

総合製品情報概要



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。]

目次

I. 開発の経緯	2
II. 特徴(特性)	3
III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)	4
2. 禁忌	4
3. 組成・性状	5
4. 効能又は効果	6
5. 効能又は効果に関する注意	6
6. 用法及び用量	6
7. 用法及び用量に関する注意	6
8. 重要な基本的注意	7
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	8
10. 相互作用	9
11. 副作用	9
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	10
14. 適用上の注意	10
IV. 臨床成績	12
<無又は低ガンマグロブリン血症>	12
国内第Ⅲ相試験: ZLB06_002CR試験	12
国内長期投与試験: ZLB07_001CR試験	17
海外第Ⅲ相試験: IgPro20_4005試験	18
<慢性炎症性脱髓性多発根神経炎>	26
国際共同第Ⅲ相試験: PATH試験(日本人を含む海外データ)	26
国際共同第Ⅲ相継続試験: PATH試験の継続試験(日本人を含む海外データ)	41
副作用・臨床検査値異常	47
V. 薬物動態	50
<無又は低ガンマグロブリン血症>	50
血清 IgG 濃度(ZLB06_002CR試験)	50
血清 IgG 濃度(IgPro20_4005試験)	51
<慢性炎症性脱髓性多発根神経炎>	52
血清 IgG トラフ値(PATH試験)(外国人データを含む)	52
VI. 薬効薬理	53
VII. 安全性薬理試験及び毒性試験	55
VIII. 有効成分に関する理化学的知見	60
IX. 製剤学的事項	61
X. 取扱い上の注意	62
XI. 包装	63
XII. 関連情報	64
XIII. 主要文献	64
XIV. 製造販売業者の名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	65
XV. 補足資料	65

I. 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髓性多発根神経炎(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カ国では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。

「慢性炎症性脱髓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。

無又は低ガンマグロブリン血症に対する「2週間に1回投与」の用法及び用量の追加は、カナダで実施された海外第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。

また、患者及び医療従事者の投与準備プロセスを簡素化することを目的に、プレフィルドシリンジ製剤の開発に着手した。ハイゼントラ[®]20%皮下注1g/5mL・2g/10mL・4g/20mLシリンジについては、2022年8月に剤形追加申請を行い、2024年1月17日に「無又は低ガンマグロブリン血症」および「慢性炎症性脱髓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)」の効能又は効果で承認を取得、2024年3月27日に「無又は低ガンマグロブリン血症」における「2週間に1回投与」の用法及び用量の追加承認を取得した。

4. 効能又は効果

- 無又は低ガンマグロブリン血症
- 慢性炎症性脱髓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)

5. 効能又は効果に関する注意

- 〈慢性炎症性脱髓性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制〉

「慢性炎症性脱髓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。

II. 特徴(特性)

- 1 国内で初めて開発されたSCIGである。 (2ページ)
- 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IgGトラフ値の変動がIVIGよりも少なく、より生理的な血清IgGトラフが維持できる。 (50ページ)
- 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。 (6ページ)
- 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。 (6ページ)
- 5 ハイゼントラ[®]20%皮下注シリンジはプレフィルドシリンジ製剤であり、現行のバイアル製剤を用いた場合と比べ本剤を投与機器に移し替えるステップ数が少なく、患者及び医療従事者の投与準備プロセスが簡素化された。 (2ページ)
- 6 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IgGトラフ値は、IVIG投与期間では6.53g/L、本剤有効性評価期間では7.15g/Lであった。 (14ページ)
また、本剤の2週間に1回投与の忍容性及び安全性を評価した海外第Ⅲ相試験において、血清IgGトラフ値の平均値(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。 (24ページ)
- 7 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PATH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、ハイゼントラ[®]0.2g/kg体重群38.6%、0.4g/kg体重群32.8%と、プラセボ群63.2%と比較してハイゼントラ[®]群のプラセボ群に対する優越性が検証された(それぞれp=0.007、p<0.001、片側Fisher確率検定)。
特徴6及び7の臨床成績には一部承認外の成績が含まれる。 (30ページ)
- 8 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、肺水腫が報告されている。
また、主な副作用として、頭痛、高血圧、発疹、そう痒症、筋骨格痛、疲労、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)が報告されている。
詳細は電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

6. 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。

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。

〈慢性炎症性脱髓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、最大用量まで增量すること。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。

III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

2026年2月改訂(第4版)の電子添文に基づく

電子添文改訂に伴う変更箇所: *部

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。

2. 禁忌

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。]

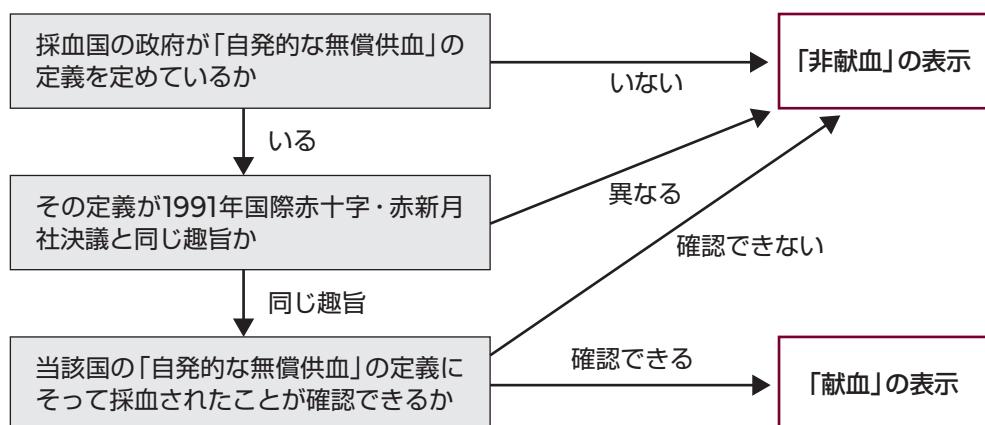
3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ハイゼントラ 20% 皮下注			備考
	1g/5mL	2g/10mL	4g/20mL	
	1g/5mL シリング	2g/10mL シリング	4g/20mL シリング	
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			

注)「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。



3.2 製剤の性状

販売名	ハイゼントラ 20% 皮下注		
	1g/5mL	2g/10mL	4g/20mL
	1g/5mLシリング	2g/10mLシリング	4g/20mLシリング
性状	本剤は、淡黄色又は淡褐色の澄明な液剤である。 保管中にわずかな混濁や少量の粒子が認められる場合がある。		
pH	4.6~5.2		
浸透圧比	1.3(生理食塩液に対する比)		

4. 効能又は効果

- 無又は低ガンマグロブリン血症
- 慢性炎症性脱髓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）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈慢性炎症性脱髓性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制〉

「慢性炎症性脱髓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。

6. 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。

〈慢性炎症性脱髓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。

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。

〈慢性炎症性脱髓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、最大用量まで增量すること。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。

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。

〈慢性炎症性脱髓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髓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。

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]

9.5 妊婦

妊娠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]

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。

〈慢性炎症性脱髓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。

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]

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。

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。

11.1 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、恶心、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、AI-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が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。

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、筋痙攣	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、腫瘍	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

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

*14.1.1 冷蔵庫で保存する場合には、使用前に室温に戻し、室温に戻した後は、再び冷蔵庫に戻さないこと。

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 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、又はシリンジを用いた手動によって投与すること。

14.2.4 部位あたりの投与量は、初回投与では20mL以下とし、以降の投与では患者の状態に応じて最大50mLまで增量することができる。

*14.2.5 投与速度

〈シリンジポンプ等を用いて投与する場合〉

- ・投与速度は、初回投与では部位あたり20mL/時間以下とし、以降の投与では患者の状態及び忍容性に応じて最大100mL/時間まで徐々に増加することができる。

〈シリンジを用いて手動投与する場合〉

- ・手動投与では、シリンジポンプ等を用いた場合と比べて注射部位反応が起こりやすくなるおそれがあるため、初回投与では部位あたり0.5mL/分以下で緩徐に投与を開始すること。その後は患者の状態及び忍容性に応じて適宜調整し、最大2mL/分まで徐々に増加することができる。

14.2.6 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貯法に従い保存すること。

14.3.2 光の影響を防ぐために、薬剤は外箱に入れた状態で保存すること。

IV. 臨床成績

〈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^{1, 2)}

1) Kanegane H, et al.: J Clin Immunol. 2014; 34 (2): 204-211

利益相反：本試験はCSLベーリングより助成を受けた。本論文の著者のうち5人はCSLベーリングの社員である。

2) 社内資料：臨床概要（2013年9月27日承認）（ZLB06_002CR試験）（承認時評価資料）

試験概要

目的：日本人PID患者におけるハイゼントラ[®]の有効性、安全性、忍容性、PK、HRQL及びPEについて評価する。

対象：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25例

試験デザイン：多施設共同、非盲検、前向き、単群、国内第Ⅲ相試験

方法：在宅で週1回、約24週間皮下投与する。ハイゼントラ[®]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IgGトラフ値が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：IVIG投与期間：3~4週間の間隔で継続して3回投与

ハイゼントラ[®]導入期間：12週間

ハイゼントラ[®]有効性評価期間：12週間

評価項目：[主要有効性評価項目]

PPSにおけるハイゼントラ[®]投与時及びIVIG投与時の血清IgGトラフ値の幾何平均の比(GMR)

[副次的有効性評価項目]

12週間の有効性評価期間中の有効性（感染症[SBIなど]の発現件数、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、感染症により入院した日数、並びに感染症の治療及び予防目的の抗生物質の使用日数）

[その他の評価項目]

HRQL、PE

[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、重症度及び治験薬との因果関係、皮下投与の局所忍容性の評価等

6. 用法及び用量（抜粋）

〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〈効能共通〉

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。

解 析 計 画：[主要有効性評価項目]

主要解析では、PPSを対象として、IVIG投与期間における3回の血清IgGトラフ値と、ハイゼントラ[®]有効性評価期間における3回のSCIG投与時の血清IgGトラフ値を記述的に比較し、IgGトラフ値の幾何平均の比(GMR)を両側90%信頼区間(CI)とともに示した。GMRが1に近い場合に血清IgGトラフ値が同等であると判断することとした。

[副次的有効性評価項目]

PPS及びFASを対象として、IVIG投与期間、ハイゼントラ[®]導入期間及びハイゼントラ[®]有効性評価期間における各評価項目の有効性を評価した：年間の感染症発現率、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、感染症により入院した日数、並びに感染症の治療及び予防目的の抗生物質の使用日数。

PK：薬物動態

HRQL：健康関連QOL

PE：医療経済

PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団

SBI：重篤な細菌感染症

●患者背景

		FAS (N=24)	PPS (N=21)
性別、n (%)	男性	15 (62.5)	14 (66.7)
	女性	9 (37.5)	7 (33.3)
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	20.5 (13.5)	22.2 (13.6)
	中央値(範囲)	17.5 (3~58)	19.0 (3~58)
年齢層、n (%)	2歳未満	0	0
	2歳以上12歳未満	7 (29.2)	4 (19.0)
	12歳以上16歳以下	4 (16.7)	4 (19.0)
	16歳超65歳未満	13 (54.2)	13 (61.9)
	65歳以上	0	0
人種、n (%)	アジア人	24 (100)	21 (100)
体重(kg)	平均値(標準偏差)	46.0 (18.5)	48.3 (18.3)
	中央値(範囲)	44.8 (13~105)	48.9 (13~105)
BMI(kg/m ²)	平均値(標準偏差)	18.8 (3.74)	19.1 (3.84)
	中央値(範囲)	18.2 (15~33)	18.2 (15~33)

FAS：最大解析対象集団

N：解析対象集団の被験者数

n：被験者数

●有効性

〈主要有効性評価項目〉

血清IgG トラフ値の幾何平均の比(GMR)

血清IgG トラフ値の平均値*は、PPSでIVIG投与期間では6.53g/L、ハイゼントラ[®]有効性評価期間では7.15g/Lであった。

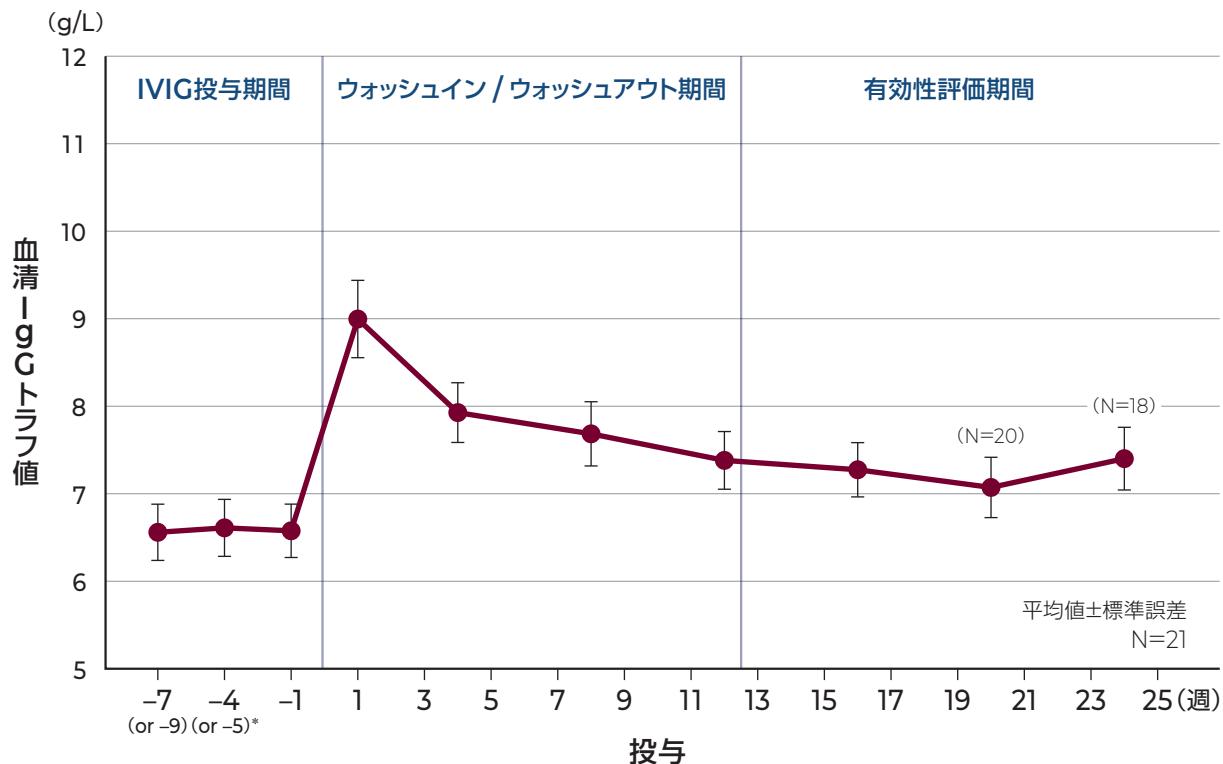
*各評価期間の3回の測定における被験者ごとの中央値の平均値

血清IgG トラフ値のGMR [主要有効性評価項目]

解析対象集団(症例数)	GMR: 血清IgG トラフ値 (ハイゼントラ [®] vs IVIG)	両側90%CI
PPS (N = 21)	1.09	1.06~1.13
FAS (N = 24)	1.11	1.08~1.15

対数変換後のIgG値の平均値を反応変数、治療効果(ハイゼントラ[®] vs IVIG)、及び被験者を固定効果とした分散分析モデルを用いた。
対数変換後のIgG値の平均値: 被験者及び投与ごとの対数変換した血清IgG トラフ値の平均値(IVIG: IV1, IV2, IV3で測定; ハイゼントラ[®]: 16, 20及び24週で測定)

