

献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5g/10mL

献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1g/20mL

献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5g/50mL

献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5g/100mL

献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10g/200mL

献血ヴェノグロブリン IH10%静注 0.5g/5mL

献血ヴェノグロブリン IH10%静注 2.5g/25mL

献血ヴェノグロブリン IH10%静注 5g/50mL

献血ヴェノグロブリン IH10%静注 10g/100mL

献血ヴェノグロブリン IH10%静注 20g/200mL

に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は一般社団法人日本血液製剤機構にあります。 当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

一般社団法人日本血液製剤機構

再審査申請資料概要

献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5g/10mL

献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1g/20mL

献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5g/50mL

献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5g/100mL

献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10g/200mL

献血ヴェノグロブリン IH10%静注 0.5g/5mL

献血ヴェノグロブリン IH10%静注 2.5g/25mL

献血ヴェノグロブリン IH10%静注 5g/50mL

献血ヴェノグロブリン IH10%静注 10g/100mL

献血ヴェノグロブリン IH10%静注 20g/200mL

2021 年 12 月 23 日

一般社団法人日本血液製剤機構

初版：2021 年 12 月 23 日

差換え版：2022 年 4 月 26 日

差換え版：2022 年 10 月 17 日

1. 1. 再審査申請品目の概要.....	3
1. 2. 承認時の状況	3
1. 2. 1. 作用機序及び薬効薬理.....	3
1. 2. 2. 薬物動態	4
1. 2. 3. 臨床試験成績の概要.....	6
1. 2. 4. 承認条件	7
1. 3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯.....	7
1. 3. 1. 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯.....	7
1. 3. 2. 「使用上の注意」の改訂の経緯.....	9
1. 3. 3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯.....	9
1. 3. 3. 1. 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要	9
1. 3. 3. 2. 追加のリスク最小化計画の概要.....	10
1. 3. 4. 国内における使用状況.....	10
1. 3. 5. 外国における承認、販売状況.....	11
1. 4. 安全性に関する検討.....	11
1. 4. 1. 副作用・感染症発現状況.....	11
1. 4. 1. 1. 「使用上の注意」から予測できない副作用の発現状況.....	11
1. 4. 1. 2. 重篤な副作用.....	12
1. 4. 1. 3. 安全性検討事項に記載している重要な特定されたリスクの発現状況.....	12
1. 4. 1. 4. 安全性検討事項に記載している重要な潜在的リスクの発現状況.....	13
1. 4. 1. 5. 死亡症例.....	13
1. 4. 2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果.....	14
1. 4. 2. 1. 副作用・感染症の発現状況.....	15
1. 4. 2. 2. 副作用発現に影響を及ぼす要因.....	15
1. 4. 2. 3. 肝機能障害に関連する有害事象の発現状況.....	21
1. 4. 2. 4. 本剤の再投与時の安全性.....	22
1. 4. 2. 5. 本剤投与後の長期にわたる安全性.....	23
1. 4. 3. 安全性に関する措置.....	24
1. 4. 4. 安全性に関する研究報告.....	24
1. 4. 5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報.....	24
1. 4. 6. 追加のリスク最小化計画の実施結果.....	25
1. 4. 7. その他の安全性に関する事項.....	26
1. 4. 7. 1. 安全性プロファイルの既承認効能・効果の調査との比較.....	26
1. 4. 7. 2. クリーゼにおける安全性.....	27
1. 4. 8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察.....	28
1. 4. 8. 1. 副作用・感染症発現状況に関する考察.....	28

1.4.8.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果に関する考察.....	32
1.5. 有効性に関する検討.....	33
1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果.....	33
1.5.1.1. QMG スコアの変化量.....	33
1.5.1.2. MG-ADL スケールの変化量.....	36
1.5.1.3. MGFA 分類の推移.....	38
1.5.1.4. QMG スコアの変化量に基づく改善度.....	38
1.5.1.5. 本剤の再投与時の有効性.....	44
1.5.1.6. 本剤投与後の長期にわたる有効性（本剤の効果の持続性）.....	45
1.5.2. 有効性に関する措置.....	46
1.5.3. 有効性に関する研究報告.....	46
1.5.4. その他の有効性に関する事項.....	47
1.5.4.1. クリーゼにおける有効性.....	47
1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察.....	51
1.6. 総合評価.....	53
1.6.1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否.....	53
1.6.2. 承認条件の見直しの要否.....	53
1.6.3. 添付文書等記載事項の改訂の要否.....	53
1.6.4. 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否.....	54
1.7. 引用文献の一覧.....	66

1.1. 再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要については別紙様式 1 に記載のとおり。

なお、本製品は 2019 年 12 月 20 日の承認事項の一部変更承認時に、新たに医薬品リスク管理計画書の策定及び実施が承認条件に付された。

また、再審査申請時点において製造販売後調査「献血ヴェノグロブリン IH5%、10% 静注 特定使用成績調査（全身型重症筋無力症）」（登録のみ調査）を継続中である。

1.2. 承認時の状況

1.2.1. 作用機序及び薬効薬理

1) 作用機序

全身型重症筋無力症（Myasthenia Gravis : MG）では主としてアセチルコリン受容体（AChR）に対する自己抗体が補体系を活性化し、AChR を含む神経筋接合部が破壊されることで、アセチルコリン（ACh）による筋肉へのシグナル伝達が行われず、筋肉の収縮が行われなくなると考えられていること¹⁾、ラットの実験的自己免疫性重症筋無力症（Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis : EAMG）モデルにおいて可溶性の補体受容体²⁾や C5 補体阻害剤³⁾の投与により EAMG の発症が抑えられることから、補体系が MG の病態発現に関与することが示唆されている。

本剤の補体系への作用として、本剤には細菌に対する特異的抗体が含まれており、当該抗体が補体系を活性化し殺菌作用を示すこと⁴⁾、IVIG が血清中の C3 補体を失活させることで補体系の活性化を抑制する作用があること⁵⁾、マウス脳血管障害モデルにおいて IVIG が補体活性化を抑制し、脳ホモジネート中でヒト IgG がマウス C3b に結合すること⁶⁾が報告されている。受動型 EAMG モデルにおいては、EAMG 血清移入 6 時間後に C3 補体の沈着が認められ、24 時間後から神経筋接合部の形態変化が観察されることが報告されているが⁷⁾、EAMG 血清移入と同時に投与した本剤により、投与 1 日後に C3 補体の沈着が抑制された〔2〕薬効薬理試験成績（4）〕ことから、MG に対する本剤の作用機序の一つとして、補体系活性化の抑制が考えられる。

また、EAMG モデルを用いた検討により、IVIG が Th1 系サイトカイン及び B 細胞の分化を制御することで AChR に対する自己抗体の産生を抑制する可能性も考えられている⁸⁾。

2) 薬効薬理試験成績

（1）ラットの EAMG モデルにおける本剤の歩行機能改善効果

シビレエイ由来 AChR をアジュバントと混合して免疫（4 週間隔で 2 回）したラットに、2 回目の免疫 2 週後から本剤 400 mg/kg/日を 5 日間静脈内投与（i.v.）し、トレッドミルを用いて歩行機能に対する作用を検討した結果、初回投与 1 週後から 4 週後まで、本剤群では陰性対照群と比較して歩行時間が延長した。

(2) EAMG ラットの血清を移入した受動型 EAMG モデルにおける本剤の歩行機能改善効果

EAMG ラットの血清を移入したラットに、本剤 400 mg/kg (i.v.) を単回投与し、トレッドミルを用いて歩行機能に対する作用を検討した結果、投与 2 日後における歩行時間は、陰性対照群と比較して本剤群で延長が認められた。

(3) 受動型 EAMG モデルにおける病理標本の AChR に対する α -Bungarotoxin* 染色性

EAMG ラットの血清を移入したラットに、本剤 400 mg/kg (i.v.) を単回投与し、投与 2 日後に採取した大腿四頭筋の α -Bungarotoxin 染色性を検討した結果、本剤群において陰性対照群と比較して高い染色性が認められた。

* : AChR に対して ACh と競合して不可逆的に結合する性質を有する。

(4) 受動型 EAMG モデルにおける歩行機能及び病理組織学的変化と本剤の作用

EAMG ラットの血清を移入したラットに、本剤 400 mg/kg (i.v.) を単回投与したとき、投与 1 及び 2 日後におけるトレッドミルでの歩行時間は、陰性対照群と比較して本剤群で延長した。また、大腿四頭筋における投与 2 日後の α -Bungarotoxin 染色性は陰性対照群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、投与 1 日後の C3 補体に対する免疫染色性は陰性対照群と比較して本剤群で低かったが、投与 2 日後では陰性対照群と差異はなかった。

1.2.2. 薬物動態

1) 吸収

該当しない（本剤は静注用製剤である）

2) 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

一般に免疫グロブリン G は胎盤通過性を有することが知られているので、静脈内投与された本剤も胎盤関門を通過すると考えられる。

<参考>動物での体内動態

妊娠ラットにおける胎児移行試験⁹⁾：

母体血中及び臓器中の放射能は時間とともに低下したが、胎児及び胎児血液の放射能は逆に上昇し、また、妊娠 13 日目の投与より 19 日目の投与の方が放射能の上昇は速やかで、19 日目の投与 1 日後では全胎児に投与放射能の 12%が移行し、その胎児中放射能の 55%がヒト IgG の形態を有していた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>動物での体内動態

授乳ラットにおける乳汁移行試験⁹⁾：

乳汁への放射能の移行は速やかで乳汁中最高濃度到達時間は6時間（乳汁/血漿比は0.3）であり、その後ほぼ一定のレベル（0.2）を維持した。また、乳汁中の放射能中IgGの割合は82～89%であった。投与7日目における乳児血漿には投与放射能の3.2%が移行していた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>動物での体内動態

本剤の5%製剤とヴェノグロブリンIの吸収・分布・代謝・排泄の同等性につき検討した。

① ラットにおける単回投与試験⁹⁾

¹²⁵I-標識体投与後28日目までの血漿の放射能中、IgG保持率は94～99%、麻しん抗体活性保持率は76～89%であったことから、生体中の放射能の推移はIgGそのものの推移であると判断した。5%製剤の血中半減期はIVIGのそれとほとんど差は無く、放射能による血中半減期は10.27日であり、ヒトIgG量及び麻しん抗体活性による血中半減期は放射能のそれとほぼ同じであった。投与後、各臓器の放射能は血漿中のそれと相関して減少し、特に蓄積する臓器も認められなかった。

② ラットにおける連続投与試験⁹⁾

最終投与後の血中半減期（放射能）は単回投与のそれとほぼ等しく10.7日であり、また、各臓器中の放射能は単回投与のそれと同様に推移し、連続投与による蓄積傾向はなかった。

3) 代謝

該当資料なし

通常の内免疫グロブリンと同様に、網内系により代謝され、異化されと考えられる¹⁰⁾。

4) 排泄

該当資料なし

<参考>

¹³¹I 標識乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを家兔に投与し尿中排泄を検討した。その結果、投与された放射活性の約75%が静注後96時間以内に尿中に排泄されたが、ほとんどがたん白と結合した形ではなかった¹¹⁾。

1. 2. 3. 臨床試験成績の概要

臨床試験の概要は表 1. 2. 3-1 のとおり。

表 1. 2. 3-1 臨床試験の概要

被験薬名	GB-0998
試験区分	第Ⅲ相試験
試験のデザイン	同時対照比較法、多施設共同非盲検無作為化比較試験
比較	血液浄化療法
期間	治験期間：同意取得から治療開始 4 週間まで 治療期間：GB-0998 投与群は 5 日間、血液浄化療法群は初回治療から 14 日以内に最大 5 回まで実施する期間
用量	GB-0998 投与群：1 日 1 回 400mg/kg 体重を 5 日間連日点滴静注 血液浄化療法群：1 週間に 2～3 回を目処に、初回治療から 14 日以内に計 3 回の実施を基本とし、改善が得られない場合は最大 5 回まで実施
被験者数	GB-0998 投与群：23 例 血液浄化療法群：22 例（合計：45 例）
治験実施期間	2 年 11 ヶ月（2007 年 7 月 2 日～2010 年 5 月 13 日）

1) 安全性

承認時までの副作用・感染症の発現状況については別紙様式 2 に記載のとおり。

安全性解析対象症例 45 例のうち、有害事象（臨床検査値異常を含む）は、GB-0998 投与群 82.6%（19/23 例）、血液浄化療法群 77.3%（17/22 例）に認められた。副作用（臨床検査値異常を含む）の発現率は、GB-0998 投与群 60.9%（14/23 例）、血液浄化療法群 54.5%（12/22 例）であった。

主な副作用は、GB-0998 投与群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）増加 7 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）増加 6 例、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、 γ -GTP）増加 3 例、血液浄化療法群では白血球数増加 4 例、リンパ球百分率減少、血圧低下、C-反応性蛋白増加各 3 例であった。

死亡に至った有害事象や治験を中止するに至った有害事象はなかった。重篤な有害事象及び重篤な副作用は、血液浄化療法群にのみ認められ、重篤な有害事象の発現率は 18.2%（4/22 例、6 件）、重篤な副作用の発現率は 13.6%（3/22 例、4 件）であった。

2) 有効性

有効性解析対象症例 45 例について、主要評価である治療開始 4 週間又は中止時における治療開始前からの QMG スコアの変化量は、GB-0998 投与群で -3.3 ± 3.4 点と有意に低下（対応のある t 検定： $p < 0.0001$ ）し、血液浄化療法群においても -3.5 ± 4.2 点と有意に低下（対応のある t 検定： $p = 0.0009$ ）した。群間比較については、治療開始 4 週

後又は中止時の両群の平均値の差及びその 95%信頼区間は、それぞれ 0.2 点、-2.1～2.4 点であり、GB-0998 投与群は血液浄化療法群と同程度の有効性を示した。

1.2.4. 承認条件

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。

なお、本製品は 2019 年 12 月 20 日の承認事項の一部変更承認時に、新たに医薬品リスク管理計画書の策定及び実施が承認条件に付された。

1.3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1. 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

1) 承認事項の一部変更

販売名：

- 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

効能又は効果、用法及び用量の追加：

- ・「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」（本効能又は効果は、①～④は 2011 年 2 月 7 日に承認されたが、⑤～⑩は以下のとおり追加申請、承認された。）

申請年月日：⑤2011 年 4 月 26 日 ⑥～⑩2016 年 2 月 8 日

承認年月日：⑤2013 年 2 月 15 日 ⑥～⑩2017 年 2 月 1 日

- ・「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功しない場合に限る）」（本効能又は効果は、①～④は 2011 年 9 月 26 日に承認されたが、⑤～⑩は以下のとおり追加申請、承認された。）

申請年月日：⑤2011 年 4 月 26 日 ⑥～⑩2016 年 2 月 8 日

承認年月日：⑤2013年2月15日 ⑥～⑩2017年2月1日

再審査期間：10年

承認条件：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。

- ・「天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」

申請年月日：①～⑤2012年10月17日 ⑥～⑩2016年2月8日

承認年月日：①～⑤2013年8月5日 ⑥～⑩2017年2月1日

- ・「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ほか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）」

申請年月日：③1997年12月25日 ⑥～⑩2016年2月8日

承認年月日：③2015年2月2日 ⑥～⑩2017年2月1日

①②④は2015年2月3日付で軽微変更届にて追加

- ・「水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」

申請年月日：①～⑤2016年2月2日 ⑥～⑩2016年3月28日

承認年月日：①～⑤2016年7月27日 ⑥～⑩2017年9月20日

- ・「ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）」

申請年月日：①～⑤2016年3月4日 ⑥～⑩2016年3月28日

承認年月日：①～⑤2017年2月8日 ⑥～⑩2017年9月20日

- ・「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）」

申請年月日：①～⑩2017年3月30日

承認年月日：①～⑩2018年2月14日

- ・「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」

申請年月日：①～⑩2019年3月28日

承認年月日：①～⑩2019年12月20日

再審査期間：10年

承認条件：抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作について、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蓄積されるまでの間は、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。

2) 剤形追加

販売名 : 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
剤形 : ⑤1mL 中に人免疫グロブリン G50mg を含有する液剤
⑥～⑩1mL 中に人免疫グロブリン G100mg を含有する液剤
申請年月日 : ⑤2011 年 4 月 26 日 ⑥～⑩2016 年 2 月 8 日
承認年月日 : ⑤2013 年 2 月 15 日 ⑥～⑩2017 年 2 月 1 日

1.3.2. 「使用上の注意」の改訂の経緯

2011 年 9 月 26 日から再審査申請までに実施した「使用上の注意」の改訂は別紙様式 3 に記載のとおり。

緊急安全性情報・安全性速報の配布、効能・効果の削除等の措置はなかった。

1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況は別紙様式 4 に記載のとおり。

また、再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯は表 1.3.3-1 のとおり。

表 1.3.3-1 医薬品リスク管理計画の変更の経緯

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2019 年 12 月	-	-	初版作成
2020 年 10 月	追加の医薬品安全性監視活動	市販直後調査（抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）	市販直後調査の終了
2020 年 10 月	追加のリスク最小化活動	市販直後調査（抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）	市販直後調査の終了

1.3.3.1. 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

1) 使用成績調査の概要

使用成績調査の概要は別紙様式 5 に記載のとおり。

なお、使用成績調査は医薬品リスク管理計画書策定が必要な時点より前に開始している。

2) 製造販売後データベース調査の概要

該当なし

3) 製造販売後臨床試験の概要

該当なし

1.3.3.2. 追加のリスク最小化計画の概要

該当なし

1.3.4. 国内における使用状況

1) 出荷数量の推移

出荷数量の推移は表 1.3.4-1 のとおり。

表 1.3.4-1 出荷数量の推移

期間	出荷量										原体 換算 (kg)
	5% (瓶)					10% (瓶)					
	0.5g/ 10mL	1g/ 20mL	2.5g/ 50mL	5g/ 100mL	10g/ 200mL	0.5g/ 5mL	2.5g/ 25mL	5g/ 50mL	10g/ 100mL	20g/ 200mL	
2011 年 10～12 月 計	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2012 年 計	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2013 年 計	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2014 年 計	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2015 年 計	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2016 年 計	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2017 年 計	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2018 年 計	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2019 年 計	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2020 年 計	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2021 年 1～9 月 計	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
計	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

2) 推定使用患者数

再審査期間における本剤の使用患者数は約■人と推定した。

本剤は全身型重症筋無力症の効能追加後に 6 つの効能が追加され、13 の効能を有する。全国の各施設における、効能別の本剤の使用本数の把握が可能なデータはなく、効能別の使用本数の推測は困難であった。

このため、IVIG 市場調査データを基に各年における効能別の使用割合（金額）を推計し、出荷量（kg）より全身型重症筋無力症への本剤使用本数を推測し、使用成績調査における症例の平均体重、用法・用量より 1 症例あたりの使用量を■g（400 mg/kg

体重/日×5日×■ kg)として全身型重症筋無力症患者への総投与患者数を算出した。さらに、使用成績調査における1症例あたりの平均投与回数、及び登録症例数より、投与患者数を推算した。

1.3.5. 外国における承認、販売状況

本製品は、国内でのみ承認、販売している。

1.4. 安全性に関する検討

本項は再審査の対象である全身型重症筋無力症に対する使用、使用理由不明及び適応外使用症例を対象とした。

1.4.1. 副作用・感染症発現状況

再審査期間中に573例1,002件*1(使用成績調査365例636件*2、自発報告等209例366件*3)の副作用情報を収集し、そのうち重篤な副作用情報100例157件(使用成績調査64例97件、自発報告等36例60件)を総合機構へ報告した。

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況は別紙様式9、副作用・感染症症例報告における発現状況は別紙様式10、副作用・感染症症例報告の目次は別紙様式11に記載のとおり。

*1: 全身型重症筋無力症の1例は献血ヴェノグロブリンIH5%静注及び同10%静注の両方が使用されており、5%製剤使用時に発現した頭痛は使用成績調査の症例として集計し、10%製剤使用時に発現した頭痛2件、血管痛1件は自発報告として集計した。この症例を1例としてカウントしたことから、全体の例数は使用成績調査の例数と自発報告等の例数の合算より1例少なくなっている。

*2: 使用成績調査の安全性解析対象除外症例、集計対象除外症例を含む。

*3: 献血ヴェノグロブリンIH10%静注の発売(2018年6月)以降、投与された製剤名が不明の症例については、献血ヴェノグロブリンIH5%静注及び同10%静注それぞれに1件の副作用が発現したとして集計した。

1.4.1.1. 「使用上の注意」から予測できない副作用の発現状況

再審査期間中に入手した副作用情報のうち、再審査申請時点での「使用上の注意」から予測できない副作用は144例255件であった。そのうち3例以上集積した副作用は抗GAD抗体陽性13例、抗甲状腺抗体陽性12例、活性化部分トロンボプラスチン時間延長10例、貧血、頭痛、発熱各8例、注入部位血管外漏出、抗核抗体陽性各6例、悪心5例、带状疱疹、汎血球減少症、好中球数減少各4例、低カリウム血症、嘔吐、白血球数減少、抗HLA抗体検査陽性各3例であった。

20■年■月■日までは「その他の副作用」に記載している副作用が「重篤」と報告

された場合、「使用上の注意」から予測できる副作用として評価していた。そのため、白血球減少症 1 例 1 件、頭痛 1 例 1 件、喘息 1 例 1 件、発疹 1 例 1 件、発熱 2 例 3 件、好中球数減少 1 例 1 件、白血球数減少 1 例 2 件を「使用上の注意」から予測できる副作用として総合機構へ報告した。社内の評価方針の見直しにより、20 年 月 日以降に「その他の副作用」に記載のある副作用が「重篤」と報告された場合は「使用上の注意」から予測できない副作用として評価しているため、本資料ではこれらの副作用を全て「使用上の注意」から予測できない副作用とした。また、皮膚潰瘍 1 例 1 件を「使用上の注意」から予測できる副作用として総合機構へ報告したが、社内の評価方針の見直しにより乳幼児以外に発現した場合は予測できない副作用と評価することにしたため、本資料では「使用上の注意」から予測できない副作用とした。

1.4.1.2. 重篤な副作用

再審査期間中に入手した重篤な副作用情報 100 例 157 件（使用成績調査 64 例 97 件、自発報告等 36 例 60 件）を総合機構へ報告した。器官別大分類（SOC）別の副作用発現状況は、「感染症および寄生虫症」20 例 25 件、「神経系障害」20 例 23 件と最も多く、次いで「臨床検査」16 例 20 件、「血管障害」12 例 12 件の順であった。

再審査申請時点での「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 51 例 62 件で、SOC 別の副作用発現状況は、「血管障害」が 12 例 12 件と最も多く、次いで「感染症および寄生虫症」10 例 11 件、「臨床検査」9 例 11 件の順であった。

再審査申請時点での「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 54 例 95 件で、3 例以上集積した副作用は頭痛、発熱各 8 例 9 件、悪心 5 例 6 件、好中球数減少 4 例 4 件、带状疱疹、嘔吐、白血球数減少各 3 例 4 件、汎血球減少症 3 例 3 件であった。

1.4.1.3. 安全性検討事項に記載している重要な特定されたりスクの発現状況

(1) ショック、アナフィラキシー

再審査期間中に入手した「ショック、アナフィラキシー」に該当する副作用は 25 例 36 件であった。

(2) 肝機能障害、黄疸

再審査期間中に入手した「肝機能障害」に該当する副作用は 182 例 244 件であった。なお「黄疸」の報告はなかった。

(3) 無菌性髄膜炎

再審査期間中に入手した「無菌性髄膜炎」は 26 例 28 件であった。

(4) 急性腎障害

再審査期間中に入手した「急性腎障害」に該当する副作用は 6 例 6 件であった。

(5) 血小板減少

再審査期間中に入手した「血小板減少」に該当する副作用は 16 例 16 件であった。

(6) 肺水腫

再審査期間中に「肺水腫」の報告はなかった。

(7) 血栓塞栓症

再審査期間中に入手した「血栓塞栓症」に該当する副作用は 28 例 31 件であった。

(8) 心不全

再審査期間中に入手した「心不全」に該当する副作用は 3 例 3 件であった。

(9) 溶血性貧血

再審査期間中に入手した「溶血性貧血」に該当する副作用は 3 例 3 件であった。

1.4.1.4. 安全性検討事項に記載している重要な潜在的リスクの発現状況

(1) 可逆性後白質脳症症候群

再審査期間中に入手した「可逆性後白質脳症症候群」は 1 例 1 件であった。

(2) 原材料に由来する感染症の伝播

再審査期間中に「原材料に由来する感染症の伝播」の報告はなかった。

1.4.1.5. 死亡症例

再審査期間中に入手した副作用情報のうち、転帰が死亡と報告された症例は「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」の 6 例であった。各症例の概要を以下に記載する。

(1) 真菌性肺炎（識別番号：AB-17501530）

84 歳女性。全身型重症筋無力症（以下、全身型 MG）に対して本剤が 1 クール（17.5 g/日×5 日）投与され、投与開始 4 日後に血液検査にて β -D-グルカンが上昇、真菌性肺炎と診断されたため治療開始した。投与開始 21 日後に死亡した。報告医は、本剤投与前よりプレドニゾロン及びタクロリムスを投与しており、免疫低下状態にあった可能性が考えられ、本剤と真菌性肺炎の直接の因果関係は不明とコメントしている。

(2) T 細胞性リンパ腫（識別番号：AB-18524909）

55 歳男性。T 細胞リンパ腫、消化管潰瘍、高尿酸血症、口腔カンジダ、慢性心不全、癌性疼痛、菌血症を合併していた。全身型 MG に対して本剤が 1 クール（400 mg/kg 体重/日×5 日）投与され、投与開始 4 日後に採血及び CT を実施した結果、T 細胞リンパ腫の悪化が認められた。血液内科へ転科し治療するも反応なく、本剤投与開始から約 4 ヶ月後に死亡した。報告医は、T 細胞リンパ腫の悪化に本剤が関与したかについて明らかな因果関係は不明とコメントしている。

(3) 重症筋無力症クリーゼ（識別番号：B-16022008）

84 歳女性。出血性消化性潰瘍、カテーテル関連血栓症、狭心症、誤嚥性肺炎、肝機能障害を合併していた。全身型 MG に対して本剤が 2 クール（1、2 クール：15 g/日×

5 日) 投与され、2 クール目の初回投与中、痛みの訴えと顔面紅潮が認められたが、投与終了後改善した。翌日意識レベル低下、呼吸減弱が認められ、酸素吸入でのみ対応となった。その後血圧低下及び意識レベル低下が継続し、2 クール目の初回投与から 4 日後に呼吸、心停止に至り死亡した。報告医の詳細なコメントは入手できなかったが、本剤との関連性は不明とされた。

(4) 誤嚥性肺炎 (識別番号 : AB-16012965)

81 歳女性。認知症、不眠症、高脂血症、うつ病、低カリウム血症、便秘症、口腔内感染症、口渇を合併していた。全身型 MG に対して本剤が 3 クール (1 クール : 17.5 g/日×5 日、2、3 クール : 12.5 g/日×5 日) 投与され、2 クール投与終了 14 日後の夕方に唾液又は内服薬で窒息、誤嚥性肺炎が認められた。誤嚥性肺炎に対しては点滴を開始、MG に対してはクリーゼ再燃と考え、本剤による再治療を行うこととして、3 クール目の投与を実施したが、投与終了日に呼吸不全のため死亡した。報告医によると、MG の悪化が直接的な死因と考えるが、高齢、肺炎合併の影響もあるとコメントされた。また MG の悪化が先なのか、偶然の窒息による誤嚥性肺炎の合併が先なのか判然としないとしている。

(5) 肝機能異常、高ビリルビン血症 (識別番号 : B-15053567)

