

再審査報告書

令和4年10月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	<p>①献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5g/10mL                  ②献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1g/20mL                  ③献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5g/50mL                  ④献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5g/100mL                  ⑤献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10g/200mL                  ⑥献血ヴェノグロブリン IH10%静注 0.5g/5mL                  ⑦献血ヴェノグロブリン IH10%静注 2.5g/25mL                  ⑧献血ヴェノグロブリン IH10%静注 5g/50mL                  ⑨献血ヴェノグロブリン IH10%静注 10g/100mL                  ⑩献血ヴェノグロブリン IH10%静注 20g/200mL</p>
有効成分名	<p>人免疫グロブリンG</p>
申請者名	<p>一般社団法人日本血液製剤機構※1</p>
承認の 効能・効果	<p>①②③④⑤ (5%製剤)、⑥⑦⑧⑨⑩ (10%製剤)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 低並びに無ガンマグロブリン血症</li> <li>2. 重症感染症における抗生物質との併用</li> <li>3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）</li> <li>4. 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）</li> <li>5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）</li> <li>6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善</li> <li>7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）</li> <li>8. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）</li> <li>9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）</li> <li>11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）</li> <li>12. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）</li> <li>13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</li> </ol> <p>①②③④ (5%製剤)、⑥⑦⑧⑨⑩ (10%製剤)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>10. 血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）</li> </ol>
承認の 用法・用量	<p>今回の再審査対象の用法・用量について</p> <p>本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。                  なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。</p> <p>①②③④⑤ (5%製剤)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>8.全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）：                      通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注する。</li> </ol>

	<u>⑥⑦⑧⑨⑩ (10%製剤)</u> 8.全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）： 通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg（4mL）/kg体重を5日間点滴静注する。
承認年月日	今回の再審査対象の効能効果 8.について <u>①②③④ : 平成 23 年 9 月 26 日</u> <u>⑤ : 平成 25 年 2 月 15 日</u> <u>⑥⑦⑧⑨⑩ : 平成 29 年 2 月 1 日</u>
再審査期間	今回の再審査対象の効能効果 8.について <u>①②③④ : 10 年 (平成 23 年 9 月 26 日～令和 3 年 9 月 25 日)</u> <u>⑤ : 残余 (平成 25 年 2 月 15 日～令和 3 年 9 月 25 日)</u> <u>⑥⑦⑧⑨⑩ : 残余 (平成 29 年 2 月 1 日～令和 3 年 9 月 25 日)</u>
承認条件	(1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。*2 (2) <u>全身型重症筋無力症について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</u>
備考	*1 (株) ベネシスから (一社) 日本血液製剤機構に承継された (平成24年10月1日)。 *2 「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」の効能・効果の承認時 (令和元年12月20日) に「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が付与された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

承認条件（2）については、全症例を対象とした特定使用成績調査が実施され、収集された症例の背景情報、安全性及び有効性に関するデータ等を収集し、適正使用情報を改訂し注意喚起が行われるなど、適正使用に必要な措置が適宜講じられていたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5g/10mL、同 IH5%静注 1g/20mL、同 IH5%静注 2.5g/50mL、同 IH5%静注 5g/100mL、同 IH5%静注 10g/200mL、同 IH10%静注 0.5g/5mL、同 IH10%静注 2.5g/25mL、同 IH10%静注 5g/50mL、同 IH10%静注 10g/100mL 及び同 IH10%静注 20g/200mL (以下、「本剤」)における今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量については、医薬品リスク管理計画が策定される前に承認された。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (全身型重症筋無力症)	
目的	本調査は、承認条件に基づき実施し、本剤の使用実態下における副作用の発生状況の把握、安全性又は有効性等に影響を与えられとされる要因の把握、重点調査項目の状況を把握することを目的とする。
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝機能障害に関連する有害事象の発現状況</li> <li>本剤の再投与時の有効性及び安全性</li> <li>本剤投与後の長期にわたる有効性 (本剤の効果の持続性) 及び安全性</li> </ul>
調査方法	中央登録方式による全例調査方式
対象患者	全身型重症筋無力症 (ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る) に本剤の投与が確認された患者
実施期間	平成 23 年 9 月～平成 30 年 10 月
目標症例数	1,200 例
観察期間	投与開始から2年間 (再投与した場合は再投与開始から2年間)
実施施設数	437 施設
収集症例数	1,924 例
安全性解析対象症例数	1,913 例
有効性解析対象症例数	1,507 例※
備考	※安全性解析対象症例 1,913 例のうち、最終診断が全身型重症筋無力症以外の症例 15 例、本剤投与開始前にステロイド剤、免疫抑制剤のいずれも使用されていない症例 299 例、有効性に関する全ての調査項目が評価不能の症例 51 例、本剤投与開始以降の観察期間中に、本剤の効果維持を目的に併用薬として免疫グロブリン製剤を使用した症例 41 例の計 406 例を除外した 1,507 例を有効性解析対象症例とした。

