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

本資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は、再審査申請者である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

目次

頁

1.1. 再審査申請品目の概要（別紙様式 1）.....1
1.2. 承認時の状況.....2
1.2.1. 作用機序及び薬効薬理.....2
1.2.2. 薬物動態.....2
1.2.3. 臨床試験成績の概要.....3
1.2.4. 承認条件.....3
1.3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯.....3
1.3.1. 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯.....3
1.3.2. 使用上の注意の改訂の経緯.....4
1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯.....4
1.3.4. 国内における使用状況.....5
1.3.5. 外国における承認、販売状況.....7
1.4. 安全性に関する検討.....11
1.4.1. 副作用・感染症発現状況.....11
1.4.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果.....13
1.4.3. 安全性に関する措置.....15
1.4.4. 安全性に関する研究報告.....15
1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報.....16
1.4.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果.....17
1.4.7. その他の安全性に関する事項.....18
1.4.8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察.....19
1.5. 有効性に関する検討.....27
1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果.....27
1.5.2. 有効性に関する措置.....27
1.5.3. 有効性に関する研究報告.....27
1.5.4. その他の有効性に関する事項.....27
1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察.....27
1.6. 総合評価.....28
1.6.1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否.....28
1.6.2. 承認条件の見直しの要否.....28
1.6.3. 添付文書等記載事項の改訂の要否.....28
1.6.4. 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否.....28

1.7. 引用文献の一覧 **28**

1. 資料概要

1.1. 再審査申請品目の概要（別紙様式 1）

承認番号	① 22500AMX01830000 ② 22500AMX01831000 ③ 22500AMX01832000	承認年月日	1) 2013 年 9 月 27 日 2) 2019 年 3 月 26 日
薬効分類	876343	再審査期間	1) 8 年 2) 4 年
販売名	① ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL ② ハイゼントラ 20%皮下注 2g/10mL ③ ハイゼントラ 20%皮下注 4g/20mL		
有効成分名	pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）		
申請者名	CSL ベーリング株式会社		
含量及び剤型	①1 バイアル（5mL）中に人免疫グロブリン G を 1g 含有する液状注射剤 ②1 バイアル（10mL）中に人免疫グロブリン G を 2g 含有する液状注射剤 ③1 バイアル（20mL）中に人免疫グロブリン G を 4g 含有する液状注射剤		
用法及び用量	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) 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。		
効能又は効果	1) 無又は低ガンマグロブリン血症 2) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）		
薬価収載年月日	2013 年 11 月 19 日	発売年月日	2014 年 1 月 30 日
承認事項の一部変更年月日及びその事項	該当なし		
備考	調査報告の担当者：研究開発本部　ファーマコビジランス部 [redacted]　連絡先：[redacted]		

1.2. 承認時の状況

1.2.1. 作用機序及び薬効薬理

本剤の作用機序は完全には解明されていない。

- 抗体活性及び Fc 機能による作用

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[Werner Maeder. et al, 2011]。

- 薬効を裏付ける試験成績/効力を裏付ける in vivo 試験

〈参考〉IVIG データ

IVIG のサングロポール®（海外では Sandoglobulin®）を用いた 3 種類のげっ歯類の感染症モデルに対する有効性を検討する試験で評価した。

① マウスモデルでは、肺炎連鎖球菌 3 型又は 7F 型の致死量を静脈内投与 して誘発した病態動物に対して、IVIG 投与による予防及び治療効果を検討し、生存率の上昇が認められた[Chudwin, D. S., 1989]。

② 5 日齢ラットに対して、IVIG はヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型に対 する防御抗体を含むことが示された[John R. Schreiber. et al, 1985] 。

③ マウス火傷モデルに対して、IVIG は火傷後感染に対する用量依存的な防御効果を示した[Pollack, M., 1983]。

- 薬効を裏付ける試験成績/脱髄性疾患モデルに対する作用（ラット）

モルモット脊髄液及びフロイント完全アジュバントを皮下投与し、さらに百日咳毒素を静脈内注射したラット実験的アレルギー性脳脊髄炎モデルに、本剤 0.1g/kg、0.2g/kg、0.4g/kg 又は生理食塩液（プラセボ）を 1 日 1 回、連続 5 日間皮下投与した。中枢神経系障害の徴候を 35 日間にわたって連日観察し、症状を 0～4 でスコア付けした。

その結果、本剤投与群において、症状スコアは観察期間を通してプラセボ群より低値を示した。また、本剤 0.2g/kg 群及び 0.4g/kg 群では症状発現までの時間が延長した。

1.2.2. 薬物動態

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（外国人データを含む）で、CIDP 患者 172 例に本剤 0.2g/kg 体重又は 0.4g/kg 体重もしくはプラセボを 週 1 回、反復皮下投与したところ、最終観察時における IgG トラフ値 （平均値±SD）は、0.2g/kg 体重群で 15.4±3.06g/L、0.4g/kg 体重群で 20.4 ±3.24g/L であり、皮下投与期間を通してトラフ値は安定的に推移した。

1.2.3. 臨床試験成績の概要

今回の再審査対象である効能・効果の「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」の承認申請時までに実施した国際共同第 III 相試験及び国際共同長期投与試験の概要を以下に示す。

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。副作用は 0.4g/kg 体重投与では、58 例中 20 例（34.5%）、0.2g/kg 体重投与では、57 例中 17 例（29.8%）に認められ、主な副作用は 0.4g/kg 体重投与では、注入部位紅斑 8 例（13.8%）、注入部位腫脹 6 例（10.3%）、0.2g/kg 体重投与では、注入部位腫脹 5 例（8.8%）、注入部位紅斑 3 例（5.3%）であった。

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べての患者では 47.9%（35/73）の患者が再発した。副作用は 0.4g/kg 体重投与では、72 例中 17 例（23.6%）、0.2g/kg 体重投与では、73 例中 8 例（11.0%）に認められ、主な副作用は 0.4g/kg 体重投与では、注入部位腫脹 6 例（8.3%）、注入部位紅斑 3 例（4.2%）、0.2g/kg 体重投与では、注入部位腫脹、注入部位紅斑各 3 例（4.1%）であった。

国際共同第 III 相試験及び国際共同長期投与試験の副作用・感染症の発現状況を別紙様式 2 に示す。

1.2.4. 承認条件

承認時に付された市販直後調査以外の承認条件は「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」である。

承認時に製造販売後の調査に関する指示事項として審査報告書へ記載された事項（承認付帯事項）は以下の通りである。

・注射部位関連の有害事象について、製造販売後において引き続き情報収集すること。

また、詳細な調査結果については 1.4 安全性に関する検討以降に記す。

1.3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1. 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

2022 年 6 月 28 日に無又は低ガンマグロブリン血症の適応について用法及び用量の承認事項の一部変更を申請した。変更内容を以下の通り下線にて示す。

＜用法及び用量＞
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。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量（100～400mg（0.5～2mL）/kg 体重）を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週もしくは 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

2022 年 8 月 30 日に以下の剤型追加の申請をした。
ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL シリンジ
ハイゼントラ 20%皮下注 2g/10mL シリンジ
ハイゼントラ 20%皮下注 4g/20mL シリンジ

1.3.2. 使用上の注意の改訂の経緯

当該再審査期間中（2019 年 3 月 26 日～2023 年 3 月 25 日）の使用上の注意の改訂の経緯を別紙様式 3 に示す。

2019 年 3 月に「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」の効能・効果の承認事項一部変更承認に伴い使用上の注意を改訂した。また、2021 年 10 月に新記載要領へ変更を行うと共に、「臨床検査結果に及ぼす影響」の項を人免疫グロブリン製剤における記載整備として改訂した。いずれの改訂も自主改訂にて実施した。

1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式 4 に示す。また、再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯を別表 1.3.3-1 に示す。

医薬品リスク管理計画が策定された 2019 年 3 月 26 日から再審査期間終了の 2023 年 3 月 25 日までの期間において、新たな安全性検討事項や追加の医薬品安全性監視活動等の追加はなかった（別表 1.3.3-1）。

1.3.3.1. 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

再審査期間中に実施した一般使用成績調査の概要を別紙様式 5 に示す。なお、再審査期間中に製造販売後データベース調査及び製造販売後臨床試験は実施していない為、別紙様式 6 及び別紙様式 7 は作成していない。

1.3.3.2. 追加のリスク最小化計画の概要

追加のリスク最小化活動の概要を別紙様式 8 に示す。

2019 年 3 月 26 日に「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得し、「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）の作成と配布」及び「患者向け資材（投与法マニュアル、ポンプ説明書、免疫グロブリン療法を受ける CIDP 患者さんへ、患者日誌）の作成と配布」を追加のリスク最小化計画に策定し、実施した。

1.3.4. 国内における使用状況

1.3.4.1. 出荷数量の推移

再審査期間中の出荷数量を表 1.3.4-1 に示す。

表 1.3.4-1 再審査期間中の出荷数量

調査単位期間	剤型	出荷数量（バイアル）	原体換算量（g）
2019 年 3 月 26 日 ～ 2019 年 5 月 31 日	ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL	[redacted]	[redacted]
	ハイゼントラ 20%皮下注 2g/10mL	[redacted]	
	ハイゼントラ 20%皮下注 4g/20mL	[redacted]	
2019 年 6 月 1 日 ～ 2019 年 11 月 30 日	ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL	[redacted]	[redacted]
	ハイゼントラ 20%皮下注 2g/10mL	[redacted]	
	ハイゼントラ 20%皮下注 4g/20mL	[redacted]	
2019 年 12 月 1 日 ～ 2020 年 5 月 31 日	ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL	[redacted]	[redacted]
	ハイゼントラ 20%皮下注 2g/10mL	[redacted]	
	ハイゼントラ 20%皮下注 4g/20mL	[redacted]	
2020 年 6 月 1 日 ～ 2020 年 11 月 30 日	ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL	[redacted]	[redacted]
	ハイゼントラ 20%皮下注 2g/10mL	[redacted]	
	ハイゼントラ 20%皮下注 4g/20mL	[redacted]	
2020 年 12 月 1 日 ～ 2021 年 5 月 31 日	ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL	[redacted]	[redacted]
	ハイゼントラ 20%皮下注 2g/10mL	[redacted]	
	ハイゼントラ 20%皮下注 4g/20mL	[redacted]	
2021 年 6 月 1 日 ～ 2022 年 5 月 31 日	ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL	[redacted]	[redacted]
	ハイゼントラ 20%皮下注 2g/10mL	[redacted]	
	ハイゼントラ 20%皮下注 4g/20mL	[redacted]	
2022 年 6 月 1 日 ～ 2023 年 3 月 25 日	ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL	[redacted]	[redacted]
	ハイゼントラ 20%皮下注 2g/10mL	[redacted]	
	ハイゼントラ 20%皮下注 4g/20mL	[redacted]	
合計	ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL	[redacted]	[redacted]
	ハイゼントラ 20%皮下注 2g/10mL	[redacted]	
	ハイゼントラ 20%皮下注 4g/20mL	[redacted]	

出荷数量は、「無又は低ガンマグロブリン血症」へ使用した分も含む。

1.3.4.2. 推定使用患者数

出荷数量及び一般使用成績調査における 1 症例あたりの平均投与量に基づき、推定患者数を以下の通り算出した。再審査期間中に今回の再審査対象である効能・効果の「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）」に対して本剤を使用した推定患者数は約[redacted]人であった。

なお、出荷数量には、「無又は低ガンマグロブリン血症」へ使用した分も含まれるが、厳密に区別することが困難であるため、再審査期間中の出荷数量が今回の再審査対象である効能・効果の「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）」に全て使用されたと仮定し、推定患者数を算出した。

推定患者数＝出荷数量（g）/一般使用成績調査の 1 症例平均投与量（g）
＝[redacted]（g）/[redacted]（g）
＝[redacted] 人

1.3.5. 外国における承認、販売状況

外国における承認状況を表 1.3.5-1 に示す。2023 年 2 月 13 日現在、米国や EU 等、50 以上の国と地域で本剤は承認されている。なお、本剤の国際誕生日は 2010 年 3 月 4 日（米国）である。

表 1.3.5-1　外国における承認状況（2023 年 2 月 13 日現在）

地域名	販売名	初回承認年月日
米国*1	Hizentra	2010 年3 月4 日
EU*2	Hizentra	2011 年4 月14 日
スイス	Hizentra	2011 年6 月8 日
カナダ	Hizentra	2011 年7 月13 日
プエルトリコ	Hizentra	2012 年3 月28 日
アルゼンチン	Hizentra	2012 年10 月17 日
レバノン	Hizentra	2013 年12 月7 日
マケドニア	Hizentra	2014 年1 月30 日
セルビア	Hizentra	2014 年3 月6 日
コロンビア	Hizentra	2014 年3 月17 日
オーストラリア	Hizentra	2014 年5 月8 日
メキシコ	Hizentra	2014 年8 月27 日
チリ	Hizentra	2014 年9 月10 日
ニュージーランド	Hizentra	2015 年2 月19 日
ペルー	Hizentra	2015 年8 月13 日
ブラジル	Hizentra	2015 年9 月21 日
エクアドル	Hizentra	2016 年6 月28 日
イラン	Hizentra	2016 年7 月10 日
ヨルダン	Hizentra	2017 年2 月14 日
香港	Hizentra	2017 年4 月12 日
フィリピン	Hizentra	2017 年10 月5 日 2022年9月30日取り下げ
台湾	Hizentra	2017 年11 月24 日
マレーシア	Hizentra	2018 年1 月30 日
ボスニア・ヘルツェゴビナ	Hizentra	2018 年3 月9 日
タイ	Hizentra	2018 年5 月8 日
トルコ	Hizentra	2020年12月30日
インドネシア	Hizentra	2019 年4 月8 日
シンガポール	Hizentra	2019 年6 月4 日
ベトナム	Hizentra	2019 年7 月23 日
カザフスタン	Hizentra	2019 年8 月26 日
ロシア	Hizentra	2019 年11 月20 日
サウジアラビア	Hizentra	2022年11月1日