84 歳男性。誤嚥性肺炎、筋肉血腫を合併していた。スティッフパーソン症候群に対して、本剤が 1 クール (20 g/日×5 日) 投与され、初回投与翌日から総ビリルビンが上昇し、第一内科にコンサル、CT にて胆泥による胆管炎、胆のう炎が疑われ PTGBD ドレーン挿入した。その後、肝胆道系酵素は改善傾向を認めたものの、ビリルビンは増悪傾向であり、本剤投与開始 23 日後に死亡した。報告医は突然おこったビリルビン上昇は最後まで原因不明であり、原疾患による自己免疫的な機序で肝内胆汁うっ滞が発現した可能性はないとコメントしている。

(6) 多臓器機能不全症候群 (識別番号 : AB-19165484)

69 歳女性。原疾患は肺腺癌、合併症として irAE 副腎不全を有していた。irAE 重症筋無力症に対して本剤が 1 クール (130 g/日×4 日) 投与され、初回投与 3 日後に血液検査を実施した結果、多臓器不全と診断、本剤投与開始から 5 日後に死亡した。報告医によると、原疾患に肺癌 (末期) があり、それを原因に挙げているが本剤との因果関係は不明とコメントされた。

1.4.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

使用成績調査は医薬品リスク管理計画書策定が必要な時点より前に開始していた調査のため、別紙様式 12 は作成していない。

使用成績調査の結果の概要を以下に示す。なお、結果の詳細は添付資料 2.5. 「使用成績調査に関する報告書」に記載した。

1.4.2.1. 副作用・感染症の発現状況

安全性解析対象症例 1,913 例中 358 例 (18.71%) に副作用・感染症 (以下、副作用) を認めた。副作用の発現状況は別紙様式 15 に記載のとおりであり、主な副作用は、肝機能異常 89 例、頭痛 88 例、ALT 増加 27 例、発熱 25 例、AST 増加 24 例、肝障害 19 例、無菌性髄膜炎、悪心、 γ -GTP 増加各 14 例、嘔吐 12 例であった。

1.4.2.2. 副作用発現に影響を及ぼす要因

安全性解析対象症例 1,913 例において、患者背景及び治療要因別に集計解析を行い、副作用発現に影響を及ぼす要因について検討した。副作用発現率 (発現割合) の要因別検討には χ^2 検定を用い、有意水準は 5% とした。

その結果、「性」「年齢 (区分①、区分②)」「合併症」「合併症 (肝疾患)」「アレルギー歴」「抗 AChR 抗体」「本剤投与開始以降のステロイドパルス療法」「併用療法 (血液浄化療法)」「総投与量」「投与日数 (回)」の患者背景及び治療要因において副作用発現率に有意差が認められた (表 1.4.2.2-1、表 1.4.2.2-2)。なお、本剤の総投与量、投与日数 (回) については、延べ 3,978 例 (初回投与、再投与を含めた症例) を対象に、投与毎の副作用発現状況を検討した。

表 1.4.2.2-1 患者背景及び治療要因別の副作用発現率

患者背景及び治療要因		症例数	構成比率	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 割合	χ^2 検定
安全性解析対象症例		1913	100.0%	358	612	18.71%	
性	男	695	36.3%	103	171	14.82%	p< 0.001
	女	1218	63.7%	255	441	20.94%	
年齢（歳）区分①	<15	27	1.4%	12	28	44.44%	p< 0.001
	15≤ <65	1068	55.8%	216	389	20.22%	
	65≤	817	42.7%	130	195	15.91%	
	不明・未記載	1	0.1%	0	0	0.00%	
年齢（歳）区分②	≤5	8	0.4%	2	5	25.00%	p< 0.001
	5< <10	5	0.3%	3	7	60.00%	
	10≤ <15	14	0.7%	7	16	50.00%	
	15≤ <20	18	0.9%	8	16	44.44%	
	20≤ <30	68	3.6%	15	25	22.06%	
	30≤ <40	194	10.1%	53	102	27.32%	
	40≤ <50	282	14.7%	48	75	17.02%	
	50≤ <60	313	16.4%	62	123	19.81%	
	60≤ <65	193	10.1%	30	48	15.54%	
	65≤ <70	172	9.0%	33	42	19.19%	
	70≤ <80	435	22.7%	67	108	15.40%	
	80≤ <90	197	10.3%	29	44	14.72%	
	90≤	13	0.7%	1	1	7.69%	
	不明・未記載	1	0.1%	0	0	0.00%	
合併症	無	516	27.0%	78	115	15.12%	p= 0.013
	有	1393	72.8%	280	497	20.10%	
	不明・未記載	4	0.2%	0	0	0.00%	
合併症（肝疾患）	無	1769	92.5%	321	548	18.15%	p= 0.016
	有	140	7.3%	37	64	26.43%	
	不明・未記載	4	0.2%	0	0	0.00%	
アレルギー歴	無	1579	82.5%	276	468	17.48%	p< 0.001
	有	251	13.1%	69	125	27.49%	
	不明・未記載	83	4.3%	13	19	15.66%	
抗A C h R抗体	陽性	1497	78.3%	255	418	17.03%	p< 0.001
	陰性	398	20.8%	100	191	25.13%	
	不明・未記載	18	0.9%	3	3	16.67%	
本剤投与開始以降の ステロイドパルス療法	無	1662	86.9%	280	460	16.85%	p< 0.001
	有	248	13.0%	78	152	31.45%	
	不明・未記載	3	0.2%	0	0	0.00%	
併用療法（血液浄化療法）	無	1824	95.3%	329	559	18.04%	p< 0.001
	有	85	4.4%	28	52	32.94%	
	不明・未記載	4	0.2%	1	1	25.00%	

表 1.4.2.2-2 本剤の投与状況別の副作用発現率

本剤の投与状況		症例数	構成比率	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 割合	χ^2 検定
安全性解析対象症例（延べ投与）		3978	100.0%	446	612	11.21%	
総投与量（mg/kg体重）	<1800	445	11.2%	79	113	17.75%	p< 0.001
	1800≤ ≤2200	3364	84.6%	352	479	10.46%	
	2200<	158	4.0%	14	19	8.86%	
	不明・未記載	11	0.3%	1	1	9.09%	
投与回数（回）	1	33	0.8%	8	10	24.24%	p< 0.001
	2	24	0.6%	6	9	25.00%	
	3	70	1.8%	17	25	24.29%	
	4	43	1.1%	19	26	44.19%	
	5	3778	95.0%	391	532	10.35%	
	6≤	27	0.7%	5	10	18.52%	
	不明・未記載	3	0.1%	0	0	0.00%	

(1) 性

性別の副作用発現率は、女性が 20.94% (255/1,218 例)、男性が 14.82% (103/695 例) であり、女性での副作用発現率が高かった ($p<0.001$)。なお、本疾患は女性に多い傾向にあり、安全性解析対象症例においては、63.7% (1,218/1,913 例) が女性であった。男性に比し女性では、無菌性髄膜炎、貧血、頭痛、悪心、嘔吐、肝障害、肝機能検査異常の副作用発現率が高かったが、女性では本剤を再投与した症例が多く、本剤の再投与回数や、他の患者背景及び治療要因が性別の副作用発現率に影響した可能性が示唆された。

男性に比し女性での副作用発現率が高かったものの、女性で認められた副作用の 94.56% (417/441 件) は転帰が回復又は軽快であった。また、85.94% (379/441 件) は「使用上の注意」から予測できる副作用であり、安全性上、特段の懸念はないと考える。

(2) 年齢

年齢区分①における副作用発現率は、15 歳未満が 44.44% (12/27 例) であり、15 歳以上 65 歳未満 20.22% (216/1,068 例)、65 歳以上 15.91% (130/817 例) と比較して副作用発現率が高かった ($p<0.001$)。また、年齢区分②における副作用発現率は、5 歳より上 10 歳未満が 60.00% (3/5 例)、10 歳以上 15 歳未満が 50.00% (7/14 例)、15 歳以上 20 歳未満が 44.44% (8/18 例) であり、5 歳より上 20 歳未満での副作用発現率が高かった ($p<0.001$)。なお、小児で認められた副作用については、「1.4.7.1. 安全性プロファイルの既承認効能・効果の調査との比較」に示した。

本調査で集積された 15 歳未満の小児の症例は 27 例、5 歳より上 20 歳未満の症例は 37 例で、それぞれ安全性解析対象症例の 1.4% (27/1,913 例)、1.9% (37/1,913 例) と少数例で、年齢区分別における集積症例数に偏りがあった。

年齢区分①では 15 歳未満の症例、年齢区分②では 5 歳より上 20 歳未満の症例で、他の年齢区分に比し副作用発現率が高かったものの、15 歳未満の症例、5 歳より上 20 歳未満の症例で認められた副作用は、いずれも転帰は回復又は軽快であった。また、15 歳未満の症例では「その他の副作用」の重篤を除きいずれも、5 歳より上 20 歳未満の症例では 92.31% (36/39 件) は「使用上の注意」から予測できる副作用であり、安全性上、特段の懸念はないと考える。

(3) 合併症、合併症 (肝疾患)

合併症有無別の副作用発現率は、合併症「有」が 20.10% (280/1,393 例)、合併症「無」が 15.12% (78/516 例) であり、合併症「有」での副作用発現率が高かった ($p=0.013$)。また、合併症 (肝疾患) 有無別の副作用発現率は、合併症 (肝疾患) 「有」が 26.43% (37/140 例)、合併症 (肝疾患) 「無」が 18.15% (321/1,769 例) であり、合併症 (肝疾患) 「有」での副作用発現率が高かった ($p=0.016$)。

本調査の安全性解析対象症例においては、72.8% (1,393/1,913 例) が合併症を有し

ており、合併症を有する症例は、患者素因のほか、合併症及び合併症治療のための併用薬の投与が副作用の発現に影響を与える要因として考えられた。

合併症（肝疾患）を有する症例で認められた副作用は、肝機能異常 14 例、頭痛 7 例、肝障害 6 例、ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加、肝酵素上昇各 2 例、B 型肝炎（調査票記載語：B 型肝炎の悪化）、水痘、白血球減少症、血中 ALP 増加、睡眠発作、失語症、脳梗塞、網脈絡膜症、急性心筋梗塞、深部静脈血栓症、悪心、異汗性湿疹、発疹、血圧低下、好中球数減少各 1 例であった。合併症（肝疾患）を有する症例で認められた 37 例 64 件の副作用のうち、23 例 38 件は肝機能障害に関連する事象であった。また、12 例 13 件は合併症（肝疾患）が副作用の原因として疑われ、肝疾患合併症が副作用の発現に影響を与える要因として考えられた。

合併症、合併症（肝疾患）「無」の症例に比し、合併症、合併症（肝疾患）「有」の症例での副作用発現率が高かったものの、合併症「有」の症例、合併症（肝疾患）「有」では、それぞれ認められた副作用の 92.56%（460/497 件）、75.00%（48/64 件）は転帰が回復又は軽快であった。また、合併症「有」の症例では 84.91%（422/497 件）、合併症（肝疾患）「有」の症例では 92.19%（59/64 件）は「使用上の注意」から予測できる副作用であり、安全性上、特段の懸念はないと考える。

（4）アレルギー歴

アレルギー歴有無別の副作用発現率は、アレルギー歴「有」が 27.49%（69/251 例）、アレルギー歴「無」が 17.48%（276/1,579 例）であり、アレルギー歴「有」での副作用発現率が高かった（ $p<0.001$ ）。

副作用が認められた症例におけるアレルギー歴の主な原因物質は、造影剤、抗生物質、アルコール消毒液、主な症状等は、発疹、皮疹、蕁麻疹であった。また、アレルギー歴「有」の症例で認められた主な副作用は、頭痛 20 例、肝機能異常 15 例、発熱 10 例、悪心 5 例であった。アレルギー歴「有」の症例で認められた 69 例 125 件の副作用うち、アレルギー症状と関連した事象が発現した症例は 6 例 6 件（表 1.4.2.2-3）のみで、他の症例はアレルギー歴と発現した事象には明確な関連性は見られなかった。また、アレルギー歴「有」で副作用が認められた 69 例のうち、39 例は造影剤や抗生物質等の薬剤によるアレルギー歴があり、患者素因として薬剤により免疫応答が惹起されやすい可能性が考えられた。

アレルギー歴「無」の症例に比し、アレルギー歴「有」の症例での副作用発現率が高かったものの、認められた副作用の 94.40%（118/125 件）は転帰が回復又は軽快であった。また、86.40%（108/125 件）は「使用上の注意」から予測できる副作用であり、安全性上、特段の懸念はないと考える。

表 1.4.2.2-3 アレルギー症状と関連した副作用の概要

症例番号 ^{注)}	性別	年齢	アレルギー歴		副作用等の種類	重篤性	本剤との関連性	有害事象の原因と疑われる他の要因	転帰
			原因物質	症状等					
100	男性	59	造影剤 免疫グロブリン製剤 免疫グロブリン製剤	蕁麻疹 湿疹 発熱	発熱	重篤でない	有	無	回復
234	女性	46	タクロリムス水和物 シクロスポリン	頭痛 浮腫	頭痛	重篤でない	有	無	回復
453	男性	59	カルバマゼピン ファモチジン	発疹 発疹	紅斑	重篤でない	不明	不明	回復
904	男性	1	卵 乳製品	発疹 発疹	発疹	重篤でない	不明	不明	回復
1466	男性	38	チアマゾール	発疹	水疱	重篤でない	有	無	回復
1519	男性	72	サバ	皮疹	異汗性湿疹	重篤でない	有	無	回復

注) 別紙様式16の症例番号

MedDRA/J version (24.0)

(5) 抗 AChR 抗体

抗 AChR 抗体陽性・陰性別の副作用発現率は、抗 AChR 抗体「陰性」が 25.13% (100/398 例)、抗 AChR 抗体「陽性」が 17.03% (255/1,497 例) であり、抗 AChR 抗体「陰性」での副作用発現率が高かった ($p<0.001$)。

本邦の重症筋無力症患者全体の約 80%が抗 AChR 抗体陽性である¹²⁾。また、約 15%において抗 AChR 抗体が陰性であり、そのうちの一部で抗 MuSK 抗体が陽性である¹³⁾。本調査の安全性解析対象症例においては、78.3% (1,497/1,913 例) が抗 AChR 抗体陽性、20.8% (398/1,913 例) が抗 AChR 抗体陰性であった。抗 MuSK 抗体は安全性解析対象症例の 25.7% (492/1,913 例) で測定されており、抗 MuSK 抗体陽性は 77 例、抗 MuSK 抗体陰性は 415 例であった。抗 AChR 抗体と抗 MuSK 抗体の自己抗体クロス表別の副作用発現率を表 1.4.2.2-4 に示す。

抗 AChR 抗体陰性の症例 398 例のうち、抗 MuSK 抗体陽性の 75 例における副作用発現率は 18.67% (14/75 例)、抗 MuSK 抗体陰性の 221 例における副作用発現率は 28.05% (62/221 例) で、有意差は認められなかったものの、抗 AChR 抗体と抗 MuSK 抗体が共に陰性の症例で副作用発現率が高かった ($p=0.108$) が、その理由は見出せなかった。

抗 AChR 抗体「陽性」の症例に比し、抗 AChR 抗体「陰性」の症例では副作用発現率が高かったものの、認められた副作用の 93.72% (179/191 件) は転帰が回復又は軽快であった。また、84.29% (161/191 件) は「使用上の注意」から予測できる副作用であり、安全性上、特段の懸念はないと考える。

表 1.4.2.2-4 自己抗体クロス表別の副作用発現率

自己抗体		抗MuSK抗体	症例数	構成比率①	構成比率②	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 割合	χ ² 検定
抗AChR抗体	陽性	陰性	193	12.9%	10.1%	36	57	18.65%	p = 0.108
		不明・未記載	1304	87.1%	68.2%	219	361	16.79%	
	陰性	陽性	75	18.8%	3.9%	14	20	18.67%	
		陰性	221	55.5%	11.6%	62	114	28.05%	
	不明・未記載	不明・未記載	102	25.6%	5.3%	24	57	23.53%	
		陽性	2	11.1%	0.1%	0	0	0.00%	
		陰性	1	5.6%	0.1%	0	0	0.00%	
		不明・未記載	15	83.3%	0.8%	3	3	20.00%	
安全性解析対象症例			1913	100.0%	100.0%	358	612	18.71%	

*：「構成比率①」は各カテゴリーの症例数、「構成比率②」は解析対象症例数を分母とする

(6) 本剤投与開始以降のステロイドパルス療法

本剤投与開始以降のステロイドパルス療法有無別の副作用発現率は、ステロイドパルス療法「有」が 31.45% (78/248 例)、ステロイドパルス療法「無」が 16.85% (280/1,662 例) であり、本剤投与開始以降のステロイドパルス療法「有」での副作用発現率が高かった ($p<0.001$)。なお、安全性解析対象症例においては、13.0% (248/1,913 例) が本剤投与開始以降に併用療法としてステロイドパルス療法を実施していた。

ステロイドパルス療法「有」の症例で認められた主な副作用は、頭痛 21 例、肝機能異常 17 例、肝障害 9 例、発熱、ALT 増加、AST 増加各 6 例で、副作用発現症例 78 例 152 件中、34 例 58 件は肝機能障害に関連する副作用であった。9 例 11 件は副作用とステロイド剤の関連が疑われた。また、1 例 1 件はステロイドパルス療法による免疫低下が副作用の要因として疑われた。

ステロイドパルス療法「無」の症例に比し、ステロイドパルス療法「有」の症例では副作用発現率が高く、ステロイドパルス療法の併用は副作用発現に影響を及ぼす要因のひとつとして考えられるものの、認められた副作用の 90.79% (138/152 件) は転帰が回復又は軽快であった。また、88.82% (135/152 件) は「使用上の注意」から予測できる副作用であり、安全性上、特段の懸念はないと考える。

(7) 併用療法（血液浄化療法）

併用療法（血液浄化療法）有無別の副作用発現率は、血液浄化療法「有」が 32.94% (28/85 例)、血液浄化療法「無」が 18.04% (329/1,824 例) であり、血液浄化療法「有」での副作用発現率が高かった ($p<0.001$)。

血液浄化療法「有」で認められた副作用は、頭痛 10 例、肝機能異常 8 例、発熱 3 例、無菌性髄膜炎、AST 増加、 γ -GTP 増加各 2 例、菌血症、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、溶血性貧血、高 ALP 血症、モルバン症候群、肝障害、薬物性肝障害、腎尿細管障害、末梢腫脹、ALT 増加、肝機能検査異常、白血球数減少各 1 例であった。血液浄化療法との関連の可能性が疑われる事象は認められなかった。

併用療法（血液浄化療法）「無」の症例に比し、併用療法（血液浄化療法）「有」の症

例では副作用発現率が高く、血液浄化療法の併用は副作用発現に影響を及ぼす要因のひとつとして考えられるものの、認められた副作用はいずれも転帰が回復又は軽快であった。また、92.31% (48/52 件) は「使用上の注意」から予測できる副作用であり、安全性上、特段の懸念はないと考える。

(8) 総投与量、投与日数 (回)

延べ投与における投与毎の副作用発現率は、11.21% (446/3,978 例) であった。総投与量別の副作用発現率は、「1,800 mg/kg 体重未満」が 17.75% (79/445 例)、「1,800 mg/kg 体重以上 2,200 mg/kg 体重以下」が 10.46% (352/3,364 例)、「2,200 mg/kg 体重超」が 8.86% (14/158 例) であり、「1,800 mg/kg 体重未満」での副作用発現率が高かった ($p<0.001$)。また、投与日数別の副作用発現率は、「1 日」が 24.24% (8/33 例)、「2 日」が 25.00% (6/24 例)、「3 日」が 24.29% (17/70 例)、「4 日」が 44.19% (19/43 例)、「5 日」が 10.35% (391/3,778 例)、「6 日以上」が 18.52% (5/27 例) であり、1~4 日での副作用発現率が高かった ($p<0.001$)。

本効能・効果における用法・用量は「通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg/kg 体重を 5 日間点滴静注する」であり、用法・用量に従って本剤を投与した場合、総投与量は「2,000 mg/kg 体重」となる。総投与量「1,800 mg/kg 未満体重」の副作用発現症例 79 例 113 件のうち、46 例 66 件は投与日数が 1~4 日で、このうち 38 例 51 件は副作用発現により本剤の投与を中止していた。よって、副作用発現により本剤の投与を中止した症例が多く、総投与量「1,800 mg/kg 体重未満」、投与日数「1~4 日」の症例での副作用発現率が高くなったと考えられ、本剤の総投与量及び投与日数 (回) が副作用発現に影響を及ぼしたものではないと考えた。

1.4.2.3. 肝機能障害に関連する有害事象の発現状況

全身型重症筋無力症患者を対象とした国内臨床試験において、本剤投与例にて肝機能の臨床検査値の軽度の異常変動が認められた症例の発現頻度が高かった。臨床試験において臨床上的問題となる肝障害は認められておらず、既承認効能・効果でのリスクを上回ることはないと考えられたが、市販後において臨床上的問題となる肝障害が発現する可能性が否定できないことから、肝機能障害に関連する有害事象の発現状況を重点調査項目に設定した。

安全性解析対象症例 1,913 例における、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率は 12.75% (244/1,913 例)、副作用の発現率は 8.83% (169/1,913 例) で、いずれも承認時まで (臨床試験時) の有害事象及び副作用の発現率を上回ることにはなかった (表 1.4.2.3-1)。

なお、肝機能障害に関連する有害事象は、SOC の「肝胆道系障害」及び「臨床検査」「代謝および栄養障害」の肝機能検査値異常に関する事象*を対象とした。

＊：SOC の「肝胆道系障害」のうち、胆管炎、胆嚢炎、胆汁うっ滞性黄疸、門脈血栓症、原発性閉塞性胆管炎は対象外とした

表 1.4.2.3-1 肝機能障害に関連する有害事象・副作用発現率

	承認時まで	製造販売後調査等	合計 ^(注)
調査症例数	23	1913	1936
有害事象の発現症例数	9	244	253
有害事象の発現割合	39.13%	12.75%	13.07%
副作用等の発現症例数	8	169	177
副作用等の発現割合	34.78%	8.83%	9.14%

注) 各調査の単純合計

肝機能障害に関連する有害事象の発現状況を、既承認効能・効果で製造販売後調査を実施した「多発性筋炎・皮膚筋炎（以下、PM/DM）」（調査期間：2010 年 10 月 27 日～2020 年 10 月 26 日）、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（以下、CIDP）」（調査期間：2011 年 3 月 14 日～2015 年 3 月 31 日）の成績と比較した（表 1.4.2.3-2）。肝機能障害に関連する有害事象の発現率は、全身型 MG（本調査）が 12.75%（244/1,913 例）、PM/DM が 5.62%（74/1,317 例）、CIDP が 2.06%（8/389 例）であった。肝機能障害に関連する副作用の発現率は、全身型 MG が 8.83%（169/1,913 例）、PM/DM が 0.99%（13/1,317 例）、CIDP が 2.06%（8/389 例）であり、有害事象、副作用いずれも全身型 MG での発現率が最も高かったが、臨床上問題となる肝障害は認められなかった。

表 1.4.2.3-2 肝機能障害に関連する有害事象・副作用発現率
（既承認効能・効果との比較）

効能・効果	PM/DM	CIDP	全身型MG	合計 ^(注)
調査症例数	1317	389	1913	3619
有害事象の発現症例数	74	8	244	326
有害事象の発現割合	5.62%	2.06%	12.75%	9.01%
副作用等の発現症例数	13	8	169	190
副作用等の発現割合	0.99%	2.06%	8.83%	5.25%

注) 各調査の単純合計

1.4.2.4. 本剤の再投与時の安全性

再投与時の有効性及び安全性について、臨床試験では少数例での検討であり、海外のガイドライン等でも再投与時の有効性及び安全性について明確になっていないことから、重点調査項目に設定した。

本調査では最大で 43 回まで再投与が報告された。再投与 16 回目までの投与回数別にみた副作用の発現率を表 1.4.2.4-1 に示す。なお、再投与 17 回目以降は、再投与 17 回目、18 回目、20 回目、24 回目に各 1 件 1 例の副作用が報告されているが、再投与 25 回目以降に副作用は報告されていない。

副作用発現率は、初回投与時は 14.90% (285/1,913 例)、再投与 1 回目は 10.15% (67/660 例)、再投与 2 回目は 10.43% (36/345 例)、再投与 3 回目は 5.94% (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率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 (延べ 161 例 220 件) の 89.09% (196/220 件) 多くは転帰が回復又は軽快で、86.36% (190/220 件) は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。

表 1.4.2.4-1 投与回数別の副作用発現率

本剤の投与回数	初回投与	再投与 (1回目)	再投与 (2回目)	再投与 (3回目)	再投与 (4回目)	再投与 (5回目)	再投与 (6回目)	再投与 (7回目)	再投与 (8回目)
①調査症例数	1913	660	345	219	156	127	97	75	63
②副作用等の発現症例数	285	67	36	13	8	8	8	4	3
③副作用等の発現件数	392	90	45	16	12	11	16	5	6
④副作用等の発現症例率 (②/①×100)	14.90%	10.15%	10.43%	5.94%	5.13%	6.30%	8.25%	5.33%	4.76%

本剤の投与回数	再投与 (9回目)	再投与 (10回目)	再投与 (11回目)	再投与 (12回目)	再投与 (13回目)	再投与 (14回目)	再投与 (15回目)	再投与 (16回目)	延べ投与
①調査症例数	50	39	36	29	24	22	15	14	3978
②副作用等の発現症例数	1	1	2	1	1	1	1	2	446
③副作用等の発現件数	1	1	5	2	1	2	1	2	612
④副作用等の発現症例率 (②/①×100)	2.00%	2.56%	5.56%	3.45%	4.17%	4.55%	6.67%	14.29%	11.21%

1.4.2.5. 本剤投与後の長期にわたる安全性

本剤の効果の持続性については、臨床試験は少数例での検討であり、また、長期にわたる持続効果を検討していなかったことから、本剤投与後の長期にわたる有効性 (本剤の効果の持続性) 及び安全性を重点調査項目に設定した。

初回投与時、再投与時における観察期間別の副作用発現率を表 1.4.2.5-1、表 1.4.2.5-2 に示す。なお、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。

初回投与時、再投与時ともに本剤投与開始から 1 週後までの副作用発現率が高く、観察期間が伸長しても副作用発現率が高くなることはなく、本剤投与後の長期に渡る安全性に特段の懸念はないと考える。

表 1.4.2.5-1 初回投与時における観察期間別の副作用発現率

観察期間 ^(注1)	～1週後	～2週後	～4週後	～3ヵ月後	～6ヵ月後	～12ヵ月後	～18ヵ月後	～24ヵ月後
①調査症例数	1913	1892	1858	1765	1436	1034	824	729
②副作用等の発現症例数	196	60	25	16	12 ^(注2)	1 ^(注3)	0	1
③副作用等の発現件数	261	68	31	17	13 ^(注2)	1 ^(注3)	0	1
④副作用等の発現症例率 (②/①×100)	10.25%	3.17%	1.35%	0.91%	0.84%	0.10%	0.00%	0.14%

注 1) : 調査票に記載の観察日に該当する観察期間にて各症例を集計した。なお、6 ヶ月後までは全ての有害事象について、6 ヶ月以降は重篤な有害事象について調査している。

注 2) : 本剤の効果維持を目的に併用薬として観察期間中に本剤が投与され、投与開始 3 日後に無菌性髄膜炎 1 件が認められた症例が 1 例あった。

注 3) : 本剤の効果維持を目的に併用薬として観察期間中に本剤が投与され、投与開始 2 日後に無菌性髄膜炎 1 件が認められた症例が 1 例あった。

表 1.4.2.5-2 再投与時における観察期間別の副作用発現率

観察期間 ^(注)	～1週後	～2週後	～4週後	～3ヵ月後	～6ヵ月後	～12ヵ月後	～18ヵ月後	～24ヵ月後
①調査症例数	2065	2048	2035	1922	1269	608	369	296
②副作用等の発現症例数	108	17	24	13	10	2	0	0
③副作用等の発現件数	134	20	34	13	17	2	0	0
④副作用等の発現症例率 (②/①×100)	5.23%	0.83%	1.18%	0.68%	0.79%	0.33%	0.00%	0.00%

