リツキサン注 10mg/mL
（リツキシマブ（遺伝子組換え））

ABO 血液型不適合移植における
抗体関連型拒絶反応の抑制

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
ABO-C	ABO compatible	ABO 血液型適合（移植）
ABO-C KT	ABO compatible kidney transplantation	ABO 血液型適合腎移植
ABO-I	ABO incompatible	ABO 血液型不適合（移植）
ABO-I KT	ABO incompatible kidney transplantation	ABO 血液型不適合腎移植
ABO-I LT	ABO incompatible liver transplantation	ABO 血液型不適合肝移植
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用
Alp	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMR	antibody-mediated rejection	抗体関連型拒絶反応
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	血中濃度曲線下面積
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CD3	cluster of differentiation 3	（ヒト白血球分化抗原及びその抗原を認識するモノクローナル抗体の国際的分類法）
CD4	cluster of differentiation 4	
CD8	cluster of differentiation 8	
CD19	cluster of differentiation 19	
CD20	cluster of differentiation 20	
CD25	cluster of differentiation 25	
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害作用
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
Cmax	maximum drug concentration	最高血中濃度
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
EBV	epstein-barr virus	エプスタイン・バーウイルス

略語	英名	和名及び定義
FAS	full analysis set	全登録例を対象とした解析集団
HACA	human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
IFN-β	interferon beta	インターフェロン ベータ
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IL-1	interleukin-1	インターロイキン-1
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
IL-6	interleukin-6	インターロイキン-6
IVIG	intravenous immunoglobulin	静注免疫グロブリン
K	potassium（kalium）	カリウム
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MRSA	methicillin-resistant Staphylococcus aureus	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
PPS	per protocol set	評価可能症例を対象とした解析集団
QOL	quality of life	生活の質
ROC 曲線	receiver operating characteristic curves	受信者動作特性曲線
SIRS	systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群
TMA	thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管障害症

目次

2.5　臨床に関する概括評価 7
2.5.1　製品の開発の根拠 7
2.5.1.1　臨床試験の概略 8
2.5.1.1.1　ABO 血液型不適合腎移植を対象とした国内臨床試験（IDEC-C2B8-T1 試験） 8
2.5.1.1.2　ABO 血液型不適合肝移植を対象とした国内臨床試験 9
2.5.1.2　試験方法の適切性 9
2.5.1.2.1　IDEC-C2B8-T1 試験（国内） 9
2.5.1.3　治験相談の実施状況 9
2.5.1.3.1　医薬品[redacted]相談 9
2.5.1.4　本申請資料に含めた公表論文 11
2.5.1.5　申請データパッケージ 11
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.2.1　製剤開発の経緯 12
2.5.2.2　バイオアベイラビリティ 12
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1　ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制における本薬の作用機序について 13
2.5.3.2　薬物動態 13
2.5.3.2.1　ABO 血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制における本薬の血中濃度 13
2.5.3.2.2　特別な患者集団における薬物動態 15
2.5.3.2.3　民族学的要因の影響 15
2.5.3.2.4　外的要因の影響 15
2.5.3.2.5　薬物相互作用 15
2.5.3.3　薬力学 15
2.5.3.3.1　B 細胞傷害作用 15
2.5.3.3.2　HACA 産生 17
2.5.3.4　臨床薬理のまとめ 17
2.5.4　有効性の概括評価 19
2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略 19
2.5.4.1.1　ABO 血液型不適合腎移植 19
2.5.4.1.2　ABO 血液型不適合肝移植 23
2.5.4.2　特別な患者集団及び状況下における有効性 25
2.5.4.2.1　内因性要因 25
2.5.4.2.2　外因性要因 25
2.5.4.3　有効性のまとめ 26

2.5.5　安全性の概括評価 28
2.5.5.1　治験薬の投与状況 28
2.5.5.2　比較的よくみられる有害事象 28
2.5.5.2.1　ABO-I KT 28
2.5.5.2.2　ABO-I LT 29
2.5.5.3　死亡 30
2.5.5.3.1　ABO-I KT 30
2.5.5.3.2　ABO-I LT 30
2.5.5.4　その他の重篤な有害事象 31
2.5.5.4.1　ABO-I KT 31
2.5.5.4.2　ABO-I LT 31
2.5.5.5　その他の重要な有害事象 31
2.5.5.5.1　Infusion reaction 31
2.5.5.5.2　治療中止の原因となった有害事象 32
2.5.5.5.3　投与中断又は変更の原因となった有害事象 33
2.5.5.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 33
2.5.5.6.1　ABO-I KT 33
2.5.5.6.2　ABO-I LT 33
2.5.5.6.3　胃腸障害 34
2.5.5.6.4　感染症及び寄生虫症 35
2.5.5.6.5　代謝及び栄養障害 37
2.5.5.6.6　一般・全身障害および投与部位の状態 37
2.5.5.6.7　傷害，中毒及び処置合併症 38
2.5.5.6.8　神経系障害 39
2.5.5.7　その他の重大な副作用 39
2.5.5.7.1　ABO-I KT 39
2.5.5.7.2　ABO-I LT 41
2.5.5.8　臨床検査値の評価 43
2.5.5.8.1　血液学的及び生化学的検査 43
2.5.5.8.2　末梢血 B 細胞，末梢血 T 細胞 44
2.5.5.8.3　免疫グロブリン 45
2.5.5.9　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 45
2.5.5.9.1　ABO-I KT 45
2.5.5.9.2　ABO-I LT 45
2.5.5.10 特別な患者集団及び状況下における安全性 45
2.5.5.10.1 内因性要因 45
2.5.5.10.2 外因性要因 46
2.5.5.10.3 薬物相互作用 48

2.5.5.10.4 妊娠及び授乳時の使用 49
2.5.5.10.5 過量投与 49
2.5.5.10.6 薬物乱用 49
2.5.5.10.7 離脱症状及び反跳現象 49
2.5.5.10.8 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 49
2.5.5.10.9 市販後データ 49
2.5.5.11 安全性のまとめ 50
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 53
2.5.6.1 ベネフィット 53
2.5.6.2 リスク 54
2.5.6.3 ベネフィットとリスクのまとめ 54
2.5.7 参考文献 55

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品の開発の根拠

リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下，本薬）は，1991 年に米国 Biogen Idec 社（当時 IDEC 社）において遺伝子組換え技術により創製されたマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり，ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し，補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity，以下，CDC），抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，以下，ADCC）及びアポトーシス誘導による直接的な細胞傷害作用などの作用メカニズムによって標的細胞を傷害し，薬理作用を示す。

本薬は，B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin lymphoma，以下，B-NHL）及び関節リウマチやヴェゲナ肉芽腫症，顕微鏡的多発血管炎などの自己免疫疾患の治療薬として米国及び欧州等で承認されており，また，日本では B-NHL やヴェゲナ肉芽腫症，顕微鏡的多発血管炎，難治性のネフローゼ症候群の治療薬として承認されている。

本一変申請は，本薬投与による ABO 血液型不適合腎移植（以下，ABO-I KT）及び肝移植（以下，ABO-I LT）時の抗体関連型拒絶反応（antibody-mediated rejection，以下，AMR）の抑制に関する効能・効果及び用法・用量を追加すること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である。なお，海外において，当該効能・効果にて承認されている国はない。

臓器移植は，救命や生活の質（quality of life，QOL）改善のための優れた治療手段であるが，日本における心停止後又は脳死後の臓器提供は，欧米に比較すると著しく少なく，腎移植においては約 90%が生体腎移植であり，肝移植では 90%以上が生体肝移植である [1)]。生体臓器移植の場合，日本移植学会の倫理指針に基づき，生体移植における臓器提供者は血縁者又は配偶者と 3 親等以内の姻族に限定され，この場合，ABO 式血液型が異なるレシピエントとドナーの組合せでの移植が行われることが少なくなく，ABO-I KT は年間 200～400 例，ABO-I LT は年間 60 例程度実施されている（1.5.2.1 ABO 血液型不適合腎移植数及び ABO 血液型不適合肝移植数参照）。

臓器移植では，脱感作療法や免疫抑制療法により拒絶反応の抑制が図られる。拒絶反応の抑制により移植臓器の長期間の生着や患者の長期生存が期待できる。ABO-I KT 及び ABO-I LT では，ABO 式血液型が異なるレシピエントとドナーの組合せでの移植が行われることから，移植臓器中に発現する ABO 式組織型抗原に対するレシピエントの抗原抗体反応を抑制することが重要である。

ABO-I KT 及び ABO-I LT では，移植前の脱感作療法において，血漿交換等によりレシピエントの体内に存在する抗 A 抗 B 血液型抗体を除去し，副腎皮質ホルモン剤と複数の免疫抑制剤を投与し，本薬を投与することで，抗体産生細胞に分化する B 細胞を枯渇させ，移植後の AMR 発現を抑制している。移植後数週間以内に発現する AMR を抑制することで，移植臓器の血管内皮細胞の表面に ABO 抗原があり，レシピエントの血液にそれに対する抗 A 抗 B 抗体があるにもかかわらず，急性 AMR が発生しない状態である免疫学的順応（accommodation）が誘導されることが認められている [2)]。

ABO-I KT 及び ABO-I LT における AMR の抑制に対して本薬は承認されておらず，これまで各医療機関の倫理委員会の承認のもと，適応外で使用されてきた。

このような状況のもと，医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬に係わる開発要望の第 1 回公募において，日本移植者協議会より，本薬の「血液型不適合移植における液性拒絶反応（抗体関連型拒絶反応）の抑制」が開発要望された。その後，未承認薬・適応外薬検討会議での審議の結果，医療上の必要性が高いと判断され，平成 22 年 12 月 13 日付医政研発 1213

第 1 号・薬食審査発 1213 第 1 号「未承認薬・適応外薬の開発要請について」に基づき，本薬の「ABO 血液型不適合の腎移植における液性拒絶反応（抗体関連型拒絶反応）の抑制」に対する開発要請が発出された。この開発要請に対して，国内外の研究報告及び症例報告における本薬の用法・用量は一定せず，海外においても当該適応は承認されていないこと等から，開発においては臨床試験実施の必要があり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構（以下，機構）との医薬品[redacted]相談[redacted]を経て，IDEC-C2B8-T1 試験を実施するに至った。

ABO-I LT においては，医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の第 2 回開発要望募集及び第 3 回開発要望募集に開発要望が提出されたが，海外で未承認でありガイドラインも整備されていなかったため医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討対象外となった。しかし，ABO-I LT での本薬の使用目的は，ABO-I KT と異なるものではなく，ABO-I KT を対象とした IDEC-C2B8-T1 試験で，本薬の有効性及び安全性が認められた場合には，ABO-I LT においても有効性及び安全性が期待できると考えられ，また，ABO-I LT については，国内の実施例に関する後方視解析が定期的に行われており，2013 年の実施例についても詳細な成績が報告[3)]されていることから，国内の使用実態に基づき，ABO-I LT における本薬の用法・用量の設定，有効性及び安全性データから本薬の有用性の主張が可能であると考えられた。

なお，心臓，肺，膵臓及び小腸等の臓器についても，本薬の作用機序から ABO-I 移植時の AMR 抑制を目的とする投与が可能であると考えられたが，これらの臓器を対象とした本薬の有効性及び安全性に関する報告が極めて限定的であり入手が困難であったこと，また一定のエビデンスに基づき設定された用法・用量がないこと，さらに現時点では移植の実態と必要性が明らかでないことから申請に含めなかった。

以上より，IDEC-C2B8-T1 試験結果を評価資料とし，国内の使用実態調査結果及び国内外の公表論文に基づき，ABO-I KT 及び ABO-I LT における AMR の抑制に関する効能・効果及び用法・用量を追加するための一変申請を行うに至った。

2.5.1.1　臨床試験の概略

2.5.1.1.1　ABO 血液型不適合腎移植を対象とした国内臨床試験（IDEC-C2B8-T1 試験）

国内臨床試験は，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との医薬品[redacted]相談において，[redacted]について了解された（2.5.1.3 治験相談の実施状況参照）。その後，ABO-I KT 患者に対して，本薬の急性 AMR の抑制効果と安全性を確認する，オープンラベル，非ランダム化，多施設共同の一般臨床試験である IDEC-C2B8-T1 試験として実施された。

目標症例数として 23 症例[redacted]を登録，治験予定期間を[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月までとして，日本国内 8 施設にて本薬 375 mg/m^2 を腎移植 14 日前及び 1 日前の合計 2 回投与し，移植後 48 週までの観察期間において，有効性及び安全性を評価した。主要評価項目は腎移植日（day 0）から起算して移植 4 週後（day 28）までの抗血液型抗体（抗 A

抗 B 血液型抗体）に起因する AMR の無発現率とした。治験期間は症例登録が進まなかったため[redacted]年[redacted]月に[redacted]年[redacted]月まで延長された。

2.5.1.1.2　ABO 血液型不適合肝移植を対象とした国内臨床試験

ABO-I LT を対象とした国内臨床試験は実施されていない。

日本 ABO 血液型不適合移植研究会において，実態調査が行われ，その結果が定期的に報告されており[4]，また，2013 年に ABO-I LT を実施した 15 施設で本薬使用に関するデータ収集が可能であった 37 例の詳細データが公表されており[5]，これらのデータを本一変申請に含めた。

2.5.1.2　試験方法の適切性

2.5.1.2.1　IDEC-C2B8-T1 試験（国内）

2000 年代半ばから，脾摘に代えて B 細胞枯渇作用のある本薬を投与する ABO-I KT が実施され，脾摘を用いた ABO-I KT，あるいは ABO 血液型適合腎移植（以下，ABO-C KT）との遜色ない成績が示されていた[6]。

IDEC-C2B8-T1 試験では，治験実施前に機構との医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日開催）を実施し，試験デザイン等について助言を得た上で治験の実施計画を立案した。

また IDEC-C2B8-T1 試験は，薬事法第 14 条（医薬品等の製造販売の承認）第 3 項及び第 80 条の 2「治験の取扱い」並びに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP 省令）」（平成 9 年 3 月 27 日 厚生省令第 28 号，平成 24 年 12 月 28 日改正までを含む）を遵守して実施し，本治験中に得られた「副作用等」については，薬事法第 80 条の 2 第 6 項及び薬事法施行規則第 273 条第 1 項に従って規制当局へ報告した。

効果・安全性評価委員会（腎臓専門医または移植外科専門医 3 名）を設置し，本治験の進行，有効性及び安全性について評価したほか，病理診断は治験実施医療機関とは別に病理中央診断委員会（病理診断医 3 名）でも診断を行い，さらに施設外検閲会（腎臓専門医または移植外科専門医の 6 名）では，症例報告書の内容に基づいて適格性，有効性及び安全性について検討・評価を行った。

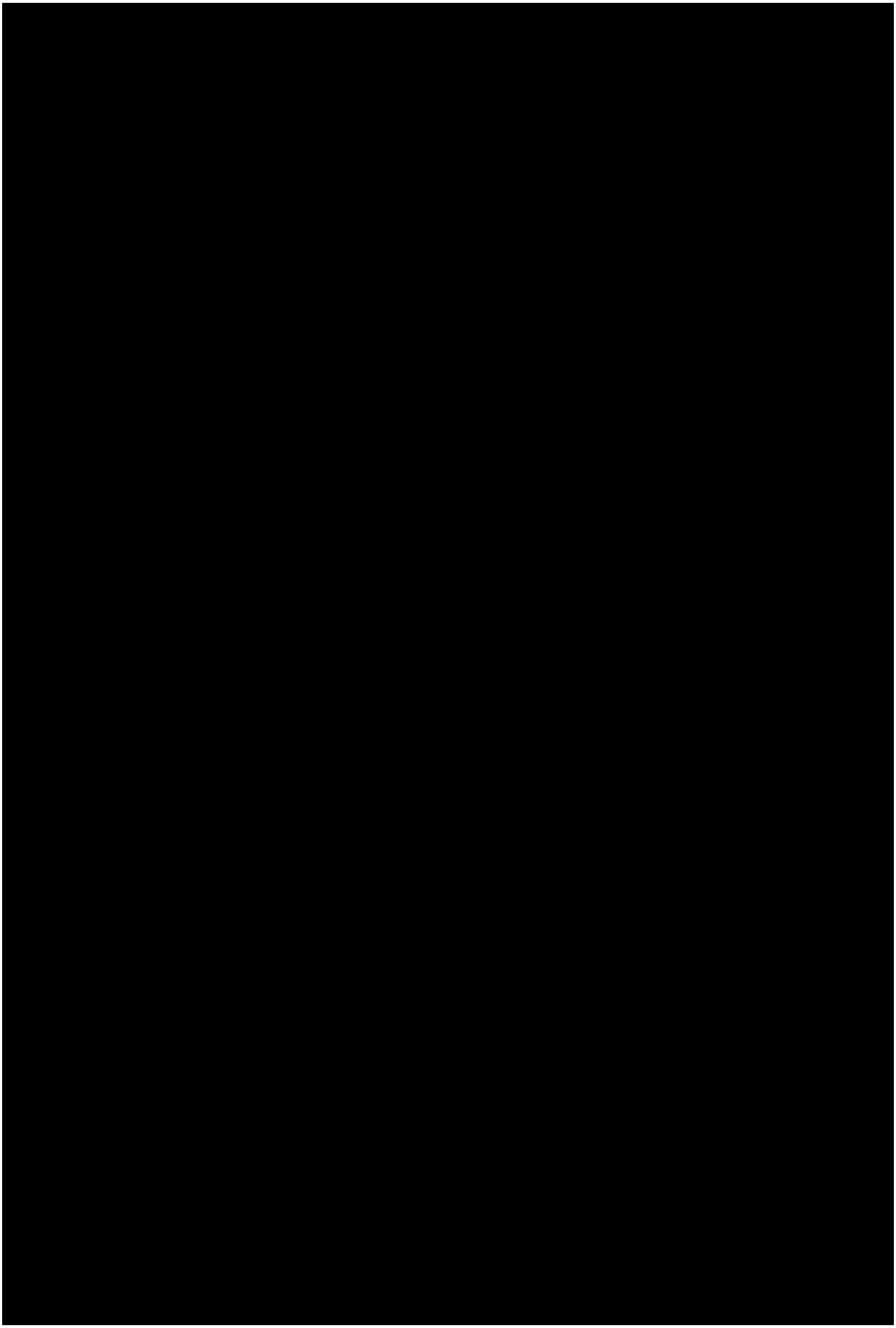
2.5.1.3　治験相談の実施状況

2.5.1.3.1　医薬品[redacted]相談

治験計画の立案に際し，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との医薬品[redacted]相談を実施し，指導・助言を得たうえで国内一般臨床試験（IDEC-C2B8-T1 試験）を計画した。

主な機構見解について以下に示す。

[redacted]





以上より，臨床開発及び臨床試験について再検討し，IDEC-C2B8-T1 試験を実施した。

2.5.1.4　本申請資料に含めた公表論文

ABO-I KT に関する公表論文については，2015 年 1 月 7 日現在の「PubMed」で rituximab，ABO，incompatible，transplant，kidney 又は renal にて検索し，133 件の報告を得た。

ABO-I LT について，2011 年末までの国内 ABO-I LT の使用実態調査に関する公表論文[4)]及び 2013 年に国内で実施された ABO-I LT に関する使用実態調査の公表論文[5)]により検討した。また，2015 年 1 月 7 日現在の「PubMed」で rituximab，ABO，incompatible，transplant，liver にて検索し，50 件の報告を得た。

2.5.1.5　申請データパッケージ

本一変申請に用いた ABO-I KT に対する臨床試験（表 2.5.1.5-1）及び ABO-I LT に対する国内使用実態調査（表 2.5.1.5-2）を示す。

表 2.5.1.5-1　本一変申請に用いた臨床試験（ABO-I KT）

試験番号	相	試験デザイン	対象患者	投与量	例数	主要評価項目	薬物動態	B 細胞推移	CTD 番号
IDEC-C2B8-T1	一般臨床試験	単一 arm 試験	ABO-I KT 患者*1	375 mg/m^2×2*2	20 例	拒絶反応無発現率*3	実施	実施	5.3.5.2-1 (評価資料)

*1　慢性腎臓病（CKD）の病期（ステージ）が第 4 期，第 5 期の末期腎不全患者。
*2　本薬 375 mg/m^2/回を，腎移植 14 日前及び 1 日前の 2 回投与。
*3　腎移植日（day 0）から起算して移植 4 週後（day 28）までの抗血液型抗体（抗 A 抗 B 血液型抗体）に起因する抗体関連型拒絶反応の無発現率。

