

pH4 treated acidic normal human immunoglobulin (subcutaneous injection) · vorhyaluronidase alfa (genetical recombination) <b>pH4処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）·</b> <b>ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）</b> 血漿分画製剤・皮下注用人免疫グロブリン製剤/ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）製剤	634
---	-----

**【基本電子添文】ハイキュービア10%皮下注セット2024年12月作成**

【製品】規制等：[特生] [処方] 《ハイキュービア10%皮下注セット 2024.12.27承認》  
ハイキュービア Hyqvia 皮下注セット 10% 5g/50mL · 10g/100mL · 20g/200mL (武田薬品)

【組成】2製剤を同梱したもので、1包装単位に人免疫グロブリン注射液、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液各1バイアルが含まれる

〔注射液（人免疫グロブリン）〕：1バイアル（50mL、100mL、200mL）、50mL中人免疫グロブリンG 5g。pH：4.6～5.1 浸透圧比：約1

〔注射液（ボルヒアルロニダーゼ アルファ〔遺伝子組換え〕※）〕：1バイアル（2.5mL、5mL、10mL）、2.5mL中400単位。pH：6.5～8.0 浸透圧比：約1

※：本剤はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株を用いて製造される

【効能・効果】無又は低ガンマグロブリン血症

【用法・用量】ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を皮下注後、約10分以内に同じ部位へ人免疫グロブリンGを皮下注。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、次の用量の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。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 ①人免疫グロブリンGとして150～600mg (1.5～6mL) /kgを3週間に1回又は200～800mg (2～8mL) /kgを4週間に1回投与 ②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

**用法関連注意** ①皮下注にのみ使用する。静注してはならない ②必ずボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液から先に注入する。ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）注射液と人免疫グロブリン注射液を混合しない（適用上の注意①②参照） ③忍容性確保のため、投与時期及び投与量は次表の用量漸増法を参考にする。投与量の漸増に伴い、投与間隔も延長する。なお、投与量は、感染頻度や重症度等の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

《目標投与量（投与量漸増後の用量）を3週間間隔で投与する場合》

投与回数	投与時期	投与量
初回	1週目	目標投与量の1/3
2回目	2週目	目標投与量の2/3
3回目及び以後の投与	4週目及び以後3週間間隔	目標投与量

《目標投与量（投与量漸増後の用量）を4週間間隔で投与する場合》

投与回数	投与時期	投与量
初回	1週目	目標投与量の1/4
2回目	2週目	目標投与量の1/2
3回目	4週目	目標投与量の3/4
4回目及び以後の投与	7週目及び以後4週間間隔	目標投与量

④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では、本剤の初回投与は、静注用人免疫グロブリン製剤の最終投与から約1週間後とする。初回の人免疫グロブリン注射液の投与量は切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤の1週あたりの投与量と同量とする。漸増後の投与間隔は切換え前の静注用人免疫グロブリン製剤の投与間隔と同様とするが、患者の臨床反応に応じて変更も可能である ⑤他の皮下注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者では、本剤の初回投与は、他の皮下注用人免疫グロブリン製剤を週1回投与していた患者では他の皮下注用人免疫グロブリン製剤の最終投与から1週間後、他の皮下注用人免疫グロブリン製剤を2週に1回投与していた患者では他の皮下注用人免疫グロブリン製剤の最終投与から2週間後とする。初回の人免疫グロブリン注射液の投与量は切換え前の他の皮下注用人免疫グロブリン製剤の1週あたりの投与量と同量とする。漸増後の投与間隔は3週間又は4週間間に調整する ⑥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、感染頻度や重症度等の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。漸増後の投与間隔は3週間又は4週間間に調整する ⑦注入部位漏出が人免疫グロブリン注射液投与中又は投与後に生じる可能性があるため、患者の状態に応じて、複数の注入部位への投与及び投与速度の減速を検討する。複数の部位へ投与する場合、各部位の投与量は同等となるように総投与量を部位数で割って算出する（適用上の注意②③④⑦参照） ⑧1日に投与できる人免疫グロブリン注射液の最大投与容量は、1部位に投与する場合は、体重40kg以上の患者では600mL、体重40kg未満の患者では300mL、複数部位に投与する場合は、体重40kg以上の患者では1,200mL、体重40kg未満の患者では600mLである（適用上の注意②⑧参照）

