

原 著

全身型重症筋無力症患者を対象とした
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
(献血ヴェノグロブリン® IH5%静注) の使用実態下での
安全性および有効性

—— 特定使用成績調査の最終結果 ——

一般社団法人日本血液製剤機構
信頼性保証本部 ファーマコビジランス部

平 岩 由佳理
宗 像 愛
小 林 涼 子

要 旨

目的：全身型重症筋無力症にポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン「献血ヴェノグロブリン® IH5%静注」(以下、本剤)が投与された全ての患者を対象に、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) 安全性または有効性等に影響を与えると考えられる要因、3) 重点調査事項として、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および安全性、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)および安全性を把握することを目的に特定使用成績調査を実施した。

方法：全身型重症筋無力症に対し、効能追加日から2016年10月までに本剤の投与が開始された症例の調査票を収集した。観察期間は本剤投与開始から2年間とした。

結果：安全性解析対象症例は1756例、有効性解析対象症例は1385例であった。副作用発現割合は18.96% (333/1756例)で、主な副作用は肝機能異常4.84% (85/1756例)、頭痛4.38% (77/1756例)であった。QMGスコアの改善率は、2週後で56.7% (177/312

例), 4週後で65.3% (139/213例), 最終評価時で56.0% (278/496例)であった。

考察: 全身型重症筋無力症に対する本剤の安全性および有効性が確認された。安全性および有効性に関する懸念は認められなかった。

**Real World Safety and Effectiveness of Polyethylene Glycol Treated Human
Normal Immunoglobulin (Venoglobulin® IH5% I.V.)
for Generalized Myasthenia Gravis Patients**
— The Final Report of Post-marketing Surveillance Study —

Yukari Hiraiwa, Ai Munakata and Ryoko Kobayashi

*Pharmacovigilance Department, Quality assurance & Pharmacovigilance Division,
Japan Blood Products Organization*

Corresponding author : Yukari Hiraiwa
Pharmacovigilance Department, Quality assurance & Pharmacovigilance Division.
Japan Blood Products Organization
15th floor, Tamachi Station Tower N 3-1-1, Shibaura, Minato-ku, Tokyo 108-0023, Japan
Tel : +81-3-6435-6491 E-mail : hiraiwa-yukari@jbpo.or.jp

はじめに

重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) は、神経筋接合部のシナプス後膜上にある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、アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor : AChR) 抗体と筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (muscle-specific receptor tyrosine kinase : MuSK) 抗体が病原性自己抗体として認められている¹⁾。MGの最も特徴的な症状は骨格筋の易疲労性を伴う筋力低下であり²⁾、MG患者の約半数は複視や眼瞼下垂だけを呈する眼筋型MGとして発症し、うち50~60%が全身型MGに進展する³⁾。

MGは自己免疫疾患であり、免疫治療が基本である¹⁾。免疫グロブリン静注 (intravenous immunoglobulin : IVIG) 療法は広く自己免疫

性神経筋疾患の治療に用いられており、MGに対する作用機序として、抗イデオタイプ抗体による自己抗体の中和、抗体活性化阻害および膜侵襲複合体形成阻害、病原性サイトカインの抑制などが推定されている⁴⁾⁵⁾。

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン (献血ヴェノグロブリン® IH5%静注: 以下、本剤) は、貴重な人血液を原料として製剤化した液状・静注用人免疫グロブリン製剤である。本剤は、ステロイド剤またはステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない全身型MGへの本剤の有効性を検討した血液浄化療法を対照とした第Ⅲ相比較試験にて血液浄化療法と同程度の有効性が示され、2011年9月に「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)」の効能又は効果が承認された⁶⁾。承認時には、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、本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施することが承認条件とされ、特定使用成績調査（以下、本調査）を実施した。

本調査の目的は、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) 安全性または有効性等に影響を与えると考えられる要因、3) 重点調査事項として、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および安全性、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）および安全性を把握することである。肝機能障害に関連する有害事象の発現状況については、全身型MG患者を対象とした国内臨床試験で、肝機能の臨床検査値において軽度異常変動の有害事象の発現頻度が高く、市販後において臨床上前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重点調査事項に設定した。また、再投与時の有効性および安全性ならびに長期にわたる有効性および安全性について、臨床試験では検討していなかったことから重点調査事項に設定した。

今回、本調査の最終解析結果をまとめたので報告する。

I 方法

1. 対象および調査方法

本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(GPSP省令)を遵守し、実施した。

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を対象に中央登録方式による全例調査を実施し、2011年9月26日（効能追加日）から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）について、調査票を収集した。観察期間は本剤投与開始から2年間（再投与

した場合は再投与開始から2年間）とした。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、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、胸腺摘除術、エンドキサンパルス療法の非経口免疫療法および治験薬投与の治療を再治療と定義した。再治療があった場合は、再治療の実施日までを観察期間とした。

安全性については、本剤投与開始から6カ月後までは全ての有害事象、7カ月後以降は重篤な有害事象の発現状況を調査した。有効性については、定量的な重症度評価として、客観的評価方法であるQMG（quantitative myasthenia gravis）スコアおよび患者の主観から評価するMG-ADL（MG-activities of daily living）スケールを調査した。また、重症度クラス分類であるMGFA（MG Foundation of America）分類を調査した。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るが、本調査では評価時点毎の重症度スケールとしてMGFA分類を調査した。評価時期は、本剤投与開始前、2週後、4週後、3カ月後、6カ月後、18カ月後、24カ月後、再治療または観察中止時とした。

2. 集計解析

医療機関より本調査結果の公表の許諾が得られた症例を対象に、データを集計解析した。

投与回数別の集計においては、登録回数1回目を初回投与、登録回数2回目以降を再投与、1回の登録につき1症例とした全登録症例を延べ投与とし集計した。また、初回投与について、本剤の再投与による再治療の有無により、再投与あり症例、単回投与症例に区分した。

調査票を収集した症例から、本剤の投与が確認できない症例、データの信頼性が確認できない症例を除いた症例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例から、最終診断が全身型MG以外の症例、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、有効性に関する全ての調査事項が評価不能な症例、本剤投与開始以降の観察期間中に本剤の治療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を除いた症例を有効性解析対象症例とした。

1) 安全性

有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できない事象を副作用とし、ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.28.0) に基づき器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) を用いて集計した。

肝機能障害に関連する有害事象は、MedDRA標準検索式 (SMQ) 「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」に包含されるPT、「肝臓の先天性、家族性、新生児および遺伝性障害」に包含されるPT、「肝感染」に包含されるPT、「明確にアルコール関連と報告された肝障害」に包含されるPTと定義した。

