

再審査報告書

令和 6 年 4 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ハイゼントラ 20 %皮下注 1 g/5 mL ハイゼントラ 20 %皮下注 2 g/10 mL 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	C S L 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) <u>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）</u>
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。** 2) <u>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。</u>
承 認 年 月 日	1) 平成 25 年 9 月 27 日 2) <u>平成 31 年 3 月 26 日</u>
再 審 査 期 間	1) 8 年 2) <u>4 年</u>
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u> ***
備 考	*再審査申請時点の用法・用量を記載する。 **再審査申請後に 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）。 ***今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量の承認時に、承認条件として付された。

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）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

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 20 %皮下注 2 g/10 mL 及び同 20 %皮下注 4 g/20 mL、(以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 使用成績調査（無又は低ガンマグロブリン血症） - 一般使用成績調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）	該当なし	- 医療従事者向け資材（自己投与指導マニュアル、投与法トレーニング指導用チェックリスト）の作成と提供 - 患者向け資材（投与法マニュアル、ポンプ説明書、免疫風グロブリン療法を受ける CIDP 患者さんへ、患者日誌）の作成と提供

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す一般使用成績調査が実施された。

表 3 一般使用成績調査の概要

一般使用成績調査	
目的	本調査は、本剤の使用実態下における潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応の副作用の発生状況を確認し、既承認の無又は低ガンマグロブリン血症の適応からの用量増加に伴う発現傾向を確認すること、及び注射部位反応のリスク因子を検討することを目的とする。
安全性検討事項	潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	本調査の実施を受託した医療機関において「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」の効能追加承認取得日以降に本剤の投与を受けた慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を調査対象とする。
実施期間	令和元年 10 月～令和 4 年 9 月

目標症例数	80 例
観察期間	本剤投与開始から 6 カ月間
実施施設数	38 施設
収集症例数	108 例
安全性解析対象症例数	108 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 「医療従事者向け資材の作成・配布」の概要

医療従事者向け資材（自己投与指導マニュアル、投与方法トレーニング指導用チェックリスト）の作成と提供	
目的	安全性検討事項について注意喚起し、医薬品の適正使用を医療従事者に対して周知する。
安全性検討事項	在宅自己皮下注射によるリスクの増加または未知のリスク
具体的な方法	納入施設に対し、医薬情報担当者（以下、「MR」）が配布、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の承認取得時より実施中
備考	

表 5 「患者向け資材の作成・配布」の概要

患者向け資材（投与方法マニュアル、ポンプ説明書、免疫グロブリン療法を受ける CIDP 患者さんへ、患者日誌）の作成と配布	
目的	安全性検討事項について注意喚起し、医薬品の適正使用を患者に対して周知する。
安全性検討事項	在宅自己皮下注射によるリスクの増加または未知のリスク
具体的な方法	納入施設に対し、MR が配布、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の承認取得時より実施中
備考	

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. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用等について、一般使用成績調査における発現状況は表 6 のとおりであった。「潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応」以外の安全性検討事項に設定した事象については、通常的安全性監視活動にて収集し評価を行ったが、「潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応」を含め安全検討事項に設定した事象については、添付文書に記載しており、発生傾向に変化や特徴は認められていないこと、或いは、本剤との因果関係が明確ではないこと等から、現時点で新たな対応は不要と考える。なお、「溶血」及び「肺水腫」の報告はなかった（「原材料に由来する感染症の伝播」については、「4.2. 副作用及び感染症」の項に記載）。

表 6 一般使用成績調査における副作用・感染症発現状況※1

安全性解析対象症例数	108	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	-	-

潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応※2	1 (0.9)	39 (36.1)
----------------------	---------	-----------

MedDRA/J version (25.1)

※1:「潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応」以外の安全性検討事項については、実施計画書において設定されていないことから本表には記載していない。

※2:調査票で潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応の有無を設定しており、「有」を「潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応」として集計した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 24 例 36 件、予測できない重篤な副作用は 56 例 83 件、予測できない非重篤な副作用は 86 例 116 件であった。

また、感染症症例報告は、本剤初回承認時からの累積で 2 例 3 件集積した。内訳は、「製品を介する感染因子伝播の疑い」1 例 1 件、「梅毒」1 例 1 件、「トレポネーマ検査陽性」1 例 1 件で、梅毒とトレポネーマ検査陽性は同一症例であった。これらの事象については、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ること、また、添付文書において、「本剤には供血者由来の各種抗体（各種感染症の病原又はその産生物質に対する免疫抗体、自己抗体等）が含まれており、投与後の血中にこれらの抗体が一時検出されることがある。」と記載していることから、現時点で新たな対応は不要と考える。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上収集された主な副作用は表 7 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患、併用薬、手技の影響等本剤以外の要因が示唆されること、或いは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	132	199	56	83	86	116
神経系障害	32	48	22	32	11	16
感覚鈍麻	5	8	2	3	3	5
異常感覚	2	3	0	0	2	3
失神寸前の状態	3	4	2	2	1	2
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	11	19	11	19	0	0
皮膚および皮下組織障害	21	25	7	10	14	15
紅斑	7	7	2	2	5	5
多型紅斑	3	3	3	3	0	0
皮膚腫脹	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	41	53	4	4	37	49
異常感	4	4	0	0	4	4
歩行障害	1	3	0	0	1	3
注射部位溢出	4	7	0	0	4	7
末梢性浮腫	2	4	1	1	1	3
注射部位変色	3	3	0	0	3	3
硬結	4	4	0	0	4	4
注入部位溢出	3	3	0	0	3	3
注射部位分泌	6	6	0	0	6	6

臨床検査	18	20	3	4	15	16
体重増加	3	3	0	0	3	3
血中 β -D-グルカン増加	3	3	1	1	2	2

MedDRA/J version (25.1)

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。

今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量については、有効性に関する調査・試験は実施していない。なお、再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した有効性に関する外国措置報告及び研究報告はなかったこと等から、本剤の有効性に関して特段の問題はないと考える。

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、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は3件、研究報告は1件あった。それらの概要を表8に示すが、いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要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8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① カナダにおける、本剤の外観上の製品苦情による特定ロットの自主回収に関する情報（令和2年1月） ② 米国における、本剤による注射部位反応等の増加による特定ロットの自主回収に関する情報（2件）
研究報告	静注用免疫グロブリン製剤（以下、「IVIG」）を投与された患者と非投与患者を比較した結果、IVIG投与が心停止の増加及び上室性頻拍に関連していたとの研究報告（令和5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。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上