献血ベニロン - Ⅰ静注用 500 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 1000 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 2500 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 5000 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

ＫＭバイオロジクス株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 4
2.7.3.1　背景及び概観 4
2.7.3.1.1　臨床的有効性の背景 4
2.7.3.1.1.1　本剤に期待される臨床的有用性 4
2.7.3.1.1.2　開発の経緯 4
2.7.3.1.1.3　臨床的有効性試験の概観 5
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 16
2.7.3.2.1　視神経炎患者を対象とした第 III 相試験（GGS-ON-001 試験） 16
2.7.3.2.1.1　被験者の内訳 16
2.7.3.2.1.2　解析対象集団の内訳 18
2.7.3.2.1.3　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 19
2.7.3.2.1.4　主要評価項目 24
2.7.3.2.1.5　副次評価項目 25
2.7.3.2.1.6　部分集団における有効性評価 39
2.7.3.2.1.7　GGS 再投与後データの解析 51
2.7.3.2.1.8　その他の調査項目（IgG） 52
2.7.3.2.2　公表されている臨床報告 55
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 56
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 56
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 57
2.7.3.6　付録 58

略号一覧

略号	英名	日本語
AQP4	Aquaporin 4	アクアポリン 4
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay	酵素結合免疫吸着法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	Fc fragment of immunoglobulin molecules (crystallizable fragment)	免疫グロブリン分子の Fc フラグメント（結晶化可能部位）
GBS	Guillain-Barré syndrome	ギラン・バレー症候群
GGS	Freeze-dried sulfonated human normal immunoglobulin	（一般名）乾燥スルホ化人免疫グロブリン、 （成分名）スルホ化人免疫グロブリン G を含む製剤 （治験成分記号）GLOBULIN-S
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IVIg	Intravenous immunoglobulin	静注用免疫グロブリン
logMAR	logarithmic minimum angle of resolution	最小分離閾の視角の対数値
MD	Mean Deviation	平均偏差（Humphrey 視野計による測定）
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴映像法
ON	Optic Neuritis	視神経炎
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPS	Per protocol set	治験実施計画書適合集団
SP	Steroid Pulse	ステロイドパルス

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　臨床的有効性の背景

2.7.3.1.1.1　本剤に期待される臨床的有用性

乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤（販売名：献血ベニロン®-I 静注用；以下、「本剤」という）は人免疫グロブリンの鎖間ジスルフィド結合を選択的にスルホ化することにより、Fc 活性を保持したまま補体の異常な活性化を抑制した完全分子型の静注用人免疫グロブリン製剤である。自己免疫疾患に対する免疫グロブリンの作用機序として、①自己抗体の代謝促進、②補体活性化の抑制、③アナフィラトキシン（C3a など）の中和、④エフェクター細胞の遊走抑制、⑤エフェクター細胞の抗原- 抗体複合体への結合阻害などが挙げられる。

視神経炎の急性発症時において第一選択薬はステロイドパルス療法だが、ステロイドパルス療法が無効な場合がある。この場合に施行される血液浄化療法には種々の課題が大きいこと、有効な代替治療薬がないことから、新しい治療薬が待ち望まれている。

中尾らによりステロイド剤が効果不十分な抗 Aquaporin4（AQP4）抗体陽性の視神経炎患者に本剤を投与することにより視力が回復したとの臨床研究結果が報告[12)]されたこと、また上記の作用機序に基づく免疫グロブリンの免疫調整作用から、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者に対して本剤の治療効果が期待できると考えた。

2.7.3.1.1.2　開発の経緯

一般に急性視神経炎に対する治療法としてステロイドパルス療法が第一選択薬であり、有効であることが知られているが、24%の視神経炎では 1 クールのステロイドパルス療法に反応しないと報告されている[6)]。ステロイドパルス療法の治療効果が乏しい場合には、他に適切な治療薬がないことが問題となっていた。

国内外で視神経炎について承認されている人免疫グロブリン製剤はないが、視神経炎に対する IVIg 療法における Tselis ら[5)]及び Curró Dossi ら[1)]の論文から、治療の対象を適切に選択することにより、ステロイド抵抗性の視神経炎患者に対して IVIg 療法の早期施行で視力の改善が期待できると考えた。また、ステロイド剤が効果不十分な抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者を対象に中尾らが本剤の臨床研究を実施した[12)]。本剤 400 mg/kg、5 日間点滴静脈内投与した結果、4 例中 3 例に視力の回復が認められ、本剤の有効性が示唆された。以上のことから、本剤は視神経炎（ステロイド剤が効果不十分な場合）に対し、有用な薬剤になると考えた。

そこで、中尾らの臨床研究結果及び PMDA の助言を踏まえ対象患者、試験デザインなどを検討し、PMDA との医薬品第 II 相試験終了後相談を経て、視神経炎（ステロイド剤が効果不十分な場合）を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較対照デザインの本剤の第 III 相臨床試験（GGS-ON-001 試験）を 2013 年 3 月から 2018 年 2 月に実施した。

2.7.3.1.1.3　　臨床的有効性試験の概観

本申請の臨床データパッケージの有効性は、視神経炎患者を対象とした第 III 相試験（GGS-ON-001 試験）の 1 試験の成績に基づいて評価した。試験デザインの概略を表 2.7.3.1-1 に示した。

表 2.7.3.1-1　有効性評価対象試験一覧

試験名 （治験実施計画書番号） 試験報告書添付場所	試験デザイン	被験者数 a)	用法･用量	主要評価項目
GGS の視神経炎（ON）を対象とした二重盲検無作為化によるステロイド剤対照並行群間比較試験（第Ⅲ相試験） （GGS-ON-001） ［5.3.5.1.1］	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 並行群間比較対照	32 例 （各群 16 例）	GGS 群：GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与し、投与開始 2 週後に生理食塩液 500 mL を 5 日間投与。 SP 群：メチルプレドニゾロン 1,000 mg を 3 日間、その後生理食塩液 500 mL を 2 日間投与し、投与開始 2 週後に GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間投与。 GGS 再投与：GGS 再投与基準 b) を満たす場合には、投与開始 6～12 週後までに 1 回、GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与。	投与開始前に対する投与開始 2 週後の視力（logMAR 値）の変化量

a）FAS：最大の解析対象集団（Full Analysis Set）
b）治験薬投与後の logMAR 値が治験薬投与前に対し 0.3 以上改善した被験者が、投与開始 6～12 週後に 0.3 以上悪化した場合

（1）試験目的

ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者を対象に、GGS 400 mg/kg 体重/日、5 日間静脈内点滴投与における有効性及び安全性を二重盲検無作為化ステロイド剤対照比較試験により評価することを目的とした。

（2）試験デザイン

本剤の視神経炎患者を対象とした第 III 相試験のデザインは、多施設共同、二重盲検、無作為化、ステロイド剤対照、並行群間比較試験とした［図 2.7.3.1-1］。

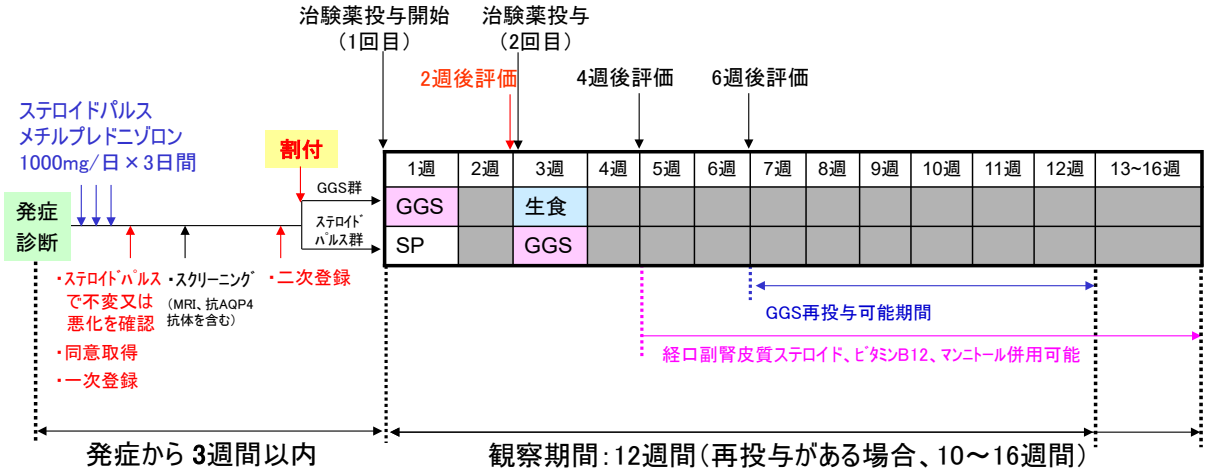
視神経炎（急性発症時）の治療方針 [13] を参考に、第一選択薬であるステロイドパルス療法を比較対照群として設置することが適切であると考えた。

患者数の非常に少ない重篤な難治性疾患を対象とするため、対照群に割り付けられた被験者に対しても、二重盲検下で投与開始 2 週後の有効性評価後に本剤を投与するデザインとした。視神経炎の発症後 6 週程度で視神経が萎縮して日常生活に著しい悪影響を及ぼす[8] ことから、対照群に割り付けられた被験者に対しても発症後 6 週以内に本剤を投与するために、視神経炎の発症から 3 週間以内に治験薬投与を開始するデザインとした。

対照がステロイドパルス療法であり、被験者の静注投与時の負担が大きいためダブルダミー法による盲検化は困難であるが、評価項目の視力は客観的な指標であることから、投与者及び調剤者を非盲検下とし、評価者及び被験者を盲検下とする二重盲検法とした。

観察期間は、本剤の効果の持続性を検討するため、また本剤の臨床研究で投与 2 ヵ月後に視力低下を認めた症例があり [12]、このような症状不安定で再発した事例を観察できる期間として、12 週間と設定した。また、本剤の再投与後に患者を観察する期間が 4 週間必要

であることから、観察期間を最大投与開始 16 週後とした。



GGS　：　400 mg/kg/日を 5 日間連続静脈内点滴投与
SP　：　メチルプレドニゾロン 1000 mg/日を 3 日間連続静脈内点滴投与した後、生理食塩液を 2 日間（4、5 日目）連続静脈内点滴投与
生食　：　生理食塩液を 5 日間連続静脈内点滴投与

図 2.7.3.1-1　第 III 相試験（GGS-ON-001 試験）の試験デザイン

（3）対象患者

GGS-ON-001 試験における選択基準及び主な除外基準を表 2.7.3.1-2 に示す。

GGS-ON-001 試験では、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者を対象とした。

ステロイド剤の効果判定に係る選択基準は「発症後にステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日×3 日間点滴静注）を実施し、ステロイドパルス療法開始 7 日後の logMAR 値が 1.0 を超え（小数視力 0.1 未満）かつステロイドパルス療法開始前と比較して 0.3 以上の改善を認めない患者」とした。本基準の設定根拠は次のとおりである。視神経炎に対する治療として、臨床の現場では通常、発症後直ちにステロイドパルス療法が実施されていることから、発症後にステロイドパルス療法 1 クール（メチルプレドニゾロン 1,000 mg /日×3 日間静注）を実施しても十分な改善が認められない患者を選定するために設定した。ステロイドパルス療法の効果は投与開始から 7 日あれば視力の改善が確認できるとの専門医の意見、視神経炎患者を対象としたステロイドパルス療法治療経過の調査 [11] において臨床現場ではステロイドパルス療法がほぼ 1 週間隔にて実施されていること、及び対照群に割り付けられた被験者に対しても視神経萎縮のリスクがある発症後 6 週以内 [8] に本剤を投与するにはステロイドパルス療法 2 クールの反応性を確認してからでは時間的に遅いと考えたことから、ステロイド剤の効果判定は 1 クール開始 7 日後（許容範囲：7～10 日後）が適切であると考え設定した。また、logMAR 値 1.0 を超える（小数視力 0.1 未満）場合は日常生活に支障を来す状態であることから設定した。さらに、専門医の意見を踏まえ、logMAR 値で 0.3 以上改善（小数視力の 2 倍の変化に相当）した場合は臨床的に意義のある変化であることから設定した。

また、治験薬投与開始前までに視力が自然回復する可能性が疑われる患者を除外するた

めに、二次登録時に「logMAR 値が 1.0 以下（小数視力 0.1 以上）かつステロイドパルス療法開始前と比較して 0.3 以上の改善を認める患者」を除外した。

さらに、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎では、発症から 6 週程度で視機能回復が不可逆的となる視神経萎縮へ進行するリスクがあり、IVIg を発症早期に開始する必要性があるため、視神経炎の発症から 3 週間以内（許容範囲：25 日以内）に治験薬投与を開始できる見込みのない患者を除外した。

表 2.7.3.1-2　第 III 相試験（GGS-ON-001 試験）における選択基準及び主な除外基準

試験区分 試験番号	第 III 相試験 GGS-ON-001
選択基準	（1）～（4）のすべてを満たす患者を選択する。
年齢	（1）同意取得時点で 20 歳以上、80 歳未満の患者
診断	（2）急性発症（再発を含む）した視神経炎の患者 （3）視神経造影 MRI で視神経の腫大と造影所見陽性を認める患者
視力	（4）発症後にステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日×3 日間点滴静注）を実施し、ステロイドパルス療法開始 7 日後の logMAR 値が 1.0 を超え（小数視力 0.1 未満）かつステロイドパルス療法開始前と比較して 0.3 以上の改善を認めない患者
除外基準	一次登録時の除外基準（1）～（21）、二次登録時の除外基準（1）～（4）のいずれかに該当する患者を除外する。
＜主な除外基準*＞ *：一次登録時の除外基準（1）～（11）及び（18）～（21）、並びに二次登録時の除外基準（1）、（2）及び（4）は省略	
除外疾患 （一次登録時）	（12）下肢筋力低下、歩行障害、下肢の知覚障害、排尿障害などの脊髄炎徴候が見られる患者（以前に脊髄炎を発症している場合は新たな脊髄炎徴候の見られる患者） （13）以下に示すような視神経炎以外の他の眼疾患に起因する視力低下を認め、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者 - 虚血性視神経症 - 圧迫性視神経症 - 外傷性視神経症 - 中毒性視神経症 - 遺伝性視神経症
前治療 （一次登録時）	（14）視神経炎発症前 8 週間にステロイドパルス療法を実施した患者 （15）視神経炎発症（過去の視神経炎を除く）から治験薬投与開始までに 2 クール以上のステロイドパルス療法を実施した患者 （16）同意取得日の前 8 週間に免疫グロブリン製剤、血漿交換療法（免疫吸着療法を含む）、リンパ球除去療法、放射線療法を実施した患者
罹患期間 （一次登録時）	（17）視神経炎の発症から 3 週間以内に治験薬投与を開始できる見込みのない患者
視力 （二次登録時）	（3）logMAR 値が 1.0 以下（小数視力 0.1 以上）かつステロイドパルス療法開始前と比較して 0.3 以上の改善を認める患者

（4）割付け方法

本治験では投与群間での被験者背景項目の偏りを最小化し適正な比較を行うために、抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別に層別割付けを行い無作為化した。抗 AQP4 抗体の検査には株

式会社コスミックコーポレーションの「抗アクアポリン4抗体キット AQP4Ab ELISA「コスミック」」を採用した。血清中抗 AQP4 抗体濃度は一貫して[redacted]にて中央測定し、5.0 U/mL 以上を陽性と判定した。

(5) 盲検化方法

本治験では、被験薬と対照薬を外観で識別することができるため、以下の手段によって盲検性を維持した。

投与実施者は点滴器材全体をカーテンで蔽い、バイアル及び点滴筒が評価担当者及び被験者から見えない状態で治験薬を投与することにより外観識別不能性を保つこととした。

また、表 2.7.3.1-3 のとおり、治験薬の調製、投与を行う者と評価を行う者を分離した。調剤担当者が治験薬の投与準備・片付けを行った。調剤担当者は、割付け後の薬剤番号に該当する調剤票により治験薬の投与準備を行った。投与実施者は被験者に治験薬を投与するが、当該症例の評価を不可とした。当該症例に対して調剤担当者と投与実施者は兼任を可とするが、当該症例の評価担当者（治験責任医師又は治験分担医師）は調剤担当者及び投与実施者を兼任不可とした。また、調剤担当者及び投与実施者は、治験薬の割付けに関する情報を秘匿することとした。

表 2.7.3.1-3 第 III 相試験（GGS-ON-001 試験）における各担当者の業務と盲検性

担当者	業務	兼任	盲検性
調剤担当者	治験薬の調製	投与実施者とのみ兼任可 評価担当者との兼任不可 治験責任医師と兼任不可	非盲検
投与実施者	被験者への治験薬投与	調剤担当者とのみ兼任可 評価担当者との兼任不可 治験責任医師と兼任不可	非盲検
評価担当者	被験者の観察・評価	兼任不可	盲検

さらに、いずれの治験薬が投与されたかを示唆しうる臨床検査項目である IgG 及び総蛋白については秘匿事項とし、当該項目以外のデータに関する固定が終了するまでは開示しないこととした。なお、1回目の治験薬を投与した被験者で、2回目の治験薬投与前に中止した場合は、事前に治験依頼者と協議のうえ治験責任医師は症例報告書の主要な項目を可能な限り記入し、治験依頼者へ提出した。IgG、総蛋白は治験依頼者が当該症例を固定した後に測定した。

各実施医療機関の調剤担当者、投与実施者、評価担当者及び治験薬管理者は、各担当者の交代時、治験終了時又は治験中止時に「盲検実施確認書」に署名又は記名押印することにより盲検性が確保されたことを保証した。

(6) 本剤の用法・用量

中尾らのステロイド剤が効果不十分な抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者を対象にした臨床

研究[12)]で、本剤 400 mg/kg 体重/日、5 日間静脈内点滴投与の有効性が示唆された。また、免疫性神経疾患である GBS にて急性炎症反応を抑制する効果が示されていることから、既承認の用法・用量と同一の 400 mg/kg 体重・5 日間と設定した［表 2.7.3.1-4］。

また、2 ヵ月程度で視神経炎を再発する患者も認められる[12)]こと、及び IVIg の再投与により視力が改善するという報告[1, 4, 5)]があることから、GGS 再投与時の有効性及び安全性を検討するため、投与開始 6～12 週後に logMAR 値で 0.3 以上の視力が悪化した被験者には、本剤を再投与する設定とした。

（7）対照薬の用法・用量

臨床の現場では通常、視神経炎の発症後直ちに第一選択薬であるステロイドパルス療法が実施されていることから、対照薬としてメチルプレドニゾロン 1,000 mg を 3 日間の用法・用量を設定した［表 2.7.3.1-4］。

表 2.7.3.1-4　第 III 相試験（GGS-ON-001 試験）における用法・用量

試験区分 試験番号	第 III 相試験 GGS-ON-001
用法・用量	GGS 群：スルホ化人免疫グロブリン G として 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与し、投与開始 2 週後に生理食塩液 500 mL/日を 5 日間投与する。 SP 群：メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日を 3 日間、その後生理食塩液 500 mL/日を 2 日間投与し、投与開始 2 週後に GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間投与する。 GGS 再投与基準：治験薬投与後の logMAR 値が治験薬投与前に対し 0.3 以上改善した被験者が、投与開始 6～12 週後に 0.3 以上悪化した場合は、GGS を再投与する。 GGS 再投与期間中の投与量及び投与方法：投与開始 6～12 週後までに 1 回、GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与する。

（8）併用禁止薬、併用禁止療法、併用制限薬

GGS-ON-001 試験の併用禁止薬、併用禁止療法、及び併用制限薬を表 2.7.3.1-5 に示した。

表 2.7.3.1-5　第 III 相試験（GGS-ON-001 試験）における併用禁止薬、併用禁止療法、併用制限薬

試験区分 試験番号	第 III 相試験 GGS-ON-001
併用禁止薬、併用禁止療法、併用制限薬	（1）併用禁止薬、併用禁止療法 下記の薬剤及び療法は、同意取得から観察期間終了時まで使用及び実施を禁止する。 1）免疫グロブリン製剤 2）血漿交換療法（免疫吸着療法を含む） 3）免疫抑制剤 4）リンパ球除去療法 5）放射線療法 6）治験実施計画書の規定外のステロイドパルス療法、及び副腎皮質ステロイド（注射薬、坐薬） 7）生ワクチン、又は弱毒生ワクチン 8）他の治験薬 （2）併用制限薬 下記の薬剤は、同意取得から投与開始 4 週後の前日まで併用を禁止する。経口副腎皮質ステロイドについては、投与開始 4 週後以降プレドニゾロン換算で 30 mg/日以下又は 0.5 mg/kg/日以下の併用を可能とする。 1）経口副腎皮質ステロイド 2）ビタミン B12 製剤 3）マンニトール注射剤（添加剤としてのマンニトールは除く）

（9）有効性評価項目

有効性評価項目を表 2.7.3.1-6 に示した。

表 2.7.3.1-6　第 III 相試験（GGS-ON-001 試験）における有効性評価項目

試験区分 試験番号	第 III 相試験 GGS-ON-001
主要評価項目	投与開始前に対する投与開始 2 週後の視力（logMAR 値）の変化量
副次評価項目	・視力（logMAR 値） ・中心フリッカー値 ・動的視野（Goldmann 視野計） ・静的視野（Humphrey 視野計又は Octopus 視野計）

1）主要評価項目

投与開始前に対する投与開始 2 週後の視力（logMAR 値）の変化量を、主要評価項目とした。

視力低下は視神経炎の主要な症状であり、また、視力は視覚の機能として重要なもの

である。ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者では、発症時より重症な視力低下が認められる。中尾らの臨床研究[12)]の結果、4 例中 3 例において小数視力が本剤投与前 0.1 以下から本剤投与開始 1～2 週後に 0.7 以上へ改善が認められたため、視力を主要有効性評価項目に設定することが妥当であると考えた。

視力の評価において、本邦では最小可視角（Minimum Angle of Resolution; MAR）の逆数である小数視力が広く用いられているが、視力の変化を評価する場合には、間隔尺度となる MAR の常用対数である logMAR 値を用いることが一般的であることから、logMAR 値を用いて評価した。

また、評価時期は、上述のとおり中尾らの臨床研究[12)]で本剤投与開始 1～2 週後に視力の改善が認められていること、及び図 2.7.3.1-1 の治験デザインで発症後 6 週以内に対照群に本剤を投与するため、投与開始 2 週後が妥当であると考えた。

評価方法の概要は次のとおりである。両眼の logMAR 値を、測定距離 5 m で、logMAR 視力表を用いて片眼ずつ最高矯正視力で測定した。5 m の距離から logMAR 視力表の logMAR 値 1.0 の視標が見えない場合は、測定距離を 0.5 m ずつ短くして logMAR 値 1.0 の視標を用いて測定した。0.5 m の距離から logMAR 値 1.0 の視標が見えない場合は、指数弁、手動弁、光覚弁、光覚なしと順に評価した。詳細は、総括報告書（5.3.5.1.1）、16.1.15 項に記載した。

2）副次評価項目

視力の改善評価のほか、視神経炎では中心フリッカー値の低下、視野障害が多く認められ、本疾患の病態にも密接に関係していることから、副次評価項目として、視力（logMAR 値）に加えて中心フリッカー値及び視野を設定した。

評価方法の概要は次のとおりである。

視力（logMAR 値）については、1）に記載した。

中心フリッカー値については、光の点滅頻度を段階的に変えていき、点滅が見える限界頻度を両眼それぞれについて測定した。

動的視野については、暗室で数分間の順応後、視力の良い眼から順に、Goldmann 視野計を用いて両眼を測定した。

静的視野については、暗室で数分間の順応後、視力の良い眼から順に、Humphrey 視野計又は Octopus 視野計を用いて両眼を測定した。閾値検査法と視標配置パターンは Humphrey 視野計では全点閾値法及び中心 30-2、Octopus 視野計ではノーマルストラテジー及びパターン 32 で統一した。

なお、詳細は、総括報告書（5.3.5.1.1）、16.1.15 項に記載した。

(10) その他の調査項目

視神経炎の病態を分類し、患者背景を調べるために以下の項目を設定した。

- 免疫血清学的検査（抗核抗体、補体価、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、IgG、IgA、IgM、IgE）
- 抗 AQP4 抗体
- 視神経 MRI（T1 強調画像脂肪抑制造影、T2 強調画像脂肪抑制）
- 頭部・脊髄 MRI（T2 強調画像）

(11) 観察期間

本剤の効果の持続性を検討するため、また本剤の臨床研究で投与 2 ヵ月後に視力低下を認めた症例があり[12]、このような症状不安定で再発した事例を観察できる期間として、12 週間と設定した。また、本剤の再投与後に患者を観察する期間が 4 週間必要であることから、12 週間後に再投与した場合を考慮し、観察期間を最大投与開始 16 週後とした。

(12) 解析対象集団

有効性評価に関して、主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とした。副次的に治験実施計画書適合集団（PPS）を対象とした解析も実施した。安全性評価は安全性解析対象集団を対象に実施した。

各解析対象集団の定義を以下に示した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：
  無作為化され治験薬の投与があり、投与後の有効性評価が存在する被験者の集団
- 治験実施計画書適合集団（PPS）：
  無作為化され治験薬の投与があり、投与後の有効性評価が存在する被験者のうち、治験実施計画書からの大きな逸脱のない被験者の集団
- 安全性解析対象集団：
  無作為化され治験薬が投与された被験者の集団

(13) 解析方法

GGS-ON-001 試験での統計解析は、統計解析計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）及び追加解析計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）に基づき実施した。追加解析は開鍵後に計画し、有効性に関しては、FAS を対象に副次評価項目の解析及び部分集団解析を実施した。

有効性の解析は、評価対象となる眼が両眼ある被験者は両眼を、片眼しかない被験者は片眼を用いて行う旨を統計解析計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）で取り決めていたが、本試験の結果、全被験者において評価対象となる眼は片眼であった。したがって、追加解析を含む有効性の解析は、FAS 又は PPS における各被験者の評価対象となる片眼を用いて行った。また、logMAR 値の解析では、logMAR 値 2.0 以上の評価（指数弁、手動弁など）はすべて logMAR 値 2.0 と置き換えた。

有効性の統計解析手法の概要を以下に示す。なお、有効性、安全性及びその他の調査項

目の統計解析手法の詳細は総括報告書（5.3.5.1.1）、9.7 項に示した。また、追加解析計画書に基づく解析結果は、図表名の末尾に（追加解析）と表記した。

1）主要評価項目

FAS を対象に、投与開始前に対する投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量の薬剤群間の比較に関して、スクリーニング時の抗 AQP4 抗体陽性・陰性を因子とする分散分析により行った。また、投与群ごとに最小二乗平均値と標準誤差、及び群間差とその 95%信頼区間を算出した。

データ取扱基準考慮後の投与開始 2 週後の logMAR 値が存在せず欠測である場合でも、1 回目の治験薬投与後の logMAR 値が存在する場合には、投与開始 2 週後に一番近い時期に測定された値を投与開始 2 週後の値として補完した。

また、副次解析として、PPS を対象とした解析、及び FAS を対象として欠測を補完しない解析を行った。

2）副次評価項目

FAS 及び PPS を対象に解析を行った。

欠測の補完を行わない解析が中心であったが、視力（logMAR 値）の各時点での測定値及びその変化量の解析については、主要評価項目と同様に投与開始 2 週後の欠測を補完した解析も行った。また、それ以外にも必要に応じて、追加解析で同様に欠測を補完した解析を行った（時点を「投与開始 2 週後（欠測補完あり）」とした）。

副次評価項目の基本的な解析として、各時点（「投与開始 2 週後（欠測補完あり）」を含む）及び最終時に関して投与群ごとに、連続変数については記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）の算出、カテゴリカル変数については各時点での被験者数及びその割合の算出を行った。

さらに、投与開始前からの変化量に関しては、対応のある t 検定と 2 標本 t 検定による群間比較、及び群間差とその 95%信頼区間の算出を行った。また、カテゴリー分類した場合の被験者の割合については、Fisher の直接確率計算法による群間比較や Newcombe による 95%信頼区間の算出を行った。評価項目によってはこれらの解析が事前の解析計画に含められていなかったものもあり、その場合には追加解析で行った。

3）部分集団解析

再投与以外のデータを対象に、人口統計学的及びその他の基準値に関する項目について、それぞれのカテゴリーに関する部分集団解析を行った。解析の内容は当初は副次評価項目での基本的な解析のみで、群間差に関する検定や群間差の信頼区間の算出は行わなかった。視力（logMAR 値）に関してのみ部分集団解析の対象とした全項目に対して解析を行い、抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の解析では中心フリッカー値及び視野に関しても解析を行った。

部分集団解析に関する追加解析は抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の解析のみであり、投与

開始前からの変化量に関しては対応のある t 検定と 2 標本 t 検定による群間比較、及び群間差とその 95%信頼区間の算出を行い、カテゴリー分類した場合の被験者の割合については、Fisher の直接確率計算法による群間比較や Newcombe による 95%信頼区間の算出を行った。また、主要評価項目と同様に投与開始 2 週後の欠測を補完した解析を行った（時点を「投与開始 2 週後（欠測補完あり）」とした）。

4）再投与後データの解析

再投与した被験者の再投与開始前検査時以降のデータを対象とし、群は統合し、副次評価項目での基本的な解析と同様の解析を行った。

5）その他の調査項目

抗 AQP4 抗体に関してはカテゴリー別のクロス集計を行い、免疫血清学的検査に関しては測定値と変化量に関する記述統計量の算出を行った。IgG に関しては、投与前の IgG 濃度と logMAR 値変化量との関係を示す散布図、及び IgG 濃度の推移図を作成した。

（14）目標症例数

目標症例数は 30 例（1 群 15 例）と設定した。

＜設定根拠＞

中尾らの臨床研究 [12] のステロイド剤が効果不十分な抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者に対する本剤の治療効果の結果、視神経炎患者を対象としたステロイドパルス療法治療経過の調査 [11] 及びその他文献などを参考に、以下のように目標症例数を設定した。

中尾らの臨床研究によれば、ステロイドパルスによる治療が無効で抗 AQP4 抗体陽性である視神経炎患者 4 例に対して本剤を投与したとき、4 例（6 眼）中 3 例（5 眼）で本剤投与後 5～17 日後に logMAR 値で−1.0 を超える改善を認め、logMAR 変化量の平均値は−1.45 であった。この結果を参考にステロイド剤が治療効果不十分な視神経炎に対して IVIg 療法が奏効する場合には少なくとも logMAR 値が−1.0 程度は改善すると仮定した。

一方、視神経炎患者を対象としたステロイドパルス療法治療経過の調査において 1 回目のステロイドパルスが無効である患者の logMAR 値の変化量は 0.176 と悪化の方向を示していた。この調査結果を参考に視神経炎に対する薬剤治療が無効である場合、治療前後の logMAR 値は変化しないと考えて変化量を 0 と仮定した。

上記のように中尾らの臨床研究では 4 例（6 眼）中 3 例（5 眼）で大幅な視力（logMAR 値）の改善が認められた。また、Tselis らによる研究で、多発性硬化症の視神経炎発症 30 日以内にメチルプレドニゾロンを静注（1,000 mg/日×5 日間）しても視力が 20/400 以下の患者に対して、IVIg 400 mg/kg 5 日間＋ 400 mg/kg 月 1 回投与 5 ヵ月の IVIg 群と未治療のコントロール群を観察・比較した結果、1 年後の有効率（視力が 20/30 以上）が IVIg 群 78%（18/23 例）との報告 [5] があり、これらの結果からステロイドパルスによる治療が無効である視神経炎患者に対して本剤を投与した際の有効率を 80%と仮定した。

一方、対照群における有効率は 1 回のステロイドパルスで治療効果不十分な被験者を選択していることから理論的には有効率は 0%と考えるが、上述した Tselis らの報告[5)]では未治療のコントロール群の有効率（視力が 20/70 以上）が 12.5%（3/24 例）であったことや臨床試験の不確実性を考慮して、有効率 20%と仮定した。

以上のように、治験薬投与後に視力の改善が見られる被験者の logMAR 値の変化量を−1、視力の改善が見られない被験者の logMAR 値の変化量を 0、本剤投与群で視力の改善を示す被験者の割合を 80%、対照群で視力の改善を示す被験者の割合を 20%と仮定し、期待される群間の logMAR 値変化量の差を−0.600 とした。15 例/群としたとき有意水準両側 5%での検出力は、エフェクトサイズ（群間差と標準偏差との比）が 1.0 のとき約 75%、1.2 のとき約 88%となる。

本邦のステロイド治療抵抗性の視神経炎患者は 200 人程度と推定される希少疾病であるため、現実的に治験実施期間中に登録可能な例数は 20～30 例程度と想定される。治験の実行可能性も考慮して、目標症例数を 1 群あたり 15 例と設定した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本剤の有効性に関して実施した臨床試験は国内第 III 相試験 1 試験（GGS-ON-001 試験）のみであった。試験の一覧は、表 2.7.3.1-1 及び付録表 2.7.3.6-1 に示した。また、結果を含む一覧は、付録表 2.7.3.6-2 に示した。

2.7.3.2.1 視神経炎患者を対象とした第 III 相試験（GGS-ON-001 試験）

[5.3.5.1.1]

GGS-ON-001 試験は、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者を対象に、本剤 400 mg/kg 体重/日、5 日間静脈内点滴投与における有効性及び安全性を検討することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、ステロイド剤対照並行群間比較試験である。国内 32 実施医療機関において 2013 年 3 月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～2018 年 2 月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）に実施した。

2.7.3.2.1.1 被験者の内訳

GGS-ON-001 試験の被験者内訳を図 2.7.3.2-1、及び表 2.7.3.2-1 に、中止例の集計（FAS）を表 2.7.3.2-2 に示した。

治験開始前に本治験への文書による参加同意を取得した 35 例のうち、スクリーニング検査後に二次登録適格と判断された 33 例を、抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別に、GGS 群 16 例及び SP 群 17 例に無作為に割り付けた。33 例中 32 例（GGS 群 16 例、SP 群 16 例）に治験薬を投与した。SP 群に割り付けられた 1 例（登録番号 31）は併用制限薬であるプレドニゾロン錠を同意取得後も服用していたことが判明したため除外基準に抵触し、投与開始前に治験を中止した。

GGS 群では、16 例すべてが 1 回目の治験薬投与（GGS）及び 2 回目の治験薬投与（生理食塩液）を完了した。SP 群では、16 例中 15 例が 1 回目の治験薬投与（メチルプレドニゾロン及び生理食塩液）を完了した。1 例（登録番号 23）は 2 日目の治験薬投与後に治験を中止した。1 回目の投与を完了した 15 例のうち 2 例（登録番号 07 及び 09）は 2 回目の治験薬投与開始前に治験を中止した。これら 3 例の中止例を除く 13 例が 2 回目の治験薬投与（GGS）を完了した。その後、GGS 群 2 例及び SP 群 2 例が再投与基準を満たし、GGS 再投与を完了した。

治験薬を投与された 32 例中 22 例（GGS 群 11 例、SP 群 11 例）が治験を完了し、10 例（GGS 群 5 例、SP 群 5 例）が治験を中止した。GGS 群 5 例の中止理由は、有害事象の発現が 2 例、原疾患の改善が見られない、被験者からの申し出、及び選択基準違反が各 1 例であった。SP 群 5 例の中止理由は、有害事象が 2 例、治験責任医師又は治験分担医師が継続困難と判断が 3 例であった［図 2.7.3.2-1］。投与開始 2 週後まで（主要評価項目観察前まで）に治験を中止した症例は SP 群で 3 例認められた。当該 3 例の中止理由は、有害事象の発現が 1 例（登録番号 07）、治験責任医師又は治験分担医師が継続困難と判断が 2 例（登録番号 09 及び 23）であった。その他の中止例について、特定の時期に中止時期が集中した傾向は認められなかった。GGS 群で重篤な有害事象により中止した被験者 2 例（登録番号 24 及び 26）はいずれも転院先での診療を継続することと

なり、転帰がそれぞれ不変及び軽快のまま追跡調査を終了した。SP 群で重篤な有害事象により中止した被験者 1 例（登録番号 07）は、通常診療を継続することとなり、転帰が軽快のまま追跡調査を終了した。その他の中止例 7 例は中止時検査を実施し、安全性に問題ないことを確認した。

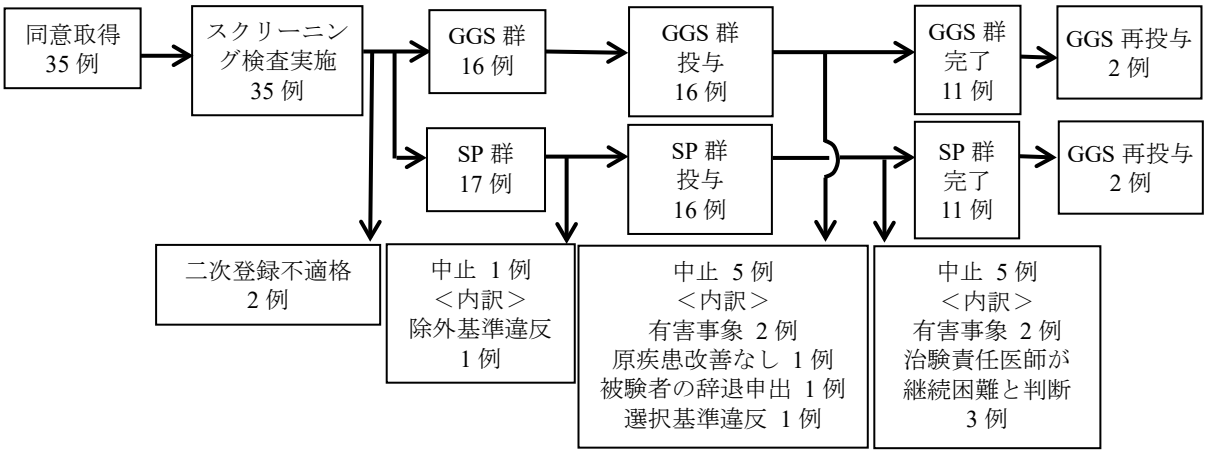


図 2.7.3.2-1　被験者の内訳

表 2.7.3.2-1　被験者の内訳

項目	GGS 群 n/N(%)	SP 群 n/N(%)
割り付けられた被験者数	16	17
治験薬を投与された被験者数	16/16 (100.0)	16/17 (94.1)
治験を完了した被験者数	11/16 (68.8)	11/17 (64.7)
治験を中止した被験者数	5/16 (31.3)	6/17 (35.3)
Full Analysis Set population（FAS）	16/16 (100.0)	16/17 (94.1)
Per Protocol Set population（PPS）	10/16 (62.5)	11/17 (64.7)
安全性解析対象集団（Safety population）	16/16 (100.0)	16/17 (94.1)

N：割り付けられた被験者数
n:カテゴリーごとの総被験者数
％： n / N × 100(%)
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.3.2-2　中止例の集計（FAS）

終了状況	中止理由	GGS 群 n/N (%)	SP 群 n/N (%)
完了		11/16 (68.8)	11/16 (68.8)
中止		5/16 (31.3)	5/16 (31.3)
	有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した	2	2
	原疾患の改善が見られず、治験の継続が不可能と治験責任医師又は治験分担医師が判断した	1	0
	被験者から中止の申し出があった	1	0
	被験者の転居など、治験と直接関係のない理由により観察や検査の実施が不可能となった	0	0
	被験者が選択基準に合致しない、又は除外基準に抵触していたことが判明した	1	0
	その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を困難と判断した	0	3

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
％： n / N × 100(%)
SP 群：ステロイドパルス群

2.7.3.2.1.2　　解析対象集団の内訳

GGS-ON-001 試験の解析対象集団の内訳を図 2.7.3.2-2 に示した。

最大の解析対象集団（FAS）は 32 例（GGS 群 16 例、SP 群 16 例）、治験実施計画書適合集団（PPS）は 21 例（GGS 群 10 例、SP 群 11 例）、安全性解析対象集団は 32 例（GGS 群 16 例、SP 群 16 例）であった。FAS と安全性解析対象集団は同一であった。

PPS から除外された 11 例のうち、5 例（GGS 群 3 例、SP 群 2 例）は治験薬投与開始後に治験を中止し、かつ治験実施計画書からの逸脱があった被験者、5 例（GGS 群 2 例、SP 群 3 例）は治験薬投与開始後に治験を中止した被験者、1 例（GGS 群）は治験実施計画書からの逸脱があった被験者であった。

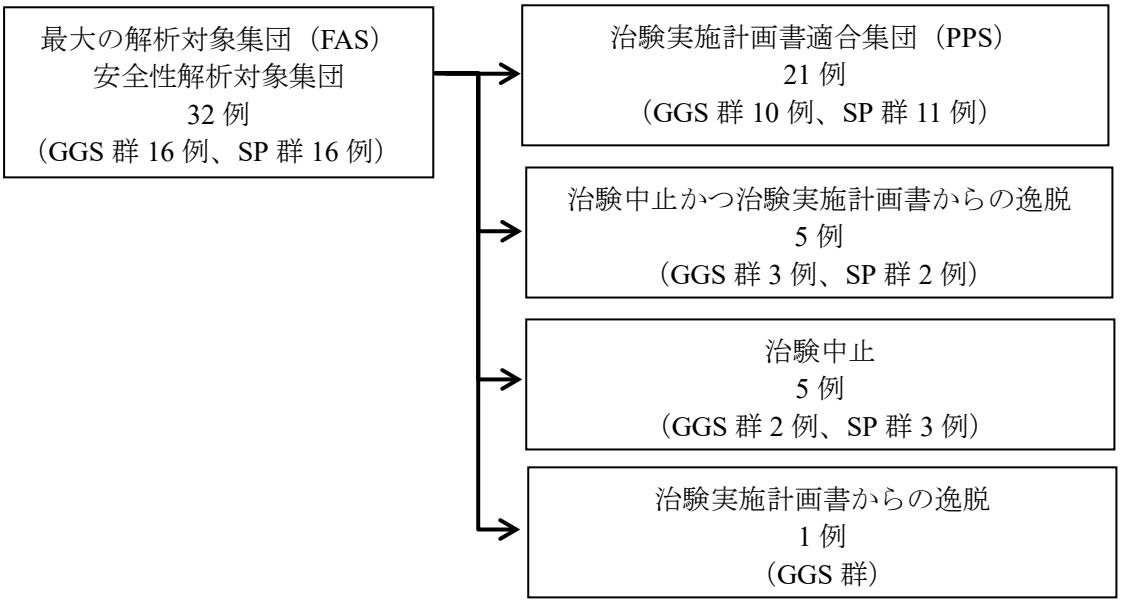


図 2.7.3.2-2　解析対象集団の内訳

また、本試験の結果、全被験者において評価対象となる眼は片眼であった。したがって、FAS では各被験者の評価対象となる 32 例 32 眼を用いて、PPS では各被験者の評価対象となる 21 例 21 眼を用いて有効性の解析を行った。

2.7.3.2.1.3　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

2.7.3.2.1.3.1　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

FAS での人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.3.2-3 に示した。

GGS 群では、FAS16 例の年齢の平均値 ± 標準偏差（範囲）は 51.3 ± 12.8（28～75）歳であり、65 歳以上が 12.5%（2 例）であった。性別は男性が 12.5%（2 例）、女性が 87.5%（14 例）であった。体重の平均値 ± 標準偏差（範囲）は 55.57 ± 14.59（39.9～96.3）kg であった。既往歴のある被験者が 62.5%（10 例）、合併症のある被験者が 87.5%（14 例）であった。対象眼の過去の視神経炎発症回数は、0 回が 81.3%（13 例）、1 回が 18.8%（3 例）、視神経炎発症から治験薬投与開始までの期間は、8～21 日が 75.0%（12 例）、22～25 日が 25.0%（4 例）であった。対象眼の最高矯正視力（logMAR 値）の平均値 ± 標準偏差（範囲）は、視神経炎発症後が 1.706 ± 0.521（0.52～2.00）、ステロイドパルス療法開始 7 日後が 1.963 ± 0.150（1.40～2.00）、スクリーニング時が 1.895 ± 0.199（1.40～2.00）であった。抗 AQP4 抗体は陽性が 68.8%（11 例）、陰性が 31.3%（5 例）であった。

SP 群では、FAS16 例の年齢の平均値 ± 標準偏差（範囲）は 54.0 ± 13.3（26～72）歳であり、65 歳以上が 31.3%（5 例）であった。性別はすべて女性であった。体重の平均値 ± 標準偏差（範囲）は 51.93 ± 8.59（38.5～75.9）kg であった。既往歴のある被験者が 68.8%（11 例）、合併症のある被験者が 93.8%（15 例）であった。対象眼の過去の視神経炎発症回数は、0 回が 81.3%（13 例）、1 回が 12.5%（2 例）、3 回が 6.3%（1 例）、視神経炎発症から治験薬投与開始までの期間は、8～21 日が 68.8%（11 例）、22～25 日が 31.3%（5 例）であった。対象眼の最高矯正視力（logMAR 値）の平均値 ± 標準偏差（範囲）は、視神経炎発症後が 1.951 ± 0.137（1.52～2.00）、ステロイドパルス療法開始 7 日後が 1.944 ± 0.163（1.40～2.00）、スクリーニング時が 1.951 ± 0.137（1.52～2.00）であった。抗 AQP4 抗体は陽性が 75.0%（12 例）、陰性が 25.0%（4 例）であった。

以上、人口統計学的特性及びその他の基準値の特性に両群間で大きな相違は見られなかった。

表 2.7.3.2-3　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（FAS）

	GGS 群 N=16 n (%)	SP 群 N=16 n (%)
年齢(歳)		
被験者数	16	16
平均値	51.3	54.0
標準偏差	12.8	13.3
中央値	51.5	50.5
最小値	28	26
最大値	75	72
年齢		
20 歳以上 30 歳未満	1 (6.3%)	1 (6.3%)
30 歳以上 40 歳未満	2 (12.5%)	1 (6.3%)
40 歳以上 50 歳未満	4 (25.0%)	6 (37.5%)
50 歳以上 60 歳未満	4 (25.0%)	2 (12.5%)
60 歳以上 70 歳未満	4 (25.0%)	4 (25.0%)
70 歳以上	1 (6.3%)	2 (12.5%)
年齢		
65 歳未満	14 (87.5%)	11 (68.8%)
65 歳以上	2 (12.5%)	5 (31.3%)
性別		
男	2 (12.5%)	0 (0.0%)
女	14 (87.5%)	16 (100.0%)
体重(kg)		
被験者数	16	16
平均値	55.57	51.93
標準偏差	14.59	8.59
中央値	52.90	51.15
最小値	39.9	38.5
最大値	96.3	75.9
体重		
40 kg 未満	1 (6.3%)	1 (6.3%)
40 kg 以上 50 kg 未満	7 (43.8%)	5 (31.3%)
50 kg 以上 60 kg 未満	3 (18.8%)	8 (50.0%)
60 kg 以上 70 kg 未満	4 (25.0%)	1 (6.3%)
70 kg 以上 80 kg 未満	0 (0.0%)	1 (6.3%)
80 kg 以上	1 (6.3%)	0 (0.0%)

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
％： n / N × 100(%)
*：(治験薬投与開始日-視神経炎発症日)+1
**：ステロイドパルス療法開始 7 日後 logMAR 値測定日 - ステロイドパルス療法開始日
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.3.2-3　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（FAS）（続き）

	GGS 群 N=16 n (%)	SP 群 N=16 n (%)
既往歴の有無		
なし	6 (37.5%)	5 (31.3%)
あり	10 (62.5%)	11 (68.8%)
合併症の有無		
なし	2 (12.5%)	1 (6.3%)
あり	14 (87.5%)	15 (93.8%)
過去の視神経炎の有無(対象眼のみ)		
なし	13 (81.3%)	13 (81.3%)
あり	3 (18.8%)	3 (18.8%)
過去の視神経炎の有無(対象眼以外も含む)		
なし	11 (68.8%)	12 (75.0%)
あり	5 (31.3%)	4 (25.0%)
過去の視神経炎の発症回数(対象眼のみ)		
0 回	13 (81.3%)	13 (81.3%)
1 回	3 (18.8%)	2 (12.5%)
2 回	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3 回	0 (0.0%)	1 (6.3%)
4 回	0 (0.0%)	0 (0.0%)
過去の視神経炎の発症回数(対象眼以外も含む)		
0 回	11 (68.8%)	12 (75.0%)
1 回	5 (31.3%)	2 (12.5%)
2 回	0 (0.0%)	1 (6.3%)
3 回	0 (0.0%)	1 (6.3%)
4 回	0 (0.0%)	0 (0.0%)
視神経炎発症（対象眼）から治験薬投与開始までの期間*		
8～21 日	12 (75.0%)	11 (68.8%)
22～25 日	4 (25.0%)	5 (31.3%)
視神経炎発症後（対象眼）の最高矯正視力(logMAR 値)		
被験者数	16	16
平均値	1.706	1.951
標準偏差	0.521	0.137
中央値	2.000	2.000
最小値	0.52	1.52
最大値	2.00	2.00
視神経炎発症後（対象眼）の最高矯正視力(logMAR 値)		
1.0 以下	2 (12.5%)	0 (0.0%)
1.0 超 2.0 未満	3 (18.8%)	2 (12.5%)
2.0 以上	11 (68.8%)	14 (87.5%)
ステロイドパルス療法開始日から 7 日後の logMAR 値測定までの期間**		
7 日	14 (87.5%)	13 (81.3%)
8～10 日	2 (12.5%)	3 (18.8%)

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
％： n / N × 100(%)
*：(治験薬投与開始日-視神経炎発症日)+1
**：ステロイドパルス療法開始 7 日後 logMAR 値測定日 - ステロイドパルス療法開始日
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.3.2-3　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（FAS）（続き）

	GGS 群 N=16 n (%)	SP 群 N=16 n (%)
ステロイドパルス療法開始 7 日後（対象眼）の最高矯正視力(logMAR 値)		
被験者数	16	16
平均値	1.963	1.944
標準偏差	0.150	0.163
中央値	2.000	2.000
最小値	1.40	1.40
最大値	2.00	2.00
ステロイドパルス療法開始 7 日後（対象眼）の最高矯正視力(logMAR 値)		
1.0 超 2.0 未満	1 (6.3%)	2 (12.5%)
2.0 以上	15 (93.8%)	14 (87.5%)
スクリーニング時の最高矯正視力(logMAR 値)(対象眼)		
被験者数	16	16
平均値	1.895	1.951
標準偏差	0.199	0.137
中央値	2.000	2.000
最小値	1.40	1.52
最大値	2.00	2.00
スクリーニング時の最高矯正視力(logMAR 値)(対象眼)改善度		
ステロイドパルス療法開始前から 0.3 未満の改善	14 (87.5%)	16 (100.0%)
ステロイドパルス療法開始前から 0.3 以上の改善	2 (12.5%)	0 (0.0%)
投与開始前の最高矯正視力(logMAR 値)(対象眼)		
被験者数	16	16
平均値	1.859	1.914
標準偏差	0.271	0.159
中央値	2.000	2.000
最小値	1.22	1.52
最大値	2.00	2.00
投与開始前の最高矯正視力(logMAR 値)(対象眼)改善度		
ステロイドパルス療法開始前から 0.3 未満の改善	13 (81.3%)	14 (87.5%)
ステロイドパルス療法開始前から 0.3 以上の改善	3 (18.8%)	2 (12.5%)
瞳孔対光反応（対象眼）(直接反応)		
なし	16 (100.0%)	14 (87.5%)
あり	0 (0.0%)	2 (12.5%)
瞳孔対光反応（対象眼）（間接反応）		
なし	4 (25.0%)	3 (18.8%)
あり	12 (75.0%)	13 (81.3%)
瞳孔対光反応（対象眼）(相対的瞳孔求心路障害)		
なし	1 (6.3%)	0 (0.0%)
あり	15 (93.8%)	16 (100.0%)
色覚検査（対象眼）		
正常	1 (6.3%)	1 (6.3%)
異常	4 (25.0%)	1 (6.3%)
判定不能	11 (68.8%)	14 (87.5%)

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
％： n / N × 100(%)
*：(治験薬投与開始日-視神経炎発症日)+1
**：ステロイドパルス療法開始 7 日後 logMAR 値測定日 - ステロイドパルス療法開始日
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.3.2-3 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（FAS）（続き）

	GGS 群 N=16 n (%)	SP 群 N=16 n (%)
抗アクアポリン 4 抗体（U/mL）		
被験者数	16	16
平均値	43.6	43.9
標準偏差	36.9	33.5
中央値	75.0	57.2
最小値	1	1
最大値	75	75
抗アクアポリン 4 抗体		
陽性(5.0U/mL 以上)	11 (68.8%)	12 (75.0%)
陰性(5.0U/mL 未満)	5 (31.3%)	4 (25.0%)
抗核抗体		
陽性(80 倍以上)	5 (31.3%)	5 (31.3%)
陰性(80 倍未満)	11 (68.8%)	11 (68.8%)
補体価 C3（mg/dL）		
被験者数	16	16
平均値	108.4	104.3
標準偏差	19.5	18.9
中央値	107.5	106.5
最小値	62	71
最大値	133	135
補体価 C4（mg/dL）		
被験者数	16	16
平均値	26.88	25.06
標準偏差	5.87	7.91
中央値	26.15	25.75
最小値	17.1	11.5
最大値	37.0	39.9
抗 SSA 抗体		
陽性(7.0U/mL 以上)	3 (18.8%)	3 (18.8%)
陰性(7.0U/mL 未満)	13 (81.3%)	13 (81.3%)
抗 SSB 抗体		
陽性(7.0U/mL 以上)	1 (6.3%)	1 (6.3%)
陰性(7.0U/mL 未満)	15 (93.8%)	15 (93.8%)
IgG（mg/dL）		
被験者数	16	16
平均値	1044.5	1004.9
標準偏差	232.3	109.4
中央値	1025.0	1025.0
最小値	752	750
最大値	1526	1161
同意取得時期		
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以前	12 (75.0%)	11 (68.8%)
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降	4 (25.0%)	5 (31.3%)

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
%：n / N × 100(%)
*：(治験薬投与開始日-視神経炎発症日)+1
**：ステロイドパルス療法開始 7 日後 logMAR 値測定日 - ステロイドパルス療法開始日
SP 群：ステロイドパルス群

2.7.3.2.1.3.2　試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異

視神経炎はあらゆる年齢で発症する可能性が報告されている[10]。GGS-ON-001 試験でも 20 代から 70 代まで幅広い年代が組み入れられており、市販後に使用が予想される患者集団と大きな相違はないと考える。

本剤の適応を予定している「ステロイド剤が効果不十分な視神経炎」としては抗 AQP4 抗体陽性視神経炎が知られており[9]、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎は日本人では女性が男性より圧倒的に多いと報告されている[7]。GGS-ON-001 試験でも性別は両群合わせて女性が 90%以上であり、市販後に使用が予想される患者集団と大きな相違はないと考える。

2.7.3.2.1.4　主要評価項目

主要解析として、FAS を対象に、スクリーニング時の抗 AQP4 抗体陽性・陰性を因子とする分散分析により、投与開始前に対する投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量を投与群間で比較した。結果を表 2.7.3.2-4 に示した。

分散分析による投与群に関する p 値は 0.160 であり、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。logMAR 値の変化量の最小二乗平均値は GGS 群で−0.631、SP 群で−0.280、最小二乗平均値の群間差（95%信頼区間）は−0.352（−0.850～0.147）であった。

表 2.7.3.2-4　分散分析の結果と投与開始前に対する投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量（FAS、欠測を補完した解析）

要因	自由度	平方和（Type II）	平均平方	F 値	P 値
投与群	1	0.9843	0.98428	2.08	0.160
抗アクアポリン 4 抗体	1	0.7699	0.76989	1.63	0.212
誤差	29	13.7173	0.47301	-	-

群	N	最小二乗平均値	標準誤差	群間差	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限
GGS 群	16	-0.631	0.179	-0.352	-0.850	0.147
SP 群	16	-0.280	0.185	-	-	-

SP 群：ステロイドパルス群

2.7.3.2.1.5　副次評価項目

2.7.3.2.1.5.1　logMAR 値

（1）logMAR 値

FAS での、投与開始前、投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後、最終時及び投与開始 2 週後（欠測補完あり）における logMAR 値の記述統計量を表 2.7.3.2-5 に、投与開始前～投与開始 12 週後の平均値の推移図を図 2.7.3.2-3 に示した。平均値の推移図における投与開始 2 週後は、欠測を補完しない結果を示した。

GGS 群では、logMAR 値の平均値 ± 標準偏差は、投与開始前が 1.859 ± 0.271、投与開始 2 週後が 1.163 ± 0.685（欠測を補完した結果も同じ）、4 週後が 0.871 ± 0.717、6 週後が 0.881 ± 0.712、12 週後が 0.794 ± 0.772 であった。

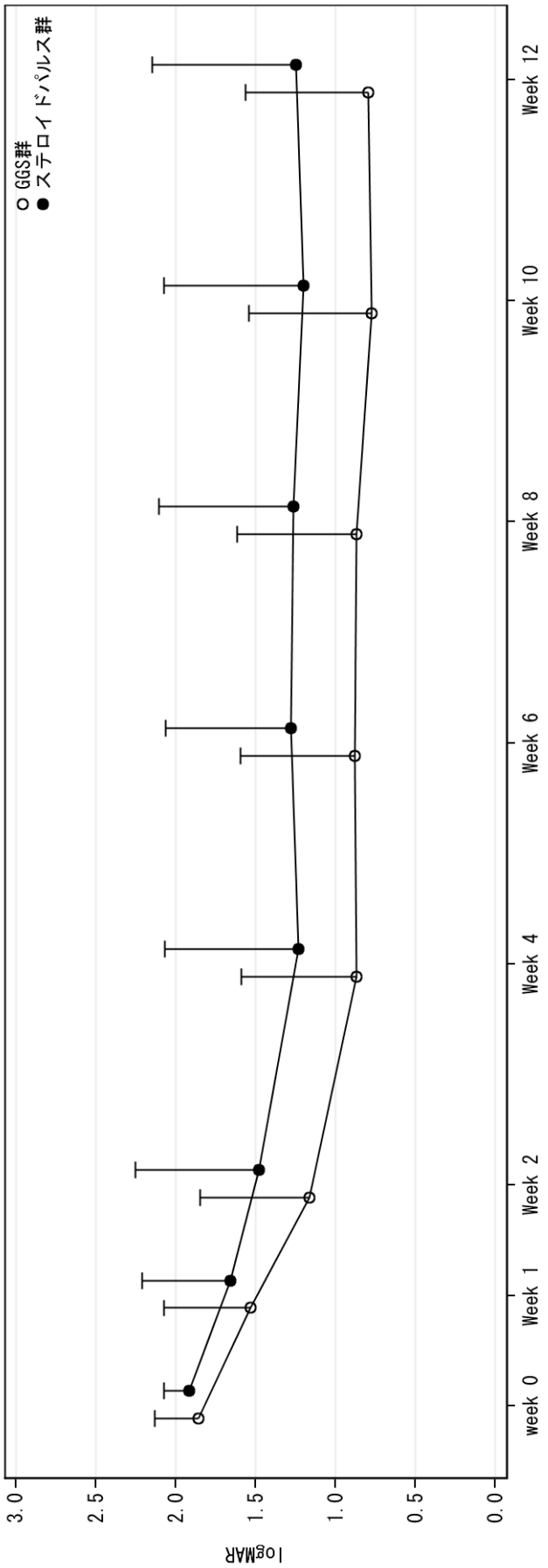
SP 群では、logMAR 値の平均値 ± 標準偏差は、投与開始前が 1.914 ± 0.159、投与開始 2 週後が 1.480 ± 0.772（欠測を補完した場合は 1.548 ± 0.713）、4 週後が 1.232 ± 0.836、6 週後が 1.281 ± 0.785、12 週後が 1.250 ± 0.897 であった。

GGS 群の logMAR 値の平均値は SP 群と比較して、投与開始以降すべての時点を通して常に低く推移した。

表 2.7.3.2-5　logMAR 値の記述統計量（FAS）

群	時点	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
GGS 群	投与開始前	16	1.859	0.271	1.22	2.000	2.00
	投与開始 1 週後	16	1.530	0.545	0.10	1.610	2.00
	投与開始 2 週後	16	1.163	0.685	0.10	1.350	2.00
	投与開始 4 週後	14	0.871	0.717	-0.10	0.875	2.00
	投与開始 6 週後	13	0.881	0.712	-0.10	0.900	2.00
	投与開始 8 週後	11	0.867	0.747	0.00	1.100	2.00
	投与開始 10 週後	9	0.777	0.767	0.00	1.000	2.00
	投与開始 12 週後	9	0.794	0.772	0.00	1.000	2.00
	最終時	16	0.897	0.652	0.00	0.950	2.00
SP 群	投与開始前	16	1.914	0.159	1.52	2.000	2.00
	投与開始 1 週後	16	1.659	0.549	0.10	1.850	2.00
	投与開始 2 週後	13	1.480	0.772	0.10	2.000	2.00
	投与開始 4 週後	13	1.232	0.836	-0.10	1.520	2.00
	投与開始 6 週後	13	1.281	0.785	-0.10	1.700	2.00
	投与開始 8 週後	11	1.264	0.842	-0.10	1.700	2.00
	投与開始 10 週後	10	1.202	0.872	-0.10	1.550	2.00
	投与開始 12 週後	10	1.250	0.897	-0.10	1.550	2.00
	最終時	16	1.401	0.781	-0.10	1.700	2.00
GGS 群	投与開始 2 週後（欠測補完あり）	16	1.163	0.685	0.10	1.350	2.00
SP 群	投与開始 2 週後（欠測補完あり）	16	1.548	0.713	0.10	2.000	2.00

SP 群：ステロイドパルス群



	Week 0	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
GGS 群	16	16	16	14	13	11	9	9
ステロイドパルス群	16	16	13	13	13	11	10	10

表中の数値は被験者数を表す。

図 2.7.3.2-3　logMAR 値の推移図（平均値 + 標準偏差）（FAS）

（2）logMAR 値が 1.0 以下（小数視力 0.1 以上）に改善した被験者数

FAS での、logMAR 値が 1.0 以下（小数視力 0.1 以上）に改善した被験者数（割合）を表 2.7.3.2-6 に示した。

投与開始 2 週後で、GGS 群は 16 例中 7 例（43.8%）であり、SP 群の 13 例中 3 例（23.1%）に比して割合が大きかった。また、投与開始 2 週後以降、投与開始 12 週後まで一貫して GGS 群は SP 群を上回った。

表 2.7.3.2-6　logMAR 値が 1.0 以下（小数視力 0.1 以上）に改善した被験者数（FAS）

時点	GGS 群 n/N(%)	SP 群 n/N(%)
投与開始前	0/16(0.0)	0/16(0.0)
投与開始 1 週後	1/16(6.3)	2/16(12.5)
投与開始 2 週後	7/16(43.8)	3/13(23.1)
投与開始 4 週後	7/14(50.0)	4/13(30.8)
投与開始 6 週後	8/13(61.5)	4/13(30.8)
投与開始 8 週後	5/11(45.5)	3/11(27.3)
投与開始 10 週後	5/9(55.6)	3/10(30.0)
投与開始 12 週後	5/9(55.6)	3/10(30.0)
最終時	10/16(62.5)	4/16(25.0)

N：カテゴリー（時点）ごとの総被験者数
n：改善した被験者数
％：n/N×100(%)
SP 群：ステロイドパルス群

（3）logMAR 値の変化量

FAS での、投与開始前に対する投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後、最終時及び投与開始 2 週後（欠測補完あり）の logMAR 値の変化量の記述統計量を表 2.7.3.2-7 に、その平均値の推移図を図 2.7.3.2-4 に示した。平均値の推移図における投与開始 2 週後は、欠測を補完しない結果を示した。

GGS 群での logMAR 値の投与開始前からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始 1 週後で−0.329 ± 0.523、2 週後で−0.696 ± 0.689（欠測を補完した結果も同じ）、4 週後で−0.968 ± 0.686、6 週後で−0.999 ± 0.653、12 週後で−1.119 ± 0.701 であり、一部の時点を除き変化量は経時的に負の方向に増大し改善を示した。投与開始前からの対応のある t 検定では、投与開始 1〜12 週後のいずれの時点でも統計学的有意差が認められた（p <0.025）。

SP 群での logMAR 値の投与開始前からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始 1 週後で−0.255 ± 0.502、2 週後で−0.451 ± 0.756（欠測を補完した場合は−0.366 ± 0.700）、4 週後で−0.698 ± 0.831、6 週後で−0.650 ± 0.834、12 週後で−0.720 ± 0.908 であった。一部の時点を除き変化量は経時的に負の方向に増大し改善したものの、その変化は GGS 群に比べて小さかった。投与開始前からの対応のある t 検定では、投与開始 4 週後以降で統計学的有意差が認められた（p = 0.010〜0.033）。

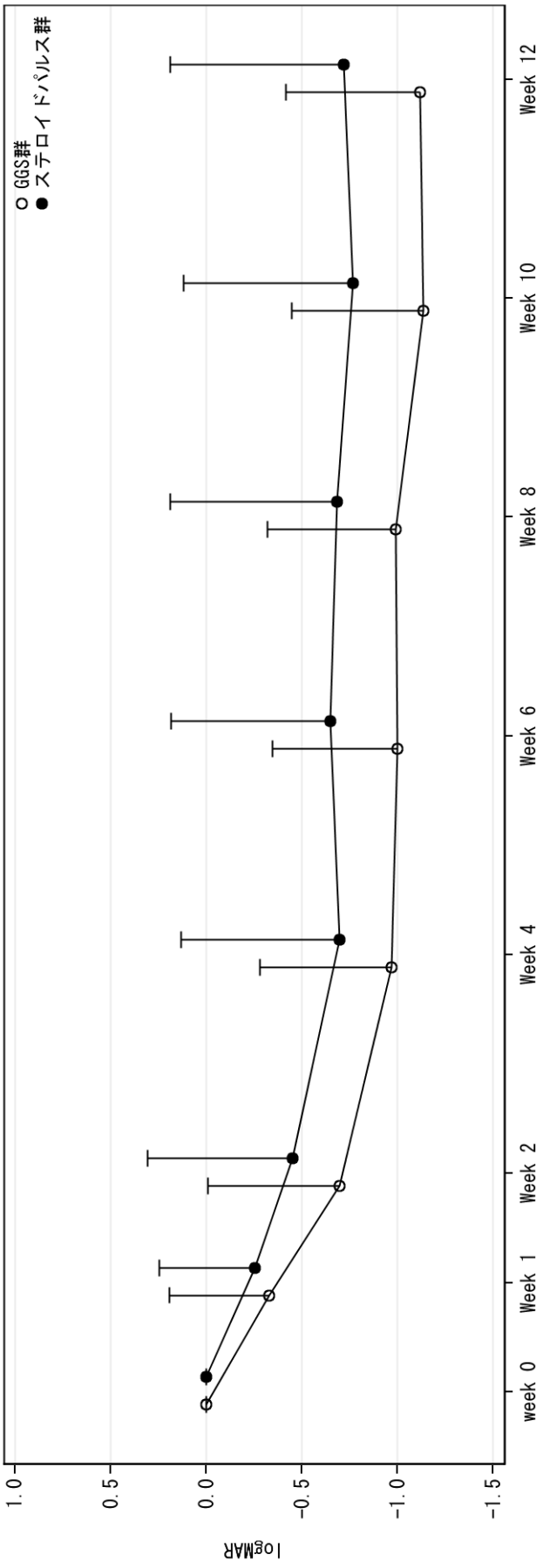
2 標本 t 検定による群間比較では、いずれの時点においても統計学的有意差を認めなかった。

変化量の中央値に関しては、GGS 群では投与開始 2 週後に−0.360、4 週後に−0.840 まで低下し、その後は 8 週後にわずかに上昇した以外は 12 週後まで−1.000 で推移した。SP 群では投与開始 2 週後は低下せず、4 週後は−0.300 まで低下したが、その後も 12 週後まで−0.300 で変化なく推移した。

表 2.7.3.2-7 logMAR 値の変化量の記述統計量（FAS）

群	時点	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のある t 検定 P 値	群間差	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限	P 値
GGS 群	投与開始 1 週後	16	-0.329	0.523	-1.90	0.000	0.00	0.024	-0.074	-0.444	0.296	0.687
	投与開始 2 週後	16	-0.696	0.689	-1.90	-0.360	0.00	0.001	-0.245	-0.797	0.306	0.369
	投与開始 4 週後	14	-0.968	0.686	-2.10	-0.840	0.00	<0.001	-0.269	-0.871	0.333	0.366
	投与開始 6 週後	13	-0.999	0.653	-2.10	-1.000	0.00	<0.001	-0.349	-0.956	0.257	0.246
	投与開始 8 週後	11	-0.991	0.673	-2.00	-0.780	0.00	0.001	-0.309	-1.001	0.383	0.362
	投与開始 10 週後	9	-1.137	0.690	-2.00	-1.000	0.00	0.001	-0.369	-1.143	0.406	0.329
	投与開始 12 週後	9	-1.119	0.701	-2.00	-1.000	0.00	0.001	-0.399	-1.191	0.393	0.303
	最終時	16	-0.962	0.597	-2.00	-0.950	0.00	<0.001	-0.449	-0.969	0.070	0.087
SP 群	投与開始 1 週後	16	-0.255	0.502	-1.60	0.000	0.00	0.060	-	-	-	-
	投与開始 2 週後	13	-0.451	0.756	-1.90	0.000	0.30	0.053	-	-	-	-
	投与開始 4 週後	13	-0.698	0.831	-2.10	-0.300	0.00	0.010	-	-	-	-
	投与開始 6 週後	13	-0.650	0.834	-2.10	-0.300	0.30	0.016	-	-	-	-
	投与開始 8 週後	11	-0.682	0.870	-2.10	-0.300	0.00	0.027	-	-	-	-
	投与開始 10 週後	10	-0.768	0.884	-2.10	-0.300	0.00	0.023	-	-	-	-
	投与開始 12 週後	10	-0.720	0.908	-2.10	-0.300	0.00	0.033	-	-	-	-
	最終時	16	-0.513	0.824	-2.10	0.000	0.30	0.025	-	-	-	-
GGS 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	16	-0.696	0.689	-1.90	-0.360	0.00	0.001	-0.330	-0.832	0.172	0.189
SP 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	16	-0.366	0.700	-1.90	0.000	0.30	0.054	-	-	-	-

SP 群：ステロイドパルス群



	Week 0	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
GGS 群	16	16	16	14	13	11	9	9
ステロイドパルス群	16	16	13	13	13	11	10	10

表中の数値は被験者数を表す。

図 2.7.3.2-4　logMAR 値の変化量の推移図（平均値 + 標準偏差）（FAS）

（4）logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数

FAS での、投与開始 2 週後（欠測補完あり）に logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者数（割合）を表 2.7.3.2-8、及び図 2.7.3.2-5 に示した。

GGS 群では 16 例中 12 例（75.0%）、SP 群では 16 例中 5 例（31.3%）であり、Fisher の直接確率計算法による検定で p = 0.032 と統計学的に有意であった。また、Newcombe による 95%信頼区間は 0.0921～0.6637 であり、群間差の信頼区間の下限が 0 を上回った。GGS 群は SP 群に比して、臨床的に意義のある変化である logMAR 値 0.3 以上改善した被験者の割合が有意に大きかった。

表 2.7.3.2-8　欠測を補完した場合の投与開始 2 週後における、logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数（FAS）（追加解析）

時点	投与群	0.3 以上の改善なし n/N (%)	0.3 以上の改善あり n/N(%)	P 値	群間差	95%信頼区間下限 (Newcombe)	95%信頼区間上限 (Newcombe)
投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	GGS 群	4/16(25.0)	12/16(75.0)	0.032	0.438	0.0921	0.6637
	SP 群	11/16(68.8)	5/16(31.3)				

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
%：n/N×100(%)
SP 群：ステロイドパルス群

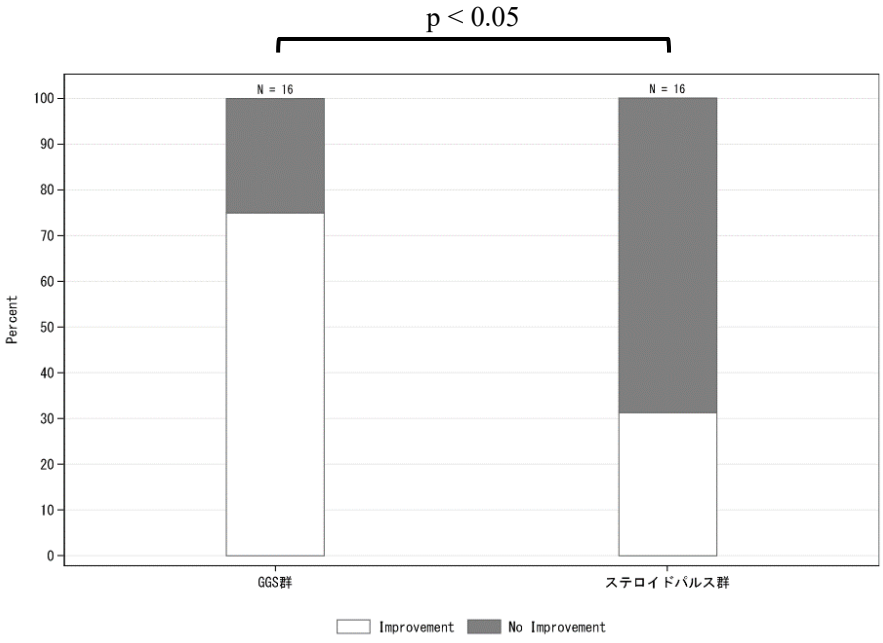


図 2.7.3.2-5　欠測を補完した場合の投与開始 2 週後における、logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者の割合（FAS）

2.7.3.2.1.5.2　中心フリッカー値

（1）中心フリッカー値の変化量

FAS での、近大式により測定した中心フリッカー値について、投与開始前に対する投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後、最終時及び投与開始 2 週後（欠測補完あり）の変化量の記述統計量を表 2.7.3.2-9 に示した。

GGS 群では、中心フリッカー値の投与開始前からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始 1 週後で 5.3 ± 5.8 Hz、2 週後で 9.0 ± 7.9 Hz（欠測を補完した場合も同じ）、4 週後で 13.9 ± 8.8 Hz、6 週後で 15.0 ± 9.4 Hz であり、その後やや減少したものの、12 週後は 15.4 ± 10.5 Hz であった。投与開始前からの対応のある t 検定では、投与開始 10 週後を除き、統計学的有意差が認められた（p = 0.001～0.031）。

SP 群では、中心フリッカー値の投与開始前からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始 1 週後で 4.5 ± 6.6 Hz、2 週後で 5.6 ± 8.7 Hz（欠測を補完した場合は 4.7 ± 8.0 Hz）、4 週後で 7.6 ± 11.5 Hz、6 週後で 8.4 ± 11.7 Hz であり、その後やや減少したものの、12 週後は 10.2 ± 9.6 Hz であった。経時的に増大の傾向を示したものの、その変化は GGS 群に比べて小さかった。投与開始前からの対応のある t 検定では、投与開始 1～12 週後のいずれの時点でも統計学的有意差が認められた（p = 0.013～0.048）。

2 標本 t 検定による群間比較では、投与開始 1～12 週後のいずれの時点においても統計学的有意差を認めなかったが、最終時で統計学的有意差が認められた（p = 0.016）。

中央値に関しては、GGS 群では投与開始 2 週後に 10.5 Hz（欠測を補完した場合も同じ）、4 週後に 16.5 Hz、6 週後に 17.0 Hz まで増加し、その後 8 週後に少し減少したが、10 週後及び 12 週後は 18.0 Hz であった。SP 群では投与開始 2 週後に 4.0 Hz（欠測を補完した場合は 3.0 Hz）、4 週後に 4.5 Hz、6 週後に 6.0 Hz、8 週後に 6.5 Hz、10 週後に 8.0 Hz、12 週後に 11.0 Hz まで増加した。

表 2.7.3.2-9 中心フリッカー値（近大式）の変化量の記述統計量（FAS）（追加解析）

単位：Hz

測定機器	群	時点	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のある t 検定 P 値	群間差	95%信頼区間 下限	95%信頼区間 上限	P 値
近大式	GGS 群	投与開始 1 週後	12	5.3	5.8	0	3.0	13	0.009	0.7	-4.3	5.7	0.770
		投与開始 2 週後	12	9.0	7.9	0	10.5	24	0.002	3.4	-3.6	10.4	0.324
		投与開始 4 週後	10	13.9	8.8	0	16.5	23	0.001	6.3	-2.9	15.5	0.169
		投与開始 6 週後	9	15.0	9.4	0	17.0	26	0.001	6.6	-3.4	16.5	0.183
		投与開始 8 週後	7	14.0	7.7	0	14.0	23	0.003	6.0	-3.3	15.3	0.188
		投与開始 10 週後	5	12.6	11.8	0	18.0	25	0.075	4.8	-6.3	16.0	0.364
		投与開始 12 週後	5	15.4	10.5	0	18.0	28	0.031	5.2	-6.9	17.2	0.368
		最終時	12	15.8	9.6	0	17.5	29	<0.001	9.1	1.8	16.4	0.016
	SP 群	投与開始 1 週後	15	4.5	6.6	-2	0.0	20	0.019	-	-	-	-
		投与開始 2 週後	12	5.6	8.7	-7	4.0	25	0.048	-	-	-	-
		投与開始 4 週後	12	7.6	11.5	-7	4.5	29	0.043	-	-	-	-
		投与開始 6 週後	12	8.4	11.7	-2	6.0	36	0.030	-	-	-	-
		投与開始 8 週後	10	8.0	9.5	-2	6.5	25	0.026	-	-	-	-
		投与開始 10 週後	9	7.8	7.5	0	8.0	23	0.015	-	-	-	-
		投与開始 12 週後	9	10.2	9.6	0	11.0	25	0.013	-	-	-	-
		最終時	15	6.7	8.7	-2	4.0	25	0.010	-	-	-	-
	GGS 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	12	9.0	7.9	0	10.5	24	0.002	4.3	-2.0	10.6	0.176
	SP 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	15	4.7	8.0	-7	3.0	25	0.037	-	-	-	-

SP 群：ステロイドパルス群

2.7.3.2.1.5.3　動的視野

FAS での、Goldmann 視野計で測定した動的視野について、投与開始前に対する投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後、及び最終時の改善度（改善、不変、悪化）別の被験者数を表 2.7.3.2-10 に示した。改善度（改善、不変、悪化）は主治医の判断により評価した。

GGS 群では、投与開始前に対し“改善”と判断された被験者数（割合）は投与開始 1 及び 2 週後共に 16 例中 15 例（93.8%）であった。“改善”の被験者割合はその後投与開始 8 週後まで 90%以上で推移し、投与開始 12 週後では 88.9%であった。“不変”と判断された被験者数は投与開始 12 週後まで 0～2 例、“悪化”と判断された被験者数は 0～1 例で推移した。

SP 群では、投与開始前に対し“改善”と判断された被験者数（割合）は投与開始 1 週後で 16 例中 12 例（75.0%）、2 週後で 13 例中 11 例（84.6%）であった。“改善”の被験者割合はその後投与開始 12 週後まで 70.0%～80.0%で推移した。“不変”と判断された被験者数（割合）は投与開始 1 週後で 16 例中 4 例（25.0%）、その後 1～3 例で推移した。“悪化”と判断された被験者数は投与開始 12 週後まで 0～1 例で推移した。

投与開始前に対し、“改善”と判断された被験者の割合は、投与開始 10 週後を除く全時点で SP 群と比較して GGS 群の方が高かった。ただし、3 カテゴリーでのカイ 2 乗検定及び 2 標本 Wilcoxon 検定では、統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.3.2-10　視野（動的視野）の投与開始前に対する改善度別の被験者数（FAS）

時点	群	改善 n/N (%)	不変 n/N (%)	悪化 n/N (%)	χ 二乗値	χ 二乗検定 P 値	2 標本 Wilcoxon 検定 検定統計量	2 標本 Wilcoxon 検定 P 値
投与開始 1 週後	GGS 群	15/16(93.8)	0/16(0.0)	1/16(6.3)	5.33	0.069	242.0	0.199
	SP 群	12/16(75.0)	4/16(25.0)	0/16(0.0)				
投与開始 2 週後	GGS 群	15/16(93.8)	0/16(0.0)	1/16(6.3)	1.32	0.517	204.0	0.481
	SP 群	11/13(84.6)	1/13(7.7)	1/13(7.7)				
投与開始 4 週後	GGS 群	13/14(92.9)	1/14(7.1)	0/14(0.0)	1.36	0.244	196.5	0.270
	SP 群	10/13(76.9)	3/13(23.1)	0/13(0.0)				
投与開始 6 週後	GGS 群	12/13(92.3)	1/13(7.7)	0/13(0.0)	1.52	0.469	162.0	0.288
	SP 群	10/13(76.9)	2/13(15.4)	1/13(7.7)				
投与開始 8 週後	GGS 群	10/11(90.9)	1/11(9.1)	0/11(0.0)	1.22	0.269	115.5	0.303
	SP 群	8/11(72.7)	3/11(27.3)	0/11(0.0)				
投与開始 10 週後	GGS 群	7/9(77.8)	2/9(22.2)	0/9(0.0)	0.01	0.906	91.0	0.954
	SP 群	8/10(80.0)	2/10(20.0)	0/10(0.0)				
投与開始 12 週後	GGS 群	8/9(88.9)	1/9(11.1)	0/9(0.0)	1.02	0.313	81.5	0.356
	SP 群	7/10(70.0)	3/10(30.0)	0/10(0.0)				
最終時	GGS 群	15/16(93.8)	1/16(6.3)	0/16(0.0)	4.67	0.097	223.5	0.036
	SP 群	10/16(62.5)	5/16(31.3)	1/16(6.3)				

