献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 0.5g/10mL
献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 1g/20mL
献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 2.5g/50mL
献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 5g/100mL
献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 10g/200mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5g/5mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5g/25mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5g/50mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10g/100mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20g/200mL

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

一般社団法人日本血液製剤機構

目次

2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 GB-0998 の薬理学的分類 5
2.5.1.2 目標適応症の臨床的側面 5
2.5.1.3 試験実施の科学的背景 6
2.5.1.4 臨床開発計画の経緯 7
2.5.1.5 規制当局による助言と申請者の対応 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 10
2.5.4 有効性の概括評価 11
2.5.4.1 第 II/III 相試験の概要 11
2.5.4.1.1 試験デザイン 11
2.5.4.1.2 有効性評価 12
2.5.4.1.3 治験対象集団の特性 12
2.5.4.1.4 重要な分析結果 12
2.5.4.1.4.1 主要評価 12
2.5.4.1.4.2 副次評価 13
2.5.4.1.5 移植実施例 15
2.5.4.2 実態調査の概要 15
2.5.4.2.1 二次調査の概要 16
2.5.4.2.1.1 二次調査対象集団の特性 16
2.5.4.2.1.2 脱感作療法の状況 19
2.5.4.2.1.3 有効性に関する分析 22
2.5.4.2.1.4 IVIG の用量に関する分析 24
2.5.4.3 有効性評価の考察と結論 31
2.5.4.3.1 有効性に関する考察 31
2.5.4.3.2 対象に関する考察 32
2.5.4.3.3 用法・用量に関する考察 34
2.5.5 安全性の概括評価 37
2.5.5.1 第 II/III 相試験による評価 37
2.5.5.1.1 医薬品への曝露 37
2.5.5.1.1.1 安全性評価計画及び安全性試験の記述 37
2.5.5.1.1.2 全般的な曝露状況 37
2.5.5.1.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性による影響 37
2.5.5.1.2 有害事象 37
2.5.5.1.3 臨床検査及び心電図検査 38
2.5.5.1.4 高齢者における安全性 39

2.5.5.1.5 過量投与例における安全性 39
2.5.5.2 実態調査による評価 39
2.5.5.2.1 医薬品への曝露 39
2.5.5.2.1.1 安全性評価計画及び安全性試験の記述 39
2.5.5.2.1.2 全般的な曝露状況 39
2.5.5.2.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性による影響 39
2.5.5.2.2 有害事象 39
2.5.5.3 安全性評価の考察と結論 41
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 44
2.5.6.1 治療の背景 44
2.5.6.1.1 疾患又は症状 44
2.5.6.1.2 現行の治療 44
2.5.6.2 ベネフィット 46
2.5.6.3 リスク 47
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 48
2.5.6.5 補遺 49
2.5.7 参考文献 50

略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AMR	Antibody mediated rejection	抗体関連型拒絶反応
CDC-B	Complement-dependent cytotoxicity (B cell)	補体依存性細胞障害（B 細胞）
CDC-T	Complement-dependent cytotoxicity (T cell)	補体依存性細胞障害（T 細胞）
CNI	Calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害薬
DFPP	Double filtration plasmapheresis	二重濾過血漿交換療法
DSG	15-Deoxyspergualin	15-デオキシスパガリン
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
FcγRIIB	Fcγ receptor IIB	Fc ガンマ受容体 IIB
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FCXM-B	B cell flow cytometry crossmatch	―
FCXM-T	T cell flow cytometry crossmatch	―
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
ICFA	Immunocomplex capture fluorescence analysis	―
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
LOCF	Last observation carried forward	―
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese	ICH 国際医薬用語集日本語版
MFI	Mean fluorescence intensity	平均蛍光強度
MMF	Mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
NIH	National Institutes of Health	国立衛生研究所
PEX	Plasma exchange	単純血漿交換療法

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 GB-0998 の薬理学的分類

GB-0998（献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5g/10mL、同 1g/20mL、同 2.5g/50mL、同 5g/100mL 及び同 10g/200mL 並びに献血ヴェノグロブリン IH10%静注 0.5g/5mL、同 2.5g/25mL、同 5g/50mL、同 10g/100mL 及び同 20g/200mL）（以下、本剤）は、生物学的製剤基準「ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン」に該当する非修飾型の静注用人免疫グロブリン製剤である。

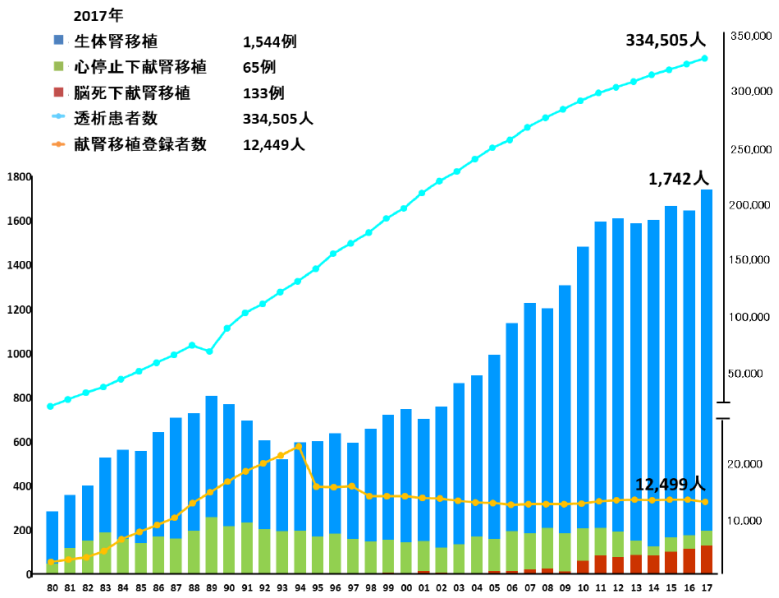
2.5.1.2 目標適応症の臨床的側面

「抗ドナー抗体陽性腎移植に対する術前脱感作」を予定される効能又は効果として本剤の臨床試験を実施した。以下に腎移植における術前脱感作の臨床的側面について説明する。

末期腎不全患者に対する根治的な治療方法は腎移植しかなく、対症療法としての透析療法は週 3 回、1 回 4 時間程度も拘束される負担の大きな治療である。現在、本邦では約 33 万人もの透析患者が存在[1)]し、基本的にはその全員が腎移植の適応と考えられる。1997 年に「臓器の移植に関する法律」が施行されたのち移植数は年々増加してきたが、2017 年時点で約 1,700 例であり[1)]、圧倒的にドナー不足である。また、本邦では死体腎の提供が進まないことから生体腎移植が大半を占めている（図 2.5.1.2-1）。

欧米では日本とは反対に献腎移植が主流であり、米国を例に取ると献腎移植が 70%を占める[2)]。2015 年における米国の人口 100 万人あたりの移植件数は 59 件と報告されており[2)]、総人口 3.21 億人で換算した移植件数は約 19,000 件、このうち献腎移植数は約 13,300 件となる。対して日本の献腎移植数は 200 件にも満たないことから、本邦では生体腎移植に頼らざるを得ない状況がうかがえる。

図 2.5.1.2-1 腎移植者数の推移



［文献 1)から引用］

このようにドナー確保が厳しい状況の中、生体腎移植ドナーが確保できているにも関わらず移植の実施が困難な患者が存在する。すなわち、輸血、妊娠、過去の移植等によって他人の抗原に感作されてドナーに対する抗体を獲得している場合があり、ドナーに対する抗体が陽性のまま移植を行うと移植後に急性拒絶反応を起こし移植腎喪失となる確率が高いことが知られている[3),4)]。生体腎移植が大半を占める本邦においては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。また、現在、本邦における献腎移植のレシピエント選択基準はリンパ球交差試験（全リンパ球又はTリンパ球）が陰性（すなわち、ドナーのリンパ球に対する抗体が陰性）であることとされており[5)]、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。したがって、高度に感作された患者は、抗体価を低下（脱感作）させない限り移植を受ける機会はほとんどなく、生涯透析療法を続けざるを得ない状況にある。こうした状況下において、術前脱感作療法は抗ドナー抗体陽性レシピエントに移植の機会を提供できる治療法であり、本邦においてもこの目的のため二重濾過血漿交換療法（以下、DFPP）が保険適用されている[6)]。

こうした腎移植の術前脱感作を必要とする患者の概数としては、次の数字が参考になる。日本移植学会が実施した脱感作療法に関する実態調査（一次調査）[7)]によると、2014～2016年の3年間に腎移植を施行した全国157施設のうち141施設から回答があり、この3年間における脱感作療法の実施例数は640例であった。

2.5.1.3 試験実施の科学的背景

(1) 現在の治療法

上述のとおり、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、本邦ではDFPPを用いて一連につき術前4回、術後2回を限度として保険が適用されている[6)]。一方、海外ではIVIGの有効性が2000年前後から検討されており[8),9)]、2004年には高用量IVIGによる脱感作療法の有効性を検証するために、米国NIHによりプラセボ対照の無作為化二重盲検比較試験が実施され、プラセボに比べ抗体価が有意に低下したこと及び有意に移植実施率が向上したことが報告された[10)]。この結果を受け、米国では高感作例の脱感作療法として高用量IVIGがオフラベル使用されるとともに公的保険の償還対象とされている[11)]。また、少なくとも英国、加国、豪州においては、表 2.5.1.3-1 に示すとおりガイドラインに掲載され推奨されており[12)-14)]、公的又は私的に保険償還がなされている。ただし、欧米等6ヵ国（米国、英国、独国、仏国、加国、豪州）において、腎移植における脱感作療法を適応症に持つIVIG製剤はない。また、近年は、高用量IVIGの有効性を基本として、B細胞や抗体産生細胞を標的としたリツキシマブ（抗CD20モノクローナル抗体）やボルテゾミブ（プロテアソーム阻害剤）との併用が海外で積極的に検討されている[15)-17)]。なお、米国に代表される献腎移植数が多い欧米では、移植待機患者に対してIVIG 2 g/kg体重/月を数ヵ月繰り返すといった長期間に亘る脱感作療法を行い、抗ドナー抗体を低減して待機順位を繰り上げることが一般的であるが、生体腎移植が主流の本邦においては、ドナーが確保できた時点で速やかに脱感作が行われている。

表 2.5.1.3-1　IVIG を用いた脱感作療法に係る海外のガイドライン

	ガイドラインの記載
英国	Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use 2011[12]（Department of Health）： 【腎、心、肺】 抗体陽性で移植ができない場合に、最大 2 g/kg 体重を必要に応じて繰り返す。あるいは、腎移植においては 0.1 g/kg 体重を 8～12 回投与する。
加国	Ontario Immune Globulin (IG) Utilization Management Guidelines. [Version4.0, 2018][13]（Ontario Regional Blood Coordinating Network）： 【腎】感作されたレシピエントの生体腎移植において、術前に 2 g/kg 体重/月で 4 ヵ月投与する。
豪州	Criteria for Clinical Use of Immunoglobulin in Australia_Kidney transplantation[14]（National Blood Authority）： 【腎】ドナー特異的抗 HLA 抗体 及び／又は 血液型抗体があり移植できない場合に、移植前に下記の用量を投与する。 ・IVIG と血漿交換を併用する場合： 各血漿交換後に 0.1～0.5 g/kg 体重（分割投与量の合計で最大 2 g/kg 体重/月） ・血漿交換を併用しない場合（単回投与）： 最大 2 g/kg 体重、140 g まで ・血漿交換を併用しない場合（分割投与）： 2～3.5 g/kg 体重を分割して

(2)　本剤に期待される臨床効果

本剤には、免疫グロブリンを大量投与することによる FcRn を介した抗ドナー抗体の異化代謝比率の増加[18]や FcγRIIB を介した抗体産生の抑制[19]といった作用が報告されている。したがって、本剤を抗ドナー抗体陽性レシピエントに投与することにより、レシピエントの抗ドナー抗体価を低下させ、移植前の脱感作が可能になると期待される。また、本剤を DFPP 等と組み合わせて用いることで過度の免疫抑制を起こすことなく脱感作の確度を上げることができ、結果的に抗ドナー抗体陽性レシピエントの移植機会を増加させることが期待できる。

2.5.1.4 臨床開発計画の経緯

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、本邦では DFPP が唯一保険適用されているが[6]、さらに脱感作の確度を上げるために、DFPP に未承認ながら IVIG、リツキシマブ等を組み合わせるといった検討が行われてきた[20)-22)]。

こうした背景を踏まえ、IVIG を用いた脱感作療法を本邦に取り入れることは意義があると考え、抗ドナー抗体陽性レシピエントを対象に、IVIG による脱感作療法の有効性を確認することを目的として第 II/III 相試験（多施設共同・単群・オープン試験）の実施を計画した。治験実施計画の作成に際しては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の指導及び助言を受けた（受付番号：[redacted]）。そのうえで、2013 年 11 月から 2015 年 9 月まで第 II/III 相試験を実施し、計 17 例に投与された。なお、第 II/III 相試験はヘルシンキ宣言の精神を尊重し、医薬品医療機器等法、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）並びに関連法規制を遵守して実施した。

臨床試験の結果に基づき[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA の[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を受けたところ、[redacted]試験の[redacted]からは、本剤の有効性が十分に示されたとは判断できず、また、本剤の腎移植における有効性等を説明するための情報が不足していることから、日本移植学会の実施する脱感作療法に関する実態調査の結果等を踏まえて改めて対面助言にて議論する必要があるとの見解が示された。

日本移植学会が実施した「抗ドナー抗体陽性腎移植レシピエントに対する脱感作療法に関する実態調査」（以下、実態調査）は、2014 年～2016 年の間に腎移植の施行実績のある施設を対象に行われた。まず、一次調査として「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」が行われ、この一次調査の結果に基づき、脱感作療法に IVIG を使用した経験のある施設を特定して二次調査、すなわち「腎移植前の脱感作療法に IVIG を使用した症例の調査」が行われた。

臨床試験では 17 例と比較的少数例での検討であったが、実態調査で得られた IVIG による脱感作例 59 例（うち移植例 50 例）の情報を併せて検討した結果、第 II/III 相試験で得られた有効性、安全性等の情報を補完できると考えた。

以上の経緯を踏まえ、本申請のデータパッケージは、第 II/III 相試験の結果と日本移植学会による実態調査の情報を合わせて表 2.5.1.4-1 のとおりとした。

表 2.5.1.4-1　本申請の臨床データパッケージ

実施者	標題	種類	対象	解析数	目的	資料区分
申請者	抗ドナー抗体陽性レシピエントに対する GB-0998 による脱感作療法	国内第 II/III 相試験	移植前脱感作が必要な腎不全患者	17 例	有効性 安全性	評価資料
日本移植学会	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（一次調査）	後方視的実態調査	2014 年 1 月～2016 年 12 月に腎移植を施行した国内施設	141 施設	脱感作療法の実態	参考資料
日本移植学会	腎移植前の脱感作療法に IVIG を使用した症例の調査（二次調査）	後方視的実態調査	2014 年 1 月～2016 年 12 月に脱感作療法に IVIG を使用した症例	59 例	投与実態 有効性 安全性	参考資料

2.5.1.5 規制当局による助言と申請者の対応

申請者は、第 II/III 相試験を実施するにあたり、(1) 対象患者、(2) 治験デザイン、(3) 用法・用量、(4) 主要評価項目と評価時期、 (5) 目標症例数に関するそれぞれの妥当性について、及び(6) 承認申請までのロードマップについて検討するため、[redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]）において PMDA の助言を受けた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日：治験相談記録（写）；[redacted]）。

相談事項ごとに申請者の対応を以下にまとめた。

(1)　対象患者について

- 本邦では、「リンパ球交差試験（全リンパ球又はTリンパ球）」が陽性の患者は移植禁忌とされており[5]、その判定にはCDC検査とフローサイトメトリーを用いた高感度系であるFCXM検査の2種類が汎用されている。専門家の意見では、[redacted]とのことであった。一方で、一部の施設では、FCXM-Tが陽性でもCDC-Tが陰性であれば、血漿交換療法に適応外のIVIGやリツキシマブ等を加えて積極的に脱感作や拒絶反応の予防処置を行ったうえで移植を実施し、良好な予後を達成している[20)-22)]。そこで、脱感作の対象となりうる実際的な集団を選定することとし、「CDC-T陰性かつFCXM-T陽性」の患者を対象とした（申請者の当初計画のとおり）。

(2)　治験デザインについて

- 本治験においては、血漿交換療法を実施してもFCXM-Tが陰性化しない患者に対して本剤を投与し、FCXM-Tの陰性化を確認することとした。また、FCXM-Tの測定は中央測定とし、カットオフ値に基づいて客観的に判断できることから、対照をおかないオープンデザインとした（申請者の当初計画のとおり）。

