

審議結果報告書

令和 6 年 9 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] 献血ヴェノグロブリンIH10%静注0.5g/5mL、同IH10%静注
2.5g/25mL、同IH10%静注5g/50mL、同IH10%静注10g/100mL、
同IH10%静注20g/200mL
[一 般 名] ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
[申 請 者 名] 一般社団法人日本血液製剤機構
[申請年月日] 令和5年12月19日

[審 議 結 果]

令和6年8月26日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は10年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 6 年 8 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] 献血ヴェノグロブリン IH10%静注 0.5 g/5 mL、同 IH10%静注 2.5 g/25 mL、同 IH10%静注 5 g/50 mL、同 IH10%静注 10 g/100 mL、同 IH10%静注 20 g/200 mL
- [一 般 名] ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
- [申 請 者] 一般社団法人日本血液製剤機構
- [申請年月日] 令和 5 年 12 月 19 日
- [剤形・含量] 1 バイアル（5 mL、25 mL、50 mL、100 mL 又は 200 mL）中に人免疫グロブリン G 500 mg、2,500 mg、5,000 mg、10,000 mg 又は 20,000 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R5 薬）第 577 号、令和 5 年 8 月 23 日付け薬生薬審発 0823 第 2 号）

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 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）
4. 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）
5. 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）
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を含む）の筋力低下の改善
7. 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）

8. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
10. 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）
11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
12. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作
14. 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植

（下線部追加）

[用法及び用量]

本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症

通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600 mg（2～6 mL）/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。

2. 重症感染症における抗生物質との併用

通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000 mg（25～50 mL）を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150 mg（1～1.5 mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。

3. 特発性血小板減少性紫斑病

通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 200～400 mg（2～4 mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

4. 川崎病の急性期

通常、人免疫グロブリン G として 1 日に 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリン G として 2,000 mg（20 mL）/kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

5. 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）

通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。

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を含む）の筋力低下の改善

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

7. 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）

通常、人免疫グロブリン G として「1,000 mg (10 mL) /kg 体重を 1 日」又は「500 mg (5 mL) /kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。

8. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）

通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。

9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

10. 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）

人免疫グロブリン G として初回は 300 mg (3 mL) /kg 体重、2 回目以降は 200 mg (2 mL) /kg 体重を投与する。投与間隔は、通常、4 週間とする。

11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

12. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

通常、人免疫グロブリン G として、1 日あたり 1,000 mg (10 mL) /kg 体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は 4,000 mg (40 mL) /kg 体重を超えないこと。

14. 臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療

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

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 7 月 22 日

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

申請品目

- [販 売 名] 献血ヴェノグロブリン IH10%静注 0.5 g/5 mL、同 IH10%静注 2.5 g/25 mL、同 IH10%静注 5 g/50 mL、同 IH10%静注 10 g/100 mL、同 IH10%静注 20 g/200 mL
- [一 般 名] ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
- [申 請 者] 一般社団法人日本血液製剤機構
- [申請年月日] 令和 5 年 12 月 19 日
- [剤形・含量] 1 バイアル (5 mL、25 mL、50 mL、100 mL 又は 200 mL) 中に人免疫グロブリン G 500 mg、2,500 mg、5,000 mg、10,000 mg 又は 20,000 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果]

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 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)
4. 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)
5. 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り)
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を含む) の筋力低下の改善
7. 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)
8. 全身型重症筋無力症 (ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)
9. 天疱瘡 (ステロイド剤の効果不十分な場合)
10. 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り)
11. 水疱性類天疱瘡 (ステロイド剤の効果不十分な場合)
12. ギラン・バレー症候群 (急性増悪期で歩行困難な重症例)
13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作
14. 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後の抗体関連型拒絶反応の治療

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症

通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600 mg (2～6 mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。

2. 重症感染症における抗生物質との併用

通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000 mg (25～50 mL) を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150 mg (1～1.5 mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。

3. 特発性血小板減少性紫斑病

通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 200～400 mg (2～4 mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

4. 川崎病の急性期

通常、人免疫グロブリン G として 1 日に 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリン G として 2,000 mg (20 mL) /kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

5. 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）

通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。

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を含む）の筋力低下の改善

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

7. 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）

通常、人免疫グロブリン G として「1,000 mg (10 mL) /kg 体重を 1 日」又は「500 mg (5 mL) /kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。

8. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）

通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。

9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

10. 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）

人免疫グロブリン G として初回は 300 mg (3 mL) /kg 体重、2 回目以降は 200 mg (2 mL) /kg 体重を投与する。投与間隔は、通常、4 週間とする。

11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

12. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

通常、人免疫グロブリン G として、1 日あたり 1,000 mg (10 mL) /kg 体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は 4,000 mg (40 mL) /kg 体重を超えないこと。

14. 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植後の抗体関連型拒絶反応の治療

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

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	24
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	25

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

臓器移植後の拒絶反応は移植臓器の機能不全や廃絶の主な原因であり、患者の生命にも影響するが、拒絶反応のうち、抗体関連型拒絶反応（ABMR）は、患者が有する抗体と移植臓器の抗原による抗原抗体反応を介した補体活性化による内皮細胞の障害により、血栓形成、出血、梗塞、壊死等が惹起され、移植臓器が傷害される反応である。ABMR の原因となる抗ドナー抗体には、抗 A/抗 B 抗体、抗 HLA 抗体、及びそれらとは異なる抗原を認識する抗 non-HLA 抗体があり、ドナーの HLA や non-HLA に特異的に反応する抗体はドナー特異的抗体（DSA）、移植前にレシピエントに存在が確認された原因抗体（消失後、再度発現した場合も含む）は preformed 抗体、移植後にレシピエントに発現が確認された原因抗体は *de novo* 抗体とそれぞれ定義される。

献血ヴェノグロブリン IH10% 静注 0.5 g/5 mL、同 IH10% 静注 2.5 g/25 mL、同 IH10% 静注 5 g/50 mL、同 IH10% 静注 10 g/100 mL、同 IH10% 静注 20 g/200 mL（本剤）は、申請者により開発された、血漿由来の人免疫グロブリン G（IgG）を 10% 含有する静注用 IgG 製剤（IVIG）である。本邦で本剤は 5% 製剤の剤形追加に係る医薬品として 2017 年 2 月に承認されて以降、2017 年 9 月に「水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」、「ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）」、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）」、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」の効能・効果がそれぞれ承認されている。2024 年 7 月現在、海外では、本剤と同一の IVIG は承認されていないものの、欧米を含む世界各国で IVIG が承認され、それぞれの国・地域のガイドラインに沿って、臓器移植後の ABMR の治療に用いられている（7.2.2 参照）。

申請者は、腎移植後に ABMR を発現した患者を対象とした国内臨床試験を実施し、その結果と日本移植学会が実施した使用実態調査に関する公表文献等を纏めた臓器移植後の ABMR の治療に関する本剤の有効性及び安全性に係る資料を基に本剤の有効性及び安全性が示されたとして、今般、本剤の効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本剤は、「腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後の抗体関連型拒絶反応の治療」を予定される効能・効果として、令和 5 年 8 月 23 日付けで希少疾病用医薬品に指定（指定番号（R5 薬）第 577 号）されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は既承認時に審査済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は既承認時に審査済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は既承認時に審査済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請に際し、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「臨床薬理試験」に関する新たな資料は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表1に示す国内1試験の成績が、参考資料として、ABMRの治療に関する国内外のガイドライン、臓器移植後のABMRにおけるIVIGの使用実態調査等に関する公表文献が提出された。

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	B210-10	III	腎移植後にABMRを発現した患者	25	本剤1 g/kg 体重/日を2回投与。必要に応じて2回まで追加投与。	有効性 安全性

7.1 臨床試験

7.1.1 腎移植後にABMRを発現した患者を対象とした国内第III相試験(5.3.5.2-1: B210-10 試験 <2020年9月～2022年12月>)

腎移植後にABMRを発現した患者（目標症例数20例¹⁾）を対象に、ABMR治療における本剤の有効性と安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内17施設で実施された。

主な選択基準は、表2のとおりとされた。

表2 主な選択基準

・以下の基準を満たし、腎移植後にABMRが発現したと治験担当医師が判断した16歳以上の患者
➢ 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ABMRと治験担当医師が判断した患者
➢ 病理診断においてBanff分類（2017）のActive/Chronic active ABMRに該当する患者。Chronic active ABMRの場合、登録前の臨床検査にて、血清クレアチニン値が2.5 mg/dLを超えていない患者。

本剤の用法・用量は、必要に応じてステロイドパルス療法及び血漿交換を実施した後に、1日1回1 g/kg 体重を投与開始日から10日以内に2回点滴静注することとされた。また、治験担当医師の判断により、投与開始6カ月後までに最大2回追加投与することが可能とされた。初回の治験薬投与開始日から2回目の治験薬投与開始後の検査終了までの期間、治験薬以外のABMRに対する治療薬の投与は禁止された。観察期間は治験薬投与開始日から6カ月間とされ、投与開始5カ月後から投与開始6カ月後までの間で治験薬が追加投与された場合は、観察期間は投与開始7カ月後までとされた。

本試験に組み入れられた25例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験薬が投与された25例のうち、中央判定委員会で対象疾患外と判定された2例を除く23例がFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。うち5例（追加投与1回：1例、追加投与2回：4例）で治験薬の

¹⁾ 6カ月後の生着率の目標有効率を85%と仮定し、閾値55.6%に対して片側有意水準5%のもとで正規近似を用いた検定を適用した場合、検出力90%を確保するための症例数は19例と算出されたことを考慮し、20例と設定された。ただし、閾値を用いた仮説検定は有効性を評価する解析として計画されていなかった。

追加投与が行われた。なお、治験薬投与2回目の検査終了後は、リツキシマブ等の ABMR に対する治療薬の併用が可能であったが、いずれの被験者でも併用されなかった。

有効性について、主要評価項目である、FAS における投与開始6カ月後の移植腎生着率 [95%CI] は、95.7 [78.1, 99.9]²⁾ % (22/23 例) であった。

主な副次評価項目について、ベースラインからの腎機能 (血清クレアチニン値及び eGFR) の推移は表3、ベースライン時に最も高い抗体価 (MFI) を示した抗体がベースラインから低下した患者の割合は表4のとおりであった。投与開始6カ月後の生存率 [95%CI] は 95.7 [78.1, 99.9] % (22/23 例) であった。投与開始6カ月後までに移植腎が廃絶した症例は認められなかった。

表3 腎機能 (血清クレアチニン値及び eGFR) の推移 (FAS)