臨床試験期間中における血清IgG トラフ値の推移



*()は4週間隔投与の場合

3~4週ごとに3回以上静注用ヒト免疫グロブリン(IVIG)製剤を定期補充した患者に対し、ハイゼントラ[®]を毎週投与し血清IgGトラフ値を測定した。

〈副次的有効性評価項目〉

12週間の有効性評価期間中の有効性

12週間の有効性評価期間中の有効性を下表に示す。

副次的有効性評価項目の結果 (PPS)

評価項目	ハイゼントラ [®] 有効性評価期間	
	症例数 (%)	件数/日数(年間発現率)
	(N = 21)	(N = 1,840) ^{a)}
SBI	0	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)
	(N = 21)	(N = 1,990) ^{a)}
感染症により入院した日数	1 (4.8)	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)

N = 総被験者数又は総日数

a) ハイゼントラ[®] 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」)

● 安全性

ハイゼントラ[®]の安全性は、本試験に組み入れられ、週1回ハイゼントラ[®]の皮下投与を受けたすべての被験者25例で評価した。ハイゼントラ[®]での皮下投与は584回行われた。

25例中21例(84.0%)に175件の副作用が認められ、最も頻繁にみられた副作用は局所反応20例(80.0%)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。

ハイゼントラ[®]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、ハイゼントラ[®]との因果関係は否定され、抗生素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。

副作用の発現率

症例数(%) (N = 25)	件数(発現率) (N = 584)
21(84.0)	175(0.300)

N：総被験者数又は総投与回数

	5%以上	0.1~5%未満
胃腸障害		腹部硬直
一般・全身障害及び投与部位の状態	局所反応	倦怠感、発熱、圧痛
皮膚及び皮下組織障害		発疹、皮膚不快感
血管障害		潮紅
免疫系障害		
筋骨格系及び結合組織障害		

局所反応

本試験期間中のいずれかの時点で被験者の80%に局所反応が発現した。ハイゼントラ[®]の初回及び3回目の投与後に被験者の約50%に局所反応が発現したが、ハイゼントラ[®]有効性評価期間(12~24週)では、ほとんどの時点(12時点のうち10時点)で局所反応の認められた被験者の割合は20%以下であった。

本試験では、局所反応はいずれも軽度であった。局所反応は、投与開始から中央値で0.9時間後に発現し、持続時間は中央値で48.3時間(範囲:1~327時間)であった。

14. 適用上の注意(抜粋)

14.2.6 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。

国内長期投与試験：ZLB07_001CR 試験³⁾

3) 社内資料：臨床概要(2013年9月27日承認)(ZLB07_001CR試験)(承認時評価資料)

試験概要

目的：PID患者を対象としたハイゼントラ[®]の長期の安全性、忍容性、有効性の評価
対象：本試験開始前にZLB06_002CR試験に参加したPID患者23例
試験デザイン：多施設共同、非盲検、前向き、単群フォローアップ試験
方法：ZLB06_002CR試験における最終投与時の用量と同一量のハイゼントラ[®]を週1回皮下投与する。なお、血清IgGトラフ値が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：[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

[有効性]

血清IgGトラフ値

● 安全性

PID患者を対象としたIVIGの先行治療からの切り替え試験^{1,2)}を終了し、1年間の長期安全性評価に移行した23例において、安全性を検討した。10例(43.5%)に副作用が認められ、主な副作用は、局所反応8例(34.8%)で、脳炎及び脱毛症が1例に認められた。

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。

● 有効性

血清IgGトラフ値(PPS)

	症例数	平均値±標準偏差	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	8.23 ± 1.55	8.20 (5.90~11.87)

(g/L)

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

本試験で用いられた用量の一部には本邦において承認されていないものを含みます。本試験では、週1回投与レジメン及び2週間に1回投与レジメンに対するカナダでの承認用量に基づき、責任医師等が個々の被験者に応じて用量が選択されました。承認用量を超える投与群を除外することが困難であること、併せて承認時評価資料との不整合が生じることを防ぐため、承認外の用量を含む内容を記載しました。

海外第Ⅲ相試験：IgPro20_4005試験⁴⁾

4) 社内資料：臨床概要 (IgPro20_4005試験) (承認時評価資料)

試験概要

目 的：[主要目的]

ハイゼントラ[®]の2週間に1回投与の忍容性及び安全性の評価

〔副次目的〕

- ・ハイゼントラ[®]の2週間に1回投与の有効性の評価
 - ・ハイゼントラ[®]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
 - ・ハイゼントラ[®]を2週間に1回投与した被験者の生活の質(QOL)の評価

「PK substudy 主要目的」

ハイゼントラ[®]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

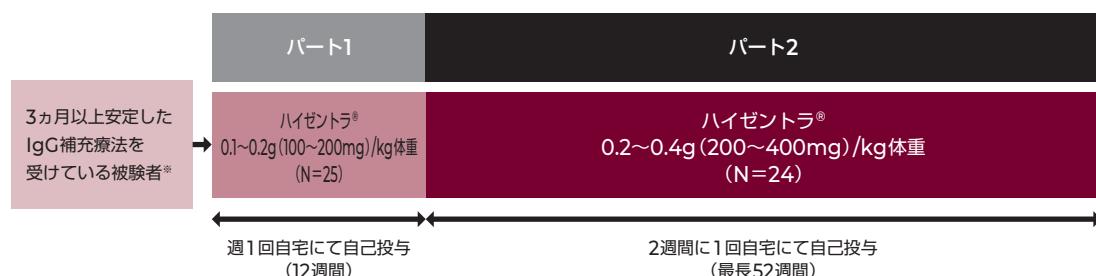
対象：3カ月以上安定した IgG補充療法を受けているPID患者又はSID患者^{**25例}

試験デザイン：多施設共同、1群クロスオーバー、非盲検、プロスペクティブ

注: 2つの期間(パート1, パート2)で構成され、在宅で最長15カ日間皮下投与する。

パート1 ハイゼントラ[®]0.1~0.2g(100~200mg)/kg 体重を週1回

パート2 ハイゼントラ[®]0.2~0.4g(200~400mg)/kg 体重(パート1で投与された1回量の2倍量)を2週間に1回(パート1の最終投与から2週間後にパート2の初回投与を実施)



投与期間: パート1 12週間

パート2 最長52週間

※PID及びSID患者を対象としていたが、SID患者は組み入れられなかった。

6. 用法及び用量（拔粧）

〈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。

7. 用法及び用量に関する注意（拔粧）

〈效能共通〉

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。[84 参照]

〈舞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によって適度に調節すること。

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週間に 1 回か 1 週間に 2 回あたりの投与量を数回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。

評価項目：[主要評価項目]

ハイゼントラ[®]の2週間に1回投与期間中の局所有害事象及びすべての有害事象の年間発現回数
[副次評価項目]

ハイゼントラ[®]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、ハイゼントラ[®]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中IgGトラフ値、QOL尺度(SF-36、CHQ-PF28及びCHQ-CF87)

[PK substudy主要評価項目]

ハイゼントラ[®]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)、最高血清中IgG濃度、最高血清中IgG濃度到達時間

解析計画：主要評価項目及び副次評価項目の正式な統計的仮説検定は計画しなかった。統計解析及び結論は、試験データの要約統計量に基づいた。

ハイゼントラ[®]の2週間に1回投与の安全性、忍容性及び有効性の評価、ハイゼントラ[®]の週1回投与から切り替えた2週間に1回投与の評価及びQOL評価は、被験者データの一覧表のレビュー及び要約統計量に基づき実施した。

[安全性]

解析対象集団は、ATS (All Treated Subjects) Analysis Setとした。要約には有害事象及びバイタルサインを含めた。

週1回投与、2週間に1回投与、及び両投与レジメンを併合した集団について、ハイゼントラ[®]投与期間の局所有害事象及び全有害事象の年間発現回数を被験者別及び投与レジメン別に要約統計量を算出した。

[有効性]

解析対象集団は、ATS Analysis Set 及び PP (Per Protocol) Analysis Setとした。

感染症の年間発現回数は、被験者別及び投与レジメン別に要約統計量を算出した。

[QOL]

解析対象集団は、mITT (Modified Intent-to-Treat) Analysis Setとした。

SF-36は、サマリースコア(身体的側面、精神的側面)及び健康領域スケール(身体機能、日常役割機能[身体]、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能[精神]及び心の健康)の結果の要約統計量をTスコア(0~100点)に基づき算出し、それぞれのベースラインからの経時変化を示した。

CHQ-PF28及びCHQ-CF87は、サマリースコアの結果の要約統計量を投与レジメン別に標準化されたスコアに基づき算出し、ベースラインからの経時変化を示した。10歳未満の小児にはCHQ-PF28、10歳以上の小児にはCHQ-CF87を用い、解析は別々に行った。

[薬物動態]

血清中薬物動態濃度データは、要約統計量を用いて投与レジメン別に要約した。

要約統計量には被験者数、算術平均値、標準偏差(SD)、中央値、最小値、最大値に加えて幾何平均値及び変動係数(CV)を含めた。

週1回投与及び2週間に1回投与から得られた血清中IgGの濃度-時間データから、血清中IgG濃度についてノンコンパートメント解析を実施した。

PKパラメータの解析には、実際の検体採取時刻(ハイゼントラ[®]の投与開始時点からの実際の経過時間)、実際の投与に要した時間及び実際の投与量を用いた。

血清中薬物動態パラメータ(AUC_{0-tau}、dAUC、C_{trough}、C_{max}、T_{max}、C_{min}、CL_{ss})は、濃度データと同じ要約統計量を用いて投与レジメン別に記述的に要約した。T_{max}については、被験者数、中央値、最小値及び最大値のみ算出した。

週1回投与と2週間に1回投与のdAUCを幾何平均比(GMR)及びその90%信頼区間(CI)に基づき比較した。また、週1回投与と2週間に1回投与の用量で補正していないC_{max}、C_{min}及びC_{trough}をGMR及びその90%CIに基づき比較した。

PID：原発性免疫不全症候群、SID：続発性免疫不全症候群、PK：薬物動態、SF-36：Short-Form 36、

CHQ-PF28：Child Health Questionnaire Parent Form 28、CHQ-CF87：Child Health Questionnaire Child Form 87、

dAUC：投与量で補正したAUC_{0-tau}、

ATS Analysis Set：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

●患者背景

		ATS Analysis Set (N=25)		
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	23.6 (17.93)		
	中央値(範囲)	16.0 (6~66)		
年齢層、n (%)	12歳未満	8 (32.0)		
	12歳以上16歳未満	3 (12.0)		
	16歳以上18歳未満	4 (16.0)		
	18歳以上	10 (40.0)		
性別、n (%)	男性	14 (56.0)		
	女性	11 (44.0)		
人種、n (%)	白人	24 (96.0)		
	その他：父親がアフリカ人、 母親が白人	1 (4.0)		
体重(kg)	平均値(標準偏差)	57.28 (23.369)		
	中央値(範囲)	64.00 (19.0~96.0)		
BMI(kg/m ²)	平均値(標準偏差)	22.41 (6.089)		
	中央値(範囲)	21.77 (13.7~37.0)		
疾患の内訳	分類不能型免疫不全症 (CVID)	n (%)	13 (52.0)	
		診断データあり、n	13	
		期間、年	平均値(標準偏差)	4.5 (3.99)
			中央値(範囲)	2.4 (1~12)
	重症複合免疫不全症 (SCID)	n (%)	2 (8.0)	
		診断データあり、n	0	
		期間、年	平均値(標準偏差)	—
			中央値(範囲)	—
	その他の免疫不全症	n (%)	10 (40.0)	
		診断データあり、n	5	
		期間、年	平均値(標準偏差)	3.2 (4.30)
			中央値(範囲)	1.5 (1~11)

ATS : All Treated Subjects

N : 解析対象集団の被験者数

n : 被験者数

● 忍容性及び安全性

〈主要評価項目〉

2週間に1回投与期間中の局所有害事象及びすべての有害事象の年間発現回数

ハイゼントラ[®]2週間に1回投与期間中、24例中22例 (91.7%) に有害事象が認められた。

局所有害事象は3例 (12.5%) で認められ、被験者あたりの年間発現回数 (平均値±標準偏差) は、0.18 ± 0.509 件であった。

2週間に1回投与期間中の局所有害事象及びすべての有害事象の年間発現回数

(ATS Analysis Set) 主要評価項目

パート2(2週間に1回投与)	有害事象 (N = 24)	副作用 (N = 24)
すべて	22 (91.7)	3 (12.5)
重篤	1 (4.2)	0
試験中止に至った	1 (4.2)	1 (4.2)
死亡	0	0
局所	3 (12.5)	—
被験者あたりの年間発現回数、件 ^{a)}	0.18 (0.509)	—

重篤な有害事象は、入院を要する胃腸炎1例、試験中止に至った有害事象は、片頭痛1例であった。

例数 (%)

a) 平均値(標準偏差)

ATS : All Treated Subjects

有害事象発現率は、パート1(週1回投与)80.0%(20/25例)、パート2(2週間に1回投与)91.7%(22/24例)であった。副作用の発現率は、パート1(週1回投与)16.0%(4/25例)、パート2(2週間に1回投与)12.5%(3/24例)であった。

副作用の内訳は、パート1(週1回投与)で疲労、注射部位内出血、注射部位疼痛、錯覚が各4.0%(1/25例)、パート2(2週間に1回投与)で注射部位紅斑、注射部位腫瘍、片頭痛が各4.2%(1/24例)であった。

重篤な有害事象は、パート1(週1回投与)では認められず、パート2(2週間に1回投与)で1例(入院を要する胃腸炎)に認められた。

投与中止に至った有害事象は、パート1(週1回投与)では認められず、パート2(2週間に1回投与)で1例(片頭痛)に認められた。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

有害事象の概要 (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)	試験期間全体 (N = 25)
試験期間、日 ^{a)}	2,414	6,878	9,268
有害事象	20 (80.0)	22 (91.7)	24 (96.0)
重篤な有害事象	0	1 (4.2)	1 (4.0)
投与中止に至った有害事象	0	1 (4.2)	1 (4.0)
死亡	0	0	0
局所有害事象	2 (8.0)	3 (12.5)	4 (16.0)
被験者あたりの年間発現回数、件 ^{b)}	0.32 (1.093)	0.18 (0.509)	0.26 (0.659)

例数 (%)

a) パート2の初日は、両方のパートでカウントされるため、パート1とパート2の合計は試験期間全体の日数と等しくならない。

b) 平均値(標準偏差)、年間発現回数=発現回数/試験期間日数×365.25

ATS : All Treated Subjects

副作用の発現割合 (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)	試験期間全体 (N = 25)
副作用	4 (16.0)	3 (12.5)	6 (24.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	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)
錯覚	1 (4.0)	0	1 (4.0)

ATS : All Treated Subjects

例数 (%)

●有効性

〈副次評価項目〉

感染症の年間発現回数

感染症は、パート1(週1回投与)25例中12例(48.0%)、16件、パート2(2週間に1回投与)24例中13例(54.2%)、17件に認められた。

被験者あたりの感染症の年間発現回数(平均値±標準偏差)は、パート1(週1回投与)で 2.43 ± 3.146 回/人年、パート2(2週間に1回投与)で 1.22 ± 1.641 回/人年であった。

