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）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

全薬工業株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 3

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本一変申請は，本薬投与による ABO 血液型不適合腎移植及び ABO 血液型不適合肝移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に関する効能・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。本邦で実施した IDEC-C2B8-T1 試験で使用した 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））と同一製剤である。

本薬の規格及び試験方法は全世界で共通であり，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。

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）

2.7.2　臨床薬理の概要

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-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
AMR	antibody-mediated rejection	抗体関連型拒絶反応
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
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	
CD34	cluster of differentiation 34	
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害作用
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
DFPP	double filtration plasmapheresis	二重膜濾過血漿交換
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定
HACA	human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
IC_{50}	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
K10_HL	constant K10 half-life	中央コンパートメントにおける消失速度定数に基づく半減期
MRT	mean residence time	平均滞留時間
$T_{1/2}$	serum half time	血中半減期
Vd	volume of distribution	分布容積
Vds	volume of distribution at steady state	定常状態分布容積

目次

2.7.2　臨床薬理の概要 4
2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.1.1　B 細胞の推移 6
2.7.2.1.1.1　ABO 血液型不適合腎移植（IDEC-C2B8-T1 試験） 6
2.7.2.1.1.2　ABO 血液型不適合肝移植（国内使用実態調査） 6
2.7.2.1.2　IDEC-C2B8 薬物動態 6
2.7.2.1.2.1　ABO 血液型不適合腎移植（IDEC-C2B8-T1 試験） 6
2.7.2.1.2.2　ABO 血液型不適合肝移植 7
2.7.2.1.3　HACA 産生 7
2.7.2.1.3.1　ABO 血液型不適合腎移植（IDEC-C2B8-T1 試験） 7
2.7.2.1.3.2　ABO 血液型不適合肝移植 7
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1　B 細胞の推移 8
2.7.2.2.1.1　ABO 血液型不適合腎移植（IDEC-C2B8-T1 試験） 8
2.7.2.2.1.2　ABO 血液型不適合肝移植（国内使用実態調査） 12
2.7.2.2.2　薬物動態 12
2.7.2.2.2.1　ABO 血液型不適合腎移植（IDEC-C2B8-T1 試験） 12
2.7.2.2.3　HACA 産生 14
2.7.2.2.3.1　ABO 血液型不適合腎移植（IDEC-C2B8-T1 試験） 14
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.2.3.1　B 細胞の推移について 15
2.7.2.3.1.1　ABO 血液型不適合腎移植時の B 細胞の推移について（公表論文） 15
2.7.2.3.1.2　ABO 血液型不適合肝移植時の B 細胞の推移について（公表論文） 17
2.7.2.3.1.3　ABO 血液型不適合腎移植時及び ABO 血液型不適合肝移植時の B 細胞の推移に関するまとめ 19
2.7.2.3.2　本薬の薬物動態について 23
2.7.2.3.3　B 細胞の推移と本薬血中濃度 24
2.7.2.3.4　HACA 産生 25
2.7.2.4　特別な試験 26
2.7.2.5　付録 27

2.7.2　臨床薬理の概要

2.7.2.1　背景及び概観

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，抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用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。

本薬の薬理作用については，既に以下の内容が添付文書に記載されている。

(1) in vitro CD20 抗原特異的結合作用
IDEC-2B8（リツキシマブと同一の CD20 抗原認識部位（可変部領域）を有するマウス型 CD20 モノクローナル抗体）は，既存の抗 CD20 抗体である B1 のヒト CD20 抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し，その IC_{50}（50%阻害濃度）値は B1，Leu16（抗ヒト CD20 抗体）の 1/2～1/3 と，ヒト CD20 抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は，本薬（マウスーヒトキメラ型抗体）でも維持されていた。

(2) in vitro B リンパ球特異的結合作用
本薬は，ヒト末梢血 B リンパ球やヒト低悪性度 B リンパ腫細胞と特異的に結合し，他の免疫系細胞とは反応しなかった。

(3) in vivo B リンパ球傷害作用
カニクイザルに週 1 回 4 週間及び 4 日間連日静注投与した結果，末梢血液，骨髄及びリンパ節中の B リンパ球は著明に減少した。なお，T リンパ球には変化を認めなかった。

(4) ヒト正常組織との交叉反応性
成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果，本薬が反応性を示したのは，リンパ節，骨髄，末梢血細胞，扁桃，脾臓のみで，これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった。

また，本薬の作用機序については，以下の内容が添付文書に記載されている。

(1) 補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity，CDC）
本薬はヒト補体の存在下，2.2 μg/mL の濃度で SB 細胞（ヒト由来 CD20 陽性細胞）の 50%を溶解したが，HSB 細胞（ヒト由来 CD20 陰性細胞）は溶解せず，CD20 抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。
また，ヒト補体存在下，造血幹細胞（CD34 陽性細胞）のコロニー形成能に影響しなかった。

(2) 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC）
本薬はヒトエフェクター細胞の存在下, 3.9 μg/mL の濃度で SB 細胞の 50%を溶解したが，HSB 細胞は溶解せず，CD20 抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された。

本薬の薬理作用に関して，ABO 血液型不適合腎移植（ABO incompatible kidney transplantation，以下，ABO-I KT）での本薬投与における B 細胞の推移を，本一変申請の評価資料である IDEC-C2B8-T1 試験にて確認し（表 2.7.2.1-1），あわせて国内外の公表論文を用いて検討した。

ABO 血液型不適合肝移植（ABO incompatible liver transplantation，以下，ABO-I LT）については，新たな臨床試験は実施せず，国内使用実態調査結果（表 2.7.2.1-2），国内外の臨床研究報告及び症例報告等の公表論文を用いて検討した。

ABO-I KT 及び ABO-I LT での本薬投与に関する国内使用実態調査，国内外の臨床研究報告，症例報告等の公表論文はいずれも参考資料とした。

なお，本一変申請に際し，「へ　急性毒性，亜急性毒性，慢性毒性，催奇形性その他の毒性に関する資料」に関する追加の非臨床試験は実施していない。既に CD20 陽性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin lymphoma，以下，B-NHL）に対する承認取得時に評価が行われており，ABO 血液型不適合移植における本薬投与において投与経路の変更はないこと，投与回数も既承認の用法・用量の範囲内であること，また，本薬は B 細胞表面に発現する CD20 抗原に結合し，抗原・抗体反応を惹起して B 細胞を傷害することで効果を示すことから，本薬投与時の安全性情報から，安全性プロファイルが予測可能であると考えた。

表 2.7.2.1-1　臨床薬理に関連する臨床試験

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 血液型不適合生体腎移植患者[*1]	移植前に 375 mg/m^2 を 2 回投与[*2]	20 例	抗体関連型拒絶反応無発現率[*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 期又は第 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 2.7.2.1-2　臨床薬理に関連する公表論文

報告者（機関）	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
江川裕人 他 [1)]	後方視的調査	－	ABO 血液型不適合生体肝移植患者	移植前に 375 mg/m^2 又は 500 mg/body を 1 回投与等[*1]	37 例 成人 33 例，小児 4 例	有効性，安全性	－	報告あり	5.3.5.2-2 (参考資料)

*1 成人症例 33 例の本薬初回投与量は，500 mg/body が 16 例（48%），375 mg/m^2 が 12 例（36%），300 mg/body が 4 例（12%），100 mg/body が 1 例（3%）。初回投与量が 500 mg/body 投与の 2 例と 300 mg/body の 1 例および 100 mg/body の 1 例で本薬が 2 回投与され，それぞれの 2 回目投与量は 300 mg/body，300 mg/body，300 mg/body 及び 100 mg/body。

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。このうち本薬が使用され，B 細胞の推移について記載がある文献 22 件（海外 7 件，国内 15 件，付録 2.7.2.5-1 及び付録 2.7.2.5-2），本薬の薬物動態について記載がある文献 4 件（国内 4 件，付録 2.7.2.5-5）を得た。

ABO-I LT 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，liver にて検索し，50 件の報告を得た。このうち本薬が使用され，B 細胞の推移について記載がある文献 23 件（海外 5 件，国内 18 件，付録 2.7.2.5-3 及び付録 2.7.2.5-4）を得た。ABO-I LT において，本薬の薬物動態に関する報告は確認できなかった。

なお，HACA 産生について，ABO-I KT 及び ABO-I LT に関連する報告は確認できなかった。

2.7.2.1.1　B 細胞の推移

2.7.2.1.1.1　ABO 血液型不適合腎移植（IDEC-C2B8-T1 試験）

IDEC-C2B8-T1 試験において，ABO-I KT 患者に本薬を投与した場合の B 細胞数（CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞）の推移を調べるため，あらかじめ設定した時期に採血を行った。また，リンパ球中の B 細胞割合の変動に伴って T 細胞割合が変動する可能性があるため，合わせて T 細胞（CD3 陽性細胞，CD4 陽性細胞及び CD8 陽性細胞）の絶対数を同時期に測定した。

測定は，移植 4 週前，移植 2 週前，移植 1 週前，移植 1 日前と，移植 4 週後，移植 12 週後，移植 24 週後，移植 36 週後及び移植 48 週後の 9 時点で行った。また，治験を途中で中止する場合には，中止時点において測定を行った。

B 細胞及び T 細胞の百分率の測定は国内の臨床検査受託機関（[redacted]）に委託した。フローサイトメトリー法によりリンパ球の免疫学的表現型（細胞表面マーカー，CD19，CD20，CD3，CD4 及び CD8）を解析し，血液中の B 細胞及び T 細胞の百分率を測定した。B 細胞及び T 細胞の絶対数は，白血球数と白血球分画のリンパ球百分率からリンパ球絶対数を算出し，リンパ球絶対数と B 細胞及び T 細胞の百分率から算出した。

なお，CD20 陽性細胞と CD19 陽性細胞を測定したが，CD20 抗原は本薬が結合することによりマスクされる可能性があるため，CD19 陽性細胞の測定値を用いて検討を行った。

2.7.2.1.1.2　ABO 血液型不適合肝移植（国内使用実態調査）

日本国内で 2013 年に実施された ABO-I LT について後方視的解析が行われ，ABO-I LT における本薬の用法・用量，有効性と安全性に関して報告され，本薬を投与した場合の B 細胞推移についても報告された [1)]。

この使用実態調査の報告に含まれるデータは，日本肝移植研究会レジストリーに登録され，2013 年に実施された ABO-I LT 症例を対象として，肝移植外科医及び肝臓専門医に対して調査票を送付し収集された。

2.7.2.1.2　IDEC-C2B8 薬物動態

2.7.2.1.2.1　ABO 血液型不適合腎移植（IDEC-C2B8-T1 試験）

IDEC-C2B8-T1 試験において，ABO-I KT 患者に本薬を投与した場合の本薬の血中濃度推移及び薬物動態を確認した。

本薬の血中濃度測定は，[redacted]に委託して実施し，サンドイッチ法を用いた酵素結合免疫測定（enzyme-linked immunosorbent assay，以下，ELISA）法にて血清中の本薬濃度を測定した。測定時の定量下限は 5 ng/mL（血中濃度 500 ng/mL に相当）であり，定量下限値未満の血中濃度は 0 とした。

薬物動態パラメータの解析については，非モデル解析法又はコンパートメントモデル解析法を用いて，被験者ごとに血中濃度曲線下面積（area under the curve，以下，AUC，μg・hr/mL），K10 半減期（K10_HL）（$T_{1/2}$，hr），クリアランス（L/hr），平均滞留時間（mean residence time，以下，MRT，hr）及び定常状態分布容積（volume of distribution at steady state，以下，Vds，L）を算出した。解析ソフトには，Phoenix TM WinNonlin ® v6.3（Pharsight 社）を用いた。最高血中濃度（C_{max}，ng/mL）は実測値を示した。

本薬の血中濃度は，移植 14 日前及び移植 1 日前の本薬投薬開始前及び投与終了直後（投与終了後 30 分以内）と，移植 4 週後，移植 24 週後，移植 48 週後の 7 時点で測定を行い，治験を途中で中止する場合には，中止時点において測定を行った。

2.7.2.1.2.2　ABO 血液型不適合肝移植

日本国内で 2013 年に実施された ABO-I LT に関する後方視的解析において本薬の血中濃度推移及び薬物動態に関する報告はなかった。また，ABO-I LT における本薬の血中濃度推移及び薬物動態に関して，2015 年 3 月 10 日に PubMed（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/）で，ABO incompatible，liver，transplant，rituximab 及び pharmacokinetics をキーワードに検索を行ったが，本薬の血中濃度推移及び薬物動態について報告している公表論文等は確認できなかった。

2.7.2.1.3　HACA 産生

2.7.2.1.3.1　ABO 血液型不適合腎移植（IDEC-C2B8-T1 試験）

IDEC-C2B8-T1 試験において，本薬に対する中和抗体であるヒト抗キメラ抗体（human anti-chimeric antibody, HACA）産生の確認を行った。

HACA 測定は，[redacted] に委託し，サンドイッチ法による ELISA 法により測定され，検出限界は 1.0 RU/mL（血中濃度 5.0 RU/mL に相当，RU は Relative Unit を示す）であり，[redacted]換算で約 5 ng/mL 相当であった。

HACA 測定のための採血は，移植 2 週間前及び移植 1 日前の本薬投薬開始前と，移植 4 週後，移植 24 週後，移植 48 週後の 5 時点で測定を行い，治験を途中で中止する場合には，中止時点において測定を行った。

2.7.2.1.3.2　ABO 血液型不適合肝移植

日本国内で 2013 年に実施された ABO-I LT に関する後方視的解析において HACA 産生に関する報告はなかった。また，ABO-I LT における HACA 産生について，2015 年 3 月 10 日に PubMed（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/）で，ABO incompatible，liver，transplant，及び HACA をキーワードに検索を行ったが，HACA 産生に関して報告している公表論文等は確認できなかった。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　B 細胞の推移

2.7.2.2.1.1　ABO 血液型不適合腎移植（IDEC-C2B8-T1 試験）

B 細胞の推移を表 2.7.2.2.1.1-1 に示し，CD19 陽性細胞又は CD20 陽性細胞数平均値の推移を図 2.7.2.2.1.1-1（CD19 陽性細胞）及び図 2.7.2.2.1.1-2（CD20 陽性細胞）に示した。

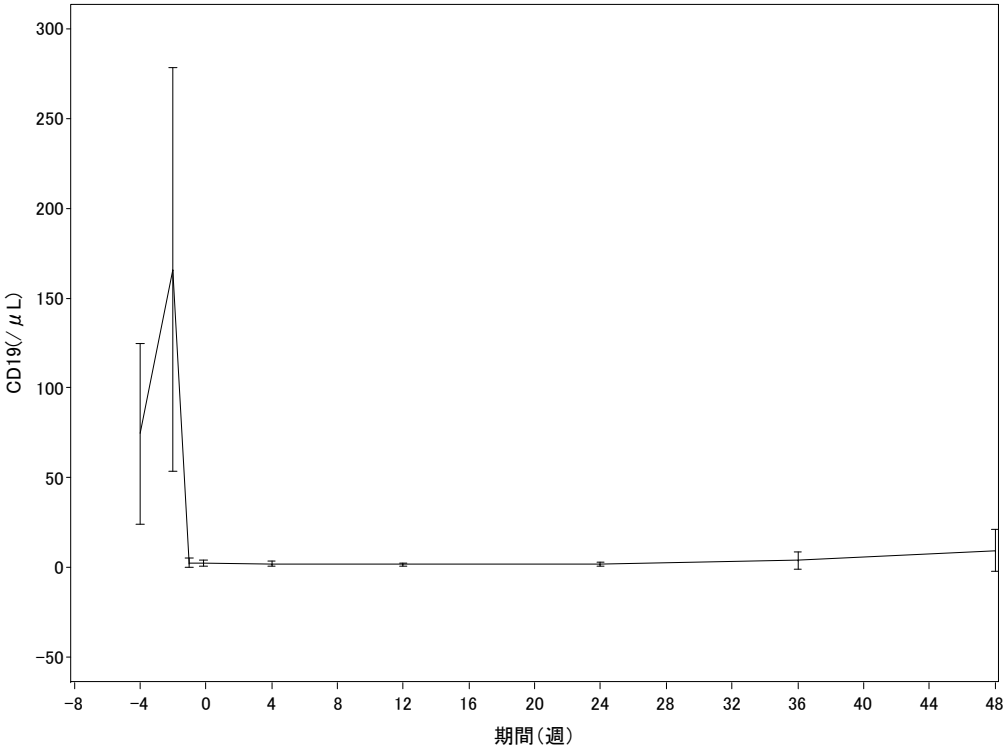
末梢血 B 細胞は，いずれも第 1 回投与（移植 2 週間前）後の移植 1 週間前には枯渇状態となった。その後は枯渇状態が持続し，移植 36 週後から移植 48 週後に回復する傾向が認められた。

表 2.7.2.2.1.1-1　IDEC-C2B8-T1 試験の CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数の推移

時期	症例数	CD19 陽性細胞数 平均値±標準偏差 （個/μL）	t 値*	p 値*	CD20 陽性細胞数平均値±標準偏差 （個/μL）	t 値*	p 値*
移植 4 週前	19	74.5±50.2	-	-	71.6±52.1	-	-
移植 2 週前	19	165.9±112.5	3.23	0.003	157.9±112.3	3.04	0.004
移植 1 週前	18	2.5±2.6	-6.07	<0.001	1.6±1.2	-5.70	<0.001
移植 1 日前	18	2.3±1.8	-6.09	<0.001	1.6±0.8	-5.70	<0.001
移植 4 週後	18	1.9±1.4	-6.12	<0.001	1.9±2.1	-5.67	<0.001
移植 12 週後	18	1.6±0.7	-6.15	<0.001	1.3±0.6	-5.72	<0.001
移植 24 週後	18	1.8±1.3	-6.13	<0.001	1.9±1.4	-5.67	<0.001
移植 36 週後	18	4.1±4.9	-5.92	<0.001	4.2±4.6	-5.47	<0.001
移植 48 週後	18	9.4±11.8	-5.35	<0.001	11.2±11.4	-4.82	<0.001

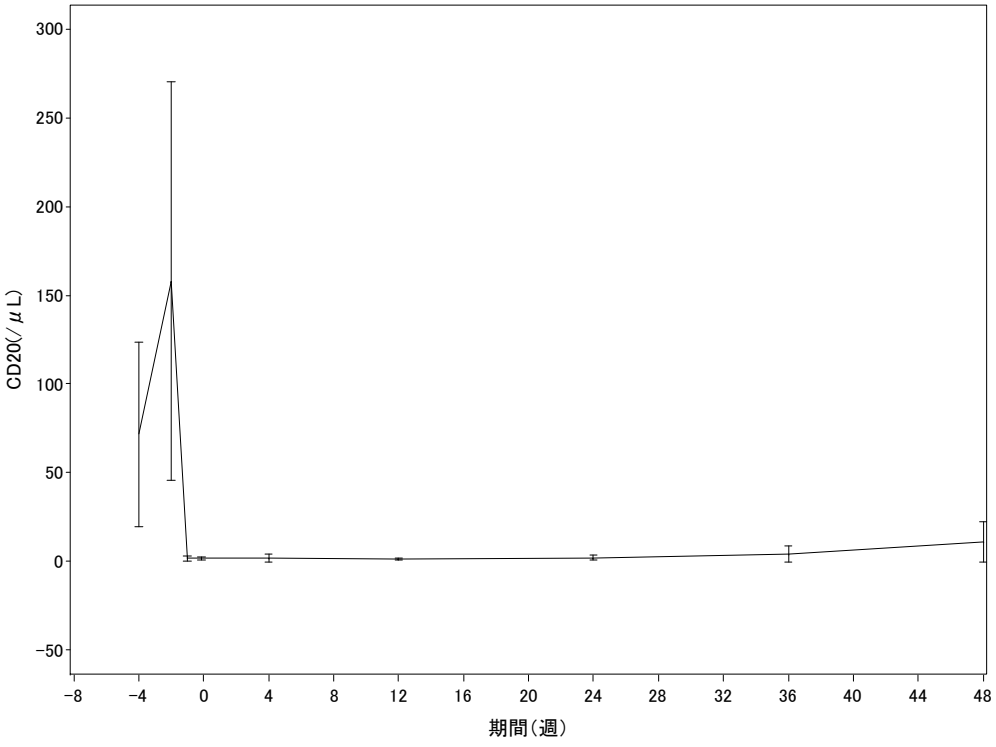
* 移植 4 週前と各時期との対応のない t 検定。
参照：5.3.5.2-1 表 11.4.1.4.3.1-1。

図 2.7.2.2.1.1-1　CD19 陽性細胞数推移



参照：5.3.5.2-1 図 11.4.1.4.3.1-1。

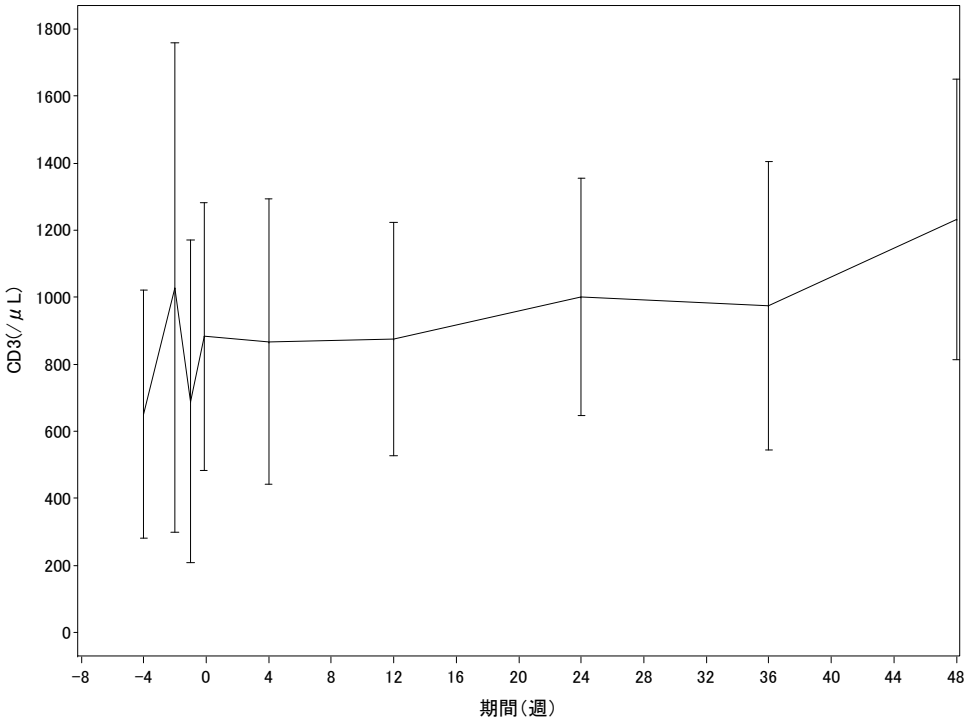
図 2.7.2.2.1.1-2　CD20 陽性細胞数推移



参照：5.3.5.2-1 図 11.4.1.4.3.1-2。

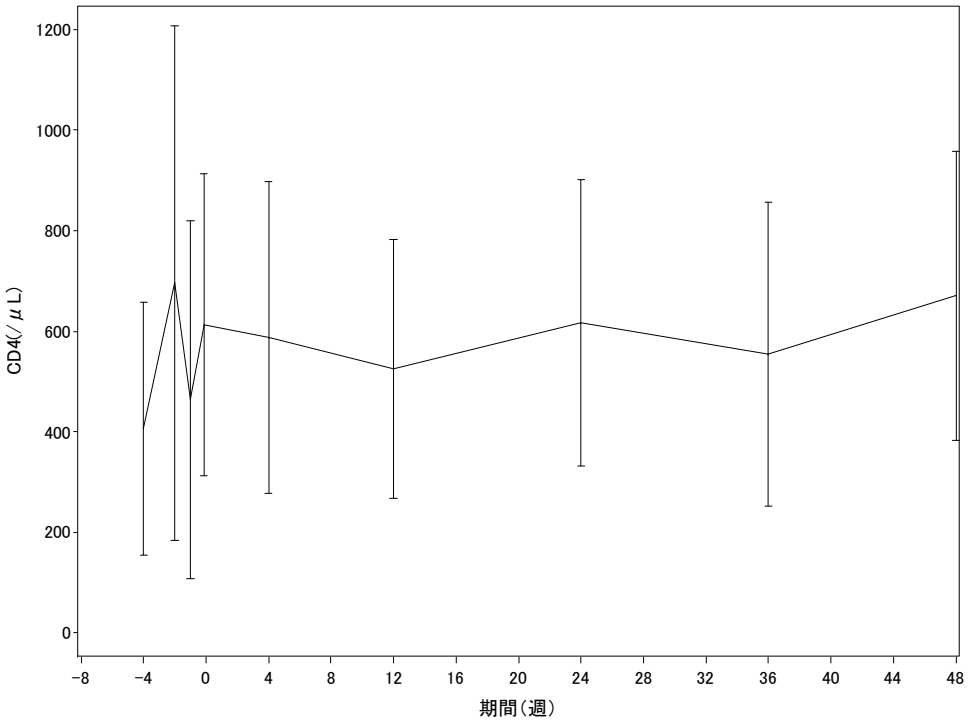
なお，末梢血 T 細胞数の推移に関して，治験期間中に変動を認めたが，特定の傾向は認められなかった（図 2.7.2.2.1.1-3～図 2.7.2.2.1.1-5）。

図 2.7.2.2.1.1-3　CD3 陽性細胞数推移



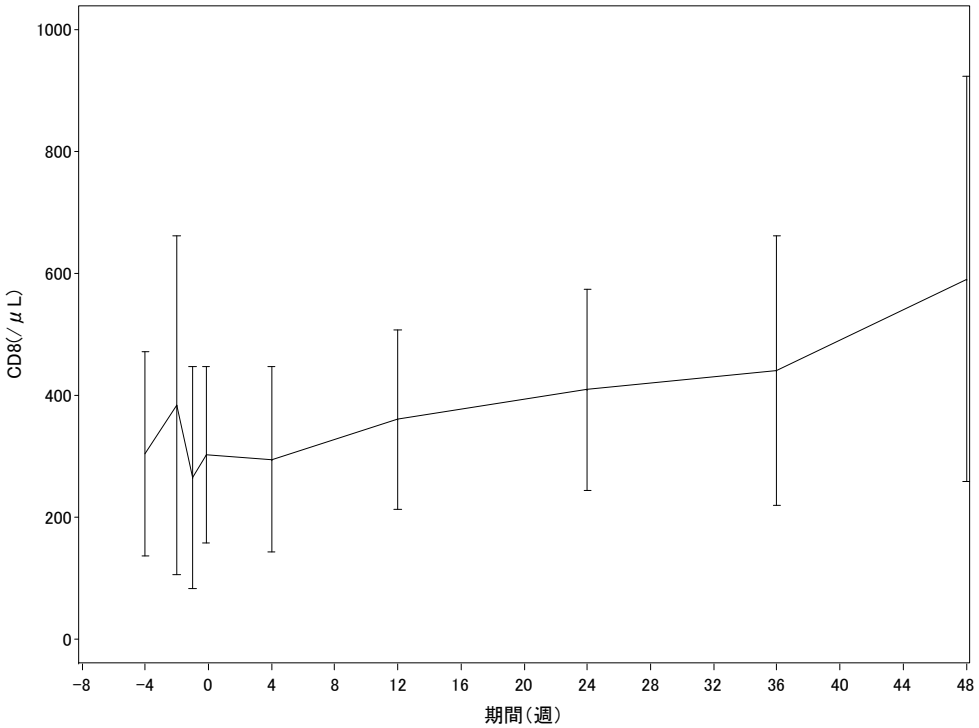
参照：5.3.5.2-1 図 11.4.1.4.3.2-1。

図 2.7.2.2.1.1-4　CD4 陽性細胞数推移



参照：5.3.5.2-1 図 11.4.1.4.3.2-2。

図 2.7.2.2.1.1-5　CD8 陽性細胞数推移



参照：5.3.5.2-1 図 11.4.1.4.3.2-3。

2.7.2.2.1.2　ABO 血液型不適合肝移植（国内使用実態調査）

日本肝移植研究会レジストリーに登録された肝移植症例の中から 2013 年に実施された血液型不適合移植 37 例について情報を回収した（成人 33 例，小児 4 例）。

CD19 陽性細胞の推移が確認できた 13 例において，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こと，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ことが報告されている [1)]。

2.7.2.2.2　薬物動態

2.7.2.2.2.1　ABO 血液型不適合腎移植（IDEC-C2B8-T1 試験）

末梢血中の本薬濃度について，本薬が投与された 20 例のうち，規定の時期に採血が行われなかった 1 例と採血時間が確認できなかった 3 例を除く 16 例を対象に解析を行った。

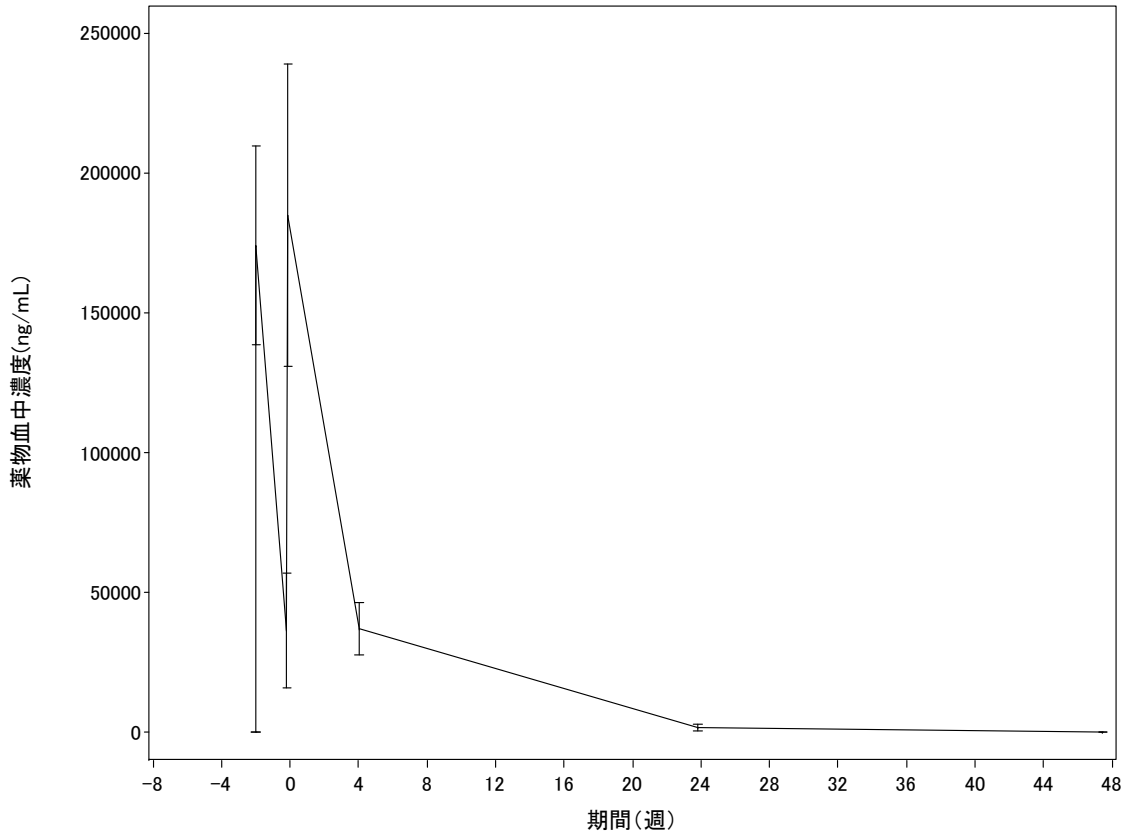
本薬投与は移植 14 日前及び移植 1 日前の 2 回行われ，1 回目の投与から 2 回目の投与にかけてピーク値及びトラフ値ともに本薬の血中濃度が上昇する傾向が認められた。血中濃度は移植 4 週後には低下し，移植 24 週後まで血中に本薬が検出されたが，移植 48 週後には消失した（表 2.7.2.2.2.1-1，図 2.7.2.2.2.1-1）。

表 2.7.2.2.2.1-1　本薬の末梢血中濃度の推移

時期	投与前後	Week*[1]	症例数	平均値±標準偏差(ng/mL)
移植 2 週前	投与前	-2	16*[2]	0±0
	投与後	-1.97	16*[2]	174113±35585
移植 1 日前	投与前	-0.19	15*[3]	36555±20514
	投与後	-0.12	15*[3]	184947±53995
移植 4 週後	-	4.03	15*[3]	37107±9242
移植 24 週後	-	23.81	15*[3]	1622±1096
移植 48 週後	-	47.45	15*[3]	0±0

*1　Week は移植 2 週前の IDEC-C2B8 投与開始前の採血時間を「-2」とし，各症例のそれぞれの時期の採血時間の平均値から算出した。
*2　規定の時期に採血が行われなかった 1 例と採血時間が確認できなかった 3 例を除く 16 例を対象とした。
*3　規定の時期に採血が行われず移植 1 日前までに治験を中止した 1 例，採血時間が確認できなかった 3 例及び移植 1 日前までに治験を中止した 1 例を除く 15 例を対象とした。
参照：5.3.5.2-1 表 11.4.4.1.1-1。

図 2.7.2.2.2.1-1　本薬の末梢血中濃度の推移（再掲　図 2.5.3.2.1-1）



参照: 5.3.5.2-1 図 11.4.4.1.1-1。

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。

症例毎に AUC（μg・hr/mL），K10 半減期（K10_HL）（$T_{1/2,}$ hr），クリアランス（L/hr），MRT（hr）及び Vds（L）を算出した。なお，半減期については，全例とも 2-コンパートメントモデルへあてはめることができなかったため，α_HL 及び β_HL は算出不能であった。C_{max}（ng/mL）は実測値を示した。

本薬が投与された 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 2.7.2.2.2.1-2 に示す。

表 2.7.2.2.2.1-2　本薬の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）（再掲　表 2.5.3.2.1-1）

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	178000 ±38500	192000 ±49600	172 ±112	0.0205 ±0.00884	248 ±161	4.39 ±2.56

略語：AUC，血中濃度下面積；C_{max}，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：5.3.5.2-1 表 11.4.4.1.2-1。

2.7.2.2.3　HACA 産生

2.7.2.2.3.1　ABO 血液型不適合腎移植（IDEC-C2B8-T1 試験）

本治験に登録され，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。

なお，ABO-I KT における HACA 産生について，2015 年 3 月 10 日に PubMed（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/）で，ABO incompatible，kideny，transplant，及び HACA をキーワードに検索を行ったが，HACA 産生に関して報告している公表論文等は確認できなかった。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　B 細胞の推移について

ABO-I KT 患者を対象とする IDEC-C2B8-T1 試験において，本薬投与後に B 細胞（CD19 陽性細胞，以下同様）数の減少を認め，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 B 細胞数が回復する傾向が認められた。

ABO-I LT についても，国内使用実態調査において，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[1)]。

また，ABO-I KT に関する文献で B 細胞の推移について記載がある文献 22 件のうち，前方視的解析及び後方視的解析の 12 件と，ABO-I LT に関する文献で B 細胞の推移について記載がある文献 23 件のうち，前方視的解析及び後方視的解析の 5 件について概要を示す。

2.7.2.3.1.1　ABO 血液型不適合腎移植時の B 細胞の推移について（公表論文）

(1)　海外報告

1) Oettl らの前方視的解析[2)]では，2005 年 9 月から 2007 年 10 月の間に ABO-I KT を行った 10 例の症例について，移植 4 週間前に本薬 375 mg/m^2 を 1 回投与した。本薬を投与した全ての患者で CD19 陽性細胞数が減少し，投与前は 9 例の平均が 96 /μL，移植前日は 5 /μL で，移植 1 ヵ月後もほとんど変化は認められなかった。以降 1 年後も低値を維持し，6 ヵ月後の 7 例の中央値が 12 /μL，12 ヵ月後は 5 例の中央値が 25 /μL であったことが報告されている。有効性として，観察期間中央値 489 日（183-916 日）で生着率及び生存率はいずれも 100%で，計画的な生検により 3 例が移植 7 日目に，1 例が移植 3 ヵ月目と 6 ヵ月目に，Banff 分類 IIa の拒絶反応を認め，治療により軽快し，Banff 分類 Ia の拒絶反応が 4 例に認められ，軽度の IF/TA が 5 例に認められたことが報告された。

2) Genberg らの後方視的解析[3) 4)]では，寛解導入目的 36 例（移植実施 35 例，うち ABO-I KT 15 例，panel reactive class I antibodies 高値 40%以上 6 例，その他 14 例）及び移植後拒絶反応での治療目的 13 例に対し，標準的な 3 剤（タクロリムス，ミコフェノール酸モフェチル，ステロイド）による免疫抑制療法に併用して本薬 375 mg/m^2 の単回投与を行った結果，成人症例の 91%（39/43 例），小児症例の 100%（4/4 例，2 例はデータなし）で末梢血 B 細胞の完全な枯渇が観察された。成人症例の 77.7%で 14～16 ヵ月後でも CD19，CD20 陽性細胞数が 5 /μL 以下を維持していた。また，移植腎組織中での B 細胞の完全消失と，リンパ節での減少が確認され，成人症例では 2 年後，小児症例では 9 ヵ月後に B 細胞の回復が認められたことが報告されている。生存率は 100%，導入目的で本薬を投与した症例の生着率は 94.3%（33 例/35 例）であったことが報告されている。また，Genberg らの後方視的解析[5)]で，成人 15 例，小児 5 例に対し移植 30 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与（成人 2 例には 2 回投与）した場合，本薬投与後に，成人 14 例中 12 例で末梢血 B 細胞が 5 /μL 未満となり，1.5 年後まで低値を維持し，3 年後でも有意に低値であったこと，小児の 5 例中 4 例で B 細胞枯渇が認められ，B 細胞の回復は成人より早く，小児では 1 ヵ月後から回復を認めたことが報告されている。観察期間中央値 3 年において，生存率は成人 ABO-I 群，小児 ABO-I 群及び小児 ABO-C 群が 100%，成人 ABO-C 群が 96.7%（29 例/30 例）で 4 群に差はなく，腎生着率は，成人 ABO-I 群

86.7%（13 例/15 例），成人 ABO-C 群 86.7%（26 例/30 例），小児 ABO-I 群 100%（5 例/5 例），小児 ABO-C 群 95%（17 例/18 例）で，4 群に差はなかった。また，急性拒絶反応発現率は，成人 ABO-I 群 6.7%（1 例/15 例，細胞性拒絶反応），成人 ABO-C 群 13.3%（4 例/30 例, AMR 1 例, 細胞性拒絶反応 3 例），小児 ABO-I 群 0%, 小児 ABO-C 群 16.7%（3 例/18 例，急性拒絶反応）で 4 群に差はなく，移植腎機能（糸球体濾過量，移植前後の血清クレアチニン値及び蛋白尿発現率）は成人 ABO-I 群と成人 ABO-C 群で差はなかったことが報告されている。

3) Kamburova らの後方視的解析[6]では, 本薬投与後のリンパ節や脾臓等の二次性リンパ器官での B 細胞除去状況をみるため, ABO-I KT 患者 4 例に標準的な 3 剤（タクロリムス，ミコフェノール酸モフェチル，ステロイド）による免疫抑制療法に併用して，移植 4 週前に本薬 375 mg/m^2 の単回投与を行った。本薬を投与しない対照 6 例と比較すると，投与後末梢血 CD19 陽性細胞は有意に減少していたが（本薬投与 0.12±0.05% vs 対照 4.9±1.1%，p=0.002），T 細胞，NK 細胞に変化は認めなかった。一方リンパ節中の CD19 陽性細胞は本薬投与患者と対照患者とで差がなく（本薬投与 35.1±8.5% vs 40.3±11.0%，p=0.61），また本薬投与がリンパ節中の他のリンパ球割合に対して影響を与えることはなかったことを報告している。

4) Chung らの予備試験における報告[7]では，ABO-I KT における標準的な 3 剤（タクロリムス，ミコフェノール酸モフェチル，ステロイド）及び basiliximab 投与との併用において，32 例の患者を免疫学的に高リスク（panel reactive antibody が 50%超，再移植，AB 型から O 型への移植）の 15 例とそれ以外の 17 例に分け，前者に対する本薬の投与量を標準的な 375 mg/m^2, 後者の投与量を低用量の 100 mg/m^2 として移植 30 日前に 1 回投与した。投与前の CD19 陽性細胞と CD20 陽性細胞は, 標準用量群が 8.2%と 8.1%, 低用量群が 9.2%と 9.3%であり，両群で顕著な差は認めなかった。本薬投与後の B 細胞は両群ともに 1%未満に減少したことが報告されている。急性拒絶反応発現率について，低用量群と標準用量群で差が無いことを報告している（標準用量群 14.3% vs 低用量群 11.8%，p=0.62）。

(2)　国内報告

1) 齋藤らの後方視的解析[8]では, ABO-I KT を実施した患者のうち, 2004 年 9 月から 2006 年 3 月までの 13 例（グループ 1），2006 年 4 月から 2007 年 11 月までの 6 例（グループ 2）について報告している。移植 14 日前と移植前日に, グループ 1 では本薬 375 mg/m^2 が 2 回，グループ 2 では本薬 100 mg/m^2 が 2 回投与された。グループ 1 では，CD19 陽性又は CD20 陽性細胞は投与 1 回目から減少し，移植 1 週前にはほぼ枯渇しており，以降も低値を維持し, 移植 5～6 週間後もほぼ全ての症例で 1～2%以下を維持していた。グループ 2 でもグループ 1 と同様に CD19 陽性又は CD20 陽性細胞は減少及び枯渇し，移植 5～6 週間後も低値を維持した。グループ 1 の生存率は 100%（13 例/13 例），生着率は 92.3%（12 例/13 例），グループ 2 の生存率は 100%（6 例/6 例），生着率は 100%（6 例/6 例）であった。

2) 中川らの後方視的解析[9]では，2004 年 9 月から 2010 年 12 月までに ABO-I KT を実施した患者のうち，移植 14 日前と移植 2 日前に本薬を投与して脾摘を行わなかった 42 例について，投与量ごとに 3 つのグループに分けて比較した。グループ 1 は本薬 375 mg/m^2 を 2 回，グループ 2 は本薬 100 mg/m^2 を 2 回，グループ 3 は本薬 100 mg/body を 2 回投与しており，CD19，CD20，CD21 及び CD22 陽性細胞は 3 つのグループで同様に減少したが，回復傾向はグループ 1 で遅く，投与 3 年後でも投与前の値まで回復しなかったことが報告されている。生存率及び生着率はグループ 1 が 100%と 92.3%，グループ 2 及びグループ 3 はいずれも 100%であった（有意差なし）。急性拒絶反応はグ

ループ 1 に 5 例（38.4%），グループ 2 に 3 例（27.2%），グループ 3 の 1 例（5.6%）に認められ，急性 AMR はグループ 1 の 1 例のみであった。

3) Shirakawa らの後方視的解析 [10]では，2005 年 1 月から 2010 年 8 月までに ABO-I KT を実施した患者 74 例について，移植時期が 2006 年 12 月までの 24 例をグループ 1 とし，2007 年 1 月以降の 50 例をグループ 2 として比較している。移植 7～5 日前に本薬 500 mg/body（グループ 1）又は 200 mg/body（グループ 2）を 1 回投与し，全例で投与 1 週間以内に B 細胞が完全枯渇した。末梢血 CD19 陽性細胞の平均は，移植時がグループ 1 で 2.2%（範囲 0～5%），グループ 2 で 3.0%（範囲 0～7%），移植 1 ヵ月後は両グループとも 0～3%であった。移植 2 年後もほとんどの症例で低値を示したが，6 例で追跡期間中に回復を確認した（グループ 1：5 例/36 ヵ月後，グループ 2：1 例/24 ヵ月後）。生存率は両グループとも 100%，移植腎生着率（1 年後）は各グループ 1 例に廃絶が認められグループ 1 が 95.7%，グループ 2 が 98%であった。急性 AMR は両グループで 1 例ずつ発現し，急性 T 細胞関連拒絶反応は両グループで 2 例ずつ認めた。移植 1 ヵ月以降に 3 例の慢性 AMR を確認（グループ 1：1 例/16 例，グループ 2：2 例/29 例）した。

4) Kohei らの後方視的解析 [11]では，2005 年 1 月から 2009 年 6 月に脾摘を行わずに本薬 200 mg/body を移植前に単回投与して ABO-I KT を実施した患者 57 例について報告している。CD19 陽性 B 細胞は，本薬投与後減少し，以降も低値を維持し，投与前は 10.8%（3～28%），投与 6 ヵ月後は 1.26%（0～7%），2 年後は 2.35%（0～12%）であり，CD3 陽性 T 細胞は変化が認められなかった。移植 6 年目の生存率は 100%，5 年生着率は 98.1%（ABO-I 移植で脾摘症例は 91.1%，ABO-C 移植症例は 90.3%），急性 AMR は 3.5%（ABO-I 移植で脾摘症例は 13.3%，ABO-C 移植症例は 10.8%），2 年後の慢性 AMR 発現率は，3.5%（ABO-I 移植で脾摘症例は 8.8%，ABO-C 移植症例は 28.9%）であった。

5) Kabei らの後方視的解析 [12]では，2006 年 6 月から 2011 年 12 月に ABO-I KT を実施した 25 例について報告している。本薬 150 mg/m^2 を移植 2 週間前と移植当日の 2 回投与し（65 歳を超える患者に対しては移植 2 週間前のみ），CD19 陽性又は CD20 陽性細胞は本薬 1 回目投与後に減少した（移植時 CD19：8.53%，CD20：9.60%）。移植 1 年後に部分的な回復を認めたが，2 年後もほとんどの患者で低値を維持していた。25 例中 2 例で AMR を認め，1 例は抗 A 抗 B 抗体による拒絶反応で，もう 1 例はドナー特異的抗体による拒絶反応であった。25 例中 6 例において，生検により急性細胞性拒絶反応が確認された。

6) 相川らの後方視的解析 [13]では，2005 年以降に脾摘を行わずに本薬を投与して ABO-I KT を行った 15 例について，本薬を投与せずに脾摘を行い，ABO-I KT を行った 19 例を対照として比較した。本薬は移植 5 日前に 100 mg/body，1 日前に 200 mg/body の 2 回投与した。CD20 陽性細胞は本薬投与後に消失し，移植後約 1 年にわたり検出されなかった。生存率は 100%であった。生着率は，1 年 100%，2 年 90%で，1 例（6.7%）に AMR を認め移植 17 ヵ月後に腎機能を喪失した。なお，本薬を投与せず脾摘を行った症例では 92 例中 17 例（18.5%）で急性 AMR を認めたが，有意差はなかった。

2.7.2.3.1.2　ABO 血液型不適合肝移植時の B 細胞の推移について（公表論文）

(1)　海外報告

1) Shen らの後方視的解析 [14]では，2010 年 1 月から 2013 年 7 月までの間に，急性肝不全により生体肝移植を実施した 101 例において，ABO-I LT を実施した 35 例（ABO-I LT 群）と ABO-C 肝移植（ABO-C LT 群）66 例で比較した。ABO-I LT 群の全ての患者に対して，本薬 375 mg/m^2 を移植当日に 1 回投与しており，CD20 陽性 B 細胞は移植後に

急速に 1%未満に減少し，低値が数ヵ月間持続したことが報告されている。3 年生存率は 83.1%（ABO-C LT 群が 86.3%, p>0.05）, 3 年生着率は 80.0%（ABO-C LT 群が 86.3%, p>0.05）であり，AMR は 2 例に認めた。急性細胞性拒絶反応は 1 例に認めた（ABO-C 移植症例は 3 例）。

(2)　国内報告

1) Egawa らの後方視的解析 [15]では，本薬の投与時期と B 細胞の推移に関連し，本薬 375 mg/m^2 を移植前 7 日以内に 1 回投与した場合（グループ 2）と本薬 375 mg/m^2 を移植前 7 日より前に 1 回投与した症例（中央値 14 日前，範囲 8～27 日，グループ 3 又はグループ 4，グループ 4 は脾摘を実施）を比較し，移植前 7 日より前に投与した場合，移植後の B 細胞が低値を維持し，門脈周囲の浮腫や壊死が認められなかったことを報告している。AMR は，グループ 1（本薬未投与症例）の 29%で認めたが，本薬投与のグループ 2 及び 3 では認めなかった。グループ 3 では急性細胞性拒絶反応も認めなかった。死亡率は，グループ 1 が 41%，グループ 2 が 25%，グループ 3 が 20%であった。
2) 尾池らの後方視的解析 [16]では，本薬の投与時期によって，本薬を移植前に投与しなかった症例（no prophylaxis：N 群）19 例，本薬を移植 1 日前から 7 日前の間に投与した症例（late prophylaxis：L 群）8 例，移植前 8 日より前に投与した症例（early prophylaxis：E 群）10 例にわけて比較している。3 群間で本薬投与前の CD19 陽性細胞に差はなかったが，移植時点において L 群では数パーセントの B 細胞が残存していたものの，E 群の B 細胞は末梢血から十分に除去されており，移植後の再上昇も認められなかったことが報告されている。N 群では 47.4%の症例に臨床的 AMR を認めた。L 群では臨床的 AMR は認めなかったが，37.5%の症例が組織学的 AMR と診断され，E 群では臨床的にも組織学的にも AMR は認めなかった。
3) Raut らの後方視的解析 [17]では，2006 年 5 月から 2009 年 7 月までに生体肝移植が実施された 225 例のうち, 移植前に本薬を投与した ABO-I 移植 37 例について報告している。この 37 例の血中 CD19 陽性細胞の推移は，本薬投与前には 17.6%，移植時には 1.1%であった。また，移植片が小さい場合又は C 型肝炎ウイルス感染を認めた症例では脾摘を実施しており，脾摘を行った 27 例（脾摘群）と脾摘を行わなかった 10 例（脾摘未実施群）にわけて解析を行った。脾摘群では，移植の平均 17.7 日前に本薬 329.6 mg（平均）を 1 回投与し，血中 CD19 陽性細胞は本薬投与前 20.3%から移植時 1.2%に減少した。脾摘未実施群では，移植の平均 26.6 日前に本薬 320.0 mg（平均）を 1 回投与し，血中 CD19 陽性細胞は本薬投与前 13.9%から移植時 0.6%に減少した。脾摘なし及び脾摘ありの症例について，AMR はそれぞれ 1 例に，急性細胞性拒絶反応はそれぞれ 6 例と 12 例，胆道炎はそれぞれ 6 例と 16 例，肝内胆管狭窄は脾摘ありの 2 例に認めた。脾摘未実施群及び脾摘実施群の, 1 年生存率はそれぞれ 60%と 88.9%, 3 年生存率は 60%と 84%であった。
4) Uchiyama らの後方視的解析 [18]では，2005 年 11 月から 2010 年 12 月までに本薬投与及び血漿交換によるプロトコルに脾摘を併用して ABO-I LT を実施した 15 例について報告している。本薬 375 mg/m^2 を移植 21 日前に 1 回投与しており，本薬投与後，末梢血中から CD19 陽性細胞が急速に消失し，その後低値を維持し，移植後約 6 ヵ月後から回復傾向が認められた。14 例で生存を認めた（追跡期間 5 ヵ月～5 年 6 ヵ月，1 例は移植 9 ヵ月後に事故死）。生着率は 100%であった。AMR の疑いが 6 例で認められ，急性細胞性拒絶反応が 4 例で認められた。

2.7.2.3.1.3　ABO 血液型不適合腎移植時及び ABO 血液型不適合肝移植時の B 細胞の推移に関するまとめ

ABO-I KT において，IDEC-C2B8-T1 試験，国外及び国内のいずれの報告でも，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た。

上記に示した ABO-I KT に関する文献報告の治療成績を表 2.7.2.3.1.3-1 に，ABO-I LT における治療成績を表 2.7.2.3.1.3-2 に示す。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，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る。

表 2.7.2.3.1.3-1　ABO 血液型不適合腎移植に関する報告における治療成績

報告者	拒絶反応発現率	生着率	生存率
IDEC-C2B8-T1　試験	急性拒絶反応: 1 例/18 例（抗 HLA 抗体による拒絶反応）（5.6%）	100%	100%
Oettl ら [2] （海外）	Banff IIa: 4 例/10 例（40%） Banff Ia: 4 例/10 例（40%） IF/TA: 5 例/10 例（50%）	100%	100%
Genberg ら [3] [4] （海外）	-	94.3%	100%
Genberg ら [5] （海外）	急性拒絶反応 成人: 6.7%（1 例，細胞性拒絶反応） 小児: 0%	成人:86.7% 小児:100%	成人:100% 小児:100%
Chung ら [7] （海外）	急性拒絶反応 低用量群: 11.8% 高用量群: 14.3%（p=0.62）	-	-
齋藤ら [8] *1 （国内）	-	グループ 1: 92.3% グループ 2: 100%	グループ 1: 100% グループ 2: 100%
中川ら [9] *2 （国内）	急性拒絶反応 グループ 1: 38.4% グループ 2: 27.2% グループ 3: 5.6% ※急性 AMR はグループ 1 の 1 例のみ。	グループ 1: 92.3% グループ 2: 100% グループ 3: 100%	グループ 1: 100% グループ 2: 100% グループ 3: 100%
Shirakawa ら [10] *3 （国内）	グループ 1（24 例）: 急性 AMR が 1 例（4.2%），急性 T 細胞関連拒絶反応が 2 例（8.3%），移植 1 ヵ月後に生検を実施した 16 例中慢性 AMR が 1 例（6.3%）。 グループ 2（50 例）: 急性 AMR が 1 例（2.0%），急性 T 細胞関連拒絶反応が 2 例（4.0%），移植 1 ヵ月後に生検を実施した 29 例中慢性 AMR が 2 例（6.9%）。	グループ 1: 95.7% グループ 2: 98%	グループ 1: 100% グループ 2: 100%
Kohei ら [11] （国内）	急性 AMR: 3.5% 慢性 AMR: 3.5%	98.1%	100%

表 2.7.2.3.1.3-1　ABO 血液型不適合腎移植に関する報告における治療成績（続き）

報告者	拒絶反応発現率	生着率	生存率
Kabei ら [12] （国内）	AMR：2 例/25 例（8%）（抗 A 抗 B 抗体による拒絶反応が 1 例，ドナー特異的抗体による拒絶反応が 1 例） 生検による急性細胞性拒絶反応： 6 例/25 例（24%）	-	-
相川ら [13] （国内）	AMR: 1 例/15 例（6.7%）	1 年: 100% 2 年: 90%	100%

*1　グループ 1 は本薬 375 mg/m^2 を 2 回投与，グループ 2 は本薬 100 mg/m^2 を 2 回投与。
*2　グループ 1 は本薬 375 mg/m^2 を 2 回投与，グループ 2 は本薬 100 mg/m^2 を 2 回投与，グループ 3 は本薬 100 mg/body を 2 回投与。
*3　グループ 1 は移植 7～5 日前に本薬 500 mg/body を投与，グループ 2 は移植 7～5 日前に 200 mg/body を 1 回投与。

表 2.7.2.3.1.3-2　ABO 血液型不適合肝移植に関する報告における治療成績

報告者	拒絶反応発現率	生着率	生存率
国内使用実態調査 [1]	成人での AMR が 9%。 小児では AMR を認めなかったが，急性拒絶反応が 75%に認められた。	-	1 年生存率 成人: 82% 小児: 100%
Shen ら [14] （海外）	AMR が 2 例（5.7%）。 急性細胞性拒絶反応は 1 例（2.9%）。	3 年生着率：80.0%	3 年生存率：83.1%
Egawa ら [15] *1 （国内）	AMR はグループ 1 の 29%に認めた。グループ 2 及びグループ 3 では認めなかった。	-	グループ 1: 59% グループ 2: 75% グループ 3: 80%
尾池ら [16] *2 （国内）	N 群では 47.4%の症例に臨床的 AMR を認めた。 L 群では臨床的 AMR は認めなかったが，37.5%の症例が組織学的 AMR と診断された。 E 群では臨床的にも組織学的にも AMR は認めなかった。	-	-
Raut ら [17] *3 （国内）	脾摘なし: AMR が 1 例（10.0%），急性細胞性拒絶反応が 6 例（60.0%），胆道炎が 6 例（60.0%），肝内胆管狭窄は認めなかった。 脾摘あり: AMR が 1 例（3.7%），急性細胞性拒絶が 12 例（44.4%），胆道炎が 16 例（59.5%）に認め，肝内胆管狭窄が 2 例（7.4%）	-	1 年生存率 脾摘なし: 60% 脾摘あり: 88.9% 3 年生存率 脾摘なし: 60% 脾摘あり: 84%
Uchiyama ら [18] （国内）	AMR の疑いが 6 例（40.0%）で認められ，急性細胞性拒絶反応が 4 例（26.7%）で認められた。	100%	93.9%（14 例/15 例）

*1　グループ 1 は本薬未投与，グループ 2 は本薬 375 mg/m^2 を移植前 7 日以内に 1 回投与，グループ 3 は本薬 375 mg/m^2 を移植前 7 日より前に 1 回投与。
*2　N 群は本薬未投与，L 群は本薬を移植 1 日前から 7 日前の間に投与，E 群は本薬を移植の 8 日以上前に投与。
*3　脾摘ありでは，移植の平均 17.7 日前に本薬 329.6 mg（平均）を 1 回投与，脾摘なしでは，移植の平均 26.6 日前に本薬 320.0 mg（平均）を 1 回投与。

また，報告の中には，本薬を投与した場合と投与しない場合の比較，本薬の投与量の違いによる成績について報告している文献もある。

ABO-I KT について，Genberg らの後方視的解析[5]で，本薬を投与した ABO-I 移植と，AMR 発現のリスクが低く，本薬を投与していない ABO-C 移植の比較をしており，生存率が成人 ABO-I 群，小児 ABO-I 群及び小児 ABO-C 群が 100%，成人 ABO-C 群が 96.7%（29 例/30 例）で 4 群に差はなく，腎生着率が，成人 ABO-I 群 86.7%（13 例/15 例），成人 ABO-C 群 86.7%（26 例/30 例），小児 ABO-I 群 100%（5 例/5 例），小児 ABO-C 群 95%（17 例/18 例）で，4 群に差はないことを報告している。また，急性拒絶反応発現率は，成人 ABO-I 群 6.7%（1 例/15 例，細胞性拒絶反応），成人 ABO-C 群 13.3%（4 例/30 例，AMR 1 例，細胞性拒絶反応 3 例），小児 ABO-I 群なし，小児 ABO-C 群 16.7%（3 例/18 例，急性拒絶反応）で 4 群に差はなく，移植腎機能（糸球体濾過量，移植前後の血清クレアチニン値及び蛋白尿発現率）は成人 ABO-I 群と成人 ABO-C 群で差はなかったことが報告されている。

Kohei らの後方視的解析[11]では，生存率と生着率について，ABO-I 移植で本薬を投与し脾摘を実施しない症例，ABO-I 移植で本薬を投与せず脾摘を実施した症例，及び ABO-C 移植症例で比較し，移植 5 年目の生着率はそれぞれ，98.1%，91.1%及び 90.3%，急性 AMR の発現率は 3.5%，13.3%及び 10.8%であり，ABO-I 移植で本薬を投与し脾摘を実施しない症例で成績が良かったことを報告している。相川らは[13]，脾摘を行わず本薬を投与した場合の AMR 発現が 15 例中 1 例（6.7%）で，本薬を投与せず脾摘を行った症例では 92 例中 17 例（18.5%）で急性 AMR を認めたが，有意差はなかったことを報告している。

ABO-I LT では，Shen らの後方視的解析[14]において，ABO-I 移植と ABO-C 移植を比較した場合，3 年生存率はそれぞれ 83.1%及び 86.3%，生着率が 80.0%及び 86.3%と有意差がなかったことを報告している。

Egawa らの後方視的解析[15]では，本薬未投与で脾摘も実施しなかった症例（グループ 1），本薬を移植前 7 日以内に 1 回投与した症例（グループ 2）及び本薬を移植前 7 日より前に 1 回投与した症例（グループ 3）の AMR の発現率と死亡率が示されており，AMR はグループ 1 の 29%に認め，グループ 2 とグループ 3 では認めなかったこと，死亡率は，グループ 1 が 41%，グループ 2 が 25%及びグループ 3 が 20%であり，本薬を投与した場合，治療成績が良好であることを報告している。同様に尾池らの後方視的解析[16]では，本薬を移植前に投与しなかった症例（N 群），本薬を移植 1 日前から 7 日前の間に投与した症例（L 群），移植の 8 日以上前に投与した症例（E 群）の比較を行い，N 群や L 群で臨床的 AMR 又は組織学的 AMR を認めたが，E 群ではいずれの AMR も認めなかったことを報告している。

また，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[2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10) 11) 12) 13)]，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[15) 16)]。

本薬投与による B 細胞の低下又は枯渇期間について，ABO-I KT では，齋藤ら[8]が，移植 14 日前と移植前日に本薬 375 mg/m^2 を 2 回投与した場合と，100 mg/m^2 を 2 回投与した場合について報告し，いずれにおいても，本薬投与後に CD19 陽性又は CD20 陽性細胞が減少し，移植 5～6 週間後も低値を維持していたことを報告している。

本薬 375 mg/m^2 の単回投与の報告において，Oettl ら[2]は，移植 1 年後も CD19 陽性細胞数が低値であったこと，Genberg ら[3) 4)]は，成人患者の 78%で 15 ヵ月後でも CD19，CD20 陽性細胞数が 5 /μL 以下を維持しており，移植腎組織中での B 細胞の完全消失と，リンパ節での減少が確認され，成人では 2 年後，小児では 9 ヵ月後に B 細胞の回復が認められたこと，また移植 30 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与（成人 2 例には 2 回投与）した場合，本薬投与後に，成人 14 例中 12 例で末梢血 B 細胞が 5 /μL 未満となり，1.5 年後まで低値を維持し，3 年後でも有意に低値であったこと，小児の 5 例中 4 例で B 細胞枯渇が認められ，B 細胞の回復は成人より早く，小児では 1 ヵ月後から回復を認めたことを報告している[5]。

中川ら[9]は，移植 14 日前と移植 2 日前に本薬 375 mg/m^2 を 2 回，本薬 100 mg/m^2 を 2 回，又は本薬 100 mg/body を 2 回投与した場合に，CD19，CD20，CD21 及び CD22 陽性細胞が同様に減少したが，回復傾向は 375 mg/m^2 の 2 回投与が遅く，投与 3 年後でも投与前値まで回復しなかったことを報告している。Shirakawa ら[10]は，移植 7～5 日前に本薬 500 mg/body 又は 200 mg/body を 1 回投与し，移植 1 ヵ月後の末梢血 CD19 陽性細胞の平均がいずれも 0～3%であったこと，移植 2 年後もほとんどの症例で低値を示したが，追跡期間中に 6 例で回復を認めたことを報告している（500 mg/body 投与例：5 例/36 ヵ月後，200 mg/body 投与例：1 例/24 ヵ月後）。Kohei ら[11]は，本薬 200 mg/body を単回投与した場合，CD19 陽性 B 細胞は，本薬投与前が 10.8%（3～28%），投与 6 ヵ月後が 1.26%（0～7%），2 年後が 2.35%（0～12%）であったことを報告している。Kabei ら[12]は，本薬 150 mg/m^2 を移植 2 週間前と移植当日の 2 回投与し，CD19 陽性又は CD20 陽性細胞は，移植 1 年後に部分的な回復を認めたが，2 年後もほとんどの患者で低値を維持していたことを報告している。相川ら[13]は，移植 5 日前に 100 mg/body，1 日前に 200 mg/body の 2 回投与した場合，CD20 陽性細胞は移植後約 1 年にわたり検出されなかったことを報告している。

IDEC-C2B8-T1 試験においても，本薬投与後より CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞が減少し，移植 36 週後～移植 48 週後に回復傾向を認めているが，本薬投与前値には回復していない。

また，症例報告において（付録 2.7.2.5-1，付録 2.7.2.5-2），投与量が多いと本薬投与から B 細胞枯渇までの期間が短いこと[19]，B 細胞の減少に個人差があり B 細胞の回復についても差があること[20]，CD20 陽性細胞が数ヵ月から 1 年にわたり低値を維持したことが報告されている[21]。

文献からの報告では，検討に用いられた本薬の用法・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た。脱感作療法に使用された薬剤や治療については，それぞれの報告で異なり，カルシニューリン阻害剤，ミコフェノール酸モフェチル及びステロイド剤を中心に，免疫吸着療法，血漿交換，バシリキシマブ，静注免疫グロブリン等が使用されており，その影響については不明である。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が，本薬の投与量と B 細胞の低値又は枯渇期間の関連は明らかではなかった。

ABO-I LT では，国内使用実態調査において本薬投与後に B 細胞が減少し枯渇状態となり，移植 3 ヵ月以降も多くの症例で枯渇状態が持続していたことが報告されている[1]。

国内外の文献において，Shen ら[14]は，本薬 375 mg/m^2 を 1 回投与した場合，CD20 陽性 B 細胞が移植後に 1%未満に減少し，低値が数ヵ月間持続したことを報告している。Egawa ら[15]は，本薬を移植前 7 日以内に投与した症例と移植前 7 日より前に投与した症例を比較し，移植前 7 日より前に投与した場合，移植後の B 細胞が低値を維持していることを報告した。尾池ら[16]は，本薬を移植 1 日前から 7 日前の間に投与した症例（L 群）と，移植の 8 日以上前に投与した症例（E 群）を比較した場合，L 群では B 細胞が数パーセント残存したが，E 群では末梢血から十分に除去され，移植後の再上昇も認めなかったことを報告している。Raut ら[17]は，血中 CD19 陽性細胞は，本薬投与前が 17.6%，移植時が 1.1%であり，脾摘を行った症例では，本薬は移植の平均 17.7 日前に 329.6 mg（平均）を 1 回投与され，血中 CD19 陽性細胞が本薬投与前 20.3%から移植時 1.2%に減少したことを報告しており，また脾摘未実施例では，本薬は移植の平均 26.6 日前に 320.0 mg（平均）を 1 回投与され，血中 CD19 陽性細胞は本薬投与前 13.9%から移植時 0.6%に減少したことを報告している。Uchiyama ら[18]は，本薬 375 mg/m^2 を移植 21 日前に 1 回投与し，本薬投与後，末梢血中から CD19 陽性細胞が急速に消失し，その後低値を維持し，移植約 6 ヵ月後から回復傾向が認められたことを報告している。

症例報告では（付録 2.7.2.5-3，付録 2.7.2.5-4），本薬投与後 CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞が減少し移植 420 日後に回復傾向を認めていること [22]，本薬投与後 B 細胞が減少し 6 ヵ月後 [23]，又は 9 ヵ月以上経過後に回復傾向を認めたこと [24]，6 ヵ月以上低値を維持したことが報告されている [25]。また，国内からの報告では，移植 4 ヵ月後に B 細胞の上昇を認めた症例 [26]，本薬投与後に CD19 陽性細胞が検出限界以下となり 2 ヵ月以上持続したこと [27]，移植後 3 ヵ月，6 ヵ月，1 年以上，20 ヵ月にわたり CD19 陽性細胞が低値を示したこと [28) 29)]，移植 9 ヵ月後及び移植 6 ヵ月後に CD19 陽性細胞の回復傾向を認めたこと [30]，移植後 3 ヵ月又は 6 ヵ月で B 細胞の回復傾向が認められたこと [31]が報告されている。

ABO-I LT において本薬を投与した場合，B 細胞の減少が認められ，本薬投与時期が移植日の約 1 週間以内より前の投与が B 細胞を十分に減少させる傾向が認められた。また，B 細胞の減少について，報告により数ヵ月から 1 年以上持続することが認められた。

ABO-I KT 及び ABO-I LT の移植前に本薬を投与する目的は，移植臓器をレシピエントの体内に移植した際に，移植臓器の血管内皮細胞に発現する ABO 式組織型抗原に対する抗 A 抗 B 組織型抗体の de novo 産生を抑制することで，抗 A 抗 B 抗体に関連する AMR を抑制することにある。

本薬投与後に B 細胞の減少が認められ，移植時には B 細胞が枯渇状態であり，移植後も枯渇状態が持続することから，ABO-I KT 及び ABO-I LT において，抗 A 抗 B 組織型抗体の de novo 産生を抑制し，抗 A 抗 B 抗体に関連する AMR の抑制が期待できる。

2.7.2.3.2　本薬の薬物動態について

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（表 2.7.2.3.2-1）。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　本薬の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

用法・用量	例数	AUC (μg・hr/mL)	C_{max} *1 (μg/mL)	$T_{1/2}$ *2 (hr)	CL *2 (L/hr)	MRT *2 (hr)	Vd *2 (L)
移植 14 日前と 1 日前に 375 mg/m^2 を 2 回投与*3	15	178000 ±38500	192.0 ±49.6	172 ±112	0.0205 ±0.00884	248 ±161	4.39 ±2.56
375 mg/m^2 を週 1 回 4 週間投与*4	22	366000 ±110000	421 ± 84.7	234 ±86.7	0.00750 ±0.00236	337 ±125	2.42 ±0.877
375 mg/m^2 を週 1 回 4 週間投与*5	8	118237 ±53412	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	0.0437 ±0.0601	517 ±248	11.16 ±3.00
375 mg/m^2 を週 1 回 8 週間投与*5	15	502147 ±174273	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	0.0122 ±0.0038	568 ±267	6.13 ±1.55

略語：AUC，血中濃度下面積；C_{max}，最高血中濃度；$T_{1/2}$，半減期；CL，クリアランス；MRT，平均滞留時間；Vd，分布容積。
*1 実測値。
*2 1-コンパートメントモデル又は 2-コンパートメントモデルにより算出。
*3 IDEC-C2B8-T1 試験。
*4 18 歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した 3 歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）。1 回あたりの最大投与量は 500mg/回。
*5 CD20 陽性の B-NHL に対する投与。

また，ABO-I KT において本薬を投与した場合の血中濃度に関して報告されている。

Sawada ら[32) 33)]は，ABO-I KT 患者 4 例に対して本薬 375 mg/m^2 を移植の 21 日前，14 日前，8 日前に 3 回（1 例のみ本薬 375 mg/m^2 を 4 回）投与し，本薬 3 回投与後の本薬の最高血中濃度は，脾摘前日の 143.7±44.7 μg/mL であり，3～4 回の DFPP 後に 25.1±9.2 μg/mL（最高血中濃度の約 20%）へ低下し，その後 6 ヵ月間は 15.0～20.0 μg/mL を維持したことを報告した。

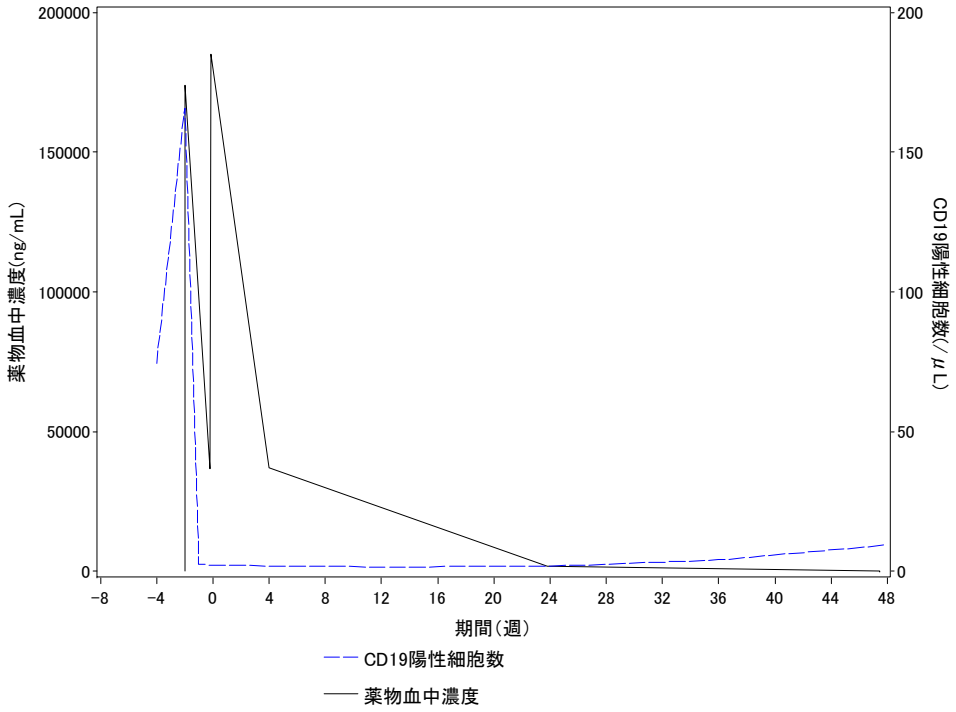
齋藤ら[8)]は，本薬 375 mg/m^2 を 2 回又は本薬 100 mg/m^2 を 2 回投与した場合，本薬の血中濃度は用量に応じた結果を示し，本薬 100 mg/m^2 の 2 回投与の場合では本薬 375 mg/m^2 の 2 回投与の半分以下であったことを報告しており，中川ら[9)]は，本薬 375 mg/m^2 の 2 回投与（グループ 1），本薬 100 mg/m^2 の 2 回投与（グループ 2），又は本薬 100 mg/body の 2 回投与（グループ 3）の 3 つのグループに分け検討し，本薬の血中濃度はグループ 2 及びグループ 3 がグループ 1 に比べて有意に低値であった（p=0.009）ことを報告している。

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。

2.7.2.3.3　B 細胞の推移と本薬血中濃度

IDEC-C2B8-T1 試験において，本薬が投与された 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 例の本薬の末梢血中濃度と B 細胞数（CD19 陽性細胞数）の推移について，図 2.7.2.3.3-1 に示した。本薬の末梢血中濃度が減少すると，B 細胞数（CD19 陽性細胞数）が増加する傾向が確認された。

図 2.7.2.3.3-1　本薬の末梢血中濃度と B 細胞数の推移（再掲　図 2.5.3.3.1-1）



参照：5.3.5.2-1 図 11.4.4.1.1-2。

過去に日本国内で行われた臨床試験では，CD20 陽性の B-NHL に本薬 375 mg/m^2 を週 1 回，4 週間投与した場合には，6 ヵ月以降に B 細胞数の回復を認め，CD20 陽性の B-NHL に

本薬 375 mg/m^2 を週 1 回, 8 週間投与した場合には 9 ヵ月後に回復傾向が認められた。また，18 歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した 3 歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に対し本薬 375 mg/m^2（最大量 500mg/回）を週 1 回，4 週間投与した場合は，B 細胞の枯渇期間が約 5 ヵ月と報告されている。

IDEC-C2B8-T1 試験では移植日から 36 週後から 48 週後（約 9 ヵ月から 11 ヵ月）にかけて B 細胞数の回復傾向が認められ，本薬の総投与量が少ないにもかかわらず B 細胞の回復時期が遅い傾向にあった。これは，ABO-I KT 患者においては，移植後も免疫抑制剤が継続的に投与されることが影響していると考えられた。

2.7.2.3.4　HACA 産生

ABO-I KT を対象とした IDEC-C2B8-T1 試験に登録され，HACA の産生について 1 回以上の評価が行われた 20 例において，HACA 産生は認めなかった。

その他に，ABO-I KT 及び ABO-I LT における HACA 産生に関する報告は確認できなかった。

2.7.2.4　特別な試験

本一変申請において，その他の臨床試験報告書に該当する試験は行っていない。

2.7.2.5　付録

付録 2.7.2.5-1　ABO 血液型不適合腎移植時の B 細胞推移に関する報告（海外）
付録 2.7.2.5-2　ABO 血液型不適合腎移植時の B 細胞推移に関する報告（国内）
付録 2.7.2.5-3　ABO 血液型不適合肝移植時の B 細胞推移に関する報告（海外）
付録 2.7.2.5-4　ABO 血液型不適合肝移植時の B 細胞推移に関する報告（国内）
付録 2.7.2.5-5　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の薬物動態に関する報告（国内）

付録 2.7.2.5-1　ABO 血液型不適合腎移植時の B 細胞推移に関する報告（海外）

No.	報告種類 (国)	対象患者	本薬の用法・用量	併用療法 (脱感作療法)	B 細胞の推移	有効性
1	前方視的解析[2)] （スイス）	10 例（34～70 歳）	・移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	・移植 14 日前から Tac, MMF，PDN を開始 ・BXM（移植当日と移植 4 日目に投与） ・IA，IVIG 併用	・本薬投与後，全例で CD19 陽性細胞数が減少し，1 年後も低値を維持。 - 投与前 9 例　平均 96/μL - 移植前日 5/μL	・観察期間中央値 489 日（183-916 日）で腎生着率と生存率はいずれも 100%で腎機能を維持していた。 ・計画的な生検により 3 例が移植 7 日目に，1 例が移植 3 ヵ月目と 6 ヵ月目に，各々Banff 分類 IIa の拒絶反応を認め，治療により軽快した。 ・Banff 分類 Ia の拒絶反応が 4 例に認められ，軽度の IF/TA が 5 例に認められた。
2	後方視的解析[3)4)] （スウェーデン）	49 例 ①導入目的 36 例（ABO-I 移植は 15 例で，その内訳は成人 10 例，小児 5 例） ②治療目的 13 例	・375mg/m^2 を 1 回投与	・移植 2 日前から Tac, MMF 又は AZ，PSL を開始 ・ABO-I 症例に IA 実施	・成人症例の 91%（39/43 例），小児症例の 100%（4/4 例，2 例はデータなし）で B 細胞が完全に枯渇。 ・14-16 ヵ月後も 77.7%（7/9 例）が 5/μL 以下を維持（成人）。 ・B 細胞の腎臓組織中での完全消失，リンパ節での減少を確認。 ・成人では 2 年後，小児では 9 ヵ月後に B 細胞回復。	・生存率は 100%。 ・導入目的で本薬を投与した症例の生着率は 94.3%（33 例/35 例），治療目的の本薬投与の生着率は 85%（11 例/13 例）。
3	後方視的解析[5)] （スウェーデン）	20 例 ①成人 15 例（平均 35.1 歳） ②小児 5 例（1.1-14.6 歳）	・移植 30 日前に 375mg/m^2 を 1 回投与（成人 2 例のみ 2 回）	・移植 10 日前から Tac, MMF，PSL を開始 ・IA，IVIG 併用	・本薬投与前，6 例の末梢血 B 細胞数が 57～224/μL（施設基準値内）であり，投与後，成人 12/14 例で 5/μL 未満。1.5 年後まで低値を維持し，3 年後でも有意に低値であった。 ・小児 4/5 例で B 細胞枯渇。B 細胞の回復は成人より早く，小児では 1 ヵ月後から回復。	・観察期間平均値 3 年。 ・生存率は成人 ABO-I 群・小児 ABO-I 群・小児 ABO-C 群いずれも 100%，成人 ABO-C 群 96.7%（29 例/30 例）で，4 群で差はなかった。 ・移植腎生着率は，成人 ABO-I 群 86.7%（13 例/15 例），成人 ABO-C 群 86.7%（26 例/30 例），小児 ABO-I 群 100%（5 例/5 例），小児 ABO-C 群 95%（17 例/18 例）で，4 群で差はなかった。 ・急性拒絶反応発現率：成人 ABO-I 群 6.7%（1 例/15 例，細胞性拒絶反応），成人 ABO-C 群 13.3%（4 例/30 例，AMR 1 例，細胞性拒絶反応 3 例），小児 ABO-I 群なし，小児 ABO-C 群 16.7%（3 例/18 例，急性拒絶反応），4 群で差はなかった。 ・移植腎機能（糸球体濾過量，移植前後の血清クレアチニン値及び蛋白尿発現率）：成人 ABO-I 群と成人 ABO-C 群で差はなかった（小児 ABO-I 群の糸球体濾過量が低値）。

付録 2.7.2.5-1　ABO 血液型不適合腎移植時の B 細胞推移に関する報告（海外）（続き）

No.	報告種類（国）	対象患者	本薬の用法・用量	併用療法（脱感作療法）	B 細胞の推移	有効性
4	後方視的解析[6)]（オランダ）	4 例	・移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	・移植 2 週前から Tac, MMF，PSL を開始。 ・移植前日 IVIG	・本薬未投与症例 6 例と比較して，本薬投与後の末梢血 CD19 陽性細胞は有意に減少した（0.12±0.05% vs 4.9±1.1%, p=0.002）	—
5	後方視的解析[7)]（韓国）	32 例 ①標準用量群（免疫学的高リスク群，PRA が 50%超，再移植，AB 型から O 型への移植）: 15 例（平均 46.5 歳） ②低用量群 : 17 例（平均 41.4 歳）	・移植 30 日前に 1 回投与 ①標準用量群 : 375mg/m^2 を 1 回投与 ②低用量群 : 100mg/m^2 を 1 回投与	・移植 7 日前から Tac, MMF，ステロイドを開始 ・BXM（移植当日と移植 4 日目に投与） ・PP，IVIG 併用	・両群とも本薬投与後に B 細胞が 1%未満に減少。 ① 標準用量群 : CD19 : 8.2%±7 5%が 1%未満に減少 CD20 : 8.1%±7.4%が 1%未満に減少 ② 低用量群 : CD19 : 9.2%±5.0%が 1%未満に減少 CD20 : 9.3%±5 2%が 1%未満に減少	・AR 発現率に差なし（低用量群: 11.8% vs 標準用量群: 14 3%, p= 0.62)。
6	症例報告[34)]	1 例（8 歳）	移植 21 日前に 375mg/m^2 を投与	・IA の開始に合わせ，Tac，MMF，PSL を開始。 ・IA を移植前に 6 回, 移植後 3 回実施。 ・移植前に IVIG を投与。	・本薬投与 1 週間後に CD20 陽性細胞が 1%となった。	・移植 2 週後の生検で，C4d のみ陽性であったが，拒絶反応の兆候は認められなかった。移植 12 ヵ月後において腎機能は安定しており，急性拒絶の発現はなかった。

略語：ABO-C, ABO 血液型適合移植; ABO-I, ABO 血液型不適合移植; AMR，抗体関連型拒絶反応; AR，急性拒絶反応; AZ，アザチオプリン; BXM，バシリキシマブ; IA，免疫吸着; IF，間質性線維症; IVIG，静注免疫グロブリン; MMF，ミコフェノール酸モフェチル; PDN，プレドニゾン; PRA，パネル反応性抗体; PSL，プレドニゾロン; TA，尿細管萎縮; Tac，タクロリムス.

付録 2.7.2.5-2　ABO 血液型不適合腎移植時の B 細胞推移に関する報告（国内）

No.	報告種類	対象患者	本薬の用法・用量	併用療法 (脱感作療法)	B 細胞の推移の概要	有効性
1	後方視的解析[8)]	25 例 ①グループ 1 : 13 例（平均 42.9 歳, 男女 9 : 4） ②グループ 2 : 6 例（平均 46.5 歳, 男女 6 : 0） ③グループ 3 : 6 例	・移植 14 日前と移植 1 日前の計 2 回投与 ① 375mg/m^2 ② 100mg/m^2 ③ 100mg/body	①グループ 1 : 移植 28 日前から MMF と MP, 移植 2 日前から CyA または Tac を開始。BXM を移植当日と移植 4 日目に投与。PP または DFPP を併用。 ②グループ 2 : 移植 28 日前から MMF, MP, CyA または Tac を開始。PP 又は DFPP を併用。 ③グループ 3 : 移植 28 日前から MMF, MP, CyA または Tac を開始。症例によっては BXM を投与。PP, DFPP 又は IA を併用。	①グループ 1 : CD19 又は CD20 陽性細胞は, 本薬投与 1 回目から減少し, 移植 1 週前にほぼ枯渇。以降も低値を維持し, 5-6 週間後もほぼすべての症例で 1-2%以下を維持。 ②グループ 2 : CD19 又は CD20 陽性細胞は① 375mg/m^2 の場合と同様に減少, 枯渇し, 5-6 週間後も低値を維持。 ③グループ 3 : B 細胞に関する情報なし。	①グループ 1 : 生存率 100%（13 例/13 例）, 生着率 92.3%（12 例/13 例）。 ②グループ 2 : 生存率 100%（6 例/6 例）, 生着率 100%（6 例/6 例）。 ③グループ 3 : 具体的データなし。 ・ 2004 年 9 月以降実施の 25 例について, 生存率 100% (25 例/25 例), 生着率 96% (24 例/25 例)。
2	後方視的解析[9)]	・42 例（平均 44.0 歳, 12-68 歳） ①グループ 1 : 13 例 ②グループ 2 : 11 例 ③グループ 3 : 18 例	・移植 14 日前と移植 2 日前計 2 回 ① 375mg/m^2 ② 100mg/m^2 ③ 100mg/body	・ 移植 1 ヵ月前から MMF, MP, CNI を開始。 ・ DFPP, PP, IA を併用。 ・ BXM を投与	・3 つのグループで同様に CD19, CD20, CD21 又は CD22 陽性細胞が減少したが, 回復傾向はグループ I で遅く, 本薬投与 3 年後でも投与前値まで回復しなかった。	・生存率及び生着率はグループ 1 が 100%と 92.3%, グループ 2 及びグループ 3 はいずれも 100%であった（有意差なし）。 ・急性拒絶反応はグループ 1 に 5 例 (38.4%), グループ 2 に 3 例 (27.2%), グループ 3 に 1 例 (5.6%) 認められ, 急性 AMR はグループ 1 に 1 例のみであった。

付録 2.7.2.5-2　ABO 血液型不適合腎移植時の B 細胞推移に関する報告（国内）（続き）

No.	報告種類	対象患者	本薬の用法・用量	併用療法 (脱感作療法)	B 細胞の推移の概要	有効性
3	後方視的解析 [10]	74 例 ① グループ 1：24 例（平均 43.0 歳） ②グループ 2：50 例（平均 47.8 歳）	・移植 7-5 日前に 1 回投与 ① グループ 1：500mg/body 1 回 ② グループ 2：200mg/body 1 回	・移植 7 日前から Tac, MMF，MP を開始。 ・BXM を移植当日と移植 4 日目に投与。 ・DFPP を併用。	・全例で本薬投与 1 週間以内に B 細胞が完全枯渇。 ・末梢血 CD19 陽性細胞： 移植時：① 2.2%（範囲 0-5%） ② 3.0%（範囲 0-7%） 移植 1 ヵ月後：①，②とも範囲 0-3%。 ・移植 2 年後もほとんどの症例で低値を示したが，6 例で追跡期間中に回復を確認した（①36 ヵ月後に 5 例，②24 ヵ月後に 1 例）。	・生存率は両グループとも 100%，移植腎生着率（1 年後）はグループ 1 が 95.7%，グループ 2 が 98%。廃絶は両グループ 1 例ずつであった。 ・急性 AMR は両グループで 1 例ずつであった。 ・急性 T 細胞関連拒絶反応：両グループで 2 例ずつであった。 ・移植 1 ヵ月以降に 3 例の慢性 AMR を確認（グループ 1: 1 例/16 例，グループ 2: 2 例/29 例）した。
4	後方視的解析 [11]	57 例（平均 44.0 歳）	・移植前に 200mg/body を 1 回投与。	・移植 7 日前から Tac, MMF，MP を開始。 ・BXM を移植当日と移植 4 日目に投与。 ・DFPP を併用。	・本薬投与後 CD19 陽性 B 細胞は減少し，以降も低値を維持。 ・CD19 陽性 B 細胞の推移は，投与前 10.8%（3-28%），移植 6 ヵ月後 1.26%（0～7%），2 年後 2 35%（0～12%）。 ・CD3 陽性 T 細胞は変化なし。	・移植 6 年目の生存率は 100%。5 年生着率は 98.1%（ABO-I で脾摘症例は 91.1%，ABO-C 症例は 90.3%）。 ・急性 AMR は 3.5%（ABO-I で脾摘症例は 13.3%，ABO-C 症例は 10.8%）。 ・2 年後の慢性 AMR 発現率は，3 5%（ABO-I で脾摘症例は 8.8%，ABO-C 症例は 28 9%）。
5	後方視的解析 [12]	25 例（15-70 歳）	・移植 2 週間前と移植当日に 150mg/m^2 を 2 回投与 （65 歳を超える患者に対しては移植 2 週間前のみ）	・移植 4 週前から MMF，ステロイドを開始，移植 3 日前から CyA または Tac を開始。 ・BXM を移植当日と移植 4 日目に投与。 ・PP, DFPP 併用を併用。 ・抗 A 抗 B 抗体価が 1:512 以上の場合，又は DSA 陽性の場合は脾摘を実施。	・CD19 又は CD20 陽性細胞は本薬 1 回目投与後に除去（移植時 CD19：8.53%，CD20：9.60%）。 ・移植 1 年後に部分的な回復を認めるが，2 年後も低値を維持していた。	・25 例中 2 例で AMR を認め，1 例は抗 A 抗 B 抗体による拒絶反応で，もう 1 例はドナー特異的抗体による拒絶反応であった。 ・25 例中 6 例において，生検により急性細胞性拒絶反応が確認された。
6	後方視的解析 [13]	15 例	・移植 5 日前に 100mg/body 及び移植 1 日前に 200mg/body を投与	・移植 10 日前から MMF を開始，MP，CyA または Tac を投与。 ・PP，DFPP を併用。	・CD20 陽性細胞は本薬投与後消失し，移植後約 1 年にわたり検出されなかった。	・生着率は，1 年 100%，2 年 90%で，1 例に AMR を認め移植 17 ヵ月後に腎機能を喪失した。 ・生存率：100%。

付録 2.7.2.5-2　ABO 血液型不適合腎移植時の B 細胞推移に関する報告（国内）（続き）

No.	報告種類	対象患者	本薬の用法・用量	併用療法 (脱感作療法)	B 細胞の推移の概要	有効性
7	症例報告[35]	1 例（22 歳）	・移植前（脾摘前）に 375mg/m^2/週を 4 回投与。	・MMF，MP，Tac，ALG を投与。 ・DFPP を併用。 ・脾摘（腹腔鏡下）を実施。	・本薬投与後 CD19 陽性細胞は減少し，1%以下（投与中 0-1%）となり，摘出した脾臓中も CD19 細胞はほぼ消失した。	・3 ヵ月の観察において拒絶の徴候を示していない。
8	症例報告[36]	1 例（20 歳）	・移植前に 375mg/m^2 を 2 回投与（移植 79 日前，73 日前）。	・CyA，MMF，MP を投与。 ・BXM を移植当日と移植 4 日目に投与。 ・DFPP を併用。 ・脾摘を実施。	・2 回目投与後に末梢血中 CD19 陽性細胞は 2%まで減少（本来移植 16 日前，10 日前の 2 回投与の予定が，抗体価が下がらなかったこと及び汎血球減少により移植を延期，脾摘 71 日後移植実施）。	・移植 24 日後に退院するまでの間，合併症及び拒絶反応を認めていない。
9	症例報告[19]	5 例（28～60 歳）	・移植 13 日前～ 移植 3 日前に 10, 15, 35, 150, 300mg/m^2 を 1 回投与。 ・10 mg/m^2 投与例は投与 14 日後（移植 1 日後）に B 細胞増加のため 100mg/m^2 を追加投与。	・移植 7 日前から MMF，MP，Tac を開始。 ・BXM を移植当日と移植 4 日目に投与。 ・DFPP を併用。 ・脾摘を実施。	・10 mg/m^2 投与例以外では投与 30 日以内に末梢血 B 細胞が枯渇した。 ・投与から枯渇までの期間は 15 又は 35mg/m^2 より 150 又は 300mg/m^2 が短かった（30 日 vs 14 日）。	・低用量の 2 例で移植 17 日後に急性 AMR 発現。他の 3 例は移植 2 年後においても正常だった。
10	症例報告[32)33)]	4 例	・移植 21 日前，14 日前，8 日前に 375mg/m^2 を計 3 回投与（1 例目のみ 375mg/m^2/週 を 4 回投与）	・Tac または CyA，MMF，MP を投与。 ・ALG または BXM を投与 ・DFPP を併用。 ・脾摘を実施。	・末梢血 B 細胞は本薬投与直後から 1%未満になったが，CD3，CD4，CD8，CD14 もしくは CD56 陽性細胞に変化はなかった。	・急性期において，AMR もしくは細胞性拒絶反応は認められなかった。 ・277.5 日の観察期間（平均値）において，4 例の腎機能は良好であった。
11	症例報告[37]	1 例（24 歳）	・移植 14 日前と 7 日前に 375mg/m^2 を 2 回投与。	・MMF，Tac，MP，DSG を投与。 ・IVIG を投与。 ・PP，DFPP を併用。	・移植時 CD20 陽性細胞が消失（投与前 3.7%から 0.1%へ減少）。	・移植後，血清クレアチニン値は正常に保たれている。

付録 2.7.2.5-2　ABO 血液型不適合腎移植時の B 細胞推移に関する報告（国内）（続き）

No.	報告種類	対象患者	本薬の用法・用量	併用療法 (脱感作療法)	B 細胞の推移の概要	有効性
12	症例報告[20]	5 例中 3 例（50～64 歳）が ABO-I 例 ①　4 例 ②　1 例	①移植の 7 日前に 100mg/m^2 を 1 回投与 ②移植 7 日前と移植前日に 100mg/m^2 を 2 回投与。	・移植 7 日前から Tac, MMF, MP または PSL を開始。 ・BXM を移植当日と移植 4 日目に投与。 ・移植当日から FOY を投与。 ・PP，DFPP を併用。 ・脾摘を実施。	・本薬投与後，CD19 陽性細胞が全例で 1%以下に減少したが，減少速度に個人差を認めた。1%以下まで減少する期間は平均 10.8±10.35 日，範囲 2-24 日であった。 ・2 例で回復傾向が確認された（投与後 10 ヵ月及び 16 ヵ月）。他の症例は 1%以下を持続した。 ・摘出脾臓中の B 細胞は顕著に減少したが，リンパ節中の B 細胞は残存を認めた。	・平均観察期間 13.8 ヵ月で，全例で生着を認めた。 ・3 例に抗 HLA 抗体によると考える AMR が発現した（ABO-I の 1 例を含む）。PP 及び IVIG 療法により回復し，それぞれ，移植 14，13，7 ヵ月後の腎機能は良好であった。
13	症例報告[38]	1 例（34 歳）	・移植 21 日前に 500mg/body，移植当日に 100mg/body の 2 回投与。	・移植 28 日前から MMF と，移植 14 日前から Tac を開始。術後 MP を投与。 ・BXM を移植当日と移植 4 日目に投与。 ・PP，DFPP を併用。 ・ヘパリン抗凝固療法を実施。	・CD5 陽性細胞を含む B 細胞は本薬投与 1 週間で消失。	・AMR を含む急性拒絶反応を認めず，移植後 1 ヵ月で退院した。 ・移植後 10 ヵ月時点で抗 B 抗体価の上昇, AMR 及び細胞性拒絶反応を認めていない。
14	症例報告[21]	8 例（34～63 歳）	・移植 8 日前と 1 日前に 100mg/body を 2 回投与。	・移植 14 日前から MMF，MP を開始，移植 3 日前から Tac を開始。 ・BXM を移植当日と移植 4 日目に投与。 ・PP，DFPP を併用。	・CD20 陽性細胞は投与 1 回目後にほぼ消失し（0.1-0.2%），数ヵ月から 1 年にわたり低値を維持した。	・観察期間 1～18 ヵ月において，8 例全例が生存し，移植腎も機能を維持していた。 ・2 例に急性 AMR を認め，MP パルス療法と DFPP で回復した。 ・急性細胞性拒絶反応は認めなかった。

付録 2.7.2.5-2　ABO 血液型不適合腎移植時の B 細胞推移に関する報告（国内）（続き）

No.	報告種類	対象患者	本薬の用法・用量	併用療法 (脱感作療法)	B 細胞の推移の概要	有効性
15	症例報告[39]	11 例（29～65 歳） ABO 血液型不適合 8 例，クロスマッチ陽性 3 例 ①3 例（クロスマッチ陽性 1 例） ②1 例（クロスマッチ陽性 1 例） ③1 例 ④5 例（クロスマッチ陽性 1 例） ⑤1 例	・移植 14 日前と 7 日前に本薬投与。 ① 500mg/body を 2 回投与 ② 400mg/body を 2 回投与 ③ 250mg/body を 2 回投与 ④ 200mg/body を 2 回投与 ⑤ 200mg/body と 100mg/body を投与。	・移植 14 日前より MMF 及び PSL を開始，移植 5 日前より Tac または CyA を開始。 ・BXM を移植当日と移植 4 日目に投与。 ・PP，DFPP を併用。 ・脾摘を 11 例中 7 例が実施。	・⑤の抗ドナー血液型抗体が非常に高い ABO-I 移植の 1 例において，本薬投与後の腎移植直前に，CD19 陽性細胞が 0.6%に減少し，抗 A IgG 抗体価も 1024 倍から 128 倍まで減少し，移植が可能であった。	・全例で，移植後 2 年～5 年において，血清クレアチニン値は安定していた。

略語：ABO-C, ABO 血液型適合移植; ABO-I, ABO 血液型不適合移植; ALG, 抗リンパ球グロブリン; AMR, 抗体関連型拒絶反応; BXM, バシリキシマブ; CNI, カルシニューリンインヒビター; CyA, シクロスポリン; DFPP, 二重膜濾過血漿交換法; DSA, ドナー特異的抗体; DSG, 15-デオキシスパガリン; FOY, ガベキサートメシル酸塩; HLA, ヒト白血球抗原; IA, 免疫吸着; IVIG, 静注免疫グロブリン; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; MP, メチルプレドニゾロン; PP, 血漿交換; PSL, プレドニゾロン; Tac, タクロリムス.

付録 2.7.2.5-3　ABO 血液型不適合肝移植時の B 細胞推移に関する報告（海外）

No.	報告種類 (国)	対象患者	本薬の用法・用量	併用療法 (脱感作療法)	概要	有効性
1	後方視的解析[14] (中国)	急性肝不全による ABO-I LT の 35 例	・移植開始時に 375mg/m^2 を 1 回投与。	・ 移植後に Tac，MMF，ステロイドを開始。 ・ BXM を移植当日と移植 4 日目に投与。 ・ IVIG を併用。 ・ HBIG を投与。	・ 全例で，移植後，CD20 陽性 B 細胞が急速に 1%未満に減少し，数ヵ月間低値が持続した。	・ 3 年生存率は，83.1% (ABO-C 症例が 86.3%，p>0.05)，3 年生着率は 80.0% (ABO-C 症例が 86.3%，p>0.05) ・ AMR は 2 例に認めた。 ・ 急性細胞性拒絶反応は 1 例に認めた。
2	症例報告[22] (アメリカ)	1 例 (15 歳，劇症肝不全)	・移植再灌流前に 375mg/m^2 を 1 回投与。	・ 移植後に Tac，MMF，ステロイドを開始。 ・ BXM を移植当日と移植 4 日目に投与。 ・ PP を併用。 ・ 再灌流後に脾摘を実施。 ・ ガンシクロビル。	・ 移植 4 日後より CD19 又は CD20 陽性細胞は枯渇状態となり，低値を持続した。 ・ CD19 陽性細胞の推移について，移植前が 25%，移植 1 日後が 5%，移植 25 日後が 0%，移植 420 日後が 13%であった。 ・ CD20 陽性細胞の推移について，移植前が 27%，移植 1 日後が 0%，移植 25 日後が 0%，移植 420 日後が 13%であった。	・ 移植22 日後に拒絶反応が発現したが，ステロイド治療により回復した。移植 30 ヵ月後の時点で，肝機能は良好であった。
3	症例報告[24] (韓国)	3 例 ①43 歳 (HBV 肝硬変) ②54 歳 (HCC/HBV 肝硬変) ③63 歳 (HCC/HBV 肝硬変)	・移植 15 日前と移植 8 日前に 375mg/m^2 を 2 回投与。	・ 移植後に Tac，MMF，MP または PSL を開始。 ・ BXM を移植当日と移植 4 日目に投与。 ・ IVIG，PP を併用。 ・ 動注療法 (PGE1，MP，FOY) を実施。	① B 細胞は，移植前 13%から本薬投与 4 日後には 1%に減少し，その後も低値を維持した。9 ヵ月以上経過し 5%に回復した。 ② B 細胞は，移植前 20%から本薬投与 6 日後には 1%に減少し，移植 45 日後まで低値を維持した。 ③ B 細胞は，移植前 12%から本薬投与 4 日後には 1%に減少し，移植 27 日後まで低値を維持した。	① 移植 9 ヵ月後において，肝機能は良好。 ② 移植 43 日後の生検にて重篤な AMR が認められ，移植 45 日後に死亡。 ③ 移植27 日後に全身性炎症反応症候群を発現し，移植 28 日後に死亡。

付録 2.7.2.5-3　ABO 血液型不適合肝移植時の B 細胞推移に関する報告（海外）（続き）

No.	報告種類 （国）	対象患者	本薬の用法・用量	併用療法 （脱感作療法）	概要	有効性
4	症例報告[23)] （韓国）	3 例（平均 47.7 歳，40～52 歳） ①40 歳（HBV 肝硬変，HCC） ②51 歳（アルコール性肝硬変） ③52 歳（HBV 肝硬変，HCC）	・移植約 2 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与。 ① 10 日前 ② 16 日前 ③ 14 日前	・ 移植後に Tac，CPA または MMF，MP または PSL を開始。 ・ PP を併用。 ・ 動注療法（PGE1，MP）を実施。	・ 本薬投与後，3 例ともに CD20 陽性 B 細胞が急速に減少し，移植時には 1%以下となり，その後も低値を維持した。 ・ 各症例の CD20 陽性 B 細胞の推移は以下のとおり。 ① 移植前 12.9%，移植時 0.2%，3 ヵ月後 1.6%，6 ヵ月後 7 2%。 ② 移植前 16%，移植時 0.6%，3 ヵ月後 1.0%，6 ヵ月後 12.8%。 ③ 移植前 7.8%，移植時 0.1%，3 ヵ月後 0.9%，6 ヵ月後 7.0%。	・ 平均追跡期間 9.5 ヵ月（範囲：8.0～10.7 ヵ月）において，肝機能は正常であり，AMR 又は胆管合併症は認めなかった。
5	症例報告[25)] （韓国）	15 例（平均 51.8±9.4 歳） HBV/HCC：11 例 HBV 肝硬変：2 例 HCV 肝硬変：1 例 アルコール性肝硬変及び HCC：1 例	・移植 2 週前に 300mg/m^2 を 1 回投与。	・ 移植後からステロイドを開始，移植 2 日後から Tac，MMF を開始。 ・ BXM を移植当日と移植 4 日目に投与。 ・ IVIG，PP 併用。	・ 本薬投与後，CD19 陽性リンパ球が全例で 1%未満に減少し，6 ヵ月間以上低値を維持した。	・ 超急性期の AMR，及び肝動脈血栓と門脈血栓は認めなかった。

略語：ABO-C, ABO 血液型適合移植; ABO-I LT, ABO 血液型不適合移植肝移植; AMR，抗体関連型拒絶反応; BXM，バシリキシマブ; CPA，シクロホスファミド; FOY，ガベキサートメシル酸塩; HBIG，抗 HBs 人免疫グロブリン; HBV, B 型肝炎ウイルス; HCC，肝細胞がん; HCV, C 型肝炎ウイルス; IVIG，静注免疫グロブリン; MMF，ミコフェノール酸モフェチル; MP，メチルプレドニゾロン; PGE1，プロスタグランジン E1; PP，血漿交換; PSL，プレドニゾロン; Tac，タクロリムス.