測定時点	評価例数 (例)	血清クレアチニン値 (mg/dL)		eGFR (mL/min/1.73m ²)	
		平均値±標準偏差	中央値 (範囲)	平均値±標準偏差	中央値 (範囲)
初回投与直前	23	1.563±0.7321	1.350 (0.71, 4.15)	37.40±12.477	37.80 (9.6, 62.9)
初回投与後	23	1.588±0.7261	1.470 (0.59, 3.82)	37.56±14.729	37.30 (10.5, 77.1)
2回目投与後	23	1.490±0.5402	1.360 (0.56, 2.57)	38.56±14.265	37.30 (17.9, 81.6)
投与開始1カ月後	22	1.410±0.4494	1.440 (0.58, 2.33)	39.95±14.230	36.15 (19.3, 79.2)
投与開始2カ月後	22	1.473±0.5321	1.385 (0.63, 2.63)	38.75±13.851	35.45 (15.8, 71.7)
投与開始3カ月後	22	1.459±0.5022	1.410 (0.64, 2.63)	38.64±13.248	35.40 (16.5, 70.5)
投与開始4カ月後	22	1.437±0.4391	1.415 (0.69, 2.42)	38.38±11.745	34.75 (18.2, 64.9)
投与開始5カ月後	22	1.456±0.4976	1.350 (0.72, 2.50)	38.20±11.433	36.90 (16.6, 61.7)
投与開始6カ月後	22	1.453±0.4635	1.475 (0.73, 2.52)	37.93±11.097	36.25 (16.0, 60.8)

表4 ベースラインから本剤投与後に抗体価が低下した患者の割合の推移 (FAS)

測定時点	本剤投与例 (23 例)					
	抗 HLA 抗体		抗 non-HLA 抗体		抗 HLA 抗体又は抗 non-HLA 抗体	
	ベースラインから抗体価 ^{a)} が低下	判定不能 ^{b)}	ベースラインから抗体価 ^{a)} が低下	判定不能 ^{b)}	ベースラインから抗体価 ^{a)} が低下	判定不能 ^{b)}
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
2回目投与後	6 (26.1)	2 (8.7)	9 (39.1)	0	8 (34.8)	0
投与開始6カ月後	16 (69.6)	2 (8.7)	15 (65.2)	1 (4.3)	14 (60.9)	1 (4.3)

a) ベースラインに抗体価 (MFI) が最も高値を示した抗体

b) ベースラインの抗体価 (MFI) が 500 未満又は観察時点のデータ欠測

安全性について、有害事象は 84.0% (21/25 例) に、副作用は 64.0% (16/25 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表5のとおりであった。

表5 2 例以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

	本剤投与例 (25 例)	
	有害事象	副作用
全事象	84.0 (21)	64.0 (16)
頭痛	24.0 (6)	20.0 (5)
発熱	16.0 (4)	8.0 (2)
下痢	16.0 (4)	0
悪心	12.0 (3)	8.0 (2)
頸部痛	12.0 (3)	4.0 (1)
高コレステロール血症	12.0 (3)	0
血圧上昇	8.0 (2)	4.0 (1)
尿路感染	8.0 (2)	0
腎性貧血	8.0 (2)	0
低血糖	8.0 (2)	0
低カリウム血症	8.0 (2)	0
腹部不快感	8.0 (2)	0
口内炎	8.0 (2)	0
白血球数減少	8.0 (2)	0
足骨折	8.0 (2)	0

MedDRA/J ver.25.1、発現割合% (例数)

²⁾ 95%CI は Clopper-Pearson 法により算出

死亡に至った有害事象は1例（心不全・多臓器機能不全症候群）³⁾に認められたが、いずれの事象も副作用とは判断されなかった。死亡以外の重篤な有害事象は7例（脳梗塞、橈骨骨折、頭痛・悪心、発熱、胆嚢炎・麻痺性イレウス、腎機能障害・気管支肺アスペルギルス症・細菌性肺炎、発熱）に認められ、そのうち脳梗塞、頭痛・悪心、発熱、気管支肺アスペルギルス症は重篤な副作用と判断された。重症度が高度の有害事象は2例（細菌性肺炎・腎機能障害、脳梗塞・心不全・多臓器機能不全症候群）に認められ、そのうち脳梗塞は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 ABMR の治療に関する主な診療ガイドライン

7.2.1 国内診療ガイドライン（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 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2023 年版）

本邦における臓器移植後の ABMR の治療に関する診療ガイドラインの記載は表 6 のとおりである。

表 6 臓器移植抗体陽性診療ガイドラインにおける ABMR の治療に関する記載

臓器	記載内容
共通	ステロイドパルス療法単独や血漿交換、高用量 IVIG、ATG やリツキシマブ静注等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＞ ただし、確立したレジメンはない。ほかにボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、エクリズマブ、アレムツマブ、トシリズマブ、ベリムマブ、C1 インヒビター製剤等の報告もある。本邦では保険収載されていない治療があり注意が必要である。また ATG は急性拒絶反応の治療として保険収載されている。
腎臓	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＞
肝臓	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＞
心臓	ステロイドパルス、血漿交換、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＞
肺	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＞
脾臓	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、血漿交換、リツキシマブ等が報告されている。 ＜推奨グレード 弱、エビデンスレベル C＞
小腸	ABMR あるいは ABMR 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、血漿交換、ボルテゾミブ、エクリズマブによる脱感作療法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＞

7.2.2 海外診療ガイドライン

海外における臓器移植後の ABMR の治療に関するガイドライン⁴⁾における記載は表 7 のとおりである。

³⁾ 71 歳男性。本剤 2 回目投与 9 日後（以後、同様）に脳梗塞が発現し、入院。35 日後にリハビリ目的で他院に転院。41 日後に心房粗動、心不全が発現。60 日後に血圧低下、アシドーシス著明となり人工呼吸器装着。65 日後に死亡。

⁴⁾ PubMed 等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うとともに、臓器移植に関連する学会等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の最新版を選択した。以上の方法で得られた文献について、2009 年以降に公表された ABMR の治療に対する IVIG の使用について記載がある文献を精査し、選択した。

表7 海外ガイドラインにおける ABMR の治療に関する記載

臓器	ガイドライン名	記載内容
共通①	Ontario Intravenous Immune Globulin Utilization Management Guidelines. Version 4.0. 2018.	急性 ABMR の第一選択薬として、1 回あたり IVIG 1 g/kg を投与する。血漿交換と併用する場合は分割投与が可能である。 慢性 ABMR に対し、1 カ月あたり IVIG 1 g/kg を投与する。
共通②	Criteria for Clinical Use of Immunoglobulin in Australia. Solid organ transplantation. Version: 3.0. 2018.	急性 ABMR の初期治療及び進行中の活動性 ABMR の治療として IVIG を使用する。 ・急性 ABMR 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 ABMR の治療：血漿交換を併用し、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〉
腎①・ 肺①・ 心①	Clinical guidelines for immunoglobulin use. second edition update. 2011.	腎移植、肺移植、心移植後の ABMR の治療として IVIG を 1 回あたり 2 g/kg を上限として 2～3 回繰り返し投与する。ステロイドへの治療抵抗性を示す患者や他の治療が適応外の患者が IVIG の対象となる。
腎②	Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. Kidney Int 2010; 77: 299-311.	急性 ABMR の治療として、ステロイド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、IVIG、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〉
腎③	Guidelines for the use of immunoglobulin therapy for primary immune deficiency and solid organ transplantation. Transfus Med Rev 2010; 24 Suppl 1: S1-6.	急性 ABMR の発現頻度を低下させるために、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 ABMR に対し、血漿交換後に IVIG 0.1 g/kg を投与、又は IVIG 総量 2 g/kg とし、単独又は最終の血漿交換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〉
心②	Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2015; 131: 1608-39.	IVIG は総投与量として 1～2 g/kg を 2～4 回に分割し、週 1～3 回投与する。
心③	The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2010; 29: 914-56.	超急性拒絶反応及び急性 ABMR に対して、IVIG は抗体産生を減少させ、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。 ・用量：0.1～1 g/kg ・投与頻度：1～3 回/週、血漿交換後によく用いられる ・投与期間：1～4 週

7.3 公表文献

7.3.1 国内使用実態調査

国内の臓器移植患者における ABMR に対する IVIG の使用実態を把握するために、日本移植学会により後方視的な国内使用実態調査が実施された。2001 年 4 月から 2022 年 3 月までの ABMR の治療状況及び ABMR の治療を目的とした IVIG の使用状況を把握するために一次調査（移植 2023; 58: 381-8）が実施された。さらに、一次調査において ABMR に対する IVIG の投与が確認された医療機関を対象に、IVIG 投与時の有効性及び安全性を確認する二次調査が実施され、腎移植（小児）（移植 2024; 59: 27-35）、肝移植（移植 2024; 59: 15-26）、心移植（移植 2023; 58: 389-98）、肺移植（移植 2023; 58: 371-80）、脾移植（移植 2023; 58: 273-80）、小腸移植（移植 2024; 59: 1-5）について、それぞれ結果が公表された。

一次調査の結果、移植経験ありと回答した 153 診療科のうち、ABMR 治療に IVIG を使用した経験があると回答した診療科は、腎移植（小児）が 14/60 診療科、肝移植が 21/52 診療科、心移植が 6/9 診療科、肺移植が 7/9 診療科、脾移植が 4/19 診療科、小腸移植が 2/4 診療科であった。

二次調査の解析対象集団は 144 例で、臓器毎の内訳は、腎臓（小児）17 例、肝臓 61 例、心臓 11 例、肺 48 例、脾臓 4 例、小腸 3 例であった。

有効性について、IVIG 投与開始 6 カ月後の生着率及び生存率は表 8 及び表 9 のとおりであった。

表 8 IVIG 投与開始 6 カ月後の臓器別の生着率（国内使用実態調査）

	成人	小児	合計
腎臓	—	100 (17/17 例)	100 (17/17 例)
肝臓	69.8 (30/43 例)	88.9 (16/18 例)	75.4 (46/61 例)
心臓	80.0 (8/10 例)	100 (1/1 例)	81.8 (9/11 例)
肺	87.8 (36/41 例)	71.4 (5/7 例)	85.4 (41/48 例)
膵臓	75.0 (3/4 例)	—	75.0 (3/4 例)
小腸	33.3 (1/3 例)	—	33.3 (1/3 例)
全臓器	77.2 (78/101 例)	90.7 (39/43 例)	81.3 (117/144 例)

IVIG 投与開始 6 カ月後より前に生着と評価された 2 例（成人の肝臓、成人の肺の各 1 例）は判定不能とされた。

表 9 IVIG 投与開始 6 カ月後の臓器別の生存率（国内使用実態調査）

	成人	小児	合計
腎臓	—	100 (17/17 例)	100 (17/17 例)
肝臓	69.8 (30/43 例)	94.4 (17/18 例)	77.0 (47/61 例)
心臓	80.0 (8/10 例)	100 (1/1 例)	81.8 (9/11 例)
肺	92.7 (38/41 例)	100 (7/7 例)	93.8 (45/48 例)
膵臓	100 (4/4 例)	—	100 (4/4 例)
小腸	100 (3/3 例)	—	100 (3/3 例)
全臓器	82.2 (83/101 例)	97.7 (42/43 例)	86.8 (125/144 例)