感染症の年間発現回数(ATS Analysis Set) 副次評価項目

		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)	試験期間全体 (N = 25)
感染症の発現例数、n (%)		12 (48.0)	13 (54.2)	18 (72.0)
感染症の発現件数、件		16	17	33
試験期間、日 ^{a)}		2,414	6,878	9,268
感染症の年間発現回数、回/人年 ^{b)}		2.42	0.90	1.30
被験者あたりの 感染症の年間発現 回数、回/人年	平均値 (標準偏差)	2.43 (3.146)	1.22 (1.641)	1.41 (1.501)
	中央値 (範囲)	0 (0~11.91)	1.02 (0~5.14)	0.83 (0~6.23)

a) パート2の初日は、両方のパートでカウントされるため、パート1とパート2の合計は試験期間全体の日数と等しくならない。

b) 年間発現回数=発現回数/試験期間日数×365.25

ATS : All Treated Subjects

感染症の発現リスクは季節によって変わるうえ、本試験のパート1(週1回投与)とパート2(2週間に1回投与)では観察期間が異なり、認められた感染症の発現回数に影響する可能性があるため、年換算した有効性の結果をパート1とパート2で一律に比較することはできない。

[参考情報] QOL

52週までのSF-36及びCHQ-PF28サマリースコアの推移を下表に示す。

QOL(SF-36及びCHQ-PF28)サマリースコアの推移(mITT Analysis Set) 副次評価項目

		ベースライン	Week 6 パート1 (週1回投与)	Week 24 パート2 (2週間に1回投与)	Week 52 パート2 (2週間に1回投与)
SF-36	N	9	9	8	8
	身体的サマリースコア	53.42 (8.660)	51.45 (6.480)	49.16 (8.064)	51.25 (7.056)
	精神的サマリースコア	52.08 (5.898)	51.27 (7.807)	50.67 (7.452)	49.20 (8.727)
CHQ-PF28	N	6	6	4	3
	身体的サマリースコア	52.15 (8.154)	49.82 (4.631)	47.68 (17.270)	43.98 (17.308)
	精神的サマリースコア	43.12 (17.132)	41.99 (18.248)	39.22 (16.986)	37.38 (5.336)

※ CHQ-CF87にはサマリースコアがないため、記載していない。

平均値(標準偏差)

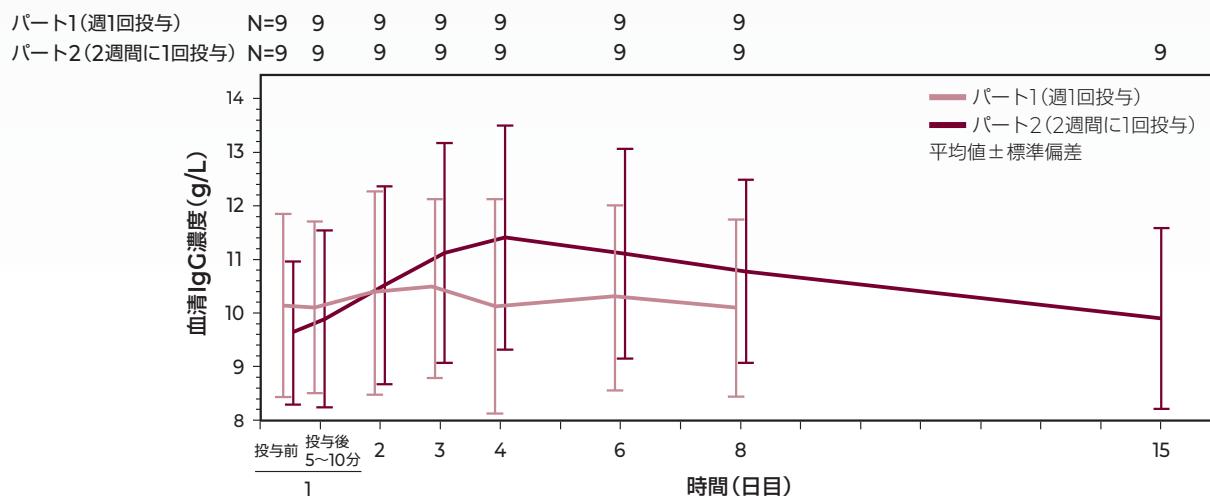
mITT : Modified Intent-to-Treat, SF-36 : Short-Form 36, CHQ-PF28 : Child Health Questionnaire Parent Form 28, CHQ-CF87 : Child Health Questionnaire Child Form 87

●薬物動態

血清中 IgG 濃度－時間プロファイル

投与開始前の IgG 値(平均値)はパート1(週1回投与)では10.10g/L、パート2(2週間に1回投与)では9.59g/Lであった。C_{trough}(平均値)はパート1(週1回投与)では10.04g/L、パート2(2週間に1回投与)では9.86g/Lであった。

血清中 IgG 濃度－時間プロファイル(PK PP Analysis Set) PK substudy 主要評価項目



PK PP : Pharmacokinetic Per Protocol

24

IV.
臨床成績

血清中 IgG 薬物動態パラメータ

IgG の AUC_{0-tau}(平均値)は、パート1(週1回投与)では1,707h × g/L、パート2(2週間に1回投与)では3,561h × g/Lであった。dAUC(平均値)は、パート1(週1回投与)では0.24h × g/L/mg、パート2(2週間に1回投与)では0.26h × g/L/mgであった。CL_{ss}(平均値)は、パート1(週1回投与)では4.22mL/h、パート2(2週間に1回投与)では3.98mL/hであった。

血清中 IgG 薬物動態パラメータ(PK PP Analysis Set) PK substudy 主要評価項目

	パート1(週1回投与) (N = 9)	パート2(2週間に1回投与) (N = 9)
AUC _{0-tau} 、h × g/L	1,707 (294)	3,561 (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} 、日 ^{a)}	2.00 (1.0, 5.1)	3.02 (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)

a) 中央値(最小値, 最大値)

平均値(標準偏差)

PK PP : Pharmacokinetic Per Protocol、AUC_{0-tau} : 週1回投与はAUC_{0-7日}、2週間に1回投与はAUC_{0-14日}、

dAUC : 投与量で補正したAUC_{0-tau}、C_{max} : 最高血清中濃度、T_{max} : 最高濃度到達時間、C_{trough} : (血清) トラフ値、

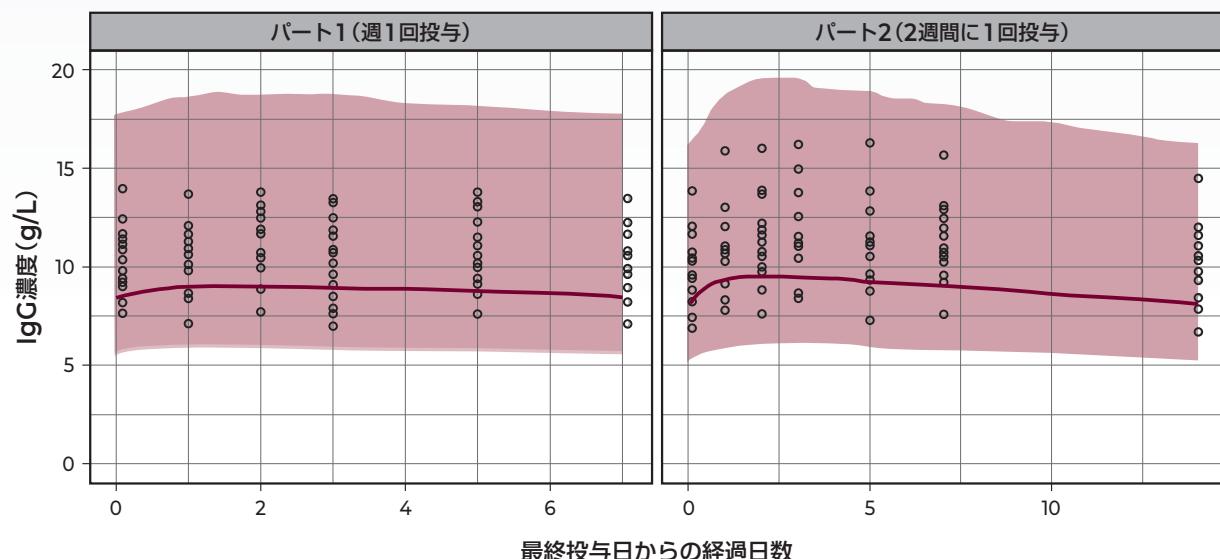
C_{min} : 最低血清中濃度、CL_{ss} : 全身血清クリアランス

薬物動態プロファイルの比較

パート1(週1回投与)及びパート2(2週間に1回投与)について、シミュレーションにより得られた母集団薬物動態解析による予測値と、試験で得られた血清中IgG濃度ー時間プロファイルの実測値との比較を下図に示す。

薬物動態プロファイルの比較

(母集団薬物動態解析^{*}による予測値 vs 血清中IgG濃度ー時間プロファイルの実測値)



※ PID被験者を対象とした以下9つの臨床試験から得られた血清中IgG濃度のデータ4,716件を有する計202例(複数の試験に参加した被験者は1例とした)を解析データセットに含めた。

ZLB03_002CR, ZLB05_006CR, ZLB04_009CR, ZLB06_001CR, IgPro20_4005, ZLB06_002CR, ZLB07_001CR, IgPro10_3004, IgPro20_3006

PATH試験(3003試験)は、日本を含む国際共同で実施された第Ⅲ相試験であるとともに、ハイゼントラ®20%皮下注およびピリヴィジエン®10%点滴静注の承認時評価資料です。

本試験では、一部承認外の用量(急性期:ピリヴィジエン®2g/kg体重を2~4日間で分割した際の1日あたりの用量)が投与された症例を含みます。国際的なガイドラインの推奨用量の範囲内であること、また日本人に対する急性期治療の用量が国内承認用量から逸脱していないことから、本資料では承認外の用量が含まれる成績を掲載しています。承認を受けた用法及び用量については、電子添文をご確認ください。

〈慢性炎症性脱髓性多発根神経炎〉

国際共同第Ⅲ相試験：PATH試験(日本人を含む海外データ)^{5~7)}

5) 社内資料：臨床概要(2019年3月26日承認)(IgPro20_3003試験)(承認時評価資料)

6) van Schaik IN, et al.: Lancet Neurol. 2018; 17 (1): 35-46

利益相反：本試験はCSLベーリングより資金助成を受けた。著者にCSLベーリングよりコンサルタント料、謝礼、研究費を受領している者が含まれる。本論文の著者のうち4人はCSLベーリングの社員である。

7) van Schaik IN, et al.: Trials. 2016; 17 (1): 345 [https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/]

利益相反：本試験はCSLベーリングより資金助成を受けた。著者にCSLベーリングよりコンサルタント料、謝礼、研究費を受領している者が含まれる。本論文の著者のうち2人はCSLベーリングの社員である。

試験概要

目的：CIDPの維持療法において異なる2用量のハイゼントラ®(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。

対象：欧州神経学会/末梢神経学会(EFNS/PNS)診断基準2010により、definite CIDP又はprobable CIDPと診断され、IVIG(ピリヴィジエン®)の前治療によりCIDPの状態が安定化した18歳以上のCIDP患者172例(日本人患者11例を含む)

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、第Ⅲ相試験(検証試験)

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、ハイゼントラ®の有効性及び安全性は無作為化後期間に検討。

無作為化前期間

IgG依存性確認期間及びピリヴィジエン®再安定化期間で構成された。

・ IgG依存性確認期間(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。

・ピリヴィジエン®再安定化期間(最長13週間)

IgG依存性確認期間中にCIDPが増悪^{*1}した被験者に対し、急性期治療(導入用量)としてピリヴィジエン®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、ピリヴィジエン®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。

ピリヴィジエン®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。

*1 CIDPの増悪：IgG依存性確認期間中に以下の基準に該当した場合。

・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

ピリヴィジエン®の6.用法及び用量(抜粋)

〈慢性炎症性脱髓性多発根神経炎の筋力低下の改善〉

通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。

〈慢性炎症性脱髓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)〉

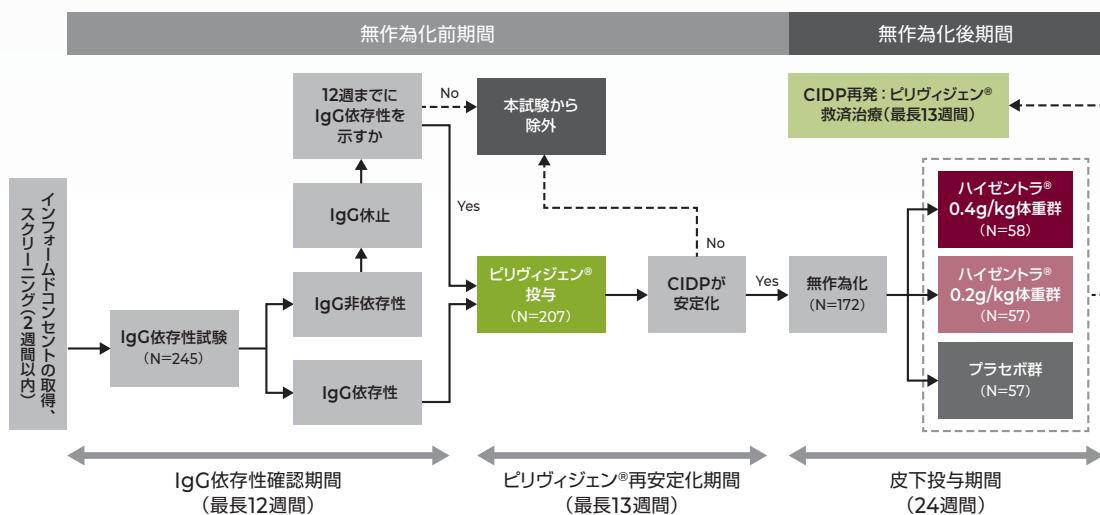
通常、成人には人免疫グロブリンGとして「1,000mg(10mL)/kg体重を1日」又は「500mg(5mL)/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する。

無作為化後期間

ハイゼントラ®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、ハイゼントラ®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。

皮下投与期間中にCIDPが再発^{※2}した被験者には、ハイゼントラ®又はプラセボの投与を中止し、救済治療としてピリヴィジエン®を投与するピリヴィジエン®救済治療期間(最長13週間)を設けた。ピリヴィジエン®救済治療期間には、ピリヴィジエン®2g/kg体重を1回のみ静脈内投与、もしくはその後に維持用量としてピリヴィジエン®1g/kg体重を3週間間隔で最大4回静脈内投与した。



文献6)より改変

評価項目：[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(皮下投与)を中止した被験者の割合(検証的な解析項目)

[副次評価項目]

皮下投与期間中の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パーセンタイルスコア、平均握力(マーチン握力計を使用)、MRC合計スコア

[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

[安全性評価項目]

曝露量、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体検査及び心電図(日本のみ)

※2 CIDPの再発：ベースライン(ピリヴィジエン®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ポイント以上增加了した場合(上肢スコアが0から1に增加了INCATスコアの1ポイント增加は除く)、又は上肢スコアが1から0に減少し、下肢スコアが1ポイント增加了ためINCATスコアが不变の場合。

EQ-5D : EuroQol 5-Dimension Questionnaire

TSQM : Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

WPAI-GH : Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health

INCATスコア：35ページ参照、R-ODSパーセンタイルスコア：36ページ参照、MRC合計スコア：38ページ参照

解析計画：[主要評価項目]

解析対象集団は、ITT（intention-to-treat 解析対象集団）及びPPS（治験実施計画書に適合した解析対象集団）とした。

主要評価項目において3群間の傾向を検討するため、第1種の過誤の確率を0.025（片側）としたCochran-Armitage傾向検定を実施した。検定結果が有意であった場合は、Fisherの正確確率検定（片側）を用いて、各群の対比較を実施することとした（閉鎖順：検証的な解析計画）。また、CIDPの再発以外の理由で試験を中止した被験者を含めることによって生じる潜在的バイアスを検討するために感度分析を行った。