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
%： n / N × 100 (%)
SP 群：ステロイドパルス群
改善、不変、悪化：主治医の判断で評価した、投与開始前と比較した改善度

2.7.3.2.1.5.4　静的視野

（1）MD 値

FAS での、Humphrey 視野計で測定した MD 値について、投与開始前、投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後、及び最終時の記述統計量を表 2.7.3.2-11 に示した。

GGS 群では、MD 値の平均値 ± 標準偏差は、投与開始前が-29.437 ± 3.434 dB、投与開始 2 週後が-20.179 ± 11.012 dB、4 週後が-17.746 ± 10.933 dB、6 週後が-18.104 ± 10.791 dB、12 週後が-17.341 ± 12.393 dB であった。

SP 群では、MD 値の平均値 ± 標準偏差は、投与開始前が-29.495 ± 4.966 dB、投与開始 2 週後が-27.043 ± 6.520 dB、4 週後が-23.661 ± 9.666 dB、6 週後が-24.449 ± 10.096 dB、12 週後が-24.021 ± 10.411 dB であった。

GGS 群の MD 値の平均値は SP 群と比較して、投与開始以降すべての時点を通して常に大きかった。

表 2.7.3.2-11　MD 値（Humphrey 視野計）の記述統計量（FAS）

単位：dB

測定機器	群	時点	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Humphrey 視野計	GGS 群	投与開始前	15	-29.437	3.434	-33.12	-30.960	-22.29
		投与開始 1 週後	15	-22.651	9.842	-31.89	-28.420	-3.84
		投与開始 2 週後	15	-20.179	11.012	-31.65	-23.870	-4.00
		投与開始 4 週後	13	-17.746	10.933	-31.62	-21.860	-3.32
		投与開始 6 週後	12	-18.104	10.791	-31.41	-17.690	-2.51
		投与開始 8 週後	11	-17.635	11.460	-31.34	-19.310	-3.86
		投与開始 10 週後	9	-17.623	12.102	-31.27	-21.890	-4.16
		投与開始 12 週後	9	-17.341	12.393	-31.46	-21.690	-2.13
		最終時	15	-17.005	11.015	-31.46	-18.190	-2.13
	SP 群	投与開始前	15	-29.495	4.966	-33.47	-30.420	-12.98
		投与開始 1 週後	15	-27.646	6.586	-33.59	-30.180	-8.45
		投与開始 2 週後	12	-27.043	6.520	-33.45	-29.745	-10.40
		投与開始 4 週後	12	-23.661	9.666	-33.28	-28.520	-1.45
		投与開始 6 週後	12	-24.449	10.096	-32.97	-29.735	-1.16
		投与開始 8 週後	10	-24.050	10.313	-30.65	-29.940	-1.27
		投与開始 10 週後	9	-24.114	10.773	-32.50	-29.770	-1.31
		投与開始 12 週後	9	-24.021	10.411	-31.09	-29.780	-1.86
		最終時	15	-24.301	9.471	-31.67	-29.780	-1.86

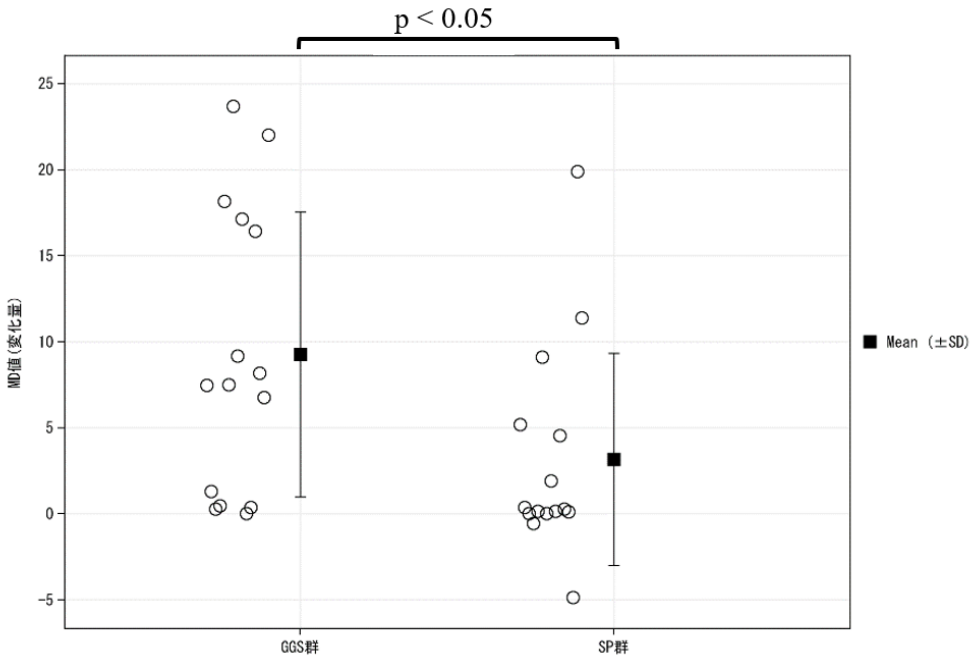
SP 群：ステロイドパルス群

（2）MD 値の変化量

FAS での、Humphrey 視野計で測定した MD 値について、投与開始前に対する投与開始 2 週後（欠測補完あり）の変化量の散布図及び平均値±標準偏差を図 2.7.3.2-6 に、投与開始前に対する投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後、最終時及び投与開始 2 週後（欠測補完あり）の変化量の記述統計量を表 2.7.3.2-12 に示した。

欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、GGS 群で 9.258 ± 8.296 dB、SP 群では 3.175 ± 6.167 dB であった。投与開始前からの対応のある t 検定については、GGS 群では p = 0.001 で統計学的有意差が認められたが、SP 群では p = 0.066 となり統計学的有意差が認められなかった。2 標本 t 検定による群間比較では p = 0.030 で統計学的有意差が認められた。欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の変化量の中央値に関しては、GGS 群の 7.500 dB に対し、SP 群では 0.270 dB と極めて小さかった。

投与開始 2 週後以降の変化量（平均値 ± 標準偏差）について、GGS 群では投与開始 4 週後で 11.834 ± 9.217 dB、6 週後で 11.633 ± 9.364 dB、及び 12 週後で 12.779 ± 11.427 dB であり、経時的に増加した。SP 群では投与開始 4 週後で 7.008 ± 9.689 dB、6 週後で 6.220 ± 10.092 dB、12 週後で 7.268 ± 10.256 dB であり、経時的に増加したものの、全時点において GGS 群に比べて増加の程度は小さかった。また、投与開始 2 週後以降の変化量の中央値に関しても、全時点において SP 群と比較して GGS 群の方が大きかった。



単位：dB

図 2.7.3.2-6　欠測を補完した場合の投与開始 2 週後における、MD 値（Humphrey 視野計）の変化量の散布図及び平均値 ± 標準偏差（FAS）

表 2.7.3.2-12 MD 値（Humphrey 視野計）の変化量の記述統計量（FAS）（追加解析）

単位：dB

測定機器	群	時点	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のある t 検定 P 値	群間差	95%信頼区間 下限	95%信頼区間 上限	P 値
Humphrey 視野計	GGS 群	投与開始 1 週後	15	6.785	7.097	0.00	2.540	19.36	0.002	4.936	0.771	9.101	0.023
		投与開始 2 週後	15	9.258	8.296	0.00	7.500	23.69	0.001	5.631	-0.482	11.744	0.069
		投与開始 4 週後	13	11.834	9.217	0.03	9.170	24.84	0.001	4.826	-2.997	12.648	0.215
		投与開始 6 週後	12	11.633	9.364	0.00	11.930	24.75	0.001	5.413	-2.828	13.655	0.187
		投与開始 8 週後	11	12.005	10.281	0.00	11.610	29.26	0.003	5.405	-4.075	14.885	0.247
		投与開始 10 週後	9	12.497	11.074	0.00	9.770	28.47	0.010	5.322	-5.530	16.174	0.314
		投与開始 12 週後	9	12.779	11.427	0.09	9.340	30.99	0.010	5.511	-5.339	16.361	0.298
		最終時	15	12.432	9.703	0.09	10.660	30.99	<0.001	7.238	0.453	14.023	0.037
	SP 群	投与開始 1 週後	15	1.849	2.992	-0.57	0.270	10.79	0.031	-	-	-	-
		投与開始 2 週後	12	3.627	6.775	-4.86	0.325	19.90	0.091	-	-	-	-
		投与開始 4 週後	12	7.008	9.689	0.00	3.200	28.85	0.029	-	-	-	-
		投与開始 6 週後	12	6.220	10.092	0.00	2.360	29.14	0.056	-	-	-	-
		投与開始 8 週後	10	6.600	10.461	0.00	2.160	29.03	0.077	-	-	-	-
		投与開始 10 週後	9	7.174	10.640	0.00	1.550	28.99	0.078	-	-	-	-
		投与開始 12 週後	9	7.268	10.256	0.00	2.380	28.44	0.066	-	-	-	-
		最終時	15	5.194	8.393	-0.57	1.220	28.44	0.031	-	-	-	-
	GGS 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	15	9.258	8.296	0.00	7.500	23.69	0.001	6.083	0.616	11.550	0.030
	SP 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	15	3.175	6.167	-4.86	0.270	19.90	0.066	-	-	-	-

SP 群：ステロイドパルス群
追加解析：投与開始 2 週後（欠測補完あり）、検定結果、群間差、95%信頼区間

（3）MD 値の改善度別の被験者数

FAS での、Humphrey 視野計で測定した MD 値について、投与開始 2 週後（欠測補完あり）における、投与開始前に対する改善度別の被験者数の集計結果を表 2.7.3.2-13 に示した。改善度は、投与開始前に対して MD 値が 5 dB 以上を“改善”、5 dB 未満 −5 dB 超を“不変”、及び−5 dB 以下を“悪化”とした。

欠測を補完した場合の投与開始 2 週後について、“改善”のカテゴリーの被験者数（割合）は、GGS 群で 15 例中 10 例（66.7%）、SP 群では 15 例中 4 例（26.7%）であった。Fisher の直接確率計算法による検定では p = 0.066 であり、統計学的に有意ではなかった。しかし、“改善”の割合の群間差（0.400）の Newcombe による 95%信頼区間は 0.0448～0.6405 であり、信頼区間の下限は 0 を上回った。

表 2.7.3.2-13　欠測を補完した場合の投与開始 2 週後における、MD 値（Humphrey 視野計）の投与開始前に対する改善度別の被験者数（FAS）（追加解析）

測定機器	群	時点	改善 n/N (%)	不変 n/N (%)	悪化 n/N (%)	P 値	群間差 「改善」の割合の群間差	95%信頼区間下限 (Newcombe)	95%信頼区間上限 (Newcombe)
Humphrey 視野計	GGS 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	10/15 (66.7)	5/15 (33.3)	0/15 (0.0)	0.066	0.400	0.0448	0.6405
	SP 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	4/15 (26.7)	11/15 (73.3)	0/15 (0.0)	-	-	-	-

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
%：n/N×100(%)
SP 群：ステロイドパルス群

2.7.3.2.1.6　　部分集団における有効性評価

部分集団の検討は FAS を対象とした。

2.7.3.2.1.6.1　　抗 AQP4 抗体以外の項目の部分集団解析

人口統計学的及びその他の基準値に関する表 2.7.3.2-14 の項目の各カテゴリーについて logMAR 値の解析を行った。

表 2.7.3.2-14　部分集団解析を行った人口統計学的及びその他の基準値に関する項目とカテゴリー

項目	カテゴリー
年齢	65 歳未満、65 歳以上
一次登録時の体重	中央値以上、未満
過去の視神経炎発症の有無	なし、あり
投与開始前検査時の最高矯正視力（logMAR 値）	ステロイドパルス療法開始前と比較して logMAR 値が 0.3 未満、0.3 以上の改善
視神経炎発症後の最高矯正視力（logMAR 値）	1.0 以下、1.0 超 2.0 未満、2.0 以上
ステロイドパルス療法開始7日後の最高矯正視力（logMAR 値）	1.0 超 2.0 未満、2.0 以上

上記項目については、カテゴリー間での大きな相違は認められない、又は一方のカテゴリーに症例数が偏ったため評価が困難であった。本結果の詳細は、総括報告書（5.3.5.1.1）、11.4.2.8.1 項に記載した。

2.7.3.2.1.6.2　抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の部分集団解析

抗 AQP4 抗体陽性・陰性別に、logMAR 値、中心フリッカー値、動的視野及び静的視野の解析を行った。中心フリッカー値及び動的視野の解析結果は［2.7.6.1.5.3.1 項］に示した。

2.7.3.2.1.6.2.1　logMAR 値

（1）logMAR 値の変化量

抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での、投与開始前に対する投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後、最終時、及び投与開始 2 週後（欠測補完あり）の logMAR 値の変化量の記述統計量を表 2.7.3.2-15 に示した。

抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、GGS 群（計 11 例）で−0.936 ± 0.705、SP 群（計 12 例）では−0.332 ± 0.692 であった。GGS 群と SP 群ともに改善方向に変化したが、その程度は logMAR 値の変化量の絶対値として GGS 群が SP 群を上回った。また、中央値は、GGS 群の−0.700 に比べ SP 群では 0.000 であり、その差は大きかった。対応のある t 検定を行った結果、投与開始 2 週後で GGS 群は $p = 0.001$、SP 群は $p = 0.125$ であり、GGS 群では投与前後比較で統計学的有意差を認めた。

抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量（平均値 ± 標準偏差）は GGS 群（計 5 例）で−0.168 ± 0.184、SP 群（計 4 例）では−0.470 ± 0.824 であった。しかし、中央値は GGS 群が−0.120、SP 群では−0.090 でほぼ同様の値であり、本結果は SP 群で大きく改善した 1 例（登録番号 14）の影響と考えられた。また、対応のある t 検定を行った結果、投与開始 2 週後では両群共に投与前後比較で統計学的有意差を認めなかったものの、GGS 群において投与開始 4 週後、8 週後、及び最終時では統計学的有意差が認められた。

以上より、抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団において投与群間で相違が認められた。抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団においては GGS 群における経時的な視力の改善が示唆された。

上記を踏まえ、抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団の例数が少ないものの、中央値も考慮したうえで、logMAR 値の変化量に関して、抗 AQP4 抗体陽性と陰性の被験者集団との間で、GGS 群の反応性に相違が認められた。

表 2.7.3.2-15 背景因子別（抗アクアポリン 4 抗体）logMAR 値の変化量の記述統計量（FAS）（追加解析）

抗アクアポリン 4 抗体	群	時点	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のある t 検定 P 値	群間差	95%信頼区間 下限	95%信頼区間 上限	P 値
陽性(5.0U/mL 以上)	GGS 群	投与開始 1 週後	11	-0.455	0.591	-1.90	-0.300	0.00	0.029	-0.140	-0.643	0.362	0.567
		投与開始 2 週後	11	-0.936	0.705	-1.90	-0.700	0.00	0.001	-0.494	-1.190	0.202	0.153
		投与開始 4 週後	9	-1.212	0.698	-2.10	-0.950	0.00	0.001	-0.459	-1.222	0.304	0.221
		投与開始 6 週後	9	-1.150	0.668	-2.10	-1.100	0.00	0.001	-0.644	-1.367	0.078	0.077
		投与開始 8 週後	7	-1.071	0.808	-2.00	-0.900	0.00	0.013	-0.600	-1.509	0.309	0.176
		投与開始 10 週後	6	-1.242	0.779	-2.00	-1.300	0.00	0.011	-0.662	-1.676	0.352	0.177
		投与開始 12 週後	6	-1.250	0.774	-2.00	-1.300	0.00	0.011	-0.750	-1.776	0.276	0.134
		最終時	11	-1.045	0.665	-2.00	-1.000	0.00	<0.001	-0.712	-1.303	-0.121	0.021
	SP 群	投与開始 1 週後	12	-0.315	0.567	-1.60	0.000	0.00	0.081	-	-	-	-
		投与開始 2 週後	9	-0.442	0.776	-1.90	0.000	0.30	0.126	-	-	-	-
		投与開始 4 週後	9	-0.753	0.824	-2.10	-0.480	0.00	0.025	-	-	-	-
		投与開始 6 週後	9	-0.506	0.774	-2.10	-0.300	0.30	0.086	-	-	-	-
		投与開始 8 週後	7	-0.471	0.752	-2.10	-0.300	0.00	0.148	-	-	-	-
		投与開始 10 週後	6	-0.580	0.797	-2.10	-0.300	0.00	0.135	-	-	-	-
		投与開始 12 週後	6	-0.500	0.820	-2.10	-0.150	0.00	0.195	-	-	-	-
		最終時	12	-0.333	0.695	-2.10	0.000	0.30	0.125	-	-	-	-
	GGS 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	11	-0.936	0.705	-1.90	-0.700	0.00	0.001	-0.605	-1.210	0.001	0.050
	SP 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	12	-0.332	0.692	-1.90	0.000	0.30	0.125	-	-	-	-

SP 群：ステロイドパルス群
追加解析：最終時、投与開始 2 週後（欠測補完あり）、検定結果、群間差、95%信頼区間

表 2.7.3.2-15 背景因子別（抗アクアポリン 4 抗体）logMAR 値の変化量の記述統計量（FAS）（追加解析）（続き）

抗アクアポリン 4 抗体	群	時点	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のある t 検定 P 値	群間差	95%信頼区間 下限	95%信頼区間 上限	P 値
陰性(5.0U/mL 未満)	GGS 群	投与開始 1 週後	5	-0.050	0.112	-0.25	0.000	0.00	0.374	0.025	-0.181	0.231	0.782
		投与開始 2 週後	5	-0.168	0.184	-0.40	-0.120	0.00	0.111	0.302	-0.981	1.585	0.521
		投与開始 4 週後	5	-0.528	0.422	-1.12	-0.520	0.00	0.049	0.047	-1.071	1.165	0.924
		投与開始 6 週後	4	-0.660	0.541	-1.32	-0.660	0.00	0.093	0.315	-1.067	1.697	0.597
		投与開始 8 週後	4	-0.850	0.401	-1.42	-0.750	-0.48	0.024	0.200	-1.179	1.579	0.735
		投与開始 10 週後	3	-0.927	0.535	-1.52	-0.780	-0.48	0.096	0.123	-1.611	1.858	0.862
		投与開始 12 週後	3	-0.857	0.560	-1.42	-0.850	-0.30	0.118	0.193	-1.553	1.940	0.787
		最終時	5	-0.778	0.411	-1.42	-0.700	-0.30	0.013	0.272	-0.928	1.472	0.609
	SP 群	投与開始 1 週後	4	-0.075	0.150	-0.30	0.000	0.00	0.391	-	-	-	-
		投与開始 2 週後	4	-0.470	0.824	-1.70	-0.090	0.00	0.337	-	-	-	-
		投与開始 4 週後	4	-0.575	0.960	-2.00	-0.150	0.00	0.317	-	-	-	-
		投与開始 6 週後	4	-0.975	0.991	-2.10	-0.900	0.00	0.144	-	-	-	-
		投与開始 8 週後	4	-1.050	1.054	-2.10	-1.050	0.00	0.140	-	-	-	-
		投与開始 10 週後	4	-1.050	1.054	-2.10	-1.050	0.00	0.140	-	-	-	-
		投与開始 12 週後	4	-1.050	1.054	-2.10	-1.050	0.00	0.140	-	-	-	-
		最終時	4	-1.050	1.054	-2.10	-1.050	0.00	0.140	-	-	-	-
	GGS 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	5	-0.168	0.184	-0.40	-0.120	0.00	0.111	0.302	-0.981	1.585	0.521
	SP 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	4	-0.470	0.824	-1.70	-0.090	0.00	0.337	-	-	-	-

SP 群：ステロイドパルス群
追加解析：最終時、投与開始 2 週後（欠測補完あり）、検定結果、群間差、95%信頼区間

（2）logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数

抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での、投与開始 2、4 週後、最終時、及び投与開始 2 週後（欠測補完あり）に logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数を表 2.7.3.2-16 に示した。

抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数（割合）は、GGS 群で 11 例中 10 例（90.9%）、SP 群は 12 例中 4 例（33.3%）であった。Fisher の直接確率計算法による検定では p = 0.009 であり、統計学的に有意であった。群間差（0.576）の Newcombe による 95%信頼区間は 0.1779～0.7848 であり、信頼区間の下限は 0 を上回った。

抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数（割合）は、GGS 群で 5 例中 2 例（40.0%）、SP 群は 4 例中 1 例（25.0%）であった。Fisher の直接確率計算法による検定では p = 1.000 であり統計学的に有意ではなかったが、GGS 群は SP 群に比して logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者数の割合が大きかった。また、GGS 群において、投与開始 4 週後で 5 例中 4 例（80.0%）に増加が見られた。

以上より、抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団において投与群間で相違が認められた。抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団においては GGS 群における経時的な視力の改善が示唆された。

上記を踏まえ、抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団の例数が少ないものの、logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数に関して、抗 AQP4 抗体陽性と陰性の被験者集団との間で、GGS 群の反応性に相違が認められた。

表 2.7.3.2-16　背景因子別（抗アクアポリン 4 抗体）logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数（FAS）（追加解析）

抗アクアポリン 4 抗体	時点	投与群	0.3 以上の改善なし n/N (%)	0.3 以上の改善あり n/N (%)	P 値	群間差	95%信頼区間下限 (Newcombe)	95%信頼区間上限 (Newcombe)
陽性(5.0U/mL 以上)	投与開始 2 週後	GGS 群	1/11(9.1)	10/11(90.9)	< 0.050	0.465	0.0578	0.7310
		SP 群	5/9(55.6)	4/9(44.4)				
	投与開始 4 週後	GGS 群	1/9(11.1)	8/9(88.9)	0.576	0.222	-0.1653	0.5477
		SP 群	3/9(33.3)	6/9(66.7)				
	最終時	GGS 群	1/11(9.1)	10/11(90.9)	0.069	0.409	0.0314	0.6664
		SP 群	6/12(50.0)	6/12(50.0)				
	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	GGS 群	1/11(9.1)	10/11(90.9)	0.009	0.576	0.1779	0.7848
		SP 群	8/12(66.7)	4/12(33.3)				
陰性(5.0U/mL 未満)	投与開始 2 週後	GGS 群	3/5(60.0)	2/5(40.0)	1.000	0.150	-0.3807	0.5721
		SP 群	3/4(75.0)	1/4(25.0)				
	投与開始 4 週後	GGS 群	1/5(20.0)	4/5(80.0)	0.524	0.300	-0.2501	0.6864
		SP 群	2/4(50.0)	2/4(50.0)				
	最終時	GGS 群	1/5(20.0)	4/5(80.0)	0.524	0.300	-0.2501	0.6864
		SP 群	2/4(50.0)	2/4(50.0)				
	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	GGS 群	3/5(60.0)	2/5(40.0)	1.000	0.150	-0.3807	0.5721
		SP 群	3/4(75.0)	1/4(25.0)				

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
%：n/N×100(%)
SP 群：ステロイドパルス群
最終時：投与開始 4 週後までにおける最終時
追加解析：最終時、投与開始 2 週後（欠測補完あり）、検定結果、群間差、95%信頼区間

（3）交絡因子についての考察

GGS-ON-001 試験の部分集団（抗 AQP4 抗体陽性・陰性別）の被験者背景と主要評価項目（投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量）の関係を事後に探索的に調べた結果、GGS 群では年齢と主要評価項目との間に中程度の負の相関関係を確認した（r=-0.571、p=0.021）［図 2.7.3.2-7］。また、GGS 群では抗 AQP4 抗体陽性の被験者の年齢は、陰性の被験者に比してより高年齢側に分布していた［表 2.7.3.2-17］。

したがって、本項の（1）及び（2）の結果については、交絡因子として年齢が影響している可能性についても留意する必要がある。すなわち、抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団は陽性よりも若年層に偏っており、このことが陰性で効果が小さかった理由となる可能性があり、当該結果のみで抗 AQP4 抗体の陽性・陰性により GGS 群の反応性に違いがあるかどうか判断することは、慎重にすべきと考える。

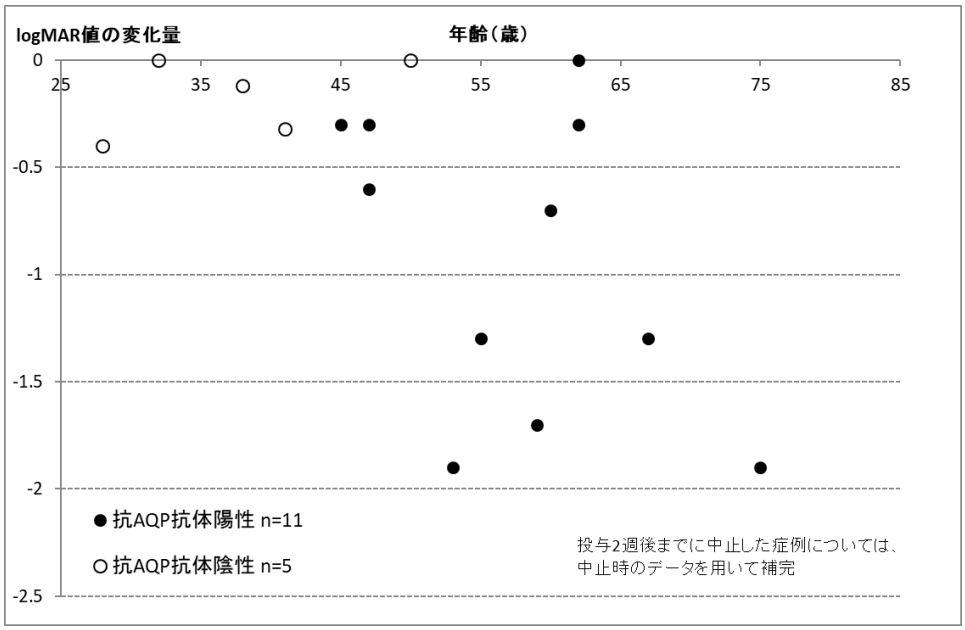


図 2.7.3.2-7　抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の、年齢と主要評価項目（投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量）との関係（GGS 群）

表 2.7.3.2-17　抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の、年齢の記述統計量（GGS 群）

抗 AQP4 抗体	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
陽性（5.0U/mL 以上）	11	57.5	9.2	45	59.0	75
陰性（5.0U/mL 未満）	5	37.8	8.5	28	38.0	50

2.7.3.2.1.6.2.2　静的視野

（1）MD 値の変化量

抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での、Humphrey 視野計を用いて測定した MD 値について、投与開始前に対する投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後、最終時及び投与開始 2 週後（欠測補完あり）の変化量の記述統計量を表 2.7.3.2-18 に示した。

抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始前から投与開始 2 週後の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、GGS 群（計 10 例）で 8.038 ± 7.974 dB、SP 群（計 11 例）では 3.490 ± 6.831 dB であり、GGS 群が上回っていた。中央値は、GGS 群で 7.125 dB に対し、SP 群では 0.380 dB であり、その差は大きかった。対応のある t 検定を行った結果、GGS 群では $p = 0.011$ で統計学的有意差を認めたが、SP 群は $p = 0.121$ で統計学的有意差を認めなかった。

抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始前から投与開始 2 週後の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、GGS 群（計 5 例）で 11.698 ± 9.310 dB、SP 群（計 4 例）では 2.308 ± 4.535 dB であり、GGS 群が上回っていた。中央値は、GGS 群で 9.170 dB に対し、SP 群では 0.060 dB であり、その差は大きかった。対応のある t 検定を行った結果、GGS 群では $p = 0.048$ で統計学的有意差を認めたが、SP 群は $p = 0.384$ で統計学的有意差を認めなかった。

以上より、抗 AQP4 抗体陽性及び陰性の被験者集団のいずれにおいても、投与開始 2 週後の MD 値の変化量は GGS 群が SP 群を上回り、投与群間で相違が認められた。

上記を踏まえ、抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団の例数が少ないものの、MD 値の変化量に関して、抗 AQP4 抗体陽性と陰性の被験者集団との間で、GGS 群の反応性に大きな相違は認められなかった。

表 2.7.3.2-18 背景因子別（抗アクアポリン 4 抗体）MD 値（静的視野）の変化量の記述統計量（FAS）（追加解析）

単位：dB

測定機器	抗アクアポリン 4 抗体	群	時点	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のある t 検定 P 値	群間差	95%CI 下限	95%CI 上限	P 値
Humphrey 視野計	陽性(5.0U/mL 以上)	GGS 群	投与開始 1 週後	10	5.311	6.367	0.00	2.290	18.45	0.027	2.964	-1.623	7.550	0.192
			投与開始 2 週後	10	8.038	7.974	0.27	7.125	22.01	0.011	3.752	-4.217	11.721	0.333
			投与開始 4 週後	8	9.243	8.344	0.17	7.685	24.25	0.017	1.559	-8.091	11.208	0.734
			投与開始 6 週後	8	10.404	9.123	0.00	9.805	24.75	0.015	4.926	-5.256	15.109	0.317
			投与開始 8 週後	7	9.816	8.994	0.00	11.260	22.92	0.028	4.054	-8.413	16.522	0.489
			投与開始 10 週後	6	10.102	9.319	0.00	9.455	23.53	0.045	3.304	-11.548	18.155	0.627
			投与開始 12 週後	6	10.053	8.886	0.09	9.200	21.91	0.039	3.503	-10.962	17.969	0.597
			最終時	10	9.851	7.657	0.09	9.200	21.91	0.003	5.737	-1.647	13.122	0.120
	陽性(5.0U/mL 以上)	SP 群	投与開始 1 週後	11	2.347	3.362	-0.57	0.440	10.79	0.043	-	-	-	-
			投与開始 2 週後	8	4.286	7.862	-4.86	1.140	19.90	0.167	-	-	-	-
			投与開始 4 週後	8	7.684	9.608	0.00	3.580	28.85	0.058	-	-	-	-
			投与開始 6 週後	8	5.478	9.853	0.00	2.360	29.14	0.160	-	-	-	-
			投与開始 8 週後	6	5.762	11.445	0.00	1.425	29.03	0.272	-	-	-	-
			投与開始 10 週後	5	6.798	12.487	0.00	1.550	28.99	0.290	-	-	-	-
			投与開始 12 週後	5	6.550	12.337	0.00	0.540	28.44	0.301	-	-	-	-
			最終時	11	4.114	8.433	-0.57	0.540	28.44	0.137	-	-	-	-
		GGS 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	10	8.038	7.974	0.27	7.125	22.01	0.011	4.548	-2.214	11.310	0.175
		SP 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	11	3.490	6.831	-4.86	0.380	19.90	0.121	-	-	-	-

SP 群：ステロイドパルス群
CI：信頼区間
追加解析：最終時、投与開始 2 週後（欠測補完あり）、検定結果、群間差、95%信頼区間

表 2.7.3.2-18 背景因子別（抗アクアポリン 4 抗体）MD 値（静的視野）の変化量の記述統計量（FAS）（追加解析）（続き）

単位：dB

測定機器	抗アクアポリン 4 抗体	群	時点	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のある t 検定 P 値	群間差	95%CI 下限	95%CI 上限	P 値
Humphrey 視野計	陰性(5.0U/mL 未満)	GGS 群	投与開始 1 週後	5	9.734	8.292	0.00	11.630	19.36	0.058	9.254	-1.007	19.515	0.067
			投与開始 2 週後	5	11.698	9.310	0.00	9.170	23.69	0.048	9.391	-2.725	21.506	0.110
			投与開始 4 週後	5	15.980	9.904	0.03	18.970	24.84	0.023	10.323	-6.292	26.937	0.185
			投与開始 6 週後	4	14.093	10.733	0.24	15.960	24.21	0.079	6.388	-13.252	26.027	0.456
			投与開始 8 週後	4	15.838	12.639	0.31	16.890	29.26	0.087	7.980	-11.981	27.941	0.366
			投与開始 10 週後	3	17.287	14.894	0.38	23.010	28.47	0.182	9.642	-13.984	33.267	0.342
			投与開始 12 週後	3	18.230	16.065	0.19	23.510	30.99	0.188	10.065	-13.868	33.998	0.329
			最終時	5	17.594	12.152	0.19	22.620	30.99	0.032	9.429	-7.714	26.572	0.235
	陰性(5.0U/mL 未満)	SP 群	投与開始 1 週後	4	0.480	0.842	-0.12	0.160	1.72	0.337	-	-	-	-
			投与開始 2 週後	4	2.308	4.535	0.00	0.060	9.11	0.384	-	-	-	-
			投与開始 4 週後	4	5.658	11.189	0.00	0.095	22.44	0.386	-	-	-	-
			投与開始 6 週後	4	7.705	11.937	0.02	2.755	25.29	0.287	-	-	-	-
			投与開始 8 週後	4	7.858	10.317	0.05	4.200	22.98	0.225	-	-	-	-
			投与開始 10 週後	4	7.645	9.667	0.49	4.430	21.23	0.212	-	-	-	-
			投与開始 12 週後	4	8.165	8.696	0.48	6.305	19.57	0.157	-	-	-	-
			最終時	4	8.165	8.696	0.48	6.305	19.57	0.157	-	-	-	-
		GGS 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	5	11.698	9.310	0.00	9.170	23.69	0.048	9.391	-2.725	21.506	0.110
		SP 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	4	2.308	4.535	0.00	0.060	9.11	0.384	-	-	-	-

SP 群：ステロイドパルス群
CI：信頼区間
追加解析：最終時、投与開始 2 週後（欠測補完あり）、検定結果、群間差、95%信頼区間

（2）MD 値の改善度別の被験者数

抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での、Humphrey 視野計で測定した MD 値について、投与開始前に対する投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後、最終時及び投与開始 2 週後（欠測補完あり）の改善度別の被験者数の集計結果を表 2.7.3.2-19 に示した。改善度は、投与開始前に対して MD 値が 5 dB 以上を“改善”、5 dB 未満 −5 dB 超を“不変”、及び−5 dB 以下を“悪化”とした。

抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の MD 値の“改善”のカテゴリーの被験者数（割合）は、GGS 群で 10 例中 6 例（60.0%）、SP 群は 11 例中 3 例（27.3%）であった。群間差（0.327）の Newcombe による 95%信頼区間は−0.0830～0.6179 であり、信頼区間の下限は 0 を下回った。

抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の MD 値の“改善”のカテゴリーの被験者数（割合）は、GGS 群で 5 例中 4 例（80.0%）、SP 群は 4 例中 1 例（25.0%）であった。群間差（0.550）の Newcombe による 95%信頼区間は−0.0681～0.8119 であり、信頼区間の下限は 0 を下回った。

以上より、抗 AQP4 抗体陽性及び陰性の被験者集団のいずれにおいても、投与開始 2 週後の MD 値の“改善”のカテゴリーの被験者割合は GGS 群が SP 群を上回り、投与群間で相違が認められた。

上記を踏まえ、抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団の例数が少ないものの、MD 値の改善度別の被験者数に関して、抗 AQP4 抗体陽性と陰性の被験者集団との間で GGS 群の反応性に大きな相違は認められなかった。

表 2.7.3.2-19 背景因子別（抗アクアポリン 4 抗体）MD 値（静的視野）の改善度別被験者数（FAS）（追加解析）

測定機器	抗アクアポリン 4 抗体	時点	GGS 群			SP 群			「改善」の割合の群間差		
			改善 n/N(%)	不変 n/N(%)	悪化 n/N(%)	改善 n/N(%)	不変 n/N(%)	悪化 n/N(%)	群間差	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限
Humphrey 視野計	陽性(5.0U/mL 以上)	投与開始 1 週後	4/10(40.0)	6/10(60.0)	0/10(0.0)	1/11(9.1)	10/11(90.9)	0/11(0.0)	0.309	-0.0594	0.6060
		投与開始 2 週後	6/10(60.0)	4/10(40.0)	0/10(0.0)	3/8(37.5)	5/8(62.5)	0/8(0.0)	0.225	-0.2045	0.5574
		投与開始 4 週後	5/8(62.5)	3/8(37.5)	0/8(0.0)	3/8(37.5)	5/8(62.5)	0/8(0.0)	0.250	-0.2015	0.5868
		投与開始 6 週後	5/8(62.5)	3/8(37.5)	0/8(0.0)	2/8(25.0)	6/8(75.0)	0/8(0.0)	0.375	-0.0919	0.6726
		投与開始 8 週後	4/7(57.1)	3/7(42.9)	0/7(0.0)	1/6(16.7)	5/6(83.3)	0/6(0.0)	0.405	-0.1056	0.7077
		投与開始 10 週後	4/6(66.7)	2/6(33.3)	0/6(0.0)	1/5(20.0)	4/5(80.0)	0/5(0.0)	0.467	-0.0942	0.7544
		投与開始 12 週後	4/6(66.7)	2/6(33.3)	0/6(0.0)	1/5(20.0)	4/5(80.0)	0/5(0.0)	0.467	-0.0942	0.7544
		最終時	7/10(70.0)	3/10(30.0)	0/10(0.0)	2/11(18.2)	9/11(81.8)	0/11(0.0)	0.518	0.0950	0.7505
		投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	6/10(60.0)	4/10(40.0)	0/10(0.0)	3/11(27.3)	8/11(72.7)	0/11(0.0)	0.327	-0.0830	0.6179
Humphrey 視野計	陰性(5.0U/mL 未満)	投与開始 1 週後	3/5(60.0)	2/5(40.0)	0/5(0.0)	0/4(0.0)	4/4(100.0)	0/4(0.0)	0.600	-0.0135	0.8824
		投与開始 2 週後	4/5(80.0)	1/5(20.0)	0/5(0.0)	1/4(25.0)	3/4(75.0)	0/4(0.0)	0.550	-0.0681	0.8119
		投与開始 4 週後	4/5(80.0)	1/5(20.0)	0/5(0.0)	1/4(25.0)	3/4(75.0)	0/4(0.0)	0.550	-0.0681	0.8119
		投与開始 6 週後	3/4(75.0)	1/4(25.0)	0/4(0.0)	2/4(50.0)	2/4(50.0)	0/4(0.0)	0.250	-0.3196	0.6553
		投与開始 8 週後	3/4(75.0)	1/4(25.0)	0/4(0.0)	2/4(50.0)	2/4(50.0)	0/4(0.0)	0.250	-0.3196	0.6553
		投与開始 10 週後	2/3(66.7)	1/3(33.3)	0/3(0.0)	2/4(50.0)	2/4(50.0)	0/4(0.0)	0.167	-0.4105	0.6098
		投与開始 12 週後	2/3(66.7)	1/3(33.3)	0/3(0.0)	2/4(50.0)	2/4(50.0)	0/4(0.0)	0.167	-0.4105	0.6098
		最終時	4/5(80.0)	1/5(20.0)	0/5(0.0)	2/4(50.0)	2/4(50.0)	0/4(0.0)	0.300	-0.2501	0.6864
		投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	4/5(80.0)	1/5(20.0)	0/5(0.0)	1/4(25.0)	3/4(75.0)	0/4(0.0)	0.550	-0.0681	0.8119

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
%：n/N×100(%)
SP 群：ステロイドパルス群
95%信頼区間：Newcombe による算出
改善度：5 dB 以上を“改善”、5 dB 未満 −5 dB 超を“不変”、及び−5 dB 以下を“悪化”とした
追加解析：最終時、投与開始 2 週後（欠測補完あり）、群間差、95%信頼区間

2.7.3.2.1.6.2.3　抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の部分集団解析の総括

［2.7.3.2.1.6.2.1 項］及び［2.7.3.2.1.6.2.2 項］にて、抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の部分集団で、logMAR 値及び静的視野（Humphrey 視野計）の MD 値を評価した。logMAR 値の解析では陽性と陰性の被験者集団の間で GGS 群の反応性に相違が認められたが、陰性の被験者集団においても GGS 群で経時的な視力の改善が示唆されたこと、また交絡因子として年齢が影響している可能性があり、当該結果のみで抗 AQP4 抗体の陽性・陰性により反応性に違いがあるかどうかは判断できなかった。また、静的視野（Humphrey 視野計）の MD 値の解析では、陽性と陰性の被験者集団の間で GGS 群の反応性に大きな相違は認められず、両被験者集団ともに GGS 群が SP 群を上回る改善が認められた。

また、［2.7.6.1.5.3.1 項］に示した中心フリッカー値の変化量、及び動的視野の投与開始前に対する改善度別の被験者数についても、陽性と陰性の被験者集団の間で GGS 群の反応性に大きな相違は認められなかった。

以上より、GGS-ON-001 試験において、本剤の有効性に対する抗 AQP4 抗体陽性・陰性の影響は明確でないと考えられた。

2.7.3.2.1.7　GGS 再投与後データの解析

本剤の再投与後データの解析は FAS を対象とした。

GGS-ON-001 試験では、GGS 再投与基準（治験薬投与後の logMAR 値が投与前に対し 0.3 以上改善し、投与開始 6～12 週後に 0.3 以上悪化）を満たした 5 例のうち 4 例（GGS 群の登録番号 01 及び 22、SP 群の登録番号 03 及び 21）に、本剤を再投与した。本剤を再投与した 4 例の再投与開始前検査時以降のデータを対象とし、群を統合して logMAR 値を解析した。logMAR 値の記述統計量を表 2.7.3.2-20 に、変化量の記述統計量を表 2.7.3.2-21 に示した。

logMAR 値の再投与開始前からの変化量の平均値 ± 標準偏差及び中央値（範囲）は、再投与開始 2 週後で−0.145 ± 0.264 及び 0.090（−0.50～0.10）、4 週後で−0.245 ± 0.452 及び−0.090（−0.90～0.10）であった。再投与開始前からの変化量の 95%信頼区間は、投与開始 2 週後で−0.564～0.274、4 週後で−0.964～0.474 であった。

本剤を再投与した 4 例の個別症例ごとの分析を以下に示す。当該 4 例の GGS 初回投与開始日から GGS 再投与開始日までの週数をそれぞれ以下に示す。

＜GGS 群＞
- 登録番号 01：6 週間
- 登録番号 22：8 週間

＜SP 群＞
- 登録番号 03：6 週間
- 登録番号 21：12 週間

GGS 群の登録番号 01 では、再投与開始 2 及び 4 週後の logMAR 値はそれぞれ 0.40、0.00 であり、再投与開始前の値（0.90）と比較して改善方向に変化した。本被験者では再投与開始前に認められた視神経の腫大及び炎症が再投与開始 4 週後には認められなかった。

GGS 群の登録番号 22 では、再投与開始 2 及び 4 週後の logMAR 値はいずれも 1.52 であり、再投与開始前の値（1.70）と比較して改善方向に変化した。本被験者では再投与開始前、再投与開始 4 週後共に視神経の腫大及び炎症が認められた。

SP 群の登録番号 03 では、再投与開始 2 及び 4 週後の logMAR 値はいずれも 0.80 であり、再投与開始前の値（0.70）と比較して悪化方向に変化した。本被験者では再投与開始前及び再投与開始 4 週後に視神経の腫大及び炎症は認められなかった。

SP 群の登録番号 21 では、再投与開始 2 及び 4 週後の logMAR 値はいずれも 2.00 であり、は再投与開始前の値（2.00）から変動しなかった。本被験者では再投与開始前及び再投与開始 4 週後に視神経の腫大及び炎症は認められなかった。

表 2.7.3.2-20　GGS 再投与後データの解析：logMAR 値の記述統計量（FAS）

時点	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
再投与開始前	4	1.325	0.624	0.70	1.300	2.00
再投与開始 2 週後	4	1.180	0.717	0.40	1.160	2.00
再投与開始 4 週後	4	1.080	0.873	0.00	1.160	2.00

表 2.7.3.2-21　GGS 再投与後データの解析：logMAR 値の変化量の記述統計量（FAS）

時点	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間 下限	95%信頼区間 上限
再投与開始 2 週後	4	-0.145	0.264	-0.50	-0.090	0.10	-0.564	0.274
再投与開始 4 週後	4	-0.245	0.452	-0.90	-0.090	0.10	-0.964	0.474

2.7.3.2.1.8　その他の調査項目（IgG）

FAS を対象に、IgG について以下の解析を実施した。

再投与を行っていない症例のデータ、及び再投与を行った症例の場合は再投与より前のデータを対象とし、IgG について投与開始前から投与開始 1、2、4、6、8 及び 12 週後の変化量の記述統計量を算出し、投与群ごとに表 2.7.3.2-22 及び表 2.7.3.2-23 に示した。なお、測定値が定量下限値以下のデータは定量下限値として集計した。また、GGS 群、SP 群における IgG の被験者ごとの個別推移をそれぞれ図 2.7.3.2-8 及び図 2.7.3.2-9 に示した。

GGS 群では、IgG 値は投与開始前と比較して投与開始 1 週後に増加した後、徐々に減少し、12 週後には投与開始前に近いレベルまで減少した。投与開始 1 及び 12 週後の変化量（平均値 ± 標準偏差）は 2226.8 ± 306.0 mg/dL（16 例）及び 184.3 ± 192.3 mg/dL（10 例）であった。

SP 群では、IgG 値は投与開始前と比較して投与開始 1 及び 2 週後に減少し、2 週後の GGS 投与により 4 週後に増加した後、徐々に減少し、12 週後には投与開始前に近いレベルまで減少した。投与開始 1 週後の変化量は−95.4 ± 66.1 mg/dL（16 例）、最大となった 4 週後で 1479.7 ± 287.8 mg/dL（13 例）、12 週後で 133.2 ± 185.5 mg/dL（10 例）であった。

表 2.7.3.2-22　その他の調査項目（免疫血清学的検査）：IgG の測定値及び変化量の記述統計量（FAS）（GGS 群　N = 16）

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
IgG	投与開始前	16	1044.5	232.3	1025.0	752	1526	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	投与開始 1 週後	16	3271.3	340.6	3262.0	2818	3990	16	2226.8	306.0	2242.0	1563	2816
	投与開始 2 週後	16	2551.0	256.2	2490.0	2199	3017	16	1506.5	146.5	1511.0	1130	1717
	投与開始 4 週後	14	1875.6	350.0	1883.5	1252	2458	14	794.5	175.0	795.0	500	1066
	投与開始 6 週後	13	1479.5	264.0	1451.0	1076	2000	13	407.2	169.7	408.0	137	806
	投与開始 8 週後	11	1309.0	250.9	1306.0	957	1742	11	258.1	130.2	230.0	69	599
	投与開始 12 週後	10	1187.7	335.3	1148.0	827	1903	10	184.3	192.3	141.5	-70	544

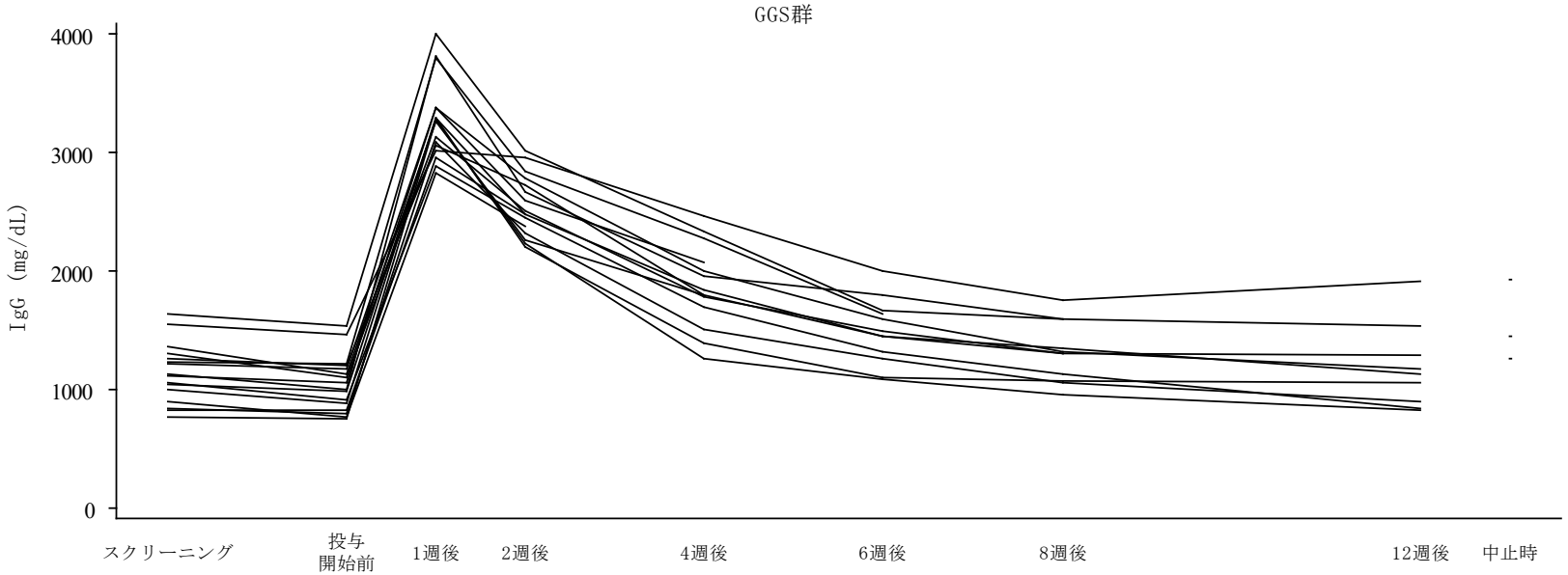


図 2.7.3.2-8　GGS 群における IgG の個別推移図（FAS）

表 2.7.3.2-23　その他の調査項目（免疫血清学的検査）：IgG の測定値及び変化量の記述統計量（FAS）（SP 群　N = 16）

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
IgG	投与開始前	16	1004.9	109.4	1025.0	750	1161	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	投与開始 1 週後	16	909.4	91.1	932.0	739	1026	16	-95.4	66.1	-104.0	-197	8
	投与開始 2 週後	13	923.9	102.4	958.0	730	1057	13	-77.2	70.6	-82.0	-168	39
	投与開始 4 週後	13	2480.8	306.2	2510.0	2162	3251	13	1479.7	287.8	1459.0	1121	2160
	投与開始 6 週後	13	1750.8	175.3	1700.0	1535	2119	13	749.8	167.0	744.0	509	1031
	投与開始 8 週後	11	1370.7	177.2	1358.0	1167	1816	11	373.6	191.8	347.0	120	767
	投与開始 12 週後	10	1127.5	201.1	1097.0	848	1518	10	133.2	185.5	132.0	-199	469

SP 群：ステロイドパルス群

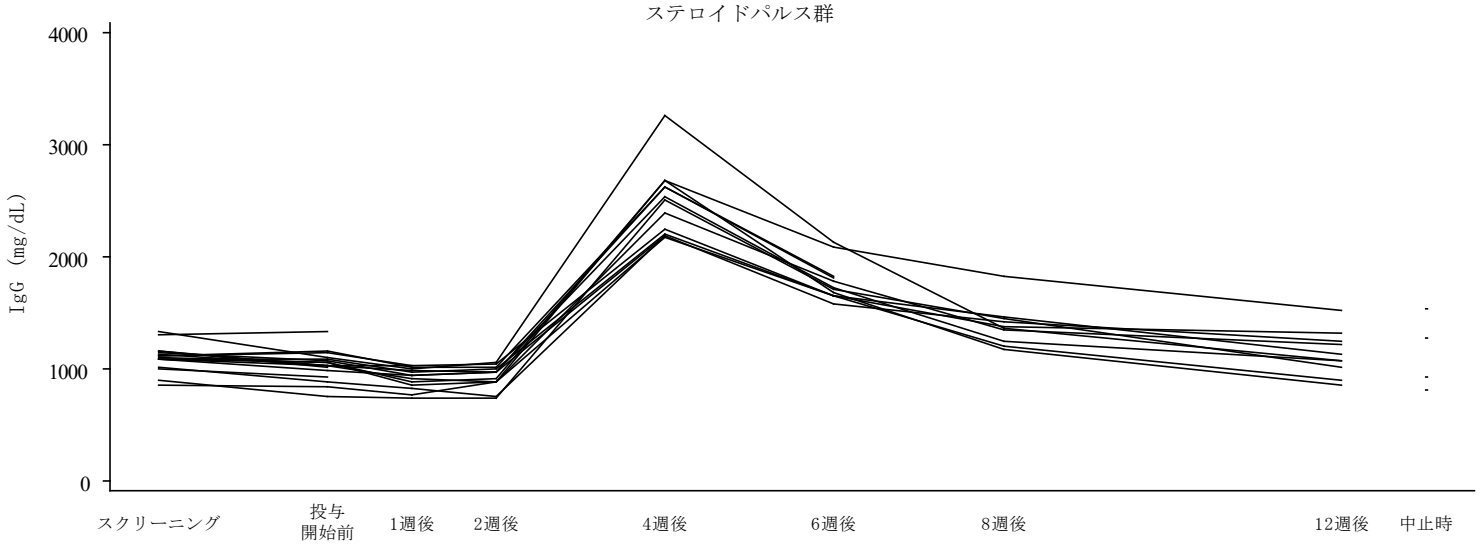


図 2.7.3.2-9　SP 群における IgG の個別推移図（FAS）

2.7.3.2.2　公表されている臨床報告

視神経炎に対する IVIg 療法の研究/症例報告がある。2018 年 12 月に JMEDPLUS MEDLINE（1990-2012 年）にて、免疫グロブリン（IVIg）×視神経炎（OPTIC NEURITIS）×人臨床（CLINICAL TRIAL）で調査した結果、以下の公表論文が検索された。

Tselis らにより米国で MS のステロイド抵抗性の視神経炎患者（47 例）を対象に、視神経炎発症 30 日以内にすべての被験者にメチルプレドニゾロン（1 g/日×5 日間）を静注投与した後、IVIg 400 mg/kg/日×5 日間、引き続き IVIg 400 mg/kg/日×月 1 回 5 ヵ月間投与した非盲検、非無作為化、コントロール（未治療）対照試験が 1998～2001 年に実施された。その結果、1 年後の視力においてコントロール群 3/24（12.5%）に比べ、IVIg 群 18/23（78%）で有意な改善が認められたと報告されている [5)]。

また、Curró Dossi らによりイタリアでメチルプレドニゾロン 1 g/日×5 日間静注及び経口プレドニゾロン 1 mg/kg×10 日間の投与後 1 ヵ月に視力が改善しなかった球後視神経炎患者（4 例）を対象に、IVIg 400 mg/kg、5 日間を投与した結果、4 例中 3 例で視力の改善が認められた。ステロイドパルス治療に抵抗性を示す視神経炎は、IVIg 療法の早期施行で改善する可能性があると考察している [1)]。

一方、Roed ら [3)] により 2000～2003 年に視神経炎発症後 4 週以内の患者を対象に IVIg を投与したプラセボ対照試験、Noseworthy ら [2)] により 6 ヵ月以上持続する不可逆的な視力低下を認める MS の視神経炎患者を対象に IVIg を投与したプラセボ対照試験が実施されたが、いずれも IVIg 群の有意な改善は見られなかった。IVIg 投与による改善が得られなかった理由としては、この二つの試験とも視神経炎発症後のステロイドパルス療法は実施されず、Roed らの試験では無治療でも改善する急性視神経炎患者が含まれていたこと、またベースラインの病態及び発症から登録までの期間に群間差があった可能性が考えられ [3)]、また Noseworthy らの試験では視神経が萎縮していかなる治療にも反応しない不可逆的な軸索変性した患者が対象となっていた可能性が考えられる [2)]。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本剤の有効性に関して実施した臨床試験は国内 1 試験（GGS-ON-001 試験）のみであり、本項は該当しない。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の予定される効能・効果及び用法・用量を表 2.7.3.4-1 に示した。

表 2.7.3.4-1　本剤の予定される効能・効果及び用法・用量

【効能･効果】
視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）
【用法･用量】
通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg(8 mL)/kg 体重を 5 日間点滴静注する。

ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者を対象に、本剤 400 mg/kg 体重/日の 5 日間静脈内点滴投与における有効性及び安全性を評価するため、ステロイド剤対照比較試験の GGS-ON-001 試験を実施した。

ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者数は少なく、用法・用量を検討する試験の実施は困難であると考えた。GGS-ON-001 試験の用法・用量は、ステロイド剤が効果不十分な抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者を対象にした臨床研究において本剤の「400 mg/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与」の有効性が示唆されていること、また、免疫性神経疾患である GBS にて急性炎症反応を抑制する効果が示されていることから、既承認の用法・用量と同一の「400 mg/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与」と設定した。

GGS-ON-001 試験の結果、本剤 400 mg/kg 体重/日の 5 日間静脈内点滴投与により、視力、視野、及び中心フリッカー値の改善が認められたこと、及びモジュール 2.7.4 に基づき新たな安全性上の問題も見られなかったことから、視神経炎患者に対する用法・用量は「通常、1 日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。」に設定できると考えた。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

本剤 400 mg/kg体重/日で 5 日間静脈内投与により、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者において視力［図 2.7.3.2-3、図 2.7.3.2-4］、中心フリッカー値［表 2.7.3.2-9］、動的視野［表 2.7.3.2-10］及び静的視野［表 2.7.3.2-11、表 2.7.3.2-12］のいずれの評価項目も経時的に改善傾向の推移を示し、少なくともその効果は 12 週間持続することが示された。本剤による改善効果は短期的なものでないと考えられた。

本剤は既承認適応症で使用実績があり、耐薬性に関する報告はない。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験名 （治験実施計画書番号） 試験報告書添付場所	試験 施設数	割付け例数 試験開始例数 試験完了例数 / 登録目標数	デザイン	試験の目的	用法･用量	男性/女性 a) 年齢の平均値 （範囲）	診断 選択基準	主たる エンドポイント
GGS の視神経炎（ON）を対象とした二重盲検無作為化によるステロイド剤対照並行群間比較試験（第Ⅲ相試験） （GGS-ON-001）	32 実施医療機関	33 例（GGS 群 16 例、SP 群 17 例） 32 例（各群 16 例） 22 例（各群 11 例） / 30 例（各群 15 例）	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 並行群間比較対照	有効性と安全性	GGS 群：GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与し、投与開始 2 週後に生理食塩液 500 mL を 5 日間投与。 SP 群：メチルプレドニゾロン 1,000 mg を 3 日間、その後生理食塩液 500 mL を 2 日間投与し、投与開始 2 週後に GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間投与。 GGS 再投与：GGS 再投与基準 b) を満たす場合には、投与開始 6～12 週後までに 1 回、GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与。	GGS 群 2 例/14 例 51.3 歳 （28～75 歳） SP 群 0 例/16 例 54.0 歳 （26～72 歳）	① 同意取得時点で 20 歳以上、80 歳未満の患者 ② 急性発症（再発を含む）した視神経炎の患者 ③ 視神経造影 MRI で視神経の腫大と造影所見陽性を認める患者 ④ 発症後にステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日 × 3 日間点滴静注）を実施し、ステロイドパルス療法開始 7 日後の logMAR 値が 1.0 を超え（小数視力 0.1 未満）かつステロイドパルス療法開始前と比較して 0.3 以上の改善を認めない患者	投与開始前に対する投与開始 2 週後の視力（logMAR 値）の変化量

a）FAS：最大の解析対象集団（Full Analysis Set）
b）治験薬投与後の logMAR 値が治験薬投与前に対し 0.3 以上改善した被験者が、投与開始 6～12 週後に 0.3 以上悪化した場合

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果

試験名（開発の相） 治験実施計画書番号 試験報告書添付場所	被験者数 （FAS）	評価時期	投与開始前に対する投与開始 2 週後の視力（logMAR 値）の変化量 （FAS）		
			分散分析による投与群に関する p 値	最小二乗平均	最小二乗平均の群間差 （95%信頼区間）
GGS の視神経炎（ON）を対象とした二重盲検無作為化によるステロイド剤対照並行群間比較試験（第Ⅲ相試験） GGS-ON-001 ［5.3.5.1.1］	32 例（各群 16 例）	投与開始 2 週後	P = 0.160	GGS 群：−0.631 SP 群：−0.280	−0.352 （−0.850～0.147）

献血ベニロン - Ⅰ静注用 500 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 1000 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 2500 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 5000 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

ＫＭバイオロジクス株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性 4
2.7.4.1　医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 10
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 12
2.7.4.2　有害事象 13
2.7.4.2.1　有害事象の解析 13
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 19
2.7.4.2.1.2　死亡 40
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 40
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 41
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 48
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 48
2.7.4.3　臨床検査値の評価 48
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 50
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 52
2.7.4.5.1　内因性要因 52
2.7.4.5.2　外因性要因 53
2.7.4.5.3　薬物相互作用 56
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 56
2.7.4.5.5　過量投与 56
2.7.4.5.6　薬物乱用 56
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 56
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 56
2.7.4.6　市販後データ 57
2.7.4.6.1　副作用の概要 57
2.7.4.6.2　重篤な副作用の概要 66
2.7.4.7　付録 70

略号一覧

略号	英語	日本語
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AQP4	Aquaporin 4	アクアポリン 4
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
Cl	Chloride	塩素
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GBS	Guillain-Barré syndrome	ギラン・バレー症候群
GGS	Freeze-dried sulfonated human normal immunoglobulin	（一般名）乾燥スルホ化人免疫グロブリン （成分名）スルホ化人免疫グロブリン G を含む製剤 （治験成分記号）GLOBULIN-S
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HLGT	High level group term	高位グループ用語
HLT	High level term	高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ITP	Idiopathic Thrombocytopenic Purpura	特発性血小板減少性紫斑病
IVIg	Intravenous immunoglobulin	静注用免疫グロブリン
K	Potassium	カリウム
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLT	Lowest Level Term	下層語
logMAR	logarithmic minimum angle of resolution	最小分離閾の視角の対数値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMN	Multifocal motor neuropathy	多巣性運動ニューロパチー
Na	Sodium	ナトリウム
ON	Optic Neuritis	視神経炎
PT	Preferred Term	基本語
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SP	Steroid Pulse	ステロイドパルス

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

（1）総括的安全性評価計画

本剤（GGS）は、本邦で 1979 年 5 月 22 日に製造販売承認され、本邦でのみ販売されているスルホ化人免疫グロブリン G を含有する注射剤である。既承認効能・効果における重要な特定されたリスクは、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、無菌性髄膜炎、急性腎障害、血小板減少、肺水腫、血栓塞栓症、心不全である。また、重要な潜在的リスクは原材料であるヒトの血液に由来する感染症の伝播である。

GGS の安全性に関しては、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者を対象とした第 III 相試験（治験実施計画書番号：GGS-ON-001）の結果に基づいて評価した。GGS-ON-001 試験は GGS 400 mg/kg 体重/日、5 日間静脈内点滴投与で、多施設共同、二重盲検、無作為化、ステロイド剤対照並行群間比較試験とした。本製造販売承認事項一部変更承認申請の評価資料である臨床試験 1 試験を表 2.7.4.1-1 に、試験の概略（各投与群の投与薬剤と曝露状況）を図 2.7.4.1-1 に示した。試験デザインなどの詳細については［2.7.3.1 項］に記載した。

表 2.7.4.1-1　安全性の解析対象とした臨床試験

治験実施計画書番号（試験の相）	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与期間	対象患者 a)	試験状況 評価／参考資料	試験報告書添付場所
GGS-ON-001（第 III 相）	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較対照	GGS 群：GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与し、投与開始 2 週後に生理食塩液 500 mL/日を 5 日間投与する。 SP 群：メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日を 3 日間、その後生理食塩液 500 mL/日を 2 日間投与し、投与開始 2 週後に GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間投与する。 GGS 再投与：GGS 再投与基準 b) を満たす場合には、投与開始 6～12 週後までに 1 回、GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与する。	視神経炎 GGS 群：16 例 SP 群：16 例	完了 評価資料	［5.3.5.1.1］

a）安全性解析対象集団
b）治験薬投与後の logMAR 値が治験薬投与前に対し 0.3 以上改善した被験者が、投与開始 6～12 週後に 0.3 以上悪化した場合

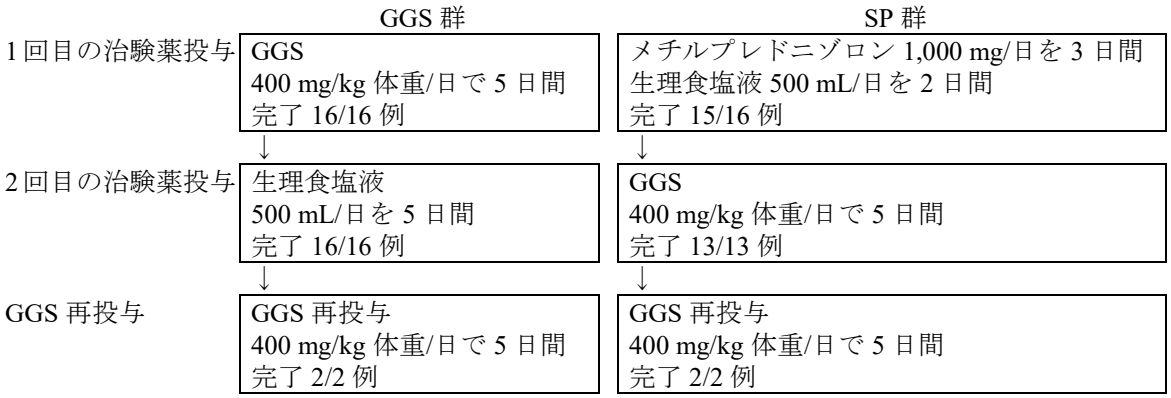


図 2.7.4.1-1　GGS-ON-001 試験の概略（各投与群の投与薬剤と曝露状況）

本試験では患者数の非常に少ない重篤な難治性疾患を対象とするため、倫理的観点からステロイドパルス（SP）群に割り付けられた被験者に対しても二重盲検下で投与開始 2 週後の評価後に GGS を投与した。また、2 ヵ月程度で視神経炎を再発する患者が認められる[4)]こと、及び IVIg の再投与により視力が改善するという報告[1,2,3)]があることから、GGS 再投与基準を満たした場合には投与群によらず GGS を再投与した。

用法・用量は、GGS 群では GGS 400 mg/kg 体重/日で 5 日間静脈内点滴投与し、投与開始 2 週後に生理食塩液 500 mL/日を 5 日間投与した。また、SP 群はメチルプレドニゾロン 1,000 mg/日を 3 日間、生理食塩液 500 mL/日を 2 日間投与し、投与開始 2 週後に GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間投与した。いずれの群でも GGS 再投与基準を満たした場合は、投与開始 6～12 週後までに 1 回、GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与した。

上記試験デザインに基づき、2.7.4.2 項～2.7.4.5 項ではそれぞれ以下のとおり評価した。

- 2.7.4.2 項の 2.7.4.2.1（1）、2.7.4.2.1.1（1）と（2）、2.7.4.2.1.2、2.7.4.2.1.3、2.7.4.2.1.4、2.7.4.2.1.5 及び 2.7.4.2.2、並びに 2.7.4.3 項、2.7.4.4 項、及び 2.7.4.5 項では、治験薬の投与スキームを含む投与群ごとの安全性評価を目的とした。そのため、GGS 群は GGS 及び生理食塩液を投与した際の、SP 群はメチルプレドニゾロン及び生理食塩液、又は GGS を投与した際の有害事象、及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）をそれぞれ対象とし、投与群ごとに評価した。
- 2.7.4.2 項の 2.7.4.2.1（2）及び 2.7.4.2.1.1（3）と（4）では、「GGS」又は「メチルプレドニゾロン及び生理食塩液」をそれぞれ投与した際の安全性評価を目的とした。そのため、各投与群の 1 回目の治験薬（GGS 群は GGS、SP 群はメチルプレドニゾロン及び生理食塩液）投与開始から 2 回目の治験薬（GGS 群は生理食塩液、SP 群は GGS）投与開始前までに発現した有害事象及び副作用を対象とし、投与群間で比較した。
- 2.7.4.2 項の 2.7.4.2.1（3）及び 2.7.4.2.1.1（5）では、GGS を投与した際の安全性評価を目的とした。そのため、GGS 群では 1 回目の治験薬（GGS）投与開始後、SP 群では 2 回目の治験薬（GGS）投与開始後に発現したすべての有害事象及び副作用を対象とし、投与群を統合して評価した。

- 2.7.4.2 項の 2.7.4.2.1.1（6）では、GGS を再投与した際の安全性評価を目的とした。そのため、GGS 再投与開始後に発現した有害事象及び副作用を対象とし、投与群ごとに評価した。

（2）安全性の評価項目

1）有害事象

GGS-ON-001 試験では、治験薬投与開始時から観察期間終了時までに被験者に認められたあらゆる好ましくない、又は意図しない徴候、症状、疾病、臨床検査値、及びバイタルサインの測定値の異常変動、並びに標準 12 誘導心電図の異常所見を有害事象とした。また、治験薬が投与される前に認められた事象（徴候、症状、疾病）については、投与前と比べて治験薬投与開始後に悪化したと判断される場合を有害事象とした。なお、治験責任医師又は治験分担医師が視神経炎、及び視神経炎に伴う徴候、症状などの悪化と判断した場合は有害事象としなかった。ただし、視神経炎、及び視神経炎に伴う徴候、症状などの悪化のうち、重篤の場合は有害事象とした。

治験責任医師又は治験分担医師は、治験薬投与開始時から観察期間終了時までに発生した有害事象について、有害事象名、発現日、最も重症な時期の重症度（軽度、中等度、高度）、重篤度、治験薬の措置、有害事象に対する処置、転帰日又は転帰確認日、経過・観察、治験薬との因果関係、治験薬との因果関係の判定根拠を評価した。

治験薬との因果関係は「因果関係が否定できる」又は「因果関係が否定できない」の 2 分類で判定した。なお、「因果関係が否定できる」の判定基準を「有害事象発現と治験薬投与時の時間的関連に無理がある場合、又は事象発現の原因が治験薬以外に医学的な妥当性を持って説明できる場合」とし、それ以外の場合を「因果関係が否定できない」とした。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を「副作用」として取り扱った。なお、本試験における副作用とは治験責任医師又は治験分担医師が GGS、メチルプレドニゾロン又は生理食塩液のいずれかの治験薬との因果関係が否定できないと二重盲検下で判断した有害事象である。

有害事象名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J（Version 21.1）により下層語（LLT）への読み替えを行い、器官別大分類（SOC）、及び基本語（PT）を用いて集計した。

2）臨床検査

GGS-ON-001 試験では、治験責任医師又は治験分担医師は以下の i）～iii）の検査を治験依頼者が委託している検査機関（[redacted]）で実施した。治験責任医師又は治験分担医師は臨床検査値を確認し、「臨床検査値の異常変動確認基準」（治験実施計画書別紙 3）を参考に、投与開始前と比較して、臨床上問題となる異常変動であるかを判定した。治験責任医師又は治験分担医師が異常変動「あり」と判定した場合には、有害事象として取り扱った。

なお、以下の検査項目のうち、HbA1c はスクリーニング時のみの検査であり、治験責任医師又は治験分担医師による異常変動の判定はしなかった。また、いずれの治験薬が投与されたかを示唆しうる総蛋白は開鍵まで秘匿事項としたため、治験責任医師又は治験分担医師による異常変動の判定はしなかった。

【検査項目】

i）血液学的検査

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画（好中球比、好酸球比、好塩基球比、単球比、リンパ球比）

ii）血液生化学的検査

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、血糖、HbA1c、BUN、クレアチニン、Al-P、LDH、Na、K、Cl

iii）尿検査（随時尿）

蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣（赤血球、白血球、扁平上皮、ガラス円柱、顆粒円柱、小円形上皮）

3）標準 12 誘導心電図

実施医療機関にて、適切な手技により測定を行った。測定条件は個々の症例において可能な限り一定とし、投与開始前検査と各時点における結果を比較検討できるように実施した。

【検査項目】

所見

4）バイタルサイン

実施医療機関にて下記の項目を坐位で測定した。

【検査項目】

収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、体温

(3) 安全性評価項目の解析方法

本試験での統計解析は、統計解析計画書（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日作成）及び追加解析計画書（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日作成）に基づき実施した。追加解析計画書に基づく解析結果は、図表名の末尾に（追加解析）と表記した。

安全性評価項目の解析では、統計的推測は行わなかった。

1) 解析対象集団

無作為化され治験薬が投与された被験者の集団を安全性解析対象集団とした。

2) 有害事象及び副作用

以下 i) ～v) の解析を行った。有害事象及び副作用を集計する際、同一の症例において、同一の PT の事象が複数回発現した場合には、発現例数を 1 例として集計した。同一の症例において、同一の PT の事象が複数のカテゴリーにまたがって複数回発現した場合には、重症度別集計では最も程度の重いカテゴリーで発現例数を 1 例として集計し、発現時期別集計では各々のカテゴリー区分で発現例数を 1 例ずつ集計した。また、同一の症例において、同一の SOC の事象が複数回発現した場合も上記と同様に集計した。

i) 投与群ごとに有害事象発現例数、有害事象発現率（有害事象発現例数 / 総被験者数 × 100)、有害事象発現件数を集計した。また、有害事象の重篤度、重症度、治験薬との因果関係別に集計した。

ii) 人口統計学的及びその他の基準値の特性[注 1)] に関して、投与群ごと及びカテゴリーごとに、有害事象の発現例数、発現率、及び発現件数を集計した。

iii) 治験責任医師又は治験分担医師が用いた有害事象名を MedDRA により LLT に読み替え、SOC 及び PT を用いて、投与群ごとに有害事象発現例数、有害事象発現率、有害事象発現件数の集計を行った。また、有害事象の重篤度、重症度、治験薬との因果関係別に集計した。

iv) 有害事象を SOC 及び PT を用いて、発現時期別[注 2)] に集計した。

v) 因果関係別集計を除き、有害事象と同様に副作用を集計した。

なお、有害事象の発現時期を①1 回目投与開始日～2 回目投与開始前まで、②2 回目投与開始後～観察期間終了日とした発現時期別の集計を、追加解析として行った。

3) 臨床検査値、標準 12 誘導心電図、及びバイタルサイン

再投与前のデータを対象として、以下 i) ～iv) の解析を行った。また、再投与を行

注1) 年齢、性別、体重、過去の視神経炎発症の有無（対象眼のみ)、抗アクアポリン 4 抗体

注2) ①1 回目投与開始日～2 回目投与開始前まで、②2 回目投与開始後～投与開始 4 週後の前日まで、③投与開始 4 週後～投与開始 6 週後の前日まで、④投与開始 6 週後～観察期間終了日（再投与が無い場合）又は再投与開始前（再投与が有る場合）まで、⑤（再投与がある場合は）投与開始後～再投与後の観察期間終了日まで

った被験者の再投与開始前以降のデータを対象として同様の解析を行った。v）及び vi）は再投与の有無にかかわらず治験薬投与後のデータを対象とした解析を行った。

i）　連続変数は投与群ごと、検査項目ごと、時点ごとに測定値及び投与開始前からの変化量の記述統計量を算出した。
ii）　カテゴリー変数（機能検査以外）は投与群ごと、検査項目ごと、時点ごとに集計すると共に、投与開始前と各時点のクロス集計を行った。
iii）　標準 12 誘導心電図の異常所見の有無について、投与開始前と各時点のクロス集計を行った。
iv）　基準値がある項目は基準値逸脱症例の集計を行った。
v）　異常変動確認基準がある項目について、異常変動確認基準該当症例を集計した。
vi）　治験責任医師又は治験分担医師による異常変動判定がある項目について、異常変動症例を集計した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

（1）全般的な曝露状況

無作為化され治験薬（GGS、メチルプレドニゾロン又は生理食塩液）が投与された被験者の集団を安全性解析対象集団とし、投与状況を表 2.7.4.1-2 に、投与日数別の曝露状況を表 2.7.4.7-1 に示した。

GGS-ON-001 試験において、被験者 33 例（GGS 群 16 例、SP 群 17 例）が無作為化されたが、SP 群の 1 例（登録番号 31）は併用制限薬使用のために治験薬を投与されなかった。そのため、安全性解析対象集団は各群 16 例、計 32 例であった。

GGS 群では、16 例に 1 回目の治験薬［GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間］を投与し、全例が投与を完了した。1 回目の投与を完了した 16 例に 2 回目の治験薬（生理食塩液 500 mL/日を 5 日間）を投与し、全例が投与を完了した。2 回目の投与を完了した 16 例のうち、5 例が治験を中止した。GGS 再投与基準を満たしたのは 2 例（登録番号 01 及び 22）であり、それぞれ 1 回目の治験薬（GGS）投与開始 6 及び 8 週後に、再度 GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間投与した。当該 2 例はいずれも GGS 再投与を完了した。

SP 群では、16 例に 1 回目の治験薬（メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日を 3 日間、その後生理食塩液 500 mL/日を 2 日間）を投与し、15 例が投与を完了したが、1 例（登録番号 23）は 5 日間投与のうち 2 日目のメチルプレドニゾロン投与後に治験を中止したため未完了であった。1 回目の投与を完了した 15 例のうち 2 例（登録番号 07、09）は 2 回目の治験薬投与開始前に治験を中止した。これら 3 例の中止例を除く 13 例に 2 回目の治験薬［GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間］を投与し、全例が投与を完了した。2 回目の投与を完了した 13 例のうち、2 例が治験を中止した。GGS 再投与基準を満たしたのは 3 例（登録番号 03、21 及び 32）であったが、登録番号 32 は再投与開始前に治験を中止したため再投与には至らなかった。登録番号 03 及び 21 には、それぞれ 2 回目の治験薬（GGS）投与開始 6 及び 12 週後に、再度 GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間投与した。登録番号 03 は、GGS 再投与開始の 1 日前に発現した有害事象（高血圧）により、5 日間投与のうち 2 日目の治験薬投与を休薬したが、3 日目より投与を再開し GGS 再投与を完了した。登録番号 21 は休薬なく GGS 再投与を完了した。

表 2.7.4.1-2　投与状況（安全性解析対象集団）

投与群	投与状況	治験薬 1 回目投与 n/N (%)	治験薬 2 回目投与 n/N (%)	再投与 n/N (%)
GGS 群	完了	16/16(100.0)	16/16(100.0)	2/2(100.0)
	未完了	0/16(0.0)	0/16(0.0)	0/2(0.0)
SP 群	完了	15/16(93.8)	13/13(100.0)	2/2(100.0)
	未完了	1/16(6.3)	0/13(0.0)	0/2(0.0)

N：総被験者数
n:カテゴリーごとの総被験者数
％： n / N × 100(%)
SP 群：ステロイドパルス群

（2）中止

中止例の集計を表 2.7.4.1-3 に示した。

GGS 群、SP 群いずれも 16 例中 5 例（31.3%）が治験を中止した。

GGS 群の中止例 5 例の中止理由は、有害事象の発現が 2 例、原疾患の改善が見られない、被験者からの申し出、及び選択基準違反が各 1 例であった。

SP 群の中止例 5 例の中止理由は、有害事象の発現が 2 例、治験責任医師又は治験分担医師が継続困難と判断が 3 例であった。中止理由が治験責任医師又は治験分担医師が継続困難と判断であった 3 例について、治験担当医によるコメントは以下のとおりであった。

登録番号 09：MRI 検査で造影効果が著明で、且つ造影範囲も広く視機能低下も顕著だった為、早期の血漿交換が望ましいと判断した為

登録番号 23：治験薬に関する情報が不十分なため、被験者の安全性の確保が困難と判断し中止とした。

登録番号 32：右視力低下（評価対象眼）が見られ、ベニロンの再投与基準に合致したが、再投与が 15 日以降となり、患者の利益を考慮し中止の判断とした。

表 2.7.4.1-3　中止例の集計（安全性解析対象集団）

終了状況	中止理由	GGS 群 n/N (%)	SP 群 n/N (%)
完了		11/16(68.8)	11/16(68.8)
中止		5/16(31.3)	5/16(31.3)
	有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した	2	2
	原疾患の改善が見られず、治験の継続が不可能と治験責任医師又は治験分担医師が判断した	1	0
	被験者から中止の申し出があった	1	0
	被験者の転居など、治験と直接関係のない理由により観察や検査の実施が不可能となった	0	0
	被験者が選択基準に合致しない、又は除外基準に抵触していたことが判明した	1	0
	その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を困難と判断した	0	3

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
％：n / N × 100(%)
SP 群：ステロイドパルス群

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

GGS-ON-001 試験の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.4.7-2 に要約した。
本試験では、FAS と安全性解析対象集団は同一であった［2.7.3.2.1.2 項］。

GGS 群では、FAS16 例の年齢の平均値 ± 標準偏差（範囲）は 51.3 ± 12.8（28～75）歳であり、65 歳以上が 12.5%（2 例）であった。性別は男性が 12.5%（2 例）、女性が 87.5%（14 例）であった。体重の平均値 ± 標準偏差（範囲）は 55.57 ± 14.59（39.9～96.3）kg であった。既往歴のある被験者が 62.5%（10 例）、合併症のある被験者が 87.5%（14 例）であった。対象眼の過去の視神経炎発症回数は、0 回が 81.3%（13 例）、1 回が 18.8%（3 例）、視神経炎発症から治験薬投与開始までの期間は、8～21 日が 75.0%（12 例）、22～25 日が 25.0%（4 例）であった。対象眼の最高矯正視力（logMAR 値）の平均値 ± 標準偏差（範囲）は、視神経炎発症後が 1.706 ± 0.521（0.52～2.00）、ステロイドパルス療法開始 7 日後が 1.963 ± 0.150（1.40～2.00）、スクリーニング時が 1.895 ± 0.199（1.40～2.00）であった。抗 AQP4 抗体は陽性が 68.8%（11 例）、陰性が 31.3%（5 例）であった。
SP 群では、FAS16 例の年齢の平均値 ± 標準偏差（範囲）は 54.0 ± 13.3（26～72）歳であり、65 歳以上が 31.3%（5 例）であった。性別はすべて女性であった。体重の平均値 ± 標準偏差（範囲）は 51.93 ± 8.59（38.5～75.9）kg であった。既往歴のある被験者が 68.8%（11 例）、合併症のある被験者が 93.8%（15 例）であった。対象眼の過去の視神経炎発症回数は、0 回が 81.3%（13 例）、1 回が 12.5%（2 例）、3 回が 6.3%（1 例）、視神経炎発症から治験薬投与開始までの期間は、8～21 日が 68.8%（11 例）、22～25 日が 31.3%（5 例）であった。対象眼の最高矯正視力（logMAR 値）の平均値 ± 標準偏差（範囲）は、視神経炎発症後が 1.951 ± 0.137（1.52～2.00）、ステロイドパルス療法開始 7 日後が 1.944 ± 0.163（1.40～2.00）、スクリーニング時が 1.951 ± 0.137（1.52～2.00）であった。抗 AQP4 抗体は陽性が 75.0%（12 例）、陰性が 25.0%（4 例）であった。

