審議結果報告書

令 和 元 年 12 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　献血ヴェノグロブリンIH5%静注0.5 g/10 mL、同IH5%静注1 g/20 mL、同IH5%静注2.5 g/50 mL、同IH5%静注5 g/100 mL、同IH5%静注10 g/200 mL、同IH10%静注0.5 g/5 mL、同IH10%静注2.5 g/25 mL、同IH10%静注5 g/50 mL、同IH10%静注10 g/100 mL、同IH10%静注20 g/200 mL
［一　般　名］　ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
［申 請 者 名］　一般社団法人日本血液製剤機構
［申請年月日］　平成 31 年３月 28 日

［審 議 結 果］
令和元年 11 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は 10 年とされた。

［承 認 条 件］
・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
・ 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。

審査報告書

令和元年 11 月 7 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　①献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g/10 mL、②同 IH5%静注 1 g/20 mL、③同 IH5%静注 2.5 g/50 mL、④同 IH5%静注 5 g/100 mL、⑤同 IH5%静注 10 g/200 mL、⑥同 IH10%静注 0.5 g/5 mL、⑦同 IH10%静注 2.5 g/25 mL、⑧同 IH10%静注 5 g/50 mL、⑨同 IH10%静注 10 g/100 mL、⑩同 IH10%静注 20 g/200 mL
［一　般　名］　ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
［申　請　者］　一般社団法人日本血液製剤機構
［申請年月日］　平成 31 年 3 月 28 日
［剤形・含量］　①～⑤：
1 バイアル（10 mL、20 mL、50 mL、100 mL 又は 200 mL）中に人免疫グロブリン G500 mg、1,000 mg、2,500 mg、5,000 mg 又は 10,000 mg を含有する注射剤
⑥～⑩：
1 バイアル（5 mL、25 mL、50 mL、100 mL 又は 200 mL）中に人免疫グロブリン G500 mg、2,500 mg、5,000 mg、10,000 mg 又は 20,000 mg を含有する注射剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
［特 記 事 項］　希少疾病用医薬品（指定番号：（31 薬）第 428 号、平成 31 年 3 月 4 日付け 薬生薬審発 0304 第 1 号）
［審査担当部］　新薬審査第一部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。
以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能又は効果］
①～④、⑥～⑩：
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
（下線部追加、他の既承認効能又は効果については記載を省略する）

⑤：

11. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）

12. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

（下線部追加、他の既承認効能又は効果については記載を省略する）

［用法及び用量］

①～⑤：

・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 400 mg（8 mL）/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 1,000 mg（20 mL）/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 4,000 mg（80 mL）/kg 体重を超えないこと。

（下線部追加、他の既承認用法及び用量については記載を省略する）

⑥～⑩：

・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 400 mg（4 mL）/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 1,000 mg（10 mL）/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 4,000 mg（40 mL）/kg 体重を超えないこと。

（下線部追加、他の既承認用法及び用量については記載を省略する）

［承 認 条 件］

- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 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。

別　紙

審査報告（1）

令和元年 10 月 7 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

［販　売　名］　①献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g/10 mL、②同 IH5%静注 1 g/20 mL、③同 IH5%静注 2.5 g/50 mL、④同 IH5%静注 5 g/100 mL、⑤同 IH5%静注 10 g/200 mL、⑥同 IH10%静注 0.5 g/5 mL、⑦同 IH10%静注 2.5 g/25 mL、⑧同 IH10%静注 5 g/50 mL、⑨同 IH10%静注 10 g/100 mL、⑩同 IH10%静注 20 g/200 mL

［一　般　名］　ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

［申　請　者］　一般社団法人日本血液製剤機構

［申請年月日］　平成 31 年 3 月 28 日

［剤形・含量］　①～⑤：

1 バイアル（10 mL、20 mL、50 mL、100 mL 又は 200 mL）中に人免疫グロブリン G500 mg、1,000 mg、2,500 mg、5,000 mg 又は 10,000 mg を含有する注射剤

⑥～⑩：

1 バイアル（5 mL、25 mL、50 mL、100 mL 又は 200 mL）中に人免疫グロブリン G500 mg、2,500 mg、5,000 mg、10,000 mg 又は 20,000 mg を含有する注射剤

［申請時の効能・効果］①～④、⑥～⑩：

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

（下線部追加、他の既承認効能・効果については記載を省略する）

⑤：

11. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）

12. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

（下線部追加、他の既承認効能・効果については記載を省略する）

［申請時の用法・用量］①～⑤：

・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 400 mg（8 mL）/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 1,000 mg（20 mL）/kg 体重を点滴静注する。ただし、患者の状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は 4,000 mg（80 mL）/kg 体重を超えないこと。

（下線部追加、他の既承認用法・用量については記載を省略する）

⑥～⑩：

・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 400 mg（4 mL）/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 1,000 mg（10 mL）/kg 体重を点滴静注する。ただし、患者の状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は 4,000 mg（40 mL）/kg 体重を超えないこと。

（下線部追加、他の既承認用法・用量については記載を省略する）

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 19
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 19

［略語等一覧］

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

末期腎不全患者に対する根治治療は腎移植のみである。本邦では、腎移植の約 9 割を生体腎移植が占めており、本邦における生体腎移植のドナーは、一般社団法人　日本移植学会の倫理指針[1)] に基づき、原則として 6 親等内の血族、配偶者と 3 親等内の姻族に限定される（一般社団法人　日本移植学会 臓器移植ファクトブック 2018）。近年、夫婦間等の非血族間での移植希望が増加傾向にあるが、レシピエントが、輸血、過去の移植、妊娠等により他人の抗原に感作され、ドナーに対する抗体（以下、「抗ドナー抗体」）が陽性である場合には、腎移植後に急性拒絶反応を起こし、移植腎を喪失する確率が極めて高い（Clin Transpl 1987; 393-7、Transplant Proc 1995; 27: 666-7）。したがって、抗ドナー抗体陽性レシピエントに対し、抗体価を低下（脱感作）させた上で、移植が実施されている。

現在、本邦では抗ドナー抗体陽性レシピエントに対する脱感作療法として、二重ろ過血漿交換療法のみが保険適用されている。海外では、臨床試験において、抗ドナー抗体陽性レシピエントに対して高用量の静注用人免疫グロブリン（以下、「IVIG」）を投与することにより、プラセボに比較して抗体価が有意に低下したこと及び移植実施率が向上したことが報告された（J Am Soc Nephrol 2004; 15: 3256-62）。当該試験結果に基づき、米国では、抗ドナー抗体陽性レシピエントの脱感作療法として高用量 IVIG が使用可能とされている。

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（以下、「本剤」）は、原血漿を分画して集めた免疫グロブリン G 画分をポリエチレングリコール処理した製剤である。今般、申請者は、抗ドナー抗体陽性レシピエントを対象とした国内臨床試験成績、一般社団法人　日本移植学会による抗ドナー抗体陽性レシピエントに対する脱感作療法における IVIG の使用実態調査の結果、公表文献等から、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する本剤の有効性及び安全性に係る資料を纏めることにより、本剤の効能・効果及び用法・用量を変更する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請に至った。

本剤は、本邦において 1991 年 6 月に「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」及び「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・効果として承認されて以降、「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）」等の効能・効果が追加承認されている。

なお、本剤は「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」を予定される効能・効果として、平成 31 年 3 月 4 日付けで希少疾病用医薬品に指定（指定番号（31 薬）第 428 号）されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであり、品質に関する資料は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、ヒト白血球抗原（以下、「HLA」）に対する抗ドナー抗体陽性患者を想定し、抗 HLA-A2 抗体が増加した高感作モデルマウス[2)] を用いて本剤の抗ドナー抗体抑制作用が検討された。本剤の抗ドナー抗体抑制作用の評価には、臨床で用いられている精製 HLA 抗原による抗体検査及び組織適合性検査である補体依存性細胞傷害（以下、「CDC」）検査を改変した方法が使用された。

---

1) 一般社団法人　日本移植学会ホームページ（http://www.asas.or.jp/jst/news/doc/info_20151030_1.pdf）（2019 年 9 月 12 日アクセス）

2) 野生型マウスに、HLA-A2 抗原として HLA-A2 発現トランスジェニックマウスの皮膚を移植し（同系移植）、抗 HLA-A2 抗体を産生する HLA-A2 高感作モデルを作製した。

3.1　効力を裏付ける試験

3.1　HLA-A2 高感作モデルマウスにおける本剤の抗ドナー抗体抑制作用（CTD 4.2.1.1-1：試験番号 13K0121）

HLA-A2 高感作モデルマウスに本剤 0.1、1 g/kg 又は溶媒（生理食塩液）を 4 日間連日静脈内投与したときの、本剤投与終了 1 日後の血清中抗 HLA-A2 抗体量[3)] 及び CDC 陽性率[4)] は表 1 のとおりであった。

