

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本移植学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>4位 (全 8 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>人免疫グロブリン G (ホリエレンゲリコール処理人免疫グロブリン)</p>
	<p>販売名</p>	<p>献血ヴェノグロブリン IH</p>
	<p>会社名</p>	<p>株式会社ベネシス</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>・日本臨床腎移植学会 (選定理由) 日本臨床腎移植学会は、腎移植に関する国内最大の学術団体であり、腎移植を行う施設が本学会に所属している。</p>
<p>要望内容</p>	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>腎移植における抗ドナーHLA 抗体陽性レシピエントの移植前脱感作 ・ドナーの HLA に対する抗体が陽性で、血漿交換療法によっても脱感作ができず移植の適応とされない患者を移植ができるレベルまで抗体価を低下させる。</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>月 1 回 2g/kg 体重を静注する。投与は術前 4 回とし、1 回投与量及び投与回数は抗体価により適宜増減する。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>末期腎不全患者に対する唯一の根治的治療方法として確立された腎移植は、本邦において2009年1年間に1312件実施され、年々増加している。しかしながら、脳死下での臓器提供が進まない本邦においては献腎移植希望で日本臓器移植ネットワークに登録している約12000人の内、献腎移植を受けることができた患者はわずか189件(14.4%)であり、大半は生体腎移植である(1123件:85.6%)¹⁾。生体腎移植において、最近、夫婦間などの非血縁間での移植が増加傾向にあるが、夫から妻への移植の場合、妊娠により妻が夫のHLAに対する抗体を持っており、移植前の組織適合性検査でリンパ球クロスマッチ陽性の場合には移植が実施できない。同様に、生体腎移植希望でドナーを確保しているにも関わらず、以前の輸血や臓器移植によってドナーのHLAに対する抗体を持ってしまっていて移植ができない場合もある。ドナーに対するHLA抗体が陽性のまま腎移植を行うと移植後に急性拒絶反応を起こし移植腎喪失となる確率が極めて高いことが知られており^{2,3)}、現在の本邦における献腎移植の基準としてもリンパ球クロスマッチが陰性であることとしている。このように高度にHLAに感作されたレシピエントは、生体腎移植であれ献腎移植であれ、HLA抗体価を低下(脱感作)させない限り移植を受ける機会はほとんどなく、生涯血液透析を続けざるを得ない。</p> <p>よって、本疾病の重篤性としては、「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」にあてはまると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>上述の感作例に対する脱感作療法として、本邦では血漿交換療法(二重濾過法)を用いて一連につき術前4回、術後2回を限度として保険適用されている。しかしながら、高度に感作された患者の場合は血漿交換療法だけでは脱感作することはできない。このような高感作例に対する脱感作療法とし</p>	

	<p>て、海外では高用量 IVIG を用いた方法⁴⁾と低用量 IVIG と血漿交換療法を組み合わせた方法⁵⁾の2つの方法が2000年前後から検討され、2004年には高用量 IVIG による脱感作療法の有効性を検証するために、米国 NIH によりプラセボ対照の無作為化二重盲検比較試験が実施され、プラセボに比べ有意に抗体価が減少したこと及び有意に移植実施率が向上したことが報告された⁶⁾。さらに、この結果を受け米国では高感作例の脱感作療法として高用量の IVIG 療法が off label 使用されるとともに公的保険の対象とされ現在に至っている。この高用量 IVIG を用いた脱感作療法は複数の国においてガイドライン化されているが、最近では更なる脱感作を目指してリツキシマブとの併用が海外で積極的に検討されるようになってきており^{7,8)}、もはや高用量 IVIG 単独での脱感作療法の報告は皆無となってきた。しかし、これらの新しい試みは高用量 IVIG 療法の有効性の基に検討されているものであり、脱感作療法として高用量 IVIG が使用できない本邦は、海外に大きく遅れをとることが危惧される。</p> <p>以上のことより、本療法の医療上の有用性としては、「ア 既存の療法が国内にない」に該当するが、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境等の違いを踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に最もあてはまると考える。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	米国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
英国	販売名 (企業名)	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
独国	販売名 (企業名)	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		

		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	記載なし
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）	
ガイドライン の根拠論文			
備考	LCD for Immune Globulin, Intravenous (L13424) （引用文献番号 9） Pinnacle Business Solutions, Inc. D. Kidney Transplantation 1. The transplantation was for a Medicare covered indication; and 2. The patient has an antibody sensitized state, sustained for over 12 months, with panel reactive antibodies greater than 70%; and 3. Donor Kidney Status: i. The patient has an approved living donor and the patient has a positive cross-match for all donor		

