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

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

一般社団法人日本血液製剤機構

2.7.1　　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

該当資料なし。

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

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要

一般社団法人日本血液製剤機構

2.7.2　臨床薬理の概要

該当資料なし。

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
2.7 臨床概要
2.7.3 臨床的有効性の概要

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）
BOR	ボルテゾミブ
C4d	活性化した補体因子 C4b の分解産物
CLAD	慢性移植肺機能不全
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
DFPP	二重濾過血漿交換療法
DSA	ドナー特異的抗体
ECZ	エクリズマブ
eGFR	推算糸球体濾過量
FAS	最大解析対象集団
FEV1	一秒量
FVC%	努力性肺活量
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
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）
LDH	乳酸脱水素酵素
mPSL	メチルプレドニゾロン
MFI	平均蛍光強度
MMF	ミコフェノール酸モフェチル
PE	単純血漿交換
PP	血漿交換療法
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団
POD	術後日数
PaO_2	動脈血酸素分圧
PRN	必要に応じて
QD	1 日 1 回
RCT	ランダム化比較試験
RTX	リツキシマブ
SS	安全性解析対象集団
TAC	タクロリムス
TMA	血栓性微小血管症
TCMR	T 細胞関連拒絶反応

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.3 臨床的有効性の概要 5
2.7.3.1 腎移植後の AMR 患者を対象とした第 III 相臨床試験 5
2.7.3.1.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1.1 試験デザインの概略 6
2.7.3.1.1.2 対象疾患 7
2.7.3.1.1.3 用法・用量 8
2.7.3.1.1.4 有効性評価項目 8
2.7.3.1.1.5 統計解析方法 9
2.7.3.1.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.3.1.2.1 試験対象集団 11
2.7.3.1.2.2 有効性の解析 20
2.7.3.1.2.2.1 主要評価項目：投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率 20
2.7.3.1.2.2.2 副次評価項目：抗体価 20
2.7.3.1.2.2.3 副次評価項目：腎機能 30
2.7.3.1.2.2.4 副次評価項目：生存率 36
2.7.3.1.2.2.5 副次評価項目：Kaplan- Meier 法による時間的検討 37
2.7.3.1.2.3 部分集団における結果の比較 41
2.7.3.1.2.3.1 病態別（Active AMR、Chronic active AMR）による腎機能（血清クレアチニン、eGFR）の検討 41
2.7.3.1.2.4 小児での使用について 48
2.7.3.1.2.5 探索的評価項目：腎病理像の変化 48
2.7.3.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 48
2.7.3.1.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 48
2.7.3.1.5 効果の持続、耐薬性 49
2.7.3.1.6 付録 49
2.7.3.2 腎臓（小児）、心臓、肺、肝臓、膵臓・膵島及び小腸移植後の AMR 患者を対象とした実態調査（参考資料） 96
2.7.3.2.1 背景及び概観 96
2.7.3.2.1.1 試験デザインの概略 96
2.7.3.2.1.2 対象疾患 98
2.7.3.2.2 個々の試験結果の要約 99
2.7.3.2.2.1 試験対象集団 99
2.7.3.2.2.1.1 一次調査及びアンケート結果 99
2.7.3.2.2.1.2 二次調査 103
2.7.3.2.2.2 有効性の解析 104
2.7.3.2.2.2.1 生着率 104
2.7.3.2.2.2.2 生存率 117

2.7.3.2.2.3 抗体価の推移 118
2.7.3.2.2.3.1 抗 HLA 抗体価の推移 118
2.7.3.2.2.3.2 血液型抗体価の推移 121
2.7.3.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 129
2.7.3.2.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 129
2.7.3.2.4.1 IVIg の用法・用量 129
2.7.3.2.4.2 IVIg の用量・用量の設定根拠 153
2.7.3.2.4.3 IVIg との併用状況について 154
2.7.3.2.4.3.1 AMR 治療薬との併用状況について 154
2.7.3.2.4.4 IVIg との併用について（AMR 治療の組み合わせ） 155
2.7.3.2.5 移植から AMR 発症までの期間 155
2.7.3.2.6 効果の持続、耐薬性 159
2.7.3.2.7 付録 159

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 腎移植後の AMR 患者を対象とした第 III 相臨床試験

2.7.3.1.1 背景及び概観

本申請の臨床データパッケージは、評価資料として腎移植後の抗体関連型拒絶反応（以下、AMR と略す）を発現した患者を対象とした第 III 相臨床試験（本治験）及び参考資料として日本移植学会が実施した腎臓（小児）及び心臓、肺、肝臓、膵臓・膵島、小腸移植後の AMR を対象とした観察研究並びに公表文献による調査を基に検討した。有効性評価対象試験の概要を表 2.7.3-1 に示した。

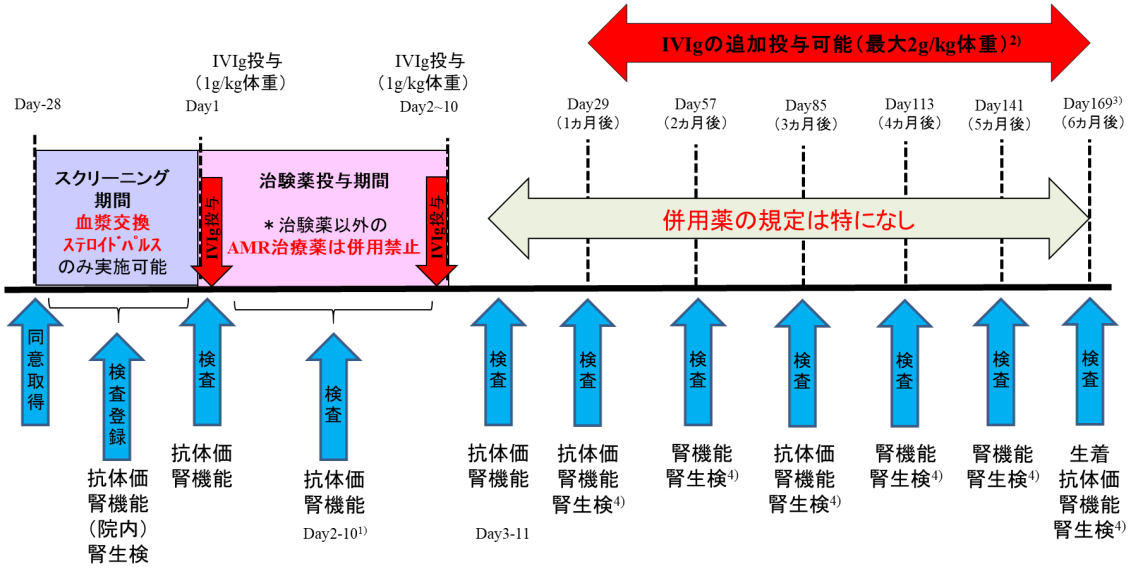
表 2.7.3-1 有効性評価対象試験の概要

試験名	試験デザイン	試験者数	用法・用量	主要評価項目
腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対する GB-0998 の有効性、安全性を検討する多施設共同オープン試験	多施設共同 単群 非盲検試験	23 例	GB-0998 を 1 日 1 回 1 g/kg 体重を 2 回点滴静注する。必要に応じて追加点滴静注（1 g/kg 体重を 2 回、総投与量として 2 g/kg 体重）を行う。	GB-0998 投与 6 ヵ月後の移植腎生着率

2.7.3.1.1.1　　試験デザインの概略

治験デザインを図 2.7.3-1 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 GB-0998 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 2.7.3-1　治験スケジュールの概略



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］

2.7.3.1.1.2 対象疾患

本治験における対象疾患、選択基準及び除外基準について、表 2.7.3-2 に示した。

表 2.7.3-2 組入れ基準

対象患者	腎移植後に AMR が発症した患者
選択基準	1）同意取得時の年齢が 16 歳以上の患者、性別不問 2）治験で定められた手順を実施する前に、治験審査委員会で承認された同意説明文書にて説明を受け、署名入りの同意文書を入手できた患者（未成年の場合は本人及び代諾者が同意文書に署名をしていること） 3）以下の基準を満たし、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 a）スクリーニング期間の抗体検査にて、抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体、抗 A 抗体、抗 B 抗体による AMR と治験責任（分担）医師が判断した患者 b）Banff 分類（2017）の Active / Chronic active AMR に該当する患者。なお、Banff 分類で規定されている電子顕微鏡及び遺伝子マーカー検査は必須としない c）Chronic active AMR の場合、登録前の臨床検査にて、血清クレアチニンの値が 2.5 mg /dL を超えていない患者
除外基準	1）同意取得時から治験薬投与開始時までの間に、別途定めた併用禁止薬が投与された患者 2）透析療法を導入している若しくは、導入を必要と治験責任（分担）医師が判断した患者 3）T 細胞関連型拒絶（TCMR）の患者。ただし、AMR と TCMR の混合と診断された患者は本治験の対象とする 4）入院加療を必要とする重度な肝・心血管系の疾患を合併し、治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適当と判断した患者 5）悪性腫瘍の治療を受けている患者 6）血栓塞栓症を合併症に有する又は、過去に血栓塞栓症に罹患したことがあるなど血栓塞栓症を発症する危険が高いと治験責任（分担）医師が判断した患者 7）スクリーニング期間の臨床検査で血清 IgA 値が 5 mg/dL 未満であった患者。なお、過去に測定した臨床検査で、血清 IgA 値が明らかな場合には、測定は不要とする 8）同意取得時に、恒常的な IVIg 療法を必要とする患者（例：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎） 9）妊婦、妊娠検査陽性の女性、産婦又は授乳婦。若しくは、治験期間中の妊娠を希望する患者。なお、妊娠検査は絨毛性ゴナドトロピン（血清）検査を行う。ただし、以下に該当する女性の場合には、該当項目を記録し妊娠検査を省略することができる a）両側卵管卵巣摘出術、子宮摘出術を受けた女性 b）専門医が確認した早期卵巣機能不全の女性 c）閉経後（無月経が 12 ヵ月連続し、別の医学的原因がない場合）の女性 10）同意取得前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者又は同意取得時、他の治験に参加している患者 11）本製剤成分に対して過敏症の既往がある患者 12）治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適当と判断した患者
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

2.7.3.1.1.3 用法・用量

本剤を 1 日 1 回 1 g/kg 体重を 2 回投与することとした。ただし、初回の本剤の投与開始日を Day1 とし、Day10 までに投与を完了することとした。なお、治験責任医師などの判断により、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）することを可能としたが、追加投与は、本剤 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した。また、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こととした。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を可能とした。

2.7.3.1.1.4 有効性評価項目

(1) 主要評価項目

投与開始 6 ヵ月後（Day169）の移植腎生着率

〔目標症例数及び目標有効率の設定根拠〕

症例数の算出には、2012 年に Waiser ら [1)]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 [2)]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 [2)]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 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。

(2) 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
   *ベースラインは、ステロイドパルス療法及び血漿交換療法終了後翌日以降の治験薬投与直前（Day1）に測定した値とした。
2) ベースラインと比較し、抗体価（ベースライン時に複数の抗体が検出された場合には、MFI が最も高値を示した抗体とした）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）

2.7.3.1.1.5 統計解析方法

(1) 主要評価項目

1) 投与開始 6 ヵ月後（Day169）の移植腎生着率

有効性解析対象集団を対象として観測時点における生着について頻度集計し、生着率を算出した。廃絶についても同様に頻度集計を行った。観測時点以前に中止となった症例は廃絶又は、判定不能（廃絶ではない）に分類した。生着率については、95%信頼区間も算出した。

(2) 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

有効性解析対象集団を対象として各観察時点における測定値及び変化量について、要約統計量を算出し、作図した。また、Active AMR/ Chronic active AMR 別で集計した。また、血清クレアチニンの投与開始 6 ヵ月後のベースラインからの変化率が 25%以上について、被験者の例数と割合を算出した。

2) ベースラインと比較し、抗体価が低下した患者の割合

有効性解析対象集団を対象として 2 回目投与後及び投与開始 6 ヵ月後の抗体（抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体）についてベースライン〔最も高い抗体価（MFI)〕と比較し、抗体価が低下した被験者の例数と割合を算出した。低下の定義は「変化量<0」とした。なお、ベースラインが 500 未満又は観察時点のデータ欠測は判定不能とした。

3) ベースラインからの抗体価の推移

有効性解析対象集団を対象として各抗体（抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体）におけるベースライン時の最も高い抗体価（MFI）について推移及び被験者・抗体ごとの推移を作図した。血液型抗体の測定値、変化量については、観察時点ごとに要約統計量を算出した。なお、血液型不適合の場合、腎移植に関する調査にて原因抗体が「抗 A 抗体」又は「抗 B 抗体」の被験者を集計対象とした。

4) 投与開始 6 ヵ月後（Day169）の生存率

有効性解析対象集団を対象として観測時点における生存について頻度集計し、生存率を算出した。死亡についても同様に頻度集計を行った。観測時点以前に中止となった症例は死亡又は、判定不能（死亡ではない）に分類した。生存率については、95%信頼区間も算出した。また、Active AMR/Chronic active AMR 別で集計した。

5) 投与開始 6 ヵ月後（Day169）の生存率（AMR による死亡）

有効性解析対象集団を対象として観測時点における生存について頻度集計し、生存率を算出した。その際、AMR 以外の死亡は生存に含めた。AMR による死亡についても同様に頻度集計を行った。死亡を伴わない観測時点以前の中止は、判定不能に分類した。生存率については、95%信頼区間も算出した。また、Active AMR/Chronic active AMR 別で集計した。

6) 生存時間解析

有効性解析対象集団を対象として観測時点における生着率、廃絶に至るまでの時間（日）、生存率、死亡に至るまでの時間（日）、生存率（AMR による死亡）、AMR による死亡に至るまでの時間（日）について、以下のイベント・打ち切りの定義（表 2.7.3-3、表 2.7.3-4、表 2.7.3-5）に従い、Kaplan-Meier 法を用いて生着率の推定値と 95%信頼区間の算出及び

廃絶に至るまでの時間（日）の四分位点と 95%信頼区間を算出し、作図した。また、Active AMR/Chronic active AMR 別で集計し、ログランク検定を行った。

表 2.7.3-3　生着率に関する定義

イベント・打ち切り	イベント・打ち切りの定義	期間
イベント	廃絶	廃絶に至るまでの時間（日）
打ち切り	治験の中止	打ち切りまでの時間（治験の中止）（日）
	死亡	死亡に至るまでの時間（日）
	上記事象の発現がなかった症例	169（日）

［5.3.5.2　表 9-10 から引用］

表 2.7.3-4　生存率に関する定義

イベント・打ち切り	イベント・打ち切りの定義	期間
イベント	死亡	死亡に至るまでの時間（日）
打ち切り	治験の中止	打ち切りまでの時間（治験の中止）（日）
	上記事象の発現がなかった症例	169（日）

［5.3.5.2　表 9-11 から引用］

表 2.7.3-5　生存率（AMR による死亡）に関する定義

イベント・打ち切り	イベント・打ち切りの定義	期間
イベント	AMR による死亡	AMR による死亡に至るまでの時間（日）
打ち切り	治験の中止	打ち切りまでの時間（治験の中止）（日）
	AMR 以外の死亡	AMR 以外の死亡に至るまでの時間（日）
	上記事象の発現がなかった症例	169（日）

［5.3.5.2　表 9-12 から引用］

(3)　探索的評価項目

1)　腎病理像の変化

有効性解析対象集団を対象として観察時点における腎病理像の変化を 4 段階（改善、不変、悪化及び判定不能）で評価し、観察時点ごとに頻度集計した。なお、割合の算出における分母は投与開始以降に中央判定委員会による腎病理の評価が実施された症例数とした。

(4)　その他の有効性評価項目

1)　部分集団解析

廃絶症例を認めた場合、廃絶の症例と生着の症例を部分集団に分け、「人口統計学的及び他の基準値の特性」の検討を行うこととした。

2.7.3.1.2 個々の試験結果の要約

本剤による腎移植後の AMR の有効性は表 2.7.6.1-1 の試験により検討した。

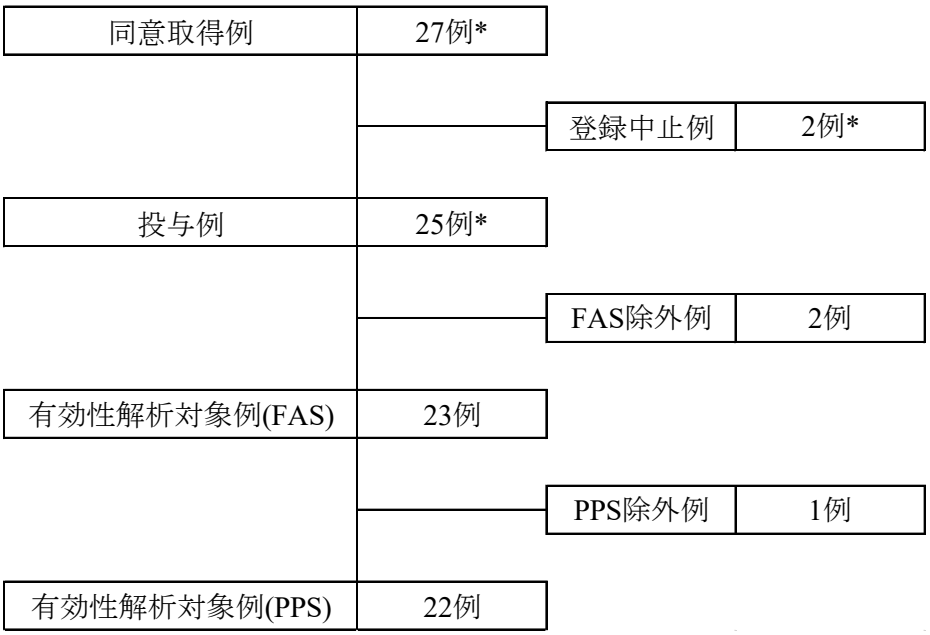
2.7.3.1.2.1 試験対象集団

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.3-2、中止理由の内訳を表 2.7.3-6 に示した。解析対象集団は FAS、PPS、SS とした。SS は治験薬投与に至った 25 例、FAS は中央判定委員会で対象疾患外とされた 2 例を除いた 23 例であった。また、PPS は観察終了後に除外基準に抵触していたことが判明した 1 例を除いた 22 例であった。

27 例の同意取得後、治験薬投与被験者数 25 例が治験に組み入れられた。治験薬投与に至らなかった 1 例は、選択基準に合致しないためであった。他の 1 例（被験者識別コード：[redacted]）は同意取得後、患者の状態を考慮して治験中止後、再度、同意取得し投与に至った症例であった。また、治験薬投与後に「心不全」、「多臓器機能不全症候群」の発症により死亡した症例を 1 例（被験者識別コード：[redacted]）認めた。

図 2.7.3-2 被験者の内訳



*中止後、再同意により登録した症例 1 例含む

［5.3.5.2 図 10-1 から引用］

表 2.7.3-6 中止理由の内訳

中止理由	（登録例＝25） 例数 (%)
中止例	3 (12.0)
被験者から治験中止の申し出があった場合	0 (0.0)
有害事象が認められ、治験の継続が困難と判断された場合	0 (0.0)
選択基準に合致しないあるいは除外基準に抵触することが判明した場合	2 (8.0)
治験薬以外の人免疫グロブリン製剤、他の治験薬が投与されたことが判明した場合	0 (0.0)
上記以外の理由で、治験責任（分担）医師が、治験の継続が困難と判断した場合	1 (4.0)
追跡不能による治験中止	0 (0.0)

［5.3.5.2 表 10-2 から引用］

(2) 解析対象集団

解析対象集団は FAS、PPS 及び SS とし、その構成を表 2.7.3-7 に、各解析対象集団からの除外理由を表 2.7.3-8 にそれぞれ示した。

本治験では、統計解析計画書の規定に基づき、有効性解析対象集団として FAS と PPS を定め、有効性の主たる解析対象集団は FAS とした。なお、参考として、主要評価項目に関しては PPS についても記述した。

表 2.7.3-7 解析対象集団の構成

解析対象集団	（登録例＝25）
	例数 (%)
SS	25 (100.0)
SS除外	0 (0.0)
FAS	23 (92.0)
FAS除外	2 (8.0)
PPS	22 (88.0)
PPS除外	3 (12.0)

［5.3.5.2 表 10-1 から引用］

表 2.7.3-8 解析対象集団からの除外理由一覧

	除外			（登録例＝25）
	SS	FAS	PPS	例数 (%)
解析対象集団除外理由				3 (12.0)
移植腎病理中央判定委員会で、対象疾患外と判断されたため。	–	○	○	2 (8.0)
治験薬投与後に除外基準に抵触している事が判明したため。	–	–	○	1 (4.0)

［5.3.5.2 表 10-3 から引用］

(3) 被験者背景

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）を表 2.7.3-9 に示した。また、前治療薬（免疫抑制剤、ステロイドパルス療法、AMR 治療薬）及び前治療法の要約を表 2.7.3-10、表 2.7.3-11、表 2.7.3-12、表 2.7.3-13 に示した。

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 HLA 抗体の抗体価（MFI）は、4556.3±5454.86（平均値±標準偏差）であり、そのうち、10000 以上の患者は 4 例（17.4%）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　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

分類	項目（単位）		（N＝23） 例数 (%)	
被験者背景	年齢（歳）	例数	23	
		平均値 (標準偏差)	52.6	(12.76)
		最小値	26	
		中央値	57.0	
		最大値	72	
		16<= <20	0	(0.0)
		20<= <30	1	(4.3)
		30<= <40	4	(17.4)
		40<= <50	3	(13.0)
		50<= <60	7	(30.4)
		60<=	8	(34.8)
	性別	男性	9	(39.1)
		女性	14	(60.9)
	体重（kg）	例数	23	
		平均値 (標準偏差)	56.82	(11.039)
		最小値	39.4	
		中央値	58.90	
		最大値	84.6	
		<40	1	(4.3)
		40<= <50	6	(26.1)
		50<= <60	7	(30.4)
		60<= <70	7	(30.4)
		70<=	2	(8.7)
	AMRの区分	Active AMR	13	(56.5)
		Chronic active AMR	10	(43.5)
	既往歴の有無	無	8	(34.8)
		有	15	(65.2)
	合併症の有無	無	1	(4.3)
		有	22	(95.7)
	前治療薬の有無	無	0	(0.0)
		有	23	(100.0)
	前治療薬	免疫抑制薬	23	(100.0)
		ステロイドパルス療法	14	(60.9)
		AMR治療に用いられる薬剤	8	(34.8)
		その他の薬剤	21	(91.3)
	前治療法の有無	無	9	(39.1)
		有	14	(60.9)
	前治療法	血漿交換療法	13	(56.5)
		その他の療法	1	(4.3)
	治験薬投与回数（回）	1回	0	(0.0)
		2回	18	(78.3)
		3回	1	(4.3)
		4回	4	(17.4)
	登録から投与までの時間 （同日は1日、翌日は2日…とする）	1日	9	(39.1)
		2日	12	(52.2)
		3日	2	(8.7)
		4日以上	0	(0.0)

［5.3.5.2　表 11-1 から引用］

表 2.7.3-9　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

分類	項目（単位）		（N = 23） 例数 (%)	
抗体検査／抗体価	抗体（MFI） （抗HLA抗体、抗non-HLA抗体の内、最も高い抗体）	例数	23	
		平均値 (標準偏差)	8913.369	(4926.5830)
		最小値	1938.96	
		中央値	7352.340	
		最大値	19711.00	
		<1000	0	(0.0)
		1000<= <3000	1	(4.3)
		3000<= <10000	13	(56.5)
		10000<=	9	(39.1)
	抗HLA抗体（MFI） （最も高い抗体）	例数	23	
		平均値 (標準偏差)	4556.3	(5454.86)
		最小値	17	
		中央値	2373.0	
		最大値	19711	
		<1000	4	(17.4)
		1000<= <3000	8	(34.8)
		3000<= <10000	7	(30.4)
		10000<=	4	(17.4)
	抗non-HLA抗体（MFI） （最も高い抗体）	例数	23	
		平均値 (標準偏差)	7810.657	(4626.9317)
		最小値	1938.96	
		中央値	6990.150	
		最大値	19099.24	
		<1000	0	(0.0)
		1000<= <3000	2	(8.7)
		3000<= <10000	14	(60.9)
		10000<=	7	(30.4)
抗体検査／抗体価	血液型適合性	血液型適合・一致	13	(56.5)
		血液型不適合	10	(43.5)
	血液型不適合（抗A抗体）		8	
	IgG型抗A抗体（倍）	<16	0	(0.0)
		16<= <32	0	(0.0)
		32<= <64	1	(12.5)
		64<=	1	(12.5)
	IgM型抗A抗体（倍）	<16	2	(25.0)
		16<= <32	0	(0.0)
		32<= <64	0	(0.0)
		64<=	0	(0.0)
	血液型不適合（抗B抗体）		2	
	IgG型抗B抗体（倍）	<16	1	(50.0)
		16<= <32	0	(0.0)
		32<= <64	0	(0.0)
		64<=	0	(0.0)
	IgM型抗B抗体（倍）	<16	1	(50.0)
		16<= <32	0	(0.0)
		32<= <64	0	(0.0)
		64<=	0	(0.0)

IgG 型抗 A 抗体（倍）、IgM 型抗 A 抗体（倍）の割合は血液型不適合（抗 A 抗体）を分母とした。
IgG 型抗 B 抗体（倍）、IgM 型抗 B 抗体（倍）の割合は血液型不適合（抗 B 抗体）を分母とした。
IgG 型抗 A 抗体（倍）、IgM 型抗 A 抗体（倍）、IgG 型抗 B 抗体（倍）、IgM 型抗 B 抗体（倍）はスクリーニング期間の測定結果

［5.3.5.2　表 11-1 から引用］

表 2.7.3-9　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

分類	項目（単位）		（N = 23） 例数 (%)	
腎機能	血清クレアチニン（mg/dL）	例数	23	
		平均値 (標準偏差)	1.563	(0.7321)
		最小値	0.71	
		中央値	1.350	
		最大値	4.15	
		<1.0	2	(8.7)
		1.0<= <2.0	16	(69.6)
		2.0<= <2.5	3	(13.0)
		2.5<=	2	(8.7)
	eGFR（mL/min/1.73m^2）	例数	23	
		平均値 (標準偏差)	37.40	(12.477)
		最小値	9.6	
		中央値	37.80	
		最大値	62.9	
		<15	1	(4.3)
		15<= <30	5	(21.7)
		30<= <45	12	(52.2)
		45<= <60	4	(17.4)
		60<= <90	1	(4.3)
		90<=	0	(0.0)
	尿蛋白（mg/dL）	例数	23	
		平均値 (標準偏差)	62.1	(115.68)
		最小値	2	
		中央値	11.0	
		最大値	494	
		<15	13	(56.5)
		15<= <30	3	(13.0)
		30<= <100	3	(13.0)
		100<=	4	(17.4)
腎移植歴	移植から登録までの時間（月）	例数	23	
		平均値 (標準偏差)	34.9	(51.14)
		最小値	0	
		中央値	16.0	
		最大値	180	
	移植から登録までの時間	<=1ヵ月	5	(21.7)
		1ヵ月< <=3ヵ月	2	(8.7)
		3ヵ月< <=6ヵ月	3	(13.0)
		6ヵ月< <=1年	0	(0.0)
		1年< <=5年	9	(39.1)
		5年<	4	(17.4)
	過去の輸血歴の有無	無	2	(8.7)
		有	21	(91.3)
	過去の妊娠歴の有無	無	3	(13.0)
		有	11	(47.8)
	他臓器同時移植の有無	無	22	(95.7)
		有	1	(4.3)
	移植回数（回）	1	20	(87.0)
		2	3	(13.0)
		3<=	0	(0.0)
	臓器提供時のドナー年齢	<50	3	(13.0)
		50<=	20	(87.0)
	移植の区分	生体	22	(95.7)
		献腎	1	(4.3)

［5.3.5.2　表 11-1 から引用］

表 2.7.3-10　免疫抑制剤の要約（前治療薬）（FAS）

	WHODrug September 1, 2022 （N = 23）
薬剤名（一般名）	例数 (%)
前治療薬（免疫抑制薬）使用の例数	23 (100.0)
Ciclosporin	2 (8.7)
Everolimus	10 (43.5)
Methylprednisolone	12 (52.2)
Methylprednisolone sodium succinate	3 (13.0)
Mizoribine	4 (17.4)
Mycophenolate mofetil	22 (95.7)
Prednisolone	10 (43.5)
Prednisolone acetate	1 (4.3)
Prednisolone sodium succinate	4 (17.4)
Tacrolimus	1 (4.3)
Tacrolimus monohydrate	20 (87.0)

［5.3.5.2　表 11-2 から引用］

表 2.7.3-11　ステロイドパルス療法の要約（前治療薬）（FAS）

	WHODrug September 1, 2022 （N = 23）
薬剤名（一般名）	例数 (%)
前治療薬（ステロイドパルス療法）使用の例数	14 (60.9)
Methylprednisolone sodium succinate	14 (60.9)

［5.3.5.2　表 11-3 から引用］

表 2.7.3-12　AMR 治療薬の要約（前治療薬）（FAS）

	WHODrug September 1, 2022 （N = 23）
薬剤名（一般名）	例数 (%)
前治療薬(AMR治療に用いられる薬剤)使用の例数	8 (34.8)
Basiliximab	6 (26.1)
Immunoglobulin human normal	5 (21.7)
Rituximab	7 (30.4)

［5.3.5.2　表 11-4 から引用］

表 2.7.3-13　血漿交換療法の要約（前治療法）（FAS）

	（N = 23）
療法名	例数 (%)
前治療法（血漿交換療法）使用の例数	13 (56.5)
血漿交換療法（DFPP）	10 (43.5)
血漿交換療法（PEX）	10 (43.5)

［5.3.5.2　表 11-5 から引用］

(4) 治療の遵守状況

治療の遵守状況を表 2.7.3-14 に示した。

治験薬の用法・用量は「初回投与から 10 日以内に 1 日 1 回 1 g/kg 体重を 2 回点滴静注」とし、被験者の状態に応じて治験責任医師などが必要と判断した場合、追加投与「1 日 1 回 1 g/kg 体重を 2 回点滴静注」とした。3 例（被験者識別コード：[redacted]）を除いた被験者は規定通り、初回投与から 10 日以内に 1 日 1 回 1 g/kg 体重 2 回の点滴静注を実施した。[redacted] は 1.99 g/kg 体重、[redacted] は 2.01 g/kg 体重、[redacted] は 1.98 g/kg 体重であり、いずれの 3 例も許容していた規定用量±10%以内であった。

また、追加投与を行った症例は 5 例（被験者識別コード：[redacted]）であった。

表 2.7.3-14 治療の遵守状況（FAS）

項目		初回投与 (N＝23) 例数 (%)	2回目投与 (N＝23) 例数 (%)	追加投与1回目 (N＝23) 例数 (%)	追加投与2回目 (N＝23) 例数 (%)	治験期間中* (N＝23) 例数 (%)
投与回数	1回					0 (0.0)
	2回					18 (78.3)
	3回					1 (4.3)
	4回					4 (17.4)
	平均値					2.4
投与の区分	未投与	0 (0.0)	0 (0.0)	- (-)	- (-)	
	投与	23 (100.0)	23 (100.0)	5 (21.7)	4 (17.4)	
	規定内投与	23 (100.0)	23 (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 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
	100%	21 (91.3)	22 (95.7)	5 (100.0)	4 (100.0)	52 (94.5)
	90%<= <100%	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)
	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	23 (100.0)	23 (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	23	23	5	4	55
	平均値 (標準偏差)	56.81 (11.052)	56.77 (11.032)	58.02 (11.435)	55.03 (10.702)	56.77 (10.760)
	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	23	23	5	4	55
	平均値 (標準偏差)	1.000 (0.0030)	0.999 (0.0042)	1.000 (0.0000)	1.000 (0.0000)	1.000 (0.0033)
	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					23
	平均値 (標準偏差)					2.390 (0.7832)
	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 11-6 から引用］

(5) 治験薬の投与間隔及び追加投与理由

本剤の投与間隔の要約を表 2.7.3-15 に、追加投与理由を表 2.7.3-16 に示した。

「初回投与から 2 回目投与」までの投与間隔は、5.9±2.93 日（平均値±標準偏差）であった。「2 回目投与から追加投与 1 回目」までの投与間隔は 122.2±40.89 日（平均値±標準偏差）、「追加投与 1 回目から 2 回目」までの投与間隔は 5.3±2.22 日（平均値±標準偏差）であった。

なお、「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 週間未満での投与間隔は 13 例、1 週間以上の投与間隔では 9 例であった。

追加投与（総投与量 3～4 g/kg 体重）を実施した症例は 5 例であった。腎機能、抗体価、被験者の状態を基に追加投与判断した症例が各 1 例及び治験責任医師などの判断により追加投与を判断した症例が 2 例であった。

表 2.7.3-15 治験薬の投与間隔の要約（FAS）

		（N = 23）		
項目		2回目投与（1回目～2回目）	追加投与1回目（2回目～追加1回目）	追加投与2回目（追加1回目～追加2回目）
治験薬投与間隔（日）	例数	23	5	4
	平均値 (標準偏差)	5.9 (2.93)	122.2 (40.89)	5.3 (2.22)
	最小値	2	53	3
	中央値	5.0	136.0	5.0
	最大値	15	159	8

［5.3.5.2 表 11-7 から引用］

表 2.7.3-16 追加投与理由（FAS）

	（N = 23）	
	追加投与1回目	追加投与2回目
	例数 (%)	例数 (%)
追加投与例数	5 (21.7)	4 (17.4)
追加投与の理由		
本剤2回目投与後以降の臨床検査で、治験薬投与前のベースラインと比較して、腎機能が悪化し、IVIGの追加投与が必要と治験責任（分担）医師が判断した場合	1 (20.0)	1 (25.0)
本剤2回目投与後以降の抗体検査で、治験薬投与前のベースラインと比較して、抗体価が上昇し、IVIGの追加投与が必要と治験責任（分担）医師が判断した場合	1 (20.0)	1 (25.0)
本剤2回目投与後、AMRにより患者の状態が悪化し、IVIGの追加投与が必要と治験責任（分担）医師が判断した場合	1 (20.0)	0 (0.0)
その他、治験責任（分担）医師が必要と判断した場合	2 (40.0)	2 (50.0)

［5.3.5.2 表 11-8 から引用］

(6) 治験薬投与後の併用薬・併用療法の実施状況

治験薬投与後の併用薬・併用療法の実施状況を表 2.7.3-17、表 2.7.3-18、表 2.7.3-19、表 2.7.3-20 に示した。

本剤 2 回目投与後の検査終了後は、廃絶を回避するために AMR 治療薬などの併用は可能としていたが、使用された症例はなかった。なお、ステロイドパルス療法を実施した症例が 1 例（被験者識別コード：[redacted]）、血漿交換療法を実施した症例が 2 例（被験者識別コード：[redacted]）であった。

表 2.7.3-17　免疫抑制薬の要約（治験薬投与後）（FAS）

	WHODrug September 1, 2022 （N = 23）
薬剤名（一般名）	例数 (%)
併用薬使用の例数	23 (100.0)
免疫抑制薬使用の例数	23 (100.0)
Ciclosporin	2 (8.7)
Everolimus	10 (43.5)
Methylprednisolone	12 (52.2)
Mizoribine	2 (8.7)
Mycophenolate mofetil	21 (91.3)
Prednisolone	10 (43.5)
Prednisolone sodium succinate	1 (4.3)
Tacrolimus	3 (13.0)
Tacrolimus monohydrate	20 (87.0)

［5.3.5.2　表 11-9 から引用］

表 2.7.3-18　ステロイドパルス療法の要約（治験薬投与後）（FAS）

	WHODrug September 1, 2022 （N = 23）
薬剤名（一般名）	例数 (%)
併用薬使用の例数	23 (100.0)
ステロイドパルス療法使用の例数	1 (4.3)
Methylprednisolone sodium succinate	1 (4.3)

［5.3.5.2　表 11-10 から引用］

表 2.7.3-19　AMR 治療薬の要約（治験薬投与後）（FAS）

	WHODrug September 1, 2022 （N = 23）
薬剤名（一般名）	例数 (%)
併用薬使用の例数	23 (100.0)
AMR治療に用いられる薬剤使用の例数	0 (0.0)

［5.3.5.2　表 11-11 から引用］

表 2.7.3-20　併用療法の要約（治験薬投与後）（FAS）

	（N = 23）
療法名	例数 (%)
併用療法使用の例数	6 (26.1)
血漿交換療法	2 (8.7)
血漿交換療法（DFPP）	1 (4.3)
血漿交換療法（PEX）	1 (4.3)
その他の併用療法	6 (26.1)

［5.3.5.2　表 11-12 から引用］

2.7.3.1.2.2 有効性の解析

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

有効性解析対象症例 23 例（Active AMR 13 例、Chronic active AMR 10 例）のうち、廃絶を認めた症例はなかったが、死亡により評価判定が不能となった症例を 1 例（被験者識別コード:[redacted]）認めた。

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（FAS）。また、本治験では、本剤投与 2 回目の検査終了後は、前述したように、廃絶を回避させるためリツキシマブなどの AMR 治療薬の併用を可能としていたが、いずれの症例も併用は行われなかった（表 2.7.3-19）。

また、PPS において、投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率は 100.0%（22/22 例、95%信頼区間：84.6～100.0%）であり、PPS でも同様な結果であった。投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率をそれぞれ、表 2.7.3-21、表 2.7.3-22 に示した。

表 2.7.3-21 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］

表 2.7.3-22 投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率（PPS）

（N = 22）			
生着		廃絶	判定不能
例数 (%)	95%信頼区間	例数 (%)	例数 (%)
22 (100.0)	(84.6 - 100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

［5.3.5.2 表 11-14 から引用］

2.7.3.1.2.2.2 副次評価項目：抗体価

(1) 抗体価の経時推移（FAS）

1) 抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体価の経時推移

各症例において検出された抗 HLA 抗体及び抗 non-HLA 抗体のうち、ベースライン時（初回投与直前）に最も高い MFI 値を示した抗体（抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体）の経時推移を表 2.7.3-23、表 2.7.3-24 及び図 2.7.3-3、図 2.7.3-4、図 2.7.3-5、図 2.7.3-6 に示した。また、全抗体の症例別推移図を付録 2.7.3.1.6 に添付した。

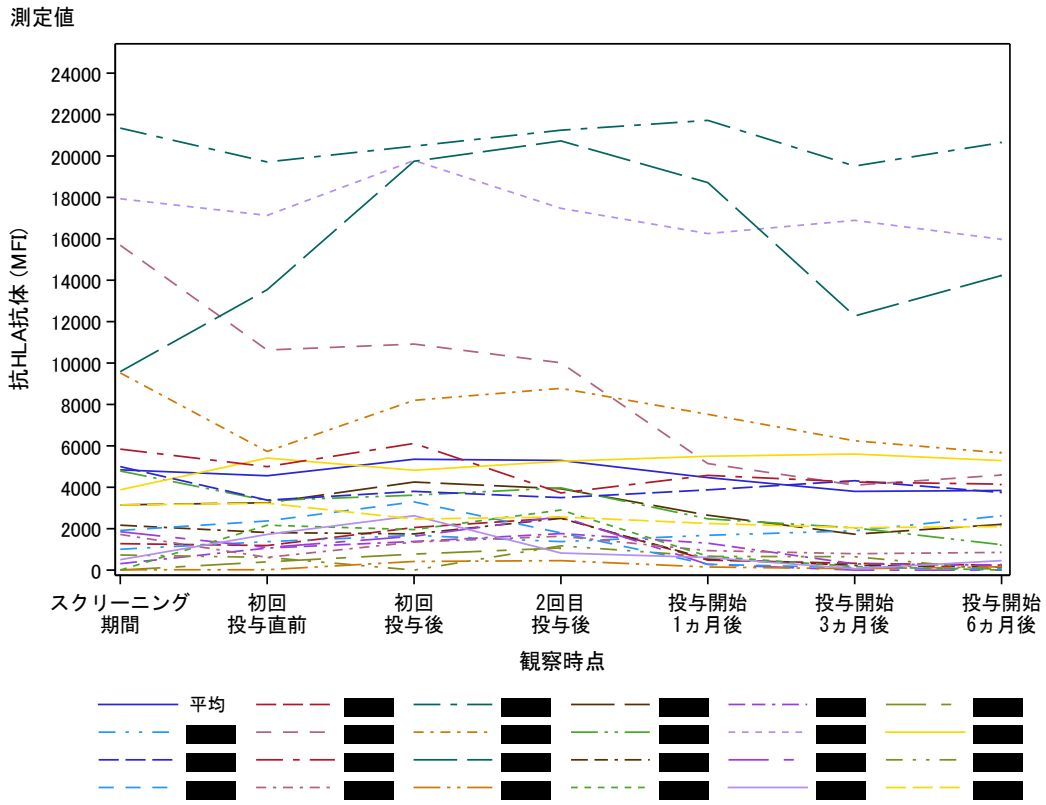
抗 HLA 抗体では、ベースライン時（初回投与直前）の抗体価（MFI）が 1000 を超えた症例 19 例のうち、投与開始 6 ヵ月後に陰性化（MFI 1000 未満）した症例を 7 例認めた。

表 2.7.3-23　抗体価の経時推移（抗 HLA 抗体）（FAS）

被験者識別コード	ベースライン最高値の抗体	カットオフ値	観察時点									
			スクリーニング期間	スクリーニング期間(2)	初回投与直前(ベースライン)	初回投与後	2回目投与後	投与開始1ヵ月後(Day 29)	投与開始3ヵ月後(Day 85)	投与開始6ヵ月後(Day 169)	中止時	規定外
[redacted]	DR4	1000	1276	-	1186	2057	2525	480	327	234	-	-
	DR10	1000	21346	-	19711	20475	21244	21719	19513	20648	-	-
	DR53	1000	3150	-	3252	4252	3929	2652	1732	2210	-	-
	DQ6 (1)	1000	310	-	1063	1383	1763	1299	299	236	-	-
	Cw5	1000	0	-	398	773	1068	-	-	-	-	-
	DQ6 (1)	1000	1007	-	1372	1679	1374	1681	1898	2623	-	-
	DR53	1000	15688	-	10629	10916	10011	5145	4102	4591	-	-
	Cw5	1000	9523	-	5730	8200	8777	7524	6244	5658	-	-
	DQ2	1000	4786	-	3358	3618	3972	2475	2039	1226	-	-
	DR51	1000	17932	-	17128	19780	17471	16252	16891	15973	-	-
	DQ6 (1)	1000	3878	-	5411	4821	5255	5497	5605	5287	-	-
	DR53	1000	4997	-	3379	3802	3500	3874	4316	3746	-	-
	DR12 (5)	1000	5842	-	4995	6117	3726	4575	4252	4151	-	-
	DQ4	1000	9585	-	13541	19743	20726	18714	12273	14227	-	-
	DQ8 (3)	1000	2169	-	1813	1747	2499	535	229	143	-	-
	Cw4	1000	1855	-	1090	1636	2586	276	0	0	-	-
	DR15 (2)	1000	729	-	613	0	1173	661	647	0	-	-
	A2	1000	1915	-	2373	3295	1796	280	117	58	-	-
	Cw1	1000	1722	-	615	1353	1636	940	791	855	-	-
	DR15 (2)	1000	15	14	17	417	457	149	65	160	-	110
	A80	1000	0	-	2167	1956	2901	670	171	0	-	-
	DR8	1000	503	-	1724	2625	824	608	65	457	-	306
	DQ8 (3)	1000	3147	-	3229	2467	2566	2253	2047	2103	-	-

［5.3.5.2　表 11-15 から引用］

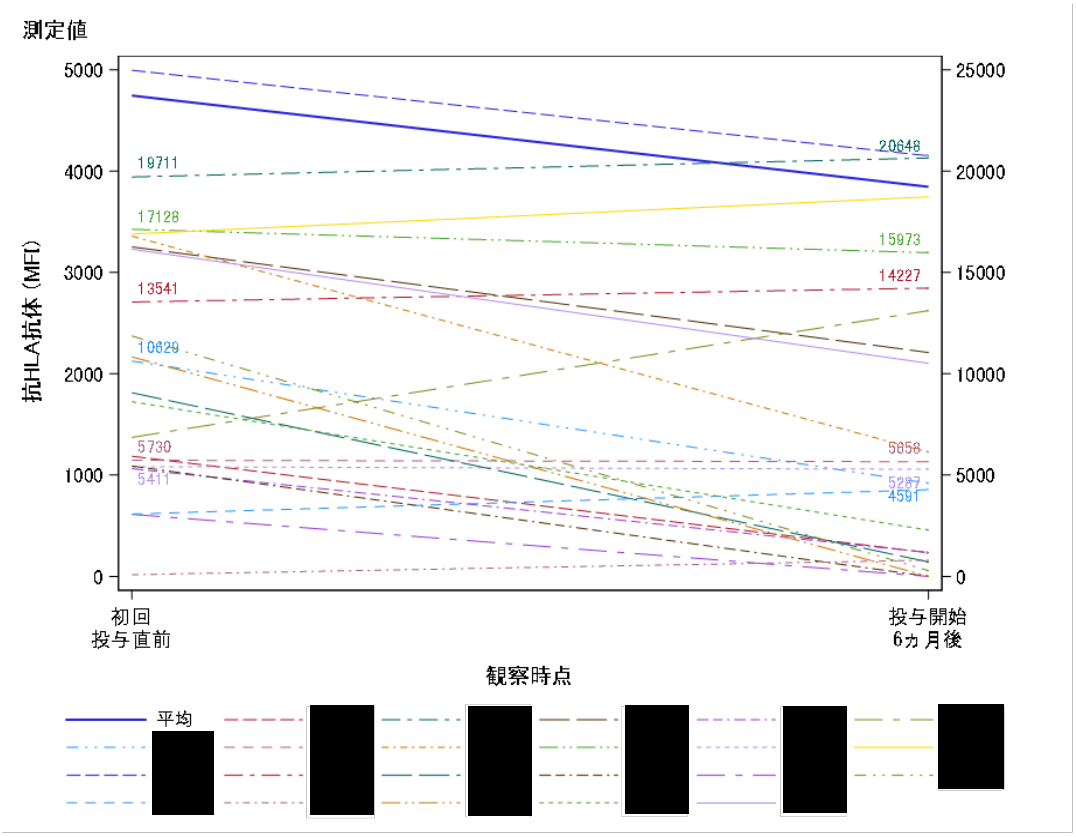
図 2.7.3-3　抗体価の経時推移（抗 HLA 抗体）（FAS）



［5.3.5.2　図 11-1 から引用］

図 2.7.3-4　本剤投与前後の抗体価の比較（抗 HLA 抗体）（FAS）

（値非表示は左 Y 軸、値表示は右 Y 軸を参照）



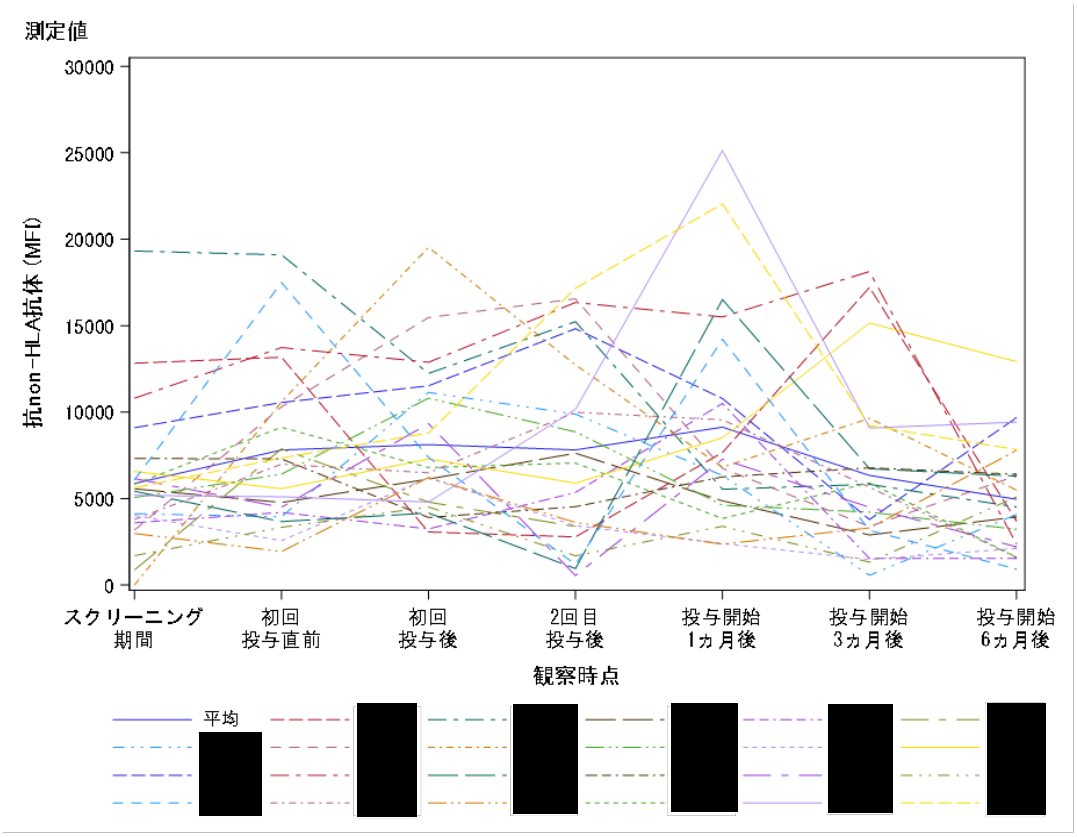
［5.3.5.2　図 11-2 から引用］

表 2.7.3-24　抗体価の経時推移（抗 non-HLA 抗体）（FAS）

被験者識別コード	ベースライン最高値の抗体	カットオフ値	観察時点									
			スクリーニング期間	スクリーニング期間(2)	初回投与直前（ベースライン）	初回投与後	2回目投与後	投与開始1ヵ月後（Day 29）	投与開始3ヵ月後（Day 85）	投与開始6ヵ月後（Day 169）	中止時	規定外
[redacted]	GSTT1	2609	12831.71	-	13175.72	3070.73	2784.99	7666.85	17218.49	3709.65	-	-
	EIF2A	4274	19316.79	-	19099.24	12240.81	15233.07	5543.55	5825.78	4513.08	-	-
	HNRNPK	403	5566.02	-	4776.62	6129.12	7626.19	4872.88	2896.81	3937.6	-	-
	LG3	2270	3603.62	-	4200.95	3249.25	5357.53	10503.08	1535.71	1548.24	-	-
	PRKCZ	4046	876.24	-	7877.44	4798.05	3386.21	-	-	-	-	-
	MYOSIN	7184	4128.3	-	3949.68	11145.36	9883.57	6338.94	565.85	4084.11	-	-
	CHAF1B	7109	3178.98	-	10306.65	15472.32	16555.86	6748.59	3390.71	6319.38	-	-
	PRKCZ	4046	0	-	10595.49	19531.78	12731.98	6811.53	9647.21	5491.09	-	-
	PRKCZ	4046	5062.07	-	6414.98	10809.53	8862.04	4619.01	4217.44	3223.38	-	-
	LG3	2270	4024.65	-	2570.92	6196.31	3429.69	2401.06	1484.64	2115.53	-	-
	GSTT1	2609	6571.35	-	5572.29	7293.75	5895.62	8523.37	15156.26	12921.82	-	-
	CHAF1B	7109	9099.82	-	10558.57	11524.77	14827.72	10784.45	3790.85	9679.17	-	-
	MYOSIN	7184	10806.11	-	13734.82	12885.26	16339.97	15506.35	18134.41	2375.98	-	-
	PRKCZ	4046	5426.95	-	3669.8	4168.15	952.78	16514.65	6729.43	6299.68	-	-
	PRKCZ	4046	7321.94	-	7295.27	3908.73	4533.12	6255.23	6780.85	6406.37	-	-
	PRKCZ	4046	6155.83	-	4497.64	9333.61	548.57	7274.92	4502.43	2211.27	-	-
	PRKCH	767	1702.88	-	3339.32	4516.64	1692.2	3400.21	1325.75	5101.32	-	-
	PRKCZ	4046	6082.59	-	17495.07	7385.89	1196.91	14212.44	3161.17	926.33	-	-
	ARHGDIB	2281	3796.61	-	6990.15	6491.44	9992.63	9558.12	5661.43	1599.89	-	-
	PRKCZ	4046	2981.56	2720.14	1938.96	6220.76	3619.8	2363.31	3306.9	7781.07	-	2510.06
	PRKCZ	4046	5835.47	-	9127.34	6795.77	7055.21	3851.57	5915.14	1605.51	-	-
	PRKCZ	4046	5185.39	-	5105.84	4803.8	10161.48	25135.04	9086.57	9420.3	-	5315.1
	EIF2A	4274	5622.77	-	7352.34	8794.6	17165.14	22045.01	9225.61	7831.64	-	-

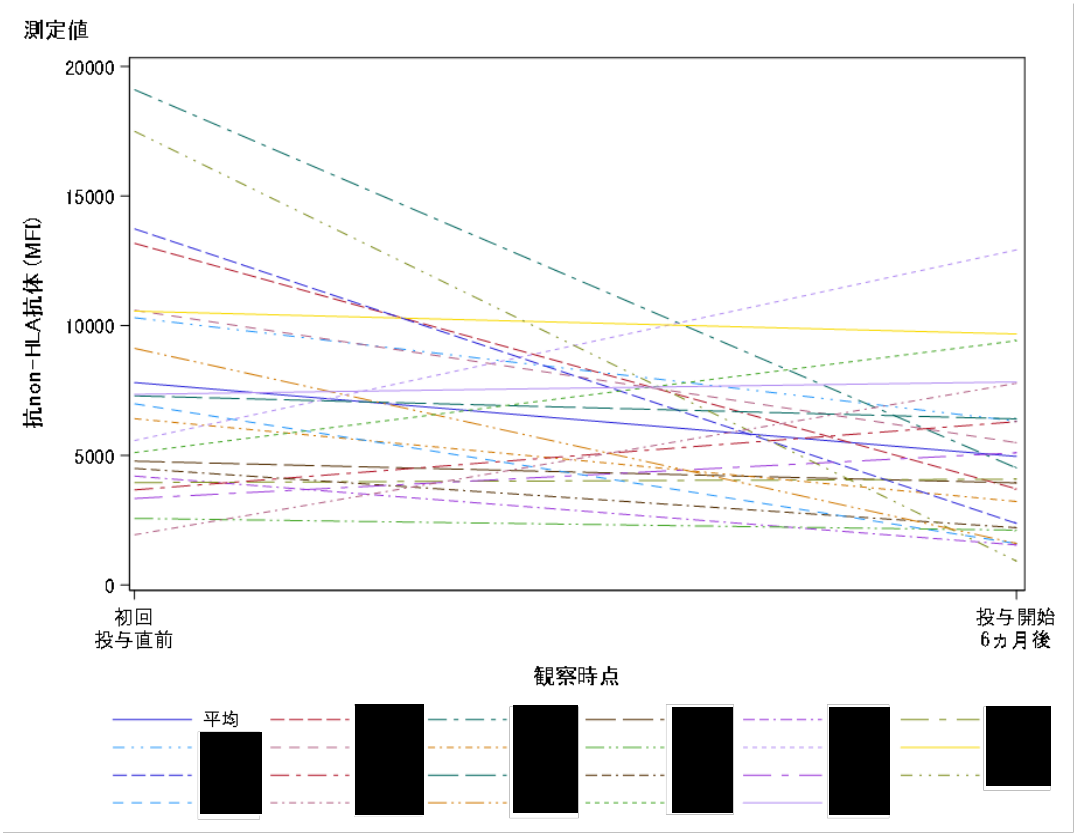
［5.3.5.2　表 11-16 から引用］

図 2.7.3-5　抗体価の経時推移（抗 non-HLA 抗体）（FAS）



［5.3.5.2　図 11-3 から引用］

図 2.7.3-6　本剤投与前後の抗体価の比較（抗 non-HLA 抗体）（FAS）



［5.3.5.2　図 11-4 から引用］

2)　血液型抗体価の経時推移（FAS）

有効性解析対象例数 23 例のうち、血液型不適合移植後に AMR を発症した症例は 10 例であった。そのうち血液型抗体が AMR の原因の一つと判断された症例は、3 例（被験者識別コード：[redacted]）であった。抗 A 抗体を原因と判断した症例は[redacted]、抗 B 抗体を原因と判断した症例は[redacted] であった。上記 3 例の要約統計量を表 2.7.3-25 に示した。

該当例数が少ない事から明確な事は言及できないが、臨床的に問題となる変動はなかった。

表 2.7.3-25　抗体価の経時推移（血液型抗体）

（例数＝3）

項目（単位）	観察時点	測定値 例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値	変化量 例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
IgG型抗A抗体（倍）	初回投与直前	2	48.0	22.63	16.00	32	32.0	48.0	64.0	64	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	初回投与後	2	48.0	22.63	16.00	32	32.0	48.0	64.0	64	2	0.0	0.00	0.00	0	0.0	0.0	0.0	0
	2回目投与後	2	48.0	22.63	16.00	32	32.0	48.0	64.0	64	2	0.0	0.00	0.00	0	0.0	0.0	0.0	0
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	2	48.0	22.63	16.00	32	32.0	48.0	64.0	64	2	0.0	45.25	32.00	-32	-32.0	0.0	32.0	32
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	2	32.0	0.00	0.00	32	32.0	32.0	32.0	32	2	-16.0	22.63	16.00	-32	-32.0	-16.0	0.0	0
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	2	24.0	11.31	8.00	16	16.0	24.0	32.0	32	2	-24.0	33.94	24.00	-48	-48.0	-24.0	0.0	0
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-
IgM型抗A抗体（倍）	初回投与直前	2	4.0	0.00	0.00	4	4.0	4.0	4.0	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	初回投与後	2	4.0	0.00	0.00	4	4.0	4.0	4.0	4	2	0.0	0.00	0.00	0	0.0	0.0	0.0	0
	2回目投与後	2	4.0	0.00	0.00	4	4.0	4.0	4.0	4	2	0.0	0.00	0.00	0	0.0	0.0	0.0	0
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	2	12.0	5.66	4.00	8	8.0	12.0	16.0	16	2	8.0	5.66	4.00	4	4.0	8.0	12.0	12
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	2	12.0	5.66	4.00	8	8.0	12.0	16.0	16	2	8.0	5.66	4.00	4	4.0	8.0	12.0	12
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	2	8.0	0.00	0.00	8	8.0	8.0	8.0	8	2	4.0	0.00	0.00	4	4.0	4.0	4.0	4
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-
IgG型抗B抗体（倍）	初回投与直前	1	0.0	NC	NC	0	0.0	0.0	0.0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	初回投与後	1	2.0	NC	NC	2	2.0	2.0	2.0	2	1	2.0	NC	NC	2	2.0	2.0	2.0	2
	2回目投与後	1	4.0	NC	NC	4	4.0	4.0	4.0	4	1	4.0	NC	NC	4	4.0	4.0	4.0	4
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	1	0.0	NC	NC	0	0.0	0.0	0.0	0	1	0.0	NC	NC	0	0.0	0.0	0.0	0
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	1	0.0	NC	NC	0	0.0	0.0	0.0	0	1	0.0	NC	NC	0	0.0	0.0	0.0	0
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	1	0.0	NC	NC	0	0.0	0.0	0.0	0	1	0.0	NC	NC	0	0.0	0.0	0.0	0
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-
IgM型抗B抗体（倍）	初回投与直前	1	4.0	NC	NC	4	4.0	4.0	4.0	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	初回投与後	1	4.0	NC	NC	4	4.0	4.0	4.0	4	1	0.0	NC	NC	0	0.0	0.0	0.0	0
	2回目投与後	1	4.0	NC	NC	4	4.0	4.0	4.0	4	1	0.0	NC	NC	0	0.0	0.0	0.0	0
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	1	2.0	NC	NC	2	2.0	2.0	2.0	2	1	-2.0	NC	NC	-2	-2.0	-2.0	-2.0	-2
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	1	2.0	NC	NC	2	2.0	2.0	2.0	2	1	-2.0	NC	NC	-2	-2.0	-2.0	-2.0	-2
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	1	2.0	NC	NC	2	2.0	2.0	2.0	2	1	-2.0	NC	NC	-2	-2.0	-2.0	-2.0	-2
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-

例数：血液型不適合の内、原因抗体が「抗 A 抗体」又は「抗 B 抗体」の症例、NC：Not Calculated（算出不可）

［5.3.5.2　表 11-17 から引用］

(2) 抗体価の低下率（FAS）

抗体価の低下率は、抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体の種別に関わらずベースライン時（初回投与直前）に最も高い抗体価（MFI）を示した抗体を対象とし、ベースライン時と比べ抗体価（MFI）が低下した症例の割合を算出した（表 2.7.3-26、表 2.7.3-27、表 2.7.3-28）。

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。投与直後は移行抗体による影響を考慮して投与開始 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 69.6%（16/23 例）、抗 non-HLA 抗体 65.2%（15/23 例）であった。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 2.7.3-26　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 2.7.3-27　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 2.7.3-28　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］

2.7.3.1.2.2.3　副次評価項目：腎機能

腎機能における経時推移を以下の項より示した。本治験では、Chronic active AMR の場合、登録時の血清クレアチニン値の上限を 2.5 mg/dL と規定した。病態別（Active AMR、 Chronic active AMR）の腎機能の評価は、次項の「2.7.3.1.2.3 部分集団における結果の比較」に示した。

(1) 腎機能（血清クレアチニン）の経時推移（FAS）

血清クレアチニン値の経時推移を表 2.7.3-29、表 2.7.3-30、図 2.7.3-7 に示した。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、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、血清クレアチニン値が初回投与直前（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（表 2.7.3-31）。

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。

表 2.7.3-29　血清クレアチニン値の経時推移（測定値）（FAS）

項目（単位）	観察時点	測定値								
		例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
血清クレアチニン（mg/dL）	初回投与直前	23	1.563	0.7321	0.1526	0.71	1.110	1.350	1.780	4.15
	初回投与後	23	1.588	0.7261	0.1514	0.59	1.130	1.470	2.160	3.82
	2回目投与後	23	1.490	0.5402	0.1126	0.56	1.140	1.360	1.910	2.57
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	22	1.410	0.4494	0.0958	0.58	1.120	1.440	1.780	2.33
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	22	1.473	0.5321	0.1134	0.63	1.210	1.385	1.740	2.63
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	22	1.459	0.5022	0.1071	0.64	1.160	1.410	1.730	2.63
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	22	1.437	0.4391	0.0936	0.69	1.130	1.415	1.690	2.42
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	22	1.456	0.4976	0.1061	0.72	1.160	1.350	1.790	2.50
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	22	1.453	0.4635	0.0988	0.73	1.110	1.475	1.690	2.52
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-

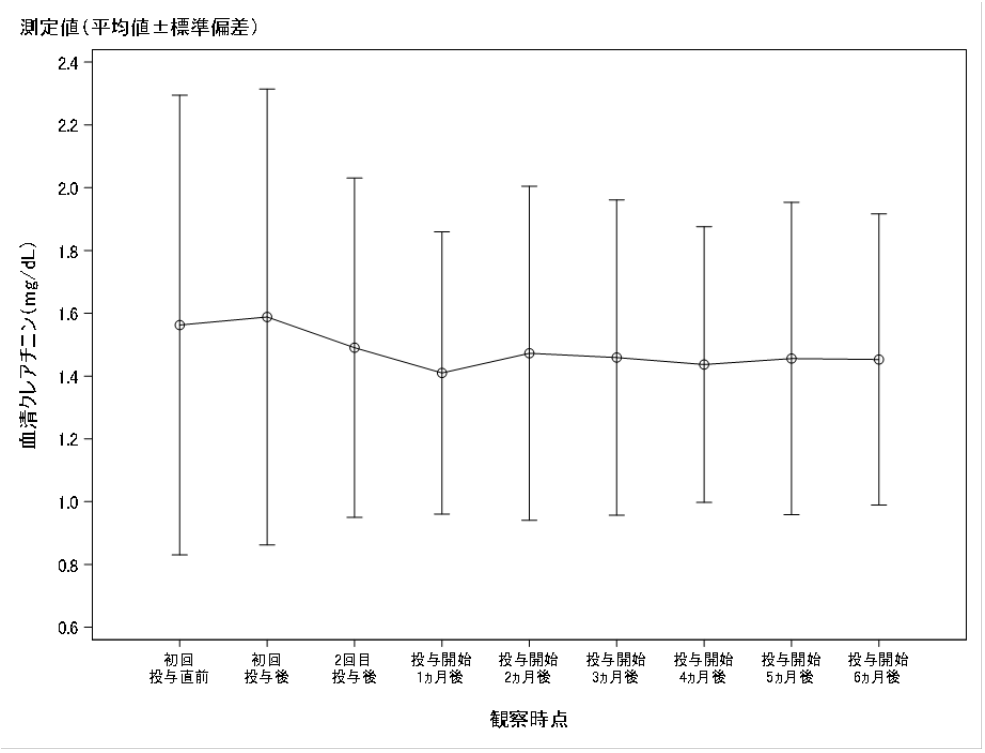
［5.3.5.2　表 11-21 から引用］

表 2.7.3-30　血清クレアチニン値の経時推移（変化量）（FAS）

項目（単位）	観察時点	変化量								
		例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
血清クレアチニン（mg/dL）	初回投与直前	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	初回投与後	23	0.026	0.1813	0.0378	-0.34	-0.060	0.020	0.130	0.56
	2回目投与後	23	-0.072	0.4035	0.0841	-1.80	-0.110	0.010	0.070	0.36
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	22	-0.125	0.5315	0.1133	-2.37	-0.190	0.005	0.100	0.27
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	22	-0.062	0.3684	0.0785	-1.52	-0.090	0.040	0.110	0.22
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	22	-0.076	0.5940	0.1266	-2.61	-0.070	0.035	0.160	0.39
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	22	-0.098	0.6478	0.1381	-2.89	-0.130	0.045	0.100	0.36
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	22	-0.079	0.6491	0.1384	-2.87	-0.050	0.020	0.200	0.34
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	22	-0.082	0.5935	0.1265	-2.58	-0.090	0.015	0.180	0.43
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-

［5.3.5.2　表 11-22 から引用］

図 2.7.3-7　血清クレアチニン値の経時推移（FAS）



［5.3.5.2　図 11-5 から引用］

表 2.7.3-31　血清クレアチニン値の悪化率（FAS）

	（N = 23）		
	ベースラインからの血清クレアチニンの変化率		
	<25%	25%<=	判定不能
観察時点	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
投与開始6ヵ月後	20 (87.0)	2 (8.7)	1 (4.3)

［5.3.5.2　表 11-23 から引用］

(2) 腎機能（eGFR）の経時推移

eGFR の経時推移を表 2.7.3-32、表 2.7.3-33、図 2.7.3-8 に示した。ベースライン時（初回投与直前）は 37.40±12.477 mL/min/1.73 m^2（平均値±標準偏差）に対して、投与開始 6 ヵ月後は 37.93±11.097 mL/min/1.73 m^2（平均値±標準偏差）であった。血清クレアチニン値と同様に大きな変動は認めなかった。

表 2.7.3-32 eGFR の経時推移（測定値）（FAS）

項目（単位）	観察時点	測定値								
		例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
eGFR（mL/min/1.73m2）	初回投与直前	23	37.40	12.477	2.602	9.6	29.60	37.80	44.20	62.9
	初回投与後	23	37.56	14.729	3.071	10.5	27.40	37.30	41.40	77.1
	2回目投与後	23	38.56	14.265	2.975	17.9	31.70	37.30	40.80	81.6
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	22	39.95	14.230	3.034	19.3	31.30	36.15	44.60	79.2
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	22	38.75	13.851	2.953	15.8	31.80	35.45	48.60	71.7
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	22	38.64	13.248	2.824	16.5	32.00	35.40	40.60	70.5
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	22	38.38	11.745	2.504	18.2	32.90	34.75	39.90	64.9
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	22	38.20	11.433	2.437	16.6	31.70	36.90	42.40	61.7
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	22	37.93	11.097	2.366	16.0	32.00	36.25	41.40	60.8
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-

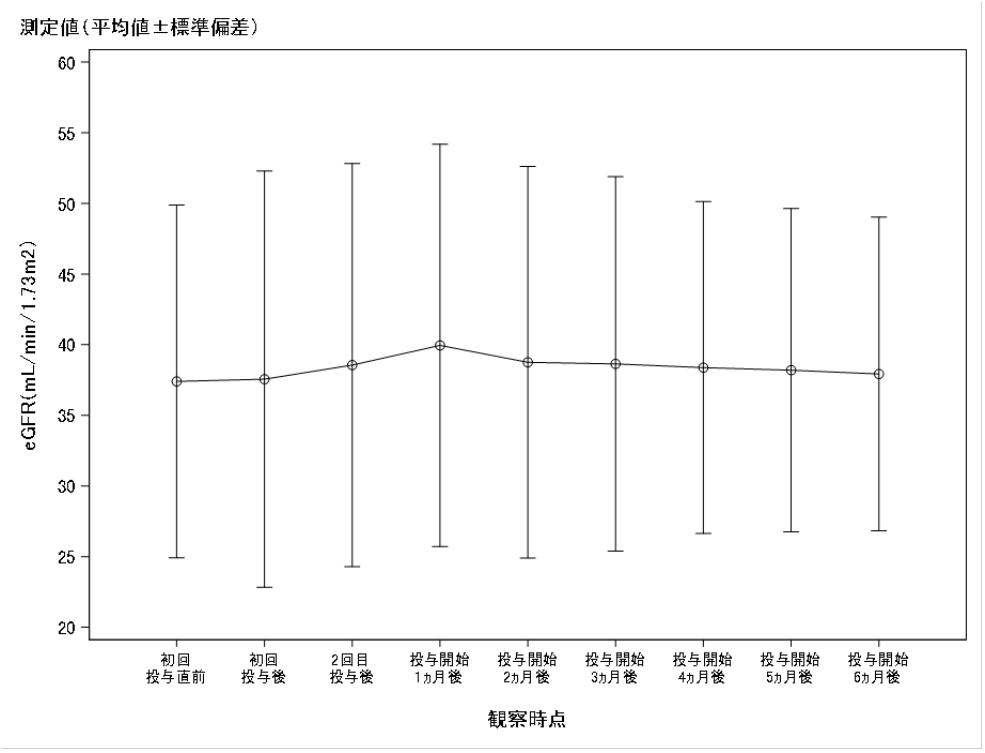
［5.3.5.2 表 11-24 から引用］

表 2.7.3-33 eGFR の経時推移（変化量）（FAS）

項目（単位）	観察時点	変化量								
		例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
eGFR（mL/min/1.73m2）	初回投与直前	–	-	-	-	-	-	-	-	-
	初回投与後	23	0.16	6.036	1.259	-9.4	-3.30	-0.50	1.20	19.2
	2回目投与後	23	1.16	6.256	1.304	-6.7	-2.40	-0.20	2.50	18.7
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	22	1.97	10.122	2.158	-8.5	-3.10	-0.05	3.10	40.3
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	22	0.77	7.791	1.661	-7.8	-3.80	-1.35	3.60	27.7
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	22	0.66	8.024	1.711	-11.3	-3.40	-1.40	1.40	23.6
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	22	0.40	8.165	1.741	-10.7	-3.10	-0.95	2.00	25.8
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	22	0.21	7.853	1.674	-7.8	-6.00	-1.00	1.70	25.2
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	22	-0.05	7.360	1.569	-12.2	-3.80	-0.85	3.10	18.3
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-

［5.3.5.2 表 11-25 から引用］

図 2.7.3-8　eGFR の経時推移（FAS）



［5.3.5.2　図 11-6 から引用］

(3) 腎機能（尿蛋白）の経時推移

尿蛋白の経時推移を表 2.7.3-34、表 2.7.3-35、図 2.7.3-9 に示した。ベースライン時（初回投与直前）は62.1±115.68 mg/dL（平均値±標準偏差）に対して、投与開始6ヵ月後は30.7±51.15 mg/dL（平均値±標準偏差）であった。治験薬投与による悪化は認めなかった。

表 2.7.3-34 尿蛋白の経時推移（測定値）（FAS）

項目（単位）	観察時点	測定値								
		例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
尿蛋白（mg/dL）	初回投与直前	23	62.1	115.68	24.12	2	7.0	11.0	72.0	494
	初回投与後	23	77.3	151.35	31.56	2	7.0	13.0	77.0	548
	2回目投与後	23	79.7	181.87	37.92	3	7.0	13.0	53.0	709
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	22	37.9	73.87	15.75	2	5.0	14.5	42.0	351
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	22	42.3	80.73	17.21	2	5.0	19.0	45.0	378
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	22	40.0	79.23	16.89	2	4.0	8.0	31.0	345
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	22	30.6	46.42	9.90	2	5.0	9.0	39.0	185
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	22	26.7	36.98	7.88	2	4.0	9.0	35.0	153
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	22	30.7	51.15	10.91	2	5.0	8.0	34.0	203
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-

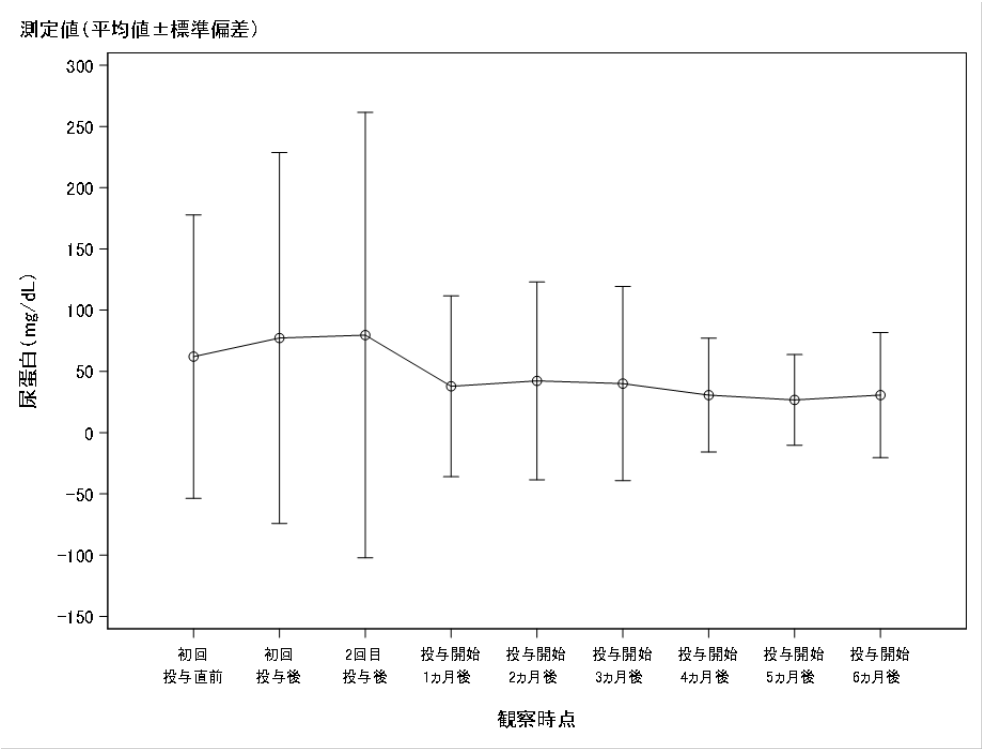
［5.3.5.2 表 11-26 から引用］

表 2.7.3-35 尿蛋白の経時推移（変化量）（FAS）

項目（単位）	観察時点	変化量								
		例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
尿蛋白（mg/dL）	初回投与直前	–	-	-	-	-	-	-	-	-
	初回投与後	23	15.2	62.89	13.11	-105	-5.0	2.0	7.0	246
	2回目投与後	23	17.6	82.77	17.26	-147	-5.0	2.0	9.0	292
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	22	-4.6	40.83	8.71	-129	-7.0	-1.0	10.0	65
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	22	-0.2	38.46	8.20	-104	-5.0	1.0	14.0	92
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	22	-2.4	54.04	11.52	-156	-6.0	-2.5	19.0	111
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	22	-11.8	45.34	9.67	-131	-12.0	-2.5	7.0	73
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	22	-15.7	46.92	10.00	-136	-14.0	-2.5	3.0	33
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	22	-11.8	60.31	12.86	-147	-9.0	-2.0	2.0	135
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-

［5.3.5.2 表 11-27 から引用］

図 2.7.3-9　尿蛋白の経時推移（FAS）



［5.3.5.2　図 11-7 から引用］

2.7.3.1.2.2.4 副次評価項目：生存率

(1) 生存率（FAS）

本剤投与開始 6 ヵ月後の生存率を表 2.7.3-36 に示した。投与開始 6 ヵ月後の生存率（FAS）は 95.7%（22/23 例、95%信頼区間：78.1～99.9%）であった。また、投与開始 6 ヵ月以内に死亡した症例を 1 例（被験者識別コード：[redacted]）認めた。本症例は、「心不全」、「多臓器機能不全症候群」の発症により、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 2.7.3-36 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) 生存率（AMR による死亡）（FAS）

AMR が原因による死亡例は認められなかった。

2.7.3.1.2.2.5　副次評価項目：Kaplan- Meier 法による時間的検討

(1) 廃絶に至るまでの時間（FAS）

本剤投与開始 6 ヵ月後までに廃絶した症例は認めなかった（表 2.7.3-37）。Kaplan-Meier 法による最終時点（投与開始 6 ヵ月後）における累積移植腎生着率の推定値（FAS）は 1.000 で、その 95%信頼区間は 1.000～1.000 であった（図 2.7.3-10）。

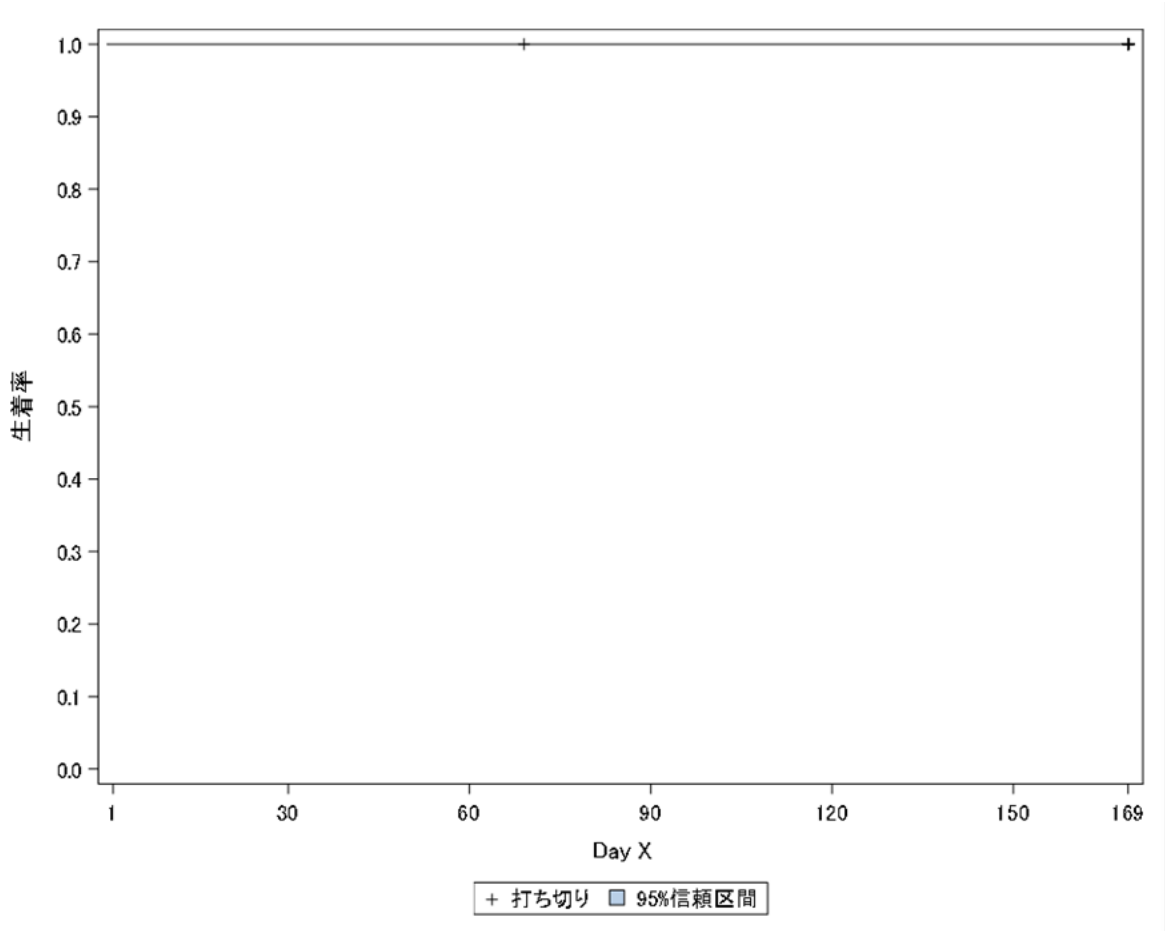
表 2.7.3-37　Kaplan-Meier 法による投与開始 6 ヵ月後*の移植腎生着率の推定（FAS）

	（N = 23）		
項目	推定値	95%信頼区間	
生着率	1.000	1.000 -	1.000

*1 ヵ月を 28 日とし、投与開始 6 ヵ月後は 169 日後として算出した。

［5.3.5.2　表 11-29 から引用］

図 2.7.3-10　Kaplan-Meier 法による移植腎生着率の推定（FAS）



［5.3.5.2　図 11-8 から引用］

(2) 死亡に至るまでの時間（FAS）

Kaplan- Meier 法による生存率の推定（FAS）及び死亡に至るまでの時間的解析（FAS）について、表 2.7.3-38、表 2.7.3-39 及び図 2.7.3-11 に示した。

本剤投与開始 6 ヵ月後までに死亡した症例は 1 例（被験者識別コード：[redacted]）であった。Kaplan-Meier 法による最終時点（投与開始 6 ヵ月後）における累積生存率の推定値（FAS）は 0.957 で、その 95%信頼区間は 0.729～0.994 であった。

表 2.7.3-38 Kaplan-Meier 法による投与開始 6 ヵ月後*の生存率の推定（FAS）

	（N = 23）	
項目	推定値	95%信頼区間
生存率	0.957	0.729 - 0.994

*1 ヵ月を 28 日とし、投与開始 6 ヵ月後は 169 日後として算出した。

［5.3.5.2 表 11-30 から引用］

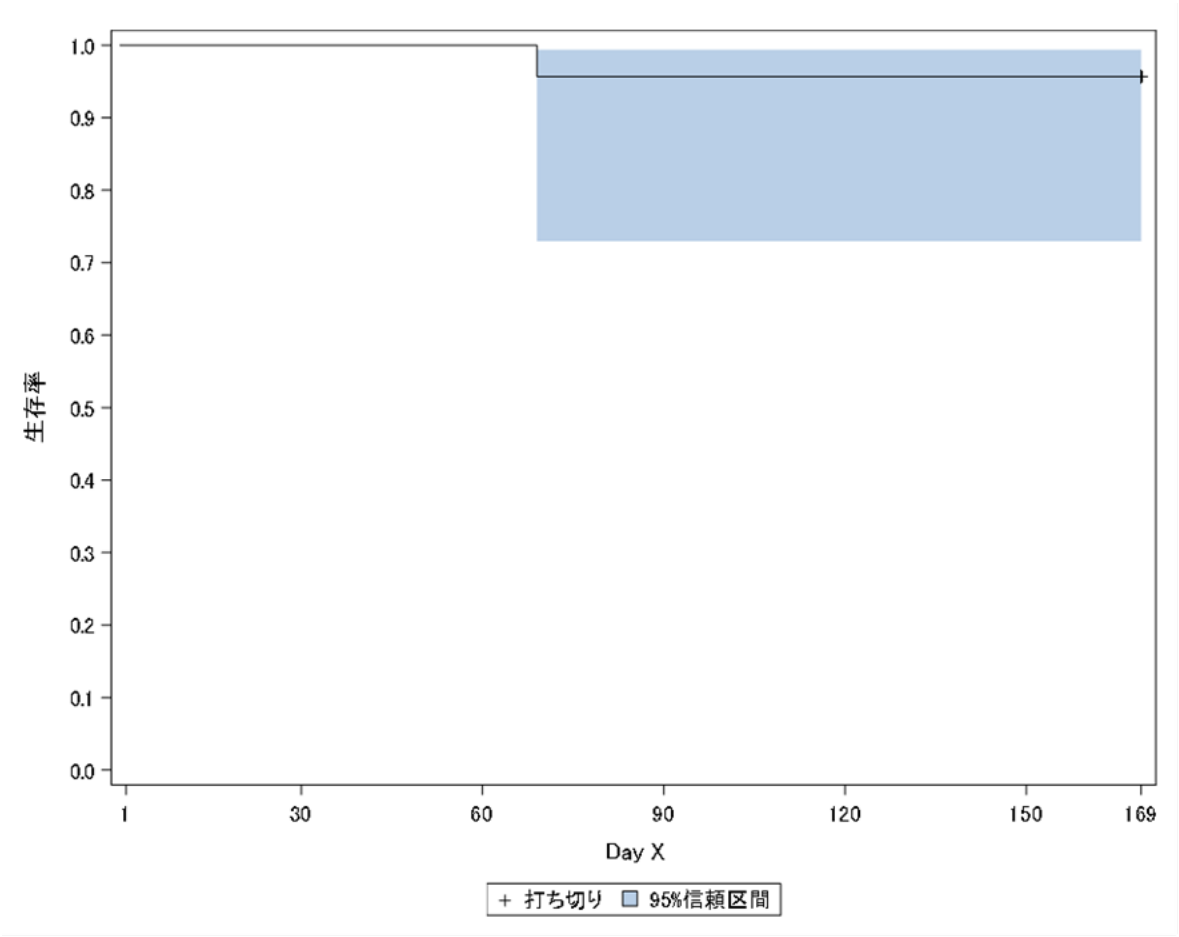
表 2.7.3-39 死亡に至るまでの時間（FAS）

		（N = 23）	
項目（単位）	パーセント	推定値	95%信頼区間
死亡に至るまでの時間（日）	75	NC	NC - NC
	50	NC	NC - NC
	25	NC	69.000 - NC

NC：Not Calculated（算出不可）

［5.3.5.2 表 11-31 から引用］

図 2.7.3-11　Kaplan-Meier 法による投与開始 6 ヵ月後の生存率の推定（FAS）



［5.3.5.2　図 11-9 から引用］

(3) 死亡に至るまでの時間（AMR による死亡）（FAS）
AMR が原因である死亡は、認めなかった。

2.7.3.1.2.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.1.2.3.1 病態別（Active AMR、Chronic active AMR）による腎機能（血清クレアチニン、eGFR）の検討

病態別での検討を行った。有効性解析対象症例 23 例のうち、Active AMR は 13 例、Chronic active AMR は 10 例であった。

(1) 被験者背景

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性のうち、年齢、性別、登録から投与までの日数、抗体価、腎機能及び腎移植歴について、Active AMR、Chronic active AMR で比較検討した（表 2.7.3-40）。その結果、年齢は Active AMR 53.8±11.63 歳（平均値±標準偏差）、Chronic active AMR 50.9±14.56 歳（平均値±標準偏差）であった。抗 HLA 抗体抗体価（MFI）は、Active AMR 3784.8±4879.18（平均値±標準偏差）、Chronic active AMR 5559.2±6246.31（平均値±標準偏差）であった。血清クレアチニン値では、Active AMR 1.487±0.8912 mg/dL（平均値±標準偏差）、Chronic active AMR 1.661±0.4817 mg/dL（平均値±標準偏差）と Chronic active AMR の方が高い傾向であった。また、移植から登録までの期間においては、Chronic active AMR では、いずれの症例も移植から 1 年を超えての登録であった。

表 2.7.3-40　人口統計学的及び他の基準値の特性（病態別）

分類	項目（単位）		Active AMR（N = 13）例数 (%)	Chronic active AMR（N = 10）例数 (%)
被験者背景	年齢（歳）	例数	13	10
		平均値 (標準偏差)	53.8 (11.63)	50.9 (14.56)
		最小値	35	26
		中央値	57.0	57.5
		最大値	72	70
		16<= <20	0 (0.0)	0 (0.0)
		20<= <30	0 (0.0)	1 (10.0)
		30<= <40	3 (23.1)	1 (10.0)
		40<= <50	1 (7.7)	2 (20.0)
		50<= <60	4 (30.8)	3 (30.0)
		60<=	5 (38.5)	3 (30.0)
	性別	男性	6 (46.2)	3 (30.0)
		女性	7 (53.8)	7 (70.0)
	登録から投与までの時間（同日は1日、翌日は2日…とする）	1日	4 (30.8)	5 (50.0)
		2日	7 (53.8)	5 (50.0)
		3日	2 (15.4)	0 (0.0)
		4日以上	0 (0.0)	0 (0.0)
抗体検査／抗体価	抗体（MFI）（抗HLA抗体、抗non-HLA抗体の内、最も高い抗体）	例数	13	10
		平均値 (標準偏差)	8795.626 (4871.4078)	9066.435 (5257.6396)
		最小値	1938.96	3339.32
		中央値	7295.270	7614.890
		最大値	17495.07	19711.00
		<1000	0 (0.0)	0 (0.0)
		1000<= <3000	1 (7.7)	0 (0.0)
		3000<= <10000	7 (53.8)	6 (60.0)
		10000<=	5 (38.5)	4 (40.0)
	抗HLA抗体（MFI）（最も高い抗体）	例数	13	10
		平均値 (標準偏差)	3784.8 (4879.18)	5559.2 (6246.31)
		最小値	17	398
		中央値	1813.0	3315.5
		最大値	17128	19711
		<1000	2 (15.4)	2 (20.0)
		1000<= <3000	7 (53.8)	1 (10.0)
		3000<= <10000	2 (15.4)	5 (50.0)
		10000<=	2 (15.4)	2 (20.0)
	抗non-HLA抗体（MFI）（最も高い抗体）	例数	13	10
		平均値 (標準偏差)	7651.055 (4434.4977)	8018.139 (5101.7216)
		最小値	1938.96	3339.32
		中央値	6990.150	6462.315
		最大値	17495.07	19099.24
		<1000	0 (0.0)	0 (0.0)
		1000<= <3000	2 (15.4)	0 (0.0)
		3000<= <10000	7 (53.8)	7 (70.0)
		10000<=	4 (30.8)	3 (30.0)