(3)　用法・用量について

- 本剤の用法・用量は[redacted]を参考に、1日投与量1 g/kg、総投与量4 g/kgとし、投与開始日から7日以内に4回投与することとした（申請者の当初計画のとおり）。
- [redacted]とのPMDAの助言を踏まえ、国内外の文献や症例報告等の情報をもとに、本剤の用法・用量の妥当性について本治験実施後に改めて説明できるようにすることとした。
- 既承認の用法・用量を超えた投与となることから、PMDAの助言を踏まえ、用量依存的に発現すると考えられる副作用について患者に情報提供すると共に、安全性について十分配慮して試験を実施することとした。
- 安全性の観察期間について、本剤の[redacted]や[redacted]において想定される使用状況を考慮し、[redacted]が望ましいとのPMDAの助言を踏まえ、申請者が当初計画した「治験薬投与終了1週後まで（すなわち、治験薬投与開始2週後まで）」から「治験薬投与開始4週後まで」に変更した。

(4)　主要評価項目と評価時期について

- 本剤4回目投与終了翌日のFCXM-T陰性化率とし、目標陰性化率を30%以上とした（申請者の当初計画のとおり）。
  本治験成績から[redacted]に対する本剤の有効性及び安全性を説明することは困難であり、得られた試験成績の[redacted]を[redacted]できるよう[redacted]してほしい、本治験で[redacted]を実施した場合にはその[redacted]を[redacted]も一案と考える、とのPMDAの助言を

踏まえ、本治験を契機として移植した症例については、有害事象を「治験薬投与開始 4 週後まで」観察するとともに、拒絶反応等について移植後 8 週まで追跡調査することとした。

(5) 目標症例数について

- 本治験を[redacted]として実施すること [redacted]と考えることから [redacted] とすべきとの PMDA の助言を踏まえ、目標症例数を FAS として 15 例を収集する計画に変更した。

(6) 承認申請までのロードマップ

- [redacted]、安全性に特段の問題を認めなければ、本治験の[redacted]をもって承認申請したいと考えたが、PMDA からは、本治験の[redacted]、引き続きこれらの[redacted]を収集し、本治験成績を踏まえて[redacted]場合には、本治験の成績をもって承認申請することは可能と考える、との助言があった。

また、第 II/III 相試験終了後に試験結果を踏まえ、[redacted]相談（受付番号：[redacted]）にて助言を受けた（[redacted]）。当該相談において PMDA より「実施された[redacted]試験の[redacted]からは、本剤の有効性が十分に示されたとは判断できないと考える。本剤の腎移植における有効性については、今後日本移植学会が実施する実態調査の結果等を踏まえた上で、別途対面助言で議論する必要があると考える」との見解が示された。

これを受けて申請者は、本剤の有効性等については日本移植学会による実態調査の結果を踏まえ、改めて対面助言にて議論することを了解した旨を回答した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当資料なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

該当資料なし。

2.5.4 有効性の概括評価

抗ドナー抗体陽性レシピエントを対象とした腎移植前脱感作療法における本剤の有効性を第II/III 相試験（治験実施計画書識別番号：B211-10）により評価した（5.3.5.2）。また、日本移植学会が実施した実態調査の結果を踏まえて本剤の有効性を検討した。

2.5.4.1 第 II/III 相試験の概要

2.5.4.1.1 試験デザイン

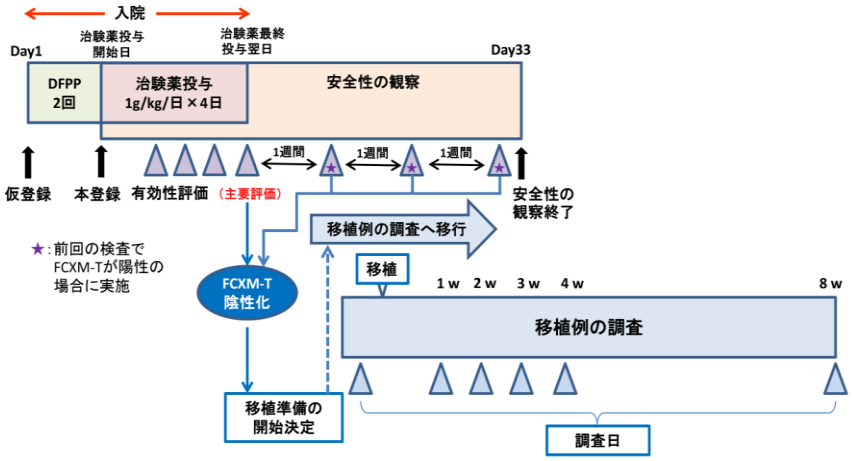
本治験の概略を表 2.5.4.1.1-1 に示した。

表 2.5.4.1.1-1 治験の概略

目的	抗ドナー抗体陽性レシピエントを対象に、GB-0998 による脱感作療法の有効性及び安全性について検討する。
治験デザイン	多施設共同、単群、非盲検試験
対象患者	抗ドナー抗体陽性（FCXM-T 陽性）で移植前脱感作が必要な腎不全患者
用法・用量	GB-0998 を 1 日 1 回 1 g/kg 体重を 4 日点滴静注する（投与開始日から 7 日以内に計 4 回投与する）。
主要評価	治験薬 4 回目投与翌日の FCXM-T の陰性化率（LOCF） （目標陰性化率：Minimum Effect として設定した陰性化率 30%以上）
被験者数	17 例
実施医療機関	13 施設
治験実施期間	2013 年 11 月～2015 年 9 月

治験スケジュールの概略を図 2.5.4.1.1-1 に示した。同意取得後、DFPP を 2 回実施し、2 回目実施翌日の FCXM-T が陽性であれば GB-0998 を 1 日 1 回 1 g/kg 体重を 4 日点滴静注した。治験期間は、同意取得から治験薬投与開始 4 週後までとした。本治験に参加した結果、治験期間内に FCXM-T が陰性化し、これを契機に移植した場合、移植関連データについても収集することとした。

図 2.5.4.1.1-1 治験スケジュールの概略



［2.7.3 図 2.7.3.1.1-1 から引用］

2.5.4.1.2　有効性評価（2.7.3.1.4）

本邦ではリンパ球交差試験において少なくともTリンパ球が陽性の場合は移植禁忌とされていることから[5)]、本剤による脱感作効果を検討するため、高感度検出法として汎用されているFCXM-Tの陰性化を有効性評価の指標に用いることとした。臨床現場では、脱感作療法終了後速やかに効果を判定し移植の可否を決定することから、主たる評価は治験薬 4 回目投与翌日のFCXM-T の陰性化率とした。一方で、IVIG とリツキシマブを併用して脱感作を行った結果、抗HLA 抗体（Class I）が 20～60 日後に最も減少したとする報告[23)]があることから、治験薬投与後しばらくしてから FCXM-T が陰性化する症例を含めた FCXM-T の最終陰性化率も重要な評価と位置付けた。

生体腎移植前に IVIG を用いて脱感作を行った臨床報告は散見される[20)-22)]ものの、FCXM-T の陰性化率設定に使用できるデータは存在しない。そこで、専門医と検討し、本治験では陰性化のMinimum Effect として 30%を設定し、この陰性化率以上を目標陰性化率とした。これまで、抗ドナー抗体が陽性であるため、たとえドナーが確保されている場合であっても移植の適応とならなかった患者の 30%が移植の機会を得ることは、臨床的意義も大きいと判断した。

また、FCXM-B の陰性化についても副次的に評価することとした。

2.5.4.1.3　治験対象集団の特性

本治験では 17 例に治験薬が投与され、有効性の主たる解析対象集団である FAS として 17 例全例が解析対象となった。人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.2.1-2 に示した。主な被験者背景として、性別は男性が 4 例（23.5%）、女性が 13 例（76.5%）であった。年齢の平均値±標準偏差は 50.5±8.6 歳、体重の平均値±標準偏差は 52.94±6.33 kg であった。慢性腎臓病の病期分類は全例 5 期であった。感作のリスク因子である移植歴、輸血歴、妊娠歴を有する被験者はそれぞれ 4 例（23.5%）、6 例（35.3%）、女性 13 例中 12 例（92.3%）であった。人工透析が導入されている被験者は 11 例（64.7%）であった。ドナーとの ABO 血液型の組合せは、適合（一致）が 7 例（41.2%）、適合（不一致）が 5 例（29.4%）、不適合が 5 例（29.4%）であった。

2.5.4.1.4　重要な分析結果

2.5.4.1.4.1　主要評価（2.7.3.2.2.1 及び 2.7.3.2.2.2）

主要評価である治験薬4回目投与翌日又は中止時のFCXM-Tの陰性化率(FAS)を表2.5.4.1.4.1-1に示した。治験薬 4 回目投与翌日又は中止時に 17 例中 8 例が陰性化した。陰性化率は 47.1%（95%信頼区間：23.0～72.2%）であり、Minimum Effect として設定した 30%を上回った。

表 2.5.4.1.4.1-1　治験薬 4 回目投与翌日又は中止時の FCXM-T の陰性化率（FAS）

例数	陰性化例数	陰性化率（%）	95%信頼区間（%）
17	8	47.1	23.0～72.2

［2.7.3　表 2.7.3.2.2.2-1 から引用］

2.5.4.1.4.2　副次評価（2.7.3.2.2.3）

(1)　FCXM-T

1) 治験薬投与後の FCXM-T の最終陰性化率（治験薬投与開始 4 週後までの陰性化率）

FCXM-T の最終陰性化率（FAS）を表 2.5.4.1.4.2-1 に示した。治験薬 4 回目投与翌日の 1 週後にさらに 2 例が陰性化したことから、治験薬 1 回目投与翌日から治験薬投与開始 4 週後までの FCXM-T の最終陰性化率は 58.8%（10/17 例）であり、その 95%信頼区間は 32.9～81.6%であった。

表 2.5.4.1.4.2-1　FCXM-T の最終陰性化率（FAS）

例数	陰性化例数	陰性化率（%）	95%信頼区間（%）
17	10	58.8	32.9～81.6

［2.7.3　表 2.7.3.2.2.3-1 から引用］

2) 治験薬各回投与翌日の FCXM-T の陰性化率

治験薬各回投与翌日の FCXM-T の陰性化率（FAS）を表 2.5.4.1.4.2-2 に示した。治験薬 2 回目投与翌日に FCXM-T の陰性化率は 35.3%（6/17 例）となり、Minimum Effect として設定した 30%を上回った。さらに、治験薬 3 回目投与翌日では 56.3%（9/16 例）、治験薬 4 回目投与翌日では 46.7%（7/15 例）となり、治験薬 3 回目投与翌日以降に FCXM-T の陰性化率が大きく上昇した。

表 2.5.4.1.4.2-2　治験薬各回投与翌日の FCXM-T の陰性化率（FAS）

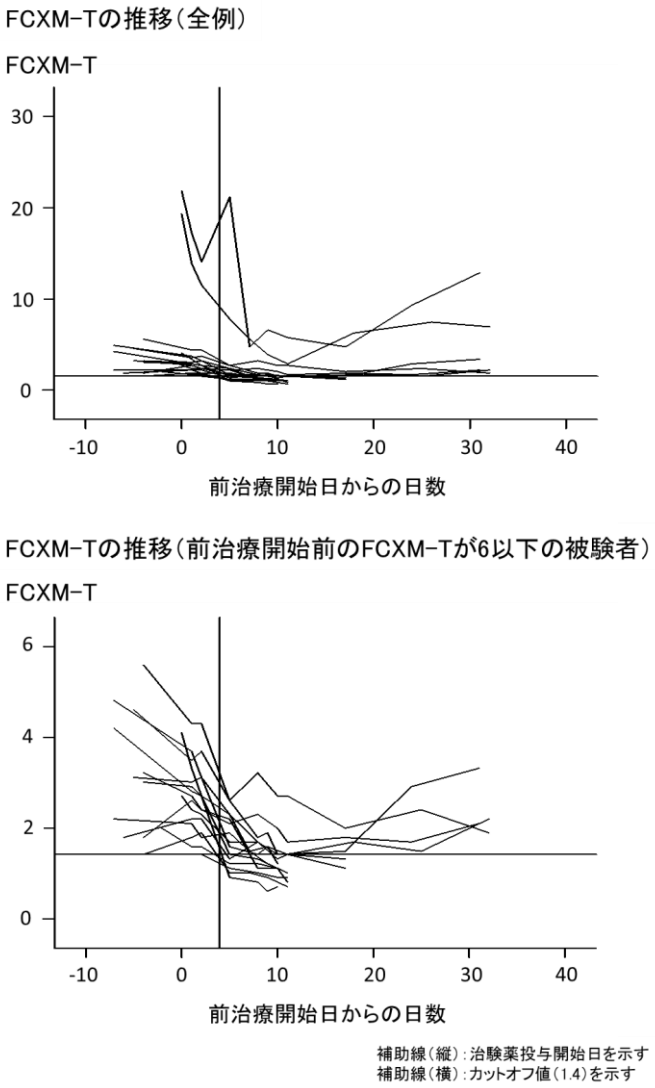
測定時点	例数	陰性化例数	陰性化率（%）
治験薬1回目投与翌日	17	5	29.4
治験薬2回目投与翌日	17	6	35.3
治験薬3回目投与翌日	16	9	56.3
治験薬4回目投与翌日	15	7	46.7
治験薬4回目投与翌日又は中止時	17	8	47.1

［2.7.3　表 2.7.3.2.2.3-2 から引用］

3) 被験者ごとの FCXM-T の推移

被験者ごとの FCXM-T の推移を図 2.5.4.1.4.2-1 に示した。陰性化に至らなかった症例を含め、いずれの症例においても一定の低減効果が認められた。また、治験薬 4 回目投与翌日に陰性化に至らず FCXM-T の測定を最終観察まで継続した症例（被験者識別コード：02-01、02-04、03-01、04-01、05-02、12-02）の推移を見ると（2.7.6.4.1）、次第に上昇傾向ではあるものの、治験薬投与開始 4 週後時点まで DFPP 終了時点よりも低い値を維持していた。

図 2.5.4.1.4.2-1　FCXM-T の推移



［2.7.3　図 2.7.3.2.2.3-2 から引用］

(2)　FCXM-B

1) 治験薬投与後の FCXM-B の最終陰性化率（治験薬投与開始 4 週後までの陰性化率）

FCXM-B の最終陰性化率（FAS）を表 2.5.4.1.4.2-3 に示した。治験薬 1 回目投与翌日から治験薬投与開始 4 週後までの FCXM-B の最終陰性化率は 56.3%（9/16 例）であり、その 95%信頼区間は 29.9～80.2%であった。

表 2.5.4.1.4.2-3　FCXM-B の最終陰性化率（FAS）

例数*	陰性化例数	陰性化率（%）	95%信頼区間（%）
16	9	56.3	29.9～80.2

*：DFPP2回目実施翌日の陽性症例数

［2.7.3　表 2.7.3.2.2.3-3 から引用］

2) 治験薬各回投与翌日の FCXM-B の陰性化率

治験薬各回投与翌日の FCXM-B の陰性化率（FAS）を表 2.5.4.1.4.2-4 に示した。治験薬 1 回目投与翌日では 25.0%（4/16 例）、治験薬 2 回目投与翌日では 18.8%（3/16 例）、治験薬 3 回目投与翌日では 60.0%（9/15 例）、治験薬 4 回目投与翌日では 60.0%（9/15 例）であった。FCXM-T と同様に、治験薬 3 回目投与翌日以降に FCXM-B の陰性化率が大きく上昇した。

表 2.5.4.1.4.2-4　治験薬各回投与翌日の FCXM-B の陰性化率（FAS）

測定時点	例数*	陰性化例数	陰性化率（%）
治験薬1回目投与翌日	16	4	25.0
治験薬2回目投与翌日	16	3	18.8
治験薬3回目投与翌日	15	9	60.0
治験薬4回目投与翌日	15	9	60.0

*：DFPP2回目実施翌日の陽性症例数

［2.7.3　表 2.7.3.2.2.3-4 から引用］

2.5.4.1.5　　移植実施例

FCXM-T が陰性化した 9 例（最終的に陰性化した 10 例のうち陰性化した中止例 1 例を除く）のうち、治験期間中に移植を実施した 4 例（被験者識別コード：04-02、04-03、05-01、06-01）について調査を行った。

いずれの症例においても、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。症例ごとの免疫抑制剤、腎機能、FCXM の推移を 2.7.6.4.2 に示した。

2.5.4.2 実態調査の概要

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実態調査[24]は、2014～2016 年に腎移植を施行した全国 157 施設を対象に調査用紙を郵送にて配付・回収する形で後方視的に実施された。調査は「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）」と「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）」の 2 段階で実施された。

一次調査では、157 施設のうち 89.8%に相当する 141 施設から回答が得られた。回答があった 141 施設における移植数は当該期間における本邦の総移植数の 93.7%（4599/4907 例）、生体腎移植では総生体腎移植数の 93.6%（4151/4436 例）であった。