地域名	販売名	初回承認年月日
アゼルバイジャン	Hizentra	2020 年2 月21 日
ベラルーシ	Hizentra	2020 年4 月7 日
イスラエル	Hizentra	2020 年5 月7 日
カタール	Hizentra	2022年9 月7 日
アラブ首長国連邦	Hizentra	2022年12 月30 日

*1：IBD 保有国

*2：EU（承認時）：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

IBD 保有国である米国及び EU における効能・効果、用法・用量を表 1.3.5-2 に示す。

表1.3.5-2　米国及びEUの効能・効果、用法・用量

国/地域名	米国	EU
効能又は効果	**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)	**Therapeutic indications** <u>Replacement therapy in adults, children and adolescents (0-18 years) in:</u> − Primary immunodeficiency syndromes with impaired antibody production (see section 4.4). − Secondary immunodeficiencies (SID) in patients who suffer from severe or recurrent infections, ineffective antimicrobial treatment and either proven specific antibody failure (PSAF)* or serum IgG level of < 4 g/l. *PSAF = failure to mount at least a 2-fold rise in IgG antibody titre to pneumococcal polysaccharide and polypeptide antigen vaccines. <u>Immunomodulatory therapy in adults, children and adolescents (0-18 years):</u> − Hizentra is indicated for the treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) as maintenance therapy after stabilization with IVIg.
用法・用量	For subcutaneous infusion only. Dose (2.2) <u>PI</u> Before switching to HIZENTRA, obtain the patient's serum IgG trough level to guide subsequent dose adjustments. •<u>Weekly</u>:Start HIZENTRA 1 week after last Immune Globulin Intravenous (Human) (IGIV) infusion. Initial weekly dose = $\frac{\text{Previous IGIV dose (in grams)} \times 1.37}{\text{No. of weeks between IGIV doses}}$ •<u>Biweekly(every 2 weeks):</u> Start HIZENTRA 1 or 2 weeks after the last IGIV infusion or 1 week after the last weekly IGSC infusion. Administer twice the	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. <u>Posology</u> *Adults and children (0-18 years)* *Replacement therapy* The medicinal product should be administered via the subcutaneous route.

<table>
<tr><th>国/地域名</th><th>米国</th><th>EU</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>
calculated weekly dose.
•<u>Frequent dosing (2 to 7 times per week):</u> Start HIZENTRA 1 week after the last IGIV or IGSC infusion. Divide the calculated weekly dose by the desired number of times per week.
•<u>Adjust the dose</u> based on clinical response and serum IgG trough levels.
<u>CIDP</u>
•Initiate therapy with HIZENTRA 1 week after the last IGIV infusion.
•Recommended subcutaneous dose is 0.2 g/kg (1 mL/kg) body weight per week.
- In the clinical study after transitioning from IGIV to HIZENTRA, 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, on 0.2 g/kg (1 mL/kg) body weight per week, consider increasing the HIZENTRA dose from 0.2 g/kg to 0.4 g/kg body weight per week.
If CIDP symptoms worsen on 0.4 g/kg body weight 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
<table>
<tr><td>Infusion Parameters*</td><td>1st Infusion</td><td>Subsequent Infusions</td></tr>
<tr><td>Volume (mL/site)</td><td>≤15</td><td>≤25</td></tr>
<tr><td>Rate (mL/hr/site)</td><td>≤15</td><td>≤25</td></tr>
</table>
*As tolerated

Administration in CIDP
<table>
<tr><td>Infusion Parameters*</td><td>1st Infusion</td><td>Subsequent Infusions</td></tr>
<tr><td>Volume (mL/site)</td><td>≤20</td><td>≤50</td></tr>
<tr><td>Rate (mL/hr/site)</td><td>≤20</td><td>≤50</td></tr>
</table>
*As tolerated
</td>
<td>
In replacement therapy the dose may need to be individualised for each patient dependent on the clinical response and serum IgG trough levels. The following dose regimens are given as a guideline.

The dose regimen should achieve a trough IgG level (measured before the next infusion) of at least g/l or within the normal reference range for population 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
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 administered in 1 or 2 sessions over 1 or 2 consecutive days. 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 18 months.
Individualize the duration of any treatment beyond 18 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 68 paediatric subjects with PID aged 2 to <12 years and in 57 adolescents aged 12 to <18
</td>
</tr>
</table>

国/地域名	米国	EU
		years. 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* As the dose is given by body weight and adjusted to the clinical outcome of the above mentioned conditions, the dose in elderly is not considered to be different from that in subjects 18 to 65 years of age. In clinical studies Hizentra was evaluated in 13 subjects with PID >65 years of age and no specific dose adjustments were necessary to achieve the desired serum IgG levels. In clinical studies Hizentra was evaluated in 61 subjects with CIDP >65 years of age and no specific dose adjustments were necessary to achieve the desired clinical outcome. <u>Method of administration</u> For subcutaneous use only. <u>Home-treatment</u> Subcutaneous infusion for home treatment must be initiated and monitored by a healthcare professional experienced in the guidance of patients for home treatment. The healthcare professional must select the appropriate way of infusion (device-assisted or manual push infusion), based on patient`s individual medical situation and preferences. Infusion devices appropriate for subcutaneous administration of immunoglobulins can be used. The patient or a caregiver must be instructed and trained 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 infused into sites such as abdomen, thigh, upper arm, and / or lateral hip. 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. <u>Infusion rate</u> Hizentra can be infused using: • an infusion device, or • by manual push with a syringe. The recommended initial infusion rate depends on the individual patient’s needs. <u>Device-assisted infusion</u> The initial infusion rate 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 subsequent two infusions. Thereafter, if the patient tolerates

国/地域名	米国	EU
		the initial infusions at the full dose per site and maximum rate, an increase in the infusion rate of successive infusions may be considered at the discretion of the patient and based on the healthcare professionals' judgement. <u>Manual push infusion</u> The recommended initial infusion rate should not exceed 0.5 ml/min/site (30 ml/hour/site). If well-tolerated (see also section 4.4), the infusion rate can be increased up to 2.0 ml/min/site(120 ml/hour/site). Thereafter, if the patient tolerates the initial infusions at the full dose per site and maximum rate, an increase in the infusion rate of successive infusions may be considered at the discretion of the patient and based on the healthcare professionals' judgement. A 24 or larger (i.e. lower gauge number) needle gauge may be required to allow patients to infuse at higher flow rates. Using smaller needles (i.e. higher gauge number) may make it more difficult to manually push Hizentra. Only one infusion site per syringe can be infused. If administration with an additional Hizentra syringe is required, a new sterile injection needle should be used and the infusion site changed.

1.4. 安全性に関する検討

本剤は以下の効能又は効果の承認を得ている。

○ 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）

これらの疾患においては、治験時には、安全性プロファイルが同じで添付文書の副作用の記載内容が同じであるため、今回の再審査対象である効能・効果の「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）」以外に、再審査申請済の効能・効果の「無又は低ガンマグロブリン血症」に投与された症例も含めて検討を行った。

1.4.1. 副作用・感染症発現状況

再審査期間の副作用・感染症の発現状況については、本剤販売開始後に「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制」の効能を追加していることから、本適応症に対する安全性定期報告の指定日（2018 年 12 月 1 日）から再審査期間終了日（2023 年 3 月 25 日）までに収集した副作用・感染症について集計した。

1.4.1.1. 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況を別紙様式 9 に示す。未知の国内の副作用・感染症症例は 132 例 199 件であった。

3 例以上収集した副作用・感染症は、「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー」11 例 19 件、「紅斑」（投与部位の紅斑と報告されなかったもの）7 例 7 件、「注射部位分泌」6 例 6 件、「感覚鈍麻」5 例 8 件、「注射部位溢出」4 例 7 件、「異常感」「硬結」各 4 例 4 件、「失神寸前の状態」3 例 4 件、

「多形紅斑」「皮膚腫脹」「注射部位変色」「注入部位溢出」「体重増加」「血中β－D－グルカン増加」各 3 例 3 件であった（詳細は 1.4.8.1.1 参照）。

1.4.1.2. 副作用・感染症症例報告における発現状況

医薬品医療機器総合機構に報告した副作用・感染症症例報告における発現状況を別紙様式 10 に示す。医薬品医療機器総合機構に報告した副作用・感染症症例報告（外国症例を除く）は 72 例 119 件であった。

3 例以上報告した副作用・感染症は、「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー」11 例 19 件、「無菌性髄膜炎」4 例 5 件、「多形紅斑」3 例 3 件であった（詳細は 1.4.8.1.2 参照）。

1.4.1.3. 副作用・感染症症例報告の目次

全再審査期間中に、副作用・感染症報告を電子的に行っており、別紙様式 11 は添付していない。

1.4.1.4. 本剤との因果関係が否定できない死亡例

本剤との因果関係が否定できない死亡例（別表 1.4.1-1）は以下のとおりである。

本剤との因果関係が否定できない死亡例は 3 例で、「下痢」「食欲減退」の症例 1 例、「死亡」1 例、「静脈閉塞性肝疾患」1 例であった。

「下痢」「食欲減退」の症例については、報告者の関連性は得られていないが、企業としては、食欲減退は原疾患である慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)、以下 CIDP）の影響が考えられ、下痢は偶発症の可能性が考えられる。

「死亡」については、報告者は「関連なし」としているが、死亡した以外の詳細情報が得られておらず、企業としては本剤との関連性は評価困難であった。

「静脈閉塞性肝疾患」については、第一報告者である看護師の因果関係評価が得られていないが、医師は、造血幹細胞移植の合併症であり「関連なし」と評価しており、企業としても同様に本剤との関連性はないと考える。

1.4.1.5. 医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況

医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況（自発報告を含む）（別表 1.4.1-2）は以下のとおりである。

1.4.1.5.1 重要な特定されたリスク

1.4.1.5.1.1 潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応

注射部位反応は 195 例 566 件収集し、重篤事象は 3 例 4 件で、「投与部位炎症」1 例 1 件、「注射部位潰瘍」2 例 3 件であった。（詳細は 1.4.8.1.5.1.1 参照）。

1.4.1.5.1.2 アナフィラキシー反応

3 例 3 件収集し、「アナフィラキシー反応」2 例 2 件、「アナフィラキシー様ショック」1 例 1 件で、全て重篤であった（詳細は 1.4.8.1.5.1.2 参照）。

1.4.1.5.1.3 無菌性髄膜炎症候群

「無菌性髄膜炎症候群」4 例 5 件収集し、全て重篤であった（詳細は 1.4.8.1.5.1.3 参照）。

1.4.1.5.1.4 血栓塞栓症

6 例 6 件収集し、「血栓症」2 例 2 件、「脳梗塞」「単麻痺」「静脈閉塞性肝疾患」「腸間膜血栓症」各 1 例 1 件で、全て重篤であった（詳細は 1.4.8.1.5.1.4 参照）。

1.4.1.5.2 重要な潜在的リスク

1.4.1.5.2.1 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

在宅投与時に投薬過誤に関連して発現した可能性のある重篤又は未知の事象を検討対象とした。

5 例 5 件収集し、重篤事象は「肺炎」「末梢性ニューロパチー」各 1 例 1 件、非重篤事象は「硬結」「注射部位溢出」「閉塞」各 1 例 1 件であった（詳細は 1.4.8.1.5.2.1 参照）。

1.4.1.5.2.2 溶血

「溶血」の報告はなかった。

1.4.1.5.2.3 原材料に由来する感染症の伝播

2 例 3 件収集し、「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。全て重篤であった（詳細は 1.4.8.1.5.2.3 参照）。

1.4.1.5.2.4 肺水腫

「肺水腫」の報告はなかった。

1.4.1.5.2.5 急性腎障害

非重篤の「血中クレアチニン増加」1 例 1 件収集し、重篤はなかった（詳細は 1.4.8.1.5.2.5 参照）。

1.4.1.5.2.6 肝機能障害、黄疸

4 例 6 件収集し、重篤事象は 3 例 5 件で、「肝障害」1 例 1 件、「肝機能検査値上昇」1 例 3 件、「薬物性肝障害」1 例 1 件であった。非重篤事象は「肝障害」1 例 1 件であった（詳細は 1.4.8.1.5.2.6 参照）。

1.4.1.5.2.7 血小板減少

重篤の「血小板数減少」1 例 1 件収集し、重篤であった（詳細は 1.4.8.1.5.2.7 参照）。

1.4.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

一般使用成績調査の実施結果を以下に示す。

1.4.2.1. 安全性検討事項に該当する副作用発現状況

安全性解析対象症例 108 例における安全性検討事項に該当する副作用発現状況を別紙様式 12 に示す。

潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応の副作用は 37.04%（40 例）に認められ、重篤な副作用は 0.93%（1 例）、非重篤な副作用は 36.11%（39 例）であった。