［5.3.5.2　表 14-3 から引用］

表 2.7.3-40　人口統計学的及び他の基準値の特性（病態別）（続き）

分類	項目（単位）		Active AMR（N = 13）例数 (%)	Chronic active AMR（N = 10）例数 (%)
腎機能	血清クレアチニン（mg/dL）	例数	13	10
		平均値 (標準偏差)	1.487 (0.8912)	1.661 (0.4817)
		最小値	0.71	1.18
		中央値	1.260	1.435
		最大値	4.15	2.55
		<1.0	2 (15.4)	0 (0.0)
		1.0<= <2.0	9 (69.2)	7 (70.0)
		2.0<= <2.5	1 (7.7)	2 (20.0)
		2.5<=	1 (7.7)	1 (10.0)
	eGFR（mL/min/1.73m2）	例数	13	10
		平均値 (標準偏差)	41.86 (13.786)	31.60 (7.812)
		最小値	9.6	18.7
		中央値	40.50	31.40
		最大値	62.9	45.2
		<15	1 (7.7)	0 (0.0)
		15<= <30	1 (7.7)	4 (40.0)
		30<= <45	7 (53.8)	5 (50.0)
		45<= <60	3 (23.1)	1 (10.0)
		60<= <90	1 (7.7)	0 (0.0)
		90<=	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿蛋白（mg/dL）	例数	13	10
		平均値 (標準偏差)	35.0 (50.72)	97.3 (163.85)
		最小値	4	2
		中央値	11.0	14.5
		最大値	162	494
		<15	8 (61.5)	5 (50.0)
		15<= <30	2 (15.4)	1 (10.0)
		30<= <100	1 (7.7)	2 (20.0)
		100<=	2 (15.4)	2 (20.0)
腎移植歴	移植から登録までの時間	<=1ヵ月	5 (38.5)	0 (0.0)
		1ヵ月< <=3ヵ月	2 (15.4)	0 (0.0)
		3ヵ月< <=6ヵ月	3 (23.1)	0 (0.0)
		6ヵ月< <=1年	0 (0.0)	0 (0.0)
		1年< <=5年	3 (23.1)	6 (60.0)
		5年<	0 (0.0)	4 (40.0)
	過去の輸血歴の有無	無	1 (7.7)	1 (10.0)
		有	12 (92.3)	9 (90.0)
	過去の妊娠歴の有無	無	1 (7.7)	2 (20.0)
		有	6 (46.2)	5 (50.0)
	他臓器同時移植の有無	無	13 (100.0)	9 (90.0)
		有	0 (0.0)	1 (10.0)
	移植回数（回）	1	12 (92.3)	8 (80.0)
		2	1 (7.7)	2 (20.0)
		3<=	0 (0.0)	0 (0.0)
	臓器提供時のドナー年齢	<50	1 (7.7)	2 (20.0)
		50<=	12 (92.3)	8 (80.0)
	移植の区分	生体	13 (100.0)	9 (90.0)
		献腎	0 (0.0)	1 (10.0)

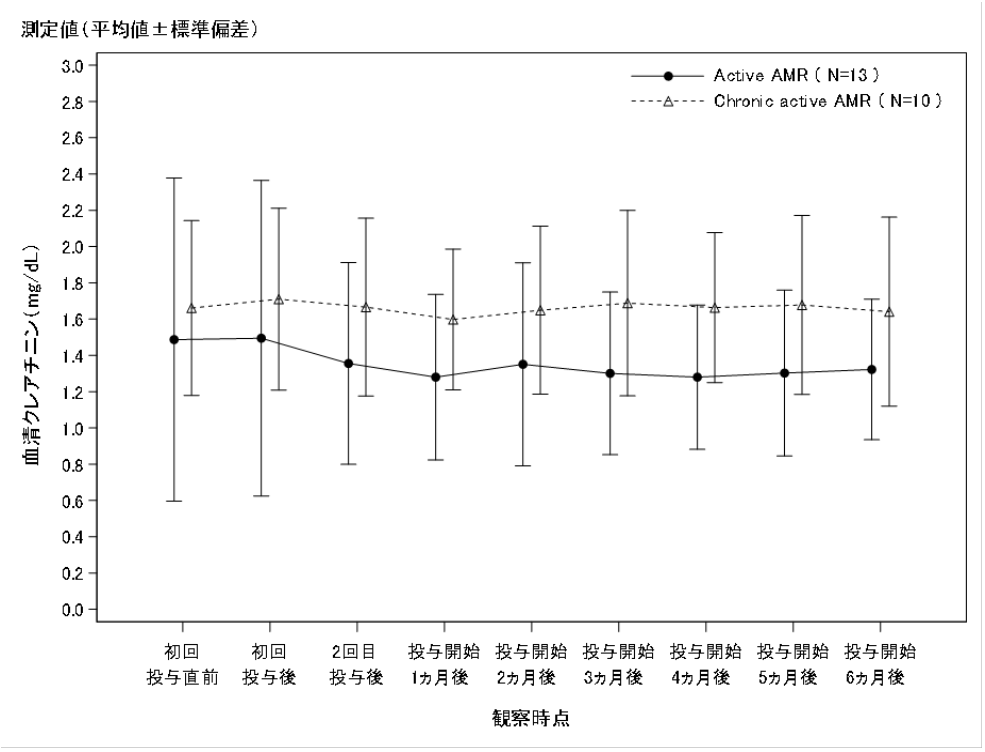
［5.3.5.2　表 14-3 から引用］

(2) 血清クレアチニン値

病態別で層別した血清クレアチニンの経時推移を図 2.7.3-12、表 2.7.3-41、表 2.7.3-42 に示した。

ベースライン時（初回投与直前）の血清クレアチニン値は、Active AMR は 1.487±0.8912 mg/dL（平均値±標準偏差）に対して Chronic active AMR では、1.661±0.4817 mg/dL（平均値±標準偏差）と Chronic active AMR の方が高かった。なお、いずれの病態も治験期間を通じて安定していた。

図 2.7.3-12 血清クレアチニン値の経時推移（病態別）（FAS）



［5.3.5.2 図 11-10 から引用］

表 2.7.3-41　血清クレアチニン値の経時推移（Active AMR）（FAS）

項目		Active AMR（N = 13）																		
		測定値									変化量									
（単位）	観察時点	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
血清クレアチニン	初回投与直前	13	1.487	0.8912	0.2472	0.71	1.080	1.260	1.660	4.15	-	-	-	-	-	-	-	-	-
（mg/dL）	初回投与後	13	1.495	0.8696	0.2412	0.59	1.090	1.230	1.680	3.82	13	0.008	0.2257	0.0626	-0.34	-0.060	0.020	0.060	0.56
	2回目投与後	13	1.355	0.5563	0.1543	0.56	1.050	1.190	1.900	2.35	13	-0.132	0.5329	0.1478	-1.80	-0.150	0.010	0.060	0.36
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	13	1.280	0.4564	0.1266	0.58	1.010	1.190	1.780	1.93	13	-0.207	0.6819	0.1891	-2.37	-0.190	-0.020	0.100	0.27
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	13	1.351	0.5597	0.1552	0.63	1.030	1.230	1.740	2.63	13	-0.136	0.4676	0.1297	-1.52	-0.230	0.030	0.130	0.22
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	13	1.301	0.4481	0.1243	0.64	1.050	1.220	1.650	2.05	13	-0.186	0.7513	0.2084	-2.61	-0.070	0.020	0.080	0.39
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	13	1.280	0.3978	0.1103	0.69	1.070	1.260	1.620	1.85	13	-0.207	0.8288	0.2299	-2.89	-0.170	0.010	0.070	0.36
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	13	1.302	0.4568	0.1267	0.72	1.050	1.220	1.460	2.09	13	-0.185	0.8255	0.2290	-2.87	-0.120	0.010	0.140	0.31
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	13	1.322	0.3875	0.1075	0.73	1.090	1.350	1.690	1.84	13	-0.165	0.7630	0.2116	-2.58	-0.210	0.010	0.220	0.43
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-

［5.3.5.2　表 11-32 から引用］

表 2.7.3-42　血清クレアチニン値の経時推移（Chronic active AMR）（FAS）

項目		Chronic active AMR（N = 10）																		
		測定値									変化量									
（単位）	観察時点	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
血清クレアチニン	初回投与直前	10	1.661	0.4817	0.1523	1.18	1.350	1.435	2.170	2.55	-	-	-	-	-	-	-	-	-
（mg/dL）	初回投与後	10	1.710	0.5014	0.1586	1.13	1.400	1.555	2.160	2.73	10	0.049	0.1063	0.0336	-0.07	-0.050	0.020	0.140	0.21
	2回目投与後	10	1.666	0.4901	0.1550	1.15	1.360	1.515	2.170	2.57	10	0.005	0.0876	0.0277	-0.14	-0.030	-0.005	0.070	0.14
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	9	1.598	0.3881	0.1294	1.17	1.430	1.470	1.600	2.33	9	-0.007	0.1316	0.0439	-0.22	-0.060	0.020	0.080	0.18
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	9	1.649	0.4627	0.1542	1.24	1.340	1.430	1.670	2.60	9	0.044	0.0809	0.0270	-0.09	-0.010	0.050	0.080	0.19
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	9	1.688	0.5111	0.1704	1.17	1.370	1.510	1.730	2.63	9	0.083	0.1767	0.0589	-0.31	0.020	0.110	0.160	0.28
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	9	1.663	0.4136	0.1379	1.23	1.400	1.560	1.740	2.42	9	0.059	0.1556	0.0519	-0.20	0.050	0.050	0.100	0.32
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	9	1.678	0.4933	0.1644	1.17	1.380	1.490	1.790	2.50	9	0.073	0.1987	0.0662	-0.30	-0.020	0.030	0.250	0.34
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	9	1.641	0.5207	0.1736	1.10	1.390	1.530	1.550	2.52	9	0.037	0.1572	0.0524	-0.23	-0.040	0.040	0.110	0.33
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-

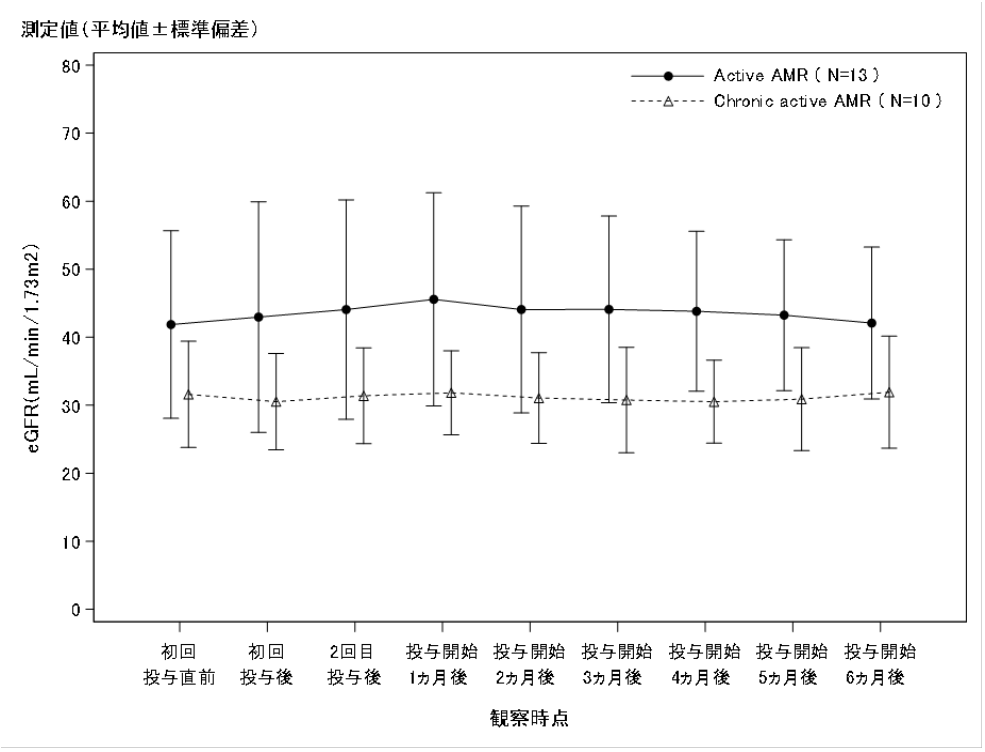
［5.3.5.2　表 11-33 から引用］

(3) eGFR

病態別で層別した eGFR の経時推移を図 2.7.3-13、表 2.7.3-43、表 2.7.3-44 に示した。

ベースライン時（初回投与直前）の eGFR は、Active AMR は 41.86±13.786 mL/min/1.73 m^2（平均値±標準偏差）に対して、Chronic active AMR では 31.60±7.812 mL/min/1.73 m^2（平均値±標準偏差）と Chronic active AMR の方が低かった。なお、いずれの病態も治験期間を通じて安定していた。

図 2.7.3-13　eGFR の経時推移（病態別）（FAS）



［5.3.5.2　図 11-11 から引用］

表 2.7.3-43　eGFR の経時推移（Active AMR）（FAS）

項目		Active AMR（N = 13）																		
		測定値									変化量									
（単位）	観察時点	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
eGFR	初回投与直前	13	41.86	13.786	3.824	9.6	38.90	40.50	45.00	62.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
（mL/min/1.73m2）	初回投与後	13	42.96	16.951	4.701	10.5	37.30	40.20	54.00	77.1	13	1.10	7.728	2.143	-9.4	-1.90	-0.50	1.00	19.2
	2回目投与後	13	44.07	16.128	4.473	17.9	34.40	40.20	55.70	81.6	13	2.21	8.083	2.242	-6.7	-2.40	-0.30	4.50	18.7
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	13	45.57	15.663	4.344	24.3	35.70	37.30	55.10	79.2	13	3.71	12.889	3.575	-8.5	-3.40	1.20	5.40	40.3
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	13	44.08	15.201	4.216	15.8	35.10	37.30	51.40	71.7	13	2.22	9.865	2.736	-7.8	-4.70	-2.40	6.90	27.7
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	13	44.09	13.726	3.807	28.5	34.20	38.90	56.30	70.5	13	2.23	9.843	2.730	-11.3	-2.40	-1.20	5.90	23.6
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	13	43.82	11.758	3.261	32.6	34.10	39.10	55.10	64.9	13	1.95	10.086	2.797	-10.7	-2.40	-0.60	4.40	25.8
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	13	43.25	11.093	3.077	29.9	34.80	37.60	53.50	61.7	13	1.38	9.622	2.669	-7.0	-6.00	-1.20	1.90	25.2
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	13	42.08	11.161	3.096	27.9	33.40	37.00	51.90	60.8	13	0.22	9.445	2.620	-12.2	-6.80	-0.60	7.50	18.3
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-

［5.3.5.2　表 11-34 から引用］

表 2.7.3-44　eGFR の経時推移（Chronic active AMR）（FAS）

項目		Chronic active AMR（N = 10）																		
		測定値									変化量									
（単位）	観察時点	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
eGFR	初回投与直前	10	31.60	7.812	2.470	18.7	24.60	31.40	36.80	45.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
（mL/min/1.73m2）	初回投与後	10	30.53	7.084	2.240	19.0	24.30	31.25	35.60	41.1	10	-1.07	2.543	0.804	-5.5	-3.30	-0.50	1.20	2.1
	2回目投与後	10	31.39	7.047	2.229	18.9	24.00	32.55	37.30	40.8	10	-0.21	2.207	0.698	-4.4	-0.90	0.00	1.00	2.5
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	9	31.83	6.174	2.058	19.3	29.20	34.00	35.50	39.7	9	-0.54	2.776	0.925	-5.5	-2.00	-0.40	0.60	3.7
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	9	31.07	6.668	2.223	18.4	30.10	31.80	34.30	39.4	9	-1.31	2.263	0.754	-5.8	-2.00	-0.70	0.40	1.5
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	9	30.77	7.749	2.583	16.5	24.40	33.40	36.60	40.2	9	-1.61	3.727	1.242	-5.2	-4.30	-2.20	-0.50	6.8
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	9	30.52	6.104	2.035	18.2	25.70	33.70	34.70	36.2	9	-1.86	3.570	1.190	-9.0	-3.10	-1.60	-0.50	3.9
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	9	30.90	7.563	2.521	16.6	24.50	34.00	36.80	37.4	9	-1.48	4.190	1.397	-7.8	-3.80	-0.80	0.30	6.5
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	9	31.92	8.230	2.743	16.0	27.50	35.00	36.70	41.4	9	-0.46	2.842	0.947	-3.8	-2.70	-1.10	0.30	4.7
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-

［5.3.5.2　表 11-35 から引用］

2.7.3.1.2.4 小児での使用について

臨床試験において、小児に対する投与例はなかった。

2.7.3.1.2.5 探索的評価項目：腎病理像の変化

実施医療機関における診断とは別に、別途設置した中央判定委員会において、AMR の診断を行った。また、治験薬投与開始以降に採取された病理標本については、投与開始前の病理標本と比較し、病理像の変化について確認した。

実施医療機関及び中央判定委員会それぞれの診断結果を表 2.7.3-45 に、移植腎病理所見の変化を表 2.7.3-46 に示した。治験実施医療機関では、Active AMR 14 例、Chronic active AMR 11 例に対して、中央判定委員会では、Active AMR 13 例、Chronic active AMR 10 例であった。なお、AMR と診断されなかった 2 例については、FAS より除外し集計した。治験薬投与開始 6 ヵ月後までに病理所見が改善した症例は、8 例であった。

表 2.7.3-45 診断結果

評価	症例数	Active AMR	Chronic active AMR	non-AMR
実施医療機関	25	14	11	—
中央判定委員会	25	13	10	2

［5.3.5.2 表 11-36 から引用］

表 2.7.3-46 AMR 確定診断症例における移植腎病理所見の変化*

		（合計例数 = 13）			
		改善	不変	悪化	判定不能
項目	観察時点	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
腎病理像の変化	投与開始1ヵ月後（Day 29）	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	4 (30.8)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)
	中止時	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*提出された最終の標本に基づき中央判定委員会で評価した結果。合計例数は、投与開始以降に腎病理像の評価が実施された症例数。

［5.3.5.2 表 11-37 から引用］

2.7.3.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

臨床試験は、第 III 相臨床試験の 1 試験のみであるため、該当しない。

2.7.3.1.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本治験で計画された用法・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）」と規定していた。

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。また、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）であった。

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 例であり、いずれの投与間隔においても廃絶例はなかったことから効果には影響はないものと考えた。

なお、加国の GL[3)]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。

2.7.3.1.5　効果の持続、耐薬性

前項に記述したように、本治験では、「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）」と規定した。有効性解析対象例 23 例（FAS）のうち、18 例は初期治療の 2 g/kg 体重（1 g/kg 体重×2 回）の用量で観察期間の 6 ヵ月をコントロールした。また、最も早く追加投与を行った症例は、初回投与から約 2 ヵ月後であった。

なお、本治験の評価期間は本剤投与から 6 ヵ月であり、それ以降の効果の持続（生着期間）は確認していない。

2.7.3.1.6　付録

付録 2.7.3.1.6　症例別全抗体価の推移（抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体）

2.7.3.2 腎臓（小児）、心臓、肺、肝臓、膵臓・膵島及び小腸移植後の AMR 患者を対象とした実態調査（参考資料）

2.7.3.2.1 背景及び概観

前述したように、評価資料は「腎移植後の AMR 患者を対象とした第 III 相臨床試験」のみではあるが、腎臓以外の適応も取得する目的で日本移植学会が主体で腎臓（小児）、心臓、肺、肝臓、膵臓、膵島及び小腸移植後の AMR を対象とした実態調査（以下、本調査と略す）を実施した。本調査の概観を表 2.7.3-47 に示した。

表 2.7.3-47 実態調査（観察研究）の概観

実施者	標題	デザイン	対象期間	目的
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	多施設共同 後方視的観察研究	2001 年 4 月 ～ 2022 年 3 月 （IVIg 投与期間）	有効性 安全性

2.7.3.2.1.1 試験デザインの概略

本調査は、一次調査[4),5)]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。また、一次調査より 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[6)-12)]として後方視的に詳細な情報を入手した。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委員会による一括審査を行った。本調査の調査スケジュールを表 2.7.3-48 に示した。

表 2.7.3-48　観察研究のスケジュール

期間			投与開始前	調査期間		
				投与開始日	～	投与開始6ヵ月後（+30日）又は終了・中止時
被験者背景			■			
体重			■			
IVIGの投与状況				■		
併用薬・併用療法調査	AMR治療関連			←――→	――→	――→
	免疫抑制剤			←――→	――→	――→
抗体価*			←‥‥→	‥‥→	‥‥→	‥‥→
臓器別臨床評価						■
臓器別項目	腎臓	血清クレアチニン	←‥‥→	‥‥→	‥‥→	‥‥→
		eGFR				
		尿蛋白				
	肺	FVC%				
		FEV1				
	心臓	左室駆出率				
		LDVd/Ds				
		心エコー				
	肝臓	AST				
		ALT				
		γ-GTP				
		T-Bil				
	膵臓	アミラーゼ				
		リパーゼ				
		C-ペプチド				
	膵島	C-ペプチド				
		HbA1c				
	小腸	内視鏡所見				
拒絶反応				←――→	――→	――→
生着状況						■
生存状況						■
臨床検査			←‥‥→	‥‥→	‥‥→	‥‥→
有害事象				←――→	――→	――→

注：原則、登録までに同意を取得した。波線矢印：実施例について情報を入手した。
*投与 6 ヵ月後までの測定結果を全て記載することとした。なお、測定結果がない場合は、調査期間内に測定された結果のうち、投与 6 ヵ月後時点の直近の測定結果を記載することとした。

2.7.3.2.1.2 対象疾患

腎臓（小児）、心臓、肺、肝臓、膵臓、膵島及び小腸移植後に AMR が発現した患者とした。なお、AMR 及び廃絶の定義を表 2.7.3-49 に示した。

表 2.7.3-49 AMR 及び廃絶の定義

定義	腎臓	肝臓	心臓	肺
AMR*	・腎機能異常（SCr、eGFR、尿蛋白） ・DSA 陽性 ・病理所見	・肝機能異常（AST、ALT、γ-GTP、T-Bil） ・DSA 陽性 ・病理所見（内皮炎、C4d 沈着）	・心機能異常（超音波検査） ・病理所見（毛細血管内皮の障害、CD68 陽性、C4d 陽性） ・DSA 陽性	・呼吸機能低下（FVC%、FEV1、PaO_2） ・病理所見（内皮炎、C4d 沈着） ・DSA 陽性
廃絶	維持透析への移行	死亡（又は再移植）	死亡（又は再移植）	死亡（又は再移植）

定義	膵臓	膵島	小腸
AMR*	・アミラーゼの上昇 ・リパーゼの上昇 ・C-ペプチドの上昇 ・腎生検 ・DSA 陽性	・C-ペプチドの上昇 ・DSA 陽性	・内視鏡所見：粘膜浮腫、絨毛の短縮 ・病理所見 ・DSA 陽性
廃絶	C-ペプチド 0.3 ng/mL 未満を連続 3 日（又は 3 回）以上継続		急性：粘膜脱落 慢性：腸管不全

*いずれかの項目を参考とした。

2.7.3.2.2 個々の試験結果の要約

腎臓（小児）、肝臓、心臓、肺、膵臓、膵島及び小腸移植後の AMR に対する IVIg の有効性・安全性を表 2.7.3-48 の本調査により検討した。

2.7.3.2.2.1 試験対象集団

2.7.3.2.2.1.1 一次調査及びアンケート結果

「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 [5]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（表 2.7.3-51、表 2.7.3-52、表 2.7.3-53、表 2.7.3-54、図 2.7.3-37、図 2.7.3-38）。

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 2.7.3-51）。治療方法も GL、米国で実施した使用状態調査 [13]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 2.7.3-52）。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 2.7.3-53）。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 [14]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 2.7.3-54）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（図 2.7.3-37、図 2.7.3-38）。なお、詳細な用量については、次項の「二次調査」に記述した。

表 2.7.3-50　臓器別アンケート回収状況

対象臓器	腎(小児)	膵臓	膵島	肝	小腸	心臓	肺	合計
発送診療科数 1)	87	18	12	65	12	11	10	215
回収診療科数	74	16	12	56	10	10	10	188
内、移植経験あり回答	60	16	5	52	4	9	9	155
内、移植経験なし回答	14	0	7	4	6	1	1	33
回収率(%)	85.1	88.9	100.0	86.2	83.3	90.9	100.0	87.4
IVIg の使用経験のある診療科数 2)	14	4	0	21	2	6	7	54

1) 複数臓器について実施している診療科からの回答は、それぞれの臓器の母数に加えて集計した
2) 対象期間は 2001 年 4 月～2022 年 3 月とした。

表 2.7.3-51　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 2.7.3-52　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 2.7.3-53　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 2.7.3-54　IVIg の用法・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。

図 2.7.3-37　IVIg の用法・用量（1 回投与量）

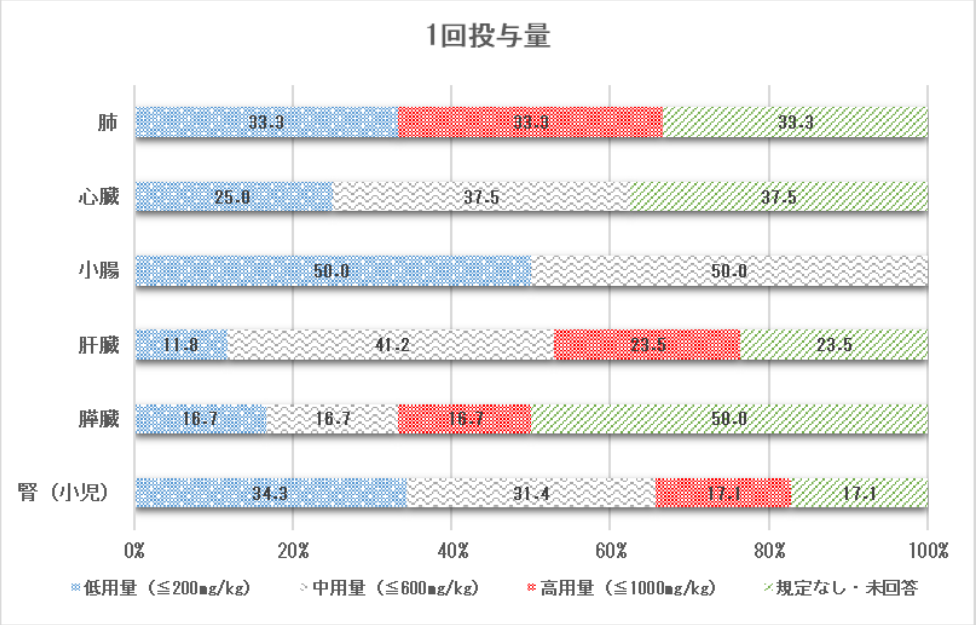
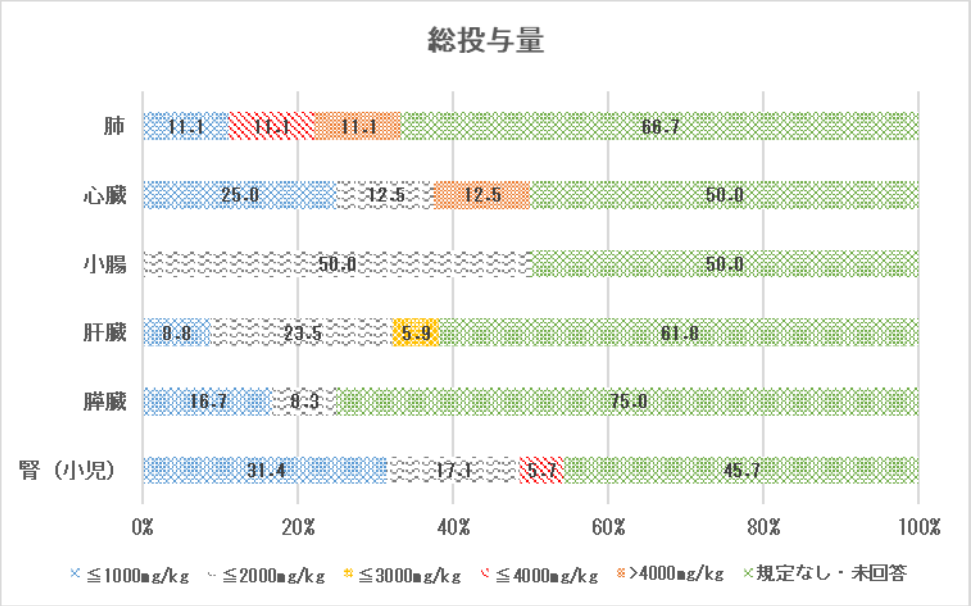


図 2.7.3-38　IVIg の用法・用量（総投与量）



2.7.3.2.2.1.2　二次調査

二次調査[6)-12)]の解析対象集団は全臓器 144 例〔腎臓（小児）17 例、肝臓 61 例、心臓 11 例、肺 48 例、膵臓 4 例*、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。「人口統計学的及び他の基準値の特性」を表 2.7.3-55 に示した。

*膵臓、小腸では小児に対する投与例の報告はなかった。

表 2.7.3-55　人口統計学的及び他の基準値の特性

項目			成人		小児*		合計	
			101		43		144	
レシピエント	性別	男	37	36.6	23	53.5	60	41.7
		女	64	63.4	20	46.5	84	58.3
	移植時年齢	平均値	46.4		6.2		34.4	
		標準偏差	12.4		4.2		21.3	
		最小	14		0		0	
		中央値	49.0		7.0		42.0	
		最大	66		15		66	
	AMRの種類	Acute**	86	85.1	29	67.4	115	79.9
		Chronic**	12	11.9	14	32.6	26	18.1
		分類不能	3	3.0	0	0.0	3	2.1
	同時移植の有無	無	99	98.0	43	100.0	142	98.6
		有	2	2.0	0	0.0	2	1.4
	臓器移植歴	初回	95	94.1	42	97.7	137	95.1
		2回	5	5.0	1	2.3	6	4.2
		3回目以上	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		不明	1	1.0	0	0.0	1	0.7
	過去の移植歴	無	95	94.1	42	97.7	137	95.1
		有	6	5.9	1	2.3	7	4.9
		腎臓	2	2.0	1	2.3	3	2.1
		肝臓	1	1.0	0	0.0	1	0.7
		肺	2	2.0	0	0.0	2	1.4
		心臓	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		膵臓	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		膵島	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		小腸	1	1.0	0	0.0	1	0.7
	妊娠歴	無	26	25.7	20	46.5	46	31.9
		有	32	31.7	0	0.0	32	22.2
		不明	6	5.9	0	0.0	6	4.2
	輸血歴	無	33	32.7	21	48.8	54	37.5
		有	37	36.6	14	32.6	51	35.4
		不明	31	30.7	8	18.6	39	27.1
	血液型	A型	39	38.6	13	30.2	52	36.1
		B型	23	22.8	9	20.9	32	22.2
		AB型	6	5.9	7	16.3	13	9.0
		O型	33	32.7	14	32.6	47	32.6
	Rh型	Rh+	100	99.0	43	100.0	143	99.3
		Rh-	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		不明	1	1.0	0	0.0	1	0.7

* IVIg 投与時の年齢が 18 歳未満を小児例として取り扱った。**腎臓は、Active、Chronic active に読み替えた。

2.7.3.2.2.2 有効性の解析

2.7.3.2.2.2.1 生着率

全臓器 144 例及び臓器別〔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〕の生着率について、表 2.7.3-56 に示した。また、成人/小児別の生着率を表 2.7.3-58 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%、81.8%及び 85.4%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。

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）。

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（表 2.7.3-58）。年齢別の生着率についても検討した（表 2.7.3-59）。小児においてはいずれの年齢でも約 80.0～100.0%の生着率であり、年齢の区別なく生着率が減弱していないことが確認できた。

生着率に対して、移植からの経過日数が生着率に及ぼす影響について検討した（表 2.7.3-60）。「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[15)]を参考に、生着率について時期別により層別した。

その結果、いずれの期間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による影響は少ないものと考えた。

更に、国内外の使用実態として臓器移植後の AMR の治療に IVIg を用いた公表文献についても検討した。公表文献は、国内外のデータベースに対し、表 2.7.3-61 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。

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%であった（表 2.7.3-62）。公表文献による生着率の報告について、腎臓を表 2.7.3-63、腎臓以外の臓器を表 2.7.3-64 に示し、公表文献の一覧を付録 2.7.3.2.7 に添付した。

また、公表文献のうち、小児例における生着率についても検討した。小児例を対象とした文献は、腎臓 12 報、肝臓 8 報、心臓 2 報及び小腸 2 報の計 24 報を抽出することができ、肺及び膵では報告がなかった（表 2.7.3-65）。腎臓における生着率は 58.3～100%だった。肝臓では多くの文献が 1 例の症例報告だったが、1 報を除き移植肝の廃絶は認められなかった。また、小児肝移植患者 6 例を対象とした研究[117)]では生着率が 83.3%と報告されており、実態調査における小児例の生着率 90.7%（39/43 例）と同程度だった。心臓で報告された 2 報のうち、1 報では生着率が 66.7%（2/3 例）、他の 1 報の症例報告では廃絶は認められなかった。また、小腸については、1 報の生着率は 59.0%（13/22 例）、他の 1 報の症例報告では廃絶はなかった。臓器によって生着率に差はあるものの、臓器が異なっても AMR の発症機序は同様であることを踏まえると、公表文献の腎臓及び肝臓での結果を、他の臓器に用いることは可能と考えた。腎臓での報告として、Billing ら[40)]は慢性 AMR を発症した小児に対して IVIg 及びリツキシマブを投与した結果、2 年の観察期間

中、移植腎機能の悪化を改善させたと IVIg の有効性について報告していた。

以上より、成人と同様の治療が行われていることを踏まえると、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と考えた。

表 2.7.3-56　実態調査における臓器別生着率（IVIg 投与 6 ヵ月後）

臓器	生着	廃絶	判定不能等	症例数	生着率（%）
実態調査（全臓器）	117	25	2	144	81.3
腎臓（小児）	17	0	0	17	100.0
肝臓	46	14	1	61	75.4
心臓	9	2	0	11	81.8
肺	41	6	1	48	85.4
膵臓	3	1	0	4	75.0
小腸	1	2	0	3	33.3

表 2.7.3-57　実態調査における生着率（IVIg 投与 12 ヵ月後）

臓器	生着	廃絶	判定不能等	症例数	生着率（%）
実態調査（全臓器）	101	28	0	129	78.3

表 2.7.3-58　実態調査における年齢区分別生着率（IVIg 投与 6 ヵ月後）

臓器	生着	廃絶	判定不能等	症例数	生着率（%）
実態調査（全臓器）	117	25	2	144	81.3
成人	78	21	2	101	77.2
小児	39	4	0	43	90.7

表 2.7.3-59　年齢別生着率（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（%）
実態調査（全臓器）	117	25	2	144	81.3
5 歳未満	12	2	0	14	85.7
10 歳未満	8	0	0	8	100.0
15 歳未満	13	2	0	15	86.7
18 歳未満	6	0	0	6	100.0
65 歳未満	76	19	2	97	78.4
65 歳以上	2	2	0	4	50.0

表 2.7.3-60　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（%）
実態調査（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

表 2.7.3-61　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

表 2.7.3-62　臓器別の生着率*（公表文献）

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。

表 2.7.3-63　生着率の一覧表（公表文献）（腎臓）

臓器	報告年	報告者	IVIg 用法・用量	併用薬・ 併用療法	例数	生着率 (6 ヵ月後)
腎臓	2009	Fehr T, et al.	0.4 g/kg/日×4	RTX、mPSL	4	100%
腎臓	2012	Waiser J, et al.	30 g/body	BOR、RTX、PP	19	BOR：60% RTX：55.6%
腎臓	2012	Billing H, et al.	1 g/kg/週×4	RTX	20	90%
腎臓	2013	Gubensek J, et al.	0.1 g/kg(PP 後)、投与回数は不明	PP、RTX、ATG	23	62%
腎臓	2014	Gupta G, et al.	0.5 g/kg×4 日	RTX、PP、mPSL、ATG、BOR	23	91.3%
腎臓	2014	Ruangkanchanasetr P, et al.	2±1 g/kg (0-4.11 g/kg)	RTX、PP、BOR	13	100%
腎臓	2015	石本 達郎　他	15 g/body (DFPP 後)	RTX、PP、mPSL	9	77.8%
腎臓	2015	Bachelet T, et al.	1 g/kg/週×4	RTX、PP、mPSL	31	IVIg/RTX 群： 90.5%
腎臓	2015	Viglietti D, et al.	2 g/kg×6 ヵ月	C1 阻害剤	6	100%
腎臓	2016	Redfield RR, et al	0.1 g/kg/週×4	RTX、mPSL、PP、ATG	123	約 85% (目視)
腎臓	2016	Sautenet B, et al.	0.1 g/kg×4(after PP)+1 g/kg×2 日	RTX、PP、mPSL	38	RTX 併用 100%
腎臓	2018	Bailly E, et al.	0.1 g/kg×4 (PP 後)+1 g/kg×2 日	RTX、PP、mPSL	25	100%
腎臓	2019	Ahmadi F, et al.	・group 1 : 1.9±0.5 ・group 2 : 1.9±0.4 ・ group 3:1.5±0.7	PP、mPSL RTX	32	・group 1： 37.5% (3/8 例) ・group 2： 66.7% (10/15 例) ・group 3： 88.9% (8/9 例)
腎臓	2020	de Sousa MV, et al.	0.1 g/kg (PP 後、PP : 5-7sessions) + 2 g/kg	PP、mPSL、ATG	42	88.1% (37/42 例)
腎臓	2021	Perrottet N, et al.	2 g/kg	PP、RTX、mPSL、ATG、ECZ 、BOR	75	約 95%(目視)
腎臓	2022	de Sousa MV, et al.	2 g/kg	PP、mPSL	4	100%

RTX：リツキシマブ、mPSL：メチルプレドニゾロン、BOR：ボルテゾミブ、PP：血漿交換療法、
ATG：サイモグロブリン、ECZ：エクリズマブ

表 2.7.3-64　生着率の一覧表（公表文献）（腎臓以外の臓器）

臓器	報告年	報告者	IVIg 用法・用量	併用薬・併用療法	例数	生着率(6 ヵ月後)	備考*
肝臓	2004	Morioka D, et al.	0.4 g/kg×5	PP、mPSL	2	-	<case 1> フォローアップ 35 ヵ月時点で生着していた。 <case 2> フォローアップ 6 ヵ月時点で生着していた。
肝臓	2010	Takeda K, et al.	<early-stage AMR> 0.4 g/kg/日×6 <late-stage AMR>5 g/body×3	RTX (3 例)、 PP (early-stage AMR のみ:3 例)、 脾摘 (2 例)	4	-	廃絶の報告はなかった。
肝臓	2015	Del Bello A, et al.	1.0 g/kg/日×2	RTX (8 例)、 PP (5 例)、mPSL、 ATG (2 例)	9	-	IVIg 投与例のうち、1 例が再移植に至った。他の 6 例については、肝酵素が正常値を示した。
肝臓	2017	Del Bello A, et al.	1.0 g/kg/日×2	RTX (7 例)、 PP (7 例)、mPSL、 ATG (1 例)	9	-	1 年生着率：67% (6/9)
肝臓	2022	Yanagi Y, et al.	0.3～0.5 g/kg/日×3～5 日	mPSL、PP (6 例)、 ATG (ステロイド抵抗性、TCMR 合併時に使用) (2 例)、 RTX (末梢血 B 細胞存在時に使用) (1 例)	12	-	【3 年生着率】 ・group Y (younger age) : 83.3% ・group O (older age)：100% group Y の 1 例が、イレウスによる肝機能不全によりフォローアップ 10 ヵ月後に死亡した。

PP：血漿交換療法、mPSL：メチルプレドニゾロン、RTX：リツキシマブ、AMR：抗体関連型拒絶反応、ATG：サイモグロブリン、TCMR：T 細胞関連拒絶反応
*IVIg 投与 6 ヵ月後の生着状況が読み取れない文献について、備考へ臓器の生着状況を記載した。

表 2.7.3-64　生着率の一覧表（公表文献）（腎臓以外の臓器）（続き）

臓器	報告年	報告者	IVIg 用法・用量	併用薬・併用療法	例数	生着率(6 ヵ月後)	備考*
肝臓	2022	Baradaran H, et al.	総投与量 1～2 g/kg	PP、mPSL (7 例)、 RTX (4 例)、 ATG (4 例)、 BOR (1 例)	8	-	2 例が再移植に至った。 <Patient No.6> AMR 発症 5 か月後に、自己免疫性肝炎と急性 TCMR の再発により再移植に至った。 <Patient No.7> AMR 発症 58 ヵ月後に、原発性硬化性胆管炎の再発により再移植に至った。
心臓	1998	Jordan SC, et al.	2 g/kg	mPSL	10	100% (心臓移植は 3 例)	-
心臓	2012	Hodges AM, et al.	不明	PP、RTX、BOR、 mPSL、ATG、 全リンパ節照射	15	67%	-
心臓	2015	Coutance G, et al.	2 g/kg (4 日間分割投与)	RTX、PP、mPSL	20	60%	-
心臓	2017	Das B, et al.	1 g/kg (2 週間隔)×2	mPSL、ATG、RTX、 アレムツズマブ	6	-	アレムツズマブ投与 1 年後の生着率：50% (3/6)
心臓	2022	Yopes M, et al.	2 g/kg (2 日間分割)/月 IVIg 投与期間の中央値は 6.7 ヵ月だった。	mPSL (12 例)、 PP (8 例)、 ベラタセプト (7 例)、 RTX (5 例)、 BOR (4 例)、 ATG (4 例)、 フォトフェレーシス (2 例)、 ECZ (1 例)	19	-	・AMR 発症例 1 例が死亡した。 ・再入院を要した症例は 11 例 (57.9%) だった。

PP：血漿交換療法、mPSL：メチルプレドニゾロン、RTX：リツキシマブ、ATG：サイモグロブリン、BOR：ボルテゾミブ、AMR：抗体関連型拒絶反応、
TCMR：T 細胞関連拒絶反応、IVIg：静注用ヒト免疫グロブリン、ECZ：エクリズマブ
*IVIg 投与 6 ヵ月後の生着状況が読み取れない文献について、備考へ臓器の生着状況を記載した。

表 2.7.3-64　生着率の一覧表（公表文献）（腎臓以外の臓器）（続き）

臓器	報告年	報告者	IVIg 用法・用量	併用薬・併用療法	例数	生着率(6 ヵ月後)	備考*
肺	2012	Daoud AH, et al.	不明	RTX、PP	14	85.7%	-
肺	2013	Witt CA, et al.	0.5 g/kg×1～2 1 g/kg×1～3	ATG(1 例)、 RTX (18 例)、 PP (8 例)、 BOR (3 例)、 ECZ (1 例)	21	-	index hospitalization において 6 例(29%)が死亡した。また、本試験期間中に残りの 15 例も死亡に至り、内訳は AMR の再発 6 例、CLAD 9 例だった。
肺	2014	Otani S, et al.	1 g/kg (PP 後)。 少なくとも 3 ヵ月継続。	RTX、PP、mPSL	255	-	9 例中 6 例が死亡した。
肺	2016	Roux A, et al.	記載なし	RTX、PP	206	-	・1 年生着率：68.2% (15/22) ・2 年生着率：50.0% (11/22) ・3 年生着率：27.3% (6/22)
肺	2017	Vacha M, et al.	(HLA が陰性になるまで) 500 mg/kg/w×4	RTX、BOR、PP、mPSL	16	68.7%	-
肺	2020	Ius F, et al.	・2 g/kg+0.5 g/kg ・追加投与 (0.5 g/kg) の投与回数中央値は 3 (1-4) だった。	PP 又は IA (14 例)、 RTX (25 例)	27	-	【1 年生着率：%】 ・IVIg 投与群：96±4 ・コントロール群：89±5 【3 年生着率：%】 ・IVIg 投与群：73±10 ・コントロール群：85±6 【5 年生着率】 ・3 年生着率と同一だった (p=0.65)

RTX：リツキシマブ、PP：血漿交換療法、ATG：サイモグロブリン、BOR：ボルテゾミブ、ECZ：エクリズマブ、AMR：抗体関連型拒絶反応、CLAD：慢性移植肺機能不全、mPSL：メチルプレドニゾロン、HLA：ヒト白血球抗原、IA：免疫吸着療法、IVIg：静注用ヒト免疫グロブリン
*IVIg 投与 6 ヵ月後の生着状況が読み取れない文献について、備考へ臓器の生着状況を記載した。

表 2.7.3-64　生着率の一覧表（公表文献）（腎臓以外の臓器）（続き）

臓器	報告年	報告者	IVIg 用法・用量	併用薬・併用療法	例数	生着率(6 ヵ月後)	備考*
肺	2020	Yamanashi K, et al.	・0.5 g/kg once per day for 2 days followed by 0.5 g/kg monthly for about 1.5 years ・0.5 g/kg monthly for 5 months followed by 0.5 g/kg once per day for 2 days ・0.5 g/kg monthly for 3 months ・1 g/kg monthly for 2 months ・0.1 g/kg daily for 2 weeks ・0.5 g/kg once per day for 2 days followed by 0.5 g/kg monthly for 5 months ・0.5 g/kg once per day for 2 days ・0.5 g/kg weekly for 2 weeks	RTX(全例)、 PP(5 例)、 ATG(1 例)	8	87.5%	-
肺	2022	Neuhaus K, et al.	1 g/kg×4 (3～5)	PP (50 例)、 RTX (31 例)、 ATG (5 例)、 BOR (4 例)	55	-	23.5% (13 例)でグラフト機能不全及び再移植が必要となった。
膵臓	2010	Flechner SM ,et al.	0.5 g/kg×4	mPSL、BOR	20	100%	-
膵臓	2010	Prikis M, et al.	0.5 g/kg×4	PP、RTX	1	-	AMR エピソード後 2 年時点で、移植臓器機能は良好だった。
膵臓	2011	Chandran S, et al.	1 g/kg×4	mPSL、ECZ、PP	1	-	廃絶に関する記載はなく、移植 4 ヵ月後時点で血清 LDH、血小板数及び赤血球数は正常値を示した。
膵臓	2016	Malik S, et al.	2 g/kg (2 分割)	mPSL、ATG	1	-	移植膵が廃絶に至り、インスリン治療を再開した。なお、移植腎機能は保持されていた。
膵島	2009	Kessler L, et al.	1 g/kg×2 (2 週後に投与)	RTX、mPSL	1	-	移植膵島は生着しており、インスリンフリーに至った。

RTX：リツキシマブ、PP：血漿交換療法、ATG：サイモグロブリン、BOR：ボルテゾミブ、mPSL：メチルプレドニゾロン、AMR：抗体関連型拒絶反応、ECZ：エクリズマブ、LDH：乳酸脱水素酵素
*IVIg 投与 6 ヵ月後の生着状況が読み取れない文献について、備考へ臓器の生着状況を記載した。

表 2.7.3-64　生着率の一覧表（公表文献）（腎臓以外の臓器）（続き）

臓器	報告年	報告者	IVIg 用法・用量	併用薬・併用療法	例数	生着率(6 ヵ月後)	備考*
小腸	2014	Gerlach UA, et al.	10 g/日。投与回数は記載なし。	RTX(8 例)、PP、BOR (2 例)	30	-	90.0% (9/10 例)
小腸	2017	Petit LM, et al.	0.5 g/kg 体重×4d×4 (every 3w)	RTX、PP、mPSL、ATG、ECZ、BOR	22	86.4%	-
小腸	2017	Wu GS, et al.	0.1 g/kg/日×3 週	RTX、mPSL、ATG	1	-	廃絶はなかった。

RTX：リツキシマブ、PP：血漿交換療法、BOR：ボルテゾミブ、mPSL：メチルプレドニゾロン、ATG：サイモグロブリン、AMR：抗体関連型拒絶反応、ECZ：エクリズマブ
*IVIg 投与 6 ヵ月後の生着状況が読み取れない文献について、備考へ臓器の生着状況を記載した。

表 2.7.3-65　小児例*を対象とした一覧表（公表文献）

臓器	報告年	文献	報告者	例数 デザイン	IVIg 用法・用量	併用薬 併用療法 ()：例数	有効性(生着率)	文献番号
腎臓	2008	Successful Treatment of Chronic Antibody-Mediated Rejection With IVIG and Rituximab in Pediatric Renal Transplant Recipients	Billing H, et al.	6 うち小児は 5 例	1 g/kg 体重/週 × 4	RTX	小児 5 例のうち、1 例が 18 ヵ月後に移植腎廃絶、1 例が治療不応だった。	156)
腎臓	2011	Acute antibody-mediated rejection in paediatric renal transplant recipients	Kranz B, et al.	3 症例報告	2 g/kg	PP、mPSL、RTX	移植腎の廃絶は認められなかった。	33)
腎臓	2012	IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up	Billing H, et al.	20	1 g/kg/週×4	RTX	6 ヵ月時点で 2 例、18 ヵ月時点で 1 例の移植腎廃絶が認められた。	40)
腎臓	2013	Antibody-Mediated Rejection and Treatment in Pediatric Patients: One Center's Experience	Gulleroglu K, et al.	7	2 g/kg	PP、mPSL、RTX	1 年生着率は 71.4%だった。	157)
腎臓	2013	Acute antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplants: a single center experience	Twombley K, et al.	3 症例報告	2 g/kg (総投与量)	PP(3)、mPSL(1)、RTX(1)、BOR(2)	AMR 発症後 2 年時点で、いずれの症例も移植腎は生着していた。	43)
腎臓	2015	Eculizumab for Treatment of Refractory Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Patients: A Single-Center Experience	Yelken B, et al.	8 症例報告 うち小児は 1 例(Case 6)	0.5 g/kg	PP、mPSL、RTX、ECZ	<Case6> 移植腎の廃絶は認められなかった。	50)
腎臓	2015	Eculizumab to treat antibody-mediated rejection in a 7-year-old kidney transplant recipient	Chehade H, et al.	1 症例報告	総量 2.2 g/kg (3 回投与)	PP 、 ATG 、 ECZ	廃絶はなかった。	53)
腎臓	2017	Risk factors for the development of antibody-mediated rejection in highly sensitized pediatric kidney transplant recipients	Kim IK, et al.	7	2 g/kg	RTX	2 例で移植腎が廃絶した。	158)
腎臓	2018	小児腎移植における慢性抗体関連型拒絶反応治療後の長期成績の検討	堀田 記世彦, 他	4 うち IVIg 投与は 2 例 (症例 1、2)	0.1 g/kg×3 日	PP、mPSL、RTX、グスペリムス	IVIg を用いた症例 1、2 は、いずれも移植腎廃絶を認めなかった。	71)

AMR：抗体関連型拒絶反応、BOR：ボルテゾミブ、ECZ：エクリズマブ、IVIg：静注免疫グロブリン、mPSL：メチルプレドニゾロン、PP：血漿交換療法、RTX：リツキシマブ、*小児例は 18 歳未満とした。

表 2.7.3-65　小児例*を対象とした一覧表（公表文献）（続き）

臓器	報告年	文献	報告者	例数 デザイン	IVIg 用法・用量	併用薬 併用療法 ()：例数	有効性(生着率)	文献番号
腎臓	2019	Failure to remove de novo donor-specific HLA antibodies is influenced by antibody properties and identifies kidney recipients with late antibody-mediated rejection destined to graft loss - a retrospective study	Cioni M, et al.	24	<1>0.1 g/kg×4 (PP 後) <2>2 g/kg	<1>PP、RTX <2>RTX	フォローアップ期間(中央値：25 ヵ月)での生着率は 58.3%(14/24 例)だった。	77)
腎臓	2019	Bortezomib Eliminates Plasma Cells From a Renal Graft in Plasma Cell-Rich Acute Rejection	Tasaki M, et al.	3 症例報告 うち小児は 2 例 (Case 2、3)	<Case2> 1 g/kg (分割投与)×2	PP 、 RTX 、 BOR、ATG	<Case2> 治療開始 48 ヵ月後時点で移植腎は生着していた。	78)
					<Case3> 0.1 g/kg	PP 、 RTX 、 BOR	<Case3> 治療開始 14 ヵ月後時点で腎移植は生着していた。	
腎臓	2019	Impact of active antibody-mediated rejection treatment on donor-specific antibodies in pediatric kidney transplant recipients	Kincaide E, et al.	13	PP 後に 100～200 mg/kg 最終 PP 後に 1～2 g/kg	PP、mPSL、RTX、ATG	12 ヵ月時点でフォローアップできなかった 1 例を除き、全例で移植腎は生着していた。	159)
肝臓	2011	Plasmapheresis treatment of antibody-mediated rejection in an A2 donor to O pediatric liver transplant recipient	Martin T, et al.	1 症例報告	1 g/kg	PP、mPSL、ATG	移植 1.5 年後時点で、廃絶は認められなかった。	102)
肝臓	2012	Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome Associated With Potential Antibody-Mediated Rejection After Pediatric Living Donor Liver Transplantation: A Case Report	Yamada N, et al.	1 症例報告	5 g/body×5 (体重換算：0.61 g/kg/回)	MMF	廃絶の報告はなかった。	104)
肝臓	2016	Antibody-mediated rejection after ABO-incompatible pediatric living donor liver transplantation for propionic acidemia: A case report.	Honda M, et al.	1 症例報告	0.7 g/kg×3	PP、mPSL、RTX	POD47 に呼吸不全により死亡した。	107)

ATG：サイモグロブリン、BOR：ボルテゾミブ、IVIg：静注免疫グロブリン、MMF：ミコフェノール酸モフェチル、mPSL：メチルプレドニゾロン、POD：術後日数、PP：血漿交換療法、RTX：リツキシマブ
*小児例は 18 歳未満とした。

表 2.7.3-65　小児例*を対象とした一覧表（公表文献）（続き）

臓器	報告年	文献	報告者	例数 デザイン	IVIg 用法・用量	併用薬 併用療法 ()：例数	有効性(生着率)	文献番号
肝臓	2018	Successful living donor liver retransplantation for graft failure within 7 days due to acute de novo donor-specific anti-human leukocyte antigen antibody-mediated rejection.	Yamada Y, et al.	1 症例報告	1 g/kg×4 (PP 後)	PP、RTX、ATG	移植肝の廃絶は認められなかった。	111)
肝臓	2018	Obliterative portal venopathy: A histopathologic finding associated with chronic antibody-mediated rejection in pediatric liver allografts.	Guerra MR, et al.	4 症例報告 うち IVIg 投与は 3 例 (Case 1、2、4)	<Case 1> 1 g/kg	-	報告(特記)なし	112)
					<Case 2> 2 g/kg (2 回分割投与)	-	報告(特記)なし	
					<Case 4> 2 g/kg (2 回分割投与)	RTX、ATG	報告(特記)なし	
肝臓	2019	ABO-incompatible liver transplantation for children under 2 years of age: A case report and a single - center review	Narumoto S, et al.	1 症例報告	8 回投与 (用法・用量は不明)	PP、mPSL、RTX、ATG	AMR からは回復したが、その後の転帰については記載がなかった。	110)
肝臓	2022	Acute Antibody-mediated Rejection Coexisting With T Cell-mediated Rejection in Pediatric ABO-incompatible Transplantation	Yanagi Y, et al.	12 うち小児は 6 例 〔group Y (younger age)〕 IVIg 投与は 5 例	0.3～0.5 g/kg /日×3～5 日	PP(6) mPSL RTX(1) ATG(2)	group Y(younger age)の 3 年生着率は 83.3%だった。 group Y の 1 例が、イレウスによる肝機能不全によりフォローアップ 10 ヵ月後に死亡した。	117)
肝臓	2022	Antibody-Mediated Rejection in Adult Liver Transplant Recipients: A Case Series and Literature Review	Baradaran H, et al.	8 うち小児は 1 例 (Patient 3)	<Patient 3> 用法・用量は不明	PP、mPSL、RTX、ATG	13 ヵ月時点で移植肝は生着していた。	118)
心臓	2010	Humoral rejection after pediatric heart transplantation: a case report.	Stendahl G, et al.	1 症例報告	0.75~1.25 g/kg ×3/週×3	PP、mPSL、RTX、ATG	治療 6 ヵ月後時点で移植心は生着していた。	122)

AMR：抗体関連型拒絶反応、ATG：サイモグロブリン、IVIg：静注免疫グロブリン、mPSL：メチルプレドニゾロン、PP：血漿交換療法、RTX：リツキシマブ
*小児例は 18 歳未満とした。

表 2.7.3-65　小児例*を対象とした一覧表（公表文献）（続き）

臓器	報告年	文献	報告者	例数 デザイン	IVIg 用法・用量	併用薬 併用療法 ()：例数	有効性(生着率)	文献番号
心臓	2017	Alemtuzumab (Campath-1H) therapy for refractory rejections in pediatric heart transplant recipients	Das B, et al.	6	6 例中、IVIg 投与は 3 例 (Patient 3、4、6) 1 g/kg (2 週間隔) ×2	mPSL、RTX、ATG、アレムツズマブ	IVIg が投与された Patient 4 が再移植に至ったが、他 2 例(Patient 3 及び 6)は生着していた。	128)
小腸	2017	Impacts of donor-specific anti-HLA antibodies and antibody-mediated rejection on outcomes after intestinal transplantation in children.	Petit LM, et al.	22 うち IVIg 投与は 18 例	0.5 g/kg/日 ×4 日×4 (3 週間隔)	PP、mPSL、RTX、BOR、ATG、ECZ	フォローアップ終了時点における生着率は 59% (13/22 例)だった。	133)
小腸	2017	Successful Rescue of Late-onset Antibody-mediated Rejection 12 Years After Living-donor Intestinal Transplantation: A Case Report.	Wu GS, et al.	1 症例報告	0.1 g/kg/日 ×3 週	mPSL、RTX、ATG	廃絶はなかった。	134)

ATG：サイモグロブリン、BOR：ボルテゾミブ、ECZ：エクリズマブ、IVIg：静注免疫グロブリン、mPSL：メチルプレドニゾロン、PP：血漿交換療法、RTX：リツキシマブ
*小児例は 18 歳未満とした

2.7.3.2.2.2.2 生存率

全臓器 144 例及び臓器別〔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〕の生存率について、表 2.7.3-66、表 2.7.3-67 に示した。また、成人/小児別の生存率を表 2.7.3-68 に示した。

全臓器における IVIg 投与 6 ヵ月後の生存率は 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 77.0%（47/61 例）、81.8%（9/11 例）、93.8%（45/48 例）と約 80%～90%台と良好な結果が得られた。なお、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）であり、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）。

また、成人、小児別生存率では、成人 82.2%（83/101 例）に対して、小児は 97.7%（42/43 例）と小児の方が高い生存率であった（表 2.7.3-68）。

表 2.7.3-66　実態調査における臓器別生存率（IVIg 投与 6 ヵ月後）

臓器	生存	死亡	判定不能等	症例数	生存率（%）
実態調査（全臓器）	125	19	0	144	86.8
腎臓（小児）	17	0	0	17	100.0
肝臓	47	14	0	61	77.0
心臓	9	2	0	11	81.8
肺	45	3	0	48	93.8
膵臓	4	0	0	4	100.0
小腸	3	0	0	3	100.0

表 2.7.3-67　実態調査における生存率（IVIg 投与 12 ヵ月後）

臓器	生存	死亡	判定不能等	症例数	生存率（%）
実態調査（全臓器）	115	22	0	137	83.9

表 2.7.3-68　実態調査における年齢区分別生存率（IVIg 投与 6 ヵ月後）

臓器	生存	死亡	判定不能等	症例数	生存率（%）
実態調査（全臓器）	125	19	0	144	86.8
成人	83	18	0	101	82.2
小児	42	1	0	43	97.7

2.7.3.2.2.2.3　抗体価の推移

2.7.3.2.2.2.3.1　抗 HLA 抗体価の推移

IVIg 投与後 6 ヵ月以内又は投与後 12 ヵ月以内に抗体価を測定した症例の抗体価の推移を図 2.7.3-39 に示した。なお、抗体価の推移は、患者ごとに IVIg 投与前に検出された DSA のうち、最も高い抗体価（MFI）を示した抗体をプロットした。

IVIg 投与前後で抗 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（表 2.7.3-69）。

*抗体価が低下した被験者の割合

図 2.7.3-39　実態調査における抗 HLA 抗体価の推移

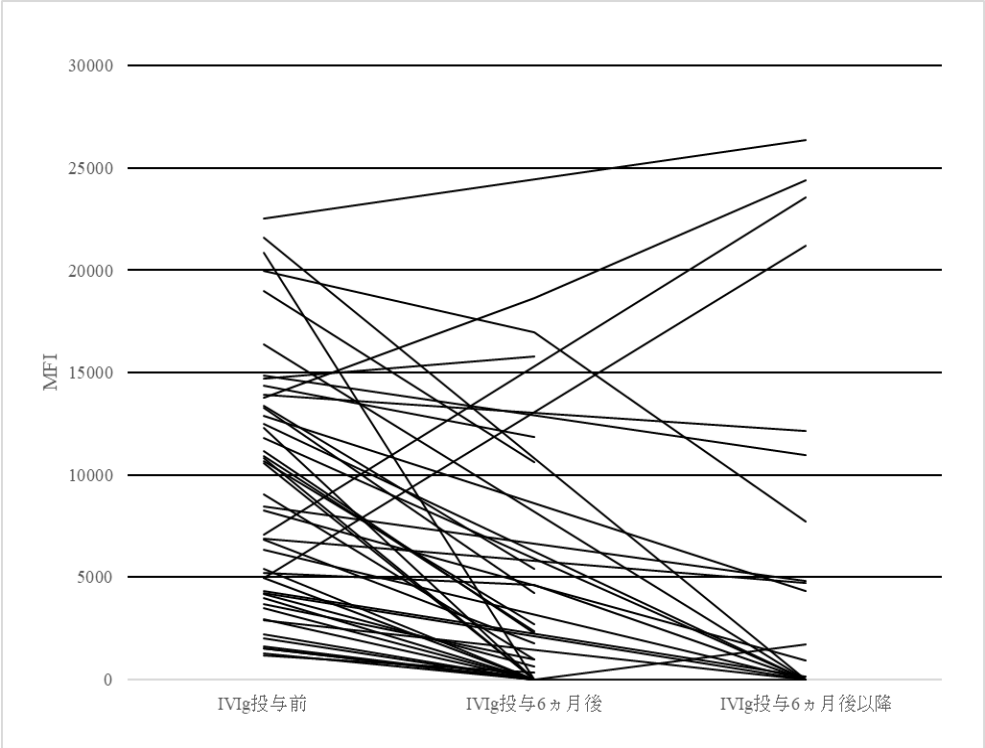


表 2.7.3-69　実態調査における臓器別抗 HLA 抗体価の低下率

	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。

また、生着率と同様に抗 HLA 抗体価の低下率についても公表文献を基に検討した。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、80.0%以上の低下率であった（表 2.7.3-70）。一方、症例報告ではあるが腎臓、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。文献一覧を表 2.7.3-71 及び 2.7.3.2.7 に添付した。

表 2.7.3-70　抗 HLA 抗体価の低下率*（公表文献）

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。

表 2.7.3-71　抗体価の低下率（公表文献）

臓器	報告	著者	IVIg 用法・用量	併用薬	例数	低下率
腎臓	2009	Lefaucheur C, et al.	<groupA> 2 g/kg(2 分割)/3 週×4 <groupB> 0.1 g/kg×2(after PP)+2 g/kg/3 週×4	<groupA> mPSL <groupB> RTX、PP、mPSL	24	group A 63.6%、 group B 90.0%
腎臓	2012	Sureshkumar K ,et al.	・20 g/body×6 ・20 g/body×9	RTX、PP、mPSL、BOR	2	いずれの抗体も MFI 値の低下を認めた。
腎臓	2012	Waiser J, et al.	30 g/body	RTX、PP、BOR	19	BOR 群：80.0% RTX 群：71.4%
腎臓	2016	Sautenet B, et al.	0.1 g/kg×4(after PP)+1 g/kg×2 日	RTX、PP、mPSL	38	RTX 群：69.2%
腎臓	2017	Waiser J, et al.	1.5 g/kg(last PP)×2～3 日で分割投与(最大 60 g/日)	PP、CPA、mPSL	13	60.0%
腎臓	2017	Lachmann N, et al.	RLP 群： 30 g (最後の PP 時) BLP 群： 30 g(最後の PP 時) BHP 群： 1.5 g/kg(最後の PP 時) 平均 120 g	<RLP 群>RTX、PP <BLP 群・BHP 群>BOR、PP	34	RLP 群：33% BLP 群：72% BHP 群：82%
腎臓	2018	Bujnowska A ,et al.	PP 後に IVIg (1 g/kg、最大 30 g/日)を投与し、その後、4 週間毎、6 ヵ月間 1 g/kg を投与。	PP、mPSL	14	80.0%
腎臓	2018	Bailly E, et al.	0.1 g/kg×4(PP 後)+1 g/kg×2 日	RTX、PP、mPSL	25	92.0%
腎臓	2019	Cioni M, et al.	0.1 g/kg×4(after PP)又は 2 g/kg	RTX 、PP	24	50.0%
心臓	2012	Hodges AM, et al.	不明	RTX、BOR、mPSL	15	100%
肺	2022	Neuhaus K, et al.	1 g/kg×4(3～5)回	PP、RTX、ATG、BOR	55	86.0%

RTX：リツキシマブ、mPSL：メチルプレドニゾロン、BOR：ボルテゾミブ、PP：血漿交換療法、
ATG：サイモグロブリン、CPA：シクロホスファミド

2.7.3.2.2.2.3.2 血液型抗体価の推移

IVIg 投与前後で血液型抗体について測定された臓器は、肝臓のみであった。抗体価の推移を表 2.7.3-72、表 2.7.3-73、表 2.7.3-74、表 2.7.3-75 及び図 2.7.3-40、図 2.7.3-41、図 2.7.3-42、図 2.7.3-43 に示した。

表 2.7.3-72 血液型抗体価の推移（IgG 型抗 A 抗体）

症例		IVIg投与前	IVIg投与6ヵ月後	IVIg投与6ヵ月後以降
[redacted]	(IgG型抗A抗体)	1024		128
	(IgG型抗A抗体)	0	512	
	(IgG型抗A抗体)	32	128	
	(IgG型抗A抗体)	4	1	
	(IgG型抗A抗体)	32		
	(IgG型抗A抗体)	64		
	(IgG型抗A抗体)	512		
	(IgG型抗A抗体)	1		
	(IgG型抗A抗体)	32		
	(IgG型抗A抗体)	16		
	(IgG型抗A抗体)	4		
	(IgG型抗A抗体)	64		
	(IgG型抗A抗体)	1		2
	(IgG型抗A抗体)	256		8
	(IgG型抗A抗体)	32		
	(IgG型抗A抗体)	32		16
	(IgG型抗A抗体)	16		
	(IgG型抗A抗体)	16		16
	(IgG型抗A抗体)	4		
	(IgG型抗A抗体)	4		
	(IgG型抗A抗体)	0		
	(IgG型抗A抗体)	4		
	(IgG型抗A抗体)	32		
	(IgG型抗A抗体)	256		
	(IgG型抗A抗体)	256	2	
	(IgG型抗A抗体)	2	2	
	(IgG型抗A抗体)	64	8	
	(IgG型抗A抗体)	16	2	
	(IgG型抗A抗体)	32		2
	(IgG型抗A抗体)	16	4	
	(IgG型抗A抗体)	1	1	
	(IgG型抗A抗体)	64	4	
	(IgG型抗A抗体)	64	64	
	(IgG型抗A抗体)	1		
	(IgG型抗A抗体)	1	1	
	(IgG型抗A抗体)	16		
	(IgG型抗A抗体)	128	8	
	(IgG型抗A抗体)	2	2	
	(IgG型抗A抗体)	8		
	(IgG型抗A抗体)	256		256
	(IgG型抗A抗体)	64		
	(IgG型抗A抗体)	256		

図 2.7.3-40　血液型抗体価の推移（IgG 型抗 A 抗体）

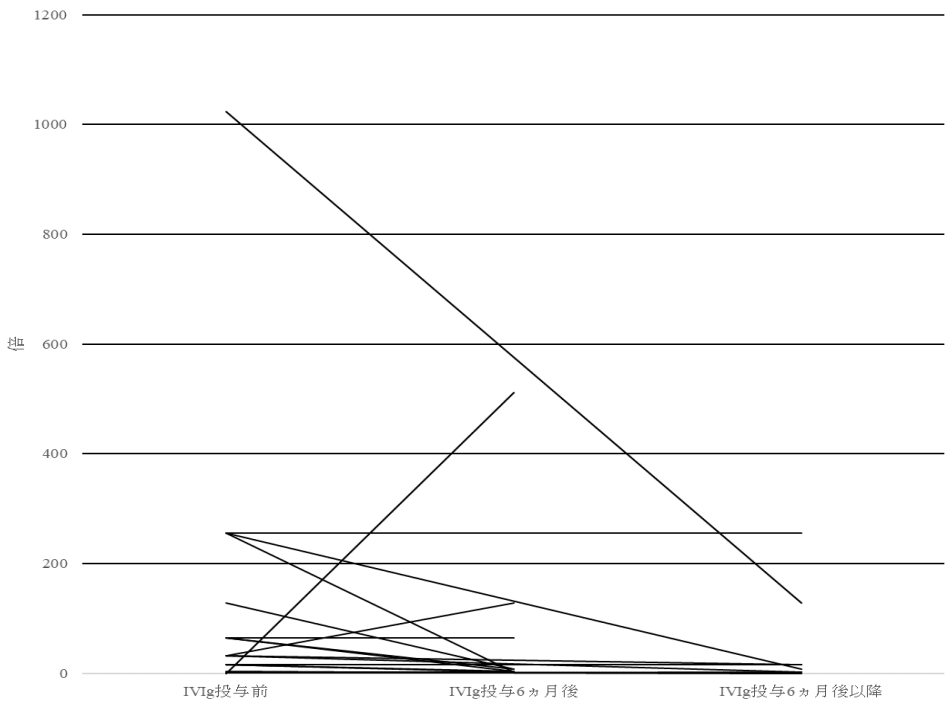


表 2.7.3-73　血液型抗体価の推移（IgM 型抗 A 抗体）

症例		IVIg投与前	IVIg投与6ヵ月後	IVIg投与6ヵ月後以降
[redacted]	(IgM型抗A抗体)	256		128
	(IgM型抗A抗体)	0	256	
	(IgM型抗A抗体)	32	16	
	(IgM型抗A抗体)	2	2	
	(IgM型抗A抗体)	2		
	(IgM型抗A抗体)	1024		
	(IgM型抗A抗体)	512		
	(IgM型抗A抗体)	2		
	(IgM型抗A抗体)	256		
	(IgM型抗A抗体)	32		
	(IgM型抗A抗体)	16		
	(IgM型抗A抗体)	64		
	(IgM型抗A抗体)	2		2
	(IgM型抗A抗体)	128		4
	(IgM型抗A抗体)	2		
	(IgM型抗A抗体)	8		2
	(IgM型抗A抗体)	4		
	(IgM型抗A抗体)	32		64
	(IgM型抗A抗体)	8		
	(IgM型抗A抗体)	0		
	(IgM型抗A抗体)	2		
	(IgM型抗A抗体)	64		
	(IgM型抗A抗体)	128		
	(IgM型抗A抗体)	32	64	
	(IgM型抗A抗体)	2	1	
	(IgM型抗A抗体)	8	16	
	(IgM型抗A抗体)	2	1	
	(IgM型抗A抗体)	2		64
	(IgM型抗A抗体)	8	2	
	(IgM型抗A抗体)	2	2	
	(IgM型抗A抗体)	16	2	
	(IgM型抗A抗体)	32	32	
	(IgM型抗A抗体)	2		
	(IgM型抗A抗体)	2	2	
	(IgM型抗A抗体)	256		
	(IgM型抗A抗体)	128	8	
	(IgM型抗A抗体)	16	1	
	(IgM型抗A抗体)	64		
	(IgM型抗A抗体)	32		64
	(IgM型抗A抗体)	128		

図 2.7.3-41　血液型抗体価の推移（IgM 型抗 A 抗体）

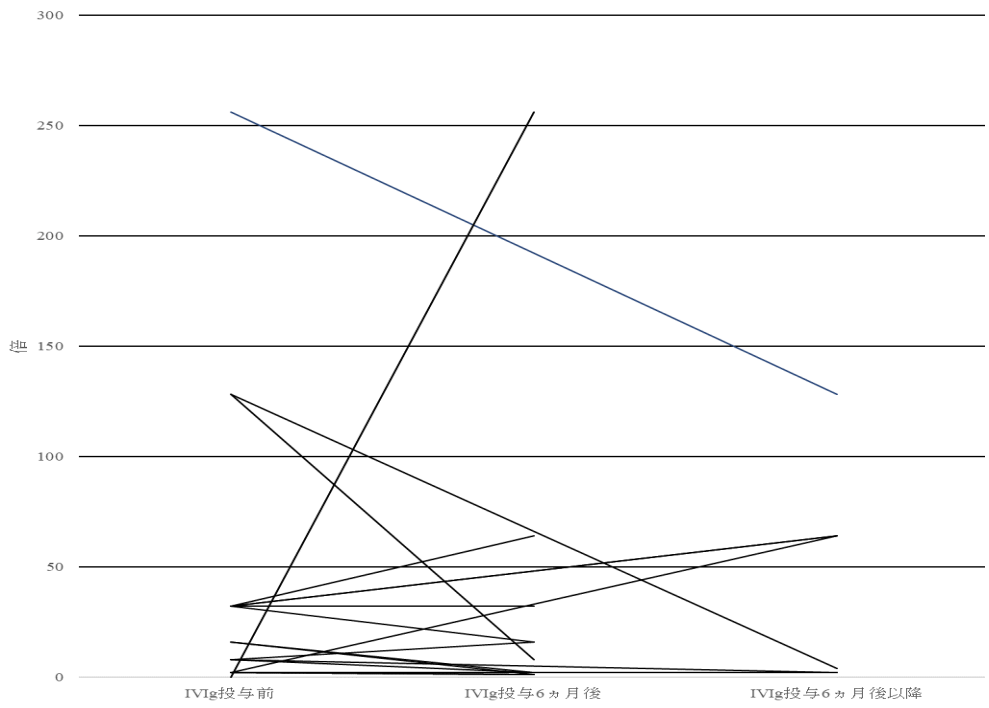


表 2.7.3-74　血液型抗体価の推移（IgG 型抗 B 抗体）

症例		IVIg投与前	IVIg投与6ヵ月後	IVIg投与6ヵ月後以降
[redacted]	(IgG型抗B抗体)	32		16
	(IgG型抗B抗体)	64	64	
	(IgG型抗B抗体)	0	64	
	(IgG型抗B抗体)	128		
	(IgG型抗B抗体)	64		
	(IgG型抗B抗体)	32		
	(IgG型抗B抗体)	16		
	(IgG型抗B抗体)	64		
	(IgG型抗B抗体)	8		
	(IgG型抗B抗体)	64		16
	(IgG型抗B抗体)	64		16
	(IgG型抗B抗体)	16		
	(IgG型抗B抗体)	16		64
	(IgG型抗B抗体)	32		
	(IgG型抗B抗体)	0		
	(IgG型抗B抗体)	32		
	(IgG型抗B抗体)	8		
	(IgG型抗B抗体)	4		
	(IgG型抗B抗体)	32	2	
	(IgG型抗B抗体)	1	2	
	(IgG型抗B抗体)	1	2	
	(IgG型抗B抗体)	128	2	
	(IgG型抗B抗体)	1		2
	(IgG型抗B抗体)	2	2	
	(IgG型抗B抗体)	32	4	
	(IgG型抗B抗体)	128	8	
	(IgG型抗B抗体)	16	4	
	(IgG型抗B抗体)	64		
	(IgG型抗B抗体)	1	2	
	(IgG型抗B抗体)	64	64	
	(IgG型抗B抗体)	4	2	
	(IgG型抗B抗体)	256		256
	(IgG型抗B抗体)	64		

図 2.7.3-42　血液型抗体価の推移（IgG 型抗 B 抗体）

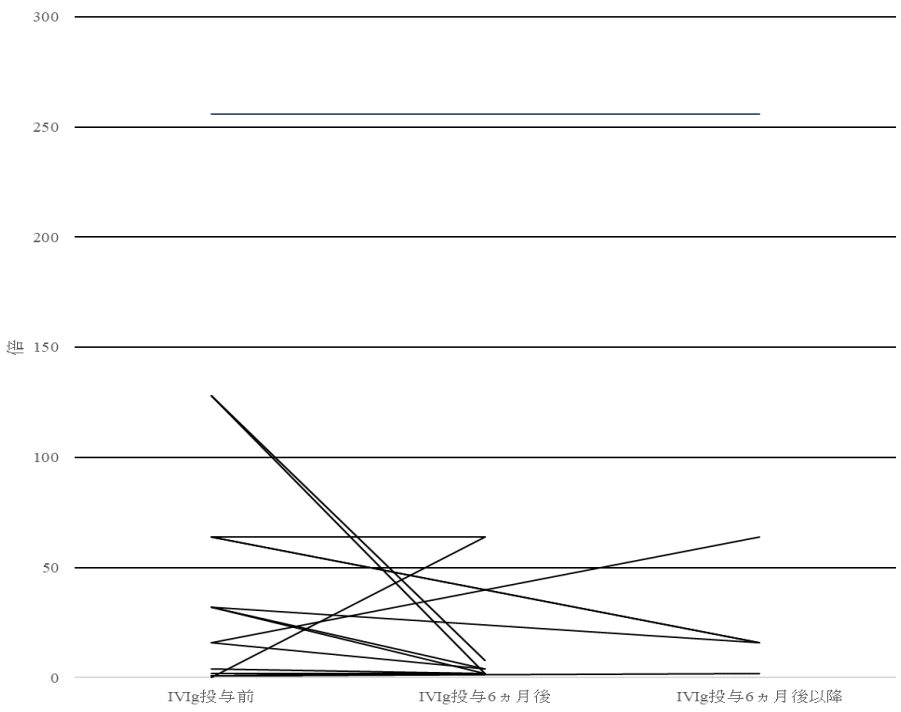
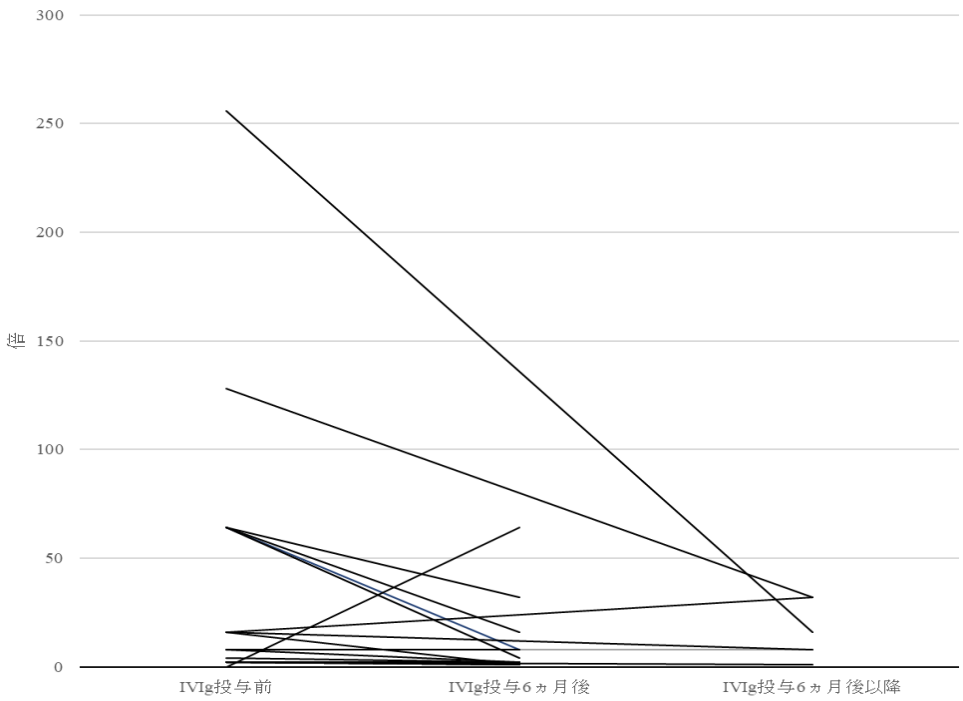


表 2.7.3-75　血液型抗体価の推移（IgM 型抗 B 抗体）

症例	IVIg投与前	IVIg投与6ヵ月後	IVIg投与6ヵ月後以降
[redacted] (IgM型抗B抗体)	8		8
(IgM型抗B抗体)	64	8	
(IgM型抗B抗体)	0	64	
(IgM型抗B抗体)	8		
(IgM型抗B抗体)	8		
(IgM型抗B抗体)	128		
(IgM型抗B抗体)	4		
(IgM型抗B抗体)	128		
(IgM型抗B抗体)	32		
(IgM型抗B抗体)	256		16
(IgM型抗B抗体)	128		32
(IgM型抗B抗体)	1		
(IgM型抗B抗体)	16		8
(IgM型抗B抗体)	16		
(IgM型抗B抗体)	16		
(IgM型抗B抗体)	2		
(IgM型抗B抗体)	4		
(IgM型抗B抗体)	2	2	
(IgM型抗B抗体)	2	1	
(IgM型抗B抗体)	2	1	
(IgM型抗B抗体)	64	4	
(IgM型抗B抗体)	2		1
(IgM型抗B抗体)	4	2	
(IgM型抗B抗体)	8	2	
(IgM型抗B抗体)	64	16	
(IgM型抗B抗体)	8	8	
(IgM型抗B抗体)	4		
(IgM型抗B抗体)	2	2	
(IgM型抗B抗体)	64	32	
(IgM型抗B抗体)	16	1	
(IgM型抗B抗体)	16		32

図 2.7.3-43　血液型抗体価の推移（IgM 型抗 B 抗体）



2.7.3.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当せず。

2.7.3.2.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.2.4.1 IVIg の用法・用量

臓器別の用量及び分布を表 2.7.3-76、表 2.7.3-77 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 2.7.3-44、図 2.7.3-45、図 2.7.3-46、図 2.7.3-47、図 2.7.3-48、図 2.7.3-49、図 2.7.3-50 に示した。また、年齢区分別の用量を表 2.7.3-78 に、年齢と 1 回投与量及び総投与量の散布図を図 2.7.3-51、図 2.7.3-52 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 g/kg 体重」と臨床試験と同程度であったが、平均総投与量は「1.40 g/kg 体重」と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、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（表 2.7.3-76）。

また、症例別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（表 2.7.3-77、図 2.7.3-44）。

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 2.7.3-76、図 2.7.3-49、図 2.7.3-50）。

表 2.7.3-76 実態調査における IVIg の用法・用量

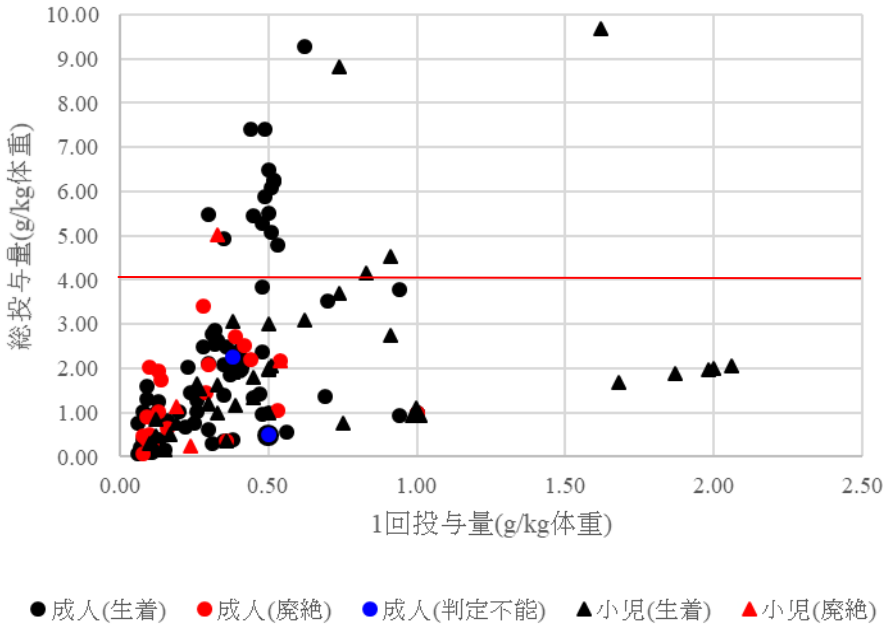
対象		年齢区分別	1回投与量(g/kg体重)					総投与量(g/kg体重)				
			症例数	平均	中央値	最小	最大	症例数	平均	中央値	最小	最大
実態調査	全臓器	合計	144	0.44	0.36	0.06	2.06	144	2.04	1.44	0.06	9.69
		成人	101	0.34	0.33	0.06	1.00	101	2.03	1.37	0.06	9.27
		小児	43	0.66	0.50	0.10	2.06	43	2.06	1.63	0.15	9.69
	腎臓	合計	17	0.94	0.74	0.10	2.06	17	1.40	1.00	0.30	3.71
	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

小児は 18 歳未満とする。

表 2.7.3-77　実態調査における IVIg の用法・用量の分布

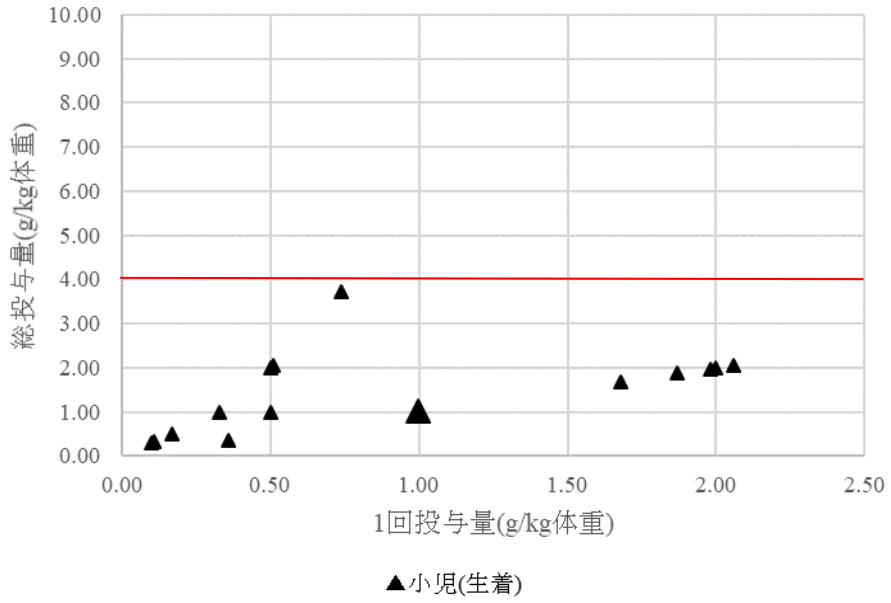
項目			全臓器		腎臓（小児）		肝臓		心臓		肺		膵臓		小腸	
			144		17		61		11		48		4		3	
IVIg	1回投与量（g/kg体重）	平均値	0.44		0.94		0.39		0.41		0.37		0.19		0.12	
		SD	0.38		0.69		0.23		0.42		0.23		0.12		0.01	
		最小	0.06		0.10		0.06		0.08		0.06		0.07		0.10	
		中央値	0.36		0.74		0.38		0.28		0.35		0.18		0.13	
		最大	2.06		2.06		1.00		1.62		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	
		SD	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	
		SD	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 2.7.3-44　実態調査における 1 回投与量/総投与量と生着の関係（全臓器）