一次調査の結果から、2014 年 1 月～2016 年 12 月の期間に脱感作療法に IVIG を使用した実績のある 23 施設を特定し、二次調査として詳細な情報を収集した。その結果、20 施設から 62 例の情報が得られ、不採用 3 例（抗ドナー抗体を有すると判断できない症例：2 例、調査対象期間外に脱感作療法を実施した症例：1 例）を除く 59 例を解析対象集団（全例）とした。59 例には本治験参加症例のうち調査に同意が得られた 16 例も含まれていた。59 例のうち移植を実施した症例は 50 例（84.7%）であり、このうち 9 例は本治験参加症例であった。なお、二次調査において、IVIG 脱感作療法時に 16 歳未満の症例はいなかった。

IVIG を用いた脱感作療法の有効性を検討するため、二次調査の概要を 2.5.4.2.1 に示した。

2.5.4.2.1 二次調査の概要

2.5.4.2.1.1 二次調査対象集団の特性

二次調査の解析対象集団である全 59 例の患者背景を表 2.5.4.2.1.1-1 に示した。

本治験の対象集団17例は選択基準に従い全例がFCXM-T陽性であり、そのうち16例はFCXM-Bも陽性であった。一方、二次調査においては、FCXM-T 陽性が 66.1%（39/59 例）、FCXM-B 陽性が 87.9%（51/58 例）であった。また、ドナー特異的抗 HLA 抗体を測定した 53 例のうち数値データが収集できた 51 例の平均値±標準偏差は 9,158.94±5,912.02 MFI であった。

FCXM の測定結果と抗 HLA 抗体検査（Luminex 法）の測定結果の関係性について、文献等から確認したところ、Jeong ら [17]は自施設における測定結果から、FCXM 陽性に相当する抗 HLA 抗体量は 3,000 MFI 以上であると報告している。また、FCXM 検査や抗 HLA 抗体検査の測定を受託している株式会社リプロセルに、FCXM と抗 HLA 抗体の測定結果の相関を確認したところ、ドナー特異的抗 HLA 抗体の総量が 3,000 MFI 程度で FCXM が陽性判定となるとの認識が広がりつつあるとのことであった。これらのことを踏まえると、二次調査の対象集団は本治験と同様、FCXM 陽性若しくはそれに相当するドナー特異的抗 HLA 抗体陽性の症例が多数を占めていることが確認できた。

他の主な患者背景については、性別は男性が 20 例（33.9%）、女性が 39 例（66.1%）、IVIG 脱感作療法時の年齢の平均値±標準偏差は 50.4±12.8 歳であった。感作のリスク因子である移植歴、輸血歴、妊娠歴を有する患者は、それぞれ 22 例（37.3%）、26 例（44.1%）、女性 39 例中 34 例（87.2%）であった。人工透析が導入されている患者は 45 例（76.3%）であった。ドナーとの ABO 血液型の組合せは、適合（一致）が 21 例（35.6%）、適合（不一致）が 13 例（22.0%）、不適合が 24 例（40.7%）であった。これらの背景情報は本治験の対象集団の背景（2.5.4.1.3）と類似していた。

以上のように、本治験と二次調査の対象集団の特性が類似していたことから、本治験の対象集団は市販後に実際に本剤の投与が見込まれる集団と大きく乖離していないと推測された。

一方、二次調査において、脱感作療法前の抗ドナー抗体の状況を詳細に見ると、FCXM-T 陰性が 33.9%（20/59 例）含まれているほか、ドナー特異的抗 HLA 抗体が FCXM 陰性に相当する 3000 MFI 未満の症例も含まれていた（表 2.5.4.2.1.1-1）。これらのことから、本治験の対象（FCXM-T 陽性）より幅広い抗ドナー抗体陽性レシピエントに対して IVIG による脱感作療法が行われていることが明らかになった。

表 2.5.4.2.1.1-1　患者背景（人口統計学的データ）［二次調査］

項目			症例数（%）
			N= 59
性別		男	20 (33.9)
		女	39 (66.1)
IVIG脱感作療法時の年齢（歳）		N	59
		mean±SD	50.4 ± 12.8
		median	53.0
		min ～ max	19 ～ 73
原疾患名	慢性糸球体腎炎		21 (35.6)
		IgA腎症	8 (38.1)
		膜性増殖性糸球体腎炎	1 (4.8)
		膜性腎症	1 (4.8)
		不明	9 (42.9)
		未回答	2 (9.5)
	急性糸球体腎炎		0 (0.0)
	糖尿病性腎症		9 (15.3)
	多発性嚢胞腎		4 (6.8)
	腎硬化症		2 (3.4)
	その他		23 (39.0)
ABO血液型		適合（一致）	21 (35.6)
		適合（不一致）	13 (22.0)
		不適合	24 (40.7)
		未回答	1 (1.7)
透析導入の有無		あり	45 (76.3)
		なし	13 (22.0)
		未回答	1 (1.7)
過去の輸血の有無		あり	26 (44.1)
		なし	28 (47.5)
		未回答	5 (8.5)
過去の移植の有無		あり	22 (37.3)
		なし	35 (59.3)
		未回答	2 (3.4)
過去の妊娠の有無 [*1]		あり	34 (87.2)
		なし	4 (10.3)
		未回答	1 (2.6)
ドナー	レシピエントとの続柄	親子	15 (25.4)
		兄弟・姉妹	7 (11.9)
		夫婦	35 (59.3)
		その他	2 (3.4)

表 2.5.4.2.1.1-1　患者背景（人口統計学的データ）［二次調査］（続き）

項目			症例数（%）
			N= 59
リンパ球交差試験	CDC（T細胞）		52 (88.1)
（脱感作療法前）		－	51 (98.1)
		±	0 (0.0)
		＋	1 (1.9)
	CDC（B細胞）		52 (88.1)
		－	39 (75.0)
		±	2 (3.8)
		＋	11 (21.2)
	FCXM（T細胞）		59 (100.0)
		－	20 (33.9)
		＋	39 (66.1)
	FCXM（B細胞）		58 (98.3)
		－	7 (12.1)
		＋	51 (87.9)
	ICFA（Class Ⅰ）		28 (47.5)
		－	6 (21.4)
		＋	22 (78.6)
	ICFA（Class Ⅱ）		27 (45.8)
		－	15 (55.6)
		＋	12 (44.4)
ドナー特異的抗HLA抗体（MFI）[*2]			53 (89.8)
（脱感作療法前）		N	51
		mean±SD	9158.94 ± 5912.02
		median	7972.00
		min ～ max	345.0 ～ 24886.5
入院期間（日）		N	56
		mean±SD	37.4 ± 21.0
		median	35.0
		min ～ max	12 ～ 125
移植の有無		あり	50 (84.7)
		なし	9 (15.3)
移植時の年齢（歳）		N	50
		mean±SD	49.5 ± 13.5
		median	51.5
		min ～ max	19 ～ 73
移植時の体重（kg）[*3]		N	47
		mean±SD	52.52 ± 11.18
		median	51.40
		min ～ max	24.0 ～ 79.0

*1 性別「女」を分母とした
*2 複数記載されている場合、最も高い値を採用した
*3 移植例のうち、体重が測定された症例を対象とした

2.5.4.2.1.2　脱感作療法の状況

二次調査における脱感作療法の実施状況を表 2.5.4.2.1.2-1 に示した。全 59 例における IVIG の平均 1 回投与量、投与回数及び総投与量の平均値±標準偏差はそれぞれ 0.634±0.329 g/kg 体重、3.8±1.7 回、2.451±1.611 g/kg 体重であった。このうち、治験症例を除くと、IVIG の平均 1 回投与量、投与回数及び総投与量の平均値±標準偏差はそれぞれ 0.503±0.289 g/kg 体重、3.8±1.9 回、1.939±1.592 g/kg 体重であった。二次調査における投与回数は本治験とほとんど同じであったが、1 回投与量及び総投与量の平均値は本治験の約半量に留まっていることが明らかになった。また、IVIG の総投与量別に集計したところ、「1 g/kg 体重以下」が 15 例（25.4%）、「1 g/kg 体重超 2 g/kg 体重以下」が 11 例（18.6%）、「2 g/kg 体重超 3 g/kg 体重以下」が 10 例（16.9%）、「3 g/kg 体重超 4 g/kg 体重以下」が 19 例（32.2%）、「4 g/kg 体重超」が 4 例（6.8%）であった。このうち「2 g/kg 体重超 3 g/kg 体重以下」の 1 例及び「3 g/kg 体重超 4 g/kg 体重以下」の 15 例は治験症例であり、治験症例を除くと 2 g/kg 体重以下の症例が約 60%を占めた。

また、表 2.5.4.2.1.2-1 より、血漿交換を実施した症例は 89.8%（53/59 例）、リツキシマブを投与した症例は 88.1%（52/59 例）であり、血漿交換とリツキシマブが高頻度に併用されていた。具体的な脱感作療法の組合せとしては、表 2.5.4.2.1.2-2 のとおり、IVIG、血漿交換及びリツキシマブの 3 療法併用が 42 例（71.2%）と最も多かった。IVIG 単独で脱感作療法が施行された症例は 1 例（1.7%）のみであり、脱感作療法の主流は併用療法であることが示された。

なお、全 59 例のうち移植を実施した 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（表 2.5.4.2.1.2-3）。

表 2.5.4.2.1.2-1　脱感作療法の状況［二次調査］

症例数（%）

項目				全例	全例から治験症例を除いた症例
				N= 59	N= 43
IVIG	投与例数			59 (100.0)	43 (100.0)
	平均1回投与量	g/kg 体重	N	59	43
			mean±SD	0.634 ± 0.329	0.503 ± 0.289
			median	0.547	0.451
			min ～ max	0.08 ～ 1.22	0.08 ～ 1.22
		g/body	N	59	43
			mean±SD	32.646 ± 17.234	26.477 ± 16.119
			median	30.000	25.000
			min ～ max	5.00 ～ 78.50	5.00 ～ 78.50
	投与回数		N	59	43
			mean±SD	3.8 ± 1.7	3.8 ± 1.9
			median	4.0	3.0
			min ～ max	1 ～ 10	1 ～ 10
	総投与量[*1]	g/kg 体重	N	59	43
			mean±SD	2.451 ± 1.611	1.939 ± 1.592
			median	2.302	1.610
			min ～ max	0.24 ～ 8.02	0.24 ～ 8.02
	総投与量別の症例数		≦1g/kg体重	15 (25.4)	15 (34.9)
			≦2g/kg体重	11 (18.6)	11 (25.6)
			≦3g/kg体重	10 (16.9)	9 (20.9)
			≦4g/kg体重	19 (32.2)	4 (9.3)
			＞4g/kg体重	4 (6.8)	4 (9.3)
	初回投与までの日数（日）[*2]		N	50	41
			mean±SD	-19.5 ± 23.5	-10.8 ± 12.1
			median	-11.0	-9.0
			min ～ max	-110 ～ 0	-63 ～ 0
血漿交換	実施例数			53 (89.8)	37 (86.0)
	血漿交換種類[*3]		PEX	34 (64.2)	25 (67.6)
			DFPP	48 (90.6)	32 (86.5)
	実施回数		N	53	37
			mean±SD	4.3 ± 2.0	4.4 ± 2.2
			median	4.0	4.0
			min ～ max	1 ～ 11	1 ～ 11
	血漿交換初回実施日までの日数（日）[*2]		N	43	34
			mean±SD	-33.5 ± 51.8	-25.7 ± 54.7
			median	-16.0	-11.0
			min ～ max	-316 ～ -2	-316 ～ -2
リツキシマブ	投与例数			52 (88.1)	40 (93.0)
	総投与量[*4]	mg	N	51	39
			mean±SD	324.6 ± 155.3	345.0 ± 162.8
			median	200.0	300.0
			min ～ max	140 ～ 700	140 ～ 700
	初回投与までの日数（日）[*2]		N	45	36
			mean±SD	-34.7 ± 79.9	-38.3 ± 88.5
			median	-12.0	-11.0
			min ～ max	-499 ～ -2	-499 ～ -2
バシリキシマブ	投与例数			5 (8.5)	5 (11.6)
	総投与量[*4]	mg	N	2	2
			mean±SD	30.0 ± 14.1	30.0 ± 14.1
			median	30.0	30.0
			min ～ max	20 ～ 40	20 ～ 40
	初回投与までの日数（日）[*2]		N	2	2
			mean±SD	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
			median	0.0	0.0
			min ～ max	0 ～ 0	0 ～ 0

*1：以下の条件にて，総投与量（g/kg体重）を算出
・g/bodyは，移植時の体重でg/kg体重に変換、 移植時の体重が不明な場合は，body=50kg換算でg/kg体重に変換
*2 ：移植例のうち移植日及び投与日（or 実施日）の記載がある症例を対象とし、移植日を起点とした
初回投与までの日数 = 初回投与日 － 移植日
*3 ：実施例数を分母とする
*4 ：投与量が不明な症例を除いた

表 2.5.4.2.1.2-2　脱感作療法に使用した薬剤・療法の組合せ［二次調査］

項目	症例数（%）
	N= 59
IVIG × 血漿交換 × リツキシマブ	42 (71.2)
IVIG × 血漿交換	6 (10.2)
IVIG × リツキシマブ	4 (6.8)
IVIG × 血漿交換 × リツキシマブ × バシリキシマブ	4 (6.8)
IVIG	1 (1.7)
IVIG × リツキシマブ × バシリキシマブ	1 (1.7)
IVIG × 血漿交換 × リツキシマブ × 脾摘	1 (1.7)

＊PEXとDFPPを「血漿交換」として集計

表 2.5.4.2.1.2-3　免疫抑制療法の状況［二次調査］

種別	薬剤名			症例数（%）
				N= 50
ステロイド	プレドニゾロン	投与症例数　（移植術前）		6 (12.0%)
		投与症例数　（移植術後）		10 (20.0%)
		初回投与までの日数（日）*1	N	10
			mean±SD	-21.2 ± 24.3
			median	-13.0
			min ～ max	-84 ～ 0
	メチルプレドニゾロン	投与症例数　（移植術前）		41 (82.0%)
		投与症例数　（移植術後）		39 (78.0%)
		初回投与までの日数（日）*1	N	33
			mean±SD	-56.4 ± 213.9
			median	-10.0
			min ～ max	-1241 ～ 3
CNI	シクロスポリン	投与症例数　（移植術前）		6 (12.0%)
		投与症例数　（移植術後）		8 (16.0%)
		初回投与までの日数（日）*1	N	7
			mean±SD	9.7 ± 44.4
			median	-10.0
			min ～ max	-11 ～ 109
	タクロリムス	投与症例数　（移植術前）		39 (78.0%)
		投与症例数　（移植術後）		46 (92.0%)
		初回投与までの日数（日）*1	N	39
			mean±SD	-44.3 ± 200.9
			median	-14.0
			min ～ max	-1241 ～ 133
代謝拮抗薬	ミコフェノール酸モフェチル	投与症例数　（移植術前）		45 (90.0%)
		投与症例数　（移植術後）		49 (98.0%)
		初回投与までの日数（日）*1	N	39
			mean±SD	-29.1 ± 28.3
			median	-19.0
			min ～ max	-154 ～ -10

*1 移植例のうち移植日及び投与開始日の記載がある症例を対象とし、移植日を起点とした
初回投与までの日数 = 初回投与日 － 移植日

2.5.4.2.1.3　有効性に関する分析

(1)　リンパ球交差試験の陰性化率

各リンパ球交差試験を脱感作療法前後ともに測定した症例のうち、脱感作療法前に陽性であった症例を対象に陰性化率を算出した（表 2.5.4.2.1.3-1）。本治験で主要評価項目に設定した FCXM-T に着目すると、陰性化率は 59.1%（13/22 例）であり、治験の最終陰性化率 58.8%（表 2.5.4.1.4.2-1）と同様の結果であった。

表 2.5.4.2.1.3-1　リンパ球交差試験における陰性化率［二次調査］

項目		陰性化率*2	
		脱感作療法前に陽性*1であった症例数	脱感作療法後に陰性化した症例数（%）
CDC	T細胞	0	0　(0.0)
	B細胞	0	0　(0.0)
FCXM	T細胞	22	13　(59.1)
	B細胞	27	5　(18.5)
ICFA	Class Ⅰ	16	8　(50.0)
	Class Ⅱ	6	1　(16.7)

*1 : CDCは＋及び±を陽性とした
*2 : 脱感作療法前・後のデータがあり、脱感作療法前に陽性であった症例数を対象とした

(2)　拒絶反応発現率

全 59 例のうち移植を実施した 50 例の拒絶反応発現状況を表 2.5.4.2.1.3-2 に示した。50 例中 20 例で拒絶反応が発現し、発現率は 40.0%（95%信頼区間 : 26.4～54.8%）であった。拒絶反応発現症例の内訳は、急性細胞性拒絶反応が 4 例（8.0%）、急性抗体関連型拒絶反応が 17 例（34.0%）、慢性抗体関連型拒絶反応が 3 例（6.0%）であった。なお、3 例は急性抗体関連型拒絶反応と慢性抗体関連型拒絶反応、1 例は急性抗体関連型拒絶反応と急性細胞性拒絶反応を重複して発現していた。