注)：調査票に記載の観察日に該当する観察期間にて各症例を集計した。なお、6ヵ月後までは全ての有害事象について、6ヵ月以降は重篤な有害事象について調査している。

1.4.3. 安全性に関する措置

再審査期間中に緊急安全性情報及び安全性速報の発出、また安全性に起因する回収及び出荷停止等の措置は行っていない。

再審査期間中に総合機構に報告した安全性に関する外国措置報告の状況は別紙様式13に記載のとおり。報告した外国措置報告に基づく新たな措置は必要ないと判断した。

1.4.4. 安全性に関する研究報告

再審査期間中に総合機構に報告した研究報告の状況は別紙様式14に記載のとおり。報告した研究報告に基づく新たな措置は必要ないと判断した。

1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

(1) 小児への投与に関する情報

再審査期間中に小児（15歳未満、又は年齢層の区分が「小児」と報告された症例）への投与で3例以上報告された副作用は、無菌性髄膜炎5例6件（重篤2例3件）、頭痛10例13件（重篤1例1件）、悪心、嘔吐各4例4件、発熱8例12件（重篤1例2件）、抗甲状腺抗体陽性3例5件であった。報告された副作用の多くは転帰が回復又は軽快であったため（22例44件中19例38件）、現時点では小児への新たな注意喚起は必要ないと考えた。

(2) 高齢者への投与に関する情報

再審査期間中に高齢者（65歳以上、又は年齢層の区分が「高齢者」と報告された症例）への投与で3例以上報告された副作用は、帯状疱疹3例3件（重篤2例2件）、無菌性髄膜炎3例3件（重篤1例1件）、アナフィラキシー反応3例3件（重篤1例1件）、頭痛12例12件（重篤1例1件）、脳梗塞4例5件（全て重篤）、深部静脈血栓症5例5件（重篤4例4件）、悪心9例9件（重篤2例2件）、嘔吐4例4件（重篤1例1件）、肝機能異常40例41件（重篤2例2件）、肝障害12例12件（重篤1例1件）、発疹6例6件、発熱5例5件（重篤1例1件）、 γ -GTP増加6例7件（重篤1例1件）、AST増加17例18件、ALT増加16例16件（重篤1例1件）、肝機能検査異常6例7件、肝酵素上昇5例6件、血小板数減少10例10件（重篤5例5件）、血中乳酸脱水素酵素増加3例3件、抗GAD抗体陽性4例5件、白血球数減少3例3件（重篤

1 例 1 件) であった。報告された副作用の多くは転帰が回復又は軽快であり (138 例 183 件中 127 例 170 件)、高齢者への投与に関しては「使用上の注意」の「5. 高齢者への投与」の項に記載し、注意喚起していることから、現時点では高齢者への新たな注意喚起は必要ないと考えた。

(3) 妊産婦への投与に関する情報

再審査期間中に妊産婦への投与 (17 例) で 3 例以上報告された副作用は、肝機能異常 3 例 3 件、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 10 例 13 件であった。活性化部分トロンボプラスチン時間延長の 10 例は全て同一施設からの報告であり、抗リン脂質抗体症候群又は習慣流産に対する投与後の発現であった。

出血及び血栓性副作用としては鼻出血、皮下出血、絨毛膜下血腫の計 3 例が報告された。全例でヘパリンが併用されており、いずれの症例も本剤、抗リン脂質抗体、ヘパリンとの相互作用の可能性も考えられると報告された。詳細は不明であるものの、報告された出血及び血栓性副作用と本剤との関連性は高いとは言えず、いずれも非重篤であったことから、現時点では妊産婦への新たな注意喚起は必要ないと考えた。

(4) 腎機能障害を有する患者への投与に関する情報

再審査期間中に腎機能障害を有する患者への投与で 3 例以上報告された副作用は、頭痛 3 例 5 件、肝機能異常 3 例 4 件であり、また腎機能に関連する副作用は非重篤の腎機能障害の 1 例のみであった。「頭痛」及び「肝機能異常」は既に添付文書に記載して注意喚起していること、腎機能に関連する副作用の報告は 1 例のみであったことから、現時点では腎機能障害を有する患者への新たな注意喚起は必要ないと考えた。なお、腎障害のある患者への投与に関しては「使用上の注意」の「1. 慎重投与」の項に「(2) 腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕」と記載し、注意喚起している。

(5) 肝機能障害を有する患者への投与に関する情報

再審査期間中に肝機能障害を有する患者への投与で 3 例以上報告された副作用は、頭痛 6 例 10 件、肝機能異常 15 例 17 件、肝障害 6 例 7 件、肝酵素上昇 3 例 4 件であった。これらのうち重篤な副作用である肝障害 1 例 1 件は、併用薬の中止により改善傾向が認められたことから、本剤以外に併用薬の影響が考えられた症例であった。肝機能異常に関連した副作用の発現例数が多いものの、これらの副作用は重篤の 1 例を除いていずれも非重篤であり、報告された副作用の多くは転帰が回復又は軽快であったため (29 例 38 件中 28 例 37 件)、現時点では肝機能障害を有する患者への新たな注意喚起は必要ないと考えた。

1.4.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果

使用成績調査は医薬品リスク管理計画策定が必要な時点より前に開始していた調査であり、追加のリスク最小化活動に該当する活動は実施していない。

1.4.7. その他の安全性に関する事項

審査報告書にて、本剤の安全性プロファイルの既承認効能との比較、肝機能障害の発現状況、長期間にわたる本剤の有効性及び安全性への影響等、及び、本剤をクリーゼに対して使用した際の有効性及び安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要とされた。安全性プロファイルの既承認効能・効果の調査との比較、クリーゼにおける安全性について、使用成績調査の結果の概要を以下に示す。なお、結果の詳細は添付資料 2.5.「使用成績調査に関する報告書」に記載した。また、肝機能障害に関連する有害事象の発現状況、長期間にわたる安全性については、「1.4.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果」に示したとおりである。

1.4.7.1. 安全性プロファイルの既承認効能・効果の調査との比較

本調査（全身型 MG）における副作用の発現状況と、既承認効能・効果で製造販売後調査を実施した「川崎病の急性期」（調査期間：①1996 年 1 月～2000 年 1 月：再審査期間中の使用成績調査、②2003 年 8 月～2006 年 7 月：承認条件に基づく 2 g/kg 体重単回投与における使用成績調査、③2006 年 10 月～2008 年 3 月：製法一変（低 pH 製法変更）に伴う使用成績調査）、「特発性血小板減少性紫斑病（以下、ITP）」（調査期間：2006 年 10 月～2008 年 3 月：製法一変（低 pH 製法変更）に伴う使用成績調査）、「PM/DM」、「CIDP」の成績と比較した。なお、「川崎病の急性期」は小児を対象とした調査であることから、成人、小児に分けて比較した（表 1.4.7.1-1、表 1.4.7.1-2）。また、本調査にて年齢が不明の 1 例は集計から除外した。

表 1.4.7.1-1 本効能・効果と既承認効能・効果における副作用発現率（成人）

効能・効果	ITP (低 pH 製法変更)	PM/DM	CIDP	全身型MG	合計 ^(注)
安全性解析対象症例数	91	1279	386	1885	3641
副作用等の発現症例数	10	137	87	346	580
副作用等の発現割合	10.99%	10.71%	22.54%	18.36%	15.93%

注）各調査の単純合計

表 1.4.7.1-2 本効能・効果と既承認効能・効果における副作用発現率（小児）

効能・効果	川崎病の急性期				ITP (低 pH 製法変更)	PM/DM	CIDP	全身型MG	合計 ^(注)
	再審査	承認条件 2g/kg体重単回	低 pH 製法変更	合計 ^(注)					
安全性解析対象症例数	2043	2633	1782	6458	36	38	3	27	6562
副作用等の発現症例数	224	212	88	524	4	7	0	12	547
副作用等の発現割合	10.96%	8.05%	4.94%	8.11%	11.11%	18.42%	0.00%	44.44%	8.34%

注）各調査の単純合計

成人での副作用発現率は、全身型 MG では 18.36%（346/1,885 例）、ITP では 10.99%（10/91 例）、PM/DM では 10.71%（137/1,279 例）、CIDP では 22.54%（87/386 例）であり、全身型 MG での副作用発現率は既承認効能・効果で報告された範囲内であった。

小児での副作用発現率は、全身型 MG では 44.44% (12/27 例)、川崎病の急性期では 8.11% (524/6,458 例)、ITP では 11.11% (4/36 例)、PM/DM では 18.42% (7/38 例)、CIDP では 0.00% (0/3 例) であった。小児においては、全身型 MG での副作用発現率は既承認効能・効果で報告された範囲を上回ったが、全身型 MG では集積症例における小児の割合が少なかったことが影響し、他の効能・効果と比較して全身型 MG で副作用発現率が高くなった可能性が考えられた。なお、小児で認められた副作用は、頭痛 7 例、嘔吐、発熱各 4 例、悪心 3 例、無菌性髄膜炎 2 例、下痢、発疹各 1 例であった。無菌性髄膜炎、発熱、頭痛（発熱と同一症例）各 1 例が重篤な副作用として報告されたが、いずれも転帰は回復した。また、小児で認められた副作用は、「その他の副作用」の重篤を除き「使用上の注意」から予測できる副作用であり、安全性上、特段の懸念はないと考える。

よって、本効能・効果における本剤の安全性プロファイルは、これまでと変わらないものとする。

1.4.7.2. クリーゼにおける安全性

安全性解析対象症例 1,913 例中、初回投与時にクリーゼであった症例は 423 例 (22.1%) であった。安全性解析対象症例におけるクリーゼ有無別の副作用発現率は、クリーゼ「有」が 19.39% (82/423 例)、クリーゼ「無」が 18.65% (276/1,480 例) であり、副作用発現率は同程度であった (χ^2 検定、有意水準 5%、 $p=0.732$) (表 1.4.7.2-1)。

表 1.4.7.2-1 クリーゼ有無別の副作用発現率

患者背景及び治療要因		症例数	構成比率	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 割合	χ^2 検定
安全性解析対象症例		1913	100.0%	358	612	18.71%	p= 0.732
クリーゼ	無	1480	77.4%	276	485	18.65%	
	有	423	22.1%	82	127	19.39%	
	不明・未記載	10	0.5%	0	0	0.00%	

クリーゼの症例で認められた主な副作用は、肝機能異常 30 例、肝障害 11 例、ALT 増加 8 例、AST 増加 6 例であり、88.98% (113/127 件) は「使用上の注意」から予測できる副作用であった。クリーゼに関連した事象としては、重症筋無力症クリーゼ（調査票記載語：クリーゼの増悪）1 例が報告されたが、本剤との関連性は不明で、原疾患が副作用の他の要因として疑われるとされた。

クリーゼの症例で認められた副作用の 91.34% (116/127 件) は転帰が回復又は軽快であった、また、99.21% (126/127 件) は「使用上の注意」から予測できる副作用や、本剤との関連性が不明又は無とされた事象、既効能・効果で報告されている事象であったことから、本剤をクリーゼの症例に対して使用した際の安全性について、特段の懸念はないと考える。

1.4.8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

1.4.8.1. 副作用・感染症発現状況に関する考察

1) 「使用上の注意」から予測できない副作用の発現状況

「1.4.1.1. 「使用上の注意」から予測できない副作用の発現状況」に示した、再審査期間中に入手した副作用情報のうち、再審査申請時点で「使用上の注意」から予測できないと評価し、3例以上集積している副作用について安全確保措置の要否を検討した。

(1) 帯状疱疹 4例 5件

重篤症例 3例 4件、非重篤症例 1例 1件を収集した。いずれの症例も免疫抑制作用がある薬剤として知られているステロイド剤や免疫抑制剤が併用されており、それらの薬剤による再活性化の影響が考えられた症例であった。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。

(2) 汎血球減少症 4例 4件

重篤症例 3例 3件、非重篤症例 1例 1件を収集した。汎血球減少を添付文書に記載する必要性について血液内科専門医に意見を聴取したところ、本剤の添付文書には「溶血性貧血」、「血小板減少」、「白血球減少」が記載されていることから、本剤による骨髓抑制が疑われる症例が集積しない限り記載は不要と考えるとの意見であり、当機構も同様に考えた。

再審査期間中に収集した症例の中で血液内科専門医の意見を伺った症例は3例あり、本剤との関連性が高いとされた症例は1例、その他の症例は患者素因、化学療法による骨髓抑制の影響が考えられるとのことだった。また残りの1例は、本剤投与終了後、軽快傾向にある血小板が本剤の再投与なく再び減少していること、ヘモグロビン濃度は緩やかに低下し続けていることから、本剤による骨髓抑制が起きているとは考えにくい症例であった。以上から、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。

(3) 貧血 8例 9件

重篤症例 1例 2件、非重篤症例 7例 7件を収集した。本剤との関連性が高いとされた症例は溶血性貧血が疑われた1例のみであり、その他の症例は情報不足であることや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た症例であった。以上から、本剤との関連性が高いとされた症例は少ないため、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。

(4) 低カリウム血症 3例 3件

重篤症例 1例 1件、非重篤症例 2例 2件を収集した。本剤との関連性が高いとされた症例はなく、情報不足である症例や本剤以外に併用薬の影響が考えられた症例であった。以上から、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。

(5) 頭痛 8 例 9 件

重篤症例 8 例 9 件を収集した。「頭痛」は添付文書の「その他の副作用」に記載しているため、重篤と報告された症例を「使用上の注意」から予測できない副作用として報告した。頭痛は「重大な副作用」の項に記載すべき副作用とは考えないため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。

(6) 悪心 5 例 6 件

重篤症例 5 例 6 件を収集した。「悪心」は添付文書の「その他の副作用」に記載しているため、重篤と報告された症例を「使用上の注意」から予測できない副作用として報告した。悪心は「重大な副作用」の項に記載すべき副作用とは考えないため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。

(7) 嘔吐 3 例 4 件

重篤症例 3 例 4 件を収集した。「嘔吐」は添付文書の「その他の副作用」に記載しているため、重篤と報告された症例を「使用上の注意」から予測できない副作用として報告した。嘔吐は「重大な副作用」の項に記載すべき副作用とは考えないため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。

(8) 注入部位血管外漏出 6 例 6 件

非重篤症例 6 例 6 件を収集した。また血管外漏出に伴う副作用として血管穿刺部位紅斑、血管穿刺部位小水疱、血管穿刺部位腫脹各 1 例 3 件、投与部位腫脹 1 例 1 件、注射部位びらん 1 例 1 件、腫脹、注入部位腫脹各 1 例 2 件収集している。いずれも手技的要因に伴うものと考えられ、皮膚壊死、皮膚潰瘍に至った症例はないことから、現時点では特段の措置は講じず、今後も同様の情報収集に努める。

(9) 発熱 8 例 9 件

重篤症例 8 例 9 件を収集した。「発熱」は添付文書の「その他の副作用」に記載しているため、重篤と報告された症例を「使用上の注意」から予測できない副作用として報告した。発熱は「重大な副作用」の項に記載すべき副作用とは考えないため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。

(10) 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 10 例 13 件

非重篤症例 10 例 13 件を収集した。全て同一の施設からの報告であり、抗リン脂質抗体症候群又は原因不明の不育症に対する投与後の発現であった。出血及び血栓性副作用としては鼻出血、皮下出血、絨毛膜下血腫の計 3 例が報告された。全例でヘパリンが併用されており、いずれの症例も本剤、抗リン脂質抗体、ヘパリンとの相互作用の可能性も考えられると報告された。詳細は不明であるものの、報告された出血及び血栓性副作用と本剤との関連性は高いとは言えず、いずれも非重篤であったことから、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。

(11) 好中球数減少 4 例 4 件、白血球数減少 3 例 4 件

重篤症例として好中球数減少 4 例 4 件、白血球数減少 3 例 4 件、類似の副作用として白

血球減少症1例1件を収集した。「好中球減少」及び「白血球減少」は添付文書の「その他の副作用」に記載しているため、重篤と報告された症例を「使用上の注意」から予測できない副作用として報告した。好中球減少及び白血球減少が問題となるのはこれらの副作用に続く感染症の発現であるが、報告された副作用症例の中で感染症の発現が明らかに認められたのは1例のみであった。静注用人免疫グロブリン大量投与後の好中球減少は循環血漿プールから辺縁プールに移行する偽性の好中球減少と考えられており¹⁴⁾、本剤投与後に発現した好中球減少もこのメカニズムによる可能性を考えた。好中球数減少に続く感染症を発現した症例は1例と少ないことから、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。

(12) 抗 GAD 抗体陽性 13 例 15 件、抗 HLA 抗体検査陽性 3 例 3 件、抗核抗体陽性 6 例 8 件、抗甲状腺抗体陽性 12 例 23 件

非重篤症例として抗 GAD 抗体陽性 13 例 15 件、抗 HLA 抗体検査陽性 3 例 3 件、抗核抗体陽性 6 例 8 件、抗甲状腺抗体陽性 12 例 23 件を収集した。本剤にはいずれの抗体も含まれていることから、製剤中に含まれている自己抗体等が移行し、患者から検出された可能性が高いと考えられる。また全身型 MG 以外の既承認効能・効果に対する本剤の投与例においても、自己抗体陽性に関連する副作用報告を収集している。本剤には供血者由来の各種抗体が含まれており、既に添付文書で注意喚起を行っている各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体と同様、自己抗体等も投与後に患者の血中に一過性に検出される可能性を否定できない。そのため、添付文書の「使用上の注意」の「8. 臨床検査結果に及ぼす影響」に、自己抗体等に関する注意喚起を新たに追記する改訂を 2021 年 10 月に実施した。

2) 重篤な副作用

「1.4.1.2. 重篤な副作用」に示したとおり、再審査期間中に入手した重篤な副作用情報 100 例 157 件（使用成績調査 64 例 97 件、自発報告等 36 例 60 件）を総合機構へ報告した。このうち、再審査申請時点での「使用上の注意」から予測できる副作用は 51 例 62 件で、SOC 別の副作用発現状況は、「血管障害」12 例 12 件と最も多く、次いで「感染症および寄生虫症」10 例 11 件、「臨床検査」9 例 11 件の順であった。「血管障害」の中で重篤な血栓塞栓症に該当する副作用として四肢静脈血栓症 1 例 1 件、深部静脈血栓症 7 例 7 件、静脈塞栓症 2 例 2 件、末梢動脈閉塞 1 例 1 件を報告し、また類似の副作用として「神経系障害」の脳梗塞 5 例 6 件、「心臓障害」の急性心筋梗塞 2 例 2 件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の肺塞栓症 2 例 2 件を報告した。これらの血栓塞栓症に該当する副作用については、これまでの臨床試験で認められた副作用の発現状況と比較し変化は認められなかったことから、現時点では新たな措置は不要と考えた。

再審査申請時点での「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 54 例 95 件で、3 例以上報告した副作用は頭痛、発熱各 8 例 9 件、悪心 5 例 6 件、好中球数減少 4

例 4 件、带状疱疹、嘔吐、白血球数減少各 3 例 4 件、汎血球減少症 3 例 3 件であった。

「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。また、带状疱疹及び汎血球減少症を含めてこれらの副作用は上述のとおり、現時点では新たな措置は不要と考えた。その他の副作用については報告症例の集積も少なく、現時点では特段の措置は不要と考えた。

3) 安全性検討事項に記載している重要な特定されたリスクの発現状況

「1.4.1.3. 安全性検討事項に記載している重要な特定されたリスクの発現状況」に示したとおり、「肝機能障害」に該当する副作用は 182 例 244 件であった。この中で死亡症例を 1 例（肝機能異常、高ビリルビン血症各 1 件）収集している。「1.4.1.5. 死亡症例」に示したとおり、本症例はスティッフパーソン症候群の患者であり、原因が明らかではないものの本剤投与開始 2 日後に発現し、死亡に至った症例であった。本症例について、医学専門家に相談したところ、本剤以外に患者背景等が考えられるとの意見であった。それ以外の症例の転帰は多くが回復又は軽快に至っていること、「肝機能障害」を添付文書に記載し注意喚起を実施していることから、新たな措置は不要と考えた。

「血栓塞栓症」に該当する副作用は 28 例 31 件であった。この中で全身型 MG の使用成績調査の安全性解析対象における血栓塞栓症の発現率は 0.99% (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 (0.400%、2/519 例) と比較して高い発現率であった。全身型 MG 患者における血栓塞栓症の発現率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。また、神経内科専門医 2 名に全身型 MG 患者における血栓塞栓症の発現について添付文書の改訂可否を相談したところ、1.00%*の発現頻度は現行の添付文書と比べ高い値であるものの、「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と考えないとの意見であった。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。

*：血栓塞栓症の発現頻度は 0.99%であるが、専門医相談時点では 1.00%であった。

4) 死亡症例

「1.4.1.5. 死亡症例」に示したとおり、再審査期間中に入手した副作用情報のうち、転帰が死亡と報告された症例は 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」）であった。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た症例であったことから、現時点では特段の措置は不要と考えた。

1.4.8.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果に関する考察

1) 副作用・感染症の発現状況

使用成績調査では「1.4.2.1. 副作用・感染症の発現状況」で示したとおり、安全性解析対象症例における副作用発現率は 18.71% (358/1,913 例) であり、臨床試験における副作用発現率 60.87% (14/23 例) を上回る事はなかった。本調査において報告された副作用 612 件のうち 52.12% (319/612 件) は臨床試験時に報告のない事象であったが、91.22% (291/319 件) は転帰が回復又は軽快であった。また、98.04% (600/612 件) は「使用上の注意」から予測できる副作用や、本剤との関連性が不明の事象、臨床試験時や既効能・効果で報告されている事象であったことから、本剤の安全性プロファイルは、これまでと変わらないものとする。

2) 肝機能障害に関連する有害事象の発現状況

「1.4.2.3. 肝機能障害に関連する有害事象の発現状況」で示したとおり、安全性解析対象症例における肝機能障害に関連する有害事象の発現率は 12.75% (244/1,913 例)、副作用の発現率は 8.83% (169/1,913 例) であり、臨床試験における肝機能障害に関連する有害事象の発現率 39.13% (9/23 例)、副作用の発現率 34.78% (8/23 例) を上回る事はなかった。他の効能・効果との比較においては、有害事象、副作用いずれも全身型 MG での発現率が高かったが、臨床上問題となる肝障害は認めらず、既承認効能・効果でのリスクを上回るものではないと考える。また、本剤は「重大な副作用」として、「肝機能障害 (1.0%)、黄疸 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTP、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと」としており、臨床試験において「重大な副作用」の「肝機能障害」には該当しないような非重篤の臨床検査値異常が発現していることから、本効能・効果追加時に、「その他の副作用」の項について、「種類：「肝臓」－頻度：「5%以上」」を新設し、「肝機能検査値の異常 [AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P の上昇等]」を追記する改訂を行っており、新たな措置は不要と考える。なお、本調査においては、小児の症例で肝機能障害に関連する有害事象を認めた症例はなかった。

3) 本剤の再投与時の安全性、本剤投与後の長期にわたる安全性

「1.4.2.4. 本剤の再投与時の安全性」「1.4.2.5. 本剤投与後の長期にわたる安全性」で示したとおり、本剤の再投与回数の増加に伴う副作用発現率の上昇は認められず、また、初回投与時、再投与時ともに本剤投与開始から 1 週間までの副作用発現率が高く、観察期間が伸長しても副作用発現率が高くなることはなかったことから、本剤の再投与時の安全性及び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。なお、本剤は「重要な基本的注意」として「本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること (本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない)」としている。

1.5. 有効性に関する検討

1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果

医薬品リスク管理計画書策定が必要な時点より前に、承認条件に基づき、使用成績調査を開始した。

使用成績調査の結果の概要を以下に示す。なお、詳細は添付資料 2.5. 「使用成績調査に関する報告書」に記載した。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。

1.5.1.1. QMG スコアの変化量

有効性解析対象症例 1,507 例のうち、初回投与時において本剤投与開始前の QMG スコア*の全ての評価項目が評価されている 675 例を対象に QMG スコアの変化量を検討した。なお、評価時期は表 1.5.1.1-1 のとおり定義した。

初回投与時の本剤投与開始前と各評価時期における QMG スコアの変化量について、要約統計量、平均値の信頼区間を算出し、評価時期ごとに対応のある t 検定を実施した（表 1.5.1.1-2）。また、評価時期ごとの変化量（平均値）の推移を図 1.5.1.1-1 に示す。

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、いずれも有意な低下が認められた（対応のある t 検定： $p < 0.001$ ）。評価時期ごとの QMG スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、2 週後、4 週後でそれぞれ -4.13 ± 5.09 点、 -5.57 ± 5.99 点であった。なお、本剤投与開始前の QMG スコアの平均値 ± 標準偏差は、 15.07 ± 7.21 点であった。

臨床治験時の QMG スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、治療開始 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。

*：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。

表 1.5.1.1-1 評価時期の定義

経過日数		経過日数＝評価日*1－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。
評価時期	本剤投与開始前	$-7 \leq \text{経過日数} \leq 0$
	2 週後	$8 \leq \text{経過日数} \leq 21$
	4 週後	$22 \leq \text{経過日数} \leq 35$
	3 ヶ月後	$76 \leq \text{経過日数} \leq 104$
	6 ヶ月後	$150 \leq \text{経過日数} \leq 210$
	12 ヶ月後	$330 \leq \text{経過日数} \leq 390$
	18 ヶ月後	$510 \leq \text{経過日数} \leq 570$
	24 ヶ月後	$690 \leq \text{経過日数} \leq 750$
	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*2時点。

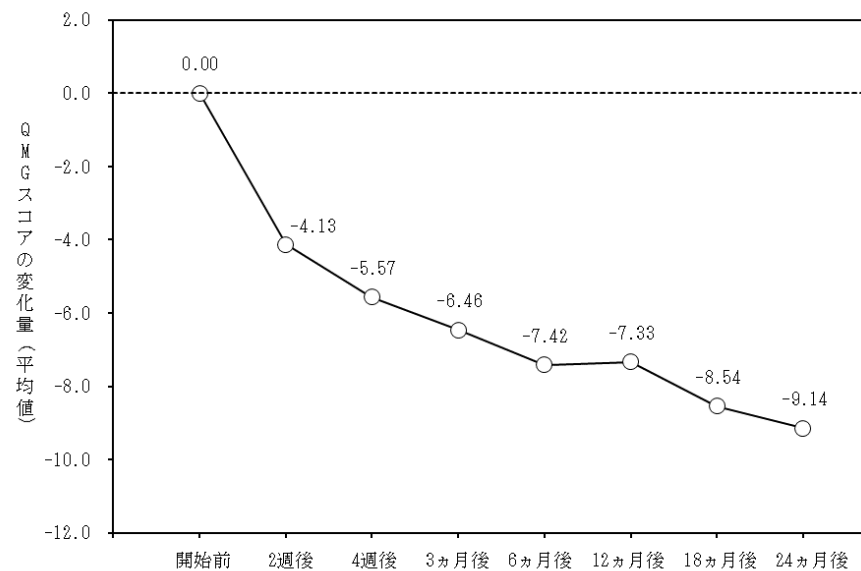
*1：評価日≦再治療の実施日とする。

*2：全ての評価項目が評価されている時点の最終とする。本剤投与にもかかわらず、再燃、症状悪化や治療効果不十分のために本剤の再投与などの再治療を実施した症例又は観察中止となった症例については、再治療又は観察中止直前の QMG スコアを調査している。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。