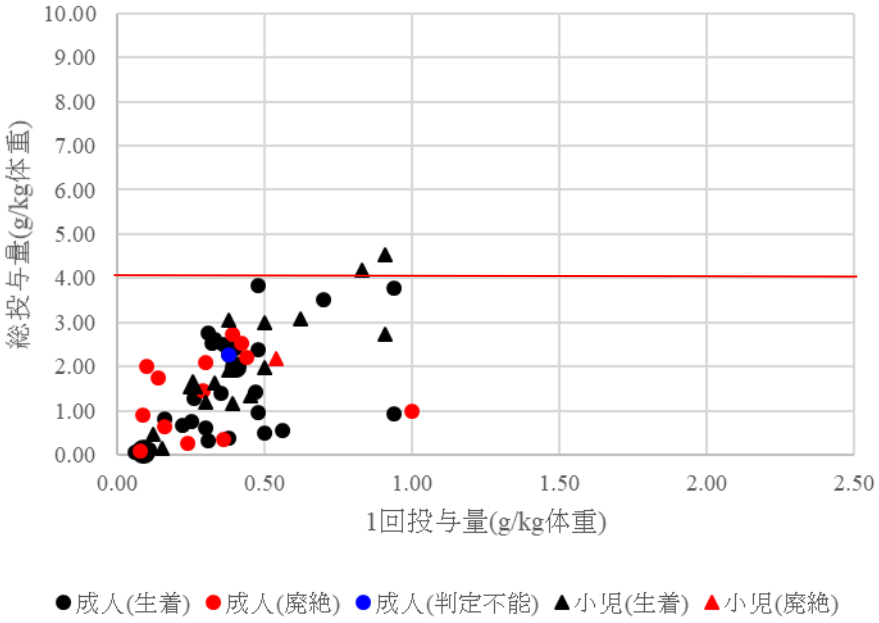
赤線：治験時の総投与量の上限

図 2.7.3-45　実態調査における 1 回投与量/総投与量と生着の関係〔腎臓（小児）〕



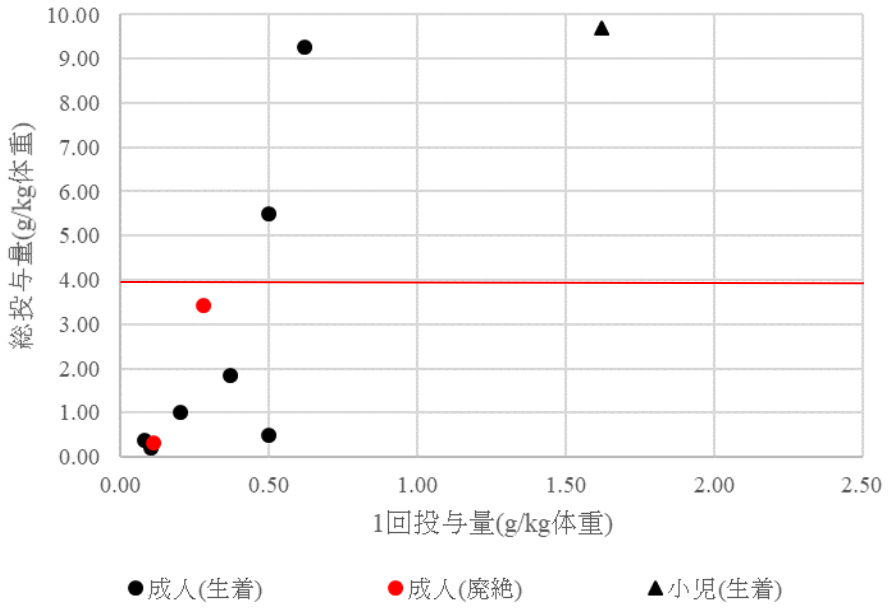
赤線：治験時の総投与量の上限

図 2.7.3-46　実態調査における 1 回投与量/総投与量と生着の関係（肝臓）



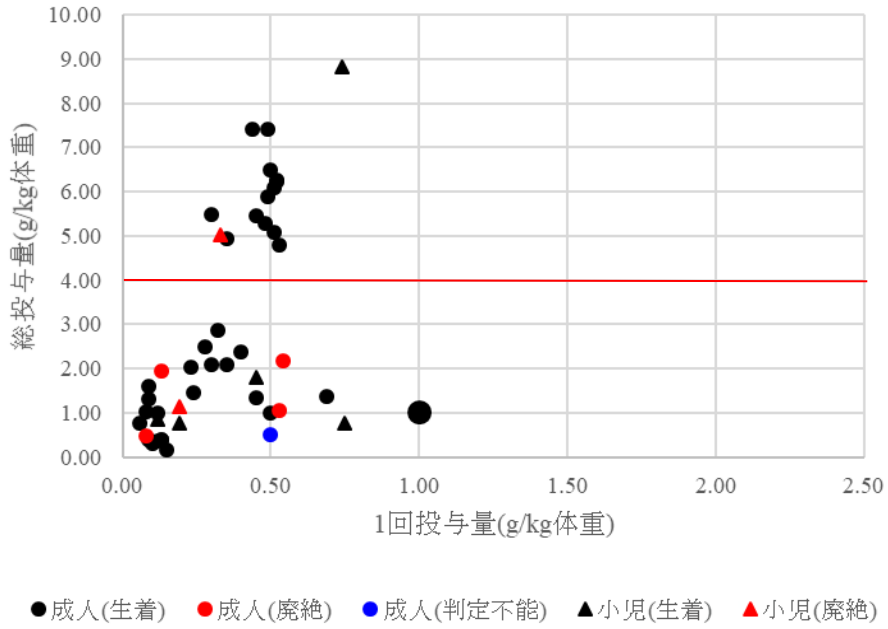
赤線：治験時の総投与量の上限

図 2.7.3-47　実態調査における 1 回投与量/総投与量と生着の関係（心臓）



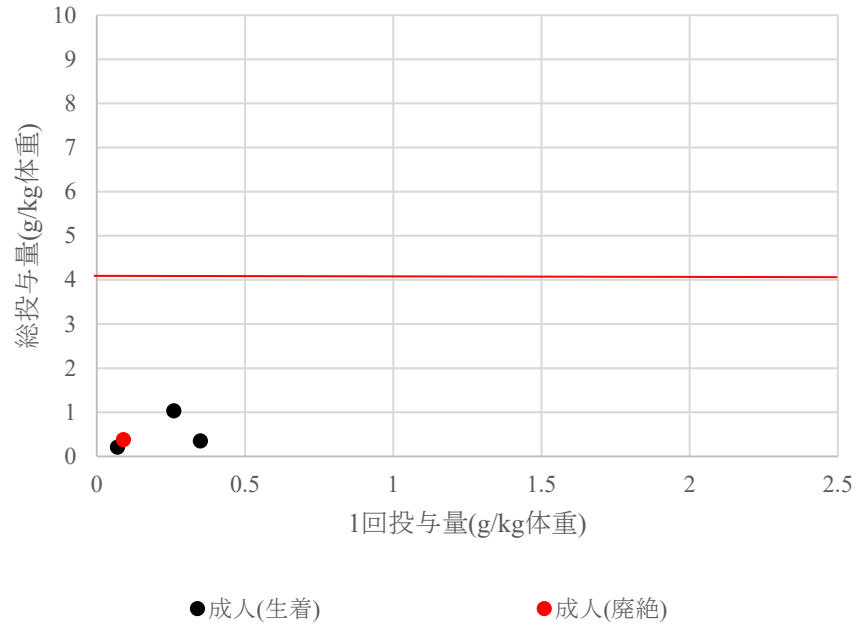
赤線：治験時の総投与量の上限

図 2.7.3-48　実態調査における 1 回投与量/総投与量と生着の関係（肺）



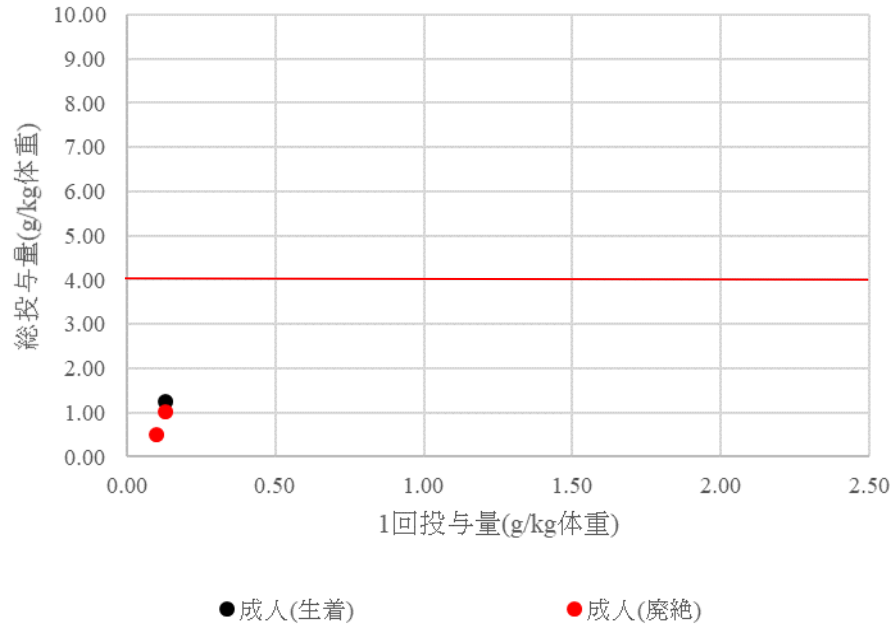
赤線：治験時の総投与量の上限

図 2.7.3-49　実態調査における 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 2.7.3-50　実態調査における 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 2.7.3-76）。全臓器合算による 1 回平均投与量では、成人「0.34 g/kg 体重」に対して小児は、「0.66 g/kg 体重」であった。平均総投与量は、成人「2.03 g/kg 体重」に対し、小児は「2.06 g/kg 体重」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。

また、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 g/kg 体重」、小児「0.45 g/kg 体重」と同程度の用量であったが、平均総投与量では、成人「1.52 g/kg 体重」に対して、小児は「2.00 g/kg 体重」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）。

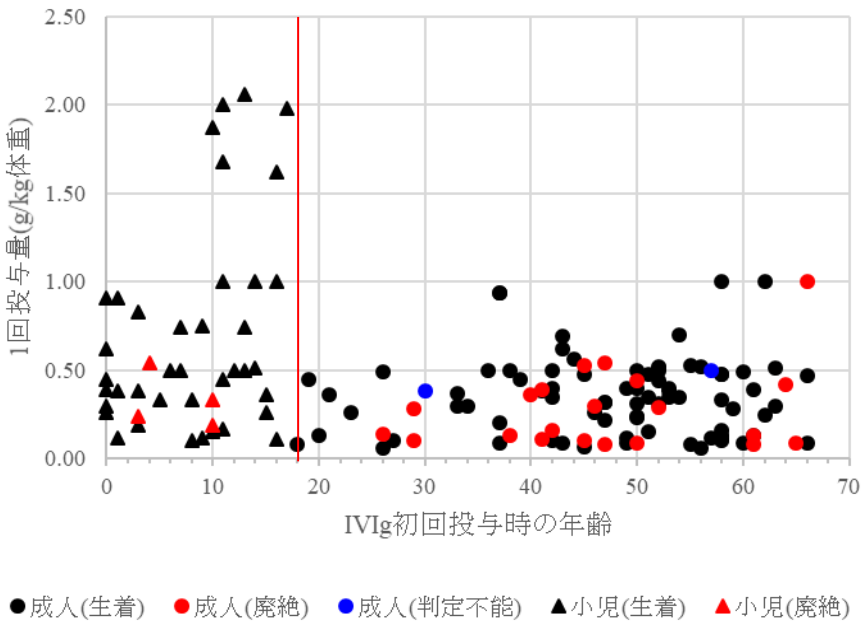
なお、腎臓は小児のみを対象とした調査であり、1 回平均投与量「0.94 g/kg 体重」、平均総投与量「1.40 g/kg 体重」であった。成人を対象とした本治験では、1 回平均投与量「1.00 g/kg 体重」、平均総投与量「2.39 g/kg 体重」と平均総投与量では成人が多い傾向であった。

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」の前後の投与が確認できたが、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（表 2.7.3-78、図 2.7.3-51、図 2.7.3-52）。

表 2.7.3-78　年齢区分別投与量

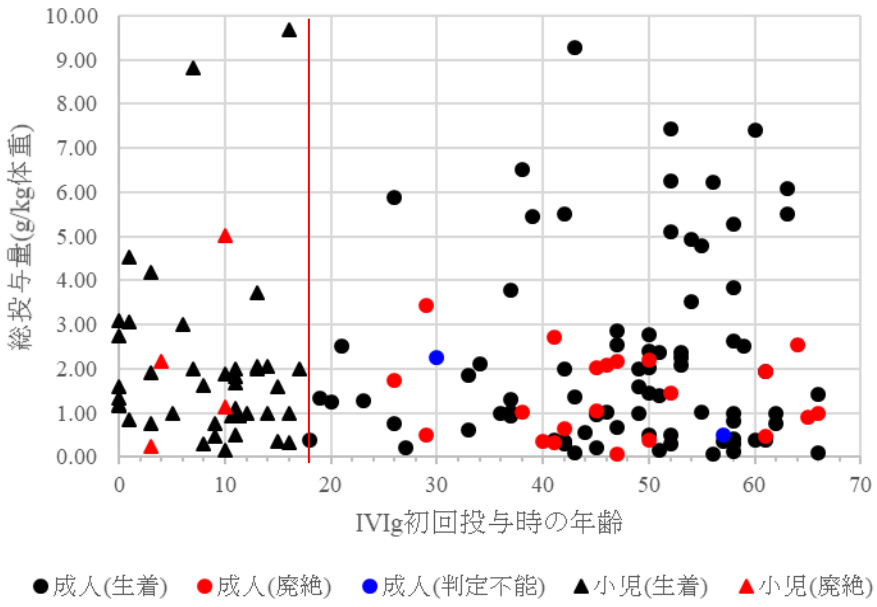
対象		年齢区分別	1回投与量(g/kg)				総投与量(g/kg)			
			症例数	平均	最小	最大	症例数	平均	最小	最大
実態調査	全臓器	合計	144	0.44	0.06	2.06	144	2.04	0.06	9.69
		<5歳	14	0.47	0.12	0.91	14	2.06	0.24	4.53
		<10歳	8	0.42	0.10	0.75	8	2.24	0.30	8.82
		<15歳	15	0.88	0.15	2.06	15	1.80	0.15	5.02
		<18歳	6	0.89	0.11	1.98	6	2.49	0.32	9.69
		<65歳	97	0.34	0.06	1.00	97	2.07	0.06	9.27
		65歳≦	4	0.41	0.09	1.00	4	0.85	0.09	1.42
	腎臓	合計	17	0.94	0.10	2.06	17	1.40	0.30	3.71
		<5歳	0	-	-	-	0	-	-	-
		<10歳	2	0.22	0.10	0.33	2	0.65	0.30	0.99
		<15歳	11	1.09	0.17	2.06	11	1.72	0.50	3.71
		<18歳	4	0.86	0.11	1.98	4	0.92	0.32	1.98
		<65歳	-	-	-	-	-	-	-	-
		65歳≦	-	-	-	-	-	-	-	-
	肝臓	合計	61	0.39	0.06	1.00	61	1.66	0.06	4.53
		<5歳	12	0.52	0.24	0.91	12	2.27	0.24	4.53
		<10歳	4	0.36	0.12	0.50	4	1.77	0.48	3.00
		<15歳	1	0.15	0.15	0.15	1	0.15	0.15	0.15
		<18歳	1	0.26	0.26	0.26	1	1.58	1.58	1.58
		<65歳	39	0.36	0.06	0.94	39	1.59	0.06	3.84
		65歳≦	4	0.41	0.09	1.00	4	0.85	0.09	1.42
	心臓	合計	11	0.41	0.08	1.62	11	2.95	0.20	9.69
		<5歳	0	-	-	-	0	-	-	-
		<10歳	0	-	-	-	0	-	-	-
		<15歳	0	-	-	-	0	-	-	-
		<18歳	1	1.62	1.62	1.62	1	9.69	9.69	9.69
		<65歳	10	0.29	0.08	0.62	10	2.28	0.20	9.27
		65歳≦	0	-	-	-	0	-	-	-
	肺	合計	48	0.37	0.06	1.00	48	2.72	0.15	8.82
		<5歳	2	0.16	0.12	0.19	2	0.81	0.77	0.84
		<10歳	2	0.75	0.74	0.75	2	4.79	0.75	8.82
		<15歳	3	0.32	0.19	0.45	3	2.65	1.13	5.02
		<18歳	0	-	-	-	0	-	-	-
		<65歳	41	0.36	0.06	1.00	41	2.72	0.15	7.42
		65歳≦	0	-	-	-	0	-	-	-
	膵	合計	4	0.19	0.07	0.35	4	0.49	0.21	1.03
		<5歳	0	-	-	-	0	-	-	-
		<10歳	0	-	-	-	0	-	-	-
		<15歳	0	-	-	-	0	-	-	-
		<18歳	0	-	-	-	0	-	-	-
		<65歳	4	0.19	0.07	0.35	4	0.49	0.21	1.03
		65歳≦	0	-	-	-	0	-	-	-
	小腸	合計	3	0.12	0.10	0.13	3	0.92	0.50	1.25
		<5歳	0	-	-	-	0	-	-	-
		<10歳	0	-	-	-	0	-	-	-
		<15歳	0	-	-	-	0	-	-	-
		<18歳	0	-	-	-	0	-	-	-
		<65歳	3	0.12	0.10	0.13	3	0.92	0.50	1.25
		65歳≦	0	-	-	-	0	-	-	-

図 2.7.3-51　年齢と 1 回投与量について



注：18 歳未満を小児とした

図 2.7.3-52　年齢と総投与量について



注：18 歳未満を小児とした

参考として、公表文献における臓器別の投与量（1 回平均投与量、平均総投与量）を表 2.7.3-79 に示した。また、公表文献の用量に基づいた散布図を図 2.7.3-53 に、AMR に関する GL の一覧を表 2.7.3-81 に、IVIg の投与量に関する一覧表を表 2.7.3-82 に示した。公表文献の一覧を付録 2.7.3.2.7 に添付した。なお、検討に用いた GL 及び公表文献などは、以下の条件により選択した。

申請者は、2019 年に脱感作の効能・効果を取得した。本申請は「抗体関連型拒絶反応の治療」に係る効能追加であり、抗体価の低下や抗体産生を抑制するという点では、術前脱と同様な作用機序であることから、脱感作の申請の際に用いたガイドラインなどを参考とした。また、腎臓を含む各臓器における AMR に対する IVIg の使用状況を確認するために、PubMed などの検索ツールを使用し、「Transplantation」、「Guidelines」及び「IVIG」をキーワードとして検索を行った。さらに、臓器移植に関連する学会などにおけるコンセンサス又はステートメントに記載された文献について、最新版の情報を確認した。上記の方法で得られた文献について、AMR の治療に対する IVIg の使用について記載があり、かつ 2009 年以降に公表された文献を精査し、選択した。

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。小腸に関しては報告件数が 2 件であることから明確なことは言及できないが、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（表 2.7.3-79）。

また、公表文献を基に小児用量について検討した。小児に対して用いられた IVIg の用法・用量を報告した文献は、腎臓 12 報、肝臓 6 報、心臓 2 報及び小腸 2 報の計 22 報だった。小児 AMR 治療として用いられた IVIg の用量を以下に示した（表 2.7.3-80）。各臓器で報告された IVIg の 1 回投与量（最小～最大）、総投与量（最小～最大）は、それぞれ腎臓で 0.10～2.00 g/kg 体重、0.10～4.00 g/kg 体重、肝臓で 0.61～1.00 g/kg 体重、1.00～4.00 g/kg 体重、心臓で 0.75～1.00 g/kg 体重、2.00～11.25 g/kg 体重、小腸で 0.10～0.50 g/kg 体重、0.30～4.00 g/kg 体重だった。腎臓、肝臓及び小腸で報告された IVIg の投与量は、実態調査における小児例に対する 1 回投与量（平均：0.66 g/kg 体重、最小：0.10 g/kg 体重、最大：2.06 g/kg 体重）と総投与量（平均：2.06 g/kg 体重、最小：0.15 g/kg 体重、最大：9.69 g/kg 体重）の範囲内だった。また、心臓における IVIg 投与量は、公表文献（海外での使用状況）でも他の臓器に比して多く使用されていることが確認できた。心臓は臓器廃絶が死に直結するため、海外の使用実態においても、本邦と同様に投与量が多くなったものと推察された。これらの結果から、公表文献上の小児例に対する IVIg の用法・用量は、本邦における IVIg の使用実態とおおむね同様であると考えた。

表 2.7.3-79　臓器別 IVIg の用法・用量（公表文献）

臓器	報告数	IVIg の投与量（g/kg 体重）	
		1 回平均投与量（最小、最大）	平均総投与量（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）

表 2.7.3-80　小児に対する IVIg の用法・用量（公表文献）

種別	臓器	報告数*	IVIg の投与量（g/kg 体重）	
			1 回投与量（最小～最大）	総投与量（最小～最大）
実態調査	全臓器	-	0.10～2.06	0.15～9.69
公表文献	腎臓	12	0.10～2.00	0.10～4.00
	肝臓	6	0.61～1.00	1.00～4.00
	心臓	2	0.75～1.00	2.00～11.25
	小腸	2	0.10～0.50	0.30～4.00

*IVIg の用法・用量が記載されていた文献数を示す。

各公表文献を基にプロットした散布図（図 2.7.3-53）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 2.7.3-53 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、少なくとも総投与量は「4 g/kg 体重」以上の投与も必要である症例もあると考えた。

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[16]」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[17]」が刊行されている。この GL では、総投与量して「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[3]」、豪州より「Criteria for Clinical Use of Immunoglobulin in Australia. Solid organ transplantation. Version: 3.0[18]」が刊行されている。これらの GL[3),18)]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[19]」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）[20]」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。これらの報告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の裏付けであると考えた。

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「原則、4 g/kg 体重」とすることは一つの目安であり、かつ、臓器によってはより高用量も必要であるものと考えた。

図 2.7.3-53　IVIg の投与量の分布（公表文献）

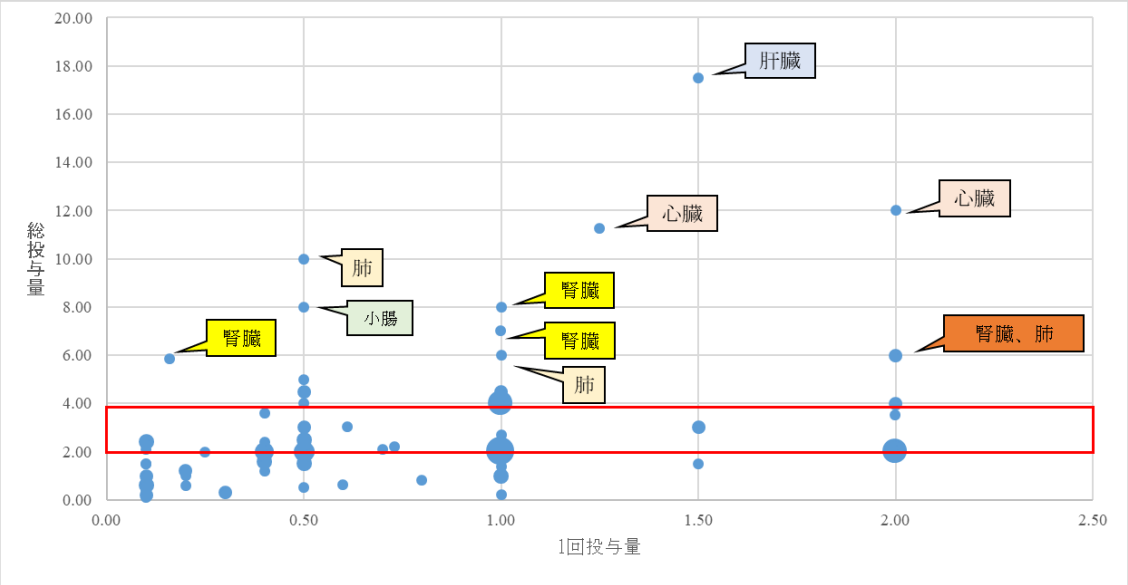


表 2.7.3-81　臓器別用法・用量（ガイドライン）

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>	160)
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.	17)
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.	18)
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>	160)

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

表 2.7.3-81　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	19)
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.	161)
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>	3)

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

表 2.7.3-81　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>	160)
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>	160)
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.	162)
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	19)
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>	160)

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：静注免疫グロブリン、MMF：ミコフェノール酸モフェチル

表 2.7.3-81　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	163)

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 2.7.3-81　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	19)
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	20)
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>	160)
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>	160)

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

表 2.7.3-82　IVIg の投与量に関する一覧表（公表文献）

臓器	報告	報告	著者	IVIg 用法・用量
腎臓	2009	Diagnosis and treatment of acute humoral kidney allograft rejection.	Gomes A, et al.	0.1 g/kg×5(PP 後)+1 g/kg(1 ヵ月後)
腎臓	2009	Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection.	Fehr T, et al.	0.4 g/kg/日×4
腎臓	2009	Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in early antibody-mediated rejection of the renal allograft: a single-center experience.	Slatinska J, et al.	0.5 g/kg×5(PP 後)
腎臓	2009	Acute humoral rejection in an ABO compatible combined liver-kidney transplant--the kidney is not always protected.	Reichman T, et al.	1 g/kg(PP 前)+0.2 g/kg×5(PP 後)+2 g/kg (最終 PP 後)
腎臓	2009	Comparison of combination Plasmapheresis/IVIG/anti-CD20 versus high-dose IVIG in the treatment of antibody-mediated rejection.	Lefaucheur C, et al.	<グループ A> 2 g/kg(2 分割)/3 週×4 <グループ B> 0.1 g/kg×2(PP 後)+2 g/kg/3 週×4
腎臓	2010	The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation.	Flechner S, et al.	0.5 g/kg×4
腎臓	2010	Acute antibody-mediated rejection after ABO-incompatible kidney transplantation treated successfully with antigen-specific immunoadsorption.	Just S, et al.	1 g/kg+0.4 g/kg
腎臓	2010	Bortezomib as rescue therapy for antibody mediated rejection: a single-center experience.	Hardinger KL, et al.	2 g/kg(分割投与)
腎臓	2010	Treatment of acute antibody-mediated rejection: a single-center experience.	Rodríguez Ferrero M, et al.	2 g/kg(最終 PP 後)
腎臓	2010	Advances in diagnosing and managing antibody-mediated rejection.	Jordan SC, et al.	・C4d 沈着 AMR： 2 g/kg(max140 g)+2 g/kg(AMR 診断 30～60 日後) ・TMA 併発重症 AMR： 2 g/kg(max140 g)
腎臓	2011	Reversible ileitis secondary to high dose intravenous immunoglobulin in adult kidney transplant patient treated for acute humoral rejection.	Ignace-Girerd S, et al.	0.4 g/kg×4
腎臓	2011	The influence of bortezomib on donor specific antibody reduction in patients with antibody mediated rejection	Hardinger K, et al.	0.5 g/kg(PP 後) (total 2 g/kg)
腎臓	2011	Acute antibody-mediated rejection in paediatric renal transplant recipients.	Kranz B, et al.	2 g/kg
腎臓	2012	Proteasome inhibition with bortezomib: an effective therapy for severe antibody mediated rejection after renal transplantation	Sureshkumar K, et al.	・20 g/body×6 ・20 g/body×9
腎臓	2012	Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection.	Waiser J, et al.	30 g/body

表 2.7.3-82　IVIg の投与量に関する一覧表（公表文献）（続き）

臓器	報告	報告	著者	IVIg 用法・用量
腎臓	2012	IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up.	Billing H, et al.	1 g/kg/週×4
腎臓	2013	透析歴 35 年で献腎移植を施行しドナー特異的抗 HLA 抗体による急性抗体関連型拒絶反応を合併した 1 例	今福 礼, 他	5 g/body×2
腎臓	2014	Acute antibody-mediated rejection possibly due to anti-human leukocyte antigen DQB1 antibodies after renal transplantation - case report	Yamanaga S, et al.	5 g/body×2
腎臓	2014	Beyond Criteria and Definitions: Outcome of a Standardized Antibody-Mediated Rejection Protocol with a Diagnostic Schema Different from the Banff 2009 Criteria.	Rendulic T, et al.	0.1 g/kg×5(PP 後)+0.5 g/kg(最終 PP 後)
腎臓	2014	Late antibody-mediated rejection in renal allografts: outcome after conventional and novel therapies.	Gupta G, et al.	0.5 g/kg×4
腎臓	2015	慢性移植腎機能低下に対するリツキシマブ, DFPP, IVIG 療法の検討	石本 達郎, 他	15 g/body(DFPP 後)
腎臓	2015	Plasma Cell-Rich Rejection After Kidney Transplantation and the Role of Donor-Specific Antibodies: A Case Report and Review of the Literature	Hasegawa J, et al.	15 g/body
腎臓	2015	Plasmapheresis, Photopheresis, and Endovenous Immunoglobulin in Acute Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation.	Pretagostini R, et al.	0.4 g/kg×3(PP 後)
腎臓	2015	Factors Predicting Risk for Antibody-mediated Rejection and Graft Loss in Highly Human Leukocyte Antigen Sensitized Patients Transplanted After Desensitization	Vo A, et al.	2 g/kg(最大 140 g/body)5 日分割投与
腎臓	2015	Eculizumab for Treatment of Refractory Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Patients: A Single-Center Experience.	Yelken B, et al.	0.5 g/kg
腎臓	2015	Eculizumab to treat antibody-mediated rejection in a 7-year-old kidney transplant recipient	Chehade H, et al.	総量 2.2 g/kg(3 回投与)
腎臓	2015	Acute and chronic antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplantation.	Pape L, et al.	1 g/kg/日×4
腎臓	2015	Intravenous immunoglobulins and rituximab therapy for severe transplant glomerulopathy in chronic antibody-mediated rejection: a pilot study.	Bachelet T, et al.	1 g/kg/週×4
腎臓	2016	C1 inhibitor in acute antibody-mediated rejection nonresponsive to conventional therapy in kidney transplant recipients: a pilot study	Viglietti D, et al.	<標準療法> 2 g/kg×3 <C1 阻害剤併用時> 2 g/kg×6 ヵ月
腎臓	2016	Current outcomes of chronic active antibody mediated rejection - A large single center retrospective review using the updated BANFF 2013 criteria	Redfield RR, et al	0.1 g/kg/週×4
腎臓	2016	Plasma-Derived C1 Esterase Inhibitor for Acute Antibody-Mediated Rejection Following Kidney Transplantation: Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study	Montgomery R, et al.	0.1/kg×6(PP 後)
腎臓	2016	One-Year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial.	Sautenet B, et al.	0.1 g/kg×4(PP 後)+1 g/kg×2

表 2.7.3-82　IVIg の投与量に関する一覧表（公表文献）（続き）

臓器	報告	報告	著者	IVIg 用法・用量
腎臓	2016	Efficacy of Combined Plasmapheresis and Intravenous Immunoglobulin Therapy in Kidney Transplant Patients With Chronic Antibody-mediated Rejection.	Gok Oguz E, et al.	0.2 g/kg×5(PP 後)
腎臓	2016	Rituximab in Combination With Bortezomib, Plasmapheresis, and High-Dose IVIG to Treat Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection.	Waiser J, et al.	1.5 g/kg(3 分割、最大で 60 g/day)
腎臓	2016	Late Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients: Outcomes after Intravenous Immunoglobulin Therapy.	Agarwal G, et al.	2 g/kg (3～4 分割)
腎臓	2016	Therapy Modalities for Antibody Mediated Rejection in Renal Transplant Patients	Yilmaz V, et al.	0.5 g/kg×5
腎臓	2016	Human Pooled Immunoglobulin as Treatment of Active Antibody-Mediated Rejection of Transplanted Kidney.	Furmańczyk -Zawiska A, et al.	1~3 g/kg (2 分割投与)
腎臓	2016	Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Based on the 2013 Banff Criteria: SingleCenter Experience in Uruguay	Nin M, et al.	2 g/kg
腎臓	2017	Rituximab and Monitoring Strategies for Late Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation	Parajuli S, et al.	<早期の拒絶（移植後 3 ヵ月以内）> 0.1 g/kg(PP 後、4～6 セッション) <遅発性の拒絶（移植後 3 ヵ月以降）> 0.2 g/kg/2 週×3
腎臓	2017	Use of complement binding assays to assess the efficacy of antibody mediated rejection therapy and prediction of graft survival in kidney transplantation.	Ramon DS, et al.	0.1 g/kg×5(PP セッション 1-5 後)+0.5 g/kg(PP セッション 6 後)
腎臓	2017	Clinical Outcome of Rituximab and Intravenous Immunoglobulin Combination Therapy in Kidney Transplant Recipients with Chronic Active Antibody-Mediated Rejection	Ban T, et al.	0.4 g/kg×4
腎臓	2017	Treatment of Acute Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection With Cyclophosphamide	Waiser J, et al.	1.5 g/kg(最終 PP 後)×2～3 日で分割投与 (最大 60 g/日)
腎臓	2017	Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: a multicenter, prospective, randomized, double blind clinical trial.	Moreso F, et al.	0.5 g/kg×4
腎臓	2017	Treatment of Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection: Improving Step by Step	Lachmann N, et al.	RLP 群：30 g (最後の PP 時) BLP 群：30 g (最後の PP 時) BHP 群：1.5 g/kg (最後の PP 時)
腎臓	2018	小児腎移植における慢性抗体関連型拒絶反応治療後の長期成績の検討	堀田 記世彦	0.1 g/kg×3

表 2.7.3-82　IVIg の投与量に関する一覧表（公表文献）（続き）

臓器	報告	報告	著者	IVIg 用法・用量
腎臓	2018	Prognostic Value of the Persistence of C1q-Binding Anti-HLA Antibodies in Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation.	Bailly E, et al.	0.1 g/kg×4(PP 後)+1 g/kg×2
腎臓	2018	Outcomes of Prolonged Treatment With Intravenous Immunoglobulin Infusions for Acute Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients.	Bujnowska A, et al.	1 g/kg(PP 後、最大 30 g)+1 g/kg/4 週×6
腎臓	2019	Bortezomib Eliminates Plasma Cells From a Renal Graft in Plasma Cell-Rich Acute Rejection	Tasaki M, et al.	0.1 g/kg
腎臓	2019	Subclinical Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: Treatment Outcomes	Parajuli S, et al.	<Early rejection (移植後 3 ヵ月以内)> 0.1 g/kg (各 PP 後、PP 4～6 セッション) <Late rejection (移植後 3 ヵ月以降)> 0.2 g/kg/2 週×3
腎臓	2019	Failure to remove de novo donor-specific HLA antibodies is influenced by antibody properties and identifies kidney recipients with late antibody-mediated rejection destined to graft loss - a retrospective study	Cioni M, et al.	0.1 g/kg×4(PP 後)又は 2 g/kg
腎臓	2019	Management of Chronic Active Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplant Recipients:Single-Center Experience	Nair P, et al.	2 g/kg (PP 後、最大 120 g 、5 日分割投与)
腎臓	2019	Treatment with intravenous immunoglobulins and prednisolone may significantly decrease loss of renal function in chronic-active antibody-mediated rejection	Sablik K, et al.	1 g/kg
腎臓	2019	Bortezomib Eliminates Plasma Cells From a Renal Graft in Plasma Cell-Rich Acute Rejection	Tasaki M, et al.	0.1 g/kg
腎臓	2020	Successful Treatment of Antibody-Mediated Rejection by De Novo Donor Specific Antibody After Primary Renal Transplantation in a Recipient From a Cadaveric Donor: A Case Report	Matsunaga T, et al.	5 g/日×3+2 g/kg
腎臓	2020	Short-Term Immunopathological Changes Associated with Pulse Steroids/IVIG/Rituximab Therapy in Late Kidney Allograft Antibody Mediated Rejection	Degner KR, et al.	0.2 g/kg/2 週、3 ヵ月間
腎臓	2020	Early Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection Associated With Anti-Vimentin Antibodies: A Case Report	Rampersad C, et al.	0.1 g/kg×2
腎臓	2020	Treatment of Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation: Immunological Effects,Clinical Response, and Histological Findings	de Sousa MV, et al.	0.1 g/kg (PP 後、PP5～7 セッション) + 2 g/kg (総量、最後の PP 後)
腎臓	2021	Humoral Acute Rejection in a Kidney Transplant Recipient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura	Rico-Portillo AP, et al.	0.2 g/kg×6

表 2.7.3-82　IVIg の投与量に関する一覧表（公表文献）（続き）

臓器	報告	報告	著者	IVIg 用法・用量
腎臓	2021	Infectious complications and graft outcome following treatment of acute antibodymediated rejection after kidney transplantation: A nationwide cohort study	Perrottet N, et al.	2 g/kg
腎臓	2022	Interleukin 6 Receptor Blockade to Treat Chronic Active Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant:A Case Report With Review of Relevant Literature	Sharma R, et al.	1.5 g/kg×2
腎臓	2022	De Novo Membranous Nephropathy Associated With Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients	de Sousa MV, et al.	2 g/kg
腎臓	2022	Lack of Efficacy and Safety of Eculizumab for Treatment of Antibody-Mediated Rejection Following Renal Transplantation.	Heo S, et al.	10 g/回×3
腎臓	2022	Direct Correlation of Soluble HLA and HLA-Containing Exosomes and Inverse Correlation of Tolerance Marker-Containing Exosomes With Antibody-Mediated Rejection After Simultaneous Liver-Kidney Transplantation: A Case Study.	Me HM, et al.	8 g/回×6 +84 g+40 g/日×4
腎臓	2022	Prognosis and Treatment for Active and Chronic Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplant Recipients; Single Center Experience	Yilmaz VT, et al.	1～2 g/kg
腎臓	2022	Chronic Active Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients: Treatment Response Rates and Value of Early Surveillance Biopsies	Aziz F, et al.	0.5 g/kg×3
腎臓	2022	The diagnostic and therapeutic dilemma of the co-existence of BK virus nephropathy with acute rejection - an experience from a single Centre and review of the literature	Shanmugham S, et al.	2 g/kg
腎臓	2022	Differential Treatment Effects for Renal Transplant Recipients With DSA-Positive or DSA-Negative Antibody-Mediated Rejection.	Koslik MA, et al.	0.5～0.8 g/kg
肝臓	2004	Antibody-mediated rejection after adult ABO-incompatible liver transplantation remedied by gamma-globulin bolus infusion combined with plasmapheresis.	Morioka D, et al.	0.4 g/kg×5
肝臓	2006	液性拒絶に対し,血漿交換と γ-globulin 大量療法で寛解した ABO 不適合肝移植の 2 例	武田 和永、他	0.4 g/日×5
肝臓	2006	Isolated Donor Specific Alloantibody-Mediated Rejection after ABO Compatible Liver Transplantation	Watson R, et al.	1 g/kg×4+0.5 g/kg
肝臓	2007	Treatment of antibody-mediated rejection with high-dose immunoglobulins in ABO-incompatible liver transplant recipient	Urbani L, et al.	1.5 g/kg×7+1 g/kg×7
肝臓	2008	Six consecutive cases of successful adult ABO-incompatible living donor liver transplantation: a proposal for grading the severity of antibody-mediated rejection.	Morioka D, et al.	0.4 g/kg×5
肝臓	2009	Plasmapheresis treatment of antibody-mediated rejection in an A2 donor to O pediatric liver transplant recipient	Martin T, et al.	1 g/kg

表 2.7.3-82　IVIg の投与量に関する一覧表（公表文献）（続き）

臓器	報告	報告	著者	IVIg 用法・用量
肝臓	2009	Acute humoral rejection in an ABO compatible combined liver-kidney transplant--the kidney is not always protected.	Reichman TW, et al.	1 g/kg IBW+0.2 g/kg IBW×5+2 g/kg IBW(最後の PP 時)
肝臓	2010	Pathogenesis in ABO incompatible liver transplantation: a clinicohistological evaluation of four patients.	Takeda K, et al.	<early-stage AMR> 0.4 g/kg/日×6 <late-stage AMR> 5 g/body×3
肝臓	2012	Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome Associated With Potential Antibody-Mediated Rejection After Pediatric Living Donor Liver Transplantation: A Case Report	Yamada N, et al.	5 g/body×5 （体重換算：0.61 g/kg/回）
肝臓	2014	Antibody-mediated rejection in ABO compatible husband to wife living donor liver transplant and review of the literature.	Kheradmand T, et al.	50 g/日×2
肝臓	2015	De novo donor-specific anti-HLA antibodies mediated rejection in liver-transplant patients	Del Bello A, et al.	1.0 g/kg/日×2
肝臓	2016	Diagnostics and treatment of a severe humoral rejection after liver transplantation donor-specific antibodies as a still underestimated cause of graft failure	Rashidi-Alavijeh J, et al.	25 g/body×3×2
肝臓	2016	Antibody-mediated rejection after ABO-incompatible pediatric living donor liver transplantation for propionic acidemia: A case report.	Honda, M et al.	0.7 g/kg×3
肝臓	2017	Histological long-term outcomes from acute antibody-mediated rejection following ABO-compatible liver transplantation.	Del Bello A, et al.	1 g/kg/日×2
肝臓	2018	Obliterative portal venopathy: A histopathologic finding associated with chronic antibody-mediated rejection in pediatric liver allografts.	uerra MR, et al.	Case 1：1 g/kg Case 2：2 g/kg (2 回分割投与) Case 4：2 g/kg (2 回分割投与)
肝臓	2018	Successful living donor liver retransplantation for graft failure within 7 days due to acute de novo donor-specific anti-human leukocyte antigen antibody-mediated rejection.	Yamada Y, et al.	1 g/kg×4 (PP 後)
肝臓	2020	ABO-nonidentical liver transplantation from a deceased donor and clinical outcomes following antibody rebound A case report	Peruhova M, et al.	0.5 g/kg/日 （抗 A 抗体(IgG)が 1:8、抗 B 抗体(IgG)が 0 となるまで実施）

表 2.7.3-82　IVIg の投与量に関する一覧表（公表文献）（続き）

臓器	報告	報告	著者	IVIg 用法・用量
肝臓	2020	Successful management to prevent early graft loss due to Seventh-day Syndrome after liver retransplantation A case report and literature review	Matsuura T, et al	0.5 g/kg×5+1.0 g/kg/日×2
肝臓	2022	Acute Antibody-mediated Rejection Coexisting With T Cell-mediated Rejection in Pediatric ABO-incompatible Transplantation	Yanagi Y, et al.	0.3～0.5 g/kg/日×3～5
心臓	1998	Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action	Jordan SC, et al.	2 g/kg (単回投与)
心臓	2010	心臓移植抗体関連拒絶反応の診断と治療	簗瀬正伸他	0.5 g/kg×10
心臓	2010	Humoral rejection after pediatric heart transplantation: a case report.	Stendahl G, et al.	0.75~1.25 g/kg×3/週×3
心臓	2015	Bortezomib-containing regimen for primary treatment of early antibody-mediated cardiac allograft rejection: a case report.	Gazdic T, et al.	Cycle1～3 ： 0.25 g/kg×4 Cycle4、5 ： 0.5 g/kg×2
心臓	2015	Late antibody-mediated rejection after heart transplantation: Mortality, graft function, and fulminant cardiac allograft vasculopathy.	Coutance G, et al.	2 g/kg (4 日間分割投与)
心臓	2016	心移植における抗ドナー特異的抗体と抗体関連型拒絶について	布田　伸一	2 g/kg を 4 時間かけて月に 2 回投与。 PP 併用後は、低用量 IVIg でも良い。
心臓	2017	Alemtuzumab (Campath-1H) therapy for refractory rejections in pediatric heart transplant recipients	Das B, et al.	1 g/kg (2 週間隔)×2
心臓	2022	Chronic intermittent intravenous immunoglobulin in heart transplant recipientswith elevated donor-specific antibody levels	Yopes M, et al.	2 g/kg (2 日間分割)/月
心臓	2022	Complement blockade with eculizumab to treat acute symptomatic humoral rejection after heart transplantation	Yerly P, et al.	2 g/kg×6
心臓	1998	Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action	Jordan SC, et al.	2 g/kg (単回投与)
肺	2009	Acute Antibody-mediated Rejection After Lung Transplantation	Morrell MR, et al.	0.1 g/kg×5 日(PP 後)+1 g/kg (最後の PP 後)
肺	2012	Lung transplantation across donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies: utility of bortezomib therapy in early graft dysfunction.	Stuckey LJ, et al.	1 g/kg(POD6) 1.5 g/kg (POD18、20) 0.1 g/kg (POD20、22、24、26、28)
肺	2013	Acute Antibody-Mediated Rejection After Lung Transplantation: A Retrospective, Single Center, Case Series	Witt CA, et al.	0.5 g/kg×1～2 1 g/kg×1～3
肺	2015	肺移植における抗体関連型拒絶反応	陳　豊史、他	1.0 g/kg/月×6
肺	2018	Acute Antibody-mediated Rejection 1 Week After Lung Transplantation Successfully Treated With Eculizumab, Intravenous Immunoglobulins, and Rituximab.	Muller YD, et al.	2 g/kg/週×3

表 2.7.3-82　IVIg の投与量に関する一覧表（公表文献）（続き）

臓器	報告	報告	著者	IVIg 用法・用量
肺	2019	Six-year experience with treatment of early donor-specific anti-HLA antibodies in pediatric lung transplantation using a human immunoglobulin-based protocol	Ius F, et al.	・2 g/kg+0.5 g/kg ・追加投与(0.5 g/kg)の投与回数中央値は3(1-4)
肺	2020	Outcomes of combination therapy including rituximab for antibody-mediated rejection after lung transplantation	Yamanashi K, et al.	・0.5 g/kg/日×2 +0.5 g/kg/月×18 ・0.5 g/kg/月×5 +0.5 g/kg/日×2 ・0.5 g/kg/月×3 ・1 g/kg/月×2 ・0.1 g/kg/日×14 ・0.5 g/kg/日×2 +0.5 g/kg/月×5 ・0.5 g/kg/日×2 ・0.5 g/kg/週×2
肺	2022	Antibody-Mediated Rejection Management Following Lung Transplantation	Neuhaus K, et al.	1 g/kg×4(3～5)
膵臓	2006	Antibody-mediated rejection of a pancreas allograft.	Melcher ML, et al.	0.5 g/kg×3 日×2
膵臓	2010	The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation.	Flechner SM, et al.	0.5 g/kg×4
膵臓	2010	Preserved endocrine function in a pancreas transplant recipient with pancreatic panniculitis and antibody-mediated rejection.	Prikis M, et al.	0.5 g/kg×4
膵臓	2011	Eculizumab for the treatment of de novo thrombotic microangiopathy post simultaneous pancreas-kidney transplantation-a case report.	Chandran S, et al.	1 g/kg×4
膵臓	2016	Disseminated mycobacteria chelonae infection in a kidney-pancreas transplant recipient: A case report and review of the literature.	Malik S, et al.	2 g/kg(2 分割)
膵頭	2009	Evidence for humoral rejection of a pancreatic islet graft and rescue with rituximab and IV immunoglobulin therapy.	Kessler L, et al.	1 g/kg×2(2 週後に投与)
小腸	2017	Successful Rescue of Late-onset Antibody-mediated Rejection 12 Years After Living-donor Intestinal Transplantation: A Case Report.	Wu GS, et al.	0.1 g/kg/日×3 週
小腸	2017	Impacts of donor-specific anti-HLA antibodies and antibody-mediated rejection on outcomes after intestinal transplantation in children.	Petit LM, et al.	0.5 g/kg/日 ×4×4(3 週間隔)

2.7.3.2.4.2 IVIg の用量・用量の設定根拠

用法・用量に関する設定根拠を表 2.7.3-83 に示した。

表 2.7.3-83 実態調査における IVIg の用法・用量の設定根拠

1回投与量	症例数	設定根拠							
		ガイドライン		公表文献		保険を考慮		その他	
		症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
≦0.1g/kg	20	4	20.0	11	55.0	15	75.0	2	10.0
≦0.2g/kg	21	3	14.3	12	57.1	13	61.9	1	4.8
≦0.3g/kg	17	3	17.6	15	88.2	6	35.3	1	5.9
≦0.4g/kg	28	3	10.7	23	82.1	9	32.1	1	3.6
≦0.5g/kg	24	3	12.5	22	91.7	6	25.0	0	0.0
≦0.6g/kg	10	0	0.0	9	90.0	1	10.0	1	10.0
≦0.7g/kg	4	1	25.0	3	75.0	1	25.0	0	0.0
≦0.8g/kg	3	0	0.0	3	100.0	0	0.0	0	0.0
≦0.9g/kg	1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
≦1.0g/kg	10	4	40.0	9	90.0	0	0.0	1	10.0
>1.0g/kg	6	1	16.7	1	16.7	0	0.0	5	83.3

総投与量	症例数	設定根拠							
		ガイドライン		公表文献		保険を考慮		その他	
		症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
≦1g/kg	56	17	30.4	33	58.9	25	44.6	4	7.1
≦2g/kg	36	1	2.8	30	83.3	13	36.1	5	13.9
≦3g/kg	25	2	8.0	21	84.0	10	40.0	2	8.0
≦4g/kg	7	1	14.3	6	85.7	2	28.6	1	14.3
>4g/kg	20	1	5.0	18	90.0	1	5.0	1	5.0

2.7.3.2.4.3 IVIg との併用状況について

2.7.3.2.4.3.1 AMR 治療薬との併用状況について

臓器別に AMR 治療薬の併用状況を表 2.7.3-84 に示した。

AMR 治療薬として、リツキシマブ及びボルテゾミブについて集計を行った。リツキシマブでは成人、小児いずれも約 30%程度で用いられていた。一方、ボルテゾミブに関しては、成人 4.0%（4/101 例）、小児 2.3%（1/43 例）とほとんど用いられてない状況が把握できた。また、ステロイドパルス療法では、全体で約 55%、血漿交換療法では約 50%と診療 GL でも明記されているように、多くの症例で併用されていることが、今回の調査で明確になった。

表 2.7.3-84　AMR 治療薬の併用状況

項目				成人		小児*		合計	
				101		43		144	
				症例数	%	症例数	%	症例数	%
併用治療	AMR治療薬		無	74	73.3	30	69.8	104	72.2
			有	27	26.7	13	30.2	40	27.8
	内訳	リツキシマブ	無	75	74.3	30	69.8	105	72.9
			有	26	25.7	13	30.2	39	27.1
		ボルテゾミブ	無	97	96.0	42	97.7	139	96.5
			有	4	4.0	1	2.3	5	3.5
	バシリキシマブ		無	99	98.0	43	100.0	142	98.6
			有	2	2.0	0	0.0	2	1.4
	ALG		無	101	100.0	43	100.0	144	100.0
			有	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン(rATG)		無	78	77.2	37	86.0	115	79.9
			有	23	22.8	6	14.0	29	20.1
	AMR治療薬その他		無	101	100.0	41	95.3	142	98.6
			有	0	0.0	2	4.7	2	1.4
	シクロスポリン		無	92	91.1	35	81.4	127	88.2
			有	9	8.9	8	18.6	17	11.8
	タクロリムス		無	30	29.7	12	27.9	42	29.2
			有	71	70.3	31	72.1	102	70.8
	ラパマイシン		無	101	100.0	43	100.0	144	100.0
			有	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	エベロリムス		無	97	96.0	42	97.7	139	96.5
			有	4	4.0	1	2.3	5	3.5
	ミコフェノール酸モフェチル		無	35	34.7	15	34.9	50	34.7
			有	66	65.3	28	65.1	94	65.3
	ミゾリビン		無	101	100.0	42	97.7	143	99.3
			有	0	0.0	1	2.3	1	0.7
	アザチオプリン		無	101	100.0	43	100.0	144	100.0
			有	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	シクロフォスファミド		無	101	100.0	43	100.0	144	100.0
			有	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	免疫抑制剤その他		無	100	99.0	41	95.3	141	97.9
			有	1	1.0	2	4.7	3	2.1
	副腎皮質ホルモン		無	16	15.8	12	27.9	28	19.4
			有	85	84.2	31	72.1	116	80.6
	内訳	内服	無	50	49.5	25	58.1	75	52.1
			有	51	50.5	18	41.9	69	47.9
		ステロイドパルス	無	41	40.6	24	55.8	65	45.1
			有	60	59.4	19	44.2	79	54.9
	血漿交換療法		無	48	47.5	26	60.5	74	51.4
			有	53	52.5	17	39.5	70	48.6
	内訳	PE	無	50	49.5	28	65.1	78	54.2
			有	51	50.5	15	34.9	66	45.8
		DFPP	無	101	100.0	41	95.3	142	98.6
			有	0	0.0	2	4.7	2	1.4
		PE・DFPP	無	99	98.0	43	100.0	142	98.6
			有	2	2.0	0	0.0	2	1.4
		その他	無	101	100.0	43	100.0	144	100.0
			有	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	実施回数（回）	平均値		3.5		3.8		3.5	
		SD		2.6		2.4		2.5	
		最小		1		1		1	
		中央値		3.0		3.0		3.0	
		最大		12		8		12	

*IVIg 投与時の年齢が 18 歳未満とする。

2.7.3.2.4.4 IVIg との併用について（AMR 治療の組み合わせ）

AMR 治療に用いられる薬剤の組み合わせについて表 2.7.3-85 に、また、AMR 治療に対する薬剤の使用順位について表 2.7.3-86 に示した。

IVIg 単独による治療は約 20%であり、多くは、血漿交換療法、ステロイドパルス療法、リツキシマブとの併用が多く用いられていることが確認できた（下記赤枠）。

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 2.7.3-85 AMR 治療の組み合わせ（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 2.7.3-86 治療薬の使用順位*（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

*EDC に入力された日付データを基に算出した

2.7.3.2.5 移植から AMR 発症までの期間

治験及び実態調査から得られた、移植から AMR 発症までの期間を表 2.7.3-87 に示した。臓器によっては症例数が限られているが、治験と実態調査共に移植後早期（30 日以内）[164]に認められる症例、30 日以降に発症する症例が含まれるなど、臓器間で大きな違いはないと考えた。

また、公表文献を基に、移植から AMR 発症までの期間について集計した結果を表 2.7.3-88 に、一覧を表 2.7.3-89 に示した。報告数は少ないが、いずれの臓器においても、早い症例では移植後早期（30 日以内）に AMR を発症しており、また、移植から数ヵ月あるいは数年以降に発症する例など、AMR 発症までの期間にはばらつきを認めた。これらの結果を踏まえると、海外から報告された文献上の AMR 発症時期は、国内で実施した治験や実態調査とおおむね同様な状況であり、相違ないものと考えた。

表 2.7.3-87　治験と実態調査における移植から AMR 発症までの期間

治験/実態調査	症例数	移植から AMR 発症までの期間（日）		
		平均	最小	最大
治験（腎臓）	23	1061.1	10	5425
実態調査	144	402.5	0	5414
腎臓	17	1276	23	3229
肝臓	61	93.7	2	2522
心臓	11	1515.2	0	5414
肺	48	157.5	3	1433
膵	4	69.8	12	117
小腸	3	2014.3	14	4809

表 2.7.3-88　公表文献における臓器別の移植から AMR 発症までの期間

文献情報	報告数	移植から AMR 発症までの期間（日）		
		平均*	最小	最大
腎臓	5	1～2160	0	3358
肝臓	6	7～915	5	1800
心臓	4	3～2567	3	7665
肺	3	8～55	6	729
膵	3	10～790	10	1830
小腸	2	156～671	4	3650

*中央値で報告された文献も含む

表 2.7.3-89　移植からの AMR 発症までの期間に関する一覧表（公表文献）

臓器	報告年	文献名	症例数	移植から AMR 発症までの期間（日）			文献番号
				平均*	最小	最大	
腎臓	2016	C1 Inhibitor in Acute Antibody-Mediated Rejection Nonresponsive to Conventional Therapy in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Study	6	1000	258	2316	55)
腎臓	2017	Clinical Outcome of Rituximab and Intravenous Immunoglobulin Combination Therapy in Kidney Transplant Recipients with Chronic Active Antibody-Mediated Rejection	43	2610	-	-	67)
腎臓	2019	Treatment with intravenous immunoglobulins and methylprednisolone may significantly decrease loss of renal function in chronic-active antibodymediated rejection	69	2227**	1022	3358	76)
腎臓	2019	Impact of active antibody‐mediated rejection treatment on donor‐specific antibodies in pediatric kidney transplant recipients	13	345**	90	675	159)
腎臓	2019	Comparing Plasmapheresis plus IVIg with Plasmapheresis plus IVIg plus Rituximab on the Management of Suspicious Antibody-Mediated Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients	8	4	0	11	79)
			15	4	0	12	
			9	1	0	8	
肝臓	2014	Antibody-mediated rejection in ABO compatible husband to wife living donor liver transplant and review of the literature.	1	7	-	-	105)
肝臓	2016	Antibody-mediated rejection after ABO-incompatible pediatric living donor liver transplantation for propionic acidemia: A case report.	1	5	-	-	107)
肝臓	2016	Diagnostics and treatment of a severe humoral rejection after liver transplantation donor-specific antibodies as a still underestimated cause of graft failure	1	540	-	-	108)
肝臓	2017	Histological long-term outcomes from acute antibody-mediated rejection following ABO-compatible liver transplantation.	9 IVIg 投与 3 例	915	353	1480	109)
肝臓	2018	ABO-incompatible liver transplantation for children under 2 years of age: A case report and a single - center review	1	6	-	-	110)
肝臓	2022	Antibody-Mediated Rejection in Adult Liver Transplant Recipients: A Case Series and Literature Review	8 IVIg 使用 5 例	799	30	1800	118)
心臓	2010	心臓移植抗体関連拒絶反応の診断と治療	1	3	-	-	121)
心臓	2010	Humoral rejection after pediatric heart transplantation: a case report.	1	730	-	-	122)

*1 ヵ月は 30 日、1 年は 365 日として日に換算した。
**中央値を示した。

表 2.7.3-89　移植からの AMR 発症までの期間に関する一覧表（公表文献）（続き）

臓器	報告年	文献名	症例数	移植から AMR 発症までの期間（日）			文献番号
				平均*	最小	最大	
心臓	2012	Late antibody-mediated rejection after heart transplantation following the development of de novo donor-specific human leukocyte antigen antibody.	15	2567	548	7665	123)
心臓	2015	Late antibody-mediated rejection after heart transplantation: Mortality, graft function, and fulminant cardiac allograft vasculopathy.	20 IVIg 投与 18 例	1820	402	5183	125)
肺	2019	Six-year experience with treatment of early donor-specific anti-HLA antibodies in pediatric lung transplantation using a human immunoglobulin-based protocol	27	24	24	63	151)
肺	2020	Outcomes of combination therapy including rituximab for antibody-mediated rejection after lung transplantation	8	290	6	729	152)
肺	2022	Antibody-Mediated Rejection Management Following Lung Transplantation	55 IVIg 単独治療 4 例	53	31	311	153)
膵	2006	Antibody-mediated rejection of a pancreas allograft.	1	10	-	-	135)
膵	2010	The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation.	20 膵臓移植 実施例は 3 例	790	210	1830	29)
膵	2011	Eculizumab for the treatment of de novo thrombotic microangiopathy post simultaneous pancreas-kidney transplantation-a case report.	1	10	-	-	137)
小腸	2014	Clinical relevance of the de novo production of anti-HLA antibodies following intestinal and multivisceral transplantation	30 DSA が検出 された 10 例に IVIg 投与	671	4	3650	132)
小腸	2017	Successful Rescue of Late-onset Antibody-mediated Rejection 12 Years After Living-donor Intestinal Transplantation: A Case Report.	1	156	-	-	134)

*1 ヵ月は 30 日、1 年は 365 日として日に換算した。

2.7.3.2.6　　効果の持続、耐薬性

該当せず

2.7.3.2.7　　付録

付録 2.7.3.2.7　公表文献の一覧

献血ヴェノグロブリン IH10%静注 0.5 g/5 mL
献血ヴェノグロブリン IH10%静注 2.5 g/25 mL
献血ヴェノグロブリン IH10%静注 5 g/50 mL
献血ヴェノグロブリン IH10%静注 10 g/100 mL
献血ヴェノグロブリン IH10%静注 20 g/200 mL

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性の概要

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
ALP/AL-P	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMR	抗体関連型拒絶反応
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
BOR	ボルテゾミブ
BUN	尿素窒素
CIDP	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
CPA	シクロホスファミド
CRP	C 反応性タンパク質
CT	コンピュータ断層撮影
DFPP	二重膜ろ過血漿交換
eCRF	電子症例報告書
ECUM	体外限外ろ過療法
eGFR	推算糸球体ろ過量
FAS	最大解析対象集団
GBS	ギラン・バレー症候群
HLA	ヒト白血球抗原
IA	免疫吸着療法
IgG	免疫グロブリン G
IgM	免疫グロブリン M
ITP	特発性血小板減少性紫斑病
IVIg	静注用ヒト免疫グロブリン
LDH	乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MFI	平均蛍光強度
MG	全身型重症筋無力症
mPSL	メチルプレドニゾロン
OD	口腔内崩壊錠
PEX	単純血漿交換
PM・DM	多発性筋炎・皮膚筋炎
PP	血漿交換療法
PT	基本語
RTX	リツキシマブ
SOC	器官別大分類
SS	安全性解析対象集団
VG-IH	献血ヴェノグロブリン®IH
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.4 臨床的安全性の概要 6
2.7.4.1 腎移植後の AMR 患者を対象とした第 III 相臨床試験 6
2.7.4.1.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1.1 背景及び概観 6
2.7.4.1.1.1.1 有害事象に関する調査及び判断基準 6
2.7.4.1.1.1.2 臨床検査 7
2.7.4.1.1.1.3 12 誘導心電図検査 8
2.7.4.1.1.1.4 胸部 X 線検査 8
2.7.4.1.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.1.2 有害事象 14
2.7.4.1.2.1 有害事象の解析 14
2.7.4.1.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 15
2.7.4.1.2.1.2 死亡 31
2.7.4.1.2.1.3 その他の重篤な有害事象 33
2.7.4.1.2.1.4 その他の重要な有害事象 37
2.7.4.1.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 39
2.7.4.1.2.2 個別有害事象の文章による説明 39
2.7.4.1.3 臨床検査値の評価 39
2.7.4.1.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 40
2.7.4.1.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 41
2.7.4.1.5.1 内因性要因 41
2.7.4.1.5.1.1 高齢者における安全性 41
2.7.4.1.5.1.2 小児における安全性 41
2.7.4.1.5.1.3 AMR の区分別の安全性 41
2.7.4.1.5.2 外因性要因 41
2.7.4.1.5.3 薬物相互作用 42
2.7.4.1.5.4 妊娠及び授乳時の使用 42
2.7.4.1.5.5 過量投与 42
2.7.4.1.5.6 薬物乱用 42
2.7.4.1.5.7 離脱症状及び反跳現象 42
2.7.4.1.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 43
2.7.4.1.6 市販後データ 44
2.7.4.1.6.1 使用成績調査及び自発報告で得られた安全性データ 44
2.7.4.1.6.2 本治験と既承認効能・効果の使用成績調査並びに治験でみられた有害事象及び副作用 46
2.7.4.1.7 付録 117
2.7.4.1.7.1 有害事象一覧 117

2.7.4.1.7.2 有害事象・処置・投薬の実施状況一覧 130
2.7.4.1.7.3 臨床検査値（定量値）要約統計量 142
2.7.4.1.7.4 12 誘導心電図一覧 152
2.7.4.1.7.5 胸部 X 線一覧 154
2.7.4.2 腎臓（小児）及び心臓、肺、肝臓、膵臓・膵島、小腸移植後の AMR 患者を対象とした実態調査（参考資料） 155
2.7.4.2.1 医薬品への曝露 155
2.7.4.2.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 155
2.7.4.2.1.1.1 有害事象に関する調査及び判断基準 155
2.7.4.2.1.2 全般的な曝露状況 155
2.7.4.2.1.3 調査対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 157
2.7.4.2.2 有害事象 160
2.7.4.2.2.1 有害事象の解析 160
2.7.4.2.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 166
2.7.4.2.2.1.2 死亡 175
2.7.4.2.2.1.2.1 死亡に至った有害事象 175
2.7.4.2.2.1.2.2 死亡に至った副作用 176
2.7.4.2.2.1.3 その他の重篤な有害事象 176
2.7.4.2.2.1.4 器官別又は症候群別有害事象の解析 176
2.7.4.2.2.1.5 治験及び実態調査における副作用の発現状況 176
2.7.4.2.3 臨床検査値の評価 178
2.7.4.2.4 特別な患者集団及び状況下における安全性 178
2.7.4.2.4.1 内因性要因 178
2.7.4.2.4.1.1 高齢者における安全性 178
2.7.4.2.4.1.2 小児における安全性 178
2.7.4.2.4.1.2.1 小児における有害事象 178
2.7.4.2.4.1.2.2 小児における副作用 180
2.7.4.2.4.2 外因性要因 182
2.7.4.2.4.2.1 IVIg と併用された治療法ごとの安全性 182
2.7.4.2.4.2.2 IVIg 総投与量別の安全性 183
2.7.4.2.4.2.2.1 IVIg 総投与量別の有害事象 183
2.7.4.2.4.2.2.2 IVIg 総投与量別の副作用 188
2.7.4.2.5 付録 191
2.7.4.2.5.1 臨床検査値の要約統計量（全臓器） 191
2.7.4.2.5.2 臨床検査値の要約統計量〔腎臓（小児）〕 191
2.7.4.2.5.3 臨床検査値の要約統計量（肝臓） 191
2.7.4.2.5.4 臨床検査値の要約統計量（心臓） 192
2.7.4.2.5.5 臨床検査値の要約統計量（肺） 192
2.7.4.2.5.6 臨床検査値の要約統計量（膵臓） 192
2.7.4.2.5.7 臨床検査値の要約統計量（小腸） 193
2.7.4.3 公表文献による評価 194

2.7.4.3.1 付録 196
2.7.4.3.1.1 公表文献の一覧 196

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 腎移植後の AMR 患者を対象とした第 III 相臨床試験

2.7.4.1.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1.1 背景及び概観

本申請の臨床データパッケージは、評価資料として腎移植後に抗体関連型拒絶反応（以降、AMR と略す）を発現した患者を対象とした第 III 相臨床試験（以降、本治験と略す）及び参考資料として日本移植学会が実施した腎臓（小児）、心臓、肺、肝臓、膵臓・膵島及び小腸移植後の AMR を対象とした観察研究（以降、本実態調査と略す）並びに公表文献による調査とし、これらを基に臨床的安全性を検討した。

2.7.4.1.1.1.1 有害事象に関する調査及び判断基準

治験薬投与開始から投与開始 6 ヵ月後検査終了まで（投与開始 5 ヵ月後以降から投与開始 6 ヵ月後までの間に治験薬を追加投与した場合には、投与開始 7 ヵ月後まで）に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気を有害事象とし、表 2.7.4-1 に示す内容について調査した。ただし、治験薬投与のための入院、同意取得前にあらかじめ計画されていた手術のための入院、及び悪化を伴わない既存の疾患又は病状の標準的な経過観察のための入院については、有害事象として取り扱わないこととした。

有害事象の程度の判断基準については、表 2.7.4-2 に示した。

治験薬との因果関係は、原疾患、合併症、併用薬、併用療法及び治療と有害事象発現との時間的関係なども勘案して表 2.7.4-3 の 2 区分で判断し、判断理由とともに eCRF に記載した。

また、発現した有害事象については、原則、症状の消失、軽快又は治験薬投与開始前の状態に回復するまで追跡した。なお、有害事象の症状消失、軽快又は治験薬投与開始前の状態に回復していないが、治験責任（分担）医師が追跡不要と判断した場合、又は何らかの理由で被験者が追跡不要となった場合は、その理由を eCRF に記載した。

表 2.7.4-1 有害事象に関する調査

1. 有害事象名[*1]
2. 種類（新規発現、症状悪化の別）
3. 重篤度（非重篤、重篤の別）
4. 程度[*2]
5. 発現日
6. 治験薬投与中止の有無
7. 転帰及び転帰日
8. 治験薬との因果関係[*3]及び判断理由
9. 処置・投与薬

[*1]：有害事象は診断名とした。診断名がつかないものは、徴候、症状とした。
[*2]：表 2.7.4-2 有害事象の程度の判断基準 参照
[*3]：表 2.7.4-3 治験薬との因果関係の判断基準 参照

表 2.7.4-2　有害事象の程度の判断基準

程度	判断基準
1．軽　度	処置*を必要としない程度
2．中等度	処置*を必要とする程度
3．高　度	特に緊急処置*を必要とする程度

*投薬、外科的処置とした。

表 2.7.4-3　治験薬との因果関係の判断基準

因果関係	判断基準
1．関連あり	当該治験薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性がある場合。なお、合理的な可能性とは、以下の項目を参考とする。 ・治験薬投与中止後に消失した ・治験薬投与再開後に再発した ・既に治験薬又は類薬において因果関係が確立されている ・交絡するリスク因子がない ・曝露量、期間との整合性がある ・正確な既往歴の裏付けにより治験薬の関与がほぼ間違いなく説明可能である ・併用治療が原因である合理的な可能性がみられない
2．関連なし	当該治験薬と有害事象との間の因果関係について、合理的な可能性がない場合。

2.7.4.1.1.1.2　臨床検査

臨床検査は、治験薬投与開始直前、初回の治験薬投与後、2 回目の治験薬投与後、投与開始 1 ヵ月後、投与開始 2 ヵ月後、投与開始 3 ヵ月後、投与開始 4 ヵ月後、投与開始 5 ヵ月後、投与開始 6 ヵ月後及び投与開始 7 ヵ月後（投与開始 5 ヵ月後以降から投与開始 6 ヵ月後までに治験薬の追加投与を実施した症例に限る）に、表 2.7.4-4 に示す項目について中央検査センターで測定した。

表 2.7.4-4　臨床検査の項目

血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、血小板数、D-ダイマー
血液生化学的検査	総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP、尿素窒素（BUN）、血清クレアチニン、eGFR*1、尿酸、Na、K、Cl、CRP、グルコース
免疫学的検査	IgG
尿検査	尿蛋白*2、尿潜血、尿沈渣

*1：一般社団法人日本腎臓病学会「CKD 診療ガイドライン 2018」をもとに推定値を算出した。
*2：尿蛋白は定量で測定した。

2.7.4.1.1.1.3 12 誘導心電図検査

献血ヴェノグロブリン®IH（以降、VG-IH と略す）の添付文書[154)]では、脳、心臓血管障害又はその既往歴を有する患者において、大量投与による血液粘度の上昇などによる脳梗塞又は心筋梗塞などの血栓塞栓症を起こすおそれがあることが、使用上の注意に記載されている。また、心機能が低下している患者において、大量投与による急激な循環血液量の増大などにより、うっ血性心不全を起こすおそれがあることが、同様に使用上の注意に記載されている。以上より、被験者の安全を確保するため、治験薬投与前（同意取得後から治験薬投与開始前日まで）、2 回目の治験薬投与後、投与開始 6 ヵ月後及び投与開始 7 ヵ月後（投与開始 5 ヵ月後以降から投与開始 6 ヵ月後までに治験薬の追加投与を実施した症例に限る）において、12 誘導心電図検査を実施した。

2.7.4.1.1.1.4 胸部 X 線検査

VG-IH の添付文書[154)]の使用上の注意において、心機能が低下している患者では、大量投与による急激な循環血液量の増大などによるうっ血性心不全を起こすおそれがあることが記載されている。以上より、被験者の安全を確保するため、胸部 X 線検査を治験薬投与前（同意取得後から治験薬投与開始前日まで）及び投与開始 6 ヵ月後に実施した。

2.7.4.1.1.2 全般的な曝露状況

治験薬投与の遵守状況を表 2.7.4-5 に示した。

治験薬の用法・用量は、初回投与から 10 日以内に 1 日 1 回 1 g/kg 体重を 2 回点滴静注とし、被験者の状態に応じて治験責任医師などが必要と判断した場合、追加投与 1 日 1 回 1 g/kg 体重を 2 回点滴静注とした。3 例（被験者識別コード：[redacted] 及び[redacted]）を除いた被験者は、規定どおり、初回投与から 10 日以内の 1 日 1 回 1 g/kg 体重 2 回の点滴静注を実施した。なお、上記 3 例の総投与量は、[redacted] が 1.99 g/kg 体重、[redacted] が 2.01 g/kg 体重、[redacted] が 1.98 g/kg 体重であり、いずれの症例も許容していた規定用量±10%以内であった。また、安全性解析対象集団 25 例の 1 回平均投与量は 1.000±0.0032 g/kg 体重（平均値±標準偏差）、平均総投与量は 2.359±0.7576 g/kg 体重（平均値±標準偏差）だった。

また、追加投与を行った症例は 5 例（被験者識別コード：[redacted] 及び[redacted]）だった。

表 2.7.4-5　治験薬投与の遵守状況（SS）

		（N＝25）				
		初回投与	2回目投与	追加投与1回目	追加投与2回目	治験期間中*
項目		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
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」と読み替える

[5.3.5.2　表 12-1 から引用]

2.7.4.1.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団は 25 例であった。なお、そのうち 2 例は、移植腎病理中央判定委員会（以降、中央判定委員会と略す）の結果に基づき、対象疾患外と判定され FAS 除外とした症例だった。

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4-6 に示した。

主な被験者背景として、年齢は 51.8±13.07 歳（平均値±標準偏差）、性別は男性が 10 例（40.0%）、女性が 15 例（60.0%）だった。AMR の区分は、Active AMR が 13 例、Chronic active AMR が 10 例であり、上述のとおり、中央判定委員会で AMR と診断されなかったのは 2 例だった。治験薬の投与回数は、2 回が 20 例（80.0%）、3 回が 1 例（4.0%）、4 回が 4 例（16.0%）だった。感作のリスク因子である輸血歴及び妊娠歴を有する被験者は、それぞれ 23 例（92.0%）、12 例（48.0%）であった。他臓器同時移植が実施されたのは 1 例のみで、膵腎同時移植を施行した症例だった。過去の移植回数は 1 回が 22 例（88.0%）、2 回が 3 例（12.0%）だった。臓器提供時のドナー年齢は、50 歳未満が 3 例（12.0%）、50 歳以上が 22 例（88.0%）だった。また、生体移植、献腎移植（脳死のみ）施行例は、それぞれ 24 例（96.0%）、1 例（4.0%）だった。

表 2.7.4-6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（SS）

分類	項目（単位）		（N = 25） 例数 (%)
被験者背景	年齢（歳）	例数	25
		平均値 (標準偏差)	51.8 (13.07)
		最小値	26
		中央値	57.0
		最大値	72
		16<= <20	0 (0.0)
		20<= <30	1 (4.0)
		30<= <40	5 (20.0)
		40<= <50	3 (12.0)
		50<= <60	8 (32.0)
		60<=	8 (32.0)
	性別	男性	10 (40.0)
		女性	15 (60.0)
	体重（kg）	例数	25
		平均値 (標準偏差)	57.46 (11.278)
		最小値	39.4
		中央値	58.90
		最大値	84.6
		<40	1 (4.0)
		40<= <50	6 (24.0)
		50<= <60	8 (32.0)
		60<= <70	7 (28.0)
		70<=	3 (12.0)
	AMRの区分	Active AMR	13 (52.0)
		Chronic active AMR	10 (40.0)
	既往歴の有無	無	9 (36.0)
		有	16 (64.0)
	合併症の有無	無	1 (4.0)
		有	24 (96.0)
	前治療薬の有無	無	0 (0.0)
		有	25 (100.0)
	前治療薬	免疫抑制薬	25 (100.0)
		ステロイドパルス療法	14 (56.0)
		AMR治療に用いられる薬剤	8 (32.0)
		その他の薬剤	23 (92.0)
	前治療法の有無	無	11 (44.0)
		有	14 (56.0)
	前治療法	血漿交換療法	13 (52.0)
		その他の療法	1 (4.0)
	治験薬投与回数（回）	1回	0 (0.0)
		2回	20 (80.0)
		3回	1 (4.0)
		4回	4 (16.0)
	登録から投与までの時間 （同日は1日、翌日は2日…とする）	1日	9 (36.0)
		2日	14 (56.0)
		3日	2 (8.0)
		4日以上	0 (0.0)

AMRの区分：移植腎病理中央判定委員会で2症例（[redacted]）を対象疾患外と判断

表 2.7.4-6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（SS）（続き）

分類	項目（単位）		（N＝25） 例数 (%)
抗体検査／抗体価	抗体（MFI） （抗HLA抗体、抗non-HLA抗体の内、最も高い抗体）	例数	25
		平均値 (標準偏差)	8776.510 (4999.8987)
		最小値	1697.00
		中央値	7352.340
		最大値	19711.00
		<1000	0 (0.0)
		1000<= <3000	2 (8.0)
		3000<= <10000	13 (52.0)
		10000<=	10 (40.0)
	抗HLA抗体（MFI） （最も高い抗体）	例数	25
		平均値 (標準偏差)	4348.4 (5272.50)
		最小値	17
		中央値	2218.0
		最大値	19711
		<1000	4 (16.0)
		1000<= <3000	10 (40.0)
		3000<= <10000	7 (28.0)
		10000<=	4 (16.0)
	抗non-HLA抗体（MFI） （最も高い抗体）	例数	25
		平均値 (標準偏差)	7744.098 (4734.2574)
		最小値	1249.10
		中央値	6990.150
		最大値	19099.24
		<1000	0 (0.0)
		1000<= <3000	3 (12.0)
		3000<= <10000	14 (56.0)
		10000<=	8 (32.0)
	血液型適合性	血液型適合・一致	13 (52.0)
		血液型不適合	12 (48.0)
	血液型不適合（抗A抗体）		9
	IgG型抗A抗体（倍）	<16	7 (77.8)
		16<= <32	0 (0.0)
		32<= <64	1 (11.1)
		64<=	1 (11.1)
	IgM型抗A抗体（倍）	<16	9 (100.0)
		16<= <32	0 (0.0)
		32<= <64	0 (0.0)
		64<=	0 (0.0)
	血液型不適合（抗B抗体）		3
	IgG型抗B抗体（倍）	<16	3 (100.0)
		16<= <32	0 (0.0)
		32<= <64	0 (0.0)
		64<=	0 (0.0)
	IgM型抗B抗体（倍）	<16	3 (100.0)
		16<= <32	0 (0.0)
		32<= <64	0 (0.0)
		64<=	0 (0.0)

IgG型抗A抗体（倍）、IgM型抗A抗体（倍）の割合は血液型不適合（抗A抗体）を分母とする。
IgG型抗B抗体（倍）、IgM型抗B抗体（倍）の割合は血液型不適合（抗B抗体）を分母とする。
IgG型抗A抗体(倍)、IgM型抗A抗体(倍)、IgG型抗B抗体(倍)、IgM型抗B抗体(倍)はスクリーニング期間の測定結果

表 2.7.4-6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（SS）（続き）

分類	項目（単位）		（N = 25） 例数 (%)
腎機能	血清クレアチニン（mg/dL）	例数	25
		平均値 (標準偏差)	1.540 (0.7092)
		最小値	0.71
		中央値	1.350
		最大値	4.15
		<1.0	2 (8.0)
		1.0<= <2.0	18 (72.0)
		2.0<= <2.5	3 (12.0)
		2.5<=	2 (8.0)
	eGFR（mL/min/1.73m2）	例数	25
		平均値 (標準偏差)	37.99 (12.123)
		最小値	9.6
		中央値	38.90
		最大値	62.9
		<15	1 (4.0)
		15<= <30	5 (20.0)
		30<= <45	13 (52.0)
		45<= <60	5 (20.0)
		60<= <90	1 (4.0)
		90<=	0 (0.0)
	尿蛋白（mg/dL）	例数	25
		平均値 (標準偏差)	61.8 (111.98)
		最小値	2
		中央値	11.0
		最大値	494
		<15	14 (56.0)
		15<= <30	3 (12.0)
		30<= <100	3 (12.0)
		100<=	5 (20.0)
腎移植歴	移植から登録までの時間（月）	例数	25
		平均値 (標準偏差)	34.1 (49.34)
		最小値	0
		中央値	16.0
		最大値	180
	移植から登録までの時間	<=1ヵ月	5 (20.0)
		1ヵ月< <=3ヵ月	2 (8.0)
		3ヵ月< <=6ヵ月	4 (16.0)
		6ヵ月< <=1年	0 (0.0)
		1年< <=5年	10 (40.0)
		5年<	4 (16.0)
	過去の輸血歴の有無	無	2 (8.0)
		有	23 (92.0)
	過去の妊娠歴の有無	無	3 (12.0)
		有	12 (48.0)
	他臓器同時移植の有無	無	24 (96.0)
		有	1 (4.0)
	移植回数（回）	1	22 (88.0)
		2	3 (12.0)
		3<=	0 (0.0)
	臓器提供時のドナー年齢	<50	3 (12.0)
		50<=	22 (88.0)
	移植の区分	生体	24 (96.0)
		献腎	1 (4.0)

2.7.4.1.2 有害事象

2.7.4.1.2.1 有害事象の解析

本剤の安全性を検討するため、本治験における安全性解析対象集団の有害事象、副作用、死亡に至った有害事象、死亡に至った副作用、重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現率を算出した。有害事象名は、MedDRA/J（Version 25.1）の SOC 及び PT コードを用いて読み替えた。また、有害事象一覧を 2.7.4.1.7.1、有害事象・処置・投薬の実施状況一覧を 2.7.4.1.7.2 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 件だった（表 2.7.4-7、表 2.7.4-8）。死亡に至った有害事象は 1 例 2 件（「心不全」及び「多臓器機能不全症候群」）認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.1.2.1.2）。また、死亡に至った副作用はなかった。重篤な有害事象の発現率は 28.0%（7/25 例）13 件だった（表 2.7.4-7）。このうち 1 例 2 件（「心不全」及び「多臓器機能不全症候群」）は、上述のとおり、死亡に至った有害事象であった。重篤な副作用の発現率は 16.0%（4/25 例）5 件だった（表 2.7.4-8）。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-7 有害事象の発現状況（SS）

		（N＝25）	
分類		例数 (%)	件数
有害事象		21 (84.0)	107
種類別*	新規発現	21 (84.0)	98
	症状悪化	6 (24.0)	9
程度別	軽度	11 (44.0)	29
	中等度	19 (76.0)	73
	高度	2 (8.0)	5
重篤度別	重篤	7 (28.0)	13
	非重篤	21 (84.0)	94
他の重要な有害事象		3 (12.0)	3
死に至った有害事象		1 (4.0)	2

*重複あり
[5.3.5.2 表 12-2 から引用]

表 2.7.4-8 副作用の発現状況（SS）

		（N＝25）	
分類		例数 (%)	件数
副作用		16 (64.0)	36
種類別*	新規発現	16 (64.0)	34
	症状悪化	2 (8.0)	2
程度別	軽度	9 (36.0)	16
	中等度	10 (40.0)	19
	高度	1 (4.0)	1
重篤度別	重篤	4 (16.0)	5
	非重篤	15 (60.0)	31
他の重要な副作用		1 (4.0)	1
死に至った副作用		0 (0.0)	0

*重複あり
[5.3.5.2 表 12-3 から引用]

2.7.4.1.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

（1） 有害事象及び副作用

事象別有害事象の発現状況を表 2.7.4-9 に示した。2 例以上に認められた有害事象（PT）は、「頭痛」6 例、「下痢」及び「発熱」各 4 例、「高コレステロール血症」、「悪心」及び「頚部痛」各 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」各 2 例であった。

また、事象別副作用の発現状況を表 2.7.4-10 に示した。2 例以上に認められた副作用（PT）は「頭痛」5 例、「発熱」及び「悪心」各 2 例であり、いずれの副作用も、本剤投与時によく見られる事象であった。

表 2.7.4-9　事象別有害事象の発現状況（SS）

MedDRA/J V25.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	（N＝25） 例数 (%)
有害事象発現例数	21 (84.0)
感染症および寄生虫症	7 (28.0)
気管支肺アスペルギルス症	1 (4.0)
帯状疱疹	1 (4.0)
上咽頭炎	1 (4.0)
腹膜炎	1 (4.0)
皮下組織膿瘍	1 (4.0)
尿路感染	2 (8.0)
腎嚢胞感染	1 (4.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (4.0)
細菌性肺炎	1 (4.0)
血液およびリンパ系障害	3 (12.0)
好中球減少症	1 (4.0)
腎性貧血	2 (8.0)
免疫系障害	1 (4.0)
移植拒絶反応	1 (4.0)
代謝および栄養障害	6 (24.0)
高コレステロール血症	3 (12.0)
高カリウム血症	1 (4.0)
高尿酸血症	1 (4.0)
低アルブミン血症	1 (4.0)
低血糖	2 (8.0)
低カリウム血症	2 (8.0)
低ナトリウム血症	1 (4.0)
脂質異常症	1 (4.0)
神経系障害	8 (32.0)
脳梗塞	1 (4.0)
浮動性めまい	1 (4.0)
頭痛	6 (24.0)
眼障害	2 (8.0)
結膜出血	1 (4.0)
ドライアイ	1 (4.0)
緑内障	1 (4.0)
心臓障害	1 (4.0)
心房粗動	1 (4.0)
心不全	1 (4.0)
血管障害	1 (4.0)
高血圧	1 (4.0)
血管障害	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (12.0)
発声障害	1 (4.0)
肺水腫	1 (4.0)
口腔咽頭不快感	1 (4.0)
胃腸障害	11 (44.0)
腹部不快感	2 (8.0)
腹痛	1 (4.0)
上腹部痛	1 (4.0)
便秘	1 (4.0)
下痢	4 (16.0)
麻痺性イレウス	1 (4.0)
悪心	3 (12.0)
口内炎	2 (8.0)
軟便	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-4 から引用]

表 2.7.4-9　事象別有害事象の発現状況（SS）（続き）

MedDRA/J V25.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	（N＝25） 例数 (%)
肝胆道系障害	2 (8.0)
胆嚢炎	1 (4.0)
肝機能異常	1 (4.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)
紅斑	1 (4.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (12.0)
背部痛	1 (4.0)
頚部痛	3 (12.0)
腎および尿路障害	2 (8.0)
腎血腫	1 (4.0)
腎機能障害	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (36.0)
注射部位溢出	1 (4.0)
注射部位反応	1 (4.0)
倦怠感	1 (4.0)
発熱	4 (16.0)
穿刺部位疼痛	1 (4.0)
多臓器機能不全症候群	1 (4.0)
臨床検査	7 (28.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.0)
血圧上昇	2 (8.0)
フィブリンDダイマー増加	1 (4.0)
好中球数減少	1 (4.0)
血小板数減少	1 (4.0)
白血球数減少	2 (8.0)
肝酵素上昇	1 (4.0)
肝機能検査値上昇	1 (4.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (12.0)
足骨折	2 (8.0)
橈骨骨折	1 (4.0)
皮下血腫	1 (4.0)
挫傷	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-4 から引用]

表 2.7.4-10　事象別副作用の発現状況（SS）

MedDRA/J V25.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	（N＝25） 例数 (%)
副作用発現例数	16 (64.0)
感染症および寄生虫症	2 (8.0)
気管支肺アスペルギルス症	1 (4.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (4.0)
神経系障害	6 (24.0)
脳梗塞	1 (4.0)
頭痛	5 (20.0)
血管障害	1 (4.0)
血管障害	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.0)
肺水腫	1 (4.0)
口腔咽頭不快感	1 (4.0)
胃腸障害	3 (12.0)
上腹部痛	1 (4.0)
悪心	2 (8.0)
肝胆道系障害	1 (4.0)
肝機能異常	1 (4.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)
紅斑	1 (4.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.0)
背部痛	1 (4.0)
頚部痛	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16.0)
注射部位反応	1 (4.0)
倦怠感	1 (4.0)
発熱	2 (8.0)
臨床検査	5 (20.0)
血圧上昇	1 (4.0)
フィブリンDダイマー増加	1 (4.0)
好中球数減少	1 (4.0)
肝酵素上昇	1 (4.0)
肝機能検査値上昇	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-5 から引用]

(2)　程度別有害事象及び副作用

事象・程度別有害事象と副作用の発現状況を表 2.7.4-11 及び表 2.7.4-12 に示した。なお、1 症例に同じ事象が複数回発現した場合には、最も重い程度を採用した。また、SOC の中で程度が異なる複数の事象を発現した症例については、その SOC において重い程度の方に集計した。また、事象・因果関係・程度別有害事象の発現状況を表 2.7.4-13 に示した。なお、1 症例に同じ事象が複数回発現した場合は、それぞれの分類において 1 例としてカウントした。

中等度の有害事象のうち、2 例以上に認められた有害事象（PT）は、「頭痛」6 例、「発熱」4 例、「高コレステロール血症」及び「頚部痛」各 3 例、「尿路感染」、「腎性貧血」、「低カリウム血症」、「腹部不快感」、「下痢」、「口内炎」、「白血球数減少」及び「足骨折」各 2 例だった。そのうち、副作用と判断された事象は、「頭痛」5 例、「発熱」2 例及び「頚部痛」1 例だった。また、高度の有害事象（PT）として「細菌性肺炎」、「脳梗塞」、「心不全」、「腎機能障害」及び「多臓器機能不全症候群」が各 1 例で認められ、このうち、「脳梗塞」は副作用と判断された。

表 2.7.4-11　事象・程度別有害事象の発現状況（SS）

MedDRA/J V25.1	（N＝25）			
器官別大分類 (SOC)	軽度	中等度	高度	合計
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象発現例数	10 (40.0)	19 (76.0)	2 (8.0)	21 (84.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	7 (28.0)	1 (4.0)	7 (28.0)
気管支肺アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
上咽頭炎	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
腹膜炎	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
尿路感染	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
腎嚢胞感染	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
腎性貧血	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
移植拒絶反応	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
代謝および栄養障害	1 (4.0)	6 (24.0)	0 (0.0)	6 (24.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
低血糖	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
脂質異常症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
神経系障害	1 (4.0)	6 (24.0)	1 (4.0)	8 (32.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
浮動性めまい	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
頭痛	0 (0.0)	6 (24.0)	0 (0.0)	6 (24.0)
眼障害	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
結膜出血	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
ドライアイ	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
緑内障	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
心房粗動	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
血管障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
高血圧	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
血管障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
発声障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
口腔咽頭不快感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
胃腸障害	5 (20.0)	7 (28.0)	0 (0.0)	11 (44.0)
腹部不快感	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
上腹部痛	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
便秘	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
下痢	2 (8.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
麻痺性イレウス	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
悪心	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
口内炎	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
軟便	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-6 から引用]

表 2.7.4-11　事象・程度別有害事象の発現状況（SS）（続き）

MedDRA/J V25.1	（N＝25）			
器官別大分類 (SOC)	軽度	中等度	高度	合計
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
肝胆道系障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肝機能異常	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
紅斑	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
頚部痛	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
腎および尿路障害	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (8.0)
腎血腫	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	9 (36.0)
注射部位溢出	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
注射部位反応	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
倦怠感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
発熱	0 (0.0)	4 (16.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
穿刺部位疼痛	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
多臓器機能不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
臨床検査	6 (24.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	7 (28.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
血圧上昇	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
フィブリンDダイマー増加	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
血小板数減少	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
白血球数減少	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
肝酵素上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肝機能検査値上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
足骨折	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
橈骨骨折	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮下血腫	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
挫傷	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-6 から引用]