抗 HLA 抗体価⁵⁾ が IVIG 投与前後に測定された 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）において、IVIG 投与前に比べて投与後に抗 HLA 抗体価が低下した患者の割合は、全臓器では 89.6%（43/48 例）、腎臓（小児）では 62.5%（5/8 例）、肝臓では 66.7%（2/3 例）、心臓では 100%（3/3 例）、肺では 96.8%（30/31 例）、膵臓では 100%（2/2 例）、小腸では 100%（1/1 例）であった。

7.3.2 臨床研究及び症例報告

国内外の肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の ABMR の治療に IVIG を用いた公表文献を収集した。表 10 に示すキーワード検索で得られた文献のうち、ABMR の治療に係る IVIG の有効性又は安全性が記載されている文献を選択した。

表 10 公表文献の検索方法

臓器	期間（年）	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 又は pancreatic islet + transplantation + antibody mediated rejection + treatment + IVIG	膵臓又は膵島移植、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

検討の結果、腎臓 77 報、肝臓 23 報、心臓 13 報、肺 14 報、膵臓 5 報、小腸 3 報が選択され、当該公表文献における IVIG の有効性に係る記載は、それぞれ表 11～表 16 のとおりであった。なお、文献数の

⁵⁾ 検出された抗体のうち、IVIG 投与前の最も高い MFI の結果を基に算出

多い腎移植に関しては、国内臨床試験における評価時期である IVIG 投与後 6 カ月付近の生着率が評価可能な文献を、肝移植、心移植及び肺移植に関しては、1 例の症例報告を除いた上で、評価時期を問わず生着率が評価可能な文献をそれぞれ記載した。

表 11 腎移植における ABMR 治療の有効性に関する公表文献

文献	対象	IVIG 用法・用量	併用療法	抗体価	生着率	生存率
腎-①	4 例 うち IVIG 投与 3 例	0.4 g/kg/日× 4	リツキシマブ、ス テロイドパルス	IVIG が投与された 3 例中 2 例で DSA が 減少。	6 カ月後：100%	6 カ月後：100%
腎-②	19 例	30 g/body	ボルテゾミブ (10 例) 又はリツキシ マブ (9 例)、血漿 交換、mPSL (13 例)	抗体価が測定された 17 例中 13 例で DSA が減少。	6 カ月後：57.9% 18 カ月後：36.8%	18 カ月後：100%
腎-③	20 例 (小児)	1 g/kg/週×4	リツキシマブ	治療 12 カ月後に、抗 HLA class I 抗体及び 抗 HLA class II 抗体 がそれぞれ 61% 及 び 63% 減少。	6 カ月後：90% 18 カ月後：85%	-
腎-④	23 例 うち IVIG 投与 7 例	0.1 g/kg (血 漿交換後) 投与回数は 不明	血漿交換、リツキ シマブ (1 例)、 ATG (重度な ABMR)	継続的に DSA を測 定した 10 例につい て、安定 3 例、減少 3 例、消失 4 例であ った。	6 カ月後：62% 1 年後：62%	6 カ月後：100% 1 年後：95%
腎-⑤	23 例 うち IVIG 投与 7 例	0.5 g/kg × 4 日	IVIG 投与 7 例に ついて、リツキシ マブ (6 例)、血漿 交換 (6 例)、mPSL パルス (2 例)、ボ ルテゾミブ (2 例)	-	6 カ月後：91.3% 観察期間中に 2 例の 移植腎廃絶 (それぞ れ 4 及び 19 カ月後) が認められた。	-
腎-⑥	13 例 うち IVIG 投与 12 例	2 g/kg (平均値)	血漿交換、ボルテ ゾミブ (6 例)、リ ツキシマブ (3 例)	-	6 カ月後：100% 治療 7 カ月後に 1 例 が透析に移行した。	100% 観察期間：8.7 カ月 (中央値)
腎-⑦	9 例	15 g/body (血漿交換 後)	リツキシマブ、血 漿交換、mPSL パ ルス	-	6 カ月後：77.8% 治療 5 カ月後に 2 例 が透析再導入に至っ た。	1 年後：100%
腎-⑧	31 例 IVIG 群：21 例 対照 (未治 療) 群：10 例	1 g/kg/週×4	IVIG 群： リツキシマブ、血 漿交換、mPSL パ ルス	2 年後の DSA 合計値 は IVIG 群で対照群 と比べて低かった。	6 カ月後： IVIG 群 90.5% 対照群 70% 1 年後： IVIG 群 71.4% 対照群 50% 2 年後： IVIG 群 47.6% 対照群 40%	治療開始 8 カ月後 に IVIG 群の 1 例が 死亡。
腎-⑨	6 例	2 g/kg/月×3 又は 2 g/kg/4 週×6 カ月	血漿交換、リツキ シマブ、C1 インヒ ビター製剤	6 カ月後、DSA の合 計値が低下した一 方、DSA の平均値は 安定していた。	6 カ月後：100%	6 カ月後：100%
腎-⑩	38 例	0.1 g/kg×4 (血漿交換 後) + 1 g/kg×2 日	リツキシマブ (19 例)、血漿交換、 mPSL パルス	治療開始 12 日後に DSA が減少。	6 カ月後：97.4% 1 年後：94.7%	1 年後：100%
腎-⑪	123 例 うち IVIG 投与 108 例	0.1 g/kg/週× 4	リツキシマブ、ス テロイドパルス、 血漿交換、ATG	-	6 カ月後：約 85% 1 年後：約 70% 生着期間 (中央値)： 1.9 年	観察期間 (ABMR 診断後 0~8.8 年) 中に 25% が死亡。
腎-⑫	25 例	0.1 g/kg×4 (血漿交換 後) + 1 g/kg×2 日	血漿交換、ステロ イドパルス、リツ キシマブ (17 例)	ABMR 発症 6 カ月後 に、23 例で免疫優性 DSA が減少。	10 カ月後：96% 20 カ月後：92% 30 カ月後：76% 40 カ月後：68% 50 カ月後：64% 60 カ月後：48%	ABMR 発症 29 カ月 後に 1 例が死亡。

文献	対象	IVI 用法・用量	併用療法	抗体価	生着率	生存率
腎-⑬	32 例 group 1 : 8 例 group 2 : 15 例 group 3 : 9 例	平均総投与量 group 1 : 1.9 g/kg group 2 : 1.9 g/kg group 3 : 1.5 g/kg	血漿交換、ステロイドパルス、リツキシマブ (group 2 : 高用量、group 3 : 低用量)	-	6 カ月後 group 1 : 37.5% group 2 : 66.7% group 3 : 88.9% 12 カ月後 group 1 : 37.5% group 2 : 60% group 3 : 66.7%	6 カ月後 group 1 : 75.0% group 2 : 93.3% group 3 : 100% 12 カ月後 group 1 : 75.0% group 2 : 86.7% group 3 : 77.8%
腎-⑭	42 例 うち IVIG 投与 38 例	0.1 g/kg × 5 ~ 7 (血漿交換後) + 2 g/kg (最後の血漿交換後) IVIG 投与 38 例中 13 例は 2 g/kg のみ投与	血漿交換 (26 例)、mPSL パルス (17 例)、ATG (8 例)	DSA が検出された被験者の割合は、6 及び 12 カ月後に低下した。	6 カ月後 : 88.1%	死亡例なし。
腎-⑮	65 例 75 件 うち IVIG 投与 29 件	2 g/kg (中央値)	mPSL パルス (68 件)、血漿交換 (42 件)、リツキシマブ (19 件)、ATG (17 件)、エクリズマブ (3 件)、ボルテゾミブ (3 件)、Belatacept (1 件)	-	1 年後 : 89.4%	1 年後 : 93.8%
腎-⑯	4 例 うち IVIG 投与 3 例	2 g/kg	血漿交換 (2 例)、mPSL パルス (2 例)	IVIG 投与例 3 例について、治療後も DSA が検出された。	IVIG 投与例 1 例において、移植腎が廃絶した。	1 例が死亡。

腎-① : Transplantation 2009; 87: 1837-41、腎-② : Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 1246-51、腎-③ : Transpl Int 2012; 25: 1165-73、腎-④ : Transplant Proc 2013; 45: 1524-7、腎-⑤ : Transplantation 2014; 97: 1240-6、腎-⑥ : Exp Clin Transplant 2014; 12: 328-33、腎-⑦ : 日本臨床腎移植学会雑誌 2015; 3: 92-5、腎-⑧ : Clin Transplant 2015; 29: 439-46、腎-⑨ : Am J Transplant 2016; 16: 1596-603、腎-⑩ : Transplantation 2016; 100: 391-9、腎-⑪ : Hum Immunol 2016; 77: 346-52、腎-⑫ : Transplantation 2018; 102: 688-98、腎-⑬ : Int J Organ Transplant Med 2019; 10: 127-36、腎-⑭ : Ann Transplant 2020; 25: e925488、腎-⑮ : PLoS One 2021; 16: e0250829、腎-⑯ : Transplant Proc 2022; 54: 1270-7。

- : 該当記載なし

表 12 肝移植における ABMR 治療の有効性に関する公表文献

文献	対象	IVIG 用法・用量	併用療法	抗体価	生着率・生存率等
肝-①	2 例	0.4 g/kg/日×5	mPSL パルス、血漿交換	-	フォローアップ時点 (6 カ月、35 カ月) で 2 例とも生着・生存。
肝-②	ABMR 発症例 4 例	0.4 g/kg/日×6 (3 例) 5 g/body×3 (1 例)	リツキシマブ (3 例)、血漿交換 (3 例)、脾摘 (2 例)	治療後に 1 例で ABO 血液型抗体が減少。	廃絶なし。 1 例が肝細胞癌再発のため死亡。
肝-③	ABMR 発症例 9 例 うち IVIG 投与 7 例	1 g/kg/日×2	ステロイドパルス、リツキシマブ (8 例)、血漿交換 (5 例)、ATG (2 例)	IVIG が投与された 7 例中 4 例がフォローアップ終了時に DSA 陰性。	IVIG 投与例 7 例中 1 例が再移植。 フォローアップ終了時に死亡例なし。
肝-④	9 例 うち IVIG 投与 5 例	1 g/kg/日×2	ステロイドパルス、リツキシマブ (7 例)、血漿交換 (7 例)、ATG (3 例)	DSA 陽性 8 例中 2 例がフォローアップ終了時に DSA 陰性。	生着率 1 年後 : 67% 生存率 1 年後 : 78%
肝-⑤	12 例 (小児) うち IVIG 投与 11 例	0.3~0.5 g/kg/日×3~5	mPSL パルス、血漿交換 (6 例)、ATG (2 例)、リツキシマブ (1 例)	-	生着率 3 年後 : 91.7% 10 カ月後に 1 例が死亡。
肝-⑥	8 例 (小児 1 例含む) うち IVIG 投与 6 例	総投与量 1~2 g/kg	血漿交換、mPSL パルス (7 例)、ATG (4 例)、リツキシマブ (4 例)、ボルテゾミブ (1 例)	-	IVIG 投与例 6 例中 2 例が再移植。 1 例が ABMR 治療中に死亡。

肝-① : Transplantation 2004; 78: 1225-8、肝-② : Clin Transplant 2010; 24: 747-51、肝-③ : Transpl Int 2015; 28: 1371-82、肝-④ : J Gastroenterol Hepatol 2017; 32: 887-93、肝-⑤ : Transplant Direct 2022; 8: e1359、肝-⑥ : J Clin Pharmacol 2022; 62: 254-71.