表 1.5.1.1-2 各評価時期の QMG スコアの変化量

評価時期	症例数	本剤投与開始前					本剤投与後					変化量（本剤投与後－本剤投与開始前）							
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の 95%信頼区間	対応のあるt検定	
本剤投与開始前	675	15.07	7.21	0.00	14.00	39.00	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
2週後	352	15.74	7.40	0.00	15.00	39.00	11.61	6.72	0.00	11.00	39.00	-4.13	5.09	-32.00	-3.00	10.00	-4.66 — -3.59	p< 0.001	
4週後	240	16.37	7.93	0.00	15.00	39.00	10.80	6.90	0.00	10.00	39.00	-5.57	5.99	-25.00	-4.00	10.00	-6.33 — -4.81	p< 0.001	
3ヵ月後	154	14.75	8.27	2.00	13.50	39.00	8.29	6.42	0.00	6.50	37.00	-6.46	7.67	-35.00	-5.00	7.00	-7.68 — -5.24	p< 0.001	
6ヵ月後	164	15.10	7.71	0.00	14.00	39.00	7.68	6.06	0.00	6.00	39.00	-7.42	9.00	-36.00	-6.00	39.00	-8.81 — -6.03	p< 0.001	
12ヵ月後	96	14.73	7.50	3.00	14.00	39.00	7.40	6.34	0.00	6.00	26.00	-7.33	8.22	-32.00	-5.00	7.00	-9.00 — -5.67	p< 0.001	
18ヵ月後	68	15.76	7.73	3.00	15.00	39.00	7.22	6.73	0.00	5.00	25.00	-8.54	8.23	-30.00	-7.50	14.00	-10.54 — -6.55	p< 0.001	
24ヵ月後	70	15.00	8.46	2.00	14.00	39.00	5.86	6.09	0.00	4.00	29.00	-9.14	8.88	-36.00	-8.00	2.00	-11.26 — -7.03	p< 0.001	
最終評価時	550	15.27	7.29	0.00	14.00	39.00	10.69	7.09	0.00	10.00	39.00	-4.58	7.47	-36.00	-3.00	39.00	-5.21 — -3.95	p< 0.001	

図 1.5.1.1-1 各評価時期の QMG スコアの変化量の推移



1.5.1.2. MG-ADL スケールの変化量

有効性解析対象症例 1,507 例のうち、初回投与時において本剤投与開始前の MG-ADL スケール*の全ての評価項目が評価されている 1,213 例を対象に、MG-ADL スケールの変化量を検討した。なお、評価時期は表 1.5.1.1-1 のとおり定義した。

初回投与時の本剤投与開始前と各評価時期における MG-ADL スケールの変化量について、要約統計量、平均値の信頼区間を算出し、評価時期ごとに対応のある t 検定を実施した（表 1.5.1.2-1）。また、評価時期ごとの変化量（平均値）の推移を図 1.5.1.2-1 に示す。

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、いずれも有意な低下が認められた（対応のある t 検定： $p<0.001$ ）。評価時期ごとの MG-ADL スケールの変化量（平均値±標準偏差）は、2 週後、4 週後でそれぞれ -3.40 ± 4.05 点、 -4.52 ± 4.79 点であった。なお、本剤投与開始前の MG-ADL スケールの平均値±標準偏差は、 9.24 ± 5.56 点であった。

臨床試験時の MG-ADL スケールの変化量（平均値±標準偏差）は、治療開始 2 週後、4 週後でそれぞれ -2.9 ± 3.7 点、 -3.0 ± 3.7 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。

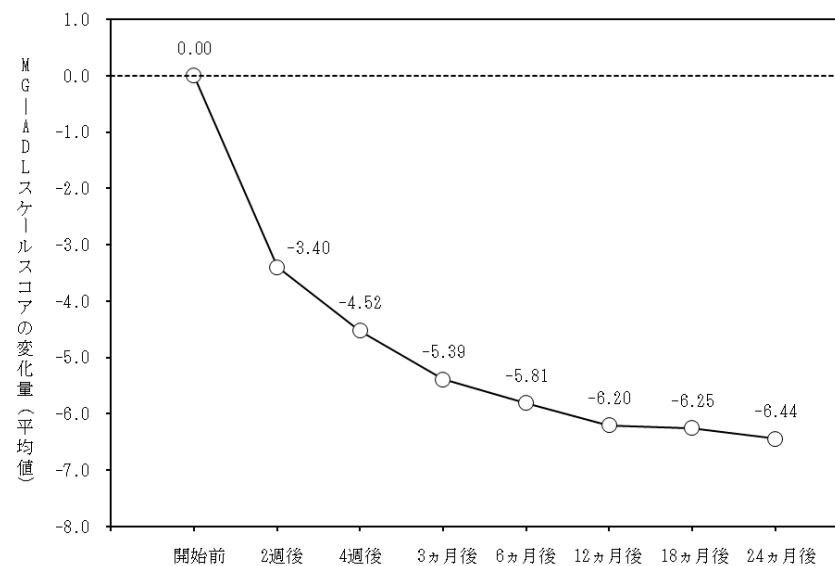
*：8 種類の動作について 0～3 点の 4 段階で評価（点数が高い方が症状が重い）。

最大合計 24 点。

表 1.5.1.2-1 各評価時期の MG-ADL スケールの変化量

評価時期	症例数	本剤投与開始前					本剤投与後					変化量（本剤投与後－本剤投与開始前）							
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の 95%信頼区間		対応のあるt検定
本剤投与開始前	1213	9.24	5.56	0.00	8.00	24.00	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2週後	869	9.62	5.71	0.00	8.00	24.00	6.22	5.59	0.00	5.00	24.00	-3.40	4.05	-20.00	-3.00	22.00	-3.67	-3.13	p< 0.001
4週後	696	9.85	5.80	0.00	8.00	24.00	5.33	5.17	0.00	4.00	24.00	-4.52	4.79	-23.00	-4.00	16.00	-4.88	-4.16	p< 0.001
3ヵ月後	566	9.21	5.53	0.00	8.00	24.00	3.82	4.10	0.00	3.00	24.00	-5.39	5.58	-23.00	-4.00	16.00	-5.85	-4.93	p< 0.001
6ヵ月後	578	8.95	5.47	0.00	8.00	24.00	3.14	3.51	0.00	2.00	24.00	-5.81	5.92	-24.00	-5.00	24.00	-6.30	-5.33	p< 0.001
12ヵ月後	426	8.80	5.60	0.00	8.00	24.00	2.59	3.30	0.00	1.00	17.00	-6.20	6.16	-24.00	-5.00	6.00	-6.79	-5.62	p< 0.001
18ヵ月後	345	8.81	5.43	0.00	8.00	24.00	2.56	3.56	0.00	1.00	19.00	-6.25	6.15	-24.00	-5.00	12.00	-6.90	-5.60	p< 0.001
24ヵ月後	295	8.81	5.56	0.00	7.00	24.00	2.37	3.25	0.00	1.00	19.00	-6.44	6.28	-24.00	-5.00	5.00	-7.16	-5.72	p< 0.001
最終評価時	1178	9.24	5.57	0.00	8.00	24.00	5.35	5.22	0.00	4.00	24.00	-3.89	5.77	-24.00	-3.00	24.00	-4.22	-3.56	p< 0.001

図 1.5.1.2-1 各評価時期の MG-ADL スケールの変化量の推移



1.5.1.3. MGFA 分類の推移

有効性解析対象症例 1,507 例のうち、初回投与時において本剤投与開始前の MGFA 分類*が評価されている 1,311 例を対象に MGFA 分類の推移を検討した。なお、MGFA 分類は最重症時の状態により患者を分類する方法であり、治療の評価として用いるべきものではないが、本調査では、指定難病にかかる臨床調査個人票に基づき Class 0（無症状）を設け、MGFA 分類の推移を検討した。また、評価時期は表 1.5.1.1-1 のとおり定義した。

初回投与時の本剤投与開始前と各評価時期における MGFA 分類の分布の推移を表 1.5.1.3-1 に示す。本剤投与開始前は ClassⅢの症例数が最も多かったが、2 週後以降は ClassⅡの症例数が最も多くなり、6 ヶ月後以降は比較的症状が軽度の ClassⅠ、また、Class 0 の症例も多くみられた。

*：症状の程度により、ClassⅠ～Ⅴの 5 段階に分類される。Class が大きい方が重症。

表 1.5.1.3-1 MGFA 分類の分布の推移

評価時期 MGFA分類	開始前	2週後	4週後	3ヵ月後	6ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	最終評価時
Class 0	1	48	47	81	106	122	107	101	163
ClassⅠ	25	71	76	88	103	73	54	42	114
ClassⅡ	487	501	397	319	319	205	160	140	567
ClassⅢ	507	206	143	82	73	48	36	31	295
ClassⅣ	157	53	43	24	13	7	7	4	68
ClassⅤ	134	72	47	15	4	0	3	0	68
症例数	1311	951	753	609	618	455	367	318	1275

1.5.1.4. QMG スコアの変化量に基づく改善度

有効性解析対象症例 1,507 例のうち、初回投与時において本剤投与開始前と最終評価時の QMG スコアの全ての評価項目が評価されている症例から、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た 546 例を対象とし、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を、患者背景及び治療要因別に評価した。なお、評価時期は表 1.5.1.1-1 のとおり定義した。改善度の評価は、本効能における臨床試験時の QMG スコアの有効率を参考にし、最終評価時の QMG スコアの合計点が本剤投与開始前と比較して「QMG スコアの変化量 $\leq$ -3 点」を「改善」、「-3 点<QMG スコアの変化量 $\leq$ 0 点」を「不変」、「QMG スコアの変化量 $>$ 0 点」を「悪化」と設定し、改善の割合を改善率とした。3 点以上の減少を「改善」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。また、患者背景及び治療要因別の改善率の比較検討には χ^2 検定を用い、有意水準は 5%とした。

有効性解析対象症例における最終評価時の改善率は 56.2%（307/546 例）であった。なお、臨床試験時の 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。

また、「性」「MGFA 分類」「QMG スコア」「MG-ADL スケール」「罹病期間」「抗 AChR 抗体」「抗 MuSK 抗体」「免疫抑制剤による治療歴」「クリーゼ」「本剤投与開始以降のステロイドパルス療法」「併用療法」「併用療法（胸腺摘除術）」の患者背景及び治療要因において改善率に有意差が認められた（表 1.5.1.4-1）。

表 1.5.1.4-1 QMG スコアの変化量に基づく患者背景及び治療要因別改善度

患者背景及び治療要因		症例数	構成比率	改善	不変	悪化	改善率	χ^2 検定
改善度評価対象症例		546	100.0%	307	148	91	56.2%	p= 0.028
性	男	197	36.1%	123	44	30	62.4%	
	女	349	63.9%	184	104	61	52.7%	
MGFA分類（本剤投与開始前）	Class 0	0	0.0%	—	—	—	—	p< 0.001
	Class I	8	1.5%	4	2	2	50.0%	
	Class II	221	40.5%	97	75	49	43.9%	
	Class III	238	43.6%	145	57	36	60.9%	
	Class IV	48	8.8%	41	5	2	85.4%	
	Class V	22	4.0%	15	7	0	68.2%	
	不明・未記載	9	1.6%	5	2	2	55.6%	
QMGスコア （本剤投与開始前・合計点）	0～10	141	25.8%	48	58	35	34.0%	p< 0.001
	11～15	169	31.0%	93	41	35	55.0%	
	16～20	137	25.1%	85	34	18	62.0%	
	21≦	99	18.1%	81	15	3	81.8%	
MG-ADLスケール （本剤投与開始前・合計点）	≦4	99	18.1%	36	41	22	36.4%	p< 0.001
	5～8	191	35.0%	94	57	40	49.2%	
	9～12	137	25.1%	86	29	22	62.8%	
	13≦	98	17.9%	80	15	3	81.6%	
	部分実施	2	0.4%	1	1	0	50.0%	
	不明・未記載	19	3.5%	10	5	4	52.6%	
罹病期間	1年以内	160	29.3%	114	28	18	71.3%	p< 0.001
	1年超3年以内	112	20.5%	59	32	21	52.7%	
	3年超5年以内	58	10.6%	24	19	15	41.4%	
	5年超	204	37.4%	101	67	36	49.5%	
	不明・未記載	12	2.2%	9	2	1	75.0%	
抗 AChR 抗体	陽性	425	77.8%	251	109	65	59.1%	p= 0.016
	陰性	116	21.2%	54	36	26	46.6%	
	不明・未記載	5	0.9%	2	3	0	40.0%	
抗 MuSK 抗体	陽性	18	3.3%	4	8	6	22.2%	p= 0.004
	陰性	125	22.9%	73	31	21	58.4%	
	不明・未記載	403	73.8%	230	109	64	57.1%	
免疫抑制剤による治療歴	無	204	37.4%	134	47	23	65.7%	p< 0.001
	有	342	62.6%	173	101	68	50.6%	
クリーゼ	無	475	87.0%	252	138	85	53.1%	p< 0.001
	有	71	13.0%	55	10	6	77.5%	
本剤投与開始以降の ステロイドパルス療法	無	499	91.4%	273	139	87	54.7%	p= 0.020
	有	47	8.6%	34	9	4	72.3%	
併用療法	無	502	91.9%	274	141	87	54.6%	p= 0.009
	有	44	8.1%	33	7	4	75.0%	
併用療法（胸腺摘除術）	無	505	92.5%	274	143	88	54.3%	p= 0.001
	有	41	7.5%	33	5	3	80.5%	

(1) 性

性別の改善率は、男性が 62.4% (123/197 例)、女性が 52.7% (184/349 例) であり、男性での改善率が高かった ($p=0.028$)。なお、本疾患は女性に多い傾向にあり、改善度評価対象症例においては、63.9% (349/546 例) が女性であった。女性に比し男性での改善率が高かったものの、罹病期間等の他の患者背景及び治療要因が性別の改善率に影響した可能性が考えられた。

(2) MGFA 分類、QMG スコア、MG-ADL スケール

MGFA 分類別の改善率は、「Class IV」が 85.4% (41/48 例)、「Class V」が 68.2% (15/22 例)、「Class III」が 60.9% (145/238 例)、「Class I」が 50.0% (4/8 例)、「Class II」が 43.9% (97/221 例) であり、MGFA 分類の Class が大きいほど改善率が高かった ($p<0.001$)。

QMG スコア別の改善率は、「21 点 ≤」が 81.8% (81/99 例)、「16～20 点」が 62.0% (85/137 例)、「11～15 点」が 55.0% (93/169 例)、「0～10 点」が 34.0% (48/141 例) であり、点数が高いほど改善率が高かった ($p<0.001$)。

同様に、MG-ADL スケール別の改善率は、「13 点 ≤」が 81.6% (80/98 例)、「9～12 点」が 62.8% (86/137 例)、「5～8 点」が 49.2% (94/191 例)、「≤4 点」が 36.4% (36/99 例) であり、点数が高いほど改善率が高かった ($p<0.001$)。

IVIG は中等症あるいは重症の MG に有効であり、軽症あるいは眼筋型 MG に対する効果は明らかでない¹⁵⁾とされている。本調査においても、MGFA 分類別、QMG スコア別、MG-ADL スケール別の改善率は、いずれも症状が重い症例ほど改善率が高かった。

よって、ガイドラインで示されているように、重症度の高い症例では有効性が期待できると考えられるものの、QMG スコア、MG-ADL スケールの点数が低い症例、MGFA 分類の Class が小さい軽症の症例においては、本剤のリスクとベネフィットを十分考慮したうえで、治療を行う必要があると考える。

(3) 罹病期間

罹病期間別の改善率は、「1 年以内」が 71.3% (114/160 例)、「1 年超 3 年以内」が 52.7% (59/112 例)、「3 年超 5 年以内」が 41.4% (24/58 例)、「5 年超」が 49.5% (101/204 例) であり、「1 年以内」での改善率が高かった ($p<0.001$)。なお、改善度評価対象症例における罹病期間別の構成比率は、「5 年超」の症例が 37.4% (204/546 例) と最も多く、次いで「1 年以内」の症例が 29.3% (160/546 例) と多かった。

罹病期間と重症度との関連が考えられたことから、罹病期間別の改善度について、MGFA 分類別に検討した (表 1.5.1.4-2)。

表 1.5.1.4-2 MGFA 分類別・罹病期間別改善度

患者背景要因		罹病期間	症例数	構成比率①	構成比率②	改善	不変	悪化	改善率	χ^2 検定
MGFA分類 (本剤投与開始前)	Class I	1年以内	0	0.0%	0.0%	—	—	—	—	p = 0.202
		1年超3年以内	1	12.5%	0.2%	0	1	0	0.0%	
		3年超5年以内	5	62.5%	0.9%	2	1	2	40.0%	
		5年超	2	25.0%	0.4%	2	0	0	100.0%	
	Class II	1年以内	59	26.7%	10.8%	35	15	9	59.3%	p = 0.008
		1年超3年以内	46	20.8%	8.4%	20	14	12	43.5%	
		3年超5年以内	25	11.3%	4.6%	5	12	8	20.0%	
		5年超	88	39.8%	16.1%	36	33	19	40.9%	
	Class III	1年以内	72	30.3%	13.2%	55	10	7	76.4%	p = 0.011
		1年超3年以内	49	20.6%	9.0%	27	14	8	55.1%	
		3年超5年以内	23	9.7%	4.2%	12	6	5	52.2%	
		5年超	91	38.2%	16.7%	48	27	16	52.7%	
	Class IV	1年以内	3	1.3%	0.5%	3	0	0	100.0%	p = 0.750
		1年超3年以内	20	41.7%	3.7%	17	1	2	85.0%	
		1年超3年以内	9	18.8%	1.6%	8	1	0	88.9%	
		3年超5年以内	5	10.4%	0.9%	5	0	0	100.0%	
	Class V	5年超	10	20.8%	1.8%	8	2	0	80.0%	p = 0.918
		不明・未記載	4	8.3%	0.7%	3	1	0	75.0%	
		1年以内	7	31.8%	1.3%	5	2	0	71.4%	
		1年超3年以内	5	22.7%	0.9%	3	2	0	60.0%	
	不明・未記載	3年超5年以内	0	0.0%	0.0%	—	—	—	—	
		5年超	9	40.9%	1.6%	6	3	0	66.7%	
		不明・未記載	1	4.5%	0.2%	1	0	0	100.0%	
		不明・未記載	1年以内	2	22.2%	0.4%	2	0	0	100.0%
	1年超3年以内		2	22.2%	0.4%	1	0	1	50.0%	
	3年超5年以内		0	0.0%	0.0%	—	—	—	—	
	5年超		4	44.4%	0.7%	1	2	1	25.0%	
	不明・未記載	不明・未記載	1	11.1%	0.2%	1	0	0	100.0%	
改善度評価対象			546	100.0%	100.0%	307	148	91	56.2%	

*：「構成比率①」は各カテゴリーの症例数、「構成比率②」は解析対象症例数を分母とする

MGFA 分類「Class I」の症例は 8 例と少数であり、罹病期間別の改善度の検討は困難であった。「Class II」「Class III」の症例においては、罹病期間「1 年以内」での改善率が最も高かった（Class II：p=0.008、Class III：p=0.011）。また、「Class IV」「Class V」の高度の筋力低下のある症例においては、罹病期間にかかわらず改善率が高かった。

MG は神経筋接合部のシナプス後膜上にあるいくつかの標的抗原に対する自己抗体の作用により、神経筋接合部の刺激伝達が障害されて生じる自己免疫疾患であり¹⁶⁾、IgG1 が主体である抗 AChR 抗体は補体介在性に運動終板を破壊することによって MG 症状を起こす¹²⁾。また、「1.2.1. 作用機序及び薬効薬理 1) 作用機序」に記載のとおり、MG に対する本剤の作用機序の一つとして、補体系活性化の抑制が考えられ、補体系活性化に起因する神経筋接合部の膜破壊が、本剤投与により抑制される可能性が示唆される。このため、MG の病態と IVIG の作用機序から、運動終板破壊が進行した症例においては、IVIG の補体系活性化の抑制作用は期待できない可能性が考えられた。

上述のとおり、IVIG は中等症あるいは重症の MG に有効である¹⁵⁾とされており、罹病期間にかかわらず、中等症あるいは重症の症例には有効性が期待できると考えられるが、軽症の症例においては、罹病期間が長い症例では、本剤のリスクとベネフィットを十分考慮したうえで、治療を行う必要があると考える。

(4) 抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体

抗 AChR 抗体陽性・陰性別の改善率は、抗 AChR 抗体「陽性」が 59.1% (251/425 例)、抗 AChR 抗体「陰性」が 46.6% (54/116 例) であり、抗 AChR 抗体「陰性」での改善率が低かった ($p=0.016$)。また、抗 MuSK 抗体陽性・陰性別の改善率は、抗 MuSK 抗体「陽性」が 22.2% (4/18 例)、抗 MuSK 抗体「陰性」が 58.4% (73/125 例) であり、抗 MuSK 抗体「陽性」での改善率が低かった ($p=0.004$)。

改善度評価対象症例においては、77.8% (425/546 例) が抗 AChR 抗体陽性、21.2% (116/546 例) が抗 AChR 抗体陰性であった。抗 MuSK 抗体は改善度評価対象症例の 26.2% (143/546 例) で測定されており、抗 MuSK 抗体陽性の症例は 18 例、抗 MuSK 抗体陰性の症例は 125 例であった。抗 AChR 抗体と抗 MuSK 抗体の自己抗体クロス表別の改善度を表 1.5.1.4-3 に示す。

抗 AChR 抗体陰性の症例における、抗 MuSK 抗体陽性・陰性別の改善率は、抗 MuSK 抗体「陽性」が 22.2% (4/18 例)、抗 MuSK 抗体「陰性」が 50.7% (35/69 例) であり、抗 MuSK 抗体「陽性」での改善率が低かった ($p=0.030$)。

表 1.5.1.4-3 QMG スコアの変化量に基づく自己抗体クロス表別改善度

自己抗体		抗MuSK抗体	症例数	構成比率①	構成比率②	改善	不変	悪化	改善率	χ ² 検定
抗AChR抗体	陽性	陰性	55	12.9%	10.1%	37	10	8	67.3%	p= 0.030
		不明・未記載	370	87.1%	67.8%	214	99	57	57.8%	
	陰性	陽性	18	15.5%	3.3%	4	8	6	22.2%	
		陰性	69	59.5%	12.6%	35	21	13	50.7%	
		不明・未記載	29	25.0%	5.3%	15	7	7	51.7%	
	不明・未記載	陰性	1	20.0%	0.2%	1	0	0	100.0%	
不明・未記載		4	80.0%	0.7%	1	3	0	25.0%		
改善度評価対象症例			546	100.0%	100.0%	307	148	91	56.2%	

*：「構成比率①」は各カテゴリーの症例数、「構成比率②」は解析対象症例数を分母とする

抗 MuSK 抗体陽性 MG の一般的な治療としては、ステロイドで開始され必要に応じて免疫抑制剤が追加され、増悪期にステロイドパルス、血液浄化療法及び IVIG などが組み合わせて施行されている¹³⁾。また、抗 MuSK 抗体陽性 MG は抗 AChR 抗体陽性 MG より嚥下障害とクリーゼの頻度が高く、早期より積極的な治療を考慮すべきであるとする見解が多い¹³⁾。

抗 MuSK 抗体陽性の症例は、抗 AChR 抗体陽性、抗 AChR 抗体と抗 MuSK 抗体が共に陰性の症例に比し改善率が低かったが、本調査では、改善度評価が可能な抗 MuSK 抗体陽性の症例は 18 例と小例数であり、抗 MuSK 抗体が、有効性に影響を及ぼす要因となる理由は見出せなかった。

(5) 免疫抑制剤による治療歴

免疫抑制剤による治療歴有無別の改善率は、治療歴「無」が 65.7% (134/204 例)、治療歴「有」が 50.6% (173/342 例) であり、治療歴「無」での改善率が高かった ($p<0.001$)。

なお、本効能・効果は「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)」としていることから、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は有効性解析対象から除外しており、免疫抑制剤による治療歴「無」の症例 204 例は、本剤投与開始前にステロイド剤による治療を実施している。本剤投与開始後の他の治療薬の投与が改善率に影響した可能性が考えられたことから、本剤投与開始後のステロイド剤、免疫抑制剤の投与実施状況について検討した結果、免疫抑制剤による治療歴「無」の症例 204 例について、99.5% (203/204 例) の症例は本剤投与開始後もステロイド剤を投与しており、50.0% (102/204 例) の症例は本剤投与開始以降に免疫抑制剤の投与を開始していた。

このため、免疫抑制剤による治療歴「無」の症例では、本剤投与による治療効果に加えて、本剤投与開始以降の免疫抑制剤の投与による治療効果が認められた症例が多く、改善率に影響したものと考えられた。なお、免疫抑制剤による治療歴「有」の症例の改善率は 50.6% (173/342 例) であり、改善度評価対象症例における改善率 56.2% (307/546 例) と大きな差はなかったことから、本剤の有効性に特段の懸念はないと考える。

(6) クリーゼ

クリーゼ有無別の改善率は、クリーゼ「有」が 77.5% (55/71 例)、クリーゼ「無」が 53.1% (252/475 例) であり、クリーゼ「有」での改善率が高かった ($p < 0.001$)。

クリーゼは呼吸困難をきたして急激に増悪し、呼吸不全に陥り気管内挿管・人工呼吸器管理が必要となった状態であり、急性増悪期の短期的な治療としては、病原性を有する自己抗体（抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体など）の除去（血液浄化）あるいは IVIG を行うことが有用である¹⁷⁾とされる。呼吸困難をきたした状態においては、QMG スコアの球症状、呼吸障害に関する評価が困難であり、クリーゼの症例は全ての QMG スコアの評価が不能のケースが多いと考えられるが、本改善度評価方法で評価可能であった症例においては、クリーゼ「有」の症例では高い改善率を認めた。クリーゼにおける有効性については「1.5.4.1. クリーゼにおける有効性」に示した。

なお、クリーゼ「無」の症例における改善率は 53.1% (252/475 例) であり、改善度評価対象症例における改善率 56.2% (307/546 例) と同程度であったことから、有効性に特段の懸念はないと考える。

(7) 本剤投与開始以降のステロイドパルス療法

本剤投与開始以降のステロイドパルス療法有無別の改善率は、ステロイドパルス療法「有」が 72.3% (34/47 例)、ステロイドパルス療法「無」が 54.7% (273/499 例) であり、ステロイドパルス療法「有」での改善率が高かった ($p = 0.020$)。

ステロイドパルス療法は一過性初期増悪を伴うため注意を要するが、効果発現が速く有効性が高い治療であり¹⁸⁾、改善度評価対象症例において初回投与時にステロイドパルス療法が併用された症例は、8.6% (47/546 例) であった。

なお、ステロイドパルス療法「無」の症例における改善率は 54.7% (273/499 例) であり、改善度評価対象症例における改善率 56.2% (307/546 例) と同程度であったこと

から、有効性に特段の懸念はないと考える。

(8) 併用療法、併用療法（胸腺摘除術）

併用療法有無別の改善率は、併用療法「有」が 75.0% (33/44 例)、併用療法「無」が 54.6% (274/502 例) であり、併用療法「有」での改善率が高かった ($p=0.009$)。併用療法「有」の症例の 93.2% (41/44 例) が胸腺摘除術を実施しており、併用療法（胸腺摘除術）有無別の改善率は、胸腺摘除術「有」が 80.5% (33/41 例)、胸腺摘除術「無」が 54.3% (274/505 例) であり、併用療法（胸腺摘除術）「有」での改善率が高かった ($p=0.001$)。