表 2.7.4-12　事象・程度別副作用の発現状況（SS）

MedDRA/J V25.1	（N＝25）			
器官別大分類 (SOC)	軽度	中等度	高度	合計
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
副作用発現例数	8 (32.0)	10 (40.0)	1 (4.0)	16 (64.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
気管支肺アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
神経系障害	0 (0.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	6 (24.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
頭痛	0 (0.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	5 (20.0)
血管障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
血管障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
口腔咽頭不快感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
胃腸障害	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
上腹部痛	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
悪心	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
肝胆道系障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肝機能異常	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
紅斑	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
頚部痛	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (8.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
注射部位反応	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
倦怠感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
発熱	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
臨床検査	4 (16.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	5 (20.0)
血圧上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
フィブリンDダイマー増加	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肝酵素上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肝機能検査値上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-7 から引用]

表 2.7.4-13　事象・因果関係・程度別有害事象の発現状況（SS）

MedDRA/J V25.1	（N＝25）							
	関連あり				関連なし			
器官別大分類 (SOC)	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象発現例数	9 (36.0)	10 (40.0)	1 (4.0)	16 (64.0)	7 (28.0)	18 (72.0)	2 (8.0)	19 (76.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	6 (24.0)	1 (4.0)	6 (24.0)
気管支肺アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
腹膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
腎嚢胞感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
腎性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
移植拒絶反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	6 (24.0)	0 (0.0)	6 (24.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
神経系障害	0 (0.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	6 (24.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
頭痛	0 (0.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-8 から引用]

表 2.7.4-13　事象・因果関係・程度別有害事象の発現状況（SS）（続き）

MedDRA/J V25.1	（N＝25）							
	関連あり				関連なし			
器官別大分類 (SOC)	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
ドライアイ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
心房粗動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
血管障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
血管障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	3 (12.0)	7 (28.0)	0 (0.0)	9 (36.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
上腹部痛	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
麻痺性イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
悪心	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
軟便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肝胆道系障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肝機能異常	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (8.0)
腎血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-8 から引用]

表 2.7.4-13　事象・因果関係・程度別有害事象の発現状況（SS）（続き）

MedDRA/J V25.1	（N＝25）							
	関連あり				関連なし			
器官別大分類 (SOC)	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	5 (20.0)
注射部位溢出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
注射部位反応	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (4.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
穿刺部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
多臓器機能不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
臨床検査	4 (16.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	5 (20.0)	2 (8.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
血圧上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
フィブリンDダイマー増加	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
肝酵素上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
橈骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-8 から引用]

（3）　投与時期による有害事象及び副作用

本治験では、全例に対し、初期治療として治験薬を 1 回 1 g/kg 体重で 2 回投与し、その後、治験責任医師などの判断により、最大 2 回（1 g/kg 体重/回×2）の治験薬追加投与を行うこととした。実際に治験薬の追加投与をおこなった症例は 5 例であった（治験薬の総投与量：3 g/kg 体重 1 例、4 g/kg 体重 4 例）。

治験薬の投与時期による有害事象と副作用の発現状況について、表 2.7.4-14 及び表 2.7.4-15 に示した。

初期治療（追加投与まで）における有害事象の発現率は 84.0%（21/25 例）であったのに対し、追加投与以降の有害事象の発現率は 60.0%（3/5 例）であった。追加投与に至った症例数が少なく明確に言及できないものの、追加投与時の有害事象の発現率は、初期治療に比べ低い傾向であった。

追加投与 1 回目～2 回目までに有害事象が認められた症例は 3 例であり、内訳は「頚部痛」2 例、「気管支肺アスペルギルス症」、「尿路感染」、「細菌性肺炎」、「発熱」及び「血小板数減少」各 1 例だった。このうち、「気管支肺アスペルギルス症」、「頚部痛」及び「発熱」は副作用と判断された。また、追加投与 2 回目以降、2 例で有害事象が認められた。発現した有害事象（PT）は「上腹部痛」、「背部痛」、「頚部痛」、「注射部位溢出」及び「発熱」各 1 例で、そのうち、「上腹部痛」、「背部痛」、「頚部痛」及び「発熱」が副作用と判断された。治験薬の追加投与を行った症例において、IVIg の繰り返し投与を行っても、IVIg の大量投与に伴うリスクである「血栓塞栓症」や「心不全」の発現は認めなかったが、初期治療のみ実施した症例（総投与量が 2 g/kg 体重）1 例で、副作用として「脳梗塞」の発現を認めた。既知の事象ではあるが、VG-IH の添付文書[155]に記載しているとおり、脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者への投与は、患者の状態を観察しながら慎重に実施すべきであると考えた。

表 2.7.4-14　事象・投与時期別有害事象の発現状況（SS）

MedDRA/J V25.1	（N＝25）			
	追加投与まで	追加投与以降	追加投与以降（内訳）	
			追加投与1回目～2回目まで	追加投与2回目以降
器官別大分類 (SOC)	初回投与例数＝25	追加投与1回目例数＝5	追加投与1回目例数＝5	追加投与2回目例数＝4
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象発現例数	21 (84.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	2 (50.0)
感染症および寄生虫症	7 (28.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
気管支肺アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜炎	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (4.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
腎嚢胞感染	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎性貧血	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
移植拒絶反応	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	6 (24.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質異常症	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	8 (32.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	6 (24.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[5.3.5.2　表 12-9 から引用]

表 2.7.4-14　事象・投与時期別有害事象の発現状況（SS）（続き）

MedDRA/J V25.1	（N＝25）			
	追加投与まで	追加投与以降	追加投与以降（内訳）	
			追加投与1回目～2回目まで	追加投与2回目以降
器官別大分類 (SOC)	初回投与例数＝25	追加投与1回目例数＝5	追加投与1回目例数＝5	追加投与2回目例数＝4
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
眼障害	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ドライアイ	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緑内障	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房粗動	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	10 (40.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
腹部不快感	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
便秘	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	4 (16.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麻痺性イレウス	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (8.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (25.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
頚部痛	2 (8.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (25.0)

[5.3.5.2　表 12-9 から引用]

表 2.7.4-14　事象・投与時期別有害事象の発現状況（SS）（続き）

MedDRA/J V25.1	（N＝25）			
	追加投与まで	追加投与以降	追加投与以降（内訳）	
			追加投与1回目～2回目まで	追加投与2回目以降
器官別大分類 (SOC)	初回投与例数＝25	追加投与1回目例数＝5	追加投与1回目例数＝5	追加投与2回目例数＝4
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
腎および尿路障害	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎血腫	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (32.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (50.0)
注射部位溢出	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
注射部位反応	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	4 (16.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (25.0)
穿刺部位疼痛	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多臓器機能不全症候群	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	7 (28.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
フィブリンＤダイマー増加	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
白血球数減少	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
橈骨骨折	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下血腫	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[5.3.5.2　表 12-9 から引用]

表 2.7.4-15　事象・投与時期別副作用の発現状況（SS）

MedDRA/J V25.1	（N＝25）			
	追加投与まで	追加投与以降	追加投与以降（内訳）	
			追加投与1回目～2回目まで	追加投与2回目以降
器官別大分類 (SOC)	初回投与例数＝25	追加投与1回目例数＝5	追加投与1回目例数＝5	追加投与2回目例数＝4
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
副作用発現例数	16 (64.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	2 (50.0)
感染症および寄生虫症	1 (4.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
気管支肺アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	6 (24.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (8.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
悪心	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (25.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
頚部痛	1 (4.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (25.0)
注射部位反応	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (8.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (25.0)
臨床検査	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
フィブリンDダイマー増加	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[5.3.5.2　表 12-10 から引用]

2.7.4.1.2.1.2 死亡

死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-16 に示した。本治験において、「心不全」及び「多臓器機能不全症候群」により死亡した症例が 1 例（被験者識別コード：[redacted]）認められた。死亡につながった有害事象のうち、「心不全」は治験薬投与開始 45 日目、「多臓器機能不全症候群」は治験薬投与開始 64 日目に発現した。これらの事象に対し、ビソプロロール、オノアクト点滴静注、アミオダロン静注、ジゴシン注、ベラパミル静注、塩酸ドパミン注及びビソノテープが用いられたが、治験薬投与開始 69 日目に死亡に至った。治験責任医師の見解では、治験薬投与前から認められていた心房細動が、何らかの原因で急激に悪化して心房粗動に発展し、循環不全に陥った結果、「心不全」を発症したと考えられた。治験薬投与終了から「心不全」の発症までの時間的経過より、治験薬との因果関係は否定された。また、「多臓器機能不全症候群」は、「心不全」の悪化による全身の循環不全に伴い発現したと考えられ、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4-16　死亡に至った有害事象一覧（SS）

MedDRA/J V25.1

被験者識別コード	No.	上段：有害事象名（記載名） 中段：器官別大分類 下段：基本語 (PT)	種類	重篤度 該当事象	発現日 転帰日	程度 転帰	治験薬との因果関係 判定理由	追跡不要理由
[redacted]	5	心不全 心臓障害 心不全	新規発現	重篤 処置なし	2021/04/07 2021/05/01	高度 死亡	関連なし -	死亡のため
	9	多臓器不全 一般・全身障害および投与部位の状態 多臓器機能不全症候群	新規発現	重篤 処置なし	2021/04/26 2021/05/01	高度 死亡	関連なし -	死亡のため

[5.3.5.2　表 14-28 から引用]

2.7.4.1.2.1.3 その他の重篤な有害事象

事象別重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4-17 に、事象別重篤な副作用の発現状況を表 2.7.4-18 に示した。また、その他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-19 に、該当事象の叙述を 2.7.6.4.1 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（PT）は、「発熱」2 件、「脳梗塞」、「心不全」、「多臓器機能不全症候群」、「橈骨骨折」、「頭痛」、「悪心」、「胆嚢炎」、「麻痺性イレウス」、「腎機能障害」、「細菌性肺炎」及び「気管支肺アスペルギルス症」各 1 件の計 13 件であった。このうち、「脳梗塞」、「心不全」及び「多臓器機能不全症候群」は同一症例（被験者識別コード：[redacted]）で発現し、治験薬投与開始 69 日目に「心不全」及び「多臓器機能不全症候群」により死亡に至った。

また、重篤な有害事象のうち、「脳梗塞」、「頭痛」、「発熱」、「悪心」及び「気管支肺アスペルギルス症」の 5 件は、治験薬との関連性は否定されず、副作用と判断された。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、「脳梗塞」を発現した 1 例（被験者識別コード：[redacted]）は、治験薬投与開始 13 日目に本事象が発現したため、他院へ入院することとなった。本事象の発現同日に血栓除去術が施行され、右上下肢麻痺は改善した。また、本事象の治療目的として、ホリゾン、クロピドグレル錠、リクシアナ OD 錠及びアルテプラーゼが投与された。発現 27 日目、本事象は軽快したため、リハビリテーション目的で近医へ転院となった。本症例は、治験開始時に閉塞性動脈硬化症及び心房細動を合併しており、これらの合併症に対し、治験開始前から治療が行われていた。治験責任医師の見解では、心房細動の治療としては十分ではなかった可能性があり、その結果、心原性血栓が形成され、本事象が発現した可能性はあるものの、治験薬投与によって血液粘度が亢進し、本事象の発現に影響した可能性も否定できないと考えられた。上述のとおり、本事象は発現 27 日目時点で軽快したが、その後、有害事象「心不全」及び「多臓器機能不全症候群」の発現により本症例が死亡したため、追跡終了となった。

「頭痛」及び「悪心」を発現した 1 例（被験者識別コード：[redacted]）は、治験薬 1 g/kg 体重を連日投与した症例であった。治験薬 2 回目投与後に「頭痛」及び「悪心」が発現した。アセトアミノフェン及びドンペリドンにて経過観察をしたが、退院予定日においても症状が継続していたことから入院期間を延長することとなった。その後、「悪心」は発現 3 日後、「頭痛」は発現 5 日後に回復し、治験薬初回投与 6 日後に退院した。

「発熱」を発現した 1 例（被験者識別コード：[redacted]）は、治験薬初回投与（1 g/kg 体重）終了後、約 1 時間で発熱（38.0°C）を認めたためカロナール錠内服にて経過観察を行った。当初、治験薬初回投与翌日に退院予定であったが、発熱が継続したため入院期間を延長した。その後、同日午後に解熱し、治験薬投与開始 2 日後に退院した。なお、本症例は、治験薬 2 回目投与、追加投与 1 回目及び 2 回目のいずれにおいても、治験薬投与後に副作用「発熱」が認められたが、いずれも非重篤であった。

「気管支肺アスペルギルス症」を発現した 1 例（被験者識別コード：[redacted]）は、治験薬 3 回目投与 14 日後、β-D グルカンの経時的上昇及び継続的な咳嗽が認められた。胸部 CT により、左肺上葉及び下葉に新規結節を認めたため、真菌性肺炎を疑い、ミカファンギン Na の投与を開始し、免疫抑制剤（セルセプトカプセル）を減量した。その後、アスペルギルス抗原陽性かつ喀痰培養でもアスペルギルスが検出されたため、本事象の診断に至った。本事象への治療開始後、咳嗽の

軽快及びβ-D グルカンの低下が認められ、胸部 CT においても肺結節が消失した。また、本事象の発現 48 日後以降、β-D グルカン及びアスペルギルス抗原は陰性の状態が続き、発現後約 3 ヵ月で回復と判断された。なお、治験薬の免疫抑制効果が本事象の発現に関与した可能性は否定できないとの治験責任医師の判断により、因果関係は否定できないと考えられた。

表 2.7.4-17　事象別重篤な有害事象の発現状況（SS）

	MedDRA/J V25.1
器官別大分類 (SOC)	（N＝25）
基本語 (PT)	例数 (%)
重篤な有害事象発現例数	7 (28.0)
感染症および寄生虫症	1 (4.0)
気管支肺アスペルギルス症	1 (4.0)
細菌性肺炎	1 (4.0)
神経系障害	2 (8.0)
脳梗塞	1 (4.0)
頭痛	1 (4.0)
心臓障害	1 (4.0)
心不全	1 (4.0)
胃腸障害	2 (8.0)
麻痺性イレウス	1 (4.0)
悪心	1 (4.0)
肝胆道系障害	1 (4.0)
胆嚢炎	1 (4.0)
腎および尿路障害	1 (4.0)
腎機能障害	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.0)
発熱	2 (8.0)
多臓器機能不全症候群	1 (4.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.0)
橈骨骨折	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-11 から引用]

表 2.7.4-18　事象別重篤な副作用の発現状況（SS）

	MedDRA/J V25.1
器官別大分類 (SOC)	（N＝25）
基本語 (PT)	例数 (%)
重篤な副作用発現例数	4 (16.0)
感染症および寄生虫症	1 (4.0)
気管支肺アスペルギルス症	1 (4.0)
神経系障害	2 (8.0)
脳梗塞	1 (4.0)
頭痛	1 (4.0)
胃腸障害	1 (4.0)
悪心	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.0)
発熱	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-12 から引用]

表 2.7.4-19　その他の重篤な有害事象を発現した症例一覧（SS）

MedDRA/J V25.1

被験者識別コード	No.	上段：有害事象名（記載名） 中段：器官別大分類 下段：基本語 (PT)	種類	重篤度 該当事象	発現日 転帰日	程度 転帰	治験薬との因果関係 判定理由	追跡不要理由
[redacted]	2	脳梗塞 神経系障害 脳梗塞	新規発現	重篤 処置なし	2021/03/06 2021/04/01	高度 軽快	関連あり 曝露量、期間との整合性がある	-
[redacted]	6	左橈骨遠位端骨折 傷害、中毒および処置合併症 橈骨骨折	新規発現	重篤 処置なし	2021/07/29 2021/08/07	中等度 軽快	関連なし -	-
[redacted]	1	頭痛の悪化 神経系障害 頭痛	症状悪化	重篤 処置なし	2021/02/17 2021/02/22	中等度 回復	関連あり 既に治験薬又は類薬において因果関係が確立されている 曝露量、期間との整合性がある	-
	2	悪心 胃腸障害 悪心	新規発現	重篤 処置なし	2021/02/17 2021/02/20	中等度 回復	関連あり 既に治験薬又は類薬において因果関係が確立されている 曝露量、期間との整合性がある	-
[redacted]	1	発熱 一般・全身障害および投与部位の状態 発熱	新規発現	重篤 処置なし	2021/05/19 2021/05/21	中等度 回復	関連あり 曝露量、期間との整合性がある	-
[redacted]	1	胆のう炎 肝胆道系障害 胆嚢炎	新規発現	重篤 処置なし	2021/09/27 2021/11/10	中等度 回復	関連なし -	-
	4	麻痺性イレウス 胃腸障害 麻痺性イレウス	新規発現	重篤 処置なし	2021/10/23 2021/11/18	中等度 回復	関連なし -	-
[redacted]	4	腎機能低下 腎および尿路障害 腎機能障害	新規発現	重篤 処置なし	2022/01/04 2022/03/19	高度 軽快	関連なし -	-
	11	肺アスペルギルス症 感染症および寄生虫症 気管支肺アスペルギルス症	新規発現	重篤 処置なし	2022/02/24 2022/06/01	中等度 回復	関連あり 既に治験薬又は類薬において因果関係が確立されている	-

[5.3.5.2　表 14-29 から引用]

表 2.7.4-19　その他の重篤な有害事象を発現した症例一覧（SS）（続き）

MedDRA/J V25.1

被験者識別コード	No.	上段：　有害事象名（記載名） 中段：　器官別大分類 下段：　基本語 (PT)	種類	重篤度 該当事象	発現日 転帰日	程度 転帰	治験薬との因果関係 判定理由	追跡不要理由
[redacted]	15	細菌性肺炎 感染症および寄生虫症 細菌性肺炎	新規発現	重篤 処置なし	2022/04/26 2022/05/14	高度 回復	関連なし -	-
[redacted]	1	発熱 一般・全身障害および投与部位の状態 発熱	新規発現	重篤 処置なし	2022/03/10 2022/03/16	中等度 回復	関連なし -	-

[5.3.5.2　表 14-29 から引用]

2.7.4.1.2.1.4 その他の重要な有害事象

重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬の投与を中止、休薬又は中断した全ての事象をその他の重要な有害事象と定義した。

その他の重要な有害事象一覧を表 2.7.4-20、叙述を 2.7.6.4.2 に示した。

その他の重要な有害事象は、3 例 3 件認められた。投与速度の減速や投与の一時中断が認められたが、いずれの症例も治験実施計画書に規定した用量（1 回 1 g/kg 体重）が投与された。

軽度の「口腔咽頭不快感」を発現した 1 例（被験者識別コード：[redacted]）は、本事象発現後に治験薬の投与速度を減速し、発現翌日には症状が回復した。本事象は、既に治験薬又は類薬において因果関係が確立されている、また、交絡するリスク因子がないとの医師見解より副作用と判断された。中等度の「穿刺部位疼痛」を発現した 1 例（被験者識別コード：[redacted]）は、本事象発現後に治験薬投与を中断した。本事象に対する投薬・処置はなく、31 分間の投与中断の後に治験薬投与を再開し、本事象発現 3 日後に症状が回復した。eCRF 上、本事象は、ラインがずれたことにより生じた疼痛であり、治験薬との因果関係は否定された。また、軽度の「注射部位溢出」が認められた 1 例（被験者識別コード：[redacted]）は、4 回目の治験薬投与時に本事象が認められ、治験薬投与を中断した。本事象に対する投薬・処置はなく、20 分後に治験薬投与を再開し、発現同日に回復と判断された。本事象は点滴針留置に伴う事象であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4-20　その他の重要な有害事象一覧（SS）

MedDRA/J V25.1

被験者識別コード	No.	上段：有害事象名（記載名） 中段：器官別大分類 下段：基本語 (PT)	種類	重篤度 該当事象	発現日 転帰日	程度 転帰	治験薬との因果関係 判定理由	追跡不要理由
[redacted]	1	咽頭違和感 呼吸器、胸郭および縦隔障害 口腔咽頭不快感	新規発現	非重篤 減量・減速	2021/11/19 2021/11/20	軽度 回復	関連あり 既に治験薬又は類薬において因果関係が確立されている 交絡するリスク因子がない	-
[redacted]	2	穿刺部位疼痛 一般・全身障害および投与部位の状態 穿刺部位疼痛	新規発現	非重篤 中断	2022/02/04 2022/02/07	中等度 回復	関連なし -	-
[redacted]	8	注射部位血管外漏出 一般・全身障害および投与部位の状態 注射部位溢出	新規発現	非重篤 中断	2021/08/19 2021/08/19	軽度 回復	関連なし -	-

[5.3.5.2　表 14-30 から引用]

2.7.4.1.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2 例以上に認められた有害事象（SOC）は、「胃腸障害」11 例、「一般・全身障害および投与部位の状態」9 例、「神経系障害」8 例、「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」各 7 例、「代謝および栄養障害」6 例、「血液およびリンパ系障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」各 3 例、「眼障害」、「肝胆道系障害」及び「腎および尿路障害」各 2 例だった（表 2.7.4-9）。

2 例以上認められた副作用（SOC）は、「神経系障害」6 例、「臨床検査」5 例、「一般・全身障害および投与部位の状態」4 例、「胃腸障害」3 例、「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」各 2 例だった（表 2.7.4-10）。

2.7.4.1.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.4.1 に示した。

また、被験者ごとに有害事象の発現期間などを 2.7.4.1.7.2 に示した。

2.7.4.1.3 臨床検査値の評価

(1) 治験期間を通しての臨床検査値

各時点における臨床検査値及びベースラインからの変化量の要約統計量を 2.7.4.1.7.3 に示した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数の平均値は治験薬初回投与後から投与開始 1 ヵ月後まで、血小板数の平均値は治験薬初回投与後から 2 回目投与後まで減少していたが、その後増加し、減少傾向は一時的なものであった。また、好中球、リンパ球、単球、好酸球及び好塩基球は、治験期間を通じて基準値内を推移していた。

D-ダイマーの平均値は、治験薬初回投与後から 2 回目投与後に上昇したが、その上昇傾向は一時的なものであり、投与開始 1 ヵ月後以降はおおよそ基準値内を推移していた。

肝機能に関わる総ビリルビン、AST、ALT 及び ALP の平均値は基準値内を推移し、LDH 及び γ-GTP の平均値は、基準値外を示す時期もあったが、治験期間を通じて大きな変動はなかった。

腎機能に関わる尿素窒素の平均値は、初回投与後以降減少したが、血清クレアチニン及び eGFR の平均値は、治験期間を通じて大きな変動はなかった。また、尿蛋白は治験薬初回投与後から 2 回目投与後に上昇した後に低下した。

IgG の平均値は、治験薬初回投与後から 2 回目投与後まで、基準値上限を超えて上昇した。また、総蛋白についても、治験薬初回投与後から 2 回目投与後までの期間に上昇していた。これらの検査値は、投与開始 1 ヵ月後以降に改善したが、いずれも測定時点においても初回投与直前の平均値より高い値を示した。総蛋白及び IgG の増加は、免疫グロブリン製剤である治験薬投与によるものと考えられた。

(2) 個々の被験者の変化

事象別副作用の発現状況を表 2.7.4-10、個々の被験者における有害事象一覧を表 2.7.4-34、及び有害事象・処置・投薬の実施状況一覧を表 2.7.4-35 に示した。また、臨床検査に関する副作用について以下に示した。

臨床検査に関連する副作用として、「血圧上昇」、「フィブリン D ダイマー増加」、「好中球数

減少」、「肝酵素上昇」及び「肝機能検査値上昇」が各 1 例認められたが、いずれも非重篤であった。「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た。「好中球数減少」については、処置・投薬により、同事象発現 115 日目に回復した。

2.7.4.1.1.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

12 誘導心電図及び胸部 X 線検査における異常の有無をそれぞれ表 2.7.4-21、表 2.7.4-22、12 誘導心電図一覧及び胸部 X 線一覧を 2.7.4.1.7.4、2.7.4.1.7.5 にそれぞれ示した。

12 誘導心電図において、1 例（被験者識別コード：[redacted]）で、治験薬投与開始前及び治験薬 2 回目投与後に臨床上異常ありと判断された。本症例は治験薬投与前から心房細動などを合併しており、本合併症の影響と考えられた。

また、胸部 X 線検査については、治験薬投与開始前、投与開始 6 ヵ月後又は治験中止時に異常所見が認められた被験者はなかった。

表 2.7.4-21 12 誘導心電図検査異常所見の有無（SS）

			（N＝25）	
			無	有
項目	観察時点	例数	例数 (%)	例数 (%)
臨床上の異常の有無	スクリーニング期間	25	24 (96.0)	1 (4.0)
	2回目投与後	25	24 (96.0)	1 (4.0)
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	22	22 (88.0)	0 (0.0)
	投与開始7ヵ月後（Day 197）	3	3 (12.0)	0 (0.0)
	中止時	2	2 (8.0)	0 (0.0)

[5.3.5.2 表 12-13 から引用]

表 2.7.4-22 胸部 X 線検査異常所見の有無（SS）

			（N＝25）	
			無	有
項目	観察時点	例数	例数 (%)	例数 (%)
臨床上の異常の有無	スクリーニング期間	25	25 (100.0)	0 (0.0)
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	22	22 (88.0)	0 (0.0)
	中止時	2	2 (8.0)	0 (0.0)

[5.3.5.2 表 12-14 から引用]

2.7.4.1.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.1.5.1 内因性要因

2.7.4.1.5.1.1 高齢者における安全性

本治験において、65 歳以上の症例 3 例（被験者識別コード：[redacted]）に治験薬が投与され、有害事象は 2 例（被験者識別コード：[redacted]）13 件認められた。発現した有害事象（PT）は「心不全」2 件、「腹痛」、「脳梗塞」、「低カリウム血症」、「低ナトリウム血症」、「低アルブミン血症」、「腎性貧血」、「心房粗動」、「多臓器機能不全症候群」、「高カリウム血症」、「軟便」及び「下痢」各 1 件だった。このうち、被験者識別コード[redacted]に発現した「脳梗塞」が副作用と判断された。「脳梗塞」に対し、投薬・処置（ホリゾン、アルテプラーゼ、血栓回収術、クロピドグレル錠及びリクシアナ OD 錠）が行われた後、軽快に至り、リハビリテーション目的で他院へ転院した。また、「心不全」を発症した症例は、「脳梗塞」を発症した症例と同一（被験者識別コード：[redacted]）であった。治験薬初回投与 13 日目に 1 回目の「心不全」が認められ、ビソプロロールが投与された。発現 27 日目に 1 回目の「心不全」は回復したが、その 6 日後に発現した 2 回目の「心不全」により、本症例は死亡した。

2.7.4.1.5.1.2 小児における安全性

本治験では、16 歳以上の症例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。

2.7.4.1.5.1.3 AMR の区分別の安全性

本治験の安全性解析対象症例 25 例の AMR の区分は、Active AMR が 13 例、Chronic active AMR が 10 例だった。また、中央判定委員会の結果に基づき、対象疾患外と判定され FAS 除外とした症例が 2 例認められた。

AMR の区分別での有害事象の発現率は、Active AMR が 84.6%（11/13 例）、Chronic active AMR が 80.0%（8/10 例）、副作用の発現率は Active AMR が 61.5%（8/13 例）、Chronic active AMR が 70.0%（7/10 例）であり、有害事象、副作用共に病態間で同程度の発現率であった。なお、FAS 除外となった症例 2 例のいずれにおいても有害事象が発現し、そのうち 1 例で副作用を認めた。

2 例以上で発現した有害事象（PT）は、Active AMR で「高コレステロール血症」、「頭痛」及び「下痢」各 3 例、「尿路感染」、「低血糖」、「頚部痛」及び「発熱」各 2 例、Chronic active AMR で「悪心」3 例、「腎性貧血」及び「頭痛」各 2 例で、FAS 除外症例では、該当する有害事象はなかった。また、2 例以上で発現した副作用（PT）は、Active AMR で「頭痛」2 例、Chronic active AMR で「頭痛」及び「悪心」各 2 例であり、いずれの病態においても、治験薬投与時によく見られる事象が認められた。

以上より、AMR の区分別での安全性プロファイルに差異はないと考えた。

2.7.4.1.5.2 外因性要因

現在、AMR に対する治療として、抗体を除去する血漿交換療法や IVIg、B 細胞を枯渇させることで抗体産生を抑制するリツキシマブ、抗体を産出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、国内外のガイドラインにおいても、これらの薬剤の併用が推奨されている。そこで、本治験において、IVIg と上記治療法が併用された症例における安全性について検討した。

本治験において、治験期間中に 2 例（被験者識別コード：[redacted]）で血漿交換療法が併用されたが、リツキシマブ又はボルテゾミブを併用した症例は認められなかった。

血漿交換療法を併用した症例で認められた有害事象を下記に示した。

1 例（被験者識別コード：[redacted]）は、Active AMR を発症した症例で、初期治療として 2 回の治験薬投与が完了した翌日に血漿交換療法（DFPP）が施行された。本症例で認められた有害事象（PT）は、「活性化部分トロンボプラスチン時間延長」、「頭痛」、「発熱」、「腹部不快感」、「胆嚢炎」、「頚部痛」、「麻痺性イレウス」、「腹膜炎」、「高コレステロール血症」及び「下痢」だった。

他の 1 例（被験者識別コード：[redacted]）は、Active AMR を発症し、初期治療完了 50 日後に血漿交換療法（PEX）を実施した。発現した有害事象（PT）は、「低カリウム血症」、「肺水腫」、「腎機能障害」、「血圧上昇」、「皮下組織膿瘍」、「白血球数減少」、「低血糖」、「高尿酸血症」、「便秘」、「低カリウム血症」、「移植拒絶反応」、「血小板数減少」、「尿路感染」、「気管支肺アスペルギルス症」及び「細菌性肺炎」であった。いずれの症例おいても細菌感染に起因する有害事象が認められた。

AMR 治療に用いられている血漿交換療法やリツキシマブは、AMR の原因抗体の除去や抗体産生の抑制に寄与するが、過剰な免疫抑制や原因抗体以外の抗体除去による感染症の発症が懸念される。本治験では、血漿交換療法の実施の有無によらず、感染性合併症が認められた。血漿交換療法を併用した症例 2 例では、上述のとおり、いずれの症例においても感染性合併症が認められたが、血漿交換療法を実施しなかった症例における感染性合併症の発現率は 21.7%（5/23 例）であった。症例数が少ないため明確には言及できないものの、血漿交換療法を併用した症例で細菌感染に起因する有害事象の発現が多い傾向だった。IVIg による AMR 治療は、抗体（免疫グロブリン）が投与され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られるが、免疫抑制作用を有する薬剤を併用する場合は、感染性の有害事象に注意が必要と考えられた。

2.7.4.1.5.3 薬物相互作用

本治験では、薬物相互作用を示唆する報告はなかった。

2.7.4.1.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本治験では、妊婦又は妊娠を希望する女性は除外して実施した。また、本治験中に妊婦、産婦及び授乳婦は認められなかった。

2.7.4.1.5.5 過量投与

本治験で規定した用量を超えて投与した症例はいなかった。

2.7.4.1.5.6 薬物乱用

本治験において、薬物乱用に関する報告はなかった。なお、本治験薬に依存性はなく、医療機関において厳重に管理される薬物であるため、薬物乱用は起こりえないと考えた。

2.7.4.1.5.7 離脱症状及び反跳現象

本治験において、離脱症状や反跳現象に関する報告はなかった。

2.7.4.1.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本治験で報告された有害事象（表 2.7.4-9）のうち、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連すると考えられた有害事象（PT）は、「頭痛」（6 例 8 件）、「浮動性めまい」（1 例 1 件）及び「脳梗塞」（1 例 1 件）であり、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象は「頭痛」（5 例 7 件）及び「脳梗塞」（1 例 1 件）であった。このうち、「頭痛」は、本剤投与後に 0.5～5%未満で発現することが知られている。AMR 治療として本剤を投与する場合はおおむね入院下であるため、自動車運転や機械操作を行うことはないと考えられる。また、本治験において認められた「脳梗塞」については、外来管理下での発症のため、自動車運転への影響は否定できない。既知の事象ではあるが、VG-IH の添付文書[155)]に記載しているとおり、脳・心臓血管障害又はその既往歴を有する患者への投与は、患者の状態を観察しながら慎重に行うべきであると考えた。

2.7.4.1.6　　市販後データ

本剤は、1991 年 6 月に「低並びに無ガンマグロブリン血症」（表中で低・無 γ と略す）、「重症感染症における抗生物質との併用」（表中で重症感染症と略す）及び「特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）」（表中で ITP と略す）の効能・効果にて承認を取得した。1996 年 1 月には「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）」（表中で川崎病と略す）の効能追加の承認を取得し、その後、2003 年 7 月に「川崎病の急性期」における用法・用量（2 g/kg 体重単回投与）の追加承認、2010 年 5 月に「低並びに無ガンマグロブリン血症」の用法・用量変更の承認を取得した。

更に、2006 年 10 月にウイルス除去膜の平均孔径を 35 nm から 19 nm に変更し、pH を 5.0～6.0 から 3.9～4.4 に変更する製造方法の一部変更承認を取得し、その後、2010 年 10 月に「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）」（表中で PM・DM と略す）の効能追加、2011 年 2 月に「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」（表中で CIDP と略す）の効能追加、2011 年 9 月に「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏功しない場合に限る）」（表中で MG と略す）の効能追加、2013 年 8 月に「天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」の効能追加、2015 年 2 月に「血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）」（表中で IgG2 と略す）の効能追加、2016 年 7 月に「水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」（表中で類天疱瘡と略す）の効能追加、2017 年 2 月に「ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）」（表中で GBS と略す）の効能追加、2018 年 2 月に「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）」（表 2.7.4-25 で CIDP と略す）の効能追加、2019 年 12 月に「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」（表中で腎移植術前脱感作と略す）の効能追加の承認を取得した。

なお、本剤の 10%製剤は 2017 年 2 月 1 日に承認を取得し、2018 年 6 月 26 日に販売を開始した。

2.7.4.1.6.1　　使用成績調査及び自発報告で得られた安全性データ

以下に、本剤の使用成績調査及び自発報告で得られた安全性データを示した。使用成績調査の各調査の有害事象及び副作用・感染症一覧を表 2.7.4-23 に、重篤な副作用の一覧を表 2.7.4-24 に、自発報告の適応症別重篤な副作用一覧を表 2.7.4-25 に示した。

(1) 川崎病を対象とした一般使用成績調査

川崎病を対象とした一般使用成績調査は、1996 年 1 月 31 日から 2000 年 1 月 30 日（再審査期間中の一般使用成績調査）、2003 年 8 月 1 日から 2006 年 7 月 31 日（2 g/kg 体重単回投与に関する一般使用成績調査）、及び 2006 年 10 月 12 日から 2008 年 3 月 31 日（製法変更時の一般使用成績調査）にかけて各々実施した。

3 回の一般使用成績調査の結果を合計すると、安全性解析対象症例 6,459 例での副作用発現症例数は 524 例（821 件）で、副作用発現症例率は 8.11%（524/6,459 例）であった。

(2) 特発性血小板減少性紫斑病を対象とした一般使用成績調査
2006 年 10 月 12 日から 2008 年 3 月 31 日にかけて実施した製法変更時の一般使用成績調査では、安全性解析対象症例 127 例での副作用発現症例数は 14 例（21 件）、副作用発現症例率は 11.02%（14/127 例）であった。

(3) 重症感染症を対象とした一般使用成績調査
2006 年 10 月 12 日から 2008 年 3 月 31 日にかけて実施した製法変更時の一般使用成績調査では、安全性解析対象症例 1,609 例での副作用発現症例数は 24 例（29 件）、副作用発現症例率は 1.49%（24/1,609 例）であった。

(4) 低並びに無ガンマグロブリン血症を対象とした一般使用成績調査
2006 年 10 月 12 日から 2008 年 3 月 31 日にかけて実施した製法変更時の一般使用成績調査では、安全性解析対象症例 111 例での副作用発現症例数は 3 例（4 件）、副作用発現症例率は 2.70%（3/111 例）であった。

(5) 多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした特定使用成績調査
2010 年 10 月 27 日から 2020 年 10 月 26 日までの調査期間における安全性解析対象症例 1,317 例のうち、副作用発現症例数は 145 例（238 件）、副作用発現症例率は 11.01%（145/1,317 例）であった。

(6) 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（筋力低下の改善）を対象とした一般使用成績調査
2011 年 3 月 14 日から 2015 年 3 月 31 日にかけて実施した一般使用成績調査では、安全性解析対象症例 389 例での副作用発現症例数は 87 例（167 件）、副作用発現症例率は 22.37%（87/389 例）であった。

(7) 全身型重症筋無力症を対象とした特定使用成績調査
2011 年 9 月 26 日から 2021 年 9 月 25 日までの調査期間における安全性解析対象症例 1,913 例のうち、副作用発現症例数は 358 例（612 件）、副作用発現症例率は 18.71%（358/1,913 例）であった。

(8) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作を対象とした一般使用成績調査
2019 年 12 月 20 日から 2023 年 6 月 27 日までの調査期間における安全性解析対象症例 196 例のうち、副作用発現症例数は 46 例（110 件）、副作用発現症例率は 23.47%（46/196 例）であった。

(9) 自発報告における重篤な副作用
自発報告として 1992 年 1 月 22 日（本剤販売開始日）から 2023 年 6 月 27 日までに収集した副作用のうち、調査を完了した重篤な副作用の報告は 1,175 例（1,700 件）であり、主な内容は無菌性髄膜炎 147 件、ショック 109 件、発熱 104 件であった。

2.7.4.1.6.2 本治験と既承認効能・効果の使用成績調査並びに治験でみられた有害事象及び副作用

(1) 既承認効能・効果の使用成績調査

本治験と既承認効能・効果を対象とした使用成績調査における有害事象及び副作用の一覧を表 2.7.4-23 に、重篤な副作用一覧を表 2.7.4-24 に示した。

本治験における有害事象発現率 84.00%（21/25 例）は既承認効能・効果についての使用成績調査での有害事象発現率 3.60～52.62%よりも高かった。重篤な有害事象は発熱が 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及び橈骨骨折が各 1 件であった。また、3 件以上発現した有害事象は、頭痛 8 件、発熱 7 件、頚部痛 6 件、下痢 4 件、高コレステロール血症、低血糖、低カリウム血症、悪心及び血圧上昇が各 3 件であった。

(2) 既承認効能・効果の治験

本治験及び既承認効能・効果を対象とした治験における有害事象の発現状況（発現割合、重症度、重篤な有害事象、中止に至った有害事象）を表 2.7.4-26～表 2.7.4-29 に示した。

本治験における有害事象発現症例率 84.00%（21/25 例）は既承認効能・効果の臨床試験での有害事象発現症例率 56.41～100.00%の範囲内であった。

本治験と既承認効能・効果を対象とした治験での有害事象発現割合で、本治験に高い傾向がみられた有害事象は頭痛、発熱、頚部痛、下痢であった。

頭痛は 6 例 8 件発現し、5 例 7 件が因果関係はありとされた。そのうち 1 例 1 件が重篤であった。

発熱は 4 例 7 件発現し、2 例 5 件が因果関係はありとされた。そのうち 1 例においては投与のたびに発現し、4 件のうち 1 件が重篤であった。

頚部痛は 3 例 6 件発現し、1 例 4 件が因果関係はありとされた。この 1 例においては投与のたびに発現し、全て非重篤であった。

下痢は 4 例 4 件発現し、因果関係は全てなしとされた。

本治験において、重症度分類で高度と判断された有害事象は細菌性肺炎、脳梗塞、心不全、腎機能障害、多臓器機能不全症候群であった。そのうち脳梗塞 1 例 1 件が因果関係はありとされた。この 1 例は本治験エントリー時から心房細動を認めていたが、治験薬投与によって血液の粘調度が亢進し、本事象が発現した可能性も否定できないと判断された。なお、転帰は軽快であった。

重篤な有害事象は、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、発熱、多臓器機能不全症候群、橈骨骨折の 7 例 13 件に認められた。そのうち気管支肺アスペルギルス症、脳梗塞、頭痛、悪心、発熱の 4 例 5 件が因果関係はありとされた。気管支肺アスペルギルス症 1 例 1 件は抗真菌薬の治療により回復した。頭痛及び悪心 1 例 2 件は入院を延長して経過観察となったため重篤と判断されたが、その後回復した。発熱 1 例 1 件は入院が延長となったため重篤と判断されたが、同日解熱し回復した。脳梗塞の 1 例 1 件は前述のとおりである。

次に、本治験及び既承認効能・効果を対象とした治験における副作用の発現状況（発現割合、重症度、重篤な副作用、中止に至った副作用）を表 2.7.4-30 ～表 2.7.4-33 に示した。

本治験における副作用発現症例率 64.00%（16/25 例）は既承認効能・効果の臨床試験での副作用発現症例率 0.00～85.71%の範囲内であった。

本治験と既承認効能・効果を対象とした治験での副作用発現割合で、本治験に高い傾向がみられた副作用は頭痛、頚部痛、発熱であった。頭痛、頚部痛、発熱については、有害事象の比較で記載したとおりである。

本治験において、重症度分類で高度と判断された副作用は脳梗塞であった。脳梗塞については有害事象の比較で記載したとおりである。

重篤な副作用は、気管支肺アスペルギルス症、脳梗塞、頭痛、悪心、発熱の 4 例 5 件が認められ、いずれも予測できる副作用であった。

以上より、治験症例数が限られているものの、種々の事象において本治験と既承認効能・効果を対象とした治験を比較すると、発現している有害事象及び副作用に特段の差異は認められなかった。

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
調査期間	－	96.01.31～00.01.30	03.08.01～06.07.31	06.10.12～08.03.31	06.10.12～08.03.31	06.10.12～08.03.31	06.10.12～08.03.31	10.10.27～20.10.26	11.03.14～15.03.31	11.09.26～21.09.25	19.12.20～23.06.27	－
①調査症例数	25	2044	2633	1782	127	1609	111	1317	389	1913	196	12121
②有害事象の発現症例数	21 <16>	280 <224>	274 <212>	112 <88>	18 <14>	135 <24>	4 <3>	693 <145>	103 <87>	661 <358>	74 <46>	2354 <1201>
③有害事象の発現件数	107 <36>	476 <385>	403 <320>	151 <116>	26 <21>	188 <29>	5 <4>	2066 <238>	206 <167>	1469 <612>	211 <110>	5201 <2002>
④有害事象の発現症例率	84.00%	13.70%	10.41%	6.29%	14.17%	8.39%	3.60%	52.62%	26.48%	34.55%	37.76%	19.42%
(②/①×100)	<64.00%>	<10.96%>	<8.05%>	<4.94%>	<11.02%>	<1.49%>	<2.70%>	<11.01%>	<22.37%>	<18.71%>	<23.47%>	<9.91%>
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例　（件数）　率　（%）											
感染症および寄生虫症	7 (28.00) <2>	11 (0.54) <6>	34 (1.29) <13>	13 (0.73) <6>	1 (0.79) <1>	16 (0.99)		263 (19.97) <13>	13 (3.34) <6>	160 (8.36) <27>	37 (18.88) <11>	548 (4.52) <83>
菌血症			1 (0.04)					4 (0.30)		5 (0.26) <1>		10 (0.08) <1>
気管支炎			1 (0.04)	1 (0.06)				27 (2.05) <2>	1 (0.26)			30 (0.25) <2>
気管支肺アスペルギルス症	1 (4.00) <1>							12 (0.91) <1>		1 (0.05)	1 (0.51) <1>	14 (0.12) <2>
カンピロバクター胃腸炎											1 (0.51) <1>	1 (0.01) <1>
蜂巣炎								6 (0.46)		2 (0.10)		8 (0.07)
結膜炎			1 (0.04)					1 (0.08)		1 (0.05)		3 (0.02)
クロイツフェルト・ヤコブ病								1 (0.08)				1 (0.01)
クリプトコッカス症										1 (0.05)		1 (0.01)
膀胱炎									1 (0.26)			1 (0.01)
サイトメガロウイルス肝炎										1 (0.05)		1 (0.01)
サイトメガロウイルス感染								33 (2.51)		4 (0.21)	13 (6.63) <2>	50 (0.41) <2>
爪の皮膚糸状菌症								3 (0.23)		1 (0.05)		4 (0.03)
憩室炎										2 (0.10)		2 (0.02)
ヘルペス性状湿疹										1 (0.05)		1 (0.01)
伝染性紅斑			1 (0.04)									1 (0.01)
毛包炎								1 (0.08)				1 (0.01)
真菌感染										3 (0.16)		3 (0.02)
せつ								2 (0.15)				2 (0.02)
ガス壊疽								1 (0.08)				1 (0.01)
胃腸炎		3 (0.15)	5 (0.19) <2>	1 (0.06)				7 (0.53)		4 (0.21)	1 (0.51)	21 (0.17) <2>
ロタウイルス胃腸炎			5 (0.19) <1>									5 (0.04) <1>
ブドウ球菌性胃腸炎						1 (0.06)		1 (0.08)				2 (0.02)
歯肉炎								2 (0.15)				2 (0.02)
B型肝炎										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
単純ヘルペス								1 (0.08)				1 (0.01)
帯状疱疹	1 (4.00)							33 (2.51) <1>		15 (0.78) <4>	3 (1.53) <1>	51 (0.42) <6>
麦粒腫								1 (0.08)				1 (0.01)
膿痂疹			1 (0.04)									1 (0.01)
感染				1 (0.06)		1 (0.06)		8 (0.61)				10 (0.08)
インフルエンザ			3 (0.11)					5 (0.38)	1 (0.26)	2 (0.10)		11 (0.09)
肝膿瘍										1 (0.05)		1 (0.01)
限局性感染								1 (0.08)				1 (0.01)

< >：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
肺膿瘍								5 (0.38)				5 (0.04)
髄膜炎		2 (0.10) <2>	1 (0.04) <1>									3 (0.02) <3>
無菌性髄膜炎		3 (0.15) <3>	9 (0.34) <9>	5 (0.28) <5>	1 (0.79) <1>			5 (0.38) <5>	5 (1.29) <5>	15 (0.78) <15>		43 (0.35) <43>
脊髄炎								1 (0.08)				1 (0.01)
爪カンジダ症								1 (0.08)				1 (0.01)
上咽頭炎	1 (4.00)							31 (2.35)	2 (0.51) <1>	13 (0.68)		46 (0.38) <1>
壊死性筋膜炎								1 (0.08)				1 (0.01)
食道カンジダ症								6 (0.46)		2 (0.10)		8 (0.07)
口腔カンジダ症				1 (0.06)				26 (1.97) <2>		3 (0.16)		30 (0.25) <2>
骨髄炎								1 (0.08)				1 (0.01)
外耳炎								1 (0.08) <1>				1 (0.01) <1>
中耳炎			2 (0.08)					4 (0.30)		2 (0.10)		8 (0.07)
爪囲炎								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
耳下腺炎				1 (0.06)								1 (0.01)
骨盤膿瘍										1 (0.05)		1 (0.01)
歯周炎										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
腹膜炎	1 (4.00)							1 (0.08)		3 (0.16)		4 (0.03)
咽頭炎			1 (0.04)					11 (0.84)		1 (0.05)		13 (0.11)
肺炎			1 (0.04)	1 (0.06) <1>		6 (0.37)		39 (2.96)	1 (0.26)	35 (1.83)	3 (1.53) <2>	86 (0.71) <3>
誤嚥性肺炎								35 (2.66) <2>		16 (0.84) <1>		51 (0.42) <3>
サイトメガロウイルス性肺炎								1 (0.08)		4 (0.21)		5 (0.04)
レジオネラ菌性肺炎								1 (0.08)				1 (0.01)
ブドウ球菌性肺炎						1 (0.06)		3 (0.23)				4 (0.03)
術後創感染									1 (0.26)		1 (0.51) <1>	2 (0.02) <1>
偽膜性大腸炎								3 (0.23)				3 (0.02)
肺真菌症								3 (0.23)				3 (0.02)
肺結核								5 (0.38)				5 (0.04)
腎盂腎炎								2 (0.15)		4 (0.21) <1>	1 (0.51) <1>	7 (0.06) <2>
急性腎盂腎炎								1 (0.08)		1 (0.05) <1>	2 (1.02)	4 (0.03) <1>
腎膿瘍								1 (0.08)				1 (0.01)
後腹膜膿瘍											1 (0.51)	1 (0.01)
鼻炎		1 (0.05)						2 (0.15)				3 (0.02)
敗血症								10 (0.76)		14 (0.73)		24 (0.20)
敗血症性ショック						4 (0.25)		2 (0.15)		3 (0.16)		9 (0.07)
副鼻腔炎								2 (0.15)		2 (0.10)		4 (0.03)
皮膚感染										1 (0.05)		1 (0.01)
皮下組織膿瘍	1 (4.00)							2 (0.15)				2 (0.02)
重複感染						1 (0.06)						1 (0.01)
全身性カンジダ										1 (0.05)		1 (0.01)
足部白癬								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)

< >：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC: 例数、PT : 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
扁桃炎		1 (0.05)						1 (0.08)		1 (0.05)		3 (0.02)
結核性胸膜炎								1 (0.08)				1 (0.01)
上気道感染				1 (0.06)				11 (0.84)	3 (0.77)	2 (0.10)		17 (0.14)
尿路感染	2 (8.00)					2 (0.12)		9 (0.68)		9 (0.47)	5 (2.55)	25 (0.21)
水痘										2 (0.10) <1>		2 (0.02) <1>
ウイルス感染		1 (0.05) <1>	1 (0.04)					1 (0.08)				3 (0.02) <1>
ウイルス性発疹			1 (0.04)									1 (0.01)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎								1 (0.08)		2 (0.10) <1>		3 (0.02) <1>
サイトメガロウイルス性腸炎								2 (0.15)			2 (1.02) <1>	4 (0.03) <1>
サイトメガロウイルス性胃炎										1 (0.05)		1 (0.01)
全身性真菌症								3 (0.23)				3 (0.02)
サイトメガロウイルス性消化管感染								1 (0.08)				1 (0.01)
カンジダ性敗血症								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
顎膿瘍										1 (0.05)		1 (0.01)
皮膚カンジダ										1 (0.05)		1 (0.01)
ヘリコバクター感染									1 (0.26)	1 (0.05) <1>		2 (0.02) <1>
ＢＫウイルス感染											2 (1.02) <1>	2 (0.02) <1>
ブドウ球菌性敗血症						1 (0.06)						1 (0.01)
腰筋膿瘍								1 (0.08)				1 (0.01)
腎嚢胞感染	1 (4.00)							3 (0.23)				3 (0.02)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (4.00) <1>							2 (0.15)			1 (0.51)	3 (0.02)
真菌性副鼻腔炎								1 (0.08)				1 (0.01)
感染性腸炎				1 (0.06)				3 (0.23)		2 (0.10)		6 (0.05)
サイトメガロウイルス血症								2 (0.15)			3 (1.53) <2>	5 (0.04) <2>
白癬感染								3 (0.23)		1 (0.05)		4 (0.03)
腹部膿瘍											1 (0.51)	1 (0.01)
アデノウイルス感染								1 (0.08)				1 (0.01)
細菌感染								3 (0.23)		1 (0.05)		4 (0.03)
細菌性肺炎	1 (4.00)							17 (1.29)		2 (0.10) <1>	2 (1.02) <1>	21 (0.17) <2>
感染性関節炎								1 (0.08)				1 (0.01)
マイコプラズマ感染			1 (0.04)									1 (0.01)
鼓膜炎								1 (0.08) <1>				1 (0.01) <1>
口腔真菌感染								1 (0.08)				1 (0.01)
真菌性肺炎										4 (0.21) <1>		4 (0.03) <1>
非定型マイコバクテリア感染								1 (0.08)		2 (0.10)		3 (0.02)
細菌性結膜炎										1 (0.05)		1 (0.01)
ウイルス性腸炎								1 (0.08)				1 (0.01)
ヘルペス眼感染								1 (0.08)				1 (0.01)
真菌性眼内炎								1 (0.08)				1 (0.01)
ダニ皮膚炎						1 (0.06)						1 (0.01)

＜＞：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC: 例数、PT : 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
医療機器関連感染								1 (0.08)		2 (0.10)		3 (0.02)
口腔ヘルペス								6 (0.46)		1 (0.05) <1>		7 (0.06) <1>
クリプトコッカス性肺炎								2 (0.15)				2 (0.02)
ノロウイルス性胃腸炎										1 (0.05)		1 (0.01)
播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染										1 (0.05)		1 (0.01)
マイコバクテリウム・ケロナエ感染								1 (0.08)				1 (0.01)
感染性胸水								3 (0.23)				3 (0.02)
陰部帯状疱疹								1 (0.08)				1 (0.01)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎								12 (0.91) <1>		6 (0.31) <1>	1 (0.51)	19 (0.16) <2>
ニューモシスチス・イロベチイ感染										1 (0.05)		1 (0.01)
カンジダ感染								2 (0.15)				2 (0.02)
アスペルギルス感染								1 (0.08)				1 (0.01)
感染性胆管炎								1 (0.08)				1 (0.01)
移植腎感染											3 (1.53) <1>	3 (0.02) <1>
マイコプラズマ性気管支炎										1 (0.05)		1 (0.01)
血管デバイス感染										1 (0.05)		1 (0.01)
ＣＯＶＩＤ－１９											3 (1.53)	3 (0.02)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎											1 (0.51)	1 (0.01)
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 (0.06)		99 (7.52) <6>	2 (0.51)	34 (1.78) <1>	1 (0.51)	137 (1.13) <7>
急性リンパ性白血病								1 (0.08)				1 (0.01)
腺癌								2 (0.15)				2 (0.02)
基底細胞癌								1 (0.08)				1 (0.01)
脊髄の良性新生物								1 (0.08)				1 (0.01)
胆管癌								1 (0.08)				1 (0.01)
膀胱癌								3 (0.23)				3 (0.02)
乳癌								4 (0.30)				4 (0.03)
再発子宮頚部癌								2 (0.15)				2 (0.02)
胆管細胞癌										1 (0.05)		1 (0.01)
結腸癌								9 (0.68)		3 (0.16)		12 (0.10)
子宮内膜癌								1 (0.08)				1 (0.01)
胆嚢癌								3 (0.23)				3 (0.02)
胃癌						1 (0.06)		9 (0.68)		2 (0.10)		12 (0.10)
再発胃癌								1 (0.08)				1 (0.01)
ホジキン病								1 (0.08)				1 (0.01)
下咽頭癌								4 (0.30)				4 (0.03)
頭蓋内血管腫								1 (0.08)				1 (0.01)
肺腺癌								1 (0.08)				1 (0.01)
再発肺癌、細胞タイプ不明								1 (0.08)				1 (0.01)
リンパ腫								9 (0.68) <3>	1 (0.26)	1 (0.05)		11 (0.09) <3>

< >：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC: 例数、PT : 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
悪性腹水								3 (0.23)		2 (0.10)		5 (0.04)
口蓋の悪性新生物								1 (0.08)				1 (0.01)
悪性胸水								3 (0.23)		1 (0.05)		4 (0.03)
骨転移								2 (0.15)		2 (0.10)		4 (0.03)
肝転移								7 (0.53) <1>		4 (0.21)		11 (0.09) <1>
肺転移								1 (0.08)		3 (0.16)		4 (0.03)
リンパ節転移								6 (0.46)				6 (0.05)
胸膜転移								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
骨髄異形成症候群										1 (0.05)		1 (0.01)
骨髄線維症								1 (0.08)				1 (0.01)
皮膚神経内分泌癌								1 (0.08) <1>				1 (0.01) <1>
食道癌								2 (0.15)				2 (0.02)
中咽頭癌								1 (0.08)				1 (0.01)
外陰部パジェット病								2 (0.15)				2 (0.02)
膵癌								4 (0.30)		5 (0.26)		9 (0.07)
乳頭様甲状腺癌								2 (0.15)				2 (0.02)
陰茎癌											1 (0.51)	1 (0.01)
直腸癌										1 (0.05)		1 (0.01)
脂漏性角化症									1 (0.26)			1 (0.01)
小細胞肺癌								2 (0.15)		2 (0.10)		4 (0.03)
肺扁平上皮癌								1 (0.08) <1>				1 (0.01) <1>
皮膚有棘細胞癌								1 (0.08)				1 (0.01)
T細胞性リンパ腫								1 (0.08)		1 (0.05) <1>		2 (0.02) <1>
胸腺腫								1 (0.08)		2 (0.10)		3 (0.02)
眼瞼腫瘍										1 (0.05)		1 (0.01)
悪性新生物進行								1 (0.08)				1 (0.01)
腹膜転移								1 (0.08)				1 (0.01)
髄膜転移								1 (0.08)				1 (0.01)
膵腺癌										2 (0.10)		2 (0.02)
癌性リンパ管症								1 (0.08)				1 (0.01)
遠隔転移を伴う胸腺癌										1 (0.05)		1 (0.01)
遠隔転移を伴う乳癌								1 (0.08)				1 (0.01)
後腹膜新生物								1 (0.08)				1 (0.01)
癌疼痛								2 (0.15)				2 (0.02)
肺の悪性新生物								19 (1.44) <1>		4 (0.21)		23 (0.19) <1>
中枢神経系転移										1 (0.05)		1 (0.01)
前立腺癌								6 (0.46)				6 (0.05)
悪性胸腺腫										1 (0.05)		1 (0.01)
リンパ増殖性障害								1 (0.08) <1>				1 (0.01) <1>
腹膜の悪性新生物								2 (0.15)				2 (0.02)

< >：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC: 例数、PT : 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
胸膜新生物										1 (0.05)		1 (0.01)
腎新生物								1 (0.08)				1 (0.01)
食道扁平上皮癌								1 (0.08)				1 (0.01)
転移								1 (0.08)				1 (0.01)
遠隔転移を伴う胃癌								1 (0.08)				1 (0.01)
消化管粘膜下腫瘍								1 (0.08)				1 (0.01)
原発巣不明の悪性新生物								3 (0.23)				3 (0.02)
肝癌								2 (0.15)				2 (0.02)
再発肝癌										1 (0.05)		1 (0.01)
辺縁帯リンパ腫								1 (0.08)				1 (0.01)
血液およびリンパ系障害	3 (12.00)	21 (1.03) <8>	4 (0.15) <3>	1 (0.06) <1>	2 (1.57) <1>	10 (0.62)		69 (5.24) <10>	4 (1.03) <3>	39 (2.04) <11>	6 (3.06) <2>	156 (1.29) <39>
無顆粒球症										1 (0.05) <1>	1 (0.51) <1>	2 (0.02) <2>
貧血		14 (0.68) <8>	1 (0.04) <1>		1 (0.79) <1>	2 (0.12)		9 (0.68)		18 (0.94) <6>	1 (0.51) <1>	46 (0.38) <17>
大球性貧血								2 (0.15)				2 (0.02)
抗リン脂質抗体症候群										1 (0.05)		1 (0.01)
赤芽球癆										1 (0.05)		1 (0.01)
播種性血管内凝固		2 (0.10)	1 (0.04)			7 (0.44)		9 (0.68)		5 (0.26)		24 (0.20)
発熱性好中球減少症								2 (0.15)				2 (0.02)
顆粒球減少症								3 (0.23) <3>		2 (0.10)		5 (0.04) <3>
溶血			1 (0.04) <1>							1 (0.05)		2 (0.02) <1>
溶血性貧血								1 (0.08)		1 (0.05) <1>		2 (0.02) <1>
凝固亢進								1 (0.08)	1 (0.26)			2 (0.02)
鉄欠乏性貧血								26 (1.97) <3>		4 (0.21)	1 (0.51)	31 (0.26) <3>
白血球減少症									2 (0.51) <2>	2 (0.10) <1>	1 (0.51)	5 (0.04) <3>
リンパ節炎				1 (0.06) <1>								1 (0.01) <1>
リンパ節症								1 (0.08)				1 (0.01)
好中球減少症	1 (4.00)		1 (0.04) <1>					1 (0.08) <1>	1 (0.26) <1>	2 (0.10)	2 (1.02)	7 (0.06) <3>
正色素性正球性貧血										1 (0.05)		1 (0.01)
正球性貧血								1 (0.08)				1 (0.01)
汎血球減少症						1 (0.06)		10 (0.76) <3>		3 (0.16) <3>		14 (0.12) <6>
血小板減少症		1 (0.05)						2 (0.15) <1>		3 (0.16) <1>		6 (0.05) <2>
血小板増加症		6 (0.29)										6 (0.05)
血栓性微小血管症								2 (0.15)			1 (0.51)	3 (0.02)
血栓性血小板減少性紫斑病								6 (0.46)				6 (0.05)
腎性貧血	2 (8.00)											
ヘパリン起因性血小板減少症										2 (0.10)		2 (0.02)
骨髄機能不全					1 (0.79)			1 (0.08)			1 (0.51)	3 (0.02)
血球減少症								4 (0.30)				4 (0.03)
失血性貧血								1 (0.08)				1 (0.01)

< >：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
免疫系障害	1 (4.00)	2 (0.10) <2>	2 (0.08) <2>			1 (0.06)		5 (0.38) <1>		5 (0.26) <2>	1 (0.51)	16 (0.13) <7>
アナフィラキシー反応		1 (0.05) <1>								3 (0.16) <2>	1 (0.51)	5 (0.04) <3>
アナフィラキシーショック		1 (0.05) <1>	2 (0.08) <2>									3 (0.02) <3>
低γグロブリン血症								2 (0.15) <1>		1 (0.05)		3 (0.02) <1>
移植拒絶反応	1 (4.00)											
季節性アレルギー								3 (0.23)				3 (0.02)
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎										1 (0.05)		1 (0.01)
急性移植片対宿主病						1 (0.06)						1 (0.01)
血球貪食性リンパ組織球症								2 (0.15)				2 (0.02)
内分泌障害								10 (0.76) <1>		1 (0.05)		11 (0.09) <1>
バセドウ病								1 (0.08)				1 (0.01)
クッシング様症状								3 (0.23)				3 (0.02)
高プロラクチン血症								1 (0.08)				1 (0.01)
甲状腺機能低下症								4 (0.30) <1>				4 (0.03) <1>
原発性アルドステロン症										1 (0.05)		1 (0.01)
抗利尿ホルモン不適合分泌								1 (0.08)				1 (0.01)
代謝および栄養障害	6 (24.00)	5 (0.24) <3>		1 (0.06)		12 (0.75)		116 (8.81) <8>	3 (0.77) <2>	46 (2.40) <7>	14 (7.14) <10>	197 (1.63) <30>
アシドーシス						3 (0.19)						3 (0.02)
脱水										2 (0.10)		2 (0.02)
糖尿病						1 (0.06)		59 (4.48) <3>		12 (0.63) <1>		72 (0.59) <4>
電解質失調		1 (0.05) <1>								1 (0.05)		2 (0.02) <1>
耐糖能障害								5 (0.38)		2 (0.10)		7 (0.06)
高コレステロール血症	3 (12.00)							11 (0.84)		1 (0.05) <1>	1 (0.51)	13 (0.11) <1>
高血糖						2 (0.12)		5 (0.38)	1 (0.26)	3 (0.16)		11 (0.09)
高カリウム血症	1 (4.00)	1 (0.05)						4 (0.30) <1>	1 (0.26)	3 (0.16)	1 (0.51)	10 (0.08) <1>
高ナトリウム血症						1 (0.06)						1 (0.01)
高蛋白血症		1 (0.05) <1>										1 (0.01) <1>
高トリグリセリド血症										1 (0.05)		1 (0.01)
高尿酸血症	1 (4.00)							11 (0.84) <1>				11 (0.09) <1>
低アルブミン血症	1 (4.00)	2 (0.10) <1>				1 (0.06)		1 (0.08)		2 (0.10)		6 (0.05) <1>
低カルシウム血症								1 (0.08)			1 (0.51)	2 (0.02)
低血糖	3 (12.00)					2 (0.12)						2 (0.02)
低カリウム血症	3 (12.00)					1 (0.06)		10 (0.76) <1>		7 (0.37) <3>		18 (0.15) <4>
低ナトリウム血症	1 (4.00)			1 (0.06)				3 (0.23) <2>	1 (0.26) <1>	3 (0.16)	17 (8.67) <16>	25 (0.21) <19>
マラスムス								1 (0.08)				1 (0.01)
代謝性アシドーシス						2 (0.12)						2 (0.02)
脂質異常症	1 (4.00)							9 (0.68) <1>		3 (0.16) <1>	1 (0.51)	13 (0.11) <2>
高アルカリホスファターゼ血症										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
栄養障害								1 (0.08)				1 (0.01)
食欲減退								8 (0.61) <1>	1 (0.26) <1>	1 (0.05)	1 (0.51) <1>	11 (0.09) <3>

〈 〉: 本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC: 例数、PT: 件数、MedDRA: Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
高脂血症								21 (1.59) <1>		3 (0.16)	2 (1.02)	26 (0.21) <1>
２型糖尿病								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
低カルニチン血症										1 (0.05)		1 (0.01)
ステロイド糖尿病								12 (0.91)		5 (0.26)		17 (0.14)
精神障害			2 (0.08) <2>	1 (0.06) <1>		1 (0.06)		33 (2.51)	4 (1.03) <1>	21 (1.10) <2>	1 (0.51)	63 (0.52) <6>
自殺既遂								2 (0.15)		2 (0.10)		4 (0.03)
譫妄				1 (0.06) <1>		1 (0.06)		2 (0.15)	1 (0.26) <1>	3 (0.16)		8 (0.07) <2>
うつ病								5 (0.38)		3 (0.16)		8 (0.07)
不快気分										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
不眠症								21 (1.59)	2 (0.51)	10 (0.52)	1 (0.51)	34 (0.28)
気分変化			2 (0.08) <2>									2 (0.02) <2>
落ち着きのなさ									1 (0.26) <1>	1 (0.05)		2 (0.02) <1>
睡眠発作										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
睡眠障害								1 (0.08)				1 (0.01)
双極性障害										1 (0.05)		1 (0.01)
精神病性障害								1 (0.08)				1 (0.01)
物質誘発性気分障害								1 (0.08)				1 (0.01)
物質誘発性精神病性障害								4 (0.30)		1 (0.05)		5 (0.04)
持続性抑うつ障害									2 (0.51)			2 (0.02)
身体症状症										1 (0.05)		1 (0.01)
神経系障害	8 (32.00) <6>	32 (1.57) <31>	32 (1.22) <29>	9 (0.51) <8>	4 (3.15) <3>	1 (0.06)	2 (1.80) <2>	70 (5.32) <24>	29 (7.46) <29>	136 (7.11) <95>	19 (9.69) <15>	334 (2.76) <236>
アカシジア								1 (0.08)				1 (0.01)
意識変容状態			1 (0.04) <1>					1 (0.08)				2 (0.02) <1>
筋萎縮性側索硬化症								1 (0.08)				1 (0.01)
失語症										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
運動失調										1 (0.05)		1 (0.01)
脱力発作								1 (0.08)				1 (0.01)
頚動脈狭窄								1 (0.08)				1 (0.01)
小脳出血										1 (0.05)		1 (0.01)
脳出血					1 (0.79)			4 (0.30)		2 (0.10)		7 (0.06)
脳梗塞	1 (4.00) <1>							4 (0.30)		6 (0.31) <4>	1 (0.51) <1>	11 (0.09) <5>
脳血栓症								1 (0.08)				1 (0.01)
頚腕症候群								1 (0.08)				1 (0.01)
コリン作動性症候群										1 (0.05)		1 (0.01)
アルツハイマー型認知症										1 (0.05)		1 (0.01)
意識レベルの低下								1 (0.08)				1 (0.01)
糖尿病性ニューロパチー										1 (0.05)		1 (0.01)
浮動性めまい	1 (4.00)							5 (0.38) <1>				5 (0.04) <1>
味覚不全										2 (0.10) <2>		2 (0.02) <2>
構音障害										1 (0.05)		1 (0.01)

< >：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC: 例数、PT : 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
脳症								1 (0.08)				1 (0.01)
てんかん								3 (0.23)				3 (0.02)
本態性振戦								1 (0.08)				1 (0.01)
顔面麻痺			1 (0.04) <1>									1 (0.01) <1>
熱性痙攣		1 (0.05)										1 (0.01)
頭部不快感										5 (0.26) <2>	1 (0.51) <1>	6 (0.05) <3>
頭痛	8 (32.00) <7>	8 (0.39) <8>	15 (0.57) <14>	8 (0.45) <7>	3 (2.36) <3>	1 (0.06)	1 (0.90) <1>	38 (2.89) <29>	41 (10.54) <41>	131 (6.85) <129>	20 (10.20) <19>	266 (2.19) <251>
感覚鈍麻								9 (0.68) <3>		2 (0.10)		11 (0.09) <3>
嗜眠		1 (0.05) <1>										1 (0.01) <1>
記憶障害								1 (0.08)				1 (0.01)
重症筋無力症								1 (0.08)		14 (0.73) <1>		15 (0.12) <1>
脊髄症								1 (0.08)				1 (0.01)
神経痛								2 (0.15)				2 (0.02)
ニューロミオパチー										1 (0.05)		1 (0.01)
末梢性ニューロパチー								2 (0.15) <1>		2 (0.10)		4 (0.03) <1>
ヘルペス後神経痛								3 (0.23)				3 (0.02)
神経根障害										1 (0.05)		1 (0.01)
坐骨神経痛								1 (0.08)				1 (0.01)
痙攣発作		3 (0.15) <3>	3 (0.11) <1>								1 (0.51)	7 (0.06) <4>
傾眠		1 (0.05) <1>					1 (0.90) <1>					2 (0.02) <2>
くも膜下出血								1 (0.08) <1>		2 (0.10)		3 (0.02) <1>
緊張性頭痛								1 (0.08)				1 (0.01)
一過性脳虚血発作								1 (0.08)				1 (0.01)
振戦		20 (0.98) <20>	12 (0.46) <12>	1 (0.06) <1>					1 (0.26) <1>	4 (0.21)	1 (0.51)	39 (0.32) <34>
三叉神経痛											1 (0.51)	1 (0.01)
自律神経発作								1 (0.08)				1 (0.01)
ラクナ梗塞										1 (0.05)		1 (0.01)
重症筋無力症クリーゼ										5 (0.26) <1>		5 (0.04) <1>
顔面痙攣										1 (0.05)		1 (0.01)
多巣性運動ニューロパチー										1 (0.05)		1 (0.01)
蘇生後脳症								1 (0.08)			1 (0.51)	2 (0.02)
可逆性後白質脳症症候群								1 (0.08)			1 (0.51)	2 (0.02)
モルバン症候群										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
味覚障害								2 (0.15)		2 (0.10) <1>		4 (0.03) <1>
腰仙部神経根・神経叢障害										1 (0.05)		1 (0.01)
眼障害	2 (8.00)		1 (0.04)			1 (0.06)		17 (1.29) <3>		12 (0.63) <2>		31 (0.26) <5>
一過性黒内障										1 (0.05)		1 (0.01)
白内障								14 (1.06) <1>		2 (0.10)		16 (0.13) <1>
結膜出血	1 (4.00)		1 (0.04)									1 (0.01)
ドライアイ	1 (4.00)									1 (0.05)		1 (0.01)

〈〉：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC: 例数、PT : 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
眼瞼紅斑								1 (0.08)				1 (0.01)
眼の障害								1 (0.08)				1 (0.01)
眼痛						1 (0.06)						1 (0.01)
眼瞼浮腫								2 (0.15) <2>				2 (0.02) <2>
眼瞼下垂								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
緑内障	1 (4.00)							5 (0.38)		1 (0.05)		6 (0.05)
網膜剥離										2 (0.10)		2 (0.02)
網膜出血										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
網膜静脈閉塞										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
視力障害								1 (0.08)				1 (0.01)
眼そう痒症								3 (0.23)				3 (0.02)
網脈絡膜症								1 (0.08)		3 (0.16) <1>		4 (0.03) <1>
耳および迷路障害								7 (0.53) <2>	1 (0.26)	8 (0.42) <2>		16 (0.13) <4>
難聴								1 (0.08)				1 (0.01)
混合性難聴								1 (0.08) <1>				1 (0.01) <1>
耳鳴								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
回転性めまい										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
頭位性回転性めまい								3 (0.23) <2>	1 (0.26)	4 (0.21) <1>		8 (0.07) <3>
聴力低下								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
突発性難聴								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
心臓障害	1 (4.00)	27 (1.32) <26>	19 (0.72) <17>	5 (0.28) <3>		18 (1.12) <1>		41 (3.11) <9>	3 (0.77) <1>	37 (1.93) <9>	3 (1.53) <1>	153 (1.26) <67>
急性心筋梗塞								1 (0.08)		3 (0.16) <2>		4 (0.03) <2>
狭心症								4 (0.30) <1>		1 (0.05)		5 (0.04) <1>
不整脈										3 (0.16)		3 (0.02)
冠動脈硬化症								1 (0.08)				1 (0.01)
心房細動						5 (0.31)		7 (0.53) <1>		4 (0.21) <2>	1 (0.51) <1>	17 (0.14) <4>
心房粗動	1 (4.00)											
房室ブロック		2 (0.10) <2>										2 (0.02) <2>
完全房室ブロック								1 (0.08)				1 (0.01)
第二度房室ブロック			1 (0.04) <1>									1 (0.01) <1>
徐脈		1 (0.05) <1>	1 (0.04) <1>					1 (0.08) <1>	1 (0.26) <1>			4 (0.03) <4>
心停止										1 (0.05)		1 (0.01)
心不全	2 (8.00)		5 (0.19) <5>	1 (0.06)		3 (0.19)		9 (0.68) <2>		14 (0.73) <2>	2 (1.02)	34 (0.28) <9>
急性心不全						1 (0.06)		4 (0.30) <2>				5 (0.04) <2>
慢性心不全										1 (0.05)		1 (0.01)
うっ血性心不全						3 (0.19)		3 (0.23)		1 (0.05) <1>		7 (0.06) <1>
心タンポナーデ						1 (0.06)						1 (0.01)
心肺停止										4 (0.21)	1 (0.51)	5 (0.04)
冠動脈血栓症			1 (0.04)									1 (0.01)
左室不全						1 (0.06) <1>						1 (0.01) <1>

〈 〉：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
僧帽弁閉鎖不全症			1 (0.04)									1 (0.01)
心筋虚血								1 (0.08) <1>				1 (0.01) <1>
心筋炎										1 (0.05)		1 (0.01)
結節性調律				1 (0.06) <1>								1 (0.01) <1>
動悸								2 (0.15) <2>	1 (0.26)	2 (0.10) <1>		5 (0.04) <3>
心嚢液貯留				1 (0.06)				1 (0.08)	1 (0.26)			3 (0.02)
心膜炎								1 (0.08)				1 (0.01)
収縮性心膜炎								1 (0.08)				1 (0.01)
プリンツメタル狭心症										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
洞性徐脈										1 (0.05)		1 (0.01)
洞性頻脈										1 (0.05)		1 (0.01)
上室性期外収縮		1 (0.05)										1 (0.01)
上室性頻脈								2 (0.15)		1 (0.05)		3 (0.02)
頻脈		2 (0.10) <2>	1 (0.04) <1>	2 (0.11) <2>		1 (0.06)		1 (0.08)		2 (0.10) <1>		9 (0.07) <6>
発作性頻脈			1 (0.04) <1>					1 (0.08)				2 (0.02) <1>
心室性期外収縮						2 (0.12)		1 (0.08)				3 (0.02)
心室細動						2 (0.12)		1 (0.08)				3 (0.02)
心室性頻脈		1 (0.05) <1>				1 (0.06)		1 (0.08)				3 (0.02) <1>
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群								1 (0.08)				1 (0.01)
左室肥大								1 (0.08)				1 (0.01)
大動脈弁石灰化								1 (0.08)				1 (0.01)
心室血栓症								1 (0.08)				1 (0.01)
ストレス心筋症						1 (0.06)				3 (0.16) <1>		4 (0.03) <1>
心機能障害		1 (0.05) <1>		1 (0.06)				2 (0.15)				4 (0.03) <1>
血管障害	1 (4.00) <1>	47 (2.30) <47>	27 (1.03) <26>	3 (0.17) <3>	1 (0.79) <1>	10 (0.62) <1>		66 (5.01) <15>	3 (0.77) <2>	25 (1.31) <12>	13 (6.63) <5>	195 (1.61) <112>
チアノーゼ		24 (1.17) <24>	9 (0.34) <9>	1 (0.06) <1>								34 (0.28) <34>
大動脈解離										2 (0.10)	1 (0.51)	3 (0.02)
動脈硬化症								1 (0.08)				1 (0.01)
動静脈瘻											1 (0.51)	1 (0.01)
血圧変動										1 (0.05)		1 (0.01)
循環虚脱						1 (0.06)						1 (0.01)
静脈塞栓症										2 (0.10) <2>		2 (0.02) <2>
潮紅								5 (0.38) <4>				5 (0.04) <4>
血腫								4 (0.30)			1 (0.51)	5 (0.04)
高血圧	1 (4.00)			1 (0.06) <1>				52 (3.95) <9>	1 (0.26)	3 (0.16)	7 (3.57) <5>	64 (0.53) <15>
低血圧			1 (0.04) <1>			1 (0.06)						2 (0.02) <1>
頚静脈血栓症										1 (0.05)	1 (0.51) <1>	2 (0.02) <1>
蒼白		8 (0.39) <8>	9 (0.34) <9>									17 (0.14) <17>
末梢冷感		6 (0.29) <6>	6 (0.23) <6>									12 (0.10) <12>
末梢血管障害		1 (0.05) <1>										1 (0.01) <1>

< >：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC: 例数、PT : 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
静脈炎									1 (0.26) <1>			1 (0.01) <1>
レイノー現象								1 (0.08)				1 (0.01)
ショック		14 (0.68) <14>	7 (0.27) <7>	1 (0.06) <1>		8 (0.50) <1>						30 (0.25) <23>
ショック症状		3 (0.15) <3>	1 (0.04) <1>									4 (0.03) <4>
血管痛								1 (0.08) <1>				1 (0.01) <1>
血管炎								1 (0.08)				1 (0.01)
静脈血栓症								1 (0.08)				1 (0.01)
出血性ショック						1 (0.06)						1 (0.01)
リンパ漏											1 (0.51)	1 (0.01)
深部静脈血栓症								8 (0.61) <3>	1 (0.26) <1>	12 (0.63) <7>	2 (1.02) <1>	23 (0.19) <12>
出血								4 (0.30)			1 (0.51)	5 (0.04)
末梢動脈瘤			1 (0.04)									1 (0.01)
末梢動脈閉塞										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
血管障害	1 (4.00) <1>											
ほてり					1 (0.79) <1>							1 (0.01) <1>
動脈出血								1 (0.08) <1>				1 (0.01) <1>
四肢静脈血栓症								2 (0.15) <1>		4 (0.21) <2>	1 (0.51)	7 (0.06) <3>
末梢動脈閉塞性疾患								1 (0.08)				1 (0.01)
動脈閉塞性疾患						1 (0.06)						1 (0.01)
腕頭静脈血栓症								1 (0.08)				1 (0.01)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (12.00) <2>	9 (0.44) <8>	22 (0.84) <9>	6 (0.34) <2>		15 (0.93)		142 (10.78) <9>	3 (0.77) <2>	42 (2.20) <5>	1 (0.51) <1>	240 (1.98) <36>
急性呼吸窮迫症候群								4 (0.30)				4 (0.03)
急性呼吸不全						1 (0.06)		1 (0.08)				2 (0.02)
窒息								3 (0.23)		3 (0.16) <1>		6 (0.05) <1>
誤嚥								1 (0.08)				1 (0.01)
喘息			2 (0.08) <1>	1 (0.06) <1>		1 (0.06)		3 (0.23) <1>		4 (0.21)		11 (0.09) <3>
無気肺								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
気管支瘻										1 (0.05)		1 (0.01)
慢性気管支炎								1 (0.08)				1 (0.01)
咳嗽		2 (0.10) <2>	2 (0.08) <1>	1 (0.06)				3 (0.23)		1 (0.05) <1>		9 (0.07) <4>
発声障害	1 (4.00)											
呼吸困難		3 (0.15) <3>								5 (0.26) <1>		8 (0.07) <4>
労作性呼吸困難										1 (0.05)		1 (0.01)
鼻出血		1 (0.05)	8 (0.30) <3>	2 (0.11)					1 (0.26)	1 (0.05)		13 (0.11) <3>
しゃっくり										1 (0.05)		1 (0.01)
高炭酸ガス血症						1 (0.06)		1 (0.08)				2 (0.02)
過換気										2 (0.10)		2 (0.02)
低酸素症			1 (0.04) <1>									1 (0.01) <1>
間質性肺疾患						1 (0.06)		127 (9.64) <7>		1 (0.05)		129 (1.06) <7>
喉頭浮腫			1 (0.04) <1>									1 (0.01) <1>

< >：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
喉頭狭窄						1 (0.06)						1 (0.01)
肺浸潤								1 (0.08)				1 (0.01)
鼻閉									1 (0.26) <1>			1 (0.01) <1>
胸水								5 (0.38) <1>		2 (0.10)		7 (0.06) <1>
胸膜炎								7 (0.53)		4 (0.21)		11 (0.09)
気胸						1 (0.06)		6 (0.46)		1 (0.05)		8 (0.07)
自然気胸								1 (0.08)				1 (0.01)
湿性咳嗽									1 (0.26) <1>	1 (0.05)		2 (0.02) <1>
肺胞出血								4 (0.30)				4 (0.03)
肺塞栓症								3 (0.23)		4 (0.21) <1>		7 (0.06) <1>
肺線維症								1 (0.08)				1 (0.01)
肺高血圧症								2 (0.15)				2 (0.02)
肺水腫	1 (4.00) <1>			1 (0.06) <1>							1 (0.51) <1>	2 (0.02) <2>
肺静脈血栓症										1 (0.05)		1 (0.01)
呼吸停止						2 (0.12)		1 (0.08)		2 (0.10)		5 (0.04)
呼吸不全						7 (0.44)		6 (0.46) <1>		4 (0.21)		17 (0.14) <1>
呼吸麻痺										2 (0.10)		2 (0.02)
アレルギー性鼻炎										1 (0.05)		1 (0.01)
鼻漏			1 (0.04)	1 (0.06)						1 (0.05)		3 (0.02)
くしゃみ								1 (0.08)				1 (0.01)
喘鳴		3 (0.15) <3>	1 (0.04) <1>							1 (0.05)		5 (0.04) <4>
上気道の炎症			7 (0.27) <1>	1 (0.06)				20 (1.52)		2 (0.10)		30 (0.25) <1>
気縦隔症								2 (0.15)				2 (0.02)
閉塞性気道障害		1 (0.05) <1>										1 (0.01) <1>
器質化肺炎								1 (0.08)				1 (0.01)
口腔咽頭不快感	1 (4.00) <1>											
口腔咽頭痛			1 (0.04) <1>					1 (0.08)	2 (0.51) <1>	1 (0.05) <1>		5 (0.04) <3>
胃腸障害	11 (44.00) <3>	19 (0.93) <16>	37 (1.41) <31>	17 (0.95) <15>	2 (1.57) <1>	8 (0.50) <1>		106 (8.05) <16>	13 (3.34) <10>	97 (5.07) <33>	20 (10.20) <14>	319 (2.63) <137>
腹部不快感	2 (8.00)							1 (0.08) <1>	1 (0.26)	4 (0.21) <1>		6 (0.05) <2>
腹部膨満								2 (0.15)	1 (0.26)			3 (0.02)
腹痛	1 (4.00)	2 (0.10) <2>	3 (0.11) <2>	2 (0.11) <2>				2 (0.15)		4 (0.21) <2>		13 (0.11) <8>
上腹部痛	1 (4.00) <1>							1 (0.08)		1 (0.05)	1 (0.51) <1>	3 (0.02) <1>
急性腹症		1 (0.05) <1>										1 (0.01) <1>
口角口唇炎								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
アフタ性潰瘍								1 (0.08)				1 (0.01)
呼気臭										1 (0.05)		1 (0.01)
虚血性大腸炎									1 (0.26) <1>	1 (0.05)		2 (0.02) <1>
便秘	1 (4.00)							23 (1.75) <2>	1 (0.26) <1>	8 (0.42) <2>		32 (0.26) <5>
齲歯										2 (0.10)		2 (0.02)
下痢	4 (16.00)	6 (0.29) <3>	10 (0.38) <8>	1 (0.06)				14 (1.06) <3>	1 (0.26) <1>	13 (0.68) <3>	2 (1.02)	47 (0.39) <18>
腸憩室										1 (0.05)		1 (0.01)

<>：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC: 例数、PT : 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
出血性腸憩室								1 (0.08)				1 (0.01)
十二指腸穿孔										1 (0.05)		1 (0.01)
十二指腸潰瘍										1 (0.05)		1 (0.01)
出血性十二指腸潰瘍								2 (0.15)				2 (0.02)
穿孔性十二指腸潰瘍								1 (0.08)				1 (0.01)
消化不良								2 (0.15)				2 (0.02)
嚥下障害								1 (0.08)				1 (0.01)
腸炎			1 (0.04) <1>					2 (0.15)		1 (0.05)	1 (0.51)	5 (0.04) <1>
胃出血								1 (0.08)				1 (0.01)
胃穿孔								1 (0.08)				1 (0.01)
胃ポリープ								2 (0.15)				2 (0.02)
胃潰瘍								4 (0.30) <1>		5 (0.26)		9 (0.07) <1>
出血性胃潰瘍								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
胃炎								4 (0.30) <1>			1 (0.51) <1>	5 (0.04) <2>
びらん性胃炎								5 (0.38)				5 (0.04)
胃食道逆流性疾患								10 (0.76)		3 (0.16)		13 (0.11)
胃腸障害								1 (0.08)				1 (0.01)
胃腸出血			2 (0.08)			3 (0.19)		2 (0.15)		9 (0.47)		16 (0.13)
消化管壊死								1 (0.08)				1 (0.01)
消化管穿孔										2 (0.10)		2 (0.02)
潰瘍性歯肉炎								2 (0.15)				2 (0.02)
舌炎								3 (0.23)		2 (0.10)		5 (0.04)
舌痛								2 (0.15)		1 (0.05)		3 (0.02)
痔核								4 (0.30) <1>		2 (0.10)		6 (0.05) <1>
イレウス						1 (0.06) <1>		2 (0.15)				3 (0.02) <1>
麻痺性イレウス	1 (4.00)		1 (0.04) <1>					2 (0.15)				3 (0.02) <1>
嵌頓臍径ヘルニア								1 (0.08)				1 (0.01)
腸閉塞		1 (0.05) <1>										1 (0.01) <1>
腸管穿孔								3 (0.23)			1 (0.51)	4 (0.03)
腸重積症								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
過敏性腸症候群								1 (0.08)				1 (0.01)
大腸穿孔										2 (0.10)		2 (0.02)
メレナ						1 (0.06)		3 (0.23)	1 (0.26)	3 (0.16) <1>		8 (0.07) <1>
口腔内潰瘍形成								1 (0.08)				1 (0.01)
悪心	3 (12.00) <2>	5 (0.24) <5>	4 (0.15) <4>	4 (0.22) <4>	2 (1.57) <1>	1 (0.06)		13 (0.99) <3>	6 (1.54) <6>	18 (0.94) <14>	14 (7.14) <14>	67 (0.55) <51>
食道潰瘍										1 (0.05)		1 (0.01)
膵炎										2 (0.10) <1>		2 (0.02) <1>
急性膵炎								1 (0.08)		2 (0.10)		3 (0.02)
歯周病								2 (0.15) <1>				2 (0.02) <1>
直腸炎										1 (0.05)		1 (0.01)

〈 〉：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
直腸潰瘍								3 (0.23)				3 (0.02)
後腹膜出血						1 (0.06)					2 (1.02)	3 (0.02)
口内炎	2 (8.00)					1 (0.06)		4 (0.30) <1>		5 (0.26) <1>	2 (1.02)	12 (0.10) <2>
上部消化管出血								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
腸の軸捻転								1 (0.08)				1 (0.01)
嘔吐		11 (0.54) <9>	21 (0.80) <20>	12 (0.67) <10>				6 (0.46) <4>	3 (0.77) <3>	17 (0.89) <14>	5 (2.55) <4>	75 (0.62) <64>
気腹										1 (0.05)		1 (0.01)
大腸ポリープ								1 (0.08)				1 (0.01)
心窩部不快感								1 (0.08)				1 (0.01)
食道静脈瘤								1 (0.08)				1 (0.01)
腸壁気腫症								3 (0.23)		2 (0.10)		5 (0.04)
口の感覚鈍麻								1 (0.08)				1 (0.01)
胃腸音異常										1 (0.05)		1 (0.01)
肛門そう痒症										1 (0.05)		1 (0.01)
軟便	1 (4.00)											
口腔内被膜								1 (0.08) <1>				1 (0.01) <1>
上部消化管穿孔								1 (0.08)				1 (0.01)
肛門紅斑										1 (0.05)		1 (0.01)
肝胆道系障害	2 (8.00) <1>	61 (2.98) <47>	45 (1.71) <31>	21 (1.18) <14>		21 (1.31) <10>		62 (4.71) <8>	5 (1.29) <5>	158 (8.26) <110>	6 (3.06) <5>	379 (3.13) <230>
胆管結石								1 (0.08)				1 (0.01)
胆管炎								2 (0.15) <1>		2 (0.10)		4 (0.03) <1>
急性胆管炎								2 (0.15) <1>				2 (0.02) <1>
胆嚢炎	1 (4.00)									1 (0.05)	1 (0.51)	2 (0.02)
急性胆嚢炎								2 (0.15)				2 (0.02)
胆汁うっ滞								1 (0.08)				1 (0.01)
肝硬変						1 (0.06)		1 (0.08)				2 (0.02)
肝不全						1 (0.06)		1 (0.08)				2 (0.02)
肝機能異常	1 (4.00) <1>	52 (2.54) <40>	42 (1.60) <29>	18 (1.01) <12>		12 (0.75) <8>		26 (1.97) <5>	6 (1.54) <6>	127 (6.64) <94>	5 (2.55) <5>	288 (2.38) <199>
脂肪肝								6 (0.46)		2 (0.10)		8 (0.07)
肝細胞損傷			1 (0.04)	1 (0.06)								2 (0.02)
肝腫大		1 (0.05) <1>	1 (0.04) <1>									2 (0.02) <2>
黄疸		1 (0.05)				2 (0.12)						3 (0.02)
胆汁うっ滞性黄疸								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
肝障害		7 (0.34) <6>	2 (0.08) <2>	2 (0.11) <2>		5 (0.31) <2>		23 (1.75) <1>	1 (0.26) <1>	31 (1.62) <21>		71 (0.59) <35>
門脈血栓症										1 (0.05)		1 (0.01)
胆嚢腫大								3 (0.23)				3 (0.02)
薬物性肝障害								5 (0.38) <1>		4 (0.21) <2>		9 (0.07) <3>
原発性胆汁性胆管炎								2 (0.15)		1 (0.05)		3 (0.02)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.00) <1>	19 (0.93) <18>	45 (1.71) <38>	19 (1.07) <15>	1 (0.79)	11 (0.68) <6>		56 (4.25) <9>	34 (8.74) <33>	42 (2.20) <22>	4 (2.04) <2>	231 (1.91) <143>
ざ瘡								7 (0.53)		4 (0.21)	1 (0.51)	12 (0.10)

