

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

血漿分画製剤（皮下注用人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

Hizentra® 20% S.C.Injection 1g/5mL

Hizentra® 20% S.C.Injection 2g/10mL

Hizentra® 20% S.C.Injection 4g/20mL

剤形	注射剤（液剤）
製剤の規制区分	特定生物由来製品、処方箋医薬品 ^注 注）注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ハイゼントラ® 20% 皮下注 1g/5mL： 1バイアル中 人免疫グロブリン G 1,000mg ハイゼントラ® 20% 皮下注 2g/10mL： 1バイアル中 人免疫グロブリン G 2,000mg ハイゼントラ® 20% 皮下注 4g/20mL： 1バイアル中 人免疫グロブリン G 4,000mg
一般名	和名：pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射） 洋名：pH4-Treated Normal Human Immunoglobulin（Subcutaneous injection）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013年 9月27日 薬価基準収載年月日：2013年11月19日 販売開始年月日：2014年 1月30日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）：CSL ベーリング株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-534-587 URL： https://www.cslbehring.co.jp/

本 IF は 2023 年 6 月改訂（第 2 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



(01)14987731142281

IF 利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目		4. 吸収	37
1. 開発の経緯	1	5. 分布	37
2. 製品の治療学的特性	2	6. 代謝	37
3. 製品の製剤学的特性	2	7. 排泄	38
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	8. トランスポーターに関する情報	38
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	9. 透析等による除去率	38
6. RMPの概要	3	10. 特定の背景を有する患者	38
		11. その他	38
II. 名称に関する項目		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 販売名	4	◆冒頭部の注意事項	39
2. 一般名	4	1. 警告内容とその理由	39
3. 構造式又は示性式	4	2. 禁忌内容とその理由	39
4. 分子式及び分子量	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39
5. 化学名(命名法)又は本質	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	5. 重要な基本的注意とその理由	40
		6. 特定の背景を有する患者に関する注意	42
III. 有効成分に関する項目		7. 相互作用	44
1. 物理化学的性質	5	8. 副作用	45
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	10. 過量投与	48
		11. 適用上の注意	49
IV. 製剤に関する項目		12. その他の注意	50
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	51
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	2. 毒性試験	51
4. 力価	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	X. 管理的事項に関する項目	
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	1. 規制区分	56
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	2. 有効期間	56
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	3. 包装状態での貯法	56
9. 溶出性	7	4. 取扱い上の注意	56
10. 容器・包装	7	5. 患者向け資材	56
11. 別途提供される資材類	8	6. 同一成分・同効薬	56
12. その他	8	7. 国際誕生年月日	57
		8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	57
V. 治療に関する項目		9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	57
1. 効能又は効果	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	57
2. 効能又は効果に関連する注意	9	11. 再審査期間	57
3. 用法及び用量	9	12. 投薬期間制限に関する情報	57
4. 用法及び用量に関連する注意	12	13. 各種コード	58
5. 臨床成績	13	14. 保険給付上の注意	58
VI. 薬効薬理に関する項目			
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	33		
2. 薬理作用	33		
VII. 薬物動態に関する項目			
1. 血中濃度の推移	34		
2. 薬物速度論的パラメータ	36		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	37		

XI. 文 献	
1. 引用文献	59
2. その他の参考文献	59
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	60
2. 海外における臨床支援情報	65
XIII. 備 考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断 を行うにあたっての参考情報	68
2. その他の関連資料	68
3. 文献請求先	69

略 語 表

略語・略号	英語	日本語
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARAG	autosomal recessive agammaglobulinemia	常染色体劣性無ガンマグロブリン血症
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT	all treated	全治療（解析対象集団）
ATS	all treated subjects	登録された被験者のうち、投与レジメンにかかわらず本剤が 1 回以上投与されたすべての被験者
AUC _{0-tau}	area under the serum concentration-time curve from time point zero through tau = Day 7, for weekly regimen and tau = Day 14, for biweekly regimen	0 時間から tau（週 1 回投与：tau=Day 7、2 週間に 1 回投与：tau=Day 14）までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the concentration-time curve to the last	最終観察時間までの濃度－時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CHQ-CF87	Child Health Questionnaire Child Form 87	-
CHQ-PF28	Child Health Questionnaire Parent Form 28	-
CI	confidence interval	信頼区間
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
CL _{ss}	systemic serum clearance	全身血清クリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高血中濃度
C _{min}	minimum serum concentration during dosing interval	最低血清中濃度
C _{trough}	(Serum) trough concentration	(血清中) トラフ濃度
CVID	common variable immunodeficiency	分類不能型免疫不全症
dAUC	dose-adjusted AUC _{0-tau}	用量で補正した AUC _{0-tau}
EFNS	European Federation of Neurological Societies	欧州神経学会
EQ-5D	EuroQoL 5-Dimension Questionnaire	-
ESID	European Society for Immunodeficiencies	欧州免疫不全症学会
FAS	full analysis set	最大解析対象集団
GMR	geometric mean ratio	幾何平均の比
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HRQL	health-related quality of life	健康関連 QOL（Quality of Life：生活の質）
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	-
ITT	intent-to-treat	治療企図解析
ITTS	intention-to-treat set	Intention-to-Treat 解析対象集団
IVIG	intravenous immunoglobulin	静注用（人）免疫グロブリン
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素

略語・略号	英語	日本語
LQI	life quality index	生活の質指数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制用語集
MRC	Medical Research Council	英国医学研究審議会
NAT	nucleic acid amplification test	核酸増幅検査
P5C	1-pyrroline-5-carboxylic acid	1-ピロリン-5-カルボン酸
PAGID	Pan-American Group for Immunodeficiency	-
PID	primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PK PP	Pharmacokinetic Per Protocol	-
PNS	Peripheral Nerve Society	末梢神経学会
PPE	per-protocol efficacy	治験実施計画書に適合した有効性解析対象集団
PPS	per-protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale	-
SBI	serious bacterial infection	重症細菌感染症
SCIG	subcutaneous immunoglobulin	皮下注用（人）免疫グロブリン
SD	standard deviation	標準偏差
SDS	safety data set	安全性解析対象集団
SF-36	Short-Form 36	-
SID	secondary immunodeficiency	続発性免疫不全症候群
SOC	system organ class	器官別大分類
T _{max}	time to reach maximum concentration	最高血中濃度到達時間
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	治療満足度評価スケール
vCJD	variant Creutzfeldt-Jakob disease	変異型クロイツフェルト・ヤコブ病
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health	-
XLA	X-linked agammaglobulinemia	X連鎖無ガンマグロブリン血症

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ハイゼントラ[®]20%皮下注 1g/5mL・2g/10mL・4g/20mL（以下、本剤）は、国内初の皮下注用人免疫グロブリン（subcutaneous immunoglobulin：SCIG）製剤である。本剤は、原発性免疫不全症候群（primary immunodeficiency：PID）を構成する無又は低ガンマグロブリン血症の成人及び小児における補充療法、並びに慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy：CIDP）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）に適応される。

PID 及び CIDP における標準治療としては、一般に静注用人免疫グロブリン（intravenous immunoglobulin：IVIG）製剤が用いられてきたが、一過性に免疫グロブリン G（immunoglobulin G：IgG）レベルが上昇することによる副作用の発現や、また、特に小児では静脈投与ルートの確保が難しいことが少なくないため、欧米では 2004 年から 2006 年にかけて SCIG 製剤が開発された。皮下注用製剤の開発により、自己投与が可能となり、近年、在宅での皮下注射による免疫グロブリン補充療法が増加している。また、欧州では続発性免疫不全症候群（secondary immunodeficiency：SID）で、易感染性からの回復を目的とした免疫グロブリン補充療法にも適応されている。

CSL ベーリング社においても皮下注用製剤の Vivaglobin[®]（成分名：人免疫グロブリン G）を開発し、欧州 19 ヶ国では 2004 年 6 月に、米国では 2006 年 1 月に承認を取得した。その後、Vivaglobin[®]より濃度が高く、高度（純度 98% 以上）に精製された本剤が開発され、2010 年 3 月に米国で承認を取得した。2023 年 1 月現在、日本を含めて世界 67 の国と地域で承認されている。

日本においては、国内専門医から皮下注用製剤の国内導入の要望を受け、2007 年 9 月に CSL ベーリング社が、海外で既に発売されている Vivaglobin[®] より高濃度かつ高品質な本剤の国内導入を決定し開発に着手した。

なお、2009 年の「第 1 回未承認薬・適応外薬の開発要望」に際して、日本小児感染症学会より、海外既承認の皮下注用製剤である Vivaglobin[®]の要望が挙げられた。Vivaglobin[®]は、厚生労働省の【医療上の必要性に係る基準に該当すると考えられた品目】に指定され、2010 年 5 月に当社に対して開発要請が行われた。当社では、既に本剤の開発を開始していたため、開発要請を受けた Vivaglobin[®]に代わって、より高品質の本剤を開発することで、当要請を受けることとし、厚生労働省の了承を得た。

海外における非臨床及び臨床試験成績に加え、国内臨床試験として実施した PID 患者を対象とした第Ⅲ相試験成績等により、本剤は IVIG に劣らない有効性及び安全性を有すると判断し、2012 年 9 月に製造販売承認申請を行い、2013 年 9 月 27 日に「無又は低ガンマグロブリン血症」に対する製造販売承認を取得した。

なお、「2 週間に 1 回投与」の用法及び用量については、海外第Ⅲ相試験の成績により、2022 年 6 月に一部変更承認申請を行い、2023 年 6 月 26 日に追加承認を取得した。

「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（筋力低下の改善が認められた場合）」の適応は、日本人被験者を含む国際共同第Ⅲ相試験及びその長期継続投与試験の成績により、2018 年 4 月に一部変更承認申請を行い、2019 年 3 月 26 日に追加承認を取得した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

1. 無又は低ガンマグロブリン血症を呈する PID 患者において、血清総 IgG トラフ濃度は、IVIG 投与期間 6.53g/L から本剤有効性評価期間 7.15g/L へと 9%上昇した。
(「V. 5. 臨床成績」の項参照)
2. IVIG 前治療により CIDP の状態が安定していた患者（日本人を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、再発又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合は、本剤 0.2g/kg 体重群 38.6%、0.4g/kg 体重群 32.8%と、プラセボ群 63.2%と比較して有意に低いことが示された（それぞれ $p=0.007$ 、 $p<0.001$ 、片側 Fisher 確率検定）。
(「V. 5. 臨床成績」の項参照)
3. PID 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）
CIDP 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 9,778 回中 133 件（1.4%）であった。（承認時）
重大な副作用として、アナフィラキシー反応、無菌性髄膜炎症候群、血栓塞栓症、肝機能障害、黄疸、急性腎障害、血小板減少、肺水腫（いずれも頻度不明）が報告されている。
(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

1. 国内で初めて開発された SCIG である。
2. 本剤は IgG として 20%という高濃度のタンパク質を含有しているため、投与あたりの投与量を低減することが可能となった。少量を高頻度で投与することにより、血清総 IgG 濃度の変動が IVIG よりも少なく、より生理的な IgG 濃度が維持できる。
(「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照)
3. 皮下注射するため、静脈の確保が困難な患者へも投与が可能である。
4. 皮下注射であるため、患者の自己投与及び在宅投与が可能である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	<ul style="list-style-type: none"> ・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 (「XIII. 備考」の項参照) ・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 (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。
(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

I. 概要に関する項目

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動： <ul style="list-style-type: none"> 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動： <ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動： <ul style="list-style-type: none"> 添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動： <ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（自己投与指導マニュアル、投与方法トレーニング指導用チェックリスト）の作成と配布 患者向け資材（投与方法マニュアル、ポンプ説明書、免疫グロブリン療法を受ける CIDP 患者さんへ、患者日誌）の作成と配布

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

Hizentra® 20% S.C. Injection 1g/5mL
 Hizentra® 20% S.C. Injection 2g/10mL
 Hizentra® 20% S.C. Injection 4g/20mL

(3) 名称の由来

High Concentration に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射)

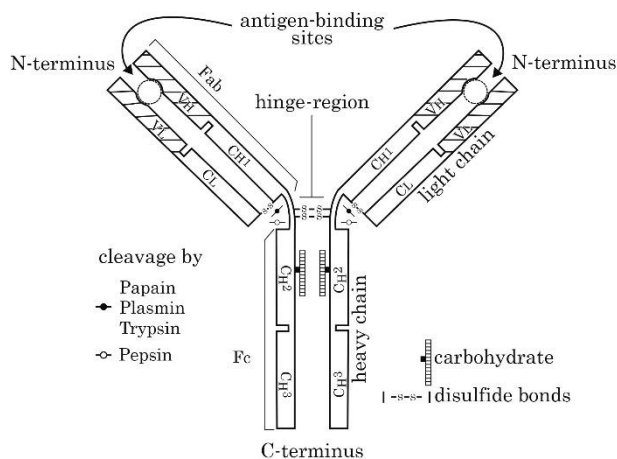
(2) 洋名(命名法)

pH4-Treated Normal Human Immunoglobulin (Subcutaneous injection)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

IgG の分子量：約 156,000～161,000¹⁾

5. 化学名(命名法) 又は本質

本質：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ある。

本剤は、50µg/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%

6. 慣用名、別名、 略号、記号番号

慣用名：ガンマグロブリン

略号：IgG、SCIG

治験成分記号：IgPro20

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状 該当資料なし

(2) 溶解性 該当資料なし

(3) 吸湿性 該当資料なし

(4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点 該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数 該当資料なし

(6) 分配係数 該当資料なし

(7) その他の主な
示性値 該当資料なし

2. 有効成分の各種 条件下における 安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認 試験法、定量法

確認試験法：

生物学的製剤基準の pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）「同定試験」による。

抗ヒト血清動物免疫血清を用いた免疫電気泳動法

判定：ヒト正常免疫グロブリン G の著明な沈降線を生じなければならず、かつ、異常な沈降線を生じてはならない。

定量法：

生物学的製剤基準の pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）「免疫グロブリン G 含量試験」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（液剤）

(2) 製剤の外観及び性状

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

ラベルの文字の色：

ハイゼントラ® 20%皮下注 1g/ 5mL オレンジ

ハイゼントラ® 20%皮下注 2g/10mL 青

ハイゼントラ® 20%皮下注 4g/20mL 緑

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：4.6～5.2

浸透圧比：1.3（生理食塩液に対する比）

(5) その他

有効成分：人免疫グロブリン G

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)}：献血

及び

採血国：米国、スイス

採血の区分^{注)}：非献血

注)「XⅢ. 備考 献血又は非献血の区別の考え方」の項参照

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名		ハイゼントラ20%皮下注		
		1g/5mL	2g/10mL	4g/20mL
有効成分	人免疫グロブリンG	1,000mg	2,000mg	4,000mg
添加剤	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			

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. カ価	生物学的製剤基準の一般試験法の麻しん抗体価測定法を準用して試験するとき、人免疫グロブリン G150mg につき 5 単位以上を含む。																
5. 混入する可能性のある夾雑物	本剤は血漿分画製剤であるため血漿成分の混入は否定できない。 ・ IgA : 50µg/mL 以下																
6. 製剤の各種条件下における安定性	<table border="1" data-bbox="502 474 1430 862"> <thead> <tr> <th>試験名</th> <th>保存条件</th> <th>試験期間</th> <th>試験結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期保存試験</td> <td>25±2℃、 暗所、 横倒し</td> <td>36 ヶ月間</td> <td>すべての試験の規格に適合した。</td> </tr> <tr> <td>加速試験</td> <td>37±2℃、 暗所、 横倒し</td> <td>6 ヶ月間</td> <td>IgG 重合物否定試験（単量体及び二量体）、IgG 重合物否定試験（多量体及び凝集体）を除く試験の規格に適合した。</td> </tr> <tr> <td>光安定性試験</td> <td>5±3℃、 横倒し、 白色蛍光ランプ</td> <td>6 ヶ月間</td> <td>性状の変化（黄変）、吸光度の上昇、IgG 重合物否定試験では多量体及び凝集体の増加を認めた。</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="502 869 1430 1064">保存形態： 長期保存試験 プロモブチルゴム栓又はプロモイソブチレン/パラメチルスチレンゴム栓で密封 加速試験 プロモブチルゴム栓又はプロモイソブチレン/パラメチルスチレンゴム栓で密封 光安定性試験 クロブチルゴム栓で密封</p>	試験名	保存条件	試験期間	試験結果	長期保存試験	25±2℃、 暗所、 横倒し	36 ヶ月間	すべての試験の規格に適合した。	加速試験	37±2℃、 暗所、 横倒し	6 ヶ月間	IgG 重合物否定試験（単量体及び二量体）、IgG 重合物否定試験（多量体及び凝集体）を除く試験の規格に適合した。	光安定性試験	5±3℃、 横倒し、 白色蛍光ランプ	6 ヶ月間	性状の変化（黄変）、吸光度の上昇、IgG 重合物否定試験では多量体及び凝集体の増加を認めた。
試験名	保存条件	試験期間	試験結果														
長期保存試験	25±2℃、 暗所、 横倒し	36 ヶ月間	すべての試験の規格に適合した。														
加速試験	37±2℃、 暗所、 横倒し	6 ヶ月間	IgG 重合物否定試験（単量体及び二量体）、IgG 重合物否定試験（多量体及び凝集体）を除く試験の規格に適合した。														
光安定性試験	5±3℃、 横倒し、 白色蛍光ランプ	6 ヶ月間	性状の変化（黄変）、吸光度の上昇、IgG 重合物否定試験では多量体及び凝集体の増加を認めた。														
7. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない																
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	該当資料なし																
9. 溶出性	該当しない																
10. 容器・包装 (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	該当しない																
(2) 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																
(3) 予備容量	該当資料なし																

