

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

に係る医薬品リスク管理計画書

一般社団法人日本血液製剤機構

献血ヴェノグロブリン IH5%静注、献血ヴェノグロブリン IH10%静注に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	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	有効成分	人免疫グロブリン G
製造販売業者	一般社団法人日本血液製剤機構	薬効分類	87634
提出年月日		令和5年11月1日	

1.1. 安全性検討事項

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

1.2. 有効性に関する検討事項

[該当なし](#)

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要

[通常の医薬品安全性監視活動](#)

追加の医薬品安全性監視活動

[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）](#)

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

[該当なし](#)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要

[通常のリスク最小化活動](#)

追加のリスク最小化活動

[該当なし](#)

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：一般社団法人日本血液製剤機構

品目の概要			
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	87634
再審査期間	備考参照	承認番号	①22100AMX01046000 ②22100AMX01047000 ③22100AMX01048000 ④22100AMX01049000 ⑤22500AMX00847000 ⑥22900AMX00007000 ⑦22900AMX00008000 ⑧22900AMX00009000 ⑨22900AMX00010000 ⑩22900AMX00011000
国際誕生日	1991年6月28日		
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	人免疫グロブリン G		
含量及び剤形	① 人免疫グロブリン G 500mg、水性注射剤 ② 人免疫グロブリン G 1000mg、水性注射剤		

	③ 人免疫グロブリン G 2500mg、水性注射剤 ④ 人免疫グロブリン G 5000mg、水性注射剤 ⑤ 人免疫グロブリン G 10000mg、水性注射剤 ⑥ 人免疫グロブリン G 0.5g、水性注射剤 ⑦ 人免疫グロブリン G 2.5g、水性注射剤 ⑧ 人免疫グロブリン G 5g、水性注射剤 ⑨ 人免疫グロブリン G 10g、水性注射剤 ⑩ 人免疫グロブリン G 20g、水性注射剤
用法及び用量	本剤は効能又は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。 ・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。 ・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（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（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。 - 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） - 低並びに無ガ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） - 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） - 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 - 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） - 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） - 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） - 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） - ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） - 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） - 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）
承認条件	①②③④⑤（5%製剤） ⑥⑦⑧⑨⑩（10%製剤） 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 - 川崎病 急性期川崎病治療における 2,000mg/kg 体重 1 回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。 - 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 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。
備考	①②③④⑤（5%製剤） - 低並びに無ガンマグロブリン血症 承認日：1991 年 6 月 28 日 用法及び用量の変更：2010 年 5 月 13 日 - 重症感染症における抗生物質との併用 承認日：1991 年 6 月 28 日 - 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） 承認日：1991 年 6 月 28 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） 承認日：1996 年 1 月 31 日 用法及び用量の追加：2003 年 7 月 1 日（2,000mg/kg 体重、1 回点滴静注の追加） - 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）

	承認日：2010 年 10 月 27 日 再審査期間：2010 年 10 月 27 日～2020 年 10 月 26 日〔希少疾病用医薬品〕 再審査結果通知日：2022 年 9 月 7 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）の筋力低下の改善 承認日：2011 年 2 月 7 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） 承認日：2011 年 9 月 26 日 再審査期間：2011 年 9 月 26 日～2021 年 9 月 25 日〔希少疾病用医薬品〕 再審査結果通知日：2022 年 12 月 7 日 - 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 承認日：2013 年 8 月 5 日 - 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 承認日：2016 年 7 月 27 日 - ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） 承認日：2017 年 2 月 8 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） 承認日：2018 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 承認日：2019 年 12 月 20 日 再審査期間：2019 年 12 月 20 日～2029 年 12 月 19 日（10 年）〔希少疾病用医薬品〕 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） 承認日：2015 年 2 月 2 日 ⑥⑦⑧⑨⑩（10%製剤） - 低並びに無ガンマグロブリン血症 承認日：2017 年 2 月 1 日 - 重症感染症における抗生物質との併用 承認日：2017 年 2 月 1 日 - 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） 承認日：2017 年 2 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） 承認日：2017 年 2 月 1 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）
--	--

