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

第 2 部 CTD の概要

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

略号一覧表

略語・用語	内容
ACR	急性細胞性拒絶反応
AMR	抗体関連型拒絶反応
ATG/rATG/γATG	サイモグロブリン（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン）
CNI	カルシニューリン阻害剤
CPA	シクロホスファミド
CS	副腎皮質ステロイド
CYA	シクロスポリン
C4d	活性化した補体因子 C4b の分解産物
DSA	ドナー特異的抗体
e-GFR	推算糸球体ろ過量
FAS	最大解析対象集団
FcRn	胎児性 Fc 受容体
FcγRIIB	Fcγ 受容体 IIB
GL	ガイドライン
HLA	ヒト白血球抗原
HT	心移植
IA	免疫吸着療法
ISHLT	国際心肺移植学会
ITP	特発性血小板減少性紫斑病
IV	静注
IVIg	静注用ヒト免疫グロブリン
KDIGO	国際腎臓病予後改善機構（Kidney Disease：Improving Global Outcome）
mPSL	メチルプレドニゾロン
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MFI	平均蛍光強度
MMF	ミコフェノール酸モフェチル
PE/PP	血漿交換療法
PRN	必要に応じて
PT	基本語
QD	1 日 1 回
RTX	リツキシマブ
SS	安全性解析対象集団
TAC	タクロリムス
TCMR	T 細胞関連拒絶反応

目次

頁
略号一覧表 2
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 本剤の薬理学的分類 5
2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病理生理学的側面 6
2.5.1.2.1 効能・効果 7
2.5.1.2.2 用法・用量 7
2.5.1.3 試験実施の科学的背景 8
2.5.1.4 臨床開発計画の経緯 9
2.5.1.5 規制当局による助言と申請者の対応 10
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.4 有効性の概括評価 14
2.5.4.1 第 III 相試験の概要 14
2.5.4.1.1 試験デザイン 14
2.5.4.1.2 有効性評価 16
2.5.4.1.3 治験対象集団の特性 16
2.5.4.1.4 重要な分析結果 17
2.5.4.1.4.1 主要評価項目：投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率（2.7.3.1.2.2.1） 17
2.5.4.1.4.2 副次評価項目（2.7.3.1.2.2.2～2.7.3.1.2.2.4） 18
2.5.4.1.4.3 用法・用量について（FAS） 21
2.5.4.2 実態調査の概要（2.7.3.2） 22
2.5.4.2.1 一次調査の結果（2.7.3.2.2.1.1） 22
2.5.4.2.2 二次調査の結果（2.7.3.2.2.1.2） 24
2.5.4.2.2.1 調査対象集団の特性 24
2.5.4.2.2.2 有効性評価 24
2.5.4.2.2.2.1 生着率 24
2.5.4.2.2.2.2 生存率 26
2.5.4.2.2.2.3 抗 HLA 抗体価の低下率及び推移 27
2.5.4.2.2.3 用法・用量 28
2.5.4.2.2.3.1 臓器別の用法・用量 28
2.5.4.2.2.3.2 AMR 治療に用いられる薬剤の実態 35
2.5.4.3 公表文献による検討 36
2.5.4.3.1 有効性評価 36
2.5.4.3.1.1 生着率 36
2.5.4.3.1.2 抗体価（抗 HLA 抗体）の低下率 36
2.5.4.3.2 臓器別用法・用量 38
2.5.4.3.3 臓器別併用療法 45
2.5.4.4 有効性評価の考察と結論 47

2.5.4.4.1 有効性に関する考察 47
2.5.4.4.2 対象に関する考察 47
2.5.4.4.3 小児に対する保険適用について 48
2.5.4.4.4 用法・用量に関する考察 49
2.5.5 安全性の概括評価 52
2.5.5.1 第 III 相試験による評価 52
2.5.5.1.1 医薬品への曝露 52
2.5.5.1.1.1 安全性評価計画及び安全性試験の記述 52
2.5.5.1.1.2 全般的な曝露状況（2.7.4.1.1.2） 52
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 53
2.5.5.1.2 有害事象 53
2.5.5.1.3 他の重要な有害事象 54
2.5.5.1.4 臨床検査、心電図及び胸部 X 線 54
2.5.5.1.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 55
2.5.5.1.5.1 高齢者における安全性 55
2.5.5.1.5.2 小児における安全性 55
2.5.5.1.6 過量投与における安全性 55
2.5.5.1.7 市販後の安全性データ 55
2.5.5.2 実態調査による評価 56
2.5.5.2.1 医薬品への曝露 56
2.5.5.2.1.1 安全性評価計画及び安全性試験の記述 56
2.5.5.2.1.2 全般的な暴露状況 56
2.5.5.2.1.3 人口統計学的特性及び他の特性による影響 56
2.5.5.2.2 有害事象 56
2.5.5.3 公表文献による評価 58
2.5.5.4 安全性評価の考察と結論 59
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 60
2.5.6.1 治療の背景 60
2.5.6.1.1 疾患又は症状 60
2.5.6.1.2 現行の治療 60
2.5.6.2 海外公表文献及び GL を本邦での AMR 治療における本剤の有効性及び安全性に用いることの適切性について 61
2.5.6.3 ベネフィット 61
2.5.6.4 リスク 64
2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価 64
2.5.6.6 補遺 64
2.5.7 参考文献 65

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

GB-0998（献血ヴェノグロブリン IH10%静注 0.5 g/5 mL、同 2.5 g/25 mL、同 5 g/50 mL、同 10 g/100 mL 及び同 20 g/200 mL）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（以下、IVIg と略す）である。現在までに取得した効能・効果は表 2.5-1 に示すとおりである。

表 2.5-1 本剤の取得効能・効果

効能・効果
低並びに無ガンマグロブリン血症
重症感染症における抗生物質との併用
特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で，著明な出血傾向があり，外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合）
川崎病における 2 g/kg 体重単回投与の用法・用量追加
低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量変更
多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
血清 IgG_2 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）
水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

本剤は国内献血由来の血漿を原料とした製剤である。

今回、効能追加の申請を行った臓器移植後の抗体関連型拒絶反応に対する免疫グロブリン療法は、海外では有効性が報告されており各国のガイドライン（以下、GL と略す）などでも推奨[1)-5)]されている。本疾患に対する医療ニーズを鑑み、本剤の有効性及び安全性の検討を 20[redacted] 年から開始した。

2.5.1.1 本剤の薬理学的分類

本剤は、重症感染症、自己免疫疾患〔特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、川崎病の急性期、多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、天疱瘡、ギラン・バレー症候群など〕及び免疫不全（低並びに無ガンマグロブリン血症などの獲得免疫障害）に対する治療薬として広く用いられている。また、臓器移植領域においては、同様な機序と考えられている「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」の効能・効果を 2019 年に取得した。

IVIg は、外来抗原及び抗イディオタイプ抗体による自己抗体の中和作用、オプソニン化作用、補体活性化作用、Fc 受容体を介した免疫関連細胞の活性化/抑制作用、FcRn を介した抗体の異化代謝作用など、多彩な薬理作用が報告されている[6)]。IVIg は、1 つの疾患に対して、これらの作

用が複雑に組み合わさって有効性を発揮すると考えられているが、その全容は十分に解明されていないのが現状である。

「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」の承認取得に際し、ヒトの DSA 陽性レシピエントを想定したマウスモデルである HLA-A2.1 発現トランスジェニックマウス〔C57BL/6-Tg（HLA-A2.1）1 Enge/J、以下、HLA-A2 発現 Tg マウスと略す〕の皮膚をバックグラウンド系統の C57BL/6 J に移植して、HLA-A2 抗原に対する抗体を特異的に産生する高感作モデルを作製し[7]、本剤による脱感作療法の薬効評価を実施した。

その結果、DSA の MFI 値について、生理食塩液群は無処置群に比べ、HLA-A2（A*02:01, A*02:03, A*02:06）の抗原ビーズと反応する抗体（抗 HLA-A2 抗体）が存在することを示す MFI 値の有意な増加を認めた。一方、本剤群は、生理食塩液群に比べ MFI 値の減少を認め、1 g/kg 体重の用量で有意差を認めた（全て $p<0.01$）。直線回帰分析により、傾きに有意差を認めたことより（全て $p<0.01$）、本剤は、用量依存的に抗 HLA-A2 抗体量を減少させることが示された。

なお、DSA は臓器移植後の抗体関連型拒絶反応（以下、AMR と略す）を引き起こす危険因子の一つであり、治療後に DSA が減少（低下）しえたものは予後が良好となる可能性があると報告されている。

AMR 治療も脱感作療法と同様に、主原因となる DSA の抗体価を下げることにより治療効果を発揮し、AMR に対する有効性が期待されると考えた。

なお、今回、非臨床試験（薬効薬理試験）に関する新たな資料は提出していない。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病理生理学的側面

「臓器移植後の AMR 治療」を予定される効能又は効果とするにあたり、腎移植後の AMR に対して企業治験として実施した。また、腎臓（小児）、肝臓、心臓、肺、膵臓、膵島及び小腸に対しては日本移植学会が主体として実態調査を実施した。

以下に、臓器移植後の AMR に対する臨床的側面を説明する。

臓器移植は臓器不全の根治的治療法として確立されてはいるものの、拒絶反応などにより移植された臓器を失ってしまうことを少なからず認めている。移植された臓器を長期間に亘り生着させるには、この拒絶反応をいかに抑えるかが、極めて重要であると考えられている。

拒絶反応は発現機序の違いにより、T 細胞に関連した細胞性拒絶反応（以下、TCMR と略す）及び AMR の 2 つに分けられる[8),9)]。このうち TCMR は、数々の強力な免疫抑制薬の開発により激減し、ほぼ克服されたと言える。現在では AMR の抑制が臨床上重要な課題であり、AMR 治療の目標は移植片の障害を最小限に留め、長期生着を維持させることである。

AMR は、ヒト白血球抗原に対する抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体、ABO 血液型抗原に対する抗体（抗 A 抗体、抗 B 抗体）が血管内皮障害を起こし発現すると言われており[9)]、発現時期や病理組織所見により急性又は慢性 AMR に分けられる。

移植数の最も多い腎移植における最新の国内集計[10)]によると、原因が判明している移植腎廃絶原因の中で最も多いものは、AMR を含む慢性拒絶反応 24.3%（180/741 例）、続いて急性拒絶反応 6.6%（49/741 例）であり、患者の長期予後を考えるうえで、これらの AMR をいかに抑えるかが重要な課題である。また、腎移植のみならず、肝臓、心臓、肺、膵（膵臓・膵島）及び小腸においても急性 AMR、慢性 AMR は同様に大きな課題であり、代替療法が存在しない心臓、肺移植などでは、廃絶に至ることは死に直結するため、腎移植同様、移植臓器の生着及び生命維持のため

の拒絶反応の予防又は治療が極めて重要であると考えられている。

2.5.1.2.1　　効能・効果

本剤の適応症は、以下のとおりである。

下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

2.5.1.2.2　　用法・用量

本剤の用法・用量は、「通常、人免疫グロブリン G として、1 日あたり 1 回 1,000 mg（10 mL）/kg 体重を 2 回点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、必要に応じて追加投与する。」とする。

2.5.1.3 試験実施の科学的背景

(1) AMR の患者数

1997 年に、脳死下の臓器提供を可能にする「臓器の移植に関する法律（以下、臓器移植法と略す）」が施行されたが、臓器移植法は、世界でも類を見ない厳格なルール故、脳死下の臓器提供は増えず、移植件数は停滞していた。2008 年の国際移植学会でのイスタンブール宣言を踏まえ、海外渡航による臓器移植に頼っていた日本でも臓器移植法の改正に拍車がかかり、2010 年に改正臓器移植法が施行された。これにより移植数も格段と増加し、また、免疫抑制剤などの開発や周術期の管理により移植成績が向上し、臓器移植は臓器不全の根治的治療法として確立されたと言える。一方で、拒絶反応などにより移植された臓器を失ってしまう機会に少なからず直面する。種々の免疫抑制剤の開発により TCMR はほぼ克服できたが、AMR に対する治療は十分とは言えないのが現状である。

臓器移植後の AMR の発生頻度に関する統計的な報告はないものの、Hart らが報告[11]した systematic review によると、AMR の発生頻度は急性 AMR では 3～12%、慢性 AMR では 4.6～20.2%となっている。発現率の推定は、腎臓以外の臓器は移植数及び関連する報告が少ないことより最も移植数の多い腎移植を基に、下記の key-word（表 2.5-2）を用いて検討した。

なお、腎臓以外の臓器移植においても、免疫学的、病理学的及び治療方法も同様であることから腎移植後の AMR の発現率を各臓器に外挿できると考えた。

表 2.5-2 検索 key-word

データベース	医中誌、MEDLINE
対象期間	2010～2021
検索 word	腎移植、抗体関連型拒絶反応、AMR、発現率など

本邦及び欧米諸国からの文献 15 報[12)-26)]を基に AMR の発現率について検討した。移植時に高度に感作された集団、免疫学的にリスクが高い集団（DSA 陽性、リンパ球交差試験陽性、組織所見陽性）では、20～30%程度の発現率である。一方で免疫学的にリスクの低い集団（DSA 陰性、リンパ球交差試験陰性）で 10%程度、また、特に感作のない一般的な集団でも 3%程度の発現率であった。これらの AMR の発現率を踏まえ、各研究会、学会から報告された移植数に関する年次集計を基に AMR 数について推定した（表 2.5-3）。その結果、全臓器で少なくとも 1,000 人程度、最大でも 7,000 人程度の患者数と推定した。

表 2.5-3 AMR の患者数

	腎臓	肝臓	肺	心臓	膵臓	膵島	小腸	計
移植数	31,251	10,418	838	566	465	27	31	43,596
死亡数（廃絶数）*	8,192	2,686	222	43	85	16	13	11,257
集計対象	23,059	7,732	616	523	380	11	18	32,339
（最小）推定発現数	692	232	18	16	11	0	1	970
（最大）推定発現数	4,612	1,546	123	105	76	2	4	6,468

*：腎臓、膵臓は廃絶数とした。膵島はエドモントンプロトコール時の生着率 22.2%及び先進医療 B での生着率 80%を参考に算出した。

(2) AMR の診断について

AMR の診断について各国（米国、英国、豪州、加国など）より GL[1)-5)]が刊行されている。臓器ごとの臨床症状に加え、抗体価の確認、特に DSA の検索や病理所見による AMR の診断が推奨されている。本邦においても 2023 年に診療 GL[27)]が改訂され、「生検による組織診断と血清学的な DSA の証明が必要である」と明記されている。DSA の検索においては、2018 年に術後の抗体価の測定についても保険適用となり、従来に比べより診断の精度が増し AMR の確定診断の一助となっている。

(3) AMR の予後*（生着率について）

TCMR の予後は種々の免疫抑制剤の開発によりほぼ克服できたと言われているが、AMR に関する予後は十分といえない状況である。診療 GL においても、少なくとも急性 AMR に関しては、治療非介入では予後が不良と記載されている[28)]。

Vo らの報告[17)]では、AMR を発現した症例は非発現例に比して予後は不良であり、1 年後及び 5 年後生着率は、AMR 発現群で 82%及び 58%と、非発現群 97%及び 89%に比し低い生着率であった。また、Rendulic らの報告[29)]では、病理学的に AMR のリスクが高い患者集団（C4d 陽性）では経時的に生着率が悪くなると報告している（p=0.049）。

予後を改善（長期生着）するためにも、定期的な病理診断や抗体価を測定（DSA の検索）し、AMR と診断された場合は、速やかに治療介入する必要があると考えられている。

*腎臓以外の臓器については、報告数も限られていることから腎移植後の AMR に関する報告を基に記載した。

(4) 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[30)]や FcγRIIB を介した抗体産生の抑制[31)]といった作用が報告されている。したがって、臓器移植後の AMR 患者に対して本剤を投与することで、抗体価（MFI 値）を低下させ、拒絶反応を抑制することで移植片の長期生着が期待できる。

2.5.1.4 臨床開発計画の経緯

前述したように、臓器移植は臓器不全の根治的治療法として確立されてはいるものの、拒絶反応、特に AMR により移植された臓器を失ってしまうことを少なからず認めている。特に、廃絶により生命の危機に直結する肝臓、心臓及び肺移植後の AMR の克服は非常に重要な課題である。しかしながら、本邦では AMR に対する治療薬として保険適用となっている薬剤はなく、早急な治療薬の開発が望まれてきた。

こうした背景を踏まえ、術後の AMR に対して IVIg を治療の選択肢の一つとして取り入れることは意義があると考え、企業治験として腎臓を対象とした臨床試験、また、腎臓（小児）及び他臓器（肝臓、心臓、肺、膵臓、膵島及び小腸）を対象とした実態調査を、一般社団法人日本移植学会（以下、日本移植学会と略す）主導の下で実施する計画を立案した。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 と略す）の指導及び助言を受けた（受付番号：[redacted]）。その結果、表 2.5-4 に示す申請データパッケージにより実施することで了解が得られた。

臨床試験（第 III 相試験）は、20[redacted] 年 [redacted] 月（初回治験届提出月）から 20[redacted] 年 [redacted] 月まで実施し、計 25 例に本剤が投与された。実態調査では、集計対象とされた IVIg 投与例は 144 例〔腎臓（小

児）17 例、肝臓 61 例、心臓 11 例、肺 48 例、膵 4 例及び小腸 3 例)〕であった。

なお、第 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）及び関連法規制を遵守して実施した。

表 2.5-4　本申請の臨床データパッケージ

実施者	標題	種類	対象	症例数	目的	資料区分
日本血液製剤機構	腎移植後の AMR を対象とした治験	国内第 III 相試験	腎移植後の AMR 患者	25 例[*1]	有効性 安全性	評価資料
日本血液製剤機構	各臓器（腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓、膵島及び小腸）移植後の AMR 治療に対する IVIg 使用に関する文献調査	文献調査	－	－	有効性 安全性	参考資料
日本移植学会	各臓器〔腎臓（小児）、肝臓、心臓、肺、膵臓、膵島及び小腸)移植後の AMR 治療に対する IVIg 使用に関する調査	実態調査 観察研究	－	144 例[*2]	有効性 安全性	参考資料

*1 本剤投与例（計画時：20 例）
*2 登録採用例

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 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) 有効性の評価項目及び評価時期、(5) 目標症例数、(6) 併用薬・併用療法規定、(7) 臨床データパッケージのそれぞれの妥当性及び (8) 申請電子データ提出が必要な臨床試験などの特定について検討するため [redacted] 相 [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主な対応を以下にまとめた。

(1) 対象患者の妥当性について

- AMR の原因となる抗体としては、抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体、抗 A 抗体、抗 B 抗体などが関連すると言われていることから、本治験でも上記のいずれかの抗体が検出された患者を対象とすることとした。
- 移植領域では、国内外ともに国際な病理診断基準である Banff 分類を用いて診断を行っている。本治験においても AMR の診断基準として Banff 分類（2017）を用いることとした。
- AMR 治療を行うにあたり急性又は慢性の病態も血清 Cr 値の推移により、区別が可能である。また、慢性 AMR の治療は、確立した治療方法はないものの急性 AMR の治療に準じて治療が行われている。したがって、病態（急性又は慢性）に関わらず、同一のプロトコールで評価が可能と考え、本治験における組入れ対象は急性・慢性 AMR それぞれに選択基準は設けず、実臨床に合わせて広く症例が組み入れられるように計画した。具体的には病理所見にて AMR が確認でき、かつ、抗体が検出され、医師が AMR と判断した患者を投与対象とすることとした。なお、AMR に TCMR を併発していて

も、病理診断によって両者の区別と評価が可能であることから、TCMR を併発している症例についてはエントリー可とした。

PMDA からは、申請者が設定した本試験における選択基準及び除外基準で実施することに異論はなかった。

(2) 治験デザインの妥当性について

本治験では、主要評価項目を生着の確認と設定しており、いずれの施設でも客観的に評価が可能であることから、対照を置かない単群のオープン試験とした。

PMDA からは、本試験を非盲検非対照試験とすることについて、AMR 患者の病態や対象患者数などを踏まえると、プラセボ群の設定は困難であり、やむを得ないと考えるとの見解であった。申請者が設定した治験デザインで実施することに異論はなかった。

(3) 用法・用量の妥当性について

- 本剤の用量は、先に実施した「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」の臨床試験[32)]（以下、脱感作治験と略す）時の用量、各国の GL 及び公表文献を参考に「1 回投与量として 1 g/kg 体重、総投与量として 4 g/kg 体重」とすることとした。本用量により、十分な抗体の低下が期待でき、かつ、GL、公表文献で示されている用量の範囲内であることから、十分許容できると考えた。
- 本剤の用法（投与期間）は、先に実施した脱感作治験時においては投与期間を 7 日間と設定していたこと、及び加国の GL[4)]に「10 日以内に IVIg 総量 2～3.5 g/kg 投与する」と規定されていること並びに専門医からの意見聴取を踏まえた実施可能性より、「1 回 1 g/kg を 2 回、本剤初回投与開始日（Day1）から 10 日以内」と設定した。
- 本剤の追加投与については、初期治療での本剤 2 回目投与を行った翌日以降の検査結果を評価した後に追加投与の必要性を判断することとした。また、追加投与の開始時期については、本剤を短期間に繰り返し投与を行った場合、循環血漿量の増大に伴う心不全や血液粘度の増加による血栓塞栓症が発現する可能性が考えられた。一方で治療のタイミング（遅れ）によっては、廃絶のリスクが高まるおそれもあることから、「可能な限り投与開始 1 ヵ月（Day 28）までは本剤の追加投与を行わない。」と設定した。

PMDA からは、申請者が設定した用法・用量で実施することに異論はなかった。

(4) 有効性の評価項目及び評価時期の妥当性について（主要評価項目について）

- AMR に対する IVIg の治療目的は、血漿交換療法と同様に循環血液中の抗体レベルを低下（除去）させることにある。したがって、抗体価を測定することにより本剤の薬効を客観的に評価できるとして、抗体価を主要評価項目と考えた。しかしながら、抗体価の評価はあくまでもサロゲートエンドポイントであり、最終的には移植医療として生着を評価することが重要であるとの助言を踏まえ、生着率を主要評価項目とする計画とした。

- 評価時期については、本剤の半減期を踏まえた評価可能期間及び専門医からの意見を考慮して、実施可能性の観点より治療開始後 6 ヵ月後と設定した。
- 生着率の目標有効率は、公表文献を基に 6 ヵ月後の生着率を 85%と設定した。

PMDA からは、本試験における主要評価項目を投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率とすること及び申請者が説明した副次評価項目を設定とすることについて、異論はなかった。なお、本剤の有効性について、主要評価項目だけでなく副次評価項目も含めて総合的に説明する必要があることに留意する旨の助言があった。

(5) 目標症例数の妥当性について

本剤の主要評価項目（生着率）の目標有効率を 85%、また、最低有効率の閾値を 55.6%と設定した。また、Type I error：$\alpha = 0.05$、Type II error：$\beta = 0.10$ としてサンプルサイズを推定したところ、検出力 0.9 での症例数は 19 例であった。そのため本治験では、主要評価完了例として 20 例を目標症例数とすることを計画した。なお、登録期間中に登録症例数が 20 例に達した場合でも登録は終了せず、本治験に登録可能な患者がいる場合には、本治験への登録を可能とすることとした。

PMDA からは、申請者が設定した目標症例数で実施することに異論はなかった。なお、[redacted]の助言があった。

(6) 併用薬・併用療法の設定の妥当性について

- 海外の GL においてもステロイドパルス療法及び血漿交換療法は AMR 治療として推奨されている。本邦においてもこれらの薬剤・療法が多くの施設では第一選択として用いられていることから、本剤投与前の前治療として実施可能とする計画とした。
- 本剤の有効性を客観的に評価する観点より、本剤投与開始日（Day1）から本剤 2 回目投与翌日の採血終了時（Day3～Day11）までの期間は、前治療として使用した血漿交換療法及びステロイドパルス療法に加え、AMR 治療を目的とした薬剤の併用を禁止とした。ただし、AMR に対する治療は、「[redacted]」という複数の移植専門医の意見より、本剤 2 回目投与翌日の採血終了時（Day3～Day11）以降は、併用禁止薬及び併用禁止療法についての規定を設けず、実臨床に沿った集中的治療が実施された状態で「生着」などの評価を行う計画とした。
- 免疫抑制剤は、移植腎長期生着のため継続的に服用することが必要であり、患者に対して服薬遵守が強く求められている。そのため、免疫抑制剤は併用可能とし、その用法・用量について制限しないこととした。