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量については、医薬品リスク管理計画が策定される前に承認された。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

## 4.1 特定使用成績調査

### 4.1.1 副作用発現状況

本調査の主な副作用発現状況<sup>1)</sup>は表2のとおりであった。副作用発現割合は18.7% (358/1,913例)であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合60.9% (14/23例)を上回らなかった。承認時までの臨床試験では報告がなく本調査でみられた副作用は、「使用上の注意」から予測できる副作用、本剤との関連性が不明の事象等であったことから、本剤の安全性プロファイルは、血栓塞栓症の発現割合を除き、これまでと変わらないものと考えた。

血栓塞栓症の発現割合は1.0% (19/1,913例)であった。この値は現行の添付文書の「重大な副作用」の項に記載している血栓塞栓症の発現頻度(0.4%、2/519例)と比較して高い発現割合であった。全身型MG患者における血栓塞栓症の発現割合が高い原因は不明であるが、患者の背景として高齢者、長期臥床状態、合併症等の影響が考えられた。「重大な副作用」の他、「慎重投与」及び「高齢者への投与」に記載し注意喚起を実施していることから、追加の注意喚起は必要ないと考えた。以上から、現時点では添付文書の改訂等の措置は不要と考えた。

表2 特定使用成績調査における主な副作用発現状況

項目	総計	重篤症例	非重篤症例
安全性解析対象症例数	1,913		
副作用発現症例数	358	62	311
副作用発現割合 (%)	18.7	3.2	16.3
副作用名	発現症例数 発現割合 (%)	発現症例数 発現割合 (%)	発現症例数 発現割合 (%)
感染症および寄生虫症	26 (1.4)	14 (0.7)	12 (0.6)
帯状疱疹	3 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.1)
無菌性髄膜炎	14 (0.7)	6 (0.3)	8 (0.4)
血液およびリンパ系障害	11 (0.6)	4 (0.2)	8 (0.4)
貧血	6 (0.3)	0	6 (0.3)
汎血球減少症	3 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.1)
免疫系障害	2 (0.1)	2 (0.1)	0
アナフィラキシー反応	2 (0.1)	2 (0.1)	0
神経系障害	95 (5.0)	12 (0.6)	85 (4.4)
脳梗塞	3 (0.2)	3 (0.2)	0
頭痛	88 (4.6)	6 (0.3)	83 (4.3)
心臓障害	9 (0.5)	7 (0.4)	2 (0.1)
急性心筋梗塞	2 (0.1)	2 (0.1)	0
血管障害	12 (0.6)	8 (0.4)	4 (0.2)
静脈塞栓症	2 (0.1)	2 (0.1)	0
深部静脈血栓症	7 (0.4)	4 (0.2)	3 (0.2)
胃腸障害	33 (1.7)	2 (0.1)	32 (1.7)
悪心	14 (0.7)	2 (0.1)	12 (0.6)
嘔吐	12 (0.6)	0	12 (0.6)
肝胆道系障害	110 (5.8)	4 (0.2)	106 (5.5)
肝機能異常	89 (4.7)	3 (0.2)	86 (4.5)
肝障害	19 (1.0)	1 (0.1)	18 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	22 (1.2)	1 (0.1)	21 (1.1)
発疹	9 (0.5)	0	9 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (1.7)	7 (0.4)	27 (1.4)
発熱	25 (1.3)	6 (0.3)	20 (1.0)