	承認日：2017年2月1日 再審査期間：2017年2月1日～2020年10月26日〔希少疾病用医薬品〕 再審査結果通知日：2022年9月7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）の筋力低下の改善 承認日：2017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効しない場合に限る） 承認日：2017年2月1日 再審査期間：2017年2月1日～2021年9月25日〔希少疾病用医薬品〕 再審査結果通知日：2022年12月7日 - 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 承認日：2017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） 承認日：2017年2月1日 - 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 承認日：2017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） 承認日：2017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） 承認日：2018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 承認日：2019年12月20日 再審査期間：2019年12月20日～2029年12月19日（10年）〔希少疾病用医薬品〕 以上より、現在再審査期間中である。
--	--

変更の履歴
前回提出日 令和 5 年 1 月 18 日
変更内容の概要： 1.品目の概要及び「1.1 安全性検討事項」における添付文書の記載項目を変更した。(軽微変更) 2.「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の追加の医薬品安全性監視活動の実施計画（調査期間及び登録期間）を変更した。また、誤記を修正した。 3.「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の追加の医薬品安全性監視活動の節目となる予定の時期の誤記を修正した。(軽微変更)
変更理由： 1.新記載要領による添付文書改訂に基づく記載整備のため。 2.一般使用成績調査（抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）について、目標症例数の収集の目処が立ったことから、調査票の新規記入依頼を終了するため。 3.誤記のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
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： これまでに終了した臨床試験において、「ショック、アナフィラキシー」の副作用の発現割合は 2.12%（11/519 例）であり、重篤な副作用の報告はなかった。対照群を設定して実施した臨床試験では、全対照群（211 例）に本事象の副作用は認められていない。また、製造販売後においては重篤な副作用が報告されている。発現機序は不明であるが、静注用免疫グロブリン製剤において本事象が発現することが知られており、発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があることから重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 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 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤による「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一定の情報が得られているが、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より詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>2. 禁忌</u>」、「<u>7. 用法及び用量</u>に関連する注意」、「<u>9.7 小児等</u>」及び「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 本剤におけるショック、アナフィラキシーの発現状況に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

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： これまでに終了した臨床試験において、「肝機能障害」の副作用の発現割合は 0.96% (5/519 例)、そのうち重篤な副作用の発現割合は 0.19% (1/519 例) であり、「黄疸」の発現は認められなかった。対照群を設定して実施した臨床試験では、全対照群 (211 例) に両事象の副作用は認められていない。また、製造販売後においては両事象とも重篤な副作用が報告されている。発現機序は不明であるが、静注用人免疫グロブリン製剤において本事象が発現することが知られており、発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があることから重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 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 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤による「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一定の情報が得られているが、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より詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>11.1</u> 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 本剤における肝機能障害、黄疸の発現状況に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

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： これまでに終了した臨床試験において、「無菌性髄膜炎」の副作用の発現割合は 0.19%（1/519 例）であり、重篤な副作用の報告はなかった。対照群を設定して実施した臨床試験では、全対照群（211 例）に本事象の副作用は認められていない。また、製造販売後においては重篤な副作用が報告されている。発現機序は不明であるが、静注用人免疫グロブリン製剤において本事象が発現することが知られており、発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があることから重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 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 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤による「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一定の情報が得られているが、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より詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>11.1</u> 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 本剤における無菌性髄膜炎の発現状況に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

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： これまでに終了した臨床試験において、「急性腎障害」の副作用の発現割合は 0.96% (5/519 例) であり、重篤な副作用の報告はなかった。対照群を設定して実施した臨床試験では、全対照群 (211 例) に本事象の副作用は認められていない。また、製造販売後においては重篤な副作用が報告されている。発現機序は不明であるが、静注用人免疫グロブリン製剤において本事象が発現することが知られており、発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があることから重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of 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 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤による「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一定の情報が得られているが、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より詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「<u>8. 重要な基本的注意</u>」、「<u>9.1 合併症・既往歴等のある患者</u>」、「<u>9.2 腎機能障害患者</u>」及び「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 本剤における急性腎障害の発現状況に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

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： これまでに終了した臨床試験において、「血小板減少」の副作用の発現割合は 0.19%（1/519 例）であり、重篤な副作用の発現割合も同一であった。対照群を設定して実施した臨床試験では、全対照群（211 例）に本事象の副作用は認められていない。また、製造販売後においては重篤な副作用が報告されている。発現機序は不明であるが、静注用免疫グロブリン製剤において本事象が発現することが知られており、発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があることから重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of 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 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤による「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一定の情報が得られているが、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より詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「<u>11.1</u> 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 本剤における血小板減少の発現状況に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