< >：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC: 例数、PT : 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
脱毛症								4 (0.30)				4 (0.03)
水疱										2 (0.10) <2>		2 (0.02) <2>
褥瘡性潰瘍						1 (0.06)		2 (0.15)		1 (0.05)		4 (0.03)
皮膚炎								1 (0.08)				1 (0.01)
アレルギー性皮膚炎								1 (0.08)				1 (0.01)
水疱性皮膚炎									1 (0.26) <1>			1 (0.01) <1>
皮膚筋炎								4 (0.30)				4 (0.03)
薬疹			1 (0.04)			1 (0.06) <1>		4 (0.30)	4 (1.03) <4>	5 (0.26) <2>		15 (0.12) <7>
皮膚乾燥										1 (0.05)		1 (0.01)
異汗性湿疹									17 (4.37) <17>	2 (0.10) <2>		19 (0.16) <19>
湿疹			1 (0.04)					8 (0.61) <3>	1 (0.26) <1>			10 (0.08) <4>
皮脂欠乏性湿疹								1 (0.08)				1 (0.01)
紅斑	1 (4.00) <1>	1 (0.05) <1>	1 (0.04) <1>	1 (0.06) <1>				2 (0.15)	1 (0.26) <1>	4 (0.21) <3>		10 (0.08) <7>
多形紅斑			1 (0.04)					1 (0.08)				2 (0.02)
皮下出血		1 (0.05) <1>	1 (0.04) <1>							1 (0.05)		3 (0.02) <2>
多汗症			1 (0.04) <1>							2 (0.10)		3 (0.02) <1>
多毛症								4 (0.30)		1 (0.05)		5 (0.04)
嵌入爪								1 (0.08) <1>				1 (0.01) <1>
ケロイド瘢痕										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
掌蹠角皮症										3 (0.16) <3>		3 (0.02) <3>
脂肪織炎								2 (0.15)				2 (0.02)
丘疹									1 (0.26) <1>			1 (0.01) <1>
点状出血				1 (0.06)								1 (0.01)
そう痒症			4 (0.15) <3>	4 (0.22) <3>		2 (0.12) <2>		4 (0.30) <1>	1 (0.26) <1>	1 (0.05)	2 (1.02) <2>	18 (0.15) <12>
発疹		14 (0.68) <13>	26 (0.99) <23>	12 (0.67) <10>	1 (0.79)	8 (0.50) <4>		16 (1.21) <2>	13 (3.34) <13>	18 (0.94) <12>		108 (0.89) <77>
全身性皮疹			1 (0.04) <1>									1 (0.01) <1>
小水疱性皮疹								1 (0.08) <1>				1 (0.01) <1>
皮膚びらん			2 (0.08)								1 (0.51)	3 (0.02)
皮膚剥脱			1 (0.04)					2 (0.15) <1>		1 (0.05) <1>		4 (0.03) <2>
皮膚反応									1 (0.26) <1>			1 (0.01) <1>
皮膚潰瘍								7 (0.53)		2 (0.10)		9 (0.07)
蕁麻疹		4 (0.20) <4>	10 (0.38) <10>	3 (0.17) <3>				3 (0.23) <1>	1 (0.26)	2 (0.10) <1>		23 (0.19) <19>
血管性紫斑病			1 (0.04) <1>									1 (0.01) <1>
乾皮症								1 (0.08)				1 (0.01)
掌蹠膿疱症									4 (1.03) <4>	1 (0.05) <1>		5 (0.04) <5>
中毒性皮疹								1 (0.08)	1 (0.26) <1>	3 (0.16) <1>		5 (0.04) <2>
皮脂欠乏症								1 (0.08)				1 (0.01)
筋骨格系および結合組織障害	3 (12.00) <1>	1 (0.05) <1>	5 (0.19) <5>	1 (0.06) <1>		1 (0.06)		59 (4.48) <4>	2 (0.51)	18 (0.94) <4>		87 (0.72) <15>
関節痛		1 (0.05) <1>	3 (0.11) <3>					1 (0.08)		2 (0.10)		7 (0.06) <4>
関節炎				1 (0.06) <1>				2 (0.15)				3 (0.02) <1>
背部痛	1 (4.00) <1>							10 (0.76) <1>	1 (0.26)	3 (0.16)		14 (0.12) <1>

< >：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
コンパートメント症候群						1 (0.06)						1 (0.01)
腰部脊柱管狭窄症								4 (0.30)				4 (0.03)
モルフェア								1 (0.08)				1 (0.01)
筋痙縮								2 (0.15)		3 (0.16) <2>		5 (0.04) <2>
筋力低下								2 (0.15)		4 (0.21) <1>		6 (0.05) <1>
筋骨格痛								3 (0.23)				3 (0.02)
筋肉痛			1 (0.04) <1>					3 (0.23)				4 (0.03) <1>
ミオパチー								3 (0.23)				3 (0.02)
筋炎								1 (0.08) <1>				1 (0.01) <1>
頚部痛	6 (24.00) <4>							1 (0.08) <1>				1 (0.01) <1>
変形性関節症								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
骨壊死								15 (1.14)		1 (0.05)		16 (0.13)
骨粗鬆症								18 (1.37)	1 (0.26)	1 (0.05)		20 (0.17)
閉経後骨粗鬆症								1 (0.08)				1 (0.01)
骨粗鬆症性骨折								1 (0.08)				1 (0.01)
四肢痛		1 (0.05) <1>						4 (0.30)		1 (0.05) <1>		6 (0.05) <2>
関節周囲炎								1 (0.08)				1 (0.01)
多発性筋炎								4 (0.30)				4 (0.03)
乾癬性関節症								1 (0.08)				1 (0.01)
横紋筋融解症								1 (0.08)				1 (0.01)
関節リウマチ								6 (0.46)				6 (0.05)
顎関節症候群										1 (0.05)		1 (0.01)
線維筋痛								1 (0.08)				1 (0.01)
椎間板突出								4 (0.30)				4 (0.03)
筋肉内血腫										1 (0.05)		1 (0.01)
項部硬直			1 (0.04) <1>									1 (0.01) <1>
脊椎すべり症								3 (0.23) <3>				3 (0.02) <3>
壊死性筋炎								1 (0.08)				1 (0.01)
腎および尿路障害	2 (8.00)	1 (0.05) <1>				6 (0.37) <1>		39 (2.96) <2>	4 (1.03) <2>	26 (1.36) <5>	5 (2.55)	81 (0.67) <11>
高窒素血症											1 (0.51)	1 (0.01)
出血性膀胱炎								3 (0.23)				3 (0.02)
排尿困難										1 (0.05)		1 (0.01)
血尿									1 (0.26)			1 (0.01)
水腎症										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
緊張性膀胱								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
腎結石症										1 (0.05)		1 (0.01)
ネフローゼ症候群										1 (0.05)		1 (0.01)
神経因性膀胱									1 (0.26)			1 (0.01)
夜間頻尿								1 (0.08)				1 (0.01)
多尿		1 (0.05) <1>										1 (0.01) <1>

< >：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
蛋白尿											1 (0.51)	1 (0.01)
腎障害						1 (0.06) <1>		9 (0.68)		2 (0.10)		12 (0.10) <1>
腎不全						1 (0.06)		3 (0.23) <1>		1 (0.05)		5 (0.04) <1>
腎血腫	1 (4.00)											
腎尿細管障害										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
尿管狭窄											1 (0.51)	1 (0.01)
尿閉								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
糖尿病性腎症									1 (0.26) <1>			1 (0.01) <1>
尿管障害											1	1 (0.01)
腎機能障害	1 (4.00)					3 (0.19)		18 (1.37) <1>	1 (0.26) <1>	12 (0.63) <2>		34 (0.28) <4>
慢性腎臓病								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
急性腎障害						1 (0.06)		2 (0.15)				3 (0.02)
腎前性腎不全								2 (0.15)				2 (0.02)
尿管結石症								3 (0.23)		3 (0.16) <1>	1 (0.51)	7 (0.06) <1>
妊娠、産褥および周産期の状態					1 (0.79)							1 (0.01)
切迫早産					1 (0.79)							1 (0.01)
生殖系および乳房障害								4 (0.30)		4 (0.21) <1>	1 (0.51) <1>	9 (0.07) <2>
良性前立腺肥大症								1 (0.08)				1 (0.01)
不規則月経										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
前立腺炎								1 (0.08)			1 (0.51) <1>	2 (0.02) <1>
陰部そう痒症										2 (0.10)		2 (0.02)
陰嚢びらん										1 (0.05)		1 (0.01)
子宮脱								1 (0.08)				1 (0.01)
腺筋症										1 (0.05)		1 (0.01)
性器出血								1 (0.08)				1 (0.01)
重度月経出血										1 (0.05)		1 (0.01)
先天性、家族性および遺伝性障害										2 (0.10)		2 (0.02)
第ＩＸ因子欠乏症										1 (0.05)		1 (0.01)
肥大型心筋症										1 (0.05)		1 (0.01)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (36.00) <4>	73 (3.57) <70>	76 (2.89) <73>	30 (1.68) <30>	9 (7.09) <9>	13 (0.81) <1>	3 (2.70) <2>	54 (4.10) <19>	12 (3.08) <10>	59 (3.08) <33>	10 (5.10) <7>	339 (2.80) <254>
無力症								2 (0.15) <2>				2 (0.02) <2>
胸部不快感										3 (0.16) <3>	1 (0.51) <1>	4 (0.03) <4>
胸痛			1 (0.04) <1>							1 (0.05) <1>		2 (0.02) <2>
悪寒		70 (3.42) <70>	40 (1.52) <38>	2 (0.11) <2>	1 (0.79) <1>				1 (0.26) <1>	1 (0.05) <1>		115 (0.95) <113>
死亡						9 (0.56)		7 (0.53)		1 (0.05)		17 (0.14)
不快感		1 (0.05) <1>										1 (0.01) <1>
顔面浮腫			1 (0.04) <1>							1 (0.05)		2 (0.02) <1>
脂肪組織増加										1 (0.05)		1 (0.01)
疲労									1 (0.26) <1>			1 (0.01) <1>
異常感		1 (0.05) <1>						1 (0.08) <1>			1 (0.51) <1>	3 (0.02) <3>

< >：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC: 例数、PT : 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
冷感						1 (0.06) <1>						1 (0.01) <1>
歩行障害			1 (0.04)									1 (0.01)
全身性浮腫			1 (0.04) <1>							1 (0.05) <1>		2 (0.02) <2>
高体温症			1 (0.04) <1>									1 (0.01) <1>
低体温		8 (0.39) <7>	18 (0.68) <18>	10 (0.56) <10>								36 (0.30) <35>
注射部位紅斑								1 (0.08) <1>				1 (0.01) <1>
注射部位溢出	1 (4.00)											
注射部位反応	1 (4.00) <1>											
倦怠感	1 (4.00) <1>				1 (0.79) <1>		1 (0.90) <1>	3 (0.23)	3 (0.77) <3>	5 (0.26) <1>	3 (1.53) <3>	16 (0.13) <9>
腫瘤										1 (0.05)		1 (0.01)
浮腫		1 (0.05) <1>			1 (0.79) <1>			6 (0.46) <2>	1 (0.26)	2 (0.10)		11 (0.09) <4>
末梢性浮腫								10 (0.76) <4>		4 (0.21) <1>		14 (0.12) <5>
疼痛								4 (0.30)		2 (0.10)		6 (0.05)
発熱	7 (28.00) <5>	31 (1.52) <28>	35 (1.33) <33>	21 (1.18) <20>	8 (6.30) <8>		2 (1.80) <1>	18 (1.37) <12>	9 (2.31) <8>	36 (1.88) <29>	7 (3.57) <4>	167 (1.38) <143>
突然死								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
末梢腫脹										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
全身性炎症反応症候群										1 (0.05)		1 (0.01)
気腫								2 (0.15)				2 (0.02)
有害事象								3 (0.23) <1>		14 (0.73)		17 (0.14) <1>
炎症										1 (0.05)		1 (0.01)
潰瘍性出血								1 (0.08)				1 (0.01)
穿刺部位疼痛	1 (4.00)											
廃用症候群								3 (0.23)				3 (0.02)
穿刺部位硬結								1 (0.08) <1>				1 (0.01) <1>
多臓器機能不全症候群	1 (4.00)					3 (0.19)		1 (0.08)		5 (0.26)		9 (0.07)
臨床検査	7 (28.00) <5>	69 (3.38) <45>	15 (0.57) <12>	14 (0.79) <11>	2 (1.57) <2>	24 (1.49) <6>		78 (5.92) <30>	18 (4.63) <15>	132 (6.90) <85>	12 (6.12) <7>	364 (3.00) <213>
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (4.00)											
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.00)	19 (0.93) <17>	1 (0.04)		1 (0.79) <1>	1 (0.06)		3 (0.23) <2>		43 (2.25) <31>		68 (0.56) <51>
アルドラーゼ増加								2 (0.15)				2 (0.02)
アミラーゼ増加						1 (0.06)						1 (0.01)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.00)	40 (1.96) <36>	1 (0.04)		2 (1.57) <2>	1 (0.06)		3 (0.23) <2>		36 (1.88) <29>		83 (0.68) <69>
血中アルブミン減少		2 (0.10)				1 (0.06)			1 (0.26) <1>			4 (0.03) <1>
血中ビリルビン増加						2 (0.12) <2>		2 (0.15) <2>		3 (0.16) <1>		7 (0.06) <5>
血中クレアチンホスホキナーゼ増加						1 (0.06)		8 (0.61)				9 (0.07)
血中クレアチニン増加								1 (0.08)	1 (0.26) <1>	1 (0.05) <1>		3 (0.02) <2>
血中ブドウ糖増加								1 (0.08)		2 (0.10)		3 (0.02)
血中乳酸脱水素酵素異常										1 (0.05)		1 (0.01)
血中乳酸脱水素酵素減少										1 (0.05)		1 (0.01)

〈 〉: 本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC: 例数、PT : 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査					特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
血中乳酸脱水素酵素増加						1 (0.06)		1 (0.08) <1>		18 (0.94) <6>		20 (0.17) <7>
血圧低下		2 (0.10) <2>	7 (0.27) <6>	2 (0.11) <2>		3 (0.19)		1 (0.08) <1>		7 (0.37) <2>		22 (0.18) <13>
拡張期血圧低下				1 (0.06) <1>								1 (0.01) <1>
血圧上昇	3 (12.00) <2>		1 (0.04) <1>	2 (0.11) <2>				1 (0.08) <1>		2 (0.10) <2>	2 (1.02) <2>	8 (0.07) <8>
血中ナトリウム減少											2 (1.02) <2>	2 (0.02) <2>
血中トリグリセリド増加									1 (0.26) <1>			1 (0.01) <1>
血中尿素減少		1 (0.05)										1 (0.01)
血中尿素増加		3 (0.15)										3 (0.02)
血中尿酸増加									2 (0.51)			2 (0.02)
体温低下				3 (0.17) <3>								3 (0.02) <3>
体温上昇				1 (0.06)								1 (0.01)
Ｃ－反応性蛋白増加		5 (0.24)		1 (0.06)		1 (0.06)		3 (0.23) <1>	1 (0.26) <1>	2 (0.10) <1>		13 (0.11) <3>
凝固因子減少										1 (0.05)		1 (0.01)
凝固時間異常											1 (0.51)	1 (0.01)
好酸球数増加						1 (0.06) <1>						1 (0.01) <1>
フィブリンＤダイマー増加	1 (4.00) <1>									1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常										1 (0.05)		1 (0.01)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ減少										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加						1 (0.06) <1>		2 (0.15) <1>		31 (1.62) <19>		34 (0.28) <21>
耐糖能低下								1 (0.08)				1 (0.01)
ヘマトクリット減少		2 (0.10)							1 (0.26) <1>			3 (0.02) <1>
ヘモグロビン減少								1 (0.08)				1 (0.01)
ヘモグロビン増加										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
心拍数増加				1 (0.06) <1>								1 (0.01) <1>
免疫グロブリン減少								1 (0.08)				1 (0.01)
眼圧上昇								2 (0.15)				2 (0.02)
脂質異常										1 (0.05)		1 (0.01)
肝機能検査異常						1 (0.06)		3 (0.23)		14 (0.73) <9>		18 (0.15) <9>
リンパ球数減少									1 (0.26) <1>	1 (0.05) <1>		2 (0.02) <2>
好中球数減少	1 (4.00) <1>	1 (0.05) <1>	2 (0.08) <2>	1 (0.06) <1>				6 (0.46) <4>	1 (0.26) <1>	6 (0.31) <4>		17 (0.14) <13>
酸素飽和度低下			1 (0.04) <1>									1 (0.01) <1>
尿ｐＨ低下											1 (0.51)	1 (0.01)
血小板数減少	1 (4.00)			1 (0.06) <1>		3 (0.19) <1>		21 (1.59) <13>	1 (0.26) <1>	12 (0.63) <8>	2 (1.02) <2>	40 (0.33) <26>
総蛋白増加									1 (0.26) <1>			1 (0.01) <1>
プロトロンビン量減少						1 (0.06)						1 (0.01)
プロトロンビン時間延長						1 (0.06)						1 (0.01)
赤血球数減少									2 (0.51) <2>			2 (0.02) <2>
赤血球数増加										1 (0.05)		1 (0.01)
体重減少								1 (0.08)				1 (0.01)
体重増加								2 (0.15)		1 (0.05)		3 (0.02)

〈 〉：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
白血球数減少	2 (8.00)	2 (0.10) <2>	1 (0.04)			6 (0.37)		9 (0.68) <5>	12 (3.08) <12>	11 (0.58) <11>	4 (2.04) <2>	45 (0.37) <32>
白血球数増加		9 (0.44) <1>				4 (0.25)		1 (0.08)	1 (0.26)	3 (0.16)		18 (0.15) <1>
骨密度減少								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
抗赤血球抗体								1 (0.08) <1>				1 (0.01) <1>
アンチトロンビンＩＩＩ減少				1 (0.06) <1>								1 (0.01) <1>
駆出率減少			1 (0.04) <1>					1 (0.08) <1>				2 (0.02) <2>
血小板数増加		16 (0.78) <1>				1 (0.06)						17 (0.14) <1>
サイトメガロウイルス検査陽性								11 (0.84)			2 (1.02)	13 (0.11)
血中β－Ｄ－グルカン増加								2 (0.15) <1>		1 (0.05) <1>		3 (0.02) <2>
好中球百分率増加										2 (0.10)		2 (0.02)
単球百分率減少										1 (0.05)		1 (0.01)
リンパ球百分率減少										2 (0.10)		2 (0.02)
トランスアミナーゼ上昇		3 (0.15) <3>						1 (0.08)		1 (0.05) <1>		5 (0.04) <4>
筋酵素上昇								2 (0.15)				2 (0.02)
血中アルカリホスファターゼ増加						1 (0.06) <1>		1 (0.08)		4 (0.21) <1>		6 (0.05) <2>
尿量減少			1 (0.04) <1>							1 (0.05)	1 (0.51)	3 (0.02) <1>
肝酵素上昇	1 (4.00) <1>			1 (0.06)		1 (0.06) <1>		16 (1.21) <2>	4 (1.03) <4>	16 (0.84) <11>		38 (0.31) <18>
便潜血								1 (0.08)				1 (0.01)
膵酵素増加								1 (0.08)				1 (0.01)
肝酵素異常										2 (0.10)		2 (0.02)
細胞マーカー増加								1 (0.08)				1 (0.01)
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
アスペルギルス検査陽性										1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
抗Ａ抗体陽性											1 (0.51) <1>	1 (0.01) <1>
肝機能検査値上昇	1 (4.00) <1>									1 (0.05) <1>		1 (0.01) <1>
傷害、中毒および処置合併症	3 (12.00)							42 (3.19) <2>		23 (1.20)	4 (2.04)	69 (0.57) <2>
凍瘡								1 (0.08)				1 (0.01)
鎖骨骨折										1 (0.05)		1 (0.01)
転倒								11 (0.84)		1 (0.05)		12 (0.10)
大腿骨頚部骨折								6 (0.46)		1 (0.05)		7 (0.06)
大腿骨骨折								4 (0.30)		1 (0.05)		5 (0.04)
腓骨骨折								1 (0.08)				1 (0.01)
足骨折	2 (8.00)							1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
上腕骨骨折								2 (0.15)				2 (0.02)
靭帯捻挫										1 (0.05)		1 (0.01)
筋断裂								1 (0.08) <1>				1 (0.01) <1>
橈骨骨折	1 (4.00)							1 (0.08)				1 (0.01)
肋骨骨折								3 (0.23)		1 (0.05)		4 (0.03)
脊椎圧迫骨折								20 (1.52) <1>		7 (0.37)		27 (0.22) <1>
胸骨骨折								2 (0.15)				2 (0.02)

＜＞：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC: 例数、PT : 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-23　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の有害事象・副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
皮下血腫	1 (4.00)							1 (0.08)				1 (0.01)
硬膜下血腫								1 (0.08)				1 (0.01)
腱断裂								1 (0.08)				1 (0.01)
脛骨骨折								2 (0.15)		1 (0.05)		3 (0.02)
創離開											1 (0.51)	1 (0.01)
頚椎骨折										1 (0.05)		1 (0.01)
腰椎骨折										1 (0.05)		1 (0.01)
胸椎骨折								1 (0.08)		3 (0.16)		4 (0.03)
挫傷	1 (4.00)							2 (0.15)		1 (0.05)		3 (0.02)
処置後出血										1 (0.05)	1 (0.51)	2 (0.02)
術後イレウス								1 (0.08)				1 (0.01)
処置後尿漏出											1 (0.51)	1 (0.01)
骨盤骨折										1 (0.05)		1 (0.01)
皮膚擦過傷										1 (0.05)		1 (0.01)
尿管吻合合併症											1 (0.51)	1 (0.01)
眼瞼損傷								1 (0.08)				1 (0.01)
術後呼吸不全										1 (0.05)		1 (0.01)
集中治療後症候群										1 (0.05)		1 (0.01)
外科および内科処置								1 (0.08)	1 (0.26)	1 (0.05)		3 (0.02)
ステント留置								1 (0.08)				1 (0.01)
抜歯										1 (0.05)		1 (0.01)
大腸ポリープ切除									1 (0.26)			1 (0.01)
製品の問題										2 (0.10)		2 (0.02)
医療機器内血栓										1 (0.05)		1 (0.01)
医療機器位置異常										1 (0.05)		1 (0.01)

＜＞：本剤との因果関係が否定されなかった事象（副作用）

(SOC: 例数、PT : 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-24　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の重篤な副作用一覧

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
調査期間	－	96.01.31～00.01.30	03.08.01～06.07.31	06.10.12～08.03.31	06.10.12～08.03.31	06.10.12～08.03.31	06.10.12～08.03.31	10.10.27～20.10.26	11.03.14～15.03.31	11.09.26～21.09.25	19.12.20～23.06.27	－
①調査症例数	25	2044	2633	1782	127	1609	111	1317	389	1913	196	12121
②重篤な副作用の発現症例数	4	18	24	10	1	6	0	44	9	62	14	188
③重篤な副作用の発現件数	5	32	27	13	1	8	0	63	11	95	20	270
④重篤な副作用の発現症例率(②/①×100)	16.00%	0.88%	0.91%	0.56%	0.79%	0.37%	0.00%	3.34%	2.31%	3.24%	7.14%	1.55%
重篤な副作用の種類	重篤な副作用の種類別発現症例 （件数） 率 （%）											
感染症および寄生虫症	1 (4.00)	1 (0.05)	2 (0.08)	2 (0.11)				8 (0.61)		15 (0.78)	4 (2.04)	32 (0.26)
菌血症										1 (0.05)		1 (0.01)
気管支炎								1 (0.08)				1 (0.01)
気管支肺アスペルギルス症	1 (4.00)							1 (0.08)				1 (0.01)
カンピロバクター胃腸炎											1 (0.51)	1 (0.01)
Ｂ型肝炎										1 (0.05)		1 (0.01)
帯状疱疹										3 (0.16)		3 (0.02)
無菌性髄膜炎		1 (0.05)	2 (0.08)	2 (0.11)				3 (0.23)		7 (0.37)		15 (0.12)
外耳炎								1 (0.08)				1 (0.01)
肺炎											2 (1.02)	2 (0.02)
誤嚥性肺炎								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
術後創感染											1 (0.51)	1 (0.01)
腎盂腎炎										1 (0.05)		1 (0.01)
急性腎盂腎炎										1 (0.05)		1 (0.01)
水痘										1 (0.05)		1 (0.01)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎										1 (0.05)		1 (0.01)
サイトメガロウイルス性腸炎											1 (0.51)	1 (0.01)
細菌性肺炎										1 (0.05)		1 (0.01)
鼓膜炎								1 (0.08)				1 (0.01)
真菌性肺炎										1 (0.05)		1 (0.01)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)

(SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver.26.0)

表 2.7.4-24　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の重篤な副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
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）								6 (0.46)		1 (0.05)		7 (0.06)
リンパ腫								3 (0.23)				3 (0.02)
肝転移								1 (0.08)				1 (0.01)
皮膚神経内分泌癌								1 (0.08)				1 (0.01)
肺扁平上皮癌								1 (0.08)				1 (0.01)
T細胞性リンパ腫										1 (0.05)		1 (0.01)
肺の悪性新生物								1 (0.08)				1 (0.01)
リンパ増殖性障害								1 (0.08)				1 (0.01)
血液およびリンパ系障害		1 (0.05)	1 (0.04)					5 (0.38)	1 (0.26)	4 (0.21)	2 (1.02)	14 (0.12)
無顆粒球症										1 (0.05)	1 (0.51)	2 (0.02)
貧血		1 (0.05)									1 (0.51)	2 (0.02)
顆粒球減少症								3 (0.23)				3 (0.02)
白血球減少症										1 (0.05)		1 (0.01)
好中球減少症			1 (0.04)					1 (0.08)	1 (0.26)			3 (0.02)
汎血球減少症								1 (0.08)		2 (0.10)		3 (0.02)
血小板減少症								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
免疫系障害		1 (0.05)	1 (0.04)							2 (0.10)		4 (0.03)
アナフィラキシー反応										2 (0.10)		2 (0.02)
アナフィラキシーショック		1 (0.05)	1 (0.04)									2 (0.02)
代謝および栄養障害								1 (0.08)		3 (0.16)	2 (1.02)	6 (0.05)
糖尿病										1 (0.05)		1 (0.01)
高コレステロール血症										1 (0.05)		1 (0.01)
低カリウム血症										1 (0.05)		1 (0.01)
低ナトリウム血症											2 (1.02)	2 (0.02)
食欲減退								1 (0.08)				1 (0.01)
精神障害										1 (0.05)		1 (0.01)
睡眠発作										1 (0.05)		1 (0.01)

(SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver.26.0)

表 2.7.4-24　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の重篤な副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
神経系障害	2 (8.00)	2 (0.10)	1 (0.04)					2 (0.15)	1 (0.26)	12 (0.63)	2 (1.02)	20 (0.17)
意識変容状態			1 (0.04)									1 (0.01)
失語症										1 (0.05)		1 (0.01)
脳梗塞	1 (4.00)									4 (0.21)	1 (0.51)	5 (0.04)
頭痛	1 (4.00)							1 (0.08)	1 (0.26)	6 (0.31)	1 (0.51)	9 (0.07)
嗜眠		1 (0.05)										1 (0.01)
重症筋無力症										1 (0.05)		1 (0.01)
くも膜下出血								1 (0.08)				1 (0.01)
振戦		1 (0.05)										1 (0.01)
重症筋無力症クリーゼ										1 (0.05)		1 (0.01)
モルバン症候群										1 (0.05)		1 (0.01)
眼障害										1 (0.05)		1 (0.01)
網脈絡膜症										1 (0.05)		1 (0.01)
耳および迷路障害								2 (0.15)				2 (0.02)
混合性難聴								1 (0.08)				1 (0.01)
頭位性回転性めまい								2 (0.15)				2 (0.02)
心臓障害		5 (0.24)	4 (0.15)			1 (0.06)		7 (0.53)		7 (0.37)		24 (0.20)
急性心筋梗塞										2 (0.10)		2 (0.02)
心房細動										2 (0.10)		2 (0.02)
房室ブロック		2 (0.10)										2 (0.02)
第二度房室ブロック			1 (0.04)									1 (0.01)
徐脈		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.08)				3 (0.02)
心不全			2 (0.08)					2 (0.15)		1 (0.05)		5 (0.04)
急性心不全								2 (0.15)				2 (0.02)
うっ血性心不全										1 (0.05)		1 (0.01)
左室不全						1 (0.06)						1 (0.01)
心筋虚血								1 (0.08)				1 (0.01)
動悸								2 (0.15)				2 (0.02)

(SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver.26.0)

表 2.7.4-24　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の重篤な副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
プリンツメタル狭心症										1 (0.05)		1 (0.01)
頻脈		1 (0.05)										1 (0.01)
心室性頻脈		1 (0.05)										1 (0.01)
ストレス心筋症										1 (0.05)		1 (0.01)
心機能障害		1 (0.05)										1 (0.01)
血管障害		7 (0.34)	5 (0.19)	1 (0.06)		1 (0.06)		3 (0.23)	1 (0.26)	8 (0.42)	1 (0.51)	27 (0.22)
チアノーゼ		3 (0.15)										3 (0.02)
静脈塞栓症										2 (0.10)		2 (0.02)
ショック		3 (0.15)	4 (0.15)	1 (0.06)		1 (0.06)						9 (0.07)
ショック症状		1 (0.05)	1 (0.04)									2 (0.02)
深部静脈血栓症								1 (0.08)	1 (0.26)	4 (0.21)	1 (0.51)	7 (0.06)
末梢動脈閉塞										1 (0.05)		1 (0.01)
動脈出血								1 (0.08)				1 (0.01)
四肢静脈血栓症								1 (0.08)		1 (0.05)		2 (0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3 (0.15)	1 (0.04)	1 (0.06)				6 (0.46)		2 (0.10)	1 (0.51)	14 (0.12)
窒息										1 (0.05)		1 (0.01)
呼吸困難		1 (0.05)										1 (0.01)
間質性肺疾患								6 (0.46)				6 (0.05)
喉頭浮腫			1 (0.04)									1 (0.01)
肺塞栓症										1 (0.05)		1 (0.01)
肺水腫				1 (0.06)							1 (0.51)	2 (0.02)
呼吸不全								1 (0.08)				1 (0.01)
喘鳴		2 (0.10)										2 (0.02)
胃腸障害	1 (4.00)	1 (0.05)							1 (0.26)	2 (0.10)	1 (0.51)	5 (0.04)
虚血性大腸炎									1 (0.26)			1 (0.01)
悪心	1 (4.00)									2 (0.10)	1 (0.51)	3 (0.02)
嘔吐		1 (0.05)										1 (0.01)

(SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver.26.0)

表 2.7.4-24　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の重篤な副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
肝胆道系障害		3 (0.15)	7 (0.27)	2 (0.11)		4 (0.25)		1 (0.08)		4 (0.21)	1 (0.51)	22 (0.18)
胆管炎								1 (0.08)				1 (0.01)
急性胆管炎								1 (0.08)				1 (0.01)
肝機能異常		2 (0.10)	7 (0.27)	2 (0.11)		4 (0.25)				3 (0.16)	1 (0.51)	19 (0.16)
肝腫大		1 (0.05)										1 (0.01)
肝障害										1 (0.05)		1 (0.01)
皮膚および皮下組織障害		1 (0.05)		2 (0.11)		1 (0.06)			3 (0.77)	1 (0.05)		8 (0.07)
薬疹						1 (0.06)						1 (0.01)
湿疹									1 (0.26)			1 (0.01)
そう痒症									1 (0.26)			1 (0.01)
発疹		2 (0.10)		2 (0.11)					1 (0.26)			5 (0.04)
掌蹠膿疱症									1 (0.26)	1 (0.05)		2 (0.02)
腎および尿路障害						1 (0.06)		2 (0.15)	2 (0.51)	1 (0.05)		6 (0.05)
腎障害						1 (0.06)						1 (0.01)
腎不全								1 (0.08)				1 (0.01)
糖尿病性腎症									1 (0.26)			1 (0.01)
腎機能障害								1 (0.08)	1 (0.26)	1 (0.05)		3 (0.02)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.00)	3 (0.15)	2 (0.08)	3 (0.17)	1 (0.79)			2 (0.15)	1 (0.26)	7 (0.37)	2 (1.02)	21 (0.17)
胸部不快感										1 (0.05)		1 (0.01)
悪寒		1 (0.05)										1 (0.01)
低体温		2 (0.10)	2 (0.08)	1 (0.06)								5 (0.04)
倦怠感											1 (0.51)	1 (0.01)
発熱	1 (4.00)	1 (0.05)		2 (0.11)	1 (0.79)			2 (0.15)	1 (0.26)	7 (0.37)	1 (0.51)	15 (0.12)

(SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver.26.0)

表 2.7.4-24　本治験と既承認効能・効果の使用成績調査の重篤な副作用一覧（続き）

臨床試験／使用成績調査	臨床試験	一般使用成績調査						特定使用成績調査	一般使用成績調査	特定使用成績調査	一般使用成績調査	使用成績調査
適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	腎移植術前脱感作	合計
		再審査	2g/kg単回投与	製法変更時	製法変更時	製法変更時	製法変更時					
臨床検査		1 (0.05)	3 (0.11)	2 (0.11)				9 (0.68)		11 (0.58)	2 (1.02)	28 (0.23)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加										1 (0.05)		1 (0.01)
血中乳酸脱水素酵素増加								1 (0.08)				1 (0.01)
血圧低下		1 (0.05)	1 (0.04)					1 (0.08)		1 (0.05)		4 (0.03)
体温低下				1 (0.06)								1 (0.01)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加										1 (0.05)		1 (0.01)
好中球数減少			1 (0.04)	1 (0.06)				2 (0.15)		3 (0.16)		7 (0.06)
血小板数減少								5 (0.38)		3 (0.16)	2 (1.02)	10 (0.08)
白血球数減少								1 (0.08)		3 (0.16)	1 (0.51)	5 (0.04)
駆出率減少			1 (0.04)									1 (0.01)
肝酵素上昇										2 (0.10)		2 (0.02)

(SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver.26.0)

表 2.7.4-25　適応症別重篤な副作用一覧（自発報告）

副作用の種類	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	天疱瘡	IgG2	類天疱瘡	GBS	腎移植術前脱感作	その他	合計
感染症および寄生虫症	52	63	12	5	11	5	25			4	4	5	7	188
菌血症	1						1							2
気管支炎					1									1
気管支肺アスペルギルス症					1									1
カンピロバクター胃腸炎												1		1
サイトメガロウイルス感染												1		1
脳炎	1						1							2
Ｂ型肝炎			2				1							3
Ｃ型肝炎			2	1										3
ウイルス性肝炎			1											1
ヘルペスウイルス感染	1													1
帯状疱疹							4							4
髄膜炎	2	3												5
無菌性髄膜炎	46	59	4	4	6	5	14			3	3		6	147
外耳炎					1									1
肺炎			1							1		2	1	4
誤嚥性肺炎					1		2							3
術後創感染												1		1
腎盂腎炎							1							1
急性腎盂腎炎							1							1
水痘							1							1
ウイルス感染											1	1		1
ウイルス性発疹	1													1
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎							1							1
細菌性肺炎							1							1
鼓膜炎					1									1
真菌性肺炎							1							1

注）１症例に２つ以上の適応症が登録されている症例もある。　（SOC:例数、PT:件数、MedDRA:Ver. 26.0）

表 2.7.4-25　適応症別重篤な副作用一覧（自発報告）（続き）

副作用の種類	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	天疱瘡	IgG2	類天疱瘡	GBS	腎移植術前脱感作	その他	合計
急性Ｃ型肝炎		1	2											3
ヒトヘルペスウイルス６感染再燃	1													1
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎					1		1							2
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）					7	1	1							9
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫						1								1
リンパ腫					1									1
肝転移					1									1
皮膚神経内分泌癌					1									1
肺扁平上皮癌					1									1
Ｔ細胞性リンパ腫							1							1
肺の悪性新生物					1									1
リンパ増殖性障害					1									1
腹膜の悪性新生物					1									1
血液およびリンパ系障害	34	10	12	4	7	2	4	3		4	1	2	9	88
無顆粒球症	2			1		1	1			1		1		6
貧血	3											1	1	5
赤芽球癆		1												1
再生不良性貧血	1													1
播種性血管内凝固	2							1			1			4
好酸球増加症	1													1
顆粒球減少症					3									3
溶血			2	1										3
溶血性貧血	9	2	4	1									2	17
類白血病反応	1													1
白血球減少症	1				1		1							3
好中球減少症	12	3	3	1	2	1							1	22
正色素性正球性貧血										1			1	1

注）１症例に２つ以上の適応症が登録されている症例もある。　（SOC:例数、PT:件数、MedDRA:Ver. 26.0）

表 2.7.4-25　適応症別重篤な副作用一覧（自発報告）（続き）

副作用の種類	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	天疱瘡	IgG2	類天疱瘡	GBS	腎移植術前脱感作	その他	合計
汎血球減少症		1			1		2			1			2	7
連銭形成	1												1	2
血小板減少症	2	3	2		2		1	1		1				12
血栓性微小血管症					1								1	2
白血球停滞症候群			1											1
免疫性血小板減少症	1							1						2
免疫系障害	48	5	39	32			3		2	1			16	143
アナフィラキシー反応	15	1	10	10			2		1	1			5	44
アナフィラキシーショック	30	3	25	19			1						6	83
アナフィラキシー様反応	3	1	4	1									2	10
薬物過敏症									1				1	2
過敏症	1			2										3
移植拒絶反応													1	1
血球貪食性リンパ組織球症													1	1
内分泌障害			1											1
甲状腺機能亢進症			1											1
代謝および栄養障害	2		2	2	1		3	1		1	1	3		15
アシドーシス	1													1
脱水											1			1
糖尿病							1							1
高コレステロール血症							1							1
高カリウム血症								1						1
低カルシウム血症				1										1
低カリウム血症							1							1
低ナトリウム血症	1									1		3		4
低蛋白血症			1											1
テタニー			1											1
食欲減退				1	1									2

注）１症例に２つ以上の適応症が登録されている症例もある。　（SOC:例数、PT:件数、MedDRA:Ver. 26.0）

表 2.7.4-25　適応症別重篤な副作用一覧（自発報告）（続き）

副作用の種類	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	天疱瘡	IgG2	類天疱瘡	GBS	腎移植術前脱感作	その他	合計
精神障害	1						1							2
幻聴	1													1
幻視	1													1
落ち着きのなさ	1													1
睡眠発作							1							1
神経系障害	24	9	14	11	4	6	16	1			3	5	9	95
急性散在性脳脊髄炎	1													1
意識変容状態	4		1			1								6
失語症							1							1
小脳性運動失調			1	1										2
脳出血				1									1	2
脳梗塞	1	2	1	2			4	1				2	2	14
脳血管障害			1											1
意識レベルの低下			1			1						1		2
浮動性めまい	1					1						1		2
脳症	1		1				1							3
熱性痙攣				1										1
頭痛	1	5		2	7	5	8				1	2		30
感覚鈍麻				1										1
嗜眠	1													1
意識消失			1											1
重症筋無力症							1							1
痙攣発作	7		6	3									2	16
傾眠	1													1
昏迷		1												1
くも膜下出血					1									1
振戦	8	2	4	1									1	15
間代性痙攣	1													1

注）１症例に２つ以上の適応症が登録されている症例もある。　（SOC:例数、PT:件数、MedDRA:Ver. 26.0）

表 2.7.4-25　適応症別重篤な副作用一覧（自発報告）（続き）

副作用の種類	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	天疱瘡	IgG2	類天疱瘡	GBS	腎移植術前脱感作	その他	合計
重症筋無力症クリーゼ							2							2
可逆性後白質脳症症候群											2		2	4
モルバン症候群							1						1	1
眼障害			2	2		2	2				1			8
複視						1								1
眼瞼浮腫						1					1			1
羞明							1							1
霧視				1										1
視力障害			1											1
硝子体出血				1										1
硝子体混濁				2										2
眼運動障害			1											1
網脈絡膜症							1							1
耳および迷路障害			1		2		1							4
聴覚過敏							1							1
混合性難聴					1									1
頭位性回転性めまい			1		2									3
心臓障害	27	3	16	3	10	2	9				1	1		70
急性心筋梗塞							2							2
不整脈	1													1
心房細動							2							2
房室ブロック	2													2
第二度房室ブロック	1													1
徐脈	2			2	1									5
心停止			1			1								2
心不全	6		3	1	2	1	1							14
急性心不全					3						1	1		4
うっ血性心不全			1		1		1							3

注）１症例に２つ以上の適応症が登録されている症例もある。

（SOC:例数、PT:件数、MedDRA:Ver. 26.0）

表 2.7.4-25　適応症別重篤な副作用一覧（自発報告）（続き）

副作用の種類	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	天疱瘡	IgG2	類天疱瘡	GBS	腎移植術前脱感作	その他	合計
心原性ショック	1													1
心拡大					1									1
腱索断裂	1													1
冠動脈瘤	1													1
左室不全			1											1
心筋梗塞					1									1
心筋虚血					1									1
心筋炎			1											1
動悸					2									2
プリンツメタル狭心症							2							2
洞性頻脈	1													1
上室性頻脈	1													1
頻脈	9	2	10	1										21
心室性期外収縮		1												1
心室性頻脈	1													1
拡張型心筋症				1										1
ストレス心筋症							2							2
心機能障害	1													1
血管障害	130	3	49	19	4	4	8		2	1	4	2	12	234
循環虚脱	6		1							1				7
チアノーゼ	46		12	1					1				2	61
静脈塞栓症							2							2
高血圧	2													2
低血圧	14		2	3							1			20
蒼白	3													3
骨盤静脈血栓症						1								1
末梢循環不全	2													2
末梢冷感	1		3											4

注）１症例に２つ以上の適応症が登録されている症例もある。　（SOC:例数、PT:件数、MedDRA:Ver. 26.0）

表 2.7.4-25　適応症別重篤な副作用一覧（自発報告）（続き）

副作用の種類	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	天疱瘡	IgG2	類天疱瘡	GBS	腎移植術前脱感作	その他	合計
ショック	58	3	26	14					1		1		8	109
ショック症状	7		7	2										16
血栓症											1			1
血管拡張			1											1
大静脈血栓症			2											2
静脈血栓症					1									1
出血性ショック					1									1
深部静脈血栓症					1	2	4				1	1	2	11
末梢動脈閉塞							1							1
動脈出血					1									1
塞栓症												1		1
四肢静脈血栓症						2	1							3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	3	28	8	12	1	3	1		1	2	1	10	83
急性肺水腫			1	1										2
急性呼吸窮迫症候群			1											1
急性呼吸不全				2										2
窒息							1							1
喘息	1		2											3
気管支痙攣													1	1
咳嗽	1		1											2
呼吸困難	5	1	14	2	1	1	1			1	1		5	30
過換気			1	1										1
低酸素症	1		3										2	6
間質性肺疾患			1		7									7
喉頭浮腫	2													2
咽頭浮腫		1												1
胸水	1		1											2
肺塞栓症			1				1						2	4

注）１症例に２つ以上の適応症が登録されている症例もある。　（SOC:例数、PT:件数、MedDRA:Ver. 26.0）

表 2.7.4-25　適応症別重篤な副作用一覧（自発報告）（続き）

副作用の種類	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	天疱瘡	IgG2	類天疱瘡	GBS	腎移植術前脱感作	その他	合計
肺出血			1											1
肺高血圧症					1									1
肺梗塞											1			1
肺水腫	3		4	1	4			1				1	2	16
呼吸停止			2											2
呼吸不全	1			1	1									3
頻呼吸		2	1											3
喘鳴	4		1	1									1	7
喉頭不快感							1							1
閉塞性気道障害	1													1
口腔咽頭不快感					1									1
胃腸障害	6	6	6	6	1	2	5				2	2	2	35
腹痛			1	1	1									3
虚血性大腸炎						1								1
潰瘍性大腸炎											1			1
下痢	1		1	2										3
胃穿孔		1												1
胃腸出血	1													1
腸管穿孔			2											2
メレナ				2										2
腸間膜静脈閉塞													1	1
悪心	1	2	1	1			5					2		11
急性膵炎													1	1
上部消化管出血			1											1
嘔吐	2	3	1	2	1	1	3					1		12
口唇のひび割れ	1													1
腹腔内血腫											1			1

注）１症例に２つ以上の適応症が登録されている症例もある。　（SOC:例数、PT:件数、MedDRA:Ver. 26.0）

表 2.7.4-25　適応症別重篤な副作用一覧（自発報告）（続き）

副作用の種類	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	天疱瘡	IgG2	類天疱瘡	GBS	腎移植術前脱感作	その他	合計
肝胆道系障害	58	5	13	2	1	3	5	1		2		4	4	98
急性肝不全	1													1
胆管炎					1									1
急性胆管炎					1									1
肝不全			1											1
肝機能異常	45	5	11			3	4	1		1		4	3	77
急性肝炎	2													2
劇症肝炎	1													1
肝腫大	1													1
肝脾腫大	1													1
高ビリルビン血症				1									1	2
黄疸	1													1
肝障害	8		1	1			1			1			1	13
皮膚および皮下組織障害	71	2	13	4	1	12	2			2	1		2	107
水疱			1	4		1								6
皮膚炎						1								1
薬疹	3		2			1								6
異汗性湿疹						3								3
湿疹						1								1
紅斑	2		2	6	1	1								12
多汗症	1													1
丘疹					1									1
痒疹	1													1
そう痒症	3		1			1								5
発疹	41	1	3	2		4							1	52
皮膚障害	1													1
皮膚壊死	6													6
皮膚潰瘍	6												1	7

注）１症例に２つ以上の適応症が登録されている症例もある。

（SOC:例数、PT:件数、MedDRA:Ver. 26.0）

表 2.7.4-25　適応症別重篤な副作用一覧（自発報告）（続き）

副作用の種類	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	天疱瘡	IgG2	類天疱瘡	GBS	腎移植術前脱感作	その他	合計
スティーヴンス・ジョンソン症候群	5		1							1				6
中毒性表皮壊死融解症	1		1											2
蕁麻疹	3	1	2			1	1				1			8
掌蹠膿疱症						1	1							2
中毒性皮疹	1													1
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	5									1				5
筋骨格系および結合組織障害	5				1		1		2					9
関節痛	5													5
関節炎	1													1
背部痛	1													1
筋力低下					1									1
頚部痛	1													1
四肢痛									1					1
多発性関節炎	1													1
横紋筋融解症							1							1
ループス様症候群									1					1
腎および尿路障害	5	2	7	5	2	3	1					1	2	27
無尿													1	1
急性糸球体腎炎	1													1
血尿			1	1										2
ＩｇＡ腎症				1								1		1
ネフローゼ症候群				1										1
乏尿	1		1											2
蛋白尿				1										1
腎障害			2											2
腎不全	1	1	1		1									4
尿細管間質性腎炎				1										1
糖尿病性腎症						1								1

注）１症例に２つ以上の適応症が登録されている症例もある。　（SOC:例数、PT:件数、MedDRA:Ver. 26.0）

表 2.7.4-25　適応症別重篤な副作用一覧（自発報告）（続き）

副作用の種類	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	天疱瘡	IgG2	類天疱瘡	GBS	腎移植術前脱感作	その他	合計
腎機能障害			2	1	1	2	1							7
急性腎障害	2	1	1										2	6
妊娠、産褥および周産期の状態		1												1
胎児ジストレス症候群		1												1
一般・全身障害および投与部位の状態	64	12	29	10	3	4	9		2			2	3	136
無力症				2										2
胸部不快感			1				1						1	3
悪寒	12	2	24	4					1				3	45
顔面浮腫	1	1												2
冷感			1											1
高体温症	2		2	1									1	6
低体温	13													13
倦怠感												1		1
浮腫	2													2
発熱	42	10	23	6	3	10	8		1			1	1	104
腫脹				1										1
末梢腫脹	1													1
限局性浮腫	1													1
注入部位溢出	5													5
多臓器機能不全症候群							1							1
臨床検査	30	17	20	2	21	8	12	2		6	6	6	12	136
活性化部分トロンボプラスチン時間延長				2										2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3						1				1	1	1	6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3										1	1		4
血中ビリルビン増加										1			1	1

注）１症例に２つ以上の適応症が登録されている症例もある。　（SOC:例数、PT:件数、MedDRA:Ver. 26.0）

表 2.7.4-25　適応症別重篤な副作用一覧（自発報告）（続き）

副作用の種類	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	天疱瘡	IgG2	類天疱瘡	GBS	腎移植術前脱感作	その他	合計
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1												2	3
血中乳酸脱水素酵素増加					1								1	2
血圧低下	6		8		1	1	1					1	1	17
血圧上昇	2		1		1					1			2	6
体温低下	1													1
体温上昇	1													1
Ｃ－反応性蛋白増加	1		1											2
交差適合試験不適合					1									1
心電図異常			1											1
脳波異常			1											1
好酸球数増加			1											1
フィブリンＤダイマー増加													1	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加							1							1
ヘモグロビン減少											1			1
心拍数減少			1											1
Ｃ型肝炎抗体陽性			1											1
好中球数減少	7	3			3	2	4	1			1			21
酸素飽和度低下			2		1									3
血小板数減少	7	14	1		13	5	3	1		5	3	2	4	58
白血球数減少	1	2	1		3	6	4					2	1	19
白血球数増加			1											1
抗第ＶＩＩＩ因子抗体陽性				1										1
血沈亢進					1									1
駆出率減少	1													1
補体成分Ｃ３減少	1													1
補体成分Ｃ４減少	1													1
血中β－Ｄ－グルカン増加			2											2

注）１症例に２つ以上の適応症が登録されている症例もある。

（SOC:例数、PT:件数、MedDRA:Ver. 26.0）

表 2.7.4-25　適応症別重篤な副作用一覧（自発報告）（続き）

副作用の種類	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	CIDP	MG	天疱瘡	IgG2	類天疱瘡	GBS	腎移植術前脱感作	その他	合計
抗血小板抗体陽性	1													1
抗核抗体陽性	2													2
肝酵素上昇							2							2
抗核抗体増加	1													1
トレポネーマ検査陽性													1	1
肝機能検査値上昇					1							1		1
総補体価低下	1													1
フィブリノゲン分解産物増加													1	1
傷害、中毒および処置合併症		1	1	2							1			5
輸血関連急性肺障害		1	1	2										4
輸血に伴う循環過負荷			1											1
血管偽動脈瘤血栓症											1			1

注）１症例に２つ以上の適応症が登録されている症例もある。　（SOC:例数、PT:件数、MedDRA:Ver. 26.0）

表 2.7.4-26　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の有害事象一覧

適応症（略名）	拒絶反応治療	PM・DM	MG	IgG2	GBS	腎移植術前脱感作
①調査症例数	25	52	23	39	21	17
②有害事象の発現症例数	21	49	19	22	21	13
③有害事象の発現件数	107	423	89	65	114	52
④有害事象の発現症例率（②/①×100）	84.00%	94.23%	82.61%	56.41%	100.00%	76.47%
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）					
感染症および寄生虫症	7(28.0)	20(38.5)	5(21.7)		9(42.9)	
気管支炎		3(5.8)				
気管支肺アスペルギルス症	1(4.0)					
蜂巣炎		1(1.9)				
慢性副鼻腔炎			1(4.3)			
結膜炎		2(3.8)			1(4.8)	
膀胱炎			1(4.3)		2(9.5)	
胃腸炎			1(4.3)		1(4.8)	
歯肉炎		1(1.9)			1(4.8)	
帯状疱疹	1(4.0)	2(3.8)				
無菌性髄膜炎					1(4.8)	
上咽頭炎	1(4.0)	5(9.6)	1(4.3)			
口腔カンジダ症		1(1.9)				
中耳炎		1(1.9)				
歯周炎		2(3.8)				
腹膜炎	1(4.0)					
咽頭炎		1(1.9)				
肺炎		1(1.9)			2(9.5)	
誤嚥性肺炎		2(3.8)			4(19.0)	
鼻炎		1(1.9)				
敗血症					1(4.8)	
皮下組織膿瘍	1(4.0)					
扁桃炎			1(4.3)			
尿路感染	2(8.0)	1(1.9)			2(9.5)	
無症候性細菌尿					1(4.8)	
腎嚢胞感染	1(4.0)					
サイトメガロウイルス感染再燃	1(4.0)					
感染性腸炎		1(1.9)				
白癬感染		1(1.9)			1(4.8)	
細菌性肺炎	1(4.0)					
気道感染		1(1.9)				
口腔ヘルペス		1(1.9)	1(4.3)			
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎			1(4.3)			
血液およびリンパ系障害	3(12.0)	2(3.8)	1(4.3)	1(2.6)	3(14.3)	1(5.9)
貧血					2(9.5)	
好酸球増加症				1(2.6)		
溶血性貧血		1(1.9)				
白血球減少症						1(5.9)
好中球減少症	1(4.0)					1(5.9)
血小板減少症						1(5.9)
腎性貧血	2(8.0)					
二血球減少症			1(4.3)			

（SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver. 26.0）

表 2.7.4-26　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の有害事象一覧（続き）

適応症（略名） SOC PT	拒絶反応治療	PM・DM	MG	IgG2	GBS	腎移植術前脱感作
出血性素因					1(4.8)	
免疫性血小板減少性紫斑病		1(1.9)				
免疫系障害	1(4.0)					
移植拒絶反応	1(4.0)					
代謝および栄養障害	6(24.0)	4(7.7)			2(9.5)	1(5.9)
耐糖能障害		1(1.9)				
痛風					1(4.8)	
高コレステロール血症	3(12.0)	1(1.9)				
高血糖		1(1.9)				
高カリウム血症	1(4.0)	1(1.9)				
高尿酸血症	1(4.0)					
低アルブミン血症	1(4.0)					
低血糖	3(12.0)				1(4.8)	
低カリウム血症	3(12.0)					
低ナトリウム血症	1(4.0)					1(5.9)
脂質異常症	1(4.0)					
精神障害		4(7.7)			8(38.1)	1(5.9)
譫妄					2(9.5)	
失見当識		1(1.9)				
初期不眠症					2(9.5)	
不眠症		2(3.8)			4(19.0)	1(5.9)
易刺激性					1(4.8)	
落ち着きのなさ		1(1.9)			1(4.8)	
不安障害					1(4.8)	
精神障害		1(1.9)				
神経系障害	8(32.0)	5(9.6)	5(21.7)	4(10.3)	8(38.1)	6(35.3)
脳梗塞	1(4.0)	1(1.9)				
浮動性めまい	1(4.0)		1(4.3)		2(9.5)	
頭痛	8(32.0)	3(5.8)	3(13.0)	1(2.6)	7(33.3)	7(41.2)
知覚過敏		1(1.9)				
重症筋無力症			2(8.7)			
坐骨神経痛					1(4.8)	
傾眠						1(5.9)
失神		1(1.9)				
緊張性頭痛					1(4.8)	
振戦				3(7.7)		
可逆性後白質脳症症候群					1(4.8)	
眼障害	2(8.0)	4(7.7)	1(4.3)		1(4.8)	
白内障		1(1.9)				
結膜出血	1(4.0)	1(1.9)	1(4.3)			
ドライアイ	1(4.0)					
眼脂		1(1.9)				
眼瞼浮腫		1(1.9)				
緑内障	1(4.0)					
眼そう痒症		1(1.9)				
網脈絡膜症					1(4.8)	

（SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver. 26.0）

表 2.7.4-26　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の有害事象一覧（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療	PM・DM	MG	IgG2	GBS	腎移植術前脱感作
耳および迷路障害		2(3.8)			2(9.5)	
耳痛					1(4.8)	
回転性めまい		1(1.9)			1(4.8)	
頭位性回転性めまい		1(1.9)				
心臓障害	1(4.0)	4(7.7)			1(4.8)	
心房粗動	1(4.0)					
心不全	2(8.0)				1(4.8)	
心嚢液貯留		1(1.9)				
プリンツメタル狭心症		1(1.9)				
無症候性心筋梗塞		1(1.9)				
心内膜下虚血		1(1.9)				
血管障害	1(4.0)	4(7.7)	3(13.0)	4(10.3)	1(4.8)	1(5.9)
チアノーゼ				2(5.1)		
高血圧	1(4.0)	3(5.8)	1(4.3)			
蒼白				4(10.3)		
末梢冷感			1(4.3)	1(2.6)		
末梢血管障害		1(1.9)				
静脈炎			1(4.3)			
深部静脈血栓症					1(4.8)	
血管障害	1(4.0)					
内出血						1(5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(12.0)	6(11.5)		2(5.1)	2(9.5)	1(5.9)
喘息		1(1.9)				
咳嗽				1(2.6)		
発声障害	1(4.0)					
鼻出血		1(1.9)			1(4.8)	1(5.9)
咽頭出血					1(4.8)	
肺水腫	1(4.0)					
喘鳴				1(2.6)		
あくび				1(2.6)		
上気道の炎症		4(7.7)				
口腔咽頭不快感	1(4.0)					
胃腸障害	11(44.0)	15(28.8)	5(21.7)	4(10.3)	8(38.1)	5(29.4)
腹部不快感	2(8.0)					
腹部膨満					1(4.8)	
腹痛	1(4.0)				1(4.8)	
上腹部痛	1(4.0)	1(1.9)				
口角口唇炎						1(5.9)
慢性胃炎		1(1.9)				
便秘	1(4.0)	3(5.8)	2(8.7)		5(23.8)	3(17.6)
齲歯		1(1.9)				
下痢	4(16.0)	2(3.8)		1(2.6)	1(4.8)	1(5.9)
消化不良					1(4.8)	
腸炎		1(1.9)				
おくび		1(1.9)				

（SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver. 26.0）

表 2.7.4-26　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の有害事象一覧（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療	PM・DM	MG	IgG2	GBS	腎移植術前脱感作
胃潰瘍		2(3.8)				
胃炎		1(1.9)			1(4.8)	
歯肉痛		1(1.9)				
麻痺性イレウス	1(4.0)					
悪心	3(12.0)	1(1.9)	2(8.7)	2(5.1)		2(11.8)
直腸炎		1(1.9)				
口内炎	2(8.0)	4(7.7)			1(4.8)	
嘔吐			2(8.7)	5(12.8)		2(11.8)
軟便	1(4.0)					
肝胆道系障害	2(8.0)	1(1.9)			2(9.5)	3(17.6)
胆嚢炎	1(4.0)					
肝機能異常	1(4.0)	1(1.9)			1(4.8)	3(17.6)
肝障害					1(4.8)	
皮膚および皮下組織障害	1(4.0)	9(17.3)	6(26.1)	1(2.6)	10(47.6)	6(35.3)
褥瘡性潰瘍		1(1.9)				
接触皮膚炎					2(9.5)	1(5.9)
皮膚乾燥		1(1.9)				1(5.9)
異汗性湿疹		1(1.9)			4(19.0)	2(11.8)
湿疹					2(9.5)	
皮脂欠乏性湿疹		1(1.9)				
紅斑	1(4.0)	1(1.9)				1(5.9)
皮下出血		1(1.9)				
過角化		1(1.9)			1(4.8)	
汗疹					1(4.8)	
痒疹						1(5.9)
そう痒症		1(1.9)			1(4.8)	
紫斑		1(1.9)				
発疹		4(7.7)	5(21.7)	1(2.6)		5(29.4)
小水疱性皮疹			1(4.3)			
蕁麻疹			1(4.3)			
乾皮症					1(4.8)	
筋骨格系および結合組織障害	3(12.0)	10(19.2)	3(13.0)		6(28.6)	
関節痛					1(4.8)	
背部痛	1(4.0)	4(7.7)	2(8.7)		1(4.8)	
関節腫脹		1(1.9)				
筋力低下		1(1.9)				
筋骨格痛			1(4.3)			
筋肉痛		2(3.8)	3(13.0)		4(19.0)	
頚部痛	6(24.0)				1(4.8)	
骨粗鬆症		1(1.9)				
骨粗鬆症性骨折		1(1.9)				
筋骨格系胸痛		1(1.9)				
腎および尿路障害	2(8.0)			2(5.1)	1(4.8)	1(5.9)
血尿				1(2.6)	1(4.8)	
蛋白尿				1(2.6)		
腎血腫	1(4.0)					

（SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver. 26.0）

表 2.7.4-26　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の有害事象一覧（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療	PM・DM	MG	IgG2	GBS	腎移植術前脱感作
腎機能障害	1(4.0)					
慢性腎臓病						1(5.9)
生殖系および乳房障害			1(4.3)			
性器出血			1(4.3)			
一般・全身障害および投与部位の状態	9(36.0)	11(21.2)	6(26.1)	10(25.6)	6(28.6)	4(23.5)
適用部位そう痒感			1(4.3)		1(4.8)	
胸部不快感		1(1.9)	1(4.3)		1(4.8)	4(23.5)
胸痛		1(1.9)				
悪寒			1(4.3)	2(5.1)		
熱感		1(1.9)				
注射部位溢出	1(4.0)					
注射部位反応	1(4.0)					
倦怠感	1(4.0)	1(1.9)	2(8.7)	1(2.6)		1(5.9)
浮腫					1(4.8)	
末梢性浮腫		1(1.9)	1(4.3)		1(4.8)	
発熱	7(28.0)	4(7.7)	2(8.7)	11(28.2)	2(9.5)	3(17.6)
腫脹		1(1.9)				
腋窩痛		1(1.9)				
注射部位腫脹			1(4.3)			
注入部位疼痛		3(5.8)	2(8.7)			
穿刺部位疼痛	1(4.0)					1(5.9)
多臓器機能不全症候群	1(4.0)					
臨床検査	7(28.0)	38(73.1)	12(52.2)	14(35.9)	11(52.4)	2(11.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1(4.0)					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(4.0)	11(21.2)	8(34.8)	1(2.6)	1(4.8)	
アルドラーゼ増加		13(25.0)				
α１グロブリン減少		2(3.8)				
α１グロブリン増加		2(3.8)				
α２グロブリン増加		5(9.6)				
アミラーゼ増加					1(4.8)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(4.0)	15(28.8)	7(30.4)	2(5.1)	1(4.8)	
血中アルブミン減少		7(13.5)	1(4.3)			
血中クレアチン増加		11(21.2)				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		3(5.8)			1(4.8)	
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加		7(13.5)				
血中クレアチンホスホキナーゼMM増加		1(1.9)				
血中クレアチニン減少		6(11.5)				
血中クレアチニン増加		1(1.9)	2(8.7)			
血中免疫グロブリンＡ増加		4(7.7)				
血中免疫グロブリンＧ増加		11(21.2)				
血中免疫グロブリンM減少		1(1.9)				
血中免疫グロブリンM増加		4(7.7)				
血中乳酸脱水素酵素増加		12(23.1)				
血中カリウム減少					1(4.8)	
血圧低下				1(2.6)		

（SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver. 26.0）

表 2.7.4-26　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の有害事象一覧（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療	PM・DM	MG	IgG2	GBS	腎移植術前脱感作
血圧上昇	3(12.0)	2(3.8)				
血中ナトリウム減少			1(4.3)			
血中尿素減少				1(2.6)		
血中尿素増加		5(9.6)	2(8.7)			
血中尿酸減少		1(1.9)				
血中尿酸増加		2(3.8)				
Ｃ－反応性蛋白増加		16(30.8)	1(4.3)			
フィブリンＤダイマー増加	1(4.0)				2(9.5)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		10(19.2)	4(17.4)			
尿中ブドウ糖陽性		9(17.3)				
ヘマトクリット減少		9(17.3)				
ヘモグロビン減少		9(17.3)		1(2.6)		
ヘモグロビン増加		1(1.9)				
免疫グロブリン増加		7(13.5)				
血中ミオグロビン増加		13(25.0)				
好中球数減少	1(4.0)					
好中球数増加				1(2.6)		
血小板数減少	1(4.0)	4(7.7)	1(4.3)			
総蛋白減少		2(3.8)				
総蛋白増加		3(5.8)				
赤血球数減少		6(11.5)				
白血球数減少	2(8.0)	2(3.8)	3(13.0)			
白血球数増加		11(21.2)	1(4.3)	10(25.6)		
腫瘍マーカー上昇		1(1.9)				
抗アセチルコリン受容体抗体陽性			1(4.3)			
血沈亢進		10(19.2)				
杆状核好中球数増加				1(2.6)		
補体成分Ｃ３減少				2(5.1)		
補体成分Ｃ４減少				1(2.6)		
血小板数増加		5(9.6)		1(2.6)		
血中β－Ｄ－グルカン増加		1(1.9)				
好塩基球百分率増加		4(7.7)				
好酸球百分率減少		2(3.8)				
好中球百分率減少			1(4.3)			
好中球百分率増加		7(13.5)	2(8.7)			
単球百分率減少		1(1.9)				
単球百分率増加		4(7.7)	1(4.3)			
リンパ球百分率減少		7(13.5)	2(8.7)			
尿中蛋白陽性		2(3.8)				
トランスアミナーゼ上昇					1(4.8)	
βグロブリン増加		3(5.8)				
βグロブリン減少		2(3.8)				
血中アルカリホスファターゼ減少		3(5.8)				
血中アルカリホスファターゼ増加		4(7.7)		1(2.6)		
抗核抗体陽性		2(3.8)				
肝酵素上昇	1(4.0)				6(28.6)	

（SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver. 26.0）

表 2.7.4-26　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の有害事象一覧（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療	PM・DM	MG	IgG2	GBS	腎移植術前脱感作
補体因子減少				2(5.1)		
尿沈渣異常		2(3.8)				
血中クレアチンホスホキナーゼ減少		2(3.8)				
Ｂ型肝炎コア抗体陽性						1(5.9)
Ｂ型肝炎表面抗体陽性						1(5.9)
血中クレアチンホスホキナーゼMM減少		6(11.5)				
肝機能検査値上昇	1(4.0)				3(14.3)	1(5.9)
傷害、中毒および処置合併症	3(12.0)	2(3.8)	1(4.3)		4(19.0)	1(5.9)
節足動物刺傷					1(4.8)	
転倒					1(4.8)	
足骨折	2(8.0)					
橈骨骨折	1(4.0)					
脊椎圧迫骨折		1(1.9)				
皮下血腫	1(4.0)					1(5.9)
挫傷	1(4.0)		1(4.3)		1(4.8)	
創傷		1(1.9)	1(4.3)			
腰椎穿刺後症候群					1(4.8)	
皮膚擦過傷					2(9.5)	

（SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver. 26.0）

表 2.7.4-27　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の有害事象一覧（程度別）

適応症（略名）	拒絶反応治療			PM・DM			MG			IgG2			GBS			腎移植術前脱感作		
①調査症例数	25			52			23			39			21			17		
②有害事象の発現症例数	21			49			19			22			21			13		
③有害事象の発現件数	107			423			89			65			114			52		
④有害事象の発現症例率（②/①×100）	84.00%			94.23%			82.61%			56.41%			100.00%			76.47%		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例(件数)率(%)																	
感染症および寄生虫症		7(28.0)	1(4.0)	10(19.2)	10(19.2)		1(4.3)	5(21.7)					3(14.3)	9(42.9)	1(4.8)	1(5.9)		
気管支炎				1(1.9)	2(3.8)													
気管支肺アスペルギルス症		1(4.0)																
蜂巣炎				1(1.9)														
慢性副鼻腔炎								1(4.3)										
結膜炎				1(1.9)	1(1.9)									1(4.8)				
膀胱炎								1(4.3)					1(4.8)	1(4.8)				
胃腸炎								1(4.3)						1(4.8)				
歯肉炎				1(1.9)										1(4.8)				
帯状疱疹		1(4.0)		1(1.9)	1(1.9)													
無菌性髄膜炎														1(4.8)				
上咽頭炎		1(4.0)		4(7.7)	1(1.9)		1(4.3)											
口腔カンジダ症					1(1.9)													
中耳炎					1(1.9)													
歯周炎				1(1.9)	1(1.9)													
腹膜炎		1(4.0)																
咽頭炎				1(1.9)														
肺炎					1(1.9)									2(9.5)				
誤嚥性肺炎					2(3.8)									4(19.0)				
鼻炎					1(1.9)													
敗血症															1(4.8)			
皮下組織膿瘍		1(4.0)																
扁桃炎								1(4.3)										
尿路感染		2(8.0)			1(1.9)								1(4.8)	1(4.8)				

(SOC: 例数、PT: 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-27　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の有害事象一覧（程度別）（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療			PM・DM			MG			IgG2			GBS			腎移植術前脱感作		
無症候性細菌尿													1(4.8)					
腎嚢胞感染		1(4.0)																
サイトメガロウイルス感染再燃		1(4.0)																
感染性腸炎					1(1.9)													
白癬感染					1(1.9)									1(4.8)				
細菌性肺炎			1(4.0)															
気道感染					1(1.9)													
口腔ヘルペス				1(1.9)				1(4.3)										
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎								1(4.3)										
血液およびリンパ系障害		3(12.0)			2(3.8)		1(4.3)			1(2.6)			2(9.5)	1(4.8)		1(5.9)		
貧血													1(4.8)	1(4.8)				
好酸球増加症										1(2.6)								
溶血性貧血					1(1.9)													
白血球減少症																1(5.9)		
好中球減少症		1(4.0)														1(5.9)		
血小板減少症																1(5.9)		
腎性貧血		2(8.0)																
二血球減少症							1(4.3)											
出血性素因													1(4.8)					
免疫性血小板減少性紫斑病					1(1.9)													
免疫系障害		1(4.0)																
移植拒絶反応		1(4.0)																
代謝および栄養障害	2(8.0)	6(24.0)		3(5.8)	1(1.9)									2(9.5)		1(5.9)		
耐糖能障害				1(1.9)														
痛風														1(4.8)				
高コレステロール血症		3(12.0)		1(1.9)														
高血糖					1(1.9)													
高カリウム血症		1(4.0)		1(1.9)														
高尿酸血症		1(4.0)																
低アルブミン血症		1(4.0)																
低血糖	2(8.0)	1(4.0)												1(4.8)				

(SOC: 例数、PT: 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-27　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の有害事象一覧（程度別）（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療			PM・DM			MG			IgG2			GBS			腎移植術前脱感作		
低カリウム血症	1(4.0)	2(8.0)																
低ナトリウム血症		1(4.0)														1(5.9)		
脂質異常症		1(4.0)																
精神障害				1(1.9)	3(5.8)								1(4.8)	8(38.1)			1(5.9)	
譫妄														2(9.5)				
失見当識					1(1.9)													
初期不眠症														2(9.5)				
不眠症				1(1.9)	1(1.9)									4(19.0)			1(5.9)	
易刺激性														1(4.8)				
落ち着きのなさ					1(1.9)								1(4.8)					
不安障害														1(4.8)				
精神障害					1(1.9)													
神経系障害	1(4.0)	6(24.0)	1(4.0)	4(7.7)		2(3.8)	3(13.0)	3(13.0)		1(2.6)	3(7.7)		5(23.8)	4(19.0)		3(17.6)	4(23.5)	
脳梗塞			1(4.0)			1(1.9)												
浮動性めまい	1(4.0)						1(4.3)						2(9.5)					
頭痛		8(32.0)		3(5.8)			1(4.3)	2(8.7)		1(2.6)			4(19.0)	3(14.3)		2(11.8)	5(29.4)	
知覚過敏				1(1.9)														
重症筋無力症							1(4.3)	1(4.3)										
坐骨神経痛														1(4.8)				
傾眠																1(5.9)		
失神						1(1.9)												
緊張性頭痛													1(4.8)					
振戦											3(7.7)							
可逆性後白質脳症症候群														1(4.8)				
眼障害		2(8.0)		2(3.8)	2(3.8)		1(4.3)						1(4.8)					
白内障					1(1.9)													
結膜出血		1(4.0)		1(1.9)			1(4.3)											
ドライアイ		1(4.0)																
眼脂				1(1.9)														
眼瞼浮腫				1(1.9)														
緑内障		1(4.0)																

(SOC: 例数、PT: 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-27　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の有害事象一覧（程度別）（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療			PM・DM			MG			IgG2			GBS			腎移植術前脱感作		
眼そう痒症					1(1.9)													
網脈絡膜症													1(4.8)					
耳および迷路障害				1(1.9)	1(1.9)								1(4.8)	1(4.8)				
耳痛													1(4.8)					
回転性めまい				1(1.9)										1(4.8)				
頭位性回転性めまい					1(1.9)													
心臓障害		1(4.0)	1(4.0)	3(5.8)	1(1.9)									1(4.8)				
心房粗動		1(4.0)																
心不全		1(4.0)	1(4.0)											1(4.8)				
心嚢液貯留				1(1.9)														
プリンツメタル狭心症				1(1.9)														
無症候性心筋梗塞				1(1.9)														
心内膜下虚血					1(1.9)													
血管障害	1(4.0)	1(4.0)		3(5.8)	1(1.9)		3(13.0)			2(5.1)	3(7.7)			1(4.8)		1(5.9)		
チアノーゼ											2(5.1)							
高血圧		1(4.0)		2(3.8)	1(1.9)		1(4.3)											
蒼白										3(7.7)	1(2.6)							
末梢冷感							1(4.3)				1(2.6)							
末梢血管障害				1(1.9)														
静脈炎							1(4.3)											
深部静脈血栓症														1(4.8)				
血管障害	1(4.0)																	
内出血																1(5.9)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(8.0)	1(4.0)		2(3.8)	4(7.7)					2(5.1)			2(9.5)			1(5.9)		
喘息					1(1.9)													
咳嗽										1(2.6)								
発声障害	1(4.0)																	
鼻出血					1(1.9)								1(4.8)			1(5.9)		
咽頭出血													1(4.8)					
肺水腫		1(4.0)																
喘鳴										1(2.6)								

(SOC: 例数、PT: 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-27　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の有害事象一覧（程度別）（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療			PM・DM			MG			IgG2			GBS			腎移植術前脱感作		
あくび										1(2.6)								
上気道の炎症				2(3.8)	2(3.8)													
口腔咽頭不快感	1(4.0)																	
胃腸障害	5(20.0)	7 (28.0)		8(15.4)	7(13.5)		2(8.7)	4(17.4)		2(5.1)	2(5.1)		2(9.5)	7(33.3)		2(11.8)	4(23.5)	
腹部不快感		2(8.0)																
腹部膨満													1(4.8)					
腹痛		1(4.0)											1(4.8)					
上腹部痛	1(4.0)			1(1.9)														
口角口唇炎																1(5.9)		
慢性胃炎				1(1.9)														
便秘		1(4.0)		2(3.8)	1(1.9)			2(8.7)						5(23.8)			3(17.6)	
齲歯				1(1.9)														
下痢	2(8.0)	2(8.0)		1(1.9)	1(1.9)					1(2.6)				1(4.8)		1(5.9)		
消化不良														1(4.8)				
腸炎					1(1.9)													
おくび				1(1.9)														
胃潰瘍					2(3.8)													
胃炎				1(1.9)										1(4.8)				
歯肉痛				1(1.9)														
麻痺性イレウス		1(4.0)																
悪心	2(8.0)	1(4.0)		1(1.9)			1(4.3)	1(4.3)			2(5.1)						2(11.8)	
直腸炎				1(1.9)														
口内炎		2(8.0)		1(1.9)	3(5.8)									1(4.8)				
嘔吐							1(4.3)	1(4.3)		4(10.3)	1(2.6)						2(11.8)	
軟便		1(4.0)																
肝胆道系障害	1(4.0)	1(4.0)			1(1.9)								2(9.5)			2(11.8)	1(5.9)	
胆嚢炎		1(4.0)																
肝機能異常	1(4.0)				1(1.9)								1(4.8)			2(11.8)	1(5.9)	
肝障害													1(4.8)					
皮膚および皮下組織障害	1(4.0)			5(9.6)	5(9.6)		3(13.0)	4(17.4)			1(2.6)			10(47.6)		4(23.5)	4(23.5)	
褥瘡性潰瘍					1(1.9)													

(SOC: 例数、PT: 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-27　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の有害事象一覧（程度別）（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療			PM・DM			MG			IgG2			GBS			腎移植術前脱感作		
接触皮膚炎													2(9.5)				1(5.9)	
皮膚乾燥				1(1.9)													1(5.9)	
異汗性湿疹				1(1.9)									4(19.0)				2(11.8)	
湿疹													2(9.5)					
皮脂欠乏性湿疹					1(1.9)													
紅斑	1(4.0)				1(1.9)												1(5.9)	
皮下出血				1(1.9)														
過角化					1(1.9)								1(4.8)					
汗疹													1(4.8)					
痒疹																1(5.9)		
そう痒症				1(1.9)									1(4.8)					
紫斑				1(1.9)														
発疹				1(1.9)	3(5.8)		2(8.7)	3(13.0)			1(2.6)					4(23.5)	1(5.9)	
小水疱性皮疹								1(4.3)										
蕁麻疹							1(4.3)											
乾皮症													1(4.8)					
筋骨格系および結合組織障害	1(4.0)	3(12.0)		5(9.6)	5(9.6)		2(8.7)	2(8.7)					1(4.8)	5(23.8)				
関節痛													1(4.8)					
背部痛		1(4.0)		2(3.8)	2(3.8)		1(4.3)	1(4.3)					1(4.8)					
関節腫脹				1(1.9)														
筋力低下					1(1.9)													
筋骨格痛								1(4.3)										
筋肉痛				2(3.8)			1(4.3)	2(8.7)					1(4.8)	3(14.3)				
頚部痛	2(8.0)	4(16.0)												1(4.8)				
骨粗鬆症					1(1.9)													
骨粗鬆症性骨折					1(1.9)													
筋骨格系胸痛				1(1.9)														
腎および尿路障害	1(4.0)		1(4.0)							2(5.1)			1(4.8)				1(5.9)	
血尿										1(2.6)			1(4.8)					
尿蛋白										1(2.6)								
腎血腫	1(4.0)																	

(SOC: 例数、PT: 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-27　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の有害事象一覧（程度別）（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療			PM・DM		MG		IgG2		GBS		腎移植術前脱感作	
腎機能障害			1(4.0)										
慢性腎臓病													1(5.9)
生殖系および乳房障害						1(4.3)							
性器出血						1(4.3)							
一般・全身障害および投与部位の状態	4(16.0)	5(20.0)	1(4.0)	11(21.2)	1(1.9)	5(21.7)	2(8.7)	6(15.4)	3(7.7)	4(19.0)	2(9.5)	3(17.6)	2(11.8)
適用部位そう痒感						1(4.3)				1(4.8)			
胸部不快感				1(1.9)			1(4.3)			1(4.8)		4(23.5)	
胸痛				1(1.9)									
悪寒						1(4.3)		2(5.1)					
熱感				1(1.9)									
注射部位溢出	1(4.0)												
注射部位反応	1(4.0)												
倦怠感	1(4.0)			1(1.9)		2(8.7)			1(2.6)			1(5.9)	
浮腫										1(4.8)			
末梢性浮腫				1(1.9)		1(4.3)				1(4.8)			
発熱	1(4.0)	6(24.0)		3(5.8)	1(1.9)	1(4.3)	1(4.3)	6(15.4)	5(12.8)		2(9.5)	1(5.9)	2(11.8)
腫脹				1(1.9)									
腋窩痛				1(1.9)									
注射部位腫脹						1(4.3)							
注入部位疼痛				3(5.8)		2(8.7)							
穿刺部位疼痛		1(4.0)										1(5.9)	
多臓器機能不全症候群			1(4.0)										
臨床検査	6(24.0)	3(12.0)						13(33.3)	1(2.6)	10(47.6)	2(9.5)	1(5.9)	1(5.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1(4.0)												
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1(4.0)						1(2.6)		1(4.8)			
アミラーゼ増加										1(4.8)			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1(4.0)						2(5.1)		1(4.8)			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加										1(4.8)			
血中カリウム減少											1(4.8)		
血圧低下									1(2.6)				
血圧上昇	2(8.0)	1(4.0)											
血中尿素減少								1(2.6)					

(SOC: 例数、PT : 件数、MedDRA : Ver.26.0)

表 2.7.4-27　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の有害事象一覧（程度別）（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療		PM・DM		MG		IgG2		GBS		腎移植術前脱感作	
フィブリンDダイマー増加	1(4.0)								2(9.5)			
ヘモグロビン減少							1(2.6)					
好中球数減少		1(4.0)										
好中球数増加							1(2.6)					
血小板数減少	1(4.0)											
白血球数減少		2(8.0)										
白血球数増加							10(25.6)					
杆状核好中球数増加							1(2.6)					
補体成分Ｃ３減少							2(5.1)					
補体成分Ｃ４減少							1(2.6)					
血小板数増加							1(2.6)					
トランスアミナーゼ上昇									1(4.8)			
血中アルカリホスファターゼ増加							1(2.6)					
肝酵素上昇	1(4.0)								6(28.6)			
補体因子減少							2(5.1)					
Ｂ型肝炎コア抗体陽性											1(5.9)	
Ｂ型肝炎表面抗体陽性											1(5.9)	
肝機能検査値上昇	1(4.0)								1(4.8)	2(9.5)		1(5.9)
傷害、中毒および処置合併症	1(4.0)	3(12.0)		2(3.8)		1(4.3)			1(4.8)	3(14.3)		1(5.9)
節足動物刺傷										1(4.8)		
転倒									1(4.8)			
足骨折		2(8.0)										
橈骨骨折		1(4.0)										
脊椎圧迫骨折				1(1.9)								
皮下血腫	1(4.0)											1(5.9)
挫傷		1(4.0)				1(4.3)			1(4.8)			
創傷				1(1.9)		1(4.3)						
腰椎穿刺後症候群										1(4.8)		
皮膚擦過傷										2(9.5)		

＊：PM・DM及びMGにおける「臨床検査」の重症度評価は入手していないため、発現件数及び発現率は表2.7.4-26を参照

(SOC:例数、PT:件数、MedDRA:Ver.26.0)

表 2.7.4-28　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の重篤な有害事象一覧

適応症（略名）	拒絶反応治療	PM・DM	MG	IgG2	GBS	腎移植術前脱感作
①調査症例数	25	52	23	39	21	17
②重篤な有害事象の発現症例数	7	6	0	0	1	4
③重篤な有害事象の発現件数	13	7	0	0	1	6
④重篤な有害事象の発現症例率（②/①×100）	28.00%	11.54%	0.00%	0.00%	4.76%	23.53%
重篤な有害事象の種類	重篤な有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）					
感染症および寄生虫症	1(4.0)				1(4.8)	
気管支肺アスペルギルス症	1(4.0)					
敗血症					1(4.8)	
細菌性肺炎	1(4.0)					
血液およびリンパ系障害						1(5.9)
白血球減少症						1(5.9)
好中球減少症						1(5.9)
血小板減少症						1(5.9)
神経系障害	2(8.0)	1(1.9)				1(5.9)
脳梗塞	1(4.0)	1(1.9)				
頭痛	1(4.0)					1(5.9)
心臓障害	1(4.0)	2(3.8)				
心不全	1(4.0)					
プリンツメタル狭心症		1(1.9)				
無症候性心筋梗塞		1(1.9)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1(1.9)				
喘息		1(1.9)				
胃腸障害	2(8.0)					
麻痺性イレウス	1(4.0)					
悪心	1(4.0)					
肝胆道系障害	1(4.0)	1(1.9)				
胆嚢炎	1(4.0)					
肝機能異常		1(1.9)				
筋骨格系および結合組織障害		1(1.9)				
筋力低下		1(1.9)				
腎および尿路障害	1(4.0)					1(5.9)
腎機能障害	1(4.0)					
慢性腎臓病						1(5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	3(12.0)					
発熱	2(8.0)					
多臓器機能不全症候群	1(4.0)					
臨床検査		1(1.9)				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1(1.9)				
傷害、中毒および処置合併症	1(4.0)					1(5.9)
橈骨骨折	1(4.0)					
皮下血腫						1(5.9)

（SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver. 26.0）

表 2.7.4-29　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の中止に至った有害事象一覧

適応症（略名）	中止例数	有害事象の種類
拒絶反応治療	－	－
PM・DM	4	喘息
		脳梗塞
		免疫性血小板減少性紫斑病
		脊椎圧迫骨折
MG	－	－
IgG2	4	頭痛、悪心、嘔吐、倦怠感
		チアノーゼ、あくび、悪寒、発熱、血圧低下
		振戦、チアノーゼ、末梢冷感
		蒼白、悪寒、発熱
GBS	1	可逆性後白質脳症症候群
腎移植術前脱感作	2	白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症
		頭痛

（MedDRA：Ver. 26.0）

表 2.7.4-30　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の副作用一覧

適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	MG	IgG2	GBS	腎移植術前脱感作	既承認効能・効果の臨床試験の合計
①調査症例数	25	311	15	26	15	52	23	39	21	17	519
②副作用の発現症例数	16	16	0	0	4	27	14	11	18	11	101
③副作用の発現件数	36	23	0	0	9	73	50	38	36	38	267
④副作用の発現症例率（②/①×100）	64.00%	5.14%	0.00%	0.00%	26.67%	51.92%	60.87%	28.21%	85.71%	64.71%	19.46%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）										
感染症および寄生虫症	2 (8.00)					3 (5.77)			1 (4.76)		4 (0.77)
気管支炎						1 (1.92)					1 (0.19)
気管支肺アスペルギルス症	1 (4.00)										1 (0.19)
歯肉炎						1 (1.92)					1 (0.19)
無菌性髄膜炎									1 (4.76)		1 (0.19)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (4.00)										
口腔ヘルペス						1 (1.92)					1 (0.19)
血液およびリンパ系障害								1 (2.56)	2 (9.52)	1 (5.88)	4 (0.77)
貧血									2 (9.52)		2 (0.39)
好酸球増加症								1 (2.56)			1 (0.19)
白血球減少症										1 (5.88)	1 (0.19)
好中球減少症										1 (5.88)	1 (0.19)
血小板減少症										1 (5.88)	1 (0.19)
代謝および栄養障害						2 (3.85)				1 (5.88)	3 (0.58)
耐糖能障害						1 (1.92)					1 (0.19)
高カリウム血症						1 (1.92)					1 (0.19)
低ナトリウム血症										1 (5.88)	1 (0.19)
精神障害									1 (4.76)		1 (0.19)
落ち着きのなさ									1 (4.76)		1 (0.19)

（SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver. 26.0）

表 2.7.4-30　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の副作用一覧（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	MG	IgG2	GBS	腎移植術前脱感作	既承認効能・効果の臨床試験の合計
神経系障害	6 (24.00)	3 (0.96)			1 (6.67)	1 (1.92)	4 (17.39)	4 (10.26)	6 (28.57)	5 (29.41)	24 (4.62)
脳梗塞	1 (4.00)										
浮動性めまい							1 (4.35)				1 (0.19)
頭痛	7 (28.00)				1 (6.67)	1 (1.92)	2 (8.7)	1 (2.56)	7 (33.33)	7 (41.18)	19 (3.66)
重症筋無力症							1 (4.35)				1 (0.19)
振戦		3 (0.96)						3 (7.69)			6 (1.16)
可逆性後白質脳症症候群									1 (4.76)		1 (0.19)
眼障害						1 (1.92)	1 (4.35)				2 (0.39)
結膜出血							1 (4.35)				1 (0.19)
眼瞼浮腫						1 (1.92)					1 (0.19)
耳および迷路障害						1 (1.92)					1 (0.19)
頭位性回転性めまい						1 (1.92)					1 (0.19)
心臓障害						2 (3.85)					6 (1.16)
無症候性心筋梗塞						1 (1.92)					1 (0.19)
心内膜下虚血						1 (1.92)					1 (0.19)
血管障害	1 (4.00)	4 (1.29)			1 (6.67)	1 (1.92)	3 (13.04)	4 (10.26)	1 (4.76)	1 (5.88)	15 (2.89)
チアノーゼ		2 (0.64)						2 (5.13)			4 (0.77)
潮紅					1 (6.67)						1 (0.19)
高血圧		1 (0.32)				1 (1.92)	1 (4.35)				3 (0.58)
蒼白								4 (10.26)			4 (0.77)
末梢循環不全		1 (0.32)									1 (0.19)
末梢冷感							1 (4.35)	1 (2.56)			2 (0.39)
静脈炎							1 (4.35)				1 (0.19)
深部静脈血栓症									1 (4.76)		1 (0.19)
血管障害	1 (4.00)										
内出血										1 (5.88)	1 (0.19)

（SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver. 26.0）

表 2.7.4-30　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の副作用一覧（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	MG	IgG2	GBS	腎移植術前脱感作	既承認効能・効果の臨床試験の合計
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.00)					2 (3.85)		2 (5.13)		1 (5.88)	5 (0.96)
喘息						1 (1.92)					1 (0.19)
咳嗽								1 (2.56)			1 (0.19)
鼻出血						1 (1.92)				1 (5.88)	2 (0.39)
肺水腫	1 (4.00)										
喘鳴								1 (2.56)			1 (0.19)
あくび								1 (2.56)			1 (0.19)
口腔咽頭不快感	1 (4.00)										
胃腸障害	3 (12.00)	1 (0.32)			2 (13.33)	2 (3.85)	3 (13.04)	2 (5.13)	2 (9.52)	3 (17.65)	15 (2.89)
口角口唇炎										1 (5.88)	1 (0.19)
上腹部痛	1 (4.00)										
便秘									2 (9.52)		2 (0.39)
下痢						1 (1.92)				1 (5.88)	2 (0.39)
おくび						1 (1.92)					1 (0.19)
悪心	2 (8.00)	1 (0.32)			2 (13.33)	1 (1.92)	2 (8.7)	2 (5.13)		2 (11.76)	10 (1.93)
嘔吐					2 (13.33)		1 (4.35)	1 (2.56)			4 (0.77)
肝胆道系障害	1 (4.00)					1 (1.92)			1 (4.76)	3 (17.65)	5 (0.96)
肝機能異常	1 (4.00)					1 (1.92)			1 (4.76)	3 (17.65)	5 (0.96)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.00)	1 (0.32)				3 (5.77)	4 (17.39)		6 (28.57)	6 (35.29)	20 (3.85)
皮膚乾燥						1 (1.92)				1 (5.88)	2 (0.39)
異汗性湿疹						1 (1.92)			4 (19.05)	1 (5.88)	6 (1.16)
湿疹									1 (4.76)		1 (0.19)
紅斑	1 (4.00)	1 (0.32)									1 (0.19)
痒疹										1 (5.88)	1 (0.19)
そう痒症						1 (1.92)			1 (4.76)		2 (0.39)
紫斑						1 (1.92)					1 (0.19)
発疹						1 (1.92)	3 (13.04)			5 (29.41)	9 (1.73)
小水疱性皮疹							1 (4.35)				1 (0.19)

（SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver. 26.0）

表 2.7.4-30　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の副作用一覧（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	MG	IgG2	GBS	腎移植術前脱感作	既承認効能・効果の臨床試験の合計
蕁麻疹							1 (4.35)				1 (0.19)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.00)					2 (3.85)					2 (0.39)
背部痛	1 (4.00)					1 (1.92)					1 (0.19)
筋力低下						1 (1.92)					1 (0.19)
頚部痛	4 (16.00)										
腎および尿路障害								1 (2.56)		1 (5.88)	2 (0.39)
血尿								1 (2.56)			1 (0.19)
慢性腎臓病										1 (5.88)	1 (0.19)
生殖系および乳房障害							1 (4.35)				1 (0.19)
性器出血							1 (4.35)				1 (0.19)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16.00)	11 (3.54)			2 (13.33)	3 (5.77)	3 (13.04)	8 (20.51)	2 (9.52)	2 (11.76)	31 (5.97)
胸部不快感									1 (4.76)	4 (23.53)	5 (0.96)
胸痛						1 (1.92)					1 (0.19)
悪寒		5 (1.61)			1 (6.67)		1 (4.35)	2 (5.13)			9 (1.73)
熱感					1 (6.67)	1 (1.92)					2 (0.39)
注射部位反応	1 (4.00)										
倦怠感	1 (4.00)					1 (1.92)	2 (8.7)	1 (2.56)		1 (5.88)	5 (0.96)
発熱	5 (20.00)	8 (2.57)			1 (6.67)		2 (8.7)	9 (23.08)	1 (4.76)	1 (5.88)	22 (4.24)
臨床検査	5 (20.00)	1 (0.32)				19 (36.54)	9 (39.13)	4 (10.26)	9 (42.86)	2 (11.76)	44 (8.48)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加						5 (9.62)	7 (30.43)		1 (4.76)		13 (2.50)
アルドラーゼ増加						2 (3.85)					2 (0.39)
アミラーゼ増加									1 (4.76)		1 (0.19)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加						5 (9.62)	6 (26.09)	1 (2.56)	1 (4.76)		13 (2.50)
血中アルブミン減少							1 (4.35)				1 (0.19)

（SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver. 26.0）

表 2.7.4-30　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の副作用一覧（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	MG	IgG2	GBS	腎移植術前脱感作	既承認効能・効果の臨床試験の合計
血中クレアチン増加						3 (5.77)					3 (0.58)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加						1 (1.92)			1 (4.76)		2 (0.39)
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加						1 (1.92)					1 (0.19)
血中クレアチニン減少						1 (1.92)					1 (0.19)
血中クレアチニン増加							2 (8.7)				2 (0.39)
血中免疫グロブリンＡ増加						1 (1.92)					1 (0.19)
血中免疫グロブリンM増加						2 (3.85)					2 (0.39)
血中乳酸脱水素酵素増加						2 (3.85)					2 (0.39)
血圧低下								1 (2.56)			1 (0.19)
血圧上昇	2 (8.00)					2 (3.85)					2 (0.39)
血中尿素増加						1 (1.92)	2 (8.7)				3 (0.58)
血中尿酸増加						1 (1.92)					1 (0.19)
体温低下		1 (0.32)									1 (0.19)
Ｃ－反応性蛋白増加						4 (7.69)					4 (0.77)
フィブリンＤダイマー増加	1 (4.00)								2 (9.52)		2 (0.39)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加						7 (13.46)	3 (13.04)				10 (1.93)
尿中ブドウ糖陽性						1 (1.92)					1 (0.19)
血中ミオグロビン増加						2 (3.85)					2 (0.39)
好中球数減少	1 (4.00)										1 (0.19)
白血球数減少							2 (8.7)				2 (0.39)
腫瘍マーカー上昇						1 (1.92)					1 (0.19)
抗アセチルコリン受容体抗体陽性							1 (4.35)				1 (0.19)
補体成分Ｃ３減少								2 (5.13)			2 (0.39)
補体成分Ｃ４減少								1 (2.56)			1 (0.19)
血中β－Ｄ－グルカン増加						1 (1.92)					1 (0.19)

（SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver. 26.0）

表 2.7.4-30　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の副作用一覧（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	MG	IgG2	GBS	腎移植術前脱感作	既承認効能・効果の臨床試験の合計
好中球百分率減少							1 (4.35)				1 (0.19)
好中球百分率増加							1 (4.35)				1 (0.19)
単球百分率増加							1 (4.35)				1 (0.19)
リンパ球百分率減少							1 (4.35)				1 (0.19)
トランスアミナーゼ上昇									1 (4.76)		1 (0.19)
血中アルカリホスファターゼ増加						3 (5.77)					3 (0.58)
肝酵素上昇	1 (4.00)								4 (19.05)		4 (0.77)
補体因子減少								2 (5.13)			2 (0.39)
Ｂ型肝炎コア抗体陽性										1 (5.88)	1 (0.19)
Ｂ型肝炎表面抗体陽性										1 (5.88)	1 (0.19)
肝機能検査値上昇	1 (4.00)								1 (4.76)	1 (5.88)	2 (0.39)

（SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver. 26.0）

表 2.7.4-31　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の副作用一覧（程度別）

適応症（略名）	拒絶反応治療			川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ			PM・DM			MG			IgG2			GBS			腎移植術前脱感作		
①調査症例数	25			311			15	26	15			52			23			39			21			17		
②副作用の発現症例数	16			16			0	0	4			27			14			11			18			11		
③副作用の発現件数	36			23			0	0	9			73			50			38			36			38		
④副作用の発現症例率（②/①×100）	64.00%			5.14%			0.00%	0.00%	26.67%			51.92%			60.87%			28.21%			85.71%			64.71%		
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）																										
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度			軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
感染症および寄生虫症		2(8.0)										3(5.8)										1(4.8)				
気管支炎												1(1.9)														
気管支肺アスペルギルス症		1(4.0)																								
歯肉炎												1(1.9)														
無菌性髄膜炎																						1(4.8)				
サイトメガロウイルス感染再燃		1(4.0)																								
口腔ヘルペス												1(1.9)														
血液およびリンパ系障害																		1(2.6)			1(4.8)	1(4.8)		1(5.9)		
貧血																					1(4.8)	1(4.8)				
好酸球増加症																		1(2.6)								
白血球減少症																								1(5.9)		
好中球減少症																								1(5.9)		
血小板減少症																								1(5.9)		
代謝および栄養障害												2(3.8)												1(5.9)		
耐糖能障害												1(1.9)														
高カリウム血症												1(1.9)														
低ナトリウム血症																								1(5.9)		
精神障害																					1(4.8)					
落ち着きのなさ																					1(4.8)					
神経系障害		5(20.0)	1(4.0)	2(0.6)	1(0.3)				1(6.7)			1(1.9)			3(13.0)	1(4.3)		1(2.6)	3(7.7)		3(14.3)	3(14.3)		2(11.8)	4(23.5)	
脳梗塞			1(4.0)																							
浮動性めまい															1(4.3)											
頭痛		7(28.0)							1(6.7)			1(1.9)			1(4.3)	1(4.3)		1(2.6)			4(19.0)	3(14.3)		2(11.8)	5(29.4)	
重症筋無力症															1(4.3)											
振戦				2(0.6)	1(0.3)														3(7.7)							
可逆性後白質脳症症候群																						1(4.8)				
眼障害												1(1.9)			1(4.3)											
結膜出血															1(4.3)											
眼瞼浮腫												1(1.9)														
耳および迷路障害													1(1.9)													
頭位性回転性めまい													1(1.9)													
心臓障害												1(1.9)	1(1.9)													
無症候性心筋梗塞												1(1.9)														
心内膜下虚血													1(1.9)													

(SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver.26.0)

表 2.7.4-31　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の副作用一覧（程度別）（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療			川崎病			ITP	重症感染症	低・無γ			PM・DM			MG			IgG2			GBS			腎移植術前脱感作		
血管障害	1(4.0)			2(0.6)	2(0.6)				1(6.7)			1(1.9)			3(13.0)			5(12.8)	2(5.1)			1(4.8)		1(5.9)		
チアノーゼ				1(0.3)	1(0.3)													2(5.1)								
潮紅									1(6.7)																	
高血圧				1(0.3)								1(1.9)			1(4.3)											
蒼白																		3(7.7)	1(2.6)							
末梢循環不全					1(0.3)																					
末梢冷感															1(4.3)				1(2.6)							
静脈炎															1(4.3)											
深部静脈血栓症																						1(4.8)				
血管障害	1(4.0)																									
内出血																								1(5.9)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(4.0)	1(4.0)										2(3.8)						2(5.1)						1(5.9)		
喘息												1(1.9)														
咳嗽																		1(2.6)								
鼻出血												1(1.9)												1(5.9)		
肺水腫		1(4.0)																								
喘鳴																		1(2.6)								
あくび																		1(2.6)								
口腔咽頭不快感	1(4.0)																									
胃腸障害	2(8.0)	1(4.0)		1(0.3)					2(13.3)			2(3.8)			1(4.3)	2(8.7)			2(5.1)			2(9.5)		2(11.8)	2(11.8)	
口角口唇炎																								1(5.9)		
上腹部痛	1(4.0)																									
便秘																						2(9.5)				
下痢												1(1.9)												1(5.9)		
おくび												1(1.9)														
悪心	1(4.0)	1(4.0)		1(0.3)					2(13.3)			1(1.9)			1(4.3)	1(4.3)			2(5.1)						2(11.8)	
嘔吐									2(13.3)							1(4.3)			1(2.6)							
肝胆道系障害	1(4.0)											1(1.9)									1(4.8)			2(11.8)	1(5.9)	
肝機能異常	1(4.0)											1(1.9)									1(4.8)			2(11.8)	1(5.9)	
皮膚および皮下組織障害	1(4.0)			1(0.3)								3(5.8)	1(1.9)		2(8.7)	3(13.0)						6(28.6)		4(23.5)	3(17.6)	
皮膚乾燥												1(1.9)													1(5.9)	
異汗性湿疹												1(1.9)										4(19.0)			1(5.9)	
湿疹																						1(4.8)				
紅斑	1(4.0)			1(0.3)																						
痒疹																								1(5.9)		
そう痒症												1(1.9)										1(4.8)				
紫斑												1(1.9)														
発疹													1(1.9)		1(4.3)	2(8.7)								4(23.5)	1(5.9)	
小水疱性皮疹																1(4.3)										
蕁麻疹															1(4.3)											
筋骨格系および結合組織障害	1(4.0)	1(4.0)										2(3.8)														
背部痛		1(4.0)										1(1.9)														
筋力低下												1(1.9)														
頚部痛	2(8.0)	2(8.0)																								

(SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver.26.0)

表 2.7.4-31　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の副作用一覧（程度別）（続き）

適応症（略名）	拒絶反応治療		川崎病		ITP	重症感染症	低・無γ		PM・DM		MG		IgG2		GBS		腎移植術前脱感作	
腎および尿路障害													1(2.6)					1(5.9)
血尿													1(2.6)					
慢性腎臓病																		1(5.9)
生殖系および乳房障害											1(4.3)							
性器出血											1(4.3)							
一般・全身障害および投与部位の状態	3(16.0)	2(8.0)	4(1.3)	8(2.6)			1(6.7)	1(6.7)	3(5.8)		3(13.0)	1(4.3)	4(10.3)	4(10.3)	1(4.8)	1(4.8)	2(11.8)	1(5.9)
胸部不快感															1(4.8)		4(23.5)	
胸痛									1(1.9)									
悪寒			3(1.0)	2(0.6)				1(6.7)			1(4.3)		2(5.1)					
熱感							1(6.7)		1(1.9)									
注射部位反応	1(4.0)																	
倦怠感	1(4.0)								1(1.9)		2(8.7)			1(2.6)			1(5.9)	
発熱	1(4.0)	4(16.0)	2(0.6)	6(1.9)				1(6.7)			1(4.3)	1(4.3)	4(10.3)	5(12.8)		1(4.8)		1(5.9)
臨床検査	4(16.0)	1(4.0)		1(0.3)									3(7.7)	1(2.6)	9(42.9)		1(5.9)	1(5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加															1(4.8)			
アミラーゼ増加															1(4.8)			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加													1(2.6)		1(4.8)			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加															1(4.8)			
血圧低下														1(2.6)				
血圧上昇	2(8.0)																	
体温低下				1(0.3)														
フィブリンDダイマー増加	1(4.0)														2(9.5)			
好中球数減少		1(4.0)																
補体成分C３減少													2(5.1)					
補体成分C４減少													1(2.6)					
トランスアミナーゼ上昇															1(4.8)			
肝酵素上昇	1(4.0)														4(19.0)			
補体因子減少													2(5.1)					
Ｂ型肝炎コア抗体陽性																	1(5.9)	
Ｂ型肝炎表面抗体陽性																	1(5.9)	
肝機能検査値上昇	1(4.0)														1(4.8)			1(5.9)

＊：PM・DM及びMGにおける「臨床検査」の重症度評価は入手していないため、発現件数及び発現率は表 2.7.4-30を参照

(SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver.26.0)

表 2.7.4-32　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の重篤な副作用一覧

適応症（略名）	拒絶反応治療	川崎病	ITP	重症感染症	低・無γ	PM・DM	MG	IgG2	GBS	腎移植術前脱感作
①調査症例数	25	311	15	26	15	52	23	39	21	17
②重篤な副作用の発現症例数	4	0	0	0	0	4	0	0	0	3
③重篤な副作用の発現件数	5	0	0	0	0	5	0	0	0	5
④重篤な副作用の発現症例率（②/①×100）	16.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	7.69%	0.00%	0.00%	0.00%	17.65%
重篤な副作用の種類	重篤な副作用の種類別発現症例（件数）率（%）									
感染症および寄生虫症	1(4.0)									
気管支肺アスペルギルス症	1(4.0)									
血液およびリンパ系障害										1(5.9)
白血球減少症										1(5.9)
好中球減少症										1(5.9)
血小板減少症										1(5.9)
神経系障害	2(8.0)									1(5.9)
脳梗塞	1(4.0)									
頭痛	1(4.0)									1(5.9)
心臓障害						1(1.9)				
無症候性心筋梗塞						1(1.9)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害						1(1.9)				
喘息						1(1.9)				
胃腸障害	1(4.0)									
悪心	1(4.0)									
肝胆道系障害						1(1.9)				
肝機能異常						1(1.9)				
筋骨格系および結合組織障害						1(1.9)				
筋力低下						1(1.9)				
腎および尿路障害										1(5.9)
慢性腎臓病										1(5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(4.0)									
発熱	1(4.0)									
臨床検査						1(1.9)				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加						1(1.9)				

（SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver. 26.0）

表 2.7.4-33　本治験と既承認効能・効果の臨床試験の中止に至った副作用一覧

適応症（略名）	中止例数	有害事象の種類
拒絶反応治療	－	－
川崎病	4	発熱
		発熱
		悪寒
		振戦、チアノーゼ
ITP	－	－
重症感染症	－	－
低・無γ	2	悪心、嘔吐
		熱感、潮紅、悪心、嘔吐
PM・DM	1	喘息
MG	－	－
IgG2	4	頭痛、悪心、嘔吐、倦怠感
		チアノーゼ、あくび、悪寒、発熱、血圧低下
		振戦、チアノーゼ、末梢冷感
		蒼白、悪寒、発熱
GBS	1	可逆性後白質脳症症候群
腎移植術前脱感作	2	白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症
		頭痛

（MedDRA：Ver. 26.0）

2.7.4.2 腎臓（小児）及び心臓、肺、肝臓、膵臓・膵島、小腸移植後の AMR 患者を対象とした実態調査（参考資料）

2.7.4.2.1 医薬品への曝露

2.7.4.2.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本実態調査における安全性に関する事項として、有害事象及び臨床検査値を収集し、これらの情報をもとに検討した。

2.7.4.2.1.1.1 有害事象に関する調査及び判断基準

IVIg 投与開始日から投与開始 6 ヵ月後（+30 日）又は終了・中止時までに生じた有害事象について、表 2.7.4-39 に示す内容について調査した。

表 2.7.4-39 有害事象に関する調査

1. 有害事象名
2. 発現日
3. 重篤性
4. 転帰
5. IVIg との因果関係

2.7.4.2.1.2 全般的な曝露状況

本実態調査[6)-12)]で収集された全 144 例〔腎臓（小児）17 例、肝臓 61 例、心臓 11 例、肺 48 例、膵臓 4 例、小腸 3 例〕における IVIg の投与量の分布を表 2.7.4-40 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 g/kg 体重であり、治験〔1.000±0.0032 g/kg 体重（平均値±標準偏差）〕と同程度であったが、平均総投与量は 1.40 g/kg 体重と、治験における平均総投与量 2.359±0.7576 g/kg 体重（平均値±標準偏差）よりやや少なかった。一方、肝臓、心臓及び肺では、本剤の自己免疫疾患で保険適用されている用法・用量である 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高用量であった。なお、膵臓及び小腸については、症例数が少なく明確な事は言及できないものの、本剤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 を 3 日投与する用量（体重 50 kg 換算で 0.1 g/kg 体重/日）と同程度の用量が用いられていた。

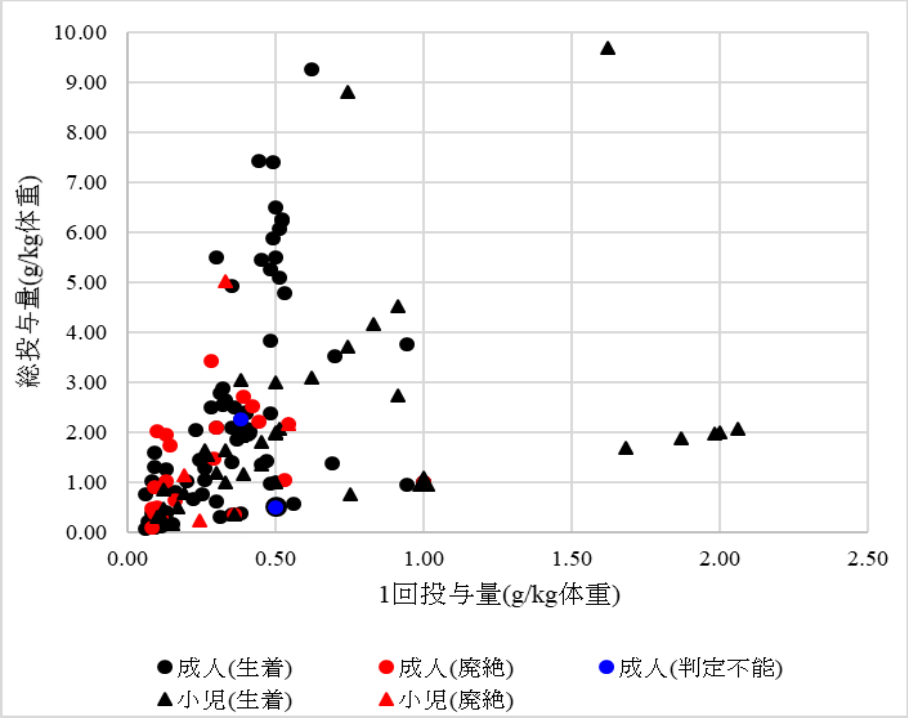
また、症例単位では、総投与量が 9～10 g/kg 体重であった投与例が数例認められたが、多くの症例の総投与量は 3 g/kg 体重以内又は 5～8 g/kg 体重に分布していた（図 2.7.4-1）

表 2.7.4-40　IVIg の投与量の分布

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	
			症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)
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	0.1	6	9.8	3	0.3	7	14.6	2	50.0	1	33.3
		≦0.2g/kg体重	21	14.6	2	0.1	6	9.8	2	0.2	9	18.8	0	0.0	2	66.7
		≦0.3g/kg体重	17	11.8	0	0.0	10	16.4	1	0.1	5	10.4	1	25.0	0	0.0
		≦0.4g/kg体重	28	19.4	2	0.1	19	31.1	1	0.1	5	10.4	1	25.0	0	0.0
		≦0.5g/kg体重	24	16.7	2	0.1	10	16.4	2	0.2	10	20.8	0	0.0	0	0.0
		≦0.6g/kg体重	10	6.9	1	0.1	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	0.1	1	2.1	0	0.0	0	0.0
		≦0.8g/kg体重	3	2.1	1	0.1	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	0.2	5	8.2	0	0.0	2	4.2	0	0.0	0	0.0
		>1.0g/kg体重	6	4.2	5	0.3	0	0.0	1	0.1	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	0.5	22	36.1	5	0.5	16	33.3	3	75.0	1	33.3
		≦2g/kg体重	36	25.0	5	0.3	16	26.2	2	0.2	10	20.8	1	25.0	2	66.7
		≦3g/kg体重	25	17.4	2	0.1	16	26.2	0	0.0	7	14.6	0	0.0	0	0.0
		≦4g/kg体重	7	4.9	1	0.1	5	8.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		>4g/kg体重	20	13.9	0	0.0	2	3.3	3	0.3	15	31.3	0	0.0	0	0.0

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。

図 2.7.4-1　IVIg の 1 回投与量/総投与量と生着の関係



2.7.4.2.1.3 調査対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本実態調査における安全性解析対象集団は 144 例であった。

症例の人口統計学的特性を表 2.7.4-41、臓器別の人口統計学的特性を表 2.7.4-42 に示した。

主な被験者背景として、性別は全臓器で男性が 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、小児例（18 歳未満）は 43 例含まれていた。AMR の区分は、Active/Acute AMR が 115 例（79.9%）、Chronic active/Chronic AMR が 26 例（18.1%）で、3 例（2.1%）が分類不能と判断された。

臓器別での主な被験者背景は、性別が腎臓（小児）で男性 10 例（58.8%）女性 7 例（41.2%）、肝臓で男性 17 例（27.9%）、女性 44 例（72.1%）、心臓で男性 3 例（27.3%）、女性 8 例（72.7%）、肺で男性 26 例（54.2%）、女性 22 例（45.8%）、膵臓で男性 2 例（50.0%）、女性 2 例（50.0%）、小腸で男性 2 例（66.7%）、女性 1 例（33.3%）であり、肝臓及び心臓では、女性の症例数が多かった。年齢（平均値±標準偏差）は、腎臓（小児）8.5±3.1 歳、肝臓 34.9±22.3 歳、心臓 30.4±14.0 歳、肺 43.5±18.1 歳、膵臓 45.3±3.2 歳及び小腸 23.7±8.2 歳だった。AMR の区分については、腎臓（小児）で Active AMR が 5 例（29.4%）、Chronic active AMR が 12 例（70.6%）、肝臓で Acute AMR が 54 例（88.5%）、Chronic AMR が 5 例（8.2%）、心臓で Acute AMR が 10 例（90.9%）、Chronic AMR が 1 例（9.1%）、肺で Acute AMR が 39 例（81.3%）、Chronic AMR が 8 例（16.7%）、膵臓及び小腸では全例 Acute AMR であり、腎臓（小児）を除き、Acute AMR 発症例が多かった。なお、肝臓 2 例と肺 1 例において、分類不能と診断された症例が含まれていた。

表 2.7.4-41　人口統計学的特性

項目			成人 101		小児* 43		合計 144	
			症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)
レシピエント	性別	男	37	36.6	23	53.5	60	41.7
		女	64	63.4	20	46.5	84	58.3
	移植時年齢（歳）	平均値	46.4		6.2		34.4	
		標準偏差	12.4		4.2		21.3	
		最小	14		0		0	
		中央値	49.0		7.0		42.0	
		最大	66		15		66	
	AMRの種類	Acute（腎臓:Active）	86	85.1	29	67.4	115	79.9
		Chronic（腎臓:Chronic active）	12	11.9	14	32.6	26	18.1
		分類不能	3	3.0	0	0.0	3	2.1
	同時移植の有無	無	99	98.0	43	100.0	142	98.6
		有	2	2.0	0	0.0	2	1.4
	臓器移植歴	初回	95	94.1	42	97.7	137	95.1
		2回	5	5.0	1	2.3	6	4.2
		3回目以上	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		不明	1	1.0	0	0.0	1	0.7
	過去の移植歴	無	95	94.1	42	97.7	137	95.1
		有	6	5.9	1	2.3	7	4.9
		腎臓	2	2.0	1	2.3	3	2.1
		肝臓	1	1.0	0	0.0	1	0.7
		肺	2	2.0	0	0.0	2	1.4
		心臓	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		膵臓	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		膵島	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		小腸	1	1.0	0	0.0	1	0.7
	妊娠歴	無	26	25.7	20	46.5	46	31.9
		有	32	31.7	0	0.0	32	22.2
		不明	6	5.9	0	0.0	6	4.2
	輸血歴	無	33	32.7	21	48.8	54	37.5
		有	37	36.6	14	32.6	51	35.4
		不明	31	30.7	8	18.6	39	27.1
	血液型	A型	39	38.6	13	30.2	52	36.1
		B型	23	22.8	9	20.9	32	22.2
		AB型	6	5.9	7	16.3	13	9.0
		O型	33	32.7	14	32.6	47	32.6
	Rh型	Rh+	100	99.0	43	100.0	143	99.3
		Rh-	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		不明	1	1.0	0	0.0	1	0.7
	血液型不適合**	一致	20	19.8	13	30.2	33	22.9
		不一致	10	9.9	9	20.9	19	13.2
		不適合	30	29.7	17	39.5	47	32.6
		不明	1	1.0	0	0.0	1	0.7

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。
**肺移植のドナー2人目の生体移植分12例分(成人:10例、小児:2例)を含む。

表 2.7.4-42　臓器別の人口統計学的特性

項目			合計		腎臓（小児*）		肝臓		心臓		肺		膵臓		小腸	
			144		17		61		11		48		4		3	
			症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)
レシピエント	性別	男	60	41.7	10	58.8	17	27.9	3	27.3	26	54.2	2	50.0	2	66.7
		女	84	58.3	7	41.2	44	72.1	8	72.7	22	45.8	2	50.0	1	33.3
	移植時年齢（歳）	平均値	34.4		8.5		34.9		30.4		43.5		45.3		23.7	
		標準偏差	21.3		3.1		22.3		14.0		18.1		3.2		8.2	
		最小	0		3		0		4		1		41		16	
		中央値	42.0		9.0		43.0		33.0		51.5		45.0		20.0	
		最大	66		13		66		52		63		50		35	
	AMRの種類	Acute（腎臓:Active）	115	79.9	5	29.4	54	88.5	10	90.9	39	81.3	4	100.0	3	100.0
		Chronic（腎臓:Chronic active）	26	18.1	12	70.6	5	8.2	1	9.1	8	16.7	0	0.0	0	0.0
		分類不能	3	2.1	0	0.0	2	3.3	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0
	同時移植の有無	無	142	98.6	17	100.0	61	100.0	11	100.0	48	100.0	2	50.0	3	100.0
		有	2	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	50.0	0	0.0
	臓器移植歴	初回	137	95.1	16	94.1	59	96.7	11	100.0	46	95.8	3	75.0	2	66.7
		2回	6	4.2	1	5.9	1	1.6	0	0.0	2	4.2	1	25.0	1	33.3
		3回目以上	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		不明	1	0.7	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	過去の移植歴	無	137	95.1	16	94.1	60	98.4	11	100.0	46	95.8	2	50.0	2	66.7
		有	7	4.9	1	5.9	1	1.6	0	0.0	2	4.2	2	50.0	1	33.3
		腎臓	3	2.1	1	5.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	50.0	0	0.0
		肝臓	1	0.7	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		肺	2	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.2	0	0.0	0	0.0
		心臓	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		膵臓	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		膵島	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		小腸	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	33.3
	妊娠歴	無	46	31.9	7	41.2	22	36.1	5	45.5	9	18.8	2	50.0	1	33.3
		有	32	22.2	0	0.0	16	26.2	3	27.3	13	27.1	0	0.0	0	0.0
		不明	6	4.2	0	0.0	6	9.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	輸血歴	無	54	37.5	14	82.4	27	44.3	0	0.0	11	22.9	2	50.0	0	0.0
		有	51	35.4	2	11.8	31	50.8	8	72.7	8	16.7	0	0.0	2	66.7
		不明	39	27.1	1	5.9	3	4.9	3	27.3	29	60.4	2	50.0	1	33.3
	血液型	A型	52	36.1	6	35.3	16	26.2	3	27.3	25	52.1	1	25.0	1	33.3
		B型	32	22.2	5	29.4	14	23.0	4	36.4	9	18.8	0	0.0	0	0.0
		AB型	13	9.0	4	23.5	2	3.3	1	9.1	6	12.5	0	0.0	0	0.0
		O型	47	32.6	2	11.8	29	47.5	3	27.3	8	16.7	3	75.0	2	66.7
	Rh型	Rh+	143	99.3	17	100.0	60	98.4	11	100.0	48	100.0	4	100.0	3	100.0
		Rh-	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		不明	1	0.7	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血液型不適合**	一致	33	22.9	8	47.1	10	16.4	0	0.0	15	31.3	0	0.0	0	0.0
		不一致	19	13.2	8	47.1	4	6.6	0	0.0	7	14.6	0	0.0	0	0.0
		不適合	47	32.6	0	0.0	46	75.4	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0
		不明	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	33.3
	抗HLA抗体検査	class I 陽性	36	25.0	2	11.8	8	13.1	8	72.7	16	33.3	1	25.0	1	33.3
		class I 陰性	37	25.7	5	29.4	9	14.8	0	0.0	20	41.7	2	50.0	1	33.3
		class I 未実施/不明	71	49.3	10	58.8	44	72.1	3	27.3	12	25.0	1	25.0	1	33.3
		class II 陽性	55	38.2	6	35.3	9	14.8	5	45.5	30	62.5	3	75.0	2	66.7
		class II 陰性	18	12.5	1	5.9	7	11.5	4	36.4	6	12.5	0	0.0	0	0.0
		class II 未実施/不明	71	49.3	10	58.8	45	73.8	2	18.2	12	25.0	1	25.0	1	33.3

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。

**肺移植のドナー2人目の生体移植分12例分(成人:10例、小児:2例)を含む

2.7.4.2.2 有害事象

2.7.4.2.2.1 有害事象の解析

本実態調査における安全性解析対象集団の有害事象、副作用、死亡に至った有害事象、死亡に至った副作用、重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現率を算出した。有害事象名は、MedDRA/J（Version 25.1）の SOC 及び PT コードを用いて読み替えた。

全臓器での有害事象の発現率は 38.9%（56/144 例）100 件、副作用の発現率は 9.7%（14/144 例）21 件だった（表 2.7.4-43、表 2.7.4-44）。死亡に至った有害事象は「アスペルギルス感染」、「気管支肺アスペルギルス症」、「細菌性肺炎」、「真菌感染」、「敗血症」、「播種性血管内凝固」、「意識変容状態」、「脳出血」、「肝肺症候群」、「気胸」、「アルコール性肝硬変」、「肝不全」、「胆管炎」、「先天性胆管欠損」及び「死亡」各 1 例、死亡に至った副作用は「アスペルギルス感染」及び「肝不全」各 1 例だった。また、重篤な有害事象の発現率は 27.1%（39/144 例）67 件、重篤な副作用の発現率は 5.6%（8/144 例）11 件であった。

臓器別の有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4-45 に示した。

各臓器における有害事象の発現率は、腎臓（小児）47.1%（8/17 例）15 件、肝臓 41.0%（25/61 例）51 件、肺 43.8%（21/48 例）31 件、小腸 66.7%（2/3 例）3 件で、心臓及び膵臓では、有害事象の発現はなかった。また、各臓器での副作用の発現率は、腎臓（小児）23.5%（4/17 例）6 件、肝臓 6.6%（4/61 例）8 件、肺 12.5%（6/48 例）7 件で、小腸では副作用の発現はなかった。

表 2.7.4-43　事象別有害事象の発現状況（SS）

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	100	56	38.9	52	34	33.7	15	5	11.6	19	17	16.8	14	7	16.3
感染症および寄生虫症	39	34	23.6	19	17	16.8	4	4	9.3	11	11	10.9	5	4	9.3
ＣＯＶＩＤ－１９	1	1	0.7										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	15	14	9.7	10	9	8.9	1	1	2.3	4	4	4.0			
サイトメガロウイルス血症	1	1	0.7							1	1	1.0			
サイトメガロウイルス性腸炎	1	1	0.7	1	1	1.0									
ブドウ球菌性菌血症	1	1	0.7	1	1	1.0									
医療機器関連感染	1	1	0.7	1	1	1.0									
感染性胸水	1	1	0.7							1	1	1.0			
気管支炎	1	1	0.7				1	1	2.3						
気管支肺アスペルギルス症	1	1	0.7	1	1	1.0									
菌血症	1	1	0.7							1	1	1.0			
血管デバイス感染	1	1	0.7				1	1	2.3						
細菌性肺炎	1	1	0.7	1	1	1.0									
真菌感染	2	2	1.4	1	1	1.0				1	1	1.0			
精巣上体炎	1	1	0.7	1	1	1.0									
中耳炎	1	1	0.7										1	1	2.3
尿路感染	1	1	0.7				1	1	2.3						
敗血症	1	1	0.7	1	1	1.0									
肺炎	3	3	2.1							3	3	3.0			
皮下組織膿瘍	1	1	0.7										1	1	2.3
鼻炎	2	2	1.4										2	2	4.7
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	3	3	2.1	1	1	1.0				1	1	1.0	1	1	2.3
播種性血管内凝固	1	1	0.7	1	1	1.0									
貧血	1	1	0.7										1	1	2.3
無顆粒球症	1	1	0.7							1	1	1.0			
免疫系障害	1	1	0.7							1	1	1.0			
移植拒絶反応	1	1	0.7							1	1	1.0			

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。

MedDRA/J V25.1

表 2.7.4-43　事象別有害事象の発現状況（SS）（続き）

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	100	56	38.9	52	34	33.7	15	5	11.6	19	17	16.8	14	7	16.3
代謝および栄養障害	1	1	0.7				1	1	2.3						
高アンモニア血症	1	1	0.7				1	1	2.3						
神経系障害	6	6	4.2	5	5	5.0							1	1	2.3
てんかん	1	1	0.7	1	1	1.0									
意識変容状態	1	1	0.7	1	1	1.0									
頭痛	1	1	0.7										1	1	2.3
脳出血	3	3	2.1	3	3	3.0									
眼障害	1	1	0.7	1	1	1.0									
網膜血管瘤	1	1	0.7	1	1	1.0									
心臓障害	1	1	0.7				1	1	2.3						
うっ血性心不全	1	1	0.7				1	1	2.3						
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	3	2.1	2	2	2.0	4	1	2.3						
肝肺症候群	1	1	0.7	1	1	1.0									
気胸	1	1	0.7				1	1	2.3						
急性呼吸窮迫症候群	1	1	0.7				1	1	2.3						
肺高血圧症	1	1	0.7				1	1	2.3						
肺嚢胞	1	1	0.7	1	1	1.0									
喘息	1	1	0.7				1	1	2.3						
胃腸障害	7	6	4.2	3	3	3.0	2	1	2.3	1	1	1.0	1	1	2.3
マロリー・ワイス症候群	1	1	0.7							1	1	1.0			
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									
腹腔内出血	1	1	0.7				1	1	2.3						
麻痺性イレウス	1	1	0.7				1	1	2.3						
嘔吐	1	1	0.7										1	1	2.3
膵腫瘤	1	1	0.7	1	1	1.0									

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。

MedDRA/J V25.1

表 2.7.4-43　事象別有害事象の発現状況（SS）（続き）

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	100	56	38.9	52	34	33.7	15	5	11.6	19	17	16.8	14	7	16.3
肝胆道系障害	10	8	5.6	6	6	5.9	1	1	2.3	3	2	2.0			
アルコール性肝硬変	1	1	0.7	1	1	1.0									
肝機能異常	1	1	0.7							1	1	1.0			
肝静脈狭窄	3	3	2.1	2	2	2.0				1	1	1.0			
肝不全	1	1	0.7	1	1	1.0									
胆管炎	4	3	2.1	2	2	2.0	1	1	2.3	1	1	1.0			
皮膚および皮下組織障害	1	1	0.7										1	1	2.3
蕁麻疹	1	1	0.7										1	1	2.3
筋骨格系および結合組織障害	2	2	1.4	1	1	1.0							1	1	2.3
胸壁血腫	1	1	0.7	1	1	1.0									
筋肉痛	1	1	0.7										1	1	2.3
腎および尿路障害	3	3	2.1	1	1	1.0	1	1	2.3	1	1	1.0			
急性腎障害	1	1	0.7				1	1	2.3						
出血性膀胱炎	1	1	0.7	1	1	1.0									
腎機能障害	1	1	0.7							1	1	1.0			
先天性、家族性および遺伝性障害	1	1	0.7	1	1	1.0									
先天性胆管欠損	1	1	0.7	1	1	1.0									
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4	2.8	1	1	1.0	1	1	2.3				2	2	4.7
死亡	1	1	0.7	1	1	1.0									
発熱	3	3	2.1				1	1	2.3				2	2	4.7
臨床検査	4	3	2.1	2	1	1.0				1	1	1.0	1	1	2.3
エンテロコッカス検査陽性	1	1	0.7							1	1	1.0			
血小板数減少	2	2	1.4	1	1	1.0							1	1	2.3
白血球数減少	1	1	0.7	1	1	1.0									
傷害、中毒および処置合併症	5	5	3.5	4	4	4.0							1	1	2.3
術後胸部処置合併症	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									
創離開	1	1	0.7										1	1	2.3
足骨折	1	1	0.7	1	1	1.0									
胆管吻合合併症	1	1	0.7	1	1	1.0									

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。

MedDRA/J V25.1

表 2.7.4-43　事象別有害事象の発現状況（SS）（続き）

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	100	56	38.9	52	34	33.7	15	5	11.6	19	17	16.8	14	7	16.3
外科および内科処置	4	3	2.1	4	3	3.0									
ドレーン留置	1	1	0.7	1	1	1.0									
胆管ステント除去	1	1	0.7	1	1	1.0									
胆管ステント挿入	1	1	0.7	1	1	1.0									
入院	1	1	0.7	1	1	1.0									

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。

MedDRA/J V25.1

表 2.7.4-44　事象別副作用の発現状況（SS）

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									

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。

MedDRA/J V25.1

表 2.7.4-45　臓器別の有害事象及び副作用の発現率

	有害事象	副作用
全臓器	38.9%（56/144例）	9.7%（14/144例）
腎臓（小児）	47.1%（8/17例）	23.5%（4/17例）
肝臓	41.0%（25/61例）	6.6%（4/61例）
心臓	-	-
肺	43.8%（21/48例）	12.5%（6/48例）
膵臓	-	-
小腸	66.7%（2/3例）	-

2.7.4.2.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

事象別有害事象の発現状況を表 2.7.4-43 に示した。2 例以上に認められた有害事象（PT）は、「サイトメガロウイルス感染」14 例、「肺炎」、「脳出血」、「肝静脈狭窄」、「胆管炎」及び「発熱」各 3 例、「真菌感染」、「鼻炎」及び「血小板数減少」各 2 例だった。

臓器別での事象別有害事象の発現状況を表 2.7.4-46～表 2.7.4-49 に示した〔腎臓（小児）：表 2.7.4-46、肝臓：表 2.7.4-47、肺：表 2.7.4-48、小腸：表 2.7.4-49〕。2 例以上に認められた有害事象（PT）は、腎臓（小児）で「発熱」3 例、「鼻炎」2 例、肝臓で「サイトメガロウイルス感染」、「脳出血」、「肝静脈狭窄」及び「胆管炎」各 3 例、肺で「サイトメガロウイルス感染」10 例、「肺炎」3 例と、肝臓では肝胆道系、肺では感染性の有害事象を発現した症例数が多い傾向だった。

また、事象別副作用の発現状況を表 2.7.4-44、臓器別の事象別副作用の発現状況を表 2.7.4-50～表 2.7.4-52 に示した〔腎臓（小児）：表 2.7.4-50、肝臓：表 2.7.4-51、肺：表 2.7.4-52〕。2 例以上に認められた副作用（PT）は「発熱」及び「サイトメガロウイルス感染」各 2 例で、「発熱」はいずれも腎臓（小児）の症例、「サイトメガロウイルス感染」はいずれも肺の症例だった。

表 2.7.4-46　事象別有害事象の発現状況（SS）〔腎臓（小児）〕

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	総計			重篤 小児*			非重篤 小児*		
	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
解析対象集団		17			17			17	
有害事象発現件数/例数	15	8	47.1	3	2	11.8	12	6	35.3
感染症および寄生虫症	7	6	35.3	2	2	11.8	5	4	23.5
気管支炎	1	1	5.9	1	1	5.9			
中耳炎	1	1	5.9				1	1	5.9
皮下組織膿瘍	1	1	5.9				1	1	5.9
鼻炎	2	2	11.8				2	2	11.8
尿路感染	1	1	5.9	1	1	5.9			
ＣＯＶＩＤ－１９	1	1	5.9				1	1	5.9
血液およびリンパ系障害	1	1	5.9				1	1	5.9
貧血	1	1	5.9				1	1	5.9
神経系障害	1	1	5.9				1	1	5.9
頭痛	1	1	5.9				1	1	5.9
胃腸障害	1	1	5.9				1	1	5.9
嘔吐	1	1	5.9				1	1	5.9
筋骨格系および結合組織障害	1	1	5.9				1	1	5.9
筋肉痛	1	1	5.9				1	1	5.9
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	17.6	1	1	5.9	2	2	11.8
発熱	3	3	17.6	1	1	5.9	2	2	11.8
臨床検査	1	1	5.9				1	1	5.9
血小板数減少	1	1	5.9				1	1	5.9

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。

MedDRA/J V25.1

表 2.7.4-47　事象別有害事象の発現状況（SS）（肝臓）

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		61			43			18			43			18	
有害事象発現件数/例数	51	25	41.0	27	18	41.9	11	2	11.1	11	9	20.9	2	1	5.6
感染症および寄生虫症	12	11	18.0	6	5	11.6	1	1	5.6	5	5	11.6			
アスペルギルス感染	1	1	1.6	1	1	2.3									
サイトメガロウイルス感染	3	3	4.9	1	1	2.3				2	2	4.7			
サイトメガロウイルス血症	1	1	1.6							1	1	2.3			
サイトメガロウイルス性腸炎	1	1	1.6	1	1	2.3									
気管支肺アスペルギルス症	1	1	1.6	1	1	2.3									
菌血症	1	1	1.6							1	1	2.3			
血管デバイス感染	1	1	1.6				1	1	5.6						
細菌性肺炎	1	1	1.6	1	1	2.3									
真菌感染	1	1	1.6							1	1	2.3			
敗血症	1	1	1.6	1	1	2.3									
血液およびリンパ系障害	2	2	3.3	1	1	2.3				1	1	2.3			
播種性血管内凝固	1	1	1.6	1	1	2.3									
無顆粒球症	1	1	1.6							1	1	2.3			
免疫系障害	1	1	1.6							1	1	2.3			
移植拒絶反応	1	1	1.6							1	1	2.3			
代謝および栄養障害	1	1	1.6				1	1	5.6						
高アンモニア血症	1	1	1.6				1	1	5.6						
神経系障害	4	4	6.6	4	4	9.3									
てんかん	1	1	1.6	1	1	2.3									
脳出血	3	3	4.9	3	3	7.0									
心臓障害	1	1	1.6				1	1	5.6						
うっ血性心不全	1	1	1.6				1	1	5.6						
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	2	3.3	1	1	2.3	4	1	5.6						
肝肺症候群	1	1	1.6	1	1	2.3									
気胸	1	1	1.6				1	1	5.6						
急性呼吸窮迫症候群	1	1	1.6				1	1	5.6						
肺高血圧症	1	1	1.6				1	1	5.6						
喘息	1	1	1.6				1	1	5.6						

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。

MedDRA/J V25.1

表 2.7.4-47　事象別有害事象の発現状況（SS）（肝臓）（続き）

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		61			43			18			43			18	
有害事象発現件数/例数	51	25	41.0	27	18	41.9	11	2	11.1	11	9	20.9	2	1	5.6
胃腸障害	4	3	4.9	1	1	2.3	2	1	5.6	1	1	2.3			
マロリー・ワイス症候群	1	1	1.6							1	1	2.3			
胃腸出血	1	1	1.6	1	1	2.3									
腹腔内出血	1	1	1.6				1	1	5.6						
麻痺性イレウス	1	1	1.6				1	1	5.6						
肝胆道系障害	9	7	11.5	6	6	14.0	1	1	5.6	2	1	2.3			
アルコール性肝硬変	1	1	1.6	1	1	2.3									
肝静脈狭窄	3	3	4.9	2	2	4.7				1	1	2.3			
肝不全	1	1	1.6	1	1	2.3									
胆管炎	4	3	4.9	2	2	4.7	1	1	5.6	1	1	2.3			
皮膚および皮下組織障害	1	1	1.6										1	1	5.6
蕁麻疹	1	1	1.6										1	1	5.6
腎および尿路障害	1	1	1.6				1	1	5.6						
急性腎障害	1	1	1.6				1	1	5.6						
先天性、家族性および遺伝性障害	1	1	1.6	1	1	2.3									
先天性胆管欠損	1	1	1.6	1	1	2.3									
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	1.6	1	1	2.3									
死亡	1	1	1.6	1	1	2.3									
臨床検査	1	1	1.6							1	1	2.3			
エンテロコッカス検査陽性	1	1	1.6							1	1	2.3			
傷害、中毒および処置合併症	3	3	4.9	2	2	4.7							1	1	5.6
消化管ストーマ合併症	1	1	1.6	1	1	2.3									
創離開	1	1	1.6										1	1	5.6
胆管吻合合併症	1	1	1.6	1	1	2.3									
外科および内科処置	4	3	4.9	4	3	7.0									
ドレーン留置	1	1	1.6	1	1	2.3									
胆管ステント除去	1	1	1.6	1	1	2.3									
胆管ステント挿入	1	1	1.6	1	1	2.3									
入院	1	1	1.6	1	1	2.3									

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。

MedDRA/J V25.1

表 2.7.4-48　事象別有害事象の発現状況（SS）（肺）

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		48			41			7			41			7	
有害事象発現件数/例数	31	21	43.8	23	14	34.1	1	1	14.3	7	7	17.1	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	18	16	33.3	12	11	26.8	1	1	14.3	5	5	12.2			
サイトメガロウイルス感染	11	10	20.8	9	8	19.5	1	1	14.3	1	1	2.4			
ブドウ球菌性菌血症	1	1	2.1	1	1	2.4									
感染性胸水	1	1	2.1							1	1	2.4			
真菌感染	1	1	2.1	1	1	2.4									
精巣上体炎	1	1	2.1	1	1	2.4									
肺炎	3	3	6.3							3	3	7.3			
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	2.1	1	1	2.4									
移植後リンパ増殖性障害	1	1	2.1	1	1	2.4									
神経系障害	1	1	2.1	1	1	2.4									
意識変容状態	1	1	2.1	1	1	2.4									
眼障害	1	1	2.1	1	1	2.4									
網膜血管瘤	1	1	2.1	1	1	2.4									
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	2.1	1	1	2.4									
肺嚢胞	1	1	2.1	1	1	2.4									
胃腸障害	1	1	2.1	1	1	2.4									
腸壁気腫症	1	1	2.1	1	1	2.4									
肝胆道系障害	1	1	2.1							1	1	2.4			
肝機能異常	1	1	2.1							1	1	2.4			
筋骨格系および結合組織障害	1	1	2.1	1	1	2.4									
胸壁血腫	1	1	2.1	1	1	2.4									
腎および尿路障害	2	2	4.2	1	1	2.4				1	1	2.4			
出血性膀胱炎	1	1	2.1	1	1	2.4									
腎機能障害	1	1	2.1							1	1	2.4			
臨床検査	2	1	2.1	2	1	2.4									
血小板数減少	1	1	2.1	1	1	2.4									
白血球数減少	1	1	2.1	1	1	2.4									
傷害、中毒および処置合併症	2	2	4.2	2	2	4.9									
術後胸部処置合併症	1	1	2.1	1	1	2.4									
足骨折	1	1	2.1	1	1	2.4									

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。

MedDRA/J V25.1

表 2.7.4-49　事象別有害事象の発現状況（SS）（小腸）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	総計			重篤 成人			非重篤 成人		
	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
解析対象集団		3			3			3	
有害事象発現件数/例数	3	2	66.7	2	2	66.7	1	1	33.3
感染症および寄生虫症	2	1	33.3	1	1	33.3			
サイトメガロウイルス感染	1	1	33.3				1	1	33.3
医療機器関連感染	1	1	33.3	1	1	33.3			
胃腸障害	1	1	33.3	1	1	33.3			
膵腫瘤	1	1	33.3	1	1	33.3			

MedDRA/J V25.1

表 2.7.4-50　事象別副作用の発現状況（SS）〔腎臓（小児）〕

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	総計			重篤 小児*			非重篤 小児*		
	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
解析対象集団		17			17			17	
有害事象発現件数/例数	6	4	23.5	0	0	0.0	6	4	23.5
感染症および寄生虫症	1	1	5.9				1	1	5.9
皮下組織膿瘍	1	1	5.9				1	1	5.9
神経系障害	1	1	5.9				1	1	5.9
頭痛	1	1	5.9				1	1	5.9
胃腸障害	1	1	5.9				1	1	5.9
嘔吐	1	1	5.9				1	1	5.9
筋骨格系および結合組織障害	1	1	5.9				1	1	5.9
筋肉痛	1	1	5.9				1	1	5.9
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	11.8				2	2	11.8
発熱	2	2	11.8				2	2	11.8

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。　MedDRA/J V25.1
※因果関係が「不明」と選択された事象を含む

表 2.7.4-51　事象別副作用の発現状況（SS）（肝臓）

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	61			43			18			43			18		
有害事象発現件数/例数	8	4	6.6	5	3	7.0	1	1	5.6	2	1	2.3	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	2	2	3.3	1	1	2.3				1	1	2.3			
アスペルギルス感染	1	1	1.6	1	1	2.3									
サイトメガロウイルス血症	1	1	1.6							1	1	2.3			
血液およびリンパ系障害	1	1	1.6							1	1	2.3			
無顆粒球症	1	1	1.6							1	1	2.3			
神経系障害	1	1	1.6	1	1	2.3									
脳出血	1	1	1.6	1	1	2.3									
胃腸障害	1	1	1.6	1	1	2.3									
胃腸出血	1	1	1.6	1	1	2.3									
肝胆道系障害	2	2	3.3	1	1	2.3	1	1	5.6						
肝不全	1	1	1.6	1	1	2.3									
胆管炎	1	1	1.6				1	1	5.6						
傷害、中毒および処置合併症	1	1	1.6	1	1	2.3									
消化管ストーマ合併症	1	1	1.6	1	1	2.3									

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。

※因果関係が「不明」と選択された事象を含む

MedDRA/J V25.1

表 2.7.4-52　事象別副作用の発現状況（SS）（肺）

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		48			41			7			41			7	
有害事象発現件数/例数	7	6	12.5	5	4	9.8	0	0	0.0	2	2	4.9	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	2	2	4.2	1	1	2.4				1	1	2.4			
サイトメガロウイルス感染	2	2	4.2	1	1	2.4				1	1	2.4			
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	2.1	1	1	2.4									
移植後リンパ増殖性障害	1	1	2.1	1	1	2.4									
眼障害	1	1	2.1	1	1	2.4									
網膜血管瘤	1	1	2.1	1	1	2.4									
胃腸障害	1	1	2.1	1	1	2.4									
腸壁気腫症	1	1	2.1	1	1	2.4									
肝胆道系障害	1	1	2.1							1	1	2.4			
肝機能異常	1	1	2.1							1	1	2.4			
腎および尿路障害	1	1	2.1	1	1	2.4									
出血性膀胱炎	1	1	2.1	1	1	2.4									

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。

※因果関係が「不明」と選択された事象を含む

MedDRA/J V25.1

2.7.4.2.2.1.2 死亡

本実態調査において認められた死亡に至った有害事象及び副作用の発現状況を以下に示した。

2.7.4.2.2.1.2.1 死亡に至った有害事象

実態調査において認められた死亡に至った有害事象について、臓器別の発現状況を表 2.7.4-53 に示した。全臓器では 13 例 15 件（「アスペルギルス感染」、「気管支肺アスペルギルス症」、「細菌性肺炎」、「真菌感染」、「敗血症」、「播種性血管内凝固」、「意識変容状態」、「脳出血」、「肝肺症候群」、「気胸」、「アルコール性肝硬変」、「肝不全」、「胆管炎」、「先天性胆管欠損」及び「死亡」）の死亡に至った有害事象が発現した。また、臓器別では、肝臓で 12 例 13 件、肺で 1 例 2 件の死亡に至った有害事象を認めた。なお、その他の臓器については、有害事象未発現又は死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-53 死亡に至った有害事象の発現状況（臓器別）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	総計			肝臓			肺		
	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
解析対象集団		144			61			48	
有害事象発現件数/例数	15	13	9.0	13	12	19.7	2	1	2.1
感染症および寄生虫症	5	4	2.8	4	3	4.9	1	1	2.1
アスペルギルス感染	1**	1**	0.7	1**	1**	1.6			
敗血症	1	1	0.7	1	1	1.6			
気管支肺アスペルギルス症	1	1	0.7	1	1	1.6			
細菌性肺炎	1	1	0.7	1	1	1.6			
真菌感染	1	1	0.7				1	1	2.1
血液およびリンパ系障害	1	1	0.7	1	1	1.6			
播種性血管内凝固	1	1	0.7	1	1	1.6			
神経系障害	2	2	1.4	1	1	1.6	1	1	2.1
脳出血	1	1	0.7	1	1	1.6			
意識変容状態	1	1	0.7				1	1	2.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	1.4	2	2	3.3			
肝肺症候群	1	1	0.7	1	1	1.6			
気胸	1*	1*	0.7	1*	1*	1.6			
肝胆道系障害	3	3	2.1	3	3	4.9			
アルコール性肝硬変	1	1	0.7	1	1	1.6			
胆管炎	1	1	0.7	1	1	1.6			
肝不全	1**	1**	0.7	1**	1**	1.6			
先天性、家族性および遺伝性障害	1	1	0.7	1	1	1.6			
先天性胆管欠損	1	1	0.7	1	1	1.6			
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0.7	1	1	1.6			
死亡	1	1	0.7	1	1	1.6			

*小児例　　**IVIg との因果関係が否定されなかった事象

成人／小児別での死亡に至った有害事象の発現状況を検討した。成人例では 12 例 14 件の死亡に至った有害事象が発現した。一方、小児で認められた死亡に至った有害事象は、「気胸」により死亡に至った肝臓の症例 1 例のみであった（表 2.7.4-53）。

2.7.4.2.2.1.2.2 死亡に至った副作用

本実態調査で認められた死亡に至った副作用（PT）は「アスペルギルス感染」及び「肝不全」各 1 例であり、いずれも肝臓の成人症例であった。

2.7.4.2.2.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は 27.1%（39/144 例）67 件であり、年齢区分別では、成人 33.7%（34/101 例）52 件、小児 11.6%（5/43 例）15 件だった（表 2.7.4-43）。また、重篤な副作用の発現率は 5.6%（8/144 例）11 件で、年齢区分別では、成人 6.9%（7/101 例）10 件、小児 2.3%（1/43 例）1 件だった（表 2.7.4-44）。

発現した重篤な有害事象は、「サイトメガロウイルス感染」10 例、「脳出血」及び「胆管炎」各 3 例、「肝静脈狭窄」2 例、「アスペルギルス感染」、「サイトメガロウイルス性腸炎」、「ブドウ球菌性菌血症」、「医療機器関連感染」、「気管支炎」、「気管支肺アスペルギルス症」、「血管デバイス感染」、「細菌性肺炎」、「真菌感染」、「精巣上体炎」、「尿路感染」、「敗血症」、「移植後リンパ増殖性障害」、「播種性血管内凝固」、「高アンモニア血症」、「てんかん」、「意識変容状態」、「網膜血管瘤」、「うっ血性心不全」、「肝肺症候群」、「気胸」、「急性呼吸窮迫症候群」、「肺高血圧症」、「肺嚢胞」、「喘息」、「胃腸出血」、「腸壁気腫症」、「腹腔内出血」、「麻痺性イレウス」、「膵腫瘤」、「アルコール性肝硬変」、「肝不全」、「胸壁血腫」、「急性腎障害」、「出血性膀胱炎」、「先天性胆管欠損」、「死亡」、「発熱」、「血小板数減少」、「白血球数減少」、「術後胸部処置合併症」、「消化管ストーマ合併症」、「足骨折」、「胆管吻合合併症」、「ドレーン留置」、「胆管ステント除去」、「胆管ステント挿入」及び「入院」各 1 例であった。このうち、「アスペルギルス感染」、「サイトメガロウイルス感染」、「移植後リンパ増殖性障害」、「脳出血」、「網膜血管瘤」、「胃腸出血」、「腸壁気腫症」、「肝不全」、「出血性膀胱炎」及び「消化管ストーマ合併症」各 1 例について、IVIg との関連が否定されず、副作用と判断された。臓器別での重篤な副作用の発現状況は、肝臓 6.6%（4/61 例）6 件、肺 8.3%（4/48 例）5 件で、それ以外の臓器では、重篤な副作用の発現は認められなかった。

2.7.4.2.2.1.4 器官別又は症候群別有害事象の解析

本実態調査において、2 例以上認められた有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」34 例、「肝胆道系障害」8 例、「神経系障害」、「胃腸障害」6 例、「傷害、中毒および処置合併症」5 例、「一般・全身障害および投与部位の状態」4 例、「血液およびリンパ系障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「腎および尿路障害」、「臨床検査」及び「外科および内科処置」各 3 例、「筋骨格系および結合組織障害」2 例だった（表 2.7.4-43）。また、2 例以上認められた副作用（SOC）は「感染症および寄生虫症」5 例、「胃腸障害」及び「肝胆道系障害」各 3 例、「神経系障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」各 2 例だった（表 2.7.4-44）。

2.7.4.2.2.1.5 治験及び実態調査における副作用の発現状況

本治験及び本実態調査で認められた副作用の発現状況を表 2.7.4-54 に示した。

本治験と本実態調査のいずれにおいても認められた副作用は、「頭痛」、「肝機能異常」及び「発熱」だった。また、本治験では、治験薬の大量投与により発現が懸念される血栓塞栓症に関連する副作用として「脳梗塞」が認められた。一方、本実態調査では、血栓塞栓症に関連する副作用は認められなかった。また、本実態調査において、IVIg 総投与量が 4 g/kg 体重を超えた症例 1 例（肺：総投与量 5.27 g/kg 体重）で「肝機能異常」が認められた。本事象は、IVIg 初回投与 137 日

後に発現し、IVIg との因果関係は不明と判断された。本事象は、IVIg 初回投与 258 日後（発症から 121 日後）に軽快に至った。

表 2.7.4-54　治験及び実態調査における副作用の発現状況

MedDRA/J V25.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	治験 （N = 25） 例数 (%)	実態調査 （N = 144） 例数 (%)
副作用発現例数	16 (64.0)	14 (9.7)
感染症および寄生虫症	2 (8.0)	5 (3.5)
気管支肺アスペルギルス症	1 (4.0)	
アスペルギルス感染		1 (0.7)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (4.0)	
サイトメガロウイルス感染		2 (1.4)
サイトメガロウイルス血症		1 (0.7)
皮下組織膿瘍		1 (0.7)
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 (0.7)
移植後リンパ増殖性障害		1 (0.7)
血液およびリンパ系障害		1 (0.7)
無顆粒球症		1 (0.7)
神経系障害	6 (24.0)	2 (1.4)
脳梗塞	1 (4.0)	
頭痛	5 (20.0)	1 (0.7)
脳出血		1 (0.7)
眼障害		1 (0.7)
網膜血管瘤		1 (0.7)
血管障害	1 (4.0)	
血管障害	1 (4.0)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.0)	
肺水腫	1 (4.0)	
口腔咽頭不快感	1 (4.0)	
胃腸障害	3 (12.0)	3 (2.1)
上腹部痛	1 (4.0)	
悪心	2 (8.0)	
胃腸出血		1 (0.7)
腸壁気腫症		1 (0.7)
嘔吐		1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (4.0)	3 (2.1)
肝機能異常	1 (4.0)	1 (0.7)
肝不全		1 (0.7)
胆管炎		1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)	
紅斑	1 (4.0)	
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.0)	1 (0.7)
背部痛	1 (4.0)	
頚部痛	1 (4.0)	
筋肉痛		1 (0.7)
腎および尿路障害		1 (0.7)
出血性膀胱炎		1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16.0)	2 (1.4)
注射部位反応	1 (4.0)	
倦怠感	1 (4.0)	
発熱	2 (8.0)	2 (1.4)
臨床検査	5 (20.0)	
血圧上昇	1 (4.0)	
フィブリンDダイマー増加	1 (4.0)	
好中球数減少	1 (4.0)	
肝酵素上昇	1 (4.0)	
肝機能検査値上昇	1 (4.0)	
傷害、中毒および処置合併症		1 (0.7)
消化管ストーマ合併症		1 (0.7)

2.7.4.2.3 臨床検査値の評価

（1） 実態調査を通しての臨床検査値

IVIg 投与前と投与後における臨床検査値の要約統計量を 2.7.4.2.5.1～2.7.4.2.5.7〔全臓器：2.7.4.2.5.1、腎臓（小児）：2.7.4.2.5.2、肝臓：2.7.4.2.5.3、心臓：2.7.4.2.5.4、肺：2.7.4.2.5.5、膵臓：2.7.4.2.5.6、小腸：2.7.4.2.5.7〕に示した。

全臓器において、肝機能に関わる AST（投与前：80.1±258.9、投与後：106.2±498.7）、AL-P（投与前：369.5±527.8、投与後：523.8±468.2）（平均値±標準偏差）が IVIg 投与後に上昇したが、これは肝臓における臨床検査値の変動が影響していると考えられた。実際に、肝臓において、AST が投与前 153.7±381.44、投与後 219.6±751.04、AL-P が投与前 414.3±361.80、投与後 811.9±538.00 であり、IVIg 投与後に検査値の上昇が認められた。なお、肝臓以外の臓器では、大きな変動は認められなかった。

（2） 個々の症例での変化

事象別有害事象の発現状況を示した表 2.7.4-43 より、臨床検査に関する有害事象について検討した。

臨床検査に関する有害事象として、「血小板数減少」2 例、「エンテロコッカス検査陽性」及び「白血球数減少」各 1 例認められた。また、臨床検査に関する副作用は認められなかった。

2.7.4.2.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.2.4.1 内因性要因

2.7.4.2.4.1.1 高齢者における安全性

本実態調査において、65 歳以上の症例 4 例に対して IVIg が投与された。当該 4 例は、いずれも肝臓の症例だった。そのうち 2 例に有害事象を 2 件認めた。報告された有害事象（PT）は「アルコール性肝硬変」及び「死亡」各 1 例で、いずれの症例も死亡に至った。なお、いずれの事象も IVIg との関連はないと判断された。

2.7.4.2.4.1.2 小児における安全性

本実態調査において、144 例のうち 43 例が小児例*であり、臓器別内訳は腎臓（小児）17 例、肝臓 18 例、肺 7 例、心臓 1 例だった。

2.7.4.2.4.1.2.1 小児における有害事象

小児例における全臓器での有害事象の発現率は 25.6%（11/43 例）29 件で、全症例 38.9%（56/144 例）及び成人例 44.6%（45/101 例）に比べ、有害事象の発現率は低い傾向だった（表 2.7.4-55）。また、臓器別では、肝臓（小児）11.1%（2/18 例）、肺（小児）14.3%（1/7 例）は全症例及び成人例と比べ、有害事象の発現率が低かった。腎臓については、本実態調査では小児例のみを対象としていたことから、成人例を対象とした治験での有害事象発現率と比較した。治験での有害事象の発現率は 84.0%（21/25 例）であり、本実態調査における腎臓（小児）の有害事象発現率の方が低い結果だった。これらの結果を踏まえると、臓器毎で有害事象の発現率に差はあるものの、いずれの臓器においても全症例及び成人例より発現率が低いことを確認できた。

表 2.7.4-55　有害事象の発現状況

臓器	全症例				成人				小児			
	全例数	件数	例数	(%)	全例数	件数	例数	(%)	全例数	件数	例数	(%)
全臓器	144	100	56	38.9	101	71	45	44.6	43	29	11	25.6
腎臓*	17	15	8	47.1	-	-	-	-	17	15	8	47.1
肝臓	61	51	25	41.0	43	38	23	53.5	18	13	2	11.1
心臓	11	0	0	0	10	0	0	0	1	0	0	0
肺	48	31	21	43.8	41	30	20	48.8	7	1	1	14.3
膵臓	4	0	0	0	4	0	0	0	-	-	-	-
小腸	3	3	2	66.7	3	3	2	66.7	-	-	-	-

*小児例を対象とした。

小児例における臓器間での有害事象の発現率の差について、発現した事象（PT）を基に検討した（表 2.7.4-56）。腎臓（小児）では、「感染症および寄生虫症」に関連する事象が多く発現していた（6 例 7 件）。本実態調査では、有害事象発現時の詳細な情報を入手していないことから明確なことは言及できないものの、基礎治療薬である免疫抑制剤などが影響した易感染状態により、偶発的に発現したものと推察した。また、他の臓器と比べると、腎臓（小児）では IVIg の 1 回投与量（1 g/kg 体重以上）が多い傾向であり、それに伴い、IVIg の副作用として広く認識されている「頭痛」、「発熱」などが多く発現していることが確認できた。一方、肝臓では発現した有害事象の件数が多かったものの発現例数は 2 例であり、うち 1 例で 12 件（「血管デバイス感染」、「高アンモニア血症」、「うっ血性心不全」、「喘息」、「肺高血圧症」、「急性呼吸窮迫症候群」、「気胸」、「麻痺性イレウス」、「腹腔内出血」、「蕁麻疹」、「急性腎障害」及び「創離開」）と多くの有害事象が認められた。発現した事象から、偶発的に発症した重篤な事象に伴う症状が多く発現したものと考えた。これらのことを踏まえると、臓器間で発現した有害事象に大きな違いはないものと考えた。なお、肝臓及び肺の発現率は、2003 年に実施した「川崎病の急性期」を対象とした使用成績調査（表 2.7.4-23）で認められた有害事象の発現率（10.41%）とおおむね同程度であると考えた。また、心臓では小児 1 例に対して IVIg の投与（総投与量 9.69 g/kg 体重）が行われたが、有害事象の発現は認められなかった。

以上より、全症例及び成人例と比べると、小児例での有害事象の発現率は低く、かつ臓器間においても安全性について懸念する事象はないものと考えた。

事象別に成人例と小児例で認められた有害事象について比較検討した（表 2.7.4-43）。小児例でのみ発現した有害事象（PT）は、「COVID-19」、「気管支炎」、「血管デバイス感染」、「中耳炎」、「尿路感染」、「皮下組織膿瘍」、「鼻炎」、「貧血」、「高アンモニア血症」、「頭痛」、「うっ血性心不全」、「気胸」、「急性呼吸窮迫症候群」、「肺高血圧症」、「喘息」、「腹腔内出血」、「麻痺性イレウス」、「嘔吐」、「蕁麻疹」、「筋肉痛」、「急性腎障害」及び「創離開」だった。そのうち、2 例以上で認められた有害事象（PT）は「発熱」3 例及び「鼻炎」2 例のみであり、「発熱」についてはこれまでに報告されている事象だった。

表 2.7.4-56　臓器別有害事象の発現状況（小児例）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	総計		腎臓（小児）　17例 1回投与量				肝臓　18例 1回投与量		肺　7例 1回投与量	
			≧1 g/kg体重		< 1 g/kg体重		< 1 g/kg体重		< 1 g/kg体重	
	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数
有害事象発現件数/例数	29	11	9	5	6	3	13	2	1	1
感染症および寄生虫症	9	8	4	3	3	3	1	1	1	1
ＣＯＶＩＤ－１９	1	1			1	1				
サイトメガロウイルス感染	1	1							1	1
気管支炎	1	1	1	1						
血管デバイス感染	1	1					1	1		
中耳炎	2	2	2	2						
尿路感染	1	1			1	1				
皮下組織膿瘍	1	1			1	1				
鼻炎	2	2	2	2						
血液およびリンパ系障害	1	1			1	1				
貧血	1	1			1	1				
代謝および栄養障害	1	1					1	1		
高アンモニア血症	1	1					1	1		
神経系障害	1	1	1	1						
頭痛	1	1	1	1						
心臓障害	1	1					1	1		
うっ血性心不全	1	1					1	1		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	1					4	1		
気胸	1	1					1	1		
急性呼吸窮迫症候群	1	1					1	1		
肺高血圧症	1	1					1	1		
喘息	1	1					1	1		
胃腸障害	3	2			1	1	2	1		
腹腔内出血	1	1					1	1		
麻痺性イレウス	1	1					1	1		
嘔吐	1	1			1	1				
肝胆道系障害	1	1					1	1		
胆管炎	1	1					1	1		
皮膚および皮下組織障害	1	1					1	1		
蕁麻疹	1	1					1	1		
筋骨格系および結合組織障害	1	1	1	1						
筋肉痛	1	1	1	1						
腎および尿路障害	1	1					1	1		
急性腎障害	1	1					1	1		
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	3	3						
発熱	3	3	3	3						
臨床検査	1	1			1	1				
血小板数減少	1	1			1	1				
傷害、中毒および処置合併症	1	1					1	1		
創離開	1	1					1	1		

2.7.4.2.4.1.2.2　小児における副作用

本実態調査の小児例で認められた副作用の発現状況を表 2.7.4-57 に示した。小児例における全臓器での副作用の発現率は 11.6%（5/43 例）7 件で、全症例 9.7%（14/144 例）及び成人例 8.9%（9/14 例）とおおむね同程度の発現率だった。また、臓器別での副作用発現率は、腎臓（小児）23.5%（4/17 例）及び肝臓（小児）5.6%（1/18 例）であり、肝臓（小児）は全症例及び成人例と同程度の発現率だった。なお、肝臓（小児）での副作用発現率は、「川崎病の急性期」の使用成績調査（表 2.7.4-23）で認められた副作用の発現率（8.05%）ともおおむね同程度だった。一方、腎臓（小児）の副作用発現率は 23.5%と、全症例及び成人例に比して高い発現率だった（表 2.7.4-57）。腎臓（小児）における副作用の発現率について、有害事象と同様、治験〔腎臓（成人）対象〕での副作用発現率と比較した。治験での副作用の発現率は 64.0%（16/25 例）であり、本実態調査における腎臓（小児）の副作用発現率の方が低い結果だった。これらの結果を踏まえると、臓器毎

では副作用の発現率に差はあるものの、いずれの臓器においても成人例より発現率が低いことが確認できた。なお、肺及び心臓において、小児における副作用は認められなかった。

表 2.7.4-57　副作用の発現状況

臓器	全症例				成人				小児			
	全例数	件数	例数	(%)	全例数	件数	例数	(%)	全例数	件数	例数	(%)
全臓器	144	21	14	9.7	101	14	9	8.9	43	7	5	11.6
腎臓*	17	6	4	23.5	-	-	-	-	17	6	4	23.5
肝臓	61	8	4	6.6	43	7	3	7.0	18	1	1	5.6
心臓	11	0	0	0	10	0	0	0	1	0	0	0
肺	48	7	6	12.5	41	7	6	14.6	7	0	0	0
膵臓	4	0	0	0	4	0	0	0	-	-	-	-
小腸	3	0	0	0	3	0	0	0	-	-	-	-

*小児例を対象とした。

成人例及び小児例で発現した副作用について、事象別に検討した（表 2.7.4-44、表 2.7.4-58）。小児例でのみ認められた副作用（PT）は、腎臓では 4 例に「皮下組織膿瘍」、「頭痛」、「嘔吐」、「筋肉痛」及び「発熱」、肝臓では 1 例に「胆管炎」が認められた。そのうち、2 例以上で認められた副作用（PT）は「発熱」2 例のみであり、本剤投与時によくみられる事象だった。

以上の結果から、小児例において認められた有害事象及び副作用は、全症例あるいは成人例と比較して発現率が同等又は低く、複数の小児例で認められた事象は既知のものであり、小児特有の安全性プロファイルの懸念は認められないと考えた。

表 2.7.4-58　臓器別副作用の発現状況（小児例）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	総計		腎臓（小児）　17例 1回投与量 ≧1 g/kg体重		腎臓（小児）　17例 1回投与量 ＜1 g/kg体重		肝臓　18例 1回投与量 ＜1 g/kg体重	
	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数
副作用発現件数/例数	7	5	4	2	2	2	1	1
感染症および寄生虫症	1	1			1	1		
皮下組織膿瘍	1	1			1	1		
神経系障害	1	1	1	1				
頭痛	1	1	1	1				
胃腸障害	1	1			1	1		
嘔吐	1	1			1	1		
肝胆道系障害	1	1					1	1
胆管炎	1	1					1	1
筋骨格系および結合組織障害	1	1	1	1				
筋肉痛	1	1	1	1				
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	2	2				
発熱	2	2	2	2				

2.7.4.2.4.2　外因性要因

2.7.4.2.4.2.1　IVIg と併用された治療法ごとの安全性

2.7.4.1.5.2 に記載したように、国内外のガイドラインにおいて、AMR 治療として IVIg、血漿交換療法、ステロイドパルス療法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。実際に、本実態調査においても、表 2.7.4-59 に示すとおり、IVIg と他の治療法を併用して AMR 治療が行われていた。本実態調査において、表 2.7.4-59 に示した治療法ごとでの有害事象の発現状況を表 2.7.4-60 に示した。

集積された症例数は少ないが、血漿交換療法、ステロイドパルス療法及びリツキシマブを併用していない症例（IVIg）に比べ、血漿交換療法（IVIg×血漿交換療法）、血漿交換療法及びステロイドパルス療法（IVIg×血漿交換療法×ステロイドパルス）、ステロイドパルス療法（IVIg×ステロイドパルス）、リツキシマブ及びステロイドパルス療法（IVIg×リツキシマブ×ステロイドパルス）、リツキシマブ、ボルテゾミブ及びステロイドパルス療法（IVIg×リツキシマブ×ボルテゾミブ×ステロイドパルス）を併用した症例で、有害事象の発現率がやや高かった。また、血漿交換療法及びリツキシマブ（IVIg ×血漿交換療法×リツキシマブ）、血漿交換療法、リツキシマブ及びステロイドパルス療法（IVIg× 血漿交換療法×リツキシマブ×ステロイドパルス）を実施した症例では、有害事象の発現率は IVIg と同程度だった。なお、IVIg とリツキシマブ（IVIg×リツキシマブ）を併用した症例では、有害事象の発現は認められなかった。また、上記以外の治療法（IVIg×その他）についても検討したところ、IVIg に比べ、有害事象の発現率は高い傾向だった。

表 2.7.4-59　IVIg との併用療法の組み合わせ

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 2.7.4-60　IVIg との併用療法ごとの有害事象発現率

項目	症例数	有害事象発現例	
		症例数	(%)
IVIg	30	9	30.0
IVIg×血漿交換療法	17	7	41.2
IVIg×血漿交換療法×ステロイドパルス	16	7	43.8
IVIg×血漿交換療法×リツキシマブ	6	2	33.3
IVIg×血漿交換療法×リツキシマブ×ステロイドパルス	14	4	28.6
IVIg×ステロイドパルス	22	8	36.4
IVIg×リツキシマブ	4	0	0.0
IVIg×リツキシマブ×ステロイドパルス	2	1	50.0
IVIg×リツキシマブ×ボルテゾミブ×ステロイドパルス	1	1	100.0
IVIg×その他（上記以外の併用療法）	32	17	53.1

2.7.4.2.4.2.2 IVIg 総投与量別の安全性

本実態調査における IVIg の総投与量別の安全性について、以下に示した。

2.7.4.2.4.2.2.1 IVIg 総投与量別の有害事象

本実態調査における IVIg の総投与量別の有害事象の発現率を表 2.7.4-61、総投与量別の有害事象一覧を表 2.7.4-62 に示した。総投与量 3 g/kg 体重以下までの有害事象発現率は 30～50%程度であり、症例数の偏りなどを考慮すると大きな差はないと考えた。また、総投与量が 3 g/kg 体重を超えた症例での有害事象発現率は、3 g/kg 体重以下の症例と比べると低い発現率であり、用量依存性はないものと考えた。なお、治験の最大総投与量である 4 g/kg 体重を超えて IVIg が投与された 20 例のうち、5 例で有害事象（「サイトメガロウイルス感染」、「肺炎」、「腎機能障害」、「胸壁血腫」及び「肝機能異常」）を認めたが、いずれの事象も IVIg 投与後 30 日以降に発現し、症状は軽快した。

表 2.7.4-61　IVIg 総投与量別の有害事象発現率

総投与量	全臓器	有害事象発現率	
	症例数	症例数	(%)
≤ 1 g/kg 体重	56	20	35.7
≤ 2 g/kg 体重	36	15	41.7
≤ 3 g/kg 体重	25	14	56.0
≤ 4 g/kg 体重	7	2	28.6
> 4 g/kg 体重	20	5	25.0

表 2.7.4-62　IVIg 総投与量別の有害事象一覧

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	総計			≦1 g/kg体重			≦2 g/kg体重			≦3 g/kg体重			≦4 g/kg体重			> 4 g/kg体重		
	件数	例数	(%)	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			56			36			25			7			20		
有害事象発現件数/例数	100	56	38.9	33	20	35.7	22	15	41.7	32	14	56.0	8	2	28.6	5	5	25.0
感染症および寄生虫症	39	34	23.6	12	12	21.4	16	12	33.3	8	7	28.0	1	1	14.3	2	2	10.0
ＣＯＶＩＤ－１９	1	1	0.7	1	1	1.8												
アスペルギルス感染	1	1	0.7				1	1	2.8									
サイトメガロウイルス感染	15	14	9.7	5	5	8.9	7	6	16.7	2	2	8.0				1	1	5.0
サイトメガロウイルス血症	1	1	0.7	1	1	1.8												
サイトメガロウイルス性腸炎	1	1	0.7										1	1	14.3			
ブドウ球菌性菌血症	1	1	0.7				1	1	2.8									
医療機器関連感染	1	1	0.7				1	1	2.8									
感染性胸水	1	1	0.7				1	1	2.8									
気管支炎	1	1	0.7	1	1	1.8												
気管支肺アスペルギルス症	1	1	0.7							1	1	4.0						
菌血症	1	1	0.7				1	1	2.8									
血管デバイス感染	1	1	0.7							1	1	4.0						
細菌性肺炎	1	1	0.7							1	1	4.0						
真菌感染	2	2	1.4	1	1	1.8				1	1	4.0						
精巣上体炎	1	1	0.7							1	1	4.0						
中耳炎	1	1	0.7				1	1	2.8									
尿路感染	1	1	0.7				1	1	2.8									
敗血症	1	1	0.7							1	1	4.0						
肺炎	3	3	2.1	1	1	1.8	1	1	2.8							1	1	5.0
皮下組織膿瘍	1	1	0.7	1	1	1.8												
鼻炎	2	2	1.4	1	1	1.8	1	1	2.8									
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	1.8												
移植後リンパ増殖性障害	1	1	0.7	1	1	1.8												
血液およびリンパ系障害	3	3	2.1	2	2	3.6				1	1	4.0						
播種性血管内凝固	1	1	0.7							1	1	4.0						
貧血	1	1	0.7	1	1	1.8												
無顆粒球症	1	1	0.7	1	1	1.8												
免疫系障害	1	1	0.7	1	1	1.8												
移植拒絶反応	1	1	0.7	1	1	1.8												

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。

MedDRA/J V25.1

表 2.7.4-62　IVIg 総投与量別の有害事象一覧（続き）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	総計			≦1 g/kg体重			≦2 g/kg体重			≦3 g/kg体重			≦4 g/kg体重			> 4 g/kg体重		
	件数	例数	(%)	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			56			36			25			7			20	
有害事象発現件数/例数	100	56	38.9	33	20	35.7	22	15	41.7	32	14	56.0	8	2	28.6	5	5	25.0
代謝および栄養障害	1	1	0.7							1	1	4.0						
高アンモニア血症	1	1	0.7							1	1	4.0						
神経系障害	6	6	4.2	1	1	1.8	1	1	2.8	3	3	12.0	1	1	14.3			
てんかん	1	1	0.7										1	1	14.3			
意識変容状態	1	1	0.7	1	1	1.8												
頭痛	1	1	0.7							1	1	4.0						
脳出血	3	3	2.1				1	1	2.8	2	2	8.0						
眼障害	1	1	0.7							1	1	4.0						
網膜血管瘤	1	1	0.7							1	1	4.0						
心臓障害	1	1	0.7							1	1	4.0						
うっ血性心不全	1	1	0.7							1	1	4.0						
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	3	2.1	1	1	1.8				5	2	8.0						
肝肺症候群	1	1	0.7							1	1	4.0						
気胸	1	1	0.7							1	1	4.0						
急性呼吸窮迫症候群	1	1	0.7							1	1	4.0						
肺高血圧症	1	1	0.7							1	1	4.0						
肺嚢胞	1	1	0.7	1	1	1.8												
喘息	1	1	0.7							1	1	4.0						
胃腸障害	7	6	4.2	2	2	3.6	2	2	5.6	3	2	8.0						
マロリー・ワイス症候群	1	1	0.7				1	1	2.8									
胃腸出血	1	1	0.7	1	1	1.8												
腸壁気腫症	1	1	0.7							1	1	4.0						
腹腔内出血	1	1	0.7							1	1	4.0						
麻痺性イレウス	1	1	0.7							1	1	4.0						
嘔吐	1	1	0.7	1	1	1.8												
膵腫瘤	1	1	0.7				1	1	2.8									

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。

MedDRA/J V25.1

表 2.7.4-62　IVIg 総投与量別の有害事象一覧（続き）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	総計			≦1 g/kg体重			≦2 g/kg体重			≦3 g/kg体重			≦4 g/kg体重			> 4 g/kg体重		
	件数	例数	(%)	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			56			36			25			7			20		
有害事象発現件数/例数	100	56	38.9	33	20	35.7	22	15	41.7	32	14	56.0	8	2	28.6	5	5	25.0
肝胆道系障害	10	8	5.6	3	3	5.4				3	3	12.0	3	1	14.3	1	1	5.0
アルコール性肝硬変	1	1	0.7	1	1	1.8												
肝機能異常	1	1	0.7													1	1	5.0
肝静脈狭窄	3	3	2.1							2	2	8.0	1	1	14.3			
肝不全	1	1	0.7	1	1	1.8												
胆管炎	4	3	2.1	1	1	1.8				1	1	4.0	2	1	14.3			
皮膚および皮下組織障害	1	1	0.7							1	1	4.0						
蕁麻疹	1	1	0.7							1	1	4.0						
筋骨格系および結合組織障害	2	2	1.4							1	1	4.0				1	1	5.0
胸壁血腫	1	1	0.7													1	1	5.0
筋肉痛	1	1	0.7							1	1	4.0						
腎および尿路障害	3	3	2.1				1	1	2.8	1	1	4.0				1	1	5.0
急性腎障害	1	1	0.7							1	1	4.0						
出血性膀胱炎	1	1	0.7				1	1	2.8									
腎機能障害	1	1	0.7													1	1	5.0
先天性、家族性および遺伝性障害	1	1	0.7				1	1	2.8									
先天性胆管欠損	1	1	0.7				1	1	2.8									
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4	2.8	2	2	3.6	1	1	2.8	1	1	4.0						
死亡	1	1	0.7	1	1	1.8												
発熱	3	3	2.1	1	1	1.8	1	1	2.8	1	1	4.0						
臨床検査	4	3	2.1	4	3	5.4												
エンテロコッカス検査陽性	1	1	0.7	1	1	1.8												
血小板数減少	2	2	1.4	2	2	3.6												
白血球数減少	1	1	0.7	1	1	1.8												
傷害、中毒および処置合併症	5	5	3.5	2	2	3.6				2	2	8.0	1	1	14.3			
術後胸部処置合併症	1	1	0.7	1	1	1.8												
消化管ストーマ合併症	1	1	0.7	1	1	1.8												
創離開	1	1	0.7							1	1	4.0						
足骨折	1	1	0.7							1	1	4.0						
胆管吻合合併症	1	1	0.7										1	1	14.3			

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。

MedDRA/J V25.1

表 2.7.4-62　IVIg 総投与量別の有害事象一覧（続き）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	総計			≦1 g/kg体重			≦2 g/kg体重			≦3 g/kg体重			≦4 g/kg体重			> 4 g/kg体重		
	件数	例数	(%)	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			56			36			25			7			20		
有害事象発現件数/例数	100	56	38.9	33	20	35.7	22	15	41.7	32	14	56.0	8	2	28.6	5	5	25.0
外科および内科処置	4	3	2.1	2	1	1.8							2	2	28.6			
ドレーン留置	1	1	0.7										1	1	14.3			
胆管ステント除去	1	1	0.7	1	1	1.8												
胆管ステント挿入	1	1	0.7										1	1	14.3			
入院	1	1	0.7	1	1	1.8												

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。

MedDRA/J V25.1

2.7.4.2.4.2.2.2 IVIg 総投与量別の副作用

本実態調査における IVIg の総投与量別の副作用の発現率を表 2.7.4-63、総投与量別の副作用一覧を表 2.7.4-64 に示した。

IVIg 総投与量別の副作用発現率は、「1 g/kg 体重以下」で 10.7%（6/56 例）10 件、「1 g/kg 体重から 2 g/kg 体重以下」で 11.1%（4/36 例）5 件、「2 g/kg 体重から 3 g/kg 体重以下」で 12.0%（3/25 例）5 件、「4 g/kg 体重を超えた」症例で 5.0%（1/20 例）1 件であり、「3 g/kg 体重から 4 g/kg 体重以下」では副作用は認められなかった。この結果から、副作用についても用量反応性はないものと考えた。

IVIg の大量投与を行うと、血液粘度の上昇などによる血栓塞栓症の発現が懸念されるが、本実態調査では、血栓塞栓症に関連する有害事象は認められなかった。また、本治験での最大の総投与量（4 g/kg 体重）を超えた症例における副作用の発現状況については、肺移植後に AMR を発症した 1 例（総投与量 5.27 g/kg 体重）で副作用「肝機能異常」を認めたが、発症 121 日後に症状は軽快した。なお、「肝機能異常」は、IVIg 投与時によく見られる事象の一つであった。

以上より、IVIg 投与後に認められた有害事象及び副作用の発現には用量依存性はないことが分かり、安全性には大きな問題ないと考えた。

表 2.7.4-63 IVIg 総投与量別の副作用発現率

総投与量	全臓器	副作用発現率	
	症例数	症例数	(%)
≤ 1 g/kg 体重	56	6	10.7
≤ 2 g/kg 体重	36	4	11.1
≤ 3 g/kg 体重	25	3	12.0
≤ 4 g/kg 体重	7	0	0
> 4 g/kg 体重	20	1	5.0

表 2.7.4-64　IVIg 総投与量別の副作用一覧

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	総計			≦1 g/kg体重			≦2 g/kg体重			≦3 g/kg体重			≦4 g/kg体重			> 4 g/kg体重		
	件数	例数	(%)	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			56			36			25			7			20	
有害事象発現件数/例数	21	14	9.7	10	6	10.7	5	4	11.1	5	3	12.0	0	0	0	1	1	5.0
感染症および寄生虫症	5	5	3.5	3	3	5.4	2	2	5.6									
アスペルギルス感染	1	1	0.7				1	1	2.8									
サイトメガロウイルス感染	2	2	1.4	1	1	1.8	1	1	2.8									
サイトメガロウイルス血症	1	1	0.7	1	1	1.8												
皮下組織膿瘍	1	1	0.7	1	1	1.8												
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	1.8												
移植後リンパ増殖性障害	1	1	0.7	1	1	1.8												
血液およびリンパ系障害	1	1	0.7	1	1	1.8												
無顆粒球症	1	1	0.7	1	1	1.8												
神経系障害	2	2	1.4				1	1	2.8	1	1	4.0						
頭痛	1	1	0.7							1	1	4.0						
脳出血	1	1	0.7				1	1	2.8									
眼障害	1	1	0.7							1	1	4.0						
網膜血管瘤	1	1	0.7							1	1	4.0						
胃腸障害	3	3	2.1	2	2	3.6				1	1	4.0						
胃腸出血	1	1	0.7	1	1	1.8												
腸壁気腫症	1	1	0.7							1	1	4.0						
嘔吐	1	1	0.7	1	1	1.8												
肝胆道系障害	3	3	2.1	2	2	3.6										1	1	5.0
肝機能異常	1	1	0.7													1	1	5.0
肝不全	1	1	0.7	1	1	1.8												
胆管炎	1	1	0.7	1	1	1.8												
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0.7							1	1	4.0						
筋肉痛	1	1	0.7							1	1	4.0						
腎および尿路障害	1	1	0.7				1	1	2.8									
出血性膀胱炎	1	1	0.7				1	1	2.8									
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	1.4				1	1	2.8	1	1	4.0						
発熱	2	2	1.4				1	1	2.8	1	1	4.0						
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0.7	1	1	1.8												
消化管ストーマ合併症	1	1	0.7	1	1	1.8												

*IVIg投与時の年齢が18歳未満とする。

MedDRA/J V25.1

臓器別での IVIg 総投与量別の副作用発現率を表 2.7.4-65 に示した。腎臓（小児）で副作用が認められた投与量の区分は、「1 g/kg 体重以下」で 2 例（22.2%）2 件、「1 g/kg 体重から 2 g/kg 体重以下」で 1 例（20.0%）1 件、「2 g/kg 体重から 3 g/kg 体重以下」で 1 例（50.0%）3 件だった。また、肝臓においては「1 g/kg 体重以下」で 3 例（13.6%）3 件、「1 g/kg 体重から 2 g/kg 体重以下」で 1 例（6.3%）1 件、肺では「1 g/kg 体重以下」で 1 例（6.3%）2 件、「1 g/kg 体重から 2 g/kg 体重以下」で 2 例（20.0%）2 件、「2 g/kg 体重から 3 g/kg 体重以下」で 2 例（28.6%）2 件、「4 g/kg 体重を超えた」症例で 1 例（6.7%）1 件の副作用が認められた。

臓器によっては副作用発現率が高い投与量の区分も認められるが、症例数の偏りによるものであり、副作用発現率に用量依存性はないと考えた。

表 2.7.4-65　IVIg 総投与量別の副作用発現率（臓器別）

	全臓器			腎臓（小児）		
	症例数	副作用発現症例数	(%)	症例数	副作用発現症例数	(%)
≦1 g/kg体重	56	6	10.7	9	2	22.2
≦2 g/kg体重	36	4	11.1	5	1	20.0
≦3 g/kg体重	25	3	12	2	1	50.0
≦4 g/kg体重	7	0	0	1	0	0
>4 g/kg体重	20	1	5	0	0	0

	肝臓			肺		
	症例数	副作用発現症例数	(%)	症例数	副作用発現症例数	(%)
≦1 g/kg体重	22	3	13.6	16	1	6.3
≦2 g/kg体重	16	1	6.3	10	2	20.0
≦3 g/kg体重	16	0	0	7	2	28.6
≦4 g/kg体重	5	0	0	0	0	0
>4 g/kg体重	2	0	0	15	1	6.7

2.7.4.3 公表文献による評価

臓器移植後の AMR 治療として、IVIg が用いられた国内外の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 2.7.4-73 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 に対し IVIg を用いており、かつ、IVIg に関連する有害事象について記載された文献を抽出した。なお、腎臓については、欧米及び日本において公表された文献を基に検討した。公表文献による有害事象の報告について表 2.7.4-74 に示した。また、公表文献の一覧を 2.7.4.3.1.1 に添付した。

公表文献において、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あったが、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 2.7.4-74 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、かつ VG-IH の副作用として報告されている事象があった。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 2.7.4-73 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

表 2.7.4-74　公表文献における安全性

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 日目に膵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。	36)
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。	45)
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。	46)
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。	2)
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。	60)
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。	69)
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。	151)

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

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

一般社団法人日本血液製剤機構

目次

頁
2.7.5 参考文献 3
2.7.5.1 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要で引用した参考文献 3
2.7.5.2 2.7.2 臨床薬理の概要で引用した参考文献 3
2.7.5.3 2.7.3 臨床的有効性の概要で引用した参考文献 3
2.7.5.4 2.7.4 臨床的安全性の概要で引用した参考文献 16

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要で引用した参考文献

該当なし

2.7.5.2 2.7.2 臨床薬理の概要で引用した参考文献

該当なし

2.7.5.3 2.7.3 臨床的有効性の概要で引用した参考文献

1) 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.