以上、人口統計学的特性及びその他の基準値の特性に両群間で大きな相違はみられなかった。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

（1）有害事象及び副作用の概要

GGS-ON-001 試験における有害事象、及び副作用の発現率を、それぞれ表 2.7.4.2-1、及び表 2.7.4.2-2 に示した。

本試験ではいずれの投与群でも死亡例は認められなかった。

GGS 群での有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、16 例中 16 例（100.0%）92 件、副作用は 11 例（68.8%）35 件であった。重篤な有害事象は 4 例（25.0%）に 5 件発現し、その内容は肺腺癌、転移、食欲減退、視神経脊髄炎スペクトラム障害、及び肝機能異常であった［表 2.7.4.7-6］。これらのうち、肺腺癌と転移は同一被験者に発現した。重篤な有害事象のうち、食欲減退、及び肝機能異常は副作用と判断された［表 2.7.4.7-7］。重症度が高度の有害事象は 2 例（12.5%）に 2 件発現し、その内容は視神経脊髄炎スペクトラム障害、及び肝機能異常（いずれも重篤な有害事象）であった［表 2.7.4.7-4］。治験中止に至った有害事象は 2 例（12.5%）に 2 件発現し、その内容は視神経脊髄炎スペクトラム障害、及び肝機能異常（いずれも重篤な有害事象）であった［表 2.7.4.2-］。

SP 群での有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、16 例中 16 例（100.0%）98 件、副作用は 13 例（81.3%）44 件であった。重篤な有害事象は 4 例（25.0%）に 4 件発現し、その内容はうつ病、視神経炎、視神経脊髄炎スペクトラム障害、及び薬物性肝障害であった［表 2.7.4.7-6］。重篤な有害事象のうち、うつ病、及び薬物性肝障害は副作用と判断された［表 2.7.4.7-7］。このうち、うつ病は 2 回目の治験薬（GGS）投与前に発現した事象であった。重症度が高度の有害事象は 2 例（12.5%）に 2 件発現し、その内容はうつ病、及び薬物性肝障害（いずれも重篤な有害事象）であった［表 2.7.4.7-4］。治験中止に至った有害事象は 2 例（12.5%）に 2 件発現し、その内容はうつ病、及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（いずれも重篤な有害事象）であった［表 2.7.4.2-］。

GGS 群で重篤な副作用と判断された食欲減退、及び肝機能異常、並びに SP 群で重篤な副作用と判断され、かつ 2 回目の治験薬（GGS）投与後に発現した薬物性肝障害は、いずれも献血ベニロン-I 静注用の既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。転帰はいずれも回復又は軽快であった。

表 2.7.4.2-1 有害事象の発現率（安全性解析対象集団）

	GGS 群 N=16			SP 群 N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
合計	16	100.0	92	16	100.0	98
重篤度						
重篤でない	12	75.0	87	12	75.0	94
重篤である	4	25.0	5	4	25.0	4
重症度						
軽度	5	31.3	61	2	12.5	54
中等度	9	56.3	29	12	75.0	42
高度	2	12.5	2	2	12.5	2
治験薬との因果関係						
因果関係が否定できる	14	87.5	57	13	81.3	54
因果関係が否定できない	11	68.8	35	13	81.3	44
治験中止に至った有害事象	2	12.5	2	2	12.5	2
死亡に至った有害事象	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.2-2 副作用の発現率（安全性解析対象集団）

	GGS 群 N=16			SP 群 N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
合計	11	68.8	35	13	81.3	44
重篤度						
重篤でない	9	56.3	33	11	68.8	42
重篤である	2	12.5	2	2	12.5	2
重症度						
軽度	3	18.8	24	4	25.0	31
中等度	7	43.8	10	7	43.8	11
高度	1	6.3	1	2	12.5	2
治験中止に至った副作用	1	6.3	1	1	6.3	1
死亡に至った副作用	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
SP 群：ステロイドパルス群

(2) 「GGS」又は「メチルプレドニゾロン及び生理食塩液」をそれぞれ投与した際の有害事象及び副作用の概要

GGS-ON-001 試験において、「GGS」又は「メチルプレドニゾロン及び生理食塩液」をそれぞれ投与した際の有害事象を比較するため、各投与群の 1 回目の治験薬（GGS 群は GGS、SP 群はメチルプレドニゾロン及び生理食塩液）投与開始から 2 回目の治験薬（GGS 群は生理食塩液、SP 群は GGS）投与開始前までに発現した有害事象、及び副作用を集計し、発現率をそれぞれ表 2.7.4.2-3、及び表 2.7.4.2-4 に示した。

GGS 群での有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は 16 例中 13 例（81.3%）37 件、副作用の発現例数（発現率）及び発現件数は 11 例（68.8%）29 件であった。重篤な有害事象は 2 例（12.5%）に 2 件発現し、その内容は食欲減退、及び肝機能異常であった［表 2.7.4.7-10］。これらはいずれも副作用と判断された［表 2.7.4.7-11］。重症度が高度の有害事象は 1 例（6.3%）に 1 件発現し、その内容は肝機能異常（重篤な有害事象）であった［表 2.7.4.7-8］。治験中止に至った有害事象は 1 例（6.3%）に 1 件発現し、その内容は肝機能異常（重篤な有害事象）であった［表 2.7.4.2-］。

SP 群での有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は 16 例中 14 例（87.5%）32 件、副作用の発現例数（発現率）及び発現件数は 10 例（62.5%）23 件であった。重篤な有害事象は 1 例（6.3%）に 1 件発現し、その内容はうつ病であった［表 2.7.4.7-10］。本事象は副作用と判断された［表 2.7.4.7-11］。重症度が高度の有害事象は 1 例（6.3%）に 1 件発現し、その内容はうつ病（重篤な有害事象）であった［表 2.7.4.7-8］。治験中止に至った有害事象は 1 例（6.3%）に 1 件発現し、その内容はうつ病（重篤な有害事象）であった［表 2.7.4.2-］。

1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前までに発現した有害事象及び副作用について、発現率、重篤度、及び重症度に投与群間で大きな相違は認められなかった。GGS 群で重篤な副作用と判断された肝機能異常は、献血ベニロン-I 静注用の既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。肝機能異常の転帰は軽快であった。

表 2.7.4.2-3 1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前までに発現した有害事象の発現率（安全性解析対象集団）

	GGS 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16			SP 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
合計	13	81.3	37	14	87.5	32
重篤度						
重篤でない	11	68.8	35	13	81.3	31
重篤である	2	12.5	2	1	6.3	1
重症度						
軽度	5	31.3	24	7	43.8	20
中等度	7	43.8	12	6	37.5	11
高度	1	6.3	1	1	6.3	1
治験薬との因果関係						
因果関係が否定できる	5	31.3	8	6	37.5	9
因果関係が否定できない	11	68.8	29	10	62.5	23
治験中止に至った有害事象	1	6.3	1	1	6.3	1
死亡に至った有害事象	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.2-4 1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前までに発現した副作用の発現率（安全性解析対象集団）

	GGS 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16			SP 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
合計	11	68.8	29	10	62.5	23
重篤度						
重篤でない	9	56.3	27	9	56.3	22
重篤である	2	12.5	2	1	6.3	1
重症度						
軽度	4	25.0	20	5	31.3	16
中等度	6	37.5	8	4	25.0	6
高度	1	6.3	1	1	6.3	1
治験中止に至った副作用	1	6.3	1	1	6.3	1
死亡に至った副作用	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
SP 群：ステロイドパルス群

（3）GGS 投与後の有害事象及び副作用の概要

GGS-ON-001 試験において、GGS 投与後に発現した有害事象及び副作用を特定するため、GGS 群での 1 回目の治験薬（GGS）投与開始後に発現したすべての有害事象と、SP 群での 2 回目の治験薬（GGS）投与開始後に発現したすべての有害事象を統合して評価した。GGS 群で GGS を投与した被験者は 16 例であり、SP 群では 2 回目の治験薬投与前に 16 例中 3 例の被験者が治験を中止したため、GGS を投与した被験者は 13 例であった。これら GGS を投与した計 29 例の被験者に発現した有害事象、及び副作用を集計し、発現率をそれぞれ表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-6 に示した。

有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、GGS を投与した 29 例中 29 例（100.0%）157 件、副作用の発現例数（発現率）及び発現件数は、20 例（69.0%）56 件であった。

重篤な有害事象は 7 例（24.1%）に 8 件発現し、その内容は視神経脊髄炎スペクトラム障害が 2 例（6.9%）2 件、肺腺癌、転移、食欲減退、視神経炎、肝機能異常、及び薬物性肝障害がそれぞれ 1 例（3.4%）1 件であった［表 2.7.4.7-14］。これらのうち、肺腺癌と転移は同一被験者に発現した。重篤な有害事象のうち、食欲減退、肝機能異常、及び薬物性肝障害が副作用と判断された［表 2.7.4.7-15］。

重症度が高度の有害事象は 3 例（10.3%）に 3 件発現し、その内容は視神経脊髄炎スペクトラム障害、肝機能異常、及び薬物性肝障害（いずれも重篤な有害事象）であった［表 2.7.4.7-12］。

治験中止に至った有害事象は 3 例（10.3%）に 3 件発現し、その内容は視神経脊髄炎スペクトラム障害が 2 件、肝機能異常が 1 件（いずれも重篤な有害事象）であった［表 2.7.4.2-］。

重篤な副作用と判断された食欲減退、肝機能異常、及び薬物性肝障害はいずれも、献血ベニロン-I 静注用の既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。転帰はいずれも回復又は軽快であった。

表 2.7.4.2-5　GGS 投与後に発現した有害事象の発現率

	合計 N=29		
	n	%	n*
合計	29	100.0	157
重篤度			
重篤でない	22	75.9	149
重篤である	7	24.1	8
重症度			
軽度	6	20.7	95
中等度	20	69.0	59
高度	3	10.3	3
治験薬との因果関係			
因果関係が否定できる	26	89.7	101
因果関係が否定できない	20	69.0	56
治験中止に至った有害事象	3	10.3	3
死亡に至った有害事象	0	0.0	0

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
％：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100

表 2.7.4.2-6　GGS 投与後に発現した副作用の発現率

	合計 N=29		
	n	%	n*
合計	20	69.0	56
重篤度			
重篤でない	17	58.6	53
重篤である	3	10.3	3
重症度			
軽度	7	24.1	39
中等度	11	37.9	15
高度	2	6.9	2
治験中止に至った副作用	1	3.4	1
死亡に至った副作用	0	0.0	0

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
％：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

GGS-ON-001 試験で比較的よく見られる有害事象及び副作用の分析を（1）～（5）に、GGS 再投与後の有害事象及び副作用の分析を(6)に示した。比較的よく見られる有害事象は「基本語(PT)で 2 例以上に認められた有害事象」、比較的よく見られる副作用は「基本語（PT）で 2 例以上に認められた副作用」とした。

（1）比較的よく見られる有害事象

投与群ごとに集計したすべての有害事象は表 2.7.4.2-7 に、重症度別有害事象発現率、及び重篤度別有害事象発現率をそれぞれ表 2.7.4.7-4、及び表 2.7.4.7-6 に示した。

GGS 群で 2 例以上に認められた有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、白血球数増加が 16 例中 6 例 (37.5%) 6 件、上咽頭炎、ALT 増加、及び AST 増加が各 5 例 (31.3%) 5 件、頭痛が 4 例（25.0%）5 件、発熱、及び白血球数減少が各 3 例（18.8%）3 件、下痢、そう痒症、倦怠感、血中ブドウ糖増加、血中尿素増加、リンパ球数減少、リンパ球数増加、及び好中球数増加が各 2 例（12.5%）2 件であった。

SP 群で 2 例以上に認められた有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、頭痛が 16 例中 6 例（37.5%）8 件、不眠症が 5 例（31.3%）5 件、血中ブドウ糖増加が 4 例（25.0%）4 件、上咽頭炎、及び白血球数減少が各 3 例（18.8%）3 件、膀胱炎、感覚鈍麻、湿疹、発疹、倦怠感、ALT 増加、AST 増加、尿中ブドウ糖陽性、リンパ球数減少、及び白血球数増加が各 2 例（12.5%）2 件であった。

GGS 群、SP 群ともに、2 例以上に認められた有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、いずれも重篤ではなかった。

表 2.7.4.2-7 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16			SP 群 N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
感染症および寄生虫症	6	37.5	8	7	43.8	8
結膜炎	1	6.3	1	0	0.0	0
膀胱炎	0	0.0	0	2	12.5	2
麦粒腫	0	0.0	0	1	6.3	1
上咽頭炎	5	31.3	5	3	18.8	3
歯周炎	0	0.0	0	1	6.3	1
咽頭炎	1	6.3	1	0	0.0	0
歯膿瘍	0	0.0	0	1	6.3	1
口腔ヘルペス	1	6.3	1	0	0.0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	6.3	2	0	0.0	0
肺腺癌	1	6.3	1	0	0.0	0
転移	1	6.3	1	0	0.0	0
内分泌障害	1	6.3	1	0	0.0	0
クッシング様症状	1	6.3	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害	1	6.3	1	0	0.0	0
食欲減退	1	6.3	1	0	0.0	0
精神障害	1	6.3	1	6	37.5	6
うつ病	0	0.0	0	1	6.3	1
不眠症	1	6.3	1	5	31.3	5
神経系障害	7	43.8	9	9	56.3	14
味覚異常	1	6.3	1	1	6.3	1
頭痛	4	25.0	5	6	37.5	8
感覚鈍麻	1	6.3	1	2	12.5	2
視神経炎	1	6.3	1	1	6.3	1
傾眠	0	0.0	0	1	6.3	1
視神経脊髄炎スペクトラム障害	1	6.3	1	1	6.3	1
眼障害	1	6.3	1	6	37.5	9
眼の異常感	0	0.0	0	1	6.3	1
眼精疲労	0	0.0	0	1	6.3	1
結膜沈着物	0	0.0	0	1	6.3	1
角膜混濁	0	0.0	0	1	6.3	1
ドライアイ	1	6.3	1	1	6.3	1
眼脂	0	0.0	0	1	6.3	1
眼痛	0	0.0	0	1	6.3	2
眼窩先端部症候群	0	0.0	0	1	6.3	1
耳および迷路障害	1	6.3	2	2	12.5	3
耳痛	0	0.0	0	1	6.3	2
メニエール病	0	0.0	0	1	6.3	1
乗物酔い	1	6.3	2	0	0.0	0
心臓障害	1	6.3	1	0	0.0	0
心室性期外収縮	1	6.3	1	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：n/N×100(%)
MedDRA/J version 21.1 を使用
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.2-7 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16			SP 群 N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
血管障害	0	0.0	0	2	12.5	2
高血圧	0	0.0	0	1	6.3	1
ほてり	0	0.0	0	1	6.3	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	2	12.5	2
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	1	6.3	1
口腔咽頭不快感	0	0.0	0	1	6.3	1
胃腸障害	3	18.8	8	6	37.5	6
腹部不快感	0	0.0	0	1	6.3	1
上腹部痛	0	0.0	0	1	6.3	1
慢性胃炎	1	6.3	1	0	0.0	0
便秘	1	6.3	1	1	6.3	1
下痢	2	12.5	2	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	1	6.3	1	0	0.0	0
痔核	1	6.3	1	0	0.0	0
裂孔ヘルニア	1	6.3	1	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	1	6.3	1
口内炎	0	0.0	0	1	6.3	1
歯痛	1	6.3	1	0	0.0	0
嘔吐	0	0.0	0	1	6.3	1
肝胆道系障害	1	6.3	1	2	12.5	3
肝機能異常	1	6.3	1	1	6.3	2
薬物性肝障害	0	0.0	0	1	6.3	1
皮膚および皮下組織障害	5	31.3	6	6	37.5	6
ざ瘡様皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0
接触皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0
湿疹	1	6.3	1	2	12.5	2
皮脂欠乏性湿疹	0	0.0	0	1	6.3	1
紅斑	0	0.0	0	1	6.3	1
そう痒症	2	12.5	2	0	0.0	0
発疹	1	6.3	1	2	12.5	2
筋骨格系および結合組織障害	2	12.5	2	2	12.5	3
背部痛	0	0.0	0	1	6.3	1
筋骨格痛	0	0.0	0	1	6.3	1
筋肉痛	1	6.3	1	1	6.3	1
筋骨格硬直	1	6.3	1	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	1	6.3	1
頻尿	0	0.0	0	1	6.3	1

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：n/N×100(%)
MedDRA/J version 21.1 を使用
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.2-7 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16			SP 群 N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
一般・全身障害および投与部位の状態	5	31.3	8	6	37.5	11
胸部不快感	0	0.0	0	1	6.3	1
顔面浮腫	0	0.0	0	1	6.3	1
熱感	0	0.0	0	1	6.3	1
注射部位紅斑	1	6.3	1	0	0.0	0
注射部位疼痛	0	0.0	0	1	6.3	1
倦怠感	2	12.5	2	2	12.5	2
粘膜の炎症	0	0.0	0	1	6.3	1
浮腫	1	6.3	1	0	0.0	0
発熱	3	18.8	3	1	6.3	1
血管穿刺部位反応	0	0.0	0	1	6.3	2
注射部位知覚低下	1	6.3	1	0	0.0	0
投与部位炎症	0	0.0	0	1	6.3	1
臨床検査	14	87.5	41	8	50.0	23
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	31.3	5	2	12.5	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	31.3	5	2	12.5	2
血中ブドウ糖増加	2	12.5	2	4	25.0	4
血中乳酸脱水素酵素増加	1	6.3	1	0	0.0	0
血圧上昇	1	6.3	1	1	6.3	1
血中尿素増加	2	12.5	2	1	6.3	1
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1	6.3	1	0	0.0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	2	12.5	2
顆粒球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0
ヘモグロビン減少	1	6.3	1	0	0.0	0
心拍数減少	1	6.3	1	0	0.0	0
眼圧上昇	1	6.3	1	0	0.0	0
肝機能検査異常	1	6.3	1	1	6.3	1
リンパ球数減少	2	12.5	2	2	12.5	2
リンパ球数増加	2	12.5	2	0	0.0	0
好中球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0
好中球数増加	2	12.5	2	1	6.3	1
血小板数減少	1	6.3	2	0	0.0	0
白血球数減少	3	18.8	3	3	18.8	3
白血球数増加	6	37.5	6	2	12.5	2
骨密度減少	0	0.0	0	1	6.3	1
尿中蛋白陽性	1	6.3	1	0	0.0	0
肝機能検査値上昇	0	0.0	0	1	6.3	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	1	6.3	1
挫傷	0	0.0	0	1	6.3	1

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：n/N×100(%)
MedDRA/J version 21.1 を使用
SP 群：ステロイドパルス群

（2）比較的よく見られる副作用

投与群ごとに集計したすべての副作用は表 2.7.4.2-8 に、治験薬との因果関係別に集計した有害事象発現率、重症度別副作用発現率、及び重篤度別副作用発現率をそれぞれ表 2.7.4.7-3、表 2.7.4.7-5、及び表 2.7.4.7-7 に示した。

GGS 群で 2 例以上に認められた副作用の発現例数（発現率）及び発現件数は、頭痛、ALT 増加、AST 増加、及び白血球数減少が 16 例中各 3 例（18.8%）3 件、倦怠感、及び発熱が各 2 例（12.5%）2 件であった。

SP 群で 2 例以上に認められた副作用の発現例数（発現率）及び発現件数は、頭痛が 16 例中 5 例（31.3%）5 件、白血球数減少が 3 例（18.8%）3 件、不眠症、ALT 増加、及び AST 増加が各 2 例（12.5%）2 件であった。

GGS 群、SP 群ともに、2 例以上に認められた副作用の重症度は軽度又は中等度であり、いずれも重篤ではなかった。

表 2.7.4.2-8　副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16			SP 群 N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
感染症および寄生虫症	1	6.3	1	0	0.0	0
上咽頭炎	1	6.3	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害	1	6.3	1	0	0.0	0
食欲減退	1	6.3	1	0	0.0	0
精神障害	1	6.3	1	3	18.8	3
うつ病	0	0.0	0	1	6.3	1
不眠症	1	6.3	1	2	12.5	2
神経系障害	3	18.8	3	6	37.5	8
味覚異常	0	0.0	0	1	6.3	1
頭痛	3	18.8	3	5	31.3	5
感覚鈍麻	0	0.0	0	1	6.3	1
傾眠	0	0.0	0	1	6.3	1
眼障害	0	0.0	0	2	12.5	2
ドライアイ	0	0.0	0	1	6.3	1
眼窩先端部症候群	0	0.0	0	1	6.3	1
耳および迷路障害	1	6.3	2	0	0.0	0
乗物酔い	1	6.3	2	0	0.0	0
血管障害	0	0.0	0	1	6.3	1
ほてり	0	0.0	0	1	6.3	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	1	6.3	1
口腔咽頭不快感	0	0.0	0	1	6.3	1
胃腸障害	2	12.5	2	2	12.5	2
腹部不快感	0	0.0	0	1	6.3	1
便秘	1	6.3	1	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	1	6.3	1	0	0.0	0
嘔吐	0	0.0	0	1	6.3	1
肝胆道系障害	1	6.3	1	2	12.5	2
肝機能異常	1	6.3	1	1	6.3	1
薬物性肝障害	0	0.0	0	1	6.3	1
皮膚および皮下組織障害	4	25.0	4	3	18.8	3
ざ瘡様皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0
湿疹	1	6.3	1	1	6.3	1
紅斑	0	0.0	0	1	6.3	1
そう痒症	1	6.3	1	0	0.0	0
発疹	1	6.3	1	1	6.3	1
腎および尿路障害	0	0.0	0	1	6.3	1
頻尿	0	0.0	0	1	6.3	1

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：n/N×100(%)
MedDRA/J version 21.1 を使用
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.2-8 副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16			SP 群 N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
一般・全身障害および投与部位の状態	4	25.0	4	4	25.0	7
胸部不快感	0	0.0	0	1	6.3	1
顔面浮腫	0	0.0	0	1	6.3	1
熱感	0	0.0	0	1	6.3	1
倦怠感	2	12.5	2	1	6.3	1
発熱	2	12.5	2	1	6.3	1
血管穿刺部位反応	0	0.0	0	1	6.3	2
臨床検査	7	43.8	16	6	37.5	14
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	18.8	3	2	12.5	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	18.8	3	2	12.5	2
血中ブドウ糖増加	1	6.3	1	1	6.3	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1	6.3	1	0	0.0	0
顆粒球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0
心拍数減少	1	6.3	1	0	0.0	0
肝機能検査異常	1	6.3	1	1	6.3	1
リンパ球数減少	0	0.0	0	1	6.3	1
リンパ球数増加	1	6.3	1	0	0.0	0
好中球数増加	0	0.0	0	1	6.3	1
血小板数減少	1	6.3	1	0	0.0	0
白血球数減少	3	18.8	3	3	18.8	3
白血球数増加	0	0.0	0	1	6.3	1
骨密度減少	0	0.0	0	1	6.3	1
肝機能検査値上昇	0	0.0	0	1	6.3	1

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：n/N×100(%)
MedDRA/J version 21.1 を使用
SP 群：ステロイドパルス群

(3) 「GGS」又は「メチルプレドニゾロン及び生理食塩液」をそれぞれ投与した際の比較的よく見られる有害事象

「GGS」又は「メチルプレドニゾロン及び生理食塩液」をそれぞれ投与した際の有害事象を比較するため、各投与群の 1 回目の治験薬（GGS 群は GGS、SP 群はメチルプレドニゾロン及び生理食塩液）投与開始から 2 回目の治験薬（GGS 群は生理食塩液、SP 群は GGS）投与開始前までに発現した有害事象を表 2.7.4.2-9 に、重症度別、及び重篤度別に集計した有害事象をそれぞれ表 2.7.4.7-8、及び表 2.7.4.7-10 に示した。

GGS 群で 2 例以上に発現した有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、ALT 増加、及び AST 増加がそれぞれ 16 例中 4 例（25.0%）4 件、白血球数減少が 3 例（18.8%）3 件、頭痛、及び倦怠感がそれぞれ 2 例（12.5%）2 件であった。

SP 群で 2 例以上に発現した有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、不眠症が 16 例中 3 例（18.8%）3 件、血中ブドウ糖増加が 2 例（12.5%）2 件であった。

1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前までに発現した有害事象の発現例数について、GGS 群と SP 群との間に 2 例以上の差があったものは、不眠症（GGS 群は 0 例、SP 群は 3 例）、ALT 増加及び AST 増加（いずれも GGS 群は 4 例、SP 群は 0 例）、並びに白血球数減少（GGS 群は 3 例、SP 群は 0 例）であった。GGS 群で SP 群よりも 2 例以上多く発現した ALT 増加、AST 増加及び白血球数減少について、重症度は軽度であり、いずれも重篤ではなかった。また、これらは献血ベニロン-I 静注用の既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。

表 2.7.4.2-9 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前）（追加解析）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16			SP 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
合計	13	81.3	37	14	87.5	32
代謝および栄養障害	1	6.3	1	0	0.0	0
食欲減退	1	6.3	1	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	4	25.0	4
うつ病	0	0.0	0	1	6.3	1
不眠症	0	0.0	0	3	18.8	3
神経系障害	2	12.5	2	3	18.8	3
味覚異常	0	0.0	0	1	6.3	1
頭痛	2	12.5	2	1	6.3	1
感覚鈍麻	0	0.0	0	1	6.3	1
眼障害	1	6.3	1	1	6.3	1
ドライアイ	1	6.3	1	1	6.3	1
耳および迷路障害	1	6.3	2	0	0.0	0
乗物酔い	1	6.3	2	0	0.0	0
血管障害	0	0.0	0	1	6.3	1
ほてり	0	0.0	0	1	6.3	1
胃腸障害	2	12.5	3	3	18.8	3
腹部不快感	0	0.0	0	1	6.3	1
上腹部痛	0	0.0	0	1	6.3	1
便秘	1	6.3	1	0	0.0	0
下痢	1	6.3	1	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	1	6.3	1	0	0.0	0
口内炎	0	0.0	0	1	6.3	1
肝胆道系障害	1	6.3	1	1	6.3	1
肝機能異常	1	6.3	1	1	6.3	1
皮膚および皮下組織障害	5	31.3	5	3	18.8	3
ざ瘡様皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0
接触皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0
湿疹	1	6.3	1	1	6.3	1
そう痒症	1	6.3	1	0	0.0	0
紅斑	0	0.0	0	1	6.3	1
発疹	1	6.3	1	1	6.3	1

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.2-9 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16			SP 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
筋骨格系および結合組織障害	1	6.3	1	1	6.3	1
筋骨格痛	0	0.0	0	1	6.3	1
筋肉痛	1	6.3	1	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	1	6.3	1
頻尿	0	0.0	0	1	6.3	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3	18.8	4	4	25.0	7
顔面浮腫	0	0.0	0	1	6.3	1
熱感	0	0.0	0	1	6.3	1
倦怠感	2	12.5	2	1	6.3	1
粘膜の炎症	0	0.0	0	1	6.3	1
発熱	1	6.3	1	1	6.3	1
血管穿刺部位反応	0	0.0	0	1	6.3	2
注射部位知覚低下	1	6.3	1	0	0.0	0
臨床検査	8	50.0	17	4	25.0	6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	25.0	4	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	25.0	4	0	0.0	0
血中ブドウ糖増加	1	6.3	1	2	12.5	2
血圧上昇	0	0.0	0	1	6.3	1
顆粒球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0
肝機能検査異常	1	6.3	1	0	0.0	0
リンパ球数減少	0	0.0	0	1	6.3	1
リンパ球数増加	1	6.3	1	0	0.0	0
好中球数増加	0	0.0	0	1	6.3	1
血小板数減少	1	6.3	1	0	0.0	0
白血球数減少	3	18.8	3	0	0.0	0
白血球数増加	0	0.0	0	1	6.3	1
尿中蛋白陽性	1	6.3	1	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	1	6.3	1
挫傷	0	0.0	0	1	6.3	1

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
SP 群：ステロイドパルス群

(4) 「GGS」又は「メチルプレドニゾロン及び生理食塩液」をそれぞれ投与した際の比較的よく見られる副作用

「GGS」又は「メチルプレドニゾロン及び生理食塩液」をそれぞれ投与した際の副作用を比較するため、各投与群の 1 回目の治験薬（GGS 群は GGS、SP 群はメチルプレドニゾロン及び生理食塩液）投与開始から 2 回目の治験薬（GGS 群は生理食塩液、SP 群は GGS）投与開始前までに発現した副作用を表 2.7.4.2-10 に、重症度別、及び重篤度別に集計した副作用をそれぞれ表 2.7.4.7-9、及び表 2.7.4.7-11 に示した。

GGS 群で 2 例以上に発現した副作用の発現例数（発現率）及び発現件数は、ALT 増加、AST 増加、及び白血球数減少がそれぞれ 16 例中 3 例（18.8%）3 件、頭痛、及び倦怠感がそれぞれ 2 例（12.5%）2 件であった。

SP 群で 2 例以上に発現した副作用の発現例数（発現率）及び発現件数は、不眠症が 16 例中 2 例（12.5%）2 件であった。

1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前までに発現した副作用の発現例数について、GGS 群と SP 群との間に 2 例以上の差があったものは、不眠症（GGS 群は 0 例、SP 群は 2 例）、ALT 増加、AST 増加及び白血球数減少（いずれも GGS 群は 3 例、SP 群は 0 例）であった。GGS 群で SP 群よりも 2 例以上多く発現した ALT 増加、AST 増加及び白血球数減少について、重症度は軽度であり、いずれも重篤ではなかった。また、これらは献血ベニロン-I 静注用の既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。

表 2.7.4.2-10 副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前）（追加解析）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16			SP 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
合計	11	68.8	29	10	62.5	23
代謝および栄養障害	1	6.3	1	0	0.0	0
食欲減退	1	6.3	1	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	3	18.8	3
うつ病	0	0.0	0	1	6.3	1
不眠症	0	0.0	0	2	12.5	2
神経系障害	2	12.5	2	3	18.8	3
味覚異常	0	0.0	0	1	6.3	1
頭痛	2	12.5	2	1	6.3	1
感覚鈍麻	0	0.0	0	1	6.3	1
耳および迷路障害	1	6.3	2	0	0.0	0
乗物酔い	1	6.3	2	0	0.0	0
眼障害	0	0.0	0	1	6.3	1
ドライアイ	0	0.0	0	1	6.3	1
血管障害	0	0.0	0	1	6.3	1
ほてり	0	0.0	0	1	6.3	1
胃腸障害	2	12.5	2	1	6.3	1
腹部不快感	0	0.0	0	1	6.3	1
便秘	1	6.3	1	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	1	6.3	1	0	0.0	0
肝胆道系障害	1	6.3	1	1	6.3	1
肝機能異常	1	6.3	1	1	6.3	1
皮膚および皮下組織障害	4	25.0	4	2	12.5	2
ざ瘡様皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0
湿疹	1	6.3	1	1	6.3	1
そう痒症	1	6.3	1	0	0.0	0
紅斑	0	0.0	0	1	6.3	1
発疹	1	6.3	1	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	1	6.3	1
頻尿	0	0.0	0	1	6.3	1

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.2-10　副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16			SP 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
一般・全身障害および投与部位の状態	3	18.8	3	3	18.8	6
顔面浮腫	0	0.0	0	1	6.3	1
熱感	0	0.0	0	1	6.3	1
倦怠感	2	12.5	2	1	6.3	1
発熱	1	6.3	1	1	6.3	1
血管穿刺部位反応	0	0.0	0	1	6.3	2
臨床検査	6	37.5	14	2	12.5	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	18.8	3	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	18.8	3	0	0.0	0
血中ブドウ糖増加	1	6.3	1	1	6.3	1
顆粒球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0
肝機能検査異常	1	6.3	1	0	0.0	0
リンパ球数減少	0	0.0	0	1	6.3	1
リンパ球数増加	1	6.3	1	0	0.0	0
好中球数増加	0	0.0	0	1	6.3	1
血小板数減少	1	6.3	1	0	0.0	0
白血球数減少	3	18.8	3	0	0.0	0
白血球数増加	0	0.0	0	1	6.3	1

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
SP 群：ステロイドパルス群

（5）GGS 投与後に比較的よく見られる有害事象及び副作用

GGS-ON-001 試験において GGS 投与後に発現した有害事象及び副作用を特定するため、GGS 群では 1 回目の治験薬（GGS）投与開始後に発現したすべての有害事象と、SP 群では 2 回目の治験薬（GGS）投与開始後に発現したすべての有害事象を統合して評価した。GGS 群で GGS を投与した被験者は 16 例であり、SP 群では 2 回目の治験薬投与前に 16 例中 3 例の被験者が治験を中止したため、GGS を投与した被験者は 13 例であった。これら GGS を投与した計 29 例の被験者に発現した有害事象、副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-11、及び表 2.7.4.2-12 に、重症度別に集計した有害事象、及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.7-12、及び表 2.7.4.7-13 に、重篤度別に集計した有害事象、及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.7-14、及び表 2.7.4.7-15 に示した。

有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、GGS を投与した 29 例中 29 例（100.0%）157 件であった。2 例以上に発現した有害事象は、頭痛が 9 例（31.0%）12 件、上咽頭炎が 8 例（27.6%）8 件、ALT 増加、AST 増加、及び白血球数増加が各 7 例（24.1%）7 件、白血球数減少が 6 例（20.7%）6 件、血中ブドウ糖増加が 4 例（13.8%）4 件、不眠症、倦怠感、発熱、血中尿素増加、及びリンパ球数減少が各 3 例（10.3%）3 件、膀胱炎、感覚鈍麻、視神経炎、視神経脊髄炎スペクトラム障害、便秘、下痢、肝機能異常、湿疹、そう痒症、発疹、筋肉痛、尿中ブドウ糖陽性、肝機能検査異常、リンパ球数増加、及び好中球数増加が各 2 例（6.9%）2 件であった。

GGS 投与後に 2 例以上に発現した有害事象のうち、視神経脊髄炎スペクトラム障害 2 件、視神経炎 1 件、及び肝機能異常 1 件が重篤であった。重症度が高度の有害事象は視神経脊髄炎スペクトラム障害 1 件及び肝機能異常 1 件（いずれも重篤な有害事象）であった。視神経脊髄炎スペクトラム障害及び視神経炎について、GGS の作用機序、非臨床及び臨床試験の結果、及び国内外の免疫グロブリン製剤情報から当該事象との関連性を示唆するものはない。加えて、視神経脊髄炎スペクトラム障害は視神経炎患者の背景疾患である可能性が高く、また、視神経炎は回復と再発を繰り返す疾患である。肝機能異常は、献血ベニロン-I 静注用の既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であり、転帰は軽快であった。発現例数の多い頭痛（9 例）、ALT 増加（7 例）、AST 増加（7 例）、及び白血球数減少（6 例）は、献血ベニロン-I 静注用の既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。上咽頭炎（8 例）は、GGS の作用機序から当該事象との関連性は示唆されないと考えた。白血球数増加（7 例）は、全例が投与開始 4 週後以降に併用を開始した経口副腎皮質ステロイドの影響を根拠に副作用と判断されなかった［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.7.1 項］。

副作用の発現例数（発現率）及び発現件数は、GGS を投与した 29 例中 20 例（69.0%）56 件であった。2 例以上に発現した副作用は、頭痛が 7 例（24.1%）7 件、白血球数減少が 6 例（20.7%）6 件、ALT 増加及び AST 増加が各 5 例（17.2%）5 件、発疹、倦怠感、発熱、及び肝機能検査異常が各 2 例（6.9%）2 件であった。

GGS 投与後に 2 例以上に発現した副作用はいずれも重篤ではなく、重症度はすべて軽度又は中等度であった。また、献血ベニロン-I 静注用の既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。

表 2.7.4.2-11　有害事象発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29		
	n	%	n*
合計	29	100.0	157
感染症および寄生虫症	13	44.8	16
結膜炎	1	3.4	1
膀胱炎	2	6.9	2
麦粒腫	1	3.4	1
上咽頭炎	8	27.6	8
歯周炎	1	3.4	1
咽頭炎	1	3.4	1
歯膿瘍	1	3.4	1
口腔ヘルペス	1	3.4	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	3.4	2
肺腺癌	1	3.4	1
転移	1	3.4	1
内分泌障害	1	3.4	1
クッシング様症状	1	3.4	1
代謝および栄養障害	1	3.4	1
食欲減退	1	3.4	1
精神障害	3	10.3	3
不眠症	3	10.3	3
神経系障害	15	51.7	20
味覚異常	1	3.4	1
頭痛	9	31.0	12
感覚鈍麻	2	6.9	2
視神経炎	2	6.9	2
傾眠	1	3.4	1
視神経脊髄炎スペクトラム障害	2	6.9	2
眼障害	5	17.2	8
眼精疲労	1	3.4	1
結膜沈着物	1	3.4	1
角膜混濁	1	3.4	1
ドライアイ	1	3.4	1
眼脂	1	3.4	1
眼痛	1	3.4	2
眼窩先端部症候群	1	3.4	1
耳および迷路障害	3	10.3	5
耳痛	1	3.4	2
メニエール病	1	3.4	1
乗物酔い	1	3.4	2

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.

表 2.7.4.2-11　有害事象発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後）（続き）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29		
	n	%	n*
心臓障害	1	3.4	1
心室性期外収縮	1	3.4	1
血管障害	1	3.4	1
高血圧	1	3.4	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	6.9	2
アレルギー性鼻炎	1	3.4	1
口腔咽頭不快感	1	3.4	1
胃腸障害	6	20.7	11
慢性胃炎	1	3.4	1
便秘	2	6.9	2
下痢	2	6.9	2
胃食道逆流性疾患	1	3.4	1
痔核	1	3.4	1
裂孔ヘルニア	1	3.4	1
悪心	1	3.4	1
歯痛	1	3.4	1
嘔吐	1	3.4	1
肝胆道系障害	3	10.3	3
肝機能異常	2	6.9	2
薬物性肝障害	1	3.4	1
皮膚および皮下組織障害	8	27.6	9
ざ瘡様皮膚炎	1	3.4	1
接触皮膚炎	1	3.4	1
湿疹	2	6.9	2
皮脂欠乏性湿疹	1	3.4	1
そう痒症	2	6.9	2
発疹	2	6.9	2
筋骨格系および結合組織障害	4	13.8	4
背部痛	1	3.4	1
筋肉痛	2	6.9	2
筋骨格硬直	1	3.4	1
一般・全身障害および投与部位の状態	9	31.0	12
胸部不快感	1	3.4	1
注射部位紅斑	1	3.4	1
注射部位疼痛	1	3.4	1
倦怠感	3	10.3	3
浮腫	1	3.4	1
発熱	3	10.3	3
注射部位知覚低下	1	3.4	1
投与部位炎症	1	3.4	1

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
％：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.

表 2.7.4.2-11　有害事象発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後）（続き）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29		
	n	%	n*
臨床検査	20	69.0	58
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	24.1	7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	24.1	7
血中ブドウ糖増加	4	13.8	4
血中乳酸脱水素酵素増加	1	3.4	1
血圧上昇	1	3.4	1
血中尿素増加	3	10.3	3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	3.4	1
尿中ブドウ糖陽性	2	6.9	2
顆粒球数減少	1	3.4	1
ヘモグロビン減少	1	3.4	1
心拍数減少	1	3.4	1
眼圧上昇	1	3.4	1
肝機能検査異常	2	6.9	2
リンパ球数減少	3	10.3	3
リンパ球数増加	2	6.9	2
好中球数減少	1	3.4	1
好中球数増加	2	6.9	2
血小板数減少	1	3.4	2
白血球数減少	6	20.7	6
白血球数増加	7	24.1	7
骨密度減少	1	3.4	1
尿中蛋白陽性	1	3.4	1
肝機能検査値上昇	1	3.4	1

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
％：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.

表 2.7.4.2-12　副作用発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29		
	n	%	n*
合計	20	69.0	56
感染症および寄生虫症	1	3.4	1
上咽頭炎	1	3.4	1
代謝および栄養障害	1	3.4	1
食欲減退	1	3.4	1
精神障害	1	3.4	1
不眠症	1	3.4	1
神経系障害	8	27.6	8
頭痛	7	24.1	7
傾眠	1	3.4	1
眼障害	1	3.4	1
眼窩先端部症候群	1	3.4	1
耳および迷路障害	1	3.4	2
乗物酔い	1	3.4	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	3.4	1
口腔咽頭不快感	1	3.4	1
胃腸障害	3	10.3	3
便秘	1	3.4	1
胃食道逆流性疾患	1	3.4	1
嘔吐	1	3.4	1
肝胆道系障害	2	6.9	2
肝機能異常	1	3.4	1
薬物性肝障害	1	3.4	1
皮膚および皮下組織障害	5	17.2	5
ざ瘡様皮膚炎	1	3.4	1
湿疹	1	3.4	1
そう痒症	1	3.4	1
発疹	2	6.9	2
一般・全身障害および投与部位の状態	5	17.2	5
胸部不快感	1	3.4	1
倦怠感	2	6.9	2
発熱	2	6.9	2

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.

表 2.7.4.2-12　副作用発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後）（続き）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29		
	n	%	n*
臨床検査	12	41.4	26
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	17.2	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	17.2	5
血中ブドウ糖増加	1	3.4	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1	3.4	1
顆粒球数減少	1	3.4	1
心拍数減少	1	3.4	1
肝機能検査異常	2	6.9	2
リンパ球数増加	1	3.4	1
血小板数減少	1	3.4	1
白血球数減少	6	20.7	6
骨密度減少	1	3.4	1
肝機能検査値上昇	1	3.4	1

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
％：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.

（6）GGS 再投与後の有害事象及び副作用

GGS-ON-001 試験では、GGS 再投与基準を満たした被験者 4 例（GGS 群、及び SP 群それぞれ 2 例）に対して、GGS を再投与した。GGS を再投与した際の安全性を評価するため、（5）の表 2.7.4.2-11、及び表 2.7.4.2-12 で示した GGS 投与後に発現した有害事象、及び副作用のうち、GGS 再投与後に発現した有害事象、及び副作用を投与群別にそれぞれ表 2.7.4.2-13、及び表 2.7.4.2-14 に示した。

GGS 群では登録番号 01 及び 22 に、SP 群では登録番号 03 及び 21 に GGS を再投与した。GGS 再投与後に、これら 4 例の被験者のうち登録番号 03 を除く 3 例に 7 件の有害事象が発現し、その内容は頭痛、注射部位紅斑、発熱、血中 LDH 増加、血小板数減少、血中ブドウ糖増加、及び尿中ブドウ糖陽性が各 1 件であった。重症度はすべて軽度であり、重篤な有害事象はなかった［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.7.1 項］。発熱、及び血中 LDH 増加については副作用と判断された。

GGS を再投与した個別症例ごとの有害事象の詳細を以下に記載した［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.7.1 項］。

GGS 群の登録番号 01 で発現した血小板数減少は、GGS 再投与開始から 14 日後に発現し、併用薬（プレドニン錠）を根拠に副作用とは判断されなかった。なお、同症例は GGS 初回投与開始 8 日後にも血小板数減少を発現していたが、その時点ではプレドニン錠は併用しておらず、発現時間を根拠に副作用と判断された。また、注射部位紅斑及び発熱がいずれも GGS 再投与開始から 2 日後に発現したが、GGS 初回投与時（1 回目の治験薬投与後）には認められなかった有害事象であった。注射部位紅斑はアルコール綿使用を根拠に副作用とは判断されなかったが、発熱は発現時間を根拠に副作用と判断された。

GGS 群の登録番号 22 で発現した頭痛は、GGS 再投与開始から 15 日後に発現し、発現時間を根拠に副作用とは判断されなかった。なお、同症例は GGS 初回投与開始 5 日後にも頭痛を発現していたが、発現時間を根拠に副作用と判断された。また、血中 LDH 増加が GGS 再投与開始から 15 日後に発現したが、 GGS 初回投与時（1 回目の治験薬投与後）には認められなかった有害事象であり、発現時間を根拠に副作用と判断された。

SP 群の登録番号 21 で発現した血中ブドウ糖増加、及び尿中ブドウ糖陽性は、GGS 初回投与時（2 回目の治験薬投与後）には認められなかった有害事象であった。これらの事象は GGS 初回投与時には併用していなかった併用薬（プレドニゾロン錠）、及び食事の影響を根拠に副作用とは判断されなかった。

表 2.7.4.2-13 有害事象発現率：有害事象分類による集計（GGS 再投与後）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2			SP 群 再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2		
	n	%	n*	n	%	n*
合計	2	100.0	5	1	50.0	2
神経系障害	1	50.0	1	0	0.0	0
頭痛	1	50.0	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	50.0	2	0	0.0	0
注射部位紅斑	1	50.0	1	0	0.0	0
発熱	1	50.0	1	0	0.0	0
臨床検査	2	100.0	2	1	50.0	2
血中ブドウ糖増加	0	0.0	0	1	50.0	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1	50.0	1	0	0.0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	1	50.0	1
血小板数減少	1	50.0	1	0	0.0	0

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例のうち GGS を再投与した被験者数）
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.2-14 副作用発現率：有害事象分類による集計（GGS 再投与後）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2			SP 群 再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2		
	n	%	n*	n	%	n*
合計	2	100.0	2	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	50.0	1	0	0.0	0
発熱	1	50.0	1	0	0.0	0
臨床検査	1	50.0	1	0	0.0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	50.0	1	0	0.0	0

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例のうち GGS を再投与した被験者数）
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
SP 群：ステロイドパルス群

2.7.4.2.1.2　　死亡

GGS-ON-001 試験では、死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3　　その他の重篤な有害事象

GGS-ON-001 試験で発現した重篤度別に集計した有害事象、及び副作用を表 2.7.4.7-6、及び表 2.7.4.7-7 に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.7-22 にそれぞれ示した。

GGS 群での重篤な有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、16 例中 4 例（25.0%）5 件であり、その内容は肺腺癌、転移、食欲減退、視神経脊髄炎スペクトラム障害、及び肝機能異常であった。このうち、食欲減退、及び肝機能異常は副作用と判断された。重篤と判断した理由は、肺腺癌及び転移は、いずれも「入院又は入院期間の延長」かつ「重篤の定義に準じて重篤」であり、その他はすべて「入院又は入院期間の延長」であった。

SP 群での重篤な有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、16 例中 4 例（25.0%）4 件であり、その内容はうつ病、視神経炎、視神経脊髄炎スペクトラム障害、及び薬物性肝障害であった。このうち、うつ病、及び薬物性肝障害は副作用と判断された。しかし、うつ病は 2 回目の治験薬（GGS）投与前に発現した事象であったため、申請者は GGS との因果関係は否定できると判断した。重篤と判断した理由は、うつ病は「重篤の定義に準じて重篤」、薬物性肝障害は「入院又は入院期間の延長」かつ「重篤の定義に準じて重篤」であり、その他はすべて「入院又は入院期間の延長」であった。

GGS 群で重篤な副作用と判断された食欲減退、及び肝機能異常、並びに SP 群で重篤な副作用と判断され、かつ 2 回目の治験薬（GGS）投与後に発現した薬物性肝障害は、いずれも献血ベニロン-I 静注用の既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。転帰はいずれも回復又は軽快であった。

2.7.4.2.1.4　　その他の重要な有害事象

GGS-ON-001 試験における「その他の重要な有害事象」の定義を、「治験中止に至った有害事象」、及び GGS の重要な特定されたリスクである「ショック、アナフィラキシー」、「肝機能障害、黄疸」、「無菌性髄膜炎」、「急性腎障害」、「血小板減少」、「肺水腫」、「血栓塞栓症」、「心不全」に関連する有害事象とした。なお、GGS の重要な特定されたリスクに関連する有害事象は、以下①～⑦の MedDRA にてそれぞれ定義した。

① アナフィラキシー関連の有害事象は、MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」に含まれるPT を対象にした。
② 肝機能障害関連の有害事象は、MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」に含まれるPT を対象にした。
③ 無菌性髄膜炎関連の有害事象は、MedDRA SMQ「非感染性髄膜炎」に含まれるPT 及び以下のPT を対象にした。
群発頭痛、薬物離脱性頭痛、労作性頭痛、頭痛、頭部不快感、薬物乱用頭痛、発作後頭痛、月経前頭痛、処置による頭痛、緊張性頭痛、片麻痺性片頭痛、片頭痛、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、血管性頭痛、体温上昇、異常高熱、高熱、発熱、発汗熱、項部硬直。
④ 腎機能障害関連の有害事象は、MedDRA SOC「腎及び尿路障害」及びHLGT「腎尿路系検査および尿検査」に含まれるPT を対象にした。
⑤ 血小板減少及び血栓塞栓症関連の有害事象は、MedDRA HLT「血小板減少症」「紫斑及びその関連症状」に含まれるPT 及びPT「血小板数減少」「出血性素因」、並びにMedDRA SMQ「塞栓および血栓」に含まれるPT を対象にした。
⑥ 肺水腫関連の有害事象は、MedDRA HLT「肺水腫」「ガス交換異常に伴う症状」「呼吸異常」に含まれるPT を対象にした。
⑦ 心不全関連の有害事象は、MedDRA SMQ「心不全」に含まれるPT を対象にした。

（1）治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-15 に記載した。

GGS 群での治験中止に至った有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、16 例中 2 例（12.5%）2 件（肝機能異常、及び視神経脊髄炎スペクトラム障害）であった。いずれも重篤な有害事象であった。

SP 群での治験中止に至った有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、16 例中 2 例（12.5%）2 件（うつ病、及び視神経脊髄炎スペクトラム障害）であった。いずれも重篤な有害事象であった。

表 2.7.4.2-15 治験中止に至った有害事象一覧

投与群	登録番号	性別	年齢*1 (歳)	有害事象名*2 (PT)	投与開始日(1 回目)からの日数*3	投与開始日(2 回目)からの日数*4	投与開始日(再投与)からの日数*5	持続期間*6 (日)	因果関係	重症度	重篤度	治験薬の措置	転帰
GGS 群	12	女	4[redacted]	肝機能異常	14	1	-	160	否定できない	高度	重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快
GGS 群	26	女	4[redacted]	視神経脊髄炎スペクトラム障害	22	8	-	46	否定できる	高度	重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快
SP 群	07	女	6[redacted]	うつ病	6	-	-	110	否定できない	高度	重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快
SP 群	28	女	4[redacted]	視神経脊髄炎スペクトラム障害	41	27	-	52	否定できる	中等度	重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快

*1 年齢：同意取得時

*2 MedDRA/J version 21.1 を使用

*3 投与開始日(1 回目)からの日数 投与開始日(1 回目)以降：発現日－投与開始日(1 回目)＋1、投与開始日(1 回目)前：発現日－投与開始日(1 回目)

*4 投与開始日(2 回目)からの日数 投与開始日(2 回目)以降：発現日－投与開始日(2 回目)＋1、投与開始日(2 回目)前：発現日－投与開始日(2 回目)

*5 投与開始日(再投与)からの日数 投与開始日(再投与)以降：発現日－投与開始日(再投与)＋1、投与開始日(再投与)前：発現日－投与開始日(再投与)

*6 持続期間：転帰日又は転帰確認日－発現日＋1

（2）GGS の重要な特定されたリスクに関連する有害事象

肝機能障害関連の有害事象を表 2.7.4.2-16 に、無菌性髄膜炎関連の有害事象を表 2.7.4.2-17 に、腎機能障害関連の有害事象を表 2.7.4.2-18 に、血小板減少及び血栓塞栓症関連の有害事象を表 2.7.4.2-19 に、心不全関連の有害事象を表 2.7.4.2-20 にそれぞれ記載した。アナフィラキシー関連の有害事象及び肺水腫関連の有害事象は GGS 群、SP 群のいずれでも認められなかった。

肝機能障害関連の有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、GGS 群で 16 例中 8 例（50.0%）13 件、SP 群で 16 例中 6 例（37.5%）9 件であった。GGS 群の登録番号 12 で発現した肝機能異常、及び SP 群の登録番号 20 で発現した薬物性肝障害は重篤な有害事象であり、重症度は高度であった。その他の事象はいずれも重篤ではなく、重症度は軽度又は中等度であった。なお、SP 群で GGS 投与前に発現した事象は肝機能異常 1 例 1 件（登録番号 06）であった。

無菌性髄膜炎関連の有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、GGS 群で 16 例中 6 例（37.5%）9 件、SP 群で 16 例中 8 例（50.0%）10 件であった。いずれも重篤ではなく、重症度は軽度又は中等度であった。なお、SP 群で GGS 投与前に発現した事象は、頭痛 1 例 1 件（登録番号 17）及び発熱 1 例 1 件（登録番号 25）であった。

腎障害関連の有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、GGS 群で 16 例中 3 例（18.8%）3 件、SP 群で 16 例中 3 例（18.8%）6 件であった。いずれも重篤ではなく、重症度は軽度又は中等度であった。なお、SP 群で GGS 投与前に発現した事象は、頻尿 1 例 1 件（登録番号 21）であった。

血小板減少及び血栓塞栓症関連の有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、GGS 群で 16 例中 1 例（6.3%）2 件であり、SP 群では認められなかった。いずれも重篤ではなく、重症度は軽度であった。

心不全関連の有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、GGS 群で 16 例中 1 例（6.3%）1 件であり、SP 群では認められなかった。重篤ではなく、重症度は軽度であった。

表 2.7.4.2-16 肝機能障害関連の有害事象一覧

投与群	登録番号	性別	年齢*1	有害事象名(PT)*2	投与開始日(1回目)からの日数*3	投与開始日(2回目)からの日数*4	投与開始日(再投与)からの日数*5	持続期間*6	因果関係	重症度	重篤度	治験薬の措置	転帰
GGS群	01	女	7[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15	1	-31	17	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15	1	-31	17	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS群	02	男	3[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14	0	-	31	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	0	-	31	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS群	04	女	6[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15	1	-	29	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15	1	-	29	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS群	08	女	6[redacted]	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	57	43	-	88	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	悪化
GGS群	12	女	4[redacted]	肝機能異常	14	1	-	160	否定できない	高度	重篤である	治験薬投与終了後の発現	軽快
GGS群	13	女	5[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25	11	-	19	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25	11	-	4	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS群	15	女	2[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14	0	-	13	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	0	-	13	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS群	19	女	5[redacted]	肝機能検査異常	15	1	-	103	否定できない	中等度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP群	05	女	7[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26	12	-	18	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26	12	-	18	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP群	06	女	2[redacted]	肝機能異常	4	-11	-	11	否定できない	中等度	重篤でない	投与継続	回復
				肝機能異常	86	72	-	51	否定できる	中等度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP群	14	女	3[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29	16	-	15	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29	16	-	15	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP群	17	女	7[redacted]	肝機能検査異常	18	5	-	23	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP群	20	女	6[redacted]	薬物性肝障害	28	14	-	97	否定できない	高度	重篤である	治験薬投与終了後の発現	軽快
SP群	21	女	6[redacted]	肝機能検査値上昇	30	16	-69	29	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復

*1 年齢：同意取得時

*2 MedDRA/J version 21.1 を使用

*3 投与開始日(1回目)からの日数 投与開始日(1回目)以降：発現日－投与開始日(1回目)＋1、投与開始日(1回目)前：発現日－投与開始日(1回目)

*4 投与開始日(2回目)からの日数 投与開始日(2回目)以降：発現日－投与開始日(2回目)＋1、投与開始日(2回目)前：発現日－投与開始日(2回目)

*5 投与開始日(再投与)からの日数 投与開始日(再投与)以降：発現日－投与開始日(再投与)＋1、投与開始日(再投与)前：発現日－投与開始日(再投与)

*6 持続期間：転帰日又は転帰確認日－発現日＋1

表 2.7.4.2-17 無菌性髄膜炎関連の有害事象一覧

投与群	登録番号	性別	年齢*1	有害事象名(PT)*2	投与開始日(1回目)からの日数*3	投与開始日(2回目)からの日数*4	投与開始日(再投与)からの日数*5	持続期間*6	因果関係	重症度	重篤度	治験薬の措置	転帰
GGS群	01	女	7■	発熱	47	33	2	3	否定できない	軽度	重篤でない	投与継続	回復
GGS群	10	女	6■	頭痛	19	5	-	1	否定できない	中等度	重篤でない	投与継続	回復
GGS群	12	女	4■	頭痛	58	45	-	1	否定できる	中等度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				発熱	2	-11	-	3	否定できない	軽度	重篤でない	投与継続	回復
				筋骨格硬直	105	92	-	69	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	軽快
GGS群	13	女	5■	発熱	21	7	-	5	否定できる	中等度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS群	15	女	2■	頭痛	1	-13	-	12	否定できない	中等度	重篤でない	投与継続	回復
GGS群	22	女	4■	頭痛	5	-10	-54	2	否定できない	中等度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				頭痛	73	58	15	1	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP群	05	女	7■	頭痛	18	4	-	3	否定できない	中等度	重篤でない	投与継続	回復
				頭痛	82	68	-	3	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP群	06	女	2■	傾眠	15	1	-	5	否定できない	軽度	重篤でない	投与継続	回復
SP群	11	女	4■	頭痛	16	1	-	7	否定できない	中等度	重篤でない	投与継続	回復
SP群	17	女	7■	頭痛	8	-6	-	12	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP群	21	女	6■	頭痛	16	2	-83	5	否定できない	中等度	重篤でない	投与継続	回復
SP群	25	女	4■	発熱	4	-11	-	3	否定できない	軽度	重篤でない	投与継続	回復
SP群	29	女	5■	頭痛	16	3	-	5	否定できない	中等度	重篤でない	投与継続	回復
				頭痛	26	13	-	2	否定できる	中等度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP群	32	女	5■	頭痛	24	11	-	13	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復

*1 年齢：同意取得時
*2 MedDRA/J version 21.1 を使用
*3 投与開始日(1回目)からの日数 投与開始日(1回目)以降：発現日－投与開始日(1回目)＋1、投与開始日(1回目)前：発現日－投与開始日(1回目)
*4 投与開始日(2回目)からの日数 投与開始日(2回目)以降：発現日－投与開始日(2回目)＋1、投与開始日(2回目)前：発現日－投与開始日(2回目)
*5 投与開始日(再投与)からの日数 投与開始日(再投与)以降：発現日－投与開始日(再投与)＋1、投与開始日(再投与)前：発現日－投与開始日(再投与)
*6 持続期間：転帰日又は転帰確認日－発現日＋1

表 2.7.4.2-18　腎障害関連の有害事象一覧

投与群	登録番号	性別	年齢*1	有害事象名(PT)*2	投与開始日(1回目)からの日数*3	投与開始日(2回目)からの日数*4	投与開始日(再投与)からの日数*5	持続期間*6	因果関係	重症度	重篤度	治験薬の措置	転帰
GGS群	04	女	6■	血中尿素増加	43	29	-	8	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS群	13	女	5■	尿中蛋白陽性	15	1	-	14	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS群	22	女	4■	血中尿素増加	44	29	-15	30	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP群	05	女	7■	膀胱炎	53	39	-	33	否定できる	中等度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	軽快
SP群	17	女	7■	血中尿素増加	40	27	-	43	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	不変
				膀胱炎	23	10	-	18	否定できる	中等度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				尿中ブドウ糖陽性	40	27	-	71	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	悪化
SP群	21	女	6■	頻尿	4	-11	-95	2	否定できない	軽度	重篤でない	投与継続	回復
				尿中ブドウ糖陽性	114	100	16	15	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復

表 2.7.4.2-19　血小板減少及び血栓塞栓症関連の有害事象一覧

投与群	登録番号	性別	年齢*1	有害事象名(PT)*2	投与開始日(1回目)からの日数*3	投与開始日(2回目)からの日数*4	投与開始日(再投与)からの日数*5	持続期間*6	因果関係	重症度	重篤度	治験薬の措置	転帰
GGS群	01	女	7■	血小板数減少	8	-6	-38	8	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				血小板数減少	59	45	14	15	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	不変

表 2.7.4.2-20　心不全関連の有害事象一覧

投与群	登録番号	性別	年齢*1	有害事象名(PT)*2	投与開始日(1回目)からの日数*3	投与開始日(2回目)からの日数*4	投与開始日(再投与)からの日数*5	持続期間*6	因果関係	重症度	重篤度	治験薬の措置	転帰
GGS群	12	女	4■	浮腫	32	19	-	32	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復

*1 年齢：同意取得時
*2 MedDRA/J version 21.1 を使用
*3 投与開始日(1回目)からの日数 投与開始日(1回目)以降：発現日－投与開始日(1回目)＋1、投与開始日(1回目)前：発現日－投与開始日(1回目)
*4 投与開始日(2回目)からの日数 投与開始日(2回目)以降：発現日－投与開始日(2回目)＋1、投与開始日(2回目)前：発現日－投与開始日(2回目)
*5 投与開始日(再投与)からの日数 投与開始日(再投与)以降：発現日－投与開始日(再投与)＋1、投与開始日(再投与)前：発現日－投与開始日(再投与)
*6 持続期間：転帰日又は転帰確認日－発現日＋1

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

症候群別での有害事象の解析として、GGS の重要な特定されたリスクである「ショック、アナフィラキシー」、「肝機能障害、黄疸」、「無菌性髄膜炎」、「急性腎障害」、「血小板減少」、「肺水腫」、「血栓塞栓症」、「心不全」に関連する有害事象を［2.7.4.2.1.4 項］に記載した。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の叙述は［2.7.6.2 項］に記載した。その他の重要な有害事象のうち「中止に至った有害事象」はすべて重篤な有害事象に含まれているため、［2.7.6.2 項］にまとめた。その他の重要な有害事象のうち「GGS の重要な特定されたリスクに関連する有害事象」の詳細は、総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.7.1 項に記載した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

（1）医師判断による異常変動判定

医師判断による異常変動判定の集計を表 2.7.4.7-16 に示した。

GGS 群 16 例において、治験責任医師又は治験分担医師により異常変動ありと判断された臨床検査項目のうち 2 例以上に認められた項目は、白血球数［9 例（56.3%）］、好中球比及び ALT［各 7 例（43.8%）］、リンパ球比及び AST［各 6 例（37.5%）］、γ-GTP 及び血糖［各 3 例（18.8%）］、並びに BUN［2 例（12.5%）］であった。

SP 群 16 例において、治験責任医師又は治験分担医師により異常変動ありと判断された臨床検査項目のうち 2 例以上に認められた項目は、AST 及び ALT［各 6 例（37.5%）］、白血球数、リンパ球比、及び血糖［各 3 例（18.8%）］、並びに好中球比、γ-GTP、Al-P、及び尿糖［各 2 例（12.5%）］であった。

GGS 群で最も多い 9 例に認められた白血球数の異常変動は、SP 群では 3 例に認められた。これらのうち GGS 群の 6 例（登録番号 04、10、12、16、22、33）及び SP 群の 1 例（登録番号 03）に関しては、投与開始 4 週後以降に併用を開始した経口副腎皮質ステロイドの影響を根拠に、副作用と判断されなかった。なお、これら副作用と判断されなかった白血球数の異常変動は、すべて増加方向の異常変動であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.7.1 項］［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.9.2 項］。

SP 群で最も多い 6 例ずつに認められた AST 及び ALT の異常変動は、GGS 群ではそれぞれ 6 例及び 7 例に認められた。AST の異常変動のうち、GGS 群の 1 例（登録番号 04）及び SP 群の 1 例（登録番号 06）の 2 回目の治験薬（GGS）投与後に関しては、発現時間などを根拠に、副作用と判断されなかった。ALT の異常変動のうち、GGS 群の 2 例（登録番号 04、13）及び SP 群の 1 例（登録番号 06）の 2 回目の治験薬（GGS）投与後に関しては、発現時間などを根拠に、副作用と判断されなかった［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.7.1 項］［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.9.2 項］。

（2）治験期間を通しての臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学的検査の測定値とその変化量の記述統計量、並びに尿検査のクロス集計をそれぞれ表 2.7.4.7-17、表 2.7.4.7-18、及び表 2.7.4.7-19 に示した。

（1）において、GGS 群、SP 群それぞれで最も多く異常変動が認められた臨床検査項目である、白血球数、AST 及び ALT について、各群での推移をそれぞれ以下に記載した。

1）白血球数の推移

GGS 群では、白血球数の平均値は投与開始 1～4 週後に減少した後増加し、12 週後には投与開始前値付近に復した。基準値範囲内の推移であり、臨床上問題ない範囲の推移であった。

SP 群では、白血球数の平均値は投与開始 2 及び 4 週後に減少した後に増加し、投与開始 12 週後まで投与開始前値より高値で推移した。基準値範囲内の推移であり、臨床上問題ない範囲の推移であった。

2）AST 及び ALT の推移

GGS 群では、AST の平均値は投与開始 2 週後に 55.0 U/L で最大となったが、その程度は本試験の治験実施計画書別紙 2 に示す重篤度分類基準のグレード 1 であり、投与開始 4 週後以降は基準値範囲内（10～40 U/L）に復した。ALT の平均値は投与開始 2～8 週後に 38.8～60.2 U/L であり投与開始前値に比べ高値で推移したが、その程度は本試験の治験実施計画書別紙 2 に示す重篤度分類基準のグレード 1 であり、投与開始 12 週後では基準値範囲内（5～45 U/L）に復した。

SP 群では、AST の平均値は投与開始 6 週後に 95.2 U/L で最大となったが、その程度は本試験の治験実施計画書別紙 2 に示す重篤度分類基準のグレード 1 であり、その後基準値範囲内に復した。ALT の平均値は投与開始 6 週後に 119.4 U/L で最大となった。その程度は本試験の治験実施計画書別紙 2 に示す重篤度分類基準のグレード 2 であった。その後、ALT の平均値は減少し、投与開始 12 週後に 50.1 U/L となり、基準値範囲内に復さなかったものの、その基準値逸脱の程度は大きくなかった。なお、SP 群において、AST と ALT が投与開始 6 週後に最大となった原因として、標準偏差、中央値、及び最大値を考慮すると、重篤な有害事象「薬物性肝障害」を発現した登録番号 20 の投与開始 6 週後の値（AST 926 U/L 及び ALT 1167 U/L）による影響が大きいと考えられた［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.9.1 項］。

AST 及び ALT の推移の考察のため、GGS の重要な特定されたリスクである「肝機能障害、黄疸」に関連する有害事象の重症度及び転帰を表 2.7.4.2-16 より確認した。両群ともにほとんどの有害事象の重症度は軽度であり、処置なく回復したことが確認された。重篤な有害事象は GGS 群の肝機能異常（登録番号 12）及び SP 群の薬物性肝障害（登録番号 20）であった。肝機能異常は「キョウミノチン静注」による処置が必要とされたが、薬物性肝障害は投与開始 12 週後までに処置なく回復し、AST 及び ALT ともに基準値範囲内に復した［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.7.1 項］［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.9.1 項］。

以上、AST 及び ALT は、GGS 群では 1 回目の治験薬（GGS）投与後に、SP 群では 1 回目の治験薬（メチルプレドニゾロン及び生理食塩液）及び 2 回目の治験薬（GGS）投与後にそれぞれ増加が見られたものの、いずれの投与群でも回復傾向が認められた。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1）バイタルサイン

バイタルサインについて、医師判断による異常変動判定の集計を表 2.7.4.7-16 に、記述統計量を表 2.7.4.7-20 に示した。

GGS 群では、治験責任医師又は治験分担医師により、異常変動ありと判断された項目は、収縮期血圧及び拡張期血圧で、16 例中各 1 例（6.3%）1 件であり、登録番号 22 において重症度が軽度の有害事象（血圧上昇）として報告された。1 回目の治験薬（GGS）投与開始から 44 日後、2 回目の治験薬（生理食塩液）投与開始から 29 日後の発現であり、発現時に使用していた併用薬（経口副腎皮質ステロイド）も考慮され、副作用とは判断されなかった。また、治験責任医師又は治験分担医師により異常変動ありと判断されなかったが、重症度が軽度の有害事象として心拍数減少が 1 例（登録番号 22）に 1 件報告され、発現時間から副作用と判断された。転帰は回復であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.7.1 項］［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.10.2 項］。

SP 群では治験責任医師又は治験分担医師により、異常変動ありと判断された項目はなかったが、重症度が軽度の有害事象として血圧上昇、及び重症度が中等度の有害事象として高血圧が 1 例（登録番号 03）に各 1 件報告された。血圧上昇は 1 回目の治験薬（メチルプレドニゾロン及び生理食塩液）開始から 4 日後に発現したが同日中に回復しており、偶発症と判断され、副作用とは判断されなかった。高血圧は GGS 再投与 1 日前（2 回目の治験薬（GGS）投与開始から 47 日後）に発現しており、発現時期（冬季）から季節性と判断され、副作用とは判断されなかった［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.7.1 項］。

（2）標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図の異常所見の有無の集計を表 2.7.4.7-21 に示した。

GGS 群では、異常所見はベースライン時（投与開始前）に 16 例中 2 例で認められた。2 例のうち 1 例（登録番号 10）は、投与開始前、及び投与開始 4 週後に上室性期外収縮が認められたが、8 週後以降では認められなかった。別の 1 例（登録番号 13）では、投与開始前のみに軽度左室肥大が認められた。ベースライン時に異常所見が認められなかった 14 例のうち、1 例（登録番号 33）では投与開始 12 週後に異常所見が認められた。所見は、心室性期外収縮であり、重症度が軽度の有害事象として報告された。1 回目の治験薬（GGS）投与開始から 87 日後、2 回目の治験薬（生理食塩液）投与開始から 73 日後の発現であり、発現時間から、副作用とは判断されなかった［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.7.1 項］［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.10.4 項］。

SP 群では、観察期間を通じて異常所見が認められた被験者はなかった［総括報告書

（5.3.5.1.1）、16.2.10.4 項］。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

（1）年齢、性別、体重、過去の視神経炎の有無、及び抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別

人口統計学的及びその他の基準値の特性のうち、年齢、性別、体重、過去の視神経炎の有無（対象眼のみ）、及び抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別に有害事象の発現率を表 2.7.4.5-1 に示した。

GGS 群、SP 群共に、有害事象の発現率は該当被験者が存在する全カテゴリーで 100.0%であった。

表 2.7.4.5-1　有害事象発現率：人口統計学的及びその他の基準値の特性別集計（安全性解析対象集団）

	GGS 群 N=16				SP 群 N=16			
	n	n'	%	n*	n	n'	%	n*
年齢(歳)								
65 歳未満	14	14	100.0	81	11	11	100.0	62
65 歳以上	2	2	100.0	11	5	5	100.0	36
性別								
男	2	2	100.0	9	0	0	0.0	0
女	14	14	100.0	83	16	16	100.0	98
体重								
40 kg 未満	1	1	100.0	4	1	1	100.0	3
40 kg 以上 50 kg 未満	7	7	100.0	29	5	5	100.0	23
50 kg 以上 60 kg 未満	3	3	100.0	21	8	8	100.0	57
60 kg 以上 70 kg 未満	4	4	100.0	27	1	1	100.0	10
70 kg 以上 80 kg 未満	0	0	0.0	0	1	1	100.0	5
80 kg 以上	1	1	100.0	11	0	0	0.0	0
過去の視神経炎の有無(対象眼のみ)								
なし	13	13	100.0	71	13	13	100.0	84
あり	3	3	100.0	21	3	3	100.0	14
抗アクアポリン 4 抗体								
陽性(5.0U/mL 以上)	11	11	100.0	57	12	12	100.0	70
陰性(5.0U/mL 未満)	5	5	100.0	35	4	4	100.0	28

N：総被験者数
n：発現例数
n'：カテゴリーごとの総被験者数
n*：発現件数
%：n / n' × 100(%)
SP 群：ステロイドパルス群

（2）腎機能の影響

GGS 群で、腎機能障害に関連する事象を合併する被験者 1 例（登録番号 24）では腎機能を悪化させる傾向はなかった。SP 群では、腎機能障害に関連する事象を合併する被験者はなかった［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.4.3 項］［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.9.1 項］。

（3）肝機能の影響

GGS 群で、肝機能障害に関連する事象を合併する被験者 4 例（登録番号 08、18、19、24）のうち 1 例（登録番号 19）では肝機能を悪化させる傾向が認められた。GGS の 1 回目投与開始

後 15 日（生理食塩水投与開始 1 日）後に「肝機能検査異常」が認められたものの、重症度は中等度でウルソ錠 600 mg を 34 日間経口投与し、103 日後に回復した。有害事象の発現時間から、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

SP 群では、肝機能障害に関連する事象を合併する被験者は 1 例（登録番号 06）で、肝機能への影響は認められなかった［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.4.3 項］［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.7.1 項］［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.9.1 項］。

2.7.4.5.2　外因性要因

GGS の安全性に及ぼす外因性要因の影響として、併用禁止薬又は併用制限薬に設定した副腎皮質ステロイドの使用の有無別での有害事象を検討した。

副腎皮質ステロイドの併用の有無別に有害事象発現率を集計した結果を表 2.7.4.5-2 に示した。なお、SP 群ではすべての被験者が治験薬の 1 回目投与でメチルプレドニゾロンを投与しているため、併用した副腎皮質ステロイドの影響を評価することが困難と判断し、GGS 群についてのみ集計した。

GGS 群では、副腎皮質ステロイド併用ありは 12 例、併用なしは 4 例であり、いずれも有害事象の発現割合は 100%であったが、副腎皮質ステロイド併用なしの被験者数が 4 例と少なく、カテゴリー間の比較で明確な結論を導くことは困難であった。

表 2.7.4.5-2 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、副腎皮質ステロイド併用別）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16 副腎皮質ステロイド併用あり N=12			副腎皮質ステロイド併用なし N=4		
	n	%	n*	n	%	n*
合計	12	100.0	72	4	100.0	20
感染症および寄生虫症	6	50.0	8	0	0.0	0
結膜炎	1	8.3	1	0	0.0	0
上咽頭炎	5	41.7	5	0	0.0	0
咽頭炎	1	8.3	1	0	0.0	0
口腔ヘルペス	1	8.3	1	0	0.0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	8.3	2	0	0.0	0
転移	1	8.3	1	0	0.0	0
肺腺癌	1	8.3	1	0	0.0	0
内分泌障害	1	8.3	1	0	0.0	0
クッシング様症状	1	8.3	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害	0	0.0	0	1	25.0	1
食欲減退	0	0.0	0	1	25.0	1
精神障害	1	8.3	1	0	0.0	0
不眠症	1	8.3	1	0	0.0	0
神経系障害	7	58.3	9	0	0.0	0
味覚異常	1	8.3	1	0	0.0	0
頭痛	4	33.3	5	0	0.0	0
感覚鈍麻	1	8.3	1	0	0.0	0
視神経炎	1	8.3	1	0	0.0	0
視神経脊髄炎スペクトラム障害	1	8.3	1	0	0.0	0
眼障害	1	8.3	1	0	0.0	0
ドライアイ	1	8.3	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	1	8.3	2	0	0.0	0
乗物酔い	1	8.3	2	0	0.0	0
心臓障害	1	8.3	1	0	0.0	0
心室性期外収縮	1	8.3	1	0	0.0	0
胃腸障害	1	8.3	2	2	50.0	6
慢性胃炎	0	0.0	0	1	25.0	1
便秘	0	0.0	0	1	25.0	1
下痢	1	8.3	1	1	25.0	1
胃食道逆流性疾患	0	0.0	0	1	25.0	1
痔核	0	0.0	0	1	25.0	1
裂孔ヘルニア	0	0.0	0	1	25.0	1
歯痛	1	8.3	1	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.

表 2.7.4.5-2　有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、副腎皮質ステロイド併用別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16 副腎皮質ステロイド併用あり N=12			副腎皮質ステロイド併用なし N=4		
	n	%	n*	n	%	n*
肝胆道系障害	1	8.3	1	0	0.0	0
肝機能異常	1	8.3	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	3	25.0	4	2	50.0	2
ざ瘡様皮膚炎	0	0.0	0	1	25.0	1
接触皮膚炎	0	0.0	0	1	25.0	1
湿疹	1	8.3	1	0	0.0	0
そう痒症	2	16.7	2	0	0.0	0
発疹	1	8.3	1	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	2	16.7	2	0	0.0	0
筋肉痛	1	8.3	1	0	0.0	0
筋骨格硬直	1	8.3	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	25.0	6	2	50.0	2
注射部位紅斑	1	8.3	1	0	0.0	0
倦怠感	1	8.3	1	1	25.0	1
浮腫	1	8.3	1	0	0.0	0
発熱	2	16.7	2	1	25.0	1
注射部位知覚低下	1	8.3	1	0	0.0	0
臨床検査	10	83.3	32	4	100.0	9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	25.0	3	2	50.0	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	25.0	3	2	50.0	2
血中ブドウ糖増加	2	16.7	2	0	0.0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	8.3	1	0	0.0	0
血圧上昇	1	8.3	1	0	0.0	0
血中尿素増加	2	16.7	2	0	0.0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	8.3	1	0	0.0	0
顆粒球数減少	1	8.3	1	0	0.0	0
ヘモグロビン減少	1	8.3	1	0	0.0	0
心拍数減少	1	8.3	1	0	0.0	0
眼圧上昇	1	8.3	1	0	0.0	0
肝機能検査異常	0	0.0	0	1	25.0	1
リンパ球数減少	2	16.7	2	0	0.0	0
リンパ球数増加	1	8.3	1	1	25.0	1
好中球数減少	0	0.0	0	1	25.0	1
好中球数増加	2	16.7	2	0	0.0	0
血小板数減少	1	8.3	2	0	0.0	0
白血球数減少	2	16.7	2	1	25.0	1
白血球数増加	6	50.0	6	0	0.0	0
尿中蛋白陽性	0	0.0	0	1	25.0	1

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.