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： これまでに終了した臨床試験では、「肺水腫」は認められていないが、製造販売後において重篤な副作用が報告されている。発現機序は不明であるが、静注用人免疫グロブリン製剤において本事象が発現することが知られており、発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があることから重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 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 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤による「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一定の情報が得られているが、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より詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>11.1</u> 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 本剤における肺水腫の発現状況に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

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： これまでに終了した臨床試験において、「血栓塞栓症」の副作用の発現割合は 0.39% (2/519 例) であり、そのうち重篤な副作用の発現割合は 0.19% (1/519 例) であった。対照群を設定して実施した臨床試験では、全対照群 (211 例) に本事象の副作用は認められていない。また、製造販売後においては重篤な副作用が報告されている。本剤の大量投与による血液粘度の上昇等により本事象を起こすおそれがあり、発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があることから重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of 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 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤による「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一定の情報が得られているが、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より詳細に把握するため。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及び用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重と高用量であり、血栓塞栓症の発現リスクが高い可能性があるため発現リスクを評価する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「<u>9.1 合併症・既往歴等のある患者</u>」、「<u>9.8 高齢者</u>」及び「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 本剤における血栓塞栓症の発現状況に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

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： これまでに終了した臨床試験では、「心不全」は認められていないが、製造販売後において重篤な副作用が報告されている。本剤の大量投与による急激な循環血液量の増大等により本事象を起こすおそれがあり、発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があることから重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 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 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤による「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一定の情報が得られているが、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より詳細に把握するため。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及び用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重と高用量であり、心不全の発現リスクが高い可能性があるため発現リスクを評価する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>9.1 合併症・既往歴等のある患者</u>」及び「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 本剤における心不全の発現状況に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

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： これまでに終了した臨床試験では、「溶血性貧血」は認められていないが、製造販売後において重篤な副作用が報告されている。本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有しており、血液型が O 型以外の患者に大量投与したときに本事象を起こすおそれがあり、発現した場合は輸血等の対症療法が必要となる可能性があることから重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動 追加 of 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 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 本剤による「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一定の情報が得られているが、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より詳細に把握するため。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及び用量は、最大投与量 4,000 mg/kg 体重と高用量であり、溶血性貧血の発現リスクが高い可能性があるため発現リスクを評価する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.2 その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 本剤における溶血性貧血の発現状況に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
可逆性後白質脳症症候群	
	重要な潜在的リスクとした理由： これまでに終了した臨床試験において、「可逆性後白質脳症症候群」は、ギラン・バレー症候群を対象とした国内第Ⅲ相試験における副作用として1例発現（非重篤）しており、発現割合は0.19%（1/519例）であった。また、国内の製造販売後の自発報告において、本剤との因果関係が否定できない重篤な可逆性後白質脳症症候群を3例集積している。ただし、これらの症例は併用被疑薬や背景疾患の影響も考えられた。 可逆性後白質脳症症候群は高度の高血圧症、腎不全、肝不全、子癇などを誘因として発症し、血管透過性亢進による脳浮腫等が原因と考えられており^{1)~3)}、静注用人免疫グロブリン製剤投与による血液粘度の上昇が影響する可能性も示唆されている³⁾。また、自己免疫疾患との関連も考えられており⁴⁾、背景疾患との関連も考えられる。 以上より、可逆性後白質脳症症候群の病態は十分に解明されておらず、静注用人免疫グロブリン製剤との因果関係についても十分に示されていないものの、発現した場合には重篤な転帰をたどる可能性があることから、重要な潜在的リスクとして設定した。 【参考文献】 1) Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: Fundamental imaging and clinical features. AJNR Am J Neuroradiol.2008;29(6):1036-1042 2) Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: Controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. AJNR Am J Neuroradiol.2008;29(6):1043-1049 3) 今井 健, 加藤 文太, 大島 淳, 長谷川 泰弘. 免疫グロブリン大量静注療法中に posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) と脳卒中を合併した Fisher 症候群の1例.脳卒中.2018;40(1):39-43 4) Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. Mayo Clin Proc.2010;85(5): 427-432 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 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 【選択理由】 製造販売後の使用実態下における可逆性後白質脳症症候群の発現状況、患者背景等に関する情報を収集し、必要に応じて安全対策を迅速に実施するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 現時点において、本剤投与による可逆性後白質脳症症候群の発現リスクについては明確ではないため、添付文書での注意喚起は行わない。製造販売後の可逆性後白質脳症症候群の発現状況等に応じて、注意喚起の必要性を検討する。