付録 2.7.2.5-4　ABO 血液型不適合肝移植時の B 細胞推移に関する報告（国内）

No.	報告種類	対象患者	本薬の用法・用量	併用療法 (脱感作療法)	概要	有効性
1	後方視的解析 [15]	グループ 2： 移植前後期投与 8 例(29-66 歳) グループ 3： 移植前早期投与 5 例(35-60 歳) グループ 4： 移植前早期投与，脾摘 4 例（10-63 歳）	グループ 2： 移植 7 日前以降に 375mg/m^2 を 1 回投与 グループ 3/4： 移植 7 日前以前に 375mg/m^2 を 1 回投与 なお，グループ 1 の 17 例には本薬未投与。	・ 移植後ステロイドを投与，移植 1 日後から Tac/CPA を開始。CPA は移植 2 週後に MMF に切り替え。 ・ PP を併用。 ・ 動注療法（PGE1，MP）を実施。 ・ グループ 4 のみ脾摘を実施。	・ 末梢血 B 細胞除去率は移植前後期投与例のグループ 2 で 50% (4 例) で移植後に B 細胞が 5%以上に増加，早期投与例のグループ 3/4 は全例で移植後も 1 ヵ月以上低値が維持された。 ・ 本薬投与後，脾臓中の CD19 陽性 B 細胞は枯渇するが，リンパ節中では残存した。	・ AMR は，グループ 1 の 29%で認めたが，本薬投与のグループ 2 及び 3 では認めなかった。グループ 3 では急性細胞性拒絶反応も認めなかった。 ・ 死亡率は，グループ 1 が 41%，グループ 2 が 25%，グループ 3 が 20%であった。
2	後方視的解析 [16]	L 群：8 例 E 群：10 例 なお，本薬未投与の 19 例を N 群とした。	L 群： 移植 1-7 日前に本薬投与 E 群： 移植 8 日以上前に本薬投与	・ 詳細な記載なし。	・ L 群及び E 群で本薬投与前の CD19 陽性細胞に差はなかった。 ・ L 群の B 細胞は，移植時点で数パーセントの残存。 ・ E 群の B 細胞は，移植時点で十分除去され，移植後の再上昇も認められなかった。	・ N 群では 47.4%の症例に臨床的 AMR を認め，L 群では臨床的 AMR はみられなかったが，37.5%の症例が組織学的 AMR と診断され，E 群では臨床的にも組織学的にも AMR は認めなかった。
3	後方視的解析 [17]	37 例 脾摘あり 27 例 脾摘なし 10 例	脾摘あり： 移植前平均 17.7 日に 329.6mg/body を投与 脾摘なし： 移植前平均 26.6 日に 320.0mg/body を投与	・ Tac，PSL を投与。 ・ 動注療法（PGE1，MP） ・ CPA，経口 MMF を投与。 ・ PP を併用。 ・ 37 例中 27 例で脾摘を実施。	・ 血中 CD19 陽性細胞の推移： - 投与前 17.6%，移植時 1.1% - 脾摘あり：投与前 20.3%，移植時 1.2% - 脾摘なし：投与前 13.9%，移植時 0.6%（有意差なし）	・ 脾摘なし及び脾摘ありの症例について，AMR はそれぞれ 1 例に，急性細胞性拒絶反応はそれぞれ 6 例と 12 例，胆道炎はそれぞれ 6 例と 16 例，肝内胆管狭窄は脾摘ありの 2 例に認めた。 ・ 脾摘なし及び脾摘ありの 1 年生存率はそれぞれ 60%と 88.9%，3 年生存率は 60%と 84%であった。
4	後方視的解析 [18]	15 例	・移植 21 日前に 375mg/m^2 を 1 回投与。	・ 移植 7 日前から MMF を投与，再灌流後に MP を投与し，移植 1 日後から Tac または CyA を開始。 ・ IVIG，PP を併用。 ・ 脾摘を実施。	・ 本薬投与後，末梢血中から CD19 陽性細胞が消失，その後低値を維持し，移植後約 6 ヵ月後から回復。	・ 14 例で生存を認めた（追跡期間 5 ヵ月～5 年 6 ヵ月，1 例は移植 9 ヵ月後に事故死）。 ・ 生着率は 100%。 ・ AMR の疑いが 6 例で認められた。 ・ 急性細胞性拒絶反応が 4 例で認められた。

付録 2.7.2.5-4　ABO 血液型不適合肝移植時の B 細胞推移に関する報告（国内）（続き）

No.	報告種類	対象患者	本薬の用法・用量	併用療法 (脱感作療法)	概要	有効性
5	症例報告[26]	1 例（56 歳）	・移植前と移植4 ヵ月後に本薬投与。 ・投与量不明。	不明	・ 末梢血 CD19 陽性細胞は本薬投与直後に 25～30%から 5%以下に減少し，移植時以降も低値を維持した。 ・ 4 ヵ月後 38%に増加，再度本薬投与により減少。	記載なし
6	症例報告[27]	2 例 症例 1 : 1 歳，胆道閉塞 症例 2 : 42 歳，胆汁性肝硬変	症例 1 : 移植 6 日目より 3 日間，375mg/m^2 を 1 回投与，187mg/m^2 を 2 回投与（合計 3 回投与）。 症例 2 : 移植直後に 375mg/m^2 を 1 回投与。	・ 移植 3 日前から MMF を開始し，移植 12 時間前から Tac を開始した。移植時から MP を投与した。 ・ DSG，PP を併用。 ・ 症例 2 で脾摘を実施。	症例 1 : 本薬投与前の末梢血 CD19 陽性細胞が 74%，本薬投与 4 日後に検出限界以下となり，2 ヵ月以上持続した（59 日後 1%未満，71 日後 2%）。 症例 2 : 移植前の CD19 陽性細胞が 5.5%，投与 2 日後が 2 3%となり，その後も低値を維持した（14 日後，23 日後ともに 1.0%未満）。	症例 1: 移植 63 日後に急性拒絶反応を発現し，ステロイドパルス療法を行った。移植から 2 年経過した時点でステロイド抵抗性の拒絶反応や感染症は認めなかった。 症例 2: 移植 42 日後に急性拒絶反応を発現し，ステロイドパルス療法により治療した。移植から 1 年経過した時点でステロイド抵抗性の拒絶反応や感染症は認めなかった。
7	症例報告[28]	3 例 症例 1 : 22 ヵ月，胆管閉塞 症例 2 : 42 歳，胆汁性肝硬変 症例 3 : 54 歳，HCC	症例 1 : 移植後拒絶反応時 症例 2 : 移植直後 症例 3 : 移植直後 いずれも投与量不明	・ Tac を投与。移植 3 日前から MMF または AZ，MP を投与。 ・ 症例 2 で肝動脈注入を実施，症例 3 で門注療法を実施（PGE1，ステロイド）。 ・ PP を併用。 ・ 症例 1 と症例 2 に DSG を投与。 ・ 症例 2 と症例 3 で脾摘を実施。	症例 1: 移植後 3 ヵ月間，末梢血 CD19 陽性細胞が 1%未満であった。 症例 2 : 末梢血 CD19 陽性細胞が移植後 1 年以上にわたり 1%未満を維持した。 症例 3 : 移植 6 ヵ月後の末梢血 CD19 陽性細胞が 1%未満であった。	症例 1: 移植 3 日後に肝機能検査値が悪化し，移植 7 日後の生検にて，超急性拒絶反応を確認した。治療により回復し，移植 74 日後に退院した。移植 2 年 3 ヵ月後において，経過は良好。 症例 2: 移植 1 週間後に肝機能検査値が悪化し，治療後回復し，移植 102 日後に退院した。移植 1 年 5 ヵ月後において，経過は良好。 症例 3: 移植 6 ヵ月後において，拒絶反応の兆候は認めなかった。

付録 2.7.2.5-4　ABO 血液型不適合肝移植時の B 細胞推移に関する報告（国内）（続き）

No.	報告種類	対象患者	本薬の用法・用量	併用療法 （脱感作療法）	概要	有効性
8	症例報告[29]	3 例 症例 56：　1 歳，胆道閉鎖症 症例 65：　42 歳，原発性胆汁性肝硬変 症例 79：　54 歳, HCC, HBV	症例 56：(治療目的) 移植 6 日後に 375mg/m^2 を 1 回投与，移植 7 及び 8 日後に 187mg/m^2 を 2 回投与。 症例 65 及び症例 79： 移植直後に 375mg/m^2 を 1 回投与。	・ 移植 3 日前から MMF または AZ を開始，移植 12 時間前から Tac を開始，移植時から MP を投与。 ・ PP，DFPP を併用。 ・ 動注療法を実施（PGE1，MP） ・ DSG を投与，ステロイドパルスを実施。 ・ 成人例では脾摘を実施。	症例 56： CD19 陽性細胞が移植 20 ヵ月後まで 1%未満を維持。 症例 65 及び症例 79： CD19 陽性細胞が移植後 1 年以上 1%未満であった。	・ 症例 56 は本薬投与前に急性 AMR を発現したが，治療により回復し，生存。 ・ 症例 65 は急性 AMR を発現したが生存。 ・ 症例 79 は急性拒絶反応を認めなかったが，移植 41 ヵ月後に肝細胞がんの再発により死亡。
9	症例報告[30]	3 例 症例 1：　60 歳, HCV 肝硬変 症例 2：　25 歳，胆道閉鎖症肝硬変 症例 3：　58 歳，HBV 肝硬変，HCC	・移植 21 日前，14 日前及び 7 日前に 375mg/m^2 を投与（合計 3 回）。	・ 移植時から MP 又は PSL を投与。移植日から MMF を開始し，移植後から Tac を投与。 ・ 動注療法を実施（PGE1，MP，heparin）。 ・ PP を併用。 ・ 脾摘を実施。	・ すべての症例で，本薬 1 回目投与後に CD19 陽性細胞が 1%未満まで減少した。 ・ 症例 1：CD19 陽性細胞は投与前 7%，移植前 1%未満，9 ヵ月後 13%で回復傾向を認めた。 ・ 症例 2：CD19 陽性細胞は投与前 15%，移植前 0%，6 ヵ月後 35%で回復傾向を認めた。 ・ 症例 3：CD19 陽性細胞は投与前 7%，移植前 0%，移植 21 日後 0%であった。	症例 1: 移植 3 日後に抗 A 抗体価が 256 倍まで上昇したが，その後低下し，移植 18 ヵ月後において拒絶反応は認めず肝臓は機能している。 症例 2: 移植後，急性拒絶の徴候を示したが，ステロイドパルス療法にて回復。移植 1 年後において，肝機能は保たれている。 症例 3: 急性細胞性拒絶反応が 2 回発現したが，いずれもステロイドパルス療法にて回復した。移植 2 ヵ月後に腹腔内膿瘍による敗血症のため死亡した。
10	症例報告[40]	1 例（20 歳，Budd-Chiari 症候群）	・移植 16 日前に 500mg/body を 1 回投与，移植当日に 100mg/body を 1 回投与。	・ 移植約 2 週前から Tac，MMF を開始，移植時から MP を投与。 ・ PP を実施。 ・ PGE1，FOY を投与。 ・ BXM を移植当日と移植 4 日目に投与。	・ 脾臓組織中の CD19 又は CD20 陽性細胞は，移植当日には 1%以下となり，末梢血中の CD19 又は CD20 陽性細胞は移植 31 日後でも枯渇状態であった。	・ AMR 及び細胞性拒絶反応を認めなかった。

付録 2.7.2.5-4　ABO 血液型不適合肝移植時の B 細胞推移に関する報告（国内）（続き）

No.	報告種類	対象患者	本薬の用法・用量	併用療法 （脱感作療法）	概要	有効性
11	症例報告[41]	8 例（HBV3 例，HCV4 例，他 1 例）	・移植 2-3 週前に 375mg/m^2/回を投与し，移植当日に 100mg/body/回を投与。	・ 移植約 2 週前から MMF，CyA または Tac を開始。 ・ 門注療法を実施（PGE1，NM）。 ・ PP を併用。 ・ 8 例中 3 例で脾摘を実施。	・ 本薬初回投与後 2 週間で末梢血及び脾臓内の B 細胞（B-1，形質細胞）はほぼ完全に消失した。	・ AMR は認めず，全例で生着及び生存を認めた。
12	症例報告[31]	5 例（20-55 歳）	375mg/m^2 を 1 回投与。 移植 3 日前：2 例 移植 22 日前：1 例 移植 29 日前：1 例 移植 36 日前：1 例	・ 移植 7 日前から MMF，移植後 3 日以内に Tac または CyA を開始，移植時から MP または PSL を投与。 ・ IVIG，PP を併用。 ・ 門注療法を実施（PGE1，MP，蛋白分解酵素阻害剤）。 ・ 脾摘を実施。	・ 移植 3 日前投与の場合も含めて，全例で移植時の B 細胞は 0%となった。 ・ 移植 3 ヵ月後に 2 例でわずかな B 細胞の回復が認められ（0.3%，1.4%），6 ヵ月後では 3 例で回復傾向が確認された（4.1%，3.3%，0.9%）。	・ 全例で生存を認めた（生存期間 5-41 ヵ月）。 ・ 移植 3 日前投与の 2 例で，それぞれ移植 4 日後，又は移植 7 日後に AMR を認め，また同一の 2 例において急性細胞性拒絶がそれぞれ移植 1 年後，又は移植 3 年後に認められた。 ・ 移植 29 日前投与の 1 例に，移植 3 ヵ月後に急性細胞性拒絶反応を認めた。
13	症例報告[42]	7 例 ①69 歳，HCV/HCC ②55 歳，原発性胆汁性肝硬変 ③51 歳，HBV/HCC ④46 歳，巨大肝血管腫 ⑤25 歳，原発性硬化性胆管炎 ⑥53 歳，アルコール性肝硬変 ⑦62 歳，HCV/HCC	・移植の 4 週から 2 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与。	・ 移植 7 日前から MMF を開始，移植時からステロイドを投与し，移植後に Tac を開始。 ・ PP を併用。 ・ 脾摘を実施。	・ 全例で CD20 陽性リンパ細胞が移植前に 0%となり，本薬の効果が移植後 3 ヵ月以上持続した。	・ 平均観察期間 852 日において，全例で，生着及び生存を認めた。 ・ AMR は認めなかった。 ・ 1 例で，移植 71 日後に細胞関連型拒絶反応を認めた。

付録 2.7.2.5-4　ABO 血液型不適合肝移植時の B 細胞推移に関する報告（国内）（続き）

No.	報告種類	対象患者	本薬の用法・用量	併用療法 （脱感作療法）	概要	有効性
14	症例報告[43]	IgG 抗体価が高値（ピーク時 1：8192）の 1 例（58 歳，HBV/HCC）	・移植 98 日前（当初予定の 14 日前）と 91 日前（同 7 日前）に 375mg/m^2 を 2 回投与。 ・ドナー事情（潰瘍性大腸炎）により移植延期後，移植 7 日前に 188mg/m^2 を 1 回投与。	・移植前から CPA を開始し，移植時から Tac，MP または PSL を投与，移植 21 日後から MMF を開始。 ・門脈注入を実施（PGE1，FOY，MP）。 ・PP を併用。 ・HBIG を投与（移植後 1-3 日）。 ・脾摘を実施。	・移植 98 日前と移植 91 日前の投与の際，本薬投与後 CD19 陽性細胞が急速に減少した（投与前 7 5%から 0.5%未満）。 ・末梢血 B 細胞は本薬投与後枯渇し，移植 70 日後まで低値を維持したが，その後徐々に増加し，移植 267 日後には投与前の値まで回復した。 ・摘出した脾臓の胚中心で CD20 陽性細胞の消失，CD138 陽性細胞（形質細胞）の残存を確認した。	・移植 4 週後，移植臓器の機能は良好であった。 ・AMR 及び急性細胞性拒絶反応を認めず，胆管異常も認めなかった。
15	症例報告[44]	1 例（23 歳，原発性硬化性胆管炎）	・移植 14 日前と 7 日前に 375mg/m^2 を 2 回投与。	・移植 7 日前から Tac を開始，移植時からステロイドを投与，移植後 MMF を開始。 ・PP を併用。 ・Hassab 手術（脾摘+静脈瘤治療）を実施。	・末梢血 CD19 陽性細胞は，本薬投与前 13.4%，投与 1 回目直後 2.3%，2 回目直後 0 9%，手術当日 0%であった。 ・脾臓の CD19 陽性細胞は，手術当日 1.2%で，免疫組織染色では，本薬 2 回投与後も脾臓胚中心に CD20 陽性細胞が残存していた。	・AMR は認めなかったが，細胞性拒絶反応が移植 15 日後に発現した。 ・移植 390 日後時点で肝機能は維持されていた。
16	症例報告[45]	1 例（47 歳，HCV 肝硬変）	・移植 2 週前と移植直後に 375mg/m^2 を 2 回投与。	・移植時 7 日前から MMF，PSL を開始。 ・移植後 Tac を開始。 ・脾摘を実施。 ・HBIG，エンテカビルを投与。 ・門注療法を実施（PGE1，FOY）。 ・退院後，MMF 及び Tac は Mz 及び CyA に変更。	・移植 2 週前の本薬投与後，CD19 又は CD20 陽性 B 細胞が消失。 ・CD19 陽性細胞：投与前 16.5%，移植前日 0.8%，移植 1 日後 0.1%未満，移植 35 日後 0.1%未満。 ・CD20 陽性細胞：投与前 19.5%，移植前日 0.1%未満，移植 1 日後 0.1%未満，移植 35 日後 0.1%。	・移植 7 日後，急性拒絶反応の疑いにてステロイド及び MMF を一時的に増量し肝機能は回復した。 ・移植 30 日後の生検でも拒絶反応の徴候は認めなかった。

付録 2.7.2.5-4　ABO 血液型不適合肝移植時の B 細胞推移に関する報告（国内）（続き）

No.	報告種類	対象患者	本薬の用法・用量	併用療法 （脱感作療法）	概要	有効性
17	症例報告[46]	1 例（47 歳，HBV）	・移植 1 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与。	・ 移植後から MMF を開始，移植 1 日後から Tac を開始。 ・ 動注療法を実施（PGE1，MP） ・ PP を併用。 ・ 脾摘を実施。	・ CD19 陽性細胞は，投与前が 22.8%，本薬投与 2 日後に 0.1%へ減少した。 ・ 移植 136 日後に重篤な肺炎により呼吸不全を再発し，その時点の末梢血 CD19 陽性細胞は 1%未満であった（肺炎は治療により回復）。 ・ B 細胞は本薬投与 12 ヵ月後も低値を維持していた。	・ 移植後，急性拒絶反応は認めなかった。
18	症例報告[16]	3 例 症例 1：原発性胆汁性肝硬変 症例 2：C 型肝硬変 症例 3：C 型肝硬変	症例 1： 移植 14 日前に 300mg/body を 1 回投与。 症例 2： 移植 17 日前に 300mg/body を 1 回投与。 症例 3： 移植 19 日前に 300mg/body を 1 回投与。	・ Tac，MMF，ステロイドを投与。 ・ PP を併用。	症例 2： 移植 7 日目に末梢血 CD19 陽性細胞が検出されなかった。 症例 3： 投与 10 日後，末梢血 CD19 陽性細胞は 3%であり，14 日後に 0.7%まで減少した。CD20 陽性細胞は投与 3 日後に 0%となったが，本薬でエピトープがマスクされ，陽性細胞が存在しても検出できなかった可能性があった。当該患者は巨脾であった。	症例 1: 移植 1 ヵ月後に AMR による肝内胆管病変を認め，移植 4 ヵ月後の胆膵内視鏡検査で肝内胆管に不整狭窄像の進行が認められたが，移植 1 年 6 ヵ月後において，軽度の肝機能異常が持続しているものの，安定した状態が続いている。 症例 2: 移植 7 日後に，抗体価が 1024 倍まで上昇し，AMR と診断，ステロイドパルス療法を施行。その後抗体価は低下し，肝機能も改善，移植 38 日後に軽度の急性細胞性拒絶反応を認めたが，移植 2 ヵ月後に退院した。

略語：AMR, 抗体関連型拒絶反応; AZ, アザチオプリン; BXM, バシリキシマブ; CPA, シクロホスファミド; CyA, シクロスポリン; DFPP, 二重膜濾過血漿交換法; DSG, 15-デオキシスパガリン; FOY, ガベキサートメシル酸塩; HBIG, 抗 HBs 人免疫グロブリン; HBV, B 型肝炎ウイルス; HCC, 肝細胞がん; HCV, C 型肝炎ウイルス; IVIG, 静注免疫グロブリン; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; MP, メチルプレドニゾロン; Mz, ミゾリビン; NM, ナファモスタットメシル酸塩; PGE1, プロスタグランジン E1; PP, 血漿交換; PSL, プレドニゾロン; Tac, タクロリムス.

付録 2.7.2.5-5　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の薬物動態に関する報告（国内）

No.	報告種類	対象患者	本薬の用法・用量	併用療法 (脱感作療法)	概要	有効性
1	後方視的解析[8]	25 例 ①13 例（平均 42.9 歳，男女 9：4） ②6 例（平均 46.5 歳，男女 6：0） ③6 例	移植 14 日前と移植 1 日前に本薬を 2 回投与 ①375mg/m^2 ②100mg/m^2 ③100mg/body	① 移植 28 日前から MMF，MP を開始，移植 2 日前から CyA または Tac を開始，BXM を移植当日と移植 4 日目に投与，PP 又は DFPP を併用。 ② 移植 28 日前から MMF，MP，CyA 又は Tac を開始，PP 又は DFPP 併用を併用。 ③ 移植 28 日前から MMF，MP，CyA 又は Tac を開始。症例によっては BXM を移植当日と移植 4 日目に投与，PP，DFPP 又は IA を併用。	・ 用量に応じた血中濃度を認めた。②は①の半分以下であった。 ・ CD19 又は CD20 陽性細胞について，②では①の場合と同様に減少し，5～6 週間後も低値を維持した。	① 生存率 100%（13 例/13 例），生着率 92.3%（12 例/13 例）。 ② 生存率 100%（6 例/6 例），生着率 100%（6 例/6 例）。 ③ 具体的データなし。 ・ 2004 年 9 月以降実施の 25 例について，生存率 100%（25 例/25 例），生着率 96%（24 例/25 例）。
2	後方視的解析[9]	42 例（平均 44.0 歳，12-68 歳） グループ 1：13 例 グループ 2：11 例 グループ 3：18 例	・ 移植 14 日前と移植 2 日前に本薬を 2 回投与。 グループ 1：375mg/m^2 グループ 2：100mg/m^2 グループ 3：100mg/body	・ 移植 1 ヵ月前から MMF, MP, CNI を開始。 ・ DFPP，PP 又は IA を併用。 ・ BXM を投与	・ 血中濃度はグループ 2, 3 がグループ 1 に比べ有意に低値であった（p=0.009）。ただし, CD19, CD20, CD21 及び CD22 陽性細胞は同様に抑制された。	・ 生存率及び生着率はグループ 1 が 100%と 92.3%，グループ 2 及びグループ 3 はいずれも 100%であった（有意差なし）。 ・ 急性拒絶反応はグループ 1 に 5 例（38.4%），グループ 2 に 3 例（27 2%），グループ 3 に 1 例（5.6%）認められ，急性 AMR はグループ 1 に 1 例のみであった。
3	症例報告[32)33)]	4 例	・ 移植 21 日前，14 日前及び 8 日前に 375mg/m^2 を 3 回投与（1 例目のみ 375mg/m^2/週 を 4 回投与）。	・ Tac または CyA，MMF，MP を投与。 ・ ALG または BXM を投与。 ・ DFPP を併用。 ・ 脾摘を実施。	・ 本薬 3 回投与後の本薬最高血中濃度は，脾摘前日の 143.7±44.7μg/mL であり，3～4 回の DFPP 後に 25.1±9 2μg/mL（血中最高濃度の約 20%）へ減少し，その後 6 ヵ月間は 15.0～20.0μg/mL を維持した。	・ 急性期において，AMR もしくは細胞性拒絶反応は認められなかった。 ・ 277.5 日の観察期間（平均値）において，4 例の腎機能は良好であった。

略語：ALG，抗リンパ球グロブリン; AMR，抗体関連型拒絶反応; BXM，バシリキシマブ; CNI，カルシニューリン阻害剤; CyA，シクロスポリン; DFPP，二重膜濾過血漿交換法; IA，免疫吸着; MMF，ミコフェノール酸モフェチル; MP，メチルプレドニゾロン; PP，血漿交換; Tac，タクロリムス.

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）

2.7.3　臨床的有効性（腎移植）

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-Id	ABO-identical	ABO 血液型一致（移植）
AMR	antibody-mediated rejection	抗体関連型拒絶反応
C4d	－	抗体関連型拒絶反応の病理診断に使用される指標（補体の代謝産物）
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	
CD21	cluster of differentiation 21	
CD22	cluster of differentiation 22	
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
DFPP	double filtration plasmapheresis	二重膜濾過血漿交換療法
DSA	donor specific antibodies	ドナー特異的抗体
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	full analysis set	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
IA	immunoadsorption	免疫吸着
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

略語	英名	和名及び定義
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
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
LON	late-onset neutropenia	遅発性好中球減少
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議による国際医薬用語集
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MRSE	methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis	メチシリン耐性表皮ブドウ球菌
PCM	positive cross-match	クロスマッチ陽性
PE	plasma exchange	血漿交換
PP	plasmapheresis	血漿交換
PPS	per protocol set	評価可能症例を対象とした解析集団
PRA	panel-reactive antibody	パネル反応性抗体
QOL	quality of life	生活の質
RDT	related donor transplantation	血縁者間移植
SDT	spousal donor transplantation	配偶者間移植

目次

2.7.3　臨床的有効性 5
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要 5
2.7.3.1.1.1　ABO 血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関する IDEC-C2B8 の一般臨床試験（実施計画書番号：IDEC-C2B8-T1） 5
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.3.2.1　IDEC-C2B8-T1 試験 7
2.7.3.2.1.1　有効性評価の対象患者 7
2.7.3.2.1.2　有効性評価の結果 7
2.7.3.2.1.3　主要評価項目 8
2.7.3.2.1.4　副次的評価項目 8
2.7.3.2.1.5　その他の評価項目 9
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.3.3.1　試験対象集団 10
2.7.3.3.1.1　解析対象集団 10
2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースライン時特性 10
2.7.3.3.1.3　治験実施計画書からの逸脱症例 12
2.7.3.3.1.4　治験薬の投与状況 13
2.7.3.3.1.5　観察中止症例 14
2.7.3.3.1.6　市販後に使用が予想される患者集団 14
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 14
2.7.3.3.2.1　ABO 血液型不適合腎移植後の抗体関連型拒絶反応の無発現率 15
2.7.3.3.2.2　ABO 血液型不適合腎移植後の腎生着率 22
2.7.3.3.2.3　ABO 血液型不適合腎移植後の生存率 27
2.7.3.3.2.4　併用薬剤・処置について 33
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 34
2.7.3.3.3.1　小児での使用について 34
2.7.3.3.3.2　サブグループ解析の結果 35
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 36
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 38
2.7.3.5.1　効果の持続 38
2.7.3.5.2　耐薬性 38
2.7.3.6　付録 39

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

ABO 血液型不適合腎移植（以下，ABO-I KT）時の抗体関連型拒絶反応（以下，AMR）の抑制を目的としたリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下，本薬）投与の有効性は，本邦で全薬工業株式会社が実施した IDEC-C2B8-T1 試験（一般臨床試験）により評価した。

また，ABO-I KT での本薬投与に関する国内外の公表論文についても合わせて検討した。公表論文の概要については付録 2.7.3.6-7 及び付録 2.7.3.6-8 に示した。

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

2.7.3.1.1.1　ABO 血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関する IDEC-C2B8 の一般臨床試験（実施計画書番号：IDEC-C2B8-T1）

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%）[47)]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。なお医薬品医療機器総合機構より，「[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（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，ミコフェノール酸モフェチル，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）の上昇を認める，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, および肺移植　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，拒絶反応無発現率，及び症例の生存率とした。

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, 末梢血中 B 細胞（CD19, CD20），末梢血中 T 細胞（CD3，CD4，CD8）の推移，末梢血中 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。

安全性について，有害事象及び臨床検査値データを集計し，背景因子との解析を行った。有害事象について，Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) ver 16.1 で読み替えた後，集計を行った。重症度は，「有害事象共通用語規準　ver.4.0 日本語訳 JCOG 版（2011 年 4 月 25 日）」を用いて判定した。

有効性評価に係わる解析集団は, 本治験に登録された症例のうち, 本薬を 1 回以上投与し，腎移植を行った全ての症例を full analysis set（FAS 解析対象集団）とし，本治験に登録された症例のうち，選択基準・除外基準に適合し，移植直前の抗 A 抗 B 血液型抗体価（IgG）が 32 倍以下であり，本薬を本治験実施計画書通りに 2 回投与し，腎移植を行った症例を per protocol set（PPS 解析対象集団）とした。安全性評価に係わる解析集団は，本治験に登録された症例のうち，治験の完了・中止にかかわらず，本薬が 1 回以上投与された症例とした。

主要評価項目は PPS 解析対象集団について評価を行い，参考として FAS 解析対象集団についても評価を行った。また副次的評価項目は PPS 解析対象集団及び FAS 解析対象集団について評価を行った。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　IDEC-C2B8-T1 試験

2.7.3.2.1.1　有効性評価の対象患者

IDEC-C2B8-T1 試験では，ABO-I KT 患者 20 例が登録され，本薬が 1 回以上投与され，腎移植を実施した 18 例を full analysis set（以下，FAS 解析対象集団）とし，登録された 20 例のうち，選択基準・除外基準に適合し，移植直前の抗 A 抗 B 血液型抗体価（IgG）が 32 倍以下であり，本薬を本治験実施計画書どおりに 2 回投与し，腎移植を行った 17 例を per protocol set（以下，PPS 解析対象集団）とした。

2.7.3.2.1.2　有効性評価の結果

FAS 解析対象集団，PPS 解析対象集団ともに抗血液型抗体（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 2.7.3.2.1.2-1）。

表 2.7.3.2.1.2-1　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 法によった。
*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。

2.7.3.2.1.3　主要評価項目

主要評価項目である「移植 4 週後(day 28)までの抗血液型抗体（抗 A 抗 B 抗体）に起因する AMR の無発現率」は，PPS 解析対象集団 17 例で 100%（95%信頼区間[以下，95% CI] 80.5-100%），FAS 解析対象集団 18 例で 100%（95% CI 81.5-100%）であった。

1 例（症例 No.16）において，移植 2 日後に拒絶反応との関連性が不明の有害事象（手術後の消化器症状，grade 2），移植 3 日後に移植腎抗体関連型拒絶反応が報告され，移植 7 日後の腎生検にて AMR が認められたが，抗 HLA 抗体（donor specific antibodies，DSA）に起因するものであり，抗 A 抗 B 血液型抗体の上昇は認めず，抗 A 抗 B 血液型抗体に起因するものではないことが確認された。

別の 1 例（症例 No.7）において，移植 6 週後に拒絶反応の疑いに対してステロイドパルス療法を行ったが，本例では腎生検は実施せず，最終的に担当医師により拒絶反応ではないと判断された。

2.7.3.2.1.4　副次的評価項目

副次的評価項目である移植 24 週後（day 168）及び移植 48 週後(day 336)における腎生着率は FAS 解析対象集団でいずれも 100%（95% CI 81.5-100%），PPS 解析対象集団でも 100%（95% CI 80.5-100%）であった。また移植 24 週後（day 168）及び移植 48 週後(day 336)における症例の生存率も FAS 解析対象集団で 100%（95% CI 81.5-100%），PPS 解析対象集団でも

100%（95% CI 80.5-100%）であった。一方移植 24 週後（day 168）及び移植 48 週後(day 336)までの拒絶反応発現率は，1 例（No. 16）で抗 HLA 抗体に起因する AMR の発現が認められたため, FAS 解析対象集団では移植 24 週後, 移植 48 週後とも拒絶反応無発現率は 94.4%（17 例/18 例），PPS 解析対象集団でも移植 24 週後，移植 48 週後とも拒絶反応無発現率は 94.1%（16 例/17 例）であった。

2.7.3.2.1.5　その他の評価項目

移植腎の機能について，血清クレアチニン，eGFR，尿蛋白の推移を確認した（5.3.5.2-1 11.4.1.4.1）。血清クレアチニン値は移植後有意に低下し，移植 1 週後以降も維持した。eGFR 値は移植後有意に改善し，移植 1 週後以降も維持された。尿蛋白は移植後から有意な低下が認められた。

血中の抗 A 抗 B 血液型 IgG 及び IgM 抗体の推移を確認した（5.3.5.2-1 11.4.1.4.2）。IgM 抗体 A 型，IgM 抗体 B 型及び IgG 抗体 A 型のいずれにおいても，移植当日から移植後にかけて有意な低下が認められた。IgG 抗体 B 型では移植当日から移植後に低下傾向は認めたが，有意な低下は認めなかった。

末梢血中 B 細胞及び T 細胞の推移について（5.3.5.2-1 11.4.1.4.3），末梢血 B 細胞（CD19/CD20 陽性細胞）は，いずれも本薬第 1 回投与後の移植 1 週前には枯渇状態となり，以降枯渇状態が持続し，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。末梢血 T 細胞（CD3/CD4/CD8 陽性細胞）については特定の変化は認められなかった。また HACA を発現した症例は認められなかった（5.3.5.2-1 11.4.1.4.4）。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　解析対象集団

ABO 血液型不適合腎移植を対象とした IDEC-C2B8-T1 試験では, 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 例を対象に主要な有効性の解析が行われた。

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースライン時特性

ABO-I KT を対象とした IDEC-C2B8-T1 試験に登録された症例について，人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.2-1 に示す。

レシピエントの移植時年齢は，登録症例 20 例が 23 歳から 59 歳（中央値：45.5 歳），FAS 解析集団 18 例が 23 歳から 59 歳（中央値：45.5 歳），PPS 解析集団 17 例が 23 歳から 59 歳（中央値：45 歳）であった。小児は対象としなかった。

ドナー年齢は，登録症例 20 例が 43 歳から 76 歳（中央値：56 歳），FAS 解析集団 18 例が 43 歳から 76 歳（中央値：56 歳），PPS 解析集団 17 例が 43 歳から 76 歳（中央値：57 歳）であった。

男性の割合が若干高く, 登録症例 20 例で 12 例（60.0%）, FAS 解析集団 18 例で 10 例（55.6%），PPS 解析集団 17 例で 10 例（58.8%）であった。

20 例中，透析歴は 13 例（65.0%）にあり，20 例全例（100%）に合併症を認めた。また，慢性腎臓病のステージは第 5 期が 19 例（95.0%），CMV 抗体陽性が 17 例（85.0%）であった。

登録時の抗 A 抗 B 血液型抗体価（IgG）は，4 倍が 4 例（20.0%）で最も多かったが，2 倍以下が 6 例（30.0%），また 64 倍以上が 5 例（25.0%）であった。一方 IgM は 16 倍と 128 倍が多く，各 5 例（25.0%）であった。

表 2.7.3.3.1.2-1　ABO-I KT を対象とした IDEC-C2B8-T1 試験登録症例の人口統計学的特性

			登録症例	FAS 解析集団	PPS 解析集団
症例数			20	18	17
レシピエント年齢(歳)		平均値	42.3	42.2	41.3
		標準偏差	11.7	12.3	12.1
		中央値	45.5	45.5	45
		最小値	23	23	23
		最大値	59	59	59
レシピエント性別	男	症例数	12	10	10
		割合(%)	60.0	55.6	58.8
	女	症例数	8	8	7
		割合(%)	40.0	44.4	41.2
レシピエント血液型	A	症例数	7	6	6
		割合(%)	35.0	33.3	35.3
	B	症例数	6	5	5
		割合(%)	30.0	27.8	29.4
	O	症例数	7	7	6
		割合(%)	35.0	38.9	35.3
レシピエント身長(cm)		平均値	163.5	162.9	163.8
		標準偏差	9.8	10.2	9.8
		中央値	165	164.5	165
		最小値	147	147	147
		最大値	180	180	180
レシピエント体重(kg)		平均値	64.6	62.7	63.6
		標準偏差	17.3	16.5	16.5
		中央値	66	64	65
		最小値	40	40	40
		最大値	95	95	95
レシピエント腎不全ステージ(期)	IV	症例数	1	1	1
		割合(%)	5.0	5.6	5.9
	V	症例数	19	17	16
		割合(%)	95.0	94.4	94.1
ドナー同意取得時の年齢(歳)		平均値	56.5	56.2	56.4
		標準偏差	8.4	8.4	8.6
		中央値	56	56	57
		最小値	43	43	43
		最大値	76	76	76
ドナー性別	男	症例数	8	8	7
		割合(%)	40.0	44.4	41.2
	女	症例数	12	10	10
		割合(%)	60.0	55.6	58.8

表 2.7.3.3.1.2-1　ABO-I KT を対象とした IDEC-C2B8-T1 試験登録症例の人口統計学的特性（続き）

			登録症例	FAS 解析集団	PPS 解析集団
症例数			20	18	17
ドナー血液型	A	症例数	8	7	6
		割合(%)	40.0	38.9	35.3
	B	症例数	4	3	3
		割合(%)	20.0	16.7	17.6
	AB	症例数	8	8	8
		割合(%)	40.0	44.4	47.1
レシピエント輸血歴	有	症例数	4	4	4
		割合(%)	20.0	22.2	23.5
	無	症例数	15	13	12
		割合(%)	75.0	72.2	70.6
	不明	症例数	1	1	1
		割合(%)	5.0	5.6	5.9
レシピエント透析歴	有	症例数	13	12	11
		割合(%)	65.0	66.7	64.7
	無	症例数	7	6	6
		割合(%)	35.0	33.3	35.3
レシピエント CMV 抗体	陽性	症例数	17	16	15
		割合(%)	85.0	88.9	88.2
	陰性	症例数	3	2	2
		割合(%)	15.0	11.1	11.8
レシピエント既往歴の有無	有	症例数	7	7	7
		割合(%)	35.0	38.9	41.2
	無	症例数	13	11	10
		割合(%)	65.0	61.1	58.8
レシピエント合併症の有無	有	症例数	20	18	17
		割合(%)	100	100	100
	無	症例数	0	0	0
		割合(%)	0	0	0

参照：5.3.5.2-1 表 14.1.1-1。

2.7.3.3.1.3　治験実施計画書からの逸脱症例

IDEC-C2B8-T1 試験では，登録された 20 症例のうち，本薬を 1 回以上投与し，腎移植を行った 18 例を有効性の FAS 解析対象集団とした。さらに登録症例のうち，選択基準・除外基準に適合し，移植直前の抗 A 抗 B 血液型抗体価（IgG）が 32 倍以下であり，本薬を治験実施計画書どおりに 2 回投与し，腎移植を行った 17 例を有効性の PPS 解析対象集団とした。

IDEC-C2B8-T1 試験において，2 例が FAS 解析対象集団から除外された。1 例（No.1）は本薬投与の 6 日後に重篤な有害事象（出血を伴う十二指腸潰瘍）が発現し，医師の判断により治験を中止したもの，他の 1 例（No.20）はドナーの事情（大腸ポリープ内視鏡的粘膜切除術実施）による移植延期により治験を中止したもので，いずれも 2 回目の本薬投与及び腎移植は実施されなかった。

また移植直前の抗 A 抗 B 抗体価（IgG）が 256 倍と規定（32 倍以下）を満たしていなかった 1 例が PPS 解析対象集団から除外された。この 1 例については，予定どおり移植は実施され，規定の最終観察日まで治験を継続した。

IDEC-C2B8-T1 試験における治験実施計画書からの逸脱について表 2.7.3.3.1.3-1 に示した。逸脱は全登録症例 20 例中 17 例に 69 件認められ，その他とされた内容で最も多かったのは臨床検査の欠測（34 件）であった。

緊急の危険回避による逸脱は 2 例（症例 No.11，No18）に 2 件認められ，いずれも表中の d に該当する禁止されている併用薬剤（移植 1 日前の血漿交換中のアレルギー反応に対するソル・コーテフ）の使用であった。

なお，治験終了後の施設外検閲会兼効果・安全性評価委員会にて選択・除外基準の逸脱と判定された例が 1 例（症例 No.1，ヘモグロビン値選択基準逸脱）あったが，本症例は有害事象発現のため腎移植施行前に治験から脱落している。

表 2.7.3.3.1.3-1　IDEC-C2B8-T1 試験の逸脱症例

逸脱の分類	例数
a： 選択・除外基準を満たしていないにもかかわらず，治験に組み入れられた被験者	4 件
b： 治験期間中に中止基準に該当するようになったが，中止されなかった被験者	0 件
c： 治療方法や用量が不適切（投与規定違反）であった被験者	3 件
d： 禁止されている併用療法を受けた被験者	4 件
e： 主要評価項目に関わる観察の不備があった被験者	4 件
f : その他	54 件

参照 5.3.5.2-1　表 10.1-1，表 11.1-1，付録 16.2.2-1 から作成。

2.7.3.3.1.4　治験薬の投与状況

ABO-I KT を対象とした IDEC-C2B8-T1 試験では，登録 20 例のうち実施計画書の規定に従い本薬を移植 14 日前及び 1 日前の 2 回投与した症例は 18 例，移植 14 日前の 1 回目のみの投与は 2 例であった。1 回目のみの投与 2 例は，いずれも 1 回目の投与後，移植の前に治験が中止された。規定外投与は 5 例 5 件で，治験の中止以外の理由による投与中止はなかった（表 2.7.3.3.1.4-1）。

投与量については，実施計画書で規定された量（375 mg/m^2/回）からの変更はなかった。

表 2.7.3.3.1.4-1　本薬投与状況

症例	例数	時期		内容
		移植 2 週前	移植 1 日前	
全登録	20 例	—	—	症例 No. 1～20
投与実施	—	20 例	18 例	
投与未実施	—	0	2 例	
規定投与	—	19 例(95.0%)	16 例(80.0%)	
規定外投与	5 例	1 例(5.0%)	4 例(20.0%)	
中断	1	0	1	症例 No.5[*1]
減速	0	0	0	
中止	0	0	0	
規定外時間の速度上昇	2	1	1	症例 No.7, No.16
投与未実施	2	0	2	症例 No. 1, No. 20[*2]

*1 嘔吐により中断，その後規定どおり再開し投与終了。
*2 治験中止による。
参照: 5.3.5.2-1 表 11.3.1-1～3 より作成。

2.7.3.3.1.5　観察中止症例

IDEC-C2B8-T1 試験での治験中止は本薬投与 1 回目の後の 2 例（重篤な有害事象，及びドナーの事情による中止，2.7.3.3.1.3 参照）のみで，本薬を 2 回投与し，移植を実施した 18 例は全例観察期間終了まで試験を継続でき，観察期間中の中止例はなかった。

2.7.3.3.1.6　市販後に使用が予想される患者集団

本一変申請は，ABO-I KT において，移植前の脱感作療法期間中に本薬を投与し，レシピエントの B 細胞を傷害・枯渇して抗 A 抗 B 血液型抗体を除去するとともに，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より，AMR の発現を抑制する効能・効果及び用法・用量を追加することを目的としている。

IDEC-C2B8-T1 試験では，ABO-I KT が予定されている患者が登録され，さらに国内外の公表論文において，ABO-I KT に対して本薬が使用された報告が確認されている。

市販後に本薬の使用が予想される患者集団は，ABO-I KT が予定される患者であり，IDEC-C2B8-T1 試験に登録された患者と相違はない。また，国内外の公表論文で対象とされた患者も ABO-I KT を実施した患者である。

以上より，本一変申請の評価資料の対象患者は，市販後に使用が予想される患者集団である。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

ABO-I KT を対象とする IDEC-C2B8-T1 試験，及び国内外の公表論文について，本薬投与に関する有効性の結果を検討した。

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。

このうち本薬が使用され，用法・用量，有効性の結果が記載されていることが確認された公表論文のうち，前方視的試験，又は，後方視的に複数の施設により行われた調査、群間比較の検討、及び概ね 20 例以上の症例に関する集計が行われた公表論文（以下，後方視的解析）で示された有効性について確認し，以下に示した。なお，症例報告を含む公表論文の概要を付録 2.7.3.6-7 及び付録 2.7.3.6-8 に示した。

2.7.3.3.2.1　ABO 血液型不適合腎移植後の抗体関連型拒絶反応の無発現率

ABO-I KT 患者を対象とする IDEC-C2B8-T1 試験において，抗 A 抗 B 血液型抗体に関連する AMR を発現した症例は認められず，移植 4 週後の無発現率は 100%であった。移植 48 週後までの拒絶反応無発現率は，1 例で抗 HLA 抗体に起因する AMR の発現が認められたため，FAS 解析集団は 94.4%（17 例/18 例），PPS 解析対象集団は 94.1%（16 例/17 例）であった。IDEC-C2B8-T1 試験の結果と歴史的対照について，移植後 6 ヵ月時点の拒絶反応無発現率を比較すると（表 2.7.3.3.2.1-1），IDEC-C2B8-T1 試験の AMR 無発現率（FAS 解析集団 94.4%，PPS 解析対象集団 94.1%）は，歴史的対照（80.4%～96.5%）と比較して劣る結果ではないと考えられた。

表 2.7.3.3.2.1-1　ABO-I KT 後の AMR 無発現率に関する IDEC-C2B8-T1 試験結果と歴史的対照の比較

対象	治療内容	6 ヵ月時点の 拒絶反応無発現率
IDEC-C2B8-T1 試験（FAS）	ABO-I KT 本剤有 脾摘無	94.4%（5.6%）*1
IDEC-C2B8-T1 試験（PPS）		94.1%（5.9%）*1
ABO-I KT	本剤有*2	（3.5%，8.3%）*1*3 11) 47)
	本剤無 脾摘有	（13.3%，19.6%）*1*3 11) 47)
ABO 血液型一致移植/ABO-C KT	本剤無	（9.1%，10.8%）*1*3 11) 47)
	本剤無	27.2%*4 175)

*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 を含む。
*2 脾摘の有無は確認できていない。
*3 2 報の文献に記載された AMR 発現率を併記した。
*4 1 報の文献における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 P.77 表 11.4.1.3-1 及び P.152-156 表 14.2.8-1 改変。

また，国内外の公表論文より，前方視的試験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急性の AMR 無発現率が確認可能であった公表論文の成績を表 2.7.3.3.2.1-2 及び表 2.7.3.3.2.1-3 に示した。

国内報告の AMR 無発現率は 84.6%～100%，海外報告の AMR 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。

ABO-I KT における本薬の AMR 抑制効果は，国内外の公表論文より，国内の成績が若干良好であると考えられるが，国内外で大きく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ないと考えられた。

表 2.7.3.3.2.1-2　本薬を含む脱感作療法を実施後に ABO-I KT を行った場合の急性 AMR 無発現率の一覧表（国内の公表論文）

解析方法	公表論文情報	AMR 無発現率[*1]
後方視的解析	相川，ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010- 2010; 17-20.[13)]	93.3% （14 例/15 例）
後方視的解析	Ishida, Transpl Immunol 2013; 28(2-3): 93-99.[48)]	94.2% （49 例/52 例）
後方視的解析	打田，今日の移植 2009; 22: 180-186. [49)]	100% （17 例/17 例）
後方視的解析	剣持，今日の移植 2009; 22: 193-197.[50)]	100% （9 例/9 例）
後方視的解析	剣持，日本臨牀 2010; 68: 2291-2295.[51)]	100% （56 例/56 例）
後方視的解析	Kohei, Am J Transplant 2012; 12(2): 469-476.[11)]	96.5% （55 例/57 例）
後方視的解析	Shirakawa, Clin Transplant 2011; 25(6): 878-884.[10)]	97.3% （72 例/74 例）
後方視的解析	Tanabe, Transplantation 2007; 84(12 Suppl): S4-S7.[52)]	94.6% （35 例/37 例）
後方視的解析	Tanabe, Contrib Nephrol 2009; 162: 61-74.[47)]	91.7% （22 例/24 例）
後方視的解析	Hatakeyama, Transplant Proc 2014; 46(2): 445-448.[53)]	84.6% （11 例/13 例）
後方視的解析	渕之上，今日の移植 2009; 22: 187-192.[33)]	94.1% （32 例/34 例）
後方視的解析	Fuchinoue, Transplantation 2011; 91(8): 853-857.[54)]	96.0% （48 例/50 例）
後方視的解析	三宮，ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010- 2010; 21-27.[55)]	96.1% （49 例/51 例）
後方視的解析	Yamanaga, Hum Immunol 2013; 74(9): 1111-1118.[56)]	96.6% （85 例/88 例）
後方視的解析	渡井，ABO 血液型不適合移植の新戦略-2011- 2011; 23-29.[57)]	97.4% （37 例/38 例）

*1 AMR 発現率が確認できた場合，AMR 無発現率を算出した。

表 2.7.3.3.2.1-3　本薬を含む脱感作療法を実施後に ABO-I KT を行った場合の AMR 無発現率の一覧表（海外の公表論文）

解析方法	公表論文情報	国	AMR 無発現率[*1]
前方視的試験	Sivakumaran, J Clin Apher 2009; 24(4): 155-160.[58)]	米国	60.0%（6 例/10 例）
後方視的解析	Chung, Ren Fail 2012; 34(8): 974-979.[7)]	韓国	96.8%（30 例/31 例）
後方視的解析	Genberg, Transplantation. 2008; 85(12): 1745-1754.[5)]	スウェーデン	100%（20 例/20 例）
後方視的解析	Geyer, Contrib Nephrol 2009; 162: 47-60.[59)]	ドイツ	94.1%（32 例/34 例）
後方視的解析	Grim, Clin Transplant 2007; 21(5): 628-632.[60)]	米国	62.5%（5 例/8 例）
後方視的解析	Habicht, Nephrol Dial Transplant 2011; 26(12): 4124-4131.[61)]	ドイツ	80.0%（16 例/20 例）
後方視的解析	Kong, Clin Transplant 2013; 27(6): 875-881.[62)]	韓国	97.5%（115 例/118 例）
後方視的解析	Montgomery, Transplantation 2009; 87: 1246-1255.[63)]	米国	83.3%（15 例/18 例）
後方視的解析	Oppenheimer, Nefrologia 2010; 30: 54-63.[64)]	スペイン	100%（11 例/11 例）
後方視的解析	Tydén, Transplantation. 2007 15; 83(9): 1153-1155.[65)]	スウェーデン，ドイツ	100%（60 例/60 例）
後方視的解析	Tydén, Pediatr Transplant 2011; 15(5): 502-504.[66)]	スウェーデン	100%（10 例/10 例）
後方視的解析	Wilpert, Nephrol Dial Transplant 2007; 22(10): 3048-3051.[67)] Wilpert, J Clin Apher 2007; 22(6): 314-322.[68)]	ドイツ	100%（22 例/22 例）
後方視的解析	Wilpert, Nephrol Dial Transplant 2010; 25(11): 3778-3786.[69)]	ドイツ	95.0%（38 例/40 例）
後方視的解析	Won, J Clin Apher 2014; 29(5): 243-250.[70)]	韓国	98.9%（94 例/95 例）
後方視的解析	van Agteren, J Transplant 2014; 913902.[71)]	オランダ	78.0%（39 例/50 例）

*1 AMR 発現率が確認できた場合，AMR 無発現率を算出した。

2.7.3.3.2.1.1　ABO 血液型不適合腎移植時の抗体関連型拒絶反応の発現に関する公表論文の概要

ABO-I KT における AMR の発現について，前方視的試験又は後方視的解析において本薬投与又は本薬非投与，ABO-I KT 又は ABO-C KT 等について比較した結果が報告されており，その概要を以下に示した。

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 AMR 発現率は劣るものではないと考えられた。

1. 国内報告

(1) 後方視的解析

1) 相川は 2005 年以降に脾摘を行わずに本薬を投与して ABO-I KT を行った 15 例について，本薬を投与せずに脾摘を行い ABO-I KT を行った 19 例を対照として後方視的に解析した [13]。本薬は移植 5 日前に 100 mg/body，1 日前に 200 mg/body の 2 回投与した。急性 AMR は，本薬投与群では 15 例中 1 例，脾摘群では 92 例中 17 例であり，発現率に有意差はなかった。

2) Ashimine らは ABO-I KT を行った 92 例と ABO 血液型一致移植又は ABO-C KT を行った 228 例の de novo の HLA 抗体の出現について，後方視的に解析した [72]。ABO-I KT 症例のうち，30 例に本薬が移植前に 2 回投与された。急性拒絶反応は，ABO 血液型一致移植又は ABO-C KT 症例では 16 例（7.0%）に認められたのに対し，本薬を投与した ABO-I KT 症例では 1 例（3.3%）のみで認められた。

3) Ishida らは本薬投与と遅発性好中球減少（LON）の発現の有無と AMR 発現の関係を検討するため, 2008 年から 2010 年の間に腎移植を行った適格例 120 例を, 本薬を投与し，LON を認めた 22 例（group 1），本薬を投与し，LON を認めなかった 30 例（group 2），本薬を投与せず，LON を認めた 15 例（group 3），本薬を投与せず，LON を認めなかった 53 例（group 4）に群分けし，慢性腎臓病（CKD）のステージが第 5 期の 10 例（group 5）を対照として後方視的に解析した [48]。Group 1 及び group 2 の 52 例は, 本薬 150 mg/m^2 を移植 5～10 日前に投与された。AMR は group 1 に 4%, group 2 に 7%, group 3 に 0%, group 4 に 6%認められ，各群間の発現率に有意差はなかった。

4) 打田は，1993 年以降に ABO-I KT を行った 128 例について，脾臓摘出を行った 105 例（A 群），脾摘の代わりに本薬と MMF を用いた 17 例（B 群），脾摘の代わりに MMF のみを投与した 6 例（C 群）の 3 群に分け，後方視的に解析した [49]。B 群には，本薬 200 mg/body を移植 14 日前及び移植 1 日前の 2 回投与した。A 群において，AMR が 11 例（10.5%）に認められたが，B 群，C 群では AMR は発現しなかった。

5) 剣持らは，2004 年 4 月から 2009 年 1 月の間に ABO-I KT を行った 33 例について，臨床成績を治療プロトコルの異なる時期ごとに後方視的に解析した [50]。第 I 期（10 例），第 II 期（14 例）では脾摘を行い，第 III 期（9 例）では本薬を移植 14 日前に 200 mg/body 投与した。すべての期間で AMR は認められなかったが，抗体価の上昇に伴い血漿交換を行った症例は I 期で 2 例（20.0%），II 期で 3 例（21.0%）であったのに対して，III 期では 0 例（0%）であった。

6) Tanabe らは，2001 年 1 月から 2006 年 12 月の間に ABO-I KT を行った 70 例について，後方視的解析を行った [47]。本薬を使用せずに脾摘を行った 46 例（ABO-I-SPX 群）及び脾摘を行わずに本薬を使用した 24 例（ABO-I-RIT 群）について，2001 年 1 月から 2004 年 12 月に ABO-C KT を行った 55 例（ABO-C 群）と比較した。ABO-I-RIT 群には移植 7 日前に本薬 500 mg/body を投与した。移植後 6 ヵ月以内の拒絶反応無発現率は ABO-C 群 56.4%, ABO-I-SPX 群 73.9%に対して ABO-I-RIT 群が 83.3%と最も高く, AMR の発現率についても ABO-C 群 9.1%，ABO-I-SPX 群 19.6%に対して，ABO-I-RIT 群が 8.3%と最も低かった。移植 6 ヵ月後以降の拒絶反応無発現率についても ABO-C 群 60.0%，ABO-I-SPX 群 56.5%に対して ABO-I-RIT 群が 83.3%と最も高く，AMR については全群で認められなかった。

本報告については，Kohei らが続報を報告した [11]。2001 年 1 月から 2004 年 12 月の間に本薬を使用せずに脾摘を行った ABO-I KT 症例 45 例（ABO-I-SPX 群）と 2005 年 1

月から 2009 年 6 月の間に脾摘をせずに本薬を投与した ABO-I KT 症例 57 例（ABO-I-RIT 群）を，2001 年 1 月から 2007 年 12 月の間に ABO-C KT を行った 83 例（ABO-C 群）と比較した。ABO-I-RIT 群では，本薬は移植 7 日前に 200 mg/body 投与された。移植後 6 ヵ月以内の AMR は ABO-I-SPX 群で 6 例（13.3%），ABO-I-RIT 群で 2 例（3.5%），ABO-C 群で 9 例（10.8%）に認められ，ABO-I-RIT 群で最も発現率が低かったものの，統計学的な有意差は認められなかった（p=0.113）。しかし，移植 2 年後の慢性 AMR 発現率は ABO-I-SPX 群で 8.8%，ABO-I-RIT 群で 3.5%，ABO-C 群で 28.9%と，ABO-I-SPX 群及び ABO-I-RIT 群において，ABO-C 群と比較し，有意に発現率が低かった（それぞれ p=0.009，p=0.0001）。

また同施設の症例について，Takagi らは 2005 年 1 月から 2007 年 12 月に腎移植を行った 144 例について，本薬を使用した 78 例（Rit group）と使用しなかった 66 例（non-Rit group）について，後方視的に解析した [73]。Rit group のうち，46 例が ABO-I KT であり，本薬は 200 mg/body（50 例），300 mg/body（1 例），500 mg/body（27 例）を移植 7 日前に 1 回投与した。プロトコル生検を行った Rit group 73 例，non-Rit group 60 例において，急性 AMR 発現率（Rit group 6.8%，non-Rit group 8.3%，p=0.75）及び慢性 AMR 発現率（Rit group 6.8%，non-Rit group 3.3%，p=0.46）に有意差はなかった。

7) Hatakeyama らは 2006 年 6 月から 2013 年 4 月の間に腎移植を行った 42 例について，本薬の効果を検討するため，ABO-C KT 症例 29 例（ABO-C）と，脾摘を行わずに低用量の本薬（100 mg/m^2）を移植 21 日前に投与した ABO-I KT 症例 13 例（ABO-I）に分け，後方視的に解析を行った [53]。急性 AMR は ABO-C で 1 例（3.5%），ABO-I で 2 例（15%）に認められ，発現率に有意差はなかった（p=0.165）。

8) Hirai らは 2000 年から 2008 年の間に腎移植を行った 379 例について，配偶者間移植を行った 100 例（SDT）と血縁者間移植を行った 279 例（RDT）に分け，さらに両群において，ABO-I 又は HLA 不適合症例については高リスク群，それ以外を低リスク群として，後方視的に解析した [74]。2005 年以降の高リスク群については移植前に本薬 200 mg/body を 1 回投与した。高リスク群の急性拒絶反応発現率（RDT 21.3%，SDT 31.3%）及び急性 AMR 発現率（RDT 17.6%，SDT 16.4%）では差を認めなかった（それぞれ p=0.119，p=0.827）。また，重回帰分析では，本薬の投与が急性拒絶反応の発現リスクを有意に減少させていた（p<0.001）。本薬の効果を検討するため，本薬非投与群（99 例）と本薬投与群（104 例）で群分けし，拒絶反応の発現率を比較した結果，T 細胞関連型拒絶反応発現率は，本薬非投与群が 36.4%に対して本薬投与群が 20.2%と有意に発現率が減少していた（p=0.010）が，急性 AMR については，本薬非投与群が 22.2%に対して本薬投与群が 12.5%と発現率は減少していたが，有意差は認められなかった（p=0.067）。

9) 渕之上らは，ABO-C KT を行った 280 例（group A），本薬を使用せず ABO-I KT を行った 63 例（group B）及び本薬を使用して ABO-I KT を行った 50 例（group C）について，5 年間の成績を報告した [54]。Group C の本薬投与量は，100 mg/body（6 例），200 mg/body（26 例），又は 500～1000 mg/body（18 例）の 1～3 回投与であった。急性 AMR 発現数は，group A が 7 例（2.5%），group B が 10 例（15.9%），group C が 2 例（4.0%）であった。

10) Yamanaga らは，HLA 不適合腎移植を行った 26 例（HLA-i 群）の慢性 AMR について，ABO-I KT を行った 88 例（ABO-I 群）と ABO 血液型一致移植又は ABO-C KT を行った 207 例（ABO-Id/ABO-C 群）を対照として，後方視的解析を行った [56]。ABO-I 群には移植 14 日前と移植 1 日前に本薬 200 mg/body を 2 回，又は移植 1 日前に本薬 200 mg/body を 1 回投与したが，B 型又は C 型肝炎罹患例の 5 例については本薬投与の代わりに脾摘を行い，また抗 A 抗 B 血液型抗体価が 16 倍未満であった 16 例については，本薬の投与及び脾摘を行わなかった。治療を要する緊急拒絶反応は HLA-i 群で 2 例

（7.7%），ABO-I 群で 13 例（14.8%），ABO-Id/ABO-C 群で 11 例（5.3%）に認められ，そのうち AMR は HLA-i 群で 2 例（7.7%），ABO-I 群で 3 例（3.4%），ABO-Id/ABO-C 群で 2 例（1.0%）認められた。

11) 渡井らは，ABO-I KT を行った 50 例を，脱感作療法開始前の抗血液型抗体価が 32 倍以上の高値群（HT 群 38 例）と，16 倍以下の低値群（LT 群 12 例）に分け，後方視的解析を行った[57]。HT 群には移植 2 週前と移植 1 日前に本薬 200 mg/body を 2 回投与したのに対し，LT 群では本薬を投与しなかった。LT 群では治療を要する臨床的抗体関連型拒絶反応は認めなかったが，HT 群では 1 例に尿路感染症を誘因とする急性抗体関連型拒絶反応を認めた。抗生剤による尿路感染症の治療とともに，血漿交換及びステロイドパルス療法で治療可能であった。

2.　海外報告

(1)　後方視的解析

1) Baek らの後方視的解析[75]では，ABO-I KT 及び HLA 陽性生体腎移植を実施した 67 例（グループ 1）と同時期に ABO-C KT を行った 87 例（グループ 2）について比較した。グループ 1 は，移植 7～10 日前に本薬 200 mg/body 又は 500 mg/body を 1 回投与された。グループ 1，グループ 2 ともに AMR は発現しなかった。

2) Barnett らの後方視的解析[76]では，ABO-I KT を行った 62 例（ABO-I 群）と ABO-C KT を行った 167 例（ABO-C 群）を比較した。本薬は ABO-I 群の 62 例のうち，2008 年 2 月のプロトコル改正後に移植前抗 A 抗 B 血液型抗体価が 8 未満であった 7 例，抗体除去法のみを行った 1 例，及び alemtuzumab を使用した 2 例を除く 52 例に，移植 4 週前に 375 mg/m^2 投与した。また，ABO-C 群の 8 例においても，臨床試験参加のため，本薬を投与した。ABO-I 群の 62 例中 3 例（4.8%）が移植 1 年以内に AMR を発現し，ABO-C 群では 167 例中 2 例（1.2%）であった（p=0.124）。

3) Genberg らの後方視的解析[77]では，ABO-I KT を行った 15 例（ABO-I 群）と，ABO-C KT を行った 30 例（ABO-C 群）を比較した。本薬は ABO-I KT を行った 15 例のみに，移植 30 日前に 375 mg/m^2 投与された。平均追跡期間 3 年時点において，ABO-I 群では 1 例に，ABO-C 群では 4 例に急性拒絶反応を認めた。急性拒絶反応の発現率に有意差は認められなかった。

Genberg らのその後の後方視的解析[5]では，ABO-I KT の前処置として，本薬 375 mg/m^2 を移植 30 日前に 1 回投与した成年症例（16 歳以上，n=15）並びに未成年症例（16 歳未満，n=5）に対する長期間（12 ヵ月以上）の追跡結果を，ABO-C KT を実施した成年症例（16 歳以上，n=30）並びに未成年症例（16 歳未満，n=18）と比較した。平均追跡期間 3 年時点で，拒絶反応は，ABO-I KT では成年症例の 1 例に認められた（細胞性拒絶反応）。ABO-C KT では，成年症例の 4 例（AMR 1 例，細胞性拒絶反応 3 例）と未成年症例 3 例（急性拒絶反応）に認められた。

4) Grim らの後方視的解析[60]では，2001 年 7 月から 2004 年 12 月までに腎移植を受けた患者のうち，ABO-I 又はクロスマッチ陽性（positive cross-match，PCM）の腎移植患者 34 例について，本薬投与群 25 例（平均年齢 43 歳，範囲 19～66 歳，ABO-I KT 症例 8 例，PCM 症例 17 例）と，本薬を投与しない対照群 9 例（平均年齢 38 歳，範囲 20～49 歳）との比較を行った。本薬は移植前に 500 mg/body を 1 回投与した。生検により確認された拒絶反応発現率は，本薬投与群 28%（7 例/25 例）で，急性細胞性拒絶反応 3 例，急性 AMR 5 例であった。対照群の拒絶反応発現率は 22%（2 例/9 例）で，急性細胞性拒絶反応 1 例，急性 AMR 1 例であり，いずれも両群で有意差はなかった。また，ABO-I KT 患者 8 例における拒絶反応の発現は，急性細胞性拒絶反応が 13%，急性 AMR が 38%であった。

5) Habicht らの後方視的解析[61]では, 2007 年 6 月から 2009 年 12 月に生体腎移植を実施した成人症例 68 例（18 歳以上）について後方視的に解析を行い，ABO-I KT（ABO-I 群，21 例）と ABO-C KT（ABO-C 群，47 例）について比較した。ABO-I 群では，移植の 4 週間前に本薬を 1 回（375 mg/m^2）投与した。追跡期間平均値は，ABO-I 群が 16.9 ヵ月（四分位範囲 15.74 ヵ月），ABO-C 群が 15.3 ヵ月（四分位範囲 11.54 ヵ月）であり，拒絶反応（ボーダーラインを含む）について, 両群で差（ABO-I 群 20% vs ABO-C 群 19%）はなかったが，3 回のプロトコル生検において，無症候性の拒絶反応は ABO-I 群において多く認められた（ABO-I 群 3 例/16 例 vs ABO-C 群 2 例/27 例）。ABO-I 群では，AMR のみが認められた。

6) Montgomery らの後方視的解析[63]では，1999 年～2007 年の間に ABO-I KT を実施した 60 症例を，移植の前処置の種類により，脾臓を摘出した 14 例をグループ 1，本薬を移植前夜に投与した 15 例をグループ 2，本薬投与と脾臓摘出を併用した 3 例をグループ 3，本薬投与も脾摘も行わず移植を行った 28 例をグループ 4 とし，比較した。追跡期間中央値は，グループ 1 からグループ 4 のそれぞれが 52.8 ヵ月，19 ヵ月，62.8 ヵ月，21 ヵ月であった。急性 AMR はグループ 1 が 21.4%（3 例/14 例），グループ 2 が 20.0%（3 例/15 例），グループ 3 が 0%（0 例/3 例），グループ 4 が 17.9%（5 例/28 例），無症候性（subclinical）の急性 AMR はグループ 1 が 14.3%（2 例/14 例），グループ 2 が 6.7%（1 例/15 例），グループ 3 が 33.3%（1 例/3 例），グループ 4 が 10.7%（3 例/28 例）に認めた。

7) Ramos らの後方視的解析[78]では, ABO-I KT ではない症例に脾摘のみを行ったコントロール群 4 例と，移植時の脾摘に加え，血漿交換（PP）及び IVIG 治療を行った PP/IVIG 群 13 例（ABO-I KT 12 例，及びクロスマッチ陽性 1 例），PP，IVIG 治療に加え，本薬を PP の前（移植の 3-12 日前）に 375 mg/m^2 投与した本薬/PP/IVIG 群 5 例（全例クロスマッチ陽性），及び移植時以外に脾摘を行った群 7 例（ABO-I KT 2 例，及びクロスマッチ陽性 5 例, 脾摘の 2～45 日前に本薬投与）の 4 群で比較を行った。AMR は PP/IVIG 群の ABO-I KT 症例 12 例中 5 例（42%）に認められた。

8) Tydén らの後方視的解析[65]では, 本薬 375 mg/m^2 を抗体吸着療法の 4 週間前に 1 回投与し，2002 年～2006 年までに ABO-I KT を実施した合計 60 例について，同時期に実施した ABO-C KT（n=274）と比較した。ABO-I KT 症例における AMR は認められていないが, ABO-C KT 症例においては 274 例中 7 例で急性 AMR により移植腎を廃絶していた。

   また, Tydén らは 2003 年 6 月から 2007 年 4 月まで実施した小児を対象とした腎移植において, ABO-C KT 症例を対照群として ABO-I KT 症例に対する本薬を含む免疫抑制療法プロトコルの治療効果を評価した[66]。小児腎臓移植 38 例のうち，ABO-C KT は 28 例，ABO-I KT は 10 例だった。免疫抑制療法プロトコルで，本薬 375 mg/m^2 を抗体吸着療法の 4 週間前に 1 回投与された全例において，移植後は特に問題となる有害事象は発現せず，抗血液型抗体の再上昇に関連する拒絶反応も認めなかった。さらに，全追跡期間において，遅発性の抗体の再発現はなかった。

9) Wilpert らの後方視的解析[69]では，ABO-I KT の前処置として，本薬 375 mg/m^2 を移植前 4 週以内に投与し，2004 年 4 月～2009 年 4 月までに本プロトコルにて ABO-I KT を実施した症例（n=40）の成績を，同期間に実施した ABO-C KT（n=43，バシリキシマブ投与などの免疫抑制療法が同じ症例のみ）を対照群として比較した。その結果, ABO-I KT 群と ABO-C KT 群の移植後追跡期間中央値が, それぞれ 39 ヵ月（範囲 8～66 ヵ月）と 19 ヵ月（6～60 ヵ月）の時点において，生検・病理診断で確定した拒絶反応はそれぞれ 40%と 30%に認められたが，Banff 2007 分類の Ia 以上の細胞性拒絶反応はいずれも 23%であり，急性 AMR（Banff I-III）も両群共に 5%であった。

2.7.3.3.2.2　　ABO 血液型不適合腎移植後の腎生着率

ABO-I KT 患者を対象とする IDEC-C2B8-T1 試験において，移植 48 週後までの移植片の廃絶例はなく，腎生着率は 100%であった。IDEC-C2B8-T1 試験の結果と歴史的対照について，1 年腎生着率を比較した（表 2.7.3.3.2.2-1）。歴史的対照の腎生着率は 68.1%～100%，ABO-I KT の場合は 92.1%～100%，米国の ABO-I KT の報告では 98.3%であり，IDEC-C2B8-T1 試験の腎生着率は，歴史的対照と比較して劣るものではないと考えられた。

表 2.7.3.3.2.2-1　ABO-I KT 後の腎生着率に関する IDEC-C2B8-T1 試験結果と歴史的対照との比較

対象	治療内容	1 年腎生着率
IDEC-C2B8-T1 試験（FAS）	ABO-I KT 本剤有 脾摘無	100%
IDEC-C2B8-T1 試験（PPS）		100%
ABO-I KT	本剤有[*1]	95.7%～100%[*2] 10) 11) 54) 72) 176)
	本剤有 脾摘無	100%[*3] 13) 55)
	本剤無[*1]	95.0%[*3] 176)
	本剤無 脾摘有	92.1%～97.0%[*2] 11) 54) 55) 72)
ABO 血液型一致移植/ABO-C KT[*2]	本剤無	98.6%～100%[*2] 11) 54) 55)
日本の生体腎移植	－	85.3%～97.8%[*4] 177)
日本の献腎移植	－	68.1%～93.9%[*4] 177)
米国の ABO-I KT	本剤有，本剤と脾摘有， 本剤と脾摘無	98.3%[*3] 63)

*1　脾摘の有無は確認できていない。
*2　複数の文献の生着率について，最小値及び最大値を示した。
*3　ABO-I KT 本剤有脾摘無は 2 報の文献のデータ。ABO-I KT 本剤無及び米国の ABO-I KT のデータは各 1 報の文献のデータ。
*4　「腎移植ファクトブック 2014」に記載された年代毎（～1989 年，1990～1999 年，2000～2005 年及び 2006～2012 年）の生着率について、最小値及び最大値を示した。
参照：5.3.5.2-1 P.77　表 11.4.1.3-1 及び P.152-156　表 14.2.8-1 改変

また，国内外の公表論文より，前方視的試験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，腎生着率が確認可能であった公表論文の成績を表 2.7.3.3.2.2-2 及び表 2.7.3.3.2.2-3 に示した。

国内報告の腎生着率は 90.0%～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，また，IDEC-C2B8-T1 試験の成績と国内外の公表論文の成績に差異はないと考えられた。

表 2.7.3.3.2.2-2　本薬を含む脱感作療法を実施後に ABO-I KT を行った場合の腎生着率の一覧表（国内の公表論文）

解析方法	公表論文情報	観察期間	腎生着率
後方視的解析	相川, ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2010- 2010; 17-20.[13)]	2 年	90% （9 例/10 例）
後方視的解析	Ashimine, Kidney Int 2014; 85(2): 425-430.[72)]	34.3±7.6 ヵ月	96.7% （29 例/30 例）
後方視的解析	牛込，ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2012- 2012; 28-33.[79)]	DSA 陽性例： 10±11 ヵ月 (範囲 0~37 ヵ月) DSA 陰性例： 74±21 ヵ月 (範囲 1~37 ヵ月)	100% （62 例/62 例）
後方視的解析	打田，今日の移植 2009; 22: 180-186.[49)]	3 ヵ月～2 年	100% （17 例/17 例）
後方視的解析	岡本，ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2011- 2011; 16-22.[80)]	16±11 ヵ月 （3～37 ヵ月）	100% （24 例/24 例）
後方視的解析	剣持，今日の移植 2009; 22: 193-197.[50)]	－	100% （9 例/9 例）
後方視的解析	Kohei, Am J Transplant 2012; 12(2): 469-476.[11)]	5 年	98.1% （56 例/57 例）
後方視的解析	齋藤，今日の移植 2009; 22: 171-179.[8)]	－	96% （24 例/25 例）
後方視的解析	Shirakawa, Clin Transplant 2011; 25(6): 878-884.[10)]	1 年	97.3% （72 例/74 例）
後方視的解析	Tanabe, Transplantation 2007; 84(12 Suppl): S4-S7.[52)]	－	97.3% （36 例/37 例）
後方視的解析	Tanabe, Contrib Nephrol 2009; 162: 61-74.[47)]	3 年	95.8% （23 例/24 例）
後方視的解析	Hatakeyama, Transplant Proc 2014; 46(2): 445-448.[53)]	5 年	100% （13 例/13 例）
後方視的解析	渕之上，寺岡 今日の移植 2009; 22: 187-192.[33)]	－	100% （34 例/34 例）
後方視的解析	Fuchinoue, Transplantation 2011; 91(8): 853-857.[54)]	5 年	100% （50 例/50 例）
後方視的解析	三宮, ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2010- 2010; 21-27.[55)]	1 年	100% （51 例/51 例）
後方視的解析	Yamanaga, Hum Immunol 2013; 74(9): 1111-1118.[56)]	1 年	100% （88 例/88 例）

解析方法	公表論文情報	観察期間	腎生着率
後方視的解析	Yoshimura, Transplant Proc 2012; 44(1): 140-143.[81)]	1 年	100% （24 例/24 例）
後方視的解析	渡井, ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2011- 2011; 23-29.[57)]	19±8 ヵ月 （範囲 9～23 ヵ月）	100% （38 例/38 例）

表 2.7.3.3.2.2-3　本薬を含む脱感作療法を実施後に ABO-I KT を行った場合の腎生着率の一覧表（海外の公表論文）

解析方法	公表論文情報	国	観察期間	腎生着率
前方視的試験	Oettl, Nephrology Dialysis Transplantation 2009; 24: 298-303.[2)]	スイス	中央値 489 日 （範囲 183～916 日）	100% （10 例/10 例）
前方視的試験	Sivakumaran, J Clin Apher 2009; 24(4): 155-160.[58)]	米国	平均値 262.2 日 （範囲 28～690 日）	90.0% （9 例/10 例）
後方視的解析	Genberg, Transplantation 2007; 84(12 Suppl): S44-S47.[77)]	スウェーデン	平均値 3 年	86.7% （13 例/15 例）
後方視的解析	Genberg, Transplantation. 2008; 85(12): 1745-1754.[5)]	スウェーデン	平均値 3 年	90.0% （18 例/20 例）
後方視的解析	Genberg, Nephrol Dial Transplant 2011; 26(7): 2394-2400.[82)]	スウェーデン	1 年	100% （43 例/43 例）
後方視的解析	Geyer, Contrib Nephrol 2009; 162: 47-60.[59)]	ドイツ	中央値 25.3 ヵ月 （範囲 3～52 ヵ月）	100% （34 例/34 例）
後方視的解析	Grim, Clin Transplant 2007; 21(5): 628-632.[60)]	米国	1 年	87.5% （7 例/8 例）
後方視的解析	Kong, Clin Transplant 2013; 27(6): 875-881.[62)]	韓国	2 年	97.5% （115 例/118 例）
後方視的解析	Oppenheimer, Nefrologia 2010; 30: 54-63.[64)]	スペイン	10.2±10.2 ヵ月	90.9% （10 例/11 例）
後方視的解析	Tydén, Transplantation. 2007 15; 83(9): 1153-1155.[65)]	スウェーデン, ドイツ	61 ヵ月	96.7% （58 例/60 例）
後方視的解析	Won, J Clin Apher 2014; 29(5): 243-250.[70)]	韓国	1.5 年	95.8% （91 例/95 例）
後方視的解析	van Agteren, J Transplant 2014; 913902.[71)]	オランダ	5 年	90% （45 例/50 例）

2.7.3.3.2.2.1　ABO 血液型不適合腎移植後の腎生着率に関する公表論文の概要

ABO-I KT における腎生着率について，前方視的試験又は後方視的解析において本薬投与又は本薬非投与，ABO-I KT 又は ABO-C KT 等について比較した結果が報告されており，その概要を以下に示した。

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，腎生着率は高い傾向にあると考えられ，ABO-C KT と比較し腎生着率は劣るものではないと考えられた。

1.　国内報告

(1)　後方視的解析

1) 打田は，1993 年以降に ABO-I KT を行った 128 例について，脾臓摘出を行った 105 例（A 群），脾摘の代わりに本薬と MMF を用いた 17 例（B 群），脾摘の代わりに MMF のみを投与した 6 例（C 群）の 3 群に分け，後方視的に解析した [49)]。B 群には，本薬 200 mg/body を移植 14 日前及び移植 1 日前の 2 回投与した。A 群では 1 年腎生着率 93.2%，5 年腎生着率 90.0%であり，B 群及び C 群では観察期間 3 ヵ月から 2 年の時点で腎生着率は 100%であった。

2) 剣持らは，2004 年 4 月から 2009 年 1 月の間に ABO-I KT を行った 33 例について，臨床成績を治療プロトコルの異なる時期ごとに後方視的に解析した [50)]。第 I 期（10 例），第 II 期（14 例）では脾摘を行い，第 III 期（9 例）では本薬を移植 14 日前に 200 mg/body 投与した。移植腎生着率は，第 I 期で 80%，第 II 期で 92.9%，第 III 期で 100%であった。

3) 齋藤らは 1989 年 1 月から 2012 年末日の間に本邦で行われた ABO-I KT 症例 2,434 例について，統計調査結果を報告した [83)]。本薬の使用の有無が確認されている 1,672 例のうち，1,203 例が本薬を使用していた。本薬を使用し，脾摘を行った 56 例，本薬を使用し，脾摘を回避した 1147 例，本薬を使用せず，脾摘を行った 432 例，本薬を使用せず脾摘も行わなかった 37 例の 5 年後生着率はそれぞれ 84%，92%，89%，94%であり，4 群間に有意差は認められなかった。

4) Tanabe らは，2001 年 1 月から 2006 年 12 月の間に ABO-I KT を行った 70 例について，後方視的解析を行った [47)]。本薬を使用せずに脾摘を行った 46 例（ABO-I-SPX 群）及び脾摘を行わずに本薬を使用した 24 例（ABO-I-RIT 群）について，2001 年 1 月から 2004 年 12 月に ABO-C KT を行った 55 例（ABO-C 群）と比較した。ABO-I-RIT 群には移植 7 日前に本薬 500 mg/body を投与した。移植 3 年後時点の移植腎生着率は，ABO-C 群で 98.2%，ABO-I-SPX 群で 93.5%，ABO-I-RIT 群で 95.8%であり，各群間に差はなかった。

本報告については，Kohei らが続報を報告している [11)]。2001 年 1 月から 2004 年 12 月の間に本薬を使用せずに脾摘を行った ABO-I KT 症例 45 例（ABO-I-SPX 群）と 2005 年 1 月から 2009 年 6 月の間に脾摘をせずに本薬を投与した ABO-I KT 症例 57 例（ABO-I-RIT 群）を，2001 年 1 月から 2007 年 12 月の間に ABO-C KT を行った 83 例（ABO-C 群）と比較した。ABO-I-RIT 群では，本薬は移植 7 日前に 200 mg/body 投与された。移植 5 年後時点の移植腎生着率は ABO-C 群で 90.3%, ABO-I-SPX 群で 91.1%, ABO-I-RIT 群で 98.1%であった。

また同施設の症例について，Takagi らは 2005 年 1 月から 2007 年 12 月に腎移植を行った 144 例について，本薬を使用した 78 例（Rit group）と使用しなかった 66 例（non-Rit group）について，後方視的に解析した [73)]。Rit group のうち，46 例が ABO-I KT であり，本薬の 200 mg/body（50 例），300 mg/body（1 例），500 mg/body（27 例）を移植 7 日前に 1 回投与した。2 年時点の生着率は Rit group で 99%, non-Rit group で 100%であった。

5) Hatakeyama らは 2006 年 6 月から 2013 年 4 月の間に腎移植を行った 42 例について，本薬の効果を検討するため，ABO-C KT 症例 29 例（ABO-C）と，脾摘を行わずに低用量の本薬（100 mg/m^2）を移植 21 日前に投与した ABO-I KT 症例 13 例（ABO-I）に分け，後方視的に解析を行った [53)]。移植後 5 年時点の生着率は ABO-C で 95%, ABO-I で 100%であり，有意差はなかった。

6) 渕之上らは本薬を用いて ABO-I KT を行った 34 例の成績を報告した [33)]。最初の 4 例は移植の 21 日前, 14 日前, 8 日前の 3 回（1 例のみさらに 1 回追加して 4 回）本薬 375 mg/m^2 を投与し，また移植 7 日前に脾摘を行った。この 4 例について経過が良好であったため，その後の 30 例については本薬投与量を 500 mg/body，200 mg/body，又は術前抗体

価の低い症例では 100 mg/body として，移植 7 日前に 1 回投与した。本薬を 1 回投与した 30 例において，移植腎生着率は 100%であった。
また，渕之上らはその後，ABO-C KT を行った 280 例（group A），本薬を使用せず ABO-I KT を行った 63 例（group B）及び本薬を使用して ABO-I KT を行った 50 例（group C）について，5 年間の成績を報告した [54]。Group C の本薬投与量は，100 mg/body（6 例），200 mg/body（26 例），又は 500～1000 mg/body（18 例）を 1～3 回投与であった。Group A，B，C の 5 年後移植腎生着率はそれぞれ 88.4%，90.3%，100%であった。

7) 三宮らは，2007 年 3 月から 2009 年 8 月の間に脾摘を行わずに本薬を使用して ABO-I KT を行った 51 例について，成績を報告した [55]。最初の 11 例は 500 mg/body，その後の 13 例は 200 mg/body，その後の 27 例は 100 mg/body 又は 200 mg/body の用量で本薬を移植前に 1 回投与された。1 年生着率は 100%であり，ABO-C KT 98.6%，ABO-I KT で脾摘を行った 97.0%と比較して有意差はなかった。

8) Yamanaga らは，HLA 不適合腎移植を行った 26 例（HLA-i 群）の慢性 AMR について，ABO-I KT を行った 88 例（ABO-I 群）と ABO 血液型一致移植又は ABO-C KT を行った 207 例（ABO-Id/ABO-C 群）を対照として，後方視的解析を行った [56]。ABO-I 群には移植 14 日前と移植 1 日前に本薬 200 mg/body を 2 回，又は移植 1 日前に本薬 200 mg/body を 1 回投与したが，B 型又は C 型肝炎罹患例の 5 例については本薬投与の代わりに脾摘を行い，また抗 A 抗 B 血液型抗体価が 16 倍未満であった 16 例については，本薬の投与及び脾摘を行わなかった。全例において，移植後 1 年以内での移植腎廃絶はなかった。

9) 渡井らは，ABO-I KT を行った 50 例を，脱感作療法開始前の抗血液型抗体価が 32 倍以上の高値群（HT 群 38 例）と，16 倍以下の低値群（LT 群 12 例）に分け，後方視的解析を行った [57]。HT 群には移植 2 週前と移植 1 日前に本薬 200 mg/body を 2 回投与したのに対し，LT 群では本薬を投与しなかった。移植腎生着率は両群ともに 100%であった。

2. 海外報告

(1) 後方視的解析

1) Baek らの後方視的解析 [75]では，ABO-I KT 及び HLA 陽性生体腎移植を実施した 67 例（グループ 1）と同時期に ABO-C KT を行った 87 例（グループ 2）について比較した。グループ 1 は，移植 7～10 日前に本薬 200 mg/body 又は 500 mg/body を 1 回投与された。生着率はグループ 1 が 98.5%，グループ 2 が 100%であった（p=0.435）。

2) Barnett らの後方視的解析 [76]では，ABO-I KT を行った 62 例（ABO-I 群）と ABO-C KT を行った 167 例（ABO-C 群）を比較した。本薬は ABO-I 群の 62 例のうち，移植前抗 A 抗 B 血液型抗体価が 8 未満で脱感作療法を実施しなかった 7 例，抗体除去法のみを行った 1 例，及び alemtuzumab を使用した 2 例を除く 52 例に，移植 4 週前に 375 mg/m^2 投与した。また，ABO-C 群の 8 例においても，臨床試験参加のため，本薬を投与した。ABO-I 群の 1 例（1.6%）及び ABO-C 群の 3 例（1.8%）で移植腎を廃絶した。

3) Genberg らの後方視的解析 [77]では，ABO-I KT を行った 15 例（ABO-I 群）と，ABO-C KT を行った 30 例（ABO-C 群）を比較した。本薬は ABO-I KT を行った 15 例のみに，移植 30 日前に 375 mg/m^2 投与した。平均追跡期間 3 年時点において，腎生着率は ABO-I 群で 87%，ABO-C 群で 90%であった。ABO-I 群の腎廃絶は，主腎動脈の血栓症により移植 8 日後に廃絶した 1 例，及び不遵守により移植 613 日後に廃絶した 1 例であった。ABO-C 群の腎廃絶は移植 92 日後に脳出血で死亡した 1 例，移植 1241 日後に不遵守により廃絶した 1 例，及び移植 1395 日に原疾患である FSGS 再発による廃絶した 1 例であった。

Genberg らのその後の後方視的解析[5)]では，ABO-I KT の前処置として，本薬 375 mg/m^2 を移植 30 日前に 1 回投与した成年症例（16 歳以上，n=15，成人 ABO-I 群）並びに未成年症例（16 歳未満，n=5，小児 ABO-I 群）の長期間（12 ヵ月以上）追跡結果を，ABO-C KT を実施した成年症例（16 歳以上，n=30，成人 ABO-C 群）並びに未成年症例（16 歳未満，n=18，小児 ABO-C 群）と各々比較した。平均追跡期間 3 年時において，移植腎生着率は，成人 ABO-I 群は 86.7%，小児 ABO-I 群は 100%，成人 ABO-C 群は 86.7%，小児 ABO-C 群は 95%であり，4 群間で有意差はなかった。

4) Grim らの後方視的解析[60)]では，2001 年 7 月から 2004 年 12 月までに腎移植を受けた患者のうち，ABO-I 又はクロスマッチ陽性（positive cross-match，PCM）の腎移植患者 34 例について，本薬投与群 25 例（平均年齢 43 歳，範囲 19～66 歳，ABO-I KT 症例 8 例，PCM 症例 17 例）と，本薬を投与しない対照群 9 例（平均年齢 38 歳，範囲 20～49 歳）との比較を行った。本薬は移植前に 500 mg/body を 1 回投与された。移植腎生着率は，移植 1 年後の時点では本薬投与群 88%（22 例/25 例），対照群 100%（9 例/9 例），観察期間平均 851 日時点では本薬投与群 80%（20 例/25 例），対照群 88%（8 例/9 例）であり，いずれも有意差はなかった。

5) Kahwaji らの後方視的解析[84)]では，2007 年 1 月から 2010 年 2 月までに腎臓移植を行った 361 例について，HLA 抗体陰性例で移植前に IVIG 及び本薬を投与しない低リスク患者を non-RIT 群とし，HLA 抗体の脱感作療法を行う HLA 陽性患者及び ABO-I KT 患者を RIT 群として比較した。ABO-I KT 患者は，移植 3 週間前に本薬を 1 回（1 g/body）投与した。腎生着率は，RIT 群が 90.6%，non-RIT 群が 89.0%であった（p=0.62）。

6) Tydén らの後方視的解析[65)]では，本薬 375 mg/m^2 を抗体吸着療法の 4 週間前に 1 回投与し，2002 年～2006 年までに ABO-I KT を実施した合計 60 例について，同時期に実施した ABO-C KT（n=274）と比較した。ABO-I KT を行った 60 例のうち，1 例は治療不順守により移植 22 ヵ月後に移植腎が廃絶し，ほかの 1 例は重症のクロストリジウム大腸炎により移植腎の機能を保持したまま移植 4 ヵ月後に死亡したが，ほかの 58 例は全例で移植 61 ヵ月後まで腎機能は良好であり，移植腎生着率は 97%であった。ABO-C KT の腎生着率は 95%であった。

7) van Agteren らの後方視的解析[71)]では，2006 年から 2012 年の間に ABO-I KT を行い，少なくとも 1 年間の観察を行った 50 例（ABO-I 群）について，同時期に同様の方法で ABO-C KT を行った 100 例（ABO-C 群）と比較を行った。ABO-I 群では，すべての症例に対して移植 1 ヵ月前に本薬 375 mg/m^2 を 1 回投与した。1 年移植腎生着率は ABO-I 群 96%，ABO-C 群 98%，5 年移植腎生着率は ABO-I 群 90%，ABO-C 群 96%であった（p=0.43）。

2.7.3.3.2.3　ABO 血液型不適合腎移植後の生存率

ABO-I KT 患者を対象とする IDEC-C2B8-T1 試験において，移植 48 週後までの死亡例はなく，生存率は 100%であった。IDEC-C2B8-T1 試験の結果と歴史的対照について，被験者又は患者の 1 年生存率を比較した（表 2.7.3.3.2.3-1）。歴史的対照の 1 年生存率は 87.0%～100%であり，日本の ABO-I KT の場合は 100%，米国の ABO-I KT の報告では 96.3%であり，IDEC-C2B8-T1 試験の生存率は，歴史的対照と比較して劣るものではないと考えられた。

表 2.7.3.3.2.3-1　ABO-I KT 後の被験者又は患者の生存率に関する IDEC-C2B8-T1 試験結果と歴史的対照の比較

対象	治療内容	1 年生存率
IDEC-C2B8-T1 試験（FAS）	ABO-I KT 本剤有 脾摘無	100%
IDEC-C2B8-T1 試験（PPS）		100%
ABO-I KT	本剤有[*1]	100%
	本剤有 脾摘無	100%
日本の生体腎移植	－	93.0%～98.8%
日本の献腎移植	－	87.0%～97.5%
米国の ABO-I KT	本剤有，本剤と脾摘有， 本剤と脾摘無	96.3%

*1 脾摘の有無は確認できていない。
参照：5.3.5.2-1 P.77 表 11.4.1.3-1 改変

また，国内外の公表論文より，前方視的試験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，被験者又は患者の生存率が確認可能であった公表論文の成績を表 2.7.3.3.2.3-2 及び表 2.7.3.3.2.3-3 に示した。

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，97.5%又は 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。

表 2.7.3.3.2.3-2　本薬を含む脱感作療法を実施後に ABO-I KT を行った場合の被験者又は患者の生存率一覧表（国内の公表論文）

解析方法	公表論文情報	観察期間	生存率
後方視的解析	相川, ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2010- 2010; 17-20.[13)]	2 年	100% （10 例/10 例）
後方視的解析	牛込，ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2012- 2012; 28-33.[79)]	DSA 陽性例： 10±11 ヵ月(範囲 0~37 ヵ月) DSA 陰性例： 74±21 ヵ月(範囲 1~37 ヵ月)	100% （62 例/62 例）
後方視的解析	岡本，ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2011- 2011; 16-22.[80)]	16±11 ヵ月 （範囲 3～37 ヵ月）	100% （24 例/24 例）
後方視的解析	剣持，今日の移植 2009; 22: 193-197.[50)]	－	100% （9 例/9 例）
後方視的解析	Kohei, Am J Transplant 2012; 12(2): 469-476.[11)]	6 年	100% （57 例/57 例）
後方視的解析	齋藤，今日の移植 2009; 22: 171-179.[8)]	－	100% （25 例/25 例）
後方視的解析	Shirakawa, Clin Transplant 2011; 25(6): 878-884.[10)]	－	100% （74 例/74 例）
後方視的解析	Tanabe, Transplantation 2007; 84(12 Suppl): S4-S7.[52)]	－	100% （37 例/37 例）
後方視的解析	Tanabe, Contrib Nephrol 2009; 162: 61-74.[47)]	5 年	100% （24 例/24 例）
後方視的解析	Hatakeyama, Transplant Proc 2014; 46(2): 445-448.[53)]	5 年	100% （13 例/13 例）
後方視的解析	Fuchinoue, Transplantation 2011; 91(8): 853-857.[54)]	5 年	100% （50 例/50 例）
後方視的解析	三宮, ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2010- 2010; 21-27.[55)]	2 ヵ月～30 ヵ月	98.0% （50 例/51 例）
後方視的解析	渡井, ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2011- 2011; 23-29.[57)]	19±8 ヵ月 （範囲 9～23 ヵ月）	100% （38 例/38 例）

表 2.7.3.3.2.3-3　本薬を含む脱感作療法を実施後に ABO-I KT を行った場合の被験者又は患者の生存率一覧表（海外の公表論文）

解析方法	公表論文情報	国	観察期間	生存率
前方視的試験	Sivakumaran, J Clin Apher 2009; 24(4): 155-160.[58)]	米国	平均値 262.2 日（範囲 28～690 日）	100%（10 例/10 例）
後方視的解析	Barnett, Transpl Int 2014; 27(2): 187-196.[76)]	英国	－	94.2%（49 例/52 例）
後方視的解析	Genberg, Transplantation 2007; 84(12 Suppl): S44-S47.[77)]	スウェーデン	平均値 3 年	100%（15 例/15 例）
後方視的解析	Genberg, Transplantation. 2008; 85(12): 1745-1754.[5)]	スウェーデン	平均値 3 年	100%（20 例/20 例）
後方視的解析	Genberg, Nephrol Dial Transplant 2011; 26(7): 2394-2400.[82)]	スウェーデン	1 年	100%（43 例/43 例）
後方視的解析	Geyer, Contrib Nephrol 2009; 162: 47-60.[59)]	ドイツ	中央値 25.3 ヵ月	97%（33 例/34 例）
後方視的解析	Grim, Clin Transplant 2007; 21(5): 628-632.[60)]	米国	1 年	87.5%（7 例/8 例）
後方視的解析	Habicht, Nephrol Dial Transplant 2011; 26(12): 4124-4131.[61)]	ドイツ	16.9±9.8 ヵ月	95.2%（20 例/21 例）
後方視的解析	Kong, Clin Transplant 2013; 27(6): 875-881.[62)]	韓国	2 年	99.2%（117 例/118 例）
後方視的解析	Oppenheimer, Nefrologia 2010; 30: 54-63.[64)]	スペイン	10.2±10.2 ヵ月	90.9%（10 例/11 例）
後方視的解析	Wilpert, Nephrol Dial Transplant 2007; 22(10): 3048-3051.[67)]	ドイツ	平均 18 ヵ月（範囲 1~35 ヵ月）	95.5%（21 例/22 例）
後方視的解析	Wilpert Nephrol Dial Transplant 2010; 25(11): 3778-3786.[69)]	ドイツ	39 ヵ月（範囲 8~66 ヵ月）	97.5%（39 例/40 例）
後方視的解析	Won J Clin Apher 2014; 29(5): 243-250.[70)]	韓国	1.5 年	96.8%（92 例/95 例）
後方視的解析	van Agteren J Transplant 2014; 913902.[71)]	オランダ	中央値 38 ヵ月	96%（48 例/50 例）

2.7.3.3.2.3.1　ABO 血液型不適合腎移植後の生存率に関する公表論文の概要

ABO-I KT における生存率について，前方視的試験又は後方視的解析において本薬投与又は本薬非投与，ABO-I KT 又は ABO-C KT 等について比較した結果が報告されており，その概要を以下に示した。

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 ABO-I KT の生存率は劣るものではないと考えられた。

1.　国内報告

(1)　後方視的解析

1) 剣持らは，2004 年 4 月から 2009 年 1 月の間に ABO-I KT を行った 33 例について，臨床成績を治療プロトコルの異なる時期ごとに後方視的解析を行った[50]。第 I 期（10 例），第 II 期（14 例）では脾摘を行い，第 III 期（9 例）では本薬を移植 14 日前に 200 mg/body 投与した。第 I 期，第 II 期でそれぞれ 1 例が死亡し，第 III 期では死亡例は認められなかった。

2) Tanabe らは，2001 年 1 月から 2006 年 12 月の間に ABO-I KT を行った 70 例について，後方視的解析を行った[47]。本薬を使用せずに脾摘を行った 46 例（ABO-I-SPX 群）及び脾摘を行わずに本薬を使用した 24 例（ABO-I-RIT 群）について，2001 年 1 月から 2004 年 12 月に ABO-C KT を行った 55 例（ABO-C 群）と比較した。ABO-I-RIT 群には移植 7 日前に本薬 500 mg/body を投与した。生存率は移植 1 年目及び 5 年目ともに全群で 100%であった。

本報告については，Kohei らが続報を報告している[11]。2001 年 1 月から 2004 年 12 月の間に本薬を使用せずに脾摘を行った ABO-I KT 症例 45 例（ABO-I-SPX 群）と 2005 年 1 月から 2009 年 6 月の間に脾摘をせずに本薬を投与した ABO-I KT 症例 57 例（ABO-I-RIT 群）を，2001 年 1 月から 2007 年 12 月の間に ABO-C KT を行った 83 例（ABO-C 群）と比較した。ABO-I-RIT 群では，本薬は移植 7 日前に 200 mg/body 投与された。移植 6 年目の生存率は全群で 100%であった。

また同施設の症例について，Takagi らは 2005 年 1 月から 2007 年 12 月に腎移植を行った 144 例を，本薬を使用した 78 例（Rit group）と使用しなかった 66 例（non-Rit group）に群分けし，後方視的に解析した[73]。Rit group のうち，46 例が ABO-I KT であり，本薬の 200 mg/body（50 例），300 mg/body（1 例），500 mg/body（27 例）を移植 7 日前に 1 回投与した。移植後 2 年時点の生存率は Rit group が 100%，non-Rit group が 98%であった。

3) Hatakeyama らは 2006 年 6 月から 2013 年 4 月の間に腎移植を行った 42 例について，本薬の効果を検討するため，ABO-C KT 症例 29 例（ABO-C 群）と，脾摘を行わずに低用量の本薬（100 mg/m^2）を移植 21 日前に投与した ABO-I KT 症例 13 例（ABO-I 群）に分け後方視的解析を行った[53]。移植後 5 年時点の生存率は両群とも 100%であった。

4) Fuchinoue らは，ABO-C KT を行った 280 例（group A），本薬を使用せず ABO-I KT を行った 63 例（group B）及び本薬を使用して ABO-I KT を行った 50 例（group C）について，5 年間の成績を報告した[54]。Group C の本薬投与量は，100 mg/body（6 例），200 mg/body（26 例），又は 500～1000 mg/body（18 例）の 1～3 回投与であった。いずれの group においても，死亡例は認められず，生存率は 100%であった。

5) 渡井らは，ABO-I KT を行った 50 例を，脱感作療法開始前の抗血液型抗体価が 32 倍以上の高値群（HT 群 38 例）と，16 倍以下の低値群（LT 群 12 例）に分け，後方視的解析を行った[57]。HT 群には移植 2 週前と移植 1 日前に本薬 200 mg/body を 2 回投与したのに対し，LT 群では本薬を投与しなかった。生存率は両群ともに 100%で経過している。

2.　海外報告

(1)　後方視的解析

1) Baek らの後方視的解析[75]では，ABO-I KT 及び HLA 陽性生体腎移植を実施した 67 例（グループ 1）と同時期に ABO-C KT を行った 87 例（グループ 2）について比較した。グループ 1 は，移植 7～10 日前に本薬 200 mg/body 又は 500 mg/body を 1 回投与された。生存率はグループ 1 が 95.5%，グループ 2 が 100%であった（p=0.053）。

2) Barnett らの後方視的解析[58]では，ABO-I KT を行った 62 例（ABO-I 群）と ABO-C KT を行った 167 例（ABO-C 群）を比較した。本薬は ABO-I 群の 62 例のうち，移植前抗 A 抗 B 血液型抗体価が 8 未満で脱感作療法を実施しなかった 7 例，抗体除去法のみを行った 1 例，及び alemtuzumab を使用した 2 例を除く 52 例に，移植 4 週前に 375 mg/m^2 投与した。また，ABO-C 群の 8 例においても，臨床試験参加のため，本薬を投与した。1 年生存率は ABO-I 群が 94.5%，ABO-C 群が 99.3%（p=0.024），3 年生存率は ABO-I 群が 91.9%，ABO-C 群が 98.3%（p=0.018）であった。

3) Genberg らの後方視的解析[77]では，ABO-I KT を行った 15 例（ABO-I 群）と，ABO-C KT を行った 30 例（ABO-C 群）を比較した。本薬は ABO-I KT を行った 15 例のみに，移植 30 日前に 375 mg/m^2 投与された。平均追跡期間 3 年時点において，生存率は ABO-I 群 100%，ABO-C 群 97%であった。

Genberg らのその後の後方視的解析[5]では，ABO-I KT の前処置として，本薬 375 mg/m^2 を移植 30 日前に 1 回投与した成年症例（16 歳以上，n=15，成人 ABO-I 群）並びに未成年症例（16 歳未満，n=5，小児 ABO-I 群）の長期間（12 ヵ月以上）追跡結果を，ABO-C KT を実施した成年症例（16 歳以上，n=30，成人 ABO-C 群）並びに未成年症例（16 歳未満，n=18，小児 ABO-C 群）と比較した。平均追跡期間 3 年時における生存率は，成人 ABO-I 群・小児 ABO-I 群・小児 ABO-C 群でいずれも 100%，成人 ABO-C 群で 96.7%（29 例/30 例）であり，4 群間で差はなかった。

4) Grim らの後方視的解析[60]では，2001 年 7 月から 2004 年 12 月までに腎移植を受けた患者のうち，ABO-I 又はクロスマッチ陽性（positive cross-match，PCM）の腎移植患者 34 例について，本薬投与群 25 例（平均 43 歳，範囲 19～66 歳，ABO-I KT 症例 8 例，PCM 症例 17 例）と，本薬を投与しない対照群 9 例（平均 38 歳，範囲 20～49 歳）との比較を行った。本薬は移植前に 500 mg/body を 1 回投与した。移植 1 年後生存率は本薬投与群 88%（22 例/25 例），対照群 100%（9 例/9 例）であり，PCM の本薬投与群では 100%であった。

5) Habicht らの後方視的解析[61]では，2007 年 6 月から 2009 年 12 月に生体腎移植を実施した成人症例 68 例（18 歳以上）について後方視的に解析を行い，ABO-I KT（21 例）と ABO-C KT（47 例）について比較した。ABO-I 群では，移植の 4 週間前に本薬を 1 回（375 mg/m^2）投与した。追跡期間平均値が ABO-I 群が 16.9 ヵ月（四分位範囲 15.74 ヵ月），ABO-C 群が 15.3 ヵ月（四分位範囲 11.54 ヵ月）の時点において，生存率は ABO-I 群 95%（20 例/21 例），ABO-C 群 98%（46 例/47 例）であった。

6) Kahwaji らの後方視的解析[84]では，2007 年 1 月から 2010 年 2 月までに腎移植を行った 361 例について，HLA 抗体陰性例で移植前に IVIG 及び本薬を投与しない低リスク患者を non-RIT 群とし，HLA 抗体の脱感作療法を行う HLA 陽性患者及び ABO-I KT 患者を RIT 群として，比較した。ABO-I KT 患者は，移植 3 週間前に本薬を 1 回（1 g/body）投与された。全生存率は，RIT 群は 97.1%，non-RIT 群は 96.3%であり，有意差はなかった（p=0.70）。

7) Wilpert らの後方視的解析[69]では，ABO-I KT の前処置として，本薬 375 mg/m^2 を移植前 4 週以内に投与し，2004 年 4 月～2009 年 4 月までに ABO-I KT を実施した症例（n=40：ABO-I KT 群）の成績を，同期間に実施した ABO-C KT（n=43，バシリキシマブ投与などの免疫抑制療法が同じ症例のみ）を対照群として比較した。その結果，ABO-I KT 群と対象群の移植後追跡期間中央値が，それぞれ 39 ヵ月（範囲 8～66 ヵ月）と 19 ヵ月（範囲 6～60 ヵ月）の時点において，生存率はともに 98%であった。

2.7.3.3.2.4　　併用薬剤・処置について

腎移植においては拒絶反応の制御が重要であり，拒絶反応を抑制することで，移植腎の長期生着及び患者の生存期間延長が期待できる。また，ABO-I KT では，移植後，移植腎の血管内皮細胞に発現している ABO 式組織型抗原に対する，レシピエント体内での de novo 抗体産生の抑制も重要である。

ABO-I KT の脱感作療法及び免疫抑制療法において，本薬は他の免疫抑制剤と併用して使用され，本薬の効果発現について他の免疫抑制剤の影響を受ける可能性はあるが，本薬は B 細胞表面に発現する CD20 に特異的に結合し B 細胞を傷害するため，他の免疫抑制剤と作用機序は重複しないこと，ABO-I KT の目的は，移植腎が長期間生着し，患者の生存期間が延長するとともに，患者が一般的な生活がおくれることで QOL が向上することにあると考えられ，ABO-I KT の脱感作療法及び免疫抑制療法の一部として本薬を投与することにより，一旦発現すれば移植腎の廃絶につながる可能性がある AMR の抑制効果（AMR 無発現率），及び，移植腎の生着及び患者の生存期間を評価することで，本薬の ABO-I KT における AMR 抑制効果は評価可能であると考えられた。

また，ABO-I KT においては，レシピエントの抗 A 抗 B 抗体除去と B 細胞の分化・成熟を抑制するため移植前に脱感作療法が実施され，移植後も拒絶反応の抑制のため免疫抑制剤の投与が継続される（免疫抑制療法）。ABO-I KT における脱感作療法及び免疫抑制療法は，各医療機関がそれぞれの方針により標準的な方法を定めており，また患者の状態に合わせた脱感作療法及び免疫抑制療法が実施されているため（付録 2.7.3.6-4～付録 2.7.3.6-8），それぞれの医療機関における脱感作療法及び免疫抑制療法における本薬への影響を検討することは困難であると考えられた。

なお，IDEC-C2B8-T1 試験で使用された脱感作療法は，現在，それぞれの医療機関で採用されている脱感作療法と大きく異なるものではないと考える。

IDEC-C2B8-T1 試験では，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（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，抗血液型抗体価に応じ，腎移植前は 4 回の範囲で血漿交換を実施した。脱感作療法中に本薬 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，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。腎移植当日及び移植後は，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，ミコフェノール酸モフェチル，タクロリムス又はシクロスポリン等を投与した。

国内外の公表論文で報告された ABO-I KT 時の脱感作療法及び免疫抑制療法を，付録 2.7.3.6-4～付録 2.7.3.6-8 に示した。前方視的試験及び後方視的解析において示された脱感作療法及び免疫抑制療法（付録 2.7.3.6-4～付録 2.7.3.6-6）では，移植前に抗 A 抗 B 抗体の除去のため PP，DFPP 又は IA が行われ，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の投与が行われていた。薬剤の種類，投与開始時期，投与量又は投与期間については各医療機関で異なっているが，カルシニューリン阻害剤ではタクロリムスかシクロスポリン，代謝拮抗剤は主にミコフェノール酸モフェチル，副腎皮質ホルモン剤はプレドニゾロン/プレドニゾン又はメチルプレドニゾロンが使用されていた。また，多くの医療機関で移植当日及び移植後にバシリキシマブが投与されていた。

副腎皮質ホルモン剤は 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 遺伝子発現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を阻害や血管の透過性低減により抗炎症効果をもたらし，カルシニューリン阻害剤は，IL-2 等のサイトカイン産生を抑制し，T 細胞活性化のシグナル伝達を阻害する。ミコフェノール酸モ

フェチルは核酸合成阻害により T リンパ球及び B リンパ球の増殖を抑制し，バシリキシマブは 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。一方，本薬は，B 細胞を特異的に傷害し，枯渇状態にするが，ABO-I KT で使用される薬剤と作用機序は拮抗しない。

ABO-I KT の脱感作療法において，本薬は他の免疫抑制剤と併用され，本薬の投与の目的は，レシピエント体内における移植腎の ABO 式組織型抗原に対する de novo 抗体産生を抑制し，AMR を抑制することにある。過去には，de novo 抗体産生の抑制を目的として免疫抑制剤との併用下で B 細胞の成熟の場である脾臓の摘出が行われていたが，現在では ABO-I KT のほぼ全例において本薬が投与されており，脱感作療法として脾摘が行われる症例は極めて少なくなっている。

また，IDEC-C2B8-T1 試験において，免疫抑制剤併用下で本薬投与後に B 細胞の減少と移植時の B 細胞の枯渇が確認されており，抗 A 抗 B 抗体による AMR の発現は認められず，観察期間終了時点の移植腎の生着率及び被験者の生存率は 100%であったことから，ABO 式組織型抗原に対する de novo 抗体産生の抑制効果は達成できたと考える。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　小児での使用について

ABO-I KT 患者を対象とする IDEC-C2B8-T1 試験においては，16 歳以上の症例を対象としたため，小児症例は含まれなかった。

小児症例への ABO-I KT に関する前方視的又は後方視的解析の公表論文の概要について，以下に示した。

Genberg らの後方視的解析[5)]では，ABO-I KT の前処置として，本薬 375 mg/m^2 を移植 30 日前に 1 回投与した未成年症例（16 歳未満（1.1 歳～14.6 歳），n=5）を 12 ヵ月以上追跡し，その結果を ABO-C KT を実施した未成年症例（16 歳未満，n=18）と比較した。両群ともに生存率は 100%であり，生着率は ABO-I KT 群 100%，ABO-C KT 群は 95%であった。ABO-I KT 群では急性拒絶反応は認められなかったが，ABO-C KT 群では 17 例中 3 例に急性拒絶反応を認めた（有意差なし）。移植 12 週後，1，2，3 年後に移植腎の機能を評価した結果，eGFR は移植 1 年後，2 年後において ABO-I KT 群で有意に低値を示したが，クレアチニン値及び蛋白尿発現率は全ての観察時点において差は認められなかった。

その後，Genberg らは ABO-I KT 症例を追跡し，16 歳未満の 8 例について，観察期間中央値 60.1 ヵ月（四分位範囲 44.1-76.7 ヵ月）における後方視的解析結果を報告している[82)]。前述のとおり，本薬は 375 mg/m^2 を移植 30 日前に 1 回投与し，生存率，生着率ともに 100%，急性 AMR も認められなかった。

また，同施設において，Tydén らは 2003 年 6 月から 2007 年 4 月まで実施した小児を対象とした腎移植において，ABO-C KT 症例を対照群として ABO-I KT 症例に対する本薬を含む免疫抑制療法プロトコルの治療効果を評価した[66)]。小児腎移植患者 38 例のうち，ABO-C KT が 28 例，ABO-I KT が 10 例（年齢 1 歳～16 歳）だった。免疫抑制療法プロトコルで，本薬 375 mg/m^2 を抗体吸着療法の 4 週間前に 1 回投与した。移植後は，全例で特に問題となる有害事象は発現せず，抗 A 抗 B 血液型抗体の再上昇に関連する拒絶反応も認めなかった。さらに，全追跡期間において，遅発性の抗体の再上昇を認めなかった。移植腎の機能として GFR 値を比較したが，移植後 3 ヵ月，1 年，2 年，3 年の時点で，いずれも有意差は認められなかった。

その他，小児患者に対する ABO-I KT において本薬を含む脱感作療法を実施した症例報告は，付録 2.7.3.6-7 及び付録 2.7.3.6-8 に含まれており，7 件の報告がある。いずれにおいても，良好な成績が報告されている。

2.7.3.3.3.2　サブグループ解析の結果

ABO-I KT 患者を対象とする IDEC-C2B8-T1 試験においては，登録症例数が 20 例と限られていたことからサブグループ解析は実施しなかった。

ABO-I KT において本薬が投与された患者について，遅発性好中球減少の発現の有無による解析 [48)]，本薬の投与/非投与と脾摘の有無により群分けした場合の解析 [83)]，ミゾリビンと MMF を投与した症例の比較に関する解析 [81)]について以下に示す。

Ishida らは本薬投与と遅発性好中球減少（late onset neutropenia，以下，LON）の発現の有無と AMR 発現の関係を検討するため，2008 年から 2010 年の間に腎移植を行った適格例 120 例を，本薬投与後に LON を認めた 22 例（group 1），本薬投与後に LON を認めなかった 30 例（group 2），本薬を投与せず LON を認めた 15 例（group 3），本薬を投与せず LON を認めなかった 53 例（group 4）に群分けし，慢性腎臓病（CKD）のステージが第 5 期の 10 例（group 5）を対照として後方視的に解析した [48)]。Group 1 及び group 2 の 52 例は，本薬 150 mg/m^2 を移植 5～10 日前に投与された。AMR は group 1 に 4%，group 2 に 7%，group 3 に 0%，group 4 に 6%認められ，各群間に有意差はなかった。

齋藤らは 1989 年 1 月から 2012 年末日の間に本邦で行われた ABO-I KT 症例 2,434 例の調査結果を報告した [83)]。本薬の使用の有無が確認できている 1,672 例のうち，1,203 例が本薬を使用していた。本薬を使用し脾摘を行った 56 例，本薬を使用し脾摘を回避した 1147 例，本薬を使用せず脾摘を行った 432 例及び本薬を使用せず脾摘も行わなかった 37 例の移植腎の 5 年後生着率はそれぞれ 84%，92%，89%及び 94%であり，4 群間に有意差は認められなかった。

Yoshimura らは 2007 年 10 月から 2010 年 4 月の間に ABO-I KT を行った 24 例について，移植後に MMF を投与した 12 例（MMF）と治療後に高用量ミゾリビンを投与した 12 例（MZR）に群分けし，後方視的に解析した [81)]。本薬は全例に 200 mg/body を移植 14 日前及び 7 日前の 2 回投与された。1 年腎生着率は両群で 100%であった。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

ABO-I KT を対象とした IDEC-C2B8-T1 試験では, 本薬を移植 14 日前及び移植 1 日前にそれぞれ 375 mg/m^2 投与した。登録された 20 例中 2 例が 1 回目の投与後に治験を中止した。残りの 18 例については，全例で 2 回の投与を完了した。その結果，HLA に起因すると考えられる AMR は 1 例に認められたものの, 抗 A 抗 B 血液型抗体に関連する AMR は発現せず，生着率，生存率ともに 100%であった。

ABO-I KT において，本薬の投与量により群分けし比較した結果が報告されており，本薬の投与量により有効性が異なる傾向は認められていない。

齋藤らは，2004 年 9 月から 2006 年 3 月の間に本薬 375 mg/m^2 を移植 14 日前と移植 1 日前に各 1 回投与し ABO-I KT を行った 13 例（group 1）と，2006 年 4 月から 2007 年 11 月の間に本薬を 100 mg/m^2 に減量し，group 1 と同じく移植 14 日前と移植 1 日前に各 1 回投与し ABO-I KT を行った 6 例（group 2）について，後方視的に解析した [8)]。Banff grade Ia 以上の急性拒絶反応は group 1 で 4 例，group 2 では 1 例認め，group 1 の 1 例で移植直後に MRSE 敗血症と肺炎治療のため移植腎を摘出したため，group 1 の生着率は 92.3%であったが，生存率は group 1，group 2 ともに 100%であった。

渕之上らは本薬を用いて ABO-I KT を行った 34 例の成績を報告した [33)]。最初の 4 例は移植の 21 日前，14 日前，8 日前の計 3 回（1 例のみさらに 1 回追加して 4 回）本薬 375 mg/m^2 を投与し，また移植 7 日前に脾摘を行った。この 4 例について経過が良好であったため，その後の 30 例については本薬投与量を 500 mg/body，200 mg/body，又は術前抗体価の低い症例では 100 mg/body として，移植 7 日前に 1 回投与した。AMR は最初の 4 例では認められなかったが，その後の 30 例中 2 例に発現した。本薬を 1 回投与した 30 例において，移植腎生着率は 100%であった。

Shirakawa らは 2005 年 1 月から 2010 年 8 月の間に ABO-I KT を行った 74 例について，本薬を 500 mg/body 投与していた 2005 年 1 月から 2006 年 12 月までの 24 例（group I）と本薬を 200 mg/body 投与した 2007 年以降の 50 例（group II）に群分けし，後方視的に解析した [10)]。移植後 1 ヵ月以内にプロトコル生検を行った症例（group I 20 例，group II 39 例）において，各 group に 1 例ずつ AMR が認められたが，いずれも抗 A 抗 B 抗体価の上昇は認められず，ドナー特異的抗体（DSA）によるものと考えられた。移植 1 ヵ月後以降にプロトコル生検を行った症例（group I 16 例，group II 29 例）においては，group I の 1 例及び group II の 2 例に慢性 AMR を認めた。これらの症例は移植後 1 ヵ月以内の生検では拒絶反応の所見は認められず，本薬の再投与により治療された。両群で 1 例ずつ移植腎の廃絶を認め，1 年後における移植腎生着率は group I で 95.7%，group II で 98%であった。生存率は両群とも 100%であった。

海外では, Chung らが免疫学的に高リスク（panel-reactive antibody[PRA]が 50%超, 再移植, AB 型から O 型への移植）の 15 例に対する本薬の投与量を 375 mg/m^2（typical RTX）とし，残りの 17 例に対しては本薬の投与量を 100 mg/m^2（low RTX）として，移植 30 日前に 1 回投与した両群を後方視的に解析 [7)] した。急性拒絶反応の発現率（low RTX: 11.8% vs typical RTX: 14.3%, p=0.62)について，両群で差はなかった。

国内外の公表論文より，前方視的試験及び後方視的解析の本薬投与量を付録 2.7.3.6-1～付録 2.7.3.6-3 に示した。海外からの報告では，ほとんどの場合，ABO-I KT 前に本薬 375 mg/m^2 が 1 回投与されている。国内からの報告では，各医療機関によって異なり，1 回あたり 100～1000 mg/body，又は 1 回あたり体表面積あたりで 100～500 mg/m^2 と報告されており，投与回数も ABO-I KT 前に 1 回から 2 回投与されている。また，現在では 100 mg/body の 2 回投与，又は 200 mg/body の単回投与が主流となりつつあるとの報告 [83)] もあり，ABO-I KT 後に免疫学的順応が成立した後は免疫抑制状態下における感染症の管理が重要となることか

ら，本薬の投与量を減量し免疫学的順応成立後速やかに B 細胞の回復が可能となるよう各医療機関で本薬投与量が検討され，ABO-I KT に応用されている。

IDEC-C2B8-T1 試験の本薬の用法・用量の設定にあたり，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 [85]を考慮し，用法・用量は，患者側にとって最大限のメリットが図られるべきと考え，必要十分量として本薬 375 mg/m^2 の 2 回投与を採用した。

本薬投与量と B 細胞の回復について，2.7.2.3.3　B 細胞の推移と本薬血中濃度において示したとおり，IDEC-C2B8-T1 試験では移植 36 週後から移植 48 週後に，血液中の本薬が消失するとともに B 細胞の回復が認められた。移植 48 週後の CD19 陽性細胞数が 9.4±11.8 個/μL，CD20 陽性細胞数が 11.2±11.4 個/μL であった。

一方で，主に国内の公表論文では（2.7.2.3.1　B 細胞の推移について参照），本薬を 375 mg/m^2 より少ない用量で投与した場合の ABO-I KT における有用性が示されており，本薬の投与量を少なくすることで感染症の発現が少なくなるとの報告もあるが，本薬 375 mg/m^2 の 2 回投与よりも低用量で本薬を投与した場合として，移植 14 日前と移植 2 日前にグループ 1 は本薬 375 mg/m^2 を 2 回，グループ 2 は本薬 100 mg/m^2 を 2 回，グループ 3 は本薬 100 mg/body を 2 回投与され，CD19，CD20，CD21 及び CD22 陽性細胞の回復傾向はグループ 1 で遅く，投与 3 年後でも投与前の値まで回復しなかったこと [9]，移植 7～5 日前に本薬 500 mg/body（グループ 1）又は 200 mg/body（グループ 2）を 1 回投与され，移植 1 ヵ月後は両グループとも CD19 陽性細胞が 0～3%であり，移植 2 年後もほとんどの症例で低値を示したが，6 例で追跡期間中に回復を確認したこと（グループ 1: 5 例/36 ヵ月後，グループ 2: 1 例/24 ヵ月後）[10]，本薬 200 mg/body を移植前に単回投与した場合，CD19 陽性 B 細胞は，投与前は 10.8%（3～28%），移植 6 ヵ月後が 1.26%（0～7%），2 年後が 2.35%（0～12%）であったこと [11]，本薬 150 mg/m^2 を移植 2 週間前と移植当日に各 1 回投与し，移植 1 年後に部分的な回復を認めたが，2 年後もほとんどの患者で低値を維持していたこと [12]，本薬を移植 5 日前に 100 mg/body と 1 日前に 200 mg/body を各 1 回投与され，移植後約 1 年にわたり CD20 陽性細胞は検出されなかったこと [13]が報告されており，報告により B 細胞の回復傾向にバラツキが認められた。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による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特定の傾向は認められないと考えられた。

なお，本薬の初回投与量として 375 mg/m^2 が投与された症例（597 例），500 mg/body が投与された症例（101 例，300 mg/m^2 を含む），及び本薬低用量が投与された症例（550 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 で好中球減少が多く，375mg/m^2 で尿路感染症が多く，低用量で CMV 抗原血症が多く，投与量の違いによる有害事象発現の違いについては明らかではなく，投与量にかかわらず感染症及び好中球減少等については注意が必要であると考えられた（2.7.4.5.2.1　投与量及び投与回数の違いによる本薬投与の安全性について）。

IDEC-C2B8-T1 試験では，本薬投与により B 細胞の低下と枯渇，また忍容性（2.7.4）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る。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

2.7.3.5.1　効果の持続

IDEC-C2B8-T1 試験における AMR の無発現率は 94.1%（16 例/17 例）であり，1 例に抗 HLA 抗体による AMR を認めたが，抗 A 抗 B 血液型抗体による AMR は認められず，6 ヵ月時点の拒絶反応無発現率を歴史的対照と比較した場合，効果が劣る傾向は認められなかった。また，IDEC-C2B8-T1 試験の腎生着率と被験者の生存率は 100%であり，歴史的対照と比較し効果が劣る傾向は認められなかった。

国内外の公表論文で報告された成績について，2.7.3.3.2.2 ABO 血液型不適合腎移植後の腎生着率及び 2.7.3.3.2.3 ABO 血液型不適合腎移植後の生存率に示したとおり，ABO-I KT 前の脱感作療法で本薬を使用した場合，ほとんどの報告で，AMR 無発現率，腎生着率及び生存率が 90%以上であることが示されており，観察期間が長期の場合の成績も良好であった。

IDEC-C2B8-T1 試験及び国内外の公表論文から，ABO-I KT 前の脱感作療法において本薬を使用した場合，AMR の抑制効果，長期の腎生着及び患者の生存が期待できると考えられた。

また，ABO-I KT においては，超急性拒絶反応と急性 AMR の発生時期に関する疫学研究結果に基づき，超急性拒絶反応が発生しない移植後 48 時間以内を「沈黙期間（Silent period）」，急性 AMR の好発期間である移植後 2～7 日を「臨界期間（Critical period）」，及び移植 2 週間以降に免疫学的順応（Accommodation）が誘導され急性 AMR が発生しない「安定期間（Stable period）」が定義され，臨界期間において拒絶反応を抑制できれば免疫学的順応が誘導され，その後，腎機能は安定することが示唆されており [86]，免疫学的順応（Accommodation）は「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，抗原抗体反応，すなわち急性 AMR が発生しない状態」と定義されている [86) 87) 88) 89)]（1.5.2.2 ABO 血液型不適合移植における拒絶反応の抑制について）。2.7.2 臨床薬理の概要の 2.7.2.2.1 B 細胞の推移に示したとおり，IDEC-C2B8-T1 試験では，本薬投与後に B 細胞が急速に減少し，移植後 36 週又は 48 週から B 細胞が回復する傾向が認められ，免疫学的順応が誘導されるまでの期間は，B 細胞が枯渇状態にあり ABO 式組織型抗原に対する de novo 抗体産生を抑制し，AMR を抑制することが可能であると考えられ，免疫学的順応の誘導により長期の移植腎の生着と患者の生存が期待できると考えられた。

2.7.3.5.2　耐薬性

本薬について，経時的な効果の減弱を確認する試験は実施されていない。

2.7.3.6　付録

付録 2.7.3.6-1　前方視的試験の患者背景一覧（海外）
付録 2.7.3.6-2　後方視的解析の患者背景一覧（海外）
付録 2.7.3.6-3　後方視的解析の患者背景一覧（国内）
付録 2.7.3.6-4　前方視的試験の併用薬剤・処置情報一覧（海外）
付録 2.7.3.6-5　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（海外）
付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）
付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）
付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）

付録 2.7.3.6-1　前方視的試験の患者背景一覧（海外）

著者名 (報告年)	国	移植時期	対象症例	患者背景			移植前の治療	
				年齢	性別	観察期間	本薬用法・用量	本薬投与時期[*1]
Al Meshari (2013)[90]	サウジアラビア	2007-2012	ABO-I 39 例 HLAi 85 例	平均 43 歳（範囲 15-83 歳）	男性 57 例 女性 67 例	中央値 23 ヵ月（範囲 1-53 ヵ月）	500 mg/body ×1	HLAi 症例は 14 日前まで，ABO-I 症例は 7 日前まで
Oettl (2009)[2]	スイス	2005/9-2007/10	ABO-I 10 例	34-70 歳	男性 8 例 女性 2 例	中央値 489 日（範囲 183-916 日）	375 mg/m^2 ×1	4 週前
Sivakumaran (2009)[58]	米国	2006/4-2008/6	ABO-I 10 例	中央値 42.5 歳（範囲 27-69 歳）	男性 5 例 女性 5 例	平均値 262.2 日（範囲 28-690 日）	375 mg/m^2 ×1	PP の 1 週前

*1 特に記載のない場合は移植日からの時期
略語：ABO-I, ABO 血液型不適合移植: HLA, ヒト白血球抗原: HLAi, HLA 抗体陽性; PP, 血漿交換.

