

**ハイキュービア 10%皮下注セット**

**5g/50mL**

**ハイキュービア 10%皮下注セット**

**10g/100mL**

**ハイキュービア 10%皮下注セット**

**20g/200mL**

**に係る**

**医薬品リスク管理計画書**

**武田薬品工業株式会社**

**ハイキュービア 10%皮下注セット  
5g/50mL、同 10g/100mL 及び同 20g/200mL に係る  
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要**

<b>販売名</b>	ハイキュービア 10%皮下注セット 5g/50mL ハイキュービア 10%皮下注セット 10g/100mL ハイキュービア 10%皮下注セット 20g/200mL	<b>有効成分</b>	人免疫グロブリン G ／ボルヒアルロニダーゼ アル ファ（遺伝子組換え）
<b>製造販売業者</b>	武田薬品工業株式会社	<b>薬効分類</b>	87634
<b>提出年月日</b>		令和 7 年 6 月 24 日	

<b>1.1 安全性検討事項</b>		
<b>【重要な特定されたリスク】</b>	<b>【重要な潜在的リスク】</b>	<b>【重要な不足情報】</b>
アナフィラキシー反応	溶血性貧血	なし
漏出を伴う注入部位反応	原材料に由来する感染症の伝播	
血栓塞栓症	急性腎障害	
無菌性髄膜炎	肝機能障害、黄疸	
	血小板減少	
	肺水腫	

  

<b>1.2 有効性に関する検討事項</b>
なし

↓上記に基づく安全性監視のための活動

<b>2. 医薬品安全性監視計画の概要</b>	
通常の医薬品安全性監視活動	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（無又は低ガンマグロブリン血症）	
市販直後調査（慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー）	
製造販売後データベース調査（無又は低ガンマグロブリン血症）	
<b>3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>	
なし	

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

<b>4. リスク最小化計画の概要</b>	
通常のリスク最小化活動	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供（無又は低ガンマグロブリン血症）	
市販直後調査による情報提供（慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー）	
医療従事者向け資材〔ハイキュービア 10%皮下注セットを投与する際の注意事項（無又は低ガンマグロブリン血症）〕の作成及び提供	
医療従事者向け資材〔ハイキュービア 10%皮下注セットを投与する際の注意事項（慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー）〕の作成及び提供	

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024年12月27日	薬効分類	87634
再審査期間	2024年12月27日～2031年9月24日（キュービトル20%皮下注の残余期間）	承認番号	① 306000AMX00299000 ② 306000AMX00300000 ③ 306000AMX00301000
国際誕生日	2013年5月16日		
販売名	① ハイキュービア 10%皮下注セット 5g/50mL ② ハイキュービア 10%皮下注セット 10g/100mL ③ ハイキュービア 10%皮下注セット 20g/200mL		
有効成分	人免疫グロブリンG／ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	本剤は2製剤を同梱したものであり、1包装単位に人免疫グロブリン注射液1バイアル及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液1バイアルが含まれる。 ① 1バイアル中に人免疫グロブリンGを5g含有する注射液及び1バイアル中にボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を400単位含有する注射液 ② 1バイアル中に人免疫グロブリンGを10g含有する注射液及び1バイアル中にボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を800単位含有する注射液 ③ 1バイアル中に人免疫グロブリンGを20g含有する注射液及び1バイアル中にボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を1600単位含有する注射液		
用法及び用量	<u>〈無又は低ガンマグロブリン血症〉</u> ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約10分以内に同じ部位へ人免疫グロブリンGを皮下投与する。 人免疫グロブリンG及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与は、以下の用量の1/3又は1/4から開始し、漸増する。また、投与間隔は投与量に併せて延長する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>通常、人免疫グロブリンGとして150～600mg（1.5～6mL）/kg体重を3週間に1回又は200～800mg（2～8mL）/kg体重を4週間に1回投与する。</li> <li>ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリンG1gあたり80単位（0.5mL）を投与する。</li> </ul> なお、患者の状態に応じて、3週又は4週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。 <u>〈慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）〉</u> <u>通常、成人には、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下投与した後、約10分以内に同じ部位へ人免疫グロブリンGを皮下投与する。</u> <u>人免疫グロブリンG及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、以下の用法及び用量で皮下投与するが、原則として開始用量は、以下の用量の1/3又は1/4とし、投与量に併せて投与間隔を延長しながら漸増すること。</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>人免疫グロブリンGとして1.0g（10mL）/kg体重を3週間に1回投与するが、患者の状態に応じて、0.3～1.6g（3～16mL）/kg体重を3週間に1回、又は0.4～2.2g（4～22mL）/kg体重を4週間に1回の範囲で適宜増減する。</li> </ul>		