副作用の発現症例数を集計し発現割合を算出した。同一症例で同一のPTが複数発現した場合、PTでの発現症例数は1例として計算した。安全性の要因別検討では、副作用発現割合についてカテゴリ間でカイ二乗検定を行い、有意水準は5%とした。本剤の投与状況の別においては、延べ投与症例を対象に投与毎の副作用発現割合を算出した。

2) 有効性

QMGスコアの変化量に基づく改善度を評価した。評価時期は本剤投与開始前、2週後、4週後、3カ月後、6カ月後、18カ月後、24カ月後および観察期間における最終評価時点とした。

改善度は、各登録時における本剤投与開始前後のQMGスコアの全ての項目が評価されている症例を対象に評価し、各評価時期の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」と定義した。また、「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、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評価した。評価時期別の改善度では、本剤投与開始日から最終評価時までの経過日数の要約統計量を算出した。有効性の要因別検討では、最終評価時の改善率についてカテゴリ間でカイ二乗検定を行い、有意水準は5%とした。

長期にわたる有効性については、各登録時における本剤投与開始日から、再治療の実施日、有効性評価項目の評価日の最大日付、観察中止日までの日数を効果持続期間と定義し、本剤投与開始以降の有効性に関する全ての調査事項が評価不能の症例を除外し評価した。

II 結果

1. 症例構成

投与回数別の症例数を表1、症例構成を図1に示した。再投与は43回目まで報告された。調査票収集症例における本剤の平均投与回数は2.06回 (3640/1767例)であった。安全性解析対象症例は1756例 (延べ3627例)、有効性解析対象症例は1385例 (延べ3065例)であった。

2. 患者背景

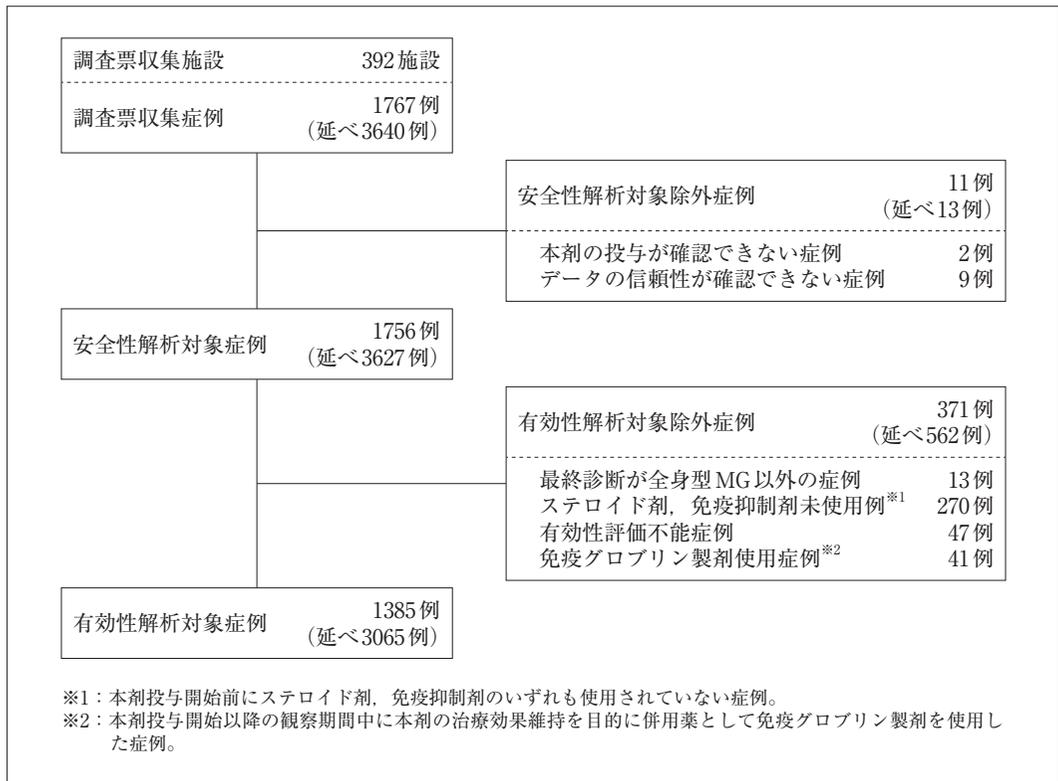
安全性解析対象症例の患者背景を表2、自己抗体クロス表を表3に示した。性別は女性が63.7% (1118/1756例)であり、年齢は15歳以上65歳未満が55.7% (978/1756例)、65歳以上が43.2% (759/1756例)、15歳未満が1.0% (18/1756例)で、平均年齢 (平均値 \pm 標準偏差) は59.0 \pm 17.7歳 (中央値61.0歳)であった。罹病期間は1年以内が36.7% (644/1756例)、5年超が33.7% (591/1756例)であった。抗AChR抗体陽性は78.9% (1386/1756例)、抗MuSK抗体陽性は4.0% (71/1756例)であった。抗AChR抗体、抗MuSK抗体が共に陰性の症例は194例であった。本剤投与開始

表1 投与回数別の症例数

| 投与回数 ^{※1} | 症例数 | 投与回数 ^{※1} | 症例数 |
|--------------------|------|--------------------|------|
| 初回投与 | 1767 | 再投与11回目 | 33 |
| 再投与1回目 | 605 | 再投与12回目 | 26 |
| 再投与2回目 | 313 | 再投与13回目 | 21 |
| 再投与3回目 | 197 | 再投与14回目 | 19 |
| 再投与4回目 | 142 | 再投与15回目 | 12 |
| 再投与5回目 | 117 | 再投与16回目 | 11 |
| 再投与6回目 | 88 | 再投与17回目 | 10 |
| 再投与7回目 | 68 | 再投与18回目 | 9 |
| 再投与8回目 | 57 | 再投与19回目 | 7 |
| 再投与9回目 | 46 | 再投与20回目 | 5 |
| 再投与10回目 | 36 | 合計 ^{※2} | 3640 |