IV. 製剤に関する項目

(4) 容器の材質	バイアル：無色ガラス ゴム栓：ブROMOPチル又はブROMOイソブチレン/パラメチルスチレン キャップ：アルミニウム キャップ上部：ポリプロピレン 箱：紙
11. 別途提供される 資材類	該当しない
12. その他	生物学的試験法： 生物学的製剤基準一般試験法の無菌試験法、エンドトキシン試験法による。

V. 治療に関する項目

1. 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抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

「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。

(解説)

日本人を含む CIDP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、IVIG 製剤の前治療により症状の改善がみられ、状態の安定している CIDP 患者に対し本剤 200mg/kg 体重又は 400mg/kg 体重を皮下投与することで CIDP の運動機能低下の進行抑制が確認されている。したがって、本剤は、CIDP の筋力低下の改善に対する IVIG 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が対象である旨の注意事項を記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

通常、人免疫グロブリン G として 50～200mg (0.25～1mL) /kg 体重を週 1 回皮下投与する。2 週間に 1 回投与する場合には、1 週あたりの用量の 2 倍量 (100～400mg (0.5～2mL) /kg 体重) を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1 週もしくは 2 週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

1) 週 1 回投与

本剤の国内試験では、本剤の初回用量として、当該患者におけるそれまでの IVIG の投与量を 1 週あたりの用量に換算した量を用いた。その後、導入期間中は患者の血清総 IgG トラフ濃度や状態、また体重の増減に応じて投与量を調整することが許され、有効性評価期間は原則として導入期間終了時に固定した投与量を用いられた。有効性評価期間における投与量は、人免疫グロブリン量として、平均 83.22mg/kg 体重 (SD33.15、範囲：26.7～172.7mg/kg 体重) であった。血清総 IgG トラフ濃度は、良好にコントロールされ、算出された IVIG でのトラフ値との GMR は 1.09 [90%信頼区間 (CI) : 1.06～1.13] で、IVIG と同程度であったことが確認された。この結果から、用法及び用量として、現行の IVIG で用いられている用量を週あたりに換算した用量を設定することが適切と判断した。すなわち、現在の IVIG で承認されている用法及び用量は、「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 週間間隔で投与する。患者の状態に応じて適宜増減する。」であることから、この IVIG での承認用量を週あたりの用量に換算した上限と下限、すなわち 3 (上限) 又は 4 (下

V. 治療に関する項目

限) で除した結果から、「1 週あたり人免疫グロブリン G として 50~200mg (0.25~1mL) /kg 体重」と設定した。

また、投与回数については以下の理由により「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。」と設定した。

- ・本邦の治験で、既に終了したピボタル試験及びその後のフォローアップ試験においては、週 1 回、原則として曜日を固定しての投与を規定したが、エクステンション試験においては患者の便宜を考え、「週 1 回ないし 2 回に分割して」投与されている。
- ・海外でも、米国及び欧州のエクステンション試験では、同様の投与スケジュールで実施されており欧州では、用法として「必要に応じて、数日に分けて投与する」という内容で、承認を受けている。
- ・本邦においても同様に投与を分割して行う可能性がある。

2) 2 週間に 1 回投与

2 週間に 1 回投与の用法及び用量は、海外第Ⅲ相試験 (IgPro20_4005 試験) 及びファーマコメト릭ス・モデリング&シミュレーション解析で得られた結果を元に設定した。IgPro20_4005 試験のパート 1 では、すべての被験者が本剤を週 1 回 12 週間、パート 2 では、本剤を 2 週間に 1 回最長 52 週間投与し、有効性、薬物動態及び安全性を評価した。パート 2 での 2 週間に 1 回投与の 1 回量は、個々の被験者がパート 1 で投与された週 1 回投与の 1 回量の 2 倍量であった。

有効性の評価項目である感染症の年間発現回数は、週 1 回投与で 2.42 回/人年、被験者あたりの平均値で 2.43 回/人年、2 週間に 1 回投与で 0.90 回/人年、被験者あたりの平均値で 1.22 回/人年であり、2 週間に 1 回投与の有効性が示された。

免疫グロブリン G の薬物動態パラメータ (用量で補正した AUC、 C_{min} 、 C_{trough} 及び C_{max}) を週 1 回投与と 2 週間に 1 回投与で比較した結果、幾何平均比は 1 に近く、週 1 回投与と 2 週間に 1 回投与間でのこれらのパラメータは類似していた。幾何平均比の 90%信頼区間も一般的な生物学的同等性の評価基準である 0.80~1.25 の範囲内にあった。

安全性については、2 週間に 1 回投与により新たに懸念となるリスクは認められなかった。

日本人集団における本剤の 2 週間に 1 回投与の妥当性を評価するために、ファーマコメト릭ス・モデリング&シミュレーションを実施し、週 1 回投与及び 2 週間に 1 回投与後に得られた免疫グロブリン G 濃度のデータと比較した結果、主要な薬物動態パラメータ (AUC_{0-tau} 、 C_{min} 及び C_{max}) の中央値の比は±10%、90%信頼区間は 0.8~1.25 の生物学的同等性の範囲内であり、実際の臨床データとよく一致することが示された。

以上のことより、「無又は低ガンマグロブリン血症」での用法及び用量を「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。」と設定した。

〈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 (筋力低下の改善が認められた場合)〉

本剤の国際共同第Ⅲ相試験 (IgPro20_3003 試験、以下 PATH 試験) では、本剤の 2 用量 (0.4g/kg 体重及び 0.2g/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、IgPro20_3004 試験 (以下 PATH 試験

V. 治療に関する項目

の継続試験)では、PATH 試験から移行した CIDP 患者において、2 用量 (0.4g/kg 体重及び 0.2g/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。その結果、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、良好な安全性プロファイルが示された。

有効性評価及び安全性のプロファイルにおいて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。

PATH 試験の主要有効性評価項目では、本剤 0.2g/kg 群と 0.4g/kg 群の間に有効性に明確な差異は認められなかったが、本剤の投与開始時の用量を決定する際には、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 1g/kg 体重 [0.33g/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 0.4g/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 0.2g/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

る。

以上のことより、「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)」での用法及び用量を「通常、成人には人免疫グロブリン G として 1 週あたり 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。」と設定した。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 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。
- 7.2 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。[8.4参照]

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

- 7.3 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。2週間に1回投与する場合には1週あたりの2倍量とすること。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。
- 7.4 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週もしくは2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。

〈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〉

- 7.5 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。
- 7.6 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。
- 7.7 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。
- 7.8 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。

(解説)

〈効能共通〉

- 7.1 本剤は皮下注射用製剤であり、国内臨床試験においても皮下投与により有効性及び安全性が評価されていること、また、静脈内投与による安全性は確認されていないことから、注意事項として記載した。
- 7.2 本剤は、本剤による治療開始後、医師により自己投与の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8.4参照]
- 投与開始時から自己投与を適用することはできないので、本剤の投与を開始するにあたっては、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。
- なお、投与方法については、「適用上の注意」の項を参照すること。

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

- 7.3 IVIG と本剤では、投与量、投与間隔が異なるため、治療を切り換える場合の注意事項として記載した。

V. 治療に関する項目

7.4 初めて本剤で人免疫グロブリン製剤による治療を行う場合の注意事項を記載した。臨床反応と血清 IgG 濃度を参考に、投与量、投与間隔の調節を考慮すること。

〈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〉

7.5 IVIG から本剤に切り換える場合の本剤の1週あたりの投与量及び本剤投与開始のタイミングを注意事項として記載した。

7.6 200mg (1mL) /kg 体重で投与を開始し、臨床症状が悪化した場合の対応について、注意事項として記載した。

7.7 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の対応について、注意事項として記載した。

7.8 最大用量で臨床症状の悪化が持続する場合の注意事項を記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉(製造販売承認時)

試験の種類	試験ID	対象	評価項目
第Ⅲ相試験 (評価資料)	ZLB06_002CR試験 ^{2),3)} 日本のピボタル試験	PID患者 (25例)	有効性、安全性、忍容性、 薬物動態、HRQL、医療経 済学的指標
第Ⅲ相試験 (評価資料)	ZLB07_001CR試験 ⁴⁾ 日本のフォローアップ試験	PID患者 (23例)	長期の安全性、忍容性、 有効性、HRQL
第Ⅲ相試験 (参考資料)	ZLB06_001CR試験 ⁵⁾ 欧州臨床試験	PID患者 (51例)	有効性、安全性、忍容性、 薬物動態、HRQL
第Ⅲ相試験 (参考資料)	ZLB07_002CR試験 ⁶⁾ 欧州継続投与試験	PID患者 (40例)	長期の有効性、忍容性、 安全性、HRQL
第Ⅲ相試験 (参考資料)	ZLB04_009CR試験 ⁷⁾ 米国臨床試験	PID患者 (49例)	有効性、安全性、忍容性、 薬物動態
第Ⅲ相試験 (参考資料)	IgPro20_3001試験 ⁷⁾ 米国継続投与試験	PID患者 (21例)	長期の有効性、安全性、 HRQL、忍容性
第Ⅰ相試験 (参考資料)	ZLB04_008CR試験 ⁸⁾ ドイツの第Ⅰ相安全性試験	健康被験者 (28例)	安全性、局所忍容性

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉(用法及び用量変更追加時)

試験の種類	試験ID	対象	評価項目
第Ⅲ相試験 (評価資料)	IgPro20_4005試験 ⁹⁾ 海外第Ⅲ相試験	PID及びSID 患者 (PID 25例、 SID 0例)	2週間に1回投与の忍容 性、安全性、薬物動態、 有効性、QOL尺度

〈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)〉

試験の種類	試験ID	対象	評価項目
第Ⅲ相試験 (評価資料)	IgPro20_3003試験 (PATH試験) ^{10)~12)} 日本人を含む国際共同臨床 試験	CIDP患者 (172例、 日本人11例)	有効性、安全性、忍容性、 薬物動態
第Ⅲ相試験 (評価資料)	IgPro20_3004試験 (PATH試験の継続試験) ¹³⁾	CIDP患者 (82例、 日本人10例)	長期の安全性、有効性

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(参考：外国人データ)

健康被験者 28 例に本剤 12 及び 15mL を単回皮下投与した結果、身体検査、血圧、脈拍数、体温、体重、又は心電図の所見に臨床的に意義のある変化は認められなかった⁸⁾。

注) 承認されている用法及び用量：

〈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。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。

〈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。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) 〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

国内第Ⅲ相試験 (ZLB06_002CR 試験)^{2),3)}

目的	PID 患者を対象とした本剤の有効性、安全性、忍容性、薬物動態、HRQL、医療経済学的指標の評価
試験デザイン	前向き、非盲検、単群、多施設共同試験
対象	PID 患者 25 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ IgG 補充療法を必要とする無又は低ガンマグロブリン血症を呈する PID 患者：CVID、XLA、ARAG、Nijmegen-breakage 症候群、高 IgM 症候群、又は毛細血管拡張性運動失調症； PAGID 及び ESID が規定する診断基準を用いて診断を確定 ・ 75 歳以下の患者 (性別不問) ・ 同意取得前に、3 回以上一定用量 (±10% の範囲内) の IVIG 投与を定期的 (3~4 週間隔) に行っている患者 ・ SCIG (本剤) 投与期間は、スクリーニング、又は 1 回目の IVIG 投与から 3 回目の IVIG 投与までの間の血清総 IgG トラフ濃度が 1 回以上 $\geq 5\text{g/L}$ であり、スクリーニング、又は 1 回目の IVIG 投与から 3 回目の IVIG 投与までの間の血清総 IgG トラフ濃度が $\geq 4\text{g/L}$ であり、IVIG 投与期間中に重症細菌感染症が発現しなかった患者
用法及び用量	<p>【用量及び投与方法】</p> <p>在宅で週 1 回、約 24 週間皮下投与する。本剤の初期の 1 週間投与量は、治験前の数週間の被験者の IVIG 投与量を投与間隔で除した投与量と同量とする。導入期間中は、血清総 IgG トラフ濃度が 5g/L 以上になるよう、治験責任医師の判断で用量を調節する。</p> <p>【投与期間】</p> <p>IVIG 投与期間：3~4 週間の間隔で継続して 3 回投与 SCIG 導入期間：12 週間 SCIG 有効性評価期間：12 週間</p>
評価項目	<p>【主要有効性評価項目】</p> <p>SCIG 投与時及び IVIG 投与時の血清総 IgG トラフ濃度の GMR</p> <p>【副次的有効性評価項目】</p> <p>感染症発現回数、感染症により仕事/学校/幼稚園/保育園を休んだ日数、又は日常の活動が妨げられた日数、感染症により入院した日数、感染症の治療及び予防目的の抗生物質の使用日数</p>

V. 治療に関する項目

<p>評価項目 (つづき)</p>	<p>【HRQL 及び医療経済学的指標】 HRQL：疾患/投与に関する詳細な質問票「受療している IgG 補充療法についての満足度」及び「LQI」を用いた評価 医療経済学的指標：質問票「LQI」及び「IVIG 投与及び SCIG 投与の医療費」を用いた評価</p> <p>【安全性】 投与及び被験者ごとの有害事象の発現件数、発現率、重症度及び治療薬との因果関係、皮下投与の局所忍容性の評価、バイタルサインの変動、臨床検査値の変動、ウイルス安全性マーカーの変動</p>																																
<p>試験結果</p>	<p>【主要有効性評価項目】 血清総 IgG トラフ濃度は、PPS で IVIG 投与期間の 6.53g/L から SCIG 有効性評価期間には 7.15g/L と 9%上昇した。</p> <p style="text-align: center;">血清総 IgG トラフ濃度の GMR</p> <table border="1" data-bbox="683 667 1422 840"> <thead> <tr> <th>データセット</th> <th>GMR：血清総 IgG トラフ濃度 (SCIG vs IVIG)</th> <th>90%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PPS (N=21)</td> <td>1.09</td> <td>1.06~1.13</td> </tr> <tr> <td>FAS (N=24)</td> <td>1.11</td> <td>1.08~1.15</td> </tr> </tbody> </table> <p>N=解析対象集団の被験者数 平均対数 IgG 値にあてはめた分散分析モデルを用い、治療効果 (SCIG vs IVIG)、及び被験者を固定効果とした。 平均対数 IgG 値：被験者及び投与ごとに対数変換した血清総 IgG トラフ濃度の平均値 (IVIG：IV1、IV2、IV3 で測定；SCIG：16、20 及び 24 週で測定)</p> <p>【副次的有効性評価項目】 副次的有効性評価項目の結果 (PPS)</p> <table border="1" data-bbox="683 1070 1422 1615"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価項目</th> <th colspan="2">SCIG 有効性評価期間</th> </tr> <tr> <th>症例数 (%)</th> <th>件数/日数 (年間発現率)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SBI</td> <td>(N=21) 0</td> <td>(N=1,840)^a 0</td> </tr> <tr> <td>感染エピソード</td> <td>11 (52.4)</td> <td>15 (2.98)</td> </tr> <tr> <td>感染症の予防目的の抗生物質の使用日数</td> <td>5 (23.8)</td> <td>422 (83.71)</td> </tr> <tr> <td>感染症の治療目的の抗生物質の使用日数</td> <td>13 (61.9)</td> <td>458 (90.85)</td> </tr> <tr> <td>感染症により入院した日数</td> <td>(N=21) 1 (4.8)</td> <td>(N=1,990)^a 3 (0.55)</td> </tr> <tr> <td>感染症により仕事/学校/幼稚園/保育園を休んだ日数、又は日常の活動が妨げられた日数</td> <td>7 (33.3)</td> <td>19 (3.48)</td> </tr> </tbody> </table> <p>N=総被験者数又は総日数 a：SCIG 有効性評価期間中の異なる発現日数 (「患者日誌による日数」vs「試験による日数」)</p> <p>感染症の年間発現率及びその他すべての副次的な有効性評価の結果は、IVIG 投与期間と SCIG 投与期間で同様であった。</p> <p>【HRQL 及び医療経済学的指標】 「受療している IgG 補充療法についての満足度」の質問票では、SCIG 投与期間中、95%を超える被験者が主に在宅投与を行っていたことが示された。24 週目には、14 例 (58.3%) の被験者が、被験者自身で在宅投与を行うことができ、医療専門家のサポートを必要とした被験者はいなかった。LQI の合計スコアの平均は、1 週目の 53.7 (IVIG) から本剤での SCIG 投与期間中の 24 週目には 71.5 に上昇した。LQI の全サブスケールで改善が認められた。</p>	データセット	GMR：血清総 IgG トラフ濃度 (SCIG vs IVIG)	90%信頼区間	PPS (N=21)	1.09	1.06~1.13	FAS (N=24)	1.11	1.08~1.15	評価項目	SCIG 有効性評価期間		症例数 (%)	件数/日数 (年間発現率)	SBI	(N=21) 0	(N=1,840) ^a 0	感染エピソード	11 (52.4)	15 (2.98)	感染症の予防目的の抗生物質の使用日数	5 (23.8)	422 (83.71)	感染症の治療目的の抗生物質の使用日数	13 (61.9)	458 (90.85)	感染症により入院した日数	(N=21) 1 (4.8)	(N=1,990) ^a 3 (0.55)	感染症により仕事/学校/幼稚園/保育園を休んだ日数、又は日常の活動が妨げられた日数	7 (33.3)	19 (3.48)
データセット	GMR：血清総 IgG トラフ濃度 (SCIG vs IVIG)	90%信頼区間																															
PPS (N=21)	1.09	1.06~1.13																															
FAS (N=24)	1.11	1.08~1.15																															
評価項目	SCIG 有効性評価期間																																
	症例数 (%)	件数/日数 (年間発現率)																															
SBI	(N=21) 0	(N=1,840) ^a 0																															
感染エピソード	11 (52.4)	15 (2.98)																															
感染症の予防目的の抗生物質の使用日数	5 (23.8)	422 (83.71)																															
感染症の治療目的の抗生物質の使用日数	13 (61.9)	458 (90.85)																															
感染症により入院した日数	(N=21) 1 (4.8)	(N=1,990) ^a 3 (0.55)																															
感染症により仕事/学校/幼稚園/保育園を休んだ日数、又は日常の活動が妨げられた日数	7 (33.3)	19 (3.48)																															

