及び患者の体重に基づき対応する調節量（mL）を用量に増加（又は減少）する。頻回投与の場合、表1からの週間増量分を週換算用量に加え、次にこれを投与日数で割る。

用量調節においては患者の臨床反応を第一に考慮する。患者の臨床反応（感染の頻度及び重症度）に基づき追加の用量増加を行うことがある。

表1：目標血清IgGトラフ値との差(±mg/dL)に基づくHIZENTRAの用量[†]の増加分の調節(mL)^{*}

目標血清IgGトラフ値との差 (±mg/dL)	投与頻度	体重で調節した用量増加分(mL) [*]				
		体重グループ				
		>10~≤30 kg	>30~≤50 kg	>50~≤70 kg	>70~≤90 kg	>90 kg
50	週1回 [‡]	該当なし	2.5	5	5	10
	隔週	5	5	10	10	20
100	週1回 [‡]	2.5	5	10	10	15
	隔週	5	10	20	20	30
200	週1回 [‡]	5	10	15	20	30
	隔週	10	20	30	40	60

*血清IgGトラフ値とHIZENTRAの用量増加分（1週間に1mg/kg）との間の薬物動態モデルで推測した関係の勾配に基づいた用量増加分の調節

[†]隔週、週1回、又は頻回投与を含む。

[‡]頻回投与の用量増加分を決定するため、1週間の増量分を週換算用量に加え、次にこれを投与日数で割る。

例えば、体重70kgの患者の実際のIgGトラフ値が900mg/dLで目標トラフ値が1000mg/dLのとき、その差は100mg/dLになる。よってHIZENTRAの1週あたりの用量は10mLの増加となる。隔週投与の場合、隔週用量は20mLの増加となる。週2回投与の場合、用量は5mLの増加となる。

患者の臨床反応を観察し、必要に応じて用量調節を繰り返すこと。

他のIGSC製品からHIZENTRAに切り替える患者の投与要件：HIZENTRA投与を受ける患者が十分な臨床反応又は以前のIGSC療法と同等の血清IgGトラフ値を維持できない場合、医師が用量調節を望むことがある。そのような患者についても、期待するIGSCトラフ値がわかれば表1が用量調節のガイドとなる。

麻疹曝露

患者に麻疹曝露のおそれがある場合（米国内での流行又は国外の流行地域への旅行等）、HIZENTRA の1週あたりの用量として最低 0.2 g/kg 体重を連続する2週間にわたり投与すること。隔週投与の場合、1回の投与分として最低 400 mg/kg が推奨される。患者が麻疹に曝露した場合、曝露後できるだけ早くこの最低用量を投与すること。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）

- IGIV 投与終了1週間後から HIZENTRA による治療を開始すること。
- 推奨される皮下投与の用量は1週あたり 0.2 g/kg（1 mL/kg）体重であり、1日又は2日連日で1回又は2回に分けて投与すること。
 - 臨床試験においては、IGIV から HIZENTRA へ切り替え後、1週あたり 0.4 g/kg（2 mL/kg）体重の用量も安全で、CIDP 再発の抑制に有効であった。
- CIDP の症状が悪化した場合、HIZENTRA を中止し、CIDP 治療に対して承認されている IGIV での治療の再開を考慮すること。
 - IGIV 治療期間中に改善及び安定化が認められれば、IGIV を中止し、1週あたり HIZENTRA 0.4 g/kg 体重を1日又は2日連日にかけて2回投与での再開を考慮すること。
 - 1週あたり 0.4 g/kg 体重の投与で CIDP の症状が悪化した場合、HIZENTRA を中止し、CIDP 治療に対して承認されている IGIV での治療の再開を考慮すること。
- 患者の臨床反応を観察し、患者のニーズに基づき、治療期間を調節すること。

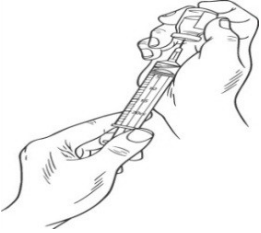
2.3 用法

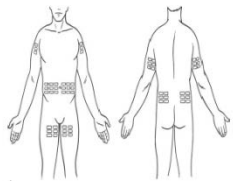
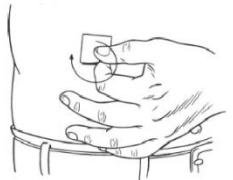
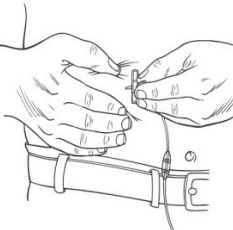
HIZENTRA は皮下注用である。

HIZENTRA は注入ポンプを使用した皮下注用である。HIZENTRA は腹部、大腿、上腕、及び/又は後腰部に注入する。

- 注入部位 - HIZENTRA の1回用量は複数の注入部位へ分割して投与できる。同時に8ヵ所まで投与でき、2つ以上の注入機器を同時に使用することができる。各注入部位は2インチ以上の間隔をあけること。投与ごとに注入部位を変更すること。
- 注入量（忍容性に応じて） - HIZENTRA の初回注入は各注入部位で PI 患者は 15 mL を、CIDP 患者は 20 mL を超えないこと。2回目以降の注入は各部位で PI 患者において 25 mL まで、CIDP 患者において 50 mL まで増量できる。
- 注入速度（忍容性に応じて） - HIZENTRA の初回注入で、推奨される流速は、PI 患者において 15 mL/時/部位まで、CIDP 患者において 20 mL/時/部位までである。2回目以降の注入では、PI 患者において 25 mL/時/部位まで、CIDP 患者において 50 mL/時/部位まで増加できる。

HIZENTRA の投与は以下の手順に従い無菌状態で行う。

1.	<p>必要なものをまとめる - 注入に必要な HIZENTRA バイアル、使い捨て用品 (HIZENTRA に付随して供給されない)、その他の用具 (注入ポンプ、針入れ又は他の容器、患者の投与日記 / 記録) をまとめる。</p>	
2.	<p>表面の洗浄 - アルコール洗浄綿を用いて平らな面を洗浄する。</p>	
3.	<p>手を洗う - 十分に手を洗い乾かす。代わりに HIZENTRA の準備及び投与の際に手袋を使用してもよい。</p>	
4.	<p>バイアルの確認 - HIZENTRA の各バイアルを注意深く確認する。溶液が混濁して見える、微粒子を含む、又は変色している場合、保護キャップがない場合、又はラベルの使用期限を過ぎている場合は使用しないこと。</p>	
5.	<p>HIZENTRA をバイアルからシリンジに移す</p> <ul style="list-style-type: none"> ● HIZENTRA のバイアルから保護キャップを取り除き、ゴム栓の中心部が現れるようにする。 ● ゴム栓をアルコール洗浄綿で洗浄し乾かす。 <ul style="list-style-type: none"> ● 注入機器を使用する場合、製造者から提供される説明書に従うこと。 ● HIZENTRA を注入するために針とシリンジを使用する場合、以下の指示に従うこと。 <ul style="list-style-type: none"> ● 無菌注入針を無菌シリンジに取り付ける。シリンジのプランジャーを引き、吸引する HIZENTRA と同量の空気をシリンジに取り込む。 ● 注入針をバイアルのストッパーの中心に刺し、泡立てないように、(液体中ではなく) バイアルの先端に空気を注入する。 ● 必要な量の HIZENTRA を取り込む。 <p>必要な用量を得るため複数のバイアルを使用する場合はこの手順を繰り返す。</p>	
6.	<p>注入ポンプとチューブの準備 - ポンプの準備は製造者の説明書に従い、必要に応じて皮下注セット及びチューブを使用する。チューブ内に空気が残らないようにチューブを HIZENTRA で満たすこと。</p>	

7.	<p>注入部位の準備</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 注入部位の数及び位置は総用量による。HIZENTRA は最大 8 ヶ所まで同時に投与できる。各注入部位は 2 インチ以上の間隔をあけること。 	
	<ul style="list-style-type: none"> ● 抗菌皮膚洗浄剤を用いて、各部位を中心から外に向けて円を描くように洗浄する。各部位が乾くのを待って次に進む。 	
8.	<p>針を刺す</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 2本の指で皮膚をつかみ、皮下組織に針を刺す。 ● 必要であれば、針を一定の位置に保つため無菌ガーゼとテープ又は透明の被覆を使用する。 	
9.	<p>注入開始 - 注入ポンプの始動は製造者の説明書に従うこと。</p>	
10.	<p>投与記録 - 使用した各バイアルからラベルのシールをはがし、患者の投与日記／記録に貼るか、電子的に記録する場合はバイアルをスキャンする。</p>	
11.	<p>洗浄 - 投与が完了したら、注入ポンプを止める。テープ又は覆いをはがし注入部位から針セットを抜く。チューブをポンプから外す。未使用の残りの製品及び使用済みの使い捨て用具は直ちに現地の要件に従いすべて廃棄する。製造者の説明書に従いポンプを掃除し片付ける。</p>	

自己投与の場合、自宅又は他の適切な状況下で皮下注入ができるように患者を指導しトレーニングを行うこと。

3 剤形・含量

HIZENTRA は皮下注用 0.2 g/mL (20%) タンパク質溶液である。

4 禁忌

以下の患者への HIZENTRA の投与は禁忌である：

- 人免疫グロブリン又はポリソルベート 80 等の HIZENTRA の添加物に対してアナフィラキシー反応又は重度の全身反応の既往歴のある患者。
- 高プロリン血症 I 型又は II 型患者 (HIZENTRA は安定剤として L-プロリンを含有するため) (組成・性状 [11] 参照)。

- 抗 IgA 抗体を有し過敏症の既往歴のある IgA 欠損症（組成・性状 [11] 参照）。

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症

人免疫グロブリン又はポリソルベート 80 等の HIZENTRA の成分に対して重度の過敏症反応が生じることがある。過敏症反応が発現した場合、HIZENTRA の注入を直ちに中止し、適切な治療を行うこと。

IgA 欠損者は IgA を含む血液成分を投与した後、抗 IgA 抗体を生じる又はアナフィラキシー反応（アナフィラキシー及びショックを含む）を生じる可能性がある。IgA に対する既知の抗体を有する患者は、HIZENTRA の投与で潜在的に重症の過敏症及びアナフィラキシー反応発現のリスクがより大きい可能性がある。HIZENTRA は 50 mcg/mL 以下の IgA を含有する（組成・性状 [11] 参照）。

5.2 血栓症

HIZENTRA を含む免疫グロブリン製剤の投与後に血栓症が発現することがある¹⁻³。リスク因子には高齢、長期の不動、血液凝固亢進状態、静脈又は動脈血栓症の既往歴、エストロゲンの使用、血管カテーテル留置、過粘稠、及び心血管リスク因子等がある。血栓症は既知のリスク因子のない場合でも発現することがある。

血栓症のリスクが潜在的に増加しているため、クリオグロブリン、空腹時高カイロミクロン血症／顕著に高いトリグリセリド、又は単クローン性免疫グロブリン血症を含む過粘稠のリスクを有する患者ではベースラインで血液の粘稠性の評価を考慮すること。血栓症のリスクを有する患者では、HIZENTRA は可能な最低用量と注入速度で投与すること。患者には投与前に水分を十分に補給すること。過粘稠のリスクを有する患者では、血栓症の徴候及び症状について観察し、血液粘性を評価すること（*枠組み警告、用法・用量 (2) 及び患者への情報提供 [17] 参照*）。

5.3 無菌性髄膜炎候群（AMS）

IGIV⁴ 又は HIZENTRA を含む IGSC の使用において AMS が報告されている。本症候群は通常免疫グロブリン投与後 2、3 時間から 2 日の間に発現する。AMS の特徴的な症状・徴候は重度の頭痛、項部硬直、傾眠状態、発熱、羞明、眼球運動痛、悪心、及び嘔吐である。髄液（CSF）検査では 1 mm³ に数千の髄液細胞増加がよくみられ、大部分は顆粒球系からであり、最大で数百 mg/dL の蛋白濃度上昇がみられる。AMS は高用量（ ≥ 2 g/kg）及び／又は高速での免疫グロブリン製品の投与に関連してより多く発現する可能性がある。

このような症状・徴候を示す患者では、髄膜炎の他の原因を除外するため、CFS 検査を含め詳細な神経学的検査を行うこと。免疫グロブリン療法を中止すると、AMS は後遺症を残さず数日で寛解する。

5.4 腎機能障害／腎不全

人免疫グロブリン製品、特にスクロース含有製品の使用において、急性腎機能障害／腎不全、急性腎尿細管壊死、近位尿細管性腎症、浸透圧性ネフローゼ、及び死亡が発現することがある⁵。HIZENTRA はスクロースを含有していない。HIZENTRA 投与前に患者の体液量が減少していないことを確認すること。

程度を問わず腎不全、糖尿病、65歳を超える年齢、体液量減少、敗血症、異常蛋白血症を有する患者、又は既知の腎毒性薬の投与を受けている患者を含む腎機能障害が発現するリスクがあると判断された患者の場合、腎機能を観察し、より低い用量で、より頻回の投与を考慮すること（用法・用量 [2] 参照）。

腎機能及び尿量の定期的な観察は急性腎不全を発現する潜在的リスクが高いと判断された患者で特に重要である⁶。HIZENTRA の初回投与前及びその後適切な間隔で、血中尿素窒素 (BUN) 及び血清クレアチニンを含む腎機能の評価を実施すること。腎機能が悪化した場合、HIZENTRA の投与中止を考慮すること。

5.5 溶血

HIZENTRA には溶血素として働く可能性のある血液型抗体が含まれることがあり、in vivo で赤血球 (RBC) のコーティングを誘発し直接抗グロブリン (クームス) 試験陽性及び溶血を引き起こすことがある⁷⁻⁹。免疫グロブリン投与後に RBC 捕捉により遅発性溶血性貧血が発現することがあり、血管内溶血と同様に急性溶血が報告されている¹⁰。

HIZENTRA の投与を受ける患者の溶血の臨床徴候・症状を観察すること。HIZENTRA の注入後溶血の徴候及び／又は症状がみられた場合は確認のため適切な臨床検査を実施すること。

5.6 輸血関連急性肺障害 (TRALI)

人免疫グロブリン製剤を投与した患者に非心原性肺水腫が発現する可能性がある¹¹。TRALI の特徴は重度の呼吸窮迫、肺水腫、低酸素血症、左心室機能正常、及び発熱である。通常は輸血後 1～6 時間以内に発現する。TRALI 患者は十分な換気補助と酸素療法により管理することができる。

HIZENTRA の投与を受ける患者の肺の副作用を観察すること。TRALI が疑われる場合は、製品中及び患者の血清中の抗好中球抗体の存在について適切な検査を行うこと。

5.7 伝染性感染因子

HIZENTRA はヒト血液より製造されるため、感染因子伝播（例：ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD)、及び理論的には、クロイツフェルト・ヤコブ病 [CJD] 因子) の危険を伴う。このことは、未知又は顕現性ウイルス及び他の病原体にも適用される。

HIZENTRA の使用に伴ってウイルス疾患すなわち CJD に感染した症例はない。HIZENTRA に

より伝播された疑いがあると医師が判断した感染が生じた場合はすべて CLS Behring Pharmacovigilance (1-866-915-6958) に連絡すること。

5.8 臨床検査

免疫グロブリン製剤中のさまざまな受動伝達抗体が血清検査結果の誤解釈につながる可能性がある。

6 副作用

HIZENTRA の投与を受けた被験者の 5%以上に認められた最も頻度の高い副作用 (AR) は局所反応 (例: 注入部位の腫脹、発赤、熱感、疼痛、血腫及びそう痒感)、頭痛、下痢、疲労、背部痛、悪心、四肢痛、咳嗽、上気道感染、発疹、そう痒症、嘔吐、腹痛 (上部)、片頭痛、関節痛、疼痛、転倒及び上咽頭炎であった。

6.1 臨床試験成績

臨床試験は広範にばらつきのある条件下で実施されるため、ある製品の臨床試験でみられる副作用の発現率を他の製品の臨床試験でみられる発現率と直接比較することは不可能であり、臨床現場での発現率を反映したものではない可能性がある。

原発性免疫不全 (PI) の治療

米国 PI 臨床試験

HIZENTRA の安全性は、過去に 3~4 週間ごとに IGIV 投与を受けたことのある PI 患者を対象とした米国での 15 カ月 (3 カ月のウォッシュイン/ウォッシュアウト期間とその後 12 カ月の有効性評価期間) の臨床試験で評価された。安全性解析は 49 例の intention-to-treat (ITT) 集団で実施した。ITT 集団は HIZENTRA を 1 回以上投与したすべての被験者を対象とした (臨床試験 [14] 参照)。

被験者はウォッシュイン/ウォッシュアウト期間に中央用量 66~331 mg/kg 体重 (平均: 181.4 mg/kg)、有効性評価期間に中央用量 72~379 mg/kg (平均: 213.2 mg/kg) の HIZENTRA の週 1 回投与を受けた。49 例の被験者が延べ 2264 回の HIZENTRA の週 1 回投与を受けた。

投与中又は投与終了から 72 時間以内に最もよくみられた副作用 (AR) (2 例以上で発現) を表 2 にまとめる。局所反応は投与後 15~45 分に治験医師が評価し、投与後 24 時間に被験者が評価した。被験者の評価による AR はその後治験医師が評価した。局所反応が最も多くみられた AR で、注入部位反応 (例: 注入部位の腫脹、発赤、熱感、疼痛及びそう痒感) が局所反応の 98%を占めた。

表 2：被験者に発現した副作用(AR)* (2例以上) 及び
投与に対する発現率 (ITT 集団)、米国 PI 臨床試験

AR (2例以上)	投与中又は投与終了から 72 時間以内に発現した副作用*	
	被験者数 (%) (n=49)	AR 数 (比†) (n=2264 回投与)
局所反応‡	49 (100)	1322 (0.584)
その他の AR：		
頭痛	12 (24.5)	32 (0.014)
下痢	5 (10.2)	6 (0.003)
疲労	4 (8.2)	4 (0.002)
背部痛	4 (8.2)	5 (0.002)
悪心	4 (8.2)	4 (0.002)
四肢痛	4 (8.2)	6 (0.003)
咳嗽	4 (8.2)	4 (0.002)
嘔吐	3 (6.1)	3 (0.001)
上腹部痛	3 (6.1)	3 (0.001)
片頭痛	3 (6.1)	4 (0.002)
疼痛	3 (6.1)	4 (0.002)
関節痛	2 (4.1)	3 (0.001)
挫傷	2 (4.1)	3 (0.001)
発疹	2 (4.1)	3 (0.001)
蕁麻疹	2 (4.1)	2 (<0.001)

*感染を除く。

†投与に対する発現比。

‡注入部位反応の他に、注入部位の内出血、痂皮、疼痛、刺激感、嚢胞、湿疹、及び結節を含む。

局所反応を含めた場合の AR を発現した投与と全投与の比は 1303 対 2264 (57.6%) であった。
局所反応を除いた場合の比は 56 対 2264 (2.5%) であった。

予定された定期来院 (4 週間ごと) での 683 回の注入において、投与後 15~45 分の治験医師の評価に基づく注入部位反応を表 3 にまとめる。

表 3：投与による注入部位反応の治験医師評価*、米国 PI 臨床試験

注入部位反応	反応の発現数† (発現率‡) (n=683 回投与§)
浮腫/硬結	467 (0.68)
紅斑	346 (0.51)
局所熱感	108 (0.16)
局所疼痛	88 (0.13)
そう痒	64 (0.09)

* 予定された定期来院 (4 週間ごと) での投与後 15~45 分

† 注入部位が複数の場合は全注入部位を評価し、最も反応の大きかった部位のみを記録

‡ 1 回の投与での注入部位反応の発現率

§ 予定された定期来院での投与回数

ほとんどの局所反応は軽度 (日常活動を妨げない [93.4%]) 又は中等度 (日常活動を若干妨げ、必要な介入があった可能性がある[6.3%]) であった。

治験中に死亡又は重篤な AR の発現はなかった。2 例が AR のため治験を中止した。1 例は 3 週目の投与 1 日後に重度の注入部位反応を発現し、もう 1 例は中等度の筋炎を発現した。

欧州 PI 臨床試験

欧州で実施された臨床試験で、過去に3~4週間ごとのIGIV投与又は毎週1回のIGSC投与を受けたことのあるPI患者51例を対象とした10ヵ月(3ヵ月のウォッシュイン/ウォッシュアウト期間とその後7ヵ月の有効性評価期間)の臨床試験でHIZENTRAの安全性が評価された。

被験者はウォッシュイン/ウォッシュアウト期間に中央用量59~267 mg/kg 体重(平均:118.8 mg/kg)、有効性評価期間に中央用量59~243 mg/kg (平均:120.1 mg/kg) のHIZENTRAの週1回投与を受けた。51例の被験者が延べ1831回のHIZENTRAの週1回投与を受けた。

投与中又は投与終了から72時間以内に最もよくみられた副作用(AR)(2例以上で発現)を表4にまとめる。局所反応は投与後24~72時間に被験者が評価した。被験者の評価によるARはその後治験医師が評価した。

表4: 被験者に発現した副作用(AR)* (2例以上) 及び投与に対する発現率、

欧州 PI 臨床試験

AR (2例以上)	投与中又は投与終了から72時間以内に発現した副作用*	
	被験者数 (%) (n=51)	AR数 (比†) (n=1831回投与)
局所反応‡	24 (47.1)	105 (0.057)
その他のAR:		
頭痛	9 (17.6)	20 (0.011)
発疹	4 (7.8)	4 (0.002)
そう痒症	4 (7.8)	13 (0.007)
疲労	3 (5.9)	5 (0.003)
上腹部痛	2 (3.9)	3 (0.002)
関節痛	2 (3.9)	2 (0.001)
紅斑	2 (3.9)	4 (0.002)
腹部不快感	2 (3.9)	3 (0.002)
背部痛	2 (3.9)	2 (0.001)
血腫	2 (3.9)	3 (0.002)
過敏症	2 (3.9)	4 (0.002)

* 感染を除く。

† 投与に対するARの発現率比。

‡ 注入に伴う反応; 注入部位腫瘍; 注入/注射部位紅斑、血腫、硬結、炎症、浮腫、疼痛、そう痒感、発疹、反応、腫脹; 注入部位血管外漏出、結節; 穿刺部位反応を含む。

局所反応を報告する被験者の割合は時間とともに減少し、初回投与後の約20%から試験終了時には5%未満に減少した。

3例が軽度から中等度のARのため治験を中止した。1例目は注入部位疼痛及び注入部位そう痒感を発現、2例目は注入部位反応、疲労及び冷感を発現、3例目は注入部位反応及び過敏症を発現した。

隔週（2週間ごと）投与又は頻回（週あたり2～7回）投与

これらの代替 HIZENTRA 投与レジメンを用いて実施した臨床試験はないため、これらのレジメンに利用可能な AR に関するデータはない。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の治療

プラセボに対する HIZENTRA の2つの用量（0.2 g/kg 体重又は0.4 g/kg 体重）の安全性は、IGIV の前治療ありの CIDP 被験者を対象として、24 週間の皮下（SC）投与期間の臨床試験で検討された（臨床試験 [14.2] 参照）。1日又は2日連日で2回に分けて毎週投与された。安全性解析対象集団には172例の被験者が含まれた。

HIZENTRA で治療された被験者の5%以上の被験者に発現し、プラセボより高頻度に発現した最も頻度の高い副作用を表5に示す。全体の副作用発現率は HIZENTRA 0.2 g/kg 体重及び0.4 g/kg 体重投与群（それぞれ50.9%及び46.6%）と同様であり、プラセボ群（33.3%）より高かった。最も頻度高い副作用は局所注入部位反応であった。0.4 g/kg 体重の投与を受けた被験者における局所反応の頻度は、0.2 g/kg 体重の投与を受けた被験者よりも高かった（それぞれ29.3%及び19.3%）。HIZENTRA の曝露期間の平均が0.2 g/kg 体重投与群（119日）と比べて0.4 g/kg 体重投与群（129日）で長かったことについて補正した場合、曝露量補正後の被験者ごとの局所反応の発現率は0.2 g/kg 体重投与群より0.4 g/kg 体重投与群で高いままであった。すべての局所反応は軽度（日常活動を妨げない [94.5%]）か中等度（日常活動を若干妨げ、必要な介入があった可能性がある [5.5%]）のいずれかであり、その頻度は時間の経過とともに減少傾向であった。局所反応によって中止した被験者はいなかった。