表 2.5.1.5-2　本一変申請に使用した国内使用実態調査（ABO-I LT）

報告者	種類	試験デザイン	対象患者	投与量	例数	評価項目	薬物動態	B 細胞推移	CTD 番号
江川ら[5)]	後方視的使用実態調査	—	ABO-I LT 患者	375 mg/m^2×1 500 mg/body×1 その他	37 例 成人 33 例， 小児 4 例	有効性 安全性	—	○	5.3.5.2-2 (参考資料)
江川ら[4)]	後方視的使用実態調査	—	ABO-I LT 患者	375 mg/m^2×1 500 mg/body×1 その他	381 例 本薬投与が 259 例	有効性 安全性 予後因子	—	—	5.3.5.2-3 (参考資料)

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発の経緯

本一変申請は，効能・効果及び用法・用量の追加に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請であるため 2.5.2.1 に関する記載はない。

なお，国内で実施された IDEC-C2B8-T1 試験で使用された IDEC-C2B8 は，市販品のリツキサン注 10mg/mL（リツキシマブ（遺伝子組換え））と同一製剤であり，本一変申請において本薬の品質，規格及び試験方法についての変更はない。

IDEC-C2B8-T1 試験で使用した治験薬 IDEC-C2B8 は，国内のリツキサン注 10 mg/mL（リツキシマブ（遺伝子組換え））の製造販売元である全薬工業株式会社が治験用に包装及び表示し，実施医療機関に提供した。

2.5.2.2　バイオアベイラビリティ

本薬は静脈内投与製剤であるため，バイオアベイラビリティ及び食事の影響に関する検討は実施されていない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制における本薬の作用機序について

本薬は，マウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり，ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し，補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity，CDC），抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC）及びアポトーシス誘導により CD20 陽性の B 細胞を傷害し，薬理作用を示す。

ヒト CD20 抗原は，Pro-B 細胞，形質細胞を除くほとんど全ての正常及び腫瘍化した B 細胞に発現している分化抗原（リンタンパク質）であり，B 細胞以外の細胞には発現していない。

ABO-I 移植における本薬の作用機序は，移植前の脱感作療法期間中にレシピエントの B 細胞を傷害・枯渇させることにより，移植後のドナー移植片に対する抗 A 抗 B 組織型抗体の de novo 産生を抑制することにあり，これらの作用により AMR の抑制効果が期待できる。

2.5.3.2　薬物動態

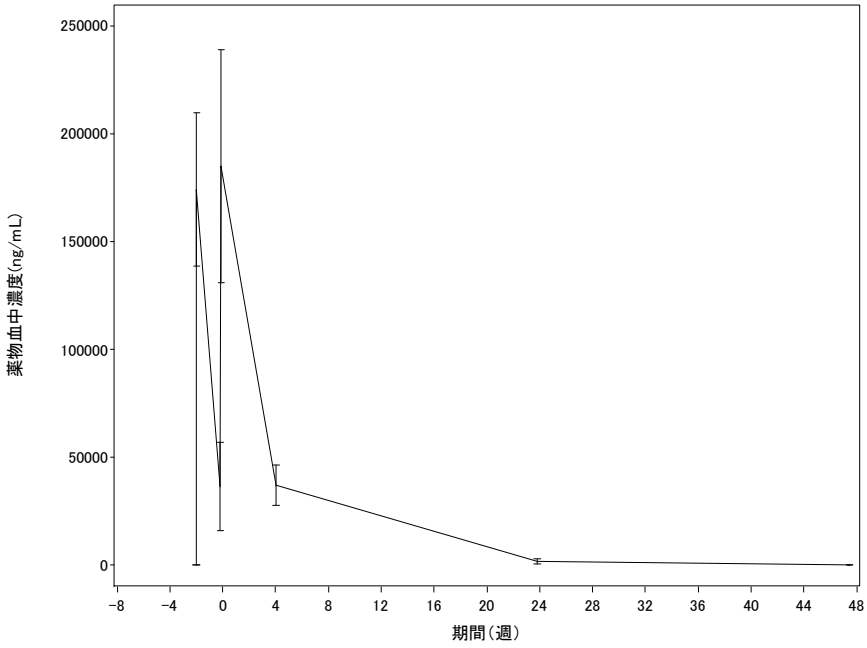
2.5.3.2.1　ABO 血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制における本薬の血中濃度

(1)　IDEC-C2B8-T1 試験

国内で実施した IDEC-C2B8-T1 試験において，本薬の薬物動態を検討した。

移植の 14 日前及び移植 1 日前の 2 回，本薬 375 mg/m^2 を投与した。末梢血中濃度は投与 1 回目から投与 2 回目にかけてピーク値及びトラフ値ともに高くなる傾向にあり，移植 4 週後には低下し，移植 48 週後には消失した（図 2.5.3.2.1-1）。

図 2.5.3.2.1-1　本薬の末梢血中濃度の推移



参照:図 2.7.2.2.2.1-1。

また，本薬投与量，投与開始時刻・終了時刻，採血時刻，本薬の末梢血中濃度データを用いて，非モデル解析法及びコンパートメントモデル解析法により薬物動態パラメータの解析を行った。

IDEC-C2B8 が投与された 20 例のうち，薬物動態に関する全ての採血が行われ，採血時間が全て記録された 15 例について解析した結果を表 2.5.3.2.1-1 に示す。

表 2.5.3.2.1-1　本薬の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

例数	AUC (μg・hr/mL)	C_{max} *1 (ng/mL)	$T_{1/2}$ *2 (hr)	クリアランス*2 (L/hr)	平均滞留時間*2(hr)	分布容積(定常)*2(L)
15	178,000 ±38,500	192,000 ±49,600	172 ±112	0.0205 ±0.00884	248 ±161	4.39 ±2.56

略語: AUC，血中濃度曲線下面積; Cmax，最高血中濃度；$T_{1/2}$，半減期。
*1 実測値
*2 1-コンパートメントモデルにより算出
参照:表 2.7.2.2.2.1-2。

過去に日本国内で行われた臨床試験の薬物動態パラメータと比較し IDEC-C2B8-T1 試験の薬物動態は，AUC 及び C_{max} が低く，半減期も短い傾向にあった。これは，IDEC-C2B8-T1 試験の投与回数が 2 回であり他の試験と比較して少ないこと，また，ABO-I KT では移植日までに血漿交換が行われることから，血漿交換に伴い本薬も体内から除去されたことによると考えられた（表 2.7.2.3.2-1 参照）。また，文献報告より本薬の用法・用量が多くなると本薬の血中濃度が高くなる傾向が認められた。（2.7.2.3.2 本薬の薬物動態について参照）

2.5.3.2.2　特別な患者集団における薬物動態

IDEC-C2B8-T1 試験の対象患者は ABO-I KT が計画されている末期腎不全患者（慢性腎臓病（CKD）の病期（ステージ）が第 4 期，第 5 期）であり，腎機能障害を有する患者である。なお，IDEC-C2B8-T1 試験の対象患者以外の腎機能障害を有する患者，肝機能障害を有する患者，高齢の患者に関する薬物動態は検討していない。

2.5.3.2.3　民族学的要因の影響

民俗学的要因の影響は検討していない。本薬は，マウス-ヒトキメラ型抗体であり，本質的にヒト IgG1 であることから，本薬の体内動態に人種差はないと考えられる。

なお，現時点において，本剤を他の民族の ABO-I KT 患者へ投与した場合の薬物動態データが存在しないことから，民族学的要因の影響は検討できなかった。

2.5.3.2.4　外的要因の影響

本薬は静脈内投与製剤であるため，外的要因による制限の必要性は推定されない。

2.5.3.2.5　薬物相互作用

本一変申請に関連し，薬物相互作用についての検討は行われていない。

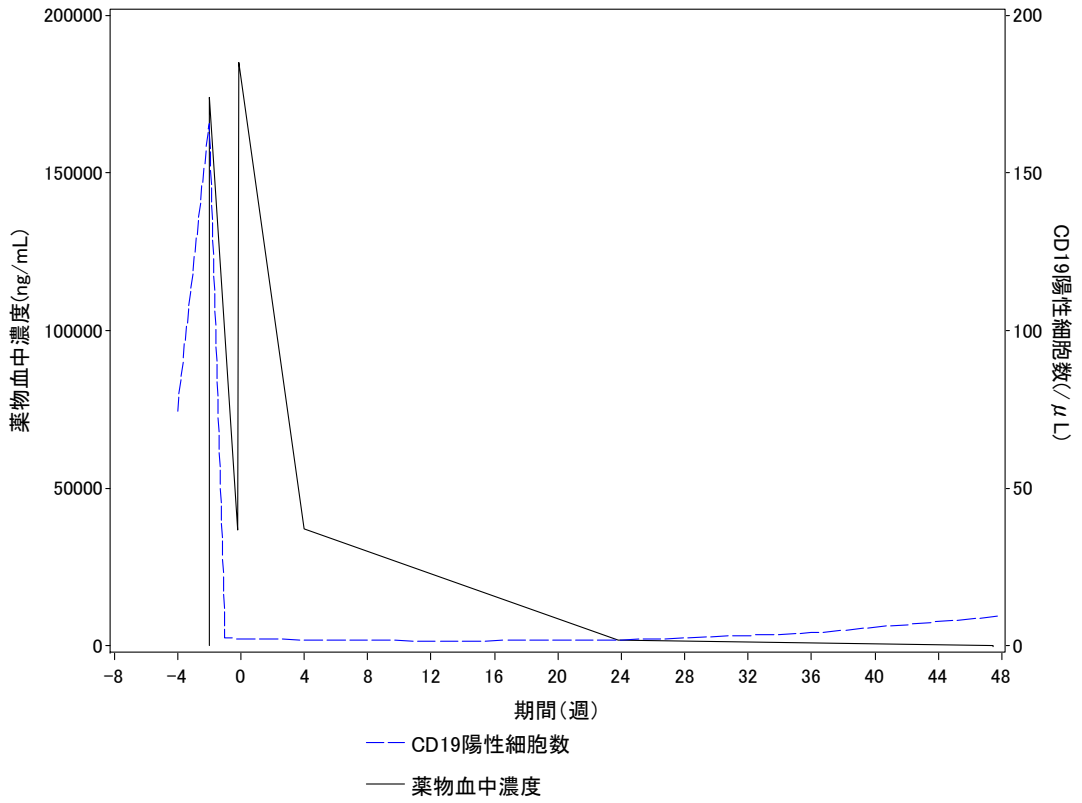
2.5.3.3　薬力学

2.5.3.3.1　B 細胞傷害作用

IDEC-C2B8-T1 試験では，移植 2 週前の第 1 回目の本薬投与の後，移植 1 週前の段階で B 細胞数はほぼ枯渇状態であった。以降，移植時を含めて B 細胞の枯渇状態は持続し，移植 36 週後又は移植 48 週後に回復する傾向が認められた。

また，末梢血中の本薬は移植 48 週後にはほぼ消失する傾向にあり，末梢血中の本薬消失に伴い，B 細胞が回復する傾向が認められた（図 2.5.3.3.1-1）。

図 2.5.3.3.1-1　本薬の末梢血中濃度と B 細胞数の推移



参照: 図 2.7.2.3.3-1。

ABO-I LT について, 2013 年使用実態調査 [5]において, 本薬投与後に B 細胞の減少を認め, 移植直前までに CD19 陽性細胞が枯渇状態となり, 一部の症例で移植 3 ヵ月後に CD19 陽性細胞が 5%以上に回復したが, 多くの症例は枯渇状態が持続していたことが報告されている。

ABO-I KT 及び ABO-I LT に関する国外及び国内の公表論文において, 本薬投与後に B 細胞（CD19 陽性細胞, CD20 陽性細胞）が減少し枯渇状態となっている。

また, ABO-I KT 及び ABO-I LT のいずれにおいても, 本薬投与後に移植を実施した場合, AMR の発現や徴候を認めた事例が報告されているが, AMR 発現や徴候を認めた患者数は全体的に少数であり, 生存率及び生着率は良好であることから, 本薬の B 細胞傷害作用により, 期待される有効性が得られていると考えられた。

ABO-I KT では, 本薬の投与量にかかわらず, B 細胞の減少と枯渇, 及び良好な治療成績が報告されており, ABO-I LT では, 移植日を起点としてより早い段階（例　移植前 8 日以前）で本薬を投与した場合により良好な治療成績が得られる傾向にあると考えられた。

また, ABO-I KT に関する公表論文では, 検討に用いられた本薬用法・用量は異なるが, 本薬投与により B 細胞（CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞）が減少し枯渇状態になることが認められ, 本薬の投与量が多い場合には, B 細胞（CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞）が低値を示す期間が長い傾向であることも報告されている。しかし, 脱感作療法に使用された薬剤や治療の影響も考えられるので, 本薬の投与量と B 細胞が低値, 又は B 細胞枯渇期間との関連は不明であった。

ABO-I LT において本薬を投与した場合, 本薬投与時期が移植日の 1 週間より前の投与において B 細胞を十分に減少させる傾向が認められ, B 細胞の減少については, 数ヵ月から 1 年以上持続することが報告されている。

2.5.3.3.2　　HACA 産生

IDEC-C2B8-T1 試験に登録され，ヒト抗キメラ抗体（human anti-chimeric antibody，以下，HACA）を 1 回以上測定した 20 例において，HACA の産生は認めなかった。

なお，ABO-I KT 又は ABO-I LT に関する公表論文について，HACA 産生の有無について報告された公表論文は確認できなかった。

2.5.3.4　　臨床薬理のまとめ

1. 本薬は，B 細胞表面に発現している CD20 抗原に特異的に結合するマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり，B 細胞表面上の CD20 抗原に結合し，CDC や ADCC 及びアポトーシス誘導などにより，B 細胞を傷害することで効果を示す。ABO-I 移植における本薬の作用機序は，移植前の脱感作療法期間中にレシピエントの B 細胞を傷害・枯渇させることにより，移植後のドナー移植片に対する抗 A 抗 B 組織型抗体の de novo 産生を抑制することにあり，これらの作用により AMR の抑制効果が期待できる。
2. IDEC-C2B8-T1 試験での ABO 血液型不適合腎移植における本薬の末梢血中濃度は，移植 2 週前の第 1 回目の投与から移植 1 日前の第 2 回目の投与にかけてピーク値及びトラフ値が上昇した。移植 4 週後には減少し，移植 48 週後にほぼ消失する傾向が認められた。過去に日本国内で行われた臨床試験の薬物動態パラメータと比較し IDEC-C2B8-T1 試験の薬物動態は，AUC 及び C_{max} が低く，半減期も短い傾向にあり血漿交換の影響が考えられた。また，公表論文より本薬の投与量が多くなると本薬血中濃度が高くなる傾向が認められた。
3. IDEC-C2B8-T1 試験では，本薬を投与したいずれの症例でも，第 1 回投与後に B 細胞は枯渇状態となった。本薬投与後移植を実施した 18 例において，移植後も B 細胞数はほぼ枯渇状態であり，移植 36 週後あるいは移植 48 週後から回復する傾向にあった。ABO-I LT について，2013 年使用実態調査 [5)]において，本薬投与後に B 細胞の減少を認め，移植直前までに CD19 陽性細胞が枯渇状態となり，一部の症例で移植 3 ヵ月後に CD19 陽性細胞が 5% 以上に回復したが，多くの症例は枯渇状態が持続していたことが報告された。
4. IDEC-C2B8-T1 試験において，末梢血中の本薬は移植 48 週後にほぼ消失する傾向にあり，B 細胞（CD19 陽性細胞）は移植 36 週後あるいは 48 週後に回復する傾向にあり，末梢血中の本薬消失に伴い，B 細胞が回復する傾向が認められた。
5. ABO-I KT 及び ABO-I LT に関する国外及び国内の公表論文において，本薬投与後に B 細胞（CD19 陽性細胞，CD20 陽性細胞）が減少し枯渇状態となっていることが認められ，AMR の発現や徴候を認めた少数の事例が報告されているものの，生存率及び生着率は良好であることが報告されている。
6. ABO-I KT では，本薬の投与量にかかわらず，B 細胞の減少と枯渇，及び良好な治療成績が報告されており，ABO-I LT では，移植日を起点としてより早い段階（例　移植前 8 日以前）で本薬を投与した場合により良好な治療成績が得られる傾向にあった。
7. ABO-I KT に関する公表論文では，検討に用いられた本薬用法・用量は異なるが，本薬の投与量が多い場合には，B 細胞（CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞）が低値を示す期間が長い傾向であることも報告されている。なお，脱感作療法に使用された薬剤や治療の影響も考えられ，本薬投与量と B 細胞枯渇期間との関連は不明であった。

8. IDEC-C2B8-T1 試験において，試験に登録され，HACA を 1 回以上測定した 20 例において，HACA の発現は認めなかった。ABO-I KT 又は ABO-I LT に関する公表論文について，HACA 産生の有無について報告された公表論文は確認できなかった。

2.5.4　有効性の概括評価

ABO-I KT 時の AMR 抑制を目的とした本薬投与の有効性について，IDEC-C2B8-T1 試験の結果により評価した。また，ABO-I KT において本薬を投与した国内外の公表論文も合わせて検討した。

また ABO-I LT 時の AMR 抑制を目的とした本薬投与の有効性について，2011 年末までの国内 ABO-I LT の使用実態調査に関する公表論文（以下，2012 年使用実態調査）[4]及び 2013 年に国内で実施された ABO-I LT に関する使用実態調査の公表論文（以下，2013 年使用実態調査）[5]により検討した。また，ABO-I LT において本薬を投与した国内外の公表論文も合わせて検討した。

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略

2.5.4.1.1　ABO 血液型不適合腎移植

2.5.4.1.1.1　IDEC-C2B8-T1 試験（国内）の概略

IDEC-C2B8-T1 試験は，ABO-I KT が計画されている末期腎不全患者（慢性腎臓病（CKD）の病期（ステージ）が第 4 期，第 5 期）を対象として，ABO-I KT 前の脱感作療法に，B 細胞を標的とする本薬を用いることにより，脾臓を摘出することなく抗血液型抗体（抗 A 抗 B 血液型抗体）による急性 AMR（抗 A 抗 B 血液型 AMR）の抑制が可能であることを確認するための，オープンラベル，非ランダム化，多施設共同治験である。

予定症例数は 23 例[redacted]を目標に[redacted]，治験実施予定期間を[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月までとして開始し，その後予定症例数の登録を得るため[redacted]年[redacted]月まで延長した。日本国内の 7 施設 8 診療科で実施された。

ABO-I KT 前の患者に，登録後，移植 4 週間前より脱感作療法を開始し，移植後最大 48 週が経過した日（day 336）まで追跡を行い，有効性及び安全性を確認した。

予定症例数は，公表論文における抗 A 抗 B 血液型 AMR の発現率（移植後 4 週目，20%，95%信頼区間 5.73～43.7%）[7]を考慮し，必要症例数を 20 症例，不適格・脱落症例を 15%と見込み，予定症例数を 23 例とした。なお機構より，「[redacted]」との見解が示されたことから，目標症例数を[redacted]症例とし，登録期間中に予定症例数の[redacted]症例を上回った場合については登録を終了せず，最大限症例数を確保することに努めることとした。

移植前の脱感作療法として，腎移植 28 日前からミコフェノール酸モフェチル（mycophenolate mofetil，以下 MMF）（20 mg/kg/日）及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンの投与（プレドニゾロン換算 10 mg/日）を開始し，タクロリムス（0.15～0.20 mg/kg/日）を腎移植 2 日前から又はシクロスポリン（6～8 mg/kg/日）を腎移植 1 日前から投与した。抗血液型抗体価に応じ，腎移植前は 4 回の範囲内で血漿交換を実施することとした。脱感作療法中，IDEC-C2B8 は 375 mg/m^2/回を腎移植 14 日前及び 1 日前に合計 2 回投与した。

バシリキシマブは移植当日と移植 4 日後に 20 mg/回を投与した。

腎移植当日に，各医療機関の免疫抑制プロトコルに従い，プレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン，MMF，タクロリムス又はシクロスポリン等を投与した。移植は医療機関の移植用腎採取術及び生体腎移植術に従って行った。腎移植後の免疫抑制療法は各医療機関の免

疫抑制プロトコルに従った。抗血液型抗体価の上昇を認める場合には，血漿交換を腎移植後2回まで実施することとした。

主要評価項目は，腎移植日（day 0）から起算して移植4週後（day 28）までの抗血液型抗体（抗A抗B血液型抗体）に起因するAMRの無発現率とした。抗血液型抗体（抗A抗B血液型抗体）に起因するAMRは，①抗血液型抗体（抗A抗B血液型抗体）の上昇，②治験責任医師又は治験分担医師がAMRに関連すると判断した臨床症状・兆候，又は検査・画像診断上の異常のいずれか1つ以上を認める，及び③移植4週後（day 28）までに腎生検を行い，病理学的診断により，Banff分類2007でAMRを認める，の3要件を全て認めた場合に「あり」とした。病理診断は，Banff 1997 diagnostic categories for renal allograft biopsies – Banff 2007 update若しくは日本移植学会 日本病理学会編「ヒト移植臓器拒絶反応の病理組織診断基準　鑑別診断と生検標本の取扱い（図譜）　腎臓移植，肝臓移植，膵臓移植，心臓移植，及び肺移植　2009年3月【第2版】」の移植腎病理診断基準（Banff分類2007）に従って評価した。