PMDA からは、AMR の病態を考えると申請者が設定した併用薬・併用療法で実施することはやむを得ないとする見解であり、申請者の計画に異論はなかった。

(7) 臨床データパッケージの妥当性について

- 腎臓以外の臓器においては移植数が限られていることからそれぞれ治験を実施しても、IVIg の投与実態、安全性及び有効性に関する情報は非常に限られ、有益な情報が得られる可能性は少ないと考えた。したがって、移植数の多い腎臓に関しては企業による臨床試験を実施し、その他の臓器については、日本移植学会が主体で実態調査を行う計画とした。
- 小児に対しても移植数の多い腎移植を対象に、小児における実態調査も実施する計画とした。

PMDA からは、本邦における本剤の臓器移植後の AMR 患者の治療に係る申請臨床データパッケージについて、現時点で本試験成績が得られていないことから確定的な意見を述べることはできないものの、申請者が提示した申請臨床データパッケージの考え方は受入れ可能であった。また、本剤の申請臨床データパッケージの妥当性について、[redacted]の助言があった。なお、本剤の各臓器移植後の AMR 患者に係る効能・効果及び用法・用量などについては、本試験及び実態調査の結果などを踏まえ、審査時に判断されることに留意する旨の助言があった。

(8) 申請電子データ提出が必要な臨床試験などの特定について

全ての臨床試験（1 試験）について、電子データを提出することとした。なお、日本移植学会が実施する腎移植（小児）及び他臓器（心臓、肝臓、肺、膵臓、膵島及び小腸）に関する実態調査に関する電子データの提出は予定しないこととした。

PMDA からは、申請者が提示した申請電子データの特定について異論はなかった。なお、本剤の申請臨床データパッケージ次第で申請電子データの提出範囲が変更となる可能性がある旨の助言があった。

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

腎移植後の AMR を対象に本剤の有効性を第 III 相試験（治験実施計画書番号：B210-10）により評価した。また、日本移植学会が実施した臓器〔腎臓（小児）及び肝臓、心臓、肺、膵臓・膵島及び小腸〕移植後の AMR を対象とした実態調査の結果及び公表文献を踏まえて本剤の有効性を検討した。

2.5.4.1 第 III 相試験の概要

2.5.4.1.1 試験デザイン

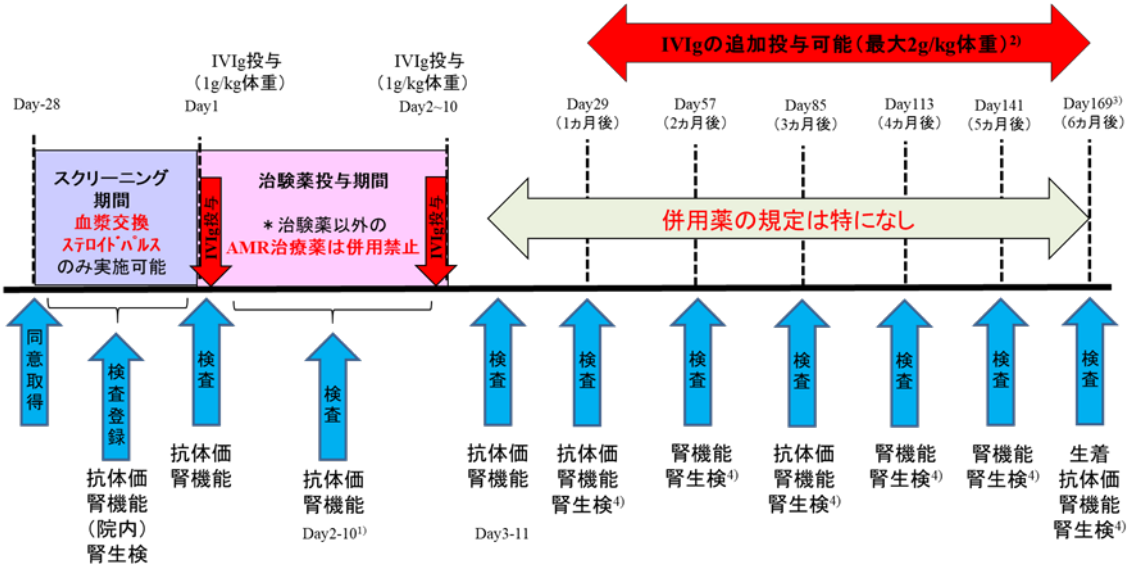
本治験の概略を表 2.5-5 に示した。

表 2.5-5 治験の概略

目的	腎移植後に AMR を発症した患者を対象に、GB-0998 を投与した際の有効性及び安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検試験
対象患者	腎移植後に AMR が発症したと治験責任（分担）医師が判断した患者のうち、選択基準を全て満たし、かつ除外基準に抵触しない患者を対象とする。
用法・用量	GB-0998 を 1 日 1 回 1 g/kg 体重を 2 回投与する。ただし、初回の GB-0998 の投与開始日を Day1 とし、Day10 までに投与を完了する。なお、治験責任（分担）医師の判断により、投与開始 6 ヵ月後までに、最大 2 回追加投与（総投与量 2 g/kg 体重）することを可能とするが、追加投与は、GB-0998 2 回目投与翌日の検査結果を確認し、追加投与の必要性を判断する。また、可能な限り投与開始 1 ヵ月（Day 28）までは GB-0998 の追加投与を行わない。ただし、治験責任（分担）医師が患者の状態に応じて必要と判断した場合には、初回投与開始日から 28 日以内での追加投与が可能である。
主要評価項目	移植腎生着率（投与開始 6 ヵ月後）
副次評価項目	1.ベースラインからの腎機能（血清クレアチニン、eGFR 及び尿蛋白）の変化 2.ベースラインと比較し、抗体価が低下した患者の割合 3.ベースラインからの抗体価の推移 4.投与開始 6 ヵ月後（Day169）までの廃絶に至るまでの時間 5.投与開始 6 ヵ月後（Day169）までの死亡に至るまでの時間 6.投与開始 6 ヵ月後（Day169）までの AMR による死亡に至るまでの時間 7.投与開始 6 ヵ月後（Day169）の生存率 8.投与開始 6 ヵ月後（Day169）の生存率（AMR による死亡）
目標症例数	主要評価可能例数*として 20 例 *中央判定委員会により、AMR と診断された症例
実施医療機関	17 施設
治験実施期間	2020 年 9 月から 2022 年 12 月

治験スケジュールの概略を図 2.5-1 に示した。同意取得日から GB-0998 投与開始（Day1）までをスクリーニング期間とし、ステロイドパルス療法、血漿交換療法の使用を可能とした。抗体検査、病理診断の結果を踏まえて、GB-0998 を 1 回 1 g/kg 体重を 10 日間で 2 回投与を行った。患者の状態を踏まえて、必要に応じて 2 g/kg 体重（最大 1 g/kg 体重を 2 回）までの追加投与を可能とした。観察期間は投与開始 6 ヵ月後（Day169）までとした。投与開始から 5 ヵ月後（Day141）以降に追加投与を行った場合、安全性の観点より投与開始 7 ヵ月後（Day197）まで安全性を確認した。

図 2.5-1　治験スケジュール



1)GB-0998 投与 2 回目の投与前までに測定を行った。
2)追加投与は、GB-0998 2 回目投与翌日以降の検査結果を確認し、追加投与の必要性を判断した。また、可能な限り投与開始 1 ヵ月（Day28）まで行わないこととした。ただし、患者の状態により投与が必要と判断した場合は、投与前後での安全性の確認を行うこととした。
3)投与開始 5 ヵ月後以降（Day 141）から投与開始 6 ヵ月（Day 168）までの間で治験薬を追加投与した場合は、投与開始 7 ヵ月後（Day 197）まで安全性を確認した。
4)必須の検査ではなく、治験責任（分担）医師が必要と判断した場合に実施した。
［5.3.5.2　図 9-1 から引用］

目標症例数及び目標有効率については、以下の根拠に基づいて設定した（表 2.5-6）。

症例数の算出には、2012 年に Waiser ら [33]が報告した低用量 IVIg 使用時の 6 ヵ月後の生着率 55.6%（閾値）及び 2015 年に Bachelet ら [34]が報告した高用量 IVIg 使用時の 6 ヵ月後の生着率 90.5%を用いた。また、Type I error：α= 0.05、Type II error：β= 0.1 としてサンプルサイズを推定したところ、検出力 0.9 での症例数は 13 例という結果となった。なお、症例数の算出に用いた報告は Bachelet ら [34]の一報の報告であったこと、及び 1 年後生着率では、高用量 IVIg 使用時の生着率には約 70~80%程度とばらつきがあることから、6 ヵ月後生着率においてもある程度の幅はあると考え、そのばらつきを 5%程度と推定して、目標有効率を 85%と設定した。

上記に基づいて、6 ヵ月後の生着率を 85%として Type I error：α= 0.05、Type II error：β= 0.1 としてサンプルサイズを推定した場合は、検出力 0.9 での症例数は 19 例という結果となった。

本治験では、1 例でも多くの Active （急性）AMR 患者を登録するため、主要評価完了例として 20 例を目標症例数とすることを計画とした。

表 2.5-6　症例数の設計

	コントロール	IVIg	症例数		
6 ヵ月	0.556	0.905	検出力	0.9	13 例
		0.85			19 例

［5.3.5.2　表 9-13 から引用］

2.5.4.1.2 有効性評価

AMR に対する IVIg の治療目的は、血漿交換療法と同様に循環血液中の抗体レベルを低下（除去）させることにあると考えた。日本移植学会より刊行された診療 GL においても、治療効果を評価するために抗体価の測定を推奨しており、診療 GL[35]には、「治療後に DSA が低下した場合は、予後が良好になる」旨の記載がされている。これらを踏まえ、抗体価を測定することにより本剤の薬効を客観的に評価できると考えた。しかしながら、抗体価の評価はあくまでもサロゲートエンドポイントであり、最終的には移植医療として生着を評価することが重要であると PMDA より助言を受けた。

今後、他臓器も含めた承認を取得するにあたり、腎移植での評価項目が日本移植学会による「他臓器に関する実態調査」の結果に外挿できる共通な評価項目が必要である点を考慮して、生着率を本治験の主要評価項目とした。なお、本剤の治療効果を客観的に評価するために、投与期間中の抗体価の推移についても副次評価項目の一つとして設定した。

2.5.4.1.3 治験対象集団の特性

本治験では 25 例に本剤が投与された。投与された症例については、実施医療機関の病理診断の妥当性を客観的に確認するために移植腎病理中央判定委員会（以下、中央判定委員会と略す）を設置し、別途、評価した。提出された標本のうち 2 例が、「提出された標本では適切に評価できない」との判断を踏まえて対象疾患外と取扱い、23 例を有効性の解析対象（FAS）とした。

主な被験者背景として、性別は男性が 9 例（39.1%）、女性が 14 例（60.9%）であった。年齢は 52.6±12.76 歳（平均値±標準偏差）であった。AMR の区分として、Active AMR は 13 例（56.5%）、Chronic active AMR は 10 例（43.5%）であった。前治療では、全例、基礎治療薬として免疫抑制剤を服用していた。ステロイドパルス療法は 14 例（60.9%）、AMR 治療薬は 8 例（34.8%）が使用していた。また、血漿交換療法は 13 例（56.5%）が実施していた。

また、検査値としては、抗体価（MFI）は全体（抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体）で 8913.369±4926.583（平均値±標準偏差）、抗 HLA 抗体で 4556.3±5,454.86（平均値±標準偏差）、抗 non-HLA 抗体で 7810.657±4626.9317（平均値±標準偏差）だった。また、10000 以上の患者は全体で 9 例（39.1%）、抗 HLA 抗体で 4 例（17.4%）、抗 non-HLA 抗体で 7 例（30.4%）であった。血清クレアチニンは、1.563 ±0.7321 mg/dL（平均値±標準偏差）、eGFR は、37.40 ±12.477 mL/min/1.73 m^2（平均値±標準偏差）であった（表 2.7.3-9）。

2.5.4.1.4　　重要な分析結果

2.5.4.1.4.1　　主要評価項目：投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率（2.7.3.1.2.2.1）

主要評価項目である本剤投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率を表 2.5-7 に示した。本剤投与 23 例中 22 例に生着が確認できた。移植腎生着率は 95.7%（95%信頼区間：78.1～99.9%）であり、目標有効率の 85%を上回った。なお、1 例に「心不全」、「多臓器機能不全症候群」が発現し、初回投与開始から 69 日目に死亡となったことから評価は判定不能となった。

表 2.5-7　投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率（FAS）

（N = 23）			
生着		廃絶	判定不能
例数 (%)	95%信頼区間	例数 (%)	例数 (%)
22 (95.7)	(78.1 - 99.9)	0 (0.0)	1 (4.3)

［5.3.5.2　表 11-13 から引用］

2.5.4.1.4.2　副次評価項目（2.7.3.1.2.2.2～2.7.3.1.2.2.4）

(1)　抗 HLA 抗体価、抗 non-HLA 抗体価

抗体価の低下率を表 2.5-8、表 2.5-9、表 2.5-10 に示した。本剤 2 回目投与後の低下率は全体では 34.8%（8/23 例）、抗 HLA 抗体 26.1%（6/23 例）、抗 non-HLA 抗体 39.1%（9/23 例）であった。投与直後は持ち込み抗体（以下、移行抗体と略す）による影響があることを考慮して、本剤投与開始 6 ヵ月後の抗体価の低下率もそれぞれ算出した。

その結果、全体では 60.9%（14/23 例）、抗 HLA 抗体では 69.6%（16/23 例）、抗 non-HLA 抗体では 65.2%（15/23 例）であった。

本剤投与開始直後では、移行抗体の影響により低下率は低い傾向であったが、本剤投与開始 6 ヵ月後では約 70%の被験者に抗体価の低下が確認できた。公表文献の結果と比較しても同程度の低下率と考えた（表 2.7.3-70）。なお、抗 HLA 抗体において、投与開始 6 ヵ月後に抗体価が上昇した症例が 5 例認められた。そのうち 3 例（被験者識別コード：[redacted]）は、最終観察直前に追加投与を行ったため、移行抗体の影響により抗体価が上昇したものと推察した。

表 2.5-8　抗体価の低下率（FAS）

	（N = 23）		
	抗HLA抗体、抗non-HLA抗体		
	ベースラインからの抗体価の変化量*		
	<0	0<=	判定不能**
観察時点	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
2回目投与後	8 (34.8)	15 (65.2)	0 (0.0)
投与開始6ヵ月後	14 (60.9)	8 (34.8)	1 (4.3)

*抗体価（MFI）：ベースラインに最も高値を示した抗体
**判定不能：ベースラインの抗体価が 500 未満又は観察時点のデータ欠測
［5.3.5.2　表 11-18 から引用］

表 2.5-9　抗 HLA 抗体価の低下率（FAS）

	（N = 23）		
	抗HLA抗体		
	ベースラインからの抗体価の変化量*		
	<0	0<=	判定不能**
観察時点	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
2回目投与後	6 (26.1)	15 (65.2)	2 (8.7)
投与開始6ヵ月後	16 (69.6)	5 (21.7)	2 (8.7)

*抗体価（MFI）：ベースラインに最も高値を示した抗体
**判定不能：ベースラインの抗体価が 500 未満又は観察時点のデータ欠測
［5.3.5.2　表 11-19 から引用］

表 2.5-10　抗 non-HLA 抗体価の低下率（FAS）

	（N = 23）		
	抗non-HLA抗体		
	ベースラインからの抗体価の変化量*		
	<0	0<=	判定不能**
観察時点	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
2回目投与後	9 (39.1)	14 (60.9)	0 (0.0)
投与開始6ヵ月後	15 (65.2)	7 (30.4)	1 (4.3)

*抗体価（MFI）：ベースラインに最も高値を示した抗体
**判定不能：ベースラインの抗体価が 500 未満又は観察時点のデータ欠測
［5.3.5.2　表 11-20 から引用］

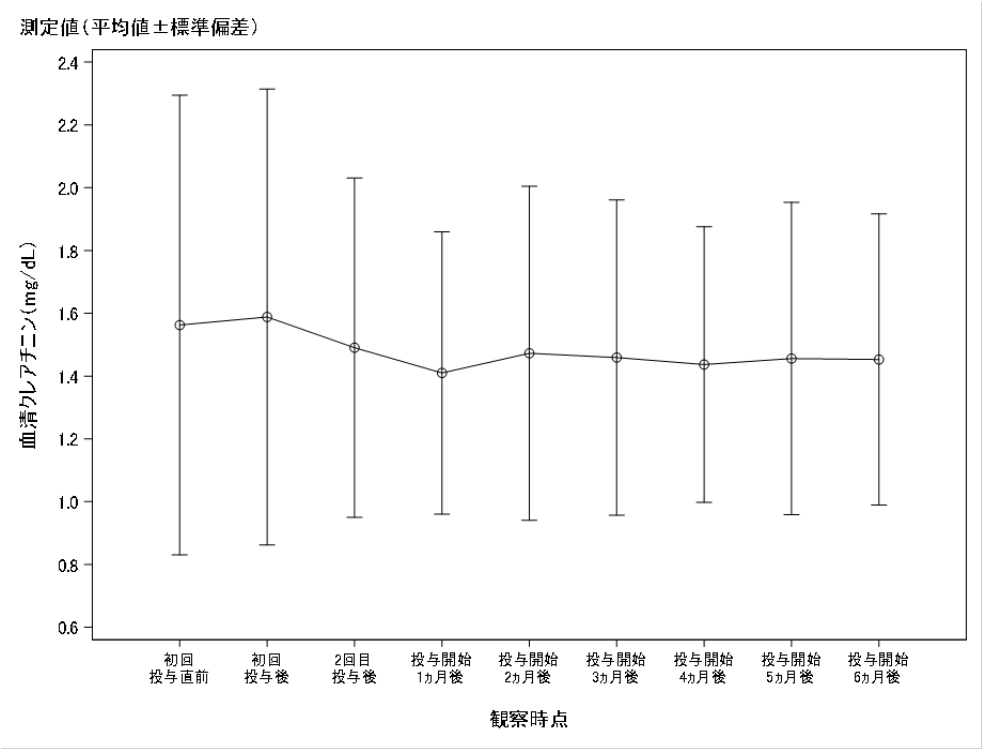
(2) 腎機能

腎機能の経時的な推移をそれぞれ図 2.5-2、図 2.5-3、図 2.5-4 に示した。

血清クレアチニンは、ベースライン時（初回投与直前）は 1.563±0.7321 mg/dL（平均値±標準偏差）に対して、本剤投与開始 6 ヵ月後は 1.453±0.4635 mg/dL（平均値±標準偏差）であり、大きな変動は認めなかった。

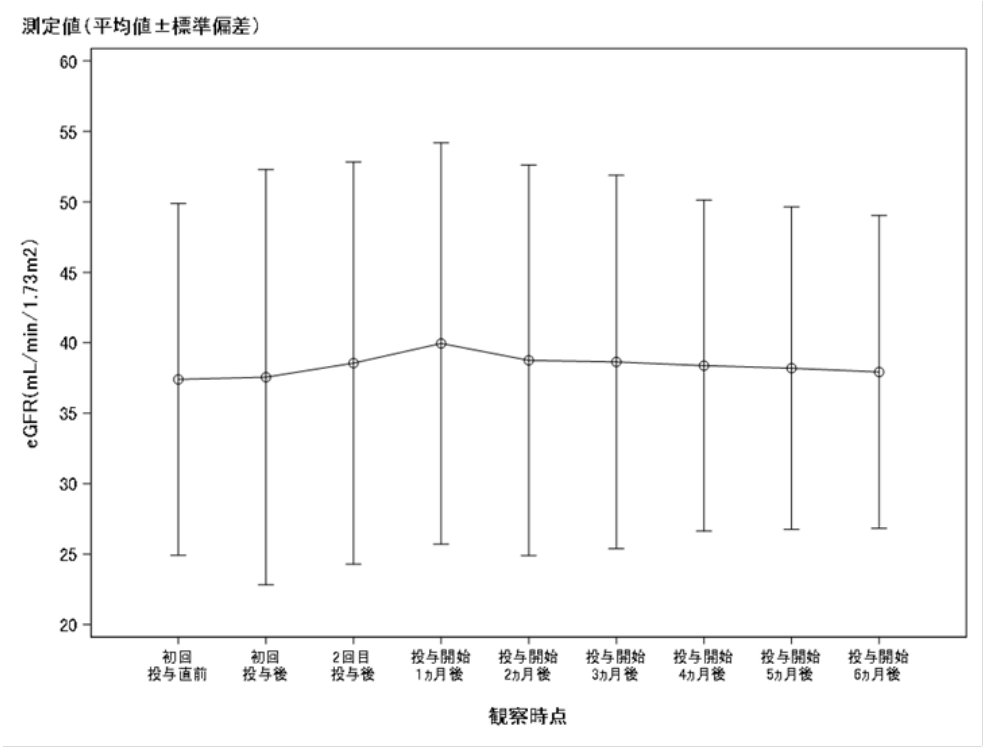
なお、血清クレアチニンが初回投与直前（ベースライン時）より 25%以上上昇した場合を「悪化」と定義した場合、投与開始 6 ヵ月後に悪化した症例を 2 例認めた。治験責任医師などの見解は、ベースライン時（初回投与直前）の血清クレアチニン値が低く、また、退院時は活動的になることから筋肉量の増加に伴って血清クレアチニン値が増加したとモニタリングにて確認した。また、eGFR も血清クレアチニンと同様に大きな変動は認めなかった。尿蛋白も本剤投与による悪化は認めなかった。

図 2.5-2　血清クレアチニンの推移（FAS）



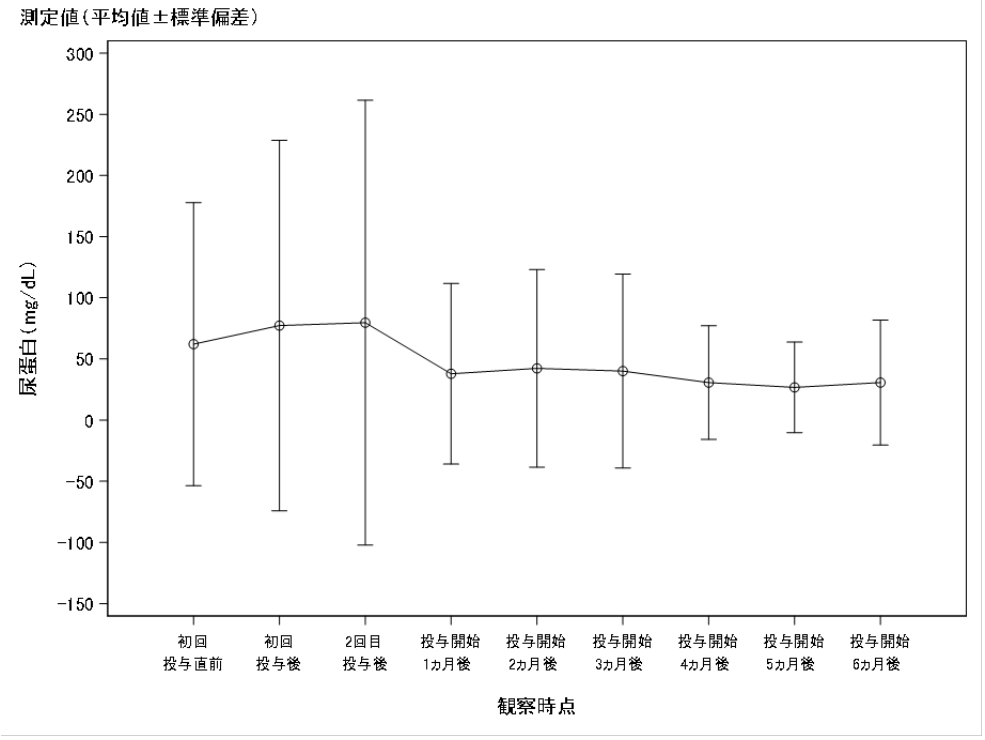
［5.3.5.2　図 11-5 から引用］

図 2.5-3　eGFR の推移（FAS）



［5.3.5.2　図 11-6 から引用］

図 2.5-4　尿蛋白の推移（FAS）



［5.3.5.2　図 11-7 から引用］

(3) 生存率

本剤投与開始6ヵ月後の生存率を表 2.5-11 に示した。治験期間中に1例の死亡を認めたため、生存率は95.7%（95%信頼区間：78.1～99.9%）であった。本症例は、「心不全」、「多臓器機能不全症候群」を発現し、初回投与から69日目に死亡した。なお、時間的な経過より、治験薬との関連性は否定された。