V. 治療に関する項目

試験結果 (つづき)	1 週目及び 24 週目の LQI (FAS)			
	スケール	スコア平均値 (SD)		
		1 週目 (IVIG) (N=24)	24 週目 (SCIG) (N=24)	
	合計スコア	53.7 (19.53)	71.5 (15.14)	
	治療上の障害	53.4 (21.93)	73.1 (16.38)	
	治療関連の問題	55.9 (21.60)	63.9 (17.05)	
	治療環境	57.2 (22.67)	78.2 (19.58)	
費用	45.1 (26.34)	71.9 (18.52)		
N=被験者数				
【安全性】				
<p>本剤の安全性は、本試験に組み入れられ、週 1 回本剤の皮下投与を受けたすべての被験者 25 例で評価した。本剤での SCIG 投与は 584 回行われた。</p> <p>最も頻繁にみられた副作用は局所反応で、20 例 (80.0%) に認められ、本剤投与 584 回中 160 件 (27.4%) であった。また、腹部硬直、倦怠感、発熱、圧痛、血中免疫グロブリン G 減少、発疹、皮膚不快感及び潮紅が各 1 例に認められた。</p> <p>本剤投与期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例 (細菌感染) に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、抗生剤の投与により回復した。試験中止に至った有害事象は認められなかった。</p>				
有害事象・副作用の発現率				
有害事象		副作用		
症例数 (%) (N=25)	件数 (発現率) (N=584)	症例数 (%) (N=25)	件数 (発現率) (N=584)	
24 (96.0)	269 (0.461)	21 (84.0)	175 (0.300)	
N=総被験者数又は総投与回数				
<p>直接クームス試験の陽性所見はなく、ヘモグロビン値は試験期間を通して安定していた。バイタルサインには臨床的に意義のある変化は認められず、身体検査所見のほとんどは正常であった。HIV-1、HIV-2、HCV、HBV のウイルスマーカーは陰性であった。</p>				

注) 承認されている用法及び用量：

〈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。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。

〈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。

V. 治療に関する項目

2) 〈参考：外国人データ 無又は低ガンマグロブリン血症〉 欧州臨床試験 (ZLB06_001CR 試験)⁵⁾

目的	PID 患者における本剤の有効性、安全性、忍容性、薬物動態及び HRQL の評価
試験デザイン	前向き、非盲検、単群、多施設共同試験
対象	PID 患者 51 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性体液性免疫不全症候群の患者：CVID、XLA、又は ARAG ・ 2 歳超 65 歳以下（英国は 16 歳以上）の患者（性別不問） ・ 試験開始前に IVIG 療法を 3～4 週間隔で受けている、あるいは SCIG を安定用量で週 1 回 6 ヶ月以上投与されており、本剤の投与開始前 3 ヶ月間の IgG 療法期間に、血清総 IgG トラフ濃度が 5g/L 以上であったことが 3 回以上記録されている患者（評価前の 3 ヶ月以上用量が安定していた場合には、2 つのトラフ値は 6 ヶ月前まで参照可） ・ 試験への登録前 1 年以内に胸部 X 線撮影、又はコンピュータ断層撮影を受けている患者（妊娠可能な女性は医学的に証明された避妊法を用い、スクリーニング時の妊娠検査が陰性）
用法及び用量	<p>【用量及び投与方法】 週 1 回、約 10 ヶ月間皮下投与する。本剤の初回の 1 週当たりの投与量は、被験者の試験開始前の 1 週当たりの投与量に相当する IVIG 又は SCIG の投与量と同量とする。導入期間中は、治験責任医師の判断により用量を調節する。</p> <p>【投与期間】 導入期間：12 週間 有効性評価期間：28 週間</p>
評価項目	<p>【主要有効性評価項目】 血清総 IgG トラフ濃度</p> <p>【副次的有効性評価項目】 臨床的に確認された SBI の発現率（SBI は、細菌性肺炎、菌血症/敗血症、骨髄炎/敗血症性関節炎、細菌性髄膜炎、内臓膿瘍と定義）、感染症エピソード発現件数、感染症により仕事/学校/幼稚園/保育園を休んだ日数、又は日常の活動が妨げられた日数、感染症により入院した日数、感染症の治療及び予防目的の抗生物質の使用日数</p> <p>【HRQL】 HRQL 質問票を用いた評価</p> <p>【安全性】 投与及び被験者ごとの有害事象の発現率、重症度、治験薬との因果関係、局所忍容性、臨床検査値の変化量、バイタルサインの変化量、身体検査</p>
試験結果	<p>【主要有効性評価項目】 血清総 IgG トラフ濃度の各中央値の平均は、試験開始前の IgG 療法での 7.49g/L から、12～17 回目の投与期間中には 8.10g/L と 8.1%上昇した。</p> <p>【副次的有効性評価項目】 本試験の有効性評価期間中に SBI を発現した被験者はなく、すなわち、被験者あたりの年間発現率は 0 であった（99%信頼区間上限値：0.192）。導入期間中、1 例の被験者に SBI が発現した（年間発現率：全評価期間に対して 0.03 件/被験者/年；99%信頼区間上限値：0.192）。</p>

V. 治療に関する項目

試験結果 (つづき)	副次的有効性評価項目の結果															
	評価項目	有効性評価期間		全評価期間												
		被験者数 (%)	件数/日数 (年間発現率)	被験者数 (%)	件数/日数 (年間発現率)											
	SBI (PPE)	(N=34) 0	(N=6,729) 0	(N=34) 1 (2.9)	(N=9,581) 1 (0.04)											
	SBI (ITT)	(N=46) 0	(N=8,745) 0	(N=46) 1 (2.2)	(N=12,606) 1 (0.03)											
	感染エピソード	36 (78.3)	124 (5.18)	41 (89.1)	181 (5.24)											
	感染症の治療、又は 予防目的の抗生物質 の使用日数	32 (69.6)	1,743 (72.75)	37 (80.4)	2,464 (71.34)											
	感染症により仕事/ 学校/幼稚園/保育園 を休んだ、又は 日常の活動が妨げ られた日数 ^a	(N=46) 20 (43.5)	(N=9,033) ^b 198 (8.00)	(N=46) 31 (67.4)	(N=12,576) ^b 322 (9.35)											
	感染症により入院 した日数 ^a	4 (8.7)	86 (3.48)	4 (8.7)	105 (3.05)											
	<p>N=集団の総被験者数又は総日数 a : 12 週のデータを含む b : 患者日誌による総日数</p>															
<p>【HRQL】 試験開始前の IVIG 投与と比較して、本剤の皮下投与により HRQL のいくつかの項目及び治療満足度が改善した。TSQM の利便性の項目及び LQI の総スコアにおいて、試験終了時にはベースラインと比較して統計的に有意な改善が認められた。</p>																
<p>【安全性】 本剤の安全性は、本試験に組み入れられ、週 1 回本剤の皮下投与を受けたすべての被験者 51 例で評価した。本剤は、合計 1,831 回投与された。 最も頻繁にみられた副作用は局所反応で、24 例 (47.1%) に認められ、投与当たりの発現率は 0.057 であった。被験者の各投与終了後 24~72 時間の局所忍容性に関する全般的な評価は、全投与回数 96.5% について「全く問題ない」、又は「問題ない」であった。 7 件の重篤な有害事象が 5 例 (9.8%) の被験者に発現したが、治験責任医師によりいずれも治験薬との関連性はないと判断された。</p> <p style="text-align: center;">有害事象・副作用の発現率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">有害事象</th> <th colspan="2">副作用</th> </tr> <tr> <th>症例数 (%) (N=51)</th> <th>件数 (発現率) (N=1,831)</th> <th>症例数 (%) (N=51)</th> <th>件数 (発現率) (N=1,831)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50 (98.0)</td> <td>527 (0.288)</td> <td>31 (60.8)</td> <td>194 (0.106)</td> </tr> </tbody> </table> <p>N=総被験者数又は総投与回数</p>					有害事象		副作用		症例数 (%) (N=51)	件数 (発現率) (N=1,831)	症例数 (%) (N=51)	件数 (発現率) (N=1,831)	50 (98.0)	527 (0.288)	31 (60.8)	194 (0.106)
有害事象		副作用														
症例数 (%) (N=51)	件数 (発現率) (N=1,831)	症例数 (%) (N=51)	件数 (発現率) (N=1,831)													
50 (98.0)	527 (0.288)	31 (60.8)	194 (0.106)													

V. 治療に関する項目

注) 承認されている用法及び用量：

〈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。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。

〈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。

V. 治療に関する項目

3) 〈外国人データ 無又は低ガンマグロブリン血症〉

海外第Ⅲ相試験 (IgPro20_4005 試験)⁹⁾

目的	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤2週間に1回投与の忍容性及び安全性の評価 ・本剤の週1回投与及び2週間に1回投与の薬物動態特性の評価 ・本剤の2週間に1回投与の有効性の評価 ・本剤の週1回投与から切り替えた2週間に1回投与における用量の評価 ・本剤を2週間に1回投与した被験者のQOLの評価
試験デザイン	前向き、非盲検、1群クロスオーバー、多施設共同試験
対象	<p>PID患者*</p> <p>パート1：25例（6歳以上12歳未満：8例、12歳以上16歳未満：3例、16歳以上18歳未満：4例、18歳以上：10例）</p> <p>パート2：24例</p> <p>*本試験にはPID被験者とSID被験者の両方を組み入れることができたが、SID被験者は組み入れられなかった。</p>
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・5～64歳の男性又は女性 ・3ヵ月以上安定した免疫グロブリンG (IgG) 補充療法を受けているPID患者又はSID患者 ◦SID患者は本試験への組入れ時点で18ヵ月以上補充療法を受けていることが期待された。
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・リンパ管拡張症、ネフローゼ、48時間を超えるドレーンの留置を要した胸部外科手術後、蛋白漏出性腸症など蛋白漏出症状を有する患者 ・本試験への組入れ前21日以内及び本試験期間中に血漿製剤又は他の血液製剤（本剤以外のIgG製剤を含む）を用いた患者 ・スクリーニング時に活動性感染を有する患者 ・妊娠検査陽性の女性患者 ・有効なデータの取得を妨げると治験責任医師等が判断した疾患を有する又は治療を受けている患者
用法及び用量	<p>【用量及び投与方法】</p> <p>週1回投与：50～200mg/kg 体重（平均投与量：112.14mg/kg 体重）を皮下投与</p> <p>2週間に1回投与：100～400mg/kg 体重（平均投与量：218.62mg/kg 体重）を皮下投与</p> <p>【投与期間】</p> <p>最長15ヵ月間</p> <p>（パート1：12週間、パート2：最長52週間）</p>
評価項目	<p>【試験全体の主要評価項目】</p> <p>2週間に1回投与期間中の局所有害事象及び全ての有害事象の年間発現回数</p> <p>【PK substudyの主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の週1回投与及び2週間に1回投与の定常状態での薬物動態パラメータ ・dAUC（週1回投与は7日間、2週間に1回投与は14日間算出） ・最高血清総IgG濃度 ・最高血清総IgG濃度到達時間 <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の週1回投与期間中及び2週間に1回投与期間中の被験者あたりの感染症の年間発現回数 ・本剤の週1回投与期間中及び2週間に1回投与期間中の血清総IgGトラフ濃度 ・QOL尺度 <p>QOLは、Short-Form 36 (SF-36、成人用)、Child Health Questionnaire Parent Form 28 (CHQ-PF28、10歳未満の小児用) 及び Child Health Questionnaire Child Form 87 (CHQ-CF87、10歳以上の小児用) を用いて評価した。</p>

V. 治療に関する項目

試験結果	【有効性の結果】																																						
	<p>感染症の年間発現回数</p> <p>本試験のパート 1 (予定投与期間：12 週間) の期間中、感染症は 12 例に 16 件発現した。週 1 回投与での感染症の年間発現回数は 2.42 回／人年であり、被験者あたりの感染症の年間発現回数の平均値は 2.43 回／人年であった。また、本試験のパート 2 (予定投与期間：52 週間) の期間中、感染症は 13 例に 17 件発現した。2 週間に 1 回投与での感染症の年間発現回数は 0.90 回／人年であり、被験者あたりの感染症の年間発現回数の平均値は 1.22 回／人年であった。</p> <p>感染症の年間発現回数 (ATS Analysis)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>パート 1 (週 1 回投与) (N=25)</th> <th>パート 2 (2 週間に 1 回投与) (N=24)</th> <th>合計 (N=25)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数 n (%)</td> <td>12 (48.0)</td> <td>13 (54.2)</td> <td>18 (72.0)</td> </tr> <tr> <td>件数</td> <td>16</td> <td>17</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>投与期間 (日)^a</td> <td>2414</td> <td>6878</td> <td>9268</td> </tr> <tr> <td>感染症の年間発現回数^b</td> <td>2.42</td> <td>0.90</td> <td>1.30</td> </tr> <tr> <td>被験者あたりの 感染症の年間発現回数</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td>2.43 (3.146)</td> <td>1.22 (1.641)</td> <td>1.41 (1.501)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>0</td> <td>1.02</td> <td>0.83</td> </tr> <tr> <td>最小値, 最大値</td> <td>0, 11.91</td> <td>0, 5.14</td> <td>0, 6.23</td> </tr> </tbody> </table> <p>a 2 週間に 1 回投与の初日はパート 1、パート 2 ともにカウントされるため、パート 1、パート 2 の和は合計と異なる。</p> <p>b 感染症の件数×365.25/投与期間</p> <p>注) 週 1 回投与の予定投与期間は 12 週間であり、2 週間に 1 回投与の予定投与期間は 52 週間であった。感染症のリスクは時間とともに変化するため、比較には偏りがある可能性がある。</p> <p>全ての被験者は週 1 回投与 (パート 1) から開始し、2 週間に 1 回投与 (パート 2) に移行した。従ってパート 2 の被験者はパート 1 被験者のサブセットである。合計は全試験期間を意味する。</p> <p>血清総 IgG トラフ濃度</p> <p>有効性のサロゲートパラメータである C_{trough} は、週 1 回投与と 2 週間に 1 回投与で同程度であり、平均値 (SD) は週 1 回投与で 10.04 (1.63) g/L、2 週間に 1 回投与で 9.86 (1.68) g/L であった。</p> <p>IgPro20_4005 試験では、有効性が 52 週間持続した。また、IgPro20_4005 試験の Week48 時点での C_{trough} は 7~16g/L であり、有効かつ持続的なヒト IgG 補充効果が示された。</p>		パート 1 (週 1 回投与) (N=25)	パート 2 (2 週間に 1 回投与) (N=24)	合計 (N=25)	例数 n (%)	12 (48.0)	13 (54.2)	18 (72.0)	件数	16	17	33	投与期間 (日) ^a	2414	6878	9268	感染症の年間発現回数 ^b	2.42	0.90	1.30	被験者あたりの 感染症の年間発現回数				平均値 (SD)	2.43 (3.146)	1.22 (1.641)	1.41 (1.501)	中央値	0	1.02	0.83	最小値, 最大値	0, 11.91	0, 5.14	0, 6.23		
	パート 1 (週 1 回投与) (N=25)	パート 2 (2 週間に 1 回投与) (N=24)	合計 (N=25)																																				
例数 n (%)	12 (48.0)	13 (54.2)	18 (72.0)																																				
件数	16	17	33																																				
投与期間 (日) ^a	2414	6878	9268																																				
感染症の年間発現回数 ^b	2.42	0.90	1.30																																				
被験者あたりの 感染症の年間発現回数																																							
平均値 (SD)	2.43 (3.146)	1.22 (1.641)	1.41 (1.501)																																				
中央値	0	1.02	0.83																																				
最小値, 最大値	0, 11.91	0, 5.14	0, 6.23																																				