本剤は、ヒト血漿を原料として製剤化したものである。原料となつ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、ヒト血漿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

**【禁忌】** 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

**【重要な基本的注意】** ①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、ヒトの血漿を原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、その理解を得るよう努める ②人免疫グロブリン注射液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。更に、プールした試験血漿については、HAV、HBV、HCV、HIV-1及びヒトパルボウイルスB19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。また、製造工程段階のプール血漿においてHBs抗原、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。更に、HAV、HBV、HCV、HIV-1及びヒトパルボウイルスB19についてNATを実施し、適合していることを確認しているが、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。人免疫グロブリン注射液の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、ウイルス除去膜によるろ過工程、有機溶媒/界面活性剤処理及び低pHインキュベーション処理は、各種ウイルスに対して不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意する ③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（特定背景関連注意①④⑤⑥参照） ④現在までに本剤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ト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に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与する ⑤人免疫グロブリン注射液は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって、血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある（重大な副作用⑦参照） ⑥急性腎障害が現れることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態がないことを確認する（特定背景関連注意②、重大な副作用⑧参照） ⑦ボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）注射液は、1mL中にナトリウム0.16mmol（3.68mg）を含有するため、ナトリウムの過剰摂取に注意して使用する 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者：治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない ③IgA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 ④血栓塞栓症の危険性の高い患者：適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある（特定背景関連注意⑥、重大な副作用⑨参照） ⑤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（重要な基本的注意②⑨参照） ⑥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（重要な基本的注意②⑨参照） ⑦腎機能障害患者：腎機能障害又はその既往歴のある患者：適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。腎機能を悪化させるおそれがある（重要な基本的注意④、重大な副作用⑨参照） ⑧妊娠婦：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。本剤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）が起こる可能性を否定できない（重要な基本的注意②⑨参照） ⑨授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する ⑩小児等：低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない ⑪高齢者：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（特定背景関連注意①⑨、重大な副作用⑨参照）

#### 【相互作用】併用注意

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。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	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

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②アナフィラキシー反応（頻度不明）：悪寒、全身紅潮、胸内苦悶、頻脈、脈拍微弱、血圧低下、喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ等異常が認められた場合には、直ちに中止し、適切な処置を行う ③無菌性髄膜炎症候群（頻度不明）：無菌性髄膜炎症候群（項部硬直、頭痛、発熱、羞明、恶心又は嘔吐等）が現れることがある ④急性腎障害（頻度不明）：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中止し、適切な処置を行う（重要な基本的注意④、特定背景関連注意②参照） ⑤血栓塞栓症（頻度不明）：血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症が現れることがある。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適切な処置を行う（特定背景関連注意①②⑥参照） ⑥肝機能障害、黄疸（1.1%）：AST、ALT、Al-P、γ-GTP、LDH、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがある ⑦血小板減少（頻度不明） ⑧肺水腫（頻度不明）：呼吸困難等の症状が現れた場合には中止し、適切な処置を行う ⑨溶血性貧血（頻度不明）：（重要な基本的注意③参照）
--

#### ②その他の副作用

	5%以上	1以上5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛（25.0%）	浮動性めまい、片頭痛、嗜眠	錯覚、振戻
循環器		高血圧	頻脈、低血圧
消化器	悪心、嘔吐	上腹部痛、腹痛、腹部膨満、下痢、下腹部痛、腹部圧痛	
呼吸器			呼吸困難