また、拒絶反応全体及び抗体関連型拒絶反応について、移植後 1 ヵ月、3 ヵ月、6 ヵ月、1 年及び 2 年におけるイベント無発現率を Kaplan-Meier 法により算出し、Kaplan-Meier プロットを作成した（図 2.5.4.2.1.3-1、図 2.5.4.2.1.3-2）。移植後 2 年における拒絶反応無発現率は 59.7%（95%信頼区間 : 44.7～71.8%）、抗体関連型拒絶反応無発現率は 65.7%（95%信頼区間 : 50.8～77.1%）であった。

なお、治験症例のうち移植を施行した 9 例（本治験において移植データを収集した 4 例を含む）における移植後 2 年の拒絶反応無発現率及び抗体関連型拒絶反応無発現率はいずれも 88.9%であり、二次調査全体ではそれぞれ 59.7%、65.7%であったのに対して 20%以上良好な結果を示した。

表 2.5.4.2.1.3-2　拒絶反応の発現率［二次調査］

評価項目	移植実施例数	拒絶反応の発現例数*（%）	発現率の95%信頼区間	拒絶反応の発現件数
全体	50	20 (40.0)	26.4 - 54.8	27
急性細胞性拒絶反応	50	4 (8.0)	2.2 - 19.2	4
慢性細胞性拒絶反応	50	0 (0.0)	0.0 - 7.1	0
急性抗体関連型拒絶反応	50	17 (34.0)	21.2 - 48.8	20
慢性抗体関連型拒絶反応	50	3 (6.0)	1.3 - 16.5	3

*：同一症例で複数の診断あり

図 2.5.4.2.1.3-1　拒絶反応無発現率の推移（Kaplan-Meier プロット）［二次調査］

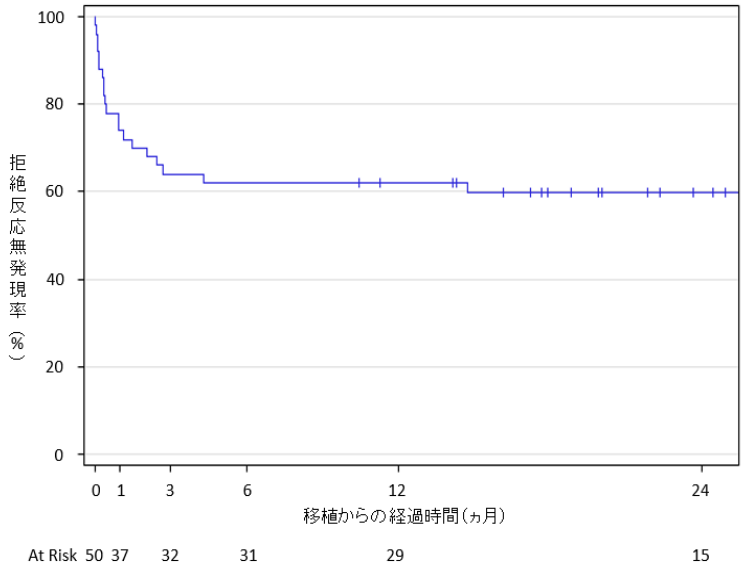
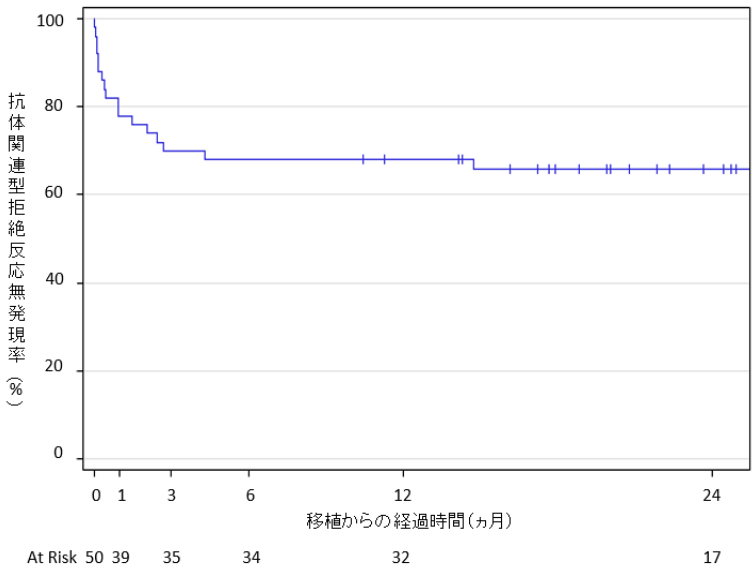


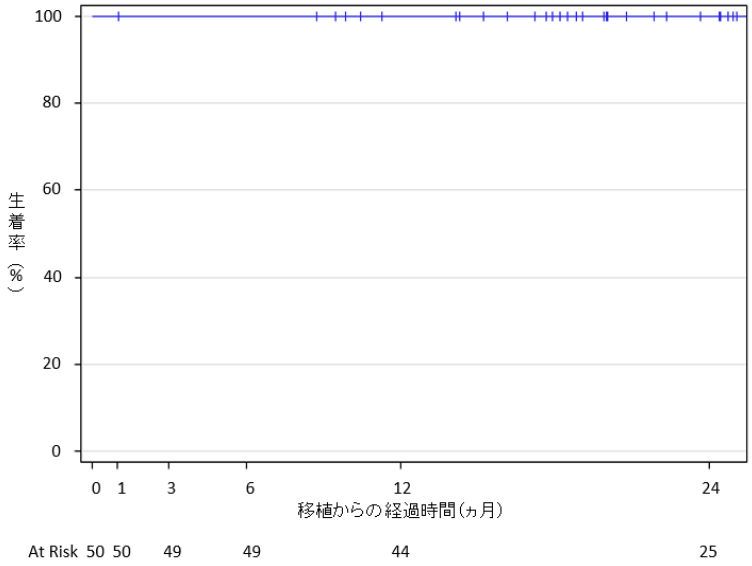
図 2.5.4.2.1.3-2　抗体関連型拒絶反応無発現率の推移（Kaplan-Meier プロット）［二次調査］



(3) 生存率・生着率

全 59 例のうち移植を実施した 50 例について、移植後 1 ヵ月、3 ヵ月、6 ヵ月、1 年及び 2 年における生存率及び生着率を Kaplan-Meier 法により算出した。50 例のうち死亡例は 1 例のみであり、移植後 2 年における生存率は 98.0%（95%信頼区間：86.6～99.7%）であった。なお、1 例認めた死亡例は冠動脈バイパスの手術歴があり、移植術の 1 ヵ月後に急性冠動脈症候群により心肺停止となった（IVIG との因果関係は「無」）。移植腎廃絶は死亡に伴う 1 例のみであり、死亡例を打切りとして扱うと移植後 2 年における生着率は 100.0%であった（図 2.5.4.2.1.3-3）。

図 2.5.4.2.1.3-3 生着率［二次調査］



2.5.4.2.1.4 IVIG の用量に関する分析

(1) 投与状況に基づく分析

1) IVIG 投与量の設定根拠

全 59 例について、IVIG 投与量の設定根拠を IVIG の総投与量別及び 1 回投与量別にそれぞれ集計した（表 2.5.4.2.1.4-1）。

総投与量については、幅広い用量が選択されていたが、概ね治験で設定した用量（4 g/kg 体重）までの範囲に分布していた。「保険が適用されないことを考慮した」と回答した 28 例においては、「1 g/kg 体重以下」が 10 例（35.7%）、「1 g/kg 体重超 2 g/kg 体重以下」が 9 例（32.1%）であり、2 g/kg 体重以下が 7 割近くを占めていた。

1 回投与量については、「0.9 g/kg 体重超 1.0 g/kg 体重以下」の症例が 17 例と多かったが、このうち 14 例は治験症例であった。治験症例を除くと幅広く分布しており、概ね治験で設定した範囲（1 日 1 回 1 g/kg 体重）に収まっていた。「公表論文に基づく」又は「保険が適用されないことを考慮した」と回答した症例では、0.3 g/kg 体重超 0.6 g/kg 体重以下の症例の割合が高かったが、これは、IVIG の既承認効能・効果における用法・用量に則ったためと推測された。

表 2.5.4.2.1.4-1　IVIG 投与量の設定根拠［二次調査］

回答数（%）*1

項目		症例数	IVIG投与量の設定根拠*2				
			公表論文に基づく	保険が適用されないことを考慮した	その他		
					ITP治療に準じた	他施設の方法を参考	治験症例
IVIGの総投与量		59	31	28	1	2	16
	≦1g/kg体重	15	6 (19.4)	10 (35.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≦2g/kg体重	11	10 (32.3)	9 (32.1)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≦3g/kg体重	10	9 (29.0)	6 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
	≦4g/kg体重	19	3 (9.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (50.0)	15 (93.8)
	＞4g/kg体重	4	3 (9.7)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
IVIGの1回投与量		59	31	28	1	2	16
	≦0.1g/kg体重	3	1 (3.2)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≦0.2g/kg体重	4	2 (6.5)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≦0.3g/kg体重	3	0 (0.0)	3 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≦0.4g/kg体重	6	4 (12.9)	4 (14.3)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≦0.5g/kg体重	8	6 (19.4)	6 (21.4)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
	≦0.6g/kg体重	7	7 (22.6)	7 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≦0.7g/kg体重	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≦0.8g/kg体重	3	3 (9.7)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≦0.9g/kg体重	3	1 (3.2)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (6.3)
	≦1.0g/kg体重	17	3 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (87.5)
	≦1.1g/kg体重	2	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
	≦1.2g/kg体重	1	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≦1.3g/kg体重	1	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≦1.4g/kg体重	1	1 (3.2)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*1 各設定根拠の総数を分母とした
*2 重複回答あり

2) 脱感作療法前の抗ドナー抗体の状況と IVIG 総投与量の関係

脱感作療法前の FCXM の結果別又はドナー特異的抗 HLA 抗体の蛍光強度の区分別に、IVIG の総投与量を集計した（表 2.5.4.2.1.4-2）。

FCXM-T 及び FCXM-B のデータが収集できた 58 例のうち、「FCXM-T 陽性かつ FCXM-B 陽性」は 36 例、「FCXM-T 陽性かつ FCXM-B 陰性」は 2 例、「FCXM-T 陰性かつ FCXM-B 陽性」は 15 例、「FCXM-T 陰性かつ FCXM-B 陰性」は 5 例であった。最も症例の多かった「FCXM-T 陽性かつ FCXM-B 陽性」の区分では、IVIG の総投与量が「3 g/kg 体重超 4 g/kg 体重以下」である症例が 41.7%（15/36 例）と多かったが、これは治験症例を含むためと考えられた。この点を踏まえると、脱感作療法前の FCXM の結果と IVIG の総投与量との間に一定の傾向は認められなかった。

ドナー特異的抗 HLA 抗体の蛍光強度が収集できた症例は 51 例あり、「1000 MFI 未満」が 2 例、「1000 MFI 以上 3000 MFI 未満」が 7 例、「3000 MFI 以上 5000 MFI 未満」が 6 例、「5000 MFI 以上 10000 MFI 未満」が 15 例、「10000 MFI 以上 15000 MFI 未満」が 13 例、「15000 MFI 以上」が 8 例であった。総じて広く分布しており、FCXM と同様に、脱感作療法前のドナー特異的抗 HLA 抗体の結果と IVIG の総投与量との間に一定の傾向は認められなかった。

表 2.5.4.2.1.4-2　脱感作療法前の抗ドナー抗体の状況と IVIG 総投与量［二次調査］

回答数（%）*

			症例数	IVIG総投与量				
				≦1g/kg	≦2g/kg	≦3g/kg	≦4g/kg	4g/kg<
リンパ球交差試験	T細胞	B細胞						
FCXM	+	+	36	9 (25.0)	6 (16.7)	5 (13.9)	15 (41.7)	1 (2.8)
	+	-	2	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
	-	+	15	3 (20.0)	4 (26.7)	4 (26.7)	2 (13.3)	2 (13.3)
	-	-	5	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
ドナー特異的抗HLA抗体	MFI							
	＜1000		2	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1000≦		7	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (28.6)	3 (42.9)	0 (0.0)
	3000≦		6	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)
	5000≦		15	3 (20.0)	5 (33.3)	2 (13.3)	5 (33.3)	0 (0.0)
	10000≦		13	1 (7.7)	3 (23.1)	3 (23.1)	4 (30.8)	2 (15.4)
	15000≦		8	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)

* 割合の分母はFCXM又はドナー特異的抗HLA抗体のカテゴリごとの症例数とした

(2)　拒絶反応の発現状況に基づく分析

1) IVIG 総投与量と拒絶反応の分析

全 59 例のうち移植を実施した 50 例の拒絶反応の発現状況から、脱感作療法における IVIG の用量を検討した。

拒絶反応無発現率について層別解析（Log-rank 検定）を行った結果を表 2.5.4.2.1.4-3 に示した。層別解析の結果から拒絶反応無発現率に影響を与える因子として p<0.2 の項目、すなわち「ABO 血液型：不適合」、「過去の移植：あり」、「ドナー（レシピエントとの続柄）：夫婦＋その他」、「ドナー特異的抗 HLA 抗体：中央値（8,374MFI）以上」の 4 項目を選択した。

これらの選択した 4 項目と IVIG の総投与量について、総投与量の区分別に Cox 比例ハザードモデルで多変量解析を行った（図 2.5.4.2.1.4-1）。その結果、IVIG の総投与量については、「4 g/kg 体重超」ではハザード比が推定できなかったものの（ハザード比 <0.0001）、総投与量が増加するにしたがってハザード比が小さくなり、「2 g/kg 体重超」からはハザード比が 1 を下回り、拒絶反応無発現率の推移についてリスクを軽減する方向を示した（表 2.5.4.2.1.4-4）。特に IVIG の総投与量が 3 g/kg 体重を超える用量のときに、拒絶反応の発現リスクを軽減できる可能性が示唆された。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（図 2.5.4.2.1.4-1）。

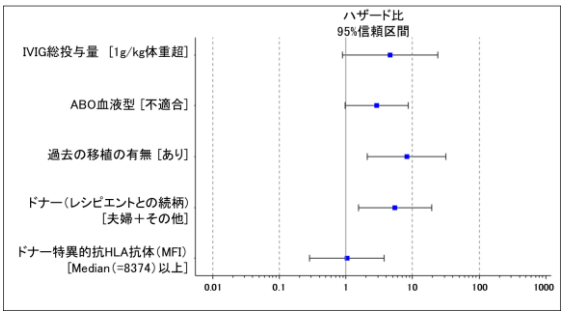
表 2.5.4.2.1.4-3　拒絶反応無発現率の層別解析（Log-rank 検定）［二次調査］

変数	水準(上がReference)	症例数	Event (no)	%	Event (yes)	%	ハザード比	ハザード比の95%信頼区間	p値*
IVIG総投与量	1g/kg体重以下	14	12	85.7	2	14.3	4.3733	1.0137 - 18.8668	p=0.0305
	1g/kg体重超	36	18	50.0	18	50.0			
	2g/kg体重以下	25	14	56.0	11	44.0	0.7037	0.2915 - 1.6992	p=0.4318
	2g/kg体重超	25	16	64.0	9	36.0			
	3g/kg体重以下	34	17	50.0	17	50.0	0.3211	0.0940 - 1.0968	p=0.0557
	3g/kg体重超	16	13	81.3	3	18.8			
	4g/kg体重以下	46	27	58.7	19	41.3	0.5586	0.0747 - 4.1750	p=0.5646
	4g/kg体重超	4	3	75.0	1	25.0			
	Median(=2.1g/kg体重)以下	25	14	56.0	11	44.0	0.7037	0.2915 - 1.6992	p=0.4318
	Median(=2.1g/kg体重)超	25	16	64.0	9	36.0			
性別	男	16	9	56.3	7	43.8	0.8403	0.3350 - 2.1076	p=0.7101
	女	34	21	61.8	13	38.2			
ABO血液型	適合	28	19	67.9	9	32.1	1.8220	0.7546 - 4.3991	p=0.1753
	不適合	21	10	47.6	11	52.4			
過去の輸血の有無	なし	25	17	68.0	8	32.0	1.5789	0.6224 - 4.0052	p=0.3320
	あり	21	11	52.4	10	47.6			
過去の移植の有無	なし	31	22	71.0	9	29.0	2.6147	1.0572 - 6.4669	p=0.0306
	あり	17	7	41.2	10	58.8			
過去の妊娠の有無（女性のみ）	なし	4	2	50.0	2	50.0	0.6111	0.1352 - 2.7620	p=0.5180
	あり	29	18	62.1	11	37.9			
ドナー（レシピエントとの続柄）	親子＋兄弟・姉妹	20	16	80.0	4	20.0	3.3869	1.1310 - 10.1429	p=0.0204
	夫婦＋その他	30	14	46.7	16	53.3			
リンパ球交差試験 FCXM（T細胞）	－	19	11	57.9	8	42.1	0.9240	0.3775 - 2.2617	p=0.8624
	＋	31	19	61.3	12	38.7			
リンパ球交差試験 FCXM（B細胞）	－	7	5	71.4	2	28.6	1.4521	0.3353 - 6.2884	p=0.6155
	＋	42	25	59.5	17	40.5			
ドナー特異的抗HLA抗体（MFI）	3,000未満	7	4	57.1	3	42.9	1.0123	0.2930 - 3.4978	p=0.9845
	3,000以上	36	21	58.3	15	41.7			
	Median(=8374)未満	22	15	68.2	7	31.8	1.9575	0.7572 - 5.0601	p=0.1574
	Median(=8374)以上	21	10	47.6	11	52.4			
移植時の年齢（歳）	50歳未満	23	16	69.6	7	30.4	1.6859	0.6721 - 4.2292	p=0.2598
	50歳以上	27	14	51.9	13	48.1			