※1：再投与は43回目まで報告されているが、再投与20回目までの症例数を示した。

※2：初回投与から再投与43回目までの症例数の合計。



※1：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。

※2：本剤投与開始以降の観察期間中に本剤の治療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。

図1 症例構成

表2 患者背景

| 患者背景要因 | | 症例数 (構成比率：%) |
|-------------------------|---------------|-----------------|
| 安全性解析対象症例 | | 1756 |
| 性 | 男 | 638 (36.3) |
| | 女 | 1118 (63.7) |
| 年齢 (歳) | <15 | 18 (1.0) |
| | 15 ≤ <65 | 978 (55.7) |
| | 65 ≤ | 759 (43.2) |
| | 不明・未記載 | 1 (0.1) |
| | 症例数 | 1755 |
| | 最小値, 中央値, 最大値 | 1, 61.0, 93 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 59.0 ± 17.7 |
| 罹病期間 | 1年以内 | 644 (36.7) |
| | 1年超3年以内 | 325 (18.5) |
| | 3年超5年以内 | 171 (9.7) |
| | 5年超 | 591 (33.7) |
| | 不明・未記載 | 25 (1.4) |
| 抗AChR抗体 | 陽性 | 1386 (78.9) |
| | 陰性 | 355 (20.2) |
| | 不明・未記載 | 15 (0.9) |
| 抗MuSK抗体 | 陽性 | 71 (4.0) |
| | 陰性 | 371 (21.1) |
| | 不明・未記載 | 1314 (74.8) |
| クラーゼ | 無 | 1369 (78.0) |
| | 有 | 377 (21.5) |
| | 不明・未記載 | 10 (0.6) |
| MGFA分類 (本剤投与開始前) | Class 0 | 2 (0.1) |
| | Class I | 27 (1.5) |
| | Class II | 545 (31.0) |
| | Class III | 552 (31.4) |
| | Class IV | 197 (11.2) |
| | Class V | 157 (8.9) |
| | 不明・未記載 | 276 (15.7) |
| QMGスコア (本剤投与開始前・合計点) | 0~10 | 206 (11.7) |
| | 11~15 | 231 (13.2) |
| | 16~20 | 185 (10.5) |
| | 21 ≤ | 141 (8.0) |
| | 部分実施 | 302 (17.2) |
| | 不明・未記載 | 691 (39.4) |
| | 症例数 | 763 |
| | 最小値, 中央値, 最大値 | 0, 14.0, 39 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 15.4 ± 7.4 |

(表つづく)

(表のつづき)

| 患者背景要因 | | 症例数 (構成比率：%) |
|-----------------------------|------------|-----------------|
| MG-ADLスケール (本剤投与開始前・合計点) | ≤4 | 255 (14.5) |
| | 5~8 | 452 (25.7) |
| | 9~12 | 300 (17.1) |
| | 13≤ | 360 (20.5) |
| | 部分実施 | 37 (2.1) |
| | 不明・未記載 | 352 (20.0) |
| | 症例数 | 1367 |
| 最小値, 中央値, 最大値 | 0, 8.0, 24 | |
| 平均値±標準偏差 | 9.5±5.6 | |
| 合併症 | 無 | 470 (26.8) |
| | 有 | 1283 (73.1) |
| | 不明・未記載 | 3 (0.2) |
| 既往歴 | 無 | 1372 (78.1) |
| | 有 | 381 (21.7) |
| | 不明・未記載 | 3 (0.2) |
| アレルギー歴 | 無 | 1446 (82.3) |
| | 有 | 238 (13.6) |
| | 不明・未記載 | 72 (4.1) |
| ステロイド剤による治療歴 | 無 | 372 (21.2) |
| | 有 | 1382 (78.7) |
| | 不明・未記載 | 2 (0.1) |
| 免疫抑制剤による治療歴 | 無 | 872 (49.7) |
| | 有 | 882 (50.2) |
| | 不明・未記載 | 2 (0.1) |
| 抗コリンエステラーゼ薬による治療歴 | 無 | 563 (32.1) |
| | 有 | 1191 (67.8) |
| | 不明・未記載 | 2 (0.1) |
| 血液浄化療法による治療歴 | 無 | 1337 (76.1) |
| | 有 | 418 (23.8) |
| | 不明・未記載 | 1 (0.1) |
| 胸腺摘除術による治療歴 | 無 | 1195 (68.1) |
| | 有 | 560 (31.9) |
| | 不明・未記載 | 1 (0.1) |
| 免疫グロブリン療法による治療歴 | 無 | 1638 (93.3) |
| | 有 | 117 (6.7) |
| | 不明・未記載 | 1 (0.1) |

表3 自己抗体クロス表

| 自己抗体 | | 抗MuSK抗体 | | | 合計 |
|-----------|--------|---------|-----|--------|------|
| | | 陽性 | 陰性 | 不明・未記載 | |
| 抗AChR抗体 | 陽性 | 0 | 176 | 1210 | 1386 |
| | 陰性 | 70 | 194 | 91 | 355 |
| | 不明・未記載 | 1 | 1 | 13 | 15 |
| 安全性解析対象症例 | | 71 | 371 | 1314 | 1756 |

前のMGFA分類はClass III, Class IIの症例がそれぞれ31.4% (552/1756例), 31.0% (545/1756例) と多く, QMGスコア, MG-ADLスケールの合計点 (平均値±標準偏差) はそれぞれ15.4±7.4点, 9.5±5.6点であった。

3. 安全性

1) 副作用の発現状況

副作用の発現状況を表4に示した。副作用発現割合は18.96% (333/1756例) であった。主な副作用は, 肝機能異常85例 (4.84%), 頭痛77例 (4.38%), アラニンアミノトランスフェラーゼ増加27例 (1.54%), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加24例 (1.37%), 発熱23例 (1.31%) であった。重篤な副作用の発現割合は3.36% (59/1756例) であった。最も多く報告された重篤な副作用は, 無菌性髄膜炎, 頭痛, 発熱各6例 (0.34%) であった。

2) 副作用発現に影響を及ぼす要因

患者背景および治療要因別の副作用発現割合を表5, 延べ投与3627例における本剤の投与状況別の副作用発現割合を表6に示した。カテゴリ間の副作用発現割合を検討した結果, 性, 年齢 (区分1, 区分2), 合併症の有無, 合併症 (肝疾患, 腎疾患) の有無, アレルギー歴の有無, 抗AChR抗体陽性・陰性の別, 本剤投与開始以降のステロイドパルス療法の有無, 併用療法 (血液浄化療法) の有無, 本剤の総投与量, 本剤の投与日数の項目で有意差がみられた。

3) 肝機能障害に関連する有害事象の発現状況

肝機能障害に関連する有害事象および副作用の発現割合を表7に示した。肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は13.21% (232/1756例), 副作用の発現割合は9.05% (159/1756例) であった。肝機能障害に関連する重篤な有害事象の発現割合は1.20% (21/1756例), 重篤な副作用の発現割合は0.34% (6/1756例) であった。重篤な有害事象が発現した症例のうち4例が死亡に至った。死因について, 3例は他の有害事象や合併症に起因するものと調査担当医師により判断された。1例は転院により詳細不明であった。重篤な副作用が発現した症例の転帰はいずれも回復または軽快であった。

4) 再投与時の安全性

再投与15回目までの投与回数別の副作用発現割合を表8に示した。副作用発現割合は, 初回投与時は15.26% (268/1756例), 再投与1回目は9.78% (59/603例), 再投与2回目は9.90% (31/313例), 再投与3回目は6.09% (12/197例) であった。再投与16回目に2例, 再投与17回目, 18回目, 20回目, 24回目にそれぞれ1例の副作用が報告されたが, 再投与25回目以降は副作用の報告はなかった。