改善度評価対象症例において初回投与時に併用療法（胸腺摘除術）が実施された症例は 7.5% (41/546 例) であった。胸腺摘除術の有効性は多数報告されており、ガイドラインでも胸腺腫合併 MG 例は胸腺腫および拡大胸腺摘除術を行うことが推奨されている¹⁹⁾。また、本剤は「効能・効果に関連する使用上の注意」として、「本剤による治療を行う前に、胸腺摘除術の実施を考慮すること」としており、改善度評価対象症例の 36.1% (197/546 例) は胸腺摘除術による治療歴があった。

なお、併用療法、併用療法（胸腺摘除術）「無」の症例における改善率は、それぞれ 54.6% (274/502 例)、54.3% (274/505 例) であり、改善度評価対象症例における改善率 56.2% (307/546 例) と同程度であったことから、有効性に特段の懸念はないと考える。

1.5.1.5. 本剤の再投与時の有効性

再投与時の有効性及び安全性について、臨床試験では少数例での検討であり、海外のガイドライン等でも再投与時の有効性及び安全性について明確になっていないことから、重点調査項目に設定した。

有効性解析対象症例 1,507 例のうち、本剤投与開始前と本剤投与後の観察期間中に QMG スコアの全ての評価項目が評価されている症例から、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た症例を対象とし、初回投与時、再投与時の各投与回数別における、各投与時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を評価した。なお、改善度は「1.5.1.4. QMG スコアの変化量に基づく改善度」と同様に設定し、評価時期は表 1.5.1.1-1 のとおり定義した。

再投与 10 回目までの改善度を表 1.5.1.5-1 に示す。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。

表 1.5.1.5-1 投与回数別の QMG スコアの変化量に基づく改善度

投与回数	症例数	改善	不変	悪化	改善率
初回投与	546	307	148	91	56.2%
再投与1回目	192	68	73	51	35.4%
再投与2回目	115	35	49	31	30.4%
再投与3回目	74	28	22	24	37.8%
再投与4回目	54	10	24	20	18.5%
再投与5回目	42	15	14	13	35.7%
再投与6回目	29	6	10	13	20.7%
再投与7回目	25	8	10	7	32.0%
再投与8回目	22	5	10	7	22.7%
再投与9回目	19	4	9	6	21.1%
再投与10回目	15	3	8	4	20.0%

1.5.1.6. 本剤投与後の長期にわたる有効性（本剤の効果の持続性）

本剤の効果の持続性については、臨床試験は少数例での検討であり、また、長期にわたる持続効果を検討していなかったことから、本剤投与後の長期にわたる有効性（本剤の効果の持続性）及び安全性を重点調査項目に設定した。

本剤の効果持続期間を表 1.5.1.6-1 のとおり定義し、有効性解析対象症例 1,507 例を対象に長期にわたる有効性を検討した。なお、観察中の症例で本剤投与開始以降の有効性に関連する全ての調査事項が評価不能の症例 3 例は除外し検討した。また、転院等により観察中止となった症例については、最終観察日以降の本剤の効果の持続性が確認できないことから、有効性解析対象症例及び有効性解析対象症例から観察中止症例を除いた症例を対象に検討した。

表 1.5.1.6-1 本剤の効果持続期間の定義

項目	定義内容
効果持続期間	効果持続期間＝当該日－本剤投与開始日
当該日	初回投与症例、再投与症例ともに下記の優先順で当該日を決定した。 1) 再治療*1が「有」の場合、「再治療の実施日」 2) MG-ADL スケール、MGFA 分類、QMG スコアの「評価日」のうち、最大の日付*2 3) 観察中止症例の場合、「最終観察日」

*1：本調査では、本剤投与にもかかわらず、再燃、症状悪化や治療効果不十分のために行われた治療を再治療と定義した。再治療の種類は本剤の再投与、本剤以外の IVIG 療法、ステロイドパルス療法、血液浄化療法、胸腺摘除、エンドキサンパルス療法の非経口免疫療法及び治験薬投与のみとし、経口免疫療法の投与量の増加は含まれない。

*2：評価日は本剤投与開始日以降とする。

初回投与時及び再投与時の投与回数毎の効果持続期間の要約統計量を表 1.5.1.6-2、表 1.5.1.6-3 に示す。なお、本剤の再投与は 43 回目まで確認されているが、再投与 10 回目までの結果を示す。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。

表 1.5.1.6-2 投与回数毎の効果持続期間の要約統計量

投与回数	症例数	効果持続期間（日）					
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値 95%信頼区間
初回投与	1504	329.9	301.3	1.0	185.5	1247.0	314.7 - 345.1
再投与1回目	552	260.3	260.0	1.0	142.5	822.0	238.6 - 282.1
再投与2回目	301	220.5	233.2	4.0	123.0	779.0	194.1 - 247.0
再投与3回目	197	174.8	189.7	2.0	99.0	754.0	148.2 - 201.5
再投与4回目	144	137.6	141.2	5.0	98.5	736.0	114.3 - 160.8
再投与5回目	118	141.7	176.1	1.0	91.0	749.0	109.6 - 173.8
再投与6回目	91	118.0	136.4	2.0	84.0	742.0	89.6 - 146.4
再投与7回目	69	117.8	153.7	6.0	70.0	751.0	80.8 - 154.7
再投与8回目	58	105.2	136.9	2.0	74.0	764.0	69.2 - 141.2
再投与9回目	47	109.2	132.5	5.0	89.0	734.0	70.3 - 148.1
再投与10回目	38	79.8	47.8	6.0	77.0	196.0	64.0 - 95.5

表 1.5.1.6-3 観察中止症例を除いた投与回数毎の効果持続期間の要約統計量

投与回数	症例数	効果持続期間（日）					
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値 95%信頼区間
初回投与	1216	372.9	307.5	2.0	256.5	1247.0	355.6 - 390.2
再投与1回目	473	277.7	265.6	5.0	156.0	822.0	253.7 - 301.7
再投与2回目	271	230.7	239.3	4.0	128.0	779.0	202.1 - 259.3
再投与3回目	181	172.1	187.7	2.0	99.0	754.0	144.5 - 199.6
再投与4回目	137	137.9	142.6	5.0	99.0	736.0	113.9 - 162.0
再投与5回目	111	147.1	179.3	7.0	91.0	749.0	113.3 - 180.8
再投与6回目	83	124.1	140.6	2.0	84.0	742.0	93.4 - 154.8
再投与7回目	68	114.7	152.7	6.0	70.0	751.0	77.7 - 151.6
再投与8回目	54	108.0	139.5	2.0	78.0	764.0	69.9 - 146.1
再投与9回目	45	113.9	133.5	20.0	90.0	734.0	73.7 - 154.0
再投与10回目	37	81.8	46.9	20.0	77.0	196.0	66.1 - 97.4

1.5.2. 有効性に関する措置

再審査期間中、有効性に関する国内における措置及び外国措置報告は行っていない。

1.5.3. 有効性に関する研究報告

再審査期間中、有効性に関する当該効能効果に関連する研究報告は行っていない。

1.5.4. その他の有効性に関する事項

審査報告書にて、本剤の安全性プロファイルの既承認効能との比較、肝機能障害の発現状況、長期間にわたる本剤の有効性及び安全性への影響等、及び、本剤をクリーゼに対して使用した際の有効性及び安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要とされた。クリーゼにおける有効性について、使用成績調査の結果の概要を以下に示す。なお、結果の詳細は添付資料 2.5.「使用成績調査に関する報告書」に記載した。また、長期間にわたる有効性については、「1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果」に示したとおりである。

1.5.4.1. クリーゼにおける有効性

1) クリーゼの症例における QMG スコアの変化量

有効性解析対象症例 1,507 例のうち、クリーゼの症例は 297 例（19.7%）であった。初回投与時においてクリーゼの症例で、本剤投与開始前の QMG スコアの全ての評価項目が評価されている 83 例を対象に、QMG スコアの変化量を検討した。なお、評価時期は表 1.5.1.1-1 のとおり定義した。初回投与時の本剤投与開始前と各評価時期における QMG スコアの変化量について、要約統計量、平均値の信頼区間を算出し、評価時期ごとに対応のある t 検定を実施した（表 1.5.4.1-1）。

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、いずれも有意な低下が認められた（対応のある t 検定： $p < 0.001$ ）。評価時期ごとの QMG スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、2 週後、4 週後でそれぞれ -7.48 ± 8.20 点、 -10.19 ± 8.00 点であった。なお、本剤投与開始前の QMG スコアの平均値±標準偏差は、 23.45 ± 9.48 点であった。

表 1.5.4.1-1 クリーゼの症例における各評価時期の QMG スコアの変化量

評価時期	症例数	本剤投与開始前					本剤投与後					変化量（本剤投与後－本剤投与開始前）							
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の 95%信頼区間	対応のあるt検定	
本剤投与開始前	83	23.45	9.48	3.00	22.00	39.00	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2週後	54	23.50	9.48	3.00	22.00	39.00	16.02	9.64	0.00	15.00	39.00	-7.48	8.20	-32.00	-6.00	10.00	-9.72 — -5.24	p< 0.001	
4週後	43	24.00	9.18	3.00	23.00	39.00	13.81	9.46	0.00	13.00	39.00	-10.19	8.00	-25.00	-10.00	10.00	-12.65 — -7.72	p< 0.001	
3ヵ月後	26	22.54	10.51	3.00	23.00	39.00	11.00	9.31	0.00	10.50	37.00	-11.54	10.01	-28.00	-13.00	5.00	-15.58 — -7.49	p< 0.001	
6ヵ月後	27	23.26	9.44	3.00	23.00	39.00	6.81	5.74	0.00	6.00	18.00	-16.44	9.11	-33.00	-16.00	0.00	-20.05 — -12.84	p< 0.001	
12ヵ月後	8	26.88	10.82	9.00	26.50	39.00	6.25	5.95	0.00	5.50	19.00	-20.63	8.94	-32.00	-21.00	-4.00	-28.10 — -13.15	p< 0.001	
18ヵ月後	8	24.50	11.20	4.00	24.00	39.00	5.38	6.57	0.00	3.50	20.00	-19.13	7.62	-30.00	-20.50	-4.00	-25.50 — -12.75	p< 0.001	
24ヵ月後	9	30.00	8.20	19.00	28.00	39.00	5.22	5.38	0.00	4.00	16.00	-24.78	7.87	-36.00	-23.00	-12.00	-30.83 — -18.73	p< 0.001	
最終評価時	71	23.61	9.46	3.00	22.00	39.00	12.07	9.95	0.00	10.00	39.00	-11.54	10.58	-36.00	-10.00	6.00	-14.04 — -9.03	p< 0.001	

2) クリーゼの症例における MG-ADL スケールの変化量

有効性解析対象症例 1,507 例のうち、初回投与時においてクリーゼの症例で、本剤投与開始前の MG-ADL スケールの全ての評価項目が評価されている 232 例を対象に、MG-ADL スケールの変化量を検討した。なお、評価時期は表 1.5.1.1-1 のとおり定義した。初回投与時の本剤投与開始前と各評価時期における MG-ADL スケールの変化量について、要約統計量、平均値の信頼区間を算出し、評価時期ごとに対応のある t 検定を実施した (表 1.5.4.1-2)。

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、いずれも有意な低下が認められた (対応のある t 検定 : $p < 0.001$)。評価時期ごとの MG-ADL スケールの変化量 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、2 週後、4 週後でそれぞれ -5.47 ± 5.68 点、 -8.13 ± 6.67 点であった。なお、本剤投与開始前の MG-ADL スケールの平均値 $\pm$ 標準偏差は、 16.03 ± 5.85 点であった。

表 1.5.4.1-2 クリーゼの症例における各評価時期の MG-ADL スケールの変化量

評価時期	症例数	本剤投与開始前					本剤投与後					変化量（本剤投与後－本剤投与開始前）							
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の 95%信頼区間	対応のあるt検定	
本剤投与開始前	232	16.03	5.85	1.00	17.00	24.00	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2週後	184	16.13	5.94	1.00	17.00	24.00	10.66	7.40	0.00	9.00	24.00	-5.47	5.68	-20.00	-4.00	11.00	-6.29 — -4.64	p< 0.001	
4週後	155	16.68	5.56	3.00	18.00	24.00	8.55	7.13	0.00	7.00	24.00	-8.13	6.67	-23.00	-7.00	10.00	-9.19 — -7.07	p< 0.001	
3ヵ月後	112	15.91	5.54	1.00	16.50	24.00	4.60	5.30	0.00	3.00	24.00	-11.31	6.50	-23.00	-12.00	6.00	-12.53 — -10.10	p< 0.001	
6ヵ月後	108	15.42	5.84	1.00	16.00	24.00	2.36	3.18	0.00	1.00	18.00	-13.06	5.88	-24.00	-13.00	1.00	-14.18 — -11.93	p< 0.001	
12ヵ月後	80	15.84	6.00	1.00	16.00	24.00	1.58	2.62	0.00	1.00	17.00	-14.26	6.15	-24.00	-14.00	0.00	-15.63 — -12.89	p< 0.001	
18ヵ月後	72	14.61	5.92	1.00	15.00	24.00	1.86	3.46	0.00	1.00	19.00	-12.75	6.80	-24.00	-13.00	9.00	-14.35 — -11.15	p< 0.001	
24ヵ月後	59	15.85	5.85	3.00	16.00	24.00	1.58	2.34	0.00	1.00	9.00	-14.27	6.48	-24.00	-14.00	-2.00	-15.96 — -12.58	p< 0.001	
最終評価時	224	16.08	5.86	1.00	17.00	24.00	7.30	7.45	0.00	5.00	24.00	-8.78	7.69	-24.00	-8.50	9.00	-9.79 — -7.77	p< 0.001	

3) クリーゼの症例における MGFA 分類の推移

有効性解析対象症例 1,507 例のうち、初回投与時においてクリーゼの症例で、本剤投与開始前の MGFA 分類が評価されている 266 例を対象に、MGFA 分類の推移を検討した。なお、評価時期は表 1.5.1.1-1 のとおり定義した。初回投与時の本剤投与開始前と各評価時期における MGFA 分類の分布の推移を表 1.5.4.1-3 に示す。気管内挿管された状態は MGFA 分類では「Class V」に分類され、クリーゼの症例においては、本剤投与開始前の MGFA 分類が「Class V」の症例は 125 例 (47.0%)、「Class IV」の症例は 74 例 (27.8%) であり、約 75% は重度の筋力低下のある症例であった。

本剤投与前開始前は Class V の症例数が最も多かったが、2 週後以降は Class II の症例数が最も多くなり、6 カ月後以降は比較的症状が軽度の Class I、また、Class 0 も多くみられた。

表 1.5.4.1-3 クリーゼの症例における MGFA 分類の分布の推移

評価時期 MGFA 分類	開始前	2週後	4週後	3ヵ月後	6ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	最終評価時
Class 0	0	7	9	17	27	32	34	29	43
Class I	2	5	11	16	22	16	10	6	15
Class II	14	68	62	55	53	34	23	28	80
Class III	51	60	40	18	11	5	5	3	45
Class IV	74	27	22	10	4	1	3	1	32
Class V	125	57	37	8	0	0	0	0	42
症例数	266	224	181	124	117	88	75	67	257

4) クリーゼの症例における QMG スコアの変化量に基づく改善度

「1.5.1.4. QMG スコアの変化量に基づく改善度」に示したとおり、クリーゼ有無別の改善率は、クリーゼ「有」が 77.5% (55/71 例)、クリーゼ「無」が 53.1% (252/475 例) であり、クリーゼ「有」での改善率が高かった ($p < 0.001$)。

1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

1) QMG スコアの変化量、MG-ADL スケールの変化量、MGFA 分類の推移

「1.5.1.1. QMG スコアの変化量」「1.5.1.2. MG-ADL スケールの変化量」「1.5.1.3. MGFA 分類の推移」で示したとおり、有効性解析対象症例の初回投与時において、QMG スコア、MG-ADL スケールの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有意な低下が認められ、承認時までの試験と同程度の有効性が認められた。また、MGFA 分類の推移においても改善の傾向がみられ、本剤の有効性に特段の問題は認められなかった。

2) QMG スコアの変化量に基づく改善度

「1.5.1.4. QMG スコアの変化量に基づく改善度」で示したとおり、有効性解析対象における最終評価時の改善率は 56.2% (307/546 例) であり、承認時までの試験と同程度の有効性が確認された。ガイドラインでは、IVIG は中等症あるいは重症の MG に有効である¹⁵⁾ことが記載されており、本剤投与開始前の「QMG スコア」「MG-ADL スケール」「MGFA 分類」別の改善度評価結果より、軽症例においては、本剤のリスクとベネフィットを十分考慮したうえで、治療を行う必要があると考えるものの、軽症例においても、本剤投与 2 週後、4 週後においては一定の改善が認められており、有効性に影響を及ぼすと考えられる重大な要因には該当しないと考え、特段の対応は不要と判断した。

3) 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）

本剤の再投与時の有効性については、「1.5.1.5. 本剤の再投与時の有効性」「1.5.1.6. 本剤投与後の長期にわたる有効性（本剤の効果の持続性）」で示したとおり、初回投与時と比べ、再投与時は改善率の低下、効果持続期間の短縮が認められた。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ことが想定された。また、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。このことから、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推察された。

IVIG 投与開始後の血清中 IgG 濃度は、投与開始後に急激に上昇し半減期 3～4 週で消失することから、血清中 IgG 濃度は投与終了後 2～3 ヶ月で投与前値に復すると考えられる。効果持続期間の中央値は、再投与時においては初回投与時より短くなり、また再投与回数を重ねるにつれ短くなる傾向がみられた。上述のとおり、再投与症例の一部の症例では、本剤の再投与を比較的短期間に繰り返している症例が一定数存在すると推察され、このため、効果持続期間の中央値が短くなったものと考えられるが、本剤の半減期を鑑みると本剤の効果の持続性に特段の懸念はないものとする。

また、本剤の再投与時の有効性については、既に「使用上の注意」として「重要な基本的注意」に「多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること（本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない）」記載していることから、「使用上の注意」の改訂などの特段の措置は不要と判断した。

4) クリーゼにおける有効性

「1.5.1.4. QMG スコアの変化量に基づく改善度」「1.5.4.1. クリーゼにおける有効性」に示したとおり、QMG スコアの変化量に基づく改善度評価においては、クリーゼ「有」の症例はクリーゼ「無」の症例に比し改善率が高かった。クリーゼは呼吸困難をきたして急激に増悪し、呼吸不全に陥り気管内挿管・人工呼吸器管理が必要となった状態であり、急性増悪期の短期的な治療としては、病原性を有する自己抗体（抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体など）の除去（血液浄化）あるいは IVIG を行うことが有用である¹⁷⁾とされる。呼吸困難をきたした状態においては、QMG スコアの球症状、呼吸障害に関する評価が困難であり、クリーゼの症例は全ての QMG スコア及び MG-ADL スケールの評価が不能のケースが多いと考えられるが、本調査の有効性評価においては、評価時期を表 1.5.1.1-1 のとおり定義し、本剤投与開始直前の評価結果を用いて検討した。

クリーゼの症例における有効性については、定量的な評価は困難と考えられるものの、評価可能な症例においては、クリーゼの症例では、QMG スコア、MG-ADL スケールの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、有意な低下が認められた。また、MGFA 分類の推移においても改善傾向がみられたことから、クリーゼに対する有効性について、特段の懸念はないと考え、特段の対応は不要と判断した。

1.6. 総合評価

1.6.1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

「全身型重症筋無力症」に対する本剤の投与において、安全性及び有効性に関して問題と考えられる事項は認められなかったため、用法及び用量、効能又は効果の変更は行わない。

1.6.2. 承認条件の見直しの要否

追加の医薬品安全性監視活動として、承認条件に基づき、特定使用成績調査（全身型重症筋無力症）を実施し、安全性解析対象症例 1,913 例、有効性解析対象症例 1,507 例のデータを収集した。安全性及び有効性の検討を行った結果、問題と考えられる事項は認められず、また、安全性及び有効性の検討に十分なデータが集積されたことから、承認条件の解除が可能と考える。

1.6.3. 添付文書等記載事項の改訂の要否

「全身型重症筋無力症」に対する本剤の投与において、添付文書の改訂が必要と考えられる事項はないことから、添付文書の改訂は行わない。

1.6.4. 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

「全身型重症筋無力症」に対する本剤の投与において、安全性及び有効性に関して問題となる事項は認められなかったため、追加の医薬品安全性監視活動から特定使用成績調査（全身型重症筋無力症）を削除する。なお、安全性検討事項は変更せず医薬品安全性監視活動を継続する。

医薬品リスク管理計画の変更部分を表 1.6.4 に示す。

表 1.6.4 医薬品リスク管理計画新旧対応表

* 下線部削除、波線部変更

改訂項目	変更前（令和3年1月1日提出）	変更後	理由																				
1. 医薬品リスク管理計画の概要 1. 1 安全性検討事項	<table><tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr><tr><th colspan="2">ショック、アナフィラキシー</th></tr><tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由： (略)</td></tr><tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 1) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善 2) 全身型重症筋無力症 3) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、ショック、アナフィラキシーの発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</td></tr><tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： (略)</td></tr></table>	重要な特定されたリスク		ショック、アナフィラキシー			重要な特定されたリスクとした理由： (略)		医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 1) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善 2) 全身型重症筋無力症 3) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、ショック、アナフィラキシーの発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。		リスク最小化活動の内容及びその選択理由： (略)	<table><tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr><tr><th colspan="2">ショック、アナフィラキシー</th></tr><tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由： (略)</td></tr><tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 1) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、ショック、アナフィラキシーの発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</td></tr><tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： (略)</td></tr></table>	重要な特定されたリスク		ショック、アナフィラキシー			重要な特定されたリスクとした理由： (略)		医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 1) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、ショック、アナフィラキシーの発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。		リスク最小化活動の内容及びその選択理由： (略)	全身型重症筋無力症に対する使用実態下での「ショック、アナフィラキシー」の発現状況について把握したため。また、多発性筋炎・皮膚筋炎については再審査申請中のため申請内容を反映している。
重要な特定されたリスク																							
ショック、アナフィラキシー																							
	重要な特定されたリスクとした理由： (略)																						
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 1) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善 2) 全身型重症筋無力症 3) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、ショック、アナフィラキシーの発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。																						
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： (略)																						
重要な特定されたリスク																							
ショック、アナフィラキシー																							
	重要な特定されたリスクとした理由： (略)																						
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 1) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、ショック、アナフィラキシーの発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。																						
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： (略)																						

改訂項目	変更前（令和３年１月１日提出）	変更後	理由																				
１．医薬品リスク管理計画の概要 １．１ 安全性検討事項	<table><tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr><tr><th colspan="2">肝機能障害、黄疸</th></tr><tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由： （略）</td></tr><tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 <u>１）多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</u> <u>２）全身型重症筋無力症</u> <u>３）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、肝機能障害、黄疸の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、<u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u></td></tr><tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）</td></tr></table>	重要な特定されたリスク		肝機能障害、黄疸			重要な特定されたリスクとした理由： （略）		医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 <u>１）多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</u> <u>２）全身型重症筋無力症</u> <u>３）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、肝機能障害、黄疸の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u>		リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）	<table><tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr><tr><th colspan="2">肝機能障害、黄疸</th></tr><tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由： （略）</td></tr><tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 <u>１）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、肝機能障害、黄疸の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</td></tr><tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）</td></tr></table>	重要な特定されたリスク		肝機能障害、黄疸			重要な特定されたリスクとした理由： （略）		医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 <u>１）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、肝機能障害、黄疸の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。		リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）	全身型重症筋無力症に対する使用実態下での「肝機能障害、黄疸」の発現状況について把握したため。 また、多発性筋炎・皮膚筋炎については再審査申請中のため申請内容を反映している。
重要な特定されたリスク																							
肝機能障害、黄疸																							
	重要な特定されたリスクとした理由： （略）																						
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 <u>１）多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</u> <u>２）全身型重症筋無力症</u> <u>３）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、肝機能障害、黄疸の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u>																						
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）																						
重要な特定されたリスク																							
肝機能障害、黄疸																							
	重要な特定されたリスクとした理由： （略）																						
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 <u>１）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、肝機能障害、黄疸の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。																						
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）																						

改訂項目	変更前（令和 3 年 1 月 1 日提出）	変更後	理由												
1. 医薬品リスク管理計画の概要 1. 1 安全性検討事項	<table><tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr><tr><th colspan="2">無菌性髄膜炎</th></tr><tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由： （略） 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 の医薬品安全性監視活動 追加 の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 1) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善 2) 全身型重症筋無力症 3) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、無菌性髄膜炎の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、<u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u> リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）</td></tr></table>	重要な特定されたリスク		無菌性髄膜炎			重要な特定されたリスクとした理由： （略） 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 の医薬品安全性監視活動 追加 の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 1) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善 2) 全身型重症筋無力症 3) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、無菌性髄膜炎の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u> リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）	<table><tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr><tr><th colspan="2">無菌性髄膜炎</th></tr><tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由： （略） 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 の医薬品安全性監視活動 追加 の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 1) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、無菌性髄膜炎の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）</td></tr></table>	重要な特定されたリスク		無菌性髄膜炎			重要な特定されたリスクとした理由： （略） 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 の医薬品安全性監視活動 追加 の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 1) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、無菌性髄膜炎の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）	全身型重症筋無力症に対する使用実態下での「無菌性髄膜炎」の発現状況について把握したため。 また、多発性筋炎・皮膚筋炎については再審査申請中のため申請内容を反映している。
重要な特定されたリスク															
無菌性髄膜炎															
	重要な特定されたリスクとした理由： （略） 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 の医薬品安全性監視活動 追加 の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 1) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善 2) 全身型重症筋無力症 3) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、無菌性髄膜炎の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u> リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）														
重要な特定されたリスク															
無菌性髄膜炎															
	重要な特定されたリスクとした理由： （略） 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 の医薬品安全性監視活動 追加 の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 1) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、無菌性髄膜炎の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）														

改訂項目	変更前（令和３年１月１日提出）	変更後	理由																				
１．医薬品リスク管理計画の概要 １．１ 安全性検討事項	<table><tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr><tr><th colspan="2">急性腎障害</th></tr><tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由： （略）</td></tr><tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 <u>１）多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</u> <u>２）全身型重症筋無力症</u> <u>３）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、急性腎障害の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、<u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u></td></tr><tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）</td></tr></table>	重要な特定されたリスク		急性腎障害			重要な特定されたリスクとした理由： （略）		医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 <u>１）多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</u> <u>２）全身型重症筋無力症</u> <u>３）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、急性腎障害の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u>		リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）	<table><tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr><tr><th colspan="2">急性腎障害</th></tr><tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由： （略）</td></tr><tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 <u>１）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、急性腎障害の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</td></tr><tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 記載省略（変更なし）</td></tr></table>	重要な特定されたリスク		急性腎障害			重要な特定されたリスクとした理由： （略）		医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 <u>１）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、急性腎障害の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。		リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 記載省略（変更なし）	全身型重症筋無力症に対する使用実態下での「急性腎障害」の発現状況について把握したため。 また、多発性筋炎・皮膚筋炎については再審査申請中のため申請内容を反映している。
	重要な特定されたリスク																						
急性腎障害																							
	重要な特定されたリスクとした理由： （略）																						
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 <u>１）多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</u> <u>２）全身型重症筋無力症</u> <u>３）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、急性腎障害の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u>																						
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）																						
重要な特定されたリスク																							
急性腎障害																							
	重要な特定されたリスクとした理由： （略）																						
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 <u>１）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、急性腎障害の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。																						
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 記載省略（変更なし）																						