血清中抗 HLA-A2 抗体量及び CDC 陽性率について、本剤 1 g/kg 群で溶媒対照群と比較して有意な低下が認められた。

表 1　HLA-A2 高感作モデルにおける本剤の抗ドナー抗体抑制作用

投与群		抗 HLA-A2 抗体量（平均蛍光強度）			CDC 陽性率（%）
		A*02:01	A*02:03	A*02:06	
溶媒対照群		14,785±1,154	11,123±942	13,069±1,176	36.7±7.0
本剤群 (g/kg)	0.1	12,002±1,249	8,399±1,067	10,209±1,194	38.1±6.8
	1	6,848±553 a)	4,034±329 a)	6,101±549 a)	5.2±1.9 a)

n=8、平均値±標準誤差
a）p<0.01 vs. 溶媒対照群（Dunnett's 多重比較）

3.R　機構における審査の概略

3.R.1　薬理作用について

申請者は、本剤の薬理作用について以下のように説明している。

効力を裏付ける試験において、HLA-A2 高感作モデルマウスに本剤を投与後、溶媒対照群と比較して抗 HLA-A2 抗体量及び CDC 陽性率が低下し、また HLA-A2 抗体量の低下作用に用量依存性が認められたことから、本剤の抗ドナー抗体抑制作用が期待される。

本剤による抗ドナー抗体抑制の作用機序の詳細は明らかになっていないものの、以下の報告から、人免疫グロブリン製剤の B 細胞における抗体産生に対する抑制作用及び FcRn を介する抗ドナー抗体のリサイクリングに対する抑制作用が主に関与していると推察される。

- IgG が B 細胞に発現する抑制性 Fcγ 受容体の発現を誘導すること。発現誘導された Fcγ 受容体が B 細胞の活性化を抑制し、抗体産生が低下すること（J Clin Immunol 1991; 11: 152-8, Immunol Cell Biol 2009; 87: 529-33）。
- FcRn は血中 IgG をリサイクリングする働きを担っており、FcRn に結合した IgG は細胞内で分解されず、再度血中に移行する。IgG の大量投与によりエンドソーム内で病因抗体の FcRn との結合を競合阻害し、病因抗体のリソソーム内での分解を促進すること（Thromb Haemost 2002; 88: 898-9, J Peripher Nerv Syst 2013; 18: 275-96）。

機構は、本剤の薬理作用に B 細胞における抗体産生に対する抑制作用及び FcRn を介する抗ドナー抗体のリサイクリングに対する抑制作用が関与しているという申請者の考察について一定の理解はできる。また、今般提出された効力を裏付ける試験成績等から、抗ドナー抗体陽性患者に対して本剤は抗ドナー抗体抑制作用が期待できると考える。

4.　非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は評価済みであ

[3)] 抗 HLA-A2 抗体について、HLA-A2 高感作モデルにおいて感作抗原として用いている HLA-A2 のアリル（A*02:01）を含む 3 つのアリル（A*02:01、A*02:03 及び A*02:06）について測定した。
[4)] 培養細胞に補体及び本剤投与後の HLA-A2 高感作モデルマウスの血清を添加した際の細胞死誘導率。

るとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、抗ドナー抗体陽性の腎不全患者を対象とした表 2 に示す国内臨床試験成績が提出された。また、参考資料として、一般社団法人　日本移植学会による抗ドナー抗体陽性レシピエントに対する脱感作療法における IVIG の使用実態調査に関する結果等が提出された。

表 2　有効性及び安全性に関する国内臨床試験

相 試験番号	対象患者	試験 デザイン	例数	用法・用量の概略	主な有効性の評価項目
II/III B211-10	腎移植が予定されている 抗ドナー抗体陽性の患者	非盲検 非対照	17	1 日 1 回 1 g/kg を、投与開始日から 7 日以内に計 4 回点滴静注	・ FCXM-T[a] 陰性化率 ・ FCXM-B[b] 陰性化率 ・ ICFA[c] 陰性化率

a）Flow cytometry crossmatch T cell、b）Flow cytometry crossmatch B cell、c）Immunocomplex capture flourescene analysis

7.1 国内臨床試験（CTD 5.3.5.2：試験番号 B211-10 ＜2013 年 11 月～2015 年 9 月＞）

生体腎移植を希望している 20 歳以上の術前脱感作が必要な抗ドナー抗体陽性の患者（表 3）（目標症例数 15 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が 13 施設で実施された。

表 3　主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞
・20 歳以上で慢性腎臓病の病期分類でステージ 4 期又は 5 期の患者
・ドナーに対して補体依存性細胞傷害試験（T 細胞）（以下、「CDC-T」）陰性、かつ FCXM-T 陽性の患者
・二重ろ過血漿交換療法 2 回目実施翌日の FCXM-T が陽性の患者

＜主な除外基準＞
・同意取得前 4 週以内にステロイド剤又はその他の免疫抑制剤を継続して服用した患者
・同意取得前 12 週以内に免疫グロブリン静注療法又は血漿交換療法歴のある患者
・同意取得前 6 カ月以内にリツキシマブ（遺伝子組換え）を投与された患者
・脾臓摘出術歴のある患者
・入院加療を必要とする重篤な肝疾患又は心疾患を合併し、治験医師が不適格と判断した患者
・悪性腫瘍の治療を受けている患者
・血栓塞栓症のリスクが高い患者
・過去に IgA 欠損症と診断された患者又は血清 IgA 値が 5 mg/dL 未満の患者

試験の概略を図 1 に示す。本試験では、二重ろ過血漿交換療法（2 回連日）を実施する前治療期、投与期、治験薬初回投与から 4 週後までの後観察期が設定され、治験薬投与による有効性及び安全性の評価は投与期及び後観察期に行われた。なお、FCXM-T が陰性化し腎移植を実施した症例については、移植 8 週後まで移植関連の情報も収集することとされた。

本剤の用法・用量は、1 日 1 回 1 g/kg を投与開始日から 7 日以内に計 4 回点滴静注することとされた。投与速度は臨床試験実施当時の添付文書で注意喚起されている投与速度[5]に準じることとされた。なお、

[5] 初日の投与開始から 1 時間は 0.01 mL/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もよい。ただし、0.03 mL/kg/分を超えないこと。

前治療期から後観察期終了までは、治験薬以外の人免疫グロブリン製剤、全血製剤、新鮮凍結人血漿、ステロイド、免疫抑制剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）の併用は禁止されたが、後観察期終了以降は腎移植前にこれらの薬剤の使用は可能とされた。

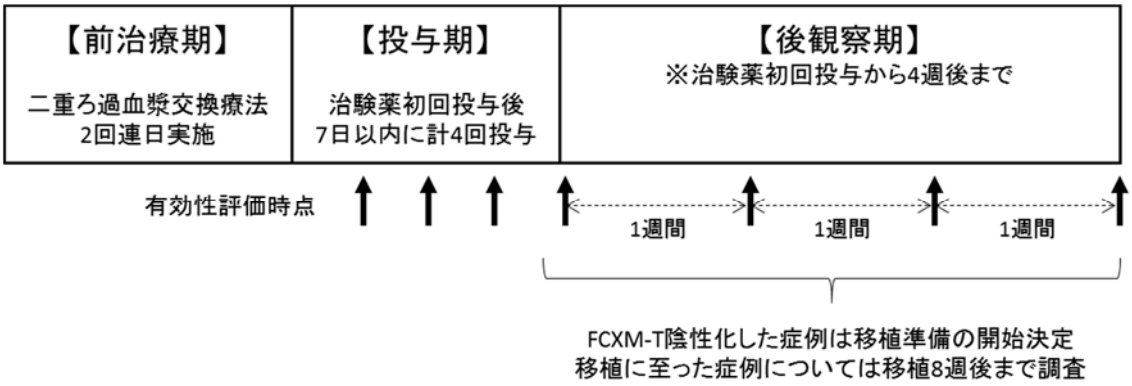

図 1　試験デザイン

本試験に組み入れられた 17 例全例に治験薬が投与され、Full Analysis Set（以下、「FAS」）及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 2 例であり、中止理由はいずれも「有害事象」であった。なお、主な患者背景は表 4 のとおりであった。

表 4　患者背景

		全症例（17 例）
性別		男性 4 例、女性 13 例
本剤による脱感作療法時の年齢		33～66 歳、50.5±8.6 歳（平均値±標準偏差）
二重ろ過血漿交換療法 2 回目実施翌日のリンパ球交差試験 a)		
	FCXM-B	＋：16 例、－： 1 例
	ICFA（Class I）	＋： 6 例、－：11 例
	ICFA（Class II）	＋： 4 例、－：13 例
原疾患名		・慢性糸球体腎炎 6 例（IgA 腎症 4 例、膜性増殖性糸球体腎炎 0 例、膜性腎症 0 例、不明 2 例） ・多発性嚢胞腎 2 例 ・腎硬化症 2 例 ・急性糸球体腎炎 0 例 ・糖尿病性腎症 0 例 ・その他 7 例
透析の有無		あり 11 例、なし 6 例
感作のリスク因子		
	過去の輸血の有無	あり 6 例、なし 11 例
	過去の移植の有無	あり 4 例、なし 13 例
	過去の妊娠の有無	あり 12/13 例、なし 1/13 例

a）＋：陽性、－：陰性
なお、いずれの被験者も CDC-T 陰性かつ FCXM-T 陽性（表 3 選択基準参照）

有効性について、FCXM-T の陰性化率[6)]、FCXM-B の陰性化率[7)]及び ICFA の陰性化率[8)]は表 5 のとおりであった。主要評価項目である「治験薬 4 回目投与翌日又は中止時の FCXM-T の陰性化率」は 47.1%（8/17 例）であり、事前に設定した目標陰性化率（30.0%[9)]）を上回った。