付録 2.7.3.6-2　後方視的解析の患者背景一覧（海外）

著者名(報告年)	国	移植時期	対象症例	患者背景			移植前の治療	
				年齢	性別	観察期間	本薬用法・用量	本薬投与時期[*1]
Baek (2012)[75]	韓国	2009/1-2011/5	ABO-I 46 例，HLAi 21 例	44.88±11.65 歳	男性 42 例 女性 25 例	12.63±7.59 ヵ月	500 mg/body（2009/11 までの症例及びその後の HLAi 47 例），200 mg/body（その他の 33 例）	10-7 日前
			ABO-C 87 例	42.72±10.39 歳	男性 46 例 女性 41 例	11.10±8.16 ヵ月	-	-
Barnett (2014)[76]	英国	2005/7-2011/11	ABO-I 62 例	46.7±15.91 歳	男性 35 例 女性 27 例	779±541.42 日	375 mg/m^2 ×1（52 例）	4 週前
			ABO-C 167 例	42.9±13.35 歳	男性 102 例 女性 65 例	1018±613.20 日	-	-
Chung (2012)[7]	韓国	2009/4-2012/2	ABO-I 17 例（本薬低用量群）	41.4±10.1 歳	男性 11 例 女性 6 例	12.1±9.4 ヵ月	100 mg/m^2 ×1	30 日前
			ABO-I 15 例（本薬標準用量群）	46.5±7.2 歳	男性 7 例 女性 8 例	11.5±9.5 ヵ月	375 mg/m^2 ×1	30 日前
Genberg (2007)[77]	スウェーデン	2001/9-2005/12	成人 ABO-I 15 例	35.1±14.3 歳	男性 10 例 女性 5 例	35.6±18.3 ヵ月	375 mg/m^2 ×1	30 日前
			成人 ABO-C 30 例	45.1±11.9 歳	男性 18 例 女性 12 例	45.0±14.1 ヵ月	-	-
Genberg (2008)[5]	スウェーデン	2001/9-2005/12	成人 ABO-I 群 15 例	35.1±14.3 歳	男性 10 例 女性 5 例	3.4±1.6 年	375 mg/m^2 ×1	30 日前
			成人 ABO-C 群 30 例	42.4±11.7 歳	男性 18 例 女性 12 例	4.0±1.1 年	-	-
			小児 ABO-I 群 5 例（16 歳未満）	1.1-14.6 歳	男性 4 例 女性 1 例	記載なし	375 mg/m^2 ×1	30 日前
			小児 ABO-C 群 18 例（16 歳未満）	記載なし	記載なし	記載なし	-	-
Genberg (2011)[82]	スウェーデン	2001/9-2010/5	成人 ABO-I 37 例	中央値 35.1 歳（四分位範囲 27.1-58.5 歳）	男性 26 例 女性 11 例	中央値 50.0 ヵ月（四分位範囲 28.5-75.4 ヵ月）	375 mg/m^2 ×1	30 日前
			小児 ABO-I 8 例（16 歳以下）	中央値 12.3 歳（四分位範囲 3.7-13.1 歳）	男性 4 例 女性 4 例	中央値 60.1 ヵ月（四分位範囲 44.1-76.7 ヵ月）	375 mg/m^2 ×1	30 日前
Geyer (2009)[59]	ドイツ	2004/4-	ABO-I 34 例	46.6±13 歳	男性 25 例 女性 9 例	中央値 25.3 ヵ月（範囲 3-52 ヵ月）	375 mg/m^2 ×1	4 週前

付録 2.7.3.6-2　後方視的解析の患者背景一覧（海外）（続き）

著者名(報告年)	国	移植時期	対象症例	患者背景			移植前の治療	
				年齢	性別	観察期間	本薬用法・用量	本薬投与時期[*1]
Grim (2007)[60]	米国	2001/7-2004/12	本薬を投与した ABO-I 8 例及び PCM 17 例	平均 43 歳（範囲 19-66 歳）	男性 6 例 女性 19 例	1 年	500 mg/body ×1	記載なし
			本薬を投与しなかった PCM 9 例	平均 38 歳（範囲 20-49 歳）	男性 4 例 女性 5 例	1 年	-	-
Habicht (2011)[61]	ドイツ	2007/6-2009/12	ABO-C 47 例	45.9±1.9 歳	男性 33 例 女性 14 例	15.3±7.8 ヵ月	-	-
			ABO-I 21 例	45.6±2.6 歳	男性 14 例 女性 7 例	16.9±9.8 ヵ月	375 mg/m^2 ×1	4 週前
Kahwaji (2011)[84]	米国	2007/1-2010/2	本薬を投与した ABO-I 26 例（うち HLAi 6 例），HLAi 150 例を含む合計 170 例	中央値 47.5 歳（四分位範囲 36-57 歳）	男性 69 例 女性 101 例	中央値 403.5 日（四分位範囲 283-653 日）	1000 mg/body ×1	ABO-I 例：3 週前 HLAi 例：IVIG（1 ヵ月毎に 2g/kg 最高 140g を 2 回）投与間
			本薬を投与しなかった HLA 陰性であり，ABO-C の 191 例	中央値 53 歳（四分位範囲 42-63 歳）	男性 141 例 女性 50 例	中央値 598 日（四分位範囲 368-819 日）	-	-
Kong (2013)[62]	韓国	2007/2-2010/12	ABO-I 118 例	44±11 歳（範囲 21-65 歳）	男性 76 例 女性 42 例	記載なし	375mg/m^2 又は 500mg/body×1（62 例） 100 mg/m^2 又は 200mg/body×1（56 例）	移植 1 ヵ月前が 53 例（45%），移植前 PP 開始の 2-1 週前が 52 例（44%），移植 1-2 日前が 13 例（11%）
Montgomery (2009)[63]	米国	1999-2007	脾摘のみを施行した ABO-I 14 例	中央値 40 歳（範囲 20-60 歳）	男性 6 例 女性 8 例	52.8 ヵ月（範囲 0.8-101 ヵ月）	-	-
			脾摘の代わりに本薬を投与した ABO-I 15 例	中央値 54 歳（範囲 27-73 歳）	男性 8 例 女性 7 例	19 ヵ月（範囲 0.3-60.9 ヵ月）	投与（×1）	移植前夜
			脾摘及び本薬投与を行った ABO-I 3 例	中央値 36 歳（範囲 34-57 歳）	男性 1 例 女性 2 例	62.8 ヵ月（範囲 43.8-72.2 ヵ月）	投与（×1）	移植前夜
			脾摘も本薬投与も行わなかった ABO-I 28 例	中央値 51 歳（範囲 20-73 歳）	男性 14 例 女性 14 例	21 ヵ月（範囲 0.4-43.5 ヵ月）	-	-
Oppenheimer (2010)[64]	スペイン	2006/10-2009/1	ABO-I 11 例	44.4±14.1 歳（範囲 26-70 歳）	男性 3 例 女性 8 例	10.2±10.2 ヵ月（範囲 0-29 ヵ月）	（旧プロトコル）375 mg/m^2 ×1 （新プロトコル）1-2 回投与※ ※投与量の詳細不明	1 例目は 8 日前，以降はより早い時期

付録 2.7.3.6-2　後方視的解析の患者背景一覧（海外）（続き）

著者名(報告年)	国	移植時期	対象症例	患者背景			移植前の治療	
				年齢	性別	観察期間	本薬用法・用量	本薬投与時期[*1]
Ramos (2007)[78]	米国	記載なし	外傷により脾摘を行った 4 例	記載なし	記載なし	記載なし	-	-
			ABO-I 12 例，HLAi 1 例	記載なし	記載なし	記載なし	-	-
			HLAi 5 例	記載なし	記載なし	記載なし	375 mg/m^2 ×1	初回 PP 前
			ABO-I 2 例，HLAi 5 例	記載なし	記載なし	記載なし	375 mg/m^2 ×1	初回 PP 前
Tydén (2007)[65]	スウェーデン，ドイツ	2002-2006	ABO-I 60 例（AB 型から O 型への移植例を除く）	1-69 歳	記載なし	17.5 ヵ月（範囲 2-61 ヵ月）	375 mg/m^2 ×1	IA の 4 週前
Tydén (2011)[66]	スウェーデン	2003/6-2007/4	小児 ABO-I 10 例（16 歳以下）	9.9±6.2 歳	記載なし	記載なし	375 mg/m^2 ×1	IA の 4 週前
			ABO-C 26 例（16 歳以下）	7.7±5.0 歳	記載なし	記載なし	-	-
Wilpert (2007)[67]	ドイツ	2004/4-	移植後に IA を行った ABO-I 7 例	45±8 歳	男性 4 例 女性 3 例	17±9 ヵ月	375 mg/m^2 ×1	4 週前
			移植後に IA を行わなかった ABO-I 15 例	45±12 歳	男性 9 例 女性 6 例	17±6 ヵ月	375 mg/m^2 ×1	4 週前
Wilpert (2007)[68]	ドイツ	2004/4-	脱感作療法前，及び移植直前に高抗体価で移植を断念した ABO-I 4 例	43±13 歳	男性 3 例 女性 1 例	-	375 mg/m^2 ×1	4 週前
			脱感作療法前低抗体価，移植直前高抗体価で移植を断念した ABO-I 1 例	51 歳	女性	-	375 mg/m^2 ×1	4 週前
			脱感作療法前高抗体価，移植直前低抗体価で移植を施行した ABO-I 7 例	52±31 歳	男性 5 例 女性 2 例	22±10 ヵ月	375 mg/m^2 ×1	4 週前
			脱感作療法前，及び移植直前に低抗体価で移植を施行した ABO-I 15 例	42±10 歳	男性 8 例 女性 7 例	20±5 ヵ月	375 mg/m^2 ×1	4 週前

付録 2.7.3.6-2　後方視的解析の患者背景一覧（海外）（続き）

著者名 (報告年)	国	移植時期	対象症例	患者背景			移植前の治療	
				年齢	性別	観察期間	本薬用法・用量	本薬投与時期[*1]
Wilpert (2010)[69]	ドイツ	2004/4-2009/4	成人 ABO-I 40 例	46±11 歳（範囲 18-67 歳）	男性 28 例, 女性 12 例	記載なし	375 mg/m^2 ×1	4 週間以内
			成人 ABO-C 43 例	44±12 歳（範囲 19-64 歳）	男性 34 例, 女性 9 例	記載なし	-	-
Won (2014)[70]	韓国	2009/2-2012/1	ABO-I 95 例	44.6±12.1 歳	男性 65 例, 女性 30 例	14 ヵ月（範囲 1-40 ヵ月）	2009 年 11 月までは 500 mg/body ×1（17 例）, その後は 200 mg /body×1（78 例）	初回 PP 実施日の 18-2 日前（初回 PP の 6-2 日前に投与：42 例, 初回 PP の 18-7 日前に投与：53 例）
van Agteren (2014)[71]	オランダ	2006-2012/3	ABO-I 50 例	中央値 54 歳（範囲 22-75 歳）	男性 32 例, 女性 18 例	中央値 38 ヵ月	375 mg/m^2	1 ヵ月前
			ABO-C 100 例	中央値 55 歳（範囲 19-77 歳）	男性 63 例, 女性 37 例	記載なし	-	-

*1 特に記載のない場合は移植日からの時期

略語：ABO-C, ABO 血液型適合移植; ABO-I, ABO 血液型不適合移植; HLA, ヒト白血球抗原; HLAi, HLA 抗体陽性; IA, 免疫吸着; IVIG, 静注免疫グロブリン; PCM, クロスマッチ陽性; PP, 血漿交換.

付録 2.7.3.6-3　後方視的解析の患者背景一覧（国内）

著者名 (報告年)	移植時期	対象症例	患者背景			移植前の治療	
			年齢	性別	観察期間	本薬用法・用量	本薬投与時期
相川 (2010)[13]	2005-	ABO-I 15 例（本薬投与）	記載なし	記載なし	記載なし	100 mg/body ×1，　200 mg/body×1	5 日前(100 mg)，1 日前(200 mg)
	記載なし	ABO-I 19 例（脾摘）	記載なし	記載なし	記載なし	-	-
Ashimine (2014)[72]	2005-2009	ABO-Id/C 228 例	40.1±15.1 歳(範囲 3.4-78.3 歳)	男性 143 例 女性 85 例	51.6±11.9 ヵ月	-	-
	2005-2009	ABO-I 30 例（本薬投与例）	49.0±15.1 歳(範囲 8.3-69.7 歳)	男性 17 例 女性 13 例	34 3±7.6 ヵ月	200 mg/body×2	記載なし
	2005-2009	ABO-I 51 例（脾摘例）	44.5±13.8 歳(範囲 9.8-66.6 歳)	男性 34 例 女性 17 例	57 3±20.4 ヵ月	-	-
	2005-2009	ABO-I 11 例（脾摘及び本薬投与なし例）	48.4±12.3 歳（範囲 26.7-69.6 歳）	男性 8 例 女性 3 例	41 2±12.1 ヵ月	-	-
Ishikawa (2013)[91]	2003/4-2011/3	SDT ABO-I 18 例，ABO-C 26 例	55.0±8.8 歳	男性 29 例 女性 15 例	全例の平均 46.2 ヵ月	200-300 mg/body ×1（2010 年 3 月以降の ABO-I 症例のみ）	記載なし
	2003/4-2011/3	RDT ABO-I 7 例，ABO-C 59 例	36.1±12.4 歳	男性 38 例 女性 28 例	全例の平均 46.2 ヵ月	200-300 mg/body ×1（2010 年 3 月以降の ABO-I 症例のみ）	記載なし
Ishida (2013)[48]	2008-2010	ABO-I 19 例，ABO-C 3 例（本薬投与，LON 発現）	48±14 歳	男性 9 例 女性 13 例	記載なし	150 mg/m^2 ×1	10-5 日前
	2008-2010	ABO-I 23 例，ABO-C 7 例（本薬投与，LON 発現なし）	50±13 歳	男性 12 例 女性 18 例	記載なし	150 mg/m^2 ×1	10-5 日前
	2008-2010	ABO-C 15 例（本薬投与なし，LON 発現）	45±17 歳	男性 8 例 女性 7 例	記載なし	-	-
	2008-2010	ABO-C 53 例（本薬投与無し，LON 発現なし）	53±21 歳	男性 32 例 女性 21 例	記載なし	-	-
	2008-2010	ABO-C 10 例（CKD5）	38±7 歳	男性 7 例 女性 3 例	記載なし	-	-
牛込 (2012)[79]	2009-2011	DSA 陽性の ABO-I 7 例	43±10 歳（範囲 31-60 歳）	男性 0 例 女性 7 例	10±11 ヵ月（範囲 0-37 ヵ月）	100-200 mg/body ×2	14 日前、7 日前
	2001-2011	DSA 陰性の ABO-I 55 例	51±12 歳（範囲 16-69 歳）	男性 31 例 女性 24 例	74±21 ヵ月（範囲 1-37 ヵ月）	100-200 mg/body ×2	14 日前、7 日前
打田 (2009)[49]	記載なし	ABO-I 105 例（脾摘+CPA（一部 MMF)）	記載なし	記載なし	記載なし	-	-
		ABO-I 17 例（脾摘なし+本薬+MMF）	記載なし	記載なし	3 ヵ月-2 年	200 mg/body ×2	14 日前，1 日前

付録 2.7.3.6-3　後方視的解析の患者背景一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	移植時期	対象症例	患者背景			移植前の治療	
			年齢	性別	観察期間	本薬用法・用量	本薬投与時期
		ABO-I 6 例（脾摘なし+MMF）	記載なし	記載なし	3 ヵ月-2 年	-	-
岡本 (2011)[80]	2007/7-2010/5	Mz を投与した ABO-I 12 例	50±10 歳（範囲 35-61 歳）	男性 7 例 女性 5 例	記載なし	200 mg/body ×2	14 日前、7 日前
	2007/7-2010/5	MMF を投与した ABO-I 12 例	50±13 歳（範囲 20-60 歳）	男性 5 例 女性 7 例	記載なし	200 mg/body ×2	14 日前、7 日前
Kabei (2014)[12]	2006/6-2011/12	ABO-I 13 例（LON 発現なし）	52 歳（範囲 23-69 歳）	男性 8 例 女性 5 例	両群合計 41.2 ヵ月（範囲 24.9-85.4 ヵ月）	150 mg/m^2 ×2（65 歳以上の高齢者 1 例は×1 ）	2 週前と当日（高齢者 1 例は 2 週前のみ）
	2006/6-2011/12	ABO-I 12 例（LON 発現）	47 歳（範囲 15-70 歳）	男性 7 例 女性 5 例	両群合計 41.2 ヵ月（範囲 24.9-85.4 ヵ月）	150 mg/m^2 ×2（65 歳以上の高齢者 2 例は×1）	2 週前と当日（高齢者 2 例は 2 週前のみ）
剣持 (2009)[50]	2004/4-2006/8	ABO-I 10 例	47.5±11.1 歳	男性 4 例 女性 6 例	記載なし	-	-
	2006/9-2007/11	ABO-I 14 例	43.0±16.6 歳	男性 7 例 女性 7 例	記載なし	-	-
	2007/12-2009/1	ABO-I 9 例	46.2±11.6 歳	男性 5 例 女性 4 例	記載なし	200 mg/body ×1	14 日前
剣持 (2010)[51]	2004/4-2010/6	腎移植 225 例（ABO-I 56 例，ABO-Id/C 125 例，献腎移植 43 例）	12-75 歳（範囲 43 9±13.4 歳）	男性 132 例 女性 93 例	記載なし	200 mg/body ×1（ABO-I 症例のみ）	14 日前
Kohei (2012)[11]	2001/1-2004/12	ABO-I 45 例	40.4±12.3 歳	男性 25 例 女性 20 例	記載なし	-	-
	2005/1-2009/6	ABO-I 57 例	44.0±14.8 歳	男性 42 例 女性 15 例	記載なし	200 mg/body ×1	7 日前
	2001/1-2007/12	ABO-C 83 例	40.4±12.6 歳	男性 59 例 女性 24 例	記載なし	-	-
齋藤 (2009)[8]	2004/9-2006/3	ABO-I 13 例	42.9 歳	男性 9 例 女性 4 例	記載なし	375 mg/m^2 ×2	14 日前，1 日前
	2006/4-2007/11	ABO-I 6 例	46.5 歳	男性 6 例 女性 0 例	記載なし	100 mg/m^2 ×2	14 日前，1 日前
齋藤 (2014)[83]	1989-2012	ABO-I 2434 例	55 2±10.6 歳	男性 1515 例 女性 912 例 不詳 7 例	記載なし	1203 例に投与。当初は 375mg/m^2 が標準的であったが，現在では 100mg/body ×2，又は 200mg/body ×1 が主流となりつつある。	記載なし

付録 2.7.3.6-3　後方視的解析の患者背景一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	移植時期	対象症例	患者背景			移植前の治療	
			年齢	性別	観察期間	本薬用法・用量	本薬投与時期
Sakai (2008)[92]	1989/9-2007/5	SDT 64 例（ABO-C 30 例，ABO-Id 20 例，ABO-I 14 例）	52 歳	男性 47 例 女性 17 例	記載なし	ABO-I 症例のみ、×2	14 日前，7 日前
	1989/9-2007/5	RDT	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
	1989/9-2007/5	献腎移植	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
Shirai (2012)[93]	2002/6-2011/6	HTLV-1 陽性 9 例（ABO-I 2 例含む）	- （範囲 44-68 歳）	男性 2 例 女性 7 例	記載なし	ABO-I 症例のみ、100 mg/body 又は 200 mg/body×1	記載なし
	2002/6-2011/6	HTLV-1 陰性 639 例	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
Shirakawa (2011)[10]	2005/1-2006/12	ABO-I 24 例	43.0±13.2 歳	男性 18 例 女性 6 例	55.0±6.2 ヵ月	500 mg/body（=300 mg/m^2）×1	7-5 日前
	2007/1-2010/8	ABO-I 50 例	47.8±14.6 歳	男性 34 例 女性 16 例	21.8±12.4 ヵ月	200 mg/body（=125 mg/m^2）×1	7-5 日前
Tanabe (2007)[52]	1998-2004	ABO-I 60 例	記載なし	記載なし	記載なし	-	-
	2005-2006	ABO-I 37 例	記載なし	記載なし	記載なし	200-500 mg/m^2×1	7 日前
Tanabe (2009)[47]	2001/1-2004/12	ABO-C 55 例	38.9±12.5 歳（範囲 20-62 歳）	男性 35 例 女性 20 例	記載なし	-	-
	2001/1-2004/12	ABO-I 46 例	40.4±12.1 歳（範囲 17-68 歳）	男性 26 例 女性 20 例	記載なし	-	-
	2005/1-2006/12	ABO-I 24 例	43.0±13.5 歳（範囲 22-64 歳）	男性 18 例 女性 6 例	記載なし	500 mg/body×1	7 日前
Takagi (2010)[73]	2005/4-2007/12	ABO-I 46 例，ABO-C 32 例（DSA 陽性 48 例含む）（本薬投与）	41.6±14 歳	男性 51 例 女性 27 例	39±10 ヵ月	200 mg/body×1（50 例），300 mg/body×1（1 例），500 mg/body×1（27 例）	7 日前
	2005/4-2007/12	ABO-I 1 例，ABO-C 65 例（献腎移植 7 例含む）（本薬投与無し）	43.0±11 歳	男性 44 例 女性 22 例	39±9.9 ヵ月	-	-
Hatakeyama (2014)[53]	2006/6-2013/4	ABO-C 29 例	42±15 歳	男性 20 例 女性 9 例	3.1±1.9 年	-	-
	2006/6-2013/4	ABO-I 13 例	45±12 歳	男性 8 例， 女性 4 例	2.3±1.6 年	100 mg/m^2×1	3 週前

付録 2.7.3.6-3　後方視的解析の患者背景一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	移植時期	対象症例	患者背景			移植前の治療	
			年齢	性別	観察期間	本薬用法・用量	本薬投与時期
Hirai (2011)[74]	2000-2008	RDT（ABO-I 75 例，ABO-C 204 例）	32.7±13.1 歳	男性 181 例 女性 98 例	記載なし	200 mg/body ×1（2005 年以降のハイリスク群）	記載なし
	2000-2008	SDT （ABO-I 41 例，ABO-C 59 例）	53.7±8.4 歳	男性 64 例 女性 36 例	記載なし	200 mg/body ×1（2005 年以降のハイリスク群）	記載なし
渕之上 (2009)[33]	-2007/2	ABO-I 4 例（旧プロトコル）	記載なし	記載なし	記載なし	375 mg/m^2 ×3 （1 例目のみ×4 ）	21，14，8 日前
	2007/3-2008/10	ABO-I 30 例（新プロトコル）	平均 47.3 歳	記載なし	記載なし	500 mg, 200 mg, 又は 100 mg ×1	7 日前
Fuchinoue (2011)[54]	記載なし	ABO-C 280 例	43 5±13.7 歳	男性 171 例 女性 109 例	記載なし	-	-
		ABO-I 63 例（本薬投与無し）	46.0±12.9 歳	男性 33 例 女性 30 例	記載なし	-	-
		ABO-I 50 例（本薬投与）	52.6±12.1 歳	男性 34 例 女性 16 例	記載なし	100mg/body ×1-3 (6 例), 200mg/body ×1-3 (26 例), 500-1000mg/body ×1-3 (18 例)	記載なし
三宮 (2010)[55]	1989-2002/4	ABO-I 141 例	記載なし	記載なし	記載なし	-	-
	2002/5-2007/2	ABO-I 66 例	記載なし	記載なし	記載なし	-	-
	2007/3-2009/8	ABO-I 51 例	平均 50.1 歳（範囲 24-72 歳）	男性 36 例 女性 15 例	記載なし	500 mg/body ×1（11 例），200 mg/body ×1（13 例），100 mg/body 又は 200 mg/body ×1（27 例）	6 日前
Yamanaga (2013)[56]	2008/4-2011/11	HLAi 26 例	平均 51.3±9.6 歳	男性 5 例 女性 21 例	記載なし	200 mg/body ×1-2（3 例は投与せず）	14 日前，1 日前
	2008/4-2011/11	ABO-I 88 例	平均 50.1±12.7 歳	男性 57 例 女性 31 例	記載なし	200 mg/body ×1-2（抗体価が 16 倍未満だった 16 例は投与せず，B 型又は C 型ウイルス感染 5 例は代わりに脾摘を施行。）	14 日前，1 日前もしくは 1 日前
	2008/4-2011/11	ABO-Id/C 207 例	平均 43.3±16.0 歳	男性 125 例 女性 82 例	記載なし	-	-
Yoshimura (2012)[81]	2009-2010	ABO-I 12 例（Mz 投与）	50±10 歳（範囲 35-61 歳）	男性 7 例 女性 5 例	1 年	200 mg/body ×2	14，7 日前
	2007-2009	ABO-I 12 例（MMF 投与）	50±13 歳（範囲 20-60 歳）	男性 5 例 女性 7 例	1 年	200 mg/body ×2	14，7 日前
渡井 (2011)[57]	2007/1-2010/3	脱感作療法前抗体価が 32 倍以上の ABO-I 38 例	50±13 歳（範囲 21-70 歳）	男性 21 例 女性 17 例	19±8 ヵ月（範囲 9-23 ヵ月）	200 mg/body ×2	2 週前，1 日前
	2007/1-2010/3	脱感作療法前抗体価が 16 倍以下の ABO-I 12 例	48±12 歳（範囲 26-69 歳）	男性 8 例 女性 4 例	25±14 ヵ月（範囲 8-46 ヵ月）	-	-

略語：ABO-C, ABO 血液型適合移植; ABO-I, ABO 血液型不適合移植; ABO-Id/C, ABO 血液型一致又は適合移植; CKD5, 慢性腎臓病ステージ 5; CPA, シクロホスファミド; DSA, ドナー特異的抗体; HLA, ヒト白血球抗原; HLAi, HLA 抗体陽性; HTLV-1, ヒト T 細胞白血病ウイルス; LON, 遅発性好中球減少; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; Mz, ミゾリビン; RDT, 血縁者間移植; SDT, 配偶者間移植.

付録 2.7.3.6-4　前方視的試験の併用薬剤・処置情報一覧（海外）

著者名（報告年）	国	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
			CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Al Meshari (2013)[90]	サウジアラビア	ABO-I 39 例, HLAi 85 例	記載なし	記載なし	記載なし	PP を移植 5-3 日前に施行	IVIG を投与	Tac を投与	MMF を投与	MP 及び PDN を投与	記載なし	ATG 及び IVIG 投与 PP を施行
Oettl (2009)[2]	スイス	ABO-I 10 例	Tac 0.2 mg/kg/日を移植 2 週前から投与	MMF 2000 mg/日（体重 50 kg 未満の場合 1000 mg/日）を移植 2 週前から投与	PDN 30 mg /日を移植 2 週前から投与	IA を抗 A 抗 B 抗体価 8 倍以下を目標として施行	IVIG 0.5 g/kg を移植 1 日前に投与	Tac を移植 14-31 日後にトラフ値 10-12 ng/mL，移植 32-90 日後に 8-10 ng/mL，移植 91-365 日後に 6-8 ng/mL，以降に 4-6 ng/mL で投与	MMF をトラフ値 2 mg/mL で投与	MP を移植日に 500 mg，移植 1 日後に 250 mg, 移植 2 日後に 100 mg 静注し， PDN を移植 3-6 日後に 50 mg ，移植 7 日後に 0.5 mg/kg 投与し，以降 2 週おきに 5mg 減量し，15 mg/日まで減量した後，維持量の 0.1 mg/kg まで 2 週おきに 2.5 mg 減量する。	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	最初の 7 例は IA を移植 2 日後，5 日後，8 日後に実施。
Sivakumaran (2009)[58]	米国	ABO-I 10 例	記載なし	MPA 720mg/日を IA 開始 2 週前から投与	記載なし	PP を 2-3 回施行	IVIG 2 g/kg を最終 IA 後に投与	Tac をトラフ値 10-12 ng/mL で投与	MMF 1440 mg/日もしくは MPA 2 g/日で投与	MP を移植日に 125 mg，PDN を移植 1 日後に 60 mg/日投与し，その後 5 mg/日まで漸減。	Alemtuzu-mab を投与しない場合は、daclizumab 30mg/day を移植当日に投与	Alemtuzu-mab 1mg/kg を移植当日及び移植 14 日後に投与

略語： ABO-I, ABO 血液型不適合移植; ATG, 抗胸腺細胞グロブリン; BXM, バシリキシマブ; CNI, カルシニューリン阻害剤; HLA, ヒト白血球抗原; HLAi, HLA 抗体陽性; IA, 免疫吸着; IL-2R, インターロイキン-2 受容体; IVIG, 静注免疫グロブリン; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; MP, メチルプレドニゾロン; MPA, ミコフェノール酸; PDN, プレドニゾン; PP, 血漿交換; Tac, タクロリムス.

付録 2.7.3.6-5　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（海外）

著者名 (報告年)	国	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
			CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Baek (2012)[75]	韓国	ABO-I 46 例，HLAi 21 例	Tac 0.1 mg/kg/日を移植 10-7 日前から投与	MMF 1.5 g/日を移植 10-7 日前から投与	MP 16 mg/日を移植 10-7 日前から投与	移植 14-3 日前に 1-6 回施行	-	Tac を 0.1 mg/kg/日からトラフ値 5-10 ng/mL へ減量して投与	MMF を移植 30 日後まで 1.5 g/日，その後 1 g/日で投与	MP を移植日に 500 mg/日投与し，その後 30 日後に 12-16 mg/日，90 日後に 8 mg/日まで漸減	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-
		ABO-C 87 例	Tac を移植 3-2 日前から投与	MMF を移植 3-2 日前から投与	MP を移植 3-2 日前から投与	-	-	記載なし	記載なし	記載なし	BCM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-
Barnett (2014)[76]	英国	ABO-I 62 例	Tac を移植 1 週前から投与	MMF を移植 1 週前から投与	MP を投与	IA，DFPP，PP を施行	IVIG 0.5 g/kg を投与	Tac を投与	MMF を投与	投与	BXM を投与	-
		ABO-C 167 例	移植 2 日前から Tac 又は CyA を投与	記載なし	記載なし	-	-	Tac 又は CyA を投与	MMF を投与	投与	BXM を投与	-
Chung (2012)[7]	韓国	ABO-I 17 例（本薬低用量群）	Tac を移植 7 日前から投与	MMF を移植 7 日前から投与	ステロイドを移植 7 日前から投与	16 倍以下を目標に PP 施行	IVIG を投与	Tac を投与	MMF を投与	投与	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	抗体価が高い場合は，PP を実施，IVIG を投与
		ABO-I 15 例（本薬標準用量群）	Tac を移植 7 日前から投与	MMF を移植 7 日前から投与	ステロイドを移植 7 日前から投与	16 倍以下を目標に PP 施行	IVIG を投与	Tac を投与	MMF を投与	投与	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-

付録 2.7.3.6-5　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（海外）（続き）

著者名(報告年)	国	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
			CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Genberg (2007)[77]	スウェーデン	成人 ABO-I 15 例	Tac を移植 10 日前から投与	MMF を移植 10 日前から投与	PSL を移植 10 日前から投与	IA を移植 6，5，2，1 日前に施行	IVIG 0.5 g/kg を移植 1 日前に投与	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	IA を移植 2 日後，5 日後，8 日後に実施。
		成人 ABO-C 30 例	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	Tac を投与	MMF を投与	CS を投与	記載なし	-
Genberg (2008)[5]	スウェーデン	成人 ABO-I 群 15 例	Tac をトラフ値 20ng/mL で移植 10 日前から投与	MMF3g/日を移植 10 日前から投与	PSL を移植 10 日前から投与	IA	IVIG 0.5 g/kg を移植前に投与	Tac をトラフ値 15 ng/mL で投与	MMF を 2 g/日で投与。	CS を投与	記載なし	-
		成人 ABO-C 群 30 例	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	Tac をトラフ値 15 ng/mL で投与	MMF を 2 g/日で投与。	CS を投与	記載なし	-
		小児 ABO-I 群 5 例（16 歳未満）	Tac を移植 10 日前から投与	MMF を移植 10 日前から投与	PSL を移植 10 日前から投与	IA	IVIG 0.5 g/kg を移植前に投与	Tac を投与	投与	CS を投与	記載なし	-
		小児 ABO-C 群 18 例（16 歳未満）	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	Tac を投与	AZ 又は MMF を投与	CS を投与	記載なし	
Genberg (2011)[82]	スウェーデン	成人 ABO-I 37 例	Tac を移植 10 日前から投与	MMF を移植 10 日前から投与	PSL を移植 10 日前から投与	IA を抗 A 抗 B 抗体価 8 倍以下を目標として移植 6，5，2，1 日前に施行	IVIG 0.5 g/kg を移植 1 日前に投与	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	IA を移植 2 日後，5 日後，8 日後に実施。
		小児 ABO-I 8 例（16 歳以下）	Tac を移植 10 日前から投与	MMF を移植 10 日前から投与	PSL を移植 10 日前から投与	IA を抗 A 抗 B 抗体価 8 倍以下を目標として移植 6，5，2，1 日前に施行	IVIG 0.5 g/kg を移植 1 日前に投与	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	IA を移植 2 日後，5 日後，8 日後に実施。

付録 2.7.3.6-5　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（海外）（続き）

著者名(報告年)	国	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
			CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Geyer (2009)[59]	ドイツ	ABO-I 34 例	Tac をトラフ値 12-15 ng/mL で移植 8 日前から投与	MPA 2 g/日を移植 8 日前から投与	PDN 30 mg/日を移植 8 日前から投与	移植 8 日前から施行	IVIG を 0.5 g/kg 投与	Tac をトラフ値 12-15 ng/mL で投与	MPA を 2 g/日 で投与	PDN を 30 mg/日で投与	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	
Grim (2007)[60]	米国	本薬を投与した ABO-I 8 例及び PCM 17 例	記載なし	記載なし	記載なし	PP を 8 回（PCM 症例）もしくは 9 回（ABO-I 症例）施行	ATG 1.5 mg/kg を 4 回投与。 IVIG 100 mg/kg を投与 脾摘を実施（3 例）	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	-
		本薬を投与しなかった PCM 9 例	記載なし	記載なし	記載なし	PP を 8 回（PCM 症例）	ATG 1.5 mg/kg を 4 回投与	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	-
Habicht (2011)[61]	ドイツ	ABO-C 47 例	投与無し	投与無し	投与無し	-	-	Tac をトラフ値 8-12 ng/mL で移植 3 ヵ月後まで投与し，その後 6-10 ng/mL で投与	MMF 2000 mg/日を投与	MP を移植日に 500 mg，移植 1 日後に 250 mg で投与し，6 ヵ月後に 5 mg/日まで漸減	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-
		ABO-I 21 例	Tac をトラフ値 10-12 ng/mL で移植 4 週前から投与	MMF 2000 mg/日を移植 4 週前から投与	PSL 0.3 mg/kg を移植 4 週前から投与	IA を 8 倍以下になるまで移植 5 日前から施行	IVIG 30 g を移植 2-1 日前に投与	Tac をトラフ値 8-12 ng/mL で移植 3 ヵ月後まで投与し，その後 6-10 ng/mL で投与	MMF 2000 mg/日を投与	MP を移植日に 500 mg，移植 1 日後に 250 mg で投与し，6 ヵ月後に 5 mg/日まで漸減	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-

付録 2.7.3.6-5　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（海外）（続き）

著者名(報告年)	国	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
			CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Kahwaji (2011)[84]	米国	本薬を投与した ABO-I 26 例（うち 6 例は HLA 陽性），HLA 陽性 150 例を含む合計 170 例	記載なし	ABO-I 症例のみ，MMF を移植 1 ヵ月前に投与	記載なし	ABO-I 例は PP を 5 回施行	HLA 陽性例は 1 ヵ月間隔で 2 回，ABO-I 例は最終の IA 後に 1 回，IVIG 2 g/kg（最高 140g）を投与	Tac をトラフ値 7-9 ng/mL で移植 6 ヵ月後まで，移植 7-12 ヵ月後は 5-7 ng/mL で投与し，その後 4-6 ng/mL で投与	MMF 1000 mg/日を投与	PDN を移植 2-4 週後に 5 mg/日になるよう漸減	記載なし	-
		本薬を投与しなかった HLA 陰性であり，ABO-C の 191 例	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	-	Tac をトラフ値 8-10 ng/mL で移植 3 ヵ月後まで，移植 4-6 ヵ月後は 7-9 ng/mL，移植 7-12 ヵ月後は 5-7 ng/mL で投与し，その後 4-6 ng/mL で投与	MMF 2000 mg/日を投与	PDN を移植 2-4 週後に 5 mg/日になるよう漸減	投与	-
Kong (2013)[62]	韓国	ABO-I 118 例	Tac（96%）又は CyA（4%）を投与	記載なし	記載なし	PP を施行 IVIG(100 又は 200mg/kg)を投与	-	Tac の場合：Tac をトラフ値 8-12 ng/mL で移植 1 ヵ月後まで投与 その他記載なし	MMF 1.5 g/日を移植 1 ヵ月後まで投与 以降記載なし	記載なし	投与（97%）	ATG 投与（IL-2R を投与しなかった 3%の症例） 一部 PP を施行

付録 2.7.3.6-5　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（海外）（続き）

著者名(報告年)	国	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
			CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Montgomery (2009)[63]	米国	脾摘のみを施行した ABO-I 14 例	Tac を PP 後に投与	MMF を PP 後に投与	記載なし	PP を施行	脾摘を移植当日に施行	Tac を投与	MMF を投与	移植中に DX 100 mg，移植後 6 時間毎に 25 mg を合計 6 回投与。その後 PDN 30 mg/日を投与，Tac が 8-12 ng/dL の間は 20 mg/日へ減量し，以降 5-10 mg/日へ漸減。	daclizumab を初回 2 mg/kg で投与し，その後 2 週毎に 1 mg/kg で投与（合計 5 回）	-
		脾摘の代わりに本薬を投与した ABO-I 15 例	Tac を PP 後に投与	MMF を PP 後に投与	記載なし	PP を施行	-	Tac を投与	MMF を投与	移植中に DX 100 mg，移植後 6 時間毎に 25 mg を合計 6 回投与。その後 PDN 30 mg/日を投与，Tac が 8-12 ng/dL の間は 20 mg/日へ減量し，以降 5-10 mg/日へ漸減。	daclizumab を初回 2 mg/kg で投与し，その後 2 週毎に 1 mg/kg で投与（合計 5 回）	-
		脾摘及び本薬投与を行った ABO-I 3 例	Tac を PP 後に投与	MMF を PP 後に投与	記載なし	PP を施行	脾摘を移植当日に施行	Tac を投与	MMF を投与	移植中に DX 100 mg，移植後 6 時間毎に 25 mg を合計 6 回投与。その後 PDN 30 mg/日を投与，Tac が 8-12 ng/dL の間は 20 mg/日へ減量し，以降 5-10 mg/日へ漸減。	daclizumab を初回 2 mg/kg，で投与し，その後 2 週毎に 1 mg/kg で投与（合計 5 回）	-

付録 2.7.3.6-5　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（海外）（続き）

著者名(報告年)	国	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
			CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Montgomery (2009)[63]（続き）		脾摘も本薬投与も行わなかった ABO-I 28 例	Tac を PP 後に投与	MMF を PP 後に投与	記載なし	PP を施行	-	Tac を投与	MMF を投与	移植中に DX 100 mg，移植後 6 時間毎に 25 mg を合計 6 回投与。その後 PDN 30 mg/日を投与，Tac が 8-12 ng/dL の間は 20 mg/日へ減量し，以降 5-10 mg/日へ漸減。	daclizumab を初回 2 mg/kg，で投与し，その後 2 週毎に 1 mg/kg で投与（合計 5 回）	-
Oppenheimer (2010)[64]	スペイン	ABO-I 11 例	投与無し	MMF 又は MPA を移植 10 日前から投与	投与無し	IA を 4-5 回施行	IVIG 250mg/kg 又は 500 mg/kg を投与	Tac を投与	MMF を投与	PDN を投与	BXM 又は ATG を投与	-
Ramos (2007)[78]	米国	外傷による脾摘 4 例	記載なし	記載なし	記載なし	PP を実施	脾摘施行	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	-
		ABO-I 12 例，HLAi 1 例	記載なし	記載なし	記載なし	PP を実施	移植時に脾摘施行 IVIG を投与	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	-
		HLAi 5 例	記載なし	記載なし	記載なし	PP を実施	移植時に脾摘施行 IVIG を投与	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	-
		ABO-I 2 例，HLAi 5 例	記載なし	記載なし	記載なし	PP を実施	移植前後で脾摘施行 ATG(1.5mg/kg/日)を脾摘前に 5 回を投与 IVIG を投与	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	-

付録 2.7.3.6-5　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（海外）（続き）

著者名(報告年)	国	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
			CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Tydén (2007)[65]	スウェーデン，ドイツ	ABO-I 60 例（AB 型から O 型への移植例を除く）	Tac を IA 開始 10-7 日前から投与	MMF を IA 開始 10-7 日前から投与	PSL/PDN を IA 開始 10-7 日前から投与	IA を抗 A 抗 B 抗体価 8 倍以下を目標として 4 回施行。8 倍以下に至らない場合は移植を 1 週間延期し，さらに 4 回施行。	IVIG 0.5 g/kg を移植前に投与	Tac をトラフ値 12-15 ng/mL で投与	MMF を 2 g/日で投与。	PSL/PDN を施設の方法で漸減投与	記載なし	IA を 3 日おきに 3 回施行又は抗体価が 2 倍以上の再上昇した場合に IA を実施
Tydén (2011)[66]	スウェーデン	小児 ABO-I 10 例（16 歳以下）	Tac を本薬投与後から投与	MMF を本薬投与後から投与	PSL を本薬投与後から投与	IA を抗 A 抗 B 抗体価 8 倍以下を目標として 4 回施行。8 倍以下に至らない場合は移植を 1 週間延期し，さらに 4 回施行。	IVIG 0.5 g/kg を移植 1 日前に投与	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	IA を 3 日おきに 3 回施行
		ABO-C 26 例（16 歳以下）	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	-
Wilpert (2007)[67]	ドイツ	移植後に IA を行った ABO-I 7 例	Tac をトラフ値 12-15 ng/mL で移植 7 日前から投与	MPA 2 g/日を移植 7 日前から投与	PDN 30 mg/日を移植 7 日前から投与	IA を抗 A 抗 B 抗体価 4 倍以下を目標として施行。	IVIG 0.5 g/kg を移植 5-1 日前に投与	Tac を投与	MPA を投与	PDN 投与	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	IA を移植 3, 6, 9 日後に施行
		移植後に IA を行わなかった ABO-I 15 例	Tac をトラフ値 12-15 ng/mL で移植 7 日前から投与	MPA 2 g/日を移植 7 日前から投与	PDN 30 mg/日を移植 7 日前から投与	IA を抗 A 抗 B 抗体価 4 倍以下を目標として施行。	IVIG 0.5 g/kg を移植 5-1 日前に投与	Tac を投与	MPA を投与	PDN 投与	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-

付録 2.7.3.6-5　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（海外）（続き）

著者名(報告年)	国	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
			CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Wilpert (2007)[68]	ドイツ	脱感作療法前，及び移植直前に高抗体価で移植を断念した ABO-I 4 例	Tac をトラフ値 12-15 ng/mL で移植 7 日前から投与	MPA 2 g/日を移植 7 日前から投与	PDN 30 mg/日を移植 7 日前から投与	IA を抗 A 抗 B 抗体価 4 倍以下を目標として施行。	IVIG 0.5 g/kg を移植 5-1 日前又は移植 1 日前に投与	-	-	-	-	-
		脱感作療法前低抗体価，移植直前高抗体価で移植を断念した ABO-I 1 例	Tac をトラフ値 12-15 ng/mL で移植 7 日前から投与	MPA 2 g/日を移植 7 日前から投与	PDN 30 mg/日を移植 7 日前から投与	IA を抗 A 抗 B 抗体価 4 倍以下を目標として施行。	IVIG 0.5 g/kg を移植 5-1 日前又は移植 1 日前に投与	-	-	-	-	-
		脱感作療法前高抗体価，移植直前低抗体価で移植を施行した ABO-I 7 例	Tac をトラフ値 12-15 ng/mL で移植 7 日前から投与	MPA 2 g/day を移植 7 日前から投与	PDN 30 mg/日を移植 7 日前から投与	IA を抗 A 抗 B 抗体価 4 倍以下を目標として施行。	IVIG 0.5 g/kg を移植 5-1 日前又は移植 1 日前に投与	Tac を投与	MPA を投与	PDN を投与	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	抗体価が上昇した場合に IA を施行

付録 2.7.3.6-5　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（海外）（続き）

著者名(報告年)	国	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
			CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Wilpert (2007)[68]（続き）		脱感作療法前，及び移植直前に低抗体価で移植を施行した ABO-I 15 例	Tac をトラフ値 12-15 ng/mL で移植 7 日前から投与	MPA 2 g/日を移植 7 日前から投与	PDN 30 mg/日を移植 7 日前から投与	IA を抗 A 抗 B 抗体価 4 倍以下を目標として施行。	IVIG 0.5 g/kg を移植 5-1 日前又は移植 1 日前に投与	Tac を投与	MPA を投与	PDN を投与	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	抗体価が上昇した場合に IA を施行
Wilpert (2010)[69]	ドイツ	成人 ABO-I 40 例	Tac をトラフ値 12-15 ng/mL で移植 7 日前から投与	MMF 2 g/日又は MPA 1440 mg/日を移植 7 日前から投与	PDN 30 mg/日を移植 7 日前から投与	IA を抗 A 抗 B 抗体価 4 倍以下を目標として施行	IVIG 0.5 g/kg を移植 5-1 日前に 1 回投与	Tac をトラフ値 12-15 ng/mL で投与し，移植 3 ヵ月後に 4-8 ng/mL で維持投与	MMF 2 g/日又は MPA 1440 mg/日を維持投与	PDN を移植日 500 mg，移植 1 日後 250 mg，2 日後 100 mg 投与，以降 15-20 mg まで漸減し，3 ヵ月後に 5 mg/日の維持投与とする	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	抗体価が移植後 1 週目に 8 倍，2 週目に 16 倍を超える場合に IA を施行
		成人 ABO-C 43 例	投与無し	投与無し	投与無し	-	-	Tac を移植 3 ヵ月後にトラフ値 4-8 ng/mL で維持投与	MMF 2 g/日又は MPA 1440 mg/日を維持投与	PDN を移植日 250 mg，移植 1 日後 125 mg，2 日後 50 mg 投与し，以降 15-20 mg まで漸減し，3 ヵ月後に 5 mg/日の維持投与とする	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-
Won (2014)[70]	韓国	ABO-I 95 例	Tac 0.1 mg/kg/日を，トラフ値 5-10 ng/mL で移植 10-7 日前から投与	MMF 1.5 g/日を移植 10-7 日前から投与	ステロイド 16 mg/日を移植 10-7 日前から投与	PP を 4 倍以下になるまで施行	-	Tac をトラフ値 5-10 ng/mL で投与	MMF 1.5 g/日から，移植 1 ヵ月後に 1 g/日へ減量投与	移植当日に 500 mg/日を投与，移植 1 ヵ月後まで 8 mg/日で投与	BXM 20 mg を移植日に投与	-

付録 2.7.3.6-5　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（海外）（続き）

著者名(報告年)	国	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
			CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
van Agteren (2014)[71]	オランダ	ABO-I 50 例	Tac をトラフ値 10-15 mg/L で移植 2 週前から投与	MPA 2000 mg/日を移植 2 週前から投与	PDN 20 mg/日を移植 2 週前から投与	8 倍以下を目標に IA を 0-7 回施行	IVIG 0.5 g/kg を投与	Tac を施設の方法に準じて投与	MPA を施設の方法に準じて投与	PDN を移植 3 ヵ月後まで投与	記載なし	-
		ABO-C 100 例	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	-	Tac を施設の方法に準じて投与	MPA を施設の方法に準じて投与	PDN を移植 3 ヵ月後まで投与	BXM を投与	-

略語：ABO-C, ABO 血液型適合移植; ABO-I, ABO 血液型不適合移植; ATG, 抗胸腺細胞グロブリン; AZ, アザチオプリン; BXM, バシリキシマブ; CNI, カルシニューリン阻害剤; CS,コルチコステロイド; CyA, シクロスポリン A; DFPP, 二重膜濾過血漿交換; DX, デキサメタゾン; HLA, ヒト白血球抗原; HLAi, HLA 抗体陽性; IA, 免疫吸着; IL-2R, インターロイキン-2 受容体; IVIG, 静注免疫グロブリン; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; MP, メチルプレドニゾロン; MPA, ミコフェノール酸; PCM, クロスマッチ陽性; PDN, プレドニゾン/プレドニン; PP, 血漿交換; PSL, プレドニゾロン; Tac, タクロリムス.

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
相川 (2010)[13]	ABO-I 15 例（本薬投与）	記載なし	MMF 500-1000 mg/日を移植 10 日前から投与	記載なし	DFPP 又は PP を施行	-	Tac 又は CyA を投与	MMF を投与	MP を投与	記載なし	-
	ABO-I 19 例（脾摘）	Tac 又は CyA を投与	MMF を投与	MP を投与	記載なし	脾摘施行	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	-
Ashimine (2014)[72]	ABO-Id/C 228 例	記載なし	記載なし	記載なし	-	-	Tac は $AUC_{0\text{-}4}$ を移植 3 ヵ月目まで 80 ng・h/mL で，その後は 50 ng・h/mL で投与。CyA は $AUC_{0\text{-}4}$ を移植 3 ヵ月目までは 3500 ng・h/mL，その後は 2000 ng・h/mL で投与。	MMF 投与例（190 例）：MMF を，CNI が Tac の場合は移植 14 日後まで 2.5g/日，その後 1.5g/日を投与する。CNI が CyA の場合は移植 14 日後まで 3.0g/日，その後 2.0g/日を投与する。いずれの場合も $AUC_{0\text{-}4}$ 40 μg・h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ 60 μg・h/mL）を目指す。Mz 投与例（18 例）：Mz をトラフ値 1.5-2.0μg/mL で投与 AZ 投与例（1 例）：投与量記載なし EVR 投与例（13 例）：EVR をトラフ値 3.0-8.0μg/mL で投与	移植術中に MP 500 mg を静注，また PSL を移植当日に 60 mg/日，移植 19 日後から 10 mg/日，移植 3 ヵ月後以降 5.0-7.5 mg/日に漸減	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Ashimine (2014)[72)] （続き）	ABO-I 30 例（本薬投与例）	記載なし	MMF 又は CPA を移植 14 日前から投与	記載なし	DFPP を移植 6, 4, 2, 1 日前の 4 回施行	MMF 又は CPA を移植 14 日前から投与	Tac は $AUC_{0\text{-}4}$ を移植 3 ヵ月目まで 80 ng・h/mL で，その後は 50 ng・h/mL で投与。CyA は $AUC_{0\text{-}4}$ を移植 3 ヵ月目までは 3500 ng・h/mL，その後は 2000 ng・h/mL で投与。	MMF を，CNI が Tac の場合は移植 14 日後まで 2.5g/日，その後 1.5g/日を投与する。CNI が CyA の場合は移植 14 日後まで 3.0g/日，その後 2.0g/日を投与する。いずれの場合も $AUC_{0\text{-}4}$ 40 μg・h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ 60 μg・h/mL）を目指す。	移植術中に MP 500 mg を静注，また PSL を移植当日に 60 mg/日，移植 19 日後から 10 mg/日，移植 3 ヵ月後以降 5.0-7.5 mg/日に漸減	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-
	ABO-I 51 例（脾摘例）	記載なし	MMF 又は CPA を移植 14 日前から投与	記載なし	DFPP を移植 6, 4, 2, 1 日前の 4 回施行	MMF 又は CPA を移植 14 日前から投与	Tac は $AUC_{0\text{-}4}$ を移植 3 ヵ月目まで 80 ng・h/mL で，その後は 50 ng・h/mL で投与。CyA は $AUC_{0\text{-}4}$ を移植 3 ヵ月目までは 3500 ng・h/mL，その後は 2000 ng・h/mL で投与。	MMF 投与例（15 例）：MMF を，CNI が Tac の場合は移植 14 日後まで 2.5g/日，その後 1.5g/日を投与する。CNI が CyA の場合は移植 14 日後まで 3.0g/日，その後 2.0g/日を投与する。いずれの場合も $AUC_{0\text{-}4}$ 40 μg・h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ 60 μg・h/mL）を目指す。Mz 投与例（36 例）：Mz をトラフ値 1.5-2.0μg/mL で投与。	移植術中に MP 500 mg を静注，また PSL を移植当日に 60 mg/日，移植 19 日後から 10 mg/日，移植 3 ヵ月後以降 5.0-7.5 mg/日に漸減	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名(報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R阻害薬	その他
Ashimine (2014)[72]（続き）	ABO-I 11 例（脾摘及び本薬投与なし）	記載なし	MMF 又は CPA を移植 14 日前から投与	記載なし	DFPP を移植 6, 4, 2, 1 日前の 4 回施行	MMF 又は CPA を移植 14 日前から投与	Tac は $AUC_{0\text{-}4}$ を移植 3 ヵ月目まで 80 ng・h/mL で，その後は 50 ng・h/mL で投与。CyA は $AUC_{0\text{-}4}$ を移植 3 ヵ月目までは 3500 ng・h/mL，その後は 2000 ng・h/mL で投与。	MMF を，CNI が Tac の場合は移植 14 日後まで 2.5g/日，その後 1.5g/日を投与する。CNI が CyA の場合は移植 14 日後まで 3.0g/日，その後 2.0g/日を投与する。いずれの場合も $AUC_{0\text{-}4}$ 40 μg・h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ 60 μg・h/mL）を目指す。	移植術中に MP 500 mg を静注，また PSL を移植当日に 60 mg/日，移植 19 日後から 10 mg/日，移植 3 ヵ月後以降 5.0-7.5 mg/日に漸減	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-
Ishikawa (2013)[91]	SDT：ABO-I 18 例，ABO-C 26 例	ABO-I 症例は Tac 0.1 mg/kg/日を移植 7 日前から投与。ABO-C 症例は Tac 0.1 mg/kg/日又は CyA 8 mg/kg/日を移植 5 日前から投与	MMF 1 g/日を ABO-I 症例は移植 7 日前から，ABO-C 症例は移植 5 日前から投与	MP 20 mg/日を移植 7 日前から投与	ABO-I 症例のみ DFPP 又は PP を 2-6 回施行	2010 年 3 月までに移植した ABO-I 症例のみ，脾摘施行	移植後より Tac 0.03 mg/kg/日又は CyA 3 mg/kg/日を投与	記載なし	MP 250-500 mg/日を移植日に投与し，移植 2 ヵ月以降 4 mg/日まで漸減	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-
	RDT：ABO-I 7 例，ABO-C 59 例	ABO-I 症例は Tac 0.1 mg/kg/日を移植 7 日前から投与。ABO-C 症例は Tac 0.1 mg/kg/日又は CyA 8 mg/kg/日を移植 5 日前から投与	MMF 1 g/日を ABO-I 症例は移植 7 日前から，ABO-C 症例は移植 5 日前から投与	MP 20 mg/日を移植 7 日前から投与	ABO-I 症例のみ DFPP 又は PP を 2-6 回施行	2010 年 3 月までに移植した ABO-I 症例のみ，脾摘施行	移植後より Tac 0.03 mg/kg/日又は CyA3 mg/kg/日を投与	記載なし	MP 250-500 mg/日を移植日に投与し，移植 2 ヵ月以降 4 mg/日まで漸減	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Ishida (2013)[48]	ABO-I 19 例, ABO-C 3 例（本薬投与, LON 発現）	Tac を投与	MMF を投与	MP を投与	記載なし	-	Tac を投与	MMF を投与	MP を投与	BXM を投与	-
	ABO-I 23 例, ABO-C 7 例（本薬投与, LON 発現なし）	Tac を投与	MMF を投与	MP を投与	記載なし	-	Tac を投与	MMF を投与	MP を投与	BXM を投与	-
	ABO-C 15 例（本薬投与なし，LON 発現）	Tac を投与	MMF を投与	MP を投与	記載なし	-	Tac を投与	MMF を投与	MP を投与	BXM を投与	-
	ABO-C 53 例（本薬投与無し，LON 発現なし）	Tac を投与	MMF を投与	MP を投与	記載なし	-	Tac を投与	MMF を投与	MP を投与	BXM を投与	-
	ABO-C 10 例（CKD5）	Tac を投与	MMF を投与	MP を投与	記載なし	-	Tac を投与	MMF を投与	MP を投与	BXM を投与	-
牛込 (2012)[79]	DSA 陽性の ABO-I 7 例	Tac 0.2 mg/kg 又は CyA 7 mg/kg を移植 5 日前から投与	MMF 20 mg/kg を移植 14 日前から投与	PSL 10 mg/日を移植 14 日前から投与	1-4 回施行	-	移植当日は Tac 0.06 mg/kg 又は CyA 3 mg/kg を静注，移植 1 日後より Tac 0.2 mg/kg 又は CyA 7 mg/kg を投与	移植 1 日後より MMF 20 mg/kg 又は Mz 6 mg/kg を投与	PSL を 50 mg から開始し、移植 1 ヵ月後に 10 mg, その後 5 mg に漸減	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-
	DSA 陰性の ABO-I 55 例	Tac 0.2 mg/kg 又は CyA 7 mg/kg を移植 5 日前から投与	MMF 20 mg/kg を移植 14 日前から投与	PSL 10 mg/日を移植 14 日前から投与	1-4 回施行	-	移植当日は Tac 0.06 mg/kg 又は CyA 3 mg/kg を静注，移植 1 日後より Tac 0.2 mg/kg 又は CyA 7 mg/kg を投与	移植 1 日後より MMF 20 mg/kg 又は Mz 6 mg/kg を投与	PSL を 50 mg から開始し、移植 1 ヵ月後に 10 mg, その後 5 mg に漸減	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
打田 (2009)[49]	ABO-I 105 例（脾摘+CPA（一部 MMF）例）	Tac 0.3 mg/kg/日又は CyA 8 mg/kg/日を移植 3 日前から投与	投与無し	PSL 10 mg/日を移植 10 日前から投与	移植 1 週前から DFPP を 4 回施行	CPA 100 mg/日を移植 10 日前から投与，移植 2 週以上前又は移植当日に脾摘	Tac はトラフ値を 80-100 ng・h/mL で投与，以降 $AUC_{0\text{-}4}$ 値 50 ng・h/mL で維持投与。CyA はトラフ値 3000-3500 ng・h/mL で投与，以降 $AUC_{0\text{-}4}$ 2000 ng・h/mL で維持投与。	投与無し	移植術中に MP 500 mg を静注，移植 1 日後より PSL にて 60 mg/日から開始し，移植 4 週後に 10 mg/日，移植 1 年以降は 7.5 mg/日を投与。	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与（2000 年以降）	CPA 200 mg/日を上限 5 g で投与し，その後 Mz 6 mg/kg/日を投与
	ABO-I 17 例（脾摘なし+本薬+MMF 例）	Tac 0.3 mg/kg/日又は CyA 8 mg/kg/日を移植 3 日前から投与	MMF 1500 mg/日を移植 14 日前から投与	PSL 10 mg/日を移植 14 日前から投与	DFPP を 4 回施行	HBs 抗原，HBc 抗体，又は HCV-抗体陽性例に対しては、本薬投与を行わず移植 2 週前に脾摘	Tac はトラフ値を 80-100 ng・h/mL で投与，以降 $AUC_{0\text{-}4}$ 値 50 ng・h/mL で維持投与。CyA はトラフ値 3000-3500 ng・h/mL で投与，以降 $AUC_{0\text{-}4}$ 2000 ng・h/mL で維持投与。	MMF は移植 1 日後から CyA 併用時 3000mg/日，Tac 併用時 2000m/日を投与。移植 4-5 日後から MPA $AUC_{0\text{-}4}$ 30-50 μg・h/mL で投与。以降 MPA 30 μg・h/mL で維持投与。	移植術中に MP 500 mg を静注，移植 1 日後より PSL にて 60 mg/日から開始し，移植 3 週後に 10 mg/日，移植 3 ヵ月後に 7.5 mg/日，移植 6-12 ヵ月後は 5.0 mg/日を投与。	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-
	ABO-I 6 例（脾摘なし +MMF 例）	Tac 0.3 mg/kg/日又は CyA 8 mg/kg/日を移植 3 日前から投与	MMF 1500 mg/日を移植 14 日前から投与	PSL 10 mg/日を移植 14 日前から投与	DFPP を 2-4 回施行	-	Tac はトラフ値を 80-100 ng・h/mL で投与，以降 $AUC_{0\text{-}4}$ 値 50 ng・h/mL で維持投与。CyA はトラフ値 3000-3500 ng・h/mL で投与，以降 $AUC_{0\text{-}4}$ 2000 ng・h/mL で維持投与。	MMF は移植 1 日後から CyA 併用時 3000mg/日，Tac 併用時 2000m/日を投与。移植 4-5 日後から MPA $AUC_{0\text{-}4}$ 30-50 μg・h/mL で投与。以降 MPA 30 μg・h/mL で維持投与。	移植術中に MP 500 mg を静注，移植 1 日後より経口 PSL にて 60 mg/日から開始し，移植 3 週後に 10 mg/日，移植 3 ヵ月後に 7.5 mg/日，移植 6-12 ヵ月後は 5.0 mg/日を投与。	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
岡本 (2011)[80]	Mz を投与した ABO-I 12 例	Tac 0.2 mg/kg も又は CyA 7 mg/kg を移植 5 日前から投与	MMF 20 mg/kg を移植 14 日前から投与	PSL 10 mg/日を移植 14 日前から投与	1-4 回施行	-	移植当日は Tac 0.06 mg/kg 又は CyA 3 mg/kg を静注し，移植 1 日後より Tac 0.2 mg/kg 又は CyA 7 mg/kg を投与	移植 1 日後より MMF 20 mg/kg 又は Mz 6 mg/kg を投与	PSL を 50 mg から開始し、移植 1 ヵ月後に 10 mg, その後 5 mg に漸減	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-
	MMF を投与した ABO-I 12 例	Tac 0.2 mg/kg もしくは CyA 7 mg/kg を移植 5 日前から投与	MMF 20 mg/kg を移植 14 日前から投与	PSL 10 mg/日を移植 14 日前から投与	1-4 回施行	-	移植当日は Tac 0.06 mg/kg 又は CyA 3 mg/kg を静注し，移植 1 日後より Tac 0.2 mg/kg 又は CyA 7 mg/kg を投与	移植 1 日後より MMF 20 mg/kg 又は Mz 6 mg/kg を投与	PSL を 50 mg から開始し、移植 1 ヵ月後に 10 mg, その後 5 mg に漸減	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-
Kabei (2014)[12]	ABO-I 13 例（LON 発現なし）	Tac はトラフ値 13-18ng/mL で 4 例，CyA はトラフ値 250-300mg/dL で 9 例が移植 3 日前から投与	MMF を 0.5 g/日（高齢者の 1 例），又は 1 g/日（12 例）を移植 4 週前から投与	ステロイド 8 mg を移植 28 日前から投与	DFPP 又は PP を 16 倍以下になるまで 4-10 回施行	抗体価が 512 倍以上の場合又は DSA 陽性の場合には脾摘施行	Tac はトラフ値 13-18ng/mL で 4 例，CyA はトラフ値 250-300mg/dL で 9 例が投与	高抗体価例（6 例）は MMF を 1.0 g/日で継続投与，その他の症例は移植 14 日後以降 0.5 g/日に減量	ステロイドを移植当日に 500mg 投与し，以降 4mg まで漸減	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-
	ABO-I 12 例（LON 発現）	Tac はトラフ値 13-18 ng/mL で 5 例，CyA はトラフ値 250-300 mg/dL で 7 例が移植 3 日前から投与	MMF を 0.5 g/日（高齢者の 2 例），又は 1 g/日（10 例）を移植 4 週前から投与	ステロイド 8 mg を移植 28 日前から投与	DFPP 又は PP を 16 倍以下になるまで 4-10 回施行	抗体価が 512 倍以上の場合又は DSA 陽性の場合には脾摘施行	Tac はトラフ値 13-18 ng/mL で 5 例，CyA はトラフ値 250-300 mg/dL で 7 例が投与	MMF を高抗体価例（2 例）は 1.0 g/day を継続投与，その他の症例は移植 14 日後以降 0 5 g/日に減量	ステロイドを移植当日に 500mg 投与し，以降 4mg まで漸減	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
剣持 (2009)[50]	ABO-I 10 例	記載なし	投与無し	PSL を投与	DFPP 及び PP を 8 倍以下を目標に施行	CPA を投与。移植 14 日前に脾摘施行。	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	-
	ABO-I 14 例	記載なし	MMF を投与投与	PSL を投与	DFPP 及び PP を 8 倍以下を目標に施行	移植 14 日前に脾摘施行	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	-
	ABO-I 9 例	Tac 0.15-0.2 mg/kg/日を移植 10 日前から投与	MMF 1000 mg/日を移植 28 日前から投与	PSL 10 mg/日を移植 10 日前から投与	DFPP 及び PP を 8 倍以下を目標に施行	HBc 抗体陽性例に対しては、本薬投与の代わりに脾摘施行	Tac 0.15-0.2 mg/kg を投与し，副作用発現時は CyA へ変更	MMF 1500 mg/日を投与。	MP 250 mg を移植当日に投与，以降 PSL を 50 mg から移植 1 ヵ月以内に 5 mg まで漸減，移植 3 ヵ月後の中止を試みる。	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-
剣持 (2010)[51]	ABO-I 56 例，ABO-Id/C 125 例，献腎移植 43 例	ABO-I 症例：Tac 0.15-0.2 mg/kg 又は CyA 6-8mg/kg を移植 10 日前から投与	ABO-I 症例：MMF 1000 mg/日を移植 28 日前から投与	ABO-I 症例：PSL 10 mg/日を移植 10 日前から投与	ABO-I 症例：DFPP を移植 6，4，2 日前に 3 回，PP を移植 1 日前に 1 回	-	ABO-I 症例：Tac 0.15-0.2 mg/kg 又は CyA 6-8mg/kg を投与	MMF 1500 mg/日を投与	MP 250 mg を移植日に投与し，その後 PSL を 50mg から移植後 1 ヵ月以内に 5mg まで漸減，移植 3 ヵ月後の中止を試みる。	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Kohei (2012) [11)]	ABO-I 45 例	Tac 0.1 mg/kg/日を移植 7 日前から投与	MMF 2000 mg/日を移植 7 日前から投与	MP 20 mg/日を移植 7 日前から投与	DFPP を 3-4 回施行	移植日に脾摘施行	Tac 0.03 mg/kg/日を移植日に静注，移植 1 日以降 0.1 mg/kg/日で投与	MMF 2000 mg/日を移植 14 日後まで投与し，その後 1500 mg/日を投与	MP を移植日に 500 mg，移植 1 日後に 250 mg，移植 2 日後に 125 mg，移植 3 日後に 80 mg，移植 4 日後に 60 mg，移植 5-6 日後に 40 mg，移植 7 日後以降に 20 mg を投与	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-
	ABO-I 57 例	Tac 0.1 mg/kg/日を移植 7 日前から投与	MMF 2000 mg/日を移植 7 日前から投与	MP 20 mg/日を移植 7 日前から投与	DFPP を 3-4 回施行	-	Tac 0.03 mg/kg/日を移植日に静注，移植 1 日以降 0.1 mg/kg/日で投与	MMF 2000 mg/日を移植 14 日後まで投与し，その後 1500 mg/日を投与	MP を移植日に 500 mg，移植 1 日後に 250 mg，移植 2 日後に 125 mg，移植 3 日後に 80 mg，移植 4 日後に 60 mg，移植 5-6 日後に 40 mg，移植 7 日後以降に 20 mg を投与	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-
	ABO-C 83 例	Tac 0.1 mg/kg/日を移植 7 日前から投与	MMF 2000 mg/日を移植 7 日前から投与	MP 20 mg/日を移植 7 日前から投与	-	-	Tac 0.03 mg/kg/日を移植日に静注，移植 1 日以降 0.1 mg/kg/日で投与	MMF 2000 mg/日を移植 14 日後まで投与し，その後 1500 mg/日を投与	MP を移植日に 500 mg，移植 1 日後に 250 mg，移植 2 日後に 125 mg，移植 3 日後に 80 mg，移植 4 日後に 60 mg，移植 5-6 日後に 40 mg，移植 7 日後以降に 20 mg を投与	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
齋藤 (2009)[8)]	ABO-I 13 例	Tac をトラフ値 15 ng/mL で，もしくは CyA を AUC_{0-4} 3000ng・h /mL で移植 2 日前から投与	MMF 20 mg/kg を移植 28 日前から投与	MP 8 mg/day を移植 28 日前から投与	DFPP を 2 回施行	-	Tac をトラフ値 15 ng/mL で，もしくは CyA を AUC_{0-4} 3000ng・h /mL で投与	MMF を移植 1 ヵ月後まで 30 mg/kg，その後 20 mg/kg で投与	MP 125 mg を移植日に静注, 以降 20 mg から 4 mg まで漸減	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-
	ABO-I 6 例	Tac をトラフ値 5-7 ng/mL で移植 28 日前から投与	MMF 20 mg/kg を移植 28 日前から投与	MP 8 mg/day を移植 28 日前から投与	DFPP を 2 回施行	-	Tac をトラフ値 10-15 ng/mL，AUC_{0-4} 100ng・h/mL で投与	MMF を移植 1 ヵ月後まで 30 mg/kg，その後 20 mg/kg で投与	MP 125 mg を移植日に静注, 以降 20 mg から 4 mg まで漸減	投与無し	-
齋藤 (2014)[83)]	ABO-I 2434 例	Tac（1662 例）又は CyA（772 例）を投与	記載なし	記載なし	記載なし	-	Tac（1636 例）又は CyA（713 例）を投与	記載なし	記載なし	記載なし	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Sakai (2008)[92]	SDT ABO-C 30 例，ABO-Id 20 例, ABO-I 14 例	ABO-I 症例は Tac 又は CyA を移植 5 日前から投与	ABO-I 症例は MMF を移植 14 日前から投与	ABO-I 症例は PSL を投与	施行	-	Tac を $AUC_{0\text{-}9}$ 150-200 ng・h/mL，又は CyA を $AUC_{0\text{-}9}$ 5000-6000 ng・h/mL で投与	MMF を $AUC_{0\text{-}9}$ 30 μg・h/mL で，投与	PSL を漸減投与	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-
	RDT	ABO-I 症例は Tac 又は CyA を移植 5 日前から投与	ABO-I 症例は MMF を移植 14 日前から投与	ABO-I 症例は PSL を投与	施行	-	Tac を $AUC_{0\text{-}9}$ 150-200 ng・h/mL，又は CyA を $AUC_{0\text{-}9}$ 5000-6000 ng・h/mL で投与	MMF を $AUC_{0\text{-}9}$ 30 μg・h/mL で，投与	PSL を漸減投与	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-
	献腎移植	ABO-I 症例は Tac 又は CyA を移植 5 日前から投与	ABO-I 症例は MMF を移植 14 日前から投与	ABO-I 症例は PSL を投与	施行	-	Tac を $AUC_{0\text{-}9}$ 150-200 ng・h/mL 又は CyA を $AUC_{0\text{-}9}$ 5000-6000 ng・h/mL で投与	MMF を $AUC_{0\text{-}9}$ 30 μg・h/mL で，投与	PSL を漸減投与	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-
Shirai (2012)[93]	HTLV-1 陽性 9 例（ABO-I 2 例含む）	CyA（5 例）又は Tac（4 例）を投与	MMF を投与	ステロイドを投与	ABO-I 症例は施行	-	CyA（5 例）又は Tac（4 例）を投与	MMF を投与	ステロイドを投与	ABO-I 症例以外は BXM を投与	-
	HTLV-1 陰性 639 例	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	-	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Shirakawa (2011)[10]	ABO-I 24 例	Tac 0.1mg/kg を移植 7 日前から投与	MMF 1000-1500mg/日を移植 7 日前から投与	MP 20 mg/日を移植 7 日前から投与	DFPP を 32 倍以下になるまで 3-5 回施行	-	Tac 0.015 mg/kg/日を移植時に 静注投与, 以降トラフ値 10-12ng/mL として 0.1mg/kg/日で投与	MMF を移植日から 14 日後まで 2000 mg/日，以降 1500 mg/日を投与	MP を移植日に 500 mg, 移植 1 日後に 250 mg, 移植 2 日後に 125 mg，移植 3 日後に 80 mg，移植 4 日後に 60 mg，移植 5-10 日後に 40 mg，移植 11-14 日後に 20 mg, その後 16 mg を投与	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-
	ABO-I 50 例	Tac 0.1mg/kg を移植 7 日前から投与	MMF 1000-1500mg/日を移植 7 日前から投与	MP 20 mg/日を移植 7 日前から投与	DFPP を 32 倍以下になるまで 3-5 回施行	-	Tac 0.015 mg/kg/日を移植 1 日後に静注投与, 以降継続投与	MMF を移植 7 日前から投与 14 日後まで 2000 mg/日，以降 1500 mg/日を投与	MP を移植日に 500 mg, 移植 1 日後に 250 mg, 移植 2 日後に 125 mg，移植 3 日後に 80 mg，移植 4 日後に 60 mg，移植 5-10 日後に 40 mg，移植 11-14 日後に 20 mg, その後 16 mg を投与	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Takagi (2010) [73]	ABO-I 46 例, ABO-C 32 例（DSA 陽性 48 例含む）（本薬投与）	Tac 0.2 mg/kg/日を投与	MMF 2 g/日を投与	投与無し	DFPP を移植 7 日前から 3-4 回施行	-	Tac を移植 1 ヵ月後までトラフ値 10 ng/mL, 移植 2 ヵ月後まで 5-10 ng/mL，以降 5 ng/mL で投与	MMF を移植 14 日後までに 1.5 g/日へ減量して投与 一部 MMF の代わりに Mz を投与	ABO-I 症例： MP を移植日に 500 mg, 移植 1 日後に 250 mg, 移植 2 日後に 125 mg，移植 3 日後に 80 mg，移植 4 日後に 60 mg，移植 5 日後に 40 mg を静注投与し，PSL を移植 6-11 日後に 20 mg，移植 12-17 日後に 16 mg，移植 18-23 日後に 12 mg, 移植 24-29 日後に 8 mg, 以降 4 mg を投与 ABO-C 症例： MP を移植日に 250mg 静注，以降 ABO-I 症例と同様に漸減投与	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-
	ABO-I 1 例, ABO-C 65 例（献腎移植 7 例含む）（本薬投与無し）	Tac 0.2 mg/kg/日から投与開始	MMF 2 g/日から投与開始	投与無し	-	-	Tac を移植 1 ヵ月後までトラフ値 10 ng/mL で，移植 2 ヵ月後まで 5-10 ng/mL，以降 5 ng/mL で投与	MMF を移植 14 日後までに 1.5 g/日へ減量して投与 一部 MMF の代わりに Mz を投与	MP を移植日に 500 mg, 移植 1 日後に 250 mg, 移植 2 日後に 125 mg，移植 3 日後に 80 mg，移植 4 日後に 60 mg，移植 5 日後に 40 mg を静注投与し，PSL を移植 6-11 日後に 20 mg，移植 12-17 日後に 16 mg，移植 18-23 日後に 12 mg, 移植 24-29 日後に 8 mg, 以降 4 mg を投与 ABO-C 症例： MP を移植日に 250mg 静注，以降 ABO-I 症例と同様に漸減投与	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Tanabe (2007)[52]	ABO-I 60 例	Tac 0.1 mg/kg をトラフ値 10 ng/mL で移植 7 日前から投与	MMF 1000-2000 mg/日を移植 7 日前から投与	MP 20-125 mg/日を移植 7 日前から投与	DFPP を 4 回施行	移植時に脾摘施行	Tac をトラフ値 10 ng/mL で投与	MMF 1000-2000 mg/日を投与，移植 1 ヵ月後に 1000 mg/日に減量	MP 500mg/日を移植当日から投与し，移植 1 ヵ月後に 8 mg/日まで漸減	投与無し	-
	ABO-I 37 例	Tac 0.1 mg/kg をトラフ値 10 ng/mL で移植 7 日前から投与	MMF 1000-2000 mg/日を移植 7 日前から投与	MP 20 mg/日を移植 7 日前から投与	DFPP を 4 回施行	-	Tac をトラフ値 10 ng/mL で投与	MMF 1000-2000 mg/日を投与し，移植 1 ヵ月後に 1000 mg/日に減量	MP 500mg/日を移植当日から投与し，移植 1 ヵ月後に 8 mg/日まで漸減	BXM を移植時に投与	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Tanabe (2009)[47]	ABO-C 55 例	Tac 0.1 mg/kg/日をトラフ値 10 ng/mL で移植 7 日前から投与	MMF 1-2 g/日を移植 7 日前から投与	MP 20-125 mg/日を移植 7 日前から投与	-	-	Tac をトラフ値 10 ng/mL で投与，以降トラフ値 5 ng/mL で維持投与	MMF を移植 2 週後に 1500 mg/日で投与, 移植 4 週後に 1000 mg/日に減量	MP を移植 1 ヵ月後に 8 mg/日，移植 6 ヵ月後に 5 mg/日まで漸減	BXM を導入期に使用	-
	ABO-I 46 例	Tac 0.1 mg/kg/日をトラフ値 10 ng/mL で移植 7 日前から投与	MMF 1-2 g/日を移植 7 日前から投与	MP 20-125 mg/日を移植 7 日前から投与	DFPP 又は PP を移植 7 日前から, 抗体価 32 倍以下になるまで, 平均 3.8 回施行	移植時に脾摘施行	Tac をトラフ値 10 ng/mL で投与，以降トラフ値 5 ng/mL で維持投与	MMF を移植 2 週後に 1500 mg/日で投与, 移植 4 週後に 1000 mg/日に減量	MP を移植 1 ヵ月後に 8 mg/日，移植 6 ヵ月後に 5 mg/日まで漸減	BXM を導入期に使用	-
	ABO-I 24 例	Tac 0.1 mg/kg/日をトラフ値 10 ng/mL で移植 7 日前から投与	MMF 1-2 g/日を移植 7 日前から投与	MP 20-125 mg/日を移植 7 日前から投与	DFPP 又は PP を移植 7 日前から, 抗体価 32 倍以下になるまで, 平均 3.8 回施行	-	Tac をトラフ値 10 ng/mL で投与，以降トラフ値 5 ng/mL で維持投与	MMF を移植 2 週後に 1500 mg/日で投与, 移植 4 週後に 1000 mg/日に減量	MP を移植 1 ヵ月後に 8 mg/日，移植 6 ヵ月後に 5 mg/日まで漸減	BXM を導入期に使用	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Hatakeyama (2014)[53]	ABO-C 29 例	Tac 又は CyA を移植 3 日前から投与	MMF を移植 3 日前から投与	投与無し	-	-	Tac 又は CyA を投与	MMF を投与	MP を移植日から投与	BXM を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-
	ABO-I 13 例	Tac 又は CyA を移植 7 日前から投与	MMF を移植 7 日前から投与	MP を移植 7 日前から投与	DFPP を 1-2 回，PP を移植前日に 1 回施行	-	Tac 又は CyA を投与	MMF を投与	MP を投与	BXM を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	NM を移植当日から投与，以降サルポグレラート塩酸塩を投与
Hirai (2011)[74]	RDT ABO-I 75 例，ABO-C 204 例	Tac 0.15 mg/kg/日を移植 7 日前から投与	MMF 2000 mg/日を投与	MP 20 mg/日を移植 7 日前から投与	ハイリスク群の 136 例で DFPP を 3-4 回施行	-	Tac をトラフ値 8-12 ng/mL で移植後 1-2 ヵ月後まで，以降 7-9 ng/mL で投与	MMF を移植 1 ヵ月後に 1000-1500 mg/日に減量	MP を移植日に 500 mg 投与，以降移植 1-2 ヵ月後に 6-8 mg/日に漸減	一部 BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-
	SDT ABO-I 41 例，ABO-C 59 例	Tac 0.15 mg/kg/日を移植 7 日前から投与	MMF 2000 mg/日を投与	MP 20 mg/日を移植 7 日前から投与	ハイリスク群の 67 例で DFPP を 3-4 回施行	-	Tac をトラフ値 8-12 ng/mL で移植後 1-2 ヵ月後まで，以降 7-9 ng/mL で投与	MMF を移植 1 ヵ月後に 1000-1500 mg/日に減量	MP を移植日に 500 mg 投与，以降移植 1-2 ヵ月後に 6-8 mg/日に漸減	一部 BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名(報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
渕之上 (2009)[33]	ABO-I 4 例（旧プロトコル）	投与無し	投与無し	投与無し	DFPP を 4 回施行	移植 1 週前に脾摘施行	Tac を 0.04mg/kg/日又は CyA0.5-1mg/kg/日を投与	MMF 1000-1500mg/日を投与	MP4-6mg/日を投与	投与無し	-
	ABO-I 30 例（新プロトコル）	Tac 0.1 mg/kg/日又は CyA 6 mg/kg/日を移植 7 日前から投与	MMF 2000 mg/日を移植 7 日前から投与	MP 8 mg/日を移植 7 日前から投与	DFPP 又は PP3 回施行	-	Tac をトラフ値 10-15 ng/mL，又は CyA を $AUC_{0\text{-}4}$ 2000-2500 ng・h/mL で投与	MMF をトラフ値 2-4 ng/mL で投与	MP 500 mg を移植日に投与，以降漸減	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-
Fuchinoue (2011)[54]	ABO-C 280 例	Tac(トラフ値 15-20 ng/mL)，又は CyA(トラフ値 250-300 ng/mL)を移植 2 日前から投与	MMF 2 g/日を移植 2 日前から投与	投与無し	-	-	Tac はトラフ値を移植 7 日後まで 15-20 ng/mL，移植 1 ヵ月後まで 10-15 ng/mL, 移植 3 ヵ月後まで 8-12 ng/mL，以降 5-10 ng/mL で投与。 CyA はトラフ値を移植 7 日後まで 250-300 ng/mL，移植 1 ヵ月後まで 200-250 ng/mL, 移植 3 ヵ月後まで 150-200 ng/mL，以降 100-150 ng/mL で投与。	MMF 2 g/日を投与	ステロイド 250 mg を移植日に静注, 以降漸減	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名(報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Fuchinoue (2011)[54]（続き）	ABO-I 63 例（本薬投与無し）	Tac(トラフ値 15-20 ng/mL)，又は CyA(トラフ値 250-300 ng/mL)を移植 2 日前から投与	MMF 2 g/日を移植 2 日前から投与	投与無し	DFPP 又は PP を 16 倍以下になるまで施行	移植 7 日前又は移植日に脾摘施行	Tac はトラフ値を移植 7 日後まで 15-20 ng/mL，移植 1 ヵ月後まで 10-15 ng/mL, 移植 3 ヵ月後まで 8-12 ng/mL，以降 5-10 ng/mL で投与。CyA はトラフ値を移植 7 日後まで 250-300 ng/mL，移植 1 ヵ月後まで 200-250 ng/mL, 移植 3 ヵ月後まで 150-200 ng/mL，以降 100-150 ng/mL で投与。	MMF 2 g/日を投与	ステロイド 250 mg/body を移植日に静注，以降漸減投与。	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-
	ABO-I 50 例（本薬投与）	Tac(トラフ値 15-20 ng/mL)，又は CyA(トラフ値 250-300 ng/mL)を移植 2 日前から投与	MMF 2 g/日を移植 2 日前から投与	投与無し	DFPP 又は PP を 16 倍以下になるまで施行	-	Tac はトラフ値を移植 7 日後まで 15-20 ng/mL，移植 1 ヵ月後まで 10-15 ng/mL, 移植 3 ヵ月後まで 8-12 ng/mL，以降 5-10 ng/mL で投与。CyA はトラフ値を移植 7 日後まで 250-300 ng/mL，移植 1 ヵ月後まで 200-250 ng/mL, 移植 3 ヵ月後まで 150-200 ng/mL，以降 100-150 ng/mL で投与。	MMF 2 g/日を投与	ステロイド 250 mg/body を移植日に静注，以降漸減投与。	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
三宮 (2010)[55]	ABO-I 141 例	Tac 又は CyA 投与	MMF 又は AZ 投与	記載なし	記載なし	脾摘施行	Tac 又は CyA 投与	MMF 又は AZ 投与	記載なし	投与無し	-
	ABO-I 66 例	Tac 又は CyA 投与	MMF 投与	記載なし	記載なし	脾摘施行	Tac 又は CyA 投与	MMF 投与	記載なし	BXM 投与	-
	ABO-I 51 例	Tac 0.1 mg/kg/日，又は CyA 6 mg/kg/日を移植 6 日前から投与	MMF 2000 mg/日を移植 6 日前から投与	MP 8 mg/日を移植 6 日前から投与	DFPP を移植 5, 3, 1 日前に 3 回施行、移植日抗体価が 64 倍以上の場合は 4 回目施行	-	Tac はトラフ値 10-15 ng/mL，CyA は AUC_{0-4} 2000-2500 ng・h/mL で移植 1 ヵ月後まで投与，以降減量	MMF をトラフ値 2-4 μg/mL で移植 1 ヵ月後まで投与，以降減量	MP を移植当日に 500mg 投与，以降漸減	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-
Yamanaga (2013)[56]	HLAi 26 例	Tac(AUC_{0-4} 80 ng・h/mL)又は CyA(AUC_{0-4} 3500 ng・h/mL)を移植 2 日前から投与	MMF 1000 mg/日を移植 14 日前から投与	PSL 10 mg/日を 14 日前から投与	4 回施行	-	Tac は AUC_{0-4} を移植 3 ヵ月後まで 80 ng・h/mL，以降 50 ng・h/mL で投与。 CyA は AUC_{0-4} を移植 3 ヵ月後まで 3500 ng・h/mL，以降 2000 ng・h/mL で投与。	MMF を，CNI が Tac の場合は移植 14 日後まで 2500 mg/日，以降 2000 mg/日を投与。CNI が CyA の場合は移植 14 日後まで 3000 mg/日，以降 1500 mg/日を投与する。いずれの場合も AUC_{0-4} 40 ng・h/mL（AUC_{0-12} 60 ng・h/mL）を目指す。	移植術中に MP 500 mg を静注，PSL を移植当日に 60 mg/日，移植 19 日後に 10 mg/日，移植 6 ヵ月以降 5 mg/日に漸減	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名(報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Yamanaga (2013)[56]（続き）	ABO-I 88 例	Tac($AUC_{0\text{-}4}$ 80 ng・h/mL)又は CyA($AUC_{0\text{-}4}$ 3500 ng・h/mL)を移植 2 日前から投与	MMF 1000 mg/日を移植 14 日前から投与	PSL 10 mg/日を 14 日前から投与	4 回施行	B 型もしくは C 型肝炎のハイリスク症例の 5 例は本薬投与の代わりに脾摘を施行	Tac は $AUC_{0\text{-}4}$ を移植 3 ヵ月後まで 80 ng・h/mL, 以降 50 ng・h/mL で投与。 CyA は $AUC_{0\text{-}4}$ を移植 3 ヵ月後まで 3500 ng・h/mL，以降 2000 ng・h/mL で投与。	MMF を，CNI が Tac の場合は移植 14 日後まで 2500 mg/日，以降 2000 mg/日を投与。CNI が CyA の場合は移植 14 日後まで 3000 mg/日，以降 1500 mg/日を投与。いずれの場合も $AUC_{0\text{-}4}$ 40 ng・h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ 60 ng・h/mL）を目指す。	移植術中に MP 500 mg を静注，PSL を移植当日から 60 mg/日，移植 19 日後から 10 mg/日，移植 6 ヵ月以降 5 mg/日に漸減	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-
	ABO-Id/C 207 例	Tac($AUC_{0\text{-}4}$ 80 ng・h/mL)又は CyA($AUC_{0\text{-}4}$ 3500 ng・h/mL)を移植 2 日前から投与	投与無し	投与無し	-	-	Tac は $AUC_{0\text{-}4}$ を移植 3 ヵ月後まで 80 ng・h/mL, 以降 50 ng・h/mL で投与。 CyA は $AUC_{0\text{-}4}$ を移植 3 ヵ月後まで 3500 ng・h/mL，以降 2000 ng・h/mL で投与。	MMF を，CNI が Tac の場合は移植 14 日後まで 2500 mg/日，以降 2000 mg/日を投与。CNI が CyA の場合は移植 14 日後まで 3000 mg/日，以降 1500 mg/日を投与。いずれの場合も $AUC_{0\text{-}4}$ 40 ng・h/mL（$AUC_{0\text{-}12}$ 60 ng・h/mL）を目指す。	移植術中に MP 500 mg を静注，PSL を移植当日から 60 mg/日，移植 19 日後から 10 mg/日，移植 6 ヵ月以降 5 mg/日に漸減	BXM 20 mg を移植日, 移植 4 日後の 2 回投与	-

付録 2.7.3.6-6　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療					移植後の治療				
		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他	CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	IL-2R 阻害薬	その他
Yoshimura (2012)[81]	ABO-I 12 例（Mz 投与）	Tac 0.2 mg/kg/日又は CyA 7 mg/kg/日を移植 1 週前から投与	MMF 1000 mg/日を移植 2 週前から投与	PSL 10 mg/日を移植 2 週前から投与	32 倍以下になるまで DFPP 又は PP を施行	-	Tac は $AUC_{0\text{-}9}$ 150-200 ng・h/mL，CyA は $AUC_{0\text{-}9}$ 5000-6000 ng・h/mL で投与	Mz を 6 mg/kg から，トラフ値 1-2 μg/mL で投与	PSL を移植当日 50mg/日，以降漸減し 10mg/日又は低リスク群では 5mg/日で維持投与	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	NM を投与
	ABO-I 12 例（MMF 投与）	Tac 0.2 mg/kg/日又は CyA 7 mg/kg/日を移植 1 週前から投与	MMF 1000 mg/日を移植 2 週前から投与	PSL 10 mg/日を移植 2 週前から投与	32 倍以下になるまで DFPP 又は PP を施行	-	Tac は $AUC_{0\text{-}9}$ 150-200 ng・h/mL，CyA は $AUC_{0\text{-}9}$ 5000-6000 ng・h/mL で投与	MMF 20 mg/kg を投与	PSL を移植当日 50mg/日，以降漸減し 10mg/日又は低リスク群では 5mg/日で維持投与	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	NM を投与
渡井 (2011)[57]	脱感作療法前抗体価が 32 倍以上の ABO-I 38 例	Tac 0.2 mg/kg/日又は CyA 8 mg/kg/日を移植 2 日前から投与	MMF 1500 mg/日を移植 2 週前から投与	PSL 10 mg/日を移植 2 週前から投与	4 回施行	-	Tac は $AUC_{0\text{-}4}$80 ng・h/mL，CyA は $AUC_{0\text{-}4}$3500 ng・h/mL で投与	MMF を CNI が Tac の場合は 2500 mg/日，CyA の場合は 3000 mg/日で投与	PSL を漸減投与	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-
	脱感作療法前抗体価が 16 倍以下の ABO-I 12 例	Tac 0.2 mg/kg/日又は CyA 8 mg/kg/日を移植 2 日前から投与	MMF 1500 mg/日を移植 2 週前から投与	PSL 10 mg/日を移植 2 週前から投与	1 回施行	-	Tac は $AUC_{0\text{-}4}$80 ng・h/mL，CyA は $AUC_{0\text{-}4}$3500 ng・h/mL で投与	MMF を CNI が Tac の場合は 2500 mg/日，CyA の場合は 3000 mg/日で投与	PSL を漸減投与	BXM 20 mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与	-

略語：ABO-C, ABO 血液型適合移植; ABO-I, ABO 血液型不適合移植; ABO-Id/C, ABO 血液型一致又は適合移植; AUC，血中濃度曲線下面積; AZ，アザチオプリン; BXM，バシリキシマブ; CNI，カルシニューリン阻害剤; CPA，シクロホスファミド; CyA，シクロスポリン A; DFPP，二重膜濾過血漿交換; DSA，ドナー特異的抗体; EVR，エベロリムス; HBc, B 型肝炎ウイルス核; HBs，B 型肝炎ウイルス表面; HCV，C 型肝炎ウイルス; HLA，ヒト白血球抗原; HLAi，HLA 抗体陽性; HTLV-1，ヒト T 細胞白血病ウイルス; IL-2R，インターロイキン-2 受容体; IVIG，静注免疫グロブリン; LON，遅発性好中球減少; MMF，ミコフェノール酸モフェチル; MP，メチルプレドニゾロン; MPA，ミコフェノール酸; Mz，ミゾリビン; NM，ナファモスタットメシル酸塩; PP，血漿交換; PSL，プレドニゾロン/プレドニン; RDT，血縁者間移植; SDT，配偶者間移植; Tac，タクロリムス.

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）

（1）前方視的試験

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
90 サウジアラビア	Al Meshari Transplant Proc 2013; 45(4): 1423-1426.	124 例 (HLAi ：85 例，ABO-I：39 例，男女 57:67，年齢中央値 43 歳, 範囲 15-83 歳, HCV+ 10 例, ≥3 HLA ミスマッチ 79 例 , Pre-emptive 16 例，移植>1 が 25 例, 初回移植 99 例)。 ①高リスク患者 61 例 (49%) ②中程度リスク患者 42 例 (34%) ③低リスク患者 21 例 (17%)	①高リスク患者：DSA，T 細胞 CDC CXM 陽性, あるいは先の抗原曝露を伴う再移植で FCXM 陽性 ②中程度リスク患者：DSA, T 及び／又は B 細胞 FCXM 陽性 ③低リスク患者：DSA のみ 【HLAi 患者】 ①，②の患者で移植 14 日前までに 500 mg/body を単回投与 【ABO-I 患者】 移植 7 日前までに 500mg/body を単回投与	全ての脱感作患者：導入として MP，ATG を静注投与，以降 Tac, MMF，PSL を維持投与。	【HLAi 患者】 ①治療目標は T 細胞 CDC CXM あるいは B 細胞 CXM CS が 250 より低値。 移植 14 日前から移植 1 日前まで IVIG(100 mg/kg)を伴う PP。 移植 1 日前から移植 1 日後まで IVIG(2.0 g/kg)。②移植 2 日前から移植当日まで IVIG(2.0 g/kg)。 ③移植 1 日前から移植当日まで IVIG(1.0 g/kg)。 【ABO-I 患者】 移植 7 日前から移植当日：目標は同種凝集素価≤4 で，IVIG(100 mg/kg)を伴う PP を施行。 移植当日から 14 日後：目標は同種凝集素価≤8 で，IVIG(100 mg/kg)を伴う PP を施行，最後に 2 週間 IVIG(2.0 g/kg)を投与。	追跡期間中央値 23 ヵ月(1-53 ヵ月) 患者生存率：98% 移植腎生着率：96% 腎が機能した状態での死亡は 2 例であった(自動車事故 1 例，発作 1 例)。 腎廃絶は 5 例であった(早期の AMR 2 例, 再発 FSGS 1 例，腎静脈血栓症 1 例，体液量減少 1 例)。 平均血清クレアチニン：84 µmol/L(範囲 41-169 µmol/L) AMR 4%(①4 例，②1 例，③0 例，計 5 例，このうち無症状 1 例) 急性細胞性拒絶反応 12%(①12 例，②2 例，③1 例，計 15 例，このうち無症状 4 例) 腎廃絶した ABO-I 移植の AMR 1 例を除き，全ての拒絶反応の出現は治療により回復した。

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

（1）前方視的試験

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
2 スイス	Oettl Nephrology Dialysis Transplantation 2009; 24: 298-303	10 例 (34-70 歳)	375 mg/m^2 を移植4週前に1回投与。	移植 14 日前から Tac(0.2mg/kg/日), MMF(2000mg/日,又は体重 50kg 未満の場合 1000mg/日), PDN(30mg/日)を投与。 BXM 20mg を移植当日及び移植 4 日後に投与。	IA を実施 IVIG (0.5g/kg)を移植 1 日前 に投与。	投与後全ての症例で CD19 陽性細胞数の減少を認め，観察期間中央値 489 日(183-916 日)で生着率と生存率 100%であった。 プロトコル生検により 3 例が移植 7 日目に，1 例が移植 3 ヵ月目と 6 ヵ月目に，各々Banff 分類 IIa の拒絶反応を認め，治療により軽快した。 Banff 分類 Ia の拒絶反応は 4 例に認められ，軽度の IF/TA が 5 例に認められた。
58 米国	Sivakumaran J Clin Apher 2009; 24(4): 155-160.	10 例 (平均 42.5 歳，範囲 27-69 歳)	PP 開始 1 週前 375mg/m^2 を 1 回投与	初回 PP 開始 2 週前から MPA(720mg/日)を投与 移植後 移植当日と移植 14 日後に Alemtuzumab (1mg/kg,)，又は移植当日に declizumab(30mg)を投与。 MPA 又は MMF(2g/日又は 1440mg/日から開始), MP(移植当日に125mg), PDN(移植1日後から 60mg/日，以降漸減し 5mg/日), Tac(トラフ値 10-12ng/m)を投与。	PP を移植前に 2-3 回実施。 IVIG (2g/kg)を投与。	移植後 4 例で移植腎が正常に機能。 2 例で移植腎機能の遅延が発生。 4 例で AMR をみとめ，うち 3 例は移植直後に AMR を発現し，治療を行った。残りの 1 例は ABO 抗体価が 64 倍まで上昇し，移植後 363 日の生検により AMR と診断され，治療(IVIG，本薬，MP，PP)を行ったが，移植腎は廃絶し透析に移行。 死亡例はなかった。

略語： ABO-I, ABO 血液型不適合移植; AMR, 抗体関連型拒絶反応; ATG, 抗胸腺細胞グロブリン; BXM, バシリキシマブ; CDC, 補体依存性細胞傷害作用; CXM, クロスマッチ試験; DSA, ドナー特異的抗体; FCXM, フローサイトクロスマッチ試験; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症; HLA, ヒト白血球抗原; HLAi, HLA 抗体陽性; IA, 免疫吸着; IF, 間質性線維症; IVIG, 静注免疫グロブリン; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; MP, メチルプレドニゾロン; MPA, ミコフェノール酸; PDN, プレドニゾン; PP, 血漿交換; PSL, プレドニゾロン/プレドニン; TA, 尿細管萎縮; Tac, タクロリムス.