表 2.5-11 投与開始6ヵ月後の生存率（FAS）

（N＝23）			
生存		死亡	判定不能
例数 (%)	95%信頼区間	例数 (%)	例数 (%)
22 (95.7)	(78.1 - 99.9)	1 (4.3)	0 (0.0)

［5.3.5.2 表 11-28 から引用］

2.5.4.1.4.3 用法・用量について（FAS）

本治験での計画された用法・用量は「10日間に1回1 g/kg体重を2回投与（初期治療）する。症状に応じて最大2 g/kg体重（1 g/kg体重/回×2回）の追加投与」と規定した。本剤を投与した23例のうち、追加投与を行った症例は5例であった。その内訳は、3回投与が1例、4回投与が4例で、その他の18例は2回投与（1 g/kg体重/回×2回）でコントロールされた。1回平均投与量は「1.00 g/kg体重（最小0.99、最大1.01）」、平均総投与量「2.39 g/kg体重（最小1.98、最大4.00）」であった（表 2.7.3-14）。

また、「初回投与から2回目投与」までの間において連日投与を実施した症例は1例で、1週間未満では13例、1週間以上の投与間隔では9例であった。いずれの投与間隔においても廃絶例は認めなかった。なお、加国のGLでは、「総投与量は2～3.5 g/kg体重で投与間隔は最大10日間」と明記されている。本結果は、おおむね加国のGLの用法・用量の範囲内であった。

2.5.4.2　実態調査の概要（2.7.3.2）

臓器移植後の AMR に対する IVIg の使用実態を把握するために、日本移植学会が主体となり腎臓（小児）、肝臓、心臓、肺、膵臓、膵島及び小腸の各臓器を対象とした実態調査（以下、実態調査と略す）を実施した。

実態調査は、一次調査として各医療機関における AMR に対する治療状況及び IVIg の使用状況を調査した。一次調査により AMR に対する IVIg の投与が確認できた医療機関に対して、二次調査として 2001 年～2022 年における IVIg の使用例に関する詳細な情報を後方視的に入手した。なお、二次調査を実施するにあたり各医療機関又は主管施設である東京女子医科大学での倫理審査委員会による一括審査を行った。

2.5.4.2.1　一次調査の結果（2.7.3.2.2.1.1）

「日本移植学会」、「日本臨床腎移植学会」、「日本肝移植学会」、「日本小腸移植・リハビリテーション研究会」、「日本心臓移植研究会」、「日本肺および心肺移植研究会」及び「日本膵・膵島移植研究会」に登録された医療機関（215 診療科）を対象に一次調査のアンケートを発送した。1 回目は 2021 年 1 月に実施した。また、2 回目は 2022 年 6 月に実施し、2022 年 9 月にデータの固定を行った。

臓器別のアンケート回収状況は、腎臓 85.1%、肝臓 86.2%、心臓 90.9%、肺 100.0%、膵臓 88.9%、膵島 100.0%、小腸 83.3%であり、全体で 87.4%（188/215 件）の回収率であった（表 2.7.3-50）。一次調査[36),37)]では AMR 治療の開始のタイミング、治療方法、IVIg の用法・用量、IVIg のニーズについて意見聴取した。

AMR 治療の開始のタイミングでは、いずれの臓器も各臓器特有な臨床所見、検査値異常、抗体価の上昇、病理診断の情報を基に治療を開始する意見が多かった（表 2.5-12）。治療方法も GL、米国で実施した使用状態調査[38)]と同様に血漿交換療法、ステロイドパルス療法が最も多く、それに次いで IVIg やリツキシマブも必要とされていることが伺えた（表 2.5-13）。また、IVIg を治療方針として規定している施設に対して IVIg のニーズについて伺った（表 2.5-14）。その結果、「重篤な副作用の懸念が少ない」、更には「感染症を有するなど免疫抑制剤の実施が困難な症例にも使用できる」と回答している医療機関が多かった。このことからも、IVIg を使用する上では、安全性に対して大きな懸念がないことが伺えた。Nancy ら[39)]の急性 AMR 治療後の感染症合併に対する cohort-study では、IVIg の併用により感染症の発生率が低下し、IVIg を併用することにより感染症予防に効果的であると報告している。

一方、AMR に対する IVIg の「有効性のエビデンスが不十分」と考えていることから IVIg を使用しないと回答する医療機関もあった。AMR 治療に対して IVIg を使用しない理由の多くは、「保険適用がなく適正使用の観点から使用できない」、また、保険適用外であるため、「治療費が高額になる」との回答であった。

IVIg の使用を施設プロトコールとして規定していない診療科も含めて、今後、IVIg が AMR 治療に対して保険適用となった場合、「AMR 治療に対して IVIg を用いたい」かの質問に対して、いずれの臓器においても多くの診療科で用いたいとの回答であった。このことからも、AMR 治療に対しての IVIg の必要性が伺えた。

AMR に対する IVIg の用法・用量（表 2.5-15）は、いずれの臓器でも 1 回投与量、総投与量とも「高用量を用いていない」、また、「施設として規定がない」と回答した施設が半数以上であり、高用量（1 回投与量：1 g/kg 体重、総投与量：4 g/kg 体重）を用いている施設は少ない結果であっ

た。なお、詳細な用量については、次項の「2.5.4.2.2 二次調査の結果」に記述した。

表 2.5-12　AMR 治療の開始理由（施設プロトコール）

AMR治療の開始理由		合計		腎(小児)		膵臓		膵島		肝		小腸		心臓		肺	
		155		60		16		5		52		4		9		9	
		回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%
抗体価上昇		88	56.8	31	51.7	9	56.3	-	-	32	61.5	3	75.0	5	55.6	8	88.9
臨床症状、臨床検査値異常		112	72.3	50	83.3	10	62.5	1	20.0	34	65.4	2	50.0	7	77.8	8	88.9
内訳	臨床症状	62	40.0	22	36.7	6	37.5	1	20.0	17	32.7	2	50.0	7	77.8	7	77.8
	臨床検査値異常	94	60.6	43	71.7	10	62.5	1	20.0	31	59.6	1	25.0	2	22.2	6	66.7
病理診断		104	67.1	51	85.0	6	37.5	-	-	33	63.5	3	75.0	7	77.8	4	44.4
患者の状態		16	10.3	3	5.0	1	6.3	-	-	8	15.4	-	-	1	11.1	3	33.3
その他		13	8.4	7	11.7	-	-	-	-	1	1.9	1	25.0	3	33.3	1	11.1
治療経験、または、施設方針がないため不明		25	16.1	4	6.7	3	18.8	4	80.0	12	23.1	1	25.0	1	11.1	-	-

回答は複数選択とし、回答数は移植有施設を対象とした。

表 2.5-13　AMR 治療に用いる薬剤（施設プロトコール）

項目	腎(小児)		膵臓		膵島		肝		小腸		心臓		肺	
	60		16		5		52		4		9		9	
	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%
IVIG	35	58.3	12	75.0	1	20.0	34	65.4	2	50.0	8	88.9	9	100.0
リツキシマブ	42	70.0	13	81.3	2	40.0	30	57.7	2	50.0	6	66.7	6	66.7
ステロイドパルス療法	50	83.3	15	93.8	2	40.0	37	71.2	3	75.0	9	100.0	7	77.8
血漿交換療法	52	86.7	13	81.3	1	20.0	33	63.5	2	50.0	9	100.0	9	100.0
ミコフェノール酸モフェチル	30	50.0	12	75.0	2	40.0	27	51.9	-	-	2	22.2	4	44.4
タクロリムス	21	35.0	7	43.8	-	-	21	40.4	2	50.0	4	44.4	4	44.4
その他の免疫抑制剤	16	26.7	3	18.8	-	-	9	17.3	1	25.0	2	22.2	3	33.3
その他	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	11.1
治療方針がないため不明	5	8.3	1	6.3	3	60.0	9	17.3	1	25.0	-	-	-	-

回答は複数選択とし、回答数は移植有施設を対象とした。

表 2.5-14　IVIg のニーズ

項目	腎		膵臓		膵島		肝		小腸		心臓		肺	
IVIgを使用した理由	35		12		1		34		2		8		9	
	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%
重篤な副作用の懸念が少ない	24	68.6	9	75.0	1	100.0	26	76.5	2	100.0	7	87.5	8	88.9
複数治療の併用で、確実な治療が可能となる	24	68.6	7	58.3	1	100.0	20	58.8	-	-	6	75.0	5	55.6
感染症を有するなど免疫抑制療法の実施が困難な症例にも使用できる	22	62.9	6	50.0	-	-	23	67.6	1	50.0	6	75.0	6	66.7
抗体価の低減が期待できる	22	62.9	4	33.3	-	-	16	47.1	-	-	7	87.5	3	33.3
その他	2	5.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
未回答	-	-	-	-	-	-	1	2.9	-	-	-	-	1	11.1

回答は複数選択とし、回答数は IVIg を選択した施設を対象とした。

IVIgを使用しない理由	腎		膵臓		膵島		肝		小腸		心臓		肺	
	25		4		4		18		2		1		—	
	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%
保険適用外	23	92.0	3	75.0	2	50.0	10	55.6	-	-	1	100.0	-	-
治療費が高額である	12	48.0	1	25.0	2	50.0	3	16.7	1	50.0	1	100.0	-	-
他の治療で十分効果が期待できる	2	8.0	-	-	-	-	1	5.6	1	50.0	-	-	-	-
有効性のエビデンスが不十分	1	4.0	2	50.0	1	25.0	5	27.8	2	100.0	-	-	-	-
IVIGの利点より、副作用を懸念する	-	-	-	-	-	-	1	5.6	-	-	-	-	-	-
その他	2	8.0	1	25.0	2	50.0	4	22.2	-	-	-	-	-	-
未回答	1	4.0	-	-	-	-	1	5.6	-	-	-	-	-	-

回答は複数選択とし、回答数は IVIg を選択しなかった施設を対象とした。

保険適用後、AMR治療にIVIgを用いたいか	腎		膵臓		膵島		肝		小腸		心臓		肺	
	60		16		5		52		4		9		9	
	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%
はい	58	96.7	16	100.0	4	80.0	40	76.9	3	75.0	9	100.0	9	100.0
いいえ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
どちらとも言えない	1	1.7	-	-	1	20.0	12	23.1	1	25.0	-	-	-	-
未回答	1	1.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

回答は移植有施設を対象とした。

表 2.5-15　各施設で規定している用法・用量

項目		腎(小児)		膵臓		膵島		肝		小腸		心臓		肺	
		35		12		1		34		2		8		9	
		回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%	回答数	%
1回投与量*	≦0.1g/kg	9	25.7	2	16.7	-	-	3	8.8	1	50.0	1	12.5	2	22.2
	≦0.2g/kg	3	8.6	-	-	-	-	1	2.9	-	-	1	12.5	1	11.1
	≦0.3g/kg	-	-	-	-	-	-	1	2.9	-	-	-	-	-	-
	≦0.4g/kg	7	20.0	2	16.7	-	-	10	29.4	1	50.0	1	12.5	-	-
	≦0.5g/kg	4	11.4	-	-	-	-	2	5.9	-	-	2	25.0	-	-
	≦0.6g/kg	-	-	-	-	-	-	1	2.9	-	-	-	-	-	-
	≦0.7g/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	≦0.8g/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	≦0.9g/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	≦1.0g/kg	6	17.1	2	16.7	-	-	8	23.5	-	-	-	-	3	33.3
	>1.0g/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	規定なし	6	17.1	6	50.0	1	100.0	7	20.6	-	-	3	37.5	2	22.2
	未回答	-	-	-	-	-	-	1	2.9	-	-	-	-	1	11.1
総投与量*	≦1g/kg	11	31.4	2	16.7	-	-	3	8.8	-	-	2	25.0	1	11.1
	≦2g/kg	6	17.1	1	8.3	-	-	8	23.5	1	50.0	1	12.5	-	-
	≦3g/kg	-	-	-	-	-	-	2	5.9	-	-	-	-	-	-
	≦4g/kg	2	5.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	11.1
	>4g/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	12.5	1	11.1
	規定なし	15	42.9	9	75.0	1	100.0	19	55.9	1	50.0	4	50.0	5	55.6
	未回答	1	2.9	-	-	-	-	2	5.9	-	-	-	-	1	11.1
投与回数	1回	2	5.7	-	-	-	-	1	2.9	-	-	-	-	-	-
	2回	4	11.4	1	8.3	-	-	5	14.7	-	-	-	-	-	-
	3回	10	28.6	2	16.7	-	-	9	26.5	-	-	2	25.0	-	-
	4回	4	11.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	11.1
	5回	1	2.9	1	8.3	-	-	8	23.5	1	50.0	4	50.0	-	-
	その他	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	22.2
	規定なし	13	37.1	8	66.7	1	100.0	10	29.4	1	50.0	2	25.0	5	55.6
	未回答	1	2.9	-	-	-	-	1	2.9	-	-	-	-	1	11.1

回答数は IVIg を選択した施設を対象とした。
*投与量は体重 50 kg 換算として算出した。

2.5.4.2.2　二次調査の結果（2.7.3.2.2.1.2）

2.5.4.2.2.1　調査対象集団の特性

二次調査[40)-46)]の解析対象集団は全 144 例〔腎臓（小児）17 例、肝臓 61 例、心臓 11 例、肺 48 例、膵臓 4 例*及び小腸 3 例*〕であった。

主な被験者背景として、性別は、男性が 60 例（41.7%）、女性が 84 例（58.3%）であった。年齢は 34.4±21.3 歳（平均値±標準偏差）であった。そのうち、小児（18 歳未満）は 43 例（29.9%）であった。AMR の区分として、Acute AMR は 115 例（79.9%）、Chronic AMR は 26 例（18.1%）、分類不能は 3 例（2.1%）だった（表 2.7.3-55）。

*膵臓、小腸では小児に対する投与例の報告はなかった。

2.5.4.2.2.2　有効性評価

2.5.4.2.2.2.1　生着率

AMR に対して IVIg 投与開始 6 ヵ月後の生着率を表 2.5-16 に示した。

全臓器を合算した生着率は 81.3%（117/144 例）であった。また、臓器別生着率は腎臓（小児）が最も高く 100.0%（17/17 例）と腎臓の成人を対象とした臨床試験と同程度の生着率であった。また、肝臓、心臓及び肺などの廃絶が致死的な転帰をたどる臓器でも生着率は 75.4%（46/61 例）、81.8%（9/11 例）及び 85.4%（41/48 例）といずれも約 80%程度で、おおむね良好な結果が得られた。なお、膵臓では 4 症例のうち 1 例に、小腸では 3 症例のうち 2 例に、廃絶を認めた。

全臓器における成人、小児別生着率では、成人 77.2%（78/101 例）に対して、小児は 90.7%（39/43 例）と成人に比して高い生着率であった。

二次調査はIVIg投与開始6ヵ月後までの評価ではあったが、参考までにIVIg投与開始12ヵ月後までの評価が実施されていた症例を抽出して生着率について検討した。その結果、IVIg投与開始12ヵ月後の生着率は78.3%（101/129例）であり、IVIg投与開始6ヵ月後の生着率と同程度であった（表2.7.3-57）。

表 2.5-16　臓器別生着率（IVIg投与開始6ヵ月後）

臓器	年齢区分	生着	廃絶	判定不能*	計	生着率 (%)
全臓器	総計	117	25	2	144	81.3
	成人	78	21	2	101	77.2
	小児	39	4	0	43	90.7
腎臓	小児	17	0	0	17	100.0
肝臓	合計	46	14	1	61	75.4
	成人	30	12	1	43	69.8
	小児	16	2	0	18	88.9
心臓	合計	9	2	0	11	81.8
	成人	8	2	0	10	80.0
	小児	1	0	0	1	100.0
肺	合計	41	6	1	48	85.4
	成人	36	4	1	41	87.8
	小児	5	2	0	7	71.4
膵臓	合計	3	1	0	4	75.0
	成人	3	1	0	4	75.0
	小児	0	0	0	0	-
小腸	合計	1	2	0	3	33.3
	成人	1	2	0	3	33.3
	小児	0	0	0	0	-

*判定不能：IVIg投与開始6ヵ月後以前（投与開始150日以前）に、生着と評価された症例

また、移植からAMR発症までの経過日数が生着率に及ぼす影響について検討した。「移植から3ヵ月まで」を急性拒絶反応、「3ヵ月以降」を慢性拒絶反応とする報告を参考[47]に、生着率について時期別に層別した（表2.5-17）。

その結果、いずれの時期においてもおおむね約80%～90%の生着率であったことから、移植からの経過日数が生着に及ぼす影響は少ないものと考えた。

表 2.5-17　移植からの経過日数別による生着率（IVIg投与開始6ヵ月後）

臓器	生着	廃絶	判定不能等	症例数	生着率 (%)
全臓器	117	25	2	144	81.3
3ヵ月未満	85	17	2	104	81.7
1年未満	9	1	0	10	90.0
1年以上	23	7	0	30	76.7

2.5.4.2.2.2.2　生存率

AMR に対して IVIg 投与開始 6 ヵ月後の生存率を表 2.5-18 に示した。全臓器を合算した生存率は 86.8%（125/144 例）であった。また、臓器別生存率では、生着率と同様に、肝臓、心臓及び肺などの死亡が致死的な転帰をたどる臓器でも生存率は 77.0%（47/61 例）、81.8%（9/11 例）及び 93.8%（45/48 例）と約 80%～90%台で良好な結果が得られた。また、成人、小児別生存率では、成人 82.2%（83/101 例）に対して、小児では 97.7%（42/43 例）と小児の方が高い生存率であった。

なお、二次調査は IVIg 投与開始 6 ヵ月後までの評価であるが、IVIg 投与開始 12 ヵ月後までの評価が実施されていた症例を抽出して生存率について検討した。その結果、IVIg 投与開始 12 ヵ月後の生存率は、83.9%（115/137 例）と IVIg 投与開始 6 ヵ月後の生存率と同程度であった（表 2.7.3-67）。

表 2.5-18　臓器別生存率（IVIg 投与開始 6 ヵ月後）

臓器	年齢区分	生存	死亡	判定不能*	計	生存率 (%)
全臓器	総計	125	19	0	144	86.8
	成人	83	18	0	101	82.2
	小児	42	1	0	43	97.7
腎臓	小児	17	0	0	17	100.0
肝臓	合計	47	14	0	61	77.0
	成人	30	13	0	43	69.8
	小児	17	1	0	18	94.4
心臓	合計	9	2	0	11	81.8
	成人	8	2	0	10	80.0
	小児	1	0	0	1	100.0
肺	合計	45	3	0	48	93.8
	成人	38	3	0	41	92.7
	小児	7	0	0	7	100.0
膵臓	合計	4	0	0	4	100.0
	成人	4	0	0	4	100.0
	小児	0	0	0	0	-
小腸	合計	3	0	0	3	100.0
	成人	3	0	0	3	100.0
	小児	0	0	0	0	-

*判定不能：IVIg 投与開始 6 ヵ月後以前（投与開始 150 日以前）に、生存と評価された症例

2.5.4.2.2.2.3 抗 HLA 抗体価の低下率及び推移

IVIg 投与前と投与後〔IVIg 投与 6 ヵ月後、IVIg 投与 6 ヵ月後以降（IVIg 投与 6 ヵ月～1 年以内）〕で抗 HLA 抗体価を測定した例数は、全臓器で 48 例〔腎臓（小児）8 例、肝臓 3 例、心臓 3 例、肺 31 例、膵臓 2 例及び小腸 1 例〕であった。抗 HLA 抗体価の低下率を表 2.5-19、推移図を図 2.5-5 に示した。

抗 HLA 抗体価の低下率*は、全臓器で 89.6%（43/48 例）であり、最も多く測定された肺においては 96.8%（30/31 例）の低下率であった。

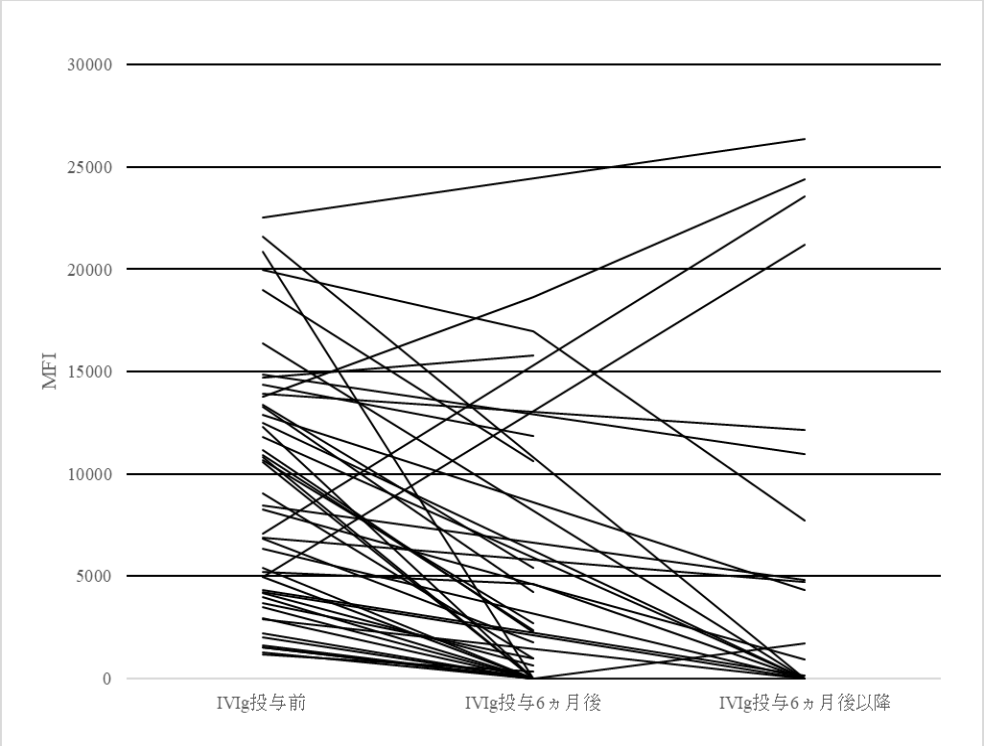
*抗体価が低下した被験者の割合

表 2.5-19 抗体価*の低下率

	低下	増加	計	低下率 (%)
全臓器	43	5	48	89.6
腎臓（小児）	5	3	8	62.5
肝臓	2	1	3	66.7
心臓	3	0	3	100.0
肺	30	1	31	96.8
膵臓	2	0	2	100.0
小腸	1	0	1	100.0

*検出された抗体（DSA）のうち、IVIg 投与前の最も高い MFI の結果を基に算出した。

図 2.5-5 抗 HLA 抗体価の推移



2.5.4.2.2.3　用法・用量

2.5.4.2.2.3.1　臓器別の用法・用量

臓器別の用量を表 2.5-20 に、全臓器合算及び臓器別の 1 回投与量と総投与量の散布図を図 2.5-6、図 2.5-7、図 2.5-8、図 2.5-9、図 2.5-10、図 2.5-11、図 2.5-12 に示した。また、成人/小児区分別の用量を表 2.5-21 に、IVIg 投与開始時の年齢と 1 回投与量、総投与量の散布図を図 2.5-13、図 2.5-14 に示した

全臓器における 1 回平均投与量は「0.44±0.38 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」、平均総投与量は「2.04±1.96 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」であった。臓器別では、腎臓（小児）では、1 回平均投与量は「0.94±0.69 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」と臨床試験と同程度であったが、平均総投与量は「1.40±0.86 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」と本治験の平均総投与量「2.390±0.7832 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」より少なめであった（2.5.4.1.4.3）。