1例の重篤な副作用（アレルギー性皮膚炎）は HIZENTRA 0.2 g/kg 体重投与群で報告され、その副作用は SC Week 9 で発現し、15日間継続した。1例の被験者は非重篤な副作用（疲労）により治験を中止した。

表5：CIDP 皮下投与期間：HIZENTRA で治療された被験者の5%以上の被験者に発現し、
プラセボを投与された被験者より高頻度に発現した副作用

	プラセボ		HIZENTRA 0.2 g/kg		HIZENTRA 0.4 g/kg	
	被験者数 (%) n=57	件数 (発現率/注入) n=1514*	被験者数 (%) n=57	件数 (発現率/注入) n=2007*	被験者数 (%) n=58	件数 (発現率/注入) n=2218*
局所反応†	4 (7.0)	7 (0.005)	11 (19.3)	54 (0.027)	17 (29.3)	49 (0.022)
頭痛	2 (3.5)	2 (0.001)	4 (7.0)	5 (0.002)	4 (6.9)	4 (0.002)
上咽頭炎	1 (1.8)	1 (<0.001)	4 (7.0)	6 (0.003)	2 (3.4)	2 (<0.001)
疲労	1 (1.8)	1 (<0.001)	5 (8.8)	5 (0.002)	0	0
上気道感染	2 (3.5)	2 (0.001)	3 (5.3)	3 (0.001)	2 (3.4)	2 (<0.001)
転倒	0	0	3 (5.3)	8 (0.004)	1 (1.7)	1 (<0.001)
背部痛	1 (1.8)	1 (<0.001)	3 (5.3)	4 (0.002)	1 (1.7)	1 (<0.001)
関節痛	1 (1.8)	1 (<0.001)	3 (5.3)	4 (0.002)	1 (1.7)	1 (<0.001)
四肢痛	0	0	1 (1.8)	1 (<0.001)	3 (5.2)	3 (0.001)

* 注入回数

† 注入部位紅斑、注入部位腫脹、注入部位疼痛、注入部位硬結、注入部位熱感、注入部位血腫及び注入部位そう痒感を含む。

高血圧は、HIZENTRA 0.2 g/kg 群で 2 例 (3.5%)、0.4 g/kg 群で 2 例 (3.4%) に認められ、プラセボ群では認められなかった。無作為化され 24 週の皮下投与期間に HIZENTRA が投与された被験者 (N=115) に対して、全身性の副作用は、13 週の IGIV 再安定化期間で 0.098 (956 回の注入) であったのに対し、HIZENTRA の IGSC 投与期間中では 0.027 (4225 回の注入) であった。HIZENTRA の注入当たりの全身性の副作用発現率は、IGIV の全身性の副作用発現率より 3.6 倍低かった。

無作為化され 24 週の皮下投与期間に HIZENTRA が投与された被験者 (N=115) に対して、曝露補正を行った全身性の副作用の発現率は、13 週の IGIV 再安定化期間で 1 週あたり 0.075 であったのに対し、HIZENTRA の IGSC 投与期間中では 1 週あたり 0.052 であった。曝露補正した HIZENTRA の全身性の副作用発現頻度は、IGIV の全身性の副作用発現頻度より 31% 低かったが、IGIV 投与期間中プラセボ投与を受ける並行群がなかったため、この差異の解釈には注意を要する。

6.2 市販後成績

副作用の市販後報告は母集団の規模が不明な自発報告であるため、これらの副作用について信頼できる推定発現頻度を得ること、又は製品曝露との因果関係を確認することは必ずしも可能ではない。

HIZENTRA

市販後の HIZENTRA の使用において以下の副作用が確認されている。この一覧には HIZENTRA の臨床試験で既に報告されている副作用は含まれない (副作用 [6.1] 参照)。

- 注入反応：アレルギー性アナフィラキシー反応 (顔面又は舌の腫脹、及び咽頭浮腫等)、発熱、悪寒、浮動性めまい、高血圧/血圧変動、倦怠感、頻脈、潮紅
- 心血管系：胸部不快感 (胸痛を含む)
- 呼吸器：呼吸困難
- 神経：振戦、灼熱感
- 一般・全身障害および投与部位の状態：注入部位潰瘍、注入部位壊死

市販後の免疫グロブリン製剤の使用において以下の副作用が報告されている⁵。

- 注入反応：喘鳴、悪寒、筋肉痛
- 腎：浸透圧性腎症

- 呼吸器：無呼吸、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、チアノーゼ、低酸素血症、肺水腫、気管支痙攣
- 心血管系：心停止、血管虚脱、低血圧
- 神経：昏睡、意識消失、発作、無菌性髄膜炎症候群
- 外皮：スティーブンス・ジョンソン症候群、表皮融解、多形紅斑、皮膚炎（例：水疱性皮膚炎）
- 血液：汎血球減少症、白血球減少症、溶血、直接抗グロブリン（クームス）検査陽性
- 胃腸：肝機能障害

副作用が疑われる事象（SUSPECTED ADVERSE REACTIONS）の報告には CSL Behring Pharmacovigilance（1-866-915-6958）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）まで連絡すること。

7 薬物相互作用

7.1 ウイルス生ワクチン

免疫グロブリン投与に伴う抗体の受動伝達により、麻疹、ムンプス、風疹、及び水痘等のウイルス生ワクチンに対する反応を阻害する可能性がある（患者への情報提供 [17] 参照）。

7.2 血清学的検査

免疫グロブリン製剤中のさまざまな受動伝達抗体が血清検査結果の誤解釈につながる可能性がある。

8 特定の患者への投与

8.1 妊婦

リスクの概要

薬物関連リスクの有無を示すことができるヒトデータは存在しない。HIZENTRA の動物生殖試験は実施していない。HIZENTRA の妊婦への投与が胎児に致命的な悪影響を及ぼすかどうか、また HIZENTRA が生殖能に影響を及ぼすかどうかはわかっていない。免疫グロブリンは、妊娠 30 週以降に次第に母体循環中から胎盤を通過する。妊婦に対しては明らかに必要とされる場合のみ HIZENTRA を投与すること。米国の一般集団では、臨床的に認識された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクはそれぞれ 2～4% 及び 15～20% である。

8.2 授乳婦

リスクの概要

薬物関連リスクの有無を示すことができるヒトデータは存在しない。母親が HIZENTRA を臨床的に必要とすること及び HIZENTRA 又は母親の基礎疾患による悪影響が授乳を受けた乳児に及ぶ可能性があることに加え、授乳による発育及び健康へのベネフィットを考慮すること。

8.4 小児への投与

原発性免疫不全の治療

臨床試験（週1回投与）

週1回投与の HIZENTRA の安全性及び有効性は2～16歳の小児において確立されている。HIZENTRA は10例のPI患者（小児3例、青年7例）において米国で実施された試験（臨床試験 [14] 参照）、及び23例のPI患者（小児18例、青年5例）において欧州で実施された試験で評価された。成人被験者と比較して薬物動態、安全性、及び有効性プロファイルに差異は認められなかった。期待する血清 IgG 濃度を得るために必要とされる小児に特定の投与要件はない。

薬物動態学的モデリング及びシミュレーション（隔週投与又は頻回投与）

母集団 PK ベースのモデリング及びシミュレーションから開発された隔週（2週間ごと）又は頻回（週あたり2～7回）投与レジメンには、57例の小児被験者が含まれた（HIZENTRA 臨床試験からは32例）（臨床薬理 [12.3] 参照）。HIZENTRA の投与量は体重で調節する。これらのレジメンでは小児向けの用量要件は不要である。

2歳未満の小児における HIZENTRA の安全性及び有効性は確立されていない。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の治療

18歳未満の CIDP 患者における HIZENTRA の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

原発性免疫不全の治療

HIZENTRA の米国臨床試験の被験者49例中、6例が65歳以上であった。これらの被験者と18～65歳未満の被験者とで全般的な安全性又は有効性に差異は認められなかった。HIZENTRA の欧州臨床試験に65歳以上の被験者は含まれなかった。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の治療

国際共同治験（HIZENTRA 対プラセボ）の皮下投与期間において評価された172例の被験者のうち50例の被験者は>65歳であった（HIZENTRA：34例及びプラセボ：16例）。これらの被験者と18～65歳の被験者とで全般的な安全性又は有効性に差異は認められなかった。

11 組成・性状

免疫グロブリン（ヒト）HIZENTRA 20%皮下注用液剤は、即時使用可能な（ready-to-use）皮下投与用ヒト多価免疫グロブリン G（IgG）の無菌性 20%（0.2 g/mL）蛋白の液剤である。

HIZENTRA はヒト血漿の大規模プールから冷アルコール分画、オクタン酸分画、及び陰イオン交換クロマトグラフィーにより製造する。IgG 蛋白は加熱又は化学修飾若しくは酵素修飾の対象ではない。IgG 分子の Fc 及び Fab 機能は維持される。Fab 機能は抗原結合能を有し、Fc 機能は補体活性及び Fc 受容体介在白血球活性を有する（結合 IgG で決定される）。

HIZENTRA の純度は 98%以上で pH は 4.6～5.2 である。本剤は約 250 mmol/L（210～290 mmol/L）の L-プロリン（非必須アミノ酸）を安定剤として、8～30 mg/L のポリソルベート 80、及び微量のナトリウムを含有する。HIZENTRA は 50 mcg/mL 以下の IgA を含有し、HIZENTRA は炭水化物安定剤（例：スクロース、マルトース）及び保存剤を含まない。

HIZENTRA の製造に使用される血漿ユニットは B 型肝炎表面抗原及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1/2 及び C 型肝炎ウイルス（HCV）について FDA 認可の血清学的検査を受け、HBV、HCV、及び HIV-1 について FDA 認可の核酸検査（NAT）を受ける。すべての血漿ユニットはこれらの検査で非反応性（陰性）であることが確認されている。さらに、血漿は NAT 法により B19 ウイルス（B19V）DNA について検査を受けている。ウイルススクリーニングを通過した血漿のみが製造に使用され、分画プール中の B19V の限界量は 1 mL 中 B19V DNA が 10^4 IU 以下に設定されている。

HIZENTRA の製造工程にはウイルス伝播のリスクを減少するための 3 つの段階が含まれる。その 2 つは専用のウイルス除去工程である。1 つはエンベロープウイルスを不活化するための pH 4 でのインキュベーション、もう 1 つは大きさによるろ過除去で、約 20 ナノメートル以上のエンベロープ及び非エンベロープウイルスが除去される。さらに深層ろ過工程がウイルス除去能に貢献している¹²。

これらの工程は一連の *in vitro* 試験でエンベロープ及び非エンベロープウイルスの不活化及び／又は除去能について個別にバリデーションされている。表 6 は HIZENTRA の製造中のウイルスクリアランスについての表であり、平均 \log_{10} 減少因子で示している（LRF）。

表 6 : HIZENTRA のウイルス不活化／除去*

	HIV-1	PRV	BVDV	WNV	EMCV	MVM
ウイルス特性						
ゲノム	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	DNA
エンベロープ	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
大きさ (nm)	80~100	120~200	50~70	50~70	25~30	18~24
製造工程	平均 LRF					
pH4 インキュベーション	≥5.4	≥5.9	4.6	≥7.8	nt	nt
深層ろ過	≥5.3	≥6.3	2.1	3.0	4.2	2.3
ウイルスろ過	≥5.3	≥5.5	≥5.1	≥5.9	≥5.4	≥5.5
全体での除去 (Log₁₀ ユニット)	≥16.0	≥17.7	≥11.8	≥16.7	≥9.6	≥7.8

HIV-1、ヒト免疫不全ウイルス 1 型、HIV-1 及び HIV-2 のモデル；PRV、偽性狂犬病ウイルス、非特定の大型エンベロープ DNA ウイルスモデル（例：ヘルペスウイルス）；BVDV、ウシウイルス性下痢ウイルス、C 型肝炎ウイルスのモデル；WNV、ウエストナイルウイルス；EMCV、脳心筋炎ウイルス、A 型肝炎ウイルスのモデル；MVM マウスの微小ウイルス、微小な高抵抗性非エンベロープ DNA ウイルスのモデル（例：パルボウイルス）；LRF、log₁₀ 減少因子

nt、検査なし；na、該当せず

* ヒトパルボウイルス B19 のウイルスクリアランスを pH4 インキュベーション工程で実験的に調査した。得られた推定 LRF は 5.3 以上であった。

CJD 及びその変異型 (vCJD) のモデルと考えられる、伝染性ウシ海綿状脳症 (TSE) の実験的感染因子についても製造工程の感染性減少能を調査した¹²。製造工程のいくつかで実験的 TSE モデル因子の感染性の減少が認められた。TSE 減少工程にはオクタン酸分画 (6.4 log₁₀ 以上)、深層ろ過 (2.6 log₁₀)、及びウイルスろ過 (5.8 log₁₀ 以上) が含まれる。これらの研究は出発物質に低感染能の vCJD/CJD 因子が存在した場合、それが除去されることを合理的に保証するものであった。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

HIZENTRA は広範な細菌及びウイルス病原体に対する広範なオプソニン化及び中和 IgG 抗体である。作用機序は完全には解明されていないが、免疫調節作用が関与している可能性がある。

12.3 薬物動態

原発性免疫不全の治療

臨床試験

HIZENTRA の薬物動態は 15 ヶ月の有効性及び安全性の試験に参加した PI 患者 (成人患者 14 例、6 歳以上 12 歳未満の小児患者 1 例、及び 12 歳以上 16 歳未満の青年患者 3 例) の PK サブスタディで評価された (臨床試験 [14] 参照)。PK 試験の被験者はすべて過去に免疫グロブリン (ヒト) PRIVIGEN®10% 静注用液剤の投与を受け、HIZENTRA の週 1 回皮下投与に切り替えた患者であった。3 ヶ月のウォッシュイン／ウォッシュアウト期間の後、用量は以前の IGIV 療

法に劣らない全身の血清 IgG 曝露（血中濃度-時間曲線下面積 [AUC]）を得ることを目的として個別に調節した。HIZENTRA 及び IGIV 投与後のサブスタディに参加した被験者の PK パラメーターを表 7 に示す。

表 7：HIZENTRA 及び IGIV の薬物動態パラメーター、米国 PI 臨床試験

	HIZENTRA	IGIV* (PRIVIGEN®)
被験者数	18	18
用量* (mg/kg)		
平均	228	152
範囲	141~381	86~254
IgG 最高濃度 (mg/dL)		
平均	1616	2564
範囲	1090~2825	2046~3456
IgG トラフ値 (mg/dL)		
平均	1448	1127
範囲	952~2623	702~1810
AUC [†] (day x mg/dL)		
平均	10560	10320
範囲	7210-18670	8051-15530
CL [‡] (mL/day/kg)		
平均	2.2	1.3 [§]
範囲	1.2~3.7	0.9~2.1

AUC、血中濃度-時間曲線下面積；CL、クリアランス

*IGIV は週 1 回用量に換算

[†]7 日間に平均化

[‡]HIZENTRA の見かけのクリアランス (CL/F) (F=バイオアベイラビリティ)

[§]PI 患者 25 例を対象とした PRIVIGEN の米国臨床試験に基づく

ウォッシュイン／ウォッシュアウト期間を終了した 19 例のうち、HIZENTRA の平均用量調節は、以前の IGIV の週換算用量の 153%（範囲：126%~187%）であった。この個別に調節した用量で 12 週間 HIZENTRA を投与した後、最終定常状態 AUC を 19 例中 18 例の被験者で決定した。週 1 回用量に標準化した HIZENTRA と IGIV 療法の定常状態 AUC の幾何平均比は、この 18 例において 1.002（範囲：0.77~1.20）、90%信頼限界 0.951~1.055 であった。

HIZENTRA の最高血清濃度は IGIV のそれよりも低く（1616 vs 2564 mg/dL）、トラフ値は全体的に高かった（1448 vs 1127 mg/dL）。3~4 週間ごとに投与する IGIV に対して、週 1 回の皮下投与が比較的安定した定常状態血清 IgG 濃度につながる^{13,14}。被験者が HIZENTRA の週 1 回投与で安定状態に達した後、18 例について最高血清 IgG 濃度は平均 2.9 日後（範囲：0~7 日）に測定された。

HIZENTRA を週 1 回投与する欧州臨床試験の小児被験者（年齢グループ：6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 16 歳未満）及び成人被験者（16 歳以上）における定常状態での PK パラメーターを表 8 にまとめる（臨床試験 [14.2] 参照）。

小児被験者の PK パラメーターの結果は、成人被験者のそれとほぼ同じである。そのため、HIZENTRA を投与する際に、小児向けの用量要件は不要である。

表 8 : 小児被験者の HIZENTRA の薬物動態パラメーター、欧州 PI 臨床試験

	年齢グループ			合計 (n=23)
	6歳以上12歳未満 (n=9)	12歳以上16歳未満 (n=3)	16歳以上65歳未満 (n=11)	
用量 (mg/kg)				
平均	120	115	117	118
範囲	71~170	72~150	87~156	71~170
IgG トラフ値 (mg/dL)				
平均	731	764	754	746
範囲	531~915	615~957	505~898	505~957
AUC _{0-7d} (day x mg/dL)				
平均	5230	5491	5452	5370
範囲	3890~6950	4480~6750	3860~6810	3860~6950
CL (mL/day/kg)				
平均	2.19	2.17	2.30	2.23
範囲	1.57~3.05	1.38~3.34	1.82~3.01	1.38~3.34

AUC_{0-7d}、7日間の投与間隔の血中濃度-時間曲線下面積；CL、見かけのクリアランス (CL/F) (F=バイオアベイラビリティ)

薬物動態学的モデリング及びシミュレーション

隔週 (2週間ごと) 投与又は頻回投与

母集団 PK ベースのモデリング及びシミュレーションを用いて、HIZENTRA の隔週投与又は頻回投与の薬物動態学的特性を検討した。血清 IgG 濃度データは、IGIV (PRIVIGEN[®]) 及び/又は HIZENTRA の臨床試験 4 試験の小児及び成人の PI 患者 151 例から得られた 3837 検体から構成された。151 例のうち、94 例が成人被験者 (HIZENTRA 臨床試験からは 63 例)、57 例が小児被験者 (HIZENTRA 臨床試験からは 32 例) であった。PK モデリング及びシミュレーションの結果、週 1 回投与に比べ、HIZENTRA を週間用量の 2 倍の用量で隔週投与すると、同等の IgG 曝露量が得られると推定された (AUC は同等で、IgG ピーク値 [C_{max}] はわずかに高く、トラフ値 [C_{min}] はわずかに低い)。また、PK モデリング及びシミュレーションの結果、1 週あたりの投与量が同じであれば、HIZENTRA を週あたり 2、3、5、又は 7 回 (頻回投与) 投与しても、週 1 回投与とほぼ同じ IgG 曝露量が得られると推定された (AUC は同等で、IgG ピーク値 [C_{max}] はわずかに低く、トラフ値 [C_{min}] はわずかに高い)。頻回投与により、血清 HIZENTRA 濃度のピーク値からトラフ値までの変動が小さくなり、その結果、IgG 曝露量はより長く維持される。表 9 (AUC、C_{max}、及び C_{min} の欄) を参照のこと。

用量調節因子

4 つの臨床試験から得られたデータを用いた、モデルベースのシミュレーションの結果から、用量調節因子として 1 : 1.37 の IGIV : IGSC を用いた週間又は隔週 HIZENTRA 投与レジメンに

より、4週に1回のIGIV投与で観察された数値の90%以上でAUC_{0-28days}及びC_{min}の比の中央値が十分に維持されることが示された。表9（上2つの列）を参照のこと。

レジメン変更後のトラフ値の推定

PKモデリング及びシミュレーションの結果、(a)月1回のIGIVから週1回又は隔週でのHIZENTRA投与へ、(b)週1回から隔週でのHIZENTRA投与へ、又は(c)週1回から頻回投与へ切替え後にトラフ値が変化することが推定された。様々な投与レジメン間での切替え後の定常状態でのIgGトラフ値の推定変化量を表9（最後の欄）にまとめる。

表9：原発性体液性免疫不全に対するAUC、C_{max}、及びC_{min}の推定比*（中央値 [5及び95パーセンタイル]）及びIgG投与レジメン間での切替え後のIgGトラフ値の変化量

IgG投与レジメンの切替え		AUC	C _{max}	C _{min}	トラフ値の推定変化量 [†]
切替え前：	切替え後：				
IGIV	週1回 HIZENTRA [‡]	0.97 (0.90, 1.04)	0.68 (0.60, 0.76)	1.16 (1.07, 1.26)	16%増加
IGIV	隔週 HIZENTRA [§]	0.97 (0.91, 1.04)	0.71 (0.63, 0.78)	1.10 (1.02, 1.18)	10%増加
週1回 HIZENTRA	隔週 HIZENTRA [§]	1.00 (0.98~1.03)	1.06 (1.02~1.09)	0.95 (0.92~0.98)	5%増加
週1回 HIZENTRA	週2回 HIZENTRA	1.01 (0.98~1.03)	0.99 (0.96~1.02)	1.03 (1.00~1.06)	3%増加
週1回 HIZENTRA	週3回 HIZENTRA	1.01 (0.98~1.03)	0.99 (0.96~1.02)	1.04 (1.01~1.07)	4%増加
週1回 HIZENTRA	週5回 HIZENTRA (1日1回5日間)	1.01 (0.98~1.03)	0.99 (0.97~1.01)	1.04 (1.01~1.06)	4%増加
週1回 HIZENTRA	1日1回 HIZENTRA (週あたり7回)	1.00 (0.98~1.03)	0.98 (0.95~1.01)	1.04 (1.02~1.08)	4%増加

* 比は切替え前のレジメンに対する切替え後のレジメンの比較に基づく。

† 推定C_{min}比の中央値に基づいたトラフ値のおおよそその変化量

‡ IGIVから切り替えた場合の用量調節因子1.37に基づいた週間用量

§隔週用量=週間用量の2倍、IGIVから切り替えた場合の用量調節因子1.37に基づく

AUC、AUC_{0-28days} (IGIVからHIZENTRAに切替え)、AUC_{0-14days} (週間から隔週HIZENTRAに切替え)、及びAUC_{0-7days} (週間から頻回HIZENTRAに切替え)として算出される血中濃度-時間曲線下面積；C_{max}、最高IgG濃度；C_{min}、28日間 (IGIVからHIZENTRAに切替え)、14日間 (週間から隔週HIZENTRAに切替え)、又は7日間 (週間から頻回HIZENTRAに切替え)中の最低IgG濃度

小児PIにおける薬物動態

PKベースのモデリング及びシミュレーションの結果、週1回のHIZENTRA投与を用いた臨床試験の結果と同様、体重で調節した隔週投与からは、HIZENTRAのクリアランスにおける年齢(3歳を超える)に関連する差異(表8)が説明され、その結果、全身のIgG曝露量(AUC値)が治療域で維持されることが示されている。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の治療

PATH 試験では、被験者 (n=172) は、0.2 g/kg 体重及び 0.4 g/kg 体重をそれぞれ週 1 回 24 週間投与した間、持続したトラフ値が得られた。HIZENTRA を 0.2 g/kg 体重で 24 週間投与した後の IgG トラフ濃度の平均 (SD) は 15.3 (2.57) g/L であり、0.4 g/kg 体重では 20.8 (3.23) g/L であった。

13 非臨床毒性

13.1 発がん性、変異原性、生殖能障害

HIZENTRA の発がん性又は変異原性に対する影響又は生殖能障害に対する影響を動物実験で検討していない。

13.2 動物毒性及び／又は動物薬理

幼若ラットを使用した高プロリン血症モデル試験で、長期及び短期記憶喪失が認められた。本試験では、ラットに誕生後第 6 日から第 28 日まで 1 日 1 回 L-プロロリンの皮下注射を行った¹⁵。本試験で使用した L-プロロリンの 1 日用量は、HIZENTRA を 400 mg/kg 体重で週 1 回投与した場合の 60 倍以上の用量であった。同じ動物モデル (ラット) を用いて同用量の L-プロロリンを IGSC 療法と同じ間隔で投与した (第 9 日～第 13 日の 5 日連続、又は第 9、16、23 日の週 1 回) 未発表の試験で、学習及び記憶への影響は認められなかった。これらの試験の臨床的関連性は不明である。

