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

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

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

一般社団法人日本血液製剤機構

2.2 緒言

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

このようにドナー確保が厳しい状況の中、生体腎移植ドナーが確保できているにも関わらず移植の実施が困難な患者が存在する。すなわち、輸血、妊娠、過去の移植等によって他人の抗原に感作されてドナーに対する抗体を獲得している場合があり、ドナーに対する抗体が陽性のまま移植を行うと移植後に急性拒絶反応を起こし移植腎喪失となる確率が高いことが知られている[2),3)]。生体腎移植が大半を占める本邦においては移植腎喪失となった場合、再移植は極めて困難なことから、移植を実施するか否かの判断は慎重にならざるを得ない。本邦における献腎移植のレシピエント選択基準はリンパ球交差試験が陰性（すなわち、ドナーのリンパ球に対する抗体が陰性）であることとされており[4)]、生体腎移植においてもこれに準じた対応がなされている。このようにドナーに対する抗体が陽性の患者（抗ドナー抗体陽性レシピエント）は、抗体価を低下（脱感作）させない限り移植を受ける機会はほとんどなく、生涯透析療法を続けざるを得ない状況にある。

腎移植の実施が困難な抗ドナー抗体陽性レシピエントに対する脱感作療法として、高用量の静注用人免疫グロブリン製剤（以下、IVIG）を用いた方法が検討されている。IVIGの詳細な薬理作用は解明されていないものの、脱感作の機序として、FcRn（胎児性Fc受容体）を介した抗ドナー抗体の異化代謝比率の増加[5)]やFcγRIIB（Fcガンマ受容体IIB）を介した抗体産生の抑制[6)]の可能性が考えられている。

以上の状況を踏まえ、一般社団法人日本血液製剤機構は、製造販売しているIVIGである「献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 0.5g/10mL」、「献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 1g/20mL」、「献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 2.5g/50mL」、「献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 5g/100mL」及び「献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 10g/200mL」（以下、5%製剤）、並びに「献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5g/5mL」、「献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5g/25mL」、「献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5g/50mL」、「献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10g/100mL」及び「献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20g/200mL」（以下、10%製剤）を、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作療法に使用することは医療上の必要性があると判断し、開発に着手した。

医薬品医療機器総合機構の対面助言による指導及び助言を受け、抗ドナー抗体陽性レシピエントを対象に本剤による脱感作療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした第II/III相臨床試験を実施した。当該試験結果及び日本移植学会が実施した実態調査の結果から、本剤の脱感作療法の有効性及び安全性を確認したため、今般、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行う（表2.2-1）。

表 2.2-1 本申請に係る効能・効果及び用法・用量

	5%製剤	10%製剤
効能・効果	抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作	
用法・用量	通常、人免疫グロブリン G として、1 日あたり 1,000 mg（20mL）/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（80mL）/kg 体重を超えないこと。	通常、人免疫グロブリン G として、1 日あたり 1,000 mg（10mL）/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（40mL）/kg 体重を超えないこと。

【参考文献】

2.2 における参考文献	添付する文献番号
1)　臓器移植ファクトブック 2018. 日本移植学会.	5.4-1
2)　Park MS, Terasaki PI, Lau M, Iwaki Y. Sensitization after transplantation. Clin Transpl. 1987: 393-7.	5.4-3
3)　Harmer AW, Koffman CG, Heads AJ, Vaughan RW. Sensitization to HLA antigens occurs in 95% of primary renal transplant rejections. Transplant Proc. 1995; 27: 666-7.	5.4-4
4)　公益社団法人日本臓器移植ネットワークのホームページ. 腎臓移植希望者（レシピエント）選択基準 http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/pdf/rec-pancreas.pdf（2018 年 12 月 18 日アクセス）	5.4-5
5)　Li N, Zhao M, Hilario-Vargas J, Prisayanh P, Warren S, Diaz LA, et al. Complete FcRn dependence for intravenous Ig therapy in autoimmune skin blistering diseases. J Clin Invest. 2005; 115: 3440-50.	5.4-18
6)　Nikolova KA, Tchorbanov AI, Djoumerska-Alexieva IK, Nikolova M, Vassilev TL. Intravenous immunoglobulin up-regulates the expression of the inhibitory FcγIIB receptor on B cells. Immunol Cell Biol. 2009; 87: 529-33.	5.4-19