		<p>organs in the state for over 12 months; or</p> <p>ii. The patient has a positive cross-match for all donor organs in the state for over three years and his/her position on the waiting list is such that it is highly likely the patient will be offered kidneys over the next three months.</p> <p>4. Dosage guidelines: The normal recommended dose of IVIG is 2g/kg given monthly for a maximum of three pre-transplant doses.</p>
英国	ガイドライン名	<p>①Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation (2011) : British Transplantation Society (引用文献番号 10)</p> <p>②Clinical Guidelines for Immunoglobulin USE (second edition update july 2011) : Department of Health (引用文献番号 11)</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>①5. Modulation and Accommodation 5.3 Intravenous Immunoglobulin(IVIg) <u>IVIg has been reported to play a role in modulation of antibody production, either when used on its own prior to kidney and cardiac transplantation, or in conjunction with PP prior to kidney transplantation .</u></p> <p>②<u>Patients in whom renal, heart or lung transplant is prevented because of antibodies can receive IVIg.</u></p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>①7. HLAi Renal Transplantation 7.1.3 IVIg</p> <p>1. At the Hôpital European Georges Pompidou, Paris, France, <u>a series of 15 patients were treated with IVIg. Three doses of 2 gm/kg (Baxter Gammagard®, Baxter, Belgium) were given at 4 weekly intervals.</u> Thirteen of the 15 were effectively desensitised and underwent transplantation. Results of DSA were reported only by cytotoxic testing, and 3 transplants had a negative crossmatch on pre-treatment sera. At follow-up of up to 2 years, 8 of the 13 grafts were still functioning, with 2 deaths and 3 graft losses.</p> <p>2. A randomized, double blind, placebo controlled study was performed in 12 centres in the USA,</p>

		<p>coordinated by the Cedars-Sinai Medical Center, UCLA School of Medicine, USA (NIH IG02 study). Ninety-eight patients were analysed, all of whom had had monthly PRA >50% for 3 months before study entry. <u>Forty eight received IVIg (Gamimmiune®, Bayer, Elkhart IL) at a dose of 2 g/kg monthly for 4 months, then again at 12 and 24 months,</u> and 50 patients received placebo. IVIg significantly reduced PRA compared to placebo, and more IVIg patients (35%) than placebo patients (17%) received transplants. Rejection episodes occurred in 9 of 17 IVIg patients and 1 of 10 placebo patient, and 2 year graft survival was similar in each group. Mean PRA levels were about 80% before treatment, but mean IgG PRA did not fall below 60% in the IVIg group, returning to near placebo group levels by 6 months. The excess of transplants in the IVIg group took place after PRA levels rose back towards placebo levels, and data on XM status using pre-treatment sera are not given. Of the 27 evaluable transplants, 7 had failed and 2 patients died with functioning grafts by 2 years.</p> <p><u>②Up to 2 g/kg to be repeated as per DSA, in renal desensitization at 0.1 g/kg for 8–12 doses</u></p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>① :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Glotz D, Antoine C, Julia P, et al. Desensitisation and Subsequent Kidney Transplantation of Patients Using Intravenous Immunoglobulins (IVIg). Am J Transplant 2002; 2: 758-60. (引用文献番号 4) 2. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. J Am Soc Nephrol 2004; 15(12): 3256-62. (引用文献番号 6) <p>② :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in

		highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. J Am Soc Nephrol 2004;15:3256-62. (引用文献番号 6)
	備考	
独国	ガイドライ ン名	不明
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	不明
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	不明
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	
仏国	ガイドライ ン名	不明
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	不明
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	不明
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	
加国	ガイドライ ン名	① Guideline for the Use of Immunoglobulin Therapy for Primary Immuno Deficiency and Solid Organ Transplantation 2010: Canadian Blood Services and Canada's National Advisory Committee on Blood and Blood Products. (引用文献番号 12) ② Ontario Intravenous Immune Globulin (IVIg) Utilization Management Guidelines 2009: Ontario