初回投与時には報告がなく, 再投与時のみに報告された副作用は36事象 (延べ31例) であった。

表4 副作用の発現状況（副作用発現3例以上）

| | 安全性解析対象症例（N=1756） | |
|-----------------------|---------------------------|----------|
| | 副作用 | 重篤な副作用 |
| 副作用等の発現症例数（発現割合：%） | 333（18.96） | 59（3.36） |
| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例数 （発現割合：%） | |
| 無菌性髄膜炎 | 14（0.80） | 6（0.34） |
| 貧血 | 5（0.28） | |
| 汎血球減少症 | 3（0.17） | 2（0.11） |
| 低カリウム血症 | 3（0.17） | 1（0.06） |
| 脳梗塞 | 3（0.17） | 3（0.17） |
| 頭痛 | 77（4.38） | 6（0.34） |
| 深部静脈血栓症 | 7（0.40） | 4（0.23） |
| 下痢 | 3（0.17） | |
| 悪心 | 14（0.80） | 2（0.11） |
| 嘔吐 | 12（0.68） | |
| 肝機能異常 | 85（4.84） | 2（0.11） |
| 肝障害 | 17（0.97） | 1（0.06） |
| 紅斑 | 3（0.17） | |
| 発疹 | 9（0.51） | |
| 胸部不快感 | 3（0.17） | 1（0.06） |
| 発熱 | 23（1.31） | 6（0.34） |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 27（1.54） | 1（0.06） |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 24（1.37） | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 6（0.34） | |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 14（0.80） | 1（0.06） |
| 肝機能検査異常 | 8（0.46） | |
| 好中球数減少 | 4（0.23） | 3（0.17） |
| 血小板数減少 | 8（0.46） | 3（0.17） |
| 白血球数減少 | 7（0.40） | 2（0.11） |
| 肝酵素上昇 | 8（0.46） | 1（0.06） |

MedDRA/J version（28.0）

表5 患者背景および治療要因別の副作用発現割合

| 患者背景および治療要因 | | 症例数 (構成比率：%) | 副作用発現症例数 (副作用発現割合：%) | カイ二乗検定 |
|--------------|----------|-----------------|-------------------------|-----------|
| 安全性解析対象症例 | | 1756 | 333 (18.96) | |
| 性 | 男 | 638 (36.3) | 95 (14.89) | p = 0.001 |
| | 女 | 1118 (63.7) | 238 (21.29) | |
| 年齢 (歳) (区分1) | <15 | 18 (1.0) | 10 (55.56) | p < 0.001 |
| | 15 ≤ <65 | 978 (55.7) | 197 (20.14) | |
| | 65 ≤ | 759 (43.2) | 126 (16.60) | |
| | 不明・未記載 | 1 (0.1) | 0 (0.00) | |
| 年齢 (歳) (区分2) | <6 | 5 (0.3) | 2 (40.00) | p < 0.001 |
| | 6 ≤ <10 | 3 (0.2) | 3 (100.00) | |
| | 10 ≤ <15 | 10 (0.6) | 5 (50.00) | |
| | 15 ≤ <20 | 15 (0.9) | 8 (53.33) | |
| | 20 ≤ <30 | 62 (3.5) | 11 (17.74) | |
| | 30 ≤ <40 | 182 (10.4) | 50 (27.47) | |
| | 40 ≤ <50 | 255 (14.5) | 45 (17.65) | |
| | 50 ≤ <60 | 283 (16.1) | 55 (19.43) | |
| | 60 ≤ <65 | 181 (10.3) | 28 (15.47) | |
| | 65 ≤ <70 | 159 (9.1) | 30 (18.87) | |
| | 70 ≤ <80 | 403 (22.9) | 66 (16.38) | |
| | 80 ≤ <90 | 185 (10.5) | 29 (15.68) | |
| | 90 ≤ | 12 (0.7) | 1 (8.33) | |
| | 不明・未記載 | 1 (0.1) | 0 (0.00) | |
| 合併症 | 無 | 470 (26.8) | 73 (15.53) | p = 0.025 |
| | 有 | 1283 (73.1) | 260 (20.27) | |
| | 不明・未記載 | 3 (0.2) | 0 (0.00) | |
| 合併症 (肝疾患) | 無 | 1624 (92.5) | 298 (18.35) | p = 0.014 |
| | 有 | 129 (7.3) | 35 (27.13) | |
| | 不明・未記載 | 3 (0.2) | 0 (0.00) | |
| 合併症 (腎疾患) | 無 | 1703 (97.0) | 317 (18.61) | p = 0.017 |
| | 有 | 50 (2.8) | 16 (32.00) | |
| | 不明・未記載 | 3 (0.2) | 0 (0.00) | |
| アレルギー歴 | 無 | 1446 (82.3) | 255 (17.63) | p < 0.001 |
| | 有 | 238 (13.6) | 67 (28.15) | |
| | 不明・未記載 | 72 (4.1) | 11 (15.28) | |
| 抗AChR抗体 | 陽性 | 1386 (78.9) | 238 (17.17) | p < 0.001 |
| | 陰性 | 355 (20.2) | 92 (25.92) | |
| | 不明・未記載 | 15 (0.9) | 3 (20.00) | |

(表つづく)

(表のつづき)

| 患者背景および治療要因 | | 症例数 (構成比率：%) | 副作用発現症例数 (副作用発現割合：%) | カイ二乗検定 |
|-------------------------|--------|-----------------|-------------------------|-----------|
| 本剤投与開始以降の ステロイドパルス療法 | 無 | 1525 (86.8) | 259 (16.98) | p<0.001 |
| | 有 | 229 (13.0) | 74 (32.31) | |
| | 不明・未記載 | 2 (0.1) | 0 (0.00) | |
| 併用療法 (血液浄化療法) | 無 | 1681 (95.7) | 309 (18.38) | p = 0.004 |
| | 有 | 72 (4.1) | 23 (31.94) | |
| | 不明・未記載 | 3 (0.2) | 1 (33.33) | |