皮膚		紅斑、瘙痒症、発疹	荨麻疹、アレルギー性皮膚炎
筋・骨格系		筋肉痛、関節痛、四肢痛、筋骨格系胸痛、小結節、圧痛	背部痛、筋骨格硬直
投与部位	注入部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、瘙痒感等）（65.6%）		注入部位漏出、熱感
全身障害	疲労、発熱、疼痛	悪寒、倦怠感、無力症	多汗症、灼熱感
臨床検査		遊離ヘモグロビン陽性、ヘモジデリン尿症、クームス試験陽性	
その他	Infusion reaction※、腫脹	浮腫、挫傷、性器浮腫、末梢腫脹、性器腫脹、外陰腫脹、末梢性浮腫、副鼻腔炎、食欲減退	過敏症、顔面腫脹、インフルエンザ様疾患、潮紅、蒼白、末梢冷感

※：本剤投与中又は投与開始後短時間に発現した頭痛、疲労等  
**【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免疫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  
**【適用上の注意】** ①薬剤調製時の注意 ②使用前に室温に戻し、室温に戻した後は、再び冷蔵庫に戻さず、3ヵ月以内に使用する ③不溶物又は変色が認められるものは使用しない。本剤を振とうしない ④ボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）注射液と人免疫グロブリン注射液を混合しない。また、他の製剤との混注を避ける。本剤を希釈しない（用法関連注意②参照） ⑤開封後できるだけ速やかに使用する。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 ⑥薬剤投与時の注意 ⑦ボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）注射液については、輸液ポンプ等又は手動にて投与する ⑧人免疫グロブリン注射液については、投与速度の調節可能な輸液ポンプ等を用いて投与する ⑨本剤は腹部中央から上腹部及び大腿部等に皮下する。2ヵ所又は3ヵ所から投与する場合、各注入部位は腹部中央から上腹部の反対側で10cm以上の間隔をあけるか、反対側の大腿部とする。骨の隆起、瘢痕、炎症又は感染のある部位は避ける（用法関連注意④参照） ⑩投与部位は3ヵ所までとし、1日あたりの人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの最大投与容量は次表に従う（用法関連注意④⑤参照）

投与部位数	体重40kg未満	体重40kg以上
1ヵ所	300mL	600mL
2ヵ所	300mL	600mL
3ヵ所	200mL	400mL

⑪投与速度 ⑫ボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）注射液の投与速度は、投与部位あたり1～2mL/分、又は忍容性に応じて調整する。人免疫グロブリン注射液は、ボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）注射液の注入終了後約10分以内に同じ翼状針から投与する ⑬人免疫グロブリン注射液の投与部位あたりの投与速度は、最初の4回又は5回の投与では次表に従う。以降の投与は患者の状態に応じて適宜調整する（用法関連注意④参照）

	投与開始後の経過時間	体重40kg未満	体重40kg以上
最初の2回の投与	最初の5～15分	5mL/時間	10mL/時間
	次の5～15分	10mL/時間	30mL/時間
	次の5～15分	20mL/時間	60mL/時間
	次の5～15分	40mL/時間	120mL/時間
	残りの投与	80mL/時間	240mL/時間
その後の2回又は3回の投与	最初の5～15分	10mL/時間	10mL/時間
	次の5～15分	20mL/時間	30mL/時間
	次の5～15分	40mL/時間	120mL/時間
	次の5～15分	80mL/時間	240mL/時間
	残りの投与	160mL/時間	300mL/時間

**【その他の注意】** 臨床使用に基づく情報：国内外臨床試験（6試験）において、8.9%（16/180例）に、ボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）に対する結合抗体が認められたが、中和抗体は検出されなかった。結合抗体は、成人男性の精巣、精巣上体及び精子に発現することが知られている内因性ヒアルロニダーゼと交差反応を呈する可能性がある。結合抗体のヒトにおける臨床的意義は不明である

**【取扱い上の注意】** ①本剤は特定生物由来製品に該当することから、投与した場合は、医薬品名（販売名）、製造番号、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存する ②光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存する  
**【保存等】** 凍結を避け2～8°Cで保存。有効期間：製造日から24ヵ月  
**【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