			Regional Blood Coordinating Network (引用文献番号 13)
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>①When transplantation will involve use of a kidney from a living donor to whom the patient is sensitized, <u>IVIG is recommended to decrease to donor specific sensitization.</u></p> <p>②Kidney transplant from living donor ; <u>Recommended to decrease donor specific sensitization.</u></p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>①For patients who are sensitized as defined by a complement-dependent cytotoxicity cross-match, give <u>IVIG 2g/kg per month for 4 months to achieve a negative AHG-CDC cross-match before transplantation .</u> The committee is also aware that alternate strategies such as plasmapheresis followed by IVIG (100mg/kg) have been used and considered these acceptable strategies. The use of plasmapheresis followed by IVIG (100mg/kg per dose) is generally restricted to the perioperative period. Aim for negative cross-match and not a change in the percentage of panel reactive antibody. Emerging studies suggest that high titer (ie. AHG-CDC cross-match higher than 1:16) donor-specific HLA antibodies may limit the effectiveness of desensitization. Although the data are not derived from the pediatric population, the committee felt it was reasonable to use IVIG similarly in ths pediatric population.</p> <p>②<u>2 g/kg/month for 4 months</u></p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>①Shehata N, Palda VA, Meyer RM, Blydt-Hansen TD, Campbell P, Cardella C, Martin S, Nickerson P, Peltekian K, Ross H, Waddell TK MD, West L, Anderson D, Freedman J, Hume H. Principal Author. Immunoglobulin for patients undergoing solid organ transplantation: an evidence based practice guideline. Transfusion Medicine Reviews 24(suppl 1):S7-27, 2010 (引用文献番号 14)</p> <p>②Shehata N, Palda VA, Meyer RM, Blydt-Hansen TD, Campbell P, Cardella C, Martin S, Nickerson P,</p>

			Peltekian K, Ross H, Waddell TK MD, West L, Anderson D, Freedman J, Hume H. Principal Author. Immunoglobulin for patients undergoing solid organ transplantation: an evidence based practice guideline. Transfusion Medicine Reviews 24(suppl 1):S7-27, 2010 (引用文献番号 14)
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia 2007: National Blood Authority (引用文献番号 15)
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	<u>Pre-transplantation: Patients in whom an antibody or antibodies prevent transplantation (donor specific anti-HLA antibody/ies or anti-blood group antibody).</u>
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	<u>IVIg alone: 2g/kg to a maximum of 140g as a single dose or 2 to 3.5 g/kg in divided dose. When IVIg is used alone, further doses may be warranted 2 to 4 weeks after initial therapy depending on clinical response and/or biopsy findings.</u>
		ガイドライ ンの根拠論 文	Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al. Evaluation of Intravenous Immunoglobulin as an Agent to Lower Allosensitisation and Improve Transplantation in Highly Sensitized Adult Patients with End-Stage Renal Disease: Report of the NIH IG02 Trial J Am Soc Nephrol 2004;15(12):3256-62 (引用文献番号 6)
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) Pub Med を用い検索した（～2011年）。

• key word : 「renal transplantation」、「IVIg」

Result : 420

• Limits : 「clinical trial」、「english」

Result : 39

この 39 報より、IVIG のみを用いた脱感作療法で、プラセボ対照の比較試験 1 報とオープン試験 2 報を抽出し、以下にその概略を示す。

< 海外における臨床試験等 >

(1) 無作為化比較試験の公表論文

1) Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. J Am Soc Nephrol 2004; 15(12): 3256-62.

(引用文献番号 6 : 英国及び豪州ガイドラインの引用文献)

・目的 : 末期腎不全の移植待機患者で HLA 高感作症例に IVIG を投与することによって抗 HLA 抗体価を低下させ移植実施率を向上させることを、プラセボ対照の無作為化二重盲検比較試験にて検討した。

・試験方法 : 1997 年 10 月から 2000 年 7 月の間で、アメリカの 12 の移植センターにおける末期腎不全の成人移植待機患者のうち、PRA (panel reactive antibody titer) が 3 ヶ月間毎月 50%以上を示す高感作症例 98 症例を対象に、IVIG 投与群 48 例とプラセボ投与群 50 例に無作為に割り付けた。IVIG 投与群では、1 ヶ月に 2 g/kg (最大量 180 g) で 4 ヶ月間投与し、プラセボ群では同容量の 0.1%アルブミン溶液を投与し、両群とも移植が実施されなければ登録後 12 及び 24 ヶ月の時点で追加投与した。

・結果 :

①PRA の変化 : プラセボ群に比べ IVIG 群では PRA が有意に減少した (P=0.007)。

②移植実施率 : IVIG 群 35% (16/46)、プラセボ群 17% (8/46) で IVIG 群の移植実施率はプラセボ群に比べ有意に高かった (P=0.048)。

③急性拒絶 : IVIG 群 52.9%、プラセボ群 10% (P=0.042)

④グラフト生着率 : 移植後 2 年生着率は、IVIG 群 80%、プラセボ群 75% (P=0.57)、クレアチニン (中央値 術後 2 年) は IVIG 群 1.68、プラセボ群 1.28 (P=0.29) と両群共に正常値であった。

⑤移植待機時間 : IVIG 群 4.8 年、プラセボ群 10.3 年 (log-rank one-tailed P=0.049)