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、人免疫グロブリン G 1gあたり 80 単位（0.5mL）を投与する。</u>  <u>なお、1回あたりの人免疫グロブリン G の投与量及び忍容性に応じて、人免疫グロブリン G 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を 48～72 時間間隔で分割して投与することができる。</u></li> </ul>
効能又は効果	<input type="radio"/> 無又は低ガンマグロブリン血症 <input type="radio"/> <u>慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）</u>
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	<u>2025 年 6 月に慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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）の効能又は効果について、承認事項一部変更承認を取得。</u>

変更の履歴	
前回提出日	2025年6月9日
変更内容の概要 :	
<p>1. 「品目の概要」において「慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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）」の効能又は効果を追加することに伴う追記及び記載整備。</p> <p>2. 「1.1 安全性検討事項」の「重要な特定されたリスクとした理由」及び「重要な潜在的リスクとした理由」に慢性炎症性脱髓性多発根神経炎患者及び多巣性運動ニューロパチー患者を対象とした国内第3相試験（TAK-771-3002 試験中間解析）並びに慢性炎症性脱髓性多発根神経炎患者を対象とした海外第3相試験（161403 試験及び 161505 試験）の結果を追記及び記載整備。</p> <p>3. 「4. リスク最小化計画の概要」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」並びに「1.1 安全性検討事項」の「漏出を伴う注入部位反応」の「リスク最小化活動の内容及びその選択理由」に、追加のリスク最小化活動として「医療従事者向け資材〔ハイキュービア 10%皮下注セットを投与する際の注意事項（慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー）〕の作成及び提供」を追記。</p> <p>4. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の追加の医薬品安全性監視活動「市販直後調査」並びに「4. リスク最小化計画の概要」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の追加のリスク最小化活動「市販直後調査による情報提供」について、無又は低ガンマグロブリン血症並びに慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの両効能又は効果に対しての活動であることを明記。</p> <p>5. 「1.1 安全性検討事項」の「漏出を伴う注入部位反応」の「重要な特定されたリスクとした理由」を修正。</p> <p>6. 医療従事者向け資材〔ハイキュービア 10%皮下注セットを投与する際の注意事項（無又は低ガンマグロブリン血症）〕の改訂。</p> <p>7. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」の「市販直後調査（無又は低ガンマグロブリン血症）」及び「市販直後調査（慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー）」並びに「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「追加のリスク最小化活動」の「市販直後調査による情報提供（無又は低ガンマグロブリン血症）」、「市販直後調査による情報提供（慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー）」及び「医療従事者向け資材〔ハイキュービア 10%皮下注セットを投与する際の注意事項（慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー）〕の作成及び提供」の「実施状況」を更新（軽微変更）。</p> <p>8. 記載整備（軽微変更）。</p>	
変更理由 :	
<p>1.～4. 「慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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）」の効能又は効果の追加のため。</p> <p>5.～6. 「漏出を伴う注入部位反応」の定義を見直したため。</p> <p>7. 販売開始時及び「慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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）」の効能又は効果の承認事項一部変更承認取得時より活動開始したため。</p> <p>8. 記載整備のため。</p>	

