

再審査報告書

令和 6 年 1 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ハイゼントラ 20%皮下注 1 g/5 mL ② ハイゼントラ 20%皮下注 2 g/10 mL ③ ハイゼントラ 20%皮下注 4 g/20 mL
有 効 成 分 名	人免疫グロブリン G
申 請 者 名	CSL ベーリング株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1) 無又は低ガンマグロブリン血症 2) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1) 通常、人免疫グロブリン G として 50～200 mg (0.25～1 mL) /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。 ^{※1} 2) 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 400 mg (2 mL) /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 200～400 mg/kg 体重で適宜増減する。
承 認 年 月 日	1) 平成 25 年 9 月 27 日 2) 平成 31 年 3 月 26 日
再 審 査 期 間	1) 8 年 2) 4 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定し、適切に実施すること。 ^{※2}
備 考	※1 再審査中に 2 週間に 1 回投与の用法・用量追加が承認事項一部変更承認された（令和 5 年 6 月 26 日）。 ※2 承認事項一部変更承認時（平成 31 年 3 月 26 日、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））に承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ハイゼントラ 20%皮下注 1 g/5 mL、同皮下注 2 g/10 mL、同皮下注 4 g/20 mL（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認されたため、本承認に伴う医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査（以下、「本調査」）及び表 2 に示す製造販売後臨床試験（以下、「本試験」）が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

ハイゼントラ 20%皮下注 1 g/5 mL、同皮下注 2 g/10 mL、同皮下注 4 g/20 mL 使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における以下の事項を収集し、本剤の品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認を行う。 ① 未知の副作用 ② 副作用発生状況 ③ 安全性、有効性等に影響を与えられとされる要因 ④ 重点調査項目（ショック・アナフィラキシー、無菌性髄膜炎、血栓塞栓症、肝機能障害、急性腎不全、血小板減少、肺水腫、溶血、局所反応）に関連する副作用の発生状況
重点調査項目	ショック・アナフィラキシー、無菌性髄膜炎、血栓塞栓症、肝機能障害、急性腎不全、血小板減少、肺水腫、溶血、局所反応
調査方法	中央登録方式
対象患者	販売開始日以降に本剤投与開始された症例のうち、医療機関において調査可能とされた全症例。製造販売後臨床試験（IgPro20_3006 試験）からの症例も含む。
実施期間	平成 26 年 1 月～平成 30 年 5 月
目標症例数	評価可能症例数として 100 例
観察期間	6 カ月
実施施設数	38 施設
収集症例数	131 例
安全性解析対象例数	131 例
有効性解析対象例数	120 例 ¹⁾
備考	1) 収集症例数のうち有効性評価不能 11 例が除かれた。

表 2 製造販売後臨床試験の概要

原発性免疫不全症候群の被験者を対象とした本剤の多施設共同継続投与試験（IgPro20_3006 試験）	
目的	先行のフォローアップ試験（ZLB07_001CR 試験）からの継続投与試験として原発性免疫不全症候群の被験者を対象に本剤の長期有効性、忍容性及び安全性を評価すること。
試験デザイン	多施設共同非盲検単群試験
対象者	原発性免疫不全症候群患者
実施期間	平成 23 年 10 月～平成 26 年 7 月
用法・用量	フォローアップ試験（ZLB07_001CR 試験）において治験責任医師又は治験分担医師により推奨された最終投与の用量と同一用量で被験者、親又は保護者が皮下投与する。毎週の総投与量が変わらない限り、投与スケジュールを被験者に合わせて設定することや、2 日間に分けて投与を行うことは許容される。
観察期間	文書同意取得時から投与終了時又は中止時検査（本剤の最終投与から 7±2 日）まで
予定例数	25 例
評価項目	有効性の主要評価項目：感染症の年間発現率 安全性：有害事象
投与症例数	22 例（製造販売後臨床試験として 21 例）
安全性解析対象症例数	22 例（製造販売後臨床試験として 21 例）
有効性解析対象症例数	22 例（製造販売後臨床試験として 21 例）
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認されたため、医薬品リスク管理計画に基づく追加のリスク最小化活動は設定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 28.2% (37/131 例) であり、承認時までに実施した国内第Ⅲ相試験 (ZLB06_002CR 試験) の副作用発現割合 84.0% (21/25 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査における主な副作用 (基本語別で発現症例数 2 例以上) は、表 3 のとおりであった。なお、原疾患別の副作用発現割合は原発性免疫不全症候群、続発性免疫不全症候群それぞれ 31.7% (25/79 例)、23.1% (12/52 例) であり、明らかな差は認められていない。