⑦有害事象 : 頭痛を含む投与に伴う事象の発現率は、IVIG 群 52%、プラセボ群 30% (P=0.056) であった。

・結論 : 末期腎不全の高感作移植待機患者において、IVIG 療法はプラセボに比べ、有意に PRA レベルを低下させ、移植実施率を向上させる。

(2) オープン試験の公表論文

1) Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, Toyoda M, Peng A, Puliyaanda D, et al. Intravenous Immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. Transplantation. 2003;76(4):631-6. (引用文献番号 16)

・目的 : IVIG を用いた新しい方法で抗 HLA 抗体を調節し移植の成功率を向上させる。

・試験方法 : CDC クロスマッチが陽性の高度に感作された移植待機患者 45 例 (生体腎移

植：28例、死体腎移植：15例、死体心臓移植：2例）を対象に、事前に in vivo で IVIG による阻害反応を確認し、42例（生体：26例、死体：16例）が最終的に対象となった。IVIG は、生体移植の場合 2g/kg の 1 回投与で 72 時間以内に移植した。死体移植の場合、IVIG は 2g/kg/日×4 日で投与した。

・結果：

①生体移植レシピエント 26 例中 24 例は IVIG の 2g/kg 投与 1 回で脱感作され、残り 2 例は追加の 3 回投与で脱感作された。

②死体移植レシピエント 16 例は脱感作され移植を受けた（腎：14 例、心：2 例）。

③42 例中 13 例（31%）に急性拒絶反応がみられ、ほとんどは移植後 2～4 週後であった。

④42 例の平均血中クレアチンは、12 ヶ月後 1.4±0.5mg/dL、24 ヶ月後 1.4±0.4mg/dL であった。

⑤24 ヶ月後のグラフト生着率及び生存率は、それぞれ 89.1%、97.6%であった。

・結論：IVIG を用いた本療法は、CDC クロスマッチ陽性を陰性化させ、移植を成功へ導くものであり、CDC クロスマッチ陽性は必ずしも移植禁忌ではなく、これまで移植ができなかった患者が移植可能となる。

2) Glotz D Antoine C, Julia P, et al. Desensitisation and Subsequent Kidney Transplantation of Patients Using Intravenous Immunoglobulins (IVIg). Am J Transplant 2002; 2: 758-60.

（引用文献番号 4：英国ガイドラインの引用文献）

・目的：IVIG 療法による脱感作された患者を移植すること。

・試験方法：死体移植の患者は PRA50%以上、生体移植の場合は T-cell IgG クロスマッチ (NIH) で陽性の患者を対象とした。脱感作の定義は、死体移植の場合、PRA のレベルが 50%以上低下しドナー T-cell IgG クロスマッチが陰性になること、また、生体の場合ドナー T-cell IgG クロスマッチが陰性になることとした。IVIG は 2g/kg で 4 週間に 1 回、計 3 回投与した。

・結果：

①15 例に IVIG 療法を行い、13 例が脱感作され移植を実施した。

②11 例は死体移植で、PRA の平均減少率は 80%（64%から 14%）であった。生体移植の 2 例はクロスマッチが陰性化した。

③移植実施 13 例中 1 例（8%）に拒絶反応がみられた。

④12 ヶ月間の観察で、生着率及び生存率はそれぞれ 77%（10/13）、85%（11/13）であった。

<日本における臨床試験等>

1) 角田 洋一ら. 腎移植における IVIG を用いた脱感作療法と抗体関連型拒絶反応に対する治療成績. MHC 2009; 16: 67（引用文献番号 17）

・2004 年 12 月から脱感作療法として IVIG 療法 7 例（既存抗体陽性 4 例、ABO 不適合 3 例）に実施した。

・7 例とも移植後に抗体関連型拒絶反応を発症することなく経過良好であり、1 年生着率

は 100%であった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) hehata N, Palda VA, Meyer RM, Blydt-Hansen TD, Campbell P, Cardella C, Martin S, Nickerson P, Peltekian K, Ross H, Waddell TK MD, West L, Anderson D, Freedman J, Hume H. Principal Author. Immunoglobulin for patients undergoing solid organ transplantation: an evidence based practice guideline. Transfusion Medicine Reviews 24(suppl 1):S7-27, 2010

(引用文献番号 14:加国ガイドラインの引用文献)