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

(2) 後方視的解析

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
75 韓国	Baek Nephron Extra 2012; 2(1): 66-75.	①ABO-I 及び HLAi 群：67 例(平均 44.88 歳，うち ABO-I 46 例) ②ABO-C 群：87 例(平均 42.72 歳)	①移植 10-7 日前に 200mg(33 例)又は 500mg(PCM 47 例)を 1 回投与(投与は全 80 例，選択基準により 13 例を評価から除外)	①移植 10-7 日前に Tac(0.1mg/kg/日，トラフ値 5-10ng/mL で維持)，MMF (1.5g/日，移植 30 日後 1g/日へ減量)，MP(16mg/日，移植当日より 500mg，移植 30 日後 12-16mg/日に減量，8mg/日で維持)。 ②移植 3-2 日前から Tac，MMF，MP を投与。 ①②とも移植当日及び移植 4 日後に BXM を投与。	①PP(1-6 回，抗体価 1：4 以下になるか，T フローサイト陰性になるまで)を実施。	生着率及び生存率は①がそれぞれ 98.5%と 95.5%，②がいずれも 100%。 拒絶反応の発現は，①では急性細胞性拒絶反応が 3 例(4.5%)，②では急性細胞性拒絶反応が 8 例(9.2%)(p=0.351)。 ②で慢性拒絶反応が 1 例(1.1%)。 超急性拒絶反応及び AMR は両群で認められなかった。 二次性悪性腫瘍の発現は①で 2 例(3.0%)，②での発現例はなかった。

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

(2) 後方視的解析

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
76 英国	Barnett Transpl Int 2014; 27(2): 187-196.	ABO-I：62 例(平均 46.7 歳，男女 35:27，追跡期間中央値 779 日，本薬投与は 52 例) ABO-C：167 例(平均 42 9 歳，男女 102:65，追跡期間中央値 1018 日)	【ABO-I　2008 年以前】 移植 4 週前 375 mg/ m^2 【ABO-I　2008 年-2009 年】 抗A 抗B抗体価 が8倍以下では本薬投与せず。抗体価が 16-64 倍では本薬 375 mg/ m^2 投与及び DFPP 施行。抗体価が 64 倍より高値では本薬 375 mg/ m^2 投与及び IA 施行。 【ABO-I　2009 年-2010 年】 抗 A 抗 B 抗体価 が 8 倍未満では本薬投与せず。抗体価 8 倍では本薬 375 mg/m^2 投与。抗体価が 16-64 倍では本薬 375 mg/m^2 投与及び DFPP 施行。抗体価が 64 倍より高値では本薬 375 mg/m^2 投与及び IA 施行。	【ABO-I 2009 年以前】 移植 1 週前より Tac，MMF を投与。また，BXM，ステロイドを投与。 【ABO-I 2009 年-2010 年】 移植 1 週前より Tac，MMF を投与。また，BXM，MP，ステロイドを投与。	【ABO-I　2008 年以前】 移植 4 週前に IVIG(0.5 g/kg)，移植前後に IA を実施。 【ABO-I　2008 年-2010 年】 移植前後に IA を実施。	【移植後 1 年腎生着率】 ・死亡を打ち切りとした場合 ABO-I　98.4%(SE 0.016) ABO-C　98.8%(SE 0.009)Log rank p= 0.789 ・打ち切りなしの場合 ABO-I　92.9%(SE 0.034) ABO-C　98.1%(SE 0.011)Log rank p=0.060 【移植後 3 年腎生着率】 ・死を打ち切りとした場合 ABO-I　98.4%(SE 0.016) ABO-C　97.9%(SE 0.012)Log rank p=0.970 ・打ち切りなしの場合 ABO-I　90.3%(SE 0.042) ABO-C　96.2%(SE 0.017)Log rank p = 0.072 腎機能喪失：ABO-I 1 例(1.6%)，ABO-C 3 例(1.8%)。 【患者生存率】 ・移植後 1 年生存率 ABO-I　94.5%(SE 0.031) ABO-C　99.3%(SE 0.007)Log rank p = 0.024 ・移植後 3 年生存率 ABO-I　91.9%(SE 0.039) ABO-C　98.3%(SE 0.012)Log rank p = 0.018 ABO-I と ABO-C で，移植 1 年後の拒絶反応発現率に統計的に顕著な差は認められなかった。少なくとも 1 度細胞性拒絶反応を発現した患者は ABO-I で 17 例(27.4%), ABO-C で 49 例(29.3%)であった(p=0.775)。 ABO-I の 3 例(4.8%)，ABO-C の 2 例(1.2%)は最初の年に少なくとも 1 度 AMR を発現した(p=0.124)。 ABO-I と ABO-C で，移植 1 年，2 年，3 年後の腎機能で統計的に顕著な差は認められなかった。

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

(2) 後方視的解析

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
7 韓国	Chung Ren Fail 2012; 34(8): 974-979.	32 例 ①標準用量群(PRA が 50%超，再移植，AB 型から O 型への移植)：15 例(年齢 46.5 歳) ②低用量群：17 例(年齢 41.4 歳)	移植 30 日前に 1 回投与 ①標準用量群：375mg/m^2 を 1 回投与 ②低用量群：100mg/m^2 を 1 回投与	移植 7 日前から Tac，MMF，ステロイドを投与。 BXM 20mg を移植当日及び移植 4 日後に投与。	PP を実施 IVIG を投与	腎移植前の抗体価が 1:16 に低下するまでの PP 実施回数の最小値に差なし(標準用量群: 2.2±2 5，低用量群: 2.6±2.7, p=0.66)。 抗 A 抗 B 抗体の低下率も差なし(標準用量群: 1.53±1.20，低用量群: 1 52±1.21, p= 0.94)。 移植後 1 年間の抗体価は両群とも 1:32 未満。 AR 発現率に差なし(標準用量群: 14.3%,低用量群: 11.8%, p= 0.62)。
77 スウェーデン	Genberg Transplantation 2007; 84(12 Suppl): S44-S47.	ABO-I 群 15 例(年齢 35.1±14 3 歳) ABO-C 群 30 例(年齢 45.1±11.9 歳)	移植 30 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与	移植 10 日前から Tac, MMF, PSL を投与(用量記載なし)。	移植 6 日前，5 日前，2 日前，及び移植 1 日前に IA を実施。移植 1 日前に IVIG(0.5 g/kg)投与。 移植 2 日後，5 日後，8 日後に IA を実施。	観察期間中央値 3 年 生存率 ABO-I 群:100% ABO-C 群:97% 腎生存率 ABO-I 群:87% ABO-C 群:90% ABO-I 群で腎廃絶は，主腎動脈の血栓症により移植 8 日後に 1 例，及び不遵守により移植 613 日後に 1 例に認めた。 ABO-C 群で移植 92 日後に脳出血で 1 例死亡した。また 1 例が移植 1241 日後に不遵守による廃絶，1 例が移植 1,395 日に原疾患である FSGS 再発が原因で廃絶を認めた。

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

(2) 後方視的解析

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
5 スウェーデン	Genberg Transplantation. 2008; 85(12): 1745-1754.	成人 ABO-I 群(16 歳以上)： 15 例(平均 35.1 歳) 成人 ABO-C 群(16 歳以上，対照群)：30 例(平均 42.4 歳) 小児 ABO-I (16 歳未満)：5 例 小児 ABO-C(16 歳未満，対照群)：18 例	移植 30 日前に 375mg/m^2 を 1 回投与 成人 ABO-I 群: 2 例のみ 2 回投与	成人患者において，移植 10 日前から Tac(トラフ値 20 ng/mL から 15 ng/mL)， MMF(3g/日から 2g/日)，PSL(移植後漸減)。	IA を実施。 IVIG(0.5 g/kg)を移植 1 日前に 1 回投与。	観察期間中央値 3 年。 生存率： 成人 ABO-I 群・小児 ABO-I 群・小児 ABO-C 群いずれも 100%，成人 ABO-C 群 96.7%(29 例/30 例)，4 群で差はなかった。 移植腎生着率： 成人 ABO-I 群 86.7%(13 例/15 例), 成人 ABO-C 群 86.7%(26 例/30 例)，小児 ABO-I 群 100%(5 例/5 例)，小児 ABO-C 群 95%(17 例/18 例)，4 群で差はなかった。 AR 発現率：成人 ABO-I 群 6.7%(1 例/15 例，細胞性拒絶反応)，成人 ABO-C 群 13.3%(4 例/30 例，AMR 1 例，細胞性拒絶反応 3 例), 小児 ABO-I 群なし, 小児 ABO-C 群 16.7%(3 例/18 例，AR 3 例)，4 群で差はなかった。 移植腎機能(GFR 及び移植前後の血清クレアチニン値)：成人 ABO-I と成人 ABO-C で差はなかった(小児 ABO-I の GFR が低値)。 移植後抗体価の再上昇は認めなかった。 観察中に小児 ABO-I 群で 1 例/5 例，小児 ABO-C 群で 1 例/17 例で蛋白尿を認めたが、ABO-I と ABO-C で蛋白尿発現率に有意な差はなかった。
94 スウェーデン	Genberg Transfus Apher Sci 2010; 43(2): 231-235.	ABO-I 50 例	移植 30 日前に 375 mg/ m^2 を 1 回投与	移植 13 日前から標準的維持免疫抑制として Tac，MMF，CS を投与。	移植前 6 日，5 日，2 日，1 日，移植後 2 日，5 日，8 日の計 7 回 IA を実施。 移植 1 日前又は移植当日に IVIG を投与。	AMR の発現は 0%であった。

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

(2) 後方視的解析

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
82 スウェーデン	Genberg Nephrol Dial Transplant 2011; 26(7): 2394-2400.	成人 ABO-I 群(16 歳以上)：36 例(1 例は 2 回脱感作療法を実施，中央値 35.1 歳), 小児 ABO-I (16 歳未満)：8 例(中央値 12.3 歳)	移植 30 日前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 10 日前より Tac, MMF, PSL を投与。	IVIG(0.5 g/kg)を移植 1 日前に投与。IA は移植 6，5，2，1 日前に実施し，移植日に抗体価 8 倍以下を目標とする。移植後は，2 日後, 5 日後, 8 日後に実施する。移植後に抗体価が高く，移植片に障害がある場合は，追加の IA を実施する。	のべ 45 回の脱感作療法を行い, 43 例が ABO-I 腎移植を行った。成人で 2 例の脱感作療法が失敗により移植を行わなかった。 1 年生存率は 100%，1 年腎生存率は 96%であった。3 例が移植腎が機能せず，試験中に死亡した。観察期間の中央値 4 5 年において，移植腎が機能している患者の生存率は 100%であった。 移植腎の廃絶は 4 例に認めた。2 例は血管合併症(主腎動脈の血栓症 1 例，主腎静脈の血栓症 1 例)であった。他の 2 例は不順守により腎移植後の免疫抑制を中断したことによる抗体価の再上昇による廃絶であった。 急性細胞性拒絶反応は成人に 4 例(11.4%)，認めた。
59 ドイツ	Geyer Contrib Nephrol 2009; 162: 47-60.	34 例 (平均 46.6±13 歳，範囲 18-67 歳，2004 年 4 月 1 日以降)	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	MMF (2 g/日), Tac (トラフ値 12-15 ng/mL), PDN(30mg/日), BXM 20mg(移植当日及び移植 4 日後)を投与。	移植 8 日前から IA を実施。IVIG(0.5g/kg)を移植 1 日前に 12 例，移植 5 日前以前に 22 例に投与。	生存率は 97%(観察期間中央値 25.3±14 ヵ月)，死亡例の腎を生存と定義した際の生着率は 100%であった。 AMR は 2 例(ステロイドパルスと PP により治療), 細胞関連拒絶は 8 例に認めた。
60 米国	Grim Clin Transplant 2007; 21(5): 628-632.	2001 年 7 月から 2004 年 12 月 ABO-I 又は PCM 腎移植患者：34 例 ，うち本薬投与群 25 例(平均 43 歳，範囲 19-66 歳，ABO-I8 例, PCM 17 例)，本薬なし対照群 9 例(平均 38 歳, 範囲 20-49 歳，全例 PCM)	500mg/body を 1 回投与	ATG (1.5mg/kg) を 4 回投与。 脾摘： 本薬投与群のうち ABO-I 患者 4/8 例に実施(3 例は移植前，1 例は移植 6 日後 isoagglutinin 値増加と腎機能低下のため)。 PCM 患者 1 例過去脾摘あり。	移植前の PP： 本薬投与群 ABO-I 患者 9 回，PCM 患者 8 回実施。 本薬投与群のみIVIG(100 mg/kg)を投与。	移植腎生着率： 移植 1 年後は, 本薬投与群 88%(22 例/25 例), 対照群 100%(9 例/9 例)で有意差はなかった。 観察期間平均 851 日後は，本薬投与群 80%(20 例/25 例), 対照群 88%(8 例/9 例)で有意差はなかった。 患者生存率： 移植 1 年後，本薬投与群 88%(22 例/25 例)，対照群 100%(9 例/9 例)。 PCM の本薬投与群では，移植 1 年後の腎生着率及び患者生存率は 88%，100%であった。 拒絶反応発現率(生検による確認)：本薬投与群 28%(7 例/25 例)(急性細胞性拒絶反応 3 例/25 例，急性液性拒絶反応 5 例/25 例)，対照群 22%(2 例/9 例)(急性細胞性拒絶反応 1/9 例，急性液性拒絶反応 1 例/9 例)，いずれも有意差なし。

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

(2) 後方視的解析

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
61 ドイツ	Habicht Nephrol Dial Transplant 2011; 26(12): 4124-4131.	ABO-I 群 21 例(平均 45.6 歳) ABO-C 群 47 例(平均 45 9 歳)	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 4 週前から Tac(トラフ値 10-12ng/mL，移植後 3 ヵ月間 8-12ng/mL，以降 6-10ng/mL)，MMF (2000mg/日)，PSL(0.3mg/kg)を投与。 MP(術中 500mg，移植 1 日後 250mg，移植 6 カ月後以降 5mg/日へ漸減)を投与。	IA を実施し，IgG 抗体価を 8 倍以下とした。 IVIG(30g)を移植 2-1 日前に投与。	観察期間 ABO-I 群 16 9±9.8 ヵ月，ABO-C 群 15.3±7.8 ヵ月。 生存率 ABO-I 群 20 例/21 例(95%)，ABO-C 群 46 例/47 例(98%)。 ABO-I 群の 1 例で FSGS の再発なしに移植 3 ヵ月後に持続性蛋白尿(>2g/24h)を認めた。 両群で拒絶反応の発現に差は認めなかった(ABO-I 群 20%，ABO-C 群 19%)。 AMR は ABO-I 群のみに 1 例認められた。
84 米国	Kahwaji Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6(12): 2894-2900.	本薬投与群 170 例(中央値 47.5 歳，範囲 36-57 歳，うち ABO-I 26 例)， 本薬非投与群 191 例(中央値 53 歳，範囲 42-63 歳)	移植 3 週前に 1000mg/body を 1 回投与	本薬投与群： 移植 1 ヵ月前より MMF を投与。移植後より Tac(移植 6 カ月後までトラフ値 7-9ng/mL，移植 1 年後まで 5-7ng/mL，以降 4-6ng/mL)，MMF(1000mg/日)，PSL(2-4 週間かけて 5mg まで漸減)を投与。 本薬非投与群： 移植後より Tac(移植 3 ヵ月後までトラフ値 8-10ng/mL，移植 6 ヵ月後まで 7-9ng/mL，移植 1 年後まで 5-7ng/mL，以降 4-6ng/mL を投与)，MMF(2000mg/日)，PSL(2-4 週間かけて 5mg まで漸減)を投与。IL-2R 阻害薬を投与。	PP を移植前に 5 回実施(ABO-I 症例のみ)。 IVIG(2g/kg，最大 140g)を，HLAi 例は 1 ヵ月間隔で 2 回，ABO-I 例は最終の PP 後に 1 回投与。	全生存率について，本薬投与群は 97.1%，本薬非投与群は 96.3%であり(p=0.70)，生着率は，本薬投与群が 90.6%，本薬非投与群が 89.0%であった(p=0.62)。本薬投与群で急性 AMR 26 例，慢性 AMR 14 例，両方が発現した症例 7 例を認めた。本薬非投与群で細胞性拒絶反応 31 例を認めた。 拒絶反応の平均発現時期は本薬投与群が移植 143 日後，本薬非投与群が 281 日後であった(p=0.03)。

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

(2) 後方視的解析

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
62 韓国	Kong Clin Transplant 2013; 27(6): 875-881.	ABO-I 118 例	投与量： 375 mg/ m^2 又は 500 mg/body：62 例，100 mg/m^2 又は 200 mg/body：56 例 投与時期： 移植 1 ヵ月前：53 例(45%)，移植前 PP 開始の 2-1 週前：52 例(44%)，移植 2-1 日前：13 例(11%)	移植前： PP 時より Tac(トラフ値 8-12 ng/mL，移植 1 ヵ月後まで)，又は CyA(それぞれ 96%，4%)。 MMF(1.5g/日，移植 1 ヵ月後まで)を投与。 IL-2R 阻害剤(97%)又は ATG(3%)を投与。	PP を実施(移植日の抗 A 抗 B 抗体価は 8 倍あるいは 16 倍まで低下，及び移植後)。 IVIG (100 又は 200 mg/kg)を投与。	追跡期間平均 21 ヵ月(範囲 1-56 ヵ月) 16 例 AR が認められた。15 例に生検が行われ，そのうち 3 例は AMR であった。 2 年生存率は 99 2%, 2 年移植腎生着率は 97 5%であった。 追跡期間終了時の血清クレアチニンは 1.4±0.7 mg/dL であった。
63 米国	Montgomery Transplantation 2009; 87: 1246-1255.	ABO-I 腎患者 60 例 (①脾摘 14 例，②本薬投与のみ 15 例，③脾摘及び本薬投与 3 例，④脾摘なし・本薬非投与 28 例)	移植前夜に本薬投与 詳細の記載なし	PP の初回実施日より Tac，MMF を投与。Daclizumab は初回に 2mg/kg，2 週間毎に 1mg/kg を 5 回投与する。 DX を移植術中に 100mg，移植後に 6 時間毎に 25mg を合計 6 回投与する。その後，PDN 30mg/日投与，Tac が 8-12ng/dL の間は 20mg/日，以降 5-10mg/日へ漸減。	PP は脱感作療法開始時の抗体価に応じて，移植前に 2 回以上，移植後に 2 回以上実施。 脾摘を移植当日に施行。	追跡期間中央値は，①-④群のそれぞれで 52.8 ヵ月，19 ヵ月，62.8 ヵ月，21 ヵ月であり，その時点で，AMR，細胞性拒絶反応の発現割合に差はなく，移植腎機能にも差は認められず良好であった。急性 AMR は①群で 14 例中 3 例，②群で 15 例中 3 例，③群で 3 例中 0 例，及び④群で 28 例中 5 例に発現していた。無症候性の急性 AMR は①群で 14 例中 2 例，②群で 15 例中 1 例，③群で 3 例中 1 例，及び④群で 28 例中 3 例に発現していた。
64 スペイン	Oppenheimer Nefrologia 2010; 30: 54-63.	11 例(平均年齢 44.4±14.1 歳，範囲 26-70 歳)	旧プロトコル：移植 8 日前に 375mg/m^2 を投与。 新プロトコル：旧プロトコルより早い時期に投与。	Tac 及び PDN を移植日から，MMF 又は MPA を移植前から投与。BXM 又は ATG を状況に合わせて使用する。	旧プロトコル：移植前に 4 回の IA を実施し，移植 1 日前の IA 実施前に IVIG(500mg/kg)を 1 回投与。移植後は最初の 1 週間に IA を 3 回実施。 新プロトコル：移植前に IA を 5 回実施。移植 4 日前に IVIG(250mg/kg)を 2 回投与。	1 例が，手術時血管吻合の構造的縫合不全により誘発されたと考えられる出血性ショックで移植 3 日後に死亡した。残りの 10 例は，追跡期間 10.2±10 2 ヵ月において全例生存しており，移植腎も機能していた。 2 例(18.2%)において，移植後早期に AR が認められ，Banff 分類の細胞タイプ IA 及び IB で，MP 大量投与により治療可能であった。 亜急性拒絶反応，又は急性液性拒絶反応は認めなかった。

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

(2) 後方視的解析

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
78 米国	Ramos Am J Transplant 2007; 7(2): 402-407.	①13 例(ABO-I 12 例, PCM 1 例) ②5 例(PCM 5 例) ③7 例(ABO-I 2 例, PCM 5 例) ④4 例	初回の PP 前日に 375 mg/m^2 1 回	①PP，IVIG ②本薬，PP，IVIG ③本薬，ATG(1.5mg/kg/日を 5 回)，PP，IVIG ④Controls	全例で脾摘を行った。 ④は外傷により脾摘を行った。	①及び④は，多数の未成熟 B 細胞(CD20$^+$，CD79$^+$)，形質細胞(CD138$^+$)，記憶 B 細胞(CD27$^+$)が認められた。 ②未成熟 B 細胞は減少，形質細胞及び記憶 B 細胞には影響なし。 ③記憶 B 細胞 CD27$^+$は減少傾向，形質細胞は変化なし。 ①-③の中，*In vivo* で脾臓の形質細胞を減少させるプロトコルはなかった。 ①の ABO-I 5 例/12 例，及び②の PCM 3 例/5 例で AMR を認めた。
95 米国	Turza Surg Infect (Larchmt) 2014; 15(3): 182-186.	DS 群 25 例 (ABO-I 6 例，HLAi 17 例，ABO 及び HLAi 2 例，脱感作後に生体移植) Controls：NDS 群 50 例(脱感作なし)	移植前に 375 mg/m^2 を 1 回投与	FCXM が陽性で抗 ABO 抗体価が 1:8 より高い患者は脱感作療法を実施。 移植 6-8 週前から MMF 1000 mg/日を投与。	移植 2 週前から IVIG(0.5 g/kg)を投与，PP を実施。	移植臓器の生着率は，DS 群 96%，NDS 群 98%であった。 血清中クレアチニン濃度平均は，移植 3 ヵ月後で DS 群 1.1±0.2 mg/dL，NDS 群 0.95±0.4 mg/dL(p=0.3)，移植 12 ヵ月後で DS 群 1.2±0.3 mg/dL, NDS 群 0.73±0.8 mg/dL(p=0.01)であった。
65 スウェーデン，ドイツ	Tydén Transplantation. 2007 15; 83(9): 1153-1155.	60 例 Stockholm26 例(平均 30.8 歳，範囲 1-63 歳) Freiburg 21 例 (平均 45.3 歳，範囲 21-63 歳) Uppsala 13 例 (平均 46.3 歳，範囲 19-69 歳)	IA 開始 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	IA の 10-7 日前から MMF (2g/日)，Tac (移植後トラフ値 12-15ng/mL)，PSL 又は PDN(各実施施設の方法により漸減)を投与する。	移植前に 4 回の IA を実施し抗体価を 8 倍以下とした。8 倍以下にならない場合は移植を 1 週間延期し，IA をさらに 4 回実施。IVIG(0.5g/kg)を投与。 移植後に追加で Stockholm と Uppsala では 3 日毎に最大 9 日まで, Freiburg では抗体価が 2 倍以上の再上昇を認めた場合のみ IA を実施。	Stockholm 及び Freiburg のそれぞれ 3 例，5 例において，9 回の IA を実施した後も継続して抗体価が高かったため，移植を中止した。 移植腎生着率 97%。廃絶 2 例(患者の治療不順守により移植後 22 ヵ月目に廃絶 1 例，重症のクロストリジウム大腸炎により移植腎の機能を保持したまま移植 4 ヵ月後に死亡 1 例)。 残り 58 例全例で移植 61 ヵ月後まで移植腎機能良好を確認した。 遅発性の抗体価の再上昇及び ABO 血液型抗体価に関連する AMR は認めなかった。

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

(2) 後方視的解析

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
66 スウェーデン	Tydén Pediatr Transplant 2011; 15(5): 502-504.	小児 ABO-I (16 歳未満)：10 例	IA 開始 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	Tac，MMF，PSL を投与	移植前に 4 回の IA を実施し目標抗体価を 8 倍以下とした。8 倍以下にならない場合は，移植を 1 週間延期し，さらに IA を 4 回実施。 移植 1 日前に IVIG (0 5g/kg)を投与。	10 例全症例が移植を成功した。1 例が 4 回の IA 後に抗体価が再上昇したため，移植を 1 週間延期し，さらに IA を 4 回行った。 10 例の予後は，ABO-C 移植を行った小児と比較して，観察期間 3 年の GFR 値に有意な相違は認められなかった。
67 ドイツ	Wilpert Nephrol Dial Transplant 2007; 22(10): 3048-3051.	22 例 (範囲 22-63 歳)	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	Tac，MPA，PND	IA を実施。 移植 5 日前から移植 1 日前に IVIG (0.5g/kg)を投与。	観察期間平均値 18 ヵ月(1-35 ヵ月)で，全症例全 41 回の生検では，AMR はなく，遅発性の細胞性拒絶反応を 1 回認めたのみであった。
68 ドイツ	Wilpert J Clin Apher 2007; 22(6): 314-322.	27 例 (45±11 歳，範囲 22 歳 -63 歳)	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 1 週前から Tac(トラフ値 12-15ng/mL), MPA(2g/日), PDN(30mg/日)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	IA を実施。 移植 5 日前から移植 1 日前に IVIG (0.5g/kg)を投与。	27 例中，22 例が本プロトコルにより移植前抗体価が 4 倍以下に低下した。また，開始時に抗体価が 128 倍を超えた 11 例のうち 7 例(64%)，128 倍以下であった 16 例のうち 15 例(94%)で移植を実施した。液性拒絶反応は認めなかった。高抗体価で若干の再上昇を認めた症例と低抗体価で若干の再上昇を認めた症例で各 2 例にステロイド感受性の細胞性拒絶反応を認めた。
69 ドイツ	Wilpert Nephrol Dial Transplant 2010; 25(11): 3778-3786.	①40 例(平均 46 歳) ②対照：ABO-C 43 例 (平均 44 歳)	本薬 375 mg/m^2 を移植前 4 週以内に 1 回投与	移植の 7 日前から Tac(トラフ値 12-15 ng/mL，移植 3 ヵ月後から 4-8 ng/mL で維持投与)，MMF(2 g/日)又は MPA(1440 mg/日)及び PDN(30 mg/日，移植日 500 mg，移植 1 日後 250 mg，2 日後 100 mg，以降 15-20 mg/日まで漸減し、移植 3 ヵ月後から 5mg/日で維持投与)。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	抗体価が 4 倍以下となるまで移植前に IA を実施。 移植 5 日前から移植 1 日前に IVIG (0.5g/kg)を投与。 移植後は抗体価の上昇に応じて IA を追加で実施。	生存率は，①群で 98%(追跡期間 39 ヵ月，範囲 8-66 ヵ月)，②群で 98%/追跡期間 19 ヵ月(範囲 6-60 ヵ月)であった。 ①群 1 例でクロストリジウム・ディフィシル感染による敗血症のため移植 115 日後に死亡，②群 1 例で食道がんのため移植 276 日後に死亡した。いずれも移植腎は機能していた。 生検・病理診断で確定した拒絶反応は①群 40%と②群 30%に認められたが，Banff '07 分類の Ia 以上の細胞性拒絶反応はいずれも 23%(9 例/40 例，10 例/43 例)であり，急性 AMR(Banff I-III)も両群共 5%(2 例/40 例，2 例/43 例)で差はなかった。

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

(2) 後方視的解析

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
70 韓国	Won J Clin Apher 2014; 29(5): 243-250.	ABO-I 95 例(範囲 44.6±12.1 歳)	初回 PP の 2-6 日前に投与：42 例 初回 PP の 7-18 日前に投与：53 例 78 例が 200 mg/body, 17 例が 500 mg/body を 1 回投与	移植 10-7 日前から Tac(0.1 mg/kg/日，トラフ値 5-10 ng/mL), MMF(1.5 g/日, 移植 1 ヵ月後 1 g/日に減量)，ステロイド(16 mg/日，移植中 500 mg/日，以降漸減し移植 1 ヵ月後から 8 mg/日)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	抗体価が 4 倍以下となるまで移植前に PP を実施。 移植前 PP は 4.2±1.5 回(範囲 1-12 回)実施。移植後に PP を実施した患者は 22 例。	観察期間 1.5 年における生存率は 96.2%(92 例)，移植腎生着率は 95.8%(91 例)であった。 AMR は 1.1%(1 例), 細胞性拒絶反応は 8.4%(8 例)であった。
71 オランダ	van Agteren J Transplant 2014; 913902.	ABO-I 50 例 年齢(平均 54 歳，範囲 22-75 歳)	移植 1 ヵ月前に 375mg/ m^2 を 1 回投与	移植 2 週前から MPA(2000 mg/日)，Tac(トラフ値 10-15 mg/L), PDN(20 mg/日)を投与。	抗体価が 8 倍以下となるまで移植前に IA を実施。 IVIG(0.5g/kg)を投与。	AMR は 11 例に認められ，うち 5 例は細胞性拒絶反応との混合であった。細胞性拒絶反応は 9 例に認めた。 移植後 1 年以内に 2 例が拒絶反応のため死亡した。 1 年移植腎生着率は ABO-I 群 96%, ABO-C 群 98%，3 年移植腎生着率は ABO-I 群 90%，ABO-C 群 96%，5 年移植腎生着率は ABO-I 群 90%，ABO-C 群 96%であった。

略語： ABO-C, ABO 血液型適合移植; ABO-I, ABO 血液型不適合移植; AMR, 抗体関連型拒絶反応; AR, 急性拒絶反応; ATG, 抗胸腺細胞グロブリン; BXM, ,バシリキシマブ; CS, コルチコステロイド; CyA, シクロスポリン A; DFPP, 二重膜濾過血漿交換; DS, 脱感; DX, デキサメタゾン; FCXM, フローサイトクロスマッチ試験; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症; GFR, 糸球体濾過量; HLA, ヒト白血球抗原; HLAi, HLA 抗体陽性; IA, 免疫吸着; Ig, 免疫グロブリン; IL-2R, インターロイキン-2 受容体; IVIG, 静注免疫グロブリン; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; MP, メチルプレドニゾロン; MPA, ミコフェノール酸; NDS, 非脱感作; PCM, クロスマッチ陽性; PDN, プレドニゾン/プレドニン; PP, 血漿交換; RA, パネル反応性抗体; PSL, プレドニゾロン; Tac, タクロリムス.

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

（3）症例報告

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
34 ドイツ	Ahlenstiel Xenotransplantation 2006; 13(2): 141-147.	1 例 (8 歳)	移植 21 日前(初回 IA の 2 週前)に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 9 日前から Tac(トラフ値 15-20ng/mL),MMF(600-700mg/m^2/日), PSL(45mg/m^2)を投与。 移植後から，Tac(移植 1 5 ヵ月までトラフ値 15-20ng/mL, 移植 3 5 ヵ月まで 10-15ng/mL，移植 3.5 ヵ月以降 10ng/mL で維持投与), PSL(移植 1 週目 60mg/m^2，移植 2 週目 30mg/m^2，移植 3 週目 15mg/m^2，移植 4 週後以降 12mg/m^2，移植 8 週後以降 9mg/m^2，移植 12 週後以降 6mg/m^2) を投与。	IA を移植前に 6 回，移植後に 3 回実施。 IVIG(0.5g/kg)を移植 1 日前に投与。	移植 2 週後の生検で C4d のみ陽性であったが, 拒絶反応の兆候は認められなかった。移植 12 ヵ月後において腎機能は安定しており，AR の発現はなかった。
96 スウェーデン	Biglarnia Transplantation 2012; 93(1): 87-92.	19 例 中央値 44 歳(範囲 19-69 歳)	移植 30 日前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 9 日前から，Tac(トラフ値 10-12ng/mL)，MMF(AUC_{0-12} 30-50mg・h /L)，PSL を投与。 BXM 20mg/日を移植当日と移植 4 日後に投与。	IA を移植 9 日前より実施。 IVIG(0.5g/kg)を移植当日に投与。	追跡期間中央値 40 ヵ月(範囲 12-60 ヵ月)において，生存率と生着率は各 100%であった。 1 例で HLA 抗体に起因する AMR を認めたが，ABO 血液型抗体による AMR は認めなかった。
97 オーストラリア	Cohney Med J Aust 2007; 187(5): 306-308.	1 例 (24 歳)	移植 5 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植前から MMF(2000mg/日, 移植 1 ヵ月後まで 1500mg/日，移植 20 ヵ月後に 1000mg/日), Tac(トラフ値 8–12ng/mL，移植 1 ヵ月後まで 5-8ng/mL，移植 20 ヵ月後に 3-6ng/mL), PSL (25mg/日, 移植 1 ヵ月後まで 15 mg/日, 移植 20 ヵ月後時点で 5mg/日まで漸減) , daclizumab (移植当日)を投与。	移植前に IA を 5 回, PP を 9 回実施。 移植後は IA を 1 回, PP を 2 回実施。 IVIG(0.5g/kg)を移植 1 日前に投与。	6 週後の生検で拒絶反応，疾患の再発および薬物毒性は認められなかった。移植 20 ヵ月後においても拒絶反応の兆候は認められなかった。
98 オランダ	de Weerd BMC Nephrol 2014; 15: 31.	1 例 (58 歳)	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 14 日前から PDN(20mg/日)，MMF(2000mg/日)，Tac (0 2mg/kg/日)を投与。 移植後は，Tac (8mg/日), MMF(2000mg/日)，PDN(20mg/日)を投与。	移植前に IA 及び PP を 5 回実施。 IVIG(0.5g/kg)を移植 1 日前に投与。	移植後のクレアチニン値は改善した。移植 14 日後の生検において移植腎は正常で，拒絶反応は認められなかった。 移植 11 週後に発熱と頻脈，移植部位の痛み，クレアチニン値上昇，及び重度の浮腫を発現し，MP 1000mg を 3 日間投与。IgM 抗 A 抗体価 5000 倍以上となり，生検により C4d 陽性の AMR(Banff 分類 III 型)を確認。移植腎廃絶となり，透析を開始した。

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

（3）症例報告

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
99 ドイツ	Donauer Xenotransplantation 2006; 13(2): 108-110.	11 例(平均 52 歳，範囲 22-63 歳)	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 8 日前より MMF(2000 mg/日)，Tac(10 mg/日)，PDN (30 mg/日)を投与。移植後は施設の ABO-C 移植の投与方法に従って漸減。	本薬投与 3 週後に IA を 2 回実施。最後の IA 後に IVIG(0.5g/kg)を投与。	観察期間平均値 7 ヵ月(範囲 3-17 ヵ月)において平均 7 回の IA を実施。 3 例で脱感作療法後に急速に抗体価が上昇し，抗体価が 8 倍以下にならなかったため，移植ができなかった。 液性拒絶反応は発現しなかった。
100 ドイツ	Geyer Transpl Infect Dis 2011; 13(3): 278-284.	1 例 (39 歳) 2 度目の腎移植時に本薬を使用	移植前に 1 回投与(投与量不明) 蛋白尿を伴う糸球体症に対する治療的単回投与(投与量不明)	BXM を投与。 移植後に PDN，MPA，Tac，sirolimus(急性細胞性拒絶反応時)を投与。	IA を 10 回実施。 IVIG(1 回)を投与。	移植後に急性細胞性拒絶反応を起こし，免疫抑制薬(MMF，Tac，PSL，sirolimus)を増強したが，重篤な尿路感染症，及び気管支肺感染症を発現し，抗生物質の投与で回復した。その後，移植腎糸球体症による蛋白尿のための治療に本薬を投与し，sirolimus を中止した。
101 韓国	Han Exp Clin Transplant 2014; 12(5): 401-404.	ABO-I 13 例	移植 2 週前に 200mg/m^2 を 1 回投与	移植 2 週前に MMF(体重 ＞60 kg の場合 2.0 g/日，体重 ＜60 kg の場合 1.5 g/日)。移植 10 日前から Tac(0.1 mg/kg/日)と CS(0.5 mg/kg/日)を開始。 BXM を移植当日及び移植 4 日後に投与。	抗体価が 8 倍以下に下がるまで移植 10 日前から DFPP 及び PP を実施。 IVIG (100mg/kg)を投与。	観察期間中央値 267 日(範囲 1-19 ヵ月)において，急性細胞性拒絶反応及び AMR は認められず，生存率及び生着率はともに 100%であった。 移植 2 週後の平均血清中クレアチニン値は 71±18 μmol/L(0.8±0.2 mg/dL)であった。
102 オーストラリア	Haidinger Wien Klin Wochenschr 2009; 121(7-8): 247-255.	4 例 (25-66 歳)	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 14 日前から Tac (0.15mg/kg/日，トラフ値 12-15 ng/mL), MMF(2g/日), PSL(25mg/日)を投与。 移植日に DX(40mg)を投与。 移植後は Tac(移植 3 ヵ月後にトラフ値 7.5-10ng/mL まで漸減), PSL (移植 1 週目は 20mg/日，その後 10mg 以下に漸減)を投与。	IA を実施。 IVIG (0.5g/kg)を移植 6 日前から 4 日前に 1 回投与。	4-18 ヵ月の観察期間において，腎生存率は 100%であり，AMR 又は細胞性の拒絶反応の発現は認めなかった。1 例で早期の移植腎機能不全を経験したが，ステロイドパルスにて軽快した。
103 ドイツ	Hickstein Transfus Apher Sci 2014; 50(2): 263-266.	1 例 (32 歳)	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 1 週前から PSL，MMF，Tac を投与。 BXM を移植当日及び移植 4 日後に投与。	IA を移植 7, 6, 5, 3, 1 日前に計 5 回，移植 1 日後に 1 回実施。 IVIG(0.5g/kg)を移植 1 日前に投与。	移植後血清クレアチニン濃度は低下し，移植 500 日後の血清クレアチニン濃度は 125μmol/L と低値を維持。

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

（3）症例報告

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
104 セルビア	Ignjatovic Vojnosanit Pregl 2009; 66(2): 117-122.	12 例 (平均 40.17 歳，範囲 29-59 歳)	移植 14 日前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 7 日前より PDN(0.5mg/kg), MMF(1g/日)，Tac (トラフ値 15-20ng/mL)を投与。4 例のみ daclizumab を移植 1 日前に 2mg/kg，移植 13 日後に 1mg/kg 投与。 移植後は PSL，Tac，MMF(1-3 ヵ月 2g/日→1g/日)を漸減投与。	移植 7 日前より PP 及び IA を実施。	移植後 11 例で移植腎の生着と安定した機能維持を確認。4 例に AR が発現したが，ステロイドによる治療で軽快した。
105 マケドニア	Ivanovski Xenotransplantation 2006; 13(2): 123-125.	2 例 (18 歳，52 歳)	移植 15- 10 日前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 7 日前より CyA を投与。 移植後は CyA，MMF，PSL，daclizumab(2 週間ごとに合計 5 回)を投与した。	PP を 4-5 回実施。 IVIG(0.5g/kg) を移植 1 日前に投与。 腹腔鏡下脾摘を実施。	2 例とも移植 1 ヵ月後の腎生検にて無症候性の細胞性・AMR を呈したが，ステロイドパルス療法により治療した。52 歳の症例は移植 6 ヵ月後の腎生検において AMR を示し，2 回の PP を追加した。 移植 10 ヵ月後も患者の状態は良好であった。
106 デンマーク	Just Nephrol Dial Transplant 2010; 25(1): 310-313.	1 例 (54 歳) (本薬投与後抗 B 抗体価上昇(512-1000 倍)により移植延期)	移植 42 日前に 1 回投与	移植 18 日前より Tac, MMF, PSL を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	IA を移植前に 7 回，移植後に 3 回実施。 IVIG 移植日に 1 回実施。	移植 43 日後に急性 AMR が発現したが，IA の実施，高用量 MP 及び IVIG 投与で寛解した。AMR 発現 4 ヵ月後も患者は良好であった。
107 米国	Kaplan Transplantation 2007; 83(1): 99-100. 腹腔鏡下脾摘による拒絶反応治療報告	4 例 (平均 40 歳)	移植 1 日前に 500mg/body を 1 回投与	ステロイド(移植時 500mg/日，5 日後に 1mg/kg/日から漸減開始)，micophenolate(移植 1 日前より 2g/日)，Tac (移植 1 日前より 0.1mg/kg,)を投与。	PP 及び IVIG(100mg/kg)を移植前隔日で 4 回，移植後隔日で最低 1 週間投与。 ATG (1 5mg/kg)を PP 非実施日に計 7.5mg/kg まで隔日投与。	4 例とも移植 2 週間以内に AMR を発現(Banff 分類 II 型)した。血管の炎症，及び糸球体炎を伴い尿細管周囲毛細血管にび慢性に C4d が陽性であった。ステロイド，PP(平均 8.5 回, 範囲 5-10 回), IVIG(1g/kg), 本薬(3 例)又は Campath(1 例)による標準的治療を試みるも奏効せず，乏尿状態となったため腹腔鏡下脾摘を実施，4 例とも直ちに状態改善し治療に成功した。
108 スウェーデン，イギリス	Nordén Xenotransplantation 2006; 13(2): 148-153.	8 例 (37-66 歳)	移植前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 10 日前より MMF (2g/日) 又は MPA (1.44g/日)，移植時より Tac 及びステロイドを投与。	IA を実施	1 例で移植 3 週後に細胞性拒絶反応が発現したが，ステロイドにて軽快した。

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

（3）症例報告

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
109 ドイツ，スウェーデン	Schaefer Pediatr Nephrol 2013; 28(2): 327-332.	3 例 (1.9 歳，18 2 歳，19.7 歳)	移植 44，24，1 日前に 375mg/m^2 を各 1 回投与	移植前初回 IA 実施時から MP, Tac(トラフ値 10–12ng/mL), MMF(トラフ値 1.5-4mg/L),を投与。 BXM(体重 35kg 以下で 10mg, 35kg 以上で 20mg)を移植前及び移植 4 日後に投与。	IA を実施。 IVIG(0.5g/kg,)を移植日に投与。	1 例で腎盂腎炎に関連した急性 AMR(Banff 分類 typeII)を認め，PP と MP パルス療法で治療可能であった。 移植 18 ヵ月後，8 ヵ月後及び 23 ヵ月後の eGFR 値は 96, 52，74mL/min/1.73m^2 であった。
110 デンマーク	Schousboe Dan Med Bull 2010; 57(10): A4197.	11 例	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 14 日前に Tac(0.25mg/kg/日，トラフ値 15ng/mL 維持，移植 1 ヵ月後 10ng/mL，2 ヵ月後 5ng/mL)，MMF (2g/日，移植 3 ヵ月後 1g/日へ減量)，PSL(30mg/日，移植当日 100mg，以降 10mg/日ずつ漸減し移植 1 ヵ月後まで 20mg/日で維持，移植 2 ヵ月後から 15 mg/日，移植 3 ヵ月後から 10 mg/日とし，移植 6 ヵ月後に中止)を投与。	IA を移植 5, 4, 1 日前に 3 回実施。 IVIG(0.5g/kg)を投与。	追跡期間中央値 8 ヵ月(範囲 3-26 ヵ月)において，AMR と T 細胞性拒絶反応が 11 例中各 1 例に発現したが，治療で軽快した。
111 イタリア	Silvestre Transplant Proc 2014 Sep; 46(7): 2209-2213.	ABO-I 10 例	移植 1 ヵ月前に 375 mg/ m^2 を 1 回投与	初回 PP 時から Tac(0.1 mg/kg/日，トラフ値 12-15 ng/mL)，MMF(2 g/日)を投与。移植当日に MP500 mg，BXM 20 mg を投与。1 例のみ，ドナー特異的抗体存在のため，導入治療として ATG(2 mg/kg)を投与した。	PP を実施、	追跡期間平均 11.6±10.4 ヵ月後において，生存率及び移植腎生着率は 100%であった。 血清クレアチニン濃度平均は，移植 1 ヵ月後 1.48±0.29 mg/dL, 3 ヵ月後 1.47±0.18 mg/dL, 6 ヵ月後 1.47±0.27 mg/dL，1 年後 1.5±0.27 mg/dL であった。 2 例で急性細胞性拒絶反応 3 件が認められた。そのうち 1 例のみ BK ウイルス感染症を発現し，免疫抑制剤の減量で対応した。

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

（3）症例報告

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
112 米国	Sonnenday Am J Transplant 2004; 4(8): 1315-1322.	6 例 (32-73 歳)	移植 2 日前又は 1 日前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 10 日前から Tac(0.1 mg/kg/日), MMF(2g/日)を投与。 移植日より MP (手術開始時 500mg, 以降 6 時間ごとに 125mg を 6 回), daclizumab(移植腎血流再開後に 2mg/kg, 以後 1 週毎に 1mg/kg を 4 回)を投与。 移植後より Tac (トラフ値 10-12ng/mL), PSL (30mg/日から漸減し 20mg/日)を投与。	PP を移植 10-2 日前より隔日で 5 回, 移植 1, 3, 5 日後に 3 回実施。	移植後の腎機能は全例で良好であった。 移植 3 ヵ月後の生検において 1 例に予期しない Banff IIA の細胞性拒絶反応を認めたが, AMR の特徴は認められず, 移植 11 ヵ月後においても腎機能は正常であった。 観察期間中央値 12 ヵ月(範囲 4-14 ヵ月)において, AMR は認めなかった。
113 英国	Thalgahagoda Pediatr Transplant 2014; 18(3): E74-E76.	1 例 (12 歳)	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 7 日前から PSL(移植前 30mg/m^2, 移植後 60mg/m^2 から 6 週後 10mg/m^2 まで漸減, 3 ヵ月後中止), MMF(1200mg/m^2/日), Tac (移植 3 週後まで 0.3mg/kg/日, トラフ値 10-15μg/L, 以降 4-8μg/L), MP(移植術中 600mg/m^2)を投与。	移植 7 日前に DFPP を実施。 IVIG(0.5g/kg)を移植当日に投与。	AR を認めず, 移植 1 年後の移植腎機能は良好であった。 クレアチニン値は 64μM/l(eGFR 78 mL/min/ l.73 m^2)であり、蛋白尿も認めなかった。
114 タイ	Townamchai BMJ Case Rep 2014; 2014 206374.	1 例 (51 歳)	移植 14 日前に 500mg/body を 1 回投与	移植 14 日前から PSL(20mg/日), MMF(1500mg/日), Tac (トラフ値 10ng/dL)を投与。 MP(1000mg/日)を移植日から移植 3 日後まで投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP を移植 14 日前から移植 3 日前まで隔日, 以降移植日まで連日で実施。	拒絶反応は認められず, 移植 12 ヵ月後のクレアチニン値も 1 3mg/dL であった。
115 台湾	Tsai J Formos Med Assoc 2006; 105(9): 775-779.	1 例 (27 歳)	移植当日に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 7 日前から Tac(0.2mg/kg/日, トラフ値 10ng/mL), MMF(2g/日), MP(80mg/日から漸減)。 有害事象のため, 移植 10 日後に MMF から sirolimus に変更。	DFPP を 6 回実施。	移植 3 ヵ月後も腎機能は安定している。

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

（3）症例報告

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
116 トルコ	Tuncer Transplant Proc 2012; 44(6): 1703-1705.	5 例 (21-58 歳)	移植 4-3 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 7 日前から Tac (0.15mg/kg), MMF(2g/日), simvastatin(20mg/日)を投与。	IA を実施。	急性の液性又は細胞性拒絶反応は認めなかった。1 例で，尿細管間質性拒絶反応を認めたが，PSL パルス療法で回復した。
117 スウェーデン	Tydén Transplantation 2003; 76(4): 730-731.	4 例 (19-58 歳)	移植 10 日前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 10 日前から Tac(0.3mg/kg, トラフ値 20-25 ng/mL), MMF(3g/日, AUC 200μmol・h/L), PSL(30mg/日)を投与。 移植後から Tac(移植 1 ヵ月後までトラフ値 15 ng/mL，移植 2 ヵ月後まで 10ng/mL，以降 5ng/mL)，MMF(移植 3 ヵ月後まで 2g/日，以降 1g/日へ減量), PSL(移植 1 日後 100mg/日，以降毎日 10mg/日ずつ漸減し移植 1 ヵ月後まで 20mg/日，移植 2 ヵ月後まで 15mg/日，以降 10mg/日へ漸減)を投与。	IA を移植 6, 5, 4, 1 日前，及び移植後 3 日毎に最大 3 回までに実施。 IVIG(0.5g/kg)を移植 1 日前の IA 実施後に投与。	本薬，IVIG，IA の組合せにより，脾摘なしに移植を実施可能で，全例で移植後の状態は良好であった。
118 スウェーデン	Tydén Am J Transplant 2005; 5(1): 145-148.	11 例 (1 歳-58 歳) (うち 18 歳以下 2 例, 1 歳,13 歳)	IA 実施の 4-2 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	IA 実施の 1 週前から Tac (0 2-0.3 mg/kg，トラフ値 15-20 ng/mL) , MMF(2-3g，AUC 200μmol・h/L), PSL(30mg)を投与。 移植後から Tac(移植後 1 ヵ月後までトラフ値 15ng/mL, 移植 2 ヵ月後まで 10ng/mL, 以降 5ng/mL), MMF(移植後 3 ヵ月後まで 2g, 以降 1g へ減量), PSL(移植 1 日後 100mg/日，以降毎日 10mg/日ずつ漸減し移植 1 ヵ月後まで 20mg/日，移植 2 ヵ月後まで 15mg/日, 以降 10mg/日へ漸減)を投与。	IA を移植前に 4 回, , 及び移植後 3 日毎に最大 3 回まで実施。 IVIG (0.5g/kg)を 移植前 4 回目の IA 終了後に投与。	全例で移植後の腎機能は良好であった。 観察期間 3-34 ヵ月で, 細胞性拒絶反応及び AMR の兆候は認められなかった。 遅発性の抗体価の上昇も認められていない。

付録 2.7.3.6-7　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

（3）症例報告

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
119 スウェーデン	Tydén Transplant Proc 2005; 37(8): 3286-3287.	ABO-I 12 例	移植 10 日前調整期間 protocol： 375 mg/ m^2	移植 10 日前から Tac(0 2 mg/kg), MMF(2 g/日), PSL(30 mg/日)を投与。 移植後標準的な 3 剤免疫抑制療法プロトコルを実施。	IA を移植 6, 5, 2, 1 日前，及び移植後 3 日毎に 9 日間で 3 回まで実施。 IVIG(0.5g/kg)を移植 1 日前の IA 実施後に投与。	最も追跡期間の長かった患者(ほぼ 3 年)で, 移植後 12 ヵ月まで CD20 陽性細胞は検出されなかった。
120 スウェーデン	Tydén Xenotransplantation 2006; 13(2): 105-107.	21 例 (年齢不明)	移植 30 日前に 375mg/ m^2 を 1 回投与	移植 13 日前から Tac(0.2mg/kg), MMF(2g/日), PSL(30mg/日)を投与。 移植後から Tac(移植後 1 ヵ月後までトラフ値 15ng/mL，移植 2 ヵ月後まで 10ng/mL，以降 5ng/mL), MMF(移植後 3 ヵ月後まで 2g，以降 1g へ減量),PSL(移植 1 日後 100mg/日，以降 10mg/日ずつ漸減し移植 1 ヵ月後まで 20mg/日，移植 2 ヵ月後まで 15mg/日，以降 10mg/日へ漸減)を投与。	IA を移植 6, 5, 2, 1 日前，及び移植後 3 日毎に 9 日間で 3 回まで実施。 IVIG(0.5g/kg)を移植 1 日前の IA 実施後に投与。	早期の拒絶反応に関する兆候は認められなかった。 1 例が移植 20 ヵ月後に免疫抑制療法を中断し，その後拒絶反応によって廃絶した(理由記載なし)。 観察期間 1-49 ヵ月間に他のレシピエントは正常クレアチニンレベルで移植腎が機能していた。 全ての観察期間中に遅発性の抗体価の上昇は認められなかった。
121 スウェーデン	Westphal Transplant Proc 2013; 45(3): 1213-1215.	1 例 (3.5 歳)	移植前に投与(投与量不明)	移植前に MMF を投与。 移植後に BXM，PSL，MMF，Tac を投与。	移植前に IA を実施。 移植前に IVIG を投与。	移植 5 日後から抗血液型抗体価が上昇し始め，移植 9 日目に 1024 倍まで上昇し，移植腎機能悪化。生検により C4d 陽性の AMR(Banff 分類 II)確認。Bortezomib(1.3mg/ m^2 を 4 回)投与により回復。
122 ドイツ	Wilde Transfus Apher Sci 2009; 41(1): 45-48.	1 例 (64 歳)	移植 28 日前に 375mg/ m^2 を 1 回投与	移植 14 日前から Tac (0.075g/kg/日，トラフ値 10-12ng/mL), MPA (2 g/日)，PDN(30mg/日)を投与。	IA を移植 6, 5, 1 日前に実施。 IVIG (0.5g/kg)を移植 4 日前に投与。	移植 6 日後に極めて重大な AR(BANFF 分類 III)を発現したが，PDN パルス療法(250mg を 3 日以上)，IA を 1 回，PP を 3 回施行し，腎機能は回復した。 さらなる AR は認められず, 19 ヵ月後に腎機能は正常となった。

略語：ABO-C, ABO 血液型適合移植; ABO-I, ABO 血液型不適合移植; AMR，抗体関連型拒絶反応; AR，急性拒絶反応; ATG，抗胸腺細胞グロブリン; AUC，血中濃度曲線下面積; BK ウイルス，ヒトポリオーマウイルス BK; BXM，バシリキシマブ; CS，コルチコステロイド; CyA，シクロスポリン A; DFPP，二重膜濾過血漿交換; DX，デキサメタゾン; eGFR，推算糸球体濾過量; HLA，ヒト白血球抗原; IA，免疫吸着; Ig，免疫グロブリン; IVIG，静注免疫グロブリン; MMF，ミコフェノール酸モフェチル; MP，メチルプレドニゾロン; MPA，ミコフェノール酸; PDN，プレドニゾン; PP，血漿交換; PSL，プレドニゾロン/プレドニン; Tac，タクロリムス.

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
13	相川 ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2010-2010; 17-20.	本薬投与群 : 15 例(2005 年以降, 本薬投与により脾摘回避) 脾摘群 : 19 例	移植 5 日前(100 mg)と 1 日前(200 mg)に 2 回投与	移植 10 日前から MMF(500-1,000 mg/日)を投与。 移植後より MMF，CyA 又は Tac，MP を投与。	移植前に DFPP 及び PP を実施。	移植後抗血液型抗体価の最高値は本薬投与群で脾摘群よりも有意に低値(P<0.02)であった。 急性 AMR 発現頻度は本薬投与群で 1 例/15 例，脾摘群 17 例/92 例であり，有意差はなかった。 本薬投与群の生着率は，移植 1 年後 100%，移植 2 年後 90%(1 例で AMR により移植 17 ヵ月後に腎機能を喪失)であった。本薬投与群の生存率は 100%であった。
72	Ashimine Kidney Int 2014; 85(2): 425-430.	ABO-I 群　92 例 うち本薬投与 30 例，脾摘 51 例，本薬非投与かつ脾摘なし 11 例 ABO-Id/C 群　228 例	移植前に 200mg/body を 2 回投与	共通： MP(0.5g)を移植術中に投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。 移植後から PSL(移植当日 60mg/日，移植 19 日後から 60mg/日，以降漸減し移植 3 ヵ月後から 5-7.5mg /日), Tac(移植 3 ヵ月後まで AUC_{0-4} 80ng･h/mL，以降 50ng h/mL)又は CyA(移植 3 ヵ月後まで AUC_{0-4} 3500ng・h/mL，以降 2000ng･h /mL), MMF(Tac 併用時 2.5g/日で開始し移植 14 日後以降 1 5g/日へ減量，CyA 併用時 3g/日で開始し移植 14 日後以降 2g/日へ減量)，又は MMF の代わりに AZ，Mz もしくは EVR を投与。	ABO-I 患者　： CPA 又は MMF を移植 2 週前から投与。 DFPP を移植 6, 4, 2,1 日前に 4 回実施。	1 年生着率は，本薬投与群で 100%，脾摘群で 92.1%，本薬・脾摘なし群で 100%，ABO Id/c 群で 100%であった。3 年生着率は, 本薬投与群で 96.7%, 脾摘群で 90.2%, 本薬・脾摘なし群で 90.9%，ABO Id/c 群で 100%であった。 AR 発現割合は，本薬投与群で 1 例/30 例(3.3%)，脾摘群で 5 例/38 例(11.8%)，本薬・脾摘なし群で 0 例/11 例，ABO Id/c 群で 16 例/228 例(7.0%)であった。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置	有効性
91 123	Ishikawa Transplant Proc 2013; 45(3): 1242-1244. Ishikawa Transplant Proc 2012; 44(1): 254-256.	生体腎移植 112 例 (2003 年 4 月から 2011 年 3 月) Non-RDT 44 例(平均 55.0±8.8 歳), うち ABO-I 18 例 (40.9%) RDT 66 例(平均 36.1±12.4 歳), うち ABO-I 7 例(10.6%)	移植前に 200-300mg/body を投与(2010 年 3 月以降, 用法不明)	ABO-I： DFPP 又は PP を移植前に 2-6 回実施し抗体価 64 倍以下とする。 移植前又は移植時に脾摘を実施(2010 年 2 月まで)。 移植 7 日前から Tac(0.1mg/kg/日), MMF(1g/日), MP(20mg/日)を投与。 ABO-C： 移植 5 日前から Tac(0.1mg/kg/日)又は CyA(8mg/kg/日)及び MMF(1g/日)を投与。 共通(移植時及び移植後)： 移植日より Tac(0.03mg/kg/日)又は CyA(3mg/kg/日), MP(移植時 250-500mg/日, 移植 2 ヵ月後に 4mg/日へ漸減)を投与。 BXM を移植当日及び移植 4 日後に投与。	AR 発現頻度は, Non-RDT 14 例/44 例(31.8%, うち AMR 3 例), RDT 16 例/66 例(24.2%, うち AMR 0 例)で有意差はなかった。 Non-RDT, RDT の各 1 例で移植腎が廃絶し(ともに死亡), 生着率は, Non-RDT 97.7%, RDT 98.5%であった。 Non-RDT で外傷性硬膜下血腫により 1 例, RDT で移植後リンパ増殖性疾患により 1 例が死亡した。
48	Ishida Transpl Immunol 2013; 28(2-3): 93-99.	第 1 群 22 例：本薬投与, LON 有(平均 48±14 歳) 第 2 群 30 例：本薬投与, LON 無(平均 50±13 歳) 第 3 群 15 例：本薬無, LON 有(平均 45±17 歳) 第 4 群 53 例：本薬無, LON 無(平均 53±21 歳) 第 5 群 10 例：対照群, CKD5(平均 38±7 歳)	移植 10-5 日前に 150mg/m^2 を 1 回 投与	Tac, MMF, MP, BXM を投与(詳細は記載なし)。	LON 発現時期は、第 1 群 2±1.1 ヵ月, 第 3 群 2.7±1.3 ヵ月であった。 AMR 発現率は, 第 1 群 4%, 第 2 群 7%, 第 3 群 0, 第 4 群 6%であった(有意差なし)。 T 細胞関連拒絶反応発現率は, 第 1 群 14%, 第 2 群 10%, 第 3 群 13%, 第 4 群 9%であった(有意差なし)。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
79	牛込 ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2012- 2012; 28-33.	62 例 DSA 陽性症例 7 例(平均 43±10 歳，範囲 31-60 歳) DSA 陰性症例 55 例(平均 51±12 歳，範囲 16-69 歳)	移植 14 日前と 7 日前に 100-200mg/body 投与	移植 14 日前より MMF (20mg/kg(1000mg)), PSL (10mg/body), 移植 5 日前より CyA (7mg/kg)又は Tac (0.2mg/kg)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。 移植当日に CyA(3mg/kg/日)又は Tac(0.06mg/kg/日)を投与。 移植 1 日後より MMF(20mg/kg)又は Mz(6mg/kg), CyA(7mg/kg/日)又は Tac(0.2mg/kg/日)を投与。 PSL(50mg/body から漸減し，1 ヵ月後に 10mg/body，その後 5mg/body)	DFPP 又は PP を 1-4 回実施。	平均観察期間は，DSA 陽性症例が 10±11 ヵ月(範囲 0-37 ヵ月)，DSA 陰性症例が 74±21 ヵ月(範囲 1-37 ヵ月)であり，全例で生存・生着を認めた。 腎生検で確認された AR は，DSA 陽性症例で 3 例(42.9%，Banff 分類 IA　2 例，IIA 1 例)，DSA 陰性症例で 10 例(18.2%，Banff 分類 IA 7 例，IIA 3 例)に認められたが，いずれもステロイドパルス又はステロイドパルスと PP 併用により速やかに寛解した。 移植 1 ヵ月後のプロトコル生検では DSA 陽性症例で拒絶反応なしが 3/6 例(50%)，borderline が 3/6 例(50%)，DSA 陰性症例で拒絶反応なしが 34 例(66.6%)borderline が 11 例(33%)であった。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
49	打田 今日の移植 2009; 22: 180-186.	1993 年以降 128 例 A 群 : 105 例(脾摘・CPA/MMF) B 群 : 高抗体価 17 例(脾摘なし・本薬投与・MMF) C 群 : 低抗体価 6 例(脾摘なし・MMF)	A 群 : 本薬なし B 群 : 移植 14 日前，移植 1 日前に 200mg/body を投与 (抗体価 16 倍以上) C 群 : 本薬なし(抗体価 8 倍以下) ※HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性+HBc 抗体陽性例, HCV 抗体陽性例には本薬投与を行わず脾摘を実施。	A 群 : CPA(移植 10 日前から 100mg/日，移植当日から 200mg/日)を総投与量の上限 5g とし投与，以降 Mz (通常移植 1 カ月後から 6mg/kg/日)を投与。 PSL (移植 10 日前から 10mg/日， 移植 1 日後 60mg/日，移植 4 週後以降 10mg/日まで漸減，移植 1 年後以降 7.5mg/日にて維持)を投与。 移植 3 日前から Tac(0.3mg/kg/日，移植 4-5 日後から $AUC_{0\text{-}4}$ 80-100ng・h/mL，以降 50 ng・h/mL) 又は CyA (8mg/kg/日，移植 4-5 日から $AUC_{0\text{-}4}$ 3000-3500ng・h/mL，以降 2000 ng・h/mL)を投与。 MP(移植術中に 500mg)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与(2000 年以降)。 B 群，C 群 : 移植 14 日前から MMF(1500mg/日，移植 1 日後より CyA 併用時 3000mg/日，Tac 併用時 2000mg/日，移植 4-5 日後から $AUC_{0\text{-}4}$ MPA 30-50μg・h/mL，以降 30μg・h/mL)， PSL (10mg/日，移植 1 日後 60mg/日，移植 3 週後 10mg/日，移植 3 ヵ月後 7.5mg/日，移植 6-12 ヵ月後 5mg/日前後まで漸減)を投与。 移植 3 日前より Tac(0.3mg/kg/日，移植 4-5 日後から $AUC_{0\text{-}4}$ 80-100ng・h/mL，以降 50 ng・h/mL)) 又は CyA (8mg/kg/日，移植 4-5 日から $AUC_{0\text{-}4}$ 3000-3500ng・h/mL，以降 2000 ng・h/mL)を投与。 MP(移植術中に 500mg)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	A 群 : DFPP を移植 7 日前から 4 回実施。 移植 14 日以上前又は移植当日に脾摘を実施。 B 群，C 群 : DFPP を移植 14 日前から 2-4 回実施。	A 群 : 腎生着率は移植 1 年後で 93 2%，5 年後で 90.0%であり，AMR 発現割合は，11 例/105 例(10 5%)であった。 B 群 : 腎生着率は 100%であり，AMR の発現も認めなかった。(範囲 移植 3 ヵ月-2 年後)。 C 群 : 生存率及び腎生着率はともに 100%であり，AMR の発現も認めなかった。(範囲 移植 3 ヵ月-2 年後)。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
80	岡本 ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2011- 2011; 16-22.	24 例 (平均 50±11 歳，範囲 20-62 歳)	移植 14 日前と 7 日前に 200mg/body を投与	移植 14 日前から MMF (1000mg), PSL (10mg/body,)，移植 5 日前から CyA (7mg/kg,)又は Tac (0.2mg/kg)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。 移植当日に CyA(3mg/kg/日)又は Tac(0.06mg/kg/日)を投与。 移植 1 日後から MMF(20mg/kg)又は Mz(6mg/kg), CyA(7mg/kg/日)又は Tac(0.2mg/kg/日)を投与。	DFPP 又は PP を実施。	平均観察期間 16±11 ヵ月(範囲 3-37 ヵ月)において，生着率は 100%であった。 AR は 3 例(13%)に発現した。Banff 分類 1A(移植 62 日後)，2A(移植 2 日後)，2A(移植 8)日後で，いずれもステロイドパルス又は PP とステロイドパルスの併用により寛解した。
50	剣持 今日の移植 2009; 22: 193-197.	ABO-I 計 33 例 第 I 期群 10 例:2004 年 4 月から 2006 年 8 月，脾摘実施(平均 47 5 歳) 第 II 期群 14 例：2006 年 9 月から 2007 年 11 月，脾摘実施(平均 43.0 歳) 第 III 期群 9 例:2007 年 12 月から 2009 年 1 月，脾摘なし，本薬投与(平均 46.2 歳)	第 III 期群： 移植 14 日前に 200mg/body を投与 ※HBc 抗体陽性に対しては本薬を投与せず脾摘を実施。	第 I 期群：CPA+PSL+DFPP+PP +脾摘 第 II 期群：MMF+PSL +DFPP+PP+脾摘 第 III 期群： 移植 28 日前から MMF(1000mg/日，移植当日以降 1500mg/日)，移植 10 日前から Tac(0.15-0.2mg/kg)，PSL (10mg/日，移植 1 日後から 50mg，以降漸減して移植 1 ヵ月後 5mg)を投与。 MP(移植当日に 250mg)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP を移植前に 3 回，PP を移植 1 日前に 1 回実施。 (脱感作療法施行前に抗体価が 8 倍以下の場合は DFPP と PP は実施せず。) 第 I 期群と第 II 期群は移植 14 日前に脾摘を施行。	AR に伴う移植腎廃絶は各期とも認められなかった。 抗体価上昇による PP 実施割合は，第 I 期群 20%(2 例/10 例)，第 II 期群 21%(3 例/14 例)，第 III 期群 0%であった。 腎生検で確認された急性細胞関連型拒絶反応の発現割合は，第 I 期群 30%(3 例/10 例)，第 II 期群 21%(3 例/14 例)，第 III 期群 11%(1 例/9 例)であった。 移植腎生着率は，第 I 期群 80%(8 例/10 例)，第 II 期群 92.9%(13 例/14 例)，第 III 期群 100%(9 例/9 例)であった。 死亡例は，第 I 期群で移植 3 ヵ月後肝不全により 1 例，第 II 期群で移植 2 週後に高度動脈硬化及び血栓症のため移植腎廃絶，移植 5 ヵ月後に心筋梗塞により 1 例が死亡した。第 III 期群での死亡例はなかった。 移植腎の機能(即利尿率，血清クレアチニン値推移)は各期とも良好，各群で有意差なし。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
51	剣持 日本臨牀 2010; 68: 2291-2295.	ABO-I 計 56 例：2004 年 4 月から 2010 年 6 月(同期間中に生体腎移植を受けた 182 例中の 30.8%)	移植 14 日前に 200mg/body を投与	移植 1 ヵ月前から MMF(1,000mg/日，移植当日から 1,500mg/日)，移植 10 日前から Tac(0.15-0.2mg/kg/日)又は CyA(6-8mg/kg/日)，PSL(10mg/日，移植当日 50mg/日，以降漸減し移植 1 ヵ月後に 5mg/日)を投与。 MP(移植当日 250mg)を投与。BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP を移植 6，4，2 日前に 3 回，PP を移植 1 日前に 1 回実施。	AMR の発現はなかった。
11	Kohei Am J Transplant 2012; 12(2): 469-476.	ABO-I-脾摘群 45 例：2001 年 1 月から 2004 年 12 月(平均 40.4±12.3 歳) ABO-I-RIT 群 57 例：2005 年 1 月から 2009 年 6 月(平均 44.0±14.8 歳) ABO-C 群 83 例：2001 年 1 月から 2007 年 12 月(平均 40.4±12.6 歳)	ABO-I-RIT 群 移植 7 日前に 200mg/body を 1 回投与	移植 7 日前から Tac (0.1mg/kg/日，移植当日 0.03mg/kg/日，移植 1 日後以降 0.1mg/kg/日)，MMF(2000mg/日, 移植 14 日目以降 1500mg/日)，MP(20mg/日，移植時 500mg，以降 250mg，125mg，80mg，60mg，40mg と漸減し，移植 7 日後以降 20mg)を投与する。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	ABO-I-脾摘群及び ABO-I-RIT 群のみ DFPP を移植前に 3-4 回実施。	移植 6 年目の生存率は全群で 100%であり, 5 年生着率は，ABO-I-脾摘群 91.1%，ABO-I-RIT 群 98.1%，ABO-C 群 90.3%であった。 急性 AMR 発現率は, ABO-I-SPX 群 13.3%, ABO-I-RIT 群 3.5%，ABO-C 群 10.8%であった(3 群間有意差なし)。2 年後慢性 AMR 発現率は, ABO-I-SPX 群 8.8%，ABO-I-RIT 群 3 5%，ABO-C 群 28.9%であり，ABO-I の 2 群で有意に低かった。 死亡例は，ABO-C 群で移植 7 年後に循環器疾患による死亡が 1 例確認された。 血清クレアチニン中央値による腎機能評価(1 31mg/dL，1.26mg/dL，1.42mg/dL)で 3 群間の有意差はなかった。 本薬投与前，投与 6 ヵ月後，投与 2 年目で CD3 陽性 T 細胞数に変化は認められず，CD19 陽性 B 細胞は投与前後及び ABO-I RIT 群と他群間で有意差があった。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
8	齋藤 今日の移植 2009; 22: 171-179.	第 1 群：2004 年 9 月から 2006 年 3 月 13 例(平均 42.9 歳) 第 2 群： 2006 年 4 月から 2007 年 11 月 6 例(平均 46.5 歳) 第 3 群：2007 年 12 月以降実施 6 例	第 1 群：移植 14 日前，移植 1 日前に 375mg/m^2 を投与 第 2 群：:移植 14 日前，移植 1 日前に 100mg/m^2 を投与 第 3 群：移植 14 日前，移植 1 日前に 100mg/body 投与	第 1 群： 移植 28 日前から MMF (20mg/kg，移植当日 30mg/kg，以降 20mg/kg まで漸減)， MP(8mg/日， 移植後 125mg，移植 4 週後に 4mg まで漸減)，移植 2 日前から CyA(トラフ値 AUC_{0-4} 3000ng･h / mL), 又は Tac(トラフ値 15ng/mL) を投与した。 第 2 群，第 3 群： 移植 28 日前から Tac(トラフ値 5-7ng/mL，移植当日から 10-15ng/mL， AUC_{0-4} 100 ng・h/mL), MMF (20mg/kg，移植当日 30mg/kg ，以降 20mg/kg まで漸減)， MP(8mg/日， 移植後 125mg ，移植 2 週後に 20mg, 移植 4 週後に 4mg まで漸減)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	第 1 群，第 2 群 移植 5 日前及び 2 日前に PP 又は DFPP を実施 。 脾摘なし。 第 3 群： 移植 5 日前及び 2 日前に PP 又は DFPP を実施 。 脾摘なし。 症例によっては IA を実施。	第 1 群： 生存率は 100%(13 例/13 例)，生着率は 92.3%(12 例/13 例であった。移植直後 MRSE(methicillin-resistant staphylococcus epidermidis)敗血症と肺炎治療のため移植腎摘出を 1 例で施行した。 第 2 群： 生存率及び生着率はともに 100%(6 例/6 例)であった。 本薬血中濃度の著明な低下が確認された。 第 3 群： 具体的データなし。 また，2004 年 9 月以降に移植を実施した 25 例において，生存率は 100%(25 例/25 例)，生着率は 96%(24 例/25 例)であった。
83	齋藤 今日の移植 2014 27 124-136.	通算症例数 2434 例 (2012 年末日現在, 年齢 43.7 歳)	375mg/m^2 が標準的であったが，現在では 100mg/body の 2 回投与，又は 200mg/body の単回投与が主流となりつつある。	施設による違いはあるが，移植の 4-1 週前から CNI，代謝拮抗薬，低用量ステロイド等の免疫抑制剤を組み合わせ，抗体除去を実施。 CNI 使用頻度： 導入期：CyA 772 例(31.7%)，Tac 1662 例(68.3%) 維持期：CyA 713 例(29.3%)，Tac 1636 例(67.2%)		2001 年以降実施の 1985 例中，本薬使用の有無が確定している 1672 例は本薬投与群が 1203 例，本薬非投与群が 469 例であった。本薬投与群のうち，1147 例(95%)で脾摘が回避されており，本薬非投与群では 432 例(92%)が脾摘を実施していた。本薬投与+脾摘実施群 56 例，本薬投与+脾摘未実施群 1147 例，本薬非投与+脾摘実施群 432 例，本薬非投与+脾摘未実施群 37 例であり，4 群間の 5 年生着率に統計学的有意差は認められなかった(それぞれ 84%，92%，89%，94%)。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
92	Sakai Transplantation Proceedings 2008; 40: 2118-2120.	SDT 64 例 平均 52 歳 うち ABO-I 14 例	ABO-I 症例のみ移植14 日前と 7 日前の 2 回投与 (用量規定なし)	移植 5 日前($AUC_{0\text{-}9}$ 150-200ng・h/mL)から Tac 又は CyA ($AUC_{0\text{-}9}$ 5000-6000ng・h/mL), MMF(25mg/kg, AUC 30μg・h/mL), PSL(10mg/日, 移植当日以降 50mg から漸減し 10mg/日)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。 NM 150mg/日を移植当日から移植 7 日後に投与。	DFPP を実施。	SDT 例の 1 年後，3 年後，5 年後の移植腎生存率は，それぞれ 96.8%，96.8%，86 5%であった。 AR は 20 例(31%)に発現した。
93	Shirai Transplant Proc 2012; 44(1): 83-86.	9 例中 ABO-I 2 例 (44 歳，64 歳)	100mg 又は 200mg/body を 1 回投与。	Tac, MMF,MP, BXM,を投与。	DFPP を実施。	移植腎機能は良好であり，2 例とも生存している。 HTLV-1 キャリーに対し，腎移植後白血病は発現しなかった。
10	Shirakawa Clin Transplant 2011; 25(6): 878-884.	74 例 I 群 24 例：2005 年 1 月-2006 年 12 月(平均 43.0±13.2 歳) II 群 50 例：2007 年 1 月以降(平均 47.8±14.6 歳)	I 群 移植 7-5 日前に 500 mg/body を投与 II 群 移植 7-5 日前に 200 mg/body を投与	移植 7 日前から Tac(0.1mg/kg/日，移植時のみ 0.015mg/kg/日，以降 0.1mg/kg/日 トラフ値：10-12ng/mL)，MMF(1000-1500mg/日，移植日より 2000mg/日，移植 14 日後以降 1500mg/日), MP(20mg/日，移植当日 500mg/日，移植 1 日後 250mg/日，移植 2 日後 125mg/日，移植 3 日後 80mg/日，移植 4 日後 60mg/日，移植 5-10 日後 40mg//日，移植 11-14 日後 20mg/日，以降 16mg/日まで漸減)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP を移植前に 3-5 回実施。	生存率は両群とも 100%であった。移植腎 1 年生着率は，I 群 95.7%，II 群 98%であり，移植腎の廃絶は両群で各 1 例確認された。 全症例で本薬投与後 1 週間以内に B 細胞が完全に枯渇した。移植 2 年後の末梢血 CD19 は両群とも低値を示したが 6 例(I 群 5 例，II 群 1 例)で，追跡期間中に末梢血 CD19 の回復が認められた。 急性 AMR は，両群とも各 1 例(移植前にドナー特異的抗体 DSA 検出)で発現した。I 群の症例は原因不明の汎血球減少症を併発し，移植 1 年後に移植腎が廃絶，II 群の症例は PP と IVIG により回復した。 急性 T 細胞関連拒絶反応は両群各 2 例で発現したが，ステロイドパルスにより寛解した。 移植 1 ヵ月後以降の追跡期間では計 3 例の慢性 AMR を確認した(I 群 1 例/16 例，II 群 2 例/29 例)。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
73	Takagi Transplantation 2010; 89: 1466-1470.	本薬投与群 78 例： 平均 41.6±14 歳(全例生体腎移植, うち ABO-I は 46 例) 本薬非投与群 66 例：平均 43.0±11 歳(うち献腎 7 例，66 例中 ABO-I は 1 例)	本薬投与群 移植 7 日前に 1 回投与 200 mg/body：50 例 300 mg/body：1 例 500 mg/body：27 例	Tac (0.2mg/kg/日，移植 1 ヵ月後までトラフ値 10ng/mL，移植 2 ヵ月後まで 5-10 ng/mL，以降 5ng/mL)，MMF(2g/日，移植 14 日後に 1.5g/日に減量)又は Mz (8 例)を投与。 MP(移植腎再灌流前 500mg 又は ABO-C 移植では 250mg, 移植 1 日後 250mg, 移植 2 日後 125mg, 移植 3 日後 80mg，移植 4 日後 60mg，移植 5 日後 40mg)を投与後，PSL(移植 6-11 日目 20mg, 移植 12-17 日目 16mg，移植 18-23 日目 12mg, 移植 24-29 日目 8mg，以降 4mg)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	本薬投与群のみ： DFPP を移植 7 日前から 3-4 回実施。	移植後 2 年時点の生着率は，本薬投与群 99%，本薬非投与群 100%であり，生存率は，本薬投与群 100%，本薬非投与群 98%であった。 急性 AMR 発現割合は，本薬投与群 6.8%，本薬非投与群 8.3%であり，慢性 AMR 発現割合は，本薬投与群 6.8%，本薬非投与群 3.3%であった。 本薬投与群 1 例で AMR のため移植 9 ヵ月後に移植腎廃絶，本薬非投与群 1 例で，慢性同種移植片腎症により移植 38 ヵ月後に移植腎の廃絶に至った。 本薬非投与群で移植 9 ヵ月後に腎臓癌(原疾患)により 1 例が死亡した。
52	Tanabe Transplantation 2007; 84(12 Suppl): S4-S7.	1998-2004 年： 60 例 2005-2006 年：37 例	1998-2004 年：本薬なし，Tac をベースとする免疫抑制療法 2005 年以降：上記免疫抑制療法+移植 7 日前に本薬 200-500mg/m^2 を 1 回投与	移植 7 日前から Tac (0.1mg/kg/日，トラフ値 10ng/mL)，MMF (1000-2000mg/日，移植 1 ヵ月後に 1000mg/日まで漸減), MP(移植 7 日前 20mg-125mg/日，移植当日 500mg/日から移植 1 ヵ月後 8mg/日まで漸減) 。 2005 年以降： BXM を移植当日に投与。	1998-2004 年：移植当日に脾摘を実施 2005 年以降：脾摘なし DFPP を移植 7 日前から移植当日までに 4 回実施。	2005 年-2006 年において，生存率は 100%，移植腎生着率は 97%であった。 移植 6 ヵ月以内に拒絶反応を 3 例認め，うち 2 例は AMR，1 例は AVR であった。移植 6 ヵ月以降に 1 例が AVR のため移植片廃絶，他の 2 例は慢性の腎障害(慢性拒絶反応はなし)を認めた。
124	Tanabe Transplantation 2007; 84(12 Suppl): S30-S32.	39 例	移植 7 日前に 200mg を投与	移植 1 ヵ月前より MMF(1000mg/日), MP(20-125mg/日，移植 1 ヵ月後に 8mg/日まで減量)，移植 7 日前より Tac(0.1mg/kg，トラフ値 10ng/mL)を投与。 BXM を移植当日に投与。	全例で脾摘を実施。	1 例は抗体価が 32 倍以下に減らなかったため, 移植を行わなかった。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
47	Tanabe Contrib Nephrol 2009; 162: 61-74.	計 70 例 ABO-I-脾摘群 46 例：2001 年 1 月から 2004 年 12 月(平均 40.4 歳，範囲 17-68 歳) ABO-I-RIT 群 24 例：2005 年 1 月から 2006 年 12 月(平均 43.0 歳，範囲 22-64 歳) ABO-C 群 55 例：2001 年 1 月から 2004 年 12 月(平均 38.9 歳，範囲 20-62 歳)	ABO-I-RIT 群：移植 7 日前に本薬 500mg/body を投与	移植 7 日前から Tac (0.1mg/kg/日，トラフ値 10ng/mL，移植 6 ヵ月目以降 0.07 mg/kg/日，トラフ値 5 ng/mL)，MMF(1-2g/日，移植 14 日後以降 1500mg/日，移植 1 ヵ月後以降 1000mg/日)，MP(20-125mg/日，移植 28 日後以降 8mg/日，移植 6 ヵ月後以降 5 mg/日)を投与。 ABO-I-RIT 群のみ BXM を投与。	移植 7 日前から DFPP を 3-4 回，及び／又は PP を数回実施。	生存率は，移植 1，5 年後とも全群で 100%であった。 移植腎 3 年生着率は，ABO-I-脾摘群 93.5%，ABO-I-RIT 群 95.8%，ABO-C 群 98.2%であり，移植腎機能に差は認められなかった。 移植 6 ヵ月後までの拒絶反応無発現率は，ABO-I-脾摘群 73.9%(34/46 例)，ABO-I-RIT 群 83.3%(20/24 例)，ABO-C 群 56.4%(31/55 例)，移植 6 ヵ月以降では ABO-I-脾摘群 56.5%(26/46 例)，ABO-I-RIT 群 83 3%(20/24 例)，ABO-C 群 60.0%(33/55 例)であった。 急性 AMR 発現割合は，ABO-I-脾摘群 19.6%(9/46 例)， ABO-I -RIT 群 8 3%(2/24 例)，ABO-C 群 9.1%(5/55 例)であった。 移植腎廃絶割合は，ABO-I-脾摘群 8.7%(4/46 例，慢性 AMR・急性 AMR 2 例ずつ)，ABO-I -RIT 群 4.2%(1/24 例，慢性 AMR)，ABO-C 群 5.5%(3/55 例，3 例とも慢性 AMR)であった。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
9	中川 ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2011- 2011; 30-37.	グループ A：対照 19 例(平均 34.2±9.7 歳，範囲 19-55 歳，脾摘実施，本薬非投与) グループ B　：42 例(平均 44.0±16.0 歳，範囲 12-68 歳，本薬投与有，脾摘無)	グループ B グループ I: 375mg/m^2(n=13), グループ II: 100mg/m^2(n=11), グループ III: 100mg/body(n=18) 各グループとも移植14 日前と2 日前に投与	グループ A： 移植 14 日前から MP(8mg/日，移植当日 125mg/日から漸減．移植 28 日以降 4mg/日)，MMF(20-30mg/kg/日)，移植 2 日前から CyA($AUC_{0\text{-}4}$ 3000ng･h/mL，移植 1 ヵ月から 2000 ng/h/mL，移植 2 ヵ月から 100-150 ng/h/mL)を投与。 グループ B： 移植 28 日前から MP(8mg/日，移植当日 125mg/日から漸減．移植 28 日以降 4mg/日)，MMF(20-30mg/kg/日)，Tac(トラフ値 10-15 ng/mL 移植 1 ヵ月から 8-10ng/mL，移植 2 ヵ月から 5-8ng/mL，CyA($AUC_{0\text{-}4}$ 3000ng・h/mL，移植 1 ヵ月から 2000 ng/h/mLL)を投与。 共通： BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP 及び PP を 2 回又は IA を実施。 グループ A は脾摘を施行。	3 年生存率はグループ A が 94.7%(多臓器不全で死亡が 1 例)，グループ B が 100%であった。 3 年生着率はグループ A が 68.4%，グループ B が 97.6%であった(p=0.099)。 AR はグループ A が 68.4%，グループ B が 19%であった(非拒絶率 p=0.01)。 抗血液型抗体による急性 AMR はグループ A が 3 例，グループ B が 1 例であり，移植腎の廃絶はグループ A の 2 例，グループ B の 1 例(MRSE 敗血症及び AMR の合併，グループ I)で認めた。 グループ B の生存率及び生着率はグループ I が 100%と 92.3%，グループ II が及びグループ III はいずれも 100%であった(有意差なし)。 AR はグループ I に 5 例(38.4%)，グループ II に 3 例(27.2%)，グループ III に 1 例(5.6%)認められ，急性 AMR はグループ I に 1 例のみであった。 3 群とも同様に B 細胞が抑制されたが回復傾向はグループ I で遅く，投与 3 年後でも投与前の値までは回復しなかった。
53	Hatakeyama Transplant Proc 2014; 46(2): 445-448.	ABO-I 群 13 例，平均 45±12 歳，本薬投与，脾摘回避 ABO-C 群 29 例，平均 42±15 歳	移植 3 週前に 100mg/m^2 を 1 回投与	共通 : BXM を移植当日及び移植 4 日後に投与。 ABO-I 群： 移植の 7 日前から CyA 又は Tac，MMF 及び MP を投与。 DFPP を移植前に 1-2 回，PP を移植 1 日前に 1 回実施。 移植当日から NM を投与，以降サルポグレラート塩酸塩を投与。 ABO-C 群： 移植の 3 日前から CyA 又は Tac 及び MMF，移植当日から MP を投与。	ABO-I 群： DFPP を移植前に 1-2 回，PP を移植 1 日前に 1 回実施。	eGFR 値は両群で差は認められなかった。 拒絶反応(生検にて確認)発現割合は，ABO-I 群 4 例(31%)，ABO-C 群 8 例(28%)であり，うち急性 AMR は ABO-I 群 2 例(15%)，ABO-C 群 1 例(3.5%)であった。いずれも有意差は認めらなかった」。 移植 5 年後の生存率は両群とも 100%であり，生着率は ABO-I 群 100%，ABO-C 群 95%でともに有意差は認められなかった。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
74	Hirai Therapeutic Apheresis and Dialysis 2011; 15: 89-97.	SDT 群 100 例 RDT 群 279 例	移植前に 200 mg/body を 1 回投与(2005 年以降の免疫学的高リスク群のみ投与)	移植 7 日前より Tac(0.15mg/kg/日，移植後 1-2 ヵ月までトラフ値 8-12ng/mL，以降 7-9ng/mL)。MMF(2000mg/日，以降白血球数をみながら移植 1 ヵ月後 1000-1500mg/日まで漸減)， MP(20mg/日，移植当日 500mg/日，以降移植後 1-2 ヵ月かけて 6-8mg/日まで漸減)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に 207 例(54.6%)に投与。	ABO-I 及び HLAi の免疫学的高リスク群(SDT 67 例，RDT 136 例)には脱感作療法として DFPP を 3-4 回実施。	AR 発現率は，SDT 群 37.0%(37/100 例)，RDT 群 24.4%(68/279 例)であった(p=0.002)。ただし Borderline change を除外した場合(AR>[Banff 基準]Ia)の発現頻度は有意差はなかった。 高リスク群では AR 発現率(RDT 21.3%，SDT 31.3%)及び急性 AMR 発現率(RDT 17.6%，SDT 16.4%)では差は認められなかった(それぞれ p=0.119，p=0.827)。また，重回帰分析では，本薬の投与が AR の発現リスクを有意に減少させていた(p<0.001)。 本薬の効果を検討するため，本薬非投与群(99 例)と本薬投与群(104 例)で群分けし，拒絶反応の発現率を比較した結果，T 細胞関連型拒絶反応発現率は，本薬非投与群が 36.4%に対して本薬投与群が 20 2%と有意に発現率が減少していた(p=0.010)が，AAMR については，本薬非投与群が 22.2%に対して本薬投与群が 12.5%と発現率は減少していたが，有意差は認められなかった(p=0.067)。
33	渕之上 今日の移植 2009; 22: 187-192.	第 1 群：4 例 第 2 群：30 例(平均 47.3 歳)	第 1 群：移植 21 日前，14 日前，8 日前に 375mg/m^2 を計 3 回投与(1 例のみ 1 回追加し 4 回) 第 2 群：移植 7 日前 100mg(低抗体価時)又は 200mg 又は 500mg /body を投与	第 1 群： 移植 4 日前から MP(4-6mg/日)，MMF(1000-1500mg/日)，Tac(0.04mg/kg/日)又は CyA(0.5-1mg/kg/日)を投与。 第 2 群： 移植 7 日前から CyA (6mg/kg/日， AUC 2000-2500ng・h/mL) 又は Tac (0.1mg/kg/日，トラフ値 10-15ng/mL)， MMF(2000mg/日，トラフ値 2-4ug/mL)， MP (8mg/日， 移植当日から 500mg，以降漸減し中止)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	第 1 群： 移植 7 日前に脾摘を実施。 DFPP を移植 4 日前から 3-4 回実施。 第 2 群： 脾摘なし。 DFPP 又は PP を移植 5, 3, 1 日前に実施。	第 1 群： 移植腎生着率は 100%であった。細胞性拒絶反応を 1 例に認めた。 本薬投与直後に末梢血 B 細胞は 1%以下に減少した。本薬血中濃度は DFPP 後ピーク時の 20%程度に減少，6 ヵ月後も同程度の濃度を維持していた。 第 2 群： 移植腎生着率は 100%であり，移植後にステロイドを中止できた症例は 7 例(23%)であった。 AR を 3 例(10%，細胞性拒絶反応 1 例，AMR 2 例)に認めた。AMR の 1 例はステロイドパルス・DSG 投与にて軽快した。他の 1 例はステロイドパルス・PP でも抗体価が下がらず脾摘を実施し軽快した。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
54	Fuchinoue Transplantation 2011; 91(8): 853-857.	A 群：ABO-C　280 例(平均 43.5 歳 ±13.7 歳) B 群：ABO-I かつ本薬非投与 63 例(平均 46.0 歳±12.9 歳) C 群：ABO-I かつ本薬投与 50 例(平均 52.6 歳±12.1 歳)	C 群 100 mg/body：6 例 200 mg/body：26 例 500-1000 mg/body：18 例 各 1－3 回投与 (投与時期等詳細記載なし)	共通： 移植 2 日前から CyA (トラフ値 250-300ng/mL, 移植 1 ヵ月後まで 200-250ng/mL, 移植 3 ヵ月後まで 150-200ng/mL, 以降 100-150ng/mL)又は Tac (トラフ値 15-20ng/mL，移植 1 ヵ月後まで 10-15ng/mL，移植 3 ヵ月後まで 8-12ng/mL，以降 5-10ng/mL)，MMF(2g/日)，移植当日よりステロイド (250mg，以降漸減)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	B，C 群： DFPP 又は PP を移植前に実施。 脾摘を移植 7 日前又は移植時に実施。	急性 AMR 発現割合は A 群 2.5%，B 群 15.9%，C 群 4.0%(p=0.651), 急性細胞関連型拒絶反応発現割合は A 群 14.3%，B 群 9.5%，C 群 4.0%(p=0.0495)であった。 移植腎生着率は，移植 1 年後で A 群 99.2%，B 群 96.8%，C 群 100%，移植 3 年後で A 群 93.8%，B 群 94 9%，C 群 100%，移植 5 年後で A 群 88.4%，B 群 90.3%，C 群 100%であり，死亡例は認めなかった。 本薬の投与量(100mg，200mg，500mg/body)による血清クレアチニン平均値に差はみられなかった。
55	三宮 ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2010- 2010; 21-27.	51 例(2007 年 3 月から 2009 年 8 月，平均 50.1 歳，範囲 24-72 歳)	移植 6 日前に 500 mg/body(11 例) 200 mg/body(13 例) 100mg 又は 200 mg/body(27 例) 各 1 回投与	移植 6 日前から Tac(0.1 mg/kg/日，移植 1 ヵ月後までトラフ値 10-15 ng/mL，以降漸減)又は CyA(6 mg/kg/日，移植 1 ヵ月後まで $AUC_{0\text{-}4}$ 2000-2500 ng・h/mL, 以降漸減), MMF(2,000 mg/日，移植 1 ヵ月後までトラフ値 2-4 μg/mL，以降漸減)及び MP(8 mg/日，移植当日に 500 mg, 以降漸減)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植後 4 日目に投与。	DFPP 又は PP を移植 5, 3, 1 日前に計 3 回実施。移植当日の抗体価が 64 倍以上の場合 4 回目の DFPP，又は PP を実施。	AR3 例を認めた。細胞性拒絶反応 1 例, 及び AMR (Banff 分類 type I)1 例はステロイドパルス等の薬物療法で軽快，残りの 1 例は抗血液型抗体価の上昇(IgM 64 倍, IgG 256 倍)を伴った急性 AMR(Banff 分類 type II)を発現し，移植術後 13 日目に脾摘を実施し，改善した。 2-30 ヵ月の観察期間を経た時点で, 50 例が生存しており，1 年生着率 100%であった。同期間に実施した ABO-C 群(98.6%)及び脾摘 ABO-I 群(97.0%)と比較して 1 年生着率に有意差はなかった。
56	Yamanaga Hum Immunol 2013; 74(9): 1111-1118.	HLAi 26 例 対照群 ABO-I 88 例 (B 肝/C 肝ウイルス 5 例は本薬投与ではなく脾摘実施) ABOId/c 207 例	移植 14 日前と 1 日前に 200mg/body を 2 回投与，又は移植 1 日前に 200mg/body を 1 回投与	全例共通： 移植 2 日前から Tac($AUC_{0\text{-}4}$ 80ng ・h/mL，移植 3 ヵ月後より 50ng・h/mL),又は CyA($AUC_{0\text{-}4}$ 3500ng・h/mL，移植 3 ヵ月後より 2000ng/mL)を投与。 移植翌日から MMF(Tac 併用時 2500mg/日，移植 15 日後より 2000mg/日，CyA 併用時 3g/日，移植 15 日後より 1.5g/日)を投与。 PSL(移植当日 60mg/日, 移植 19 日から 10mg/日，移植 6 ヵ月後以降 5mg /日)を投与。 ，MP(0.5g,)を移植当日に投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	HLAi，ABO-I 例のみ： 移植 14 日前から MMF(1000mg/日), PSL(10mg/日)を投与。 DFPP を 4 回実施。	全例において移植後 1 年以内の移植腎廃絶認められなかった。 治療を要する拒絶反応は，HLAi 群 2 例(7.7%)，ABO-I 群 13 例(14.8%)，ABOId/c 群 11 例(5.3%)で認められ，うち AMR は HLAi 群：2 例(7.7%)，ABO-I 群 3 例(3.4%)，ABOId/c 群 2 例(1.0%)で認められた。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
81	Yoshimura Transplant Proc 2012; 44(1): 140-143.	24 例	移植 14 日前及び 7 日前に 200mg/body を投与	移植 2 週前より MMF(1000mg/日，以降 20mg/kg)，PSL(10mg/日，移植当日に 50mg，以降漸減し 10mg/日又は低リスク群では 5mg/日)，CyA(7 mg/kg/日，以降トラフ値 AUC_{0-9} 5000-6000ng・hr/mL)又は Tac(0.2 mg/kg/日，以降トラフ値 AUC_{0-9} 150-200ng・hr/mL)を投与。BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。移植後 12 例が MMF の代わりに Mz(6mg/kg/日)を投与。移植後に NM を投与。	DFPP 又は PP を実施	1 年腎生着率は Mz 群, MMF 群で 100%であった。拒絶反応の発現割合は Mz 群で 1/12 例(8%), MMF 群で 2/12 例(17%)で認めたが，有意差はなかった。
57	渡井 ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2011- 2011; 23-29.	高値群 38 例(平均 50±13 歳，範囲 21-70)歳，脱感作療法前の抗血液型抗体価が高値) 対照低値群 12 例(平均 48±12 歳，範囲 26-69)歳，抗体価 16 倍以下，本薬非投与)	移植 14 日前と 1 日前に 200 mg/body 投与	MMF(移植 14 日前から 1500mg, 移植日-14 日後まで CyA の場合 3000mg，Tac の場合 2500mg, 以降 CyA の場合 2000mg，Tac の場合 1500mg)，PSL(移植 14 日前から 10mg/日，移植日に増量し，以降漸減投与)，CyA(8mg/kg，移植後は 3 ヵ月後まで AUC_{0-4h} 3500ng・h/mL,以降 2000ng・h/mL)又は Tac(0.2mg/kg で開始し,移植後は 3 ヵ月後まで AUC_{0-4h} 80ng・h/mL，以降 40-50ng・h/mL)を投与。	DFPP を 4 回実施。	高値群及び低値群いずれにおいても移植腎生着率，患者生存率はともに 100%であった。 T 細胞性拒絶反応は認めなかったが移植 6 ヵ月後のプロトコル腎生検において 3/27 例(11%)に borderline change を認めた。 1 例で移植 4 日後の尿路感染症を誘因とする急性 AMR を認めたが，尿路感染症治療，PP，ステロイドパルス療法にて治療可能だった。

略語：ABO-C, ABO 血液型適合移植; ABO-I, ABO 血液型不適合移植; ABO-Id/C, ABO 血液型一致又は適合; AMR, 抗体関連型拒絶反応; AR, 急性拒絶反応; AUC, 血中濃度曲線下面積; AVR, 急性血管拒絶反応; AZ, アザチオプリン; BXM, バシリキシマブ; CKD5, 慢性腎臓病ステージ 5; CNI, カルシニューリン阻害剤; CPA, シクロホスファミド; CyA, シクロスポリン A; DFPP, 二重膜濾過血漿交換; DSA, ドナー特異的抗体; DSG, 15-デオキシスパーガリン; eGFR, 推算糸球体濾過量; HBc, B 型肝炎ウイルス核; HBs, B 型肝炎ウイルス表面; HCV, C 型肝炎ウイルス; HLA, ヒト白血球抗原; HLAi, HLA 抗体陽性; HTLV-1, ヒト T 細胞白血病ウイルス; IA, 免疫吸着; Ig, 免疫グロブリン; IVIG, 静注免疫グロブリン; LON, 遅発性好中球減少; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; MP, メチルプレドニゾロン; MRSE, メチシリン耐性表皮ブドウ球菌; Mz, ミゾリビン; NM, ナファモスタットメシル酸塩; PSL, プレドニゾロン/プレドニン; PP, 血漿交換; RDT, 血縁者間移植; RIT, リツキシマブ(本薬); SDT, 配偶者間移植; Tac, タクロリムス.