表6 本剤の投与状況別の副作用発現割合

| 本剤の投与状況 | | 症例数 (構成比率：%) | 副作用発現症例数 (副作用発現割合：%) | カイ二乗検定 |
|--------------------|---------------|-------------------|-------------------------|---------|
| 安全性解析対象症例 (延べ投与) | | 3627 | 413 (11.39) | |
| 総投与量 (mg/kg 体重) | <1800 | 419 (11.6) | 75 (17.90) | p<0.001 |
| | 1800 ≤ ≤2200 | 3070 (84.6) | 325 (10.59) | |
| | 2200 < | 127 (3.5) | 12 (9.45) | |
| | 不明・未記載 | 11 (0.3) | 1 (9.09) | |
| | 症例数 | 3616 | | |
| | 最小値, 中央値, 最大値 | 333, 2000.0, 4000 | | |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 1935.1 ± 253.4 | | |
| 投与日数 (回) | 1 | 26 (0.7) | 6 (23.08) | p<0.001 |
| | 2 | 21 (0.6) | 5 (23.81) | |
| | 3 | 70 (1.9) | 17 (24.29) | |
| | 4 | 41 (1.1) | 18 (43.90) | |
| | 5 | 3440 (94.8) | 362 (10.52) | |
| | 6 ≤ | 26 (0.7) | 5 (19.23) | |
| | 不明・未記載 | 3 (0.1) | 0 (0.00) | |
| | 症例数 | 3624 | | |
| | 最小値, 中央値, 最大値 | 1, 5.0, 17 | | |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 4.9 ± 0.6 | | |

5) 本剤投与後の長期にわたる安全性
初回投与時, 再投与時の観察期間別の副作用発現割合を表9に示した。初回投与時, 再投与時の副作用発現割合は, それぞれ本剤投

与開始から1週後までは10.48% (184/1756例), 5.13% (96/1871例), 2週後までは3.28% (57/1738例), 0.86% (16/1855例), 4週後までは1.41% (24/1708例), 1.25% (23/1843例)

表7 肝機能障害に関連する有害事象および副作用の発現割合

| | 安全性解析対象症例 (N = 1756) | | | |
|--|----------------------|-----------|------------|----------|
| | 有害事象 | 重篤な有害事象 | 副作用 | 重篤な副作用 |
| 肝機能障害に関連する有害事象/ 副作用等の発現症例数 (発現割合 : %) | 232 (13.21) | 21 (1.20) | 159 (9.05) | 6 (0.34) |

表8 投与回数別の副作用発現割合

| 投与回数 | 安全性解析対象症例数 | 副作用等の発現症例数 (副作用発現割合 : %) |
|---------|------------|-----------------------------|
| 初回投与 | 1756 | 268 (15.26) |
| 再投与1回目 | 603 | 59 (9.78) |
| 再投与2回目 | 313 | 31 (9.90) |
| 再投与3回目 | 197 | 12 (6.09) |
| 再投与4回目 | 142 | 7 (4.93) |
| 再投与5回目 | 117 | 7 (5.98) |
| 再投与6回目 | 88 | 8 (9.09) |
| 再投与7回目 | 68 | 4 (5.88) |
| 再投与8回目 | 57 | 3 (5.26) |
| 再投与9回目 | 46 | 1 (2.17) |
| 再投与10回目 | 36 | 1 (2.78) |
| 再投与11回目 | 33 | 2 (6.06) |
| 再投与12回目 | 26 | 1 (3.85) |
| 再投与13回目 | 21 | 1 (4.76) |
| 再投与14回目 | 19 | 1 (5.26) |
| 再投与15回目 | 12 | 1 (8.33) |
| 再投与* | 1871 | 145 (7.75) |
| 延べ投与 | 3627 | 413 (11.39) |

※：再投与の合計。再投与1回の登録につき1例として集計した。

であった。

4. 有効性

1) QMGスコアの改善度

初回投与時のQMGスコアの評価時期別改善度を表10に示した。改善率は、2週後で56.7% (177/312例)、4週後で65.3% (139/213

例)であった。最終評価時の改善率は56.0% (278/496例)で、経過日数の中央値は91.0日であった。

2) 有効性に影響を及ぼす要因

患者背景および治療要因別の改善率を表11に示した。カテゴリ間の改善率を比較した結

表9 観察期間別の副作用発現割合

| 観察期間 | 初回投与 | | 再投与* | |
|--------|------------|------------------------|------------|------------------------|
| | 安全性解析対象症例数 | 副作用等の発現症例数 (発現割合：%) | 安全性解析対象症例数 | 副作用等の発現症例数 (発現割合：%) |
| ～1週後 | 1756 | 184 (10.48) | 1871 | 96 (5.13) |
| ～2週後 | 1738 | 57 (3.28) | 1855 | 16 (0.86) |
| ～4週後 | 1708 | 24 (1.41) | 1843 | 23 (1.25) |
| ～3カ月後 | 1623 | 16 (0.99) | 1749 | 12 (0.69) |
| ～6カ月後 | 1326 | 10 (0.75) | 1173 | 8 (0.68) |
| ～12カ月後 | 955 | 1 (0.10) | 556 | 1 (0.18) |
| ～18カ月後 | 759 | 0 (0.00) | 339 | 0 (0.00) |
| ～24カ月後 | 674 | 1 (0.15) | 272 | 0 (0.00) |

※：再投与の合計。再投与1回の登録につき1例として集計した。

表10 QMGスコアの評価時期別改善度（初回投与时）

| 評価時期 | 症例数 | 改善 | 不変 | 悪化 | 改善率 (%) | 最終評価時 経過日数 | | | | |
|-------|-----|-----|-----|----|------------|------------|------|-----|-----|-----|
| | | | | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| 2週後 | 312 | 177 | 112 | 23 | 56.7 | | | | | |
| 4週後 | 213 | 139 | 60 | 14 | 65.3 | | | | | |
| 3カ月後 | 132 | 81 | 38 | 13 | 61.4 | | | | | |
| 6カ月後 | 140 | 100 | 29 | 11 | 71.4 | | | | | |
| 12カ月後 | 84 | 57 | 19 | 8 | 67.9 | | | | | |
| 18カ月後 | 61 | 47 | 10 | 4 | 77.0 | | | | | |
| 24カ月後 | 63 | 47 | 10 | 6 | 74.6 | | | | | |
| 最終評価時 | 496 | 278 | 134 | 84 | 56.0 | | | | | |

果、罹病期間、抗AChR抗体陽性・陰性の別、抗MuSK抗体陽性・陰性の別、クリーゼの有無、本剤投与開始前のMGFA分類、QMGスコア、MG-ADLスケール、免疫抑制剤による治療歴の有無、併用療法の有無、併用療法（胸腺摘除術）の有無の項目で有意差がみられた。

3) 再投与时の有効性

QMGスコアの投与回数別の最終評価時の改善度を表12に、初回投与时、再投与时のQMGスコアの評価時期別の改善度を表13に

示した。投与回数別の改善率は、初回投与时は56.0% (278/496例)、再投与1回目は35.4% (63/178例)、再投与2回目は31.5% (34/108例)、再投与3回目は35.3% (24/68例)であった。評価時期別の改善率は、初回投与时は2週後で56.7% (177/312)、4週後で65.3% (139/213例)、再投与时は2週後で50.9% (141/277例)、4週後で52.9% (117/221例)であった。また、最終評価時における初回投与时の改善率は、単回投与症例は64.3% (182/283例)、再投与あ