14 臨床試験

14.1 原発性免疫不全 (PI)

米国臨床試験

米国で実施された前向き非盲検多施設共同単群臨床試験で、49 例の成人及び小児 PI 患者における HIZENTRA の有効性、忍容性及び安全性が評価された。過去に IGIV の月 1 回投与を受けた被験者が、HIZENTRA の週 1 回 15 ヶ月間の皮下投与に切り替えた。3 ヶ月のウォッシュイン／ウォッシュアウト期間の後、以前の IGIV 療法と同等の AUC を得ることを目的として被験者の用量を調節し (臨床薬理 [12.3] 参照)、12 ヶ月間の有効性評価期間中継続した。有効性解析は modified intention-to-treat (MITT) 集団の 38 例で実施した。MITT 集団はウォッシュイン／ウォッシュアウト期間を完了し有効性評価期間中に HIZENTRA の投与を 1 回以上受けた患者を対象とした。

投与の 5%については検証できなかったが、週 1 回 HIZENTRA 投与の有効性評価期間中の中央用量は 72～379 mg/kg 体重であった。平均用量は 213.2 mg/kg であり、これは以前の IGIV 用量の 149%であった。

本試験で、1回の注入部位は1～12カ所であった。投与の73%で注入部位は4カ所以下であった。同時注入は2つのポンプを使用して4カ所まで可能であるが、1回で4カ所以上の投与は連続投与で可能である。注入の流速は全注入部位をあわせて50 mL/時を超えなかった。有効性評価期間中、週1回投与時間の中央値は1.6～2.0時間であった。

本試験では、細菌性肺炎、菌血症／敗血症、骨髄炎／化膿性関節炎、細菌性髄膜炎、及び内臓膿瘍で定義される重症細菌感染（SBI）の年間発現率を評価した。また、すべての感染の年間発生率、感染による抗生物質の使用（予防又は治療）、感染による仕事／学校／幼稚園／デイケアの欠席又は通常の日常活動ができない日、感染による入院、及び血清IgGトラフ値についても評価した。

本試験の有効性評価期間の被験者（MITT 集団）の有効性成績を表10にまとめる。本試験でSBIを発現した被験者はいなかった。

表10：有効性成績の概要（MITT 集団）

被験者数（有効性評価期間）	38
全被験者日数	12,697
Infections 感染 SBIの年間発現率* すべての感染の年間発現率	被験者年で0 SBI [†] 2.76 感染／被験者年 [‡]
感染による抗生物質投与（予防又は治療） 被験者数（%） 年間発現率	27 (71.1) 48.5 日／被験者年
全被験者日数	12,605
感染による仕事／学校／幼稚園／デイケアの欠席又は通常の日常活動ができない日 日数（%） 年間発現率	71 (0.56) 2.06 日／被験者年
感染による入院 日数（%） 年間発現率	7 (0.06) [§] 0.2 日／被験者年

* 細菌性肺炎、菌血症／敗血症、骨髄炎／化膿性関節炎、細菌性髄膜炎、及び内臓膿瘍で定義される。

† 99%以上信頼限界：0.132

‡ 95%信頼限界：2.235; 3.370

§ 1例の発現に基づく。

有効性評価期間では平均IgGトラフ値が試験前の1009 mg/dLから24.2%上昇し1253 mg/dLであった。

欧州臨床試験

欧州で実施された前向き非盲検多施設共同単群臨床試験で、51例の成人及び小児PI患者が月1回のIGIV投与からHIZENTRAの週1回投与（31例）又は週1回のIGSC投与から週1回のHIZENTRA投与（20例）に移行した。有効性解析の対象となった46例において、有効性評

価期間の週 1 回の平均用量は 120.1 mg/kg（範囲：59～243 mg/kg）であり、これは以前の IGIV の週 1 回換算用量又は IGSC の週 1 回用量の 104%であった。

有効性評価期間中に SBI を発現した被験者はなく、年間発現率は被験者 1 例に対し 0 SBI（片側 99%以上信頼限界：0.192）となった。有効性評価期間中のすべての感染の年間発現率は被験者 1 例に対し 5.18 感染であった。

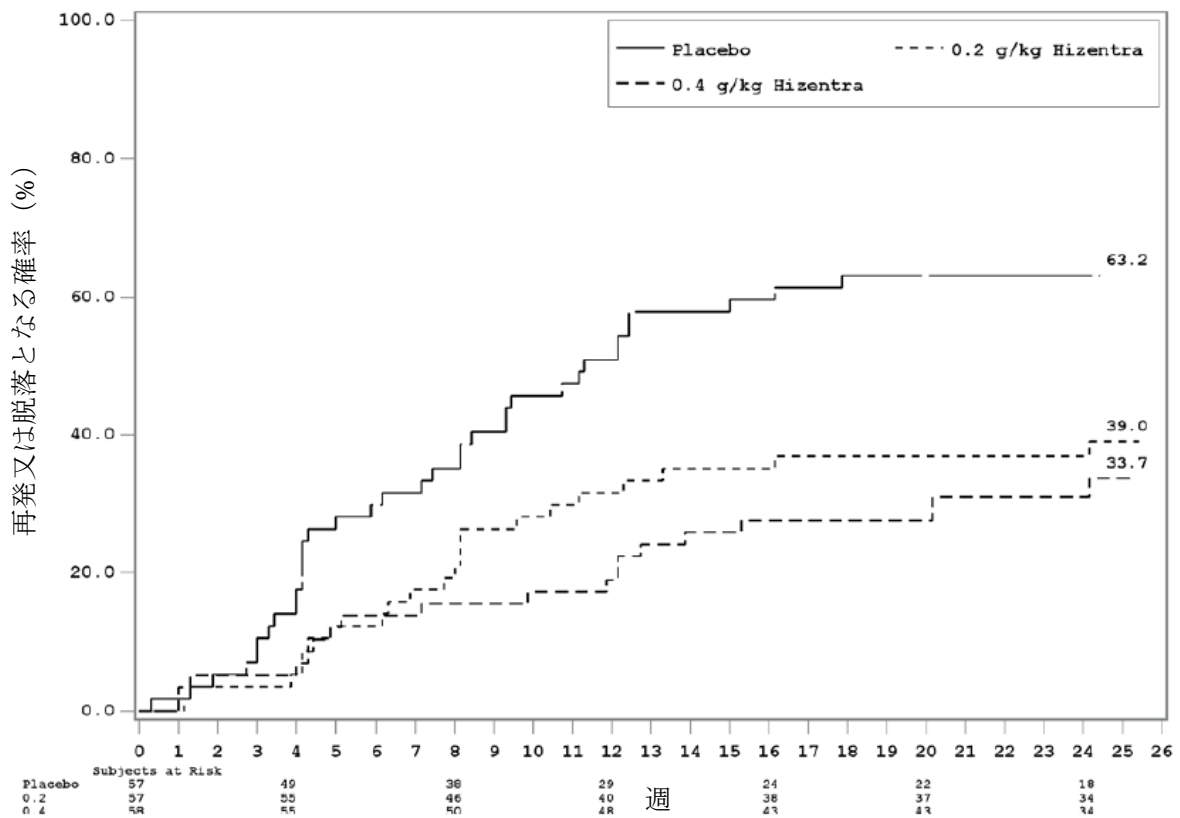
14.2 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）

多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間第 3 相試験で、プラセボに対する HIZENTRA の 2 つの異なる用量（0.4 g/kg 体重及び 0.2 g/kg 体重）の週 1 回投与の有効性、安全性及び忍容性が、過去に IGIV で治療された CIDP 被験者 172 例において評価された（PATH 試験）。治療期間の平均は HIZENTRA 0.4 g/kg 群で 129 日、HIZENTRA 0.2 g/kg 群で 118.9 日であった（最長の治療期間は各群でそれぞれ 166 日及び 167 日であった）。被験者はほとんどの場合で同時に 4 つの部位に投与された（最大：同時に 8 つの部位）。注入部位につき平均 20 mL（最大：50 mL/注入部位）を 20 mL/h の注入速度（最大：50 mL/h）で 1 回の注入につき最大 140 mL の量で注入された。注入時間は約 1 時間であった。

主要評価項目は、皮下投与期間中に CIDP が再発した又は他の理由で中止した被験者の割合であった。CIDP の再発は、ベースラインと比較して、補正 Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment [INCAT]スコアが 1 ポイント以上の増加と定義された。HIZENTRA のいずれの用量でも主要評価項目に関しプラセボに対する優越性を示し（プラセボの 63.2%比較して、HIZENTRA 0.4 g/kg で 32.8%及び 0.2 g/kg で 38.6%であり、それぞれ $p < 0.001$ 又は $p = 0.007$ であった）、両用量群間では統計的な有意差は認められなかった。再発のみを考慮すると、CIDP 再発率は、プラセボの 56.1%と比べて、HIZENTRA 0.4 g/kg で 19.0%、0.2 g/kg で 33.3%であり（それぞれ $p < 0.001$ 又は $p = 0.012$ ）、両用量群間では統計的な有意差は認められなかった。HIZENTRA 0.4 g/kg 体重群では 81%、0.2 g/kg 体重群では 67%、プラセボ群では 44%の被験者が 24 週まで再発しないままであった。

CIDP の再発又は他の理由での脱落までの時間の Kaplan-Meier プロットを図 1 に示す。

図 1 : CIDP の再発又は他の理由での脱落までの時間の Kaplan-Meier プロット



INCAT スコアの平均、平均握力、英国医学研究審議会合計スコアの平均及び Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) パーセントイルスコアの平均は、プラセボ群において悪化した。HIZENTRA の両用量群において相対的に安定していた。

15 参考文献

1. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994;44:223-226.
2. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* 1986;2:217-218
3. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol* 2000;65:30-34.
4. Gabor EP, Meningitis and skin reaction after intravenous immune globulin therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:1130.
5. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Trans Med Rev* 2003;17:241-251.

6. 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;8:1788-1793.
7. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tutschka PJ. Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. Transfusion 1986;26:410-412.
8. Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM, Jones M, Elrington G, Newsom-Davis J. Hemolysis after high-dose intravenous Ig. Blood 1993;15:3789.
9. Wilson JR, Bhoopalam N, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. Muscle Nerve 1997;20:1142-1145.
10. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, Lorber M, Gershon H. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. J Autoimmun 1999;13:129-135.
11. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. Transfusion 2001;41:264-268.
12. Stucki M, Boschetti N, Schäfer W, et al. Investigations of prion and virus safety of a new liquid IVIG product. Biologicals 2008;36:239-247.
13. Smith GN, Griffiths B, Mollison D, Mollison PL. Uptake of IgG after intramuscular and subcutaneous injection. Lancet 1972;1:1208-1212.
14. Waniewski I, Gardulf A, Hammarström L. Bioavailability of γ -globulin after subcutaneous infusions in patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol 1994;14:90-97.
15. Bavaresco CS, Streck EL, Netto CA, et al. Chronic hyperprolinemia provokes a memory deficit in the Morris Water Maze Task. Metabolic Brain Disease 2005;20:73-80.

16 提供形態／保存及び取扱い

提供形態

HIZENTRA は単回使用用、開封明示機能付きのバイアルで、保存剤を含まない溶液 1 mL 中に 0.2 g の蛋白を含む。HIZENTRA の包装材料成分に天然ゴムラテックスは含まれていない。

添付文書が同封され、以下の用量で提供される。

用量	外箱の NDC 番号	蛋白含量
5 mL	44206-451-01	バイアル中に 1 グラムの蛋白を含む (NDC 44206-451-90)
10 mL	44206-452-02	バイアル中に 2 グラムの蛋白を含む (NDC 44206-452-91)
20 mL	44206-454-04	バイアル中に 4 グラムの蛋白を含む (NDC 44206-454-92)
50 mL	44206-455-10	バイアル中に 10 グラムの蛋白を含む (NDC 44206-455-93)

保存及び取扱い

- 光線から保護するため HIZENTRA は箱に入ったままで保存すること。
- 各バイアルには、患者の投与記録に使用できるようにバイアルサイズと製品のロット番号が記載された剥離式のシールがついている。
- 外箱及びバイアルのラベルに記載した有効期限に示す通り、HIZENTRA は室温（最大 25°C [77° F]）で保存した場合最長 30 ヶ月まで安定を保つ。
- 振らないこと。
- 凍結させないこと。一度凍結した製品は使用しないこと。

17 患者への情報提供

FDA により承認された患者用添付文書（患者向け情報）を読むよう患者に指示すること。

以下の徴候及び症状を医療従事者に直ちに報告するよう患者に伝えること。

- HIZENTRA に対する過敏症反応（蕁麻疹、全身性蕁麻疹、胸部絞扼感、喘鳴、低血圧、及びアナフィラキシーを含む）（警告及び使用上の注意 [5.1] 参照）
- 患部の熱感を伴う上肢又は下肢の疼痛及び／又は腫脹、上肢又は下肢の変色、原因不明の息切れ、深く呼吸したときに悪化する胸痛又は胸部不快感、原因不明の速脈、又は半身のしびれ感又は脱力（警告及び使用上の注意 [5.2] 参照）
- 重度の頭痛、項部硬直、傾眠状態、発熱、光線過敏、眼球運動痛、悪心、及び嘔吐（警告及び使用上の注意 [5.3] 参照）
- 尿量減少、急激な体重増加、体液貯留／浮腫、及び／又は息切れ（警告及び使用上の注意 [5.4] 参照）
- 疲労、心拍数増加、皮膚又は目の黄色化、及び濃色尿（警告及び使用上の注意 [5.5] 参照）
- 重度の呼吸障害、頭部ふらふら感、血圧低下、及び発熱（警告及び使用上の注意 [5.6] 参照）

HIZENTRA はヒト血液より製造されるため、感染因子伝播（例：ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）、及び理論的には、クロイツフェルト・ヤコブ病 [CJD] 因子）の危険を伴うことを患者に伝えること（警告及び使用上の注意 [5.7] 及び組成・性状 [11] 参照）。

HIZENTRA は麻疹、ムンプス、風疹、及び水痘等のウイルス生ワクチンに対する反応を阻害する可能性があることを患者に伝え、HIZENTRA 療法を最近受けたことをワクチン接種を行う医師に伝えるよう患者に指導すること（薬物相互作用 [7] 参照）。

皮下投与を用いた自宅での治療

- 自己投与が適切であると判断された場合、患者が自宅又は他の状況で皮下投与を行う際の指導及び訓練を受けていること、及び皮下注入を自身で行う能力があることを確認すること。
- 適切な IgG 濃度を一定に保つために処方された投与スケジュールを遵守することの重要性を患者が理解しているかどうか確認すること。
- 電子的に投与を記録する場合はバイアルをスキャンすることと、時間、日付、用量、ロット番号、あれば何らかの反応等各投与についての情報を記録する投与日記／記録を維持することを患者に指導すること。
- 軽度から中等度の局所（注入部位）反応（例：腫脹及び発赤）は皮下投与療法によくみられる副作用であるが、局所反応が悪化した場合や2～3日以上続く場合は医療従事者に相談するよう伝えること。
- 皮下組織に届くように注入針を十分長くとること、及び注入ごとに部位を変えることの重要性を患者に伝えること。HIZENTRA は皮下投与用であることを説明すること。
- 注入部位、部位ごとの用量、及び注入速度を投与の忍容性に基づき調節するように患者に伝えること。
- 過敏症反応が発現した場合はHIZENTRA の投与を中断又は中止するよう患者に伝えること。
- 血中の HIZENTRA (IgG) 濃度が適切であることを確認するため定期的な検査が必要であることを PI 患者に伝えること。検査結果によっては HIZENTRA の用量を調節することがある。

HIZENTRA
(hi-ZEN-tra)
皮下注用人免疫グロブリン 20%液

患者様への情報

この患者様用添付文書は HIZENTRA についての重要な情報をまとめたものです。本剤を使用する前には本文書を注意深く読んでください。この情報は医療従事者の説明に代わるものではなく、HIZENTRA の重要な情報すべてを含むものではありません。本文書を読んだ後に何らかの疑問がある場合は、医療従事者にお問い合わせください。

HIZENTRA について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？

HIZENTRA は皮下のみに注入するためのものです。HIZENTRA は血管（静脈又は動脈）に投与しないでください。

HIZENTRA とは何ですか？

HIZENTRA は原発性免疫不全 (PI) 及び慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) のための処方せん薬です。HIZENTRA はヒトの血液から製造されます。HIZENTRA は、免疫グロブリン G (IgG) と呼ばれる抗体を含みます。

PI の人は感染症にかかりやすくなっており、IgG は病原菌（細菌及びウイルス）と戦います。CIDP の人は、生体防御機構が神経を攻撃により主に四肢の筋力低下や無感覚を引き起こすと考えられている自己免疫疾患の一形態を有しています。IgG は神経を攻撃から保護するのに役立つと考えられています。

HIZENTRA を使用してはいけないのはどんな人ですか？

血中にプロリンが多い人（高プロリン血症と呼ばれます）、又はポリソルベート 80 に対して副作用が生じたことがある人は HIZENTRA を使用できません。

他の免疫グロブリン製剤に対して重篤な副作用を生じたことがある、又は IgA という免疫グロブリンの欠損症であると言われたことのある人は医師にそれを伝えてください。

心臓血管疾患又は血栓症の病歴がある、血液濃度が濃い、又はしばらく不動となっていた場合は医師にそれを伝えてください。これらは HIZENTRA の投与後に血栓を生じるリスクを増加させる可能性があります。また、エストロゲンホルモンを含む薬剤（例：避妊用ピル）等のいくつかの薬剤は血栓を生じるリスクを増加させることがあるので、使用中の薬剤について医師に報告してください。

HIZENTRA はどのように投与しますか？

HIZENTRA は皮下注入でのみ投与します。HIZENTRA を投与する際には体の 8 ヶ所まで注射針を刺すことができます。針は注入チューブでポンプに接続します。PI の場合、注入は毎日から 2 週間ごとまでの頻度で行うことができます。CIDP の場合、週 1 回投与します（1 日又は 2 日連日で 1 回又は 2 回に分けて投与）。週 1 回投与の場合、投与完了まで約 1～2 時間かかりますが、担当医師があなたに処方する用量と頻度によっては短くなることも長くなることもあります。

HIZENTRA の使用方法是この患者様用添付文書の最後に記載されています（「HIZENTRA はどのように使用しますか？」参照）。医師又は医療従事者に使用法を教わるまで HIZENTRA をご自身で投与しないでください。

HIZENTRA の使用中に避けるべきことはありますか？

HIZENTRA の使用中はワクチンが十分に効かない可能性があります。ワクチン投与を受ける前に、HIZENTRA を使用中であることを医師又は医療従事者に伝えてください。

妊娠している又は妊娠の計画がある、又は授乳中の人は、医師又は医療従事者にそれを伝えてください。

HIZENTRA の使用で起こりうる副作用は何ですか？

HIZENTRA によくみられる副作用は以下の通りです。

- 注入部位の赤み、腫れ、かゆみ、及び／又は内出血
- 頭痛／片頭痛
- 悪心及び／又は嘔吐
- 疼痛（胸部、背部、関節、腕、脚を含む）
- 疲労
- 下痢
- 胃痛／膨満感
- せき、風邪又はインフルエンザ症状
- 発疹（蕁麻疹を含む）
- かゆみ
- 発熱及び／又は悪寒
- 息切れ
- めまい
- 転倒
- 鼻水又は鼻詰まり

蕁麻疹、呼吸困難、喘ぎ、めまい、又は失神が生じた場合はすぐに医師に連絡するか救急病院に行ってください。これらはアレルギー反応の徴候の可能性があります。

以下のいずれかの症状が生じた場合はすぐに医師に連絡してください。これらは重篤な問題の徴候の可能性があります。

- 尿量減少、急激な体重増加、又は脚の腫れ。これらは腎障害を示している可能性があります。
- 患部の熱感を伴う脚又は腕の痛みや腫れ、腕又は脚の変色、原因不明の息切れ、深く呼吸したときに悪化する胸の痛み又は不快感、原因不明の速い脈、又は半身のしびれ感又は脱力。これらは血栓を示している可能性があります。
- 悪心、嘔吐、頸部硬直、発熱、及び光線過敏を伴うひどい頭痛。これらは髄膜炎と呼ばれる脳の腫脹を示している可能性があります。
- 褐色又は赤色尿、心拍数増加、皮膚又は目の黄色化。これらは血液障害を示している可能性があります。
- 胸痛又は呼吸困難。
- 100° F 以上の発熱。感染を示している可能性があります。

副作用について心配なことがあれば医師に相談してください。医療従事者が入手できる情報をもっと教えてくれるように医師に求めることができます。

HIZENTRA はどのように使用しますか？

HIZENTRA の注入は医師又は医療従事者の指導を受けてからおこなってください。以下は HIZENTRA の使用方法を覚えるのに役立つ段階を追った説明です。不明な部分については医師又は医療従事者にお問い合わせください。

使用方法

HIZENTRA は 1 回使い切りのバイアルで提供されます。

HIZENTRA は箱に入れたまま室温で保存してください。

ステップ 1：必要なものをまとめる

HIZENTRA バイアル、以下の使い捨て用品（これらは HIZENTRA に付随して供給されません）、及びその他の用具（注入ポンプ、針入れ又は他の容器、患者の投与日記／記録）を用意します。

注入チューブ

針又はカテーテルセット（皮下注用）

Y 字コネクタ（必要な場合）

アルコール脱脂綿

皮膚消毒薬

シリンジ

注入機器又は針

ガーゼ及びテープ、又は透明の覆い

手袋（医師に薦められた場合）

ステップ 2：表面の洗浄

アルコール洗浄綿を用いてテーブルや他の平らな面を洗浄します。

ステップ 3：手を洗う

十分に手を洗い乾かします（図 1）

注入準備の際に手袋を着用するように言われた場合は手袋をつけます。

ステップ 4：バイアルの確認

HIZENTRA の各バイアル内の液を注意深く確認します（図 2）。

HIZENTRA は透明でうすい黄色から淡褐色の溶液です。微粒子や変色がないか確認します。以下のような場合にはそのバイアルは使用しないでください。

- 溶液が混濁して見える、微粒子を含む、又は変色している。
- 保護キャップがない。
- ラベルの使用期限を過ぎている。

ステップ 5：HIZENTRA をバイアルからシリンジに移す

- バイアルから保護キャップを外します（図 3）。
ゴム栓をアルコール洗浄綿できれいにします（図 4）。ゴム栓が乾くまで待ちます。
- 無菌法を用いて針又は注入機器をシリンジ先端に取り付けます。注入機器を使用する場合は、注入機器の製造者から提供される説明に従ってください。針とシリンジを使用して HIZENTRA を注入する場合は、以下の指示に従ってください。
- 無菌注入針を無菌シリンジに取り付けます（図 5）。
- シリンジのプランジャーを引きシリンジに空気を満たします。吸引する空気の量はバイアルから移す HIZENTRA と同じ量になるようにします。



図 1



図 2



図 3



図 4



図 5

- HIZENTRA のバイアルを平らな面に置いて、バイアルを立てたままゴム栓の中心に注入針を刺します。
- 注入針の先端が溶液に触れていないことを確認し、シリンジのプランジャーを押し込みます。これによりシリンジ内の空気がバイアルの空気部分に注入されます。
- 注入針をゴム栓に刺したまま、注意してバイアルを逆さにします（図 6）。
- シリンジのプランジャーをゆっくりと引きシリンジに HIZENTRA を満たします。
- 満たしたシリンジと注入針をゴム栓から抜きます。注入針を取り外し針入れに捨てます。



図 6

必要な用量を得るため複数のバイアルを使用する場合はこの手順を繰り返します。

ステップ 6：注入ポンプとチューブの準備

注入ポンプを準備し（製造者の説明書に従ってください）、注入チューブを満たして準備します。チューブを満たすには、HIZENTRA で満たしたシリンジを注入チューブに接続し、チューブを HIZENTRA で満たすようにシリンジのプランジャーをゆっくりと押し込みます（図 7）。

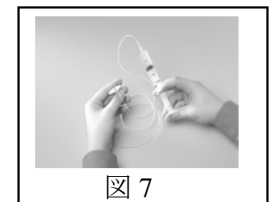


図 7

ステップ 7：注入部位の準備

- 腹部、大腿、上腕、上脚／腰の脇から注入部位を選択します（図 8）。
- 前回 HIZENTRA を投与したときと異なる部位を使用してください。新しい部位は前回の部位から 1 インチ以上離してください。
- 皮膚の敏感な部分、内出血、発赤がある、又は硬い部分には投与しないでください。傷あとや皮膚線条のある部位は避けてください。
- 同時に最大 8 つの部位に注入できます。2 つ以上の部位に注入する場合は、その間隔を 2 インチ以上離してください。2 つ以上の注入機器を同時に使用できます。

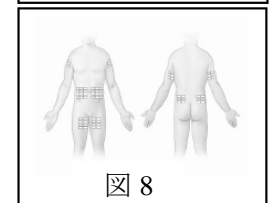


図 8

- それぞれの投与部位の皮膚を皮膚消毒剤できれいにし（図 9）、皮膚が乾くまで待ちます。

ステップ 8：針を刺す

- 2本の指で注入部位付近の皮膚をつかんで、皮膚の下に針を刺します（図 10）。
- 無菌ガーゼとテープ又は透明の覆いで注入部位を覆います（図 11）。これにより針が外れるのを防ぐことができます。

ステップ 9：注入開始

注入ポンプの始動は製造者の説明書に従って行ってください（図 12）。

ステップ 10：投与記録（図 13）

HIZENTRA のバイアルからラベルのシールをはがして投与日記／記録に貼り、投与の日付及び時間を記録します。注入した HIZENTRA の正確な量も記録してください。電子的に記録する場合はバイアルをスキャンしてください。

ステップ 11：洗浄

- HIZENTRA の注入が完了したら、注入ポンプを止めます。
- 覆いをはがし注入部位から針を抜き、チューブをポンプから外します。
- 担当の医療従事者から指示された通りに、単回使用用のバイアルに残った HIZENTRA を使用済みの使い捨て用具とともに針入れ又は他の容器に廃棄します（図 14）。
- 製造者の説明書に従って注入ポンプを洗浄し、しまいます。

注入の際に何か問題があれば必ず医師に伝えてください。医師に投与日記／記録の提示を求められることがあるので、通院の際には毎回必ず投与日記／記録を持参してください。

副作用については医師に医学的助言を求めてください。副作用について FDA に報告することもできます（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）。

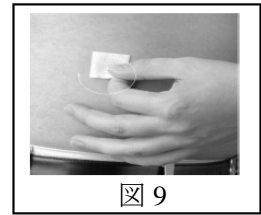


図 9

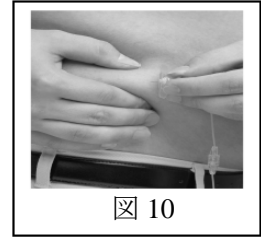


図 10

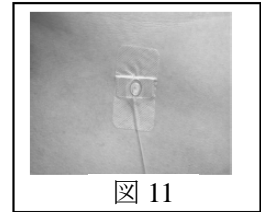


図 11

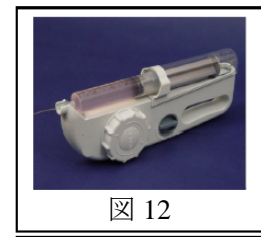


図 12



図 13



図 14

製造元：

CSL Behring AG
Bern, Switzerland
US License No.1766

販売元：

CSL Behring LLC
Kankakee, IL 60901 USA

CSL Behring CCDS
Hizentra, Human normal immunoglobulin
Version [REDACTED] Revision Date [REDACTED]

Confidentiality Statement

This document contains confidential and proprietary information of CSL Behring. It should not be copied, distributed or published in whole, in part, or be referred to in any publication without written authorisation from the company.