主要評価項目について、日本人被験者におけるサブグループ解析を実施した。

【副次評価項目】

解析対象集団は、ITTとした。

CIDP再発又はその他の理由による試験中止までの時間について、Kaplan-Meier法を用いて生存曲線を推定した。INCATスコア、R-ODSパーセンタイルスコア、平均握力、MRC合計スコアのベースラインからの変化量を要約し、Jonckheere-Terpstra漸近検定を用いて3群間比較を実施した。2群間比較については、片側Wilcoxon順位和検定を用いて探索的に3群及び2群比較を実施した。

【安全性評価項目】

解析対象集団は有効性評価項目と同様とした。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）を要約した。

ハイゼントラ®の6.用法及び用量(抜粋)

〈慢性炎症性脱髓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。

ピリヴィジエン®の6.用法及び用量(抜粋)

〈慢性炎症性脱髓性多発根神経炎の筋力低下の改善〉

通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。

〈慢性炎症性脱髓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1,000mg(10mL)/kg体重を1日又は「500mg(5mL)/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する。

●患者背景

皮下投与期間に移行した被験者(ITT)

		プラセボ群 (N = 57)	ハイゼントラ® 0.2g/kg 体重群 (N = 57)	ハイゼントラ® 0.4g/kg 体重群 (N = 58)
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	55.9 (12.64)	57.5 (12.02)	56.6 (13.62)
	中央値(範囲)	57.6 (28.6~77.0)	58.9 (25.8~77.6)	55.2 (24.7~82.7)
年齢層、n (%)	18歳以上、 65歳以下	41 (71.9)	41 (71.9)	40 (69.0)
	65歳超	16 (28.1)	16 (28.1)	18 (31.0)
性別、n (%)	男性	37 (64.9)	42 (73.7)	31 (53.4)
	女性	20 (35.1)	15 (26.3)	27 (46.6)
人種、n (%)	白人	50 (87.7)	53 (93.0)	53 (91.4)
	アジア人	4 (7.0)	4 (7.0)	4 (6.9)
	日本人	4 (7.0)	3 (5.3)	4 (6.9)
	その他	3 (5.3)	0	1 (1.7)
体重 ^{a)} (kg)	平均値(標準偏差)	85.8 (17.39)	83.3 (16.63)	79.4 (21.20)
	中央値(範囲)	86.5 (41.7~130.2)	80.0 (55.0~125.0)	80.0 (42.0~133.0)
BMI ^{a, b)} (kg/m ²)	平均値(標準偏差)	28.4 (4.62)	27.6 (4.90)	26.3 (5.50)
	中央値(範囲)	28.4 (18.4~41.6)	26.4 (21.0~45.1)	26.6 (17.6~49.4)
初めてCIDPと診断されてからの期間(年) ^{c)}	平均値(標準偏差)	4.3 (4.69)	4.4 (5.39)	5.5 (5.92)
	中央値(範囲)	2.7 (0.1~19.2)	2.8 (0.2~33.5)	3.3 (0.3~26.4)
スクリーニング時のEFNS/PNS CIDP診断基準、n (%)	definite	53 (93.0)	51 (89.5)	53 (91.4)
	probable	4 (7.0)	6 (10.5)	5 (8.6)
ベースライン時のINCATスコア ^{d)}	平均値(標準偏差)	2.2 (1.68)	2.3 (1.55)	2.5 (1.77)
	中央値(範囲)	2.0 (0~6)	2.0 (0~6)	2.0 (0~7)

N : 集団内の総被験者数

n : 被験者数

a) 体重及びBMIはピリヴィジエン®再安定化期間のスクリーニング時及び皮下投与期間のベースライン時に評価した。

b) スクリーニング時のBMI = スクリーニング時の体重(kg) / (スクリーニング時の身長 [m])²、BMI算出被験者数171例

c) 初めてCIDPと診断されてからの期間(年) = (同意取得日 - 初回診断日 + 1) / 365.25

d) 皮下投与期間のベースライン時のINCATスコア

ITT : intention-to-treat解析対象集団

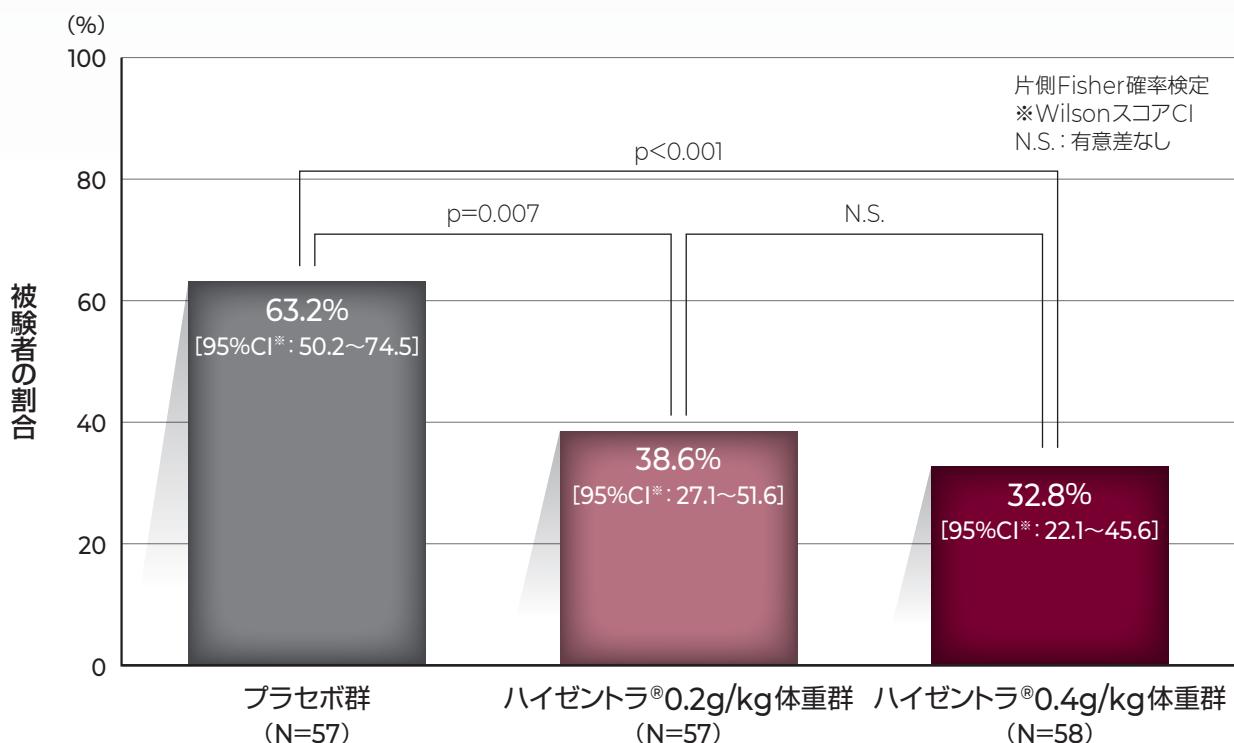
●有効性

〈主要評価項目〉

皮下投与期間中にCIDPの再発又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合(検証的解析結果)

皮下投与期間中にCIDPの再発又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合は、ハイゼントラ[®] 0.2g/kg 体重群 38.6%、0.4g/kg 体重群 32.8%であり、プラセボ群の 63.2%と比較して有意に低く(それぞれ $p=0.007$ 、 $p<0.001$ 、片側 Fisher 確率検定)、ハイゼントラ[®] 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検証された。

皮下投与期間中にCIDPの再発又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合(ITT) (検証的解析結果) [主要評価項目]



ITT: intention-to-treat 解析対象集団

主要評価項目の解析結果及び感度分析結果

解析	CIDPの再発 (又はその他の理由による試験中止) n (%) (95% CI ^{a)})		割合の差% (95% CI ^{a)}) p 値 ^{b)}	CIDPの再発 (又はその他の理由による試験中止) n (%) (95% CI ^{a)})	割合の差% (95% CI ^{a)}) p 値 ^{b)}
	プラセボ群	ハイゼントラ [®] 0.2g/kg 体重群			
主要評価項目 (ITTs) (検証的解析結果)	N = 57	N = 57	-24.6 (-40.7~-6.21) p = 0.007	N = 58	-30.4 (-46.0~-12.2) p < 0.001
	36 (63.2) (50.2~74.5)	22 (38.6) (27.1~51.6)		19 (32.8) (22.1~45.6)	
主要評価項目 (PPS)	N = 52	N = 54	-24.6 (-41.3~-5.54) p ^{f)} = 0.010	N = 47	-37.9 (-53.5~-18.4) p ^{f)} < 0.001
	33 (63.5) (49.9~75.2)	21 (38.9) (27.0~52.2)		12 (25.5) (15.3~39.5)	
感度分析A 再発解析 ^{c)} (ITTs)	N = 57	N = 57	-22.8 (-39.0~-4.6) p ^{f)} = 0.012	N = 58	-37.2 (-51.7~-19.7) p ^{f)} < 0.001
	32 (56.1) (43.3~68.2)	19 (33.3) (22.5~46.3)		11 (19.0) (10.9~30.9)	
感度分析B 混合症例解析 ^{d)} (ITTs)	N = 57	N = 57	-26.3 (-42.3~-8.0) p ^{f)} = 0.004	N = 58	-35.5 (-50.4~-17.6) p ^{f)} < 0.001
	34 (59.7) (46.7~71.4)	19 (33.3) (22.5~46.3)		14 (24.1) (15.0~36.5)	
感度分析C 完了例解析 ^{e)} (ITTs)	N = 53	N = 54	-25.2 (-41.7~-6.3) p ^{f)} = 0.008	N = 50	-38.4 (-53.6~-19.5) p ^{f)} < 0.001
	32 (60.4) (46.9~72.4)	19 (35.2) (23.8~48.5)		11 (22.0) (12.8~35.2)	

a) Wilson スコア CI

b) 片側 Fisher 確率検定

c) 調整 INCAT スコアに基づき CIDP が再発した被験者のみを再発例とした。

d) CIDP が再発した被験者、併用禁止薬服用のため投与を中止した被験者及び医師の判断により投与を中止した被験者を再発例とした。

e) CIDP 再発以外の理由で投与を中止したすべての被験者を解析対象から除外した症例において、CIDP が再発した被験者を再発例とした。

f) 名目上の p 値

ITTs : intention-to-treat 解析対象集団

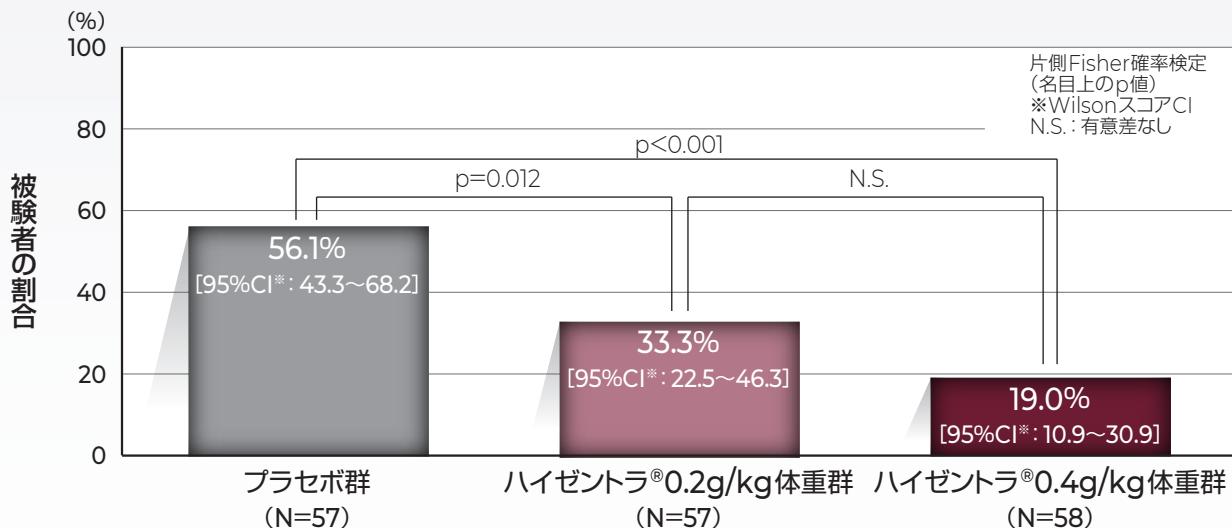
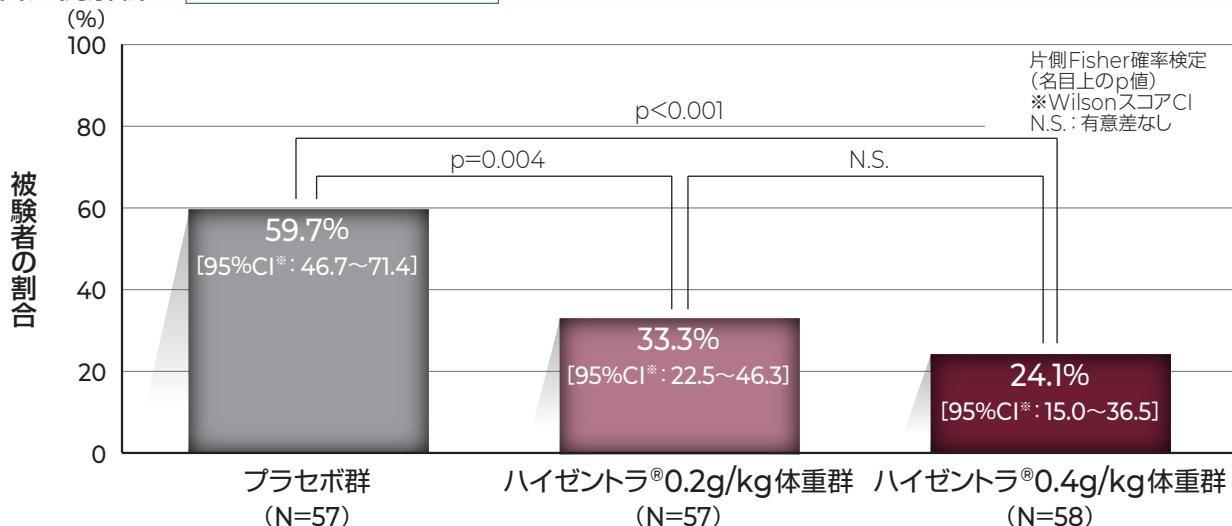
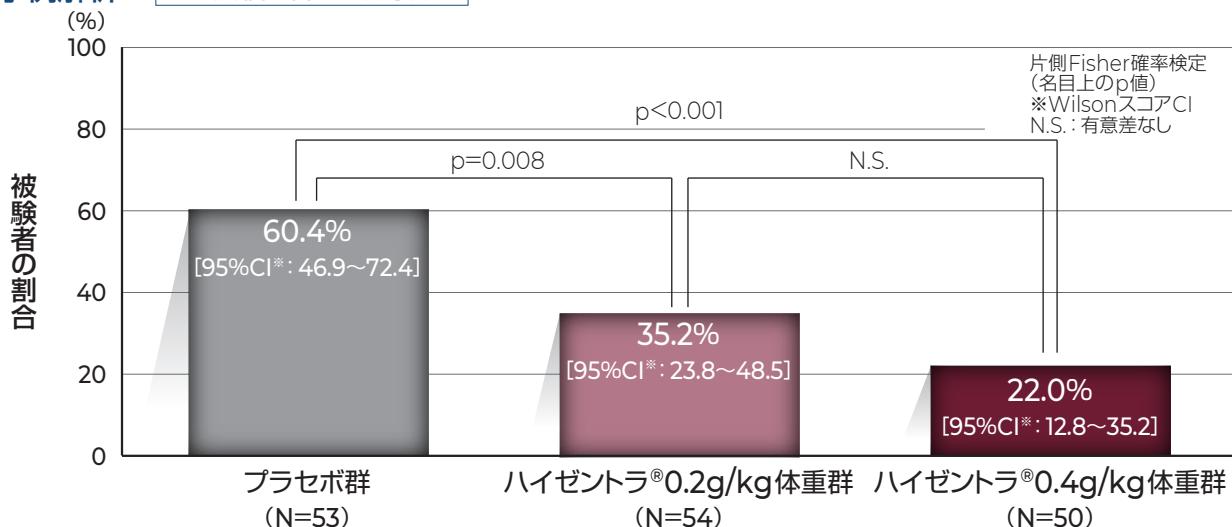
PPS : 治験実施計画書に適合した解析対象集団