改訂項目	変更前（令和３年１月１日提出）	変更後	理由																				
１．医薬品リスク管理計画の概要 １．１ 安全性検討事項	<table><tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr><tr><th colspan="2">血小板減少</th></tr><tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由： （略）</td></tr><tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 １）<u>多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</u> ２）<u>全身型重症筋無力症</u> ３）<u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、血小板減少の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、<u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u></td></tr><tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）</td></tr></table>	重要な特定されたリスク		血小板減少			重要な特定されたリスクとした理由： （略）		医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 １） <u>多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</u> ２） <u>全身型重症筋無力症</u> ３） <u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、血小板減少の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u>		リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）	<table><tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr><tr><th colspan="2">血小板減少</th></tr><tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由： （略）</td></tr><tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 １）<u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、血小板減少の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、<u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u></td></tr><tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）</td></tr></table>	重要な特定されたリスク		血小板減少			重要な特定されたリスクとした理由： （略）		医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 １） <u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、血小板減少の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u>		リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）	全身型重症筋無力症に対する使用実態下での「血小板減少」の発現状況について把握したため。 また、多発性筋炎・皮膚筋炎については再審査申請中のため申請内容を反映している。
	重要な特定されたリスク																						
血小板減少																							
	重要な特定されたリスクとした理由： （略）																						
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 １） <u>多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</u> ２） <u>全身型重症筋無力症</u> ３） <u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、血小板減少の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u>																						
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）																						
重要な特定されたリスク																							
血小板減少																							
	重要な特定されたリスクとした理由： （略）																						
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 １） <u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、血小板減少の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u>																						
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）																						

改訂項目	変更前（令和３年１月１日提出）	変更後	理由																				
１．医薬品リスク管理計画の概要 １．１ 安全性検討事項	<table><tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr><tr><td colspan="2">肺水腫</td></tr><tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由： （略）</td></tr><tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 ① <u>多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</u> ② <u>全身型重症筋無力症</u> ③ <u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、肺水腫の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、<u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u></td></tr><tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）</td></tr></table>	重要な特定されたリスク		肺水腫			重要な特定されたリスクとした理由： （略）		医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 ① <u>多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</u> ② <u>全身型重症筋無力症</u> ③ <u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、肺水腫の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u>		リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）	<table><tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr><tr><td colspan="2">肺水腫</td></tr><tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由： （略）</td></tr><tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 ① <u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、肺水腫の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、<u>全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u></td></tr><tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）</td></tr></table>	重要な特定されたリスク		肺水腫			重要な特定されたリスクとした理由： （略）		医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 ① <u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、肺水腫の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u>		リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）	全身型重症筋無力症に対する使用実態下での「肺水腫」の発現状況について把握したため。 また、 <u>多発性筋炎・皮膚筋炎</u> については再審査申請中のため申請内容を反映している。
	重要な特定されたリスク																						
肺水腫																							
	重要な特定されたリスクとした理由： （略）																						
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 ① <u>多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</u> ② <u>全身型重症筋無力症</u> ③ <u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、肺水腫の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u>																						
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）																						
重要な特定されたリスク																							
肺水腫																							
	重要な特定されたリスクとした理由： （略）																						
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 ① <u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、肺水腫の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。</u>																						
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）																						

改訂項目	変更前（令和３年１月１日提出）	変更後	理由																
１．医薬品リスク管理計画の概要 １．１ 安全性検討事項	<table><tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr><tr><th colspan="2">血栓塞栓症</th></tr><tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由： （略）</td></tr><tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 ① 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善 ② 全身型重症筋無力症 ③ 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、血栓塞栓症の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、<u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。特に、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の用法・用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重であるため高用量投与による血栓塞栓症の発現リスクの可能性が高いと考えられる。そのため、使用成績調査においても重点調査項目とし選択した。</u> リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）</td></tr></table>	重要な特定されたリスク		血栓塞栓症			重要な特定されたリスクとした理由： （略）		医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 ① 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善 ② 全身型重症筋無力症 ③ 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、血栓塞栓症の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。特に、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の用法・用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重であるため高用量投与による血栓塞栓症の発現リスクの可能性が高いと考えられる。そのため、使用成績調査においても重点調査項目とし選択した。</u> リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）	<table><tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr><tr><th colspan="2">血栓塞栓症</th></tr><tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由： （略）</td></tr><tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 ① 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、血栓塞栓症の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。特に、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の用法・用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重であるため高用量投与による血栓塞栓症の発現リスクの可能性が高いと考えられる。そのため、使用成績調査においても重点調査項目とし選択した。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）</td></tr></table>	重要な特定されたリスク		血栓塞栓症			重要な特定されたリスクとした理由： （略）		医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 ① 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、血栓塞栓症の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。特に、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の用法・用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重であるため高用量投与による血栓塞栓症の発現リスクの可能性が高いと考えられる。そのため、使用成績調査においても重点調査項目とし選択した。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）	全身型重症筋無力症に対する使用実態下での「血栓塞栓症」の発現状況について把握したため。 また、多発性筋炎・皮膚筋炎については再審査申請中のため申請内容を反映している。
重要な特定されたリスク																			
血栓塞栓症																			
	重要な特定されたリスクとした理由： （略）																		
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 ① 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善 ② 全身型重症筋無力症 ③ 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、血栓塞栓症の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。特に、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の用法・用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重であるため高用量投与による血栓塞栓症の発現リスクの可能性が高いと考えられる。そのため、使用成績調査においても重点調査項目とし選択した。</u> リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）																		
重要な特定されたリスク																			
血栓塞栓症																			
	重要な特定されたリスクとした理由： （略）																		
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 ① 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、血栓塞栓症の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。特に、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の用法・用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重であるため高用量投与による血栓塞栓症の発現リスクの可能性が高いと考えられる。そのため、使用成績調査においても重点調査項目とし選択した。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）																		

改訂項目	変更前（令和３年１月１日提出）	変更後	理由																				
１．医薬品リスク管理計画の概要 １．１ 安全性検討事項	<table><tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr><tr><th colspan="2">心不全</th></tr><tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由： （略）</td></tr><tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 <u>１）多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</u> <u>２）全身型重症筋無力症</u> <u>３）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、心不全の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、<u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。特に、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の用法・用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重であるため高用量投与による心不全の発現リスクの可能性が高いと考えられる。そのため、使用成績調査においても重点調査項目とし選択した。</u></td></tr><tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）</td></tr></table>	重要な特定されたリスク		心不全			重要な特定されたリスクとした理由： （略）		医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 <u>１）多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</u> <u>２）全身型重症筋無力症</u> <u>３）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、心不全の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。特に、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の用法・用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重であるため高用量投与による心不全の発現リスクの可能性が高いと考えられる。そのため、使用成績調査においても重点調査項目とし選択した。</u>		リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）	<table><tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr><tr><th colspan="2">心不全</th></tr><tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由： （略）</td></tr><tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 <u>１）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、心不全の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。特に、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の用法・用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重であるため高用量投与による心不全の発現リスクの可能性が高いと考えられる。そのため、使用成績調査においても重点調査項目とし選択した。</td></tr><tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）</td></tr></table>	重要な特定されたリスク		心不全			重要な特定されたリスクとした理由： （略）		医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 <u>１）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、心不全の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。特に、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の用法・用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重であるため高用量投与による心不全の発現リスクの可能性が高いと考えられる。そのため、使用成績調査においても重点調査項目とし選択した。		リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）	全身型重症筋無力症に対する使用実態下での「心不全」の発現状況について把握したため。 また、多発性筋炎・皮膚筋炎については再審査申請中のため申請内容を反映している。
	重要な特定されたリスク																						
	心不全																						
		重要な特定されたリスクとした理由： （略）																					
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 <u>１）多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</u> <u>２）全身型重症筋無力症</u> <u>３）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、心不全の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。特に、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の用法・用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重であるため高用量投与による心不全の発現リスクの可能性が高いと考えられる。そのため、使用成績調査においても重点調査項目とし選択した。</u>																						
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）																						
重要な特定されたリスク																							
心不全																							
	重要な特定されたリスクとした理由： （略）																						
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 <u>１）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、心不全の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。特に、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の用法・用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重であるため高用量投与による心不全の発現リスクの可能性が高いと考えられる。そのため、使用成績調査においても重点調査項目とし選択した。																						
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）																						

改訂項目	変更前（令和３年１月１日提出）	変更後	理由																				
１．医薬品リスク管理計画の概要 １．１ 安全性検討事項	<table><tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr><tr><th colspan="2">溶血性貧血</th></tr><tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由： （後略）</td></tr><tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 ① 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善 ② 全身型重症筋無力症 ③ 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、溶血性貧血の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、<u>多発性筋炎・皮膚筋炎と全身型重症筋無力症</u>、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。特に、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の用法・用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重であるため高用量投与による溶血性貧血の発現リスクの可能性が高いと考えられる。そのため、使用成績調査においても重点調査項目とし選択した。</td></tr><tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）</td></tr></table>	重要な特定されたリスク		溶血性貧血			重要な特定されたリスクとした理由： （後略）		医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 ① 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善 ② 全身型重症筋無力症 ③ 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、溶血性貧血の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>多発性筋炎・皮膚筋炎と全身型重症筋無力症</u> 、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。特に、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の用法・用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重であるため高用量投与による溶血性貧血の発現リスクの可能性が高いと考えられる。そのため、使用成績調査においても重点調査項目とし選択した。		リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）	<table><tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr><tr><th colspan="2">溶血性貧血</th></tr><tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由： （後略）</td></tr><tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 ① 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、溶血性貧血の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。特に、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の用法・用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重であるため高用量投与による溶血性貧血の発現リスクの可能性が高いと考えられる。そのため、使用成績調査においても重点調査項目とし選択した。</td></tr><tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）</td></tr></table>	重要な特定されたリスク		溶血性貧血			重要な特定されたリスクとした理由： （後略）		医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 ① 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、溶血性貧血の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。特に、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の用法・用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重であるため高用量投与による溶血性貧血の発現リスクの可能性が高いと考えられる。そのため、使用成績調査においても重点調査項目とし選択した。		リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）	全身型重症筋無力症に対する使用実態下での「溶血性貧血」の発現状況について把握したため。 また、多発性筋炎・皮膚筋炎については再審査申請中のため申請内容を反映している。
重要な特定されたリスク																							
溶血性貧血																							
	重要な特定されたリスクとした理由： （後略）																						
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 ① 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善 ② 全身型重症筋無力症 ③ 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、溶血性貧血の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、 <u>多発性筋炎・皮膚筋炎と全身型重症筋無力症</u> 、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。特に、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の用法・用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重であるため高用量投与による溶血性貧血の発現リスクの可能性が高いと考えられる。そのため、使用成績調査においても重点調査項目とし選択した。																						
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）																						
重要な特定されたリスク																							
溶血性貧血																							
	重要な特定されたリスクとした理由： （後略）																						
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 使用成績調査 ① 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤は 1992 年に販売開始以降 20 数年にわたり使用されている薬剤であり、溶血性貧血の発現状況はこれまでに実施してきた製造販売後調査等で把握しているが、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用実態下での安全性について詳細を把握するため。特に、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の用法・用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重であるため高用量投与による溶血性貧血の発現リスクの可能性が高いと考えられる。そのため、使用成績調査においても重点調査項目とし選択した。																						
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （略）																						

改訂項目	変更前（令和３年１月１日提出）	変更後	理由	
２．医薬品安全性 監視計画の概要	追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査（多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善） （略） 特定使用成績調査（全身型重症筋無力症） （略） 一般使用成績調査（抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作） （略）		追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査（抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作） （略）	特定使用成績調査(全身型重症筋無力症)が終了したため。 また、特定使用成績調査(多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善)は再審査申請中のため申請内容を反映している。

改訂項目	変更前（令和3年1月1日提出）	変更後	理由																																																												
5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧	<table><tr><th colspan="5">追加の医薬品安全性監視活動</th></tr><tr><th>追加の医薬品 安全性監視 活動の名称</th><th>節目となる 症例数 ／目標 症例数</th><th>節目となる 予定の時期</th><th>実施 状況</th><th>報告書の 作成予定日</th></tr><tr><td>市販直後調査 （抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）</td><td>該当なし</td><td>効能追加の承認から6か月後</td><td>終了</td><td>作成済み （2020年8月提出）</td></tr><tr><td>特定使用成績調査 （多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善）</td><td>800例／1200例</td><td>・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書提出時 ・再審査申請時</td><td>実施中 注）</td><td>・<u>安全性定期報告時</u> ・<u>2015年3月提出</u> ・<u>再審査申請（2021年1月）</u></td></tr><tr><td>特定使用成績調査 （全身型重症筋無力症）</td><td>1000例／全例（未定）</td><td>・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書提出時 ・再審査申請時</td><td>実施中 注）</td><td>・<u>安全性定期報告時</u> ・<u>中間報告書作成時（2016年3月）</u> ・<u>再審査申請（2021年12月）</u></td></tr><tr><td>一般使用成績調査 （抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）</td><td>300例／全例（未定）</td><td>・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書提出時 ・再審査申請時</td><td>実施中</td><td>・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時（未定） ・再審査申請（未定）</td></tr></table> 注）医薬品リスク管理計画策定前より開始	追加の医薬品安全性監視活動					追加の医薬品 安全性監視 活動の名称	節目となる 症例数 ／目標 症例数	節目となる 予定の時期	実施 状況	報告書の 作成予定日	市販直後調査 （抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）	該当なし	効能追加の承認から6か月後	終了	作成済み （2020年8月提出）	特定使用成績調査 （多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善）	800例／1200例	・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書提出時 ・再審査申請時	実施中 注）	・ <u>安全性定期報告時</u> ・ <u>2015年3月提出</u> ・ <u>再審査申請（2021年1月）</u>	特定使用成績調査 （全身型重症筋無力症）	1000例／全例（未定）	・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書提出時 ・再審査申請時	実施中 注）	・ <u>安全性定期報告時</u> ・ <u>中間報告書作成時（2016年3月）</u> ・ <u>再審査申請（2021年12月）</u>	一般使用成績調査 （抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）	300例／全例（未定）	・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書提出時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時（未定） ・再審査申請（未定）	<table><tr><th colspan="5">追加の医薬品安全性監視活動</th></tr><tr><th>追加の医薬品 安全性監視 活動の名称</th><th>節目となる 症例数 ／目標 症例数</th><th>節目となる 予定の時期</th><th>実施 状況</th><th>報告書の 作成予定日</th></tr><tr><td>市販直後調査 （抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）</td><td>該当なし</td><td>効能追加の承認から6か月後</td><td>終了</td><td>作成済み （2020年8月提出）</td></tr><tr><td>特定使用成績調査 （多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善）</td><td>800例／1200例</td><td>・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書提出時 ・再審査申請時</td><td>実施中 注）</td><td>・<u>作成済み（2021年1月提出）</u></td></tr><tr><td>特定使用成績調査 （全身型重症筋無力症）</td><td>1000例／全例（未定）</td><td>・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書提出時 ・再審査申請時</td><td>実施中 注）</td><td>・<u>作成済み（2021年12月提出）</u></td></tr><tr><td>一般使用成績調査 （抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）</td><td>300例／全例（未定）</td><td>・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書提出時 ・再審査申請時</td><td>実施中</td><td>・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時（未定） ・再審査申請時（未定）</td></tr></table> 注）医薬品リスク管理計画策定前より開始	追加の医薬品安全性監視活動					追加の医薬品 安全性監視 活動の名称	節目となる 症例数 ／目標 症例数	節目となる 予定の時期	実施 状況	報告書の 作成予定日	市販直後調査 （抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）	該当なし	効能追加の承認から6か月後	終了	作成済み （2020年8月提出）	特定使用成績調査 （多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善）	800例／1200例	・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書提出時 ・再審査申請時	実施中 注）	・ <u>作成済み（2021年1月提出）</u>	特定使用成績調査 （全身型重症筋無力症）	1000例／全例（未定）	・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書提出時 ・再審査申請時	実施中 注）	・ <u>作成済み（2021年12月提出）</u>	一般使用成績調査 （抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）	300例／全例（未定）	・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書提出時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時（未定） ・再審査申請時（未定）	特定使用成績調査（全身型重症筋無力症）が終了し、報告書を作成したため。 また、特定使用成績調査（多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善）は再審査申請中のため申請内容を反映している。
	追加の医薬品安全性監視活動																																																														
追加の医薬品 安全性監視 活動の名称	節目となる 症例数 ／目標 症例数	節目となる 予定の時期	実施 状況	報告書の 作成予定日																																																											
市販直後調査 （抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）	該当なし	効能追加の承認から6か月後	終了	作成済み （2020年8月提出）																																																											
特定使用成績調査 （多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善）	800例／1200例	・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書提出時 ・再審査申請時	実施中 注）	・ <u>安全性定期報告時</u> ・ <u>2015年3月提出</u> ・ <u>再審査申請（2021年1月）</u>																																																											
特定使用成績調査 （全身型重症筋無力症）	1000例／全例（未定）	・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書提出時 ・再審査申請時	実施中 注）	・ <u>安全性定期報告時</u> ・ <u>中間報告書作成時（2016年3月）</u> ・ <u>再審査申請（2021年12月）</u>																																																											
一般使用成績調査 （抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）	300例／全例（未定）	・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書提出時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時（未定） ・再審査申請（未定）																																																											
追加の医薬品安全性監視活動																																																															
追加の医薬品 安全性監視 活動の名称	節目となる 症例数 ／目標 症例数	節目となる 予定の時期	実施 状況	報告書の 作成予定日																																																											
市販直後調査 （抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）	該当なし	効能追加の承認から6か月後	終了	作成済み （2020年8月提出）																																																											
特定使用成績調査 （多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善）	800例／1200例	・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書提出時 ・再審査申請時	実施中 注）	・ <u>作成済み（2021年1月提出）</u>																																																											
特定使用成績調査 （全身型重症筋無力症）	1000例／全例（未定）	・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書提出時 ・再審査申請時	実施中 注）	・ <u>作成済み（2021年12月提出）</u>																																																											
一般使用成績調査 （抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）	300例／全例（未定）	・安全性定期報告書提出時 ・中間報告書提出時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時（未定） ・再審査申請時（未定）																																																											

1.7. 引用文献の一覧

- 1) Richman DP et al. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 2003; 61: 1652-1661.
- 2) Piddlesden SJ et al. Soluble complement receptor1 (sCR1) protects against experimental autoimmune myasthenia gravis. *Journal of Neuroimmunology* 1996; 71: 173-177.
- 3) Soltys J et al. Novel complement inhibitor limits severity of experimentally myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2009 January; 65(1): 67-75.
- 4) Tanaka J et al. Complement-mediated bacteriolysis after binding of specific antibodies to drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: morphological changes observed by using a field emission scanning electron microscope. *J Infect Chemother* 2010; 16: 383-387.
- 5) Spycher M et al. In vitro comparison of the complement-scavenging capacity of different intravenous immunoglobulin preparations. *Vox Sanguinis* 2009; 97: 348-354.
- 6) Arumugam TV et al. Intravenous immunoglobulin (IVIG) protects the brain against experimental stroke by preventing complement-mediated neuronal cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 Aug 28; 104(35): 14104-14109.
- 7) Engel AG et al. Passively transferred experimental autoimmune myasthenia gravis. Sequential and quantitative study of the motor end-plate fine structure and ultrastructural localization of immune complexes (IgG and C3), and of the acetylcholine receptor. *Neurology* 1979 Feb; 29(2): 179-188.
- 8) Fuchs S et al. A disease-specific fraction isolated from IVIG is essential for the immunosuppressive effect of IVIG in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Journal of Neuroimmunology* 2008; 194: 89-96.
- 9) 大久保 雅啓 他. $[^{125}\text{I}]$ Venoglobulin の吸収・分布・代謝・排泄. *医薬品研究*, 1989; 20(6): 1220-1243.
- 10) 河合 忠. 血漿蛋白—その基礎と臨床—, 医学書院, 1977; 314-315.
- 11) 中川原 儀三. Venoglobulin-I の体内分布・代謝および排泄. *新薬と臨牀* 1979; 28(2): 325-328.
- 12) 本村 政勝, 白石 裕一. 抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症. *Annual Review 神経* 2011; 328-336.
- 13) 「重症筋無力症診療ガイドライン」作成委員会編. 重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂, 2014, pp35-37
- 14) 野村 恭一. 第 104 回日本内科学会講演会, 教育講演, 16. 神経疾患に対する免疫グロブリン療法. *日本内科学会雑誌* 2007; 96(9): 2046-2053.
- 15) 「重症筋無力症診療ガイドライン」作成委員会編. 重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂, 2014, pp64-66
- 16) 吉村 俊祐 他. 臨床検査アップデート 12 重症筋無力症の新しい診断マーカー：筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体. *モダンメディア* 2016; 62(11): 361-

366.

- 17) 「重症筋無力症診療ガイドライン」作成委員会編. 重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂, 2014, pp73-74
- 18) 「重症筋無力症診療ガイドライン」作成委員会編. 重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂, 2014, pp62-63
- 19) 「重症筋無力症診療ガイドライン」作成委員会編. 重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂, 2014, pp107-109

再審査品目の概要

承認番号：①22100AMX01046000

②22100AMX01047000

③22100AMX01048000

④22100AMX01049000

⑤22500AMX00847000

⑥22900AMX00007000

⑦22900AMX00008000

⑧22900AMX00009000

⑨22900AMX00010000

⑩22900AMX00011000

承認年月日： ①②③④ 2009 年 6 月 23 日

⑤ 2013 年 2 月 15 日

⑥⑦⑧⑨⑩ 2017 年 2 月 1 日

薬効分類：876343

再審査期間：10 年

販売名：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

有効成分名：人免疫グロブリン G

申請者名：一般社団法人日本血液製剤機構

含量及び剤形：①含量：1 瓶（10mL）中人免疫グロブリン G500mg

剤形：1mL 中に人免疫グロブリン G50mg を含有する液剤

②含量：1 瓶（20mL）中人免疫グロブリン G1,000mg

剤形：1mL 中に人免疫グロブリン G50mg を含有する液剤

③含量：1 瓶（50mL）中人免疫グロブリン G2,500mg

剤形：1mL 中に人免疫グロブリン G50mg を含有する液剤

④含量：1 瓶（100mL）中人免疫グロブリン G5,000mg

剤形：1mL 中に人免疫グロブリン G50mg を含有する液剤

再審査品目の概要

- ⑤含量：1 瓶（200mL）中人免疫グロブリン G10,000mg
剤形：1mL 中に人免疫グロブリン G50mg を含有する液剤
- ⑥含量：1 瓶（5mL）中人免疫グロブリン G0.5g
剤形：1mL 中に人免疫グロブリン G100mg を含有する液剤
- ⑦含量：1 瓶（25mL）中人免疫グロブリン G2.5g
剤形：1mL 中に人免疫グロブリン G100mg を含有する液剤
- ⑧含量：1 瓶（50mL）中人免疫グロブリン G5g
剤形：1mL 中に人免疫グロブリン G100mg を含有する液剤
- ⑨含量：1 瓶（100mL）中人免疫グロブリン G10g
剤形：1mL 中に人免疫グロブリン G100mg を含有する液剤
- ⑩含量：1 瓶（200mL）中人免疫グロブリン G20g
剤形：1mL 中に人免疫グロブリン G100mg を含有する液剤

用法及び用量：

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。

①②③④⑤（5%製剤）

- ・低並びに無ガンマグロブリン血症：

通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600mg（4～12mL）/kg 体重を、3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。

- ・重症感染症における抗生物質との併用：

通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150mg（2～3mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。

- ・特発性血小板減少性紫斑病：

通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 200～400mg（4～8mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

- ・川崎病の急性期：

通常、人免疫グロブリン G として 1 日に 400mg（8mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリン G として 2,000mg（40mL）/kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

- ・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）：

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。

再審査品目の概要

- ・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：
通常、1日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。
 - ・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）：
通常、人免疫グロブリン G として「1,000mg (20mL) /kg 体重を 1 日」又は「500mg (10mL) /kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。
 - ・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。
 - ・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）：
通常、1日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。
 - ・水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）：
通常、1日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。
 - ・ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）：
通常、1日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。
 - ・抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作：
通常、人免疫グロブリン G として、1 日あたり 1,000mg (20mL) /kg 体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は 4,000mg (80mL) /kg 体重を超えないこと。
- ①②③④（5%製剤）
- ・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）：
人免疫グロブリン G として初回は 300mg (6mL) /kg 体重、2 回目以降は 200mg (4mL) /kg 体重を投与する。投与間隔は、通常、4 週間とする。
- ⑥⑦⑧⑨⑩（10%製剤）
- ・低並びに無ガンマグロブリン血症：
通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600mg (2～6mL) /kg 体重を、3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。

再審査品目の概要

- ・重症感染症における抗生物質との併用：
通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000mg (25～50mL) を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150mg (1～1.5mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。
- ・特発性血小板減少性紫斑病：
通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 200～400mg (2～4mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。
- ・川崎病の急性期：
通常、人免疫グロブリン G として 1 日に 400mg (4mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリン G として 2,000mg (20mL) /kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。
- ・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）：
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。
- ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多単性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善：
通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (4mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。
- ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多単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）：
通常、人免疫グロブリン G として「1,000mg (10mL) /kg 体重を 1 日」又は「500mg (5mL) /kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。
- ・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。
- ・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）：
通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (4mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。
- ・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）：
人免疫グロブリン G として初回は 300mg (3mL) /kg 体重、2 回目以降は 200mg (2mL) /kg 体重を投与する。投与間隔は、通常、4 週間とする。

再審査品目の概要

- ・水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）：
通常、1日に人免疫グロブリン G として 400mg（4mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。
- ・ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）：
通常、1日に人免疫グロブリン G として 400mg（4mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。
- ・抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作：
通常、人免疫グロブリン G として、1日あたり 1,000mg（10mL）/kg 体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は 4,000mg（40mL）/kg 体重を超えないこと。

効能又は効果：

①②③④⑤（5%製剤） ⑥⑦⑧⑨⑩（10%製剤）

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
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）
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）
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）
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多単性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多単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）
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）
9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
12. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

①②③④（5%製剤） ⑥⑦⑧⑨⑩（10%製剤）

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）

再審査品目の概要

薬価収載年月日： ①②③④ 2009 年 9 月 25 日（変更銘柄名での収載日）

⑤ 2013 年 5 月 31 日

⑥⑦⑧⑨⑩ 2018 年 5 月 30 日

発売年月日： ①③ 1992 年 1 月 22 日

② 1996 年 9 月 5 日

④ 2002 年 10 月 22 日

⑤ 2013 年 7 月 25 日

⑥⑦⑧⑨⑩ 2018 年 6 月 26 日

承認事項の一部変更承認年月日及びその事項：

- ・ 献血ヴェノグロブリン - IH_{ヨシトミ}（旧販売名：献血ヴェノグロブリン - IH_{ミドリ}）

1991 年 6 月 28 日

剤型：2,500mg、500mg

〔低並びに無カンマグロブリン血症〕〔重症感染症における抗生物質との併用〕〔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）〕を効能・効果として承認。

1996 年 1 月 31 日

剤型追加：1,000mg、5,000mg の追加

- ・ ①②③④

2009 年 6 月 23 日

〔低並びに無カンマグロブリン血症〕〔重症感染症における抗生物質との併用〕

〔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）〕〔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）〕を効能・効果として代替新規承認

<効能・効果の追加>

1996 年 1 月 31 日 〔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）〕

2010 年 10 月 27 日 〔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）〕

2011 年 2 月 7 日 〔慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善〕

2011 年 9 月 26 日 〔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）〕

2013 年 8 月 5 日 〔天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）〕

再審査品目の概要

- 2015 年 2 月 2 日 〔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）〕
- 2016 年 7 月 27 日 〔水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）〕
- 2017 年 2 月 8 日 〔ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）〕
- 2018 年 2 月 14 日 〔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）〕
- 2019 年 12 月 20 日 〔抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〕

<用法・用量の変更追加>

- 2003 年 7 月 1 日 〔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）〕 2,000mg/kg 体重、1 回点滴静注の追加
- 2010 年 5 月 13 日 〔低並びに無ガンマグロブリン血症〕用法・用量の変更