1.4.2.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例 108 例における副作用発現状況を別紙様式 15 に示す。

安全性解析対象症例 108 例において、潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応の副作用は 40 例に認められ、副作用発現割合は 37.04%（40/108 例）であった。SOC 別、基本語（PT）別の集計において、同一症例での同一 SOC/PT に属する事象が複数回発現した場合は 1 例として集計した。

10.00%以上発現した副作用の種類は、発現割合が高い順に注射部位紅斑 21.30%（23 例）、注射部位腫脹 17.59%（19 例）、注射部位そう痒感 13.89%（15 例）、注射部位疼痛 11.11%（12 例）であった。転帰は、注射部位紅斑（1 例）及び注射部位硬結（1 例）が未回復であったが、それ以外はいずれも回復または軽快であった。本剤の処置としては注射部位そう痒感の 2 例、注射部位紅斑及び注射部位疼痛の各 1 例は本剤の投与を中止後、転帰はいずれも回復であった。

重篤な副作用は注射部位潰瘍が 0.93%（1 例）に認められた。注射部位潰瘍により本剤の投与を中止後、転帰は回復であった。

本調査の副作用発現割合 37.04%（40/108 例）は臨床試験（3003 試験）における本剤が投与された 0.2 g/kg 群と 0.4 g/kg 群を合算した「局所反応」（3003 試験で報告された副作用のうち、MedDRA 高位語（HLT）の「投与部位反応 NEC」、「注入部位反応」及び「注射部位反応」に含まれるすべての副作用を仮の SOC「局所反応」に分類した。）の副作用発現割合 20.0%（23/115 例）より有意に高い結果となった（p 値は 0.005（χ^2検定））。要因について検討したが、特定には至らなかった。また、PID 及び SID 患者を対象とした使用成績調査で報告された「局所反応」の副作用発現割合 18.32%（24/131 例）と比べて有意に高い結果となった（p 値は 0.001（χ^2検定））。本剤の用法及び用量は、PID 及び SID 患者には 50～200 mg（0.25～1 mL）/kg を週 1 回皮下投与するのに対して、CIDP 患者には 1 週当たり 200 mg（1 mL）/kg を 1 日又は連続する 2 日で分割して皮下投与し、患者の状態に応じて最大 400 mg（2 mL）/kg から投与を開始することもできることとなっていることから、本調査で副作用発現割合が高かった理由は、CIDP 患者に対する本剤の投与量が多くなったためと考えた。

1.4.2.1.2. 副作用発現に影響を及ぼす要因

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するため、安全性解析対象症例 108 例において患者背景別に副作用発現割合のサブグループ解析を行った（別表 1.4.2-1）。各カテゴリ内の副作用発現割合の比較には、χ^2検定を使用した。ただし、期待度数が 5 未満のセルが 20%以上存在する場合、Fisher の直接確率法を使用した。検定算出時に TIMEOUT になった場合、χ^2検定を使用した。なお、検定を行う際、カテゴリの「不明・未記載等」は除き、有意水準は両側 5%とした（検定を実施していない場合は、“-”と表示した）。

副作用発現に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果、「既往歴の有無」で副作用発現割合に有意差が認められた。

副作用発現割合は「既往歴の有無」において、「あり」50.00%（21/42 例）、「なし」29.23%（19/65 例）であり、p 値は 0.030 であった。

「既往歴の有無」において有意差が認められた要因について、発現した副作用の種類別に詳細な検討を行った。既往歴有無別の副作用発現状況（PT）を別表 1.4.2-2 に示す。既往歴なしにおいて、5.00%

以上発現した副作用の種類は、注射部位紅斑及び注射部位腫脹各 15.38%（10/65 例）、注射部位疼痛 9.23%（6/65 例）であった。既往歴ありにおいて、5.00%以上発現した副作用の種類は、注射部位紅斑 30.95%（13/42 例）、注射部位そう痒感 28.57%（12/42 例）、注射部位腫脹 21.43%（9/42 例）、注射部位硬結 16.67%（7/42 例）、注射部位疼痛 14.29%（6/42 例）であった。いずれにおいても、発現した副作用の種類に特異的な差は認められなかった。

1.4.3. 安全性に関する措置

国内における、緊急安全性情報、安全性速報、回収、出荷停止等の措置はなかった。

外国措置報告の状況を別紙様式 13 に示す。

本再審査集計期間中（2018 年 12 月 1 日～2023 年 3 月 25 日）に、安全性に関する措置に該当する情報を入手し、医薬品医療機器総合機構へ報告を行った措置報告は、3 件であり、各外国措置報告の企業意見は以下の通りである。

- 識別番号：AG-19101335（管理番号：J202000151：カナダ）

本剤 1 ロットについて外観上の製品苦情から予防的措置として自主回収を行った。該当するロットは日本に輸入されておらず、国内の製品への影響はないと考え、対応不要と判断した。

- 識別番号：AG- 21000081（管理番号：J202100834：アメリカ）

投与後に報告された注射部位反応の増加をうけて、本剤 1 ロットを予防的措置として自主回収した。該当するロットは日本に輸入されておらず、国内の製品への影響はないと考え、対応不要と判断した。

- 識別番号：AG-21001349（管理番号：J202200037：アメリカ）

投与後に報告された注射部位反応、過敏症の増加をうけて、本剤 4 ロットの自主回収を実施した。該当するロットは日本に輸入されておらず、国内の製品への影響はないと考え、対応不要と判断した。

これらは、本剤の外国での回収で、該当ロット番号が国内へ輸入されていなかったため、国内への影響はないと判断した。

1.4.4. 安全性に関する研究報告

研究報告の状況を別紙様式 14 に示す。

本再審査集計期間中（2018 年 12 月 1 日～2023 年 3 月 25 日）に、安全性に関する研究報告に該当する情報 1 件を医薬品医療機器総合機構へ報告を行った。当該研究報告に対する企業意見は以下の通りである。

- 識別番号：AF- 23000006（管理番号：2023156981：アメリカ）

National Inpatient Sample Database を使用して、IVIG を投与された患者と投与されていない患者を比較した結果、IVIG は心停止の増加 (OR: 1.7 [1.1-2.8]; p=0.03) および上室性頻拍 (OR: 1.5 [1.1-2.0];

p=0.01) と関連していたとの学会抄録を報告した。企業としては、本報告には多くの limitation があり、安全性シグナルには該当しないと考える。

本剤との明確な因果関係が認められる報告はないため、現時点で新たな対応は不要と考える。

1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

1.4.5.1. 一般使用成績調査における特定の背景を有する患者への投与に関する情報

一般使用成績調査における高齢者（65 歳以上）、小児（15 歳未満）、腎機能障害・肝機能障害を有する患者の情報を以下に示す。

1.4.5.1.1. 高齢者（65 歳以上）

一般使用成績調査の安全性解析対象症例 108 例において、高齢者（65 歳以上）が 25 例（23.15%）収集された。副作用は 6 例に 25 件発現し、副作用発現割合は 24.00%であった。高齢者における副作用の種類は、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位疼痛及び注射部位そう痒感で転帰はいずれも回復又は軽快であり、副作用発現割合に有意差は認められず（p 値は 0.124（χ^2検定））、発現した副作用の種類に特異的な差は認められなかった。

1.4.5.1.2. 小児（15 歳未満）

一般使用成績調査において、小児（15 歳未満）は収集されなかった。

1.4.5.1.3. 腎機能障害を有する患者

一般使用成績調査の安全性解析対象症例 108 例において、腎機能障害を有する（合併症欄に腎機能障害疾患を記載された）患者は 2 例（1.85%）収集された。本調査では腎機能障害を有する患者に副作用の発現は認められなかった。

1.4.5.1.4. 肝機能障害を有する患者

一般使用成績調査の安全性解析対象症例 108 例において、肝機能障害を有する（合併症欄に肝機能障害疾患を記載された）患者は 2 例（1.85%）収集された。副作用は 1 例に 1 件発現し、副作用発現割合は 50.00%であった。肝機能障害を有する患者における副作用の種類は、注射部位腫脹で転帰は回復であり、副作用発現割合に有意差は認められず、発現した副作用の種類に特異的な差は認められなかった。

1.4.5.2. 副作用・感染症報告における特定の背景を有する患者への投与に関する情報

本再審査集計期間中（2018 年 12 月 1 日～2023 年 3 月 25 日）に収集した副作用・感染症報告における、小児（15 歳未満）、高齢者（65 歳以上）、妊産婦、腎機能障害・肝機能障害を有する患者における報告状況を以下に示す。

1.4.5.2.1. 小児（15 歳未満）

27 例 70 件収集し、3 例以上収集した副作用・感染症は「悪心」「注射部位疼痛」各 3 例 3 件、「無菌性髄膜炎」3 例 4 件であった。

重篤な事象は、「悪心」「嘔吐」「発熱」「無菌性髄膜炎」「頭痛」が 1 例で発現しており、「カンジダ感染」「血中β－Ｄ－グルカン増加」も 1 例で発現していた。また、「無菌性髄膜炎」「ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗体検査陽性」各 2 例 2 件、「急性副腎皮質機能不全」1 例 2 件、「肺炎」「ジスキネジア」「脳症」「静脈閉塞性肝疾患」各 1 例 1 件であった。「無菌性髄膜炎」3 例中 2 例は低γグロブリン血症に対して使用した症例であった。

死亡例 1 例「静脈閉塞性肝疾患」が報告されているが、企業としては本剤との関連性はないと考える（詳細は 1.4.8.1.4 参照）。

1.4.5.2.2. 高齢者（65 歳以上）

54 例 128 件収集し、3 例以上収集した副作用・感染症は「注射部位紅斑」6 例 7 件、「注射部位硬結」3 例 5 件、「注射部位そう痒症」4 例 13 件、「発熱」5 例 6 件、「注射部位腫脹」9 例 13 件、「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー」「発疹」各 3 例 3 件であった。

重篤な事象は、「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー」3 例 3 件、「下痢」「メレナ」「末端回腸炎」「腸間膜血栓症」「死亡」「末梢性浮腫」「入院」「薬物性肝障害」「筋力低下」「好中球減少症」「血液障害」「出血性素因」「血管収縮」「内出血」「呼吸不全」「感覚障害」「食欲減退」「薬疹」「湿疹」「皮下出血」「アナフラキシー反応」「リンパ腫」「血小板数減少」各 1 例 1 件、「皮膚症状」1 例 2 件であった。

死亡例は 2 例報告されており、「下痢」「食欲減退」の症例と「死亡」の症例だった。「下痢」「食欲減退」の症例は企業としては本剤との関連はないと考える。「死亡」の症例については情報不足のため評価困難であった（詳細は 1.4.8.1.4 参照）。

1.4.5.2.3. 妊産婦

妊婦への投与を 8 例収集したが、本剤による副作用・感染症の報告はなかった。

1.4.5.2.4. 腎機能障害を有する患者

12 例 26 件収集し、3 例以上発現した副作用・感染症はなかった。

重篤な事象は、「カンジダ感染」「薬物性肝障害」「失神寸前の状態」「失神」「ネフローゼ症候群」「糖尿病性腎症」「血中β－Ｄ－グルカン増加」が各 1 例 1 件であった。

死亡症例はなかった。

1.4.5.2.5. 肝機能障害を有する患者

7 例 13 件収集し、3 例以上発現した副作用・感染症はなかった。

重篤な事象は、「下痢」「メレナ」「カンジダ感染」「出血性素因」「内出血」「単麻痺」「食欲減退」「皮下出血」「血中β－Ｄ－グルカン増加」「血小板数減少」各 1 例 1 件であった。

死亡例が 1 例報告されており、「下痢」「食欲減退」の症例だった。「下痢」「食欲減退」の症例は企業としては本剤との関連はないと考える（詳細は 1.4.8.1.4 参照）。

1.4.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果

追加のリスク最小化活動の実施結果を別表 1.4.6-1 に示す。

再審査期間終了時点において、在宅自己投与における投薬過誤による新たなリスクと考えられる情報は入手しておらず、未知の重篤な注射部位反応も報告されていないことから、安全性の観点からの資材の改訂は不要と考える。本資材は患者の在宅自己投与のためには必要な資材であり、資材の配布自体の継続は必要と考えるが、再審査期間中に本資材に対して安全性の観点からの改訂は不要であったことから、リスク管理計画書の追加のリスク最小化活動としては終了とし、通常の医薬品安全性監視活動の中で引き続き投薬過誤及び注射部位反応の情報を収集し、適宜安全対策を行うこととする。