一方、肝臓、心臓及び肺では VG-IH の自己免疫疾患で保険適用されている 1 回投与量「0.4 g/kg 体重」と同程度の用量であったが、平均総投与量については、心臓及び肺では「約 3 g/kg 体重」と他の臓器に比し多い用量であった。

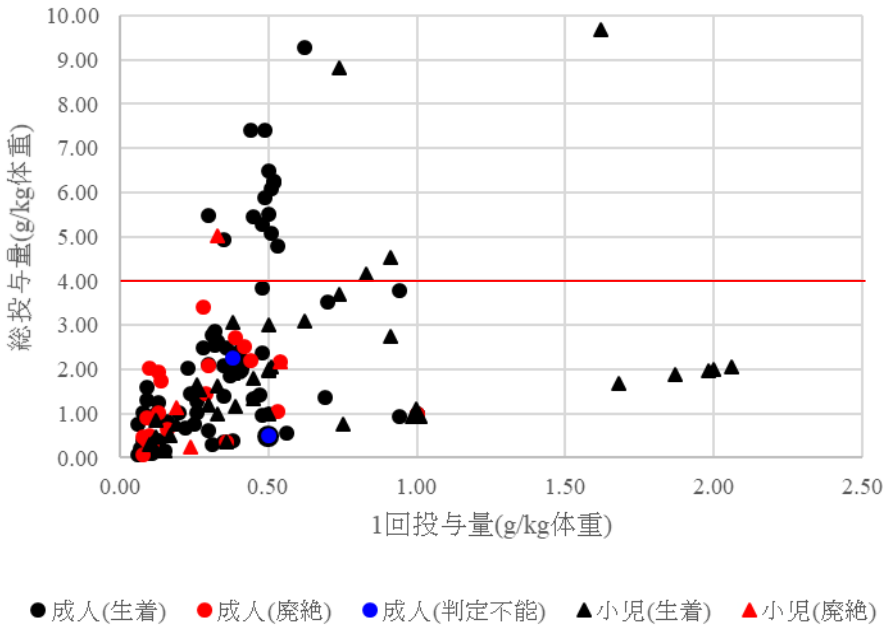
また、症例単位では総投与量としておよそ「9～10 g/kg 体重」での投与例を数例確認できたが、多くは「3 g/kg 体重」内及び「5 ～8 g/kg 体重」内に分布していた（図 2.5-6）。

なお、膵臓、小腸は症例数が少ないことから明確なことは言及できないが、これらの臓器の 1 回平均投与量は VG-IH の重症感染症で保険適用されている用法・用量である「1 日 5 g（体重 50 kg 換算で 0.1 g/kg 体重/日）」と同程度の用量であった（表 2.5-20、図 2.5-11、図 2.5-12）

表 2.5-20　臓器別用法・用量

項目			全臓器		腎臓（小児）		肝臓		心臓		肺		膵臓		小腸	
			144		17		61		11		48		4		3	
IVIg	1回投与量（g/kg体重）	平均値	0.44		0.94		0.39		0.41		0.37		0.19		0.12	
		標準偏差	0.38		0.69		0.23		0.42		0.23		0.12		0.01	
		最小	0.06		0.10		0.06		0.08		0.06		0.07		0.10	
		中央値	0.36		0.74		0.38		0.28		0.35		0.18		0.13	
		最大	2.06		2.06		1.00		1.62		1.00		0.35		0.13	
	1回投与量内訳	≦0.1g/kg体重	20	13.9	1	5.9	6	9.8	3	27.3	7	14.6	2	50.0	1	33.3
		≦0.2g/kg体重	21	14.6	2	11.8	6	9.8	2	18.2	9	18.8	0	0.0	2	66.7
		≦0.3g/kg体重	17	11.8	0	0.0	10	16.4	1	9.1	5	10.4	1	25.0	0	0.0
		≦0.4g/kg体重	28	19.4	2	11.8	19	31.1	1	9.1	5	10.4	1	25.0	0	0.0
		≦0.5g/kg体重	24	16.7	2	11.8	10	16.4	2	18.2	10	20.8	0	0.0	0	0.0
		≦0.6g/kg体重	10	6.9	1	5.9	2	3.3	0	0.0	7	14.6	0	0.0	0	0.0
		≦0.7g/kg体重	4	2.8	0	0.0	2	3.3	1	9.1	1	2.1	0	0.0	0	0.0
		≦0.8g/kg体重	3	2.1	1	5.9	0	0.0	0	0.0	2	4.2	0	0.0	0	0.0
		≦0.9g/kg体重	1	0.7	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		≦1.0g/kg体重	10	6.9	3	17.6	5	8.2	0	0.0	2	4.2	0	0.0	0	0.0
		>1.0g/kg体重	6	4.2	5	29.4	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	投与回数（回）	平均値	5.6		2.1		4.6		6.2		8.1		3.0		7.7	
		標準偏差	4.4		1.3		3.2		4.3		5.1		1.2		2.1	
		最小	1		1		1		1		1		1		5	
		中央値	5.0		1.0		5.0		5.0		7.5		3.5		8.0	
		最大	20		5		20		15		18		4		10	
	総投与量（g/kg体重）	平均値	2.04		1.40		1.66		2.95		2.72		0.49		0.92	
		標準偏差	1.96		0.86		1.12		3.45		2.39		0.32		0.31	
		最小	0.06		0.30		0.06		0.20		0.15		0.21		0.50	
		中央値	1.44		1.00		1.58		1.01		1.71		0.37		1.01	
		最大	9.69		3.71		4.53		9.69		8.82		1.03		1.25	
	総投与量内訳	≦1g/kg体重	56	38.9	9	52.9	22	36.1	5	45.5	16	33.3	3	75.0	1	33.3
		≦2g/kg体重	36	25.0	5	29.4	16	26.2	2	18.2	10	20.8	1	25.0	2	66.7
		≦3g/kg体重	25	17.4	2	11.8	16	26.2	0	0.0	7	14.6	0	0.0	0	0.0
		≦4g/kg体重	7	4.9	1	5.9	5	8.2	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		>4g/kg体重	20	13.9	0	0.0	2	3.3	3	27.3	15	31.3	0	0.0	0	0.0

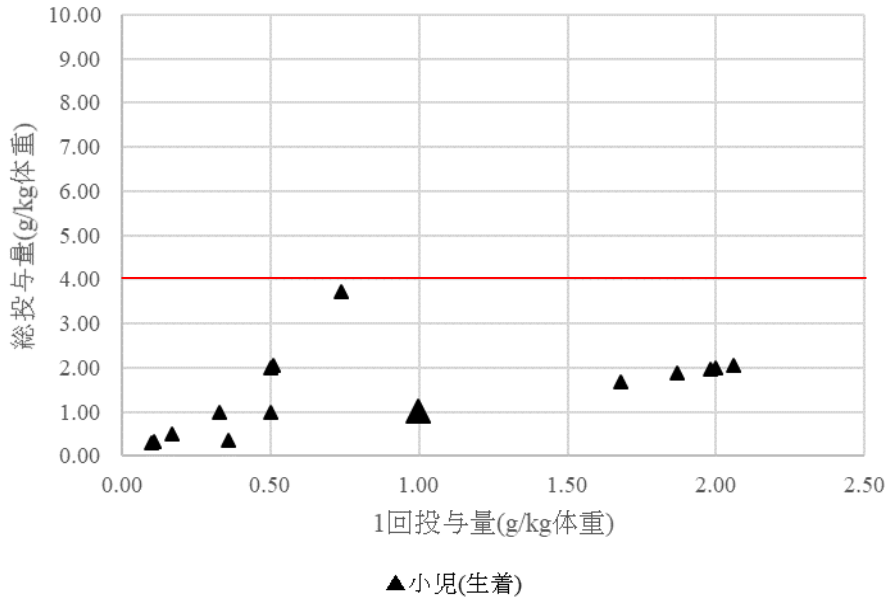
図 2.5-6　1 回投与量/総投与量と生着の関係（全臓器）



●成人(生着)　●成人(廃絶)　●成人(判定不能)　▲小児(生着)　▲小児(廃絶)

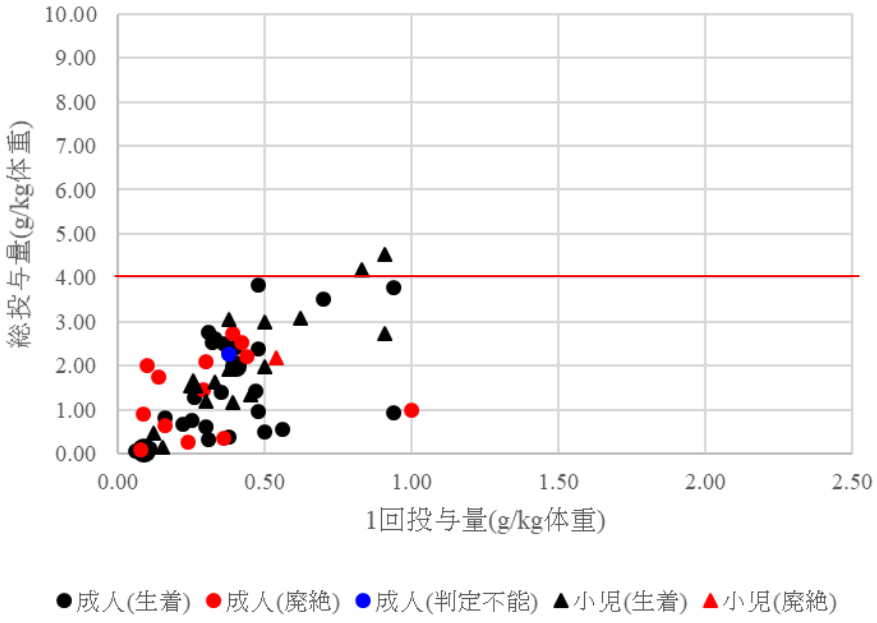
赤線：治験時の総投与量の上限

図 2.5-7　1 回投与量/総投与量と生着の関係〔腎臓（小児）〕



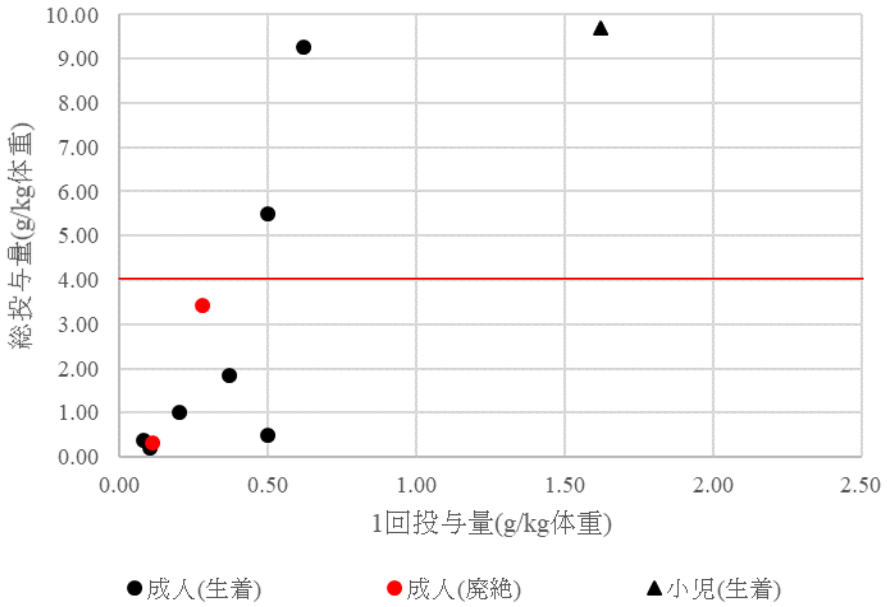
赤線：治験時の総投与量の上限

図 2.5-8　1 回投与量/総投与量と生着の関係（肝臓）



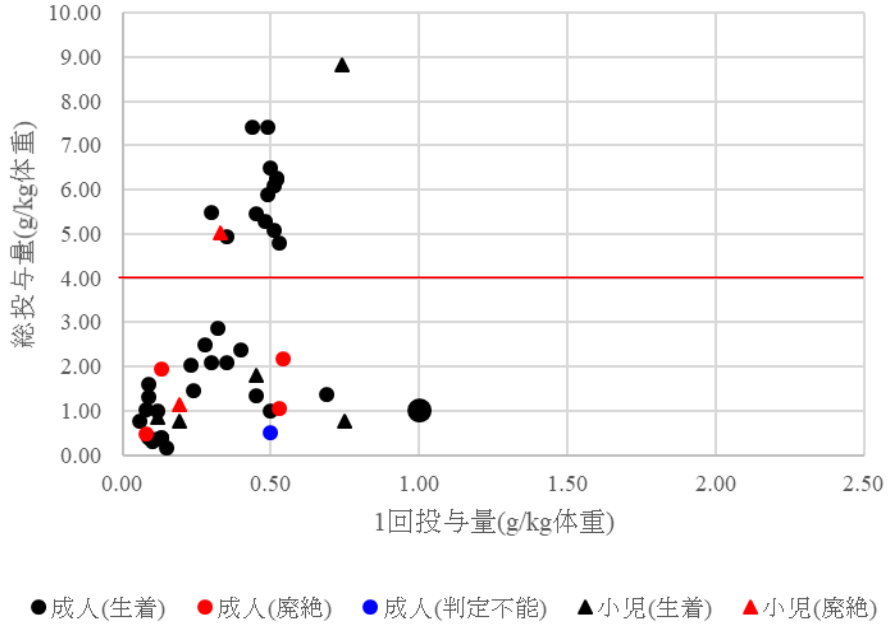
赤線：治験時の総投与量の上限

図 2.5-9　1 回投与量/総投与量と生着の関係（心臓）



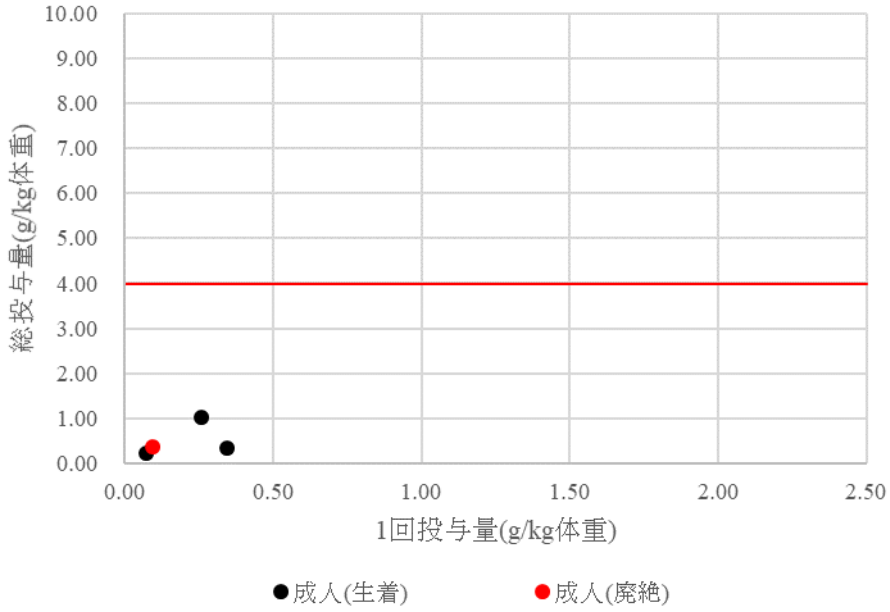
赤線：治験時の総投与量の上限

図 2.5-10　1 回投与量/総投与量と生着の関係（肺）



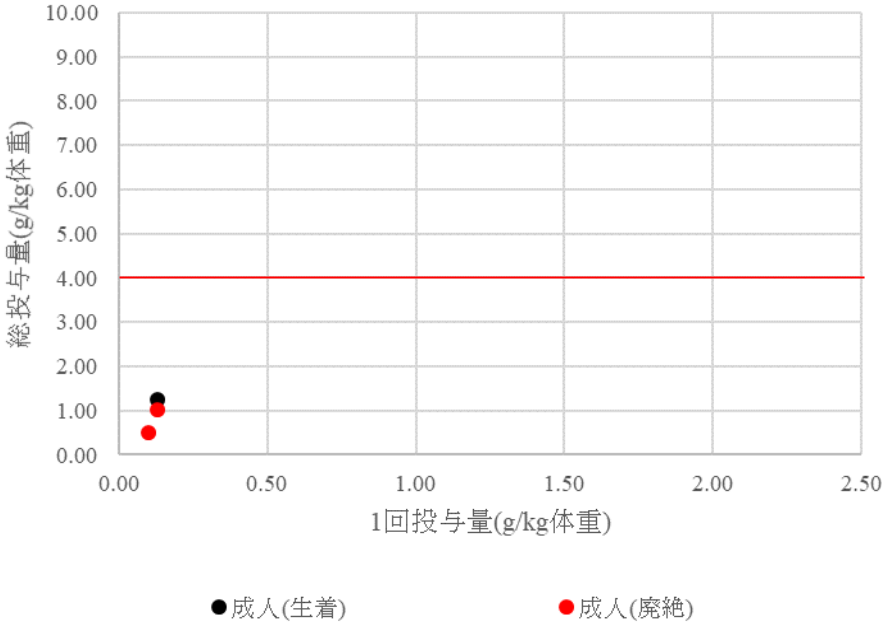
赤線：治験時の総投与量の上限

図 2.5-11　1 回投与量/総投与量と生着の関係（膵臓）



赤線：治験時の総投与量の上限

図 2.5-12　1 回投与量/総投与量と生着の関係（小腸）



赤線：治験時の総投与量の上限

次に、成人/小児別及び年齢区分別で投与量（1 回投与量、総投与量）について検討した（表 2.5-21）。全臓器合算による 1 回平均投与量では、成人「0.34±0.22 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」に対して小児は、「0.66±0.55 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」であった。平均総投与量は、成人「2.03±1.97 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」に対し、小児は「2.06±1.96 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」であった。1 回平均投与量は小児の方が約 2 倍と多いものの、平均総投与量はいずれも同程度の投与量であった。

臓器別にみると、成人例と小児例いずれにも投与が確認できた臓器は肝臓、心臓及び肺のみであった。肝臓では、1 回平均投与量は、成人「0.36±0.22 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」、小児「0.45±0.23 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」と同程度の用量であったが、平均総投与量では、成人「1.52±1.05 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」に対して、小児は「2.00±1.20 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」とやや小児が多い結果であった。肺においては、1 回平均投与量、平均総投与量のいずれも、成人と小児は同程度の用量であった。一方、心臓においては、小児例に対しての投与は 1 例のみであったが、他の臓器に比して最も多くの用量が投与されていた（1 回平均投与量：1.62 g/kg 体重、平均総投与量：9.69 g/kg 体重）。

腎臓は小児のみを対象とした調査であり、1 回平均投与量「0.94±0.69 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」、平均総投与量「1.40±0.86 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」であった。成人を対象とした本治験では、1 回平均投与量「1.000±0.0033 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」、平均総投与量「2.390±0.7832 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」と平均総投与量では成人が多い傾向であった。

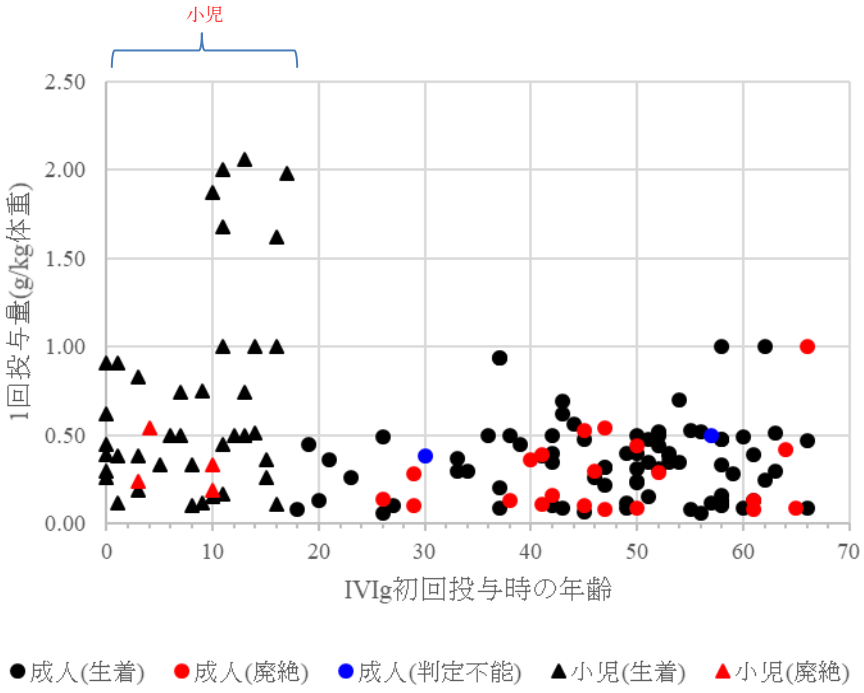
年齢と投与量との相関については、1 回投与量については、一部の施設で「川崎病の急性期」の用法・用量（2 g/kg 体重/回）を参考に投与された結果、小児例において「2 g/kg 体重」の前後の分布が確認できたが、その他の用量では、成人、小児とも「1 g/kg 体重」内と同様な分布であった。また、平均総投与量については、成人、小児とも同様な分布であり、「3 g/kg 体重」内が多い傾向であった（図 2.5-13、図 2.5-14）。なお、小児年齢（18 歳未満）を 5 歳区分で層別した結果、おおむね「2 g/kg 体重」前後であり、成人で使用された用量と同程度であった（表 2.7.3-78）。

表 2.5-21　成人/小児区分別投与量

対象		年齢区分別	1回投与量(g/kg)						総投与量(g/kg)					
			症例数	平均	標準偏差	中央値	最小	最大	症例数	平均	標準偏差	中央値	最小	最大
実態調査	全臓器	合計	144	0.44	0.38	0.36	0.06	2.06	144	2.04	1.96	1.44	0.06	9.69
		成人	101	0.34	0.22	0.33	0.06	1.00	101	2.03	0.55	1.37	0.06	9.27
		小児	43	0.66	0.55	0.50	0.10	2.06	43	2.06	1.96	1.63	0.15	9.69
	腎臓	合計	17	0.94	0.69	0.74	0.10	2.06	17	1.40	0.86	1.00	0.30	3.71
		成人	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		小児	17	0.94	0.69	0.74	0.10	2.06	17	1.40	0.86	1.00	0.30	3.71
	肝臓	合計	61	0.39	0.23	0.38	0.06	1.00	61	1.66	1.12	1.58	0.06	4.53
		成人	43	0.36	0.22	0.36	0.06	1.00	43	1.52	1.05	1.42	0.06	3.84
		小児	18	0.45	0.23	0.39	0.12	0.91	18	2.00	1.20	1.78	0.15	4.53
	心臓	合計	11	0.41	0.42	0.28	0.08	1.62	11	2.95	3.45	1.01	0.20	9.69
		成人	10	0.29	0.19	0.24	0.08	0.62	10	2.28	2.85	0.76	0.20	9.27
		小児	1	1.62	0.00	1.62	1.62	1.62	1	9.69	0.00	9.69	9.69	9.69
	肺	合計	48	0.37	0.23	0.35	0.06	1.00	48	2.72	2.39	1.71	0.15	8.82
		成人	41	0.36	0.23	0.35	0.06	1.00	41	2.72	2.30	1.95	0.15	7.42
		小児	7	0.40	0.24	0.33	0.12	0.75	7	2.73	2.86	1.13	0.75	8.82
	膵	合計	4	0.19	0.12	0.18	0.07	0.35	4	0.49	0.32	0.37	0.21	1.03
		成人	4	0.19	0.12	0.18	0.07	0.35	4	0.49	0.32	0.37	0.21	1.03
		小児	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小腸	合計	3	0.12	0.01	0.13	0.10	0.13	3	0.92	0.31	1.01	0.50	1.25
		成人	3	0.12	0.01	0.13	0.10	0.13	3	0.92	0.31	1.01	0.50	1.25
		小児	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