2.7.4.5.3　薬物相互作用

GGS-ON-001 試験では、薬物相互作用を示唆する報告はなかった。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

GGS-ON-001 試験では、妊娠及び授乳中の患者は治験対象から除外し、治験中の妊娠報告もなかった。

2.7.4.5.5　過量投与

GGS-ON-001 試験では、過量投与の報告はなかった。

2.7.4.5.6　薬物乱用

GGS-ON-001 試験では、薬物乱用に関する報告はなかった。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

GGS-ON-001 試験では、離脱症状及び反跳現象に関する報告はなかった。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

GGS-ON-001 試験では、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象として、GGS 群で不眠症が 16 例中 1 例（6.3%）1 件、乗り物酔いが 1 例（6.3%）2 件発現した。SP 群でうつ病が 16 例中 1 例（6.3%）1 件、不眠症が 5 例（31.5%）5 件、傾眠が 1 例（6.3%）1 件発現した［表 2.7.4.2-7］。SP 群のうつ病 1 例 1 件及び不眠症 3 例 3 件は GGS 投与前に発現した事象であった［表 2.7.4.2-9］。

本試験の結果より、自動車運転及び機械操作に対する影響を判断するには不十分と考えた。

2.7.4.6　市販後データ

本剤の市販後に報告された副作用及び重篤な副作用について、下記の最新の使用成績調査結果を基に示す。

既存効能	使用成績調査の集計期間
低又は無ガンマグロブリン血症 a)	1979 年 5 月 22 日 ～ 1983 年 1 月 31 日 b)
重症感染症	1979 年 5 月 22 日 ～ 1983 年 1 月 31 日 b)
ITP	1985 年 4 月 16 日 ～ 1989 年 4 月 15 日 c)
川崎病（200 mg/kg 体重）	1990 年 9 月 28 日 ～ 1994 年 9 月 27 日 c)
川崎病（2,000 mg/kg 体重）	2003 年 8 月 1 日 ～ 2006 年 7 月 31 日 d)
ギラン・バレー症候群	2000 年 12 月 12 日 ～ 2010 年 12 月 11 日 c)
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	2010 年 1 月 20 日 ～ 2017 年 11 月 21 日 e)

なお、1979 年～1991 年 6 月までは輸入由来原料血漿を使用していた販売名『ベニロン』にて、1991 年 7 月以降は国内献血由来原料血漿を使用した本剤（販売名『献血ベニロン-I』）にて使用成績調査を実施した。

a）旧用法・用量（成人に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 2,500～5,000 mg（50～100 mL）を、小児に対しては、1 回にスルホ化人免疫グロブリン G 50～150 mg（1～3 mL）/kg 体重）で使用成績調査を実施
b）承認日から調査期間終了まで
c）承認日から再審査期間終了まで
d）実施計画書に基づく調査期間
e）承認日から第 10 回安全性定期報告まで

2.7.4.6.1　副作用の概要

既存効能の使用成績調査における副作用発現状況を表 2.7.4.6-1 に示した。

既存効能の使用成績調査の総症例 16,321 例中 643 例（3.94%）に副作用が認められており、適応症別の副作用発現状況は次のとおりである。主な副作用は、肝機能異常 113 件（0.69%）、ALT 増加 95 件（0.58%）、AST 増加 84 件（0.51%）、頭痛 76 件（0.47%）、発疹 62 件（0.38%）、発熱 50 件（0.31%）などであった。発現した副作用の多くは、一過性で自然に消失するか、又は抗ヒスタミン剤、ステロイド剤投与などで治癒している。

（1）低又は無ガンマグロブリン血症：

223 症例中 7 例（3.14%）に副作用が認められた。

（2）重症感染症における抗生物質との併用：

10,502 症例中 32 例（0.30%）に副作用が認められた。

（3）特発性血小板減少性紫斑病（ITP）：

532 症例中 42 例（7.89%）に副作用が認められた。

（4）川崎病：

本剤 200 mg/kg 体重、5 日間投与の用法・用量において、1,053 症例中 12 例（1.14%）に副作用が認められた。また、本剤 2,000 mg/kg 体重、1 回投与の用法・用量において、2,235 症例中 100 例（4.47%）に副作用が認められた。

（5）ギラン・バレー症候群（GBS）：

1,184 症例中 380 例（32.09%）に副作用が認められた。

（6）好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）:

592 症例中 70 例（11.82%）に副作用が認められた。

表 2.7.4.6-1　既存効能の使用成績調査における副作用発現状況

適応症	低・無ガンマ	重症感染症	ITP	川崎病200mg/kg	川崎病2000mg/kg	GBS	EGPA	計
集計期間	1979.5.22～1983.1.31	1979.5.22～1983.1.31	1985.4.16～1989.4.15	1990.9.28～1994.9.27	2003.8.1～2006.7.31	2000.12.12～2010.12.11	2010.1.20～2017.11.21	
①調査症例数	223	10,502	532	1,053	2,235	1,184	592	16,321
②副作用等の発現症例数	7	32	42	12	100	380	70	643
③副作用等の発現件数	10	47	69	19	128	696	140	1,109
④副作用等の発現症例率(②／①×100)	3.14%	0.30%	7.89%	1.14%	4.47%	32.09%	11.82%	3.94%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）							
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	9(0.40)	17(1.44)	6(1.01)	32(0.20)
* ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
髄膜炎	0	0	0	0	1(0.04)	1(0.08)	0	2(0.01)
無菌性髄膜炎	0	0	0	0	5(0.22)	16(1.35)	0	21(0.13)
* ノカルジア症	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
* 中耳炎	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
* 急性中耳炎	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
* 咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
* 鼻炎	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
* 敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
* ブドウ球菌感染	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
* 尿路感染	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 腹部膿瘍	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
* 非定型マイコバクテリア感染	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1(0.04)	10(0.84)	6(1.01)	17(0.10)
貧血	0	0	0	0	0	7(0.59)	2(0.34)	9(0.06)
* 播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* リンパ節炎	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0	2(0.34)	2(0.01)
* 白血球増加症	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
白血球減少症	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 汎血球減少症	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
アナフィラキシー様反応	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
内分泌障害	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
* 抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
代謝および栄養障害	0	0	1(0.19)	0	1(0.04)	4(0.34)	2(0.34)	8(0.05)
* 糖尿病	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
* 高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
* 高尿酸血症	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 低カリウム血症	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
* 代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
食欲減退	0	0	1(0.19)	0	0	2(0.17)	0	3(0.02)
精神障害	0	1(0.01)	0	0	1(0.04)	1(0.08)	1(0.17)	4(0.02)
* 不安	0	1(0.01)	0	0	0	0	0	1(0.01)
* 陰気	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
* 不眠症	0	0	0	0	0	1(0.08)	1(0.17)	2(0.01)
神経系障害	0	1(0.01)	14(2.63)	0	5(0.22)	41(3.46)	12(2.03)	73(0.45)
脳梗塞	0	0	0	0	0	1(0.08)	2(0.34)	3(0.02)
* 浮動性めまい	0	0	2(0.38)	0	0	0	0	2(0.01)
* 顔面麻痺	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
頭痛	0	1(0.01)	13(2.44)	0	6(0.27)	32(2.70)	24(4.05)	76(0.47)
* 感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
* 感覚障害	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
* 髄液細胞増加症	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 痙攣発作	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
* 失神	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
* 一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 低酸素性虚血性脳症	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 可逆性後白質脳症症候群	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)

表 2.7.4.6-1　既存効能の使用成績調査における副作用発現（続き）

適応症	低・無ガンマ	重症感染症	ITP	川崎病200mg/kg	川崎病2000mg/kg	GBS	EGPA	計
眼障害	0	0	0	0	1(0.04)	1(0.08)	1(0.17)	3(0.02)
* 結膜出血	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
* 羞明	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
網膜静脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
心臓障害	0	3(0.03)	1(0.19)	1(0.09)	9(0.40)	4(0.34)	2(0.34)	20(0.12)
* 不整脈	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
* 第二度房室ブロック	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
* 徐脈	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
心不全	0	0	0	0	5(0.22)	0	1(0.17)	6(0.04)
急性心不全	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 心拡大	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
* 心肺停止	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 冠動脈疾患	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
チアノーゼ	0	2(0.02)	0	1(0.09)	0	0	0	3(0.02)
* 動悸	0	0	1(0.19)	0	1(0.04)	1(0.08)	0	3(0.02)
* 頻脈	0	1(0.01)	0	0	0	0	0	1(0.01)
血管障害	0	3(0.03)	2(0.38)	0	0	7(0.59)	2(0.34)	14(0.09)
* クリオグロブリン血症	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
高血圧	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
ショック	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	1(0.08)	2(0.34)	3(0.02)
* 血管痛	0	0	1(0.19)	0	0	0	0	1(0.01)
* 血管障害	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
* 潮紅	0	3(0.03)	1(0.19)	0	0	0	0	4(0.02)
四肢静脈血栓症	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	5(0.05)	2(0.38)	0	1(0.04)	6(0.51)	9(1.52)	23(0.14)
急性肺水腫	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
肺水腫	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
喘息	0	0	0	0	0	0	6(1.01)	6(0.04)
* 咳嗽	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 呼吸困難	0	5(0.05)	2(0.38)	0	1(0.04)	0	0	8(0.05)
* 鼻出血	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 喉頭痛	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
肺梗塞	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
* 上気道の炎症	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
胃腸障害	1(0.45)	4(0.04)	6(1.13)	0	12(0.54)	19(1.60)	4(0.68)	46(0.28)
腹痛	0	0	0	0	2(0.09)	0	0	2(0.01)
* 腹部不快感	0	0	0	0	0	1(0.08)	1(0.17)	2(0.01)
* 腹部膨満	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 便秘	0	0	0	0	1(0.04)	2(0.17)	0	3(0.02)
* 下痢	0	0	0	0	4(0.18)	2(0.17)	0	6(0.04)
* 消化不良	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
* 胃炎	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
悪心	0	4(0.04)	3(0.56)	0	1(0.04)	15(1.27)	6(1.01)	29(0.18)
* 口内炎	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 上部消化管出血	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
嘔吐	1(0.45)	2(0.02)	4(0.75)	0	4(0.18)	4(0.34)	2(0.34)	17(0.10)
口唇腫脹	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
口唇紅斑	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
肝胆道系障害	0	0	1(0.19)	0	21(0.94)	105(8.87)	6(1.01)	133(0.81)
* 胆嚢炎	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 胆石症	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
肝機能異常	0	0	1(0.19)	0	18(0.81)	89(7.52)	5(0.84)	113(0.69)
肝障害	0	0	0	0	3(0.13)	17(1.44)	2(0.34)	22(0.13)
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)

表 2.7.4.6-1　既存効能の使用成績調査における副作用発現（続き）

適応症	低・無ガンマ	重症感染症	ITP	川崎病200mg/kg	川崎病2000mg/kg	GBS	EGPA	計
皮膚および皮下組織障害	1(0.45)	15(0.14)	10(1.88)	5(0.47)	33(1.48)	57(4.81)	12(2.03)	133(0.81)
水疱	0	0	0	0	0	1(0.08)	2(0.34)	3(0.02)
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	1(0.08)	7(1.18)	8(0.05)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
* アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1(0.08)	1(0.17)	2(0.01)
薬疹	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
異汗性湿疹	0	0	0	0	0	17(1.44)	0	17(0.10)
湿疹	0	1(0.01)	0	0	0	1(0.08)	0	2(0.01)
紅斑	0	0	2(0.38)	1(0.09)	2(0.09)	1(0.08)	0	6(0.04)
* 皮下出血	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
手掌紅斑	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
* 点状出血	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
そう痒症	0	1(0.01)	4(0.75)	1(0.09)	2(0.09)	4(0.34)	5(0.84)	17(0.10)
* 乾癬	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 掌蹠膿疱症	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 紫斑	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
発疹	1(0.45)	8(0.08)	4(0.75)	1(0.09)	22(0.98)	18(1.52)	8(1.35)	62(0.38)
全身性皮疹	0	0	0	0	2(0.09)	0	0	2(0.01)
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
小水疱性皮疹	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 皮膚びらん	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
蕁麻疹	0	5(0.05)	3(0.56)	3(0.28)	6(0.27)	3(0.25)	5(0.84)	25(0.15)
* 血管性紫斑病	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 色素沈着障害	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
筋骨格系および結合組織障害	1(0.45)	0	0	0	1(0.04)	6(0.51)	2(0.34)	10(0.06)
* 関節痛	1(0.45)	0	0	0	1(0.04)	1(0.08)	0	3(0.02)
* 背部痛	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
* 筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
* 筋肉痛	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
* 四肢痛	0	0	0	0	0	2(0.17)	1(0.17)	3(0.02)
* 筋骨格硬直	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
腎障害	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
急性腎障害	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
一般・全身障害および投与局所様態	6(2.69)	9(0.09)	23(4.32)	2(0.19)	8(0.36)	22(1.86)	10(1.69)	80(0.49)
胸痛	0	0	0	0	1(0.04)	3(0.25)	0	4(0.02)
* 胸部不快感	1(0.45)	0	2(0.38)	0	0	0	1(0.17)	4(0.02)
* 死亡	0	0	0	0	0	0	2(0.34)	2(0.01)
低体温	0	0	0	0	3(0.13)	0	0	3(0.02)
浮腫	0	0	1(0.19)	0	1(0.04)	0	0	2(0.01)
末梢性浮腫	0	1(0.01)	0	0	0	0	1(0.17)	2(0.01)
末梢腫脹	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
顔面浮腫	0	0	1(0.19)	0	0	0	0	1(0.01)
悪寒	2(0.90)	5(0.05)	0	2(0.19)	0	1(0.08)	0	10(0.06)
熱感	0	0	2(0.38)	0	0	2(0.17)	0	4(0.02)
発熱	3(1.35)	5(0.05)	12(2.26)	0	2(0.09)	18(1.52)	10(1.69)	50(0.31)
倦怠感	1(0.45)	0	2(0.38)	0	0	0	0	3(0.02)
* 無力症	0	1(0.01)	1(0.19)	0	0	0	0	2(0.01)
* 異常感	0	0	1(0.19)	0	0	0	0	1(0.01)
腫脹	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 注射部位反応	0	0	1(0.19)	0	0	0	0	1(0.01)
注射部位腫脹	0	0	1(0.19)	0	0	0	0	1(0.01)
注射部位紅斑	0	0	1(0.19)	0	0	0	0	1(0.01)
* 注射部位疼痛	0	0	1(0.19)	0	0	0	0	1(0.01)

表 2.7.4.6-1　既存効能の使用成績調査における副作用発現（続き）

適応症	低・無ガンマ	重症感染症	ITP	川崎病 200mg/kg	川崎病 2000mg/kg	GBS	EGPA	計
臨床検査	0	1(0.01)	1(0.19)	7(0.66)	13(0.58)	196(16.55)	15(2.53)	233(1.43)
心血管系検査（酵素検査を除く）	0	1(0.01)	1(0.19)	2(0.19)	3(0.13)	0	1(0.17)	8(0.05)
血圧低下	0	1(0.01)	0	2(0.19)	3(0.13)	0	0	6(0.04)
血圧上昇	0	0	1(0.19)	0	0	0	0	1(0.01)
* 心電図異常	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
酵素検査 NEC	0	0	0	0	1(0.04)	12(1.01)	0	13(0.08)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1(0.04)	6(0.51)	0	7(0.04)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	6(0.51)	0	6(0.04)
血液学的検査（血液型検査を含む）	0	0	0	1(0.09)	3(0.13)	106(8.95)	12(2.03)	122(0.75)
* 白血球百分率数異常	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
好酸球数増加	0	0	0	0	1(0.04)	19(1.60)	1(0.17)	21(0.13)
顆粒球数減少	0	0	0	0	0	3(0.25)	0	3(0.02)
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	3(0.25)	0	3(0.02)
* ヘマトクリット増加	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	4(0.34)	1(0.17)	5(0.03)
* ヘモグロビン増加	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* リンパ球数減少	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
* リンパ球数増加	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
* 単球数増加	0	0	0	0	0	10(0.84)	0	10(0.06)
好中球数減少	0	0	0	1(0.09)	1(0.04)	27(2.28)	4(0.68)	33(0.20)
* 好中球数増加	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
血小板数減少	0	0	0	0	0	22(1.86)	7(1.18)	29(0.18)
赤血球数減少	0	0	0	0	0	4(0.34)	1(0.17)	5(0.03)
* 赤血球数増加	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 赤血球連銭形成存在	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
白血球数減少	0	0	0	0	1(0.04)	35(2.96)	2(0.34)	38(0.23)
* 白血球数増加	0	0	0	0	0	9(0.76)	0	9(0.06)
* 血小板数増加	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
好酸球百分率増加	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
好中球百分率減少	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 単球百分率増加	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* リンパ球百分率増加	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
肝胆道系検査	0	0	0	3(0.28)	4(0.18)	103(8.70)	0	110(0.67)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	3(0.28)	2(0.09)	90(7.60)	0	95(0.58)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	3(0.28)	4(0.18)	77(6.50)	0	84(0.51)
* 血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	6(0.51)	0	6(0.04)
免疫学的およびアレルギー検査	0	0	0	0	2(0.09)	1(0.08)	1(0.17)	4(0.02)
* 血中免疫グロブリン A 減少	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
* 血中免疫グロブリン G 減少	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
* 補体因子増加	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
* 抗核抗体増加	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
蛋白および化学的検査 NEC	0	0	0	0	0	6(0.51)	0	6(0.04)
* アルブミン・グロブリン比減少	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* C－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
* 総蛋白減少	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 総蛋白増加	0	0	0	0	0	3(0.25)	0	3(0.02)
腎尿路系検査および尿検査	0	0	0	0	2(0.09)	9(0.76)	0	11(0.07)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
血中尿素増加	0	0	0	0	1(0.04)	4(0.34)	0	5(0.03)
* 血中尿素減少	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)

表 2.7.4.6-1　既存効能の使用成績調査における副作用発現（続き）

適応症	低・無ガンマ	重症感染症	ITP	川崎病 200mg/kg	川崎病 2000mg/kg	GBS	EGPA	計
* 尿検査異常	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 尿蛋白	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* 尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
水分、電解質および無機質検査	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
* 血中リン増加	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)
身体的診察および器官系の状態に関する事項	0	0	0	1(0.09)	0	0	1(0.17)	2(0.01)
体温低下	0	0	0	1(0.09)	0	0	0	1(0.01)
* 体重増加	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)
* 硬膜下血腫	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)
* くも膜下出血	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)

(MedDRA/J Ver.21.1)

＊：使用上の注意から予測できない副作用
器官別大分類（SOC）及び臨床検査の中分類（HLGT）の集計は症例数で、副作用（PT）の集計は件数で示した。

既存効能の臨床試験、及び ON の臨床試験における副作用発現状況を表 2.7.4.6-2 に示した。

表 2.7.4.6-2　既存効能及び ON の臨床試験における副作用発現状況

適応症	低・無ガンマ	重症感染症	ITP	川崎病 200mg/kg	GBS	EGPA	CIDP/MMN	ON	計
集計期間	1976.10 ～ 1978.10	1976.10 ～ 1978.10	1981.06 ～ 1982.11	1982.10 ～ 1986.07	1993.03 ～ 1999.04	2002.12 ～ 2008.01	2014.03 ～ 2017.12	2013.03 ～ 2018.02	
①調査症例数	41	379	177	336	65	31	36	29	1,094
②副作用等の発現症例数	4	5	11	3	30	19	14	20	106
③副作用等の発現件数	8	10	18	7	77	28	19	56	223
④副作用等の発現症例率(②／①×100)	9.8%	1.3%	6.2%	0.9%	46.2%	61.3%	38.9%	69.0%	9.7%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率（%）								
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	4(6.2)	0	0	1(3.4)	5(0.5)
*　上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
無菌性髄膜炎	0	0	0	0	4(6.2)	0	0	0	4(0.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1(1.5)	1(3.2)	1(2.8)	0	3(0.3)
貧血	0	0	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(0.1)
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(0.1)
*　汎血球減少症	0	0	0	0	1(1.5)	0	0	0	1(0.1)
血小板減少症	0	0	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(0.1)
代謝および栄養障害	0	0	2(1.1)	0	0	1(3.2)	1(2.8)	1(3.4)	5(0.5)
*　脱水	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(0.1)
食欲減退	0	0	2(1.1)	0	0	1(3.2)	0	1(3.4)	4(0.4)
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
*　不眠症	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
神経系障害	0	1(0.3)	5(2.8)	2(0.6)	7(10.8)	4(12.9)	7(19.4)	8(27.6)	34(3.1)
*　傾眠	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
*　味覚異常	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
*　振戦	0	0	0	2(0.6)	0	0	0	0	2(0.2)
頭痛	0	0	5(2.8)	0	3(4.6)	4(12.9)	7(19.4)	7(24.1)	26(2.4)
*　髄液細胞増加症	0	0	0	0	4(6.2)	0	0	0	4(0.4)
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
*　眼窩先端部症候群	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
*　乗物酔い	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
心臓障害	0	1(0.3)	0	2(0.6)	0	0	0	0	3(0.3)
チアノーゼ	0	1(0.3)	0	2(0.6)	0	0	0	0	3(0.3)
*　頻脈	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0	0	2(0.2)
血管障害	2(4.9)	0	1(0.6)	0	0	0	0	0	3(0.3)
*　潮紅	1(2.4)	0	1(0.6)	0	0	0	0	0	2(0.2)
*　蒼白	1(2.4)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(2.4)	1(0.3)	1(0.6)	0	0	0	0	1(3.4)	4(0.4)
*　あくび	1(2.4)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
*　頻呼吸	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
*　口腔咽頭不快感	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	1(3.4)	2(0.2)
胃腸障害	0	1(0.3)	2(1.1)	0	1(1.5)	0	2(5.6)	3(10.3)	9(0.8)
*　胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
嘔吐	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	1(3.4)	2(0.2)
悪心	0	1(0.3)	2(1.1)	0	0	0	1(2.8)	0	4(0.4)
*　下痢	0	0	0	0	1(1.5)	0	1(2.8)	0	2(0.2)
*　便秘	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	2(6.9)	3(0.3)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	1(3.4)	2(0.2)
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
皮膚および皮下組織障害	1(2.4)	0	1(0.6)	0	7(10.8)	2(6.5)	5(13.9)	5(17.2)	21(1.9)
*　ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
湿疹	0	0	0	0	0	0	2(5.6)	1(3.4)	3(0.3)
紅斑	0	0	0	0	0	1(3.2)	1(2.8)	0	2(0.2)
そう痒症	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	1(3.4)	2(0.2)
*　紫斑	0	0	0	0	1(1.5)	1(3.2)	0	0	2(0.2)
発疹	0	0	0	0	6(9.2)	0	1(2.8)	2(6.9)	9(0.8)
蕁麻疹	1(2.4)	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	2(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1(1.5)	0	0	0	1(0.1)
*　関節痛	0	0	0	0	1(1.5)	0	0	0	1(0.1)

表 2.7.4.6-2　既存効能及び ON の臨床試験における副作用発現状況（続き）

適応症	低・無ガンマ	重症感染症	ITP	川崎病 200mg/kg	GBS	EGPA	CIDP/MMN	ON	計
一般・全身障害および投与部位の状態	1(2.4)	2(0.5)	6(3.4)	2(0.6)	4(6.2)	6(19.4)	0	5(17.2)	26(2.4)
胸痛	1(2.4)	1(0.3)	0	0	0	1(3.2)	0	0	3(0.3)
* 胸部不快感	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	1(3.4)	2(0.2)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(0.1)
顔面浮腫	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0	1(0.1)
悪寒	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
発熱	0	1(0.3)	5(2.8)	2(0.6)	3(4.6)	1(3.2)	0	2(6.9)	14(1.3)
倦怠感	0	0	0	0	1(1.5)	2(6.5)	0	2(6.9)	5(0.5)
注射部位腫脹	0	0	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(0.1)
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(0.1)
臨床検査	3(7.3)	0	0	0	22(33.8)	7(22.6)	1(2.8)	12(41.4)	45(4.1)
心血管系検査(酵素検査を除く)	3(7.3)	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	4(0.4)
血圧低下	2(4.9)	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2)
* 心拍数減少	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
* 脈拍異常	1(2.4)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
酵素検査ＮＥＣ	0	0	0	0	3(4.6)	1(3.2)	0	1(3.4)	5(0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1(1.5)	0	0	0	1(0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1(1.5)	1(3.2)	0	1(3.4)	3(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1(1.5)	0	0	0	1(0.1)
血液学的検査(血液型検査を含む)	0	0	0	0	14(21.5)	4(12.9)	1(2.8)	6(20.7)	25(2.3)
好酸球数増加	0	0	0	0	4(6.2)	0	0	0	4(0.4)
顆粒球数減少	0	0	0	0	6(9.2)	0	0	1(3.4)	7(0.6)
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	1(1.5)	0	0	0	1(0.1)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	2(3.1)	0	0	0	2(0.2)
血小板数減少	0	0	0	0	1(1.5)	1(3.2)	0	1(3.4)	3(0.3)
赤血球数減少	0	0	0	0	1(1.5)	0	0	0	1(0.1)
* 網状赤血球数増加	0	0	0	0	1(1.5)	0	0	0	1(0.1)
白血球数減少	0	0	0	0	8(12.3)	2(6.5)	1(2.8)	6(20.7)	17(1.6)
* 白血球数増加	0	0	0	0	1(1.5)	0	0	0	1(0.1)
好中球百分率減少	0	0	0	0	0	1(3.2)	0	0	1(0.1)
* リンパ球数増加	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
肝胆道系検査	0	0	0	0	9(13.8)	3(9.7)	0	8(27.6)	20(1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	8(12.3)	3(9.7)	0	5(17.2)	16(1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	7(10.8)	1(3.2)	0	5(17.2)	13(1.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	4(6.2)	1(3.2)	0	0	5(0.5)
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	0	2(6.9)	2(0.2)
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
免疫学的およびアレルギー検査	0	0	0	0	2(3.1)	0	0	0	2(0.2)
* 補体成分Ｃ４増加	0	0	0	0	1(1.5)	0	0	0	1(0.1)
* 総補体価上昇	0	0	0	0	1(1.5)	0	0	0	1(0.1)
代謝、栄養学的および血液ガス検査	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
* 血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
筋骨格系および軟部組織検査(酵素検査を除く)	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
* 骨密度減少	0	0	0	0	0	0	0	1(3.4)	1(0.1)
腎尿路系検査および尿検査	0	0	0	0	2(3.1)	0	0	0	2(0.2)
* 尿中蛋白陽性	0	0	0	0	2(3.1)	0	0	0	2(0.2)

(MedDRA/J Ver.21.1)

*：使用上の注意から予測できない副作用
器官別大分類（SOC）及び臨床検査の中分類（HLGT）と副作用（PT）の集計は症例数で示した。

2.7.4.6.2　重篤な副作用の概要

（1）重篤な副作用の概要

既存効能の使用成績調査における重篤な副作用発現状況を表 2.7.4.6-3 に示した。

既存効能の使用成績調査の総症例 16,321 例中 69 例（0.42%）に、重篤な副作用が 78 件に認められた。効能・効果別の重篤な副作用発現状況は下記のとおりである。

1）低又は無ガンマグロブリン血症：

223 例中、重篤な副作用は認められなかった。

2）重症感染症における抗生物質との併用：

10,502 例中、重篤な副作用は認められなかった。

3）特発性血小板減少性紫斑病（ITP）：

532 例中、重篤な副作用は認められなかった。

4）川崎病：

本剤 200 mg/kg 体重、5 日間投与の用法・用量において、1,053 例中、重篤な副作用は認められなかった。

本剤 2,000 mg/kg 体重、1 回投与の用法・用量において、2,235 例中 12 例（0.54%）に重篤な副作用が 13 件認められた。これらのうち 3 件以上発現した副作用は、無菌性髄膜炎 3 件、心不全 3 件、肝機能異常 3 件であった。この 3 件以上発現した副作用は、既に添付文書の使用上の注意に記載している。

5）ギラン・バレー症候群（GBS）：

1,184 例中 41 例（3.46%）に重篤な副作用が 48 件認められた。これらのうち 3 件以上発現した副作用は、無菌性髄膜炎 6 件、肝機能異常 6 件、好中球数減少 5 件、白血球数減少 5 件であった。この 3 件以上発現した副作用は、既に添付文書の使用上の注意に記載している。

6）好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）：

592 例中 16 例（2.70.%）に重篤な副作用が 17 件認められたが、3 件以上発現した副作用はなかった。

（2）死亡症例の説明

本剤との関連性が否定できない死亡症例は、川崎病 2,000 mg/kg の用法・用量において 1 例、GBS で 2 例、EGPA で 2 例認められた。

1）川崎病

川崎病 2,000 mg/kg の用法・用量における死亡症例の副作用は「心不全」で、本剤 1 回目投与後に心不全が発現し、投与速度を落として 2 回目の投与が行われたが、投与終了の翌日に心不全により死亡した。時間的関係から本剤との因果関係は否定できないが、体液循環量の影響が考えられる。しかし、剖検ができていないこともあり、原因の特定は困難である。

2）ギラン・バレー症候群（GBS）

GBS における死亡症例の 1 例目の副作用は「代謝性アシドーシス」で、本剤投与開始後に当該副作用が発現し、本剤以外の薬剤は長期間にわたって使用されていたため、本剤との因果関係を否定することはできないが、担当医師の見解に「下肢の筋力低下のために臥床傾向であった」、「脱水傾向」と記載されていることから、患者の病態が影響していた可能性も考えられる。

GBS における死亡症例の 2 例目の副作用は「くも膜下出血、心肺停止、低酸素脳症」で、本剤投与後に当該副作用が発現していることから、本剤との因果関係を否定することはできないが、基礎疾患・合併症などの情報が不明のため評価は困難である。

3）好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）

EGPA における死亡症例の 1 例目の副作用は「死亡」で、本剤投与の 484 日後に救急搬送され、搬送中に心停止となり死亡した。担当医師から「本剤投与後は元気であり、全く死亡するような状況になかった。」との見解を得ている。本剤投与後に当該副作用が発現していることから、本剤との因果関係を否定することはできない。死亡に至った経緯や死因が不明であるが、死亡と本剤との関連を積極的に示唆する情報はなく、時間的にも本剤との関連は考え難い。

EGPA における死亡症例の 2 例目の副作用は「死亡」で、担当医師から「本剤投与から約 1 か月後に、自宅で死亡されているところを発見された。」との報告を受領し、「死亡と薬剤投与の関連性は不明」との見解を得ている。本剤投与後に当該副作用が発現していることから、本剤との因果関係を否定することはできないが、死因等死亡に至る経緯が不明であるため本剤との関連は評価困難である。

表 2.7.4.6-3　既存効能の使用成績調査と CIDP、MMN 及び ON の臨床試験における重篤な副作用発現状況

適応症	低・無ガンマ	重症感染症	ITP	川崎病 200mg/kg	川崎病 2000mg/kg	GBS	EGPA	計	CIDP /MMN	ON
集計期間	1979.5.22 ～ 1983.1.31	1979.5.22 ～ 1983.1.31	1985.4.16 ～ 1989.4.15	1990.9.28 ～ 1994.9.27	2003.8.1 ～ 2006.7.31	2000.12.12 ～ 2010.12.11	2010.1.20 ～ 2017.11.21		2014.03 ～ 2017.12	2013.03 ～ 2018.02
①調査症例数	223	10,502	532	1,053	2,235	1,184	592	16,321	36	29
②重篤な副作用等の発現症例数	0	0	0	0	12	41	16	69	0	3
③重篤な副作用等の発現件数	0	0	0	0	13	48	17	78	0	3
④重篤な副作用等の発現症例率 (②／①×100)	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.54%	3.46%	2.70%	0.42%	0.00%	10.34%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）									
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	3(0.13)	5(0.42)	4(0.68)	12(0.07)	0	0
無菌性髄膜炎	0	0	0	0	3(0.13)	6(0.51)	0	9(0.06)	0	0
* ノカルジア症	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)	0	0
* 敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)	0	0
* 腹部膿瘍	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)	0	0
* 非定型マイコバクテリア感染	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1(0.08)	1(0.17)	2(0.01)	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)	0	0
アナフィラキシー様反応	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
* 抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	1(0.08)	1(0.17)	2(0.01)	0	1(3.45)
* 糖尿病	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)	0	0
* 代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(3.45)
神経系障害	0	0	0	0	0	4(0.34)	1(0.17)	5(0.03)	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	0	1(0.08)	1(0.17)	2(0.01)	0	0
* 痙攣発作	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
* 低酸素性虚血性脳症	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
* 可逆性後白質脳症症候群	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)	0	0
網膜静脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)	0	0
心臓障害	0	0	0	0	4(0.18)	2(0.17)	0	6(0.04)	0	0
* 心肺停止	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
心不全	0	0	0	0	3(0.13)	0	0	3(0.02)	0	0
急性心不全	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
* 冠動脈疾患	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	3(0.25)	1(0.17)	4(0.02)	0	0
ショック	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	1(0.08)	1(0.17)	2(0.01)	0	0
四肢静脈血栓症	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	2(0.17)	3(0.51)	5(0.03)	0	0
急性肺水腫	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
肺水腫	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)	0	0
喘息	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)	0	0
肺梗塞	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)	0	0
悪心	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
* 上部消化管出血	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0

表 2.7.4.6-3　既存効能の使用成績調査と CIDP、MMN 及び ON の臨床試験における重篤な副作用発現状況（続き）

適応症	低・無ガンマ	重症感染症	ITP	川崎病200mg/kg	川崎病2000mg/kg	GBS	EGPA	計	CIDP/MMN	ON
肝胆道系障害	0	0	0	0	4(0.18)	6(0.51)	0	10(0.06)	0	2(6.90)
肝機能異常	0	0	0	0	3(0.13)	6(0.51)	0	9(0.06)	0	1(3.45)
肝障害	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(3.45)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)	0	0
腎障害	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
急性腎障害	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	1(0.08)	3(0.51)	4(0.02)	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1(0.17)	1(0.01)	0	0
* 死亡	0	0	0	0	0	0	2(0.34)	2(0.01)	0	0
発熱	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
臨床検査	0	0	0	0	2(0.09)	13(1.10)	1(0.17)	16(0.10)	0	0
血液学的検査（血液型検査を含む）	0	0	0	0	2(0.09)	11(0.93)	1(0.17)	14(0.09)	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	1(0.04)	0	0	1(0.01)	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	1(0.04)	5(0.42)	1(0.17)	7(0.04)	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	5(0.42)	0	5(0.03)	0	0
肝胆道系検査	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	2(0.17)	0	2(0.01)	0	0
* くも膜下出血	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0
* 硬膜下血腫	0	0	0	0	0	1(0.08)	0	1(0.01)	0	0

(MedDRA/J Ver.21.1)

＊：使用上の注意から予測できない副作用
器官別大分類（SOC）及び臨床検査の中分類（HLGT）の集計は症例数で、副作用（PT）の集計は件数で示した。

2.7.4.7　付録

GGS-ON-001 試験における投与日数別曝露状況を表 2.7.4.7-1 に、投与群別に集計した人口統計学的特性及びその他の基準値の特性をに示した。

有害事象はすべて器官別大分類（SOC）、及び基本語（PT）別に集計した。

治験薬との因果関係別に集計した有害事象を表 2.7.4.7-3 に、重症度別に集計した有害事象、及び副作用はそれぞれ表 2.7.4.7-4、及び表 2.7.4.7-5 に、重篤度別に集計した有害事象、及び副作用はそれぞれ表 2.7.4.7-6、及び表 2.7.4.7-7 に示した。

各投与群の 1 回目の治験薬（GGS 群は GGS、SP 群はメチルプレドニゾロン及び生理食塩液）投与開始日から 2 回目の治験薬（GGS 群は生理食塩液、SP 群は GGS）投与開始前までに発現した有害事象、及び副作用について、重症度別に集計した結果をそれぞれ表 2.7.4.7-8、及び表 2.7.4.7-9、並びに重篤度別に集計した結果をそれぞれ表 2.7.4.7-10、及び表 2.7.4.7-11 に示した。

GGS を投与した計 29 例の被験者に発現した有害事象、及び副作用について、重症度別に集計した結果をそれぞれ表 2.7.4.7-12、及び表 2.7.4.7-13、並びに重篤度別に集計した結果をそれぞれ表 2.7.4.7-14、及び表 2.7.4.7-15 に示した。

臨床検査値、及びバイタルサインでは、医師判断による異常変動判定の集計を表 2.7.4.7-16 に示した。血液学的検査、及び血液生化学的検査の記述統計量、並びに尿検査のクロス集計をそれぞれ表 2.7.4.7-17、及び表 2.7.4.7-18、並びに表 2.7.4.7-19 に、バイタルサインの記述統計量を表 2.7.4.7-20 に示した。標準 12 誘導心電図の異常所見の有無別クロス集計を表 2.7.4.7-21 に示した。

重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.7-22 に示した。なお、死亡例が認められなかったため「死亡例の一覧」は該当しない。

表 2.7.4.7-1　投与日数別の曝露状況

	投与日数	GGS 群 (N=16)	SP 群 (N=16)
1 回目の治験薬投与 [a)]	1 日目	16	16
	2 日目	16	15[d)]
	3 日目	16	15
	4 日目	16	15
	5 日目	16	15
2 回目の治験薬投与 [b)]	1 日目	16	13
	2 日目	16	13
	3 日目	16	13
	4 日目	16	13
	5 日目	16	13
GGS 再投与 [c)]	1 日目	2	2
	2 日目	2	1[e)]
	3 日目	2	2
	4 日目	2	2
	5 日目	2	2

N：総被験者数
SP 群：ステロイドパルス群

a）1 回目の治験薬投与：GGS 群は GGS 400 mg/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与、SP 群はメチルプレドニゾロン 1,000 mg/日を 3 日間、その後生理食塩液を 2 日間投与
b）2 回目の治験薬投与：GGS 群は生理食塩液 500 mL/日を 5 日間投与、SP 群は GGS 400 mg（8 mL）/kg体重/日を 5 日間投与
c）GGS 再投与：GGS 再投与基準を満たした場合、GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与
d）登録番号 23 は、5 日間投与のうち 2 日目のメチルプレドニゾロン投与後に治験を中止
e）登録番号 03 は、GGS 再投与開始の 1 日前に発現した有害事象（高血圧）により、5 日間投与のうち 2 日目の治験薬投与を休薬

表 2.7.4.7-2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（FAS）

	GGS 群 N=16 n (%)	SP 群 N=16 n (%)
年齢(歳)		
被験者数	16	16
平均値	51.3	54.0
標準偏差	12.8	13.3
中央値	51.5	50.5
最小値	28	26
最大値	75	72
年齢		
65 歳未満	14 (87.5%)	11 (68.8%)
65 歳以上	2 (12.5%)	5 (31.3%)
性別		
男	2 (12.5%)	0 (0.0%)
女	14 (87.5%)	16 (100.0%)
体重(kg)		
被験者数	16	16
平均値	55.57	51.93
標準偏差	14.59	8.59
中央値	52.90	51.15
最小値	39.9	38.5
最大値	96.3	75.9
既往歴の有無		
なし	6 (37.5%)	5 (31.3%)
あり	10 (62.5%)	11 (68.8%)
合併症の有無		
なし	2 (12.5%)	1 (6.3%)
あり	14 (87.5%)	15 (93.8%)
過去の視神経炎の発症回数(対象眼のみ)		
0 回	13 (81.3%)	13 (81.3%)
1 回	3 (18.8%)	2 (12.5%)
2 回	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3 回	0 (0.0%)	1 (6.3%)
4 回	0 (0.0%)	0 (0.0%)
視神経炎発症（対象眼）から治験薬投与開始までの期間*		
8～21 日	12 (75.0%)	11 (68.8%)
22～25 日	4 (25.0%)	5 (31.3%)

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
％： n / N × 100(%)
*：(治験薬投与開始日-視神経炎発症日)+1
**：ステロイドパルス療法開始 7 日後 logMAR 値測定日 - ステロイドパルス療法開始日
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（FAS）（続き）

	GGS 群 N=16 n (%)	SP 群 N=16 n (%)
視神経炎発症後（対象眼）の最高矯正視力(logMAR 値)		
被験者数	16	16
平均値	1.706	1.951
標準偏差	0.521	0.137
中央値	2.000	2.000
最小値	0.52	1.52
最大値	2.00	2.00
ステロイドパルス療法開始 7 日後（対象眼）の最高矯正視力(logMAR 値)		
被験者数	16	16
平均値	1.963	1.944
標準偏差	0.150	0.163
中央値	2.000	2.000
最小値	1.40	1.40
最大値	2.00	2.00
スクリーニング時の最高矯正視力(logMAR 値)(対象眼)		
被験者数	16	16
平均値	1.895	1.951
標準偏差	0.199	0.137
中央値	2.000	2.000
最小値	1.40	1.52
最大値	2.00	2.00
8～21 日	12 (75.0%)	11 (68.8%)
22～25 日	4 (25.0%)	5 (31.3%)
抗アクアポリン 4 抗体		
陽性(5.0U/mL 以上)	11 (68.8%)	12 (75.0%)
陰性(5.0U/mL 未満)	5 (31.3%)	4 (25.0%)

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
％： n / N × 100(%)
*：(治験薬投与開始日-視神経炎発症日)+1
**：ステロイドパルス療法開始 7 日後 logMAR 値測定日 - ステロイドパルス療法開始日
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-3 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、治験薬との因果関係別）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16						SP 群 N=16					
	因果関係が否定できる			因果関係が否定できない			因果関係が否定できる			因果関係が否定できない		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	14	87.5	57	11	68.8	35	13	81.3	54	13	81.3	44
感染症および寄生虫症	5	31.3	7	1	6.3	1	7	43.8	8	0	0.0	0
結膜炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
膀胱炎	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
麦粒腫	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
上咽頭炎	4	25.0	4	1	6.3	1	3	18.8	3	0	0.0	0
歯周炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
咽頭炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
歯膿瘍	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
口腔ヘルペス	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肺腺癌	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
転移	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
内分泌障害	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
クッシング様症状	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	1	6.3	1	3	18.8	3	3	18.8	3
うつ病	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
不眠症	0	0.0	0	1	6.3	1	3	18.8	3	2	12.5	2

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：n/N×100(%)
MedDRA/J version 21.1 を使用
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-3 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、治験薬との因果関係別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16						SP 群 N=16					
	因果関係が否定できる			因果関係が否定できない			因果関係が否定できる			因果関係が否定できない		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
神経系障害	5	31.3	6	3	18.8	3	5	31.3	6	6	37.5	8
味覚異常	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
頭痛	2	12.5	2	3	18.8	3	3	18.8	3	5	31.3	5
感覚鈍麻	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1
視神経炎	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
傾眠	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
視神経脊髄炎スペクトラム障害	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
眼障害	1	6.3	1	0	0.0	0	4	25.0	7	2	12.5	2
眼の異常感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
眼精疲労	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
結膜沈着物	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
角膜混濁	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
ドライアイ	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
眼脂	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
眼痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0
眼窩先端部症候群	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
耳および迷路障害	0	0.0	0	1	6.3	2	2	12.5	3	0	0.0	0
耳痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0
メニエール病	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
乗物酔い	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：n/N×100(%)
MedDRA/J version 21.1 を使用
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-3 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、治験薬との因果関係別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16						SP 群 N=16					
	因果関係が否定できる			因果関係が否定できない			因果関係が否定できる			因果関係が否定できない		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
心臓障害	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
心室性期外収縮	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血管障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1
高血圧	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
ほてり	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
口腔咽頭不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
胃腸障害	2	12.5	6	2	12.5	2	4	25.0	4	2	12.5	2
腹部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
上腹部痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
慢性胃炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
便秘	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0
下痢	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
痔核	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
裂孔ヘルニア	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
口内炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
歯痛	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
肝胆道系障害	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	2	12.5	2
肝機能異常	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	1	6.3	1
薬物性肝障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：n/N×100(%)
MedDRA/J version 21.1 を使用
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-3 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、治験薬との因果関係別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16						SP 群 N=16					
	因果関係が否定できる			因果関係が否定できない			因果関係が否定できる			因果関係が否定できない		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
皮膚および皮下組織障害	2	12.5	2	4	25.0	4	3	18.8	3	3	18.8	3
ざ瘡様皮膚炎	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
接触皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
湿疹	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	1	6.3	1
皮脂欠乏性湿疹	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
そう痒症	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	1	6.3	1
筋骨格系および結合組織障害	2	12.5	2	0	0.0	0	2	12.5	3	0	0.0	0
背部痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
筋骨格痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
筋肉痛	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
筋骨格硬直	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
頻尿	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：n/N×100(%)
MedDRA/J version 21.1 を使用
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-3 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、治験薬との因果関係別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16						SP 群 N=16					
	因果関係が否定できる			因果関係が否定できない			因果関係が否定できる			因果関係が否定できない		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
一般・全身障害および投与部位の状態	3	18.8	4	4	25.0	4	3	18.8	4	4	25.0	7
胸部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
顔面浮腫	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
熱感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
注射部位紅斑	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
注射部位疼痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
倦怠感	0	0.0	0	2	12.5	2	1	6.3	1	1	6.3	1
粘膜の炎症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
浮腫	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発熱	1	6.3	1	2	12.5	2	0	0.0	0	1	6.3	1
血管穿刺部位反応	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	2
注射部位知覚低下	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
投与部位炎症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：n/N×100(%)
MedDRA/J version 21.1 を使用
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-3 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、治験薬との因果関係別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16						SP 群 N=16					
	因果関係が否定できる			因果関係が否定できない			因果関係が否定できる			因果関係が否定できない		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
臨床検査	11	68.8	25	7	43.8	16	5	31.3	9	6	37.5	14
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	12.5	2	3	18.8	3	0	0.0	0	2	12.5	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	12.5	2	3	18.8	3	0	0.0	0	2	12.5	2
血中ブドウ糖増加	1	6.3	1	1	6.3	1	3	18.8	3	1	6.3	1
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血圧上昇	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
血中尿素増加	2	12.5	2	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
顆粒球数減少	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
ヘモグロビン減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
心拍数減少	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
眼圧上昇	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能検査異常	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1
リンパ球数減少	2	12.5	2	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1
リンパ球数増加	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数増加	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
血小板数減少	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	0	0.0	0	3	18.8	3	0	0.0	0	3	18.8	3
白血球数増加	6	37.5	6	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1
骨密度減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
尿中蛋白陽性	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能検査値上昇	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
挫傷	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：n/N×100(%)
MedDRA/J version 21.1 を使用
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-4 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、重症度別）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16									SP 群 N=16								
	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	5	31.3	61	9	56.3	29	2	12.5	2	2	12.5	54	12	75.0	42	2	12.5	2
感染症および寄生虫症	3	18.8	5	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	1	7	43.8	7	0	0.0	0
結膜炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
膀胱炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
麦粒腫	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
上咽頭炎	3	18.8	3	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	3	18.8	3	0	0.0	0
歯周炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭炎	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
歯膿瘍	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
口腔ヘルペス	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肺腺癌	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
転移	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
内分泌障害	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
クッシング様症状	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	2	12.5	2	3	18.8	3	1	6.3	1
うつ病	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
不眠症	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	2	12.5	2	3	18.8	3	0	0.0	0
神経系障害	0	0.0	2	6	37.5	6	1	6.3	1	2	12.5	6	7	43.8	8	0	0.0	0
味覚異常	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
頭痛	0	0.0	1	4	25.0	4	0	0.0	0	2	12.5	3	4	25.0	5	0	0.0	0
感覚鈍麻	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0
視神経炎	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
傾眠	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
視神経脊髄炎スペクトラム障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
眼障害	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	3	5	31.3	6	0	0.0	0
眼の異常感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
眼精疲労	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
結膜沈着物	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
角膜混濁	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
ドライアイ	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
眼脂	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
眼痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
眼窩先端部症候群	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
耳および迷路障害	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	2	1	6.3	1	0	0.0	0
耳痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
メニエール病	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
乗物酔い	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-4 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、重症度別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16									SP 群 N=16								
	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
心臓障害	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
心室性期外収縮	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血管障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
高血圧	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
ほてり	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
口腔咽頭不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	0	0.0	1	3	18.8	7	0	0.0	0	3	18.8	3	3	18.8	3	0	0.0	0
腹部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
上腹部痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
慢性胃炎	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
便秘	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
下痢	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
痔核	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
裂孔ヘルニア	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
歯痛	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
肝胆道系障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	2	1	6.3	1
肝機能異常	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0
薬物性肝障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
皮膚および皮下組織障害	2	12.5	3	3	18.8	3	0	0.0	0	3	18.8	3	3	18.8	3	0	0.0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
接触皮膚炎	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
湿疹	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
そう痒症	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	2	0	0.0	0
背部痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
筋骨格痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
筋肉痛	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
筋骨格硬直	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
頻尿	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-4 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、重症度別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16									SP 群 N=16								
	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
一般・全身障害および投与部位の状態	4	25.0	7	1	6.3	1	0	0.0	0	4	25.0	9	2	12.5	2	0	0.0	0
胸部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面浮腫	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
熱感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
注射部位紅斑	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
注射部位疼痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0
粘膜の炎症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
浮腫	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発熱	2	12.5	2	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血管穿刺部位反応	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
注射部位知覚低下	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
投与部位炎症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
臨床検査	11	68.8	38	3	18.8	3	0	0.0	0	7	43.8	21	1	6.3	2	0	0.0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	31.3	5	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	31.3	5	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0
血中ブドウ糖増加	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	3	18.8	3	1	6.3	1	0	0.0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血圧上昇	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血中尿素増加	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0
顆粒球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
ヘモグロビン減少	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
心拍数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼圧上昇	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能検査異常	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数減少	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数増加	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数増加	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血小板数減少	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	6	37.5	6	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0
骨密度減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
尿中蛋白陽性	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能検査値上昇	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
挫傷	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-5　副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、重症度別）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16									SP 群 N=16								
	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	3	18.8	24	7	43.8	10	1	6.3	1	4	25.0	31	7	43.8	11	2	12.5	2
感染症および寄生虫症	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
上咽頭炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	1	6.3	1
うつ病	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
不眠症	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0
神経系障害	0	0.0	0	3	18.8	3	0	0.0	0	2	12.5	4	4	25.0	4	0	0.0	0
味覚異常	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
頭痛	0	0.0	0	3	18.8	3	0	0.0	0	1	6.3	1	4	25.0	4	0	0.0	0
感覚鈍麻	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
傾眠	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0
ドライアイ	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
眼窩先端部症候群	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
耳および迷路障害	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
乗物酔い	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血管障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
ほてり	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔咽頭不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0
腹部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
便秘	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
肝胆道系障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1
肝機能異常	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
薬物性肝障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
皮膚および皮下組織障害	2	12.5	2	2	12.5	2	0	0.0	0	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
湿疹	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
そう痒症	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
頻尿	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-5　副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、重症度別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16									SP 群 N=16								
	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
一般・全身障害および投与部位の状態	4	25.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	4	25.0	7	0	0.0	0	0	0.0	0
胸部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面浮腫	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
熱感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
発熱	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血管穿刺部位反応	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	6	37.5	15	1	6.3	1	0	0.0	0	5	31.3	12	1	6.3	2	0	0.0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0
血中ブドウ糖増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顆粒球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
心拍数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能検査異常	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血小板数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
骨密度減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
肝機能検査値上昇	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-6 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、重篤度別）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16						SP 群 N=16					
	重篤でない			重篤である			重篤でない			重篤である		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	16	100.0	87	4	25.0	5	16	100.0	94	4	25.0	4
感染症および寄生虫症	6	37.5	8	0	0.0	0	7	43.8	8	0	0.0	0
結膜炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
膀胱炎	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
麦粒腫	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
上咽頭炎	5	31.3	5	0	0.0	0	3	18.8	3	0	0.0	0
歯周炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
咽頭炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
歯膿瘍	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
口腔ヘルペス	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
肺腺癌	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
転移	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
内分泌障害	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
クッシング様症状	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	1	6.3	1	0	0.0	0	5	31.3	5	1	6.3	1
うつ病	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
不眠症	1	6.3	1	0	0.0	0	5	31.3	5	0	0.0	0
神経系障害	6	37.5	8	1	6.3	1	8	50.0	12	2	12.5	2
味覚異常	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
頭痛	4	25.0	5	0	0.0	0	6	37.5	8	0	0.0	0
感覚鈍麻	1	6.3	1	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
視神経炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
傾眠	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
視神経脊髄炎スペクトラム障害	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1
眼障害	1	6.3	1	0	0.0	0	6	37.5	9	0	0.0	0
眼の異常感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
眼精疲労	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
結膜沈着物	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
角膜混濁	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
ドライアイ	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
眼脂	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
眼痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0
眼窩先端部症候群	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	1	6.3	2	0	0.0	0	2	12.5	3	0	0.0	0
耳痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0
メニエール病	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
乗物酔い	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数 (n) / 総被験者数 (N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-6 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、重篤度別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16						SP 群 N=16					
	重篤でない			重篤である			重篤でない			重篤である		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
心臓障害	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
心室性期外収縮	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血管障害	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
高血圧	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
ほてり	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
口腔咽頭不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
胃腸障害	3	18.8	8	0	0.0	0	6	37.5	6	0	0.0	0
腹部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
上腹部痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
慢性胃炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
便秘	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
下痢	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
痔核	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
裂孔ヘルニア	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
口内炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
歯痛	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
肝胆道系障害	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	2	1	6.3	1
肝機能異常	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	2	0	0.0	0
薬物性肝障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
皮膚および皮下組織障害	5	31.3	6	0	0.0	0	6	37.5	6	0	0.0	0
ざ瘡様皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
接触皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
湿疹	1	6.3	1	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
そう痒症	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	1	6.3	1	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	2	12.5	2	0	0.0	0	2	12.5	3	0	0.0	0
背部痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
筋骨格痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
筋肉痛	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
筋骨格硬直	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
頻尿	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数 (n) / 総被験者数 (N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-6 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、重篤度別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16						SP 群 N=16					
	重篤でない			重篤である			重篤でない			重篤である		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
一般・全身障害および投与部位の状態	5	31.3	8	0	0.0	0	6	37.5	11	0	0.0	0
胸部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
顔面浮腫	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
熱感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
注射部位紅斑	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
注射部位疼痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
倦怠感	2	12.5	2	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
粘膜の炎症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
浮腫	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発熱	3	18.8	3	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
血管穿刺部位反応	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0
注射部位知覚低下	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
投与部位炎症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
臨床検査	14	87.5	41	0	0.0	0	8	50.0	23	0	0.0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	31.3	5	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	31.3	5	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
血中ブドウ糖増加	2	12.5	2	0	0.0	0	4	25.0	4	0	0.0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血圧上昇	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
血中尿素増加	2	12.5	2	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
顆粒球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
ヘモグロビン減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
心拍数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼圧上昇	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能検査異常	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
リンパ球数減少	2	12.5	2	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
リンパ球数増加	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数増加	2	12.5	2	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
血小板数減少	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	3	18.8	3	0	0.0	0	3	18.8	3	0	0.0	0
白血球数増加	6	37.5	6	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
骨密度減少	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
尿中蛋白陽性	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能検査値上昇	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
挫傷	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数 (n) / 総被験者数 (N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-7 副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、重篤度別）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16						SP 群 N=16					
	重篤でない			重篤である			重篤でない			重篤である		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	11	68.8	33	2	12.5	2	12	75.0	42	2	12.5	2
感染症および寄生虫症	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
上咽頭炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	1	6.3	1	0	0.0	0	2	12.5	2	1	6.3	1
うつ病	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
不眠症	1	6.3	1	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
神経系障害	3	18.8	3	0	0.0	0	6	37.5	8	0	0.0	0
味覚異常	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
頭痛	3	18.8	3	0	0.0	0	5	31.3	5	0	0.0	0
感覚鈍麻	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
傾眠	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
眼障害	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
ドライアイ	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
眼窩先端部症候群	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
乗物酔い	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血管障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
ほてり	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
口腔咽頭不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
胃腸障害	2	12.5	2	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
腹部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
便秘	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
肝胆道系障害	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	1	6.3	1
肝機能異常	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0
薬物性肝障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
皮膚および皮下組織障害	4	25.0	4	0	0.0	0	3	18.8	3	0	0.0	0
ざ瘡様皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
湿疹	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
そう痒症	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数 (n) / 総被験者数 (N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-7 副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、重篤度別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16						SP 群 N=16					
	重篤でない			重篤である			重篤でない			重篤である		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
腎および尿路障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
頻尿	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4	25.0	4	0	0.0	0	4	25.0	7	0	0.0	0
胸部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
顔面浮腫	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
熱感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
倦怠感	2	12.5	2	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
発熱	2	12.5	2	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
血管穿刺部位反応	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0
臨床検査	7	43.8	16	0	0.0	0	6	37.5	14	0	0.0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	18.8	3	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	18.8	3	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
血中ブドウ糖増加	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顆粒球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
心拍数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能検査異常	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
リンパ球数減少	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
リンパ球数増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
血小板数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	3	18.8	3	0	0.0	0	3	18.8	3	0	0.0	0
白血球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
骨密度減少	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
肝機能検査値上昇	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数 (n) / 総被験者数 (N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-8 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前、重症度別）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16									SP 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16								
	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	5	31.3	24	7	43.8	12	1	6.3	1	7	43.8	20	6	37.5	11	1	6.3	1
代謝および栄養障害	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	2	12.5	2	1	6.3	1
うつ病	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
不眠症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	2	12.5	2	0	0.0	0
神経系障害	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0
味覚異常	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
頭痛	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
感覚鈍麻	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
ドライアイ	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
乗物酔い	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血管障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
ほてり	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
胃腸障害	0	0.0	0	2	12.5	3	0	0.0	0	1	6.3	1	2	12.5	2	0	0.0	0
腹部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
上腹部痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
便秘	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
下痢	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
肝胆道系障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
肝機能異常	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	2	12.5	2	3	18.8	3	0	0.0	0	2	12.5	2	1	6.3	1	0	0.0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
接触皮膚炎	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
湿疹	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
そう痒症	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
筋骨格痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
筋肉痛	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-8　有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前、重症度別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16									SP 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16								
	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
腎および尿路障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
頻尿	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	18.8	4	0	0.0	0	0	0.0	0	3	18.8	6	1	6.3	1	0	0.0	0
顔面浮腫	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
熱感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
粘膜の炎症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
発熱	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血管穿刺部位反応	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
注射部位知覚低下	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	7	43.8	16	1	6.3	1	0	0.0	0	3	18.8	5	1	6.3	1	0	0.0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	25.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	25.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中ブドウ糖増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0
血圧上昇	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
顆粒球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能検査異常	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血小板数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中蛋白陽性	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
挫傷	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-9 副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前、重症度別）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16									SP 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16								
	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	4	25.0	20	6	37.5	8	1	6.3	1	5	31.3	16	4	25.0	6	1	6.3	1
代謝および栄養障害	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	1	6.3	1
うつ病	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
不眠症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0
神経系障害	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0
味覚異常	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
頭痛	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
感覚鈍麻	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
ドライアイ	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
乗物酔い	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血管障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
ほてり	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
胃腸障害	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
腹部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
便秘	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝胆道系障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
肝機能異常	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	2	12.5	2	2	12.5	2	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
湿疹	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
そう痒症	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
頻尿	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-9　副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前、重症度別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16									SP 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16								
	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
一般・全身障害および投与部位の状態	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	3	18.8	6	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面浮腫	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
熱感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
発熱	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血管穿刺部位反応	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	5	31.3	13	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	3	1	6.3	1	0	0.0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中ブドウ糖増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
顆粒球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能検査異常	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血小板数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-10 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前、重篤度別）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16						SP 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16					
	重篤でない			重篤である			重篤でない			重篤である		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	13	81.3	35	2	12.5	2	14	87.5	31	1	6.3	1
代謝および栄養障害	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	0	0.0	0	3	18.8	3	1	6.3	1
うつ病	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
不眠症	0	0.0	0	0	0.0	0	3	18.8	3	0	0.0	0
神経系障害	2	12.5	2	0	0.0	0	3	18.8	3	0	0.0	0
味覚異常	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
頭痛	2	12.5	2	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
感覚鈍麻	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
眼障害	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
ドライアイ	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
乗物酔い	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血管障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
ほてり	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
胃腸障害	2	12.5	3	0	0.0	0	3	18.8	3	0	0.0	0
腹部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
上腹部痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
便秘	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
下痢	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
肝胆道系障害	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0
肝機能異常	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	5	31.3	5	0	0.0	0	3	18.8	3	0	0.0	0
ざ瘡様皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
接触皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
湿疹	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
そう痒症	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-10　有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前、重篤度別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16						SP 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16					
	重篤でない			重篤である			重篤でない			重篤である		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
筋骨格系および結合組織障害	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
筋骨格痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
筋肉痛	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
頻尿	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	18.8	4	0	0.0	0	4	25.0	7	0	0.0	0
顔面浮腫	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
熱感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
倦怠感	2	12.5	2	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
粘膜の炎症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
発熱	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
血管穿刺部位反応	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0
注射部位知覚低下	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	8	50.0	17	0	0.0	0	4	25.0	6	0	0.0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	25.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	25.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中ブドウ糖増加	1	6.3	1	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
血圧上昇	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
顆粒球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能検査異常	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数減少	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
リンパ球数増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
血小板数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
尿中蛋白陽性	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
挫傷	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-11 副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前、重篤度別）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16						SP 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16					
	重篤でない			重篤である			重篤でない			重篤である		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	11	68.8	27	2	12.5	2	10	62.5	22	1	6.3	1
代謝および栄養障害	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	1	6.3	1
うつ病	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1
不眠症	0	0.0	0	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
神経系障害	2	12.5	2	0	0.0	0	3	18.8	3	0	0.0	0
味覚異常	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
頭痛	2	12.5	2	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
感覚鈍麻	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
眼障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
ドライアイ	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
乗物酔い	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血管障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
ほてり	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
胃腸障害	2	12.5	2	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
腹部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
便秘	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝胆道系障害	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0
肝機能異常	0	0.0	0	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	4	25.0	4	0	0.0	0	2	12.5	2	0	0.0	0
ざ瘡様皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
湿疹	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
そう痒症	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
頻尿	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-11 副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、1 回目の治験薬投与開始から 2 回目の治験薬投与開始前、重篤度別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16						SP 群 1 回目投与開始日～ 2 回目投与開始前まで N=16					
	重篤でない			重篤である			重篤でない			重篤である		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
一般・全身障害および投与部位の状態	3	18.8	3	0	0.0	0	3	18.8	6	0	0.0	0
顔面浮腫	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
熱感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
倦怠感	2	12.5	2	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
発熱	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
血管穿刺部位反応	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0
臨床検査	6	37.5	14	0	0.0	0	2	12.5	4	0	0.0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中ブドウ糖増加	1	6.3	1	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
顆粒球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能検査異常	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数減少	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
リンパ球数増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0
血小板数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-12　有害事象発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後、重症度別）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29								
	軽度			中等度			高度		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	6	20.7	95	20	69.0	59	3	10.3	3
感染症および寄生虫症	3	10.3	6	10	34.5	10	0	0.0	0
結膜炎	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
膀胱炎	0	0.0	0	2	6.9	2	0	0.0	0
麦粒腫	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
上咽頭炎	3	10.3	3	5	17.2	5	0	0.0	0
歯周炎	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
咽頭炎	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
歯膿瘍	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
口腔ヘルペス	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	0	1	3.4	2	0	0.0	0
肺腺癌	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
転移	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
内分泌障害	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
クッシング様症状	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
食欲減退	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
精神障害	1	3.4	1	2	6.9	2	0	0.0	0
不眠症	1	3.4	1	2	6.9	2	0	0.0	0
神経系障害	1	3.4	5	13	44.8	14	1	3.4	1
味覚異常	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
頭痛	1	3.4	3	8	27.6	9	0	0.0	0
感覚鈍麻	1	3.4	1	1	3.4	1	0	0.0	0
視神経炎	0	0.0	0	2	6.9	2	0	0.0	0
傾眠	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
視神経脊髄炎スペクトラム障害	0	0.0	0	1	3.4	1	1	3.4	1
眼障害	1	3.4	3	4	13.8	5	0	0.0	0
眼精疲労	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
結膜沈着物	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
角膜混濁	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
ドライアイ	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
眼脂	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
眼痛	1	3.4	2	0	0.0	0	0	0.0	0
眼窩先端部症候群	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．

表 2.7.4.7-12　有害事象発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後、重症度別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29								
	軽度			中等度			高度		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
耳および迷路障害	2	6.9	4	1	3.4	1	0	0.0	0
耳痛	1	3.4	2	0	0.0	0	0	0.0	0
メニエール病	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
乗物酔い	1	3.4	2	0	0.0	0	0	0.0	0
心臓障害	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
心室性期外収縮	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血管障害	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
高血圧	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	3.4	1	1	3.4	1	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
口腔咽頭不快感	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	2	6.9	3	4	13.8	8	0	0.0	0
慢性胃炎	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
便秘	0	0.0	0	2	6.9	2	0	0.0	0
下痢	0	0.0	0	2	6.9	2	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
痔核	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
裂孔ヘルニア	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
歯痛	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
嘔吐	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
肝胆道系障害	0	0.0	0	1	3.4	1	2	6.9	2
肝機能異常	0	0.0	0	1	3.4	1	1	3.4	1
薬物性肝障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.4	1
皮膚および皮下組織障害	3	10.3	4	5	17.2	5	0	0.0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
接触皮膚炎	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
湿疹	1	3.4	1	1	3.4	1	0	0.0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
そう痒症	1	3.4	1	1	3.4	1	0	0.0	0
発疹	2	6.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	2	6.9	2	2	6.9	2	0	0.0	0
背部痛	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
筋肉痛	0	0.0	0	2	6.9	2	0	0.0	0
筋骨格硬直	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．

表 2.7.4.7-12　有害事象発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後、重症度別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29								
	軽度			中等度			高度		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
一般・全身障害および投与部位の状態	7	24.1	10	2	6.9	2	0	0.0	0
胸部不快感	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
注射部位紅斑	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
注射部位疼痛	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	3	10.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0
浮腫	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
発熱	2	6.9	2	1	3.4	1	0	0.0	0
注射部位知覚低下	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
投与部位炎症	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
臨床検査	16	55.2	54	4	13.8	4	0	0.0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	24.1	7	0	0.0	0	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	24.1	7	0	0.0	0	0	0.0	0
血中ブドウ糖増加	4	13.8	4	0	0.0	0	0	0.0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血圧上昇	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血中尿素増加	3	10.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中ブドウ糖陽性	2	6.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0
顆粒球数減少	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
ヘモグロビン減少	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
心拍数減少	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
眼圧上昇	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
肝機能検査異常	1	3.4	1	1	3.4	1	0	0.0	0
リンパ球数減少	3	10.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数増加	2	6.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数減少	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数増加	2	6.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0
血小板数減少	1	3.4	2	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	6	20.7	6	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	7	24.1	7	0	0.0	0	0	0.0	0
骨密度減少	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
尿中蛋白陽性	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能検査値上昇	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．

表 2.7.4.7-13　副作用発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後、重症度別）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29								
	軽度			中等度			高度		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	7	24.1	39	11	37.9	15	2	6.9	2
感染症および寄生虫症	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
上咽頭炎	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
食欲減退	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
不眠症	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
神経系障害	1	3.4	1	7	24.1	7	0	0.0	0
頭痛	0	0.0	0	7	24.1	7	0	0.0	0
傾眠	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
眼窩先端部症候群	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
耳および迷路障害	1	3.4	2	0	0.0	0	0	0.0	0
乗物酔い	1	3.4	2	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔咽頭不快感	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	1	3.4	1	2	6.9	2	0	0.0	0
便秘	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
嘔吐	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
肝胆道系障害	0	0.0	0	0	0.0	0	2	6.9	2
肝機能異常	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.4	1
薬物性肝障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	3.4	1
皮膚および皮下組織障害	3	10.3	3	2	6.9	2	0	0.0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
湿疹	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
そう痒症	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
発疹	2	6.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
％：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．

表 2.7.4.7-13　副作用発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後、重症度別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29								
	軽度			中等度			高度		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
一般・全身障害および投与部位の状態	5	17.2	5	0	0.0	0	0	0.0	0
胸部不快感	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	2	6.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0
発熱	2	6.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	10	34.5	24	2	6.9	2	0	0.0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	17.2	5	0	0.0	0	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	17.2	5	0	0.0	0	0	0.0	0
血中ブドウ糖増加	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
顆粒球数減少	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
心拍数減少	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能検査異常	1	3.4	1	1	3.4	1	0	0.0	0
リンパ球数増加	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血小板数減少	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	6	20.7	6	0	0.0	0	0	0.0	0
骨密度減少	0	0.0	0	1	3.4	1	0	0.0	0
肝機能検査値上昇	1	3.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
％：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．

表 2.7.4.7-14　有害事象発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後、重篤度別）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29					
	重篤でない			重篤である		
	n	%	n*	n	%	n*
合計	29	100.0	149	7	24.1	8
感染症および寄生虫症	13	44.8	16	0	0.0	0
結膜炎	1	3.4	1	0	0.0	0
膀胱炎	2	6.9	2	0	0.0	0
麦粒腫	1	3.4	1	0	0.0	0
上咽頭炎	8	27.6	8	0	0.0	0
歯周炎	1	3.4	1	0	0.0	0
咽頭炎	1	3.4	1	0	0.0	0
歯膿瘍	1	3.4	1	0	0.0	0
口腔ヘルペス	1	3.4	1	0	0.0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	0	1	3.4	2
肺腺癌	0	0.0	0	1	3.4	1
転移	0	0.0	0	1	3.4	1
内分泌障害	1	3.4	1	0	0.0	0
クッシング様症状	1	3.4	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害	0	0.0	0	1	3.4	1
食欲減退	0	0.0	0	1	3.4	1
精神障害	3	10.3	3	0	0.0	0
不眠症	3	10.3	3	0	0.0	0
神経系障害	13	44.8	17	3	10.3	3
味覚異常	1	3.4	1	0	0.0	0
頭痛	9	31.0	12	0	0.0	0
感覚鈍麻	2	6.9	2	0	0.0	0
視神経炎	1	3.4	1	1	3.4	1
傾眠	1	3.4	1	0	0.0	0
視神経脊髄炎スペクトラム障害	0	0.0	0	2	6.9	2
眼障害	5	17.2	8	0	0.0	0
眼精疲労	1	3.4	1	0	0.0	0
結膜沈着物	1	3.4	1	0	0.0	0
角膜混濁	1	3.4	1	0	0.0	0
ドライアイ	1	3.4	1	0	0.0	0
眼脂	1	3.4	1	0	0.0	0
眼痛	1	3.4	2	0	0.0	0
眼窩先端部症候群	1	3.4	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	3	10.3	5	0	0.0	0
耳痛	1	3.4	2	0	0.0	0
メニエール病	1	3.4	1	0	0.0	0
乗物酔い	1	3.4	2	0	0.0	0

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．

表 2.7.4.7-14　有害事象発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後、重篤度別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29					
	重篤でない			重篤である		
	n	%	n*	n	%	n*
心臓障害	1	3.4	1	0	0.0	0
心室性期外収縮	1	3.4	1	0	0.0	0
血管障害	1	3.4	1	0	0.0	0
高血圧	1	3.4	1	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	6.9	2	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	1	3.4	1	0	0.0	0
口腔咽頭不快感	1	3.4	1	0	0.0	0
胃腸障害	6	20.7	11	0	0.0	0
慢性胃炎	1	3.4	1	0	0.0	0
便秘	2	6.9	2	0	0.0	0
下痢	2	6.9	2	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	1	3.4	1	0	0.0	0
痔核	1	3.4	1	0	0.0	0
裂孔ヘルニア	1	3.4	1	0	0.0	0
悪心	1	3.4	1	0	0.0	0
歯痛	1	3.4	1	0	0.0	0
嘔吐	1	3.4	1	0	0.0	0
肝胆道系障害	1	3.4	1	2	6.9	2
肝機能異常	1	3.4	1	1	3.4	1
薬物性肝障害	0	0.0	0	1	3.4	1
皮膚および皮下組織障害	8	27.6	9	0	0.0	0
ざ瘡様皮膚炎	1	3.4	1	0	0.0	0
接触皮膚炎	1	3.4	1	0	0.0	0
湿疹	2	6.9	2	0	0.0	0
皮脂欠乏性湿疹	1	3.4	1	0	0.0	0
そう痒症	2	6.9	2	0	0.0	0
発疹	2	6.9	2	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	4	13.8	4	0	0.0	0
背部痛	1	3.4	1	0	0.0	0
筋肉痛	2	6.9	2	0	0.0	0
筋骨格硬直	1	3.4	1	0	0.0	0

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．

表 2.7.4.7-14　有害事象発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後、重篤度別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29					
	重篤でない			重篤である		
	n	%	n*	n	%	n*
一般・全身障害および投与部位の状態	9	31.0	12	0	0.0	0
胸部不快感	1	3.4	1	0	0.0	0
注射部位紅斑	1	3.4	1	0	0.0	0
注射部位疼痛	1	3.4	1	0	0.0	0
倦怠感	3	10.3	3	0	0.0	0
浮腫	1	3.4	1	0	0.0	0
発熱	3	10.3	3	0	0.0	0
注射部位知覚低下	1	3.4	1	0	0.0	0
投与部位炎症	1	3.4	1	0	0.0	0
臨床検査	20	69.0	58	0	0.0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	24.1	7	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	24.1	7	0	0.0	0
血中ブドウ糖増加	4	13.8	4	0	0.0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	3.4	1	0	0.0	0
血圧上昇	1	3.4	1	0	0.0	0
血中尿素増加	3	10.3	3	0	0.0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	3.4	1	0	0.0	0
尿中ブドウ糖陽性	2	6.9	2	0	0.0	0
顆粒球数減少	1	3.4	1	0	0.0	0
ヘモグロビン減少	1	3.4	1	0	0.0	0
心拍数減少	1	3.4	1	0	0.0	0
眼圧上昇	1	3.4	1	0	0.0	0
肝機能検査異常	2	6.9	2	0	0.0	0
リンパ球数減少	3	10.3	3	0	0.0	0
リンパ球数増加	2	6.9	2	0	0.0	0
好中球数減少	1	3.4	1	0	0.0	0
好中球数増加	2	6.9	2	0	0.0	0
血小板数減少	1	3.4	2	0	0.0	0
白血球数減少	6	20.7	6	0	0.0	0
白血球数増加	7	24.1	7	0	0.0	0
骨密度減少	1	3.4	1	0	0.0	0
尿中蛋白陽性	1	3.4	1	0	0.0	0
肝機能検査値上昇	1	3.4	1	0	0.0	0

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．

表 2.7.4.7-15　副作用発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後、重篤度別）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29					
	重篤でない			重篤である		
	n	%	n*	n	%	n*
合計	19	65.5	53	3	10.3	3
感染症および寄生虫症	1	3.4	1	0	0.0	0
上咽頭炎	1	3.4	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害	0	0.0	0	1	3.4	1
食欲減退	0	0.0	0	1	3.4	1
精神障害	1	3.4	1	0	0.0	0
不眠症	1	3.4	1	0	0.0	0
神経系障害	8	27.6	8	0	0.0	0
頭痛	7	24.1	7	0	0.0	0
傾眠	1	3.4	1	0	0.0	0
眼障害	1	3.4	1	0	0.0	0
眼窩先端部症候群	1	3.4	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	1	3.4	2	0	0.0	0
乗物酔い	1	3.4	2	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	3.4	1	0	0.0	0
口腔咽頭不快感	1	3.4	1	0	0.0	0
胃腸障害	3	10.3	3	0	0.0	0
便秘	1	3.4	1	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	1	3.4	1	0	0.0	0
嘔吐	1	3.4	1	0	0.0	0
肝胆道系障害	0	0.0	0	2	6.9	2
肝機能異常	0	0.0	0	1	3.4	1
薬物性肝障害	0	0.0	0	1	3.4	1
皮膚および皮下組織障害	5	17.2	5	0	0.0	0
ざ瘡様皮膚炎	1	3.4	1	0	0.0	0
湿疹	1	3.4	1	0	0.0	0
そう痒症	1	3.4	1	0	0.0	0
発疹	2	6.9	2	0	0.0	0

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．

表 2.7.4.7-15　副作用発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後、重篤度別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29					
	重篤でない			重篤である		
	n	%	n*	n	%	n*
一般・全身障害および投与部位の状態	5	17.2	5	0	0.0	0
胸部不快感	1	3.4	1	0	0.0	0
倦怠感	2	6.9	2	0	0.0	0
発熱	2	6.9	2	0	0.0	0
臨床検査	12	41.4	26	0	0.0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	17.2	5	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	17.2	5	0	0.0	0
血中ブドウ糖増加	1	3.4	1	0	0.0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	3.4	1	0	0.0	0
顆粒球数減少	1	3.4	1	0	0.0	0
心拍数減少	1	3.4	1	0	0.0	0
肝機能検査異常	2	6.9	2	0	0.0	0
リンパ球数増加	1	3.4	1	0	0.0	0
血小板数減少	1	3.4	1	0	0.0	0
白血球数減少	6	20.7	6	0	0.0	0
骨密度減少	1	3.4	1	0	0.0	0
肝機能検査値上昇	1	3.4	1	0	0.0	0

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
％：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用．同一被験者で同一の事象が複数カテゴリーにまたがって発現した場合，発現例数は最も程度の重いカテゴリーで 1 例とカウントした．

表 2.7.4.7-16　医師判断による異常変動判定の集計（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン）（安全性解析対象集団、有無別集計）

項目	GGS 群 N=16				SP 群 N=16			
	なし		あり		なし		あり	
	n	%	n	%	n	%	n	%
白血球数	7	43.8	9	56.3	13	81.3	3	18.8
赤血球数	16	100.0	0	0.0	16	100.0	0	0.0
ヘモグロビン量	16	100.0	0	0.0	16	100.0	0	0.0
ヘマトクリット値	16	100.0	0	0.0	16	100.0	0	0.0
血小板数	15	93.8	1	6.3	16	100.0	0	0.0
好中球比	9	56.3	7	43.8	14	87.5	2	12.5
好酸球比	15	93.8	1	6.3	16	100.0	0	0.0
好塩基球比	15	93.8	1	6.3	16	100.0	0	0.0
単球比	16	100.0	0	0.0	15	93.8	1	6.3
リンパ球比	10	62.5	6	37.5	13	81.3	3	18.8
アルブミン	16	100.0	0	0.0	16	100.0	0	0.0
総ビリルビン	16	100.0	0	0.0	16	100.0	0	0.0
AST（GOT）	10	62.5	6	37.5	10	62.5	6	37.5
ALT（GPT）	9	56.3	7	43.8	10	62.5	6	37.5
γ-GTP	13	81.3	3	18.8	14	87.5	2	12.5
血糖	13	81.3	3	18.8	13	81.3	3	18.8
BUN	14	87.5	2	12.5	15	93.8	1	6.3
クレアチニン	16	100.0	0	0.0	16	100.0	0	0.0
Al-P	16	100.0	0	0.0	14	87.5	2	12.5
LDH	15	93.8	1	6.3	15	93.8	1	6.3
Na	16	100.0	0	0.0	16	100.0	0	0.0
K	16	100.0	0	0.0	16	100.0	0	0.0
Cl	16	100.0	0	0.0	16	100.0	0	0.0
尿蛋白	15	93.8	1	6.3	15	93.8	1	6.3
尿糖	16	100.0	0	0.0	14	87.5	2	12.5
尿潜血	16	100.0	0	0.0	16	100.0	0	0.0
尿ウロビリノーゲン	16	100.0	0	0.0	16	100.0	0	0.0
尿赤血球	16	100.0	0	0.0	16	100.0	0	0.0
尿白血球	16	100.0	0	0.0	15	93.8	1	6.3
尿扁平上皮	16	100.0	0	0.0	16	100.0	0	0.0
尿ガラス円柱	16	100.0	0	0.0	16	100.0	0	0.0
尿顆粒円柱	16	100.0	0	0.0	16	100.0	0	0.0
尿小円形上皮	16	100.0	0	0.0	16	100.0	0	0.0
収縮期血圧	15	93.8	1	6.3	16	100.0	0	0.0
拡張期血圧	15	93.8	1	6.3	16	100.0	0	0.0
脈拍数	16	100.0	0	0.0	16	100.0	0	0.0
体温	16	100.0	0	0.0	16	100.0	0	0.0

N：総被験者数
n：該当例数
%：該当例数(n) / 総被験者数(N) × 100
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-17 臨床検査：記述統計量（血液学的検査）（安全性解析対象集団）

GGS 群 N = 16

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
白血球数	投与開始前	16	7400	2396	7260	4110	13080	-	-	-	-	-	-
(/μL)	投与開始 1 週後	16	3967	674	3905	2800	5090	16	-3433	2284	-2950	-8680	0
	投与開始 2 週後	16	4473	1129	4025	2680	6780	16	-2928	1877	-2300	-7600	-530
	投与開始 4 週後	14	5601	1170	5050	4040	7650	14	-1390	1587	-1080	-5450	840
	投与開始 6 週後	13	9404	4610	8940	4170	20110	13	2555	3778	1440	-2360	10210
	投与開始 8 週後	11	8664	3810	9160	3620	15220	11	1716	2978	2140	-2000	6030
	投与開始 12 週後	10	7747	3553	7825	4110	15720	10	713	2219	565	-2170	4320
赤血球数	投与開始前	16	439.8	38.3	437.5	360	508	-	-	-	-	-	-
(*10000/μL)	投与開始 1 週後	16	421.4	36.2	427.5	357	497	16	-18.4	24.1	-19.5	-60	26
	投与開始 2 週後	16	428.3	34.6	425.0	355	496	16	-11.6	22.2	-11.0	-55	33
	投与開始 4 週後	14	433.4	33.4	435.0	387	504	14	-4.2	29.5	-4.0	-72	63
	投与開始 6 週後	13	431.0	49.0	433.0	348	531	13	-6.6	24.6	0.0	-53	25
	投与開始 8 週後	11	443.5	51.8	461.0	350	511	11	-1.1	39.3	7.0	-62	61
	投与開始 12 週後	10	449.2	53.3	459.0	356	535	10	3.7	39.8	3.5	-45	75
ヘモグロビン量	投与開始前	16	12.77	1.93	13.15	7.8	15.0	-	-	-	-	-	-
(g/dL)	投与開始 1 週後	16	12.21	1.66	12.65	8.1	14.3	16	-0.56	0.73	-0.50	-1.9	0.7
	投与開始 2 週後	16	12.29	1.59	12.75	8.3	13.8	16	-0.48	0.64	-0.50	-1.6	0.7
	投与開始 4 週後	14	12.46	1.92	12.65	8.7	15.1	14	-0.31	0.76	-0.20	-2.0	0.9
	投与開始 6 週後	13	12.46	2.40	12.80	8.1	15.9	13	-0.22	0.83	0.00	-1.9	0.9
	投与開始 8 週後	11	12.58	2.57	14.30	8.8	15.4	11	-0.17	1.14	0.30	-2.0	1.0
	投与開始 12 週後	10	13.08	2.39	14.10	9.2	16.1	10	-0.01	1.18	-0.05	-1.9	1.4

表 2.7.4.7-17　臨床検査：記述統計量（血液学的検査）（安全性解析対象集団）（続き）

GGS 群　N = 16

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
ヘマトクリット値	投与開始前	16	38.99	4.68	39.85	26.5	44.9	-	-	-	-	-	-
(%)	投与開始 1 週後	16	37.12	4.03	38.10	28.0	42.6	16	-1.87	2.11	-2.05	-5.5	2.1
	投与開始 2 週後	16	37.74	3.66	38.20	28.6	42.0	16	-1.24	1.86	-1.30	-4.6	2.1
	投与開始 4 週後	14	38.24	4.37	38.35	30.3	44.9	14	-0.62	2.39	-0.50	-6.5	3.8
	投与開始 6 週後	13	38.15	5.83	38.90	27.9	49.1	13	-0.59	2.42	-0.20	-4.8	4.2
	投与開始 8 週後	11	38.97	6.33	42.40	30.1	47.1	11	-0.05	3.40	1.30	-6.3	3.6
	投与開始 12 週後	10	40.41	6.21	42.65	31.7	49.5	10	0.66	3.63	0.95	-4.5	5.2
血小板数	投与開始前	16	25.53	7.22	25.75	13.1	41.9	-	-	-	-	-	-
(*10000/μL)	投与開始 1 週後	16	19.32	6.45	18.35	7.3	34.0	16	-6.21	4.65	-7.35	-14.5	6.9
	投与開始 2 週後	16	25.54	7.87	22.50	14.5	45.1	16	0.02	4.38	-0.30	-7.4	9.7
	投与開始 4 週後	14	28.81	9.50	27.20	17.9	49.6	14	3.14	4.05	2.50	-2.6	11.3
	投与開始 6 週後	13	30.17	9.59	27.90	19.5	48.6	13	5.02	4.96	2.50	-0.5	13.7
	投与開始 8 週後	11	31.23	8.86	30.50	19.5	47.1	11	4.93	3.88	4.90	-0.5	11.9
	投与開始 12 週後	10	31.46	8.09	31.10	20.8	45.7	10	3.84	2.96	3.15	0.4	11.2
好中球比	投与開始前	16	64.74	8.56	66.55	41.7	78.0	-	-	-	-	-	-
(%)	投与開始 1 週後	16	51.16	11.16	51.50	31.0	65.0	16	-13.58	10.57	-12.30	-35.0	0.2
	投与開始 2 週後	16	53.64	8.17	52.90	34.5	69.0	16	-11.10	7.05	-9.55	-22.9	0.2
	投与開始 4 週後	14	61.11	7.35	62.95	49.7	69.7	14	-2.24	8.45	-0.80	-22.0	8.7
	投与開始 6 週後	13	71.69	15.01	74.00	44.9	91.3	13	8.85	17.16	6.40	-16.7	38.3
	投与開始 8 週後	11	70.84	19.22	79.20	35.6	92.1	11	6.80	17.15	11.60	-18.2	31.1
	投与開始 12 週後	10	71.20	20.18	77.10	28.8	92.3	10	8.11	18.47	10.30	-25.0	31.3