COMPANY CORE DATA SHEET – CCDS

HIZENTRA

HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN

VERSION: [REDACTED]

REVISION DATE: [REDACTED]

REASON FOR CHANGE: [REDACTED]

[REDACTED]

Text Convention for Users:

Normal font:

Mandatory text to file by meaning and emphasis

grey-shaded text:

Contains explanatory notes, instructions or definition not to be implemented into any labelling

ハイゼントラ 20% 皮下注
1 g/5 mL、2 g/10 mL、4 g/20 mL

1.7 同種同効品一覧表

目次

1.7. 同種同効品一覧表 3

1.7. 同種同効品一覧表

販売名	ハイゼントラ®20% 皮下注 1 g/5 mL、同 2 g/10 mL、同 4 g/20 mL	献血グロベニン®-I 静注用 500 mg、同 2500 mg、同 5000 mg	献血ヴェノグロブリン®IH 5% 静注 0.5 g/10 mL、同 1 g/20 mL、同 2.5 g/50 mL、同 5 g/100 mL、同 10 g/200 mL
一般名	pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
会社名	CSL ベーリング株式会社	日本製薬株式会社	一般社団法人 日本血液製剤機構
効能又は効果	<p>○無又は低ガンマグロブリン血症</p> <p>○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）</p>	<p>◇無又は低ガンマグロブリン血症</p> <p>◇重症感染症における抗生物質との併用</p> <p>◇特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）</p> <p>◇川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）</p> <p>◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善</p> <p>◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）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）</p> <p>◇天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）</p> <p>◇スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）</p> <p>◇水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）</p> <p>◇ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）</p>	<p>●500 mg 製剤（10 mL）、1,000 mg 製剤（20 mL）、2,500 mg 製剤（50 mL）、5,000 mg 製剤（100 mL）</p> <ol style="list-style-type: none"> 低並びに無ガンマグロブリン血症 重症感染症における抗生物質との併用 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限り） 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）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） 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り） 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限り） 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）

販売名	ハイゼントラ [®] 20% 皮下注 1 g/5 mL、同 2 g/10 mL、同 4 g/20 mL	献血グロベニン [®] -I 静注用 500 mg、同 2500 mg、同 5000 mg	献血ヴェノグロブリン [®] IH 5% 静注 0.5 g/10 mL、同 1 g/20 mL、同 2.5 g/50 mL、同 5 g/100 mL、同 10 g/200 mL
効能又は効果			<p>●10,000 mg 製剤 (200 mL)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 低並びに無ガンマグロブリン血症 2. 重症感染症における抗生物質との併用 3. 特発性血小板減少性紫斑病 (他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合) 4. 川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合) 5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善 (ステロイド剤が効果不十分な場合に限る) 6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む) の筋力低下の改善 7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む) 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) 8. 全身型重症筋無力症 (ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る) 9. 天疱瘡 (ステロイド剤の効果不十分な場合) 10. 水疱性類天疱瘡 (ステロイド剤の効果不十分な場合) 11. ギラン・バレー症候群 (急性増悪期で歩行困難な重症例)

販売名	ハイゼントラ [®] 20% 皮下注 1 g/5 mL、同 2 g/10 mL、同 4 g/20 mL	献血グロベニン [®] -I 静注用 500 mg、同 2500 mg、同 5000 mg	献血ヴェノグロブリン [®] IH 5% 静注 0.5 g/10 mL、同 1 g/20 mL、同 2.5 g/50 mL、同 5 g/100 mL、同 10 g/200 mL																																																																														
効能又は効果			<p><参考>規格別の効能の有無</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>効能・効果</th> <th>500 mg 製剤 (10 mL)</th> <th>1,000 mg 製剤 (20 mL)</th> <th>2,500 mg 製剤 (50 mL)</th> <th>5,000 mg 製剤 (100 mL)</th> <th>10,000 mg 製剤 (200 mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. 低並びに無ガンマグロブリン血症</td> <td colspan="5">効能あり</td> </tr> <tr> <td>2. 重症感染症における抗生物質との併用</td> <td colspan="5">効能あり</td> </tr> <tr> <td>3. 特発性血小板減少性紫斑病</td> <td colspan="5">効能あり</td> </tr> <tr> <td>4. 川崎病の急性期</td> <td colspan="5">効能あり</td> </tr> <tr> <td>5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</td> <td colspan="5">効能あり</td> </tr> <tr> <td>6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（筋力低下の改善）</td> <td colspan="5">効能あり</td> </tr> <tr> <td>7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（進行抑制）</td> <td colspan="5">効能あり</td> </tr> <tr> <td>8. 全身型重症筋無力症</td> <td colspan="5">効能あり</td> </tr> <tr> <td>9. 天疱瘡</td> <td colspan="5">効能あり</td> </tr> <tr> <td>10. IgG2 値低下を伴う、反復する急性中耳炎等</td> <td colspan="4">効能あり</td> <td>効能なし</td> </tr> <tr> <td>11. 水疱性類天疱瘡</td> <td colspan="5">効能あり</td> </tr> <tr> <td>12. ギラン・バレー症候群</td> <td colspan="5">効能あり</td> </tr> </tbody> </table>	効能・効果	500 mg 製剤 (10 mL)	1,000 mg 製剤 (20 mL)	2,500 mg 製剤 (50 mL)	5,000 mg 製剤 (100 mL)	10,000 mg 製剤 (200 mL)	1. 低並びに無ガンマグロブリン血症	効能あり					2. 重症感染症における抗生物質との併用	効能あり					3. 特発性血小板減少性紫斑病	効能あり					4. 川崎病の急性期	効能あり					5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善	効能あり					6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（筋力低下の改善）	効能あり					7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（進行抑制）	効能あり					8. 全身型重症筋無力症	効能あり					9. 天疱瘡	効能あり					10. IgG2 値低下を伴う、反復する急性中耳炎等	効能あり				効能なし	11. 水疱性類天疱瘡	効能あり					12. ギラン・バレー症候群	効能あり				
効能・効果	500 mg 製剤 (10 mL)	1,000 mg 製剤 (20 mL)	2,500 mg 製剤 (50 mL)	5,000 mg 製剤 (100 mL)	10,000 mg 製剤 (200 mL)																																																																												
1. 低並びに無ガンマグロブリン血症	効能あり																																																																																
2. 重症感染症における抗生物質との併用	効能あり																																																																																
3. 特発性血小板減少性紫斑病	効能あり																																																																																
4. 川崎病の急性期	効能あり																																																																																
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善	効能あり																																																																																
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（筋力低下の改善）	効能あり																																																																																
7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（進行抑制）	効能あり																																																																																
8. 全身型重症筋無力症	効能あり																																																																																
9. 天疱瘡	効能あり																																																																																
10. IgG2 値低下を伴う、反復する急性中耳炎等	効能あり				効能なし																																																																												
11. 水疱性類天疱瘡	効能あり																																																																																
12. ギラン・バレー症候群	効能あり																																																																																
添付文書改訂日	—	2016年12月改訂（第31版）	2018年8月改訂（第36版）																																																																														

** 2016年 12月改訂 (第31版)
* 2016年 9月改訂

日本標準商品分類番号
876343

貯法：30℃以下に凍結を避けて保存すること
有効期間：検定合格日から2年
(最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱に表示)

	献血グロベニン-I 静注用500mg	献血グロベニン-I 静注用2500mg	献血グロベニン-I 静注用5000mg
承認番号	22100AMX01034	22100AMX01036	22100AMX01037
薬価収載	2009年9月		
販売開始	1992年10月	1991年11月	2001年11月
効能追加	2016年12月		
再評価結果	2001年8月		
再審査結果	2015年6月		

特定生物由来製品
処方箋医薬品^{注1)}

血漿分画製剤 (静注用免疫グロブリン製剤)

献血グロベニン[®]-I 静注用 500mg

特定生物由来製品
処方箋医薬品^{注1)}

献血グロベニン[®]-I 静注用 2500mg

特定生物由来製品
処方箋医薬品^{注1)}

献血グロベニン[®]-I 静注用 5000mg

生物学的製剤基準 乾燥ポリエチレングリコール処理免疫グロブリン

kenketu glovenin[®]-I for I. V. injection 500mg & 2500mg & 5000mg

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

本剤は、貴重な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、製造工程において一定の不活化・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、ヒト血液を原料としていることによ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ため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「使用上の注意」の項参照)

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

本剤は、ヒトのポリエチレングリコール処理免疫グロブリンGを含む凍結乾燥製剤で、1瓶中に下記の成分を含有する。

成分	500mg 製剤	2,500mg 製剤	5,000mg 製剤	
有効成分	500mg	2,500mg	5,000mg	
添加物	D-マンニトール	150mg	750mg	1,500mg
	グリシン	45mg	225mg	450mg
	塩化ナトリウム	90mg	450mg	900mg

添付溶解液：日本薬局方注射用水 10mL 50mL 100mL

本剤の主成分であるポリエチレングリコール処理免疫グロブリンGは、日本において採取された献血血液を原料としている。また、製造工程中においてブタ腸粘膜由来のヘパリンを使用している。

性状	白色の凍結乾燥注射剤である。本剤を添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、1mL中に免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。
pH	6.4~7.2
浸透圧比	1.3~1.7 (生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

- ◇無又は低ガンマグロブリン血症
- ◇重症感染症における抗生物質との併用
- ◇特発性血小板減少性紫斑病 (他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)
- ◇川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)
- ◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善
- ** ◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む)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)
- ◇天疱瘡 (ステロイド剤の効果不十分な場合)
- ◇ステーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症 (ステロイド剤の効果不十分な場合)
- ◇水疱性類天疱瘡 (ステロイド剤の効果不十分な場合)
- * ◇ギラン・バレー症候群 (急性増悪期で歩行困難な重症例)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 重症感染症において抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。
- (2) 川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。
- (3) 天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とするこ

と。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日(プレドニゾン換算)以上を3~7日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。

- (4) 腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない。
- (5) ステーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日(プレドニゾン換算)以上を2日間以上使用したにもかかわらず、効果不十分で更なる追加治療が必要な患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。
- (6) 水疱性類天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日(プレドニゾン換算)以上を7~21日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。
- ** (7) 本剤を「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。

【用法・用量】

本剤は、添付の日本薬局方注射用水(500mg製剤は10mL、2,500mg製剤は50mL、5,000mg製剤は100mL)で溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。[溶解方法は末尾を参照してください。]

- ◇無又は低ガンマグロブリン血症：通常、1回免疫グロブリンGとして200~600mg(4~12mL)/kg体重を3~4週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。
- ◇重症感染症における抗生物質との併用：通常、成人に対しては、1回免疫グロブリンGとして2,500~5,000mg(50~100mL)を、小児に対しては、1回免疫グロブリンGとして100~150mg(2~3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。
- ◇特発性血小板減少性紫斑病：通常、1日に免疫グロブリンGとして200~400mg(4~8mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。
- ◇川崎病の急性期：通常、1日に免疫グロブリンGとして200mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000mg(40mL)/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。

◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善:

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

**◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制:

通常、人免疫グロブリンGとして「1,000mg(20mL)/kg体重を1日」又は「500mg(10mL)/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する。

◇天疱瘡:

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

◇ステーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症:

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。

◇水疱性類天疱瘡:

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。

*◇ギラン・バレー症候群:

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。(無又は低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)

** (2) 投与速度¹⁾:

ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。

1)「無又は低ガンマグロブリン血症」、「重症感染症における抗生物質との併用」、「特発性血小板減少性紫斑病」、「川崎病の急性期」、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」、「天疱瘡」、「ステーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症」、「水疱性類天疱瘡」、「ギラン・バレー症候群」に対して用いる場合、初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてよい。ただし、0.03mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。[末尾の「体重別投与速度表」参照]

2)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、投与開始から30分間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げることができる。また、0.03mL/kg/分の投与速度で30分間投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、ショック等重篤な副作用の発現に十分注意した上で、0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げることができる。2日間投与の場合、2日目は、前日に耐容した速度で投与する。[末尾の「体重別投与速度表(慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制)」参照]

3)川崎病の患者に対し2,000mg(40mL)/kgを1回で投与する場合は、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、20時間以上かけて点滴静注すること。

(3)慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)における筋力低下の改善は、本剤投与終了1ヵ月後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。

(4)天疱瘡及び水疱性類天疱瘡における症状の改善は、本剤投与終了4週間までに認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと。

(5)無又は低ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清IgGトランプ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) IgA欠損症の患者[抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。]

(2) 腎障害のある患者[腎機能を悪化させるおそれがある。]

(3) 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者[虚血性疾患、心臓血管障害、脳血管障害、血管障害を有する高齢者等の脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者は大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。]

(4) 血栓塞栓症の危険性の高い患者[血栓塞栓症、鎌状赤血球症、既に冠動脈瘤が形成されている川崎病、高ガンマグロブリン血症、高リボたん白血症、高血圧等の血栓塞栓症の危険性の高い患者は大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。]

(5) 溶血性・失血性貧血の患者[ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。]

(6) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者[ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。]

(7) 心機能の低下している患者[大量投与により、心不全を発症または悪化させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

【患者への説明】

本剤の投与にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト血液を原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ができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

(1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、ポリエチレングリコール4000処理、イオン交換体処理及びウイルス除去膜によるろ過処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(2) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。(用法・用量に関連する使用上の注意)を参照)

(3) 本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。

(4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

(5) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。

(6) 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与における効果不十分(発熱の持続等)で症状の改善が見られない等、必要と思われる時のみに行うこと(本剤の追加投与に関しては有効性、安全性は確立していない)。

** (7) 本剤を慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)に対して用いる場合、以下の点に注意すること。

1) 本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

2) 「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

3) 「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場

合、臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること。また、本剤の投与開始後も運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等、本剤による効果が認められない場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。

4)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

(8) 本剤による天疱瘡及び水疱性類天疱瘡の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

* (9) ギラン・バレー症候群においては、筋力低下の改善が認められた後、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。

3. 相互作用

* [併用注意] (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、川崎病、多巣性運動ニューロパチー(MMN)を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)、天疱瘡、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症、水疱性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群に対する大量療法(200mg/kg以上)後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6カ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11カ月以上)延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

4. 副作用

◇無又は低ガンマグロブリン血症^{※, 2)} :

39例中7例(17.9%)に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は8.9%(18回/203回)であった。また、副作用の種類は発熱、悪寒、嘔気等であった。(承認時)

※「通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500~5,000mg(50~100mL)を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100~150mg(2~3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。」に従って投与された際の副作用発現状況である。

◇重症感染症における抗生物質との併用^{2, 3)} :

398例中5例(1.3%)に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は0.5%(5回/958回)であった。また、副作用の種類はアナフィラキシー、発熱、悪寒、発疹等であった。(承認時)

◇特発性血小板減少性紫斑病(ITP)⁴⁾ :

156例中21例(13.5%)に副作用が認められたが、いずれも一過性で重篤なものは認められなかった。また、副作用の種類は発熱、悪寒、頭痛、発疹、蕁麻疹等であった。なお、6例が妊娠症例であったが、いずれの症例においても副作用は認められず、それら妊婦から出生した新生児にも異常所見は認められなかった。(効能効果追加時)

◇川崎病^{5, 6)} :

160例中9例(5.6%)に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は1.2%(9回/758回)であった。また、副作用の種類は悪寒、チアノーゼ、発熱、熱性痙攣、プレシヨック、意識もろろ、顔色不良、頻脈、呼吸困難であったが、いずれも初回投与時に出現し、一過性であった。(効能効果追加時)

なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は6.62%(48例/725例)で、そのうちシヨック0.14%(1例1件)、シヨック又はシヨックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)2.07%(15例21件)であり、重篤な副作用の発現率は1.93%(14例30件)であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数

は92例/1,000kg(129例202件)で、そのうちシヨック51例/1,000kg(72例72件)、シヨック又はシヨックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)59例/1,000kg(83例85件)であった。

**◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む) :

<筋力低下の改善>

延べ99例中24例(24.2%)に副作用が認められ、その種類は頭痛、発熱、発疹、水疱、GOT・GPT上昇等の軽度なものであったが、1例において一過性脳虚血発作に続く右視床小梗塞が認められた。⁷⁾(効能効果追加時)

<運動機能低下の進行抑制>

61例(慢性炎症性脱髄性多発根神経炎:48例、多巣性運動ニューロパチー:13例)中34例(慢性炎症性脱髄性多発根神経炎:25例、多巣性運動ニューロパチー:9例)(55.7%)に副作用が認められ、その種類は頭痛が15例(24.6%)、発疹が5例(8.2%)、紅斑、倦怠感及びリンパ球数減少が各2例(3.3%)等であった。(効能効果追加時)

◇天疱瘡 :

41例中13例(31.7%)に副作用が認められ、その種類は頭痛、肝機能異常、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ビリルビン上昇、血圧上昇、γ-GTP上昇、血小板数減少等であったが、1例において重篤な血小板数減少、肝機能異常が認められた。(効能効果追加時)

◇スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症 :

7例中6例(85.7%)に副作用が認められ、その種類は貧血、肝機能異常、腎機能障害、C-反応性蛋白増加及び脳性ナトリウム利尿ペプチド増加であった。(効能効果追加時)

◇水疱性類天疱瘡 :

39例中17例(43.6%)に副作用が認められ、その種類は肝機能異常、肝障害、発熱、血中乳酸脱水素酵素増加、血小板数減少等であった。(効能効果追加時)

*◇ギラン・バレー症候群 :

22例中16例(72.7%)に副作用が認められ、その種類は頭痛が8例(36.4%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇が各4例(18.2%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が3例(13.6%)、薬疹、発熱及び白血球数減少が各2例(9.1%)等であった。(効能効果追加時)

(1) 重大な副作用

1) シヨック、アナフィラキシー(0.1~5%未満) : シヨック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、頻脈、喘鳴、喘息様症状、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 肝機能障害、黄疸(頻度不明) : AST(GOT)、ALT(GPT)、A-L-P、γ-GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

3) 無菌性髄膜炎(頻度不明) : 大量投与により無菌性髄膜炎(項部硬直、発熱、頭痛、悪心、嘔吐あるいは意識混濁等)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 急性腎不全(頻度不明) : 急性腎不全があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン等)の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、急性腎不全の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。

5) 血小板減少(頻度不明) : 血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。

6) 肺水腫(頻度不明) : 肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 血栓塞栓症(頻度不明) : 大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状(めまい、意識障害、四肢麻痺等)、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、血

栓塞栓症の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(3)(4)および「高齢者への投与」(2)の項参照〕

8) 心不全 (頻度不明): 主として川崎病への大量投与例で、循環血漿量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、心機能の低下している患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(7)の項参照〕

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	発疹、蕁麻疹、 痒痒感、水疱、 汗疱	顔面潮紅、 局所性浮腫、 全身発赤、 紫斑性皮疹、 湿疹、丘疹	
精神神経系 ^{注2)}	痙攣、振戦	めまい、しびれ感	意識障害
循環器 ^{注2)}	顔色不良、四肢冷感、 胸部圧迫感		血圧上昇、動悸
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、 Al-Pの上昇等		
呼吸器			喘息様症状、 咳嗽
消化器	悪心、嘔吐	下痢	腹痛
血液	好酸球増多、 好中球減少、 白血球減少	溶血性貧血	
その他	頭痛、発熱、悪寒、 戦慄、血管痛、 倦怠感	静脈炎	関節痛、筋肉痛、 背部痛、 CK(CPK)上昇、 ほてり、不機嫌、 結膜充血、体温低下

注2) このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

- 1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- 2) 一般に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。

〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており、投与後の血中にこれら免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。

9. 適用上の注意

(1) 調製時:

- 1) 5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外のお薬との混合注射をさけること。
- 2) 一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと(本剤は細菌の増殖に好適なタンパクであり、しかも保存剤を含有していないため)。

(2) 投与时:

- 1) 不溶物の認められるものは使用しないこと。
- 2) 溶解した液をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生する可能性がある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。

【薬物動態】

1. 健康成人に本剤を投与した場合の血中半減期は平均17.7日であった。⁸⁾
2. 無ガンマグロブリン血症の患者(1歳6カ月~18歳)に本剤を投与した場合の血中半減期は平均34.3日であった。²⁾

【臨床成績】

1. 無又は低ガンマグロブリン血症⁹⁾:

免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者29例を

対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用免疫グロブリン(IVIG)(3週間ごとに350~600mg/kg)の治療を受け、血清IgGトラフ値が500mg/dL以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は1.04回/年及び0.70回/年であったが、未治療、筋注用免疫グロブリンもしくは低用量IVIG(3週間ごとに200mg/kg未満)で治療され、血清IgGトラフ値が151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では1.75回/年及び9.00回/年であったとの報告がある。

2. 重症感染症における抗生物質との併用¹⁰⁾:

再評価に対する市販後臨床試験において、広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682症例を対象として、抗生物質と静注用免疫グロブリン5g/日、3日間との併用群(IVIG群)又は抗生物質単独投与群(対照群)に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見(炎症マーカーであるCRP値の推移)を評価基準として有効性を評価した結果、IVIG群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており、有効率はIVIG群61.5%(163例/265例)、対照群47.3%(113例/239例)であった。

3. 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)⁴⁾:

ITP患者で副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤及び摘脾等の療法が無効又は有効であったが効果が一過性であった、本剤を単独投与した症例は109例(急性ITP:42例、慢性ITP:67例)であり、その成績の概要は下記の通りであった。なお、本剤は原則として400mg/kg/日、5日間連日投与された。

- 1) 本剤単独投与による急性ITPに対する有効率は81.0%(34例/42例)、慢性ITPに対する有効率は61.2%(41例/67例)であった。
- 2) 本剤単独投与による血小板数増加効果(投与前と投与後最高血小板数との差)が5万/mm³以上を示した症例は、急性ITPでは42例中36例(85.7%)、慢性ITPでは67例中43例(64.2%)であった。
- 3) 本剤投与後4週間以上経過観察され、患者血漿中の血小板数が10万/mm³以上を示した症例は、急性ITPでは31例中27例(87.1%)、慢性ITPでは54例中30例(55.6%)であり、そのうち4週間以上持続した症例は、急性ITPでは31例中20例(64.5%)、慢性ITPでは54例中5例(9.3%)であった。
- 4) 血小板数は、急性及び慢性ITPともに投与開始後5日目に最高値に達した症例が最も多かった。

4. 川崎病:

1) 本剤が200mg/kg/日、5日間連日投与された91症例の成績は下記の通りであった。なお、本剤は発病後7日以内に投与開始された。^{5,6)}

- 1) 本剤投与開始前に冠動脈病変が認められなかった86例における冠動脈病変の発生頻度の推移は急性期14.0%(拡大:11例、瘤:1例)、1カ月後7.0%(拡大:5例、瘤:1例)、2~3カ月後3.5%(拡大:2例、瘤:1例)であり、1年後まで観察のできた66例における冠動脈病変の発生頻度は3.0%(拡大:1例、瘤:1例)であった。
- 2) 本剤投与開始前に冠動脈病変(拡大)が認められた5例の冠動脈病変の推移は、1例が急性期に瘤を形成したが、1年後には拡大へと退縮した。残る4例中3例は急性期から2カ月後にかけて正常化し、1例のみ1年後まで拡大が持続した。

〔 正 常: 2歳未満では冠動脈内径が2mm未満
2歳以上では冠動脈内径が2.5mm未満
拡 大: 冠動脈内径が3.9mm以下
冠動脈瘤: 冠動脈内径が4mm以上 〕

上記川崎病に対する効果はアスピリンとの併用時に得られたものである。

(2) 信頼の出来る学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文の試験成績では、2g/kgを1回投与された原田スコア4以上の急性期ハイリスク患児72例のうち冠動脈障害が認められなかった症例は69例(95.8%)であった。¹¹⁾

**5. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む):

<筋力低下の改善>

本剤が400mg/kg/日、5日間連日投与された20例における有効率は65.0%(13例/20例)であった。⁷⁾

<運動機能低下の進行抑制>

- 1) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者49例に対して、本剤2,000mg/kg(400mg/kg/日、5日間連日)投与後、本剤1,000mg/kg(「1,000mg/kgを1日間」又は「500mg/kgを2日間連日」)が3週間隔で投与された。治験薬投与前と比較して、治験薬投与期28週目時点で1点以上のINCATスコアの改善を維持した患者の割合は77.6%(38例/49例)であった。また、28週目以降も治療を継続した38例において、治験薬投与期28週目と比較して、治験薬投与期5~2週目時点で1点以上INCATスコアが悪化した患者の割合は10.5%(4例/38例)であった。
- 2) 多巣性運動ニューロパチー患者13例に対して、本剤1,000mg/kg(「1,000mg/kgを1日間」又は「500mg/kgを2日間連日」)が3週間隔で投与された。MRCスコアは治験薬投与前で90.5、治験薬投与期49週目時点で90.6であった。

6. 天疱瘡:

副腎皮質ホルモン剤20mg/日以上を投与したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった天疱瘡患者に対し、プラセボ、本剤200mg/kg/日及び本剤400mg/kg/日が5日間連日投与された。本剤投与開始後85日までに臨床症状の悪化又は不変のためにステロイド剤の増量、種類の変更又は他の追加治療を実施する必要があった症例数は、プラセボ15例中10例、本剤200mg/kg/日15例中4例及び本剤400mg/kg/日15例中2例であった。

7. スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症：

副腎皮質ホルモン剤20mg/日以上(プレドニゾン換算)を2日間以上継続したにもかかわらず、効果不十分で追加治療が必要なスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症患者に対し、本剤400mg/kg/日が5日間連日投与された7例における投与開始後7日目の有効率は85.7%(6例/7例)であった。

8. 水疱性類天疱瘡：

副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日以上を使用したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった水疱性類天疱瘡患者に対し、プラセボ、本剤400mg/kg/日が5日間連日投与された。投与開始15日目におけるPDAI(Pemphigus Disease Area Index)を用いたスコア(平均値±標準偏差)は、プラセボ群(27例)32.3±31.5、本剤群(29例)19.8±22.2であった(対応のないt検定、p=0.089)。

*9. ギラン・バレー症候群：

本剤が400mg/kg/日、5日間連日投与された重症患者20例において、投与後4週目のHughesの運動機能尺度(Functional Grade)が1段階以上改善した症例の割合(有効率)は65.0%(13/20例)であった。

【薬効薬理】

1. 本剤は、各種の細菌、ウイルス、毒素に対する抗体活性を認めた。¹²⁾
また、本剤製造工程における抗体価の低下は認められない。
2. 本剤は、実験的マウス感染症に対して感染防御効果を示した。¹³⁾
3. 本剤は、実験的マウス感染症に対して抗生物質との併用効果を示した。¹³⁾
4. 本剤は、マウス好中球に対して貪食能促進作用を示した。¹⁴⁾
5. 本剤は、健康人から得た好中球に対して貪食能促進作用を示した。¹⁵⁾
6. 本剤は、抗ラット血小板ウサギ血清により惹起させた実験的ラット血小板減少症に対して血小板減少抑制作用を示した。¹⁶⁾

【取扱い上の注意】

記録の保存：本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品の名称(販売名)、製造番号、投与日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【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。

〈川崎病〉

急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。

【包装】

献血グロベニン - I	ポリエチレングリコール処埋人免疫グロブリンG	500mg 含有	1瓶
静注用500mg	溶解液(日本薬局方注射用水)	10mL	1瓶添付
献血グロベニン - I	ポリエチレングリコール処埋人免疫グロブリンG	2,500mg 含有	1瓶
静注用2500mg	溶解液(日本薬局方注射用水)	50mL	1瓶添付
	溶解液注入針		1本添付
献血グロベニン - I	ポリエチレングリコール処埋人免疫グロブリンG	5,000mg 含有	1瓶
静注用5000mg	溶解液(日本薬局方注射用水)	100mL	1瓶添付
	溶解液注入針		1本添付

【主要文献】

- 1) USP DI(United States Pharmacopeia Dispensing Information) p1624, 1998.
- 2) 堀 誠：診療と新薬, 20 : 2653, 1983.
- 3) 真下啓明：感染症学雑誌, 57 : 724, 1983.
- 4) 安永幸二郎, 他：内科宝函, 31 : 415, 1984.
- 5) 岡崎富男, 他：小児科診療, 51 : 1094, 1988.
- 6) 岡崎富男, 他：小児科診療, 54 : 1412, 1991.
- 7) 久堀 保, 他：脳と神経, 51 : 127, 1999.
- 8) 柴田泰生, 他：診療と新薬, 19 : 464, 1982.
- 9) Liese J. G., et al. : Am. J. Dis. Child., 146 : 335, 1992.
- 10) 正岡 徹, 他：日本化学療法学会雑誌, 48 : 199, 2000.
- 11) Sato N., et al. : Pediat. Int., 41 : 1, 1999.
- 12) 岡 右之：基礎と臨床, 17 : 2849, 1983.
- 13) 西 武, 他：医薬品研究, 14 : 904, 1983.
- 14) 西 武, 他：医薬品研究, 14 : 913, 1983.
- 15) 西 武, 他：医薬品研究, 14 : 922, 1983.
- 16) 川崎 一, 他：応用薬理, 31 : 1175, 1986.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

日本製薬株式会社 くすり相談窓口
〒104-0044 東京都中央区明石町8番1号
フリーダイヤル 0120-00-8414

[受付時間 9:00 ~ 17:30 / 土日祝日・弊社休業日を除く]

<参考>体重別投与速度表

初日の投与開始から1時間は0.01 mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げることができます。ただし、0.03 mL/kg/分を超えないこと。下表に体重別に換算した投与速度を示します。

	mL/kg/分	単位	体重(kg)							
			10	20	30	40	50	70	90	
投与開始から1時間	0.01	mL/時	6	12	18	24	30	42	54	
		滴数/分	2	4	6	8	10	14	18	
その後の最高投与速度*	0.03	mL/時	18	36	54	72	90	126	162	
		滴数/分	6	12	18	24	30	42	54	

*最高投与速度までは徐々に上げていく

上段：mL/時又は滴数/分[小児用点滴セット(60滴/mL)を用いた場合]

下段：滴数/分[普通点滴セット(20滴/mL)を用いた場合]

**<参考>体重別投与速度表(慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制)

初日の投与開始から30分間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03mL/kg/分に徐々に投与速度を上げることができます。0.03mL/kg/分の投与速度で30分間投与し副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げることができます。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。下表に体重別に換算した投与速度を示します。

	mL/kg/分	単位	体重(kg)							
			10	20	30	40	50	70	90	
投与開始から30分間	0.01	mL/時	6	12	18	24	30	42	54	
		滴数/分	2	4	6	8	10	14	18	
その後の30分間	0.03	mL/時	18	36	54	72	90	126	162	
		滴数/分	6	12	18	24	30	42	54	
その後の最高投与速度*	0.06	mL/時	36	72	108	144	180	252	324	
		滴数/分	12	24	36	48	60	84	108	

*最高投与速度までは徐々に上げていく

上段：mL/時又は滴数/分[小児用点滴セット(60滴/mL)を用いた場合]

下段：滴数/分[普通点滴セット(20滴/mL)を用いた場合]

<溶解方法>

献血グロベニン-I 静注用 500mg

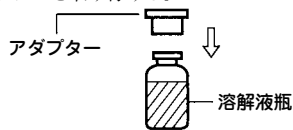
1. 製品瓶及び溶解液瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒する。
2. 溶解液瓶より注射器で溶解液を全量ぬきとる。
3. 製品瓶に注射針を突き刺して、溶解液の全量を壁面に沿ってゆっくり注入する。
4. 製品瓶をなるべく泡立てないようゆるやかに揺り動かして溶解する。

献血グロベニン-I 静注用 2500mg 及び 献血グロベニン-I 静注用 5000mg

1. 製品瓶及び溶解液瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒する。
2. 溶解液注入針の保護サヤを片方だけ軽くまわして外す。
3. 溶解液注入針を製品瓶のゴム栓中央に真直ぐ根もとまで深く刺入する。

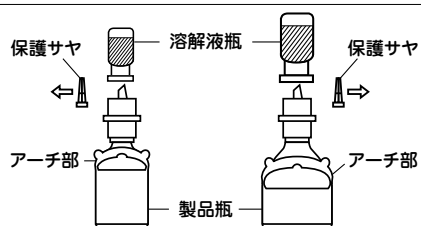


4. 溶解液瓶にアダプターを取り付ける。



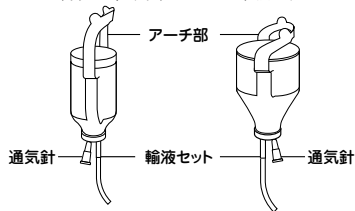
5. 溶解液注入針の反対側の保護サヤを軽くまわして外し、溶解液瓶をさかさまに立て溶解液注入針をゴム栓中央に真直ぐ根もとまで深く刺入する。溶解液が製品瓶内に全量流入したことを確認する。

液の流入がスムーズに始まらないときは、溶解液瓶を軽く下に押すこと。



6. 溶解液注入針を溶解液瓶(空瓶)と共に抜き、製品瓶をなるべく泡立てないようゆるやかに揺り動かして溶解する。

7. ラベル上部のアーチ部分を吊り具としてご使用ください。



注意

1. 輸液セットを用いて点滴輸注をする場合には、その導入針(瓶針)及び通気針を溶解液注入針を抜去したあとの穴に刺入すると液漏れがおこることがあるので別の場所に刺すこと。
2. 点滴輸注する場合、吊り上げた後に通気針を刺してご使用ください。
3. 溶解液注入針を刺入したままで長時間放置しないこと。
4. 溶解液注入針はディスポーザブルですので、再使用しないこと。

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売元 **日本製薬株式会社**
 東京都中央区明石町8番1号
 販売 **武田薬品工業株式会社**
 大阪市中央区道修町四丁目1番1号



**2018年8月改訂(第36版)D31
*2018年2月改訂

日本標準商品分類番号
876343

血漿分画製剤(液状・静注用免疫グロブリン製剤)

献血 **ヴェノグロブリン® IH 5%** 静注 0.5g/10mL

献血 **ヴェノグロブリン® IH 5%** 静注 1g/20mL

献血 **ヴェノグロブリン® IH 5%** 静注 2.5g/50mL

献血 **ヴェノグロブリン® IH 5%** 静注 5g/100mL

献血 **ヴェノグロブリン® IH 5%** 静注 10g/200mL

特定生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

生物学的製剤基準

ポリエチレングリコール処理免疫グロブリン

Venoglobulin® IH 5% i.v. 0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL, 10g/200mL

	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	10,000mg
承認番号	22100AMX01046	22100AMX01047	22100AMX01048	22100AMX01049	22500AMX00847
薬価収載	2009年9月				2013年5月
販売開始	1992年1月	1996年9月	1992年1月	2002年10月	2013年7月
再評価結果	2001年8月				—
再審査結果	2003年6月				—
効能追加	2018年2月				—

貯法：凍結を避け10℃以下に保存
有効期間：検定合格の日から2年
(最終有効年月日は外箱及びラベルに表示)
注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

本剤は、貴重な人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・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによ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ため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「使用上の注意」の項参照)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
- (2) 遺伝性果糖不耐症の患者〔本剤の添加物D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖症等が発現し、肝不全や腎不全が誘発されるおそれがある。〕

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	500mg製剤 (10mL)	1,000mg製剤 (20mL)	2,500mg製剤 (50mL)	5,000mg製剤 (100mL)	10,000mg製剤 (200mL)
有効成分 〔1瓶中〕	人免疫グロブリンG 500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	10,000mg
添加物 〔1瓶中〕	D-ソルビトール 水酸化ナトリウム 塩酸 適量 適量	474mg 948mg 適量 適量	2,370mg 4,740mg 適量 適量	4,740mg 9,480mg 適量 適量	9,480mg 適量 適量
性状・剤形	本剤は1mL中に人免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である。				
pH	3.9~4.4				
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)				
備考	人免疫グロブリンGは、ヒト血液に由来する。 (採血国：日本、採血の区別：献血)				

【効能・効果】

●500mg製剤(10mL), 1,000mg製剤(20mL), 2,500mg製剤(50mL), 5,000mg製剤(100mL)

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)

4. 川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善
- *7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)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)
8. 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)
9. 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
10. 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る)
11. 水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
12. ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)

●10,000mg製剤(200mL)

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)
4. 川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善
- *7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)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)
8. 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)
9. 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
10. 水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
11. ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)

* <参考>規格別の効能の有無

効能・効果	500mg製剤 (10mL)	1,000mg製剤 (20mL)	2,500mg製剤 (50mL)	5,000mg製剤 (100mL)	10,000mg製剤 (200mL)
1. 低並びに無ガンマグロブリン血症	効能あり				
2. 重症感染症における抗生物質との併用	効能あり				
3. 特発性血小板減少性紫斑病	効能あり				
4. 川崎病の急性期	効能あり				
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善	効能あり				
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(筋力低下の改善)	効能あり				
7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(進行抑制)	効能あり				
8. 全身型重症筋無力症	効能あり				
9. 天疱瘡	効能あり				
10. IgG2値低下を伴う、反復する急性中耳炎等	効能あり			効能なし	
11. 水疱性類天疱瘡	効能あり				
12. ギラン・バレー症候群	効能あり				

(効能・効果に関連する使用上の注意)

- 重症感染症における抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。
- 川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。
- 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合は、原則として、下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること。
[ステロイド剤が効果不十分の判断基準]
①本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合
本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上以上のステロイド大量療法にて1ヵ月以上治療した治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えている患者。
②本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合
本剤投与前6～12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上以上のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えており、4週間以上の間隔において測定された直近の検査値の比較で、血中CK値の低下が認められていない患者。
- 本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない(本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない)。
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制に用いる場合は、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。
- 全身型重症筋無力症に用いる場合は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。また、本剤による治療を行う前に、胸腺摘除術の実施を考慮すること。(臨床試験では、プレドニゾロン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上、又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/kg/連日以上以上のステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり、現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。【臨床成績】6.の項参照)

- 天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。同種同効製剤(乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日(プレドニゾロン換算)以上を3～7日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。
- 腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない。
- 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合は、投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること。
 - 過去6ヵ月間に急性中耳炎として4回以上、又は、急性気管支炎若しくは肺炎として2回以上の発症を認めること。
 - 起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること。
 - 血清IgG2値80mg/dL未満が継続していること。
- 水疱性類天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。同種同効製剤(乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日(プレドニゾロン換算)以上を7～21日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。

【用法・用量】

本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。

- 低並びに無ガンマグロブリン血症：
通常、1回人免疫グロブリンGとして200～600mg(4～12mL)/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。
- 重症感染症における抗生物質との併用：
通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg(50～100mL)を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg(2～3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。
- 特発性血小板減少性紫斑病：
通常1日に、人免疫グロブリンGとして200～400mg(4～8mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。
- 川崎病の急性期：
通常、人免疫グロブリンGとして1日に400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリンGとして2,000mg(40mL)/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。
- 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)：
通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する。
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善：
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)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、人免疫グロブリンGとして「1,000mg(20mL)/kg体重を1日」又は「500mg(10mL)/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する。
- 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)：
通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する。
- 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)：
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

- ・血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限り)：
人免疫グロブリンGとして初回は300mg(6mL)/kg体重、2回目以降は200mg(4mL)/kg体重を投与する。投与間隔は、通常、4週間とする。
- ・水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)：
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。
- ・ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)：
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1)急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある(低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。
- (2)投与速度：
ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。
①初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に速度を上げてよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。
②川崎病の患者に対し、2,000mg(40mL)/kgを1回で投与する場合は、基本的には①の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、12時間以上かけて点滴静注すること。
- (3)低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清IgGトラブ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。
- (4)多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療及び全身型重症筋無力症の治療において、少なくとも本剤投与後4週間は本剤の再投与を行わないこと(4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない)。
- (5)慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)における筋力低下の改善は、本剤投与終了1ヵ月後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。
- (6)天疱瘡及び水疱性類天疱瘡における症状の改善は、本剤投与終了4週までに認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと。
- (7)血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合は、本剤の投与は6回を目安とすること。なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)への適合を再度確認し、本剤投与の可否を判断すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1)IgA欠損症の患者(抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。)
 - (2)腎障害のある患者(腎機能を悪化させるおそれがある。)
 - (3)脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者(大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。)
 - (4)血栓塞栓症の危険性の高い患者(大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。)
 - (5)溶血性・失血性貧血の患者(ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。)
 - (6)免疫不全患者・免疫抑制状態の患者(ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。)
 - (7)心機能の低下している患者(大量投与による急激な循環血液量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある。)
2. 重要な基本的注意

患者への説明：本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料と

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ができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

- (1)本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体、抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している。更に、HBV、HCV及びHIVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で使用した画分からポリエチレングリコール4000処理、DEAEセファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60℃、10時間の液状加熱処理、ウイルス除去膜による過処理及びpH3.9~4.4の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
 - 1)血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
 - 2)現在までに本剤の投与により変異型クローイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
 - (2)ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
 - (3)本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって、血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、まれに溶血性貧血を起こすことがある。
 - (4)本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
 - (5)小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。
 - (6)川崎病の患者では特に1歳未満の乳幼児群に投与した場合、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので、投与後の観察を十分に行うこと。
 - (7)川崎病の患者における追加投与は、本剤投与による効果が不十分(発熱の持続等)で、症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと。[本剤追加投与の有効性及び安全性は確立していない。]
 - (8)多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること(本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない)。
- * (9)本剤を慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)に対して用いる場合、以下の点に注意すること。
 - 1)本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
 - 2)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性、安全性は確立していないことに留意すること。
 - 3)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること。また、本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等、本剤による効果が認められない場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。
 - 4)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。
 - (10)本剤による天疱瘡及び水疱性類天疱瘡の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
 - (11)ギラン・バレー症候群においては、筋力低下の改善が認められた後、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。

3. 相互作用
併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン 等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、多巣性運動ニューロパチー (MMN) を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)、全身型重症筋無力症、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群に対する大量療法 (200mg/kg以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上) 延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

4. 副作用

・低並びに無ガンマグロブリン血症*：

15例中4例 (26.7%) に副作用が認められた。主な副作用は、悪心2件 (13.3%)、嘔吐2件 (13.3%) であった (承認時)。

※「通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg (2～3mL) /kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。」に従って投与された際の副作用発現状況である。

・重症感染症における抗生物質との併用：

26例中副作用は認められなかった (承認時)。

・特発性血小板減少性紫斑病：

15例中副作用は認められなかった (承認時)。

・川崎病：

311例中16例 (5.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、発熱7件 (2.3%)、悪寒5件 (1.6%)、振戦3件 (1.0%) であった (承認時)。

また、承認後の使用成績調査では、2,044例中224例 (11.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、悪寒70件 (3.4%)、肝機能異常40件 (2.0%)、AST (GOT) 増加36件 (1.8%)、発熱28件 (1.4%) であった (再審査終了時)。

・多発性筋炎・皮膚筋炎：

52例中27例 (51.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、 γ -GTP増加7件 (13.5%)、ALT (GPT) 増加5件 (9.6%)、AST (GOT) 増加5件 (9.6%) であった (承認時)。

・全身型重症筋無力症：

23例中14例 (60.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、ALT (GPT) 増加7件 (30.4%)、AST (GOT) 増加6件 (26.1%)、発熱3件 (13.0%)、 γ -GTP増加3件 (13.0%) であった (承認時)。

・血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制：

39例中11例 (28.2%) に副作用が認められた。主な副作用は、発熱9件 (23.1%)、蒼白4件 (10.3%)、振戦3件 (7.7%) であった (承認時)。

・ギラン・バレー症候群：

21例中18例 (85.7%) に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛7件 (33.3%)、異汗性湿疹4件 (19.0%)、肝酵素上昇4件 (19.0%) であった (承認時)。

なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は11.0% (224例/2,044例) で、そのうちショック0.8% (16例18件)、ショック又はショックが疑われる症状 (チアノーゼ、血圧低下等) 2.7% (56例67件) であり、重篤な副作用の発現率は2.9% (59例84件) であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は53例/1,000kg (222例268件) で、そのうちショック17例/1,000kg (72例79件)、ショック又はショックが疑われる症状 (チアノーゼ、血圧低下等) 26例/1,000kg (111例130件) であった。

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー (0.1～5%未満)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、頻脈、喘鳴、喘息様症状、胸内苦悶、血圧

低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 肝機能障害 (0.1～5%未満)、黄疸 (頻度不明)：AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

3) 無菌性髄膜炎 (0.1～5%未満)：大量投与により無菌性髄膜炎 (項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等) があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 急性腎障害 (頻度不明)：急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値 (BUN、血清クレアチニン等) の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、急性腎障害の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。

5) 血小板減少 (頻度不明)：血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。

6) 肺水腫 (頻度不明)：肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 血栓塞栓症 (頻度不明)：大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状 (めまい、意識障害、四肢麻痺等)、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、血栓塞栓症の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(3)(4)及び「高齢者への投与」(2)の項参照〕

8) 心不全 (頻度不明)：主として川崎病への大量投与例で、循環血液量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、心機能の低下している患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(7)の項参照〕