なお、治験期間中に FCXM-T が陰性化した 9 例（治験中止された 1 例を除く）のうち、4 例に腎移植

6) 測定結果が 1.4 未満の場合、陰性と判定。
7) 測定結果が 1.7 未満の場合、陰性と判定。
8) 測定結果が 2.0 未満の場合、陰性と判定。
9) 医学専門家と協議し、これまで抗ドナー抗体陽性により移植の適応とならなかった患者において、30%の患者が移植の機会を得られることは臨床的意義が大きいと考えられたことから設定された。

が実施され[10]、いずれの被験者においても移植後 8 週間の調査期間中に拒絶反応は発生しなかった。

表 5　主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（FAS）

	項目	結果
主要評価項目	治験薬 4 回目投与翌日又は中止時の FCXM-T の陰性化率［95%信頼区間］	47.1%（8/17 例）［23.0%, 72.2%］
主な副次評価項目	治験薬投与開始 4 週後までの FCXM-T の陰性化率 a)［95%信頼区間］	58.8%（10/17 例）［32.9%, 81.6%］
	治験薬投与開始 4 週後までの FCXM-B の陰性化率 a)［95%信頼区間］	56.3%（9/16 例）［29.9%, 80.2%］
	治験薬投与開始 4 週後までの ICFA（Class I）の陰性化率 a)［95%信頼区間］	33.3%（2/6 例）［4.3%, 77.7%］
	治験薬投与開始 4 週後までの ICFA（Class II）の陰性化率 a)［95%信頼区間］	0%（0/4 例）［0%, 60.2%］

a）二重ろ過血漿交換療法 2 回目実施翌日のリンパ球交差試験で陽性であった被験者（表 4 参照）における陰性化率

安全性について、有害事象は 76.5%（13/17 例）に、本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は 64.7%（11/17 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 6 及び表 7 のとおりであった。

表 6　2 例以上に認められた有害事象

	本剤投与例（17 例）		本剤投与例（17 例）
全有害事象	76.5%（13）	発疹	17.6%（3）
頭痛	29.4%（5）	便秘	11.8%（2）
発熱	17.6%（3）	悪心	11.8%（2）
肝機能異常	17.6%（3）	異汗性湿疹	11.8%（2）

MedDRA/J ver.21.1、発現割合（例数）

表 7　2 例以上に認められた副作用

	本剤投与例（17 例）
全副作用	64.7%（11）
頭痛	29.4%（5）
発疹	17.6%（3）
肝機能異常	17.6%（3）
悪心	11.8%（2）

MedDRA/J ver.21.1、発現割合（例数）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 23.5%（4/17 例：「皮下血腫」、「慢性腎臓病」、「白血球減少症・好中球減少症・血小板減少症」及び「頭痛」各 1 例）に認められ、皮下血種以外は副作用とされたが、いずれも転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（「白血球減少症・好中球減少症・血小板減少症」[11] 及び「頭痛」[12] 各 1 例）に認められた。

7.2　一般社団法人　日本移植学会による抗ドナー抗体陽性レシピエントに対する脱感作療法に関する国内使用実態調査（2014～2016 年）＜5.4-24、以下、「国内使用実態調査」＞　〈参考資料〉）

一般社団法人　日本移植学会により、2014～2016 年に腎移植を施行した施設を対象に「抗ドナー抗体陽性腎移植における脱感作療法に関するアンケート調査」（以下、「一次調査」）及び「腎移植前の脱感作療法に IVIG を使用した症例の調査」（以下、「二次調査」）が実施された。

[10] 1 例は治験薬投与終了 42 日後に FCXM-T が施設基準値で弱陽性と判定されたことにより移植未実施、1 例は治験薬投与終了 13 日後に有害事象（皮下血腫）が認められ、治療により回復したが、[redacted]移植未実施、1 例は治験薬投与終了後に移植に向けて免疫抑制剤投与等の処置がなされたが、[redacted]に FCXM-T 陽性及び[redacted]により移植未実施、1 例は移植施設側の事情により移植延期となり、治験薬投与終了後 132 日後に移植予定となったが、治験薬投与終了後 128 日後に被験者に[redacted]が生じ移植未実施、残る 1 例は移植施設側の事情により移植未実施。

[11] 治験薬 3 回目投与中に中止され、その後未処置で回復した。

[12] 治験薬 3 回目投与後に中止され、頭痛に対する治療薬投与により回復した。

7.2.1　一次調査結果について

2014～2016 年に腎移植を施行した全国 157 施設のうち、一次調査で回答があった 141 施設における腎移植数は当該期間における本邦の総腎移植数[13)] の 93.7%（4,599/4,907 例）、生体腎移植では総生体腎移植数の 93.6%（4,151/4,436 例）であったことから、一次調査の結果は本邦の医療実態を反映していると考えられた。

脱感作療法を実施していると回答した 80 施設における「脱感作療法を実施する目安」及び「移植を実施可能と考える目安」は表 8 のとおりであり、脱感作療法の対象は CDC-T 陰性であること、移植実施の目安としては FCXM-T 陰性であることが重要と考えている施設が多いことが示された。

表 8　脱感作療法又は移植を実施する目安（一次調査）

CDC		FCXM		脱感作療法を実施する目安 a)	移植を実施可能と考える目安 a)
T	B	T	B	80 施設	80 施設
＋	＋	＋	＋	26.3%（21）	0%（0）
＋	－	＋	＋	28.8%（23）	1.3%（1）
＋	－	＋	－	27.5%（22）	1.3%（1）
－	＋	＋	＋	75.0%（60）	23.8%（19）
－	＋	－	＋	76.3%（61）	50.0%（40）
－	－	＋	＋	87.5%（70）	36.3%（29）
－	－	＋	－	78.8%（63）	37.5%（30）
－	－	－	＋	72.5%（58）	72.5%（58）
－	－	－	－	22.5%（18）	81.3%（65）
いずれにもチェックなし				1.3%（1）	8.8%（7）

施設割合（施設数）、＋：陽性、－：陰性
a）重複集計

なお、脱感作療法を実施している 80 施設及び今後脱感作療法の実施を検討している 43 施設（計 123 施設）を対象に脱感作療法における IVIG の必要性を調査した結果、90.2%（111/123 施設）で必要との回答であり、主な理由としては「複数治療の併用で、確実な脱感作療法が可能となる」（87.4%〈97/111 施設〉）であった。脱感作療法に IVIG を必要としないと回答した 8.1%（10/123 施設）の主な理由は「血漿交換など薬剤以外の脱感作療法で十分である」又は「他の薬剤の使用のみで十分である」であった。

7.2.2　二次調査結果について

一次調査の結果から、術前脱感作に IVIG を用いた実績のある施設（20 施設）を対象に、調査対象期間（2014～2016 年）に抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に本剤を投与した症例に関する詳細な情報が収集された。

① 患者背景について

抗ドナー抗体陽性で腎移植前の脱感作療法に IVIG を投与された 59 例（国内臨床試験の被験者 16 例を含む）の主な患者背景は表 9 のとおりであった。

[13)] 一般社団法人　日本臨床腎移植学会及び一般社団法人　日本移植学会による「腎移植臨床登録集計報告」（移植 2015; 50: 138-55、移植 2016; 51: 124-44、移植 2017; 52: 113-33）に基づいて集計された。

表 9　患者背景

	全症例（59 例）	国内臨床試験の被験者を除外した 43 例
性別	男性 33.9%（20 例）、女性 66.1%（39 例）	男性 37.2%（16 例）、女性 62.8%（27 例）
IVIG による脱感作療法時の年齢	19～73 歳 50.4±12.8 歳（平均値±標準偏差）	19～73 歳 50.2±14.1 歳（平均値±標準偏差）
脱感作療法前のリンパ球交差試験		
CDC-T	＋：1.9%（1/52 例） ±：0%（0/52 例） －：98.1%（51/52 例）	＋：2.8%（1/36 例） ±：0%（0/36 例） －：97.2%（35/36 例）
CDC-B	＋：21.2%（11/52 例） ±：3.8%（2/52 例） －：75.0%（39/52 例）	＋：25.0%（9/36 例） ±：2.8%（1/36 例） －：72.2%（26/36 例）
FCXM-T	＋：66.1%（39/59 例） －：33.9%（20/59 例）	＋：53.5%（23/43 例） －：46.5%（20/43 例）
FCXM-B	＋：87.9%（51/58 例） －：12.1%（7/58/例）	＋：85.7%（36/42 例） －：14.3%（6/42 例）
ICFA（Class I）	＋：78.6%（22/28 例） －：21.4%（6/28 例）	＋：84.6%（11/13 例） －：15.4%（2/13 例）
ICFA（Class II）	＋：44.4%（12/27 例） －：55.6%（15/27 例）	＋：58.3%（7/12 例） －：41.7%（5/12 例）
ドナー特異的抗 HLA 抗体	9,158.9±5,912.0 MFI（51 例の平均値±標準偏差）	9,422.5±6,363.5 MFI（38 例の平均値±標準偏差）
原疾患名	・慢性糸球体腎炎 35.6%（21 例：IgA 腎症 8 例、膜性増殖性糸球体腎炎 1 例、膜性腎症 1 例、不明又は未回答 11 例） ・急性糸球体腎炎 0%（0 例） ・糖尿病性腎症 15.3%（9 例） ・多発性嚢胞腎 6.8%（4 例） ・腎硬化症 3.4%（2 例） ・その他 39.0%（23 例）	・慢性糸球体腎炎 30.2%（13 例：IgA 腎症 4 例、膜性増殖性糸球体腎炎 1 例、膜性腎症 1 例、不明又は未回答 7 例） ・急性糸球体腎炎 0%（0 例） ・糖尿病性腎症 20.9%（9 例） ・多発性嚢胞腎 7.0%（3 例） ・腎硬化症 0%（0 例） ・その他 41.9%（18 例）
透析の有無	あり 76.3%（45 例）、なし 22.0%（13 例）、未回答 1.7%（1 例）	あり 79.1%（34 例）、なし 18.6%（8 例）、未回答 2.3%（1 例）
感作のリスク因子		
過去の輸血の有無	あり 44.1%（26 例）、なし 47.5%（28 例）、未回答 8.5%（5 例）	あり 46.5%（20 例）、なし 41.9%（18 例）、未回答 11.6%（5 例）
過去の移植の有無	あり 37.3%（22 例）、なし 59.3%（35 例）、未回答 3.4%（2 例）	あり 41.9%（18 例）、なし 53.5%（23 例）、未回答 4.7%（2 例）
過去の妊娠の有無	あり 87.2%（34/39 例）、なし 10.3%（4/39 例）、未回答 2.6%（1/39 例）	あり 85.2%（23/27 例）、なし 11.1%（3/27 例）、未回答 3.7%（1/27 例）