1.4.7. その他の安全性に関する事項

1.4.7.1. 直近に入手した当該医薬品の PBRER（又は PSUR）

直近に入手した当該医薬品の PBRER（2021 年 6 月 1 日から 2022 年 5 月 31 日）のエグゼクティブサマリーを以下に示す。

- 今回のハイゼントラに対する定期的安全性最新報告（PSUR）の報告期間は 2021 年 6 月 1 日から 2022 年 5 月 31 日である。
- ハイゼントラは、多価皮下注用免疫グロブリンの調製済み製剤である。本滅菌済み 20%免疫グロブリン G 溶液は、250 mmol/L の L-プロリンにより pH 4.8 で安定化されている。ハイゼントラは、8～30 mg/L のポリソルベート 80 も含有している。
- アメリカ合衆国での最初の製造販売承認日に基づき、ハイゼントラの開発国際誕生日は国際誕生日に合わせて 2010 年 3 月 4 日である。ハイゼントラは、2010 年 4 月 15 日にアメリカ合衆国で上市され、現在世界 66 ヵ国で承認を受けている。ハイゼントラは、原発性免疫不全症候群（PID）、続発性免疫不全症候群（SID）及び慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の治療を適応として承認を受けている。
- 累積すると、2010 年 3 月 4 日以降 CSL ベーリング社が治験依頼者となって実施し完了した臨床試験において 222 名の PID 患者及び 142 名の CIDP 患者、計 364 名の患者がハイゼントラの投与を受けたと推定される。全身性強皮症及び皮膚筋炎を適応とした 2 試験が継続している。完了した、又は実施中の試験において安全性の懸念は特定されていない。
- 本 PSUR 報告期間の市販後の投与量は[redacted]患者年と推定され、これは[redacted] kg のハイゼントラが販売されたことに相当する。市販後の患者の累積投与量は[redacted]患者年と推定され、これは国際誕生日以降[redacted] kg のハイゼントラが販売されたことに相当する。
- 本 PSUR 報告期間中に、アメリカ合衆国で製造販売したハイゼントラの 1 ロットに対する注射部位反応及び局所部位過敏症型反応の報告件数の増加に関連して新たな安全性シグナル 1 件が確認、特定された。その結果、CSL ベーリング社は、アメリカ合衆国で製造販売した当該ロット及び関連する 3 ロットを自主回収した。自主回収はこれらのロットに限定して実施され、ハイゼントラの全般的なベネフィット・リスクプロファイルに対する影響はない。（識別番号：AG-21001349 にて報告）
- 重要な特定されたリスクとして以下がある：潰瘍様注入部位反応を含む局所部位反応、アナフィラキシー反応、無菌性髄膜炎症候群及び血栓塞栓症。重要な潜在的リスクとして以下がある：在宅での（自己）皮下注射におけるリスクの増加又は未知のリスク、既存の高プロリン血症の増悪、溶血及び感染性病原体の伝播。不足情報は特定されていない。
- 本 PSUR 報告期間中に、ハイゼントラのグローバルリスク管理計画に変更はなかった。
- 本 PSUR 報告期間中に、ハイゼントラの参考安全性情報（RSI）に変更はなかった。

・本 PSUR 報告期間中に収集された情報及び累積データの評価に基づき、ハイゼントラのベネフィット・リスクプロファイルに変化は認められない。ハイゼントラの全般的なベネフィット・リスクプロファイルは良好である。リスク管理計画への変更は推奨されない。ハイゼントラの安全性プロファイルは、最新の参照安全性情報に適切に反映されていると考えられ、安全性に関連した改訂の必要性は認められない。

1.4.7.2. 「1.4.1.副作用・感染症発現状況」から「1.4.6.追加のリスク最小化計画の実施結果」の項目以外で、特記すべき安全性に関する情報

本再審査集計期間中（2018 年 12 月 1 日～2023 年 3 月 25 日）に収集した情報で、過量投与及びその処置、薬物乱用に関する情報を含め、特記すべき安全性に関する情報はなかった。

1.4.8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

1.4.8.1. 副作用・感染症発現状況

本項では、本再審査集計期間中（2018 年 12 月 1 日～2023 年 3 月 25 日）に収集した副作用・感染症報告について、無又は低ガンマグロブリン血症承認時（2013 年 9 月 27 日、以下、初回承認時）から収集した副作用・感染症報告も併せて累積で検討を行った。本再審査集計期間中に収集した副作用・感染症報告については、1.4.1 項を参照。

1.4.8.1.1 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

本再審査集計期間中（2018 年 12 月 1 日～2023 年 3 月 25 日）に収集した「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症について、初回承認時からの累積で 3 例以上収集した「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー」「紅斑」（投与部位の紅斑と報告されなかったもの）、「注射部位分泌」「感覚鈍麻」「注射部位溢出」「異常感」「硬結」「失神寸前の状態」「多形紅斑」「皮膚腫脹」「注射部位変色」「注入部位溢出」「体重増加」「血中β－D－グルカン増加」「注射部位知覚異常」「末梢性浮腫」「腫脹」について個別に検討を行った。

「注射部位分泌」は、「注射部位溢出」「注入部位溢出」「投与部位溢出」含め本剤初回承認時からの累積で 16 例 19 件であり、いずれも非重篤であった。いずれの症例も投与方法に起因する漏出であり、本剤との関連はないと考えられるため、現時点で新たな対応は不要と考える。

「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー」は、本剤初回承認時からの累積で 11 例 19 件であり、全て重篤であった。CIDP は再発寛解型の性質を持っており、原疾患に起因し、本剤との関連はないと考えられるため、現時点で新たな対応は不要と考える。

「紅斑」は、症例経過等から、既に添付文書に記載済である「発疹」や「過敏症」に関連する事象と考えられたため「既知」と評価した 2 例を含め本剤初回承認時からの累積で 11 例 11 件であり、2 例 2 件が重篤、9 例 9 件が非重篤であった。2 例 2 件は情報が不足しているため、評価困難である。1 例 1 件は、本剤投与から事象発現までの経過から時間的関連があると考えられるが、併用薬剤の関与も考えられる。8 例 8 件は本剤投与から事象発現までの経過から時間的関連があると考えられるが、うち 2 例 2 件は症例経過等から、既に添付文書に記載済である「発疹」や「過敏症」に関連する事象と考え

られたため「既知」と判断している。本剤との明確な因果関係は認められないため、現時点で新たな対応は不要と考える。

「感覚鈍麻」は、「口の感覚鈍麻」1 例を含め本剤初回承認時からの累積で 8 例 12 件であり、「感覚鈍麻」2 例 3 件が重篤、6 例 9 件が非重篤であった。3 例 4 件は原疾患の影響が考えられ、本剤との関連はないと考える。1 例 1 件は情報が不足しているため、評価困難である。4 例 7 件は、本剤投与から事象発現までの経過から時間的関連があると考えられる。本剤との明確な因果関係は認められないため、現時点で新たな対応は不要と考える。

「硬結」は、「皮膚硬結」2 例 2 件を含め本剤初回承認時からの累積で 9 例 9 件であり、いずれも非重篤であった。6 例 6 件は、いずれも評価に必要な情報が不足しているため、評価困難である。3 例 3 件は、本剤投与から事象発現までの時間から関連があると考えられる。本剤との明確な因果関係は認められないため、現時点で新たな対応は不要と考える。

「腫脹」は、「皮膚腫脹」4 例 4 件を含め、本剤初回承認時からの累積で 9 例 10 件であり、いずれも非重篤であった。このうち 4 例 4 件は情報が不足しているため、評価困難である。残りの 5 例 6 件は、本剤投与から事象発現までの時間から関連があると考えられる。投与部位かどうかの情報が得られていないだけで、既知の注射部位腫脹の可能性もあり、本剤との明確な因果関係は認められないため、現時点で新たな対応は不要と考える。

「血中β－D－グルカン増加」は、「血中β－D－グルカン陽性」を含め、本剤初回承認時からの累積で 5 例 5 件であった。1 例 1 件が重篤、4 例 4 件が非重篤であった。1 例 1 件は、原疾患の免疫不全症により感染症を起こしやすい小児患者における手術の合併症と考えられるカンジダ感染の影響が考えられ本剤との関連はないと考える。2 例 2 件は本剤投与から事象発現までの時間から関連があると考えられるが、このうち 1 例 1 件はステロイドパルス療法による感染リスクも認められた。2 例 2 件は情報が不足しているため、評価困難である。本剤との明確な因果関係は認められないため、現時点で新たな対応は不要と考える。

「異常感」は、本剤初回承認時からの累積で 4 例 4 件であり、いずれも非重篤であった。2 例 2 件は情報が不足しているため、評価困難である。2 例 2 件は、本剤投与から事象発現までの時間から関連があると考えられる。本剤との明確な因果関係は認められないため、現時点で新たな対応は不要と考える。

「末梢性浮腫」は、「浮腫」1 例 1 件を含め、本剤初回承認時からの累積で 4 例 6 件であり、1 例 1 件が重篤、3 例 5 件が非重篤であった。本剤投与と事象発現までの時間的関連があることから関連があると考えられるが、1 例 1 件は原疾患悪化の影響も考えられ、1 例 1 件は本剤の投与速度も関連していると考えられる。本剤との明確な因果関係は認められないため、現時点で新たな対応は不要と考える。

「注射部位変色」は、「注入部位変色」1 例を含め本剤初回承認時からの累積で 4 例 4 件であり、いずれも非重篤であった。このうち 2 例 2 件は、本剤投与から事象発現までの時間から関連があると考えられる。1 例 1 件は、本剤投与から事象発現までの時間から関連があると考えられるが、併用薬剤の関与も考えられる。1 例 1 件は、本剤の注射部位が変色したという見解は患者本人のものであり、医師の診断名は尋常性白斑であるが、詳細調査拒否のため詳細不明であり、評価困難である。本剤との明確な因果関係は認められないため、現時点で新たな対応は不要と考える。

「失神寸前の状態」は、本剤初回承認時からの累積で 3 例 4 件であり、2 例 2 件が重篤、1 例 2 件が非重篤であった。これらの症例は本剤投与開始後早期に発現しており、血管迷走神経反射と報告されていることから、本剤による有害事象というより、針を刺したことによる血管迷走神経発作の可能性が考えられるため、現時点で新たな対応は不要と考える。

「多形紅斑」は、本剤初回承認時からの累積で 3 例 3 件であり、いずれも重篤であった。1 例 1 件は併用薬剤が被疑薬であり、本剤再投与により再発が見られなかったことから、本剤との関連性はないと考える。2 例 2 件は、本剤投与から事象発現までの時間から関連があると考えられるが、併用薬剤の関与も考えられる。本剤との明確な因果関係は認められないため、現時点で新たな対応は不要と考える。

「体重増加」は、本剤初回承認時からの累積で 3 例 3 件で、いずれも非重篤であった。このうち 2 例 2 件は情報が不足しているため、評価困難である。1 例 1 件は 1[redacted] 歳であり、思春期の自然な成長に起因する可能性が高いため、本剤との関連はないと考える。本剤との明確な因果関係は認められないため、現時点で新たな対応は不要と考える。

「注射部位知覚異常」は、本剤初回承認時からの累積で 3 例 3 件であり、いずれも非重篤であった。このうち 2 例 2 件は、本剤投与と事象発現までの時間的関連があることから関連があると考えられ、1 例 1 件についても、本剤投与から事象発現までの時間から関連があると考えられるが、本剤ではなく翼状針によるものである可能性も考えられる。本剤との明確な因果関係は認められないため、現時点で新たな対応は不要と考える。

上記以外の未知の副作用・感染症についても本剤以外の要因もあり、明確な関連性があるものも少なく、現時点で新たな対応は不要と考える。

1.4.8.1.2 副作用・感染症症例報告における発現状況

本再審査集計期間中（2018 年 12 月 1 日～2023 年 3 月 25 日）に医薬品医療機器総合機構に報告した 3 例以上収集した副作用・感染症は、「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー」「無菌性髄膜炎」「多形紅斑」であった（1.4.1.2 参照）。これらについて個別に検討を行った。

「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー」、「多形紅斑」については、1.4.8.1.1 項で検討を行っており、いずれも本剤との明確な因果関係は認められないため、現時点で新たな対応は不要と考える。

「無菌性髄膜炎」は、本剤初回承認時からの累積で 8 例 16 件であり、全て重篤であった。添付文書において「重大な副作用」の項に「無菌性髄膜炎症候群」を記載済であり、発現傾向に変化や特徴は認められていないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

上記以外の重篤な副作用・感染症についても、未知の事象については明確な関連性があるものも少なく、既知の事象については発現傾向に変化や特徴は認められていないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

1.4.8.1.3 副作用・感染症症例報告の目次

全再審査期間中に、副作用・感染症報告を電子的に行っている（別紙様式 11 は添付していない）。

1.4.8.1.4 本剤との因果関係が否定できない死亡例

本剤初回承認時からの累積で死亡例は 3 例で、「下痢」「食欲減退」の症例 1 例、「死亡」1 例、「静脈閉塞性肝疾患」1 例であった（別表 1.4.1-1）。

「下痢」「食欲減退」の症例については、報告者の関連性は得られていないが、企業としては、食欲減退は原疾患である CIDP の影響が考えられ、下痢は偶発症の可能性が考えられる。

「死亡」については、報告者は「関連なし」としているが、死亡した以外の詳細情報が得られておらず、企業としては本剤との関連性は評価困難であった。

「静脈閉塞性肝疾患」については、第一報告者である看護師の因果関係評価が得られていないが、医師は、造血幹細胞移植の合併症であり「関連なし」と評価しており、企業としても同様に本剤との関連性はないと考える。

本剤との明確な因果関係は認められないため、現時点で新たな対応は不要と考える。

1.4.8.1.5 医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況

1.4.8.1.5.1 重要な特定されたリスク

1.4.8.1.5.1.1 潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応

本剤初回承認時からの累積で、注射部位反応は 277 例 1,006 件で重篤事象は 3 例 4 件で、「投与部位炎症」1 例 1 件、「注射部位潰瘍」2 例 3 件であった。重篤事象の「投与部位炎症」及び「注射部位潰瘍」は、添付文書の「その他の副作用」の項において「注射部位反応」としてそれぞれ記載されており、未知で重篤な事象はなかった。非重篤事象では 32 件が未知の事象であった。