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
アナフィラキシー反応	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由 :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>ヒト血漿から製造された製品では、アナフィラキシー反応がみられることがある。重度のアナフィラキシー反応は、静注用人免疫グロブリン製剤の投与を受けるすべての患者に起こる可能性がある。特に選択的免疫グロブリン A (IgA) 欠損症を有し、血清中に抗 IgA 抗体を持つ患者ではリスクが高まるとの報告がある[1][2]。</li><li><u>原発性免疫不全症候群 (PID)</u> 患者を対象とした国内第3相試験 (TAK-771-3004 試験及び TAK-771-3005 試験 中間解析) 並びに海外第2/3相及び第3相試験 (160603 試験、160902 試験、161101 試験及び 161503 試験) (以下、PID を対象とした国内外臨床試験) の併合集計において、ハイキュービア 10%皮下注セット (本剤) の投与期間中にアナフィラキシー反応関連の有害事象<sup>注1)</sup> は報告されなかった。なお、160902 試験では、本剤投与期間終了後の安全性追跡調査期間に重度のアナフィラキシー反応が1例で認められ、それにより被験者が試験を中止した。当該事象は非重篤かつ本剤投与期間終了後に投与していた人免疫グロブリン 10%製剤と関連ありと判断され、転帰は回復であった。</li><li><u>慢性炎症性脱髓性多発根神経炎 (CIDP)</u> 患者及び多巣性運動ニューロパチー (MMN) 患者を対象とした国内第3相試験 (TAK-771-3002 試験中間解析) 並びに CIDP を対象とした海外第3相試験 (161403 試験及び 161505 試験) (以下、CIDP/MMN を対象とした国内外臨床試験) の併合集計において、本剤の投与期間中にアナフィラキシー反応関連の有害事象<sup>注1)</sup> は報告されなかった。</li><li>海外の製造販売後では、アナフィラキシー反応等の重篤な副作用が報告されている (2024年5月時点)。</li><li>アナフィラキシー反応等が発現した場合は、重篤な病状を呈する又は致死的転帰に至る可能性がある。</li></ul> <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>注 1) MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「アナフィラキシー反応」 (狭域) に該当する基本語 (PT)</p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :	
	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>通常の医薬品安全性監視活動</li><li>追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査（無又は低ガンマグロブリン血症）を実施する。</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での本剤によるアナフィラキシー反応の発現頻度及び発現症例における患者背景等を確認するため。</p>
リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :	
	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（電子添文）の「2. 禁忌」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤によるアナフィラキシー反応について医療従事者及び患者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
漏出を伴う注入部位反応	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由 :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>本剤は投与1回あたりの人免疫グロブリン G (IgG) の注入量が皮下注製剤としては多く、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与により一度に大量の皮下投与を可能にし</li></ul>

ている。ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液の投与が不十分な場合、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液の投与後速やかに（10分以内に）人免疫グロブリン注射液の投与を行わなかった場合、速い投与速度でボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液又は人免疫グロブリン注射液を投与した場合、投与順の過誤、注射針の挿入角度が浅すぎる又は皮膚組織に対して短すぎる針を使用した場合等において、皮下組織内の圧力上昇による漏出を伴う注入部位反応の発現のおそれがある。また、局所硬結のリスクが増加し、注入ポンプ圧の上昇により紅斑及び疼痛による血管迷走神経反射が生じるおそれもある。さらに、漏出により IgG の投与が不十分となることで、期待する効果が得られない可能性も考えられる。

