

**キュービトル 20%皮下注 2 g/10 mL
キュービトル 20%皮下注 4 g/20 mL
キュービトル 20%皮下注 8 g/40 mL
に係る**

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

**キュービトル 20%皮下注 2 g/10 mL 他に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要**

販売名	キュービトル 20%皮下注 2 g/10 mL キュービトル 20%皮下注 4 g/20 mL キュービトル 20%皮下注 8 g/40 mL	有効成分	人免疫グロブリン G
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87634
提出年月日	令和 7 年 1 月 27 日		

1.1 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】
アナフィラキシー反応	溶血性貧血	なし
血栓塞栓症	原材料に由来する感染症の伝播	
無菌性髄膜炎	急性腎障害	
	肝機能障害、黄疸	
	血小板減少	
	肺水腫	

1.2 有効性に関する検討事項

なし

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後データベース調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

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	2023年9月25日	薬効分類	87634
再審査期間	8年	承認番号	① 30500AMX00255000 ② 30500AMX00256000 ③ 30500AMX00257000
国際誕生日	2016年6月8日		
販売名	① キュービトル 20%皮下注 2 g/10 mL ② キュービトル 20%皮下注 4 g/20 mL ③ キュービトル 20%皮下注 8 g/40 mL		
有効成分	人免疫グロブリンG		
含量及び剤形	① 1バイアル（10 mL）中に入免疫グロブリンG 2 g を含有する注射剤 ② 1バイアル（20 mL）中に入免疫グロブリンG 4 g を含有する注射剤 ③ 1バイアル（40 mL）中に入免疫グロブリンG 8 g を含有する注射剤		
用法及び用量	通常、人免疫グロブリンGとして 50～200 mg (0.25～1 mL) /kg 体重を週1回皮下投与する。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 [100～400 mg (0.5～2 mL) /kg 体重] を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1週又は2週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。		
効能又は効果	無又は低ガンマグロブリン血症		
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			

変更の履歴
前回提出日
<u>令和6年10月10日</u>
変更内容の概要 :
<ol style="list-style-type: none">1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」の「製造販売後データベース調査」を更新。2. 「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「製造販売後データベース調査」の実施状況を更新。3. 「製造販売後データベース調査」の実施計画書を提出（添付資料）。
変更理由 :
1., 2., 3. 本調査の内容が確定したため。

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">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見られることがある。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（以下、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]}。国内第3相試験（TAK-664-3001 試験）及び2つの海外第2/3相試験（170903 試験及び170904 試験）（以下、国内外臨床試験）でのキュービトル 20%皮下注（以下、本剤）投与期間中にアナフィラキシー反応関連の有害事象^{注1)}は報告されなかった。なお、過敏症反応関連の有害事象^{注2)}の発現頻度は、TAK-664-3001 試験では 17.6%（3/17 例）、170903 試験では 8.3%（4/48 例）、170904 試験では 17.6%（13/74 例）であり、いずれの有害事象も非重篤であった。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（2022 年 5 月時点）。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。 <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（以下、SMQ）「アナフィラキシー反応」（狭域）に該当する基本語（以下、PT）</p> <p>注 2) MedDRA SMQ「過敏症」（狭域）に該当する 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">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を実施する。 <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">通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、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。 <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>	
血栓塞栓症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由 :</p> <ul style="list-style-type: none">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]}。国内外臨床試験での血栓塞栓症関連の有害事象^{注3)}の発現頻度は、170903 試験の本剤投与期間中に報告された急性心筋梗塞及び脳幹梗塞（いずれも重篤）が各 2.1%（1/48 例）であった。TAK-664-3001 試験及び170904 試験では報告されなかった。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（2022 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。

	<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 3) MedDRA SMQ 「塞栓および血栓」（狭域）に該当する 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"> ・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を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>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。</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"> ・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。 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>	
無菌性髄膜炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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、考えられる因子として、人免疫グロブリン G (以下、IgG) 自体、製剤の安定化剤、治療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が挙げられる[7]。 ・国内外臨床試験では無菌性髄膜炎⁴⁾は報告されなかったものの、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（2022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。 <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 4) 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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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を実施する。 <p>【選択理由】</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>	
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"> ・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。 <p>【選択理由】</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

溶血性貧血

重要な潜在的リスクとした理由 :