本剤初回承認時からの累積で、未知で非重篤の注射部位反応で 3 例以上収集した事象は、「注射部位分泌」「注射部位溢出」「注入部位溢出」「注射部位変色」「注射部位知覚異常」であり、”1.4.8.1.1 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況”の項で検討を行っており、いずれも本剤との明確な因果関係は認められないため、現時点で新たな対応は不要と考える。

その他の事象も含め発現傾向に変化や特徴は認められていないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

1.4.8.1.5.1.2 アナフィラキシー反応

本剤初回承認時からの累積で、5 例 5 件で、「アナフィラキシー反応」4 例 4 件、「アナフィラキシー様ショック」1 例 1 件で全て重篤であった。

添付文書の「重大な副作用」の項に「アナフィラキシー反応」と記載されており、発現傾向に変化や特徴は認められていないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

1.4.8.1.5.1.3 無菌性髄膜炎症候群

本剤初回承認時からの累積で、「無菌性髄膜炎」8 例 16 件であり、全て重篤であった。

添付文書において「重大な副作用」の項に「無菌性髄膜炎症候群」を記載済であり、発現傾向に変化や特徴は認められていないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

1.4.8.1.5.1.4 血栓塞栓症

本剤初回承認時からの累積で 6 例 6 件収集し、「血栓症」2 例 2 件、「脳梗塞」「単麻痺」「静脈閉塞性肝疾患」「腸間膜血栓症」各 1 例 1 件で、全て重篤であった。

未知の事象である「単麻痺」1 例 1 件は血栓塞栓症と関連する症状ではなく、原疾患の影響が考えられ、本剤との関連はないと考える。

死亡例 1 例「静脈閉塞性肝疾患」が報告されているが、企業としては本剤との関連性はないと考える。（詳細は 1.4.8.1.4 参照）

添付文書の「重大な副作用」の項において「血栓塞栓症」と記載済であり、発現傾向に変化や特徴は認められていないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

1.4.8.1.5.2 重要な潜在的リスク

1.4.8.1.5.2.1 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

在宅投与時に投薬過誤に関連して発現した可能性のある重篤又は未知の事象を検討対象として、「在宅自己皮下注射によるリスクの増加または未知のリスク」に該当する報告があるか検討した。

本剤初回承認時からの累積で 5 例 5 件収集し、重篤事象は「肺炎」「末梢性ニューロパチー」各 1 例 1 件、非重篤事象は「硬結」「注射部位溢出」「閉塞」各 1 例 1 件であった。

「肺炎」1 例 1 件は、免疫不全症に対して在宅で使用していたと考えられる。本剤の処方量が不十分だったために（過少量投与）肺炎を発現したと考えられ、本剤との関連性はないと考える。本剤増量後に肺炎の再発はなかった。

「末梢性ニューロパチー」1 例 1 件は、手が動かなく、投与が出来なかったとの情報（製品投与の欠落の問題）であり、詳細情報がなく、評価困難であった。

「硬結」1 例 1 件は、本剤の注入速度低下時（誤った投与速度）に硬結を発現しており、本剤との関連性は否定できないと考える。

「注射部位溢出」1 例 1 件は、投与を推奨していない内ももに投与した（不適切な部位への製品投与）ために薬液が漏れたが、これによる有害事象の発現はなかった。

「閉塞」1 例 1 件は、プライミングを忘れていた（製品使用過程における誤った技法）とのことで閉塞になりがちであったとの報告であり、閉塞による有害事象の報告はなかった。

以上、肺炎は原疾患に起因しており、末梢性ニューロパチーは投与できなかった原因であり、在宅自己投与によるリスクとは関連しない報告と考える。硬結、注入部位溢出は投薬過誤が報告されていない症例でも発現しており、在宅投与に特異的な事象ではないと考える。また、閉塞はこれによる有害事象は確認されておらず、これら 5 例の症例はいずれも「在宅自己皮下注射によるリスクの増加または未知のリスク」には該当しないと考える。

1.4.8.1.5.2.2 溶血

本剤初回承認時からの累積で「溶血」の報告はなかった。

1.4.8.1.5.2.3 原材料に由来する感染症の伝播

本剤初回承認時からの累積で 2 例 3 件収集し、「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。全て重篤であった。

「製品を介する感染因子伝播の疑い」1 例 1 件は、報告者より「梅毒抗体が陽性になった」と報告されており、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る。なお、添付文書において「本剤には供血者由来の各種抗体（各種感染症の病原体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」と記載されている。残りの「梅毒」「トレポネーマ検査陽性」1 例 2 件は、本剤の製造には細菌の除去等の工程が組み込まれているため、本剤との関連はないと考える。以上のことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

1.4.8.1.5.2.4 肺水腫

本剤初回承認時からの累積で「肺水腫」の報告はなかった。

1.4.8.1.5.2.5 急性腎障害

本剤初回承認時からの累積で、非重篤の「尿量減少」「血中クレアチニン増加」各 1 例 1 件であった。

未知の事象である「尿量減少」1 例 1 件は、評価に必要な詳細な情報が不足していることから、評価困難である。

添付文書において、「重大な副作用」の項に「急性腎障害」、「その他の副作用」の項に「血中クレアチニン増加」と記載されており、発現傾向に変化や特徴は認められていないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

1.4.8.1.5.2.6 肝機能障害、黄疸

本剤初回承認時からの累積で、6 例 12 件で、重篤事象は 4 例 9 件であり、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各 1 例 2 件、「肝障害」1 例 1 件、「肝機能検査値上昇」1 例 3 件、「薬物性肝障害」1 例 1 件であった。非重篤事象は「肝酵素上昇」、「血中アルカリホスファターゼ異常」、「肝障害」各 1 例 1 件であった

未知の事象である「血中アルカリホスファターゼ異常」については、単独で異常を示しており、肝機能との関連を含め、評価困難であった。

肝機能障害については、添付文書の「重大な副作用」の項に「肝機能障害、黄疸」と記載しており、発現傾向に変化や特徴は認められていないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

1.4.8.1.5.2.7 血小板減少

本剤初回承認時からの累積で、「血小板減少症」1 例 1 件、「血小板数減少」3 例 3 件で、全て重篤であった。

添付文書の「重大な副作用」の項に「血小板減少」を記載しており、発現傾向に変化や特徴は認められていないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

以上、医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用・感染症、未知の副作用・感染症等について、本剤初回承認時からの集積状況を検討した結果、新たな問題点は認められないことから、現時点で追加の安全対策は不要と考える。

1.4.8.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

一般使用成績調査の安全性解析対象症例 108 例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発現割合は 37.04%（40/108 例）であった。発現した主な副作用は注射部位紅斑 21.30%（23/108 例）、注射部位腫脹 17.59%（19/108 例）、注射部位そう痒感 13.89%（15/108 例）、注射部位疼痛 11.11%（12 例/108 例）であった。転帰は、注射部位紅斑（1 例）及び注射部位硬結（1 例）が未回復であったが、それ以外はいずれも回復または軽快であった。重篤な副作用について、発現割合は 0.93%（1/108 例）、発現した重篤な副作用は注射部位潰瘍であり、転帰は回復であった。

本調査の安全性検討事項である「潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応」について、CIDP 患者を対象とした国際共同第 III 相プラセボ対照二重盲検試験（3003 試験）、その非盲検の継続試験（3004 試験）及び免疫不全症候群の患者を対象とした使用成績調査で報告された副作用と比較して、副作用発現割合はいずれも有意に高かったが、発現した副作用の種類に特異的な差は認められなかった。免疫不全症候群の患者を対象とした使用成績調査より副作用発現割合が高い事については CIDP 患者に対する本剤の投与量が多くなったためと考える。臨床試験結果と比較し、副作用発現割合が高い事について検討したが要因の特定には至らなかった。

特定の背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）において特異的な副作用の発現は認められなかった。また、小児患者は本調査では収集されなかった。

副作用発現に影響を及ぼす要因も、「既往歴の有無」において副作用発現割合に有意差が認められたが、発現した副作用の種類に特異的な差は認められなかったため、現時点で新たな対応は不要と考える（1.4.2 参照）。

1.4.8.3. 安全性に関する措置

国内における、緊急安全性情報、安全性速報、回収、出荷停止等の措置はなかった。

本再審査集計期間中（2018 年 12 月 1 日～2023 年 3 月 25 日）に医薬品医療機器総合機構へ報告を行った措置報告は 3 件であった。

これらは、回収に関する外国での措置報告であったが、該当ロットは輸入されていないため、国内への影響はないと判断した（1.4.3 参照）。

1.4.8.4. 安全性に関する研究報告

本再審査集計期間中（2018 年 12 月 1 日～2023 年 3 月 25 日）に、医薬品医療機器総合機構へ報告を行った、安全性に関する研究報告は 1 件であった。

企業としては、本報告には多くの limitation があり、安全性シグナルには該当しないと考える（1.4.4 参照）。

1.4.8.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

特定の背景を有する患者に対する副作用・感染症報告の収集状況から、小児（15 歳未満）、高齢者（65 歳以上）、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者において特異的な副作用の発現は認められず、発現傾向に変化や特徴は認められていないことから、現時点で新たな対応は不要と考える（1.4.5 参照）。

1.4.8.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果

再審査終了時点において、在宅自己投与における投薬過誤による新たなリスクと考えられる情報は入手しておらず、未知の重篤な注射部位反応も報告されていないことから、安全性の観点からの資材の改訂は不要と考える。本資材は患者の在宅自己投与のためには必要な資材であり、資材の配布自体の継続は必要と考えるが、再審査期間中に本資材に対して安全性の観点からの改訂が不要であったことから、リスク管理計画書の追加のリスク最小化活動としては終了とし、通常の医薬品安全性監視活動の中で引き続き投薬過誤及び注射部位反応の情報を収集し、適宜安全対策を行うこととする（1.4.6 参照）。

1.4.8.7. その他の安全性に関する事項

直近に入手した当該医薬品の PBRER（2021 年 6 月 1 日から 2022 年 5 月 31 日）の情報、過量投与及びその処置、薬物乱用に関する情報を含め、特記すべき安全性に関する情報はなく、現時点で新たな対応は不要と考える（1.4.7 参照）。

以上、本剤の安全性に関し、新たな問題点や疑問点等はみられず、現時点で新たな対応は不要と考える。

1.5. 有効性に関する検討

1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果

有効性に関する調査・試験は実施していない。

1.5.2. 有効性に関する措置

再審査期間中に厚生労働省又は独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告した有効性に関する措置報告はなかった。

1.5.3. 有効性に関する研究報告

再審査期間中に厚生労働省又は独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告した有効性に関する研究報告はなかった。

1.5.4. その他の有効性に関する事項

その他、有効性に関して特筆すべき事項は無い。

1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

本剤の有効性に関し、新たな問題点や疑問点等はみられなかった。

1.6. 総合評価

1.6.1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

本剤の安全性及び有効性に関し、新たな問題点や疑問点等はみられず、本剤の全般的なベネフィット・リスクプロファイルは良好であり、現時点で用法及び用量、効能又は効果の変更は不要と考える。

1.6.2. 承認条件の見直しの要否

承認時に付された市販直後調査の結果、新たな安全性の問題は認められなかった。また、リスク管理計画書に基づいて実施した追加の医薬品安全性監視活動や追加のリスク最小化活動においても新たな有効性及び安全性の問題は認められなかったことから、本剤のベネフィット・リスクプロファイルは通常の安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動で管理可能と考える。再審査終了時点で、承認条件とされたリスク管理計画書に記載している追加の医薬品安全性監視活動や追加のリスク最小化活動は全て終了可能と考えることから、本剤のリスク管理計画書の作成も終了し、通常の安全性監視活動によって得られた情報から、適宜安全対策を行うこととする。

1.6.3. 添付文書等記載事項の改訂の要否

本剤の安全性プロファイルは、最新の添付文書に適切に反映されていると考えられ、安全性に関連した改訂の必要性は認められず、現時点で新たな対応は不要と考える。

1.6.4. 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

1.6.2 に記載の通り、医薬品リスク管理計画による追加の活動は全て終了し、通常の安全性監視活動によって得られた情報から、適宜安全対策を行うこととする。終了する活動については、別表 1.6.4-1 の医薬品リスク管理計画書新旧対応表に変更理由と共に示した。

今後収集した情報により、新たなリスクが認められ、追加の安全性監視活動、追加のリスク最小化活動が必要と判断した場合は、再度医薬品リスク管理計画書を策定し、これに規定した活動を実施する。

1.7. 引用文献の一覧

Chudwin, D. S.. Prophylaxis and Treatment of Pneumococcal Bacteremia by Immune Globulin Intravenous in a Mouse Model. Clin Immunol Immunopathol; 1989; 50(1 Pt 1); 62-71; PubMed PMID: 2491979.

John R. Schreiber, Virginia A. Barrus, George R. Siber. Decreased Protective Efficacy of Reduced and Alkylated Human Immune Serum Globulin in Experimental Infection with Haemophilus influenzae Type b. Infect Immun; 1985; 47(1); 142-8; PubMed PMID: 3871195.