- PID を対象とした国内外臨床試験の併合集計において、本剤の投与期間中に報告された漏出を含む注入部位反応関連の有害事象<sup>注2)</sup>の発現頻度は 70.0% (126/180 例) であり、10%以上に報告された事象は、注入部位疼痛 48.3% (87/180 例)、注入部位紅斑 24.4% (44/180 例)、注入部位腫脹 15.6% (28/180 例) 及び注入部位そう痒感 13.3% (24/180 例) であった。うち、漏出関連の有害事象<sup>注3)</sup>は 7.2% (13/180 例) に認められ、内訳は注入部位分泌 6.1% (11/180 例)、血液溢出及び注射部位分泌各 0.6% (1/180 例) であった。注入部位反応関連の重篤な有害事象はみられなかった。なお、投薬過誤関連事象<sup>注4)</sup>は報告されなかった。
- CIDP/MMN を対象とした国内外臨床試験の併合集計において、本剤の投与期間中に報告された漏出を含む注入部位反応関連の有害事象<sup>注2)</sup>の発現頻度は 43.1% (56/130 例) であり、10%以上に報告された事象は、注入部位紅斑 16.2% (21/130 例) 及び注射部位紅斑 13.8% (18/130 例) であった。漏出関連の有害事象<sup>注3)</sup>は 4.6% (6/130 例) に認められ、内訳は注入部位分泌 3.1% (4/130 例) 及び投与部位溢出 1.5% (2/130 例) であった。注入部位反応関連の重篤な有害事象はみられなかった。なお、投薬過誤関連事象<sup>注4)</sup>は報告されなかった。
- 海外の製造販売後では、漏出を含む注入部位反応関連の副作用が多数報告されており、大半は非重篤であるが、重篤な副作用も報告されている（2024 年 5 月時点）。重篤な場合には、治療不耐用及び治療の中止につながるおそれがある。

以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。

注 2) MedDRA 高位語 (HLT) 「注入部位反応」及び「注射部位反応」に該当する PT 並びに PT 「溢出」、「血液溢出」、「カテーテル留置部位溢出」、「投与部位溢出」、「適用部位溢出」、「医療機器使用部位溢出」、「適用部位分泌」、「カテーテル留置部位分泌」、「穿刺部位分泌」、「投与部位分泌」及び「医療機器使用部位分泌」

注 3) MedDRA PT 「溢出」、「血液溢出」、「注射部位溢出」、「注入部位溢出」、「カテーテル留置部位溢出」、「投与部位溢出」、「適用部位溢出」、「医療機器使用部位溢出」、「適用部位分泌」、「カテーテル留置部位分泌」、「注射部位分泌」、「注入部位分泌」、「穿刺部位分泌」、「投与部位分泌」及び「医療機器使用部位分泌」

注 4) MedDRA SMQ 「投薬過誤」（広域）に該当する PT

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査（無又は低ガンマグロブリン血症）を実施する。

#### 【選択理由】

使用実態下での本剤による漏出を伴う注入部位反応の発現頻度及び発現症例における患者背景等を確認するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関する注意」、「11.2 その他の副作用」及び「14. 適用上の注意」の項に記載し、注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資材〔ハイキュービア 10%皮下注セットを投与する際の注意事項（無又は低ガンマグロブリン血症）〕の作成及び提供
  2. 医療従事者向け資材〔ハイキュービア 10%皮下注セットを投与する際の注意事項（慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパシー）〕の作成及び提供

#### 【選択理由】

本剤による漏出を伴う注入部位反応について医療従事者及び患者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

## 血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

- 人免疫グロブリン製剤投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症及び深部静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている[3][4][5]。
- PIDを対象とした国内外臨床試験の併合集計において、本剤の投与期間中に報告された血栓塞栓症関連の有害事象<sup>注5)</sup>の発現頻度は0.6%（1/180例）であり、報告事象は血栓症であった。血栓症は160603試験で同一被験者において中等度及び重度の血栓症が各1件発現し、うち中等度の血栓症は重篤な有害事象であった。当該事象は、本剤との因果関係は関連なしと判断され、転帰は回復したが後遺症ありであった。また、重度の血栓症は非重篤な有害事象であり、本剤との因果関係はおそらく関連なしと判断され、転帰は軽快であった。
- CIDP/MMNを対象とした国内外臨床試験の併合集計において、本剤の投与期間中に報告された血栓塞栓症関連の有害事象<sup>注5)</sup>の発現頻度は2.3%（3/130例）であり、報告事象は脳卒中、虚血性脳卒中及び表在性静脈血栓症各0.8%（1/130例）であった。うち、脳卒中及び虚血性脳卒中は重篤であった。脳卒中は試験中止後に回復し、本剤との因果関係は関連があるかもしれないと判断された。虚血性脳卒中は回復したが後遺症ありであり、本剤との因果関係はおそらく関連なしと判断された。
- 海外の製造販売後では、血栓塞栓症関連の重篤な副作用が報告されている（2024年5月時点）。
- 血栓塞栓症が発現した場合は、重篤な病状を呈する又は致死的転帰に至る可能性がある。