副次的評価項目は，腎移植日（day 0）から起算して移植24週後（day 168）及び移植48週後（day336）における腎生着率及び症例の生存率，腎移植日（day 0）から起算して移植24週後（day 168）及び移植48週後（day336）までの拒絶反応無発現率とした。

その他の評価項目として，移植腎の機能の評価〔血清クレアチニン値の推移，推定糸球体濾過量（eGFR）の推移，尿蛋白の推移〕，抗A抗B血液型抗体価の推移，末梢血液中B細胞（CD19陽性細胞又はCD20陽性細胞），末梢血液中T細胞（CD3陽性細胞，CD4陽性細胞，又はCD8陽性細胞）の推移，末梢血液中IDEC-C2B8濃度の推移，ヒト抗キメラ抗体（HACA）の発現の確認を行った。

主要評価項目及び副次的評価項目については，公表論文等におけるABO血液型適合腎移植（以下，ABO-C KT）の成績，及び／又は脾臓摘出によるABO-I KTの成績と比較検討した。

2.5.4.1.1.2　IDEC-C2B8-T1 試験（国内）の有効性評価の概略

IDEC-C2B8-T1試験に20例が登録され，本薬を1回以上投与し，腎移植を行ったFAS解析対象集団18例，及び，選択基準・除外基準を満たし，移植直前の抗A抗B血液型抗体価（IgG）が32倍以下で，本薬を規定どおり2回投与し腎移植を行ったPPS解析対象集団17例（2.7.3 臨床的有効性（腎移植）表 2.7.3.3.1.2-1 参照）を対象に主要な有効性の解析が行われた。

FAS解析対象集団，PPS解析対象集団ともに抗A抗B血液型抗体に起因するAMRを発現した症例は認めず，移植4週後の無発現率は100%であった。また移植48週後まで移植片の廃絶例，死亡例はなく，腎生着率，生存率もともに100%であった。移植48週後までの拒絶反応無発現率は，1例で移植7日後の腎生検にて抗HLA抗体に起因するAMRの発現が認められたため，移植24週後，移植48週後の拒絶反応無発現率が，FAS解析対象集団94.4%（17例/18例），PPS解析対象集団94.1%（16例/17例）であった（表 2.5.4.1.1.2-1）。

表 2.5.4.1.1.2-1　IDEC-C2B8-T1 試験の有効性の結果

評価項目		評価時期	FAS (n=18)		PPS (n=17)	
			例数[*1]	割合[*2]	例数[*1]	割合[*2]
主要評価項目	抗血液型抗体による AMR 無発現率	移植 4 週後	18 例	100% (95% CI 81.5-100)	17 例	100% (95% CI 80.5-100)
副次的評価項目	腎生着率	移植 24 週後	18 例	100% (95% CI 81.5-100)	17 例	100% (95% CI 80.5-100)
		移植 48 週後	18 例	100% (95% CI 81.5-100)	17 例	100% (95% CI 80.5-100)
	拒絶反応無発現率[*3]	移植 24 週後	17 例	94.4% (95% CI 72.7-99.9)	16 例	94.1% (95% CI 71.3-99.9)
		移植 48 週後	17 例	94.4% (95% CI 72.7-99.9)	16 例	94.1% (95% CI 71.3-99.9)
	生存率	移植 24 週後	18 例	100% (95% CI 81.5-100)	17 例	100% (95% CI 80.5-100)
		移植 48 週後	18 例	100% (95% CI 81.5-100)	17 例	100% (95% CI 80.5-100)

*1 例数は，抗 A 抗 B 血液型抗体による AMR を認めない症例数，移植腎が生着した症例数，拒絶反応を認めない症例数，及び生存を認めた症例数を示す。
*2 95%信頼区間（95% CI%）の算出は Clopper-Pearson 法による。
*3 抗 HLA 抗体に起因する AMR 発現例による。
略語:FAS, 全登録例を対象とした解析集団（full analysis set）; PPS, 評価可能症例を対象とした解析集団（per protocol set）; CI, 信頼区間。
参照:5.3.5.2-1　表 11.4.1.1.1-1，表 11.4.1.2.1-1，表 11.4.1.2.2-1，表 11.4.1.2.3-1 より作成。

主要評価項目及び副次的評価項目について，公表論文等における ABO-I KT の成績，及び脾臓摘出による ABO-I KT の成績と比較検討した（表 2.5.4.1.1.2-2）。

本治験結果と歴史的対照で比較が可能な評価項目は，1 年生存率，1 年腎生着率及び 6 ヵ月時点の拒絶反応発現率（拒絶反応無発現率）であった。

1 年生存率は，ABO-I KT で本剤を投与した場合，本試験及び歴史的対照ともに 100%であり，また，日本の生体腎移植が 93.0%～98.8%，日本の献腎移植が 87.0%～97.5%であった。

1 年腎生着率は，ABO-I KT で本剤を投与した場合，本試験が 100%，歴史的対照が 95.7%～100%，本剤を投与しない ABO-I KT では，92.1%～97.0%，ABO-C KT で本剤を投与しない場合は 98.6%～100%，また，日本の生体腎移植が 85.3%～97.8%，日本の献腎移植が 68.1%～93.9%であった。

6 ヵ月時点の拒絶反応発現率は，本試験で HLA 抗体に起因する抗体関連型拒絶反応を 1 例認め（FAS 解析対象集団 5.6%，PPS 解析対象集団 5.9%），ABO-I KT で本剤を投与した場合が 3.5%又は 8.3%，本剤を投与しない ABO-I KT では 13.3%又は 19.6%，ABO-C KT では 9.1%又は 10.8%であった。

以上より，本治験の 1 年生存率，1 年腎生着率及び 6 ヵ月時点の拒絶反応無発現率（拒絶反応発現率）は歴史的対照の成績と比較して遜色ないと考えられた。

表 2.5.4.1.1.2-2　歴史的対照との比較

対象	治療内容	1 年生存率	1 年腎生着率	6 ヵ月時点の拒絶反応無発現率（拒絶反応発現率）
IDEC-C2B8-T1 試験（FAS）	ABO-I 本薬有 脾摘無	100%	100%	94.4%（5.6%）*1
IDEC-C2B8-T1 試験（PPS）		100%	100%	94.1%（5.9%）*1
ABO-I KT	本薬有*2	100%	95.7%～100% 17) 18) 19) 20) 21)	（3.5%，8.3%）*1 7) 19)
	本薬有 脾摘無	100%	100% 22) 23)	—
	本薬無*2	—	95.0% 18)	—
	本薬無 脾摘有	—	92.1%～97.0% 19) 20) 21) 22)	（13.3%，19.6%）*1 7) 19)
ABO 血液型一致/ ABO-C KT	本薬無	—	98.6%～100% 19) 20) 22)	（9.1%，10.8%）*1 7) 19)
	本薬無	—	—	27.2%*3 25)
日本の生体腎移植	—	93.0%～98.8%	85.3%～97.8% 1)	—
日本の献腎移植	—	87.0%～97.5%	68.1%～93.9% 1)	—
米国の ABO-I KT	本薬有，本薬と脾摘有，本薬と脾摘無	96.3%	98.3% 24)	—

*1 括弧内は AMR の発現率。IDEC-C2B8-T1 試験の発現率は HLA 抗体に起因する AMR。
*2 脾摘の有無は確認できていない。
*3 急性拒絶反応の発現割合。移植から 1 ヵ月以内の発現が 9 例（20.5%），移植後 1 ヵ月以降の発現が 3 例（6.8%）。
参照:5.3.5.2-1　表 11.4.1.3-1 参照。

2.5.4.1.1.3　ABO-I KT に関する公表論文の有効性評価の概略

前方視的解析又は後方視的解析で，ABO-I KT 前に本薬を用いた脱感作療法を行い有効性が確認可能であった公表論文について検討した。

AMR の発現について，国内報告の AMR 無発現率は 84.6%～100%，海外報告の AMR 無発現率は 60%～100%であり，ほとんどの報告では，AMR 無発現率が 90%を超えていた。また，ABO-I KT 前の脱感作療法で本薬を投与した場合，本薬を投与しない場合と比較して，AMR 発現率は低い傾向にあると考えられ，ABO-C KT と比較しても AMR 無発現率は劣るものではないと考えられた。

移植した腎臓の生着率について，国内報告の腎生着率は 90%～100%，海外報告の腎生着率は 86.7%～100%であり，ほとんどの報告において，腎生着率は 90%を超えていた。国内報告では，観察期間が 5 年の場合の腎生着率が 98.2%～100%と報告されており，海外報告では，観察期間が 61 ヵ月の腎生着率が 96.7%，観察期間 5 年の腎生着率が 90%，観察期間中央値が 3 年の場合の腎生着率が 90%及び 86.7%と報告されており，長期の腎生着が認められていた。本薬を含む脱感作療法後の ABO-I KT における腎生着率は国内外で異なる傾向は

認められず，IDEC-C2B8-T1 試験の成績と国内外の公表論文で異なる傾向は認められないと考えられた。また，ABO-I KT 前の脱感作療法で本薬を投与した場合では，本薬を投与しない場合と比較して，腎生着率は高い傾向にあると考えられ，ABO-C KT と比較しても腎生着率は劣るものではないと考えられた。

患者の生存率について，国内報告の被験者又は患者の生存率は 98.0%～100%であり，観察期間が 5 年～6 年の場合の被験者又は患者の生存率は 100%であった。海外報告の被験者又は患者の生存率は 87.5%～100%であり，観察期間が 3 年以上の成績では，96%～100%であり長期の生存が認められていた。本薬を含む脱感作療法後の ABO-I KT における被験者又は患者の生存率は国内外で異なるものではなく，また，IDEC-C2B8-T1 試験の成績と国内外の公表論文で異なる傾向は認められないと考えられた。また，ABO-I KT 前の脱感作療法で本薬を投与した場合と本薬を投与しない場合の比較，又は ABO-I KT と ABO-C KT の比較において，本薬を投与した場合の ABO-I KT の生存率は劣るものではないと考えられた。

小児の ABO-I KT においても本薬を投与した場合の有効性が認められている。

また，遅発性好中球減少の発現の有無による解析，本薬投与と脾摘の有無及び本薬を投与せず脾摘の有無により群分けした場合の解析，移植後の免疫抑制療法においてミゾリビン又は MMF を投与した症例の比較に関する解析においても，一貫して本薬の有効性が認められた。

2.5.4.1.2　ABO 血液型不適合肝移植

ABO-I LT の 2013 年使用実態調査[5)]及び 2012 年使用実態調査[4)]の有効性評価の概要を以下に示した。

2.5.4.1.2.1　2013 年使用実態調査の有効性評価の概要

2013 年に国内の医療機関で実施された ABO-I LT について後方視的に有効性及び安全性が評価され，本薬の標準的な用法・用量について検討された。

データ収集は，2013 年に ABO-I LT が実施された施設の外科医及び肝臓専門医に対して調査票を送付し，調査票を回収することで実施された。調査項目は，患者背景，ABO-I LT の脱感作療法及び免疫抑制療法，治療経過に関する情報，並びに有害事象であった。サブグループ解析が行われ，初回本薬投与日が移植術の 2 週間以上前かつ投与量が 375 mg/m^2 又は 500 mg/body の患者を標準レジメ群とし，その他の患者を標準レジメ外群とし，有効性及び安全性の比較が行われた。また，本薬の投与量により，本薬 500 mg/body の群と本薬 375 mg/m^2 の群に分け，有効性と安全性について比較が行われた。

日本肝移植研究会レジストリーに登録され，2013 年に ABO-I LT が実施された施設のうち，15 施設において移植前に本薬が投与された成人（18 歳以上）33 例，及び小児（18 歳未満）4 例の情報が回収された（2.7.3 臨床的有効性（肝移植）表 2.7.3.3.1.2-1 参照）。

AMR は成人 33 例中 3 例（9%）で認められ，移植術後 1 年時の AMR 無発現率は 91%であった。また，移植術後 1 年時生存率は 82%（27 例/33 例）であった。小児の 4 例では AMR を認めなかったが，急性拒絶反応が 3 例に認められた。また，4 例全例の生存が確認された。

成人 33 例を対象としたサブグループ解析において，標準レジメ群（13 例）では AMR を認めず，標準レジメ外群（20 例）では 3 例（15%）に AMR が認められた。生存率は，標準レジメ群が 100%，標準レジメ外群が 70%（p=0.009，カイ二乗検定）であった。

また，成人 33 例を対象に，本薬 500 mg/body を投与された 15 例と本薬 375 mg/m^2 を投与された 12 例について比較した場合，AMR はともに発現しておらず差を認めなかった。生存

率の比較では，本薬 500 mg/body 投与患者で 1 例（6.7%）の死亡を認め，本薬 375 mg/m^2 投与患者で 2 例(16.7%)の死亡を認めたが, 生存期間はともに中央値に達しておらず(p=0.448, log-rank 検定)，生存率に有意差は認めなかった（p=0.411，カイ二乗検定)。

2.5.4.1.2.2　2012 年使用実態調査の有効性評価の概要

本薬を含む脱感作療法が ABO-I LT の転帰に与える影響を評価し，本薬の有効性及び安全性を確認するため，2011 年末までの使用実態調査が 2012 年に実施された。

データ収集は，登録された外科医及び肝臓専門医に調査票を送り，それを回収することで行われた。調査票を用いて患者背景，治療方法，臨床経過及び本薬に関連する有害事象が収集された。

2011 年 12 月までに ABO-I LT が実施された 663 例の臨床及び検査データが 37 施設から収集され，16 歳以上の 381 例を対象に検討が行われた（2.7.3 臨床的有効性（肝移植）表 2.7.3.3.1.2-2 参照)。381 例中 259 例に本薬が投与され，119 例には本薬が投与されず，3 例については本薬投与の有無が不明であった。

AMR について，本薬投与群（6%）は本薬非投与群（23%）と比較し，有意に発現率が低く（p<0.001)，肝壊死を認めた AMR において有意差が認められた（p<0.001)。なお，急性細胞関連型拒絶反応発現率に差は認めなかった。本薬投与患者 259 例において，局所注入療法，脾摘，抗リンパ球抗体及び IVIG の投与は全生存期間及び AMR 発現率に影響しなかった。また，本薬を複数回投与した場合及び本薬 375 m/m^2 又は 500 mg/body を投与した場合に AMR の発現率が低い傾向であったが有意差は認めなかった。本薬の投与時期について，AMR 発現率及び全生存期間に有意な影響は認めなかった。

ROC 曲線により算出されたカットオフ値により抗体価を高値と低値に分類し，本薬投与患者の AMR 発現率を比較した。移植前の抗体価が高い場合，AMR 発現率が有意に高くなる傾向が認められ，IgG 抗体では 128 倍以上が 10%（10 例/104 例)，128 倍未満が 3%（4 例/125 例）であり（p=0.042)，IgM 抗体では 64 倍以上が 22%（10 例/45 例)，64 倍未満が 3%（6 例/194 例）であった（p<0.001)。また，移植後の IgG 抗体価が 128 倍以上の場合，AMR 発現率が有意に高くなる傾向が認められ，128 倍以上が 19%（10 例/54 例)，128 倍未満が 2%（3 例/171 例）であった。

本薬投与患者 259 例について，併用した治療法により，本薬のみ投与群（R 群，10 例)，本薬投与と脾摘群（RS 群，30 例)，本薬と局所注入療法群（RI 群，81 例)，本薬と脾摘及び局所注入療法群（RIS 群，137 例）の 4 群に分けて検討したが，全生存期間及び AMR 発現率に差は認めなかった。

2.5.4.1.2.3　ABO-I LT に関する公表論文の有効性評価の概略

前方視的解析又は後方視的解析で，ABO-I LT 前に本薬を用いた脱感作療法を行い有効性が確認可能であった公表論文について検討した。

AMR の発現率について, AMR の疑い例を含めた場合の AMR 無発現率が 60%である報告があるが，それ以外の報告では，AMR 無発現率は 83.3%～100%であり，2013 年使用実態調査及び 2012 年使用実態調査と同様の結果であると考えられた。また，ABO-I LT 前の脱感作療法で本薬を投与した場合，本薬を投与しない場合と比較して，AMR 発現率は低い傾向にあり, ABO-C LT と比較しても, 本薬を投与した ABO-I LT が劣る傾向はないと考えられた。

移植した肝臓の生着率は，66.7%～100%であった。

患者の生存率は，国内の成績に関する公表論文では，3 年生存率は 70%から 78.4%，5 年生存率が 75.0%又は 77.8%であった。5 年生存率について，2012 年使用実態調査の 69.6%と大きく異なる傾向ではないと考えられた。海外の成績に関する公表論文では 3 年生存率が 83.1%と 94.8%であった。ABO-I LT 前の脱感作療法で本薬を投与した場合，本薬を投与しない場合と比較し，生存率が高い傾向にあり，ABO-C LT と比較しても，本薬を投与した ABO-I LT が劣る傾向はないと考えられた。

また，小児の ABO-I LT に対する有効性が認められている。

2.5.4.2　特別な患者集団及び状況下における有効性

2.5.4.2.1　内因性要因

小児の ABO-I KT 及び ABO-I LT において，本薬を含む脱感作療法の有用性が認められていた。

2.5.4.2.2　外因性要因

本剤は静脈内投与製剤であり，気候，文化的要因又は生活様式的な要因による特別な制限は必要ないと考えられるため，本剤の有効性に及ぼす外因性要因についての検討は行わなかった。

なお，ABO-I KT 及び ABO-I LT の脱感作療法において，本薬は副腎皮質ホルモン剤及び免疫抑制剤と併用される。有効性の評価においては，副腎皮質ホルモン剤及び免疫抑制剤が併用された状況における AMR の抑制効果，生着率及び生存率について検討した。また国内外の論文においても同様の方針により有効性の情報が収集されていると考えられた。

なお，ABO-I KT 及び ABO-I LT においては，脱感作療法及び免疫抑制療法の方法が各医療機関の方針により規定されており，本薬の投与量についても各医療機関で異なる。

ABO-I KT において，本薬の投与量に関して群分けし比較した報告があり，本薬の投与量により有効性が異なる傾向は認められなかった。

ABO-I LT において，成人 33 例について，初回本薬投与日が移植術の 2 週間以上前，かつ投与量が 375 mg/m^2 又は 500 mg/body の患者を標準レジメ群（13 例）とし，その他の患者を標準レジメ外群（20 例）とし，AMR の発現，生存について比較した場合，AMR は，標準レジメ群で認められず，標準レジメ外群で 3 例（15%）に認められた（p=0.074，カイ二乗検定）。生存期間中央値は，2 つの群で未到達であったが，標準レジメ群の生存期間が有意に長く（p=0.034, log-rank 検定），生存率は標準レジメ群が 100%，標準レジメ外群が 70%であった（p=0.009，カイ二乗検定）。

また，成人 33 例において，本薬 500 mg/body が投与された 15 例と 375 mg/m^2 が投与された 12 例について，有効性を比較した。AMR の頻度は，500 mg/body 投与群と 375 mg/m^2 投与群いずれにおいても AMR は発現しておらず，差を認めなかった。生存率について，500 mg/body 投与症例の 1 例が脾動脈破裂（移植術後 10 日目）で死亡し，375 mg/m^2 投与症例の 2 例がそれぞれ，移植した肝臓の C 型肝炎再燃（移植術後 131 日目），C 型肝炎に対する抗ウイルス剤療法に関連する好中球減少が原因と考えられる肺アスペルギルス症（移植術後 141 日目）で死亡した。生存期間は両群とも中央値に未到達（p=0.448，log-rank 検定）であり，生存率に有意差はなかった（p=0.411，カイ二乗検定）。

小児 4 例の投与量は，1 例が 100 mg/m^2 の 2 回投与，3 例が 375 mg/m^2 の 1 回投与であり，4 例中 3 例で急性拒絶反応を認めたものの，AMR は認めず，4 例全例の生存を確認した。