<sup>1)</sup> 副作用の発現状況が、総計5例以上、あるいは重篤2例以上の事象を表にまとめた。

項目	総計	重篤症例	非重篤症例
臨床検査	85 (4.4)	11 (0.6)	74 (3.9)
アミノアミトランスフェラーゼ <sup>2</sup> 増加	27 (1.4)	1 (0.1)	26 (1.4)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ <sup>2</sup> 増加	24 (1.3)	0	24 (1.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (0.3)	0	6 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ <sup>2</sup> 増加	14 (0.7)	1 (0.1)	13 (0.7)
肝機能検査異常	8 (0.4)	0	8 (0.4)
好中球数減少	4 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.1)
血小板数減少	8 (0.4)	3 (0.2)	5 (0.3)
白血球数減少	8 (0.4)	2 (0.1)	6 (0.3)
肝酵素上昇	9 (0.5)	1 (0.1)	8 (0.4)

MedDRA/J version 24.0

## 4.1.2 重点調査項目

### 4.1.2.1 肝機能障害に関連する有害事象の発現状況

肝機能障害に関連する有害事象及び副作用の発現状況について検討した結果、本調査での肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は12.8% (244/1,913 例)、副作用の発現割合は8.8% (169/1,913 例) で、いずれも承認時まで（臨床試験時）の有害事象（39.1%）及び副作用の発現割合（34.8%）を上回ることはなかった。

### 4.1.2.2 本剤の再投与時の安全性

副作用発現割合は、初回投与時は14.9% (285/1,913 例)、再投与1回目は10.2% (67/660 例)、再投与2回目は10.4% (36/345 例)、再投与3回目は5.9% (13/219 例) であり、本剤の再投与回数の増加に伴う副作用発現割合の上昇は認められなかった。また、再投与時に認められた副作用の転帰はほとんどが回復又は軽快であり、初回投与時でも認められた副作用、「使用上の注意」から予測できる副作用であり、本剤の再投与時の安全性に特段の懸念はないと考える。

### 4.1.2.3 本剤投与後の長期にわたる安全性

初回投与時、再投与時ともに本剤投与開始から1週間後の副作用発現割合〔初回投与時10.2% (196/1,913 例)、再投与時<sup>2)</sup> 5.2% (108/2,065 例)〕が高く、観察期間が伸長（24カ月後まで）しても副作用発現割合が高くなることはなく、本剤投与後の長期にわたる安全性に特段の懸念はないと考える。

## 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知<sup>3)</sup>・重篤54例95件、既知<sup>4)</sup>・重篤51例62件、未知・非重篤96例160件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は144例255件であり、主な副作用<sup>5)</sup>は表3のとおりであった。転帰が

<sup>2)</sup> 再投与時については、登録回数が2回目以降の症例を対象に1回の登録につき1症例として集計した。

<sup>3)</sup> 添付文書の記載から予測できない副作用

<sup>4)</sup> 添付文書の記載から予測できる副作用

<sup>5)</sup> 発現件数が総数5件以上あるいは重篤2件以上みられた事象を表にまとめた。

死亡の症例 6 例 7 件（真菌性肺炎、T 細胞性リンパ腫、重症筋無力症クリーゼ、誤嚥性肺炎、肝機能異常・高ビリルビン血症、多臓器機能不全症候群）については、いずれの症例も本剤以外に患者背景や併用薬の影響が考えられ、死亡症例でみられた副作用事象は本剤との関連性は明らかではなかった。また、3 例以上報告された「頭痛」、「発熱」、「悪心」、「好中球数減少」、「嘔吐」、「白血球数減少」は「使用上の注意」の「その他の副作用」に記載して注意喚起している。その他の事象については、いずれの事象も件数が少なく、本剤との因果関係は情報不足で評価が困難である症例、あるいは本剤以外に原疾患や併用薬・併用療法の影響等が考えられ、本剤との関連性が高いと考えられる症例はないことから、現時点では特段の措置は講じず、今後も同様の情報の収集に努めることとした。