以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。

注 5) MedDRA SMQ 「塞栓および血栓」（狭域）に該当する PT

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査（無又は低ガンマグロブリン血症）を実施する。

【選択理由】

使用実態下での本剤による血栓塞栓症の発現頻度及び発現症例における患者背景等を確認するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.1. 合併症・既往歴等のある患者」、「9.8 高齢者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

【選択理由】

本剤による血栓塞栓症について医療従事者及び患者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

## 無菌性髄膜炎

重要な特定されたリスクとした理由：

- 人免疫グロブリン製剤投与に関連して無菌性髄膜炎が発現することが報告されている[6]。発症機序は不明であるが、考えられる誘発因子として、IgG自体や製剤中の安定化剤による作用又はIgG投与により誘発されるサイトカイン放出、片頭痛患者における脳血管の感受性、IgG二量体・凝集体及び補体の活性化等が挙げられる[7]。
- PID及びCIDP/MMNを対象とした国内外臨床試験の併合集計のいずれにおいても、本剤の投与期間中に無菌性髄膜炎の有害事象<sup>注6)</sup>は報告されなかった。
- 海外の製造販売後では、無菌性髄膜炎の重篤な副作用が報告されている（2024年5月時点）。
- 無菌性髄膜炎が発現した場合は、重篤な病状を呈する可能性がある。

以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。

注 6) MedDRA PT 「無菌性髄膜炎」

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査（無又は低ガンマグロブリン血症）を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下での本剤による無菌性髄膜炎の発現頻度及び発現症例における患者背景等を確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤による無菌性髄膜炎について医療従事者及び患者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
<b>溶血性貧血</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>人免疫グロブリン製剤投与後に溶血性貧血が生じることがある。発症機序は解明されていないが、人免疫グロブリン製剤に含まれる供血者由来の血液型抗体が移行して、まれに溶血を引き起こすことが考えられる[8]。</li> <li>PID を対象とした国内外臨床試験の併合集計において、本剤の投与期間中に報告された溶血性貧血関連の有害事象<sup>注7)</sup> の発現頻度は 4.4% (8/180 例) であり、内訳はクームス試験陽性、ヘモジデリン尿症各 1.7% (3/180 例) 及び直接クームス試験陽性、溶血各 0.6% (1/180 例) であった。また、本剤との因果関係が否定できない溶血性貧血関連の有害事象の発現頻度は 3.3% (6/180 例) であり、内訳はヘモジデリン尿症、クームス試験陽性各 1.1% (2/180 例) 及び直接クームス試験陽性、溶血各 0.6% (1/180 例) であった。溶血性貧血関連の重篤な有害事象は報告されなかった。</li> <li>CIDP/MMN を対象とした国内外臨床試験の併合集計において、本剤の投与期間中に溶血性貧血関連の有害事象<sup>注7)</sup> は報告されなかった。</li> <li>海外の製造販売後では、溶血性貧血関連の重篤な副作用が報告されているが、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られていない（2024 年 5 月時点）。</li> <li>本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有するため、血液型が O 型以外の患者に大量投与した際に溶血性貧血が発現することがあり、発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。</li> </ul> <p>以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>注 7) MedDRA SMQ 「溶血性障害」（広域）に該当する PT</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下での本剤による溶血性貧血の発現状況を確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p>