V. 治療に関する項目

試験結果 (つづき)

QOL 尺度

QOL は、本試験を通して維持され、週 1 回投与と 2 週間に 1 回投与で全体的に類似していた。

成人被験者では、SF-36 のサマリースコアは本試験を通して安定していた。身体的側面のサマリースコアの平均値 (SD) は、ベースライン時点で 53.42 (8.660)、パート 1 の Week 6 時点で 51.45 (6.480)、パート 2 の Week 24 時点で 49.16 (8.064)、試験終了時点で 51.25 (7.056) であり、精神的側面のサマリースコアの平均値 (SD) は、ベースライン時点で 52.08 (5.898)、パート 1 の Week 6 時点で 51.27 (7.807)、パート 2 の Week 24 時点で 50.67 (7.452)、試験終了時点で 49.20 (8.727) であった。

10 歳未満の小児では、CHQ-PF28 のサマリースコアは試験期間を通してわずかに低下したが、SD の値を踏まえると、ベースラインから試験終了までの差には臨床的な意義はないと考えられた。身体的側面のサマリースコアの平均値 (SD) は、ベースライン時点で 52.15 (8.154)、パート 1 の Week 6 時点で 49.82 (4.631)、パート 2 の Week 24 時点で 47.68 (17.270)、試験終了時点で 43.98 (17.308) であった。ベースラインと比較した試験終了時点での低下は、1 例の個別のスコアにある程度起因していると考えられた。精神的側面のサマリースコアの平均値 (SD) は、ベースライン時点で 43.12 (17.132)、パート 1 の Week 6 時点で 41.99 (18.248)、パート 2 の Week 24 時点で 39.22 (16.986)、試験終了時点で 37.38 (5.336) であった。

CHQ-CF87 にはサマリースコアはないが、スケールスコアは本試験を通して概ね安定していた。

【安全性の結果】

本試験期間中、副作用は 25 例中 6 例 (24.0%) に 7 件 (パート 1 : 4 件、パート 2 : 3 件) 発現した。副作用の内訳は、疲労、注射部位内出血、注射部位紅斑、注射部位腫瘍、注射部位疼痛、片頭痛及び錯感覚 (各 1 件) であった。

副作用の発現率 (ATS Analysis Set)

SOC PT	パート 1	パート 2	合計
	(週 1 回投与) (N=25) n (%)	(2 週間に 1 回投与) (N=24) n (%)	(N=25) n (%)
副作用	4 (16.0)	3 (12.5)	6 (24.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.0)	2 (8.3)	4 (16.0)
疲労	1 (4.0)	0	1 (4.0)
注射部位内出血	1 (4.0)	0	1 (4.0)
注射部位紅斑	0	1 (4.2)	1 (4.0)
注射部位腫瘍	0	1 (4.2)	1 (4.0)
注射部位疼痛	1 (4.0)	0	1 (4.0)
神経系障害	1 (4.0)	1 (4.2)	2 (8.0)
片頭痛	0	1 (4.2)	1 (4.0)
錯感覚	1 (4.0)	0	1 (4.0)

注：すべての被験者が週 1 回投与 (パート 1) で試験を開始し、その後 2 週間に 1 回投与 (パート 2) で投与されたため、パート 2 の被験者はパート 1 の被験者の部分集団となる。合計欄は全試験期間を示す。

V. 治療に関する項目

試験結果 (つづき)

本試験期間中、死亡は認められなかった。また、本試験期間中、重篤な有害事象が1件（入院を要する胃腸炎）発現した。本事象は中等度で、本剤との因果関係は否定された。試験中止に至った有害事象が1件（片頭痛）発現した。本事象は軽度で、本剤と因果関係ありと判断された。当該被験者は本試験への参加を中止したが、本剤の投与は継続し、試験中止後週1回投与に戻った。

本試験期間中、局所有害事象は4例（16.0%）に発現した。局所有害事象の年間発現回数は、パート1で0.30件、パート2で0.21件、試験全体で0.24件であった。被験者あたりの局所有害事象の年間発現回数の平均値は、パート1で0.32件、パート2で0.18件、試験全体で0.26件であった。

局所有害事象の年間発現回数（ATS Analysis Set）

	パート1 (週1回投与) (N=25)	パート2 (2週間に1回投与) (N=24)	合計 (N=25)
例数 n (%)	2 (8.0)	3 (12.5)	4 (16.0)
件数	2	4	6
投与期間 (日) ^a	2414	6878	9268
局所有害事象の 年間発現回数	0.30	0.21	0.24
被験者あたりの 局所有害事象の 年間発現回数 ^b			
平均値 (SD)	0.32 (1.093)	0.18 (0.509)	0.26 (0.659)
中央値	0	0	0
最小値, 最大値	0, 3.97	0, 2.13	0, 2.45

a 2週間に1回投与の初日はパート1、パート2ともにカウントされるため、パート1、パート2の和は合計と異なる。

b 局所有害事象の年間発現回数：件数×365.25/投与期間

注) 1事象（関節痛）については発現日が不明確であり、治療期間への明確な割り当て不可能であったため、両治療期間に含めた。

週1回投与の予定投与期間は12週間であり、2週間に1回投与の予定投与期間は52週間であった。有害事象発現のリスクは時間とともに変化するため、比較には偏りがある可能性がある。

全ての被験者は週1回投与（パート1）から開始し、2週間に1回投与（パート2）に移行した。従ってパート2の被験者はパート1被験者のサブセットである。合計は全試験期間を意味する。

V. 治療に関する項目

4) 〈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）〉

国際共同第Ⅲ相試験（PATH 試験）^{10)~12)}（日本人を含む海外データ）

目的	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の維持療法において異なる2用量の IgPro20（0.2g/kg 体重又は 0.4g/kg 体重）の有効性及び安全性をプラセボと比較評価する
試験デザイン	多施設共同、並行群間、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
対象	CIDP 患者 172 例（日本人患者 11 例を含む）
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. EFNS/PNS 診断基準 2010 で definite 又は probable CIDP と診断された患者 2. 組み入れ前 8 週間以内に IVIG 治療を受けていた患者 3. 18 歳以上の患者 4. IgPro10 再安定化期間前に CIDP が増悪し、無作為化割り付け前に CIDP が安定した患者 5. 書面による治験参加のインフォームド・コンセントが得られた患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・他の原因による多発根ニューロパチーを有する患者 ・組み入れ前 2 年間に血栓症の既往歴がある患者 ・血清 IgA 濃度が正常下限値の 5%未満の患者 ・HIV 陽性又は B/C 型肝炎ウイルス陽性の患者
用法及び用量	<p>【用量及び投与方法】 2 つの期間（無作為化前期間、無作為化後期間）で構成され、IgPro20 の有効性及び安全性は無作為化後期間に検討。</p> <p>【無作為化前期間】 IgG 休薬期間及び IgPro10 再安定化期間で構成された。 <ul style="list-style-type: none"> ・IgG 休薬期間（最長 12 週間） 2 週間のスクリーニング期間後、IgG の継続投与が必要である被験者を組み入れるために、IgG 依存性を確認（IgG 依存性試験：IgG 投与後 IgG の効果が減弱した際、被験者が CIDP の臨床的悪化を示すか否かを判断）する期間を設けた。 ・IgPro10 再安定化期間（最長 13 週間） IgG 休薬期間中に CIDP が増悪^{*1}した被験者に対し、急性期治療（導入用量）として IgPro10 2g/kg 体重を 2～5 日間（日本：連続する 5 日間）に分割して静脈内投与した。その後、維持療法（維持用量）として、IgPro10 1g/kg 体重を 1 日又は連続する 2 日間に分割して 3 週間ごとに 3 回又は 4 回静脈内投与した。 IgPro10 再安定化期間の最後の連続する 2 回の来院で、INCAT スコアが安定している（ただし、INCAT スコアはスクリーニング時より悪化していない）被験者を無作為化後期間に移行した。 </p> <p>【無作為化後期間】 IgPro20 の有効性及び安全性を検討する皮下投与期間（最長 24 週間）。IgG への依存性が確認され CIDP の状態が安定した被験者を組み入れ、IgPro20 0.2g/kg 体重群、0.4g/kg 体重群、又はプラセボ群に無作為に割り付け、週 1 回投与を 2 回の投与セッションに分けて皮下投与を行った。これを 1 日又は連続する 2 日間に分割し 24 週間投与した。皮下投与期間に CIDP が再発^{*2}した被験者には、IgPro20 又はプラセボの投与を中止し、救済治療として IgPro10 を投与する IgPro10 救済治療期間（最長 13 週間）を設けた。IgPro10 救済治療期間には、IgPro10 2g/kg 体重を 1 回のみ静脈内投与、もしくはその後維持用量として IgPro10 1g/kg 体重を 3 週間間隔で最大 4 回静脈内投与した。</p>

V. 治療に関する項目

<p>用法及び用量 (つづき)</p>	<p>※1 CIDP の増悪：IgG 休業期間中に以下の基準に該当した場合。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験実施計画書の改訂 3 以前：調整 INCAT スコアの 1 ポイント以上の増加 ・ 治験実施計画書の改訂 3 以降：調整 INCAT スコアの 1 ポイント以上の増加、R-ODS 総スコアの 4 ポイント以上の減少、又は平均握力 (片手) の 8kPa 以上の低下 <p>※2 CIDP の再発：ベースライン (IgPro10 再安定化期間の試験終了来院時) と比較して、INCAT スコアが 1 ポイント以上増加した場合 (上肢スコアが 0 から 1 に増加した INCAT スコアの 1 ポイント増加は除く)、又は上肢スコアが 1 から 0 に減少し、下肢スコアが 1 ポイント増加したため INCAT スコアが不変の場合。</p>
<p>評価項目</p>	<p>【主要評価項目】 皮下投与期間中に CIDP の再発が認められた、又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合</p> <p>【副次評価項目】 皮下投与期間中に CIDP 再発又はその他の理由による試験中止までの時間、皮下投与期間中の INCAT スコア、R-ODS パーセントイルスコア、平均握力 (マーチン握力計を使用)、MRC 合計スコア</p> <p>【探索的評価項目】 皮下投与期間中の EQ-5D、TSQM、WPAI-GH、患者の治療の選好、電気生理学的パラメータ</p> <p>【安全性】 曝露量、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び心電図 (日本のみ)</p>
<p>試験結果</p>	<p>【主要評価項目】 <u>CIDP の再発又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合</u> CIDP の再発又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合は、プラセボ群 63.2% (36/57 例) に比べ、本剤 0.2g/kg 体重群 38.6% (22/57 例)、0.4g/kg 体重群 32.8% (19/58 例) で有意に低く (それぞれ $p=0.007$、$p<0.001$、片側 Fisher 確率検定)、本剤 0.2g/kg 体重群及び 0.4g/kg 体重群のプラセボ群に対する優越性が示された。</p>

V. 治療に関する項目

試験結果 (つづき)

CIDP 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 (ITTS)

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 0.2g/kg	本剤 0.2g/kg vs プラセボ		本剤 0.4g/kg
再発又はその他の理由 による中止 ^d	N=57	N=57	-24.6 (-40.7, -6.2) 0.007	N=58	-30.4 (-46.0, -12.2) <0.001
	36 (63.2) (50.2, 74.5)	22 (38.6) (27.1, 51.6)		19 (32.8) (22.1, 45.6)	

CI : 信頼区間

a 再発した被験者の割合 (%) の Wilson スコア CI

b 再発した被験者の割合 (%) の差の Wilson スコア CI

c 片側 Fisher 確率検定

d 主要有効性評価解析

〈日本人集団〉

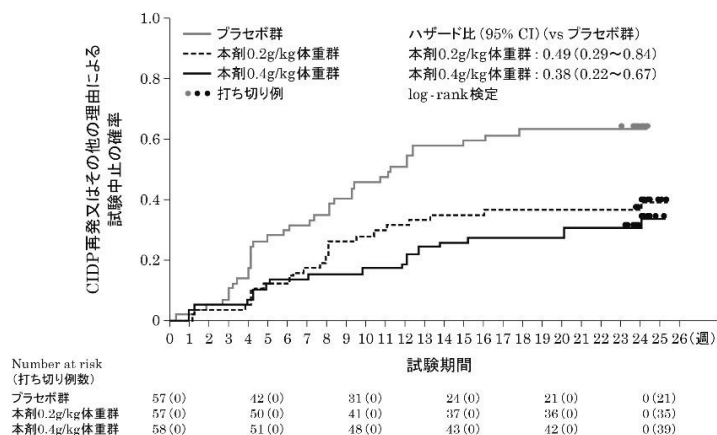
CIDP の再発又はその他の理由により試験を中止した日本人被験者は、本剤 0.2g/kg 体重群で 1/3 例、0.4g/kg 体重群で 3/4 例、プラセボ群で 3/4 例であった。

【副次評価項目】

CIDP 再発又はその他の理由による試験中止までの時間

CIDP 再発又はその他の理由による試験中止までの時間を Kaplan-Meier 法で検討したところ、皮下投与期間の 3 週以降、本剤 0.2g/kg 体重群、0.4g/kg 体重群に比べ、プラセボ群では、CIDP 再発又はその他の理由による試験中止の確率が高かった。

CIDP 再発又はその他の理由による試験中止までの時間 (ITTS)



INCAT スコア

最終観察時における INCAT スコアのベースラインからの変化量 [中央値 (四分位範囲又は 95%Moses CI)] は、本剤 0.2g/kg 体重群で 0.0 (0~1.0)、0.4g/kg 体重群で 0.0 (0~0)、プラセボ群で 1.0 (0~2.0) であった。

R-ODS パーセンタイルスコア

最終観察時における R-ODS パーセンタイルスコアのベースラインからの変化量 [中央値 (四分位範囲又は 95%Moses CI)] は、本剤 0.2g/kg 体重群で -2.0 (-7.0~2)、0.4g/kg 体重群で 0.0 (-2.0~3.5)、プラセボ群で -3.0 (-16.0~0) であった。