ハイゼントラ[®]の6. 用法及び用量(抜粋)

〈慢性炎症性脱髓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。

[参考] 皮下投与期間中にCIDPを再発した被験者の割合(ITT)

再発解析^{a)} 主要評価項目の感度分析A混合症例解析^{b)} 主要評価項目の感度分析B完了例解析^{c)} 主要評価項目の感度分析C

a) 調整INCATスコアに基づきCIDPが再発した被験者のみを再発例とした。

b) CIDPが再発した被験者、併用禁止薬服用のため投与を中止した被験者及び医師の判断により投与を中止した被験者を再発例とした。

c) CIDP再発以外の理由で投与を中止したすべての被験者を解析対象から除外した症例において、CIDPが再発した被験者を再発例とした。

ITT: intention-to-treat 解析対象集団

● サブグループ解析：日本人集団

日本人被験者において、皮下投与期間中に CIDP の再発又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合は、以下の通りであった。

	プラセボ群 (N = 4)	ハイゼントラ [®] 0.2g/kg 体重群 (N = 3)	ハイゼントラ [®] 0.4g/kg 体重群 (N = 4)
皮下投与期間中に CIDP の再発 又はその他の理由により試験を 中止した例数 (ITTS)	3例	1例	3例
95% CI ^{a)}	推定不能	推定不能	推定不能

a) Wilson スコア CI

ITTS : intention-to-treat 解析対象集団

ハイゼントラ[®]の6. 用法及び用量 (抜粋)

〈慢性炎症性脱髓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。

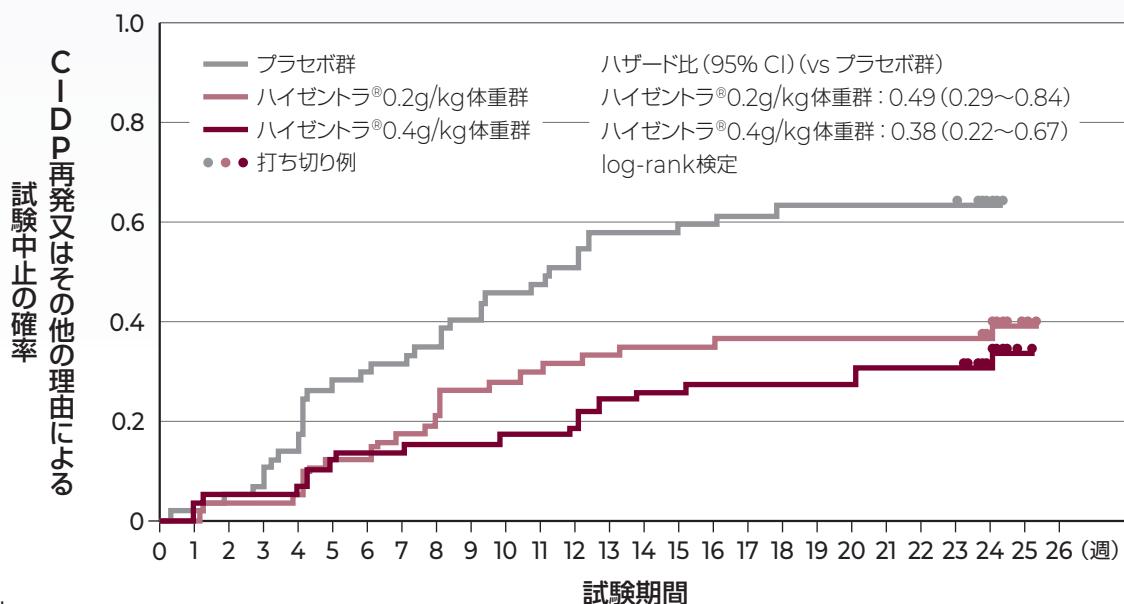
〈副次評価項目〉

1. 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の Kaplan-Meier プロットを下図に示す。

CIDP再発又はその他の理由による試験中止までの時間 (Kaplan-Meier法)(ITT)

副次評価項目



Number at risk
(打ち切り例数)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	25	26
プラセボ群	57 (0)	42 (0)	31 (0)	24 (0)	21 (0)	0 (21)					
ハイゼントラ® 0.2g/kg 体重群	57 (0)	50 (0)	41 (0)	37 (0)	36 (0)	0 (35)					
ハイゼントラ® 0.4g/kg 体重群	58 (0)	51 (0)	48 (0)	43 (0)	42 (0)	0 (39)					

ITT : intention-to-treat 解析対象集団

ハイゼントラ® の6. 用法及び用量 (抜粋)

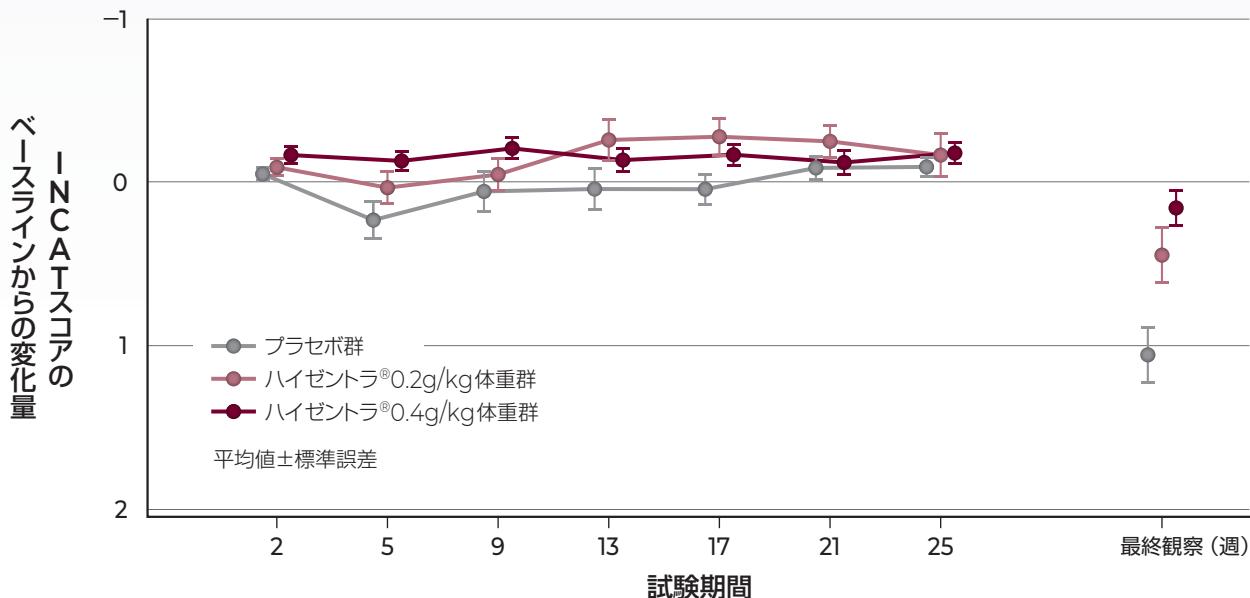
〈慢性炎症性脱髓性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制 (筋力低下の改善が認められた場合)〉

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. 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(範囲)]は、ハイゼントラ[®]0.2g/kg体重群0.0(-2~5)ポイント、0.4g/kg体重群0.0(-2~3)ポイント、プラセボ群1.0(-1~4)ポイントであった(ハイゼントラ[®]0.2g/kg体重群: $p = 0.005$ 、0.4g/kg体重群: $p < 0.001$ 、それぞれ名目上のp値、vs プラセボ群、片側 Wilcoxon 順位和検定)。

INCATスコアのベースラインからの変化量の推移(ITT) 副次評価項目



例数

	2	5	9	13	17	21	25	最終観察(週)
プラセボ群	54	48	37	27	23	21	21	57
ハイゼントラ [®] 0.2g/kg体重群	55	54	46	39	36	36	36	56
ハイゼントラ [®] 0.4g/kg体重群	55	53	49	45	42	42	39	57

ITT: intention-to-treat 解析対象集団

INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause And Treatment) スコア

INCATスコアは、上肢と下肢の機能を0(正常)~10(上肢又は下肢での目的を持った動きが不可能)で評価する尺度である。

調整INCATスコアとは、上肢機能の0(正常)から1(軽微な症状)又は1から0への変化は、臨床的に意義がないとの判断により、悪化又は改善として記録しないスコアのことである。

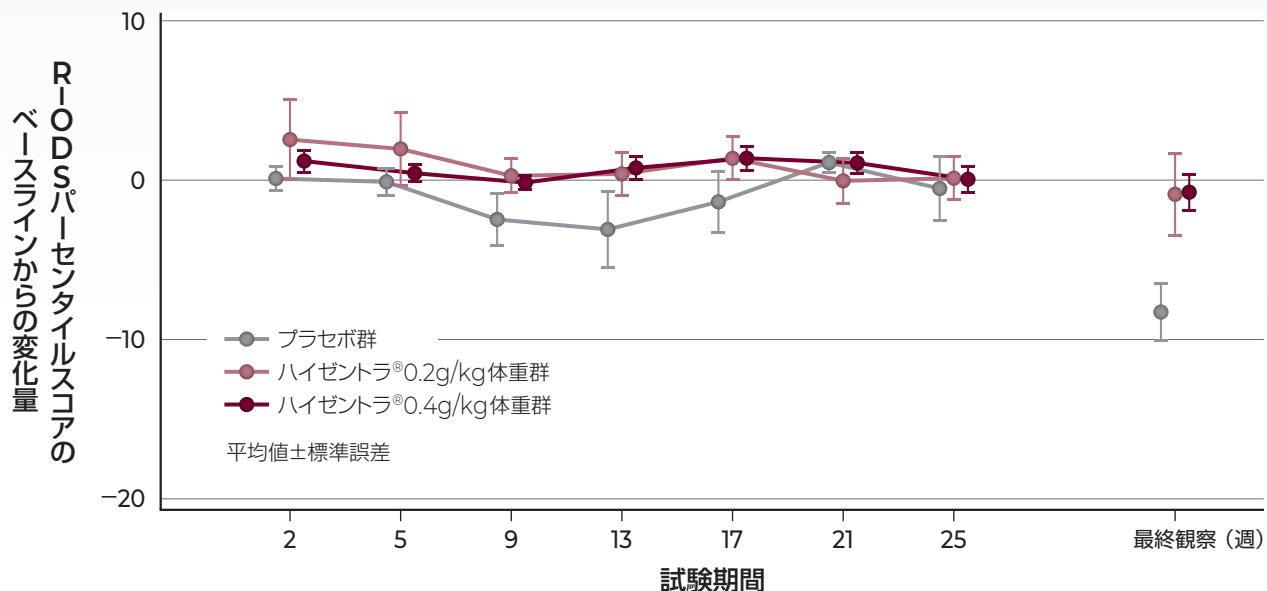
上肢の障害		下肢の障害	
0	障害はない	0	歩行障害はない
1	片側ないし両側の上肢の障害があるが、以下のいずれの上肢機能も損なわれていない ・ジッパーの開閉とボタンかけ ・洗髪と整髪 ・ナイフとフォークの使用(ナイフとフォークの習慣がない場合は、スプーンの使用) ・小さな硬貨を扱う	1	歩行障害がある。しかし戸外で独歩可能
2	片側ないし両側の上肢の障害があり、上記の4つのいずれかに影響があるが遂行できないものはない	2	戸外の歩行に日的に片側のサポート(杖、松葉杖、1本の腕の支持)を必要とする
3	片側ないし両側の上肢の障害があり、上記の4つのうち1つないし2つが遂行できない	3	戸外の歩行に日的に両側のサポート(2本杖、2本の松葉杖、歩行補助器、2本の腕の支持)を必要とする
4	片側ないし両側の上肢の障害があり、上記の4つのうち3つないしすべてが遂行不可能。しかし上肢の何らかの目的を持った動きが可能	4	戸外での移動には日常的に車椅子が必要。しかし、助けがあれば立位や数歩の歩行が可能
5	いずれの上肢でも目的を持った動きが不可能	5	移動は車椅子に限定され、助けがあっても立位や数歩の歩行は不可能

Hughes R, et al.: Ann Neurol. 2001; 50 (2): 195-201
van Schaik IN, et al.: Lancet Neurol. 2018; 17 (1): 35-46

3. 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(範囲)]は、ハイゼントラ[®]0.2g/kg体重群-2.0(-41~100)ポイント、0.4g/kg体重群0.0(-49~17)ポイント、プラセボ群-3.0(-43~13)ポイントであった(ハイゼントラ[®]0.2g/kg体重群: $p = 0.030$ 、0.4g/kg体重群: $p < 0.001$ 、それぞれ名目上の p 値、vs プラセボ群、片側Wilcoxon順位和検定)。

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の推移(ITT) 副次評価項目



例数	2	5	9	13	17	21	25	最終観察(週)
プラセボ群	43	36	26	18	16	13	14	45
ハイゼントラ®0.2g/kg体重群	47	47	39	33	29	30	29	50
ハイゼントラ®0.4g/kg体重群	50	45	42	39	36	38	34	52

ITT: intention-to-treat 解析対象集団

R-ODS(rasch-built overall disability scale)パーセンタイルスコア

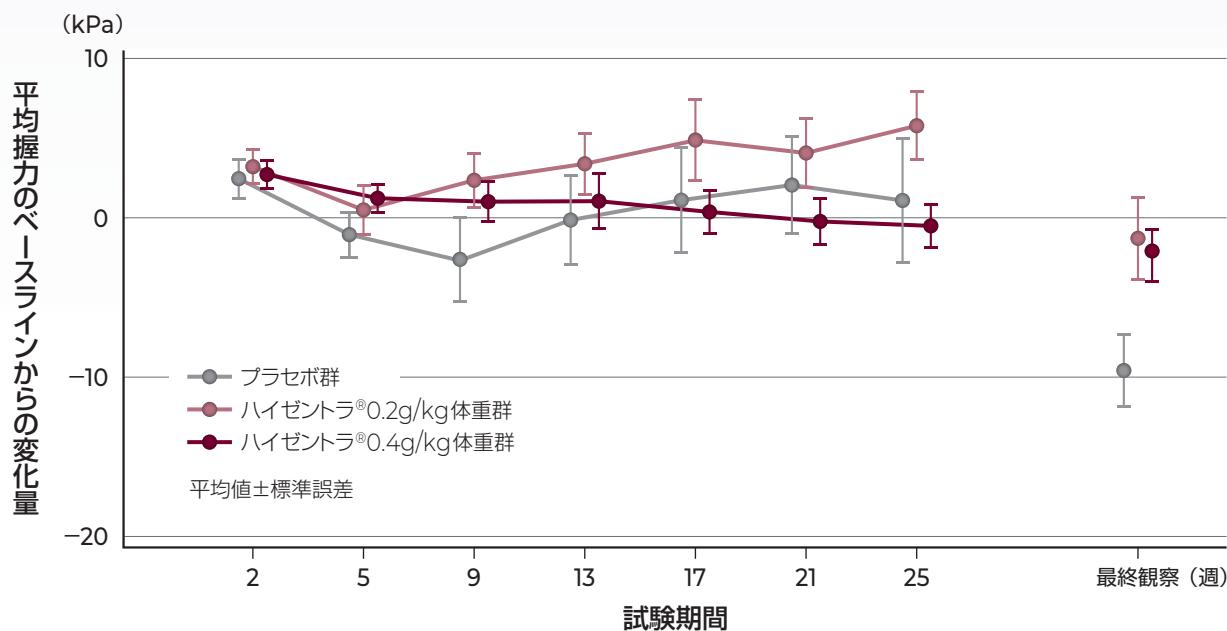
活動性や社会参加の評価指標。日常生活の行動に関する24項目より構成され、各項目を「実行不可能」「困難ながらも実行可能」「容易に実行可能」で評価する。

van Nes SI, et al.: Neurology. 2011; 76 (4): 337-345

4. 平均握力

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(範囲)] は、ハイゼントラ[®]0.2g/kg 体重群 – 0.6 (– 80~55) kPa、0.4g/kg 体重群 – 2.7 (– 40~25) kPa、プラセボ群 – 6.6 (– 51~22) kPa であった (ハイゼントラ[®]0.2g/kg 体重群 : $p = 0.004$ 、0.4g/kg 体重群 : $p = 0.014$ 、それぞれ名目上の p 値、vs プラセボ群、片側 Wilcoxon 順位和検定)。