表 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	144	255	54	95	96	160
感染症および寄生虫症	17	20	11	14	6	6
帯状疱疹	4	5	3	4	1	1
血液およびリンパ系障害	14	17	5	7	10	10
貧血	8	9	1	2	7	7
汎血球減少症	4	4	3	3	1	1
神経系障害	18	20	15	16	3	4
頭痛	8	9	8	9	0	0
重症筋無力症クリーゼ	2	2	2	2	0	0
眼障害	4	7	2	3	2	4
羞明	1	2	1	2	0	0
耳および迷路障害	3	4	1	2	2	2
聴覚過敏	1	2	1	2	0	0
心臓障害	6	7	5	6	1	1
心房細動	1	2	1	2	0	0
プリンツメタル狭心症	2	2	2	2	0	0
ストレス心筋症	2	2	2	2	0	0
胃腸障害	11	17	6	12	5	5
悪心	5	6	5	6	0	0
嘔吐	3	4	3	4	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	23	36	9	10	14	26
発熱	8	9	8	9	0	0
注射部位血管外漏出	6	6	0	0	6	6
臨床検査	49	82	7	9	42	73
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	10	13	0	0	10	13
好中球数減少	4	4	4	4	0	0
白血球数減少	3	4	3	4	0	0
抗 GAD 抗体陽性	13	15	0	0	13	15
抗核抗体陽性	6	8	0	0	6	8
抗甲状腺抗体陽性	12	23	0	0	12	23

MedDRA/J version 24.0

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

QMGスコア<sup>6)</sup> の変化量及びQMGスコアの変化量に基づく改善度を指標として本剤の有効性を

<sup>6)</sup> Quantitative myasthenia gravis score for disease severityの略、13の評価項目について0～3点の4段階で評価（点数が高い方が症状が重い）。最大合計39点。

評価した。また、重点調査項目としての本剤の再投与時の有効性及び本剤投与後の長期にわたる有効性（本剤の効果の持続性）について、検討した。

## 5.1 特定使用成績調査

### 5.1.1 QMGスコアの変化量

初回投与時の本剤投与開始前と各評価時期におけるQMGスコア及び変化量の結果は表4のとおりであった。

本剤投与開始前と各評価時期の変化量の平均値において、いずれも低下が認められた。

承認時まで実施された臨床試験におけるQMGスコアの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤投与2週後、4週後でそれぞれ-3.1±4.7点、-3.3±3.4点であり、本調査においても承認時までの試験と同程度の有効性が認められた。

表4 各評価時期のQMGスコアの変化量（平均値±標準偏差）

評価時期*	症例数	本剤投与開始前	本剤投与後	変化量
本剤投与開始前	675	15.07±7.21	—	—
2週後	352	15.74±7.40	11.61±6.72	-4.13±5.09
4週後	240	16.37±7.93	10.80±6.90	-5.57±5.99
3カ月後	154	14.75±8.27	8.29±6.42	-6.46±7.67
6カ月後	164	15.10±7.71	7.68±6.06	-7.42±9.00
12カ月後	96	14.73±7.50	7.40±6.34	-7.33±8.22
18カ月後	68	15.76±7.73	7.22±6.73	-8.54±8.23
24カ月後	70	15.00±8.46	5.86±6.09	-9.14±8.88
最終評価時	550	15.27±7.29	10.69±7.09	-4.58±7.47