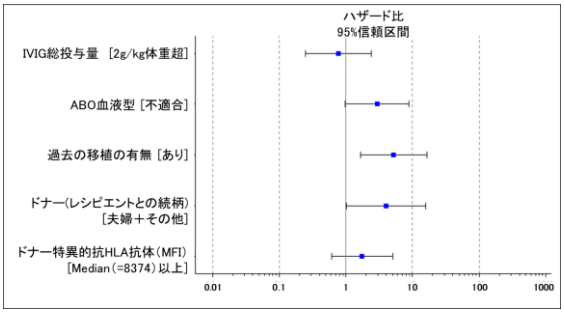
* Log-rank検定

図 2.5.4.2.1.4-1　拒絶反応無発現率の IVIG 総投与量及び背景因子による多変量解析［二次調査］

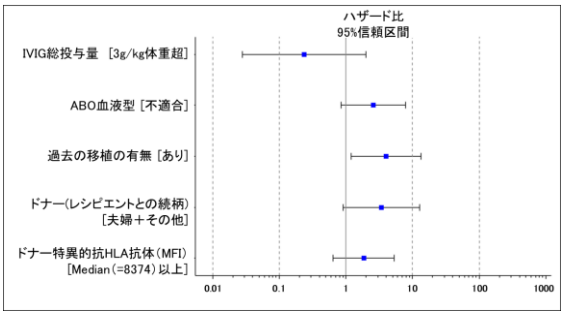
① IVIG 1g/kg 体重以下／1g/kg 体重超



② IVIG 2g/kg 体重以下／2g/kg 体重超



③ IVIG 3g/kg 体重以下／3g/kg 体重超



④ IVIG 4g/kg 体重以下／4g/kg 体重超

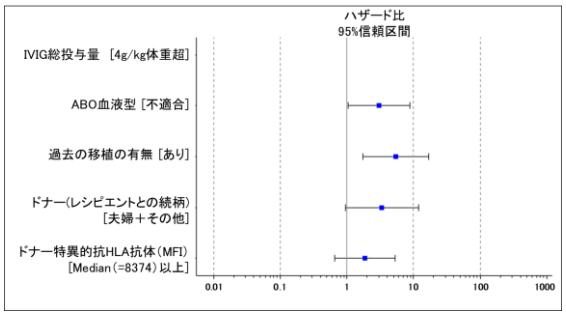


表 2.5.4.2.1.4-4　IVIG の総投与量別のハザード比（拒絶反応）［二次調査］

IVIG総投与量（上がReference）		症例数	拒絶反応なし	拒絶反応あり	ハザード比	ハザード比の95%信頼区間	p値*
①	1g/kg体重以下	14	12 （85.7%）	2 （14.3%）	4.6206	0.8851 - 24.1227	p=0.0695
	1g/kg体重超	36	18 （50.0%）	18 （50.0%）			
②	2g/kg体重以下	25	14 （56.0%）	11 （44.0%）	0.7729	0.2501 - 2.3890	p=0.6546
	2g/kg体重超	25	16 （64.0%）	9 （36.0%）			
③	3g/kg体重以下	34	17 （50.0%）	17 （50.0%）	0.2350	0.0278 - 1.9850	p=0.1834
	3g/kg体重超	16	13 （81.3%）	3 （18.8%）			
④	4g/kg体重以下	46	27 （58.7%）	19 （41.3%）	<0.0001	<0.0001 - .	p=0.9935
	4g/kg体重超	4	3 （75.0%）	1 （25.0%）			

* カイ二乗検定

2) IVIG 総投与量と抗体関連型拒絶反応の分析

拒絶反応と同様に、抗体関連型拒絶反応の発現状況から、脱感作療法における IVIG の用量を検討した。

抗体関連型拒絶反応無発現率について層別解析（Log-rank 検定）を行った結果を表 2.5.4.2.1.4-5 に示した。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を与える因子として p<0.2 の項目、すなわち「ABO 血液型：不適合」、「過去の移植：あり」、「ドナー（レシピエントとの続柄）：夫婦＋その他」、「ドナー特異的抗 HLA 抗体：中央値（8,374MFI）以上」、「移植時の年齢：50 歳以上」の 5 項目を選択した。

これらの選択した 5 項目と IVIG の総投与量について、総投与量の区分別に Cox 比例ハザードモデルで多変量解析を行った（図 2.5.4.2.1.4-2）。その結果、IVIG の総投与量については、「1 g/kg 体重以下」及び「4 g/kg 体重超」ではハザード比が推定できなかったものの（それぞれハザード比>9999.9999、<0.0001）、総投与量が増加するにしたがってハザード比が小さくなり、「2 g/kg 体重超」からはハザード比が 1 を下回り、抗体関連型拒絶反応無発現率の推移についてリスクを軽減する方向を示した（表 2.5.4.2.1.4-6）。特に IVIG の総投与量が 3 g/kg 体重を超える用量のときに、抗体関連型拒絶反応の発現リスクを軽減できる可能性が示唆された。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（図 2.5.4.2.1.4-2）。

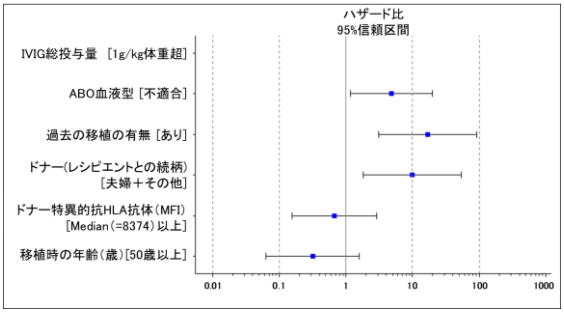
表 2.5.4.2.1.4-5　抗体関連型拒絶反応無発現率の層別解析（Log-rank 検定）［二次調査］

変数	水準(上がReference)	症例数	Event (no)	%	Event (yes)	%	ハザード比	ハザード比の95%信頼区間	p値 *
IVIG総投与量	1g/kg体重以下	14	14	100.0	0	0.0	>9999.9999	<0.0001 - .	p=0.0031
	1g/kg体重超	36	19	52.8	17	47.2			
	2g/kg体重以下	25	16	64.0	9	36.0	0.7960	0.3070 - 2.0642	p=0.6378
	2g/kg体重超	25	17	68.0	8	32.0			
	3g/kg体重以下	34	19	55.9	15	44.1	0.2421	0.0553 - 1.0595	p=0.0407
	3g/kg体重超	16	14	87.5	2	12.5			
	4g/kg体重以下	46	29	63.0	17	37.0	<0.0001	<0.0001 - .	p=0.1747
	4g/kg体重超	4	4	100.0	0	0.0			
	Median(=2.1g/kg体重)以下	25	16	64.0	9	36.0	0.7960	0.3070 - 2.0642	p=0.6378
	Median(=2.1g/kg体重)超	25	17	68.0	8	32.0			
性別	男	16	10	62.5	6	37.5	0.8191	0.3028 - 2.2159	p=0.6934
	女	34	23	67.6	11	32.4			
ABO血液型	適合	28	21	75.0	7	25.0	2.1807	0.8297 - 5.7316	p=0.1044
	不適合	21	11	52.4	10	47.6			
過去の輸血の有無	なし	25	17	68.0	8	32.0	1.0023	0.3633 - 2.7646	p=0.9965
	あり	21	14	66.7	7	33.3			
過去の移植の有無	なし	31	24	77.4	7	22.6	3.0709	1.1382 - 8.2850	p=0.0196
	あり	17	8	47.1	9	52.9			
過去の妊娠の有無（女性のみ）	なし	4	2	50.0	2	50.0	0.4671	0.1006 - 2.1681	p=0.3196
	あり	29	20	69.0	9	31.0			
ドナー（レシピエントとの続柄）	親子＋兄弟・姉妹	20	16	80.0	4	20.0	2.5286	0.8241 - 7.7586	p=0.0925
	夫婦＋その他	30	17	56.7	13	43.3			
リンパ球交差試験 FCXM（T細胞）	－	19	12	63.2	7	36.8	0.8606	0.3274 - 2.2624	p=0.7604
	＋	31	21	67.7	10	32.3			
リンパ球交差試験 FCXM（B細胞）	－	7	5	71.4	2	28.6	1.2513	0.2859 - 5.4762	p=0.7651
	＋	42	27	64.3	15	35.7			
ドナー特異的抗HLA抗体（MFI）	3,000未満	7	4	57.1	3	42.9	0.8499	0.2421 - 2.9834	p=0.7991
	3,000以上	36	23	63.9	13	36.1			
	Median(=8374)未満	22	16	72.7	6	27.3	2.0413	0.7403 - 5.6283	p=0.1585
	Median(=8374)以上	21	11	52.4	10	47.6			
移植時の年齢（歳）	50歳未満	23	18	78.3	5	21.7	2.2298	0.7845 - 6.3378	p=0.1219
	50歳以上	27	15	55.6	12	44.4			

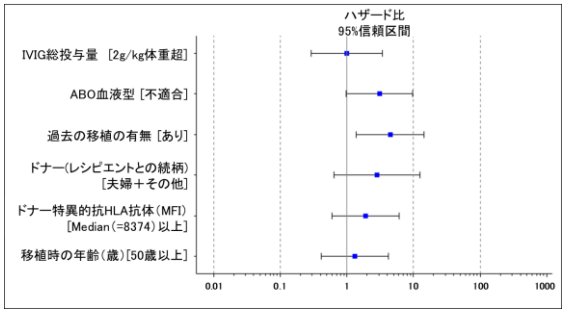
* Log-rank検定

図 2.5.4.2.1.4-2　抗体関連型拒絶反応無発現率の IVIG 総投与量及び背景因子による多変量解析［二次調査］

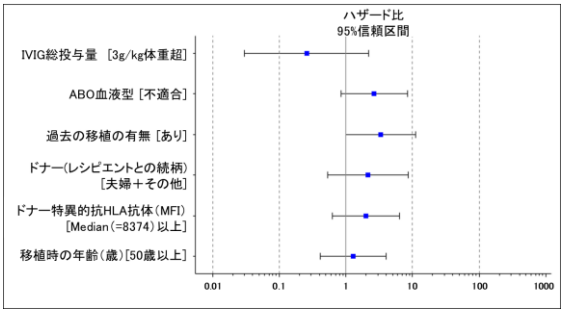
① IVIG 1g/kg 体重以下／1g/kg 体重超



② IVIG 2g/kg 体重以下／2g/kg 体重超



③ IVIG 3g/kg 体重以下／3g/kg 体重超



④ IVIG 4g/kg 体重以下／4g/kg 体重超

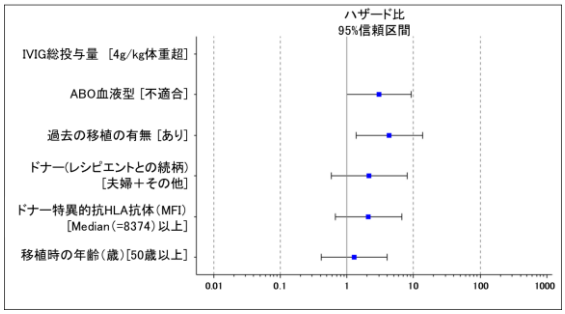


表 2.5.4.2.1.4-6　IVIG の総投与量別のハザード比（抗体関連型拒絶反応）［二次調査］

IVIG総投与量（上がReference）		症例数	拒絶反応なし	拒絶反応あり	ハザード比	ハザード比の95%信頼区間	p値*
①	1g/kg体重以下	14	14 （100.0%）	0 （0.0%）	>9999.9999	<0.0001 - .	p=0.9932
	1g/kg体重超	36	19 （52.8%）	17 （47.2%）			
②	2g/kg体重以下	25	16 （64.0%）	9 （36.0%）	0.9890	0.2887 - 3.3887	p=0.9860
	2g/kg体重超	25	17 （68.0%）	8 （32.0%）			
③	3g/kg体重以下	34	19 （55.9%）	15 （44.1%）	0.2568	0.0298 - 2.2093	p=0.2157
	3g/kg体重超	16	14 （87.5%）	2 （12.5%）			
④	4g/kg体重以下	46	29 （63.0%）	17 （37.0%）	<0.0001	<0.0001 - .	p=0.9940
	4g/kg体重超	4	4 （100.0%）	0 （0.0%）			

* カイ二乗検定

2.5.4.3 有効性評価の考察と結論

2.5.4.3.1 有効性に関する考察

本治験では有効性評価の指標として FCXM-T を選択し、対象として CDC-T 陰性かつ FCXM-T 陽性の患者を設定した。そこで、実態調査の結果をもとに、本治験の対象（CDC-T 陰性かつ FCXM-T 陽性の患者）及び主要評価項目（FCXM-T の陰性化率）の臨床的妥当性を検討した。一次調査において、「脱感作療法を施して移植を実施している」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」について集計した結果を表 2.5.4.3.1-1 に示した。

「脱感作療法を実施する目安」については、CDC-T 陽性の場合に脱感作療法を実施すると回答した施設が 30%に満たないのに対して、CDC-T 陰性の場合は他のリンパ球交差試験のいずれかが陽性であれば脱感作療法を実施すると回答した施設が 70%以上と多かった。したがって、多くの施設が本治験の対象である CDC-T 陰性かつ FCXM-T 陽性の症例を実際に脱感作療法の対象と考えていることが示された。

また、「移植を実施可能と考える目安」については、FCXM-T が陽性の場合は、その他の CDC-T、CDC-B 及び FCXM-B がすべて陰性であっても、移植実施可能と考える施設は 37.5%に留まっていた。一方、FCXM-T が陰性の場合には、CDC-B が陽性であっても 50.0%、陰性であれば 72.5%に増加した。この回答結果から、FCXM-T 陰性を移植実施の重要な目安と考えている施設が多いことがわかり、本治験において主要評価項目を FCXM-T の陰性化率に設定したことの妥当性を裏付ける結果であった。

表 2.5.4.3.1-1　脱感作療法又は移植を実施する目安（リンパ球交差試験）［一次調査］

施設数（%）

CDC		FCXM		脱感作療法を実施する目安*	移植を実施可能と考える目安*
T	B	T	B	N=80	N=80
＋	＋	＋	＋	21 (26.3)	0 (0.0)
＋	－	＋	＋	23 (28.8)	1 (1.3)
＋	－	＋	－	22 (27.5)	1 (1.3)
－	＋	＋	＋	60 (75.0)	19 (23.8)
－	＋	－	＋	61 (76.3)	40 (50.0)
－	－	＋	＋	70 (87.5)	29 (36.3)
－	－	＋	－	63 (78.8)	30 (37.5)
－	－	－	＋	58 (72.5)	58 (72.5)
－	－	－	－	18 (22.5)	65 (81.3)
いずれにもチェックなし				1 (1.3)	7 (8.8)

*：重複集計とする

本治験では、本剤による脱感作効果を検討するため、免疫抑制薬を併用せず、DFPP を施行しても FCXM-T が陰性化しない症例に対して本剤を投与した。その結果、主要評価である本剤 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%（95%信頼区間：23.0%～72.2%）となり、Minimum Effect として設定した 30%を上回る結果が得られた（表 2.5.4.1.4.1-1）。また、本剤投与開始 4 週後までの FCXM-T の最終陰性化率は 58.8%（95%信頼区間：32.9～81.6%）であった（表 2.5.4.1.4.2-1）。これらの結果から、本剤の脱感作効果が認められた。また、FCXM-T が最

終的に陰性化した症例のうち、治験期間中に移植を実施した 4 例において、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。