本報告は、Canadian Blood Services と Canada's National Advisory Committee on Blood and Blood Products が共同で臓器移植における IVIG の使用ガイドラインを作成するため、2008 年 7 月までの IVIG を使用した文献 791 報を検索し、そのうちの 45 報を用いてレビューし、ガイドラインとして発表したものであり、evidence based practice guideline と位置づけている。文献の抽出に際しては、英語の原著論文で無作為化試験、cohort/case スタディ、システマチックレビュー、ガイドラインを選び、臨床的転帰の記載のないもの、要約や短報、症例数が 5 例以下のものは除外した。腎移植で HLA 感作例に IVIG を使用した報告は 19 報で、うち 2 報は無作為化試験であった。これらの報告を精査した結果、感作の正確な定義や HLA 抗体検査法の標準化、IVIG の投与量、投与時期において全ての報告で統一されているわけではないが、Committee としてはハイリスクグループに対し IVIG を使用することによって許容できる結果を得ることができると結論しており、HLA 抗体に高度に感作された末期腎不全患者の移植実施率を上昇させるための使用を推奨している。また、IVIG の使用方法は、ドナーに対する CDC クロスマッチが陽性の高感作例に対しては月 1 回 2g/kg で 4 ヶ月投与することによって移植前に AHG-CDC クロスマッチで陰性を達成できるが、AHG-CDC クロスマッチで希釈率 1:16 を超えるような高感作例の場合は IVIG による脱感作は限界であるとしている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Kidney Transplantation:Principles and Practice.6th Edition.(2008) Morris PJ, Knechtle SJ, editors. (引用文献番号 18)

Chapter22 Transplantation in the Sensitized Recipient and Across ABO Blood Groups に、以下のように記載されている。

・ 献腎移植登録している感作症例への対応

米国における臓器移植ネットワーク (UNOS) に献腎移植登録している待機患者の内、1 種類以上の HLA に対する抗体を有する感作患者は約 15,000 人で PRA レベルが 80%以上の患者は約 8000 人いるとされており、この 8000 人の大半の患者は移植を受けることができない。これらの同種抗体を減少させるプロトコルがあり、感作された患者の移植を成功裏に行っている。101 人の感作された移植待機患者を対象に、高用量 IVIG (2g/kg/月×4 ヶ月) か同容量のプラセボを投与する二重盲検比較試験が多施設で実施された。ベースラインの PRA レベルの平均は両群とも 80%程度で、IVIG 投与群の PRA レベルは 4

ヵ月後に平均約 10%低下したが、6ヵ月後の時点ではベースラインのレベルに復帰した。規定量の IVIG を投与した患者の 35% (16 人) とプラセボを投与した 17% (8 人) が移植可能となった。実際に移植した患者で拒絶反応を経験したものは、IVIG 群で 9/17、プラセボ群では 1/10 であった。

・クロスマッチ陽性の生体腎移植

①高レベル DSA (donor-specific alloantibody)

我々の初期の検討では、平均 10 回にも及ぶ血漿交換療法にも係わらず T-cell AHG クロスマッチが陽性の患者 10 人に対し、移植直前のクロスマッチが希釈率 1:8 で陽性であったが移植を実施したところ、7 例に液性拒絶反応が、内 2 例は超急性期に起こった。1 年後のグラフト生着率は 50%であった。一般的に T-cell AHG クロスマッチで希釈率 1:32 以上で陽性の場合陰性化は困難とされており、脱感作療法の施行によっても陰性化を達成できない場合は免疫学的なグラフトロスの危険性が極めて大である。

現在の脱感作療法のゴールは、細胞障害性クロスマッチで移植実施時に陰性化を達成することであり、高用量 IVIG を用いる方法と血漿交換を何回も繰り返す方法が主流である。高用量 IVIG は 1 回 2g/kg が主流で、1 回で陰性化しない場合は数回繰り返すことで CDC クロスマッチを陰性化させ移植を成功させている。この IVIG 療法に反応するかどうかは、*in vitro* の NIH-CDC クロスマッチで事前に患者血清に IVIG を添加して行えば確かめることができる。Jordan によると高用量 IVIG にて約 70%の患者でクロスマッチ陰性化が可能とのことである。彼らの 47 名の検討では、1 年生着率は 80%、液性拒絶反応は 40%であった。

もう 1 つの血漿交換を繰り返す方法は、都度低用量の IVIG (5~10g) を併用するもので、T-cell AHG クロスマッチ陽性生体移植患者を対象に高用量 IVIG 療法 (1 回のみ) と比較した報告では、両方法とも効果的にクロスマッチを陰性化させたが、高用量 IVIG では血清希釈率 1:4 までで、血漿交換の方は希釈率 1:16 まで有効で、血漿交換療法のほうが有効であったが、希釈率 1:16 を超える陽性例はどちらの方法でも脱感作はできなかった。

②低レベル DSA

細胞障害性クロスマッチが陰性で FCXM が陽性のような低レベルの DSA 患者の場合、高レベル DSA 患者のような積極的な術前脱感作療法は一般的に必要ではない。しかし、このような患者でも術後に DSA レベルが急激に上昇した場合は、通常液性拒絶反応が起こる。この原因は、移植後にドナーの HLA 抗原が循環しメモリー B 細胞を活性化して抗体産生が起こるからであり、これを防ぐにはメモリー B 細胞の活性化を抑制することであろう。Akalin らは、FCXM 陽性の 8 名の患者に対し術前に高用量 IVIG 療法を行い、液性拒絶を認めなかった。Gloor らは FCXM 陽性、細胞障害性クロスマッチ陰性の 18 名の患者に高用量 IVIG 療法を行った結果、11%の患者に液性拒絶を認めた。