平均握力(利き手)のベースラインからの変化量の推移 (ITTS) 副次評価項目



例数

プラセボ群	54	47	37	27	23	21	21	57
ハイゼントラ [®] 0.2g/kg 体重群	55	52	45	38	34	35	35	56
ハイゼントラ [®] 0.4g/kg 体重群	54	53	48	45	42	42	39	57

ITTS : intention-to-treat 解析対象集団

ハイゼントラ[®]の6. 用法及び用量(抜粋)

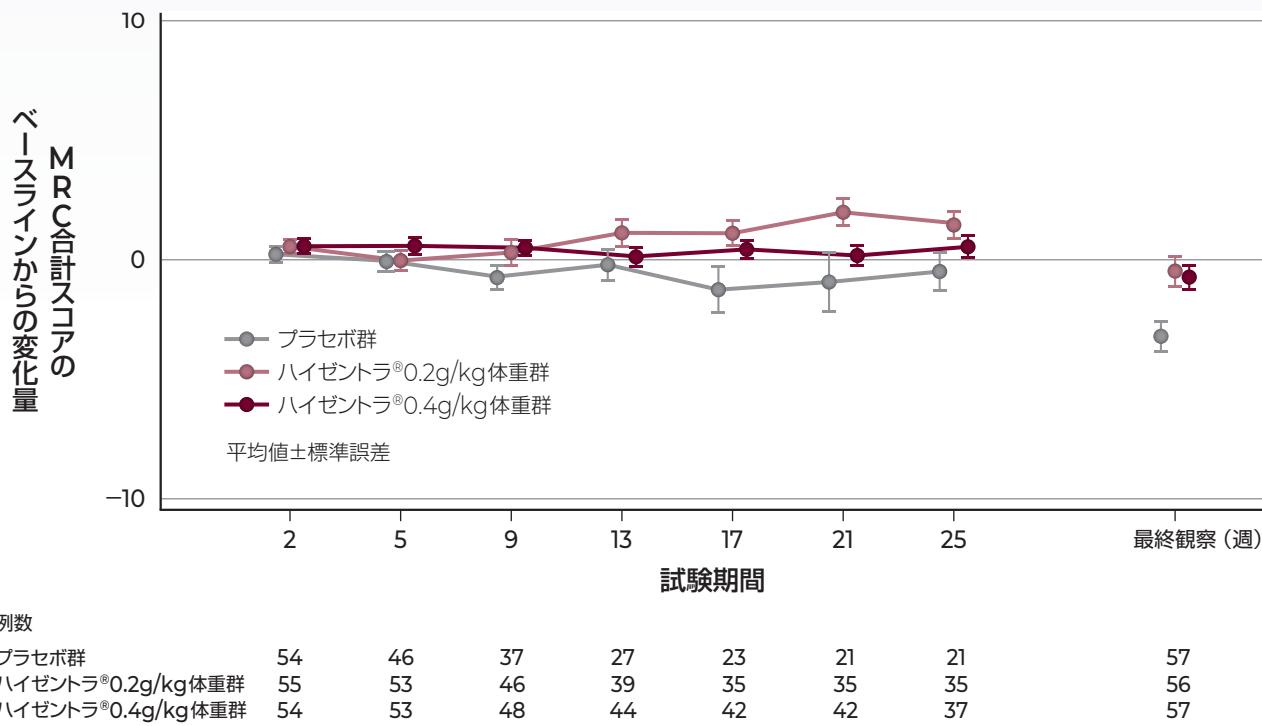
〈慢性炎症性脱髓性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)〉

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。

5. MRC合計スコア

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(範囲)]は、ハイゼントラ[®]0.2g/kg体重群0.0(-16~14)ポイント、0.4g/kg体重群0.0(-12~7)ポイント、プラセボ群-2.0(-19~6)ポイントであった(ハイゼントラ[®]0.2g/kg体重群: $p = 0.003$ 、0.4g/kg体重群: $p = 0.002$ 、それぞれ名目上のp値、vs プラセボ群、片側Wilcoxon順位和検定)。

MRC合計スコアのベースラインからの変化量の推移(ITT) 副次評価項目



MRC(medical research council)合計スコア

上肢及び下肢の筋力を評価する指標。PATH試験では下記の8つの両側筋肉対の機能を、それぞれ0~5で評価し、合計スコアが0(麻痺)~80(正常)となる。

肩関節の外転筋	股関節の屈曲筋
肘関節の屈曲筋	膝関節の伸展筋
手関節の伸展筋	足関節の背屈筋
示指の外転筋	長母趾の背屈筋

Kleyweg RP, et al.: Muscle Nerve. 1991; 14 (11) : 1103-1109
van Schaik IN, et al.: Lancet Neurol. 2018; 17 (1) : 35-46

● 安全性

● 全体

皮下投与期間の有害事象発現率は、ハイゼントラ[®]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。

副作用の発現率は、ハイゼントラ[®]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り、それぞれの発現率及び発現例数は、プラセボ群で1.8%(1/57例)、0%(0/57例)、ハイゼントラ[®]0.2g/kg 体重群で8.8%(5/57例)、5.3%(3/57例)、0.4g/kg 体重群で10.3%(6/58例)、13.8%(8/58例)であった。

重篤な有害事象は、ハイゼントラ[®]0.2g/kg 体重群で3例(医療機器関連感染、細菌感染及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、急性胆囊炎、貧血及び敗血症が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、ハイゼントラ[®]0.2g/kg 体重群1例(疲労)、0.4g/kg 体重群1例(貧血、急性胆囊炎及び敗血症)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。

● サブグループ解析：日本人集団

日本人被験者における副作用は、ハイゼントラ[®]0.2g/kg 体重群で1/3例、0.4g/kg 体重群で2/4例、プラセボ群で2/4例に認められた。重篤な有害事象としてプラセボ群の1例に単径ヘルニアが認められた。試験中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

有害事象の概要 (SDS : safety data set)

	全体			日本人		
	プラセボ群 (N = 57)	ハイゼントラ [®] 0.2g/kg 体重群 (N = 57)	ハイゼントラ [®] 0.4g/kg 体重群 (N = 58)	プラセボ群 (N = 4)	ハイゼントラ [®] 0.2g/kg 体重群 (N = 3)	ハイゼントラ [®] 0.4g/kg 体重群 (N = 4)
曝露期間 (日) ^{a)}	88.2 (1~166)	118.9 (2~167)	129.0 (1~166)	93.0 (44~166)	126.0 (52~164)	82.3 (8~164)
有害事象	21(36.8)	33(57.9)	30(51.7)	3	1	2
副作用	10(17.5)	17(29.8)	20(34.5)	2	1	2
重篤な有害事象	1(1.8)	3(5.3)	2(3.4)	1	0	0
試験中止に至った有害事象	0	1(1.8)	1(1.7)	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0

a) 平均値(範囲) 例数(%)

SDS : 安全性解析対象集団

ハイゼントラ[®]の6. 用法及び用量(抜粋)

〈慢性炎症性脱髓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。

いずれかの投与群で2%以上及び日本人被験者に発現した副作用 (SDS)

	全体			日本人		
	プラセボ群 (N = 57)	ハイゼントラ [®] 0.2g/kg 体重群 (N = 57)	ハイゼントラ [®] 0.4g/kg 体重群 (N = 58)	プラセボ群 (N = 4)	ハイゼントラ [®] 0.2g/kg 体重群 (N = 3)	ハイゼントラ [®] 0.4g/kg 体重群 (N = 4)
疲労	1(1.8)	3(5.3)	0	0	0	0
注入部位紅斑	0	3(5.3)	8(13.8)	0	1	1
注入部位硬結	0	2(3.5)	2(3.4)	0	1	0
注入部位疼痛	0	3(5.3)	2(3.4)	0	1	0
注入部位腫脹	1(1.8)	5(8.8)	6(10.3)	0	1	0
皮下出血	1(1.8)	0	0	1	0	0
頭痛	2(3.5)	2(3.5)	3(5.2)	1	0	0
ほてり	0	1(1.8)	0	0	1	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.8)	0	0	1	0	0

SDS : 安全性解析対象集団

例数 (%)

国際共同第Ⅲ相継続試験：PATH 試験の継続試験 (日本人を含む海外データ)⁸⁾

8) 社内資料：臨床概要(2019年3月26日承認)(IgPro20_3004試験)(承認時評価資料)

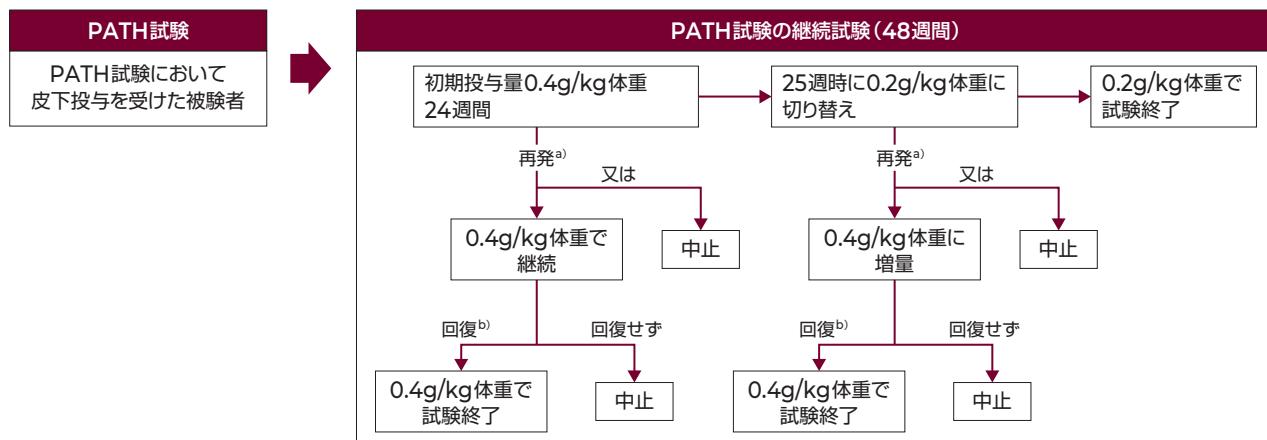
試験概要

- 目的：ハイゼントラ[®]の長期安全性及び有効性を検討する。
- 対象：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[※]しピリヴィジエン[®]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)
- 試験デザイン：多施設共同、非盲検、前向き、第Ⅲ相継続試験
- 方法：本試験は、治験実施計画書(初版)と治験実施計画書(改訂1以降)では、PATH試験からの組み入れ要件やハイゼントラ[®]の投与方法が異なる。82例のうち、63例(76.8%)は治験実施計画書(初版)で、19例(23.2%)は治験実施計画書(改訂1以降)で組み入れた。

治験実施計画書(初版)

本試験への移行後、最初にハイゼントラ[®]0.4g/kg 体重を24週間投与し、25週時に0.2g/kg 体重に切り替えた。

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 体重に增量して試験を継続、又は試験の中止のいずれかを選択することができた。



- 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。
- 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(又は改善する)ことと定義した。

※CIDPの再発：ベースライン(ピリヴィジエン[®]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スコアが不变の場合。

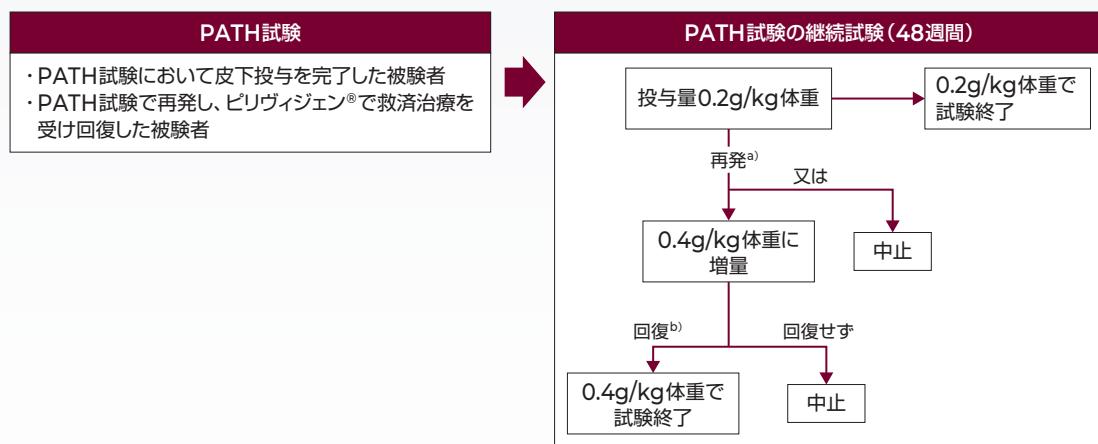
6. 用法及び用量(抜粋)

〈慢性炎症性脱髓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。

治験実施計画書（改訂1以降）

ハイゼントラ[®]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 体重の投与を継続した。CIDPが再発した場合、0.4g/kg 体重に增量して試験を継続、又は試験の中止のいずれかを選択することができた。



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。

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（又は改善する）ことと定義した。

投与方法：ハイゼントラ[®]0.2g/kg 体重を週1回、1回で投与、又は0.4g/kg 体重を週1回、2回に分けて1日又は連続する2日に分割して投与した。

評価項目：[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）

[有効性評価項目]

INCATスコア、R-ODSパーセンタイルスコア、平均握力及びMRC合計スコア

解析計画：[安全性評価項目]

安全性解析対象集団（SDS）は、試験に組み入れられたすべての被験者のうち、ハイゼントラ[®]の投与を1回以上受けた被験者とした。有害事象は発現頻度及び発現率を算出した。曝露量、臨床検査値、投与データ、バイタルサイン及びウイルス学的検査を要約した。

[有効性評価項目]

有効性の解析対象集団は、試験に組み入れられたすべての被験者を対象とした全被験者集団とした。INCATスコア、R-ODSパーセンタイルスコア、平均握力（利き手及び非利き手）、MRC合計スコアは、記述統計を用いて投与群別及び試験来院別に要約した。

[サブグループ解析]