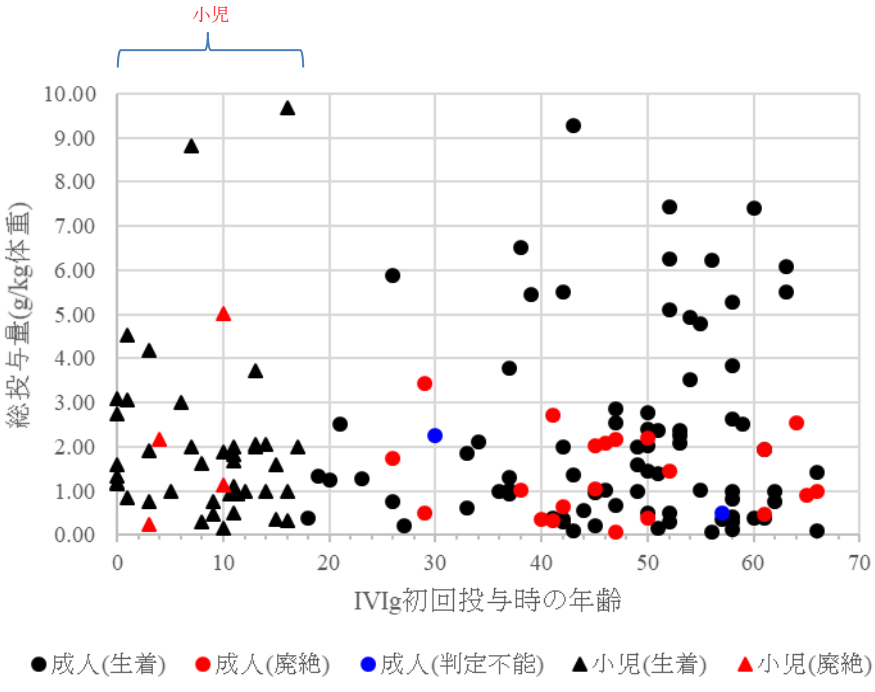
腎臓は小児例のみを対象とした。

図 2.5-13　年齢と 1 回投与量について



注：18 歳未満を小児とした

図 2.5-14　年齢と総投与量について



注：18 歳未満を小児とした

2.5.4.2.2.3.2 AMR 治療に用いられる薬剤の実態

全臓器を合算した AMR 治療薬の併用状況を表 2.5-22 に、また、AMR 治療に用いる薬剤の治療順位について、表 2.5-23 に示した。

IVIg の単独治療は約 21%に対して、血漿交換療法やリツキシマブなどの併用療法は約 56%であり、多くの症例に対し、複数の薬剤などを用いて AMR 治療が行われていた（表中赤枠）。

また、AMR 治療の第一選択として使用されている薬剤は、IVIg が最も多い結果であった。

表 2.5-22　AMR 治療に用いられる薬剤（全臓器）

項目	成人		小児*		合計	
	101		43		144	
	症例数	%	症例数	%	症例数	%
IVIg	16	15.8	14	32.6	30	20.8
IVIg×血漿交換療法	14	13.9	3	7.0	17	11.8
IVIg×血漿交換療法×ステロイドパルス	13	12.9	3	7.0	16	11.1
IVIg×血漿交換療法×リツキシマブ	5	5.0	1	2.3	6	4.2
IVIg×血漿交換療法×リツキシマブ×ステロイドパルス	9	8.9	5	11.6	14	9.7
IVIg×ステロイドパルス	16	15.8	6	14.0	22	15.3
IVIg×リツキシマブ	2	2.0	2	4.7	4	2.8
IVIg×リツキシマブ×ステロイドパルス	1	1.0	1	2.3	2	1.4
IVIg×リツキシマブ×ボルテゾミブ×ステロイドパルス	1	1.0	0	0.0	1	0.7
IVIg×その他（上記以外の併用療法）	24	23.8	8	18.6	32	22.2

*IVIg 投与時の年齢が 18 歳未満とする。

表 2.5-23　AMR 治療薬の優先順位（全臓器）

	IVIg	リツキシマブ	ボルテゾミブ	ステロイドパルス療法	血漿交換療法
第一選択	100	4	0	61	26
第二選択	26	9	0	12	26
第三選択	17	12	2	4	11
第四選択	1	9	2	1	6
第五選択	0	5	1	1	0

2.5.4.3　公表文献による検討

臓器移植後の AMR の治療に対して IVIg を用いた公表文献について検討した。公表文献は、国内外のデータベースに対し、表 2.5-24 に示した条件でキーワード検索を行った。キーワード検索で得られた文献のうち、AMR に対する IVIg の有効性及び用法・用量が記載されている文献並びにその他重要と思われた文献を抽出した。

表 2.5-24　公表文献の検索方法

臓器	期間	MEDLINE	JMEDPlus 又は医中誌 Web
腎臓	2009 ～ 2022	renal + transplantation + antibody mediated rejection + treatment + IVIg	腎移植、免疫グロブリン、抗体関連型拒絶反応
肝臓	2001 ～ 2022	liver + transplantation + antibody mediated rejection + treatment + IVIg	肝臓移植、免疫グロブリン、抗体関連型拒絶反応
心臓	2001 ～ 2022	heart + transplantation + antibody mediated rejection + treatment + IVIg	心臓移植、免疫グロブリン、抗体関連型拒絶反応
肺	2001 ～ 2022	lung + transplantation + antibody mediated rejection + treatment + IVIg	肺移植、免疫グロブリン、抗体関連型拒絶反応
膵臓	2001 ～ 2022	pancreas + transplantation + antibody mediated rejection + treatment + IVIg	膵臓移植、免疫グロブリン、抗体関連型拒絶反応
膵島	2001 ～ 2022	pancreatic islet + transplantation + antibody mediated rejection + treatment + IVIg	膵島移植、免疫グロブリン、抗体関連型拒絶反応
小腸	2001 ～ 2022	small intestine + transplantation + antibody mediated rejection + treatment + IVIg	小腸移植、免疫グロブリン、抗体関連型拒絶反応

2.5.4.3.1　有効性評価

2.5.4.3.1.1　生着率

上記検索より抽出した公表文献のうち、6 ヵ月後の生着率について明記されている文献 24 報を基に検討した結果を表 2.5-25 に示した。臓器によって報告数は異なるものの全臓器での生着率（平均）は 83.1%であり、本治験での本剤投与開始 6 ヵ月後の生着率 95.7%と同程度の生着率であった（表 2.5-7）。

表 2.5-25　臓器別の有効率*（生着率）

臓器	生着率**	引用数
全臓器	83.1%（37.5-100.0）	24
腎臓	83.6%（37.5-100.0）	16
肝臓	-	-
心臓	75.7%（60.0-100.0）	3
肺	80.6%（68.7-87.5）	3
膵臓	100.0%（-）	1
膵島	-	-
小腸	86.4%（-）	1

*血漿交換療法、ステロイドパルス療法、リツキシマブなどの併用を含めた効果
**各文献の生着率を合算し、報告件数で単純に除した。

2.5.4.3.1.2　抗体価（抗 HLA 抗体）の低下率

抗 HLA 抗体価の低下率について言及している文献は限られており、腎臓では 9 報、心臓及び肺では各 1 報のみの報告であった。これらの報告は、評価時期、IVIg の投与量・併用薬は異なる

ものの抗体価の低下率は腎臓で約 70%と本治験の低下率と同程度であった。また、心臓及び肺は各 1 報のみの報告ではあるが、80%以上の低下率であった（表 2.5-26）。

一方、症例報告では腎臓、心臓及び肺を含め他の臓器においても、IVIg 投与後の抗体価の低下について報告されている文献が確認できた（2.7.3.2.7）。

表 2.5-26　臓器別の有効率*（抗体価の低下率）

臓器	抗体価の低下率（最小-最大）**	引用数
腎臓	72.6%（33.0-100.0）	9
心臓	100.0%-	1
肺	86.0%	1

*治験の結果と対比させるため低下率について記載されている文献のみ抽出した。除去率、消失率に関する文献は除いた。
**各文献の低下率を合算し、件数で単純に除した。

2.5.4.3.2 臓器別用法・用量

公表文献を基に検討した臓器別の用法・用量（1 回平均投与量、平均総投与量）を表 2.5-27 及び散布図を図 2.5-15 に示した。また、AMR に関する GL の一覧を表 2.5-28 に示した。

本治験での 1 回平均投与量（FAS）は「1.000±0.0033 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」、平均総投与量（FAS）は、「2.390±0.7832 g/kg 体重（平均値±標準偏差）」であった（表 2.7.3-14）。公表文献では、腎臓の報告数が最も多く、腎臓での 1 回平均投与量は「0.71 g/kg 体重」、平均総投与量は、「2.02 g/kg 体重」と治験結果と同程度であった。肝臓、心臓及び肺では、1 回平均投与量は「1.00 g/kg 体重」前後であり、腎臓の公表文献及び本治験結果と同程度であった。一方、肝臓、心臓及び肺における平均総投与量は、「4.00 g/kg 体重」前後で腎臓の用量を上回っていた。また、膵臓・膵島及び小腸では、報告数が少ないものの、膵臓・膵島では 1 回平均投与量、平均総投与量とも治験で用いた初期治療（1 g/kg 体重×2 回）と同程度であった。小腸に関しては、1 回平均投与量として VG-IH の自己免疫疾患で保険適用されている用法・用量での投与量（0.40 g/kg 体重）が用いられていた。しかしながら、繰り返し投与を行っていた結果、総投与量としては「4.00 g/kg 体重」を超えた治療となっていた。

また、図 2.5-15 に示した各公表文献を基にプロットした散布図では、本治験で規定していた「2 g/kg 体重（1 g/kg 体重を 2 回）」の初期治療、総投与量「4 g/kg 体重」の範囲（図 2.5-15 赤枠）内におおむね収まっている傾向が伺えた。一方で、「4 g/kg 体重」をはるかに超えた用量を用いて治療を行っていた報告も散見された。このことからも、AMR を抑制して廃絶を回避させるためには、総投与量「4 g/kg 体重」以上を必要とする症例もあることが窺えた。

AMR 治療に関して、本邦を含め欧米諸国において種々の GL が刊行されている。本邦の診療 GL には IVIg を含め治療方法についての記載はあるものの、用量については明記されていない。また、腎臓の領域でよく参考として用いられている「KDIGO[5),59)]」においても AMR 治療として IVIg、リツキシマブ、血漿交換療法の使用が推奨されているが、本邦の GL と同様に用量についての記載はなかった。

全臓器共通の GL として、加国より「ontario-ig-utilization-management-guidelines[3)]」が刊行されている。この GL では、総投与量として「1.00 g/kg 体重」が推奨されている。一方、腎のみではあるが、同様に加国より「Guidelines for the Use of Immunoglobulin Therapy for Primary Immune Deficiency and Solid Organ Transplantation[2)]」、豪州より「Criteria for Clinical Use of Immunoglobulin in Australia. Solid organ transplantation. Version: 3.0[4)]」が刊行されている。これらの GL[2),4)]では、総投与量して「2～3.50 g/kg 体重」、「140 g/body（50 kg 換算として、2.80 g/kg 体重）」と明記されており、本治験での総投与量の範囲内であった。また、腎臓、心臓及び肺を対象とした英国の「Clinical guidelines for IMMUNOGLOBULIN Use[1)]」においては、1 回投与量「上限 2 g/kg 体重」を 2～3 回繰り返すとしており、総投与量としては最大「6 g/kg 体重」となる。臓器によってはより高用量が必要とされている。更には、米国からの心臓移植に関する GL として、「The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients Task Force 2: Immunosuppression and Rejection （Nov. 8, 2010）[48)]」がある。用量は、1 回投与量「0.1～1 g/kg 体重」、週に 1～3 回、最大 4 週間とされている。仮に、最大量にて投与した場合、総投与量は「12 g/kg 体重」となる。これらの記載は今回の実態調査での心臓及び肺領域での高用量が使用されていた結果と符合すると考えた。

GL によっては IVIg の用量に幅があるが、本治験結果、実態調査及び公表文献から算出した総投与量は、おおむねこの範囲内前後であることから、総投与量として少なくとも「4 g/kg 体重」

は必要であり、臓器によってはより高用量も必要であるものと考えた。

表 2.5-27　臓器別用法・用量（公表文献）

臓器	報告数	平均値（g/kg 体重）	
		1 回投与量（最小、最大）	総投与量（最小、最大）
腎臓	66	0.71（0.10-2.00）	2.02（0.10-8.00）
肝臓	19	0.78（0.40-1.50）	3.34（1.00-17.50）
心臓	9	1.17（0.25-2.00）	4.69（2.00-12.00）
肺	8	1.01（0.10-2.00）	4.94（1.50-10.00）
膵臓	5	0.70（0.50-1.00）	2.60（2.00-4.00）
膵島	1	1.00（-）	2.00（-）
小腸	2	0.30（0.10-0.50）	5.05（2.10-8.00）

図 2.5-15　IVIG 投与量の分布（公表文献）

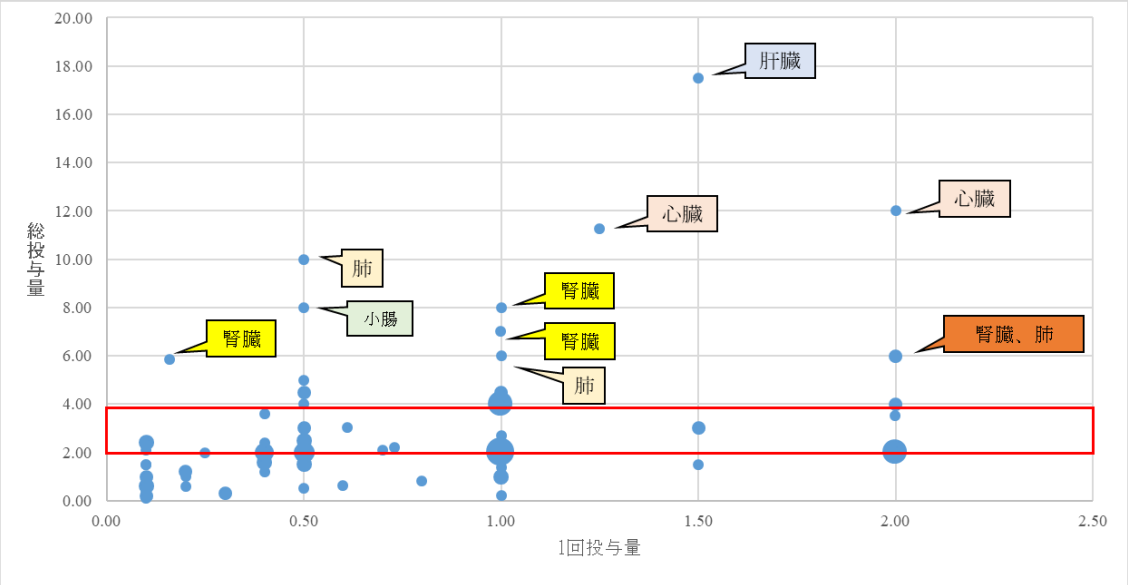


表 2.5-28　臓器別用法・用量（ガイドライン）

臓器	発行国/団体	ガイドライン等	記載内容	文献番号
臓器共通	日	診療 GL2023 (p.146)	ステロイドパルス療法単独や PE、高用量 IVIg、ATG やリツキシマブ静注などを併用した治療が有効である。 <推奨グレード 強、エビデンスレベル B>	57)
臓器共通(2)	加	Ontario Intravenous Immune Globulin Utilization Management Guidelines. Version 4.0. 2018. (p.9)	急性 AMR の第一選択薬として、1 回あたり IVIg 1 g/kg を投与する。血漿交換療法と併用する場合は分割投与が可能である。 慢性 AMR に対し、1 ヵ月あたり 1 g/kg を投与する。 <Recommnedations> Acute antibody-mediated rejection in a solid-organ transplant recipient – first-line agent. <Dose/Frequency of Administration> 1 g/kg/dose, can give as divided doses if in association with a course of plasmapheresis. <Recommnedations> Chronic antibody-mediated rejection in a solid-organ transplant recipient. <Dose/Frequency of Administration> 1 g/kg/month.	3)
臓器共通(3)	豪	Criteria for Clinical Use of Immunoglobulin in Australia. Solid organ transplantation. Version: 3.0. 2018. (p.1, 6)	急性 AMR の初期治療及び進行中の活動性 AMR の治療として IVIg を使用する。 ・急性 AMR の初期治療： IVIg を単回投与(2 g/kg、最大 140 g)、又は分割投与(0.1～0.5 g/kg、最大 2 g/kg/8 週間)する。 ・進行中の活動性 AMR の治療： 血漿交換療法を併用し、IVIg を分割投与(0.1～0.5 g/kg、最大 2 g/kg/4 週間)する <エビデンスレベル Category 1> <Indication for IVIg Use> ・ Initial treatment of acute antibody mediated transplant rejection ・Treatment of ongoing active antibody mediated transplant rejection <Level of Evidince> Clear evidence of benefit (Category 1) <Dose> ・ Initial treatment of acute antibody mediated transplant rejection - Single Dose - Up to 2 g/kg to a maximum of 140 g as a single dose. - Recurrent Dose - 0.1 to 0.5 g/kg which may be given in divided doses up to a total maximum dose of 2 g/Kg/8 week period. ・Treatment of ongoing active antibody mediated transplant rejection - IVIg with plasma exchange - 0.1 to 0.5 g/kg which may be given in divided doses up to a total maximum dose of 2 g/Kg/4 week period.	4)
腎臓	日	診療 GL2023 (p.146)	抗体除去療法単独又は IVIg、リツキシマブを併用した治療が推奨されている。 <推奨グレード 強、エビデンスレベル B>	57)

AMR：抗体関連型拒絶反応、ATG：サイモグロブリン、IVIg：静注用免疫グロブリン、PE：血漿交換療法

表 2.5-28　臓器別用法・用量（ガイドライン）（続き）

臓器	発行国/団体	ガイドライン等	記載内容	文献番号
腎(2)	英	Clinical guidelines for immunoglobulin use. second edition update. 2011. (p.25, 43)	腎、心臓及び/又は肺移植後の AMR 治療に 1 回あたり IVIg を 2 g/kg を上限として 2～3 回繰り返す。ステロイド治療抵抗性の拒絶反応を認める又は他の治療が適応外の患者が IVIg の対象となる。 <Recommendation> Antibody Mediated Rejection (AMR) Patients experiencing steroid resistant rejection or where other therapies are contraindicated after renal, heart and/or lung transplant can receive IVIg. <Dosing> Up to 2 g/kg to be repeated for 2–3 doses	1)
腎(3)	KDIGO	KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. Kidney Int. 2010 Feb;77(4):299-311. (p.301)	急性 AMR の治療として、副腎皮質ホルモン製剤の併用又は非併用下で、下記の選択肢のうち 1 つ又は複数の使用が望ましい。 •血漿交換 •免疫グロブリン静注 •抗 CD20 抗体 •抗リンパ球抗体 <推奨グレード 2、エビデンスレベル C> We suggest treating antibody-mediated acute rejection with one or more of the following alternatives, with or without corticosteroids (2C): ・plasma exchange; ・intravenous immunoglobulin; ・anti-CD20 antibody; ・lymphocyte-depleting antibody.	59)
腎(4)	加	Guidelines for the use of immunoglobulin therapy for primary immune deficiency and solid organ transplantation. Transfus Med Rev. 2010 Jan;24 Suppl 1:S1-6. (p.S6)	急性 AMR の発症率を低減させるために、DSA を有する腎移植患者の周術期投与を推奨する <推奨グレード B、エビデンスレベル III> 急性 AMR に対し、血漿交換療法後に IVIg 0.1 g/kg を投与、又は IVIg 総量 2 g/kg とし、単独あるいは最終の血漿交換療法後での投与を推奨する <推奨グレード B、エビデンスレベル II-3> ステロイド治療抵抗性の拒絶反応に対し、10 日以内に IVIg 総投与量として 2～3.5 g/kg を投与することを推奨する <推奨グレード B、エビデンスレベル I、II-2、III> IVIg is recommended perioperatively for patients undergoing kidney transplantation who have donorspecific antibodies to reduce the incidence of accelerated acute humoral rejection. <Grade B, Level of evidence III> Regimens for administration of IVIg include IVIg after each plasmapheresis treatment (100 mg/kg per treatment day) or as a set dose of 2 g/kg total, alone or if given with plasmapheresis after the final plasmapheresis treatment. <Grade B, Level of evidence II-3> In patients who have received a living/deceased donor kidney transplant and who have steroid resistant rejection, consider IVIg to improve graft survival when other therapies are deemed unacceptable or ineffective. IVIg can be administered over a period of up to 10 consecutive days, to a total dose of 2 to 3.5 g/kg. <Grade B, Level of evidence I, II-2, III>	2)

AMR：抗体関連型拒絶反応、DSA：ドナー特異的抗体、IVIg：静注用免疫グロブリン、KDIGO：国際腎臓病予後改善機構

表 2.5-28　臓器別用法・用量（ガイドライン）（続き）

臓器	発行国/団体	ガイドライン等	記載内容	文献番号
肝臓	日	診療 GL2023 (p.146)	原因抗体の除去や新たな抗体産生の抑制を目的とした治療を行うことを考慮してもよいが、確固たる治療プロトコルはない。 <推奨グレード 弱、エビデンスレベル C>	57)
肺	日	診療 GL2023 (p.146)	原因抗体の除去及び新たな抗体産生の抑制を目的とした治療の実施を考慮してもよいが、確立した治療レジメンはない。 <推奨グレード 弱、エビデンスレベル C>	57)
肺(2)	ISHLT	Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2016 Apr;35(4):397-406. (p.402)	AMR の治療は、一般的に循環抗体の枯渇、B 細胞の抑制、及び更なる抗体関連型のグラフト障害を軽減することを目的とする。IVIg については言及されていない。 Treatment has generally consisted of interventions that aim to deplete circulating antibodies, suppress B-cells and mitigate further antibody-mediated allograft injury.	60)
肺(3)	英	Clinical guidelines for immunoglobulin use. second edition update. 2011. (p.25, 43)	腎、心臓及び/又は肺移植後の AMR 治療に 1 回あたり IVIg を 2 g/kg を上限として 2〜3 回繰り返す。ステロイド治療抵抗性の拒絶反応を認める又は他の治療が適応外の患者が IVIg の対象となる。 <Recommendation> Antibody Mediated Rejection (AMR) Patients experiencing steroid resistant rejection or where other therapies are contraindicated after renal, heart and/or lung transplant can receive IVIg. <Dosing> Up to 2 g/kg to be repeated for 2–3 doses	1)
心臓	日	診療 GL2023 (p.146)	ステロイドパルス、血漿交換療法、IVIg、ATG、CNI、リツキシマブ静注や MMF 投与、さらには強心薬及び昇圧薬、機械的循環補助がある。 <推奨グレード 強、エビデンスレベル A>	57)

AMR：抗体関連型拒絶反応、ATG：サイモグロブリン、CNI：カルシニューリン阻害剤、ISHLT：国際心肺移植学会、IVIg：静注用免疫グロブリン、MMF：ミコフェノール酸モフェチル