一方，2012 年使用実態調査で報告された，本薬が投与された 259 例における本薬投与量は，500 mg/body が 113 例（43.6%），300 mg/body 以下が 66 例（25.5%），375 mg/m^2 が 49 例（18.9%），不明が 31 例（12.0%）であり，本薬投与回数は，1 回が 225 例（86.9%），2 回が 22 例（8.5%），3 回が 12 例（4.6%）であった。本薬投与時期は移植 66 日前から移植日当日であり，22 例（8.5%）が移植前 6 日以内の投与であった。また，本薬投与量と投与回数により患者を区分した場合，主に本薬 500 mg/body 又は 375 mg/m^2 を 1 回投与する方法が採用されており（51.7%），300 mg/body を 1 回投与する方法も比較的多く採用されていた（23.2%）。投与量と投与回数について単変量解析を実施した場合，生存率及び AMR の発現について有意差は認められず，375 mg/m^2 又は 500 mg/body を 2 回又は 3 回投与した症例で AMR 発現が低くなる傾向がある一方で，真菌感染症及び CMV 感染症の発現頻度が有意に増加したと報告されている。また，本薬の投与時期について，生存率及び AMR の発現率に有意差は認めなかったことも報告されている。

2.5.4.3　有効性のまとめ

ABO-I KT において，IDEC-C2B8-T1 試験では抗 A 抗 B 血液型抗体による AMR は認められず，1 年生着率及び生存率は 100%であり，脾摘術施行 ABO-I KT 又は ABO-C KT 等の歴史的対象の成績と比較した 1 年生存率，1 年腎生着率及び 6 ヵ月時点の拒絶反応発現率（拒絶反応無発現率）と遜色はないと考えられた。

本薬を脱感作療法で投与した前方視的解析又は後方視的解析の公表論文では，AMR 無発現率，腎生着率及び生存率がほとんどの報告で 90%を超えており，また，腎生着率及び生存率については長期の観察期間でも良好な成績が報告されていた。また，脱感作療法で本薬を投与しない場合と比較し，AMR 発現率は低く，腎生着率及び生存率は高くなる傾向が認められ，ABO-C KT の成績と比較しても劣るものではないと考えられた。また，本薬を用いた脱感作療法の有効性は小児 ABO-I KT においても認められている。

ABO-I KT においては，脱感作療法や免疫抑制療法で血漿交換，副腎皮質ホルモン剤及び免疫抑制剤の投与が行われる。脱感作療法や免疫抑制療法は，各医療機関で異なるが，本薬は特異的に B 細胞を傷害し，他の免疫抑制剤等と作用機序は重複せず，移植前に B 細胞を枯渇することで AMR の抑制が期待できる。

また，脱感作療法での本薬投与において，適応外で使用されている用法・用量は各医療機関によって異なるが，AMR の抑制効果，腎生着及び患者の生存において一様に有効性が認められている。現在，ABO-I KT で本薬が投与される場合には，IDEC-C2B8-T1 試験で使用した本薬の用法・用量である本薬 375 mg/m^2 を移植 14 日前及び移植 1 日前に投与する方法よりも少ない量が投与されているが，これは移植後数週間で免疫学的順応が誘導された後，感染症を制御するため早期に B 細胞を回復させる目的である。IDEC-C2B8-T1 試験及び B 細胞の推移について検討された公表論文の内容から本薬投与量と B 細胞枯渇期間について検討した結果，本薬の投与量が多い場合に B 細胞（CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞）が低値を示す期間が長い傾向にあることも示されているが，報告により B 細胞の回復傾向にバラツキが認められている。また，それぞれの報告における脱感作療法や免疫抑制療法が異なることの影響を考慮した場合，本薬の投与量と B 細胞の枯渇期間の関連については明らかにできなかった（2.7.2 臨床薬理の概要）。

IDEC-C2B8-T1 試験の本薬の用法・用量は，治験実施計画書立案当時において，既承認の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する用法・用量が 375 mg/m^2/回の 8 回投与であり，1 回あたり 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 2 回以上投与することについて忍容性が確認されていたこと，移植を受ける患者の中には，移植前の抗血液型抗体価が高く 375 mg/m^2 を投与する必要性のある患者の存在が想定されたこと，IDEC-C2B8-T1 試験の脱感作療法につい

て各医療機関で異なる内容を統一する必要があったこと, 公表論文で有用性が示されていたこと [8]を考慮し，必要十分量として本薬 375 mg/m^2 の 2 回投与を採用した。IDEC-C2B8-T1 試験の結果, 本薬投与により B 細胞の低下と枯渇, また有効性が認められたことから, ABO-I KT 前の本薬 375 mg/m^2 の 2 回投与は有用であると考えられた。

ABO-I LT において，2013 年使用実態調査において，AMR は成人 33 例中 3 例（9%）で認められ，移植術後 1 年時の AMR 無発現率は 91%であり，移植術後 1 年時生存率が 82%（27 例/33 例）であった。また小児の 4 例では AMR を認めなかったが，急性拒絶反応が 3 例に認められた。この 4 例は全例の生存が確認されている。2012 年使用実態調査において, AMR の発現は，本薬投与群（6%）が本薬非投与群（23%）と比較し有意に低く（p<0.001），本薬投与患者 259 例において，局所注入療法，脾摘，抗リンパ球抗体及び IVIG の投与は全生存期間及び AMR 発現率に影響しなかったことが報告されている。

また公表論文でも，AMR の発現及び生存率において，脱感作療法で本薬を投与した場合の有効性が示されており，本薬を投与しない場合と比較して AMR の発現率は低く，生存率は高くなる傾向であった。

ABO-I LT においても，脱感作療法や免疫抑制療法で血漿交換，副腎皮質ホルモン剤及び免疫抑制剤の投与が行われ，患者によっては脾摘を行い，局所注入療法が行われる。脱感作療法や免疫抑制療法は各医療機関で異なるが，本薬は特異的に B 細胞を傷害し，他の免疫抑制剤等と作用機序は重複せず, 移植前に B 細胞を枯渇することで AMR の抑制が期待できる。また，脱感作療法での本薬投与において用法・用量は各医療機関において異なるが，本薬投与後に B 細胞の枯渇が認められ，AMR の抑制効果，生着及び患者の生存において一様に有効性が認められている。

2013 年使用実態調査の報告において，2012 年使用実態調査の結果も踏まえて，本薬の用法・用量について考察が行われ，その内容は，現在の国内の使用実態及び専門医の見解を反映していると考えられることから，ABO-I LT に対しては，本薬 375 mg/m^2 を ABO-I LT の 2 週間以上前に 1 回投与し，患者の状態により適宜減量，及び，本薬 1 回投与で抗 A 抗 B 抗体価の低下又は B 細胞数の減少が不十分な場合には，さらに 1 回の追加投与をする用法・用量を設定すべきと考えられた。

2.5.5　安全性の概括評価

ABO-I KT 時の AMR 抑制を目的とした本薬投与の安全性は，IDEC-C2B8-T1 試験により評価した。また，ABO-I KT に関する公表論文として，94 報のべ 1983 例（重複報告症例あり）により検討を行った。

ABO-I LT 時の AMR 抑制を目的とした本薬投与の安全性については，2013 年使用実態調査[5)]と 2012 年使用実態調査[4)]に基づき検討した。また，本薬が ABO-I LT 前に投与され，本薬の投与情報及び安全性の結果が記載されていることが確認された文献 27 報のべ 412 例（重複報告症例あり）により検討を行った。

2.5.5.1　治験薬の投与状況

IDEC-C2B8-T1 試験に登録された 20 例において，実施計画書で規定された本薬の 2 回投与（移植 14 日前及び移植 1 日前）が完了した症例は 18 例であった。18 例全例が腎移植から観察期間終了まで治験を持続でき，観察期間中の中止例はなかった。それ以外の 2 例は有害事象発現及びドナーの事情により本薬の 2 回目投与前に治験を中止した。

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査において，本薬が投与された患者 15 施設 37 例（成人 33 例，小児 4 例）が報告され，成人患者における本薬の標準的な投与量（標準レジメ）は，移植の 2 週間以上前に本薬 500 mg/body 又は 375 mg/m^2 を初回投与する方法であり，成人患者 33 例において，500 mg/body が 16 例（48%），375 mg/m^2 が 12 例（36%）に投与された（2.7.3 臨床的有効性（肝移植）表 2.7.3.3.1.4-1 参照）。その他の 5 例は標準的な投与量以外の方法で投与されており（標準外レジメ），300 mg/body が 4 例（12%），100 mg/body が 1 例（3%）に投与された。成人患者 33 例において，本薬の投与回数は，2 回投与した患者が 4 例（12%），1 回投与した患者が 29 例（88%）であり，2 回投与した患者を初回投与量別でみると，500 mg/body 投与が 2 例，300 mg/body 及び 100 mg/body がそれぞれ 1 例であった（表 2.7.4.1.2.3-1 参照）。

小児 4 例の投与量は，1 例が 100 mg/m^2 の 2 回投与，3 例が 375 mg/m^2 の 1 回投与であった。

ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査において，本薬が 259 例に投与され，そのうち 500 mg/body が 113 例（43.6%），300 mg/body 以下が 66 例（25.5%），375 mg/m^2 が 49 例（18.9%）であり，本薬投与回数は，1 回が 225 例（86.9%），2 回が 22 例（8.5%），3 回が 12 例（4.6%）であった。本薬投与時期は移植 66 日前から移植日当日であり，22 例（8.5%）が移植前 6 日以内の投与であった。

ABO-I KT 及び ABO-I LT に関する公表論文について本薬投与及び脱感作療法と免疫抑制療法の概要については，それぞれ表 2.7.4.1.2.2-1 及び表 2.7.4.1.2.4-1 に示した。

2.5.5.2　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.2.1　ABO-I KT

本治験の登録日から治験終了までに、安全性解析対象集団の 20 例全例（100%）に合計 244 件の有害事象が認められ、grade 1 が 146 件、grade 2 が 71 件、grade 3 が 25 件、grade 4 が 2 件であった。Grade 5（死亡）は認めなかった。

IDEC-C2B8-T1 試験で，発現頻度（発現例数/20 例）が 20%以上の有害事象は，嘔吐 10 例（50.0%），下痢 9 例（45.0%），発熱 9 例（45.0%），悪心 8 例（40.0%），鼻咽頭炎 7 例（35.0%），

過敏症 5 例（25.0%），CMV 感染症 5 例（25.0%），腎性貧血 4 例（20.0%），貧血 4 例（20.0%），腹部不快感 4 例（20.0%），便秘 4 例（20.0%），倦怠感 4 例（20.0%），血圧低下 4 例（20.0%），食欲減退 4 例（20.0%），低アルブミン血症 4 例（20.0%），高カリウム血症 4 例（20.0%）が確認された。Grade 4 の有害事象として貧血と腎機能障害がそれぞれ 1 例（5.0%）に，grade 3 の有害事象として下痢と CMV 感染症がそれぞれ 2 例（10.0%）に，腎性貧血，貧血，小腸出血，十二指腸潰瘍，腎移植拒絶反応，鼻咽頭炎，尿路感染症，帯状疱疹，処置による疼痛，血圧低下，血圧上昇，酸素飽和度低下，高カリウム血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，アシドーシス，上気道の炎症，発疹，高血圧，毛細血管障害がそれぞれ 1 例（5.0%）に発現した。

また，安全性解析対象集団 20 例中 18 例（90.0%）に、64 件が認められ、grade 1 が 41 件、grade 2 が 15 件、grade 3 が 8 件であり、grade 4 の薬物有害反応は認めなかった。

発現頻度が 20%以上の薬物有害反応として，発熱（40.0%），CMV 感染症（25.0%）が認められた。Grade 3 の薬物有害反応は，CMV 感染症が 2 例（10.0%），小腸出血，十二指腸潰瘍，尿路感染症，帯状疱疹，血圧上昇，上気道の炎症がそれぞれ 1 例（5.0%）に発現した（5.3.5.2-1 表 12.2.2.1-3）。器官大分類別でみると，感染症および寄生虫症（60.0%），及び一般・全身障害および投与部位の状態（45.0%）の発現が多かった。

これらの有害事象のうち，未知の事象は 1 件（移植腎機能障害，grade 4）発現したが，腎移植に特異的な有害事象と考えられ，本薬との関連性はないと判定された。その他の事象は全て既知の事象であった。

ABO-I KT の公表論文 94 報のべ 1983 例において，84 報のべ 1144 例（57.7%）に有害事象が報告された。5 例以上報告された事象は，CMV 抗原血症が 255 例（12.9%），CMV 感染症（CMV 疾患を含む）が 194 例（9.8%），感染症※が 148 例（7.5%），好中球減少が 96 例（4.8%），BK ウイルス感染症（BK ウイルス腎症，及びポリオーマウイルス感染症を含む）が 69 例（3.5%），尿路感染症が 46 例（2.3%），白血球減少が 42 例（2.1%），出血が 25 例（1.3%），リンパ嚢腫が 24 例（1.2%），帯状疱疹（ラムゼイ・ハント症候群を含む）が 22 例（1.1%），敗血症がそれぞれ 21 例（1.1%），アデノウイルス感染症（アデノウイルス腎症を含む）が 18 例（0.9%），肺炎（嚥下性肺炎を含む）が 11 例（0.6%），ニューモシスティス肺炎が 10 例（0.5%），発熱，貧血，及び創感染が 8 例（0.4%），下痢，CNI 毒性，糖尿病，及び肺うっ血がそれぞれ 6 例（0.3%）であった。

2.5.5.2.2　ABO-I LT

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査では，全 37 例中 29 例（78%）に有害事象が認められ，頻度の高い順に，細菌感染症 17 例（46%），CMV 抗原血症 17 例（46%），貧血 11 例（30%），血小板減少 10 例（27%），発熱 10 例（27%），好中球減少，白血球減少，及び悪寒がそれぞれ 5 例（14%），腎機能障害，ウイルス感染症，及び全身倦怠感がそれぞれ 4 例（11%），低血圧，肝胆道系傷害，及びほてりがそれぞれ 3 例（8%）であった。Grade 3 以上の主な有害事象は，細菌感染症 7 例（19%），貧血 6 例（16%），血小板減少 5 例（14%），低血圧 3 例（8%），好中球減少，白血球減少，及び総ビリルビン上昇がそれぞれ 2 例（5%）であった。

本薬と関連のある副作用は 9 例（24%）で認められ，全て grade 1 の infusion reaction であり，発現時期は移植前であった。本薬との関連性が不明と判定された副作用は 15 例（41%）で認められ，CMV 抗原血症 11 例（30%），細菌感染症 6 例（16%），ウイルス感染症 3 例（8%），血小板減少 3 例（8%），発熱 2 例（5%），貧血 2 例（5%），及び悪寒 2 例（5%）であった。

ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査では，ABO-I LT 381 例のうち 259 例に，移植前に本薬が投与された。移植が行われた 381 例のうち，CMV 感染症が 180 例（47%），細菌感染症が 124 例（33%），及び真菌感染症が 34 例（9%）に発現した。本薬と関連のある有害事象として，腎不全，敗血症，好中球減少及び肺水腫を 4 例に認めた。

ABO-I LT の公表論文 27 報のべ 412 例において，27 報 330 例（80.1%）に有害事象が報告された。5 例以上報告された有害事象は，感染症（感染症，細菌感染症，ウイルス感染症，及び真菌感染症と報告された事象）が 69 例（16.7%），CMV 抗原血症が 54 例（13.1%），胆管狭窄が 29 例（7.0%），CMV 感染症が 24 例（5.8%），敗血症が 16 例（3.9%），出血が 15 例（3.6%），血栓性微小血管障害が 11 例（2.7%），真菌肺炎，血栓，及び胆管合併症がそれぞれ 9 例(2.2%)，腎不全が 8 例(1.9%)，神経障害が 7 例(1.7%)，移植後合併症が 6 例(1.5%)，C 型肝炎が 5 例（1.2%）であった。

2.5.5.3　死亡

2.5.5.3.1　ABO-I KT

IDEC-C2B8-T1 試験で死亡例は認めなかった。ABO-I KT の公表論文 94 報のべ 1983 例において，18 報のべ 28 例（1.4%）に有害事象による死亡（致死性の事象を含む）が報告された。報告された有害事象は，敗血症 9 例（0.5%），ニューモシスティス肺炎 3 例（0.2%），クロストリジウム大腸炎，及び心筋梗塞がそれぞれ 2 例（0.1%），不整脈，心血管障害，リンパ増殖性疾患，肺塞栓，コクシジオイデス症，自殺，血液量減少性ショック，尿路感染症，自動車事故，血管のねじれ，脳卒中，心内膜炎，代謝性アシドーシス，及び嵌頓ヘルニアがそれぞれ 1 例（0.1%）であった（敗血症 1 例と嵌頓ヘルニア 1 例は同一症例，及びクロストリジウム大腸炎 1 例と敗血症 1 例は同一症例）。

2.5.5.3.2　ABO-I LT

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査において，ABO-I LT 患者 37 例で，死亡を 6 例に認めた。1 例目は外科的合併症である脾動脈破裂に伴い，低血圧，及び貧血を発現し，移植 10 日後に死亡した。2 例目は移植 9 日後に上部消化管出血に対して内視鏡下で止血を試みたが止血できず，バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術を施行した。移植後 29 日目に食道静脈瘤からの大量出血により死亡した。3 例目は AMR を認めた症例で，移植後 27 日目に消化管穿孔による汎発性腹膜炎を合併し，移植後 88 日目に死亡した。以上 3 例の死亡と本薬の関連性は否定されている。

4 例目は移植後 22 日目に腹腔内感染症に伴う腹腔内出血，低血圧及び 2 件の貧血を認め，止血手術により一旦は軽快したが，移植後 51 日目に C 型肝炎再燃に伴う肝不全と肝不全に伴う呼吸状態の悪化と総ビリルビン上昇，及び肝不全と腹腔内感染症に伴う腎機能障害を認めた。持続血液透析濾過及び IFN-β 治療等を行ったが，移植後 131 日目に死亡した。5 例目は移植後から創部が離解し再縫合後から腹腔感染症を繰り返し，その後胆管炎様の症状と硬化性胆管炎様の画像所見を認め，移植後 225 日目に敗血症で死亡した。6 例目は移植後 120 日目に真菌感染症（肺アスペルギルス症）を発現し，抗真菌剤による治療を行ったが症状は改善せず，移植後 141 日目に死亡した。以上 3 例の死亡と本薬の関連性は否定されていない。

ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査では，ABO-I LT 381 例のうち 259 例に，移植前に本薬が投与された。本薬と関連がある有害事象が報告された 2 例において，死亡が報告された。1 例目は腎不全を発症した症例で，移植後 63 日目に上腸間膜動脈における重症の血栓症のために死亡した。2 例目は敗血症を発現した症例で，移植後 202 日目に死亡が確認された。

ABO-I LT の公表論文 27 報のべ 412 例において，17 報のべ 45 例（10.9%）に有害事象による死亡が報告された。報告された有害事象は，敗血症が 11 例（2.7%），血栓性微小血管障害が 8 例（1.9%），肝細胞癌が 4 例（1.0%），肺感染症が 3 例（0.7%），腸穿孔，腫瘍再発，出血，及び脳出血がそれぞれ 2 例（0.5%），誤嚥性肺炎，ニューモシスティス肺炎，事故，

原因不明の病死，C 型肝炎，慢性腎不全，血球貪食症候群，全身性炎症反応症候群，硬膜下出血，肝動脈血栓症，及び移植片対宿主病がそれぞれ 1 例（0.2%）であった。

2.5.5.4　その他の重篤な有害事象

2.5.5.4.1　ABO-I KT

IDEC-C2B8-T1 試験では，本薬を投与した 20 例中 8 例（40%）に 9 件の重篤な有害事象が認められたが，いずれも入院又は入院の延長措置であり，全例で回復又は軽快を認めた。関連性が否定できない重篤な有害事象は，十二指腸潰瘍，上気道炎，CMV 感染症，帯状疱疹，尿路感染症，手足口病と発熱（手足口病と発熱は同一症例に同一時期に発現）の 7 件であった。移植腎機能障害（腎機能障害）は，ドナー由来の移植腎における動脈硬化による狭窄に起因するものであり，移植時の吻合方法も影響したと考えられ，本薬との関連性はないと判定された。本件は腎移植に特異的な有害事象と考えられた。

公表論文では，重篤な感染症，腎動脈の狭窄，白血球減少，尿路感染症，気管支肺感染症，多包性エキノコックス症，肺塞栓，帯状ヘルペスウイルス髄膜炎，CMV 感染症，敗血症，手術創感染，コントロール不能な出血，胃腸炎，皮膚感染症，また，下痢による入院で発熱，血尿，腹痛及び尿量減少を認めたことが報告されている。

なお，Kahwaji らによる後方視的解析（170 例）[9]では，重篤な感染症の発現が，39 例（23%）に 51 件発現し，対照の本薬非投与群（191 例）では 49 例（26%）に 67 件認め，差はなかったことが報告された。