	<p>本剤による溶血性貧血について医療従事者及び患者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>原材料に由来する感染症の伝播</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤は、ヒト血漿を原料として製剤化したものである。原料となった血漿を採取する際には、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・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、原料に由来する感染症の伝播リスクを完全に排除することはできない。</li> </ul> <p>以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。</p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :	
<p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下での本剤に由来する感染症伝播の発現状況を確認するため。</p>	
リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :	
<p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、電子添文の冒頭、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「9.5 妊婦」及び「20. 取扱い上の注意」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の原材料に由来する感染症の伝播について医療従事者及び患者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>	
<b>急性腎障害</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>人免疫グロブリン製剤の静脈内投与に関連して急性腎障害が発症することが報告されている[9]。特にスクロースを含む静注用人免疫グロブリン製剤については、急性腎障害との関連が示唆されている[10]。なお、本剤にはスクロースは含まれていない。</li> <li>PID 及び CIDP/MMN を対象とした国内外臨床試験の併合集計のいずれにおいても、本剤の投与期間中に急性腎障害関連の有害事象<sup>注8)</sup> の発現はなかった。</li> <li>海外の製造販売後では、急性腎障害関連の重篤な副作用が報告されているが、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られていない（2024年5月時点）。</li> <li>急性腎障害が発現した場合は、長期的な透析を要する等、重篤な病状を呈する又は致死的転帰に至る可能性がある。</li> </ul> <p>以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。</p>
注 8) MedDRA SMQ 「急性腎不全」（狭域）に該当する PT	
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :	
<p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下での本剤による急性腎障害の発現状況を確認するため。</p>	
リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :	
<p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.2 腎機能障害患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤による急性腎障害について医療従事者及び患者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>	

## 肝機能障害、黄疸

重要な潜在的リスクとした理由：

- PIDを対象とした国内外臨床試験の併合集計において、本剤の投与期間中に報告された黄疸を含む肝機能障害関連の有害事象<sup>注9)</sup>の発現頻度は2.2%（4/180例）であり、内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加1.1%（2/180例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝腫大及び肝機能検査値上昇各0.6%（1/180例）であった〔161101試験で報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加1例（同一症例）、160603試験で報告された肝腫大1例、160902試験で報告された肝機能検査値上昇1例、161503試験で報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加1例〕。また、本剤との因果関係が否定できない黄疸を含む肝機能障害関連の有害事象の発現頻度は1.1%（2/180例）であり、内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加1.1%（2/180例）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加0.6%（1/180例）であった。黄疸を含む肝機能障害関連の重篤な有害事象は報告されなかった。
- CIDP/MMNを対象とした国内外臨床試験の併合集計において、本剤の投与期間中に報告された肝機能障害、黄疸関連の有害事象<sup>注9)</sup>の発現頻度は2.3%（3/130例）であり、いずれも非重篤であった。報告事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各2.3%（3/130例、いずれの症例も両事象が発現）であった。うち、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各0.8%（1/130例、同一症例）は、本剤との因果関係が否定されなかった。
- 海外製造販売後では、黄疸を含む肝機能障害関連の重篤な副作用が報告されているが、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られていない（2024年5月時点）。
- 発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤投与において当該事象が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。

注9) MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」（広域）に該当するPT

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

### 【選択理由】

使用実態下での本剤による肝機能障害、黄疸の発現状況を確認するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

### 【選択理由】

本剤による肝機能障害、黄疸について医療従事者及び患者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

## 血小板減少

重要な潜在的リスクとした理由：

- PIDを対象とした国内外臨床試験の併合集計において、本剤の投与期間中に報告された血小板減少関連の有害事象<sup>注10)</sup>の発現頻度は1.1%（2/180例）であり、報告事象はいずれも血小板減少症であった（160902試験で1例、161101試験で1例）。いずれも非重篤な有害事象として軽度の血小板減少症の報告であり、本剤と関連なしと判断され、転帰は回復であった。血小板減少関連の重篤な有害事象は報告されなかった。
- CIDP/MMNを対象とした国内外臨床試験の併合集計において、本剤の投与期間中に血小板減少関連の有害事象<sup>注10)</sup>は報告されなかった。
- 海外製造販売後では、血小板減少関連の重篤な副作用が報告されているが、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られていない（2024年5月時点）。
- 発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤投与において当該事象が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。