- : 該当記載なし

表 13 心移植における ABMR 治療の有効性に関する公表文献

文献	対象	IVIG 用法・用量	併用療法	抗体価	生着率・生存率等
心-①	3 例	2 g/kg	mPSL パルス	-	2 例が死亡 (移植 14 カ月後、5.5 年後)。
心-②	15 例	不明	血漿交換、リツキシマブ、mPSL (14 例)、ATG (11 例)、全リンパ節照射 (3 例)、ボルテゾミブ (2 例)	全例で治療後に DSA (抗 HLA 抗体) が減少。	生存率 6 カ月後 : 67%、1 年後 : 53% 生存期間 : 平均 1.3 年、中央値 0.8 年
心-③	20 例 うち IVIG 投与 18 例	2 g/kg (4 日間分割投与)	mPSL、血漿交換 (17 例)、リツキシマブ (9 例)	-	生存率 1 カ月後 : 80%、3 カ月後 : 60%、1 年後 : 50% 生存期間 : 中央値 0.96 年
心-④	6 例 (小児) うち IVIG 投与 3 例	1 g/kg (2 週間隔) ×2	mPSL パルス、ATG、リツキシマブ、アレムツマブ	-	生着率 1 年後 : 50%
心-⑤	19 例 うち ABMR 発症例 6 例	2 g/kg (2 日間分割) /月 投与期間 (中央値) : 6.7 カ月	ステロイドパルス (12 例)、血漿交換 (8 例)、Belatacept (7 例)、リツキシマブ (5 例)、ボルテゾミブ (4 例)、ATG (4 例)、フォトフェレーシス (2 例)、エクリズマブ (1 例)	ABMR 発症例で、治療後に DSA が減少。	ABMR 発症例 6 例中 1 例が死亡。

心-① : Transplantation 1998; 66: 800-5、心-② : Transplantation 2012; 93: 650-6、心-③ : J Heart Lung Transplant 2015; 34: 1050-7、心-④ : Pediatr Transplant 2017; 21: e12844、心-⑤ : Clin Transplant 2022; 36: e14524.

- : 該当記載なし

表 14 肺移植における ABMR 治療の有効性に関する公表文献

文献	対象	IVI 用法・用量	併用療法	抗体価	生着率・生存率等
肺-①	14 例 うち IVIG 投与 7 例	初期治療の投与量は不明。 初 期 治 療 後、 0.5 g/kg を 2 週間 隔で 3 カ月間投与し、 0.5 g/kg を 4 週間 隔で 3 カ月間投与。 上 記 治 療 後 に DSA 陽性の場合 は、0.5 g/kg を月 1 回継続	血漿交換、リツキシ マブ (4 例)	治療後に DSA が陰性とな る被験者が認められ た。	IVI 投与 7 例中 3 例が死亡。 6 カ月以内の死亡は 1 例。廃絶 に関する記載はなし。
肺-②	21 例 うち IVIG 投与 20 例	0.5～1 g/kg×1～3	リツキシマブ (18 例)、血漿交換 (8 例)、ボルテゾミブ (3 例)、ATG (1 例)、エクリズマブ (1 例)	21 例中 9 例で治療後に DSA が消失。	初回入院中に 6 例が死亡。ま た、試験期間中に残りの 15 例 も死亡に至り、内訳は ABMR の再発 6 例、CLAD 9 例であっ た。
肺-③	9 例	1 g/kg (血漿交換 後) を 3 カ月以上 継続	リツキシマブ、血漿 交換、mPSL パルス	治療後に DSA が減少。	9 例中 6 例が死亡。
肺-④	22 例 うち IVIG 投与 19 例	不明	リツキシマブ (17 例)、血漿交換 (20 例)	-	生着率 1 年後 : 68.2%、2 年後 : 50.0%、3 年後 : 27.3%
肺-⑤	16 例	0.5 g/kg/週×4 (HLA が陰性にな るまで)	リツキシマブ、ボル テゾミブ、血漿交 換、mPSL パルス	治療 6 カ月後に生存し ていた 11 例中 3 例で DSA が消失。	生着率 6 カ月後 : 68.7% 生存率 6 カ月後 : 68.7%、1 年後 : 56.2%
肺-⑥	27 例	2 g/kg+0.5 g/kg× 1～4	血漿交換又は免疫 吸着療法 (14 例)、 リツキシマブ (25 例)	治療を完了した 26 例中 25 例で DSA が消失。	生着率 1 年後 : 96%、3 年後 : 73%、 5 年後 : 73% 生存率 1 年後 : 96%、3 年後 : 80%、 5 年後 : 80%
肺-⑦	8 例	0.1～1 g/kg×2～ 20	リツキシマブ、血漿 交換、mPSL パルス (5 例)、ATG (1 例)	3 例で治療後に DSA が 減少。	生存率 ABMR 診断 6 カ月後 : 87.5% ABMR 診断 12 カ月後 : 50.0% 移植 3 年後 : 50.0%
肺-⑧	55 例	1 g/kg×3～5	血漿交換 (50 例)、 リツキシマブ (31 例)、ATG (5 例)、 ボルテゾミブ (4 例)	DSA 陽性 43 例中 37 例 で治療後に DSA が減 少。	生存率 治療 1 年後 : 62% 13 例で移植片機能不全となり 再移植が必要となった。

肺-① : Transpl Immunol 2013; 28: 1-5、肺-② : J Heart Lung Transplant 2013; 32: 1034-40、肺-③ : Transpl Immunol 2014; 31: 75-80、肺-④ : Am J Transplant 2016; 16: 1216-28、肺-⑤ : Clin Transplant 2017; 31:e12886、肺-⑥ : Pediatr Pulmonol 2020; 55: 754-64、肺-⑦ : Gen Thorac Cardiovasc Surg 2020; 68: 142-9、肺-⑧ : Ann Pharmacother 2022; 56: 60-4。

- : 該当記載なし

表 15 脾移植における ABMR 治療の有効性に関する公表文献

文献	対象	IVIG 用法・用量	併用療法	抗体価	生着率・生存率等
脾-①	1 例	0.5 g/kg×3 日 を 2 クール	血漿交換、リツキシマブ	治療後に DSA が減少。	空腹時血糖が改善し、正常範囲内を維持した。
脾-②	20 例 うち脾腎移植 3 例	0.5 g/kg×4 回	血漿交換、ボルテゾミブ、mPSL パルス (18 例)	DSA が平均 55% 減少。	脾腎移植の 1 例がボルテゾミブ治療の 14 カ月後 (移植 75 カ月後) に透析再導入に至った。移植 32 カ月後時点で当該患者の移植脾は廃絶に至っていた。死亡なし。
脾-③	1 例	0.5 g/kg×4 回	mPSL パルス、血漿交換、リツキシマブ	-	ABMR エピソード後 2 年時点で、移植臓器機能は良好であった。
脾-④	1 例	2 g/kg (2 分割)	mPSL パルス、ATG	-	移植脾が廃絶に至り、インスリン治療を再開した。
脾-⑤	1 例	1 g/kg×2 回 (2 週後に投与)	mPSL、リツキシマブ	-	移植脾臓が生着し、インスリン投与が不要の状態となった。

脾-① : Am J Transplant 2006; 6: 423-8、脾-② : Transplantation 2010; 90: 1486-92、脾-③ : Am J Transplant 2010; 10: 2717-22、脾-④ : Saudi J Kidney Dis Transpl 2016; 27: 1246-51、脾-⑤ : Am J Transplant. 2009; 9: 1961-6。

- : 該当記載なし

表 16 小腸移植における ABMR 治療の有効性に関する公表文献

文献	対象	IVIG 用法・用量	併用療法	抗体価	生着率・生存率等
小-①	30 例 うち IVIG 投与 10 例	10 g/日 (投与回数は記載なし)	血漿交換 (10 例)、リツキシマブ (8 例)、ボルテゾミブ (2 例)	-	IVIG 投与例の生着率及び生存率 : 90% IVIG 投与例の 1 例が治療抵抗性の ABMR 及び移植片喪失後の多臓器不全で死亡。
小-②	22 例 (小児) うち IVIG 投与 18 例	0.5 g/kg/日×4 日を 3 週毎 4 クール	mPSL パルス (14 例)、血漿交換 (12 例)、ATG (4 例)、リツキシマブ (3 例)、エクリズマブ (2 例)、インフリキシマブ (1 例)、ボルテゾミブ (1 例)	-	フォローアップ終了時 生着率 : 59.1% 生存率 : 68.2%
小-③	1 例 (小児)	0.1 g/kg/日×3 週間	ステロイドパルス、リツキシマブ、ATG	治療後に DSA が減少。	廃絶なし。 死亡の報告なし。

小-① : Transpl Int 2014; 27: 280-9、小-② : Pediatr Transplant 2017; 21: e12847、小-③ : Transplant Proc 2017; 49: 232-6。

- : 該当記載なし

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発の経緯と有効性及び安全性の検討方針について

申請者は、臓器移植における ABMR の治療に係る本剤開発の経緯について、以下のように説明している。

本剤は国内献血由来の血漿を原料とした非修飾型の IVIG であり、臓器移植領域では、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に係る効能・効果で承認を取得した。その作用機序として、補体による障害の軽減 (MHC 2007; 15: 61-74)、FcγRIIB を介した抗体産生の抑制 (Immunol Cell Biol 2009; 87: 529-33) に伴う抗ドナー抗体の低下、FcRn を介した抗ドナー抗体の異化代謝比率の増加 (J Clin Invest 2005; 115: 3440-50)、外来抗原及び抗イディオタイプ抗体による自己抗体の中和、補体活性化等、多彩な薬理作用が報告されている (Trends Immunol 2008; 29: 608-15)。