<日本における教科書等>

1) 腎移植のすべて. 第 1 版 (2009 年). メジカルビュー社. 高橋 公太編 (引用文献番号 19)

VI 腎疾患と特殊な腎移植（抗ドナー抗体を有する腎移植）に以下のように記載されている。

◆抗 HLA 抗体陽性例に対する対策

抗 HLA 抗体陽性例に対し、術前より長期間にわたり免疫抑制薬を行うことはしばしば行われている。特に B cell function を抑制するために MMF は有用と考えられる。しかしながら、免疫抑制薬単独での脱感作療法には限界があり、リツキサンの投与による術前脱感作も行われているが、単独投与による脱感作率は高いものではない。多くの場合、以下に述べる血漿交換、静脈内免疫血清グロブリン（IVIG）療法などとの併用が行われている。

IVIG 療法は、本来、感染防御、自己免疫疾患などに行われてきた治療法の 1 つである。Glutz らは 19 名の PRA 陽性患者血清に血清グロブリン製剤を加えると PRA は有意に低下することを確認した。彼らはさらに IVIG にて %PRA を低下させた 10 症例に対し、腎移植を行い FK506、MMF、ステロイドにて免疫抑制し、2 例が graft loss（1 例は動脈血栓、1 例は拒絶反応）となったものの、残りの 8 症例は拒絶も受けず、まったく問題なく生着中と報告している。さらに最近、Vo らのグループは、抗 HLA 抗体陽性例（クロスマッチ陽性例）に対し、術前リツキサン投与、IVIG を組み合わせた脱感作療法を行い良好な成績を報告している。20 名の患者に脱感作を行い、16 名（80%）の患者が腎移植を受けて、1 年後の時点で全員が生存し、移植腎生着率は 94%であったとしている。この報告がきわめて重要である点は、高感作状態であっても、そのほとんどで脱感作が可能であり、移植も安全に行えることが証明されたことである。今後、高感作症例への腎移植の道が大きく開けたことになる。

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 英国移植学会のガイドライン

Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation (2011) : British Transplantation Society

本ガイドラインでは、UK での最近の標準的生体腎移植における生存率やグラフト生着率との比較で、既存抗体陽性腎移植は臨床的に有効であるとした上で、治療プロトコルを正確に推奨するにはエビデンスが不十分であるが、各移植センターは本ガイドラインの 7 章（HLA）に示す公表された最良の治療法に基づきプロトコルを設定すべきであるとしている。また、7 章に示す治療プロトコルは確立された治療法とみなされることから、実施にあたり臨床研究のように都度施設の倫理委員会の承認を得る必要はないとしている。以下に、本要望に関連する記載を含む項目を記載する。

5. 調節と寛容 5.3 静注免疫グロブリン（IVIG）

IVIG 療法は、抗体産生の調節を行うと報告されていて、腎移植や心臓移植の前に単独あるいは血漿交換と併用で使用される。

7. HLA 抗体陽性腎移植 7.1.3 IVIG

1. 仏パリの European Georges Pompidou 病院で 15 例に IVIG 療法を実施した。IVIG は、

1回 2g/kg を 4 週間隔で 3 回投与した。15 例中 13 例は効果的に脱感作され移植が実施された。DSA の結果は細胞障害性試験によるものだが、3 例の患者において術前のクロスマッチが陰性になった。2 年間のフォローアップで 13 例の移植グラフト中 8 例が機能しており、2 例が死亡、3 例がグラフトロスとなった。

2. 米国の Cedars-Sinai Medical Center と UCLA School of Medicine が中心となり全米 12 の移植施設において、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された (NIH IG02 study)。エントリー前の 3 ヶ月間、毎月 PRA > 50% を示す 98 例が選択され、48 例は月 1 回 2g/kg の IVIG を 4 ヶ月間投与され、12 ヶ月後と 24 ヶ月後にも投与された。残り 50 例はプラセボが投与された。IVIG 群はプラセボ群に比べ有意に PRA が低下し、より多くの症例が移植を受けた (35% vs 17%)。拒絶反応は、IVIG 群で 17 例中 9 例、プラセボ群で 10 例中 1 例に認められたが、2 年後の生着率は同程度であった。治療前の PRA レベルは約 80% で、IVIG 投与で 60% 以下に低下することはなく、6 ヶ月後にはプラセボ群と同程度に戻った。PRA レベルがプラセボと同程度まで戻った後の移植実施と移植前の血清を用いたクロスマッチの状況に関するデータはない。移植した 27 例のうち、2 年間で 7 例にグラフト不全が起こり、2 例はグラフトが機能している中で死亡した。