表 2.7.4.7-17 臨床検査：記述統計量（血液学的検査）（安全性解析対象集団）（続き）

GGS 群 N = 16

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
好酸球比	投与開始前	16	1.76	0.88	1.75	0.8	4.5	-	-	-	-	-	-
(%)	投与開始 1 週後	16	2.08	1.59	2.00	0.0	5.0	16	0.31	1.04	0.40	-1.3	2.8
	投与開始 2 週後	16	2.34	1.70	1.80	0.4	6.0	16	0.58	1.42	0.15	-1.1	3.8
	投与開始 4 週後	14	1.57	1.08	1.55	0.2	4.5	14	-0.21	1.04	-0.20	-2.0	2.7
	投与開始 6 週後	13	1.22	1.86	0.30	0.0	6.7	13	-0.55	2.23	-0.80	-4.5	4.9
	投与開始 8 週後	11	0.83	0.93	0.70	0.0	2.3	11	-0.74	1.07	-0.90	-2.4	0.6
	投与開始 12 週後	10	0.89	0.99	0.65	0.0	2.8	10	-0.63	0.98	-0.90	-1.9	1.1
好塩基球比	投与開始前	16	0.26	0.28	0.20	0.0	0.9	-	-	-	-	-	-
(%)	投与開始 1 週後	16	0.33	0.50	0.00	0.0	1.6	16	0.06	0.47	0.00	-0.8	1.0
	投与開始 2 週後	16	0.58	0.49	0.45	0.0	1.6	16	0.32	0.50	0.20	-0.4	1.6
	投与開始 4 週後	14	0.59	0.35	0.45	0.1	1.2	14	0.31	0.46	0.20	-0.4	1.0
	投与開始 6 週後	13	0.32	0.30	0.30	0.0	1.0	13	0.02	0.37	0.10	-0.6	0.8
	投与開始 8 週後	11	0.26	0.36	0.10	0.0	1.1	11	-0.02	0.50	0.00	-0.9	0.9
	投与開始 12 週後	10	0.38	0.33	0.20	0.1	1.0	10	0.07	0.40	0.05	-0.7	0.7
単球比	投与開始前	16	7.01	2.00	6.90	4.3	11.7	-	-	-	-	-	-
(%)	投与開始 1 週後	16	9.34	2.78	9.50	4.0	14.0	16	2.33	2.47	2.70	-1.0	8.0
	投与開始 2 週後	16	8.12	2.15	8.10	4.6	13.0	16	1.11	2.20	1.05	-3.8	5.5
	投与開始 4 週後	14	6.34	1.37	5.95	4.0	8.7	14	-0.64	1.87	-0.90	-3.5	2.6
	投与開始 6 週後	13	5.57	2.64	6.00	1.3	9.1	13	-1.56	2.34	-1.10	-4.5	1.5
	投与開始 8 週後	11	4.96	3.73	3.30	1.0	10.2	11	-2.01	2.63	-2.30	-4.9	2.5
	投与開始 12 週後	10	4.28	2.65	3.50	1.4	8.8	10	-2.96	2.39	-3.70	-6.3	0.3
リンパ球比	投与開始前	16	26.16	7.38	24.75	14.0	44.3	-	-	-	-	-	-
(%)	投与開始 1 週後	16	36.72	9.53	35.00	23.0	53.0	16	10.56	9.49	9.75	-5.0	29.0
	投与開始 2 週後	16	35.33	7.59	35.95	21.0	53.5	16	9.16	5.20	9.55	-3.0	16.6
	投与開始 4 週後	14	30.31	7.49	28.65	20.5	41.9	14	2.79	7.85	1.20	-8.0	19.5
	投与開始 6 週後	13	21.20	11.67	17.70	7.2	43.4	13	-6.68	13.45	-5.00	-30.3	13.4
	投与開始 8 週後	11	23.11	15.23	18.30	6.6	51.4	11	-3.95	13.88	-5.20	-24.4	17.3
	投与開始 12 週後	10	23.25	16.79	17.00	5.6	59.4	10	-4.49	15.75	-5.00	-25.4	25.3

表 2.7.4.7-17　臨床検査：記述統計量（血液学的検査）（安全性解析対象集団）（続き）

SP 群　N = 16

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
白血球数	投与開始前	16	6600	1434	6055	4720	9220	-	-	-	-	-	-
(/μL)	投与開始 1 週後	16	6613	1745	6415	4280	10850	16	13	1745	-225	-2120	4530
	投与開始 2 週後	13	5458	1575	5130	3590	8750	13	-1192	1415	-930	-3390	1490
	投与開始 4 週後	13	4731	1562	4310	3170	8480	13	-1920	1201	-1990	-4240	420
	投与開始 6 週後	13	7455	3058	6340	3840	12970	13	804	3131	530	-2910	7120
	投与開始 8 週後	11	7225	2408	7070	3630	11830	11	335	2330	350	-2120	4890
	投与開始 12 週後	10	7115	2846	6310	3350	12990	10	373	2411	-80	-2270	4780
赤血球数	投与開始前	16	451.6	33.6	462.5	378	498	-	-	-	-	-	-
(*10000/μL)	投与開始 1 週後	16	443.9	38.0	432.5	389	502	16	-7.8	24.8	-5.5	-54	33
	投与開始 2 週後	13	432.9	26.5	425.0	400	493	13	-13.7	18.9	-13.0	-47	27
	投与開始 4 週後	13	424.3	31.4	413.0	380	467	13	-22.3	21.9	-33.0	-54	16
	投与開始 6 週後	13	437.6	25.0	436.0	396	484	13	-9.0	25.6	-16.0	-55	48
	投与開始 8 週後	11	434.6	18.9	437.0	405	466	11	-5.1	36.6	-9.0	-59	79
	投与開始 12 週後	10	432.9	19.8	431.5	409	477	10	-3.9	19.8	-5.5	-32	31
ヘモグロビン量	投与開始前	16	13.50	1.16	13.50	11.6	15.3	-	-	-	-	-	-
(g/dL)	投与開始 1 週後	16	13.27	1.14	13.10	11.7	15.1	16	-0.23	0.82	-0.30	-1.7	1.5
	投与開始 2 週後	13	13.02	0.94	13.10	11.5	14.9	13	-0.37	0.59	-0.30	-1.1	1.0
	投与開始 4 週後	13	12.74	1.07	12.60	10.9	14.3	13	-0.65	0.78	-0.70	-1.8	0.6
	投与開始 6 週後	13	13.17	0.96	13.10	11.1	15.1	13	-0.22	0.88	-0.50	-1.7	1.3
	投与開始 8 週後	11	13.16	1.13	13.30	11.1	15.0	11	0.05	1.08	-0.20	-1.6	2.7
	投与開始 12 週後	10	13.20	1.00	13.15	11.4	14.7	10	-0.02	0.70	-0.05	-1.3	1.2

表 2.7.4.7-17 臨床検査：記述統計量（血液学的検査）（安全性解析対象集団）（続き）

SP 群 N = 16

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
ヘマトクリット値	投与開始前	16	40.29	2.77	40.50	35.7	44.6	-	-	-	-	-	-
(%)	投与開始 1 週後	16	39.43	3.05	38.50	35.1	44.2	16	-0.86	2.22	-0.80	-5.0	3.2
	投与開始 2 週後	13	38.92	2.49	38.30	35.8	44.8	13	-1.08	1.89	-0.90	-4.8	2.2
	投与開始 4 週後	13	38.01	2.77	37.80	33.1	42.1	13	-1.99	1.89	-2.50	-4.7	0.6
	投与開始 6 週後	13	39.52	2.57	39.60	33.4	44.7	13	-0.48	2.34	-0.60	-4.5	3.8
	投与開始 8 週後	11	39.28	3.40	40.10	32.4	43.2	11	-0.01	3.38	0.60	-4.9	7.5
	投与開始 12 週後	10	39.70	2.54	40.00	34.8	43.7	10	0.21	2.02	0.00	-3.4	3.6
血小板数	投与開始前	16	21.99	5.15	22.95	13.2	31.2	-	-	-	-	-	-
(*10000/μL)	投与開始 1 週後	16	20.84	4.29	20.25	15.0	27.5	16	-1.15	3.56	0.30	-9.9	4.5
	投与開始 2 週後	13	22.27	3.73	21.60	17.3	30.2	13	0.80	3.18	1.10	-5.1	6.8
	投与開始 4 週後	13	22.72	4.71	22.00	14.0	29.8	13	1.25	3.25	0.20	-3.1	7.9
	投与開始 6 週後	13	24.32	4.45	24.00	17.7	32.5	13	2.85	3.32	2.10	-0.6	10.1
	投与開始 8 週後	11	26.11	8.23	22.40	14.8	38.9	11	4.32	5.10	4.50	-6.1	11.5
	投与開始 12 週後	10	24.62	5.78	24.05	17.0	34.7	10	3.39	2.66	3.40	-0.4	8.1
好中球比	投与開始前	16	67.88	7.90	69.10	48.9	77.4	-	-	-	-	-	-
(%)	投与開始 1 週後	16	65.38	12.28	64.25	49.8	88.5	16	-2.49	13.33	-7.45	-22.2	25.4
	投与開始 2 週後	13	64.07	8.97	66.00	49.2	76.5	13	-3.29	11.28	-3.00	-17.5	27.6
	投与開始 4 週後	13	56.14	10.79	54.90	40.7	75.2	13	-11.22	10.54	-12.90	-24.6	14.5
	投与開始 6 週後	13	69.91	16.54	71.40	38.1	89.0	13	2.55	19.54	-6.00	-27.2	38.1
	投与開始 8 週後	11	72.45	17.65	77.00	41.8	90.5	11	4.26	16.71	10.90	-23.5	22.7
	投与開始 12 週後	10	68.19	19.70	74.20	40.6	89.3	10	0.38	17.99	1.80	-24.7	21.7

表 2.7.4.7-17　臨床検査：記述統計量（血液学的検査）（安全性解析対象集団）（続き）

SP 群　N = 16

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
好酸球比	投与開始前	16	1.64	1.05	1.40	0.4	4.6	-	-	-	-	-	-
(%)	投与開始 1 週後	16	1.87	1.02	2.00	0.0	3.4	16	0.23	1.63	0.60	-4.6	1.9
	投与開始 2 週後	13	2.23	1.10	2.00	0.5	3.9	13	0.73	1.21	0.90	-2.2	2.7
	投与開始 4 週後	13	1.35	0.94	1.00	0.4	3.6	13	-0.15	1.07	-0.30	-1.8	1.8
	投与開始 6 週後	13	0.54	0.64	0.20	0.0	1.7	13	-0.96	0.97	-0.90	-3.0	0.4
	投与開始 8 週後	11	0.83	1.25	0.40	0.0	4.2	11	-0.54	1.21	-0.70	-1.9	2.4
	投与開始 12 週後	10	0.90	1.29	0.55	0.0	4.2	10	-0.50	1.39	-0.85	-2.1	2.4
好塩基球比	投与開始前	16	0.38	0.35	0.25	0.0	1.1	-	-	-	-	-	-
(%)	投与開始 1 週後	16	0.19	0.18	0.20	0.0	0.6	16	-0.19	0.36	0.00	-1.0	0.1
	投与開始 2 週後	13	0.44	0.29	0.40	0.0	1.0	13	0.11	0.42	0.20	-1.0	0.9
	投与開始 4 週後	13	0.55	0.45	0.50	0.0	1.7	13	0.22	0.34	0.10	-0.5	0.7
	投与開始 6 週後	13	0.28	0.31	0.30	0.0	0.9	13	-0.05	0.36	0.00	-0.9	0.5
	投与開始 8 週後	11	0.24	0.24	0.10	0.0	0.7	11	-0.12	0.34	0.00	-0.9	0.3
	投与開始 12 週後	10	0.34	0.39	0.25	0.0	1.3	10	0.05	0.43	0.10	-0.9	0.8
単球比	投与開始前	16	6.11	1.37	5.80	3.9	8.8	-	-	-	-	-	-
(%)	投与開始 1 週後	16	5.09	1.84	4.85	2.3	8.7	16	-1.02	2.05	-1.00	-6.1	3.2
	投与開始 2 週後	13	6.10	1.44	5.80	4.6	9.7	13	0.18	1.14	0.30	-1.8	2.0
	投与開始 4 週後	13	7.19	2.06	7.40	3.9	11.0	13	1.28	1.72	0.40	-0.9	4.6
	投与開始 6 週後	13	4.52	2.67	4.20	1.9	12.0	13	-1.40	2.39	-0.70	-4.6	3.2
	投与開始 8 週後	11	4.25	2.84	4.00	1.2	10.0	11	-1.65	2.36	-2.70	-5.0	2.9
	投与開始 12 週後	10	3.91	2.03	3.65	1.2	7.8	10	-1.98	1.75	-1.90	-4.5	1.1
リンパ球比	投与開始前	16	23.94	6.72	22.55	15.5	40.3	-	-	-	-	-	-
(%)	投与開始 1 週後	16	27.48	10.13	28.35	9.1	39.8	16	3.53	10.49	7.05	-17.2	20.8
	投与開始 2 週後	13	27.16	8.54	24.00	16.6	40.6	13	2.35	9.77	2.30	-23.7	14.5
	投与開始 4 週後	13	34.78	10.07	33.50	18.3	52.4	13	9.96	10.07	11.60	-12.6	25.6
	投与開始 6 週後	13	24.61	14.27	24.00	9.1	55.0	13	-0.21	16.70	5.70	-30.3	28.2
	投与開始 8 週後	11	22.24	14.79	19.00	7.9	51.0	11	-1.86	14.42	-7.50	-16.7	24.2
	投与開始 12 週後	10	26.66	16.96	21.05	8.0	53.4	10	2.05	15.28	0.20	-15.0	26.6

SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-18 臨床検査：記述統計量（血液生化学的検査）（安全性解析対象集団）

GGS 群 N = 16

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
総蛋白	投与開始前	16	6.55	0.45	6.45	5.6	7.3	-	-	-	-	-	-
(g/dL)	投与開始 1 週後	16	8.39	0.44	8.40	7.7	9.1	16	1.84	0.53	1.95	0.8	2.6
	投与開始 2 週後	16	7.95	0.54	8.00	6.7	8.7	16	1.40	0.44	1.40	0.6	2.1
	投与開始 4 週後	14	7.55	0.65	7.70	6.2	8.5	14	0.96	0.51	0.90	0.2	1.9
	投与開始 6 週後	13	7.25	0.63	7.30	5.7	8.3	13	0.71	0.46	0.70	0.1	1.6
	投与開始 8 週後	11	7.13	0.62	6.90	5.9	8.3	11	0.65	0.54	0.50	-0.2	1.5
	投与開始 12 週後	10	7.03	0.73	7.10	5.9	8.1	10	0.62	0.55	0.50	-0.2	1.4
アルブミン	投与開始前	16	3.98	0.22	3.95	3.5	4.4	-	-	-	-	-	-
(g/dL)	投与開始 1 週後	16	3.71	0.29	3.80	3.2	4.3	16	-0.26	0.31	-0.25	-0.8	0.4
	投与開始 2 週後	16	3.86	0.26	3.90	3.3	4.3	16	-0.11	0.22	-0.20	-0.4	0.4
	投与開始 4 週後	14	4.05	0.30	4.00	3.3	4.6	14	0.08	0.31	0.00	-0.4	0.7
	投与開始 6 週後	13	4.15	0.31	4.10	3.5	4.8	13	0.21	0.26	0.20	-0.1	0.7
	投与開始 8 週後	11	4.24	0.35	4.30	3.6	4.9	11	0.31	0.34	0.30	-0.3	0.8
	投与開始 12 週後	10	4.34	0.39	4.40	3.7	5.0	10	0.41	0.43	0.40	-0.3	1.0
総ビリルビン	投与開始前	16	0.54	0.16	0.50	0.3	0.9	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	投与開始 1 週後	16	0.46	0.09	0.50	0.3	0.6	16	-0.08	0.12	0.00	-0.3	0.1
	投与開始 2 週後	16	0.44	0.14	0.40	0.3	0.7	16	-0.10	0.15	-0.10	-0.3	0.2
	投与開始 4 週後	14	0.45	0.17	0.45	0.2	0.7	14	-0.10	0.13	-0.10	-0.4	0.1
	投与開始 6 週後	13	0.52	0.18	0.50	0.3	0.9	13	-0.04	0.17	-0.10	-0.4	0.3
	投与開始 8 週後	11	0.58	0.15	0.60	0.4	0.8	11	0.05	0.15	0.10	-0.2	0.3
	投与開始 12 週後	10	0.57	0.11	0.60	0.4	0.8	10	0.01	0.10	0.00	-0.1	0.2

表 2.7.4.7-18 臨床検査：記述統計量（血液生化学的検査）（安全性解析対象集団）（続き）

GGS 群 N = 16

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
AST（GOT）	投与開始前	16	24.6	21.1	17.5	11	95	-	-	-	-	-	-
(U/L(37℃))	投与開始 1 週後	16	29.6	12.9	25.0	15	61	16	5.0	18.2	7.5	-51	31
	投与開始 2 週後	16	55.0	37.4	45.5	24	180	16	30.4	42.6	27.5	-50	158
	投与開始 4 週後	14	36.1	22.0	31.5	15	100	14	11.9	34.7	12.0	-75	86
	投与開始 6 週後	13	30.0	24.5	23.0	13	96	13	5.5	34.0	3.0	-63	82
	投与開始 8 週後	11	39.0	40.3	22.0	13	122	11	13.7	49.4	4.0	-65	102
	投与開始 12 週後	10	30.9	29.5	21.5	13	112	10	4.6	41.4	5.5	-74	92
ALT（GPT）	投与開始前	16	33.4	32.4	21.0	13	134	-	-	-	-	-	-
(U/L(37℃))	投与開始 1 週後	16	29.1	21.4	20.5	10	79	16	-4.4	18.5	-2.5	-59	18
	投与開始 2 週後	16	59.1	46.9	43.5	17	199	16	25.6	53.1	22.5	-88	169
	投与開始 4 週後	14	46.3	47.7	27.5	12	194	14	14.9	62.0	6.0	-120	172
	投与開始 6 週後	13	38.8	56.1	22.0	8	219	13	7.2	68.5	0.0	-115	197
	投与開始 8 週後	11	60.2	100.3	24.0	10	345	11	26.7	111.3	1.0	-111	323
	投与開始 12 週後	10	33.8	38.7	21.5	11	141	10	-1.3	59.4	-0.5	-117	124
γ-GTP	投与開始前	16	31.9	36.9	19.0	14	162	-	-	-	-	-	-
(U/L(37℃))	投与開始 1 週後	16	31.6	43.9	18.0	12	188	16	-0.3	8.2	-1.5	-14	26
	投与開始 2 週後	16	35.6	55.8	19.0	11	239	16	3.7	20.2	1.0	-15	77
	投与開始 4 週後	14	25.6	12.7	22.5	13	62	14	1.8	8.6	-0.5	-14	14
	投与開始 6 週後	13	27.4	16.5	23.0	14	78	13	2.8	8.1	4.0	-17	13
	投与開始 8 週後	11	43.5	42.0	22.0	14	152	11	17.3	32.2	5.0	-18	87
	投与開始 12 週後	10	57.5	74.4	28.0	13	258	10	30.3	62.7	5.0	-18	193

表 2.7.4.7-18 臨床検査：記述統計量（血液生化学的検査）（安全性解析対象集団）（続き）

GGS 群 N = 16

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
血糖	投与開始前	16	97.4	26.9	88.5	74	185	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	投与開始 1 週後	16	87.4	12.1	86.0	66	112	16	-10.0	30.6	0.0	-109	23
	投与開始 2 週後	16	95.3	30.3	86.0	42	160	16	-2.1	43.9	-6.5	-102	79
	投与開始 4 週後	14	88.4	8.3	88.5	76	102	14	-4.0	14.8	-5.0	-31	21
	投与開始 6 週後	13	102.3	20.3	102.0	72	151	13	11.1	24.8	11.0	-26	68
	投与開始 8 週後	11	93.6	18.4	94.0	67	127	11	2.1	20.3	-1.0	-37	37
	投与開始 12 週後	10	90.8	12.8	91.0	77	107	10	2.9	14.5	-2.0	-15	24
BUN	投与開始前	16	12.91	5.05	11.60	8.4	29.6	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	投与開始 1 週後	16	12.96	3.50	12.10	8.2	21.2	16	0.05	3.84	-0.20	-8.4	6.1
	投与開始 2 週後	16	12.08	4.03	11.75	8.0	23.5	16	-0.84	3.27	-0.25	-6.5	4.7
	投与開始 4 週後	14	11.74	2.82	12.05	7.0	17.4	14	-0.16	2.74	-0.60	-4.7	3.8
	投与開始 6 週後	13	14.25	4.24	13.00	8.7	24.6	13	2.30	2.86	2.40	-2.1	9.5
	投与開始 8 週後	11	14.61	5.19	12.70	8.6	25.6	11	2.93	3.58	1.30	-2.0	9.3
	投与開始 12 週後	10	11.67	3.30	10.90	8.6	19.0	10	0.59	2.58	0.30	-2.4	6.5
クレアチニン	投与開始前	16	0.671	0.177	0.625	0.52	1.27	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	投与開始 1 週後	16	0.616	0.216	0.545	0.45	1.33	16	-0.054	0.066	-0.075	-0.15	0.06
	投与開始 2 週後	16	0.636	0.209	0.590	0.41	1.34	16	-0.035	0.060	-0.020	-0.14	0.07
	投与開始 4 週後	14	0.577	0.076	0.565	0.45	0.76	14	-0.059	0.055	-0.070	-0.15	0.03
	投与開始 6 週後	13	0.601	0.103	0.590	0.44	0.81	13	-0.035	0.067	-0.020	-0.15	0.05
	投与開始 8 週後	11	0.598	0.113	0.580	0.42	0.79	11	-0.029	0.064	-0.040	-0.12	0.09
	投与開始 12 週後	10	0.574	0.097	0.550	0.45	0.79	10	-0.047	0.046	-0.065	-0.09	0.03

表 2.7.4.7-18 臨床検査：記述統計量（血液生化学的検査）（安全性解析対象集団）（続き）

GGS 群 N = 16

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
Al-P	投与開始前	16	196.1	67.5	173.0	128	409	-	-	-	-	-	-
(U/L(37℃))	投与開始 1 週後	16	202.6	80.0	180.5	113	470	16	6.4	30.8	9.0	-57	61
	投与開始 2 週後	16	214.2	98.7	168.5	142	534	16	18.1	44.7	17.5	-68	125
	投与開始 4 週後	14	202.8	49.5	189.0	141	328	14	18.9	34.0	20.0	-46	86
	投与開始 6 週後	13	192.3	34.1	188.0	146	277	13	10.4	31.4	9.0	-46	63
	投与開始 8 週後	11	188.9	29.3	186.0	149	245	11	14.7	41.9	17.0	-72	72
	投与開始 12 週後	10	178.9	33.2	176.5	135	248	10	8.2	52.7	10.0	-76	74
LDH	投与開始前	16	183.7	27.1	186.0	136	247	-	-	-	-	-	-
(U/L(37℃))	投与開始 1 週後	16	184.2	33.3	176.5	140	260	16	0.5	26.6	-3.5	-45	40
	投与開始 2 週後	16	206.3	33.9	206.0	151	262	16	22.6	29.4	20.5	-45	69
	投与開始 4 週後	14	195.5	38.0	188.5	127	255	14	16.6	37.5	16.0	-66	83
	投与開始 6 週後	13	205.9	38.4	200.0	157	307	13	24.6	52.9	12.0	-62	171
	投与開始 8 週後	11	201.8	32.7	207.0	161	247	11	22.9	38.3	29.0	-58	78
	投与開始 12 週後	10	201.7	28.7	192.0	170	243	10	23.4	31.0	32.0	-45	64
Na	投与開始前	16	139.2	1.2	140.0	137	141	-	-	-	-	-	-
(mEq/L)	投与開始 1 週後	16	137.3	1.7	137.0	134	140	16	-1.9	1.8	-1.5	-5	1
	投与開始 2 週後	16	137.6	1.1	138.0	135	139	16	-1.6	1.3	-2.0	-4	1
	投与開始 4 週後	14	138.9	1.5	139.0	137	142	14	-0.6	2.0	-1.0	-3	3
	投与開始 6 週後	13	139.4	1.8	140.0	137	143	13	-0.2	1.7	0.0	-3	3
	投与開始 8 週後	11	139.1	2.2	140.0	135	142	11	-0.3	1.7	0.0	-3	2
	投与開始 12 週後	10	139.9	1.4	140.0	138	142	10	0.3	1.3	0.5	-1	2

表 2.7.4.7-18 臨床検査：記述統計量（血液生化学的検査）（安全性解析対象集団）（続き）

GGS 群 N = 16

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
K	投与開始前	16	4.11	0.33	4.00	3.7	5.0	-	-	-	-	-	-
(mEq/L)	投与開始 1 週後	16	3.98	0.31	3.95	3.5	4.6	16	-0.13	0.46	-0.10	-0.8	0.8
	投与開始 2 週後	16	4.17	0.40	4.15	3.5	5.2	16	0.06	0.53	-0.10	-0.6	1.4
	投与開始 4 週後	14	4.14	0.30	4.20	3.6	4.6	14	0.06	0.38	0.00	-0.5	0.7
	投与開始 6 週後	13	4.05	0.33	4.00	3.7	4.7	13	-0.04	0.48	0.10	-0.8	0.7
	投与開始 8 週後	11	4.19	0.29	4.10	3.8	4.7	11	0.11	0.43	0.10	-0.6	0.9
	投与開始 12 週後	10	4.12	0.24	4.10	3.7	4.5	10	0.04	0.33	0.00	-0.4	0.7
Cl	投与開始前	16	104.0	1.8	104.0	101	108	-	-	-	-	-	-
(mEq/L)	投与開始 1 週後	16	103.5	2.2	104.0	97	107	16	-0.5	2.1	0.0	-4	3
	投与開始 2 週後	16	103.1	1.0	103.0	102	106	16	-0.9	1.8	0.0	-4	1
	投与開始 4 週後	14	103.5	1.7	104.0	99	106	14	-0.5	2.2	0.0	-4	3
	投与開始 6 週後	13	103.5	2.5	103.0	99	108	13	-0.6	2.9	0.0	-5	3
	投与開始 8 週後	11	103.5	3.3	103.0	99	108	11	-0.4	2.8	0.0	-5	3
	投与開始 12 週後	10	104.0	2.3	104.0	101	107	10	0.0	1.9	0.0	-3	3

表 2.7.4.7-18 臨床検査：記述統計量（血液生化学的検査）（安全性解析対象集団）（続き）

SP 群 N = 16

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
総蛋白	投与開始前	16	6.50	0.46	6.65	5.2	7.2	-	-	-	-	-	-
(g/dL)	投与開始 1 週後	16	6.19	0.41	6.20	5.2	6.9	16	-0.31	0.39	-0.25	-1.0	0.4
	投与開始 2 週後	13	6.47	0.40	6.40	5.8	7.1	13	0.03	0.43	0.10	-0.6	0.9
	投与開始 4 週後	13	7.98	0.40	8.00	7.1	8.6	13	1.54	0.32	1.50	1.0	2.0
	投与開始 6 週後	13	7.40	0.28	7.40	7.0	7.9	13	0.96	0.40	0.90	0.3	1.8
	投与開始 8 週後	11	7.10	0.43	7.00	6.5	7.8	11	0.68	0.48	0.60	0.0	1.5
	投与開始 12 週後	10	6.94	0.51	6.90	6.0	7.9	10	0.49	0.42	0.40	-0.1	1.4
アルブミン	投与開始前	16	4.04	0.28	4.10	3.2	4.4	-	-	-	-	-	-
(g/dL)	投与開始 1 週後	16	3.89	0.30	3.85	3.3	4.5	16	-0.15	0.27	-0.10	-0.6	0.4
	投与開始 2 週後	13	4.09	0.24	4.10	3.8	4.5	13	0.10	0.29	0.10	-0.3	0.6
	投与開始 4 週後	13	3.97	0.23	4.00	3.5	4.3	13	-0.02	0.19	-0.10	-0.2	0.3
	投与開始 6 週後	13	4.11	0.25	4.10	3.7	4.6	13	0.12	0.22	0.10	-0.3	0.5
	投与開始 8 週後	11	4.22	0.30	4.10	3.9	4.9	11	0.24	0.32	0.10	-0.1	0.8
	投与開始 12 週後	10	4.28	0.25	4.35	3.7	4.5	10	0.29	0.20	0.30	-0.1	0.5
総ビリルビン	投与開始前	16	0.66	0.32	0.60	0.4	1.7	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	投与開始 1 週後	16	0.74	0.35	0.65	0.4	1.9	16	0.08	0.17	0.10	-0.2	0.5
	投与開始 2 週後	13	0.77	0.42	0.60	0.4	2.0	13	0.09	0.20	0.00	-0.2	0.5
	投与開始 4 週後	13	0.55	0.26	0.50	0.3	1.3	13	-0.13	0.18	-0.10	-0.4	0.2
	投与開始 6 週後	13	0.71	0.38	0.70	0.3	1.8	13	0.03	0.17	0.00	-0.2	0.3
	投与開始 8 週後	11	0.82	0.39	0.70	0.4	1.8	11	0.14	0.20	0.20	-0.3	0.4
	投与開始 12 週後	10	0.71	0.33	0.60	0.5	1.6	10	0.00	0.12	0.05	-0.2	0.1

表 2.7.4.7-18 臨床検査：記述統計量（血液生化学的検査）（安全性解析対象集団）（続き）

SP 群 N = 16

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
AST（GOT）	投与開始前	16	20.3	3.7	20.0	16	30	-	-	-	-	-	-
(U/L(37℃))	投与開始 1 週後	16	27.7	38.1	18.5	14	170	16	7.4	35.6	-2.0	-8	140
	投与開始 2 週後	13	21.0	4.5	22.0	13	29	13	0.4	3.1	0.0	-5	4
	投与開始 4 週後	13	77.1	80.2	55.0	25	332	13	56.5	80.1	37.0	5	310
	投与開始 6 週後	13	95.2	249.7	26.0	15	926	13	74.5	249.4	4.0	-4	904
	投与開始 8 週後	11	39.9	58.8	20.0	15	214	11	19.4	57.8	2.0	-9	192
	投与開始 12 週後	10	37.7	55.9	19.0	15	196	10	17.5	52.4	0.5	-4	166
ALT（GPT）	投与開始前	16	27.0	13.9	23.0	12	71	-	-	-	-	-	-
(U/L(37℃))	投与開始 1 週後	16	54.3	110.8	27.0	16	469	16	27.3	99.3	1.5	-13	398
	投与開始 2 週後	13	27.8	14.4	27.0	13	70	13	-1.1	6.0	-2.0	-8	10
	投与開始 4 週後	13	93.1	115.9	55.0	20	467	13	64.2	113.5	30.0	-17	426
	投与開始 6 週後	13	119.4	314.9	34.0	18	1167	13	90.5	311.4	4.0	-19	1126
	投与開始 8 週後	11	52.0	92.8	19.0	15	329	11	21.4	88.7	-4.0	-14	288
	投与開始 12 週後	10	50.1	98.9	19.5	11	331	10	19.7	84.7	-6.5	-16	260
γ-GTP	投与開始前	16	23.3	9.6	21.5	10	44	-	-	-	-	-	-
(U/L(37℃))	投与開始 1 週後	16	28.9	18.1	22.5	11	85	16	5.6	11.1	1.5	-4	41
	投与開始 2 週後	13	25.5	14.9	22.0	8	64	13	1.5	6.6	-1.0	-4	20
	投与開始 4 週後	13	29.1	22.0	22.0	11	93	13	5.2	19.3	-1.0	-6	67
	投与開始 6 週後	13	56.8	108.0	27.0	13	414	13	32.8	107.0	3.0	-8	388
	投与開始 8 週後	11	56.8	107.2	26.0	13	379	11	31.1	107.0	0.0	-15	353
	投与開始 12 週後	10	36.6	41.0	19.0	13	141	10	11.7	38.1	-3.0	-9	115

表 2.7.4.7-18 臨床検査：記述統計量（血液生化学的検査）（安全性解析対象集団）（続き）

SP 群 N = 16

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
血糖	投与開始前	16	96.3	21.1	89.0	68	136	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	投与開始 1 週後	16	104.0	26.0	98.0	70	145	16	7.8	34.7	2.0	-60	77
	投与開始 2 週後	13	104.0	17.9	104.0	75	144	13	6.5	24.4	4.0	-45	51
	投与開始 4 週後	13	95.9	23.0	86.0	71	145	13	-1.5	25.2	1.0	-50	40
	投与開始 6 週後	13	101.2	23.7	93.0	78	156	13	3.7	24.4	1.0	-28	59
	投与開始 8 週後	11	107.4	33.9	96.0	78	174	11	9.9	28.6	6.0	-36	75
	投与開始 12 週後	10	106.7	33.3	96.5	61	167	10	10.4	31.0	9.5	-34	60
BUN	投与開始前	16	13.38	4.06	13.05	8.0	22.8	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	投与開始 1 週後	16	14.44	4.20	13.25	8.7	23.6	16	1.07	3.42	1.10	-9.5	6.5
	投与開始 2 週後	13	11.38	2.90	10.90	7.1	16.8	13	-1.54	2.89	-0.90	-7.4	3.1
	投与開始 4 週後	13	11.82	2.97	13.00	6.0	15.6	13	-1.09	3.08	-2.00	-7.2	3.0
	投与開始 6 週後	13	14.12	4.72	13.80	8.4	25.0	13	1.20	5.09	1.80	-9.2	10.7
	投与開始 8 週後	11	14.41	4.93	14.50	7.1	24.5	11	1.50	4.13	2.00	-6.4	10.2
	投与開始 12 週後	10	13.36	4.72	12.65	6.3	21.9	10	0.03	3.74	0.20	-6.0	7.6
クレアチニン	投与開始前	16	0.591	0.084	0.570	0.45	0.74	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	投与開始 1 週後	16	0.577	0.063	0.565	0.45	0.71	16	-0.014	0.045	-0.005	-0.10	0.05
	投与開始 2 週後	13	0.569	0.101	0.560	0.44	0.76	13	-0.015	0.055	-0.010	-0.10	0.10
	投与開始 4 週後	13	0.548	0.094	0.580	0.40	0.73	13	-0.036	0.059	-0.040	-0.13	0.11
	投与開始 6 週後	13	0.554	0.089	0.560	0.42	0.75	13	-0.031	0.049	-0.020	-0.12	0.02
	投与開始 8 週後	11	0.566	0.098	0.550	0.45	0.74	11	-0.025	0.091	-0.020	-0.24	0.07
	投与開始 12 週後	10	0.575	0.070	0.590	0.49	0.67	10	-0.006	0.060	0.005	-0.12	0.07

表 2.7.4.7-18 臨床検査：記述統計量（血液生化学的検査）（安全性解析対象集団）（続き）

SP 群 N = 16

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
Al-P	投与開始前	16	183.6	50.4	177.5	110	305	-	-	-	-	-	-
(U/L(37℃))	投与開始 1 週後	16	188.2	52.0	190.5	114	309	16	4.6	24.4	5.5	-38	56
	投与開始 2 週後	13	196.0	63.6	183.0	123	327	13	21.9	31.3	16.0	-4	118
	投与開始 4 週後	13	204.8	91.7	179.0	112	428	13	30.7	52.5	17.0	-19	160
	投与開始 6 週後	13	235.4	166.7	175.0	127	747	13	61.3	124.4	21.0	-26	442
	投与開始 8 週後	11	210.2	153.7	154.0	135	657	11	39.6	107.9	8.0	-34	352
	投与開始 12 週後	10	207.5	106.3	160.5	116	453	10	36.3	71.3	9.5	-47	151
LDH	投与開始前	16	168.4	27.1	162.0	128	235	-	-	-	-	-	-
(U/L(37℃))	投与開始 1 週後	16	166.7	37.3	156.5	116	257	16	-1.8	33.9	-7.0	-68	77
	投与開始 2 週後	13	180.5	39.0	169.0	137	274	13	10.9	19.0	9.0	-27	39
	投与開始 4 週後	13	212.4	57.6	192.0	145	351	13	42.8	48.7	29.0	7	191
	投与開始 6 週後	13	198.0	82.9	175.0	128	451	13	28.5	80.9	10.0	-26	291
	投与開始 8 週後	11	188.3	50.8	188.0	116	296	11	18.3	37.7	8.0	-47	87
	投与開始 12 週後	10	217.9	58.4	222.0	148	346	10	47.2	50.9	33.5	-13	137
Na	投与開始前	16	139.3	2.5	140.0	133	143	-	-	-	-	-	-
(mEq/L)	投与開始 1 週後	16	138.9	2.1	139.5	134	142	16	-0.4	1.9	0.0	-3	3
	投与開始 2 週後	13	140.1	2.6	140.0	133	143	13	0.8	1.7	1.0	-2	4
	投与開始 4 週後	13	138.6	1.1	139.0	137	140	13	-0.6	2.1	-1.0	-3	4
	投与開始 6 週後	13	138.5	1.5	139.0	135	141	13	-0.7	1.8	-1.0	-3	3
	投与開始 8 週後	11	136.5	6.3	138.0	118	142	11	-2.5	7.0	-2.0	-22	5
	投与開始 12 週後	10	139.8	1.1	139.0	139	142	10	1.0	2.2	1.0	-2	6

表 2.7.4.7-18　臨床検査：記述統計量（血液生化学的検査）（安全性解析対象集団）（続き）

SP 群　N = 16

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
K	投与開始前	16	4.12	0.26	4.10	3.7	4.8	-	-	-	-	-	-
(mEq/L)	投与開始 1 週後	16	4.04	0.32	4.10	3.2	4.6	16	-0.08	0.35	0.00	-0.8	0.3
	投与開始 2 週後	13	4.07	0.27	4.10	3.6	4.5	13	-0.02	0.33	-0.10	-0.6	0.5
	投与開始 4 週後	13	3.91	0.23	3.90	3.7	4.5	13	-0.18	0.36	-0.10	-1.0	0.4
	投与開始 6 週後	13	4.13	0.31	4.10	3.7	4.8	13	0.04	0.34	0.10	-0.4	0.8
	投与開始 8 週後	11	4.10	0.22	4.10	3.6	4.4	11	-0.02	0.28	-0.10	-0.4	0.5
	投与開始 12 週後	10	4.12	0.27	4.20	3.5	4.5	10	-0.02	0.36	0.05	-0.7	0.5
Cl	投与開始前	16	104.7	3.1	104.5	101	111	-	-	-	-	-	-
(mEq/L)	投与開始 1 週後	16	103.1	2.8	102.5	99	110	16	-1.6	1.7	-2.0	-4	2
	投与開始 2 週後	13	104.7	2.2	105.0	100	107	13	0.3	2.0	1.0	-3	3
	投与開始 4 週後	13	104.0	1.8	104.0	101	107	13	-0.4	1.4	-1.0	-2	2
	投与開始 6 週後	13	103.7	2.5	105.0	98	106	13	-0.7	2.5	-1.0	-5	4
	投与開始 8 週後	11	102.0	5.6	103.0	86	106	11	-2.5	6.8	0.0	-22	2
	投与開始 12 週後	10	103.9	1.6	103.5	102	106	10	-0.3	3.0	-1.5	-3	5

SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-19　臨床検査：クロス集計（尿検査）（安全性解析対象集団）

GGS 群　N = 16

項目	検査時点		ベースライン							合計
			欠測	-	±	+	2+	3+	4+	
尿蛋白	合計		0	15	0	1	0	0	0	16
	投与開始 1 週後	-	0	15	0	0	0	0	0	15
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	1	0	0	0	1
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 2 週後	-	0	14	0	0	0	0	0	14
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	1	0	1	0	0	0	2
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 4 週後	欠測	0	1	0	1	0	0	0	2
		-	0	14	0	0	0	0	0	14
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 6 週後	欠測	0	2	0	1	0	0	0	3
		-	0	13	0	0	0	0	0	13
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 8 週後	欠測	0	4	0	1	0	0	0	5
		-	0	11	0	0	0	0	0	11
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 12 週後	欠測	0	5	0	1	0	0	0	6
		-	0	10	0	0	0	0	0	10
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-19　臨床検査：クロス集計（尿検査）（安全性解析対象集団）（続き）

GGS 群　N = 16

項目	検査時点		ベースライン							合計
			欠測	-	±	+	2+	3+	4+	
尿糖	合計		0	16	0	0	0	0	0	16
	投与開始 1 週後	-	0	16	0	0	0	0	0	16
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 2 週後	-	0	16	0	0	0	0	0	16
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 4 週後	欠測	0	2	0	0	0	0	0	2
		-	0	14	0	0	0	0	0	14
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 6 週後	欠測	0	3	0	0	0	0	0	3
		-	0	12	0	0	0	0	0	12
		±	0	1	0	0	0	0	0	1
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 8 週後	欠測	0	5	0	0	0	0	0	5
		-	0	11	0	0	0	0	0	11
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 12 週後	欠測	0	6	0	0	0	0	0	6
		-	0	10	0	0	0	0	0	10
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-19　臨床検査：クロス集計（尿検査）（安全性解析対象集団）（続き）

GGS 群　N = 16

項目	検査時点		ベースライン							合計
			欠測	-	±	+	2+	3+	4+	
尿潜血	合計		0	12	1	3	0	0	0	16
	投与開始 1 週後	-	0	11	0	0	0	0	0	11
		±	0	1	1	0	0	0	0	2
		+	0	0	0	2	0	0	0	2
		2+	0	0	0	1	0	0	0	1
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 2 週後	-	0	12	1	0	0	0	0	13
		±	0	0	0	2	0	0	0	2
		+	0	0	0	1	0	0	0	1
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 4 週後	欠測	0	1	1	0	0	0	0	2
		-	0	11	0	1	0	0	0	12
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	1	0	0	0	1
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	1	0	0	0	1
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 6 週後	欠測	0	1	1	1	0	0	0	3
		-	0	11	0	1	0	0	0	12
		±	0	0	0	1	0	0	0	1
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 8 週後	欠測	0	3	1	1	0	0	0	5
		-	0	8	0	1	0	0	0	9
		±	0	1	0	0	0	0	0	1
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	1	0	0	0	1
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 12 週後	欠測	0	4	1	1	0	0	0	6
		-	0	8	0	1	0	0	0	9
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	1	0	0	0	1
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-19 臨床検査：クロス集計（尿検査）（安全性解析対象集団）（続き）

GGS 群 N = 16

項目	検査時点		ベースライン							合計
			欠測	-	±	+	2+	3+	4+	
尿ウロビリノーゲン	合計		0	0	16	0	0	0	0	16
	投与開始 1 週後	-	0	0	0	0	0	0	0	0
		±	0	0	16	0	0	0	0	16
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 2 週後	-	0	0	0	0	0	0	0	0
		±	0	0	16	0	0	0	0	16
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 4 週後	欠測	0	0	2	0	0	0	0	2
		-	0	0	0	0	0	0	0	0
		±	0	0	14	0	0	0	0	14
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 6 週後	欠測	0	0	3	0	0	0	0	3
		-	0	0	0	0	0	0	0	0
		±	0	0	13	0	0	0	0	13
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 8 週後	欠測	0	0	5	0	0	0	0	5
		-	0	0	0	0	0	0	0	0
		±	0	0	10	0	0	0	0	10
		+	0	0	1	0	0	0	0	1
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 12 週後	欠測	0	0	6	0	0	0	0	6
		-	0	0	0	0	0	0	0	0
		±	0	0	9	0	0	0	0	9
		+	0	0	1	0	0	0	0	1
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-19　臨床検査：クロス集計（尿検査）（安全性解析対象集団）（続き）

SP 群　N = 16

項目	検査時点		ベースライン							合計
			欠測	-	±	+	2+	3+	4+	
尿蛋白	合計		0	16	0	0	0	0	0	16
	投与開始 1 週後	-	0	16	0	0	0	0	0	16
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 2 週後	欠測	0	3	0	0	0	0	0	3
		-	0	12	0	0	0	0	0	12
		±	0	1	0	0	0	0	0	1
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 4 週後	欠測	0	3	0	0	0	0	0	3
		-	0	12	0	0	0	0	0	12
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	1	0	0	0	0	0	1
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 6 週後	欠測	0	3	0	0	0	0	0	3
		-	0	13	0	0	0	0	0	13
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 8 週後	欠測	0	5	0	0	0	0	0	5
		-	0	10	0	0	0	0	0	10
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	1	0	0	0	0	0	1
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 12 週後	欠測	0	6	0	0	0	0	0	6
		-	0	10	0	0	0	0	0	10
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-19　臨床検査：クロス集計（尿検査）（安全性解析対象集団）（続き）

SP 群　N = 16

項目	検査時点		ベースライン							合計
			欠測	-	±	+	2+	3+	4+	
尿糖	合計		0	16	0	0	0	0	0	16
	投与開始 1 週後	-	0	16	0	0	0	0	0	16
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 2 週後	欠測	0	3	0	0	0	0	0	3
		-	0	13	0	0	0	0	0	13
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 4 週後	欠測	0	3	0	0	0	0	0	3
		-	0	13	0	0	0	0	0	13
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 6 週後	欠測	0	3	0	0	0	0	0	3
		-	0	12	0	0	0	0	0	12
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	1	0	0	0	0	0	1
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 8 週後	欠測	0	5	0	0	0	0	0	5
		-	0	10	0	0	0	0	0	10
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	1	0	0	0	0	0	1
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 12 週後	欠測	0	6	0	0	0	0	0	6
		-	0	9	0	0	0	0	0	9
		±	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	1	0	0	0	0	0	1
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-19　臨床検査：クロス集計（尿検査）（安全性解析対象集団）（続き）

SP 群　N = 16

項目	検査時点		ベースライン							合計
			欠測	-	±	+	2+	3+	4+	
尿潜血	合計		0	14	1	0	0	1	0	16
	投与開始 1 週後	-	0	10	1	0	0	0	0	11
		±	0	3	0	0	0	1	0	4
		+	0	1	0	0	0	0	0	1
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 2 週後	欠測	0	3	0	0	0	0	0	3
		-	0	9	0	0	0	1	0	10
		±	0	1	0	0	0	0	0	1
		+	0	0	1	0	0	0	0	1
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	1	0	0	0	0	0	1
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 4 週後	欠測	0	3	0	0	0	0	0	3
		-	0	10	0	0	0	1	0	11
		±	0	1	0	0	0	0	0	1
		+	0	0	1	0	0	0	0	1
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 6 週後	欠測	0	3	0	0	0	0	0	3
		-	0	9	0	0	0	1	0	10
		±	0	2	1	0	0	0	0	3
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 8 週後	欠測	0	5	0	0	0	0	0	5
		-	0	8	0	0	0	1	0	9
		±	0	0	1	0	0	0	0	1
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	1	0	0	0	0	0	1
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 12 週後	欠測	0	6	0	0	0	0	0	6
		-	0	7	0	0	0	1	0	8
		±	0	1	0	0	0	0	0	1
		+	0	0	1	0	0	0	0	1
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-19 臨床検査：クロス集計（尿検査）（安全性解析対象集団）（続き）

SP 群 N = 16

項目	検査時点		ベースライン							合計
			欠測	-	±	+	2+	3+	4+	
尿ウロビリノーゲン	合計		0	0	16	0	0	0	0	16
	投与開始 1 週後	-	0	0	0	0	0	0	0	0
		±	0	0	15	0	0	0	0	15
		+	0	0	1	0	0	0	0	1
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 2 週後	欠測	0	0	3	0	0	0	0	3
		-	0	0	0	0	0	0	0	0
		±	0	0	13	0	0	0	0	13
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 4 週後	欠測	0	0	3	0	0	0	0	3
		-	0	0	0	0	0	0	0	0
		±	0	0	13	0	0	0	0	13
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 6 週後	欠測	0	0	3	0	0	0	0	3
		-	0	0	0	0	0	0	0	0
		±	0	0	12	0	0	0	0	12
		+	0	0	1	0	0	0	0	1
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 8 週後	欠測	0	0	5	0	0	0	0	5
		-	0	0	0	0	0	0	0	0
		±	0	0	10	0	0	0	0	10
		+	0	0	1	0	0	0	0	1
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与開始 12 週後	欠測	0	0	6	0	0	0	0	6
		-	0	0	0	0	0	0	0	0
		±	0	0	10	0	0	0	0	10
		+	0	0	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0	0	0

SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-20 バイタルサイン：記述統計量（安全性解析対象集団）

GGS 群 N = 16

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
収縮期血圧	投与開始前	16	113.8	11.5	118.0	93	139	-	-	-	-	-	-
(mmHg)	投与開始 1 週後	16	111.6	9.4	114.5	93	126	16	-2.1	14.2	0.5	-33	21
	投与開始 2 週後	16	108.5	8.0	107.5	94	125	16	-5.3	16.5	-6.0	-43	30
	投与開始 4 週後	14	113.5	13.3	115.5	88	140	14	1.9	13.7	-1.0	-18	25
	投与開始 6 週後	13	116.7	13.5	112.0	95	139	13	5.8	12.0	2.0	-14	21
	投与開始 8 週後	11	119.1	17.1	119.0	90	156	11	8.3	14.6	5.0	-12	37
	投与開始 12 週後	10	114.4	10.3	115.0	98	131	10	4.4	10.4	1.5	-7	28
拡張期血圧	投与開始前	16	71.2	9.4	71.5	52	88	-	-	-	-	-	-
(mmHg)	投与開始 1 週後	16	68.0	9.1	69.0	53	83	16	-3.2	10.7	-6.0	-18	24
	投与開始 2 週後	16	67.1	6.1	66.0	59	81	16	-4.1	8.4	-6.5	-14	13
	投与開始 4 週後	14	70.1	9.6	70.5	55	84	14	0.1	10.1	0.0	-16	23
	投与開始 6 週後	13	69.5	12.6	65.0	47	96	13	-0.3	10.6	-3.0	-19	15
	投与開始 8 週後	11	73.6	11.8	73.0	58	101	11	2.1	9.6	2.0	-13	20
	投与開始 12 週後	10	72.9	4.9	73.5	66	80	10	2.3	8.6	3.0	-19	15
脈拍数	投与開始前	16	72.9	7.9	73.0	62	90	-	-	-	-	-	-
(回/分)	投与開始 1 週後	16	71.1	13.5	69.0	52	110	16	-1.8	10.2	-3.0	-24	20
	投与開始 2 週後	16	75.8	11.1	76.5	57	98	16	2.9	10.1	3.5	-19	21
	投与開始 4 週後	14	75.5	8.3	76.0	57	88	14	2.1	8.5	5.0	-10	13
	投与開始 6 週後	13	72.7	7.9	71.0	59	84	13	-0.5	11.2	4.0	-24	15
	投与開始 8 週後	11	79.7	10.5	81.0	65	94	11	5.4	11.4	6.0	-11	24
	投与開始 12 週後	10	76.8	12.2	77.0	63	103	10	3.6	14.6	5.5	-27	28
体温	投与開始前	16	36.52	0.46	36.60	35.4	37.1	-	-	-	-	-	-
(℃)	投与開始 1 週後	16	36.45	0.36	36.45	35.7	37.1	16	-0.07	0.43	-0.10	-0.8	0.6
	投与開始 2 週後	16	36.64	0.44	36.75	35.8	37.2	16	0.13	0.32	0.20	-0.6	0.5
	投与開始 4 週後	14	36.71	0.31	36.80	36.1	37.1	14	0.11	0.41	0.05	-0.5	1.0
	投与開始 6 週後	13	36.78	0.28	36.80	36.2	37.2	13	0.20	0.41	0.10	-0.5	1.0
	投与開始 8 週後	11	36.68	0.33	36.70	35.9	37.1	11	0.02	0.28	0.00	-0.4	0.5
	投与開始 12 週後	10	36.64	0.30	36.65	36.1	37.1	10	-0.01	0.29	0.05	-0.7	0.3

表 2.7.4.7-20 バイタルサイン：記述統計量（安全性解析対象集団）（続き）

SP 群 N = 16

項目	検査時点	測定値						変化量					
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
収縮期血圧	投与開始前	16	115.0	12.2	116.0	98	139	-	-	-	-	-	-
(mmHg)	投与開始 1 週後	16	113.8	13.1	109.0	99	137	16	-1.2	8.5	-2.0	-15	19
	投与開始 2 週後	13	111.2	14.7	110.0	91	140	13	-1.3	6.9	-2.0	-13	8
	投与開始 4 週後	13	123.0	14.4	122.0	101	140	13	10.5	14.7	8.0	-11	34
	投与開始 6 週後	13	123.1	14.8	121.0	98	152	13	10.6	8.5	10.0	-5	26
	投与開始 8 週後	11	120.0	11.9	122.0	93	136	11	8.1	12.0	8.0	-10	30
	投与開始 12 週後	10	118.1	11.4	117.0	106	145	10	5.6	11.7	5.5	-9	24
拡張期血圧	投与開始前	16	68.1	12.7	66.5	50	100	-	-	-	-	-	-
(mmHg)	投与開始 1 週後	16	67.3	9.6	68.0	54	84	16	-0.8	10.5	0.5	-21	18
	投与開始 2 週後	13	68.8	12.9	63.0	52	96	13	3.1	9.1	5.0	-16	19
	投与開始 4 週後	13	77.7	13.4	78.0	60	104	13	12.0	13.2	14.0	-13	28
	投与開始 6 週後	13	73.8	14.2	72.0	56	108	13	8.1	11.5	9.0	-9	26
	投与開始 8 週後	11	71.7	12.2	72.0	50	93	11	8.5	15.5	14.0	-16	29
	投与開始 12 週後	10	67.4	9.5	67.0	57	84	10	2.9	11.7	3.5	-18	20
脈拍数	投与開始前	16	75.0	12.0	71.5	55	100	-	-	-	-	-	-
(回/分)	投与開始 1 週後	16	77.9	12.0	79.0	53	100	16	2.9	7.9	2.0	-9	16
	投与開始 2 週後	13	73.6	12.3	75.0	54	100	13	-0.3	7.5	0.0	-10	14
	投与開始 4 週後	13	76.7	15.0	75.0	50	101	13	2.8	12.6	1.0	-15	25
	投与開始 6 週後	13	74.8	12.0	73.0	56	98	13	0.8	12.0	0.0	-15	32
	投与開始 8 週後	11	75.4	14.3	80.0	50	103	11	4.0	13.0	-2.0	-12	33
	投与開始 12 週後	10	77.2	15.3	74.0	60	105	10	5.3	14.2	4.0	-16	35
体温	投与開始前	16	36.31	0.53	36.50	35.3	37.0	-	-	-	-	-	-
(℃)	投与開始 1 週後	16	36.46	0.38	36.50	35.7	36.9	16	0.14	0.43	0.20	-0.6	0.8
	投与開始 2 週後	13	36.28	0.39	36.30	35.7	36.9	13	-0.06	0.32	-0.10	-0.6	0.5
	投与開始 4 週後	13	36.41	0.20	36.50	36.0	36.7	13	0.06	0.50	0.10	-0.5	0.9
	投与開始 6 週後	13	36.41	0.34	36.40	35.7	36.9	13	0.06	0.44	0.10	-0.6	0.8
	投与開始 8 週後	11	36.42	0.29	36.50	35.9	36.8	11	0.02	0.47	-0.10	-0.7	0.8
	投与開始 12 週後	10	36.29	0.29	36.35	35.8	36.7	10	-0.09	0.47	-0.20	-0.6	0.8

SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-21　標準 12 誘導心電図の異常所見有無、クロス集計（安全性解析対象集団）

GGS 群　N = 16

		ベースライン			
		欠測	なし	あり	合計
合計		0	14	2	16
投与開始 4 週後	欠測	0	2	0	2
	なし	0	12	1	13
	あり	0	0	1	1
投与開始 8 週後	欠測	0	5	0	5
	なし	0	9	2	11
	あり	0	0	0	0
投与開始 12 週後	欠測	0	6	0	6
	なし	0	7	2	9
	あり	0	1	0	1

SP 群　N =16

		ベースライン			
		欠測	なし	あり	合計
合計		0	16	0	16
投与開始 4 週後	欠測	0	1	0	1
	なし	0	15	0	15
	あり	0	0	0	0
投与開始 8 週後	欠測	0	5	0	5
	なし	0	11	0	11
	あり	0	0	0	0
投与開始 12 週後	欠測	0	6	0	6
	なし	0	10	0	10
	あり	0	0	0	0

SP 群:ステロイドパルス群

表 2.7.4.7-22 重篤な有害事象を発現した症例一覧

投与群	登録番号	性別	年齢*1 (歳)	有害事象名*2 (PT)	投与開始日(1回目)からの日数*3	投与開始日(2回目)からの日数*4	投与開始日(再投与)からの日数*5	持続期間*6 (日)	因果関係	重症度	重篤度	治験薬の措置	転帰
GGS 群	12	女	4[redacted]	発熱	2	-12	-	3	否定できない	軽度	非重篤	投与継続	回復
				注射部位知覚低下	2	-12	-	2	否定できる	軽度	非重篤	投与継続	回復
				湿疹	8	-6	-	6	否定できない	軽度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				乗物酔い	5	-9	-	1	否定できない	軽度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				乗物酔い	14	1	-	1	否定できない	軽度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				上咽頭炎	22	9	-	8	否定できる	軽度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				結膜炎	15	2	-	159	否定できる	軽度	非重篤	投与継続	不変
				肝機能異常	14	1	-	160	否定できない	高度	重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快
				感覚鈍麻	32	19	-	32	否定できる	軽度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				不眠症	22	9	-	21	否定できない	中等度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				浮腫	32	19	-	32	否定できる	軽度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				そう痒症	61	48	-	3	否定できる	軽度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				筋骨格硬直	105	92	-	69	否定できる	軽度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快
				白血球数増加	56	43	-	55	否定できる	軽度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				好中球数増加	40	27	-	71	否定できる	軽度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				リンパ球数減少	40	27	-	71	否定できる	軽度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復

*1 年齢：同意取得時

*2 MedDRA/J version 21.1 を使用

*3 投与開始日(1回目)からの日数 投与開始日(1回目)以降：発現日－投与開始日(1回目)＋1、投与開始日(1回目)前：発現日－投与開始日(1回目)

*4 投与開始日(2回目)からの日数 投与開始日(2回目)以降：発現日－投与開始日(2回目)＋1、投与開始日(2回目)前：発現日－投与開始日(2回目)

*5 投与開始日(再投与)からの日数 投与開始日(再投与)以降：発現日－投与開始日(再投与)＋1、投与開始日(再投与)前：発現日－投与開始日(再投与)

*6 持続期間：転帰日又は転帰確認日－発現日＋1

表 2.7.4.7-22 重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	登録番号	性別	年齢*1 (歳)	有害事象名*2 (PT)	投与開始日(1 回目)からの日数*3	投与開始日(2 回目)からの日数*4	投与開始日(再投与)からの日数*5	持続期間*6 (日)	因果関係	重症度	重篤度	治験薬の措置	転帰
GGS 群	13	女	[redacted]	食欲減退	5	-10	-	39	否定できない	中等度	重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				胃食道逆流性疾患	5	-10	-	80	否定できない	中等度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快
				下痢	12	-3	-	19	否定できる	中等度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				慢性胃炎	22	8	-	63	否定できる	中等度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	不変
				裂孔ヘルニア	22	8	-	63	否定できる	軽度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	不変
				尿中蛋白陽性	15	1	-	14	否定できる	軽度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				発熱	21	7	-	5	否定できる	中等度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25	11	-	4	否定できる	軽度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25	11	-	19	否定できる	軽度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				痔核	39	25	-	8	否定できる	中等度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS 群	24	男	[redacted]	肺腺癌	19	6	-	50	否定できる	中等度	重篤	治験薬投与終了後の発現	不変
				転移	25	12	-	44	否定できる	中等度	重篤	治験薬投与終了後の発現	不変
				味覚異常	28	15	-	28	否定できる	中等度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS 群	26	女	[redacted]	そう痒症	6	-9	-	12	否定できない	中等度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				視神経脊髄炎スペクトラム障害	22	8	-	46	否定できる	高度	重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快

*1 年齢：同意取得時

*2 MedDRA/J version 21.1 を使用

*3 投与開始日(1 回目)からの日数 投与開始日(1 回目)以降：発現日－投与開始日(1 回目)＋1、投与開始日(1 回目)前：発現日－投与開始日(1 回目)

*4 投与開始日(2 回目)からの日数 投与開始日(2 回目)以降：発現日－投与開始日(2 回目)＋1、投与開始日(2 回目)前：発現日－投与開始日(2 回目)

*5 投与開始日(再投与)からの日数 投与開始日(再投与)以降：発現日－投与開始日(再投与)＋1、投与開始日(再投与)前：発現日－投与開始日(再投与)

*6 持続期間：転帰日又は転帰確認日－発現日＋1

表 2.7.4.7-22 重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	登録番号	性別	年齢*1 (歳)	有害事象名*2 (PT)	投与開始日(1回目)からの日数*3	投与開始日(2回目)からの日数*4	投与開始日(再投与)からの日数*5	持続期間*6 (日)	因果関係	重症度	重篤度	治験薬の措置	転帰
SP群	07	女	6[redacted]	腹部不快感	2	-	-	4	否定できない	中等度	非重篤	投与継続	回復
				うつ病	6	-	-	110	否定できない	高度	重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快
				眼の異常感	93	-	-	23	否定できる	中等度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	不変
SP群	20	女	6[redacted]	不眠症	4	-11	-	18	否定できる	中等度	非重篤	投与継続	回復
				筋骨格痛	5	-10	-	18	否定できる	中等度	非重篤	投与継続	回復
				薬物性肝障害	28	14	-	97	否定できない	高度	重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快
				筋肉痛	71	57	-	19	否定できる	中等度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
SP群	28	女	4[redacted]	粘膜の炎症	7	-8	-	17	否定できる	中等度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				発疹	8	-7	-	16	否定できる	中等度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				上腹部痛	2	-13	-	22	否定できる	中等度	非重篤	投与継続	回復
				倦怠感	15	1	-	2	否定できる	軽度	非重篤	投与継続	回復
				視神経脊髄炎スペクトラム障害	41	27	-	52	否定できる	中等度	重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快
SP群	32	女	5[redacted]	口内炎	5	-9	-	2	否定できる	軽度	非重篤	投与継続	回復
				頭痛	24	11	-	13	否定できる	軽度	非重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
				視神経炎	40	27	-	5	否定できる	中等度	重篤	治験薬投与終了後の発現	不変

*1 年齢：同意取得時

*2 MedDRA/J version 21.1 を使用

*3 投与開始日(1回目)からの日数 投与開始日(1回目)以降：発現日－投与開始日(1回目)＋1、投与開始日(1回目)前：発現日－投与開始日(1回目)

*4 投与開始日(2回目)からの日数 投与開始日(2回目)以降：発現日－投与開始日(2回目)＋1、投与開始日(2回目)前：発現日－投与開始日(2回目)

*5 投与開始日(再投与)からの日数 投与開始日(再投与)以降：発現日－投与開始日(再投与)＋1、投与開始日(再投与)前：発現日－投与開始日(再投与)

*6 持続期間：転帰日又は転帰確認日－発現日＋1

献血ベニロン - Ⅰ静注用 500 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 1000 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 2500 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 5000 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

ＫＭバイオロジクス株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.3 項の参考文献

1) Curro Dossi B, Amadori A, Cirafisi C, Lorusso S, Pasquinell M, Piscaquila MG, et al. New Therapeutic perspectives for demyelinating retrobulbar optic neuritis. Ital J Neurol Sci. 1998,19: 45-48. [5.4-28]

2) Noseworthy J.H, O'Brien P.C, Petterson T.M, Weis J, Stevens L, Peterson W.K, Sneve D, et al. A randomized trial of Intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. Neurology 2001; 56: 1514-1522. [5.4-30]

3) Roed H.G, Langkilde A, Sellebjerg F, Lauritzen M, Bang P, Mørup A, et al. A double- blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis. Neurology. 2005; 64: 804-810. [5.4-29]

4) Stiebel-Kalish H, Hammel N, van Everdingen J, Huna-Baron R, Lee AG. Intravenous immunoglobulin in recurrent-relapsing inflammatory optic neuropathy. Can J Ophthalmol. 2010;45(1):71-5. [5.4-46]

5) Tselis A, Perumal J, Caon C, Hreha S, ChingW, Din M, et al. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin. Eur J Neurol. 2008; 15: 1163-1167. [5.4-27]

6) Wakakura M, Mashimo K, Oono S, Matsui Y, Tabuchi A, Kani K, et al. Multicenter clinical trial for evaluating methylprednisolone pulse treatment of idiopathic optic neuritis in Japan. Jpn J Ophthalmol. 1999; 43: 133-138. [5.4-2]

7) 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎診療ガイドライン. 日眼会誌. 2014; 118 巻 5 号: 446-460. [5.4-9]

8) 江本博文, 清澤源弘, 藤野貞. 神経眼科 臨床のために 第 3 版. 医学書院; 2011. p89. [5.4-47]

9) 遠藤高生, 不二門尚, 森本壮, 三村治 西田幸二. 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎の臨床調査. 日眼会誌. 2014; 118: 751-758. [5.4-1]

10) 高木峰夫. 視神経炎の診断. 眼科. 2008;50:1009-1018. [5.4-11]

11) 帝人ファーマ株式会社：視神経炎患者を対象としたステロイドパルス療法治療経過の調査の結果（20■ 年■ 月■ 日） [5.4-32]

12) 中尾雄三,中村雄作,青末圭一,平野牧人,坂本光. ステロイド治療が無効な抗 Aquaporin4 抗体陽性視神経炎に対する免疫グロブリン大量静注療法. 神経眼科. 2012; 29: 424-433. [5.4-7]

13) 中尾雄三, 山本肇, 有村英子, 飯沼直子, 下村嘉一, 中村雄作 ほか. 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の臨床的特徴. 神経眼科. 2008;25:327-342. [5.4-3]

2.7.4 項の参考文献

1) Curro Dossi B, Amadori A, Cirafisi C, Lorusso S, Pasquinell M, Piscaquila MG, et.al. New

Therapeutic perspectives for demyelinating retrobulbar optic neuritis. Ital J Neurol Sci. 1998,19: 45-48. [5.4-28]

2) Stiebel-Kalish H, Hammel N, van Everdingen J, Huna-Baron R, Lee AG. Intravenous immunoglobulin in recurrent-relapsing inflammatory optic neuropathy. Can J Ophthalmol. 2010;45(1):71-5. [5.4-46]

3) Tselis A, Perumal J, Caon C, Hreha S, ChingW, Din M, et al. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin. Eur J Neurol. 2008; 15: 1163-1167. [5.4-27]

4) 中尾雄三,中村雄作,青末圭一,平野牧人,坂本光. ステロイド治療が無効な抗 Aquaporin4 抗体陽性視神経炎に対する免疫グロブリン大量静注療法. 神経眼科. 2012; 29: 424-433. [5.4-7]

2.7.6 項の参考文献

1) 株式会社コスミックコーポレーション：抗アクアポリン 4 抗体キット AQP4Ab ELISA 「コスミック」添付文書（2013 年 7 月作成（第 1 版）） [5.4-48]

2) [redacted]社内資料：AQP4Ab ELISA[redacted] [5.4-49]

献血ベニロン - Ⅰ静注用 500 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 1000 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 2500 mg
献血ベニロン - Ⅰ静注用 5000 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

ＫＭバイオロジクス株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1　GGS の視神経炎（ON）を対象とした二重盲検無作為化によるステロイド剤対照並行群間比較試験（第 III 相試験）：GGS-ON-001 試験 5
2.7.6.1.1　試験の概要 5
2.7.6.1.2　抗アクアポリン 4（AQP4）抗体検査 15
2.7.6.1.3　被験者の内訳 16
2.7.6.1.4　被験者背景 19
2.7.6.1.5　有効性 24
2.7.6.1.5.1　主要評価項目 24
2.7.6.1.5.2　副次評価項目 25
2.7.6.1.5.3　部分集団における結果の比較 42
2.7.6.1.6　安全性 56
2.7.6.1.6.1　治験薬の曝露 56
2.7.6.1.6.2　有害事象の要約 58
2.7.6.1.6.3　有害事象 60
2.7.6.1.6.4　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 77
2.7.6.1.6.5　臨床検査値の評価 85
2.7.6.1.6.6　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 86
2.7.6.1.7　その他の調査項目 87
2.7.6.1.8　結論 89
2.7.6.2　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 92
2.7.6.2.1　GGS-ON-001 試験で認められた重篤な有害事象 93
2.7.6.3　付録 101

略号一覧

略号	英名	日本語
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AQP4	Aquaporin 4	アクアポリン 4
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Cl	Chloride	塩素
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay	酵素結合免疫吸着法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GGS	Freeze-dried sulfonated human normal immunoglobulin	（一般名）乾燥スルホ化人免疫グロブリン（成分名）スルホ化人免疫グロブリン G を含む製剤（治験成分記号）GLOBULIN-S
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HLGT	High level group term	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IVIg	Intravenous immunoglobulin	静注用免疫グロブリン
K	Potassium	カリウム
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLT	Lowest Level Term	下層語
logMAR	logarithmic minimum angle of resolution	最小分離閾の視角の対数値
MD	Mean Defect	平均欠損（Octopus 視野計による測定）
	Mean Deviation	平均偏差（Humphrey 視野計による測定）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴映像法
Na	Sodium	ナトリウム
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
ON	Optic Neuritis	視神経炎
PPS	Per protocol set	治験実施計画書適合集団
PT	Preferred Term	基本語
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SP	Steroid Pulse	ステロイドパルス

2.7.6　　個々の試験のまとめ

臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 に示す。

表 2.7.6-1　臨床試験の一覧

試験名 （治験実施計画書番号） 試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与期間	対象患者	被験者数 a)	試験状況、評価／参考資料
GGS の視神経炎（ON）を対象とした二重盲検無作為化によるステロイド剤対照並行群間比較試験 （第 III 相試験） （GGS-ON-001） ［5.3.5.1.1］	有効性 安全性	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 並行群間比較対照	GGS 群：GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与し、投与開始 2 週後に生理食塩液 500 mL を 5 日間投与。 SP 群：メチルプレドニゾロン 1,000 mg を 3 日間、その後生理食塩液 500 mL を 2 日間投与し、投与開始 2 週後に GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間投与。 GGS 再投与：GGS 再投与基準 b) を満たす場合には、投与開始 6～12 週後までに 1 回、GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与。	視神経炎	GGS 群：16 例 対照群：16 例	完了 評価資料

a）FAS：最大の解析対象集団（Full Analysis Set）
b）治験薬投与後の logMAR 値が治験薬投与前に対し 0.3 以上改善した被験者が、投与開始 6～12 週後に 0.3 以上悪化した場合

2.7.6.1　GGS の視神経炎（ON）を対象とした二重盲検無作為化によるステロイド剤対照並行群間比較試験（第 III 相試験）：GGS-ON-001 試験

［5.3.5.1.1］

2.7.6.1.1　試験の概要

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略

項目	内容
治験の標題	GGS の視神経炎（ON）を対象とした二重盲検無作為化によるステロイド剤対照並行群間比較試験（第 III 相試験）
治験実施計画書番号	GGS-ON-001
開発のフェーズ	第 III 相試験
目的	ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者を対象に、GGS 400 mg/kg 体重/日、5 日間静脈内点滴投与における有効性及び安全性を二重盲検無作為化ステロイド剤対照比較試験により評価する。
治験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較対照
診断及び主な組入れ基準	対象：ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者 選択基準：（1）～（4）のすべてを満たす患者を選択する。 （1）同意取得時点で 20 歳以上、80 歳未満の患者 （2）急性発症（再発を含む）した視神経炎の患者 （3）視神経造影 MRI で視神経の腫大と造影所見陽性を認める患者 （4）発症後にステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日×3 日間点滴静注）を実施し、ステロイドパルス療法開始 7 日後の logMAR 値が 1.0 を超え（小数視力 0.1 未満）かつステロイドパルス療法開始前と比較して 0.3 以上の改善を認めない患者 除外基準： 一次登録時に（1）～（21）のいずれかに該当する患者を除外する。 （1）治験薬の成分に対しショック、過敏症の既往歴のある患者 （2）重篤な腎障害のある（医薬品等の副作用の重篤度分類基準（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）の腎臓のグレード 3 に該当する）患者 （3）ガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者、MRI 測定においてガドリニウム造影剤を使用できない患者 （4）腎機能低下及び慢性腎不全のある重症感染症の患者 （5）急性心筋梗塞の患者 （6）重篤な肝障害のある（医薬品等の副作用の重篤度分類基準（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）の肝臓のグレード 3 に該当する）患者 （7）気管支喘息のある患者 （8）IgA 欠損症の患者 （9）溶血性･失血性貧血の患者 （10）心機能の低下している（NYHA 心機能分類Ⅲ度以上）患者 （11）以下に示す疾患により治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者 ・脳･心臓血管障害のある患者又はその既往がある患者 ・血栓塞栓症の危険性の高い患者 ・免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

項目	内容
	・消化性潰瘍、憩室炎、腸吻合術後初期の患者 ・糖尿病の患者 ・感染症の患者 ・結核性疾患の患者 ・単純疱疹性角膜炎の患者 ・骨粗鬆症の患者 ・精神病の患者 ・後のう下白内障の患者 ・緑内障の患者 ・腎不全、高血圧症、うっ血性心不全の患者 ・電解質異常のある患者 ・甲状腺機能低下のある患者 ・脂肪肝、脂肪塞栓症の患者 ・重症筋無力症の患者 ・潰瘍性大腸炎（切迫穿孔、膿瘍、他の化膿性感染症の疑いがある場合）の患者 （12）下肢筋力低下、歩行障害、下肢の知覚障害、排尿障害などの脊髄炎徴候が見られる患者（以前に脊髄炎を発症している場合は新たな脊髄炎徴候の見られる患者） （13）以下に示すような視神経炎以外の他の眼疾患に起因する視力低下を認め、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者 ・虚血性視神経症 ・圧迫性視神経症 ・外傷性視神経症 ・中毒性視神経症 ・遺伝性視神経症 （14）視神経炎発症前 8 週間にステロイドパルス療法を実施した患者 （15）視神経炎発症（過去の視神経炎を除く）から治験薬投与開始までに 2 クール以上のステロイドパルス療法を実施した患者 （16）同意取得日の前 8 週間に免疫グロブリン製剤、血漿交換療法（免疫吸着療法を含む）、リンパ球除去療法、放射線療法を実施した患者 （17）視神経炎の発症から 3 週間以内に治験薬投与を開始できる見込みのない患者 （18）過去に本試験で治験薬を投与した患者 （19）妊娠中又は妊娠している可能性のある患者。授乳中の患者。また、治験期間中に妊娠を希望する患者 （20）他の治験に参加中の患者及び他の治験薬投与終了後 12 週間を経過していない患者 （21）その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者 二次登録時に（1）～（4）のいずれかに該当する患者を除外する。 （1）一次登録時の除外基準（1）～（20）に、新たに抵触することが明らかになった患者 （2）医薬品等の副作用の重篤度分類基準（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）のグレード 3 に該当する臨床検査値を示した患者 （3）logMAR 値が 1.0 以下（小数視力 0.1 以上）かつステロイドパルス療法開始前と比較して 0.3 以上の改善を認める患者 （4）その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者

項目	内容
被験者数	（1）目標症例数（計画時）：30 例 （2）目標症例数の設定根拠 中尾らの臨床研究のステロイド剤が効果不十分な抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者に対する本剤の治療効果の結果、視神経炎患者を対象としたステロイドパルス療法治療経過の調査及びその他文献などを参考に、以下のように目標症例数を設定した。 中尾らの臨床研究によれば、ステロイドパルスによる治療が無効で抗 AQP4 抗体陽性である視神経炎患者 4 例に対して本剤を投与したとき、4 例（6 眼）中 3 例（5 眼）で本剤投与後 5~17 日後に logMAR 値で-1.0 を超える改善を認め、logMAR 変化量の平均値は-1.45 であった。この結果を参考にステロイド剤が治療効果不十分な視神経炎に対して IVIg 療法が奏効する場合には少なくとも logMAR 値が-1.0 程度は改善すると仮定した。 一方、視神経炎患者を対象としたステロイドパルス療法治療経過の調査において 1 回目のステロイドパルスが無効である患者の logMAR 値の変化量は 0.176 と悪化の方向を示していた。この調査結果を参考に視神経炎に対する薬剤治療が無効である場合、治療前後の logMAR 値は変化しないと考えて変化量を 0 と仮定した。 上記のように中尾らの臨床研究では 4 例（6 眼）中 3 例（5 眼）で大幅な視力（logMAR 値）の改善が認められた。また、Tselis らによる研究で、多発性硬化症の視神経炎発症 30 日以内にメチルプレドニゾロンを静注（1,000 mg/日×5 日間）しても視力が 20/400 以下の患者に対して、IVIg 400 mg/kg 5 日間＋ 400 mg/kg 月 1 回投与 5 ヵ月の IVIg 群と未治療のコントロール群を観察・比較した結果、1 年後の有効率（視力が 20/30 以上）が IVIg 群 78%（18/23 例）との報告があり、これらの結果からステロイドパルスによる治療が無効である視神経炎患者に対して本剤を投与した際の有効率を 80%と仮定した。 一方、対照群における有効率は 1 回のステロイドパルスで治療効果不十分な被験者を選択していることから理論的には有効率は 0%と考えるが、上述した Tselis らの報告では未治療のコントロール群の有効率（視力が 20/70 以上）が 12.5%（3/24 例）であったことや臨床試験の不確実性を考慮して、有効率 20%と仮定した。 以上のように、治験薬投与後に視力の改善が見られる被験者の logMAR 値の変化量を-1、視力の改善が見られない被験者の logMAR 値の変化量を 0、本剤投与群で視力の改善を示す被験者の割合を 80%、対照群で視力の改善を示す被験者の割合を 20%と仮定し、期待される群間の logMAR 値変化量の差を-0.600 とした。15 例/群としたとき有意水準両側 5%での検出力は、エフェクトサイズ（群間差と標準偏差との比）が 1.0 のとき約 75%、1.2 のとき約 88%となる。 本邦のステロイド治療抵抗性の視神経炎患者は 200 人程度と推定される希少疾病であるため、現実的に治験実施期間中に登録可能な例数は 20～30 例程度と想定される。治験の実行可能性も考慮して、目標症例数を 1 群あたり 15 例と設定した。 （3）治験薬投与例数（解析時） 安全性解析例数：32 例（GGS 群 16 例、SP 群 16 例） FAS 解析例数：32 例（GGS 群 16 例、SP 群 16 例） PPS 解析例数：21 例（GGS 群 10 例、SP 群 11 例）
治験薬	被験薬：GGS（GLOBULIN-S） 含量：1 バイアル中にスルホ化人免疫グロブリン G として 2,500 mg 含有する注射剤（凍結乾燥製剤） 製造元：一般財団法人化学及血清療法研究所（現 KM バイオロジクス株式会社）

2.7.6　個々の試験のまとめ

項目	内容
	ロット番号：[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以前）、[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降） 対照薬：メチルプレドニゾロン 含量：1 バイアル中にメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1,326.0 mg（メチルプレドニゾロンとして 1,000 mg 相当）を含有する注射剤 製造元：[redacted] ロット番号：[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以前）、[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降） 対照薬：生理食塩液 含量：1 容器（500 mL）中に塩化ナトリウム 4.5 g を含有する注射剤 製造元：[redacted] ロット番号：[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以前）、[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降）
投与量及び投与方法	（1）用法・用量： GGS 群： スルホ化人免疫グロブリン G として 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与し、投与開始 2 週後に生理食塩液 500 mL を 5 日間投与した。 ステロイドパルス群： メチルプレドニゾロン 1,000 mg を 3 日間、その後生理食塩液 500 mL を 2 日間投与し、投与開始 2 週後に GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間投与した。 GGS 再投与基準： 治験薬投与後の logMAR 値が治験薬投与前に対し 0.3 以上改善した被験者が、投与開始 6～12 週後に 0.3 以上悪化した場合は、GGS を再投与した。 GGS 再投与期間中の投与量及び投与方法： 投与開始 6～12 週後までに 1 回、GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間静脈内点滴投与した。 （2）用法・用量の設定根拠： ステロイド剤が効果不十分な抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者を対象にした臨床研究で、GGS 400 mg/kg 体重/日、5 日間静脈内点滴投与の有効性が示唆された。また、免疫性神経疾患であるギラン・バレー症候群にて急性炎症反応を抑制する効果が示されていることから既承認の用法・用量と同一の 400 mg/kg 体重・5 日間と設定した。 GGS の有効性をより客観的に検討するために対照群を設定した。視神経炎に対する治療として現時点で明確な指針はないが、臨床の現場では通常、発症後直ちにステロイドパルス療法が実施されていることから、対照薬としてメチルプレドニゾロン 1,000 mg を 3 日間の用法・用量を設定した。 また、2 ヵ月程度で視神経炎を再発する患者が認められること、IVIg の再投与により視力が改善するという報告があることから、GGS 再投与時の有効性及び安全性を検討するため、投与開始 6～12 週後に logMAR 値で 0.3 以上の視力が悪化した被験者には、GGS を再投与する設定とした。
盲検化方法	本治験では、被験薬と対照薬を外観で識別することができるため、以下の手