(2) その他の副作用

下記のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発現した場合には、適切な処置を行うこと。

種類	頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^(注)			発疹、蕁麻疹	顔面潮紅、局所性浮腫	痒痒感、全身発赤、汗疱
精神神経系 ^(注)			振戦、痙攣	傾眠	意識障害、不穏、しびれ
循環器 ^(注)			顔色不良、四肢冷感	血圧上昇、徐脈	
肝臓		肝機能検査値の異常 (AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇等)			
呼吸器				咳嗽	喘息様症状、低酸素血症
消化器		悪心、嘔吐、下痢		腹痛	
血液				好中球減少	白血球減少、好酸球增多、溶血性貧血
その他		頭痛、発熱、悪寒・戦慄、体温低下		四肢痛	倦怠感、関節痛、背部痛、CK (CPK) 上昇、ほてり、不機嫌、静脈炎

注) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

(1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(2) 一般的に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており、投与後の血中にこれら免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。

9. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 他剤との混合注射を避けること。
- 2) 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと(本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていないため)。

(2) 投与時：

- 1) 室温程度に戻した後投与すること。
- 2) 不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない。
- 3) 本剤をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生する可能性がある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。
- 4) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れないよう注意すること。〔乳幼児において、点滴静注時に血管外へ漏れ、投与部位を中心に皮膚潰瘍、皮膚壊死があらわれた例が報告されている。〕

【薬物動態】

低並びに無ガンマグロブリン血症患者に本剤と乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを静注し、血中半減期を求めたところ、それぞれ、約27±3日及び28±6日であり、両製剤間に有意な差は認められなかった¹⁾。

【臨床成績】

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症²⁾

免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者29例を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用免疫グロブリン(IVIg)(3週間ごとに350~600mg/kg)の治療を受け、血清IgGトランプ値が500mg/dL以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は1.04回/年及び0.70日/年であったが、未治療、筋注用免疫グロブリンもしくは低用量IVIg(3週間ごとに200mg/kg未満)で治療され、血清IgGトランプ値が151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では1.75回/年及び9.00日/年であったとの報告がある。

2. 重症感染症³⁾

再評価に対する市販後臨床試験において、広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682例を対象として、抗生物質と静注用免疫グロブリン5g/日、3日間との併用群(IVIg群)又は抗生物質単独投与群(対照群)に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見(炎症マーカーであるCRP値の推移)を評価基準として有効性を評価した結果、IVIg群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており、有効率はIVIg群61.5%(163/265)、対照群47.3%(113/239)であった。

3. 特発性血小板減少性紫斑病⁴⁾

特発性血小板減少性紫斑病患者15例(評価対象14例)について、5万/mm³以上の血小板数増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は、小児で80.0%(4/5)、成人で66.7%(6/9)、合計71.4%(10/14)であった。

*4. 川崎病^{5,6)}

多施設群間比較試験において、30病日までの冠動脈病変を指標にした400mg/kg体重/日、5日間連日投与群の有効率は、95.4%(145/152)であり、200mg/kg体重/日、5日間連日投与群の87.1%(128/147)に比し、有意に優れていた(差の95%信頼区間4.0~10.8%)⁵⁾。

海外の静注用免疫グロブリン製剤による400mg/kg体重/日、4日間連日投与群と2g/kg体重単回投与群との比較試験で、登録2週間後及び7週間後での冠動脈病変の相対的発生率(400mg/kg体重/日、4日間連日投与群/2g/kg体重単回投与群)は、登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合、それぞれ1.94(p=0.045)、1.84(p=0.099)、登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合、それぞれ2.33(p=0.067)、1.67(p=0.307)であったと報告されている⁶⁾。

上記川崎病に対する効果はいずれもアスピリンとの併用時に得られたものである。

5. 多発性筋炎・皮膚筋炎⁷⁾

ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした臨床試験(G群:第1期本剤、第2期プラセボ、P群:第1期プラセボ、第2期本剤)において、400mg/kg体重を5日間投与した。その結果、第1期(8週間)における徒手筋力(MMT)合計スコアは下表のとおりであり、G群(本剤)の最終評価時のMMT合計スコア変化量は投与前に比し有意に改善した(対応のあるt検定、p=0.0004)。なお、第1期でのMMT合計スコア変化量は、G群(本剤)でP群(プラセボ)の変化量を上回った(本試験では、本剤のプラセボに対する優越性を検証するため

の検出力は考慮されていない)。

表 第1期のG群(本剤)及びP群(プラセボ)におけるベースラインからの最終評価時のMMT合計スコアの変化量

第1期 投与薬剤群	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95%信頼区間]
G群 (本剤, 12例)	61.8±10.6	73.6±9.7	11.8±8.0	1.9 [-4.8, 8.5]
P群 (プラセボ, 14例)	64.7±9.0	74.6±10.9	9.9±8.3	

平均値±標準偏差

6. 全身型重症筋無力症⁸⁾

既存治療(ステロイド剤、ステロイド剤以外の免疫抑制剤又は胸腺摘除術)で症状のコントロールに難渋しており、血液浄化療法の実施が必要と判断される全身型重症筋無力症患者を対象とした血液浄化療法対照非盲検無作為化比較試験を実施した。本剤400mg/kg体重を5日間投与若しくは血液浄化療法を14日間で3~5回実施した結果、最終評価時(4週後又は中止時)の合計QMGスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、本剤群の合計QMGスコアの変化量は投与前に比し有意に改善した(対応のあるt検定、p<0.0001)。なお、最終評価時の合計QMGスコアの変化量は、本剤群と血液浄化療法群で同程度であった(本試験では、本剤の血液浄化療法に対する非劣性を検証するための検出力は考慮されていない)。

表 ベースラインからの最終評価時の合計QMGスコアの変化量

	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95%信頼区間]
本剤群 (23例)	18.0±7.3	14.7±6.1	-3.3±3.4	0.2 [-2.1, 2.4]
血液浄化療法群 (22例)	17.6±7.5	14.1±6.1	-3.5±4.2	

平均値±標準偏差

7. 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制⁹⁾

血清IgG2値が80mg/dL未満で、急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎を反復する患者44例(評価対象33例)に対して、本剤投与期間中の感染症の発症回数を指標とした有効率は78.8%(26/33)であった。また、本剤投与期間中の急性中耳炎、急性気管支炎及び肺炎の発症頻度は本剤投与開始前と比較して有意に減少した。

8. グラン・バレー症候群¹⁰⁾

重症のグラン・バレー症候群患者21例に対して本剤400mg/kg体重を5日間連日投与した結果、投与後4週目にHughesの運動機能尺度(Functional Grade)が1段階以上改善した症例の割合(有効率)は71.4%(15/21例)であった。

【薬効薬理】

1. 抗体活性¹¹⁾

本剤の有効成分である人免疫グロブリンGは、任意多数の健康人血漿をプールのものより精製された人免疫グロブリンGであるから、ヒトの間に広くまん延している各種細菌、細菌毒素、ウイルスに対する一定量の免疫抗体が濃縮されている。この抗体活性は対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。

2. オプソニン効果¹²⁾

本剤のオプソニン効果(食菌促進効果、殺菌促進効果)は、*in vitro*において、対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。

3. 補体共存下の殺菌効果¹²⁾

本剤はFc部分に完全に保持しているため、補体の正常な活性化を有する。補体共存下における大腸菌の殺菌効果は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。

4. 血小板減少抑制効果¹³⁾

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)モデルマウスにおいて、用量依存的に血小板数の減少が抑制された。

5. マウス川崎病様心動脈炎に対する効果¹⁴⁾

LCWE(*Lactobacillus casei*から抽出したcell wall extract)誘導性マウス川崎病様心動脈炎に対し、同種IgGは抑制効果を示した。

6. 筋炎に対する効果¹⁵⁾

C protein誘導型マウス筋炎モデルにおいて、プレドニゾロンとの併用により筋組織への炎症細胞浸潤が抑制された。

7. 実験的重症筋無力症に対する効果¹⁶⁾

本剤投与により、ラット実験的自己免疫性重症筋無力症モデルにおいて、歩行機能の低下を改善した。

8. IgG2による細菌数の減少促進効果¹⁷⁾

肺炎球菌臨床分離株に対して、4種類のIgGサブクラスの中ではIgG2が最も高い抗体価を示し、好中球の食食作用を促進するとともに、マウス血液中からの細菌数の減少を早めた。

【取扱い上の注意】

記録の保存: 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号(ロット番号)、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

****【承認条件】**

1. 川崎病

急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。

2. 全身型重症筋無力症

全身型重症筋無力症について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

献血ヴェノグロブリンIH5%静注0.5g/10mL	10mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注1g/20mL	20mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注2.5g/50mL	50mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注5g/100mL	100mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注10g/200mL	200mL	1瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 兵頭行夫 他：基礎と臨床 1990；24(3)：1273-1282
- 2) Liese J. G., et al. : Am J Dis Child 1992；146(3)：335-339
- 3) 正岡 徹 他：日本化学療法学会雑誌 2000；48(3)：199-217
- 4) 安永幸二郎 他：基礎と臨床 1990；24(3)：1295-1301
- 5) 森川良行 他：Acta Paediatrica Japonica 1994；36：347-354
- 6) Newburger JW, et al. : N. Engl. J. Med. 1991；324(23)：1633-1639
- 7) Nobuyuki Miyasaka, et al. : Mod. Rheumatol. 2012；22：382-393
- 8) 日本血液製剤機構：内部資料(全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験)
- 9) 崎山幸雄 他：日本臨床免疫学会会誌 1998；21(2)：70-79
- 10) 日本血液製剤機構：内部資料(ギラン・バレー症候群を対象とした第Ⅲ相試験)
- 11) 土居卓治 他：基礎と臨床 1991；25(13)：3999-4004
- 12) 中島常隆 他：基礎と臨床 1991；25(13)：4005-4009
- 13) 禿 英樹 他：新薬と臨床 2008；57(10)：1632-1640
- 14) 沖津祥子 他：炎症 1996；16(6)：395-402
- 15) 日本血液製剤機構：内部資料(マウス筋炎モデル)
- 16) 日本血液製剤機構：内部資料(重症筋無力症モデル)
- 17) 中江 孝 他：日本化学療法学会雑誌 1998；46(6)：223-229

2. 文献請求先

主要文献に記載の内部資料につきましては下記にご請求下さい。
一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室
〒105-6107 東京都港区浜松町 2-4-1
電話 0120-853-560

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売元
一般社団法人
JB 日本血液製剤機構
東京都港区浜松町2-4-1

A

ハイゼントラ 20%皮下注
1 g/5 mL、2 g/10 mL、4 g/20 mL

1.8.1 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

CSL ベーリング株式会社

血漿分画製剤（皮下注用免疫グロブリン製剤）

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

生物学的製剤基準

pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）

特定生物由来製品
処方箋医薬品^{注1}

貯 法：遮光、凍結を避けて 2～25℃
で保存

使用期限：製造日から 30 箇月
最終有効年月日は外箱に表示

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

Hizentra[®] 20% S.C. Injection 1g/5mL

Hizentra[®] 20% S.C. Injection 2g/10mL

Hizentra[®] 20% S.C. Injection 4g/20mL

	1g/5mL	2g/10mL	4g/20mL
承認番号	22500AMX 01830	22500AMX 01831	22500AMX 01832
薬価収載	2013 年 11 月		
販売開始	2014 年 1 月		
効能追加	20yy 年 mm 月		
国際誕生	2010 年 3 月		

本剤は、貴重な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、ヒト血液を原料としていることによ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ため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
2. 高プロリン血症 1 型又は 2 型の患者 [本剤に含有されるプロリンが通常の代謝経路では代謝されないため、血中プロリン濃度が高値になり、症状があらわれることがある。]

抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

本剤を「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」を目的として用いる場合、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」に対して静注用免疫グロブリン製剤を投与し有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1 バイアル中に下記成分・分量を含有する液剤である。

成分	1 バイアル中の分量			備考	
	5mL	10mL	20mL		
有効成分	人免疫グロブリン G	1,000mg	2,000mg	4,000mg	ヒト血液由来成分 採血国：ドイツ、オーストリア、ポーランド 採血の区分 ^{注2} ：献血及び 採血国：米国、スイス 採血の区分 ^{注2} ：非献血
添加物	L-プロリン	144mg	288mg	576mg	
	ポリソルベート 80	0.1mg	0.2mg	0.4mg	
	pH 調節剤				

注) 「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 性状

本剤は、淡黄色又は淡褐色の澄明な液剤である。保管中にわずかな混濁や少量の粒子が認められる場合がある。

pH：4.6～5.2

浸透圧比：1.3（生理食塩液に対する比）

【効能又は効果】

- 無又は低ガンマグロブリン血症
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行

【用法及び用量】

○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。なお、患者の状態に応じて、1 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

○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。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

1. 皮下注射にのみ使用すること。静脈内に投与してはならない。
2. 本剤を「無又は低ガンマグロブリン血症」に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
 - (1) 静注用免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者において、本剤の 1 週あたりの投与量は、静注用免疫グロブリン製剤を 3 週間間隔で投与していた場合はその 1/3 量、また、4 週間間隔で投与していた場合はその 1/4 量から開始し、初回投与は静注用免疫グロブリン製剤の最終投与 1 週間後に投与する

こと。以降の本剤の投与量は、感染頻度や重症度など本剤による治療の臨床反応及び血清 IgG 濃度を参考に調節すること。

(2)人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていない。人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者に対して本剤による導入を行う場合は、感染頻度や重症度など本剤による治療の臨床反応と血清 IgG 濃度を参考に、投与量を慎重に調節すること。また、1 週あたりの投与量を数日に分割して投与するなど、投与間隔の調節も考慮すること。

3.本剤を「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」を目的として用いる場合は、以下の点に注意すること。

(1)静注用免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者において、本剤の1 週あたりの投与量は、静注用免疫グロブリン製剤の投与量を考慮し、投与終了1 週間後から開始すること。

(2)200mg (1mL) /kg 体重で投与を開始し、臨床症状が悪化した場合、最大用量まで増量すること。推奨の最大用量は1 週あたり 400mg (2mL) /kg 体重である。

(3)400mg (2mL) /kg 体重で投与を開始し、投与量の減量後に臨床症状が悪化した場合、減量前の投与量で治療を再開すること。

(4)最大用量で臨床症状の悪化が持続する場合、最大用量で本剤の投与を継続し、少なくとも4 週間は経過観察を行った後、本剤の投与を中止し、静注用免疫グロブリン製剤による治療を再開すること。

4.部位あたりの投与量は、初回投与では 20mL 以下とし、以降の投与では患者の状態に応じて最大 50mL まで増量することができる。投与速度は、初回投与では部位あたり 20mL/時間以下とし、患者の状態に応じて最大 50mL/時間まで徐々に増加することができる。

5.注射部位反応が報告されているので、推奨投与速度を守り、投与毎に投与部位を変えること。

6.本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。[「重要な基本的注意」の項参照]

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)IgA 欠損症の患者 [抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。]
- (3)血栓塞栓症の危険性の高い患者 [人免疫グロブリン製剤を使用した患者で血栓塞栓症の報告がある。]
- (4)溶血性・失血性貧血の患者 [ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。]
- (5)免疫不全患者・免疫抑制状態の患者 [ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。]

2. 重要な基本的注意

[患者への説明]

本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、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ができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

(1)本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV、HCV 及び HAV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。

その後の製造工程であるデプスフィルトレーション、pH4 処理及びナノフィルトレーションは、HIV、HBV、HCV 等のエンベロープを有するウイルス及びエンベロープを有しない HAV、ヒトパルボウイルス B19 をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果が確認されているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

(2)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(3)本剤を「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」に対して用いる場合、以下の点に注意すること。

- 1)本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- 2)臨床症状の観察を十分に行い定期的に継続投与の必要性を確認すること。また、継続投与の結果十分な効果が認められず、運動機能低下の再発・再燃等を繰り返す場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。
- 3)本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の減量又は投与中止を考慮すること。

(4)在宅自己注射に関連する基本的注意

在宅自己注射を行う場合、患者に投与方法及び製剤と医療機器の安全な廃棄方法の指導を行うこと。[「適用上の注意」の項参照]

- 1)自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者又は介護者が本剤投与による危険性と対処法について理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させるなど、適切な処置を行うこと。
- 2)医療機器を再使用しないように患者に注意を促すこと。
- 3)製剤及び医療機器の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの製剤及び医療機器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン (麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、これら混合ワクチン、水痘ワクチン等)	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3カ月以上延期すること。 また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。 なお、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎に対する大量療法(200mg/kg体重以上)後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6カ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11カ月以上)延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

4. 副作用

○無又は低ガンマグロブリン血症

原発性免疫不全症候群の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、25例中21例(84.0%)に175件の副作用が認められた。主な副作用は、注射部位の局所反応20例(80.0%)で、本剤投与584回中160件(27.4%)であった。(承認時)

○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)

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(継続投与試験を含む)において、197例中58例(29.4%)に196件の副作用が認められた。主な副作用は、注射部位の局所反応39例(19.8%)で、本剤投与9778回中133件(1.4%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用(いずれも頻度不明)

1) **アナフィラキシー反応**…ショック、アナフィラキシー等のアナフィラキシー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、びまん性紅斑を伴う全身潮紅、胸部不快感、頻脈、低血圧、喘鳴、喘息、呼吸困難、チアノーゼ等異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **無菌性髄膜炎候群**…無菌性髄膜炎(項部硬直、頭痛、発熱、羞明、悪心、嘔吐等)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **血栓塞栓症**…脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状(めまい、意識障害、四肢麻痺等)、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」(3)及び「高齢者への投与」(2)参照]

(2) 重大な副作用(類薬)

1) **肝機能障害、黄疸**…静注用免疫グロブリン製剤で、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認

められた場合には、適切な処置を行うこと。

2) **急性腎障害**…静注用免疫グロブリン製剤で、急性腎障害があらわれるとの報告があるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン等)の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **血小板減少**…静注用免疫グロブリン製剤で、血小板減少を起こすとの報告があるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。

4) **肺水腫**…静注用免疫グロブリン製剤で、肺水腫があらわれるとの報告があるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明 [§]
感染症及び寄生虫			上咽頭炎
免疫系障害			過敏症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	片頭痛、振戦、精神運動亢進、灼熱感
心臓障害			頻脈
血管障害	高血圧	潮紅	低血圧
胃腸障害		悪心、腹部硬直	腹痛、下痢、嘔吐
皮膚及び皮下組織障害	発疹、そう痒症	皮膚不快感	蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋骨格痛	関節痛、筋痙縮	筋力低下
全身障害	疲労	発熱、倦怠感、圧痛	寒寒、インフルエンザ様疾患、胸痛、疼痛、低体温
注射部位反応	腫脹、紅斑、疼痛、そう痒症、硬結、刺激感、温感	内出血、出血、不快感、炎症、発疹	潰瘍
臨床検査		血中クレアチニン増加	

§：頻度不明は市販後の報告、海外臨床試験及び国内継続試験に基づく

5. 高齢者への投与

(1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(2) 一般に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。]

7. 小児等への投与

(1) 「無又は低ガンマグロブリン血症」において、低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

(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」において、18歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与により血中の各種抗体が一時的に上昇するため、血清学的検査で偽陽性を示すことがある。また、本剤に含まれる赤血球型抗原に対する抗体（抗A、抗B及び抗D抗体）により、赤血球型同種抗体の血清学的検査（クームス試験）に干渉することがある。

9. 適用上の注意

(1)調製時：

- 1)他の製剤との混注は避けること。
- 2)本剤は開封後できるだけ速やかに使用すること。
また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと（本剤は細菌の増殖に好適な蛋白であり、保存剤を含有していないため）。

(2)投与時：

- 1)不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。
- 2)本剤は腹部、大腿部、上腕部、腰部側面等に皮下投与すること。投与量に応じて複数箇所からの投与を検討し、投与部位は少なくとも5cm離すこと。
- 3)通常、投与速度の調節可能な注射器具（シリンジポンプ等）を用いて投与すること。

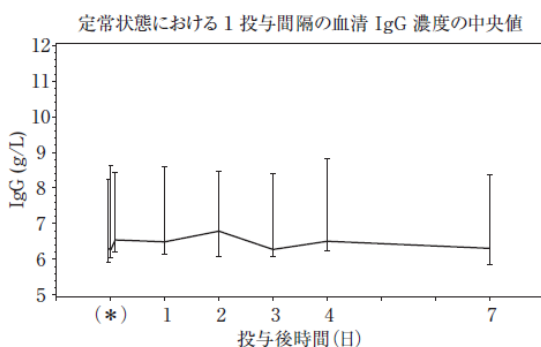
(3)在宅治療時：

患者が家庭で本剤を保管する場合は、最終有効年月日まで凍結を避けて冷蔵庫内で保存すること。本剤は光を避けて保管すること（外箱に保存する等）。本剤は使用前に室温に戻し、室温に戻した後は、再び冷蔵庫に戻さないこと。

【薬物動態】

1. 原発性免疫不全症候群患者を対象とした国内臨床試験¹⁾

本剤を毎週反復皮下投与し、定常状態に達した後（投与開始16週、20週又は24週）、血清IgG濃度は、投与から次の投与までの1週間、安定した値を示した。最高血中濃度の平均値は7.63g/Lで、最高血中濃度到達時間の中央値は2.56日であった。



(*) 投与前、投与終了10分前、投与2時間後
IgG (g/L)：総血清IgG濃度の中央値（及び第1四分位値、第3四分位値）

2. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験²⁾

本剤0.4g/kg体重又は0.2g/kg体重を週1回投与したとき、24週後のIgGトラフ値は、0.4g/kg体重群で20.4±3.24g/L、0.2g/kg体重群で15.4±3.06g/Lであり、24週まで持続してトラフ値が維持された。

【臨床成績】

1. 無又は低ガンマグロブリン血症³⁾

国内臨床試験において、定期的に静注用免疫グロブリン製剤 (IVIG) の治療を受けていた原発性免疫不全症候群の患者計25例（3歳以上12歳未満：7例、12歳以上16歳以下：4例、17歳以上58歳以下：14例）が本剤で24週間治療された。本剤は週1回で合計584回投与され、有効性評価期間の平均投与量は87.81mg/kg体重であった。

有効性評価期間を通して、IgGトラフ値（平均IgG濃度7.21～7.53g/L）は維持された。試験中に行われたIVIGによる治療と比較して、IgGトラフ値は本剤に切り換えた後にわずかに上昇し、IgG値の幾何平均値の比は1.09を示した。重篤な細菌感染は認められず、非重篤な感染症の発現割合は2.98回/人/年であった。感染症発現回数、入院日数、学校又は仕事を休んだ日数、抗生物質使用の年間割合は、IVIG及び本剤と同様であった。

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⁴⁾

(1)国際共同第Ⅲ相試験における維持療法

国際共同第Ⅲ相試験（多施設共同二重盲検試験）では、IVIGの前治療により慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の状態が安定化していた成人患者計172例（日本人患者11例を含む）を無作為化し、2用量の本剤（0.4g/kg体重 [58例] 又は0.2g/kg体重 [57例]）もしくはプラセボ（57例）が（自己）投与された。投与期間中に慢性炎症性脱髄性多発根神経炎が再発（調整INCATスコアの1点以上のベースラインからの悪化）又は試験を中止した被験者の割合はプラセボ群の63.2%と比較し、0.4g/kg体重群で32.8%、0.2g/kg体重群で38.6%（それぞれ $p<0.001$ 、 $p=0.007$ ）であった。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の再発又はその他の理由により試験を中止した被験者数の解析結果（Intention-to-Treat解析対象集団）

解析	評価項目 達成数 n (%) (95% CI ^a)		絶対リスク 減少 (95% CI ^b) p値 ^c	評価項目 達成数 n (%) (95% CI ^a)		絶対リスク 減少 (95% CI ^b) p値 ^c
	プラセボ	本剤 0.2 g/kg	本剤 0.2 g/kg vs プラセボ	本剤 0.4 g/kg	本剤 0.4 g/kg vs プラセボ	
再発又はその他の理由 による中止 ^d	N = 57 36 (63.2) (50.2, 74.5)	N = 57 22 (38.6) (27.1, 51.6)	-24.6 (-40.7, -6.2) 0.007	N = 58 19 (32.8) (22.1, 45.6)	-30.4 (-46.0, -12.2) ≤0.001	