＋及び±：陽性、－：陰性

② IVIG の用法・用量について

IVIG の用法・用量は表 10 のとおりであった。なお、脱感作療法前の FCXM の結果別（陽性又は陰性）又はドナー特異的抗 HLA 抗体の蛍光強度の区分別で IVIG の総投与量に一定の傾向は認められなかった。

表 10　脱感作療法における IVIG の使用状況

		全症例（59 例）	国内臨床試験の被験者を除外した 43 例
平均 1 回投与量（g/kg）		0.634±0.329（0.08～1.22）	0.503±0.289（0.08～1.22）
投与回数（回）		3.8±1.7（1～10）	3.8±1.9（1～10）
総投与量（g/kg）		2.451±1.611（0.24～8.02）	1.939±1.592（0.24～8.02）
総投与量別の症例数	≦1 g/kg	25.4%（15 例）	34.9%（15 例）
	≦2 g/kg	18.6%（11 例）	25.6%（11 例）
	≦3 g/kg	16.9%（10 例）	20.9%（9 例）
	≦4 g/kg	32.2%（19 例）	9.3%（4 例）
	＞4 g/kg	6.8%（4 例）	9.3%（4 例）
移植日を起点とした IVIG 初回投与までの期間（日）		-110～0 -19.5±23.5（50 例の平均値±標準偏差）	-63～0 -10.8±12.1（41 例の平均値±標準偏差）

③ 併用薬剤及び併用療法について

抗ドナー抗体陽性で腎移植前の脱感作療法に IVIG を投与された 59 例（国内臨床試験の被験者 16 例を含む）のうち 58 例は血漿交換療法等の他の薬剤・療法と併用して脱感作療法が実施されていた。また、59 例のうち腎移植を実施した 50 例においては、ステロイド、カルシニューリン阻害薬及び代謝拮

抗薬を組み合わせた免疫抑制療法が移植術前から開始されていた。

④ 腎移植後の拒絶反応について

腎移植前の脱感作療法に IVIG が投与された 59 例（国内臨床試験の被験者 16 例を含む）のうち、脱感作療法後に腎移植した患者は 50 例であり[14]、移植後の拒絶反応の発現割合は 40.0%（20/50 例）であった。拒絶反応の内訳は、急性抗体関連型拒絶反応 17 例、急性細胞性拒絶反応 4 例及び慢性抗体関連型拒絶反応 3 例であった（重複あり）。Kaplan-Meier 法による移植 2 年後における拒絶反応無発現率［95%信頼区間］は 59.7%［44.7%, 71.8%］、抗体関連型拒絶反応無発現率［95%信頼区間］は 65.7%［50.8%, 77.1%］であった。また、移植 2 年後の生存率は 98.0%（49/50 例）であった。腎移植後に死亡した 1 例は冠動脈バイパスの手術歴があり、移植 1 カ月後に急性冠動脈症候群を発症して心肺停止に至り、IVIG との因果関係は否定された。移植腎廃絶は死亡例の 1 例であり、死亡した 1 例を除く 49 例における移植 2 年後の生着率は 100%（49/49 例）であった。

腎移植を実施した 50 例における患者背景等の層別解析（Log-rank 検定）により、拒絶反応無発現率に影響する因子として選択された 4 項目（「ABO 血液型不適合」、「過去の移植あり」、「ドナー：夫婦＋その他」、「ドナー特異的抗 HLA 抗体：中央値（8,374 MFI）以上」）と IVIG の総投与量別で、Cox 比例ハザードモデルで多変量解析を行った。その結果、IVIG の総投与量の増加に伴い拒絶反応の発現リスクが軽減する可能性が示唆された（表 11）。なお、各総投与量区分に共通したリスク因子は「過去の移植あり」であった。

抗体関連型拒絶反応無発現率についても、層別解析の結果から抗体関連型拒絶反応無発現率に影響する因子として選択された 5 項目（「ABO 血液型不適合」、「過去の移植あり」、「ドナー：夫婦＋その他」、「ドナー特異的抗 HLA 抗体：中央値（8,374 MFI）以上」、「移植時の年齢が 50 歳以上」）と IVIG の総投与量別で多変量解析を行った結果、IVIG の総投与量の増加に伴い抗体関連型拒絶反応の発現リスクが軽減する可能性が示唆された（表 11）。

表 11　IVIG の総投与量別の拒絶反応のハザード比

IVIG の総投与量	例数	拒絶反応		抗体関連型拒絶反応	
		発現割合（例数）	ハザード比	発現割合（例数）	ハザード比
≦1 g/kg	14	14.3%（2）	4.6206	0%（0）	>9999.9999
1 g/kg＜	36	50.0%（18）		47.2%（17）	
≦2 g/kg	25	44.0%（11）	0.7729	36.0%（9）	0.9890
2 g/kg＜	25	36.0%（9）		32.0%（8）	
≦3 g/kg	34	50.0%（17）	0.2350	44.1%（15）	0.2568
3 g/kg＜	16	18.8%（3）		12.5%（2）	
≦4 g/kg	46	41.3%（19）	＜0.0001	37.0%（17）	＜0.0001
4 g/kg＜	4	25.0%（1）		0%（0）	

⑤ 安全性について

腎移植前の脱感作療法に IVIG を投与された 59 例における安全性[15]について、有害事象は 55.9%（33/59 例）に、副作用は 27.1%（16/59 例）に認められた。3 例以上認められた有害事象は、頭痛 10 例（16.9%）、発熱 9 例（15.3%）、貧血 5 例（8.5%）、下痢 5 例（8.5%）、倦怠感 5 例（8.5%）、嘔吐 4 例（6.8%）、

[14] 9 例が移植に至らなかった理由を一般社団法人　日本移植学会に確認したところ、以下のとおりであった。
[redacted]に[redacted]が認められたため（3 例、なおうち 2 例はその後移植を実施）[redacted]のため（2 例）、本剤による[redacted]が[redacted]こと及び[redacted]の[redacted]のため（1 例）、本剤投与後に「急性呼吸窮迫症候群・播種性血管内凝固」により死亡したため（1 例、7.2.2⑤及び 7.R.2 参照）、[redacted]があり[redacted]が高いこと及び[redacted]が認められたため（1 例）。

[15] 国内臨床試験における安全性を含む。

悪心 3 例（5.1%）、サイトメガロウイルス感染 3 例（5.1%）及び膀胱尿管逆流 3 例（5.1%）であった。3 例以上に認められた副作用は、頭痛 7 例（11.9%）であった。死亡例は 2 例（「急性冠動脈症候群」及び「急性呼吸窮迫症候群・播種性血管内凝固」各 1 例）認められたが、いずれも IVIG との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 25.4%（15/59 例）に認められ、3 例以上に認められた事象はなかった。重篤な副作用は 4 例（「肝障害」[16)]、「白血球減少症・好中球減少症・血小板減少症」[16)]、「頭痛」[16)] 及び「慢性腎臓病」[16)] 各 1 例）であった。

IVIG の総投与量別の有害事象等の発現割合は表 12 のとおりであった。

表 12　総投与量別の有害事象及び副作用の発現状況

本剤の総投与量	例数	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
全体	59	55.9%（33）	25.4%（15）	27.1%（16）	6.8%（4）
≦1 g/kg	15	13.3%（2）	13.3%（2）	0%（0）	0%（0）
1 g/kg＜　≦2 g/kg	11	81.8%（9）	27.3%（3）	18.2%（2）	0%（0）
2 g/kg＜　≦3 g/kg	10	80.0%（8）	50.0%（5）	40.0%（4）	10.0%（1）
3 g/kg＜　≦4 g/kg	19	63.2%（12）	26.3%（5）	47.4%（9）	15.8%（3）
4 g/kg＜	4	50.0%（2）	0%（0）	25.0%（1）	0%（0）