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（2）症例報告

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
125	伊藤 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2012- 2012; 34-41.	3 例(25-40 歳, 膵腎同時移植 6 例中本薬投与)	移植 14 日前に 200mg 投与	MMF(移植 28 日前-移植日 1000mg，移植後は 1500mg), Tac(移植 10 日前から 0.15mg/kg)又は CyA(移植 10 日前から 6-8mg/kg), PSL(移植 10 日前から 10mg，移植日 50mg, 以降漸減し移植 30 日以降 5mg 又は中止),MP(移植日 250mg)，BXM(20mg を 2 回投与)を投与。	移植前に DFPP を 3 回, PP を 1 回実施。 腹腔鏡補助下膵体尾部切除+左腎切除術を施行。	全例で膵腎同時移植を実施。 膵機能： 全例で血糖が正常化し，インスリン離脱した。無自覚性の低血糖発作も全例で消失した。HbA1c は全例で正常化した。 腎機能： 全例で透析離脱した。本薬非投与 3 例中 2 例で Banff IA 及び IB の急性細胞性拒絶反応を認めたが，本薬投与例では拒絶反応は認めなかった。
37	Imamura Xenotransplantation 2006; 13(2): 133-135.	1 例 (24 歳)	移植 14 日前と 7 日前に 375mg/m^2 を投与。	移植 7 日前より MMF(1g/日), 移植 4 日前から Tac(0.15 mg/kg/日 トラフ値 15 ng/mL, 移植 2-3 日後より 10-15 ng/mL),を投与。 MP(移植日に 500mg/日，以降漸減) ,を投与。 DSG(5mg/kg/日)を移植当日から移植 2 日後まで投与。	DFPP を 2 回, PP を 1 回, 実施。 IVIG(0.5 g/kg 日)を移植当日から移植5 日後まで投与。	移植後，血清クレアチニン値は正常に保たれている。
38	伊禮 広島医学 2007; 60: 581-585.	1 例 (34 歳)	移植 21 日前に 500mg/body, 移植当日に 100mg/body を投与。	移植 28 日前から MMF(1500mg/日，移植後より 1000mg/日)， 移植 14 日前から Tac (トラフ値 5ng/mL，移植後より 10-15ng/mL)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。 MP (500mg/日)を移植当日より投与，以降漸減。	DFPP 又は PP を移植 5 日前より 4 回実施。	AMR を含む AR は認めず，移植後 1 ヵ月で退院した。 移植後 10 ヵ月時点で抗 B 抗体価の上昇が認められるも，AMR 及び細胞性拒絶反応は認めていない。
126	上田 泌尿紀要 2014; 60(8): 387-392.	1 例 (60 歳)	移植 2 週前と 1 日前に 100mg/body を投与	移植4 週前から MMF(1g/日), PSL(10 mg/日), Tac(5mg，0.1mg/kg/日)を投与。 なお､Tac は移植後 6mg に増量するも移植 4 日目に有害事象のため 2mg へ減量し、EVR(以降 1.5mg)を投与。有害事象は改善せず, 移植 5 日後に Tac を中止し, CyA(200mg/日から漸減)を投与。	DFPP(移植 6 日前，4 日前)を 2 回, PP を 1 回実施。 IVIG(20g(400mg/kg))を移植 1 日前に投与。	退院から 6 ヵ月経過，経過は良好。
127	内田 今日の移植 2008; 21: 241-243.	3 例 (年齢不明)	移植 2 週前と移植当日に 150mg/m^2 を投与	移植 4 週前から MMF(1g/日), MP(8mg で開始)を投与。 移植後は Tac 又は CyA, MMF，ステロイド, BXM を投与。	DFPP 又は PP を 6-8 回実施。 脾摘を実施。	急性細胞性拒絶反応及び AMR の発現は認められず。 全症例で生着を確認。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（2）症例報告

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
128	Uchida Transplant Proc 2008; 40(7): 2285-2288.	3 例 (23-64 歳)	移植 2 週前と移植当日に 150mg/m^2 を投与	移植 28 日前から MMF(1g/日), MP(8 mg/日), 移植 3 日前から CyA(トラフ値 250-300mg/dL)又は Tac(トラフ値 13-18 ng/mL)を投与。 MP (500mg/日)を移植当日より投与，以降漸減。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP 又は PP を 6-8 回実施。 脾摘を施行。	急性細胞性拒絶反応及び AMR の発現は認めず，3 例とも移植腎は生着した。 平均血清クレアチニン値は 1.32 mg/dL(1.22-1.50mg/dL)であった。
129	Uchida Transplant Proc 2010; 42(10): 3998-4002.	6 例 (23-64 歳，うち 1 例は移植直前抗体価が 512 倍と高かったため移植見合わせ)。	移植 14 日前と移植当日に 150mg/m^2 を投与	移植 28 日前から MMF(1g/日),移植 3 日前から CyA(移植 1 ヵ月後まで 200-250mg/dL, 1-2 ヵ月後 150-200mg/dL，以降 100-150mg/dL)又は Tac(トラフ値，移植 1 ヵ月後まで 10-15ng/mL，1-2 ヵ月後 5-10ng/mL，以降 5ng/mL)，MP(8mg/日で開始し，移植日に 500mg/日，以降 4mg/日まで漸減)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP を 4-6 回,PP を 2-4 回実施。 脾摘を移植日に施行。	観察期間 5-44 ヵ月における生着率は 100%(移植 5 例)であった。1 例に急性細胞性拒絶反応及び抗 A 抗 B 抗体に起因する AMR が発現したが，免疫抑制療法を強めることにより回復した。
130	Uchida Int Urol Nephrol 2012; 44(5): 1563-1570.	4 例 (64-74 歳)	移植 2 間前に 150mg/m^2 を 1 回投与 抗 A/B 抗体価高値の場合(1:512 以上)は，150mg/m^2 を移植 2 週前と移植当日の 2 回投与(脾摘を併用)。	移植 28 日前から MMF(0.5g/日，高抗体価の場合は 1g/日), MP(8 mg/日), 移植 3 日前から CyA(トラフ値 250-300ng/mL，移植 2 ヵ月後から 200-250ng/mL，移植 3 ヵ月後から 150-200ng/mL,移植 4 ヵ月後以降 100-150ng/mL) 又は Tac(トラフ値 10-13 ng/mL，移植 2 ヵ月後から 8-10ng/mL，移植 3 ヵ月後から 6-8ng/mL，移植 4 ヵ月後以降 3-6ng/mL)を投与。 MP (500mg/日)を移植当日より投与，以降漸減。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	低抗体価群 DFPP を 3 回, PP を 1 回実施。 高抗体価群 DFPP を 5 回，PP を 3 回実施。 脾摘を施行。	追跡終了時点の血清クレアチニン平均値は 1.18mg/dL であった。 AMR 及び細胞性拒絶反応は認めなかった。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（2）症例報告

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
36	甲斐 東京女子医科大学雑誌 2005; 75: 26-31.	1 例 (20 歳)	移植 79 日前，73 日前，移植直前に 375mg/m^2 を 3 回投与。 (本来移植 14 日前と 10 日前の 2 回投与の予定であったが，抗体価が下がらなかったこと及び汎血球減少により移植を延期した。)	CyA, MMF, MP を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	脾摘を移植 71 日前に実施。 DFPP を実施。	移植 24 日後まで，合併症，拒絶反応を認めていない。
85	Saito Xenotransplantation 2006; 13(2): 111-117.	6 例 (31-68 歳)	移植 2 週前と 1 日前に 375mg/m^2 を投与	移植 28 日前から MMF(20 mg/kg/日，移植日から 30 mg/kg/日，移植 15 日以降 20 mg/kg), MP(8 mg/日，移植当日 125mg，以降 4mg まで漸減)，移植 2 日前から CyA(AUC$_{0\text{-}4}$ 3000 ng・h/mL から漸減，移植 2 ヵ月後まで 2000 ng・h/mL，以降 100ng/mL)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP 又は PP を移植 5 日前及び移植2 日前に実施。	全例で移植前抗体価が 8 倍以下まで低下し，移植後の再上昇も認めなかった。移植 28 日後に 2 例に細胞性拒絶反応を認めたが，ステロイド投与で回復した。 AMR の発現は全例で認めなかった。1 例で有害事象発現により移植片を摘出した。
20	齋藤 移植 2006; 41: 559-565.	5 例 うち ABO-I 3 例 (50-64 歳)	移植 7 日前に 100mg/m^2 を 1 回投与: 4 例 移植 7 日前，と 1 日前に 100mg/m^2 を 2 回投与 : 1 例	移植 7 日前から Tac(トラフ値 15 ng/mL,移植 7 日後から 12 ng/mL，移植 14 日後から 10 ng/mL，移植 21 日以降 8ng/mL), MMF(1500mg/日), MP 又は PSL (80mg，移植日 500mg ，以降 10mg/日に漸減)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。 移植当日から FOY を投与。	脾摘を移植当日に施行。 DFPP を移植 7 日前から 3 回以上, PP を移植 1 日前に 1 回実施。	投与後 CD19 陽性細胞全例で 1%以下に減少(リンパ節中の B 細胞は残存)した。 平均観察期間 13.8 ヵ月において全例で生着を確認した。 3 例に抗 HLA 抗体によるものと思われる AMR が発現し，うち ABO-I 症例は 1 例であった。いずれも PP 及び IVIG 療法により回復した。ABO-I 3 例について，それぞれ移植 14，13，7 ヵ月後も良好な腎機能保持が確認された。
131	齋藤 移植 2006; 41: 566-572.	12 例 (12-68 歳，小児 1 例)	移植 14 日前と 1 日前に 375mg/m^2 を 2 回投与	移植 28 日前から MMF(20mg/kg/日), MP(8mg/日，移植後 4mg/日に漸減)を投与。 移植後より CyA 又は Tac を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP を移植 5 日前及び移植 2 日前に実施。	患者生存率は 100%，移植腎生存率は 93%であった。 1 例において，移植直後に発生した誤嚥性肺炎，MRSE 敗血症の救命のため，移植腎摘出を行った。摘出後に移植腎より AMR の初期病変が認められた。 2 例において急性細胞性拒絶反応を認めたが，ステロイドパルス療法で寛解した。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（2）症例報告

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
35	Sawada Transplantation 2002; 74(9): 1207-1210.	1 例 (22 歳)	1 週毎に 375mg/m^2 を 4 回投与	Tac (移植後 1 ヵ月間はトラフ値 10ng/mL より上を維持し，その後 5-10ng/mL を維持), MMF (2000mg/日), MP(500mg/日, 漸減),を投与。 ALG(20mg/kg/日)を 14 日間投与。	DFPP を 4 回実施。 腹腔鏡下脾摘を施行。	移植後 3 ヵ月の観察期間において拒絶の徴候を示していない。
132	Sawada Clin Transplant 2004; 18(2): 219-221.	1 例 (29 歳)	移植 23 日前, 18 日前, 1 日前に 375mg/m^2 を 3 回投与	Ig 5g を移植 5-3 日前に投与。 CyA(トラフ値 100 ng/mL 超，移植 1 ヵ月後以降 50–100ng/mL), MMF(2g/日), MP(500mg/日，漸減)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP 又は PP を実施。 腹腔鏡下脾摘を移植当日に施行。	移植後 17 日目に移植腎の生検を実施し，軽微な液性拒絶及びネフローゼ症候群を伴う軽微な糸球体異常を認めた。
32	Sawada Clin Transplant 2004; 18(3): 254-260.	4 例 (22-51 歳)	移植の 21 日前，14 日前, 8 日前に 375mg/m^2 を 3 回投与：3 例 1 週毎に 375mg/m^2 を 4 回投与：1 例	①Tac(トラフ値 10ng/mL,移植 1 ヵ月後から 5-10ng/mL),MMF(2g/日), MP(移植日 500mg/日から漸減), ALG(20mg/kg/日で移植後より 14 日間)を投与。 ②CyA(トラフ値 100ng/mL,移植 1 ヵ月後から 50-100ng/mL), MMF(2g/日), MP(移植日 500mg/日から漸減，移植 14 日後に中止), BXM(移植当日と移植 4 日後に 20mg/日)を投与。	DFPP を移植 4 日前から移植当日に 3-8 回実施。 脾摘を移植 7 日前に施行。	急性期において，AMR 又は細胞性の拒絶反応は認められなかった。 277.5 日の観察期間(平均値)において，4 例の腎機能は良好であった。
133	篠森 今日の移植 2008; 21: 237-240.	ABO-I 12 例 (21-63 歳) うち 5 例に本薬投与	移植 1 週前に 375 mg/m^2 (1 例), 200 mg/m^2 (4 例)を投与。	Tac, MMF, MP, BXM を投与。	DFPP, PP,を実施。	IgG 抗体価高値(128 倍以上)を含む本薬投与 5 例全例にて生着，拒絶反応は認められなかった。
21	Chikaraishi Transplant Proc 2008; 40(10): 3445-3447.	8 例 (34-63 歳)	移植 8 日前と 1 日前に 100 mg/body を投与	移植 14 日前から MMF(1000mg/日), MP(4-8mg), 移植 3 日前から Tac (トラフ値 15ng/mL)を投与。 BXM 40mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP を 2-3 回, PP を 1-2 回実施。 脾摘は実施せず，移植後の予防として DFPP 又は PP を実施。	観察期間 1-18 ヵ月において，8 例全例の生存及び移植腎機能の維持を確認。 2 例に急性 AMR 発現を認め，MP パルス療法及び DFPP により回復した。 急性細胞性拒絶反応は認められなかった。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（2）症例報告

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
19	Toki Transpl Int 2009; 22(4): 447-454.	5 例 (28-60 歳)	移植 13 日前から 3 日前に 10, 15, 35, 150, 300mg/m^2 を 1 回投与 10 mg/m^2 投与例は投与 14 日後(移植 1 日後)に B 細胞数増加のため 100 mg/m^2 を追加投与	移植 7 日前から Tac(0.15mg/kg/日,移植 2 ヵ月後までトラフ値 8-12ng/mL, 以降 7-9ng/mL), MMF(2000mg/日, 移植 1 ヵ月後後以降 1000-1500mg/日), MP(20mg/日, 移植当日 500mg から漸減し,移植 2 ヵ月後までに 6-8mg/日)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP を 3-4 回実施。 脾摘を移植当日に実施。	10 mg/m^2 投与例以外で投与 30 日以内に末梢血 B 細胞が枯渇した。投与から枯渇までの期間は 15, 35 mg/m^2 投与例と比べ 150, 300 mg/m^2 投与例において短かった(30 日 vs. 14 日)。 2 例で移植 17 日後急性 AMR の発現を確認した。他 3 例は移植 2 年後においても腎機能は正常であった。
9	中川 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2011- 2011; 30-37.	グループ A：対照 19 例(平均 34.2±9.7 歳, 範囲 19-55 歳, 脾摘有, 本薬非投与) グループ B ：42 例(平均 44.0±16.0 歳, 範囲 12-68 歳, 本薬投与, 脾摘無)	グループ B グループ I: 375mg/m^2(n=13), グループ II: 100mg/m^2(n=11), グループ III: 100mg/body(n=18) 各グループとも移植 14 日前と 2 日前に投与	グループ A： 移植 14 日前から MP(8mg/日, 移植当日 125mg/日から漸減. 移植 28 日以降 4mg/日), MMF(20-30mg/kg/日), 移植 2 日前から CyA(AUC_{0-4} 3000ng・h/mL, 移植 1 ヵ月から 2000 ng/h/mL, 移植 2 ヵ月から 100-150 ng/h/mL)を投与。 グループ B： 移植 28 日前から MP(8mg/日, 移植当日 125mg/日から漸減. 移植 28 日以降 4mg/日), MMF(20-30mg/kg/日), Tac(トラフ値 10-15 ng/mL 移植 1 ヵ月から 8-10ng/mL, 移植 2 ヵ月から 5-8ng/mL, CyA(AUC_{0-4} 3000ng・h/mL, 移植 1 ヵ月から 2000 ng/h/mLL)を投与。 共通： BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP 又は PP を 2 回もしくは IA を実施。	3 年生存率はグループ A が 94.7%(多臓器不全で死亡が 1 例), グループ B が 100%であった。 3 年生着率はグループ A が 68.4%, グループ B が 97.6%であった(p=0.099)。 AR はグループ A が 68.4%, グループ B が 19%であった(非拒絶率 p=0.01)。 抗血液型抗体による急性 AMR はグループ A が 3 例, グループ B が 1 例であり, 移植腎の廃絶はグループ A の 2 例, グループ B の 1 例(MRSE 敗血症及び AMR の合併, グループ I)で認めた。 グループ B の生存率及び生着率はグループ I が 100%と 92.3%, グループ II が及びグループ III はいずれも 100%であった(有意差なし)。 AR はグループ I に 5 例(38.4%), グループ II に 3 例(27.2%), グループ III に 1 例(5.6%)認められ, 急性 AMR はグループ I に 1 例のみであった。 3 群とも同様に B 細胞が抑制されたが回復傾向はグループ I で遅く, 投与 3 年後でも投与前の値までは回復しなかった。
134	Nishikawa Nephrology (Carlton) 2014; 19 Suppl 3: 52-56.	1 例 (51 歳)	移植時使用量の詳細記載なし。	BXM を投与。 移植後に Tac, MMF, MP を投与。	PP を 3 回実施。	移植 2 年 11 ヵ月後に血中クレアチニン値上昇を認めた。その他特記事項なし。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（2）症例報告

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
135	原田 今日の移植 2006; 19: 463-467.	4 例(うち 3 例は移植前本薬投与, DSA 陽性 3 例，ABO-I 1 例) (45-47 歳)	症例 1: 移植 8 日前に 375 mg/m^2 及び移植 1 日前に 50 mg/m^2 投与 症例 2: 移植 6 日前に 375 mg/m^2 及び移植 1 日前に 50 mg/m^2 投与 症例 3: 移植 3 日後に 50 mg/m^2 投与 症例 4(ABO-I): 移植 6 日前に 50 mg/m^2 投与	Tac, MMF, MP, BXM を投与。	4 例中 2 例脾摘あり。 3 例で PP を実施。	移植 1 年後の血清クレアチニン値は 1.1-1.4mg/mL，蛋白尿(g・uP/Cr)は 0.04-0.66 といずれも短期移植腎成績は良好であった。 2 例に急性細胞性拒絶反応が発現したが，薬剤投与により寛解した。
136	Fujii Clinical Transplantation 2007; 21: 50-53.	1 例 (55 歳)	移植前 ： 投与量不明 移植 2 日後 ： 100mg/body	Tac, MMF, MP, BXM を投与。	PP を 5 回実施。 脾摘を施行。	移植 31 日後のプロトコル生検にて軽微な AMR の病変が認められた。 移植 2 ヵ月後の生検でも AMR の病変が認められ，くすぶり病変と診断された。 移植 6 ヵ月後，9 ヵ月後の生検においても同様であった。 移植後 14 ヵ月後の腎生検にて慢性拒絶反応を伴う慢性同種移植腎症と診断された。
137	松本 泌尿紀要 2014; 60(6): 275-278.	1 例 (20 歳)	移植 13 日前に 300mg/body を投与	移植 21 日前より Tac(6mg/日，トラフ値 8-12ng/mL)，MMF(2000mg/日),PSL(25 mg/日)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP を 3 回, PP を 1 回実施。	移植 30 日後にクレアチニンの上昇を認め，生検により軽度の液性拒絶反応を認めたが DFPP の実施と MMF の減量によりクレアチニン値は安定した。 その後，腎機能は安定した。
138	三浦 移植 2006; 41: 551-558.	9 例 (31-54 歳) うち 1 例献腎移植	移植 8 日前と 1 日前に 375 mg/m^2 又は 100mg/m^2 を 2 回投与 : 2 例 移植 3 日後に 100mg/body を 1 回投与 : 1 例 移植 7 日前と 1 日前に 50mg/m^2 を 2 回投与 : 4 例 移植 8 日前と 1 日前に 100mg/body を 2 回投与 : 2 例	移植 1 週以上前から Tac(0.05mg/kg/日), MMF(15-20mg/kg/日), MP(4-8mg),を投与。	DFPP,又は PP を実施 1 例のみ脾摘を施行。	献腎移植 1 例において，AR(Banff 分類 IIB)を認め，ステロイドパルス及びグスペリムス塩酸塩投与により軽快したが，移植 2 ヵ月後に移植腎の機能は喪失した。 本薬術前投与を行った 8 例中 2 例に急性 AMR，1 例に急性細胞性拒絶反応を発現したが，いずれも治療により改善した。

付録 2.7.3.6-8　ABO 血液型不適合腎移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（2）症例報告

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
139	Miura Clin Transplant 2011; 25 Suppl 23: 19-22.	1 例 (21 歳)	移植 7 日前と 1 日前に 50mg/m^2 を投与 拒絶反応治療時に 500mg/body を 4 回投与	移植 14 日前から TAC, MMF, MP を投与。	移植 5 日前-1 日前に PP を 5 回実施。 移植 1 日前に IVIG を投与。	生検により急性 AMR(Banff 分類 II)を認め，IgG 抗体価の上昇が止まるまで本薬(500mg/body，4 回投与)，ステロイド，PP による治療を継続した。移植 27 日後の生検により軽度の血栓性微小血管障害症(TMA)と診断された。 腎動脈の重篤な狭窄を認め，移植 91 日後に再建術を行った。その後，尿道カテーテル感染による敗血症を認め，移植 97 日後の再生検により，前回より重篤な TMA を伴う急性 AMR(Banff 分類 II)を認め，3 週間の透析が必要となった。その後，移植 164 日後より維持透析を開始した。
39	吉村 今日の移植 2009; 22: 198-203.	11 例 (29-65 歳) ABO-I 8 例, PCM 3 例 ①3 例(PCM 陽性 1 例) ②1 例(PCM 陽性 1 例) ③1 例 ④5 例(PCM 陽性 1 例) ⑤1 例	移植 14 日前と 7 日前に 2 回投与 ①500mg/body を 2 回投与 ②400mg/body を 2 回投与 ③250mg/body を 2 回投与 ④200m/body g を 2 回投与 ⑤200mg/body と 100mg/body を投与	移植 14 日前から MMF(20mg/kg, AUC 30μg・h/mL), PSL(10mg/日，移植当日に 50mg，以降漸減し移植 28 日後から 10mg/日)，移植 5 日前から Tac 又は CyA (Tac 0.2mg/kg, $AUC_{0\text{-}9}$ 150-200ng・h/mL, CyA 7mg/kg, $AUC_{0\text{-}9}$ 5000-6000ng・h/mL)を投与。BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。 一部移植後の免疫抑制に Mz を併用	脾摘を実施(ABO-I 4 例)。 DFPP を移植 4 日前より 3 回, PP を移植 1 日前又は移植当日に 1 回実施。	移植後 2-5 年において，血清クレアチニン値は安定。

略語：　ABO-I, ABO 血液型不適合移植; ALG，抗リンパ球グロブリン; AMR，抗体関連型拒絶反応; AR，急性拒絶反応; AUC，血中濃度下面積; BXM，バシリキシマブ; CyA，シクロスポリン A; DFPP，二重濾過血漿交換療法; DSA，ドナー特異的抗体; DSG，デオキシスペルグアリン; EVR，エベロリムス; FOY，ガベキサートメシル酸塩; HLA，ヒト白血球抗原; IA，免疫吸着; Ig，免疫グロブリン; IVIG，静注免疫グロブリン; MMF，ミコフェノール酸モフェチル; MP，メチルプレドニゾロン; MRSE，メチシリン耐性表皮ブドウ球菌; Mz，ミゾリビン; PCM，クロスマッチ陽性; PP，血漿交換; PSL，プレドニゾロン/プレドニン; Tac，タクロリムス; TMA，血栓性微小血管障害症.

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）

2.7.3　臨床的有効性（肝移植）

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 LT	ABO compatible liver transplantation	ABO 血液型適合肝移植
ABO-I	ABO incompatible	ABO 血液型不適合（移植）
ABO-I LT	ABO incompatible liver transplantation	ABO 血液型不適合肝移植
AIH	autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎
AMR	antibody-mediated rejection	抗体関連型拒絶反応
AUC	area under the curve	血中濃度曲線下面積
C4d	－	抗体関連型拒絶反応の病理診断に使用される指標（補体の代謝産物）
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）
CD19	cluster of differentiation 19	
CD20	cluster of differentiation 20	
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
DFPP	double filtration plasmapheresis	二重膜濾過血漿交換
DSA	donor specific antibodies	ドナー特異的抗体
FHF	fulminant hepatic failure	劇症肝不全
ICU	intensive care unit	集中治療室
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IHBC	intrahepatic biliary complication	肝内胆道合併症
IL-2R	interleukin-2 receptor	インターロイキン-2 受容体
IVIG	intravenous immunoglobulin	静注免疫グロブリン
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
MELD	model for end-stage liver disease	（末期肝障害の予後予測の指標）
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
PE	plasma exchange	血漿交換
PEN	periportal edema and necrosis	門脈領域浮腫・壊死
PP	plasmapheresis	血漿交換

略語	英名	和名及び定義
QOL	quality of life	生活の質
ROC 曲線	receiver operating characteristic curves	受信者動作特性曲線

目次

2.7.3　臨床的有効性 5
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要 5
2.7.3.1.1.1　2013 年に国内で実施された ABO 血液型不適合肝移植に関する使用実態調査 5
2.7.3.1.1.2　2011 年末までに国内で実施された ABO 血液型不適合肝移植の使用実態調査 6
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1　2013 年使用実態調査 8
2.7.3.2.1.1　調査対象 8
2.7.3.2.1.2　有効性評価の結果 8
2.7.3.2.2　2012 年使用実態調査 8
2.7.3.2.2.1　調査対象 8
2.7.3.2.2.2　有効性評価の結果 9
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.3.3.1　試験対象集団 10
2.7.3.3.1.1　解析対象集団 10
2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースライン時特性 10
2.7.3.3.1.3　治験実施計画書からの逸脱症例 13
2.7.3.3.1.4　治験薬の投与状況 13
2.7.3.3.1.5　脱感作療法及び免疫抑制療法 15
2.7.3.3.1.6　観察中止症例 17
2.7.3.3.1.7　市販後に使用が予想される患者集団 17
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 18
2.7.3.3.2.1　ABO 血液型不適合肝移植後の抗体関連型拒絶反応の無発現率 18
2.7.3.3.2.2　ABO 血液型不適合肝移植後の生着率 20
2.7.3.3.2.3　移植後の生存率 22
2.7.3.3.2.4　併用薬剤・処置について 25
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 26
2.7.3.3.3.1　小児での使用について 26
2.7.3.3.3.2　サブグループ解析の結果 27
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 28
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 30
2.7.3.5.1　効果の持続 30
2.7.3.5.2　耐薬性 30
2.7.3.6　付録 31

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

ABO 血液型不適合肝移植（以下，ABO-I LT）時の抗体関連型拒絶反応（以下，AMR）抑制を目的としたリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下，本薬）投与の有効性については，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[140]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[1)]により検討した。

また，ABO-I LT 前に，AMR の抑制を目的として本薬が投与された国内外の公表論文についても併せて検討した。公表論文の概要を付録 2.7.3.6-5 及び付録 2.7.3.6-6 に示した。

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

ABO-I LT に対して AMR の抑制を目的とした本薬投与に関する臨床試験は実施しておらず，臨床試験結果は評価資料として含めていない。

国内の使用実態について報告された 2 件の公表論文を中心に，ABO-I LT における本薬の AMR 抑制効果について検討した。以下に，2 件の公表論文の概要を示す。

2.7.3.1.1.1　2013 年に国内で実施された ABO 血液型不適合肝移植に関する使用実態調査

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[1)]（以下，2013 年使用実態調査）。この後方視的解析はヘルシンキ宣言（2013 年 10 月フォルタレザ改訂）に基づく倫理的原則に則り，各医療機関の倫理委員会の承認の下で実施された。

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した。調査票は，日本 ABO 血液型不適合移植研究会において使用しているものを 2013 年の調査用に更新し，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，並びに有害事象については，全身症状と循環器・呼吸器・消化器などの臓器別，聴覚・視覚・神経などの感覚機能別など 14 分野，合計 100 項目の事象について，それぞれ発現の有無を尋ね，「有」の場合は，重症度，重篤度，発現時期，治療，転帰，本薬との関連性等を質問した。また，重篤な有害事象については，個人情報に配慮し，詳細な二次調査が行われた。

AMR の発現について，放射線学的所見及び病理学的所見に基づき診断された。AMR の放射線学的診断は肝壊死及び肝内胆道合併症（以下，IHBC）とされた[141) 142)]。肝壊死はコンピュータ断層撮影による広範な壊死と定義され，IHBC は肝内胆管硬化像を伴う難治性の胆道炎と定義された。病理学的診断は，移植術後臨床検査において肝酵素の上昇を認め，グラフトの生検を実施し，C4d の沈着又は門脈領域浮腫・壊死（以下，PEN）を認めた場合に臨床的 AMR と診断された[143) 144)]。急性細胞性拒絶反応及び慢性拒絶反応は Banff 基準に従い診断された[145)]。

有害事象の重症度は有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版により判定し，有害事象が死亡又は死亡のおそれ，治療のための入院又は入院期間の延長，障害又は障害のおそれ，先天異常の場合に重篤と判定された。本薬と有害事象の関連性は担当医が判断した。

患者背景，B 細胞脱感作療法における本薬の投与状況，B 細胞脱感作療法，免疫抑制療法及び移植術についてまとめられ，有効性の評価として，AMR 無発現期間と AMR 無発現率及び患者の生存期間と患者の生存率が検討された。また，B 細胞の推移と IgM 抗体及び IgG 抗体の推移について報告された。安全性については，有害事象，重篤な有害事象及び Infusion reaction について集計された。

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。

生存期間及び AMR の発現について，Kaplan-Meier 曲線を作成し，log-rank 検定（有意水準　両側 5%）により比較した。生存率及び AMR 発現率，有害事象及び副作用発現率についてはカイ二乗検定（有意水準　両側 5%）で比較した。

2.7.3.1.1.2　2011 年末までに国内で実施された ABO 血液型不適合肝移植の使用実態調査

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，2012 年に使用実態調査が行われた [140]（以下，2012 年使用実態調査）。この使用実態調査はヘルシンキ宣言（2008 年 10 月　ソウル改訂）に基づく倫理的原則に則り実施された。

国内の ABO-I LT 実施施設により日本 ABO 血液型不適合移植研究会が組織され，定期的に使用実態調査が行われている。2012 年に 2011 年末までの使用実態調査が行われ，2014 年に公表論文として報告された。

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，治療方法及び臨床経過を収集し，調査事項は，年齢，性別，レシピエント及びドナーの血液型，移植前の状態，Model for end-stage liver disease（以下，MELD）スコア，ドナーとレシピエントの関係，移植前の抗ドナー血液型抗体価及び移植時の抗ドナー抗体価のピーク値であった。移植前の状態は，集中治療室への搬入が必要な場合は「in-ICU」，病棟への入院は「in-hospital」，集中治療室への搬入又は病棟への入院以外は「at home」と分類した。治療内容は，グラフトの種類，脾摘，免疫抑制療法，局所注入療法，血漿交換，静注免疫グロブリン（以下，IVIG）投与及び本薬投与の情報について収集された。本薬投与に関する情報として，本薬の投与回数，投与量，投与時期及び本薬に関連する有害事象が収集された。臨床経過に関する情報として，移植後の抗ドナー血液型抗体価のピーク値，拒絶反応，治療が必要な細菌感染症，真菌感染症又はサイトメガロウイルス（以下，CMV）感染症，患者の生存又は死亡，死亡の場合は死因が収集された。

医療機関は，ABO-I LT の実施症例数により大規模（large，10 例以上），小規模（small，10 例未満）に分類した。

臨床的 AMR は放射線学的所見及び臨床経過により診断した [141) 142)]。AMR の臨床症状は，肝壊死及び IHBC とした。肝壊死は，臨床検査において肝酵素の顕著な上昇を認め，コンピュータ断層撮影により肝臓の壊死が観察された場合とした。難治性の胆道炎の発現及び胆管造影により肝内胆管硬化像を認めた場合，IHBC と診断された。急性細胞性拒絶反応及び慢性拒絶反応は，Banff 基準 [145)]に従い診断された。感染症は，治療を必要とする感染症と定義された。

生存曲線は Kaplan-Meier 法により作成した。単変量及び多変量解析として，Cox 回帰及びロジスティック回帰を用いて，患者背景と全生存期間及び AMR の関連性について評価された。多変量解析では，移植手術時期を含む全ての潜在的交絡因子（単変量解析で $p < 0.05$）を含み，交絡及びバイアスを最小限にするため，欠落データを含む全ての患者データを使用した。臨床的合併症の発現は，カイ二乗検定で比較した。

受信者動作特性曲線（receiver operating characteristic curves，以下，ROC 曲線）を作図し，AMR の独立した予測因子の適切なカットオフ値を評価するため，血中濃度曲線下面積（area under the curve，以下，AUC）が算出された。AMR 及び患者の生存に関する予後因子の解析において，過去に算出した抗体価カットオフ値を使用した [141]。本薬を投与した患者のサブグループ解析において，抗体価カットオフ値が新たに算出された。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　2013 年使用実態調査

2.7.3.2.1.1　調査対象

2013 年使用実態調査 [1)]では，日本肝移植研究会レジストリーに登録され，2013 年に血液型不適合移植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。

2.7.3.2.1.2　有効性評価の結果

AMR は成人 33 例中 3 例（9%）で認められ，移植術後 1 年時無発現率は 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。

CD19 陽性細胞の推移が確認できた 13 例において，移植直前までに全例で CD19 陽性細胞が枯渇状態となった。移植 3 ヵ月後に CD19 陽性細胞が 5%以上に回復した症例が 3 例認められたが，多くの症例では枯渇状態が持続していた。

IgM 抗体価（28 例）及び IgG 抗体価（33 例）は，ほとんどの患者において低下する傾向にあったが，移植術後のピーク値が高くなった症例が IgM では 3 例，IgG では 5 例認められた。また AMR を認めた 3 例において，移植術後の抗体価ピーク値が高くなる傾向は認めなかった。

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 が投与された 15 例と本薬 375 mg/m^2 が投与された 12 例について比較した場合，AMR についてはともに発現しておらず差を認めず，生存率については本薬 500 mg/body 投与患者で 1 例（6.7%），本薬 375 mg/m^2 投与患者で 2 例（16.7%）の死亡を認めたが，生存期間の Kaplan-Meier 曲線は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）。

2.7.3.2.2　2012 年使用実態調査

2.7.3.2.2.1　調査対象

2012 年使用実態調査では [140)]，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。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。

2.7.3.2.2.2　有効性評価の結果

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，細菌感染症又は CMV 感染症の発現率に差は認めなかった。真菌感染症の発現率は本薬非投与群（19%）と比較し本薬投与群（4%）で有意に低かった（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。また，本薬を複数回投与した場合及び本薬 375 mg/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，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，128 倍以上が 19%（10 例/54 例），128 倍未満が 2%（3 例/171 例）であった（p<0.001）。

本薬投与患者 259 例について，併用した治療法により，本薬投与のみ群（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。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　解析対象集団

2013 年使用実態調査 [1)]では，2013 年に移植前に本薬を投与し ABO 血液型不適合肝移植を実施した国内 15 施設の 37 症例（成人 33 例，小児 4 例）を解析の対象とした。2012 年使用実態調査 [140)]では，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。381 例中 259 例に本薬が投与された。

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースライン時特性

1. 2013 年使用実態調査 [1)]

2013 年使用実態調査の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.2-1 に示した。

レシピエントの移植時年齢は，成人 33 例が 19 歳から 68 歳（中央値：53 歳），小児 4 例が 1 歳 3 ヵ月から 5 歳 3 ヵ月（中央値：3 歳），ドナー年齢は成人が 21 歳から 59 歳（中央値：42 歳），小児が 30 歳から 46 歳（中央値：35.5 歳）であり，成人の 17 例（52%），小児の 4 例（100%）が親子間，成人の 11 例（33%）が夫婦間の移植であった。原疾患は，成人では肝細胞がん又は肝がんが 12 例（36%），B 型肝硬変が 4 例（12%），C 型肝硬変が 6 例（18%）であり，小児は胆道閉塞症が 3 例（75%）であった。移植術前の IgM ピーク抗体価中央値は，成人が 96 倍，小児が 80 倍，移植術前の IgG ピーク抗体価中央値は，成人が 128 倍，小児が 1.5 倍であった。

表 2.7.3.3.1.2-1　2013 年使用実態調査の人口統計学的特性

患者背景		成人症例	小児症例
		例数（%）	例数（%）
		33 例	4 例
性別	男性	18 例（55%）	0 例（-）
	女性	15 例（45%）	4 例（100%）
移植時年齢[*1]		53 歳 （19 歳～68 歳）	3 歳 （1 歳 3 ヵ月～5 歳 3 ヵ月）
身長[*1]		164.5 cm （138.5 cm ～ 178.0 cm）	89.5 cm （71.6 cm ～ 110.4 cm）
体重[*1]		67.8kg （38.0kg ～ 95.5kg）	14.1kg （8.5kg ～ 20.6kg）
体表面積[*1]		1.74 m^2 （1.203 m^2～2.056 m^2）	0.573 m^2 （0.395 m^2～0.787 m^2）
原疾患	肝細胞がん/肝がん[*2]	12 例（36%）	0 例（-）
	C 型肝硬変	6 例（18%）	0 例（-）
	B 型肝硬変	4 例（12%）	0 例（-）
	その他	11 例（33%）[*3]	4 例（100%）[*4]

表 2.7.3.3.1.2-1　2013 年使用実態調査の人口統計学的特性（続き）

患者背景		成人症例	小児症例
		例数（%）	例数（%）
		33 例	4 例
術前状態[*5]	入院管理	11 例（33%）	1 例（25%）
	自宅待機	22 例（67%）	3 例（75%）
術前 MELD score[*1]		14（9 ～ 32）	-
レシピエント血液型	A 型	9 例（27%）	1 例（25%）
	B 型	10 例（30%）	1 例（25%）
	AB 型	0 例（-）	0 例（-）
	O 型	14 例（42%）	2 例（50%）
ドナー年齢[*1]		42 歳 （21 歳～59 歳）	35.5 歳 （30 歳～46 歳）
ドナー続柄	親子	17 例（52%）	4 例（100%）
	夫婦	11 例（33%）	0 例（-）
	兄弟・姉妹	3 例（9%）	0 例（-）
	その他	2 例（6%）[*6]	0 例（-）
ドナー血液型	A 型	14 例（42%）	2 例（50%）
	B 型	8 例（24%）	0 例（-）
	AB 型	11 例（33%）	2 例（50%）
	O 型	0 例（-）	0 例（-）
移植術前 IgM 抗体価[*1]		96 倍[*7] （8 倍 ～ 512 倍）	80 倍 （16 倍 ～ 128 倍）
移植術前 IgG 抗体価[*1]		128 倍 （2 倍 ～ 8000 倍）	1.5 倍 （0 倍 ～ 32 倍）
RTX 投与前の B 細胞割合[*1]		10.7%[*8] （2.0% ～25.6%）	42.4% （20.3% ～52.5%）

略語：MELD, Model for End-Stage Liver Disease ; RTX, Rituximab.
*1 中央値（範囲）。
*2 肝細胞癌/肝がんの原因は B 型肝炎 2 例，C 型肝炎が 8 例，アルコール性肝炎及び B 型肝炎が 1 例，アルコール性肝炎が 1 例。
*3 自己免疫性肝炎，多発性肝嚢胞，原発性硬化性胆管炎，Budd-Chiari，再移植，原発性胆汁性肝硬変，C 型非代償性肝硬変，アルコール性脂肪性肝炎，非アルコール性脂肪性肝炎，胆道閉鎖症，及びシトルリン血症が各 1 例。
*4 胆道閉鎖症が 3 例，シトルリン血症が 1 例
*5 移植術前に病棟への入院が必要であった場合は「入院管理」，「ICU 管理」又は「入院管理」以外の場合は「自宅待機」とした。
*6 甥，叔母が各 1 例。
*7 測定された 28 例の中央値。
*8 測定された 23 例の中央値。

2.　2012 年使用実態調査 [140)]

2012 年使用実態調査の 381 例について人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.2-2 に示した。

レシピエントの年齢は 16 歳から 70 歳（中央値 52 歳），MELD スコアは 17 から 66（中央値 18），ドナーの年齢は 18 歳から 66 歳（中央値 45 歳）であり，移植肝の種類は左葉グラフトが 146 例（38.3%），右葉グラフトが 231 例（60.6%）であった。原疾患について，肝細胞がんが 104 例（27.3%），C 型肝硬変が 58 例（15.2%），B 型肝硬変が 22 例（5.8%），アルコール性肝硬変が 14 例（3.7%），原発性胆汁性肝硬変が 57 例（15.0%），原発性硬化性胆道炎が 10 例（2.6%），自己免疫性肝炎（以下，AIH）の二次性肝硬変が 5 例（1.3%），胆道閉塞症に対する Kasai 手術後の肝硬変が 24 例(6.3%)，劇症肝不全(以下, FHF)が 22 例(5.8%, AIH による FHF の 2 例を含む)，ウィルソン病が 8 例（2.1%），非アルコール性脂肪性肝炎

の二次性肝硬変が 6 例（1.6%），特発性肝硬変が 5 例（1.3%），特発性門脈圧亢進症が 5 例（1.3%），再移植が 16 例（4.2%），その他の疾患が 25 例（6.6%）であった。

表 2.7.3.3.1.2-2　2012 年使用実態調査における 381 例の人口統計学的特性

患者背景		例数（%）
性別	男性	169 例　（44.4%）
	女性	212 例　（55.6%）
施設規模	10 例未満	49 例　（12.9%）
	10 例以上	332 例　（87.1%）
年代	2000 年以前	20 例　（5.2%）
	2001～2004 年	79 例　（20.7%）
	2005 年以降	282 例　（74.0%）
自己免疫疾患の有無	無	304 例　（79.8%）
	有	74 例　（19.4%）
	不明	3 例　（0.8%）
術前状態	自宅待機	143 例　（37.5%）
	入院管理	178 例　（46.7%）
	ICU 管理	40 例　（10.5%）
	不明	20 例　（5.2%）
血液型（レシピエント）	A	91 例　（23.9%）
	B	87 例　（22.8%）
	O	203 例　（53.3%）
血液型（ドナー）	A	183 例　（48.0%）
	B	117 例　（30.7%）
	AB	81 例　（21.3%）
血液型抗原	A	217 例　（57.0%）
	B	153 例　（40.2%）
	AB	11 例　（2.9%）
ドナー続柄	無	188 例　（49.3%）
	有	185 例　（48.6%）
	不明	8 例　（2.1%）
移植前抗体価（IgM）	256 倍未満	273 例　（71.7%）
	256 倍以上	62 例　（16.3%）
	不明	46 例　（12.1%）
移植前抗体価（IgG）	64 倍未満	155 例　（40.7%）
	64 倍以上	182 例　（47.8%）
	不明	44 例　（11.5%）
移植時抗体価（IgM）	16 倍未満	245 例　（64.3%）
	16 倍以上	82 例　（21.5%）
	不明	54 例　（14.2%）
移植時抗体価（IgG）	16 倍未満	191 例　（50.1%）
	16 倍以上	124 例　（32.5%）
	不明	66 例　（17.3%）
MELD スコア	23 点未満	240 例　（63.0%）
	23 点以上	88 例　（23.1%）
	不明	53 例　（13.9%）

2.7.3.3.1.3　　治験実施計画書からの逸脱症例

2013 年使用実態調査 [1)]及び 2012 年使用実態調査 [140)]は, 使用実態調査であるため該当する症例はない。

2.7.3.3.1.4　　治験薬の投与状況

2013 年使用実態調査 [1)]及び 2012 年使用実態調査 [140)]における本薬投与状況を以下に示す。

1. 2013 年使用実態調査 [1)]

2013 年使用実態調査の成人例における本薬投与の状況を表 2.7.3.3.1.4-1 に示した。

成人症例 33 例の本薬初回投与量は, 500 mg/body が 16 例（48%）, 375 mg/m^2 が 12 例（36%）, 300 mg/body が 4 例（12%）, 100 mg/body が 1 例（3%）であった。300 mg/body 及び 100 mg/body を投与された 5 例のうち，300 mg/body を投与された 1 例は術前に脾機能亢進による汎血球減少が原因と考えられる感染傾向による減量, 残りの 4 例は移植当時の施設の規定投与量であった。

本薬初回投与量が 500 mg/body の 2 例と 300 mg/body の 1 例及び 100 mg/body の 1 例で本薬が 2 回投与され，残りの 29 例（88%）は 1 回投与であった。本薬を 2 回投与された 4 例の投与日と投与量は, 1 例目が移植術 98 日前に 500 mg/body と移植術 7 日前に 300 mg/body, 2 例目が移植術 16 日前と 6 日前に 300 mg/body, 3 例目が移植術 23 日前に 500 mg/body と 1 日前に 300 mg/body，4 例目が移植術 14 日前と 7 日前に 100 mg/body であり，2 回投与の理由は，1 例目が移植術前の転院と CD19 陽性細胞高値（1%以上）のため，2 例目が CD19 陽性細胞高値（1%以上）のため，3 例目が術前抗体価高値（8000 倍）のため，4 例目が当時の施設の規定のためであった。

本薬の投与時期は医療機関であらかじめ規定されており，1 週間前投与が 1 施設，2 週間前投与が 12 施設，3 週間前投与が 1 施設，2～4 週間前投与が 1 施設であった。15 施設中 14 施設（93%）が移植術の 2 週間以上前の本薬投与を規定していた。33 例中 18 例で医療機関の施設及び人的資源，手術スケジュールと緊急手術実施の影響，患者の状態により投与日が変更されていた。

小児 4 例の本薬投与量は 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。

投与量については，成人症例 33 例中 12 例に対して 375 mg/m^2 が投与され，これらの症例の本薬投与量は全例で 500 mg/body を超えていた（平均 607±75 mg/body，範囲 509～726 mg/body）（図 2.7.3.3.1.4-1）。

表 2.7.3.3.1.4-1　2013 年使用実態調査の成人例（33 例）における本薬投与状況

投与状況	例数（%）
	33 例
投与量	
375 mg/m^2	12 例（36%）
500 mg/body	16 例（48%）
300 mg/body	4 例（12%）
100 mg/body	1 例（3%）
初回投与日*1	移植術 14 日前（7 日前～98 日前）
投与回数*1	1 回（1 回～2 回）
規定投与日に投与	15 例（45%）
規定投与日以外に投与	18 例（55%）
規定投与日からの変更期間*2	
中央値（範囲）	0 日（-7 日～84 日）
平均値±標準偏差	5.7 日±16.9 日

*1 中央値（範囲）。
*2 実際の投与日（移植前日数）－規定投与日（移植前日数）。マイナスの日数は，本薬の投与が遅れたこと，又は，移植日が早まったことを意味する。

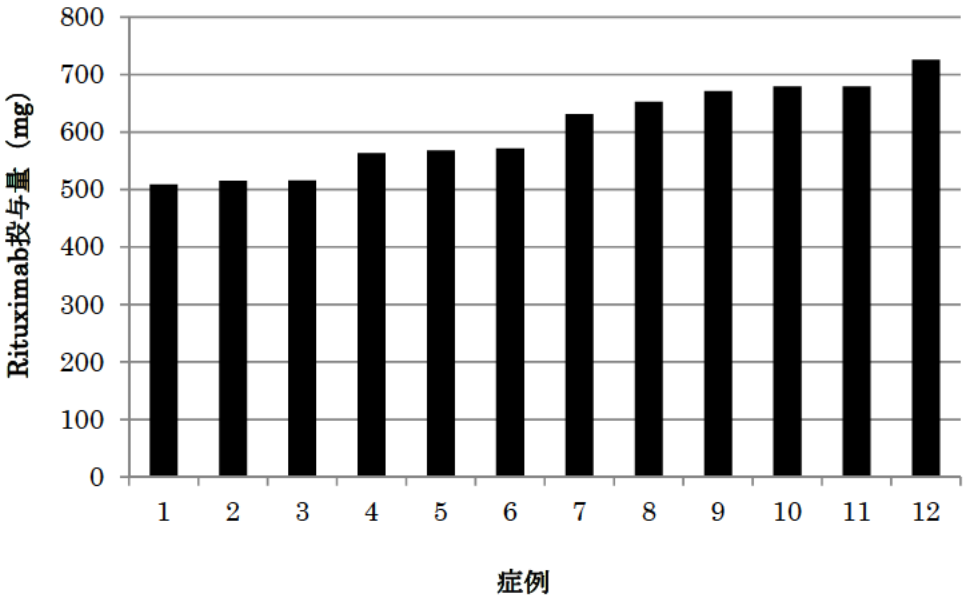


図 2.7.3.3.1.4-1　375 mg/m^2 投与例における本薬投与量（mg/body）

2.　2012 年使用実態調査 [140)]

本薬の投与量は，500 mg/body が 113 例，300 mg/body が 60 例，375 mg/m^2 が 49 例であり，本薬投与回数は 225 例が 1 回，22 例が 2 回，12 例が 3 回であったと報告されている。本薬投与時期は移植 66 日前から移植日当日であり，22 例が移植前 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，表 2.7.3.3.1.4-2 に示した。

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 以下を 1 回投与する方法も比較的多く採用されていた（23.2%）。

表 2.7.3.3.1.4-2　2012 年使用実態調査の本薬投与患者 259 例における本薬投与状況

区分	症例数（割合）
Regular×1	134 例　（51.7%）
Regular×2	16 例　（6.2%）
Regular×3	12 例　（4.6%）
Small ×1	60 例　（23.2%）
Small×2	6 例　（2.3%）
不明	31 例　（12.0%）

Regular, 500 mg/body 又は 375 mg/m^2; Small: 300 mg /body 以下.

2.7.3.3.1.5　脱感作療法及び免疫抑制療法

1.　2013 年使用実態調査 [1)]

2013 年使用実態調査の脱感作療法及び免疫抑制療法を表 2.7.3.3.1.5-1 に示した。

成人症例 33 例において，移植術前に 22 例（67%）に免疫抑制剤が投与され，使用割合はタクロリムス 9 例（27%），ミコフェノール酸モフェチル 19 例（58%），ミゾリビン 2 例（6%）であった。

脾摘は以前に施行された患者も含めて 23 例（70%）に，持続注入療法は 11 例（33%）に施行された。術前血液浄化法は 25 例（76%）に行われ，施行回数の中央値は 2 回（0～6 回）であった。移植術前に IVIG，抗リンパ球及び抗 IL-2R 抗体は投与されなかった。

移植術後，全例に免疫抑制剤が投与され，タクロリムスが 32 例（97%），シクロスポリンが 1 例（3%），ミコフェノール酸モフェチルが 33 例（100%），IVIG が 12 例（36%）であった。

移植肝の種類は，右葉グラフトが 17 例（52%），左葉グラフトが 16 例（48%）であった。

表 2.7.3.3.1.5-1　2013 年使用実態調査における成人患者の脱感作療法と免疫抑制療法

	例数（%）
患者数	33 例
脾摘の実施	23 例（70%）
移植時施行	20 例（61%）
以前に施行又は施行済み	3 例（9%）
施行せず	10 例（30%）
移植術前の免疫抑制剤投与	22 例（67%）
カルシニューリン阻害剤	9 例（27%）
シクロスポリン	0 例（-）
タクロリムス	9 例（27%）
投与開始日[*1]	移植術の 5 日前　（1 日前～18 年前初回移植時）
代謝拮抗剤	21 例（64%）
ミコフェノール酸モフェチル	19 例（58%）
ミゾリビン	2 例（6%）
投与開始日[*1]	移植術の 7 日前　（5 日前～15 日前）
移植術前 IVIG 投与	0 例（-）
術前血液浄化法実施回数[*1]	2 回（0 回～6 回）
術前血液浄化法種類　PE	25 例（76%）[*2]
DFPP	1 例（3%）[*2]
抗リンパ球抗体/抗 IL-2R 抗体投与	0 例（-）
持続注入療法の実施	11 例（33%）

表 2.7.3.3.1.5-1　2013 年使用実態調査における成人患者の脱感作療法と免疫抑制療法（続き）

		例数（%）
移植術後の免疫抑制剤投与		33 例（100%）
カルシニューリン阻害剤		33 例（100%）
シクロスポリン		1 例（3%）
タクロリムス		32 例（97%）
代謝拮抗剤		33 例（100%）
ミコフェノール酸モフェチル		33 例（100%）
ミゾリビン		0 例（-）
移植術後 IVIG 予防投与		12 例（36%）
移植肝の種類	右葉グラフト	17 例（52%）
	左葉グラフト	16 例（48%）

略語：　IVIG, intravenous immunoglobulin; PE, plasma exchange（血漿交換）; DFPP, double filtration plasmapheresis（二重膜濾過血漿交換）; IL-2R, インターロイキン-2 受容体.
*1 中央値（範囲）。
*2 1 例において DFPP を 2 回，PE を 1 回施行。

2.　2012 年使用実態調査 [140)]

2012 年使用実態調査の脱感作療法及び免疫抑制療法について，表 2.7.3.3.1.5-2 に示した。

解析を行った 381 例において，2 剤併用（カルシニューリン阻害剤及びステロイド剤，36 例（9.4%））又は 3 剤併用（カルシニューリン阻害剤，ステロイド及び代謝拮抗剤，345 例（90.6%））による免疫抑制療法が行われた。カルシニューリン阻害剤は，タクロリムスが 364 例（95.5%）に投与され，シクロスポリンが 13 例（3.4%）に投与され，不明が 4 例であった。代謝拮抗剤は，シクロホスファミドが 137 例（36.0%），ミコフェノール酸モフェチルが 286 例（75.1%），アザチオプリンが 18 例（4.7%），ミゾリビンが 20 例（5.2%）に投与され，不明が 4 例であった。シクロホスファミドを投与した 105 例で他の代謝拮抗剤への変更が行われた。

局所注入療法実施が 312 例（81.9%），脾摘実施が 241 例（63.3%），移植前 IVIG 投与が 6 例，移植後 IVIG 投与が 56 例（14.7%），抗リンパ球抗体投与が 36 例（9.4%），血漿交換実施が（84.0%），血漿交換の回数は，0 回が 47 例（12.3%），1 回が 68 例（17.8%），2 回が 89 例（23.4%），3 回が 93 例（24.4%），4 回が 28 例（7.3%），5 回以上が 28 例（7.3%）であった。抗リンパ球抗体投与の 36 例について，15 例（3.9%）が抗リンパ球グロブリンの投与，18 例（4.7%）が抗 IL-2 受容体抗体，ムロナブ-CD3 が 2 例（0.5%），不明が 1 例であった。

本薬を投与した 259 例において，局所注入療法実施が 218 例（84.2%），脾摘実施が 169 例（65.3%），抗リンパ球抗体投与が 15 例（5.8%），移植後 IVIG 投与が 45 例（17.4%）であった。また，併用した治療法により 259 例を分類した場合，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（RI 群，80 例），本薬と脾摘及び局所注入療法群（RIS 群，137 例）であった。

表 2.7.3.3.1.5-2　2012 年使用実態調査の脱感作療法及び免疫抑制療法

脱感作療法又は免疫抑制療法		例数（%）
局所注入療法の実施	無	65 例　（17.1%）
	有	312 例　（81.9%）
	不明	4 例　（1.0%）
脾摘	無	135 例　（35.4%）
	有	241 例　（63.3%）
	不明	5 例　（1.3%）
Rituximab 予防投与	無	119 例　（31.2%）
	有	259 例　（68.0%）
	不明	3 例　（0.8%）
移植後 IVIG 予防投与	無	325 例　（85.3%）
	有	56 例　（14.7%）
抗リンパ球抗体	無	345 例　（90.6%）
	有	36 例　（9.4%）
血漿浄化法実施	無	47 例　（12.3%）
	有	320 例　（84.0%）
	不明	14 例　（3.7%）
血液浄化法実施回数	0 回	47 例　（12.3%）
	1 回	68 例　（17.8%）
	2 回	89 例　（23.4%）
	3 回	93 例　（24.4%）
	4 回	28 例　（7.3%）
	5 回以上	28 例　（7.3%）
	不明	28 例　（7.3%）

2.7.3.3.1.6　観察中止症例

2013 年使用実態調査 [1)]及び 2012 年使用実態調査 [140)]は, 使用実態調査であるため該当する症例はない。

2.7.3.3.1.7　市販後に使用が予想される患者集団

本一変申請は，ABO-I LT において，移植前の脱感作療法期間中に本薬を投与し，レシピエントの B 細胞を傷害・枯渇して抗 A 抗 B 血液型抗体を除去させるとともに，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よって AMR の発現を抑制する，効果・効能及び用法・用量を追加することを目的としている。

2013 年使用実態調査 [1)]及び 2012 年使用実態調査 [140)]では，ABO-I LT を実施した患者が調査対象とされ，さらに国内外の公表論文で，ABO-I LT に対して本薬が使用された報告が確認されている。

市販後に本薬の使用が予想される患者集団は，ABO-I LT が予定される患者であり，2013 年使用実態調査及び 2012 年使用実態で報告された患者と相違はなく，また，国内外の公表論文で対象とされた患者も ABO-I LT を実施した患者であり，市販後に本薬が使用される患者集団と相違ない。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2013 年使用実態調査[1)]及び 2012 年使用実態調査[140)]，並びに国内外の公表論文について，本薬投与に関する有効性の結果を検討した。

ABO 血液型不適合肝移植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，liver にて検索し，50 件の報告を得た。このうち本薬が使用され，用法・用量，有効性・安全性等の結果が記載されている公表論文のうち，前方視的試験，又は，後方視的に複数の施設により行われた調査、群間比較の検討、及び概ね 20 例以上の症例に関する集計が行われた公表論文（以下，後方視的解析）で示された有効性について確認し，以下に示した。なお，症例報告を含む文献の概要を付録 2.7.3.6-5 及び付録 2.7.3.6-6 に示した。

2.7.3.3.2.1　ABO 血液型不適合肝移植後の抗体関連型拒絶反応の無発現率

2013 年使用実態調査[1)]において，AMR は成人 33 例中 3 例（9%）で認められ，移植後 1 年時の無発現率は 91%であった。小児の 4 例では AMR を認めなかった。

2012 年使用実態調査[140)]の対象患者 381 例における AMR について，本薬投与群（6%，無発現率が 94%）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（$p<0.001$）ことが報告された。また，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 発現率に影響しないこと，本薬を複数回投与した場合及び本薬 375 mg/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こと，本薬の投与時期について，AMR 発現率に有意な影響は認めなかったことが報告されている。

また，国内外の公表論文より，前方視的試験又は後方視的解析で ABO-I LT 移植前に本薬を用いた脱感作療法を行い，AMR の発現率（又は AMR 無発現率）が確認可能であった文献の成績を表 2.7.3.3.2.1-1 に示した。

AMR の疑い例を含めた場合の AMR 無発現率が 60%であるとする報告があるが，それ以外の報告では，AMR 無発現率は 83.3%から 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。

表 2.7.3.3.2.1-1　本薬を含む脱感作療法を実施後に ABO-I LT を行った場合の AMR 無発現率一覧表

国	解析方法	文献情報	AMR 無発現率[*1]
日本	2013 年使用実態調査	江川，移植. 2015; 50(1): 62-77.[1)]	90.9% （30 例/33 例）
	2012 年使用実態調査	Egawa, Am J Transplant 2014; 14(1): 102-114.[140)]	94%
	後方視的解析	Uchiyama, Transplantation 2011; 92(10): 1134-1139.[18)]	60.0% （9 例/15 例）[*2]
	後方視的解析	Egawa, Liver Transpl 2007; 13(4): 579-588.[15)]	100% （13 例/13 例）
	後方視的解析	Egawa, Hepatology 2008; 47(1): 143-152.[141)]	91.0%
	後方視的解析	尾池, ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010-2010; 52-59.[16)]	83.3% （15 例/18 例）

表 2.7.3.3.2.1-1　本薬を含む脱感作療法を実施後に ABO-I LT を行った場合の AMR 無発現率一覧表（続き）

国	解析方法	文献情報	AMR 無発現率[*1]
日本（続き）	後方視的解析	Okada, Pediatr Transplant. 2015; 19: 279-286. [146)]	91.7%（11 例/12 例）
	後方視的解析	篠田，今日の移植 2014; 27: 287-290. [147)]	100%（20 例/20 例）
	後方視的解析	日比, ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010-2010; 89-93.[148)]	100%（13 例/13 例）
	後方視的解析	副島, ABO 血液型不適合移植の新戦略-2013-2013; 55-62.[149)]	86.7%（13 例/15 例）
	後方視的解析	森, ABO 血液型不適合移植の新戦略 2011 2011; 57-61.[150)]	88.2%（45 例/51 例）
	後方視的解析	Raut, Transplantation 2012; 93(1): 99-105.[17)]	94.6%（35 例/37 例）
韓国	後方視的解析	Lee, Transpl Immunol 2015; 32: 29-34.[151)]	100%（20 例/20 例）
中国	後方視的解析	Shen, Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2014; 13(4): 395-401.[14)]	94.3%（33 例/35 例）
韓国	後方視的解析	Song, Transplantation 2014; 97 Suppl 8: S59-S66.[152)]	99.2%（119 例/120 例）

*1 AMR 発現率が確認できた場合，AMR 無発現率を算出した。
*2 AMR の疑い例を含む

2.7.3.3.2.1.1　ABO 血液型不適合肝移植時の抗体関連型拒絶反応の無発現率について（公表論文）

ABO-I LT における AMR の発現について，前方視的試験又は後方視的解析において本薬投与又は本薬非投与，ABO-I LT と ABO-C LT を比較した結果が報告されており，その概要を以下に示した。

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ると考えられ，ABO-C LT と比較して本薬を投与した ABO-I LT が劣る傾向はないと考えられた。

1.　国内報告

(1)　後方視的解析

1)　2007 年に報告された Egawa らの後方視的解析 [15)]では，2003 年 7 月以降に生体肝移植が 37 例に行われ，2004 年 6 月以降に実施された ABO-I LT 17 例のうち 8 例に本薬 375 mg/m^2 を移植 7 日前以降に 1 回投与（脾摘未実施，II 群），又は 5 例に本薬 375 mg/m^2 を移植 7 日前以前に 1 回（脾摘未実施，III 群）投与した。AMR は，本薬を投与せず脾摘も行わなかった 17 例（I 群）で 29%に認められたが，本薬を投与した II 群及び III 群では認められなかった。また，急性細胞性拒絶反応は，I 群で 18%，II 群で 13%に認められたが，III 群では認められなかった。

2)　2008 年に報告された Egawa らの後方視的解析 [141)]では，1991 年 11 月から 2006 年 3 月 31 日までの間に実施された ABO-I LT 291 例中 59 例に対して本薬が投与されていた。

本薬投与の目的は，救命治療のみが 10 例，移植前投与が 43 例，救命治療と移植前投与の両方が 6 例であった。本薬は，ほとんどの場合，移植 24 日前から移植前日までに投与され，投与回数は 1 回が 37 例，2 回が 2 例，3 回が 10 例，4 回が 1 例であった。AMR 発現率は，16 歳以上で本薬を移植前に投与した症例（n=44）では 9%，16 歳以上で本薬を移植前に投与しなかった症例（n=92）では 30%であり，本薬を移植前に投与した症例で有意に低かった（p=0.006）。

3) 尾池らの後方視的解析 [16)]では，脾摘温存・動注療法を施行した症例を本薬の術前投与時期によって，術前投与なし（no prophylaxis: N 群，19 例），術前 1 日前から 7 日前の間に投与した症例（late prophylaxis: L 群，8 例），術前 8 日以上前に投与した症例（early prophylaxis: E 群，10 例）に群分けし，比較した。N 群では 47.4%に臨床的 AMR を認め，L 群では臨床的 AMR は認めなかったが，37.5%の症例で組織学的 AMR と診断された。E 群では臨床的にも組織学的にも AMR を認めなかった。

4) 篠田らの後方視的解析 [147)]では，1998 年から 2012 年の 15 年間に実施された成人 ABO-I LT 24 例について，本薬導入以前（1998～2002 年）の 4 例，次の 5 年間（2003～2007 年）の 12 例，最近 5 年間（2008～2012 年）の 8 例で比較した。2003～2007 年は，本薬 500 mg/body を術前 1～2 回，術後 1 回投与した場合が多かったが，2008～2012 年は術前に 500 mg/body を 1 回投与する場合が多かった。AMR は 1 例も認められていない。

2. 海外報告

(1) 後方視的解析

1) Shen らの後方視的解析 [14)]では，2010 年 1 月から 2013 年 7 月までの間に，急性肝不全により生体肝移植を実施した 101 例について，ABO-I LT（ABO-I LT 群）35 例と ABO-C LT（ABO-C LT 群）66 例で比較した。ABO-I LT 群の全患者に対して，本薬 375 mg/m^2 が移植当日に 1 回投与された。平均観察期間は 18.7±14.1 ヵ月（範囲 1～45 ヵ月）であった。AMR は ABO-I LT 群の 2 例（5.7%）で移植後 2 週目に発現が認められ，血液型適合再移植及び高用量 IVIG と血漿交換による治療で改善した。急性細胞性拒絶反応は ABO-I LT 群で 1 例（2.9%），ABO-C LT 群で 3 例（4.5%）に認められた。ABO-I LT 群で移植 35 日後に発現した急性細胞性拒絶反応の 1 例はステロイド増量で改善した。

2.7.3.3.2.2　ABO 血液型不適合肝移植後の生着率

2013 年使用実態調査 [1)]及び 2012 年使用実態調査 [140)]において，生着率に関する報告はない。肝臓移植の場合，移植した肝臓が廃絶した場合には生命の危険が生じるため ABO-I LT における有効性の評価では生存期間又は生存率が重要であり，生着率に関する報告が少ないと考えられた。

また，国内外の公表論文より，前方視的試験又は後方視的解析で ABO-I LT 移植前に本薬を用いた脱感作療法を行い，生着率が確認可能であった文献の成績を表 2.7.3.3.2.2-1 に示した。生着率は 66.7%から 100%であった。

表 2.7.3.3.2.2-1　本薬を含む脱感作療法を実施後に ABO-I LT を行った場合の生着率一覧表

国	解析方法	文献情報	観察期間	生着率
日本	後方視的解析	Uchiyama, Transplantation 2011; 92(10): 1134-1139.[18)]	5 ヵ月～5 年 6 ヵ月	100%（15 例/15 例）

表 2.7.3.3.2.2-1　本薬を含む脱感作療法を実施後に ABO-I LT を行った場合の生着率一覧表（続き）

国	解析方法	文献情報	観察期間	生着率
日本（続き）	後方視的解析	Okada, Pediatr Transplant. 2015 19 279-286.[146]	（5 年生着率）	66.7%（6 例/9 例）
中国	後方視的解析	Shen, Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2014; 13(4): 395-401.[14]	（3 年生着率）	80.0%
韓国	後方視的解析	Song, Transplantation 2014; 97 Suppl 8: S59-S66.[152]	（3 年生着率）	92.3%
韓国	後方視的解析	Song, J Hepatol 2014; 61(3): 575-582.[153]	（5 年生着率）	90.9%

ABO-I LT における生着率について，前方視的試験又は後方視的解析において本薬投与又は本薬非投与，本薬を投与した ABO-I LT と ABO-C LT について比較した結果が報告されており，その概要を以下に示した。

Uchiyama らの報告[18]では，生着率は 100%であった。Okada らの報告[146]では，本薬投与群と比較し本薬非投与群で生着率が高いが，本薬の投与対象とされた症例が 2 歳以上で抗体価が 64 倍以上の症例及び 5 歳以上とされ，本薬非投与群と比較しリスクが高かったと考えられる。また，患者が治療された年代とその時点で採用された本薬の投与量により生存率が異なり，初期の 375 mg/m^2 又は 50 mg/m^2 投与例では患者数が少なく生着率も低く，その後採用された本薬 200 mg/m^2 投与では生着率が 100%であったことが影響していると考えられた。Shen らの報告[14]では ABO-I LT 群と ABO-C LT 群で生着率が異なる傾向ではないと考えられた。

1.　国内報告

(1)　後方視的解析

1)　Okada らは，2001 年 5 月から 2011 年 7 月までの間に行った小児 28 例に対する 29 回の ABO-I LT について後方視的解析[146]を行った。本薬は，2004 年以降，2 歳以上で抗体価が 64 倍以上の症例及び 5 歳以上であった 12 例に投与され，2004 年 1 月～2007 年 8 月の第 1 期の 2 例には移植 2 週前に 375 mg/m^2 が 1 回投与，2007 年 9 月～2008 年 4 月の第 2 期の 2 例には移植 2 週前に 50 mg/m^2 が 1 回投与，2008 年 5 月～2011 年 7 月の第 3 期の 8 例には移植 3 週前に 200 mg/m^2 が 1 回投与された。1 年生着率は本薬投与群 75.0%（9 例/12 例），本薬非投与群 94.1%（16 例/17 例）であり，5 年生着率は本薬投与群 66.7%（6 例/9 例），本薬非投与群 92.9%（13 例/14 例）であった。本薬を投与した ABO-I LT の 12 例について，移植の時期別に比較すると，第 1 期は 1 年生着率，5 年生着率ともに 0%，第 2 期は 1 年生着率，5 年生着率ともに 50%であり，第 3 期は 1 年生着率，5 年生着率ともに 100%であった。第 1 期と第 2 期の合計と比較して，第 3 期の成績が有意に改善していた。

2.　海外報告

(1)　後方視的解析

1)　Shen らの後方視的解析[14]は，2010 年 1 月から 2013 年 7 月までの間に，急性肝不全により生体肝移植を実施した 101 例について，ABO-I LT 35 例（ABO-I LT 群）と ABO-C LT 66 例（ABO-C LT 群）で比較した。ABO-I LT 群の全患者に対して，本薬 375 mg/m^2 を移植当日に 1 回投与した。平均観察期間は 18.7±14.1 ヵ月（1～45 ヵ月）であった。移植 3 年後の肝生着率は，ABO-I LT 群で 80.0%，ABO-C LT 群で 86.3%であった（p>0.05）。

2)　Song らの後方視的解析[152]では，2008 年 11 月から 2012 年 6 月までの間に ABO-I LT を実施した 120 例について，持続注入療法を実施した群（Group I，n=20）と実施しなか

った群（Group II，n=100）とし，本薬 306.7±25.3 mg/m^2 を移植 16.4±5.0 日前に 1 回投与した。移植後 1 年，2 年，3 年の肝生着率は，Group I が 90.0%，90.0%，90.0%，Group II が 92.8%，92.8%，92.8%であった（P=0.23）。また，ABO-C LT（n=933）と ABO-I LT（n=120）の移植後 1 年，2 年，3 年の肝生着率を比較すると，それぞれ 91.1%と 92.3%，88.2%と 92.3%，87.9%と 92.3%であり，統計的に有意な差は認められなかった（p=0.32）。

2.7.3.3.2.3　移植後の生存率

2013 年使用実態調査[1)]において，成人の 33 例中 6 例に死亡を認め，移植術後 1 年生存率は 82%（27 例／33 例中）であった。また，小児の 4 例では，全例の生存を確認している。

2012 年使用実態調査[140)]の対象患者 381 例における 5 年生存率について，本薬投与群が 69.6%，本薬非投与群が 48.4%と，本薬投与群で高い傾向であった。

また，国内外の公表論文より，前方視的試験又は後方視的解析で ABO-I LT 移植前に本薬を用いた脱感作療法を行い，AMR の発現率（又は AMR 無発現率）が確認可能であった文献の成績を表 2.7.3.3.2.3-1 に示した。

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%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%，5 年生存率が 96.3%であった。国内の 3 年及び 5 年生存率と比較して生存率が高い傾向であるが，海外の報告が国内の報告と比較し最近であり，日本国内で検討された内容を参考にできた環境下での検討であることが影響していると考えられた。

表 2.7.3.3.2.3-1　本薬を含む脱感作療法を実施後に ABO-I LT を行った場合の生存率一覧表

国	解析方法	文献情報	観察期間	生存率
日本	2013 年使用実態調査	江川，移植. 2015; 50(1): 62-77.[1)]	（1 年生存率）	成人 82% （27 例/33 例） 小児 100% （4 例/4 例）
	2012 年使用実態調査	Egawa, Am J Transplant 2014; 14(1): 102-114.[140)]	（5 年生存率）	69.6%
	後方視的解析	Uchiyama, Transplantation 2011; 92(10): 1134-1139.[18)]	5 ヵ月～ 5 年 6 ヵ月	93.3% （14 例/15 例）
	後方視的解析	Egawa, Liver Transpl 2007; 13(4): 579-588.[15)]	－	76.9% （10 例/13 例）
	後方視的解析	Egawa, Hepatology 2008; 47(1): 143-152.[141)]	（3 年生存率）	70%
	後方視的解析	大島, ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2011- 2011; 62-67.[154)]	（3 年生存率）	77.0%
	後方視的解析	Okada, Pediatr Transplant. 2015 19 279-286.[146)]	（5 年生存率）	77.8% （7 例/9 例）
	後方視的解析	篠田, ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2009- 2009; 68-72.[155)]	（3 年生存率）	73%
	後方視的解析	篠田，今日の移植 2014; 27: 287-290.[147)]	（5 年生存率）	75.0% （15 例/20 例）

表 2.7.3.3.2.3-1　本薬を含む脱感作療法を実施後に ABO-I LT を行った場合の生存率一覧表（続き）

国	解析方法	文献情報	観察期間	生存率
日本 （続き）	後方視的解析	田邉, ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2010- 2010; 40-46.[156)]	－	76.9% （10 例/13 例）
	後方視的解析	日比, ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2010- 2010; 89-93.[148)]	（3 年生存率）	76.0%
	後方視的解析	副島, ABO 血液型不適合移植の新戦略 -2013- 2013; 55-62.[149)]	－	93.3% （14 例/15 例）
	後方視的解析	森, ABO 血液型不適合移植の新戦略 2011 2011; 57-61.[150)]	（3 年生存率）	71%
	後方視的解析	Raut, Transplantation 2012; 93(1): 99-105.[17)]	（3 年生存率）	78.4% （29 例/37 例）
中国	後方視的解析	Shen, Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2014; 13(4): 395-401.[14)]	（3 年生存率）	83.1%
韓国	後方視的解析	Song, Transplantation 2014; 97 Suppl 8: S59-S66.[152)]	（3 年生存率）	94.8%
韓国	後方視的解析	Song, J Hepatol 2014; 61(3): 575-582.[153)]	（5 年生存率）	96.3%

2.7.3.3.2.3.1　ABO 血液型不適合肝移植後の生存率について（公表論文）

ABO-I LT における生存率について，前方視的試験又は後方視的解析において本薬投与又は本薬非投与，ABO-I LT と ABO-C LT について比較した結果が報告されており，その概要を以下に示した。

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ると考えられ，ABO-C LT と比較して本薬を投与した ABO-I LT が劣る傾向はないと考えられた。Okada らの報告[146)]では，本薬投与群と比較し本薬非投与群で生存率が高いが，本薬が投与された患者及び治療された年代とその時点で採用された本薬の投与量により生存率が異なることによる影響であると考えられた。

1.　国内報告

(1)　後方視的解析

1)　2007 年の Egawa らの後方視的解析[15)]では，2003 年 7 月以降に生体肝移植が 37 例に行われ，2004 年 6 月以降に実施された ABO-I LT 17 例のうち 8 例に本薬 375 mg/m^2 を移植 7 日前以降に 1 回（脾摘未実施，II 群），又は 5 例に本薬 375 mg/m^2 を移植 7 日前以前に 1 回（脾摘未実施，III 群）投与した。死亡率は，本薬を投与せず脾摘も行わなかった 17 例（I 群）で 41%，本薬を投与した II 群及び III 群では 25%及び 20%であった。

2)　2008 年の Egawa らの後方視的解析[141)]では，1991 年 11 月から 2006 年 3 月 31 日までの間に実施された ABO 血液型不適合肝移植 291 例中 59 例に対して本薬が投与されていた。本薬投与の目的は，救命治療のみが 10 例，移植前投与が 43 例，救命治療と移植前投与の両方が 6 例であった。本薬は，ほとんどの場合，移植 24 日前から移植前日までに投与され，投与回数は 1 回が 37 例，2 回が 2 例，3 回が 10 例，4 回が 1 例であった。5 年生存率は，16 歳以上で本薬を移植前投与した症例（n=44）では 75%未満，16 歳以上で本薬を移植前に投与しなかった症例（n=92）では 46%であり，本薬を移植前投与した症例で有意に高かった（p=0.019）。

3) 大島らは，本薬導入以降に 14 例に ABO-I LT を行い，3 年生存率が 77%で，ABO-C LT の 79%と比較し有意差（p=0.997）を認めなかったことを報告している [154]。
4) Okada らは，2001 年 5 月から 2011 年 7 月までの間に行った小児 28 例に対する 29 回の ABO-I LT に関する後方視的解析 [146]を報告した。本薬は 2004 年以降，2 歳以上で抗体価が 64 倍以上の症例及び 5 歳以上であった 12 例に投与され，2004 年 1 月～2007 年 8 月の第 1 期の 2 例には移植 2 週前に 375 mg/m^2 の 1 回投与，2007 年 9 月～2008 年 4 月の第 2 期の 2 例には移植 2 週前に 50 mg/m^2 の 1 回投与，2008 年 5 月～2011 年 7 月第 3 期の 8 例には移植 3 週前に 200 mg/m^2 の 1 回投与がなされた。1 年生存率は本薬投与群 83.3%（10 例/12 例），本薬非投与群 94.1%（16 例/17 例），5 年生存率は本薬投与群 77.8%（7 例/9 例），本薬非投与群 92.9%（13 例/14 例）であり，いずれも有意差は認められなかった。ABO-I LT の 12 例について，移植の時期別に比較すると，第 1 期は 1 年生存率，5 年生存率ともに 0%，第 2 期は 1 年生存率，5 年生存率ともに 100%であり，第 3 期は 1 年生存率，5 年生存率ともに 100%であった。第 1 期と第 2 期の合計と比較して，第 3 期の成績が有意に改善していた。
5) 篠田らの後方視的解析 [147]では，1998 年から 2012 年の 15 年間に実施された成人 ABO-I LT 24 例について，本薬導入以前（1998～2002 年）の 4 例，次の 5 年間（2003～2007 年）の 12 例，最近 5 年間（2008～2012 年）の 8 例で比較した。2003～2007 年は，本薬 500 mg/body を術前 1～2 回，術後 1 回投与した場合が多かったが，2008～2012 年は術前に 500 mg/body を 1 回投与する場合が多かった。5 年生存率は，1998～2002 年が 50%，2003～2007 年が 66.7%，2008～2012 年が 87.5%であった。
6) 田邉らの後方視的解析 [156]では，1998 年以降 17 例の ABO-I LT が実施され，初期 4 例が本薬導入前の門注症例で 2 例が健在，2005 年以降の 13 例に対して門注療法に本薬を加えた新しいプロトコルが用いられ，10 例が生存していることが報告されている。
7) 日比らの後方視的解析 [148]では，本薬導入以降に 13 例に ABO-I LT を行い，3 年生存率が 76%で，ABO-C LT の 78%と比較し有意差（p=0.99）を認めなかったことが報告されている。
8) 森らの後方視的解析 [150]では，2006 年 4 月から 2010 年 3 月までの 4 年間に ABO-I LT を受けた 51 例について報告している。全ての症例に対して本薬 300 mg/body が移植 2 週間以上前に投与され，2009 年 6 月までの 37 例には動注療法，それ以降の 14 例には門注療法が実施された。2006 年 4 月から 2009 年 6 月までに ABO-I LT を行った 37 例の 1 年，2 年，3 年生存率は 78%，71%，71%であり，同時期の血液型一致移植又は ABO-C LT（n=129）では，86%，83%，81%であった。

2. 海外報告

(1) 後方視的解析

1) Shen らの後方視的解析 [14]では，2010 年 1 月から 2013 年 7 月までの間に，急性肝不全により生体肝移植を実施した 101 例について，ABO-I LT 35 例（ABO-I LT 群）と ABO-C LT 66 例（ABO-C LT 群）で比較した。ABO-I LT 群の全患者に対して，本薬 375 mg/m^2 を移植当日に 1 回投与した。平均観察期間は 18.7±14.1 ヵ月（1～45 ヵ月）であった。移植 3 年の生存率は，ABO-I LT 群で 83.1%，ABO-C LT 群で 86.3%であった（P>0.05）。
2) Song らの後方視的解析 [152]では，2008 年 11 月から 2012 年 6 月までの間に ABO-I LT を実施した 120 例について，持続注入療法を実施した群（Group I，n=20）と実施しなかった群（Group II，n=100）を比較した。本薬 306.7±25.3 mg/m^2 は移植 16.4±5.0 日前に 1 回投与した。移植後 1 年，2 年，3 年の生存率は，Group I が 90.0%，90.0%，90.0%，Group II が 95.0%，95.0%，95.0%であった（P=0.26）。また，ABO-C LT（n=933）と ABO-I LT（n=120）の移植後 1 年，2 年，3 年の生存率を比較すると，それぞれ 92.0%と 94.8%，89.1%と 94.8%，88.8%と 94.8%であり，統計的に顕著な差は認められなかった（P=0.11）。

2.7.3.3.2.4　　併用薬剤・処置について

肝移植においては拒絶反応の制御が重要であり，拒絶反応を抑制することで，移植した肝臓の長期生着及び患者の生存期間延長が期待できる。また，ABO-I LT では，移植後，移植肝の血管内皮細胞に発現している ABO 式組織型抗原に対する，レシピエント体内での de novo 抗体産生の抑制も重要である。

ABO-I LT の脱感作療法及び免疫抑制療法において，本薬は他の免疫抑制剤と併用して使用され，本薬の効果発現について他の免疫抑制剤の影響を受ける可能性はあるが，本薬は B 細胞表面に発現する CD20 に特異的に結合し B 細胞を傷害するため，他の免疫抑制剤と作用機序が重複しないこと，ABO-I LT の目的は，移植した肝臓が長期間生着し，患者の生存期間が延長するとともに，患者が一般的な生活が送れることで QOL が向上することにあると考えられ，ABO-I LT の脱感作療法及び免疫抑制療法の一部として本薬を投与することで，一旦発現すると移植肝の廃絶につながり，患者の生命にも影響する AMR の抑制効果（AMR 無発現率），及び，移植した肝臓の生着及び患者の生存期間を評価することにより，本薬の ABO-I LT における AMR 抑制効果は評価可能であると考えられた。

また，ABO-I LT においては，レシピエントの抗 A 抗 B 抗体除去と B 細胞の分化・成熟を抑制するため移植前に脱感作療法が実施され，移植後も拒絶反応の抑制のため免疫抑制剤の投与が継続される（免疫抑制療法）。ABO-I LT における脱感作療法及び免疫抑制療法は，各医療機関がそれぞれの方針より標準的な方法を定めており，また患者の状態に合わせた脱感作療法及び免疫抑制療法が実施されているため（付録 2.7.3.6-1～付録 2.7.3.6-6），それぞれの医療機関における脱感作療法及び免疫抑制療法における本薬への影響を検討することは困難であると考えられたが，2013 年使用実態調査結果より最近の傾向が確認できた。

2013 年使用実態調査の結果，成人症例 33 例において，移植術前に 22 例（67%）に免疫抑制剤が投与され，使用された薬剤はタクロリムス 9 例（27%），ミコフェノール酸モフェチル 19 例（58%），ミゾリビン 2 例（6%）であった。また，脾摘は以前に施行された患者も含めて 23 例（70%）に，持続注入療法は 11 例（33%）に施行された。術前血液浄化法は 25 例（76%）に行われ，施行回数の中央値は 2 回（0～6 回）であった。移植術前に IVIG，抗リンパ球及び抗 IL-2R 抗体は投与されなかった。移植術後，全例に免疫抑制剤が投与され，タクロリムスが 32 例（97%），シクロスポリンが 1 例（3%），ミコフェノール酸モフェチルが 33 例（100%），IVIG が 12 例（36%）であった。

ABO-I LT では，脾摘は AMR の防止以外に，脾機能亢進症・血小板減少の治療，small-for-size syndrome への対策，また C 型肝炎の場合は移植後のインターフェロン治療の実施が見込まれるため，多くの患者で行われる [16]。また，移植後には局所の播種性血管内凝固症候群（DIC）の制御のため，副腎皮質ホルモン剤，プロスタグランジン E1 及びガベキサートメシル酸塩等を門脈又は肝動脈から持続的に投与する持続注入療法（門注療法，動注療法）が行われる場合もある。なお，ABO 血液型不適合腎移植（以下，ABO-I KT）では，AMR 抑制のため脾摘に代わり本薬が投与され，また局所注入療法は行われないことが，ABO-I LT と ABO-I KT の脱感作療法及び免疫抑制療法の違いである。

国内外の公表論文で報告された ABO-I LT 時の脱感作療法及び免疫抑制療法を，付録 2.7.3.6-3～付録 2.7.3.6-4 に示した。前方視的試験及び後方視的解析において示された脱感作療法及び免疫抑制療法（付録 2.7.3.6-3～付録 2.7.3.6-4）では，移植前に抗 A 抗 B 抗体の除去のため PP，PE 又は DFPP が行われ，代謝拮抗薬，副腎皮質ホルモン剤等の投与が行われていた。なお，2013 年使用実態調査の結果では移植前にカルシニューリン阻害剤であるタクロリムスが投与された症例が認められたが，前方視的試験及び後方視的解析の報告では，移植前にカルシニューリン阻害剤が投与されている報告は認められなかった。薬剤の種類，投与開始，投与量又は投与期間については各医療機関で異なっているが，カルシニューリン

阻害剤ではタクロリムスかシクロスポリン，代謝拮抗剤は主に MMF 又はミゾリビン，その他にシクロホスファミドが使用されており，副腎皮質ホルモン剤はプレドニゾロン/プレドニゾン又はメチルプレドニゾロンが使用されていた。また，多くの医療機関で移植当日及び移植後にバシリキシマブが投与されていた。

副腎皮質ホルモン剤は，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 遺伝子発現の阻害により免疫抑制を示すほか，炎症局所への単球浸潤の阻害や血管の透過性低減により抗炎症効果をもたらし，カルシニューリン阻害剤は，IL-2 等のサイトカイン産生を抑制し，T 細胞活性化のシグナル伝達を阻害する。MMF 及びミゾリビンは核酸合成阻害により T リンパ球及び B リンパ球の増殖を抑制し，シクロホスファミドも同様に核酸合成を阻害する。バシリキシマブは 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。一方，本薬は，B 細胞を特異的に傷害し，枯渇状態にするが，ABO-I LT で使用される薬剤と作用機序は重複しない。なお，2012 年使用実態調査の本薬投与患者 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 発現率に影響しないことが報告されている。

ABO-I LT の脱感作療法において，本薬は他の免疫抑制剤と併用されるが，本薬投与の目的は，レシピエント体内における移植肝の ABO 式組織型抗原に対する de novo 抗体産生を抑制し，AMR を抑制することにある。ABO-I LT においては，移植した肝臓が廃絶した場合，代替となる治療は再移植となり，生命の危険もあることから，AMR の抑制は重要である。2012 年使用実態調査の結果より，本薬投与群（6%，無発現率が 94%）は本薬非投与群（23%）と比較し，有意に AMR 発現率が低く（p<0.001），5 年生存率は本薬投与群が 69.6%，本薬非投与群が 48.8%と本薬投与群で高い傾向であった。また，国内外の公表文献に，本薬投与による AMR 発現率の低下や生存率の改善が報告されていることから，本薬を脾摘や局所注入療法を含む脱感作療法及び免疫抑制療法と併用することで抗 A 抗 B 血液型抗体による AMR の発現を抑制でき，ABO-I LT の治療成績向上が期待できると考えられた。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　小児での使用について

ABO-I LT について，2013 年使用実態調査では，小児の ABO-I LT が 4 例（年齢中央値 3 歳，1 歳 3 ヵ月～5 歳 3 ヵ月）報告された。本薬投与量は，1 例が 100 mg/m^2 を 2 回投与，3 例が 375 mg/m^2 の 1 回投与であった。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。

また，小児の ABO-I LT に関する前方視的試験もしくは後方視的解析の公表論文について報告があり，その概要を以下に示した。

Okada らは，2001 年 5 月から 2011 年 7 月までの間に，小児 28 例に 29 回の ABO-I LT を実施し後方視的に解析[146]した。本薬は，2004 年以降，2 歳以上で抗体価が 64 倍以上の症例及び 5 歳以上であった 12 例に投与され，2004 年 1 月～2007 年 8 月の第 1 期の 2 例には移植 2 週前に 375 mg/m^2 の 1 回投与，2007 年 9 月～2008 年 4 月の第 2 期の 2 例には移植 2 週前に 50 mg/m^2 の 1 回投与，2008 年 5 月～2011 年 7 月第 3 期の 8 例には移植 3 週前に 200 mg/m^2 の 1 回投与が行われた。抗 A 抗 B 血液型抗体に関連する胆管合併症は第 2 期の 1 例のみに認められた。急性拒絶反応は第 1 期の 1 例，第 2 期の 1 例，及び第 3 期の 4 例に認められた。1 年生着率は本薬投与群 75.0%（9 例/12 例），本薬非投与群 94.1%（16 例/17 例）であり，5 年生着率は本薬投与群 66.7%（6 例/9 例），本薬非投与群 92.9%（13 例/14 例）であった。ABO-I LT の 12 例について，移植時期別に比較すると，第 1 期は 1 年生着率，5 年生着率ともに 0%，第 2 期は 1 年生着率，5 年生着率ともに 50%であり，第 3 期は 1 年生着率，5 年生着率とも

に 100%であった。1 年生存率は本薬投与群 83.3%（10 例/12 例），本薬非投与群 94.1%（16 例/17 例），5 年生存率は本薬投与群 77.8%（7 例/9 例），本薬非投与群 92.9%（13 例/14 例）であり，いずれも有意差は認められなかった。生着率及び生存率について，第 1 期と第 2 期の合計と比較して，第 3 期の成績が有意に改善していた。

2.7.3.3.3.2　サブグループ解析の結果

ABO-I LT において本薬が投与された患者について，脾摘の有無による解析が行われた。

森らの後方視的解析 [150)]では，2006 年 4 月から 2010 年 3 月までの 4 年間に ABO-I LT を受けた 51 例について報告されている。全ての症例に対して本薬 300 mg/body が移植 2 週間以上前に投与され，2009 年 6 月までの 37 例には動注療法，それ以降の 14 例には門注療法が実施された。51 例中 37 例に脾摘が行われており，AMR は 51 例中 6 例に認められ，脾摘症例では 8.1%（3 例/37 例），脾摘未実施症例では 21.4%（3 例/14 例），急性細胞性拒絶反応は 51 例中 17 例に認められ，脾摘症例では 35.1%（13 例/37 例），脾摘未実施症例では 28.6%（4 例/14 例）であり，有意差は認めなかった。また，脾摘の有無で生着率に有意差を認めなかった。

Raut らの後方視的解析 [17)]では，2006 年 5 月から 2009 年 7 月までの間に実施された ABO-I LT のうち移植前に本薬を投与した 37 例について，脾摘を行った 27 例（脾摘群）と脾摘を行わなかった 10 例（脾摘未実施群）に分けて比較している。脾摘群は本薬 329.6±35.8 mg が移植 17.6±11.8 日前に投与され，脾摘未実施群は本薬 320.0±10.3 mg が移植 26.6±21.2 日前に投与された。AMR は，脾摘群で 1 例（3.7%），脾摘未実施群で 1 例（10%）に認められた。また，急性細胞性拒絶反応は，脾摘群で 12 例（44.4%），脾摘未実施群で 6 例（60%）に認められた。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2013 年使用実態調査[1)]において，本薬の投与状況が報告されており，成人症例 33 例の本薬の初回投与量は，500 mg/body が 16 例（48%），375 mg/m^2 が 12 例（36%），300 mg/body が 4 例（12%），100 mg/body が 1 例（3%）であった。初回投与量が 500 mg/body の 2 例と 300 mg/body の 1 例及び 100 mg/body の 1 例で本薬が 2 回投与され，残りの 29 例（88%）は 1 回投与であった。本薬が 2 回投与された 4 例の投与日と本薬投与量は，1 例目が移植術 98 日前に 500 mg/body と移植術 7 日前に 300 mg/body, 2 例目が移植術 16 日前と 6 日前に各 300 mg/body，3 例目が移植術の 23 日前に 500 mg/body と 1 日前に 300 mg/body，4 例目が移植術 14 日前と 7 日前に各 100 mg/body であり，2 回投与の理由は，1 例目が移植術前の転院と CD19 陽性細胞高値（1%以上）のため，2 例目が CD19 陽性細胞高値（1%以上）のため，3 例目が術前抗体価高値（8,000 倍）のため，4 例目が当時の施設の規定のためであった。また，本薬の投与時期は医療機関であらかじめ規定されており，1 週間前投与が 1 施設，2 週間前投与が 12 施設，3 週間前投与が 1 施設，2～4 週間前投与が 1 施設であった。15 施設中 14 施設（93%）が移植術の 2 週間以上前の本薬投与を規定していた。なお 33 例中 18 例で，医療機関の施設及び人的資源，手術スケジュールと緊急手術実施の影響，患者の状態により投与日が変更されていた。375 mg/m^2 が投与された 33 例中 12 例について，本薬投与量は全例で 500 mg/body を超えていた（平均 607±75 mg/body，範囲 509～726 mg/body）。

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）として，AMR の発現，生存について比較し，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）。生存期間の Kaplan-Meier 曲線は，両群ともに中央値に未到達であったが，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 の発現率は，500 mg/body 投与群と 375 mg/m^2 投与群いずれにおいても AMR が発現していないため差を認めなかった。生存率については，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。生存期間の Kaplan-Meier 曲線は両群とも中央値に未到達（p=0.448, log-rank 検定）であり，両群間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[140)]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 が 60 例（23.2%），375 mg/m^2 が 49 例（18.9%）であり，本薬投与回数は，1 回が 222 例（85.7%），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した場合，生存率及び AMR 発現率に有意差は認められなかったが，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であった反面，真菌感染症及び CMV 感染の発現頻度が有意に高くなる傾向が認められたと報告されている。

また，本薬の投与時期について解析した場合，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。

なお, 2013 年使用実態調査[1)]の報告において, 2012 年使用実態調査[140)]の結果も踏まえて，本薬の用法・用量について以下の考察がなされている。

① 投与日に関する施設方針が，15 施設中 14 施設で原則 14 日以上前の投与であり，375 mg/m^2 又は 500 mg/body が投与された症例では AMR が認められなかったことから，標準レジメの投与日として 14 日以上前とすることは推奨できると考える。
② ABO-I LT においては，医療機関の施設及び人的資源，手術スケジュールと緊急手術実施の影響，患者の状態により移植術の実施を変更することが多々あり，また，ABO-I LT を必要とする患者では，劇症の肝不全等の原疾患の急激な進行により緊急に移植が必要となる場合でも，移植術直前の本薬投与も治療戦略として推奨されると考える。
③ ABO-I LT では 375 mg/m^2 を 2 週間前に投与する用法･用量が推奨されると考えられた。
④ AMR 発現のリスクファクターとして，自己免疫疾患の合併，術前の IgG DSA 抗体価高値，MELD 高値，及び術前 ICU 管理が報告されているが，このような例に対しては術前に十分な B 細胞脱感作が必要であり，375 mg/m^2 の投与が推奨される。なお，患者の状態によっては投与量の減量はやむを得ないが, 本薬の 100 mg/body 又は 300 mg/body 投与症例で AMR が確認されていることを考慮し，慎重に減量することが望ましい。
⑤ 移植術前の B 細胞数（CD19 陽性細胞）が高値の場合には本薬の追加投与が行われてきたことから，必要に応じて追加投与を考慮する。
⑥ 本薬を投与した 259 例において，抗体価による AMR の発現率について検討され，移植前の IgG 値が 128 倍以上と 128 倍未満で発現率に有意差（10% vs 3%，p=0.042）を認めたことが報告されている。抗体価が高い患者において，IVIG 投与又は血漿交換が選択肢であるが，AMR が発現した場合には死亡に至る可能性もあるため，本薬の追加投与が考慮される場合も考えられる。追加投与はそれぞれの患者の状態を考慮し，担当医の判断により行うべきと考える。

なお，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（148 例），500 mg/body が投与された症例（201 例）、また、投与量が 300 mg/m^2 未満又は 500 mg/body 未満の低用量が投与された症例（3 例）を比較した場合，有害事象の発現に 5%以上の差が認められた事象は，375 mg/m^2 で多く発現した事象が CMV 抗原血症，敗血症，CMV 感染症であり，500 mg/body で多く発現した事象が胆道狭窄であった。375 mg/m^2 と 500 mg/body の有害事象発現の差の理由は不明であるが, 文献報告データを収集し比較した情報であることを考慮し解釈には注意が必要であるとも考えられた。本薬の投与量にかかわらず，ABO-I LT においては感染症の発現について注意が必要であると考えられた（2.7.4.5.2.1　投与量及び投与回数の違いによる本薬投与の安全性について）。

国内外の公表文献（付録 2.7.3.6-1，付録 2.7.3.6-2，付録 2.7.3.6-5，付録 2.7.3.6-6）では，様々な用法・用量による成績が報告されているが，2013 年使用実態調査において示された結果及び考察は, 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，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。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

2.7.3.5.1　効果の持続

ABO-I LT において本薬を投与した場合の AMR 発現率（AMR 無発現率）は，2013 年使用実態調査において，AMR が成人 33 例中 3 例（9%）で認められ，移植後 1 年時の無発現率は 91%であり，小児の 4 例では AMR を認めなかった。2012 年使用実態調査[140)]の対象患者 381 例における AMR について，本薬投与群（6%，無発現率が 94%）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（$p<0.001$）こと，また，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 発現率に影響しないこと，本薬を複数回投与した場合及び本薬 375 mg/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こと，本薬の投与時期について，AMR 発現率に有意な影響は認めなかったことが報告されている。また，国内外の公表文献から，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ると考えられ，ABO-C LT と比較して本薬を投与した ABO-I LT が劣る傾向はないと考えられた。

ABO-I LT において本薬を投与した場合の生存率について，2013 年使用実態調査[1)]では，成人の 33 例中 6 例で死亡を認め，移植術後 1 年生存率は 82%（27 例/33 例中）であったが，小児の 4 例では全例の生存を確認しており，2012 年使用実態調査[140)]の対象患者 381 例における 5 年生存率について，本薬投与群が 69.6%，本薬非投与群が 48.8%と，本薬投与群で高い傾向であった。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%又は 77.8%であり，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%，5 年生存率が 96.3%であった。ABO-I LT 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と比較し，本薬を投与した場合に生着率が高い傾向にあると考えられた。

ABO-I LT において，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，AMR の発現率は低くなる傾向にあり，生存率が本薬投与患者で高くなる傾向にあった。よって，ABO-I LT において本薬を投与した場合，AMR の発現抑制効果とそれに伴う生存期間の延長が期待できると考えられた。

2.7.3.5.2　耐薬性

本薬について，経時的な効果の減弱を確認する試験は実施されていない。

2.7.3.6　付録

付録 2.7.3.6-1　後方視的解析の患者背景一覧（海外）
付録 2.7.3.6-2　後方視的解析の患者背景一覧（国内）
付録 2.7.3.6-3　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（海外）
付録 2.7.3.6-4　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）
付録 2.7.3.6-5　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）
付録 2.7.3.6-6　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）

付録 2.7.3.6-1　後方視的解析の患者背景一覧（海外）

著者名 (報告年)	国	移植時期	対象症例	患者背景			本薬の治療	
				年齢	性別	観察期間	本薬投与量	本薬投与時期[*1]
Kim (2013)[157]	韓国	2010/9-2012/3	ABO-I 22 例	中央値 54 歳（範囲 28-64 歳）	男性 17 例 女性 5 例	平均 10 ヵ月（範囲 3-21 ヵ月）	375mg/m^2	2 週前
Lee (2015)[151]	韓国	2012/1-2013/7	ABO-I 20 例	51.9±8.6 歳	男性 14 例 女性 6 例	4-22 ヵ月	300mg/m^2	2 週前
Shen (2014)[14]	中国	2010/1-2013/7	急性肝不全の ABO-C 66 例	42.6±10 2 歳	男性 57 例 女性 9 例	両群合計で 18.7±14.1 ヵ月（範囲 1-45 ヵ月）	-	-
			急性肝不全の ABO-I 35 例	46.7±12 1 歳	男性 29 例 女性 6 例	両群合計で 18.7±14.1 ヵ月（範囲 1-45 ヵ月）	375mg/m^2	移植時
Song (2014)[152]	韓国	2008/11-2012/6	局所持続注入療法を用いた成人 ABO-I 20 例	49.8±6.5 歳	男性 16 例 女性 4 例	記載なし	300-375mg/m^2	15.2±4.5 日前
			局所持続注入療法を用いなかった成人 ABO-I 100 例	52.3±7.3 歳	男性 74 例 女性 26 例	記載なし	300-375mg/m^2	16.6±5.2 日前
Song (2014)[153]	韓国	2008/11-2012/12	ABO-C 960 例	51.9±7.9 歳（範囲 19-70 歳）	男性 812 例 女性 290 例	両群合計で 34.2±15.4 ヵ月	-	-
		2008/11-2012/12	ABO-I 142 例	51.9±7.9 歳（範囲 19-70 歳）	男性 812 例 女性 290 例	両群合計で 34.2±15.4 ヵ月	300mg/m^2	3-2 週前

*1 特に記載のない場合は移植日からの時期
略語：ABO-C，ABO 血液型適合移植: ABO-I，ABO 血液型不適合移植.

付録 2.7.3.6-2　後方視的解析の患者背景一覧（国内）

著者名 (報告年)	移植時期	対象症例	患者背景			本薬の治療	
			年齢	性別	観察期間	本薬投与量	本薬投与時期[*1]
Uchiyama (2011)[18]	2005/11-2010/12	ABO-I 15 例	20-69 歳	男性 5 例 女性 10 例	5 ヵ月-5 年 6 ヵ月	375mg/m^2×1	21 日前
	2008/7-2010/12	ABO-C 27 例	記載なし	記載なし	記載なし	-	-
Egawa (2007)[15]	2003/7-2004/6	本薬非投与及び脾摘未施行の ABO-I 17 例	17-69 歳	男性 6 例 女性 11 例	記載なし	-	-
	2004/6-2005/5	本薬を移植 7 日前以内に投与し，脾摘未施行の ABO-I 8 例	29-66 歳	男性 1 例 女性 7 例	記載なし	375mg/m^2×1	7 日前以内
	2005/5-2005/12	本薬を移植 7 日前以前に投与し，脾摘未施行の ABO-I 5 例	35-60 歳	男性 2 例 女性 3 例	記載なし	375mg/m^2×1	7 日以上前
	2004/6-2005/12	本薬を移植 7 日前以前に投与し，脾摘施行の ABO-I 4 例	10-63 歳	男性 1 例 女性 3 例	記載なし	375mg/m^2×1	7 日以上前
	2003/7-2005/12	本薬非投与であり，脾摘施行の ABO-C 3 例	60-66 歳	男性 1 例 女性 2 例	記載なし	-	-
Egawa (2008)[141]	1991/11-2006/3	ABO-I 291 例	年齢中央値 7 歳（範囲 1 ヵ月-69 歳）	男性 116 例 女性 175 例	平均 35 ヵ月（範囲 8 ヵ月-15 年）	59 例（範囲 9-66 歳）が投与，うち予防投与は 49 例，1 回投与 37 例，2 回投与 2 例，3 回投与 10 例，4 回投与 1 例	24 日前から移植当日の間，1 例のみ 98 日，91 日，7 日前に投与
江川 (2013)[158]	-2011/12	ABO-I 663 例	1 歳未満 136 例，1-7 歳 106 例，8-15 歳 40 例，16 歳以上 381 例	記載なし	記載なし	298 例が投与。うち 257 例が 16 歳以上の成人，41 例が小児。成人例は，500mg/body×1 又は 375mg/m^2×1 が 159 例，400 mg/body 以下×1 が 66 例	移植 14 日前，7 日前が多く，大多数が移植 28 日前以内に投与
Egawa (2014)[140]	-2011/12	ABO-I 381 例	中央値 52 歳（範囲 16-70 歳）	男性 169 例 女性 212 例	記載なし	500mg/body 113 例，300mg/body 60 例，375mg/m^2 49 例，1 回投与 225 例，2 回投与 22 例，3 回投与 12 例	66-0 日前（6 日以内は 22 例）
尾池 (2010)[16]	記載なし	本薬術前投与なしの ABO-I 19 例	記載なし	記載なし	記載なし	-	-
		本薬を移植 1-7 日前に投与した ABO-I 8 例	記載なし	記載なし	記載なし	300mg/body×1	7-1 日前
		本薬を移植 8 日以上前に投与した ABO-I 10 例	記載なし	記載なし	記載なし	300mg/body×1	8 日以上前
大島 (2011)[154]	1998-2004	門注療法を施行した成人 ABO-I 4 例	18 例の中央値 47 歳（範囲 22-60 歳）	18 例の合計で男性 10 例，女性 8 例	記載なし	-	-
	2005-	門注療法に本薬投与を加えた成人 ABO-I 14 例	18 例の中央値 47 歳（範囲 22-60 歳）	18 例の合計で男性 10 例，女性 8 例	記載なし	500mg/body×3	3-2 週前，10-7 日前，当日

付録 2.7.3.6-2　後方視的解析の患者背景一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	移植時期	対象症例	患者背景			本薬の治療	
			年齢	性別	観察期間	本薬投与量	本薬投与時期
Okada (2015)[146]	2004/1-2011/7	本薬投与の ABO-I 12 例（患者として 11 人）	28 例（うち 1 例 2 回移植）合計で 51.6±55.1 ヵ月	28 例（うち 1 例 2 回移植）合計で男性 11 例，女性 17 例	記載なし	375mg/m^2×1（2 例），50mg/m^2×1（2 例），200mg/m^2×1（8 例）	375mg/m^2 と 50mg/m^2 の 4 例は 2 週前，200mg/m^2 の 8 例は 3 週前
	2001/5-2011/7	本薬非投与の ABO-I 17 例	28 例（うち 1 例 2 回移植）合計で 51.6±55.1 ヵ月	28 例（うち 1 例 2 回移植）合計で男性 11 例，女性 17 例	記載なし	-	-
篠田 (2009)[155]	-2005	本薬非投与の ABO-I 4 例	成人	記載なし	記載なし	-	-
	2005-	本薬投与の ABO-I 12 例	成人	記載なし	記載なし	500mg/body×3	21 日前，7 日前，当日
篠田 (2014)[147]	1998-2002	門注療法を施行した成人 ABO-I 4 例	成人	記載なし	記載なし	-	-
	2003-2007	門注療法に本薬 3 回投与を加えた成人 ABO-I 12 例	成人	記載なし	記載なし	500mg/body×3	3-2 週前，10-7 日前，当日
	2008-2012	門注療法に本薬 1 回投与を加えた成人 ABO-I 8 例	成人	記載なし	記載なし	500mg/body×1	3-2 週前
田邉 (2010)[156]	1998-2004	門注療法を施行した ABO-I 4 例	成人	記載なし	記載なし	-	-
	2005-	門注療法に本薬投与を加えた ABO-I 13 例	成人	記載なし	記載なし	500mg/body×2+1 回	3-2 週間前に 1 回，2-1 週間前に 1 回，移植後帰室時 1 回
日比 (2010)[148]	1998-2004	門注療法を施行した ABO-I 4 例	17 例の中央値 47 歳（範囲 22-60 歳）	17 例の合計で男性 9 例，女性 8 例	記載なし	-	-
	2005-	門注療法に本薬投与を加えた ABO-I 13 例	17 例の中央値 47 歳（範囲 22-60 歳）	17 例の合計で男性 9 例，女性 8 例	記載なし	500mg/body×3	3-2 週前，10-7 日前，当日
副島 (2013)[149]	2001-2005	門注，動注療法を用いた ABO-I 3 例	21-63 歳	女性 3 例	記載なし	1 例のみ 375mg/m^2×1	不明
	2007-2008	本薬及び IVIG による ABO-I 4 例	20-47 歳	男性 2 例 女性 2 例	記載なし	375mg/m^2×1（1 例のみ，375 mg/m^2×2）	21 日前（1 例のみ 4 日前と当日）
	2009-	本薬を中心とした ABO-I 10 例	25-69 歳	男性 3 例 女性 7 例	記載なし	375mg/m^2×1	3-2 週前

付録 2.7.3.6-2　後方視的解析の患者背景一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	移植時期	対象症例	患者背景			本薬の治療	
			年齢	性別	観察期間	本薬投与量	本薬投与時期
森 (2011)[150]	2006/4-2009/6	動注療法の ABO-I 37 例	51 例の合計で 48±13 歳（範囲 18-68 歳）	51 例の合計で男性 24 例，女性 27 例	記載なし	300mg/body×1	2 週以上前
	2009/7-2010/3	門注療法の ABO-I 14 例	51 例の合計で 48±13 歳（範囲 18-68 歳）	51 例の合計で男性 24 例，女性 27 例	記載なし	300mg/body×1	2 週以上前
Raut (2012)[17]	2006/5-2009/7	脾摘未施行の成人 ABO-I 10 例	48.6±8.1 歳	男性 4 例 女性 6 例	記載なし	320.0±10.3mg	26.6±21.2 日前
		脾摘施行の成人 ABO-I 27 例	47.9±14.5 歳	男性 12 例 女性 15 例	記載なし	329.6±35.8mg	17.6±11.8 日前

*1 特に記載のない場合は移植日からの時期
略語：ABO-C, ABO 血液型適合移植; ABO-I, ABO 血液型不適合移植; IVIG, 静注免疫グロブリン; 動注, 肝動脈注入; 門注, 門脈注入.

付録 2.7.3.6-3　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（海外）

著者名(報告年)	国	対象症例	移植前の治療				局所注入療法	移植後の治療			
			代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	その他
Kim (2013)[157]	韓国	ABO-I 22 例	投与無し	投与無し	8 倍以下になるまで施行	-	-	Tac（移植 3 日後から，1 ヵ月目のトラフ値が 10ng/mL，その後 5-8ng/mL）。	MMF（移植 1 日後から 750mg を 1 日 2 回投与）。	MP（肝摘出から移植 2 日後まで 500mg 静注，以降 5 日間で 60mg/日ずつ漸減，移植 8 日後から 8mg を 1 日 2 回，1 ヵ月間，以降 2 ヵ月間 4mg を 1 日 2 回，移植 3 ヵ月経過後投与終了）。	BXM（移植中）
Lee (2015)[151]	韓国	ABO-I 20 例	投与無し	投与無し	16 倍未満になるまで施行	-	-	Tac をトラフ値 10-12ng/mL で投与	MMF 1 5g/日を投与	移植時に高用量を投与し，その後 6 ヵ月後に中止できるよう漸減する。	BXM 20mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与 IVIG（0.8g/kg）を移植 1，4 日後の 2 回投与
Shen (2014)[14]	中国	急性肝不全の ABO-C 66 例	投与無し	投与無し	-	-	-	Tac のトラフ値を，移植 1 ヵ月目は 8-12ng/mL，移植 2 ヵ月目は 5-8ng/mL で投与	MMF 1000mg/日を投与	CS を移植 1 ヵ月後に中止できるよう漸減投与	BXM 20mg を移植日，移植 4 日後の 2 回投与
		急性肝不全の ABO-I 35 例	投与無し	投与無し	施行せず	-	-	Tac のトラフ値を，移植 1 ヵ月目は 8-12ng/mL，移植 2 ヵ月目は 5-8ng/mL で投与	MMF 1000mg/日を投与	CS を移植 1 ヵ月後に中止できるよう漸減投与	BXM 20mg を移植 1 日後，移植 4 日後の 2 回投与 IVIG（0.4g/kg/日）を移植 10 日後まで投与
Song (2014)[152]	韓国	局所持続注入療法を用いた成人 ABO-I 20 例	投与無し	投与無し	8 倍以下になるまで施行	-	門注もしくは動注療法を施行	Tac をトラフ値 15-20ng/dL で投与	MMF 500-1000mg/日を投与	記載なし	CPA 2mg/kg/日を移植 1 週後まで投与
		局所持続注入療法を用いなかった成人 ABO-I 100 例	投与無し	投与無し	8 倍以下になるまで施行	-	-	Tac をトラフ値 8-12ng/dL で投与	MMF 500-1000mg/日を投与	記載なし	-
Song (2014)[153]	韓国	ABO-I 142 例	投与無し	投与無し	8 倍以下になるまで施行	-	-	CNI の種類及び投与量記載なし	MMF	CS	BXM

略語：ABO-C, ABO 血液型適合移植; ABO-I, ABO 血液型不適合移植; BXM, バシリキシマブ; CNI, カルシニューリン阻害剤; CPA, シクロホスファミド; CS, コルチコステロイド; IVIG, 静注免疫グロブリン; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; MP, メチルプレドニゾロン; Tac, タクロリムス; 動注, 肝動脈注入; 門注, 門脈注入.