臓器移植は臓器不全の根治的治療法として確立されているものの、拒絶反応等により移植された臓器の廃絶が少なからず認められており、特に DSA 及び抗 HLA 抗体が関連する ABMR の治療が課題となっている。IVIG が ABMR の治療に使用された国内外の報告が多数あり (7.3 参照)、移植後の ABMR に対する IVIG の有用性が期待できると考え、腎移植後に ABMR を発現した成人の患者を対象として本剤の有効性及び安全性を検討する国内第 III 相試験を実施した。なお、ABMR の発現が認められる腎移植

後の患者数は限られており、移植医療の特性を考慮した場合、プラセボを対照とした比較試験を実施することは困難と考えること、主要評価項目を移植腎生着率とすることで、いずれの施設でも客観的な評価が可能であることから、非盲検非対照試験として実施した。小児の腎移植、腎以外の臓器移植（肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植）については、患者数が非常に限られており、臨床試験の実施は困難と考え、日本移植学会により臓器移植後の ABMR の治療に係る IVIG の使用実態を把握する目的で実施された国内使用実態調査の二次調査の結果及び国内外の公表文献（診療ガイドラインを含む）についても確認し、臓器移植における ABMR に対する本剤の有効性及び安全性を説明することとした。

機構は、以下のように考える。

臓器移植後に ABMR の発現が認められる患者数は限られているため、比較的患者数が多い成人の腎移植においても十分な症例数での比較対照臨床試験の実施は困難であること、国内に IVIG の使用実態があり、ABMR に対しプラセボ群の設定は困難であることも考慮すると、国内第 III 相試験を非盲検非対照試験としたことはやむを得ない。また、小児の腎移植、及びその他の臓器移植においても ABMR の治療は重要であるが、成人の腎移植よりもさらに患者数が少なく臨床試験の実施が困難であること、成人の腎移植後の ABMR で IVIG の有効性が確認されれば、作用機序からそれ以外の臓器移植における IVIG の有効性もある程度期待できると考えられることから、国内第 III 相試験の結果を踏まえつつ、国内使用実態調査や国内外の公表文献に基づいて各臓器移植後の ABMR に対する本薬の有効性評価を行うとした申請者の検討方針は妥当である。したがって、本剤の審査にあたっては、非盲検非対照試験ではあるものの、客観性の高い評価項目で有効性を評価した国内第 III 相試験の成績に加えて、国内使用実態調査や公表文献も参考に、腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における ABMR の治療に関する本剤の有効性及び安全性について検討することとする。

7.R.2 有効性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.2 の検討より、臓器移植後の ABMR の治療に関する本剤の臨床的意義がある有効性は期待できると考える。

7.R.2.1 腎移植

申請者は、腎移植における ABMR の治療に関する本剤の有効性について、以下のように説明している。

腎移植後に ABMR を発現した成人の患者を対象とした国内第 III 相試験において、主要評価項目である投与開始 6 カ月後の移植腎生着率 [95%CI] は 95.7 [78.1, 99.9] % (22/23 例) であった (FAS)。

試験実施前に、高用量 IVIG（総投与量 4 g/kg 体重）使用時の 6 カ月後の生着率が 90.5%との報告（腎-⑧）、高用量 IVIG（総投与量 1.6～4 g/kg 体重）使用時の 1 年後の生着率は約 70～80%程度（腎-⑧、Exp Clin Transplant 2013; 11: 404-7、Ann Transplant 2017; 22: 468-74 等）との報告から、6 カ月後生着率にもある程度の幅はあると推測されることから、ばらつきを 5%程度と推定し、本剤の目標有効率は 85%と考えた。また、リツキシマブを併用した際の低用量 IVIG（総投与量 30 g/body）使用時の 6 カ月後の生着率は 55.6%と報告されていること（腎-②）から、高用量 IVIG を使用する国内第 III 相試験においては、有効率が少なくとも 55.6%を上回れば臨床的に意義があると考えた。これらの値（85%及び 55.6%）について、有効性が検証されたと判断する基準としては事前に設定していなかったものの、本試験における移植腎生着率（95.7%）が 85%を上回ったこと、移植腎生着率の 95%CI の下限（78.1%）は 55.6%を上回

ったことを踏まえ、腎移植における ABMR の治療に関する本剤の有効性は期待できると考える。

主な副次評価項目について、投与開始 6 カ月後の生存率 [95%CI] は 95.7 [78.1, 99.9] % (22/23 例) であった。ベースラインからの腎機能 (血清クレアチニン値及び eGFR) は、大きな変動なく推移した。

国内使用実態調査では、腎臓 (小児) での IVIG 投与開始 6 カ月後の生着率は 100% (17/17 例) と、国内第 III 相試験の結果 (95.7%) と同程度であった。IVIG 投与後 6 カ月付近の生着率が評価可能な公表文献 (表 11) では、腎移植における生着率は 37.5~100% であった。また、小児に関する報告 12 報 (Transpl Int 2012; 25: 1165-73、Transpl Int 2019; 32: 38-48、Pediatr Transplant 2019; 23: e13590 等) において、評価時期を問わない生着率は 58.3~100% であった。

ABMR に関連する抗体価について、国内第 III 相試験の投与開始 6 カ月後において、ベースライン時に最も高い抗体価 (MFI) を示した抗体の抗体価がベースラインから低下した患者の割合は、全体 (抗 HLA 抗体又は抗 non-HLA 抗体) では 60.9% (14/23 例)、抗 HLA 抗体では 69.6% (16/23 例)、抗 non-HLA 抗体では 65.2% (15/23 例) であった。国内使用実態調査では、2020 年以前は HLA 抗体検査が保険適用外であったことから測定された症例は限られているものの、IVIG 投与後に抗 HLA 抗体価が投与前と比べて低下した患者の割合は、腎臓 (小児) では 62.5% (5/8 例) であり、国内第 III 相試験と同程度の結果であった。また、ABMR の治療後に DSA が減少又は消失した例が複数の公表文献で報告されている (表 11)。

以上より、国内第 III 相試験において、成人の腎移植後の ABMR に対する本剤の有効性が期待される結果が示され、腎臓 (小児) に関する国内使用実態調査及び腎移植後の ABMR 治療に関する公表文献では、国内第 III 相試験とほぼ同程度の有効性であった。また、国内外の診療ガイドラインにおいて IVIG が有用である旨が記載されていることから、腎移植後の ABMR に対する本剤の有効性が裏付けられていると考える。

機構は、以下のように考える。

腎移植後に ABMR を発現した成人の患者を対象とした国内第 III 相試験において、有効性を判断する基準や閾値が事前に設定されていなかったことは適切とはいえないものの、主要評価項目である投与開始 6 カ月後の移植腎生着率 95.7 [78.1, 99.9] % (22/23 例) は公表論文等で示された生着率と比較しても遜色ないことや、有効性に関する申請者の考察等を考慮すると、腎移植後の ABMR に対する有効性が示唆されていると判断できる。また、副次評価項目である腎機能 (血清クレアチニン値、eGFR 値) に本剤投与後に悪化する傾向は認められず、投与 6 カ月後までの生存率は 95.7% (22/23 例) と高かったことや、国内使用実態調査の結果や公表文献、国内外の診療ガイドラインの記載内容、それらを基にした小児腎移植に関する申請者の考察も勘案すると、小児含め腎移植後の ABMR の治療に関する本剤の臨床的に意義がある有効性は期待できる。

7.R.2.2 肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植

申請者は、肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植における ABMR の治療に関する本剤の有効性について、以下のように説明している。

国内使用実態調査 (7.3.1) では、臓器別の移植について、肝臓 61 例、心臓 11 例、肺 48 例、脾臓 4 例、小腸 3 例が報告された。IVIG 投与開始 6 カ月後の生着率は、肝臓では 75.4% (46/61 例)、心臓では 81.8% (9/11 例)、肺では 85.4% (41/48 例)、脾臓では 75.0% (3/4 例)、小腸では 33.3% (1/3 例) であり、脾臓及び小腸の報告例数は限られているものの、いずれの臓器においても生着に至った症例が認められ

た。また、IVIG 投与開始 6 カ月後の生存率は、肝臓では 77.0% (47/61 例)、心臓では 81.8% (9/11 例)、肺では 93.8% (45/48 例)、脾臓では 100% (4/4 例)、小腸では 100% (3/3 例) であり、ABMR による移植臓器の廃絶により致死的な転帰をたどる肝臓、心臓及び肺等の臓器を含め、良好な結果が得られた。そのうち小児例として肝臓 18 例、心臓 1 例、肺 7 例が報告され、IVIG 投与開始 6 カ月後の生着率はそれぞれ 88.9% (16/18 例)、100% (1/1 例) 及び 71.4% (5/7 例)、IVIG 投与開始 6 カ月後の生存率はそれぞれ 94.4% (17/18 例)、100% (1/1 例) 及び 100% (7/7 例) であり、成人と明らかに異なる傾向は認められなかった。

IVIG 投与後 6 カ月付近の生着率が評価可能な公表文献 (7.3.2) では、生着率は心臓 60~100% (表 13; 心-①、心-②、心-③)、肺 68.7~87.5% (表 14; 肺-①、肺-⑤、肺-⑦)、脾臓 100% (表 15; 脾-②) 及び小腸 86.4% (表 16; 小-②) であり、成人の腎移植患者を対象とした国内第 III 相試験の結果と大きく異ならなかった。肝臓について (表 12) は、IVIG 投与後 6 カ月付近の生着率が評価可能な公表文献はなかったものの、1 年後の生着率は 67% (肝-④)、3 年後の生着率は 91.7% (肝-⑤) と報告されている。小児に関する報告は、肝臓 8 報、心臓 2 報、小腸 2 報であった。肝臓について、小児 12 例を対象とした研究 (表 12; 肝-⑤) では 11/12 例で生着が認められており、その他の報告は多くが 1 例の症例報告であったが、移植肝の廃絶例は認められなかった。心臓について、1 報 (表 13; 心-④) では生着率が 66.7% (2/3 例) と報告されており、他の 1 報の症例報告 (Prog Transplant 2010; 20: 288-91) では廃絶は認められなかった。小腸 (表 16) では、1 報 (小-②) では生着率が 59.1% (13/22 例) と報告されており、他の 1 報の症例報告 (小-③) では廃絶は認められなかった。

ABMR に関連する抗体価については、国内使用実態調査では、2020 年以前は HLA 抗体検査が保険適用外であったことから測定された症例は限られているものの、IVIG 投与後に抗 HLA 抗体価が投与前と比べて低下した患者の割合は、肝臓では 66.7% (2/3 例)、心臓では 100% (3/3 例)、肺では 96.8% (30/31 例)、脾臓では 100% (2/2 例)、小腸では 100% (1/1 例) であり、国内第 III 相試験の結果と大きく異ならなかった。また、各臓器移植において、ABMR の治療後に DSA が減少又は消失した例が複数の公表文献で報告されている (表 12~表 16)。