CI:信頼区間

a 再発した被験者の割合 (%) の Wilson スコア信頼区間

b 再発した被験者の割合 (%) の差の Wilson スコア信頼区間

c 片側 Fisher 確率検定

d 主要有効性評価解析

(2)国際共同長期投与試験における維持療法

国際共同長期投与試験（第Ⅲ相多施設共同非盲検48週継続試験、以降「継続試験」）では、国際共同第Ⅲ相試験から移行した82例（日本人患者10例を含む）の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を組み入れた。継続試験では本剤の維持療法の長期の安全性及び有効性を2用量（0.2g/kg体重及び0.4g/kg体重）の週1回投与で検討した。有効性評価期間の平均値は、0.4g/kg体重群では196.1（範囲：1～330）日、0.2g/kg体重群では125.8（範囲：1～330）日であった。国際共同第Ⅲ相試験を0.4g/kg体重投与で再発なく完了し、継続試験を0.4g/kg体重で開始した患者の再発率は5.6%（1/18）であった。継続試験で0.4g/kg体重の投与を受けたすべての患者の再発率は9.7%（7/72）であった。国際共同第Ⅲ相試験を0.2g/kg体重投与で再発なく完了し、継続試験を0.2g/kg体重で開始した患者の再発率は、患者数は限定的ではあるが50%（3/6）であった。継続試験で0.2g/kg体重の投与を受けたす

すべての患者では47.9% (35/73) の患者が再発した。

【薬効薬理】

1. 抗体活性及びFc機能による作用⁵⁾

IgG機能は、Fab機能とFc機能が知られ、IgG分子のFab部分は抗体の特異性（Fab機能）を決定する。多価IgG製品が治療効果を有するためには生理学的に意味のある抗体特異性のスペクトルを持つことが必要であるが、本剤は、5つの異なる特異性を持つ抗体（抗HBs、抗ポリオウイルス1型、抗ジフテリア毒素、抗パルボウイルスB19、抗ストレプトリジンO）の存在が確認されている。

IgG分子のFc部分はエフェクター機能（Fc機能）の媒介となるが、本剤のFcエフェクター機能は他の市販されている人免疫グロブリン製剤と同等であることが確認された。従って、本剤は、広範な各種の細菌及びウイルス性因子に対して広いスペクトルのオプソニン作用及び中和作用を示し、適切なFcエフェクター機能を有することが示唆された。

2. 脱髄性疾患モデルに対する作用⁶⁾

本剤はラット実験的アレルギー性脳脊髄炎モデルに対して症状の発現及び進行を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

本剤は、L-プロリンを安定剤として含有する高濃度人免疫グロブリンで、淡黄色又は淡褐色の澄明な液剤である。

本剤は、50 µg/mL以下のIgAを含む。

IgGサブクラスの近似分布は以下の通りである。

IgG1	62-74%
IgG2	22-34%
IgG3	2-5%
IgG4	1-3%

【取扱い上の注意】

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも20年間保存すること。

【包装】

ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL 1バイアル
ハイゼントラ 20%皮下注 2g/10mL 1バイアル
ハイゼントラ 20%皮下注 4g/20mL 1バイアル

【主要文献】

- 1)社内資料：国内第Ⅲ相試験
- 2)社内資料：臨床概要（臨床薬理試験）
- 3)Kanegane, H., et al. : J.Clin.Immunol., **34**(2), 204, 2014
- 4)社内資料：臨床概要（臨床の有効性）
- 5)Maeder, W., et al. : Biologicals, **39**(1), 43, 2011
- 6)社内資料：非臨床試験の概要（薬理試験）

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

CSL ベーリング株式会社

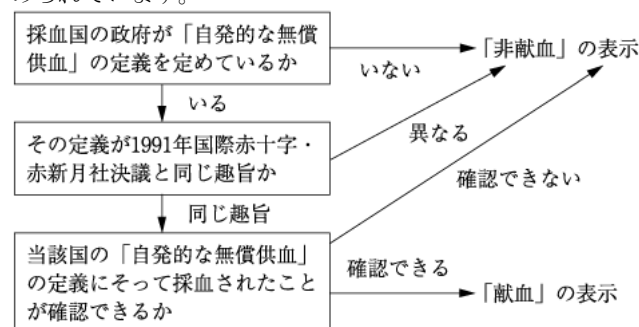
くすり相談窓口

〒135-0062 東京都江東区東雲一丁目7番12号

電話：0120-534-587

【献血又は非献血の区別の考え方】

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



製造販売（輸入）：

CSLベーリング株式会社

東京都江東区東雲一丁目7番12号

ハイゼントラ 20%皮下注

1 g/5 mL、2 g/10 mL、4 g/20 mL

1.8.2 効能・効果、用法・用量及び
使用上の注意（案）の設定根拠

CSL ベーリング株式会社

目次

1.8.2. 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠.....	4
1.8.2.1. 効能又は効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.2.1.1. 効能又は効果（案）.....	4
1.8.2.1.2. 効能又は効果の設定根拠.....	4
1.8.2.2. 用法及び用量（案）及びその設定根拠.....	6
1.8.2.2.1. 用法及び用量（案）.....	6
1.8.2.2.2. 用法及び用量の設定根拠.....	7
1.8.2.3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.2.3.1. 禁忌.....	8
1.8.2.3.1.1. 禁忌（案）.....	8
1.8.2.3.1.2. 禁忌の設定根拠.....	8
1.8.2.3.2. 効能又は効果に関連する使用上の注意.....	8
1.8.2.3.2.1. 効能又は効果に関連する使用上の注意（案）.....	8
1.8.2.3.2.2. 効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠.....	8
1.8.2.3.3. 用法及び用量に関連する使用上の注意.....	8
1.8.2.3.3.1. 用法及び用量に関連する使用上の注意（案）.....	8
1.8.2.3.3.2. 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠.....	9
1.8.2.3.4. 慎重投与.....	10
1.8.2.3.4.1. 慎重投与（案）.....	10
1.8.2.3.4.2. 慎重投与の設定根拠.....	10
1.8.2.3.5. 重要な基本的注意.....	10
1.8.2.3.5.1. 重要な基本的注意（案）.....	10
1.8.2.3.5.2. 重要な基本的注意の設定根拠.....	12
1.8.2.3.6. 相互作用.....	12
1.8.2.3.6.1. 相互作用（案）.....	12
1.8.2.3.6.2. 相互作用の設定根拠.....	12
1.8.2.3.7. 副作用.....	13
1.8.2.3.7.1. 副作用（案）.....	13
1.8.2.3.7.2. 副作用の設定根拠.....	14
1.8.2.3.8. 高齢者への投与.....	15
1.8.2.3.8.1. 高齢者への投与（案）.....	15
1.8.2.3.8.2. 高齢者への投与の設定根拠.....	15
1.8.2.3.9. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	15
1.8.2.3.9.1. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）.....	15

1.8.2.3.9.2.	妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠.....	15
1.8.2.3.10.	小児等への投与.....	15
1.8.2.3.10.1.	小児等への投与（案）	15
1.8.2.3.10.2.	小児等への投与の設定根拠.....	16
1.8.2.3.11.	臨床検査結果に及ぼす影響.....	16
1.8.2.3.11.1.	臨床検査結果に及ぼす影響（案）	16
1.8.2.3.11.2.	臨床検査結果に及ぼす影響の設定根拠.....	16
1.8.2.3.12.	適用上の注意.....	16
1.8.2.3.12.1.	適用上の注意（案）	16
1.8.2.3.12.2.	適用上の注意の設定根拠.....	17

1.8.2. 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠

1.8.2.1. 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1.1. 効能又は効果（案）

- 無又は低ガンマグロブリン血症
- 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）

下線部：追加

1.8.2.1.2. 効能又は効果の設定根拠

本剤の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）患者の治療における維持療法の有効性及び安全性について日本人被験者を含めて実施された国際共同臨床試験 IgPro20_3003 試験（PATH 試験。以下、3003 試験）、及び本剤の維持療法の長期の安全性及び有効性について日本人被験者を含めて実施された 3003 試験の継続試験である IgPro20_3004 試験（以下、3004 試験）で評価した。

3003 試験で最長 24 週間の本剤の皮下投与を受けた被験者 172 例（日本人患者 11 例を含む）及び 3004 試験で更に最長 48 週間の投与を受けた被験者 82 例（日本人被験者 10 例を含む）を対象として評価した。

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における効能又は効果の設定根拠

- 3003 試験結果

3003 試験では、静注用人免疫グロブリン（IVIG）製剤の前治療により CIDP の状態が安定化した成人患者を無作為化し、本剤の 2 用量（0.4 g/kg 体重及び 0.2 g/kg 体重）若しくはプラセボが週 1 回（1 日又は連続する 2 日で）（自己）投与された（全体集団 [日本人被験者]：0.4 g/kg 体重：58 例 [4 例]、0.2 g/kg 体重：57 例 [3 例] 及びプラセボ：57 例 [4 例]）。

皮下投与期間中に CIDP が再発（調整 INCAT スコアの 1 点以上のベースラインからの悪化）又は試験を中止した被験者の割合は、プラセボ群の 63.2%と比較し、0.4 g/kg 群で 32.8%、0.2 g/kg 群で 38.6%であり、プラセボとの差は統計学的に有意であった（One-sided Fisher's exact test：p<0.001 [0.4 g/kg 群]、p=0.007 [0.2 g/kg 群]）。

CIDP の再発のみで考慮した場合、再発した被験者の割合はプラセボ群（56.1%）と比較し、0.4 g/kg 群で 19.0%、0.2 g/kg 群で 33.3% であり、プラセボとの差は統計学的に有意であった（One-sided Fisher's exact test(未調整 p 値)：p<0.001 [0.4 g/kg 群]、p=0.012 [0.2 g/kg 群]）。

CIDP が再発するまでの時間をプラセボ群と比較した場合のハザード比（95%信頼区間）は 0.4 g/kg 群で 0.25（0.12, 0.49）及び 0.2 g/kg 群で 0.48（0.27, 0.85）と低かつ

た。

握力と MRC 合計スコアは 0.2 g/kg 群と 0.4 g/kg 群で、R-ODS パーセンタイルスコアは 0.4 g/kg 群において安定した値を示した。

主要解析において、皮下投与期間中に CIDP の再発又はその他の理由により試験を中止した日本人被験者の割合は、プラセボ群及び 0.4 g/kg 群（いずれも 4 例中 3 例、75.0%）よりも 0.2 g/kg 群（3 例中 1 例、33.3%）で低かった。日本人被験者での CIDP の再発のみで考慮した場合、再発した日本人被験者の割合はプラセボ群 75.0%（4 例中 3 例）、0.2 g/kg 群で 33.3%（3 例中 1 例）、0.4 g/kg 群で 50.0%であった（4 例中 2 例）。

- 3004 試験結果

3004 試験では、3003 試験から移行した CIDP 患者を組み入れ、長期の安全性及び有効性について 2 用量（0.4 g/kg 体重及び 0.2 g/kg 体重）の週 1 回皮下投与で検討した。被験者は 0.4 g/kg 体重で投与を開始し（62 例）0.2 g/kg 体重へ減量、又は 0.2 g/kg 体重で投与を開始し（20 例）CIDP を再発しない限り試験期間中は同用量を維持した。CIDP を再発した場合、被験者は 0.4 g/kg 体重用量を皮下投与され、4 週以内に回復した場合は、用量 0.4 g/kg 体重で試験を継続することが可能な試験デザインであった。

3003 試験を 0.4 g/kg 体重投与で再発なく完了し（39 例）、3004 試験を 0.4 g/kg 体重で開始した患者（18 例）の再発率は 5.6%（18 例中 1 例）であった。3004 試験で 0.4 g/kg 体重の投与を受けたすべての患者の再発率は 9.7%（72 例中 7 例）であった。3003 試験を 0.2 g/kg 体重投与で再発なく完了し（36 例）、3004 試験のいずれかの時点で同じ 0.2 g/kg 体重の投与を受けた被験者（18 例）での CIDP 再発率は 33.3%であり、3003 試験の 0.2 g/kg 群で認められた再発率（38.6%）と同様であった。3004 試験で 0.2 g/kg 体重の投与を受けたすべての患者では 47.9%（73 例中 35 例）の患者が再発した。3003 試験で本剤のいずれかの用量の投与を受け、再発することなく試験を完了した後、3004 試験で再発することなく 0.4 g/kg 体重から 0.2 g/kg 体重に減量した患者は 67.9%（28 例中 19 例）であった。

本剤の投与を継続した日本人被験者 10 例のうち 5 例（50.0%）に 6 件の CIDP が再発した。全体集団では 82 例のうち 41 例（50.0%）に CIDP が再発した。6 件の再発のうち 5 件は、日本人被験者が 0.2 g/kg 体重の投与を受けている間に認められた（先行の 3003 試験での投与群は、プラセボ群が 2 例、0.2 g/kg 群が 1 例、0.4 g/kg 群が 2 例であった）。0.4 g/kg 体重に増量すると、再発例のうち 3 例は回復し、試験を継続し完了したが、2 例は有効性の欠如により試験を中止した。残る 5 例の日本人被験者には CIDP 再発は認められなかった。

3004 試験で、0.2 g/kg 群の 35 例（47.9%）に CIDP が再発し（初回の再発までの時間の中央値：215.0 日）、0.4 g/kg 群の 7 例（9.7%）に CIDP が再発した（初回の再発ま

での時間の中央値：推定不能）。0.2 g/kg 体重の投与を受けて CIDP が再発し 0.4 g/kg 体重に増量した被験者 35 例は、大多数（31 例、88.6%）が回復した。

初回の再発までの時間の中央値は、日本人被験者と全体集団で同様（全体集団の中央値：266.0 日）であり、CIDP の再発率も日本人被験者と全体集団で同様であった（日本人被験者 10 例中 5 例 [50.0%] に 6 件の CIDP 再発 [そのうち 5 件が 0.2 g/kg 体重の投与中に発現]、全体集団の 82 例中 41 例（50.0%）に 45 件の CIDP 再発）。

3004 試験で再発しなかった患者では、握力、MRC 合計スコア及び R-ODS パーセントイルスコアはベースラインと比較して安定していた。

また、R-ODS パーセントイルスコア、平均握力及び MRC 合計スコアにおいて、ベースラインからの変化量の範囲は日本人被験者と全体集団で概して一致していた。

結論

以上、本剤は運動機能低下の進行を抑制する CIDP 治療に有効であることが確認できた。また、3003 試験とその継続試験である 3004 試験において日本人被験者と全体患者集団との間に臨床的に意味のある差異が観察されなかったことから、これら有効性は日本人においても同様であると考察できた。

よって、本剤の効能又は効果を「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）」と設定した。

1.8.2.2. 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.2.1. 用法及び用量（案）

○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。なお、患者の状態に応じて、1 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

○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。

下線部：追加

1.8.2.2.2. 用法及び用量の設定根拠

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における用法及び用量の設定根拠

3003 試験では、本剤の 2 用量（0.4 g/kg 体重及び 0.2 g/kg 体重）若しくはプラセボが週 1 回（1 日又は連続する 2 日で）投与され、その結果、3003 試験では本剤投与群はプラセボ群と比較して統計学的な有意差を示した。3004 試験では、3003 試験から移行した CIDP 患者において、2 用量（0.4 g/kg 体重及び 0.2 g/kg 体重）の週 1 回皮下投与により、維持療法の長期の安全性及び有効性について検討した。これらの試験の有効性に関する結果の概要は 1.8.2.1.2 に示した。

本剤の維持療法投与時の安全性について

3003 試験の 24 週の投与中、さらに継続試験である 3004 試験の 48 週の投与中に得られた本剤 0.2 g/kg 体重及び 0.4 g/kg 体重の安全性データにより良好な安全性プロファイルが示され、投与群間で意味のある差は認められなかった。治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度は低く、大部分の有害事象は軽度又は中等度（3004 試験の 1 例に発現した重度の局所反応の有害事象 3 件を除く）であり、重篤な有害事象の発現は少数であった。3003 試験及び 3004 試験では、有害事象の発現パターンに日本人被験者と全体集団で特筆すべき差異は認められなかった。

結論

以上、有効性評価及び安全性のプロファイルにおいても日本人被験者と全体集団において特筆すべき差異は認められなかった。

1.8.2.1.2 で記載したとおり、3003 試験の主要有効性評価項目では、本剤 0.2 g/kg 群と 0.4 g/kg 群の間に有効性に明確な差異は認められなかった。しかしながら、本剤の投与開始時の用量を決定するには、患者の臨床状態や病態の重症度、及び過去に使用していた IVIG 製剤の用量が重要な要因であると考えことから、患者が過去の IVIG 製剤を通常用量で使用していた場合（通常、3 週ごとに IVIG 製剤として 1 g/kg 体重 [0.33 g/kg 体重/週に相当]）及び/又は現在の IVIG 療法で臨床症状が安定している場合には 0.2g/kg 体重で投与を開始し、過去の IVIG 製剤を高用量で使用していた場合及び/又は臨床症状が安定していない場合は 0.4 g/kg 体重での投与開始を推奨する。

また、本剤の投与開始後に臨床的安定（6 ヶ月以上）が認められた場合には、最小用量の 0.2 g/kg 体重まで減量することが可能であり、増悪が認められた場合には再度増量することも可能とすることが適切であると考え。よって、本剤の用法及び用量を「通常、成人には人免疫グロブリン G として 1 週あたり 200 mg (1 mL) /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。」と設定した。

1.8.2.3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.3.1. 禁忌

1.8.2.3.1.1. 禁忌（案）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
2. 高プロリン血症 1 型又は 2 型の患者 [本剤に含有されるプロリンが通常の代謝経路では代謝されないため、血中プロリン濃度が高値になり、症状があらわれることがある。]

1.8.2.3.1.2. 禁忌の設定根拠

2016 年 12 月改訂（第 4 版）添付文書から変更なし。

1.8.2.3.2. 効能又は効果に関連する使用上の注意

1.8.2.3.2.1. 効能又は効果に関連する使用上の注意（案）

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

本剤を「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」を目的として用いる場合、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」に対して静注用人免疫グロブリン製剤を投与し有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。

下線実線：追加

1.8.2.3.2.2. 効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤は既承認の IVIG 製剤における CIDP に対する維持療法と同様の臨床的位置付けであると考えられることから、既承認の IVIG 製剤の添付文書を参考に設定した。

1.8.2.3.3. 用法及び用量に関連する使用上の注意

1.8.2.3.3.1. 用法及び用量に関連する使用上の注意（案）

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 皮下注射にのみ使用すること。静脈内に投与してはならない。
2. 本剤を「無又は低ガンマグロブリン血症」に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
 - (1) 静注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者において、本剤の 1 週あたりの投与量は、静注用人免疫グロブリン製剤を 3 週間間隔で投与していた場合はその 1/3 量、また、4 週間間隔で投与していた場合はその 1/4 量から開始し、初回投与は静注用

人免疫グロブリン製剤の最終投与1週間後に投与すること。以降の本剤の投与量は、感染頻度や重症度など本剤による治療の臨床反応及び血清IgG濃度を参考に調節すること。

- (2) 人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていない。人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者に対して本剤による導入を行う場合は、感染頻度や重症度など本剤による治療の臨床反応と血清IgG濃度を参考に、投与量を慎重に調節すること。また、1週あたりの投与量を数日に分割して投与するなど、投与間隔の調節も考慮すること。

3. 本剤を「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」を目的として用いる場合は、以下の点に注意すること。

(1) 静注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者において、本剤の1週あたりの投与量は、静注用人免疫グロブリン製剤の投与量を考慮し、投与終了1週間後から開始すること。

(2) 200mg (1mL) /kg 体重で投与を開始し、臨床症状が悪化した場合、最大用量まで増量すること。推奨の最大用量は1週あたり400mg (2mL) /kg 体重である。

(3) 400mg (2mL) /kg 体重で投与を開始し、投与量の減量後に臨床症状が悪化した場合、減量前の投与量で治療を再開すること。

(4) 最大用量で臨床症状の悪化が持続する場合、最大用量で本剤の投与を継続し、少なくとも4週間は経過観察を行った後、本剤の投与を中止し、静注用人免疫グロブリン製剤による治療を再開すること。

4. 部位あたりの投与量は、初回投与では 20mL 以下とし、以降の投与では患者の状態に応じて最大 50mL まで増量することができる。投与速度は、初回投与では部位あたり 20mL/時間 以下とし、患者の状態に応じて最大 50mL/時間 まで徐々に増加することができる。ただし、~~全ての投与部位をあわせて50mL/時間を超えないこと。~~

5. 注射部位反応が報告されているので、推奨投与速度を守り、投与毎に投与部位を変えること。

6. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。[「重要な基本的注意」の項参照]

下線実線：追加 下線点線：変更 取消線：削除

1.8.2.3.3.2. 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

- 1.~2. 2016年12月改訂（第4版）添付文書から変更なし。
3. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の効能効果の追加に伴い、企業中核データシート (CCDS) を参考に追記した。

- (1) IVIG 製剤から本剤による治療に切り替える場合の注意事項として記載した。
 - (2) 臨床症状が悪化した場合は、最大用量まで増量する必要があることから設定した。
 - (3) 本剤減量後に臨床症状の悪化がみられた場合の注意事項として設定した。
 - (4) 臨床症状の悪化が継続する場合は、IVIG 製剤による救済治療を考慮する必要があることから設定した。
4. CCDS 及び海外添付文書を参考に、注射部位あたりの投与量及び投与速度を変更し、全ての投与部位をあわせた投与速度に関する記載を削除した。
5. 本剤の臨床試験において注射部位関連の有害事象が比較的高い割合で認められていることから、注射部位反応を軽減する方策として設定した。
6. 2016 年 12 月改訂（第 4 版）添付文書から変更なし。

1.8.2.3.4. 慎重投与

1.8.2.3.4.1. 慎重投与（案）

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - (2) IgA 欠損症の患者 [抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。]
 - (3) 血栓塞栓症の危険性の高い患者 [人免疫グロブリン製剤を使用した患者で血栓塞栓症の報告がある。]
 - (4) 溶血性・失血性貧血の患者 [ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。]
 - (5) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者 [ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。]

1.8.2.3.4.2. 慎重投与の設定根拠

2016 年 12 月改訂（第 4 版）添付文書から変更なし。

1.8.2.3.5. 重要な基本的注意

1.8.2.3.5.1. 重要な基本的注意（案）

2. 重要な基本的注意
[患者への説明]
本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、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ができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV、HCV 及び HAV について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。

その後の製造工程であるデプスフィルトレーション、pH4 処理及びナノフィルトレーションは、HIV、HBV、HCV 等のエンベロップを有するウイルス及びエンベロップを有しない HAV、ヒトパルボウイルス B19 をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果が確認されているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。

血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

- (2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

- (3) 本剤を「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」に対して用いる場合、以下の点に注意すること。

1) 本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

2) 臨床症状の観察を十分に行い定期的に継続投与の必要性を確認すること。また、継続投与の結果十分な効果が認められず、運動機能低下の再発・再燃等を繰り返す場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。

3) 本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の減量又は投与中止を考慮すること。

- (4) 在宅自己注射に関連する基本的注意

在宅自己注射を行う場合、患者に投与方法及び製剤と医療機器の安全な廃棄方法の指導を行うこと。[「適用上の注意」の項参照]

- 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者又は介護者が本剤投与による危険性と対処法について理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能

<p>性がある場合には、直ちに自己投与を中止させるなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 医療機器を再使用しないように患者に注意を促すこと。</p> <p>3) 製剤及び医療機器の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの製剤及び医療機器を廃棄する容器を提供することが望ましい。</p>

下線実線：追加

1.8.2.3.5.2. 重要な基本的注意の設定根拠

- (1) , (2) 及び (4) 2016年12月改訂（第4版）添付文書から変更なし。
- (3) 本剤による CIDP の治療は原因療法ではなく対症療法であること、継続投与の必要性を検討すること及び投与中止を考慮するタイミングは留意すべき事項であることから、既承認の IVIG 製剤の添付文書を参考に設定した。

1.8.2.3.6. 相互作用

1.8.2.3.6.1. 相互作用（案）

3. 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン (麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、これら混合ワクチン、水痘ワクチン等)	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3カ月以上延期すること。 また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。 <u>なお、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎に対する大量療法</u> <u>(200mg/kg 体重以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6カ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11カ月以上）延期すること。</u>	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