表 2.5-28　臓器別用法・用量（ガイドライン）（続き）

臓器	発行国/団体	ガイドライン等	記載内容	文献番号
心(2)	米	Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation:emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015 May 5;131(18): 1608-39. (p.1618, 1630)	IVIg は総投与量 1～2 g/kg を 2～4 回に分割し、週 1～3 回で投与する。 Appendix(Table A1. Examples of AMR Treatment Strategies for Adult Heart Transplant Recipients)には、各医療機関での治療プロトコルが記載されている。 ・Cedars-Sinai： メチルプレドニゾロン、γATG、血漿交換療法、IVIg 2 g/kg × 2(Day1,30)、リツキシマブを用い、難治性患者には、ボルテゾミブを追加する。 ・Clveland Clinic： メチルプレドニゾロンと血漿交換療法を行い、上記治療不応時に IVIg 2 g/kg、リツキシマブ、ボルテゾミブ、血漿交換療法を行う。 ・Stanford： ハイリスク患者(DSA 陽性、アロ感作)の患者には IVIg 又はリツキシマブを投与する。血行障害を認める場合、メチルプレドニゾロン、血漿交換療法、IVIg 2 g/kg(2 分割)× 2(Day1,2,29,30)、γATG、リツキシマブを用いる。 <p.1618> Therapeutic Modality:IVIg Dose: 1–2 g/kg in 2–4 divided doses Frequency: 1–3 Times weekly <p.1630> Center:Cedars-Sinai AMR Treatment: Methylprednisolone 500 mg QD × 3 rATG Plasmapheresis for hemodynamic compromise IVIg 2 g/kg on days 1 and 30 (first day after completion of rATG) Rituximab 1 g (375 mg/m^2 for smaller patients) on days 7 and 21 Refractory patients: Add bortezomib 1.3 mg/m^2 on days 1, 4, 7, and 10 Center: Cleveland Clinic AMR Treatment: Methylprednisolone 1 g IV QD × 3 Plasmapheresis 4–5 times over a week, then PRN Unresolved: Consider the following: •IVIg 2 g/kg •Rituximab 375 mg/m^2 up to 4 doses •Bortezomib 1.3 mg/m^2 IV for 4 doses over 2 wk •Continue plasmapheresis Center:Stanford AMR Treatment: High-risk patients (positive DSA, allosensitized): IV immune globulin or rituximab infusion Hemodynamic compromise: •Any patient presenting with unexplained graft dysfunction is presumptively treated with methylprednisolone sodium succinate IV 500 mg/d to 1000 mg/d for 3 consecutive doses during evaluation •Plasmapheresis daily or every other day for a minimum of 5 sessions •IVIg immediately after plasmapheresis 2 g/kg divided into 2 doses over 2 consecutive days (not to exceed 140 g) on days 1 and 2 and days 29 and 30; re-dose monthly based on response •Consider ATG 1.5 mg/kg per day for 3 consecutive days with plasmapheresis in severe hemodynamic compromise •Rituximab 1 g/d on days 7 and 22	61)

AMR：抗体関連型拒絶反応、ATG/rATG/γATG：サイモグロブリン、DSA：ドナー特異的抗体、IV：静注、IVIg：静注用免疫グロブリン、PE：血漿交換療法、PRN：必要に応じて、QD：1 日 1 回

表 2.5-28　臓器別用法・用量（ガイドライン）（続き）

臓器	発行国/団体	ガイドライン等	記載内容	文献番号
心(3)	英	Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use: second edition update. 2011. (p.25, 43)	腎、心臓及び/又は肺移植後の AMR 治療に 1 回あたり IVIg を 2 g/kg を上限として 2～3 回繰り返す。ステロイド治療抵抗性の拒絶反応を認める又は他の治療が適応外の患者が IVIg の対象となる。 <Recommendation> Antibody Mediated Rejection (AMR) Patients experiencing steroid resistant rejection or where other therapies are contraindicated after renal, heart and/or lung transplant can receive IVIg. <Dosing> Up to 2 g/kg to be repeated for 2–3 doses	1)
心(4)	ISHLT	The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010 Aug ;29(8):914-56. (p.27-8)	・超急性拒絶 ・急性 AMR IVIg は抗体の産出を減らし、循環している抗体の免疫反応性を修復すると考えられている。 ・用法　100～1000 mg/kg ・投与頻度　1～3 回/週、血漿交換療法の後によく用いられる ・投与期間　1～4 週 Recommendations for the Treatment of Hyperacute Rejection: Treatment for hyperacute rejection should be initiated as soon as the diagnosis is made, preferably when the HT recipient is still in the operating room. Treatments that should be considered include: (1) high-dose IV CS; (2) plasmapheresis; (3) IV Ig; (4) cytolytic immunosuppressive therapy; (5) IV CNI (CYA, TAC) and metabolic cycle inhibitors (MMF); (6) IV inotropes and vasopressors; (7) mechanical circulatory support. Acute Antibody Mediated Rejection Administration of IV immunoglobulin at various doses and intervals is used in the treatment of AMR (Table 6). Immunoglobulin therapy is believed to decrease production of antibodies and to modify the immune reactivity of antibodies that are already in circulation. <Table 6> Therapeutic modality:IV immunoglobulin Dose: 100-1000 mg/kg Frequency: 1–3 times per week, often given after each plasmapheresis Duration: 1-4 weeks	48)
膵	日	診療 GL2023 (p.146)	ゴールドスタンダードの治療法は確立していないが、ステロイドパルス、IVIg、PE、リツキシマブなどが報告されている。 <推奨グレード 弱、エビデンスレベル C>	57)
小腸	日	診療 GL2023 (p.146)	AMR あるいは AMR を疑う DSA、C4d 陽性の難治性拒絶反応に対する治療法は確立していないが、ACR に対する治療に加え、リツキシマブ、IVIg、PE、ボルテゾミブ、エクリズマブによる脱感作治療が有効である可能性がある。 <推奨グレード 弱、エビデンスレベル C>	57)

ACR：急性細胞性拒絶反応、AMR：抗体関連型拒絶反応、CNI：カルシニューリン阻害剤、CS：副腎皮質ステロイド、CYA：シクロスポリン、C4d：活性化した補体因子 C4b の分解産物、DSA：ドナー特異的抗体、HT：心移植、IV：静注、IVIg：静注用免疫グロブリン、MMF：ミコフェノール酸モフェチル、PE：血漿交換療法、TAC：タクロリムス

2.5.4.3.3 臓器別併用療法

本邦における AMR の治療実態について、診療 GL2023[57]には、全臓器共通の治療法として「ステロイドパルス療法単独や血漿交換療法、高用量 IVIg、ATG やリツキシマブ静注などを併用した治療が有効である。ただし、確立したレジメンはない。ほかにボルテゾミブ、トシリズマブ、ベリムマブ、C1 インヒビター製剤などの報告もある。」と記載されており、複数の治療法を併用して AMR 治療を行うことが推奨されている。また、実態調査の結果から、IVIg の単独治療は約 21%に対して、血漿交換療法やリツキシマブなどの併用療法は約 56%であり、多くの症例に対し、複数の薬剤などを用いて AMR 治療が行われていることが明らかとなった（表 2.5-22）。以上より、本邦における AMR の治療実態として、複数の薬剤が併用されていることが確認できた。

次に、海外から公表された GL などで推奨された AMR の治療法について以下に示した。海外の GL では、本邦の GL と同様に、AMR 治療に IVIg と他の治療法を併用していることが示されていた。Kidney Disease: Improving Global Outcomes（KDIGO）から発刊された GL[5),59)] では、腎移植後の急性 AMR に対し、副腎皮質ホルモン製剤の併用あるいは非併用下で、血漿交換療法、IVIg、抗 CD20 抗体又は抗リンパ球抗体のうち 1 つ若しくは複数の使用が望ましいと記載されていた。また、United Network for Organ Sharing（UNOS）が行った米国における AMR に対する使用実態調査[38)]の調査において、腎移植後の AMR に対し、多くの医療機関で IVIg と血漿交換療法、あるいは IVIg、血漿交換療法及びリツキシマブを併用した治療法が選択されていた。さらに、アメリカ心臓協会が発刊した心移植後の AMR に関する GL[61)]では、複数の医療機関で AMR 治療として IVIg、ステロイドパルス、ATG、血漿交換療法、リツキシマブ及びボルテゾミブが併用されていることが示されていた。ドイツ、スイス及びオーストリアの研究グループが公表した心移植に関する総説[62)]では、心移植後の de novo DSA に対し、約 80%の医療機関で IVIg 及びリツキシマブが使用されていると報告されていた。肺移植については、「Clinical guidelines for immunoglobulin use. second edition update. 201121)」[1)]で 1 回あたり IVIg を 2 g/kg を上限として 2～3 回繰り返すことを推奨していた。肝移植後の AMR に関する症例報告[63)]では、ステロイドパルス、血漿交換療法、ATG 及びリツキシマブなどが、小腸移植[64)]においても、血漿交換療法、リツキシマブ及びボルテゾミブを IVIg と併用して AMR 治療が行われていた。なお、膵移植については、AMR に対する治療状況について言及した GL などを見出すことはできなかったが、AMR の発症機序は臓器が異なっても同様であると考えられているため、他の臓器における AMR の治療方法を外挿可能と考えた。

さらに、海外公表文献を基に AMR 治療の実態について確認した結果を表 2.5-29 に示した。なお、確認に用いた公表文献は、表 2.5-24 に示したキーワードにより検索し、IVIg の投与量が明記されていた 107 報とした。その結果、IVIg 単独での治療は 5 報に対し、IVIg と他の薬剤などの計 2 種類の治療法を併用していたのは 15 報だった。また、IVIg を含め 3 種類以上の治療法を併用していたのは 92 報であり、複数の治療薬を組み合わせて行っていることが確認できた。この治療方法は、本邦で行った実態調査での治療結果とおおむね同様な傾向であり、また、診療 GL2023 とも符合していた。

以上より、実態調査及び公表文献を基に検討した AMR に対する治療実態は、IVIg に加え、血漿交換療法やステロイドパルス、リツキシマブなどが併用されており、また、国内外の GL により推奨されている治療法と同様であることを踏まえると、国内外で治療方針に相違はないと考えた。

表 2.5-29　海外公表文献における臓器別での IVIg との併用療法の組み合わせ

	全臓器	腎臓	肝臓	心臓	肺	膵	小腸
IVIg	5	2	3	-	-	-	-
IVIg×血漿交換療法	8	4	4	-	-	-	-
IVIg×ステロイドパルス	5	3	-	2	-	-	-
IVIg×リツキシマブ	2	2	-	-	-	-	-
IVIg×血漿交換療法×ステロイドパルス	7	6	1	-	-	-	-
IVIg×血漿交換療法×リツキシマブ	11	6	2	-	1	2	-
IVIg×ステロイドパルス×リツキシマブ	7	6	-	-	-	1	-
IVIg×リツキシマブ×その他	1	-	1	-	-	-	-
IVIg×血漿交換療法×その他	1	1	-	-	-	-	-
IVIg×ステロイドパルス×その他	2	1	-	-	-	1	-
IVIg×血漿交換療法×ステロイドパルス×リツキシマブ	16	10	4	1	1	-	-
IVIg×血漿交換療法×リツキシマブ×その他	11	7	2	-	2	-	-
IVIg×ステロイドパルス×リツキシマブ×その他	4	-	-	2	1	-	1
IVIg×血漿交換療法×ステロイドパルス×その他	8	6	1	-	-	1	-
IVIg×血漿交換療法×ステロイドパルス×リツキシマブ×その他	19	10	4	3	1	-	1
IVIg×血漿交換療法×ボルテゾミブ	2	1	-	-	1	-	-
IVIg×ステロイドパルス×ボルテゾミブ	1	-	-	-	-	1	-
IVIg×血漿交換療法×ステロイドパルス×ボルテゾミブ	1	1	-	-	-	-	-
IVIg×血漿交換療法×リツキシマブ×ボルテゾミブ	1	1	-	-	-	-	-
IVIg×その他（上記以外の併用療法）	2	1	1	-	-	-	-

1 報に複数の治療法が記載されている場合、それぞれ 1 報として算出した。

2.5.4.4 有効性評価の考察と結論

2.5.4.4.1 有効性に関する考察

腎移植後の本剤の有効性を投与開始 6 ヵ月後の生着率を基に検討した。また、腎臓（小児）及び他臓器（肝臓、心臓、肺、膵臓、膵島及び小腸）における有効性についても臨床試験の結果を外挿することにより臓器横断的に検討した。

臨床試験では、1 名が死亡により本剤投与開始 6 ヵ月後の生着の評価（主要評価項目）はできなかったが、その他の症例は廃絶を認めなかった。移植腎生着率は 95.7%（22/23 例）で、目標有効率の 85%を上回った（表 2.5-7）。実態調査（二次調査）では、膵臓及び小腸では症例数が少なかったことから生着率の評価は厳しいものの、腎臓（小児）、肝臓、心臓及び肺ではそれぞれ 100.0%（17/17 例）、75.4%（46/61 例）、81.8%（9/11 例）及び 85.4%（41/48 例）とおおむね臨床試験と同様な生着率であった（表 2.5-16）。一方、公表文献では、腎臓では 83.6%（16 報）、心臓 75.7%（3 報）、肺 80.6%（3 報）、膵臓 100.0%（1 報）及び小腸 86.4%（1 報）であり、諸外国を含めた臨床実態での生着率（表 2.5-25）と同程度であった。

臨床試験における抗体価（抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体）の推移では、ベースライン時（初回投与直前）に最も高い抗体価を示した抗体をターゲットとした場合の本剤投与開始 6 ヵ月の低下率はそれぞれ、69.6%（16/23 例）、65.2%（15/23 例）であった（表 2.5-9、表 2.5-10）。実態調査（二次調査）では、2020 年以前は HLA 抗体検査が保険適用外であったことから測定された症例は少なかったものの、48 例で投与終了後も測定されており、全臓器での平均低下率は 89.6%（43/48 例）と臨床試験で得られた低下率を上回っていた（表 2.5-19）。

一方、公表文献では、抗 HLA 抗体価の低下率について言及している文献は限られており、腎臓では 13 報のみであったが、低下率は本治験と同程度の約 70%であった（表 2.5-26）。

以上より、腎移植後の AMR に対する本剤の有効性が確認できた。また、腎臓（小児）及び他臓器における実態調査（二次調査）での有効性と腎臓の成人を対象とした臨床試験の有効性がほぼ同程度であったことを踏まえて、臓器移植後の AMR に対して本剤の有効性が確認できたと考えた。

2.5.4.4.2 対象に関する考察

本治験では 25 例に本剤が投与されたが、中央判定委員会において 2 例が対象外と評価され Active （急性）AMR 13 例、Chronic active（慢性） AMR 10 例の計 23 例（FAS）が評価対象となった。

Active （急性）AMR は、移植前に産生された抗ドナー抗体により発現する拒絶反応で、B 細胞から分化した形質細胞から産生された抗体が血管内皮細胞の抗原と反応して血管内皮障害を引き起こし、補体の活性化、血栓形成により血流障害に至り、組織の壊死や梗塞を引き起こす。一方、Chronic active （慢性）AMR は主に移植後に新たに発生した de novo 抗 HLA 抗体により、慢性的な血栓形成、炎症の繰り返しにより組織障害を起こし、尿細管周囲毛細血管炎や移植糸球体炎、移植糸球体症などを引き起こす。慢性変化が長期に持続すると、機能的に毛細血管の透過性の異常をきたし、器質的にも血管腔の狭小化が血流不全を招き、糸球体硬化や尿細管萎縮、間質の線維化を進行させ移植臓器機能不全に陥ると言われている [9]。いずれも血栓形成により障害を引き起こし、腎機能が低下していく病態で、これらの原因の一つとして抗 HLA 抗体（特に DSA）が考えられている。また、抗 HLA 抗体以外にも、血液型抗体や抗 non-HLA 抗体も AMR の発現リスクの一つとして考えられている。抗体検査の技術の向上により抗 non-HLA 抗体と AMR の発現

との関連についての報告も散見される。本邦の診療 GL においても、抗 non-HLA 抗体（ビメンチン、MICA、AT1R など）についても言及されており、特に、心臓移植後の AMR に対しては、「抗 non-HLA 抗体が検出されれば治療介入を行う」とされている[49]。いずれにおいても、長期生着にはこれらの抗体価を低下させることが重要である。

急性 AMR の治療方法は、KDIGO の GL[5),59)]では、血漿交換療法、IVIg、リツキシマブや抗リンパ球抗体による治療が推奨されている。一方、慢性 AMR の治療については、エビデンスの高い報告は少なく、治療方針の確立が厳しい状況ではあり、実態として急性 AMR の治療方法を用いて行っているのが実情である。新潟大学の自験例においても、慢性 AMR に対して急性 AMR の治療と同様な方法により治療介入を行っており、早期に治療を行えば慢性 AMR も進行を抑制できる可能性があると報告[50)]している。一方、海外でも Billing らの報告[51)]では、小児の慢性 AMR を対象に IVIg を「1 週間に 1 回 1 g/kg 体重を 4 回投与」した結果、AMR の進行を抑制したとする報告もある。

以上のように、AMR の発現の原因は同じであること、また、同様な治療方法を用いていること、本治験成績においても、Active（急性） AMR と Chronic active （慢性）AMR の有効性（生着率など）に差がなかったこと（2.7.3.1.2.3）、また、他臓器においても同様な有効性（2.5.4.2.2）であること、診断においても国際的な病理診断である Banff 分類や抗体価の検出による確定診断、治療方針も腎臓と同様であることを踏まえると、病態や臓器に関わらず対象疾患を病態〔Active（急性）又は Chronic active（慢性）〕、全臓器共通とすることは妥当と考えた。

なお、小児に対しての適用については、次項の「2.5.4.4.3　小児に対する保険適用」に記述した。

2.5.4.4.3　　小児に対する保険適用について

移植数に対する小児例の割合は、臓器によって差はあるものの、腎臓、心臓及び肝臓でそれぞれ約 4%[10)]、約 10%[52)]、約 40%[53)]であり、成人例と比べ移植の機会が少ないのが現状である。したがって、移植片を長期に亘り生着させることが一層重要である。移植片廃絶の主な原因は AMR であり、成人例と同様に長期生着に対して影響を及ぼすと考えられている。

小児に対する AMR の診断[54),55)]は、成人と同様に病理診断、抗体価の検出を基に行っていくとされている。また、治療方針も血漿交換療法、ステロイドパルス療法、IVIg、リツキシマブと成人に対する治療法と同様である。

本治験では小児に対する症例はなかったものの、実態調査（二次調査）において 43 例（全臓器）の使用経験が確認できた。4 例に廃絶を認めたものの、成人例に比して良好であり、公表文献上の生着率も実態調査とおおむね同程度と考えた。したがって、小児の臓器移植後の AMR に対しても IVIg 療法は長期生着に繋がる可能性があるものと考えた。

上記を踏まえて、小児の AMR 治療における IVIg 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]

以上より、小児においても AMR 治療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、本剤を用いた小児に対する AMR 治療は必要であると考えた。

2.5.4.4.4　用法・用量に関する考察

本治験では用量・用法を設定するにあたり、先に実施した脱感作治験時の用法・用量を参考にした。脱感作治験[32)]では「1 回 1 g/kg 体重を 7 日間で 4 回投与する」ことで、原因抗体の除去を行った。その結果、「2 g/kg 体重」で目標とした有効率を上回り、用量依存的に効果を示した。

本治験においては、対象が移植後の被験者であることから、腎性貧血を合併している割合が低く、脱感作治験時の患者集団に比べ、ヘマトクリット値は改善している可能性が考えられた。これにより本剤を短期間に大量に投与した場合、血液粘度の急激な上昇により血栓塞栓症の発生リスクがより高まる可能性が推察された。したがって、脱感作治験のように短期間（1 週間）に「4 g/kg 体重」の投与ではなく、「10 日間で 1 回 1 g/kg 体重を 2 回投与し、症状に応じて治験責任医師などの判断に基づき最大 2 g/kg 体重（1 g/kg 体重/回×2 回）を追加投与する」計画とした。

有効性解析対象症例 23 例のうち、追加投与を行った症例は 5 例〔総投与量：1 g/kg 体重×3 回（1 例）、1 g/kg 体重×4 回（4 例）〕のみで、その他の 18 例は初期治療の「2 g/kg 体重」で AMR 治療のコントロールが可能であった（表 2.7.3-14）。1 回平均投与量（FAS）は「1.00 g/kg 体重（0.98～1.01 g/kg 体重）」、平均総投与量（FAS）は「2.39 g/kg 体重（1.98～4.00 g/kg 体重）」において、主要評価項目である本剤投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率は 95.7%（22/23 例、95%信頼区間：78.1~99.9）であった。あらかじめ規定していた目標生着率 85%を上回った（表 2.5-7）。

本治験結果より、AMR 治療には少なくとも「2 g/kg 体重（1 g/kg 体重×2 回）」は必要であり、症状に応じて本剤を追加投与することにより病態をコントロールできることが示唆された。

本結果は、先に実施した脱感作治験で用いられている用量の範囲内であることから、脱感作治験と同様な抗体価の除去効果が期待でき、それにより長期生着に繋がる可能性が示唆された。

また、日本移植学会が主体となって実施した腎臓（小児）及び他臓器（肝臓、心臓、肺、膵臓、膵島及び小腸）を対象とした実態調査では、全臓器を合算した 1 回平均投与量は「0.44 g/kg 体重（0.06～2.06 g/kg 体重）」、平均総投与量は「2.04 g/kg 体重（0.06～9.69 g/kg 体重）」であった（表 2.5-20）。臓器別では、腎臓（小児）では、1 回平均投与量「0.94 g/kg 体重（0.10～2.06 g/kg 体重）」、平均総投与量「1.40 g/kg 体重（0.30～3.71 g/kg 体重）」であり、本治験の平均総投与量「2.39 g/kg 体重」より少なめであった。

一方、他の臓器ではいずれも、1 回平均投与量は臨床試験の用量よりも低い傾向であった。この結果は、多くの施設では適用外使用による保険査定の観点及び公表文献を参考にしていたことから、臨床試験に比して少ない投与量になったものと推察した。

平均総投与量においては、肝臓、心臓及び肺では、腎臓に比して高い傾向であり、特に肺では最大「8.82 g/kg 体重」、心臓では最大「9.69 g/kg 体重」であった。これは、廃絶により死亡に至る臓器であることや感染症を契機に AMR が悪化し廃絶するリスクが高まることを考慮して繰り返し投与せざるを得ない状況により、結果的に投与量が増大したと考えられる（図 2.5-16）。

心臓移植後の AMR に対して IVIg を使用した施設からの見解では、「病理学的な AMR が即移植臓器の廃絶につながることも懸念され、心臓移植の場合には、移植臓器の廃絶は生命の危険に関わる。そのため、保険適用外であったものの、治療効果を有する可能性のある免疫グロブリンの大量投与が繰り返し実施した」とコメントされた。また、肝臓及び肺移植後の AMR に対しても同様な見解であった。これらの見解や実態調査の結果を踏まえると、症例によって臨床試験で用いた総投与量「4 g/kg 体重」以上の用量の必要性が窺えた。

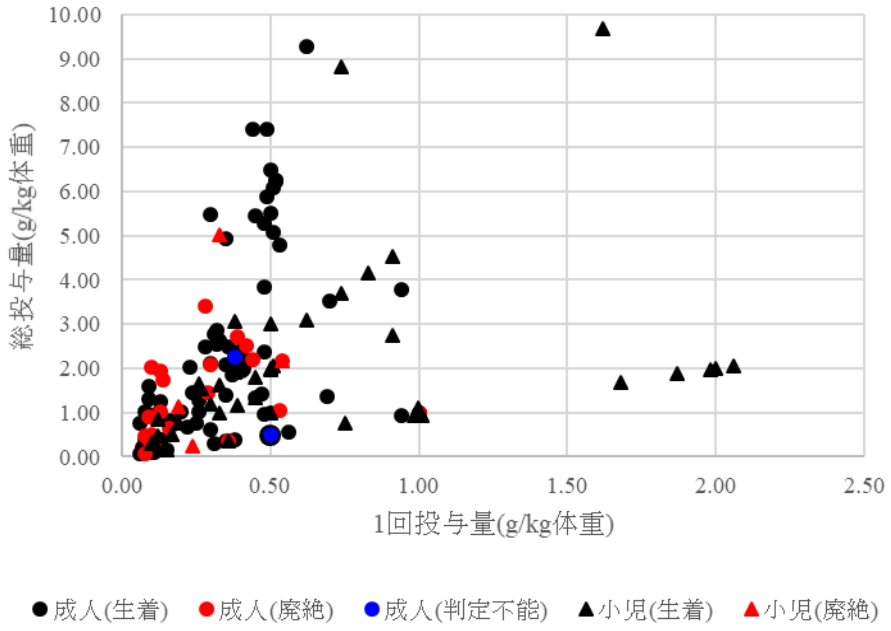
なお、公表文献でも、腎臓では本治験、実態調査（二次調査）とほぼ同程度の用量が用いられていることが確認できたが、一部の論文では他の臓器と同様に総投与量「8.0 g/kg 体重」と高用量

を使用した報告も確認できた。また、廃絶が死に直結するような臓器、例えば、肝臓、心臓及び肺では実態調査（二次調査）の結果と同様に、「4 g/kg 体重」を超える用量が使用されていたことも確認できた。