表11 患者背景および治療要因別の改善率

| 患者背景および治療要因 | | 症例数 (構成比率：%) | 改善症例数 (改善率：%) | カイ二乗検定 |
|-----------------------------|---------------|-----------------|------------------|---------|
| 改善度評価対象症例 | | 496 | 278 (56.0) | |
| 罹病期間 | 1年以内 | 146 (29.4) | 104 (71.2) | p<0.001 |
| | 1年超3年以内 | 103 (20.8) | 54 (52.4) | |
| | 3年超5年以内 | 53 (10.7) | 21 (39.6) | |
| | 5年超 | 184 (37.1) | 92 (50.0) | |
| | 不明・未記載 | 10 (2.0) | 7 (70.0) | |
| 抗AChR抗体 | 陽性 | 389 (78.4) | 228 (58.6) | p=0.036 |
| | 陰性 | 102 (20.6) | 48 (47.1) | |
| | 不明・未記載 | 5 (1.0) | 2 (40.0) | |
| 抗MuSK抗体 | 陽性 | 15 (3.0) | 3 (20.0) | p=0.003 |
| | 陰性 | 110 (22.2) | 66 (60.0) | |
| | 不明・未記載 | 371 (74.8) | 209 (56.3) | |
| クリーゼ | 無 | 432 (87.1) | 230 (53.2) | p=0.001 |
| | 有 | 64 (12.9) | 48 (75.0) | |
| MGFA分類 (本剤投与開始前) | Class 0 | 0 (0.0) | | p<0.001 |
| | Class I | 6 (1.2) | 3 (50.0) | |
| | Class II | 202 (40.7) | 88 (43.6) | |
| | Class III | 216 (43.5) | 132 (61.1) | |
| | Class IV | 44 (8.9) | 38 (86.4) | |
| | Class V | 20 (4.0) | 13 (65.0) | |
| | 不明・未記載 | 8 (1.6) | 4 (50.0) | |
| QMGスコア (本剤投与開始前・合計点) | 0~10 | 127 (25.6) | 39 (30.7) | p<0.001 |
| | 11~15 | 154 (31.0) | 87 (56.5) | |
| | 16~20 | 124 (25.0) | 78 (62.9) | |
| | 21≤ | 91 (18.3) | 74 (81.3) | |
| | 症例数 | 496 | | |
| | 最小値, 中央値, 最大値 | 3, 14.0, 39 | | |
| 平均値±標準偏差 | 15.5±7.3 | | | |
| MG-ADLスケール (本剤投与開始前・合計点) | ≤4 | 89 (17.9) | 32 (36.0) | p<0.001 |
| | 5~8 | 167 (33.7) | 81 (48.5) | |
| | 9~12 | 132 (26.6) | 82 (62.1) | |
| | 13≤ | 87 (17.5) | 72 (82.8) | |
| | 部分実施 | 2 (0.4) | 1 (50.0) | |
| | 不明・未記載 | 19 (3.8) | 10 (52.6) | |
| | 症例数 | 475 | | |
| 最小値, 中央値, 最大値 | 0, 8.0, 24 | | | |
| 平均値±標準偏差 | 8.8±4.8 | | | |
| 免疫抑制剤による治療歴 | 無 | 190 (38.3) | 123 (64.7) | p=0.002 |
| | 有 | 306 (61.7) | 155 (50.7) | |
| 併用療法 | 無 | 457 (92.1) | 250 (54.7) | p=0.039 |
| | 有 | 39 (7.9) | 28 (71.8) | |
| 併用療法 (胸腺摘除術) | 無 | 460 (92.7) | 250 (54.3) | p=0.006 |
| | 有 | 36 (7.3) | 28 (77.8) | |

表12 QMGスコアの投与回数別の改善度

| 投与回数 | 症例数 | 改善 | 不変 | 悪化 | 改善率 (%) |
|---------|------|-----|-----|-----|---------|
| 初回投与 | 496 | 278 | 134 | 84 | 56.0 |
| 再投与1回目 | 178 | 63 | 68 | 47 | 35.4 |
| 再投与2回目 | 108 | 34 | 44 | 30 | 31.5 |
| 再投与3回目 | 68 | 24 | 21 | 23 | 35.3 |
| 再投与4回目 | 51 | 9 | 23 | 19 | 17.6 |
| 再投与5回目 | 41 | 15 | 14 | 12 | 36.6 |
| 再投与6回目 | 28 | 5 | 10 | 13 | 17.9 |
| 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 |
| 再投与* | 619 | 183 | 245 | 191 | 29.6 |
| 延べ投与 | 1115 | 461 | 379 | 275 | 41.3 |

※：再投与の合計。再投与1回の登録につき1例として集計した。

り症例は45.1% (96/213例) であった。

4) 本剤投与後の長期にわたる有効性 (本剤の効果の持続性)

再投与10回目までの投与回数別の効果持続期間を表14に示した。投与回数別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145.0日、再投与2回目は123.0日、再投与3回目は109.0日であった。また、初回投与の効果持続期間の中央値は、単回投与症例は675.5日、再投与あり症例は110.0日であった。

III 考 察

2011年9月～2016年10月に本剤が投与された全身型MGの患者を対象とした特定使用成績調査を実施し、本剤の安全性および有効性プロファイルを検討した。国内におけるMG患者は、約80～85%が抗AChR抗体陽性で、約5%が抗MuSK抗体陽性である⁷⁾⁸⁾。また、

2006年、2017年の全国臨床疫学調査では、男女比はそれぞれ1:1.7、1:1.15であった⁹⁾。本調査で集積された症例は、抗AChR抗体陽性が78.9% (1386/1756例)、抗MuSK抗体陽性が4.0% (71/1756例)、女性が63.7% (男女比1:1.75) であり、概ね国内での患者の実態を反映していると考えられた。

1. 安全性

副作用発現割合は18.96% (333/1756例) であり、臨床試験時の副作用発現割合60.87% (14/23例)¹⁰⁾を上回ることはなかった。主な副作用は、肝機能異常、頭痛など「使用上の注意」から予測できる副作用であり、安全性について新たな懸念は認められなかった。

副作用発現に影響を及ぼす要因を検討したところ、性、年齢 (区分1, 区分2)、合併症の有無、合併症 (肝疾患、腎疾患) の有無、アレルギー歴の有無、抗AChR抗体陽性・陰性の別、本剤投与開始以降のステロイドパルス療法の有無、併用療法 (血液浄化療法) の有