重要な潜在的リスク	
原材料に由来する感染症の伝播	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤は、貴重な献血血液を原料とし製造したものである。本剤による感染症伝播が確認された報告はない。原料となる血漿は、献血時に、本人確認、問診、核酸増幅検査をはじめとする感染症のスクリーニングを行い、貯留保管を経たのち製造のためにプールされる。プール段階においても核酸増幅検査を行い、陰性を確認したのちに製造に供される。製造工程では、液状加熱処理工程やウイルス除去膜処理工程など複数のウイルス除去・不活化処理を実施し、最終製品では既知のウイルスに対して核酸増幅検査を行い検出されないことを確認している。これらの感染症対策を行っているが、人血液を原料としていることから、感染症のリスクを完全に排除することはできず、感染症を発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があるため、重要な潜在的リスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤による製造販売後の感染症伝播の発現状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の冒頭及び「8. 重要な基本的注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 感染症に対する様々な安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないことを医療従事者等に情報提供し、適正使用されることを促すため。

重要な不足情報
該当なし

1. 2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 医薬品安全性監視活動	
通常 医薬品安全性監視活動の概要： - 副作用症例、文献及び学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行 - 本剤を感染源とする感染症症例、感染症に関する文献及び学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加 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）	
	【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、無菌性髄膜炎、急性腎障害、血小板減少、肺水腫、血栓塞栓症、心不全、溶血性貧血 重要な潜在的リスク：可逆性後白質脳症症候群 【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現状況 2) 安全性又は有効性等に影響を与えられとされる要因 【実施計画】 調査期間：2019年12月20日（効能追加承認日）～<u>2025年12月※</u> 登録期間：2019年12月20日（効能追加承認日）～<u>2024年4月※</u> <u>※2023年11月30日までに本剤の投与が開始された全例について調査票の新規記入依頼をする。2023年12月1日以降に本剤の投与が開始された患者については、MRによる患者把握を継続し、追加的な調査等が必要な場合には医療機関との契約を行い、調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する。</u> 目標症例数：全例（安全性解析対象例数として300例） 調査の方法：中央登録方式にて実施する。 観察期間：本剤投与開始日～移植後6ヵ月間とする。 なお、移植を実施しなかった場合の観察期間は、本剤投与開始日～本剤の投与終了日から4週間とする。 【実施計画の根拠】 日本移植学会が実施した脱感作療法を実施した実態調査（以下、実態調査）によると、2014年～2016年の3年間に腎移植を施行した患者における脱感作療法の実施例数は640例であったことから、脱感作療法が必要な患者数は年間約210例と推定した。 本剤の大量療法の全例調査（多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症）における血栓症関連の発現率はそれぞれ0.3%（4/1329例）¹⁾、0.78%（14/1800例）²⁾であった。また、実態調査における血栓症関連の発現率は3.39%（2/59例）であった。これらを参考に、血栓症関連の発現率を1.0%と想定し、安全性解析対象として300例と設定した。 また、急性拒絶反応は3ヵ月以内に発現し、それ以降は慢性拒絶反応と言われている。

る。実態調査の結果から、拒絶反応は概ね 3 ヶ月以内に認め、6 ヶ月以降はほぼ一定であったことから、観察期間は移植後 6 ヶ月間とした。

1) 第 11 回安全性定期報告 (2018 年 8 月 24 日)

2) 第 9 回安全性定期報告 (2018 年 8 月 24 日)

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時、中間報告書作成時、再審査申請時に有効性情報・安全性情報について集計解析を実施する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。

- ・安全性検討事項において、発現傾向やリスク要因が明確になった場合には「使用上の注意」の改訂要否を検討する。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動

通常のリスク最小化活動の概要：

添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供

追加のリスク最小化活動

該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
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)
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	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 ・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)

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 (抗ドナー抗体陽性腎移植に おける術前脱感作)	効能追加の承認から 6 か月後	終了