以上より、肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植後の ABMR に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

腎移植後の ABMR の治療に関する本剤の有効性が期待される結果が得られた国内第 III 相試験と比較した国内使用実態調査の結果と申請者の説明を踏まえれば、肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植後の ABMR の治療に関する IVIG の有効性は示唆されている。また、国内外の公表文献において報告されている各臓器移植後の ABMR の治療における IVIG の効果と国内使用実態調査の結果に齟齬がないことや、ABMR の主要な機序と本剤の作用機序は移植臓器によらず共通であると推定されることも踏まえると、肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植後のいずれにおいても、ABMR の治療に関する本剤の有効性は期待できる。

7.R.3 安全性について

申請者は、臓器移植後の ABMR の治療に関する本剤の安全性について、以下のように説明している。

腎移植後に ABMR を発現した患者を対象とした国内第 III 相試験での有害事象及び副作用の発現割合は 84.0% (21/25 例) 及び 64.0% (16/25 例) であり、1 回あたりの投与量が同じ (1 g/kg 体重) である抗

ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に係る国内臨床試験（脱感作試験）での発現割合（それぞれ 76.5%〈13/17 例〉及び 64.7%〈11/17 例〉）と比べて明らかな違いはなかった。

国内使用実態調査において、全臓器での移植後の有害事象の発現割合は 38.9%（56/144 例）であり、臓器別では、腎臓（小児）47.1%（8/17 例）、肝臓 41.0%（25/61 例）、心臓 0%（0/11 例）、肺 43.8%（21/48 例）、脾臓 0%（0/4 例）、小腸 66.7%（2/3 例）であった。全臓器での副作用の発現割合は 9.7%（14/144 例）であり、臓器別では、腎臓（小児）23.5%（4/17 例）、肝臓 6.6%（4/61 例）、心臓 0%（0/11 例）、肺 12.5%（6/48 例）、脾臓 0%（0/4 例）、小腸 0%（0/3 例）であった。

各臓器において 2 例以上に認められた有害事象は、腎臓（小児）では発熱（3 例）、鼻炎（2 例）、肝臓ではサイトメガロウイルス感染、脳出血、肝静脈狭窄、胆管炎（各 3 例）、肺ではサイトメガロウイルス感染（10 例）、肺炎（3 例）であった。肝臓では肝胆道系、肺では感染性の有害事象の発現が多い傾向が認められた。全体で 2 例以上に認められた副作用は発熱、サイトメガロウイルス感染（各 2 例）であり、発熱はいずれも腎臓（小児）、サイトメガロウイルス感染はいずれも肺での報告であった。

死亡に至った有害事象は、肝臓で 12 例（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、敗血症、播種性血管内凝固、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〈重複あり〉）、肺で 1 例（真菌感染・意識変容状態）に認められた。死亡に至った副作用は、肝臓で 2 例（アスペルギルス感染及び肝不全各 1 例）に認められた。

重篤な有害事象の発現割合は 27.1%（39/144 例）であり、臓器別の発現例数は、腎臓（小児）2/17 例、肝臓 20/61 例、肺 15/48 例、小腸 2/3 例であった。重篤な副作用の発現割合は 5.6%（8/144 例）であり、臓器別の発現例数は、肝臓 4 例（胃腸出血、アスペルギルス感染、肝不全、消化管ストーマ合併症、脳出血、胆管炎〈重複あり〉）、肺 4 例（腸壁気腫症、サイトメガロウイルス感染、網膜血管腫、出血性膀胱炎、移植後リンパ増殖性疾患〈重複あり〉）であった。

小児では、有害事象の発現割合は 25.6%（11/43 例）であり、臓器別の発現例数は、腎臓（小児）8/17 例、肝臓 2/18 例、肺 1/7 例であった。副作用の発現割合は 11.6%（5/43 例）であり、臓器別の発現例数は、腎臓（小児）4/17 例（発熱、皮下組織膿瘍、頭痛、嘔吐、筋肉痛〈重複あり〉）、肝臓 1/18 例（胆管炎）であった。重篤な有害事象は 5 例（腎臓（小児）2 例、肝臓 2 例、肺 1 例）に認められ、重篤な副作用は肝臓 1 例（胆管炎）に認められた。死亡に至った有害事象は、肝臓 1 例（気胸）に認められたが、副作用とは判断されなかった。

公表文献では、記載のあった有害事象の多くは感染症であったが、IVIG と他の治療が併用されている場合が多く、IVIG と感染症の関連性について言及されているものはなかった。IVIG の副作用と判断された事象について記載がある公表文献を表 17 に示す。報告された事象は、既に本剤又は併用薬の添付文書等で注意喚起されていることから、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 17 ABMR 治療に関する公表文献 (安全性)

文献	対象	IVIG 用法・用量	併用療法	安全性に関する結果の概要
腎-⑧	21 例	1 g/kg/週×4	リツキシマブ、血漿交換、mPSL パルス	有害事象は IVIG 投与群 (21 例) に 41 件、対照 (未治療) 群 (10 例) に 10 件認められ、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。
腎-⑪	1 例	0.4 g/kg×4	リツキシマブ、血漿交換、mPSL パルス	急性液性拒絶への治療開始 3 日目に臍周囲での腹痛及び嘔気が発現し、CT の結果、回腸炎が認められた。IVIG 中止後に症状が消失したことから、本症状は IVIG の副作用と判断された。
腎-⑬	- (総説)	0.1~0.5 g/kg (改善するまで毎日) 2 g/kg×1 又は数回	-	投与 30 分以内に infusion reaction が起こり得る。他に血栓症、溶血性貧血、腎不全、敗血性髄膜炎等が報告されている。
腎-⑲	26 例	0.1 g/kg×5 (血漿交換後) + 0.5 g/kg (最終血漿交換後)	血漿交換、mPSL パルス (17 例)、ATG (9 例)	IVIG 投与に伴う infusion reaction が 8 例 10 件認められた。また、出血が 4 例 4 件認められた。
腎-⑳	21 例	1.5 g/kg (3 分割、最大で 60 g/日) 重篤な急性 ABMR を有する 2 例に対し、2 コース目の投与 (1.5 g/kg)	リツキシマブ (10 例)、血漿交換、ボルテゾミブ	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%) 等が認められた。感染症はリツキシマブ併用群で多く認められた (70%) が、IVIG との関連は記載なし。IVIG 投与中 3 例に中等度のアレルギー反応が認められたが、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。
腎-㉑	13 例	1.5 g/kg (最終血漿交換後) × 2~3 日で分割投与 (最大 60 g/日)	血漿交換、シクロホスファミド、mPSL パルス	IVIG 投与中 5 例にアレルギー反応が認められ、抗ヒスタミン薬及びプレドニゾロンで治療された。
肺-⑥	27 例	2 g/kg + 0.5 g/kg×1~4	血漿交換又は免疫吸着療法 (14 例)、リツキシマブ (25 例)	1 例でアレルギー反応を認めた。以下の入院を要する感染症が発現した。IVIG との関連については記載なし。 肺における感染: 12 例 ウイルス感染: 9 例 細菌感染: 7 例

腎-⑧: Clin Transplant 2015; 29: 439-46、腎-⑪: Transpl Int 2011; 24: e111-4、腎-⑬: Pharmacotherapy 2014; 34: 733-44、腎-⑲: ClinTranspl 2014; 179-87、腎-⑳: Transplant Direct 2016; 2: e91、腎-㉑: Transplantation 2017; 101: 2545-52、肺-⑥: Pediatr Pulmonol 2020; 55: 754-64。

-: 該当記載なし

以上、腎移植後に ABMR を発現した成人患者を対象とした国内第 III 相試験、腎移植 (小児)、肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植後の ABMR 治療に関する国内使用実態調査の結果、臓器移植後の ABMR の治療における本剤の忍容性は全体的に良好であり、公表文献で認められた有害事象の多くは本剤でこれまでに認められている事象であった。したがって、臓器移植後の ABMR に対する本剤の安全性プロファイルは既承認効能・効果と同様で、新たなリスクはないと考えた。

機構は、以下のように考える。

腎移植後に ABMR を発現した成人患者を対象とした国内第 III 相試験、国内使用実態調査及び国内外の公表文献で示された有害事象や副作用の発現状況からは、本剤の既知の安全性プロファイルと異なるような明らかなシグナルは認められていないと判断できる。したがって、抗ドナー抗体陽性移植における術前脱感作と同様に、臓器移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで既存の添付文書における注意喚起に基づいて適切に使用すれば、臓器移植後の ABMR の治療に関する本剤の安全性は管理可能と考ええる。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、臓器移植後の ABMR 治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

ABMRにより移植臓器の廃絶に至る場合が少なくないことから、移植臓器を長期間に亘り生着させるためには、ABMRの治療が重要である。現在、ABMRの治療として、抗体を除去する目的でIVIG投与や血漿交換療法を用いることや、抗体産生を抑制する目的でB細胞を枯渇させるリツキシマブ、形質細胞に作用するボルテゾミブを用いること等が各国のガイドラインで推奨されている。本邦のガイドラインにおいても、ステロイドパルス療法単独や高用量IVIG、血漿交換療法、ATGやリツキシマブ等を併用した治療が有効であるとされており、IVIGが他の治療と併用されている。

腎移植後にABMRを発現した成人患者を対象とした国内第III相試験において、移植腎生着率は95.7%と良好であった。また、安全性について、IVIG療法はIgGを投与することから免疫抑制に繋がる可能性は低く、腎移植後のABMR患者を対象としたコホート研究において、ABMR治療にIVIGが使用された症例では、IVIG未使用例に比べて、細菌性感染症の発症率が有意に低いことが報告されている（PLoS One 2021; 16: e0250829）。IVIGの大量投与による血液粘度の上昇に伴う血栓塞栓症の副作用に注意する必要があるが、投与速度や投与量を患者の状態に応じて適宜調節することで、発現リスク低下が可能である。

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

機構は、臓器移植後のABMRの治療に関する本剤の有効性について、一定の意義がある効果が期待でき（7.R.2 参照）、安全性については、臓器移植に精通した医師のもと本剤を使用する限り管理可能で（7.R.3 参照）、推定される本剤の有効性を踏まえれば、臨床的に許容可能と考え得ることから、本剤をABMRの治療の選択肢の1つとして臨床現場に提供することに意義はあると考える。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明している。

国内第III相試験及び国内使用実態調査の結果並びに公表文献での報告から、抗体の種類や移植臓器にかかわらず、臓器移植におけるABMRの治療の目的でIVIGが使用され、本剤の有効性及び忍容性が確認されていると考える（7.R.2、7.R.3 参照）。