付録 2.7.3.6-4　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療				局所注入療法	移植後の治療			
		代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	その他
Uchiyama (2011)[18]	ABO-I 15 例	MMF 1000mg/日を移植 7 日前から投与	投与無し	16 倍以下になるまで施行	移植時に脾摘施行	-	Tac をトラフ値 10ng/mL で，もしくは CyA をトラフ値 200ng/mL で移植 1 日後から投与	MMF 1000mg/日を投与	MP 1000mg を移植時に投与し，その後移植 7 日目までに 20mg/日まで漸減投与	-
	ABO-C 27 例	記載なし	記載なし	-	-	-	Tac をトラフ値 10ng/mL で，もしくは CyA をトラフ値 200ng/mL で投与	MMF 1000mg/日を投与	投与	-
Egawa (2007)[15]	本薬非投与及び脾摘未施行の ABO-I 17 例	記載なし	記載なし	8 倍以下になるまで施行	-	動注療法にて，PGE1 0.01mg/kg/分を 3 週間投与，MP を移植 1 週後までは 125mg/日，その後の 2 週間は 50mg/日投与	Tac を移植 1 日後から投与	MMF 1000mg/日を移植 3 週後から投与	CS を移植時に 10mg/kg 投与し，その後 1mg/kg/日から漸減投与	CPA 2mg/kg/日を移植 2 週後まで投与
	本薬を移植 7 日前以内に投与し，脾摘未施行の ABO-I 8 例	記載なし	記載なし	8 倍以下になるまで施行	-	動注療法にて，PGE1 0.01mg/kg/分を 3 週間投与，MP を移植 1 週後までは 125mg/日，その後の 2 週間は 50mg/日投与	Tac を移植 1 日後から投与	MMF 1000mg/日を移植 3 週後から投与	CS を移植時に 10mg/kg 投与し，その後 1mg/kg/日から漸減投与	CPA 2mg/kg/日を移植 2 週後まで投与
	本薬を移植 7 日前以前に投与し，脾摘未施行の ABO-I 5 例	記載なし	記載なし	8 倍以下になるまで施行	-	動注療法にて，PGE1 0.01mg/kg/分を 3 週間投与，MP を移植 1 週後までは 125mg/日，その後の 2 週間は 50mg/日投与	Tac を移植 1 日後から投与	MMF 1000mg/日を移植 3 週後から投与	CS を移植時に 10mg/kg 投与し，その後 1mg/kg/日から漸減投与	CPA 2mg/kg/日を移植 2 週後まで投与
	本薬を移植 7 日前以前に投与し，脾摘施行の ABO-I 4 例	記載なし	記載なし	8 倍以下になるまで施行	脾摘施行	動注療法にて，PGE1 0.01mg/kg/分を 3 週間投与，MP を移植 1 週後までは 125mg/日，その後の 2 週間は 50mg/日投与	Tac を移植 1 日後から投与	MMF 1000mg/日を移植 3 週後から投与	CS を移植時に 10mg/kg 投与し，その後 1mg/kg/日から漸減投与	CPA 2mg/kg/日を移植 2 週後まで投与
	本薬非投与であり，脾摘施行の ABO-C 3 例	記載なし	記載なし	-	脾摘施行	-	Tac を移植 1 日後から投与	-	CS を移植時に 10mg/kg 投与し，その後 1mg/kg/日から漸減投与	-
Egawa (2008)[141]	ABO-I 291 例	記載なし	記載なし	記載なし	97 例で脾摘施行	133 例で PGE1 0.01μg/kg/分，MP 100mg/日，メシル酸又はその類縁体を 3 週間投与	Tac を 287 例，CyA を 4 例で投与	MMF を 41 例で，Mz を 3 例で投与	全例で投与	AZ を 17 例で，CPA を 156 例で投与

付録 2.7.3.6-4　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療				局所注入療法	移植後の治療			
		代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	その他
江川 (2013)[158]	ABO-I 663 例	記載なし	記載なし	記載なし	-	355 例が施行	記載なし	記載なし	記載なし	-
Egawa (2014)[140]	ABO-I 381 例	記載なし	記載なし	320 例で施行（中央値 2 回，範囲 0-11 回）	IVIG を 6 例で施行	記載なし	Tac を 364 例で, CyA を 13 例で投与	MMF を 286 例で，Mz を 20 例で投与	記載なし	IVIG 0.5-0.8g/kg ×2-5 回を 56 例で施行。CPA を 137 例で，AZ を 18 例で投与
尾池 (2010)[16]	本薬術前投与なしの ABO-I 19 例	記載なし	記載なし	記載なし	-	動注療法を施行	記載なし	記載なし	記載なし	-
	本薬を移植 1-7 日前に投与した ABO-I 8 例	記載なし	記載なし	記載なし	-	動注療法を施行	記載なし	記載なし	記載なし	-
	本薬を移植 8 日以上前に投与した ABO-I 10 例	記載なし	記載なし	記載なし	-	動注療法を施行	記載なし	記載なし	記載なし	-
大島 (2011)[154]	門注療法を施行した成人 ABO-I 4 例	Mz もしくは MMF を移植 1 週前から投与	PSL 5mg/日を移植 1 週前から投与	128 倍以下になるまで	移植時に脾摘施行	門注療法により，PGE1 0.005-0.01γ, FOY 1000mg/日を移植 21 日後まで投与，MP 125mg/日から 50 mg/日まで漸減投与	Tac 又は CyA を通常量投与 移植 3 週後より減量	Mz もしくは MMF を投与し，移植 3 週後より減量	MP を移植日に 1000mg 静注し，その後 PSL 通常量を移植 3 週後まで経口投与し，その後 5-10mg/日を経口投与	-
	門注療法に本薬投与を加えた成人 ABO-I 14 例	Mz もしくは MMF を移植 1 週前から投与	PSL 5mg/日を移植 1 週前から投与	128 倍以下になるまで	移植時に脾摘施行	門注療法により，PGE1 0.005-0.01γ, FOY 1000mg/日を移植 21 日後まで投与，MP 125mg/日から 50mg/日まで漸減投与	Tac 又は CyA を通常量投与 移植 3 週後より減量	Mz もしくは MMF を投与し，移植 3 週後より減量	MP を移植日に 1000mg 静注し，その後 PSL 通常量を移植 3 週後まで経口投与し，その後 5-10mg/日を経口投与	-

付録 2.7.3.6-4　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療				局所注入療法	移植後の治療			
		代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	その他
Okada (2015)[146]	本薬投与の ABO-I 12 例	5 歳以上の場合，MMF を移植 7 日前から投与	投与無し	1 歳以上の場合，16 倍以下になるまで施行	5 歳以上の場合，脾摘施行	PGE1 0.01μg/kg/分は移植 1 週間後まで，NM 0.1mg/kg/h を移植 10 日後まで投与	Tac のトラフ値を，移植 1 週後までは 15-20ng/mL，移植 1 ヵ月後までは 8-12ng/mL，移植 6 ヵ月後までは 5-8ng/mL，移植 1 年後までは 3-5ng/mL，その後 2-4ng/mL で投与	5 歳以上の場合，MMF を投与	MP を移植日に 20mg/kg，移植 1 日後に 3mg/kg/日，移植 7 日後に 0 5mg/kg/日，移植 1 ヵ月後に 0.25mg/kg/日まで漸減	-
	本薬非投与の ABO-I 17 例	5 歳以上の場合，MMF を移植 7 日前から投与	投与無し	1 歳以上の場合，16 倍以下になるまで施行	5 歳以上の場合，脾摘施行	PGE1 0.01μg/kg/分は移植 1 週間後まで，NM 0.1mg/kg/h を移植 10 日後まで投与	Tac の目標トラフ値を，移植 1 週後までは 15-20ng/mL，移植 1 ヵ月後までは 8-12 ng/mL，移植 6 ヵ月後までは 5-8ng/mL，移植 1 年後までは 3-5ng/mL，その後 2-4ng/mL で投与	5 歳以上の場合，MMF を投与	MP を移植日に 20mg/kg，移植 1 日後に 3mg/kg/日，移植 7 日後に 0 5mg/kg/日，移植 1 ヵ月後に 0.25mg/kg/日まで漸減	-
篠田 (2009)[155]	本薬非投与の ABO-I 4 例	記載なし	記載なし	PP 施行	術中に脾摘施行	PGE1，MP，FOY の 3 剤の門注療法	Tac	記載なし	PSL	CPA
	本薬投与の ABO-I 12 例	CPA 100mg/日又は Mz 200mg/日を移植 1 週前から投与	PSL 5 mg/日を移植 1 週前から投与	128 倍以下を目標に，7 回施行	術中に脾摘施行	門注療法により，PGE1 0.005-0.01g, FOY 1000mg/日を移植 14 日後まで投与，MP 125mg/日から 50mg/日へ移植 3 週後まで漸減投与	Tac（トラフ値を，移植 21 日後までは 10-20ng/mL，それ以降は 5-8ng/mL），又は CyA（トラフ値を，移植 21 日後までは 250-350ng/mL，それ以降は 100-150ng/mL）	CPA 100mg/日又は Mz 200mg/日を移植 21 日後まで，それ以降 Mz 100-200mg/日を投与	移植当日 MP(Solu Medrol) 1000mg/body，PSL を移植 21 日後まで通常量投与，それ以降は 5-10mg/日を経口投与。	256 倍以上の場合，PP 施行

付録 2.7.3.6-4　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療				局所注入療法	移植後の治療			
		代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	その他
篠田 (2014)[147]	門注療法を施行した成人 ABO-I 4 例	Mz 200mg/日を移植 1 週前から投与	PSL 5mg/日を移植 1 週前から投与	128 倍未満を目標	移植時に脾摘施行	門注療法により，PGE1 0.005-0.01γ, FOY 1000mg/日を移植 14 日後まで投与，MP 125mg/日から 50mg/日へ移植 3 週後まで漸減投与	Tac 又は CyA を ABO-C 症例より若干高めとなるよう調整して投与	Mz 200mg/日を投与	MP を移植日に 1000mg 静注し，その後 2.0mg/kg から 1.0mg/kg 漸減, 以降 PSL 0 5mg/日から 0.3mg/日に漸減	-
	門注療法に本薬 3 回投与を加えた成人 ABO-I 12 例	Mz 200mg/日を移植 1 週前から投与	PSL 5mg/日を移植 1 週前から投与	128 倍未満を目標	移植時に脾摘施行	門注療法により，PGE1 0.005-0.01γ, FOY 1000mg/日を移植 14 日後まで投与，MP 125mg/日から 50mg/日へ移植 3 週後まで漸減投与	Tac 又は CyA を ABO-C 症例より若干高めとなるよう調整して投与	Mz 200mg/日を投与	MP を移植日に 1000mg 静注し，その後 2.0mg/kg から 1.0mg/kg に漸減，以降 PSL 0 5mg/日から 0.3mg/日に漸減	-
	門注療法に本薬 1 回投与を加えた成人 ABO-I 8 例	Mz 200mg/日を移植 1 週前から投与	PSL 5mg/日を移植 1 週前から投与	128 倍未満を目標	移植時に脾摘施行	門注療法により，PGE1 0.005-0.01γ, FOY 1000mg/日を移植 14 日後まで投与，MP 125mg/日から 50mg/日へ移植 3 週後まで漸減投与	Tac 又は CyA を ABO-C 症例より若干高めとなるよう調整して投与	Mz 200mg/日を投与	MP を移植日に 1000mg 静注し，その後 2.0mg/kg から 1.0mg/kg に漸減，以降 PSL 0 5mg/日から 0.3mg/日に漸減	-
田邉 (2010)[156]	門注療法を施行した ABO-I 4 例	Mz 200mg/日を移植 1 週前から投与	PSL 5mg/日を移植 1 週前から投与	128 倍以下になるまで	移植時に脾摘施行	門注療法により，PGE1 0.005-0.01γ, FOY 1000mg/日を移植 21 日後まで投与，MP を移植 21 日後まで 125mg/日から漸減投与	ABO-C 症例と同様に使用	Mz 200mg/日を移植 3 週後まで投与し，その後漸減投与	MP を移植時に 1g 投与し，その後 125mg/日から漸減投与	-
	門注療法に本薬投与を加えた ABO-I 13 例	Mz 200mg/日を移植 1 週前から投与	PSL 5mg/日を移植 1 週前から投与	128 倍以下になるまで	移植時に脾摘施行	門注療法により，PGE1 0.005-0.01γ, FOY 1000mg/日を移植 21 日後まで投与，MP を移植 21 日後まで 125mg/日から漸減投与	ABO-C 症例と同様に使用	Mz 200mg/日を移植 3 週後まで投与し，その後漸減投与	MP を移植時に 1g 投与し，その後 125mg/日から漸減投与	-

付録 2.7.3.6-4　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療				局所注入療法	移植後の治療			
		代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	その他
日比 (2010)[148]	門注療法を施行した ABO-I 4 例	Mz もしくは MMF を移植 1 週前から投与	PSL 5mg/日を移植 1 週前から投与	128 倍以下を目標	移植時に脾摘施行	門注療法により，PGE1 0.005-0.01γ, FOY 1000mg/日を移植後 2〜3 週まで投与，MP 125mg/日から 50mg/日まで漸減投与	Tac のトラフ値を，移植 3 週後までは 8-10ng/mL，その後 5-8ng/mL，又は CyA のトラフ値を移植 3 週後までは 300-350ng/mL，その後 100-150ng/mL で投与	Mz 又は MMF を投与し，移植 3 週後より減量	MP を移植日に 1000mg 静注し，PSL 通常量を移植 3 週後まで経口投与し，その後 5-10mg/日を経口投与	-
	門注療法に本薬投与を加えた ABO-I 13 例	Mz もしくは MMF を移植 1 週前から投与	PSL 5mg/日を移植 1 週前から投与	128 倍以下を目標	移植時に脾摘施行	門注療法により，PGE1 0.005-0.01γ, FOY 1000mg/日を移植後 2〜3 週まで投与，MP 125mg/日から 50mg/日まで漸減投与	Tac のトラフ値を，移植 3 週後までは 8-10ng/mL，その後 5-8ng/mL，又は CyA のトラフ値を，移植 3 週後までは 300-350ng/mL，その後 100-150ng/mL で投与	Mz 又は MMF を投与し，移植 3 週後より減量	MP を移植日に 1000mg 静注し，その後 PSL 通常量を移植 3 週後まで経口投与し，その後 5-10mg/日を経口投与	-
副島 (2013)[149]	門注，動注療法を用いた ABO-I 3 例	記載なし	記載なし	2-8 回施行	脾摘施行	門注療法 2 例, 動注療法 1 例, PGE1，NM，ステロイドを投与	Tac を投与	MMF を投与	投与	BXM を投与
	本薬及び IVIG による ABO-I 4 例	MMF 1-3g/日を移植 7 日前から投与	投与無し	64 倍以下を目標に 2-6 回施行	移植時脾摘施行	-	Tac 又は CyA を移植 1 日後から投与	MMF 1-3g/日を投与	ステロイドを 1g/日から 20mg/日に漸減投与	IVIG 0.8g/kg を 2 回投与
	本薬を中心とした ABO-I 10 例	MMF 1-2g/日を移植 7 日前から投与	投与無し	64 倍以下を目標に 0-6 回施行	移植時脾摘施行	-	Tac 又は CyA を移植 1 日後から投与	MMF 1-2g/日を投与	ステロイドを 1g/日から 20mg/日に漸減投与	-
森 (2011)[150]	動注療法の ABO-I 37 例	投与無し	投与無し	1-3 回施行	-	動注療法により, MP を移植 1 週後まで，PGE1 を移植 3 週後まで投与	Tac のトラフ値を 10-15ng/mL で投与	MMF を移植 8 日後から投与	PSL 0 3mg/kg を移植 8 日後から投与	CPA を移植 7 日後まで投与
	門注療法の ABO-I 14 例	MMF 500mg/日を移植 1 週前から投与	投与無し	1-3 回施行	-	門注療法により, MP を移植 1 週後まで投与	Tac のトラフ値を 10-15ng/mL で投与	MMF を移植前から継続して投与	PSL 0 3mg/kg を移植 8 日後から投与	-

付録 2.7.3.6-4　後方視的解析の併用薬剤・処置情報一覧（国内）（続き）

著者名 (報告年)	対象症例	移植前の治療				局所注入療法	移植後の治療			
		代謝拮抗薬	ステロイド	抗体除去療法	その他		CNI	代謝拮抗薬	ステロイド	その他
Raut (2012)[17]	脾摘未施行の成人 ABO-I 10 例	記載なし	記載なし	16 倍以下になるまで施行	-	動注療法により，PGE1 を移植日に 0.005μg/kg/分，移植 1-21 日後に 0.01μg/kg/分投与。MP 125mg/日を移植 7 日後まで	Tac のトラフ値を，移植 2 週後までは 10-15ng/mL，移植 8 週後までは 7-10ng/mL，移植 6 ヵ月後までは 5-7ng/mL，その後は 5ng/mL 以下で投与	MMF 1000mg/日を移植 8 日後から投与	PSL を移植 7 日後まで 125mg/日，移植 4 週後まで 3mg/kg，その後 1mg/kg に向けて漸減投与し，3 ヵ月後に投与中止	CPA 100mg/日を移植 7 日後まで投与
	脾摘施行の成人 ABO-I 27 例	記載なし	記載なし	16 倍以下になるまで施行	脾摘施行	動注療法により，PGE1 を移植日に 0.005μg/kg/分，移植 1-21 日後に 0.01μg/kg/分投与。MP 125mg/日を移植 7 日後まで	Tac のトラフ値を，移植 2 週後までは 10-15ng/mL，移植 8 週後までは 7-10ng/mL，移植 6 ヵ月後までは 5-7ng/mL，その後は 5ng/mL 以下で投与	MMF 1000mg/日を移植 8 日後から投与	PSL を移植 7 日後まで 125mg/日，移植 4 週後まで 3mg/kg，その後 1mg/kg に向けて漸減投与し，3 ヵ月後に投与中止	CPA 100mg/日を移植 7 日後まで投与

略語：ABO-C, ABO 血液型適合移植; ABO-I, ABO 血液型不適合移植; AZ, アザチオプリン; BXM, バシリキシマブ; CNI, カルシニューリン阻害剤; CPA, シクロホスファミド; CS, コルチコステロイド; CyA, シクロスポリン A; FOY, ガベキサートメシル酸塩; IVIG, 静注免疫グロブリン; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; MP, メチルプレドニゾロン; Mz, ミゾリビン; NM, ナファモスタットメシル酸塩; PGE1, プロスタグランジン E1; PP, 血漿交換; PSL, プレドニゾロン／プレドニン; Tac, タクロリムス; 動注, 肝動脈注入; 門注, 門脈注入.

付録 2.7.3.6-5　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）

（1）後方視的解析

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
157 韓国	Kim J Hepatol 2013; 59(6): 1215-1222.	22 例 年齢中央値 54 歳(範囲：28-64 歳)	移植の 2 週前に 375mg/m^2 を 1 回	移植中に BXM を投与。 移植後 PGE1，FOY，MP，Tac，CS，MMF。 MP(肝摘出から移植 2 日後まで 500mg 静注，以降 5 日間で 60mg/日ずつ漸減，移植 8 日後から 8mg を 1 日 2 回，1 ヵ月間，以降 2 ヵ月間 4mg を 1 日 2 回，移植 3 ヵ月経過後投与終了)。 Tac(移植 3 日後から，1 ヵ月目トラフ値を 10ng/mL，その後 5-8ng/mL)。 CPA(血清中濃度 100-200ng/mL，1 日 2 回経口投与)。MMF(移植 1 日後から 750mg を 1 日 2 回投与)。	PP を実施。	平均追跡期間 10 ヵ月(範囲：3-21 ヵ月) 生存率及び生着率とも 100%。 急性液性拒絶反応は認めなかった。 1 例が急性細胞性拒絶反応と診断されたがステロイドパルス及び免疫抑制剤の増量にて対処した。
151 韓国	Lee Transpl Immunol 2015; 32: 29-34.	20 例(年齢 51 9±8.6 歳)	移植 2 週前に 300mg/m^2 を 1 回	移植中に高用量 CS を投与し，移植後から CS と合わせて，Tac(トラフ値 10-12ng/mL)，MMF(1.5g/日から開始)を投与。CS は漸減し，移植後 6 ヵ月で中止する。 BXM を移植日及び移植 4 日後に 20mg を投与。	数回の PP を実施し，移植 1 週前に抗体価を 16 倍以下に減少させる。 IVIG(0.8g/kg)を移植 1 日後及び 4 日後に投与。	観察期間 4-22 ヵ月。 4 例に移植後 1 週以内に一時的な抗体価の上昇が認められた。3 例は肝機能検査値の上昇は認められなかったため，1-2 回の PP を行い，それ以降の上昇は認めなかった。1 例は肝機能検査値の上昇を認めたため，PP 及びステロイドパルス療法を実施し，1 週間以内に抗体価が減少し，安定した。 超急性の AMR，及び細胞性拒絶反応は認められなかった。
14 中国	Shen Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2014; 13(4): 395-401.	ABO-I 群 35 例(平均年齢 46.7±12 1 歳，HBV 肝不全 32 例，薬剤関連肝不全 2 例，移植後早期機能不全(PNF)による再移植 1 例) ABO-C 群 66 例(平均年齢 42.6±10 2 歳)	移植時 375mg/m^2 を 1 回	移植後 CS (移植 1 ヵ月で終了)/Tac(移植後 1 ヵ月間のトラフ値 8-12ng/mL，以降 5-8ng/mL)/MMF(移植後 1000mg) BXM(40mg，移植 1 日後及び 4 日後)	IVIG(0.4g/kg/日，移植術時及び移植後 10 日間)を投与 PP を実施。	平均追跡期間は 18.7±14.1 ヵ月(範囲：1-45 ヵ月) 3 年生存率 ABO-I 群：83 1%，ABO-C 群：86 3%(p>0.05) 3 年生着率 ABO-I 群：80.0%，ABO-C 群：86 3%(p>0.05) AMR ABO-I 群：2 例(5.7%，再移植及び高用量 IVIG と PP による治療) 急性細胞性拒絶反応 ABO-I 群：1 例(2.9%，CS 増量で改善) ABO-C 群：3 例(4.5%)

付録 2.7.3.6-5　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
152 韓国	Song Transplantation 2014; 97 Suppl 8: S59-S66.	ABO-I 120 例 (dual graft 移植のうち 14 例は ABO-I と ABO-C の組み合わせ) 年齢 51.8±7.2 歳	移植 16.4±5.0 日前に 306.7±25.3(300-375) mg/m^2 を 1 回投与。	Tac(15-20ng/dL : 20 例，8-20ng/dL : 100 例，トラフ値)，MMF(500-1000mg/日)，ステロイド，CPA(2mg/kg/日，20 例)	移植 5 9±3.0 日前に PP を平均 4.0±1.9 回実施し，抗体価を 16 倍以下に減少させた。移植後 7 例で抗体価の上昇が認められたため，移植 5.4±3.8 日に 2.0±3.7 回 PP を行った。	移植後 1 ヵ月以内に 1 例が肺敗血症により死亡した。 3 例(過小グラフト症候群 1 例，び慢性肝内胆管狭窄 2 例)が再移植を行った。 1 年，2 年，3 年の肝生着率は 92 3%，92 3%，92.3%，1 年，2 年，3 年の生存率は 94.8%，94.8%，94.8%であった。 また，持続注入療法を行った症例の 1 年，2 年，3 年の肝生着率は 90.0%，90.0%，90.0%，持続注入療法を行わなかった症例は，92.8%，92.8%，92.8%であった。 持続注入療法を行った症例の 1 年，2 年，3 年の肝生存率は 90.0%，90.0%，90.0%，持続注入療法を行わなかった症例は，95.0%，95.0%，95.0%であった。 持続注入療法を行った症例の 1 例で AMR を認めた。 移植直前の CD20 陽性細胞数は 0 2±0.4%であった。87 例(72 5%)では，移植 5.2±2.3 ヵ月後に CD20 陽性細胞数は移植前の状態まで回復したが，33 例(27 5%)では移植 6 ヵ月後においても移植前よりも低値を維持していた。
153 韓国	Song J Hepatol 2014; 61(3): 575-582.	142 例	移植 3-2 週前に 300mg/m^2 ※概要は 300mg/m^2～375mg/m^2 と記載。	BXM，CNI，CS(移植後 3 ヵ月以上かけて漸減)，MMF(1.0mg/日)，CPA(2mg/kg/日)局所投与 15 例	PP を実施。	平均追跡期間は 34 2±15.4 ヵ月。 生存率 ABO-I : 1 年時 97 2%，3 年時 96 3%，5 年時 96.3%。 ABO-C: 1 年時 93.8%，3 年時 90 1%，5 年時 89 9%。 生着率 ABO-I: 1 年時 93.7%，3 年時 90.9%，5 年時 90.9%。 ABO-C: 1 年時 92.9%，3 年時 89.4%，5 年時 89.4%。

略語 : ABO-C, ABO 血液型適合移植; ABO-I, ABO 血液型不適合移植; AMR，抗体関連型拒絶反応; BXM，バシリキシマブ; CNI，カルシニューリン阻害剤; CPA，シクロホスファミド; CS，コルチコステロイド; FOY，ガベキサートメシル酸塩; IVIG，静注免疫グロブリン; MMF，ミコフェノール酸モフェチル; MP，メチルプレドニゾロン; PGE1，プロスタグランジン E1; PP，血漿交換; Tac，タクロリムス.

付録 2.7.3.6-5　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

（2）症例報告

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
159 ノルウェー	Boberg Clin Transplant 2006; 20(2): 265-268.	1 例 (年齢 33 歳) (原因不明の進行性肝不全に対する緊急移植)	移植前に 700mg/body を 1 回	MP，Tac(トラフ値 10-15μg/L)，MMF(2g/日)，IVIG(37.5g)	PP(×6)を実施 IA(×8) を実施	移植 4 ヵ月後に軽度の拒絶反応(Rai score 4)が発現したが，MP により回復した。移植 6 ヵ月後に胆管腸吻合部の狭窄症は認められたが，肝機能は維持されており，良好な経過をたどっていた。
24 韓国	Kim Transplant Proc 2008; 40(10): 3772-3777.	3 例 症例 1：43 歳 症例 2：54 歳 症例 3：63 歳	移植 15 日前と 8 日前に 375mg/m^2 を計 2 回	Tac(0.03mg/kg/日で開始，トラフ値移植 1 週後まで 15-20ng/mL，8-21 日 10-15ng/mL)/ MP(無肝期 1000mg，移植 1 日後 200mg/日，徐々に漸減し移植 7 日後に 40mg/日，その後 PSL 0.5mg/kg/日に切り替え)/ MMF(500-1000mg/12h) 動注療法：PGEl(0.01μg/kg/分，3 週間)/ MP(125mg/日で 7 日間，続く 14 日間 1mg/kg/日)/FOY(1 mg/kg/日，3 週間) BXM(20mg，移植日，移植 4 日後)	PP を実施 IVIG(0.4g/kg)を投与	症例 1：移植 9 ヵ月後において，肝機能は良好。 症例 2：移植 43 日後の生検にて重篤な AMR が認められ，移植 45 日後に死亡。 症例 3：経過は良好に見えたが，移植 27 日後に SIRS を発現し，移植 28 日後に死亡。
160 韓国	Kim Transplant Proc 2014; 46(3): 754-757.	14 例 (平均年齢 51 1±7 3 歳)	300mg/m^2 又は 375mg/m^2 を移植 7 日前以前に 1 回	移植 3 日前より MMF(1.5g/日)，移植 1 日後，3 日後，5 日後に IVIG(0.6g/kg)。 移植後 Tac，ステロイド及び MMF 使用。 重篤な脾機能亢進及び門脈過還流を認めた 1 例のみ局所投与及び脾摘。	IVIG(0.6g/kg，移植後 1 日，3 日，5 日) を投与 PP を実施	平均追跡期間 16 27±9.4 ヵ月(範囲：3-32 ヵ月)，急性細胞性拒絶反応又は AMR は認めず，肝動脈及び門脈合併症，胆管狭窄もなし。 13 例において肝臓が正常に機能し，生存が確認されたが，1 例は移植 2 ヵ月後に外傷性硬膜下出血で死亡。
25 韓国	Lee HPB(Oxford) 2014; 16(9): 807-813.	15 例 (平均年齢 51.8±9.4 歳，男性 11 例，女性 4 例，肝硬変 3 例，肝細胞癌 12 例，原因は B 型肝炎ウイルス感染 13 例，C 型肝炎ウイルス感染 1 例，アルコール性肝硬変 1 例)	移植 2 週前に 300mg/m^2 を 1 回	BXM(20mg，移植日と移植 4 日後)。 Tac(移植 2 日後までに開始，移植 1 ヵ月間のトラフ値 10-12ng/mL，その後数ヵ月 8-10ng/mL，1 年後約 5ng/mL に維持)。 MMF(移植 2 日後から 1.5g/日，白血球数により投与量を調節，移植 12 ヵ月後に漸減後中止)。ステロイド(移植 6 ヵ月後までに漸減後中止)。 B 型肝炎ウイルス感染を認めた 13 例中 3 例で B 型肝炎ウイルスを検出し，本薬投与前に抗ウイルス剤を投与。	PP を実施。 IVIG(0.8g/kg，移植 1 日後と 4 日後)。	超急性期の AMR なし，肝動脈血栓及び門脈血栓も認めなかった。 肝細胞癌であった 12 例で，移植後 2 例で肝細胞癌の再発を認め，治療が行われたが 1 例は移植 6 ヵ月後に多発性腫瘍の再発により死亡した。 移植後に B 型肝炎の再活性化は認めなかった。1 例で移植 1 ヵ月後に肝機能検査値の上昇とともに C 型肝炎の再活性化が認められ，ペグインターフェロンとリバビリンにより治療した。
161 ポルトガル	Mendes Transplant Proc 2013; 45(3): 1110-1115.	急性肝不全成人 10 例	5 回目の PP 終了後に 375mg/m^2(治療前 2 例，治療後 7 例の計 8 例，1 回から 4 回)。	BXM(20mg，移植 1 日目と 4 日目) MP(500mg，移植後 3 日間，以降 PSL 経口 1mg/kg/日，最大 60mg/日から徐々に漸減) Tac(移植 1 日目から 4 日目まで 0.05mg/kg，トラフ値 8-12ng/mL，以降 7ng/mL に減量) MMF(移植 3 日目から 1g/日)	PP を実施 IVIG(2g/kg，抗体価 128 倍を超える場合)を投与	平均追跡期間 19.6 ヵ月(範囲：2-39 ヵ月) 生存 5 例 移植片生着 4 例 再移植 1 例(重篤な胆管合併症に伴う黄疸，移植後 9 ヵ月時) 本薬投与 8 例中，AMR は 3 例に 4 件，細胞性拒絶反応は 1 例。

付録 2.7.3.6-5　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（海外）（参考資料）（続き）

（2）症例報告

番号 国	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
22 米国	Monteiro Transplantation 2003; 76(11): 1648-1649.	1 例 (年齢 15 歳)	375mg/m^2 × 1(移植再灌流前)	BXM(20mg ×2，再灌流後及び移植 4 日後) Tac，micophenolate，ステロイド	PP(移植前，移植後×6 回) を実施 脾摘(再灌流後)を施行	移植 4 日後より CD19 陽性細胞数は 5%未満の枯渇状態になったが，移植 420 日後には 13%にまで回復していた。 移植 22 日後に拒絶反応が発現したが，ステロイド治療により回復した。 移植 30 ヵ月後の時点で，肝機能は良好に保持されている。
162 インド	Soin Indian J Gastroenterol 2014; 33(1): 72-76.	3 例 ①42 歳男性 ②8 ヵ月男児 ③28 ヵ月女児	移植 4 週前に 100mg を 1 回 (成人 1 例のみ投与)	標準的免疫抑制療法 移植 7 日前から MMF(1000mg/日)/移植後 Tac(トラフ値 10-15ng/mL，移植 2 週後から 7-10ng/mL，移植 12 週後から 6 ヵ月後まで 5-7ng/mL)/PSL(移植 1 週後まで 2mg/kg，以降 2 週間 1mg/kg，移植 4 週後までに 0 5mg/kg まで漸減，3 ヵ月後中止)	PP(移植前 7 回)を実施 IVIG(移植後)を投与	全例で移植臓器は正常に機能。AMR なし。術後 PP の必要もなし。 移植後 8 ヵ月，16 ヵ月及び 19 ヵ月後の抗血液型抗体価は低値を維持。
23 韓国	Song Liver Transpl 2010; 16(4): 491-498.	3 例(平均 47.7 歳)	移植 2 週前に 本薬 375mg/m^2 を 1 回	再灌流直前に MP(10mg/kg)。 MP(1 週目 125mg/日，次の 2 週間 50mg/日)/PGE1(0.01μg/kg/分を 3 週間)による動注療法。 移植後経口 MP(0.5mg/kg/日，3 ヵ月で漸減)。 CPA(2mg/kg/日)1 週間，以降 MMF(1000mg/日)。 維持免疫療法として再灌流 6 時間後から Tac(1 ヵ月目のトラフ値 12-15ng/mL，以降 8-10ng/mL に漸減)。		平均追跡期間 9.5 ヵ月(範囲：8.0-10.7 ヵ月) 移植片は全て正常に機能，AMR 又は胆管合併症は認めなかった。
163 韓国	Song Transplant Proc 2013; 45(1): 272-275.	10 例(平均 48 5±5.7 歳)	移植 2 週前に 本薬 375mg/m^2 を 1 回	再灌流直前に MP(10mg/kg)。 持続注入療法として MP(1 週目 125mg/日，以降 50mg/日)/PGE1(0.01μg/kg/分を 3 週間)，移植 3 週後にカテーテル抜去(動注療法 9 例，門注療法 1 例)。 持続注入療法終了後経口 MP(0 5mg/kg，移植 3 ヵ月以上かけて漸減)。CPA(2mg/kg/日，1 週間)，以降 MMF(500mg，1 日 2 回)に切り替え。	PP を実施	平均追跡期間 31.8±2 9 ヵ月(範囲：4.1-34.9 ヵ月) 移植から 3 ヵ月時点の生存率及び生着率はいずれも 100%，1 年時及び 2 年時では 90%。 AMR は認めなかった。

略語：AMR，抗体関連型拒絶反応; BXM，バシリキシマブ; CPA，シクロホスファミド; FOY，ガベキサートメシル酸塩; IA，免疫吸着; IVIG，静注免疫グロブリン; MMF，ミコフェノール酸モフェチル; MP，メチルプレドニゾロン; PGE1，プロスタグランジン E1; SIRS，全身性炎症反応症候群; PP，血漿交換; PSL，プレドニゾロン/プレドニン; Tac，タクロリムス.

付録 2.7.3.6-6　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
18	Uchiyama Transplantation 2011; 92(10): 1134-1139.	15 例	移植 21 日前に 375mg/m^2 1 回	移植 7 日前から MMF(1000mg/日)/再灌流時から MP(1000mg-20mg/日，移植当日から漸減)/移植 1 日後から Tac(トラフ値 10ng/mL)又は CyA(トラフ値 200ng/mL)	PP，脾摘を実施。 IVIG(600mg/kg/日)を 6 例に投与。	14 例生存(追跡期間 5 ヵ月-5 年 6 ヵ月，1 例は移植 9 ヵ月後に事故死) 抗血液型凝集素関連拒絶反応の疑い 6 例(高用量 IVIG 投与)。 急性細胞性拒絶反応 4 例(ステロイドで治療)
15	Egawa Liver Transpl 2007; 13(4): 579-588.	37 例 I 群：17 例 (17-69 歳) II 群：8 例 (29-66 歳) III 群：5 例 (35-60 歳) IV 群：4 例 (10-63 歳) V 群：3 例 (60-66 歳)	I，V 群： 本薬なし II 群： 移植 7 日前以降に本薬投与 III，IV 群： 移植 7 日前以前に本薬投与 II，III，IV 群とも 375mg/m^2 1 回	移植 1 日後から経口 Tac/再灌流時から静注 CS(10mg/kg，1 日後から 1mg/kg/日，以降漸減)/静注 CPA(2mg/kg/日，2 週間)及び MMF(移植 2 週後から 1000mg/日，V 群は CPA 又は MMF なし) 動注療法(I-IV 群)：MP(移植 1 週目 125mg/日，以降 2 週間 50mg/日)/PGE1(0.01mg/kg/分 3 週間)	PP を実施 脾摘を施行(脾摘は IV，V 群のみ)	脾摘なしの I，II，III 群では，本薬投与の II，III 群では AMR はなし，I 群で 29%に発現。III 群では急性細胞性拒絶反応もなし。 死亡率：I 群 41%，II 群 25%，III 群 20%。
141	Egawa Hepatology 2008; 47(1): 143-152.	1991 年 11 月 -2006 年 3 月 31 日までの ABO-I 291 例(男女 116:175，1 歳未 満 68 例，1-7 歳 60 例，8-15 歳 27 例，16 歳以上 136 例)。 そのうち，本薬 投与は59例(9-66 歳，救命治療のみ 10 例，移植前予防投与 43 例，移植前予防投与と救命治療両方 6 例)。	移植 7 日以上前に投与。 1 回投与：37 例 2 回投与：2 例 3 回投与：10 例 4 回投与：1 例 ほとんどは移植 24 日前から移植前日までに投与したが，抗体価減少を待っていた 1 例のみ移植 98 日前，91 日前，7 日前に投与。	導入として 免疫抑制剤(Tac：287 例，CyA：4 例，ステロイド：全例(291 例)，代謝拮抗剤(CPA：156 例，MMF：41 例，AZ：17 例，Mz：3 例)。 局所注入療法：133 例。 門注療法(2000 年導入)：1 歳以上の 41 例。 動注療法と門注療法併用(2001 年導入)：8 歳以上の 23 例。 門注療法なしの動注療法(2003 年導入：1 歳以上の 68 例。 門注療法では，移植後 3 週間，門脈へのカテーテルを通して PGE1(0.01μg/kg/分)，MP(100mg/日)，メシル酸又はその類縁体を投与。	PP(移植前及び移植後)を実施 脾摘(97 例)を施行	5 年生存率 幼児：85% 成人：52% 成人患者において，2000 年以降顕著に，生存率が高くなり，AMR 発現率が低くなった(3 年生存率：29%，56%，70%，AMR 発現率：47%，27%，16%，それぞれ 2000 年 5 月以前，2000 年 6 月から 2003 年 10 月まで，2003 年 11 月以降)。 日本では，本薬による予防投与が，ABO-I 生体肝移植の AMR 治療として 2003 年 11 月から一般的になり，2003 年 11 月以降の患者 58%で本薬による予防投与が実施された。 5 年生存率は本薬投与群で 75%未満，本薬非投与群で 46%であり，有意に生存率が上昇していた(p=0.019)。 慢性 AMR 発現率は，本薬投与群で 9%，本薬非投与群で 30%であり，有意に発現率が減少していた(p=0.006)。

付録 2.7.3.6-6　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
158	江川 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2013- 2013; 19-29.	298 例	本薬の 1 回投与量は 500mg/body 又は 375mg/m^2 が 159 例で，400mg 以下が 66 例であった。 初回投与日は移植 7 日前，14 日前が多く，大多数が移植 28 日前までであった。 投与回数は 1 回が最も多く，3 回投与する施設もあった。 術前 1 回又は 2 回に手術直後 1 回追加する施設もあった。			AMR の発現頻度は本薬の投与総量が多い群ほど少なかったが，統計学的な差はなかった。
140	Egawa Am J Transplant 2014; 14(1): 102-114.	381 例中259 例に本薬投与	259 例中 375mg/m^2 又は 500mg/回 1 回：134 例(52%) 同 2 回：16 例(6%) 同 3 回：12 例(5%)300mg/回以下 1 回：60 例(23%) 同 2 回：6 例(2%)移植 6 日前以内：22 例(8%) 移植 7 日前以前：236 例(92%)	併用治療の種類(持続注入，脾摘，抗リンパ球抗体，IVIG)による生存率及び AMR 発現率に有意差なし。		投与量と投与回数で生存率及び AMR の発現に有意差なし。ただし 375mg/m^2 又は 500mg/回 2-3 回投与で AMR の発現が低くなる傾向あり。 投与タイミングによる生存率及び AMR の発現率に有意差なし。 本薬非投与群(119 例)と比較して投与群(259 例)の AMR 発現率は有意に低かった(6.2% vs 23 5%，p<0.001)。 5 年生存率は本薬非投与群 48.4%，本薬投与群 69.6%と本薬投与群で高い傾向を示したが，有意差はなかった(p=0.077)。 移植前の IgG 値が 128 倍以上と 128 倍未満で AMR の発現率に有意差あり(10% vs 3%，p=0.042)。
16	尾池 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010- 2010; 52-59.	37 例 N 群：19 例 L 群：8 例 E 群：10 例	N 群：術前投与無し L 群：移植 1-7 日前に投与 E 群：移植 8 日以上前に投与	動注療法施行。		N 群では 47.4%に臨床的 AMR を認めた。 L 群では臨床的 AMR は認めなかったが，37 5%の症例で組織学的 AMR と診断された。 E 群では臨床的にも組織学的にも AMR は認めなかった。

付録 2.7.3.6-6　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
154	大島 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2011- 2011; 62-67.	ABO-I 実施 18 例うち本薬投与 14 例)	移植 3-2 週前，10-7 日前及び当日に 500mg/body を投与	移植 1 週前から Mz 又は MMF/PSL(5mg/日，経口) 移植時：MP(1000mg 静注) 移植後 Mz 又は MMF(経口，移植 21 日後から減量)/ステロイド(PSL 通常量経口，移植 21 日後からは 5-10mg/日に減量)/CyA(通常量，移植 21 日後から減量)又は Tac(通常量，移植 21 日後から減量) 門注療法：PGE1(0.005-0.01γ)/ FOY(1000mg/日)/MP(125mg/日から 50mg まで漸減後中止)以上を 2-3 週間。	移植前：PP(抗体価 128 倍未満目標)を実施 移植時：脾摘を施行 移植後：PP(抗体価 256 倍以上の場合)を実施	3 年生存率は 77%(対照の ABO-C 症例 79%と比し有意差なし, P=0 997)。全例で細胞性拒絶及び液性拒絶は一度もなし。脾摘による重症合併症は認めていない。

付録 2.7.3.6-6　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
146	Okada Pediatr Transplant. 2015; 19: 279-286.	28 例に 29 回の ABO-I 移植が行われ，2004 年以降の 2 歳以上の症例 11 例に 12 回本薬が投与された。	本薬は 2004 年以降の 2 歳以上で抗体価が 64 倍以上の症例，又は 5 歳以上の全症例に投与された。 第 1 期(2004 年 1 月-2007 年 8 月) : 移植 2 週前に 375mg/m^{2}1 回投与(2 例) 第 2 期(2007 年 9 月-2008 年 4 月) : 移植 2 週前に 50mg/m^{2}1 回投与(2 例) 第 3 期(2008 年 5 月-2011 年 7 月) : 移植 3 週前に 200mg/m^{2}1 回投与(8 例)	移植前 5 歳以上の症例に移植 1 週前から MMF。 移植後 Tac(移植 1 週後までトラフ値が 15-20ng/mL，1 ヵ月後まで 8-12ng/mL，6 ヵ月後まで 5-8ng/mL，1 年後まで 3-5ng/mL，それ以降 2-4ng/mL)，MP(移植日 20mg/kg，移植 1 日後まで 3mg/kg/日，移植 7 日後まで 0.5mg/kg/日，移植 1 ヵ月後まで 0.25mg/kg/日，1 年以内に中止)を投与。また移植 1 週後まで PGE1(0.01μg/kg/分)，移植 10 日後まで NM(0.1mg/kg/h)を静脈注射。5 歳以上の症例には MMF。	1 歳以上の症例には血液抗体価が 16 倍以下になるまで PP を実施 5 歳以上の全症例で脾摘を施行	1 年生存率(有意差なし) 本薬投与群 : 83.3%(10/12) 本薬非投与群 : 94.1%(16/17) 5 年生存率(有意差なし) 本薬投与群 : 77.8%(7/9) 本薬非投与群 : 92.9%(13/14) 1 年生着率 本薬投与群 : 75.0%(9/12) 本薬非投与群 : 94.1%(16/17) 5 年生着率 本薬投与群 : 66.7%(6/9) 本薬非投与群 : 92.9%(13/14) 第 1 期の 2 例中 1 例で AR を認め，2 例とも，それぞれ PCP 及び血球貪食症候群により死亡した。 第 2 期の 2 例中 1 例で ABO 血液型抗体関連の胆管合併症により移植 8 ヵ月後に再移植した。 第 3 期の 8 例は 1 年，5 年生存率及び生着率はいずれも 100%であり，ABO 血液型抗体価は 144±155 倍から 15.5±11.0 倍に，CD20 陽性細胞数は 24.7±10.9%から 0 1±0 1%に，本薬投与前から 3 週間後の移植時にかけて減少しており，移植 6 ヵ月後において，CD20 陽性細胞数は 5.4±5.0%まで回復していたが，ABO 血液型抗体価は 3.1±1.1 倍であり，低値を維持していた。血清 IgG 値は本薬投与前 1580±623 mg/dL，本薬投与後 1089±62 mg/dL，移植 6 ヵ月後 951±140 mg/dL であり，わずかに減少していた。AR は 8 例中 4 例に認められ，胆管合併症も 1 例に認められた。 生存率，生着率ともに，第 1 期と第 2 期の合計と比較して，第 3 期が有意に改善していた。

付録 2.7.3.6-6　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
155	篠田 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2009- 2009; 68-72.	12 例	移植 21 日前，7 日前，移植当日の計 3 回，500mg/body 投与 術前 2 回，術後 1 回を基本としているが，抗ドナー血液型抗体価が低い症例や緊急移植症例では術前投与回数を 1 回にすることを検討	移植前： 移植 1 週前から CPA(100mg/日)，又は Mz(200mg/日)，移植 1 週前から PSL(5-10mg/日) 移植日：MP(1000mg) 移植後： Tac(トラフ値は移植後 20 日目まで 10-20ng/mL，それ以降 5-8ng/mL)，又は CyA(トラフ値は移植後 21 日目まで 250-350ng/mL，それ以降 100-150ng/mL)，ステロイド(移植後 20 日目まで通常使用するステロイド，それ以降 PSL5-10mg/日)，移植 20 日目まで CPA(100mg/日)又は Mz(200mg/日)それ以降 Mz(100-200mg/日)，移植 2-3 週後まで門注療法により PGE1(0.005-0.01γ)，FOY(1000mg/日)，MP(125mg/日から 50mg/日に漸減)を投与。 移植 21 日後から免疫抑制減量。	移植前： 移植 7 日前から DFPP を実施 脾摘を施行 移植後： DFPP を実施	実施 12 例中 9 例長期生存。 3 年生存率：本薬あり 73%，なし 50%。 1 年生存率：本薬あり 83%，なし 50%。 AMR 反応，急性細胞性拒絶反応は認めなかった。
147	篠田 今日の移植 2014; 27: 287-290.	20 例 (全例成人) ①2003-2007 年：12 例 ②2008-2012 年：8 例	①2003-2007 年 500mg/body を術前 2 回，術後 1 回 ②2008-2012 年 移植 21 日前-14 日前に 500mg/body を 1 回	移植 7 日前から PSL(5mg/日)/Mz(200mg/日) 移植時：MP(1000mg) 移植 1 日後から MP(2.0mg/kg から 1.0mg/kg まで漸減，以降 PSL0.5mg/日から 0.3mg/日まで漸減)/Mz(200mg/日)/Tac 又は CyA(漸減) 門注療法：PGE1(移植 14 日後まで 0.005-0.01γ)/FOY(移植 14 日後まで 1000mg/日)/MP(移植 21 日後まで 50-125mg/日，漸減後中止)	移植前：PP を実施(抗体価 128 倍未満目標) 移植時：脾摘を施行 移植後：PP を実施(抗体価 256 倍以上の場合)	AMR は 1 例もなし。 5 年生存率 1998-2002 年：50% ①2003-2007 年：66.7% ②2008-2012 年：87.5% 緊急の移植で本薬の投与が術直前・直後となった 3 例：それぞれ 6 年，5 年，1 年生存中。

付録 2.7.3.6-6　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
156	田邉 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010- 2010; 40-46.	13 例	移植 21 日前から 14 日前の間に 2 回と移植直後 1 回の計 3 回，500mg/回	3 剤併用免疫療法(CNI/ステロイド/代謝拮抗剤) 移植 7 日前から Mz(200mg/日)/PSL(5mg/日) 移植時：MP(1g) 移植後 Mz(200mg/日，移植 21 日後まで)/ステロイド/CNI(移植 21 日後まで)以降免疫抑制剤減量 門注療法：PGE1(移植 14 日後まで 0.005-0.01γ)/FOY(移植 14 日後まで 1000mg/日)/MP(移植 21 日後まで 125mg/日から漸減後中止)。	移植前：PP を実施(抗体価 128 倍未満目標) 移植時：脾摘を施行 移植後：P を実施 P(抗体価 256 倍以上の場合術後 1 週間以内限定)	13 例中 10 例が生存して社会復帰を果たしている。AMR や肝壊死・肝内胆管障害，細胞性拒絶反応も発現していない。
148	日比 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010- 2010; 89-93.	ABOi 実施 17 例 うち本薬投与 13 例)	移植 3-2 週前，10-7 日前及び当日に 500mg/body を投与 抗ドナー血液型抗体価が低い症例や緊急移植症例では投与回数の減数を検討	移植 1 週前から Mz 又は MMF/PSL 移植時：MP(1000mg 静注) 移植後 Mz 又は MMF(移植 21 日後以降漸減)/PSL(移植後 20 日目まで通常量，移植 21 日後からは 5-10mg/日に減量)/CyA(移植後 20 日目まで 300-350ng/mL，移植 21 日後からトラフ値 100-150ng/mL)又は Tac(移植後 20 日目まで 8-10ng/mL，移植 21 日後からトラフ値 5-8ng/mL)移植後 3 週以降は免疫抑制剤を減量 門注療法：PGE1(0.005-0.01γ)/FOY(1000mg/日)/MP(125mg/日から 50mg まで漸減後中止)以上を 2-3 週間。	移植前：PP を実施(抗体価 128 倍未満目標) 移植時：脾摘を施行 移植後：PP を実施(抗体価 256 倍以上の場合)	本薬を投与した 13 例の 3 年生存率は 76%(対照の ABO-C 群 78%と比し有意差なし)。 広範な肝壊死や難治性の肝内胆管障害，AMR，急性細胞性拒絶の発生は 1 例もなし。
149	副島 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2013- 2013; 55-62.	本薬投与例：15 例 2001-2005 年：1 例(21 歳) 2007-2008 年：4 例(20-47 歳) 2009 年以降 10 例(25-69 歳)	2001-2005 年 投与時期不明 2007-2008 年 移植 21 日前に 375mg/m^2 を投与 1 例(2007-2008 年の 1 例)のみ，移植 4 日前及び当日の 2 回投与(劇症肝炎症例のため) 2009 年以降 移植 3-2 週前に 375mg/m^2 を投与。	2001-2005 年 動注療法実施。 2007-2008 年，2009 年以降 MMF(1-2g/日，移植 7 日前から)，CNI(Tac 又は CyA)，ステロイド(1g-20mg/日，移植当日から漸減)。	2001-2005 年 PP を実施 脾摘を施行 2007-2008 年 PP を実施 脾摘を施行 IVIG(0.8g/kg，移植後 2 日間)を投与 2009 年以降 PP を実施 脾摘を施行	2001-2005 年： 1 例は術後液性拒絶などの合併症なく，移植 9 年後現在，生存。 1 例は液性拒絶なく，移植 6.8 年後現在，生存。 2007-2008 年： 1 例に液性拒絶の疑い，IVIG 療法により肝機能改善。 移植後 5.5 年，4.0 年，3.9 年，3.7 年現在，全例生存。 2009 年以降： 1 例に液性拒絶の疑い，IVIG を投与。 1 例で移植 71 日後に AR を発現したが，免疫抑制剤の増量で治癒した。 1 例が，移植 0.9 年後の時点で肝機能は正常であったが，原因不明の死亡。その他の 9 例は全例生存中(1.7-3.2 年)。

付録 2.7.3.6-6　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（1）後方視的解析

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
150	森 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2011- 2011; 57-61.	51 例 (年齢 48 歳(18-68 歳)) 2006 年 4 月-2009 年 6 月： 37 例(動注療法), 2009 年 7 月-2010 年 3 月 : 14 例(門注療法)	移植 2 週以上前に 300 mg/body を投与。	共通： 移植後 Tac(1 日後から，トラフ値 10-15ng/mL)，PSL(8 日後から 0.3mg/kg)。 2006 年-2009 年： 移植後 Tac，PSL に加え，PGE1 と CPA を動注。 2009 年以降： 移植 1 週前から MMF(500mg/日) 移植後 Tac，PSL に加え，血小板数を参考に MMF 増量，門注療法 MP(125mg/日，1 週間投与)。	PP(1-3 回)を実施 51 例中 37 例(73%)で脾摘を施行	動注療法群と門注療法群にそれぞれ 3 例，AMR(うち 3 例脾摘症例)を認めた。合計 17 例に急性細胞性拒絶反応(うち 13 例脾摘症例)を認めた。 門注療法群で 5 例，移植 6 ヵ月以内の早期死亡(AMR2 例，肝肺症候群，敗血症，脳出血各 1 例)を認めた。 動注療法群と門注療法群に生存率に差異は認めなかった。 動注療法群 37 例において，生存率は 1 年 78%，2 年 71%，3 年 71%であった。
17	Raut Transplantation 2012; 93(1): 99-105.	37 例 (脾摘あり 27 例，脾摘なし 10 例)	脾摘あり：移植前平均 17.6 日に 329.6mg を投与 脾摘なし：移植前平均 26.6 日に 320.0mg を投与	Tac(移植 2 週後までトラフ値 10-15ng/mL，3 週から 8 週目まで 7-10ng/mL，6 ヵ月目まで 5-7ng/mL，以降 5ng/mL 以下)，経口 PSL(移植 8 日後から 3mg/kg，4 週目 1mg/kg まで漸減，3 ヵ月目に投与中止)。 動注療法により PGE1 を移植日に 0.005μg/kg/分，移植 1-21 日後まで 0.01μg/kg/分投与。MP 125mg/日を移植 7 日後まで投与。 CPA 100mg/日を移植 7 日後まで，以降経口 MMF 1000mg/日を投与。	PP(移植前 1-3 回)を実施 37 例中 27 例で脾摘を施行	脾摘なし及び脾摘ありの症例について，AMR はそれぞれ 1 例に，急性細胞性拒絶反応はそれぞれ 6 例と 12 例，胆道炎はそれぞれ 6 例と 16 例，肝内胆管狭窄は脾摘ありの 2 例に認めた。 脾摘なし及び脾摘ありの 1 年生存率はそれぞれ 60%と 88.9%，3 年生存率は 60%と 84%であった。

略語：ABO-C, ABO 血液型適合; ABO-I, ABO 血液型不適合; AMR, 抗体関連型拒絶反応; AR, 急性拒絶反応; AZ, アザチオプリン; CNI, カルシニューリン阻害薬; CPA, シクロホスファミド; CS, コルチコステロイド;CyA, シクロスポリン A; DFPP, 二重膜濾過血漿交換; FOY, ガベキサートメシル酸塩; Ig, 免疫グロブリン; IVIG, 静注免疫グロブリン; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; MP, メチルプレドニゾロン; Mz, ミゾリビン; NM, ナファモスタットメシル酸塩; PCP, ニューモシスティス・カリニ肺炎; PGE1, プロスタグランジン E1; PP, 血漿交換; PSL, プレドニゾロン/プレドニン; Tac, タクロリムス; 動注, 肝動脈注入; 門注, 門脈注入.

付録 2.7.3.6-6　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（2）症例報告

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
164	阿部 今日の移植 2014; 27: 141-145.	3 例 (急性肝不全に対する緊急移植例) 症例 1：49 歳，症例 2：56 歳，症例 3：38 歳	症例 1：移植当日及び移植 1 日後 症例 2：移植 2 日前及び移植 1 日後 症例 3：移植 1 日後 全例 500mg/body/回	【標準プロトコル】 移植 7 日前から移植日前日 PSL(5mg/日)/Mz(200mg/日) 移植時：MP(1000mg) 移植 1 日後から MP(1.0mg/kg 日 2 回から 0.5mg/kg 日 2 回まで漸減，以降 PSL0.5mg/日から 0.3mg/日まで漸減)/Mz(200mg/日)/Tac 又は CyA(漸減) 門注療法：PGE1(移植 14 日後まで 0.005-0.01γ)/FOY 移植 14 日後まで 1000mg/日)/MP(移植 21 日後まで 50-125mg/日漸減し、以降中止)	移植前 PP を実施 症例 1：6 回 症例 2：16 回 症例 3：9 回 移植時：脾摘を施行 移植後 PP を実施 症例 1：4 回	全例で AMR を認めなかった。 症例 1 が 7 年，症例 2 が 6 年，症例 3 が 1 年 6 ヵ月生存中。
41	五十嵐 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2009- 2009; 78-83.	8 例	移植 2 週前(3 週前)に 375mg/m^2 (500mg/body) 1 回 移植日に 100mg/body 1 回	移植 2 週前(3 週前)から MMF(1 5g/日), CyA or Tac (トラフ値 5ng/mL) T 細胞抑制(ステロイド，BXM) 移植日は MMF(1.0g/日)，CyA 又は Tac (トラフ値 10-15ng/mL) 移植日から 2 日間，門注療法(PGE1，NM)	移植前に PP(0-5 回)を実施	AMR は認められておらず，全例グラフトが生着し生存中。
31	Ikegami Transplantation 2009; 88(3): 303-307.	5 例 (年齢 20-55 歳) (全 7 例中の本薬投与)	375mg/m^2 × 1 回 移植 3 日前：2 例 移植 22 日前：1 例 移植 29 日前：1 例 移植 36 日前：1 例	MMF(移植 7 日前から 2g/日, 移植後 3g/日，その後 2g/日に減量)/移植後 3 日以内から Tac(1 ヵ月目 12-15 ng/mL，以降数ヵ月 8-10ng/mL 漸減)又は CyA(1 ヵ月目 200-250 ng/mL，以降数ヵ月 100-150ng/mL 漸減)/MP(再灌流後 1g，その後 10 日で 200mg から 40mg に漸減)，その後 PSL(20mg から漸減，移植 6 ヵ月以内中止)， 門注療法(1 例，移植後 14 日間)：NM (200mg/日)/ PGE1(500mg/日)/MP (50mg/日)	PP を実施 脾摘(全例)を施行 IVIG(4 例，2-5 回)	全例が生存(生存期間 5-41 ヵ月)。 移植 3 日前投与 2 例で，それぞれ移植 4 日後，7 日後に AMR(PP もしくは PP+IVIG により回復)。この 2 例は急性細胞細胞性拒絶もそれぞれ移植 1 年後，3 年後に認めた(ステロイドパルスにより回復)。 移植 29 日前投与の 1 例も移植 3 ヵ月後に急性細胞性拒絶反応発現(ステロイドパルスにて回復)。
44	Iso Hepatogastroenterology 2013; 60(127): 1624-1626.	1 例 (23 歳)	移植 14 日前と 7 日前に 375mg/m^2 計 2 回	移植 7 日前から Tac/移植時からステロイド/移植後 MMF Hassab 手術(脾摘+静脈瘤治療)	PP(移植 5 日前，3 日前，2 日前及び 1 日前，計 4 回)を実施	AMR は認められなかったが，細胞性拒絶反応は移植 15 日後に発現(ステロイドパルスにより回復)。 移植 390 日後時点で肝機能は良好を維持。

付録 2.7.3.6-6　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（2）症例報告

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
45	Umemura Case Rep Transplant 2014; 507621.	1 例 (47 歳)	移植 2 週前と移植直後 375mg/m^2 計 2 回	移植 1 週前から MMF (500mg)/PSL(5mg)/移植後から Tac 門注療法：/PGE1/FOY HBIG(20000IU) エンテカビル (退院後 MMF/Tac は Mz/CyA に変更)	脾摘を施行	移植 7 日後，AR の疑いにてステロイド及び MMF を一時的に増量し肝機能回復。 移植 30 日後の生検でも拒絶反応の兆候なし。
30	Usui Clin Transplant 2007; 21(1): 24-31.	3 例 症例 1(60 歳) 症例 2(25 歳) 症例 3(58 歳)	移植 21 日前，14 日前，7 日前に 375mg/m^2 計 3 回	移植後から Tac/移植時から MMF(1500mg/日)/ MP(再灌流前 10mg/kg，移植 1-3 日後 1mg/kg/日，移植 4-6 日後 0.5mg/kg/日)，その後 PSL(移植 7 日後 0.5mg/kg/日，以降 1 ヵ月後に 0.1mg/kg/日まで漸減)に切り替え。 動注療法：PGE1(0.01γ)/ MP(移植後 1 週後まで 125mg/日，2 週後まで 50mg/日)/ ヘパリン(5000IU/kg/h) 門注療法：protease inhibitor(2-3 週間)	PP(3 回)を実施 脾摘を施行	症例 1：移植 3 日後に抗 A 抗体価 256 倍まで上昇したが，その後緩やかに低下し，移植 18 カ月後の時点において拒絶反応なく肝機能保持している。 症例 2：移植後一度急性拒絶の徴候を示したが，ステロイドパルス療法にて回復。移植 1 年後の時点において，肝機能は良好に保持されている 症例 3：2 回急性細胞性拒絶反応が発現したが，いずれもステロイドパルス療法にて回復した。移植 2 ヵ月後に腹腔内膿瘍による敗血症のため死亡した。
27	Usuda Transplantation 2005; 79(1): 12-16.	2 例 症例 1：1 歳 症例 2：42 歳	症例 1： 移植 6 日後から 3 日連日 375mg/m^2 ×1 回 (200mg) + 187mg/m^2×2 回 (100mg) 治療目的	移植 3 日前から経口 MMF(20mg/kg/日)/ 移植 12 時間前から経口 Tac(0.075mg/body)/移植時静注 MP(20mg/kg/日，1 週後 1mg/body/日まで減量) 移植 4 日後から DSG(35mg，3 回)	PP(移植前 2 回，移植後 7 回)を実施	CD19 陽性細胞数は本薬投与前の 74%から投与 4 日後には検出限界以下に減少し，2 ヵ月以上継続した。移植 63 日後に AR を発現し，ステロイドパルス療法を行った。移植から 2 年経過した時点でステロイド抵抗性の拒絶反応や感染症はなく，経過良好
			症例 2： 移植直後 375mg/m^2 × 1(500mg)	移植 3 日前から経口 MMF(2g/body)/移植 12 時間前から経口 Tac(0.075mg/body)/移植時静注 MP(20mg/kg/日，1 週後 1mg/body/日まで減量) 抗凝固療法：ヘパリン/MP(7 日目まで 125mg/日，8 日目から 14 日目まで 50mg/日)/PGE1(術日から 14 日目まで 0.01μg/kg/分)/FOY(術日から 14 日目まで 1000mg/日)	PP(移植前 3 回，移植後 1 回)を実施 脾摘を施行	移植前の CD19 陽性細胞が 5 5%，投与 2 日後が 2.3%となり，その後も低値を維持した。移植 42 日後に AR を発現し，ステロイドパルス療法により治療した。移植から 1 年経過した時点でステロイド抵抗性の拒絶反応や感染症はなく，経過は良好。

付録 2.7.3.6-6　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（2）症例報告

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
16	尾池 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010- 2010; 52-59.	2 例 (他に本薬投与 1 例いるが有効性の記載なし)	症例 1：移植 14 日前に 300mg/body 症例 2：移植 17 日前に 300mg/body	移植前 MMF(移植 7 日前から 500mg で開始) 移植後 MP(移植 1 週後まで 125mg/日，移植 2 週後まで 50mg/日)，Tac，MMF，ステロイド(MP 終了後から投与)	症例 1：PP(4 回)を実施 症例 2：PP(3 回)を実施	症例 1：移植 1 ヵ月後に AMR による肝内胆管病変が発現。移植 4 ヵ月後の胆膵内視鏡検査でグラフト肝内胆管に不整狭窄像の進行が認められたが，移植 1 年 6 ヵ月後において，軽度の肝機能異常が持続しているものの，安定した状態が続いている。 症例 2：移植 7 日後に，抗体価 1024 倍まで上昇し，AMR と診断，ステロイドパルス療法を施行。その後抗体価は低下し，肝機能も改善，移植 38 日後に軽度の急性細胞性拒絶反応を起こしたが経過良好で，移植 2 ヵ月後に退院した。
28	Kawagishi Transplant Proc 2005; 37(2): 1205-1206.	3 例 症例 1：1 歳 10 ヵ月 症例 2：42 歳 症例 3：54 歳	症例 1：移植後拒絶反応時 投与量不明	Tac/MMF/MP 移植後拒絶反応時 ステロイドパルス DSG	移植前に PP を 2 回実施。 移植後拒絶反応時に PP を実施。	移植 3 日後に肝機能検査値が悪化し，移植 7 日後の生検にて，超急性拒絶反応を確認した。本薬，DSG，ステロイドパルスにより治療し，劇的に回復し，移植 74 日後に退院した。移植 3 ヵ月後まで，CD19 陽性細胞数は 1%未満を維持していた。移植 2 年 3 ヵ月後において，経過は良好。
			症例 2：移植直後 投与量不明	Tac/MMF/MP 動注療法(2 週間)：PGE1/ステロイド 移植後拒絶反応時 ステロイドパルス DSG	PP(7 回)を実施 脾摘を施行 移植後拒絶反応時 PP を実施	移植 1 週後に肝機能検査値が悪化し，ステロイドパルス及び PP を行い，回復し，移植 102 日後に退院した。移植 1 年後まで CD19 陽性細胞数は 1%未満を維持し，移植 1 年 5 ヵ月後において，経過は良好。
			症例 3：移植直後 投与量不明	Tac/MMF/MP 門注療法(2 週間)：PGE1/ステロイド	PP(3 回)を実施 脾摘を施行	移植 6 ヵ月後において，CD19 陽性細胞数は 1%未満を維持しており，拒絶反応の兆候もなく，経過は良好。
165	Kawagishi Ther Apher Dial 2007; 11(5): 319-324.	1 例(42 歳，ABO-I 3 例に投与，他の 2 例の詳細は不明)	移植直後(投与量不明)	移植 3 日前から MMF(1500mg/body/日)/移植 12 時間前から Tac(0.075mg/body，移植 1 日目から 0 1-0.2mg/kg/日)/移植時から MP(20mg/body/日)，1 週間で 1mg/body/日に漸減。 動注療法：PGE1/ステロイド(移植 2 週後まで)	PP(7 回)を実施 脾摘を施行	移植 1 週後に抗体価上昇のためステロイドパルスと PP にて回復。 移植から 3 年 3 ヵ月後，問題なく生存。

付録 2.7.3.6-6　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（2）症例報告

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
29	Kawagishi J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009; 16(4): 468-472.	3 例 症例 56(1 歳) 症例 65(42 歳) 症例 79(54 歳)	症例 56：移植 6 日後に 375 mg/m^2，移植 7，8 日後に 187 mg/m^2 症例 65，79：移植直後に 375 mg/m^2 1 回	移植 3 日前から MMF(20-30mg/kg/日)又は AZ/移植 12 時間前から Tac(0.075mg/body，移植 1 日目から 0.1-0.2mg/kg/日)/移植時から MP(20mg/body/日，1 週間で 1mg/body/日に漸減) 動注療法：PGE1(10-20ng/kg/分)/MP(50-500mg/日) 移植後抗体価上昇時にステロイドパルス(10-20mg/kg/日)，DSG(5-10mg/kg/日)投与。	PP(DFPP)，CHDF を実施 脾摘(症例 65, 79)を施行	症例 56 の小児は本薬投与前に急性 AMR を発現したが，本薬，DSG，ステロイドパルスにより回復し，生存。 症例 65 は急性 AMR を発現したが生存。 症例 79 は AR は認めなかったが，移植 41 ヵ月後に肝細胞がんの再発により死亡。
40	Kawaguchi Hepatol Res 2009; 39(5): 520-524.	1 例 (20 歳)	移植 16 日前に 500mg 1 回 移植当日 100mg 1 回	Tac(移植 2 週前からトラフ値 5-10ng/mL，移植後漸減)/ MMF(移植 2 週前から 1500mg/日，移植後漸減)/MP(移植時から) 門注療法(移植後 1 週間)：PGE1(0.01μg/kg/分)/FOY BXM(20mg，移植当日/4 日目)	PP (3 回)を実施	移植後は何事もなく，AMR も細胞性拒絶反応も起きていない。
166	Kozaki Ther Apher Dial 2006; 10(5): 441-448.	3 例 症例 1：50 歳 症例 2：57 歳 症例 3：56 歳	症例 3: 375mg/m^2 × 2(移植 4，3 日前) (脱感作及び治療目的)	移植時から Tac 動注療法：MP(125mg)/PGE1(0.01γ)	移植前 PP なし	移植 4 日後に T-Bil 及び抗体価が上昇したことから，本薬を投与するも抗体価は下がらず，PP により抗体価は下がり回復。移植 8 日後の生検にて，軽度の AMR は認められた。
43	Shimoda Hepatogastroenterology 2009; 56(93): 1174-1177.	1 例(58 歳)	①移植 98 日前(当初予定の 14 日前)と 91 日前(同 7 日前)に 375mg/m^2 計 2 回→ドナー事情(潰瘍性大腸炎)により移植延期 ②移植 7 日前に 188mg/m^2 1 回	CPA(移植前は 1mg/kg，移植日から 2mg/kg，移植 21 日後から MMF 1000mg，45 日後から 500mg)/移植時から Tac(10-15ng/mL，移植 21 日後から 10ng/mL)/MP(移植日 1000mg から漸減)，移植 25 日後に PSL に切り替え 門注療法(移植後 3 週間)：PGE1/FOY/MP HBIG	PP を実施 脾摘を施行	移植 4 週後，移植臓器の機能良好。 AMR みられず(生検でも C4d 沈着陽性なし)，急性細胞性拒絶反応もなし。胆管も異常がないことを確認。2 年後の現在も HBV の再発なく経過するも，肺への多発性転移を移植 1 年 9 ヵ月後に確認。 移植肝の機能は，拒絶の兆候もなく極めて良好であった。

付録 2.7.3.6-6　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（2）症例報告

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
42	Soejima Clin Transplant 2013; 27(2): 227-231.	7 例 (年齢 25-69 歳)	移植 4-2 週前に 375mg/m^2 × 1	移植 7 日前から MMF(1-2g/日)/Tac(トラフ値，移植 1 ヵ月後まで 10-15ng/mL，3 ヵ月後まで 10ng/mL，1 年後まで 5-8ng/mL)/ステロイド(1g-20mg/日まで漸減し，移植 6-12 ヵ月後に中止)	PP(3-5 回)を実施 脾摘を施行	平均観察期間 852 日において，全例で生着したまま生存。 AMR なし。1 例で移植 71 日後に細胞関連型拒絶反応(ステロイド増量で回復)。
46	Takeda Transplant Proc 2009; 41(9): 3941-3944.	1 例 (47 歳， HCV 肝硬変レシピエントに HBc 抗体陽性ドナーからの移植)	移植 1 週前に 375mg/m^2(500mg)1 回	移植 14 日前から MMF(1000-2000mg/日)/移植 1 日後から Tac 動注療法(移植後 3 週間) : PGE1/MP	PP(移植前 2-3 回)を実施 脾摘を施行	移植後 AR みられず。
167	Matsuno Transplant Proc 2008; 40(8): 2497-2500.	5 例 (肝細胞癌患者 8 例中本薬投与，年齢 47-66 歳)	移植 7 日前 500mg 1 回	MMF(移植 7 日前から 1000-1500mg/日)/Tac(移植日から 7 日後までトラフ値 15ng/mL，8-21 日 10-15ng/mL，以降 5-10ng/mL)/MP(移植後 3 日間 48mg/日，1 ヵ月後 10mg/日まで減量) 動注療法 : PGE1(0.005-0.01μg/kg/分，移植日から移植 14 日後まで)	PP を実施 脾摘を施行(5 例中 4 例)	全例において，拒絶反応は認められなかった。腫瘍再発により死亡した 1 例以外は，肝機能を良好に保持したまま，ステロイド治療から離脱し，生存している。(生存期間 20-26 ヵ月)
168	三原 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2012- 2012; 63-69.	1 例 (年齢 38 歳)	移植 2-3 週前，7-10 日前，移植当日に 500 mg/body を投与。	移植 1 週前から Mz(200mg/日)，PSL(5mg/日)を投与開始。 移植時 MP 1000mg 移植直後から 1-3 週間，3 剤併用[PGE1(0.005-0.01γ)，FOY(1000mg/日)，MP(125mg/日から 50mg/日に漸減)]の門注療法を施行。 移植後から Mz(移植 20 日まで 200mg/日，移植 21 日以降 100-200mg/日)，Tac(5ng/mL トラフ値)，PSL(移植 20 日まで通常の使用方法，移植 21 日以降 5-10mg/日)。移植 450 日後から Tac(8-10ng/mL トラフ値)，MMF(1000mg/日)。	移植 1 週前から DFPP 及び移植後に DFPP を実施 移植時に脾摘を施行	移植 105 日後に退院するまでに急性細胞性拒絶反応，急性 AMR は認めなかった。 移植 30 ヵ月後まで胆管上皮構造は保たれ，原疾患(原発性硬化性胆管炎)の活動性の再発や拒絶を疑わせる所見は認めなかった。

付録 2.7.3.6-6　ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性に関する報告（国内）（参考資料）（続き）

（2）症例報告

番号	報告者 書誌情報	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		有効性
169	Yamada J Pediatr Surg 2006; 41(12): 1976-1979.	3 例 ①：24 歳 ②：13 歳 ③：9 歳	375mg/m^2 × 1-3 回	CPA(移植 7 日前から 21 日後まで, 以降 MMF)/Tac(移植当日から 7 日後までトラフ値 15-20 ng/mL，8-21 日後 10-15ng/mL，以降 5-10ng/mL)/MP(移植時 10mg/kg/日から 7 日後 0 5mg/kg/日まで漸減，以降 PSL0.5mg/kg/日) 門注療法(2 週間)： PGE1(0.005-0.01μg/kg/分)/MP(2-3mg/kg/日)/ FOY(1mg/kg/時)	PP(移植前：移植 7 日前より平均 6 回，移植後：1 例のみ抗体価上昇のため 5 回)を実施 脾摘を施行	追跡期間が 12 ヵ月から 123 ヵ月において，生着率及び生存率ともに 100%(移植 14 ヵ月，23 ヵ月，12 ヵ月後の時点で全例生存)。 細胞性拒絶反応及び AMR は認められていない。
170	Yoshizawa Transplant Proc 2005; 37(4): 1718-1719.	8 例 (年齢 29-65 歳，肝硬変 4 例，胆汁性肝硬変 3 例，ウィルソン病 1 例)	移植 2-14 日前に 375mg/m^2　1 回	動注療法:移植後 2-3 週間, PGE1(0.01γ)/MP(125mg/body) 免疫抑制療法：Tac/MP/CPA(2mg/kg/日を 2 週間静注，その後の 2 週間は経口投与)	PP(移植前)を実施	8 例全例で AMR，肝壊死，肝内胆管合併症は認めなかった。 平均観察期間 3.6 ヵ月(2-7 ヵ月)で，誤嚥性肺炎及び腸穿孔により 2 例が死亡したが，いずれも AMR との関連は否定された。
171	吉松 臨床外科 2009; 64: 107-111.	1 例 (年齢 21 歳)	移植 3 日前及び移植再灌流後 計 2 回	BXM(移植再灌流後及び移植 4 日後), MMF，Tac，MP，PSL (詳細記載はなし)	PP(3 回)を実施 脾摘を施行	経過は良好であり，拒絶反応は特に認めず，術後 9 日目に ICU から退室した。

略語：ABO-I, ABO 血液型不適合移植; AMR, 抗体関連型拒絶反応; AR, 急性拒絶反応; AZ, アザチオプリン; BXM, バシリキシマブ; CHDF, 持続血液透析濾過法; CPA, シクロホスファミド; CyA, シクロスポリン A; DFPP, 二重膜濾過血漿交換; DSG, 15-デオキシスパーガリン; FOY, ガベキサートメシル酸塩; HBc, B 型肝炎ウイルス核; HBIG, HBs ヒト免疫グロブリン; HBV, B 型肝炎ウイルス; HCV, C 型肝炎ウイルス; ICU, 集中治療室; IVIG, 静注免疫グロブリン; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; MP, メチルプレドニゾロン; Mz, ミゾリビン; NM, ナファモスタットメシル酸塩; PGE1, プロスタグランジン E1; PP, 血漿交換; PSL, プレドニゾロン／プレドニン; Tac, タクロリムス; T-Bil, 総ビリルビン.

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）

2.7.4　臨床的安全性

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
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
ALG	antilymphocyte globulin	抗リンパ球グロブリン
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
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AMR	antibody-mediated rejection	抗体関連型拒絶反応
ARDS	acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	antithymocyte globulin	抗胸腺細胞グロブリン
BK ウイルス（BKV）	BK virus	ヒトポリオーマウイルス BK
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
Ca	calcium	カルシウム
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis	持続的携行式腹膜還流
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	
CDS	core Data Sheet	中核データシート
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
Cl	chloride	クロール
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害剤

略語	英名	和名及び定義
CPA	cyclophosphamide	シクロホスファミド
CRP	c-reactive protein	C 反応性タンパク
cRMP	core risk management plan	中核医薬品リスク管理計画
CS	corticosteroid	コルチコステロイド
CyA	cyclosporine A	シクロスポリン A
DFPP	double filtration plasmapheresis	二重膜濾過血漿交換
DSG	15-deoxyspergualin	15-デオキシスパーガリン
EVR	everolimus	エベロリムス
FCXM	flow cytometry cross match	フローサイトクロスマッチ試験
FOY	gabexate mesilate	ガベキサートメシル酸塩
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎ウイルス核
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HLAi	human leukocyte antigen incompatible (positive)	HLA 抗体陽性（移植）
HTLV-1	human T-cell lymphotropic virus	ヒト T リンパ球好性ウイルス 1 型
IA	immuno adsorption	免疫吸着
ICU	intensive care unit	集中治療室
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-2R	interleukin-2 receptor	インターロイキン-2 受容体

略語	英名	和名及び定義
K	potassium（kalium）	カリウム
LCT	lymphocyte cytotoxicity test	リンパ球細胞傷害性試験
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議による国際医薬用語集
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MP	methylprednisolone	メチルプレドニゾロン
MPA	mycophenolic acid	ミコフェノール酸
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MRSA	methicillin-resistant Staphylococcus aureus	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MRSE	methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis	メチシリン耐性表皮ブドウ球菌
Mz	mizoribine	ミゾリビン
Na	sodium（natrium）	ナトリウム
NM	nafamostat mesilate	ナファモスタットメシル酸塩
PBRER	periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告書
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈形成術
PGE1	prostaglandin E1	プロスタグランジン E1
PP	plasmapheresis	血漿交換
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告書
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty	経皮的冠動脈形成術
PTCR	percutaneous transluminal coronary recanalization	経皮経管的冠動脈血栓溶解療法

略語	英名	和名及び定義
PTLD	posttransplantation lymphoproliferative disorder	移植後リンパ増殖性疾患
SIRS	systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群
SJS	stevens-johnson syndrome	スティーブンス・ジョンソン症候群・皮膚粘膜眼症候群
Tac	tacrolimus	タクロリムス
TEN	toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症

目次

2.7.4　臨床的安全性 8
2.7.4.1　医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1　安全性評価に使用した試験 8
2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法 9
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 13
2.7.4.1.2.1　ABO 血液型不適合腎移植（IDEC-C2B8-T1 試験） 13
2.7.4.1.2.2　ABO 血液型不適合腎移植（公表論文） 13
2.7.4.1.2.3　ABO 血液型不適合肝移植（国内使用実態調査） 18
2.7.4.1.2.4　ABO 血液型不適合肝移植（公表論文） 20
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 23
2.7.4.1.3.1　ABO 血液型不適合腎移植（IDEC-C2B8-T1 試験） 23
2.7.4.1.3.2　ABO 血液型不適合腎移植（公表論文） 26
2.7.4.1.3.3　ABO 血液型不適合肝移植（国内使用実態調査） 26
2.7.4.1.3.4　ABO 血液型不適合肝移植（公表論文） 27
2.7.4.2　有害事象 28
2.7.4.2.1　有害事象の解析 28
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 28
2.7.4.2.1.2　死亡 33
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 38
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 41
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 45
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 74
2.7.4.3　臨床検査値の評価 75
2.7.4.3.1　血液学的及び生化学的検査 75
2.7.4.3.2　末梢血 B 細胞，末梢血 T 細胞（再掲） 81
2.7.4.3.2.1　末梢血 B 細胞 81
2.7.4.3.2.2　末梢血 T 細胞 83
2.7.4.3.3　免疫グロブリン 85
2.7.4.4　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 86
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 87
2.7.4.5.1　内因性要因 87
2.7.4.5.1.1　小児に対する本薬投与の安全性について 87
2.7.4.5.2　外因性要因 89
2.7.4.5.2.1　投与量及び投与回数の違いによる本薬投与の安全性について 89

2.7.4.5.3　薬物相互作用 104
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 105
2.7.4.5.5　過量投与 105
2.7.4.5.6　薬物乱用 105
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 105
2.7.4.5.8　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 105
2.7.4.6　市販後データ 106
2.7.4.6.1　再審査期間中の安全性情報 107
2.7.4.6.1.1　再審査期間中の安全性情報概要 107
2.7.4.6.2　再審査期間終了後から現在までの安全性確保措置 108
2.7.4.6.3　定期的安全性最新報告書 109
2.7.4.6.3.1　定期的安全性最新報告書の概要 109
2.7.4.6.3.2　定期的安全性最新報告書における臓器移植の記載 111
2.7.4.6.4　市販後データの結論 112
2.7.4.7　付録 113

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に使用した試験

ABO 血液型不適合腎移植（以下，ABO-I KT）時の抗体関連型拒絶反応（以下，AMR）の抑制を目的としたリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下，本薬）投与の安全性は，国内で全薬工業株式会社が実施した IDEC-C2B8-T1 試験（表 2.7.4.1.1.1-1）により評価した。また，ABO-I KT に関する公表論文として，2015 年 1 月 7 日現在の「PubMed」で rituximab，ABO，incompatible，transplant，及び kidney 又は renal にて検索された 133 件の文献のうち，本薬が ABO-I KT 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 94 報（付録 2.7.4.7-1）のべ 1983 例（重複報告症例あり）により検討を行った。

ABO 血液型不適合肝移植（以下，ABO-I LT）時の AMR の抑制を目的とした本薬投与の安全性については，2013 年に ABO-I LT を実施した 15 施設からの報告をまとめた本薬の使用実態調査（表 2.7.4.1.1.1-2）に関する公表論文（以下，2013 年使用実態調査）[1)]と 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）[140)]に基づき検討した。また，ABO-I LT に関する公表論文として，2015 年 1 月 7 日現在の「PubMed」で rituximab，ABO，incompatible，transplant，及び liver にて検索された 50 件の文献のうち，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（付録 2.7.4.7-2）のべ 412 例により検討を行った。

IDEC-C2B8-T1 試験，2013 年使用実態調査，及び 2012 年使用実態調査の概要を 2.7.3 臨床的有効性（腎移植）2.7.3.1.1 及び 2.7.3 臨床的有効性（肝移植）2.7.3.1.1 に記載した。

表 2.7.4.1.1.1-1　本一変申請に使用した臨床試験（再掲）

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 2.7.4.1.1.1-2　本一変申請に使用した国内使用実態調査（再掲）

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[1)]	後方視的使用実態調査	—	ABO-I LT 患者	375 mg/m^2×1 500mg/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[140)]	後方視的使用実態調査	—	ABO-I LT 患者	375 mg/m^2×1 500mg/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)

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価方法

1. データカットオフ

安全性の評価には，ABO-I KT を対象とした IDEC-C2B8-T1 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの追跡データを使用した（表 2.7.4.1.1.2-1）。また ABO-I LT は，2013 年使用実態調査結果を使用した。

表 2.7.4.1.1.2-1　データカットオフ

IDEC-C2B8-T1 試験	治験終了まで追跡を実施。 [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）

2. 収集された安全性情報の概要

ABO-I KT を対象とした IDEC-C2B8-T1 試験及び 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いて収集された安全性情報の概要を表 2.7.4.1.1.2-2 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-2　収集された安全性情報の概要

IDEC-C2B8-T1 試験	有害事象の名称，発現日，投与後 24 時間以内に発現した有害事象（臨床検査値異常を除く），拒絶反応との関連性，重篤度（最大 Grade），重篤性，本薬との関連性，関連性がない場合の理由，有害事象に対する治療（治療，薬剤），転帰，転帰日。
2013 年使用実態調査	有害事象の種類，重症度，重篤度，発現時期，本薬との関連性，治療，転帰。
2012 年使用実態調査	治療が必要な細菌感染症，真菌感染症，サイトメガロウイルス感染症，本薬治療による有害事象。

3. 有害事象

ABO-I KT を対象とした IDEC-C2B8-T1 試験の有害事象の定義について表 2.7.4.1.1.2-3 に示した。また，薬物有害反応（被験薬と関連性が否定できない有害事象）の定義を表 2.7.4.1.1.2-4 に示し，有害事象名の読み替え方法を表 2.7.4.1.1.2-5 に示し，infusion reaction の定義を表 2.7.4.1.1.2-6 に，自他覚所見及び臨床検査値異常の定義を表 2.7.4.1.1.2-7 に示した。また，医師の判定とは別に施設外検閲会及び効果・安全性評価委員会が有害事象について評価を行い，実施医療機関の判定と，施設外検閲会及び効果・安全性評価委員会の評価・判定が異なる場合には，施設外検閲会及び効果・安全性評価委員会の判定を採用した。

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査，2012 年使用実態調査及びその他の公表論文については，文献の記載に従った。

公表論文の発現例数を集計するにあたり，発現件数のみが報告されている文献については，発現件数を発現例数として集計した。また，本薬を移植前脱感作療法に使用した症例数が報告されていない，HLA 不適合移植，又はクロスマッチ陽性移植等と症例数が合算されて報告されている場合は，合算された症例数で集計した。特別な患者集団及び状況下における安全性の集計に際して，部分集団における症例数，又は安全性情報が公表文献から明確に判断できない場合には，集計対象から除外した。

表 2.7.4.1.1.2-3　有害事象の定義

IDEC-C2B8-T1 試験	① 本治験に登録された症例における，意図しない医療上の出来事で，治療との関連性は問わない。すなわち，薬剤の使用に関連する，関連しないに係わらず，あらゆる好ましくない，意図しない兆候，症状，疾病，施設正常値から逸脱した臨床検査値とした。ただし，「抗 A 抗 B 血液型抗体」，「抗ドナー抗体」，「eGFR」は有害事象としなかった。 ② 臨床検査値異常は施設正常値から逸脱したものとする。なお，施設正常値が設定されていない臨床検査値は，治験責任医師又は治験分担医師が臨床検査値異常と判断したものとする。

参照: 5.3.5.2-1　9.5.1.1.7 より作成。

表 2.7.4.1.1.2-4　薬物有害反応（被験薬と関連性が否定できない有害事象）の定義

IDEC-C2B8-T1 試験	有害事象のうち，本薬との関連性がある事象。本薬との関連性について「関連有り」，又は「不明」と判定された事象とした。 なお，本薬との関連性が否定できない場合は「関連性有り」とした。

参照: 5.3.5.2-1　9.5.1.1.7 より作成。

表 2.7.4.1.1.2-5　有害事象名の読み替え

IDEC-C2B8-T1 試験	MedDRA/J version16.1(MedDRA/J 16.1)

表 2.7.4.1.1.2-6　Infusion reaction の定義

IDEC-C2B8-T1 試験	本薬投与開始から 24 時間以内に発現した自他覚所見で，本薬以外の原因が明らかである事象を除き，本薬との関連性が否定できないと考えられる事象。

参照: 5.3.5.2-1　9.5.1.1.7 より作成。

表 2.7.4.1.1.2-7　自他覚所見及び臨床検査値異常の定義

IDEC-C2B8-T1 試験	臨床検査は，治験実施計画書で規定された一般臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），末梢血 B／T 細胞検査，及び血清免疫グロブリンと定義し，臨床検査値異常はこれらの臨床検査に関する有害事象について MedDRA/J を用いて読み替えを行い，器官別大分類が「臨床検査」に該当する事象とした。 自他覚所見は，有害事象のうち臨床検査値異常に該当しない全ての事象とした。

参照: 5.3.5.2-1　9.5.1.1.7 より作成。

4.　重篤な有害事象

ABO-I KT を対象とした IDEC-C2B8-T1 試験及び ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査，2012 年使用実態調査及び公表論文における重篤な有害事象の定義について表 2.7.4.1.1.2-8 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-8　重篤な有害事象の定義

IDEC-C2B8-T1 試験	以下の基準の 1 つ以上を満たす事象 ① 死亡 ② 死亡につながるおそれのある事象 ③ 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる場合 ■　入院は，計画されていない一泊以上の入院とした。 ■　検査を行うための入院，及び副作用が治癒又は軽快しているものの経過観察をするための入院は含まないとした。 ④ 障害 ⑤ 障害につながるおそれのある事象 ⑥ 上記①～⑤までに掲げる症例に準じて重篤であると医師が認めた事象 ⑦ 後世代における先天性の疾病又は異常
2013 年使用実態調査	死亡又は死亡のおそれ，入院又は入院の延長，障害又は障害のおそれ，先天異常の場合。
2012 年使用実態調査	規定なし。
公表論文	公表論文の定義に従った。

参照: 5.3.5.2-1　9.5.1.1.7 より作成。

5.　重症度

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，2012 年使用実態調査及び公表論文における重症度の定義について表 2.7.4.1.1.2-9 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-9　重症度の定義

IDEC-C2B8-T1 試験	「有害事象共通用語規準 ver.4.0 日本語訳 JCOG 版（2011 年 4 月 25 日）」（以下，CTCAE v4）を用いて判定した。
2013 年使用実態調査	「有害事象共通用語規準 ver.4.0 日本語訳 JCOG 版（2014 年 9 月 20 日）」（以下，CTCAE v4）を用いて判定した。
2012 年使用実態調査	規定なし。
公表論文	公表論文の定義に従った。

参照: 5.3.5.2-1　9.5.1.1.7 より作成。

6.　関連性

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，2012 年使用実態調査及び公表論文における関連性の定義について表 2.7.4.1.1.2-10 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-10　関連性の定義

IDEC-C2B8-T1 試験	当該有害事象が本薬に関連している合理的な可能性がある場合は「関連あり」，合理的な可能性がない場合には「関連なし」，どちらともいえないものを「不明」とした。「関連なし」と判断された場合は以下の①～⑦のうち最も可能性が高い理由を症例報告書に記録した。 ①原疾患（腎不全，又は腎不全の原因疾患）によるもの ②合併症，又は他の有害事象によるもの（事象名を記載する） ③透析によるもの ④腎移植によるもの ⑤免疫抑制剤以外の併用療法によるもの（治療，薬剤の記録を記載する） ⑥治験で使用したその他の免疫抑制剤によるもの（薬剤名を記載する） ⑦その他（理由を記載する）
2013 年使用実態調査	本薬と有害事象の関連性は担当医が判断した。
2012 年使用実態調査	公表論文の内容に従った。
公表論文	公表論文の内容に従った。

参照: 5.3.5.2-1　9.5.1.1.7 より作成。

7.　安全性情報の報告期間

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，2012 年使用実態調査及び公表論文における安全性の報告期間について表 2.7.4.1.1.2-11 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-11　安全性情報の報告期間

IDEC-C2B8-T1 試験	症例登録日から治験終了日までに発生した有害事象，薬物有害反応，臨床検査値異常を報告した。 本薬との関連性が否定できない「重篤な有害事象（表 2.7.4.1.1.2-8）」に該当する有害事象について，当該症例の治験終了時又は中止時に継続している場合は，当該有害事象が回復した時点，治験責任医師又は治験分担医師が臨床上問題ないと判断した時点，後遺症と判断した時点，又は当該症例の死亡までのいずれか早い時期まで追跡した。症例報告書に記載した全ての有害事象のうち上記に該当しない事象については，当該有害事象が回復した時点，当該症例の治験終了時，又は死亡までのいずれか早い時期まで追跡した。
2013 年使用実態調査	調査票を回収することで安全性情報を収集し，公表論文で報告された内容とした。
2012 年使用実態調査	調査票を回収することで安全性情報を収集し，公表論文で報告された内容とした。
公表論文	公表論文で報告された内容とした。

参照: 5.3.5.2-1　9.5.1.1.7 より作成。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　ABO 血液型不適合腎移植（IDEC-C2B8-T1 試験）

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（症例 No.1）及びドナーの事情（症例 No.20）により本薬の 2 回目投与前に治験を中止した。

被験者の体表面積の変化による本薬投与量の変更は行わないこととされていたため，全例で実施計画書に規定された量（375 mg/m^2/回）の投与が行われた。

2.7.4.1.2.2　ABO 血液型不適合腎移植（公表論文）

ABO-I KT 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表 2.7.4.1.2.2-1 に示した。

表 2.7.4.1.2.2-1　ABO-I KT に関する公表論文の脱感作療法と免疫抑制療法の概要

報告国	報告者（報告年）	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	文献番号
日本	甲斐ら	1 例	移植 79 日前，73 日前に 375 mg/m^2 を 2 回投与。	CyA，MMF，MP，BXM，DFPP，脾摘。	36
日本	Tanabe ら	37 例	移植 7 日前に本薬 200～500 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP。	52
日本	Toki ら	5 例	10，15，35，150，300 mg/m^2 を移植 13 日前～移植 3 日前に単回投与。1 例は移植 1 日後に 100 mg/m^2 を追加。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP，脾摘。	19
日本	渕之上ら	①4 例 ②30 例	①移植 21 日前，14 日前及び 8 日前に 375 mg/m^2 を投与(1 例は 4 回投与)。 ②移植 7 日前 100 mg/body，200 mg/body，又は 500 mg/body を投与。	①Tac/CyA，MMF，MP，DFPP，脾摘。 ②Tac/CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP。	33
日本	Tanabe ら	24 例	移植 7 日前に 500 mg/body を投与。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP/PP。	47
日本	Takagi ら	78 例	移植 7 日前に 1 回投与。 200 mg/body：50 例 300 mg/body：1 例 500 mg/body：27 例	Tac，MMF/Mz，MP，PSL，BXM，DFPP。	73
日本	三宮ら	51 例	移植 6 日前に 1 回投与。 500 mg/body：11 例 200 mg/body：13 例 100 mg/body 又は 200 mg/body：27 例	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP。	55

表 2.7.4.1.2.2-1　ABO-I KT に関する公表論文の脱感作療法と免疫抑制療法の概要（続き）

報告国	報告者 (報告年)	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法, 免疫抑制療法の種類	文献 番号
日本	Fuchinoue ら	50 例	移植前に 1 回～3 回投与。 100 mg/body：6 例 200 mg/body：26 例 500 -1000 mg/body：18 例	Tac/CyA，MMF，ステロイド，BXM，DFPP/PP，脾摘。	54
日本	Shirakawa ら	74 例	移植 7～5 日前に 1 回投与。 ①500mg/body：24 例 ②200 mg/body：50 例	Tac, MMF, MP, BXM, DFPP。	10
日本	Shirai ら	2 例	①100 mg/body：1 例 ②200 mg/body：1 例	Tac, MMF, MP, BXM, DFPP。	93
日本	Kohei ら	57 例	移植 7 日前に 200 mg/body を 1 回投与。	Tac, MMF, MP, BXM, DFPP。	11
日本	Ishida ら	52 例	移植 10 日～5 日前に 150 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，MP，BXM	48
日本	Sawada ら	4 例	3 例は移植 21 日前，14 日前, 及び 8 日前に 375 mg/m^2 を投与。 1 例は 375 mg/m^2 を週 1 回，4 回投与。	Tac+MMF+ALG+MP 又は CyA+MMF+MP+BXM，脾摘，DFPP。	32
日本	Imamura ら	1 例	移植 14 日前及び 7 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MP，MMF，DSG，IVIG，PP，DFPP。	37
日本	内田ら	3 例	移植 2 週前及び移植当日に 150 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，ステロイド，BXM，PP/DFPP，脾摘。	127
日本	Uchida ら	3 例	移植 2 週前及び移植当日に 150 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，BXM, PP/DFPP, 脾摘。	128
日本	Uchida ら	5 例	移植 14 日前及び移植当日に 150 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，PP，DFPP，脾摘。	129
日本	Uchida ら	4 例	移植 2 週前に 150 mg/m^2 を投与，又は移植 2 週前及び移植当日に 150 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，PP，DFPP，脾摘。	130
日本	Kabei ら	25 例	移植 2 週前に 150 mg/m^2 を投与，又は移植 14 日前及び移植当日に 150 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，ステロイド，BXM，PP，脾摘。	12
日本	原田ら	1 例	移植 6 日前 50 mg/m^2 を投与。	Tac, MMF, MP, BXM, PP，脾摘。	135
日本	三浦ら	8 例	①移植 8 日前に 375 mg/m^2 及び 1 日前 100 mg/m^2 を投与(2 例)。 ②移植 7 日前及び 1 日前に 50 mg/m^2 を投与(4 例)。 ③移植 8 日前及び 1 日前に 100 mg/body を投与(2 例)。	Tac，MMF，MP，DFPP/PP，脾摘。	138
日本	齋藤ら	3 例	移植 7 日前に 100 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP/PSL，BXM，FOY，DFPP，PP，脾摘。	20
日本	齋藤ら	12 例	移植 14 日前及び 1 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，DFPP。	131

表 2.7.4.1.2.2-1　ABO-I KT に関する公表論文の脱感作療法と免疫抑制療法の概要（続き）

報告国	報告者 (報告年)	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法, 免疫抑制療法の種類	文献 番号
日本	中川ら	42 例	移植 14 日前及び 2 日前に投与。 ①375 mg/m^2：13 例 ②100 mg/m^2：11 例 ③100 mg/body：18 例	Tac/CyA，MMF，MP，DFPP/PP/IA。	9
日本	Saito ら	6 例	移植 2 週前及び前日に 375 mg/m^2 を投与。	CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP。	85
日本	齋藤ら	19 例	移植 14 日前及び 1 日前に投与。 ①375 mg/m^2：13 例 ②100 mg/m^2：6 例	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP，IA。	8
日本	Fujii ら	1 例	移植前に投与(投与量不明)。 移植 2 日後に CD19 細胞数が増加したため，100 mg/body を投与。	Tac, MMF, MP, BXM, PP，脾摘。	136
日本	伊禮ら	1 例	移植 21 日前に 500 mg/body，移植当日に 100 mg/body を投与。	Tac, MMF, MP, BXM, DFPP/PP。	38
日本	篠森ら	5 例	移植 1 週前に投与。 ①375 mg/m^2：1 例 ②200 mg/m^2：4 例	Tac, MMF, MP, BXM, DFPP，PP。	133
日本	Chikaraishi ら	8 例	移植 8 日前及び 1 日前に 100 mg/body を投与。	Tac, MMF, MP, BXM, DFPP，PP。	21
日本	吉村ら	8 例	移植の 14 日前及び 7 日前に 2 回投与。 ①500 mg/body：2 例 ②250 mg/body：1 例 ③200 mg/body：4 例 ④200 mg/body+100 mg/body：1 例	Tac/CyA，MMF，PSL，Mz，BXM，DFPP，PP，脾摘。	39
日本	岡本ら	24 例	移植 14 日前及び 7 日前に 200 mg/body 投与。	Tac/CyA，MMF，PSL，Mz，BXM，DFPP/PP。	80
日本	松本ら	1 例	移植 13 日前に 300 mg/body を投与。	Tac, MMF, PSL, BXM, DFPP，PP。	137
日本	Yoshimura ら	24 例	移植 14 日前及び 7 日前に 200 mg/body を投与。	Tac/CyA，MMF，Mz，PSL，BXM，DFPP/PP，NM。	81
日本	渡井ら	38 例	移植 14 日前及び 1 日前に 200 mg/body 投与。	Tac/CyA，MMF，PSL，DFPP。	57
日本	打田ら	17 例	移植 14 日前，移植 1 日前に 200 mg/body を投与。	Tac/CyA, MMF, MPA, PSL，MP，BXM，DFPP。	49
日本	Yamanaga ら	83 例	移植 14 日前及び移植 1 日、前に 200 mg/body を投与，又は移植 1 日前に 200 mg/body を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，PSL，BXM，DFPP。	56
日本	Ashimine ら	30 例	移植前に 200 mg/body を 2 回投与。	Tac/CyA，MMF/CPA/AZ/Mz/EVR，MP，PSL，MP，DFPP。	72

表 2.7.4.1.2.2-1　ABO-I KT に関する公表論文の脱感作療法と免疫抑制療法の概要（続き）

報告国	報告者 (報告年)	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法, 免疫抑制療法の種類	文献 番号
日本	伊藤ら	3 例	移植 14 日前に 200 mg/body 投与。	Tac/CyA，MMF，MP，PSL，BXM，DFPP，PP，膵体尾部切除。	125
日本	剣持ら	9 例	移植 14 日前に 200 mg/body を投与。	Tac，MMF，MP，PSL，BXM，DFPP，PP。	50
日本	Otsuki ら	1 例	移植 14 日前に 200 mg/kg を投与。（原著の記載）	Tac，MMF，PDN，DFPP，PP。	172
日本	Miura ら	1 例	移植 7 日前及び 1 日前に 50mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP，PP，IVIG。	139
日本	上田ら	1 例	移植 2 週間前及び前日に 100 mg/body を投与。	Tac, CyA, EVR, MMF, PSL, DFPP, PP, IVIG。	126
日本	Nishikawa ら	1 例	導入療法として本薬を使用。 （投与情報なし）	Tac, MMF, MP, BXM, PP。	134
日本	Ishikawa ら	25 例 (脾摘又は本薬投与)	移植前に 200～300 mg/body を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，BXM, DFPP/PP, 脾摘。	123
日本	Ishikawa ら	25 例 (脾摘又は本薬投与)	移植前に 200～300 mg/body を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，BXM, DFPP/PP, 脾摘。	91
日本	Hatakeyama ら	13 例	移植 3 週前に 100 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，NM，サルポグレラート塩酸塩，DFPP，PP。	53
米国	Sonnenday ら	6 例	移植 2 日前又は 1 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，MP，PSL，daclizumab，PP。	112
米国	Kaplan ら	4 例	移植 1 日前に 500 mg/body を投与。	Tac，micophenolate，ステロイド, PP, IVIG, ATG。	107
米国	Grim ら	8 例	500 mg/body を 1 回投与。	PP，ATG，IVIG。 移植前脾摘 3 例。	60
米国	Sivakumaran ら	10 例	PP 開始 1 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac, MMF/MPA, PDN, MP，alemtuzumab/declizumab, PP, IVIG。	58
米国	Kahwaji ら	26 例	移植 3 週前に 1000 mg/body を投与。	Tac，MMF，PSL，PP，IVIG，IA。	84
米国	Turza ら	8 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	MMF，PP，IVIG。	95
スウェーデン	Tydén ら	4 例	移植 10 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	117
スウェーデン	Tydén ら	11 例	IA4～2 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	118
スウェーデン	Tydén ら	12 例	移植 10 日前に 375 mg/ m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	119
スウェーデン	Tydén ら	21 例	移植 30 日前に 375 mg/ m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	120
スウェーデン，イギリス	Nordén ら	8 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF/MPA，ステロイド，IA。	108
スウェーデン ドイツ	Tydén ら	60 例	IA4 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL/PDN，IA，IVIG。	65

表 2.7.4.1.2.2-1　ABO-I KT に関する公表論文の脱感作療法と免疫抑制療法の概要（続き）

報告国	報告者 (報告年)	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法, 免疫抑制療法の種類	文献 番号
スウェーデン	Genberg ら	20 例 (小児 5 例を含む)	移植 30 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 成人 2 例は 2 回投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	5
スウェーデン	Genberg ら	15 例	移植 30 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	77
スウェーデン	Genberg ら	50 例	移植 30 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，CS，IA，IVIG。	94
ドイツ	Ahlenstiel ら	1 例	移植 21 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	34
ドイツ	Donauer ら	11 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PDN，IA，IVIG。	99
ドイツ	Wilpert ら	22 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MPA，PDN，IA，IVIG。	67
ドイツ	Wilpert ら	27 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MPA，PDN，BXM，IA，IVIG。	68
ドイツ	Wilpert ら	40 例	移植前 4 週以内に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac, MMF/MPA, PDN, BXM，IA，IVIG。	69
ドイツ	Habicht ら	21 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，MP，IA，IVIG。	61
ドイツ	Geyer ら	1 例	移植前に 1 回投与（投与量不明）。	Tac，MPA，PDN，BXM，sirolimus，IA，IVIG。	100
ドイツ	Schaefer ら	3 例	375 mg/m^2 を 1 回投与。 ①移植 24 日前 ②移植 1 日前 ③移植 44 日前	Tac, MMF, MP, BXM, IA，IVIG。	109
ドイツ	Hickstein ら	1 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac, MMF, PSL, BXM, IA，IVIG。	103
台湾	Tsai ら	1 例	移植当日に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，MP，sirolimus，DFPP。	115
台湾	Tsai ら	2 例	移植 14 日前及び移植再灌流 1 時間前に 200 mg/body を投与。	CyA，MMF，MP，DFPP。	173
オーストラリア	Cohney ら	1 例	移植 5 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，daclizumab，PP，IA，IVIG。	97
オーストリア	Haidinger ら	4 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，DX，IA，IVIG。	102
デンマーク	Just ら	1 例	移植 42 日前に 1 回投与。	Tac, MMF, PSL, BXM, IA，IVIG。	106
デンマーク	Schousboe ら	11 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	110
マケドニア	Ivanovski ら	2 例	移植 15～10 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	CyA，MMF，PSL，daclizumab，PP，IVIG。	105
セルビア	Ignjatović ら	12 例	移植 14 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，PP，IA。 Daclizumab は 4 例に投与。	104
トルコ	Tuncer ら	5 例	移植 4～3 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，IA，simvastatin。	116

表 2.7.4.1.2.2-1　ABO-I KT に関する公表論文の脱感作療法と免疫抑制療法の概要（続き）

報告国	報告者（報告年）	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	文献番号
英国	Thalgahagoda ら	1 例	移植 4 週間前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，MP，DFPP，IVIG。	113
英国	Barnett ら	52 例	移植 4 週前に 375 mg/ m^2 を 1 回投与。	①Tac，MMF，ステロイド，BXM，IA，IVIG。 ②Tac，MMF，ステロイド，BXM，IA。 ③Tac，MMF，MP，ステロイド，BXM，IA。	76
オランダ	de Weerd ら	1 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PDN，PP，IA，IVIG。	98
オランダ	van Agteren ら	50 例	移植 1 ヵ月前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MPA，PDN，IA，IVIG。	71
スペイン	Oppenheimer ら	11 例	移植 8 日前以前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac, MMF/MPA, PDN, BXM/ATG, IA, IVIG。	64
韓国	Baek ら	46 例	移植 10～7 日前に 200 mg/body 又は 500 mg/body を 1 回投与。	Tac, MMF, MP, BXM, PP。	75
韓国	Chung ら	32 例	移植 30 日前に 1 回投与。 ①375 mg/m^2：15 例 ②100 mg/m^2：17 例	Tac，MMF，ステロイド，BXM，PP，IVIG。	7
韓国	Chung ら	14 例	①移植 30 日前に 375 mg/m^2 を 1 回：6 例 ②移植 30 日前及び 7 日前に 375 mg/m^2 を 2 回：3 例 ③移植 30 日前に 100 mg/m^2 を 1 回：5 例	Tac, MMF, PSL, BXM, PP，IVIG。 ①のうち 1 例のみ bortezomib を 2 回	174
韓国	Kong ら	118 例	移植前に 375 mg/m^2，500 mg/body，200 mg/body 又は 100 mg/m^2 を投与	Tac/CyA, MMF, IL-2R 阻害剤/ATG，PP，IVIG。	62
韓国	Han ら	13 例	移植 2 週前に 200 mg/m^2 を投与。	Tac, MMF, CS, DFPP。	101
韓国	Won ら	95 例	PP 開始前に 1 回投与。 ①200 mg/body：78 例 ②500 mg/body：17 例	Tac，MMF，ステロイド，BXM，PP。	70
イタリア	Silvestre ら	10 例	移植 1 ヵ月前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac, MMF, MP, BXM, ATG，PP。	111
サウジアラビア	Al Meshari ら	39 例	移植 7 日前以前に 500 mg/body を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，MP，ATG，IVIG，PP。	90
スイス	Oettl ら	10 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PDN，BXM，IA，IVIG。	2

*:ABO 血液型不適合移植に対し本薬を使用した症例数。

2.7.4.1.2.3　ABO 血液型不適合肝移植（国内使用実態調査）

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）が報告された。

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。標準外レジメの投与量については，300 mg/body を投与した 1 例が移植前に脾機能亢進による汎血球減少が原因と考えられる感染の傾向があり減量した。その他の 4 例は移植当時の施設の規定投与量であった。375 mg/m^2 が投与された 12 例の本薬投与量は全例で 500 mg/body を超えていた（平均 607±75 mg/body，範囲 509~726 mg/body）（2.7.3 臨床的有効性（肝移植）図 2.7.3.3.1.4-1 参照）。成人患者 33 例において，本薬の投与回数に関しては，2 回投与が 4 例（12%），1 回投与が 29 例（88%）であり，2 回投与した患者については，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。2 回投与の 4 例の投与状況は表 2.7.4.1.2.3-1 のとおりであった。また，投与時期は医療機関で予め規定されており，1 週間前投与が 1 施設，2 週間前投与が 12 施設，3 週間前投与が 1 施設，2～4 週間前投与が 1 施設であった。15 施設中 14 施設（93%）が移植術の 2 週間以上前の本薬投与を規定していた。33 例中 18 例で医療機関の施設及び人的資源，手術スケジュールと緊急手術実施の影響，患者の状態により投与日が変更されていた。

成人症例 33 例において，移植術前に 22 例（67%）に免疫抑制剤が投与され，使用割合はタクロリムス 9 例（27%），ミコフェノール酸モフェチル 19 例（58%），ミゾリビン 2 例（6%）であった（2.7.3 臨床的有効性（肝移植）表 2.7.3.3.1.5-1 参照）。

脾摘は以前に施行された患者も含めて 23 例（70%）に，持続注入療法は 11 例（33%）に施行された。術前血液浄化法は 25 例（76%）に行われ，施行回数の中央値は 2 回（0～6 回）であった。移植術前に IVIG，抗リンパ球及び抗 IL-2R 抗体は投与されなかった。

移植術後，全例に免疫抑制剤が投与され，タクロリムスが 32 例（97%），シクロスポリンが 1 例（3%），ミコフェノール酸モフェチルが 33 例（100%），IVIG が 12 例（36%）であった。

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。

表 2.7.4.1.2.3-1　本薬を 2 回投与した症例の投与状況とその理由

	投与状況	投与理由
1	移植 98 日前に 500 mg/body 及び移植 7 日前に 300 mg/body	移植前の転院と CD19 陽性細胞高値（1%以上）
2	移植 16 日前，及び移植 6 日前に 300 mg/body	移植前の転院と CD19 陽性細胞高値（1%以上）
3	移植 23 日前に 500 mg/body，及び移植 1 日前に 300 mg/body	術前抗体価高値（8000 倍）
4	移植 14 日前，及び移植 7 日前に 100 mg/body	施設の規定

ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査において，381 例中本薬を投与された患者が 259 例，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。

また，本薬投与量と投与回数により患者を区分した場合（2.7.3 臨床的有効性（肝移植）表 2.7.3.3.1.4-2 参照），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 以下を 1 回投与する方法も比較的多く採用されていた（23.2%）。

また，解析を行った 381 例において（2.7.3 臨床的有効性（肝移植）表 2.7.3.3.1.5-2 参照），2 剤併用（CNI 及びステロイド剤，36 例（9.4%））又は 3 剤併用（CNI，ステロイド剤及び代謝拮抗剤，345 例（90.6%））による免疫抑制療法が行われた。CNI としては，タクロリムスが 364 例（95.5%），シクロスポリンが 13 例（3.4%）に投与され，不明が 4 例であった。代謝拮抗剤としては，シクロホスファミドが 137 例（36.0%），ミコフェノール酸モフェチルが 286 例（75.1%），アザチオプリンが 18 例（4.7%），ミゾリビンが 20 例（5.2%）に投与され，不明が 4 例であった。シクロホスファミドを投与した 105 例で他の代謝拮抗剤への変更が行われた。

局所注入療法実施が 312 例（81.9%），脾摘実施が 241 例（63.3%），移植前 IVIG 投与が 6 例（1.6%），移植後 IVIG 投与が 56 例（14.7%），抗リンパ球抗体投与が 36 例（9.4%），血漿交換実施が 320 例（84.0%），血漿交換の回数は，0 回が 47 例（12.3%），1 回が 68 例（17.8%），2 回が 89 例（23.4%），3 回が 93 例（24.4%），4 回が 28 例（7.3%），5 回以上が 28 例（7.3%）であった。抗リンパ球抗体投与の 36 例については，15 例（3.9%）が抗リンパ球グロブリンの投与，18 例（4.7%）が抗 IL-2 受容体抗体，ムロモナブ-CD3 が 2 例（0.5%），不明が 1 例であった。

本薬を投与した 259 例において，局所注入療法実施が 218 例（84.2%），脾摘実施が 169 例（65.3%），抗リンパ球抗体投与が 15 例（5.8%），移植後 IVIG 投与が 45 例（17.4%）であった。また，併用した治療法により 259 例を分類した場合，本薬のみ投与群（R 群，10 例，3.9%），本薬投与と脾摘群（RS 群，30 例，11.6%），本薬と局所注入療法（RI 群，81 例，31.3%），本薬と脾摘及び局所注入療法群（RIS 群，137 例，52.9%）であった。

2.7.4.1.2.4　ABO 血液型不適合肝移植（公表論文）

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表 2.7.4.1.2.4-1 に示した。

表 2.7.4.1.2.4-1　ABO-I LT に関する公表論文の脱感作療法と免疫抑制療法の概要

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法， 免疫抑制療法の種類	文献 番号
日本	Usui ら	3 例	移植 21 日前，14 日前，7 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP/PSL，PP，脾摘。 肝動脈注入：PGE1，MP，ヘパリン。 門脈内注入：protease inhibitor。	30
日本	Matsuno ら	5 例	移植 7 日前に 500 mg/body を投与。	Tac，MMF，MP，PP，脾摘。 肝動脈注入：PGE1。	167
日本	吉松ら	1 例	移植 3 日前及び移植直後に投与。	Tac，MMF，MP，PSL，BXM，PP，脾摘。	171
日本	Ikegami ら	5 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 ①移植 3 日前：2 例 ②移植 22 日前：1 例 ③移植 29 日前：1 例 ④移植 36 日前：1 例	Tac/CyA，MMF，MP/PSL，PP，IVIG。IVIG(4 例) 門脈内注入(1 例)：NM，PGE1，MP。	31
日本	Uchiyama ら	15 例	移植 21 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，PP，IVIG，脾摘。	18
日本	Soejima ら	7 例	移植 4～2 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，ステロイド，PP，脾摘。	42
日本	副島ら	11 例	①不明：1 例 ②移植 3～2 週間前に 375 mg/m^2 を 1 回投与：10 例。	肝動脈注入，PP，脾摘：1 例。 Tac/CyA，MMF，ステロイド，PP，脾摘：10 例。	149
日本	Yamada ら	3 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1～3 回投与。	Tac，CPA/MMF，MP/PSL，PP，脾摘。 門脈内注入：PGE1，MP，FOY。	169
日本	篠田ら	12 例	移植 21 日前，7 日前，移植当日に 500 mg/body を投与。	Tac/CyA，CPA/Mz，PSL/MP/ステロイド，DFPP，脾摘。 門脈内注入：PGE1，FOY，MP。	155
日本	日比ら	13 例	移植 3～2 週前，10～7 日前及び当日に 500 mg/body を 3 回投与。	Tac/CyA，MMF/Mz，MP/PSL，PP，脾摘。 門脈内注入：PGE1，FOY，MP。	148
日本	三原ら	1 例	移植 3～2 週前，10-7 日前及び当日に 500 mg/body を投与。	Tac，MMF，Mz，PSL，MP，DFPP，脾摘。 門脈内注入：PGE1，FOY，MP。	168