V. 治療に関する項目

試験結果 (つづき)	<p><u>平均握力 (利き手)</u> 最終観察時における平均握力のベースラインからの変化量 [中央値 (四分位範囲又は 95%Moses CI)] は、本剤 0.2g/kg 体重群で -0.6 (-8.9~7.0) kPa、0.4g/kg 体重群で -2.7 (-6.6~2.0) kPa、プラセボ群で -6.6 (-21.6~0.3) kPa であった。</p> <p><u>MRC 合計スコア</u> 最終観察時における MRC 合計スコアのベースラインからの変化量 [中央値 (四分位範囲又は 95%Moses CI)] は、本剤 0.2g/kg 体重群で 0.0 (-2.0~2.0)、0.4g/kg 体重群で 0.0 (-2.0~1.0)、プラセボ群で -2.0 (-6.0~0) であった。</p>																																																
	<p>【安全性】 皮下投与期間の有害事象発現率は、本剤 0.2g/kg 体重群 57.9% (33/57 例)、0.4g/kg 体重群 51.7% (30/58 例)、プラセボ群 36.8% (21/57 例) であった。副作用発現率は、本剤 0.2g/kg 体重群 29.8% (17/57 例)、0.4g/kg 体重群 34.5% (20/58 例)、プラセボ群 17.5% (10/57 例) であった。主な副作用は、注入部位腫脹、注入部位紅斑などであった。重篤な有害事象は、本剤 0.2g/kg 体重群で 3 例 (医療機器関連感染、細菌感染および骨折による偽関節が 1 例、関節痛が 1 例、アレルギー性皮膚炎が 1 例)、0.4g/kg 体重群で 2 例 (関節障害が 1 例、急性胆嚢炎、貧血および敗血症が 1 例)、プラセボ群で 1 例 (単径ヘルニア) に認められた。試験中止に至った有害事象は、本剤 0.2g/kg 体重群 1 例 (疲労)、0.4g/kg 体重群 1 例 (貧血、急性胆嚢炎および敗血症) に認められた。皮下投与期間中に死亡例は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">皮下投与期間の副作用発現状況 (SDS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (N=57)</th> <th>0.2g/kg 体重群 (N=57)</th> <th>0.4g/kg 体重群 (N=58)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用</td> <td>10 (17.5)</td> <td>17 (29.8)</td> <td>20 (34.5)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>1 (1.8)</td> <td>3 (5.3)</td> <td>2 (3.4)</td> </tr> <tr> <td>試験中止に至った有害事象</td> <td>0</td> <td>1 (1.8)</td> <td>1 (1.7)</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="4">いずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用</td> </tr> <tr> <td>注入部位腫脹</td> <td>1 (1.8)</td> <td>5 (8.8)</td> <td>6 (10.3)</td> </tr> <tr> <td>注入部位紅斑</td> <td>0</td> <td>3 (5.3)</td> <td>8 (13.8)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>2 (3.5)</td> <td>2 (3.5)</td> <td>3 (5.2)</td> </tr> <tr> <td>注入部位疼痛</td> <td>0</td> <td>3 (5.3)</td> <td>2 (3.4)</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>1 (1.8)</td> <td>3 (5.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>注入部位硬結</td> <td>0</td> <td>2 (3.5)</td> <td>2 (3.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">例数 (%)</p>		プラセボ群 (N=57)	0.2g/kg 体重群 (N=57)	0.4g/kg 体重群 (N=58)	副作用	10 (17.5)	17 (29.8)	20 (34.5)	重篤な有害事象	1 (1.8)	3 (5.3)	2 (3.4)	試験中止に至った有害事象	0	1 (1.8)	1 (1.7)	死亡	0	0	0	いずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用				注入部位腫脹	1 (1.8)	5 (8.8)	6 (10.3)	注入部位紅斑	0	3 (5.3)	8 (13.8)	頭痛	2 (3.5)	2 (3.5)	3 (5.2)	注入部位疼痛	0	3 (5.3)	2 (3.4)	疲労	1 (1.8)	3 (5.3)	0	注入部位硬結	0	2 (3.5)	2 (3.4)
		プラセボ群 (N=57)	0.2g/kg 体重群 (N=57)	0.4g/kg 体重群 (N=58)																																													
副作用	10 (17.5)	17 (29.8)	20 (34.5)																																														
重篤な有害事象	1 (1.8)	3 (5.3)	2 (3.4)																																														
試験中止に至った有害事象	0	1 (1.8)	1 (1.7)																																														
死亡	0	0	0																																														
いずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用																																																	
注入部位腫脹	1 (1.8)	5 (8.8)	6 (10.3)																																														
注入部位紅斑	0	3 (5.3)	8 (13.8)																																														
頭痛	2 (3.5)	2 (3.5)	3 (5.2)																																														
注入部位疼痛	0	3 (5.3)	2 (3.4)																																														
疲労	1 (1.8)	3 (5.3)	0																																														
注入部位硬結	0	2 (3.5)	2 (3.4)																																														
<p>注) 承認されている用法及び用量： <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。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。 <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。</p>																																																	

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

1) 〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

国内長期投与試験 (ZLB07_001CR 試験)⁴⁾

目的	PID 患者を対象とした本剤の長期の安全性、忍容性、有効性の評価			
試験デザイン	前向き、非盲検、多施設共同、単群フォローアップ試験			
対象	PID 患者 23 例			
主な選択基準	本試験開始前に ZLB06_002CR 試験に参加した PID 患者			
用法及び用量	【用量及び投与方法】 ZLB06_002CR 試験における最終投与時の用量と同一量の本剤を週 1 回皮下投与する。なお、血清総 IgG トラフ濃度が 5g/L 以上になるよう、治験責任医師の判断で用量を調節する。			
	【投与期間】 最長 24 週間			
評価項目	【有効性】 血清総 IgG トラフ濃度			
	【安全性】 有害事象、局所忍容性、臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサインの評価			
試験結果	【有効性】 血清総 IgG トラフ濃度 (PPS)			
		症例数	平均値±SD	中央値 (範囲)
	ベースライン (1 週目の投与前)	19 例	7.59±1.34	7.39 (5.77~10.61)
	投与 4 週時	19 例	7.75±1.53	7.52 (5.51~11.82)
	投与 8 週時	19 例	7.94±1.38	8.04 (6.01~11.05)
	投与 12 週時	19 例	8.14±1.42	8.18 (5.69~11.41)
	投与 16 週時	19 例	7.99±1.41	8.09 (5.83~11.58)
	投与 20 週時	19 例	8.13±1.52	8.26 (6.14~11.99)
	投与 24 週時	19 例	8.19±1.43	8.05 (6.24~11.81)
	投与終了 1 週間後	19 例	8.22±1.55	8.20 (5.90~11.87)
	【安全性】 安全性について、試験期間中（最終投与 1 週間後まで）に 1 件以上の有害事象が認められた症例の割合は、95.7% (22 例/23 例) であった。試験期間中に 1 件以上の副作用が認められた症例の割合は、43.5% (10 例/23 例) であった。試験期間中に 2 例以上に認められた有害事象及び副作用を表に示す。なお、1 例に認められた副作用は、脳炎及び脱毛症であった。 試験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（脳炎）に認められ、治験薬との因果関係は否定されず、当該症例は試験中止となった。転帰は後遺症ありとされた。			

V. 治療に関する項目

試験結果 (つづき)	2例以上に認められた有害事象及び副作用 (AT解析対象集団)			
	症例レベル (N=23)		投与レベル (N=529)	
	有害事象 n (%)	副作用 n (%)	有害事象 n (%)	副作用 n (%)
局所反応 ^a	8 (34.8)	8 (34.8)	70 (13.2)	70 (13.2)
鼻咽頭炎	6 (26.1)	0	13 (2.5)	0
湿疹	6 (26.1)	0	7 (1.3)	0
上気道感染	5 (21.7)	0	8 (1.5)	0
齲歯	4 (17.4)	0	4 (0.8)	0
節足動物咬傷	3 (13.0)	0	13 (2.5)	0
頭痛	3 (13.0)	0	8 (1.5)	0
発熱	2 (8.7)	0	4 (0.8)	0
気管支炎	2 (8.7)	0	3 (0.6)	0
感染性結膜炎	2 (8.7)	0	2 (0.4)	0
咽頭炎	2 (8.7)	0	2 (0.4)	0
副鼻腔炎	2 (8.7)	0	2 (0.4)	0
筋肉痛	2 (8.7)	0	2 (0.4)	0
四肢痛	2 (8.7)	0	2 (0.4)	0
接触性皮膚炎	2 (8.7)	0	2 (0.4)	0

N=解析対象例数、n=発現例数
a: 注射部位反応に関連する MedDRA PT の 16 用語 (注入部位不快感、注入部位紅斑、注入部位出血、注入部位硬結、注入部位炎症、注入部位疼痛、注入部位そう痒感、注入部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位血管外漏出、注射部位硬結、注射部位刺激感、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、穿刺部位反応) の合計

注) 承認されている用法及び用量:

〈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。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。

〈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。

V. 治療に関する項目

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）>

国際共同長期投与試験（PATH 試験の継続試験）¹³⁾（日本人を含む海外データ）

目的	本剤の長期安全性及び有効性を検討する
試験デザイン	非盲検、前向き、多施設共同、第Ⅲ相継続試験
対象	先行する PATH 試験において皮下投与を受けた CIDP 患者、又は皮下投与期間中に CIDP を再発し IgPro 10 救済治療により回復した CIDP 患者 82 例（日本人患者 10 例を含む）
主な選択基準	治験実施計画書（初版） <ul style="list-style-type: none"> PATH 試験の皮下投与期間に参加した患者 治験実施計画書（改訂 1 以降） <ul style="list-style-type: none"> PATH 試験を完了した患者、又は PATH 試験の皮下投与期間中の CIDP 再発に対する救済治療により回復した患者
用法及び用量	<p>● 治験実施計画書（初版）</p> <p>本試験への移行後、最初に本剤 0.4g/kg 体重を週 1 回、2 回に分けて 1 日又は連続する 2 日に分割して 24 週間投与した。25 週からは本剤 0.2g/kg 体重を週 1 回、1 回で投与に切り替えた。CIDP が再発した場合、0.2g/kg 体重の投与を受けていた被験者は、0.4g/kg 体重に増量して試験を継続、又は試験の中止のいずれかを選択することができた。</p> <p>a CIDP が再発した場合、当該被験者は用量 0.4g/kg 体重での試験継続又は試験中止のいずれかを選択することができた。</p> <p>b CIDP 再発からの回復は、調整 INCAT スコアが、治験責任医師の判断により、4 週（±2 日）以内にベースラインの INCAT スコアまで回復する（又は上回る）ことと定義した。</p> <p>● 治験実施計画書（改訂 1 以降）</p> <p>本剤 0.2g/kg 体重で投与を開始し、CIDP 再発が認められない場合は、試験期間中 0.2g/kg 体重を週 1 回、1 回投与を継続した。CIDP が再発した場合、0.4g/kg 体重に増量して試験を継続、又は試験の中止のいずれかを選択することができた。</p> <p>a CIDP が再発した場合、当該被験者は用量 0.4g/kg 体重での試験継続又は試験中止のいずれかを選択することができた。</p> <p>b CIDP 再発からの回復は、調整 INCAT スコアが、治験責任医師の判断により、4 週（±2 日）以内にベースラインの INCAT スコアまで回復する（又は上回る）ことと定義した。</p>

V. 治療に関する項目

評価項目	<p>【安全性評価項目】 有害事象、曝露量、投与データ、臨床検査項目、ウイルス安全性、身体検査及び心電図（日本のみ）</p> <p>【有効性評価項目】 INCAT スコア、R-ODS パーセントイルスコア、平均握力及び MRC 合計スコア</p>																				
試験結果	<p>【安全性】 副作用の発現率は全体で 25.6% (21/82 例) であった。投与群別の副作用発現率は、本剤 0.2g/kg 体重群で 11.0% (8/73 例)、0.4g/kg 体重群で 23.6% (17/72 例) であった。全体で 5%以上に発現した副作用は、注入部位腫脹 11.0% (9/82 例) (0.2g/kg 体重群 4.1% (3/73 例)、0.4g/kg 体重群 8.3% (6/72 例)) 及び注入部位紅斑 6.1% (5/82 例) (0.2g/kg 体重群 4.1% (3/73 例)、0.4g/kg 体重群 4.2% (3/72 例)) であった。重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。</p> <p>【有効性】 PATH 試験を完了又は CIDP 再発後に IgPro 10 で救済治療を受け回復した被験者 82 例が継続試験に移行し、62 例が初回用量 0.4g/kg 体重、20 例が初回用量 0.2g/kg 体重の投与を最長 24 週受けた。PATH 試験の患者内訳及び継続試験の投与群別の CIDP 再発例数は、下図のとおりであった。 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。</p> <div data-bbox="694 1232 1412 1534"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>PATH試験完了又はCIDP再発後に試験を中止した被験者 (N=158)</th> <th>PATH試験の継続試験へ移行 (N=82)</th> <th>再発例数 (%)^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤0.4g/kg 体重群</td> <td>N=50</td> <td>N=21</td> <td>N=1 (5%)</td> </tr> <tr> <td>本剤0.2g/kg 体重群</td> <td>N=55</td> <td>N=19</td> <td>N=3 (11%)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>N=53</td> <td>N=22</td> <td>N=4 (18%)</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>N=158</td> <td>N=82</td> <td>N=8 (9.8%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>■ 本剤0.4g/kg 体重群 ■ 本剤0.2g/kg 体重群 ● プラセボ群</p> </div> <p>a PATH 試験では、CIDP の再発が認められなかった 14 例が試験を中止した。 b CIDP 再発例数の算出では、初回用量投与中の CIDP 再発のみを集計した。</p>	投与群	PATH試験完了又はCIDP再発後に試験を中止した被験者 (N=158)	PATH試験の継続試験へ移行 (N=82)	再発例数 (%) ^b	本剤0.4g/kg 体重群	N=50	N=21	N=1 (5%)	本剤0.2g/kg 体重群	N=55	N=19	N=3 (11%)	プラセボ群	N=53	N=22	N=4 (18%)	合計	N=158	N=82	N=8 (9.8%)
投与群	PATH試験完了又はCIDP再発後に試験を中止した被験者 (N=158)	PATH試験の継続試験へ移行 (N=82)	再発例数 (%) ^b																		
本剤0.4g/kg 体重群	N=50	N=21	N=1 (5%)																		
本剤0.2g/kg 体重群	N=55	N=19	N=3 (11%)																		
プラセボ群	N=53	N=22	N=4 (18%)																		
合計	N=158	N=82	N=8 (9.8%)																		

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

【使用成績調査】（調査終了）

目的	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ことを目的とする。 (1) 未知の副作用 (2) 副作用発生状況 (3) 安全性又は有効性等に影響を与えられ得る要因 (4) 重点調査項目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、急性腎障害、血小板減少、肺水腫、溶血及び局所反応
調査方法	中央登録方式
観察期間	6ヶ月間
対象患者	販売開始日以降に本剤の投与が開始された症例のうち、当該医療機関において調査可能とされた全症例を調査対象とする。なお、組み入れ可能な製造販売後臨床試験（IgPro 20_3006 試験）からの症例も含む。

【一般使用成績調査】（調査終了）

目的	使用実態下における潰瘍性大腸炎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の確認をすること。また、注射部位反応のリスク因子についても検討すること。
安全性検討事項	潰瘍性大腸炎関連反応を含む注射部位反応
調査方法	中央登録方式
観察期間	6ヶ月間
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個人情報の取扱いおよび調査結果の使用に関する患者同意が得られた患者慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序：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¹⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 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®）^{注)}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¹⁵⁾。

②5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¹⁶⁾。

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¹⁷⁾。

注) サングロポール®は2019年3月末日に薬価削除、2020年3月末日にて経過措置期間が満了している。

2) 脱髄性疾患モデルに対する作用（ラット）¹⁸⁾

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。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

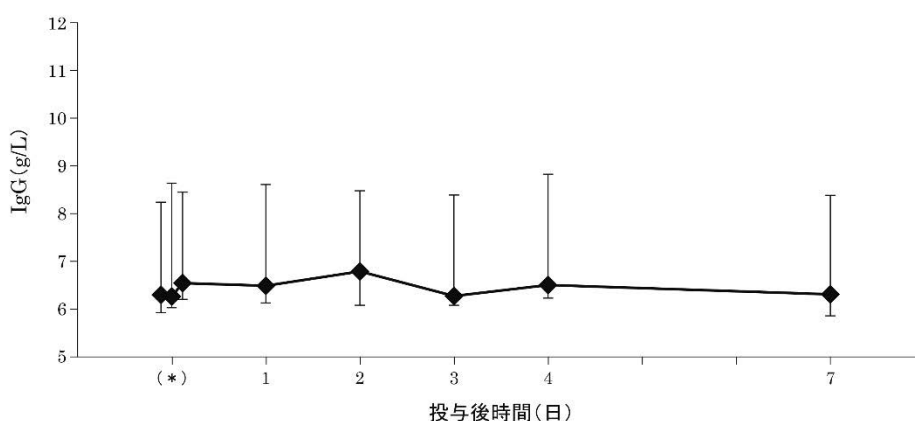
無又は低ガンマグロブリン血症において、血清総 IgG 濃度が 500mg/dL 以上のとき、急性感染症の頻度は著しく低下した^{19),20)}。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) PID 患者

PID 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、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）、25 例中 8 例で測定した血清総 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。1 週間の平均投与量は 76.16mg/kg 体重で、最高血中濃度の平均値は 7.63g/L、最高血中濃度到達時間の中央値は 2.56 日であった²⁾。

定常状態における 1 投与間隔の血清総 IgG 濃度の中央値



* : 投与前、投与終了 10 分前、投与 2 時間後

IgG (g/L) : 血清総 IgG 濃度の中央値 (及び第 1 四分位値、第 3 四分位値)