\*各評価時期の定義は以下のとおり。

経過日数＝評価日－本剤投与開始日

基準日により近い日付を選択する。基準日から同間隔の場合、後ろの日付を選択する。

評価日は再治療の実施日以下とする。

本剤投与開始前：-7 ≤経過日数≤0、2週後：8 ≤経過日数≤21、4週後：22 ≤経過日数≤35、

3カ月後：76 ≤経過日数≤104、6カ月後：150 ≤経過日数≤210、12カ月後：330 ≤経過日数≤390

18カ月後：510 ≤経過日数≤570、24カ月後：690 ≤経過日数≤750

最終評価時：本剤投与開始前より後（経過日数>0）の中で観察された評価日の最終。最終評価時においては、経過日数によらず、評価日の最終時点のQMGスコアの変化量に基づき改善度を評価した。

### 5.1.2 QMGスコアの変化量に基づく改善度

改善度の評価は、本剤投与開始前と最終評価時のQMGスコアの合計点を比較して、改善、不変、悪化で評価し、改善の割合を改善率とした。承認時までの臨床試験と同様に、3点以上の減少を「改善」（臨床試験時は「有効）」とすることから、「不明・未記載」「部分実施」に加えて本剤投与開始前のQMGスコアの合計点が2点以下の症例を除いて検討した。

本調査におけるQMGスコアの変化量に基づく改善度を検討した結果は表5のとおりであった。最終評価時の改善率は56.2%（307/546例）であった。なお、臨床試験におけるQMGスコアの有効率は、4週後又は中止時で52.2%（12/23例）であり、本調査においても承認時までの試験と同程度の有効性が認められた。

表5 QMGスコアの変化量に基づく改善度

解析対象 症例数	改善症例数 QMGスコアの変化量 $\leq$ -3点 (症例割合%)	不変症例数 -3点<QMGスコアの変化量 $\leq$ 0点 (症例割合%)	悪化症例数 QMGスコアの変化量 $>$ 0点 (症例割合%)
546	307 (56.2)	148 (27.1)	91 (16.7)

### 5.1.3 重点調査項目

#### 5.1.3.1 本剤の再投与時の有効性

投与回数別の改善率は、初回投与時は56.2% (307/546例)、再投与1回目は35.4% (68/192例)、再投与2回目は30.4% (35/115例)、再投与3回目は37.8% (28/74例)であった。

初回投与時と比べ、再投与時は改善率の低下が認められた。本調査では、再治療又は観察中止時の直前のQMGスコアを調査しており、本剤の再投与を実施した症例では、最終評価時におけるQMGスコアは、本剤の再投与直前のデータが含まれる。再投与症例は、本剤投与にもかかわらず、再燃・症状悪化、治療効果不十分などを理由に本剤の再投与がされていることから、各登録回数の本剤投与開始前と最終評価時のQMGスコアの変化量に基づく改善度評価においては改善率が低くなると考えた。

#### 5.1.3.2 本剤投与後の長期にわたる有効性（本剤の効果の持続性）

初回投与時及び再投与時の投与回数毎の効果持続期間を検討した結果、有効性解析対象症例における投与回数毎の効果持続期間の中央値は、初回投与時は185.5日、再投与1回目は142.5日、再投与2回目は123.0日、再投与3回目は99.0日であった。また、有効性解析対象症例から観察中止症例を除いた症例における投与回数毎の効果持続期間の中央値は、初回投与時は256.5日、再投与1回目は156.0日、再投与2回目は128.0日、再投与3回目は99.0日であった。

初回投与時と比べ、再投与時は効果持続期間の短縮が認められた。再投与回数を重ねるにつれ、本剤の効果持続期間が短くなる傾向が認められたことから、再投与症例の一部の症例では、慢性的な筋力低下や、他の治療が有効でない等の理由で、比較的短期間に本剤の再投与を繰り返している症例が一定数存在すると考えた。

## 6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置の実施はなかった。

再審査期間中において、表6に示す外国の措置報告25件及び研究報告29件があり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。