	<p>以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>注 10) MedDRA HLT 「血小板減少症」に該当する PT、PT 「血小板数減少」、「血小板数異常」、「輸血後紫斑病」</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での本剤による血小板減少の発現状況を確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤による血小板減少について医療従事者及び患者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>肺水腫</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PID 及び CIDP/MMN を対象とした国内外臨床試験の併合集計のいずれにおいても、本剤の投与期間中に肺水腫関連の有害事象<sup>注11)</sup> の発現はなかった。</li> <li>海外製造販売後では、肺水腫関連の重篤な副作用が報告されているが、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られていない（2024年5月時点）。</li> <li>発現機序は不明であるが、人免疫グロブリン製剤に含まれる抗ヒト白血球抗原抗体や抗好中球抗体が非心原性肺水腫を引き起こす可能性が考えられる[11][12]。人免疫グロブリン製剤において当該事象が発現することが知られており、当該事象が発現した場合は重篤な病状を呈する可能性がある。</li> </ul> <p>以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>注 11) MedDRA HLT 「肺水腫」に該当する PT、PT 「輸血関連急性肺障害」</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での本剤による肺水腫の発現状況を確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤による肺水腫について医療従事者及び患者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

<b>重要な不足情報</b>
なし

## 1.2 有効性に関する検討事項

なし
----

## 参考文献

- [1] Laschinger C, Shepherd FA, Naylor DH. Anti-IgA-mediated transfusion reactions in Canada. *Can Med Assoc J.* 1984;130:141-4.
- [2] Björkander J, Hammarström L, Smith CI, Buckley RH, Cunningham-Rundles C, Hanson LA. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol.* 1987;7(1):8-15.
- [3] Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology.* 1994;44(2):223-6.
- [4] Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet.* 1986;2(8500):217-8.
- [5] Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol.* 2000;65(1):30-4.
- [6] Bharath V, Eckert K, Kang M, Chin-Yee IH, Hsia CC. Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: a retrospective review at a single tertiary care center. *Transfusion.* 2015;55(11):2597-605.
- [7] Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med.* 1994;121(4):259-62.
- [8] Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev.* 2003;17(4):241-51.
- [9] Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(11):1788-94.
- [10] Carbone J. Adverse reactions and pathogen safety of intravenous immunoglobulin. *Curr Drug Saf.* 2007;2(1):9-18.
- [11] Vlaar APJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet.* 2013;382(9896):984-94.
- [12] Ravindranath MH, Terasaki PI, Pham T, Jucaud V, Kawakita S. Therapeutic preparations of IVIg contain naturally occurring anti-HLA-E antibodies that react with HLA-Ia (HLA-A/-B/-Cw) alleles. *Blood.* 2013;121(11):2013-28.

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要 :	
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
<u>市販直後調査（無又は低ガンマグロブリン血症）</u>	
実施期間 : 販売開始後 6 カ月間	評価、報告の予定時期 : 調査終了後 2 カ月以内
<u>市販直後調査（慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー）</u>	
実施期間 : 「慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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）」の効能又は効果に係る一部変更承認から 6 カ月間	評価、報告の予定時期 : 調査終了後 2 カ月以内
<u>製造販売後データベース調査（無又は低ガンマグロブリン血症）</u>	
【安全性検討事項】 アナフィラキシー反応、漏出を伴う注入部位反応、血栓塞栓症、無菌性髄膜炎	
【目的】 原発性免疫不全症（Primary immunodeficiency disease : PID）患者のレジストリ（Primary Immunodeficiency Database in Japan : PIDJ2）に登録された PID 患者における本剤使用時の安全性を検討する。	
【実施計画】（以下、検討中） データベース : 一般社団法人日本免疫不全・自己炎症学会（JSIAD）が保有する PIDJ2 調査の対象期間（データ期間） : 本データベースへの初回登録時から本剤販売開始の 5 年後まで 調査デザイン : コホートデザイン 対象集団の定義 : PIDJ2において、本剤による治療が実施された症例 想定症例数 : 30 例程度 アウトカムの定義及びそれに用いる事項 : アウトカムの定義 : PIDJ2において有害事象欄に記載された事象のうち、上記安全性検討事項に該当する事象 それに用いる事項 : PIDJ2 の有害事象欄	
【実施計画の根拠】 本調査の目的は、PID 患者における本剤使用時の安全性を検討することである。PIDJ2 は本調査の対象となる PID 患者の多くが登録され、遺伝子解析情報を含む PID の診断情報から治療歴、有害事象情報まで一括して収集可能となっていることから、PIDJ2 を活用したデータベース調査を計画した。 本調査では、PID 患者における本剤の安全性情報として、アナフィラキシー反応、漏出を伴う注入部位反応、血栓塞栓症、無菌性髄膜炎の発現頻度を算出し、考察するためコホートデザインを選択した。	
【節目となる予定の時期及びその根拠】 報告書作成時 : 当該調査終了時に報告書を作成する。	
【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。 ・新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動及びリスク最小化活動の策定要否について検討する。	