発現割合（例数）

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　有効性について

申請者は、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する本剤の有効性について、以下のように説明した。

本邦では、リンパ球交差試験（全リンパ球又は T リンパ球）の判定には CDC 検査と FCXM 検査の 2 種類が汎用されている。CDC-T 陽性のような高感作例は、脱感作を試みても FCXM-T を陰性化するのは極めて難しいことから、一般的に脱感作の対象とならない。したがって、抗ドナー抗体陽性患者のうち CDC-T 陰性で FCXM-T 陽性の患者が腎移植術前の脱感作の対象となる。現在、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作を効能・効果として承認された医薬品はないこと、抗ドナー抗体陽性腎移植の主な前処置として実施される二重ろ過血漿交換療法だけでは FCXM-T が陰性化しない患者が存在することから、国内臨床試験は血漿交換療法を 2 回連日実施しても FCXM-T が陰性化しない患者を対象に非盲検非対照試験として実施した。

国内臨床試験において、主要評価項目である治験薬 4 回目投与翌日又は中止時における FCXM-T の陰性化率は 47.1%（8/17 例）であり、事前に設定した目標陰性化率（30.0%）を上回った（7.1 表 5 参照）。また、治験薬投与開始 4 週後までの FCXM-T の最終陰性化率は 58.8%（10/17 例）であった（7.1 表 5 参照）。このように、本剤投与によって速やかに抗ドナー抗体が低減することが示された。

なお、国内臨床試験は、本剤の脱感作効果を明確に判定することを目的としていたことから、治験薬の評価期間は免疫抑制剤等の併用が禁止された。そのため、本剤により FCXM-T が陰性化した後に免疫抑制剤投与等の術前処置を開始し、本剤投与終了から移植まで一定の期間を要することから、移植の実施の可否は評価に含めていない。日常診療においては、通常、免疫抑制剤の投与等と並行して脱感作療法が実施されており、本剤投与も移植直前の実施が想定される。

脱感作療法後の腎移植の実施の有無及び腎移植後の評価については、国内使用実態調査の二次調査から検討した。抗ドナー抗体陽性腎移植の脱感作療法に IVIG を用いた 59 例のうち 50 例で腎移植が実施された。そのうち 40.0%（20/50 例）の患者に拒絶反応が認められたが（7.2.2④参照）、移植後 2 年における生存率は 98.0%（49/50 例）であり、死亡した 1 例を除く 49 例における移植後 2 年における生着率

[16)] 国内臨床試験の症例。

は 100%（49/49 例）であったことから、移植後の拒絶反応を完全に防ぐことはできないものの生存率及び生着率は高く、良好な予後を期待できると考える。なお、公表文献においても、FCXM-T 陽性例を含む抗ドナー抗体陽性レシピエントに対して IVIG を用いた脱感作療法を実施し移植を施行したところ、拒絶反応を完全に抑制することはできないが、移植腎廃絶に至ることはほとんどなく、良好な予後が得られたとの報告がある（Transplantation 2010; 89: 1095-102、Transpl Int 2016; 29: 1276-85、Transpl Int 2018; 31: 1008-17）。

以上より、抗ドナー抗体陽性腎移植に対する脱感作療法における本剤の有効性は期待できると考える。なお、国内外の成書等[17] には、抗ドナー抗体陽性腎移植における脱感作療法に対して IVIG の投与が有用である旨が記載されている。

機構は、以下のように考える。

国内における臓器移植の実態等を踏まえると、国内臨床試験を非盲検非対照としたことは理解できる。国内臨床試験において、二重ろ過血漿交換療法を 2 回連日実施しても FCXM-T が陽性の被験者において、本剤 4 回目投与翌日に FCXM-T が陰性化した被験者の割合は 47.1%（8/17 例）であり、事前に設定した目標陰性化率（30.0%）を上回ったことを確認した。また、二次調査の結果から、IVIG を用いた脱感作療法を実施した腎移植例において、移植後に 40.0%（20/50 例）の患者で拒絶反応が認められたものの、移植後 2 年の生存率 98.0%（49/50 例）、死亡した 1 例を除く 49 例における移植後 2 年における生着率は 100%（49/49 例）であった。また、国内外の成書等において本剤が有用である旨の記載がなされている。これらの点を勘案すると、抗ドナー抗体陽性腎移植における脱感作療法に対する本剤の有効性は期待できる。

7.R.2　安全性について

申請者は、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する本剤の安全性について、以下のように説明した。

国内臨床試験では、既承認の効能・効果における用法・用量と比べ、1 日 1 回 1 g/kg で総投与量 4 g/kg と、短期間に大量投与する用法・用量で実施された。国内臨床試験における有害事象の発現割合 76.5%（13/17 例）及び副作用の発現割合 64.7%（11/17 例）は、既承認効能・効果を対象とした臨床試験[18] での有害事象の発現割合（56.4～100%）及び副作用の発現割合（0～85.7%）と同程度であった。国内臨床試験で認められた主な有害事象のうち、既承認の効能・効果の疾患を対象とした臨床試験 [18] における安全性と比較して発現割合が高い傾向が認められた有害事象は、頭痛（5 例）、発疹（3 例）、肝機能異常（3 例）及び胸部不快感（1 例）であったが、頭痛の 1 例を除き非重篤であった。

国内臨床試験で認められた重篤な有害事象は、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、皮下血

---

[17] Clinical guidelines for immunoglobulin use（Department of Health 2011）、Ontario immune globulin (IG) utilization management guidelines Ver.4.0（Ontario Regional Blood Coordinating Network 2018）、Criteria for clinical use of immunoglobulin in Australia. Kidney transplantation（National Blood Authority）、一般社団法人　日本移植学会　臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会編　臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版（株式会社メディカルレビュー社 2018）、他。

[18] 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）（311 例）、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）（15 例）、重症感染症における抗生物質との併用（26 例）、低並びに無ガンマグロブリン血症（15 例）、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）（52 例）、全身型重症筋無力症（23 例）、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）（39 例）及びギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）（21 例）における臨床試験。

腫、頭痛及び慢性腎臓病であり、皮下血腫以外は重篤な副作用とされた。「白血球減少症・好中球減少症・血小板減少症」の 1 例及び「頭痛」の 1 例は治験薬の投与中止に至ったが、投与中止後にいずれの事象も回復した。「慢性腎臓病」の 1 例は、透析療法を導入していなかった症例の慢性腎不全の増悪であり、血液透析が導入され、移植実施まで継続された。本剤による脱感作療法を実施することで腎機能が悪化し、透析未導入の症例において新たに透析導入を要する可能性が考えられることから、本剤の現行添付文書で注意喚起しているように、腎機能障害を有する患者に本剤を投与する場合は腎機能を悪化させるおそれがある旨を注意喚起する必要があると考える。その他に、国内臨床試験で認められた有害事象は、本剤の既承認の効能・効果において添付文書で注意喚起されている事象であった。

以上より、既承認効能・効果と比べ、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作において安全性プロファイルが異なる傾向は認められていないことから、現時点では、現行添付文書における注意喚起に加えて、新たに注意喚起すべき事象はないと考える。

また、国内使用実態調査の二次調査における IVIG の有害事象及び副作用の発現割合及び認められた事象について、国内臨床試験と臨床上大きな問題となるような違いはなかった。IVIG の総投与量別の有害事象及び副作用は、総投与量と発現割合に一定の傾向はなく（7.2.2 表 12 参照）、認められた副作用は本邦における本剤の現行添付文書で注意喚起されている事象であった。死亡例が 2 例認められたが、いずれも心筋梗塞の既往や冠動脈バイパスの手術歴があり、IVIG との因果関係は否定された。ただし、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の対象となる患者は透析施行中の患者が多く、心疾患を合併している可能性が高いことが想定されること等から、本剤を大量投与することで急激な循環血液量の増大等による心機能の悪化や血液粘度の上昇等による血栓塞栓症のおそれがある。また、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の本剤の総投与量は最大 4 g/kg と多い。したがって、本剤の現行添付文書で注意喚起しているように、心臓血管障害又はその既往歴のある患者、血栓塞栓症の危険性の高い患者及び心機能の低下している患者等に本剤を投与する場合は慎重に投与することが必要であり、本剤の添付文書において「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対して用いる場合、大量投与に伴う水分負荷を考慮し、適切な水分管理を行う」旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験及び国内使用実態調査において認められた事象はいずれも、本剤の既承認の効能・効果において添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認効能・効果と比べ、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する本剤の安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められていない。ただし、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の対象となる患者背景等を踏まえ、申請者が説明しているように本剤の添付文書において循環負荷を考慮し水分管理に関する注意喚起をする必要がある。その上で、移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで、既承認の効能・効果に対する使用時に準じて注意しながら投与されるのであれば、安全性は許容可能である。ただし、国内臨床試験における症例数は極めて限られていることから、製造販売後調査等において本剤の安全性情報を情報収集する必要がある。また、国内臨床試験では本剤と他の免疫抑制剤等の併用が禁止されていたものの、日常診療においては、本剤と免疫抑制剤を併用して脱感作療法が実施されることが想定されることから、製造販売後調査等において本剤と他の免疫抑制剤等を併用したときの安全性情報を収集する必要がある。