表6 措置報告及び研究報告の概要

<p>措置報告</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 仏国規制当局 (AFSSAPS) の要請により、クロイツフェルト・ヤコブ病が疑われる症状を発症している人の血液ドナーの血漿由来の血液製剤ロットの回収に関する措置報告 (7件)</li> <li>② 米国において、人免疫グロブリン製剤 (IVIG) の添付文書において、警告と使用上の注意の項の溶血に関連する記載内容変更の措置報告 (平成 24 年 7 月)</li> <li>③ 米国において、可視性微粒子混入、液漏れによる品質欠陥、安全性上の理由による他社の IVIG 製剤の回収に関する措置報告 (3 件)</li> <li>④ 米国食品医薬品庁 (FDA) による、すべての人免疫グロブリン製剤について、血栓症のリスク及びその軽減に関する情報の黒枠警告欄追記指示や、処方情報の変更に関する措置報告 (2 件)</li> <li>⑤ オーストラリアにおいて、溶血が確認された症例の増加を認めたことによる他社の IVIG 製剤の回収に関する措置報告 (平成 25 年 8 月)</li> <li>⑥ カナダにおいて、使用上の注意から予測可能な副作用の発現率が高いこと、過敏反応の増加、外観異常による他社の IVIG 製剤または SCIG 製剤の回収に関する措置報告 (3 件)</li> <li>⑦ 英国において、他社の人免疫グロブリン製剤の添付文書 4.4 項における追記情報に関する措置報告 (平成 26 年 8 月)</li> <li>⑧ 英国において、有害事象 (アレルギー反応) 増加のために、他社の IVIG 製剤の回収に関する措置報告 (平成 26 年 10 月)</li> <li>⑨ カナダ保健省が、特殊免疫グロブリン製剤以外のすべての免疫グロブリン製剤のカナダ製品モノグラフに対して、枠組み警告と使用上の注意の項に、血栓塞栓症事象の記載に関する改訂を行った措置報告 (平成 26 年 10 月)</li> <li>⑩ 製剤中の抗 HAV 抗体価減少により、他社の人免疫グロブリン製剤の A 型肝炎予防に対する投与量増量を FDA が指示した措置報告 (平成 29 年 10 月)</li> <li>⑪ 欧州において、フルクトース/ソルビトールを添加物として含有する静注用医薬品については、遺伝性果糖不耐症の患者のみならず小児 (2 歳未満) についても禁忌とする旨の通知発出に関する措置報告 (平成 29 年 11 月)</li> <li>⑫ 欧州において、他社の静注用ヒト免疫グロブリンの中心的製品特性概要 (core SmPC) に関するガイドラインの改訂版 (第 5 改訂) 発出に関する措置報告 (平成 30 年 8 月)</li> <li>⑬ 製剤中の麻疹抗体価低下により、他社の人免疫グロブリン製剤中の麻疹抗体価の出荷許容規格を下げる変更とその対応に関する FDA による措置報告 (平成 31 年 1 月)</li> <li>⑭ 中国において、中国 MAH が製造した静注用免疫グロブリン製剤の HIV 抗体陽性により、製造停止及び製品の緊急回収が指示されたが、その後国家薬品监督管理局から核酸検出検査で HIV は検出されず、当該血漿のウイルス汚染はなかった旨が公表された措置報告 (平成 31 年 3 月)</li> </ul>
<p>研究報告</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 新生児対象の臨床試験における人免疫グロブリン製剤の有効性に関する研究報告 (平成 23 年 10 月)</li> <li>② IVIG 製剤誘発急性腎不全に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬に関する研究報告 (平成 24 年 7 月)</li> <li>③ IVIG 製剤の投与と重篤は皮膚反応を発現した症例に関する研究報告 (平成 25 年 7 月)</li> <li>④ MG 患者における胸腺外発生悪性腫瘍進展リスクに関する研究報告 (平成 25 年 9 月)</li> <li>⑤ 球症状、呼吸機能障害の強い抗 AChR 抗体陽性 MG 患者における人免疫グロブリン製剤の治療効果に関する研究報告 (平成 26 年 5 月)</li> <li>⑥ IVIG 製剤投与の患者における血栓塞栓症発現に関する研究報告 (平成 26 年 5 月)</li> <li>⑦ IVIG 製剤とリツキシマブの併用で脱感作した腎移植患者における研究報告 (平成 26 年 5 月)</li> <li>⑧ 日光蕁麻疹を発現した症例における IVIG 製剤を投与したプロスペクティブ第 II 相多施設試験に関する研究報告 (平成 26 年 12 月)</li> <li>⑨ IVIG 製剤と溶血発現リスクに関する研究報告 (平成 27 年 7 月)</li> <li>⑩ IVIG 製剤投与を受けた川崎病患者及び免疫性血小板減少症患者、非凍結乾燥 IVIG 製剤投与を受けた患者における溶血発現リスクに関する研究報告 (平成 27 年 7 月)</li> <li>⑪ IVIG 製剤投与を含む脱感作療法が施行された陽性腎移植症例の悪性腫瘍発現率に関する研究報告 (平成 28 年 7 月)</li> <li>⑫ IVIG 製剤とプレドニゾン併用時の徐脈発生に関する研究報告 (平成 29 年 6 月)</li> </ul>