下線実線：追加

1.8.2.3.6.2. 相互作用の設定根拠

本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果を減弱させるおそれがあることより、既承認の IVIG 製剤の添付文書を参考に追記した。

1.8.2.3.7. 副作用

1.8.2.3.7.1. 副作用（案）

4. 副作用

○無又は低ガンマグロブリン血症

原発性免疫不全症候群の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、25例中21例（84.0%）に175件の副作用が認められた。主な副作用は、注射部位の局所反応20例（80.0%）で、本剤投与584回中160件（27.4%）であった。（承認時）

○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）

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（継続投与試験を含む）において、197例中58例（29.4%）に196件の副作用が認められた。主な副作用は、注射部位の局所反応39例（19.8%）で、本剤投与9778回中133件（1.4%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用（いずれも頻度不明）

1) **アナフィラキシー反応**…ショック、アナフィラキシー等のアナフィラキシー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、びまん性紅斑を伴う全身潮紅、胸部不快感、頻脈、低血圧、喘鳴、喘息、呼吸困難、チアノーゼ等異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **無菌性髄膜炎症候群**…無菌性髄膜炎（項部硬直、頭痛、発熱、羞明、悪心、嘔吐等）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **血栓塞栓症**…脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等）、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」(3)及び「高齢者への投与」(2)参照〕

(2) 重大な副作用（類薬）

1) **肝機能障害、黄疸**…静注用人免疫グロブリン製剤で、AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

2) **急性腎障害**…静注用人免疫グロブリン製剤で、急性腎障害があらわれるとの報告があるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **血小板減少**…静注用人免疫グロブリン製剤で、血小板減少を起こすとの報告があるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。

4) **肺水腫**…静注用人免疫グロブリン製剤で、肺水腫があらわれるとの報告があるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明 [§]
感染症及び寄生虫症			上咽頭炎
免疫系障害			過敏症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	片頭痛、振戦、精神運動亢進、灼熱感
心臓障害			頻脈
血管障害	高血圧	潮紅	低血圧
胃腸障害		悪心、腹部硬直	腹痛、下痢、嘔吐
皮膚及び皮下組織障害	発疹、そう痒症	皮膚不快感	蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋骨格痛	関節痛、筋痙縮	背部痛、筋力低下
全身障害	疲労	発熱、倦怠感、圧痛	悪寒、インフルエンザ様疾患、胸痛、疼痛、低体温
注射部位反応	腫脹、紅斑、疼痛、そう痒症、硬結、刺激感、温感	内出血、出血、不快感、炎症、発疹	潰瘍
臨床検査		血中クレアチニン増加	

§：頻度不明は市販後の報告、海外臨床試験及び国内継続試験に基づく

下線実線：追加 下線点線：変更（頻度の変更に関しては下線を付していない） 取消線：削除

1.8.2.3.7.2. 副作用の設定根拠

(1) 重大な副作用

2016年12月改訂（第4版）添付文書から変更なし。

(2) 重大な副作用（類薬）

1), 3), 4) 2016年12月改訂（第4版）添付文書から変更なし。

2) 医薬品・医療機器等安全性情報 No.341（2017年3月）に基づき、「急性腎不全」を「急性腎障害」の用語に記載整備した。

(3) その他の副作用

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の効能効果追加に伴い、本剤のCCDSに基づき副作用を追記した。

原発性免疫不全症候群の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（ZLB06_002CR）で本剤が投与された25例、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎における国際共同第Ⅲ相試験（3003試験）で本剤が投与された115例及び継続投与試験（3004試験）で本剤が投与された82例の副作用を合算して算出した発現頻度を示した。市販後及びその他の臨床試験で報告された副作用は、頻度不明として記載した。なお、「背部痛」は、報告された類似

の事象を含めて見直し、新たに「筋骨格痛」として示した。

1.8.2.3.8. 高齢者への投与

1.8.2.3.8.1. 高齢者への投与（案）

5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 一般に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

1.8.2.3.8.2. 高齢者への投与の設定根拠

2016年12月改訂（第4版）添付文書から変更なし。

1.8.2.3.9. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.8.2.3.9.1. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。]

1.8.2.3.9.2. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

2016年12月改訂（第4版）添付文書から変更なし。

1.8.2.3.10. 小児等への投与

1.8.2.3.10.1. 小児等への投与（案）

7. 小児等への投与

- (1) 「無又は低ガンマグロブリン血症」において、低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。
- (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」において、18歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

下線部：追加

1.8.2.3.10.2. 小児等への投与の設定根拠

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎においては、18歳未満の患者を対象とした臨床データがなく、有効性及び安全性は確立していないため、追記した。

1.8.2.3.11. 臨床検査結果に及ぼす影響

1.8.2.3.11.1. 臨床検査結果に及ぼす影響（案）

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与により血中の各種抗体が一時的に上昇するため、血清学的検査で偽陽性を示すことがある。また、本剤に含まれる赤血球型抗原に対する抗体（抗A、抗B及び抗D抗体）により、赤血球型同種抗体の血清学的検査（クームス試験）に干渉することがある。

1.8.2.3.11.2. 臨床検査結果に及ぼす影響の設定根拠

2016年12月改訂（第4版）添付文書から変更なし。

1.8.2.3.12. 適用上の注意

1.8.2.3.12.1. 適用上の注意（案）

9. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 他の製剤との混注は避けること。
- 2) 本剤は開封後できるだけ速やかに使用すること。
また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと（本剤は細菌の増殖に好適な蛋白であり、保存剤を含有していないため）。

(2) 投与時：

- 1) 不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。
- 2) 本剤は腹部、大腿部、上腕部、腰部側面等に皮下投与すること。投与量に応じて複数箇所からの投与を検討し、投与部位は少なくとも5cm離すこと。なお、同時に最大4箇所からの投与が可能である。
- 3) 通常、投与速度の調節可能な注射器具（シリンジポンプ等）を用いて投与すること。

(3) 在宅治療時：

患者が家庭で本剤を保管する場合は、最終有効年月日まで凍結を避けて冷蔵庫内で保存すること。本剤は光を避けて保管すること（外箱に保存する等）。本剤は使用前に室温に戻し、室温に戻した後は、再び冷蔵庫に戻さないこと。

取消線：削除

1.8.2.3.12.2. 適用上の注意の設定根拠

- (1) 2016年12月改訂（第4版）添付文書から変更なし。
- (2) 同時に投与する場合の投与箇所の制限について、臨床試験における投与状況及びCCDSを参考に削除した。
- (3) 2016年12月改訂（第4版）添付文書から変更なし。

ハイゼントラ 20%皮下注
1 g/5 mL、2 g/10 mL、4 g/20 mL

1.9 一般的名称に係る文書

目次

1.9 一般的名称に係る文書..... 3

1.9 一般的名称に係る文書

本剤は厚生労働省告示第 309 号（平成 25 年 9 月 27 日付）により生物学的製剤基準の医薬品各条に記載されており、基準名は「pH 4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）」である。

ハイゼントラ 20%皮下注
1 g/5 mL、2 g/10 mL、4 g/20 mL

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	3
1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

【現行】

化学名・別名	pH 4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）					
構造式	人免疫グロブリン G					
効能・効果	無又は低ガンマグロブリン血症					
用法・用量	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。 なお、患者の状態に応じて、1 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。					
劇薬等の指定	処方箋医薬品					
市販名及び有効成分・分量	原体：人免疫グロブリン G 製剤： ハイゼントラ 20%皮下注 1 g/5 mL（1 バイアル中人免疫グロブリン G 1 g 含有） ハイゼントラ 20%皮下注 2 g/10 mL（1 バイアル中人免疫グロブリン G 2 g 含有） ハイゼントラ 20%皮下注 4 g/20 mL（1 バイアル中人免疫グロブリン G 4 g 含有）					
毒性	急性毒性試験					
	動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg)	概略の致死量	主な所見
	ラット ♂♀	皮下投与	5 日間 隔日	200、1000	> 1000 mg/kg	抗人 IgG 抗体による免疫反応
	反復投与毒性試験					
	動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量	主な所見
	ラット ♂♀	皮下投与	26 週間	200、1000	1000 mg/kg	投与部位の炎症、好中球数の一時的増加、赤血球パラメーターの減少、血清ビリルビン濃度の増加等
副作用	国内治験 25 例 副作用発現率 21/25 = 84%			国内治験 25 例 臨床検査値異常発現率 6/25 = 24%		
	副作用の種類		件数	臨床検査値異常の種類		件数
	局所反応		160	血小板低値		1
	腹部硬直		1	白血球低値		1
倦怠感		1	白血球高値		1	
発熱		1	クレアチニン高値		1	
圧痛		1	ASAT 高値		1	
血中免疫グロブリン G 減少		1	総蛋白低値		2	
発疹		7	尿潜血		1	
皮膚不快感		2	タンパク尿		1	
潮紅		1				
会社	CSL ベーリング株式会社（製剤：輸入）					

【追加】

化学名・別名				
構造式				
効能・効果	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）			
用法・用量	通常、成人には人免疫グロブリン G として1週あたり 200 mg (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。			
劇薬等の指定				
市販名及び有効成分・分量				
毒性				
副作用	副作用発現率 58/197=29.4%		臨床検査値異常発現率 3/197=1.5 %	
	副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数
	注入部位紅斑	41	血中クレアチニン増加	2
	注入部位疼痛	27	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1
	注入部位腫脹	27	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1
	注入部位硬結	18	血中尿素増加	1
	頭痛	8	心拍数増加	1
注入部位浮腫	6			
紅斑	4			
ほてり	4			
会社				

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

CTD No.- 資料番号	表 題	報種類	評価/ 参考の別
3	該当資料なし	-	-

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	評価/ 参考の別
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
4.2.1.1.1	EAR 03/06		評価
4.2.1.2 副次的薬理試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.1.3 安全性薬理試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.2 薬物動態試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 In Vitro試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.3.2 In Vivo試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.4.3 その他の試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.6 局所刺激性試験			
4.2.3.6.1	43388 TAN		評価
4.2.3.7 その他の毒性試験			
4.2.3.7.1 抗原性試験			
該当資料なし	-	-	-

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	評価/ 参考の別
4.2.3.7.2 免疫毒性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.4 依存性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.7 その他の試験			
該当資料なし	-	-	-

第4部 (モジュール4) 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-1	Achiron A, Mor F, Margalit R, Cohen IR, Lider O, Miron S.	Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by intravenously administered polyclonal immunoglobulins.	J Autoimmun 2000; 15: 323-330.
4.3-2	Kroez M, Kanzy EJ, Gronski P, Dickneite G.	Hypotension with intravenous immunoglobulin therapy: importance of pH and dimer formation.	Biologicals 2003; 31: 277-286.

第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書 添付資料一覧

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	評価/ 参考の別
5.2 全臨床試験一覧表			
5.2	-	Tabular Listing of all Clinical Studies	-
5.3 臨床試験報告書			
5.3.1 生物薬剤学試験報告書			
該当資料なし	-	-	-
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書			
該当資料なし	-	-	-
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書			
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
該当資料なし	-	-	-
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
該当資料なし	-	-	-
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書			
該当資料なし	-	-	-
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書			
該当資料なし	-	-	-
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書			
5.3.3.5.1	N/A	Population Modeling Report - Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis for IgPro20 in subjects with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	参考
5.3.3.5.2	CSL-PPK- CDIPSC-337	Population pharmacokinetic analysis of IgPro20 in subjects with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	参考
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書			
該当資料なし	-	-	-
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書			
5.3.5.1.1	IgPro20_3003	Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of 2 different doses of IgPro20 (subcutaneous immunoglobulin) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) – the PATH study	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書			
5.3.5.2.1	IgPro20_3004	Multicenter, open-label extension study to investigate the long-term safety and efficacy of IgPro20 in maintenance treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in subjects completing study IgPro20_3003	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書			
5.3.5.3.1	-	Integrated Safety Summary for Japan	参考
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書			
該当資料なし	-	-	-
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書			

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	評価/ 参考の別
5.3.6.1-1	-	Periodic Safety Update Report for Human Normal Immunoglobulin (SCIg) (Hizentra) (■■■■-20■■ - ■■■■-20■■)	参考
5.3.6.1-2	-	Periodic Safety Update Report for Human Normal Immunoglobulin (SCIg) (Hizentra) (■■■■-20■■ - ■■■■-20■■)	参考
5.3.6.1-3	-	Periodic Safety Update Report for Human Normal Immunoglobulin (SCIg) (Hizentra) (■■■■-20■■ - ■■■■-20■■)	参考
5.3.6.1-4	-	Periodic Safety Update Report for Active Substance(s): Human Normal Immunoglobulin (Hizentra) (■■■■-20■■ - ■■■■-20■■)	参考
5.3.6.1-5	-	Periodic Safety Update Report for Active Substance: Normal Immunoglobulin (Hizentra) (■■■■-20■■ - 31-MAY-2014)	参考
5.3.6.1-6	-	Periodic Safety Update Report for Active Substance: Normal Immunoglobulin (Hizentra) (01-JUN-2014 - 31-MAY-2015)	参考
5.3.6.1-7	-	Periodic Safety Update Report for Active Substance: Human Normal Immunoglobulin (Hizentra) (01-JUN-2015 - 31-MAY-2016)	参考
5.3.6.1-8	-	Periodic Safety Update Report for Active Substance: Human Normal Immunoglobulin (Hizentra) (01-JUN-2016 - 31-MAY-2017)	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録			
5.3.7.1	-	主要な試験の症例一覧表	-
5.3.7.2	-	有害事象症例一覧表	-
5.3.7.3	-	重篤な有害事象症例一覧表	-
5.3.7.4	-	臨床検査異常変動症例一覧表	-
5.3.7.5	-	臨床検査値シフト表	-

第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-1	Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force.	Research Criteria for Diagnosis of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force.	Neurology. 1991;41:617-8.
5.4-2	Ashworth NL, Zochodne DW, Hahn AF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, et al.	Impact of plasma exchange on indices of demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.	Muscle Nerve. 2000;23(2):206-210.
5.4-3	Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al.	Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease.	Health Qual Life Outcomes. 2004;2:12.
5.4-4	Bissay V, Flamez A, Schmedding E, Ebinger G.	Fatigue as the presenting symptom of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.	Muscle Nerve. 2008;38(6):1653-1657.
5.4-5	Bril V, Ellison R, Ngo M, Bergstrom B, Raynard D, Gin H.	Electrophysiological monitoring in clinical trials. Roche Neuropathy Study Group.	Muscle Nerve. 1998;21(11):1368-1373.
5.4-6	Bril V, Katzberg H, Donofrio P, Banach M, Dalakas MC, Deng C, et al.	Electrophysiology in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with IGIV.	Muscle Nerve. 2009;39(4):448-455.
5.4-7	Chiò A, Cocito D, Bottacchi E, Buffa C, Leone M, Plano F, et al. The PARCIDP	Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78(12):1349-1353.
5.4-8	Cocito D, Serra G, Falcone Y, Paolasso I.	The efficacy of subcutaneous immunoglobulin administration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responders to intravenous immunoglobulin.	J Peripher Nerv Syst. 2011;16(2):150-152.
5.4-9	Cocito D, Paolasso I, Peci E, Spagone E, Lopiano L.	Improvement of quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy shifting from 16 to 20% subcutaneous immunoglobulins.	Neurol Sci. 2013;34(11):2061-2062.
5.4-10	Cocito D, Merola A, Peci E, Mazzeo A, Fazio R, Francia A, et al.	SCIg and Chronic Dysimmune Neuropathies Italian Network. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a short-term nationwide study.	J Neurol. 2014;261(11):2159-2164.
5.4-11	Cocito D, Peci E, Romagnolo A, Rigaldo S, Rosso M, Lopiano L, et al.	Subcutaneous “bolus” immunoglobulin dose in CIDP: A proof-of concept study.	J Neurol Sci. 2017;380:54-57.
5.4-12	Cotelli MSB, Todeschini A, Vielmi V, Rota S, Rinaldi F, Padovani A, et al.	Efficacy and safety of subcutaneous immunoglobulins in treating patients with chronic dysimmune neuropathy.	J Peripher Nerv Syst. 2013;518:S9.

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-13	Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al.	A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.	Ann Neurol. 1994;36(6):838-845.
5.4-14	Joint Task Force of the EFNS and the PNS.	European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision.	J Peripher Nerv Syst. 2010;15(1):1-9.
5.4-15	Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN.	Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.	Cochrane Database Syst Rev. 2013;(12):CD001797.
5.4-16	Eftimov F, van Schaik I.	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: update on clinical features, phenotypes and treatment options.	Curr Opin Neurol. 2013;26(5):496-502.
5.4-17	European Medicines Agency (EMA).	Guideline on the Clinical Investigation of Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg).	2010
5.4-18	Fokkink WJ, Haarman AE, Tio-Gillen AP, van Rijs W, Huizinga R, van Doorn PA, et al.	Neonatal Fc receptor promoter gene polymorphism does not predict pharmacokinetics of IVIg or the clinical course of GBS.	Ann Clin Transl Neurol. 2016;3(7):547-551.
5.4-19	Gamunex-C Prescribing Information, 2015.	Gamunex-C United States Prescribing Information, 2015.	2015
5.4-20	Hadden RD, Marreno F.	Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: improved tolerability and patient satisfaction.	Ther Adv Neurol Disord. 2015;8(1):14-19.
5.4-21	Hu C.	Exposure-response modeling of clinical end points using latent variable indirect response models.	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2014;3:e117.
5.4-22	Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group.	Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.	Ann Neurol. 2001;50(2):195-201.
5.4-23	Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al; ICE Study Group.	Intravenous Immune Globulin (10% Caprylate-chromatography Purified) for the Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (ICE study): a Randomised Placebo-controlled Trial.	Lancet Neurol. 2008;7(2):136-144.

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-24	Hughes RA, Lunn MP.	Neuromuscular disease: IVIg for neuromuscular disease-effective but expensive.	Nat Rev Neurol. 2012;8(6):303-305.
5.4-25	Hutmacher MM, Krishnaswami S, Kowalski KG.	Exposure-response modeling using latent variables for the efficacy of a JAK3 inhibitor administered to rheumatoid arthritis patients.	J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2008;35(2):139-157.
5.4-26	Igarashi A, Kanegane H, Kobayashi M, Miyawaki T, Tsutani K.	Cost-minimization analysis of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency.	Clin Ther. 2014;36(11):1616-1624.
5.4-27	Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka F, et al.	Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(9):1040-1043.
5.4-28	日本神経学会治療ガイド ライン (Japanese Guidelines for CIDP)	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 Clinical practice guideline for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy 2013.	監修: 日本神経学会. 2013.
5.4-29	Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, Jäger B, Schmidt RE.	Patients' attitude to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy.	J Clin Immunol. 2006;26(4):400-405.
5.4-30	Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI.	Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome.	Muscle Nerve. 1991;14(11):1103-1109.
5.4-31	Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP.	Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy.	N Engl J Med. 2005;352(13):1343- 1356.
5.4-32	Landersdorfer CB, Bexon M, Edelman J, Rojavin M, Kirkpatrick CM, Lu J, et al.	Pharmacokinetic modeling and simulation of biweekly subcutaneous immunoglobulin dosing in primary immunodeficiency.	Postgrad Med. 2013;125(6):53-61.
5.4-33	Lazzaro C, Lopiano L, Cocito D.	Subcutaneous vs intravenous administration of immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an Italian cost minimization analysis.	Neurol Sci. 2014;35(7):1023-1034.
5.4-34	Lee DH, Linker RA, Paulus W, Schneider-Gold C, Chan A, Gold R.	Subcutaneous immunoglobulin infusion: a new therapeutic option in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.	Muscle Nerve. 2008;37(3):406-409.
5.4-35	Léger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N.	Intravenous Immunoglobulin Therapy in Multifocal Motor Neuropathy: a Double-blind, Placebo controlled Study.	Brain. 2001;124(Pt 1):145-153.
5.4-36	Leussink VI, Hartung HP, Kieseier BC, Stettner M.	Subcutaneous immunoglobulins in the treatment of chronic immune-mediated neuropathies.	Ther Adv Neurol Disord. 2016;9(4):336- 343.

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-37	Lunn MP, Manji H, Choudhary PP, Hughes RA, Thomas PK.	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;66(5):677-680.
5.4-38	Magy L, Ghorab K, Calvo J, Vallat JM.	Subcutaneous immunoglobulin as maintenance therapy in intravenous immunoglobulin-responsive CIDP patients. Long-term response in 16 patients.	J Peripher Nerv Syst. 2009;14:94.
5.4-39	Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, Sindrup SH, Andersen H, Christiansen I, et al. and Danish CIDP and MMN Study Group.	Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.	Eur J Neurol. 2013;20(5):836-842.
5.4-40	Markvardsen LH, Christiansen I, Andersen H, Jakobsen J.	Headache and nausea after treatment with high-dose subcutaneous versus intravenous immunoglobulin.	Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015;117(6):409-412.
5.4-41	Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, Olsen NK, Jakobsen J, Andersen H. and Danish CIDP and MMN Study Group.	Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naïve patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. †	Eur J Neurol. 2017;24(2):412-418.
5.4-42	McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P, Mohamed A, Spring P, Khurana V.	Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia.	Ann Neurol. 1999;46(6):910-913.
5.4-43	Merkies IS, Schmitz PI, van der Meché FG, van Doorn PA, et al.	Comparison between impairment and disability scales in immune-mediated polyneuropathies.	Muscle Nerve. 2003;28(1):93-100.
5.4-44	Pontecorvo S, Collorone S, Barletta V, Morreale M, Francia A.	Subcutaneous immunoglobulins administration in chronic inflammatory polyneuropathy.	J Peripher Nerv Syst. 2012;17:S46-47.
5.4-45	Privigen Summary of Product Characteristics.	Privigen Summary of Product Characteristics.	
5.4-46	Racosta JM, Sposato LA, Baker J, Kimpinski K.	E 08 Subcutaneous vs. intravenous immunoglobulins for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy. †	Can J Neurol Sci. 2016;43(S2):S17-18.
5.4-47	Rajabally YA.	Long-term immunoglobulin therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.	Muscle Nerve. 2015;51(5):657-661.
5.4-48	Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM.	The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument.	Pharmacoeconomics. 1993;4(5):353-365.
5.4-49	Rojavin MA, Hubsch A, Lawo JP.	Quantitative evidence of wear-off effect at the end of the intravenous IgG (IVIg) dosing cycle in primary immunodeficiency.	J Clin Immunol. 2016;36(3):210-219.

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-50	Simon HU, Späth PJ.	IVIG – Mechanisms of Action.	Allergy. 2003;58(7):543-552.
5.4-51	Toothaker TB, Brannagan TH.	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies: current treatment strategies.	Curr Neurol Neurosci Rep. 2007;7(1):63-70.
5.4-52	Topa A, Spina E, Iodice R, Tozza S, Ruggiero L, Dubbioso R, et al.	Subcutaneous immunoglobulin in CIDP: a two-year experience.	J Peripher Nerv Syst. 2017;Supplement 1 (S41).
5.4-53	Van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, et al.	Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for Immune-mediated Peripheral Neuropathies.	Neurology. 2011;76(4):337-345.
5.4-54	Vanhoutte EK, Latov N, Deng C, Hanna K, Hughes RAC, Bril V, et al.	Vigormeter Grip Strength in CIDP: a Responsive Tool That Rapidly Measures the Effect of IVIG – the ICE Study.	Eur J Neurol. 2013;20(5):748-755.
5.4-55	Vlam L, Cats EA, Willemse E, Franssen H, Medic J, Piepers S, et al.	Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85(10):1145-1148.
5.4-56	Wang W, Wang EQ, Balthasar JP.	Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):548-558.
5.4-57	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(5):734-745.
5.4-58	Laughlin RS, Dyck PJ, Melton III LJ, Leibson C, Ransom J, Dyck PJ.	Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus.	Neurology. 2009;73(1):39-45.
5.4-59	Léger JM, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, et al.; on behalf of the PRIMA study investigators.	Efficacy and safety of Privigen® in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study).	J Peripher Nerv Syst. 2013;18(2):130-140.
5.4-60	Merkies IS, Schmitz PI, van der Meche FG, Samijn JP, van Doorn PA, et al.	Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;72:596-601.
5.4-61	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 immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home.	J Clin Immunol. 2006;26(1):65-72.