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>段によって盲検性を維持した。
（1）　投与時の外観識別不能性
投与実施者は、治験薬の盲検性を保つために投与器材全体をカーテンで蔽い、バイアル及び点滴筒が評価担当者及び被験者から見えない状態で治験薬を投与した。

（2）　治験薬の調製を行う者の限定、投与及び評価を行う者の分離
各実施医療機関で、盲検性にかかわる担当者を症例ごとに以下のごとく設定した。
<table>
<tr><th>担当者</th><th>業務</th><th>兼任</th></tr>
<tr><td>調剤担当者</td><td>治験薬の調製</td><td>投与実施者とのみ兼任可
評価担当者との兼任不可
治験責任医師と兼任不可</td></tr>
<tr><td>投与実施者</td><td>被験者への治験薬投与</td><td>調剤担当者とのみ兼任可
評価担当者との兼任不可
治験責任医師と兼任不可</td></tr>
<tr><td>評価担当者</td><td>被験者の観察・評価</td><td>兼任不可</td></tr>
</table>
調剤担当者（複数名可）が治験薬の投与準備・片付けを行った。調剤担当者は、割付け後の薬剤番号に該当する調剤票により治験薬の投与準備を行った。投与実施者が被験者に治験薬を投与したが、当該症例の評価はしなかった。当該症例に対して調剤担当者と投与実施者は兼任を可としたが、当該症例の評価担当者（治験責任医師又は治験分担医師）は調剤担当者及び投与実施者を兼任しなかった。また、調剤担当者及び投与実施者は、治験薬の割付けに関する情報を秘匿した。

（3）　臨床検査値（IgG、総蛋白）の秘匿
いずれの治験薬が投与されたかを示唆しうる臨床検査項目 IgG、総蛋白は秘匿事項とし、当該項目以外のデータに関する固定が終了するまで開示しなかった。
ただし、治験責任医師又は治験分担医師が開示を必要と判断した検査項目は、治験依頼者と協議のうえ開示するかどうかを決定することとした。なお、IgG と総蛋白に関しては院内でも測定せず、測定の必要性が生じた場合は治験依頼者と協議することとした。なお、1 回目の治験薬を投与した被験者で、2 回目の治験薬投与前に中止した場合は、事前に治験依頼者と協議のうえ治験責任医師は症例報告書の主要な項目を可能な限り記入し、治験依頼者へ提出することとした。IgG、総蛋白は治験依頼者が当該症例を固定した後に測定した。

（4）　実施医療機関における盲検性の確認
各実施医療機関の調剤担当者、投与実施者、評価担当者、及び治験薬管理者は、各担当者の交代時、治験終了時又は治験中止時に「盲検実施確認書」に署名又は記名押印することにより盲検性が確保されたことを保証した。</td></tr>
<tr><td>治験に参加する期間</td><td>同意取得から治験薬投与開始までの期間：最大 18 日間
観察期間：12 週間（GGS の再投与がある場合、10～16 週間）</td></tr>
<tr><td>併用薬剤及び
併用療法</td><td>（1）併用禁止薬、併用禁止療法
下記の薬剤及び療法は、同意取得から観察期間終了時まで使用及び実施を禁止した。
1）免疫グロブリン製剤
2）血漿交換療法（免疫吸着療法を含む）
3）免疫抑制剤</td></tr>
</table>

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
	4) リンパ球除去療法 5) 放射線療法 6) 治験実施計画書の規定外のステロイドパルス療法、及び副腎皮質ステロイド（注射薬、坐薬） 7) 生ワクチン、又は弱毒生ワクチン 8) 他の治験薬 (2) 併用制限薬 下記の薬剤は、同意取得から投与開始4週後の前日まで併用を禁止した。経口副腎皮質ステロイドについては、投与開始 4 週後以降プレドニゾロン換算で 30 mg/日以下又は 0.5 mg/kg/日以下の併用を可能とした。 1) 経口副腎皮質ステロイド 2) ビタミン B12 製剤 3) マンニトール注射剤（添加剤としてのマンニトールは除く）
検査・観察項目	表 2.7.6.1-2 参照
検査・観察時期	表 2.7.6.1-2 参照
評価項目（方法）及び評価基準	(1) 有効性評価項目 主要評価項目： ・投与開始前に対する投与開始2週後の視力（logMAR 値）の変化量 副次評価項目： ・視力（logMAR 値） ・中心フリッカー値（中心 CFF）（近大式） ・視野（Goldmann 視野計、Humphrey 視野計又は Octopus 視野計） (2) 安全性評価項目 1) 有害事象（自覚症状、他覚所見） 2) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） 3) バイタルサイン〔血圧（収縮期／拡張期）、脈拍数、体温〕 4) 標準 12 誘導心電図 (3) その他の調査項目： ・免疫血清学的検査（抗核抗体、補体価、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、IgG、IgA、IgM、IgE） ・抗 AQP4 抗体（酵素結合免疫吸着法：ELISA 法） ・視神経 MRI（T1 強調画像脂肪抑制造影、T2 強調画像脂肪抑制）、頭部・脊髄 MRI（T2 強調画像）
統計解析方法	本試験での統計解析は、統計解析計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）及び追加解析計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）に基づき実施した。追加解析は開鍵後に計画し、有効性に関しては、FAS を対象に副次評価項目の解析及び部分集団解析を、安全性に関しては安全性解析対象集団を対象に、有害事象及び副作用についての解析をそれぞれ実施した。 有効性評価に関して、主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とした。副次的に治験実施計画書適合集団（PPS）を対象とした解析も実施した。安全性評価は安全性解析対象集団を対象に実施した。 FAS：無作為化され治験薬の投与があり、投与後の有効性評価が存在する被験者の集団 PPS：FAS のうち、治験実施計画書からの大きな逸脱のない被験者の集団 安全性解析対象集団：無作為化され治験薬が投与された被験者の集団

項目	内容
	（1）有効性の解析 1）主要評価項目 FAS を対象に、投与開始前に対する投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量の薬剤群間の比較に関して、スクリーニング時の抗 AQP4 抗体陰性・陽性を因子とする分散分析により行った。また、投与群ごとに最小二乗平均値と標準誤差、及び群間差とその 95%信頼区間を算出した。 データ取扱基準考慮後の投与開始 2 週後の logMAR 値が存在せず欠測である場合でも、1 回目の治験薬投与後の logMAR 値が存在する場合には、投与開始 2 週後に一番近い時期に測定された値を投与開始 2 週後の値として補完した。また、副次解析として、PPS を対象とした解析、及び FAS を対象として欠測を補完しない解析を行った。 2）副次評価項目 FAS 及び PPS を対象に解析を行った。 欠測の補完を行わない解析が中心であったが、視力（logMAR 値）の各時点での測定値及びその変化量の解析については、主要評価項目と同様に投与開始 2 週後の欠測を補完した解析も行った。また、それ以外にも必要に応じて、追加解析で同様に欠測を補完した解析を行った。（時点を「投与開始 2 週後（欠測補完あり）」とした。） 副次評価項目の基本的な解析として、各時点（「投与開始 2 週後（欠測補完あり）」を含む）及び最終時に関して投与群ごとに、連続変数については記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）の算出、カテゴリカル変数については各時点での被験者数及びその割合の算出を行った。 さらに、投与開始前からの変化量に関しては対応のある t 検定と 2 標本 t 検定による群間比較、及び群間差とその 95%信頼区間の算出を行った。また、カテゴリー分類した場合の被験者の割合については、Fisher の直接確率計算法による群間比較や Newcombe による 95%信頼区間の算出を行った。（評価項目によってはこれらの解析が事前の解析計画に含められていなかったものもあり、その場合には追加解析で行った。） 3）部分集団解析 再投与以外のデータを対象に、人口統計学的及びその他の基準値に関する項目について、それぞれのカテゴリーに関する部分集団解析（副次評価項目での基本的な解析）を行った。視力（logMAR 値）に関しては部分集団解析の対象とした全項目に対して解析を行い、抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の解析では中心フリッカー値及び視野に関しても解析を行った。なお、抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の解析では追加解析として、投与開始前からの変化量に関しては対応のある t 検定と 2 標本 t 検定による群間比較、及び群間差とその 95%信頼区間の算出を行い、カテゴリー分類した場合の被験者の割合については、Fisher の直接確率計算法による群間比較や Newcombe による 95%信頼区間の算出を行った。 （2）安全性評価項目の解析 安全性評価項目の解析では、統計的推測は行わなかった。 1）有害事象及び副作用 i）投与群ごとに有害事象発現例数、有害事象発現率（有害事象発現例数 / 総被験者数×100）、有害事象発現件数を集計した。また、有害事象の重篤度、重症度、治験薬との因果関係別に集計した。 ii）人口統計学的及びその他の基準値の特性に関して、投与群ごと及びカテゴリーごとに、有害事象の発現例数、発現率、及び発現件数を集計した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
	iii) 治験責任医師又は治験分担医師が用いた有害事象名を MedDRA により下層語（LLT）に読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて、投与群ごとに有害事象発現例数、有害事象発現率、有害事象発現件数の集計を行った。また、有害事象の重篤度、重症度、治験薬との因果関係別に集計した。 iv) 有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて、発現時期別に集計した。（発現時期の区切りを変えた追加解析も実施） v) 有害事象と同様に（因果関係別集計を除く）副作用を集計した。 2) 臨床検査値、標準 12 誘導心電図、及びバイタルサイン i) 連続変数は投与群ごと、検査項目ごと、時点ごとに測定値及び投与開始前からの変化量の記述統計量を算出した。 ii) カテゴリー変数（機能検査以外）は投与群ごと、検査項目ごと、時点ごとに集計すると共に、投与開始前と各時点のクロス集計を行った。 iii) 標準 12 誘導心電図の異常所見の有無について、投与開始前と各時点のクロス集計を行った。 iv) 基準値がある項目は基準値逸脱症例の集計を行った。 v) 異常変動確認基準がある項目について、異常変動確認基準該当症例を集計した。 vi) 治験責任医師又は治験分担医師による異常変動判定がある項目について、異常変動症例を集計した。
結論	視神経炎患者を対象に、本剤 400 mg/kg 体重、5 日連日投与の有効性、安全性を検討した。FAS 解析例数及び安全性解析例数は、いずれも 32 例（GGS 群 16 例、SP 群 16 例）であった。 GGS 400 mg/kg 体重/日の 5 日間静脈内点滴投与により、視力、中心フリッカー値、及び視野の改善が認められ、本剤の視神経炎に対する有効性が示唆された。GGS 投与による改善の程度はステロイドパルス群と比較して大きい傾向が認められ、この結果は評価項目間で一貫していた。また、いずれの評価項目についても経時的に改善傾向の推移を示し、観察期間である 12 週間は継続していたことから、GGS の改善効果は短期的なものでないと考えられた。 GGS との因果関係が否定できない重篤な有害事象が 3 例 3 件認められたが、いずれも献血ベニロン-I 静注用の既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。転帰はいずれも回復又は軽快であった。その他、GGS 投与時に安全性上問題となる事象は認められなかった。
実施医療機関	合計 32 施設（日本）
治験期間	2013 年 3 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） ～2018 年 2 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終観察日）
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.1-2　観察・検査・評価項目、スケジュール

実施時期 / 観察・検査・評価項目	※1 同意取得時	スクリーニング	※2 投与開始前検査	治験薬投与開始	1 週後	※3 2 週後	3 週後	4 週後	5 週後	6 週後	7 週後	8 週後	9 週後	10 週後	11 週後	12 週後	※4 13～16 週後	中止時
文書同意	○																	
患者背景		○																
一次登録		○																
二次登録			○															
治験薬投与（5 日間）				●		●				⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔		
視力検査		○	○		○	○		○		○		○		○		○		○
視神経 MRI		○※5														○		○
視機能検査（視力検査以外）		○※6	○		○	○※3		○		○		○		○		○		○
MRI※7（頭部、脊髄）				⇔														⇔
臨床検査（血液、尿）		○※8	○		○	○※3		○		○		○				○		○
12 誘導心電図		○	○					○				○				○		○
バイタルサイン		○	○		○	○※3		○		○		○				○		○
NYHA 心機能分類		○																
抗 AQP4 抗体		○														○※9		○
有害事象				⇔														⇔

※1：同意取得時とスクリーニングは同日でも可とする。その場合でも、同意取得後にスクリーニングを実施する
※2：投与開始前検査は二次登録が適格であることを確認してから実施する
※3：治験薬投与開始前に実施する
※4：GGS 再投与開始から 4 週間後が投与開始 12 週後を超える場合に実施する。実施項目は表 2 参照
※5：発症後に他院などで MRI を測定しており、治験実施計画書に規定された測定法で実施されている場合は、そのデータを使用することを許容する
※6：瞳孔対光反応、色覚検査はスクリーニング時にのみ実施する
※7：治験薬投与開始から観察期間終了時までに 1 回測定。頭部、脊髄の測定は異なる日でも可とする
※8：抗核抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体はスクリーニング時にのみ測定する
※9：投与開始 12 週後検査で GGS 再投与基準を満たした場合は実施しない
●：すべての被験者に治験薬を盲検下で投与する。治験薬投与期間中は入院する
⇔：GGS 再投与基準を満たした被験者のみ GGS を再投与する
視機能検査
主要評価：視力（logMAR 値）
副次評価：視力（logMAR 値）
中心フリッカー値（中心 CFF）　近大式
視野　Goldmann 視野計（動的）、Humphrey 視野計又は Octopus 視野計（静的）
臨床検査
血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、
白血球分画（好中球比、好酸球比、好塩基球比、単球比、リンパ球比）
血液生化学的検査：総蛋白*1、アルブミン、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、血糖、HbA1c*2、BUN、クレアチニン、Al-P、LDH、Na、K、Cl
尿検査（随時尿）：蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣（赤血球、白血球、扁平上皮、ガラス円柱、顆粒円柱、小円形上皮）
免疫血清学的検査：抗核抗体*2、補体価（C3、C4）、IgG*1、IgA、IgM、IgE、抗 SSA 抗体*2、抗 SSB 抗体*2
*1：IgG、総蛋白は秘匿事項とし、当該項目以外のデータに関する固定が終了するまでは開示しない
*2：スクリーニング時のみ検査

表 2.7.6.1-2　観察・検査・評価項目、スケジュール（続き）：GGS 再投与がある場合

観察・検査・評価項目 ＼ 実施時期	※1 再投与開始前検査	治験薬再投与開始	再投与2週後	再投与4週後	中止時
文書同意					
患者背景					
登録	○				
治験薬投与（5 日間）		●			
視力検査	○		○	○	○
視神経 MRI	○			○	○
視機能検査（視力検査以外）	○		○	○	○
MRI※2（頭部、脊髄）	◄	―	―	―	►
臨床検査（血液、尿）	○		○	○	○
12 誘導心電図				○	○
バイタルサイン	○		○	○	○
NYHA 心機能分類					
抗 AQP4 抗体				○	○
有害事象	◄	―	―	―	►

※1：再投与開始前検査は GGS 再投与前に実施する。規定来院日の検査で GGS 再投与基準を満たした場合、規定来院日の検査結果を再投与開始前検査として使用する
※2：治験薬投与開始から観察期間終了時までに 1 回測定。頭部、脊髄の測定は異なる日でも可とする
●：GGS 再投与基準を満たした被験者のみ GGS を再投与する。GGS の再投与期間中は入院する
視機能検査
副次評価：視力（logMAR 値）
中心フリッカー値（中心 CFF）　近大式
視野　Goldmann 視野計（動的）、Humphrey 視野計又は Octopus 視野計（静的）
臨床検査
血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、
白血球分画（好中球比、好酸球比、好塩基球比、単球比、リンパ球比）
血液生化学的検査：総蛋白*、アルブミン、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、血糖、BUN、クレアチニン、Al-P、LDH、Na、K、Cl
尿検査（随時尿）：蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣（赤血球、白血球、扁平上皮、ガラス円柱、顆粒円柱、小円形上皮）
免疫血清学的検査：補体価（C3、C4）、IgG*、IgA、IgM、IgE
*：IgG、総蛋白は秘匿事項とし、当該項目以外のデータに関する固定が終了するまでは開示しない

2.7.6.1.2 抗アクアポリン４（AQP4）抗体検査

血清中抗 AQP4 抗体濃度は、『抗アクアポリン４抗体キット AQP4Ab ELISA「コスミック」』[1] により測定し、カットオフ値以上の検体を抗 AQP4 抗体陽性と判断した。

検査キットの性能を[redacted]で評価した結果、同時再現性、日差再現性、及びロット間再現性の変動係数は最大で[redacted]%であった。最小検出感度は[redacted] U/mL、定量上限は[redacted] U/mL であった[2]。

患者検体は、二重測定のばらつきが CV=[redacted]%以下のときに採用とし、平均濃度を測定値として報告した。なお、検体の精度管理は測定バッチごとに以下の採用基準で確認した。

(1) 標準曲線試料の採用基準

- 二重測定の相対標準偏差（CV）：[redacted]%以下（陰性コントロールを除く）
- 相関係数（r）：[redacted] 以上
- 各濃度の平均値（二重測定）の理論値からの偏差（RE）：[redacted]%以下（陰性コントロールを除く）

(2) 吸光度

- 陰性コントロール OD 値が[redacted] 以下かつ標準溶液の OD 値が[redacted] 以上

(3) 陽性コントロール試料の採用基準

- 二重測定の CV：[redacted]%以下、平均値からの RE：[redacted]%以下
- 濃度の序列：標準曲線試料と陽性コントロール試料の濃度の大小関係が規定の順序を示す。

GGS-ON-001 試験で割り付けられた被験者の検体測定は 62 バッチ実施され、すべてのバッチで上記採用基準を満たした。

2.7.6.1.3　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示した。

治験開始前に本治験への文書による参加同意を取得した 35 例のうち、スクリーニング検査後に二次登録適格と判断された 33 例を、抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別に、GGS 群（16 例）、及び SP 群（17 例）に無作為に割り付けた。33 例中 32 例（GGS 群 16 例、SP 群 16 例）に治験薬を投与した。SP 群に割り付けられた 17 例中 1 例（登録番号 31）は、併用制限薬であるプレドニゾロン錠を同意取得後も服用していたことが判明したため除外基準に抵触し、投与開始前に治験を中止した。

治験薬を投与された 32 例中 22 例（GGS 群 11 例、SP 群 11 例）が治験を完了した。GGS 群の中止例 5 例の中止理由は、有害事象の発現が 2 例、原疾患の改善が見られない、被験者からの申し出、及び選択基準違反が各 1 例であった。SP 群の中止例 5 例の中止理由は、有害事象が 2 例、治験責任医師又は治験分担医師が継続困難と判断が 3 例であった。GGS 群の中止例のうち、重篤な有害事象により中止した被験者 2 例（登録番号 24、及び 26）はいずれも転院先での診療を継続することとなり、転帰がそれぞれ不変、及び軽快のまま追跡調査を終了した。SP 群の中止例のうち、重篤な有害事象により中止した被験者 1 例（登録番号 07）は、通常診療を継続することとなり、転帰が軽快のまま追跡調査を終了した。その他の中止例 7 例は中止時検査を実施し、安全性に問題ないことを確認した。

中止時期について、投与開始 2 週後まで（2 回目の治験薬投与開始前まで）に治験を中止した症例は GGS 群では認められなかったが、SP 群では 5 例中 3 例認められた。当該 3 例の中止理由は、有害事象の発現が 1 例、治験責任医師又は治験分担医師が継続困難と判断が 2 例であった。その他の中止例について、特定の時期に中止時期が集中した傾向は認められなかった。

なお、中止理由が治験責任医師又は治験分担医師が継続困難と判断であった SP 群の 3 例について、治験担当医によるコメントを以下に記載する。

登録番号 09：MRI 検査で造影効果が著明で、且つ造影範囲も広く視機能低下も顕著だった為、早期の血漿交換が望ましいと判断した為

登録番号 23：治験薬に関する情報が不十分なため、被験者の安全性の確保が困難と判断し中止とした。

登録番号 32：右視力低下（評価対象眼）が見られ、ベニロンの再投与基準に合致したが、再投与が 15 日以降となり、患者の利益を考慮し中止の判断とした。

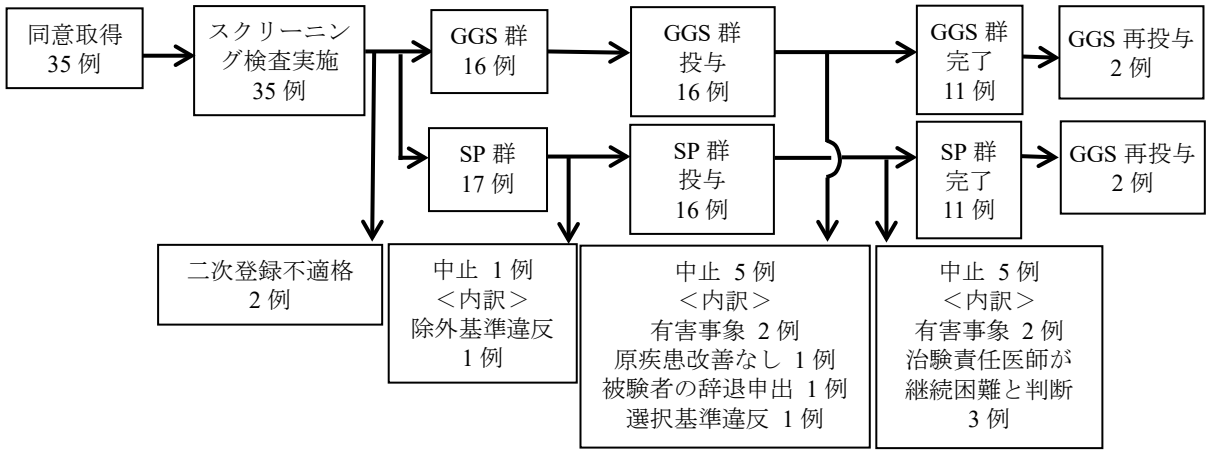


図 2.7.6.1-1　被験者の内訳

有効性評価の主たる解析対象集団は、最大の解析対象集団（FAS）であり、無作為化され治験薬の投与があり、投与後の有効性評価が存在する被験者の集団 32 例（GGS 群 16 例、SP 群 16 例）であった。また、副次的に治験実施計画書適合集団（PPS）を対象とした解析も行い、FAS のうち、治験実施計画書からの大きな逸脱のない被験者の集団 21 例（GGS 群 10 例、SP 群 11 例）が PPS となった。安全性評価に関する解析対象は、無作為化され治験薬が投与された被験者の集団 32 例であった。FAS と安全性解析対象集団は同一であった［表 2.7.6.1-3］。

PPS から除外された 11 例のうち、5 例［GGS 群 3 例（登録番号 04、24、26）、SP 群 2 例（登録番号 23、28）］は治験薬投与開始後に治験を中止し、かつ治験実施計画書からの逸脱があった被験者、5 例［GGS 群 2 例（登録番号 12、15）、SP 群 3 例（登録番号 07、09、32）］は治験薬投与開始後に治験を中止した被験者、1 例［GGS 群（登録番号 16）］は治験実施計画書からの逸脱があった被験者であった［図 2.7.6.1-2］。

表 2.7.6.1-3　解析対象集団の内訳

項目	GGS 群 n/N (%)	SP 群 n/N (%)
割り付けられた被験者数	16	17
治験薬を投与された被験者数	16/16 (100.0)	16/17 (94.1)
治験を完了した被験者数	11/16 (68.8)	11/17 (64.7)
治験を中止した被験者数	5/16 (31.3)	6/17 (35.3)
Full Analysis Set population（FAS）	16/16 (100.0)	16/17 (94.1)
Per Protocol Set population（PPS）	10/16 (62.5)	11/17 (64.7)
安全性解析対象集団（Safety population）	16/16 (100.0)	16/17 (94.1)

N：割り付けられた被験者数
n:カテゴリーごとの総被験者数
％： n / N × 100(%)
SP 群：ステロイドパルス群

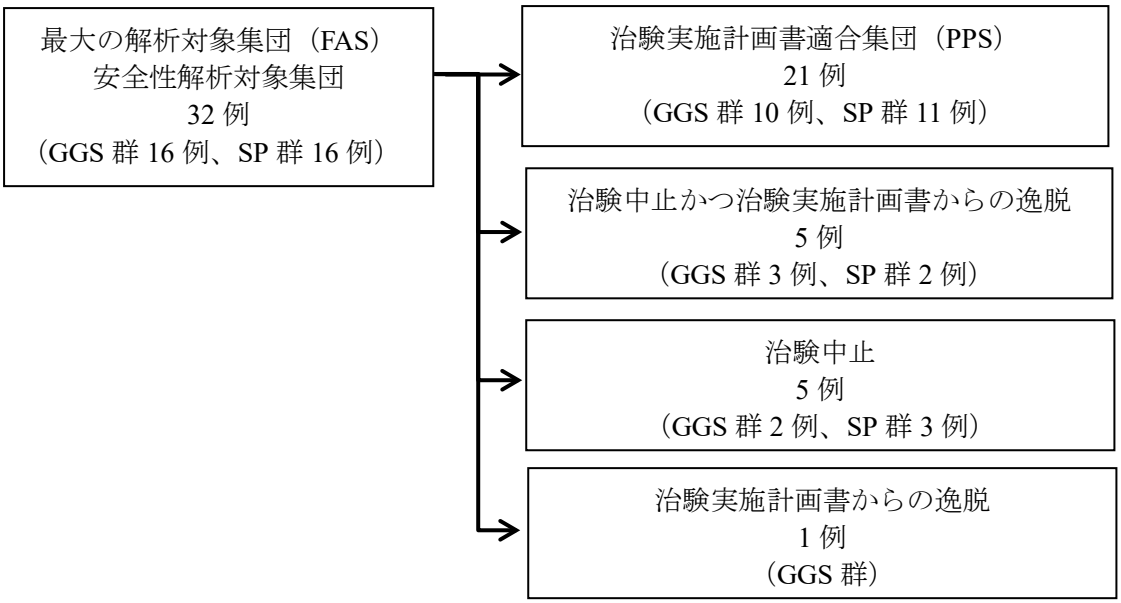


図 2.7.6.1-2　解析対象集団の内訳

2.7.6.1.4　　被験者背景

FAS での人口統計学的及び他の基準値の特性を投与群ごとにカテゴリー変数を集計し、連続変数は記述統計量を算出した結果を表 2.7.6.1-4 に示した。

GGS 群では、FAS16 例の年齢の平均値 ± 標準偏差（範囲）は 51.3 ± 12.8（28～75）歳であり、65 歳以上が 12.5%（2 例）であった。性別は男性が 12.5%（2 例）、女性が 87.5%（14 例）であった。体重の平均値 ± 標準偏差（範囲）は 55.57 ± 14.59（39.9～96.3）kg であった。既往歴のある被験者が 62.5%（10 例）、合併症のある被験者が 87.5%（14 例）であった。対象眼の過去の視神経炎発症回数は、0 回が 81.3%（13 例）、1 回が 18.8%（3 例）、視神経炎発症から治験薬投与開始までの期間は、8～21 日が 75.0%（12 例）、22～25 日が 25.0%（4 例）であった。対象眼の最高矯正視力（logMAR 値）の平均値 ± 標準偏差（範囲）は、視神経炎発症後が 1.706 ± 0.521（0.52～2.00）、ステロイドパルス療法開始 7 日後が 1.963 ± 0.150（1.40～2.00）、スクリーニング時が 1.895 ± 0.199（1.40～2.00）であった。抗 AQP4 抗体は陽性が 68.8%（11 例）、陰性が 31.3%（5 例）であった。

SP 群では、FAS16 例の年齢の平均値 ± 標準偏差（範囲）は 54.0 ± 13.3（26～72）歳であり、65 歳以上が 31.3%（5 例）であった。性別はすべて女性であった。体重の平均値 ± 標準偏差（範囲）は 51.93 ± 8.59（38.5～75.9）kg であった。既往歴のある被験者が 68.8%（11 例）、合併症のある被験者が 93.8%（15 例）であった。対象眼の過去の視神経炎発症回数は、0 回が 81.3%（13 例）、1 回が 12.5%（2 例）、3 回が 6.3%（1 例）、視神経炎発症から治験薬投与開始までの期間は、8～21 日が 68.8%（11 例）、22～25 日が 31.3%（5 例）であった。対象眼の最高矯正視力（logMAR 値）の平均値 ± 標準偏差（範囲）は、視神経炎発症後が 1.951 ± 0.137（1.52～2.00）、ステロイドパルス療法開始 7 日後が 1.944 ± 0.163（1.40～2.00）、スクリーニング時が 1.951 ± 0.137（1.52～2.00）であった。抗 AQP4 抗体は陽性が 75.0%（12 例）、陰性が 25.0%（4 例）であった。

以上、人口統計学的特性及びその他の基準値の特性に両群間で大きな相違は見られなかった。

PPS での結果も FAS、及び安全性解析対象集団の結果と同様であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.1-3］。

表 2.7.6.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

	GGS 群 N=16 n (%)	SP 群 N=16 n (%)
年齢(歳)		
被験者数	16	16
平均値	51.3	54.0
標準偏差	12.8	13.3
中央値	51.5	50.5
最小値	28	26
最大値	75	72
年齢		
20 歳以上 30 歳未満	1 (6.3%)	1 (6.3%)
30 歳以上 40 歳未満	2 (12.5%)	1 (6.3%)
40 歳以上 50 歳未満	4 (25.0%)	6 (37.5%)
50 歳以上 60 歳未満	4 (25.0%)	2 (12.5%)
60 歳以上 70 歳未満	4 (25.0%)	4 (25.0%)
70 歳以上	1 (6.3%)	2 (12.5%)
年齢		
65 歳未満	14 (87.5%)	11 (68.8%)
65 歳以上	2 (12.5%)	5 (31.3%)
性別		
男	2 (12.5%)	0 (0.0%)
女	14 (87.5%)	16 (100.0%)
体重(kg)		
被験者数	16	16
平均値	55.57	51.93
標準偏差	14.59	8.59
中央値	52.90	51.15
最小値	39.9	38.5
最大値	96.3	75.9
体重		
40 kg 未満	1 (6.3%)	1 (6.3%)
40 kg 以上 50 kg 未満	7 (43.8%)	5 (31.3%)
50 kg 以上 60 kg 未満	3 (18.8%)	8 (50.0%)
60 kg 以上 70 kg 未満	4 (25.0%)	1 (6.3%)
70 kg 以上 80 kg 未満	0 (0.0%)	1 (6.3%)
80 kg 以上	1 (6.3%)	0 (0.0%)
既往歴の有無		
なし	6 (37.5%)	5 (31.3%)
あり	10 (62.5%)	11 (68.8%)
合併症の有無		
なし	2 (12.5%)	1 (6.3%)
あり	14 (87.5%)	15 (93.8%)
過去の視神経炎の有無(対象眼のみ)		
なし	13 (81.3%)	13 (81.3%)
あり	3 (18.8%)	3 (18.8%)

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
％： n / N × 100(%)
*：(治験薬投与開始日-視神経炎発症日)+1
**：ステロイドパルス療法開始 7 日後 logMAR 値測定日 - ステロイドパルス療法開始日
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	GGS 群 N=16 n (%)	SP 群 N=16 n (%)
過去の視神経炎の有無(対象眼以外も含む)		
なし	11 (68.8%)	12 (75.0%)
あり	5 (31.3%)	4 (25.0%)
過去の視神経炎の発症回数(対象眼のみ)		
0 回	13 (81.3%)	13 (81.3%)
1 回	3 (18.8%)	2 (12.5%)
2 回	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3 回	0 (0.0%)	1 (6.3%)
4 回	0 (0.0%)	0 (0.0%)
過去の視神経炎の発症回数(対象眼以外も含む)		
0 回	11 (68.8%)	12 (75.0%)
1 回	5 (31.3%)	2 (12.5%)
2 回	0 (0.0%)	1 (6.3%)
3 回	0 (0.0%)	1 (6.3%)
4 回	0 (0.0%)	0 (0.0%)
視神経炎発症（対象眼）から治験薬投与開始までの期間*		
8～21 日	12 (75.0%)	11 (68.8%)
22～25 日	4 (25.0%)	5 (31.3%)
視神経炎発症後（対象眼）の最高矯正視力(logMAR 値)		
被験者数	16	16
平均値	1.706	1.951
標準偏差	0.521	0.137
中央値	2.000	2.000
最小値	0.52	1.52
最大値	2.00	2.00
視神経炎発症後（対象眼）の最高矯正視力(logMAR 値)		
1.0 以下	2 (12.5%)	0 (0.0%)
1.0 超 2.0 未満	3 (18.8%)	2 (12.5%)
2.0 以上	11 (68.8%)	14 (87.5%)
ステロイドパルス療法開始日から 7 日後の logMAR 値測定までの期間**		
7 日	14 (87.5%)	13 (81.3%)
8～10 日	2 (12.5%)	3 (18.8%)
ステロイドパルス療法開始 7 日後（対象眼）の最高矯正視力(logMAR 値)		
被験者数	16	16
平均値	1.963	1.944
標準偏差	0.150	0.163
中央値	2.000	2.000
最小値	1.40	1.40
最大値	2.00	2.00
ステロイドパルス療法開始 7 日後（対象眼）の最高矯正視力(logMAR 値)		
1.0 超 2.0 未満	1 (6.3%)	2 (12.5%)
2.0 以上	15 (93.8%)	14 (87.5%)

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
%： n / N × 100(%)
*：(治験薬投与開始日-視神経炎発症日)+1
**：ステロイドパルス療法開始 7 日後 logMAR 値測定日 - ステロイドパルス療法開始日
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	GGS 群 N=16 n (%)	SP 群 N=16 n (%)
スクリーニング時の最高矯正視力(logMAR 値)(対象眼)		
被験者数	16	16
平均値	1.895	1.951
標準偏差	0.199	0.137
中央値	2.000	2.000
最小値	1.40	1.52
最大値	2.00	2.00
スクリーニング時の最高矯正視力(logMAR 値)(対象眼)改善度		
ステロイドパルス療法開始前から 0.3 未満の改善	14 (87.5%)	16 (100.0%)
ステロイドパルス療法開始前から 0.3 以上の改善	2 (12.5%)	0 (0.0%)
投与開始前の最高矯正視力(logMAR 値)(対象眼)		
被験者数	16	16
平均値	1.859	1.914
標準偏差	0.271	0.159
中央値	2.000	2.000
最小値	1.22	1.52
最大値	2.00	2.00
投与開始前の最高矯正視力(logMAR 値)(対象眼)改善度		
ステロイドパルス療法開始前から 0.3 未満の改善	13 (81.3%)	14 (87.5%)
ステロイドパルス療法開始前から 0.3 以上の改善	3 (18.8%)	2 (12.5%)
瞳孔対光反応（対象眼）(直接反応)		
なし	16 (100.0%)	14 (87.5%)
あり	0 (0.0%)	2 (12.5%)
瞳孔対光反応（対象眼）（間接反応）		
なし	4 (25.0%)	3 (18.8%)
あり	12 (75.0%)	13 (81.3%)
瞳孔対光反応（対象眼）(相対的瞳孔求心路障害)		
なし	1 (6.3%)	0 (0.0%)
あり	15 (93.8%)	16 (100.0%)
色覚検査（対象眼）		
正常	1 (6.3%)	1 (6.3%)
異常	4 (25.0%)	1 (6.3%)
判定不能	11 (68.8%)	14 (87.5%)
抗アクアポリン 4 抗体（U/mL）		
被験者数	16	16
平均値	43.6	43.9
標準偏差	36.9	33.5
中央値	75.0	57.2
最小値	1	1
最大値	75	75

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
％： n / N × 100(%)
*：(治験薬投与開始日-視神経炎発症日)+1
**：ステロイドパルス療法開始 7 日後 logMAR 値測定日 - ステロイドパルス療法開始日
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.1-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	GGS 群 N=16 n (%)	SP 群 N=16 n (%)
抗アクアポリン 4 抗体		
陽性(5.0U/mL 以上)	11 (68.8%)	12 (75.0%)
陰性(5.0U/mL 未満)	5 (31.3%)	4 (25.0%)
抗核抗体		
陽性(80 倍以上)	5 (31.3%)	5 (31.3%)
陰性(80 倍未満)	11 (68.8%)	11 (68.8%)
補体価 C3（mg/dL）		
被験者数	16	16
平均値	108.4	104.3
標準偏差	19.5	18.9
中央値	107.5	106.5
最小値	62	71
最大値	133	135
補体価 C4（mg/dL）		
被験者数	16	16
平均値	26.88	25.06
標準偏差	5.87	7.91
中央値	26.15	25.75
最小値	17.1	11.5
最大値	37.0	39.9
抗 SSA 抗体		
陽性(7.0U/mL 以上)	3 (18.8%)	3 (18.8%)
陰性(7.0U/mL 未満)	13 (81.3%)	13 (81.3%)
抗 SSB 抗体		
陽性(7.0U/mL 以上)	1 (6.3%)	1 (6.3%)
陰性(7.0U/mL 未満)	15 (93.8%)	15 (93.8%)
IgG（mg/dL）		
被験者数	16	16
平均値	1044.5	1004.9
標準偏差	232.3	109.4
中央値	1025.0	1025.0
最小値	752	750
最大値	1526	1161
同意取得時期		
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以前	12 (75.0%)	11 (68.8%)
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降	4 (25.0%)	5 (31.3%)

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
%：n / N × 100(%)
*：(治験薬投与開始日-視神経炎発症日)+1
**：ステロイドパルス療法開始 7 日後 logMAR 値測定日 - ステロイドパルス療法開始日
SP 群：ステロイドパルス群

2.7.6.1.5　有効性

GGS-ON-001 試験の有効性の解析は、評価対象となる眼が両眼ある被験者は両眼を、片眼しかない被験者は片眼を用いて行う旨を統計解析計画書で取り決めていたが、本試験では全被験者において評価対象となる眼は片眼であった。したがって、FAS 及び PPS における各被験者の評価対象となる片眼を用いて有効性の解析を行った。投与後のデータはすべて再投与以前のデータを対象とした。なお、再投与後データの解析［2.7.6.1.5.3.2 項］は、再投与後のデータを対象とした。また、logMAR 値での解析では、logMAR 値 2.0 以上の評価（指数弁、手動弁など）はすべて logMAR 値 2.0 と置き換えた。

2.7.6.1.5.1　主要評価項目

FAS を対象に、スクリーニング時の抗 AQP4 抗体陽性・陰性を因子とする分散分析により、投与開始前に対する投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量を投与群間で比較した。また、投与群ごとに最小二乗平均値と標準誤差、並びに群間差、及びその 95%信頼区間を算出した。投与開始 2 週後の logMAR 値が存在せず欠測である場合でも、1 回目の治験薬投与後の logMAR 値が存在する場合には、投与開始 2 週後に一番近い時期に測定された値を投与開始 2 週後の値として補完した。なお、1 回目の治験薬投与後の logMAR 値が存在しない場合には、解析から除外する計画であったが、該当する症例はいなかった。

分散分析の結果、及び投与開始前に対する投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量を表 2.7.6.1-5 に示した。

分散分析による投与群に関する p 値は 0.160 であった。また、logMAR 値の変化量の最小二乗平均値は GGS 群で−0.631、SP 群で−0.280、最小二乗平均値の群間差（95%信頼区間）は−0.352（−0.850～0.147）であった。

PPS に関しては、分散分析による投与群に関する p 値は 0.262 であった。また、logMAR 値の変化量の最小二乗平均値は GGS 群で−0.753、SP 群で−0.370、最小二乗平均値の群間差（95%信頼区間）は−0.384（−1.080～0.312）であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 11.4-2］。

表 2.7.6.1-5　分散分析の結果と投与開始前に対する投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量（FAS）

要因	自由度	平方和（Type II）	平均平方	F 値	P 値
投与群	1	0.9843	0.98428	2.08	0.160
抗アクアポリン 4 抗体	1	0.7699	0.76989	1.63	0.212
誤差	29	13.7173	0.47301	-	-

群	N	最小二乗平均値	標準誤差	群間差	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限
GGS 群	16	-0.631	0.179	-0.352	-0.850	0.147
SP 群	16	-0.280	0.185	-	-	-

SP 群：ステロイドパルス群

2.7.6.1.5.2 副次評価項目

各時点での記述統計量や変化量の記述統計量を求める解析では、欠測を補完しない解析を行った。また、各被験者の最終時についても算出した。

2.7.6.1.5.2.1 項（logMAR 値）の（1）、及び（3）については、統計解析計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）に従い、主要評価項目と同様にデータ取扱基準考慮後の投与開始 2 週後の logMAR 値が存在せず欠測である場合でも、1 回目の治験薬投与後の logMAR 値が存在する場合には、投与開始 2 週後に一番近い時期に測定された値を投与開始 2 週後の値として補完した解析も実施した（以下「投与開始 2 週後（欠測補完あり）」と表記）。

2.7.6.1.5.2.1 項（logMAR 値）の（4）、2.7.6.1.5.2.2 項（中心フリッカー値）の（2）、及び 2.7.6.1.5.2.4 項（静的視野）の（2）及び（3）については、追加解析計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）に従い、データ取扱基準考慮後の投与開始 2 週後の値が存在せず欠測である場合でも、1 回目の治験薬投与後の値が存在する場合には、投与開始 2 週後に一番近い時期に測定された値を投与開始 2 週後の値として補完した解析も実施した（以下「投与開始 2 週後（欠測補完あり）」と表記）。追加解析計画書に基づく解析結果は、図表名の末尾に（追加解析）と表記した。

2.7.6.1.5.2.1 項（logMAR 値）の（2）、2.7.6.1.5.2.2 項（中心フリッカー値）の（1）、2.7.6.1.5.2.3 項（動的視野）及び 2.7.6.1.5.2.4 項（静的視野）の（1）については、投与開始 2 週後の欠測補完は行わなかった。

2.7.6.1.5.2.1 logMAR 値

（1）logMAR 値

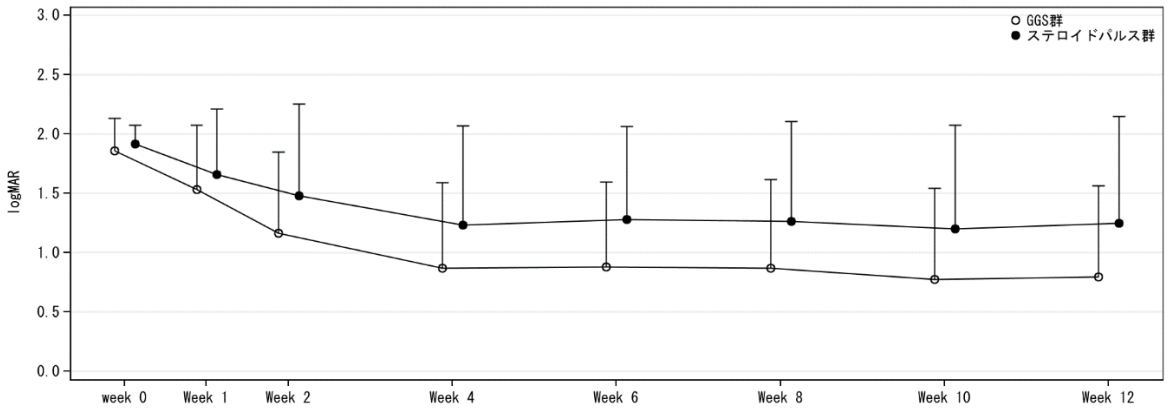
FAS での、投与開始前、投与開始 1、2、4、6、8、10、及び 12 週後における logMAR 値の平均値の推移図を図 2.7.6.1-3 に示した。なお、最終時、及び投与開始 2 週後（欠測補完あり）を含む logMAR 値の記述統計量は、総括報告書（5.3.5.1.1）、表 11.4-4 に示した。

GGS 群では、logMAR 値の平均値 ± 標準偏差は、投与開始前が 1.859 ± 0.271、投与開始 2 週後が 1.163 ± 0.685（欠測を補完した結果も同じ）、4 週後が 0.871 ± 0.717、6 週後が 0.881 ± 0.712、12 週後が 0.794 ± 0.772 であった。

SP 群では、logMAR 値の平均値 ± 標準偏差は、投与開始前が 1.914 ± 0.159、投与開始 2 週後が 1.480 ± 0.772（欠測を補完した場合は 1.548 ± 0.713）、4 週後が 1.232 ± 0.836、6 週後が 1.281 ± 0.785、12 週後が 1.250 ± 0.897 であった。

GGS 群の logMAR 値の平均値は SP 群と比較して、投与開始以降すべての時点を通して常に低く推移した。

PPS に関しても、同様の結果であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-1］［総括報告書（5.3.5.1.1）、図 14.2-2］。



	Week 0	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
GGS 群	16	16	16	14	13	11	9	9
ステロイドパルス群	16	16	13	13	13	11	10	10

表中の数値は被験者数を表す。

図 2.7.6.1-3　logMAR 値（平均値+標準偏差）（FAS）

（2）logMAR 値が 1.0 以下（小数視力 0.1 以上）に改善した被験者数

FAS での、logMAR 値が 1.0 以下（小数視力 0.1 以上）に改善した被験者数（割合）を表 2.7.6.1-6 に示した。

投与開始 2 週後で、GGS 群は 16 例中 7 例（43.8%）であり、SP 群の 13 例中 3 例（23.1%）に比して割合が大きかった。また、投与開始 2 週後以降、投与開始 12 週後まで一貫して GGS 群は SP 群を上回った。

表 2.7.6.1-6　logMAR 値が 1.0 以下（小数視力 0.1 以上）に改善した被験者数（FAS）

時点	GGS 群 n/N(%)	SP 群 n/N(%)
投与開始前	0/16(0.0)	0/16(0.0)
投与開始 1 週後	1/16(6.3)	2/16(12.5)
投与開始 2 週後	7/16(43.8)	3/13(23.1)
投与開始 4 週後	7/14(50.0)	4/13(30.8)
投与開始 6 週後	8/13(61.5)	4/13(30.8)
投与開始 8 週後	5/11(45.5)	3/11(27.3)
投与開始 10 週後	5/9(55.6)	3/10(30.0)
投与開始 12 週後	5/9(55.6)	3/10(30.0)
最終時	10/16(62.5)	4/16(25.0)

N：カテゴリー（時点）ごとの被験者数
n：改善した被験者数
％：n/N×100(%)
SP 群：ステロイドパルス群

（3）logMAR 値の変化量

FAS での、投与開始前に対する投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後、最終時、及び投与開始 2 週後（欠測補完あり）の logMAR 値の変化量の記述統計量を表 2.7.6.1-7 に、その平均値の推移図を図 2.7.6.1-4 に示した。なお、平均値の推移図における投与開始 2 週後は、欠測を補完しない結果を示した。

GGS 群での logMAR 値の投与開始前からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始 1 週後で−0.329 ± 0.523、2 週後で−0.696 ± 0.689（欠測を補完した結果も同じ）、4 週後で−0.968 ± 0.686、6 週後で−0.999 ± 0.653、12 週後で−1.119 ± 0.701 であり、一部の時点を除き経時的に負の方向に変化量は増大し、改善を示した。投与開始前からの対応のある t 検定では、投与開始 1〜12 週後のいずれの時点でも統計学的有意差が認められた（p <0.025）。

SP 群での logMAR 値の投与開始前からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始 1 週後で−0.255 ± 0.502、2 週後で−0.451 ± 0.756（欠測を補完した場合は−0.366 ± 0.700）、4 週後で−0.698 ± 0.831、6 週後で−0.650 ± 0.834、12 週後で−0.720 ± 0.908 であった。経時的に負の方向に変化量は増大し改善したものの、その変化は GGS 群に比べて小さかった。投与開始前からの対応のある t 検定では、投与開始 4 週後以降で統計学的有意差が認められた（p = 0.010〜0.033）。

2 標本 t 検定による群間比較では、いずれの時点においても統計学的有意差を認めなかった。

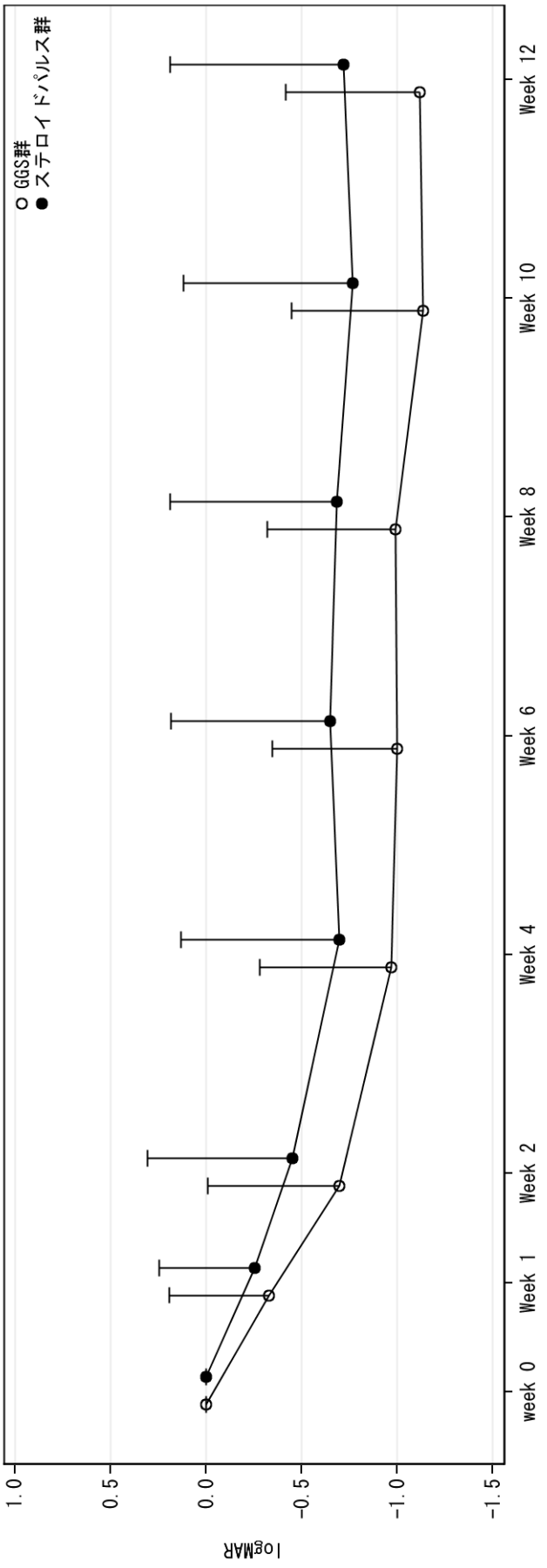
変化量の中央値に関しては、GGS 群では投与開始 2 週後に−0.360、4 週後に−0.840 まで低下し、その後は 8 週後にわずかに上昇した以外は 12 週後まで−1.000 で推移した。SP 群では投与開始 2 週後は低下せず、4 週後は−0.300 まで低下したが、その後も 12 週後まで−0.300 で変化なく推移した。

PPS に関しても、同様の結果であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-2］［総括報告書（5.3.5.1.1）、図 14.2-4］。

表 2.7.6.1-7 logMAR 値の変化量の記述統計量（FAS）

群	時点	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のある t 検定 P 値	群間差	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限	P 値
GGS 群	投与開始 1 週後	16	-0.329	0.523	-1.90	0.000	0.00	0.024	-0.074	-0.444	0.296	0.687
	投与開始 2 週後	16	-0.696	0.689	-1.90	-0.360	0.00	0.001	-0.245	-0.797	0.306	0.369
	投与開始 4 週後	14	-0.968	0.686	-2.10	-0.840	0.00	<0.001	-0.269	-0.871	0.333	0.366
	投与開始 6 週後	13	-0.999	0.653	-2.10	-1.000	0.00	<0.001	-0.349	-0.956	0.257	0.246
	投与開始 8 週後	11	-0.991	0.673	-2.00	-0.780	0.00	0.001	-0.309	-1.001	0.383	0.362
	投与開始 10 週後	9	-1.137	0.690	-2.00	-1.000	0.00	0.001	-0.369	-1.143	0.406	0.329
	投与開始 12 週後	9	-1.119	0.701	-2.00	-1.000	0.00	0.001	-0.399	-1.191	0.393	0.303
	最終時	16	-0.962	0.597	-2.00	-0.950	0.00	<0.001	-0.449	-0.969	0.070	0.087
SP 群	投与開始 1 週後	16	-0.255	0.502	-1.60	0.000	0.00	0.060	-	-	-	-
	投与開始 2 週後	13	-0.451	0.756	-1.90	0.000	0.30	0.053	-	-	-	-
	投与開始 4 週後	13	-0.698	0.831	-2.10	-0.300	0.00	0.010	-	-	-	-
	投与開始 6 週後	13	-0.650	0.834	-2.10	-0.300	0.30	0.016	-	-	-	-
	投与開始 8 週後	11	-0.682	0.870	-2.10	-0.300	0.00	0.027	-	-	-	-
	投与開始 10 週後	10	-0.768	0.884	-2.10	-0.300	0.00	0.023	-	-	-	-
	投与開始 12 週後	10	-0.720	0.908	-2.10	-0.300	0.00	0.033	-	-	-	-
	最終時	16	-0.513	0.824	-2.10	0.000	0.30	0.025	-	-	-	-
GGS 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	16	-0.696	0.689	-1.90	-0.360	0.00	0.001	-0.330	-0.832	0.172	0.189
SP 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	16	-0.366	0.700	-1.90	0.000	0.30	0.054	-	-	-	-

SP 群：ステロイドパルス群



	Week 0	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
GGS 群	16	16	16	14	13	11	9	9
ステロイドパルス群	16	16	13	13	13	11	10	10

表中の数値は被験者数を表す。

図 2.7.6.1-4　logMAR 値変化量（平均値 + 標準偏差）（FAS）

（4）logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数

FAS での、投与開始 2 及び 4 週後の logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数を表 2.7.6.1-8 に示した。

logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者数（割合）は、GGS 群では投与開始 2 週後で 16 例中 12 例（75.0%）、4 週後で 14 例中 12 例（85.7%）、SP 群では 2 週後で 13 例中 5 例（38.5%）、4 週後で 13 例中 8 例（61.5%）であった。

logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者の割合は、投与開始 2 週後では SP 群と比較して GGS 群の方が大きかった。Fisher の直接確率計算法による検定では p＝0.067 と統計学的に有意ではなかったが、Newcombe による 95%信頼区間は 0.0080～0.6204 であり、群間差の信頼区間の下限が 0 を上回った。

PPS に関しても同様の傾向が認められた［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-3］。

表 2.7.6.1-8　logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者数（FAS）

時点	投与群	0.3 以上の改善なし n/N (%)	0.3 以上の改善あり n/N (%)	P 値	群間差	95%信頼区間下限 (Newcombe)	95%信頼区間上限 (Newcombe)
投与開始 2 週後	GGS 群	4/16 (25.0)	12/16 (75.0)	0.067	0.365	0.0080	0.6204
	SP 群	8/13 (61.5)	5/13 (38.5)				
投与開始 4 週後	GGS 群	2/14 (14.3)	12/14 (85.7)	0.209	0.242	-0.0882	0.5215
	SP 群	5/13 (38.5)	8/13 (61.5)				

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
%： n / N × 100 (%)
SP 群：ステロイドパルス群

また、FAS を対象に、投与開始 2 週後の欠測値を補完した場合の logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数を表 2.7.6.1-9 に示した。

投与開始 2 週後（欠測補完あり）に logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者数（割合）は、GGS 群では 16 例中 12 例（75.0%）、SP 群では 16 例中 5 例（31.3%）であり、Fisher の直接確率計算法による検定で p＝0.032 と統計学的に有意であった。また、Newcombe による 95%信頼区間は 0.0921～0.6637 であり、群間差の信頼区間の下限が 0 を上回った。GGS 群は SP 群に比して、logMAR 値 0.3 以上改善した被験者の割合が有意に大きかった。

表 2.7.6.1-9　logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者数（FAS）（追加解析）

時点	投与群	0.3 以上の改善なし n/N (%)	0.3 以上の改善あり n/N (%)	P 値	群間差	95%信頼区間下限 (Newcombe)	95%信頼区間上限 (Newcombe)
投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	GGS 群	4/16(25.0)	12/16(75.0)	0.032	0.438	0.0921	0.6637
	SP 群	11/16(68.8)	5/16(31.3)				

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
%：n/N×100(%)
SP 群：ステロイドパルス群
追加解析：投与開始 2 週後（欠測補完あり）

2.7.6.1.5.2.2　　中心フリッカー値

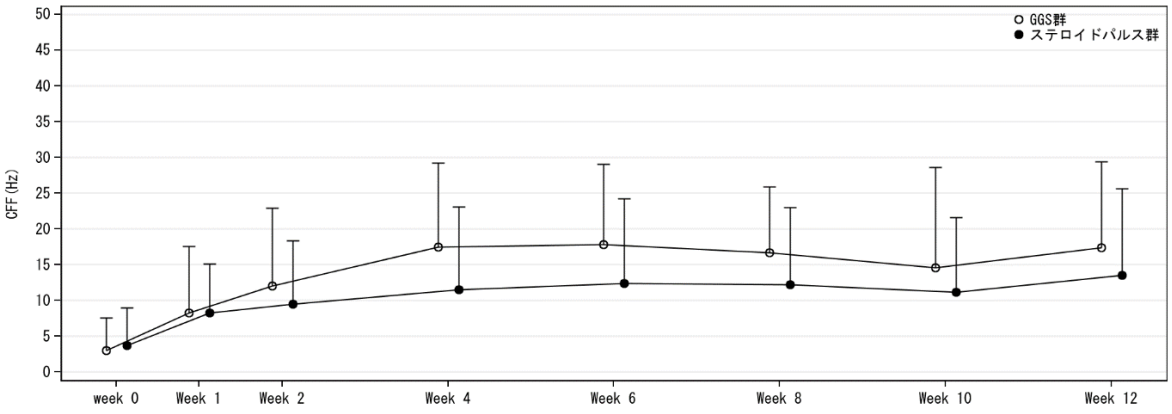
（1）中心フリッカー値

FAS での、近大式により測定した中心フリッカー値について、投与開始前、投与開始 1、2、4、6、8、10、及び 12 週後の平均値の推移図を図 2.7.6.1-5 に示した。なお、半田屋式による測定は GGS 群の 1 例のみ、日点フリッカー・ミニによる測定は GGS 群の 3 例のみ、ハンディフリッカ HF・II による測定は SP 群の 1 例のみで行い、それらを含む中心フリッカー値の記述統計量は総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-7 に示した。

GGS 群では、近大式での測定による中心フリッカー値の平均値 ± 標準偏差は、投与開始前で 3.0 ± 4.6 Hz、投与開始 2 週後で 12.0 ± 10.9 Hz、4 週後で 17.5 ± 11.7 Hz、6 週後で 17.8 ± 11.2 Hz であり、その後やや減少したものの、12 週後は 17.4 ± 12.0 Hz であった。中央値は、投与開始前の 0.0 Hz から投与開始 2 週後に 12.0 Hz、4 週後に 19.0 Hz まで増加し、その後も 20 Hz 前後で推移した。

SP 群では、近大式での測定による中心フリッカー値の平均値 ± 標準偏差は、投与開始前で 3.7 ± 5.2 Hz、投与開始 2 週後で 9.5 ± 8.8 Hz、4 週後で 11.5 ± 11.6 Hz、6 週後で 12.3 ± 11.9 Hz であり、その後同程度で推移し、12 週後は 13.6 ± 12.0 Hz であった。中央値は、投与開始前の 0.0 Hz から投与開始 1 週後に 11.0 Hz まで増加し、その後は 8 週後の 13.0 Hz を除き、10.0 又は 11.0 Hz で推移し、12 週後には 18.0 Hz に増加した。

PPS に関しても、同様の結果であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-8］［総括報告書（5.3.5.1.1）、図 14.2-15］。



	Week 0	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
GGS 群	12	12	12	10	9	7	5	5
ステロイドパルス群	15	15	12	12	12	10	9	9

表中の数値は被験者数を表す。

図 2.7.6.1-5　中心フリッカー値（近大式）（平均値 + 標準偏差）（FAS）

(2) 中心フリッカー値の変化量

FAS での、近大式により測定した中心フリッカー値について、投与開始前から投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後、最終時、及び投与開始 2 週後（欠測補完あり）の変化量の記述統計量を表 2.7.6.1-10 に示した。なお、半田屋式による測定は GGS 群の 1 例のみ、日点フリッカー・ミニによる測定は GGS 群の 3 例のみ、ハンディフリッカ HF・II による測定は SP 群の 1 例のみで行い、それらを含む結果は総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-24 に示した。

GGS 群では、近大式により測定した中心フリッカー値の投与開始前からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始 1 週後で 5.3 ± 5.8 Hz、2 週後で 9.0 ± 7.9 Hz（欠測を補完した場合も同じ）、4 週後で 13.9 ± 8.8 Hz、6 週後で 15.0 ± 9.4 Hz であり、その後やや減少したものの、12 週後は 15.4 ± 10.5 Hz であった。投与開始前からの対応のある t 検定では、投与開始 10 週後を除き、統計学的有意差が認められた（p = 0.001～0.031）。

SP 群では、近大式により測定した中心フリッカー値の投与開始前からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始 1 週後で 4.5 ± 6.6 Hz、2 週後で 5.6 ± 8.7 Hz（欠測を補完した場合は 4.7 ± 8.0 Hz）、4 週後で 7.6 ± 11.5 Hz、6 週後で 8.4 ± 11.7 Hz であり、その後やや減少したものの、12 週後は 10.2 ± 9.6 Hz であった。経時的に増大の傾向を示したものの、その変化は GGS 群に比べて小さかった。投与開始前からの対応のある t 検定では、投与開始 1～12 週後のいずれの時点でも統計学的有意差が認められた（p = 0.013～0.048）。

2 標本 t 検定による群間比較では、投与開始 1～12 週後のいずれの時点においても統計学的有意差を認めなかったが、最終時で統計学的有意差が認められた（p = 0.016）。

中央値に関しては、GGS 群では投与開始 2 週後に 10.5 Hz（欠測を補完した場合も同じ）、4 週後に 16.5 Hz、6 週後に 17.0 Hz まで増加し、その後 8 週後に少し減少したが、10 週後、及び 12 週後は 18.0 Hz であった。SP 群では投与開始 2 週後に 4.0 Hz（欠測を補完した場合は 3.0 Hz）、4 週後に 4.5 Hz、6 週後に 6.0 Hz、8 週後に 6.5 Hz、10 週後に 8.0 Hz、12 週後に 11.0 Hz まで増加した。

表 2.7.6.1-10 中心フリッカー値の変化量の記述統計量（FAS）（追加解析）

単位：Hz

測定機器	群	時点	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のある t 検定 P 値	群間差	95%信頼区間 下限	95%信頼区間 上限	P 値
近大式	GGS 群	投与開始 1 週後	12	5.3	5.8	0	3.0	13	0.009	0.7	-4.3	5.7	0.770
		投与開始 2 週後	12	9.0	7.9	0	10.5	24	0.002	3.4	-3.6	10.4	0.324
		投与開始 4 週後	10	13.9	8.8	0	16.5	23	0.001	6.3	-2.9	15.5	0.169
		投与開始 6 週後	9	15.0	9.4	0	17.0	26	0.001	6.6	-3.4	16.5	0.183
		投与開始 8 週後	7	14.0	7.7	0	14.0	23	0.003	6.0	-3.3	15.3	0.188
		投与開始 10 週後	5	12.6	11.8	0	18.0	25	0.075	4.8	-6.3	16.0	0.364
		投与開始 12 週後	5	15.4	10.5	0	18.0	28	0.031	5.2	-6.9	17.2	0.368
		最終時	12	15.8	9.6	0	17.5	29	<0.001	9.1	1.8	16.4	0.016
	SP 群	投与開始 1 週後	15	4.5	6.6	-2	0.0	20	0.019	-	-	-	-
		投与開始 2 週後	12	5.6	8.7	-7	4.0	25	0.048	-	-	-	-
		投与開始 4 週後	12	7.6	11.5	-7	4.5	29	0.043	-	-	-	-
		投与開始 6 週後	12	8.4	11.7	-2	6.0	36	0.030	-	-	-	-
		投与開始 8 週後	10	8.0	9.5	-2	6.5	25	0.026	-	-	-	-
		投与開始 10 週後	9	7.8	7.5	0	8.0	23	0.015	-	-	-	-
		投与開始 12 週後	9	10.2	9.6	0	11.0	25	0.013	-	-	-	-
		最終時	15	6.7	8.7	-2	4.0	25	0.010	-	-	-	-
	GGS 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	12	9.0	7.9	0	10.5	24	0.002	4.3	-2.0	10.6	0.176
	SP 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	15	4.7	8.0	-7	3.0	25	0.037	-	-	-	-

SP 群：ステロイドパルス群
追加解析：投与開始 2 週後（欠測補完あり）、検定結果、群間差、95%信頼区間

2.7.6.1.5.2.3　　動的視野

FAS での、Goldmann 視野計で測定した動的視野について、投与開始前に対する投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後、及び最終時の改善度（悪化、不変、改善）別の被験者数の集計結果を表 2.7.6.1-11 に示した。改善度（改善、不変、悪化）は主治医の判断により評価した。

投与開始前に対し、“改善”と判断された被験者の割合は、投与開始 10 週後を除く全時点で SP 群と比較して GGS 群の方が高かった。

PPS に関しては、SP 群で“改善”と判断された被験者の割合が投与開始 1、及び 2 週後で 90.9%と大きかったが、その後は投与開始 12 週後の 70.0%まで低下した。GGS 群の結果は FAS での結果と同様であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-11］。

表 2.7.6.1-11　動的視野（Goldmann 視野計）の投与開始前に対する改善度別の被験者数（FAS）

時点	群	改善 n/N (%)	不変 n/N (%)	悪化 n/N (%)	χ 二乗値	χ 二乗検定 P 値	2 標本 Wilcoxon 検定 検定統計量	2 標本 Wilcoxon 検定 P 値
投与開始 1 週後	GGS 群	15/16(93.8)	0/16(0.0)	1/16(6.3)	5.33	0.069	242.0	0.199
	SP 群	12/16(75.0)	4/16(25.0)	0/16(0.0)				
投与開始 2 週後	GGS 群	15/16(93.8)	0/16(0.0)	1/16(6.3)	1.32	0.517	204.0	0.481
	SP 群	11/13(84.6)	1/13(7.7)	1/13(7.7)				
投与開始 4 週後	GGS 群	13/14(92.9)	1/14(7.1)	0/14(0.0)	1.36	0.244	196.5	0.270
	SP 群	10/13(76.9)	3/13(23.1)	0/13(0.0)				
投与開始 6 週後	GGS 群	12/13(92.3)	1/13(7.7)	0/13(0.0)	1.52	0.469	162.0	0.288
	SP 群	10/13(76.9)	2/13(15.4)	1/13(7.7)				
投与開始 8 週後	GGS 群	10/11(90.9)	1/11(9.1)	0/11(0.0)	1.22	0.269	115.5	0.303
	SP 群	8/11(72.7)	3/11(27.3)	0/11(0.0)				
投与開始 10 週後	GGS 群	7/9(77.8)	2/9(22.2)	0/9(0.0)	0.01	0.906	91.0	0.954
	SP 群	8/10(80.0)	2/10(20.0)	0/10(0.0)				
投与開始 12 週後	GGS 群	8/9(88.9)	1/9(11.1)	0/9(0.0)	1.02	0.313	81.5	0.356
	SP 群	7/10(70.0)	3/10(30.0)	0/10(0.0)				
最終時	GGS 群	15/16(93.8)	1/16(6.3)	0/16(0.0)	4.67	0.097	223.5	0.036
	SP 群	10/16(62.5)	5/16(31.3)	1/16(6.3)				

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
%： n / N × 100 (%)
SP 群：ステロイドパルス群

2.7.6.1.5.2.4　　静的視野

（1）MD 値

FAS での、Humphrey 視野計で測定した MD 値について、投与開始前、投与開始 1、2、4、6、8、10、及び 12 週後の平均値の推移図を図 2.7.6.1-6 に示した。なお、Octopus 視野計による測定は GGS 群、及び SP 群で各 1 例のみであり、その結果を含む MD 値の記述統計量は、総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-12 に示した。

GGS 群では、MD 値の平均値 ± 標準偏差は、投与開始前が-29.437 ± 3.434 dB、投与開始 2 週後が-20.179 ± 11.012 dB、4 週後が-17.746 ± 10.933 dB、6 週後が-18.104 ± 10.791 dB、12 週後が-17.341 ± 12.393 dB であった。

SP 群では、MD 値の平均値 ± 標準偏差は、投与開始前が-29.495 ± 4.966 dB、投与開始 2 週後が-27.043 ± 6.520 dB、4 週後が-23.661 ± 9.666 dB、6 週後が-24.449 ± 10.096 dB、12 週後が-24.021 ± 10.411 dB であった。

GGS 群の MD 値の平均値は SP 群と比較して、投与開始以降すべての時点を通して常に高く推移した。

PPS に関しても、同様の結果であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-14］。

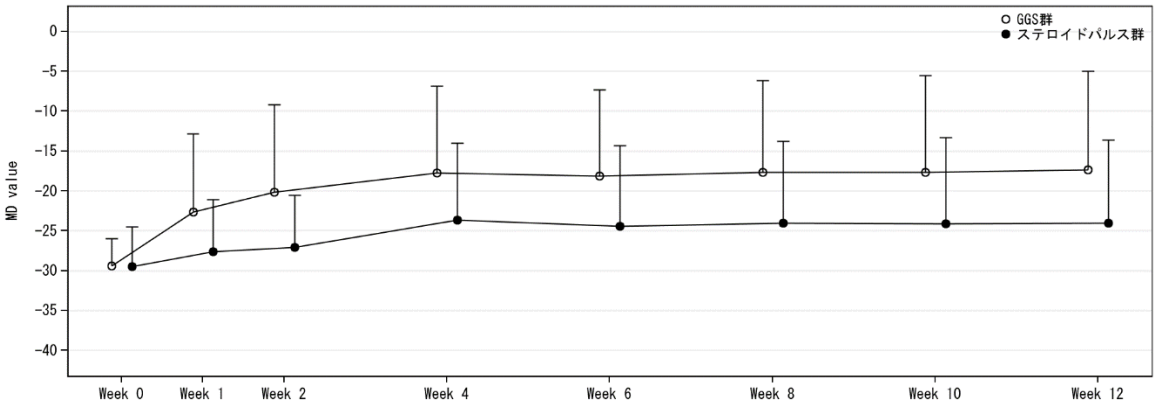


図 2.7.6.1-6　MD 値（Humphrey 視野計）の推移図（平均値 + 標準偏差)（FAS）

（2）MD 値の変化量

FAS での、Humphrey 視野計で測定した MD 値について、投与開始前に対する投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後、及び最終時、並びに投与開始 2 週後（欠測補完あり）の変化量の記述統計量を表 2.7.6.1-12 に示した。また、MD 値の変化量の平均値の推移を図 2.7.6.1-7 に示した。平均値の推移図における投与開始 2 週後は、欠測を補完しない結果を示した。なお、Octopus 視野計による測定は GGS 群、及び SP 群で各 1 例のみであり、その結果を含む MD 値の変化量の記述統計量は、総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-25 に示した。

GGS 群では、Humphrey 視野計により測定した MD 値の投与開始前からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始 1 週後で 6.785 ± 7.097 dB、2 週後で 9.258 ± 8.296 dB（欠測を補完した場合も同じ）、4 週後で 11.834 ± 9.217 dB、6 週後で 11.633 ± 9.364 dB、及び 12 週後で 12.779 ± 11.427 dB であり、経時的に増加した。投与開始前からの対応のある t 検定については、1～12 週後のいずれの時点でも統計学的有意差が認められた（$p = 0.001$～0.010）

SP 群では、Humphrey 視野計により測定した MD 値の投与開始前からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始 1 週後で 1.849 ± 2.992 dB、2 週後で 3.627 ± 6.775 dB（欠測を補完した場合は 3.175 ± 6.167 dB）、4 週後で 7.008 ± 9.689 dB、6 週後で 6.220 ± 10.092 dB、12 週後で 7.268 ± 10.256 dB であり、経時的に増加したものの、GGS 群に比べて増加の程度は小さかった。投与開始前からの対応のある t 検定については、投与開始 1 週後及び 4 週後で統計学的有意差が認められた（それぞれ $p = 0.031$ 及び $p = 0.029$）

MD 値の変化量の平均値は全時点において、SP 群と比較して GGS 群の方が大きかった。2 標本 t 検定による群間比較では、投与開始 1 週後、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後、及び最終時で統計学的有意差が認められた（それぞれ $p = 0.023$、$p = 0.030$、及び $p = 0.037$）。

中央値に関しては、GGS 群では投与開始 2 週後は 7.500 dB（欠測を補完した場合も同じ）、4 週後は 9.170 dB、6 週後に 11.930 dB で最大となり、その後は 9.340 dB～11.610 dB で推移した。SP 群では投与開始 2 週後は 0.325 dB（欠測を補完した場合は 0.270 dB）、4 週後に 3.200 dB で最大となり、その後は 1.220 dB～2.380 dB で推移した。いずれの時点でも GGS 群は SP 群と比較して中央値は大きかった。

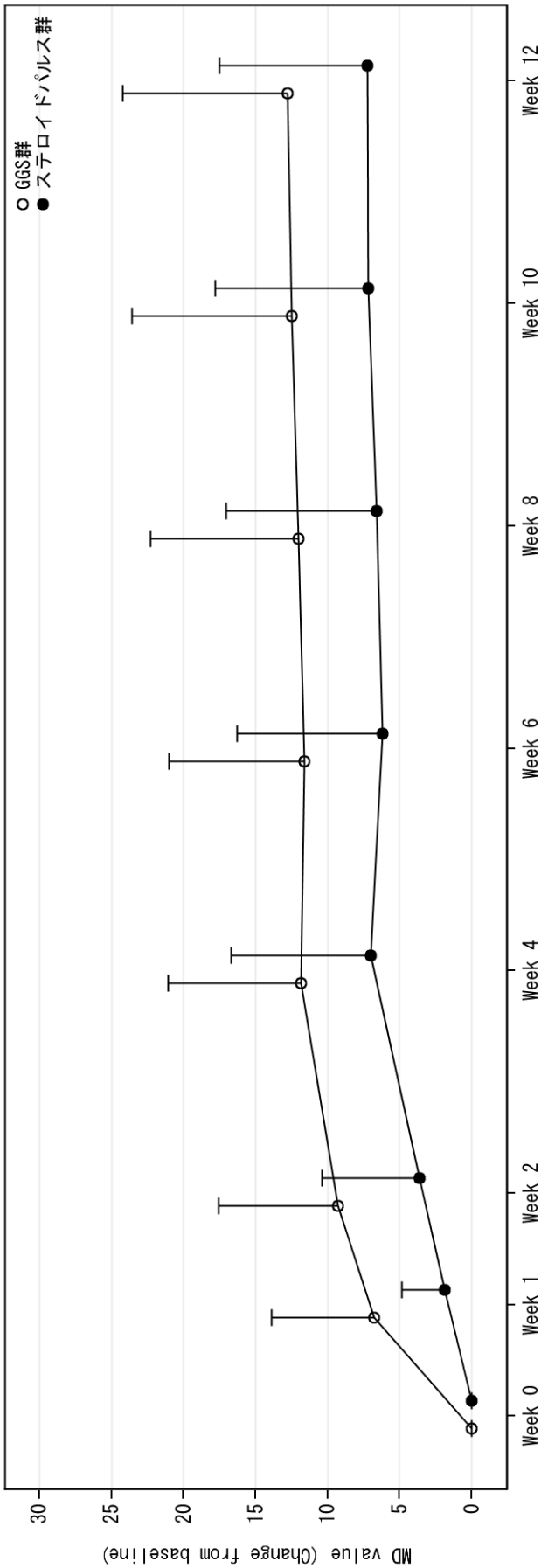
PPS に関しても同様の結果であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-15］。

表 2.7.6.1-12　MD 値（Humphrey 視野計）の変化量の記述統計量（FAS）（追加解析）

単位：dB

測定機器	群	時点	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のある t 検定 P 値	群間差	95%信頼区間 下限	95%信頼区間 上限	P 値
Humphrey 視野計	GGS 群	投与開始 1 週後	15	6.785	7.097	0.00	2.540	19.36	0.002	4.936	0.771	9.101	0.023
		投与開始 2 週後	15	9.258	8.296	0.00	7.500	23.69	0.001	5.631	-0.482	11.744	0.069
		投与開始 4 週後	13	11.834	9.217	0.03	9.170	24.84	0.001	4.826	-2.997	12.648	0.215
		投与開始 6 週後	12	11.633	9.364	0.00	11.930	24.75	0.001	5.413	-2.828	13.655	0.187
		投与開始 8 週後	11	12.005	10.281	0.00	11.610	29.26	0.003	5.405	-4.075	14.885	0.247
		投与開始 10 週後	9	12.497	11.074	0.00	9.770	28.47	0.010	5.322	-5.530	16.174	0.314
		投与開始 12 週後	9	12.779	11.427	0.09	9.340	30.99	0.010	5.511	-5.339	16.361	0.298
		最終時	15	12.432	9.703	0.09	10.660	30.99	<0.001	7.238	0.453	14.023	0.037
	SP 群	投与開始 1 週後	15	1.849	2.992	-0.57	0.270	10.79	0.031	-	-	-	-
		投与開始 2 週後	12	3.627	6.775	-4.86	0.325	19.90	0.091	-	-	-	-
		投与開始 4 週後	12	7.008	9.689	0.00	3.200	28.85	0.029	-	-	-	-
		投与開始 6 週後	12	6.220	10.092	0.00	2.360	29.14	0.056	-	-	-	-
		投与開始 8 週後	10	6.600	10.461	0.00	2.160	29.03	0.077	-	-	-	-
		投与開始 10 週後	9	7.174	10.640	0.00	1.550	28.99	0.078	-	-	-	-
		投与開始 12 週後	9	7.268	10.256	0.00	2.380	28.44	0.066	-	-	-	-
		最終時	15	5.194	8.393	-0.57	1.220	28.44	0.031	-	-	-	-
	GGS 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	15	9.258	8.296	0.00	7.500	23.69	0.001	6.083	0.616	11.550	0.030
	SP 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	15	3.175	6.167	-4.86	0.270	19.90	0.066	-	-	-	-

SP 群：ステロイドパルス群
追加解析：投与開始 2 週後（欠測補完あり）、検定結果、群間差、95%信頼区間



	Week 0	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
GGS 群	15	15	15	13	12	11	9	9
ステロイドパルス群	15	15	12	12	12	10	9	9

表中の数値は被験者数を表す。

図 2.7.6.1-7　MD 値（Humphrey 視野計）の変化量の推移図（平均値 + 標準偏差）（FAS）（追加解析）

（3）MD 値の改善度別の被験者数

FAS での、Humphrey 視野計で測定した MD 値について、投与開始前に対する投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後、及び最終時、並びに投与開始 2 週後（欠測補完あり）の改善度別集計結果を表 2.7.6.1-13 に、改善度別の被験者の割合を示す 100%積み上げ棒グラフを図 2.7.6.1-8 に投与群別にそれぞれ示した。改善度は、投与開始前に対して MD 値が 5 dB 以上を“改善”、5 dB 未満 −5 dB 超を“不変”、及び−5 dB 以下を“悪化”とした。また、100%積み上げ棒グラフにおける投与開始 2 週後は欠測を補完しない結果を示した。なお、Octopus 視野計による測定は GGS 群、及び SP 群で各 1 例のみであり、その結果を含む MD 値の投与開始前に対する改善度別集計結果、及び改善度別の被験者の割合を示す 100%積み上げ棒グラフは、それぞれ総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-26、及び図 14.2-27 に示した。

GGS 群では、“改善”のカテゴリーの被験者数（割合）は投与開始 1 週後で 15 例中 7 例（46.7%）であったが、その割合はその後投与開始 4 週後の 69.2%まで増加し、8 週後の 63.6%を除き、12 週後まで 66.7%であった。“不変”の被験者数（割合）は投与開始 1 週後で 15 例中 8 例（53.3%）であったが、その割合は 12 週後の 33.3%まで経時的に減少した。“悪化”の被験者はいずれの時点でも 0 例であった。

SP 群では、“改善”の被験者数（割合）は投与開始 1 週後に 15 例中 1 例（6.7%）であり、その後は増加したものの、その割合は 12 週後まで 30.0%～33.3%で推移した。“不変”の被験者数（割合）は投与開始 1 週後に 15 例中 14 例（93.3%）であり、2 週後以降に減少したものの、その割合は 12 週後まで 66.7%～70.0%であった。“悪化”の被験者はいずれの時点でも 0 例であった。

“改善”の被験者の割合は、全時点で SP 群と比較して GGS 群の方が大きかった。

PPS に関しても、同様の結果であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-17］［総括報告書（5.3.5.1.1）、図 14.2-28］。