Pollack, M.. Antibody Activity Against Pseudomonas aeruginosa in Immune Globulins Prepared for Intravenous Use in Humans. J Infect Dis; 1983; 147(6); 1090-98; PubMed PMID: 6406615.

Werner Maeder, Patricia Lieby, Andrea Sebald, Martin Spycher, Renzo Pedrussio, Reinhard Bolli. Local tolerance and stability up to 24 months of a new 20% proline-stabilized polyclonal immunoglobulin for subcutaneous

administration. Biologicals; 2011; 39(1); 43-9; PubMed PMID: 21257320.

別表1.3.3-1

再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2019年3月	–	–	初版作成 2019 年3 月26 日に「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得し、医薬品リスク管理計画を策定
2019年8月	追加の医薬品安全性監視活動	一般使用成績調査	一般使用成績調査実施計画書の提出
	その他：医薬品リスク管理計画のための組織体制	–	製造販売後調査等管理責任者の氏名変更
2019年10月	–	–	製造販売業者住所変更のため（軽微変更）
2019年12月	追加の医薬品安全性監視活動 追加のリスク最小化計画	市販直後調査	市販直後調査終了

別表1.4.1-1

本剤との因果関係が否定できない死亡例

管理番号	性別	年齢	器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	転帰	因果関係 (報告者)	因果関係 (企業)	投与量/kg	投与回数	投与開始日 投与終了日	臨床経過
2021138828	女性	[redacted]歳	胃腸障害 代謝および栄養障害	下痢 食欲減退	死亡	未報告 未報告	関連なし 関連なし	16g (体重不明)	1回/1週	[redacted]/1/12 - [redacted]/8/20	[redacted]歳女性患者の症例。 [redacted]年8月18日、肝障害の増悪。 [redacted]年1月12日、本剤投与開始。 [redacted]年6月25日、COVID(新型コロナウイルス感染症)ワクチン投与。 [redacted]年6月26日から下血、下剤あり。 同日、下痢、食欲低下が発現。 [redacted]年6月11日を最後に報告病院受診は中断。往診医が担当した。 [redacted]年7月7日ごろ、1度回復した。しかし食欲低下が続き、衰弱が進んだ。 [redacted]年8月6日、肝障害の増悪の転帰は回復。 [redacted]年8月20日、本剤投与中止。本剤は報告病院で処方していた。患者は精査目的治療、入院を希望しなかった。 [redacted]年9月21日、自宅で患者死亡。死因はCIDP(慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー)。 同日、下痢、食欲低下の転帰は死亡。 本剤に対する処置は、中止。
2022146397	男性	[redacted]歳	一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	死亡	関連なし	評価困難	12g (体重不明)	1回/1週	[redacted]/8/21 - [redacted]/12/16	[redacted]歳男性患者の症例。 [redacted]年8月21日、本剤投与開始。 [redacted]年12月16日、本剤の最終投与日。 [redacted]年12月20日、患者死亡。 剖検の有無は、なし。 死因は不明(情報なし)。
2022151880	男性	[redacted]歳	肝胆道系障害	静脈閉塞性肝疾患	死亡	未報告 関連なし	関連なし 関連なし	不明	不明	不明	[redacted]歳男児の症例。 不明日、造血幹細胞移植を実施し、免疫抑制剤を使用。その過程で本剤を使用した。 [redacted]年11月5日、移植合併症(肝中心静脈閉塞症)が発現。 同日、移植合併症(肝中心静脈閉塞症)にて患者死亡。

別表1.4.1-2

医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況

安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 ※	発現症例数 ※
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	3	193
アナフィラキシー反応	3	0
無菌性髄膜炎症候群	4	0
血栓塞栓症	6	0
重要な潜在的リスク	-	-
在宅自己皮下注射によるリスクの増加または未知のリスク	2	3
溶血	0	0
原材料に由来する感染症の伝播	2	0
肺水腫	0	0
急性腎障害	0	1
肝機能障害、黄疸	3	1
血小板減少	1	0

MedDRA/J version (25.1)

潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応： HLT（埋込みおよびカテーテル留置部位反応、注射部位反応、投与部位反応ＮＥＣ、注入部位反応）

アナフィラキシー反応：アナフィラキシー反応（ＳＭＱ） 狭域

無菌性髄膜炎：非感染性髄膜炎（ＳＭＱ）狭域

血栓塞栓症：塞栓および血栓（ＳＭＱ）

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：評価対象外の事象含め、投薬過誤（ＳＭＱ）広域で症例を抽出し、在宅投与時に投薬過誤に関連して発現した可能性のある重篤又は未知の事象

溶血：溶血性障害（ＳＭＱ）広域

原材料に由来する感染症の伝播：「感染症」に該当する事象

肺水腫：HLT:肺水腫

急性腎障害：急性腎不全（ＳＭＱ）広域

肝機能障害、黄疸：薬剤に関連する肝障害－包括的検索（ＳＭＱ）広域、
肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（ＳＭＱ）広域、
薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（ＳＭＱ）広域、
肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（ＳＭＱ）広域、
非感染性肝炎（ＳＭＱ）広域、
良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）（ＳＭＱ）広域、
悪性および詳細不明の肝新生物（ＳＭＱ）広域、悪性肝臓腫瘍（ＳＭＱ）広域、
悪性度不明の肝臓腫瘍（ＳＭＱ）広域、
肝臓関連臨床検査、徴候および症状（ＳＭＱ）広域、
肝臓に関連する凝固および出血障害（ＳＭＱ）広域

血小板減少：造血障害による血小板減少症（ＳＭＱ）広域

※:各副作用等の種類の「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。

別表 1.4.2-1　患者背景別副作用発現状況

項目	分類	例数	発現例数	発現割合 (%)	p 値	
対象例数		108	40	37.04		
性別	男性	68	21	30.88	p=0.084	a
	女性	40	19	47.50		
年齢	15 歳未満	0	-	-	p=0.124	a
	15 歳以上 65 歳未満	83	34	40.96		
	65 歳以上	25	6	24.00		
身長	150 cm 未満	4	1	25.00	p=0.819	b
	150 cm 以上 170 cm 未満	58	23	39.66		
	170 cm 以上	38	13	34.21		
	不明	8	3	37.50		
体重(本剤投与開始時)	45 kg 未満	5	2	40.00	p=0.888	b
	45 kg 以上 65 kg 未満	52	21	40.38		
	65 kg 以上	48	17	35.42		
	不明・未記載	3	0	0.00		
本剤の投与理由	CIDP	108	40	37.04	-	
	その他	0	-	-		
臨床病型	典型的	66	27	40.91	p=0.744	b
	MADSAM	21	6	28.57		
	DADS	4	1	25.00		
	限局型	1	1	100.00		
	純粋運動型	7	3	42.86		
	純粋感覚型	4	1	25.00		
	不明	5	1	20.00		
CIDP 前治療薬の有無	なし	1	0	0.00	p=1.000	b
	あり	106	40	37.74		
	不明	1	0	0.00		
既往歴の有無	なし	65	19	29.23	p=0.030	a
	あり	42	21	50.00		
	不明	1	0	0.00		
合併症の有無	なし	48	17	35.42	p=0.705	a
	あり	59	23	38.98		
	不明	1	0	0.00		

項目	分類	例数	発現例数	発現割合 (%)	p 値	
対象例数		108	40	37.04		
腎機能障害の有無	なし	105	40	38.10	p=0.527	b
	あり	2	0	0.00		
	不明	1	0	0.00		
肝機能障害の有無	なし	105	39	37.14	p=1.000	b
	あり	2	1	50.00		
	不明	1	0	0.00		
CIDP 治療関連併用薬の有無	なし	52	22	42.31	p=0.306	a
	あり	55	18	32.73		
	不明	1	0	0.00		
併用療法の有無	なし	99	35	35.35	p=0.147	b
	あり	8	5	62.50		
	不明	1	0	0.00		
罹病期間（年）	1 年未満	7	2	28.57	p=0.420	b
	1 年以上 3 年未満	26	10	38.46		
	3 年以上 5 年未満	16	6	37.50		
	5 年以上 10 年未満	24	6	25.00		
	10 年以上 20 年未満	20	8	40.00		
	20 年以上	13	8	61.54		
	不明	2	0	0.00		

MADSAM=multifocal acquired demyelinating sensory and motor；DADS=distal acquired demyelinating symmetric
a：χ^2 検定
b：Fisher の直接確率法
検定を行う際、分類の「不明・未記載等」は除く
*1：重複カウントあり

別表 1.4.2-2　既往歴有無別の副作用発現状況

	なし N=65		あり N=42	
	発現例数	発現割合 (%)	発現例数	発現割合 (%)
合計	19	(29.23%)	21	(50.00%)
注射部位紅斑	10	(15.38%)	13	(30.95%)
注射部位腫脹	10	(15.38%)	9	(21.43%)
注射部位そう痒感	3	(4.62%)	12	(28.57%)
注射部位疼痛	6	(9.23%)	6	(14.29%)
注射部位硬結	2	(3.08%)	7	(16.67%)
注射部位溢出	1	(1.54%)	1	(2.38%)
注射部位不快感			2	(4.76%)
注射部位潰瘍	1	(1.54%)		
注射部位蕁麻疹			1	(2.38%)
投与部位浮腫			1	(2.38%)

MedDRA/J version (25.1)
N=症例数

別表1.4.6-1

追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となった時期	実施結果
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）の作成と配布	再審査申請時	2019 年3 月26 日に「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得時より医療機関に対して提供し、再審査申請時までに新たな問題点はみられていない。
患者向け資材（投与法マニュアル、ポンプ説明書、免疫グロブリン療法を受けるCIDP 患者さんへ、患者日誌）の作成と配布	再審査申請時	2019 年3 月26 日に「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得時より医療機関に対して提供し、再審査申請時までに新たな問題点はみられていない。

別表 1.6.4-1

医薬品リスク管理計画書新旧対応表

変更前	変更後	変更理由
1.1安全性検討事項 重要な特定されたリスク 潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 一般使用成績調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎） 【選択理由】 潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応の発現頻度及び発現時期などをより詳細に把握するため	1.1安全性検討事項 重要な特定されたリスク 潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ~~・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。~~ ~~1. 一般使用成績調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）~~ 【選択理由】 潰瘍様注入関連反応を含む注射部位反応の発現頻度及び発現時期などをより詳細に把握するため	注射部位反応の発現状況については、一般使用成績調査において一定の情報が得られたため、今後は通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
2 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎） （略）	2 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動 ~~一般使用成績調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）~~ ~~（略）~~	同上
4 リスク最小化計画の概要 追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（自己投与指導マニュアル、投与法トレーニング指導用チェックリスト）の作成と配布 【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	4 リスク最小化計画の概要 追加のリスク最小化活動 ~~医療従事者向け資材（自己投与指導マニュアル、投与法トレーニング指導用チェックリスト）の作成と配布~~ ~~【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~~	本資材は患者の在宅自己投与のためには必要な資材であり、資材の配布自体の継続は必要と考えるが、再審査期間中に本資材に対