また、小児例に対する IVIg の用法・用量は、海外の公表文献（表 2.7.3-80）と本邦での実態調査（表 2.7.3-76）との間で大きな違いはないことが確認できたことから、成人用量と同一の用法・用量は適切であると考えた。なお、用法・用量については、他の疾患と同様に AMR に対しても体重換算で本剤を投与するため、過量又は過小投与による不利益はないものの考えた。

以上のことから本治験及び実態調査（二次調査）及び文献調査の結果を踏まえて、初期治療としては「2 g/kg（1 g/kg 体重×2 回）体重」、総投与量として少なくとも「4 g/kg 体重」は必要であり、症例によっては症状や所見を考慮したうえで、本剤の更なる追加投与も必要であると考えた。

図 2.5-16 （全臓器）用量の分布（図 2.5-6 再掲）



次に、用法について検討した。

臨床試験では、本剤の効果を確認する上で他剤の影響を極力排除する必要があった。そのために本剤の「初回投与から 2 回目投与翌日の採血」まではリツキシマブなどの AMR 治療薬を併用禁止とした。この期間が長期に及んだ場合、移植腎の廃絶のリスクが高まる可能性があると専門医からの助言も参考にした。

加国の GL[2)]によると IVIg の投与期間は「最大 10 日間」と明記されていたことを踏まえて、本治験では、初期治療として「10 日間で 1 回 1 g/kg 体重を 2 回投与する」こととした。その結果、主要評価項目である投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率は 95.7%（22/23 例）であり、目標有効率である 85%を上回った。したがって、本治験で設定した初期治療の有効性が示唆された。また、本治験の初期治療における実際の投与間隔は、連日投与が 1 例、1 週間未満が 13 例、1 週間以上が 9 例であり、いずれの投与間隔においても廃絶例を認めなかった。以上より、本剤の投与間隔が治療効果に与える影響は少ないと考え、初期治療を「初回投与から 10 日間以内」に完了できれば、投与間隔を設定する必要はないと考えた。

これらを踏まえ、申請者は本剤の用法・用量（案）は、以下のとおりと考えた。

「通常、人免疫グロブリン G として、1 日あたり 1 回 1,000 mg（10 mL）/kg 体重を 2 日点滴静注する。なお、必要に応じて追加投与する。」

また、用法・用量に関連する使用上の注意（案）として、以下内容の記載を検討することとした。

「臓器移植後の抗体関連型拒絶反応治療に本剤を用いる場合は、本剤投与開始から 10 日間以内を目安に 1 日 1 回 1 g/kg 体重で 2 回の投与を完了するが、患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること。」

2.5.5 安全性の概括評価

腎移植後の AMR 治療に対する本剤の安全性を第 III 相試験（治験実施計画書識別番号：B210-10）の結果により評価した。なお、第 III 相試験における有害事象名は、MedDRA/J（Version25.1）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[40)- 46)]及び文献調査を踏まえて本剤の安全性を検討した。

2.5.5.1 第 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）、12 誘導心電図及び胸部 X 線の結果に基づき評価した。

2.5.5.1.1.2 全般的な曝露状況（2.7.4.1.1.2）

本剤投与の遵守状況を表 2.5-30 に示した。本治験では 25 例に本剤が投与され、安全性評価対象集団として 25 例全例が評価対象となった。治験実施計画書では「10 日間に 1 回 1 g/kg 体重を 2 回点滴静注する。必要に応じて最大 2 回追加点滴静注（1 回 1 g/kg 体重を 2 回）することを可能」と規定していた。3 回投与した症例は 1 例、4 回投与した症例は 4 例であった。また、総投与量が規定量（規定値±10%）から逸脱した被験者はいなかった。

表 2.5-30 治験薬投与の遵守状況（SS）

項目		初回投与 例数 (%)	2回目投与 例数 (%)	追加投与1回目 例数 (%)	追加投与2回目 例数 (%)	治験期間中* 例数 (%)
		（N = 25）				
投与回数	1回					0 (0.0)
	2回					20 (80.0)
	3回					1 (4.0)
	4回					4 (16.0)
	平均値					2.4
投与の区分	未投与	0 (0.0)	0 (0.0)	- (-)	- (-)	
	投与	25 (100.0)	25 (100.0)	5 (20.0)	4 (16.0)	
	規定内投与	25 (100.0)	25 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	
	逸脱投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	110%<	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	100%< <=110%	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
	100%	23 (92.0)	24 (96.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	56 (94.9)
	90%<= <100%	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
	80%<= <90%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	70%<= <80%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	60%<= <70%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50%<= <60%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	0%< <50%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	0%	0 (0.0)	0 (0.0)	- (-)	- (-)	0 (0.0)
中断の有無（24時間以上）	無	25 (100.0)	25 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	
	有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
投与量（g/body）	例数	25	25	5	4	59
	平均値 (標準偏差)	57.45 (11.291)	57.42 (11.274)	58.02 (11.435)	55.03 (10.702)	57.32 (10.987)
	最小値	39.4	39.4	39.4	39.4	39.4
	中央値	58.90	57.90	61.50	59.15	58.90
	最大値	84.6	84.6	70.0	62.4	84.6
投与量（g/kg 体重）	例数	25	25	5	4	59
	平均値 (標準偏差)	1.000 (0.0029)	0.999 (0.0040)	1.000 (0.0000)	1.000 (0.0000)	1.000 (0.0032)
	最小値	0.99	0.98	1.00	1.00	0.98
	中央値	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
	最大値	1.01	1.00	1.00	1.00	1.01
総投与量（g/kg 体重）	例数					25
	平均値 (標準偏差)					2.359 (0.7576)
	最小値					1.98
	中央値					2.000
	最大値					4.00

*投与回数、総投与量以外は、「例数」は「件数」と読み替えた。
［5.3.5.2 表 12-1 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

安全性解析対象集団は 25 例であった。

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 2.5-31 に示した。有害事象の発現率は 84.0%（21/25 例）107 件、副作用の発現率は 64.0%（16/25 例）36 件であった。

2 例以上認めた有害事象（PT）は、「頭痛」6 例、「下痢」及び「発熱」4 例、「高コレステロール血症」、「悪心」及び「頚部痛」3 例、「尿路感染」、「腎性貧血」、「低血糖」、「低カリウム血症」、「腹部不快感」、「口内炎」、「血圧上昇」、「白血球数減少」及び「足骨折」2 例であった（表 2.7.4-9）。そのうち、2 例以上認めた副作用（PT）は、「頭痛」5 例、「悪心」、「発熱」2 例であった（表 2.7.4-10）。なお、肝酵素関連の副作用として、「肝機能異常」、「肝酵素上昇」及び「肝機能検査値上昇」を発現した症例が各 1 例ずつ認められた。

なお、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 2.5-31　有害事象及び副作用の発現状況（SS）

	例数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	25	21	84.0	107
副作用	25	16	64.0	36

［5.3.5.2　表 12-2 及び表 12-3 から抜粋］

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 2.5-32 に示した。重篤な有害事象の発現率は 28.0%（7/25 例）13 件、重篤な副作用の発現率は 16.0%（4/25 例）5 件であった。

重篤な有害事象は、「発熱」2 例 2 件、「気管支肺アスペルギルス症」、「細菌性肺炎」、「脳梗塞」、「頭痛」、「心不全」、「麻痺性イレウス」、「悪心」、「胆嚢炎」、「腎機能障害」、「多臓器機能不全症候群」、「橈骨骨折」各 1 例の計 11 件であった。そのうち、「脳梗塞」、「心不全」及び「多臓器機能不全症候群」を発現した 1 例は、初回投与開始から 69 日目に死亡となった。

また、「気管支肺アスペルギルス症」、「脳梗塞」、「頭痛」、「発熱」、「悪心」の 5 件が本剤との関連性は否定されなかった。なお、重篤な副作用はいずれも治験薬概要書から予測できるものであった。

重篤な副作用のうち、本剤の投与を中止した症例はなかった。また、死亡に至った有害事象は 1 例（被験者識別コード：[redacted]）2 件（「心不全」、「多臓器機能不全症候群」）認めたが、本剤との関連性は否定された。

重篤な有害事象の叙述は、2.7.6.4.1 に示した。

表 2.5-32　重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現状況（SS）

	例数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
重篤な有害事象	25	7	28.0	13
重篤な副作用	25	4	16.0	5

［5.3.5.2　表 12-2 及び表 12-3 から抜粋］

本治験では初期治療（本剤の初回投与から 2 回目投与までの最大 10 日間）として全例 1 回 1 g/kg 体重を 2 回投与し、その後、治験責任医師などの判断により追加投与として最大 2 回（1 g/kg 体重/回×2）までの追加投与を可能とした。追加投与を行った症例は 5 例であった（総投与回数：1 g/kg 体重×3 回が 1 例、1 g /kg 体重×4 回が 4 例）。

投与時期による副作用の発現状況について、表 2.5-33 に示した。追加投与までの副作用は 64.0%（16/25 例）に対して、追加投与以降では、発現率は 60.0%（3/5 例）と症例数が少ないことから明確なことは言えないが、発現率としては同程度であった。

追加投与 1 回目～2 回目までに発現した副作用（PT）は、「気管支肺アスペルギルス症」、「頚部痛」及び「発熱」であった。また、追加投与 2 回目以降に発現した副作用（PT）は、「上腹部痛」、「背部痛」、「頚部痛」及び「発熱」であった（表 2.7.4-15）。追加治療を行った症例では、IVIg の大量投与のリスクである「血栓塞栓症」、「心不全」などの副作用の発現は認めなかったが、「2 g/kg 体重（2 回投与）」において「脳梗塞」の発現を 1 例認めた。

本剤の添付文書[56]において、大量投与に伴う重大な副作用について記載しており、これまでと同様に注意喚起を行いながら進めて行くことで、安全性に対して大きな懸念はないと考えた。

表 2.5-33　投与時期別による副作用の発現状況（SS）

	N=25 例	
	追加投与までに発現	追加投与以降に発現
	初回投与例数 25 例	追加投与例数 5 例
発現率	16 例（64.0%）	3 例（60.0%）

［5.3.5.2　表 12-10 から抜粋］

2.5.5.1.3　他の重要な有害事象

重篤な有害事象以外の事象のうち、本剤の投与を中止、休薬、中断した全ての事象を他の重要な有害事象と定義した。

本治験中に、3 例 3 件の事象を認めた。1 例（被験者識別コード：[redacted]）は、軽度の「口腔咽頭不快感」により、投与速度の減速を行った。事象発現の翌日には症状の回復を認めた。1 例（被験者識別コード：[redacted]）は、中等度の「穿刺部位疼痛」により、投与を中断した。事象発現の 3 日後には症状の回復を認めた。他の 1 例（被験者識別コード：[redacted]）は、軽度の「注射部位溢出」により投与を中断したが、発現当日には回復した。

他の重要な有害事象の叙述は、2.7.6.4.2 に示した。

2.5.5.1.4　臨床検査、心電図及び胸部 X 線

臨床検査において臨床的に問題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 2.7.4-21 及び表 2.7.4-22）。

臨床検査に関連する副作用として、5 例 6 件の報告があった。「血圧上昇」2 件、「フィブリン D ダイマー増加」、「好中球数減少」、「肝酵素上昇」、「肝機能検査値上昇」の各 1 件であった。「血圧上昇」、「肝機能検査値上昇」、「肝酵素上昇」及び「フィブリン D ダイマー増加」は処置・投薬を必要とせず回復し、「好中球数減少」については、処置・投薬により、発現 115 日目に回復した。

12 誘導心電図検査において、2 回目投与後に異常所見を認めた症例が 1 例（被験者識別コード：[redacted]）いた。本症例は、心房細動を合併しており投与前より異常所見を認めていた。また、胸部

X 線検査では、投与後に異常所見を認めた症例はいなかった。

2.5.5.1.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.1.5.1 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 3 例（被験者識別コード：[redacted]）に対して、投与が行われた。有害事象は 2 例（被験者識別コード：[redacted]）に 13 件の事象を認めた。

そのうち、[redacted] に発現した「脳梗塞」の 1 件が、本剤との関連性は否定されなかった。なお、本被験者は「脳梗塞」発現後に他院に転院となり、リハビリテーションなどにより症状は軽快した。しかし、その後発現した「心不全」及び「多臓器機能不全症候群」により、初回投与開始から 69 日目に死亡となった。

2.5.5.1.5.2 小児における安全性

本治験では 16 歳以上を対象としていたが、18 歳未満に対する投与例はなかった。また、日本移植学会が実施した実態調査（二次調査）では、144 例（全臓器）に対して IVIg が投与された。そのうち、43 例（内訳、腎臓 17 例、肝臓 18 例、心臓 1 例、肺 7 例）の小児に対して IVIg が投与された。

副作用を認めた症例は 5 例 7 件で、2 例以上に認めた事象は発熱（2 例）であった。なお、重篤な副作用として、「胆管炎」を 1 例に 1 件報告された。

2.5.5.1.6 過量投与における安全性

本治験で規定した用量を超えて投与した症例はなかった。

2.5.5.1.7 市販後の安全性データ

現在までに報告されている既承認効能・効果に対する使用成績調査の安全性情報を 2.7.4.1.6 市販後データに示した。

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

実態調査（二次調査）において、安全性に関する事項として、有害事象、臨床検査値が収集された。なお、有害事象の集計には、MedDRA/J（ver25.1）の器官別大分及び基本語コードが用いられた。

2.5.5.2.1.2 全般的な暴露状況

実態調査（二次調査）で収集された全臓器 144 例〔腎臓（小児）17 例、肝臓 61 例、心臓 11 例、肺 48 例、膵臓 4 例及び小腸 3 例〕における IVIg の投与量の分布は表 2.5-20 のとおりであった。

2.5.5.2.1.3 人口統計学的特性及び他の特性による影響

実態調査（二次調査）で安全性が収集された全臓器 144 例の被験者背景は、「2.5.4.2.2.1 調査対象集団の特性」に示した解析対象集団と同一である。

2.5.5.2.2 有害事象

実態調査（二次調査）において、56 例 100 件の有害事象の報告があった（表 2.7.4-43）。そのうち、IVIg との関連性が否定されなかった副作用（関連あり又は不明）は 14 例 21 件であった。副作用一覧表を表 2.5-34 に示した。

IVIg 投与による血液粘度の上昇に伴う血栓塞栓症などの重篤な副作用の発現はなかった。なお、「4 g/kg 体重」を超えて投与した症例のうち、1 例（肺、総投与量 5.27 g/kg）に「肝機能異常」の発現を認めたが、症状は軽快した。また、「肝機能異常」は、IVIg 投与においてよく見られる事象の一つであった。

表 2.5-34　副作用一覧表

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	総計			重篤 成人			重篤 小児*			非重篤 成人			非重篤 小児*		
	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
解析対象集団		144			101			43			101			43	
有害事象発現件数/例数	21	14	9.7	10	7	6.9	1	1	2.3	4	3	3.0	6	4	9.3
感染症および寄生虫症	5	5	3.5	2	2	2.0				2	2	2.0	1	1	2.3
アスペルギルス感染	1	1	0.7	1	1	1.0									
サイトメガロウイルス感染	2	2	1.4	1	1	1.0				1	1	1.0			
サイトメガロウイルス血症	1	1	0.7							1	1	1.0			
皮下組織膿瘍	1	1	0.7										1	1	2.3
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	1	0.7	1	1	1.0									
移植後リンパ増殖性障害	1	1	0.7	1	1	1.0									
血液およびリンパ系障害	1	1	0.7							1	1	1.0			
無顆粒球症	1	1	0.7							1	1	1.0			
神経系障害	2	2	1.4	1	1	1.0							1	1	2.3
頭痛	1	1	0.7										1	1	2.3
脳出血	1	1	0.7	1	1	1.0									
眼障害	1	1	0.7	1	1	1.0									
網膜血管瘤	1	1	0.7	1	1	1.0									
胃腸障害	3	3	2.1	2	2	2.0							1	1	2.3
胃腸出血	1	1	0.7	1	1	1.0									
腸壁気腫症	1	1	0.7	1	1	1.0									
嘔吐	1	1	0.7										1	1	2.3
肝胆道系障害	3	3	2.1	1	1	1.0	1	1	2.3	1	1	1.0			
肝機能異常	1	1	0.7							1	1	1.0			
肝不全	1	1	0.7	1	1	1.0									
胆管炎	1	1	0.7				1	1	2.3						
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0.7										1	1	2.3
筋肉痛	1	1	0.7										1	1	2.3
腎および尿路障害	1	1	0.7	1	1	1.0									
出血性膀胱炎	1	1	0.7	1	1	1.0									
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	1.4										2	2	4.7
発熱	2	2	1.4										2	2	4.7
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0.7	1	1	1.0									
消化管ストーマ合併症	1	1	0.7	1	1	1.0									

MedDRA/J V25.1

2.5.5.3 公表文献による評価

「2.5.4.3 公表文献による検討」で用いた情報を基に、安全性情報について確認した（表 2.5-35）。公表文献は血漿交換療法、リツキシマブ、ボルテゾミブなどとの併用に関する文献が多く、報告された事象の多くは感染症の発現に関するものであった。その中で、表 2.5-35 に示した文献において IVIg との関連性が否定されなかった事象が確認できた。報告された事象の多くは、既に添付文書などにて注意喚起している事象であることから、安全性のプロファイルを変更するまでの重大な問題はないものと考えた。

表 2.5-35 IVIg に関連する有害事象

報告年	著者	併用薬	報告された事象	文献番号
2011	Ignace-Girerd S, et al.	RTX、PP、mPSL	急性液性拒絶への治療開始 3 日目に臍周囲での腹痛及び嘔気が出現し、CT の結果、回腸炎が認められた。新生児に高用量 IVIg を投与した際に生じる腸炎と類似していると考え、IVIg 投与を中止した。IVIg 中止後に症状が消失したことから、本症状は IVIg の副作用と考えた。	65)
2014	Kim M, et al.	-	投与 30 分以内に infusion reaction を認めた。また、血栓症、溶血性貧血、腎不全、敗血性髄膜炎などの報告があった。	66)
2014	Rendulic T, et al.	PP、mPSL、ATG	IVIg 投与に伴う infusion reactions が 8 例 10 件発現した。また、出血を 4 例 4 件認めた。	29)
2015	Bachelet T, et al.	RTX、PP、mPSL	発現した主な有害事象は、血球減少及び感染症であった。有害事象の多くは、治療開始 50 日以内に発現した。	34)
2016	Waiser J, et al.	RTX、PP、BOR	治療開始後の最初の 1 年間で最も頻度の高かった有害事象は血液毒性であり、ヘモグロビン減少（100%）、血小板減少（81%）、白血球減少（57%）などであった。 IVIg 投与中に中等度のアレルギー反応を 3 例に認めたが、抗ヒスタミン剤及びステロイドにより治療可能であった。	67)
2017	Waiser J, et al.	PP、CPA、mPSL	IVIg 投与中、5 例にアレルギー反応を認めた。	68)
2020	Ius F, et al.	PP 又は IA、RTX	IVIg 投与群 1 例（4%）にアレルギー反応を認めた。	69)

2.5.5.4 安全性評価の考察と結論

本治験において 16 例 36 件の副作用の発現を認めた。そのうち、複数例に認めた事象は「頭痛」、「発熱」及び「悪心」であった。いずれの副作用も本剤でよく見られる事象であった。また、重篤な副作用は 4 例 5 件で発現した。これらの重篤な副作用も、治験薬概要書から予測できる事象であった。なお、大量療法に伴う血液粘度の上昇と考えられる事象として、「脳梗塞」の発現を 1 件認めた。本事象は、時間的な経過を踏まえて本剤との関連性は否定されなかった。また、本事象は本剤の添付文書[56)]の「重大な副作用」に記載しているが、改めて投与対象、合併症などの被験者の状態に留意して投与する必要があると考えた。

追加投与 1 回目～2 回目までに発現した副作用（PT）として、「気管支肺アスペルギルス症」、「頚部痛」及び「発熱」が認められた。また、追加投与 2 回目以降では、「上腹部痛」、「背部痛」、「頚部痛」及び「発熱」が認められ、繰り返し投与を行っても、血液粘度の上昇と関連のある「血栓塞栓症」、「心不全」などの発現は認められなかった。

一方、実態調査においては、14 例 21 件の副作用の発現を認めたが、おおむねこれまでに報告されている事象と相違はなかった。

小児例における副作用の発現状況については、本治験では 18 歳未満に対する投与例はなかったが、実態調査では、43 例に対して投与が報告され、そのうち、5 例 7 件に副作用を認めた。重篤な「胆管炎」を 1 件認めたものの、その他は非重篤な「発熱」2 件、「皮下組織膿瘍」、「頭痛」、「嘔吐」、「筋肉痛」の各 1 件であり、これまでに報告されている事象とおおむね同様であった。また、公表文献からも特記すべきことがなかったことなどを踏まえると、小児例に対する本剤の安全性について、特段懸念する事項はないと考えた。

以上より、臓器移植後の AMR に対する本剤の忍容性は全体的に良好であり、安全性プロファイルは既承認効能・効果と同様で、新たなリスクはないと考えた。

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

末期臓器不全の唯一の根治療法は臓器移植のみである。臓器移植により QOL の向上や臓器によっては生命の維持が可能になる一方で、拒絶反応により移植片の喪失を少なからず経験する。拒絶反応は、大きく分けると TCMR と AMR の二つがある。免疫抑制剤の進歩により TCMR の制御がほぼ可能となった現在、移植片喪失の原因の一つである AMR の克服が臨床的に重要な課題となっている。

AMR は、発現時期や病理所見などにより急性又は慢性 AMR に分けられる。急性 AMR は、移植前に産生された抗ドナー抗体により発現する拒絶反応で、B 細胞から分化した形質細胞から産生された抗体が血管内皮細胞の抗原と反応して血管内皮障害を引き起こし、補体の活性化、血栓形成により血流障害に至り、組織の壊死や梗塞を引き起こす。一方、慢性 AMR は主に移植後に新たに発生した de novo 抗 HLA 抗体により、慢性的な血栓形成、炎症の繰り返しにより組織障害を起こす。慢性変化が長期に持続すると、機能的に毛細血管の透過性の異常をきたし、器質的にも血管腔の狭小化が血流不全を招き、移植臓器機能不全に陥ると言われている。いずれも血栓形成により障害を引き起こし、機能が低下し移植片の廃絶のリスクを高めてしまう。臓器によっては移植片の廃絶により生命の危機が起こることから、AMR は重篤な疾患の一つであると考えられている。

2.5.6.1.2 現行の治療

AMR はヒト白血球抗原に対する抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体、ABO 血液型抗原に対する抗体（抗 A 抗体、抗 B 抗体）が血管内皮障害を起こし発現するといわれている。この抗体を除去することや抗体産生を抑制することが重要である。日本移植学会より刊行された GL でも、抗体を低下させれば予後が良好になる可能性があると言及している。

現在、AMR の治療としてこの抗体を除去する血漿交換療法、IVIg や抗体産生抑制として B 細胞を枯渇させるリツキシマブ、抗体を産生する形質細胞に作用するボルテゾミブなどが臨床応用されており、これらの薬剤は、各国の GL[1)-5)]でも推奨されている。本邦の診療 GL[57)]においても、「ステロイドパルス療法単独や PE、高用量 IVIg、ATG やリツキシマブ静注などを併用した治療が有効である」と記載されている。しかしながら、サイモグロブリンの急性拒絶反応の効能以外は、いまだ保険適用になっている薬剤はない。なお、腎臓以外の臓器においては、腎臓に比し移植数も少ないことから、腎臓の治療方法を参考に AMR の治療が行われている。

2021 年に Sood らが報告[38)]した米国での AMR に対する使用実態調査によると、病理学的に診断された AMR や難治性の AMR に対して IVIg と血漿交換療法との併用や更にリツキシマブを加えた治療がアンケートに回答した 50%以上の施設で行われているという結果であった。また、本邦においても 2020 年に日本移植学会が行った使用実態調査[58)]でも同様に、併用薬・併用療法としてステロイドパルス療法、血漿交換療法、リツキシマブ、IVIg が AMR 治療に用いられており、IVIg を含む併用療法の必要性が伺えた。