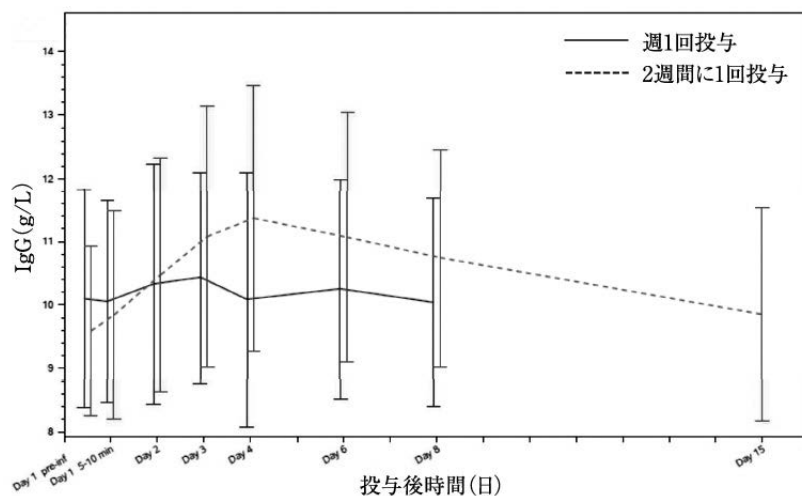
薬物動態パラメータ

パラメータ	平均値 (SD) ; [T _{max} については中央値 (範囲)]
C _{max} (g/L)	7.63 (1.658)
T _{max} (日)	2.56 (0.13~6.98)
AUC _{last} (日×g/L)	50.42 (10.361)

PID 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験⁹⁾において、本剤を週 1 回及び 2 週間に 1 回クロスオーバー投与した結果、定常状態（週 1 回投与は投与開始 6 週時に測定、2 週間に 1 回投与は投与開始 12 週時に測定）における本剤の血清 IgG 濃度パラメータ（C_{max}、トラフ値及び dAUC）は両投与間で類似していた。

VII. 薬物動態に関する項目

週 1 回及び 2 週間に 1 回投与における血清総 IgG 濃度-時間プロファイル
(平均値±SD) (PK PP Analysis Set)



週 1 回及び 2 週間に 1 回投与における血清総 IgG 濃度薬物動態パラメータ
(平均値 (SD))

(PK PP Analysis Set)

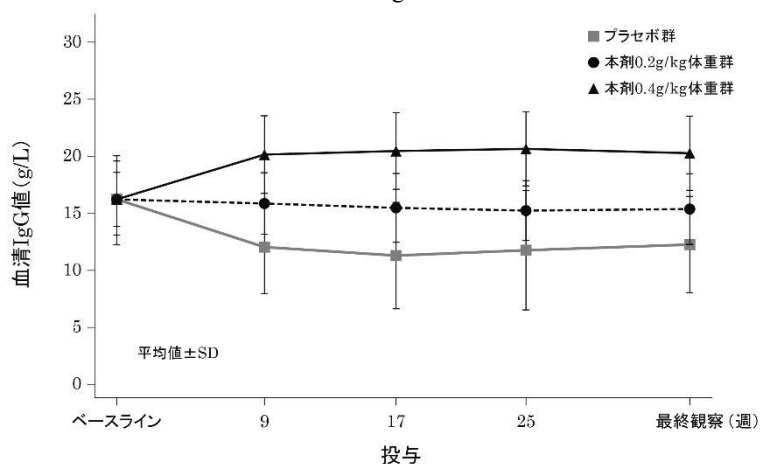
		週1回投与 (N=9)	2週間に1回投与 (N=9)
平均投与量 (mg/kg体重)		109 (17.2)	207 (38.4)
AUC _{0-tau} (h*g/L)		1707 (294)	3561 (594)
dAUC ((h*g/L) /mg)		0.24 (0.04)	0.26 (0.04)
C _{max} (g/L)		10.63 (1.70)	11.63 (2.03)
t _{max} (day)	Median	2.00	3.02
	Min, Max	1.0, 5.1	2.0, 7.1
C _{trough} (g/L)		10.04 (1.63)	9.86 (1.68)
C _{min} (g/L)		9.57 (1.91)	9.53 (1.39)
CL _{ss} (mL/h)		4.22 (0.68)	3.98 (0.52)

2) CIDP 患者：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) ²¹⁾

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血清総 IgG トラフ濃度 (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血清総 IgG トラフ濃度は安定的に推移した。

VII. 薬物動態に関する項目

本剤又はプラセボ皮下投与時の血清総 IgG (トラフ) 濃度 (ITTS)



症例数	ベースライン	9	17	25	最終観察 (週)
プラセボ群	56	36	23	20	49
本剤0.2g/kg体重群	55	44	35	36	53
本剤0.4g/kg体重群	58	49	41	38	55

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

PID 患者
ノンコンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

<p>3. 母集団（ポピュレーション）解析 (1) 解析方法</p>	<p>母集団薬物動態解析法（非線形混合効果モデリングソフトウェア version 7.3、ICON Development Solutions 社、米国メリーランド州 Ellicott City）を用いた。</p>
<p>(2) パラメータ変動要因</p>	<p>PID 被験者を対象とした本剤又は IgPro10 の 9 試験*全試験の被験者 202 例のうち白人（74%）、ヒスパニック（6%）、日本人（17%）及び黒人（3%）において、人種は IgG の薬物動態に影響を及ぼさないことが確認された。 ※ ZLB03_002CR、ZLB05_006CR、ZLB04_009CR、ZLB06_001CR、IgPro20_4005、ZLB06_002CR、ZLB07_001CR、IgPro10_3004、IgPro20_3006</p>
<p>4. 吸収</p>	<p>該当資料なし PID 患者〈参考：外国人データ〉 血清バイオアベイラビリティは約 65% [(1/1.53) × 100% ; 範囲：53～79%] であった²²⁾。</p>
<p>5. 分布</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>(1) 血液－脳関門通過性</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>(2) 血液－胎盤関門通過性</p>	<p>該当資料なし 〈参考〉 一般的に免疫グロブリン G は胎盤通過性を有することが知られている。</p>
<p>(3) 乳汁への移行性</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>(4) 髄液への移行性</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>(5) その他の組織への移行性</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>(6) 血漿蛋白結合率</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>6. 代謝</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>(1) 代謝部位及び代謝経路</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合</p>	<p>該当資料なし</p>

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
7. 排泄	該当資料なし
8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
9. 透析等による除去率	該当資料なし (参考) 本剤の主成分である免疫グロブリン G は分子量 15 万～16 万の高分子蛋白であり、血液透析により除去されることはないと考えられる。
10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
11. その他	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆冒頭部の注意事項

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。

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
- 2.2 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。]

(解説)

- 2.1 IVIG の電子添文を参考に記載した。一度ショックを起こした患者に再投与した場合、再度ショック等の過敏症状が起こるおそれがあることから記載した。
- 2.2 本剤には添加剤として L-プロリン 28.8mg/mL (2.88%) が含有されている。プロリンはミトコンドリア膜に存在するプロリン酸化酵素によって酸化され、その結果 P5C が生成され代謝される。高プロリン血症は先天的異常であり、1 型はプロリン分解の最初の段階が障害され、2 型では P5C の代謝経路が障害されているため、血中プロリン濃度が高値になり難治性のけいれんや精神発達の遅れなどの症状があらわれるおそれがある。
我が国では、高プロリン血症はこれまでに数名が報告されているに過ぎない極めてまれな疾患だが上記のおそれがあるため記載した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。

8.2 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。[9.1.4、9.1.5、9.5 参照]

8.3 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。

8.4 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。[7.2 参照]

8.4.1 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。

8.4.2 医療機器を再使用しないように患者に注意を促すこと。

8.4.3 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。

〈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〉

8.5 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。

8.6 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。

8.7 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

- 8.1 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 68 条の 21 に基づき、特定生物由来製品を使用する際には、製品の有効性及び安全性、その他適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に説明を行い、理解を得るよう努めることが求められていることから、特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成 15 年 5 月 15 日付医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知）に従い記載した。
- 8.2 本剤は特定生物由来製品に指定されていることから、特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成 15 年 5 月 15 日付け 医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知）に従い、他の血漿分画製剤と同様、本項目を記載した。
ウイルス不活化・除去処理として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等を施しているが、ヒトパルボウイルス B19 等の感染の可能性を完全に否定することはできないので、本剤使用後は経過を十分に観察する必要がある。
- 8.3 本剤はヒト血液由来成分であるため、vCJD 等の伝播のリスクを完全に否定できないことから、他の血漿分画製剤と同様、本項目を記載した。
- 8.4 本剤は、本剤による治療開始後、医師により自己投与の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。自己投与の適用に関する妥当性の判断や患者教育に関する事項は十分に留意すべき事項であることから本項目を記載した。
- 8.5 本剤による CIDP の治療において、その治療は対症療法であることを注意喚起するために記載した。
- 8.6 「運動機能低下の進行抑制」の治療中における注意点と、再発・症状の進行を認めた患者に対しては投与を継続するのではなく、他の治療法を考慮する旨を記載した。
- 8.7 「運動機能低下の進行抑制」の治療により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旨を記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意
(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 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。

9.1.3 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。
[9.8、11.1.3 参照]

9.1.4 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。[8.2 参照]

9.1.5 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。[8.2 参照]

(解説)

9.1.1 一度過敏症を起こした患者に再投与した場合、再度過敏症状が起こるおそれが考えられることから記載した。

9.1.2 IgA 欠損症の患者では先天的に IgA が作られないことから、ヒト由来の IgA が体内に取り込まれるとこれを異物（抗原）として認識し、抗 IgA 抗体が産生される可能性がある。本剤は微量の IgA を含んでいるため、投与することによって抗原抗体反応に基づく過敏反応をきたすおそれがあるため記載した。

9.1.3 人免疫グロブリン製剤の使用において血栓塞栓症の発現が報告されていることから記載した。

・血栓塞栓症の発現に留意すべき患者として次の患者が考えられる。
高齢、エストロゲンの使用、血管疾患又は血栓症歴、心血管危険因子（アテローム性動脈硬化症や心拍出量低下の既往歴）、凝固性亢進状態、長期臥床、循環血液量減少、血液の過粘稠等を有する患者

9.1.4、9.1.5 他の血漿分画製剤と同様に、ヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を完全に否定することはできない。

ヒトパルボウイルス B19 に感染した場合、ヒトパルボウイルス B19 は赤芽球及びその前駆細胞に進入・増殖してこれを破壊するため、赤血球の産生が停止する。

赤血球の血管内寿命が 120 日と長いため、通常は問題とはならないが、免疫不全症患者・免疫抑制状態の患者では、ヒトパルボウイルス B19 の感染が持続するため、高度な貧血となり致命的となるおそれがある。

また、溶血性・失血性貧血の患者が、ヒトパルボウイルス B19 に感染した場合、赤血球の寿命が短縮していたり、失血により体内の赤血球が減少しているところに赤芽球とその前駆細胞に対する障害が加わるため、赤血球が造られず貧血の急速な進行がみられ、持続性の貧血を起こすことがある。

したがって、これらの患者には慎重に使用する必要があることから記載した。

なお、本項目は旧厚生省薬務局安全課事務連絡（平成 8 年 11 月 11 日付）に基づき全ての血漿分画製剤に記載されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者	設定されていない
(3) 肝機能障害患者	設定されていない
(4) 生殖能を有する者	設定されていない
(5) 妊婦	<div data-bbox="504 495 1431 763" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。[8.2 参照]</p> </div> <p>(解説)</p> <p>本剤は血漿分画製剤であることから、他の血漿分画製剤と同様にヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を完全に否定することはできない。</p> <p>一般に、人がパルボウイルス B19 に感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されている。しかしながら、妊婦に感染した場合、胎児へも感染する危険性があり、赤芽球系細胞の活動が盛んな胎児が感染すると、胎児は貧血に陥り、心筋細胞への感染も伴って心不全状態から胎児水腫を起こし、その結果流産や胎児死亡の原因となることがある。そのため、旧厚生省薬務局安全課事務連絡（平成 8 年 11 月 11 日付）に基づき全ての血漿分画製剤の「使用上の注意」に記載されている。（特定の背景を有する患者に関する注意 [9.1.4]、[9.1.5] の解説を参照）</p>
(6) 授乳婦	設定されていない
(7) 小児等	<div data-bbox="504 1323 1431 1554" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>〈無又は低ガンマグロブリン血症〉</p> <p>9.7.1 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。</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〉</p> <p>9.7.2 18 歳未満の患者は臨床試験では除外されている。</p> </div> <p>(解説)</p> <p>9.7.1 無又は低ガンマグロブリン血症に関する本邦の臨床試験において、本剤の低出生体重児、新生児に対する臨床データはなく、安全性が確立されていないため記載した。</p> <p>9.7.2 CIDP に関する臨床試験では 18 歳以上の患者を対象としたことから、18 歳未満の患者における臨床データはなく、有効性及び安全性は確立していないため記載した。</p>

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(8) 高齢者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。また、一般に脳・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。[9.1.3、11.1.3 参照]

(解説)

高齢者に対する一般的注意として記載した。

人免疫グロブリン製剤の使用において血栓塞栓症の発現が報告されている。高齢者、血管障害を有する高齢者等は発現リスクが高いと考えられるため記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用

10.2 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、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。

(解説)

既存の免疫グロブリン製剤において、相互作用（併用に注意すること）とされている事項であり、本剤も各種病原微生物に対する抗体が含有されているため、生ワクチンの効果が干渉されることが考えられる。

また、CIDP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の接種時期について、注意事項を記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 重大な副作用と 初期症状

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー反応（頻度不明）

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。

11.1.2 無菌性髄膜炎症候群（頻度不明）

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。

11.1.3 血栓塞栓症（頻度不明）

脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等があらわれることがあるので、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。[9.1.3、9.8 参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、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。

11.1.5 急性腎障害（頻度不明）

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、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。

11.1.6 血小板減少（頻度不明）

11.1.7 肺水腫（頻度不明）

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。

(解説)

11.1.1、11.1.2、11.1.3 本剤の国内臨床試験において報告はないが、海外でこれらの副作用の報告を受けており、重篤な事象と考えられるため、注意喚起することを目的として、本項目に設定した。

また、IVIG において認められている副作用であるため、IVIG の電子添文を参考に記載した。

11.1.4、11.1.5、11.1.6、11.1.7 本剤が原因と考えられるこれらの副作用の報告は少なく、本剤との関連も特定されていないが、IVIG で認められているため、IVIG の電子添文を参考に記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11. 副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
血液及びリンパ系障害			溶血
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	じん麻疹
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	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、腫瘤	潰瘍
臨床検査		血中クレアチニン増加	

注) 頻度不明は市販後の報告及び電子添文 17 項の試験以外の臨床試験に基づく

(解説)

国内第Ⅲ相試験、国際共同第Ⅲ相試験（継続投与試験を含む）、海外第Ⅲ相試験（IgPro20_4005 試験）で認められた副作用を合算して算出した発現頻度を示した。市販後及び電子添文 17 項の試験以外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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆ 〈副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧〉

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

承認時までの副作用発現頻度（国内臨床試験）

副作用名	症例数 (%) (被験者数=25)	件数 (発現率) (総投与回数=584)
合計	21 (84.0)	175 (0.300)
局所反応*	20 (80.0)	160 (0.274)
腹部硬直	1 (4.0)	1 (0.002)
倦怠感	1 (4.0)	1 (0.002)
発熱	1 (4.0)	1 (0.002)
圧痛	1 (4.0)	1 (0.002)
血中免疫グロブリン G 減少	1 (4.0)	1 (0.002)
発疹	1 (4.0)	7 (0.012)
皮膚不快感	1 (4.0)	2 (0.003)
潮紅	1 (4.0)	1 (0.002)

*：医薬品規制用語集（MedDRA）基本語（PT）記載の16の用語に基づく

承認時までの臨床検査値異常一覧（国内臨床試験）

臨床検査値異常	症例数 (%) (被験者数=25)
ヘマトクリット低値	4 (16.0)
平均赤血球容積低値	4 (16.0)
単球高値	4 (16.0)
網状赤血球高値	3 (12.0)
AST 高値	2 (8.0)
好酸球高値	2 (8.0)
赤血球低値	2 (8.0)
白血球高値	2 (8.0)
ALT 高値	1 (4.0)
アルブミン低値	1 (4.0)
アルブミン高値	1 (4.0)
LDH 低値	1 (4.0)
ヘモグロビン低値	1 (4.0)
リンパ球低値	1 (4.0)
平均赤血球ヘモグロビン低値	1 (4.0)
好中球低値	1 (4.0)
総蛋白低値	1 (4.0)
赤血球高値	1 (4.0)
Al-P 低値	1 (4.0)
Al-P 高値	1 (4.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈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）〉

承認時までの副作用発現頻度 [国際共同第Ⅲ相試験（継続投与試験を含む）]