2.5.5.4.2　ABO-I LT

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査で，重篤な有害事象は 7 例に発現し，そのうち 6 例が死亡した。他の 1 例は本薬投与 3 日後に悪寒，発熱及び血圧低下を認め移植を延期した症例で，grade 3 の胆嚢炎及び腹膜炎，grade 4 の血小板減少症を認め入院し，治療により回復後移植を完了しており，本薬との関連性は否定されていない。

ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査で，重篤な有害事象に関する報告は確認していない。

公表論文で，重篤な有害事象として確認できた 1 例では，重症 C 型肝炎再発を認め，インターフェロン，及びリバビリン療法を行い改善したことが報告されている。

2.5.5.5　その他の重要な有害事象

2.5.5.5.1　Infusion reaction

2.5.5.5.1.1　ABO-I KT

IDEC-C2B8-T1 試験において本薬を 1 回以上投与した 20 例のうち，13 例（65.0%）に 29 件の infusion reaction が発現した。2 例以上に発現した事象は，発熱 8 例（40.0%），悪寒，及び血圧上昇がそれぞれ 3 例（15.0%），倦怠感，及び口腔咽頭不快感がそれぞれ 2 例（10.0%）であった。Infusion reaction の多くが grade 1（26 件/29 件、89.7%）であり，grade 3 の infusion reaction は血圧上昇の 1 例であり，grade 4 の infusion reaction は発現しなかった。

投与日別の infusion reaction の発現例数では，1 回目の投与（移植 14 日前）において 20 例中 11 例（55.0%）に 23 件，2 回目の投与（移植 1 日前）では 18 例中 6 例（33.3%）に 6 件発現し，1 回目投与で多く発現する傾向が認められた。

Infusion reaction の発現時間は, 本薬の投与後 1 時間から 2 時間 59 分までの間に約半分（14 件／29 件，48.3%）の事象が発現していた

ABO-I KT の公表論文 94 報のべ 1983 例において, 3 報のべ 6 例（0.3%）に infusion reaction と考えられる事象が報告された。報告された事象は本薬投与に伴う有害事象（熱感、嘔気、微熱、頭痛）が 3 例（0.2%），発熱，下痢，発汗，及び腹膜炎がそれぞれ 1 例（0.1%）であった。

2.5.5.5.1.2　ABO-I LT

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査で，ABO-I LT 患者 37 例で，infusion reaction は 9 例に認められ，全て grade 1 であった。発現した有害事象の種類は，発熱 4 例（11%），ほてり 3 例（8%），全身倦怠感 2 例（5%），悪心，関節痛，及びそう痒がそれぞれ 1 例（3%）であった。成人（6/33 例，18%）と比較して，小児（3/4 例，75%）で多く発現する傾向が認められた。また，成人 33 例において，本薬の初回投与量が，375 mg/m^2 で 2 例（17%），500 mg/body で 2 例（13%），300 mg/body で 1 例（25%），100 mg/body で 1 例（100%）に発現し，標準レジメ群と比較して標準レジメ外群で発現率が高くなる傾向が認められた。

ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査で, ABO-I LT 381 例のうち 259 例が移植前に本薬が投与されたが，infusion reaction に関する報告はなかった。

ABO-I LT の公表論文 27 報のべ 412 例において, infusion reaction に関する報告は確認できなかった。

2.5.5.5.2　治療中止の原因となった有害事象

2.5.5.5.2.1　ABO-I KT

IDEC-C2B8-T1 試験において，本薬の 2 回目投与前に 2 例が治験を中止した。1 例（症例 No.1）は重篤な有害事象の発現に伴う医師の判断（投与 1 回目の 6 日後に出血を伴う十二指腸潰瘍が発現し，治験中止）であり，1 例（症例 No.20）はドナーの事情による移植の延期（大腸ポリープ内視鏡的粘膜切除術実施のため投与 1 回目の 28 日後に治験中止）であった。本薬を 2 回投与し腎移植を実施した 18 例は，観察期間終了まで治験を継続した。

ABO-I KT の公表論文 94 報のべ 1983 例において，有害事象により移植を中止した症例に関する報告は確認されていない。

2.5.5.5.2.2　ABO-I LT

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査で，ABO-I LT 患者 37 例で，有害事象による治療中止の報告はなかった。2 例で有害事象により移植を延期したが，いずれも移植を完了した。1 例は心房細動を認めた症例で，本薬投与中に一時的な頻脈増悪を認めたため，経過観察を行い，その間に施設変更を行ったため，移植が 27 日間延期された。2 例目は本薬投与 3 日後に発熱，血圧低下及び敗血症を認めたため，移植が 20 日間延期された。

ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査で, 治療中止の原因となった有害事象に関する報告は確認できなかった。

ABO-I LT の公表論文 27 報のべ 412 例において, 有害事象により移植を中止した症例に関する報告は確認されていない。

2.5.5.5.3　投与中断又は変更の原因となった有害事象

2.5.5.5.3.1　ABO-I KT

IDEC-C2B8-T1 試験において，1 回以上の本薬投与を行った 20 例中 1 例で，嘔吐発現による投与中断が認められたが，30 分後再開し規定どおり投与を終了した。

公表論文において，投与中断又は変更の原因となった有害事象に関する報告は確認されていない。

2.5.5.5.3.2　ABO-I LT

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査で，小児（5 歳）の 1 例で，本薬投与中にほてり，咳（いずれも grade 1）の発現により投与速度を減速したことが報告されている。経過観察後に回復し，全量投与が可能であった。

ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査で，投与中断又は変更の原因となった有害事象に関する報告は確認されていない。

また，公表論文において，投与中断又は変更の原因となった有害事象に関する報告は確認されていない。

2.5.5.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.5.5.6.1　ABO-I KT

IDEC-C2B8-T1 試験において 10%以上の症例で有害事象を認めた器官別大分類は，胃腸障害 19 例（全有害事象 95.0%，grade 3 以上 15.0%，以降同様），感染症および寄生虫症 16 例（80.0%，25.0%），代謝及び栄養障害 13 例（65.0%，15.0%），一般・全身障害および投与部位の状態 12 例（60.0%，0%），傷害，中毒及び処置合併症 10 例（50.0%，5.0%），神経系障害 10 例（50.0%，0%），皮膚および皮下組織障害 9 例（45.0%，5.0%），血液およびリンパ系障害 8 例（40.0%，15.0%），血液およびリンパ系障害が 8 例（40.0%，15%），臨床検査が 8 例（40.0%, 5.0%），呼吸器，胸郭および縦隔障害 7 例（35.0%, 5.0%），血管障害 5 例（25.0%, 10.0%），免疫系障害 5 例（25.0%，5.0%），腎および尿路障害 3 例（15.0%，5.0%），精神障害 3 例（15.0%, 0%），心臓障害 2 例（10.0%, 0%），筋骨格系および結合組織障害 2 例（10.0%, 0%），生殖系および乳房障害 2 例（10.0%，0%）であった。

10%以上の症例で薬物有害反応を認めた器官別大分類は，感染症および寄生虫症 12 例（全有害事象 60.0%，grade 3 以上 20%，以降同様），一般・全身障害および投与部位の状態 9 例（45.0%，0%），胃腸障害 5 例（25.0%，5.0%），臨床検査 4 例（20.0%，5.0%），神経系障害 4 例（20.0%, 0%），呼吸器，胸郭および縦隔障害 4 例（20.0%, 5.0%），心臓障害 2 例（10.0%, 0%）であった。

ABO-I KT の公表論文 94 報のべ 1983 例では検討されていない。

なお，IDEC-C2B8-T1 試験で症例の 50%以上で発現が認められた器官別大分類について，ABO-I KT 及び ABO-I LT における発現の概要を 2.5.5.6.3 以降に示した。

2.5.5.6.2　ABO-I LT

各大分類の中で認められた主な有害事象は，胃腸障害（胃腸障害，悪心，下痢，及び腹痛がそれぞれ 1 例），一般・全身障害および投与部位の状態（発熱 10 例，悪寒 5 例），感染症および寄生虫症（細菌感染症，及び CMV 抗原血症陽性がそれぞれ 17 例），肝胆道系障害（肝

胆道系障害 3 例），筋骨格系および結合組織障害（筋骨格系および結合組織障害，及び関節痛がそれぞれ 1 例），血管障害（ほてり 3 例），呼吸器，胸郭および縦隔障害（呼吸苦 2 例，呼吸器，胸郭および縦隔障害，及び咳がそれぞれ 1 例），腎および尿路障害（腎機能障害（急性腎不全）4 例），心臓障害（心臓障害 1 例），皮膚および皮下組織障害（そう痒 1 例），臨床検査（貧血 11 例，血小板減少 10 例）であった。

Grade 5 の有害事象は，感染症および寄生虫症（細菌感染症，真菌感染症，及び C 型肝炎急性増悪又は劇症肝炎がそれぞれ 1 例），胃腸障害（胃腸障害 1 例）であり，grade 4 の有害事象は，感染症および寄生虫症（細菌感染症 2 例），呼吸器，胸郭および縦隔障害（呼吸器，胸郭および縦隔障害 1 例），臨床検査（貧血，血小板減少，低血圧（血圧下降），及び総ビリルビン上昇がそれぞれ 2 例，好中球減少，及び白血球減少がそれぞれ 1 例），腎および尿路障害（腎機能障害（急性腎不全）1 例），grade 3 の有害事象は，感染症および寄生虫症（細菌感染症 4 例），臨床検査（貧血 4 例，血小板減少 3 例，好中球減少，白血球減少，及び低血圧（血圧下降）がそれぞれ 1 例であった。

ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査及び ABO-I LT の公表論文 27 報のべ 412 例においては検討されていない。

2.5.5.6.3　胃腸障害

2.5.5.6.3.1　ABO-I KT

IDEC-C2B8-T1 試験に登録された 20 症例中，19 例（95.0%）に 60 件の胃腸障害の有害事象を認め，内訳は嘔吐が 10 例（50.0%），下痢が 9 例（45.0%），悪心が 8 例（40.0%），便秘，及び腹部不快感がそれぞれ 4 例（20.0%），口内炎，及び胃潰瘍がそれぞれ 2 例（10.0%），胃腸の炎症，小腸出血，大腸潰瘍，麻痺性イレウス，痔核，歯肉腫脹，十二指腸潰瘍，腹水，及び腹痛がそれぞれ 1 例（5.0%）で発現した。Grade 3 は 3 例（15.0%）で認め，下痢が 2 例（10.0%），小腸出血，及び十二指腸潰瘍がそれぞれ 1 例（5.0%）であった。Grade 4 の有害事象は認めなかった。

本薬との関連性が否定できない有害事象は，5 例（25.0%）に 7 件で認め，嘔吐 2 例（10.0%），小腸出血，悪心，大腸潰瘍，十二指腸潰瘍，及び腹部不快感がそれぞれ 1 例（5.0%）であった。Grade 3 は 1 例（5.0%）で認め，小腸出血，及び十二指腸潰瘍がそれぞれ 1 例（5.0%）であった。Grade 4 の有害事象は認めなかった。

公表論文では，94 報のべ 1983 例において，10 報のべ 20 例（1.0%）に胃腸障害が報告された。報告された事象は，下痢が 6 例（0.3%），腹水が 4 例（0.2%），消化管出血（出血性胃潰瘍を含む）が 3 例（0.2%），十二指腸潰瘍，嘔吐，心窩部痛，腹痛，胃腸炎，軟便，及び腹膜炎がそれぞれ 1 例（0.1%）であった。胃腸障害に伴う死亡は認めなかった。

2.5.5.6.3.2　ABO-I LT

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査で，ABO-I LT 患者 37 例において，全期間中に胃腸障害の有害事象は，腹痛，悪心，下痢，及び胃腸障害がそれぞれ 1 例（2.7%）に発現した。Grade 5 の胃腸障害が 1 例（2.7%）に認められた。Grade 3 及び grade 4 の有害事象は認めなかった。重篤な有害事象は，胃腸障害が 1 例（2.7%）であった。

本薬との関連性が否定できない有害事象として，悪心，及び腹痛がそれぞれ 1 例（2.7%）で発現した。Grade 3 以上の有害事象，及び重篤な有害事象は発現しなかった。

ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査では，胃腸障害の有害事象は報告されなかった。

ABO-I LT の公表論文 27 報のべ 412 例において，2 報のべ 2 例（0.5%）に胃腸障害の有害事象が報告された。報告された事象は，腸穿孔が 2 例（0.5%）であった。胃腸障害による死亡は 2 例（0.5%）で報告され，原因は腸穿孔が 2 例（0.5%）であった。

2.5.5.6.4　感染症及び寄生虫症

2.5.5.6.4.1　ABO-I KT

IDEC-C2B8-T1 試験に登録された 20 例中，16 例（80.0%）に 32 件の感染症を認め，内訳は鼻咽頭炎が 7 例（35.0%），CMV 感染症が 5 例（25.0%），CMV 血症と尿路感染症がそれぞれ 3 例（15.0%），上気道感染症，帯状疱疹，毛包炎がそれぞれ 2 例（10.0%）であり，口腔ヘルペス, 咽頭炎, 喉頭炎, インフルエンザ, 手足口病, 及び胃腸炎がそれぞれ 1 例（5.0%）で，全て既知であった。Grade 4 は認められず，grade 3 は CMV 感染症 2 例（10.0%），鼻咽頭炎，尿路感染症，及び帯状疱疹がそれぞれ 1 例（5.0%）であった。

薬物有害反応としての感染症は，12 例（60.0%）に 20 件で，CMV 感染症 5 例（25.0%），CMV 血症，及び尿路感染症がそれぞれ 3 例（15.0%），鼻咽頭炎，及び帯状疱疹がそれぞれ 2 例（10.0%），咽頭炎，喉頭炎，手足口病，及び毛包炎がそれぞれ 1 例（5.0%）であった。Grade 3 は CMV 感染症 2 例（10.0%），尿路感染症，及び帯状疱疹がそれぞれ 1 例（5.0%）であった。

また grade 3 以上の感染症について，各症例の感染症発現時期付近における B 細胞数，免疫グロブリン値及び好中球数の状況は，B 細胞（CD19 陽性又は 20 陽性細胞）はいずれの症例も発現時から最終観察時まで枯渇（5 /μL 未満）か枯渇に近い状態を持続しており，IgM は施設基準値の範囲内にあった。IgG は，帯状疱疹，及び CMV 感染症が発現した 2 例において，有害事象発現前から治験終了時まで低値であった。

公表論文では，94 報のべ 1983 例において，67 報のべ 832 例（42.0%）に感染症が報告された。感染症名が報告されている事象では，CMV 抗原血症が 255 例（12.9%），CMV 感染症（CMV 疾患を含む）が 194 例（9.8%），BK ウイルス感染症（BK ウイルス腎症，ポリオーマウイルス感染症を含む）が 69 例（3.5%），尿路感染症が 46 例（2.3%），帯状疱疹（ラムゼイ・ハント症候群を含む）が 22 例（1.1%），敗血症が 21 例（1.1%），アデノウイルス感染症（アデノウイルス腎症を含む）が 18 例（0.9%），肺炎（嚥下性肺炎を含む）が 11 例（0.6%），ニューモシスティス肺炎が 10 例（0.5%），創感染が 8 例（0.4%），MRSE 感染症，及び単純ヘルペス感染症がそれぞれ 4 例（0.2%），BK ウイルス抗原血症，及び結核がそれぞれ 3 例（0.2%），クロストリジウム大腸炎，C 型肝炎，腎盂腎炎，及び MRSA 感染症がそれぞれ 2 例（0.1%），B 型肝炎，多包性エキノコックス症，進行性多巣性白質脳症，コクシジオイデス症，腎盂腎炎，心内膜炎，細菌性腸炎，セラチアマルセセンス感染症，及び帯状疱疹性髄膜炎がそれぞれ 1 例（0.1%）報告された。また，感染症として 148 例〔7.5%，細菌感染症 62 例（3.1%），ウイルス感染症 38 例（1.9%），感染症 37 例（1.9%），真菌感染症 11 例（0.6%）〕が報告された。感染症による死亡は 16 例（0.8%）で報告され，敗血症が 9 例（0.5%）, ニューモシスティス肺炎が 3 例（0.2%）, クロストリジウム大腸炎が 2 例（0.1%），尿路感染症，コクシジオイデス症，及び心内膜炎がそれぞれ 1 例（0.1%）であった（クロストリジウム大腸炎 1 例と敗血症 1 例は同一症例）。

2.5.5.6.4.2　ABO-I LT

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査で，ABO-I LT 患者 37 例で，全期間に発現した感染症として，細菌感染症，及び CMV 抗原血症がそれぞれ 17 例（45.9%），ウイルス感染症が 4 例（10.8%）, 真菌感染症, 及び C 型肝炎急性増悪又は劇症肝炎がそれぞれ 1 例（2.7%）

に発現した。Grade 3 以上の感染症は，grade 5 の細菌感染症，真菌感染症，及び C 型肝炎急性増悪又は劇症肝炎がそれぞれ 1 例（2.7%），grade 4 の細菌感染症が 2 例（5.4%），grade 3 の細菌感染症が 4 例（10.8%）であった。重篤な感染症は，細菌感染症が 4 例（10.8%），真菌感染症，及び C 型肝炎急性増悪又は劇症肝炎がそれぞれ 1 例（2.7%）であった。

本薬との関連性が否定できない感染症は，CMV 抗原血症が 11 例（29.7%），細菌感染症が 6 例（16.2%），ウイルス感染症が 3 例（8.1%），真菌感染症，及び C 型肝炎急性増悪又は劇症肝炎がそれぞれ 1 例（2.7%）発現した。Grade 3 以上の感染症は，grade 5 の真菌感染症，及び C 型肝炎急性増悪又は劇症肝炎がそれぞれ 1 例（2.7%），grade 4 の細菌感染症が 1 例（2.7%），grade 3 の細菌感染症が 1 例（2.7%）であった。重篤な感染症は，細菌感染症が 2 例（5.4%），真菌感染症，及び C 型肝炎急性増悪又は劇症肝炎がそれぞれ 1 例（2.7%）であった。

1 例で移植後 22 日目に腹腔内感染症に伴う腹腔内出血，低血圧及び貧血を認め，止血手術により軽快したが，移植後 51 日目に C 型肝炎再燃に伴う肝不全と肝不全に伴う呼吸状態の悪化と総ビリルビン上昇，及び肝不全と腹腔内感染症に伴う腎機能障害を認め，持続血液透析濾過及び IFN-β 治療等を行ったが，移植後 131 日目に死亡した。1 例で移植後から創部が離解し再縫合後から腹腔感染症を繰り返し，その後胆管炎様の症状と硬化性胆管炎様の画像所見を認め，移植後 225 日目に敗血症で死亡した。また，1 例で移植 120 日後に真菌感染症（肺アスペルギルス症）を発現し，抗真菌剤による治療を行ったが，移植後 141 日目に死亡した。

成人 33 例について，初回投与日が移植術の 2 週間以上前であり，本薬 375 mg/m^2 又は 500 mg/body を投与した標準レジメ群（13 例）と，その他の標準レジメ外群（20 例）の治療を必要とする感染症の発現頻度を比較した結果，細菌感染症（標準レジメ群 31%，標準レジメ外群 60%，p=0.097），真菌感染症（0%，5%，p=0.312），CMV 感染症（31%，60%，p=0.097）であり，標準レジメ群で感染症の発現が低くなる傾向が認められた。また，成人 33 例において，本薬 500 mg/body が投与された 15 例と 375 mg/m^2 が投与された 12 例の治療を必要とする感染症の発現頻度を比較した結果，細菌感染症（500 mg/body 群 40%，375 mg/m^2 群 42%，p=0.930），真菌感染症（0%，8%，p=0.196），CMV 感染症（60%，33%，p=0.165）であった。

ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査では，ABO-I LT381 例のうち 259 例が移植前に本薬を投与され，381 例中 CMV 感染症が 180 例（47.2%），細菌感染症が 124 例（32.5%），及び真菌感染症が 34 例（8.9%）発現した。本薬と関連のある感染症として敗血症を 1 例に認めた。また，本薬を投与した患者と本薬を投与していない患者について感染症の発現率を比較した場合，細菌感染症と CMV 感染症の発現に有意差を認めなかったが，真菌感染症は本薬投与患者で有意に低いことが報告された（4% vs. 19%，p<0.001）。本薬を複数回投与した患者で，本薬単回投与患者と比較し，真菌感染症（3 回投与と 1 回投与，p=0.002）及び CMV 感染症（2 回投与と 1 回投与が p=0.019，3 回投与と 1 回投与が p=0.017）の発現率が有意に高くなることも報告され，また，375 mg/m^2 又は 500 mg/body と 300 mg/body 以下を投与した患者を比較した場合，375 mg/m^2 又は 500 mg/body を投与した患者で CMV 感染症の発現が有意に高かった（p=0.011）。本薬と局所注入療法を併用した場合，脾摘と本薬を併用した患者と比較し CMV 感染症が有意に高かった（本薬と局所注入療法が p=0.021，本薬，脾摘及び局所注入療法が p=0.004）。