表13 QMGスコアの評価時期別の改善度

| 評価時期 | 改善度評価対象症例 | 症例数 | 改善 | 不変 | 悪化 | 改善率 (%) | 最終評価時 経過日数 | | | | |
|-------|----------------|------|-----|-----|-----|------------|------------|-------|-----|-------|------|
| | | | | | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| 2週後 | 初回投与 | 312 | 177 | 112 | 23 | 56.7 | | | | | |
| | 初回投与 (単回投与症例) | 189 | 106 | 68 | 15 | 56.1 | | | | | |
| | 初回投与 (再投与あり症例) | 123 | 71 | 44 | 8 | 57.7 | | | | | |
| | 再投与* | 277 | 141 | 117 | 19 | 50.9 | | | | | |
| | 延べ投与 | 589 | 318 | 229 | 42 | 54.0 | | | | | |
| 4週後 | 初回投与 | 213 | 139 | 60 | 14 | 65.3 | | | | | |
| | 初回投与 (単回投与症例) | 124 | 85 | 33 | 6 | 68.5 | | | | | |
| | 初回投与 (再投与あり症例) | 89 | 54 | 27 | 8 | 60.7 | | | | | |
| | 再投与* | 221 | 117 | 79 | 25 | 52.9 | | | | | |
| | 延べ投与 | 434 | 256 | 139 | 39 | 59.0 | | | | | |
| 3カ月後 | 初回投与 | 132 | 81 | 38 | 13 | 61.4 | | | | | |
| | 初回投与 (単回投与症例) | 85 | 56 | 23 | 6 | 65.9 | | | | | |
| | 初回投与 (再投与あり症例) | 47 | 25 | 15 | 7 | 53.2 | | | | | |
| | 再投与* | 179 | 65 | 77 | 37 | 36.3 | | | | | |
| | 延べ投与 | 311 | 146 | 115 | 50 | 46.9 | | | | | |
| 6カ月後 | 初回投与 | 140 | 100 | 29 | 11 | 71.4 | | | | | |
| | 初回投与 (単回投与症例) | 106 | 81 | 21 | 4 | 76.4 | | | | | |
| | 初回投与 (再投与あり症例) | 34 | 19 | 8 | 7 | 55.9 | | | | | |
| | 再投与* | 135 | 58 | 50 | 27 | 43.0 | | | | | |
| | 延べ投与 | 275 | 158 | 79 | 38 | 57.5 | | | | | |
| 12カ月後 | 初回投与 | 84 | 57 | 19 | 8 | 67.9 | | | | | |
| | 初回投与 (単回投与症例) | 71 | 53 | 16 | 2 | 74.6 | | | | | |
| | 初回投与 (再投与あり症例) | 13 | 4 | 3 | 6 | 30.8 | | | | | |
| | 再投与* | 57 | 28 | 20 | 9 | 49.1 | | | | | |
| | 延べ投与 | 141 | 85 | 39 | 17 | 60.3 | | | | | |
| 18カ月後 | 初回投与 | 61 | 47 | 10 | 4 | 77.0 | | | | | |
| | 初回投与 (単回投与症例) | 56 | 45 | 8 | 3 | 80.4 | | | | | |
| | 初回投与 (再投与あり症例) | 5 | 2 | 2 | 1 | 40.0 | | | | | |
| | 再投与* | 40 | 21 | 13 | 6 | 52.5 | | | | | |
| | 延べ投与 | 101 | 68 | 23 | 10 | 67.3 | | | | | |
| 24カ月後 | 初回投与 | 63 | 47 | 10 | 6 | 74.6 | | | | | |
| | 初回投与 (単回投与症例) | 60 | 47 | 9 | 4 | 78.3 | | | | | |
| | 初回投与 (再投与あり症例) | 3 | 0 | 1 | 2 | 0.0 | | | | | |
| | 再投与* | 28 | 18 | 8 | 2 | 64.3 | | | | | |
| | 延べ投与 | 91 | 65 | 18 | 8 | 71.4 | | | | | |
| 最終評価時 | 初回投与 | 496 | 278 | 134 | 84 | 56.0 | 214.1 | 258.4 | 4 | 91.0 | 1057 |
| | 初回投与 (単回投与症例) | 283 | 182 | 76 | 25 | 64.3 | 279.4 | 298.8 | 4 | 162.0 | 869 |
| | 初回投与 (再投与あり症例) | 213 | 96 | 58 | 59 | 45.1 | 127.3 | 154.5 | 6 | 78.0 | 1057 |
| | 再投与* | 619 | 183 | 245 | 191 | 29.6 | 157.6 | 189.2 | 4 | 92.0 | 773 |
| | 延べ投与 | 1115 | 461 | 379 | 275 | 41.3 | 182.7 | 224.3 | 4 | 91.0 | 1057 |

※：再投与の合計。再投与1回の登録につき1例として集計とした。

表 14 投与回数別の効果持続期間

| 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 | 1382 | 329.9 | 301.9 | 1 | 185.5 | 1247 | 313.9-345.8 |
| 初回投与 (単回投与症例) | 816 | 439.9 | 322.9 | 1 | 675.5 | 1247 | 417.8-462.1 |
| 初回投与 (再投与あり症例) | 566 | 171.2 | 172.1 | 3 | 110.0 | 1057 | 157.0-185.4 |
| 再投与1回目 | 507 | 259.9 | 258.8 | 1 | 145.0 | 822 | 237.3-282.5 |
| 再投与2回目 | 273 | 222.2 | 233.3 | 4 | 123.0 | 763 | 194.4-250.0 |
| 再投与3回目 | 177 | 173.9 | 188.4 | 2 | 109.0 | 754 | 146.0-201.9 |
| 再投与4回目 | 132 | 140.2 | 135.6 | 5 | 106.0 | 736 | 116.9-163.5 |
| 再投与5回目 | 109 | 144.9 | 181.7 | 1 | 91.0 | 749 | 110.4-179.4 |
| 再投与6回目 | 83 | 116.9 | 125.5 | 2 | 87.0 | 742 | 89.5-144.3 |
| 再投与7回目 | 63 | 120.3 | 157.2 | 6 | 71.0 | 751 | 80.7-159.8 |
| 再投与8回目 | 53 | 111.0 | 141.7 | 2 | 80.0 | 764 | 71.9-150.0 |
| 再投与9回目 | 44 | 112.7 | 136.2 | 5 | 90.5 | 734 | 71.3-154.1 |
| 再投与10回目 | 35 | 82.1 | 48.8 | 6 | 87.0 | 196 | 65.4- 98.9 |
| 再投与* | 1675 | 180.1 | 211.2 | 1 | 96.0 | 822 | 170.0-190.3 |
| 延べ投与 | 3057 | 247.8 | 266.8 | 1 | 119.0 | 1247 | 238.4-257.3 |