副作用名 ^{注)}	症例数 (%) (被験者数=197)	件数 (発現率) (総投与回数=9,778)
合計	58 (29.4)	133 (0.0136)
注射部位反応		
注入部位腫脹	20 (10.2)	27 (0.00276)
注入部位紅斑	16 (8.1)	41 (0.00419)
注入部位疼痛	8 (4.1)	27 (0.00276)
注入部位硬結	5 (2.5)	18 (0.00184)
注入部位結節	3 (1.5)	3 (0.00031)
注入部位熱感	3 (1.5)	3 (0.00031)
注入部位内出血	2 (1.5)	2 (0.00020)
注入部位そう痒感	1 (0.5)	2 (0.00020)
注入部位浮腫	1 (0.5)	6 (0.00061)
注入部位血管外漏出	1 (0.5)	1 (0.00010)
注入部位出血	1 (0.5)	1 (0.00010)
頭痛	8 (4.1)	8 (0.00082)
腹部膨満	3 (1.5)	3 (0.00031)
疲労	3 (1.5)	3 (0.00031)
湿疹	3 (1.5)	3 (0.00031)
そう痒症	3 (1.5)	3 (0.00031)
紅斑	3 (1.5)	4 (0.00041)
高血圧	3 (1.5)	3 (0.00031)
皮膚乾燥	2 (1.0)	3 (0.00031)

注) 医薬品規制用語集 (MedDRA) Ver.20.1 の基本語 (PT) で集計

副作用名は発現した注射部位反応すべてと、被験者数中の発現頻度が 1.0%以上の事象を抜粋して掲載

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

(解説)

本剤は免疫グロブリン製剤であることから各種感染性の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体等が含まれているため、投与後、一過性に抗体陽性になる可能性がある。そのため、昭和 63 年 6 月 16 日付薬安第 64 号に基づき、記載した。

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。

10. 過量投与

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 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。
- 14.1.2 他の製剤との混注は避けること。
- 14.1.3 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。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。
- 14.2.2 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。
- 14.2.3 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。
- 14.2.4 投与速度

- (1) 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。
- (2) 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。

14.3 薬剤交付時の注意

- 14.3.1 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。
- 14.3.2 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。

(解説)

- 14.1.1 保管管理における注意事項を、本剤の安定性試験結果に基づき記載した。
- 14.1.2 単剤での使用が原則であり、また、蛋白製剤は配合変化を起こしやすいため、記載した。
- 14.1.3 開封後の細菌汚染のリスクを減らすため、記載した。
- 14.2.1 注射剤の一般的な注意事項を記載した。
- 14.2.2 本剤投与時に、注射部位の局所反応が認められているので、皮下注射における注意事項を記載した。
 - ・注射部位は腹部、大腿部、上腕部又は腰部側面が適している。
 - ・短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。（前回の注射部位には、注射部位反応が既に発現している場合や、後で発現してくる可能性がある。また、同一部位に反復注射すると硬結等を生じる可能性もある。）
 - ・安全性を考慮して、注射部位は少なくとも5cm離すこと。
 - ・皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。
- 14.2.3 本剤の投与に際しては、通常シリンジポンプを使用し、患者の状態に応じて投与速度を調節すること。
- 14.2.4
 - (1) 本剤の臨床試験に基づき注射部位あたりの投与量及び投与速度に関する注意事項を記載した。
 - (2) 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記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	14.3.1、14.3.2 在宅治療時の家庭での保管管理における注意事項を、本剤の安定性試験結果に基づき記載した。
12. その他の注意	
(1) 臨床使用に基づく情報	設定されていない
(2) 非臨床試験に基づく情報	設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

血圧に及ぼす影響²³⁾

平均動脈圧、収縮期及び拡張期動脈圧の最小値並びに最小値に到達するまでの時間に対する本剤の影響を検討するため、Bleeker ら (1987) の方法²⁴⁾ に準じたラットの試験を実施した。本試験では、生後 6～8 週齢で体重 216～303g の CD 系雌ラット 24 例を、1 群 4 又は 5 例の 5 群に分け、IgG 投与量換算 250mg/kg の本剤 (2 ロット) をボーラス静脈内投与した。対照群 (4 例) には、生理食塩液を同様に投与した。本剤の試験成績を、市販製剤である Sandoglobulin[®] NF Liquid の成績と比較した。

Sandoglobulin[®] NF Liquid では、平均動脈圧に予測された中等度の低下が認められた (生理食塩液投与対照群の約 70%)。本剤では、2 ロットともに、ボーラス静脈内投与による中等度の血圧低下がみられたが、Sandoglobulin[®] NF Liquid による血圧低下と同程度であった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

本剤の急性毒性は、ラット反復投与毒性試験²⁵⁾ の中で、初回投与後に評価された。初回投与後に本剤に起因した死亡は認められず、概略の致死量は 1,000mg/kg 超であった。

(2) 反復投与毒性試験

1) 用量設定試験²⁵⁾

ラットの用量設定試験では、200 及び 800mg/kg の本剤を、ラットに 28 日間隔日皮下投与した。本剤を反復皮下投与しても、全動物の忍容性は良好であり、毒性又は特記すべき一般状態の変化は観察されなかった。day14 から試験終了の day28 までヒト IgG に対する抗体産生が認められた。

2) 26 週間反復皮下投与毒性試験²⁵⁾

本剤の蓄積毒性を検討するため、投与量 200 及び 1,000mg/kg を SD 系ラットに 1 日 1 回、隔日で 26 週間 (15 回投与後の途中剖検時の観察・検査を含む) 皮下投与し、さらに 4 週間の休薬期間を設け回復性も検討した。対照群の動物には生理食塩液を投与した。各群雌雄各 25 例を用いて評価を行った。

その結果、本剤をラットに最長 26 週間隔日投与しても、本試験条件下では体重、摂餌量及び一般状態に変化がみられず、忍容性は良好であった。本試験で観察された変化として、投与部位皮下組織での亜急性及び慢性炎症性変化、好中球数の一過性増加、赤血球パラメータの減少、血清ビリルビン濃度の上昇、脾臓での髄外造血、及び骨髄での顆粒球形成の軽微促進が認められた。これらの所見は概して低投与量群よりも高投与量群で顕著であった。

本試験で認められたすべての変化は、ラットに免疫原性を有するヒトタンパク質を投与したことによる影響、又は本剤に含まれる外来物反応性抗体がラットの赤血球に結合した結果と推察された。本試験では無作用量はこれらの影響のために推定できず、無毒性量は最高用量である 1,000mg/kg と考えられた。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(参考：IVIG データ)

ラットを用いて、サングロポール[®](注) の妊娠前、妊娠初期、器官形成期、周産期、及び授乳期投与試験を実施した(投与量 62.5、125 及び 250mg/kg)。また、ウサギを用いて同製剤の器官形成期投与試験を実施した(投与量 62.5、125 及び 250mg/kg)。その結果、これらの生殖発生毒性試験では、妊娠率、分娩、胎児及び新生児に対して影響はみられなかった²⁵⁾。

注) サングロポール[®]は 1985 年から日本で市販されており、その製剤の生殖発生毒性試験 3 試験は日本での承認申請時に提出した。

サングロポール[®]は 2019 年 3 月末日に薬価削除、2020 年 3 月末日にて経過措置期間が満了している。

(6) 局所刺激性試験

①皮下投与局所刺激試験²⁵⁾

本剤は海外で市販されている SCIG よりも高タンパク質濃度(20%)を有する。また、本剤の pH は市販製剤の pH6~7 と比較してわずかに酸性(pH4.8)で製剤化している。これらの製剤特性が、本剤を皮下持続投与した場合に局所刺激性を示すか否かを評価するため、比較対照製剤である Beriglobin[®] P (IgG 濃度 16%) と共にウサギを用いて局所刺激性試験を実施した。当時、CSL ベーリング社で開発中であった他の IgG 製剤(IgG 濃度 10%製剤等)についても同様の試験を行った。これらの製剤は本剤と同様の方法で製剤化されているが、タンパク質濃度が異なっている。

1 群雌雄各 3 例のウサギの片側皮下に 0.5mL の本剤をボラス投与、反対側皮下に 2.5mL/kg を持続投与した。投与量 2.5mL/kg は投与部位当たりのヒトに対する量の 1.25 倍から数倍に相当する。他の被験薬も同様に投与した。対照として、生理食塩液を同一動物に投与した。別途、タンパク質を含有しない添加物溶液(L-プロリン 250mmol/L、pH4.8)の投与群を設定した。一般状態の観察は投与日に 2 回、被験物質投与後 96 時間まで 1 日 2 回行った。これらの観察で疼痛、紅斑及び浮腫の程度にグレード 0~4 を付けて評価した。

その結果、紅斑形成は IgG 濃度 10%製剤及び L-プロリン溶液では弱く、生理食塩液と同程度であった。本剤及び Beriglobin[®] P では、投与部位に境界明瞭な程度から中等度までの紅斑が観察された。ボラス皮下投与と皮下持続投与の間には、所見の顕著な差は認められなかった。浮腫形成の頻度及び程度は被験物質のタンパク質濃度に関連し、タンパク質の用量依存的な影響が示唆された。疼痛反応については被験物質と生理食塩液との間で差はみられず、投与部位の病理組織学的検査でも異常は観察されなかった。

②静脈内、静脈周囲及び動脈内投与局所刺激試験²⁵⁾

本剤を静脈内、静脈周囲及び動脈内投与した場合の局所刺激性について検討した。試験では、1 群雄 2 例及び雌 1 例のウサギを 3 群設けた。ウサギの右耳介には本剤を静脈内、動脈内及び静脈周囲に単回投与した。左耳介には対照として生理食塩液を同様の投与経路で投与した。本剤(投与量: 1 回当たり 0.5mL)をウサギ 3 例の右耳介静脈内及び動脈内投与し投与部位の局所反応を観察した結果、対照部位の左耳介と比較して局所反応の量的及び質的に有意な増加は認められなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

本剤をウサギ 3 例に静脈周囲投与した場合、投与後 3 時間目で境界明瞭な紅斑が観察されたが、day3 まで (2 例)、又は day4 (1 例) には消失した。投与後 6 時間目で中等度から重度の浮腫が観察されたが、1~1.5 日後に消失した。静脈内、静脈周囲及び動脈内投与後に被験物質投与に関連した肉眼的及び病理組織学的所見は認められなかった。

以上より、本剤の静脈内及び動脈内単回投与では、局所忍容性は良好であり、本剤が通常皮下投与で臨床適用されることを考慮すると、静脈周囲投与で得られた刺激性は、許容されたと考えられた。

③皮内投与、筋肉内投与及び皮下投与した際の局所刺激性試験²⁶⁾

本剤をミニブタに皮内投与、筋肉内投与及び皮下投与した際の局所刺激性について、海外で市販されている皮下注射用免疫グロブリン製剤の Beriglobin[®]との比較により評価した。

ミニブタ 8 例を、本剤群及び Beriglobin[®]群に割り付けた。試験に用いた投与経路のうち、皮下投与は本剤の臨床投与経路のために設定し、皮内投与と筋肉内投与は誤投与の場合を想定して設定した。本剤及び対照物質 Beriglobin[®]の投与量を調整し、免疫グロブリンとして同一量で投与した (本剤濃度 : 200mg/mL、Beriglobin[®]濃度 : 160mg/mL)。投与は 1 回とし、投与後 3 日間観察し、4 日目に部検を行った。

一般状態の観察では、本剤投与による局所反応は、Beriglobin[®]投与による局所反応によく類似しており、生理食塩液の投与部位と比較して、皮下投与による投与部位の軽度から中等度の一過性の肥厚が認められた。本剤及び Beriglobin[®]の皮内及び筋肉内投与では、投与に関連する局所反応は誘起されなかった。

病理組織学的検査では、皮内投与部位での Beriglobin[®]投与に関連した所見は単核球の浸潤及び線維過形成又は線維化に限定された。筋肉内投与部位では、本剤投与によるこれらの所見の出現頻度は、観察した全切片でみると Beriglobin[®]投与よりもわずかに高かった (本剤投与群で 4 例中 4 例、Beriglobin[®]投与群で 4 例中 2 例に所見あり)。皮下投与部位では、雄 2 例及び雌 1 例にみられた本剤投与に関連する軽度の皮下浮腫又はコラーゲン分解を除き、本剤及び対照物質投与による病変は観察されなかった。この所見は程度が弱く、溶媒の皮下投与部位でよく認められる所見であることから、毒性とは考えられなかった。

以上より、総合的に評価すると、本剤及び Beriglobin[®]投与に関連する変化は類似しており、両剤の局所忍容性は良好であった。

(7) その他の特殊毒性

添加剤に関する試験

L-プロリンは、第十八改正 日本薬局方に収載されており、輸液成分として使用されている。L-プロリンは、高齢患者を含め、ヒトに対しては 1 日あたり最大用量 8g までの医薬品としての使用前例 (静脈内投与) はあるものの (アミノレバン[®]点滴静注、大塚製薬工場)、添加剤としては国内臨床試験の 1 日最大用量である 1.74g (本剤を 1 日最大用量 200mg/kg で投与する場合) の使用前例はない。海外臨床試験では、IgG として最大 400mg/kg を週 1 回投与しており、この用量では L-プロリンは 58mg/kg 含有されていた。このため、皮下投与試験を含む L-プロリンの毒性試験を実施した。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

①単回投与毒性試験²⁵⁾

L-プロリン 2.0g/kg を SD 系雌ラット 6 例に単回皮下投与した結果、投与後の一般状態の変化は観察されず死亡例もみられなかった。この投与量での忍容性は良好であった。概略の致死量は 2.0g/kg より大きいと推定された。2.0g/kg を皮下投与後 15 分で最高血漿中濃度 12mmol/L (平均：投与前の 70 倍) に到達した。その後、血漿から急速に消失し、投与後 8 時間で全動物とも投与前値に戻った。

L-プロリン 1.9g/kg を幼若ラットに単回皮下投与した場合、投与後 15 分で血漿中レベルが 15mmol/L に至り、投与後 4 時間でこの濃度の約 16% に減少した。

以上より、L-プロリンの最高血漿中濃度は、雌の成熟ラットと雄の幼若ラットの間で相違がみられなかった。しかし、血漿からの消失速度は幼若動物の方がわずかに遅かった。

②反復投与毒性試験²⁵⁾

L-プロリン 290mg/kg を雌雄各 10 例の SD 系ラットに 1 日 1 回、28 日間皮下投与した。

その結果、体重、摂餌量及び一般状態の観察では注目すべき変化が認められなかった。剖検時、少数例の投与部位に黒色斑が認められ、病理組織学的には軽微から軽度な皮下出血、リンパ系細胞浸潤、及び軽微な皮下組織の壊死が観察されたが、これらの変化は L-プロリン溶液の高浸透圧による影響と考えられる。

注射部位の異常所見の発現頻度が低かったこと、及びその程度が弱かったことから、本試験での無毒性量は 290mg/kg と推定された。

ラット及びイヌの 28 日間静脈内反復投与毒性試験では、最高投与量としてそれぞれ 1,449mg/kg 及び 4,350mg/kg を投与したが、被験物質による影響は認められなかった。

このことから、無毒性量はラットで 1,449mg/kg、イヌで 4,350mg/kg と推定された。ラットの 28 日間静脈内反復投与毒性試験では、高用量での投与終了時の L-プロリンの最高血清中濃度は、雄で 3.1~4.1mmol/L、雌で 2.2~2.8mmol/L であった。一方、イヌの 28 日間静脈内反復投与毒性試験では、高用量での投与終了時の最高血清中濃度は、雄で 12.3~14.5mmol/L、雌で 11.1~12.8mmol/L であった。

③幼若ラットの試験²⁵⁾

本剤は小児にも臨床適用されること、また公表論文で報告された数試験で新生児ラットの高プロリン血症モデルで神経毒性及び神経化学的变化を示唆する徴候が認められたことが報告されていることから、幼若ラットを用いて、急性神経毒性の徴候 (Irwin 試験) 及び Morris 水迷路課題試験で L-プロリンの高用量 (最大 4.0g/kg) 投与による影響を検討した。

L-プロリンを新生児ラットに生後 9 日から 13 日まで 1 日 1 回、又は生後 9、16 及び 23 日目に間歇的に皮下投与しても急性神経毒性の徴候は観察されなかった。また、L-プロリンを投与したこれらの新生児ラットで生後 54 日から 71 日の間に、Morris 水迷路課題試験で学習検査を実施した結果、投与群の全動物で参照記憶 (Reference memory) の獲得に成功し、参照記憶及び作業記憶 (Working memory) の検査で良好な成績を示した。いずれの異なる投与でも参照記憶の獲得、参照記憶又は作業記憶に対する負の影響は認められなかった。

したがって、生後 3 日又は 5 日の新生児ラットに L-プロリン 1.5~2.0g/kg を 1 日 2 回投与しても神経発達への影響は認められなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

④ 遺伝毒性試験²⁵⁾

添加物 8 (L-プロリン 120mmol/L、ニコチンアミド、L-イソロイシン) を最大 500 μ L/plate の用量で (L-プロリンの最高用量 6,970 μ g/plate)、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA102 を用い、ラット肝 S9 代謝活性化系存在下及び非存在下で復帰突然変異試験を実施した。その結果、L-プロリンのいずれの濃度でも復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