表 3 使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	131
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
感染症および寄生虫症	4 (3.1)
胃腸炎	2 (1.5)
無菌性髄膜炎	2 (1.5)
神経系障害	5 (3.8)
頭痛	4 (3.1)
胃腸障害	3 (2.3)
悪心	2 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	5 (3.8)
発疹	2 (1.5)
蕁麻疹	2 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (19.9)
注射部位紅斑	8 (6.1)
注入部位紅斑	5 (3.8)
投与部位紅斑	4 (3.1)
注射部位疼痛	4 (3.1)
注入部位腫脹	3 (2.3)
投与部位疼痛	3 (2.3)
注射部位硬結	2 (1.5)
注射部位腫脹	2 (1.5)
注入部位疼痛	2 (1.5)
投与部位腫脹	2 (1.5)

MedDRA/J (Ver.24.0)

4.1.2 重点調査項目

本調査における重点調査項目に関する副作用発現割合は局所反応¹⁾ 18.3% (24/131 例)、無菌性髄膜炎 1.5% (2/131 例) であり、ショック・アナフィラキシー、血栓塞栓症、肝機能障害、急性腎不全、血小板減少、肺水腫及び溶血はいずれも発現がなかった。なお、いずれの副作用も転帰は

1) 本剤を投与した箇所に発現した腫脹や発赤などのアレルギー反応

回復又は軽快であった。国内第Ⅲ相試験（ZLB06_002CR 試験）の副作用の発現状況（注射部位反応 80%（20/25 例）、無菌性髄膜炎 報告なし）と比較しても発現傾向に変化や特徴は認められていないこと、局所反応は、添付文書の「その他の副作用」及び「適用上の注意」の項で「注射部位反応」として、無菌性髄膜炎は「重大な副作用」の項等で注意喚起済みであることから、現時点で新たな安全対策は必要ないと判断した。

4.2 製造販売後臨床試験

本試験における副作用発現割合は 23.8%（5/21 例）であり、承認時までの国内第Ⅲ相試験（ZLB06_002CR 試験）の副作用発現割合 84.0%（21/25 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本試験における副作用発現状況は、表 4 の通りである。

表 4 製造販売後臨床試験における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	21	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合%）	
注射部位疼痛	3	(14.3)
注入部位疼痛	1	(4.8)
注射部位腫脹	1	(4.8)
喘息	1	(4.8)

MedDRA/J (Ver.14.1)

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用・感染症症例報告は 69 例 101 件であり、このうち感染症症例報告は 2 例 3 件（梅毒、製品を介する感染因子伝播の疑い、トレポネーマ検査陽性各 1 件）²⁾であった。

再審査期間中に収集した「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症³⁾は 131 例 177 件、そのうち重篤は 50 例 68 件、非重篤は 94 例 109 件であった。主な副作用（基本語別で発現総数 3 例以上）を表 5 に示す。いずれも本剤以外の要因もあり、かつ明確な関連性があるものも少ないことから、新たな対応は不要と考えられた。

表 5 「使用上の注意」から予測できない副作用の発現状況

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数*1	症例数	件数*1	症例数	件数*1
合計	131	177	50	68	94	109
神経系障害	17	18	9	9	8	9
感覚鈍麻	5	5	1	1	4	4
皮膚および皮下組織障害	24	26	8	10	16	16
紅斑	6	6	2	2	4	4
多形紅斑	3	3	3	3	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	44	48	4	4	40	44
注射部位漏出	7	7	0	0	7	7
硬結	6	6	0	0	6	6
末梢性浮腫	3	3	1	1	2	2
注射部位知覚異常	3	3	0	0	3	3
腫脹	3	3	0	0	3	3
注射部位変色	3	3	0	0	3	3