小児の臓器移植におけるABMRの本剤による治療については国内第III相試験では検討されていないが、国内使用実態調査から腎移植を中心に小児への使用状況が確認されている。また、公表文献では24報（腎臓12報、肝臓8報、心臓2報及び小腸2報）で小児への使用が確認され、有効性が認められた旨が報告されている。

以上より、効能・効果を「腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植後の抗体関連型拒絶反応の治療」と設定することは適切と考える。なお、警告欄において、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は、腎移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行う旨を記載していることから、臓器移植後のABMRの治療に用いる場合にも同様に、各臓器移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行う旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性について、提出された資料から、臓器移植（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植）後のABMRの治療の目的でIVIGが使用されることが確認され、ABMRに関連する抗体の種類にかかわらず本剤が一定の意義がある効果を示すことが推定された（7.R.2 参照）。安全性については、

移植領域の既承認効能・効果である「抗ドナー抗体陽性移植における術前脱感作」と比較して新たな安全性上の懸念は認められておらず、本剤により得られる有効性を踏まえれば、臓器移植に精通した医師のもとで本剤を使用する限り臨床的に許容可能と考える（7.R.3 参照）。

以上より、本剤の効能・効果は、「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植」とし、警告欄において「各臓器移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで本剤を投与する」旨を注意喚起することが適切である。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験の用法・用量は、脱感作試験（7.R.3）の用法・用量である「1 回 1 g/kg 体重を 7 日間で 4 回投与」を参考に設定した。国内第 III 相試験の対象となる腎移植後の患者は、腎性貧血の合併が脱感作試験の対象であった腎移植前の患者と比べて少なく、ヘマトクリット値が改善している可能性があり、本剤を短期間に大量に投与した場合に、血液粘度の急激な上昇により血栓塞栓症の発生リスクが高まる懸念があると考えた。したがって、国内第 III 相試験では、1 週間の間に大量（最大 4 g/kg 体重）に投与することがないように、「10 日間で 1 回 1 g/kg 体重を 2 回投与し、症状に応じて治験担当医師の判断に基づき 1 g/kg 体重を最大 2 回追加投与する」と設定した。

国内第 III 相試験の結果、主要評価項目である投与開始 6 カ月後の移植腎生着率は 95.7%（22/23 例）であり、ABMR の治療に関する本剤の有効性は期待できると考える（7.R.2 参照）。FAS（23 例）全例が 2 回の投与を完了し、1 例が追加投与 1 回（総投与回数 3 回）、4 例が追加投与 2 回（総投与回数 4 回）であった。FAS における 1 回の平均投与量（範囲）は 1.00（0.98～1.01）g/kg 体重、平均総投与量（範囲）は 2.39（1.98～4.00）g/kg 体重であった。また、初回投与から 2 回目投与までの投与間隔について、連日投与は 1 例、1 週間未満は 13 例、1 週間以上は 9 例であった。

国内使用実態調査における IVIG の用法・用量の分布を表 18 及び表 19 に示す。全臓器における 1 回の平均投与量（範囲）は 0.44（0.06～2.06）g/kg 体重、平均総投与量（範囲）は 2.04（0.06～9.69）g/kg 体重であった。臓器別の用法・用量について、腎臓（小児）では、1 回の平均投与量（0.94 g/kg 体重）は国内第 III 相試験と同程度であったが、平均総投与量（1.40 g/kg 体重）は国内第 III 相試験より少なかった。肝臓、心臓及び肺では、本剤の自己免疫疾患に対する用法・用量として承認されている 1 回投与量（0.4 g/kg 体重）と同程度であった。1 回平均投与量が国内第 III 相試験よりも低い傾向であった理由は、適用外使用であることや公表文献を参考にしていたことであると考えた。平均総投与量は、心臓及び肺では他の臓器に比べて多く、国内第 III 相試験で用いた最大の総投与量 4 g/kg 体重を超える症例が認められ、総投与量が 9～10 g/kg 体重の例もあった。心臓及び肺は廃絶により死亡に至る臓器であることや、感染症を契機に ABMR が悪化し廃絶するリスクが高まることを考慮して免疫抑制作用の少ない本剤を繰り返し投与せざるを得ない状況により、結果的に総投与量が増大したと考えた。脾臓及び小腸は症例数が非常に限られていたが、1 回平均投与量は本剤の重症感染症に対する用法・用量として承認されている 1 日 5 g（体重 50 kg 換算で 0.1 g/kg 体重/日）と同程度であった。

表 18 国内実態調査における IVIG の平均 1 回投与量、平均総投与量及び平均投与回数

	全臓器 (144 例)	腎臓 (小児) (17 例)	肝臓 (61 例)	心臓 (11 例)	肺 (48 例)	脾臓 (4 例)	小腸 (3 例)
1 回投与量 (g/kg 体重)	0.44±0.38 0.36 (0.06, 2.06)	0.94±0.69 0.74 (0.10, 2.06)	0.39±0.23 0.38 (0.06, 1.00)	0.41±0.42 0.28 (0.08, 1.62)	0.37±0.23 0.35 (0.06, 1.00)	0.19±0.12 0.18 (0.07, 0.35)	0.12±0.01 0.13 (0.10, 0.13)
総投与量 (g/kg 体重)	2.04±1.96 1.44 (0.06, 9.69)	1.40±0.86 1.00 (0.30, 3.71)	1.66±1.12 1.58 (0.06, 4.53)	2.95±3.45 1.01 (0.20, 9.69)	2.72±2.39 1.71 (0.15, 8.82)	0.49±0.32 0.37 (0.21, 1.03)	0.92±0.31 1.01 (0.50, 1.25)
投与回数 (回)	5.6±4.4 5 (1, 20)	2.1±1.3 1 (1, 5)	4.6±3.2 5 (1, 20)	6.2±4.3 5 (1, 15)	8.1±5.1 7.5 (1, 18)	3.0±1.2 3.5 (1, 4)	7.7±2.1 8 (5, 10)

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（最小，最大）

表 19 国内実態調査における IVIG の用法・用量の分布

		全臓器 (144 例)	腎臓 (小児) (17 例)	肝臓 (61 例)	心臓 (11 例)	肺 (48 例)	脾臓 (4 例)	小腸 (3 例)
1 回投与量 (g/kg 体重)	0.1 以下	13.9 (20)	5.9 (1)	9.8 (6)	27.3 (3)	14.6 (7)	50.0 (2)	33.3 (1)
	0.1 超 0.2 以下	14.6 (21)	11.8 (2)	9.8 (6)	18.2 (2)	18.8 (9)	0	66.7 (2)
	0.2 超 0.3 以下	11.8 (17)	0	16.4 (10)	9.1 (1)	10.4 (5)	25.0 (1)	0
	0.3 超 0.4 以下	19.4 (28)	11.8 (2)	31.1 (19)	9.1 (1)	10.4 (5)	25.0 (1)	0
	0.4 超 0.5 以下	16.7 (24)	11.8 (2)	16.4 (10)	18.2 (2)	20.8 (10)	0	0
	0.5 超 0.6 以下	6.9 (10)	5.9 (1)	3.3 (2)	0	14.6 (7)	0	0
	0.6 超 0.7 以下	2.8 (4)	0	3.3 (2)	9.1 (1)	2.1 (1)	0	0
	0.7 超 0.8 以下	2.1 (3)	5.9 (1)	0	0	4.2 (2)	0	0
	0.8 超 0.9 以下	0.7 (1)	0	1.6 (1)	0	0	0	0
	0.9 超 1.0 以下	6.9 (10)	17.6 (3)	8.2 (5)	0	4.2 (2)	0	0
総投与量 (g/kg 体重)	1.0 超	4.2 (6)	29.4 (5)	0	9.1 (1)	0	0	0
	1 以下	38.9 (56)	52.9 (9)	36.1 (22)	45.5 (5)	33.3 (16)	75.0 (3)	33.3 (1)
	1 超 2 以下	25.0 (36)	29.4 (5)	26.2 (16)	18.2 (2)	20.8 (10)	25.0 (1)	66.7 (2)
	2 超 3 以下	17.4 (25)	11.8 (2)	26.2 (16)	0	14.6 (7)	0	0
	3 超 4 以下	4.9 (7)	5.9 (1)	8.2 (5)	9.1 (1)	0	0	0
	4 超	13.9 (20)	0	3.3 (2)	27.3 (3)	31.3 (15)	0	0

割合%（例数）

成人、小児別での国内実態調査における IVIG の用法・用量の分布を表 20 に示す。全臓器では 1 回の平均投与量は小児の方が多かったが、平均総投与量は同程度であった。成人と小児のいずれにおいても投与が確認された臓器は、肝臓、心臓及び肺であった。肝臓では、1 回の平均投与量は成人と小児で同程度であったが、平均総投与量は成人と比べて小児でやや多かった。肺では、1 回の平均投与量及び平均総投与量のいずれも成人と小児で同程度であった。心臓では、小児は 1 例のみであったが、他の臓器に比べて最も多くの用量が投与された。

表 20 国内実態調査における IVIG の平均 1 回投与量、平均総投与量（成人、小児別）

	全臓器		肝臓		心臓		肺	
	成人 (101 例)	小児 (43 例)	成人 (43 例)	小児 (18 例)	成人 (10 例)	小児 (1 例)	成人 (41 例)	小児 (7 例)
1 回投与量 (g/kg 体重)	0.34±0.22 0.33 (0.06, 1.00)	0.66±0.55 0.50 (0.10, 2.06)	0.36±0.22 0.36 (0.06, 1.00)	0.45±0.23 0.39 (0.12, 0.91)	0.29±0.19 0.24 (0.08, 0.62)		0.36±0.23 0.35 (0.06, 1.00)	0.40±0.24 0.33 (0.12, 0.75)
総投与量 (g/kg 体重)	2.03±1.97 1.37 (0.06, 9.27)	2.06±1.96 1.63 (0.15, 9.69)	1.52±1.05 1.42 (0.06, 3.84)	2.00±1.20 1.78 (0.15, 4.53)	2.28±2.85 0.76 (0.20, 9.27)		2.72±2.30 1.95 (0.15, 7.42)	2.73±2.86 1.13 (0.75, 8.82)

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（最小，最大）（心臓の小児 1 例は個別値）

ABMR 治療を目的に IVIG を投与した国内外の公表文献における臓器別の投与量を表 21 に示す。腎臓での 1 回の平均投与量及び平均総投与量は国内第 III 相試験と同程度であった。肝臓、心臓及び肺では、1 回の平均投与量は、国内第 III 相試験及び腎臓の公表文献と同程度であったが、平均総投与量は腎臓の用量を上回り、4 g/kg 体重を超える使用が確認された。脾臓及び小腸では報告数が少ないものの、脾臓では 1 回の平均投与量、平均総投与量とも国内第 III 相試験と同程度であった。小腸では、1 回平均投与