7.R.3　臨床的位置付けについて

申請者は、本邦における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

本邦においてはドナー不足のため、移植腎喪失となった場合に再移植の実施は極めて困難なことから、移植を実施するか否かの判断は慎重にならざるを得ない。献腎移植ではレシピエント選択基準にリンパ球交差試験が陰性であることを設けており、生体腎移植においてもこれに準じた対応がなされている。現在、本邦において抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作として保険適用されているのは二重ろ過血漿交換療法のみであるが、「一般社団法人　日本移植学会　臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会編　臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版」では、腎移植の脱感作療法において IVIG と血漿交換療法が基軸であると記載されている。また、海外では、米国において高用量 IVIG が高感作例の脱感作療法として使用されており、英国、カナダ及び豪州では、診療ガイドラインに脱感作療法として IVIG の投与が推奨されている。

国内臨床試験成績及び国内使用実態調査の結果を踏まえると、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対して本剤の有効性は期待でき（7.R.1 参照）、移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで本剤が投与される限り、本剤の安全性は許容可能と考えられた（7.R.2 参照）。

以上より、本剤は抗ドナー抗体陽性腎移植に対する脱感作療法の新たな治療選択肢の一つになると期待できる。

機構は、国内臨床試験、国内使用実態調査結果及び国内外のガイドラインの記載を踏まえると、本剤は抗ドナー抗体陽性腎移植に対する脱感作療法における新たな治療選択肢の一つになると考える。

7.R.4　効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明した。

国内臨床試験の成績及び国内使用実態調査の結果から、本剤の有効性が期待でき（7.R.1 参照）、移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで本剤が投与される限り、本剤の安全性は許容可能と考えられた（7.R.2 参照）。国内臨床試験の計画当時、リンパ球交差試験として確立されていた検査法である FCXM を用い、FCXM-T 陽性例を対象とした。しかし、国内使用実態調査の一次調査の結果から、医療現場では FCXM-T 陽性だけでなく FCXM-B のみ陽性の症例についても脱感作療法の対象としている実態が確認された（7.2.1 表 8 参照）。また、二次調査の結果から、IVIG を用いた脱感作療法の対象として、FCXM-T 陰性の症例、FCXM-B のみ陽性の症例、ドナー特異的抗 HLA 抗体のみ陽性の症例も含まれており、FCXM-T 陽性例に限らないことが確認された（7.2.2 表 9 参照）。脱感作療法前後ともに FCXM-T、FCXM-B 及びドナー特異的抗 HLA 抗体が測定された症例は限られているが、IVIG による脱感作療法によりこれらの抗体価が陰性化又は低下した症例が確認された。IVIG による脱感作療法の対象 59 例のうち、脱感作療法後に腎移植した患者は 50 例であり、移植後に 40.0%（20/50 例）の患者で拒絶反応が認められたものの、移植後 2 年の生存率は 98.0%（49/50 例）、死亡した 1 例を除く 49 例における移植後 2 年における生着率は 100%（49/49 例）であった。また、今後新たなドナー特異的抗体検査が使用可能になる可能性もある。したがって、本剤の効果は、抗体の種類によらず期待できると考えられることから、本剤の効能・効果は FCXM-T 陽性に限定せずに「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」とすることが妥当と考えた。

機構は、国内使用実態調査の結果等から、抗ドナー抗体の種類を限定しないとの申請者の説明は理解する。国内臨床試験の成績及び国内使用実態調査の結果から、本剤の有効性は期待でき（7.R.1 参照）、移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで本剤が投与される限り、本剤の安全性は許容

可能と考えられる（7.R.2 参照）ことから、本剤の効能・効果を「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」とすることは差し支えないと考える。

7.R.5　用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。

① 腎移植前の本剤の投与開始時期について

国内使用実態調査の二次調査の結果、移植日を起点とした IVIG 初回投与までの平均日数（平均値±標準偏差）は、治験症例を除いた集団では－10.8±12.1 日（－63～0 日）であり、医療現場における IVIG 開始時期には幅が認められた（7.2.2 表 10 参照）。したがって、医療現場における腎移植前の本剤の投与タイミングは、患者の状態、併用治療等を踏まえ、医師の判断により決定されることが妥当と考える。

② 本剤の用法・用量について

欧米では、腎移植は主に献腎移植であり、ドナーが現れた際に脱感作できていることが重要であるため、IVIG 2 g/kg/月を数カ月繰り返すなど長い期間をかけて本剤を投与する用法・用量が推奨されている。本邦では、腎移植は主に生体腎移植であり、生体ドナーを確保できた時点で速やかに脱感作療法を施行し移植することが望まれている。したがって、国内臨床試験における用法・用量は、国内の抗ドナー抗体陽性腎移植に対する脱感作療法において本剤を使用した経験のある国内の医療機関におけるレジメンも参考に、「本剤 1 g/kg を 1 日 1 回、7 日以内に計 4 回点滴静注する」と設定した。国内臨床試験において、治験薬 4 回目投与翌日又は中止時における FCXM-T の陰性化率は 47.1%（8/17 例）であり、事前に設定した目標陰性化率（30.0%）を上回り、有効性が期待され、安全性は許容可能と考えられた。

1 回投与量及び総投与量については、国内使用実態調査における二次調査結果では IVIG の 1 回投与量及び総投与量は概ね国内臨床試験で設定した用法・用量（1 回 1 g/kg、総投与量 4 g/kg）の範囲内であった。また、IVIG の総投与量の増加に伴い抗体関連型拒絶反応の発現リスクが軽減する可能性が示唆された（7.2.2 表 11 参照）。なお、IVIG の 1 回投与量が 1 g/kg を超える症例が 5 例、総投与量が 4 g/kg を超える症例が 4 例報告されたが、医師の治療方針や所属医療機関のレジメンに準じたこと等が理由であり、有効性の観点から 1 回投与量として 1 g/kg を超える用量や総投与量として 4 g/kg を超える用量を必要としたものではなかった。

以上より、本剤の用法・用量は有効性及び安全性が確認された国内臨床試験に準じて設定した。なお、本剤の投与間隔について、国内臨床試験では、投与中止に至った 2 例を除く 15 例全例で、プロトコルに従って 7 日以内に計 4 回投与されたが、患者の状態や透析実施日等により投与間隔を空ける必要があることも想定される。全ての患者で本剤を 7 日以内に 4 回の投与を完了することは困難と考えられることから、患者の状態等を踏まえ、医師の判断により決定されることが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

移植前の本剤の投与開始時期について、申請者の説明を踏まえると、臨床現場における腎移植前の本剤の投与開始時期は、患者の状態、併用治療等を考慮し、医師の判断により決定されることが適当である。

本剤の用法・用量について、国内臨床試験において「本剤 1 g/kg を 1 日 1 回、7 日以内に計 4 回点滴静注する」との設定で検討され、本剤の有効性は期待でき（7.R.1 参照）、移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで本剤が投与される限り、安全性は許容可能と考えられた（7.R.2 参照）。本

剤の用量については、国内使用実態調査の二次調査結果から、IVIG の 1 回投与量及び総投与量は概ね国内臨床試験で設定した用量（1 回 1 g/kg、総投与量 4 g/kg）の範囲内であったこと、1 回投与量が 1 g/kg を超える症例及び総投与量が 4 g/kg を超える症例がいたものの、医師の治療方針や所属医療機関のレジメンに準じたこと等が理由であったこと等から、有効性及び安全性が確認された国内臨床試験に準じて用量を設定するとの申請者の説明は理解できる。投与間隔については、患者の状態や透析施行等により投与間隔を空けることが必要となる場合も想定されるとの申請者の説明に一定の理解はするが、投与間隔が長くなった場合に国内臨床試験と同様の有効性が得られるか不明であることから、国内臨床試験を参考に投与間隔が判断されるよう情報提供する必要がある。

7.R.6　小児について

申請者は、以下のように説明した。

2017 年の生体腎移植実績（一般社団法人 日本移植学会 臓器移植ファクトブック 2018）において、2017 年の本邦における未成年レシピエントの生体腎移植は全体の 5.5%（78/1,429 例：0～9 歳 26 例、10～19 歳 52 例）であった。また、「本邦小児腎移植の臨床的背景と移植成績」（移植 2016; 51: 452-63）によると、2002～2014 年に腎移植を受けた未成年は 1,119 人で、年齢別の症例数の割合は 0～4 歳 12.7%、5～9 歳 21.0%、10～14 歳 30.2%及び 15～19 歳 36.1%で、移植別の割合は、生体腎移植 88.1%、多次移植（二次・三次移植）3.5%であった。成人と同様に小児のレシピエントにおいても抗ドナー抗体が産生される主な要因として、輸血、多次移植等があげられ、複数の要因が重なると感作率は飛躍的に上昇すると考えられている（日本小児腎不全学会雑誌 2014; 34: 8-11）。また、体格の小さな小児に成人の腎臓を移植する場合、十分な腎血液量を確保し利尿を得ること及びレシピエントの血液量減少性ショックを予防することを目的に、移植腎の血流再開までに大量の輸血をする必要があることから（日本外科学会雑誌 2010; 111: 299-304）、多次移植を予定する小児においては、過去の移植及び移植時の輸血によって感作されている可能性がある。