	月) ⑬ 欧米及び韓国の免疫グロブリン製剤の抗 HAV 能を評価した研究報告 (平成 29 年 10 月) ⑭ IVIG 製剤の長期投与を受けた炎症性神経筋疾患患者に関する研究報告 (平成 30 年 5 月) ⑮ 川崎病患者における IVIG 製剤投与と溶血性貧血に関する研究報告 (平成 30 年 10 月) ⑯ アルツハイマー病 (AD) 治療に対して人免疫グロブリン製剤の効果に関する研究報告 (平成 30 年 11 月) ⑰ 神経免疫疾患に対する IVIG 製剤施行に関連した血栓症発症リスクに関する研究報告 (令和元年 10 月) ⑱ IVIG 製剤投与前後における貧血発症に関する研究報告 (令和元年 11 月) ⑲ IVIG 製剤使用に伴う Transfusion-related acute lung injury (TRALI)患者に関する研究報告 (令和元年 12 月) ⑳ 体液性免疫不全患者に対する IVIG 製剤による慢性腎疾患の発生率に関する研究報告 (令和 2 年 6 月) ㉑ 肥満型の川崎病患者における IVIG 製剤に伴う溶血性貧血の発現率に関する研究報告 (令和 2 年 6 月) ㉒ IVIG 製剤投与時に発現した副作用と若年性皮膚筋炎患者に関する研究報告 (令和 2 年 7 月) ㉓ 小児原発性免疫不全症患者における IVIG 製剤補充療法に関する研究報告 (令和 2 年 8 月) ㉔ IVIG 製剤投与と重篤な溶血性貧血発現リスクに関する研究報告 (令和 2 年 8 月) ㉕ 既往歴が長い重度の皮膚自己免疫疾患患者群における IVIG 製剤誘発性好中球減少症に関する研究報告 (令和 3 年 1 月) ㉖ 非臨床試験における IgG 医薬品と結腸癌細胞に対するオキサリプラチンの抗腫瘍活性の阻害に関する研究報告 (令和 3 年 3 月) ㉗ IVIG 製剤の副作用による汗疱様皮疹に関する研究報告 (令和 3 年 6 月) ㉘ 免疫グロブリン製剤投与による無菌性髄膜炎に関する研究報告 (令和 3 年 8 月) ㉙ 免疫グロブリン静注療法後の血栓塞栓性合併症の頻度と臨床的特徴を評価した研究報告 (令和 3 年 8 月)
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

承認条件 (2) については、全症例を対象とした特定使用成績調査が実施され、収集された症例の背景情報、安全性及び有効性に関するデータ等を収集し、適正使用情報を改訂し注意喚起が行われるなど、適正使用に必要な措置が適宜講じられていたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上