安全性について日本人集団に発現した有害事象をサブグループ解析として実施した。

●患者背景

		全体 (N = 82)	日本人 (N = 10)
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	57.6 (13.22)	49.1 (13.29)
	中央値(範囲)	57.23 (28.2~83.4)	48.45 (32.2~71.9)
年齢層、n (%)	18歳以上、65歳以下	55 (67.1)	8 (80.0)
	65歳超	27 (32.9)	2 (20.0)
性別、n (%)	男性	50 (61.0)	4 (40.0)
	女性	32 (39.0)	6 (60.0)
人種、n (%)	白人	70 (85.4)	0
	アジア人	10 (12.2)	10 (100.0)
	日本人	10 (12.2)	10 (100.0)
	その他	2 (2.4)	0
体重(kg)	平均値(標準偏差)	80.2 (18.89)	57.7 (10.27)
	中央値(範囲)	80.00 (42.1~135.1)	57.40 (42.1~73.9)
BMI ^{a, b)} (kg/m ²)	平均値(標準偏差)	26.7 (4.52)	22.8 (3.41)
	中央値(範囲)	26.85 (18.0~40.8)	21.75 (18.6~27.9)
ベースライン時の INCATスコア	平均値(標準偏差)	2.6 (1.84)	1.1 (1.45)

N : 集団内の総被験者数

n : 被験者数

a) ベースライン時点のBMI = ベースライン時点の体重(kg) / (PATH試験のスクリーニング時点の身長[m])²

b) 全体 n = 81、日本人 n = 10

6. 用法及び用量(抜粋)

〈慢性炎症性脱髓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。

●安全性

●全体集団

有害事象発現率は、ハイゼントラ[®]0.2g/kg 体重群 45.2% (33/73例)、0.4g/kg 体重群 63.9% (46/72例) であった。副作用の発現率は、ハイゼントラ[®]0.2g/kg 体重群 11.0% (8/73例)、0.4g/kg 体重群 23.6% (17/72例) であった。

主な副作用は、注入部位腫脹、注入部位紅斑、注入部位疼痛などであり、それぞれの発現率及び発現例数は、ハイゼントラ[®]0.2g/kg 体重群で 4.1% (3/73例)、4.1% (3/73例)、1.4% (1/73例)、0.4g/kg 体重群で 8.3% (6/72例)、4.2% (3/72例)、2.8% (2/72例) であった。

重篤な有害事象は、ハイゼントラ[®]0.2g/kg 体重群で 4 例 (胆嚢穿孔が 1 例、心房粗動が 1 例、神経圧迫が 1 例、心房粗動及び肺敗血症が 1 例)、0.4g/kg 体重群で 3 例 (尿路感染が 1 例、糞塊が 1 例、CIDP 再発が 1 例) に認められた。

投与中止に至った有害事象は、ハイゼントラ[®]0.2g/kg 体重群 2 例 (心房粗動が 1 例、注入部位腫脹及び注入部位紅斑が 1 例)、0.4g/kg 体重群 1 例 (注入部位腫脹、注入部位紅斑及び発熱が 1 例) に認められた。試験期間中に死亡例は認められなかった。

●サブグループ解析：日本人集団

日本人被験者における副作用は、ハイゼントラ[®]0.2g/kg 体重群で 3/9 例、0.4g/kg 体重群で 2/8 例に認められた。重篤な有害事象として、ハイゼントラ[®]0.2g/kg 体重群の 1 例に神経圧迫が認められた。投与中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

有害事象の概要 (SDS)

	全体		日本人	
	ハイゼントラ [®] 0.2g/kg 体重群 (N = 73)	ハイゼントラ [®] 0.4g/kg 体重群 (N = 72)	ハイゼントラ [®] 0.2g/kg 体重群 (N = 9)	ハイゼントラ [®] 0.4g/kg 体重群 (N = 8)
曝露期間 (日) ^{a)}	125.8 (1~330)	196.1 (1~330)	194.6 (7~330)	108.9 (7~240)
有害事象	33 (45.2)	46 (63.9)	7	6
副作用	8 (11.0)	17 (23.6)	3	2
重篤な有害事象 ^{b)}	4 (5.5)	3 (4.2)	1	0
投与中止に至った有害事象	2 (2.7)	1 (1.4)	0	0
死亡	0	0	0	0

a) 平均値 (範囲)

例数 (%)

b) 初回投与前に背部痛が 1 例認められた。

SDS：安全性解析対象集団

いずれかの投与群で2%以上及び日本人被験者に発現した副作用 (SDS)

	全体		日本人	
	ハイゼントラ® 0.2g/kg 体重群 (N = 73)	ハイゼントラ® 0.4g/kg 体重群 (N = 72)	ハイゼントラ® 0.2g/kg 体重群 (N = 9)	ハイゼントラ® 0.4g/kg 体重群 (N = 8)
注入部位腫脹	3(4.1)	6(8.3)	1	0
注入部位紅斑	3(4.1)	3(4.2)	1	1
注入部位疼痛	1(1.4)	2(2.8)	1	0
注入部位腫瘍	0	2(2.8)	0	0
注入部位硬結	1(1.4)	0	1	0
頭痛	0	3(4.2)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ增加	0	1(1.4)	0	1
血中クレアチニンホスホキナーゼ增加	1(1.4)	0	1	0
肝損傷	1(1.4)	0	1	0

SDS : 安全性解析対象集団

例数 (%)

45

IV.
臨床成績

6. 用法及び用量 (抜粋)

〈慢性炎症性脱髓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)〉

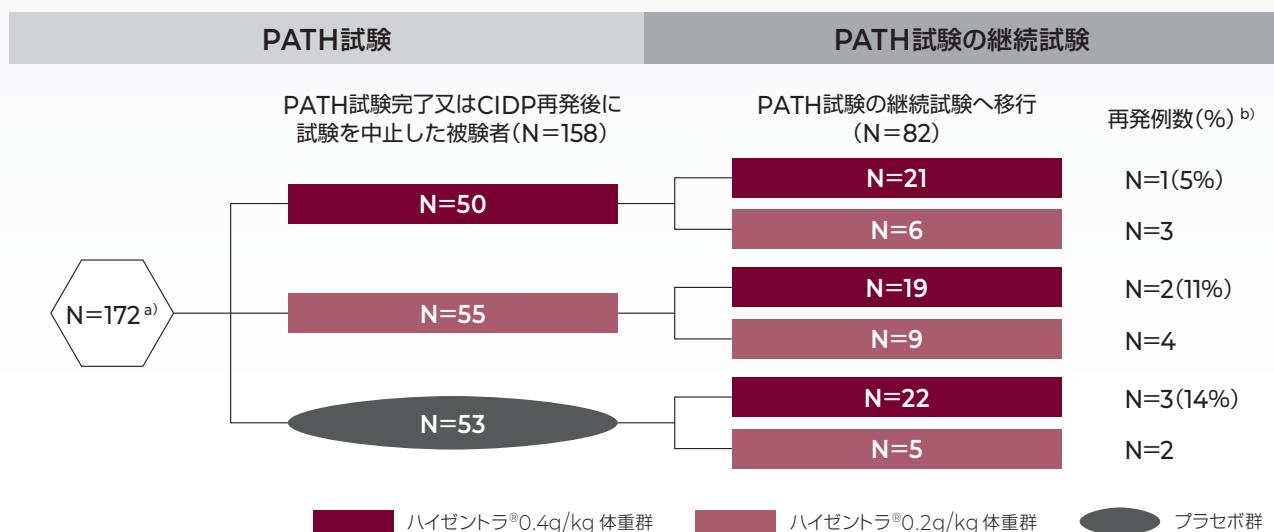
通常、成人には人免疫グロブリンGとして1週あたり200mg (1mL)/kg 体重を1日又は連続する2日で分割して皮下投与するが、患者の状態に応じて、最大400mg (2mL)/kg 体重から投与を開始することもできる。なお、維持用量は200~400mg/kg 体重で適宜増減する。

● 有効性

CIDPの再発率

初回用量でのCIDP再発例数(%)は以下の通りであった。

PATH試験の継続試験における投与群別のCIDP再発例数



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。

副作用・臨床検査値異常

1.〈無又は低ガンマグロブリン血症〉⁹⁾

9) 社内資料：国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験（承認時評価資料）

国内第Ⅲ相試験において、PID患者25例中21例（84.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、皮下注射であることから、注射部位の局所反応であり[25例中20例（80.0%）]、その他に2例以上に認められた副作用はなかった。副作用の多くは投与後72時間以内に発現し、一過性であり、すべての副作用は軽度又は中程度であった。

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)
AI-P低値	1(4.0)
AI-P高値	1(4.0)

2.〈慢性炎症性脱髓性多発根神経炎〉¹⁰⁾

10) 社内資料：PATH試験及びその継続試験(承認時評価資料)

CIDP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)

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

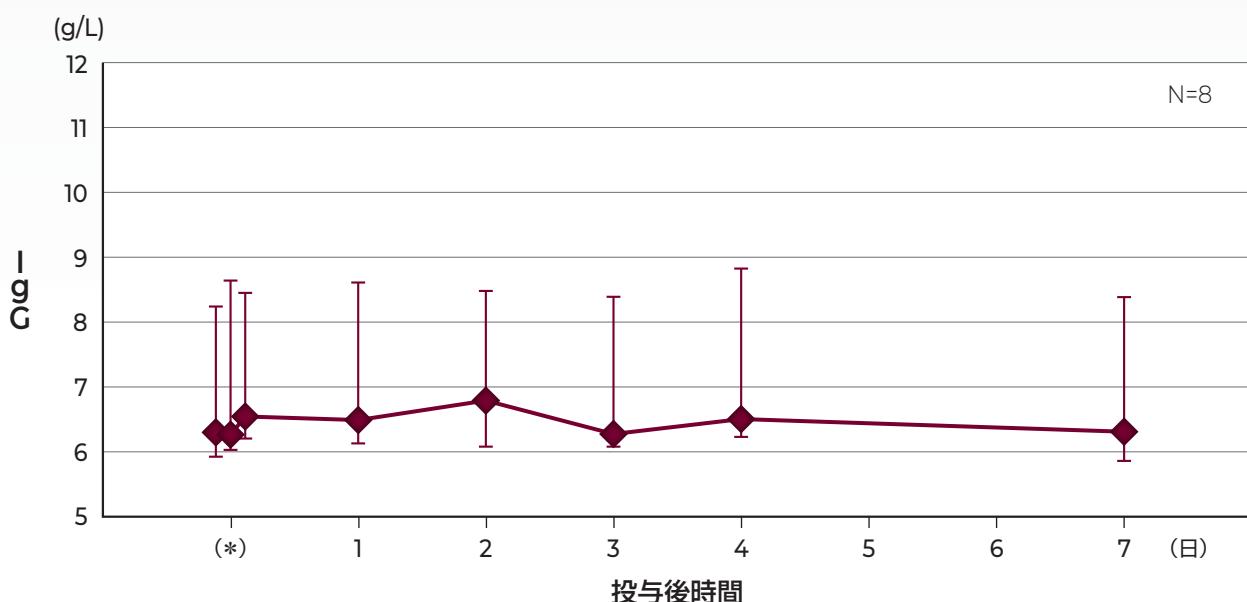
V. 薬物動態

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉 血清 IgG 濃度 (ZLB06_002CR 試験)²⁾

PID 患者 8 例にハイゼントラ[®]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 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。

定常状態における 1 投与間隔の血清 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) : 総血清 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(標準偏差) [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)

AUC_{last} = 最終観察時間までの濃度 - 時間曲線下面積、C_{max} = 最高血中濃度、T_{max} = 最高血中濃度到達時間

2) 社内資料：臨床概要 (2013年9月27日承認) (ZLB06_002CR 試験) (承認時評価資料)

6. 用法及び用量 (抜粋)

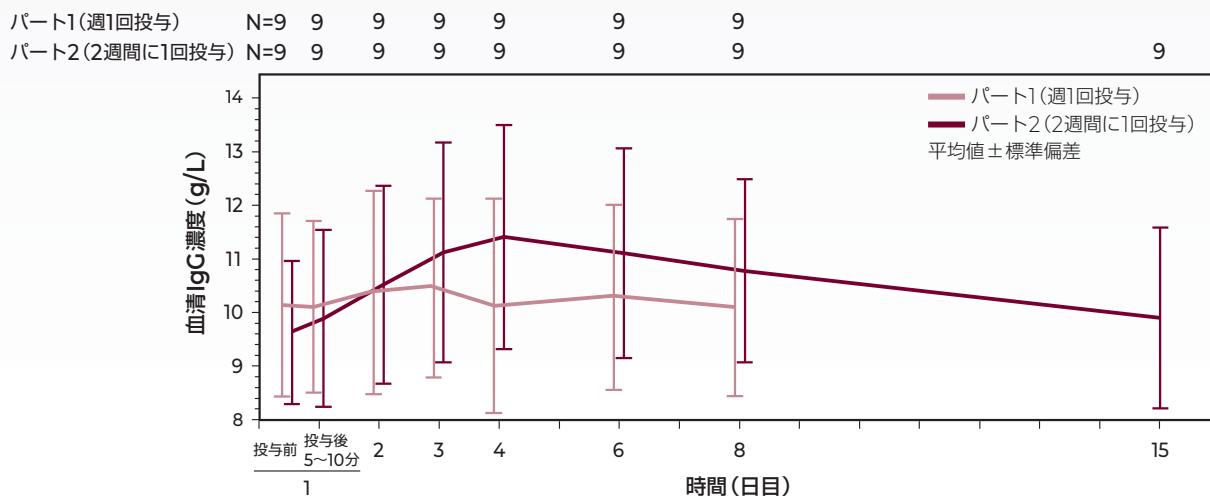
〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

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。

血清IgG濃度(IgPro20_4005試験)⁴⁾

原発性免疫不全症候群患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、ハイゼントラ[®]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、本剤の血清IgG濃度パラメータ(C_{max} 、トラフ濃度及びdAUC)は両投与間で類似していた。

血清中IgG濃度-時間プロファイル



薬物動態パラメータ

	パート1(週1回投与) (N=9)	パート2(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
C_{max} (g/L)	10.63 ± 1.70	11.63 ± 2.03
C_{trough} (g/L)	10.04 ± 1.63	9.86 ± 1.68
$AUC_{0-\tau}$ (h × g/L)	1,707 ± 294	3,561 ± 594
dAUC(h × g/L/mg)	0.24 ± 0.04	0.26 ± 0.04

$AUC_{0-\tau}$ ：週1回投与は AUC_{0-7} 、2週間に1回投与は AUC_{0-14} 、dAUC：投与量で補正した $AUC_{0-\tau}$

平均値±標準偏差

4) 社内資料：臨床概要(IgPro20_4005試験)(承認時評価資料)

PATH試験(3003試験)は、日本を含む国際共同で実施された第Ⅲ相試験であるとともに、ハイゼントラ[®]20%皮下注およびピリヴィジエン[®]10%点滴静注の承認時評価資料です。