ABO-I LT の公表論文 27 報のべ 412 例において，25 報のべ 198 例（48.1%）に感染症が報告された。感染症名が報告されている事象では，CMV 抗原血症が 54 例（13.1%），CMV 感染症が 24 例（5.8%），敗血症が 16 例（3.9 例），真菌肺炎が 9 例（2.2%），C 型肝炎（HCV 再活性化を含む）が 5 例（1.2%），ニューモシスティス肺炎が 4 例（1.0%），結核，MRSA 感染症，及び肺感染症がそれぞれ 3 例（0.7%），EBV 感染症が 2 例（0.5%），骨髄抑制，誤嚥性肺炎，肺炎レンサ球菌感染症，エンテロコッカス・フェシウム感染症，シュードモナス肺炎，播種性帯状疱疹，及び細菌性肺炎がそれぞれ 1 例（0.2%）であった。その他，感染

症として 69 例〔16.7%，細菌感染症 43 例（10.4%），ウイルス感染症 15 例（3.6%），真菌感染症 7 例（1.7%），感染症 4 例（1.0%）〕が報告された。感染症による死亡は 17 例（4.1%）で報告され，敗血症が 11 例（2.7%），肺感染症が 3 例（0.7%），肺炎，ニューモシスティス肺炎，及び C 型肝炎がそれぞれ 1 例（0.2%）であった。

2.5.5.6.5　代謝及び栄養障害

2.5.5.6.5.1　ABO-I KT

IDEC-C2B8-T1 試験に登録された 20 症例中，13 例（65.0%）に 33 件の代謝および栄養障害の有害事象が発現し，内訳は食欲減退，低アルブミン血症，及び高カリウム血症がそれぞれ 4 例（20.0%），低カリウム血症が 3 例（15.0%），低ナトリウム血症，及び低カルシウム血症がそれぞれ 2 例（10.0%），脂質異常症，低尿酸血症，高尿酸血症，耐糖能障害，体液貯留，糖尿病，及びアシドーシスがそれぞれ 1 例（5.0%）で発現した。Grade 3 の有害事象は 3 例（15.0%）で認め，高カリウム血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，及びアシドーシスがそれぞれ 1 例（5.0%）であった。Grade 4 の有害事象は発現しなかった。

本薬との関連性が否定できない有害事象は，1 例（5.0%）に 1 件で発現し，食欲減退であった。Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。

公表論文では，94 報のべ 1983 例において，6 報のべ 8 例（0.4%）に代謝および栄養障害の有害事象が報告された。報告された事象は，糖尿病が 6 例（0.3%），体液量減少，及び代謝性アシドーシスがそれぞれ 1 例（0.1%）であった。代謝および栄養障害による死亡は 1 例（0.1%）で報告され，代謝性アシドーシスが 1 例（0.1%）であった。

2.5.5.6.5.2　ABO-I LT

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査で，ABO-I LT 患者 37 例において，全期間中に代謝および栄養障害の有害事象は発現しなかった。

ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査では，代謝および栄養障害の有害事象は報告されなかった。

公表論文においても報告されなかった。

2.5.5.6.6　一般・全身障害および投与部位の状態

2.5.5.6.6.1　ABO-I KT

IDEC-C2B8-T1 試験に登録された 20 症例中，12 例（60.0%）に 23 件の一般・全身障害および投与部位の状態の有害事象が発現し，内訳は発熱が 9 例（45.0%），倦怠感が 4 例（20.0%），悪寒が 3 例（15.0%），圧痛，及び浮腫がそれぞれ 1 例（5.0%）で発現した。Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。

本薬との関連性が否定できない有害事象は，9 例（45.0%）に 15 件で発現し，発熱が 8 例（40.0%），悪寒が 3 例（15.0%），倦怠感が 2 例（10.0%）であった。Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。

公表論文では，94 報のべ 1983 例において，9 報のべ 11 例（0.6%）に一般・全身障害および投与部位の状態の有害事象が報告された。報告された事象は，発熱が 8 例（0.4%），多臓器不全，疼痛，及び嵌頓ヘルニアがそれぞれ 1 例（0.1%）であった。一般・全身障害および投与部位の状態による死亡は 1 例（0.1%）で報告され，嵌頓ヘルニアが 1 例（0.1%）であった。

2.5.5.6.6.2　　ABO-I LT

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査で，ABO-I LT 患者 37 例において，全期間中に一般・全身障害および投与部位の状態の有害事象は，発熱が 10 例（27.0%），悪寒が 5 例（13.5%），全身倦怠感（虚脱感，無力感）が 4 例（10.8%），四肢浮腫，及び体幹浮腫がそれぞれ 2 例（5.4%），疼痛が 1 例（2.7%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は認めず，重篤な有害事象として発熱及び悪寒がそれぞれ 1 例（2.7%）に報告された。

本薬との関連性が否定できない有害事象として，発熱が 6 例（16.2%），全身倦怠感（虚脱感，無力感）が 3 例（8.1%），悪寒が 2 例（5.4%）で発現した。Grade 3 以上の有害事象は認めず，重篤な有害事象として発熱及び悪寒がそれぞれ 1 例（2.7%）に報告された。

ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査では，一般・全身障害および投与部位の状態の有害事象は報告されなかった。

公表論文では，27 報のべ 412 例において，2 報のべ 2 例（0.5%）に一般・全身障害および投与部位の状態の有害事象が報告された。報告された事象は，全身性炎症反応症候群，及び原因不明の病死がそれぞれ 1 例（0.2%）であった。一般・全身障害および投与部位の状態による死亡は 2 例（0.5%）で報告され，全身性炎症反応症候群，及び原因不明の病死がそれぞれ 1 例（0.2%）であった。

2.5.5.6.7　　傷害，中毒及び処置合併症

2.5.5.6.7.1　　ABO-I KT

IDEC-C2B8-T1 試験に登録された 20 症例中 10 例（50.0%）に 10 件の傷害，中毒および処置合併症の有害事象が発現し，内訳は創合併症，及び創傷が 2 例（10.0%），各種物質毒性，処置による疼痛，尿路吻合部漏出，注入に伴う反応，挫傷，及び移植腎の合併症がそれぞれ 1 例（5.0%）で発現した。Grade 3 は 1 例（5.0%）で発現し，処置による疼痛が 1 例（5.0%）であった。Grade 4 の有害事象は発現しなかった。

本薬との関連性が否定できない有害事象は発現しなかった。

公表論文では，94 報のべ 1983 例において，10 報のべ 16 例（0.8%）に傷害，中毒および処置合併症の有害事象が報告された。報告された事象は，CNI 毒性が 6 例（0.3%），本薬投与に伴う有害事象（熱感，嘔気，微熱，頭痛）が 3 例（0.2%），尿管膀胱縫合不全が 2 例（0.1%），腹壁瘢痕ヘルニア，自動車事故，温阻血時間の延長，移植臓器の増大，及び誤用量投与（水分）がそれぞれ 1 例（0.1%）であった。傷害，中毒および処置合併症による死亡は 1 例（0.1%）で報告され，自動車事故 1 例が（0.1%）であった。

2.5.5.6.7.2　　ABO-I LT

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査で，ABO-I LT 患者 37 例において，全期間中に傷害，中毒および処置合併症の有害事象は発現しなかった。

ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査では，傷害，中毒および処置合併症の有害事象は報告されなかった。

公表論文では，27 報のべ 412 例において，4 報のべ 12 例（2.9%）に傷害，中毒および処置合併症の有害事象が報告された。報告された事象は，移植後合併症が 6 例（1.5%），手術創離開が 3 例（0.7%），肝破裂，硬膜下出血，及び事故がそれぞれ 1 例（0.2%）であった。傷害，中毒および処置合併症による死亡は 2 例（0.5%）で報告され，事故，及び硬膜下出血がそれぞれ 1 例（0.2%）であった。

2.5.5.6.8　神経系障害

2.5.5.6.8.1　ABO-I KT

IDEC-C2B8-T1 試験に登録された 20 症例中，10 例（50.0%）に 11 件の神経系障害の有害事象が発現し，内訳は頭痛が 3 例（15.0%），感覚鈍麻が 2 例（10.0%），振戦，ヘルペス後神経痛，神経痛，ジストニー，浮動性めまい，及び手根管症候群がそれぞれ 1 例（5.0%）で発現した。Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。

本薬との関連性が否定できない有害事象は，4 例（20.0%）に 4 件発現し，ヘルペス後神経痛，感覚鈍麻，頭痛，及びジストニーがそれぞれ 1 例（5.0%）であった。Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。

公表論文では，94 報のべ 1983 例において，3 報のべ 3 例（0.2%）に神経系障害の有害事象が報告された。報告された事象は，可逆性後白質脳症症候群，振戦，及び脳卒中がそれぞれ 1 例（0.1%）であった。神経系障害による死亡は 1 例（0.1%）で報告され，脳卒中が 1 例（0.1%）であった。

2.5.5.6.8.2　ABO-I LT

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査で，ABO-I LT 患者 37 例において，全期間中に神経系障害の有害事象は発現しなかった。

ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査では，神経系障害の有害事象は報告されなかった。

公表論文では，27 報のべ 412 例において，2 報のべ 9 例（2.2%）に神経系障害の有害事象が報告された。報告された事象は，神経障害が 7 例（1.7%），脳出血が 2 例（0.5%）であった。神経系障害による死亡は 2 例（0.5%）で報告され，脳出血が 2 例（0.5%）であった。

2.5.5.7　その他の重大な副作用

本薬の添付文書に記載されている「重大な副作用」について，ABO-I KT を対象とした IDEC-C2B8-T1 試験，ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査及び 2012 年使用実態調査における発現状況をまとめた（表 2.5.5.7.1-1，表 2.5.5.7.2-1）。なお，「アナフィラキシー様症状，肺障害，心障害」については infusion reaction の項目に，「感染症」については感染症の項目に，「消化管穿孔・閉塞」については胃腸障害の項目に，「可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状」については神経系障害の項目にそれぞれ記載していることから省略した。また，「腫瘍崩壊症候群」については原疾患が異なることから省略した。

2.5.5.7.1　ABO-I KT

ABO-I KT において，IDEC-C2B8-T1 試験及び公表論文では間質性肺炎以外のその他の重大な副作用について発現を認めた。

表 2.5.5.7.1-1　ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験，及び公表論文）で報告されたその他の重大な副作用

	IDEC-C2B8-T1 試験[*1] （20 例）	ABO-I KT 公表論文 （94 報のべ 1983 例）
B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎，肝炎の増悪	B 型肝炎は発現しなかった。	B 型肝炎の再活性化が 1 報 1 例で報告された。
肝機能障害，黄疸	ALT 増加 8 例（40.0%，grade 2 が 2 例，grade 1 が 6 例），Alp 増加 8 例（40.0%，grade 1 が 8 例），AST 増加 5 例（25.0%，grade 1 が 5 例）が発現した。	肝障害，肝臓の腫瘍，ALT 上昇が 5 報 5 例に報告された。 内訳は，肝障害が 3 例，ALT 上昇，及び肝腫瘍がそれぞれ 1 例であった。
皮膚粘膜症状	皮膚および皮下組織障害が 9 例（45.0%）に発現した。 内訳は，蕁麻疹 3 例（15.0%，grade 2 が 2 例，grade 1 が 1 例），そう痒症 3 例（15.0%，grade 2 が 1 例，grade 1 が 2 例），発疹 2 例（10.0%，grade 3 が 1 例，grade 2 が 1 例），脱毛症 2 例（10.0%，grade 1 が 2 例），ざ瘡 2 例（10.0%，grade 1 が 2 例），肥厚性瘢痕 1 例（5.0%，grade 2 が 1 例），多毛症 1 例（5.0%，grade 1 が 1 例）であった。	皮膚障害，及び皮膚の腫瘍が 2 報 3 例に報告された。 内訳は，発汗，皮膚腫瘍，及び皮膚の扁平上皮細胞がんがそれぞれ 1 例であった。
汎血球減少，白血球減少，好中球減少，無顆粒球症，血小板減少	白血球数減少 15 例（75.0%，grade 3 が 3 例，grade 2 が 6 例，grade 1 が 6 例），血小板数減少が 15 例（75.0%，grade 4 が 1 例，grade 2 が 2 例，grade 1 が 12 例），好中球数減少が 12 例（60.0%，grade 4 が 3 例，grade 3 が 4 例，grade 2 が 4 例，grade 1 が 1 例）で発現した。	25 報 145 例に報告され，好中球減少 84 例，好中球減少 96 例，白血球減少 42 例，汎血球減少 3 例，無顆粒球症，発熱性好中球減少症，及び顆粒球減少がそれぞれ 1 例に発現した。
進行性多巣性白質脳症	進行性多巣性白質脳症は発現しなかった。	進行性多巣性白質脳症が 1 報 1 例で報告された。
間質性肺炎	間質性肺炎は発現しなかった。	間質性肺炎は報告されていない。
心障害	心臓障害が 2 例（10.0%）に報告された。 内訳は，grade 1 の頻脈，及び徐脈がそれぞれ 1 例であった。	心臓障害が 8 報 9 例に報告された。 内訳は，不安定狭心症 3 例，心筋梗塞 2 例，うっ血性心不全，心血管障害，頻脈，及び不整脈がそれぞれ 1 例であった。

	IDEC-C2B8-T1 試験[*1] （20 例）	ABO-I KT 公表論文 （94 報のべ 1983 例）
腎障害	腎および尿路障害が 3 例（15.0%）で発現した。 内訳は，grade 4 の腎機能障害 1 例（5.0%），grade 1 の神経因性膀胱，排尿困難がそれぞれ 1 例（5.0%）であった。	感染症による事象を除き，腎および尿路障害が 15 報 22 例で報告された。 内訳は，尿管狭窄，及び尿管逆流症がそれぞれ 3 例，尿路結石，及び膀胱機能障害がそれぞれ 2 例，神経因性膀胱，腎静脈血栓症，尿細管間質性腎炎，尿閉，血尿，乏尿，尿管瘻孔，巣状糸球体硬化症，尿貯留腫，排尿障害，腎動脈狭窄，及び出血性膀胱炎がそれぞれ 1 例であった。
血圧下降	血圧低下が 4 例（20.0%）に発現した。 Grade 3 が 1 例，grade 2 が 2 例，grade 1 が 1 例であった。	血圧下降は報告されていない。

*1 IDEC-C2B8-T1 試験は有害事象を集計。

2.5.5.7.2　ABO-I LT

ABO-I LT において，2013 年使用実態調査及び公表論文では，B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎，肝炎の増悪，進行性多巣性白質脳症，間質性肺炎以外のその他の重大な副作用が報告されている。

表 2.5.5.7.2-1　ABO-I LT（国内使用実態調査，及び公表論文）で報告されたその他の重大な副作用

	2013 年使用実態調査[*1*2] （37 例）	ABO-I LT 公表論文 （27 報のべ 412 例）
B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎，肝炎の増悪	B 型肝炎は報告されていない。	B 型肝炎は報告されていない。
肝機能障害，黄疸	肝胆道系障害が 3 例（grade 2 が 1 例，grade 1 が 2 例）で報告された。	肝胆道系障害，肝破裂，肝動脈解離，及び肝細胞癌が 12 報 55 例に報告された。 内訳は，胆道狭窄が 29 例，胆肝合併症が 9 例，肝細胞癌が 4 例，胆汁漏出が 3 例，肝動脈合併症が 2 例，門脈狭窄，黄疸，肝動脈血栓症，虚血性肝障害，薬剤性肝障害，胆管炎，肝動脈解離，及び肝破裂がそれぞれ 1 例であった。
皮膚粘膜症状	皮膚粘膜症状は報告されていない。	紅斑が 1 報 1 例に報告された。
汎血球減少，白血球減少，好中球減少，無顆粒球症，血小板減少	血小板減少 10 例（grade 4 が 2 例，grade 3 が 3 例，grade 2 が 3 例，grade 1 が 2 例），好中球減少 5 例（grade 4 が 1 例，grade 3 が 1 例，grade 2 が 1 例，grade 1 が 2 例），及び白血球減少 5 例（grade 4 が 1 例，grade 3 が 1 例，grade 2 が 1 例，grade 1 が 2 例）が報告された。	骨髄抑制が 1 例に認められているが，汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少は報告されていない
進行性多巣性白質脳症	進行性多巣性白質脳症は報告されていない。	進行性多巣性白質脳症は報告されていない。
間質性肺炎	間質性肺炎は報告されていない。	間質性肺炎は報告されていない。
心障害	心臓障害が 1 例(grade 1)で報告された。	心障害は報告されていない。
腎障害	腎機能障害 4 例（grade 4 が 1 例，grade 3 が 3 例）が報告された。	腎障害が 3 報 10 例で報告された。 内訳は，腎不全 8 例，腎機能障害 2 例であった。
血圧下降	低血圧 3 例（grade 4 が 2 例，grade 3 が 1 例）が報告された。	血圧下降は報告されていない。

*1 2013 年使用実態調査は有害事象を集計。
*2 2012 年使用実態調査，腎不全，敗血症，好中球減少，肺水腫のみが報告されている。

2.5.5.8　臨床検査値の評価

2.5.5.8.1　血液学的及び生化学的検査

2.5.5.8.1.1　ABO-I KT

IDEC-C2B8-T1 試験の全期間の臨床検査値異常は，20/20 例（100%）に 1519 件認められ，治験薬との関連性が否定できない有害事象は, 20/20 例（100%）に 110 件に認められた。Grade 3 以上の臨床検査値異常は，20/20 例（100%）に 73 件認められ，治験薬との関連性が否定できない有害事象は，5/20 例（25.0%）に 8 件認められた。認められた grade 3 以上の臨床検査値異常は，血中クレアチニン増加 20 例（100%），ヘモグロビン減少 12 例（60.0%），好中球数減少 7 例（35.0%），血中尿酸増加 5 例（25.0%），血中カルシウム減少 4 例（20.0%），白血球数減少，及び血中ナトリウム減少がそれぞれ 3 例（15.0%），血小板数減少，血中ブドウ糖増加，血中カリウム増加，血中カルシウム増加，及び血中ビリルビン増加がそれぞれ 1 例（5.0%）であった。このうち，好中球数減少 5 例（25.0%），白血球数減少 3 例（15.0%）は治験薬との関連性が否定されなかった。血液生化学的検査において，本薬との関連性が否定されなかった臨床検査値異常は認められなかった。

重篤な有害事象は，血液学的検査及び生化学的検査において認められなかった。

血液学的検査の推移では，白血球数，及び好中球数の平均値において，移植 6 週前から増加傾向を示し，移植 2 週後に最も高値（白血球数 p=0.001，好中球数 p<0.001）になった。その後は減少傾向を示し，移植 24 週後～移植 36 週後にかけて最も減少した（白血球数 : 移植 24 週後 p=0.036，好中球数 : 移植 36 週後 p=0.017）。赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリットの平均値において，ベースラインから減少傾向を示し，移植 1 週後に最低値になった（赤血球数 p<0.001，ヘモグロビン p<0.001，ヘマトクリット p<0.001）。その後は増加傾向を示し，移植 36 週後に最も高値になった（赤血球数 p<0.001，ヘモグロビン p=0.004，ヘマトクリット p=0.001）。血小板数は，移植 1 週後から移植 2 週後に急激に増加し（p<0.001），その後は，あまり変化を認めなかった。

生化学検査の推移では，総蛋白質，アルブミン，Alp，AST，K，尿酸，血糖は，移植日から移植 1 週後にかけて減少した後，上昇した。総ビリルビンはベースラインから移植 48 週後まで徐々に上昇傾向を示した。LDH は, 移植 12 週後まで上昇した後, 低下傾向となり，治験終了時において，ベースライン付近まで回復した。BUN，クレアチニンは，移植日以降急激に低下し，移植 48 週後まで低下状態が継続した。Na，Ca，Cl，CRP はあまり変化を認めなかった。

ABO-I KT の公表論文 94 報のべ 1983 例において，23 報のべ 140 例（7.1%）に臨床検査値異常が報告された。報告された臨床検査値異常は，好中球減少が 96 例（4.8%），白血球減少が 42 例（2.1%），ALT 上昇，及び顆粒球減少がそれぞれ 1 例（0.1%）であった。好中球減少 96 例のうち，63 例（3.2%）は遅発性好中球減少として報告された。臨床検査値異常による死亡例の報告はなかった。