2) 製剤中に含まれている抗体の受動的伝播によるもので、本剤による感染ではないと考えられた。

3) 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 68 条の 10 第 1 項に基づき本品目の使用によるものと疑われるものとして報告された感染症

臨床検査	20	24	8	11	13	13
血小板数減少	3	3	3	3	0	0
血中β-D-グルカン増加	3	3	1	1	2	2
体重増加	3	3	0	0	3	3

*1：同一症例において同一の副作用・感染症が複数回発現した場合の件数は、1件として計算した。

MedDRA/J (Ver.24.0)

以上の検討から、申請者は現時点で更なる安全確保措置を講ずる必要はない旨説明している。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本調査における有効性評価は、調査担当医師による判定と原疾患に関連すると考えられる感染症の発現状況で評価を行った。

5.1.1 調査担当医師による判定

本剤の有効性について、調査担当医師が本剤治療中の血清中総 IgG 濃度、感染症の内容、重症度、発現期間、発現頻度等を考慮し、「有効」、「無効」及び「評価不能」の3段階で評価・判定した。有効性解析対象症例 120 例における有効例は 119 例、無効例は 1 例であり、有効率は 99.2% (119/120 例) と高い有効率が確認された。なお、原発性免疫不全症候群、続発性免疫不全症候群それぞれでの有効率は 98.7% (73/74 例)、100.0% (46/46 例) であり、原疾患にかかわらず高い有効率が認められた。

5.1.2 感染症の発現状況

原疾患に関連すると考えられる感染症の発現状況については、本剤治療中の感染症の発現の有無等を経評価した。安全性解析対象症例 131 例における感染症発現割合は、診断時、登録時及び観察期間中においてそれぞれ 57.3% (75/131 例)、34.4% (45/131 例) 及び 33.6% (44/131 例) であった。

感染症発現割合の増加がみられないことより、本剤の投与による感染症発現に対する効果が確認されたと考える。

5.2 製造販売後臨床試験

5.2.1 感染症の発現状況

製造販売後臨床試験の全治療解析対象集団（以下、「AT 解析対象集団」）の 95.5% (21/22 例) に 1 件以上の感染症が発現し、感染症の総発現件数は 124 件（総投与期間：18,701 人日）であった。また、製造販売後臨床試験の実施計画書に適合した解析対象集団（以下、「PPS 解析対象集団」）における感染症の総発現件数は、94.1% (16/17 例) に 78 件（総投与期間：14,913 人日）であった。重症細菌感染症の発現は認められなかった。

AT 解析対象集団における感染症の年間総発現率は 2.4 件／被験者／年（99%片側信頼区間上限

値：3.0 件／被験者／年）であった。感染症の年間総発現率は PPS 解析対象集団ではわずかに低く、1.9 件／被験者／年（99%片側信頼区間上限値：2.5 件／被験者／年）であった。

以上より、本剤の有効性に関し、新たな問題点や疑問点等は見られなかった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 6 件、研究報告はなかった。その概要は表 6 に示すとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 6 措置報告の概要

措置報告	① カナダにおける非高力価免疫グロブリンによる血栓塞栓症リスクを製品モノグラフに追記する改訂に関する報告（平成 26 年 10 月） ② 米国における血液バンクによる血漿の取扱いに関する逸脱により原料血漿回収に関する報告（平成 27 年 7 月） ③ 米国における本剤と同一有効成分の製品の過敏症反応増加による自主回収に関する報告（平成 28 年 4 月） ④ カナダにおける本剤と同一有効成分の製品の過敏症反応増加による回収に関する報告（平成 29 年 2 月） ⑤ カナダにおける本剤の外観上の製品苦情による自主回収に関する報告（令和 2 年 1 月） ⑥ 米国における本剤の注射部位反応の増加による自主回収に関する報告（令和 3 年 4 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上