国内使用実態調査の二次調査では、調査対象期間（2014～2016 年）に抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に IVIG を投与した小児症例はなかった。公表論文については、小児、腎移植、脱感作、IVIG、免疫グロブリンに関連する用語を検索語として「PubMed」（2019 年 7 月時点）及び医学中央雑誌刊行会のデータベース（以下、「医中誌」）（2019 年 7 月時点）を用いて検索され、抽出された文献 326 報（PubMed 20 報、医中誌 306 報）のうち、生体腎移植希望の小児を対象に IVIG を用いて脱感作療法を行った報告は 4 報であった。これら 4 報のうち、用法・用量について記載されている 3 報はいずれも海外の症例報告であるが、小児に対する IVIG の用量は海外で使用されている成人の IVIG の用量と同じであった（表 13）。残る 1 報は国内の症例報告であったが、IVIG の用法・用量は確認できなかった。

表 13　小児における IVIG による腎移植前脱感作の文献報告

文献	対象患者	用法・用量、投与期間	結果の概要
Kim IK ら [a)]	16 例（抗体関連型拒絶反応発現群 7 例、抗体関連型拒絶反応無発現群 9 例） 2～21 歳 PRA>30% 生体腎移植は 1 例（抗体関連型拒絶反応無発現群）	IVIG 2 g/kg（day 1、day 30） 併用療法： 【抗体関連型拒絶反応発現群】 ・ リツキシマブ（遺伝子組換え）375 mg/m^2：4 例 ・ リツキシマブ（遺伝子組換え）375 mg/m^2＋血漿交換：3 例 【抗体関連型拒絶反応無発現群】 ・ リツキシマブ（遺伝子組換え）375 mg/m^2：8 例 ・ リツキシマブ（遺伝子組換え）375 mg/m^2＋血漿交換＋トシリズマブ（遺伝子組換え）：1 例	・ 抗体関連型拒絶反応発現群 7 例において、1 年生存率及び生着率は 100%であったが、1 例で 16 カ月後に移植腎廃絶を認めた。細胞性拒絶反応は 1 例に認められた。ウイルス血症（サイトメガロウイルス、EB ウイルス、BK ウイルス）が 3 例に認められた。 ・ 抗体関連型拒絶反応無発現群 9 例では、1 年生存率及び生着率は 100%であった。
Kim IK ら [b)]	15 例 2～21 歳 PRA＞30% 生体腎移植：1 例	IVIG 2 g/kg（day 1、day 30） 併用療法： ・ リツキシマブ（遺伝子組換え）375 mg/m^2（day 7） ・ アレツズマブ（遺伝子組換え）15~30 mg（移植日に単回）	・ 生存率：100% ・ 3 年生着率：83.9±10.5% ・ 抗体関連型拒絶反応：2 例 ・ 細胞性拒絶反応：7 例
Pirojsakul K ら [c)]	4 例 （症例 1）17 歳、生体腎移植 class I/II cPRA：100%、86% （症例 2）5 歳、生体腎移植 class I/II cPRA：98%、17% （症例 3）18 歳、死体腎移植 class I/II cPRA：100%、89% （症例 4）13 歳、死体腎移植 class I/II cPRA：23%、90%	IVIG 2 g/kg 生体腎移植：移植 20 日前 死体腎移植：day 11 併用療法： ・ ボルテゾミブ（遺伝子組換え）1.3 mg/m^2×4 ・ リツキシマブ（遺伝子組換え）375 mg/m^2×2 ・ 血漿交換（生体腎移植前日）	・ 症例 1：2 年後イベントなし ・ 症例 2：慢性抗体関連型拒絶反応（4.5 年）、BK ウイルス陽性（180 日後の尿検査） ・ 症例 3：1 年後イベントなし ・ 症例 4：3 年後イベントなし（30 日後の生検にて境界型拒絶反応）

a）Pediatr Transplant 2017; 21、b）Transplantation. 2017; 101: 883-9、c）Pediatr Nephrol 2016; 31: 1691-8

なお、小児における安全性について、国内臨床試験及び国内使用実態調査の二次調査において、小児における本剤を用いた脱感作療法時の安全性に関する情報は得られていないことから、既承認効能・効果での使用成績調査及び特定使用成績調査の結果に基づき小児における本剤の安全性について検討した。

「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）」の本剤の用法・用量は、1 日 1 回 400 mg/kg を 5 日間点滴静注又は直接静注、もしくは 2,000 mg/kg を 1 回点滴静注である。一般使用成績調査の安全性解析対象例 2,633 例において、1 歳未満が 24.6%（647 例）、1 歳以上～3 歳未満が 43.6%（1,147 例）であり、3 歳未満が過半数を占めていた。本剤の 1 回投与量は 200 mg/kg が 0.9%（22 例）、400 mg/kg が 2.5%（64 例）、1,000 mg/kg が 28.7%（743 例）、2,000 mg/kg が 67.4%（1747 例）であった。0.5%以上の発現割合が認められた副作用は、悪寒 38 件（1.4%）、発熱・高熱 34 件（1.3%）、発疹・蕁麻疹 34 件（1.3%）、肝機能異常 29 件（1.1%）、嘔吐 20 件（0.8%）、低体温 18 件（0.7%）、頭痛 14 件（0.5%）であった。また、3 件以上に認められた重篤な副作用は、肝機能異常 7 件、ショック・アナフィラキシーショック 6 件、心不全・駆出率減少 3 件であった。認められた事象はいずれも添付文書で注意喚起されている事象であった。一方、川崎病急性期治療の領域においては、IVIG 2 g/kg を場合によって 2 回以上投与することがガイドライン等に記載され、一般的に使用されている。上記の使用成績調査において、本剤による初回治療時及び追加治療時での副作用発現症例率はそれぞれ 7.4%（191/2593 例）及び 5.1%（21/411 例）であり、追加治療時に認められた副作用は、初回治療時と種類の異なる副作用は認められなかった。

「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）」及び「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）」の本剤の用法・用量は、1 日 1 回 400 mg/kg を 5 日間点滴静注である。「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）」の特定使用成績調査（実施期間 2010

年 10 月～2018 年 6 月）について、安全性解析対象例 1,329 例のうち小児 38 例における副作用は 7 例（18.4%）に計 13 件で、年齢区分の間で副作用の発現割合に差は認められなかった。副作用の内訳は頭痛 6 件（15.8%）、無菌性髄膜炎 4 件（10.5%）、高血圧、嘔吐及び発熱各 1 件（2.6%）であり、いずれも本邦における本剤の現行添付文書で注意喚起されている事象であった。「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）」の特定使用成績調査（実施期間 2011 年 9 月～2018 年 6 月）における安全性解析対象例 1,800 例のうち小児 27 例において、副作用は 12 例（44.4%）に計 28 件認められた。小児の副作用発現率は他の年齢区分に比較して高値であったが、その内訳は頭痛 9 件、発熱 7 件、嘔吐 4 件、悪心及び無菌性髄膜炎が各 3 件、下痢及び発疹が各 1 件であり、いずれも本邦における本剤の添付文書で注意喚起されている事象であった。

以上より、本剤の既承認効能・効果において、小児に対して 1 回あたり 2 g/kg を超える本剤の投与がなされており、使用成績調査及び特定使用成績調査の結果から小児における副作用発現状況を検討したが、小児において成人と比較して安全性に臨床的に問題となるような傾向は認められなかった。したがって、小児の抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対して、成人と同様に本剤を 1 回 1 g/kg を最大 4 回投与することに現時点で安全性に特段の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内使用実態調査の二次調査では、調査対象期間（2014～2016 年）に抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に IVIG を投与した小児患者はなかったが、小児の腎臓病患者の治療において腎移植は重要な治療法であり、繰り返し移植を受けることで感作される可能性があるとする申請者の説明は理解できる。ただし、小児の抗ドナー抗体陽性腎移植の術前脱感作における本剤の使用経験は極めて限られていることから、添付文書の「小児等への投与」の項において十分な情報がない旨を情報提供した上で、製造販売後調査において抗ドナー抗体陽性腎移植の術前脱感作において本剤が使用された小児患者における本剤の用法・用量（移植前の本剤の投与開始時期、1 回あたりの用量、総投与量、投与回数及び投与間隔）と安全性及び有効性について情報収集し、小児における安全性及び有効性について慎重に検討するとともに、得られた情報を基に小児における本用法・用量の適切性について確認する必要がある。

7.R.7　製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明した。

製造販売後は、表 14 に示す全症例を対象にした一般使用成績調査を計画している。

国内使用実態調査の二次調査結果において、拒絶反応は概ね腎移植後 3 カ月以内に認められており、6 カ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 カ月とした。また、現在実施中の本剤の特定使用成績調査[19)]（多発性筋炎・皮膚筋炎：実施期間 2010 年 10 月～2018 年 6 月、安全性解析対象症例 1,329 例、全身型重症筋無力症：実施期間 2011 年 9 月～2018 年 6 月、安全性解析対象症例 1,800 例）における血栓症関連の発現割合は、それぞれ 0.3%（4/1,329 例）及び 0.8%（14/1,800 例）であった。また、国内使用実態調査の二次調査結果における血栓症関連の発現割合は 3.4%（2/59 例）であったが、いずれも本剤との因果関係は否定された（7.R.2 参照）。以上を参考に、血栓症関連事象の発現割合を 1.0%とし想定し、解析対象としての目標症例数は 300 例と設定した。