<table>
<tr><td>ク
【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。
【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。
【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】
安全性定期報告時に内容の更新が必要か検討する。</td><td>~~ク~~
~~【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。~~
~~【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。~~
~~【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】~~
~~安全性定期報告時に内容の更新が必要か検討する。~~</td><td rowspan="3">して安全性の観点からの改訂が不要であったことから、リスク管理計画書の追加のリスク最小化活動としては終了とし、通常の医薬品安全性監視活動の中で引き続き投薬過誤及び注射部位反応の情報を収集し、適宜安全対策を行う。</td></tr>
<tr><td colspan="2">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）の作成と配布</td></tr>
<tr><td>【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
【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。
【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。
【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】
安全性定期報告時に内容の更新が必要か検討する。</td><td>~~【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~~
~~【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。~~
~~【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。~~
~~【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】~~
~~安全性定期報告時に内容の更新が必要か検討する。~~</td></tr>
<tr><td>5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧
5.1 医薬品安全性監視計画の一覧
<table><tr><th colspan="5">追加の医薬品安全性監視活動</th></tr><tr><th>追加の医薬品安全性監視活動の名称</th><th>節目となる症例数／目標症例数</th><th>節目となる予定の時期</th><th>実施状況</th><th>報告書の作成予定日</th></tr><tr><td>市販直後調査(慢性炎症</td><td>該当せず</td><td>承認取得時から 6</td><td>終了</td><td>作成済み（2019 年</td></tr></table></td><td>5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧
5.1 医薬品安全性監視計画の一覧
<table><tr><th colspan="5">追加の医薬品安全性監視活動</th></tr><tr><th>追加の医薬品安全性監視活動の名称</th><th>節目となる症例数／目標症例数</th><th>節目となる予定の時期</th><th>実施状況</th><th>報告書の作成予定日</th></tr><tr><td>市販直後調査（慢性炎</td><td>該当せず</td><td>承認取得時か</td><td>終了</td><td>作成済み（2019 年</td></tr></table></td><td>注射部位反応の発現状況については、一般使用成績調査において一定の情報が得られたため。</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>
<table>
<tr><td>性脱髄性多発根神経炎）</td><td></td><td>ヵ月後</td><td></td><td>11 月提出）</td></tr>
<tr><td>使用成績調査(無又は低ガンマグロブリン血症）</td><td>100 症例</td><td>安全性定期報告時、最終報告書作成時</td><td>終了</td><td>作成済み（2021 年 12 月提出）</td></tr>
<tr><td>一般使用成績調査(慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）</td><td>80 症例</td><td>安全性定期報告時、最終報告書作成時</td><td>実施中</td><td>安全性定期報告時、最終報告書作成時</td></tr>
</table>
</td>
<td>
<table>
<tr><td>症性脱髄性多発根神経炎）</td><td></td><td>ら6ヵ月後</td><td></td><td>11 月提出）</td></tr>
<tr><td>使用成績調査（無又は低ガンマグロブリン血症）</td><td>100 症例</td><td>安全性定期報告時、最終報告書作成時</td><td>終了</td><td>作成済み（2021 年 12 月提出）</td></tr>
<tr><td>一般使用成績調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）</td><td>80 症例</td><td>安全性定期報告時、最終報告書作成時</td><td><u>終了</u></td><td><u>作成済み（2023 年 6 月提出）</u></td></tr>
</table>
</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧
5.3 リスク最小化計画の一覧
<table>
<tr><th colspan="3">追加のリスク最小化活動</th></tr>
<tr><th>追加のリスク最小化活動の名称</th><th>節目となる予定の時期</th><th>実施状況</th></tr>
<tr><td>市販直後調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）による情報提供</td><td>承認取得時から 6 ヵ月後</td><td>終了</td></tr>
<tr><td>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</td><td>安全性定期報告時</td><td>実施中</td></tr>
<tr><td>患者向け資材（投与法マニュアル、ポンプ説明書、免</td><td>安全性定期報告時</td><td>実施中</td></tr>
</table>
</td>
<td>5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧
5.3 リスク最小化計画の一覧
<table>
<tr><th colspan="3">追加のリスク最小化活動</th></tr>
<tr><th>追加のリスク最小化活動の名称</th><th>節目となる予定の時期</th><th>実施状況</th></tr>
<tr><td>市販直後調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）による情報提供</td><td>承認取得時から 6 ヵ月後</td><td>終了</td></tr>
<tr><td>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</td><td>安全性定期報告時</td><td><u>終了</u></td></tr>
<tr><td>患者向け資材（投与法マニュアル、ポンプ説明書、免</td><td>安全性定期報告時</td><td><u>終了</u></td></tr>
</table>
</td>
<td>本資材は患者の在宅自己投与のためには必要な資材であり、資材の配布自体の継続は必要と考えるが、再審査期間中に本資材に対して安全性の観点からの改訂が不要であったことから、リスク管理計画書の追加のリスク最小化活動としては終了とし、通常の医薬品安全性監視活動の中で引き続き投薬過誤及び注射部位反応の情報を</td>
</tr>
</table>

	疫グロブリン療法を受けるCIDP患者さんへ、患者日誌）の作成と提供					疫グロブリン療法を受ける CIDP 患者さんへ、患者日誌）の作成と提供			収集し、適宜安全対策を行う。

別紙様式2

調査・試験名：国際共同第Ⅲ相プラセボ対照、二重盲検試験及びその非盲検の継続試験
（IgPro20_3003 試験及びIgPro20_3004試験）

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	197
副作用等の発現症例数	58
副作用等の発現割合	29.40%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）
血液およびリンパ系障害	1 (0.5%)
リンパ球減少症	1 (0.5%)
胃腸障害	5 (2.5%)
腹部膨満	3 (1.5%)
悪心	1 (0.5%)
上腹部痛	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	42 (21.3%)
注入部位腫脹	20 (10.2%)
注入部位紅斑	16 (8.1%)
疲労	3 (1.5%)
注入部位疼痛	8 (4.1%)
注入部位硬結	5 (2.5%)
注入部位内出血	2 (1.0%)
注入部位結節	3 (1.5%)
注入部位熱感	3 (1.5%)
注入部位そう痒感	1 (0.5%)
歩行障害	1 (0.5%)
注入部位血管外漏出	1 (0.5%)
注入部位出血	1 (0.5%)
注入部位浮腫	1 (0.5%)
注入部位発疹	1 (0.5%)
注入部位反応	1 (0.5%)
末梢性浮腫	1 (0.5%)
発熱	1 (0.5%)
肝胆道系障害	1 (0.5%)
肝損傷	1 (0.5%)
臨床検査	2 (1.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5%)
血中クレアチニン増加	1 (0.5%)
血中尿素増加	1 (0.5%)
心拍数増加	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.0%)
背部痛	1 (0.5%)
関節痛	1 (0.5%)
筋痙縮	1 (0.5%)
四肢痛	1 (0.5%)
筋肉痛	1 (0.5%)
筋骨格痛	1 (0.5%)
神経系障害	9 (4.6%)

頭痛	8 (4.1%)
浮動性めまい	1 (0.5%)
神経痛	1 (0.5%)
腎および尿路障害	1 (0.5%)
慢性腎臓病	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	13 (6.6%)
湿疹	3 (1.5%)
そう痒症	3 (1.5%)
紅斑	3 (1.5%)
発疹	1 (0.5%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5%)
皮膚乾燥	2 (1.0%)
皮膚剥脱	1 (0.5%)
皮膚病変	1 (0.5%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5%)
丘疹性皮疹	1 (0.5%)
皮膚反応	1 (0.5%)
血管障害	4 (2.0%)
高血圧	3 (1.5%)
ほてり	1 (0.5%)

MedDRA/J version（20.1）

別紙様式3　使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2019年3月	効能又は効果に関連する使用上の注意、用法用量に関連する使用上の注意、重要な基本的注意、相互作用、重大な副作用（類薬）、その他の副作用、小児等への投与、適用上の注意の文言の追加・修正（表1.3.2-1参照）	自主改訂 (承認事項の一部変更)
2021年10月	(1)新記載要領への変更に伴い、下記重大な副作用の類薬記載が削除となった。 11.1.4 肝機能障害、黄疸 11.1.5 急性腎障害 11.1.6 血小板減少 11.1.7 肺水腫 (2)「臨床検査結果に及ぼす影響」の項の記載を整備 本剤には供血者由来の各種抗体（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、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ので、臨床診断には注意を要する。また、供血者由来の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。	自主改訂

別紙様式4

医薬品リスク管理計画の実施状況

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		

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
・市販直後調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎） ・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	・市販直後調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）による情報提供 ・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

別紙様式5

一般使用成績調査の概要

調査の名称：ハイゼントラ 20%皮下注 1g/5mL、同 2g/10mL、同 4g/20mL一般使用成績調査	
目的	本調査は、ハイゼントラ20%皮下注1g/5mL、同2g/10mL、同4g/20mL（以下、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	2019年10月15日～2022年9月30日
目標症例数	80例
観察期間	本剤投与開始から6ヵ月間
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	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5

別紙様式 8

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称: 市販直後調査（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）による情報提供	
目的	日常診療において本剤の適正使用を促し、必要な副作用等の情報を迅速に収集・評価するため。
安全性検討事項	-
具体的な方法	本剤納入前及び一変承認後2週間以内に慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の患者に対して本剤を使用する医療機関に対して本剤の説明を行う。 一変承認日又は納入から 2 ヵ月間は概ね 2 週間に 1 回医薬情報担当者が該当先医療機関に対して本剤の説明及び因果関係が否定できない重篤な副作用が発現した場合は速やかに企業へ報告頂けるよう協力依頼を行った。 以降、概ね 1 ヵ月に 1 回程度、同様の活動を行った。
実施期間	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の承認取得時（2019年3月26日）から 6 ヵ月間
備考	

活動の名称: 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、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（2019年3月26日）より実施中
備考	添付資料2.4.2

活動の名称: 患者向け資材（投与法マニュアル、ポンプ説明書、免疫グロブリン療法を受けるCIDP 患者さんへ、患者日誌）の作成と配布	
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、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（2019年3月26日）より実施中
備考	添付資料2.4.2

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ※1	件数 ※1 ※2	症例数 ※1	件数 ※2	症例数 ※1	件数 ※2
合計	132	199	56	83	86	116
感染症および寄生虫症	11	11	8	8	3	3
蜂巣炎	1	1	1	1	0	0
帯状疱疹	1	1	0	0	1	1
注射部位感染	1	1	0	0	1	1
肺炎	1	1	1	1	0	0
ウイルス感染	1	1	0	0	1	1
サイトメガロウイルス血症	1	1	1	1	0	0
梅毒	1	1	1	1	0	0
投与部位感染	1	1	1	1	0	0
製品を介する感染因子伝播の疑い	1	1	1	1	0	0
カンジダ感染	1	1	1	1	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	1	1	1	1	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2	2	2	0	0
リンパ腫	1	1	1	1	0	0
陰茎癌	1	1	1	1	0	0
血液およびリンパ系障害	3	3	3	3	0	0
好中球減少症	1	1	1	1	0	0
血液障害	1	1	1	1	0	0
出血性素因	1	1	1	1	0	0
内分泌障害	1	2	1	2	0	0
急性副腎皮質機能不全	1	2	1	2	0	0
代謝および栄養障害	4	4	1	1	3	3
肥満	1	1	0	0	1	1
体重変動	1	1	0	0	1	1
食欲減退	2	2	1	1	1	1
精神障害	1	1	0	0	1	1
不安	1	1	0	0	1	1
神経系障害	32	48	22	32	11	16
異常感覚	2	3	0	0	2	3
味覚不全	1	1	0	0	1	1
ジスキネジア	1	1	1	1	0	0
脳症	1	1	1	1	0	0
感覚鈍麻	5	8	2	3	3	5
記憶障害	2	2	0	0	2	2
単麻痺	1	1	1	1	0	0
末梢性ニューロパチー	1	1	1	1	0	0
視神経炎	1	1	1	1	0	0
錯感覚	1	1	0	0	1	1
失神寸前の状態	3	4	2	2	1	2
感覚障害	1	2	1	1	1	1
失神	2	2	2	2	0	0
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	11	19	11	19	0	0
味覚障害	1	1	0	0	1	1
眼障害	3	3	0	0	3	3
眼瞼下垂	1	1	0	0	1	1
老視	1	1	0	0	1	1
結膜障害	1	1	0	0	1	1
耳および迷路障害	1	1	0	0	1	1
耳鳴	1	1	0	0	1	1

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ※1	件数 ※1 ※2	症例数 ※1	件数 ※2	症例数 ※1	件数 ※2
合計	132	199	56	83	86	116
心臓障害	2	3	2	3	0	0
不安定狭心症	1	1	1	1	0	0
上室性期外収縮	1	2	1	2	0	0
血管障害	2	2	2	2	0	0
血管収縮	1	1	1	1	0	0
内出血	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	3	2	2	1	1
慢性気管支炎	1	1	0	0	1	1
呼吸不全	1	1	1	1	0	0
気管支動脈肥厚	1	1	1	1	0	0
胃腸障害	5	6	3	4	2	2
腹部膨満	1	1	0	0	1	1
下痢	1	1	1	1	0	0
胃腸障害	1	1	1	1	0	0
メレナ	1	1	1	1	0	0
末端回腸炎	1	1	1	1	0	0
口の感覚鈍麻	1	1	0	0	1	1
肝胆道系障害	1	1	1	1	0	0
静脈閉塞性肝疾患	1	1	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	21	25	7	10	14	15
脱毛症	1	1	0	0	1	1
水疱	1	1	0	0	1	1
冷汗	1	1	0	0	1	1
薬疹	1	1	0	0	1	1
異汗性湿疹	1	1	1	1	0	0
紅斑	7	7	2	2	5	5
多形紅斑	3	3	3	3	0	0
皮下出血	1	1	1	1	0	0
皮膚反応	1	1	1	1	0	0
皮下気腫	1	1	0	0	1	1
尋常性白斑	1	1	0	0	1	1
皮膚硬結	1	1	0	0	1	1
皮膚腫脹	3	3	0	0	3	3
皮膚症状	1	2	1	2	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3	4	0	0	3	4
関節腫脹	1	1	0	0	1	1
運動性低下	1	1	0	0	1	1
高クレアチン血症	1	2	0	0	1	2
腎および尿路障害	3	3	3	3	0	0
ネフローゼ症候群	1	1	1	1	0	0
神経因性膀胱	1	1	1	1	0	0
糖尿病性腎症	1	1	1	1	0	0