In vitro 染色体異常試験では、L-プロリンの最高濃度 15mmol/L で、S9 存在下で細胞数は 31%減少し、S9 非存在下で細胞数は 17%減少し細胞毒性が認められたが、添加物 8 (L-プロリンの最高濃度：15mmol/L) はいずれの濃度でも、CHO 細胞にラット肝 S9 存在下及び非存在下で被験物質投与に関連した染色体異常を誘発しなかった。

マウス小核試験では、添加物 8 (L-プロリンの投与量 69、138 及び 276mg/kg) を 1 群 CD-1 系雄マウス 8 例に 1 日 1 回、5 日間連続静脈内投与した。最終投与後 24 時間目に動物の骨髄を採取して多染性赤芽球を観察した。

その結果、L-プロリンは、最高投与量である 276mg/kg を投与したマウスの骨髄多染性赤芽球に小核を誘発することがなく、L-プロリンは小核試験陰性と考えられた。

⑤ 生殖発生毒性試験²⁵⁾

L-プロリンの胚・胎児発生に関する静脈内投与試験では、妊娠 6～17 日のラット 25 例に L-プロリンを最高 1,449mg/kg まで、1 日 1 回、静脈内持続投与し、妊娠末期に母動物の帝王切開を行った。

その結果、妊娠動物及び胚・胎児発生に影響はみられなかった。したがって、妊娠動物の一般状態及び胚・胎児発生への影響に関する無作用量はいずれも 1,449mg/kg と推定された。L-プロリンを投与した妊娠動物の妊娠 6 日及び 17 日に測定された最高血清中濃度の平均は、それぞれ 3.53mmol/L 及び 2.57mmol/L であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	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 特定生物由来製品、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：人免疫グロブリン G 生物由来成分
2. 有効期間	製造日から 30 箇月
3. 包装状態での貯法	凍結を避けて 2～25℃で保存
4. 取扱い上の注意	<div data-bbox="494 705 1428 952" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>20. 取扱い上の注意</p><p>20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。</p><p>20.2 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。</p></div> <p>・使用済みの製剤（残液、バイアル等）については、血液等が付着している可能性があるので感染性廃棄物として取扱うこと。ただし、未使用の製剤は、非感染性廃棄物として取扱うこと。</p>
5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり その他の患者向け資材： 投与法マニュアル、シリンジポンプ説明書、免疫グロブリン療法を受ける CIDP 患者さんへ、患者日誌 以上「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照 ハイゼントラ®製品情報：特徴（特性）- CSL 医療関係者サイト https://csl-info.com/pid_hcp/hizentra/ CSL ベーリングの CIDP 治療薬- CSL 医療関係者サイト https://csl-info.com 参照
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬 pH4 処理酸性人免疫グロブリン 同効薬 pH4 処理酸性人免疫グロブリン ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 乾燥スルホ化人免疫グロブリン 乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン 乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン

X. 管理的事項に関する項目

7. 国際誕生年月日

2010年3月4日（米国における承認取得）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ハイゼントラ®20% 皮下注 1g/5mL	2013年9月27日	22500AMX01830000	2013年 11月19日	2014年 1月30日
ハイゼントラ®20% 皮下注 2g/10mL		22500AMX01831000		
ハイゼントラ®20% 皮下注 4g/20mL		22500AMX01832000		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加年月日 2019年3月26日

【効能又は効果追加】

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）

【用法及び用量変更追加】

〈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。

追加年月日 2023年6月26日

【用法及び用量変更追加】

〈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。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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

無又は低ガンマグロブリン血症：

8年（2013年9月27日~2021年9月26日）

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）：

4年（2019年3月26日~2023年3月25日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
ハイゼントラ®20% 皮下注 1g/5mL	6343439A1024	6343439A1024	1228809010101	622288001
ハイゼントラ®20% 皮下注 2g/10mL	6343439A2020	6343439A2020	1228816010101	622288101
ハイゼントラ®20% 皮下注 4g/20mL	6343439A3027	6343439A3027	1228823010101	622288201

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 河合忠：血漿蛋白—その基礎と臨床—, 医学書院, 東京, 174-179, 1969
- 2) 社内資料：臨床薬理試験（2013年9月27日承認、CTD2.7.2.2）（承認時評価資料）
- 3) Kanegane, H., et al. : J Clin Immunol. 2014 ; 34 (2) : 204-211 (PMID: 24504846)
- 4) 社内資料：国内長期投与試験（2013年9月27日承認、CTD2.7.4及び2.7.6.8）（承認時評価資料）
- 5) 社内資料：欧州第Ⅲ相試験（2013年9月27日承認、CTD2.7.6.3）（承認時参考資料）
- 6) 社内資料：欧州長期投与試験（2013年9月27日承認、CTD2.7.6.7）（承認時参考資料）
- 7) 社内資料：米国第Ⅲ相試験（2013年9月27日承認、CTD2.7.6.4、CTD2.7.6.5及びCTD2.7.6.6）（承認時参考資料）
- 8) 社内資料：独国第Ⅰ相試験（2013年9月27日承認、CTD2.7.6.1）（承認時参考資料）
- 9) 社内資料：臨床概要（IgPro20_4005試験）（承認時評価資料）
- 10) 社内資料：臨床概要（PATH試験）（2019年3月26日承認、CTD2.5.4.3）（承認時評価資料）
- 11) van Schaik, I. N., et al. : Lancet Neurol. 2018 ; 17 (1) : 35-46 (PMID: 29122523)
- 12) van Schaik, I. N., et al. : Trials. 2016 ; 17 (1) : 345 (PMID:27455854)
- 13) 社内資料：臨床概要（PATH試験の継続試験）（2019年3月26日承認、CTD2.7.6.2）（承認時評価資料）
- 14) Maeder, W., et al. : Biologicals. 2011 ; 39 (1) : 43-49 (PMID:21257320)
- 15) Chudwin, D. S. : Clin Immunol Immunopathol. 1989 ; 50 (1 Pt 1) : 62-71 (PMID:2491979)
- 16) Schreiber, J. R., et al. : Infect Immun. 1985 ; 47 (1) : 142-148 (PMID:3871195)
- 17) Pollack, M. : J Infect Dis. 1983 ; 147 (6) : 1090-1098 (PMID:6406615)
- 18) 社内資料：非臨床試験の概要（2019年3月26日承認、CTD2.6.2）（承認時評価資料）
- 19) Liese, J. G., et al. : Am J Dis Child. 1992 ; 146 (3) : 335-339 (PMID:1543181)
- 20) Roifman, C. M., et al. : Lancet. 1987 ; 1 (8541) : 1075-1077 (PMID: 2883406)
- 21) 社内資料：臨床薬理試験（2019年3月26日承認、CTD2.7.2.3）（承認時評価資料）
- 22) 社内資料：薬物動態（2013年9月27日承認、CTD2.7.1.2.5）（承認時評価資料）
- 23) 社内資料：安全性薬理試験（2013年9月27日承認、CTD2.6.2.4.1）（承認時評価資料）
- 24) Blecker, W. K., et al. : Vox Sang. 1987 ; 52 (4) : 281-290 (PMID: 3498259)
- 25) 社内資料：毒性試験（2013年9月27日承認、CTD2.6.6）（承認時評価資料）
- 26) 社内資料：非臨床試験の概要（毒性試験）（2019年3月26日承認、CTD2.6.6.7）（承認時評価資料）

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での 発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量の項の記載は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なるため、国内の承認内容の範囲内で使用すること。

【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抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

【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。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。

〈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。

本剤は、2023 年 1 月現在、日本を含む世界 67 の国と地域で承認されている。外国における承認状況は下表のとおりである。

外国における承認状況（2023 年 1 月現在）

国/地域名	販売名	初回承認年月日
米国	Hizentra	2010 年 3 月 4 日
EU	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
台湾	Hizentra	2017 年 11 月 24 日

XII. 参考資料

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
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
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
トルコ	Hizentra	2020年12月30日
カタール	Hizentra	2022年9月7日
サウジアラビア	Hizentra	2022年11月1日
アラブ首長国連邦	Hizentra	2022年12月30日

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、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、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 及び米国における剤形・含量、効能又は効果及び用法及び用量

国/地域名	EU	米国
販売名	Hizentra	Hizentra
剤形・含量	For subcutaneous injection (Vials): 1g/5mL, 2g/10mL, 4g/20mL, 10g/50mL For subcutaneous injection (Pre-filled syringes): 1g/5mL, 2g/10mL, 4g/20mL	For subcutaneous infusion (Vials): 1g/5mL, 2g/10mL, 4g/20mL, 10g/50mL Subcutaneous infusion (Pre-filled syringes): 1g/5mL, 2g/10mL, 4g/20mL
効能又は効果	<p>Therapeutic indications</p> <p><u>Replacement therapy in adults, children and adolescents (0-18 years) in:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Primary immunodeficiency syndromes with impaired antibody production. – 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. <p>*PSAF = failure to mount at least a 2-fold rise in IgG antibody titre to pneumococcal polysaccharide and polypeptide antigen vaccines.</p> <p><u>Immunomodulatory therapy in adults, children and adolescents (0-18 years):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Hizentra is indicated for the treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) as maintenance therapy after stabilization with IVIg. 	<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>HIZENTRA is an Immune Globulin Subcutaneous (Human) (IGSC), 20% Liquid indicated for the treatment of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary immunodeficiency (PI) in adults and pediatric patients 2 years of age and older. • Maintenance therapy in adults with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP).

XII. 参考資料

用法及び 用量	<p>Posology <i>Adults and children (0-18 years)</i></p> <p>Replacement therapy The medicinal product should be administered via the subcutaneous route.</p> <p>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.</p> <p>The dose regimen should achieve a trough IgG level (measured before the next infusion) of at least 6 g/l or within the normal reference range for the 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p>Dose PI Before switching to HIZENTRA, obtain the patient's serum IgG trough level to guide subsequent dose adjustments.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <ul style="list-style-type: none"> - 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. <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Administration</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
------------	---	---

XII. 參考資料

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.

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 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.

Method of administration

For subcutaneous use only.

Home-treatment

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

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

XII. 參考資料

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.

Infusion rate

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.

Device-assisted infusion

The initial infusion rate should not exceed 20 ml/hour/site.

If well-tolerated, the infusion rate can then gradually be increased to 35 ml/hour/site for the subsequent two infusions. 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.

Manual push infusion

The recommended initial infusion rate should not exceed 0.5 ml/min/site (30 ml/hour/site).

If well-tolerated, 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

XII. 参考資料

	<p>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.</p>	
	(2022 年 1 月)	(2021 年 4 月)

2. 海外における 臨床支援情報 (1) 妊婦への投与に 関する情報

本邦における電子添文の「9.5 妊婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び EU の添付文書とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。[8.2 参照]

出典	記載内容
<p>米国添付文書 (2021年4月)</p>	<p>Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>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.</p> <p>Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>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.</p>

XII. 参考資料

(2) 小児に関する 海外情報

出典	記載内容
EU添付文書 (2022年1月)	<p>Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u> 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.</p> <p><u>Breast-feeding</u> 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.</p> <p><u>Fertility</u> Clinical experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects on fertility are to be expected.</p>

本邦における電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書とは異なる。

9.7 小児等

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

9.7.1 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈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〉

9.7.2 18歳未満の患者は臨床試験では除外されている。

出典	記載内容
米国添付文書 (2021年4月)	<p>Pediatric Use</p> <p><u>Treatment of Primary Immunodeficiency</u></p> <p><i>Clinical Studies (Weekly Dosing)</i></p> <p>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. 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.</p> <p><i>Pharmacokinetic Modeling and Simulation (Biweekly or more Frequent Dosing)</i></p> <p>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). HIZENTRA dosing is adjusted to body weight. No pediatric-specific dose requirements are necessary for these regimens.</p> <p>Safety and effectiveness of HIZENTRA in pediatric patients below the age of 2 have not been established.</p> <p><u>Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy</u></p> <p>The safety and effectiveness of HIZENTRA have not been established in patients with CIDP who are under the age of 18.</p>

XII. 参考資料

出典	記載内容
EU添付文書 (2022年1月)	<p>Posology <i>Paediatric population</i> 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 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.</p> <p>Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Paediatric population</u> The same warnings and precautions apply to the paediatric population.</p> <p>Interactions with other medicinal products and other forms of interaction</p> <p><u>Paediatric population</u> The same interactions may occur in the paediatric population.</p> <p>Undesirable effects</p> <p><u>Paediatric population</u> Clinical trials with Hizentra showed a similar overall safety profile in paediatric and adult patients with PID. Hizentra was not evaluated in clinical studies in paediatric patients with CIDP who were under the age of 18.</p> <p>Pharmacodynamic properties</p> <p><u>Paediatric population</u> The safety and effectiveness of Hizentra have been established in paediatric subjects 2 to 18 years of age. Hizentra was evaluated in 68 paediatric subjects with PID 2 to <12 years of age and in 57 paediatric subjects 12 to <18 years of age. There were no differences in the pharmacokinetics, safety and efficacy profiles as compared with adult subjects. No paediatric-specific dose adjustments were necessary to achieve the desired serum IgG levels. No differences were seen in the pharmacodynamic properties between adult and paediatric study patients with PID. Hizentra has not been evaluated in clinical studies in paediatric patients with CIDP who are under the age of 18.</p> <p>Pharmacokinetic properties</p> <p><u>PID</u></p> <p><u>Paediatric population</u> No differences were seen in the pharmacokinetic parameters between adult and paediatric PID study patients.</p> <p><u>CIDP</u></p> <p><u>Paediatric population</u> Hizentra has not been evaluated in clinical studies in paediatric patients with CIDP who are under the age of 18.</p>

XIII 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

・医療従事者向け資料：

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

投与法マニュアル抜粋版

ピリヴィジェン®ハイゼントラ®による治療を受ける CIDP の患者さんへ（医療関係者用）

ハイゼントラ®専用輸液セット（直角タイプ）のご紹介

ハイゼントラ®在宅導入に関わる院内連携

適正に皮下注免疫グロブリンを導入する際のポイント

ハイゼントラ®による治療を受ける CIDP 患者さんへ（医療関係者用）

ハイゼントラ®投与量早見表

・患者向け資料：

投与法マニュアル

シリンジポンプ説明書

免疫グロブリン補充療法を受ける無又は低ガンマグロブリン血症の患者さんへ
免疫グロブリン療法を受ける CIDP 患者さんへ

患者日誌

スターターキット HOME へようこそ

安全対策について

投与準備マット

ハイゼントラ®製品情報：特徴（特性） - CSL 医療関係者サイト

https://csl-info.com/pid_hcp/hizentra/

CSL ベーリングの CIDP 治療薬 - CSL 医療関係者サイト

<https://csl-info.com> 参照

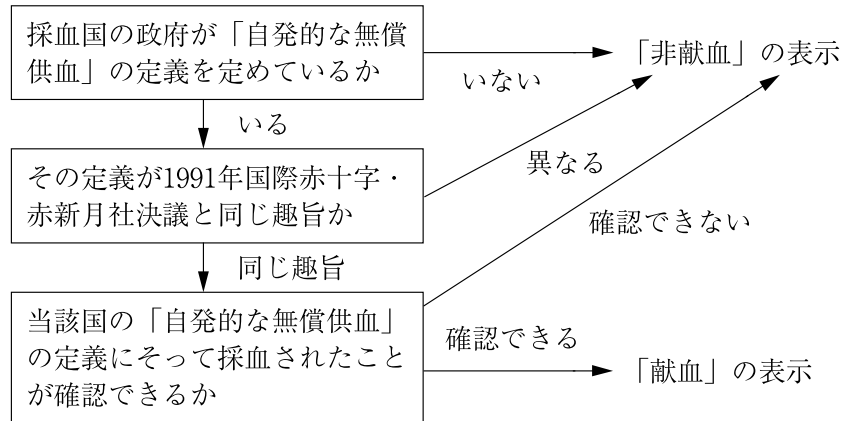
・特定生物由来製品を使用する際の患者さんへの情報提供のお願い （インフォームド・コンセント）

本剤の有効成分には「ヒト血液由来の免疫グロブリン G」が含まれており、特定生物由来製品に指定されています。「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 21 により、特定生物由来製品の使用に際しては、製品のリスクとベネフィットについて患者さんに説明を行い、理解を得るように努めることが医師又は薬剤師に求められています。

「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 21（特定生物由来製品取扱医療関係者による特定生物由来製品に係る説明）
 特定生物由来製品を取り扱う医師その他の医療関係者（以下「特定生物由来製品取扱医療関係者」という。）は、特定生物由来製品の有効性及び安全性その他特定生物由来製品の適正な使用のために必要な事項について、当該特定生物由来製品の使用の対象者に対し適切な説明を行い、その理解を得るよう努めなければならない。

【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。



3. 文献請求先

CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口
 〒107-0061 東京都港区北青山一丁目 2 番 3 号
 ☎ 0120-534-587