備考：

・旧販売名

献血ヴェノグロブリン - IH ミドリ

（承認年月日 1991 年 6 月 28 日、承認番号：03AM 第 0459 号）

献血ヴェノグロブリン - IH ヨシトミ*

（承認年月日 1991 年 6 月 28 日、承認番号 20300AMZ00459000）

*：吉富製薬への承継（1997 年 12 月 24 日届出）に伴い承継届書により販売名変更

・再審査事項

既承認効能 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）」

再審査期間：1996 年 1 月 31 日～2000 年 1 月 30 日

再審査結果通知日：2003 年 6 月 27 日（薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない）

既承認効能 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）」

再審査期間：2010 年 10 月 27 日～2020 年 10 月 26 日

再審査結果通知：未受領

- ・本製品は 2019 年 12 月 20 日の承認事項の一部変更時承認時に、新たに医薬品リスク管理計画書の策定及び実施が承認条件に付された。
- ・再審査申請時点において、製造販売後調査「献血ヴェノグロブリン IH5%、10%静注 特定使用成績調査（全身型重症筋無力症）」について、登録のみの調査を継続中である。

再審査品目の概要

- ・ 調査報告の担当者 : [REDACTED]
- ・ 連絡先 TEL : [REDACTED] FAX : [REDACTED]

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：第Ⅲ相試験（全身型重症筋無力症）

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	23
副作用等の発現症例数	14
副作用等の発現割合	60.87%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
神経系障害	4 (17.39%)
浮動性めまい	1 (4.35%)
頭痛	2 (8.70%)
重症筋無力症	1 (4.35%)
眼障害	1 (4.35%)
結膜出血	1 (4.35%)
血管障害	3 (13.04%)
高血圧	1 (4.35%)
末梢冷感	1 (4.35%)
静脈炎	1 (4.35%)
胃腸障害	3 (13.04%)
悪心	2 (8.70%)
嘔吐	1 (4.35%)
皮膚および皮下組織障害	4 (17.39%)
発疹	2 (8.70%)
小水疱性皮疹	1 (4.35%)
蕁麻疹	1 (4.35%)
生殖系および乳房障害	1 (4.35%)
性器出血	1 (4.35%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (13.04%)
悪寒	1 (4.35%)
倦怠感	2 (8.70%)
発熱	2 (8.70%)
臨床検査	9 (39.13%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (30.43%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (26.09%)
血中アルブミン減少	1 (4.35%)
血中クレアチニン増加	2 (8.70%)
血中尿素増加	2 (8.70%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (13.04%)
白血球数減少	2 (8.70%)
抗アセチルコリン受容体抗体陽性	1 (4.35%)
好中球百分率減少	1 (4.35%)
好中球百分率増加	1 (4.35%)
単球百分率増加	1 (4.35%)
リンパ球百分率減少	1 (4.35%)

MedDRA/J version (24.0)

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2013 年 8 月	・「天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」に対する効能・効果、用法・用量追加の一部変更承認取得に伴う「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「相互作用」への追記、改訂 ・「重大な副作用」の「アナフィラキシー様症状」を「アナフィラキシー」に記載整備 ・「その他の副作用」に「汗疱」、「しびれ」を追記 ・「適用上の注意」に投与時の血管外漏出による皮膚潰瘍、皮膚壊死に対する注意喚起文を追記	自主改訂
2015 年 2 月	・「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）」に対する効能・効果、用法・用量追加の一部変更承認取得に伴う「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」への追記、改訂	自主改訂
2015 年 7 月	・「適用上の注意」への追記 3) <u>本剤をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生する可能性がある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。</u>	自主改訂
2016 年 6 月	・「重要な基本的注意」の改訂、記載整備 (1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体、抗 <u>HTLV-1</u> 抗体陰性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。更に、<u>HBV</u>、<u>HCV</u> 及び <u>HIV</u> について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。	自主改訂

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2016 年 7 月	・「水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」に対する効能・効果、用法・用量追加の一部変更承認取得に伴う「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「相互作用」への追記、改訂	自主改訂
2017 年 2 月	・「ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）」に対する効能・効果、用法・用量追加の一部変更承認取得に伴う「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「副作用」への追記、改訂 ・「副作用」の副作用発現状況の概要の記載整備	自主改訂
2017 年 10 月	・「重大な副作用」の「急性腎不全」を「急性腎障害」に用語変更 ・「その他の副作用」に「静脈炎」を追記	自主改訂
2018 年 2 月	・「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）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）」に」に対する効能・効果、用法・用量追加の一部変更承認取得に伴う「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」への追記、改訂 ・「用法・用量に関連する使用上の注意」の投与速度の変更による改訂 (2) 投与速度： 記載省略（変更なし） ①初日の投与開始から 1 時間は 0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に速度を上げてよい。ただし、<u>0.06mL/kg/分</u>を超えないこと。2 日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。 ②川崎病の患者に対し、2,000mg（40mL）/kg を 1 回で投与する場合は、基本的には①の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、<u>12 時間以上</u>かけて点滴静注すること。	自主改訂

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2019 年 12 月	・「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」に対する効能・効果、用法・用量追加の一部変更承認取得に伴う「警告」（新規）、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」及び「小児等への投与」の追記、改訂 ・「その他の副作用」に「水疱」、「血管痛」を追記	自主改訂
2021 年 10 月	・「臨床検査結果に及ぼす影響」の改訂 本剤には <u>供血者由来の各種抗体</u> （各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体、 <u>自己抗体等</u> ）が含まれており、投与後の血中にこれらの <u>抗体</u> が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。	自主改訂

医薬品リスク管理計画の実施状況

再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・<u>ショック、アナフィラキシー</u> ・<u>肝機能障害、黄疸</u> ・<u>無菌性髄膜炎</u> ・<u>急性腎障害</u> ・<u>血小板減少</u> ・<u>肺水腫</u> ・<u>血栓塞栓症</u> ・<u>心不全</u> ・<u>溶血性貧血</u>	・可逆性後白質脳症症候群 ・原材料に由来する感染症の伝播	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査（抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作） ・特定使用成績調査（多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善） ・<u>特定使用成績調査（全身型重症筋無力症）</u> ・一般使用成績調査（抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）	・該当なし	・市販直後調査による情報提供（抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）

使用成績調査の概要

調査の名称：献血ヴェノグロブリン IH5%、10%静注 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、以下の事項を把握することを目的とする。 1) 本剤の使用実態下における副作用の発生状況の把握 2) 安全性又は有効性等に影響を与えと考えられる要因 3) 重点調査事項 ① 肝機能障害に関連する有害事象の発現状況 ② 本剤の再投与時の有効性及び安全性 ③ 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
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式による全例調査
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	調査期間※：2011年9月26日（効能追加時）～2018年10月31日 登録期間※：2011年9月26日（効能追加時）～承認条件の解除日まで（実施中） ※：2016年10月31日までに投与が開始された症例（再投与を含む）を調査票記入対象症例とし、11月1日以降に投与が開始された症例から登録のみの調査に切り替え、承認条件が解除されるまで患者登録（初回投与時のみ）を継続し、必要に応じ調査票を入手して適切な情報を入手できる体制を維持する。
目標症例数	1,200 例
観察期間	標準観察期間：本剤投与開始から 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 症例
安全性解析対象症例数	1,913 症例
有効性解析対象症例数	1,507 症例

使用成績調査の概要

調査の名称：献血ヴェノグロブリン IH5%、10%静注 特定使用成績調査 (全身型重症筋無力症)	
備考	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5. 実施計画書の変更： ・2016 年 10 年 28 日 登録のみの調査への移行に伴い、「調査を予定する症例数及び設定根拠」「調査の実施予定期間」を変更した。

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
合計	144	255	54	95	96	160
感染症および寄生虫症	17	20	11	14	6	6
菌血症	1	1	1	1	0	0
脳炎	1	1	1	1	0	0
B型肝炎	1	1	1	1	0	0
带状疱疹	4	5	3	4	1	1
歯周炎	1	1	0	0	1	1
腎盂腎炎	1	1	1	1	0	0
急性腎盂腎炎	1	1	1	1	0	0
水痘	1	1	1	1	0	0
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1	1	1	1	0	0
ヘリコバクター感染	1	1	0	0	1	1
癜風	1	1	0	0	1	1
細菌性肺炎	1	1	1	1	0	0
真菌性肺炎	1	1	1	1	0	0
穿刺部位感染	1	1	0	0	1	1
口腔ヘルペス	1	1	0	0	1	1
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	1	1	1	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	1	1	1	0	0
T細胞性リンパ腫	1	1	1	1	0	0
血液およびリンパ系障害	14	17	5	7	10	10
無顆粒球症	1	1	1	1	0	0
貧血 ^{注3)}	8	9	1	2	7	7
鉄欠乏性貧血	1	1	0	0	1	1
白血球減少症 ^{注4)}	1	1	1	1	0	0
汎血球減少症	4	4	3	3	1	1
骨髄浮腫	1	1	0	0	1	1
免疫系障害	1	1	1	1	0	0
血球貪食性リンパ組織球症	1	1	1	1	0	0
代謝および栄養障害	9	9	3	3	6	6
糖尿病	1	1	1	1	0	0
高コレステロール血症	1	1	1	1	0	0
低カリウム血症	3	3	1	1	2	2
低ナトリウム血症	2	2	0	0	2	2
脂質異常症	1	1	0	0	1	1
食欲減退	1	1	0	0	1	1
精神障害	2	2	1	1	1	1
譫妄	1	1	0	0	1	1
睡眠発作	1	1	1	1	0	0
神経系障害	18	20	15	16	3	4
小脳性運動失調	1	1	1	1	0	0
味覚不全	1	2	0	0	1	2

注1)：各副作用の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

注2)：同一症例において、基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

注3)：投与された製剤名が不明の貧血1例、頭痛、羞明、聴覚過敏、悪心、嘔吐の1例、抗GAD抗体陽性、抗核抗体陽性、抗甲状腺抗体陽性の1例、抗GAD抗体陽性1例については、献血ヴェノグロブリンIH5%静注及び同10%静注それぞれに1件発現したとして集計した。

注4)：20██年██月██日までは「その他の副作用」に記載している副作用が「重篤」と報告された場合、「使用上の注意」から予測できる副作用として評価していたため、白血球減少症1例1件、頭痛1例1件、喘息1例1件、発疹1例1件、発熱2例3件、好中球数減少1例1件、白血球数減少1例2件を「使用上の注意」から予測できる副作用として総合機構へ報告した。現在は「その他の副作用」に記載のある副作用が重篤と報告された場合は「使用上の注意」から予測できない副作用として評価しているため、これらの副作用を本集計へ含めた。また、皮膚潰瘍1例1件を「使用上の注意」から予測できる副作用として総合機構へ報告したが、現在は乳幼児以外に発現した場合は「使用上の注意」から予測できない副作用と評価しているため、本集計へ含めた。

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
ジスキネジア	1	1	0	0	1	1
脳症	1	1	1	1	0	0
頭痛 ^{注3)} 注4)	8	9	8	9	0	0
重症筋無力症	1	1	1	1	0	0
重症筋無力症クリーゼ	2	2	2	2	0	0
可逆性後白質脳症症候群	1	1	1	1	0	0
モルバン症候群	1	1	1	1	0	0
味覚障害	1	1	0	0	1	1
眼障害	4	7	2	3	2	4
眼痛	1	1	0	0	1	1
羞明 ^{注3)}	1	2	1	2	0	0
網膜出血	1	1	0	0	1	1
網膜静脈閉塞	1	1	0	0	1	1
毛様充血	1	1	0	0	1	1
網脈絡膜症	1	1	1	1	0	0
耳および迷路障害	3	4	1	2	2	2
聴覚過敏 ^{注3)}	1	2	1	2	0	0
回転性めまい	1	1	0	0	1	1
頭位性回転性めまい	1	1	0	0	1	1
心臓障害	6	7	5	6	1	1
心房細動	1	2	1	2	0	0
動悸	1	1	0	0	1	1
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
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	6	2	3	3	3
窒息	1	1	1	1	0	0
喘息 ^{注4)}	1	1	1	1	0	0
鼻出血	2	2	0	0	2	2
誤嚥性肺炎	1	1	1	1	0	0
口腔咽頭痛	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	11	17	6	12	5	5
便秘	2	2	0	0	2	2
嚥下障害	1	1	1	1	0	0
メレナ	1	1	0	0	1	1
悪心 ^{注3)}	5	6	5	6	0	0
膵炎	1	1	0	0	1	1
急性膵炎	1	1	1	1	0	0
口内炎	1	1	0	0	1	1
嘔吐 ^{注3)}	3	4	3	4	0	0
肝胆道系障害	1	2	1	2	0	0
肝機能異常	1	1	1	1	0	0
高ビリルビン血症	1	1	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	12	15	4	4	8	11

注1)：各副作用の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

注2)：同一症例において、基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

注3)：投与された製剤名が不明の貧血1例、頭痛、羞明、聴覚過敏、悪心、嘔吐の1例、抗GAD抗体陽性、抗核抗体陽性、抗甲状腺抗体陽性の1例、抗GAD抗体陽性1例については、献血ヴェノグロブリンIH5%静注及び同10%静注それぞれに1件発現したとして集計した。

注4)：20●●年●●月●●日までは「その他の副作用」に記載している副作用が「重篤」と報告された場合、「使用上の注意」から予測できる副作用として評価していたため、白血球減少症1例1件、頭痛1例1件、喘息1例1件、発疹1例1件、発熱2例3件、好中球数減少1例1件、白血球数減少1例2件を「使用上の注意」から予測できる副作用として総合機構へ報告した。現在は「その他の副作用」に記載のある副作用が重篤と報告された場合は「使用上の注意」から予測できない副作用として評価しているため、これらの副作用を本集計へ含めた。また、皮膚潰瘍1例1件を「使用上の注意」から予測できる副作用として総合機構へ報告したが、現在は乳幼児以外に発現した場合は「使用上の注意」から予測できない副作用と評価しているため、本集計へ含めた。

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
脱毛症	1	1	0	0	1	1
紅斑	1	1	0	0	1	1
皮下出血	2	2	0	0	2	2
ケロイド瘢痕	1	1	0	0	1	1
掌蹠角皮症	1	3	0	0	1	3
紫斑	1	1	0	0	1	1
発疹 ^{注4)}	1	1	1	1	0	0
皮膚剥脱	2	2	0	0	2	2
皮膚潰瘍 ^{注4)}	1	1	1	1	0	0
蕁麻疹	1	1	1	1	0	0
掌蹠膿疱症	1	1	1	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5	5	1	1	4	4
筋痙縮	2	2	0	0	2	2
筋力低下	2	2	0	0	2	2
横紋筋融解症	1	1	1	1	0	0
腎および尿路障害	2	2	0	0	2	2
水腎症	1	1	0	0	1	1
尿管結石症	1	1	0	0	1	1
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1	0	0	1	1
絨毛膜下血腫	1	1	0	0	1	1
生殖系および乳房障害	1	1	0	0	1	1
不規則月経	1	1	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	23	36	9	10	14	26
胸痛	2	4	0	0	2	4
全身性浮腫	1	1	0	0	1	1
治癒不良	1	1	0	0	1	1
注射部位びらん	1	1	0	0	1	1
疼痛	1	2	0	0	1	2
発熱 ^{注4)}	8	9	8	9	0	0
腫脹	2	4	0	0	2	4
注射部位腫脹	2	2	0	0	2	2
注入部位腫脹	1	1	0	0	1	1
注入部位血管外漏出	6	6	0	0	6	6
血管穿刺部位腫脹	1	1	0	0	1	1
血管穿刺部位紅斑	1	1	0	0	1	1
投与部位腫脹	1	1	0	0	1	1
多臓器機能不全症候群	1	1	1	1	0	0
血管穿刺部位小水疱	1	1	0	0	1	1
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

注 1)：各副作用の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

注 2)：同一症例において、基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

注 3)：投与された製剤名が不明の貧血 1 例、頭痛、羞明、聴覚過敏、悪心、嘔吐の 1 例、抗 GAD 抗体陽性、抗核抗体陽性、抗甲状腺抗体陽性の 1 例、抗 GAD 抗体陽性 1 例については、献血ヴェノグロブリン IH5% 静注及び同 10% 静注それぞれに 1 件発現したとして集計した。

注 4)：20 年 月 日までは「その他の副作用」に記載している副作用が「重篤」と報告された場合、「使用上の注意」から予測できる副作用として評価していたため、白血球減少症 1 例 1 件、頭痛 1 例 1 件、喘息 1 例 1 件、発疹 1 例 1 件、発熱 2 例 3 件、好中球数減少 1 例 1 件、白血球数減少 1 例 2 件を「使用上の注意」から予測できる副作用として総合機構へ報告した。現在は「その他の副作用」に記載のある副作用が重篤と報告された場合は「使用上の注意」から予測できない副作用として評価しているため、これらの副作用を本集計へ含めた。また、皮膚潰瘍 1 例 1 件を「使用上の注意」から予測できる副作用として総合機構へ報告したが、現在は乳幼児以外に発現した場合は「使用上の注意」から予測できない副作用と評価しているため、本集計へ含めた。

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1	1	0	0	1	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	1	1	0	0
C-反応性蛋白増加	1	1	0	0	1	1
フィブリンDダイマー増加	2	2	0	0	2	2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	1	1	0	0	1	1
ヘモグロビン増加	1	1	0	0	1	1
リンパ球数減少	1	1	0	0	1	1
好中球数減少 ^{注4)}	4	4	4	4	0	0
白血球数減少 ^{注4)}	3	4	3	4	0	0
血中β-D-グルカン増加	1	1	0	0	1	1
抗GAD抗体陽性 ^{注3)}	13	15	0	0	13	15
抗核抗体陽性 ^{注3)}	6	8	0	0	6	8
抗甲状腺抗体陽性 ^{注3)}	12	23	0	0	12	23
A型インフルエンザウイルス検査陽性	1	1	0	0	1	1
アスペルギルス検査陽性	1	1	0	0	1	1
検査結果偽陽性	1	1	0	0	1	1
抗HLA抗体検査陽性	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version (24.0)

- 注1)：各副作用の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。
- 注2)：同一症例において、基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。
- 注3)：投与された製剤名が不明の貧血1例、頭痛、羞明、聴覚過敏、悪心、嘔吐の1例、抗GAD抗体陽性、抗核抗体陽性、抗甲状腺抗体陽性の1例、抗GAD抗体陽性1例については、献血ヴェノグロブリン IH5%静注及び同10%静注それぞれに1件発現したとして集計した。
- 注4)：20██年██月██日までは「その他の副作用」に記載している副作用が「重篤」と報告された場合、「使用上の注意」から予測できる副作用として評価していたため、白血球減少症1例1件、頭痛1例1件、喘息1例1件、発疹1例1件、発熱2例3件、好中球数減少1例1件、白血球数減少1例2件を「使用上の注意」から予測できる副作用として総合機構へ報告した。現在は「その他の副作用」に記載のある副作用が重篤と報告された場合は「使用上の注意」から予測できない副作用として評価しているため、これらの副作用を本集計へ含めた。また、皮膚潰瘍1例1件を「使用上の注意」から予測できる副作用として総合機構へ報告したが、現在は乳幼児以外に発現した場合は「使用上の注意」から予測できない副作用と評価しているため、本集計へ含めた。

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数					
	2011/09/26～ 2012/09/25	2012/09/26～ 2013/09/25	2013/09/26～ 2014/09/25	2014/09/26～ 2015/09/25	2015/09/26～ 2016/09/25	再審査期間 中の合計
感染症および寄生虫症	0	0	4	1	0	20
菌血症	0	0	0	0	0	1
脳炎	0	0	0	0	0	1
B型肝炎	0	0	1	0	0	1
帯状疱疹	0	0	0	0	0	3
無菌性髄膜炎	0	0	2	0	0	10
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1
水痘	0	0	0	0	0	1
サイトメガロウイルス性 脈絡網膜炎	0	0	0	1	0	1
細菌性肺炎	0	0	1	0	0	1
真菌性肺炎	0	0	0	0	0	1
ニューモシスチス・イロ ベチイ肺炎	0	0	0	0	0	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）	0	0	0	0	0	1
T細胞性リンパ腫	0	0	0	0	0	1
血液およびリンパ系障害	0	1	0	1	2	6
無顆粒球症	0	0	0	1	0	1
貧血	0	0	0	0	0	1
白血球減少症	0	1	0	0	0	1
汎血球減少症	0	0	0	1	1	3
血小板減少症	0	0	0	0	1	1
免疫系障害	0	1	0	0	0	5
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	3
アナフィラキシーショッ ク	0	0	0	0	0	1
血球貪食性リンパ組織球 症	0	1	0	0	0	1
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1	3
糖尿病	0	0	0	0	0	1
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	1
低カリウム血症	0	0	0	0	1	1
精神障害	0	0	1	0	0	1
睡眠発作	0	0	1	0	0	1
神経系障害	0	0	1	4	2	20
失語症	0	0	0	0	0	1
小脳性運動失調	0	0	0	0	0	1
脳梗塞	0	0	1	1	0	5
脳症	0	0	0	0	0	1
頭痛	0	0	0	1	1	8
重症筋無力症	0	0	0	1	0	1
重症筋無力症クリーゼ	0	0	0	0	0	2
可逆性後白質脳症症候群	0	0	0	1	0	1
モルバン症候群	0	0	0	0	1	1
眼障害	0	0	0	1	0	2
羞明	0	0	0	0	0	1
網脈絡膜症	0	0	0	1	0	1
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	1
聴覚過敏	0	0	0	0	0	1
心臓障害	0	0	0	1	3	9
急性心筋梗塞	0	0	0	0	1	2
心房細動	0	0	0	0	1	1
心不全	0	0	0	1	0	1
うつ血性心不全	0	0	0	0	0	1
ブリンツメタル狭心症	0	0	0	0	0	2
ストレス心筋症	0	0	0	0	1	2
血管障害	0	0	0	1	3	12
静脈血栓症	0	0	0	0	0	2
ショック	0	0	0	0	0	1
深部静脈血栓症	0	0	0	0	3	7
末梢動脈閉塞	0	0	0	1	0	1
四肢静脈血栓症	0	0	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障 害	0	1	0	0	0	5
窒息	0	0	0	0	0	1
喘息	0	1	0	0	0	1
呼吸困難	0	0	0	0	0	1

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数					
	2011/09/26～ 2012/09/25	2012/09/26～ 2013/09/25	2013/09/26～ 2014/09/25	2014/09/26～ 2015/09/25	2015/09/26～ 2016/09/25	再審査期間 中の合計
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	1
肺塞栓症	0	0	0	0	0	2
喉頭不快感	0	0	0	0	0	1
胃腸障害	0	0	0	0	1	6
嚥下障害	0	0	0	0	0	1
悪心	0	0	0	0	1	5
急性膵炎	0	0	0	0	0	1
嘔吐	0	0	0	0	1	3
肝胆道系障害	0	0	0	2	3	7
肝機能異常	0	0	0	2	3	6
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1	1
肝障害	0	0	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	0	1	0	0	0	4
発疹	0	1	0	0	0	1
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	1
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1
掌蹠膿疱症	0	0	0	0	0	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	1
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1
腎機能障害	0	0	0	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1	0	1	2	10
胸部不快感	0	0	0	0	0	1
発熱	0	1	0	1	2	8
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	1
臨床検査	0	0	1	3	1	16
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	1
血圧低下	0	0	0	1	0	2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1
好中球数減少	0	0	0	1	0	4
血小板数減少	0	0	0	1	0	5
白血球数減少	0	0	1	0	0	3
肝酵素上昇	0	0	0	0	1	1
出荷数量	5% 注射 0.5g(瓶) 注射 1g(瓶) 注射 2.5g(瓶) 注射 5g(瓶) 注射 10g(瓶) 10% 注射 0.5g(瓶) 注射 2.5g(瓶) 注射 5g(瓶) 注射 10g(瓶) 注射 20g(瓶) 原体(kg)					

MedDRA/J version (24.0)

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数					
	2016/09/26～ 2017/09/25	2017/09/26～ 2018/09/25	2018/09/26～ 2019/09/25	2019/09/26～ 2020/09/25	2020/09/26～ 2021/09/25	再審査期間 中の合計
感染症および寄生虫症	6	3	3	1	2	20
菌血症	0	0	0	0	1	1
脳炎	0	0	1	0	0	1
B型肝炎	0	0	0	0	0	1
带状疱疹	1	1	1	0	0	3
無菌性髄膜炎	4	2	1	0	1	10
腎盂腎炎	0	0	0	0	1	1
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	1	1
水痘	1	0	0	0	0	1
サイトメガロウイルス性 脈絡網膜炎	0	0	0	0	0	1
細菌性肺炎	0	0	0	0	0	1
真菌性肺炎	0	0	0	1	0	1
ニューモシスチス・イロ ベチイ肺炎	1	0	0	0	0	1
良性、悪性および詳細不明 の新生物（嚢胞およびボリ ープを含む）	0	0	1	0	0	1
T細胞性リンパ腫	0	0	1	0	0	1
血液およびリンパ系障害	0	0	1	1	0	6
無顆粒球症	0	0	0	0	0	1
貧血	0	0	0	1	0	1
白血球減少症	0	0	0	0	0	1
汎血球減少症	0	0	1	0	0	3
血小板減少症	0	0	0	0	0	1
免疫系障害	2	0	0	0	2	5
アナフィラキシー反応	2	0	0	0	1	3
アナフィラキシーショッ ク	0	0	0	0	1	1
血球貪食性リンパ組織球 症	0	0	0	0	0	1
代謝および栄養障害	1	1	0	0	0	3
糖尿病	0	1	0	0	0	1
高コレステロール血症	1	0	0	0	0	1
低カリウム血症	0	0	0	0	0	1
精神障害	0	0	0	0	0	1
睡眠発作	0	0	0	0	0	1
神経系障害	5	1	3	2	2	20
失語症	0	0	1	0	0	1
小脳性運動失調	0	0	0	1	0	1
脳梗塞	0	0	1	1	1	5
脳症	0	0	1	0	0	1
頭痛	4	0	1	0	1	8
重症筋無力症	0	0	0	0	0	1
重症筋無力症クリーゼ	1	1	0	0	0	2
可逆性後白質脳症症候群	0	0	0	0	0	1
モルバン症候群	0	0	0	0	0	1
眼障害	0	0	1	0	0	2
羞明	0	0	1	0	0	1
網脈絡膜症	0	0	0	0	0	1
耳および迷路障害	0	0	1	0	0	1
聴覚過敏	0	0	1	0	0	1
心臓障害	1	3	0	1	0	9
急性心筋梗塞	0	1	0	0	0	2
心房細動	0	0	0	0	0	1
心不全	0	0	0	0	0	1
うつ血性心不全	1	0	0	0	0	1
ブリンツメタル狭心症	0	1	0	1	0	2
ストレス心筋症	0	1	0	0	0	2
血管障害	2	2	2	1	1	12
静脈血栓症	1	1	0	0	0	2
ショック	0	0	0	0	1	1
深部静脈血栓症	1	0	2	1	0	7
末梢動脈閉塞	0	0	0	0	0	1
四肢静脈血栓症	0	1	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障 害	2	0	1	1	0	5
窒息	0	0	0	1	0	1
喘息	0	0	0	0	0	1
呼吸困難	1	0	0	0	0	1