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数 ※1	件数 ※1 ※2	症例数 ※1	件数 ※2	症例数 ※1	件数 ※2
合計	132	199	56	83	86	116
一般・全身障害および投与部位の状態	41	53	4	4	37	49
死亡	1	1	1	1	0	0
異常感	4	4	0	0	4	4
熱感	1	1	0	0	1	1
歩行障害	1	3	0	0	1	3
歩行不能	1	1	0	0	1	1
注射部位溢出	4	7	0	0	4	7
注射部位腫瘤	1	1	0	0	1	1
注射部位知覚異常	2	2	0	0	2	2
注射部位小水疱	2	2	0	0	2	2
末梢性浮腫	2	4	1	1	1	3
腫脹	2	2	0	0	2	2
全身健康状態悪化	1	1	1	1	0	0
注射部位変色	3	3	0	0	3	3
体調不良	1	1	0	0	1	1
硬結	4	4	0	0	4	4
炎症	1	1	0	0	1	1
閉塞	1	1	0	0	1	1
注入部位溢出	3	3	0	0	3	3
注入部位変色	1	1	0	0	1	1
注入部位異常感覚	1	1	0	0	1	1
注射部位分泌	6	6	0	0	6	6
投与部位溢出	1	1	0	0	1	1
疾患	1	1	0	0	1	1
治療反応性の消失	1	1	1	1	0	0
臨床検査	18	20	3	4	15	16
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	0	0	1	1
血中免疫グロブリンG減少	1	1	0	0	1	1
Ｃ－反応性蛋白増加	1	1	1	1	0	0
好酸球数増加	1	1	0	0	1	1
全血球数減少	1	1	0	0	1	1
免疫グロブリン減少	1	1	0	0	1	1
呼吸数増加	1	1	0	0	1	1
体重減少	1	1	0	0	1	1
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
ヘリコバクター検査陽性	1	1	0	0	1	1
トレポネーマ検査陽性	1	1	1	1	0	0
トレポネーマ検査偽陽性	1	1	1	1	0	0
アスペルギルス検査陽性	1	1	0	0	1	1
検査結果偽陽性	1	1	0	0	1	1
血中β－Ｄ－グルカン陽性	1	1	0	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	2	2	0	0	2	2
交通事故	1	1	0	0	1	1
熱中症	1	1	0	0	1	1
外科および内科処置	1	1	1	1	0	0
入院	1	1	1	1	0	0
社会環境	1	1	1	1	0	0
身体障害者	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version (25 1)

※1：各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。
「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

※2：同一症例において、基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

別紙様式10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数							
	2018年12月1日 ～ 2019年5月31日	2019年6月1日 ～ 2019年11月30日	2019年12月1日 ～ 2020年5月31日	2020年6月1日 ～ 2020年11月30日	2020年12月1日 ～ 2021年5月31日	2021年6月1日 ～ 2022年5月31日	2022年6月1日 ～ 2023年3月25日	再審査期間中の合計
感染症および寄生虫症	-	1	2 (1)	-	-	7 (1)	2	12 (2)
蜂巣炎	-	-	1	-	-	-	-	1
無菌性髄膜炎	-	-	-	-	-	3	1	4
肺炎	-	1	-	-	-	-	-	1
サイトメガロウイルス血症	-	-	-	-	-	-	1	1
梅毒	-	-	1 (1)	-	-	-	-	1 (1)
投与部位感染	-	-	-	-	-	1	-	1
製品を介する感染因子伝播の疑い	-	-	-	-	-	1 (1)	-	1 (1)
カンジダ感染	-	-	-	-	-	1	-	1
ＣＯＶＩＤ－１９	-	-	-	-	-	1	-	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	-	-	1	1	2
リンパ腫	-	-	-	-	-	-	1	1
陰茎癌	-	-	-	-	-	1	-	1
血液およびリンパ系障害	-	-	-	1	-	1	1	3
好中球減少症	-	-	-	-	-	1	-	1
血液障害	-	-	-	-	-	-	1	1
出血性素因	-	-	-	1	-	-	-	1
免疫系障害	-	-	-	1	1	2	-	4
アナフィラキシー反応	-	-	-	1	1	-	-	2
過敏症	-	-	-	-	-	1	-	1
アナフィラキシー様ショック	-	-	-	-	-	1	-	1
内分泌障害	-	-	-	-	1	-	-	1
急性副腎皮質機能不全	-	-	-	-	1	-	-	1
代謝および栄養障害	-	-	-	-	-	1	-	1
食欲減退	-	-	-	-	-	1	-	1
神経系障害	-	1	-	1	3	8	11	24
脳梗塞	-	-	-	1	-	-	-	1
ジスキネジア	-	-	-	-	-	1	-	1
脳症	-	-	-	-	-	1	-	1
頭痛	-	-	-	-	-	1	-	1
感覚鈍麻	-	1	-	-	-	-	1	2
単麻痺	-	-	-	-	-	1	-	1
末梢性ニューロパチー	-	-	-	-	-	-	1	1
視神経炎	-	-	-	-	1	-	-	1
失神寸前の状態	-	-	-	-	-	1	1	2
感覚障害	-	-	-	-	-	-	1	1
失神	-	-	-	-	-	2	-	2
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	-	-	-	-	2	2	7	11
心臓障害	-	1	-	-	1	-	-	2
不安定狭心症	-	-	-	-	1	-	-	1
上室性期外収縮	-	1	-	-	-	-	-	1

別紙様式10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数							
	2018年12月1日 ～ 2019年5月31日	2019年6月1日 ～ 2019年11月30日	2019年12月1日 ～ 2020年5月31日	2020年6月1日 ～ 2020年11月30日	2020年12月1日 ～ 2021年5月31日	2021年6月1日 ～ 2022年5月31日	2022年6月1日 ～ 2023年3月25日	再審査期間中の合計
血管障害	-	-	1	1	-	1	2	5
潮紅	-	-	-	-	-	1	-	1
血栓症	-	-	1	-	-	-	1	2
血管収縮	-	-	-	-	-	-	1	1
内出血	-	-	-	1	-	-	-	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	-	-	-	1	1	2
呼吸不全	-	-	-	-	-	1	-	1
気管支動脈肥厚	-	-	-	-	-	-	1	1
胃腸障害	-	-	-	-	-	2	2	4
下痢	-	-	-	-	-	1	-	1
胃腸障害	-	-	-	-	-	-	1	1
メレナ	-	-	-	-	-	1	-	1
悪心	-	-	-	-	-	1	-	1
末端回腸炎	-	-	-	-	-	-	1	1
腸間膜血栓症	-	-	-	-	-	-	1	1
嘔吐	-	-	-	-	-	1	-	1
肝胆道系障害	-	1	-	-	-	1	1	3
肝障害	-	1	-	-	-	-	-	1
静脈閉塞性肝疾患	-	-	-	-	-	-	1	1
薬物性肝障害	-	-	-	-	-	1	-	1
皮膚および皮下組織障害	-	1	1	2	2	2	1	9
薬疹	-	-	-	-	1	-	-	1
異汗性湿疹	-	-	1	-	-	-	-	1
湿疹	-	-	-	-	-	-	1	1
紅斑	-	-	-	1	-	1	-	2
多形紅斑	-	1	-	-	-	2	-	3
皮下出血	-	-	-	1	-	-	-	1
発疹	-	-	-	-	-	1	-	1
皮膚反応	-	-	-	-	-	1	-	1
皮膚症状	-	-	-	-	1	-	-	1
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	-	-	-	1	1
筋力低下	-	-	-	-	-	-	1	1
腎および尿路障害	-	-	-	-	-	1	2	3
ネフローゼ症候群	-	-	-	-	-	-	1	1
神経因性膀胱	-	-	-	-	-	-	1	1
糖尿病性腎症	-	-	-	-	-	1	-	1

別紙様式10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数							
	2018年12月1日 ～ 2019年5月31日	2019年6月1日 ～ 2019年11月30日	2019年12月1日 ～ 2020年5月31日	2020年6月1日 ～ 2020年11月30日	2020年12月1日 ～ 2021年5月31日	2021年6月1日 ～ 2022年5月31日	2022年6月1日 ～ 2023年3月25日	再審査期間中の合計
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	-	2	1	3	3	9
悪寒	-	-	-	-	-	-	1	1
死亡	-	-	-	-	-	-	1	1
注射部位潰瘍	-	-	-	-	-	1	1	2
末梢性浮腫	-	-	-	1	-	-	-	1
発熱	-	-	-	-	-	2	-	2
全身健康状態悪化	-	-	-	1	-	-	-	1
投与部位炎症	-	-	-	-	-	1	-	1
治療反応性の消失	-	-	-	-	1	-	-	1
臨床検査	-	-	1 (1)	1	1	2	2	7 (1)
Ｃ－反応性蛋白増加	-	-	-	-	-	1	-	1
血小板数減少	-	-	-	1	-	-	-	1
血中β－Ｄ－グルカン増加	-	-	-	-	-	1	-	1
トレポネーマ検査陽性	-	-	1 (1)	-	-	-	-	1 (1)
トレポネーマ検査偽陽性	-	-	1	-	-	-	-	1
肝機能検査値上昇	-	-	-	-	1	-	-	1
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗体検査陽性	-	-	-	-	-	-	2	2
外科および内科処置	-	1	-	-	-	-	-	1
入院	-	1	-	-	-	-	-	1
社会環境	-	-	-	-	-	1	-	1
身体障害者	-	-	-	-	-	1	-	1
出荷数量（バイアル） 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 原体換算（g） 人免疫グロブリンG	本数 [redacted] [redacted]	本数 [redacted] [redacted]	本数 [redacted] [redacted]	本数 [redacted] [redacted]	本数 [redacted] [redacted]	本数 [redacted] [redacted]	本数 [redacted] [redacted]	

MedDRA/J version (25.1)

副作用・感染症について、ある集計期間に報告した後、次回以降の集計期間にもう1度同一の副作用・感染症を報告した場合は、最新の集計期間の報告のところで1例としてカウントした。

別紙様式12

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査・試験名 ：ハイゼントラ20%皮下注 1g/5 mL、2g/10mL、4g/20mL 一般使用成績調査

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	1 (0 93%)	39 (36 11%)
アナフィラキシー反応	-	-
血栓塞栓症	-	-
無菌性髄膜炎症候群	-	-
重要な潜在的リスク	-	-
溶血	-	-
肺水腫	-	-
急性腎障害	-	-
血小板減少	-	-
肝機能障害、黄疸	-	-

MedDRA/J version (25 1)

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

別紙様式13

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
2020年1月16日、CSL Behring Canada Inc.は、カナダのハイゼントラ　10mL プレフィルドシリンジの1ロット(ロットNo P100047093)の自主回収(クラスII、患者レベル)を開始した。このロットはカナダのみで販売されている。 この決定は、Hema-Quebecが販売する製品で、通常はない、粘性のある　または　ゼラチン状の外観が製剤上の苦情として報告された結果として下された。現時点では、Canadian Blood Services (CBS)を介して販売されたシリンジに関する苦情は報告されていないが、予防措置として、カナダ当局と協力して、カナダ市場における全バッチの回収が行われる予定である。 流通網での不特定の熱源への曝露が、報告された不具合の引き金となったのではないかと疑われている。この調査はHema-Quebec社と共同で進行中である。 医学的及び医薬品安全性監視上の評価の結果、報告された不具合のある製品が患者に投与されたとしても、患者の安全性及び有効性に影響はないと判断された。不具合のあったシリンジに関連した有害事象は現在までに報告されていない。 カナダ市場ではハイゼントラ10mLシリンジの代替バッチがいくつか入手可能であり、供給のリスクはない。 これは、カナダ市場におけるハイゼントラ 10mL　プレフィルドシリンジの1バッチに限定される単独の事象と考えられる。CSL Behringの知る限り、報告された不具合は、他のロットや市場に影響はない。	カナダ	Health Canadaの該当ホームページは以下 https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/72153r-eng.php	AG-19101335	安全性
当社は、投与後に報告された注射部位反応の増加をうけて、アメリカの患者レベルでのハイゼントラ1ロットの自主回収を2021/04/13より開始した。 これは、一つの製品ロット（P100287881; 使用期限：2023年5月25日）にのみ影響を及ぼす予防的措置である。 この回収は、FDAの知識を得て実施されている。 なおこのロットはアメリカのみで販売されており、他の市場に対して影響はない。	アメリカ	https://primaryimmune.org/news/urgent-biologic-withdrawal-information-hizentra	AG-21000081	安全性
当社は、報告された注射部位反応、過敏症反応の増加をうけて、ハイゼントラの患者レベルでの市場撤収を開始した。対象となったロットは、P100340460（市場撤収開始日：2021/10/27）、P100343632（市場撤収開始日：2021/12/30）、P100369102、P100369103（市場撤収開始日：2022/01/10）であった。 注射部位反応、過敏症反応は、主に局所の紅斑、そう痒、腫脹、蕁麻疹、疼痛であった。 なおこのロットはアメリカのみで販売されており、他の市場に対して影響はない。	アメリカ	https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/voluntary-lot-withdrawals-immune-globulin-intravenous-igiv-and-immune-globulin-subcutaneous-igsc	AG-21001349	安全性

別紙様式14

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の 公表状況	PMDA識別番号	種類
National Inpatient Sample Database を使用して、免疫グロブリン静注(IVIG)を投与された患者と投与されていない患者を比較した結果、IVIG は心停止の増加 (OR: 1.7 [1.1-2.8]; p=0.03) および上室性頻拍 (OR: 1.5 [1.1-2.0]; p=0.01) と関連していた。	1)Melhem, Racha Abi et al.. Cardiac Sequelae of Intravenous Immunoglobulin Infusion. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2023;151(2):AB330	AF- 23000006	安全性

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：ハイゼントラ20%皮下注1 g/5 mL、2 g/10 mL、4 g/20 mL一般使用成績調査
（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	108
副作用等の発現症例数	40
副作用等の発現割合	37.04%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (37.04%)
注射部位紅斑	23 (21.30%)
注射部位溢出	2 (1.85%)
注射部位硬結	9 (8.33%)
注射部位疼痛	12 (11.11%)
注射部位そう痒感	15 (13.89%)
注射部位潰瘍	1 (0.93%)
注射部位蕁麻疹	1 (0.93%)
注射部位腫脹	19 (17.59%)
注射部位不快感	2 (1.85%)
投与部位浮腫	1 (0.93%)

MedDRA/J version (25.1)