2.5.5.8.1.2　ABO-I LT

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査において，ABO-I LT 患者 37 例で，全期間の臨床検査値異常として，貧血が 11 例（29.7%），血小板減少が 10 例（27.0%），好中球減少及び白血球減少がそれぞれ 5 例（13.5%），総ビリルビン上昇が 2 例（5.4%），血清クレアチニン上昇，BUN 上昇，及び CRP 上昇がそれぞれ 1 例（2.7%）に発現した。Grade 4 の臨床検査値異常は，貧血，血小板減少及び総ビリルビン上昇がそれぞれ 2 例（5.4%），好中球減少及び白血球減少がそれぞれ 1 例（2.7%）に発現した。Grade 3 の臨床検査値異常は，貧血

が 4 例（10.8%），血小板減少が 3 例（8.1%），好中球減少及び白血球減少が 1 例（2.7%）に発現した。また，重篤な臨床検査値異常は，貧血及び総ビリルビン上昇がそれぞれ 2 例（5.4%），血小板減少，血清クレアチニン上昇，BUN 上昇，及び CRP 上昇がそれぞれ 1 例（2.7%）に発現した。

本薬との関連性が否定できない全期間の臨床検査値異常は，血小板減少が 3 例（8.1%），貧血が 2 例（5.4%），総ビリルビン上昇，白血球減少，好中球減少，血清クレアチニン上昇，BUN 上昇，及び CRP 上昇がそれぞれ 1 例（2.7%）に発現した。Grade 4 の臨床検査値異常は，血小板減少及び総ビリルビン上昇が 1 例（2.7%）に発現した。Grade 3 の臨床検査値異常は認めなかった。また，重篤な臨床検査値異常は，血小板減少，総ビリルビン上昇，血清クレアチニン上昇，BUN 上昇，及び CRP 上昇がそれぞれ 1 例（2.7%）に発現した。

1 例で本薬投与 3 日後に悪寒，発熱及び血圧低下を認め移植を延期し，grade 3 の胆嚢炎及び腹膜炎，grade 4 の血小板減少症を認め入院し，治療により回復後，移植を完了した。発熱時に総ビリルビン上昇，BUN 上昇，CRP 上昇及び血清クレアチニン上昇を認めた。また，1 例で移植後 51 日目に C 型肝炎再燃に伴う肝不全と肝不全に伴う呼吸状態の悪化と総ビリルビン上昇，及び肝不全と腹腔内感染症に伴う腎機能障害を認め，持続血液透析濾過及び IFN-β 治療等を行ったが，移植後 131 日目に死亡した。両例とも本薬との関連性は否定されなかった。

臨床検査値異常の発現時期は，移植後から移植後 3 ヵ月以内が最も多く，移植後 4 ヵ月以降の発現は減少した。

ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査，ABO-I LT 381 例のうち 259 例が移植前に本薬が投与されたが，好中球減少が 1 例で報告された。

ABO-I LT の公表論文 27 報のべ 412 例において，臨床検査値異常の報告は確認されなかった。

2.5.5.8.2　末梢血 B 細胞，末梢血 T 細胞

2.5.5.8.2.1　ABO-I KT

IDEC-C2B8-T1 試験で，末梢血 B 細胞は，いずれも第 1 回投与（移植 2 週間前）後の移植 1 週間前には枯渇状態となった。その後は枯渇状態が持続し，移植 36 週後から移植 48 週後に回復する傾向が認められた。また，IDEC-C2B8-T1 試験で，末梢血 T 細胞数の推移に関して，治験期間中に変動を認めたが，特定の傾向は認められなかった。

なお，B 細胞の推移及び T 細胞の推移については 2.7.2 臨床薬理の概要及び 2.7.4.3.2 末梢血 B 細胞，末梢血 T 細胞に示した。

2.5.5.8.2.2　ABO-I LT

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査において，13 例で CD19 陽性細胞の推移が確認でき，全患者で移植直前までに CD19 陽性細胞が枯渇状態となっていた。また，移植 3 ヵ月後に CD19 陽性細胞が 5%以上に回復した症例は 3 例であり，多くの症例は枯渇状態が持続していた。

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査及び 2012 年使用実態調査では，T 細胞の推移については検討されていない。

2.5.5.8.3　免疫グロブリン

2.5.5.8.3.1　ABO-I KT

IDEC-C2B8-T1 試験の全期間において免疫グロブリンの有害事象は，IgG 減少及び IgM 減少がそれぞれ 17 例，IgA 減少 11 例，IgG 増加及び IgA 増加 1 例に認めた。本薬との関連性が否定できない有害事象は，IgG 減少及び IgM 減少が 17 例，IgA 減少 11 例であった。

免疫グロブリン検査値の推移は，ベースラインから減少傾向を認め，移植前日に最も減少し（IgG $p<0.001$，IgA $p=0.005$，IgM $p<0.001$），移植後に増加傾向を示し，移植 48 週後にはベースラインと同等まで回復した。

ABO-I KT の公表論文 94 報のべ 1983 例において，IDEC-C2B8-T1 試験と同様な免疫グロブリンの推移に関する検討は確認できなかった。

2.5.5.8.3.2　ABO-I LT

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査では，抗体価の変化について報告されているが，IDEC-C2B8-T1 試験と同様な免疫グロブリンの推移に関する検討は行われていない。

また，ABO-I LT の公表論文 27 報のべ 412 例においても，IDEC-C2B8-T1 試験と同様な免疫グロブリンの推移に関する報告はない。

2.5.5.9　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

2.5.5.9.1　ABO-I KT

IDEC-C2B8-T1 試験において，本薬投与中のバイタルサインで有害事象等と考えられた事象は，適宜有害事象等として集計した。ABO-I KT の公表論文 94 報のべ 1983 例において，バイタルサイン又は身体的所見に関する報告は確認できなかった。

2.5.5.9.2　ABO-I LT

2013 年使用実態調査及び 2012 年使用実態調査においてバイタルサインに関して言及されていない。ABO-I LT の公表論文 27 報のべ 412 例において，バイタルサイン又は身体的所見に関する報告は確認されなかった。

2.5.5.10　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.10.1　内因性要因

2.5.5.10.1.1　小児に対する本薬投与の安全性について

2.5.5.10.1.1.1　ABO-I KT

IDEC-C2B8-T1 試験において，小児に対する本薬の投与は行わなかった。

20 歳未満の小児に対し，本薬を投与し ABO-I KT を行った症例が，ABO-I KT の公表論文 94 報のべ 1983 例において，7 報のべ 15 例（0.8%）に報告された。小児 15 例のうち，有害事象は 7 報 14 例（93.3%）で発現し，死亡例はなかった。報告された有害事象は，膀胱機能障害，膀胱尿管逆流，及び出血がそれぞれ 2 例（13.3%），胃腸炎，細菌感染症，帯状疱

疹，BK ウイルス関連腎症，敗血症，尿管結石症，リンパ嚢腫，及び温阻血時間の延長がそれぞれ 1 例（6.7%）であった。国内での報告では，12 歳の症例 1 例に帯状疱疹が報告された。

2.5.5.10.1.1.2　ABO-I LT

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査において，1 歳 3 ヵ月～5 歳 3 ヵ月（中央値 3 歳）の小児 4 例に対し，本薬を投与し ABO-I LT が行われた成績について報告がされた。全例が親子間の移植であった。原疾患は胆道閉鎖症が 3 例（75%），シトルリン血症が 1 例（25%）であり，移植前の IgM ピーク抗体価中央値は 80 倍（範囲：16～128 倍），IgG ピーク抗体価中央値は 1.5 倍（範囲：0～32 倍）であった。本薬は，1 例が 100 mg/m^2 を 2 回投与，3 例が 375 mg/m^2 を 1 回，生体肝移植前に投与された。認められた有害事象は grade 1 の infusion reaction が 3 例（75%）であった。5 歳の症例の 1 例で，本薬投与中にほてり，咳（いずれも grade 1）が発現し，本薬の投与速度を減速し経過観察を行ったが，回復後に本薬を全量投与できた。全例で死亡は認めなかった。

ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査では 16 歳以上が登録され，小児のみの報告はされなかった。

20 歳未満の小児に対し，本薬を投与し ABO-I KT を行った報告が，ABO-I LT の公表論文 27 報のべ 412 例において，1 報 2 例（0.5%）に報告された。小児 2 例のうち，有害事象は 1 報 2 例（93.3%）で発現し，死亡例は報告されなかった。報告された有害事象は，CMV 感染症が 2 例（100.0%），門脈血栓症が 1 例（50.0%）であった。

2.5.5.10.2　外因性要因

本剤は静脈内投与製剤であり，気候，文化的要因又は生活様式的な要因による特別な制限の必要性は予想されないため，本剤の安全性に及ぼす外因性要因についての検討は行わなかった。

また，ABO-I KT 及び ABO-I LT の脱感作療法において，本薬は副腎皮質ホルモン剤及び免疫抑制剤と併用される。安全性の評価においては，副腎皮質ホルモン剤及び免疫抑制剤が併用された状況における有害事象及び副作用を収集した。国内外の論文においても同様の方針より安全性情報が収集されていると考えられた。

なお，ABO-I KT 及び ABO-I LT においては，脱感作療法及び免疫抑制療法の方法が各医療機関の方針により規定されており，本薬の投与量についても各医療機関で異なる。

本薬の投与量の違いによる安全性への影響について以下に示す。

2.5.5.10.2.1　ABO-I KT

IDEC-C2B8-T1 試験は単一アームで検討が行われたため，投与量の比較はできなかった。

本薬の初回投与量として 375 mg/m^2 が投与された症例の公表論文，500 mg/body が投与された症例の公表論文，及び本薬低用量が投与された症例の公表論文について，有害事象を比較した。なお，日本人の体表面積を 1.73m^2 と想定し，300 mg/m^2 は 500 mg/body に含め，低用量は 300 mg/m^2 未満，又は 500 mg/body 未満とした。

375 mg/m^2 が投与された公表論文は，45 報のべ 595 例，500 mg/body が投与された公表論文は，6 報のべ 62 例，低用量が投与された公表論文は 32 報のべ 460 例であった。

本薬の初回投与量として 375 mg/m^2 を投与された症例で 2%以上発現した有害事象は，CMV 抗原血症が 41 例（6.9%），尿路感染症が 32 例（5.4%），感染症（細菌感染症，ウイル

ス感染症，感染症及び真菌感染症と報告された事象）が 27 例（4.5%），CMV 感染症が 24 例（4.0%），BK ウイルス感染症が 22 例（3.7%），出血 19 例が（3.2%），リンパ嚢腫 15 例が（2.5%）であった。500 mg/body を投与された症例で 2%以上発現した有害事象は，CMV 抗原血症 10 例（16.1%），好中球減少 8 例（12.9%），CMV 感染症 6 例（9.7%），感染症※3 例（4.8%）であった。低用量で投与された症例で 2%以上発現した有害事象は，CMV 抗原血症 69 例（15.0%），好中球減少 63 例（13.7%），CMV 感染症 43 例（9.3%），白血球減少 20 例（4.3%）であった。

5%以上発現率に差を認めた事象は CMV 抗原血症，CMV 感染症，好中球減少，及び尿路感染症であり，500 mg/body で CMV 抗原血症，及び CMV 感染症が多く，375 mg/m^2 で尿路感染症が多く，低用量で好中球減少が多く報告された。

2.5.5.10.2.2　ABO-I LT

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査において，成人 33 例に対し本薬の初回投与量として 500 mg/body が 16 例，375 mg/m^2 が 12 例，300 mg/body が 4 例，100 mg/body が 1 例投与された。初回投与量が 500 mg/body の 2 例（2 回目は 300 mg/body）と 300 mg/body の 1 例（2 回目は 300 mg/body），及び 100 mg/body（2 回目は 100 mg/body）の 1 例で本薬が 2 回投与され，その他の 29 例（88%）は 1 回投与された。

Infusion reaction は成人患者 6 例に認められ，本薬初回投与量として 375 mg/m^2 で 2 例（17%），500 mg/body で 2 例（13%），300 mg/body で 1 例（25%），100 mg/body で 1 例（100%）に発現した。

初回の本薬投与日が移植術の 2 週間以上前，及び投与量が 375 mg/m^2 又は 500 mg/body の患者を標準レジメ群（13 例）とし，その他の患者を標準レジメ外群（20 例）とし安全性を比較すると，治療を必要とする細菌感染症の頻度は標準レジメ群が 4 例（31%），標準レジメ外群が 12 例（60%）（p=0.097），治療を必要とする真菌感染症の頻度は，標準レジメ群が 0 例，標準レジメ外群が 1 例（5%）（p=0.312），CMV 感染頻度は，標準レジメ群が 4 例（31%），標準レジメ外群が 12 例（60%）（p=0.097）であった。

また，本薬 500 mg/body が投与された 15 例と 375 mg/m^2 が投与された 12 例について，安全性を比較すると，治療を必要とする細菌感染症の頻度は 500 mg/body 群が 6 例（40%），375 mg/m^2 群が 5 例（42%）（p=0.930），治療を必要とする真菌感染症の頻度は，500 mg/body 群で認めず，375 mg/m^2 群が 1 例（8%）（p=0.196），CMV 感染頻度は，500 mg/body 群が 9 例（60%），375 mg/m^2 群が 4 例（33%）（p=0.165）であった。

ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査では，ABO-I LT 381 例のうち 259 例が移植前に本薬が投与された。本薬の投与量は，500 mg/body が 113 例，300 mg/body 以下が 66 例，375 mg/m^2 が 49 例，300 mg/body 未満が 6 例であった（31 例は投与量不明）。本薬の投与回数は，1 回が 225 例，2 回が 22 例，3 回が 12 例であった。

本薬の投与量で安全性を比較すると，本薬の投与に関連する有害事象（腎不全，敗血症，好中球減少，及び肺水腫）は 300 mg/body で 1 例，500 mg/body で 3 例に認められた。本薬 500 mg/body を投与した 2 例で死亡が認められ，原因は，移植 63 日後に上腸間動脈の大量の血栓，及び移植 202 日後の敗血症であった。

また，本薬の投与量と投与回数について安全性を比較すると，本薬を複数回投与した患者で，本薬単回投与患者と比較し，真菌感染症（3 回投与と 1 回投与，p=0.002）及び CMV 感染症（2 回投与と 1 回投与が p=0.019，3 回投与と 1 回投与が p=0.017）の発現率が有意に高くなる傾向も報告され，また，375 mg/m^2 又は 500 mg/body と 300 mg/body 以下を投与した患者を比較した場合，375 mg/m^2 又は 500 mg/body を投与した患者で CMV 感染症の発現が有意に高くなる傾向であった（p=0.011）。本薬と局所注入療法を併用した場合，脾摘と本薬

を併用した患者と比較し CMV 感染症が有意に高くなる傾向であった（本薬と局所注入療法が p=0.021，本薬，脾摘及び局所注入療法が p=0.004）。

本薬の初回投与量として 375 mg/m^2 が投与された症例の公表論文と 500 mg/body が投与された症例の公表論文、また、投与量が 300 mg/m^2 未満又は 500 mg/body 未満を低用量として有害事象を比較した。なお，日本人の体表面積を 1.73m^2 と想定し，300 mg/m^2 は 500 mg/body に含め，低用量は 300 mg/m^2 未満又は 500 mg/body 未満とした。

375 mg/m^2 が投与された公表論文は，15 報のべ 138 例，500 mg/body が投与された公表論文は，4 報のべ 41 例，低用量が投与された公表論文は，1 報 1 例であった。

本薬の初回投与量として 375 mg/m^2 を投与された症例で 2%以上発現した有害事象は，感染症（細菌感染症，ウイルス感染症，感染症及び真菌感染症と報告された事象）が 34 例（24.6%），CMV 抗原血症が 21 例（15.2%），CMV 感染症が 14 例（10.1%），敗血症が 10 例（7.2%），真菌肺炎が 9 例（6.5%），胆肝合併症が 7 例（5.1%），血栓，及び移植後合併症がそれぞれ 6 例（4.3%），胆管狭窄が 5 例（3.6%），ニューモシスティス肺炎，C 型肝炎，結核，MRSA 感染症，肺感染症，出血，及び手術創離開がそれぞれ 3 例（2.2%），500 mg/body を投与された症例で発現した有害事象は，胆管狭窄 9 例（22.0%），CMV 抗原血症 4 例（9.8%），出血 3 例（7.3%），血栓 2 例（4.9%），C 型肝炎，播種性帯状疱疹，黄疸，腫瘍再発，及び多発性腫瘍がそれぞれ 1 例（2.4%）であった。低用量が投与された症例で発現した有害事象は，CMV 感染症，敗血症がそれぞれ 1 例（100.0%）であった。

375 mg/m^2 と 500 mg/body で 5%以上発現率に差があった具体的に事象名が報告されている有害事象〔感染症，胆肝合併症，移植後合併症を除く〕は，CMV 抗原血症，胆管狭窄，敗血症，CMV 感染症，真菌肺炎，及び出血であった。375 mg/m^2 で多く発現した有害事象は，CMV 抗原血症，敗血症，CMV 感染症，及び真菌肺炎であり，500 mg/body で多く発現した事象は胆管狭窄，及び出血であった。なお，本薬低用量が投与された症例について，症例数が少ないため比較が困難であった。

2.5.5.10.3　薬物相互作用

移植時の脱感作療法や免疫抑制療法では，カルシニューリン阻害剤，代謝拮抗薬，副腎皮質ホルモン剤等を併用した多剤併用療法が行われる。

副腎皮質ホルモン剤はインターロイキン 2（IL-2）の産生抑制による T リンパ球増殖の抑制とマクロファージでの IL-1 及び IL-6 遺伝子の阻害により免疫抑制を示すほか，炎症局所への単球の浸潤阻害や血管の透過性低減作用により抗炎症効果をもたらす [10]。カルシニューリン阻害剤としては，シクロスポリンとタクロリムスがあり，いずれもシクロフィリンと結合し複合体を形成しカルシニューリンに結合することで IL-2 等のサイトカイン産生が抑制され，T 細胞活性化のシグナル伝達を阻害する [11) 12)]。代謝拮抗剤として，アザチオプリン [13)]，ミゾリビン [14)]及び MMF[15)]があり，最近では MMF が汎用されている。MMF は経口投与後にミコフェノール酸（MPA）に代謝され，MPA はプリン及びピリミジンの de novo 系合成経路を阻害することで核酸合成を阻害し，リンパ球に選択的に作用して，T リンパ球及び B リンパ球の増殖を抑制する [15)]。バシリキシマブ [16)]は活性化 T リンパ球表面の IL-2 受容体-α 鎖（CD25）に対するキメラ型モノクローナル抗体であり，IL-2 の受容体への結合を阻害することによりリンパ球の分化・増殖を抑制する。

本薬は B 細胞表面に発現している CD20 抗原に特異的に結合するキメラ型モノクローナル抗体あり，本薬と CD20 が結合することで B 細胞を傷害し一時的に体内の B 細胞を枯渇状態にする。

本薬と副腎皮質ホルモン剤及び免疫抑制剤の作用機序は異なるため，本薬の効果が減弱されることはないと考える。

なお，脱感作療法及び免疫抑制療法で使用される副腎皮質ホルモン剤及び免疫抑制剤は，免疫抑制を目的として使用されることから，本薬の B 細胞傷害作用による免疫抑制効果を相互に増強する可能性があるが，ABO-I KT に対する IDEC-C2B8-T1 試験，ABO-I LT に対する 2013 年使用実態調査及び 2012 年使用実態調査，国内外の公表論文から，ABO-I KT 及び ABO-I LT の脱感作療法で本薬を投与した場合の有効性及び忍容性が報告されていることから，ABO-I KT 及び ABO-I LT において本薬投与を制限するものではないと考える。

また，本薬の主要な代謝経路は，蛋白代謝経路であると推定されるため，副腎皮質ホルモン剤及び免疫抑制剤等の低分子化合物の代謝に関与する代謝酵素に影響を及ぼす可能性，また低分子化合物が本薬の代謝に影響を及ぼす可能性はともに低いと考えられる。

2.5.5.10.4　妊娠及び授乳時の使用

本申請に関連し，妊娠及び授乳時の使用に関する検討は行わなかった。

2.5.5.10.5　過量投与

IDEC-C2B8-T1 試験において，あらかじめ設定された本薬 375 mg/m^2 を移植 14 日前と移植前日に投与する用法・用量を超えて投与された症例はない。