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数					
	2016/09/26～ 2017/09/25	2017/09/26～ 2018/09/25	2018/09/26～ 2019/09/25	2019/09/26～ 2020/09/25	2020/09/26～ 2021/09/25	再審査期間 中の合計
誤嚥性肺炎	0	0	0	1	0	1
肺塞栓症	1	0	1	0	0	2
喉頭不快感	1	0	0	0	0	1
胃腸障害	3	0	1	0	1	6
嚥下障害	0	0	0	0	1	1
悪心	2	0	1	0	1	5
急性膵炎	1	0	0	0	0	1
嘔吐	0	0	1	0	1	3
肝胆道系障害	1	1	0	0	0	7
肝機能異常	1	0	0	0	0	6
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	1
肝障害	0	1	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	2	1	0	0	0	4
発疹	0	0	0	0	0	1
皮膚潰瘍	1	0	0	0	0	1
蕁麻疹	0	1	0	0	0	1
掌蹠膿疱症	1	0	0	0	0	1
筋骨格系および結合組織 障害	1	0	0	0	0	1
横紋筋融解症	1	0	0	0	0	1
腎および尿路障害	0	1	0	0	0	1
腎機能障害	0	1	0	0	0	1
一般・全身障害および投与 部位の状態	4	0	0	1	1	10
胸部不快感	1	0	0	0	0	1
発熱	3	0	0	0	1	8
多臓器機能不全症候群	0	0	0	1	0	1
臨床検査	4	2	3	1	1	16
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	0	1	0	0	0	1
血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加	1	0	0	0	0	1
血圧低下	1	0	0	0	0	2
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	0	1	0	0	0	1
好中球数減少	1	1	0	0	1	4
血小板数減少	1	0	3	0	0	5
白血球数減少	0	1	0	1	0	3
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	1
出荷数量	5% 注射 0.5g(瓶) 注射 1g(瓶) 注射 2.5g(瓶) 注射 5g(瓶) 注射 10g(瓶) 10% 注射 0.5g(瓶) 注射 2.5g(瓶) 注射 5g(瓶) 注射 10g(瓶) 注射 20g(瓶) 原体(kg)					

MedDRA/J version (24.0)

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
1. AFSSAPS の要請により、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病が疑われる症状を発症している 1 人の血液ドナーの血漿由来の血液製剤ロットの回収が行われた。 2. 回収する製剤が追加された。	フランス	1. Afssaps: Medicaments derives du sang LFB Biomedicaments Retrait de lots. http://www.afssaps.fr 2. Medicaments derives du sang LFB Biomedicaments Retrait de lots. http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Retraits-de-lots-et-de-produits/Medicaments-derives-du-sang-LFB-Biomedicaments-Retrait-de-lots2	1. G-11001311 2. G-12000025	安全性
Privigen (10% 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が変更された。	アメリカ合衆国	Privigen Immune Globulin Intravenous (Human) 10% Liquid Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Biologics and Research (CBER) ? June 2012. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm311070.htm	G-12000312	安全性
1. ANSM の要請により、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病が疑われる症状を発症している 1 人の献血ドナーの血漿由来の血漿分画製剤の製品回収が行なわれた。 2. 回収する製剤が追加された。	フランス	1. Medicaments Derives du Sang LFB Biomedicaments Retrait de lots. http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite/Retraits-de-lots-et-de-produits/Medicaments-Derives-du-Sang-LFB-Biomedicaments-Retrait-de-lots3 2. Medicaments Derives du Sang LFB Biomedicaments Rappel de lots http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite/Retraits-de-lots-et-de-produits/Medicaments-Derives-du-Sang-LFB-Biomedicaments-Rappel-de-lots	1. G-12000592 2. G-12000686	安全性
BIVIGAM(10% IVIG) 1 ロットが可視性微粒子の混入のために回収された。	アメリカ合衆国	Urgent - Drug Recall - BIVIGAM Immune Globulin Intravenous (Human), 10% Liquid, 100 mL sterile vial. Urgent - Drug Recall - BIVIGAM Immune Globulin Intravenous (Human), 10% Liquid, 100 mL sterile vial 2013:0:-.	G-13000024	安全性
ANSM の要請により、散発性クロイツフェルト・ヤコブ病の可能性例である血液ドナーの血漿を用いた血液由来医薬品の特定ロット製品を予防的措置として回収した。	フランス	Medicaments Derives du Sang LFB Biomedicaments Rappel de lots. http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite/Retraits-de-lots-et-de-produits/Medicaments-Derives-du-Sang-LFB-Biomedicaments-Rappel-de-lots3	G-13000033	安全性

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
米国 FDA は、静脈内投与、皮下投与、並びに筋肉内投与用の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を黒枠警告 (boxed warning) に記載するように要求した。	アメリカ合衆国	FDA Safety Communication: New boxed warning for thrombosis related to human immune globulin products. FDA Safety Communication: New boxed warning for thrombosis related to human immune globulin products ;():-.	G-13000242	安全性
溶血が確認された症例の増加を認めたため、Octagam(5% IVIG)1 バッチが回収された。	オーストラリア	Recall Action Notification Octagam 5% 10g/200mL. Recall Action Notification Octagam 5% 10g/200mL 2013;():-.	G-13000467	安全性
ANSM の要請により、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病が疑われる症状を発症している 1 人の献血ドナーの血漿由来製剤の製品回収が行なわれた。	フランス	Medicaments Derives du Sang LFB Biomedicaments Rappel de lots. http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Medicaments-Derives-du-Sang-LFB-Biomedicaments-Rappel-de-lots4	G-13000523	安全性
「人免疫グロブリン製剤関連血栓症に関する新たな黒枠警告」に関して処方情報の変更が承認された。	アメリカ合衆国	FDA Safety Communication: New boxed warning for thrombosis related to human immune globulin products. http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm375096.htm	G-13000865	安全性
一部のバイアルに品質の欠陥による液漏れの可能性があるため、Bivigam(10% IVIG) 14 ロットが回収された。	アメリカ合衆国	Recall of BIVIGAM Immune Globulin Intravenous (Human). FDA HP(2014/2/24) http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/Recalls/ucm386997.htm	G-13001231	安全性 / 有効性
使用上の注意から予測可能な副作用の発現率が明らかに高いことから、IGIVnex(10% IVIG) 1 ロットが回収された。	カナダ	IGIVnex (2012-02-25)-Recalls and alerts- http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/38225r-eng.php	G-13001310	安全性
ANSM の要請により、散発性クロイツフェルト・ヤコブ病の可能性例である血液ドナーの血漿を用いた血液由来医薬品の特定ロット製品を予防的措置として回収した。	フランス	Medicaments Derives du Sang LFB Biomedicaments Rappel de lots http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Medicaments-Derives-du-Sang-LFB-Biomedicaments-Rappel-de-lots5	G-14000029	安全性
Flebogamma DIF (人免疫グロブリン) の添付文書 4.4 項に「小児患者に本剤を投与する場合にはバイタルサインをモニターする必要がある」旨を追記するようにとの CHMP の見解が掲載された。	イギリス	Opinions on safety variations/PSURs : Flebogamma DIF.	G-14000450	安全性
有害事象 (アレルギー反応) 増加のために、KIOVIG(10% IVIG) 2 バッチが回収された。	イギリス	Company-led drug recall : KIOVIG 100mg/mL solution for infusion, 30g/300mL-Baxter Healthcare Limited-CLDA(14)A/18. http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/Company-ledrecalls/CON462306	G-14000633	安全性

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
カナダ保健省は、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。	カナダ	1) Non-Hyperimmune Immunoglobulin Products - Changes to Canadian Product Monographs -Notice to Hospitals. http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/41749a-eng.php 2) Safety information on the risk of blood clots with immunoglobulin products. http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/41783a-eng.php 3) Summary Safety Review - Immunoglobulins - Risk of Blood Clots (Thrombosis). http://healthycanadians.gc.ca/dhpm/medeff/advisories-avis/review-examen/immuno-eng.php	G-14000668	安全性
過敏反応の報告率の増加により、Octagam(10% IVIG)1 ロットが回収された。	カナダ	Recalls and safety alerts : Octagam (2017-01-16). http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/61894r-eng.php	G-16001171	安全性
製剤中の抗 HAV 抗体価減少により、GamaSTAN S/D(15%-18% SCIG)の A 型肝炎予防に対する投与量を増量するようにとの勧告が通知された。	アメリカ合衆国	1) New Recommendations to Increase the Dose of GamaSTAN S/D (Immune Globulin [Human]) When Used for Prophylaxis for Hepatitis A https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm574795.htm . 2) Evaluation of Potencies of Immune Globulin Products Against Hepatitis A. Editor's note; Regulatory action necessary for immune globulin preparations for hepatitis A prophylaxis JAMA Intern Med. 2017 Mar 1;177(3):430-433.	AG-17500071	有効性
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 (HFI) の患者のみならず小児 (2 歳未満) についても禁忌とするようにとのコメントが通知された。	欧州連合	1) Excipients labelling http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001683.jsp&mid=WC0b01ac05808c01f6 2) Information for the package leaflet regarding fructose and sorbitol used as excipients in medicinal products for human use. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500235910.pdf .	AG-17500090	安全性

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
安全性上の理由により、FDA との相談を通して Octagam(10% IVIG)2 ロットが自主回収された。	アメリカ合衆国	1) URGENT - Voluntary Market Withdrawal - October 13, 2017: octagam [Immune Globulin Intravenous (human)] 10% Liquid Preparation https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/Recalls/ucm581080.htm 2017;. 2) URGENT: Octapharma issues voluntary market withdrawal on 1 lot of Octagam® https://www.asdhealthcare.com/AsdHealthcare/media/AsdLibrary/pdfs/News/Octapharma-Octagam-5-Recall-Notice.pdf#search=%27ASD+Healthcare+Urgent+Octapharma%27	AG-17500092	安全性
静注用ヒト免疫グロブリン(IVIg)の欧州医薬品概要(core SmPC)に関するガイドラインの改訂版(第5改訂)が発出された。	欧州連合	1) Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 2) Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 3) Overview of comments received on 'the guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg)' (EMA/CHMP/BPWP/94033/2007), Rev.3 4) SECOND EDITION.Clinical Guidelines for IVIG 5) 日本小児循環器学会研究委員会研究課題.川崎病急性期治療のガイドライン.平成24年改訂版	AG-18500130	安全性
製剤中の麻疹抗体価低下により、人免疫グロブリン製剤中の麻疹抗体価の出荷許容の最低規格を 0.48×CBER 標準ロット 176 から 0.36×CBER 標準ロット 176 へと変更し、その対応に関する通知が発出された。	アメリカ合衆国	Letter to Immune Globulin (Human) Licensed Manufacturers: Option to Lower Lot Release Specification for Required Measles Antibody Potency Testing	AG-18500398	有効性
上海新興医薬が製造した静注用人免疫グロブリン製剤の HIV 抗体が陽性だったため、同社へ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。	中華人民共和国	1) 静注用人免疫グロブリン製剤における HIV 抗体陽性事例への中国国家衛生健康委員会の対応 2) 上海市薬品监督管理局による上海新興医薬静注用人免疫グロブリン製剤の調査 3) Plasma suspected to be contaminated causes fear in China XunYuan	AG-18500558	安全性
外観異常により Hizentra (20% SCIG)1 ロットが回収された。	カナダ	Recent health products recalls and alerts/recall Hizentra[immunoglobulin (human)] (CSL Behring Canada Inc.)	AG-19101369	安全性

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
重篤な感染症が疑われるかまたは確定し、かつ、抗生物質の投与を受けている新生児を対象とした臨床試験においては IVIG に有効性を認めなかった。	Treatment of Neonatal Sepsis with Intravenous Immune Globulin. The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 2011;365(13):1201-1211.	F-11000431	有効性
IVIG 誘発急性腎不全に対してアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARA)が独立危険因子である。	Moulis Guillaume Sailer Laurent Sommet Agnes Lapeyre-Mestre Maryse Montastruc Jean-Louis. Exposure to inhibitors of the renin-angiotensin system is a major independent risk factor for acute renal failure induced by sucrose-containing intravenous immunoglobulins: a case-control study. Pharmacoepidemiology and drug safety 2012;21(3):314-319.	F-12000218	有効性
IVIG が投与された神経疾患及び免疫疾患の 1 コホートにおいて severe な皮膚反応を発現した 15 症例のうち 2/3 が CIDP かその他の炎症性脱髄性神経障害を有する患者であった。	Significant dermatological side effects of intravenous immunoglobulin: Journal of clinical neuroscience. 2013;20:1114-1115.	F-13000306	安全性
MG 患者における胸腺外発生悪性腫瘍進展リスクの一つとして IVIG の投与が挙げられた。	Extrathymic malignancies in defined cohorts of patients with myasthenia gravis: Journal of Neurology. 2013;260(Suppl.1):S44-S45.	F-13000469	安全性
球症状、呼吸機能障害の強い抗 AChR 抗体陽性 MG 患者において、IVIG 治療群の MG ADL scale の改善度は IAPP 群に比較して低く、治療効果は低かった。	抗 AChR 抗体陽性重症筋無力症の急性増悪期治療－血液浄化療法と免疫グロブリン大量療法の比較－. 神経治療学 2014;31(1):37-42.	F-14000139	有効性
IVIG が処方された患者 303 例の血栓塞栓症発現率は 16.9%であり、そのうちの 32%が死亡した。	Symptomatic thromboembolic events in patients treated with intravenous immunoglobulins: Results from a retrospective cohort study. Thrombosis Research 2014;133:1045-1051.	F-14000154	安全性
静注用免疫グロブリン製剤(IVIG)と rituximab の併用で脱感作した腎移植患者では、脱感作を行わなかった患者よりもポリオーマウイルスである BK ウイルスのウイルス血症の発現が多かった。	Polyomavirus BK viremia in kidney transplant recipients after desensitization with IVIG and rituximab. Transplantation 2014;97(7):755-761.	F-14000155	安全性
日光蕁麻疹を発現した 9 症例に IVIG を投与したプロスペクティブ PII 多施設試験において、9 例中 4 例という高率で重度の頭痛もしくは無菌性髄膜炎が発現した。	Severe and refractory solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins: A phase II multicenter study. Journal of American Academy of Dermatology 2014;71(5):948-953.e1.	F-14000781	安全性

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
抗 A 抗体あるいは抗 B 抗体の抗体価が 32 倍以上の IVIG 製剤は、特に総投与量が 2g/kg 以上の場合において溶血発現リスクが高かった。	The role of isoagglutinins in intravenous immunoglobulin-related hemolysis. Transfusion 2015;55:S13-S22.	F-15000446	安全性
高用量、血液型非 O 型が IVIG 関連溶血発現の主たるリスク因子であり、溶血発現リスクは川崎病の患者、免疫性血小板減少症の患者及び非凍結乾燥 IVIG 製剤の投与を受けた患者で高かった。	Complementary use of passive surveillance and Mini-sentinel to better characterize hemolysis after immune globulin. Transfusion 2015;55:S28-S35.	F-15000447	安全性
IVIG の投与を含む脱感作療法が施行された DSA 陽性腎移植症例（DSA 群）の移植 5 年後の悪性腫瘍発現率は DSA 陰性腎移植症例（NSA 群）よりも有意に高かった。	Renal transplantation across the donor-specific antibody barrier: Graft outcome and cancer risk after desensitization therapy. Journal of the Formosan Medical Association 2016;115(6):426-433.	F-16000425	安全性
IVIG をプレドニゾロンと併用した場合に徐脈の発現率が上昇した。	Bradycardia associated with prednisolone in children with severe Kawasaki disease. Journal of Pediatrics 2017;185:106-111.e1.	AF-17500017	安全性
欧米及び韓国の筋注用免疫グロブリン製剤の抗 HAV 能を評価した結果、欧州局方が規定している最低有効濃度を超えたのは 9 製品中 2 製品のみであった。	Evaluation of potencies of immune globulin products against hepatitis A. JAMA Intern Med 2017;177(3):430-432.	AF-17500043	有効性
IVIG 長期間投与を受けた炎症性神経筋疾患患者 112 名の TEE 発現率は population based rates における発現率よりも高かった。	Thromboembolic risk in inflammatory neuromuscular disease patients on long-term IVIg. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 2017;88(Suppl.1):A66	AF-18500036	安全性
川崎病患者における IVIG が関連した溶血性貧血のリスク因子は IVIG の高用量(4g/kg)投与であった。	High-dose intravenous immunoglobulin is strongly associated with hemolytic anemia in patients with Kawasaki disease. Transfusion 2018	AF-18500192	安全性
アルツハイマー病(AD)治療に対して IVIG は有効ではなく、むしろ AD の認知症行動・心理症状を悪化させる可能性がある。	Efficacy, Acceptability, and Safety of Intravenous Immunoglobulin Administration for Alzheimer's Disease : a Systematic Review and Meta-analysis. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2018 KOBE;2018 137 頁	AF-18500267	安全性

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
神経免疫疾患に対する IVIg 施行に関連した血栓症発症リスクについて検討した結果、女性かつステロイド内服群の血栓症発症割合は、男性またはステロイド非内服群に比較して有意に高かった。	神経免疫疾患に対する IVIg 施行に関連した血栓症発症リスクの考察。 第 31 回日本神経免疫学会；2019	AF-19100504	安全性
IVIg 前後の Hb(g/dL)が 1g/dL 低下した場合を貧血発症とした場合、A/B/AB 型への IVIG 大量投与で貧血発症が多かった。	免疫グロブリン静注療法後に、製剤由来の抗 A 抗 B 抗体による溶血性貧血を発症した一例。 第 39 回日本川崎病学会・学術集会；2019	AF-19100594	安全性
IVIg 使用に伴う TRALI 患者 17 例のうち、4 例が ICU 入室中に死亡した。	Transfusion-related acute lung injury (TRALI) after intravenous immunoglobulins: French multicentre study and literature review. Clinical rheumatology 2019; Epub Nov 23.	AF-19100726	安全性
体液性免疫不全に罹患して IVIG による治療を受けている成人患者は慢性腎疾患の発生率が高く、これは IVIG の安定剤に主として D-ソルビトールおよびサッカロースといった糖を使用していることに関係していることが明らかになった。	Chronic kidney disease in adults with primary immunodeficiency diseases in treatment with intravenous immunoglobulin. Revista alergica Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico :1993) 2020;67(1):25-33	AF-20000147	安全性
肥満型の川崎病患者の IVIG に伴う溶血性貧血の発現率は、非肥満型と比較して有意に高いことが示唆された。	Hemolysis From Intravenous Immunoglobulin in Obese Patients With Kawasaki Disease. Frontiers in Pediatrics. 2020(8)	AF-20000183	安全性
IVIg が投与された 43 例のうち 21 例に副作用が発現し、そのうちの 15 例は若年性皮膚筋炎患者であった。	Adverse reaction with intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy and management of symptoms: a single centre experience. Rheumatology 2020;59(Suppl.2): ii68	AF-20000281	安全性
小児原発性免疫不全症患者に対する IVIG 補充療法に際して、5 つの因子（① IVIG による副作用歴、②感染症の合併、③アトピーの家族歴/既往歴、④IVIg 初回投与、⑤10 歳未満）が副作用発現のリスクとなり得る。	Adverse reactions and influencing factors in children with primary immunodeficiencies receiving intravenous immunoglobulin replacement. Allergologia et immunopathologia.2020	AF-20000324	安全性
高い抗 A、抗 B 抗体価を有する IVIG 製剤は重篤な溶血性貧血の発現リスクを高める。	Treatment-associated hemolysis in Kawasaki disease: association with blood-group antibody titers in IVIG products. Blood advances 2020;4(14): 3416-3426	AF-20000356	安全性

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
既往歴が長い重度の皮膚自己免疫疾患患者群において、IVIG 誘発性好中球減少症は二次的な細菌感染のリスクを排除できない。	Neutropenia resulting from high-dose intravenous immunoglobulin in dermatological patients. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2020;18(12):1394-1403	AF-20000708	安全性
非臨床試験において、IgG 医薬品は結腸癌細胞に対するオキサリプラチンの抗腫瘍活性を阻害する可能性が示唆された。	Pharmaceutical immunoglobulin G impairs anti-carcinoma activity of oxaliplatin in colon cancer cells. British journal of cancer 2021	AF-20000802	有効性
IVIg を施行した自己免疫性神経筋疾患(CIDP、多巣性運動ニューロパチーMMN、筋炎、GBS、MG)83 例のうち、汗疱様皮疹を発現した患者について臨床情報を検討したところ、MADSAM（非対称形 CIDP）と MMN（多巣性運動ニューロパチー）で筋炎より汗疱様皮疹の出現率が有意に高かった。	IVIg の副作用による汗疱様皮疹は MADSAM と MMN で多く出現する。 第 62 回日本神経学会学術大会 [ハイブリッド方式]；2021 451 頁	AF-21000133	安全性
JADER を用いた免疫グロブリン製剤投与による無菌性髄膜炎に関する解析の結果、川崎病に対する免疫グロブリン製剤投与による無菌性髄膜炎の発現は男児に多い可能性が示唆された。	JADER を用いた免疫グロブリン製剤投与による無菌性髄膜炎に関する解析。 第 23 回日本医薬品情報学会総会・学術大会 [完全オンライン形式]；2021 93 頁	AF-21000292	安全性
免疫グロブリン静注療法後の血栓塞栓性合併症(TEC)の頻度と臨床的特徴を評価した結果、61 例中、3 例が TEC を発現し、うち 2 例は MG 患者であったことから、IVIG 療法における TEC 発症リスクは血管性疾患の危険因子を持つ重症高齢患者、特に MG 患者において注意深く観察する必要がある。	Thromboembolic complications following intravenous immunoglobulin therapy in immune-mediated neurological disorders. Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia . 2021;90:311-316	AF-21000316	安全性

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：献血ヴェノグロブリンIH5%、10%静注 特定使用成績調査
(全身型重症筋無力症)

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1913
副作用等の発現症例数	358
副作用等の発現割合	18. 71%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	26 (1. 36%)
菌血症	1 (0. 05%)
B型肝炎	1 (0. 05%)
带状疱疹	3 (0. 16%)
無菌性髄膜炎	14 (0. 73%)
歯周炎	1 (0. 05%)
腎盂腎炎	1 (0. 05%)
急性腎盂腎炎	1 (0. 05%)
水痘	1 (0. 05%)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (0. 05%)
ヘリコバクター感染	1 (0. 05%)
細菌性肺炎	1 (0. 05%)
真菌性肺炎	1 (0. 05%)
口腔ヘルペス	1 (0. 05%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0. 05%)
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 (0. 05%)
T細胞性リンパ腫	1 (0. 05%)
血液およびリンパ系障害	11 (0. 58%)
無顆粒球症	1 (0. 05%)
貧血	6 (0. 31%)
溶血性貧血	1 (0. 05%)
白血球減少症	1 (0. 05%)
汎血球減少症	3 (0. 16%)
血小板減少症	1 (0. 05%)
免疫系障害	2 (0. 10%)
アナフィラキシー反応	2 (0. 10%)
代謝および栄養障害	7 (0. 37%)
糖尿病	1 (0. 05%)
高コレステロール血症	1 (0. 05%)
低カリウム血症	3 (0. 16%)
脂質異常症	1 (0. 05%)
高アルカリホスファターゼ血症	1 (0. 05%)
精神障害	2 (0. 10%)
不快気分	1 (0. 05%)
睡眠発作	1 (0. 05%)

MedDRA/J version (24. 0)

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：献血ヴェノグロブリンIH5%、10%静注 特定使用成績調査
(全身型重症筋無力症)

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1913
副作用等の発現症例数	358
副作用等の発現割合	18. 71%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
神経系障害	95 (4. 97%)
失語症	1 (0. 05%)
脳梗塞	3 (0. 16%)
味覚不全	1 (0. 05%)
頭部不快感	1 (0. 05%)
頭痛	88 (4. 60%)
重症筋無力症	1 (0. 05%)
重症筋無力症クリーゼ	1 (0. 05%)
モルバン症候群	1 (0. 05%)
味覚障害	1 (0. 05%)
眼障害	2 (0. 10%)
網膜出血	1 (0. 05%)
網膜静脈閉塞	1 (0. 05%)
網脈絡膜症	1 (0. 05%)
耳および迷路障害	2 (0. 10%)
回転性めまい	1 (0. 05%)
頭位性回転性めまい	1 (0. 05%)
心臓障害	9 (0. 47%)
急性心筋梗塞	2 (0. 10%)
心房細動	1 (0. 05%)
心不全	2 (0. 10%)
うっ血性心不全	1 (0. 05%)
動悸	1 (0. 05%)
プリンツメタル狭心症	1 (0. 05%)
頻脈	1 (0. 05%)
ストレス心筋症	1 (0. 05%)
血管障害	12 (0. 63%)
静脈塞栓症	2 (0. 10%)
深部静脈血栓症	7 (0. 37%)
末梢動脈閉塞	1 (0. 05%)
四肢静脈血栓症	2 (0. 10%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (0. 26%)
窒息	1 (0. 05%)
咳嗽	1 (0. 05%)
呼吸困難	1 (0. 05%)
誤嚥性肺炎	1 (0. 05%)
肺塞栓症	1 (0. 05%)
口腔咽頭痛	1 (0. 05%)

MedDRA/J version (24. 0)

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：献血ヴェノグロブリンIH5%、10%静注 特定使用成績調査
(全身型重症筋無力症)

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1913
副作用等の発現症例数	358
副作用等の発現割合	18.71%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
胃腸障害	33 (1.73%)
腹部不快感	1 (0.05%)
腹痛	2 (0.10%)
便秘	2 (0.10%)
下痢	3 (0.16%)
メレナ	1 (0.05%)
悪心	14 (0.73%)
膵炎	1 (0.05%)
口内炎	1 (0.05%)
嘔吐	12 (0.63%)
肝胆道系障害	110 (5.75%)
肝機能異常	89 (4.65%)
肝障害	19 (0.99%)
薬物性肝障害	2 (0.10%)
皮膚および皮下組織障害	22 (1.15%)
水疱	2 (0.10%)
薬疹	2 (0.10%)
異汗性湿疹	2 (0.10%)
紅斑	3 (0.16%)
ケロイド瘢痕	1 (0.05%)
掌蹠角皮症	1 (0.05%)
発疹	9 (0.47%)
皮膚剥脱	1 (0.05%)
蕁麻疹	1 (0.05%)
掌蹠膿疱症	1 (0.05%)
中毒性皮疹	1 (0.05%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.21%)
筋痙縮	2 (0.10%)
筋力低下	1 (0.05%)
四肢痛	1 (0.05%)
腎および尿路障害	5 (0.26%)
水腎症	1 (0.05%)
腎尿細管障害	1 (0.05%)
腎機能障害	2 (0.10%)
尿管結石症	1 (0.05%)
生殖系および乳房障害	1 (0.05%)
不規則月経	1 (0.05%)

MedDRA/J version (24.0)

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：献血ヴェノグロブリンIH5%、10%静注 特定使用成績調査
(全身型重症筋無力症)

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1913
副作用等の発現症例数	358
副作用等の発現割合	18.71%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (1.73%)
胸部不快感	3 (0.16%)
胸痛	1 (0.05%)
悪寒	1 (0.05%)
全身性浮腫	1 (0.05%)
倦怠感	1 (0.05%)
末梢性浮腫	1 (0.05%)
発熱	25 (1.31%)
末梢腫脹	1 (0.05%)
臨床検査	85 (4.44%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	27 (1.41%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.05%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.05%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24 (1.25%)
血中ビリルビン増加	1 (0.05%)
血中クレアチニン増加	1 (0.05%)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (0.31%)
血圧低下	2 (0.10%)
血圧上昇	2 (0.10%)
C-反応性蛋白増加	1 (0.05%)
フィブリンDダイマー増加	1 (0.05%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	1 (0.05%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	14 (0.73%)
ヘモグロビン増加	1 (0.05%)
肝機能検査異常	8 (0.42%)
リンパ球数減少	1 (0.05%)
好中球数減少	4 (0.21%)
血小板数減少	8 (0.42%)
白血球数減少	8 (0.42%)
血中β-D-グルカン増加	1 (0.05%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.05%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.05%)
肝酵素上昇	9 (0.47%)
A型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (0.05%)
アスペルギルス検査陽性	1 (0.05%)
肝機能検査値上昇	1 (0.05%)

MedDRA/J version (24.0)