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要 :	
電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。	
追加のリスク最小化活動	
<u>市販直後調査による情報提供（無又は低ガンマグロブリン血症）</u>	
実施期間 : 販売開始後 6 カ月間	
評価、報告の予定時期 : 調査終了後 2 カ月以内	
<u>市販直後調査による情報提供（慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー）</u>	
実施期間 : 「慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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）」の効能又は効果に係る一部変更承認から 6 カ月間	
評価、報告の予定時期 : 調査終了後 2 カ月以内	
<u>医療従事者向け資材〔ハイキュービア 10%皮下注セットを投与する際の注意事項（無又は低ガンマグロブリン血症）〕の作成及び提供</u>	
【安全性検討事項】	
漏出を伴う注入部位反応	
【目的】	
無又は低ガンマグロブリン血症の患者における本剤の漏出を伴う注入部位反応の発現状況並びにその防止及びリスク最小化のための情報を提供する。	
【具体的な方法】	
<ul style="list-style-type: none"> <li>納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>企業ホームページに掲載する。</li> </ul>	
【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】	
安全性定期報告時において、漏出を伴う注入部位反応の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。	
報告の予定時期 : 安全性定期報告時	
<u>医療従事者向け資材〔ハイキュービア 10%皮下注セットを投与する際の注意事項（慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー）〕の作成及び提供</u>	
【安全性検討事項】	
漏出を伴う注入部位反応	
【目的】	
CIDP 患者及び MMN 患者における本剤の漏出を伴う注入部位反応の発現状況並びにその防止及びリスク最小化のための情報を提供する。	
【具体的な方法】	
<ul style="list-style-type: none"> <li>納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>企業ホームページに掲載する。</li> </ul>	
【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】	
安全性定期報告時において、漏出を伴う注入部位反応の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。	
報告の予定時期 : 安全性定期報告時	

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（無又は低ガンマグロブリン血症）	該当せず	販売開始6ヵ月後	実施中	調査終了後2ヵ月以内
市販直後調査（慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー）	該当せず	「慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー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）」の効能又は効果に係る一部変更承認から6ヵ月後	実施中	調査終了後2ヵ月以内
製造販売後データベース調査（無又は低ガンマグロブリン血症）	30例程度	報告書作成時	検討中	製造販売後データベース調査終了時

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
なし				

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供（無又は低ガンマグロブリン血症）	販売開始6ヵ月後	実施中
市販直後調査による情報提供（慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー）	「慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認め	実施中

	<u>られた場合)」の効能又は効果に係る一部変更承認から6カ月後</u>	
医療従事者向け資材〔ハイキュービア10%皮下注セットを投与する際の注意事項（無又は低ガンマグロブリン血症）〕の作成及び提供	<u>報告の予定期：安全性定期報告時</u>	実施中
医療従事者向け資材〔ハイキュービア10%皮下注セットを投与する際の注意事項（慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパシー）〕の作成及び提供	<u>報告の予定期：安全性定期報告時</u>	実施中