2.5.5.10.6　薬物乱用

抗体療法が薬物乱用の原因となることは考えにくく，検討はされていない。

2.5.5.10.7　離脱症状及び反跳現象

抗体療法が依存症の原因となることは考えにくく，離脱症状及び反跳現象は検討されていない。

2.5.5.10.8　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

本剤に関連して発現する神経系及び精神障害は発現率も低く，また軽度であることから，自動車運転及び機械操作に対する影響は検討されていない。

2.5.5.10.9　市販後データ

本剤に関して早急に安全性確保措置を講じる必要はないと考えられた。

2.5.5.11　安全性のまとめ

本治験の登録日から治験終了までに、安全性解析対象集団の 20 例全例（100%）に合計 244 件の有害事象が認められ、grade 1 が 146 件、grade 2 が 71 件、grade 3 が 25 件、grade 4 が 2 件であった。Grade 5（死亡）は認めなかった。

IDEC-C2B8-T1 試験で，発現頻度（発現例数/20 例）が 20%以上の有害事象は，嘔吐 10 例（50.0%），下痢 9 例（45.0%），発熱 9 例（45.0%），悪心 8 例（40.0%），鼻咽頭炎 7 例（35.0%），過敏症 5 例（25.0%），CMV 感染症 5 例（25.0%），腎性貧血 4 例（20.0%），貧血 4 例（20.0%），腹部不快感 4 例（20.0%），便秘 4 例（20.0%），倦怠感 4 例（20.0%），血圧低下 4 例（20.0%），食欲減退 4 例（20.0%），低アルブミン血症 4 例（20.0%），高カリウム血症 4 例（20.0%）が確認された。Grade 4 の有害事象として貧血と腎機能障害がそれぞれ 1 例（5.0%）に，grade 3 の有害事象として下痢と CMV 感染症がそれぞれ 2 例（10.0%）に，腎性貧血，貧血，小腸出血，十二指腸潰瘍，腎移植拒絶反応，鼻咽頭炎，尿路感染症，帯状疱疹，処置による疼痛，血圧低下，血圧上昇，酸素飽和度低下，高カリウム血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，アシドーシス，上気道の炎症，発疹，高血圧，毛細血管障害がそれぞれ 1 例（5.0%）に発現した。

薬物有害反応は，発現頻度 20%以上のものとして，発熱（40.0%），CMV 感染症（25.0%）で認められた。Grade 3 の薬物有害反応は，CMV 感染症が 2 例（10.0%），小腸出血，十二指腸潰瘍，尿路感染症，帯状疱疹，血圧上昇，上気道の炎症がそれぞれ 1 例（5.0%）に発現した（5.3.5.2-1　表 12.2.2.1-3）。器官大分類別でみると，感染症および寄生虫症（60.0%），及び一般・全身障害および投与部位の状態（45.0%）の発現が多かった。

これらの有害事象のうち，未知の事象は 1 件（移植腎機能障害，grade 4）発現したが，腎移植に特異的な有害事象と考えられ，本薬との関連性はないと判定された。その他の事象は全て既知の事象であった。

ABO-I KT の公表論文 94 報のべ 1983 例において認められた有害事象は，主に感染症と白血球又は好中球減少であった。

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査で認められた有害事象は，主に感染症，血小板減少，好中球減少又は白血球減少の血液毒性等であり，本薬と関連がある副作用は全て infusion reaction であり，本薬と関連が不明とされた副作用は，主に感染症であった。ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査においても主に感染症が報告された。

有害事象による死亡例は，ABO-I KT の場合が文献より 1.4%（28 例/1983 例）報告されており，主な原因は感染症であると考えられた。ABO-I LT では，2013 年使用実態調査では 18.2%（6 例/33 例），文献報告では 10.9%（45 例/412 例）であり，主な原因は外科的合併症や AMR 等の ABO-I LT に関連するもの，感染症，C 型肝炎の再燃等原疾患によるものであった。

重篤な有害事象についても，移植に関連する事象や感染症が多かった。

本薬投与による infusion reaction が認められたが，これまでに確認されている発現傾向と異なるものではなかった。

IDEC-C2B8-T1 試験で治療中断となる有害事象は 2 例で認められたが，1 例はドナーの都合によるものであり，本薬投与中に有害事象で中断を認めた 1 例では回復後に本薬が全量投与できた。

器官別又は症候群別の有害事象の発現について検討した場合，IDEC-C2B8-T1 試験において 50%以上の症例で有害事象を認めた器官別大分類は，胃腸障害（19 例，全有害事象 95.0%，grade 3 以上 15.0%，以降同様），感染症および寄生虫症（16 例，80.0%，25.0%），代謝及び栄養障害（13 例，65.0%，15.0%），一般・全身障害および投与部位の状態（12 例，60.0%，0%），傷害，中毒および処置合併症（10 例，50.0%，5.0%），神経系障害（10 例，50.0%，

0%）であった。50%以上の症例で薬物有害反応を認めた器官別大分類では，感染症および寄生虫症（12 例，全有害事象 60.0%，grade3 以上 20%）であり，感染症の発現が高かった。

添付文書に記載されているその他の重大な副作用の項目と ABO-I KT 及び ABO-I LT で認められた副作用に大きな相違はないと考えられた。

ABO-I KT の臨床検査値異常について，IDEC-C2B8-T1 試験では，全期間の臨床検査値異常は，20/20 例（100%）に 1519 件認められ，治験薬との関連性が否定できない有害事象が 20/20 例(100%)に 110 件認められた。また, grade 3 以上の臨床検査値異常は, 20/20 例(100%)に 73 件，治験薬との関連性が否定できない有害事象は，5/20 例（25.0%）に 8 件認められた。Grade 3 以上の臨床検査値異常は，血中クレアチニン増加 20 例（100%），ヘモグロビン減少 12 例（60.0%），好中球数減少 7 例（35.0%），血中尿酸増加 5 例（25.0%），血中カルシウム減少 4 例（20.0%），白血球数減少，及び血中ナトリウム減少がそれぞれ 3 例（15.0%），血小板数減少，血中ブドウ糖増加，血中カリウム増加，血中カルシウム増加，及び血中ビリルビン増加がそれぞれ 1 例（5.0%）であった。このうち，好中球数減少 5 例（25.0%），白血球数減少 3 例（15.0%）は治験薬との関連性が否定されなかった。

ABO-I KT の公表論文 94 報のべ 1983 例において，23 報のべ 140 例（7.1%）に臨床検査値異常が報告された。報告された臨床検査値異常は，好中球減少が 96 例（4.8%），白血球減少が 42 例（2.1%），ALT 上昇，及び顆粒球減少がそれぞれ 1 例（0.1%）であった。好中球減少 96 例のうち，63 例（3.2%）は遅発性好中球減少として報告された。

ABO-I LT の臨床検査値異常について，2013 年使用実態調査の 37 例で，全期間の臨床検査値異常として，貧血が 11 例（29.7%），血小板減少が 10 例（27.0%），好中球減少及び白血球減少がそれぞれ 5 例（13.5%），総ビリルビン上昇が 2 例（5.4%），血清クレアチニン上昇，BUN 上昇，及び CRP 上昇がそれぞれ 1 例（2.7%）に発現した。Grade 4 の臨床検査値異常は，貧血，血小板減少及び総ビリルビン上昇がそれぞれ 2 例（5.4%），好中球減少及び白血球減少がそれぞれ 1 例（2.7%）に発現した。Grade 3 の臨床検査値異常は，貧血が 4 例（10.8%），血小板減少が 3 例（8.1%），好中球減少及び白血球減少が 1 例（2.7%）に発現した。また，重篤な臨床検査値異常は，貧血及び総ビリルビン上昇がそれぞれ 2 例（5.4%），血小板減少，血清クレアチニン上昇，BUN 上昇，及び CRP 上昇がそれぞれ 1 例（2.7%）に発現した。本薬との関連性が否定できない全期間の臨床検査値異常は，血小板減少が 3 例（8.1%），貧血が 2 例（5.4%），総ビリルビン上昇，白血球減少，好中球減少，血清クレアチニン上昇，BUN 上昇，及び CRP 上昇がそれぞれ 1 例（2.7%）に発現した。Grade 4 の臨床検査値異常は，血小板減少及び総ビリルビン上昇がそれぞれ 1 例（2.7%）に発現した。Grade 3 の臨床検査値異常は認めなかった。重篤な臨床検査値異常は，血小板減少，総ビリルビン上昇，血清クレアチニン上昇，BUN 上昇，及び CRP 上昇がそれぞれ 1 例（2.7%）に発現した。

ABO-I KT と ABO-I LT における臨床検査値異常では，原疾患による異常の他，血球減少が特徴であると考えられたが，その他については特定の傾向は認めなかった。

小児において特徴的な傾向は認められなかった。

ABO-I KT の公表論文より，本薬の初回投与量として 375 mg/m^2 が投与された症例（595 例），500 mg/body が投与された症例（62 例，300 mg/m^2 を含む），及び本薬低用量が投与された症例（460 例，300 mg/m^2 未満又は 500 mg/body 未満）で発現した有害事象を比較し，発現率に 5%以上の差を認めた事象は，500 mg/body で CMV 抗原血症，及び CMV 感染症が多く，375 mg/m^2 で尿路感染症が多く，低用量で，好中球減少が多かった。文献報告データを収集し比較した情報であり解釈に注意が必要であるが, 感染症や好中球減少は本薬投与時や ABO-I KT の際に注意を要する事象であり, 本薬の投与量にかかわらず注意が必要であると考えられた。

本薬の投与量により，ABO-I LT において，2013 年使用実態調査では用法・用量の相違による感染症の発現率に有意差は認めなかったが，2012 年使用実態調査では，本薬を複数回

投与した患者で，本薬単回投与患者と比較し，真菌感染症（3 回投与と 1 回投与，p=0.002）及び CMV 感染症（2 回投与と 1 回投与が p=0.019，3 回投与と 1 回投与が p=0.017）の発現率が有意に高くなることが報告され，また，375 mg/m^2 又は 500 mg/body と 300 mg/body 以下を投与した患者を比較した場合，375 mg/m^2 又は 500 mg/body を投与した患者で CMV 感染症の発現が有意に高くなった（p=0.011）。

ABO-I LT に対する公表論文より，本薬の初回投与量として 375 mg/m^2 が投与された症例（138 例），500 mg/body が投与された症例（41 例），また，投与量が 300 mg/m^2 未満又は 500 mg/body 未満を低用量（1 例）として比較した場合，375 mg/m^2 と 500 mg/body で有害事象の発現に 5%以上の差が認められた事象は，〔感染症（細菌感染症，ウイルス感染症，感染症及び真菌感染症と報告された事象），胆肝合併症及び移植後合併症等の具体的な事象が確認できなかったものを除く〕は，CMV 抗原血症，胆管狭窄，敗血症，CMV 感染症，真菌肺炎，及び出血であり，375 mg/m^2 で多く発現した有害事象は，CMV 抗原血症，敗血症，CMV 感染症，真菌肺炎であり，500 mg/body で多く発現した事象は胆管狭窄，及び出血であった。なお，低用量では症例数が少なく比較が困難であった。文献報告データを収集し比較した情報であり，375 mg/m^2 と 500 mg/body の有害事象の発現の差の理由は不明であるが，いずれの有害事象も ABO-I LT で認められる事象であり，特に感染症については注意が必要であると考えられた。

ABO-I KT 及び ABO-I LT において，移植に特徴的な外科的合併症や原疾患に関連する事象のほか，感染症が多く認められたが，総体的な安全性情報は，これまでに得られている安全性プロファイルと異なるものではないと考えられ，ABO-I KT 及び ABO-I LT の脱感作療法において本薬を投与した場合の忍容性が確認されたと考えられた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　ベネフィット

ABO-I KT において，IDEC-C2B8-T1 試験及び本薬を脱感作療法で投与した前方視的解析又は後方視的解析の公表論文より，脱感作療法で本薬を投与した場合，AMR 抑制効果，腎生着率及び患者の生存率に対する有効性が認められ，歴史的対照と比較し有効性の成績が劣るものではないと考えられた。また，脱感作療法で本薬を投与しない場合と比較し，AMR 発現率は低く，腎生着率及び生存率は高くなる傾向が認められ，本薬を含む脱感作療法を行った ABO-I KT の成績は，ABO-C KT の成績と比較しても劣るものではないと考えられた。

本薬を用いた脱感作療法の有効性は小児 ABO-I KT においても認められている。

ABO-I KT においては，脱感作療法や免疫抑制療法で血漿交換，副腎皮質ホルモン剤及び免疫抑制剤の投与が行われる。脱感作療法や免疫抑制療法は各医療機関で異なるが，本薬は特異的に B 細胞を傷害し，他の免疫抑制剤等と作用機序は重複せず，移植前に B 細胞を枯渇することで AMR の抑制が期待できる。また，脱感作療法での本薬投与（適応外使用時）における用法・用量は各医療機関で異なるが，AMR の抑制効果，腎生着及び患者の生存において一様に有効性が認められている。

IDEC-C2B8-T1 試験の結果，本薬投与により B 細胞の低下と枯渇，また有効性が認められたことから，ABO-I KT 前の本薬 375 mg/m^2 の 2 回投与（移植 14 日前と移植 1 日前）は有用であると考えられた。

ABO-I LT において，2013 年使用実態調査，2012 年使用実態調査及び国内外の公表論文より，本薬を含む脱感作療法の AMR 抑制効果及び患者の生存率に対する有効性が認められ，同様の効果が小児の ABO-I LT でも認められている。また，脱感作療法で本薬投与群と本薬非投与群を比較した場合，本薬投与群で AMR の発現率が有意に低く，局所注入療法，脾摘，抗リンパ球抗体及び IVIG の投与は全生存期間及び AMR 発現率に影響しなかったことが報告されている。公表論文でも，AMR の発現及び生存率において，脱感作療法で本薬を投与した場合の有効性が示されており，本薬を投与しない場合と比較して AMR の発現率は低く，生存率は高くなる傾向であった。

ABO-I LT においても，脱感作療法や免疫抑制療法で血漿交換，副腎皮質ホルモン剤及び免疫抑制剤の投与が行われ，患者によっては脾摘を行い，局所注入療法（門注療法又は動注療法）が行われる。脱感作療法や免疫抑制療法は各医療機関で異なるが，本薬は特異的に B 細胞を傷害し，他の免疫抑制剤等と作用機序は重複せず，移植前に B 細胞を枯渇することで AMR の抑制が期待できる。また，脱感作療法での本薬投与において用法・用量は各医療機関（適応外使用時）において異なるが，本薬投与後に B 細胞の枯渇が認められ，AMR の抑制効果，生着及び患者の生存において一様に有効性が認められている。

ABO-I LT においては，本薬 375 mg/m^2 を ABO-I LT の 2 週間以上前に 1 回投与し，患者の状態により適宜減量，及び，本薬 1 回投与で抗 A 抗 B 抗体価の低下又は B 細胞数の減少が不十分な場合には，さらに 1 回の追加投与をする用法・用量を設定すべきと考えられた。

以上より，ABO-I KT 及び ABO-I LT の脱感作療法において本薬を併用した場合，脱感作療法及び免疫抑制療法の内容にかかわらず，AMR の抑制効果が認められ，移植臓器の長期生着及び患者の長期生存が期待できる。

2.5.6.2　リスク

ABO-I KT 及び ABO-I LT において，移植に特徴的な外科的合併症や原疾患に関連する事象のほか，感染症が多く認められたが，総体的な安全性情報は，これまでに得られている安全性プロファイルと異なるものではないと考えられ，ABO-I KT 及び ABO-I LT の脱感作療法において本薬を投与した場合の忍容性が確認されたと考えられた。

なお，ABO-I KT 及び ABO-I LT 脱感作療法で本薬を投与する場合，本薬投与により B 細胞が枯渇状態となり，また，脱感作療法及び免疫抑制療法において副腎皮質ホルモン剤及び免疫抑制剤が投与されることから，免疫抑制状態下の感染症の発現，白血球減少及び好中球減少に対する注意が必要であり，必要に応じて適切な予防措置等を行うべきであると考える。また合わせて，移植に関わる外科的合併症や原疾患に伴う有害事象の発現にも注意が必要であると考えられ，特に ABO-I LT においては救命目的で移植が実施される場合もあることから，状態が悪い患者へ ABO-I LT が実施されることも考慮し，臓器移植に十分な知識と経験を有する医師のもとで，十分な注意にもと，本薬が使用される必要があると考えられる。

2.5.6.3　ベネフィットとリスクのまとめ

ABO-I KT 及び ABO-I LT の脱感作療法において本薬を併用した場合，脱感作療法及び免疫抑制療法の内容にかかわらず，AMR の抑制効果が認められ，移植臓器の長期生着及び患者の長期生存が期待できる。

また，ABO-I KT 及び ABO-I LT の脱感作療法において本薬を併用した場合の忍容性が認められている。

なお，ABO-I KT 及び ABO-I LT においては，脱感作療法と免疫抑制療法により，継続的に免疫抑制状態となることから，白血球及び好中球の減少，並びに感染症の発現，また，移植に関する外科的合併症や原疾患に関連する有害事象等に注意が必要であると考えられた。さらに ABO-I LT においては救命的な移植の実施もあることを考慮し，患者の状態を十分に観察する等の注意喚起が必要であると考える。

以上より，ABO-I KT 及び ABO-I LT の脱感作療法に本薬を併用することは有用であると考えられる。

2.5.7　参考文献

1) 日本移植学会編　臓器移植ファクトブック 2014, http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2014.pdf
2) Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation. Transplant Rev 2013; 27(1): 1-8.
3) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2014; 49: 261-274.
4) Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: a Japanese multicenter study. Am J Transplant 2014; 14: 102-114.
5) 江川裕人, 尾形哲, 山本雅一, 他. Rituximab 投与 ABO 血液型不適合生体肝移植における安全性と有効性に関する後方視的調査研究. 移植 2015; 50(1): 62-77.
6) 齋藤和英, 高橋公太. わが国における ABO 血液型不適合腎移植の統計調査 2013. 今日の移植 2014; 27: 124-136.
7) Tanabe K, Ishida H, Shimizu T, et al. Evaluation of two different preconditioning regimens for ABO-incompatible living kidney donor transplantation. Contrib Nephrol 2009; 162: 61-74.
8) Saito K, Nakagawa Y, Suwa M, et al. Pinpoint targeted immunosuppression: anti-CD20/MMF desensitization with anti-CD25 in successful ABO-incompatible kidney transplantation without splenectomy. Xenotransplantation 2006: 13: 111-117.
9) Kahwaji J, Sinha A, Toyoda M, et al. Infectious complications in kidney-transplant recipients desensitized with rituximab and intravenous immunoglobulin. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6(12): 2894-2900.
10) ステロイド. 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社 (東京), 2009, pp268-270.
11) カルシニューリン阻害薬（CNI）：シクロスポリン（CYA）. 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社 (東京), 2009, pp277-280.
12) カルシニューリン阻害薬（CNI）：タクロリムス（FK506）. 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社 (東京), 2009, pp281-284.
13) 代謝拮抗薬：アザチオプリン（AZ）. 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社 (東京), 2009, pp271-272.
14) 代謝拮抗薬:ミゾリビン(MZ). 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社 (東京), 2009, pp273-274.
15) 代謝拮抗薬：ミコフェノール酸モフェチル（MMF）. 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社 (東京), 2009, pp275-276.
16) モノクローナル抗体：バシリキシマブ（CD25）. 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社 (東京), 2009, pp289-290.
17) Shirakawa H, Ishida H, Shimizu T, et al. The low dose of rituximab in ABO-incompatible kidney transplantation without a splenectomy: a single-center experience. Clin Transplant 2011; 25(6): 878-884.
18) 齋藤和英, 高橋公太. 日本における ABO 血液型不適合腎移植の統計 2009. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010-, 日本医学館(東京), 2010,3-16.
19) Kohei N, Hirai T, Omoto K, et al. Chronic antibody-mediated rejection is reduced by targeting B-cell immunity during an introductory period. Am J Transplant 2012; 12: 469-476.
20) Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, et al. The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. Transplantation 2011; 91(8): 853-857.
21) Ashimine S, Watarai Y, Yamamoto T, et al. Neither pre-transplant rituximab nor splenectomy affects de novo HLA antibody production after renal transplantation. Kidney Int 2014; 85(2): 425-430.

22) 三宮彰仁, 三木克幸, 岩藤和広, 他. Rituximab 投与脾臓温存 ABO 血液型不適合腎移植の成績. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010-, 日本医学館(東京), 2010, 21-27.
23) 相川厚. ABO 血液型不適合腎移植の免疫抑制療法. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010-, 日本医学館(東京), 2010, 17-20.
24) Montgomery RA, Locke JE, King KE, et al. ABO incompatible renal transplantation: a paradigm ready for broad implementation. Transplantation 2009; 87: 1246-1255.
25) 石川暢夫, 佐久間康成, 藤原岳人, 他. 自治医科大学附属病院における ABO 血液型不適合腎移植. 自治医科大学紀要 2008;31:31-40.