2) 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.

3) 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.

4) 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.

5) 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.

6) 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.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) 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.

11) 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.

12) 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.

13) 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.

14) 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.

15) 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.

16) 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.

17) Ontario Regional Blood Coordinating Network. Ontario Intravenous Immune Globulin Utilization Management Guidelines. Version 4.0. 2018.

18) Criteria for Clinical Use of Immunoglobulin in Australia. Solid organ transplantation. Version: 3.0. 2018.

19) Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use. second edition update. 2011.

20) 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.

21) Reichman TW, Marino SR, Milner J, Harland RC, Cochrane A, Millis JM, et al. Acute humoral rejection in an ABO compatible combined liver-kidney transplant--the kidney is not always protected. Am J Transplant. 2009 Aug;9(8):1957-60.

22) Gomes AM, Pedroso S, Martins LS, Malheiro J, Viscayno JR, Santos J, et al. Diagnosis and treatment of acute humoral kidney allograft rejection. Transplant Proc. 2009 Apr;41(3):855-8.

23) Locke JE, Magro CM, Singer AL, Segev DL, Haas M, Hillel AT, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2009 Jan;9(1):231-5.

24) Fehr T, Rüsi B, Fischer A, Hopfer H, Wüthrich RP, Gaspert A. Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection. Transplantation. 2009 Jun 27;87(12):1837-41.

25) Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2009 May;9(5):1099-107.

26) Slatinska J, Honsova E, Burgelova M, Slavcev A, Viklicky O. Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in early antibody-mediated rejection of the renal allograft: a single-center experience. Ther Apher Dial. 2009 Apr;13(2):108-12.

27) Rodríguez Ferrero M, Rincón A, Bucalo L, Rementería A, Anaya F. Treatment of acute antibody-mediated rejection: a single-center experience. Transplant Proc. 2010 Oct;42(8):2848-50.

28) Jordan SC, Reinsmoen N, Peng A, Lai CH, Cao K, Villicana R, et al. Advances in diagnosing and managing antibody-mediated rejection. Pediatr Nephrol. 2010 Oct;25(10):2035-45; quiz 2045-8.

29) Flechner SM, Fatica R, Askar M, Stephany BR, Poggio E, Koo A, et al. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. Transplantation. 2010 Dec 27;90(12):1486-92.

30) Jirasiritham S, Khunprakant R, Techawathanawanna N, Jirasiritham S, Mavichak V. Treatment of simultaneous acute antibody-mediated rejection and acute cellular rejection with alemtuzumab in kidney transplantation: a case report. Transplant Proc. 2010 Apr;42(3):987-9.

31) Just SA, Marcussen N, Sprogøe U, Koefoed-Nielsen P, Bistrup C. Acute antibody-mediated rejection after ABO-incompatible kidney transplantation treated successfully with antigen-specific immunoadsorption. Nephrol Dial Transplant. 2010 Jan;25(1):310-3.

32) Hardinger KL, Alford K, Murillo D. Bortezomib as rescue therapy for antibody mediated rejection: a single-center experience. Clin Transpl. 2010:429-36.

33) Kranz B, Kelsch R, Kuwertz-Bröking E, Bröcker V, Wolters HH, Konrad M. Acute antibody-mediated rejection in paediatric renal transplant recipients. Pediatr Nephrol. 2011 Jul;26(7):1149-56.

34) Satoskar AA, Pelletier R, Nadasdy GM, Henry M, Ferguson R, Nadasdy T. Histopathology and outcome of acute humoral rejection in renal allografts. Front Biosci (Schol Ed). 2011 Jun 1;3(3):919-28.

35) Hardinger KL, Murillo D. The influence of bortezomib on donor specific antibody reduction in patients with antibody mediated rejection. Clin Transpl. 2011:401-8.

36) 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.

37) Lai Q, Pretagostini R, Gozzer M, Cinti P, Meo D, Vita F, et al. Multimodal therapy with combined plasmapheresis, photoapheresis, and intravenous immunoglobulin for acute antibody-mediated renal transplant rejection: a 2-year follow-up. Transplant Proc. 2011 May;43(4):1039-41.

38) González-Roncero F, Suñer M, Bernal G, Cabello V, Toro M, Pereira P, et al. Eculizumab treatment of acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: case reports. Transplant Proc. 2012 Nov;44(9):2690-4.

39) Sureshkumar KK, Hussain SM, Marcus RJ, Ko TY, Khan AS, Tom K, et al. Proteasome inhibition with bortezomib: an effective therapy for severe antibody mediated rejection after renal transplantation. Clin Nephrol. 2012 Mar;77(3):246-53.

40) 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.

41) 今福 礼, 田中 希穂, 加瀬田 幸司, 丸井 祐二, 冨川 伸二. 透析歴 35 年で献腎移植を施行しドナー特異的抗 HLA 抗体による急性抗体関連型拒絶反応を合併した 1 例. 今日の移植. 2013;26(6): 543-5.

42) Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Kandus A, Arnol M, Kovac J, Marn-Pernat A, et al. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney transplantation: a single-center historic cohort study. Transplant Proc. 2013

May;45(4):1524-7.

43) Twombley K, Thach L, Ribeiro A, Joseph C, Seikaly M. Acute antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplants: a single center experience. Pediatr Transplant. 2013 Nov;17(7):E149-55.

44) Gupta G, Abu Jawdeh BG, Racusen LC, Bhasin B, Arend LJ, Trollinger B, et al. Late antibody-mediated rejection in renal allografts: outcome after conventional and novel therapies. Transplantation. 2014 Jun 27;97(12):1240-6.

45) 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.

46) 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.

47) Yamanaga S, Watarai Y, Takeda A, Yamamoto T, Hiramitsu T, Tsujita M, et al. Acute antibody-mediated rejection possibly due to anti-human leukocyte antigen DQB1 antibodies after renal transplantation - case report. Transplant Proc. 2014;46(2):640-3.

48) Ruangkanchanasetr P, Satirapoj B, Termmathurapoj S, Namkhanisorn K, Suaywan K, Nimkietkajorn V, et al. Intensive plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for treatment of antibody-mediated rejection after kidney transplant. Exp Clin Transplant. 2014 Aug;12(4):328-33.

49) 石本 達郎、札場 保宏、山下 正博、大石 幸一、漆原 貴、板本 敏行、他. 慢性移植腎機能低下に対するリツキシマブ、DFPP、IVIG 療法の検討. 日本臨床腎移植学会雑誌. 2015;3(1):92-5.

50) Yelken B, Arpalı E, Görcin S, Kocak B, Karatas C, Demiralp E, et al. Eculizumab for Treatment of Refractory Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Patients: A Single-Center Experience. Transplant Proc. 2015 Jul-Aug;47(6):1754-9.

51) Hasegawa J, Honda K, Wakai S, Shirakawa H, Omoto K, Okumi M, et al. Plasma Cell-Rich Rejection After Kidney Transplantation and the Role of Donor-Specific Antibodies: A Case Report and Review of the Literature. Transplant Proc. 2015 Oct;47(8):2533-6.

52) 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.

53) Chehade H, Rotman S, Matter M, Girardin E, Aubert V, Pascual M. Eculizumab to treat antibody-mediated rejection in a 7-year-old kidney transplant recipient. Pediatrics. 2015 Feb;135(2):e551-5.

54) Pretagostini R, Poli L, Gozzer M, Pettorini L, Garofalo M, Novelli S, et al. Plasmapheresis, Photopheresis, and Endovenous Immunoglobulin in Acute Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation. Transplant Proc. 2015 Sep;47(7):2142-4.

55) Viglietti D, Gosset C, Loupy A, Deville L, Verine J, Zeevi A, et al. C1 Inhibitor in Acute Antibody-Mediated Rejection Nonresponsive to Conventional Therapy in Kidney Transplant Recipients: A

Pilot Study. Am J Transplant. 2016 May;16(5):1596-603.

56) Sautenet B, Blancho G, Büchler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B, et al. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. Transplantation. 2016 Feb;100(2):391-9.

57) Montgomery RA, Orandi BJ, Racusen L, Jackson AM, Garonzik-Wang JM, Shah T, et al. Plasma-Derived C1 Esterase Inhibitor for Acute Antibody-Mediated Rejection Following Kidney Transplantation: Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study. Am J Transplant. 2016 Dec;16(12):3468-78.

58) Yilmaz VT, Suleymanlar G, Koksoy S, Ulger BV, Ozdem S, Akbas H, et al. Therapy Modalities for Antibody Mediated Rejection in Renal Transplant Patients. J Invest Surg. 2016 Oct;29(5):282-8.

59) 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.

60) 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.

61) Furmańczyk-Zawiska A, Urbanowicz A, Perkowska-Ptasińska A, Bączkowska T, Sadowska A, Nazarewski S, et al. Human Pooled Immunoglobulin as Treatment of Active Antibody-Mediated Rejection of Transplanted Kidney. Transplant Proc. 2016 Jun;48(5):1446-50.

62) Gok Oguz E, Ulusal Okyay G, Akoglu H, Merhametsiz O, Yildirim T, Canbakan B, et al. Efficacy of Combined Plasmapheresis and Intravenous Immunoglobulin Therapy in Kidney Transplant Patients With Chronic Antibody-mediated Rejection. Iran J Kidney Dis. 2016 May;10(3):151-5.

63) 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.

64) Redfield RR, Ellis TM, Zhong W, Scalea JR, Zens TJ, Mandelbrot D, et al. Current outcomes of chronic active antibody mediated rejection - A large single center retrospective review using the updated BANFF 2013 criteria. Hum Immunol. 2016 Apr;77(4):346-52.

65) Ramon DS, Huang Y, Zhao L, Rendulic T, Park JM, Sung RS, et al. Use of complement binding assays to assess the efficacy of antibody mediated rejection therapy and prediction of graft survival in kidney transplantation. Hum Immunol. 2017 Feb;78(2):57-63.

66) Oblak T, Lindič J, Gubenšek J, Kveder R, Aleš Rigler A, Škoberne A, et al. Treatment of antibody-mediated rejection of kidney grafts with bortezomib and/or rituximab compared to standard regimen: experience of Slovene National Center. Clin Nephrol. 2017 Supplement 1;88(13):91-6.

67) Ban TH, Yu JH, Chung BH, Choi BS, Park CW, Kim YS, et al. Clinical Outcome of Rituximab and Intravenous Immunoglobulin Combination Therapy in Kidney Transplant Recipients with Chronic Active Antibody-Mediated Rejection. Ann Transplant. 2017 Aug 4;22:468-74.

68) Parajuli S, Mandelbrot DA, Muth B, Mohamed M, Garg N, Aziz F, et al. Rituximab and Monitoring Strategies for Late Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. Transplant Direct. 2017 Oct 27;3(12):e227.

69) 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.

70) Lachmann N, Duerr M, Schönemann C, Pruß A, Budde K, Waiser J. Treatment of Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection: Improving Step by Step. J Immunol Res. 2017;2017:6872046.

71) 堀田 記世彦, 岡田 宏美, 岩見 大基, 樋口 はるか, 高田 祐輔, 篠原 信雄. 小児腎移植における慢性抗体関連型拒絶反応治療後の長期成績の検討. 日本小児腎不全学会雑誌. 2018;38:118-22.

72) Moreso F, Crespo M, Ruiz JC, Torres A, Gutierrez-Dalmau A, Osuna A, et al. Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: A multicenter, prospective, randomized, double-blind clinical trial. Am J Transplant. 2018 Apr;18(4):927-35.

73) Bailly E, Anglicheau D, Blancho G, Gatault P, Vuiblet V, Chatelet V, et al. Prognostic Value of the Persistence of C1q-Binding Anti-HLA Antibodies in Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation. Transplantation. 2018 Apr;102(4):688-98.

74) Bujnowska A, Michon M, Konopelski P, Hryniewiecka E, Jalbrzykowska A, Perkowska-Ptasinska A, et al. Outcomes of Prolonged Treatment With Intravenous Immunoglobulin Infusions for Acute Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients. Transplant Proc. 2018 Jul-Aug;50(6):1720-5.

75) Parajuli S, Joachim E, Alagusundaramoorthy S, Blazel J, Aziz F, Garg N, et al. Subclinical Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: Treatment Outcomes. Transplantation. 2019 Aug;103(8):1722-9.

76) Sablik KA, Clahsen-van Groningen MC, Looman CWN, Damman J, van Agteren M, Betjes MGH. Treatment with intravenous immunoglobulins and methylprednisolone may significantly decrease loss of renal function in chronic-active antibody-mediated rejection. BMC Nephrol. 2019 Jun 14;20(1):218.

77) Cioni M, Nocera A, Tagliamacco A, Basso S, Innocente A, Fontana I, et al. Failure to remove de novo donor-specific HLA antibodies is influenced by antibody properties and identifies kidney recipients with late antibody-mediated rejection destined to graft loss - a retrospective study. Transpl Int. 2019 Jan;32(1):38-48.

78) Tasaki M, Saito K, Nakagawa Y, Ikeda M, Imai N, Ito Y, et al. Bortezomib Eliminates Plasma Cells From a Renal Graft in Plasma Cell-Rich Acute Rejection. Transplant Proc. 2019 Jul-Aug;51(6):1732-8.

79) Ahmadi F, Dashti-Khavidaki S, Khatami MR, Gatmiri M, Ahmadi F, Mahdavi-Mazdeh M, et al. Comparing Plasmapheresis plus IVIg with Plasmapheresis plus IVIg plus Rituximab on the Management of Suspicious Antibody-Mediated Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients.

Int J Organ Transplant Med. 2019;10(3):127-36.

80) Nair P, Gheith O, Al-Otaibi T, Mostafa M, Rida S, Sobhy I, et al. Management of Chronic Active Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplant Recipients: Single-Center Experience. Exp Clin Transplant. 2019 Jan;17(Suppl 1):113-9.

81) de Sousa MV, Gonçalez AC, de Lima Zollner R, Mazzali M. Treatment of Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation: Immunological Effects, Clinical Response, and Histological Findings. Ann Transplant. 2020 Nov 17;25:e925488.

82) Shah S, Suddle A, Callaghan C, Karydis N, Shaw O, Horsfield C, et al. Kidney Rejection Following Simultaneous Liver-kidney Transplantation. Transplant Direct. 2020 Jun 11;6(7):e569.

83) Degner KR, Wilson NA, Reese SR, Parajuli S, Aziz F, Garg N, et al. Short-term Immunopathological Changes Associated with Pulse Steroids/IVIG/Rituximab Therapy in Late Kidney Allograft Antibody Mediated Rejection. Kidney360. 2020 May;1(5):389-98.

84) Matsunaga T, Hirano H, Maenosono R, Tsutsumi T, Tsujino T, Yoshikawa Y, et al. Successful Treatment of Antibody-Mediated Rejection by De Novo Donor Specific Antibody After Primary Renal Transplantation in a Recipient From a Cadaveric Donor: A Case Report. Transplant Proc. 2020 Jul-Aug;52(6):1928-30.

85) Rampersad C, Shaw J, Gibson IW, Wiebe C, Rush DN, Nickerson PW, et al. Early Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection Associated With Anti-Vimentin Antibodies: A Case Report. Am J Kidney Dis. 2020 Jan;75(1):138-43.

86) Rico-Portillo AP, Cerrillos-Gutierrez JI, Andrade-Sierra J, Gutiérrez-Govea A, Rojas-Campos E, Mendoza-Cerpa CA, et al. Humoral Acute Rejection in a Kidney Transplant Recipient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Case Rep Transplant. 2021 Apr 22;2021:9933354.

87) de Sousa MV, Fernandes LGR, de Freitas LLL, Zollner RL, Mazzali M. De Novo Membranous Nephropathy Associated With Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients. Transplant Proc. 2022 Jun;54(5):1270-7.

88) Sharma R, Mattis AJ, Adekile A. Interleukin 6 Receptor Blockade to Treat Chronic Active Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant: A Case Report With Review of Relevant Literature. Exp Clin Transplant. 2022 Jan;20(1):91-3.

89) Heo S, Park Y, Lee N, Kim Y, Kim YN, Shin HS, et al. Lack of Efficacy and Safety of Eculizumab for Treatment of Antibody-Mediated Rejection Following Renal Transplantation. Transplant Proc. 2022 Oct;54(8):2117-24.

90) Me HM, Ravichandran R, Khamash HA, Nair SS, Hacke K, Ramon DS, et al. Direct Correlation of Soluble HLA and HLA-Containing Exosomes and Inverse Correlation of Tolerance Marker-Containing Exosomes With Antibody-Mediated Rejection After Simultaneous Liver-Kidney Transplantation: A Case Study. Transplant Proc. 2022 Dec;54(10):2765-8.

91) Yilmaz VT, Dandin O, Kisaoglu A, Avanaz A, Kamaci D, Toru HS, et al. Prognosis and Treatment for Active and Chronic Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplant Recipients; Single Center Experience. Transplant Proc. 2022 Sep;54(7):1809-15.

92) Aziz F, Parajuli S, Jorgenson M, Garg N, Manchala V, Yousif E, et al. Chronic Active Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients: Treatment Response Rates and Value of

Early Surveillance Biopsies. Transplant Direct. 2022 Aug 4;8(9):e1360.

93) Shanmugham S, Bhadauria D, Agrawal V, Jain M, Yaccha M, Kaul A, et al. The diagnostic and therapeutic dilemma of the co-existence of BK virus nephropathy with acute rejection - an experience from a single Centre and review of the literature. Transpl Immunol. 2022 Jun;72:101581.

94) Borski A, Kainz A, Kozakowski N, Regele H, Kläger J, Strassl R, et al. Early Estimated Glomerular Filtration Rate Trajectories After Kidney Transplant Biopsy as a Surrogate Endpoint for Graft Survival in Late Antibody-Mediated Rejection. Front Med (Lausanne). 2022 Apr 21;9:817127.

95) Koslik MA, Friebus-Kardash J, Heinemann FM, Kribben A, Bräsen JH, Eisenberger U. Differential Treatment Effects for Renal Transplant Recipients With DSA-Positive or DSA-Negative Antibody-Mediated Rejection. Front Med (Lausanne). 2022 Jan 31;9:816555.

96) Morioka D, Sekido H, Kubota K, Sugita M, Tanaka K, Togo S, et al. Antibody-mediated rejection after adult ABO-incompatible liver transplantation remedied by gamma-globulin bolus infusion combined with plasmapheresis. Transplantation. 2004 Oct 27;78(8):1225-8.

97) Watson R, Kozlowski T, Nickeleit V, Woosley JT, Schmitz JL, Zacks SL, et al. Isolated donor specific alloantibody-mediated rejection after ABO compatible liver transplantation. Am J Transplant. 2006 Dec;6(12):3022-9.

98) 武田 和永, 森岡 大介, 松尾 憲一, 関戸 仁, 嶋田 紘. 液性拒絶に対し,血漿交換と γ-globulin 大量療法で寛解した ABO 不適合肝移植の 2 例. 神奈川医学会雑誌. 2006;33(1):79

99) Urbani L, Mazzoni A, De Simone P, Catalano G, Coletti L, Montin U, et al. Treatment of antibody-mediated rejection with high-dose immunoglobulins in ABO-incompatible liver transplant recipient. Transpl Int. 2007 May;20(5):467-70.

100) Morioka D, Togo S, Kumamoto T, Takeda K, Matsuo K, Inayama Y, et al. Six consecutive cases of successful adult ABO-incompatible living donor liver transplantation: a proposal for grading the severity of antibody-mediated rejection. Transplantation. 2008 Jan 27;85(2):171-8.

101) Reichman TW, Marino SR, Milner J, Harland RC, Cochrane A, Millis JM, et al. Acute humoral rejection in an ABO compatible combined liver-kidney transplant--the kidney is not always protected. Am J Transplant. 2009 Aug;9(8):1957-60.

102) Martin T, Schwartz J, Demetris A, Comstock J, Lowichik A, Book L. Plasmapheresis treatment of antibody-mediated rejection in an A2 donor to O pediatric liver transplant recipient. Pediatr Transplant. 2011 Feb;15(1):E15-8.

103) Takeda K, Tanaka K, Morioka D, Kumamoto T, Endo I, Togo S, et al. Pathogenesis in ABO incompatible liver transplantation: a clinicohistological evaluation of four patients. Clin Transplant. 2010 Nov-Dec;24(6):747-51.

104) Yamada N, Urahashi T, Ihara Y, Sanada Y, Wakiya T, Okada N, et al. Veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome associated with potential antibody-mediated rejection after pediatric living donor liver transplantation: a case report. Transplant Proc. 2012 Apr;44(3):810-3.

105) Kheradmand T, Anthony TL, Harland RC, Testa G, Hart J, Renz J, et al. Antibody-mediated rejection in ABO compatible husband to wife living donor liver transplant and review of the literature. Hum Immunol. 2014 Jun;75(6):578-83.

106) Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M, Muscari F, Lavayssière L, Esposito L, et al. De novo donor-specific anti-HLA antibodies mediated rejection in liver-transplant patients. Transpl Int. 2015 Dec;28(12):1371-82.

107) Honda M, Sakamoto S, Sakamoto R, Matsumoto S, Irie T, Uchida K, et al. Antibody-mediated rejection after ABO-incompatible pediatric living donor liver transplantation for propionic acidemia: A case report. Pediatr Transplant. 2016 Sep;20(6):840-5.

108) Rashidi-Alavijeh J, Heinold A, Willuweit K, Baba HA, Horn PA, Paul A, et al. Diagnostics and treatment of a severe humoral rejection after liver transplantation: donor-specific antibodies as a still underestimated cause of graft failure. Z Gastroenterol. 2016 Jul;54(7):647-52.

109) Del Bello A, Danjoux M, Congy-Jolivet N, Lavayssière L, Esposito L, Muscari F, et al. Histological long-term outcomes from acute antibody-mediated rejection following ABO-compatible liver transplantation. J Gastroenterol Hepatol. 2017 Apr;32(4):887-93.

110) Narumoto S, Sakamoto S, Sasaki K, Hirata Y, Fukuda A, Uchiyama T, et al. ABO-incompatible liver transplantation for children under 2 years of age: A case report and a single-center review. Pediatr Transplant. 2019 Feb;23(1):e13308.

111) Yamada Y, Hoshino K, Mori T, Kawaida M, Abe K, Ishihama H, et al. Successful living donor liver retransplantation for graft failure within 7 days due to acute de novo donor-specific anti-human leukocyte antigen antibody-mediated rejection. Hepatol Res. 2018 Feb;48(3):E360-6.

112) Guerra MR, Naini BV, Scapa JV, Reed EF, Busuttil RW, Cheng EY, et al. Obliterative portal venopathy: A histopathologic finding associated with chronic antibody-mediated rejection in pediatric liver allografts. Pediatr Transplant. 2018 Mar;22(2).

113) Peruhova M, Georgieva V, Yurukova N, Sekulovska M, Panayotova G, Mihova A, et al. ABO-nonidentical liver transplantation from a deceased donor and clinical outcomes following antibody rebound: A case report. World J Transplant. 2020 May 29;10(5):138-46.

114) Matsuura T, Kohashi K, Kawano Y, Takahashi Y, Yoshimaru K, Yoshizumi T, et al. Successful management to prevent early graft loss due to Seventh-day Syndrome after liver retransplantation: A case report and literature review. Pediatr Transplant. 2021 Aug;25(5):e13907.

115) Nilles KM, Levitsky J. Donor-Specific Antibodies in Liver Transplantation. Clin Liver Dis (Hoboken). 2020 Feb 25;15(1):13-6.

116) Uebayashi EY, Okajima H, Yamamoto M, Ogawa E, Okamoto T, Haga H, et al. The New Challenge in Pediatric Liver Transplantation: Chronic Antibody-Mediated Rejection. J Clin Med. 2022 Aug 18;11(16):4834.

117) Yanagi Y, Sakamoto S, Yamada M, Mimori K, Nakao T, Kodama T, et al. Acute Antibody-mediated Rejection Coexisting With T Cell-mediated Rejection in Pediatric ABO-incompatible Transplantation. Transplant Direct. 2022 Aug 4;8(9):e1359.

118) 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.

119) Jordan SC, Quartel AW, Czer LS, Admon D, Chen G, Fishbein MC, et al. Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. Transplantation. 1998 Sep 27;66(6):800-5.

120) Nikaein A, Hunt J. An antibody-mediated rejection in heart transplantation. Clin Transpl. 2006:511-2.

121) 簗瀬 正伸, 中谷 武嗣. 心臓移植抗体関連拒絶反応の診断と治療. 心臓.2010. 42(1):20-5.

122) Stendahl G, Berger S, Ellis T, Gandy K, Mitchell M, Tweddell J, et al. Humoral rejection after pediatric heart transplantation: a case report. Prog Transplant. 2010 Sep;20(3):288-91.

123) Hodges AM, Lyster H, McDermott A, Rice AJ, Smith JD, Rose ML, et al. Late antibody-mediated rejection after heart transplantation following the development of de novo donor-specific human leukocyte antigen antibody. Transplantation. 2012 Mar 27;93(6):650-6.

124) Lindley KJ, Ravichandran AK, Schilling J, Joseph SM. Antibody-mediated rejection of the heart in the setting of autoimmune demyelinating polyneuropathy: a case report and review of the literature. Case Rep Cardiol. 2012;2012:639284.

125) Coutance G, Ouldamar S, Rouvier P, Saheb S, Suberbielle C, Bréchot N, et al. Late antibody-mediated rejection after heart transplantation: Mortality, graft function, and fulminant cardiac allograft vasculopathy. J Heart Lung Transplant. 2015 Aug;34(8):1050-7.

126) Gazdic T, Svobodova E, Kubanek M, Kment M, Pagacova L, Viklicky O, et al. Bortezomib-containing regimen for primary treatment of early antibody-mediated cardiac allograft rejection: a case report. Prog Transplant. 2015 Jun;25(2):147-52.

127) 布田 伸一. 心移植における抗ドナー抗体と抗体関連型拒絶反応について. 移植. 2016;51(6):416-22.

128) Das B, Dimas V, Guleserian K, Lacelle C, Anton K, Moore L, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) therapy for refractory rejections in pediatric heart transplant recipients. Pediatr Transplant. 2017 Feb;21(1).

129) Yopes M, Fanek T, Fuselier B, Gaine M, Jackson R, Mabasa A, et al. Chronic intermittent intravenous immunoglobulin in heart transplant recipients with elevated donor-specific antibody levels. Clin Transplant. 2022 Feb;36(2):e14524.

130) Kearney K, Macdonald P, Hayward C, Muthiah K. The use of eculizumab as a bridge to retransplantation for chronic antibody-mediated rejection in a heart transplant recipient: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2021 May 11;5(5):ytab180.

131) Yerly P, Rotman S, Regamey J, Aubert V, Aur S, Kirsch M, et al. Complement blockade with eculizumab to treat acute symptomatic humoral rejection after heart transplantation. Xenotransplantation. 2022 Jan;29(1):e12726.

132) 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.

133) Petit LM, Rabant M, Canioni D, Suberbielle-Boissel C, Goulet O, Chardot C, et al. Impacts of donor-specific anti-HLA antibodies and antibody-mediated rejection on outcomes after intestinal transplantation in children. Pediatr Transplant. 2017 Mar;21(2).

134) Wu GS, Zhao QC, Li ZS, Wu Y, Wang WZ, Li MB, et al. Successful Rescue of Late-onset Antibody-mediated Rejection 12 Years After Living-donor Intestinal Transplantation: A Case Report. Transplant Proc. 2017 Jan-Feb;49(1):232-6.

135) Melcher ML, Olson JL, Baxter-Lowe LA, Stock PG, Posselt AM. Antibody-mediated rejection of a pancreas allograft. Am J Transplant. 2006 Feb;6(2):423-8.

136) Prikis M, Norman D, Rayhill S, Olyaei A, Troxell M, Mittalhenkle A. Preserved endocrine function in a pancreas transplant recipient with pancreatic panniculitis and antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2010 Dec;10(12):2717-22.

137) Chandran S, Baxter-Lowe L, Olson JL, Tomlanovich SJ, Webber A. Eculizumab for the treatment of de novo thrombotic microangiopathy post simultaneous pancreas-kidney transplantation--a case report. Transplant Proc. 2011 Jun;43(5):2097-101.

138) Malik S, Ghosh A, Husain S. Disseminated *mycobacteria chelonae* infection in a kidney-pancreas transplant recipient: A case report and review of the literature. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2016 Nov-Dec;27(6):1246-51.

139) Kessler L, Parissiadis A, Bayle F, Moreau F, Pinget M, Froelich N, et al. Evidence for humoral rejection of a pancreatic islet graft and rescue with rituximab and IV immunoglobulin therapy. Am J Transplant. 2009 Aug;9(8):1961-6.

140) Morrell MR, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2009 Jan;28(1):96-100.

141) Stuckey LJ, Kamoun M, Chan KM. Lung transplantation across donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies: utility of bortezomib therapy in early graft dysfunction. Ann Pharmacother. 2012 Jan;46(1):e2.

142) Chen F, Chibana N, Kanematsu A, Takakura S, Yurugi K, Hishida R, et al. Antibody-mediated rejection of a unilateral donor lung in bilateral living-donor lobar lung transplantation: report of a case. Surg Today. 2012 Aug;42(8):808-11.

143) Daoud AH, Betensley AD. Diagnosis and treatment of antibody mediated rejection in lung transplantation: a retrospective case series. Transpl Immunol. 2013 Jan;28(1):1-5.

144) Witt CA, Gaut JP, Yusen RD, Byers DE, Iuppa JA, Bennett Bain K, et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation : A Retrospective, Single Center, Case Series. J Heart Lung Transplant. 2013 Oct;32(10):1034-40.

145) Otani S, Davis AK, Cantwell L, Ivulich S, Pham A, Paraskeva MA, et al. Evolving experience of treating antibody-mediated rejection following lung transplantation. Transpl Immunol. 2014 Aug;31(2):75-80.

146) 陳 豊史, 伊達 洋至. 肺移植における抗体関連型拒絶反応. 今日の移植. 2015;28(1):113-21.

147) Roux A, Bendib Le Lan I, Holifanjaniaina S, Thomas KA, Hamid AM, Picard C, et al. Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation: Clinical Outcomes and Donor-Specific Antibody

Characteristics. Am J Transplant. 2016 Apr;16(4):1216-28.

148) Vacha M, Chery G, Hulbert A, Byrns J, Benedetti C, Finlen Copeland CA, et al. Antibody depletion strategy for the treatment of suspected antibody-mediated rejection in lung transplant recipients: Does it work? Clin Transplant. 2017 Mar;31(3).

149) Muller YD, Aubert JD, Vionnet J, Rotman S, Sadallah S, Aubert V, et al. Acute Antibody-mediated Rejection 1 Week After Lung Transplantation Successfully Treated With Eculizumab, Intravenous Immunoglobulins, and Rituximab. Transplantation. 2018 Jun;102(6):e301-3.

150) Hulbert AL, Pavlisko EN, Palmer SM. Current challenges and opportunities in the management of antibody-mediated rejection in lung transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2018 Jun;23(3):308-15.

151) 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.

152) Yamanashi K, Chen-Yoshikawa TF, Hamaji M, Yurugi K, Tanaka S, Yutaka Y, et al. Outcomes of combination therapy including rituximab for antibody-mediated rejection after lung transplantation. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Feb;68(2):142-9.

153) Neuhaus K, Hohlfelder B, Bollinger J, Haug M 3rd, Torbic H. Antibody-Mediated Rejection Management Following Lung Transplantation. Ann Pharmacother. 2022 Jan;56(1):60-4.

156) Billing H, Rieger S, Ovens J, Süsal C, Melk A, Waldherr R, et al. Successful treatment of chronic antibody-mediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients. Transplantation. 2008 Nov 15;86(9):1214-21.

157) Gulleroglu K, Baskin E, Bayrakci US, Turan M, Ozdemir BH, Moray G, et al. Antibody-mediated rejection and treatment in pediatric patients: one center's experience. Exp Clin Transplant. 2013 Oct;11(5):404-7.

158) Kim IK, Choi J, Vo A, Kang A, Steggerda J, Louie S, et al. Risk factors for the development of antibody-mediated rejection in highly sensitized pediatric kidney transplant recipients. Pediatr Transplant. 2017 Dec;21(8).

159) Kincaide E, Hitchman K, Hall R, Yamaguchi I, Ding Y, Crowther B. Impact of active antibody-mediated rejection treatment on donor-specific antibodies in pediatric kidney transplant recipients. Pediatr Transplant. 2019 Dec;23(8):e13590.

160) 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.

161) 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.

162) 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.

163) 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.

164) Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, Chong AS, Haas M, Knechtle S, et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantion Society Working Group. Transplantation. 2020 May;104(5):911-22.

2.7.5.4 2.7.4 臨床的安全性の概要で引用した参考文献

2) 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.

6) 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.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) 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.

11) 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.

12) 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.

36) 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.

45) 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.

46) 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.

60) 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.

69) 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.

151) 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.

154) 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. 2019 年 12 月改訂(第 5 版)D8.

155) 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).

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
2.7 臨床概要
2.7.6 個々の試験のまとめ

一般社団法人日本血液製剤機構

略号一覧表

略号・用語	内容
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMR(ABMR)	抗体関連型拒絶反応
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATMR	急性 T リンパ球関連型拒絶
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
BLC	ボーダーライン変化
BT	体温
BUN	尿素窒素
CD	分化抗原群
CMV	サイトメガロウイルス
Cr	血清クレアチニン
CT	コンピュータ断層撮影
DSA	ドナー特異的抗体
DFPP	二重濾過血漿交換
eGFR	推算糸球体濾過量
ECUM	体外限外濾過療法
FAS	最大の解析対象集団
HLA	ヒト白血球抗原
HR	心拍数
IgA	免疫グロブリン A
IgG	免疫グロブリン G
IgM	免疫グロブリン M
IVIg	静注用ヒト免疫グロブリン
KT	体温
LAMP	ループ介在等温増幅
LDH	乳酸脱水素酵素
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MFI	平均蛍光強度
NDSA	非ドナー特異的抗体
OD	口腔内崩壊錠
PA	ゼラチン粒子凝集法
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
PEX	単純血漿交換
PK	薬物動態学
PPS	治験実施計画に適合した症例からなる集団
PT	基本語
PTGBD	経皮経肝胆嚢ドレナージ
RI	抵抗係数
RNA	リボ核酸
SAE	重篤な有害事象
SpO_2	経皮的動脈血酸素飽和度
SS	安全性解析対象集団
SOC	器官別大分類
TCMR	T 細胞関連型拒絶反応
Xp	レントゲン撮影
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 試験概要 4
2.7.6.2 要約 11
2.7.6.2.1 被験者の内訳 11
2.7.6.2.2 有効性の解析 20
2.7.6.2.2.1 主要評価項目：投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率 20
2.7.6.2.2.2 副次評価項目：抗体価 20
2.7.6.2.2.3 副次評価項目：腎機能 28
2.7.6.2.2.4 副次評価項目：生存率 33
2.7.6.2.2.5 副次評価項目：Kaplan- Meier 法による時間的検討 34
2.7.6.2.2.6 部分集団における結果の比較 37
2.7.6.2.2.6.1 病態別（Active AMR、Chronic active AMR）による腎機能（血清クレアチニン、eGFR）の検討 37
2.7.6.2.2.7 探索的評価項目：腎病理像の変化 44
2.7.6.2.3 安全性の評価 45
2.7.6.2.3.1 本剤が投与された症例数、期間及び用量 45
2.7.6.2.3.2 有害事象 45
2.7.6.2.3.3 比較的よく見られる有害事象 46
2.7.6.2.3.4 死亡 61
2.7.6.2.3.5 その他の重篤な有害事象 61
2.7.6.2.3.6 他の重要な有害事象 62
2.7.6.2.3.7 個別有害事象の文書による説明 64
2.7.6.2.3.8 臨床検査値 64
2.7.6.2.3.9 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 64
2.7.6.3 結論 65
2.7.6.4 付録 67
2.7.6.4.1 重篤な有害事象の叙述 67
2.7.6.4.2 他の重要な有害事象の叙述 90
2.7.6.4.3 臨床検査値（定量値）要約統計量 94
2.7.6.4.4 臨床検査値（定性値）測定値の変化 104
2.7.6.4.5 臨床検査値（定量値・定性値）異常値の変化 122

2.7.6　個々の試験のまとめ

全臨床試験を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　全臨床試験の一覧

試験名	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	対象患者	被験者数	試験状況評価/参考資料
腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対する GB-0998 の有効性、安全性を検討する多施設共同オープン試験	有効性 安全性	多施設共同 単群 非盲検試験	本剤を 1 日 1 回 1 g/kg 体重を 2 回点滴静注する。必要に応じて追加点滴静注（1 g/kg 体重を 2 回、総投与量として 2 g/kg 体重）を行う。	腎移植後に抗体関連型拒絶反応を発症した患者	25 例	完了 評価資料

2.7.6.1　試験概要

治験の標題：腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対する GB-0998 の有効性、安全性を検討する多施設共同オープン試験	
治験実施医療機関及び治験責任医師名： [redacted]、他　計 17 施設、18 名	
公表文献：なし	
治験期間：　2 年 3 ヵ月 治験開始日※1：2020 年 9 月 28 日 ※1 実施医療機関との最初の治験契約締結日 治験終了日※2：2022 年 12 月 5 日 ※2 最終の被験者の観察・検査が完了した日（有害事象の追跡調査を含まない）	開発のフェーズ： 第 III 相
目的： 腎移植後に抗体関連型拒絶反応（AMR）が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した。	
治験方法： 腎移植後の AMR に対して、GB-0998 を 1 日 1 回 1 g/kg 体重を 10 日以内に 2 回点滴静注することとした。また、被験者の状態に応じて最大 4 回点滴静注することとした。有効性の主要評価は、投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率とした。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：20 例 解析時：25 例 有効性解析対象集団：23 例（FAS） 有効性解析対象集団：22 例（PPS） 安全性解析対象集団：25 例	

診断及び主要な組入れ基準：

(1) 対象疾患

腎移植後に AMR が発症した患者

(2) 被験者選択基準

1) 同意取得時の年齢が 16 歳以上の患者、性別不問

2) 治験で定められた手順を実施する前に、治験審査委員会で承認された同意説明文書にて説明を受け、署名入りの同意文書を入手できた患者（未成年の場合は本人及び代諾者が同意文書に署名をしていること）

3) 以下の基準を満たし、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

a) スクリーニング期間の抗体検査にて、抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体、抗 A 抗体、抗 B 抗体による AMR と治験責任（分担）医師が判断した患者

b) Banff 分類（2017）の Active / Chronic active AMR に該当する患者。なお、Banff 分類で規定されている電子顕微鏡及び遺伝子マーカー検査は必須としない。

c) Chronic active AMR の場合、登録前の臨床検査にて、血清クレアチニンの値が 2.5 mg /dL を超えていない患者

(3) 被験者除外基準

1) 同意取得時から治験薬投与開始時までの間に、別途定めた併用禁止薬が投与された患者

2) 透析療法を導入しているもしくは、導入を必要と治験責任（分担）医師が判断した患者

3) T 細胞関連型拒絶（TCMR）の患者。ただし、AMR と TCMR の混合と診断された患者は本治験の対象とする

4) 入院加療を必要とする重度な肝・心血管系の疾患を合併し、治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

5) 悪性腫瘍の治療を受けている患者

6) 血栓塞栓症を合併症に有する又は、過去に血栓塞栓症に罹患したことがあるなど血栓塞栓症を発症する危険が高いと治験責任（分担）医師が判断した患者

7) スクリーニング期間の臨床検査で血清 IgA 値が 5 mg/dL 未満であった患者。なお、過去に測定した臨床検査で、血清 IgA 値が明らかな場合には、測定は不要とする

8) 同意取得時に、恒常的な IVIg 療法を必要とする患者（例：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）

9) 妊婦、妊娠検査陽性の女性、産婦又は授乳婦。もしくは、治験期間中の妊娠を希望する患者。なお、妊娠検査は絨毛性ゴナドトロピン（血清）検査を行う。ただし、以下に該当する女性の場合には、該当項目を記録し妊娠検査を省略することができる

a) 両側卵管卵巣摘出術、子宮摘出術を受けた女性

b) 専門医が確認した早期卵巣機能不全の女性

c) 閉経後（無月経が 12 ヵ月連続し、別の医学的原因がない場合）の女性

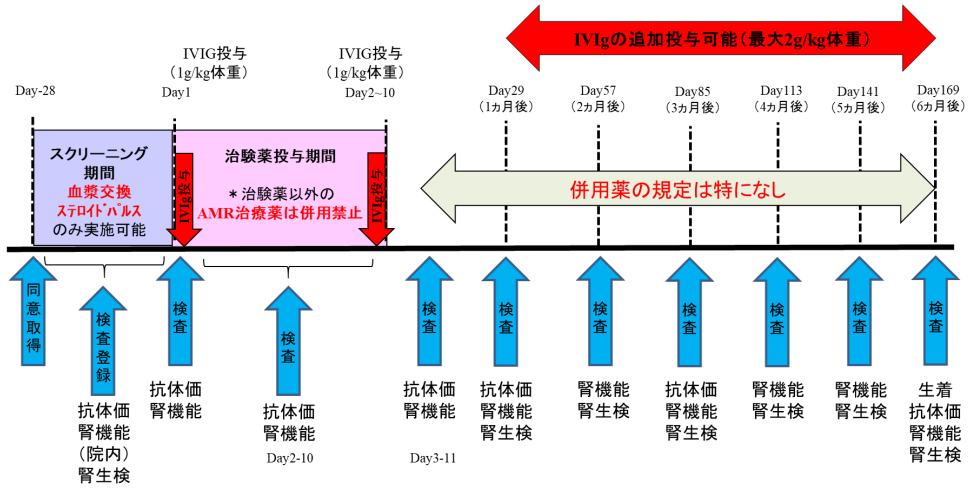
10) 同意取得前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者又は同意取得時、他の治験に参加している患者

11) 本製剤成分に対して過敏症の既往がある患者

12) 治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

被験薬名：GB-0998
1 バイアル（50 mL）中に人免疫グロブリン G として 5 g を含有する注射剤
用量及び投与方法：
1 日 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 g/kg 体重を 2 回、総投与量として 2 g/kg 体重）することを可能とした。
ロット番号：E051JT、F069JT、D031JT

治療期間（被験者参加期間）：治験期間は、同意取得から治験薬投与開始 6 ヵ月後*までとした。



*治験薬投与開始 5 ヵ月後以降に追加投与した場合、治験薬投与開始 7 ヵ月後までとした。

評価基準：
(1) 有効性評価
1) 主要評価項目
投与開始 6 ヵ月後（Day169）の移植腎生着率
2) 副次評価項目
- 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
  *ベースラインは、ステロイドパルス療法及び血漿交換療法終了後翌日以降の治験薬投与直前（Day1）に測定した値とした。
- ベースラインと比較し、抗体価（ベースライン時に複数の抗体が検出された場合には、MFI が最も高値を示した抗体とした）が低下した患者の割合（抗体価の低下率）
- ベースラインからの抗体価の推移
- 投与開始 6 ヵ月後（Day169）までの廃絶に至るまでの時間
- 投与開始 6 ヵ月後（Day169）までの死亡に至るまでの時間
- 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
- 投与開始 6 ヵ月後（Day169）の生存率
- 投与開始 6 ヵ月後（Day169）の生存率（AMR による死亡）

(2) 探索的評価項目
本剤投与後に腎生検を実施した症例については、投与前後の腎病理像の変化を移植腎病理中央判定委員会（以下、中央判定委員会と略す）にて確認した。
(3) 安全性評価
有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、胸部 X 線

統計手法

(1) 主要評価項目

1) 投与開始 6 ヵ月後（Day169）の移植腎生着率

有効性解析対象集団を対象として観測時点における生着について頻度集計し、生着率を算出した。廃絶についても同様に頻度集計を行った。観測時点以前に中止となった症例は廃絶又は、判定不能（廃絶ではない）に分類した。生着率については、95%信頼区間も算出した。

(2) 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、尿蛋白）の変化

有効性解析対象集団を対象として各観察時点における測定値及び変化量について、要約統計量を算出し、作図した。また、Active AMR / Chronic active AMR 別で集計した。さらに、血清クレアチニンの投与開始 6 ヵ月後のベースラインからの変化率が 25%以上について、被験者の例数と割合を算出した。

2) ベースラインと比較した場合の抗体価の低下率

有効性解析対象集団を対象として 2 回目投与後及び投与開始 6 ヵ月後の抗体（抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体）についてベースライン〔最も高い抗体価（MFI）〕と比較し、抗体価が低下した被験者の例数と抗体価の低下率を算出した。低下の定義は「変化量<0」とした。なお、ベースラインが 500 未満又は観察時点のデータ欠測は判定不能とした。

3) ベースラインからの抗体価の推移

有効性解析対象集団を対象として各抗体（抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体）におけるベースライン時の最も高い抗体価（MFI）について推移及び被験者・抗体ごとの推移を作図した。血液型抗体の測定値、変化量については、観察時点ごとに要約統計量を算出した。なお、血液型不適合の内、腎移植に関する調査にて原因抗体が「抗 A 抗体」又は「抗 B 抗体」の被験者を集計対象とした。

4) 投与開始 6 ヵ月後（Day169）の生存率

有効性解析対象集団を対象として観測時点における生存について頻度集計し、生存率を算出した。死亡についても同様に頻度集計を行った。観測時点以前に中止となった症例は死亡又は、判定不能（死亡ではない）に分類した。生存率については、95%信頼区間も算出した。また、Active AMR / Chronic active AMR 別で集計した。

5) 投与開始 6 ヵ月後（Day169）の生存率（AMR による死亡）

有効性解析対象集団を対象として観測時点における生存について頻度集計し、生存率を算出した。その際、AMR 以外の死亡は生存に含めた。AMR による死亡についても同様に頻度集計を行った。死亡を伴わない観測時点以前に中止は、判定不能に分類した。生存率については、95%信頼区間も算出した。また、Active AMR / Chronic active AMR 別で集計した。

6) 生存時間解析

有効性解析対象集団を対象として観測時点における生着率、廃絶に至るまでの時間（日）、生存率、死亡に至るまでの時間（日）、生存率（AMR による死亡）、AMR による死亡に至るまでの時間（日）について、Kaplan-Meier 法を用いて生着率の推定値と 95%信頼区間の算出及び廃絶に至るまでの時間（日）の四分位点と 95%信頼区間を算出し、作図した。また、Active AMR / Chronic active AMR 別で集計し、ログランク検定を行った。

(3) 安全性の解析

1) 有害事象・副作用

有害事象、種類（新規発現、症状悪化）、程度、重篤度、他の重要な有害事象、死に至った有害事象の発現件数、発現例数、発現割合（%）を算出した。また、SOC、PT ごとにも発現例数、発現割合（%）を算出し、かつ、種類、程度、因果関係、重篤度別、発現時期別においても算出した。治験薬との因果関係別については、有害事象のみを対象とした。程度別の集計においては、同一症例内で、同一の PT が複数存在した場合、程度の最も重い有害事象を集計対象とした。ただし、因果関係・程度別の集計においては、当該処理は行わなかった。なお、副作用についても同様に算出した。

2) 臨床検査値

a) 定量値の測定値、変化量について、観察時点ごとに要約統計量を算出した。

b) 測定値の基準値範囲外（低値、正常、高値）について、ベースラインと観察時点をシフトテーブルで頻度集計した。定性値については、基準値範囲外（正常、異常）とした。

c) 定性値の測定値について、ベースラインと観察時点をシフトテーブルで頻度集計した。

d) 定量値の測定値について、平均値±標準偏差の推移図を作成した。

e) 定量値について、観測時点ごとに散布図を作成した。

f) 定量値の測定値について、全被験者を 1 図に表した推移図（スパゲッティグラフ）を作成した。

3) 12 誘導心電図

臨床上の異常の有無について、観察時点ごとに、頻度集計した。

4) 胸部 X 線

臨床上の異常の有無について、観察時点ごとに、頻度集計した。

要約－結論
有効性の結果：

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%(95%信頼区間:78.1%～99.9%)であり、目標有効率の 85%を上回った。

本剤 2 回目投与後の抗体価の低下率〔対象：全抗体のうち、ベースライン時（初回投与直前）の最も高い MFI を示した抗体〕は、34.8%（8/23 例）であったが、投与開始 6 ヵ月後の抗体価の低下率は 60.9%（14/23 例）であった。抗体の種類別における投与開始 6 ヵ月後の抗体価の低下率では、抗 HLA 抗体 69.6%（16/23 例）、抗 non-HLA 抗体 65.2%（15/23 例）であった。投与開始直後では、本剤に含まれている抗体（以下、移行抗体）の影響により低下率は低い傾向であったが、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。

血清クレアチニン値はベースライン時（初回投与直前）1.563±0.7321 mg/dL（平均値±標準偏差）に対して、投与開始 6 ヵ月後は 1.453±0.4635 mg/dL（平均値±標準偏差）であった。eGFR はベースライン時（初回投与直前）37.4±12.477 mL/min/1.73 m^2（平均値±標準偏差）に対して、投与開始 6 ヵ月後は 37.93±11.097 mL/min/1.73 m^2（平均値±標準偏差）であった。尿蛋白はベースライン時（初回投与直前）62.1±115.68 mg/dL（平均値±標準偏差）に対して、投与開始 6 ヵ月後は 30.7±51.15 mg/dL（平均値±標準偏差）であった。いずれも平均値において、投与前後で臨床的に問題となる変動を認めなかった。

生存率においては、AMR 以外の要因により 1 例が死亡した。投与開始 6 ヵ月後の生存率は率は 95.7%（95%信頼区間：78.1%～99.9%）であった。

投与開始 6 ヵ月後までの生着及び生存について Kaplan-Meier 法を用いて評価した。本治験では廃絶例は認めなかった。一方、生存率では、推定値は 0.957（95%信頼区間：0.729～0.994）であった。

以上の事から、本剤は腎移植後の AMR を発症した患者に対し有効性を示すことが確認できた。

要約－結論
安全性の結果：

本治験において、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」、「足骨折」2 例であった。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。なお、事象としては各 1 例ではあるが、肝酵素関連として、「肝機能異常」、「肝酵素上昇」、「肝機能検査値上昇」に関する副作用の発現を認めた。

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。本治験では、「心不全」及び「多臓器機能不全症候群」による死亡が 1 例認められたが、本剤投与からの時間的な経過より因果関係は否定された。また、転帰が死亡以外の重篤な有害事象は 7 例 11 件認められ、そのうち、4 例 5 件は重篤な副作用と判定された。重篤な副作用（脳梗塞、頭痛、悪心、発熱、気管支肺アスペルギルス症）はいずれも予測できる副作用であった。重篤な副作用のうち、大量投与に伴う血液粘度の上昇と考えられる事象は、「脳梗塞」及び「頭痛」であった。これらの事象は、いずれも本剤の添付文書に記載しているが、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。

また、投与時期別の副作用では、本剤 2 回投与まで（追加投与まで）の副作用発現率は 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）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。本剤を繰り返し投与しても、IVIg の大量投与によるリスクである「血栓塞栓症」、「心不全」などの副作用の発現はなかった。

その他の安全性所見として、12 誘導心電図検査、胸部 X 線検査も評価した。12 誘導心電図検査において 1 例に変動を認めたものの、その他特に問題となる所見の報告はなかった。

以上より、本治験において、安全性上の重大な問題は認められなかった。

結論：

本剤を用いた IVIg 療法は、腎移植後の AMR に対して治療の選択肢となることが期待でき、臨床的な意義は高いと考える。

2.7.6.2 要約

2.7.6.2.1 被験者の内訳

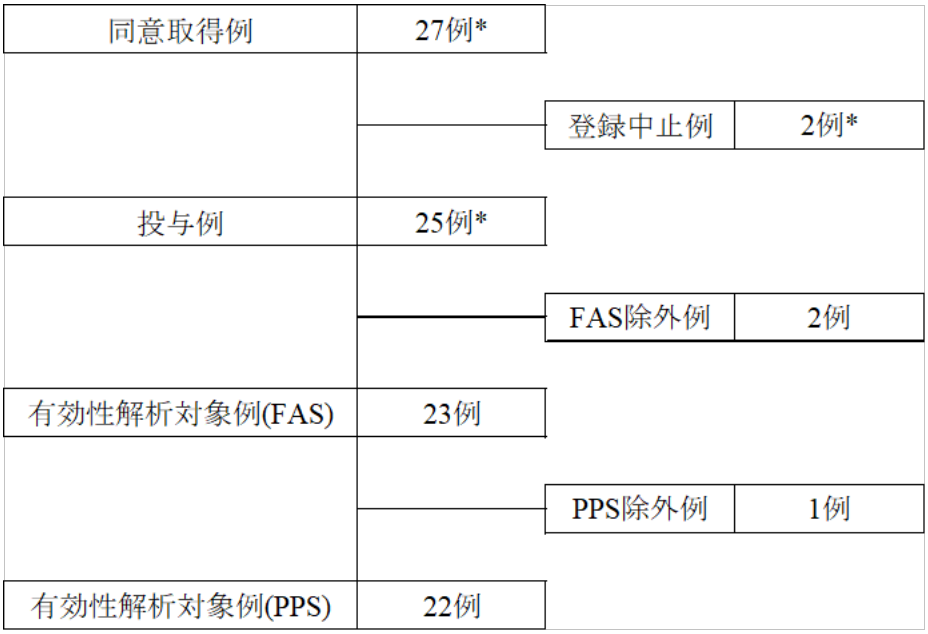
(1) 解析対象集団の構成

被験者の内訳を図 2.7.6.2-1、解析対象集団の構成を表 2.7.6.2-1 に示した。中止理由の内訳を表 2.7.6.2-2 に示した。また、解析対象集団からの除外理由一覧を表 2.7.6.2-3 に示した。

解析対象集団は FAS、PPS、SS とした。SS は本剤投与に至った 25 例、FAS は中央判定委員会で対象疾患外とされた 2 例を除いた 23 例であった。また、PPS は観察終了後に除外基準に抵触していたことが判明した 1 例を除いた 22 例であった。

27 例の同意取得後、本剤投与被験者数 25 例が治験に組み入れられた。本剤投与に至らなかった 1 例は 、選択基準に合致しないためであった。他の 1 例（被験者識別コード：[redacted]）は同意取得後、患者の状態を考慮して治験中止後、再度、同意取得し投与に至った症例であった。また、本剤投与後に「心不全」、「多臓器機能不全症候群」の発症により死亡した症例を 1 例（被験者識別コード：[redacted]）認めた。

図 2.7.6.2-1 被験者の内訳



*中止後、再同意により登録した症例 1 例含む
[5.3.5.2 図 10-1 から引用]

表 2.7.6.2-1 解析対象集団の構成

解析対象集団	（登録例＝25） 例数 (%)
SS	25 (100.0)
SS除外	0 (0.0)
FAS	23 (92.0)
FAS除外	2 (8.0)
PPS	22 (88.0)
PPS除外	3 (12.0)

[5.3.5.2 表 10-1 から引用]

表 2.7.6.2-2　中止理由の内訳

中止理由	（登録例＝25） 例数 (%)
中止例	3 (12.0)
被験者から治験中止の申し出があった場合	0 (0.0)
有害事象が認められ、治験の継続が困難と判断された場合	0 (0.0)
選択基準に合致しないあるいは除外基準に抵触することが判明した場合	2 (8.0)
治験薬以外の人免疫グロブリン製剤、他の治験薬が投与されたことが判明した場合	0 (0.0)
上記以外の理由で、治験責任（分担）医師が、治験の継続が困難と判断した場合	1 (4.0)
追跡不能による治験中止	0 (0.0)

[5.3.5.2　表 10-2 から引用]

表 2.7.6.2-3　解析対象集団からの除外理由一覧

	除外			（登録例＝25）
	SS	FAS	PPS	例数 (%)
解析対象集団除外理由				3 (12.0)
移植腎病理中央判定委員会で、対象疾患外と判断されたため。	–	○	○	2 (8.0)
治験薬投与後に除外基準に抵触している事が判明したため。	–	–	○	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 10-3 から引用]

(2)　被験者背景

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-4、前治療及び前治療法の要約を表 2.7.6.2-5、表 2.7.6.2-6、表 2.7.6.2-7、表 2.7.6.2-8 に示した。

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 HLA 抗体の抗体価（MFI）は、4556.3±5454.86（平均値±標準偏差）であり、そのうち、10000 以上の患者は 4 例（17.4%）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 2.7.6.2-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

			（N = 23）	
分類	項目（単位）		例数 (%)	
被験者背景	年齢（歳）	例数	23	
		平均値 (標準偏差)	52.6	(12.76)
		最小値	26	
		中央値	57.0	
		最大値	72	
		16<= <20	0	(0.0)
		20<= <30	1	(4.3)
		30<= <40	4	(17.4)
		40<= <50	3	(13.0)
		50<= <60	7	(30.4)
		60<=	8	(34.8)
	性別	男性	9	(39.1)
		女性	14	(60.9)
	体重（kg）	例数	23	
		平均値 (標準偏差)	56.82	(11.039)
		最小値	39.4	
		中央値	58.90	
		最大値	84.6	
		<40	1	(4.3)
		40<= <50	6	(26.1)
		50<= <60	7	(30.4)
		60<= <70	7	(30.4)
		70<=	2	(8.7)
	AMRの区分	Active AMR	13	(56.5)
		Chronic active AMR	10	(43.5)
	既往歴の有無	無	8	(34.8)
		有	15	(65.2)
	合併症の有無	無	1	(4.3)
		有	22	(95.7)
	前治療薬の有無	無	0	(0.0)
		有	23	(100.0)
	前治療薬	免疫抑制薬	23	(100.0)
		ステロイドパルス療法	14	(60.9)
		AMR治療に用いられる薬剤	8	(34.8)
		その他の薬剤	21	(91.3)
	前治療法の有無	無	9	(39.1)
		有	14	(60.9)
	前治療法	血漿交換療法	13	(56.5)
		その他の療法	1	(4.3)
	治験薬投与回数（回）	1回	0	(0.0)
		2回	18	(78.3)
		3回	1	(4.3)
		4回	4	(17.4)
	登録から投与までの時間 （同日は1日、翌日は2日…とする）	1日	9	(39.1)
		2日	12	(52.2)
		3日	2	(8.7)
		4日以上	0	(0.0)

[5.3.5.2　表 11-1 から引用]

表 2.7.6.2-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

			（N = 23）	
分類	項目（単位）		例数 (%)	
抗体検査／抗体価	抗体（MFI）（抗HLA抗体、抗non-HLA抗体の内、最も高い抗体）	例数	23	
		平均値 (標準偏差)	8913.369	(4926.5830)
		最小値	1938.96	
		中央値	7352.340	
		最大値	19711.00	
		<1000	0	(0.0)
		1000<= <3000	1	(4.3)
		3000<= <10000	13	(56.5)
		10000<=	9	(39.1)
	抗HLA抗体（MFI）（最も高い抗体）	例数	23	
		平均値 (標準偏差)	4556.3	(5454.86)
		最小値	17	
		中央値	2373.0	
		最大値	19711	
		<1000	4	(17.4)
		1000<= <3000	8	(34.8)
		3000<= <10000	7	(30.4)
		10000<=	4	(17.4)
	抗non-HLA抗体（MFI）（最も高い抗体）	例数	23	
		平均値 (標準偏差)	7810.657	(4626.9317)
		最小値	1938.96	
		中央値	6990.150	
		最大値	19099.24	
		<1000	0	(0.0)
		1000<= <3000	2	(8.7)
		3000<= <10000	14	(60.9)
		10000<=	7	(30.4)
抗体検査／抗体価	血液型適合性	血液型適合・一致	13	(56.5)
		血液型不適合	10	(43.5)
	血液型不適合（抗A抗体）		8	
	IgG型抗A抗体（倍）	<16	0	(0.0)
		16<= <32	0	(0.0)
		32<= <64	1	(12.5)
		64<=	1	(12.5)
	IgM型抗A抗体（倍）	<16	2	(25.0)
		16<= <32	0	(0.0)
		32<= <64	0	(0.0)
		64<=	0	(0.0)
	血液型不適合（抗B抗体）		2	
	IgG型抗B抗体（倍）	<16	1	(50.0)
		16<= <32	0	(0.0)
		32<= <64	0	(0.0)
		64<=	0	(0.0)
	IgM型抗B抗体（倍）	<16	1	(50.0)
		16<= <32	0	(0.0)
		32<= <64	0	(0.0)
		64<=	0	(0.0)

IgG 型抗 A 抗体（倍）、IgM 型抗 A 抗体（倍）の割合は血液型不適合（抗 A 抗体）を分母とした。
IgG 型抗 B 抗体（倍）、IgM 型抗 B 抗体（倍）の割合は血液型不適合（抗 B 抗体）を分母とした。
IgG 型抗 A 抗体（倍）、IgM 型抗 A 抗体（倍）、IgG 型抗 B 抗体（倍）、IgM 型抗 B 抗体（倍）はスクリーニング期間の測定結果
[5.3.5.2　表 11-1 から引用]

表 2.7.6.2-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

			（N = 23）	
分類	項目（単位）		例数 (%)	
腎機能	血清クレアチニン（mg/dL）	例数	23	
		平均値 (標準偏差)	1.563	(0.7321)
		最小値	0.71	
		中央値	1.350	
		最大値	4.15	
		<1.0	2	(8.7)
		1.0<= <2.0	16	(69.6)
		2.0<= <2.5	3	(13.0)
		2.5<=	2	(8.7)
	eGFR（mL/min/1.73m2）	例数	23	
		平均値 (標準偏差)	37.40	(12.477)
		最小値	9.6	
		中央値	37.80	
		最大値	62.9	
		<15	1	(4.3)
		15<= <30	5	(21.7)
		30<= <45	12	(52.2)
		45<= <60	4	(17.4)
		60<= <90	1	(4.3)
		90<=	0	(0.0)
	尿蛋白（mg/dL）	例数	23	
		平均値 (標準偏差)	62.1	(115.68)
		最小値	2	
		中央値	11.0	
		最大値	494	
		<15	13	(56.5)
		15<= <30	3	(13.0)
		30<= <100	3	(13.0)
		100<=	4	(17.4)
腎移植歴	移植から登録までの時間（月）	例数	23	
		平均値 (標準偏差)	34.9	(51.14)
		最小値	0	
		中央値	16.0	
		最大値	180	
	移植から登録までの時間	<=1ヵ月	5	(21.7)
		1ヵ月< <=3ヵ月	2	(8.7)
		3ヵ月< <=6ヵ月	3	(13.0)
		6ヵ月< <=1年	0	(0.0)
		1年< <=5年	9	(39.1)
		5年<	4	(17.4)
	過去の輸血歴の有無	無	2	(8.7)
		有	21	(91.3)
	過去の妊娠歴の有無	無	3	(13.0)
		有	11	(47.8)
	他臓器同時移植の有無	無	22	(95.7)
		有	1	(4.3)
	移植回数（回）	1	20	(87.0)
		2	3	(13.0)
		3<=	0	(0.0)
	臓器提供時のドナー年齢	<50	3	(13.0)
		50<=	20	(87.0)
	移植の区分	生体	22	(95.7)
		献腎	1	(4.3)

[5.3.5.2　表 11-1 から引用]

表 2.7.6.2-5　免疫抑制剤の要約（前治療薬）（FAS）

	WHODrug September 1, 2022 （N = 23）
薬剤名（一般名）	例数 (%)
前治療薬（免疫抑制薬）使用の例数	23 (100.0)
Ciclosporin	2 (8.7)
Everolimus	10 (43.5)
Methylprednisolone	12 (52.2)
Methylprednisolone sodium succinate	3 (13.0)
Mizoribine	4 (17.4)
Mycophenolate mofetil	22 (95.7)
Prednisolone	10 (43.5)
Prednisolone acetate	1 (4.3)
Prednisolone sodium succinate	4 (17.4)
Tacrolimus	1 (4.3)
Tacrolimus monohydrate	20 (87.0)

[5.3.5.2　表 11-2 から引用]

表 2.7.6.2-6　ステロイドパルス療法の要約（前治療薬）（FAS）

	WHODrug September 1, 2022 （N = 23）
薬剤名（一般名）	例数 (%)
前治療薬（ステロイドパルス療法）使用の例数	14 (60.9)
Methylprednisolone sodium succinate	14 (60.9)

[5.3.5.2　表 11-3 から引用]

表 2.7.6.2-7　AMR 治療薬の要約（前治療薬）（FAS）

	WHODrug September 1, 2022 （N = 23）
薬剤名（一般名）	例数 (%)
前治療薬(AMR治療に用いられる薬剤)使用の例数	8 (34.8)
Basiliximab	6 (26.1)
Immunoglobulin human normal	5 (21.7)
Rituximab	7 (30.4)

[5.3.5.2　表 11-4 から引用]

表 2.7.6.2-8　血漿交換療法の要約（前治療薬）（FAS）

	（N = 23）
療法名	例数 (%)
前治療法（血漿交換療法）使用の例数	13 (56.5)
血漿交換療法（DFPP）	10 (43.5)
血漿交換療法（PEX）	10 (43.5)

[5.3.5.2　表 11-5 から引用]

(3) 治療の遵守状況

治療の遵守状況を表 2.7.6.2-9 に示した。

本剤の用法・用量は「初回投与から 10 日以内に 1 日 1 回 1 g/kg 体重を 2 回点滴静注」とし、被験者の状態に応じて治験責任医師などが必要と判断した場合、追加投与「1 日 1 回 1 g/kg 体重を 2 回点滴静注」とした。3 例（被験者識別コード：[redacted]）を除いた被験者は規定通り、「初回投与から 10 日以内に 1 日 1 回 1 g/kg 体重 2 回」の点滴静注を実施した。[redacted] は 1.99 g/kg 体重、[redacted] は 2.01 g/kg 体重、[redacted] は 1.98 g/kg 体重であり、いずれの 3 例も許容していた規定用量±10%以内であった。

また、追加投与を行った症例は 5 例（被験者識別コード：[redacted]）であった。追加投与を行った理由については、表 2.7.6.2-11 に記載した。

表 2.7.6.2-9 治療の遵守状況（FAS）

		（N = 23）				
		初回投与	2回目投与	追加投与1回目	追加投与2回目	治験期間中*
項目		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
投与回数	1回					0 (0.0)
	2回					18 (78.3)
	3回					1 (4.3)
	4回					4 (17.4)
	平均値					2.4
投与の区分	未投与	0 (0.0)	0 (0.0)	- (-)	- (-)	
	投与	23 (100.0)	23 (100.0)	5 (21.7)	4 (17.4)	
	規定内投与	23 (100.0)	23 (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 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
	100%	21 (91.3)	22 (95.7)	5 (100.0)	4 (100.0)	52 (94.5)
	90%<= <100%	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)
	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	23 (100.0)	23 (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	23	23	5	4	55
	平均値 (標準偏差)	56.81 (11.052)	56.77 (11.032)	58.02 (11.435)	55.03 (10.702)	56.77 (10.760)
	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	23	23	5	4	55
	平均値 (標準偏差)	1.000 (0.0030)	0.999 (0.0042)	1.000 (0.0000)	1.000 (0.0000)	1.000 (0.0033)
	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					23
	平均値 (標準偏差)					2.390 (0.7832)
	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 11-6 から引用]

(4) 本剤の投与間隔及び追加投与理由

本剤の投与間隔の要約を表 2.7.6.2-10 に、追加投与理由を表 2.7.6.2-11 に示した。

「初回投与から 2 回目投与」までの投与間隔は、5.9±2.93 日（平均値±標準偏差）であった。「2 回目投与から追加投与 1 回目」までの投与間隔は 122.2±40.89 日（平均値±標準偏差）、「追加投与 1 回目から 2 回目」までの投与間隔は 5.3±2.22 日（平均値±標準偏差）であった。

なお、「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、3～6 日間隔での投与は 13 例、1 週間以上の投与間隔では 9 例であった。

追加投与（総投与量 3～4 g/kg 体重）を実施した症例は 5 例であった。腎機能、抗体価、被験者の状態を基に追加投与判断した症例が各 1 例及び治験責任医師などの判断により追加投与を判断した症例が 2 例であった。

表 2.7.6.2-10　本剤の投与間隔の要約（FAS）

項目		2回目投与（1回目～2回目）（N = 23）	追加投与1回目（2回目～追加1回目）（N = 23）	追加投与2回目（追加1回目～追加2回目）（N = 23）
治験薬投与間隔（日）	例数	23	5	4
	平均値 (標準偏差)	5.9 (2.93)	122.2 (40.89)	5.3 (2.22)
	最小値	2	53	3
	中央値	5.0	136.0	5.0
	最大値	15	159	8

[5.3.5.2　表 11-7 から引用]

表 2.7.6.2-11　追加投与理由（FAS）

	追加投与1回目（N = 23）例数 (%)	追加投与2回目（N = 23）例数 (%)
追加投与例数	5 (21.7)	4 (17.4)
追加投与の理由		
本剤2回目投与後以降の臨床検査で、治験薬投与前のベースラインと比較して、腎機能が悪化し、IVIGの追加投与が必要と治験責任（分担）医師が判断した場合	1 (20.0)	1 (25.0)
本剤2回目投与後以降の抗体検査で、治験薬投与前のベースラインと比較して、抗体価が上昇し、IVIGの追加投与が必要と治験責任（分担）医師が判断した場合	1 (20.0)	1 (25.0)
本剤2回目投与後、AMRにより患者の状態が悪化し、IVIGの追加投与が必要と治験責任（分担）医師が判断した場合	1 (20.0)	0 (0.0)
その他、治験責任（分担）医師が必要と判断した場合	2 (40.0)	2 (50.0)

[5.3.5.2　表 11-8 から引用]

(5)　本剤投与後の併用薬・併用療法の実施状況

本剤投与後の併用薬・併用療法の実施状況を表 2.7.6.2-12、表 2.7.6.2-13、表 2.7.6.2-14、表 2.7.6.2-15 に示した。

本剤 2 回目投与後の検査終了後は、廃絶を回避するために AMR 治療薬などの併用は可能としていたが、実際に使用された症例はなかった。なお、ステロイドパルス療法を実施した症例が 1 例（被験者識別コード：[redacted]）、血漿交換療法を実施した症例が 2 例（被験者識別コード：[redacted]）であった。

表 2.7.6.2-12　免疫抑制薬の要約（本剤投与後）（FAS）

薬剤名（一般名）（WHODrug September 1, 2022）	例数 (%)（N = 23）
併用薬使用の例数	23 (100.0)
免疫抑制薬使用の例数	23 (100.0)
Ciclosporin	2 (8.7)
Everolimus	10 (43.5)
Methylprednisolone	12 (52.2)
Mizoribine	2 (8.7)
Mycophenolate mofetil	21 (91.3)
Prednisolone	10 (43.5)
Prednisolone sodium succinate	1 (4.3)
Tacrolimus	3 (13.0)
Tacrolimus monohydrate	20 (87.0)

[5.3.5.2　表 11-9 から引用]

表 2.7.6.2-13　ステロイドパルス療法の要約（本剤投与後）（FAS）

WHODrug September 1, 2022	（N = 23）
薬剤名（一般名）	例数 (%)
併用薬使用の例数	23 (100.0)
ステロイドパルス療法使用の例数	1 (4.3)
Methylprednisolone sodium succinate	1 (4.3)

[5.3.5.2　表 11-10 から引用]

表 2.7.6.2-14　AMR 治療薬の要約（本剤投与後）（FAS）

WHODrug September 1, 2022	（N = 23）
薬剤名（一般名）	例数 (%)
併用薬使用の例数	23 (100.0)
AMR治療に用いられる薬剤使用の例数	0 (0.0)

[5.3.5.2　表 11-11 から引用]

表 2.7.6.2-15　併用療法の要約（本剤投与後）（FAS）

	（N = 23）
療法名	例数 (%)
併用療法使用の例数	6 (26.1)
血漿交換療法	2 (8.7)
血漿交換療法（DFPP）	1 (4.3)
血漿交換療法（PEX）	1 (4.3)
その他の併用療法	6 (26.1)

[5.3.5.2　表 11-12 から引用]

2.7.6.2.2 有効性の解析

2.7.6.2.2.1 主要評価項目：投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率

有効性解析対象症例 23 例（Active AMR 13 例、Chronic active AMR 10 例）のうち、廃絶を認めた症例はなかったが、死亡により評価判定が不能となった症例を 1 例（被験者識別コード:[redacted]）認めた。

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（FAS）。また、本治験では、本剤投与 2 回目の検査終了後は、前述した様に、廃絶を回避させるためリツキシマブなどの AMR 治療薬の併用を可能としていたが、いずれの症例も併用は行われなかった（表 2.7.6.2-14）。

また、PPS において、投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率は 100.0%（22/22 例、95%信頼区間：84.6～100.0%）であり、PPS でも同様な結果であった。投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率をそれぞれ、表 2.7.6.2-16、表 2.7.6.2-17 に示した。

表 2.7.6.2-16 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]

表 2.7.6.2-17 投与開始 6 ヵ月後の移植腎生着率（PPS）

（N = 22）			
生着		廃絶	判定不能
例数 (%)	95%信頼区間	例数 (%)	例数 (%)
22 (100.0)	(84.6 - 100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[5.3.5.2 表 11-14 から引用]

2.7.6.2.2.2 副次評価項目：抗体価

(1) 抗体価の経時推移（FAS）

1) HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体価の経時推移

各症例において検出された抗 HLA 抗体及び抗 non-HLA 抗体のうち、ベースライン時（初回投与直前）に最も高い MFI を示した抗体（抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体）の経時推移を表 2.7.6.2-18、図 2.7.6.2-2、図 2.7.6.2-3 及び表 2.7.6.2-19、図 2.7.6.2-4、図 2.7.6.2-5 に示した。

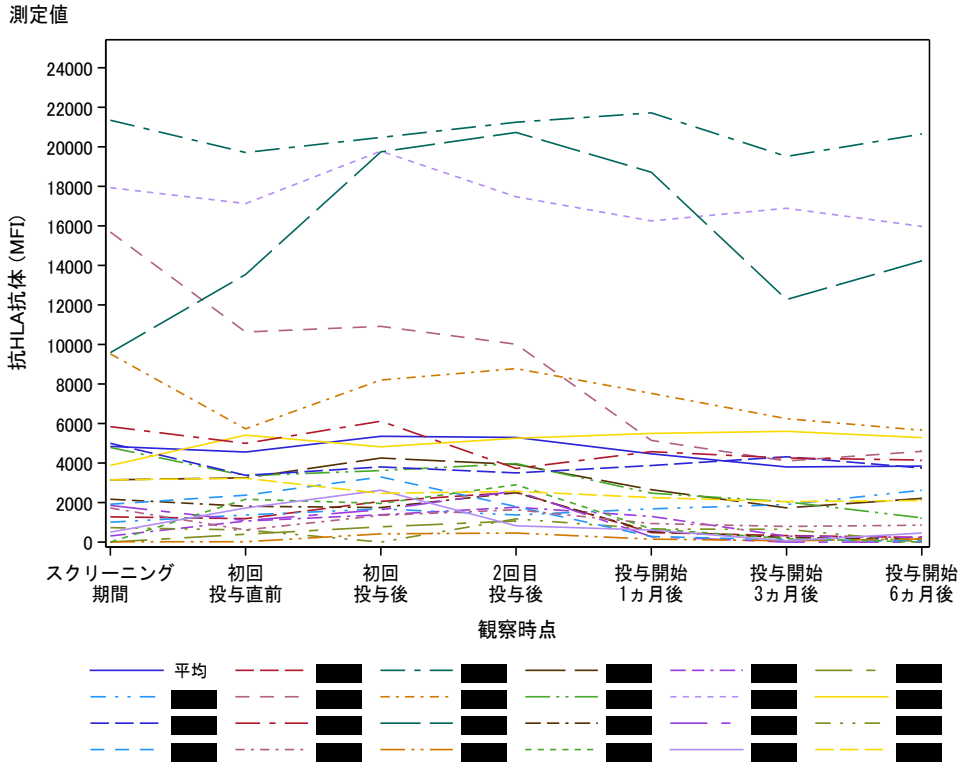
また、抗 HLA 抗体及び抗 non-HLA 抗体のうち、ベースライン時（初回投与直前）に最も高い MFI を示した抗体及び全抗体の症例別推移図を 2.7.3.1.6 に添付した。抗 HLA 抗体では、ベースライン時（初回投与直前）の抗体価（MFI）が 1000 を超えた症例 19 例のうち、投与開始 6 ヵ月後に陰性化（MFI 1000 未満）した症例を 7 例認めた。

表 2.7.6.2-18　抗体価の経時推移（抗 HLA 抗体）（FAS）

被験者識別コード	ベースライン最高値の抗体	カットオフ値	観察時点									
			スクリーニング期間	スクリーニング期間(2)	初回投与直前（ベースライン）	初回投与後	2回目投与後	投与開始1ヵ月後（Day 29）	投与開始3ヵ月後（Day 85）	投与開始6ヵ月後（Day 169）	中止時	規定外
[redacted]	DR4	1000	1276	-	1186	2057	2525	480	327	234	-	-
	DR10	1000	21346	-	19711	20475	21244	21719	19513	20648	-	-
	DR53	1000	3150	-	3252	4252	3929	2652	1732	2210	-	-
	DQ6 (1)	1000	310	-	1063	1383	1763	1299	299	236	-	-
	Cw5	1000	0	-	398	773	1068	-	-	-	-	-
	DQ6 (1)	1000	1007	-	1372	1679	1374	1681	1898	2623	-	-
	DR53	1000	15688	-	10629	10916	10011	5145	4102	4591	-	-
	Cw5	1000	9523	-	5730	8200	8777	7524	6244	5658	-	-
	DQ2	1000	4786	-	3358	3618	3972	2475	2039	1226	-	-
	DR51	1000	17932	-	17128	19780	17471	16252	16891	15973	-	-
	DQ6 (1)	1000	3878	-	5411	4821	5255	5497	5605	5287	-	-
	DR53	1000	4997	-	3379	3802	3500	3874	4316	3746	-	-
	DR12 (5)	1000	5842	-	4995	6117	3726	4575	4252	4151	-	-
	DQ4	1000	9585	-	13541	19743	20726	18714	12273	14227	-	-
	DQ8 (3)	1000	2169	-	1813	1747	2499	535	229	143	-	-
	Cw4	1000	1855	-	1090	1636	2586	276	0	0	-	-
	DR15 (2)	1000	729	-	613	0	1173	661	647	0	-	-
	A2	1000	1915	-	2373	3295	1796	280	117	58	-	-
	Cw1	1000	1722	-	615	1353	1636	940	791	855	-	-
	DR15 (2)	1000	15	14	17	417	457	149	65	160	-	110
	A80	1000	0	-	2167	1956	2901	670	171	0	-	-
	DR8	1000	503	-	1724	2625	824	608	65	457	-	306
	DQ8 (3)	1000	3147	-	3229	2467	2566	2253	2047	2103	-	-

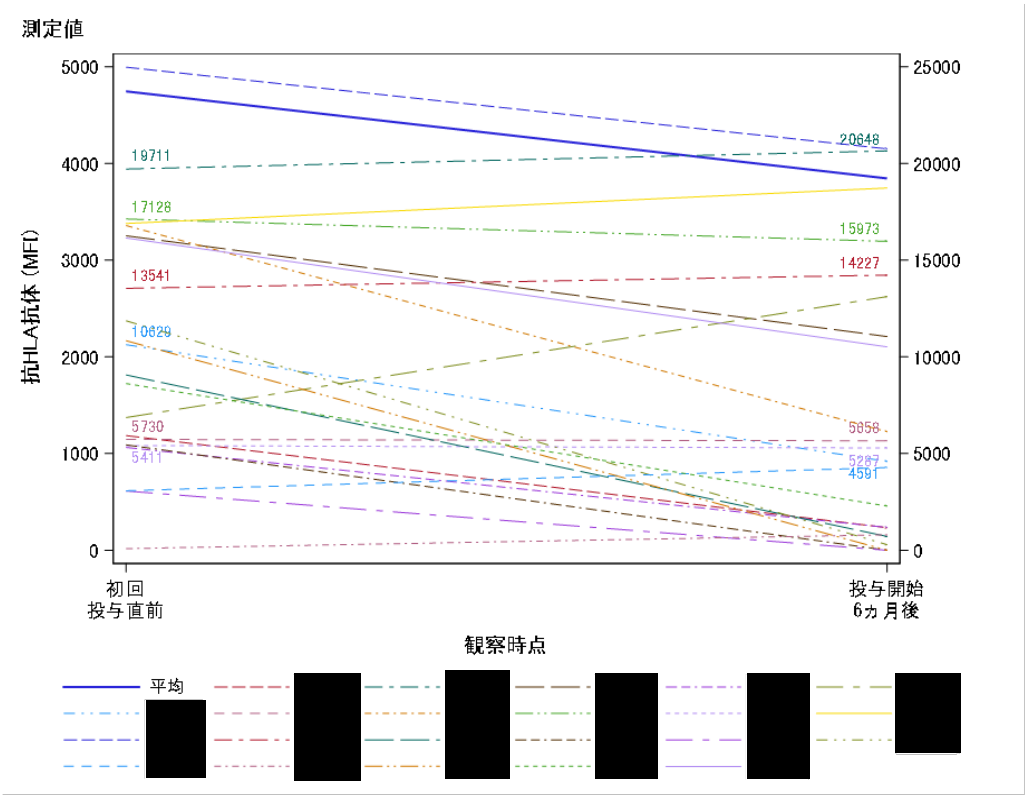
[5.3.5.2　表 11-15 から引用]

図 2.7.6.2-2　抗体価の経時推移（抗 HLA 抗体）（FAS）



[5.3.5.2　図 11-1 から引用]

図 2.7.6.2-3　本剤投与前後の抗体価の比較（抗 HLA 抗体）（FAS）
（値非表示は左 Y 軸、値表示は右 Y 軸を参照）



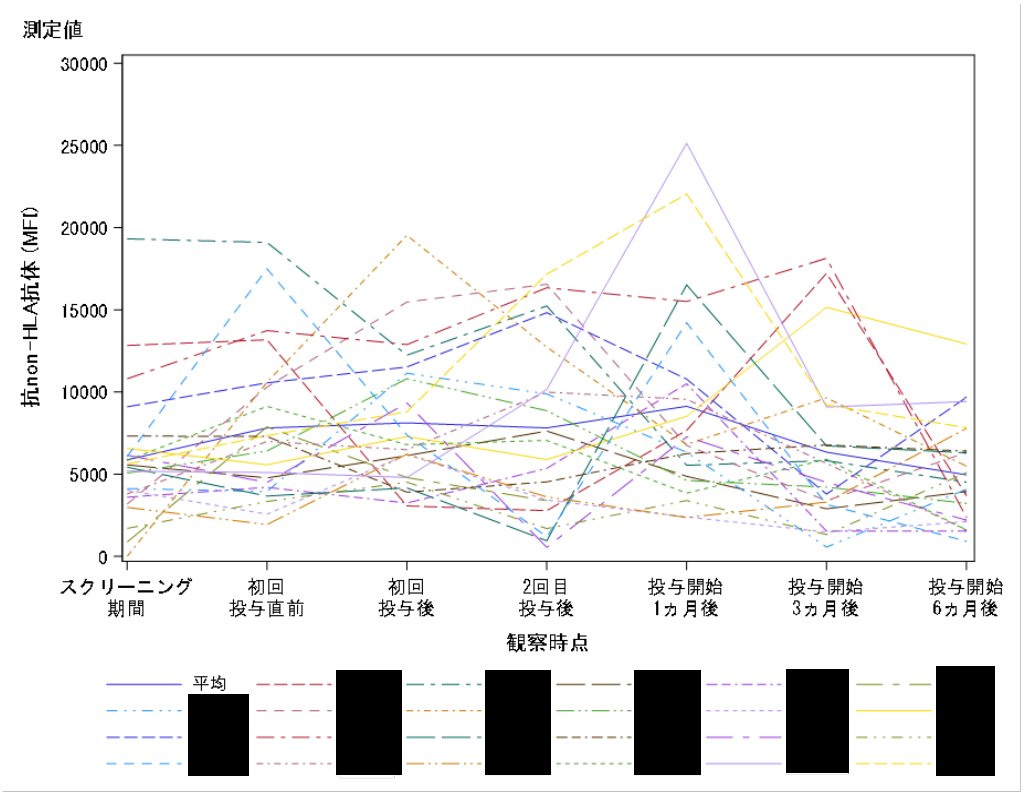
[5.3.5.2　図 11-2 から引用]