19) 多発性筋炎・皮膚筋炎及び全身型重症筋無力症の特定使用成績調査はいずれも現在継続中。

表 14　一般使用成績調査計画（案）

目的	本剤の抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作療法での、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	抗ドナー抗体陽性の腎移植における術前脱感作を目的として、本剤を投与した症例
予定症例数	全症例（解析対象としての目標症例数 300 例）
観察期間	移植後 6 カ月間
主な 調査項目	・患者（レシピエント）背景（性別、年齢、体重、血液型、原疾患、移植歴、輸血歴、妊娠歴、透析導入の有無、既往歴、合併症、その他） ・ドナー背景（性別、年齢、患者との続柄、血液型） ・脱感作療法 ①本剤の投与状況（投与日、製剤、1 日投与量） ②その他の脱感作療法の実施状況（実施日、実施内容、薬剤の場合は 1 日投与量） ・併用薬（薬剤名、投与経路、投与理由等） ・併用療法（療法名、実施時期、実施理由） ・有効性 ①リンパ球交差試験の評価（陰性・陽性別、測定法〈FCXM-T、FCXM-B、CDC-T、CDC-B、ICFA〈classI〉、ICFA〈classII〉）、②抗 HLA 抗体／抗 non-HLA 抗体／その他の抗体、③移植状況（有無、移植日）、④拒絶反応（有無、発現日、種類、診断方法、経過、治療、転帰）、⑤生存状況及び移植腎の生着状態 ・安全性（有害事象の有無及びその内容〈種類、因果関係及び重症度〉等） ・重点調査項目：血栓塞栓症、心不全、溶血性貧血、可逆性後白質脳症症候群、腎移植後の抗体関連型拒絶反応

機構は、国内臨床試験における症例数は極めて限られていることから、申請者が計画しているように、製造販売後調査では全症例を対象とする必要があると考える。申請者が提示している主な調査項目に加え、以下の点についても情報収集し、検討すべきと考える。

- 本剤と他の免疫抑制剤等を併用したときの安全性
- 小児における本剤の安全性及び有効性
- 小児における本剤の用法・用量の適切性

8.　機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9.　審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作療法の新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和元年 11 月 7 日

申請品目

［販　売　名］　①献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g/10 mL、②同 IH5%静注 1 g/20 mL、③同 IH5%静注 2.5 g/50 mL、④同 IH5%静注 5 g/100 mL、⑤同 IH5%静注 10 g/200 mL、⑥同 IH10%静注 0.5 g/5 mL、⑦同 IH10%静注 2.5 g/25 mL、⑧同 IH10%静注 5 g/50 mL、⑨同 IH10%静注 10 g/100 mL、⑩同 IH10%静注 20 g/200 mL

［一　般　名］　ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

［申　請　者］　一般社団法人日本血液製剤機構

［申請年月日］　平成 31 年 3 月 28 日

［略語等一覧］

別記のとおり。

1.　審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1　有効性、安全性、効能・効果、用法・用量、小児について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.4 効能・効果について」、「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.6 小児について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

・抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の対象となる患者は末期腎不全の患者であり、水分管理が困難で、心機能が低下した状態の患者も多い。本剤を大量投与することで急激な循環血液量の増大等による心機能の悪化や血液粘度の上昇等による血栓塞栓症のおそれがある。したがって、安全性を考慮し、個々の患者の状態等に応じて、医師の判断により本剤の投与量や投与間隔が調整される必要がある。

・小児の腎臓病患者では、成長障害（腎性低身長）等の問題を伴い、透析治療ではこれらの問題は回避できないことから、腎移植は極めて重要な治療法である。したがって、本剤を小児患者にも投与できる状況にすることは必要と考える。腎移植患者の管理に精通している医師のもとで投与されることを前提とすれば、小児に対する用法・用量は成人と同様で特に問題はないと考えるが、小児では特に患者の年齢や状態を勘案して適切な量を投与する必要がある。また、小児の抗ドナー抗体陽性腎移植の術前脱感作における本剤の使用経験は極めて限られているので、審査報告（1）で機構が提案しているように、全症例を対象とした製造販売後調査を含めた情報収集が必要である。

専門協議を踏まえ、機構は、【効能又は効果】を承認申請どおりに設定することが適切と判断した。

また、用法・用量に関する専門協議での議論等を踏まえ、移植患者の管理に精通している医師が、個々の患者の年齢及び状態に応じて、本剤の投与量及び投与間隔を調整していくことが重要と考えた。したがって、本剤の添付文書の警告の欄に、「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合には、腎移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行う」旨を注意喚起した上で、【用法及び用量】及び＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞は以下のように設定することが適切と判断した。

【効能又は効果】

抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

（追加分のみ）

【用法及び用量】

①～⑤：

通常、人免疫グロブリン G として、1 日あたり 1,000 mg（20 mL）/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 4,000 mg（80 mL）/kg 体重を超えないこと。

⑥～⑩：

通常、人免疫グロブリン G として、1 日あたり 1,000 mg（10 mL）/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 4,000 mg（40 mL）/kg 体重を超えないこと。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は、本剤は投与開始から 7 日間以内を目安に投与を完了するが、患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること。

（追加分のみ）

1.2　医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

・ 移植に至った症例においては、移植後の腎機能（eGFR 等）も確認する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること並びに表 17 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 15　医薬品リスク管理計画（案）における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
・ 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	・ 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		

表 16　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	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） ・ 特定使用成績調査（全身型重症筋無力症） ・ 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）	・ 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）

表 17　一般使用成績調査計画骨子（案）

目的	本剤の抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作療法での、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	抗ドナー抗体陽性の腎移植における術前脱感作を目的として本剤を投与した症例
予定症例数	全症例（安全性解析対象としての目標症例数 300 例）
観察期間	移植後 6 カ月間（移植を実施しなかった場合は、本剤の投与終了日から 4 週後まで）
主な 調査項目	・ 患者（レシピエント）背景（性別、年齢、体重、血液型、原疾患、移植歴、輸血歴、妊娠歴、透析導入の有無、既往歴、合併症、その他） ・ ドナー背景（性別、年齢、患者との続柄、血液型） ・ 脱感作療法 ①本剤の投与状況（投与日、製剤、1 日投与量） ②その他の脱感作療法の実施状況（実施日、実施内容、薬剤の場合は 1 日投与量） ・ 併用薬（薬剤名、投与経路、投与理由等） ・ 併用療法（療法名、実施時期、実施理由） ・ 有効性 ①リンパ球交差試験の評価（陰性・陽性別、測定法〈FCXM-T、FCXM-B、CDC-T、CDC-B、ICFA〈classI〉、ICFA〈classII〉）、②抗 HLA 抗体／抗 non-HLA 抗体／その他の抗体、③移植状況（有無、移植日）、④拒絶反応（有無、発現日、種類、診断方法、経過、治療、転帰）、⑤生存状況及び移植腎の生着状態、⑥腎機能検査値 ・ 安全性（有害事象の有無及びその内容〈種類、因果関係及び重症度〉等）

2.　総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請に係る再審査期間は、追加される効能・効果が希少疾病用医薬品に指定されていることから、10 年間と設定することが適切と判断する。

［効能又は効果］

①～④、⑥～⑩：

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

（下線部追加、他の既承認効能又は効果については記載を省略する）

⑤：

11. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）

12. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

（下線部追加、他の既承認効能又は効果については記載を省略する）

［用法及び用量］

①～⑤：

・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 400 mg（8 mL）/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 1,000 mg（20 mL）/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 4,000 mg（80 mL）/kg 体重を超えないこと。

（下線部追加、他の既承認用法及び用量については記載を省略する）

⑥～⑩：

・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 400 mg（4 mL）/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 1,000 mg（10 mL）/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 4,000 mg（40 mL）/kg 体重を超えないこと。

（下線部追加、他の既承認用法及び用量については記載を省略する）

［承 認 条 件］

- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 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。

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDC-B	Complement dependent cytotoxicity B cell	補体依存性細胞傷害試験（B 細胞）
CDC-T	Complement dependent cytotoxicity T cell	補体依存性細胞傷害試験（T 細胞）
cPRA	Calculated panel reactive antibody	－
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
Fc	Fragment crystallizable	－
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FCXM-B	Flow cytometry crossmatch B cell	－
FCXM-T	Flow cytometry crossmatch T cell	－
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
ICFA	Immunocomplex capture fluorescence analysis	－
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITP	Idiopathic thrombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MFI	Mean fluorescence intensity	平均蛍光強度
一次調査	－	国内使用実態調査における抗ドナー抗体陽性腎移植における脱感作療法に関するアンケート調査
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
抗ドナー抗体	－	ドナーに対する抗体
国内使用実態調査	－	一般社団法人　日本移植学会による抗ドナー抗体陽性レシピエントに対する脱感作療法に関する国内使用実態調査
二次調査	－	国内使用実態調査における腎移植前の脱感作療法に IVIG を使用した症例を対象とした調査
副作用	－	本剤との因果関係が否定できない有害事象
本剤	－	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
レシピエント	－	腎移植を受ける患者