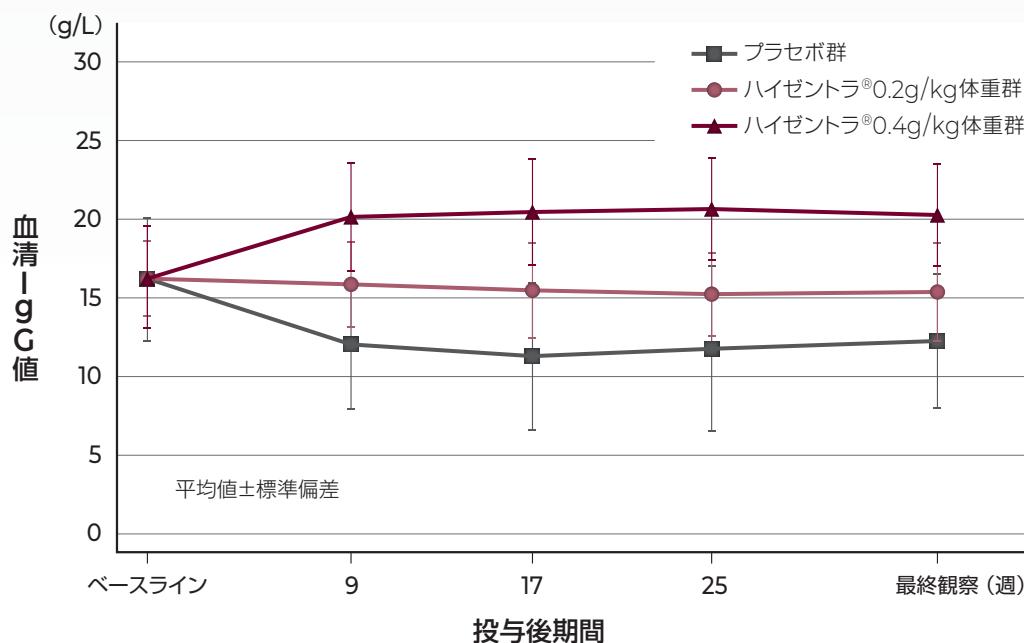
本試験では、一部承認外の用量(急性期：ピリヴィジエン[®]2g/kg体重を2~4日間で分割した際の1日あたりの用量)が投与された症例を含みます。国際的なガイドラインの推奨用量の範囲内であること、また日本人に対する急性期治療の用量が国内承認用量から逸脱していないことから、本資料では承認外の用量が含まれる成績を掲載しています。承認を受けた用法及び用量については、電子添文をご確認ください。

〈慢性炎症性脱髓性多発根神経炎〉

血清IgGトラフ値(PATH試験)(外国人データを含む)¹¹⁾

CIDP患者172例にハイゼントラ[®]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IgGトラフ値(平均値±標準偏差)は、0.2g/kg体重群で 15.4 ± 3.06 g/L、0.4g/kg体重群で 20.4 ± 3.24 g/Lであり、皮下投与期間を通して血清IgGトラフ値は安定的に推移した。

ハイゼントラ[®]又はプラセボ皮下投与時の血清IgGトラフ値(ITTS)



例数

	56	36	23	20	49
プラセボ群	56	36	23	20	49
ハイゼントラ [®] 0.2g/kg体重群	55	44	35	36	53

ハイゼントラ[®]0.4g/kg体重群

ITTS: intention-to-treat解析対象集団

11) 社内資料：臨床薬理試験(2019年3月26日承認)(IgPro20_3003試験)(承認時評価資料)

6. 用法及び用量(抜粋)

〈慢性炎症性脱髓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。

VI. 薬効薬理

作用機序

抗体活性及びFc機能による作用¹²⁾

12) Maeder W, et al.: Biologicals. 2011; 39 (1): 43-49

利益相反：本試験はCSLベーリングより助成を受けた。本論文の著者のうち6人はCSLベーリングの社員である。

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。したがって、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¹²⁾。

非臨床試験

1. 効力を裏付ける*in vivo*試験(マウス、ラット)^{13~15)}

13) Chudwin DS: Clin Immunol Immunopathol. 1989; 50 (1 Pt 1): 62-71

利益相反：なし

14) Schreiber JR, et al.: Infect Immun. 1985; 47 (1): 142-148

利益相反：なし

15) Pollack M: J Infect Dis. 1983; 147 (6): 1090-1098

利益相反：なし

【参考】IVIGデータ

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

(1)マウスモデルでは、肺炎連鎖球菌3型又は7F型の致死量を静脈内投与して誘発した病態動物に対して、IVIG投与による予防及び治療効果を検討し、生存率の上昇が認められた¹³⁾。

(2)5日齢ラットに対して、IVIGはヘモフィルスインフルエンザ菌b型に対する防御抗体を含むことが示された¹⁴⁾。

(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¹⁵⁾。

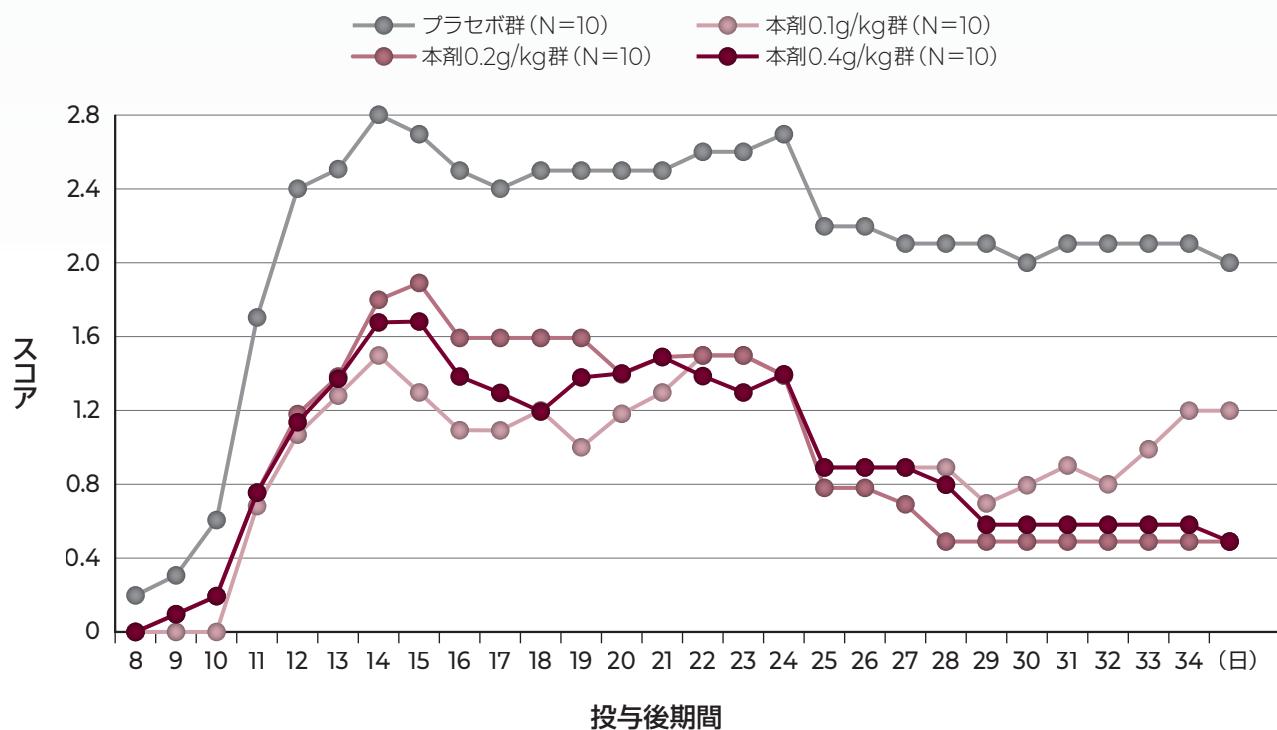
*日本での薬価収載削除品

2. 脱髓性疾患モデルに対する作用(ラット)¹⁶⁾

16) 社内資料：非臨床試験の概要(薬理試験)(2019年3月26日承認)

ラット実験的アレルギー性脳脊髄炎モデルを用いて、本剤のアレルギー性脳脊髄炎に対する効果を検討した。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、さらに百日咳毒素投与によりアレルギー性脳脊髄炎を惹起後、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。その結果、本剤投与群の症状スコアは観察期間を通してプラセボ群より低かった。

本剤皮下投与後のラット実験的アレルギー性脳脊髄炎の症状の経過



VII. 安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験

血圧に及ぼす影響(ラット)¹⁷⁾

17) 社内資料: 安全性薬理試験 (2013年9月27日承認)

18) Bleeker WK, et al.: Vox Sang. 1987; 52 (4): 281-290

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¹⁸⁾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。

毒性試験

1. 単回投与毒性試験(ラット)¹⁹⁾

19) 社内資料: 毒性試験 (2013年9月27日承認)

本剤の急性毒性は、ラット反復投与毒性試験¹⁹⁾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¹⁹⁾

19) 社内資料: 毒性試験 (2013年9月27日承認)

用量設定試験(ラット)¹⁹⁾

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。

26週間反復皮下投与毒性試験(ラット)¹⁹⁾

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、脾臓での髓外造血、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。

3. 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）¹⁹⁾

19) 社内資料：毒性試験（2013年9月27日承認）

【参考】IVIGデータ

ラットを用いて、サンクロポール[®]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¹⁹⁾。

注) サンクロポール[®]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。

4. 局所刺激性試験^{19, 20)}

19) 社内資料：毒性試験（2013年9月27日承認）

20) 社内資料：非臨床試験の概要（毒性試験）（2019年3月26日承認）

（1）皮下投与局所刺激性試験（ウサギ）¹⁹⁾

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%）ととも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の本剤をボーラス投与、反対側皮下に2.5mL/kgを持続投与した。投与量2.5mL/kgは投与部位あ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1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。ボー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(ウサギ)¹⁹⁾

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回あたり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。

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。

(3) 皮内投与、筋肉内投与及び皮下投与の局所刺激性試験(ミニブタ)²⁰⁾

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[®]との比較により検討した。

ミニブタ8例(雌雄各4例)を、本剤群、Beriglobin[®]群に割り付け、各薬剤を1回投与し、投与後3日観察し、4日目に剖検を行った。投与方法、投与経路は以下の通りで、各ミニブタに6ヵ所投与した。

投与部位1: 本剤又はBeriglobin[®]を3.33mg/kg皮内投与

投与部位2: 本剤又はBeriglobin[®]を50mg/kg筋肉内投与

投与部位3: 本剤又はBeriglobin[®]を417mg/kg皮下投与

投与部位4: 生理食塩液を皮内投与

投与部位5: 生理食塩液を筋肉内投与

投与部位6: 生理食塩液を皮下投与

※皮内投与及び筋肉内投与は誤投与の場合を想定して設定

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单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、薬剤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。

5. 添加物に関する試験¹⁹⁾

19) 社内資料：毒性試験 (2013年9月27日承認)

L-プロリンは、第十六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（アミノレバソ®点滴静注、大塚製薬）、添加物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。

（1）単回投与毒性試験（ラット）¹⁹⁾

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（ラット、イヌ）¹⁹⁾

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¹⁹⁾

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変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。

(4) 遺伝毒性試験 (*in vitro*)¹⁹⁾

添加物 8 (L- プロリン 120mmol/L、ニコチニアミド、L- イソロイシン) を最大 500 μL/plate の用量で (L- プロリンの最高用量 6,970 μg/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 (ラット)¹⁹⁾

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、妊娠末期に母動物に帝王切開を行った。

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。

VIII. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: pH4処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射)

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、50 μ g/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 %

IX. 製剤学的事項

1. ウィルスの不活化

本剤の原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV、HCV及びHAVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルスB19についてもNATによるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。

その後の製造工程であるデプスフィルトレーション、pH4処理及びナノフィルトレーションは、HIV、HBV、HCV等のエンベロープを有するウイルス及びエンベロープを有しないHAV、ヒトパルボウイルスB19をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果が確認されているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。

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

2. 製剤の安定性

<ハイゼントラ[®]20%皮下注>

試験名	保存条件	試験期間	試験結果
長期保存試験	25±2°C、暗所、横倒し	36ヵ月間	すべての試験の規格に適合した。
加速試験	37±2°C、暗所、横倒し	6ヵ月間	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°C、横倒し、白色蛍光ランプ	6ヵ月間	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。

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

クロロブチルゴム栓で密封

<ハイゼントラ[®]20%皮下注シリンジ>

試験名	保存条件	試験期間	試験結果
長期保存試験	25±2°C、暗所	30ヵ月間	すべての試験の規格に適合した。

保存形態：

プレフィルドシリンジ(環状オレフィン・コポリマー製シリンジ/プロモブチル製キャップ/プロモブチル製ブランジャーゴム)を脱酸素剤と共にブリスターで密封

X. 取扱い上の注意

1. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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。

2. 規制区分

製剤：特定生物由来製品

処方箋医薬品：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

3. 貯法

凍結を避けて2~25°Cで保存

4. 有効期間

製造日から30箇月

XI. 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



ハイゼントラ[®]20%皮下注1g/5mLシリンジ 1シリンジ [脱酸素剤入り]

ハイゼントラ[®]20%皮下注2g/10mLシリンジ 1シリンジ [脱酸素剤入り]

ハイゼントラ[®]20%皮下注4g/20mLシリンジ 1シリンジ [脱酸素剤入り]



XII. 関連情報

	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	ハイゼントラ [®] 20%皮下注 1g/5mL シリンジ	ハイゼントラ [®] 20%皮下注 2g/10mL シリンジ	ハイゼントラ [®] 20%皮下注 4g/20mL シリンジ	
承認番号	22500AMX01830000	22500AMX01831000	22500AMX01832000	30600AMX00023000	30600AMX00024000	30600AMX00025000	
承認年月日	2013年9月27日			2024年1月17日			
薬価基準収載年月日	2013年11月19日			2024年6月14日			
販売開始年月日	2014年1月30日			2024年8月28日	2024年8月28日	2024年8月8日	
効能又は効果追加承認年月日	2019年3月26日						
用法及び用量追加承認年月日	2023年6月26日						
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。						
国際誕生年月日	2010年3月4日						
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) 慢性炎症性脱髓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)						

XIII. 主要文献

- 1) Kanegae H, et al.: J Clin Immunol. 2014; 34 (2) : 204-211
- 2) 社内資料：臨床概要(2013年9月27日承認)(ZLB06_002CR試験)(承認時評価資料)
- 3) 社内資料：臨床概要(2013年9月27日承認)(ZLB07_001CR試験)(承認時評価資料)
- 4) 社内資料：臨床概要(IgPro20_4005試験)(承認時評価資料)
- 5) 社内資料：臨床概要(2019年3月26日承認)(IgPro20_3003試験)(承認時評価資料)
- 6) van Schaik IN, et al.: Lancet Neurol. 2018; 17 (1) : 35-46
- 7) van Schaik IN, et al.: Trials. 2016; 17 (1) : 345
- 8) 社内資料：臨床概要(2019年3月26日承認)(IgPro20_3004試験)(承認時評価資料)
- 9) 社内資料：国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験(承認時評価資料)
- 10) 社内資料：PATH試験及びその継続試験(承認時評価資料)
- 11) 社内資料：臨床薬理試験(2019年3月26日承認)(IgPro20_3003試験)(承認時評価資料)
- 12) Maeder W, et al.: Biologicals. 2011; 39 (1) : 43-49
- 13) Chudwin DS: Clin Immunol Immunopathol. 1989; 50 (1 Pt 1) : 62-71
- 14) Schreiber JR, et al.: Infect Immun. 1985; 47 (1) : 142-148
- 15) Pollack M: J Infect Dis. 1983; 147 (6) : 1090-1098
- 16) 社内資料：非臨床試験の概要(薬理試験)(2019年3月26日承認)
- 17) 社内資料：安全性薬理試験(2013年9月27日承認)
- 18) Bleeker WK, et al.: Vox Sang. 1987; 52 (4) : 281-290
- 19) 社内資料：毒性試験(2013年9月27日承認)
- 20) 社内資料：非臨床試験の概要(毒性試験)(2019年3月26日承認)

XIV. 製造販売業者の名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売(輸入): CSLベーリング株式会社
〒107-0061 東京都港区北青山一丁目2番3号

文献請求先及び問い合わせ先:
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
TEL: 0120-534-587

XV. 補足資料

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。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

〈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。

CSL Behring