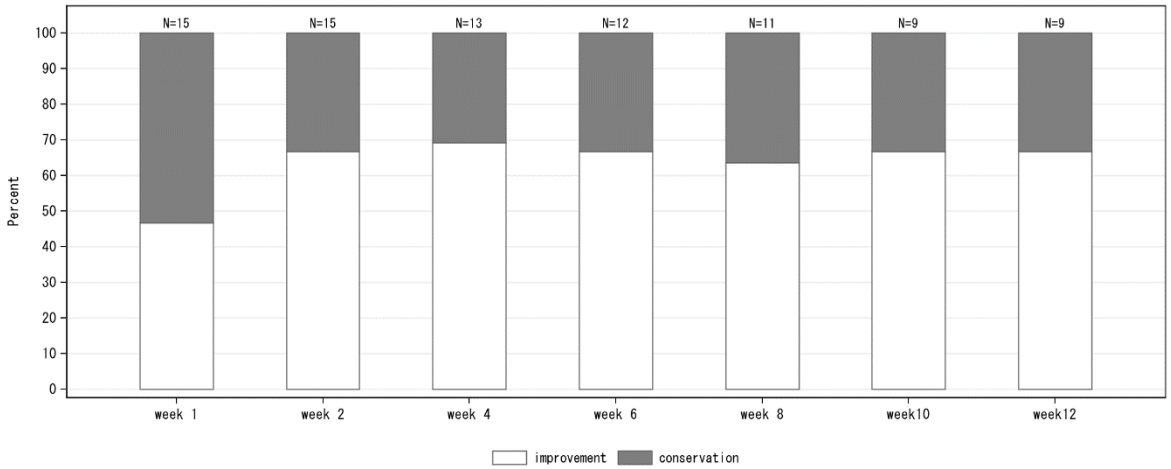
また、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後について、“改善”のカテゴリーの被験者数（割合）は、GGS 群で 15 例中 10 例（66.7%）、SP 群では 15 例中 4 例（26.7%）であった。Fisher の直接確率計算法による検定では p = 0.066 であり、統計学的に有意ではなかった。しかし、“改善”の割合の群間差（0.400）の Newcombe による 95%信頼区間は 0.0448～0.6405 であり、信頼区間の下限は 0 を上回った。

表 2.7.6.1-13 MD 値（Humphrey 視野計）の改善度別被験者数（FAS）（追加解析）

測定機器	群	時点	改善 n/N (%)	不変 n/N (%)	悪化 n/N (%)	P 値	群間差 「改善」の割合の群間差	95%信頼区間下限 (Newcombe)	95%信頼区間上限 (Newcombe)
Humphrey 視野計	GGS 群	投与開始 1 週後	7/15(46.7)	8/15(53.3)	0/15(0.0)	0.035	0.400	0.0816	0.6385
		投与開始 2 週後	10/15(66.7)	5/15(33.3)	0/15(0.0)	0.128	0.333	-0.0388	0.5999
		投与開始 4 週後	9/13(69.2)	4/13(30.8)	0/13(0.0)	0.115	0.359	-0.0262	0.6251
		投与開始 6 週後	8/12(66.7)	4/12(33.3)	0/12(0.0)	0.220	0.333	-0.0571	0.6094
		投与開始 8 週後	7/11(63.6)	4/11(36.4)	0/11(0.0)	0.198	0.336	-0.0781	0.6225
		投与開始 10 週後	6/9(66.7)	3/9(33.3)	0/9(0.0)	0.347	0.333	-0.1086	0.6342
		投与開始 12 週後	6/9(66.7)	3/9(33.3)	0/9(0.0)	0.347	0.333	-0.1086	0.6342
		最終時	11/15(73.3)	4/15(26.7)	0/15(0.0)	0.027	0.467	0.1091	0.6897
	SP 群	投与開始 1 週後	1/15(6.7)	14/15(93.3)	0/15(0.0)	-	-	-	-
		投与開始 2 週後	4/12(33.3)	8/12(66.7)	0/12(0.0)	-	-	-	-
		投与開始 4 週後	4/12(33.3)	8/12(66.7)	0/12(0.0)	-	-	-	-
		投与開始 6 週後	4/12(33.3)	8/12(66.7)	0/12(0.0)	-	-	-	-
		投与開始 8 週後	3/10(30.0)	7/10(70.0)	0/10(0.0)	-	-	-	-
		投与開始 10 週後	3/9(33.3)	6/9(66.7)	0/9(0.0)	-	-	-	-
		投与開始 12 週後	3/9(33.3)	6/9(66.7)	0/9(0.0)	-	-	-	-
		最終時	4/15(26.7)	11/15(73.3)	0/15(0.0)	-	-	-	-
	GGS 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	10/15(66.7)	5/15(33.3)	0/15(0.0)	0.066	0.400	0.0448	0.6405
	SP 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	4/15(26.7)	11/15(73.3)	0/15(0.0)	-	-	-	-

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
%：n/N×100(%)
SP 群：ステロイドパルス群
改善度：5 dB 以上を“改善”、5 dB 未満 −5 dB 超を“不変”、及び−5 dB 以下を“悪化”とした
追加解析：投与開始 2 週後（欠測補完あり）、検定結果、群間差、95%信頼区間

【GGS 群】



【SP 群】

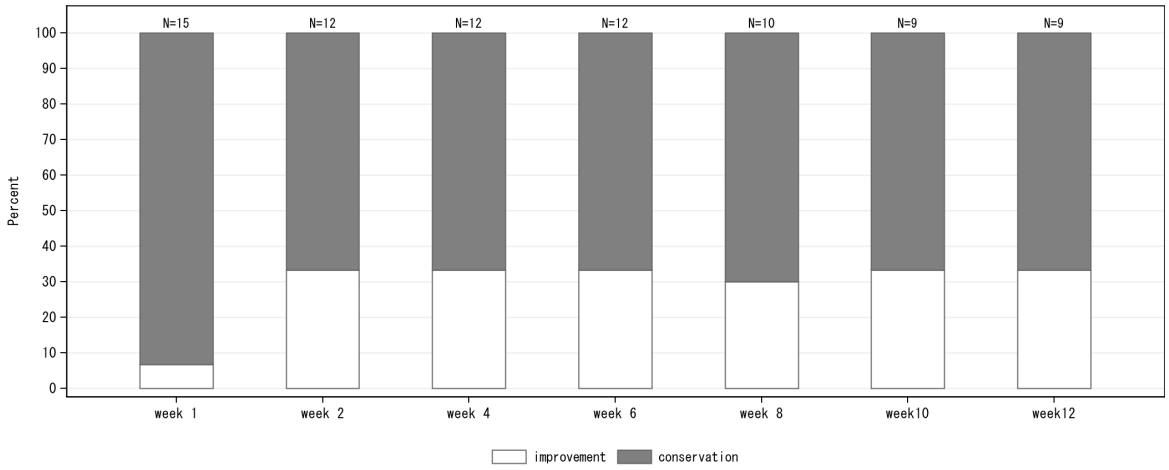


図 2.7.6.1-8　MD 値（Humphrey 視野計）の改善度別の被験者の割合（FAS）

2.7.6.1.5.3 部分集団における結果の比較

部分集団の検討はFASを対象とした。

2.7.6.1.5.3.1 GGS再投与前までのデータの解析

統計解析計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）に従い、人口統計学的及びその他の基準値に関する表2.7.6.1-14の各カテゴリーについてlogMAR値の解析を行った。また、抗AQP4抗体のみ、中心フリッカー値、動的視野、及び静的視野の解析も行った。

表 2.7.6.1-14 部分集団解析を行った人口統計学的及びその他の基準値に関する項目とカテゴリー

項目	カテゴリー
年齢	65歳未満、65歳以上
一次登録時の体重	中央値以上、未満
過去の視神経炎発症の有無	なし、あり
投与開始前検査時の最高矯正視力（logMAR値）	ステロイドパルス療法開始前と比較してlogMAR値が0.3未満、0.3以上の改善
視神経炎発症後の最高矯正視力（logMAR値）	1.0以下、1.0超2.0未満、2.0以上
ステロイドパルス療法開始7日後の最高矯正視力（logMAR値）	1.0超2.0未満、2.0以上
抗AQP4抗体	陽性、陰性

上記の項目のうち、一次登録時の体重及び抗AQP4抗体以外の項目については、カテゴリー間で相違は認められない、又は一方のカテゴリーに症例数が偏ったため評価が困難であった。一次登録時の体重については、カテゴリー間で相違が見られた評価項目（logMAR値の変化量、logMAR値が投与開始前から0.3以上改善した被験者数）があったが、問題となるような大きな相違は認められなかった［総括報告書（5.3.5.1.1）、11.4.2.8.1項］。

以上を踏まえ、本項では抗AQP4抗体のカテゴリーについての結果を以下の（1）～（4）に記載した。

なお、抗AQP4抗体のみ、追加解析計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）に基づき、logMAR値、中心フリッカー値及び静的視野についての追加解析も実施したため、（1）、（2）、及び（4）は追加解析の結果を記載した。追加解析においては、データ取扱基準考慮後の投与開始2週後の値が存在せず欠測である場合でも、1回目の治験薬投与後の値が存在する場合には、投与開始2週後に一番近い時期に測定された値を投与開始2週後の値として補完した（以下「投与開始2週後（欠測補完あり）」と表記）。動的視野については追加解析を実施しなかったため、（3）は統計解析計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）に基づく解析結果を記載した。

（1）logMAR 値

1）logMAR 値の変化量

抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での、投与開始前に対する投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後、最終時、及び投与開始 2 週後（欠測補完あり）の logMAR 値の変化量の記述統計量を表 2.7.6.1-15 に示した。

抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、GGS 群（計 11 例）で−0.936 ± 0.705、SP 群（計 12 例）では−0.332 ± 0.692 であった。対応のある t 検定を行った結果、GGS 群で p = 0.001、SP 群は p = 0.125 であり、GGS 群では投与前後比較で統計学的有意差を認めた。2 標本 t 検定の群間比較では、群間差は−0.605、p = 0.050 であり、統計学的有意差を認めなかった。中央値は、GGS 群の−0.700 に比べ SP 群では 0.000 であり、その差は大きかった。その他の時点での検定結果に関しては、対応のある t 検定については GGS 群ではすべての時点で統計学的有意差が認められたものの、SP 群では投与開始 4 週後を除き統計学的有意差が認められなかった。2 標本 t 検定の群間比較については、最終時において p = 0.021 となり、統計学的有意差が認められた。以上より、抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団において投与群間で相違が認められた。

抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、GGS 群（計 5 例）で−0.168 ± 0.184、SP 群（計 4 例）では−0.470 ± 0.824 であった。対応のある t 検定を行った結果では、両群共に投与前後比較で統計学的有意差を認めなかった。2 標本 t 検定の群間比較では、群間差は 0.302、p = 0.521 であり、統計学的有意差を認めなかった。しかし、中央値は、GGS 群が−0.120、SP 群では−0.090 でほぼ同様の値であり、本結果は SP 群で大きく改善した 1 例（登録番号 14）の影響と考えられた。その他の時点での対応のある t 検定については、GGS 群では投与開始 4 週後、8 週後、及び最終時で統計学的有意差が認められたが、SP 群ではすべての時点で統計学的有意差が認められなかった。以上より、抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団において、GGS 群の経時的な視力の改善が示唆された。

表 2.7.6.1-15 背景因子別（抗アクアポリン 4 抗体）logMAR 値の変化量の記述統計量（FAS）（追加解析）

抗アクアポリン 4 抗体	群	時点	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のある t 検定 P 値	群間差	95%信頼区間 下限	95%信頼区間上限	P 値
陽性	GGS 群	投与開始 1 週後	11	-0.455	0.591	-1.90	-0.300	0.00	0.029	-0.140	-0.643	0.362	0.567
(5.0U/mL 以上)		投与開始 2 週後	11	-0.936	0.705	-1.90	-0.700	0.00	0.001	-0.494	-1.190	0.202	0.153
		投与開始 4 週後	9	-1.212	0.698	-2.10	-0.950	0.00	0.001	-0.459	-1.222	0.304	0.221
		投与開始 6 週後	9	-1.150	0.668	-2.10	-1.100	0.00	0.001	-0.644	-1.367	0.078	0.077
		投与開始 8 週後	7	-1.071	0.808	-2.00	-0.900	0.00	0.013	-0.600	-1.509	0.309	0.176
		投与開始 10 週後	6	-1.242	0.779	-2.00	-1.300	0.00	0.011	-0.662	-1.676	0.352	0.177
		投与開始 12 週後	6	-1.250	0.774	-2.00	-1.300	0.00	0.011	-0.750	-1.776	0.276	0.134
		最終時	11	-1.045	0.665	-2.00	-1.000	0.00	<0.001	-0.712	-1.303	-0.121	0.021
	SP 群	投与開始 1 週後	12	-0.315	0.567	-1.60	0.000	0.00	0.081	-	-	-	-
		投与開始 2 週後	9	-0.442	0.776	-1.90	0.000	0.30	0.126	-	-	-	-
		投与開始 4 週後	9	-0.753	0.824	-2.10	-0.480	0.00	0.025	-	-	-	-
		投与開始 6 週後	9	-0.506	0.774	-2.10	-0.300	0.30	0.086	-	-	-	-
		投与開始 8 週後	7	-0.471	0.752	-2.10	-0.300	0.00	0.148	-	-	-	-
		投与開始 10 週後	6	-0.580	0.797	-2.10	-0.300	0.00	0.135	-	-	-	-
		投与開始 12 週後	6	-0.500	0.820	-2.10	-0.150	0.00	0.195	-	-	-	-
		最終時	12	-0.333	0.695	-2.10	0.000	0.30	0.125	-	-	-	-
	GGS 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	11	-0.936	0.705	-1.90	-0.700	0.00	0.001	-0.605	-1.210	0.001	0.050
	SP 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	12	-0.332	0.692	-1.90	0.000	0.30	0.125	-	-	-	-
陰性	GGS 群	投与開始 1 週後	5	-0.050	0.112	-0.25	0.000	0.00	0.374	0.025	-0.181	0.231	0.782
(5.0U/mL 未満)		投与開始 2 週後	5	-0.168	0.184	-0.40	-0.120	0.00	0.111	0.302	-0.981	1.585	0.521
		投与開始 4 週後	5	-0.528	0.422	-1.12	-0.520	0.00	0.049	0.047	-1.071	1.165	0.924
		投与開始 6 週後	4	-0.660	0.541	-1.32	-0.660	0.00	0.093	0.315	-1.067	1.697	0.597
		投与開始 8 週後	4	-0.850	0.401	-1.42	-0.750	-0.48	0.024	0.200	-1.179	1.579	0.735
		投与開始 10 週後	3	-0.927	0.535	-1.52	-0.780	-0.48	0.096	0.123	-1.611	1.858	0.862
		投与開始 12 週後	3	-0.857	0.560	-1.42	-0.850	-0.30	0.118	0.193	-1.553	1.940	0.787
		最終時	5	-0.778	0.411	-1.42	-0.700	-0.30	0.013	0.272	-0.928	1.472	0.609
	SP 群	投与開始 1 週後	4	-0.075	0.150	-0.30	0.000	0.00	0.391	-	-	-	-
		投与開始 2 週後	4	-0.470	0.824	-1.70	-0.090	0.00	0.337	-	-	-	-
		投与開始 4 週後	4	-0.575	0.960	-2.00	-0.150	0.00	0.317	-	-	-	-
		投与開始 6 週後	4	-0.975	0.991	-2.10	-0.900	0.00	0.144	-	-	-	-
		投与開始 8 週後	4	-1.050	1.054	-2.10	-1.050	0.00	0.140	-	-	-	-
		投与開始 10 週後	4	-1.050	1.054	-2.10	-1.050	0.00	0.140	-	-	-	-
		投与開始 12 週後	4	-1.050	1.054	-2.10	-1.050	0.00	0.140	-	-	-	-
		最終時	4	-1.050	1.054	-2.10	-1.050	0.00	0.140	-	-	-	-
	GGS 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	5	-0.168	0.184	-0.40	-0.120	0.00	0.111	0.302	-0.981	1.585	0.521
	SP 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	4	-0.470	0.824	-1.70	-0.090	0.00	0.337	-	-	-	-

SP 群：ステロイドパルス群
追加解析：最終時、投与開始 2 週後（欠測補完あり）、検定結果、群間差、95%信頼区間

2）logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数

抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での、投与開始 2、4 週後、最終時、及び投与開始 2 週後（欠測補完あり）の logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数を表 2.7.6.1-16 に示した。なお、本項における最終時は、投与開始 4 週後時点までの最終時を表す。

抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数（割合）は、GGS 群で 11 例中 10 例（90.9%）、SP 群は 12 例中 4 例（33.3%）であった。Fisher の直接確率計算法による検定では $p = 0.009$ であり、統計学的に有意であった。群間差（0.576）の Newcombe による 95%信頼区間は 0.1779～0.7848 であり、信頼区間の下限は 0 を上回った。また、欠測補完しない場合の投与開始 2 週後の結果についても、Fisher の直接確率計算法による検定で $p < 0.050$ と統計学的に有意であった。群間差の Newcombe による 95%信頼区間に関しては、欠測補完しない場合の投与開始 2 週後、及び最終時でも、その下限が 0 を上回った。以上より、抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団において投与群間で相違が認められた。

抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数（割合）は、GGS 群で 5 例中 2 例（40.0%）、SP 群は 4 例中 1 例（25.0%）であった。Fisher の直接確率計算法による検定では、いずれの時点においても統計学的に有意ではなく、また、群間差の Newcombe による 95%信頼区間に関しては、すべての時点で下限が 0 を下回った。投与開始 4 週後において、GGS 群では 5 例中 4 例（80.0%）に増加が見られた。以上より、抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団において、GGS 群の経時的な視力の改善が示唆された。

表 2.7.6.1-16　背景因子別（抗アクアポリン 4 抗体）logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数（FAS）（追加解析）

抗アクアポリン 4 抗体	時点	投与群	0.3 以上の改善なし n/N (%)	0.3 以上の改善あり n/N (%)	P 値	群間差	95%信頼区間下限 (Newcombe)	95%信頼区間上限 (Newcombe)
陽性(5.0U/mL 以上)	投与開始 2 週後	GGS 群	1/11(9.1)	10/11(90.9)	< 0.050	0.465	0.0578	0.7310
		SP 群	5/9(55.6)	4/9(44.4)				
	投与開始 4 週後	GGS 群	1/9(11.1)	8/9(88.9)	0.576	0.222	-0.1653	0.5477
		SP 群	3/9(33.3)	6/9(66.7)				
	最終時	GGS 群	1/11(9.1)	10/11(90.9)	0.069	0.409	0.0314	0.6664
		SP 群	6/12(50.0)	6/12(50.0)				
	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	GGS 群	1/11(9.1)	10/11(90.9)	0.009	0.576	0.1779	0.7848
		SP 群	8/12(66.7)	4/12(33.3)				
陰性(5.0U/mL 未満)	投与開始 2 週後	GGS 群	3/5(60.0)	2/5(40.0)	1.000	0.150	-0.3807	0.5721
		SP 群	3/4(75.0)	1/4(25.0)				
	投与開始 4 週後	GGS 群	1/5(20.0)	4/5(80.0)	0.524	0.300	-0.2501	0.6864
		SP 群	2/4(50.0)	2/4(50.0)				
	最終時	GGS 群	1/5(20.0)	4/5(80.0)	0.524	0.300	-0.2501	0.6864
		SP 群	2/4(50.0)	2/4(50.0)				
	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	GGS 群	3/5(60.0)	2/5(40.0)	1.000	0.150	-0.3807	0.5721
		SP 群	3/4(75.0)	1/4(25.0)				

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
%：n/N×100(%)
SP 群：ステロイドパルス群
最終時：投与開始 4 週後時点までの最終時
追加解析：最終時、投与開始 2 週後（欠測補完あり）、検定結果、群間差、95%信頼区間

（2）中心フリッカー値

抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での、近大式により測定した中心フリッカー値について、投与開始前に対する投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後、最終時、及び投与開始 2 週後（欠測補完あり）の変化量の記述統計量を表 2.7.6.1-17 に示した。

抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の中心フリッカー値の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、GGS 群（計 9 例）で 9.2 ± 8.3 Hz、SP 群（計 12 例）では 4.6 ± 7.7 Hz であった。対応のある t 検定を行った結果、GGS 群で $p = 0.010$、SP 群は $p = 0.064$ であり、GGS 群では投与前後比較で統計学的有意差を認めた。2 標本 t 検定の群間比較では、群間差は 4.6 Hz、$p = 0.201$ であり、統計学的有意差を認めなかった。中央値は、GGS 群の 12.0 Hz に比べ SP 群では 1.5 Hz であり、その差は大きかった。その他の時点での検定結果に関しては、対応のある t 検定については GGS 群では投与開始 10 週、及び 12 週後を除くすべての時点で統計学的有意差が認められたものの、SP 群では投与開始 1 週後を除き統計学的有意差が認められなかった。2 標本 t 検定の群間比較については、投与開始 10 週後、及び最終時において $p = 0.043$、及び 0.013 となり、統計学的有意差が認められた。抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団では、投与開始 1 週後で GGS 群、及び SP 群共に 3 例であり、群間比較を行うには不十分な例数と考えられた。

表 2.7.6.1-17　背景因子別（抗アクアポリン 4 抗体）中心フリッカ―値の変化量の記述統計量（FAS）（追加解析）

測定機器	抗アクアポリン 4 抗体	群	時点	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のある t 検定 P 値	群間差	95%CI 下限	95%CI 上限	P 値
近大式	陽性 (5.0U/mL 以上)	GGS 群	投与開始 1 週後	9	5.0	6.1	0	0.0	13	0.038	0.2	-5.6	5.9	0.952
			投与開始 2 週後	9	9.2	8.3	0	12.0	24	0.010	3.6	-4.9	12.0	0.386
			投与開始 4 週後	7	15.6	8.2	0	20.0	23	0.002	9.0	-0.8	18.9	0.070
			投与開始 6 週後	7	17.6	8.5	0	19.0	26	0.002	10.5	-1.2	22.1	0.075
			投与開始 8 週後	5	14.8	9.2	0	15.0	23	0.023	10.1	-1.3	21.5	0.076
			投与開始 10 週後	4	15.8	10.9	0	19.0	25	0.063	11.8	0.5	23.0	0.043
			投与開始 12 週後	4	16.5	11.8	0	19.0	28	0.068	9.7	-5.7	25.0	0.184
			最終時	9	14.3	9.8	0	17.0	28	0.002	10.2	2.4	17.9	0.013
		SP 群	投与開始 1 週後	12	4.8	6.3	0	2.0	20	0.022	-	-	-	-
			投与開始 2 週後	9	5.7	8.7	-3	3.0	25	0.085	-	-	-	-
			投与開始 4 週後	9	6.6	9.7	-4	0.0	25	0.078	-	-	-	-
			投与開始 6 週後	9	7.1	12.2	-2	0.0	36	0.120	-	-	-	-
			投与開始 8 週後	7	4.7	8.4	-2	0.0	22	0.187	-	-	-	-
			投与開始 10 週後	6	4.0	4.6	0	3.0	10	0.084	-	-	-	-
			投与開始 12 週後	6	6.8	9.3	0	3.0	23	0.131	-	-	-	-
			最終時	12	4.2	7.2	-2	0.0	23	0.070	-	-	-	-
		GGS 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	9	9.2	8.3	0	12.0	24	0.010	4.6	-2.7	12.0	0.201
		SP 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	12	4.6	7.7	-3	1.5	25	0.064	-	-	-	-
近大式	陰性 (5.0U/mL 未満)	GGS 群	投与開始 1 週後	3	6.0	6.0	0	6.0	12	0.225	2.7	-15.0	20.3	0.697
			投与開始 2 週後	3	8.3	8.0	0	9.0	16	0.214	3.0	-18.5	24.5	0.719
			投与開始 4 週後	3	10.0	10.5	0	9.0	21	0.242	-0.7	-34.1	32.8	0.959
			投与開始 6 週後	2	6.0	8.5	0	6.0	12	0.500	-6.3	-36.1	23.4	0.547
			投与開始 8 週後	2	12.0	2.8	10	12.0	14	0.105	-3.7	-24.0	16.6	0.606
			投与開始 10 週後	1	0.0	-	0	0.0	0	-	-15.3	-	-	-
			投与開始 12 週後	1	11.0	-	11	11.0	11	-	-6.0	-	-	-
			最終時	3	20.3	9.0	11	21.0	29	0.060	3.3	-15.2	21.8	0.643
		SP 群	投与開始 1 週後	3	3.3	9.2	-2	-2.0	14	0.596	-	-	-	-
			投与開始 2 週後	3	5.3	10.8	-7	10.0	13	0.482	-	-	-	-
			投与開始 4 週後	3	10.7	18.0	-7	10.0	29	0.413	-	-	-	-
			投与開始 6 週後	3	12.3	11.0	5	7.0	25	0.192	-	-	-	-
			投与開始 8 週後	3	15.7	8.3	9	13.0	25	0.083	-	-	-	-
			投与開始 10 週後	3	15.3	6.8	10	13.0	23	0.060	-	-	-	-
			投与開始 12 週後	3	17.0	7.2	11	15.0	25	0.055	-	-	-	-
			最終時	3	17.0	7.2	11	15.0	25	0.055	-	-	-	-
		GGS 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	3	8.3	8.0	0	9.0	16	0.214	3.0	-18.5	24.5	0.719
		SP 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	3	5.3	10.8	-7	10.0	13	0.482	-	-	-	-

SP 群：ステロイドパルス群
CI：信頼区間

（3）動的視野

抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での、Goldmann 視野計で測定した動的視野について、投与開始前に対する投与開始 1、2、4、6、8、10、及び 12 週後の改善度（悪化、不変、改善）別の被験者数の集計結果を表 2.7.6.1-18 に示した。

抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団で、投与開始前に対し“改善”と判断された被験者数（割合）は、投与開始 2 週後に GGS 群で 11 例中 11 例（100.0%）、SP 群で 9 例中 7 例（77.8%）であった。その後投与開始 12 週後まで、GGS 群は 83.3%～88.9%、SP 群は 50.0%～66.7%で推移した。

抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団で、投与開始前に対し“改善”と判断された被験者数（割合）は、投与開始 2 週後に GGS 群で 5 例中 4 例（80.0%）、SP 群で 4 例中 4 例（100.0%）であった。その後投与開始 12 週後まで、GGS 群は 66.7%～100.0%で推移し、SP 群は全時点で 100.0%であった。

表 2.7.6.1-18　部分集団の解析：背景因子別（抗アクアポリン 4 抗体）動的視野の投与開始前に対する改善度別の被験者数（FAS）

抗アクアポリン 4 抗体	時点	時点 GGS 群			SP 群		
		改善 n/N(%)	不変 n/N(%)	悪化 n/N(%)	改善 n/N(%)	不変 n/N(%)	悪化 n/N(%)
陽性(5.0U/mL 以上)	投与開始 1 週後	11/11(100.0)	0/11(0.0)	0/11(0.0)	8/12(66.7)	4/12(33.3)	0/12(0.0)
	投与開始 2 週後	11/11(100.0)	0/11(0.0)	0/11(0.0)	7/9(77.8)	1/9(11.1)	1/9(11.1)
	投与開始 4 週後	8/9(88.9)	1/9(11.1)	0/9(0.0)	6/9(66.7)	3/9(33.3)	0/9(0.0)
	投与開始 6 週後	8/9(88.9)	1/9(11.1)	0/9(0.0)	6/9(66.7)	2/9(22.2)	1/9(11.1)
	投与開始 8 週後	6/7(85.7)	1/7(14.3)	0/7(0.0)	4/7(57.1)	3/7(42.9)	0/7(0.0)
	投与開始 10 週後	5/6(83.3)	1/6(16.7)	0/6(0.0)	4/6(66.7)	2/6(33.3)	0/6(0.0)
	投与開始 12 週後	5/6(83.3)	1/6(16.7)	0/6(0.0)	3/6(50.0)	3/6(50.0)	0/6(0.0)
陰性(5.0U/mL 未満)	投与開始 1 週後	4/5(80.0)	0/5(0.0)	1/5(20.0)	4/4(100.0)	0/4(0.0)	0/4(0.0)
	投与開始 2 週後	4/5(80.0)	0/5(0.0)	1/5(20.0)	4/4(100.0)	0/4(0.0)	0/4(0.0)
	投与開始 4 週後	5/5(100.0)	0/5(0.0)	0/5(0.0)	4/4(100.0)	0/4(0.0)	0/4(0.0)
	投与開始 6 週後	4/4(100.0)	0/4(0.0)	0/4(0.0)	4/4(100.0)	0/4(0.0)	0/4(0.0)
	投与開始 8 週後	4/4(100.0)	0/4(0.0)	0/4(0.0)	4/4(100.0)	0/4(0.0)	0/4(0.0)
	投与開始 10 週後	2/3(66.7)	1/3(33.3)	0/3(0.0)	4/4(100.0)	0/4(0.0)	0/4(0.0)
	投与開始 12 週後	3/3(100.0)	0/3(0.0)	0/3(0.0)	4/4(100.0)	0/4(0.0)	0/4(0.0)

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
%： n / N × 100(%)
SP 群：ステロイドパルス群

（4）静的視野

1）MD 値の変化量

抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での、Humphrey 視野計を用いて測定した MD 値について、投与開始前に対する投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後、最終時、及び投与開始 2 週後（欠測補完あり）の変化量の記述統計量を表 2.7.6.1-19 に示した。

抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始前から投与開始 2 週後の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、GGS 群（計 10 例）で 8.038 ± 7.974 dB、SP 群（計 11 例）では 3.490 ± 6.831 dB であった。対応のある t 検定を行った結果、GGS 群では p = 0.011 で統計学的有意差を認めたが、SP 群は p = 0.121 で統計学的有意差を認めなかった。2 標本 t 検定の群間比較では、群間差は 4.548 dB、p = 0.175 であり、統計学的有意差を認めなかった。中央値は、GGS 群で 7.125 dB に対し、SP 群では 0.380 dB であり、その差は大きかった。その他の時点での検定結果に関しては、対応のある t 検定については GGS 群ではすべての時点で統計学的有意差が認められたのに対し、SP 群では投与開始 1 週後を除き統計学的有意差が認められなかった。2 標本 t 検定の群間比較については、すべての時点において統計学的有意差は認められなかった。

抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始前から投与開始 2 週後の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、GGS 群（計 5 例）で 11.698 ± 9.310 dB、SP 群（計 4 例）では 2.308 ± 4.535 dB であった。対応のある t 検定を行った結果、GGS 群では p = 0.048 で統計学的有意差を認めたが、SP 群は p = 0.384 で統計学的有意差を認めなかった。2 標本 t 検定の群間比較では、群間差は 9.391 dB、p = 0.110 であり、統計学的有意差を認めなかった。中央値は、GGS 群で 9.170 dB に対し、SP 群では 0.060 dB であり、その差は大きかった。その他の時点での対応のある t 検定については、GGS 群では投与開始 2 週後（欠測補完なし）、4 週後、及び最終時で統計学的有意差が認められたのに対し、SP 群ではすべての時点において統計学的有意差が認められなかった。2 標本 t 検定の群間比較については、すべての時点において統計学的有意差は認められなかった。

以上より、抗 AQP4 抗体陽性及び陰性の被験者集団のいずれにおいても、投与開始 2 週後の MD 値の変化量は GGS 群が SP 群を上回り、投与群間で相違が認められた。

表 2.7.6.1-19 背景因子別（抗アクアポリン 4 抗体）MD 値（静的視野）の変化量の記述統計量（FAS）（追加解析）

測定機器	抗アクアポリン 4 抗体	群	時点	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のある t 検定 P 値	群間差	95%CI 下限	95%CI 上限	P 値
Humphrey 視野計	陽性 (5.0U/mL 以上)	GGS 群	投与開始 1 週後	10	5.311	6.367	0.00	2.290	18.45	0.027	2.964	-1.623	7.550	0.192
			投与開始 2 週後	10	8.038	7.974	0.27	7.125	22.01	0.011	3.752	-4.217	11.721	0.333
			投与開始 4 週後	8	9.243	8.344	0.17	7.685	24.25	0.017	1.559	-8.091	11.208	0.734
			投与開始 6 週後	8	10.404	9.123	0.00	9.805	24.75	0.015	4.926	-5.256	15.109	0.317
			投与開始 8 週後	7	9.816	8.994	0.00	11.260	22.92	0.028	4.054	-8.413	16.522	0.489
			投与開始 10 週後	6	10.102	9.319	0.00	9.455	23.53	0.045	3.304	-11.548	18.155	0.627
			投与開始 12 週後	6	10.053	8.886	0.09	9.200	21.91	0.039	3.503	-10.962	17.969	0.597
			最終時	10	9.851	7.657	0.09	9.200	21.91	0.003	5.737	-1.647	13.122	0.120
		SP 群	投与開始 1 週後	11	2.347	3.362	-0.57	0.440	10.79	0.043	-	-	-	-
			投与開始 2 週後	8	4.286	7.862	-4.86	1.140	19.90	0.167	-	-	-	-
			投与開始 4 週後	8	7.684	9.608	0.00	3.580	28.85	0.058	-	-	-	-
			投与開始 6 週後	8	5.478	9.853	0.00	2.360	29.14	0.160	-	-	-	-
			投与開始 8 週後	6	5.762	11.445	0.00	1.425	29.03	0.272	-	-	-	-
			投与開始 10 週後	5	6.798	12.487	0.00	1.550	28.99	0.290	-	-	-	-
			投与開始 12 週後	5	6.550	12.337	0.00	0.540	28.44	0.301	-	-	-	-
			最終時	11	4.114	8.433	-0.57	0.540	28.44	0.137	-	-	-	-
		GGS 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	10	8.038	7.974	0.27	7.125	22.01	0.011	4.548	-2.214	11.310	0.175
		SP 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	11	3.490	6.831	-4.86	0.380	19.90	0.121	-	-	-	-
Humphrey 視野計	陰性 (5.0U/mL 未満)	GGS 群	投与開始 1 週後	5	9.734	8.292	0.00	11.630	19.36	0.058	9.254	-1.007	19.515	0.067
			投与開始 2 週後	5	11.698	9.310	0.00	9.170	23.69	0.048	9.391	-2.725	21.506	0.110
			投与開始 4 週後	5	15.980	9.904	0.03	18.970	24.84	0.023	10.323	-6.292	26.937	0.185
			投与開始 6 週後	4	14.093	10.733	0.24	15.960	24.21	0.079	6.388	-13.252	26.027	0.456
			投与開始 8 週後	4	15.838	12.639	0.31	16.890	29.26	0.087	7.980	-11.981	27.941	0.366
			投与開始 10 週後	3	17.287	14.894	0.38	23.010	28.47	0.182	9.642	-13.984	33.267	0.342
			投与開始 12 週後	3	18.230	16.065	0.19	23.510	30.99	0.188	10.065	-13.868	33.998	0.329
			最終時	5	17.594	12.152	0.19	22.620	30.99	0.032	9.429	-7.714	26.572	0.235
		SP 群	投与開始 1 週後	4	0.480	0.842	-0.12	0.160	1.72	0.337	-	-	-	-
			投与開始 2 週後	4	2.308	4.535	0.00	0.060	9.11	0.384	-	-	-	-
			投与開始 4 週後	4	5.658	11.189	0.00	0.095	22.44	0.386	-	-	-	-
			投与開始 6 週後	4	7.705	11.937	0.02	2.755	25.29	0.287	-	-	-	-
			投与開始 8 週後	4	7.858	10.317	0.05	4.200	22.98	0.225	-	-	-	-
			投与開始 10 週後	4	7.645	9.667	0.49	4.430	21.23	0.212	-	-	-	-
			投与開始 12 週後	4	8.165	8.696	0.48	6.305	19.57	0.157	-	-	-	-
			最終時	4	8.165	8.696	0.48	6.305	19.57	0.157	-	-	-	-
		GGS 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	5	11.698	9.310	0.00	9.170	23.69	0.048	9.391	-2.725	21.506	0.110
		SP 群	投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	4	2.308	4.535	0.00	0.060	9.11	0.384	-	-	-	-

SP 群：ステロイドパルス群
CI：信頼区間
追加解析：最終時、投与開始 2 週後（欠測補完あり）、検定結果、群間差、95%信頼区間

2）MD 値の改善度別の被験者数

抗 AQP4 抗体の陽性・陰性別での、Humphrey 視野計で測定した MD 値について、投与開始前に対する投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後、最終時及び投与開始 2 週後（欠測補完あり）の改善度別の被験者数の集計結果を表 2.7.6.1-20 に示した。改善度は、投与開始前に対して MD 値が 5 dB 以上を“改善”、5 dB 未満 −5 dB 超を“不変”、及び−5 dB 以下を“悪化”とした。なお、Octopus 視野計による測定は GGS 群及び SP 群で各 1 例のみであり、結果は総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-75 に示した。

抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の MD 値の“改善”のカテゴリーの被験者数（割合）は、GGS 群で 10 例中 6 例（60.0%）、SP 群は 11 例中 3 例（27.3%）であった。群間差（0.327）の Newcombe による 95%信頼区間は−0.0830～0.6179 であり、信頼区間の下限は 0 を下回った。

抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団で、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の MD 値の“改善”のカテゴリーの被験者数（割合）は、GGS 群で 5 例中 4 例（80.0%）、SP 群は 4 例中 1 例（25.0%）であった。群間差（0.550）の Newcombe による 95%信頼区間は−0.0681～0.8119 であり、信頼区間の下限は 0 を下回った。

以上より、抗 AQP4 抗体陽性及び陰性の被験者集団のいずれにおいても、投与開始 2 週後の MD 値の“改善”のカテゴリーの被験者割合は GGS 群が SP 群を上回り、投与群間で相違が認められた。

表 2.7.6.1-20 背景因子別（抗アクアポリン 4 抗体）MD 値（静的視野）の改善度別被験者数（FAS）（追加解析）

測定機器	抗アクアポリン 4 抗体	時点	GGS 群			SP 群			「改善」の割合の群間差		
			改善 n/N(%)	不変 n/N(%)	悪化 n/N(%)	改善 n/N(%)	不変 n/N(%)	悪化 n/N(%)	群間差	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限
Humphrey 視野計	陽性(5.0U/mL 以上)	投与開始 1 週後	4/10(40.0)	6/10(60.0)	0/10(0.0)	1/11(9.1)	10/11(90.9)	0/11(0.0)	0.309	-0.0594	0.6060
		投与開始 2 週後	6/10(60.0)	4/10(40.0)	0/10(0.0)	3/8(37.5)	5/8(62.5)	0/8(0.0)	0.225	-0.2045	0.5574
		投与開始 4 週後	5/8(62.5)	3/8(37.5)	0/8(0.0)	3/8(37.5)	5/8(62.5)	0/8(0.0)	0.250	-0.2015	0.5868
		投与開始 6 週後	5/8(62.5)	3/8(37.5)	0/8(0.0)	2/8(25.0)	6/8(75.0)	0/8(0.0)	0.375	-0.0919	0.6726
		投与開始 8 週後	4/7(57.1)	3/7(42.9)	0/7(0.0)	1/6(16.7)	5/6(83.3)	0/6(0.0)	0.405	-0.1056	0.7077
		投与開始 10 週後	4/6(66.7)	2/6(33.3)	0/6(0.0)	1/5(20.0)	4/5(80.0)	0/5(0.0)	0.467	-0.0942	0.7544
		投与開始 12 週後	4/6(66.7)	2/6(33.3)	0/6(0.0)	1/5(20.0)	4/5(80.0)	0/5(0.0)	0.467	-0.0942	0.7544
		最終時	7/10(70.0)	3/10(30.0)	0/10(0.0)	2/11(18.2)	9/11(81.8)	0/11(0.0)	0.518	0.0950	0.7505
		投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	6/10(60.0)	4/10(40.0)	0/10(0.0)	3/11(27.3)	8/11(72.7)	0/11(0.0)	0.327	-0.0830	0.6179
Humphrey 視野計	陰性(5.0U/mL 未満)	投与開始 1 週後	3/5(60.0)	2/5(40.0)	0/5(0.0)	0/4(0.0)	4/4(100.0)	0/4(0.0)	0.600	-0.0135	0.8824
		投与開始 2 週後	4/5(80.0)	1/5(20.0)	0/5(0.0)	1/4(25.0)	3/4(75.0)	0/4(0.0)	0.550	-0.0681	0.8119
		投与開始 4 週後	4/5(80.0)	1/5(20.0)	0/5(0.0)	1/4(25.0)	3/4(75.0)	0/4(0.0)	0.550	-0.0681	0.8119
		投与開始 6 週後	3/4(75.0)	1/4(25.0)	0/4(0.0)	2/4(50.0)	2/4(50.0)	0/4(0.0)	0.250	-0.3196	0.6553
		投与開始 8 週後	3/4(75.0)	1/4(25.0)	0/4(0.0)	2/4(50.0)	2/4(50.0)	0/4(0.0)	0.250	-0.3196	0.6553
		投与開始 10 週後	2/3(66.7)	1/3(33.3)	0/3(0.0)	2/4(50.0)	2/4(50.0)	0/4(0.0)	0.167	-0.4105	0.6098
		投与開始 12 週後	2/3(66.7)	1/3(33.3)	0/3(0.0)	2/4(50.0)	2/4(50.0)	0/4(0.0)	0.167	-0.4105	0.6098
		最終時	4/5(80.0)	1/5(20.0)	0/5(0.0)	2/4(50.0)	2/4(50.0)	0/4(0.0)	0.300	-0.2501	0.6864
		投与開始 2 週後 (欠測補完あり)	4/5(80.0)	1/5(20.0)	0/5(0.0)	1/4(25.0)	3/4(75.0)	0/4(0.0)	0.550	-0.0681	0.8119

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
%：n/N×100(%)
SP 群：ステロイドパルス群
95%信頼区間：Newcombe による算出
改善度：5 dB 以上を“改善”、5 dB 未満 −5 dB 超を“不変”、及び−5 dB 以下を“悪化”とした
追加解析：最終時、投与開始 2 週後（欠測補完あり）、群間差、95%信頼区間

2.7.6.1.5.3.2　GGS 再投与後データの解析

本試験では、GGS 再投与基準（治験薬投与後の logMAR 値が投与前に対し 0.3 以上改善し、投与開始 6～12 週後に 0.3 以上悪化）を満たした 4 例（GGS 群の登録番号 01 及び 22、SP 群の登録番号 03 及び 21）に、GGS を再投与した。再投与した被験者の再投与開始前検査時以降のデータを対象とし、群を統合して logMAR 値、中心フリッカー値、動的視野及び静的視野を解析した。なお、各被験者の GGS 初回投与開始日から GGS 再投与開始日までの週数をそれぞれ以下に示す。

＜GGS 群＞

- 登録番号 01：6 週間
- 登録番号 22：8 週間

＜SP 群＞

- 登録番号 03：6 週間
- 登録番号 21：12 週間

（1）logMAR 値

再投与後の logMAR 値の記述統計量、及び変化量の記述統計量を、それぞれ総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-54、及び表 14.2-55 に示した。また、被験者ごとの logMAR 値、及び視神経 MRI 一覧表を、それぞれ総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.6.4 項、及び 16.2.6.1 項に示した。

GGS を再投与した被験者（計 4 例）の logMAR 値の再投与開始前からの変化量の平均値 ± 標準偏差、及び中央値（範囲）は、再投与開始 2 週後で−0.145 ± 0.264、及び−0.090（−0.50～0.10）、4 週後で−0.245 ± 0.452、及び−0.090（−0.90～0.10）であった。再投与開始前からの変化量の 95%信頼区間は、投与開始 2 週後で−0.564～0.274、4 週後で−0.964～0.474 であった。

GGS を再投与した被験者（計 4 例）の個別症例ごとの logMAR 値の結果を以下に示す。

GGS 群の登録番号 01 では、再投与開始 2、及び 4 週後の logMAR 値（それぞれ 0.40、0.00）は再投与開始前（投与開始 6 週後）の値（0.90）と比較して改善方向に変化した。本被験者では再投与開始前に認められた視神経の腫大、及び炎症が再投与開始 4 週後には認められなかった。GGS 群の登録番号 22 では、再投与開始 2、及び 4 週後の logMAR 値（いずれも 1.52）は再投与開始前（投与開始 8 週後）の値（1.70）と比較して改善方向に変化した。本被験者では再投与開始前、再投与開始 4 週後共に視神経の腫大、及び炎症が認められた。

SP 群の登録番号 03 では、再投与開始 2、及び 4 週後の logMAR 値（いずれも 0.80）は再投与開始前（投与開始 6 週後）の値（0.70）と比較して悪化方向に変化した。SP 群の登録番号 21 では、再投与開始 2、及び 4 週後の logMAR 値（いずれも 2.00）は再投与開始前（投与開始 12 週後）の値（2.00）から変動しなかった。これら 2 例では再投与開始前、及び再投与開始 4 週後に視神経の腫大、及び炎症は認められなかった。

（2）中心フリッカー値

再投与後の中心フリッカー値の記述統計量を総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-56 に、再投与開始前と再投与後の中心フリッカー値のカテゴリーごとの被験者数を総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-57 に示した。被験者ごとの中心フリッカー値、及び視神経 MRI 一覧表は、それぞれ総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.6.6 項、及び 16.2.6.1 項に示した。再投与後の中心フリッカー値は近大式により測定した。

GGS を再投与した被験者（計 4 例）の中心フリッカー値の平均値 ± 標準偏差、及び中央値（範囲）は、再投与開始前で 14.3 ± 10.7 Hz、及び 17.0（0～23）Hz であり、再投与開始 2、及び 4 週後に増加し、それぞれ 15.8 ± 12.7 Hz、及び 18.0（0～27）Hz、及び 17.3 ± 15.6 Hz、及び 19.0（0～31）Hz であった。

（3）動的視野

再投与後の Goldmann 視野計で測定した動的視野の投与開始前に対する改善度別集計を総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-58 に示した。

再投与開始 2 週後、4 週後共に、GGS を再投与した被験者 4 例すべて（100.0%）が動的視野は“改善”と判断された。

（4）静的視野

再投与後の MD 値の記述統計量、及び再投与開始前からの変化量の記述統計量を、それぞれ総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-59、及び表 14.2-60 に、改善度別集計を表 14.2-61 に示した。また、被験者ごとのデータは総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.6.9 項に示した。

Octopus 視野計による測定は 1 例（登録番号 01）のみであった。Humphrey 視野計により測定した 3 例の再投与後の MD 値について、再投与開始前からの変化量の平均値 ± 標準偏差、及び中央値（範囲）は、再投与開始 2 週後で−0.417 ± 1.733 dB、及び 0.000（−2.32～1.07）dB、4 週後で−0.827 ± 1.571 dB、及び 0.050（−2.64～0.11）dB であった。また、当該 3 例の改善度別集計では、再投与開始 2 週後、4 週後共に、3 例中 3 例が“不変”であった。

2.7.6.1.6　安全性

2.7.6.1.6.1　治験薬の曝露

（1）全般的な曝露状況

無作為化され治験薬（GGS、メチルプレドニゾロン又は生理食塩液）が投与された被験者の集団を安全性解析対象集団とし、投与状況を表 2.7.6.1-21 に示した。

GGS-ON-001 試験において、被験者 33 例（GGS 群 16 例、SP 群 17 例）が無作為化されたが、SP 群の 1 例は併用制限薬使用のために治験薬を投与されなかった。そのため、安全性解析対象集団は各群 16 例、計 32 例であった。

GGS 群では、16 例に 1 回目の治験薬［GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間］を投与し、全例が投与を完了した。投与を完了した 16 例は、1 回目の治験薬投与開始 2 週後に 2 回目の治験薬（生理食塩液 500 mL/日を 5 日間）を投与し、全例が投与を完了した。2 回目の投与を完了した 16 例のうち、5 例が治験を中止した。GGS 再投与基準を満たしたのは 2 例（登録番号 01 及び 22）であり、それぞれ 1 回目の治験薬（GGS）投与開始 6 及び 8 週後に、再度 GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間投与した。GGS を再投与した 2 例はいずれも投与を完了した。

SP 群では、16 例に 1 回目の治験薬（メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日を 3 日間、その後生理食塩液 500 mL/日を 2 日間）を投与し、15 例が投与を完了したが、1 例（登録番号 23）は 5 日間投与のうち 2 日目のメチルプレドニゾロン投与後に治験を中止したため未完了であった。1 回目の治験薬投与を完了した 15 例のうち 2 例（登録番号 07、09）は 2 回目の治験薬投与開始前に治験を中止した。これら 3 例の中止例を除く 13 例に 2 回目の治験薬［GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間］を投与し、全例が投与を完了した。2 回目の投与を完了した 13 例のうち、2 例が治験を中止した。GGS 再投与基準を満たしたのは 3 例（登録番号 03、21 及び 32）であったが、登録番号 32 は再投与開始前に治験を中止したため再投与には至らなかった。登録番号 03 及び 21 には、それぞれ 2 回目の治験薬（GGS）投与開始 6 及び 12 週後に、再度 GGS 400 mg（8 mL）/kg 体重/日を 5 日間投与した。登録番号 03 は、GGS 再投与開始の 1 日前に発現した有害事象（高血圧）により、5 日間投与のうち 2 日目の治験薬投与を休薬したが、3 日目より投与を再開し GGS 再投与を完了した。登録番号 21 は休薬なく GGS 再投与を完了した。

表 2.7.6.1-21　投与状況（安全性解析対象集団）

投与群	投与状況	治験薬 1 回目投与 n/N (%)	治験薬 2 回目投与 n/N (%)	再投与 n/N (%)
GGS 群	完了	16/16(100.0)	16/16(100.0)	2/2(100.0)
	未完了	0/16(0.0)	0/16(0.0)	0/2(0.0)
SP 群	完了	15/16(93.8)	13/13(100.0)	2/2(100.0)
	未完了	1/16(6.3)	0/13(0.0)	0/2(0.0)

N：総被験者数
n:カテゴリーごとの総被験者数
％： n / N × 100(%)
SP 群：ステロイドパルス群

（2）中止

中止例の集計を表 2.7.6.1-22 に示した。

GGS 群、SP 群いずれも 16 例中 5 例（31.3%）が治験を中止した。

GGS 群の中止例 5 例の中止理由は、有害事象の発現が 2 例、原疾患の改善が見られない、被験者からの申し出、及び選択基準違反が各 1 例であった。

SP 群の中止例 5 例の中止理由は、有害事象の発現が 2 例、治験責任医師又は治験分担医師が継続困難と判断が 3 例であった。

表 2.7.6.1-22　中止例の集計（安全性解析対象集団）

終了状況	中止理由	GGS 群 n/N (%)	SP 群 n/N (%)
完了		11/16(68.8)	11/16(68.8)
中止		5/16(31.3)	5/16(31.3)
	有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した	2	2
	原疾患の改善が見られず、治験の継続が不可能と治験責任医師又は治験分担医師が判断した	1	0
	被験者から中止の申し出があった	1	0
	被験者の転居など、治験と直接関係のない理由により観察や検査の実施が不可能となった	0	0
	被験者が選択基準に合致しない、又は除外基準に抵触していたことが判明した	1	0
	その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を困難と判断した	0	3

N：総被験者数
n：カテゴリーごとの総被験者数
％： n / N × 100(%)
SP 群：ステロイドパルス群

2.7.6.1.6.2　有害事象の要約

GGS-ON-001 試験での有害事象、及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）の発現率を、それぞれ表 2.7.6.1-23、及び表 2.7.6.1-24 に示した。

本試験ではいずれの投与群でも死亡例は認められなかった。

GGS 群での有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、16 例中 16 例（100.0%）92 件、副作用は 11 例（68.8%）35 件であった。重篤な有害事象は 4 例（25.0%）に 5 件発現し、その内容は肺腺癌、転移、食欲減退、視神経脊髄炎スペクトラム障害、及び肝機能異常であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 12.2-4］。これらのうち、肺腺癌と転移は同一被験者に発現した。重篤な有害事象のうち、食欲減退、及び肝機能異常は副作用と判断された［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 12.2-6］。重症度が高度の有害事象は 2 例（12.5%）に 2 件発現し、その内容は視神経脊髄炎スペクトラム障害、及び肝機能異常（いずれも重篤な有害事象）であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.3-2］。治験中止に至った有害事象は、重篤な有害事象の視神経脊髄炎スペクトラム障害、及び肝機能異常の計 2 件であった。

SP 群での有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、16 例中 16 例（100.0%）98 件、副作用は 13 例（81.3%）44 件であった。重篤な有害事象は 4 例（25.0%）に 4 件発現し、その内容はうつ病、視神経炎、視神経脊髄炎スペクトラム障害、及び薬物性肝障害であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 12.2-4］。重篤な有害事象のうち、うつ病、及び薬物性肝障害は副作用と判断された［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 12.2-6］。このうち、うつ病は 2 回目の治験薬（GGS）投与前に発現した事象であった。重症度が高度の有害事象は 2 例（12.5%）に 2 件発現し、その内容はうつ病、及び薬物性肝障害（いずれも重篤な有害事象）であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.3-2］。治験中止に至った有害事象は、重篤な有害事象のうつ病、及び視神経脊髄炎スペクトラム障害の計 2 件であった。

GGS 群で重篤な副作用と判断された食欲減退、及び肝機能異常、並びに SP 群で重篤な副作用と判断され、かつ 2 回目の治験薬（GGS）投与後に発現した薬物性肝障害は、献血ベニロン-I 静注用の既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。転帰はいずれも回復又は軽快であった。

表 2.7.6.1-23　有害事象の発現率（安全性解析対象集団）

	GGS 群 N=16			SP 群 N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
合計	16	100.0	92	16	100.0	98
重篤度						
重篤でない	12	75.0	87	12	75.0	94
重篤である	4	25.0	5	4	25.0	4
重症度						
軽度	5	31.3	61	2	12.5	54
中等度	9	56.3	29	12	75.0	42
高度	2	12.5	2	2	12.5	2
治験薬との因果関係						
因果関係が否定できる	14	87.5	57	13	81.3	54
因果関係が否定できない	11	68.8	35	13	81.3	44
治験中止に至った有害事象	2	12.5	2	2	12.5	2
死亡に至った有害事象	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.1-24　副作用の発現率（安全性解析対象集団）

	GGS 群 N=16			SP 群 N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
合計	11	68.8	35	13	81.3	44
重篤度						
重篤でない	9	56.3	33	11	68.8	42
重篤である	2	12.5	2	2	12.5	2
重症度						
軽度	3	18.8	24	4	25.0	31
中等度	7	43.8	10	7	43.8	11
高度	1	6.3	1	2	12.5	2
治験中止に至った副作用	1	6.3	1	1	6.3	1
死亡に至った副作用	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
SP 群：ステロイドパルス群

2.7.6.1.6.3　有害事象

（1）有害事象

投与群ごとに集計したすべての有害事象を表 2.7.6.1-25 に示した。

有害事象発現率は、GGS 群、SP 群共に 100.0%であった［表 2.7.6.1-23］。

GGS 群で 2 例以上に認められた有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、白血球数増加が 16 例中 6 例（37.5%）6 件、上咽頭炎、ALT 増加、及び AST 増加が各 5 例（31.3%）5 件、頭痛が 4 例（25.0%）5 件、発熱、及び白血球数減少が各 3 例（18.8%）3 件、下痢、そう痒症、倦怠感、血中ブドウ糖増加、血中尿素増加、リンパ球数減少、リンパ球数増加、及び好中球数増加が各 2 例（12.5%）2 件であった。

SP 群で 2 例以上に認められた有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、頭痛が 16 例中 6 例（37.5%）8 件、不眠症が 5 例（31.3%）5 件、血中ブドウ糖増加が 4 例（25.0%）4 件、上咽頭炎、及び白血球数減少が各 3 例（18.8%）3 件、膀胱炎、感覚鈍麻、湿疹、発疹、倦怠感、ALT 増加、AST 増加、尿中ブドウ糖陽性、リンパ球数減少、及び白血球数増加が各 2 例（12.5%）2 件であった。

重篤な有害事象の発現例数（発現率）、及び発現件数は、GGS 群で 4 例（25.0%）5 件、SP 群で 4 例（25.0%）4 件であった。GGS 群で発現した重篤な有害事象は、肺腺癌、転移、食欲減退、視神経脊髄炎スペクトラム障害、及び肝機能異常が各 1 例 1 件であり、肺腺癌と転移は同一被験者に発現した。SP 群で発現した重篤な有害事象は、うつ病、視神経炎、視神経脊髄炎スペクトラム障害、及び薬物性肝障害が各 1 例 1 件であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 12.2-4］。

重症度別の有害事象発現例数（発現率）、及び発現件数は、GGS 群で軽度が 5 例（31.3%）61 件、中等度が 9 例（56.3%）29 件、高度が 2 例（12.5%）2 件であった。SP 群では軽度が 2 例（12.5%）54 件、中等度が 12 例（75.0%）42 件、高度が 2 例（12.5%）2 件であった。重症度が高度の有害事象は、GGS 群では視神経脊髄炎スペクトラム障害、及び肝機能異常、SP 群ではうつ病、及び薬物性肝障害であり、いずれも重篤な有害事象であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.3-2］。

表 2.7.6.1-25　有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16			SP 群 N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
感染症および寄生虫症	6	37.5	8	7	43.8	8
結膜炎	1	6.3	1	0	0.0	0
膀胱炎	0	0.0	0	2	12.5	2
麦粒腫	0	0.0	0	1	6.3	1
上咽頭炎	5	31.3	5	3	18.8	3
歯周炎	0	0.0	0	1	6.3	1
咽頭炎	1	6.3	1	0	0.0	0
歯膿瘍	0	0.0	0	1	6.3	1
口腔ヘルペス	1	6.3	1	0	0.0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	6.3	2	0	0.0	0
肺腺癌	1	6.3	1	0	0.0	0
転移	1	6.3	1	0	0.0	0
内分泌障害	1	6.3	1	0	0.0	0
クッシング様症状	1	6.3	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害	1	6.3	1	0	0.0	0
食欲減退	1	6.3	1	0	0.0	0
精神障害	1	6.3	1	6	37.5	6
うつ病	0	0.0	0	1	6.3	1
不眠症	1	6.3	1	5	31.3	5
神経系障害	7	43.8	9	9	56.3	14
味覚異常	1	6.3	1	1	6.3	1
頭痛	4	25.0	5	6	37.5	8
感覚鈍麻	1	6.3	1	2	12.5	2
視神経炎	1	6.3	1	1	6.3	1
傾眠	0	0.0	0	1	6.3	1
視神経脊髄炎スペクトラム障害	1	6.3	1	1	6.3	1
眼障害	1	6.3	1	6	37.5	9
眼の異常感	0	0.0	0	1	6.3	1
眼精疲労	0	0.0	0	1	6.3	1
結膜沈着物	0	0.0	0	1	6.3	1
角膜混濁	0	0.0	0	1	6.3	1
ドライアイ	1	6.3	1	1	6.3	1
眼脂	0	0.0	0	1	6.3	1
眼痛	0	0.0	0	1	6.3	2
眼窩先端部症候群	0	0.0	0	1	6.3	1
耳および迷路障害	1	6.3	2	2	12.5	3
耳痛	0	0.0	0	1	6.3	2
メニエール病	0	0.0	0	1	6.3	1
乗物酔い	1	6.3	2	0	0.0	0
心臓障害	1	6.3	1	0	0.0	0
心室性期外収縮	1	6.3	1	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：n/N×100(%)
MedDRA/J version 21.1 を使用
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.1-25　有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16			SP 群 N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
血管障害	0	0.0	0	2	12.5	2
高血圧	0	0.0	0	1	6.3	1
ほてり	0	0.0	0	1	6.3	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	2	12.5	2
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	1	6.3	1
口腔咽頭不快感	0	0.0	0	1	6.3	1
胃腸障害	3	18.8	8	6	37.5	6
腹部不快感	0	0.0	0	1	6.3	1
上腹部痛	0	0.0	0	1	6.3	1
慢性胃炎	1	6.3	1	0	0.0	0
便秘	1	6.3	1	1	6.3	1
下痢	2	12.5	2	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	1	6.3	1	0	0.0	0
痔核	1	6.3	1	0	0.0	0
裂孔ヘルニア	1	6.3	1	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	1	6.3	1
口内炎	0	0.0	0	1	6.3	1
歯痛	1	6.3	1	0	0.0	0
嘔吐	0	0.0	0	1	6.3	1
肝胆道系障害	1	6.3	1	2	12.5	3
肝機能異常	1	6.3	1	1	6.3	2
薬物性肝障害	0	0.0	0	1	6.3	1
皮膚および皮下組織障害	5	31.3	6	6	37.5	6
ざ瘡様皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0
接触皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0
湿疹	1	6.3	1	2	12.5	2
皮脂欠乏性湿疹	0	0.0	0	1	6.3	1
紅斑	0	0.0	0	1	6.3	1
そう痒症	2	12.5	2	0	0.0	0
発疹	1	6.3	1	2	12.5	2
筋骨格系および結合組織障害	2	12.5	2	2	12.5	3
背部痛	0	0.0	0	1	6.3	1
筋骨格痛	0	0.0	0	1	6.3	1
筋肉痛	1	6.3	1	1	6.3	1
筋骨格硬直	1	6.3	1	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	1	6.3	1
頻尿	0	0.0	0	1	6.3	1

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：n/N×100(%)
MedDRA/J version 21.1 を使用
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.1-25　有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16			SP 群 N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
一般・全身障害および投与部位の状態	5	31.3	8	6	37.5	11
胸部不快感	0	0.0	0	1	6.3	1
顔面浮腫	0	0.0	0	1	6.3	1
熱感	0	0.0	0	1	6.3	1
注射部位紅斑	1	6.3	1	0	0.0	0
注射部位疼痛	0	0.0	0	1	6.3	1
倦怠感	2	12.5	2	2	12.5	2
粘膜の炎症	0	0.0	0	1	6.3	1
浮腫	1	6.3	1	0	0.0	0
発熱	3	18.8	3	1	6.3	1
血管穿刺部位反応	0	0.0	0	1	6.3	2
注射部位知覚低下	1	6.3	1	0	0.0	0
投与部位炎症	0	0.0	0	1	6.3	1
臨床検査	14	87.5	41	8	50.0	23
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	31.3	5	2	12.5	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	31.3	5	2	12.5	2
血中ブドウ糖増加	2	12.5	2	4	25.0	4
血中乳酸脱水素酵素増加	1	6.3	1	0	0.0	0
血圧上昇	1	6.3	1	1	6.3	1
血中尿素増加	2	12.5	2	1	6.3	1
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1	6.3	1	0	0.0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	2	12.5	2
顆粒球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0
ヘモグロビン減少	1	6.3	1	0	0.0	0
心拍数減少	1	6.3	1	0	0.0	0
眼圧上昇	1	6.3	1	0	0.0	0
肝機能検査異常	1	6.3	1	1	6.3	1
リンパ球数減少	2	12.5	2	2	12.5	2
リンパ球数増加	2	12.5	2	0	0.0	0
好中球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0
好中球数増加	2	12.5	2	1	6.3	1
血小板数減少	1	6.3	2	0	0.0	0
白血球数減少	3	18.8	3	3	18.8	3
白血球数増加	6	37.5	6	2	12.5	2
骨密度減少	0	0.0	0	1	6.3	1
尿中蛋白陽性	1	6.3	1	0	0.0	0
肝機能検査値上昇	0	0.0	0	1	6.3	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	1	6.3	1
挫傷	0	0.0	0	1	6.3	1

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：n/N×100(%)
MedDRA/J version 21.1 を使用
SP 群：ステロイドパルス群

（2）治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）

投与群ごとに集計したすべての副作用発現率を表 2.7.6.1-26 に示した。

副作用の発現例数（発現率）、及び発現件数は、GGS 群で 16 例中 11 例（68.8%）35 件、SP 群で 16 例中 13 例（81.3%）44 件であった［表 2.7.6.1-24］。

GGS 群で 2 例以上に認められた副作用の発現例数（発現率）及び発現件数は、頭痛、ALT 増加、AST 増加、及び白血球数減少が 16 例中各 3 例（18.8%）3 件、倦怠感、及び発熱が各 2 例（12.5%）2 件であった。

SP 群で 2 例以上に認められた副作用の発現例数（発現率）及び発現件数は、頭痛が 16 例中 5 例（31.3%）5 件、白血球数減少が 3 例（18.8%）3 件、不眠症、ALT 増加、及び AST 増加が各 2 例（12.5%）2 件であった。

重篤な副作用は GGS 群、SP 群共に 2 例（12.5%）に 2 件発現した。その内容は GGS 群で食欲減退、及び肝機能異常、SP 群でうつ病、及び薬物性肝障害であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 12.2-6］。

重症度別の副作用発現例数（発現率）、及び発現件数は、GGS 群で軽度が 3 例（18.8%）24 件、中等度が 7 例（43.8%）10 件、高度が 1 例（6.3%）1 件であった。SP 群では軽度が 4 例（25.0%）31 件、中等度が 7 例（43.8%）11 件、高度が 2 例（12.5%）2 件であった。重症度が高度の副作用は、GGS 群では肝機能異常、SP 群ではうつ病、及び薬物性肝障害であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.3-4］。

表 2.7.6.1-26　副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16			SP 群 N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
感染症および寄生虫症	1	6.3	1	0	0.0	0
上咽頭炎	1	6.3	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害	1	6.3	1	0	0.0	0
食欲減退	1	6.3	1	0	0.0	0
精神障害	1	6.3	1	3	18.8	3
うつ病	0	0.0	0	1	6.3	1
不眠症	1	6.3	1	2	12.5	2
神経系障害	3	18.8	3	6	37.5	8
味覚異常	0	0.0	0	1	6.3	1
頭痛	3	18.8	3	5	31.3	5
感覚鈍麻	0	0.0	0	1	6.3	1
傾眠	0	0.0	0	1	6.3	1
眼障害	0	0.0	0	2	12.5	2
ドライアイ	0	0.0	0	1	6.3	1
眼窩先端部症候群	0	0.0	0	1	6.3	1
耳および迷路障害	1	6.3	2	0	0.0	0
乗物酔い	1	6.3	2	0	0.0	0
血管障害	0	0.0	0	1	6.3	1
ほてり	0	0.0	0	1	6.3	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	1	6.3	1
口腔咽頭不快感	0	0.0	0	1	6.3	1
胃腸障害	2	12.5	2	2	12.5	2
腹部不快感	0	0.0	0	1	6.3	1
便秘	1	6.3	1	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	1	6.3	1	0	0.0	0
嘔吐	0	0.0	0	1	6.3	1
肝胆道系障害	1	6.3	1	2	12.5	2
肝機能異常	1	6.3	1	1	6.3	1
薬物性肝障害	0	0.0	0	1	6.3	1
皮膚および皮下組織障害	4	25.0	4	3	18.8	3
ざ瘡様皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0
湿疹	1	6.3	1	1	6.3	1
紅斑	0	0.0	0	1	6.3	1
そう痒症	1	6.3	1	0	0.0	0
発疹	1	6.3	1	1	6.3	1
腎および尿路障害	0	0.0	0	1	6.3	1
頻尿	0	0.0	0	1	6.3	1

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：n/N×100(%)
MedDRA/J version 21.1 を使用
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.1-26　副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16			SP 群 N=16		
	n	%	n*	n	%	n*
一般・全身障害および投与部位の状態	4	25.0	4	4	25.0	7
胸部不快感	0	0.0	0	1	6.3	1
顔面浮腫	0	0.0	0	1	6.3	1
熱感	0	0.0	0	1	6.3	1
倦怠感	2	12.5	2	1	6.3	1
発熱	2	12.5	2	1	6.3	1
血管穿刺部位反応	0	0.0	0	1	6.3	2
臨床検査	7	43.8	16	6	37.5	14
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	18.8	3	2	12.5	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	18.8	3	2	12.5	2
血中ブドウ糖増加	1	6.3	1	1	6.3	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1	6.3	1	0	0.0	0
顆粒球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0
心拍数減少	1	6.3	1	0	0.0	0
肝機能検査異常	1	6.3	1	1	6.3	1
リンパ球数減少	0	0.0	0	1	6.3	1
リンパ球数増加	1	6.3	1	0	0.0	0
好中球数増加	0	0.0	0	1	6.3	1
血小板数減少	1	6.3	1	0	0.0	0
白血球数減少	3	18.8	3	3	18.8	3
白血球数増加	0	0.0	0	1	6.3	1
骨密度減少	0	0.0	0	1	6.3	1
肝機能検査値上昇	0	0.0	0	1	6.3	1

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：n/N×100(%)
MedDRA/J version 21.1 を使用
SP 群：ステロイドパルス群

（3）発現時期別の有害事象

発現時期別に集計した有害事象を表 2.7.6.3-1 に示した。発現時期の区分は以下の①～⑤とした。なお、⑤の区分（GGS 再投与後）の詳細は本項の（5）に記載した。

区分	該当する時期	各期間で投与した治験薬	
		GGS 群	SP 群
①	1 回目投与開始日から 2 回目投与開始前まで	GGS	メチルプレドニゾロン 生理食塩液
②	2 回目投与開始後から投与開始 4 週後の前日まで	生理食塩液	GGS
③	投与開始 4 週後から投与開始 6 週後の前日まで	なし	なし
④	投与開始 6 週後から観察期間終了日（再投与がない場合）又は再投与開始前（再投与がある場合）まで	なし	なし
⑤[a)]	再投与開始後から再投与後観察期間終了日まで（再投与がある場合）	GGS	GGS

a）⑤の区分の詳細は 2.7.6.1.6.3 項の（5）に示す

GGS 群の発現時期別有害事象発現状況は、①16 例中 13 例（81.3%）37 件、②16 例中 8 例（50.0%）16 件、③15 例中 5 例（33.3%）8 件、④13 例中 9 例（69.2%）26 件、⑤2 例中 2 例（100.0%）5 件であった。

GGS 群の有害事象発現率は、GGS 投与後の①では 81.3%と高かったが、徐々に低下した後、④で 69.2%に上昇し、GGS を再投与した⑤では 100.0%であった。

GGS 群の各期間において 2 例以上に発現した有害事象は、①では ALT 増加、及び AST 増加がそれぞれ 4 例（25.0%）4 件、白血球数減少が 3 例（18.8%）3 件、頭痛、及び倦怠感がそれぞれ 2 例（12.5%）2 件であり、②では上咽頭炎が 2 例（12.5%）2 件であり、③では 2 例以上に発現した有害事象はなかった。④では白血球数増加が 6 例（46.2%）6 件、上咽頭炎、及び血中尿素増加がそれぞれ 2 例（15.4%）2 件であった。

SP 群の発現時期別有害事象発現状況は、①16 例中 14 例（87.5%）32 件、②15 例中 10 例（66.7%）28 件、③14 例中 9 例（64.3%）15 件、④13 例中 10 例（76.9%）21 件、⑤2 例中 1 例（50.0%）2 件であった。

SP 群の有害事象発現率は、メチルプレドニゾロン投与後の①（87.5%）と比較して、GGS 投与後の②（66.7%）で低かった。

SP 群の各期間において 2 例以上に発現した有害事象は、①では不眠症が 3 例（18.8%）3 件、血中ブドウ糖増加が 2 例（12.5%）2 件であり、②では頭痛が 5 例（33.3%）6 件、白血球数減少が 3 例（20.0%）3 件であり、③と④では 2 例以上に発現した有害事象はなかった。

（4）発現時期別の副作用

発現時期別に集計した副作用を表 2.7.6.3-2 に示した。発現時期の区分は、「（3）発現時期別の有害事象」と同様とした。なお、⑤の区分（GGS 再投与後）の副作用の詳細は本項（5）に記載した。

GGS 群の発現時期別副作用発現状況は、①が 16 例中 11 例（68.8%）29 件、②が 16 例中 4 例（25.0%）4 件、③が 15 例中 0 例（0.0%）、④が 13 例中 0 例（0.0%）、⑤が 2 例中 2 例（100.0%）2 件であった。

GGS 群の副作用発現率は、GGS 投与後の①では 68.8%と高かったが、その後低下し、③、及び④では 0.0%、GGS を再投与した⑤では 100.0%であった。

GGS 群の各期間において 2 例以上に発現した副作用は、①では ALT 増加、AST 増加、及び白血球数減少がそれぞれ 3 例（18.8%）3 件、並びに頭痛、及び倦怠感がそれぞれ 2 例（12.5%）2 件であり、②は 2 例以上に発現した副作用はなく、③、及び④では副作用が認められなかった。

SP 群の発現時期別副作用発現状況は、①が 16 例中 10 例（62.5%）23 件、②が 15 例中 8 例（53.3%）17 件、③が 14 例中 2 例（14.3%）3 件、④が 13 例中 1 例（7.7%）1 件、⑤が 2 例中 0 例（0.0%）であった。

SP 群の副作用発現率は、メチルプレドニゾロン投与後の①（62.5%）と比較して、GGS 投与後の②（53.3%）で低かった。

SP 群の各期間において 2 例以上に発現した副作用は、①では不眠症が 2 例（12.5%）2 件であり、②では頭痛が 4 例（26.7%）4 件、白血球減少症が 3 例（20.0%）3 件であり、③、及び④では 2 例以上に発現した副作用はなかった。

（5）GGS 再投与後の有害事象及び副作用

GGS-ON-001 試験では、GGS 再投与基準を満たした被験者 4 例（GGS 群、及び SP 群それぞれ 2 例）に対して GGS を再投与した。GGS 再投与後に発現した有害事象、及び副作用の一覧をそれぞれ表 2.7.6.3-3、及び表 2.7.6.3-4 に示した。

GGS 群では登録番号 01 及び 22 に、SP 群では登録番号 03 及び 21 に GGS を再投与した。GGS 再投与後に、これら 4 例の被験者のうち登録番号 03 を除く 3 例に 7 件の有害事象が発現し、その内容は頭痛、注射部位紅斑、発熱、血中 LDH 増加、血小板数減少、血中ブドウ糖増加、及び尿中ブドウ糖陽性が各 1 件であった。重症度はすべて軽度であり、重篤な有害事象はなかった［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.7.1 項］。発熱、及び血中 LDH 増加については副作用と判断された。

GGS を再投与した個別症例ごとの有害事象の詳細を以下に記載した［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.7.1 項］。

GGS 群の登録番号 01 で発現した血小板数減少は、GGS 再投与開始から 14 日後に発現し、併用薬（プレドニン錠）を根拠に副作用とは判断されなかった。なお、同症例は GGS 初回投与開始 8 日後にも血小板数減少を発現していたが、その時点ではプレドニン錠は併用しておらず、発現時間を根拠に副作用と判断された。また、注射部位紅斑及び発熱がいずれも GGS 再投与開始から 2 日後に発現したが、GGS 初回投与時（1 回目の治験薬投与後）には認められなかった有害事象であった。注射部位紅斑はアルコール綿使用を根拠に副作用とは判断されなかったが、発熱は発現時間を根拠に副作用と判断された。

GGS 群の登録番号 22 で発現した頭痛は、GGS 再投与開始から 15 日後に発現し、発現時間を根拠に副作用とは判断されなかった。なお、同症例は GGS 初回投与開始 5 日後にも頭痛を発現していたが、発現時間を根拠に副作用と判断された。また、血中 LDH 増加が GGS 再投与開始から 15 日後に発現したが、 GGS 初回投与時（1 回目の治験薬投与後）には認められなかった有害事象であり、発現時間を根拠に副作用と判断された。

SP 群の登録番号 21 で発現した血中ブドウ糖増加、及び尿中ブドウ糖陽性は、GGS 初回投与時（2 回目の治験薬投与後）には認められなかった有害事象であった。これらの事象は GGS 初回投与時には併用していなかった併用薬（プレドニゾロン錠）、及び食事の影響を根拠に副作用とは判断されなかった。

（6）GGS 投与後の有害事象及び副作用

GGS-ON-001 試験において GGS 投与後に発現した有害事象及び副作用を特定するため、GGS 群では 1 回目の治験薬（GGS）投与開始後に発現したすべての有害事象と、SP 群では 2 回目の治験薬（GGS）投与開始後に発現したすべての有害事象を統合して評価した。GGS 群で GGS を投与した被験者は 16 例であり、SP 群では 2 回目の治験薬投与前に 16 例中 3 例の被験者が治験を中止したため、GGS を投与した被験者は 13 例であった。これら GGS を投与した計 29 例の被験者に発現した有害事象、副作用の一覧をそれぞれ表 2.7.6.1-27、表 2.7.6.1-28 に示した。

有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、GGS を投与した 29 例中 29 例（100.0%）157 件であった。2 例以上に発現した有害事象は、頭痛が 9 例（31.0%）12 件、上咽頭炎が 8 例（27.6%）8 件、ALT 増加、AST 増加、及び白血球数増加が各 7 例（24.1%）7 件、白血球数減少が 6 例（20.7%）6 件、血中ブドウ糖増加が 4 例（13.8%）4 件、不眠症、倦怠感、発熱、血中尿素増加、及びリンパ球数減少が各 3 例（10.3%）3 件、膀胱炎、感覚鈍麻、視神経炎、視神経脊髄炎スペクトラム障害、便秘、下痢、肝機能異常、湿疹、そう痒症、発疹、筋肉痛、尿中ブドウ糖陽性、肝機能検査異常、リンパ球数増加、及び好中球数増加が各 2 例（6.9%）2 件であった。

GGS 投与後に 2 例以上に発現した有害事象のうち、視神経脊髄炎スペクトラム障害 2 件、視神経炎 1 件、及び肝機能異常 1 件が重篤であった。重症度が高度の有害事象は視神経脊髄炎スペクトラム障害 1 件及び肝機能異常 1 件（いずれも重篤な有害事象）であった。視神経脊髄炎スペクトラム障害及び視神経炎について、GGS の作用機序、非臨床及び臨床試験の結果、及び国内外の免疫グロブリン製剤情報から当該事象との関連性を示唆するものはない。加えて、視神経脊髄炎スペクトラム障害は視神経炎患者の背景疾患である可能性が高く、また、視神経炎は回復と再発を繰り返す疾患である。肝機能異常は、献血ベニロン-I 静注用の既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であり、転帰は軽快であった。発現例数の多い頭痛（9 例）、ALT 増加（7 例）、AST 増加（7 例）、及び白血球数減少（6 例）は、献血ベニロン-I 静注用の既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。上咽頭炎（8 例）は、GGS の作用機序から当該事象との関連性は示唆されないと考えた。白血球数増加（7 例）は、全例が投与開始 4 週後以降に併用を開始した経口副腎皮質ステロイドの影響を根拠に副作用と判断されなかった［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.7.1 項］。

副作用の発現例数（発現率）及び発現件数は、GGS を投与した 29 例中 20 例（69.0%）56 件であった。2 例以上に発現した副作用は、頭痛が 7 例（24.1%）7 件、白血球数減少が 6 例（20.7%）6 件、ALT 増加及び AST 増加が各 5 例（17.2%）5 件、発疹、倦怠感、発熱及び肝機能検査異常が各 2 例（6.9%）2 件であった。

GGS 投与後に 2 例以上に発現した副作用はいずれも重篤ではなく、重症度はすべて軽度又は中等度であった。また、献血ベニロン-I 静注用の既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。

表 2.7.6.1-27　有害事象発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29		
	N	%	n*
合計	29	100.0	157
感染症および寄生虫症	13	44.8	16
結膜炎	1	3.4	1
膀胱炎	2	6.9	2
麦粒腫	1	3.4	1
上咽頭炎	8	27.6	8
歯周炎	1	3.4	1
咽頭炎	1	3.4	1
歯膿瘍	1	3.4	1
口腔ヘルペス	1	3.4	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	3.4	2
肺腺癌	1	3.4	1
転移	1	3.4	1
内分泌障害	1	3.4	1
クッシング様症状	1	3.4	1
代謝および栄養障害	1	3.4	1
食欲減退	1	3.4	1
精神障害	3	10.3	3
不眠症	3	10.3	3
神経系障害	15	51.7	20
味覚異常	1	3.4	1
頭痛	9	31.0	12
感覚鈍麻	2	6.9	2
視神経炎	2	6.9	2
傾眠	1	3.4	1
視神経脊髄炎スペクトラム障害	2	6.9	2
眼障害	5	17.2	8
眼精疲労	1	3.4	1
結膜沈着物	1	3.4	1
角膜混濁	1	3.4	1
ドライアイ	1	3.4	1
眼脂	1	3.4	1
眼痛	1	3.4	2
眼窩先端部症候群	1	3.4	1
耳および迷路障害	3	10.3	5
耳痛	1	3.4	2
メニエール病	1	3.4	1
乗物酔い	1	3.4	2

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
％：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.

表 2.7.6.1-27　有害事象発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後）（続き）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29		
	n	%	n*
心臓障害	1	3.4	1
心室性期外収縮	1	3.4	1
血管障害	1	3.4	1
高血圧	1	3.4	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	6.9	2
アレルギー性鼻炎	1	3.4	1
口腔咽頭不快感	1	3.4	1
胃腸障害	6	20.7	11
慢性胃炎	1	3.4	1
便秘	2	6.9	2
下痢	2	6.9	2
胃食道逆流性疾患	1	3.4	1
痔核	1	3.4	1
裂孔ヘルニア	1	3.4	1
悪心	1	3.4	1
歯痛	1	3.4	1
嘔吐	1	3.4	1
肝胆道系障害	3	10.3	3
肝機能異常	2	6.9	2
薬物性肝障害	1	3.4	1
皮膚および皮下組織障害	8	27.6	9
ざ瘡様皮膚炎	1	3.4	1
接触皮膚炎	1	3.4	1
湿疹	2	6.9	2
皮脂欠乏性湿疹	1	3.4	1
そう痒症	2	6.9	2
発疹	2	6.9	2
筋骨格系および結合組織障害	4	13.8	4
背部痛	1	3.4	1
筋肉痛	2	6.9	2
筋骨格硬直	1	3.4	1
一般・全身障害および投与部位の状態	9	31.0	12
胸部不快感	1	3.4	1
注射部位紅斑	1	3.4	1
注射部位疼痛	1	3.4	1
倦怠感	3	10.3	3
浮腫	1	3.4	1
発熱	3	10.3	3
注射部位知覚低下	1	3.4	1
投与部位炎症	1	3.4	1

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
％：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.