表 2.7.6.2-19　抗体価の経時推移（抗 non-HLA 抗体）（FAS）

被験者識別コード	ベースライン最高値の抗体	カットオフ値	観察時点									
			スクリーニング期間	スクリーニング期間(2)	初回投与直前（ベースライン）	初回投与後	2回目投与後	投与開始1ヵ月後（Day 29）	投与開始3ヵ月後（Day 85）	投与開始6ヵ月後（Day 169）	中止時	規定外
[redacted]	GSTT1	2609	12831.71	-	13175.72	3070.73	2784.99	7666.85	17218.49	3709.65	-	-
	EIF2A	4274	19316.79	-	19099.24	12240.81	15233.07	5543.55	5825.78	4513.08	-	-
	HNRNPK	403	5566.02	-	4776.62	6129.12	7626.19	4872.88	2896.81	3937.6	-	-
	LG3	2270	3603.62	-	4200.95	3249.25	5357.53	10503.08	1535.71	1548.24	-	-
	PRKCZ	4046	876.24	-	7877.44	4798.05	3386.21	-	-	-	-	-
	MYOSIN	7184	4128.3	-	3949.68	11145.36	9883.57	6338.94	565.85	4084.11	-	-
	CHAF1B	7109	3178.98	-	10306.65	15472.32	16555.86	6748.59	3390.71	6319.38	-	-
	PRKCZ	4046	0	-	10595.49	19531.78	12731.98	6811.53	9647.21	5491.09	-	-
	PRKCZ	4046	5062.07	-	6414.98	10809.53	8862.04	4619.01	4217.44	3223.38	-	-
	LG3	2270	4024.65	-	2570.92	6196.31	3429.69	2401.06	1484.64	2115.53	-	-
	GSTT1	2609	6571.35	-	5572.29	7293.75	5895.62	8523.37	15156.26	12921.82	-	-
	CHAF1B	7109	9099.82	-	10558.57	11524.77	14827.72	10784.45	3790.85	9679.17	-	-
	MYOSIN	7184	10806.11	-	13734.82	12885.26	16339.97	15506.35	18134.41	2375.98	-	-
	PRKCZ	4046	5426.95	-	3669.8	4168.15	952.78	16514.65	6729.43	6299.68	-	-
	PRKCZ	4046	7321.94	-	7295.27	3908.73	4533.12	6255.23	6780.85	6406.37	-	-
	PRKCZ	4046	6155.83	-	4497.64	9333.61	548.57	7274.92	4502.43	2211.27	-	-
	PRKCH	767	1702.88	-	3339.32	4516.64	1692.2	3400.21	1325.75	5101.32	-	-
	PRKCZ	4046	6082.59	-	17495.07	7385.89	1196.91	14212.44	3161.17	926.33	-	-
	ARHGDIB	2281	3796.61	-	6990.15	6491.44	9992.63	9558.12	5661.43	1599.89	-	-
	PRKCZ	4046	2981.56	2720.14	1938.96	6220.76	3619.8	2363.31	3306.9	7781.07	-	2510.06
	PRKCZ	4046	5835.47	-	9127.34	6795.77	7055.21	3851.57	5915.14	1605.51	-	-
	PRKCZ	4046	5185.39	-	5105.84	4803.8	10161.48	25135.04	9086.57	9420.3	-	5315.1
	EIF2A	4274	5622.77	-	7352.34	8794.6	17165.14	22045.01	9225.61	7831.64	-	-

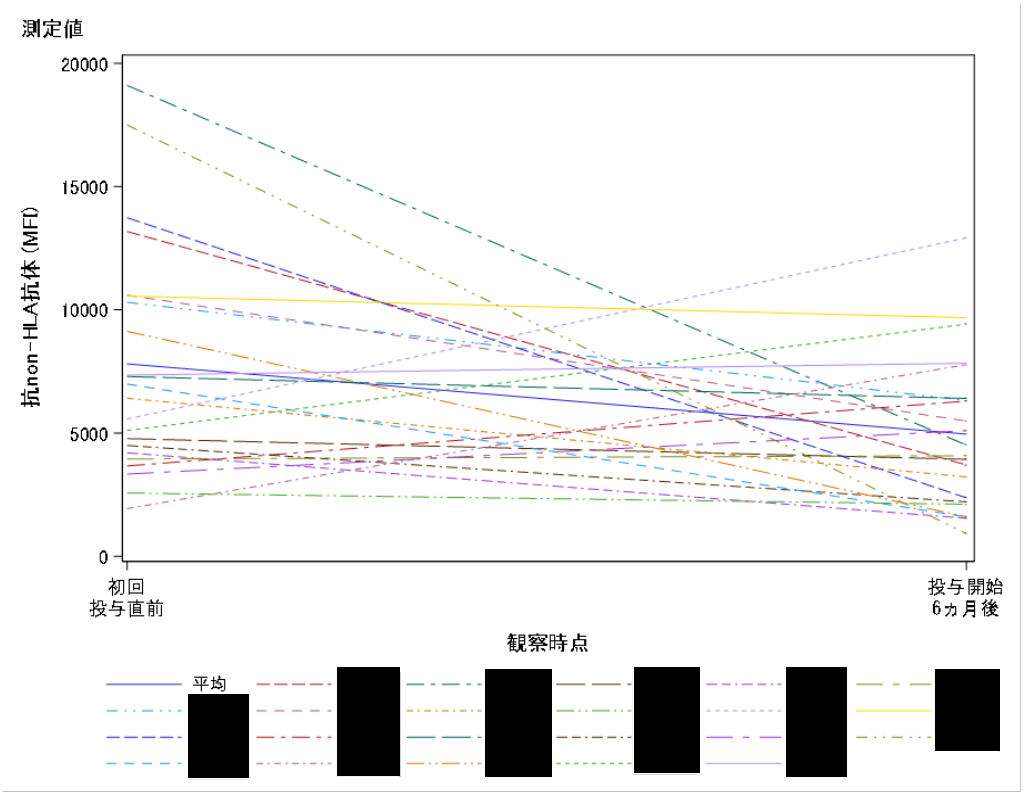
[5.3.5.2　表 11-16 から引用]

図 2.7.6.2-4　抗体価の経時推移（抗 non-HLA 抗体）（FAS）



[5.3.5.2　図 11-3 から引用]

図 2.7.6.2-5　本剤投与前後の抗体価の比較（抗 non-HLA 抗体）（FAS）



[5.3.5.2　図 11-4 から引用]

(2) 血液型抗体価の経時推移（FAS）

有効性解析対象例数 23 例のうち、血液型不適合移植後に AMR を発症した症例は 10 例であった。そのうち血液型抗体が AMR の原因の一つと判断された症例は、3 例（被験者識別コード：[redacted]）であった。抗 A 抗体を原因と判断した症例は[redacted]、抗 B 抗体を原因と判断した症例は[redacted]であった。上記 3 例の要約統計量を表 2.7.6.2-20 に示した。

該当例数が少ない事から明確な事は言及できないが、臨床的に問題となる変動はなかった。

表 2.7.6.2-20　抗体価の経時推移（血液型抗体）

		（例数＝3）																		
		測定値									変化量									
項目（単位）	観察時点	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
IgG型抗A抗体（倍）	初回投与直前	2	48.0	22.63	16.00	32	32.0	48.0	64.0	64	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	初回投与後	2	48.0	22.63	16.00	32	32.0	48.0	64.0	64	2	0.0	0.00	0.00	0	0.0	0.0	0.0	0
	2回目投与後	2	48.0	22.63	16.00	32	32.0	48.0	64.0	64	2	0.0	0.00	0.00	0	0.0	0.0	0.0	0
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	2	48.0	22.63	16.00	32	32.0	48.0	64.0	64	2	0.0	45.25	32.00	-32	-32.0	0.0	32.0	32
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	2	32.0	0.00	0.00	32	32.0	32.0	32.0	32	2	-16.0	22.63	16.00	-32	-32.0	-16.0	0.0	0
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	2	24.0	11.31	8.00	16	16.0	24.0	32.0	32	2	-24.0	33.94	24.00	-48	-48.0	-24.0	0.0	0
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-
IgM型抗A抗体（倍）	初回投与直前	2	4.0	0.00	0.00	4	4.0	4.0	4.0	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	初回投与後	2	4.0	0.00	0.00	4	4.0	4.0	4.0	4	2	0.0	0.00	0.00	0	0.0	0.0	0.0	0
	2回目投与後	2	4.0	0.00	0.00	4	4.0	4.0	4.0	4	2	0.0	0.00	0.00	0	0.0	0.0	0.0	0
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	2	12.0	5.66	4.00	8	8.0	12.0	16.0	16	2	8.0	5.66	4.00	4	4.0	8.0	12.0	12
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	2	12.0	5.66	4.00	8	8.0	12.0	16.0	16	2	8.0	5.66	4.00	4	4.0	8.0	12.0	12
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	2	8.0	0.00	0.00	8	8.0	8.0	8.0	8	2	4.0	0.00	0.00	4	4.0	4.0	4.0	4
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-
IgG型抗B抗体（倍）	初回投与直前	1	0.0	NC	NC	0	0.0	0.0	0.0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	初回投与後	1	2.0	NC	NC	2	2.0	2.0	2.0	2	1	2.0	NC	NC	2	2.0	2.0	2.0	2
	2回目投与後	1	4.0	NC	NC	4	4.0	4.0	4.0	4	1	4.0	NC	NC	4	4.0	4.0	4.0	4
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	1	0.0	NC	NC	0	0.0	0.0	0.0	0	1	0.0	NC	NC	0	0.0	0.0	0.0	0
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	1	0.0	NC	NC	0	0.0	0.0	0.0	0	1	0.0	NC	NC	0	0.0	0.0	0.0	0
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	1	0.0	NC	NC	0	0.0	0.0	0.0	0	1	0.0	NC	NC	0	0.0	0.0	0.0	0
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-
IgM型抗B抗体（倍）	初回投与直前	1	4.0	NC	NC	4	4.0	4.0	4.0	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	初回投与後	1	4.0	NC	NC	4	4.0	4.0	4.0	4	1	0.0	NC	NC	0	0.0	0.0	0.0	0
	2回目投与後	1	4.0	NC	NC	4	4.0	4.0	4.0	4	1	0.0	NC	NC	0	0.0	0.0	0.0	0
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	1	2.0	NC	NC	2	2.0	2.0	2.0	2	1	-2.0	NC	NC	-2	-2.0	-2.0	-2.0	-2
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	1	2.0	NC	NC	2	2.0	2.0	2.0	2	1	-2.0	NC	NC	-2	-2.0	-2.0	-2.0	-2
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	1	2.0	NC	NC	2	2.0	2.0	2.0	2	1	-2.0	NC	NC	-2	-2.0	-2.0	-2.0	-2
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-

例数：血液型不適合の内、原因抗体が「抗 A 抗体」又は「抗 B 抗体」の症例、NC：Not Calculated（算出不可）
[5.3.5.2　表 11-17 から引用]

(3) 抗体価（抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体）の低下率（FAS）

抗体価の低下率は、抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体の種別に関わらずベースライン時（初回投与直前）に最も高い抗体価（MFI）を示した抗体を対象とし、ベースライン時と比べ抗体価（MFI）が低下した症例の割合を算出した（表 2.7.6.2-21、表 2.7.6.2-22、表 2.7.6.2-23）。

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。投与直後は移行抗体による影響を考慮して投与開始 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 69.6%（16/23 例）、抗 non-HLA 抗体 65.2%（15/23 例）であった。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 2.7.6.2-21 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 2.7.6.2-22 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 2.7.6.2-23 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]

2.7.6.2.2.3　副次評価項目：腎機能

腎機能における経時推移を以下の項より示した。本治験では、Chronic active AMR の場合、登録時の血清クレアチニン値の上限を 2.5 mg/dL と規定した。病態別（Active AMR、Chronic active AMR）の腎機能の評価は、「2.7.6.2.2.6 部分集団における結果の比較」に示した。

(1) 腎機能（血清クレアチニン）の経時推移（FAS）

血清クレアチニン値の経時推移を表 2.7.6.2-24、表 2.7.6.2-25、図 2.7.6.2-6 に示した。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、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、血清クレアチニン値が初回投与直前（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（表 2.7.6.2-26）。

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。

表 2.7.6.2-24　血清クレアチニン値の経時推移（測定値）（FAS）

項目（単位）	観察時点	測定値								
		例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
血清クレアチニン（mg/dL）	初回投与直前	23	1.563	0.7321	0.1526	0.71	1.110	1.350	1.780	4.15
	初回投与後	23	1.588	0.7261	0.1514	0.59	1.130	1.470	2.160	3.82
	2回目投与後	23	1.490	0.5402	0.1126	0.56	1.140	1.360	1.910	2.57
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	22	1.410	0.4494	0.0958	0.58	1.120	1.440	1.780	2.33
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	22	1.473	0.5321	0.1134	0.63	1.210	1.385	1.740	2.63
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	22	1.459	0.5022	0.1071	0.64	1.160	1.410	1.730	2.63
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	22	1.437	0.4391	0.0936	0.69	1.130	1.415	1.690	2.42
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	22	1.456	0.4976	0.1061	0.72	1.160	1.350	1.790	2.50
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	22	1.453	0.4635	0.0988	0.73	1.110	1.475	1.690	2.52
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-

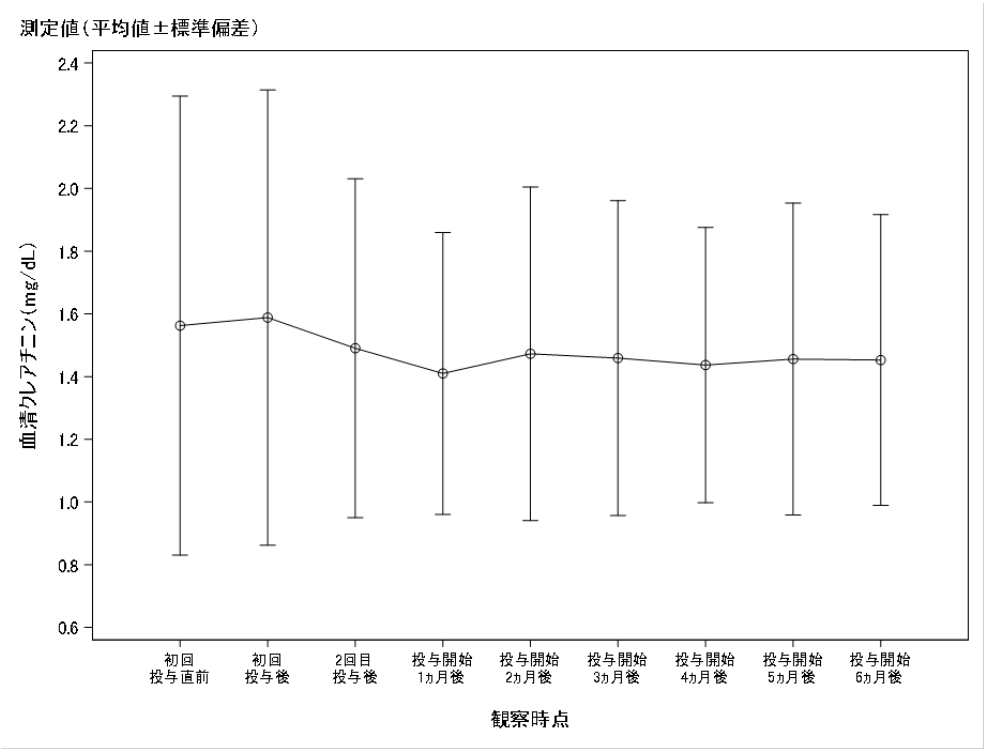
[5.3.5.2　表 11-21 から引用]

表 2.7.6.2-25　血清クレアチニン値の経時推移（変化量）（FAS）

項目（単位）	観察時点	変化量								
		例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
血清クレアチニン（mg/dL）	初回投与直前	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	初回投与後	23	0.026	0.1813	0.0378	-0.34	-0.060	0.020	0.130	0.56
	2回目投与後	23	-0.072	0.4035	0.0841	-1.80	-0.110	0.010	0.070	0.36
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	22	-0.125	0.5315	0.1133	-2.37	-0.190	0.005	0.100	0.27
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	22	-0.062	0.3684	0.0785	-1.52	-0.090	0.040	0.110	0.22
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	22	-0.076	0.5940	0.1266	-2.61	-0.070	0.035	0.160	0.39
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	22	-0.098	0.6478	0.1381	-2.89	-0.130	0.045	0.100	0.36
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	22	-0.079	0.6491	0.1384	-2.87	-0.050	0.020	0.200	0.34
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	22	-0.082	0.5935	0.1265	-2.58	-0.090	0.015	0.180	0.43
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-

[5.3.5.2　表 11-22 から引用]

図 2.7.6.2-6　血清クレアチニン値の経時推移（FAS）



[5.3.5.2　図 11-5 から引用]

表 2.7.6.2-26　血清クレアチニン値の悪化率（FAS）

	（N = 23）		
	ベースラインからの血清クレアチニンの変化率		
	<25%	25%<=	判定不能
観察時点	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
投与開始6ヵ月後	20 (87.0)	2 (8.7)	1 (4.3)

[5.3.5.2　表 11-23 から引用]

(2) 腎機能（eGFR）の経時推移

eGFR の経時推移を表 2.7.6.2-27、表 2.7.6.2-28、図 2.7.6.2-7 に示した。ベースライン時（初回投与直前）は 37.40±12.477 mL/min/1.73 m^2（平均値±標準偏差）に対して、投与開始 6 ヵ月後は 37.93±11.097 mL/min/1.73 m^2（平均値±標準偏差）であった。血清クレアチニン値と同様に大きな変動は認めなかった。

表 2.7.6.2-27 eGFR の経時推移（測定値）（FAS）

項目（単位）	観察時点	測定値								
		例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
eGFR	初回投与直前	23	37.40	12.477	2.602	9.6	29.60	37.80	44.20	62.9
（mL/min/1.73m^2）	初回投与後	23	37.56	14.729	3.071	10.5	27.40	37.30	41.40	77.1
	2回目投与後	23	38.56	14.265	2.975	17.9	31.70	37.30	40.80	81.6
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	22	39.95	14.230	3.034	19.3	31.30	36.15	44.60	79.2
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	22	38.75	13.851	2.953	15.8	31.80	35.45	48.60	71.7
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	22	38.64	13.248	2.824	16.5	32.00	35.40	40.60	70.5
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	22	38.38	11.745	2.504	18.2	32.90	34.75	39.90	64.9
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	22	38.20	11.433	2.437	16.6	31.70	36.90	42.40	61.7
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	22	37.93	11.097	2.366	16.0	32.00	36.25	41.40	60.8
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-

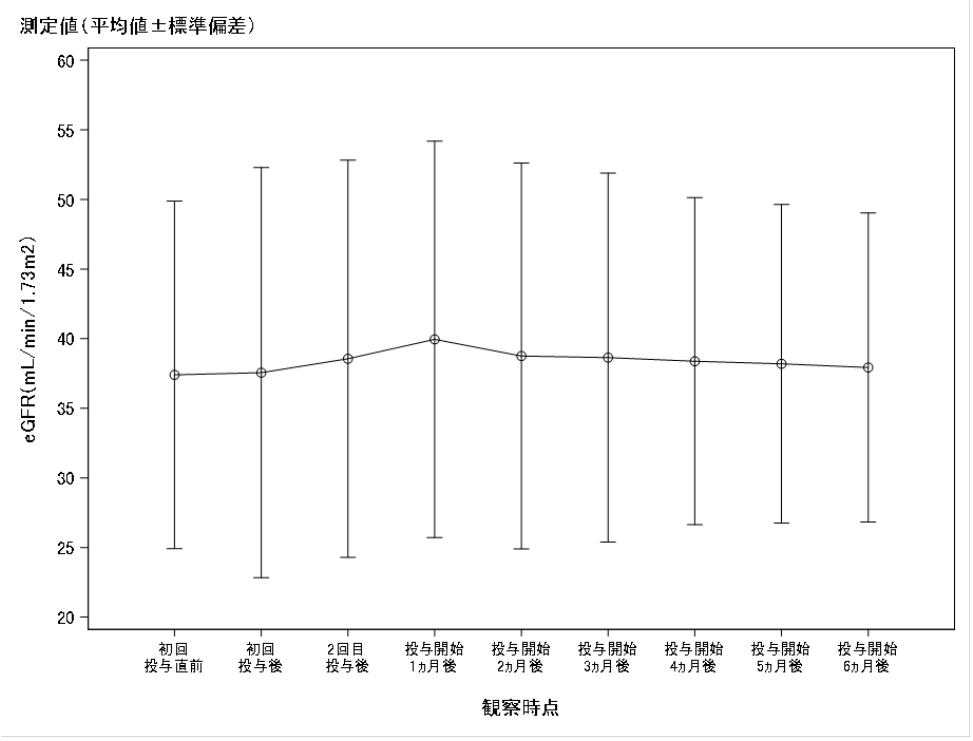
[5.3.5.2 表 11-24 から引用]

表 2.7.6.2-28 eGFR の経時推移（変化量）（FAS）

項目（単位）	観察時点	変化量								
		例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
eGFR	初回投与直前	–	-	-	-	-	-	-	-	-
（mL/min/1.73m2）	初回投与後	23	0.16	6.036	1.259	-9.4	-3.30	-0.50	1.20	19.2
	2回目投与後	23	1.16	6.256	1.304	-6.7	-2.40	-0.20	2.50	18.7
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	22	1.97	10.122	2.158	-8.5	-3.10	-0.05	3.10	40.3
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	22	0.77	7.791	1.661	-7.8	-3.80	-1.35	3.60	27.7
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	22	0.66	8.024	1.711	-11.3	-3.40	-1.40	1.40	23.6
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	22	0.40	8.165	1.741	-10.7	-3.10	-0.95	2.00	25.8
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	22	0.21	7.853	1.674	-7.8	-6.00	-1.00	1.70	25.2
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	22	-0.05	7.360	1.569	-12.2	-3.80	-0.85	3.10	18.3
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-

[5.3.5.2 表 11-25 から引用]

図 2.7.6.2-7　eGFR の経時推移（FAS）



[5.3.5.2　図 11-6 から引用]

(3) 腎機能（尿蛋白）の経時推移

尿蛋白の経時推移を表 2.7.6.2-29、表 2.7.6.2-30、図 2.7.6.2-8 に示した。ベースライン時（初回投与直前）は 62.1±115.68 mg/dL（平均値±標準偏差）に対して、投与開始 6 ヵ月後は 30.7±51.15 mg/dL（平均値±標準偏差）であった。本剤投与により、悪化は認めなかった。

表 2.7.6.2-29 尿蛋白の経時推移（測定値）（FAS）

項目（単位）	観察時点	測定値 例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
尿蛋白（mg/dL）	初回投与直前	23	62.1	115.68	24.12	2	7.0	11.0	72.0	494
	初回投与後	23	77.3	151.35	31.56	2	7.0	13.0	77.0	548
	2回目投与後	23	79.7	181.87	37.92	3	7.0	13.0	53.0	709
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	22	37.9	73.87	15.75	2	5.0	14.5	42.0	351
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	22	42.3	80.73	17.21	2	5.0	19.0	45.0	378
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	22	40.0	79.23	16.89	2	4.0	8.0	31.0	345
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	22	30.6	46.42	9.90	2	5.0	9.0	39.0	185
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	22	26.7	36.98	7.88	2	4.0	9.0	35.0	153
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	22	30.7	51.15	10.91	2	5.0	8.0	34.0	203
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-

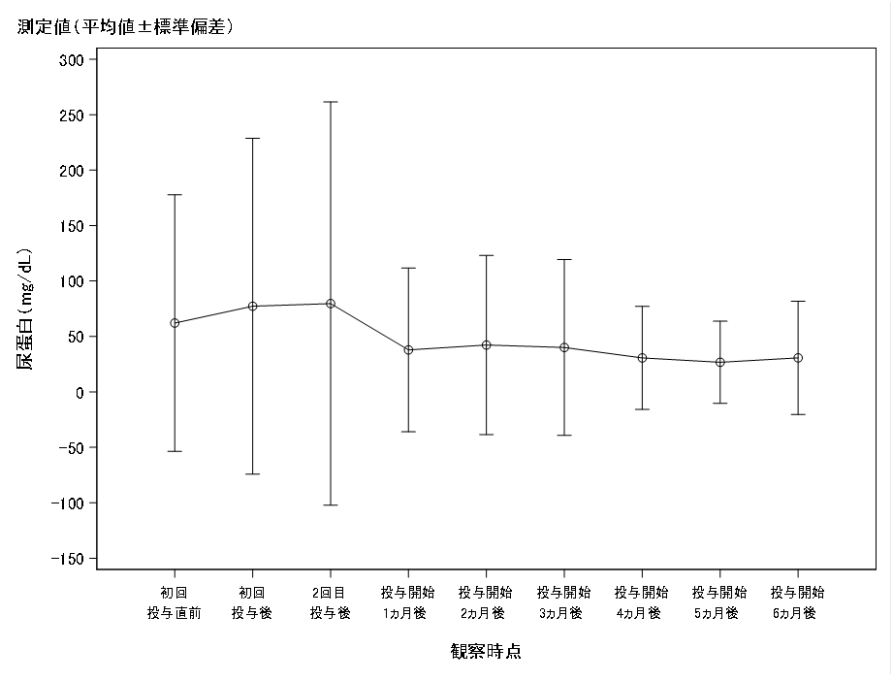
[5.3.5.2 表 11-26 から引用]

表 2.7.6.2-30 尿蛋白の経時推移（変化量）（FAS）

項目（単位）	観察時点	変化量 例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
尿蛋白（mg/dL）	初回投与直前	–	-	-	-	-	-	-	-	-
	初回投与後	23	15.2	62.89	13.11	-105	-5.0	2.0	7.0	246
	2回目投与後	23	17.6	82.77	17.26	-147	-5.0	2.0	9.0	292
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	22	-4.6	40.83	8.71	-129	-7.0	-1.0	10.0	65
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	22	-0.2	38.46	8.20	-104	-5.0	1.0	14.0	92
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	22	-2.4	54.04	11.52	-156	-6.0	-2.5	19.0	111
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	22	-11.8	45.34	9.67	-131	-12.0	-2.5	7.0	73
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	22	-15.7	46.92	10.00	-136	-14.0	-2.5	3.0	33
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	22	-11.8	60.31	12.86	-147	-9.0	-2.0	2.0	135
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-

[5.3.5.2 表 11-27 から引用]

図 2.7.6.2-8 尿蛋白の経時推移（FAS）



[5.3.5.2 図 11-7 から引用]

2.7.6.2.2.4 副次評価項目：生存率

(1) 生存率（FAS）

本剤投与開始 6 ヵ月後の生存率を表 2.7.6.2-31 に示した。投与開始 6 ヵ月後の生存率（FAS）は 95.7%（22/23 例、95%信頼区間：78.1～99.9%）であった。また、投与開始 6 ヵ月以内に死亡した症例を 1 例（被験者識別コード：[redacted]）認めた。本症例は、「心不全」、「多臓器機能不全症候群」の発症により、初回投与から 69 日目に死亡した。なお、時間的な経過より、本剤との関連性は否定された。

表 2.7.6.2-31 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) 生存率（AMR による死亡）（FAS）

AMR が原因による死亡例は認められなかった。

2.7.6.2.2.5 副次評価項目：Kaplan- Meier 法による時間的検討

(1) 廃絶に至るまでの時間（FAS）

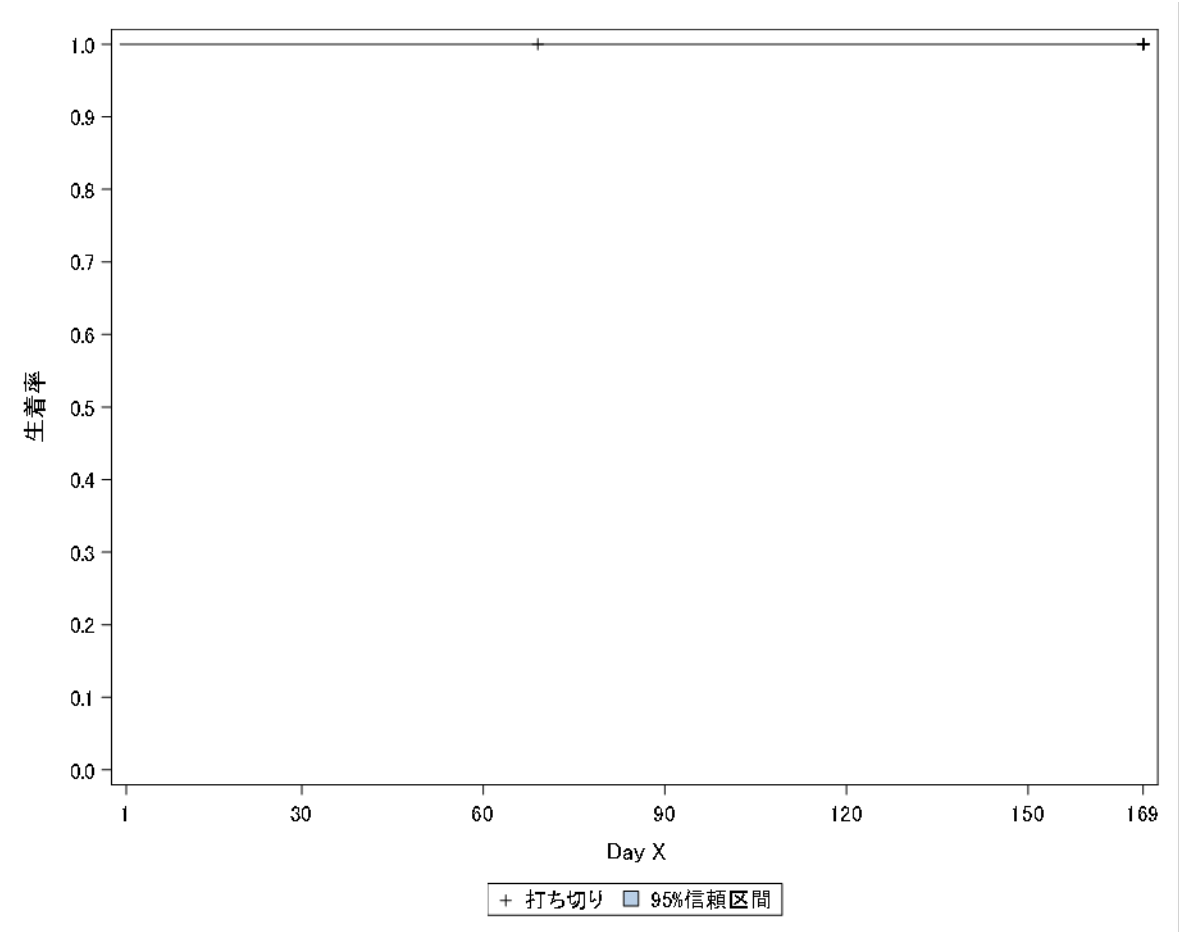
Kaplan-Meier 法による生着率の推定について、表 2.7.6.2-32 及び図 2.7.6.2-9 に示した。本剤投与開始 6 ヵ月後までに廃絶した症例は認めなかった。Kaplan-Meier 法による最終時点（投与開始 6 ヵ月後）における累積移植腎生着率の推定値（FAS）は 1.000 で、その 95%信頼区間は 1.000～1.000 であった。

表 2.7.6.2-32 Kaplan-Meier 法による投与開始 6 ヵ月後*の移植腎生着率の推定（FAS）

	（N = 23）	
項目	推定値	95%信頼区間
生着率	1.000	1.000 - 1.000

*1 ヵ月を 28 日とし、投与開始 6 ヵ月後は 169 日後として算出した。
[5.3.5.2 表 11-29 から引用]

図 2.7.6.2-9 Kaplan-Meier 法による移植腎生着率の推定（FAS）



[5.3.5.2 図 11-8 から引用]

(2) 死亡に至るまでの時間（FAS）

Kaplan- Meier 法による生存率の推定（FAS）及び死亡に至るまでの時間的解析（FAS）について、表 2.7.6.2-33、表 2.7.6.2-34 及び図 2.7.6.2-10 に示した。投与開始 6 ヵ月後までに死亡した症例は 1 例（被験者識別コード：[redacted]）であった。Kaplan-Meier 法による最終時点（投与開始 6 ヵ月後）における累積生存率の推定値（FAS）は 0.957 で、その 95%信頼区間は 0.729～0.994 であった。

表 2.7.6.2-33 Kaplan-Meier 法による投与開始 6 ヵ月後*の生存率の推定（FAS）

	（N = 23）		
項目	推定値	95%信頼区間	
生存率	0.957	0.729 -	0.994

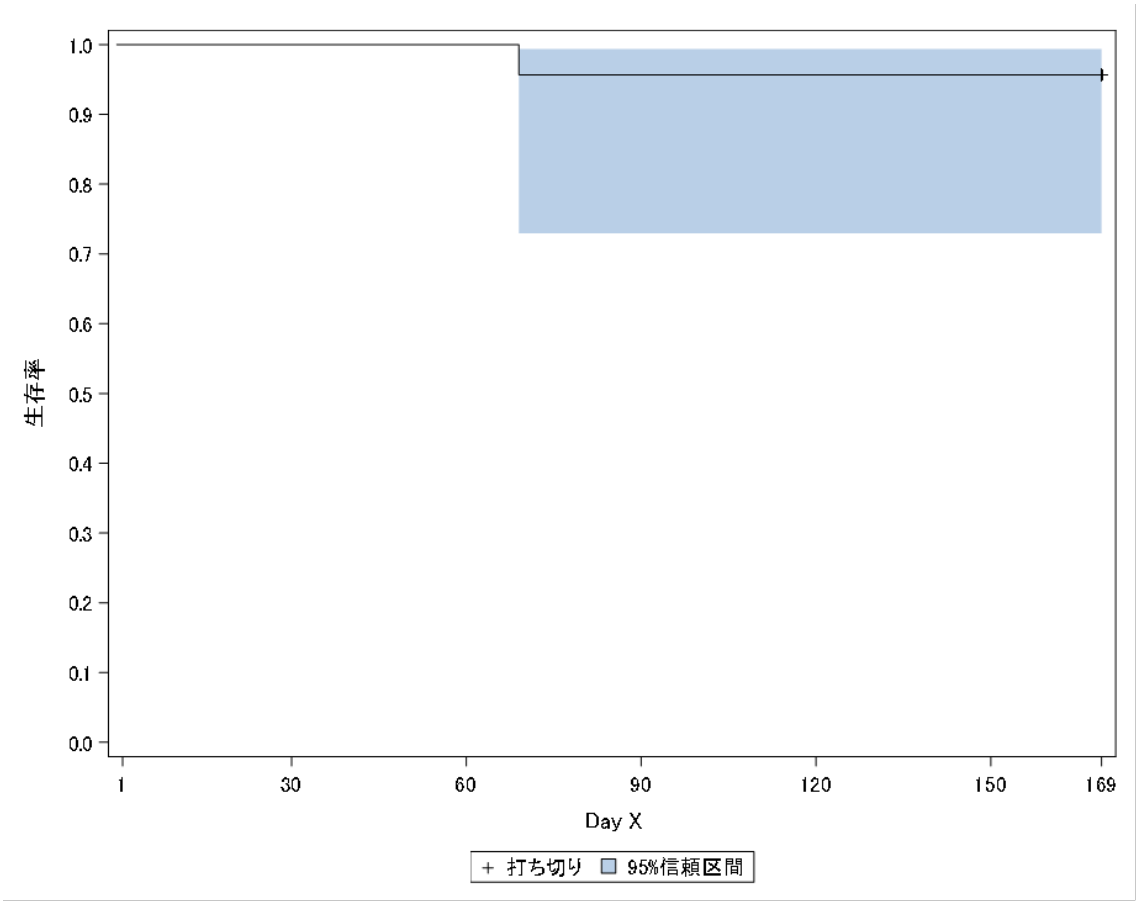
*1 ヵ月を 28 日とし、投与開始 6 ヵ月後は 169 日後として算出した。
[5.3.5.2 表 11-30 から引用]

表 2.7.6.2-34 死亡に至るまでの時間（FAS）

		（N = 23）		
項目（単位）	パーセント	推定値	95%信頼区間	
死亡に至るまでの時間（日）	75	NC	NC -	NC
	50	NC	NC -	NC
	25	NC	69.000 -	NC

NC：Not Calculated（算出不可）
[5.3.5.2 表 11-31 から引用]

図 2.7.6.2-10 Kaplan-Meier 法による投与開始 6 ヵ月後の生存率の推定（FAS）



[5.3.5.2 図 11-9 から引用]

(3) 死亡に至るまでの時間（AMR による死亡）（FAS）

AMR が原因である死亡は、認めなかった。

2.7.6.2.2.6 部分集団における結果の比較

2.7.6.2.2.6.1 病態別（Active AMR、Chronic active AMR）による腎機能（血清クレアチニン、eGFR）の検討

(1) 被験者背景

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性のうち、年齢、性別、登録から投与までの日数、抗体価、腎機能及び腎移植歴について、Active AMR、Chronic active AMR で比較検討した（表 2.7.6.2-35）。その結果、年齢は Active AMR 53.8±11.63 歳（平均値±標準偏差）、Chronic active AMR 50.9±14.56 歳（平均値±標準偏差）であった。抗 HLA 抗体抗体価（MFI）は、Active AMR 3784.8±4879.18（平均値±標準偏差）、Chronic active AMR 5559.2±6246.31（平均値±標準偏差）であった。血清クレアチニン値では、Active AMR 1.487±0.8912 mg/dL（平均値±標準偏差）、Chronic active AMR 1.661±0.4817 mg/dL（平均値±標準偏差）と Chronic active AMR の方が高い傾向であった。

また、移植から登録までの期間においては、Chronic active AMR では、いずれの症例も移植から 1 年を超えての登録であった。

表 2.7.6.2-35　人口統計学的及び他の基準値の特性（病態別）

分類	項目（単位）		Active AMR（N = 13）例数 (%)	Chronic active AMR（N = 10）例数 (%)
被験者背景	年齢（歳）	例数	13	10
		平均値 (標準偏差)	53.8 (11.63)	50.9 (14.56)
		最小値	35	26
		中央値	57.0	57.5
		最大値	72	70
		16<= <20	0 (0.0)	0 (0.0)
		20<= <30	0 (0.0)	1 (10.0)
		30<= <40	3 (23.1)	1 (10.0)
		40<= <50	1 (7.7)	2 (20.0)
		50<= <60	4 (30.8)	3 (30.0)
		60<=	5 (38.5)	3 (30.0)
	性別	男性	6 (46.2)	3 (30.0)
		女性	7 (53.8)	7 (70.0)
	登録から投与までの時間（同日は1日、翌日は2日…とする）	1日	4 (30.8)	5 (50.0)
		2日	7 (53.8)	5 (50.0)
		3日	2 (15.4)	0 (0.0)
		4日以上	0 (0.0)	0 (0.0)
抗体検査／抗体価	抗体（MFI）（抗HLA抗体、抗non-HLA抗体の内、最も高い抗体）	例数	13	10
		平均値 (標準偏差)	8795.626 (4871.4078)	9066.435 (5257.6396)
		最小値	1938.96	3339.32
		中央値	7295.270	7614.890
		最大値	17495.07	19711.00
		<1000	0 (0.0)	0 (0.0)
		1000<= <3000	1 (7.7)	0 (0.0)
		3000<= <10000	7 (53.8)	6 (60.0)
		10000<=	5 (38.5)	4 (40.0)
	抗HLA抗体（MFI）（最も高い抗体）	例数	13	10
		平均値 (標準偏差)	3784.8 (4879.18)	5559.2 (6246.31)
		最小値	17	398
		中央値	1813.0	3315.5
		最大値	17128	19711
		<1000	2 (15.4)	2 (20.0)
		1000<= <3000	7 (53.8)	1 (10.0)
		3000<= <10000	2 (15.4)	5 (50.0)
		10000<=	2 (15.4)	2 (20.0)
	抗non-HLA抗体（MFI）（最も高い抗体）	例数	13	10
		平均値 (標準偏差)	7651.055 (4434.4977)	8018.139 (5101.7216)
		最小値	1938.96	3339.32
		中央値	6990.150	6462.315
		最大値	17495.07	19099.24
		<1000	0 (0.0)	0 (0.0)
		1000<= <3000	2 (15.4)	0 (0.0)
		3000<= <10000	7 (53.8)	7 (70.0)
		10000<=	4 (30.8)	3 (30.0)

[5.3.5.2　表 14-3 から引用]

表 2.7.6.2-35　人口統計学的及び他の基準値の特性（病態別）（続き）

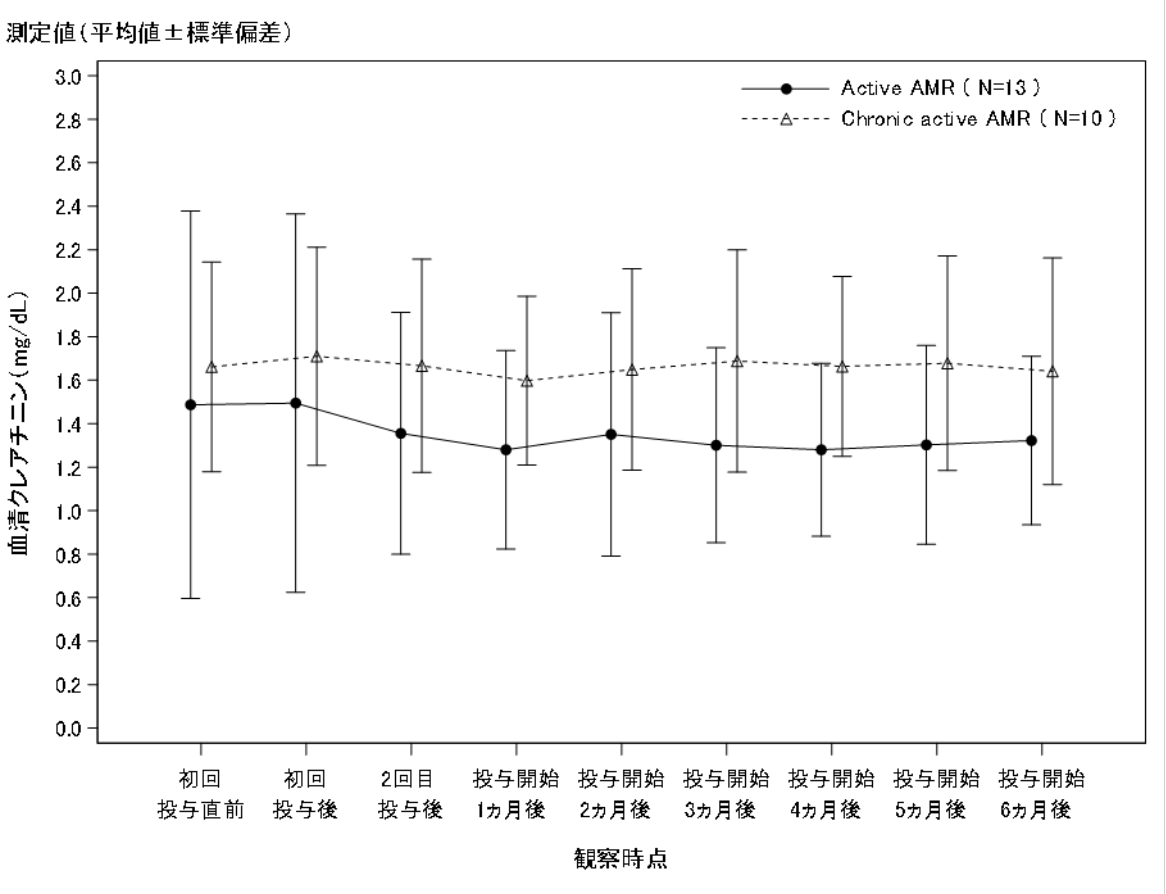
分類	項目（単位）		Active AMR（N = 13）例数 (%)	Chronic active AMR（N = 10）例数 (%)
腎機能	血清クレアチニン（mg/dL）	例数	13	10
		平均値 (標準偏差)	1.487 (0.8912)	1.661 (0.4817)
		最小値	0.71	1.18
		中央値	1.260	1.435
		最大値	4.15	2.55
		<1.0	2 (15.4)	0 (0.0)
		1.0<= <2.0	9 (69.2)	7 (70.0)
		2.0<= <2.5	1 (7.7)	2 (20.0)
		2.5<=	1 (7.7)	1 (10.0)
	eGFR（mL/min/1.73m2）	例数	13	10
		平均値 (標準偏差)	41.86 (13.786)	31.60 (7.812)
		最小値	9.6	18.7
		中央値	40.50	31.40
		最大値	62.9	45.2
		<15	1 (7.7)	0 (0.0)
		15<= <30	1 (7.7)	4 (40.0)
		30<= <45	7 (53.8)	5 (50.0)
		45<= <60	3 (23.1)	1 (10.0)
		60<= <90	1 (7.7)	0 (0.0)
		90<=	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿蛋白（mg/dL）	例数	13	10
		平均値 (標準偏差)	35.0 (50.72)	97.3 (163.85)
		最小値	4	2
		中央値	11.0	14.5
		最大値	162	494
		<15	8 (61.5)	5 (50.0)
		15<= <30	2 (15.4)	1 (10.0)
		30<= <100	1 (7.7)	2 (20.0)
		100<=	2 (15.4)	2 (20.0)
腎移植歴	移植から登録までの時間	<=1ヵ月	5 (38.5)	0 (0.0)
		1ヵ月< <=3ヵ月	2 (15.4)	0 (0.0)
		3ヵ月< <=6ヵ月	3 (23.1)	0 (0.0)
		6ヵ月< <=1年	0 (0.0)	0 (0.0)
		1年< <=5年	3 (23.1)	6 (60.0)
		5年<	0 (0.0)	4 (40.0)
	過去の輸血歴の有無	無	1 (7.7)	1 (10.0)
		有	12 (92.3)	9 (90.0)
	過去の妊娠歴の有無	無	1 (7.7)	2 (20.0)
		有	6 (46.2)	5 (50.0)
	他臓器同時移植の有無	無	13 (100.0)	9 (90.0)
		有	0 (0.0)	1 (10.0)
	移植回数（回）	1	12 (92.3)	8 (80.0)
		2	1 (7.7)	2 (20.0)
		3<=	0 (0.0)	0 (0.0)
	臓器提供時のドナー年齢	<50	1 (7.7)	2 (20.0)
		50<=	12 (92.3)	8 (80.0)
	移植の区分	生体	13 (100.0)	9 (90.0)
		献腎	0 (0.0)	1 (10.0)

[5.3.5.2　表 14-3 から引用]

(2) 血清クレアチニン値

病態別で層別した血清クレアチニンの経時推移を図 2.7.6.2-11、表 2.7.6.2-36、表 2.7.6.2-37 に示した。ベースライン時（初回投与直前）の血清クレアチニン値は、Active AMR は 1.487±0.8912 mg/dL（平均値±標準偏差）に対して Chronic active AMR では、1.661±0.4817 mg/dL（平均値±標準偏差）と Chronic active AMR の方が高かった。なお、いずれの病態も治験期間を通じて安定していた。

図 2.7.6.2-11 血清クレアチニン値の経時推移（病態別）（FAS）



[5.3.5.2 図 11-10 から引用]

表 2.7.6.2-36　血清クレアチニン値の経時推移（Active AMR）（FAS）

項目		Active AMR（N = 13）																		
		測定値									変化量									
（単位）	観察時点	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
血清クレアチニン	初回投与直前	13	1.487	0.8912	0.2472	0.71	1.080	1.260	1.660	4.15	-	-	-	-	-	-	-	-	-
（mg/dL）	初回投与後	13	1.495	0.8696	0.2412	0.59	1.090	1.230	1.680	3.82	13	0.008	0.2257	0.0626	-0.34	-0.060	0.020	0.060	0.56
	2回目投与後	13	1.355	0.5563	0.1543	0.56	1.050	1.190	1.900	2.35	13	-0.132	0.5329	0.1478	-1.80	-0.150	0.010	0.060	0.36
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	13	1.280	0.4564	0.1266	0.58	1.010	1.190	1.780	1.93	13	-0.207	0.6819	0.1891	-2.37	-0.190	-0.020	0.100	0.27
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	13	1.351	0.5597	0.1552	0.63	1.030	1.230	1.740	2.63	13	-0.136	0.4676	0.1297	-1.52	-0.230	0.030	0.130	0.22
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	13	1.301	0.4481	0.1243	0.64	1.050	1.220	1.650	2.05	13	-0.186	0.7513	0.2084	-2.61	-0.070	0.020	0.080	0.39
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	13	1.280	0.3978	0.1103	0.69	1.070	1.260	1.620	1.85	13	-0.207	0.8288	0.2299	-2.89	-0.170	0.010	0.070	0.36
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	13	1.302	0.4568	0.1267	0.72	1.050	1.220	1.460	2.09	13	-0.185	0.8255	0.2290	-2.87	-0.120	0.010	0.140	0.31
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	13	1.322	0.3875	0.1075	0.73	1.090	1.350	1.690	1.84	13	-0.165	0.7630	0.2116	-2.58	-0.210	0.010	0.220	0.43
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-

[5.3.5.2　表 11-32 から引用]

表 2.7.6.2-37　血清クレアチニン値の経時推移（Chronic active AMR）（FAS）

項目		Chronic active AMR（N = 10）																		
		測定値									変化量									
（単位）	観察時点	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
血清クレアチニン	初回投与直前	10	1.661	0.4817	0.1523	1.18	1.350	1.435	2.170	2.55	-	-	-	-	-	-	-	-	-
（mg/dL）	初回投与後	10	1.710	0.5014	0.1586	1.13	1.400	1.555	2.160	2.73	10	0.049	0.1063	0.0336	-0.07	-0.050	0.020	0.140	0.21
	2回目投与後	10	1.666	0.4901	0.1550	1.15	1.360	1.515	2.170	2.57	10	0.005	0.0876	0.0277	-0.14	-0.030	-0.005	0.070	0.14
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	9	1.598	0.3881	0.1294	1.17	1.430	1.470	1.600	2.33	9	-0.007	0.1316	0.0439	-0.22	-0.060	0.020	0.080	0.18
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	9	1.649	0.4627	0.1542	1.24	1.340	1.430	1.670	2.60	9	0.044	0.0809	0.0270	-0.09	-0.010	0.050	0.080	0.19
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	9	1.688	0.5111	0.1704	1.17	1.370	1.510	1.730	2.63	9	0.083	0.1767	0.0589	-0.31	0.020	0.110	0.160	0.28
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	9	1.663	0.4136	0.1379	1.23	1.400	1.560	1.740	2.42	9	0.059	0.1556	0.0519	-0.20	0.050	0.050	0.100	0.32
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	9	1.678	0.4933	0.1644	1.17	1.380	1.490	1.790	2.50	9	0.073	0.1987	0.0662	-0.30	-0.020	0.030	0.250	0.34
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	9	1.641	0.5207	0.1736	1.10	1.390	1.530	1.550	2.52	9	0.037	0.1572	0.0524	-0.23	-0.040	0.040	0.110	0.33
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-

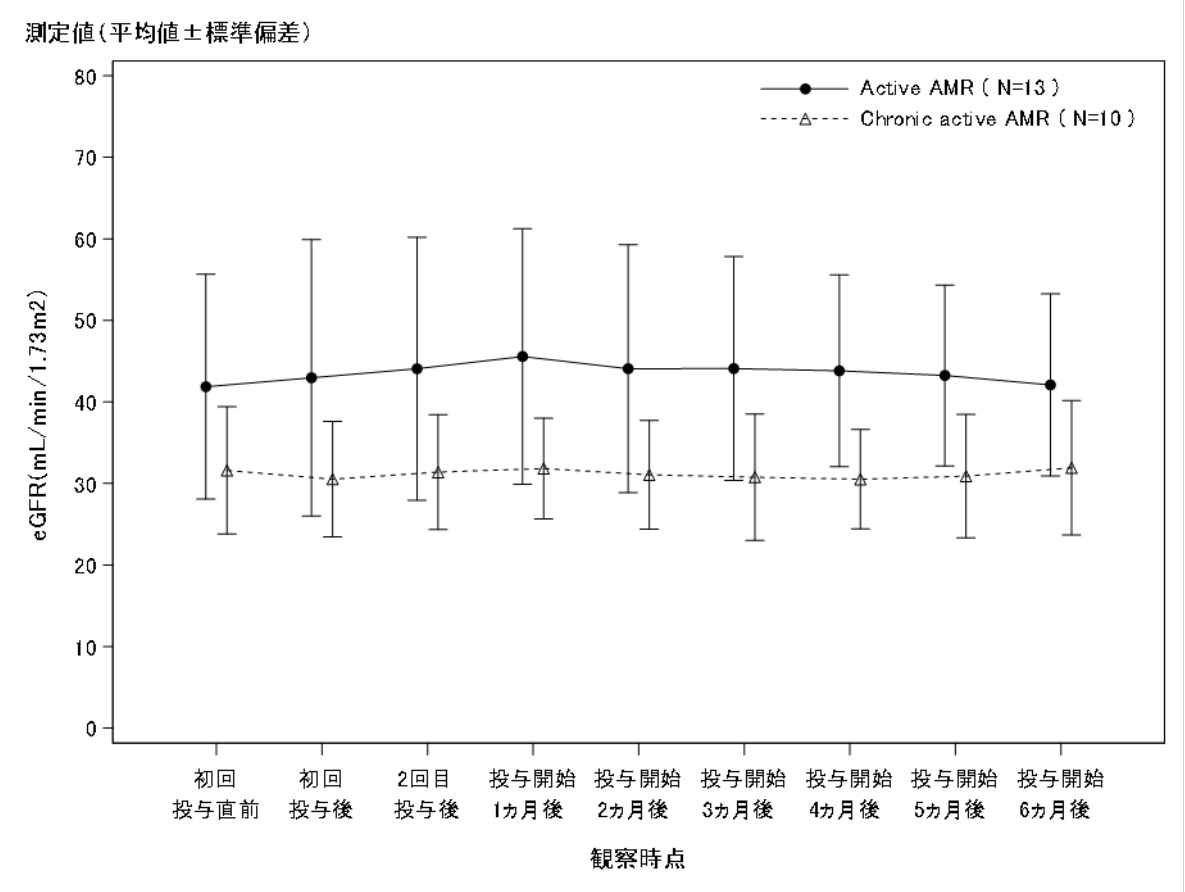
[5.3.5.2　表 11-33 から引用]

(3) eGFR

病態別で層別した eGFR の経時推移を図 2.7.6.2-12、表 2.7.6.2-38、表 2.7.6.2-39 に示した。

ベースライン時（初回投与直前）の eGFR は、Active AMR は 41.86±13.786 mL/min/1.73 m^2（平均値±標準偏差）に対して、Chronic active AMR では 31.60±7.812 mL/min/1.73 m^2（平均値±標準偏差）と Chronic active AMR の方が低かった。なお、いずれの病態も治験期間を通じて安定していた。

図 2.7.6.2-12 eGFR の経時推移（病態別）（FAS）



[5.3.5.2 図 11-11 から引用]

表 2.7.6.2-38　eGFR の経時推移（Active AMR）（FAS）

項目		Active AMR（N = 13）																		
		測定値									変化量									
（単位）	観察時点	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
eGFR	初回投与直前	13	41.86	13.786	3.824	9.6	38.90	40.50	45.00	62.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
（mL/min/1.73m^2）	初回投与後	13	42.96	16.951	4.701	10.5	37.30	40.20	54.00	77.1	13	1.10	7.728	2.143	-9.4	-1.90	-0.50	1.00	19.2
	2回目投与後	13	44.07	16.128	4.473	17.9	34.40	40.20	55.70	81.6	13	2.21	8.083	2.242	-6.7	-2.40	-0.30	4.50	18.7
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	13	45.57	15.663	4.344	24.3	35.70	37.30	55.10	79.2	13	3.71	12.889	3.575	-8.5	-3.40	1.20	5.40	40.3
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	13	44.08	15.201	4.216	15.8	35.10	37.30	51.40	71.7	13	2.22	9.865	2.736	-7.8	-4.70	-2.40	6.90	27.7
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	13	44.09	13.726	3.807	28.5	34.20	38.90	56.30	70.5	13	2.23	9.843	2.730	-11.3	-2.40	-1.20	5.90	23.6
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	13	43.82	11.758	3.261	32.6	34.10	39.10	55.10	64.9	13	1.95	10.086	2.797	-10.7	-2.40	-0.60	4.40	25.8
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	13	43.25	11.093	3.077	29.9	34.80	37.60	53.50	61.7	13	1.38	9.622	2.669	-7.0	-6.00	-1.20	1.90	25.2
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	13	42.08	11.161	3.096	27.9	33.40	37.00	51.90	60.8	13	0.22	9.445	2.620	-12.2	-6.80	-0.60	7.50	18.3
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-

[5.3.5.2　表 11-34 から引用]

表 2.7.6.2-39　eGFR の経時推移（Chronic active AMR）（FAS）

項目		Chronic active AMR（N = 10）																		
		測定値									変化量									
（単位）	観察時点	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
eGFR	初回投与直前	10	31.60	7.812	2.470	18.7	24.60	31.40	36.80	45.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
（mL/min/1.73m^2）	初回投与後	10	30.53	7.084	2.240	19.0	24.30	31.25	35.60	41.1	10	-1.07	2.543	0.804	-5.5	-3.30	-0.50	1.20	2.1
	2回目投与後	10	31.39	7.047	2.229	18.9	24.00	32.55	37.30	40.8	10	-0.21	2.207	0.698	-4.4	-0.90	0.00	1.00	2.5
	投与開始1ヵ月後（Day 29）	9	31.83	6.174	2.058	19.3	29.20	34.00	35.50	39.7	9	-0.54	2.776	0.925	-5.5	-2.00	-0.40	0.60	3.7
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	9	31.07	6.668	2.223	18.4	30.10	31.80	34.30	39.4	9	-1.31	2.263	0.754	-5.8	-2.00	-0.70	0.40	1.5
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	9	30.77	7.749	2.583	16.5	24.40	33.40	36.60	40.2	9	-1.61	3.727	1.242	-5.2	-4.30	-2.20	-0.50	6.8
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	9	30.52	6.104	2.035	18.2	25.70	33.70	34.70	36.2	9	-1.86	3.570	1.190	-9.0	-3.10	-1.60	-0.50	3.9
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	9	30.90	7.563	2.521	16.6	24.50	34.00	36.80	37.4	9	-1.48	4.190	1.397	-7.8	-3.80	-0.80	0.30	6.5
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	9	31.92	8.230	2.743	16.0	27.50	35.00	36.70	41.4	9	-0.46	2.842	0.947	-3.8	-2.70	-1.10	0.30	4.7
	中止時	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-

[5.3.5.2　表 11-35 から引用]

2.7.6.2.2.7　　探索的評価項目：腎病理像の変化

実施医療機関における診断とは別に、別途設置した中央判定委員会において、AMR の診断を行った。また、本剤投与開始以降に採取された病理標本については、投与開始前の病理標本と比較し、病理像の変化について確認した

実施医療機関及び中央判定委員会それぞれの診断結果を表 2.7.6.2-40、移植腎病理所見の変化を表 2.7.6.2-41 に示した。治験実施医療機関では、Active AMR 14 例、Chronic active AMR 11 例に対して、中央判定委員会では、Active AMR 13 例、Chronic active AMR 10 例であった。なお、AMR と診断されなかった 2 例については、FAS より除外し集計した。本剤投与開始 6 ヵ月後までに病理所見が改善した症例は、8 例であった。

表 2.7.6.2-40　診断結果

評価	症例数	Active AMR	Chronic active AMR	non-AMR
実施医療機関	25	14	11	—
中央判定委員会	25	13	10	2

[5.3.5.2　表 11-36 から引用]

表 2.7.6.2-41　AMR 確定診断症例における移植腎病理所見の変化*

		（合計例数 = 13）			
		改善	不変	悪化	判定不能
項目	観察時点	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
腎病理像の変化	投与開始1ヵ月後（Day 29）	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与開始2ヵ月後（Day 57）	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与開始3ヵ月後（Day 85）	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与開始4ヵ月後（Day 113）	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与開始5ヵ月後（Day 141）	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	4 (30.8)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)
	中止時	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*提出された最終の標本に基づき中央判定委員会で評価した結果。合計例数は、投与開始以降に腎病理像の評価が実施された症例数

[5.3.5.2　表 11-37 から引用]

2.7.6.2.3 安全性の評価

2.7.6.2.3.1 本剤が投与された症例数、期間及び用量

本剤が投与された 25 例のうち安全性解析対象集団から除外された被験者はいなかった。安全性解析対象集団における本剤投与の遵守状況を表 2.7.6.2-42 に示した。

表 2.7.6.2-42 治療の遵守状況（SS）

項目		（N＝25） 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 (%)
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]

2.7.6.2.3.2 有害事象

安全性解析対象集団における有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-43、副作用の発現状況を表 2.7.6.2-44 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。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 2 件（被験者識別コード：[redacted]）認めたが、本剤との関連性は否定された。

表 2.7.6.2-43　有害事象の発現状況（SS）

		（N = 25）	
分類		例数 (%)	件数
有害事象		21 (84.0)	107
種類別*	新規発現	21 (84.0)	98
	症状悪化	6 (24.0)	9
程度別	軽度	11 (44.0)	29
	中等度	19 (76.0)	73
	高度	2 (8.0)	5
重篤度別	重篤	7 (28.0)	13
	非重篤	21 (84.0)	94
他の重要な有害事象		3 (12.0)	3
死に至った有害事象		1 (4.0)	2

*重複あり
[5.3.5.2　表 12-2 から引用]

表 2.7.6.2-44　副作用の発現状況（SS）

		（N = 25）	
分類		例数 (%)	件数
副作用		16 (64.0)	36
種類別*	新規発現	16 (64.0)	34
	症状悪化	2 (8.0)	2
程度別	軽度	9 (36.0)	16
	中等度	10 (40.0)	19
	高度	1 (4.0)	1
重篤度別	重篤	4 (16.0)	5
	非重篤	15 (60.0)	31
他の重要な副作用		1 (4.0)	1
死に至った副作用		0 (0.0)	0

*重複あり
[5.3.5.2　表 12-3 から引用]

2.7.6.2.3.3　比較的よく見られる有害事象

(1)　有害事象及び副作用

有害事象の集計は、MedDRA/J（Version 25.1）の器官別大分類及び基本語コードを用いた。

事象別有害事象の発現状況及び副作用の発現状況を表 2.7.6.2-45、表 2.7.6.2-46 に示した。2 例以上に認めた有害事象（SOC）は、「胃腸障害」11 例、「一般・全身障害および投与部位の状態」9 例、「神経系障害」8 例、「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」7 例、「代謝および栄養障害」6 例、「血液およびリンパ系障害」、「呼吸器、胸郭および縦郭障害」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」3 例、「眼障害」、「肝胆道系障害」及び「腎および尿路障害」2 例であった。そのうち、2 例以上に認めた副作用（SOC）は、「神経系障害」6 例、「臨床検査」5 例、「一般・全身障害および投与部位の状態」4 例、「胃腸障害」3 例、「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦郭障害」の 2 例であった。

また、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。そのうち、2 例以上認めた副作用（PT）は、「頭痛」5 例、「悪心」及び「発熱」2 例であった。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」が発現した症例は各 1 例だった。

表 2.7.6.2-45　有害事象の発現状況（SS）

	MedDRA/J V25.1
器官別大分類 (SOC)	（N = 25）
基本語 (PT)	例数 (%)
有害事象発現例数	21 (84.0)
感染症および寄生虫症	7 (28.0)
気管支肺アスペルギルス症	1 (4.0)
帯状疱疹	1 (4.0)
上咽頭炎	1 (4.0)
腹膜炎	1 (4.0)
皮下組織膿瘍	1 (4.0)
尿路感染	2 (8.0)
腎嚢胞感染	1 (4.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (4.0)
細菌性肺炎	1 (4.0)
血液およびリンパ系障害	3 (12.0)
好中球減少症	1 (4.0)
腎性貧血	2 (8.0)
免疫系障害	1 (4.0)
移植拒絶反応	1 (4.0)
代謝および栄養障害	6 (24.0)
高コレステロール血症	3 (12.0)
高カリウム血症	1 (4.0)
高尿酸血症	1 (4.0)
低アルブミン血症	1 (4.0)
低血糖	2 (8.0)
低カリウム血症	2 (8.0)
低ナトリウム血症	1 (4.0)
脂質異常症	1 (4.0)
神経系障害	8 (32.0)
脳梗塞	1 (4.0)
浮動性めまい	1 (4.0)
頭痛	6 (24.0)
眼障害	2 (8.0)
結膜出血	1 (4.0)
ドライアイ	1 (4.0)
緑内障	1 (4.0)
心臓障害	1 (4.0)
心房粗動	1 (4.0)
心不全	1 (4.0)
血管障害	1 (4.0)
高血圧	1 (4.0)
血管障害	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (12.0)
発声障害	1 (4.0)
肺水腫	1 (4.0)
口腔咽頭不快感	1 (4.0)
胃腸障害	11 (44.0)
腹部不快感	2 (8.0)
腹痛	1 (4.0)
上腹部痛	1 (4.0)
便秘	1 (4.0)
下痢	4 (16.0)
麻痺性イレウス	1 (4.0)
悪心	3 (12.0)
口内炎	2 (8.0)
軟便	1 (4.0)
肝胆道系障害	2 (8.0)
胆嚢炎	1 (4.0)
肝機能異常	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-4 から引用]

表 2.7.6.2-45　有害事象の発現状況（SS）（続き）

MedDRA/J V25.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	（N = 25） 例数 (%)
有害事象発現例数	21 (84.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)
紅斑	1 (4.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (12.0)
背部痛	1 (4.0)
頚部痛	3 (12.0)
腎および尿路障害	2 (8.0)
腎血腫	1 (4.0)
腎機能障害	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (36.0)
注射部位溢出	1 (4.0)
注射部位反応	1 (4.0)
倦怠感	1 (4.0)
発熱	4 (16.0)
穿刺部位疼痛	1 (4.0)
多臓器機能不全症候群	1 (4.0)
臨床検査	7 (28.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.0)
血圧上昇	2 (8.0)
フィブリンＤダイマー増加	1 (4.0)
好中球数減少	1 (4.0)
血小板数減少	1 (4.0)
白血球数減少	2 (8.0)
肝酵素上昇	1 (4.0)
肝機能検査値上昇	1 (4.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (12.0)
足骨折	2 (8.0)
橈骨骨折	1 (4.0)
皮下血腫	1 (4.0)
挫傷	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-4 から引用]

表 2.7.6.2-46　副作用の発現状況（SS）

	MedDRA/J V25.1	
器官別大分類 (SOC)	（N = 25）	
基本語 (PT)	例数 (%)	
副作用発現例数	16	(64.0)
感染症および寄生虫症	2	(8.0)
気管支肺アスペルギルス症	1	(4.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	1	(4.0)
神経系障害	6	(24.0)
脳梗塞	1	(4.0)
頭痛	5	(20.0)
血管障害	1	(4.0)
血管障害	1	(4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(8.0)
肺水腫	1	(4.0)
口腔咽頭不快感	1	(4.0)
胃腸障害	3	(12.0)
上腹部痛	1	(4.0)
悪心	2	(8.0)
肝胆道系障害	1	(4.0)
肝機能異常	1	(4.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(4.0)
紅斑	1	(4.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	(4.0)
背部痛	1	(4.0)
頚部痛	1	(4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(16.0)
注射部位反応	1	(4.0)
倦怠感	1	(4.0)
発熱	2	(8.0)
臨床検査	5	(20.0)
血圧上昇	1	(4.0)
フィブリンDダイマー増加	1	(4.0)
好中球数減少	1	(4.0)
肝酵素上昇	1	(4.0)
肝機能検査値上昇	1	(4.0)

[5.3.5.2　表 12-5 から引用]

(2) 程度別有害事象及び副作用

事象・程度別有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.2-47、表 2.7.6.2-48 に示した。一症例に同一事象が複数回発現した場合は、最も重い程度を採用した。SOC の中で程度が異なる複数の事象を発現した症例については、その SOC において重い程度の方に集計した。また、事象・因果関係・程度別有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-49 に示した。

高度の有害事象として、1 例（被験者識別コード：[redacted]）に「脳梗塞」、「多臓器機能不全症候群」及び「心不全」、1 例（被験者識別コード：[redacted]）に「腎機能障害」及び「細菌性肺炎」の発現を認めた。このうち、「脳梗塞」は本剤との関連性は否定されなかった。また、中等度の事象のうち 2 例以上認めた有害事象（PT）は、「頭痛」6 例、「発熱」4 例、「高コレステロール血症」及び「頚部痛」3 例、「尿路感染」、「腎性貧血」、「低カリウム血症」、「腹部不快感」、「下痢」、「口内炎」、「白血球数減少」及び「足骨折」2 例であった。そのうち、「頭痛」5 例、「発熱」2 例、「頚部痛」1 例は副作用と判定された。

また、投与時期別の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.2-50、表 2.7.6.2-51 に示した。2 回投与まで（追加投与まで）の有害事象は 84.0%（21/25 例）に対して、追加投与以降では、発現率は 60.0%（3/5 例）と症例数が少ない事から明確な事は言えないが、発現率としては低い傾向だった。

投与時期別の副作用では、本剤 2 回投与まで（追加投与まで）の副作用発現率は 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）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。本剤の繰り返し投与を行っても、IVIg の大量投与によるリスクである「血栓塞栓症」や「心不全」などの副作用の発現はなかった。

なお、大量投与の影響と考えられる重篤な有害事象（PT）として、1 例（被験者識別コード：[redacted]）に「脳梗塞」及び「心不全」、1 例（被験者識別コード：[redacted]）に「頭痛」の発現を認めた。そのうち、「脳梗塞」及び「頭痛」は本剤投与からの時間的な経過より、本剤の関連性は否定されなかった。また、副作用と判断されたいずれの事象も転帰は軽快又は回復を認めた。

表 2.7.6.2-47　事象・程度別有害事象の発現状況（SS）

MedDRA/J V25.1	（N = 25）			
器官別大分類 (SOC)	軽度	中等度	高度	合計
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象発現例数	10 (40.0)	19 (76.0)	2 (8.0)	21 (84.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	7 (28.0)	1 (4.0)	7 (28.0)
気管支肺アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
上咽頭炎	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
腹膜炎	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
尿路感染	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
腎嚢胞感染	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
腎性貧血	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
移植拒絶反応	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
代謝および栄養障害	1 (4.0)	6 (24.0)	0 (0.0)	6 (24.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
低血糖	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
脂質異常症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
神経系障害	1 (4.0)	6 (24.0)	1 (4.0)	8 (32.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
浮動性めまい	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
頭痛	0 (0.0)	6 (24.0)	0 (0.0)	6 (24.0)
眼障害	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
結膜出血	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
ドライアイ	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
緑内障	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
心房粗動	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
血管障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
高血圧	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
血管障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
発声障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
口腔咽頭不快感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
胃腸障害	5 (20.0)	7 (28.0)	0 (0.0)	11 (44.0)
腹部不快感	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
上腹部痛	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
便秘	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
下痢	2 (8.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
麻痺性イレウス	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
悪心	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
口内炎	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
軟便	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肝胆道系障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肝機能異常	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-6 から引用]

表 2.7.6.2-47　事象・程度別有害事象の発現状況（SS）（続き）

MedDRA/J V25.1	（N = 25）			
器官別大分類 (SOC)	軽度	中等度	高度	合計
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象発現例数	10 (40.0)	19 (76.0)	2 (8.0)	21 (84.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
紅斑	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
頚部痛	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
腎および尿路障害	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (8.0)
腎血腫	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	9 (36.0)
注射部位溢出	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
注射部位反応	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
倦怠感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
発熱	0 (0.0)	4 (16.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
穿刺部位疼痛	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
多臓器機能不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
臨床検査	6 (24.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	7 (28.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
血圧上昇	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
フィブリンDダイマー増加	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
血小板数減少	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
白血球数減少	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
肝酵素上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肝機能検査値上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
足骨折	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
橈骨骨折	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮下血腫	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
挫傷	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-6 から引用]

表 2.7.6.2-48　事象・程度別副作用の発現状況（SS）

MedDRA/J V25.1	（N = 25）			
器官別大分類 (SOC)	軽度	中等度	高度	合計
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
副作用発現例数	8 (32.0)	10 (40.0)	1 (4.0)	16 (64.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
気管支肺アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
神経系障害	0 (0.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	6 (24.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
頭痛	0 (0.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	5 (20.0)
血管障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
血管障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
口腔咽頭不快感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
胃腸障害	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
上腹部痛	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
悪心	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
肝胆道系障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肝機能異常	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
紅斑	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
頚部痛	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (8.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
注射部位反応	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
倦怠感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
発熱	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
臨床検査	4 (16.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	5 (20.0)
血圧上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
フィブリンDダイマー増加	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肝酵素上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肝機能検査値上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-7 から引用]

表 2.7.6.2-49　事象・因果関係・程度別有害事象の発現状況（SS）

MedDRA/J V25.1	（N = 25）							
	関連あり				関連なし			
器官別大分類 (SOC)	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象発現例数	9 (36.0)	10 (40.0)	1 (4.0)	16 (64.0)	7 (28.0)	18 (72.0)	2 (8.0)	19 (76.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	6 (24.0)	1 (4.0)	6 (24.0)
気管支肺アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
腹膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
腎嚢胞感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
腎性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
移植拒絶反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	6 (24.0)	0 (0.0)	6 (24.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
神経系障害	0 (0.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	6 (24.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
頭痛	0 (0.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
ドライアイ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-8 から引用]

表 2.7.6.2-49　事象・因果関係・程度別有害事象の発現状況（SS）（続き）

MedDRA/J V25.1	（N = 25）							
	関連あり				関連なし			
器官別大分類 (SOC)	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象発現例数	9 (36.0)	10 (40.0)	1 (4.0)	16 (64.0)	7 (28.0)	18 (72.0)	2 (8.0)	19 (76.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
心房粗動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
血管障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
血管障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	3 (12.0)	7 (28.0)	0 (0.0)	9 (36.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
上腹部痛	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
麻痺性イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
悪心	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
軟便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肝胆道系障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肝機能異常	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (8.0)
腎血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-8 から引用]

表 2.7.6.2-49　事象・因果関係・程度別有害事象の発現状況（SS）（続き）

MedDRA/J V25.1	（N = 25）							
	関連あり				関連なし			
器官別大分類 (SOC)	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象発現例数	9 (36.0)	10 (40.0)	1 (4.0)	16 (64.0)	7 (28.0)	18 (72.0)	2 (8.0)	19 (76.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	5 (20.0)
注射部位溢出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
注射部位反応	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (4.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
穿刺部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
多臓器機能不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
臨床検査	4 (16.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	5 (20.0)	2 (8.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
血圧上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
フィブリンＤダイマー増加	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
肝酵素上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
橈骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-8 から引用]

表 2.7.6.2-50　投与時期別の有害事象の発現状況（SS）

MedDRA/J V25.1	（N = 25）			
	追加投与まで	追加投与以降	追加投与以降（内訳）	
			追加投与1回目～2回目まで	追加投与2回目以降
器官別大分類 (SOC)	初回投与例数 = 25	追加投与1回目例数 = 5	追加投与1回目例数 = 5	追加投与2回目例数 = 4
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象発現例数	21 (84.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	2 (50.0)
感染症および寄生虫症	7 (28.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
気管支肺アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜炎	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (4.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
腎嚢胞感染	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎性貧血	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
移植拒絶反応	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	6 (24.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質異常症	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	8 (32.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	6 (24.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ドライアイ	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緑内障	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[5.3.5.2　表 12-9 から引用]

表 2.7.6.2-50　投与時期別の有害事象の発現状況（SS）（続き）

MedDRA/J V25.1	（N = 25）			
	追加投与まで	追加投与以降	追加投与以降（内訳）	
			追加投与1回目～2回目まで	追加投与2回目以降
器官別大分類 (SOC)	初回投与例数 = 25	追加投与1回目例数 = 5	追加投与1回目例数 = 5	追加投与2回目例数 = 4
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象発現例数	21 (84.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	2 (50.0)
心臓障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房粗動	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	10 (40.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
腹部不快感	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
便秘	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	4 (16.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麻痺性イレウス	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (8.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (25.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
頚部痛	2 (8.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (25.0)
腎および尿路障害	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎血腫	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[5.3.5.2　表 12-9 から引用]

表 2.7.6.2-50　投与時期別の有害事象の発現状況（SS）（続き）

MedDRA/J V25.1	（N = 25）			
	追加投与まで	追加投与以降	追加投与以降（内訳）	
			追加投与1回目～2回目まで	追加投与2回目以降
器官別大分類 (SOC)	初回投与例数 = 25	追加投与1回目例数 = 5	追加投与1回目例数 = 5	追加投与2回目例数 = 4
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
有害事象発現例数	21 (84.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	2 (50.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (32.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (50.0)
注射部位溢出	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
注射部位反応	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	4 (16.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (25.0)
穿刺部位疼痛	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多臓器機能不全症候群	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	7 (28.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
フィブリンDダイマー増加	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
白血球数減少	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
橈骨骨折	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下血腫	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[5.3.5.2　表 12-9 から引用]

表 2.7.6.2-51　投与時期別の副作用の発現状況（SS）

MedDRA/J V25.1	（N = 25）			
	追加投与まで	追加投与以降	追加投与以降（内訳）	
			追加投与1回目～2回目まで	追加投与2回目以降
器官別大分類 (SOC)	初回投与例数 = 25	追加投与1回目例数 = 5	追加投与1回目例数 = 5	追加投与2回目例数 = 4
基本語 (PT)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
副作用発現例数	16 (64.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	2 (50.0)
感染症および寄生虫症	1 (4.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
気管支肺アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	6 (24.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (8.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
悪心	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (25.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
頚部痛	1 (4.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (25.0)
注射部位反応	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (8.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (25.0)
臨床検査	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
フィブリンDダイマー増加	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[5.3.5.2　表 12-10 から引用]

2.7.6.2.3.4 死亡

治験期間中に死亡した症例を 1 例（被験者識別コード：[redacted]）認めた。本症例は初回投与から 69 日目に「心不全」及び「多臓器機能不全症候群」により死亡した。本剤投与からの時間的な経過より本剤との関連性は否定された。死亡した症例の一覧表を表 2.7.6.2-52 及び叙述を 2.7.6.4.1 に示した。

表 2.7.6.2-52 死亡例の一覧

被験者識別コード	No.	上段：有害事象名（記載名） 中段：器官別大分類 下段：基本語 (PT)	種類	重篤度 該当事象	発現日 転帰日	程度 転帰	治験薬との因果関係 判定理由	追跡不要理由
[redacted]	5	心不全 心臓障害 心不全	新規発現	重篤 処置なし	2021/04/07 2021/05/01	高度 死亡	関連なし -	死亡のため
	9	多臓器不全 一般・全身障害および投与部位の状態 多臓器機能不全症候群	新規発現	重篤 処置なし	2021/04/26 2021/05/01	高度 死亡	関連なし -	死亡のため

[5.3.5.2 表 14-28 から引用]

2.7.6.2.3.5 その他の重篤な有害事象

事象別重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-53 に、事象別重篤な副作用の発現状況を表 2.7.6.2-54 に示した。また、被験者ごとのその他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2-55 に示した。また、叙述を 2.7.6.4.1 に示した。

重篤な有害事象が 7 例 13 件認められ、そのうち、4 例（被験者識別コード：[redacted]）5 件は重篤な副作用と判定された。

表 2.7.6.2-53 事象別重篤な有害事象の発現状況（SS）

	MedDRA/J V25.1
器官別大分類 (SOC)	（N = 25）
基本語 (PT)	例数 (%)
重篤な有害事象発現例数	7 (28.0)
感染症および寄生虫症	1 (4.0)
気管支肺アスペルギルス症	1 (4.0)
細菌性肺炎	1 (4.0)
神経系障害	2 (8.0)
脳梗塞	1 (4.0)
頭痛	1 (4.0)
心臓障害	1 (4.0)
心不全	1 (4.0)
胃腸障害	2 (8.0)
麻痺性イレウス	1 (4.0)
悪心	1 (4.0)
肝胆道系障害	1 (4.0)
胆嚢炎	1 (4.0)
腎および尿路障害	1 (4.0)
腎機能障害	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.0)
発熱	2 (8.0)
多臓器機能不全症候群	1 (4.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.0)
橈骨骨折	1 (4.0)

[5.3.5.2 表 12-11 から引用]

表 2.7.6.2-54　事象別重篤な副作用の発現状況（SS）

	MedDRA/J V25.1
器官別大分類 (SOC)	（N = 25）
基本語 (PT)	例数 (%)
重篤な副作用発現例数	4 (16.0)
感染症および寄生虫症	1 (4.0)
気管支肺アスペルギルス症	1 (4.0)
神経系障害	2 (8.0)
脳梗塞	1 (4.0)
頭痛	1 (4.0)
胃腸障害	1 (4.0)
悪心	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.0)
発熱	1 (4.0)

[5.3.5.2　表 12-12 から引用]

表 2.7.6.2-55　その他の重篤な有害事象の一覧

被験者識別コード	No.	上段：有害事象名（記載名） 中段：器官別大分類 下段：基本語 (PT)	種類	重篤度 該当事象	発現日 転帰日	程度 転帰	治験薬との因果関係 判定理由	追跡不要理由
[redacted]	2	脳梗塞 神経系障害 脳梗塞	新規発現	重篤 処置なし	2021/03/06 2021/04/01	高度 軽快	関連あり 曝露量、期間との整合性がある	-
[redacted]	6	左橈骨遠位端骨折 傷害、中毒および処置合併症 橈骨骨折	新規発現	重篤 処置なし	2021/07/29 2021/08/07	中等度 軽快	関連なし -	-
[redacted]	1	頭痛の悪化 神経系障害 頭痛	症状悪化	重篤 処置なし	2021/02/17 2021/02/22	中等度 回復	関連あり 既に治験薬又は類薬において因果関係が確立されている 曝露量、期間との整合性がある	-
	2	悪心 胃腸障害 悪心	新規発現	重篤 処置なし	2021/02/17 2021/02/20	中等度 回復	関連あり 既に治験薬又は類薬において因果関係が確立されている 曝露量、期間との整合性がある	-
[redacted]	1	発熱 一般・全身障害および投与部位の状態 発熱	新規発現	重篤 処置なし	2021/05/19 2021/05/21	中等度 回復	関連あり 曝露量、期間との整合性がある	-
[redacted]	1	胆のう炎 肝胆道系障害 胆嚢炎	新規発現	重篤 処置なし	2021/09/27 2021/11/10	中等度 回復	関連なし -	-
	4	麻痺性イレウス 胃腸障害 麻痺性イレウス	新規発現	重篤 処置なし	2021/10/23 2021/11/18	中等度 回復	関連なし -	-
[redacted]	4	腎機能低下 腎および尿路障害 腎機能障害	新規発現	重篤 処置なし	2022/01/04 2022/03/19	高度 軽快	関連なし -	-
	11	肺アスペルギルス症 感染症および寄生虫症 気管支肺アスペルギルス症	新規発現	重篤 処置なし	2022/02/24 2022/06/01	中等度 回復	関連あり 既に治験薬又は類薬において因果関係が確立されている	-
	15	細菌性肺炎 感染症および寄生虫症 細菌性肺炎	新規発現	重篤 処置なし	2022/04/26 2022/05/14	高度 回復	関連なし -	-
[redacted]	1	発熱 一般・全身障害および投与部位の状態 発熱	新規発現	重篤 処置なし	2022/03/10 2022/03/16	中等度 回復	関連なし -	-

[5.3.5.2　表 14-29 から引用]

2.7.6.2.3.6　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。他の重要な有害事象の一覧を表 2.7.6.2-56 に示した。また、叙述を 2.7.6.4.2 に示した。

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、投与速度の減量・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。

表 2.7.6.2-56　他の重要な有害事象の一覧

被験者識別コード	No.	上段：有害事象名（記載名） 中段：器官別大分類 下段：基本語 (PT)	種類	重篤度 該当事象	発現日 転帰日	程度 転帰	治験薬との因果関係 判定理由	追跡不要理由
[redacted]	1	咽頭違和感 呼吸器、胸郭および縦隔障害 口腔咽頭不快感	新規発現	非重篤 減量・減速	2021/11/19 2021/11/20	軽度 回復	関連あり 既に治験薬又は類薬において因果関係が確立されている 交絡するリスク因子がない	-
[redacted]	2	穿刺部位疼痛 一般・全身障害および投与部位の状態 穿刺部位疼痛	新規発現	非重篤 中断	2022/02/04 2022/02/07	中等度 回復	関連なし -	-
[redacted]	8	注射部位血管外漏出 一般・全身障害および投与部位の状態 注射部位溢出	新規発現	非重篤 中断	2021/08/19 2021/08/19	軽度 回復	関連なし -	-

[5.3.5.2　表 14-30 から引用]

2.7.6.2.3.7 個別有害事象の文書による説明

重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.4.1 に示した。

2.7.6.2.3.8 臨床検査値

(1) 治験期間を通しての臨床検査値

各時点における臨床検査値（定量値）要約統計量を 2.7.6.4.3 に、臨床検査値（定性値）測定値の変化を 2.7.6.4.4 に、臨床検査値（定量値・定性値）異常値の変化を 2.7.6.4.5 に示した。

要約統計量において、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は、初回投与（初回投与直前）18.9±7.26 U/L（平均値±標準偏差）に対して、本剤投与開始 6 ヵ月後は 20.5±4.93 U/L（平均値±標準偏差） であった。また、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）では、初回投与（初回投与直前）15.4±8.61 U/L（平均値±標準偏差）に対して、本剤投与開始 6 ヵ月後は 14.0±5.31 U/L（平均値±標準偏差）であった。

また、初回投与（初回投与直前）と投与開始 6 ヵ月後において、正常から高値への変化が複数例で認められた項目は、好中球及び尿素窒素 18.2%（4/22 例）、D-ダイマー、ALP 及びグルコース 13.6%（3/22 例）、LDH 及び γ-GTP 9.1%（2/22 例）であった。

(2) 個々の被験者の変化

これまで IVIg 投与による臨床検査値異常として、肝機能異常、好中球減少、血小板減少が報告されている。本治験において、上記に関する副作用の報告が 4 例 4 件あった。その内訳は、「肝酵素関連（肝機能異常、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇）」各 1 例 1 件、「好中球数減少」1 例 1 件であった（表 2.7.6.2-46）。

2.7.6.2.3.9 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

12 誘導心電図検査異常所見の有無及び胸部 X 線検査異常所見の有無を表 2.7.6.2-57、表 2.7.6.2-58 に示した。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（被験者識別番号：[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。

表 2.7.6.2-57 12 誘導心電図検査異常所見の有無（SS）

			（N = 25）	
			無	有
項目	観察時点	例数	例数 (%)	例数 (%)
臨床上の異常の有無	スクリーニング期間	25	24 (96.0)	1 (4.0)
	2回目投与後	25	24 (96.0)	1 (4.0)
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	22	22 (88.0)	0 (0.0)
	投与開始7ヵ月後（Day 197）	3	3 (12.0)	0 (0.0)
	中止時	2	2 (8.0)	0 (0.0)

[5.3.5.2 表 12-13 から引用]

表 2.7.6.2-58 胸部 X 線検査異常所見の有無（SS）

			（N = 25）	
			無	有
項目	観察時点	例数	例数 (%)	例数 (%)
臨床上の異常の有無	スクリーニング期間	25	25 (100.0)	0 (0.0)
	投与開始6ヵ月後（Day 169）	22	22 (88.0)	0 (0.0)
	中止時	2	2 (8.0)	0 (0.0)

[5.3.5.2 表 12-14 から引用]

2.7.6.3 結論

(1) 有効性の結果

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%（95%信頼区間：78.1～99.9%）であり、目標有効率の 85%を上回った。また、副次評価項目である「本剤 2 回目投与後の抗体価の低下率（対象：全抗体のうち、ベースライン時に最も高い MFI を示した抗体)」では、34.8%（8/23 例）であったが、投与開始 6 ヵ月後の抗体価の低下率は 60.9%（14/23 例）であった。なお、抗体の種類別における投与開始 6 ヵ月後の抗体価の低下率では、抗 HLA 抗体 69.6%（16/23 例)、抗 non-HLA 抗体 65.2%（15/23 例）であった。

投与開始直後では、移行抗体の影響により抗体価の低下率は低い傾向ではあるが、投与開始 6 ヵ月後では約 70%の被験者で抗体価の低下が確認できた。AMR に対し、IVIg を含む治療法を用いた際の抗体価の低下率について報告している文献を検索したところ、9 報認められた。これらの報告では、抗体価の平均低下率は 71.2%（33.0-100.0）と、本治験での抗体価とおおむね、同程度の低下率であった。

また、腎機能の評価として測定した、血清クレアチニン値、eGFR 及び尿蛋白の投与前後の平均値について、大きな変動を認めなかった。なお、本剤投与前後での腎機能の経過を客観的に評価するため、血清クレアチニンについて、初回投与直前（ベースライン時）から 25%以上の上昇が認められた場合を悪化と定義したところ、2 例が悪化と評価された。

投与開始 6 ヵ月後までの生存率は 95.7%（95%信頼区間：78.1～99.9%）であった。

以上のことから、本剤は腎移植後の AMR を発症した患者に対し有効性を示すことが確認できた。

(2) 安全性の結果

本治験において、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。また、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。

本治験では、「心不全」及び「多臓器機能不全症候群」による死亡が 1 例認められたが、本剤投与からの時間的な経過より本剤との因果関係は否定された。また、死亡以外の重篤な有害事象は 7 例 11 件認められ、そのうち、4 例 5 件は重篤な副作用と判定された。重篤な副作用として報告された「脳梗塞」、「頭痛」、「悪心」、「発熱」及び「気管支肺アスペルギルス症」の事象はいずれも治験薬概要書から予測できる副作用であった。また、副作用のうち発現率が高かった事象は、「頭痛」20.0%（5/25 例)、「発熱」8.0%（2/25 例)、「悪心」8.0%（2/25 例）であり、いずれも治験薬概要書から予測できるものであった。また、本剤の添付文書には、「頭痛」、「発熱」及び「悪心」が記載されており、いずれもよく見られる事象であった。

また、投与時期別の副作用では、本剤 2 回投与まで（追加投与まで）の副作用発現率は 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）であった。

本剤追加投与 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」の 3 例 3 件であった。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」の 2 例 4 件であり、本剤の繰り返し投与を行っても、IVIg の大量投与によるリスクである「血栓塞栓症」や「心不全」などの副作用の発現はなかった。

本治験は総投与量として最大 4 g/kg 体重を投与することから、大量投与により発現すると考

えられる重大な副作用として無菌性髄膜炎、血栓塞栓症及び心不全を特定し、治験薬概要書に記載して注意喚起し治験を実施した。

本剤投与した症例のうち、「脳梗塞」を発症し、その後「心不全」、「多臓器機能不全症候群」により死亡した症例を 1 例認めた。既知の事象ではあるが、現行の本剤の市販薬の添付文書に記載しているとおり、脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者への投与は、患者の状態を観察しながら慎重に投与すべきであると考えた。

その他の安全性所見として、12 誘導心電図検査、胸部 X 線検査も評価したが、特に問題となる所見の報告はなかった。

以上より、本治験において、大量投与に伴う重篤な事象を認めたものの、いずれも既知な事象であり、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。

以上、本治験において、安全性のプロファイルを変更する重大な問題は認められなかった。

(3) 結論

GB-0998 による IVIg 療法は、腎移植後の AMR に対して治療の選択肢となることが期待でき、臨床的な意義は高いと考えた。