また、二次調査の結果から、IVIG を用いた脱感作療法後に移植を実施した症例の予後が明らかとなった。

二次調査で収集した 59 例における IVIG の総投与量の平均値±標準偏差は 2.451±1.611 g/kg 体重（表 2.5.4.2.1.2-1）であり、多くは IVIG のほかに、血漿交換やリツキシマブを併用した脱感作療法を行っていた（表 2.5.4.2.1.2-2）。脱感作療法を実施した 59 例のうち生体腎移植を施行した 50 例において、20 例（40.0%）に 27 件の拒絶反応を認めたが（表 2.5.4.2.1.3-2）、移植後 2 年における生存率及び生着率はそれぞれ 98.0%（95%信頼区間：86.6～99.7%）、100.0%と良好な結果であった（図 2.5.4.2.1.3-3）。

脱感作療法を施行して移植した症例の予後について、二次調査で得られた結果に対する日本移植学会の見解は次のとおりであった。

＜日本移植学会の見解＞

[redacted]

また、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ものの、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いう報告も散見され[16),26),27)]、これらの内容は二次調査の結果と一致していた。

以上のように、本治験で得られた陰性化率、移植例の追跡情報は、本剤が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有効であることを示唆しており、また二次調査における生存率、生着率に関する情報は、IVIG を用いた脱感作療法後の移植予後が良好であることを示していた。これに日本移植学会の見解及び文献報告を踏まえると、申請者は IVIG を用いた脱感作療法について、移植後の拒絶反応を完全に防ぐことはできないものの対処可能なレベルに抑えることが可能であり、結果として良好な予後を期待できると考えた。したがって、本剤による脱感作療法は、これまで移植の対象にならなかった抗ドナー抗体陽性レシピエントに移植の機会と良好な予後を提供し得るものであり、その臨床的意義は大きいと考える。

2.5.4.3.2　対象に関する考察

本治験を計画した 2012 年当時は抗 HLA 抗体の測定はまだ普及の途上であり、献腎移植のレシ

ピエント選択基準が「リンパ球交差試験（全リンパ球又はTリンパ球）陰性」とされていることを踏まえ、本治験では既に確立された検査法であるFCXMを評価指標とし、通常は移植の対象とならない「FCXM-T陽性例」を脱感作療法が必要な患者として本治験の対象とした。しかし、一次調査の結果（表2.5.4.3.1-1）より、臨床現場ではFCXM-T陽性のみならず、FCXM-Bのみ陽性の症例についても脱感作療法の対象になっていることが明らかとなった。実際に二次調査の結果によると、IVIGを用いた脱感作療法の対象集団には、表2.5.4.2.1.1-1のとおりFCXM-T陰性の症例が含まれており、また表2.5.4.2.1.4-2のとおりFCXM-Bのみ陽性、あるいはドナー特異的抗HLA抗体のみ陽性といった症例も含まれていることが明らかになった。したがって、本剤の対象を本治験と同じく「FCXM-T陽性例」に限定した場合には、IVIG投与を必要とされている患者群を網羅しきれないと考えられる。

こうした実態について日本移植学会の見解を確認した。

＜日本移植学会の見解＞

[redacted]

以上の実態調査の結果及び日本移植学会の見解を踏まえ、またドナー特異的抗HLA抗体検出の技術的進歩を勘案すると、申請者は本剤の対象について、脱感作療法を必要とする患者集団であるリンパ球交差試験陽性例及びドナー特異的抗HLA抗体陽性例を包含する「抗ドナー抗体陽性レシピエント」とすべきと考える。

次に、本剤の投与対象として小児について検討した。

本邦における2017年の生体腎移植実績[1)]では、0～9歳は26例、10～19歳は52例と報告されており、未成年レシピエントの生体腎移植数は全体の5.5%（78/1,429例）であった。また、日本小児腎移植臨床統計小委員会、日本移植学会、日本臨床腎移植学会が共同で2016年に報告した「本邦小児腎移植の臨床的背景と移植成績」[28)]によると、2002～2014年に腎移植を受けた未成年は1,119人であり、移植時年齢を含む臨床的背景は表2.5.4.3.2-1のとおりであった。

表 2.5.4.3.2-1　2002～2014 年における本邦小児腎移植の臨床的背景

症例数		1,119
レシピエント年齢：中央値（第1四分位～第3四分位）		13歳（7～16歳）
レシピエント年齢区分	0～4歳	12.7%
	5～9歳	21.0%
	10～14歳	30.2%
	15～19歳	36.1%
二次・三次移植		3.5%
免疫抑制薬	シクロスポリン	34.4%
	タクロリムス	64.7%
	ミコフェノール酸モフェチル	93.3%
	バシリキシマブ	98.5%
生体腎移植		88.1%
ドナー年齢：中央値（第1四分位～第3四分位）		43歳（37～49歳）

［文献 28)から引用（抜粋）］

抗ドナー抗体が産生される主な要因は、輸血、妊娠、多次移植等であり、それぞれ単独では 10%以下の感作率だが、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 [29)]。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ために、また、レシピエントの血液量減少性ショックを予防するためにも移植腎の血流再開までに大量の輸血や輸液を投与する必要がある [30)]。したがって、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。本邦における小児腎移植の調査（表 2.5.4.3.2-1）から二次・三次移植（多次移植）の実績は 3.5%であり、また、小児は成人に比べ感作される機会は少ないと考えられるものの、脱感作療法が必要となるケースは想定され得る。

上記を踏まえ、小児における脱感作療法の必要性について、日本移植学会の見解を確認した。

＜日本移植学会の見解＞

[redacted]

以上のように、小児においても脱感作を必要とする状況が存在することや日本移植学会の見解を踏まえると、申請者は本剤を用いた脱感作療法の対象として小児を除外する必要はないと考える。

2.5.4.3.3　用法・用量に関する考察

本剤の用量について検討した。本治験では、本剤 1 g/kg 体重を 1 日量として計 4 回投与することとした。治験薬各回投与翌日の FCXM-T の陰性化率を算出したところ、治験薬 2 回目投与翌日に FCXM-T の陰性化率は 35.3%（6/17 例）となり、Minimum Effect として設定した 30%を上回った。さらに、治験薬 3 回目投与翌日では 56.3%（9/16 例）、治験薬 4 回目投与翌日では 46.7%（7/15 例）となり、治験薬 3 回目投与翌日以降に FCXM-T の陰性化率が大きく上昇した（表 2.5.4.1.4.2-2）。また、治験薬 4 回目投与翌日の 1 週後にはさらに 2 例が陰性化した。これらのことから、3 g/kg 体重又は 4 g/kg 体重の用量が必要であることが示唆された。

一方、二次調査の分析結果から、臨床現場で使用されている用量は本治験のそれより少ない事例が多かったものの、IVIG の総投与量が 3 g/kg 体重を超える用量のときに拒絶反応及び抗体関連型拒絶反応の発現リスクを軽減できる可能性が示唆された（2.5.4.2.1.4）。これは、本治験で必要性が示唆された用量（総投与量 3 g/kg 体重又は 4 g/kg 体重）と符合する。

また、本治験に参加した後に移植を施行した 9 例における拒絶反応無発現率及び抗体関連型拒絶反応無発現率はいずれも 88.9%であり、二次調査全体の結果より 20%以上良好な結果を示した（2.5.4.2.1.3）。このことから、臨床現場で用いられている用量よりも本治験で設定した用法・用量（1 日 1 回 1 g/kg 体重、総投与量 4 g/kg 体重）がより効果的であった可能性も考えられる。

二次調査における IVIG の用法・用量は、平均 1 回投与量が 0.08～1.22 g/kg 体重（平均値±標準偏差 0.634±0.329 g/kg 体重）、総投与量が 0.24～8.02 g/kg 体重（平均値±標準偏差 2.451±1.611 g/kg 体重）と多岐に亘っていた（表 2.5.4.2.1.2-1）。また、表 2.5.4.2.1.4-1 より、IVIG の各投与量区分の詳細を見ると、概ね本治験で設定した用法・用量（1 日 1 回 1 g/kg 体重、総投与量 4 g/kg 体重）の範囲内であった。一方、IVIG の総投与量が 4 g/kg 体重を超えた症例が 4 例、1 回投与量が 1 g/kg 体重を超えた症例が 5 例あった。本治験で設定した用法・用量を超える症例の取扱いについて、日本移植学会の見解を確認した。

＜日本移植学会の見解＞

[redacted]

以上のように、本治験の結果から、本剤による脱感作効果を得るには 3 g/kg 体重又は 4 g/kg 体重の用量が必要であることが示唆された。また、二次調査において、IVIG を 3 g/kg 体重を超える用量のときに良好な移植予後が得られることが示唆された。これらの結果及び日本移植学会の見解を踏まえると、用量については本治験で有効性及び安全性を検討した範囲内、すなわち「1 回 1 g/kg 体重まで、総投与量 4 g/kg 体重まで」としたいと考える。

次に、用法について検討した。

抗ドナー抗体陽性レシピエントが献腎移植の対象とならない本邦においては、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ことから、本治験では本剤 1 g/kg 体重を 1 日量として 7 日以内に計 4 回投与することを計画とした。しかし、実際の治験では、被験者の体調や有害事象発現、あるいは透析との兼ね合い等により、本剤の投与間隔を空けたいとする問い合わせや、7 日以内に 4 回の投与を完了することが難しい事例も認められた。

また、脱感作療法における IVIG の開始時期を調査した二次調査の結果では、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－10.8±12.1 日（－63～0 日）であり、実際の脱感作療法においても IVIG の開始時期には幅が認められた（表 2.5.4.2.1.2-1）。

本治験において、本剤 4 回目投与翌日に陰性化に至らず FCXM-T の測定を最終観察まで継続し

た症例の推移を見ると、本剤投与開始 4 週後時点まで DFPP 終了時点よりも低い値を維持していた（2.7.6.4.1）。このことを踏まえると、本剤の脱感作効果は投与終了後 2～3 週間は継続すると推定され、必ずしも移植直前の 7 日間に投与を固定する必要はないと考えられる。したがって、実臨床においては患者の状態、透析療法、他の薬剤及び療法の併用等を考慮し、医師の判断で IVIG の投与タイミングを決定できた方がよいと考える。

以上より、申請者は本剤の用法・用量について、「1 日 1 回 1 g/kg 体重まで、総投与量 4 g/kg 体重まで」としたいと考える。

2.5.5 安全性の概括評価

腎移植における抗ドナー抗体陽性レシピエントへの移植前脱感作療法に対する本剤の安全性を第 II/III 相試験（治験実施計画書識別番号：B211-10）の結果により評価した。なお、第 II/III 相試験における有害事象名は、MedDRA/J（Version 21.1）の器官別大分類及び基本語コードを用いて読み替えを行った。また、日本移植学会が実施した実態調査[24]を踏まえて本剤の安全性を検討した。

2.5.5.1 第 II/III 相試験による評価

2.5.5.1.1 医薬品への曝露

2.5.5.1.1.1 安全性評価計画及び安全性試験の記述

安全性は、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、免疫学的検査）及び心電図の観察結果に基づき評価した。

2.5.5.1.1.2 全般的な曝露状況（2.7.4.1.2）

治験薬投与の遵守状況を表 2.5.5.1.1.2-1 に示した。本治験では 17 例に治験薬が投与され、安全性評価対象集団として 17 例全例が評価対象となった。17 例において、治験薬が治験実施計画書の規定「1 日 1 回 1 g/kg 体重を 4 日点滴静注かつ投与開始日から 7 日以内に計 4 回投与」どおりに投与された被験者は 13 例であった。総投与量が規定量に対して過不足を生じた被験者は 4 例であり、100%超 110%未満が 1 例、90%以上 100%未満が 1 例、70%以上 80%未満が 1 例、60%以上 70%未満が 1 例であった。そのうち 80%未満の 2 例は、治験薬 3 回目投与中に中止となった 1 例及び 3 回目投与終了後に中止となった 1 例であった。

表 2.5.5.1.1.2-1 治験薬投与の遵守状況（安全性解析対象集団）

例数		17				
投与量		1回目	2回目	3回目	4回目	総投与量
100% ＜	＜ 110%	1	2	1	1	1
100%		15	14	14	13	13
90% ≦	＜ 100%	1	1	1	1	1
80% ≦	＜ 90%	0	0	0	0	0
70% ≦	＜ 80%	0	0	0	0	1
60% ≦	＜ 70%	0	0	0	0	1
50% ≦	＜ 60%	0	0	1	0	0
0%		0	0	0	2	0

［2.7.4 表 2.7.4.1.2-1 から引用］

2.5.5.1.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性による影響（2.7.4.1.3）

安全性評価対象集団 17 例は、FAS と同一であった（2.5.4.1.3）。

2.5.5.1.2 有害事象

本治験における有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.5.1.2-1 に示した。有害事象の発現率は 76.5%（13/17 例）52 件、副作用の発現率は 64.7%（11/17 例）38 件であった。

3 例以上認められた有害事象（基本語）は、「頭痛」5 例（29.4%）、「発熱」3 例（17.6%）、「肝機能異常」3 例（17.6%）及び「発疹」3 例（17.6%）であった（表 2.7.4.2.1.1-1）。また、3 例以上

認められた副作用（基本語）は、「頭痛」5 例（29.4%）、「肝機能異常」3 例（17.6%）、「発疹」3 例（17.6%）であった（表 2.7.4.2.1.1-2）。いずれの副作用も、本剤投与においてよく見られる事象であった。

表 2.5.5.1.2-1　有害事象及び副作用の発現状況

	例数	発現例数	発現率（%）	発現件数
有害事象	17	13	76.5	52
副作用	17	11	64.7	38

［2.7.4　表 2.7.4.2.1.1-1 及び表 2.7.4.2.1.1-2 から引用（抜粋）］

本治験における重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現状況を表 2.5.5.1.2-2 に示した。重篤な有害事象の発現率は 23.5%（4/17 例）6 件、重篤な副作用の発現率は 17.6%（3/17 例）5 件であった。

本治験において、死亡に至った有害事象及び副作用はなかった。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」、「皮下血腫」、「頭痛」及び「慢性腎臓病」であり、このうち、「皮下血腫」を除く事象が重篤な副作用であった（表 2.7.4.2.1.3-1、表 2.7.4.2.1.3-2）。なお、重篤な副作用はいずれも本剤の添付文書 [31]から予測できるものであった。「白血球減少症」、「好中球減少症」及び「血小板減少症」の 3 件が認められた 1 例並びに「頭痛」が認められた 1 例について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。また、「慢性腎臓病」は透析療法を導入していなかった 1 例において認められた慢性腎不全の増悪を指しており、この 1 例においては新規に血液透析が導入され、移植実施まで継続された。重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.4.3 に示した。

本治験では短期間に総投与量 4 g/kg 体重を投与することから、大量投与により発現の可能性が考えられる重大な副作用として心不全、血栓塞栓症、無菌性髄膜炎を特定し、治験薬概要書に記載して注意喚起したが、本治験においてこれらの事象は認められなかった。

表 2.5.5.1.2-2　重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現状況

	例数	発現例数	発現率（%）	発現件数
重篤な有害事象	17	4	23.5	6
重篤な副作用	17	3	17.6	5

［2.7.4　表 2.7.4.2.1.3-1 及び表 2.7.4.2.1.3-2 から引用（抜粋）］

2.5.5.1.3　臨床検査及び心電図検査

臨床検査において医学的に注目すべきと判断された異常値については、有害事象として報告された（表 2.7.4.2.1.1-1 及び表 2.7.4.2.1.1-2）。臨床検査に関連する副作用として、「肝機能異常」（3 例 3 件）、「白血球減少症」、「好中球減少症」、「血小板減少症」、「肝機能検査値上昇」、「B 型肝炎コア抗体陽性」、「B 型肝炎表面抗体陽性」及び「低ナトリウム血症」（以上、各 1 例 1 件）が認められた。「肝機能異常」のうち 1 件は投薬により改善したが、回復前に肝機能に影響を与える可能性のある他剤の投与を開始したため回復の判定が不能となり、軽快のまま追跡を終了した。他 2 件の「肝機能異常」はいずれも処置・投薬を必要とせず回復した。「白血球減少症」、「好中球減少

症」及び「血小板減少症」はいずれも重篤であったが、処置・投薬を必要とせず回復した。「肝機能検査値上昇」は投薬により回復した。「B 型肝炎コア抗体陽性」及び「B 型肝炎表面抗体陽性」は治験薬中の抗体が移行したことによる一過性のものと考えられ、被験者の健康に影響を及ぼすものではないため追跡調査は実施しておらず転帰は不明である。「低ナトリウム血症」は処置・投薬を必要とせず回復した。

心電図検査において、異常所見が見られた被験者は認められなかった。

2.5.5.1.4 高齢者における安全性

本治験において 65 歳以上に該当する症例は 1 例（被験者識別コード：04-01）であり、この症例において有害事象は認められなかった。

2.5.5.1.5 過量投与例における安全性（2.7.4.5.5）

本治験において、2 例（被験者識別コード：04-01、05-04）の過量投与が報告されたが、いずれの症例においても、過量投与に起因すると考えられる有害事象の報告はなかった。