- ・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]。
- ・国内外臨床試験での溶血性貧血関連の有害事象^{注5)}の発現頻度は、170903 試験の本剤投与期間中に報告された直接クームス試験陽性（非重篤）が 2.1%（1/48 例）、170904 試験の静注用人免疫グロブリン製剤 10%投与期間中に報告された網状赤血球数增加（非重篤）が 1.3%（1/77 例）であった。TAK-664-3001 試験では報告されなかった。国内外臨床試験で溶血の所見が報告された被験者はいなかった。
- ・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おり、本剤との潜在的な因果関係も疑われている（2022 年 5 月時点）。
- ・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。

以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。

注 5) MedDRA SMQ 「溶血性障害」（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溶血性貧血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「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。

【選択理由】

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。

原材料に由来する感染症の伝播

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・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。

以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。

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由来する感染症伝播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。

【選択理由】

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。

急性腎障害

	<p>重要な潜在的リスクとした理由 :</p> <ul style="list-style-type: none"> 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、腎不全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。 国内外臨床試験では急性腎障害関連の有害事象^{注6)}は報告されなかったものの、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おり、本剤との潜在的な因果関係も疑われている（2022年5月時点）。 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。 <p>以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>注 6) MedDRA SMQ 「急性腎不全」（狭域）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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</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>
	<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"> 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。 <p>【選択理由】</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>
	<p>肝機能障害、黄疸</p> <p>重要な潜在的リスクとした理由 :</p> <ul style="list-style-type: none"> 国内外臨床試験では黄疸を含む肝機能障害関連の有害事象^{注7)}は報告されなかったものの、海外製造販売後では、黄疸を含む肝機能障害関連の副作用が報告され、重篤事象も報告されている。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（2022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 7) 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</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"> 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>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。</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"> 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。 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>
	<p>血小板減少</p> <p>重要な潜在的リスクとした理由 :</p>

- ・国内外臨床試験では血小板減少関連の有害事象^{注8)}は報告されなかったものの、海外製造販売後では、血小板減少関連の副作用が報告され、重篤事象も報告されている。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（2022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 8) MedDRA 高位語（以下、HLT）「血小板減少症」、「PT 血小板数減少」、「血小板数異常」、「輸血後紫斑病」

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血小板減少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。

肺水腫

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・国内外臨床試験では肺水腫関連の有害事象^{注9)}は報告されなかったものの、海外製造販売後では、重篤な肺水腫関連の副作用が報告されている。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（2022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。

以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。

注 9) MedDRA HLT「肺水腫」に該当する PT、PT「輸血関連急性肺障害」

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肺水腫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。

重要な不足情報

なし

1.2 有効性に関する検討事項

なし

引用文献

- [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;7:8-15.
- [3] Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology.* 1994;44:223-6.
- [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;2:217-8.
- [5] Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol.* 2000;65:30-4.
- [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;55:2597-605.
- [7] Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med.* 1994;121:259-62.
- [8] Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev.* 2003;17:241-51.
- [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;8:1788-94.
- [10] Carbone J. Adverse reactions and pathogen safety of intravenous immunoglobulin. *Curr Drug Saf.* 2007;2:9-18.
- [11] Vlaar APJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet.* 2013;382:984-94.
- [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;121:2013-28.

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	
製造販売後データベース調査	
【安全性検討事項】 アナフィラキシー反応、血栓塞栓症、無菌性髄膜炎 【目的】 原発性免疫不全症（以下、Primary immunodeficiency disease : PID）患者のレジストリ（以下、Primary immunodeficiency database in Japan ver.2 : PIDJ2）に登録された PID 患者における本剤使用時の <u>調査の対象となる安全性検討事項（アナフィラキシー反応、血栓塞栓症、無菌性髄膜炎）の発現割合</u> を検討する。 【実施計画】 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）： <u>調査対象者における観察開始日の最も早い日～2029年1月</u> 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団の定義： <u>PID 患者</u> 想定症例数：100 例程度 アウトカムの定義及びそれに用いる事項： <u>アウトカムの定義は、本剤の医薬品リスク管理計画書で定義されている以下とする。</u> <ul style="list-style-type: none">・ <u>アナフィラキシー反応</u> : MedDRA SMQ 「アナフィラキシー反応」（狭域）に該当する PT・ <u>血栓塞栓症</u> : MedDRA SMQ 「塞栓および血栓」（狭域）に該当する PT・ <u>無菌性髄膜炎</u> : MedDRA PT 「無菌性髄膜炎」 <p>それに用いる事項は、PIDJ2 の有害事象欄に記載された事象とする。</p>	

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
なし

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				
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	該当せず	販売開始 6 カ月後	終了	作成済（2024 年 9 月提出）
製造販売後データベース調査	100 例程度	報告書作成時	<u>2025 年 2 月開始予定</u>	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	販売開始 6 カ月後	終了