2.5.6.2 海外公表文献及び GL を本邦での AMR 治療における本剤の有効性及び安全性に用いることの適切性について

本邦の診療 GL2023[57]には、AMR に対しステロイドパルス療法、血漿交換療法、高用量 IVIg、ATG 及びリツキシマブなどを併用した治療法が推奨されている。また、日本移植学会が実施した実態調査において、約 56%の患者で IVIg と血漿交換療法、リツキシマブなどが併用されており（表 2.5-22）、診療 GL2023 と同様の治療方法であることが示された。さらに、海外から公表された腎臓[5),38),59)]、肝臓[63)]、心臓[61),62)]、肺[1)]及び小腸[64)]に関する文献及び GL において、本邦の GL と同様、AMR 治療として IVIg の使用が推奨されていた。なお、膵移植では、AMR 治療について記載された GL などを見出すことはできなかったが、臓器が異なったとしても AMR の発症機序は同様と考えられているため、他の臓器の GL に記載された治療法を用いることは可能と考えた。さらに、海外の公表文献を基に AMR の治療実態を確認したところ IVIg 単剤での治療が 5 報に対し、IVIg と他の薬剤などの 2 種類の治療法を併用したのは 15 報、IVIg を含め 3 種類以上の治療法を併用していたのは 92 報であり、海外の公表文献上でも IVIg を含めた複数の治療法を併用していることが確認できた（表 2.5-29）。この治療方法は、日本移植学会が実施した実態調査とおおむね同様の傾向であり、また、本邦の診療 GL2023 とも符合していることから、国内外で AMR に対する治療方針は相違ないものと考えた。したがって、IVIg の有効性を評価するうえで、海外の GL 及び公表文献などを用いることは適切であると考えた。

次に、安全性評価に海外の GL 及び公表文献などを用いることの適切性について、以下に示した。

本邦の「診療 GL2023[70)]」では、本剤の添付文書を参考とし、アナフィラキシーショック、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、心不全、溶血性貧血には注意が必要であり、また、血液粘度上昇による血栓症、脳梗塞、心筋梗塞を起こすおそれがあるため投与速度には注意が必要である、と記載されていた。また、カナダから発行された腎臓に関する GL[2)]において、溶血や血栓塞栓症のリスクについて述べられていた。さらに、国際心肺移植学会から発行された心移植後の AMR に関する GL[60)]では、IVIg の有害事象として頭痛、悪寒、発熱及び筋肉痛などが挙げられていた。これらの GL に記載された事象は、いずれも本剤の添付文書に記載されている事象だった。

また、公表文献における安全性についても検討した（表 2.5-35）。IVIg は血漿交換療法、リツキシマブ及びボルテゾミブなどと併用されている場合が多く、また、文献上で報告された有害事象の多くは感染症に関するもので、IVIg との関連性について言及されているものはなかった。その中で、表 2.5-35 に示した文献において、IVIg との関連性が否定されず、本剤の副作用として報告されている事象が認められた。

国内外の GL や公表文献で報告された事象の多くは、既に添付文書などにて注意喚起している事象であることから、安全性のプロファイルを変更するまでの重大な問題はないと考えた。

以上より、安全性評価についても、海外の公表文献や GL などを本剤の AMR 治療に用いることは適切と考えた。

2.5.6.3 ベネフィット

本治験では、本剤投与 6 ヵ月後の移植腎生着率を主要評価項目として、本剤を「10 日以内に 1 回 1 g/kg 体重を 2 回投与し、必要に応じて最大 2 g/kg 体重（1 回 1 g/kg 体重）の追加投与」により検討した。1 例が「心不全」、「多臓器機能不全症候群」を発現し、初回投与開始から 69 日目に

死亡したことから、本剤投与開始 6 ヵ月後の評価は判定不能となった。その他の症例は全例廃絶を認めず、移植腎生着率は 95.7%（22/23 例）と目標とした 85%を上回った。

本治験と並行して実施した腎臓（小児）及び他臓器（肝臓、心臓、肺、膵臓、膵島及び小腸）を対象とした実態調査（二次調査）では、血漿交換療法、リツキシマブなどの他の AMR 治療を含めた上乗せ効果ではあるものの全体の生着率は 81.3%（117/144 例）と本治験と同程度の生着率であった。

小児に対しては、本治験では成人例のみであったが実態調査（二次調査）では 43 例に対しての使用経験が確認できた。小児に対する生着率は 90.7%（39/43 例）、成人に対する生着率は 77.2%（78/101 例）と成人に比して高い生着率であった。

これらの結果を踏まえ、AMR に対して本剤を投与することにより、移植片の廃絶を抑制し、長期生着が期待できるものと考えた。

AMR の治療は日本移植学会から刊行された診療 GL や海外の GL、海外での使用実態においても他剤との併用療法が推奨されているが、これは表 2.5-36 に示したような異なる作用機序を持つ薬剤を組み合わせることによって、AMR の原因の一つとして考えられている原因抗体の除去が期待できるためであると考えた。

以下に、国内外の GL において、AMR の主な治療として使用が推奨されているリツキシマブ、血漿交換療法及び IVIg における有効性及び安全性について示した。

表 2.5-36　AMR 治療に用いられる薬剤・療法の作用機序

薬剤、療法	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。
IVIg	FcRn を介した抗ドナー抗体の異化代謝比率の増加や FcγRIIB を介した抗体産生の抑制することで、抗体量を減少させると推測する。

リツキシマブは、B 細胞を特異的に傷害する薬剤で、B 細胞を枯渇させ、抗体産生を抑制することで、AMR に対し治療効果を発揮する。国内外の GL 及び米国における AMR に対する使用実態調査 [38]においても、AMR 治療の中心薬剤として推奨されているが、B 細胞から分化し抗体を産生する形質細胞には作用しないため、治療効果が認められない症例が存在する。また、リツキシマブの効果持続期間は約 6～8 ヵ月とされており [71]、リツキシマブ投与から一定期間経過後、抗体が再上昇する可能性がある。また、安全性の観点では、リンパ球の増殖を抑えることで非特異的に抗体の産生を抑制するため、過度の免疫抑制による感染症発生リスクの上昇が懸念される。特に、AMR を発症する患者は、基礎治療薬として免疫抑制剤を服用しており、免疫抑制下の状態であることから、安全性の観点からより一層の注意が必要であると考えている。

血漿交換療法は、物理的に AMR の原因抗体を除去できることから効果の発現が早く、また、その治療効果は確実であり、ランダム化比較試験でも、その有効性が認められている [72]。一方で、免疫学的な作用を有していないことからその治療効果は一時的であり、複数回の実施が必要である。安全性の観点として、原因抗体と同時に凝固因子も除去されるため出血傾向や AMR の原因抗体以外の抗体も除去することから免疫機能の低下に伴う感染症の発現が懸念される [39]。

Nancy らが報告 [39]した腎移植後の急性 AMR 治療後の感染症の合併に関する cohort study でも、血漿交換療法や導入療法として使用したリツキシマブでは感染症の発生が有意に高いと報告して

いる。

IVIg は、AMR に対する作用機序は完全には明らかになっていないが、FcRn を介した抗ドナー抗体の異化代謝比率の増加[30]、FcγRIIB を介した抗体産生の抑制[31]に伴う抗ドナー抗体の低下、ヘルパーT 細胞、サイトカイン産生の調整、T 細胞スーパー抗原の中和作用、抗炎症作用として補体による障害の軽減[73]など、多面的に AMR の抑制へ寄与すると推測されている。

本剤の腎移植後の AMR に対する有効性と安全性を検討した第 III 相試験において、移植腎生着率は 95.7%と良好な結果が得られた。また、IVIg 投与により期待される抗 HLA 抗体価の低下率は 69.6%であり、公表文献などの抗体価低下率と同程度の効果が確認できた。一方で、本剤を投与しても抗体価が低下しない症例が認められており、リツキシマブと同様、不応例も存在する。また、安全性の観点として、IVIg 療法は抗体（免疫グロブリン）を投与することから、免疫抑制につながる可能性は低く、免疫抑制作用を有する治療法との併用の際には、感染性合併症対策の面からもメリットがあると考える。一方で、大量投与による血液粘度の上昇に伴う血栓症などの副作用の発現が懸念されるが、投与速度や投与量を調整することで、その発現リスクを低下させることが可能であると考える。

AMR に対する治療が不応の場合は、臓器が喪失となり死に直結する可能性もあることから、上述のように本剤は複数の薬剤・療法との併用が予想される。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られる。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 AMR の治療戦略に非常に適した薬剤であると考える。

2.5.6.4 リスク

本治験及び実態調査（二次調査）の結果より、特に安全性上問題となる副作用が認められなかったことから、AMR 患者に対する本剤の投与に問題はなく、既存の添付文書に新たに記載する事象はないものと考えた。ただし、安全性解析対象例は十分に多いと言えないことから、製造販売後調査で本剤の AMR 患者に対する安全性を調査する必要があると考えた。

なお、本剤は人の血液を原料とする血漿分画製剤のため、未知のウイルスなどによる感染の可能性を完全には否定することができないが、ウイルスの不活化・除去を目的として、製造工程において 60°C･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。

2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価

臓器移植後の AMR に対して本剤を使用した場合、抗体価を低減させることにより生着が期待できる。実際、本治験、実態調査（二次調査）及び文献調査の結果より、AMR に対する本剤の有効性が確認できた。また、実態調査（二次調査）によると、保険適用外にも関わらず多くの AMR の患者に対して使用されている実態が把握できた。

また、通常、AMR 治療は複数の薬剤・療法を組み合わせて実施されるが、抗体の除去・産生抑制に伴う免疫機能の低下による感染症の発生の懸念がある。この点について、本剤は抗体（免疫グロブリン）の大量投与による免疫調節を行うことから、感染症対策の観点からも本剤を併用するメリットがあると考えた。

安全性の観点では、本治験及び実態調査（二次調査）において、特段の問題は 認められなかった 。ただし、対象症例によっては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、十分注意して本剤を使用する必要があると考えた。

安全性におけるリスクを踏まえても、臓器移植後の AMR に対して本剤を投与することにより、移植編の廃絶を抑制し、長期生着が期待できることから、本剤の臨床的意義は大きい。

以上を踏まえると、申請者は、臓器移植後の AMR 治療に対して本剤を用いることは有用であると考えた。

2.5.6.6 補遺

該当なし

2.5.7 参考文献

1) Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use. second edition update. 2011.
2) Nahirniak S, Hume HA. Guidelines for the use of immunoglobulin therapy for primary immune deficiency and solid organ transplantation. Transfus Med Rev. 2010;24:Suppl 1:S1-6.
3) Ontario Regional Blood Coordinating Network. Ontario Intravenous Immune Globulin Utilization Management Guidelines. Version 4.0. 2018.
4) Criteria for Clinical Use of Immunoglobulin in Australia. Solid organ transplantation. Version: 3.0. 2018.
5) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009;9:Suppl 3:S1-157. Chapter 6.
6) Tha-In T, Bayry J, Metselaar HJ, Kaveri SV, Kwekkeboom J. Modulation of the cellular immune system by intravenous immunoglobulin. Trends Immunol. 2008;29:608-15.
7) Wu GD, He Y, Chai NN, Toyoda M, Dunn R, Kehry MR, et al. Anti-CD20 antibody suppresses anti-HLA antibody formation in a HLA-A2 transgenic mouse model of sensitization. Transpl Immunol. 2008;19:178-86.
8) 高橋 公太 編. 腎移植のすべて. 拒絶反応の分類-臨床分類, 病型分類. 株式会社メジカルビュー社. 東京;2011;254-5.
9) 本田 一穂. 腎移植における抗体関連型拒絶反応の病理. 信州医誌. 2015;63(5):273-80.
10) 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（2022）. 2021 年実施症例の集計報告と追跡調査結果. 移植. 2022;57(3):199-219.
11) Hart A, Singh D, Brown SJ, Wang JH, Kasiske BL. Incidence, risk factors, treatment, and consequences of antibody-mediated kidney transplant rejection: A systematic review. Clin Transplant. 2021 Jul;35(7):e14320.
12) 寺岡 慧, 甲斐 耕太郎. 腎移植における液性拒絶反応. 日本腎臓学会誌. 2005;47(5):497-507.
13) 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 May 15;89(9):1095-102.
14) Amico P, Hirt-Minkowski P, Hönger G, Gürke L, Mihatsch MJ, Steiger J, et al. Risk stratification by the virtual crossmatch: a prospective study in 233 renal transplantations. Transpl Int. 2011 Jun;24(6):560-9.
15) 田﨑 正行, 今井 直史, 高橋 公太. 移植腎病理診断で臨床側から病理に望むこと. 腎と透析. 2013;75(5):635-8.
16) Ishida H, Furusawa M, Shimizu T, Nozaki T, Tanabe K. Influence of preoperative anti-HLA antibodies on short- and long-term graft survival in recipients with or without rituximab treatment. Transpl Int. 2014 Apr;27(4):371-82.
17) Vo AA, Sinha A, Haas M, Choi J, Mirocha J, Kahwaji J, et al. Factors Predicting Risk for Antibody-mediated Rejection and Graft Loss in Highly Human Leukocyte Antigen Sensitized Patients Transplanted After Desensitization. Transplantation. 2015 Jul;99(7):1423-30.
18) Loupy A, Vernerey D, Tinel C, Aubert O, Duong van Huyen JP, Rabant M, et al. Subclinical Rejection

Phenotypes at 1 Year Post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts. J Am Soc Nephrol. 2015 Jul;26(7):1721-31.

19) van den Hoogen MW, Kamburova EG, Baas MC, Steenbergen EJ, Florquin S, M Koenen HJ, et al. Rituximab as induction therapy after renal transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. Am J Transplant. 2015 Feb;15(2):407-16.

20) Nin M, Coitiño R, Kurdian M, Orihuela L, Astesiano R, Garau M, et al. Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Based on the 2013 Banff Criteria: Single-Center Experience in Uruguay. Transplant Proc. 2016 Mar;48(2):612-5.

21) Agarwal G, Diskin CD, Williams TA, Kumar V. Late Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients: Outcomes after Intravenous Immunoglobulin Therapy. Clin Transpl. 2016;32:111-8.

22) 服部 裕介, 石井 大輔, 今井 直彦, 河原崎 宏雄, 佐々木 秀郎, 柴垣 有吾, 他. 神奈川県移植施設の共通 EVR+TAC-ER de novo 免疫抑制療法レジメン - 臨床研究成績 第 2 報 -. 腎移植・血管外科. 2014;26(1):45-50.

23) Wehmeier C, Hönger G, Cun H, Amico P, Hirt-Minkowski P, Georgalis A, et al. Donor Specificity but Not Broadness of Sensitization Is Associated With Antibody-Mediated Rejection and Graft Loss in Renal Allograft Recipients. Am J Transplant. 2017 Aug;17(8):2092-102.

24) 新里 高広, 久保 太郎, 清水 俊洋, 南木 浩二, 八木澤 隆. 脱感作療法を行った既存抗体陽性例における腎移植予後. 日本臨床腎移植学会雑誌. 2018;6(2):185-91.

25) Ushigome H, Harada S, Nakao M, Nakamura T, Koshino K, Suzuki T, Ito T, Nobori S, Yoshimura N. Living-donor kidney transplantation with existing anti-donor specific antibodies at a Japanese single center. Transplant Proc. 2015 Apr;47(3):612-6.

26) 中川 健, 江川 裕人, 高原 史郎. 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(2/3):169-84.

27) 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 2023. 株式会社ぱーそん書房. 東京;2023:121-9.

28) 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 2023. 株式会社ぱーそん書房. 東京;2023:140-5.

29) Rendulic T, Ramon DS, Killen PD, Samaniego-Picota M, Park JM. Beyond Criteria and Definitions: Outcome of a Standardized Antibody-Mediated Rejection Protocol with a Diagnostic Schema Different from the Banff 2009 Criteria. Clin Transpl. 2014:179-87.

30) 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.

31) 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.

32) Kakuta Y, Satoh S, Watarai Y, Aikawa A, Tanabe K, Harada H, et al. Successful Desensitization of T cell Flow Cytometry Crossmatch Positive Renal Transplant Recipients Using Plasmapheresis and Super High-Dose Intravenous Immunoglobulin. Transplant Direct. 2017 Nov 28;4(1):e336.

33) Waiser J, Budde K, Schütz M, Liefeldt L, Rudolph B, Schönemann C, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. Nephrol Dial

Transplant. 2012;27(3):1246-51.
34) Bachelet T, Nodimar C, Taupin JL, Lepreux S, Moreau K, Morel D, et al. Intravenous immunoglobulins and rituximab therapy for severe transplant glomerulopathy in chronic antibody-mediated rejection: a pilot study. Clin Transplant. 2015 May;29(5):439-46.
35) 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 2023. 株式会社ぱーそん書房. 東京;2023:161-6.
36) 一般社団法人日本移植学会. 抗体関連型拒絶反応治療に IVIg を使用した症例の調査_一次調査報告書.
37) 江川 裕人, 中川 健. 臓器移植後の抗体関連型拒絶反応治療に対する免疫グロブリン製剤の実態調査. 移植. 2023;58(4):381-8.
38) Sood P, Cherikh WS, Toll AE, Mehta RB, Hariharan S. Kidney allograft rejection: Diagnosis and treatment practices in USA- A UNOS survey. Clin Transplant. 2021;35:e14225.
39) Perrottet N, Fernández-Ruiz M, Binet I, Dickenmann M, Dahdal S, Hadaya K, et al.; the Swiss Transplant Cohort Study (STCS). Infectious complications and graft outcome following treatment of acute antibody-mediated rejection after kidney transplantation: A nationwide cohort study. PLoS One. 2021 Apr 30;16(4):e0250829.
40) 一般社団法人日本移植学会. 抗体関連型拒絶反応治療に IVIg を使用した症例の調査_二次調査報告書.
41) 篠田 和伸, 山田 昌由, 藤田 直也, 堀田 記世彦, 三浦 健一郎, 寺西 淳一, 他. 小児腎移植患者に発症した抗体関連型拒絶反応治療における IVIg を投与した症例の全国調査. 移植. 2024;59(1):27-35.
42) 伊藤 孝司, 清水 誠一, 澤田 雄, 眞田 幸弘, 安井 和也, 大平 真裕, 他. 肝移植後の抗体関連拒絶反応に対する免疫グロブリン静注（intravenous immunoglobulin ; IVIg）療法の有効性と安全性. 移植. 2024;59(1):15-26.
43) 網谷 英介, 武城 千恵, 渡邉 琢也, 木下 修, 渡邉 倫子, 齋木 佳克, 他. 心臓移植後の抗体関連拒絶治療における免疫グロブリン製剤使用に関する全国使用実態調査の結果. 移植. 2023;58(4):389-98.
44) 中島 大輔, 伊達 洋至, 松原 慧, 杉本 誠一郎, 白石 武史, 平間 崇, 他. 肺移植後の抗体関連型拒絶反応に対する免疫グロブリン製剤使用の実態調査. 移植. 2023;58(4): 371-80.
45) 伊藤 泰平, 剣持 敬, 後藤 了一, 渡辺 正明, 武冨 紹信, 嶋村 剛, 他. 膵移植後の抗体関連型拒絶反応治療に免疫グロブリン静注療法（intravenous immunoglobulin ; IVIG）を使用した症例の調査研究—本邦膵移植後 IVIG4 症例の報告—. 移植. 2023;58(3):273-80.
46) 上野 豪久, 高瀬 洪生, 工藤 博典, 和田 基, 奥山 宏臣, 中川 健, 他. 静注用人免疫グロブリン製剤（IVIG）使用の実態調査 二次調査 小腸. 移植. 2024;59(1):1-5.
47) 高橋 公太 編. 腎移植のすべて. 腎移植の免疫反応. 株式会社メジカルビュー社. 東京;2011:242-53.
48) Taylor D. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients Task. Force 2: Immunosuppression and Rejection. 2010.
49) 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 2023. 株式会社ぱーそん書房. 東京;2023:174-9.
50) 田﨑 正行. 拒絶反応 急性・慢性抗体関連型拒絶反応の治療と予後. 腎と透析. 2021;91(6):

1073-9.
51) Billing H, Rieger S, Süsal C, Waldherr R, Opelz G, Wühl E, et al. IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. Transpl Int. 2012 Nov;25(11):1165-73.
52) 日本心臓移植研究会. 日本における心臓移植報告(2022 年度). 移植. 2022;57(3):239-47.
53) 日本肝移植学会. 肝移植症例登録報告. 移植. 2022;57(3):221-37.
54) Sarwal MM. Kidney Transplantation, Principles and Practice 6th edition. Acute rejection in pediatric transplantation,chapter 35. Kidney transplantation in children. 599-629.
55) Pape L, Becker JU, Immenschuh S, Ahlenstiel T. Acute and chronic antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplantation. Pediatr Nephrol. 2015 Mar;30(3):417-24.
56) 一般社団法人日本血液製剤機構. 献血ヴェノグロブリン IH10%静注 添付文書. 2023 年 7 月改訂(第 1 版).
57) 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 2023. 株式会社ぱーそん書房. 東京;2023:146-60.
58) 中川 健, 赤松 延久, 伊藤 泰平, 上野 豪久, 奥見 雅由, 阪本 靖介, 他. 臓器移植における抗体関連型拒絶反応治療の実態と rituximab 使用に関する全国使用実態調査の結果. 移植 2020;55(1):51-9.
59) Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. Kidney Int. 2010 Feb;77(4):299-311.
60) Levine DJ, Glanville AR, Aboyoun C, Belperio J, Benden C, Berry GJ, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2016 Apr;35(4):397-406.
61) Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015 May 5;131(18):1608-39.
62) Barten MJ, Schulz U, Beiras-Fernandez A, Berchtold-Herz M, Boeken U, Garbade J, et al. The clinical impact of donor-specific antibodies in heart transplantation. Transplant Rev (Orlando). 2018 Oct;32(4):207-17.
63) Baradaran H, Dashti-Khavidaki S, Taher M, Talebian M, Nasiri-Toosi M, Jafarian A. Antibody-Mediated Rejection in Adult Liver Transplant Recipients: A Case Series and Literature Review. J Clin Pharmacol. 2022 Feb;62(2):254-71.
64) Gerlach UA, Lachmann N, Sawitzki B, Arsenic R, Neuhaus P, Schoenemann C, et al. Clinical relevance of the de novo production of anti-HLA antibodies following intestinal and multivisceral transplantation. Transpl Int. 2014 Mar;27(3):280-9.
65) Ignace-Girerd S, Bouffard J, Du Besset AC, Giannoli C, Cahen R, Dijoud F, et al. Reversible ileitis secondary to high dose intravenous immunoglobulin in adult kidney transplant patient treated for acute humoral rejection. Transpl Int. 2011 Dec;24(12):e111-4.
66) Kim M, Martin ST, Townsend KR, Gabardi S. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options. Pharmacotherapy. 2014 Jul;34(7):733-44.
67) Waiser J, Duerr M, Schönemann C, Rudolph B, Wu K, Halleck F, et al. Rituximab in Combination With

Bortezomib, Plasmapheresis, and High-Dose IVIG to Treat Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection. Transplant Direct. 2016 Jul 1;2(8):e91.

68) Waiser J, Duerr M, Budde K, Rudolph B, Wu K, Bachmann F, et al. Treatment of Acute Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection With Cyclophosphamide. Transplantation. 2017 Oct;101(10):2545-52.

69) Ius F, Müller C, Sommer W, Verboom M, Hallensleben M, Salman J, et al. Six-year experience with treatment of early donor-specific anti-HLA antibodies in pediatric lung transplantation using a human immunoglobulin-based protocol. Pediatr Pulmonol. 2020 Mar;55(3):754-64.

70) 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 2023. 株式会社ぱーそん書房. 東京;2023:228-30.

71) Dörner T, Kinnman N, Tak PP. Targeting B cells in immune-mediated inflammatory disease: a comprehensive review of mechanisms of action and identification of biomarkers. Pharmacol Ther. 2010 Mar;125(3):464-75.

72) Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Transplantation. 2018 Apr;102(4):557-68.

73) 小林 孝彰. 既存抗体陽性腎移植症例に対する免疫グロブリン静注療法.MHC. 2007;15(1):61-74.