2) 英国保健省のガイドライン : **Clinical Guidelines for Immunoglobulin USE (second edition update july 2011)** : Department of Health

- ・抗体陽性で腎、心、肺の移植ができない患者に IVIG 投与を推奨している。
- ・用法・用量は、2g/kg

3) カナダ : 免疫不全及び臓器移植における IVIG の使用に関するガイドライン (2010 年)

Guideline for the Use of Immunoglobulin Therapy for Primary Immuno Deficiency and Solid Organ Transplantation 2010: Canadian Blood Services and Canada's National Advisory Committee on Blood and Blood Products.

- ・エビデンスレベル : I - II 2-3

I : Evidence from randomized controlled trial(s)

II-2 : Evidence from cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one center or research group

II-3 : Evidence from comparisons between times or places with or without the intervention; dramatic results in uncontrolled experiments could be included here

- ・推奨グレード : B (There is fair evidence to recommend the action)

・生体腎移植でドナーに対して感作されている場合、IVIG 療法はドナーに対する脱感作として推奨される。

・IVIG の使用方法は、ドナーに対する CDC クロスマッチが陽性の高感作例に対しては月 1 回 2g/kg で 4 ヶ月投与することによって移植前に AHG-CDC クロスマッチで陰性を達成できる。Committee は、もうひとつの方法として血漿交換 + IVIG (100mg/kg) も許容される療法と認識している。この血漿交換 + IVIG の実施は、一般的には術中に限られる。目

的はクロスマッチの陰性化であって、PRA レベルの低減ではない。最近の研究によると、AHG-CDC クロスマッチで希釈率 1:16 を超えるような高感作例の場合は IVIG による脱感作は限界であるとしている。小児の集団からのデータはないが、Committee は小児に対する IVIG 療法も妥当と考える。

4) オンタリオ (カナダ) : IVIG の使用・管理に関するガイドライン (2009 年)

Ontario Intravenous Immune Globulin (IVIG) Utilization Management Guidelines 2009:
Ontario Regional Blood Coordinating Network

- ・ 生体腎移植において、IVIG 療法はドナーに対する脱感作として推奨される。
- ・ 用法・用量：2g/kg/月で 4 ヶ月間

5) オーストラリアにおける IVIG の使用基準 (2007 年)

Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia 2007: National Blood Authority

- ・ IVIG 使用の適応：移植実施前において、ドナーHLA に対する特異抗体があつて移植ができない患者
- ・ エビデンスレベル：カテゴリー1 (clear evidence of benefit)
- ・ 用法・用量：IVIG を単独で使用する場合、1 回投与量として 2g/kg (最高 140g) か 2～3.5g/kg を数回に分けて投与する。さらに、初回投与後臨床的反応に従い 2～4 週後に追加投与を行う。

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 本邦での臨床試験は実施していない。

2) 臨床使用実態

本邦では IVIG を脱感作のために使用している施設は存在するが、使用実態について文章化されておらず掲載するのは不可能である。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 本邦では、ドナーHLA に対する抗体陽性レシピエントを脱感作する方法は血漿交換療法 (PP) しかなく、この PP によっても脱感作できない患者のみを対象に IVIG を用いて脱感作を行うことより、極めて妥当な効能・効果と考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 海外で現在も実施されている IVIG を用いた脱感作療法には、PP と低用量の IVIG を組み合わせて数回繰り返す方法と、1 回 2g/kg の高用量 IVIG を 4 回程度繰り返す方法が主流であるが、二重盲検比較試験で有効性が示されたのは高用量 IVIG 療法である。また、PP+低用量 IVIG を用いる療法は 1~2 週間の入院が必要となり本邦の臨床実態を考慮した場合そぐわないこともあり、長期の入院が不要な高用量 IVIG 療法の方が本邦では適している。更に有効性は両療法とも同程度であることから、高用量 IVIG を選択した。また、海外では 2g/kg を 4 時間程度で投与できることから患者が血液透析を実施する際に並行して投与することができるが、本邦では投与速度が遅いことより 24 時間程度かかる。したがって、2g/kg を 1 日で投与するのは現実的ではないので、2~5 日に分けて投与することとした。