なお、本治験において再投与及び追加投与は認められなかった。

2.5.5.2 実態調査による評価

2.5.5.2.1 医薬品への曝露

2.5.5.2.1.1 安全性評価計画及び安全性試験の記述

二次調査において、安全性に関する事項として有害事象及び臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、免疫学的検査）が収集された。なお、有害事象の集計には、MedDRA/J（Version 20.1）の器官別大分類及び基本語コードが用いられた。

2.5.5.2.1.2 全般的な曝露状況

二次調査で安全性に関する情報が収集された 59 例における IVIG の投与量の分布は表 2.5.4.2.1.2-1 のとおりであった。

2.5.5.2.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性による影響

二次調査で安全性に関する情報が収集された 59 例は、二次調査の解析対象集団の 59 例と同一であった（表 2.5.4.2.1.1-1）。

2.5.5.2.2 有害事象

全 59 例における IVIG の総投与量別の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.5.2.2-1 に示した。有害事象の発現率は 55.9%（33/59 例）155 件、副作用（IVIG との因果関係が「有」又は「不明」）の発現率は 27.1%（16/59 例）49 件であった。有害事象の発現率を IVIG の総投与量別に見ると、「1 g/kg 体重以下」で低かったものの、IVIG の総投与量との間に一定の傾向は見られなかった。副作用は総投与量が 1 g/kg 体重を超える用量で認められ、その発現率は「1 g/kg 体重超 2 g/kg 体重以下」、「2 g/kg 体重超 3 g/kg 体重以下」、「3 g/kg 体重超 4 g/kg 体重以下」でそれぞれ 18.2%（2/11 例）、40.0%（4/10 例）、47.4%（9/19 例）と、2 g/kg 体重を超える用量で上昇した。

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%）、「悪心」3 例（5.1%）、「サイトメガロウイルス感染」3 例（5.1%）、「膀胱尿管逆流」3 例（5.1%）であった。

一方、3 例以上認められた副作用は「頭痛」7 例（11.9%）のみであった。

表 2.5.5.2.2-1　有害事象及び副作用の発現状況（総投与量別）［二次調査］

		対象症例	発現症例	発現率（%）	発現率の95%信頼区間	発現件数
有害事象	全体	59	33	55.9	42.4 - 68.8	155
	≦1g/kg	15	2	13.3	1.7 - 40.5	3
	≦2g/kg	11	9	81.8	48.2 - 97.7	46
	≦3g/kg	10	8	80.0	44.4 - 97.5	51
	≦4g/kg	19	12	63.2	38.4 - 83.7	49
	4g/kg＜	4	2	50.0	6.8 - 93.2	6
副作用	全体	59	16	27.1	16.4 - 40.3	49
	≦1g/kg	15	0	0.0	0.0 - 21.8	0
	≦2g/kg	11	2	18.2	2.3 - 51.8	5
	≦3g/kg	10	4	40.0	12.2 - 73.8	12
	≦4g/kg	19	9	47.4	24.4 - 71.1	29
	4g/kg＜	4	1	25.0	0.6 - 80.6	3

因果関係「有」又は「不明」を副作用とした

次に、IVIG の総投与量別の重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現状況を表 2.5.5.2.2-2 に示した。重篤な有害事象の発現率は 25.4%（15/59 例）35 件、重篤な副作用の発現率は 6.8%（4/59 例）6 件であった。なお、重篤な副作用が認められた 4 例はすべて治験症例であった。重篤な有害事象は「4 g/kg 体重超」を除いた区分において発現していたが、発現率と IVIG の総投与量との間に一定の傾向は認められなかった。重篤な副作用は「2 g/kg 体重超 3 g/kg 体重以下」及び「3 g/kg 体重超 4 g/kg 体重以下」の区分で認められ、発現率はそれぞれ 10.0%（1/10 例）、15.8%（3/19 例）であった。

重篤な有害事象において 3 例以上で認められたものはなかった。重篤な副作用としては、「白血球減少症」、「好中球減少症」、「血小板減少症」、「肝障害」、「頭痛」及び「慢性腎臓病」がそれぞれ 1 例 1 件発現した。

59 例のうち死亡例が 2 例あった。1 例は IVIG 投与後に非 ST 上昇型急性冠症候群と診断され、冠動脈バイパス術が施行された。その後肺炎を契機に急性呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固となり、移植前に死亡した。本症例には、肝移植、心筋梗塞の既往歴があり、慢性心不全の治療・経過観察中であった。他の 1 例は、移植 3 日後に急性冠動脈症候群と診断され、移植 32 日後に死亡した。本症例は、冠動脈バイパスの手術歴があり、治療・経過観察中であった。いずれの症例も IVIG との因果関係はないと判定された。

表 2.5.5.2.2-2　重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現状況（総投与量別）［二次調査］

		対象症例	発現症例	発現率（%）	発現率の95%信頼区間	発現件数
重篤な有害事象	全体	59	15	25.4	15.0 - 38.4	35
	≦1g/kg	15	2	13.3	1.7 - 40.5	3
	≦2g/kg	11	3	27.3	6.0 - 61.0	11
	≦3g/kg	10	5	50.0	18.7 - 81.3	15
	≦4g/kg	19	5	26.3	9.1 - 51.2	6
	4g/kg＜	4	0	0.0	0.0 - 60.2	0
重篤な副作用	全体	59	4	6.8	1.9 - 16.5	6
	≦1g/kg	15	0	0.0	0.0 - 21.8	0
	≦2g/kg	11	0	0.0	0.0 - 28.5	0
	≦3g/kg	10	1	10.0	0.3 - 44.5	3
	≦4g/kg	19	3	15.8	3.4 - 39.6	3
	4g/kg＜	4	0	0.0	0.0 - 60.2	0

因果関係「有」又は「不明」を副作用とした

2.5.5.3 安全性評価の考察と結論

本治験において発現率が高かった副作用は本剤でよく見られる事象であった。また、死亡例は認められず、大量投与により発現の可能性がある心不全、血栓塞栓症、無菌性髄膜炎についても認められなかった。重篤な副作用は 3 例で 5 件発現した。このうち、「慢性腎臓病」が発現した 1 例は透析療法を導入していなかった症例であり、慢性腎不全の増悪が認められたことから新規に血液透析が導入され、移植実施まで継続された。本症例のように、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。しかし、脱感作療法は移植を前提として実施するため、腎機能の悪化による影響は一時的であるとともに、実際の臨床現場では脱感作療法から間を置かずに移植を実施すると想定されるため、透析導入に至る可能性は低いと考えられる。なお、本剤の添付文書[31)]には腎障害のあ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「慎重投与」及び「重大な副作用」に記載している。また、重篤な副作用を発現した他の 2 例のうち、「白血球減少症」、「好中球減少症」及び「血小板減少症」の 3 件が認められた 1 例は治験薬投与中止に至ったが、その後無治療にて回復した。「頭痛」が認められた 1 例は治験薬投与中止に至ったが、その後投薬により回復した。なお、いずれの事象も本剤の添付文書[31)]の「重大な副作用」及び「その他の副作用」に記載している。

また、二次調査の安全性プロファイルは治験と相違なく、発現率の高い副作用は本剤でよく見られる事象であった。二次調査において急性冠動脈症候群と診断された後に死亡した症例を 2 例確認したが、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るレシピエントであり、報告した医師は IVIG との因果関係はないと判断していた。脱感作療法の対象は透析を導入している場合が多く、透析患者はなんらかの心疾患を有している可能性が高い。IVIG を大量投与すると、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考えられるため注意が必要である。なお、これらの点については、本剤の添付文書[31)]において「慎重投与」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起している。

二次調査において副作用の発現率を総投与量別に集計したところ、総投与量が多い区分で副作用の発現率が高い傾向が見られたものの、総じて本剤でよく見られる事象が発現していた。

以上より、本治験及び二次調査で得られた安全性情報は、これまでに得られている本剤の安全性プロファイルに影響を与えるものではなく、「1 日 1 回 1 g/kg 体重まで、総投与量 4 g/kg 体重まで」という用法・用量において、安全性に特段問題はないと考えられる。

次に、小児の安全性について検討した。

本治験は小児を対象にしておらず、二次調査においても脱感作療法時に 16 歳未満の症例はいなかったため、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。そこで、本剤の既承認効能・効果における使用成績調査及び特定使用成績調査の結果に基づき、小児に本剤を用いた場合の安全性情報を検討した。

主たる投与対象が小児である「川崎病の急性期」の用法・用量は、400 mg/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは 2,000 mg/kg 体重を 1 回点滴静注である。2007 年に報告した使用成績調査[32]では、1 歳未満が 24.57%（647/2,633 例）、1 歳以上～3 歳未満が 43.56%（1,147/2,633 例）で 3 歳未満が過半数を占めていた。この調査で安全性の解析対象となった症例は 2,633 例であり、0.5%以上の頻度で発現した副作用は、悪寒 38 件（1.44%）、発熱・高熱 34 件（1.29%）、発疹・蕁麻疹 34 件（1.29%）、肝機能異常 29 件（1.10%）、嘔吐 20 件（0.76%）、低体温 18 件（0.68%）、頭痛 14 件（0.53%）であった。また、3 件以上収集さ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。発現した事象はいずれも使用上の注意から予測できるものであった。

また、「多発性筋炎・皮膚筋炎」及び「全身型重症筋無力症」の用法・用量はいずれも 400 mg/kg 体重を 5 日間点滴静注である。これらの特定使用成績調査の定期報告[33),34)]から、年齢別の副作用発現状況を抜粋し表 2.5.5.3-1 に示す。

多発性筋炎・皮膚筋炎の安全性解析対象例 1,329 例のうち小児 38 例において、副作用は 7 例（18.42%）に計 13 件認められた。その内訳は頭痛 6 件（15.79%）、無菌性髄膜炎 4 件（10.53%）、高血圧、嘔吐、発熱が各 1 件（2.63%）であり、いずれも使用上の注意から予測できるものであった。小児の副作用発現率と他の年齢区分の間で副作用の発現率に差は認められなかった。

全身型重症筋無力症の安全性解析対象例 1,800 例のうち小児 27 例において、副作用は 12 例（44.44%）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、いずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。

表 2.5.5.3-1　多発性筋炎・皮膚筋炎及び全身性重症筋無力症における本剤の年齢別副作用発現率

多発性筋炎・皮膚筋炎（1,329例）	症例数	副作用発現例数	副作用発現率（%）	χ^2検定
<15	38	7	18.42	
15≦　<65	814	89	10.93	p=0.2256
65≦	477	46	9.64	
全身型重症筋無力症（1,800例）	症例数	副作用発現例数	副作用発現率（%）	χ^2検定
<15	27	12	44.44	
15≦　<65	1,009	192	19.03	p<0.001
65≦	761	119	15.64	
不明・未記載	3	0	0	

［文献 33)及び 34)から引用（抜粋）］

以上のように、本剤の既承認効能・効果に関する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ところ、川崎病では心不全が複数報告されており、この点については脱感作療法における二次調査と同じく注意すべきと考えられたが、そのほかの副作用についてはいずれも使用上の注意から予測できるものであり、安全性に特段の問題は認められなかった。

また、小児腎移植に使用される薬剤の投与状況を見ると、本邦小児腎移植の調査（表 2.5.4.3.2-1）から、小児においても免疫抑制薬としてカルシニューリン阻害薬（シクロスポリン又はタクロリムス）がほぼ全例に投与されていることが確認できる。これらの薬剤の用法・用量は、いずれも本剤と同様に kg 体重あたりで設定されており、成人と小児は区別されていない[35),36)]。

以上、本剤の用法・用量は kg 体重あたりで設定していること、既承認効能・効果において乳児・幼児を含む小児例への投与実績があり、安全性に特段問題がないことから、申請者は小児の用法・用量を別途設定する必要はないと考える。なお、日本移植学会より、[redacted]とのコメントをいただいた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

末期腎不全患者に対する根治的な治療方法は腎移植しかなく、対症療法としての透析療法は週3回、1回4時間程度も拘束される負担の大きな治療である。現在、本邦では約33万人もの透析患者が存在[1]し、基本的にはその全員が腎移植の適応と考えられる。1997年に「臓器の移植に関する法律」が施行されたのち移植数は年々増加してきたが、2017年時点で約1,700例であり[1]、圧倒的にドナー不足である。また、本邦では死体腎の提供が進まないことから生体腎移植が大半を占めている（図2.5.1.2-1）。

欧米では日本とは反対に献腎移植が主流であり、米国を例に取ると献腎移植が70%を占める[2]。2015年における米国の人口100万人あたりの移植件数は59件と報告されており[2]、総人口3.21億人で換算した移植件数は約19,000件、このうち献腎移植数は約13,300件となる。対して日本の献腎移植数は200件にも満たないことから、本邦では生体腎移植に頼らざるを得ない状況がうかがえる。

このようにドナー確保が厳しい状況の中、生体腎移植ドナーが確保できているにも関わらず移植の実施が困難な患者が存在する。すなわち、輸血、妊娠、過去の移植等によって他人の抗原に感作されてドナーに対する抗体を獲得している場合があり、ドナーに対する抗体が陽性のまま移植を行うと移植後に急性拒絶反応を起こし移植腎喪失となる確率が高いことが知られている[3),4)]。生体腎移植が大半を占める本邦においては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。また、現在、本邦における献腎移植のレシピエント選択基準はリンパ球交差試験（全リンパ球又はTリンパ球）が陰性（すなわち、ドナーのリンパ球に対する抗体が陰性）であることとされており[5]、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。したがって、高度に感作された患者は、抗体価を低下（脱感作）させない限り移植を受ける機会はほとんどなく、生涯透析療法を続けざるを得ない状況にある。

2.5.6.1.2 現行の治療

海外では、リンパ球交差試験が陽性の患者に対する脱感作療法として、IVIGの有効性が2000年前後から検討されており[8),9)]、2004年には高用量IVIGによる脱感作療法の有効性を検証するために、米国NIHによりプラセボ対照の無作為化二重盲検比較試験が実施され、プラセボに比べ抗体価が有意に低下したこと及び有意に移植実施率が向上したことが報告された[10)]。この結果を受け、米国では高感作例の脱感作療法として高用量IVIGがオフラベル使用されるとともに公的保険の償還対象とされている[11)]。また、少なくとも英国、加国、豪州においては、表2.5.1.3-1に示すとおりガイドラインに掲載され推奨されており[12)-14)]、公的又は私的に保険償還がなされている。ただし、欧米等6ヵ国（米国、英国、独国、仏国、加国、豪州）において、腎移植における脱感作療法を適応症に持つIVIG製剤はない。また、近年は、高用量IVIGの有効性を基本として、B細胞や抗体産生細胞を標的としたリツキシマブ（抗CD20モノクローナル抗体）やボルテゾミブ（プロテアソーム阻害剤）との併用が海外で積極的に検討されている[15)-17)]。なお、米国に代表される献腎移植数が多い欧米では、移植待機患者に対してIVIG 2 g/kg体重/月を数ヵ月繰り返すといった長期間に亘る脱感作療法を行い、抗ドナー抗体を低減して待機順位を繰り上げることが一

般的であるが、生体腎移植が主流の本邦においては、ドナーが確保できた時点で速やかに脱感作が行われている。

一方、一次調査より、本邦における脱感作療法の実態が明らかになった。本邦では感作例に対する脱感作療法として保険適用されているのは DFPP のみであるが、表 2.5.6.1.2-1 のとおり、脱感作療法を施行して移植していると回答した 80 施設において、リツキシマブを用いると回答した施設が 98.8%（79/80 施設）、血漿交換が 96.3%（77/80 施設）、MMF が 88.8%（71/80 施設）であり、DFPP を含む血漿交換以外の薬剤も高頻度で併用されている状況がうかがわれた。また、IVIG を用いると回答した施設は 37.5%（30/80 施設）であった。

表 2.5.6.1.2-1　脱感作療法に用いる薬剤・療法［一次調査］

項目	施設数（%）
脱感作療法に用いる薬剤などを教えてください（複数回答可）	80*
血漿交換	77 (96.3)
MMF	71 (88.8)
リツキシマブ	79 (98.8)
IVIG	30 (37.5)
ボルテゾミブ	2 (2.5)
その他	7 (8.8)
CNI	1 (14.3)
タクロリムス	5 (71.4)
ステロイド	1 (14.3)
DSG	1 (14.3)
エベロリムス	1 (14.3)

*：「脱感作療法を施して移植を実施」と回答した施設数

一次調査において、現在抗ドナー抗体陽性レシピエントに対する脱感作療法を実施している、又は今後脱感作療法を実施することを検討していると回答した 123 施設を対象に、脱感作療法における IVIG のニーズを調査したところ、90.2%（111/123 施設）の施設が IVIG を使用したいと回答した（表 2.5.6.1.2-2）。IVIG に期待する理由としては、「複数治療の併用で、確実な脱感作療法が可能となる」ことと回答した施設が 87.4%（97/111 施設）と多かったことから、併用療法が基本である脱感作療法において、IVIG のニーズが高いことが読み取れた。