表 2.7.4.1.2.4-1　ABO-I LT に関する公表論文の脱感作療法と免疫抑制療法の概要（続き）

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法， 免疫抑制療法の種類	文献 番号
日本	Umemura ら	1 例	移植 2 週前及び移植直後に 375 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF/Mz，PSL，脾摘。 門脈内注入：PGE1，FOY，MP，HBIG，エンテカビル。	45
日本	Takeda ら	1 例	移植 1 週前に 375 mg/m^2(500mg)を投与。	Tac，MMF，PP，脾摘。 肝動脈注入：PGE1，MP。	46
日本	Yoshizawa ら	8 例	移植 14～2 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，CPA，MP，PP。 肝動脈注入：PGE1，MP。	170
日本	Egawa ら	13 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 ①移植 7 日前以降：8 例 ②移植 7 日前以前：5 例	Tac，MMF/CPA，CS，PP。 脾摘：4 例。 肝動脈注入：PGE1，MP。	15
日本	Raut ら	37 例	①移植前平均 17.6 日に平均 329.6 mg/body(脾摘実施例)。 ②移植前平均 26.6 日に平均 320.0 mg/body(脾摘未実施例)。	Tac，MMF，PSL，PP。 脾摘：27 例。 肝動脈注入：PGE1，CPA，MP。	17
日本	Okada ら	のべ 12 例 (11 例のうち 1 例は 2 回移植実施)	移植前に 1 回投与。 ① 移植 2 週前に 375 mg/m^2：2 例 ②移植 2 週前に 50 mg/m^2：2 例 ③ 移植 3 週前に 200 mg/m^2：8 例	Tac, MMF, MP, PGE1, NM，PP。 脾摘：5 歳以上。	146
ポルトガル	Mendes ら	2 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1～4 回投与。	Tac，MMF，MP/PSL，BXM，PP，IVIG。	161
韓国	Kim ら	3 例	移植 15 日前及び 8 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP/PSL，BXM ，PP，IVIG。 肝動脈注入：PGEl，MP，FOY。	24
韓国	Song ら	10 例	移植 2 週前に 375 mg/m^2 を投与。	CPA/MMF，MP，PP。 肝動脈注入(9 例)：PGEl，MP。 門脈注入(1 例)：PGEl，MP。	163
韓国	Kim ら	22 例	移植 2 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，CPA，ステロイド，MP，BXM，PGEl，FOY，PP。	157
韓国	Song ら	142 例	移植 3～2 週前に 300 mg/m^2 を 1 回投与。	CNI，CPA，MMF，CS，BXM，PP。 移植片への局所投与。	153
韓国	Lee ら	15 例	移植 2 週前に 300 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，ステロイド，PP，IVIG。	25
韓国	Kim ら	14 例	移植 7 日以前に 300 mg/m^2 又は 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，ステロイド，PP，IVIG。 脾摘 1 例。	160

表 2.7.4.1.2.4-1　ABO-I LT に関する公表論文の脱感作療法と免疫抑制療法の概要（続き）

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	文献番号
韓国	Lee ら	20 例	移植 2 週前に 300 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，CS，BXM，PP，IVIG。	151
インド	Soin ら	1 例	移植 4 週前に 100 mg/body を投与。	Tac，MMF，PSL，PP，IVIG。	162
中国	Shen ら	35 例	移植開始時に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，CS，BXM，PP，IVIG。	14

*:ABO 血液型不適合移植に対し本薬を使用した症例数。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　ABO 血液型不適合腎移植（IDEC-C2B8-T1 試験）

IDEC-C2B8-T1 試験の安全性に関連する選択・除外基準を表 2.7.4.1.3.1-1 に示した。

表 2.7.4.1.3.1-1　IDEC-C2B8-T1 試験の安全性に関連する選択・除外基準

レシピエント	
選択基準	1. ABO 血液型不適合腎移植が計画されている末期腎不全（慢性腎臓病（CKD）の病期（ステージ）が第 4 期，第 5 期）の症例 2. 同意取得時の年齢が満 16 歳以上，満 74 歳以下の症例 3. 腎臓以外の主要臓器の機能が保持されている症例 ① 血液：好中球数≥1.5×10^3/μL，血小板数≥10.0×10^4/μL，Hb≥8.0 g/dL ② 肝臓：AST（GOT）≤3.0×施設正常値上限，ALT（GPT）≤3.0×施設正常値上限，総ビリルビン≤2.0 mg/dL（34 μmol/L） ③ 心臓・肺臓の機能が保持されていると判断できる症例 4. 少なくとも 12 ヵ月以上生存・観察が可能と推定される症例 5. 初回 IDEC-C2B8 投与時に入院可能な症例（初回 IDEC-C2B8 投与当日から 1 泊 2 日の入院）
除外基準	1. プレドニゾロン，メチルプレドニゾロン，ミコフェノール酸モフェチル，バシリキシマブのいずれか 1 つ以上の薬剤が禁忌，又は，タクロリムス，シクロスポリンのいずれか 1 つ以上の薬剤が禁忌の症例 2. マウス由来成分に感受性又はアレルギーを有する症例 3. 悪性腫瘍に罹患している症例 ■ ただし，登録時までに治癒（完全寛解）の判定がなされていれば登録可能とするが，定期的又は不定期の治療を行っている患者（地固め療法，維持療法等）は除外した。 4. 慢性及び活動性の感染症に罹患している症例 ① HIV に罹患している症例（HIV 抗体陽性が確認された症例） ② HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，及び HCV 抗体の 1 つ以上が陽性である症例 ③ HTLV-1 に罹患している症例（HTLV-1 抗体陽性が確認された症例） ④ 活動性の感染症（齲蝕，ヘルペス，白癬菌，カンジダ症等）を有する症例 ■ 登録時に完治していることが確認できた症例は登録可能とした。 ■ 限局性の白癬菌感染症（水虫等）は，治療を行っていない場合，又は外用剤による局所治療（内服薬や注射剤による治療を除く）のみの場合であって，治験責任医師又は治験分担医師が本治験の参加に問題がないと判断した場合は登録可能とした。 ■ 齲蝕については，登録時に治癒していない場合でも移植までに治癒が可能である症例は登録可能とした。

表 2.7.4.1.3.1-1　IDEC-C2B8-T1 試験の安全性に関連する選択・除外基準（続き）

レシピエント	
	5.　登録時に抗ドナー抗体（抗 HLA 抗体）が陽性の症例 ■　ドナーリンパ球とレシピエント血清を用いた LCT 法と FCXM 法の両方を実施し，いずれか一方でも陽性が確認された症例は除外した。 6.　治験責任医師又は治験分担医師が，本治験の有効性及び安全性評価に影響を与えると判断した合併症を有する症例 ■　コントロールできない消化性腫瘍を有する症例，等 7.　中枢神経系に障害のある症例 8.　凝固障害の既往を有する，又は抗凝固療法を必要とする患者で，腎生検の実施が困難と判断される症例 ■　腎生検を行う前に抗凝固療法を中断することで，腎生検が可能な症例は登録を可能とした。 9.　登録前 6 ヵ月以内に虚血性心疾患，脳血管障害を発症したことのある症例，又は末梢動脈病変のある症例 ■　経皮的冠動脈形成術（PTCA），経皮経管的冠動脈血栓溶解療法（PTCR）により既に回復したと判断される虚血性心疾患の患者についても除外した。 10.　治験責任医師又は治験分担医師が，アルコール中毒，薬物中毒，精神障害あるいは精神的に不安定な症例，又は術後の免疫抑制剤などを処方どおりに服用することが困難であると判断した症例 11.　登録前 28 日以内に外科手術を受けている症例（生検，内シャント及び外シャント設置術，CAPD カテーテル腹腔内留置術を除く） 12.　モノクローナル抗体投与歴のある症例（リツキシマブを含む） 13.　妊婦，妊娠検査陽性の女性（原則として，女性患者は血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査を行った。） 14.　同意取得から腎移植までの間，及び腎移植後，治験責任医師又は治験分担医師が指示する期間において避妊ができない症例（男性及び女性）
ドナー	
選択基準	The Consensus Statement of the Amsterdam Forum（2004 年），生体腎移植ガイドライン（日本移植学会）及び日本移植学会倫理指針に則り，各医療機関で運用されているドナーの選択・除外基準により，選択されたドナー

参照：5.3.5.2-1　9.3 より作成。

また，IDEC-C2B8-T1 試験に登録された 20 例において，全例で本薬が少なくとも 1 回以上投与されたことから，全例を安全性の解析対象とし，主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3.1-2 に示した。

レシピエントの登録時年齢中央値は 45.5 歳（23 歳から 59 歳），男性の症例が若干多く（60%），腎不全ステージはステージ IV が 1 例（5.0%），ステージ V が 19 例（95.0%）であった。透析歴は 13 例（65.0%）にあり，全例が合併症の既往歴があった。CMV 抗体陽性は 17 例（85.0%）と高かった。

登録時の抗 A 抗 B 血液型抗体価（IgG）は，4 倍が 4 例（20.0%）で最も多かったが，2 倍以下も 6 例（30%），また 64 倍以上も 5 例（25%）含まれていた。一方 IgM は 16 倍と 128 倍が多く，それぞれ 5 例（25.0%）であった。

表 2.7.4.1.3.1-2　IDEC-C2B8-T1 試験の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性）

解析対象集団		安全性解析	
		例数	(%)
解析対象例数		20	
レシピエント性別	男	12	(60%)
	女	8	(40%)
レシピエント年齢（歳，同意取得時）	平均値	42.3	
	標準偏差	11.7	
	中央値	45.5	
	範囲	23 - 59	
腎不全ステージ（期）	IV	1	(5.0%)
	V	19	(95.0%)
レシピエント血液型	A 型	7	(35.0%)
	B 型	6	(30.0%)
	O 型	7	(35.0%)
レシピエント身長（cm）	平均値	163.5	
	標準偏差	9.8	
	中央値	165	
	範囲	147 - 180	
レシピエント体重（kg）	平均値	64.6	
	標準偏差	17.3	
	中央値	66	
	範囲	40 - 95	
レシピエント輸血歴	あり	4	(20.0%)
	なし	15	(75.0%)
	不明	1	(5.0%)
レシピエント透析歴	あり	13	(65.0%)
	なし	7	(35.0%)
既往症	あり	7	(35.0%)
	なし	13	(65.0%)
合併症	あり	20	(100%)
	なし	0	(0%)
CMV 抗体	あり	17	(85.0%)
	なし	3	(15.0%)
登録時抗 A 抗 B 血液型抗体価（IgG）	512 倍	1	(5.0%)
	128 倍	1	(5.0%)
	64 倍	3	(15.0%)
	32 倍	1	(5.0%)
	16 倍	2	(10.0%)
	8 倍	1	(5.0%)
	4 倍	4	(20.0%)
	2 倍	3	(15.0%)
	< 2 倍	2	(10.0%)
	1 倍	1	(5.0%)
	A 型 4 倍 B 型 32 倍*	1	(5.0%)

表 2.7.4.1.3.1-2　IDEC-C2B8-T1 試験の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性）（続き）

解析対象集団		安全性解析	
		例数	（%）
解析対象例数		20	
登録時抗 A 抗 B 血液型抗体価（IgM）	128 倍	5	（25.0%）
	64 倍	2	（10.0%）
	32 倍	3	（15.0%）
	16 倍	5	（25.0%）
	8 倍	2	（10.0%）
	4 倍	2	（10.0%）
	A 型 8 倍 B 型 32 倍*	1	（5.0）
IDEC-C2B8 投与量（mg）	平均値	634.1	
	標準偏差	93.7	
	中央値	641.5	
	範囲	484 - 788	

* O 型のレシピエントに AB 型のドナーから移植した 1 例。
参照:5.3.5.2-1　表 12.1-1 参照。

2.7.4.1.3.2　ABO 血液型不適合腎移植（公表論文）

ABO-I KT の公表論文 94 報の国，年齢，症例数，本薬の投与状況，脱感作療法，及び免疫抑制療法の情報は付録 2.7.4.7-1 に掲載した。

2.7.4.1.3.3　ABO 血液型不適合肝移植（国内使用実態調査）

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査の安全性評価対象患者について，主な人口統計学的特性は以下のとおりであった（2.7.3 臨床的有効性（肝移植）表 2.7.3.3.1.2-1 参照）。

レシピエントの移植時年齢は成人 33 例で 19 歳から 68 歳（中央値：53 歳），小児 4 例で 1 歳 3 ヵ月から 5 歳 3 ヵ月（中央値：3 歳），ドナー年齢は成人 33 例で 21 歳から 59 歳（中央値：42 歳），小児 4 例で 30 歳から 46 歳（中央値：35.5 歳）であった。成人 17 例（52%）及び小児 4 例全例が親子間，成人 11 例（33%）が夫婦間の移植であった。原疾患は，成人では肝細胞がん又は肝がんが 12 例（36%），B 型肝硬変が 4 例（12%），C 型肝硬変が 6 例（18%）であり，小児は胆道閉鎖症が 3 例（75%）であった。移植前 IgM ピーク抗体価中央値は，成人が 96 倍，小児が 80 倍で，移植前 IgG ピーク抗体価中央値は，成人が 128 倍，小児が 1.5 倍であった。

2012 年使用実態調査では，16 歳以上のレシピエント 381 例に ABO-I LT が実施された（2.7.3 臨床的有効性（肝移植）表 2.7.3.3.1.2-2 参照）。

レシピエントの年齢は 16 歳から 70 歳（中央値 52 歳），MELD スコアは 17 から 66（中央値 18），ドナーの年齢は 18 歳から 66 歳（中央値 45 歳）であり，移植肝の種類は左葉グラフトが 146 例（38.3%），右葉グラフトが 231 例（60.6%）であった。原疾患について，肝細胞がんが 104 例（27.3%），C 型肝硬変が 58 例（15.2%），B 型肝硬変が 22 例（5.8%），アルコール性肝硬変が 14 例（3.7%），原発性胆汁性肝硬変が 57 例（15.0%），原発性硬化性胆管炎が 10 例（2.6%），自己免疫性肝炎（以下，AIH）の二次性肝硬変が 5 例（1.3%），胆道閉塞症に対する Kasai 手術後の肝硬変が 24 例（6.3%），劇症肝不全（以下，FHF）が 22 例（5.8%，AIH による FHF の 2 例を含む），ウィルソン病が 8 例（2.1%），非アルコール性脂肪性肝炎

の二次性肝硬変が 6 例（1.6%），特発性肝硬変が 5 例（1.3%），特発性門脈圧亢進症が 5 例（1.3%），再移植が 16 例（4.2%），その他の疾患が 25 例（6.6%）であった。

2.7.4.1.1.3.4　ABO 血液型不適合肝移植（公表論文）

ABO-I LT の公表論文 27 報の国，年齢，症例数，本薬の投与状況，脱感作療法，及び免疫抑制療法の情報は付録 2.7.4.7-2 に掲載した。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

1. ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）

IDEC-C2B8-T1 試験で発現した有害事象，薬物有害反応，及び臨床検査値異常を 5.3.5.2-1 表 12.2.2.1-1，表 2.7.4.3.1-1，表 2.7.4.3.1-2 に示した。

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。

発現頻度（発現例数/20 例）が 20%以上の有害事象として，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%），サイトメガロウイルス感染症 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サイトメガロウイルス感染症がそれぞれ 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（5.3.5.2-1 表 12.2.2.1-1）。

また，薬物有害反応は，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%），サイトメガロウイルス感染症（25.0%）が認められた。Grade 3 の薬物有害反応は，サイトメガロウイルス感染症が 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。

2. ABO-I KT（公表論文）

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 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，及び創感染がそれぞれ 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。

※　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。

3.　ABO-I LT（国内使用実態調査）

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査の 37 例で認められた有害事象及び副作用（薬物有害反応）について表 2.7.4.2.1.1-1 に示した。

有害事象は，全 37 例中 29 例（78%）に認められ，頻度の高い順に，細菌感染症 17 例（46%），サイトメガロウイルス抗原血症 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。

重篤な有害事象は，細菌感染症 4 例（11%）（胆嚢炎と腹膜炎，腹膜炎，腹腔内感染，及び硬化性胆管炎がそれぞれ 1 例），低血圧 3 例（8%），貧血，及び総ビリルビン上昇がそれぞれ 2 例（5%），血小板減少，発熱，悪寒，腎機能障害，食道静脈瘤，C 型肝炎急性増悪（劇症肝炎），真菌感染症（肺アスペルギルス症），肝不全に伴う呼吸状態の悪化，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（3%）であった。

有害事象は，移植後 3 ヵ月以内の発現頻度及び重症度が高く，ほとんどの細菌感染症及びウイルス感染症がこの時期に発現した。移植後 4 ヵ月以降，有害事象の発現は減少する傾向にあった。

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，サイトメガロウイルス抗原血症 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，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（47.2%），細菌感染症が 124 例（32.5%），及び真菌感染症が 34 例（8.9%）に発現した。細菌感染症，又は真菌感染症が発現した症例は，それぞれ発現していない症例と比較して，有意に生存率が低かった（ハザード比：CMV 感染症 0.784，細菌感染症 4.160，真菌感染症 5.718）。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，肺水腫を 4 例に認めた。

表 2.7.4.2.1.1-1　有害事象及び副作用の発現例数

(a) 有害事象

事象名	合計								移植前								移植後 3 ヵ月以内								移植後 4 ヵ月以降							
	例数	Gr						重篤	例数	Gr						重篤	例数	Gr						重篤	例数	Gr						重篤
		-	1	2	3	4	5			-	1	2	3	4	5			-	1	2	3	4	5			-	1	2	3	4	5	
症例数	37								37								37								34							
有害事象発現例数	29	0	3	14	5	3	4	7	16	0	14	1	0	1	0	1	26	0	0	16	5	2	3	5	4	0	1	1	0	1	1	2
細菌感染症	17	0	1	9	4	2	1	4	1	0	0	0	1	0	0	1	16	0	1	9	3	2	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0
CMV 抗原血症陽性	17	0	3	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0	3	14	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
貧血	11	0	2	3	4	2	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0	10	0	1	3	4	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少	10	0	2	3	3	2	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	9	0	2	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	10	0	10	0	0	0	0	1	7	0	7	0	0	0	0	1	4	0	4	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
好中球減少	5	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少	5	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	5	0	5	0	0	0	0	1	2	0	2	0	0	0	0	1	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害（急性腎不全）	4	0	3	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	3	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染症	4	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身倦怠感（虚脱感，無力感）	4	0	4	0	0	0	0	0	4	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧（血圧下降）	3	0	0	0	1	2	0	3	1	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	3	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
ほてり	3	0	3	0	0	0	0	0	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
総ビリルビン上昇	2	0	0	0	0	2	0	2	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸苦	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢浮腫	2	0	1	1	0	0	0	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体幹浮腫	2	0	1	1	0	0	0	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
真菌感染症	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
C 型肝炎急性増悪又は劇症肝炎	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
高血圧（血圧上昇）	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(a) 有害事象（続き）

事象名	合計								移植前								移植後 3 ヵ月以内								移植後 4 ヵ月以降							
	例数	Gr						重篤	例数	Gr						重篤	例数	Gr						重篤	例数	Gr						重篤
		-	1	2	3	4	5			-	1	2	3	4	5			-	1	2	3	4	5			-	1	2	3	4	5	
症例数	37								37								37								34							
血清クレアチニン上昇	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咳	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BUN 上昇	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CRP 上昇	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(b) 副作用

事象名	合計												移植前												移植後 3 ヵ月以内												移植後 4 ヵ月以降											
	例数	関連あり*			関連不明								例数	関連あり*			関連不明								例数	関連不明											例数	関連不明										
		例数	Gr	重篤	例数	Gr						重篤		例数	Gr	重篤	例数	Gr						重篤		例数	Gr						重篤		例数	Gr						重篤						
			1			-	1	2	3	4	5				1			-	1	2	3	4	5				-	1	2	3	4	5				-	1	2	3	4	5						
症例数	37												37												37												34											
副作用発現例数	19	9	9	0	15	0	1	11	0	1	2	3	13	9	9	0	5	0	4	0	0	1	0	1	14	14	0	0	13	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1				
CMV 抗原血症陽性	11	0	0	0	11	0	2	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	11	0	2	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
発熱	6	4	4	0	2	0	2	0	0	0	0	1	6	4	4	0	2	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
細菌感染症	6	0	0	0	6	0	0	4	1	1	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	5	5	0	0	4	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
ほてり	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
全身倦怠感（虚脱感，無力感）	3	2	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	3	2	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
血小板減少	3	0	0	0	3	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	2	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
ウイルス感染症	3	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
貧血	2	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
悪寒	2	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	1	2	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
悪心	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
関節痛	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
そう痒	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
真菌感染症	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1				
C 型肝炎急性増悪又は劇症肝炎	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
総ビリルビン上昇	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
低血圧（血圧下降）	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
白血球減少	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
高血圧（血圧上昇）	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
血清クレアチニン上昇	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
好中球減少	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
腎機能障害（急性腎不全）	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
腹痛	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
咳	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
心臓障害	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
BUN 上昇	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
CRP 上昇	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				

* 関連ありの事象は移植前のみに確認された。

4. ABO-I LT（公表論文）

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※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。

※　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。

2.7.4.2.1.2　死亡

1. ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）

IDEC-C2B8-T1 試験で死亡例は認めなかった。

2. ABO-I KT（公表論文）

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）。これらの報告について表 2.7.4.2.1.2-1 に示す。

表 2.7.4.2.1.2-1　ABO-I KT（公表論文）で報告された死亡例

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の方法	死亡の理由	文献番号
日本	三宮ら	51 例	移植 6 日前に 1 回投与。 500 mg/body : 11 例 200 mg/body : 13 例 100 mg/body 又は 200 mg/body : 27 例	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP。	移植 3 日後に原疾患と考えられる糖尿病性自律神経障害と考えられる致死性不整脈により 1 例が死亡。	55
日本	Ashimine ら	30 例	移植前に 200 mg/body を 2 回投与。	Tac/CyA，MMF/CPA/AZ/Mz/EVR, MP, PSL, MP，DFPP。	心血管障害により 1 例が死亡。	72
日本	Ishikawa ら	25 例 (脾摘又は本薬投与)	移植前に 200～300 mg/body を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP，脾摘。	ABO 血液型不適合移植を行った 25 例を含む 110 例のうち，致死性のリンパ増殖性疾患を 1 例に認めた。	91

表 2.7.4.2.1.2-1　ABO-I KT（公表論文）で報告された死亡例（続き）

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の方法	死亡の理由	文献番号
米国	Kahwaji ら	170 例 ABO-I 26 例（うち HLA 陽性 6 例），HLA 陽性 150 例	移植 3 週前に 1000 mg/body を投与。	Tac，MMF，PSL，PP，IVIG。	コクシジオイデス症，及び細菌感染による敗血症によりそれぞれ 1 例が死亡。	84
スウェーデン ドイツ	Tydén ら	60 例	IA4 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL/PDN，IA，IVIG。	移植 4 ヵ月後にクロストリジウム大腸炎により 1 例が死亡。	65
ドイツ	Donauer ら	11 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PDN，IA，IVIG。	移植 4 週後にクロストリジウム・ディフィシルによる病的巨大結腸，及びグラム陰性敗血症を誘発し 1 例が死亡。	99
ドイツ	Wilpert ら	22 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MPA，PDN，IA，IVIG。	移植 4 ヵ月後にクロストリジウム・ディフィシルによる敗血症により 1 例が死亡。	67
ドイツ	Wilpert ら	40 例	移植前 4 週以内に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF/MPA，PDN，BXM，IA，IVIG。	移植 115 日後にクロストリジウム・ディフィシル敗血症により 1 例が死亡。	69
ドイツ	Habicht ら	21 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，MP，IA，IVIG。	移植 10 日後に肺塞栓により 1 例が死亡。	61
デンマーク	Schousboe ら	11 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	移植 3 日後に心筋梗塞により 1 例が死亡。	110
トルコ	Tuncer ら	5 例	移植 4～3 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，IA，Simvastatin。	急性心筋梗塞により 1 例が死亡。	116
英国	Barnett ら	52 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	①Tac，MMF，ステロイド，BXM，IA，IVIG。 ②Tac，MMF，ステロイド，BXM，IA。 ③Tac，MMF，MP，ステロイド，BXM，IA。	ニューモシスティス肺炎で 3 例が死亡。	76
オランダ	van Agteren ら	50 例	移植 1 ヵ月前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MPA，PDN，IA，IVIG。	自殺，及び嵌頓ヘルニアによる腹部敗血症でそれぞれ 1 例が死亡。	71

表 2.7.4.2.1.2-1　ABO-I KT（公表論文）で報告された死亡例（続き）

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の方法	死亡の理由	文献番号
スペイン	Oppenheimer ら	11 例	移植 8 日前以前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF/MPA，PDN，BXM/ATG，IA，IVIG。	移植 3 日後に手術時血管吻合の縫合不全により誘発されたと考えられる血液量減少性ショックで 1 例が死亡。	64
韓国	Baek ら	46 例	移植 10～7 日前に 200 mg/body 又は 500 mg/body を 1 回投与。	Tac，MMF，MP，BXM，PP。	HLA 陽性生体腎移植患者を含む 67 例において，泌尿器敗血症に関連する敗血症性ショック，真菌感染性心内膜炎，代謝性アシドーシスによりそれぞれ 1 例が死亡。	75
韓国	Kong ら	118 例	移植前に 375 mg/m^2，500 mg/body，200 mg/body 又は 100 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，IL-2R 阻害剤/ATG，PP，IVIG。	尿路感染症により 1 例が死亡。	62
韓国	Won ら	95 例	PP 開始前に 1 回投与。 ①200 mg/body：78 例 ②500 mg/body：17 例	Tac，MMF，ステロイド，BXM，PP。	敗血症により 3 例，技術的問題による血管のねじれで 1 例が死亡。	70
サウジアラビア	Al Meshari ら	39 例	移植 7 日前以前に 500 mg/body を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，MP，ATG，IVIG，PP。	HLAi 移植を含む 124 例において，自動車事故，及び脳卒中それぞれ 1 例が死亡。	90

*:ABO 血液型不適合移植に対し本薬を使用した症例数。

3.　ABO-I LT（国内使用実態調査）

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 例のうち，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が，移植 29 日後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 27 日後に消化管穿孔による汎発性腹膜炎を合併し，移植 88 日後に死亡した。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 日後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 51 日後に 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 131 日後に死亡した。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 225 日後に敗血症で死亡した。6 例目は移植 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症状は改善せず，移植141 日後に死亡した。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，本薬 500 mg/body を投与した 2 例で有害事象による死亡が認められた。1 例は移植 63 日後に上腸間動脈の大量の血栓により，もう 1 例は移植 202 日後に敗血症で死亡した。

4.　ABO-I LT（公表論文）

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。これらの報告について表 2.7.4.2.1.2-2 に示す。

表 2.7.4.2.1.2-2　ABO-I LT（公表論文）で報告された死亡例

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の方法	死亡の理由	文献番号
日本	Usui ら	3 例	移植 21 日前，14 日前，7 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP/PSL，PP，脾摘。 肝動脈注入：PGE1，MP，ヘパリン。 門脈内注入：protease inhibitor。	移植 2 ヵ月後に腹腔内膿瘍による敗血症で 1 例が死亡。	30
日本	Matsuno ら	5 例	移植 7 日前に 500 mg/body を投与。	Tac，MMF，MP，PP，脾摘。 肝動脈注入：PGE1。	移植 6 ヵ月後に肝臓及び骨髄の腫瘍再発により 1 例が死亡	167
日本	Uchiyama ら	15 例	移植 21 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，PP，IVIG，脾摘。	移植 9 ヵ月後に事故により 1 例が死亡。	18
日本	副島ら	11 例	①不明：1 例 ②移植 3～2 週間前に 375 mg/m^2 を 1 回投与：10 例。	肝動脈注入，PP，脾摘：1 例。 Tac/CyA，MMF，ステロイド，PP，脾摘：10 例。	移植 0.9 年後に 1 例が原因不明の病死。	149
日本	篠田ら	12 例	移植 21 日前，7 日前，移植当日に 500 mg/body を投与。	Tac/CyA，CPA/Mz，PSL/MP/ステロイド，DFPP，脾摘。 門脈内注入：PGE1，FOY，MP。	ABO-I 肝移植 16 例(本薬投与 12 例，他 4 例)のうち，血栓性微小血管障害により 4 例が死亡。	155
日本	日比ら	13 例	移植 3～2 週前，10～7 日前及び当日に 500 mg/body を 3 回投与。	Tac，MMF，Mz，PSL，MP，DFPP，脾摘。 門脈内注入：PGE1，FOY，MP。	ABO-I 肝移植 17 例(本薬投与 13 例，他 4 例)のうち，血栓性微小血管障害により 4 例が死亡。	148
日本	Yoshizawa ら	8 例	移植 14～2 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，CPA，MP，PP。 肝動脈注入：PGE1，MP。	誤嚥性肺炎及び腸穿孔によりそれぞれ 1 例が死亡。	170

表 2.7.4.2.1.2-2　ABO-I LT（公表論文）で報告された死亡例（続き）

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法， 免疫抑制療法の方法	死亡の理由	文献番号
日本	Egawa ら	13 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 ①移植 7 日前以降：8 例 ②移植 7 日前以前：5 例	Tac，MMF/CPA，CS，PP。 脾摘：4 例。 肝動脈注入：PGE1，MP。	①で 2 例，②で 1 例敗血症により死亡した。	15
日本	Raut ら	37 例	①移植前平均 17.6 日に平均 329.6 mg/body(脾摘実施例) ②移植前平均 26.6 日に平均 320.0 mg/body(脾摘未実施例)	Tac，MMF，PSL，PP。 脾摘：27 例。 肝動脈注入：PGE1，CPA，MP。	①敗血症により 2 例，C 型肝炎再感染により 1 例が死亡。 ②肝動脈抜去時の出血により 2 例，腸管穿孔，及び慢性腎不全によりそれぞれ 1 例死亡。	17
日本	Okada ら	のべ 12 例 (11 例のうち 1 例は 2 回移植実施)	移植前に 1 回投与。 ①移植 2 週前に 375 mg/m^2：2 例 ②移植 2 週前に 50 mg/m^2：2 例 ③移植 3 週前に 200 mg/m^2：8 例	Tac, MMF, MP, PGE1, NM，PP。 脾摘：5 歳以上。	ニューモシスティス肺炎，血球貪食症候群でそれぞれ 1 例が死亡した。	146
ポルトガル	Mendes ら	2 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1～4 回投与。	Tac，MMF，MP/PSL，BXM，PP，IVIG。	1 例が移植 17 ヵ月後に敗血症性多臓器不全で死亡。1 例が虚血性肝障害のため 14 日後に ABO-C 移植による再移植を行ったが，2 回目の移植の 10 日後に肝動脈血栓症により死亡。	161
韓国	Kim ら	3 例	移植 15 日前及び 8 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP/PSL，BXM，PP，IVIG。 肝動脈注入：PGEl，MP，FOY。	移植 27 日後に SIRS で 1 例が死亡。	24
韓国	Song ら	10 例	移植 2 週前に 375 mg/m^2 を投与。	CPA/MMF，MP，PP。 肝動脈注入(9 例)：PGEl，MP。 門脈注入(1 例)：PGEl，MP。	移植 4 ヵ月後に胆管狭窄に伴う敗血症により 1 例が死亡。	163
韓国	Song ら	142 例	移植 3～2 週前に 300 mg/m^2 を 1 回投与。	CNI，CPA，MMF，CS，BXM，PP。 移植片への局所投与。	肝細胞癌 4 例，びまん性の肝内胆管狭窄による敗血症で 3 例が死亡。	153
韓国	Lee ら	15 例	移植 2 週前に 300 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，ステロイド，PP，IVIG。	移植 6 ヵ月後に多発性腫瘍の再発により 1 例が死亡。	25

表 2.7.4.2.1.2-2　ABO-I LT（公表論文）で報告された死亡例（続き）

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の方法	死亡の理由	文献番号
韓国	Kim ら	14 例	移植 7 日以前に 300 mg/m^2 又は 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，ステロイド，PP，IVIG。脾摘 1 例。	移植 2 ヵ月後に外傷性硬膜下出血により 1 例が死亡。	160
中国	Shen ら	35 例	移植開始時に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，CS，BXM，PP，IVIG。	移植後 2 ヵ月以内に重篤な肺感染症により 3 例，脳出血により 2 例，移植片対宿主病により 1 例死亡。	14

*:ABO 血液型不適合移植に対し本薬を使用した症例数。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

1.　ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）

IDEC-C2B8-T1 試験で認められた重篤な有害事象を以下に示す（表 2.7.4.2.1.3-1）。

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期間の延長であり，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，帯状疱疹，尿路感染，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。

症例 No. 9 において報告された移植腎機能障害（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たため，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る。

表 2.7.4.2.1.3-1　IDEC-C2B8-T1 試験の重篤な有害事象

症例番号	報告事象名	有害事象名（最大 grade）	発現時期	関連性	転帰	重篤な有害事象の該当性
1	十二指腸潰瘍	十二指腸潰瘍（grade 3）	移植 2 週前	関連不明	回復	入院
2	上気道炎	上気道の炎症（grade 3）	移植 8 週後	関連あり	回復	入院
6	尿路感染	尿路感染（grade 3）	移植 24 週後	関連あり	回復	入院
7	腎移植後微小血管障害	毛細血管障害（grade 3）	移植当日	関連なし	回復	入院の延長
8	CMV 感染	サイトメガロウイルス感染（grade 3）	移植 4 週後	関連あり	回復	入院
9	移植腎機能障害	腎機能障害（grade 4）	移植 8 週後	関連なし	軽快	入院
10	手足口病	手足口病（grade 2）	移植 36 週後	関連あり	軽快	入院
	発熱					
17	帯状疱疹	帯状疱疹（grade 3）	移植 2 週後	関連あり	軽快	入院の延長

参照：5.3.5.2-1　表 12.3.1-1。

2.　ABO-I KT（公表論文）

重篤な有害事象による死亡例は 2.7.4.2.1.2 に示した。

Ashimine らによる本薬投与の報告（30 例）[72)]では，ABO-I 移植に，本薬を使用した症例において重篤な感染症が 1 例/30 例（3.3%），本薬を使用せず脾摘を行った症例で 4 例/51 例

（7.8%），本薬も脾摘も行わなかった症例で 1 例/11 例（9.0%），また，ABO-C 移植で 22 例/228 例（9.6%）に発現した。

Miura らによる本薬投与の報告（1 例）[139]では，移植 91 日後に腎動脈の重篤な狭窄を認めたため，再建術を行った。

Nordén らによるスウェーデンでの本薬投与の報告（8 例）[108]では，1 例に移植 2-3 週後，重篤な白血球減少が認められたが，一時的に MMF を中止することで回復した。

Geyer らによるドイツでの本薬投与の報告（1 例）[100]では，移植後に急性細胞性拒絶反応を起こし，免疫抑制薬（MPA，Tac，PSL，sirolimus）を増強し維持したが，重篤な尿路感染症，及び気管支肺感染症を発現し，抗生物質の投与で回復した。その後，移植腎糸球体症による蛋白尿のための治療的に本薬を投与し，sirolimus を中止した。移植 21 ヵ月後，MRI 検査により肝臓の腫瘍が確認された。多包性エキノコックス症と診断され，膿胞部を外科的に切除した。

Kahwaji らによる米国での本薬投与の報告（170 例）[84]では，重篤な感染症の発現は，39 例（23%）に 51 件発現した。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（表 2.7.4.2.1.3-2）。

Habicht らによるドイツでの本薬投与の報告（21 例）[61]では，1 例が移植 10 日後に移植臓器の機能を保ったまま肺塞栓で死亡し，対照群（47 例）で 1 例が移植 18 ヵ月後に重篤な H1N1 感染症により死亡した。本薬投与群の 1 例が移植 21 ヵ月後に重篤な帯状ヘルペスウイルス髄膜炎を発現し，アシクロビルにて治療した。

Genberg らによるスウェーデンでの本薬投与の報告 [77]では，ABO 血液型不適合移植群で入院を要する感染症として，CMV 感染症 1 例，敗血症 1 例，尿路感染症 2 例，手術創感染 2 例が報告された。

Wilpert らによるドイツでの本薬投与の報告 [69]では，ABO 血液型不適合移植群で入院を要する感染症 9 例が報告された。

Chung らによる韓国での本薬投与の報告 [174]では，ベースラインで高抗体価（1:1024）であった 1 例で移植後に出血を認め，出血をコントロールできず，移植 23 日後に移植腎を摘出した。

Ahlenstiel らによるドイツでの本薬投与の報告 [34]では，胃腸炎による可逆性の血清クレアチニン上昇により入院でハイドレーションを行った。その後，さらに軽微な皮膚感染症を認めたことが報告された。

Just らによるデンマークでの本薬投与の報告 [106]では，移植 34 日後に下痢で再入院し，42 日後に発熱，血尿，腹痛及び尿量減少を認めたことが報告された。

表 2.7.4.2.1.3-2　Kahwaji らによる後方視解析での重篤な感染症の発現例数

	本薬投与群（170 例）	本薬非投与群（191 例）	p 値
重篤な感染症	39　（22.9%）	49　（25.7%）	0.62
細菌感染症			
尿路感染症/腎盂腎炎	14	15	
敗血症	10	24	0.04
膿瘍	7	6	
肺炎	3	4	
蜂巣炎	1	2	
胆嚢炎	2	0	
憩室炎	1	0	
腹膜炎	1	0	
虫垂炎	2	0	
創感染	0	3	
真菌感染症			
尿路感染症	5	0	0.03
肺アスペルギルス症	2	0	
クリプトコッカス肺炎	0	2	
コクシジオイデス症	1	0	
ニューモシスティスカリニ肺炎	0	2	
食道炎	0	1	
腹膜炎	0	1	
創感染	0	1	
ウイルス感染症			
水痘帯状疱疹	1	0	
インフルエンザ A	1	2	
心筋炎	0	1	
サイトメガロウイルス肺炎	0	1	
EBV 陽性リンパ増殖性疾患	0	1	
サイトメガロウイルス大腸炎	0	1	

Kahwaji Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6(12): 2894-2900.[84]から

3.　ABO-I LT（国内使用実態調査）

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 例に発現した（表 2.7.4.2.1.3-3）。そのうち 6 例は 2.7.4.2.1.2 に示した死亡例で，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，grade4 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。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，重篤な有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4.2.1.3-3　国内使用実態調査での重篤な有害事象

	事象（grade）	発現時期	関連性	経過	転帰
1	脾動脈破裂に伴う低血圧，貧血	移植 6 日後	関連なし	緊急手術	死亡（移植 10 日後）
2	上部消化管出血	移植 9 日後	関連なし	バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術	死亡（静脈瘤からの大量出血，移植 29 日後）
3	AMR 消化管穿孔による汎発性腹膜炎	移植 27 日後	関連なし	開腹手術	死亡（移植 88 日後）
4	悪寒，発熱，血圧低下，敗血症 胆嚢炎及び腹膜炎（grade 3）， 血小板減少症（grade 4），発熱に伴う総ビリルビン上昇，BUN 上昇，CRP 上昇，血清クレアチニン上昇	投与 3 日後	関連あり	移植延期 治療	回復
5	腹腔内感染症に伴う腹腔内出血，低血圧，貧血，C 型肝炎再燃に伴う肝不全，肝不全に伴う呼吸状態の悪化，総ビリルビン上昇，肝不全と腹腔内感染症に伴う腎機能障害	移植 22 日後 移植 51 日後	関連あり	止血（一旦軽快） 持続血液透析濾過及び IFN-β 治療等	死亡（移植 131 日後）
6	腹腔感染症 敗血症	移植直後	関連あり		死亡（移植 225 日後）
7	真菌感染症（肺アスペルギルス症）	移植 120 日後	関連あり	抗真菌剤	死亡（移植 141 日後）

4.　ABO-I LT（公表論文）

重篤な有害事象による死亡例は 2.7.4.2.1.2 に示した。

副島らによる本薬投与の報告（15 例）[149)]では，1 例に重症 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た。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　Infusion reaction

1.　ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）

1 回以上本薬の投与を行った 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，grade3 の infusion reaction は血圧上昇 1 例であり，grade 4 の infusion reaction は発現しなかった（表 2.7.4.2.1.4.1-1）。

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（表 2.7.4.2.1.4.1-2）。

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（表 2.7.4.2.1.4.1-3）。

表 2.7.4.2.1.4.1-1　IDEC-C2B8-T1 試験での infusion reaction 発現例数と発現割合* (n=20)

SOC	PT	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	合計
全有害事象		10(50.0)	2(10.0)	1(5.0)	0	13(65.0)
心臓障害		2(10.0)	0	0	0	2(10.0)
	頻脈	1(5.0)	0	0	0	1(5.0)
	徐脈	1(5.0)	0	0	0	1(5.0)
胃腸障害		2(10.0)	0	0	0	2(10.0)
	嘔吐	1(5.0)	0	0	0	1(5.0)
	悪心	1(5.0)	0	0	0	1(5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		8(40.0)	1(5.0)	0	0	9(45.0)
	発熱	7(35.0)	1(5.0)	0	0	8(40.0)
	悪寒	3(15.0)	0	0	0	3(15.0)
	倦怠感	2(10.0)	0	0	0	2(10.0)
免疫系障害		1(5.0)	0	0	0	1(5.0)
	過敏症	1(5.0)	0	0	0	1(5.0)
臨床検査		2(10.0)	1(5.0)	1(5.0)	0	4(20.0)
	血圧上昇	1(5.0)	1(5.0)	1(5.0)	0	3(15.0)
	血圧低下	1(5.0)	0	0	0	1(5.0)
神経系障害		2(10.0)	0	0	0	2(10.0)
	感覚鈍麻	1(5.0)	0	0	0	1(5.0)
	頭痛	1(5.0)	0	0	0	1(5.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		3(15.0)	0	0	0	3(15.0)
	口腔咽頭不快感	2(10.0)	0	0	0	2(10.0)
	呼吸困難	1(5.0)	0	0	0	1(5.0)

* 括弧内の数字は発現割合（発現例数/安全性解析対象集団の 20 例）。
参照：5.3.5.2-1　表 12.3.1.3.1-1。

表 2.7.4.2.1.4.1-2　Infusion reaction の投与日別発現例数*

時期	症例数	Grade1	Grade2	Grade3	合計
移植 2 週前	20	9(45%)	1(5%)	1(5%)	11(55%)
移植 1 日前	18	5(27.8%)	1(5.6%)	0	6(33.3%)

* 括弧内の数字は発現割合（発現例数/安全性解析対象集団の 20 例）。
参照：5.3.5.2-1　表 12.3.1.3.1-3。

表 2.7.4.2.1.4.1-3　Infusion reaction の発現時間別件数

投与時間からの発現時間	Grade1	Grade2	Grade3	合計
0 分～29 分	0	0	0	0
30 分～59 分	1	0	0	1
1 時間～1 時間 29 分	2	1	0	3
1 時間 30 分～1 時間 59 分	4	1	0	5
2 時間～2 時間 29 分	3	0	1	4
2 時間 30 分～2 時間 59 分	2	0	0	2
3 時間～3 時間 29 分	1	0	0	1
3 時間 30 分～3 時間 59 分	2	0	0	2
4 時間～4 時間 29 分	0	0	0	0
4 時間 30 分～4 時間 59 分	0	0	0	0
5 時間～5 時間 29 分	1	0	0	1
5 時間 30 分～5 時間 59 分	1	0	0	1
当日発現	9	0	0	9
翌日発現	0	0	0	0
合計	26	2	1	29

参照：5.3.5.2-1　表 12.3.1.3.1-5。

2.　ABO-I KT（公表論文）

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。これらの報告について表 2.7.4.2.1.4.1-4 に示す。

表 2.7.4.2.1.4.1-4　ABO-I KT（公表論文）で報告された infusion reaction

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	剣持ら	9 例	移植 14 日前に 200 mg/body を投与。	Tac，MMF，MP，PSL，BXM，DFPP，PP	本薬投与に伴う有害事象（熱感、嘔気、微熱、頭痛）が 3 例に発現した。	50
ドイツ	Wilpert ら	40 例	移植前 4 週以内に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF/MPA，PDN，BXM，IA，IVIG	本薬の投与直後に発現した有害事象として、1 例に発汗、1 例に下痢及び発熱を認めた。	69
デンマーク	Just ら	1 例	移植 42 日前に 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，BXM，IA，IVIG。	本薬投与 24 時間後に無菌性腹膜炎を認めた。	106

*:ABO 血液型不適合移植に対し本薬を使用した症例数。

3.　ABO-I LT（国内使用実態調査）

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査で，ABO-I LT 患者 37 例のうち，infusion reaction は 9 例に認められ，全て grade1 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 の 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 例に，移植前に本薬が投与されたが，infusion reaction は報告されなかった。

4. ABO-I LT（公表論文）

ABO-I LT の公表論文 27 報のべ 412 例において，infusion reaction は報告されていない。

2.7.4.2.1.4.2　治療中止の原因となった有害事象

1. ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）

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。

2. ABO-I KT（公表論文）

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。

3. ABO-I LT（国内使用実態調査）

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。

4. ABO-I LT（公表論文）

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。

2.7.4.2.1.4.3　投与中断又は変更の原因となった有害事象

1. ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）

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（症例 No.5）で，嘔吐発現による投与中断が認められたが，30 分後再開し規定のとおり投与を終了した（表 2.7.4.2.1.4.3-1）。

表 2.7.4.2.1.4.3-1 本薬の規定外投与の詳細

症例番号	時期	維持・減速・中断・中止とその理由		
1	移植 1 日前	中止	有害事象	治験中止（2 回目投与中止）
5	移植 1 日前	中断	有害事象	25mL/hr で 20 分間投与後，嘔吐発現により 30 分間中断。その後 25mL/hr で再開し，規定のとおり投与速度を上昇し，投与を終了。
7	移植 2 週前	速度変更	-	100mL/hr で 53 分間投与後，200mL/hr に速度を上昇させた。
16	移植 1 日前	速度変更	-	25mL/hr で 15 分間投与後，100mL/hr に速度を上昇させた。
20	移植 1 日前	中止	ドナー事情	治験中止（2 回目投与中止）

参照：5.3.5.2-1　表 11.3.1-3 から作成。

2. ABO-I KT（公表論文）

ABO-I KT の公表論文 94 報のべ 1983 例において，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。

3. ABO-I LT（国内使用実態調査）

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。

4. ABO-I LT（公表論文）

ABO-I LT の公表論文 27 報のべ 412 例において，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。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

1. ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）

IDEC-C2B8-T1 試験の器官別有害事象について，5.3.5.2-1 表 12.2.2.1-1 に示した。

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%，grade3 以上 15.0%，以降同様），感染症および寄生虫症が 16 例（80.0%，25.0%），代謝および栄養障害が 13 例（65.0%，15.0%），一般・全身障害および投与部位の状態が 12 例（60.0%，0%），傷害，中毒および処置合併症が 10 例（50.0%，5.0%），神経系障害が 10 例（50.0%，0%），皮膚および皮下組織障害が 9 例（45.0%，5.0%），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%），血管障害が 5 例（25.0%，10.0%），免疫系障害が 5 例（25.0%，5.0%），腎および尿路障害が 3 例（15.0%，5.0%），精神障害が 3 例（15.0%，0%），心臓障害が 2 例（10.0%，0%），筋骨格系および結合組織障害が 2 例（10.0%，0%），生殖系および乳房障害が 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が 12 例（全有害事象 60.0%，grade3 以上 20%，以降同様），一般・全身障害および投与部位の状態が 9 例（45.0%，0%），胃腸障害が 5 例（25.0%，5%），臨床検査が 4 例（20.0%，5%），神

経系障害が 4 例（20.0%，0%），呼吸器，胸郭および縦隔障害が 4 例（20.0%，5%），心臓障害が 2 例（10.0%，0%）であった。

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下記に示した。

2. ABO-I KT（公表論文）

ABO-I KT の公表論文 94 報のべ 1983 例において，検討されていない。

3. ABO-I LT（国内使用実態調査）

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査では，ABO-I LT 患者 37 例のうち 29 例に有害事象の発現を認めた。発現を認めた有害事象の器官別大分類について検討した（表 2.7.4.2.1.5-1）。

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 年使用実態調査では，検討されていない。

4. ABO-I LT（公表論文）

ABO-I LT の公表論文 27 報のべ 412 例において，検討されていない。

表 2.7.4.2.1.5-1　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の器官別大分類

器官別大分類	事象名	合計								移植前								移植後 3 ヵ月以内								移植後 4 ヵ月以降							
		例数	Gr						重篤	例数	Gr						重篤	例数	Gr						重篤	例数	Gr						重篤
			-	1	2	3	4	5			-	1	2	3	4	5			-	1	2	3	4	5			-	1	2	3	4	5	
症例数		37								37								37								34							
有害事象発現例数		29	0	3	14	5	3	4	7	16	0	14	1	0	1	0	1	26	0	0	16	5	2	3	5	4	0	1	1	0	1	1	2
胃腸障害	胃腸障害	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪心	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下痢	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腹痛	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	10	0	10	0	0	0	0	1	7	0	7	0	0	0	0	1	4	0	4	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	悪寒	5	0	5	0	0	0	0	1	2	0	2	0	0	0	0	1	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	全身倦怠感（虚脱感、無力感）	4	0	4	0	0	0	0	0	4	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	四肢浮腫	2	0	1	1	0	0	0	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	体幹浮腫	2	0	1	1	0	0	0	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	疼痛	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	細菌感染症	17	0	1	9	4	2	1	4	1	0	0	0	1	0	0	1	16	0	1	9	3	2	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	CMV アンチゲネミア陽性	17	0	3	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0	3	14	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	ウイルス感染症	4	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	真菌感染症	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
	C 型肝炎急性増悪又は劇症肝炎	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	肝胆道系障害	3	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
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	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	関節痛	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	ほてり	3	0	3	0	0	0	0	0	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸苦	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
	咳	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	腎機能障害（急性腎不全）	4	0	3	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	3	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	心臓障害	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2.1.5-1　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の器官別大分類（続き）

器官別大分類	事象名	合計								移植前								移植後 3 ヵ月以内								移植後 4 ヵ月以降							
		例数	Gr						重篤	例数	Gr						重篤	例数	Gr						重篤	例数	Gr						重篤
			-	1	2	3	4	5			-	1	2	3	4	5			-	1	2	3	4	5			-	1	2	3	4	5	
症例数		37								37								37								34							
有害事象発現例数		29	0	3	14	5	3	4	7	16	0	14	1	0	1	0	1	26	0	0	16	5	2	3	5	4	0	1	1	0	1	1	2
皮膚および皮下組織障害	そう痒	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	貧血	11	0	2	3	4	2	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0	10	0	1	3	4	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	血小板減少	10	0	2	3	3	2	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	9	0	2	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	好中球減少	5	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	白血球減少	5	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	低血圧（血圧下降）	3	0	0	0	1	2	0	3	1	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	総ビリルビン上昇	2	0	0	0	0	2	0	2	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	高血圧（血圧上昇）	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血清クレアチニン上昇	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	体重増加	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	BUN 上昇	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CRP 上昇	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.7.4.2.1.5.1　　胃腸障害

1. ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）

登録 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，嘔吐が 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。

2. ABO-I KT（公表論文）

ABO-I KT の公表論文 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。これらの報告について表 2.7.4.2.1.5.1-1 に示す。

表 2.7.4.2.1.5.1-1　ABO-I KT（公表論文）で報告された胃腸障害

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	齋藤ら	19 例	移植 14 日前と 1 日前に投与。 ①375 mg/m^2：13 例 ②100 mg/m^2：6 例	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP，IA。	腹水 4 例，十二指腸潰瘍 1 例。	8
日本	岡本ら	24 例	移植 14 日前と 7 日前に 200 mg/body 投与。	Tac/CyA，MMF，Mz，PSL，BXM，DFPP/PP。	出血性胃潰瘍 1 例が認められたが、重篤ではなかった。	80
日本	松本ら	1 例	移植 13 日前に 300 mg/body を投与。	Tac, MMF, PSL, BXM, DFPP，PP。	移植 10 日前に MMF の副作用による下痢を認めた。また、移植 55 日後に下痢を認めた。	137
ドイツ	Ahlenstiel ら	1 例	移植 21 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	胃腸炎を認めた。	34
ドイツ	Wilpert ら	40 例	移植前 4 週以内に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF/MPA，PSL，BXM，IA，IVIG。	1 例に本薬投与直後に下痢を認めた。	69
台湾	Tsai ら	1 例	移植当日に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，MP，sirolimus，DFPP。	移植後に激しい心窩部痛と嘔吐を認めた。	115
オーストリア	Haidinger ら	4 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL，DX，IA，IVIG。	下痢 2 例。	102

表 2.7.4.2.1.5.1-1　ABO-I KT（公表論文）で報告された胃腸障害（続き）

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
デンマーク	Just ら	1 例	移植 42 日前に 1 回投与。	Tac, MMF, PSL, BXM, IA，IVIG。	本薬投与 24 時間後に無菌性腹膜炎を認めた。また，移植 34 日後に下痢，移植 42 日後以降拒絶反応に伴う腹痛を認めた。	106
マケドニア	Ivanovski ら	2 例	移植 15～10 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	CyA，MMF，PSL，daclizumab，PP，IVIG。	消化管出血 2 例に認められたが、自然治癒。	105
オランダ	de Weerd ら	1 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PDN，PP，IA，IVIG。	下痢，軟便を認めた。	98

*:ABO 血液型不適合移植に対し本薬を使用した症例数。

3.　ABO-I LT（国内使用実態調査）

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，胃腸障害，悪心，下痢，及び腹痛がそれぞれ 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 の有害事象は認められなかった。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。

4.　ABO-I LT（公表論文）

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。これらの報告について表 2.7.4.2.1.5.1-2 に示す。

表 2.7.4.2.1.5.1-2　ABO-I LT（公表論文）で報告された胃腸障害

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	Yoshizawa ら	8 例	移植 14～2 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，CPA，MP，PP。肝動脈注入：PGE1，MP。	腸穿孔により 1 例が死亡。	170
日本	Raut ら	37 例	①移植前平均 17.6 日に平均 329.6 mg/body(脾摘実施例)。 ②移植前平均 26.6 日に平均 320.0 mg/body(脾摘未実施例)。	Tac，MMF，PSL，PP。脾摘：27 例。肝動脈注入：PGE1，CPA，MP。	②で 1 例が腸穿孔で死亡。	17

*:ABO 血液型不適合移植に対し本薬を使用した症例数。

2.7.4.2.1.5.2　　感染症および寄生虫症

1. ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）

登録 20 症例中，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%），サイトメガロウイルス感染症が 5 例（25.0%），サイトメガロウイルス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 はサイトメガロウイルス感染症が 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，サイトメガロウイルス感染症 5 例（25.0%），サイトメガロウイルス血症，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 はサイトメガロウイルス感染症が 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。

発現した grade 3 以上の感染症を表 2.7.4.2.1.5.2-1 に示した。いずれの事象についても回復又は軽快を認めている。

また grade 3 以上の感染症については，各症例の感染症発現時期における B 細胞数，免疫グロブリン値（IgM，及び IgG），及び好中球数の状況を表 2.7.4.2.1.5.2-2 に示した。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 はほとんどの症例で施設基準値の範囲内にあった。IgG は，帯状疱疹，及びサイトメガロウイルス感染症が発現した 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。また，尿路感染症，サイトメガロウイルス感染症が発現した症例において，発現当初は感染による好中球数・白血球数の増減が認められたが，感染症が回復，又は軽快した時点で，ほぼ正常化していた。

表 2.7.4.2.1.5.2-1　IDEC-C2B8-T1 試験における Grade 3 以上の感染症および寄生虫症

症例登録番号	事象名	Grade	発現時～転帰時	本薬との関連性	転帰
4	鼻咽頭炎	3	移植後 184 日～208 日	関連なし*	回復
6	尿路感染	3	移植後 241 日～293 日	関連あり	回復
8	サイトメガロウイルス感染	3	移植後 48 日～70 日	関連あり	回復
17	帯状疱疹	3	移植後 18 日～25 日	関連あり	軽快
18	サイトメガロウイルス感染	3	移植後 86 日～258 日	関連不明	回復

* 治験で規定したその他の免疫抑制剤によるもの
参照：5.3.5.2-1　12.3.1.3.2-1，16.2.7.2 から作成。

表 2.7.4.2.1.5.2-2　IDEC-C2B8-T1 試験における Grade 3 以上の感染症の発現時期付近における B 細胞（CD19 陽性又は 20 陽性細胞）の状態

症例登録番号	事象名	B 細胞	白血球，又は好中球	IgM	IgG
4	鼻咽頭炎	ほぼ枯渇	施設基準値より高値	施設基準値内	施設基準値内
6	尿路感染	枯渇	当該事象による増加（grade 規定なし，本薬との関連性なし） 2 週間後に施設基準値内	施設基準値内	施設基準値内
8	サイトメガロウイルス感染	枯渇	施設基準値内 当該事象による白血球減少（G1，G2，本薬との関連なし）	施設基準値内	施設基準値内
17	帯状疱疹	ほぼ枯渇	施設基準値内	1 週後の visit では施設基準値内	治験終了まで低値
18	サイトメガロウイルス感染	ほぼ枯渇	当該事象による白血球・好中球増加（grade 規定なし，本薬との関連なし） 白血球減少（grade 1，本薬との関連なし）	施設基準値内	治験終了まで低値

参照：5.3.5.2-1　16.2.7.2 から作成。

2.　ABO-I KT（公表論文）

ABO-I KT の公表論文 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，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）。これらの報告について表 2.7.4.2.1.5.2-3 に示す。

表 2.7.4.2.1.5.2-3　ABO-I KT（公表論文）で報告された感染症および寄生虫症

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法， 免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	Tanabe ら	37 例	移植 7 日前に本薬 200～500 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP。	CMV 感染症 20 例，CMV 疾患 3 例。	52
日本	Toki ら	5 例	10，15，35，150，300 mg/m^2 を移植 13 日前～移植 3 日前に単回投与。1 例は移植 1 日後に 100 mg/m^2 を追加。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP，脾摘。	CMV 感染症 2 例(1 例は高熱を伴う)。	19
日本	渕之上ら	①4 例 ②30 例	①移植 21 日前，14 日前及び 8 日前に 375 mg/m^2 を投与(1 例は 4 回投与)。 ②移植 7 日前 100 mg/body，200 mg/body，又は 500 mg/body 投与。	①Tac/CyA，MMF，MP, DFPP, 脾摘。 ②Tac/CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP。	①CMV 血症 1 例。 ②CMV 抗原陽性化 9 例。	33
日本	Tanabe ら	24 例	移植 7 日前に 500 mg/body を投与。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP/PP。	CMV 陽性 6 例，CMV 疾患 1 例。	47
日本	Takagi ら	78 例	移植 7 日前に 1 回投与。 200 mg/body : 50 例 300 mg/body : 1 例 500 mg/body : 27 例	Tac，MMF/Mz，MP，PSL，BXM，DFPP。	CMV 感染症 20 例，BKV 感染症 2 例，HBV 再活性化 1 例。	73
日本	三宮ら	51 例	移植 6 日前に 1 回投与。 500 mg/body : 11 例 200 mg/body : 13 例 100 mg/body 又は 200 mg/body : 27 例	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP。	CMV 抗原陽性化 18 例，反復性尿路感染症，及び帯状疱疹それぞれ 1 例。	55
日本	Fuchinoue ら	50 例	移植前に 1 回～3 回投与。 100 mg/body : 6 例 200 mg/body : 26 例 500 mg/body-1000 mg/body : 18 例	Tac/CyA，MMF，ステロイド，BXM，DFPP/PP，脾摘。	CMV 感染症 13 例。	54
日本	Shirakawa ら	74 例	移植 7～5 日前 1 回投与。 ①500 mg/body : 24 例 ②200 mg/body : 50 例	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP。	CMV 抗原血症 16 例，CMV 感染症 5 例。	10
日本	Kohei ら	57 例	移植 7 日前に 200 mg/body を 1 回投与。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP。	CMV 感染症 2 例，帯状疱疹 1 例。	11

表 2.7.4.2.1.5.2-3　ABO-I KT（公表論文）で報告された感染症および寄生虫症（続き）

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法， 免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	Sawada ら	4 例	3 例は移植 21 日前，14 日前，及び 8 日前に 375 mg/m^2 を投与。 1 例は 375 mg/m^2 を週 1 回，4 回投与。	Tac+MMF+ALG+MP/CyA+MMF+MP+BXM，脾摘，DFPP。	CMV 感染症 1 例。	32
日本	内田ら	3 例	移植 2 週前及び移植当日に 150 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，ステロイド，BXM，PP/DFPP，脾摘。	CMV 抗原血症 3 例。	127
日本	Uchida ら	3 例	移植 2 週前及び移植当日に 150 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，PP/DFPP，脾摘。	CMV 抗原血症 3 例。	128
日本	Uchida ら	5 例	移植 14 日前及び移植当日に 150 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，PP，DFPP，脾摘。	CMV 抗原血症 3 例。	129
日本	Uchida ら	4 例	移植 2 週前に 150 mg/m^2 を投与，又は移植 2 週前及び移植当日に 150 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，PP，DFPP，脾摘。	CMV 抗原血症 2 例，ニューモシスティス肺炎 1 例。	130
日本	Kabei ら	25 例	移植 2 週前に 150 mg/m^2 を投与，又は移植 14 日前及び移植当日に 150 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，ステロイド，BXM，PP，脾摘。	CMV 抗原血症 5 例。	12
日本	原田ら	1 例	移植 6 日前 50 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP，BXM，PP，脾摘。	DSA 不適合移植 3 例を含む 4 例において，2 例に CMV 感染症を認めた。	135
日本	三浦ら	8 例	①移植 8 日前に 375 mg/m^2 及び 1 日前 100 mg/m^2 を投与(2 例)。 ②移植 7 日前及び 1 日前に 50 mg/m^2 を投与(4 例)。 ③移植 8 日前及び 1 日前に 100 mg/body を投与(2 例)。	Tac，MMF，MP，DFPP/PP，脾摘。	①CMV 感染症 2 例。 ②CMV 感染症 1 例。 ③発現なし。	138
日本	齋藤ら	3 例	移植 7 日前に 100 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP/PSL，BXM，FOY，DFPP，PP，脾摘。	CMV 感染症 3 例，創感染 1 例。	20

表 2.7.4.2.1.5.2-3　ABO-I KT（公表論文）で報告された感染症および寄生虫症（続き）

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法， 免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	齋藤ら	12 例	移植 14 日前及び 1 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，DFPP。	CMV 抗原血症 10 例，アデノウイルス膀胱炎 2 例，MRSE 肺炎，及び帯状疱疹それぞれ 1 例。	131
日本	中川ら	42 例	移植 14 日前と 2 日前に投与。 ①375 mg/m^2 : 13 例 ②100 mg/m^2 : 11 例 ③100 mg/body : 18 例	Tac/CyA，MMF，MP，DFPP/PP/IA。	CMV 抗原血症陽性化 26 例(①10 例，②4 例，③12 例) ①の 1 例に CMV 疾患によると考えられる難治性十二指腸潰瘍を認め，移植 3 ヵ月後に胃十二指腸を摘除した。 また，①において，帯状疱疹 2 例，重症感染症 2 例（MRSE 肺炎・敗血症 1 例，緑膿菌性尿路感染症 1 例)を認めた。	9
日本	Saito ら	6 例	移植 2 週前及び前日に 375 mg/m^2 を投与。	CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP。	CMV 再活性化 5 例，アデノウイルス性出血性膀胱炎 1 例。 また，1 例に嚥下性肺炎と MRSE 肺炎・敗血症を認めた。	85
日本	齋藤ら	19 例	移植 14 日前と 1 日前に投与。 ①375 mg/m^2 : 13 例 ②100 mg/m^2 : 6 例	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP，IA。	①CMV 抗原陽性化 11 例，アデノウイルス感染症 2 例。また，1 例で MRSE 敗血症，肺炎治療のため移植腎摘出。 ②CMV 抗原陽性化 5 例，CMV 疾患 1 例。	8
日本	Fujii ら	1 例	移植前に投与(投与量不明)。 移植 2 日後に CD19 細胞数が増加したため，100 mg/body を投与。	Tac，MMF，MP，BXM，PP，脾摘。	CMV 感染症を認めた。	136
日本	篠森ら	5 例	移植 1 週前に投与。 ①375 mg/m^2 : 1 例 ②200 mg/m^2 : 4 例	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP，PP。	MRSA 創感染が 2 例，CMV 抗原血症が 1 例。	133
日本	岡本ら	24 例	移植 14 日前と 7 日前に 200 mg/body 投与。	Tac/CyA，MMF，Mz，PSL，BXM，DFPP/PP。	帯状疱疹 2 例, CMV 感染症，単純疱疹，創感染，それぞれ 1 例。	80
日本	松本ら	1 例	移植 13 日前に 300 mg/body を投与。	Tac，MMF，PSL，BXM，DFPP，PP。	CMV 腸炎を認めた。	137
日本	Yoshimura ら	24 例	移植 14 日前及び 7 日前に 200 mg/body を投与。	Tac/CyA，MMF，Mz，PSL，BXM，DFPP/PP，NM。	CMV 抗原血症 17 例，CMV 疾患 1 例。	81

表 2.7.4.2.1.5.2-3　ABO-I KT（公表論文）で報告された感染症および寄生虫症（続き）

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	渡井ら	38 例	移植 14 日前と 1 日前に 200 mg/body 投与。	Tac/CyA，MMF，PSL，DFPP。	CMV 感染症 8 例，尿路感染症 1 例。	57
日本	打田ら	17 例	移植 14 日前，移植 1 日前に 200 mg/body を投与。	Tac/CyA，MMF，MPA，PSL，MP，BXM，DFPP。	CMV 感染症 6 例。	49
日本	Yamanaga ら	83 例	移植 14 日前及び移植 1 日前に 200 mg/body を投与，又は移植 1 日前に 200 mg/body を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，PSL，BXM，DFPP。	脾摘を実施した 5 例を含む 88 例において，CMV 抗原血症 25 例，帯状疱疹 5 例，アデノウイルス膀胱炎 1 例。	56
日本	Ashimine ら	30 例	移植前に 200 mg/body を 2 回投与。	Tac/CyA，MMF/CPA/AZ/Mz/EVR，MP，PSL，MP，DFPP。	CMV 感染症 12 例，重篤な感染症 1 例。	72
日本	伊藤ら	3 例	移植 14 日前に 200 mg/body 投与。	Tac/CyA，MMF，MP，PSL，BXM，DFPP，PP，膵体尾部切除。	CMV 感染症 1 例。	125
日本	剣持ら	9 例	移植 14 日前に 200 mg/body を投与。	Tac，MMF，MP，PSL，BXM，DFPP，PP。	CMV 抗原陽性 2 例。	50
日本	Otsuki ら	1 例	移植 14 日前に 200 mg/kg を投与。（原著の記載）	Tac，MMF，PDN，DFPP，PP。	小水疱性皮疹を認めないラムゼイ・ハント症候群を認めた。	172
日本	Miura ら	1 例	移植 7 日前と 1 日日に 50mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP，PP，IVIG。	尿道カテーテル感染による敗血症と細菌性腸炎を認めた。	139
日本	Ishikawa ら	25 例（脾摘又は本薬投与）	移植前に 200～300 mg/body を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP，脾摘。	ABO 血液型不適合移植を行った 25 例を含む 110 例のうち，CMV 抗原血症 41 例，CMV 症状 10 例，CMV 疾患 1 例，アデノウイルス膀胱炎 6 例，BK ウイルス腎症 3 例に認めた。	123
日本	Ishikawa ら	25 例（脾摘又は本薬投与）	移植前に 200～300 mg/body を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP，脾摘。	ABO 血液型不適合移植を行った 25 例を含む 110 例のうち，CMV 抗原血症 42 例，CMV 症状 11 例，CMV 疾患 1 例，アデノウイルス膀胱炎 6 例，BK ウイルス腎症 3 例，結核 1 例に認めた。	91
日本	Hatakeyama ら	13 例	移植 3 週前に 100 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，NM，サルポグレラート塩酸塩，DFPP，PP。	CMV 感染症 3 例。	53

表 2.7.4.2.1.5.2-3　ABO-I KT（公表論文）で報告された感染症および寄生虫症（続き）

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
米国	Sonnenday ら	6 例	移植 2 日前又は 1 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，MP，PSL，daclizumab，PP。	尿路感染症 2 例。	112
米国	Kaplan ら	4 例	移植 1 日前に 500 mg/body を投与。	Tac，micophenolate，ステロイド，PP，IVIG，ATG。	創感染 1 例。	107
米国	Grim ら	8 例	500 mg/body を 1 回投与。	PP，ATG，IVIG。移植前脾摘 3 例。	感染症 3 例。	60
米国	Kahwaji ら	170 例 ABO-I 26 例（うち HLA 陽性 6 例），HLA 陽性 150 例	移植 3 週前に 1000 mg/body を投与。	Tac，MMF，PSL，PP，IVIG。	細菌感染症が 59 例，ウイルス感染症が 37 例，真菌感染症が 10 例に発現した。そのうち，コクシジオイデス症，細菌感染症による敗血症により死亡をそれぞれ 1 例に認めた。 CMV 感染症 17 例，BKV 感染症 18 例。 真菌感染症は尿路感染症及び口腔カンジダが多かった。 重篤な感染症の発現は 39 例に 51 件認めた。	84
米国	Turza ら	8 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	MMF，PP，IVIG。	HLA 不適合移植例 17 例を含む 25 例において、感染症 9 例。ノカルディア肺炎，CMV 肺炎，ピコナウイルス肺炎，アデノウイルス肺炎，帯状疱疹を認めた。 症候性のプロピオニバクテリウム感染症を認めた。	95
スウェーデン ドイツ	Tydén ら	60 例	IA4 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL/PDN，IA，IVIG。	クロストリジウム大腸炎により 1 例死亡。	65
スウェーデン	Genberg ら	20 例 (小児 5 例を含む)	移植 30 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。成人 2 例は 2 回投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	成人に，CMV 感染症 1 例，敗血症 1 例，尿路感染症 2 例，創感染 2 例，その他の感染症 4 例。 小児に，BK ウイルス関連腎症 1 例，敗血症 1 例。	5
スウェーデン	Genberg ら	15 例	移植 30 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	入院を要する感染症は，CMV 感染症 1 例，敗血症 1 例，尿路感染症 2 例，手術創感染 2 例。	77
ドイツ	Ahlenstiel ら	1 例	移植 21 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	細菌皮膚感染症を認めた。	34

表 2.7.4.2.1.5.2-3　ABO-I KT（公表論文）で報告された感染症および寄生虫症（続き）

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
ドイツ	Donauer ら	11 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PDN，IA，IVIG。	クロストリジウム・ディフィシルによる病的巨大結腸，及びグラム陰性敗血症で 1 例死亡。	99
ドイツ	Wilpert ら	22 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MPA，PDN，IA，IVIG。	クロストリジウム・ディフィシルによる敗血症で 1 例死亡。無症候性の CMV 感染症 2 例，BK ウイルス腎症は 1 例に認めた。	67
ドイツ	Wilpert ら	40 例	移植前 4 週以内に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF/MPA，PDN，BXM，IA，IVIG	クロストリジウム・ディフィシル敗血症により 1 例が死亡。入院を要する感染症 9 例。その他の感染症として，抗生物質の必要な再発尿路感染症，CMV 疾患，及び BK ウイルス性腎症それぞれ 3 例，敗血症，及びニューモシスティス肺炎がそれぞれ 1 例。	69
ドイツ	Habicht ら	21 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，MP，IA，IVIG。	ウイルス感染症は，BKV 腎症 5 例，CMV 感染症 3 例，単純ヘルペス感染症，及び帯状疱疹それぞれ 2 例。細菌感染症は，尿性敗血症 2 例，肺炎 1 例。	61
ドイツ	Geyer ら	1 例	移植前に 1 回投与（投与量不明）。	Tac，MPA，PDN，BXM, sirolimus, IA，IVIG。	多胞性エキノコックス症を認めた。	100
台湾	Tsai ら	2 例	移植 14 日前及び移植再灌流 1 時間前に 200 mg/body を投与。	CyA，MMF，MP，DFPP。	C 型肝炎ウイルス RNA 上昇が 2 例。	173
オーストリア	Haidinger ら	4 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL，DX，IA，IVIG。	尿路感染症 3 例，BK ウイルス血症 2 例，創感染，及び CMV 抗原血症それぞれ 1 例。	102
デンマーク	Schousboe ら	11 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	CMV 抗原血症 2 例。	110
セルビア	Ignjatović ら	12 例	移植 14 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，PP，IA。Daclizumab は 4 例に投与。	尿路感染症 12 例, CMV 感染症再活性化 4 例，CMV 初感染, 緑膿菌感染による敗血症，及び腎盂腎炎それぞれ 1 例。	104

表 2.7.4.2.1.5.2-3　ABO-I KT（公表論文）で報告された感染症および寄生虫症（続き）

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
英国	Barnett ら	52 例	移植 4 週前に 375 mg/ m^2 を 1 回投与。	①Tac，MMF，ステロイド，BXM，IA，IVIG。 ②Tac，MMF，ステロイド，BXM，IA。 ③Tac，MMF，MP，ステロイド，BXM，IA。	ニューモシスティス肺炎で 3 例が死亡。	76
オランダ	de Weerd ら	1 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PDN，PP，IA，IVIG。	尿路感染症，腎盂腎炎，セラチアマルセセンス感染症を認めた。	98
オランダ	van Agteren ら	50 例	移植 1 ヵ月前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MPA，PDN，IA，IVIG。	嵌頓ヘルニアによる腹部敗血症で 1 例が死亡した。 CMV 感染症 2 例，BK ウイルス感染症 3 例，帯状疱疹ウイルス感染症 3 例，ニューモシスティス肺炎 1 例。	71
スペイン	Oppenheimer ら	11 例	移植 8 日前以前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF/MPA，PDN，BXM/ATG，IA，IVIG。	感染症 9 例。大腸菌，シトロバクター - フロインディ，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌，エンテロコッカス - フェシウム，緑膿菌，エンテロバクター・アエロゲネス，クレブシエラ・ニューモニエによる尿路感染症 6 件。 CMV 感染症，ポリオーマウイルス抗原陽性が同一症例に 1 例。 皮膚単純ヘルペスウイルス感染症と，帯状疱疹性髄膜炎がそれぞれ 1 例。	64
韓国	Baek ら	46 例	移植 10～7 日前に 200 mg/body 又は 500 mg/body を 1 回投与。	Tac，MMF，MP，BXM，PP。	HLA 陽性生体腎移植患者を含む 67 例において，感染症が 35 例に発現し，2 例（泌尿器敗血症に関連する敗血症性ショック，真菌感染性心内膜炎）が死亡した。 CMV 感染症 11 例，BKV 感染症 9 例，尿路感染症 6 例，肺炎 6 例，敗血症 4 例を認めた。	75

表 2.7.4.2.1.5.2-3　ABO-I KT（公表論文）で報告された感染症および寄生虫症（続き）

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
韓国	Chung ら	32 例	移植 30 日前に 1 回投与。 ①375 mg/m^2 : 15 例 ②100 mg/m^2 : 17 例	Tac，MMF，ステロイド，BXM，PP，IVIG。	①CMV 感染症，CMV 抗原血症，細菌感染症，及び BKV 抗原血症それぞれ 1 例，その他の感染症 2 例。 ②CMV 感染症，BKV 感染症，細菌感染症，及び真菌感染症それぞれ 1 例。	7
韓国	Chung ら	14 例	①移植 30 日前に 375 mg/m^2 を 1 回：6 例 ②移植 30 日前及び 7 日前に 375 mg/m^2 を 2 回：3 例 ③移植 30 日前に 100 mg/m^2 を 1 回：5 例	Tac，MMF，PSL，BXM/ATG，PP，IVIG。 ①のうち 1 例のみ bortezomib を 2 回。	CMV 感染症 1 例，ヘルペスによる歯肉炎 1 例。	174
韓国	Kong ら	118 例	移植前に 375 mg/m^2，500 mg/body，200 mg/body 又は 100 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，IL-2R 阻害剤/ATG，PP，IVIG。	尿路感染症 6 例(うち 1 例死亡)。 細菌性肺炎 3 例，ニューモシスティス肺炎 2 例，肺結核 2 例，帯状疱疹 4 例，CMV 疾患 1 例，ポリオーマウイルス腎症 4 例，PML1 例。	62
韓国	Won ら	95 例	PP 開始前に 1 回投与。 ①200 mg/body：78 例 ②500 mg/body：17 例	Tac，MMF，ステロイド，BXM，PP。	CMV 感染症 10 例，BK ウイルス感染症 7 例，ニューモシスティス肺炎 2 例，敗血症 5 例。3 例が敗血症で死亡した。	70
イタリア	Silvestre ら	10 例	移植 1 ヵ月前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP，BXM，ATG，PP。	BK ウイルス感染症 1 例。	111
スイス	Oettl ら	10 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PDN，BXM，IA，IVIG。	ポリオーマ BK ウイルス複製陽性 7 例。	2

*:ABO 血液型不適合移植に対し本薬を使用した症例数。

3.　ABO-I LT（国内使用実態調査）

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，全期間中に感染症の有害事象は，細菌感染症，及び CMV 抗原血症陽性がそれぞれ 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 以上の有害事象は，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%）に発現した。重篤な有害事象は，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%)に発現した。

本薬との関連性が否定できない有害事象は，CMV 抗原血症陽性が 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%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は，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%）に発現した。重篤な有害事象は，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%）に発現した。

1 例で移植 22 日後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 51 日後に 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に伴う腎機能障害を認め，持続血液透析濾過および IFN-β 治療等を行ったが，移植 131 日後に死亡した。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 225 日後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 141 日後に死亡した。

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（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（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，381 例のうち 259 例が移植前に本薬が投与され，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%）に発現した。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，p=0.019，3 回投与と 1 回投与，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）。

4. ABO-I LT（公表論文）

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。これらの報告について表 2.7.4.2.1.5.2-4 に示す。

表 2.7.4.2.1.5.2-4　ABO-I LT（公表論文）で報告された感染症および寄生虫症

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法, 免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	Usui ら	3 例	移植 21 日前, 14 日前, 7 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac, MMF, MP/PSL, PP, 脾摘。 肝動脈注入：PGE1, MP, ヘパリン。 門脈内注入：protease inhibitor。	CMV 感染症 3 例, 1 例で MRSA 陽性の腹腔内膿瘍を発現したが, 腹腔内ドレナージにより回復。1 例で CMV 及びニューモシスティスカリニ感染による重篤な肺炎を発現し, 薬剤投与により回復したが, その後骨髄抑制を発現し, 腹腔内膿瘍による敗血症のため死亡。	30
日本	吉松ら	1 例	移植 3 日前及び移植直後に投与。	Tac, MMF, MP, PSL, BXM, PP, 脾摘。	CMV 抗原陽性の後, CMV 腸炎及び CMV 肺炎を発現, ガンシクロビル及び免疫抑制剤の減量により回復。その後, 2 度 CMV 抗原陽性化するも, 薬剤投与で回復。	171
日本	Ikegami ら	5 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 ①移植 3 日前：2 例 ②移植 22 日前：1 例 ③移植 29 日前：1 例 ④移植 36 日前：1 例	Tac/CyA, MMF, MP/PSL, PP, IVIG。IVIG(4 例) 門脈内注入(1 例)：NM, PGE1, MP。	本薬を投与した 7 例に、CMV 感染症 5 例, 敗血症 2 例。	31
日本	Uchiyama ら	15 例	移植 21 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA, MMF, MP, PP, IVIG, 脾摘。	CMV 抗原血症 8 例。 移植前にカテーテル関連敗血症を 2 例に認め, 移植を延期。	18
日本	Soejima ら	7 例	移植 4～2 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac, MMF, ステロイド, PP, 脾摘。	HCV 再活性化 1 例。CMV 抗原血症陽性 2 例。	42
日本	副島ら	11 例	①不明：1 例 ②移植 3～2 週間前に 375 mg/m^2 を 1 回投与：10 例。	肝動脈注入, PP, 脾摘：1 例。 Tac/CyA, MMF, ステロイド, PP, 脾摘：10 例。	重症の C 型肝炎再発を 1 例に認めたが, インターフェロン+リバビリン療法で改善。	149

表 2.7.4.2.1.5.2-4　ABO-I LT（公表論文）で報告された感染症および寄生虫症（続き）

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法， 免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	Yamada ら	3 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1～3 回投与。	Tac，CPA/MMF，MP/PSL，PP，脾摘。 門脈内注入：PGE1，MP，FOY。	CMV 感染症 3 例を認めたが，抗ウイルス剤投与により回復。	169
日本	篠田ら	12 例	移植 21 日前，7 日前，移植当日に 500 mg/body を投与。	Tac/CyA，CPA/Mz，PSL/MP/ステロイド，DFPP，脾摘。 門脈内注入：PGE1，FOY，MP。	ABO-I 肝移植 16 例(本薬投与 12 例，他 4 例)のうち，CMV 抗原血症 14 例，CMV 感染症 1 例。	155
日本	日比ら	13 例	移植 3～2 週前，10～7 日前及び当日に 500 mg/body を 3 回投与。	Tac, MMF, Mz, PSL, MP，DFPP，脾摘。 門脈内注入：PGE1，FOY，MP。	ABO-I 肝移植 17 例(本薬投与 13 例，他 4 例)のうち，CMV 抗原血症 14 例。	148
日本	Umemura ら	1 例	移植 2 週前と移植直後に 375 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF/Mz，PSL，脾摘。 門脈内注入：PGE1，FOY，MP，HBIG，エンテカビル。	HCV の再発を認めた。	45
日本	Takeda ら	1 例	移植 1 週前に 375mg/m^2(500mg) を投与。	Tac，MMF，PP，脾摘。 肝動脈注入：PGE1，MP。	肺炎レンサ球菌，ニューモシスティスカリニ，真菌の複合感染性による肺炎を発現。	46
日本	Yoshizawa ら	8 例	移植 14～2 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，CPA，MP，PP。 肝動脈注入：PGE1，MP。	CMV 感染症 3 例。誤嚥性肺炎により 1 例が死亡。	170
日本	Egawa ら	13 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 ①移植 7 日前以降：8 例 ②移植 7 日前以前：5 例	Tac，MMF/CPA，CS，PP。 脾摘：4 例。 肝動脈注入：PGE1，MP。	①で 2 例，②で 1 例，敗血症により死亡した。 ①で真菌感染症，及び細菌感染症それぞれ 4 例，ウイルス感染症 1 例。②で真菌感染症，及び細菌感染症それぞれ 3 例，結核 2 例。	15
日本	Raut ら	37 例	①移植前平均 17.6 日に平均 329.6 mg/body (脾摘実施例) ②移植前平均 26.6 日に平均 320.0 mg/body (脾摘未実施例)	Tac，MMF，PSL，PP。 脾摘：27 例。 肝動脈注入：PGE1，CPA，MP。	①ウイルス感染症 12 例，細菌感染症 14 例。また，2 例が敗血症，1 例が C 型肝炎再感染により，死亡した。 ②ウイルス感染症 2 例，細菌感染症 7 例。	17

表 2.7.4.2.1.5.2-4　ABO-I LT（公表論文）で報告された感染症および寄生虫症（続き）

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	Okada ら	のべ 12 例 (11 例のうち 1 例は 2 回移植実施)	移植前に 1 回投与。 ①移植 2 週前に 375 mg/m^2：2 例 ②移植 2 週前に 50 mg/m^2：2 例 ③移植 3 週前に 200 mg/m^2：8 例	Tac，MMF，MP，PGE1，NM，PP。 脾摘：5 歳以上。	CMV 感染症 7 例，EBV 感染症 2 例。1 例がニューモシスティス肺炎により死亡した。	146
ポルトガル	Mendes ら	8 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1～4 回投与。	Tac，MMF，MP/PSL，BXM，PP，IVIG。	敗血症性多臓器不全で 1 例死亡。ニューモシスティス肺炎 1 例。	161
韓国	Kim ら	3 例	移植 15 日前と 8 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP/PSL，BXM，PP，IVIG。 肝動脈注入：PGEl，MP，FOY。	MRSA 感染症を 2 例，エンテロコッカス・フェシウム感染症 1 例で認め，薬剤投与で回復。シュードモナス肺炎 1 例。	24
韓国	Song ら	10 例	移植 2 週前に 375 mg/m^2 を投与。	CPA/MMF，MP，PP。 肝動脈注入(9 例)：PGEl，MP。 門脈注入(1 例)：PGEl，MP。	感染症 4 例，真菌肺炎 2 例を認め，抗真菌剤で回復。肺結核再活性化 1 例。1 例が敗血症により死亡。	163
韓国	Kim ら	22 例	移植 2 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，CPA，ステロイド，MP，BXM，PGEl，FOY，PP。	CMV 血症 11 例，真菌感染症 1 例，細菌感染症 9 例で，全例回復。	157
韓国	Song ら	142 例	移植 3～2 週前に 300 mg/m^2 を 1 回投与。	CNI，CPA，MMF，CS，BXM，PP。 移植片への局所投与。	びまん性の肝内胆管狭窄による敗血症により 3 例が死亡。	153
韓国	Lee ら	15 例	移植 2 週前に 300 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，ステロイド，PP，IVIG。	CMV 抗原血症，及び播種性帯状疱疹，それぞれ 1 例。	25
韓国	Kim ら	14 例	移植 7 日以前に 300 mg/m^2 又は 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，ステロイド，PP，IVIG。 脾摘 1 例。	細菌性肺炎 1 例。	160
韓国	Lee ら	20 例	移植 2 週前に 300 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，CS，BXM，PP，IVIG。	CMV 抗体価陽性 3 例，C 型肝炎再活性化 1 例。	151
インド	Soin ら	1 例	移植 4 週前に 100 mg/body を投与。	Tac，MMF，PSL，PP，IVIG。	CMV 感染症，及びクレブシエラ敗血症を認めた。	162
中国	Shen ら	35 例	移植開始時に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，CS，BXM，PP，IVIG。	細菌感染症 6 例，真菌感染症 5 例。 重篤な肺感染症で 3 例が死亡。	14

*:ABO 血液型不適合移植に対し本薬を使用した症例数。

2.7.4.2.1.5.3　　代謝および栄養障害

1. ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）

登録 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。

2. ABO-I KT（公表論文）

ABO-I KT の公表論文 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。これらの報告について表 2.7.4.2.1.5.3-1 に示す。

表 2.7.4.2.1.5.3-1　ABO-I KT（公表論文）で報告された代謝および栄養障害

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	齋藤ら	3 例	移植 7 日前に 100 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP/PSL，BXM，FOY，DFPP，PP，脾摘。	移植後新規発症糖尿病 2 例。	20
日本	齋藤ら	19 例	移植 14 日前と 1 日前に投与。 ①375 mg/m^2：13 例 ②100 mg/m^2：6 例	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP，IA。	移植後発症糖尿病 1 例。	8
日本	篠森ら	5 例	移植 1 週前に投与。 ①375 mg/m^2：1 例 ②200 mg/m^2：4 例	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP，PP。	移植後発症糖尿病 2 例。	133
韓国	Baek ら	46 例	移植 10～7 日前に 200 mg/body 又は 500 mg/body を 1 回投与。	Tac，MMF，MP，BXM，PP。	HLA 陽性生体腎移植患者を含む 67 例において，代謝性アシドーシスにより 1 例が死亡。	75
サウジアラビア	Al Meshari ら	39 例	移植 7 日前以前に 500 mg/body を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，MP，ATG，IVIG，PP。	HLAi 移植を含む 124 例において，体液量減少 1 例で移植片を損失した。	90
オランダ	de Weerd ら	1 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PDN，PP，IA，IVIG。	糖尿病を認めた。	98

*:ABO 血液型不適合移植に対し本薬を使用した症例数。

3. ABO-I LT（国内使用実態調査）

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。

4. ABO-I LT（公表論文）

ABO-I LT の公表論文 27 報のべ 412 例において，代謝および栄養障害の有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.5.4　一般・全身障害および投与部位の状態

1. ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）

登録 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。

2. ABO-I KT（公表論文）

ABO-I KT の公表論文 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。これらの報告について表 2.7.4.2.1.5.4-1 に示す。

表 2.7.4.2.1.5.4-1　ABO-I KT（公表論文）で報告された一般・全身障害および投与部位の状態

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	甲斐ら	1 例	移植 79 日前，73 日前に 375 mg/m^2 を 2 回投与。	CyA，MMF，MP，BXM，DFPP，脾摘。	本薬投与 20 日後に発熱が，24 日後より汎血球減少が発現。γ グロブリン大量療法，FOY，及び G-CSF の投与により，発熱発現から 9 日後に回復した。	36
日本	Sawada ら	4 例	3 例は移植 21 日前，14 日前，及び 8 日前に 375 mg/m^2 を投与。1 例は 375 mg/m^2 を週 1 回，4 回投与。	Tac+MMF+ALG+MP 又は CyA+MMF+MP+BXM，脾摘，DFPP。	発熱 1 例。	32

表 2.7.4.2.1.5.4-1　ABO-I KT（公表論文）で報告された一般・全身障害および投与部位の状態（続き）

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
スウェーデン，イギリス	Nordén ら	8 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF/MPA，ステロイド，IA。	発熱 1 例。	108
ドイツ	Wilpert ら	40 例	移植前 4 週以内に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF/MPA，PDN，BXM，IA，IVIG。	1 例に本薬の投与直後に発熱を認めた。	69
デンマーク	Just ら	1 例	移植 42 日前に 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，BXM，IA，IVIG。	移植 42 日後に拒絶反応にともなう軽度の発熱を認めた。	106
マケドニア	Ivanovski ら	2 例	移植 15～10 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	CyA，MMF，PSL，daclizumab，PP，IVIG。	一時的な発熱数件を 2 例に認めたが、自然治癒。	105
セルビア	Ignjatović ら	12 例	移植 14 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL，PP，IA。 Daclizumab は 4 例に投与。	1 例で移植中の出血と緑膿菌感染による敗血症と多臓器不全を併発し 6 日以内に移植腎の機能喪失。	104
オランダ	de Weerd ら	1 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PDN，PP，IA，IVIG。	発熱，疼痛を認めた。	98
オランダ	van Agteren ら	50 例	移植 1 ヵ月前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MPA，PDN，IA，IVIG。	嵌頓ヘルニアによる腹部敗血症で 1 例が死亡した。	71

*:ABO 血液型不適合移植に対し本薬を使用した症例数。

3.　ABO-I LT（国内使用実態調査）

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。

4.　ABO-I LT（公表論文）

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。これらの報告について表 2.7.4.2.1.5.4-2 に示す。

表 2.7.4.2.1.5.4-2　ABO-I LT（公表論文）で報告された一般・全身障害および投与部位の状態

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	副島ら	11 例	①不明：1 例 ②移植 3～2 週間前に 375 mg/m^2 を 1 回投与：10 例。	肝動脈注入，PP，脾摘：1 例。 Tac/CyA，MMF，ステロイド，PP，脾摘：10 例。	移植 0.9 年後に 1 例が原因不明の病死。	149
韓国	Kim ら	3 例	移植 15 日前と 8 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP/PSL，BXM，PP，IVIG。 肝動脈注入：PGEl，MP，FOY。	移植 27 日後に SIRS で 1 例が死亡。	24

*:ABO 血液型不適合移植に対し本薬を使用した症例数。

2.7.4.2.1.5.5　傷害，中毒および処置合併症

1. ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）

登録 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。

2. ABO-I KT（公表論文）

ABO-I KT の公表論文 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，移植臓器の肥大，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。これらの報告について表 2.7.4.2.1.5.5-1 に示す。

表 2.7.4.2.1.5.5-1　ABO-I KT（公表論文）で報告された傷害，中毒および処置合併症

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	渕之上ら	①4 例 ②30 例	①移植 21 日前，14 日前及び 8 日前に 375 mg/m^2 を投与(1 例は 4 回投与)。 ②移植 7 日前 100 mg/body，200 mg/body，又は 500 mg/body。	①Tac/CyA, MMF, MP, DFPP，脾摘。 ②Tac/CyA, MMF, MP, BXM，DFPP/PP。	移植尿管膀胱縫合不全 1 例に認め，再手術を行った。	33

表 2.7.4.2.1.5.5-1　ABO-I KT（公表論文）で報告された傷害，中毒および処置合併症（続き）

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	三宮ら	51 例	移植 6 日前に 1 回投与。 500 mg/body：11 例 200 mg/body：13 例 100 mg/body 又は 200 mg/body：27 例	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP。	1 例に尿管膀胱吻合不全を認め、再手術を行った。	55
日本	岡本ら	24 例	移植 14 日前と 7 日前に 200 mg/body 投与。	Tac/CyA，MMF，Mz，PSL，BXM，DFPP/PP。	腹壁瘢痕ヘルニア 1 例。	80
日本	剣持ら	9 例	移植 14 日前に 200 mg/body を投与。	Tac，MMF，MP，PSL，BXM，DFPP，PP 。	本薬投与に伴う有害事象（熱感，嘔気，微熱，頭痛）3 例。	50
スウェーデン	Genberg ら	20 例 (小児 5 例を含む)	移植 30 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 成人 2 例は 2 回投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	温阻血時間の延長 1 例。	5
ドイツ	Wilpert ら	22 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MPA，PDN，IA，IVIG。	CNI 毒性 3 例。	67
ドイツ	Wilpert ら	27 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac, MPA, PDN, BXM, IA，IVIG。	無尿症の患者にクエン酸抗凝固療法中に追加の水分を投与による血液ろ過 1 例。	68
オランダ	de Weerd ら	1 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PDN，PP，IA，IVIG。	移植臓器の肥大を認めた。	98
韓国	Won ら	95 例	PP 開始前に 1 回投与。 ①200 mg/body：78 例 ②500 mg/body：17 例	Tac，MMF，ステロイド，BXM，PP。	CNI 毒性 3 例。	70
サウジアラビア	Al Meshari ら	39 例	移植 7 日前以前に 500 mg を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，MP，ATG，IVIG，PP。	HLAi 移植を含む 124 例において，自動車事故で 1 例が死亡。	90

*:ABO 血液型不適合移植に対し本薬を使用した症例数。

3.　ABO-I LT（国内使用実態調査）

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。

4.　ABO-I LT（公表論文）

ABO-I LT の公表論文 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。これらの報告について表 2.7.4.2.1.5.5-2 に示す。

表 2.7.4.2.1.5.5-2　ABO-I LT（公表論文）で報告された傷害，中毒および処置合併症

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	Uchiyama ら	15 例	移植 21 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，PP，IVIG，脾摘。	移植 9 ヵ月後に事故により 1 例が死亡。	18
韓国	Song ら	10 例	移植 2 週前に 375 mg/m^2 を投与。	CPA/MMF，MP，PP。肝動脈注入(9 例)：PGEl，MP。門脈注入(1 例)：PGEl，MP。	持続注入療法カテーテル合併症を含む移植後合併症が 6 例に 8 件。	163
韓国	Kim ら	22 例	移植 2 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，CPA，ステロイド，MP，BXM，PGEl，FOY，PP。	肝破裂 1 例，手術創離開 3 例を認め，再手術を行った。	157
韓国	Kim ら	14 例	移植 7 日以前に 300 mg/m^2 又は 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，ステロイド，PP，IVIG。脾摘 1 例。	移植 2 ヵ月後に外傷性硬膜下出血により 1 例が死亡。	160

*:ABO 血液型不適合移植に対し本薬を使用した症例数。

2.7.4.2.1.5.6　神経系障害

1.　ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）

登録 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。

2.　ABO-I KT（公表論文）

ABO-I KT の公表論文 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。これらの報告について表 2.7.4.2.1.5.6-1 に示す。

表 2.7.4.2.1.5.6-1　ABO-I KT（公表論文）で報告された神経系障害

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	上田ら	1 例	移植 2 週間前と前日に 100 mg を投与。	Tac, CyA, EVR, MMF, PSL, DFPP, PP, IVIG。	移植 4 日後に視覚障害等を認め、頭部 MRI により出血を伴う可逆性後白質脳症症候群と診断。血圧管理、脳浮腫対策と拒絶反応予防を行い改善し，移植 55 日後に自覚症状なく退院。	126
スウェーデン イギリス	Nordén ら	8 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF/MPA，ステロイド，IA。	振戦 1 例。	108
サウジアラビア	Al Meshari ら	39 例	移植 7 日前以前に 500 mg を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，MP，ATG，IVIG，PP。	HLAi 移植を含む 124 例において，脳卒中で 1 例が死亡。	90

*:ABO 血液型不適合移植に対し本薬を使用した症例数。

3. ABO-I LT（国内使用実態調査）

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。

4. ABO-I LT（公表論文）

ABO-I LT の公表論文 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。これらの報告について表 2.7.4.2.1.5.6-2 に示す。

表 2.7.4.2.1.5.6-2　ABO-I LT（公表論文）で報告された神経系障害

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	篠田ら	12 例	移植 21 日前，7 日前，移植当日に 500 mg/body を投与。	Tac/CyA，CPA/Mz，PSL/MP/ステロイド，DFPP，脾摘。門脈内注入：PGE1，FOY，MP。	ABO-I 肝移植 16 例(本薬投与 12 例, 他 4 例)のうち，神経障害 7 例に認めた。	155
中国	Shen ら	35 例	移植開始時に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，CS，BXM，PP，IVIG。	移植後 2 ヵ月以内に脳出血により 2 例死亡。	14

*:ABO 血液型不適合移植に対し本薬を使用した症例数。

2.7.4.2.1.5.7　その他の重大な副作用について

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 2.7.4.2.1.5.7-1，表 2.7.4.2.1.5.7-2）。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記載していない。

1.　ABO-I KT

表 2.7.4.2.1.5.7-1　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，肝腫瘍，及び ALT 上昇が 5 報 5 例で報告された。 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, 及び皮膚腫瘍が 2 報 3 例で報告された。 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 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。

表 2.7.4.2.1.5.7-1　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（続き）

	IDEC-C2B8-T1 試験[*1] （20 例）	ABO-I KT 公表論文 （94 報のべ 1983 例）
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 例で報告された。 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。
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.　ABO-I LT

表 2.7.4.2.1.5.7-2　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] （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 例で報告された。 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，胆道炎，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 例で報告された。

表 2.7.4.2.1.5.7-2　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（続き）

	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）
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)に報告された。	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。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

1. ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）
　重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述は，IDEC-C2B8-T1 試験の治験総括報告書中に示している（5.3.5.2-1 表 14.3.3-1）。死亡例は認めなかった。

2. ABO-I KT（公表論文）
　死亡例の報告は，2.7.4.2.1.2 死亡の項に示した。重篤な有害事象の報告は 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象の項に示した。

3. ABO-I LT（国内使用実態調査）
　死亡した症例の叙述は，2.7.4.2.1.2 死亡の項に示した。重篤な有害事象の叙述は 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象の項に示した。

4. ABO-I LT（公表論文）
　死亡例の報告は，2.7.4.2.1.2 死亡の項に示した。重篤な有害事象の報告は 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象の項に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　血液学的及び生化学的検査

1. ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）

全期間の臨床検査値異常は，20/20 例（100%）に 1519 件認められ，本薬との関連性が否定できない有害事象は，20/20 例（100%）に 110 件認められた。全臨床検査値異常の一覧は表 2.7.4.3.1-1，本薬との関連性が否定できない臨床検査値異常は表 2.7.4.3.1-2 のとおりである。

Grade 3 以上の臨床検査値異常は，20/20 例（100%）に 73 件認められ，本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%）は本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が，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 $p<0.001$，移植 6 週前との比較（以下同様）〕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。

表 2.7.4.3.1-1　IDEC-C2B8-T1 試験における臨床検査値異常の一覧（全有害事象）

例数（%）

PT	Grade 規定なし	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	合計
全有害事象	0	0	0	3(15.0)	17(85.0)	20(100)
赤血球数減少	20(100)	-	-	-	-	20(100)
ヘモグロビン減少	-	2(10.0)	6(30.0)	11(55.0)	1(5.0)	20(100)
尿中血陽性	-	18(90.0)	2(10.0)	0	0	20(100)
ヘマトクリット減少	20(100)	-	-	-	-	20(100)
血中尿素増加	20(100)	-	-	-	-	20(100)
血中クレアチニン増加	-	0	0	3(15.0)	17(85.0)	20(100)
血中アルカリホスファターゼ減少	19(95.0)	-	-	-	-	19(95.0)
尿中蛋白陽性	-	4(20.0)	15(75.0)	0	0	19(95.0)
総蛋白減少	19(95.0)	-	-	-	-	19(95.0)
好中球数増加	18(90.0)	-	-	-	-	18(90.0)
C－反応性蛋白増加	18(90.0)	-	-	-	-	18(90.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	18(90.0)	-	-	-	-	18(90.0)
白血球数増加	17(85.0)	-	-	-	-	17(85.0)
血中尿酸増加	-	12(60.0)	0	4(20.0)	1(5.0)	17(85.0)
血中免疫グロブリン M 減少	17(85.0)	-	-	-	-	17(85.0)
血中免疫グロブリン G 減少	17(85.0)	-	-	-	-	17(85.0)
血中クロール増加	17(85.0)	-	-	-	-	17(85.0)
血中アルブミン減少	-	11(55.0)	6(30.0)	0	0	17(85.0)
血中ブドウ糖増加	-	7(35.0)	8(40.0)	1(5.0)	0	16(80.0)
白血球数減少	-	6(30.0)	6(30.0)	3(15.0)	0	15(75.0)
血小板数減少	-	12(60.0)	2(10.0)	0	1(5.0)	15(75.0)
血中ナトリウム減少	-	12(60.0)	0	3(15.0)	0	15(75.0)
尿中ブドウ糖陽性	13(65.0)	-	-	-	-	13(65.0)
血中カリウム減少	-	13(65.0)	0	0	0	13(65.0)
好中球数減少	-	1(5.0)	4(20.0)	4(20.0)	3(15.0)	12(60.0)
血中カリウム増加	-	9(45.0)	2(10.0)	1(5.0)	0	12(60.0)
血中カルシウム減少	-	6(30.0)	2(10.0)	3(15.0)	1(5.0)	12(60.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	12(60.0)	-	-	-	-	12(60.0)
血中免疫グロブリン A 減少	11(55.0)	-	-	-	-	11(55.0)
血中カルシウム増加	-	8(40.0)	2(10.0)	1(5.0)	0	11(55.0)
血中クロール減少	9(45.0)	-	-	-	-	9(45.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	8(40.0)	0	0	0	8(40.0)
血中尿酸減少	8(40.0)	-	-	-	-	8(40.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	6(30.0)	2(10.0)	0	0	8(40.0)
血中乳酸脱水素酵素減少	7(35.0)	-	-	-	-	7(35.0)

表 2.7.4.3.1-1　IDEC-C2B8-T1 試験における臨床検査値異常の一覧（全有害事象）（続き）

例数（%）

PT	Grade 規定なし	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	合計
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	6(30.0)	-	-	-	-	6(30.0)
血小板数増加	5(25.0)	-	-	-	-	5(25.0)
血中ビリルビン増加	-	3(15.0)	1(5.0)	1(5.0)	0	5(25.0)
血中アルブミン増加	5(25.0)	-	-	-	-	5(25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	5(25.0)	0	0	0	5(25.0)
ヘマトクリット増加	3(15.0)	-	-	-	-	3(15.0)
血中ブドウ糖減少	-	3(15.0)	0	0	0	3(15.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	2(10.0)	-	-	-	-	2(10.0)
赤血球数増加	2(10.0)	-	-	-	-	2(10.0)
尿量減少	1(5.0)	-	-	-	-	1(5.0)
血中ビリルビン減少	1(5.0)	-	-	-	-	1(5.0)
血中尿素減少	1(5.0)	-	-	-	-	1(5.0)
血中ナトリウム増加	-	1(5.0)	0	0	0	1(5.0)
血中免疫グロブリン G 増加	1(5.0)	-	-	-	-	1(5.0)
血中免疫グロブリン A 増加	1(5.0)	-	-	-	-	1(5.0)

表 2.7.4.3.1-2　IDEC-C2B8-T1 試験における臨床検査値異常の一覧（全薬物有害反応）

例数（%）

PT	Grade 規定なし	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	合計
全有害事象	7(35.0)	2(10.0)	6(30.0)	3(15.0)	2(10.0)	20(100)
血中免疫グロブリン M 減少	17(85.0)	-	-	-	-	17(85.0)
血中免疫グロブリン G 減少	17(85.0)	-	-	-	-	17(85.0)
白血球数減少	-	4(20.0)	5(25.0)	3(15.0)	0	12(60.0)
血中免疫グロブリン A 減少	11(55.0)	-	-	-	-	11(55.0)
好中球数減少	-	0	3(15.0)	3(15.0)	2(10.0)	8(40.0)
尿中蛋白陽性	-	0	1(5.0)	0	0	1(5.0)
赤血球数増加	1(5.0)	-	-	-	-	1(5.0)
赤血球数減少	1(5.0)	-	-	-	-	1(5.0)
ヘモグロビン減少	-	0	1(5.0)	0	0	1(5.0)
ヘマトクリット増加	1(5.0)	-	-	-	-	1(5.0)
ヘマトクリット減少	1(5.0)	-	-	-	-	1(5.0)

2.　ABO-I KT（公表論文）

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。これらの報告について表 2.7.4.3.1-3 に示す。

表 2.7.4.3.1-3　ABO-I KT（公表論文）で報告された臨床検査値異常

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	Tanabe ら	37 例	移植 7 日前に本薬 200～500 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP。	好中球減少 11 例，G-CSF 投与により全例回復。	52
日本	渕之上ら	①4 例 ②30 例	①移植 21 日前，14 日前及び 8 日前に 375 mg/m^2 を投与(1 例は 4 回投与)。 ②移植 7 日前 100 mg/body，200 mg/body，又は 500 mg/body。	①Tac/CyA，MMF，MP，DFPP，脾摘。 ②Tac/CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP。	②好中球減少症 3 例（1 例に G-CSF 投与）。	33
日本	Takagi ら	78 例	移植 7 日前に 1 回投与。 200 mg/body：50 例 300 mg/body：1 例 500 mg/body：27 例	Tac，MMF/Mz，MP，PSL，BXM，DFPP。	白血球減少症 18 例。	73
日本	三宮ら	51 例	移植 6 日前に 1 回投与。 500 mg/body：11 例 200 mg/body：13 例 100 mg/body 又は 200 mg/body：27 例	Tac/CyA, MMF, MP, BXM，DFPP/PP。	好中球減少症 3 例，G-CSF 投与又は MMF 減量により軽快。	55
日本	Shirakawa ら	74 例	移植 7～5 日前 1 回投与。 ①500 mg/body : 24 例 ②200 mg/body : 50 例	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP。	遅発性好中球減少症，①8 例，②11 例。	10
日本	Kohei ら	57 例	移植 7 日前に 200 mg/body を 1 回投与。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP。	白血球減少症 14 例。	11
日本	Ishida ら	52 例	移植 10 日～5 日前に 150 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，MP，BXM。	好中球数 1000/μL 未満の遅発性好中球減少症 22 例。	48
日本	Uchida ら	5 例	移植 14 日前及び移植当日に 150 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA, MMF, MP, BXM，PP，DFPP，脾摘。	遅発性好中球減少症(移植 2-3 ヵ月後発現)2 例，G-CSF の投与により回復。	129
日本	Uchida ら	4 例	移植 2 週前に 150 mg/m^2 を投与，又は移植 2 週前及び移植当日に 150 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA, MMF, MP, BXM，PP，DFPP，脾摘。	遅発性好中球減少症 2 例。	130

表 2.7.4.3.1-3　ABO-I KT（公表論文）で報告された臨床検査値異常（続き）

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	Kabei ら	25 例	移植 2 週前に 150 mg/m^2 を投与，又は移植 14 日前及び移植当日に 150 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，ステロイド, BXM, PP, 脾摘。	遅発性好中球減少 grade4 が 4 例，grade3 が 8 例。全例で G-CSF 投与後に回復。	12
日本	三浦ら	8 例	①移植 8 日前に 375 mg/m^2 及び 1 日前 100 mg/m^2 を投与 : 2 例。 ②移植 7 日前及び 1 日前に 50 mg/m^2 を投与 : 4 例。 ③移植 8 日前及び 1 日前に 100 mg/body を投与 : 2 例。	Tac，MMF，MP，DFPP/PP，脾摘。	①好中球減少 2 例 (Grade3 1 例，Grade1 1 例。 ② 好中球減少 Grade3 1 例，Grade2 1 例，Grade1 2 例。 ③発現なし。	138
日本	齋藤ら	12 例	移植 14 日前及び 1 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA, MMF, MP, BXM，DFPP。	白血球減少症 1 例。	131
日本	中川ら	42 例	移植 14 日前と 2 日前に投与。 ①375 mg/m^2 : 13 例 ②100 mg/m^2 : 11 例 ③100 mg/body : 18 例	Tac/CyA，MMF，MP，DFPP/PP/IA。	遅発性好中球減少症 3 例, G-CSF 投与により回復。	9
日本	Saito ら	6 例	移植 2 週前及び前日に 375 mg/m^2 を投与。	CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP。	白血球減少症 1 例。	85
日本	齋藤ら	19 例	移植 14 日前と 1 日前に投与。 ①375 mg/m^2 : 13 例 ②100 mg/m^2 : 6 例	Tac/CyA, MMF, MP, BXM, DFPP/PP, IA。	①で遅発性好中球減少症 3 例(G-CSF にて治療)。	8
日本	Chikaraishi ら	8 例	移植 8 日前及び 1 日前に 100 mg/body を投与。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP，PP。	軽微な白血球減少症 2 例。	21
日本	吉村ら	8 例	移植の 14 日前と 7 日前に 2 回投与。 ①500 mg/body : 2 例 ②250 mg/body : 1 例 ③200 mg/body : 4 例 ④200 mg/body + 100 mg/body : 1 例	Tac/CyA，MMF，PSL，Mz，BXM，DFPP，PP，脾摘。	クロスマッチ陽性移植 3 例を含む 11 例において，1 例に白血球減少と顆粒球減少を認めたが，G-CSF の投与で速やかに回復した。	39