量は本剤の自己免疫疾患に対する用法・用量として承認されている1回投与量（0.4 g/kg 体重）と同程度であったが、総投与量は4 g/kg 体重を超えていた。

表 21 公表文献における IVIG の用法・用量

	腎臓	肝臓	心臓	肺	脾臓	小腸
	66件	19 件	9件	8件	6件	2件
1回投与量 (g/kg 体重)	0.71 0.10, 2.00	0.78 0.40, 1.50	1.17 0.25, 2.00	1.01 0.10, 2.00	0.75 0.50, 1.00	0.30 0.10, 0.50
総投与量 (g/kg 体重)	2.02 0.10, 8.00	3.34 1.00, 17.50	4.69 2.00, 12.00	4.94 1.50, 10.00	2.50 2.00, 4.00	5.05 2.10, 8.00

上段：平均値（各公表文献の投与量を文献数で除して算出）、下段：最小、最大

国内の診療ガイドラインでは、IVIG の用法・用量に関する記載はないが、海外の診療ガイドライン（表 8）には用法・用量に関する記載がされているものがある。ガイドラインによって IVIG の用量に幅があるものの、1回投与量は0.1～2 g/kg 体重とされており、国内第 III 相試験における1回投与量（1 g/kg 体重）はこの範囲内であった。また、総投与量については、国内第 III 相試験の設定（最大4 g/kg 体重）を超える投与が許容されているガイドラインもあり、臓器によっては4 g/kg 体重を超える総投与量が必要となる場合もあると考えた。

IVIG の投与量別の安全性について、国内使用実態調査における各総投与量別の副作用の発現割合は、1 g/kg 体重以下で10.7%（6/56 例）、1～2 g/kg 体重で11.1%（4/36 例）、2～3 g/kg 体重で12.0%（3/25 例）、3～4 g/kg 体重では0%（0/7 例）、4 g/kg 体重超では5.0%（1/20 例）であり、用量依存的に副作用が増える傾向は認められなかった。本剤を短期間に大量に投与した場合に懸念される、血栓塞栓症に関連する有害事象は認められなかった。

以上、国内第 III 相試験、国内使用実態調査及び文献調査の結果から、初期治療としては「2 g/kg 体重（1 g/kg 体重×2 回）」、総投与量は、症例によって症状や所見を考慮したうえで、本剤の更なる追加投与も必要であると考え、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、以下のとおり設定することが適切と考える。

【用法・用量（案）】（関連部分のみ）

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

【用法・用量に関連する注意（案）】（関連部分のみ）

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

機構は、以下のように考える。

本剤の用量について、国内第 III 相試験の結果から、腎移植後の成人の ABMR に対して 1 回あたり 1 g/kg 体重を通常 2 回、最大 4 回（総投与量としては最大 4 g/kg 体重）投与した際の有効性及び安全性が確認されている（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。国内使用実態調査及び公表文献の結果、1 回あたり 1 g/kg 体重未満の投与で臓器の生着が認められた例も一定数確認されたことから、1 回あたりの投与量は通常 1 g/kg 体重とし、患者の年齢や状態に応じて適宜減量可能な設定とすることが妥当である。総投与量に

ついて、国内使用実態調査では、腎移植（小児）、脾移植及び小腸移植では国内第 III 相試験の範囲内の投与量であった。一方で、肝移植、心移植及び肺移植では、国内第 III 相試験の総投与量の最大量（4 g/kg 体重）を超える量を投与された例が認められ、患者によっては、4 g/kg 体重を超える総投与量が必要となる場合も想定されること、総投与量が 4 g/kg 体重を超える症例で特段の安全性に関するリスクの上昇も認められていないことから、総投与量の上限を設定しないことは妥当である。投与回数については、国内使用実態調査では国内第 III 相試験と同じく 4 回までが多いものの、4 回超の投与例も認められ、特に肝臓、心臓、肺及び小腸で投与回数の中央値が 5 回以上と報告されていることも踏まえ、本剤を 2 回投与しても ABMR が継続し、かつ本剤による対応が適切と判断される症例では、必要に応じて追加投与を可能とし、投与回数の上限を設定しないことは妥当である。なお、国内使用実態調査及び公表文献において、成人と同様の小児における使用実態が確認されており、本剤の有効性が期待されること、また、小児に特有の安全性上の懸念は認められていないことから、小児に対しても成人と同様の用法・用量を設定することは妥当である。

以上より、ABMR の治療に関する本剤の用法・用量を、患者の年齢、移植臓器にかかわらず「通常、人免疫グロブリン G として、1 日あたり 1 回 1,000 mg（10 mL）/kg 体重を 2 回点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、必要に応じて追加投与する。」と設定し、用法・用量に関連する注意において、本剤は投与開始から 10 日間以内を目安に 2 回の投与を完了するが、患者の年齢及び状態に応じて適宜調節する旨を注意喚起することが適切である。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように説明している。

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植後の ABMR の治療に関する国内使用実態調査及び国内外の公表文献で認められた有害事象は、これまでに本剤又は併用薬で報告されている事象と同様であり、追加投与によって副作用が増加する傾向は認められず、IVIG 大量投与のリスクである血栓塞栓症、心不全の副作用は認められなかった。以上を踏まえ、臓器移植における ABMR の治療に関する本剤の安全性について、製造販売後調査で検討すべきリサーチクエスションはなく、追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績等を見る限り、腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植後の ABMR の治療に関する本剤の安全性について、製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないとした申請者の説明は妥当である。したがって、通常の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施し、安全性が懸念されるシグナルが認められた場合は改めての追加の医薬品安全性監視活動等の必要性を検討することが適切である。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の臓器移植（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植）後の抗体関連型拒絶反応の治療に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和6年8月9日

申請品目

[販 売 名] 献血 ヴェノグロブリン IH10%静注 0.5 g/5 mL、同 IH10%静注 2.5 g/25 mL、同
IH10%静注 5 g/50 mL、同 IH10%静注 10 g/100 mL、同 IH10%静注 20 g/200 mL
[一 般 名] ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
[申 請 者] 一般社団法人日本血液製剤機構
[申請年月日] 令和5年12月19日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告（1）「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項に記載した機構の判断はいずれも専門委員から支持された。

1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告（1）「7.R.5 効能・効果について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本剤の効能・効果を以下のとおりとすることが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

【効能・効果】（ABMRに係る記載のみ抜粋）

下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

（下線部追加）

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）「7.R.6 用法・用量について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本剤の用法・用量を以下のとおりとし、用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

【用法・用量】（ABMRに係る記載のみ抜粋）

〈臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療〉

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

（下線部追加）

【用法・用量に関連する注意】（ABMRに係る記載のみ抜粋）

〈臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療〉

本剤は投与開始から 10 日間以内を目安に 2 回の投与を完了するが、患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること。

（下線部追加）

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告 (1) 「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載したように、通常の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施し、安全性が懸念されるシグナルが認められた場合は改めての追加の医薬品安全性監視活動等の必要性を検討することが妥当であるとの機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 22）は現時点では変更しないことが適切と判断した。また、表 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動を継続して実施することが適切と判断した。

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー ・肝機能障害、黄疸 ・無菌性髄膜炎 ・急性腎障害 ・血小板減少 ・肺水腫 ・血栓塞栓症 ・心不全 ・溶血性貧血	・可逆性後白質脳症症候群 ・原材料に由来する感染症の伝播	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

（変更なし）

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」に係る一般使用成績調査	・該当なし	・該当なし

（変更なし）

2. 総合評価

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

[効能・効果]

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 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）
4. 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）
5. 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り）
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を含む）の筋力低下の改善
7. 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）
8. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り）
9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
10. 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り）
11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
12. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作
14. 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

（下線部追加）

[用法・用量]

本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症

通常、1回人免疫グロブリン G として 200～600 mg（2～6 mL）/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。

2. 重症感染症における抗生物質との併用

通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000 mg（25～50 mL）を、小児に対しては、1回人免疫グロブリン G として 100～150 mg（1～1.5 mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。

3. 特発性血小板減少性紫斑病

通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 200～400 mg (2～4 mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

4. 川崎病の急性期

通常、人免疫グロブリン G として 1 日に 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリン G として 2,000 mg (20 mL) /kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

5. 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）

通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。

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を含む）の筋力低下の改善

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

7. 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）

通常、人免疫グロブリン G として「1,000 mg (10 mL) /kg 体重を 1 日」又は「500 mg (5 mL) /kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。

8. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）

通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。

9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

10. 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）

人免疫グロブリン G として初回は 300 mg (3 mL) /kg 体重、2 回目以降は 200 mg (2 mL) /kg 体重を投与する。投与間隔は、通常、4 週間とする。

11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

12. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）

通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

通常、人免疫グロブリン G として、1 日あたり 1,000 mg (10 mL) /kg 体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は 4,000 mg (40 mL) /kg 体重を超えないこと。

14. 臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療

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

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABMR	Antibody- mediated rejection	抗体関連型拒絶反応
ACR	Acute cellular rejection	急性細胞性拒絶反応
ATG	Anti-human thymocyte immunoglobulin	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン
C4d	Complement component 4d	-
CI	Confidence interval	信頼区間
CLAD	Chronic lung allograft dysfunction	慢性移植肺機能不全
CNI	Calcineurin inhibitor	カルシニューリンインヒビター
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
DSA	Donor-specific antibody	抗ドナー特異的抗体
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
Fc	Fragment crystallisable	結晶形成フラグメント
FcγR	Fcγ receptor	Fc ガンマ受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注免疫グロブリン製剤
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities terminology	国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities terminology/Japan	国際医薬用語集日本語版
MESF	Molecules of equivalent soluble fluorochrome	可溶性蛍光分子数
MFI	Mean fluorescence intensity	平均蛍光強度
MMF	Mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸 モフェチル
mPSL	Methylprednisolone	メチルプレドニゾロン
アレムツズマブ	Alemtuzumab (Genetical recombination)	アレムツズマブ（遺伝子組換え）
インフリキシマブ	Infliximab (Genetical recombination)	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
エクリズマブ	Eculizumab (Genetical recombination)	エクリズマブ（遺伝子組換え）
国内第 III 相試験	—	腎移植後に ABMR を発現した患者を対象とした国内第 III 相試験（試験番号 B210-10）
トシリズマブ	Tocilizumab (Genetical recombination)	トシリズマブ（遺伝子組換え）

ベリムマブ	Belimumab (Genetical recombination)	ベリムマブ（遺伝子組換え）
本剤	—	献血 ヴェノグロブリン IH10% 静注 0.5 g/5 mL、同 IH10% 静注 2.5 g/25 mL、 同 IH10% 静注 5 g/50 mL、同 IH10% 静注 10 g/100 mL、同 IH10% 静注 20 g/200 mL
日本移植学会	—	一般社団法人日本移植学会
リツキシマブ	Rituximab (Genetical recombination)	リツキシマブ（遺伝子組換え）