**【薬物動態】** 血中濃度 ①2歳以上の日本人原発性免疫不全症候群患者16例を対象に、本剤を3週間隔（平均投与量：IgGとして92.2mg/kg/週、範囲：52.0～129.6mg/kg/週）又は4週間隔（平均投与量：IgGとして120.6mg/kg/週、範囲：55.8～179.8mg/kg/週）で皮下注時の定常状態（投与開始19週目以降）における血清中IgGトラフ濃度推移は電子添文参照、平均血清中IgGトラフ値は、それぞれ13.25g/L（2例：投与開始28週目）又は9.343g/L（12例：投与開始31週目） ②12歳以上の日本人原発性免疫不全症候群患者4例を対象に、本剤を4週間隔で皮下注（平均投与量：IgGとして452mg/kg、範囲：313～768mg/kg）時の定常状態（投与開始23週目又は27週目）における血清中IgGの薬物動態パラメータ〔幾何平均値（CV%）〕は、 $AUC_{0-\tau/\text{week}}$  81.98 (17.6) g·day/L (3例)、 $C_{\text{max}}$  12.72 (23.4) g/L、 $C_{\text{min}}$  9.347 (17.9) g/L、 $T_{\text{max}}$  (中央値〔最小値、最大値〕) 6.94 [2.94, 8.85] 日、 $CL/F$  1.302 (40.0) mL/day/kg (3例)

**【臨床成績】** 有効性及び安全性に関する試験 ①国内第III相試験：2歳以上の原発性免疫不全症候群患者計16例を対象とし、本剤の投与量（初回投与は1週相当量）及び投与間隔（初回は1週間）を漸増したのちに3週又は4週間隔で24週間皮下注。投与中の1週あたりの平均投与量は115mg/kg体重 ②最後の3回の来院におけるIgGトラフ値の幾何平均値は9.494g/Lで、静注又は皮下注用人免疫グロブリン製剤による治療（IgGトラフ値の幾何平均値9.624g/L）と比較し同程度に維持された。治療中に発生した急性の重篤な細菌感染はなかった。全ての感染症は2.74件/人・年 ③投与中の副作用は16例中11例（68.8%）に104件認められ、主な副作用は発熱5例（31.3%）、並びに注入部位紅斑、注射部位紅斑、注入部位腫脹、注入部位疼痛及び頭痛2例（各12.5%） ④海外第III相試験（北米）：2歳以上の原発性免疫不全症候群患者計83例を対象と

し、本剤の投与量（初回投与は1週相当量）及び投与間隔（初回は1週間）を漸増したのちに3週又は4週間隔で14ヵ月間皮下注。漸増期間後の1週あたりの平均投与量は155mg/kg体重 ④漸増期間後に発生した急性の重篤な細菌感染は0.025件/人・年、全ての感染症は2.97件/人・年 ⑤投与中（漸増期間を除く）の副作用は81例中58例（71.6%）に384件認められ、主な副作用は注入部位疼痛（32.1%）【薬効薬理】 ①作用機序 ④人免疫グロブリンG：作用機序は完全には解明されていない ⑤ボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）：結合組織におけるヒアルロン酸の脱重合を介し、皮下組織の浸透性が増加することで、人免疫グロブリンGの拡散吸収が促進 ②薬理作用 ④抗体価：広範囲の細菌及びウイルスに対して抗体価を有する（*in vitro*） ⑤オプソニン作用：大腸菌及びB群レンサ球

菌に対してオプソニン作用が認められた（*in vitro*） ⑥感染防御作用：マウスにおける肺炎球菌及び肺炎桿菌感染に対して防御作用が認められた

【性状】 pH4処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）（生）は、pH4で処理したヒトの免疫グロブリンGを含む無色から淡褐色の澄明な液剤である

ボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）（JAN）は、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼPH-20類縁体であり、ヒトヒアルロニダーゼPH-20のアミノ酸配列の36～482番目に相当する。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。447個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質（分子量：60,000～65,000）

【備考】 再審査期間中（2024年12月27日から8年）