<臨床的位置づけについて>

1) 本邦における腎移植は大半が生体腎移植であり、移植後の拒絶反応によって移植腎廃絶となった場合は、再移植の実施は極めて困難である。したがって、今回の要望にあるような高度に感作された症例の場合、非常にハイリスクであり移植を実施するかどうかの判断は慎重にならざるを得ない。米国ではこのようなハイリスク症例であっても脱感作に IVIG が off label 使用できるので、2000 年以降多くのデータが蓄積され、現在では抗体陰性例の移植と変わらない予後の成績が出ており、ハイリスク症例であっても脱感作できれば移植の良い適応となることより、標準的治療法として位置づけられている。さらに、英国、カナダ、オーストラリアではガイドラインの中に IVIG による脱感作療法を提示しており、カナダ、オーストラリアではドナー抗体陽性の脱感作に IVIG 療法を推奨している。IVIG による脱感作のメカニズムは不明であるが、その免疫調節能の中には抗体産生の抑制だけでなく、抗補体作用や感染防御作用もあることから、移植後においてもプラスに働くことが期待される。さらに、脱感作療法としての IVIG はその安全性に特段の問題は指摘されていない。

以上のことから、脱感作療法としての IVIG は有効性、安全性に優れており、本効能が承認されれば高感作で移植を断念し血液透析を続けてきた患者さんにとって福音となると同時に日本が世界に追いつく布石となる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) IVIG による脱感作療法は、海外において承認は取得していないが、以下の理由により臨床試験を実施することなく承認しても差し支えないものとする。

- ・海外のガイドライン、教科書で記載／推奨されており、標準的療法と位置づけられると考えられる。
- ・極めて十分とはいえないが、無作為化二重盲検比較試験で有効性が証明されており、オープン試験による一定のエビデンスも蓄積されている。
- ・本邦での使用実績もある。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧 (* : RCT 論文)

- 1) 臓器移植ファクトブック 2010、日本移植学会 (<http://www.asas.or.jp/jst/pdf/fact2010.pdf>)
- 2) Park MS, Terasaki PI, Lau M, Iwaki Y. Sensitization after transplantation. Clin Transpl. 1987;393-7.
- 3) Harner AW, Koffman CG, Heads AJ, Vaughan RW. Sensitization to HLA antigens occurs in 95% of primary renal transplant rejections. Transplant Proc. 1995;27(1):666-7.
- 4) Glotz D Antoine C, Julia P, et al. Desensitisation and Subsequent Kidney Transplantation of Patients Using Intravenous Immunoglobulins (IVIg). Am J Transplant 2002; 2: 758-60.
- 5) Montgomery RA, Zachary AA. Transplanting patients with a positive donor-specific crossmatch: a single center's perspective. Pediatr Transplant. 2004;8(6):535-42.
- * 6) Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. J Am Soc Nephrol 2004; 15(12): 3256-62.
- 7) Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. N Engl J Med. 2008;359(3):242-51.
- 8) Vo AA, Peng A, Toyoda M, Kahwaji J, Cao K, Lai CH, et al. Use of Intravenous Immune Globulin and Rituximab for Desensitization of Highly HLA-Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation. Transplantation. 2010;89(9):1095-102.
- 9) Local Coverage Determination (LCD) for IMMUNE GLOBULIN, INTRAVENOUS (IVIG) (L31189)
- 1 0) Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation (2011) : British Transplantation Society
- 1 1) Clinical Guidelines for Immunoglobulin USE (second edition update july 2011) : Department of Health
- 1 2) Guideline for the Use of Immunoglobulin Therapy for Primary Immuno Deficiency and Solid Organ Transplantation 2010: Canadian Blood Services and Canada's National Advisory Committee on Blood and Blood Products.
- 1 3) Ontario Intravenous Immune Globulin (IVIG) Utilization Management Guidelines 2009: Ontario Regional Blood Coordinating Network
- 1 4) Shehata N, Palda VA, Meyer RM, Blydt-Hansen TD, Campbell P, Cardella C, Martin S, Nickerson P, Peltekian K, Ross H, Waddell TK MD, West L, Anderson D, Freedman J, Hume H. Principal Author. Immunoglobulin for patients undergoing solid organ transplantation: an evidence based practice guideline. Transfusion Medicine Reviews 24(suppl 1):S7-27, 2010

- 1 5) Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia 2007: National Blood Authority
- 1 6) Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, Toyoda M, Peng A, Puliyaanda D, et al. Intravenous Immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. *Transplantation*. 2003;76(4):631-6.
- 1 7) 角田 洋一ら. 腎移植における IVIG を用いた脱感作療法と抗体関連型拒絶反応に対する治療成績. *MHC* 2009; 16: 67
- 1 8) *Kidney Transplantation:Principles and Practice*.6th Edition.(2008) Morris PJ, Knechtle SJ, editors.p350-360.
- 1 9) 腎移植のすべて. 第1版 (2009年). メジカルビュー社. 高橋 公太編. p235-238.