表 2.5.6.1.2-2　脱感作療法における IVIG のニーズ［一次調査］

項目	施設数（%）
脱感作療法にIVIGを使用したいですか？	123 *1
はい	111 (90.2)
いいえ	10 (8.1)
未回答	2 (1.6)
脱感作療法におけるIVIGの使用にどのようなことを期待しますか？（複数回答可）	111 *2
単独の治療として、重篤な副作用の懸念が少ない	42 (37.8)
複数治療の併用で、確実な脱感作療法が可能となる	97 (87.4)
移植後感染症の予防	31 (27.9)
その他	4 (3.6)
脱感作療法にIVIGを使用しない理由を教えてください（複数回答可）	10 *3
血漿交換など薬剤以外の脱感作療法で十分である	6 (60.0)
他の薬剤の使用のみで十分である	6 (60.0)
IVIGの利点より副作用を懸念する	3 (30.0)
その他	2 (20.0)

*1：現在、脱感作療法を実施していると回答した施設及び今後、実施を検討していると回答した施設
*2：「脱感作療法にIVIGを使用したいですか？」に「はい」と回答した施設
*3：「脱感作療法にIVIGを使用したいですか？」に「いいえ」と回答した施設

実際に、二次調査において IVIG を使用して脱感作療法を実施した症例を調査したところ、血漿交換やリツキシマブといった他の薬剤・療法が併用されていた（表 2.5.4.2.1.2-2）。また、最近本邦にて発行された「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版」[37]においても、IVIG と血漿交換療法が腎移植前の脱感作療法の基軸を成しており、これに様々な新規薬剤を加えた脱感作療法の有効性が報告されているとの記載がある。

以上より、本邦では複数の薬剤・療法を併用した脱感作療法が実施されており、IVIG をベースとした脱感作療法を実施している海外と同様、本邦においても IVIG を併用することによって、より確実に脱感作できることが期待されている。

2.5.6.2 ベネフィット

本治験では、FCXM-T を主要評価項目として、本剤を 1 日 1 回 1 g/kg 体重で 4 日点滴静注した場合の陰性化率を検討した。その結果、主要評価である本剤 4 回目投与翌日又は中止時の FCXM-T の陰性化率は 47.1%となり、Minimum Effect として設定した 30%を上回った。また、本剤 4 回目投与終了の 1 週後に陰性化した症例が 2 例認められたことから、最終陰性化率は 58.8%となった。一次調査の結果より、FCXM-T が移植を実施する上で重要な目安になっていることが明らかになり（表 2.5.4.3.1-1）、本剤によってこれまで移植の対象にならなかった抗ドナー抗体陽性レシピエントが移植の機会を得ることができると考えられる。

さらに、二次調査から、IVIG を用いた脱感作療法後に移植を実施した 50 例において、40.0%の症例で拒絶反応を認めたものの、移植後 2 年における生存率、生着率はそれぞれ 98.0%、100.0%であり、予後は良好であることが示された。

また、本治験において治験薬 3 回目投与（3 g/kg 体重）翌日以降に FCXM-T の陰性化率が大きく上昇した。さらに、二次調査における IVIG 投与量と拒絶反応の分析から、3 g/kg 体重を超える用量において拒絶反応の発現リスクを軽減できる可能性が示唆された。これらのことから、用法・用量は「1 日 1 回 1 g/kg 体重まで、総投与量 4 g/kg 体重まで」とすることで、より良好な移植予後が得られる可能性が考えられる。

また、表 2.5.6.1.2-1 に示したとおり、脱感作療法は併用療法が主流である。これは、脱感作療法に用いられる薬剤・療法は表 2.5.6.2-1 のとおり異なる作用機序を持つことから、これらを組み合わせることによって、より確実な脱感作が期待できるためであると考えられる。

表 2.5.6.2-1　脱感作療法に用いられる薬剤・療法の作用機序

リツキシマブ	特異的に B 細胞を傷害し B 細胞を枯渇することで、抗体の産生を抑制する。
血漿交換療法	膜型血漿分離器や膜型血漿成分分離器を用いて抗体を除去する。
MMF	プリン生合成経路の *de novo* 経路を阻害することにより、DNA 合成を抑制する。リンパ球細胞は核酸合成を主として *de novo* 系に依存するため、結果的にリンパ球細胞の増殖を選択的に抑制する。
IVIG	大量投与による脱感作の機序として、FcRn を介した抗ドナー抗体の異化代謝比率の増加[18]や FcγRIIB を介した抗体産生の抑制[19]の可能性を推測する。

脱感作療法に用いられる薬剤・療法において、血漿交換療法は、血漿中の抗ドナー抗体を物理的に除去することにより脱感作を行うが、同時に抗ドナー抗体以外の抗体も除去することから免疫能の低下につながる恐れがある。また、リツキシマブと MMF は、リンパ球の増殖を抑制することにより非特異的に抗体の産生を抑制するため、過度の免疫抑制につながる可能性がある。これに対して、IVIG による脱感作療法は、抗体（免疫グロブリン）の大量投与による免疫調節の結果として、抗ドナー抗体の異化代謝促進や過剰な抗体の産生を抑制すると考えられることから、上記薬剤・療法のような過度の免疫抑制につながることはない。また、上述のように本剤は併用が予想され、その際には上記薬剤・療法で懸念される感染症対策の面からもメリットがあると考える。したがって、本剤は作用機序の異なる治療法を組み合わせるという脱感作療法のスタイルに非常に適した薬剤であると考える。

以上を踏まえると、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いて、本剤を作用機序の異なる他の薬剤・療法と併用することにより、過度の免疫抑制を引き起こさずに脱感作の確実性をより一層向上させ、良好な移植予後が得られることが期待できる。

2.5.6.3 リスク

本治験及び二次調査において安全性プロファイルに相違はなく、発現率の高い副作用は本剤でよく見られる事象であった。

本治験では、6 例が透析未導入であったが、このうち 1 例において、慢性腎不全の増悪が認められたことから、新規に血液透析が導入され、移植実施まで継続された。本症例のように、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。しかし、脱感作療法は移植を前提として実施するため、腎機能の悪化による影響は一時的であるとともに、実際の臨床現場では脱感作療法から間を置かずに移植を実施すると想定されるため、透析導入に至る可能性は低いと考えられる。なお、本剤の添付文書[31)]には腎障害のあ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「慎重投与」及び「重大な副作用」に記載している。

本治験では死亡例は認められず、本剤の大量投与により発現の可能性が考えられる重大な副作用である心不全、血栓塞栓症、無菌性髄膜炎についても認められなかった。また、その他本剤の大量投与により発現の可能性がある溶血性貧血についても認められなかった。一方、二次調査において急性冠動脈症候群と診断された後に死亡した症例を 2 例確認したが、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るレシピエントであり、報告した医師は IVIG との因果関係はないと判断した。脱感作療法の対象は透析を導入している場合が多く、透析患者はなんらかの心疾患を有している可能性が高い。IVIG を大量投与すると、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考えられるが、これらの点については、本剤の添付文書[31)]において「慎重投与」と「重大な副作用」の項に記載して注意喚起している。

以上より、抗ドナー抗体陽性レシピエントにおける脱感作療法において、本剤は添付文書の記載を考慮し、心疾患の有無といった患者背景や大量投与に伴って発現する可能性がある事象に注意した上で投与する必要があると考える。

本剤は人の血液を原料とする血漿分画製剤であるため、未知のウイルスなどの感染症伝播のリスクを完全に排除することができない。しかし、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において 60℃・10 時間の液状加熱処理、平均孔径 19 nm のウイルス除去膜によるろ過処理及び pH3.9～4.4 の条件下での液状インキュベーション処理を施し、安全性の確保を図っている。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

ドナーに対する抗体が陽性のまま移植を行うと移植後に急性拒絶反応を起こし移植腎喪失となる確率が高い。また、本邦では生体腎移植が大半を占めるため、移植腎喪失となった場合に再移植の実施は極めて困難である。これらのことから、抗ドナー抗体陽性レシピエントについてはより確実な脱感作が求められるため、脱感作療法は異なる作用機序の療法を複数併用して実施されている。

本治験より、本剤による抗ドナー抗体の低減効果が認められ、二次調査より、IVIG を用いた脱感作療法によって良好な移植予後が得られたことが確認できた。また、脱感作療法においては過度の免疫抑制につながる可能性のある薬剤・療法の使用が予想されるが、その際には免疫抑制に起因する感染症対策の面からも本剤を併用するメリットがあると考えられる。

また、本治験及び二次調査において、安全性に特段の問題は認められなかった。ただし、対象症例が透析導入により心疾患を有している可能性があることや、高用量の投与に起因する副作用が発現する可能性があることから、添付文書の記載を考慮し、十分注意して本剤を使用する必要があると考える。

安全性におけるリスクを踏まえても、本剤を用いた脱感作療法によって、今まで移植の対象と

ならなかった抗ドナー抗体陽性レシピエントが、末期腎不全の根治療法である移植の機会と良好な予後を得られることは臨床的意義が大きい。したがって、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本剤を用いることは有用であると考える。

2.5.6.5 補遺

該当なし

2.5.7　参考文献

2.5 における参考文献	添付する文献番号
1) 臓器移植ファクトブック 2018. 日本移植学会.	5.4-1
2) 一般社団法人日本移植学会ホームページ. 一般の方. データで見る臓器移植. 腎臓移植. http://www.asas.or.jp/jst/general/number/（2019 年 9 月 18 日アクセス）	5.4-2
3) Park MS, Terasaki PI, Lau M, Iwaki Y. Sensitization after transplantation. Clin Transpl. 1987: 393-7.	5.4-3
4) Harmer AW, Koffman CG, Heads AJ, Vaughan RW. Sensitization to HLA antigens occurs in 95% of primary renal transplant rejections. Transplant Proc. 1995; 27: 666-7.	5.4-4
5) 公益社団法人日本臓器移植ネットワークのホームページ. 腎臓移植希望者（レシピエント）選択基準 http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/pdf/rec-pancreas.pdf（2018 年 12 月 18 日アクセス）	5.4-5
6) 診療点数早見表（医科）2018 年 4 月版. 医学通信社. p635-8.	5.4-6
7) 中川健, 江川裕人, 高原史郎. ドナー特異的抗体陽性腎移植における脱感作療法の実態－IVIG 使用実態全国アンケート調査より－. 第 54 回日本移植学会総会臨時号 2018; 443.	5.4-7
8) Glotz D, Antoine C, Julia P, Suberbielle-Boissel C, Boudjeltia S, Fraoui R, et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). Am J Transplant. 2002; 2: 758-60.	5.4-8
9) Montgomery RA, Zachary AA. Transplanting patients with a positive donor-specific crossmatch: a single center's perspective. Pediatr Transplant. 2004; 8: 535-42.	5.4-9
10) Jordan SC, Tyan D, Stablein D, Mcintosh M, Rose S, Vo A, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: Report of the NIH IG02 Trial. J Am Soc Nephrol. 2004; 15: 3256-62.	5.4-10
11) Center for Medicare & Medicaid Services. Local Coverage Article : Intravenous Immune Globulin (IVIG)‐ Related to LCD L33394(A52446). https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/article-details.aspx?articleId=52446&ver=33&Date=&DocID=A52446&bc=hAAAABAAAAAA&#0 （2018 年 12 月 18 日アクセス）	5.4-11

2.5 における参考文献	添付する文献番号
12) Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use. 2011 July. p25, 43-5.	5.4-12
13) Ontario Regional Blood Coordinating Network. Ontario immune globulin (IG) utilization management guidelines Ver.4.0. 2018 January. p9.	5.4-13
14) National Blood Authority. Criteria for clinical use of immunoglobulin in Australia. Kidney transplantation. https://www.criteria.blood.gov.au/MedicalCondition/View/2472（2018 年 12 月 10 日アクセス）	5.4-14
15) Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. N Engl J Med. 2008; 359: 242-51.	5.4-15
16) Vo AA, Peng A, Toyoda M, Kahwaji J, Cao K, Lai CH, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. Transplantation. 2010; 89: 1095-102.	5.4-16
17) Jeong JC, Jambaldorj E, Kwon HY, Kim MG, Im HJ, Jeon HJ, et al. Desensitization using bortezomib and high-dose immunoglobulin increases rate of deceased donor kidney transplantation. Medicine. 2016; 95: e2635.	5.4-17
18) Li N, Zhao M, Hilario-Vargas J, Prisayanh P, Warren S, Diaz LA, et al. Complete FcRn dependence for intravenous Ig therapy in autoimmune skin blistering diseases. J Clin Invest. 2005; 115: 3440-50.	5.4-18
19) Nikolova KA, Tchorbanov AI, Djoumerska-Alexieva IK, Nikolova M, Vassilev TL. Intravenous immunoglobulin up-regulates the expression of the inhibitory FcγIIB receptor on B cells. Immunol Cell Biol. 2009; 87: 529-33.	5.4-19
20) 片山昭男. HLA 抗体陽性腎移植症例をどう扱うか－術前 HLA 抗体陽性例の脱感作と術後感作症例に対する長期生着を目指した治療戦略. 移植 2006; 41: 544-50.	5.4-20
21) 三浦正義, 下田直彦, 原田浩, 小川弥生, 久保田佳奈子, 笹木剛志, 他. 既存抗体陽性腎移植の臨床的検討. 移植 2006; 41: 551-8.	5.4-21
22) 梶保祐子, 近本裕子, 倉山亮太, 藤木拓磨, 松村英樹, 藤井寛, 他. 抗ドナー抗体陽性のため術前処置を行って二次生体腎移植に臨んだ 1 例. 日本小児腎不全学会雑誌 2009; 29: 186-8.	5.4-22
23) Lobashevsky AL, Higgins NG, Rosner KM, Mujtaba MA, Goggins WC, Taber TE. Analysis of anti-HLA antibodies in sensitized kidney transplant candidates subjected to desensitization with intravenous immunoglobulin and rituximab. Transplantation. 2013; 96: 182-90.	5.4-23

2.5 における参考文献	添付する文献番号
24) 抗ドナー抗体陽性腎移植レシピエントに対する免疫グロブリン製剤を用いた脱感作療法に関する実態調査結果報告. 移植 2019; 54.	5.4-24
25) 日本臨床腎移植学会・日本移植学会. 腎移植臨床登録集計報告（2010）-3 2009 年経過追跡調査結果. 移植 2010; 45: 608-20.	5.4-25
26) Kahwaji J, Jordan SC, Najjar R, Wongsaroj P, Choi J, Peng A, et al. Six-year outcomes in broadly HLA-sensitized living donor transplant recipients desensitized with intravenous immunoglobulin and rituximab. Transpl Int. 2016; 29: 1276-85.	5.4-26
27) Okada D, Okumi M, Kakuta Y, Unagami K, Iizuka J, Takagi T, et al. Outcome of the risk-stratified desensitization protocol in donor-specific antibody-positive living kidney transplant recipients: a retrospective study. Transpl Int. 2018; 31: 1008-17.	5.4-27
28) 服部元史, 三重野牧子, 相川厚, 大島伸一, 宍戸清一郎, 高橋公太, 他. 本邦小児腎移植の臨床的背景と移植成績. 移植 2016; 51: 452-63.	5.4-28
29) 石塚喜世伸, 服部元史. かつて移植困難例と考えられていた症例への対応 ABO 不適合移植と既存抗体陽性レシピエントへの腎移植. 日本小児腎不全学会雑誌 2014; 34: 8-11.	5.4-29
30) 打田和治. 小児臓器移植の現況 腎移植. 日本外科学会雑誌; 2010: 111: 299-304.	5.4-30
31) 献血ヴェノグロブリン®IH 5%静注 0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL, 10g/200mL 添付文書第 36 版	5.4-31
32) 株式会社ベネシス 保証本部 安全管理部 市販後安全対策グループ, 田辺三菱製薬株式会社 開発本部 データサイエンス部 臨床解析グループ. 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®-IH ヨシトミおよびヴェノグロブリン®-IH）の使用成績調査結果について. 新薬と臨牀 2007; 56: 1966-88.	5.4-32
33) 献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 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） 特定使用成績調査の定期報告〈第 11 回安全性定期報告：2010 年 10 月 27 日～2018 年 6 月 27 日〉	5.4-33
34) 献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 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） 特定使用成績調査の定期報告〈第 9 回安全性定期報告：2011 年 9 月 26 日～2018 年 6 月 27 日〉	5.4-34
35) ネオーラル®内用液 10%, 10mg カプセル, 25mg カプセル, 50mg カプセル 添付文書第 22 版	5.4-35

2.5 における参考文献	添付する文献番号
36) プログラフ®カプセル 0.5mg, 1mg　添付文書第 39 版	5.4-36
37) 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: 38-43.	5.4-37