※：再投与の合計。再投与1回の登録につき1例として集計とした。

無，本剤の総投与量，本剤の投与日数の項目で有意差がみられた。本剤の用法及び用量は，通常，成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg/kg体重を5日間点滴静注する。本剤の投与状況の別においては，本剤の総投与量「1800mg/kg体重未満」，本剤の投与日数「1～4日」で副作用発現割合が高かったが，副作用発現により投与を中止した症例が多かったことから，本剤の投与量および投与日数は安全性に影響を及ぼすものではないと考えられた。

重点調査事項である肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は13.21% (232/1756例)，副作用の発現割合は9.05% (159/1756例)であり，臨床試験時の発現割合〔有害事象：39.13% (9/23例)，副作用：34.78% (8/23例)〕¹⁰⁾を上

回ることはなかった。肝機能障害に関連する重篤な有害事象は21例 (1.20%)，重篤な副作用は6例 (0.34%)に発現したが，臨床上問題となる重篤な肝障害は認められなかった。

本調査では再投与は43回目まで報告されたが，再投与25回目以降は副作用の報告はなく，再投与に伴う副作用発現割合の上昇は認められなかった。再投与時のみに発現が報告された副作用は36事象 (延べ31例)あったが，いずれの事象も集積症例数は少なく，再投与時の安全性について懸念は認められなかった。また，初回投与時，再投与時のいずれも，副作用の発現時期は本剤投与開始から1週間までが多かった。本剤投与後の血清中IgG濃度は，投与開始後に急激に上昇した後，半減期3～4週で消失し，投与開始2～3カ月で投与

前値に復するものと考えられる。本調査では観察期間が伸長しても副作用発現割合が高くなることはなく、本剤投与後の長期にわたる安全性について懸念は認められなかった。

2. 有効性

QMGスコアは合計2.6点以上の改善¹¹⁾は臨床的に意義のある改善とされることから、各評価時期の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」と定義し、改善率を評価した。初回投与時のQMGスコアの改善率は、2週後、4週後、最終評価時でそれぞれ56.7% (177/312例)、65.3% (139/213例)、56.0% (278/496例)であった。

本剤投与開始前後のQMGスコアの全ての項目が評価されている症例を対象に、有効性に影響を及ぼす要因について検討したところ、罹病期間、抗AChR抗体陽性・陰性の別、抗MuSK抗体陽性・陰性の別、クリーゼの有無、本剤投与開始前のMGFA分類、QMGスコア、MG-ADLスケール、免疫抑制剤による治療歴の有無、併用療法の有無、併用療法（胸腺摘除術）の有無の項目で有意差がみられた。MG患者の約15～20%はクリーゼを経験し、典型的には診断後2年以内に発症するとされており¹²⁾¹³⁾、クリーゼに対してIVIG療法は血漿交換療法と同等の有効性が示されている¹⁴⁾。クリーゼの症例は、挿管や人工呼吸器を必要とする呼吸不全の状態であることから、本評価方法では改善度評価ができない症例が多かったものの、評価可能であった症例においては75.0% (48/64例)で改善がみられた。重症度別では、MGFA分類Class III、Class IVの中等度または高度の筋力低下を有する症例およびClass Vの気管内挿管された症例、QMGスコア、MG-ADLスケールの合計点が高い症例で改善率が高かった。IVIG療法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はない¹⁾。本剤による治療は、ステロイド剤またはステ

ロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者が対象であるが、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られた。

再投与時は初回投与時と比べて改善率の低下、効果持続期間の短縮がみられた。再治療として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スコアには再投与直前のデータが含まれており、本剤の再投与は、本剤投与にもかかわらず、再燃、再発や治療効果不十分のために実施されることから、再投与を実施した症例では最終評価時のQMGスコアの改善率は低くなることが想定された。また、再投与を実施した症例の中には、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可能性が考えられた。そこで、初回投与について、本剤の再投与による再治療の有無により、再投与あり症例、単回投与症例に区分し検討した結果、再投与を実施した症例は、再投与を実施しなかった症例と比べて改善率が低く、効果持続期間が短かった。IVIGは投与後速やかに治療効果が現れ、その効果は28～60日間持続するとされている¹⁵⁾¹⁶⁾。本調査での再投与時のQMGスコアの改善度は、2週後、4週後では50%以上で改善がみられた。また、効果持続期間の中央値は約100日であった。再投与回数と改善率に一定の傾向はみられなかったことから、再投与に伴う本剤の効果の減弱は考えにくく、再投与時の有効性および本剤投与後の長期にわたる有効性（本剤の効果の持続性）に関して特段の懸念は認められなかった。

本調査の限界

本調査の限界として、本調査は日常診療下で実施された調査であり、比較対照群を設定しない観察研究であること、安全性および有

効性に対する併用薬および併用療法の影響を除外できないこと等が挙げられる。

結 論

全身型MGの患者を対象とした特定使用成績調査の結果、使用実態下における本剤の安全性および有効性が確認された。安全性および有効性について懸念は認められなかった。

<謝辞>

本調査にご協力いただき、貴重なデータをご提供いただきました先生方および関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

利益相反

本論文の著者は全て本剤の製造販売元である一般社団法人日本血液製剤機構の職員である。

引 用 文 献

- 1) 日本神経学会 (監修). 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会 (編集). 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022. 南江堂 : 2022. p.2-4, 46-47, 71-73.
- 2) Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1994 ; **330** : 1797-1810.
- 3) Benatar M, Kaminski H. Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 ; **12** : CD005081.
- 4) Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases : evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther*. 2004 ; **102** : 177-193.
- 5) Dalakas MC, Meisel A. Immunomodulatory effects and clinical benefits of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Expert Rev Neurother*. 2022 ; **22** : 313-318.
- 6) 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5g/100mL 医薬品インタビューフォーム, 2025年10月 (第47版).
- 7) 島 智秋, 本村政勝. 重症筋無力症の自己抗体と病態. *日本臨牀* 2015 ; **73**(増刊号7) : 465-471.
- 8) Suzuki S, Masuda M, Uzawa A, et al. Japan MG registry : Chronological surveys over 10 years. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2023 ; **14** : 5-12.
- 9) Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, et al. Two-step nationwide epidemiological survey of myasthenia gravis in Japan 2018. *PLoS One*. 2022 ; **17** : e0274161.
- 10) 一般社団法人日本血液製剤機構. 全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験. 社内資料.
- 11) Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci*. 1998 ; **841** : 769-772.
- 12) Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *Neurohospitalist*. 2011 ; **1** : 16-22.
- 13) Murthy JMK. Myasthenic Crisis—Comorbidities, Complications, Long-Term Outcomes : The Challenges. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019 ; **22** : 472-473.
- 14) Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis : Executive summary. *Neurology*. 2016 ; **87** : 419-425.
- 15) Edan G, Landgraf F. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis : a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 ; **57**(Suppl.) : 55-56.
- 16) Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezanian K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. *J Clin Med*. 2022 ; **11** : 1597.

(受理日 : 2026年1月13日)