表 2.7.6.1-27　有害事象発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後）（続き）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29		
	n	%	n*
臨床検査	20	69.0	58
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	24.1	7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	24.1	7
血中ブドウ糖増加	4	13.8	4
血中乳酸脱水素酵素増加	1	3.4	1
血圧上昇	1	3.4	1
血中尿素増加	3	10.3	3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	3.4	1
尿中ブドウ糖陽性	2	6.9	2
顆粒球数減少	1	3.4	1
ヘモグロビン減少	1	3.4	1
心拍数減少	1	3.4	1
眼圧上昇	1	3.4	1
肝機能検査異常	2	6.9	2
リンパ球数減少	3	10.3	3
リンパ球数増加	2	6.9	2
好中球数減少	1	3.4	1
好中球数増加	2	6.9	2
血小板数減少	1	3.4	2
白血球数減少	6	20.7	6
白血球数増加	7	24.1	7
骨密度減少	1	3.4	1
尿中蛋白陽性	1	3.4	1
肝機能検査値上昇	1	3.4	1

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
％：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.

表 2.7.6.1-28　副作用発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29		
	n	%	n*
合計	20	69.0	56
感染症および寄生虫症	1	3.4	1
上咽頭炎	1	3.4	1
代謝および栄養障害	1	3.4	1
食欲減退	1	3.4	1
精神障害	1	3.4	1
不眠症	1	3.4	1
神経系障害	8	27.6	8
頭痛	7	24.1	7
傾眠	1	3.4	1
眼障害	1	3.4	1
眼窩先端部症候群	1	3.4	1
耳および迷路障害	1	3.4	2
乗物酔い	1	3.4	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	3.4	1
口腔咽頭不快感	1	3.4	1
胃腸障害	3	10.3	3
便秘	1	3.4	1
胃食道逆流性疾患	1	3.4	1
嘔吐	1	3.4	1
肝胆道系障害	2	6.9	2
肝機能異常	1	3.4	1
薬物性肝障害	1	3.4	1
皮膚および皮下組織障害	5	17.2	5
ざ瘡様皮膚炎	1	3.4	1
湿疹	1	3.4	1
そう痒症	1	3.4	1
発疹	2	6.9	2
一般・全身障害および投与部位の状態	5	17.2	5
胸部不快感	1	3.4	1
倦怠感	2	6.9	2
発熱	2	6.9	2

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.

表 2.7.6.1-28　副作用発現率：有害事象分類による集計（GGS 投与後）（続き）

System Organ Class Preferred Term	合計 N=29		
	n	%	n*
臨床検査	12	41.4	26
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	17.2	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	17.2	5
血中ブドウ糖増加	1	3.4	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1	3.4	1
顆粒球数減少	1	3.4	1
心拍数減少	1	3.4	1
肝機能検査異常	2	6.9	2
リンパ球数増加	1	3.4	1
血小板数減少	1	3.4	1
白血球数減少	6	20.7	6
骨密度減少	1	3.4	1
肝機能検査値上昇	1	3.4	1

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例から GGS 投与前に治験中止した SP 群 3 例を除く）
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.

2.7.6.1.6.4　　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1）死亡

GGS-ON-001 試験では、死亡例は認められなかった。

（2）その他の重篤な有害事象

GGS 群での重篤な有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、16 例中 4 例（25.0%）5 件であり、その内容は肺腺癌、転移、食欲減退、視神経脊髄炎スペクトラム障害、及び肝機能異常であった。このうち、食欲減退、及び肝機能異常は副作用と判断された。重篤と判断した理由は、肺腺癌及び転移は、いずれも「入院又は入院期間の延長」かつ「重篤の定義に準じて重篤」であり、その他はすべて「入院又は入院期間の延長」であった。

SP 群の重篤な有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、16 例中 4 例（25.0%）4 件であり、その内容はうつ病、視神経炎、視神経脊髄炎スペクトラム障害、及び薬物性肝障害であった。このうち、うつ病、及び薬物性肝障害は副作用と判断された。しかし、うつ病は 2 回目の治験薬（GGS）投与前に発現した事象であったため、申請者は GGS との因果関係は否定できると判断した。重篤と判断した理由は、うつ病は「重篤の定義に準じて重篤」、薬物性肝障害は「入院又は入院期間の延長」かつ「重篤の定義に準じて重篤」であり、その他はすべて「入院又は入院期間の延長」であった。

GGS 群で重篤な副作用と判断された食欲減退、及び肝機能異常、並びに SP 群で重篤な副作用と判断され、かつ 2 回目の治験薬（GGS）投与後に発現した薬物性肝障害は、いずれも献血ベニロン-I 静注用の既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。転帰はいずれも回復又は軽快であった。

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.1-29 に、その詳細（叙述）を［2.7.6.2.1 項］に示した。

表 2.7.6.1-29 重篤な有害事象一覧

投与群	登録番号	性別	年齢*1 (歳)	有害事象名*2 (PT)	投与開始日(1 回目)からの日数*3	投与開始日(2 回目)からの日数*4	投与開始日(再投与)からの日数*5	持続期間*6 (日)	因果関係	重症度	重篤度	治験薬の措置	転帰
GGS 群	12	女	4[redacted]	肝機能異常	14	1	-	160	否定できない	高度	重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快
GGS 群	13	女	5[redacted]	食欲減退	5	-10	-	39	否定できない	中等度	重篤	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS 群	24	男	6[redacted]	肺腺癌	19	6	-	50	否定できる	中等度	重篤	治験薬投与終了後の発現	不変
				転移	25	12	-	44	否定できる	中等度	重篤	治験薬投与終了後の発現	不変
GGS 群	26	女	4[redacted]	視神経脊髄炎スペクトラム障害	22	8	-	46	否定できる	高度	重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快
SP 群	07	女	6[redacted]	うつ病	6	-	-	110	否定できない	高度	重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快
SP 群	20	女	6[redacted]	薬物性肝障害	28	14	-	97	否定できない	高度	重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快
SP 群	28	女	4[redacted]	視神経脊髄炎スペクトラム障害	41	27	-	52	否定できる	中等度	重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快
SP 群	32	女	5[redacted]	視神経炎	40	27	-	5	否定できる	中等度	重篤	治験薬投与終了後の発現	不変

*1 年齢：同意取得時

*2 MedDRA/J version 21.1 を使用

*3 投与開始日(1 回目)からの日数 投与開始日(1 回目)以降：発現日－投与開始日(1 回目)＋1、投与開始日(1 回目)前：発現日－投与開始日(1 回目)

*4 投与開始日(2 回目)からの日数 投与開始日(2 回目)以降：発現日－投与開始日(2 回目)＋1、投与開始日(2 回目)前：発現日－投与開始日(2 回目)

*5 投与開始日(再投与)からの日数 投与開始日(再投与)以降：発現日－投与開始日(再投与)＋1、投与開始日(再投与)前：発現日－投与開始日(再投与)

*6 持続期間：転帰日又は転帰確認日－発現日＋1

（3）その他の重要な有害事象

GGS-ON-001 試験における「その他の重要な有害事象」の定義を、「治験中止に至った有害事象」、及び GGS の重要な特定されたリスクである「ショック、アナフィラキシー」、「肝機能障害、黄疸」、「無菌性髄膜炎」、「急性腎障害」、「血小板減少」、「肺水腫」、「血栓塞栓症」、「心不全」に関連する有害事象とした。なお、GGS の重要な特定されたリスクに関連する有害事象は、以下①～⑦の MedDRA にてそれぞれ定義した。

① アナフィラキシー関連の有害事象は、MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」に含まれるPT を対象にした。
② 肝機能障害関連の有害事象は、MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」に含まれるPT を対象にした。
③ 無菌性髄膜炎関連の有害事象は、MedDRA SMQ「非感染性髄膜炎」に含まれるPT 及び以下のPT を対象にした。
群発頭痛、薬物離脱性頭痛、労作性頭痛、頭痛、頭部不快感、薬物乱用頭痛、発作後頭痛、月経前頭痛、処置による頭痛、緊張性頭痛、片麻痺性片頭痛、片頭痛、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、血管性頭痛、体温上昇、異常高熱、高熱、発熱、発汗熱、項部硬直。
④ 腎機能障害関連の有害事象は、MedDRA SOC「腎及び尿路障害」及びHLGT「腎尿路系検査および尿検査」に含まれるPT を対象にした。
⑤ 血小板減少及び血栓塞栓症関連の有害事象は、MedDRA HLT「血小板減少症」「紫斑及びその関連症状」に含まれるPT 及びPT「血小板数減少」「出血性素因」、並びにMedDRA SMQ「塞栓および血栓」に含まれるPT を対象にした。
⑥ 肺水腫関連の有害事象は、MedDRA HLT「肺水腫」「ガス交換異常に伴う症状」「呼吸異常」に含まれるPT を対象にした。
⑦ 心不全関連の有害事象は、MedDRA SMQ「心不全」に含まれるPT を対象にした。

1）治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.1-30 に記載した。

GGS 群での治験中止に至った有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、16 例中 2 例（12.5%）2 件（肝機能異常、及び視神経脊髄炎スペクトラム障害）であった。いずれも重篤な有害事象であった。

SP 群での治験中止に至った有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、16 例中 2 例（12.5%）2 件（うつ病、及び視神経脊髄炎スペクトラム障害）であった。いずれも重篤な有害事象であった。

表 2.7.6.1-30 治験中止に至った有害事象一覧

投与群	登録番号	性別	年齢*1 (歳)	有害事象名*2 (PT)	投与開始日(1 回目)からの日数*3	投与開始日(2 回目)からの日数*4	投与開始日(再投与)からの日数*5	持続期間*6 (日)	因果関係	重症度	重篤度	治験薬の措置	転帰
GGS 群	12	女	4[redacted]	肝機能異常	14	1	-	160	否定できない	高度	重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快
GGS 群	26	女	4[redacted]	視神経脊髄炎スペクトラム障害	22	8	-	46	否定できる	高度	重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快
SP 群	07	女	6[redacted]	うつ病	6	-	-	110	否定できない	高度	重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快
SP 群	28	女	4[redacted]	視神経脊髄炎スペクトラム障害	41	27	-	52	否定できる	中等度	重篤	治験薬投与終了後の発現	軽快

*1 年齢：同意取得時

*2 MedDRA/J version 21.1 を使用

*3 投与開始日(1 回目)からの日数 投与開始日(1 回目)以降：発現日－投与開始日(1 回目)＋1、投与開始日(1 回目)前：発現日－投与開始日(1 回目)

*4 投与開始日(2 回目)からの日数 投与開始日(2 回目)以降：発現日－投与開始日(2 回目)＋1、投与開始日(2 回目)前：発現日－投与開始日(2 回目)

*5 投与開始日(再投与)からの日数 投与開始日(再投与)以降：発現日－投与開始日(再投与)＋1、投与開始日(再投与)前：発現日－投与開始日(再投与)

*6 持続期間：転帰日又は転帰確認日－発現日＋1

2）GGS の重要な特定されたリスクに関連する有害事象

肝機能障害関連の有害事象を表 2.7.6.1-31 に、無菌性髄膜炎関連の有害事象を表 2.7.6.1-32 に、腎機能障害関連の有害事象を表 2.7.6.1-33 に、血小板減少及び血栓塞栓症関連の有害事象を表 2.7.6.1-34 に、心不全関連の有害事象を表 2.7.6.1-35 にそれぞれ記載した。アナフィラキシー関連の有害事象及び肺水腫関連の有害事象は GGS 群、SP 群のいずれでも認められなかった。

肝機能障害関連の有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、GGS 群で 16 例中 8 例（50.0%）13 件、SP 群で 16 例中 6 例（37.5%）9 件であった。GGS 群の登録番号 12 で発現した肝機能異常、及び SP 群の登録番号 20 で発現した薬物性肝障害は重篤な有害事象であり、重症度は高度であった。その他の事象はいずれも重篤ではなく、重症度は軽度又は中等度であった。なお、SP 群で GGS 投与前に発現した事象は肝機能異常 1 例 1 件（登録番号 06）であった。

無菌性髄膜炎関連の有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、GGS 群で 16 例中 6 例（37.5%）9 件、SP 群で 16 例中 8 例（50.0%）10 件であった。いずれも重篤ではなく、重症度は軽度又は中等度であった。なお、SP 群で GGS 投与前に発現した事象は、頭痛 1 例 1 件（登録番号 17）及び発熱 1 例 1 件（登録番号 25）であった。

腎障害関連の有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、GGS 群で 16 例中 3 例（18.8%）3 件、SP 群で 16 例中 3 例（18.8%）6 件であった。いずれも重篤ではなく、重症度は軽度又は中等度であった。なお、SP 群で GGS 投与前に発現した事象は、頻尿 1 例 1 件（登録番号 21）であった。

血小板減少及び血栓塞栓症関連の有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、GGS 群で 16 例中 1 例（6.3%）2 件であり、SP 群では認められなかった。いずれも重篤ではなく、重症度は軽度であった。

心不全関連の有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、GGS 群で 16 例中 1 例（6.3%）1 件であり、SP 群では認められなかった。重篤ではなく、重症度は軽度であった。

表 2.7.6.1-31 肝機能障害関連の有害事象一覧

投与群	登録番号	性別	年齢*1	有害事象名(PT)*2	投与開始日(1回目)からの日数*3	投与開始日(2回目)からの日数*4	投与開始日(再投与)からの日数*5	持続期間*6	因果関係	重症度	重篤度	治験薬の措置	転帰
GGS 群	01	女	7[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15	1	-31	17	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15	1	-31	17	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS 群	02	男	3[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14	0	-	31	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	0	-	31	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS 群	04	女	6[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15	1	-	29	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15	1	-	29	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS 群	08	女	6[redacted]	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	57	43	-	88	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	悪化
GGS 群	12	女	4[redacted]	肝機能異常	14	1	-	160	否定できない	高度	重篤である	治験薬投与終了後の発現	軽快
GGS 群	13	女	5[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25	11	-	19	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25	11	-	4	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS 群	15	女	2[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14	0	-	13	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	0	-	13	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS 群	19	女	5[redacted]	肝機能検査異常	15	1	-	103	否定できない	中等度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP 群	05	女	7[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26	12	-	18	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26	12	-	18	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP 群	06	女	2[redacted]	肝機能異常	4	-11	-	11	否定できない	中等度	重篤でない	投与継続	回復
				肝機能異常	86	72	-	51	否定できる	中等度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP 群	14	女	3[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29	16	-	15	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29	16	-	15	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP 群	17	女	7[redacted]	肝機能検査異常	18	5	-	23	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP 群	20	女	6[redacted]	薬物性肝障害	28	14	-	97	否定できない	高度	重篤である	治験薬投与終了後の発現	軽快
SP 群	21	女	6[redacted]	肝機能検査値上昇	30	16	-69	29	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復

*1 年齢：同意取得時

*2 MedDRA/J version 21.1 を使用

*3 投与開始日(1回目)からの日数 投与開始日(1回目)以降：発現日－投与開始日(1回目)＋1、投与開始日(1回目)前：発現日－投与開始日(1回目)

*4 投与開始日(2回目)からの日数 投与開始日(2回目)以降：発現日－投与開始日(2回目)＋1、投与開始日(2回目)前：発現日－投与開始日(2回目)

*5 投与開始日(再投与)からの日数 投与開始日(再投与)以降：発現日－投与開始日(再投与)＋1、投与開始日(再投与)前：発現日－投与開始日(再投与)

*6 持続期間：転帰日又は転帰確認日－発現日＋1

表 2.7.6.1-32 無菌性髄膜炎関連の有害事象一覧

投与群	登録番号	性別	年齢*1	有害事象名(PT)*2	投与開始日(1回目)からの日数*3	投与開始日(2回目)からの日数*4	投与開始日(再投与)からの日数*5	持続期間*6	因果関係	重症度	重篤度	治験薬の措置	転帰
GGS群	01	女	7[redacted]	発熱	47	33	2	3	否定できない	軽度	重篤でない	投与継続	回復
GGS群	10	女	6[redacted]	頭痛	19	5	-	1	否定できない	中等度	重篤でない	投与継続	回復
GGS群	12	女	4[redacted]	頭痛	58	45	-	1	否定できる	中等度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				発熱	2	-11	-	3	否定できない	軽度	重篤でない	投与継続	回復
				筋骨格硬直	105	92	-	69	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	軽快
GGS群	13	女	5[redacted]	発熱	21	7	-	5	否定できる	中等度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS群	15	女	2[redacted]	頭痛	1	-13	-	12	否定できない	中等度	重篤でない	投与継続	回復
GGS群	22	女	4[redacted]	頭痛	5	-10	-54	2	否定できない	中等度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				頭痛	73	58	15	1	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP群	05	女	7[redacted]	頭痛	18	4	-	3	否定できない	中等度	重篤でない	投与継続	回復
				頭痛	82	68	-	3	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP群	06	女	2[redacted]	傾眠	15	1	-	5	否定できない	軽度	重篤でない	投与継続	回復
SP群	11	女	4[redacted]	頭痛	16	1	-	7	否定できない	中等度	重篤でない	投与継続	回復
SP群	17	女	7[redacted]	頭痛	8	-6	-	12	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP群	21	女	6[redacted]	頭痛	16	2	-83	5	否定できない	中等度	重篤でない	投与継続	回復
SP群	25	女	4[redacted]	発熱	4	-11	-	3	否定できない	軽度	重篤でない	投与継続	回復
SP群	29	女	5[redacted]	頭痛	16	3	-	5	否定できない	中等度	重篤でない	投与継続	回復
				頭痛	26	13	-	2	否定できる	中等度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP群	32	女	5[redacted]	頭痛	24	11	-	13	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復

*1 年齢：同意取得時

*2 MedDRA/J version 21.1 を使用

*3 投与開始日(1回目)からの日数 投与開始日(1回目)以降：発現日－投与開始日(1回目)＋1、投与開始日(1回目)前：発現日－投与開始日(1回目)

*4 投与開始日(2回目)からの日数 投与開始日(2回目)以降：発現日－投与開始日(2回目)＋1、投与開始日(2回目)前：発現日－投与開始日(2回目)

*5 投与開始日(再投与)からの日数 投与開始日(再投与)以降：発現日－投与開始日(再投与)＋1、投与開始日(再投与)前：発現日－投与開始日(再投与)

*6 持続期間：転帰日又は転帰確認日－発現日＋1

表 2.7.6.1-33 腎障害関連の有害事象一覧

投与群	登録番号	性別	年齢*1	有害事象名(PT)*2	投与開始日(1回目)からの日数*3	投与開始日(2回目)からの日数*4	投与開始日(再投与)からの日数*5	持続期間*6	因果関係	重症度	重篤度	治験薬の措置	転帰
GGS群	04	女	6■	血中尿素増加	43	29	-	8	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS群	13	女	5■	尿中蛋白陽性	15	1	-	14	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
GGS群	22	女	4■	血中尿素増加	44	29	-15	30	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
SP群	05	女	7■	膀胱炎	53	39	-	33	否定できる	中等度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	軽快
SP群	17	女	7■	血中尿素増加	40	27	-	43	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	不変
				膀胱炎	23	10	-	18	否定できる	中等度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				尿中ブドウ糖陽性	40	27	-	71	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	悪化
SP群	21	女	6■	頻尿	4	-11	-95	2	否定できない	軽度	重篤でない	投与継続	回復
				尿中ブドウ糖陽性	114	100	16	15	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復

表 2.7.6.1-34 血小板減少及び血栓塞栓症関連の有害事象一覧

投与群	登録番号	性別	年齢*1	有害事象名(PT)*2	投与開始日(1回目)からの日数*3	投与開始日(2回目)からの日数*4	投与開始日(再投与)からの日数*5	持続期間*6	因果関係	重症度	重篤度	治験薬の措置	転帰
GGS群	01	女	7■	血小板数減少	8	-6	-38	8	否定できない	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復
				血小板数減少	59	45	14	15	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	不変

表 2.7.6.1-35 心不全関連の有害事象一覧

投与群	登録番号	性別	年齢*1	有害事象名(PT)*2	投与開始日(1回目)からの日数*3	投与開始日(2回目)からの日数*4	投与開始日(再投与)からの日数*5	持続期間*6	因果関係	重症度	重篤度	治験薬の措置	転帰
GGS群	12	女	4■	浮腫	32	19	-	32	否定できる	軽度	重篤でない	治験薬投与終了後の発現	回復

*1 年齢：同意取得時
*2 MedDRA/J version 21.1 を使用
*3 投与開始日(1回目)からの日数 投与開始日(1回目)以降：発現日－投与開始日(1回目)＋1、投与開始日(1回目)前：発現日－投与開始日(1回目)
*4 投与開始日(2回目)からの日数 投与開始日(2回目)以降：発現日－投与開始日(2回目)＋1、投与開始日(2回目)前：発現日－投与開始日(2回目)
*5 投与開始日(再投与)からの日数 投与開始日(再投与)以降：発現日－投与開始日(再投与)＋1、投与開始日(再投与)前：発現日－投与開始日(再投与)
*6 持続期間：転帰日又は転帰確認日－発現日＋1

2.7.6.1.6.5　臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学的検査の測定値とその変化量の記述統計量、並びに尿検査のクロス集計をそれぞれ総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.3-10 及び表 14.3-11、並びに表 14.3-12 に示した。

本試験では、GGS 群で白血球数の異常変動が、SP 群で AST 及び ALT の異常変動がそれぞれ最も多く認められた［2.7.4.3 項（1）］。白血球数、並びに AST 及び ALT について、各群での推移を以下に記載した。

（1）白血球数の推移

GGS 群では、白血球数の平均値は投与開始 1～4 週後に減少した後増加し、12 週後には投与開始前値付近に復した。基準値範囲内の推移であり、臨床上問題ない範囲の推移であった。

SP 群では、白血球数の平均値は投与開始 2 及び 4 週後に減少した後に増加し、投与開始 12 週後まで投与開始前値より高値で推移した。基準値範囲内の推移であり、臨床上問題ない範囲の推移であった。

（2）AST 及び ALT の推移

GGS 群では、AST の平均値は投与開始 2 週後に 55.0 U/L で最大となったが、その程度は本試験の治験実施計画書別紙 2 に示す重篤度分類基準のグレード 1 であり、投与開始 4 週後以降は基準値範囲内（10～40 U/L）に復した。ALT の平均値は投与開始 2～8 週後に 38.8～60.2U/L であり投与開始前値に比べ高値で推移したが、その程度は本試験の治験実施計画書別紙 2 に示す重篤度分類基準のグレード 1 であり、投与開始 12 週後では基準値範囲内（5～45 U/L）に復した。

SP 群では、AST の平均値は投与開始 6 週後に 95.2 U/L で最大となったが、その程度は本試験の治験実施計画書別紙 2 に示す重篤度分類基準のグレード 1 であり、その後基準値範囲内に復した。ALT の平均値は投与開始 6 週後に 119.4 U/L で最大となった。その程度は本試験の治験実施計画書別紙 2 に示す重篤度分類基準のグレード 2 であった。その後、ALT の平均値は減少し、投与開始 12 週後に 50.1 U/L となり、基準値範囲内に復さなかったものの、その基準値逸脱の程度は大きくなかった。なお、SP 群において、AST と ALT が投与開始 6 週後に最大となった原因として、標準偏差、中央値、及び最大値を考慮すると、重篤な有害事象「薬物性肝障害」を発現した登録番号 20 の投与開始 6 週後の値（AST 926 U/L 及び ALT 1167 U/L）による影響が大きいと考えられた［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.9.1 項］。

AST 及び ALT の推移の考察のため、GGS の重要な特定されたリスクである「肝機能障害、黄疸」に関連する有害事象の重症度及び転帰を表 2.7.6.1-31 より確認した。両群ともにほとんどの有害事象の重症度は軽度であり、処置なく回復したことが確認された。重篤な有害事象は GGS 群の肝機能異常（登録番号 12）及び SP 群の薬物性肝障害（登録番号 20）であった。肝機能異常は「キョウミノチン静注」による処置が必要とされたが、薬物

性肝障害は投与開始 12 週後までに処置なく回復し、AST 及び ALT ともに基準値範囲内に復した［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.7.1 項］［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.9.1 項］。

以上、AST 及び ALT は、GGS 群では 1 回目の治験薬（GGS）投与後に、SP 群では 1 回目の治験薬（メチルプレドニゾロン及び生理食塩液）及び 2 回目の治験薬（GGS）投与後にそれぞれ増加が見られたものの、いずれの投与群でも回復傾向が認められた。

2.7.6.1.6.6　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

（1）バイタルサイン

GGS 群バイタルサインの医師判断による異常変動判定の集計を総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.3-19 に示した。

GGS 群では、治験責任医師又は治験分担医師により、異常変動ありと判断された項目は、収縮期血圧及び拡張期血圧で、16 例中各 1 例（6.3%）1 件であり、登録番号 22 において軽度の有害事象「血圧上昇」として報告された。1 回目の治験薬（GGS）投与開始から 44 日後、2 回目の治験薬（生理食塩液）投与開始から 29 日後の発現であり、発現時に使用していた併用薬（経口副腎皮質ステロイド）も考慮され、副作用とは判断されなかった。また、治験責任医師又は治験分担医師により異常変動ありと判断されなかったが、重症度が軽度の有害事象として心拍数減少が 1 例（登録番号 22）に 1 件報告され、発現時間から副作用と判断された。転帰は回復であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.7.1 項］［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.10.2 項］。

SP 群では治験責任医師又は治験分担医師により、異常変動ありと判断された項目はなかったが、重症度が軽度の有害事象として血圧上昇、及び重症度が中等度の有害事象として高血圧が 1 例（登録番号 03）に各 1 件報告された。血圧上昇は 1 回目の治験薬（メチルプレドニゾロン及び生理食塩液）開始から 4 日後に発現したが同日中に回復しており、偶発症と判断され、副作用とは判断されなかった。高血圧は GGS 再投与 1 日前（2 回目の治験薬（GGS）投与開始から 47 日後）に発現しており、発現時期（冬季）から季節性と判断され、副作用とは判断されなかった［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.7.1 項］。

（2）標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図の異常所見の有無の集計を総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.3-22 に示した。

GGS 群では異常所見はベースライン時（投与開始前）に 16 例中 2 例で認められた。2 例のうち 1 例（登録番号 10）は、投与開始前、及び投与開始 4 週後に上室性期外収縮が認められたが、8 週後以降では認められなかった。別の 1 例（登録番号 13）では、投与開始前のみに軽度左室肥大が認められた。ベースライン時に異常所見が認められなかった 14 例のうち、1 例（登録番号 33）では投与開始 12 週後に異常所見が認められた。所見は、心室性期外収縮であり、重症度が軽度の有害事象として報告された。1 回目の治験薬（GGS）

投与開始から 87 日後、2 回目の治験薬（生理食塩液）投与開始から 73 日後の発現であり、発現時間から、副作用とは判断されなかった［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.7.1 項］［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.10.4 項］。

SP 群では、観察期間を通じて異常所見が認められた被験者はなかった［総括報告書（5.3.5.1.1）、16.2.10.4 項］。

2.7.6.1.7　その他の調査項目

（1）抗アクアポリン 4 抗体

スクリーニング時と最終時（投与後の最後のデータがある時点）での抗 AQP4 抗体のカテゴリー別クロス集計を表 2.7.6.1-36 に示した。

抗 AQP4 抗体のカテゴリーは、“5 U/mL 未満”、“5 U/mL 以上 75 U/mL 以下”、及び“75 U/mL 超”とし、被験者数を集計した。

GGS 群の 16 例では、治験薬投与開始前に抗 AQP4 抗体が 5 U/mL 未満の被験者 5 例、及び 5 U/mL 以上 75 U/mL 以下の被験者 2 例、計 7 例のうち 6 例では投与開始後の抗 AQP4 抗体濃度の変動はほとんどなく、1 例は最終時は欠測であった。投与開始前に 75 U/mL 超であった被験者 9 例のうち 3 例で抗 AQP4 抗体濃度は 5 U/mL 以上 75 U/mL 以下に低下し、1 例では 5 U/mL 未満に低下し、4 例では変動がなく、1 例は最終時は欠測であった。

SP 群の 16 例では、治験薬投与開始前に抗 AQP4 抗体が 5 U/mL 未満の被験者 4 例では投与開始後の抗 AQP4 抗体濃度の変動はなかった。投与開始前に 5 U/mL 以上 75 U/mL 以下の被験者 4 例のうち 2 例では投与開始後の抗 AQP4 抗体濃度は 5 U/mL 未満に低下し、2 例では変動しなかった。投与開始前に 75 U/mL 超であった被験者 8 例のうち 4 例で抗 AQP4 抗体濃度は 5 U/mL 以上 75 U/mL 以下に低下し、3 例では変動がなく、1 例は最終時は欠測であった。

表 2.7.6.1-36　その他の調査項目（抗アクアポリン 4 抗体）：カテゴリー別クロス集計（FAS）

群	最終時（投与後の最後のデータがある時点）のカテゴリー	投与開始前 5U/mL 未満	投与開始前 5U/mL 以上　75U/mL 以下	投与開始前 75U/mL 超
GGS 群	5U/mL 未満	5/16(31.3)	0/16(0.0)	1/16(6.3)
	5U/mL 以上 75U/mL 以下	0/16(0.0)	1/16(6.3)	3/16(18.8)
	75U/mL 超	0/16(0.0)	0/16(0.0)	4/16(25.0)
	欠測	0/16(0.0)	1/16(6.3)	1/16(6.3)
SP 群	5U/mL 未満	4/16(25.0)	2/16(12.5)	0/16(0.0)
	5U/mL 以上 75U/mL 以下	0/16(0.0)	2/16(12.5)	4/16(25.0)
	75U/mL 超	0/16(0.0)	0/16(0.0)	3/16(18.8)
	欠測	0/16(0.0)	0/16(0.0)	1/16(6.3)
両群	5U/mL 未満	9/32(28.1)	2/32(6.3)	1/32(3.1)
	5U/mL 以上 75U/mL 以下	0/32(0.0)	3/32(9.4)	7/32(21.9)
	75U/mL 超	0/32(0.0)	0/32(0.0)	7/32(21.9)
	欠測	0/32(0.0)	1/32(3.1)	2/32(6.3)

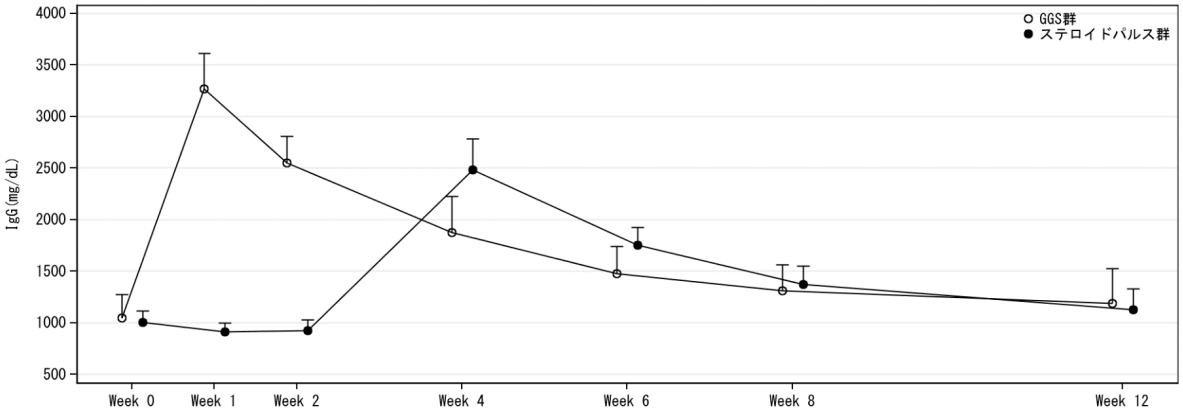
SP 群：ステロイドパルス群

（2）IgG

GGS 再投与前のデータを対象とした IgG について、投与開始前、投与開始 1、2、4、6、8、及び 12 週後の測定値の推移図を図 2.7.6.1-9 に示した。

GGS 群では、IgG 値は投与開始前と比較して投与開始 1 週後に増加した後、徐々に減少し、12 週後には投与開始前に近いレベルまで減少した。投与開始 1、及び 12 週後の変化量（平均値 ± 標準偏差）は 2226.8 ± 306.0 mg/dL（16 例）、及び 184.3 ± 192.3 mg/dL（10 例）であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-20］。

SP 群では、IgG 値は投与開始前と比較して投与開始 1、及び 2 週後に減少し、2 週後 GGS 投与により 4 週後に増加した後、徐々に減少し、12 週後には投与開始前に近いレベルまで減少した。投与開始 1 週後の変化量は−95.4 ± 66.1 mg/dL（16 例）、最大となった 4 週後で 1479.7 ± 287.8 mg/dL（13 例）、12 週後で 133.2 ± 185.5 mg/dL（10 例）であった［総括報告書（5.3.5.1.1）、表 14.2-21］。



	Week 0	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 12
GGS 群	16	16	16	14	13	11	10
ステロイドパルス群	16	16	13	13	13	11	10

表中の数値は被験者数を表す。

図 2.7.6.1-9　IgG の推移図（平均値 + 標準偏差）

2.7.6.1.8　結論

GGS-ON-001 試験では、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者を対象に、GGS 400 mg/kg 体重/日、5 日間静脈内点滴投与の有効性、及び安全性を、ステロイド剤対照比較試験により評価した。

（1）有効性の結果

有効性の主要評価項目では、FAS を対象に、投与開始前に対する投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量を投与群間で比較した。その結果、分散分析による投与群に関する p 値は 0.160 であり、GGS 群の SP 群に対する優越性は検証できなかった。しかし、最小二乗平均値の群間差（95%信頼区間）は−0.352 であり、GGS 群は SP 群に比して臨床的に意義のある変化である logMAR 値 0.3 を上回る改善を認めた。

有効性の副次評価項目では、logMAR 値、中心フリッカー値、動的視野、静的視野に関して評価し、投与開始 2 週後の比較ではすべての評価項目において GGS 群の改善の程度が SP 群を上回った。特に、logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者の割合（FAS）、及び静的視野（Humphrey 視野計）の MD 値の変化量（FAS）における群間差は、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後で GGS 群が SP 群に比較して統計学的に有意であった。また、GGS 群は投与開始 2 週後以降、社会的失明といわれる小数視力 0.1 以上に改善した被験者の割合が SP 群を上回った。

さらに、GGS 群における logMAR 値、及び静的視野（Humphrey 視野計）の MD 値の変化量は、投与開始前からの対応のある t 検定で投与開始 1～12 週後のいずれの時点でも統計学的有意差が認められ、中心フリッカー値の変化量についても同検定で投与開始 10 週後を除き統計学的有意差が認められた。加えて、GGS 群ではいずれの評価項目についても経時的に改善傾向の推移を示し、観察期間である 12 週間は GGS の効果は継続していた。

部分集団について、抗 AQP4 抗体陽性の被験者集団では、被験者集団全体の解析結果と同様に、すべての評価項目について投与開始 2 週後の GGS 群の改善の程度が SP 群を上回っていた。抗 AQP4 抗体陰性の被験者集団では、logMAR 値の変化量及び logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者の割合について、GGS 群における経時的な視力の改善が示唆された。また、静的視野（Humphrey 視野計）の MD 値の変化量、及び MD 値が 5 dB 以上の改善を認めた被験者の割合について、投与開始 2 週後の GGS 群の改善の程度が SP 群を上回っていた。

（2）安全性の結果

GGS 群では有害事象が 16 例中 16 例（100.0%）に 92 件、副作用が 11 例（68.8%）に 35 件発現し、SP 群では有害事象が 16 例中 16 例（100.0%）に 98 件、副作用が 13 例（81.3%）に 44 件発現した。

本試験では死亡例は認められず、重篤な有害事象は GGS 群では 4 例（25.0%）に 5 件、SP 群で 4 例（25.0%）に 4 件発現した。重篤な有害事象のうち、GGS 投与後に発現し、か

つ治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は 3 例 3 件（GGS 群の食欲減退、及び肝機能異常、並びに SP 群の薬物性肝障害）であった。

GGS 又はメチルプレドニゾロン投与後に発現した有害事象を比較するため、発現時期別に集計した有害事象のうち、各投与群の 1 回目の治験薬（GGS 群は GGS、SP 群はメチルプレドニゾロン及び生理食塩液）投与開始日から 2 回目の治験薬（GGS 群は生理食塩液、SP 群は GGS）投与開始前までの期間を評価した。その結果、当該期間で発現した有害事象は GGS 群では 16 例中 13 例（81.3%）に 37 件、SP 群では 16 例中 14 例（87.5%）に 32 件であり、両群の有害事象の発現率に相違は認められなかった。

GGS 投与後に発現した有害事象及び副作用を特定するため、GGS 群では 1 回目の治験薬（GGS）投与開始後に発現したすべての有害事象と、SP 群では 2 回目の治験薬（GGS）投与開始後に発現したすべての有害事象を統合して評価した。有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、GGS を投与した 29 例中 29 例（100.0%）157 件であった。副作用の発現例数（発現率）及び発現件数は、GGS を投与した 29 例中 20 例（69.0%）56 件であった。このうち 2 例以上認められた副作用はいずれも重篤ではなく、重症度はすべて軽度又は中等度であった。また、献血ベニロン-I 静注用の既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。

臨床検査では、GGS 群、SP 群それぞれで異常変動が最も多く認められた臨床検査項目である白血球数、AST 及び ALT について、各群での推移を確認した。白血球数は、両群ともに臨床上問題ない範囲で推移した。AST 及び ALT は、両群で治験薬投与後に増加が見られたものの回復傾向が認められた。

バイタルサインでは、血圧上昇、心拍数減少、及び高血圧が、標準 12 誘導心電図では、心室性期外収縮が有害事象として報告されたが、重症度が高度の有害事象はなく、重篤な有害事象も認められなかった。

（3）考察と全般的結論

GGS 400 mg/kg 体重/日の 5 日間静脈内点滴投与により、視力、中心フリッカー値、及び視野の改善が認められ、本剤の視神経炎に対する有効性が示唆された。GGS 投与による改善の程度はステロイドパルス群と比較して大きい傾向が認められ、この結果は評価項目間で一貫していた。また、いずれの評価項目も経時的に改善傾向の推移を示し、少なくともその効果は 12 週間継続することが示された。GGS の改善効果は短期的なものでないと考えられた。

GGS との因果関係が否定できない重篤な有害事象が 3 例 3 件認められたが、いずれも献血ベニロン-I 静注用の既承認効能・効果における製造販売承認申請時の臨床試験成績や市販後調査で報告され、治験薬概要書に記載されている既知の事象であった。転帰はいずれも回復又は軽快であった。その他、GGS 投与時に安全性上問題となる事象は認められず、本剤の 1980 年の発売以来蓄積した既承認の効能・効果で確認されている安全性プロファイルに変更の必要はないと考えられた。

以上より、ステロイド剤が効果不十分な視神経炎に対し、GGS による有効性と安全性を確認できたと考える。

2.7.6.2　　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

GGS-ON-001 試験では死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象の叙述を本項に示す。

2.7.6.1.1 GGS-ON-001 試験で認められた重篤な有害事象

投与群：GGS 群	登録番号：12
性別：女性	同意取得時の年齢：4[redacted]歳
既往歴：なし	
合併症：花粉症、子宮筋腫、貧血、頭痛、薬物アレルギー（ロキソニン・オステラック）	
治験薬の投与状況：　1 回目：1 日目*～5 日目* 2 回目：14 日目*～18 日目* 再投与：なし	
重篤な有害事象（重症度）：肝機能異常（高度）	
重篤な有害事象発現日：14 日目*	
重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長	
転帰日（転帰）：173 日目*（軽快）	
重篤な有害事象発現時までに使用した併用薬：マグネビスト静注シリンジ 15 mL	
治験薬との因果関係：因果関係が否定できない	
経過及び処置： 1 日目*　から 5 日目* に 1 回目の治験薬（GGS）、14 日目* から 18 日目* に 2 回目の治験薬（生理食塩液）を投与した。 14 日目* に実施した投与開始 2 週後検査の結果、AST、及び ALT の上昇を認めた［AST 45 U/L (37°C)、ALT 59 U/L (37°C)］。 26 日目* の投与開始 4 週後来院時に原疾患の治療としてプレドニン 20 mg/日の投与を開始した。 被験者が不眠、及び手足のしびれ・むくみを訴えたため、36 日目* にプレドニン 20 mg/日から 10 mg/日に減量した。 56 日目* の投与開始 8 週後検査の結果、AST、及び ALT の上昇に加え、γ-GTP 上昇も発現した［AST 116 U/L (37°C)、ALT 345 U/L (37°C)、γ-GTP 84 U/L (37°C) ］。 手足のかゆみ発現のため、63 日目* にプレドニンを中止した。 67 日目*に他院を受診し、肝機能検査値異常のため入院したと被験者から報告があり、同日に治験を中止した。 重篤な有害事象の治療としてソルアセト F 輸液、キョウミノチン静注、タチオン注射用、ウルソデオキシコール酸錠、及びプロヘパール配合錠が投与された。 82 日目* の退院以降も肝機能検査値悪化が継続した。 110 日目* に中止時検査を実施した。キョウミノチン投与により造影剤使用不可のため MRI 以外の検査を実施した。AST は 30 U/L (37°C)、ALT は 41 U/L (37°C)と基準値内に復したが、γ-GTP は 81 U/L (37°C)と高値であった。 130 日目* の他院での検査により肝機能検査が正常値に低下したことを被験者から聴取した。 173 日目* に MRI、及び γ-GTP の追跡調査を実施し、γ-GTP が 37 U/L (37°C)に低下したことを確認した。 173 日目* の検査結果をもって追跡調査終了と判断された。	
発現した非重篤な有害事象： 発熱、注射部位知覚低下、湿疹、乗物酔い、乗物酔い、上咽頭炎、結膜炎、感覚鈍麻、不眠症、浮腫、そう痒症、筋骨格硬直、白血球数増加、好中球数増加、リンパ球数減少	
治験責任医師のコメント： 肝機能値は治験薬投与後から上昇している。治験薬の半減期から考えても、正常値に戻るまで時間を要しているが、時間的経過は因果関係の明確な否定根拠になり難く、因果関係を否定できない。一方で、治験薬投与後にプレドニン錠の内服を開始しており、プレドニン錠との相互作用による悪化も否定できない。また、生理食塩液に関しては作用機序から考えて、因果関係は否定できる。 本事象（肝機能障害）は臨床検査値が基準値内で安定しており、プロヘパール配合錠のみで適切にコントロールされていることから、　173 日目*　時点で軽快と判断する。改善傾向であり、他院専門家の定期受診にて被験者の安全性が確保されていることから、治験としての追跡は終了する。	
治験依頼者の見解： GGS 群の登録番号 12 では、投与開始 2 週後検査で AST 及び ALT の上昇が認められた。入院を要したため重篤な有害事象と判断された。本事象の発現時期が治験薬 1 回目投与の 9 日後であることから、GGS との因果関係は否定できないと考える。	

*：新薬承認情報提供時に、投与開始日を 1 日目とし、その日からの起算日に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ

投与群：GGS 群	登録番号：13
性別：女性	同意取得時の年齢：5[redacted]歳
既往歴：痔の手術、大腸ポリープ、虚血性視神経症、飛蚊症	
合併症：頭痛、不眠症、便秘症、アレルギー性結膜炎、ドライアイ、骨粗鬆症、耳鳴り	
治験薬の投与状況：　1 回目：1 日目*～5 日目* 2 回目：15 日目*～19 日目* 再投与：なし	
重篤な有害事象（重症度）：食欲減退（中等度）	
重篤な有害事象発現日：5 日目*	
重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長	
転帰日（転帰）：43 日目*（回復）	
重篤な有害事象発現時までに使用した併用薬： フルオメソロン 0.02%点眼液、パタノール点眼液 0.1%、ジクアス点眼液 3%、エビスタ錠 60 mg、イソジンガーグル液 7%、レンドルミン D 錠 0.25 mg、ガスター D 錠 10 mg、プルゼニド錠 12 mg、イブクイック、ミドリン P 点眼液 10 mL	
治験薬との因果関係：因果関係が否定できない	
経過及び処置： 1 日目*　から 5 日目* に 1 回目の治験薬（GGS）、15 日目* から 19 日目* に 2 回目の治験薬（生理食塩液）を投与した。 5 日目* の夕食より食欲不振・胃部不快感が発現した。 症状継続、及び嘔吐のため、10 日目* に他院を受診し腹部 CT を実施し、異常は認められなかったが、点滴による治療を開始した。 22 日目* に当院内科にて上部消化管内視鏡検査の結果、逆流性食道炎 LA グレード B、慢性萎縮性胃炎、食道裂孔ヘルニアと診断された。入院による全身状態の管理が必要と判断され、同日に被験者を入院させた。重篤な有害事象の治療としてソルデム 1、ビーフリード輸液、及びブドウ糖注 50%PL「フソー」が投与された。 33 日目* に食欲減退軽快のため退院、43 日目* に回復した。	
発現した非重篤な有害事象： 胃食道逆流性疾患、下痢、慢性胃炎、裂孔ヘルニア、尿中蛋白陽性、発熱、AST 増加、ALT 増加、痔核	
治験責任医師のコメント： 本事象は　5 日目*　に発現し、外来治療で処置が可能な程度であったが、食欲が長期にわたり回復せず、22 日目* の診療をもって入院による全身状態の管理が必要と考え、重篤と判断した。その他、血糖低下、倦怠感、体重減少、下痢、嘔吐、胃部不快感が認められているが、いずれも非重篤と判断する。 本事象の発現には原疾患の発症、治験薬投与のための入院、治験薬による点滴治療、治験参加等のストレス因子や、発現時期不明の逆流性食道炎等の消化器疾患が関係している可能性があるが、1 回目の治験薬投与 5 日目に発現しており、時間的関連性から、治験薬との関連性は否定できないと判断する。なお、生理食塩液との因果関係は否定できると考える。 25 日目* から少量ずつ食事摂取が可能となり、33 日目* に軽快と判断し、被験者は退院した。43 日目* の診察で、食事が特に問題なく摂取できていることを確認し、回復と判断した。	
治験依頼者の見解： GGS 群の登録番号 13 は、1 回目治験薬投与の最終日に食欲不振及び胃部不快感を訴え、内視鏡検査の結果、逆流性食道炎、慢性萎縮性胃炎、食道裂孔ヘルニアと診断された。入院を要したため、重篤な有害事象と判断された。本事象の発現時期が治験薬 1 回目投与の終了日であることから、GGS との因果関係は否定できないと考える。	

*：新薬承認情報提供時に、投与開始日を 1 日目とし、その日からの起算日に置き換え

2.7.6　個々の試験のまとめ

投与群：GGS 群	登録番号：24
性別：男性	同意取得時の年齢：6[redacted]歳
既往歴：脳梗塞	
合併症： 便秘症、腎機能検査異常、HBc 抗体陽性、右視神経炎、両白内障、アルコール過敏症、肝機能検査異常	
治験薬の投与状況：　1 回目：1 日目*～5 日目* 2 回目：14 日目*～18 日目* 再投与：なし	
重篤な有害事象（重症度）：①肺腺癌（中等度）、②転移（中等度）	
重篤な有害事象発現日：①19 日目*、②25 日目*	
重篤と判断した理由：　①入院又は入院期間の延長、及び重篤の定義に準じて重篤 ②入院又は入院期間の延長、及び重篤の定義に準じて重篤	
転帰日（転帰）：①68 日目*（不変）、②68 日目*（不変）	
重篤な有害事象発現時までに使用した併用薬： マグミット錠 330 mg、ミヤ BM 錠、センノサイド錠、ガドビスト静注 1.0 mol/L シリンジ 7.5 mL	
治験薬との因果関係：①因果関係が否定できる、②因果関係が否定できる	
経過及び処置： 1 日目*　から 5 日目* に 1 回目の治験薬（GGS）、14 日目* から 18 日目* に 2 回目の治験薬（生理食塩液）を投与した。 16 日目* に実施した脊髄 MRI 検査で肺野病変が認められたため当院呼吸器内科を受診し、胸部 CT 検査で肺に腫瘤性病変を認めた。 19 日目* に実施した腫瘍マーカー検査の結果、CEA 80701.2 ng/mL、CYFRA 116.0 ng/mL であった。 25 日目* の PET-CT 検査により、縦隔・右肺門リンパ節転移、多発肝転移、及び多発骨転移を認めた。 治験継続に問題ないと判断されたが、被験者の状態が悪く 28 日目* に他院に入院となった。 被験者から中止の申し出があり、32 日目* に治験中止となった。 35 日目* の生検結果から右上葉肺腺癌と診断された。 入院中に突発性難聴、肝機能障害、腎機能障害、高カリウム血症、悪心、味覚障害が発現したが、投薬、食事制限などで回復傾向を示した。 56 日目*、血液毒性から離脱し、その他大きな有害事象が生じなくなったため退院した。今後は他院への外来にて経過観察を行い、化学療法を継続することとした。 68 日目*に他院より被験者の状態が安定傾向であるとの報告を受けた。回復が困難と考え、更なる追跡調査は不要と判断し、有害事象不変のまま追跡調査を終了した。重篤な有害事象の治療に、カルボプラチン注射液、アブラキサン点滴静注用、オキシコンチン錠、及びオキノーム散が投与された。	
発現した非重篤な有害事象：味覚異常	
治験責任医師のコメント： 当該事象は時間的経過から、治験参加前に発現したと考え、治験薬との因果関係は否定できる。現在までに得られている治験薬の副作用情報から、本事象の増悪に関しても治験薬との関連付けは難しいと考える。 68 日目*　に他院からの診療情報提供書にて被験者の状態が安定傾向であることを確認した。当該事象は回復が困難と考えるため、これ以上の追跡は医学的に不要と判断した。	
治験依頼者の見解： GGS 群の登録番号 24 では、2 回目治験薬投与期間中の脊髄 MRI で肺野病変を認め、生検の結果、右上葉肺腺癌と診断された。また、PET-CT 検査により、縦隔・右肺門リンパ節転移、多発肝転移、及び多発骨転移が認められた。入院を要する重篤な有害事象と判断された。右上葉肺腺癌は数年単位で発症することから、時間的関連性はないと考える。転移は右上葉肺腺癌に伴い発現した事象と考える。また、GGS の作用機序、臨床試験結果及び市販後経験から右上葉肺腺癌、転移及び当該事象の悪化との関連性を示唆するものはない。以上より、GGS との因果関係は否定できると考える。	

*：新薬承認情報提供時に、投与開始日を 1 日目とし、その日からの起算日に置き換え

2.7.6　個々の試験のまとめ

投与群：GGS 群	登録番号：26
性別：女性	同意取得時の年齢：4[redacted]歳
既往歴：なし	
合併症： 眼精疲労、ドライアイ、花粉症、子宮筋腫、薬剤アレルギー（ビブラマイシン）、頭痛、肩関節周囲炎	
治験薬の投与状況：　1 回目：1 日目*～5 日目* 2 回目：15 日目*～19 日目* 再投与：なし	
重篤な有害事象（重症度）：視神経脊髄炎スペクトラム障害（高度）	
重篤な有害事象発現日：22 日目*	
重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長	
転帰日（転帰）：67 日目*（軽快）	
重篤な有害事象発現時までに使用した併用薬： ヒアルロン酸ナトリウム PF 点眼液 0.1%「日点」、ガドビスト静注 1.0 mol/L シリンジ 5 mL、レスタミンコーワクリーム 1%	
治験薬との因果関係：因果関係が否定できる	
経過及び処置： 1 日目*　から 5 日目* に 1 回目の治験薬（GGS）、 15 日目* から 19 日目* に 2 回目の治験薬（生理食塩液）を投与した。 22 日目* からふらつき、四肢のしびれ感、息苦しさ、及び右上腕の筋肉痛様症状があるとの連絡が被験者からあった。他院救急外来を受診し、発熱、及び発汗による脱水症状を認めた。 26 日目* に他院の神経内科を受診し、眼振、歩行障害、腱反射亢進などの神経症状を認め、入院が確定した。 頭部 MRI で脳幹部に高信号領域を認め、32 日目* に視神経脊髄炎と診断された。同日に治験を中止した。 67 日目* にリハビリテーションのため転院した。重篤な有害事象の治療として、プレドニン錠、ソル・メドロール静注用、センノシド錠、ピコスルファートナトリウム内用液、及びヴィーン F 輸液が投与され、リハビリテーション療法（歩行訓練）が実施された。 75 日目* に入手した他院からの情報では、ステロイドパルス療法により改善を認めているが、「引っ張られるような感覚」や「顔面のつっぱり感」が強く残存。身の回りのことは自力でできるが、座り込むと立ち上がりに補助が必要。	
発現した非重篤な有害事象：そう痒症	
治験責任医師のコメント： 抗 AQP4 抗体陽性であり、視神経炎以外にも他の神経症状を併発しやすい病態であると考えるが、治験薬は視神経脊髄炎の発作を誘発する薬剤ではなく、発作時治療に使用する薬剤であるため、因果関係は否定できると考える。 75 日目*　の他院からの診療情報提供書にて、被験者の状態が軽快傾向であることを確認した。当該事象の完全な回復は難しいと考えるため、更なる追跡は医学的に不要と判断し、追跡調査を終了した。	
治験依頼者の見解： GGS 群の登録番号 26 では、2 回目治験薬投与終了の 6 日後に神経症状が発現し、頭部 MRI 検査の結果、視神経脊髄炎と診断された。入院を要したため、重篤な有害事象と判断された。抗 AQP4 抗体陽性である被験者背景から視神経脊髄炎の発症が想定できるため、GGS との因果関係は否定できると考える。	

*：新薬承認情報提供時に、投与開始日を 1 日目とし、その日からの起算日に置き換え

2.7.6　個々の試験のまとめ

投与群：SP 群	登録番号：07
性別：女性	同意取得時の年齢：6[redacted]歳
既往歴：抑うつ状態	
合併症：高血圧症、脂質異常症、花粉症、不眠症	
治験薬の投与状況：　1 回目：1 日目*～5 日目* 2 回目：なし 再投与：なし	
重篤な有害事象（重症度）：うつ病（高度）	
重篤な有害事象発現日：6 日目*	
重篤と判断した理由：重篤の定義に準じて重篤	
転帰日（転帰）：115 日目*（軽快）	
重篤な有害事象発現時までに使用した併用薬： ユニシア配合錠 HD、リバロ OD 錠 1 mg、エバステル OD 錠 10 mg、リスミー錠 1 mg、ガスターD 錠 20 mg、プロハンス静注、オフミック点眼液 0.5%	
治験薬との因果関係：因果関係が否定できない	
経過及び処置： 1 日目*　から　5 日目* に 1 回目の治験薬（メチルプレドニゾロン、及び生理食塩液）を投与した。 2 日前* に治験参加の同意取得後、不眠症状のためリスミーが処方された。 2 日目* に被験者から胃部不快感があり、長時間の点滴の疲れのため鬱になるとの訴えがあった。ガスターを服薬し、胃部不快感は軽快していた。 6 日目* に被験者が自宅で左頚部を刃物で切り付けた。 8 日目* の治験薬投与後 1 週来院時の診察で自殺願望を認めた。 13 日目* に当院の精神科を受診し、6 日目* の自殺企図について家族から聴取し、他院への入院を勧め、治験を中止した。 14 日目* に予定されていた入院はせず、その後被験者、及び家族に連絡が取れなかった。 93 日目* に被験者が来院し、眼科にて視力検査、及び診察を実施した。115 日目*に眼科を受診し、追跡調査を終了した。 重篤な有害事象の治療としてマイスリー錠、リフレックス錠、ワイパックス錠、及びエビリファイ錠が投与された。	
発現した非重篤な有害事象：腹部不快感、眼の異常感	
治験責任医師のコメント： 6 日目*　の自殺企図をうつ症状に起因する事象として再考し、有害事象名を「うつ病」とした。本事象の発現には、視神経炎発症後の視力低下による気分の落込み、入院中の不眠、及び治験参加前のステロイドパルス療法による副作用が関係している可能性があるが、治験薬との関連性も考えられるため、因果関係は否定できないと判断した。なお、生理食塩液との因果関係は否定できると考える。通院が可能になるまで「うつ病」は改善しており、115 日目* をもって追跡調査を終了し（転帰は軽快）、今後は通常診療にて対応する。	
治験依頼者の見解： SP 群の登録番号 07 では、治験薬投与開始後に抑うつ、悲観的思考、希死念慮、及び自殺企図を認めた。被験者は入院しなかったものの、入院を要する事象であり、重篤な有害事象と判断された。本事象は 1 回目治験薬投与の終了翌日に発現していることから、メチルプレドニゾロンとの因果関係は否定できないと考える。	

*：新薬承認情報提供時に、投与開始日を 1 日目とし、その日からの起算日に置き換え

2.7.6　個々の試験のまとめ

投与群：SP 群	登録番号：20
性別：女性	同意取得時の年齢：6[redacted]歳
既往歴：虫垂炎	
合併症：高血圧症、緑内障（両眼）、翼状片（両眼）、角膜混濁（両眼）	
治験薬の投与状況：　1 回目：1 日目*～5 日目* 2 回目：15 日目*～19 日目* 再投与：なし	
重篤な有害事象（重症度）：薬物性肝障害（高度）	
重篤な有害事象発現日：28 日目*	
重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長、重篤の定義に準じて重篤	
転帰日（転帰）：124 日目*（軽快）	
重篤な有害事象発現時までに使用した併用薬： ニフェジピン CR 錠 20 mg、ブロチゾラム OD 錠 0.25 mg、アズレン・グルタミン配合細粒 0.67 g、ザラカム配合点眼液、ヒアレイン点眼液 0.1%、マグネビスト静注シリンジ 10 mL、モーラステープ 20 mg、ティアバランス点眼液 0.1%	
治験薬との因果関係：因果関係が否定できない	
経過及び処置： 1 日目*　から 5 日目* に 1 回目の治験薬（メチルプレドニゾロン、及び生理食塩液）、15 日目* から 19 日目* に 2 回目の治験薬（GGS）を投与した。 28 日目*　の投与開始 4 週後検査で肝機能検査値上昇を認めた［AST 332 U/L (37°C)、ALT 467 U/L (37°C)、γ-GTP 93 U/L (37°C)、Al-P 428 U/L (37°C)、LDH 351 U/L (37°C)］。 33 日目* に消化器内科を受診し、腹部超音波検査では異常所見はなかったが、肝機能検査値の更なる上昇を認め［33 日目*：AST 653 U/L (37°C)、ALT 892 U/L (37°C)；42 日目*：AST 933 U/L (37°C)、ALT 1182 U/L (37°C)］、安静、及び加療目的のため 48 日目* に被験者を入院させた。 54 日目* の肝生検の結果、急性肝炎像を確認した。 臨床検査値の低下を確認し、62 日目* に退院し、経過観察となった。 入院中の肝障害の精査の結果、ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、及び原発性胆汁性肝硬変は否定的であり、事象名を肝機能検査値上昇から薬物性肝障害に変更した。 肝機能検査値が低下したため、89 日目* に消化器内科でも観察を終了した。 124 日目* の検査の結果［AST 28 U/L (37°C)、ALT 14 U/L (37°C)、γ-GTP 41 U/L (37°C)、Al-P 401 U/L (37°C)、LDH 204 U/L (37°C)］、Al-P は基準値を上回ったが、その他は基準値内に回復しており、被験者の安全性に問題ないと判断し、転帰を軽快として追跡調査を終了した。	
発現した非重篤な有害事象：不眠症、筋骨格痛、筋肉痛	
治験責任医師のコメント： 本事象は原因不明のため治験薬との因果関係は否定できない。生理食塩液は薬剤作用機序の観点から因果関係は否定できる。 28 日目*　の AST、ALT、γ-GTP、Al-P 及び LDH から、肝機能検査値上昇の発現と判断した。 33 日目* の AST 653 U/L (37°C)、ALT 892 U/L (37°C)から重篤な有害事象に該当すると判断した。 治験薬の投与は既に終了しているため、今後の治験で規定された検査観察については継続に問題ないと判断する。 42 日目* の AST 933 U/L (37°C)、ALT 1182 U/L (37°C)から、安静及び加療目的のため入院が必要であると判断する。 肝生検の結果を受け、本事象名を肝機能検査値上昇から「薬物性肝障害」に変更とする。 124 日目* の採血結果で、AST(GOT)、ALT(GPT)及びγ-GTP は基準値内に低下したが、Al-P は基準値を上回っているため、本事象の転帰を軽快と判断する。 被験者の安全性に問題はなく、今後通常診療でフォローするため、追跡調査を終了する。	
治験依頼者の見解： SP 群の登録番号 20 では、投与開始 4 週後検査で肝機能検査値が上昇し、生検の結果、急性肝炎像を認めた。入院を要する重篤な有害事象と判断された。本事象の発現時期が治験薬 2 回目投与終了の 9 日後で、時間的関連からメチルプレドニゾロン又は GGS との因果関係は否定できないと考える。	

*：新薬承認情報提供時に、投与開始日を 1 日目とし、その日からの起算日に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ

投与群：SP 群	登録番号：28
性別：女性	同意取得時の年齢：4[redacted]歳
既往歴：なし	
合併症： 脂質異常症、貧血、不眠症、頭痛、便秘、皮疹（頭部、頚部、胸部）、粘膜炎（陰部）、薬剤アレルギー（PL 顆粒）、薬剤アレルギー（アスピリン）、ドライアイ	
治験薬の投与状況：　1 回目：1 日目*～5 日目* 2 回目：15 日目*～19 日目* 再投与：なし	
重篤な有害事象（重症度）：視神経脊髄炎スペクトラム障害（中等度）	
重篤な有害事象発現日：41 日目*	
重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長	
転帰日（転帰）：92 日目*（軽快）	
重篤な有害事象発現時までに使用した併用薬： クレストール OD 錠 2.5 mg、フェロミア錠 50 mg、ブロチゾラム OD 錠、ファモチジン OD 錠 20 mg、ベルソムラ錠 20 mg、酸化マグネシウム錠 330 mg、ロキソプロフェン Na 錠 60 mg、アクアチムクリーム 1%、アズノール軟膏（0.033%）、ティアバランス点眼液 0.1、レバミピド錠、フェルム cap 100 mg	
治験薬との因果関係：因果関係が否定できる	
経過及び処置： 1 日目*　から 5 日目* に 1 回目の治験薬（メチルプレドニゾロン、及び生理食塩液）、15 日目* から 19 日目* に 2 回目の治験薬（GGS）を投与した。 41 日目*に眩暈、及び嘔気を認めたため他院脳神経外科を受診し、MRI 画像検査を実施したが、異常は認められなかった。嘔気継続のため同日に入院となった。 46 日目* に眩暈改善傾向のため退院し、当院を受診した。眼科検査の結果、左眼不完全動眼神経麻痺と診断された。 54 日目* に当院神経内科を受診し、動眼神経麻痺ではなく多発性硬化症が疑われるため、精査・治療のため、57 日目* に被験者を入院させた。 54 日目* に治験を中止した。 57 日目* に治療方針決定のため、開鍵が必要と判断し、治験依頼者に開鍵を依頼。同日当該被験者の割付けが開鍵された。 58 日目* から 60 日目* にステロイドパルス療法を実施した。 抗 AQP4 抗体陽性、脳 MRI で両側視床、中脳脚間窩付近や中脳橋移行部正中にかけて T2 高信号病変を認め、61 日目* に視神経脊髄炎と診断された。 65 日目* の脳 MRI では増悪を認めず、91 日目* の検査では眼球運動障害は改善し、眩暈はなく、症状も改善傾向のため退院となった。 今後のフォローは被験者の転居先の他院で行うこととなった。 重篤な有害事象の治療としてプリンペラン注射液、セファドール錠、アデホス顆粒、ベタヒスチンメシル酸塩錠、プリンペラン錠、メチコバール錠、メチルプレドニゾロンコハク酸エステル Na 注射用、プレドニゾロン錠、メトクロプラミド錠、キサラタン点眼液、ムコスタ点眼液、及びメイロンが投与され、理学療法、作業療法、及び言語療法が実施された。	
発現した非重篤な有害事象：粘膜の炎症、発疹、上腹部痛、倦怠感	
治験責任医師のコメント： 左眼不完全動眼神経麻痺として原因究明を行っていたが、　57 日目*　時点で、多発性硬化症が疑われ、精査を行った結果、「視神経脊髄炎」と診断。 視神経炎発症前からの可能性が高いため、治験薬との因果関係は否定できると考える。 治験薬の投与は終了しており、投与後の観察を実施予定であったが、治験の評価を継続することは困難であるため、54 日目* に中止と判断した。	
治験依頼者の見解： SP 群の登録番号 28 では、2 回目治験薬投与終了の約 3 週間後に眩暈及び嘔気が発現した。脳 MRI 検査で視神経脊髄炎と診断された。入院を要したため、重篤な有害事象と判断された。視神経脊髄炎は視神経炎患者の背景疾患である可能性が高く、GGS の作用機序、非臨床での結果及び国内外の免疫グロブリン製剤情報から視神経脊髄炎との関連性を示唆するものはない。以上より、GGS との因果関係は否定できると考える。	

*：新薬承認情報提供時に、投与開始日を 1 日目とし、その日からの起算日に置き換え

2.7.6　個々の試験のまとめ

投与群：SP 群	登録番号：32
性別：女性	同意取得時の年齢：5[redacted]歳
既往歴：なし	
合併症：環状紅斑、便秘症、皮疹、視神経炎（左眼）、左卵巣腫瘍	
治験薬の投与状況：　1 回目：1 日目*～5 日目* 2 回目：14 日目*～18 日目* 再投与：なし	
重篤な有害事象（重症度）：視神経炎（中等度）	
重篤な有害事象発現日：40 日目*	
重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長	
転帰日（転帰）：44 日目*（不変）	
重篤な有害事象発現時までに使用した併用薬： ボアラ軟膏 0.12%、アンフラベート軟膏 0.05%、ベノキシール 0.4%点眼、センノシド錠 12 mg	
治験薬との因果関係：因果関係が否定できる	
経過及び処置： 1 日目*　から　5 日目*　に 1 回目の治験薬（メチルプレドニゾロン、及び生理食塩液）、14 日目* から 18 日目* に 2 回目の治験薬（GGS）を投与した。 37 日目* から視力の違和感を覚え、40 日目* の検査では光覚なしまで悪化を認めた。 再投与基準に合致したが、治験実施計画書の規定で 42 日目* まで無治療になることで被験者の不利益になると判断され、同日に治験を中止し、通常治療へ切り替え、被験者を入院させた。 40 日目* から 42 日目* にステロイドパルス療法を実施。 44 日目* のステロイドパルス療法の効果判定にて右視力は光覚なしのため未回復とした。 因果関係が否定されている事象であり、追跡調査は不要と判断し、今後は通常診療でフォローすることとした。重篤な有害事象の治療のため、ソル・メルコート、及びプレドニン錠が投与された。	
発現した非重篤な有害事象：口内炎、頭痛	
治験責任医師のコメント： 治験薬投与後は視力が回復し、その回復を維持していたこと、更に治験薬投与から悪化まで時間が経っていることから、治験薬との因果関係は否定できると判断した。	
治験依頼者の見解： SP 群の登録番号 32 では、2 回目治験薬投与終了の約 3 週間後に視神経炎の悪化が認められた。入院を要したため、重篤な有害事象と判断された。GGS の作用機序、非臨床での結果及び国内外の免疫グロブリン製剤情報から視神経炎との関連を示唆するものはない。また、視神経炎は、治験薬の投与がなくても回復と再発を繰り返す疾患であり、治験薬による影響と考えにくい。以上から、GGS との因果関係は否定できると考える。	

*：新薬承認情報提供時に、投与開始日を 1 日目とし、その日からの起算日に置き換え

2.7.6.3　　付録

表 2.7.6.3-1　有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、発現時期別）
表 2.7.6.3-2　副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、発現時期別）
表 2.7.6.3-3　有害事象発現率：有害事象分類による集計（GGS 再投与後）
表 2.7.6.3-4　副作用発現率：有害事象分類による集計（GGS 再投与後）

表 2.7.6.3-1 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、発現時期別）

	GGS 群 N=16														
System Organ Class Preferred Term	1 回目投与開始日～2 回目投与開始前まで N=16			2 回目投与開始後～投与開始 4 週後の前日まで N=16			投与開始 4 週後～投与開始 6 週後前日まで N=15			投与開始 6 週後～観察期間終了日* N=13			再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	13	81.3	37	8	50.0	16	5	33.3	8	9	69.2	26	2	100.0	5
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	2	12.5	3	2	13.3	2	2	15.4	3	0	0.0	0
結膜炎	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
上咽頭炎	0	0.0	0	2	12.5	2	1	6.7	1	2	15.4	2	0	0.0	0
咽頭炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔ヘルペス	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	0	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肺腺癌	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
転移	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
内分泌障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
クッシング様症状	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
不眠症	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	2	12.5	2	3	18.8	3	2	13.3	2	1	7.7	1	1	50.0	1
味覚異常	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
頭痛	2	12.5	2	1	6.3	1	0	0.0	0	1	7.7	1	1	50.0	1
感覚鈍麻	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
視神経炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
視神経脊髄炎スペクトラム障害	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
観察期間終了日*：再投与がない場合は観察期間終了日だが、再投与がある場合は再投与開始前
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.3-1 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、発現時期別）（続き）

	GGS 群 N=16														
System Organ Class Preferred Term	1 回目投与開始日～2 回目投与開始前まで N=16			2 回目投与開始後～投与開始 4 週後の前日まで N=16			投与開始 4 週後～投与開始 6 週後前日まで N=15			投与開始 6 週後～観察期間終了日* N=13			再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
眼障害	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
ドライアイ	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳および迷路障害	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
乗物酔い	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
心臓障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
心室性期外収縮	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
胃腸障害	2	12.5	3	2	12.5	3	1	6.7	1	1	7.7	1	0	0.0	0
慢性胃炎	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
便秘	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
下痢	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
痔核	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
裂孔ヘルニア	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
歯痛	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝胆道系障害	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能異常	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
観察期間終了日*：再投与がない場合は観察期間終了日だが、再投与がある場合は再投与開始前
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.3-1 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、発現時期別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16														
	1 回目投与開始日～2 回目投与開始前まで N=16			2 回目投与開始後～投与開始 4 週後の前日まで N=16			投与開始 4 週後～投与開始 6 週後前日まで N=15			投与開始 6 週後～観察期間終了日* N=13			再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
皮膚および皮下組織障害	5	31.3	5	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
ざ瘡様皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
接触皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
湿疹	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
そう痒症	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
発疹	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
筋肉痛	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
筋骨格硬直	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	18.8	4	1	6.3	1	1	6.7	1	0	0.0	0	1	50.0	2
注射部位紅斑	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1
倦怠感	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
浮腫	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
発熱	1	6.3	1	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1
注射部位知覚低下	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
観察期間終了日*：再投与がない場合は観察期間終了日だが、再投与がある場合は再投与開始前
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.3-1 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、発現時期別）（続き）

	GGS 群 N=16													
System Organ Class Preferred Term	1 回目投与開始日～2 回目投与開始前まで N=16			2 回目投与開始後～投与開始 4 週後の前日まで N=16			投与開始 4 週後～投与開始 6 週後前日まで N=15			投与開始 6 週後～観察期間終了日* N=13			再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
臨床検査	8	50.0	17	2	12.5	3	1	6.7	2	9	69.2	17	2	100.0	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	25.0	4	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	25.0	4	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中ブドウ糖増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1
血圧上昇	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
血中尿素増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	15.4	2	0	0.0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
顆粒球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
ヘモグロビン減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
心拍数減少	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼圧上昇	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
肝機能検査異常	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数減少	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.7	1	1	7.7	1	0	0.0	0
リンパ球数増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
好中球数減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
好中球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	1	6.7	1	1	7.7	1	0	0.0	0
血小板数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1
白血球数減少	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	6	46.2	6	0	0.0	0
尿中蛋白陽性	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
観察期間終了日*：再投与がない場合は観察期間終了日だが、再投与がある場合は再投与開始前
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.3-1 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、発現時期別）（続き）

	SP 群 N=16														
System Organ Class Preferred Term	1 回目投与開始日～2 回目投与開始前まで N=16			2 回目投与開始後～投与開始 4 週後の前日まで N=15			投与開始 4 週後～投与開始 6 週後前日まで N=14			投与開始 6 週後～観察期間終了日* N=13			再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	14	87.5	32	10	66.7	28	9	64.3	15	10	76.9	21	1	50.0	2
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	2	13.3	2	1	7.1	1	4	30.8	5	0	0.0	0
膀胱炎	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
麦粒腫	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
上咽頭炎	0	0.0	0	1	6.7	1	1	7.1	1	1	7.7	1	0	0.0	0
歯周炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
歯膿瘍	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
精神障害	4	25.0	4	0	0.0	0	1	7.1	1	1	7.7	1	0	0.0	0
うつ病	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
不眠症	3	18.8	3	0	0.0	0	1	7.1	1	1	7.7	1	0	0.0	0
神経系障害	3	18.8	3	6	40.0	7	3	21.4	3	1	7.7	1	0	0.0	0
味覚異常	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
頭痛	1	6.3	1	5	33.3	6	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
感覚鈍麻	1	6.3	1	0	0.0	0	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
視神経炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
傾眠	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
視神経脊髄炎スペクトラム障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
％：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
観察期間終了日*：再投与がない場合は観察期間終了日だが、再投与がある場合は再投与開始前
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.3-1 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、発現時期別）（続き）

	SP 群 N=16														
System Organ Class Preferred Term	1 回目投与開始日～2 回目投与開始前まで N=16			2 回目投与開始後～投与開始 4 週後の前日まで N=15			投与開始 4 週後～投与開始 6 週後前日まで N=14			投与開始 6 週後～観察期間終了日* N=13			再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
眼障害	1	6.3	1	3	20.0	4	1	7.1	1	3	23.1	3	0	0.0	0
眼の異常感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
眼精疲労	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
結膜沈着物	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
角膜混濁	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
ドライアイ	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼脂	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼痛	0	0.0	0	1	6.7	1	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
眼窩先端部症候群	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳および迷路障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1	2	15.4	2	0	0.0	0
耳痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1	1	7.7	1	0	0.0	0
メニエール病	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
血管障害	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
高血圧	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
ほてり	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
口腔咽頭不快感	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	3	18.8	3	2	13.3	2	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
腹部不快感	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
上腹部痛	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
便秘	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口内炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
観察期間終了日*：再投与がない場合は観察期間終了日だが、再投与がある場合は再投与開始前
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.3-1 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、発現時期別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	SP 群 N=16 1 回目投与開始日～2 回目投与開始前まで N=16			2 回目投与開始後～投与開始 4 週後の前日まで N=15			投与開始 4 週後～投与開始 6 週後前日まで N=14			投与開始 6 週後～観察期間終了日* N=13			再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
肝胆道系障害	1	6.3	1	1	6.7	1	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
肝機能異常	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
薬物性肝障害	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	3	18.8	3	1	6.7	1	1	7.1	1	1	7.7	1	0	0.0	0
湿疹	1	6.3	1	0	0.0	0	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
紅斑	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	1	6.3	1	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	2	15.4	2	0	0.0	0
背部痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
筋骨格痛	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
筋肉痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
腎および尿路障害	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
頻尿	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4	25.0	7	4	26.7	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胸部不快感	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面浮腫	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
熱感	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
注射部位疼痛	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	1	6.3	1	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
粘膜の炎症	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発熱	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血管穿刺部位反応	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
投与部位炎症	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
観察期間終了日*：再投与がない場合は観察期間終了日だが、再投与がある場合は再投与開始前
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.3-1 有害事象発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、発現時期別）（続き）

	SP 群 N=16														
System Organ Class Preferred Term	1 回目投与開始日～2 回目投与開始前まで N=16			2 回目投与開始後～投与開始 4 週後の前日まで N=15			投与開始 4 週後～投与開始 6 週後前日まで N=14			投与開始 6 週後～観察期間終了日* N=13			再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
臨床検査	4	25.0	6	3	20.0	6	3	21.4	6	3	23.1	3	1	50.0	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	1	6.7	1	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	1	6.7	1	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血中ブドウ糖増加	2	12.5	2	0	0.0	0	1	7.1	1	0	0.0	0	1	50.0	1
血圧上昇	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中尿素増加	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1	0	0.0	0	1	50.0	1
肝機能検査異常	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
好中球数増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	0	0.0	0	3	20.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
骨密度減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
肝機能検査値上昇	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
挫傷	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
観察期間終了日*：再投与がない場合は観察期間終了日だが、再投与がある場合は再投与開始前
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.3-2 副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、発現時期別）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16														
	1 回目投与開始日～2 回目投与開始前まで N=16			2 回目投与開始後～投与開始 4 週後の前日まで N=16			投与開始 4 週後～投与開始 6 週後前日まで N=15			投与開始 6 週後～観察期間終了日* N=13			再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	11	68.8	29	4	25.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	2	100.0	2
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
上咽頭炎	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
代謝および栄養障害	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
食欲減退	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
精神障害	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
不眠症	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	2	12.5	2	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
頭痛	2	12.5	2	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
耳および迷路障害	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
乗物酔い	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
便秘	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃食道逆流性疾患	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝胆道系障害	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能異常	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
観察期間終了日*：再投与がない場合は観察期間終了日だが、再投与がある場合は再投与開始前
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.3-2 副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、発現時期別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 N=16														
	1 回目投与開始日～2 回目投与開始前まで N=16			2 回目投与開始後～投与開始 4 週後の前日まで N=16			投与開始 4 週後～投与開始 6 週後前日まで N=15			投与開始 6 週後～観察期間終了日* N=13			再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
皮膚および皮下組織障害	4	25.0	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
ざ瘡様皮膚炎	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
湿疹	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
そう痒症	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1
倦怠感	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発熱	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1
臨床検査	6	37.5	14	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中ブドウ糖増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	50.0	1
顆粒球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
心拍数減少	0	0.0	0	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能検査異常	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血小板数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
観察期間終了日*：再投与がない場合は観察期間終了日だが、再投与がある場合は再投与開始前
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.3-2 副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、発現時期別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	SP 群 N=16														
	1 回目投与開始日～2 回目投与開始前まで N=16			2 回目投与開始後～投与開始 4 週後の前日まで N=15			投与開始 4 週後～投与開始 6 週後前日まで N=14			投与開始 6 週後～観察期間終了日* N=13			再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	10	62.5	23	8	53.3	17	2	14.3	3	1	7.7	1	0	0.0	0
精神障害	3	18.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
うつ病	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
不眠症	2	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	3	18.8	3	5	33.3	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
味覚異常	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
頭痛	1	6.3	1	4	26.7	4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
感覚鈍麻	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
傾眠	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼障害	1	6.3	1	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
ドライアイ	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
眼窩先端部症候群	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血管障害	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
ほてり	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔咽頭不快感	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
観察期間終了日*：再投与がない場合は観察期間終了日だが、再投与がある場合は再投与開始前
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.3-2 副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、発現時期別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	SP 群 N=16														
	1 回目投与開始日～2 回目投与開始前まで N=16			2 回目投与開始後～投与開始 4 週後の前日まで N=15			投与開始 4 週後～投与開始 6 週後前日まで N=14			投与開始 6 週後～観察期間終了日* N=13			再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
胃腸障害	1	6.3	1	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腹部不快感	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝胆道系障害	1	6.3	1	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能異常	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
薬物性肝障害	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	2	12.5	2	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
湿疹	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
紅斑	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
頻尿	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	18.8	6	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胸部不快感	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面浮腫	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
熱感	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
倦怠感	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発熱	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血管穿刺部位反応	1	6.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
観察期間終了日*：再投与がない場合は観察期間終了日だが、再投与がある場合は再投与開始前
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.3-2 副作用発現率：有害事象分類による集計（安全性解析対象集団、発現時期別）（続き）

System Organ Class Preferred Term	SP 群 N=16														
	1 回目投与開始日～2 回目投与開始前まで N=16			2 回目投与開始後～投与開始 4 週後の前日まで N=15			投与開始 4 週後～投与開始 6 週後前日まで N=14			投与開始 6 週後～観察期間終了日* N=13			再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
臨床検査	2	12.5	4	3	20.0	6	2	14.3	3	1	7.7	1	0	0.0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	1	6.7	1	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	1	6.7	1	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血中ブドウ糖増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能検査異常	0	0.0	0	1	6.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ球数減少	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球数増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数減少	0	0.0	0	3	20.0	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
骨密度減少	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.7	1	0	0.0	0
肝機能検査値上昇	0	0.0	0	0	0.0	0	1	7.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0

N：総被験者数
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
観察期間終了日*：再投与がない場合は観察期間終了日だが、再投与がある場合は再投与開始前
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.3-3　有害事象発現率：有害事象分類による集計（GGS 再投与後）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2			SP 群 再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2		
	n	%	n*	n	%	n*
合計	2	100.0	5	1	50.0	2
神経系障害	1	50.0	1	0	0.0	0
頭痛	1	50.0	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	50.0	2	0	0.0	0
注射部位紅斑	1	50.0	1	0	0.0	0
発熱	1	50.0	1	0	0.0	0
臨床検査	2	100.0	2	1	50.0	2
血中ブドウ糖増加	0	0.0	0	1	50.0	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1	50.0	1	0	0.0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	1	50.0	1
血小板数減少	1	50.0	1	0	0.0	0

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例のうち GGS を再投与した被験者数）
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
SP 群：ステロイドパルス群

表 2.7.6.3-4　副作用発現率：有害事象分類による集計（GGS 再投与後）

System Organ Class Preferred Term	GGS 群 再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2			SP 群 再投与開始後～再投与後観察期間終了日まで N=2		
	n	%	n*	n	%	n*
合計	2	100.0	2	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	50.0	1	0	0.0	0
発熱	1	50.0	1	0	0.0	0
臨床検査	1	50.0	1	0	0.0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	50.0	1	0	0.0	0

N：総被験者数（安全性解析対象集団 32 例のうち GGS を再投与した被験者数）
n：発現例数
n*：発現件数
%：発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100
MedDRA/J version 21.1 を使用.
SP 群：ステロイドパルス群