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

2.2 緒言

一般社団法人日本血液製剤機構

2.2　緒言

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、拒絶反応などにより移植された臓器を失ってしまうことを少なからず認めている。移植された臓器を長期間に亘り生着させるには、この拒絶反応をいかに抑えるかが、極めて重要であると考えられている。

拒絶反応は発現機序の違いにより、T 細胞に関連した細胞性拒絶反応（以下、TCMR と略す）及び抗体関連型拒絶反応（以下、AMR と略す）の 2 つに分けられる[1),2)]。このうち TCMR は、数々の強力な免疫抑制薬の開発により激減し、ほぼ克服されたと言える。現在では AMR の抑制が臨床上重要な課題である。

AMR は発現時期や病理組織所見により急性又は慢性 AMR に分けられる。移植数の最も多い腎移植における最新の国内集計[3)]によると、原因が判明している移植腎廃絶原因の中で最も多いものは、AMR を含む慢性拒絶反応 24.3%（180/741 例）、続いて急性拒絶反応 6.6%（49/741 例）であり、患者の長期予後を考えるうえで、これらの AMR をいかに抑えるかが重要な課題である。また、腎移植のみならず、肝臓、心臓、肺、膵（膵臓・膵島）及び小腸においても急性 AMR、慢性 AMR は同様に大きな課題であり、代替療法が存在しない心臓、肺移植などでは、廃絶に至ることは死に直結するため、腎移植同様、移植臓器の生着及び生命維持のための拒絶反応の予防又は治療が極めて重要であると考えられている。

AMR はヒト白血球抗原（以下、HLA と略す）に対する抗 HLA 抗体、抗 non-HLA 抗体、ABO 血液型抗原に対する抗体（抗 A 抗体、抗 B 抗体）が血管内皮障害を起こし発現するといわれており、AMR の治療においてはこの抗体を除去することや抗体産生を抑制することが重要である。現在、AMR の治療としてこの抗体を除去する血漿交換療法、静注用ヒト免疫グロブリン（以下、IVIg と略す）や抗体産生抑制として B 細胞を枯渇させるリツキシマブ、抗体を産生する形質細胞に作用するボルテゾミブなどが臨床応用されており、これらの薬剤は、各国のガイドライン[4)-8)]でも推奨されている。本邦の診療ガイドライン[9)]においても、「ステロイドパルス療法単独や PE、高用量 IVIg、ATG やリツキシマブ静注などを併用した治療が有効である」と記載されている。しかしながら、サイモグロブリンの急性拒絶反応の効能以外は、いまだ保険適用になっている薬剤はない。なお、腎臓以外の臓器においては、腎臓に比し移植数も少ないことから、腎臓の治療方法を参考に AMR の治療が行われている。

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 10%静注 0.5 g/5 mL、同 2.5 g/25 mL、同 5 g/50 mL、同 10 g/100 mL 及び同 20 g/200 mL（以下、本剤とする）を臓器移植後の AMR の治療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、腎臓を対象とした第 III 相臨床試験（B210-10 試験）及び文献調査を実施した。また、一般社団法人日本移植学会主導により、腎臓（小児）及び他臓器（肝臓、心臓、肺、膵臓、膵島及び小腸）を対象とした実態調査が実施された。

これらの結果から、本剤の臓器移植後の AMR 治療における有効性が確認でき、安全性の観点においても特段の問題が認められなかったことから、本剤の臨床的意義は大きいと考え、今般、表 2.2-1 の【効能又は効果】及び【用法及び用量】の追加を目的とした医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

表 2.2-1　効能・効果及び用法・用量

効能・効果	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
用法・用量	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。

2.2.1　参考文献

1) 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.
2) 本田 一穂. 腎移植における抗体関連型拒絶反応の病理. 信州医誌. 2015;63(5):273-80.
3) 日本臨床腎移植学会・日本移植学会. 腎移植臨床登録集計報告（2022）. 2021 年実施症例の集計報告と追跡調査結果. 移植. 2022;57(3):199-219.
4) Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use. second edition update. 2011.
5) 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.
6) Ontario Regional Blood Coordinating Network. Ontario Intravenous Immune Globulin Utilization Management Guidelines. Version 4.0. 2018.
7) Criteria for Clinical Use of Immunoglobulin in Australia. Solid organ transplantation. Version: 3.0. 2018.
8) 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.
9) 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.