表 2.7.4.3.1-3　ABO-I KT（公表論文）で報告された臨床検査値異常（続き）

報告国	報告者	症例数*	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	岡本ら	24 例	移植 14 日前と 7 日前に 200 mg/body 投与。	Tac/CyA, MMF, Mz, PSL，BXM, DFPP/PP。	好中球減少 4 例。	80
日本	渡井ら	38 例	移植 14 日前と 1 日前に 200 mg/body 投与。	Tac/CyA，MMF, PSL，DFPP。	Grade3 の好中球減少を 6 例に認め，G-CSF を投与した。	57
日本	打田ら	17 例	移植 14 日前，移植 1 日前に 200 mg/body を投与。	Tac/CyA，MMF, MPA，PSL，MP, BXM，DFPP。	白血球数減少 2 例，G-CSF 投与にて回復。	49
日本	剣持ら	9 例	移植 14 日前に 200 mg/body を投与。	Tac，MMF，MP, PSL，BXM，DFPP, PP	白血球減少症 2 例。	50
スウェーデン イギリス	Nordén ら	8 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF/MPA，ステロイド，IA。	重篤な白血球減少 1 例。	108
台湾	Tsai ら	2 例	移植 14 日前及び移植再灌流 1 時間前に 200 mg/body を投与。	CyA，MMF，MP, DFPP。	ALT 値上昇 1 例。	173

* ABO 血液型不適合移植に対し本薬を使用した症例数。

3.　ABO-I LT（国内使用実態調査）

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。Grade3 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，発熱および血圧低下を認め移植を延期し，grade 3 の胆嚢炎および腹膜炎，grade 4 の血小板減少症を認めたため入院し，治療により回復後に移植を完了した。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 51 日後に 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 131 日後に死亡した。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 年使用実態調査において，ABO-I LT 患者 381 例のうち 259 例が移植前に本薬を投与され，300 mg/body を投与された 1 例に本薬との関連性が否定できない好中球減少が報告された。

4. ABO-I LT（公表論文）

ABO-I LT の公表論文 27 報のべ 412 例において，臨床検査値異常は報告されなかった。

2.7.4.3.2　末梢血 B 細胞，末梢血 T 細胞（再掲）

2.7.4.3.2.1　末梢血 B 細胞

1. ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）

B 細胞推移を表 2.7.4.3.2.1-1 に示し，CD19 陽性細胞又は CD20 陽性細胞数平均値の推移について，図 2.7.4.3.2.1-1（CD19 陽性細胞）及び図 2.7.4.3.2.1-2（CD20 陽性細胞）に示した。

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。

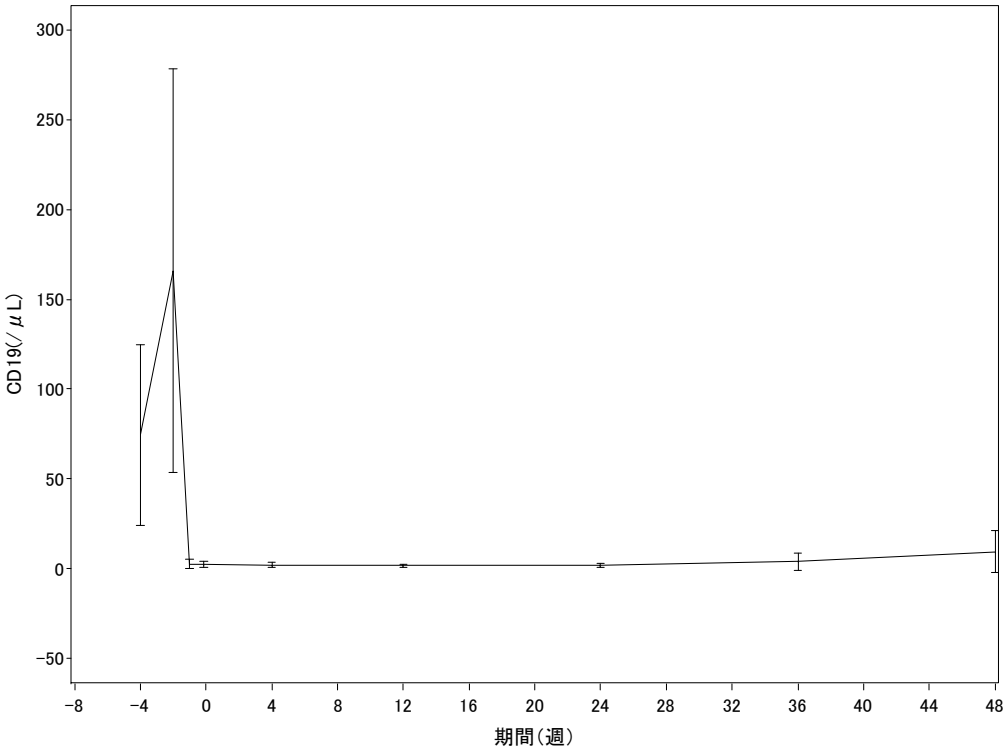
表 2.7.4.3.2.1-1　IDEC-C2B8-T1 試験の CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数の推移

時期	症例数	CD19 陽性細胞数 平均値±標準偏差 （個/μL）	t 値*	p 値*	CD20 陽性細胞数 平均値±標準偏差 （個/μL）	t 値*	p 値*
移植 4 週前	19	74.5±50.2	-	-	71.6±52.1	-	-
移植 2 週前	19	165.9±112.5	3.23	0.003	157.9±112.3	3.04	0.004
移植 1 週前	18	2.5±2.6	-6.07	<0.001	1.6±1.2	-5.70	<0.001
移植 1 日前	18	2.3±1.8	-6.09	<0.001	1.6±0.8	-5.70	<0.001
移植 4 週後	18	1.9±1.4	-6.12	<0.001	1.9±2.1	-5.67	<0.001
移植 12 週後	18	1.6±0.7	-6.15	<0.001	1.3±0.6	-5.72	<0.001
移植 24 週後	18	1.8±1.3	-6.13	<0.001	1.9±1.4	-5.67	<0.001
移植 36 週後	18	4.1±4.9	-5.92	<0.001	4.2±4.6	-5.47	<0.001
移植 48 週後	18	9.4±11.8	-5.35	<0.001	11.2±11.4	-4.82	<0.001

* 移植 4 週前と各時期との対応のない t 検定。

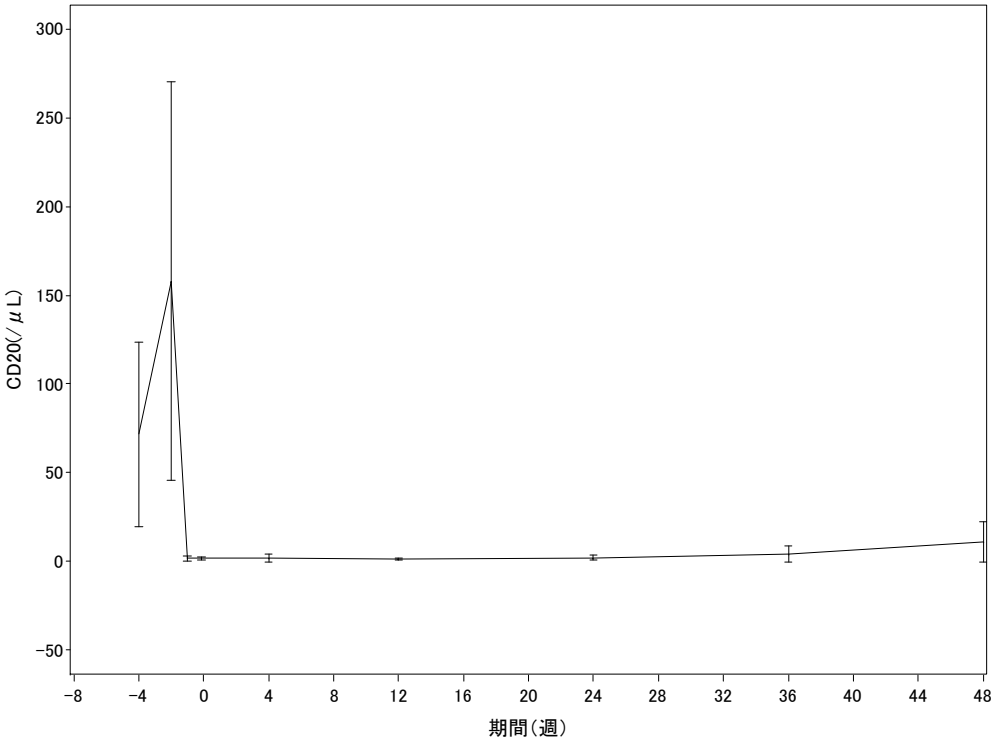
参照：5.3.5.2-1 表 11.4.1.4.3.1-1。

図 2.7.4.3.2.1-1 CD19 陽性細胞数推移



参照：5.3.5.2-1 図 11.4.1.4.3.1-1。

図 2.7.4.3.2.1-2　CD20 陽性細胞数推移



参照：5.3.5.2-1 図 11.4.1.4.3.1-2。

2. ABO-I LT（国内使用実態調査）

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。

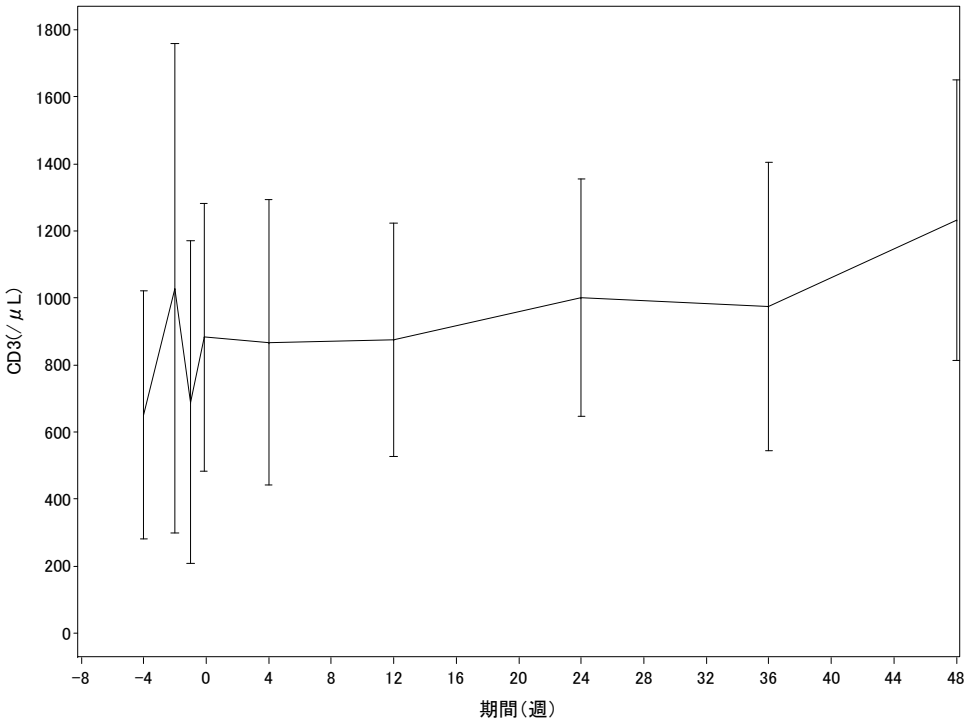
ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査では，B 細胞の推移については検討されていない。

2.7.4.3.2.2　末梢血 T 細胞

1. ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）

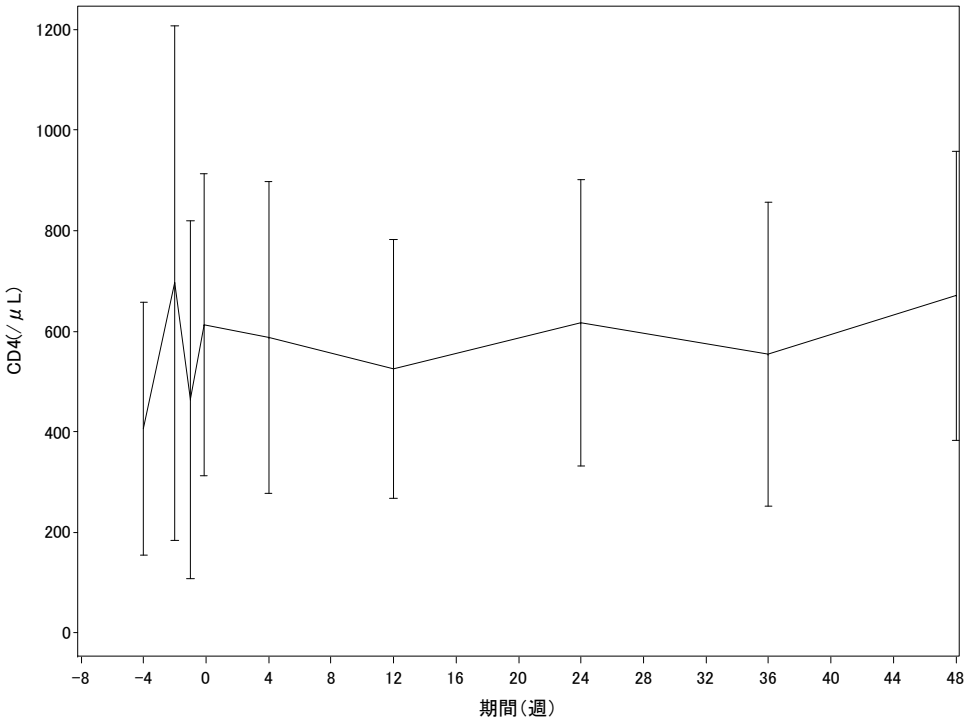
末梢血 T 細胞数の推移に関して，治験期間中に変動を認めたが，特定の傾向は認められなかった（図 2.7.4.3.2.2-1 から図 2.7.4.3.2.2-3）。

図 2.7.4.3.2.2-1　CD3 陽性細胞数推移



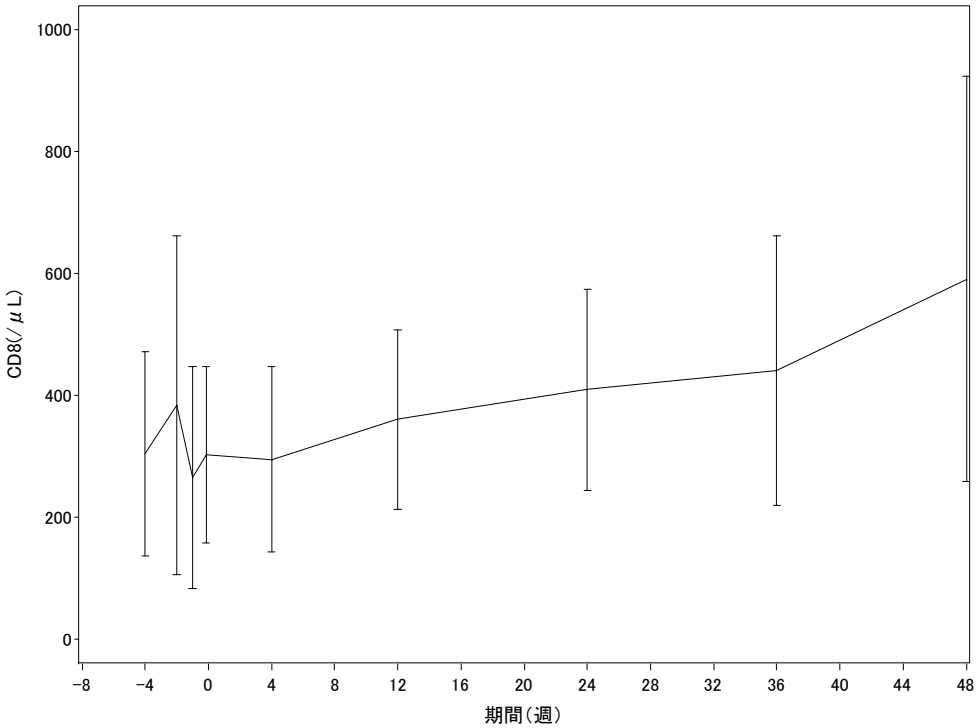
参照：5.3.5.2-1 図 11.4.1.4.3.2-1。

図 2.7.4.3.2.2-2　CD4 陽性細胞数推移



参照：5.3.5.2-1 図 11.4.1.4.3.2-2。

図 2.7.4.3.2.2-3　CD8 陽性細胞数推移



参照：5.3.5.2-1 図 11.4.1.4.3.2-3。

2. ABO-I LT（国内使用実態調査）

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。

2.7.4.3.3　免疫グロブリン

1. ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）

全期間において免疫グロブリンに関する有害事象は，IgG 減少及び IgM 減少が 17 例，IgA 減少が 11 例，IgG 増加及び IgA 増加が 1 例に認められた。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 減少が 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（表 2.7.4.3.3-1）。

表 2.7.4.3.3-1　IDEC-C2B8-T1 試験　免疫グロブリンの推移

時期	症例数	IgG 平均値±標準偏差 (mg/dL)	低値例数	IgA 平均値±標準偏差 (mg/dL)	低値例数	IgM 平均値±標準偏差 (mg/dL)	低値例数
移植 4 週前	19	1066.6±311.4	5	214.8±115.7	1	72.1±40.3	3
移植 2 週前	20	980.3±292.9	9	208.3±119.3	2	69.4±43.5	3
移植 1 日前	18	624.9±381.7*	13	115.8±78.2*	11	29.2±24.0*	14
移植 4 週後	18	728.8±183.8*	15	186.6±100.2	4	43.9±21.6*	9
移植 12 週後	18	833.7±221.8*	11	190.8±98.1	3	51.3±31.7	8
移植 24 週後	18	869.7±212.8*	10	196.7±110.5	3	54.2±32.6	7
移植 36 週後	16	876.1±211.9*	8	206.3±121.8	2	51.7±28.4	6
移植 48 週後	18	912.4±240.5	9	204.9±111.4	3	57.8±35.2	7

* 移植 4 週前と比較し有意に低下（$p<0.05$）。
参照：5.3.5.2-1　表 14.3.4-2，付録 16.2.7-6 から作成。

2. ABO-I KT（公表論文）

ABO-I KT の公表論文 94 報のべ 1983 例において，免疫グロブリンに関して報告はされなかった。

3. ABO-I LT（国内使用実態調査）

ABO-I LT を対象とした 2013 年使用実態調査，及び ABO-I LT を対象とした 2012 年使用実態調査では，免疫グロブリンの報告はされなかった。

4. ABO-I LT（公表論文）

ABO-I LT の公表論文 27 報のべ 412 例において，免疫グロブリンに関する報告はされなかった。

2.7.4.4　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

1. ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）
　本薬投与中のバイタルサインについて，有害事象等として認めたものは総括報告書に示した（5.3.5.2-1 12.2.2.1　有害事象と薬物有害反応）。臨床的に特に問題となる事象は認められなかった。

2. ABO-I KT（公表論文）
　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されなかった。

3. ABO-I LT（国内使用実態調査）
　バイタルサインに関して，臨床的に特に問題となる事象は記載されていない。

4. ABO-I LT（公表論文）
　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されなかった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　小児に対する本薬投与の安全性について

1. ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）
小児に対する本薬の投与は行われなかった。

2. ABO-I KT（公表論文）
20 歳未満の小児に対し，本薬を投与し ABO-I KT を行った報告は，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%）（Al Meshari らの報告 [90]は含まない）であった。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。国内での報告は，齋藤らが報告した 12 歳の症例 1 例であり，帯状疱疹が報告された。これらの報告について表 2.7.4.5.1.1-1 に示す。

表 2.7.4.5.1.1-1　ABO-I KT（公表論文）において，小児に対し使用された報告

報告国	報告者	年齢	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	齋藤ら	12 歳	移植 14 日前及び 1 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，DFPP。	帯状疱疹。	131
スウェーデン	Tydén ら	19 歳	移植 10 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	有害事象は認めなかった。	117
スウェーデン	Tydén ら	1 歳，13 歳，19 歳	IA4～2 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	本薬治療に関連した副作用は見られず，特に重篤な感染合併症も認められなかった。	118
スウェーデン	Genberg ら	16 歳未満 5 例 (1.1-14.6 歳)	移植 30 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 成人 2 例は 2 回投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	膀胱機能障害，及び膀胱尿管逆流がそれぞれ 2 例，BK ウイルス関連腎症，敗血症，難治性尿管結石症，難治性リンパ嚢腫，及び温阻血時間の延長がそれぞれ 1 例。	5
ドイツ	Ahlenstiel ら	8 歳	移植 21 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	胃腸炎，及び細菌皮膚感染症を認めた。	34
ドイツ	Schaefer ら	①1.9 歳 ②18.2 歳 ③19.7 歳	375 mg/m^2 を 1 回投与。 ①移植 24 日前 ②移植 1 日前 ③移植 44 日前	Tac，MMF，MP，BXM，IA，IVIG。	出血 2 例。	109

表 2.7.4.5.1.1-1　ABO-I KT（公表論文）において，小児に対し使用された報告（続き）

報告国	報告者	年齢	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
英国	Thalgahagoda ら	12 歳	移植 4 週間前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，MP，DFPP，IVIG。	感染合併症あるいは他の合併症に起因する入院はなし。	113
サウジアラビア	Al Meshari ら	15 歳 (HLAi，ABO-I 移植を含む移植例合計 124 例の最少年齢) ※小児の例数不明	移植 7 日前以前に 500 mg/body を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，MP，ATG，IVIG，PP。	HLAi 移植を含む 124 例において，自動車事故，及び脳卒中がそれぞれ 1 例で移植腎が生存したまま，患者が死亡した。 腎静脈血栓症 1 例，体液量減少 1 例で移植片を損失した。	90

3.　ABO-I LT（国内使用実態調査）

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中央値で 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，小児のみの報告はなされなかった。

4.　ABO-I LT（公表論文）

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。これらの報告について表 2.7.4.5.1.1-2 に示す。

表 2.7.4.5.1.1-2　ABO-I LT（公表論文）において，小児に対し使用された報告

報告国	報告者	年齢	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	Yamada ら	①13 歳 ②9 歳	移植前に 375 mg/m^2 を 1～3 回投与。	Tac，CPA/MMF，MP/PSL，PP，脾摘。 門脈内注入：PGE1，MP，FOY。	①門脈血栓症を認めた。また，CMV 感染症を認めたが，抗ウイルス剤投与により回復。 ②CMV 感染症を認めたが，抗ウイルス剤投与により回復。	169

2.7.4.5.2　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。

2.7.4.5.2.1　投与量及び投与回数の違いによる本薬投与の安全性について

1. ABO-I KT（IDEC-C2B8-T1 試験）

移植を行った 18 例中 18 例に移植 2 週前，及び移植 1 日前に 375 mg/m^2 を投与した。本薬の投与量又は投与回数の違いによる本薬投与の安全性について検討することはできない。

2. ABO-I KT（公表論文）

ABO-I KT の公表論文 94 報のべ 1983 例において，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（表 2.7.4.5.2.1-2），500 mg/body が投与された公表論文は，6 報のべ 62 例（表 2.7.4.5.2.1-3），低用量が投与された公表文献は 32 報のべ 460 例（表 2.7.4.5.2.1-4）であった。これらの報告で発現率の高かった有害事象を表 2.7.4.5.2.1-1 に示す。

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※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。

※　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。

表 2.7.4.5.2.1-1　本薬初回投与量 375 mg/m^2，500 mg/body，及び低用量において，2%以上発現した有害事象

有害事象	375 mg/m^2	500 mg/body	低用量
症例数	595 例	62 例	460 例
CMV 抗原血症	41 例(6.9%)	10 例(16.1%)	69 例(15.0%)
CMV 感染症	24 例(4.0%)	6 例(9.7%)	43 例(9.3%)
好中球減少	8 例(1.3%)	8 例(12.9%)	63 例(13.7%)
感染症（原因の特定できないもの）	27 例(4.5%)	3 例(4.8%)	3 例(0.7%)
尿路感染症	32 例(5.4%)	0	1 例(0.2%)
白血球減少	3 例(0.5%)	0	20 例(4.3%)
BK ウイルス感染症	22 例(3.7%)	0	1 例(0.2%)
出血	19 例(3.2%)	0	5 例(1.1%)
リンパ嚢腫	15 例(2.5%)	0	0

表 2.7.4.5.2.1-2　ABO-I KT（公表論文）において，初回に本薬 375 mg/m^2 が投与された症例

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	甲斐ら	1 例	移植 79 日前，73 日前に 375 mg/m^2 を 2 回投与。	CyA，MMF，MP，BXM，DFPP，脾摘。	汎血球減少，発熱。	36
日本	渕之上ら	4 例	移植 21 日前，14 日前及び 8 日前に 375 mg/m^2 を投与 (1 例は 4 回投与)。	Tac/CyA, MMF, MP, DFPP，脾摘。	CMV 血症 1 例。	33
日本	Sawada ら	4 例	3 例は移植 21 日前，14 日前，及び 8 日前に 375 mg/m^2 を投与。1 例は 375 mg/m^2 を週 1 回，4 回投与。	Tac+MMF+ALG+MP 又は CyA+MMF+MP+BXM，脾摘，DFPP。	CMV 感染症，発熱，肝障害がそれぞれ 1 例。	32
日本	Imamura ら	1 例	移植 14 日前及び 7 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MP，MMF，DSG，IVIG，PP，DFPP。	治療前から認めていた汎血球減少が，移植後に増悪。	37
日本	三浦ら	2 例	移植 8 日前に 375 mg/m^2 及び 1 日前 100 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP，DFPP/PP，脾摘。	CMV 感染症 2 例。好中球減少 2 例 (Grade3 1 例, Grade1 1 例。)。	138
日本	齋藤ら	12 例	移植 14 日前及び 1 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA, MMF, MP, BXM，DFPP。	CMV 抗原血症 10 例，アデノウイルス膀胱炎，及び肺うっ血それぞれ 2 例，MRSE 肺炎，無顆粒球症，白血球減少症，溶血，消化管出血，及び帯状疱疹それぞれ 1 例。	131

表 2.7.4.5.2.1-2　ABO-I KT（公表論文）において，初回に本薬 375 mg/m^2 が投与された症例（続き）

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	中川ら	13 例	移植 14 日前と 2 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，DFPP/PP/IA。	遅発性好中球減少症 3 例，CMV 抗原血症陽性化 10 例，帯状疱疹 2 例，MRSE 肺炎・敗血症，緑膿菌性尿路感染症，及び CMV 感染による難治性十二指腸潰瘍がそれぞれ 1 例。	9
日本	Saito ら	6 例	移植 2 週前及び前日に 375 mg/m^2 を投与。	CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP。	CMV 再活性化 5 例，嚥下性肺炎，アデノウイルス性出血性膀胱炎，MRSE 肺炎・敗血症，緑膿菌性尿路感染症，白血球減少症，うっ血性心不全がそれぞれ 1 例。	85
日本	齋藤ら	13 例	移植 14 日前と 1 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA, MMF, MP, BXM, DFPP/PP, IA。	MRSE 敗血症，肺炎治療のため移植腎摘出が 1 例，遅発性好中球減少症が 3 例，サイトメガロウイルス抗原血症陽性化 11 例，アデノウイルス感染症，及び腹水・肺の鬱血がそれぞれ 2 例，十二指腸潰瘍，及び腎移植後発症糖尿病がそれぞれ 1 例。	8
日本	篠森ら	1 例	移植 1 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP，PP。	MRSA 創感染 1 例。	133
米国	Sonnenday ら	6 例	移植 2 日前又は 1 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac, MMF, MP, PSL, daclizumab，PP。	尿路感染症 2 例，尿閉，リンパ嚢腫，狭心症がそれぞれ 1 例。	112
米国	Sivakumaran ら	10 例	PP 開始 1 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF/MPA，PDN，MP，alemtuzumab/ declizumab，PP，IVIG。	血管吻合部からの出血による貧血，尿管瘻孔による高濃度のクレアチニンを含む液体漏出がそれぞれ 1 例。	58
スウェーデン	Tydén ら	4 例	移植 10 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac, MMF, PSL, IA, IVIG。	副作用発現なし。	117
スウェーデン	Tydén ら	11 例	IA4～2 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac, MMF, PSL, IA, IVIG。	報告なし。	118
スウェーデン	Tydén ら	12 例	移植 10 日前に 375 mg/ m^2 を 1 回投与。	Tac, MMF, PSL, IA, IVIG。	副作用発現なし。	119

表 2.7.4.5.2.1-2　ABO-I KT（公表論文）において，初回に本薬 375 mg/m^2 が投与された症例（続き）

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
スウェーデン	Tydén ら	21 例	移植 30 日前に 375 mg/ m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	副作用発現なし。	120
スウェーデンイギリス	Nordén ら	8 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF/MPA，ステロイド，IA。	重篤な白血球減少 1 例。発熱・振戦が 1 例。	108
スウェーデンドイツ	Tydén ら	60 例	IA4 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL/PDN，IA，IVIG。	クロストリジウム大腸炎により 1 例が死亡。	65
スウェーデン	Genberg ら	20 例 (小児 5 例を含む)	移植 30 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。成人 2 例は 2 回投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	成人に，尿路感染症，及び創感染がそれぞれ 2 例，CMV 感染症，及び敗血症がそれぞれ 1 例，その他の感染症 4 例。小児に，膀胱機能障害，及び膀胱尿管逆流がそれぞれ 2 例，BK ウイルス関連腎症，敗血症，難治性尿管結石症，難治性リンパ嚢腫，及び温阻血時間の延長がそれぞれ 1 例。	5
スウェーデン	Genberg ら	15 例	移植 30 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	CMV 感染症 1 例，敗血症 1 例，尿路感染症 2 例，手術創感染 2 例。	77
スウェーデン	Genberg ら	50 例	移植 30 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，CS，IA，IVIG。	報告なし。	94
ドイツ	Ahlenstiel ら	1 例	移植 21 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL，IA，IVIG。	胃腸炎，及び細菌皮膚感染を認めた。	34
ドイツ	Donauer ら	11 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PDN，IA，IVIG。	クロストリジウム・ディフィシルによる病的巨大結腸，及び敗血症により 1 例が死亡。	99
ドイツ	Wilpert ら	22 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MPA，PDN，IA，IVIG。	クロストリジウム・ディフィシルによる敗血症により 1 例が死亡。 CNI 毒性 3 例，無症候性のサイトメガロウイルス感染症 2 例，BK ウイルス腎症 1 例。	67
ドイツ	Wilpert ら	27 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MPA，PDN，BXM，IA，IVIG。	無尿症の患者にクエン酸抗凝固療法中に追加の水分を投与による血液ろ過 1 例。	68

表 2.7.4.5.2.1-2　ABO-I KT（公表論文）において，初回に本薬 375 mg/m^2 が投与された症例（続き）

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
ドイツ	Wilpert ら	40 例	移植前 4 週以内に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF/MPA，PDN，BXM，IA，IVIG。	リンパ嚢腫 11 例，出血 10 例，再発尿路感染症，CMV 疾患，及びBK ウイルス性腎症がそれぞれ 3 例，皮膚腫瘍，敗血症，ニューモシスティス肺炎，発汗，下痢，発熱がそれぞれ 1 例。 入院を要する感染症 9 例。 クロストリジウム・ディフィシル敗血症により 1 例が死亡。	69
ドイツ	Habicht ら	21 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，MP，IA，IVIG。	ウイルス感染症は，BKV 腎症 5 例，CMV 感染症 3 例，単純ヘルペス感染症，及び帯状疱疹がそれぞれ 2 例。 細菌感染症は，尿性敗血症 2 例，肺炎 1 例。 肺塞栓で 1 例が死亡。	61
ドイツ	Schaefer ら	3 例	375 mg/m^2 を 1 回投与。 ①移植 24 日前 ②移植 1 日前 ③移植 44 日前	Tac，MMF，MP，BXM，IA，IVIG。	出血 2 例。	109
ドイツ	Hickstein ら	1 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，BXM，IA，IVIG。	出血。	103
台湾	Tsai ら	1 例	移植当日に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，MP，sirolimus，DFPP。	心窩部痛，嘔吐。	115
オーストラリア	Cohney ら	1 例	移植 5 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，daclizumab，PP，IA，IVIG。	報告なし。	97
オーストリア	Haidinger ら	4 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL，DX，IA，IVIG。	尿路感染症 3 例，BK ウイルス血症，リンパ嚢腫，及び下痢それぞれ 2 例，創感染，及び CMV 抗原血症それぞれ 1 例。	102
デンマーク	Schousboe ら	11 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac, MMF, PSL, IA, IVIG。	CMV 抗原血症 2 例，心筋梗塞により 1 例が死亡。	110
マケドニア	Ivanovski ら	2 例	移植 15～10 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	CyA，MMF，PSL，daclizumab，PP，IVIG。	消化管出血と一時的な発熱数件を 2 例に認めた。	105

表 2.7.4.5.2.1-2　ABO-I KT（公表論文）において，初回に本薬 375 mg/m^2 が投与された症例（続き）

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
セルビア	Ignjatović ら	12 例	移植 14 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL，PP，IA。Daclizumab は 4 例に投与。	移植中の出血と敗血症と多臓器不全により 1 例が死亡。尿路感染症 12 例，CMV 再活性化 4 例，出血 2 例，CMV 初感染，尿貯留腫，及び腎盂腎炎がそれぞれ 1 例。	104
トルコ	Tuncer ら	5 例	移植 4〜3 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，IA，Simvastatin。	急性心筋梗塞により 1 例が死亡。	116
英国	Thalgahagoda ら	1 例	移植 4 週間前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PSL，MP，DFPP，IVIG。	感染症，合併症発現，発現なし。	113
英国	Barnett ら	52 例	移植 4 週前に 375 mg/ m^2 を 1 回投与。	①Tac，MMF，ステロイド，BXM，IA，IVIG。 ②Tac，MMF，ステロイド，BXM，IA。 ③Tac，MMF，MP，ステロイド，BXM，IA。	ニューモシスティス肺炎で 3 例が死亡。	76
オランダ	de Weerd ら	1 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，PDN，PP，IA，IVIG。	下痢，尿路感染症，発熱，軟便，糖尿病，腎盂腎炎，移植臓器の肥大，頻脈，疼痛，セラチアマルセセンス感染症を認めた。	98
オランダ	van Agteren ら	50 例	移植 1 ヵ月前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MPA，PDN，IA，IVIG。	嵌頓ヘルニアによる腹部敗血症，及び自殺でそれぞれ 1 例が死亡した。CMV 感染症 2 例，BK ウイルス感染症 3 例，帯状疱疹ウイルス感染症 3 例，ニューモシスティスカリニ肺炎が 1 例。	71

表 2.7.4.5.2.1-2　ABO-I KT（公表論文）において，初回に本薬 375 mg/m^2 が投与された症例（続き）

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
スペイン	Oppenheimer ら	11 例	移植 8 日前以前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac, MMF/MPA, PDN, BXM/ATG, IA, IVIG。	移植 3 日後に手術時血管吻合の不全によると考える血液量減少性ショックで 1 例が死亡。感染症 9 例。大腸菌，シトロバクター・フロインディ，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌，エンテロコッカス・フェシウム，緑膿菌，エンテロバクター・アエロゲネス，クレブシエラ・ニューモニエによる尿路感染症 6 件。CMV 感染症，ポリオーマウイルス抗原陽性が同一症例に 1 例。皮膚単純ヘルペスウイルス感染症と，帯状疱疹性髄膜炎がそれぞれ 1 例。	64
韓国	Chung ら	15 例	移植 30 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，ステロイド，BXM，PP，IVIG。	移植後出血 2 例，CMV 感染症，CMV 抗原血症，細菌感染症，及び BKV 抗原血症がそれぞれ 1 例，その他の感染症 2 例。	7
韓国	Chung ら	9 例	①移植 30 日前に 375 mg/m^2 を 1 回：6 例。 ②移植 30 日前及び 7 日前に 375 mg/m^2 を 2 回：3 例。	Tac，MMF，PSL，BXM，PP，IVIG。 ①のうち 1 例のみ bortezomib を 2 回。	②CMV 感染症，ヘルペスによる歯肉炎，及び出血がそれぞれ 1 例。 ①発現なし。	174
イタリア	Silvestre ら	10 例	移植 1 ヵ月前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP，BXM，ATG，PP。	BK ウイルス感染症 1 例。	111
スイス	Oettl ら	10 例	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PDN，BXM，IA，IVIG。	BK ウイルス複製が陽性 7 例。	2

*375 mg/m^2 を投与した症例について安全性情報が報告されている公表論文のみを抽出した。

表 2.7.4.5.2.1-3　ABO-I KT（公表論文）において，初回に本薬 500 mg/body が投与された症例

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	Toki ら	1 例	移植 5 日前に 300 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP，脾摘。	発現なし。	19
日本	Tanabe ら	24 例	移植 7 日前に 500 mg/body を投与。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP/PP。	CMV 抗原血症 6 例，CMV 疾患 1 例。	47
日本	Shirakawa ら	24 例	移植 7～5 日前に 500 mg/body を投与。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP。	遅発性好中球減少 8 例，CMV 感染症 5 例，CMV 抗原血症 4 例。	10
日本	伊禮ら	1 例	移植 21 日前に 500 mg/body，移植当日に 100 mg/body を投与。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP/PP。	発現なし。	38
米国	Kaplan ら	4 例	移植 1 日前に 500 mg/body を投与。	Tac，micophenolate，ステロイド，PP，IVIG，ATG。	創感染 1 例。	107
米国	Grim ら	8 例	500 mg/body を 1 回投与。	PP，ATG，IVIG。移植前脾摘 3 例。	感染症 3 例。	60

*500 mg/body，又は 300 mg/m^2 を投与した症例について安全性情報が報告されている公表論文のみを抽出した。

表 2.7.4.5.2.1-4　ABO-I KT（公表論文）において，初回に本薬低用量が投与された症例

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	Toki ら	4 例	10，15，35，150 mg/m^2 を移植 13 日前～移植 3 日前に単回投与。1 例は移植 1 日後に 100 mg/m^2 を追加。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP，脾摘。	CMV 感染症 2 例(1 例は高熱を伴う)。	19
日本	Shirakawa ら	50 例	移植 7～5 日前に 200 mg/body を投与。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP。	CMV 抗原血症 12 例，遅発性好中球減少症 11 例。	10
日本	Shirai ら	2 例	①100 mg/body：1 例 ②200 mg/body：1 例	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP。	発現なし。	93
日本	Kohei ら	57 例	移植 7 日前に 200 mg/body を 1 回投与。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP。	白血球減少症 14 例，貧血 7 例，CMV 感染症 2 例，帯状疱疹，及び肝障害がそれぞれ 1 例。	11
日本	Ishida ら	52 例	移植 10 日～5 日前に 150 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，MP，BXM。	好中球数 1000/μL 未満の遅発性好中球減少症 22 例。	48
日本	内田ら	3 例	移植 2 週前及び移植当日に 150 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA, MMF, MP, ステロイド，BXM, PP/DFPP，脾摘。	CMV 抗原血症 3 例。	127
日本	Uchida ら	3 例	移植 2 週前及び移植当日に 150 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA, MMF, MP, BXM，PP/DFPP，脾摘。	CMV 抗原血症 3 例，尿管狭窄 1 例。	128
日本	Uchida ら	5 例	移植 14 日前及び移植当日に 150 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA, MMF, MP, BXM，PP，DFPP，脾摘。	CMV 抗原血症 3 例，遅発性好中球減少症 2 例，尿管狭窄 1 例発現。	129
日本	Uchida ら	4 例	移植 2 週前に 150 mg/m^2 を投与，又は移植 2 週前及び移植当日に 150 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA, MMF, MP, BXM，PP，DFPP，脾摘。	CMV 抗原血症の再活性化，及び遅発性好中球減少症がそれぞれ 2 例，ニューモシスティス肺炎，及びびまん性出血がそれぞれ 1 例発現。	130
日本	Kabei ら	25 例	移植 2 週前に 150 mg/m^2 を投与，又は移植 14 日前及び移植当日に 150 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，ステロイド，BXM, PP, 脾摘。	遅発性好中球減少 12 例，CMV 抗原血症 5 例。	12
日本	三浦ら	6 例	①移植 7 日前及び 1 日前に 50 mg/m^2 を投与(4 例)。 ②移植 8 日前及び 1 日前に 100 mg/body を投与(2 例)。	Tac，MMF，MP，DFPP/PP，脾摘。	好中球減少 4 例，CMV 感染症 1 例。	138

表 2.7.4.5.2.1-4　ABO-I KT（公表論文）において，初回に本薬低用量が投与された症例（続き）

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	齋藤ら	3 例	移植 7 日前に 100 mg/m^2 を投与。	Tac, MMF, MP/PSL, BXM，FOY，DFPP, PP，脾摘。	CMV 感染症 3 例，移植後新規発症糖尿病 2 例，創感染，及び血腫がそれぞれ 1 例。	20
日本	中川ら	29 例	移植 14 日前と 2 日前に投与。 ①100 mg/m^2：11 例 ②100 mg/body：18 例	Tac/CyA，MMF，MP，DFPP/PP/IA。	CMV 抗原血症陽性化(①4 例, ②12 例)。	9
日本	齋藤ら	6 例	移植 14 日前と 1 日前に 100 mg/body を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，BXM，DFPP/PP，IA。	CMV 抗原陽性化 5 例，腹水・肺の鬱血 2 例，CMV 感染症 1 例。	8
日本	篠森ら	4 例	移植 1 週前に 200 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP，PP。	移植後発症糖尿病 2 例，MRSA 創部感染 1 例，CMV 抗原血症 1 例。	133
日本	Chikaraishi ら	8 例	移植 8 日前及び 1 日前に 100 mg/body を投与。	Tac，MMF，MP，BXM，DFPP，PP。	白血球減少症 2 例。	21
日本	岡本ら	24 例	移植 14 日前と 7 日前に 200 mg/body 投与。	Tac/CyA，MMF，Mz，PSL，BXM，DFPP/PP。	好中球減少 4 例，帯状疱疹 2 例，CMV 感染症，単純疱疹，出血性胃潰瘍，腹壁瘢痕ヘルニア，創感染，及び尿路結石がそれぞれ 1 例。	80
日本	松本ら	1 例	移植 13 日前に 300 mg/body を投与。	Tac，MMF，PSL，BXM，DFPP，PP。	下痢，汎血球減少，発熱性好中球減少症，CMV 腸炎を認めた。	137
日本	Yoshimura ら	24 例	移植 14 日前及び 7 日前に 200 mg/body を投与。	Tac/CyA，MMF，Mz，PSL，BXM，DFPP/PP，NM。	CMV 抗原血症 17 例，CMV 疾患 1 例。	81
日本	渡井ら	38 例	移植 14 日前と 1 日前に 200 mg/body 投与。	Tac/CyA，MMF，PSL，DFPP。	CMV 感染症 8 例，好中球減少 6 例，尿路感染症，及び出血性膀胱炎それぞれ 1 例。	57
日本	打田ら	17 例	移植 14 日前，移植 1 日前に 200 mg/body を投与。	Tac/CyA，MMF，MPA，PSL，MP，BXM，DFPP。	CMV 感染症 6 例，白血球数減少 2 例。	49
日本	Ashimine ら	30 例	移植前に 200 mg/body を 2 回投与。	Tac/CyA，MMF/CPA/AZ/Mz/EVR，MP，PSL，MP，DFPP。	CMV 感染症 12 例。1 例で心血管障害による死亡を認めた。重篤な感染症を 1 例に認めた。	72
日本	伊藤ら	3 例	移植 14 日前に 200 mg/body 投与。	Tac/CyA，MMF，MP，PSL，BXM，DFPP，PP，膵体尾部切除。	CMV 感染症 1 例。	125

表 2.7.4.5.2.1-4　ABO-I KT（公表論文）において，初回に本薬低用量が投与された症例（続き）

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	剣持ら	9 例	移植 14 日前に 200 mg/body を投与。	Tac, MMF, MP, PSL, BXM，DFPP，PP 。	本薬投与に伴う有害事象（熱感，嘔気，微熱，頭痛）3 例，CMV 抗原陽性 2 例。白血球減少が 2 例。	50
日本	Otsuki ら	1 例	移植 14 日前に 200 mg/kg を投与。（原著の記載）	Tac，MMF，PDN，DFPP，PP。	小水疱性皮疹を認めないラムゼイ・ハント症候群を認めた。	172
日本	Miura ら	1 例	移植 7 日前と前日に 50 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP，PP，IVIG。	腎動脈狭窄，細菌性腸炎，敗血症，血栓性微小血管障害症を認めた。	139
日本	上田ら	1 例	移植 2 週間前と前日に 100 mg/body を投与。	Tac，CyA，EVR，MMF，PSL，DFPP，PP，IVIG。	可逆性後白質脳症症候群を認めた。	126
日本	Hatakeyama ら	13 例	移植 3 週前に 100 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA, MMF, MP, BXM，NM，サルポグレラート塩酸塩，DFPP，PP。	CMV 感染症 3 例。	53
台湾	Tsai ら	2 例	移植 14 日前及び移植再灌流 1 時間前に 200 mg/body を投与。	CyA，MMF，MP，DFPP。	C 型肝炎ウイルス RNA 上昇が 2 例，ALT 値上昇 1 例。	173
韓国	Chung ら	17 例	移植 30 日前に 100 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，ステロイド，BXM，PP，IVIG。	出血 2 例，CMV 感染症，BKV 感染症，細菌感染症，及び真菌感染症がそれぞれ 1 例。	7
韓国	Chung ら	5 例	移植 30 日前に 100 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，PSL，BXM，PP，IVIG。	出血 1 例。	174
韓国	Han ら	13 例	移植 2 週前に 200 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，CS，DFPP。	出血 1 例。	101

*500 mg/body 未満，又は 300 mg/m^2 未満を投与した症例について安全性情報が報告されている公表論文のみを抽出した。

3.　ABO-I LT（国内使用実態調査）

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）。

4.　ABO-I LT（公表論文）

ABO-I LT の公表論文 27 報のべ 412 例において，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（表 2.7.4.5.2.1-6），500 mg/body が投与された公表論文は，4 報のべ 41 例（表 2.7.4.5.2.1-7），低用量が投与された公表文献は，1 報 1 例であった。これらの報告で発現率の高かった有害事象を表 2.7.4.5.2.1-5 に示す。

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※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（原因の特定できないもの），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。

※　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。

表 2.7.4.5.2.1-5　本薬初回投与量 375 mg/m^2，500 mg/body 及び低用量において，2%以上発現した有害事象

有害事象	375 mg/m^2	500 mg/body	低用量
症例数	138 例	41 例	1 例
感染症	34 例(24.6%)	0	0
CMV 抗原血症	21 例(15.2%)	4 例(9.8%)	0
胆管狭窄	5 例(3.6%)	9 例(22.0%)	0
敗血症	10 例(7.2%)	0	1 例(100.0%)
CMV 感染症	14 例(10.1%)	0	1 例(100.0%)
真菌肺炎	9 例(6.5%)	0	0
血栓	6 例(4.3%)	2 例(4.9%)	0
胆肝合併症	7 例(5.1%)	0	0
移植後合併症	6 例(4.3%)	0	0
出血	3 例(2.2%)	3 例(7.3%)	0
C 型肝炎	3 例(2.2%)	1 例(2.4%)	0
ニューモシスティス肺炎	3 例(2.2%)	0	0
結核	3 例(2.2%)	0	0
MRSA 感染症	3 例(2.2%)	0	0
肺感染症	3 例(2.2%)	0	0
手術創離開	3 例(2.2%)	0	0
播種性帯状疱疹	0	1 例(2.4%)	0
黄疸	0	1 例(2.4%)	0
腫瘍再発	0	1 例(2.4%)	0
多発性腫瘍	0	1 例(2.4%)	0

表 2.7.4.5.2.1-6　ABO-I LT（公表論文）において，初回に本薬 375 mg/m^2 が投与された症例

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	Usui ら	3 例	移植 21 日前，14 日前，7 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP/PSL，PP，脾摘。 肝動脈注入：PGE1，MP，ヘパリン。 門脈内注入：protease inhibitor。	CMV 感染症 3 例，MRSA 陽性腹腔内膿瘍，骨髄抑制，及びニューモシスティスカリニ肺炎それぞれ 1 例。 1 例が腹腔内膿瘍による敗血症のため死亡。	30
日本	Ikegami ら	5 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 ①移植 3 日前：2 例 ②移植 22 日前：1 例 ③移植 29 日前：1 例 ④移植 36 日前：1 例	Tac/CyA，MMF，MP/PSL，PP，IVIG。IVIG(4 例) 門脈内注入(1 例)：NM，PGE1，MP。	本薬を投与した 7 例に、CMV 感染症 5 例，敗血症 2 例。	31
日本	Uchiyama ら	15 例	移植 21 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF，MP，PP，IVIG，脾摘。	CMV 抗原血症 57.1%（8 例）。 カテーテル関連敗血症 2 例。 1 例が事故により死亡。	18
日本	Soejima ら	7 例	移植 4～2 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，MMF，ステロイド，PP，脾摘。	CMV 抗原血症陽性 2 例，HCV 再発，胆管吻合部狭窄，及び遅発性門脈血栓症それぞれ 1 例。	42
日本	副島ら	10 例	①不明：1 例 ②移植 3～2 週間前に 375 mg/m^2 を 1 回投与：10 例。	肝動脈注入，PP，脾摘：1 例。 Tac/CyA，MMF，ステロイド，PP，脾摘：10 例。	胆管吻合部狭窄 2 例，C 型肝炎再発，移植後門脈血栓，及び静脈閉塞性疾患それぞれ 1 例。 1 例が原因不明で病死した。	149
日本	Yamada ら	3 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1～3 回投与。	Tac，CPA/MMF，MP/PSL，PP，脾摘。 門脈内注入：PGE1，MP，FOY。	CMV 感染症 3 例，門脈血栓症 2 例。	169
日本	Umemura ら	1 例	移植 2 週前と移植直後に 375 mg/m^2 を投与。	Tac/CyA，MMF/Mz，PSL，脾摘。 門脈内注入：PGE1，FOY，MP，HBIG，エンテカビル。	HCV 再発を認めた。	45
日本	Takeda ら	1 例	移植 1 週前に 375 mg/m^2 (500mg) を投与。	Tac，MMF，PP，脾摘。 肝動脈注入：PGE1，MP。	肺炎レンサ球菌，ニューモシスティスカリニ，真菌の複合感染性による肺炎を認めた。	46

表 2.7.4.5.2.1-6　ABO-I LT（公表論文）において，初回に本薬 375 mg/m^2 が投与された症例（続き）

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	Yoshizawa ら	8 例	移植 14～2 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	Tac，CPA，MP，PP。肝動脈注入：PGE1，MP。	CMV 感染症 3 例。誤嚥性肺炎及び腸穿孔によりそれぞれ 1 例が死亡。	170
日本	Egawa ら	13 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。 ①移植 7 日前以降：8 例 ②移植 7 日前以前：5 例	Tac，MMF/CPA，CS，PP。 脾摘：4 例。 肝動脈注入：PGE1，MP。	①で 2 例，②で 1 例，敗血症により死亡した。 ①で真菌感染症，及び細菌感染症がそれぞれ 4 例，ウイルス感染症 1 例。②で真菌感染症，及び細菌感染症がそれぞれ 3 例，結核 2 例。	15
ポルトガル	Mendes ら	2 例	移植前に 375 mg/m^2 を 1～4 回投与。	Tac，MMF，MP/PSL，BXM，PP，IVIG。	敗血症性多臓器不全，虚血性肝障害，及び肝動脈血栓症によりそれぞれ 1 例死亡。その他ニューモシスティス肺炎を 1 例に認めた。	161
韓国	Kim ら	3 例	移植 15 日前と 8 日前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，MP/PSL，BXM，PP，IVIG。 肝動脈注入：PGEl，MP，FOY。	MRSA 感染症を 2 例，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，及び出血がそれぞれ 1 例。 1 例が SIRS により死亡。	24
韓国	Song ら	10 例	移植 2 週前に 375 mg/m^2 を投与。	CPA/MMF，MP，PP。 肝動脈注入(9 例)：PGEl，MP。 門脈注入(1 例)：PGEl，MP。	移植後合併症 6 例，感染症 4 例，胆管狭窄，及び真菌肺炎がそれぞれ 2 例，肺結核再活性化，及び胆道炎がそれぞれ 1 例。 1 例が敗血症により死亡。	163
韓国	Kim ら	22 例	移植 2 週前に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，CPA，ステロイド，MP，BXM，PGEl，FOY，PP。	CMV 抗原血症 11 例，細菌感染症 9 例，胆管合併症 5 例，手術創離解 3 例肝動脈合併症 2 例，真菌感染症，肝動脈血栓，門脈血栓，及び肝破裂それぞれ 1 例。	157

表 2.7.4.5.2.1-6　ABO-I LT（公表論文）において，初回に本薬 375 mg/m^2 が投与された症例（続き）

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
中国	Shen ら	35 例	移植開始時に 375 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，CS，BXM，PP，IVIG。	細菌感染症 6 例，真菌感染症 5 例，胆管合併症，腹腔内出血，脳出血，及び腎機能障害がそれぞれ 2 例，移植片対宿主病 1 例。 重篤な肺感染症で3例，脳出血 2 例，移植片対宿主病 1 例が死亡。	14

表 2.7.4.5.2.1-7　ABO-I LT（公表論文）において，初回に本薬 500 mg/body が投与された症例

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
日本	Matsuno ら	5 例	移植 7 日前に 500 mg/body を投与。	Tac，MMF，MP，PP，脾摘。 肝動脈注入：PGE1。	血管内血栓 2 例。 1 例が肝臓及び骨髄の腫瘍再発により死亡。	167
日本	三原ら	1 例	移植 3-2 週前，10-7 日前及び当日に 500 mg/body を投与。	Tac，MMF，Mz，PSL，MP，DFPP，脾摘。 門脈内注入：PGE1，FOY，MP。	遷延性黄疸，胆管吻合部狭窄を認めた。	168
韓国	Lee ら	15 例	移植 2 週前に 300 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，ステロイド，PP，IVIG。	多発性腫瘍の再発により 1 例が死亡。 肝外胆管狭窄 3 例，移植後の出血，及び CMV 抗原血症，播種性帯状疱疹それぞれ 1 例。	25
韓国	Lee ら	20 例	移植 2 週前に 300 mg/m^2 を投与。	Tac，MMF，CS，BXM，PP，IVIG。	肝外胆管狭窄 5 例，CMV 抗体価陽性 3 例，出血 2 例，C 型肝炎の再活性化 1 例。	151

表 2.7.4.5.2.1-8　ABO-I LT（公表論文）において，初回に本薬低用量が投与された症例

報告国	報告者	症例数	本薬の投与方法	脱感作療法，免疫抑制療法の種類	報告された有害事象	文献番号
インド	Soin ら	1 例	移植 4 週前に 100 mg/body を投与。	Tac，MMF，PSL，PP，IVIG。	尿路感染症（クレブシエラ敗血症），及び CMV 感染を認めた。	162

2.7.4.5.3　薬物相互作用

新たな情報は得られていない。

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。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.5　過量投与

新たな情報は得られていない。
IDEC-C2B8-T1 試験において，あらかじめ設定された本薬投与の投与回数を超えて投与された症例はいない。

2.7.4.5.6　薬物乱用

新たな情報は得られていない。
抗体療法が薬物乱用の原因となることは考えにくい。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

新たな情報は得られていない。
抗体療法が依存症の原因となることは考えにくい。

2.7.4.5.8　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

新たな情報は得られていない。
本薬に関連して発現する神経系及び精神障害は発現率が低く，軽度である。

2.7.4.6　市販後データ

日本では，2001 年 6 月 20 日に「CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫，マントル細胞リンパ腫」を対象とする治療薬としての医薬品輸入承認を受けた後，2001 年 8 月 31 日に薬価収載され 2001 年 9 月に発売を開始した。2003 年 9 月 19 日に「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」に関する効能・効果追加について医薬品輸入承認事項一部変更承認がなされた。また，2008 年 1 月 25 日にはインジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の前投与としての効能・効果追加に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認がなされた。

本薬は，1998 年 11 月 27 日に「B 細胞性非ホジキンリンパ腫（ただし，腫瘍細胞表面に分化抗原 CD20 が確認されたものに限る。）」を予定される効能又は効果として希少疾病要医薬品に指定され，再審査期間は 2001 年 6 月 20 日から 10 年間とされ，その後の効能・効果追加に伴う再審査期間の延長は行われなかったことから，2011 年 6 月 19 日に再審査期間が終了し，2011 年 [redacted] 月 [redacted] 日に再審査申請を行い，現在審査中である。

一方 2012 年 12 月 26 日に開催された医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において，本薬の「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」及び「ヴェゲナ肉芽腫症，顕微鏡的多発血管炎」の公知申請が妥当と判断され，2013 年 1 月 31 日に開催された薬事･食品衛生審議会医薬品第二部会の事前評価において公知申請を行っても差し支えないとの判断がなされたことから，公知申請への該当性に係る報告書（案）が了承され，「薬事･食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 1 月 31 日付薬食審査発 0131 第 5 号），及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡）に基づく医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い，2013 年 6 月 14 日に承認されている。また，2013 年 12 月 26 日に「難治性ネフローゼ症候群」に関する効能・効果追加の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い，2014 年 8 月 29 日に「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）」に対して承認され，10 年間の再審査期間が付与されている。さらに，2014 年 9 月 26 日に「CD20 陽性の B 細胞非ホジキンリンパ腫」に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用及び維持療法に関する用法･用量の追加について医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い，2015 年 5 月 26 日に承認を得た。

2001 年 9 月販売以降，添付文書を適宜改訂し安全性に関する注意喚起を継続的に行ってきた。なお，2011 年 9 月の再審査申請後は，「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」及び「ヴェゲナ肉芽腫症，顕微鏡的多発血管炎」の公知申請，「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）」及び「CD20 陽性の B 細胞非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用及び維持療法に関する用法･用量の追加」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請とそれに伴う承認に係る添付文書改訂を行い，「CD20 陽性の B 細胞非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用及び維持療法に関する用法・用量の追加」の添付文書改訂に合わせて，使用上の注意の B 型肝炎ウイルスキャリア患者又は既往感染者に対する記載，及び重大な副作用における B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎，肝炎の増悪について，最新のガイドラインに合わせて記載整備を行った。

2.7.4.6.1　再審査期間中の安全性情報

2.7.4.6.1.1　再審査期間中の安全性情報概要

再審査期間中の本薬に関する安全性情報については，安全性定期報告書として，2001 年 6 月 20 日の承認以降，2011 年 6 月 19 日まで合計 13 回提出した。2001 年 9 月発売から 2011 年 6 月 19 日までの，国内推定投与患者は約[redacted]人であった。

製造販売後調査等の概要を表 2.7.4.6.1.1-1 に示す。

再審査期間中に使用成績調査，特別調査，市販後臨床試験，および副作用・感染症自発報告として収集した副作用の発現頻度，発現傾向等の結果に基づき，使用上の注意の改訂が必要と判断したものについては対応済みであり，また，再審査期間満了時においても問題は認めなかった。副作用・感染症自発報告として収集した副作用の発現状況についても詳細に検討を行った結果，再審査期間中に新たな問題は認められず，新たな措置は不要と判断した。

表 2.7.4.6.1.1-1　製造販売後調査等の概要

調査の種類		収集症例数	調査方法等の概要
使用成績調査		2632	初回の承認内容における調査（調査 I）： 「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者」を対象として，2001 年 9 月 4 日発売直後より 6 ヵ月間の全例調査を実施した。発売から 6 ヵ月間で 2881 例が登録され，463 施設より 2632 例を収集した。（調査期間：2001 年 9 月 4 日～2003 年 12 月 31 日）
		1170	承認事項一部変更に伴う調査（調査 II）： 2003 年 9 月に追加承認となった「中・高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者」及び「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で，5～8 回の投与を予定している患者」を対象に中央登録方式にて調査を行い，192 施設から 1170 例を収集した。（調査期間：2004 年 4 月 1 日～2006 年 3 月 31 日）
特定使用成績調査（特別調査）	小児に対する調査	－	特定使用成績調査は実施していない。使用成績調査から後層別した小児（15 歳未満）の使用例は，調査 I：3 例，調査 II：0 例であり，この中から問題点や疑問点は見出されず，新たな特定使用成績調査の実施は不要と評価した。
	高齢者に対する調査	－	特定使用成績調査は実施していない。使用成績調査から後層別した高齢者（65 歳以上）の使用例は，調査 I：832 例，調査 II：621 例であり，この中から，問題点，疑問点は見出されず，新たな特定使用成績調査の実施は不要と評価した。
	妊産婦に対する調査	－	特定使用成績調査は実施していない。また，使用成績調査でも妊産婦の使用例は収集されなかった。
	腎機能障害を有する患者に対する調査	－	特定使用成績調査は実施していない。使用成績調査から後層別した腎機能障害を有する 患者の使用例は，調査 I：112 例，調査 II：50 例であり，この中から，問題点，疑問点は見出されず，新たな特定使用成績調査の実施は不要と評価した。

表 2.7.4.6.1.1-1　製造販売後調査等の概要（続き）

調査の種類		収集症例数	調査方法などの概要
	肝機能障害を有する患者に対する調査	－	特定使用成績調査は実施していない。使用成績調査から後層別した肝機能障害を有する患者の使用例は，調査 I : 159 例，調査 II : 107 例であり，この中から，問題点，疑問点は見出されず，新たな特定使用成績調査の実施は不要と評価 した。
	長期使用に関する調査	－	本薬の最大投与回数は 8 回であることから，長期投与に関する調査は実施していない。
	特殊な背景を有する患者（心・肺機能障害を有する患者，腫瘍量の多い患者）に対する調査	－	特殊な背景を有する患者として使用成績調査から後層別した患者数は，心機能障害を有する患者が調査 I : 223 例，調査 II : 92 例，肺機能障害を有する患者が調査 I : 300 例，調査 II : 48 例，腫瘍量の多い患者が調査 I : 323 例，調査 II : 184 例であった。これらの背景を有する患者について，問題点，疑問点は見出されず，新たな特定使用成績調査の実施は不要と評価した。
	再投与症例に関する調査	224	初回の承認内容における使用成績調査（調査 I）に登録された症例のうち，2003 年 3 月末までに再投与が開始された症例を対象として，全例調査を実施した。（調査期間 : 2003 年 4 月 1 日～2004 年 3 月 31 日） 収集された症例は 86 施設 224 例であった。
	その他の特定使用成績調査	－	計画したすべての調査・試験で，特に問題点・疑問点は認められなかったため，新たな項目についての特定使用成績調査の実施は不要と評価した。
製造販売後臨床試験 （市販後臨床試験）		52	2003 年 9 月に効能・効果追加及び用法・用量変更が承認された際，医薬品医療機器審査センター（現医薬品医療機器総合機構）より「indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫について 8 回投与における有効性，安全性を確認するための市販後臨床試験」の実施が指示され，indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とし，本薬 8 回投与の有効性 及び安全性について市販後臨床試験を実施した。試験期間は 2004 年 7 月 1 日から 2009 年 3 月 31 日までの 4 年 9 ヵ月間で，登録された 14 施設 52 例全例について症例報告書が収集され，解析した結果，リツキサンの安全性・有効性に問題点は認めなかった。
		医薬品医療機器総合機構に報告した例数又は件数	
副作用・感染症自発報告		1717 例，2517 件	
研究報告		44 報	
措置報告		7 報	

2.7.4.6.2　再審査期間終了後から現在までの安全性確保措置

2011 年 [redacted] 月 [redacted] 日付の再審査申請以降に入手した副作用・感染症自発報告，研究報告，措置報告をもって，安全性確保措置が必要な事象等は認めなかった。

2.7.4.6.3　定期的安全性最新報告書

2.7.4.6.3.1　定期的安全性最新報告書の概要

リツキシマブ（遺伝子組換え）の定期的安全性最新報告書/定期的ベネフィット・リスク評価報告書（Periodic Safety Update Report（PSUR）/ Periodic Benefit Risk Evaluation Report（PBRER），以下，PBRER）について，[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間を対象とした報告（No.1058003 [redacted]年[redacted]月[redacted]日，以下，本 PBRER）の概要を示す（5.3.6-1 参照）。

本 PBRER には，リツキサンを販売している，Roche 社，Genentech 社，Biogen IDEC 社，Lumier Pharma 社，及び全薬工業株式会社から[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに報告された安全性情報が含まれている。

本薬は，米国で初めて承認されて以降，本 PBRER の期間終了日までに 125 ヵ国で承認されており，約 432 万人の患者に投与されたと推定されている。また，[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間中に本薬を投与された患者数は 523426 人と報告されている。

安全性に関連し本 PBRER 期間中に行われた対応は以下のとおりであった。

(1)　臨床試験

[redacted]

(2)　製造販売後

[redacted]

(3)　表示事項における安全性に関する重大な変更

- PRES に関する[redacted]，PRES の重篤性に基づき[redacted]。CDS version[redacted]に反映（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）し，欧州製品情報を更新（2014 年 5 月 23 日）した。
- オーストラリアの添付文書で，皮下注射製剤における抗ヒアルロニダーゼ抗体による生殖毒性の可能性について更新された（2014 年 1 月）。また，本薬静注製剤と皮下注製剤の薬物動態の相違について Warnings and precautions の項が更新（2014 年 5 月）され，体表面積が小さい患者で皮下注製剤の投与量が相対的に多くなるが，有害事象のリスク増加とは関連しないことが追記された。また，皮下注製剤に関する臨床試験結果より，予備的な統合解析結果から好中球減少症の発現が，静注製剤より皮下注製剤で多くなる可能性が認められたため，記載を追加した。
- サウジアラビアにおいて製品情報が更新（2014 年 5 月）され，米国 FDA の処方情報に則り black box warning を更新した。Black box warning は致死的な infusion reaction,

皮膚免疫反応，B 型肝炎ウイルスの再活性化，及び PML であった。また，妊産授乳婦に関して，米国に合わせ Category C であることを明確にした。

- カナダの製品情報について，欧州製品情報に合わせ，自己免疫疾患で，活動性及び/又は重症の感染症又は重症の免疫抑制状態の患者に対してリツキサンを投与しないことを明確にした（2014 年 5 月）。
- ニカラグアにおいて，規制当局より，製品情報の Contraindications，Warnings and Precautions，及び Nursing Mothers の情報を欧州製品情報に合わせるよう指示があった（2014 年 11 月）。また，韓国において，製品情報の Warnings and Precautions，及び Nursing Mothers について，欧州製品情報に合わせて更新された（2014 年 11 月）。

(4)　RSI の変更

本 PBRER における最新の CDS は version[redacted] [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日更新）であり，本 PBRER 期間の最終日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に有効となる。本 PBRER の期間開始日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）では CDS version [redacted]（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が有効であり，本 PBRER 期間中に以下の改訂が行われた。

なお，入手可能な最新の CDS は version[redacted]（[redacted] 年[redacted] 月）であり，[redacted] について更新がされた。

1)　CDS version[redacted]（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

[redacted]

2)　CDS version[redacted]（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

[redacted]

本 PBRER の報告期間中，[redacted]

[redacted]

また，本 PBRER の報告期間中に，[redacted]

本薬の安全性及び有効性プロファイルに基づき，その他に新たな安全性上の発見及びデータは示されていない。さらに，全ての承認された適応症において本薬治療のベネフィットが確認されている。

2.7.4.6.3.2　定期的安全性最新報告書における臓器移植の記載

本 PBRER において，臓器移植に対する本薬投与については，[redacted] において以下の記載がある。
また，国内で行われた IDEC-C2B8-T1 試験で認められた重篤な有害事象について纏められている。

本薬は，悪性腫瘍及び自己免疫疾患以外の疾患の治療に適応外で使用されており，それはネフローゼ症候群，巣状糸球体硬化症及び臓器移植（腎臓及び肝臓）である。報告期間中，文献の評価において，新たな安全性に関する事項は確認されなかった。これらの適応外使用における使用に関する報告はまれであり，報告があった場合の治療法は様々であった。ネフローゼ症候群において，本薬 375 mg/m^2/週が 2 から 4 回投与されていた。臓器移植において

は，移植前（脱感作療法）又は移植後（治療）において 1 回投与されるプロトコルであり，本薬の投与は，標準的な免疫抑制療法に併用し，成人の腎移植における脱感作療法で 100 mg/m^2 から 500 mg/m^2, 腎移植後の治療では 200 mg/m^2 から 1000 mg/m^2 が投与されていた（肝臓移植の移植前投与も同様の投与量）。さらに，小児の腎移植又は肝移植患者に対する投与量は，50 mg/m^2 から 375 mg/m^2 であり，安全性については，様々な条件により推測される。

2.7.4.6.4　市販後データの結論

リツキサン注 10 mg/mL の再審査期間中，また再審査終了後から 2015 年 6 月 5 日までの市販後安全性情報を検討した結果, 本薬に関して安全性確保措置が必要な事象はないと考えられた。

2.7.4.7　付録

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧
付録 2.7.4.7-2　ABO 血液型不適合肝移植の公表論文一覧

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
36	東京女子医科大学雑誌 2005; 75: 26-31.	日本 甲斐ら	1 例 (20 歳)	移植 79 日前，73 日前に 375mg/m^2 を 2 回投与。(本来移植 14 日前と 10 日前の 2 回投与の予定であったが，抗体価が下がらなかったこと及び汎血球減少により移植を延期した。)	CyA, MMF, MP を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	脾摘を移植 71 日前に実施。 DFPP を実施。	本薬投与の 20 日後に発熱が，24 日後より汎血球減少が発現。γ グロブリン大量療法，FOY，及び G-CSF の投与により，発熱発現から 9 日後に回復した。
52	Transplantation 2007; 84(12 Suppl): S4-S7.	日本 Tanabe ら	37 例	1998-2004 年：本薬なし，Tac をベースとする免疫抑制療法 2005 年以降：上記免疫抑制療法+移植 7 日前に本薬 200-500mg/m^2 を 1 回投与	移植 7 日前から Tac (0.1mg/kg/日，トラフ値 10ng/mL)，MMF (1000-2000mg/日，移植 1 ヵ月後に 1000mg/日まで漸減)，MP(移植 7 日前 20mg-125mg/日，移植当日 500mg/日から移植 1 ヵ月後 8mg/日まで漸減) 。 2005 年以降： BXM を移植当日に投与。	1998-2004 年：移植当日に脾摘を実施 2005 年以降：脾摘なし DFPP を移植 7 日前から移植当日までに 4 回実施。	CMV 感染症が 20 例(54%)に発現。別の 3 例(8%)に CMV 疾患が発現。いずれもガンシクロビル投与により回復し，重篤化はなし。他のウイルス・細菌感染症はなし。観察期間中，11 例(30%)に好中球減少が発現したが，G-CSF 投与により全例回復した。
19	Transpl Int 2009; 22(4): 447-454.	日本 Toki ら	5 例 (28-60 歳)	移植 13 日前から 3 日前に 10, 15, 35, 150, 300mg/m^2 を 1 回投与 10 mg/m^2 投与例は投与 14 日後(移植 1 日後)に B 細胞数増加のため 100 mg/m^2 を追加投与	移植 7 日前から Tac(0.15mg/kg/日,移植 2 ヵ月後までトラフ値 8-12ng/mL，以降 7-9ng/mL)，MMF(2000mg/日，移植 1 ヵ月後後以降 1000-1500mg/日)，MP(20mg/日，移植当日 500mg から漸減し,移植 2 ヵ月後までに 6-8mg/日)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP を 3-4 回実施。 脾摘を移植当日に実施。	本薬投与に関連する重大な有害事象は認めなかった。 2 例(10mg/m^2，150mg/m^2)に CMV 感染症(1 例は高熱を伴う，他 1 例は無症状)を認めるが，ガンシクロビル投与にて回復した。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
33	今日の移植 2009; 22: 187-192.	日本 渕之上ら	第 1 群：4 例 第 2 群：30 例 (平均 47.3 歳)	第 1 群：移植 21 日前，14 日前，8 日前に 375mg/m^2 を計 3 回投与(1 例のみ 1 回追加し 4 回) 第 2 群：移植 7 日前 100mg(低抗体価時)又は 200mg 又は 500mg /body を投与	第 1 群： 移植 4 日前から MP(4-6mg/日)，MMF(1000-1500mg/日)，Tac(0.04mg/kg/日)又は CyA(0.5-1mg/kg/日)を投与。 第 2 群： 移植 7 日前から CyA (6mg/kg/日，AUC 2000-2500ng・h/mL)又は Tac (0.1mg/kg/日，トラフ値 10-15ng/mL)，MMF(2000mg/日，トラフ値 2-4ug/mL)，MP (8mg/日，移植当日から 500mg，以降漸減し中止)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	第 1 群： 移植 7 日前に脾摘を実施。 DFPP を移植 4 日前から 3-4 回実施。 第 2 群： 脾摘なし。 DFPP 又は PP を移植 5，3，1 日前に実施。	①CMV 血症 1 例。 ②主な合併症 CMV 抗原陽性化 9 例(3 例にガンシクロビル投与)，好中球減少症 3 例(1 例に G-CSF 投与)，移植尿管膀胱縫合不全 1 例(再手術)，不安定狭心症 1 例(PCI 施行)，神経因性膀胱 1 例。
47	Contrib Nephrol 2009; 162: 61-74.	日本 Tanabe ら	計 70 例 ABO-I-脾摘群 46 例：2001 年 1 月から 2004 年 12 月(平均 40.4 歳，範囲 17-68 歳) ABO-I-RIT 群 24 例：2005 年 1 月から 2006 年 12 月(平均 43.0 歳，範囲 22-64 歳) ABO-C 群 55 例：2001 年 1 月から 2004 年 12 月(平均 38.9 歳，範囲	ABO-I-RIT 群：移植 7 日前に本薬 500mg/body を投与	移植 7 日前から Tac (0.1mg/kg/日，トラフ値 10ng/mL，移植 6 ヵ月目以降 0.07 mg/kg/日，トラフ値 5 ng/mL)，MMF(1-2g/日，移植 14 日後以降 1500mg/日，移植 1 ヵ月後以降 1000mg/日)，MP(20-125mg/日，移植 28 日後以降 8mg/日，移植 6 ヵ月後以降 5 mg/日)を投与。 ABO-I-RIT 群のみ BXM を投与。	移植 7 日前から DFPP を 3-4 回，及び／又は PP を数回実施。	CMV 感染陽性率 ABO-C 群 27.3%(15 例/55 例) ABO-I-脾摘群 28.3%(13 例/46 例) ABO-I-RIT 群 25.0%(6 例/24 例) CMV 疾患発現率 ABO-C 群 7.3%(4 例/55 例) ABO-I-脾摘群 8.7%(4 例/46 例) ABO-I-RIT 群 4.2%(1 例/24 例) 感染症による死亡例全群でなし。 CMV，EBV，BKV いずれの重篤化例もなし。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
			20-62 歳)				
73	Transplantation 2010; 89: 1466-1470.	日本 Takagi ら	本薬投与群 78 例：平均 41.6±14 歳(全例生体腎移植，うち ABO-I は 46 例) 本薬非投与群 66 例：平均 43.0±11 歳(うち献腎 7 例，66 例中 ABO-I は 1 例)	本薬投与群 移植 7 日前に 1 回投与 200 mg/body：50 例 300 mg/body：1 例 500 mg/body：27 例	Tac (0.2mg/kg/日，移植 1 ヵ月後までトラフ値 10ng/mL，移植 2 ヵ月後まで 5-10 ng/mL，以降 5ng/mL)，MMF(2g/日，移植 14 日後に 1.5g/日に減量)又は Mz (8 例)を投与。 MP(移植腎再灌流前 500mg 又は ABO-C 移植では 250mg，移植 1 日後 250mg，移植 2 日後 125mg，移植 3 日後 80mg，移植 4 日後 60mg, 移植 5 日後 40mg)を投与後, PSL(移植 6-11 日目 20mg，移植 12-17 日目 16mg，移植 18-23 日目 12mg，移植 24-29 日目 8mg，以降 4mg)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	本薬投与群のみ： DFPP を移植 7 日前から 3-4 回実施。	CMV 感染症：本薬群 26%(20 例/78 例)，本薬非投与群 26%(17 例/66 例) BKV 感染症：本薬投与群 2.6%(2 例/78 例)，本薬非投与群 0 例。 HBV 再活性化：本薬投与群 1.3%(1 例/78 例)，本薬非投与群 0 例。 白血球減少症：本薬投与群 23%(18 例/78 例)，本薬非投与群 14%(9 例/66 例)
55	ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010-2010; 21-27.	日本 三宮ら	51 例(2007 年 3 月から 2009 年 8 月，平均 50.1 歳，範囲 24-72 歳)	移植 6 日前に 500 mg/body(11 例) 200 mg/body(13 例) 100mg/body 又は 200 mg/body(27 例) 各 1 回投与	移植 6 日前から Tac(0.1 mg/kg/日，移植 1 ヵ月後までトラフ値 10-15 ng/mL，以降漸減)又は CyA(6 mg/kg/日，移植 1 ヵ月後まで AUC_{0-4} 2000-2500 ng・h/mL，以降漸減)，MMF(2,000 mg/日，移植 1 ヵ月後までトラフ値 2-4 μg/mL，以降漸減)及び MP(8 mg/日，移植当日に 500 mg，以降漸減)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植後 4 日目に投与。	DFPP 又は PP を移植 5，3，1 日前に計 3 回実施。移植当日の抗体価が 64 倍以上の場合 4 回目の DFPP，又は PP を実施。	死亡 1 例(移植 3 日後に原疾患の糖尿病性自律神経障害と考えられる致死性不整脈により移植腎が機能している状態で死亡)。 術後合併症として, 1 例に難治性排尿障害と反復性尿路感染症を認めたが回復。1 例に移植 2 日後に不安定狭心症を発症し，緊急冠動脈造影検査，及びステント留置術を施行し，軽快。 1 例に尿管膀胱吻合不全を認め, 再手術を行った。 好中球減少症 3 例，G-CSF 投与又は MMF 減量により軽快。 CMV 抗原陽性化 18 例，ガンシクロビル投与又は免疫抑制剤減量により陰性化。 帯状疱疹を 1 例に認めたが，アシクロビル投与により軽快。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
							その他，後出血，移植尿管狭窄，移植尿管逆流症を認めた。 本薬によると思われる重篤な副作用は認めなかった。
54	Transplantation 2011; 91(8): 853-857.	日本 Fuchinoue ら	A 群：ABO-C 280 例(平均 43.5 歳±13.7 歳) B 群：ABO-I かつ本薬非投与 63 例(平均 46.0 歳 ±12.9 歳) C 群：ABO-I かつ本薬投与 50 例(平均 52.6 歳±12.1 歳)	C 群 100 mg/body：6 例 200 mg/body：26 例 500-1000 mg/body：18 例 各 1-3 回投与 (投与時期等詳細記載なし)	共通： 移植 2 日前から CyA (トラフ値 250-300ng/mL，移植 1 ヵ月後まで 200-250ng/mL，移植 3 ヵ月後まで 150-200ng/mL，以降 100-150ng/mL)又は Tac (トラフ値 15-20ng/mL，移植 1 ヵ月後まで 10-15ng/mL，移植 3 ヵ月後まで 8-12ng/mL，以降 5-10ng/mL)， MMF(2g/日)，移植当日よりステロイド (250mg，以降漸減)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	B，C 群： DFPP 又は PP を移植前に実施。 脾摘を移植 7 日前又は移植時に実施。	CMV 感染症：A 群(78 例/280 例)27.9%, B 群(28 例/63 例)44.4%，C 群(13 例/50 例)26.0%, (p=0.1801)
10	Clin Transplant 2011; 25(6): 878-884.	日本 Shirakawa ら	74 例 I 群 24 例：2005 年 1 月 -2006 年 12 月 (平均 43.0±13.2 歳) II 群 50 例：2007 年 1 月以降(平均 47.8±14.6 歳)	I 群 移植 7-5 日前に 500 mg/body を投与 II 群 移植 7-5 日前に 200 mg/body を投与	移植 7 日前から Tac(0.1mg/kg/日，移植時のみ 0.015mg/kg/日，以降 0.1mg/kg/日 トラフ値：10-12ng/mL)，MMF(1000-1500mg/日，移植日より 2000mg/日，移植 14 日後以降 1500mg/日)，MP(20mg/日，移植当日 500mg/日，移植 1 日後 250mg/日，移植 2 日後 125mg/日，移植 3 日後 80mg/日，移植 4 日後 60mg/日，移植 5-10 日後 40mg//日，移植 11-14 日後 20mg/日，以降 16mg/日まで漸減)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP を移植前に 3-5 回実施。	本薬に関連する副作用はなく，LON が①で 8 例/24 例(33.3%)，②で 11 例/50 例(22.0%)に発現した。有意差はなかった。 CMV 抗原血症が①で 4 例/24 例，②で 12 例/50 例，CMV 感染症が①で 5 例/24 例，②は発現しなかった。重篤な感染症は発現しなかった。 両群で本薬単回投与に関わる重篤な有害事象は認められなかった

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
93	Transplant Proc 2012; 44(1): 83-86.	日本 Shirai ら	9 例中 ABO-I 2 例 (44 歳，64 歳)	100mg 又は 200mg/body を 1 回投与	Tac, MMF, MP, BXM,を投与。	DFPP を実施。	ABO-C の 1 例が移植 17 日後に誤嚥性肺炎により死亡した(移植腎は機能)。
11	Am J Transplant 2012; 12(2): 469-476.	日本 Kohei ら	ABO-I-脾摘群 45 例:2001 年 1 月から 2004 年 12 月(平均 40.4±12.3 歳) ABO-I-RIT 群 57 例：2005 年 1 月から 2009 年 6 月(平均 44.0±14.8 歳) ABO-C 群 83 例：2001 年 1 月から 2007 年 12 月(平均 40.4±12.6 歳)	ABO-I-RIT 群 移植 7 日前に 200mg/body を 1 回投与	移植 7 日前から Tac (0.1mg/kg/日，移植当日 0.03mg/kg/日，移植 1 日後以降 0.1mg/kg/日), MMF(2000mg/日, 移植 14 日目以降 1500mg/日), MP(20mg/日, 移植時 500mg, 以降 250mg, 125mg, 80mg，60mg，40mg と漸減し，移植 7 日後以降 20mg)を投与する。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。		ABO-I-脾摘群及び ABO-I-RIT 群のみ DFPP を移植前に 3-4 回実施。
48	Transpl Immunol 2013; 28(2-3): 93-99.	日本 Ishida ら	第 1 群 22 例：本薬投与，LON 有(平均 48±14 歳) 第 2 群 30 例：本薬投与，LON 無(平均 50±13 歳) 第 3 群 15 例：本薬無，LON 有(平均 45±17 歳)	移植 10-5 日前に 150mg/m^2 を 1 回投与	Tac，MMF，MP，BXM を投与(詳細は記載なし)。		LON 発現時期：①2±1.1 ヵ月，③2.7±1.3 ヵ月。好中球数 500/μL 未満の患者で BAFF が有意に高い傾向(p=0.013)。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
			第 4 群 53 例：本薬無, LON 無(平均 53±21 歳) 第 5 群 10 例：対照群, CKD5(平均 38±7 歳)				
32	Clin Transplant 2004; 18(3): 254-260.	日本 Sawada ら	4 例 (22-51 歳)	移植の 21 日前, 14 日前, 8 日前に 375mg/m^2 を 3 回投与：3 例 1 週毎に 375mg/m^2 を 4 回投与：1 例	①Tac(トラフ値 10ng/mL,移植 1 ヵ月後から 5-10ng/mL), MMF(2g/日), MP(移植日 500mg/日から漸減), ALG(20mg/kg/日で移植後より 14 日間)を投与。 ②CyA(トラフ値 100ng/mL,移植 1 ヵ月後から 50-100ng/mL), MMF(2g/日), MP(移植日 500mg/日から漸減，移植 14 日後に中止), BXM(移植当日と移植 4 日後に 20mg/日)を投与。	DFPP を移植 4 日前から移植当日に 3-8 回実施。 脾摘を移植 7 日前に施行。	1 例に移植 80 日後 CMV 感染症，発熱，軽度の肝障害が発現。 重篤な合併症及び副作用は認められなかった。
37	Xenotransplantation 2006; 13(2): 133-135.	日本 Imamura ら	1 例 (24 歳)	移植 14 日前と 7 日前に 375mg/m^2 を投与。	移植 7 日前より MMF(1g/日), 移植 4 日前から Tac(0.15 mg/kg/日 トラフ値 15 ng/mL, 移植 2-3 日後より 10-15 ng/mL),を投与。 MP(移植日に 500mg/日，以降漸減) ,を投与。 DSG(5mg/kg/日)を移植当日から移植 2 日後まで投与。	DFPP を 2 回, PP を 1 回,実施。IVIG(0.5 g/kg 日)を移植当日から移植 5 日後まで投与。	移植後に汎血球減少症が進行(治療前に汎血球減少を認めた)。
127	今日の移植 2008; 21: 241-243.	日本 内田ら	3 例 （年齢不明）	移植 2 週前と移植当日に 150mg/m^2 を投与	移植 4 週前から MMF(1g/日), MP(8mg で開始)を投与。 移植後は Tac 又は CyA, MMF, ステロイド, BXM を投与。	DFPP 又は PP を 6-8 回実施。 脾摘を実施。	本薬投与による好中球減少症は認められなかった。 CMV 抗原血症の陽性反応が全例で認めた。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
128	Transplant Proc 2008; 40(7): 2285-2288.	日本 Uchida ら	3 例 (23-64 歳)	移植 2 週前と移植当日に 150mg/m^2 を投与	移植 28 日前から MMF(1g/日), MP(8 mg/日), 移植 3 日前から CyA(トラフ値 250-300mg/dL)又は Tac(トラフ値 13-18 ng/mL)を投与。 MP (500mg/日)を移植当日より投与，以降漸減。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP 又は PP を 6-8 回実施。 脾摘を施行。	重篤な合併症や副作用は認めなかった。 3 例において CMV 抗原血症を認め，ガンシクロビルにより治療し，CMV 感染症は認めなかった。 1 例において，尿管狭窄を認めた。
129	Transplant Proc 2010; 42(10): 3998-4002.	日本 Uchida ら	6 例 (23-64 歳，うち 1 例は移植直前抗体価が 512 倍と高かったため移植見合わせ)。	移植 14 日前と移植当日に 150mg/m^2 を投与	移植 28 日前から MMF(1g/日), 移植 3 日前から CyA(移植 1 ヵ月後まで 200-250mg/dL，1-2 ヵ月後 150-200mg/dL，以降 100-150mg/dL)又は Tac(トラフ値，移植 1 ヵ月後まで 10-15ng/mL，1-2 ヵ月後 5-10ng/mL，以降 5ng/mL), MP(8mg/日で開始し，移植日に 500mg/日, 以降 4mg/日まで漸減)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP を 4-6 回, PP を 2-4 回実施。 脾摘を移植日に施行。	移植を実施した 5 例において，CMV 抗原血症 3 例，LON 2 例，尿管狭窄 1 例発現。LON(移植 2-3 ヵ月後発現)は本薬の投与によるものと考えられ，G-CSF の投与により回復した。
130	Int Urol Nephrol 2012; 44(5): 1563-1570.	日本 Uchida ら	4 例 (64-74 歳)	移植 2 間前に 150mg/m^2 を 1 回投与 抗 A/B 抗体価高値の場合(1:512 以上)は，150mg/m^2 を移植 2 週前と移植当日の 2 回投与(脾摘を併用)。	移植 28 日前から MMF(0.5g/日，高抗体価の場合は 1g/日), MP(8 mg/日), 移植 3 日前から CyA(トラフ値 250-300ng/mL，移植 2 ヵ月後から 200-250ng/mL，移植 3 ヵ月後から 150-200ng/mL,移植 4 ヵ月後以降 100-150ng/mL) 又は Tac(トラフ値 10-13 ng/mL，移植 2 ヵ月後から 8-10ng/mL，移植 3 ヵ月後から 6-8ng/mL，移植 4 ヵ月後以降 3-6ng/mL)を	低抗体価群 DFPP を 3 回, PP を 1 回実施。 高抗体価群 DFPP を 5 回, PP を 3 回実施。 脾摘を施行。	LON 2 例, CMV 抗原血症による再活性化 2 例, 外科的処置を要するびまん性出血 1 例，ニューモシスティス肺炎 1 例が発現したが，重篤な事象はなかった。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
					投与。 MP (500mg/日)を移植当日より投与，以降漸減。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。		
12	Transpl Immunol 2014; 31(2): 92-97.	日本 Kabei ら	25 例	移植 2 週前と移植当日に 150mg/m^2 を 2 回投与 65 歳を超える患者に対しては移植 2 週前に本薬 150mg/m^2 を 1 回投与	移植 28 日前から MMF(1g/日，高齢者は 0.5g/日，移植 14 日後以降 0.5g/日に減量), ステロイド(8mg，移植当 500mg，以降 40mg から 4mg まで漸減), 移植 3 日前から CyA(トラフ値 250-300mg/dl)又は Tac(トラフ値 13-18ng/ml)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	PP を移植前に 4 回実施。 脾摘(抗 A/B 抗体価 1:512 以上又は DSA 陽性例)を施行	LON (本薬最終投与から 4 週間以上経過後に発現した grade3/4 の好中球減少症)が 12 例 (48%)に発現。 発現日中央値：移植 123 日後(範囲：54-348 日), grade 4：4 例，grade 3：8 例，全例で G-CSF 投与後に回復 CMV 抗原血症：5 例に発現。
135	今日の移植 2006; 19: 463-467.	日本 原田ら	4 例(うち 3 例は移植前本薬投与，DSA 陽性 3 例, ABO-I 1 例) (45-47 歳)	症例 1: 移植 8 日前に 375 mg/m^2 及び移植 1 日前に 50 mg/m^2 投与 症例 2: 移植 6 日前に 375 mg/m^2 及び移植 1 日前に 50 mg/m^2 投与 症例 3: 移植 3 日後に 50 mg/m^2 投与 症例 4(ABO-I): 移植 6 日前に 50 mg/m^2 投与	Tac, MMF, MP, BXM を投与。	4 例中 2 例脾摘あり。 3 例で PP を実施。	本薬を投与した 4 例のうち，いずれの症例も infusion reaction などは生じなかった。 2 例に CMV 感染症を認めた。 いずれも移植後 1 年を経過しているが，顆粒球減少症は認めていない。
138	移植 2006; 41: 551-558.	日本 三浦ら	9 例 (31-54 歳) うち 1 例献腎移植	移植 8 日前と 1 日前に 375 mg/m^2 又は 100mg/m^2 を 2 回投与：2 例 移植 3 日後に 100mg/body を 1 回投与：1 例 移植 7 日前と 1 日前に 50mg/m^2 を 2 回投与：4	移植 1 週以上前から Tac(0.05mg/kg/日), MMF(15-20mg/kg/日), MP(4-8mg),を投与。	DFPP,又は PP を実施 1 例のみ脾摘を施行。	①CMV 感染症 2 例。 好中球減少 2 例(Grade3 1 例，Grade1 1 例。 ②CMV 感染症 1 例。 好中球減少 4 例(Grade3 1 例，Grade2 1 例，Grade1 2 例)。 ③発現なし。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
				例 移植 8 日前と 1 日前に 100mg/body を 2 回投与：2 例			
20	移植 2006; 41: 559-565.	日本 齋藤ら	5 例 うち ABO-I 3 例(50-64 歳), 抗ドナー抗体陽性 2 例	移植 7 日前に 100mg/m^2 を 1 回投与：4 例 移植 7 日前, 及び 1 日前に 100mg/m^2 を 2 回投与：1 例(抗ドナー抗体陽性例)	移植 7 日前から Tac(トラフ値 15 ng/mL,移植 7 日後から 12 ng/mL, 移植 14 日後から 10 ng/mL, 移植 21 日以降 8ng/mL), MMF(1500mg/日), MP 又は PSL (80mg, 移植日 500mg ，以降 10mg/日に漸減)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。 移植当日から FOY を投与。	脾摘を移植当日に施行。 DFPP を移植 7 日前から 3 回以上, PP を移植 1 日前に 1 回実施。	ABO-I 3 例において，血腫 1 例，CMV 感染症 3 例，移植後新規発症糖尿病 2 例，創感染 1 例を認めた。 ABO-I 以外の 2 例において，アデノウイルス感染症 1 例，移植後臓器機能障害 1 例を認めた。 無顆粒球症発現なし。
131	移植 2006; 41: 566-572	日本 齋藤ら	12 例 (12-68 歳，小児 1 例)	移植 14 日前と 1 日前に 375mg/m^2 を 2 回投与	移植 28 日前から MMF(20mg/kg/日), MP(8mg/日, 移植後 4mg/日に漸減)を投与。 移植後より CyA 又は Tac を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP を移植 5 日前及び移植 2 日前に実施。	成人 11 例にアデノウイルス膀胱炎 2 例, CMV 抗原血症 10 例，MRSE 肺炎 1 例，肺うっ血 2 例，白血球減少症 1 例，溶血 1 例を認めた。1 例で難治性十二指腸潰瘍による消化管出血により，胃部分切除及び十二指腸切除を行った。また，移植 3 ヵ月後に 1 例に無顆粒球症を認め，G-CSF 投与と MMF 中止で改善した。 小児 1 例に帯状疱疹が発現した。
9	ABO 血液型不適合移植の新戦略-2011-2011; 30-37.	日本 中川ら	グループ A：対照 19 例(平均 34.2±9.7 歳, 範囲 19-55 歳，脾摘実施，本薬非投与) グループ B ：42 例(平均 44.0±16.0 歳,	グループ B グループ I: 375mg/m^2(n=13), グループ II: 100mg/m^2(n=11), グループ III: 100mg/body(n=18) 各グループとも移植 14 日前と 2 日前に投与	グループ A： 移植 14 日前から MP(8mg/日, 移植当日 125mg/日から漸減. 移植 28 日以降 4mg/日), MMF(20-30mg/kg/日)，移植 2 日前から CyA(AUC_{0-4} 3000ng・h/mL，移植 1 ヵ月から 2000 ng/h/mL，移植 2 ヵ月から 100-150 ng/h/mL)を投与。 グループ B： 移植 28 日前から MP(8mg/日,	DFPP 及び PP を 2 回又は IA を実施。 グループ A は脾摘を施行。	グループ B で CMV 抗原血症陽性化(グループ A73.7%，グループ B 54.2%)，消化性潰瘍及び移植後糖尿病の発生率がグループ A と比較して少なかった。 グループ B のグループ I で LON が 3 例に認められ，G-CSF 投与により回復した。重篤な感染症の併発はなかった。 CMV 抗原血症陽性化はグループ I が 10 例(76.9%)，グループ II が 4 例(36.3%)，グループ III が 12 例(66.6%)であった。グループ I の 1 例において CMV 疾患によると考えられる難

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
			範囲 12-68 歳，本薬投与有，脾摘無)		移植当日 125mg/日から漸減. 移植 28 日以降 4mg/日), MMF(20-30mg/kg/日)，Tac(トラフ値 10-15 ng/mL 移植 1 ヵ月から 8-10ng/mL，移植 2 ヵ月から 5-8ng/mL, CyA(AUC_{0-4} 3000ng・h/mL，移植 1 ヵ月から 2000 ng/h/mL)を投与。 共通： BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。		治性十二指腸潰瘍により，移植 3 ヵ月後に胃十二指腸を摘除した。 またグループ I で帯状疱疹 2 例，重症感染症 2 例(MRSE 肺炎・敗血症 1 例，緑膿菌性尿路感染症 1 例)を認めた。
85	Xenotransplantation 2006; 13(2): 111-117.	日本 Saito ら	6 例 (31-68 歳)	移植 2 週前と 1 日前に 375mg/m^2 を投与	移植 28 日前から MMF(20 mg/kg/日，移植日から 30 mg/kg/日，移植 15 日以降 20 mg/kg), MP(8 mg/日，移植当日 125mg，以降 4mg まで漸減), 移植 2 日前から CyA(AUC_{0-4} 3000 ng・h/mL から漸減，移植 2 ヵ月後まで 2000 ng・h/mL，以降 100ng/mL)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP 又は PP を移植 5 日前及び移植 2 日前に実施。	感染症コントロールのため移植腎を除去，免疫抑制剤を中止し，抗生物質による治療を行った。回復し，1 ヵ月後退院した。 移植片除去の 1 例をのぞく 5 例に CMV 再活性化が認められたが，CMV 感染症の発症はなかった。アデノウイルス性出血性膀胱炎，MRSE 肺炎・敗血症，白血球減少症，うっ血性心不全がそれぞれ 1 例に発現した。
8	今日の移植 2009; 22: 171-179.	日本 齋藤ら	第 1 群：2004 年 9 月から 2006 年 3 月 13 例(平均 42.9 歳) 第 2 群：2006 年 4 月から 2007 年 11 月 6 例(平均 46.5 歳) 第 3 群：2007 年 12 月以降	第 1 群：移植 14 日前，移植 1 日前に 375mg/m^2 を投与 第 2 群：:移植 14 日前，移植 1 日前に 100mg/m^2 を投与 第 3 群：移植 14 日前，移植 1 日前に 100mg/body 投与	第 1 群： 移植 28 日前から MMF (20mg/kg，移植当日 30mg/kg，以降 20mg/kg まで漸減), MP(8mg/日，移植後 125mg，移植 4 週後に 4mg まで漸減), 移植 2 日前から CyA(トラフ値 AUC_{0-4} 3000ng・h / mL)，又は Tac(トラフ値 15ng/mL) を投与した。 第 2 群，第 3 群： 移植 28 日前から Tac(トラフ値	第 1 群，第 2 群 移植 5 日前及び 2 日前に PP 又は DFPP を実施 。 脾摘なし。 第 3 群： 移植 5 日前及び 2 日前に PP 又は DFPP を実施 。 脾摘なし。	第 1 群： 移植直後 MRSE 敗血症，肺炎治療のため移植腎摘出 1 例。 その他の有害事象は，LON 3 例(G-CSF にて治療)，CMV 抗原血症陽性化 11 例(84.6%)，アデノウイルス感染症 2 例，十二指腸潰瘍 1 例，腹水・肺の鬱血 2 例，腎移植後発症糖尿病 1 例。 第 2 群(2006 年 4 月-2007 年 11 月)： LON なし。 CMV 抗原陽性化 5 例(83.3%), CMV 疾患 1 例,

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
			実施 6 例		5-7ng/mL，移植当日から 10-15ng/mL，AUC_{0-4} 100 ng・h/mL)，MMF (20mg/kg，移植当日 30mg/kg，以降 20mg/kg まで漸減)，MP(8mg/日， 移植後 125mg，移植 2 週後に 20mg, 移植 4 週後に 4mg まで漸減)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	症例によっては IA を実施。	腹水・肺の鬱血 2 例に発現した。 第 3 群(2007 年 12 月以降)： データなし。
136	Clinical Transplantation 2007; 21: 50-53.	日本 Fujii ら	1 例 (55 歳)	移植前 ： 投与量不明 移植 2 日後 : 100mg/body を投与	Tac, MMF, MP, BXM を投与。	PP を 5 回実施。 脾摘を施行。	移植 44 日後に胃潰瘍を伴う CMV 感染症のため再入院し，ガンシクロビルで治療した。
38	広島医学 2007; 60: 581-585.	日本 伊禮ら	1 例 (34 歳)	移植 21 日前に 500mg/body，移植当日に 100mg/body を投与	移植 28 日前から MMF(1500mg/日，移植後より 1000mg/日)，移植 14 日前から Tac (トラフ値 5ng/mL，移植後より 10-15ng/mL)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。 MP (500mg/日)を移植当日より投与，以降漸減。	DFPP 又は PP を移植 5 日前より 4 回実施。	CMV 等の感染症の合併は認めなかった。
133	今日の移植 2008; 21: 237-240.	日本 篠森ら	ABO-I 12 例 (1-57 歳) うち 5 例に本薬投与	移植 1 週前に 375 mg/m^2 (1 例), 200 mg/m^2 (4 例)を投与	Tac, MMF, MP, BXM を投与。	DFPP, PP を実施。	①MRSA 創感染 1 例 ②MRSA 創感染 1 例，PTDM2 例，CMV 抗原血症 1 例 脾摘例 7 例において，CMV 胃炎，PTDM，膵炎がそれぞれ 1 例に発現した。
21	Transplant Proc 2008; 40(10): 3445-3447.	日本 Chikaraishi ら	8 例 (34-63 歳)	移植 8 日前及び 1 日前に 100 mg/body を投与	移植 14 日前から MMF(1000mg/日), MP(4-8mg), 移植 3 日前から Tac (トラフ値 15ng/mL)を投与。 BXM 40mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP を 2-3 回, PP を 1-2 回実施。 脾摘は実施せず, 移植後の予防として DFPP	軽微な白血球減少症を 2 例に認めた。他の生命を脅かす感染症を含む本薬に関連する有害事象は発現しなかった。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
						又は PP を実施。	
39	今日の移植 2009; 22: 198-203.	日本 吉村ら	11 例 (29-65 歳) ABO-I 8 例, PCM 3 例 ①3 例(PCM 陽性 1 例) ②1 例(PCM 陽性 1 例) ③1 例 ④5 例(PCM 陽性 1 例) ⑤1 例	移植 14 日前と 7 日前に 2 回投与 ①500mg/body を 2 回投与 ②400mg/body を 2 回投与 ③250mg/body を 2 回投与 ④200m/body g を 2 回投与 ⑤200mg/body と 100mg/body を投与	移植 14 日前から MMF(20mg/kg, AUC 30μg・h/mL), PSL(10mg/日, 移植当日に 50mg, 以降漸減し移植 28 日後から 10mg/日), 移植 5 日前から Tac 又は CyA (Tac 0.2mg/kg, $AUC_{0\text{-}9}$ 150-200ng・h/mL, CyA 7mg/kg, $AUC_{0\text{-}9}$ 5000-6000ng・h/mL)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。 一部移植後の免疫抑制に Mz を併用	脾摘を実施(ABO-I 4 例)。 DFPP を移植 4 日前より 3 回, PP を移植 1 日前又は移植当日に 1 回実施。	移植 270 日後に急激な白血球減少と顆粒球減少をきたした症例が 1 例認められたが, G-CSF の投与で速やかに回復した。 その他，肝機能障害は軽微であり，重症感染症は認められなかった。
80	ABO 血液型不適合移植の新戦略-2011- 2011; 16-22.	日本 岡本ら	24 例 (平均 50±11 歳，20-62 歳)	移植 14 日前と 7 日前に 200mg/body を投与	移植 14 日前から MMF (1000mg), PSL (10mg/body), 移植 5 日前から CyA (7mg/kg) 又は Tac (0.2mg/kg)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。 移植当日に CyA(3mg/kg/日)又は Tac(0.06mg/kg/日)を投与。 移植 1 日後から MMF(20mg/kg)又は Mz(6mg/kg), CyA(7mg/kg/日)又は Tac(0.2mg/kg/日)を投与。	DFPP 又は PP を実施。	好中球減少 4 例, 帯状疱疹 2 例, CMV 感染症, 単純疱疹，出血性胃潰瘍，腹壁瘢痕ヘルニア, 創感染，尿路結石がそれぞれ 1 例に認められたが，重篤なものはなかった。
137	泌尿紀要 2014; 60(6): 275-278.	日本 松本ら	1 例 (20 歳)	移植 13 日前に 300mg/body を投与	移植 21 日前より Tac(6mg/日, トラフ値 8-12ng/mL), MMF(2000mg/日),PSL(25 mg/日)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	DFPP を 3 回, PP を 1 回実施。	移植 10 日前に下痢を認め(MMF の副作用), 移植日前後に汎血球減少を認め，移植翌日に発熱性好中球減少症と診断された。抗生剤と G-CSF を投与し，速やかに解熱，炎症反応の低下を認めた。 移植 55 日後に下痢を認め CMV 腸炎と診断,

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
							ガンシクロビルにより改善した。
81	Transplant Proc 2012; 44(1): 140-143.	日本 Yoshimura ら	24 例	移植 14 日前及び 7 日前に 200mg/body を投与	移植 2 週前より MMF(1000mg/日，以降 20mg/kg)，PSL(10mg/日，移植当日に 50mg，以降漸減し 10mg/日又は低リスク群では 5mg/日)，CyA(7 mg/kg/日，以降トラフ値 AUC_{0-9} 5000-6000ng・hr/mL)又は Tac(0.2 mg/kg/日，以降トラフ値 AUC_{0-9} 150-200ng・hr/mL)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。移植後 12 例が MMF の代わりに Mz(6mg/kg/日)を投与。移植後に NM を投与。	DFPP 又は PP を実施	CMV 抗原血症は Mz 群で 6 例(50%)，MMF 群で 11 例(92%)であり，MMF 群で有意に高かった($p<0.05$)。CMV 疾患は MMF で 1 例(8%)のみであった。 有害事象の発現は両群で差異を認めなかった。
57	ABO 血液型不適合移植の新戦略-2011-2011; 23-29.	日本 渡井ら	高値群 38 例(平均 50±13 歳，範囲 21-70)歳，脱感作療法前の抗血液型抗体価が高値) 低値群 12 例(平均 48±12 歳，範囲 26-69)歳，抗体価 16 倍以下，本薬非投与)	移植 14 日前と 1 日前に 200 mg/body 投与	MMF(移植 14 日前から 1500mg，移植日-14 日後まで CyA の場合 3000mg，Tac の場合 2500mg，以降 CyA の場合 2000mg，Tac の場合 1500mg)，PSL(移植 14 日前から 10mg/日，移植日に増量し，以降漸減投与)，CyA(8mg/kg，移植後は 3 ヵ月後まで AUC_{0-4h} 3500ng・h/mL,以降 2000ng・h/mL)又は Tac(0.2mg/kg で開始し,移植後は 3 ヵ月後まで AUC_{0-4h} 80ng・h/mL，以降 40-50ng・h/mL)を投与。	DFPP を 4 回実施。	高値群で CMV 感染症が 21%(8 例/38 例)に発現したが，CNI 及び MMF の適正な投与量への調節と抗ウイルス剤の投与によって治療可能であった(低値群でも 8%：1 例/12 例に発現)。 本薬に関連していると考えられる Grade3 の好中球減少が 16%(6 例/38 例)に認められ，G-CSF の投与を必要とした。その他に，尿路感染症，及び出血性膀胱炎をそれぞれ 1 例に認めた。
49	今日の移植 2009; 22: 180-186.	日本 打田ら	1993 年以降 128 例	A 群：本薬なし B 群：移植 14 日前，移植 1 日前に 200mg/body	A 群： CPA(移植 10 日前から 100mg/日，移植当日から 200mg/日)	A 群： DFPP を移植 7 日前から 4 回実	CMV 未感染/再活性化なし(陽性細胞以外の異常所見なし) A 群：23.8%(19 例/80 例)，B 群：64.7%(11 例/17 例)，C 群：83.3%(5/6 例)。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
			A 群：105 例(脾摘・CPA/MMF) B 群：高抗体価 17 例(脾摘なし・本薬投与・MMF) C 群：低抗体価 6 例(脾摘なし・MMF)	を投与 (抗体価 16 倍以上) C 群 : 本薬なし(抗体価 8 倍以下) ※HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性+HBc 抗体陽性例，HCV 抗体陽性例には本薬投与を行わず脾摘を実施。	を総投与量の上限 5g とし投与，以降 Mz (通常移植 1 カ月後から 6mg/kg/日)を投与。PSL (移植 10 日前から 10mg/日，移植 1 日後 60mg/日，移植 4 週後以降 10mg/日まで漸減，移植 1 年後以降 7.5mg/日にて維持)を投与。 移植 3 日前から Tac(0.3mg/kg/日，移植 4-5 日後から AUC_{0-4} 80-100ng・h/mL，以降 50 ng・h/mL) 又は CyA (8mg/kg/日，移植 4-5 日から AUC_{0-4} 3000-3500ng・h/mL，以降 2000 ng・h/mL)を投与。 MP(移植術中に 500mg)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与(2000 年以降)。 B 群，C 群： 移植 14 日前から MMF(1500mg/日，移植 1 日後より CyA 併用時 3000mg/日，Tac 併用時 2000mg/日，移植 4-5 日後から AUC_{0-4} MPA 30-50μg・h/mL，以降 30μg・h/mL)， PSL (10mg/日，移植 1 日後 60mg/日，移植 3 週後 10mg/日, 移植 3 ヵ月後 7.5mg/日, 移植 6-12 ヵ月後 5mg/日前後まで漸減)を投与。 移植 3 日前より Tac(0.3mg/kg/日，移植 4-5 日後から AUC_{0-4}	施。 移植 14 日以上前又は移植当日に脾摘を実施。 B 群，C 群：DFPP を移植 14 日前から 2-4 回実施。	CMV 感染症/再活性化 A 群：28.8%(23/80 例)，B 群：29.4%(5 例/17 例)，C 群：0%。 CMV 感染症/ガンシクロビル投与 A 群：47.5%(38 例/80 例)，B 群：5.9%(1 例/17 例)，C 群：16.7%(1 例/6 例)。 白血球数 A 群：脾摘による白血球増加→CPA による骨髄抑制 B 群 : 白血球数減少(11.8%, 2 例/17 例), G-CSF 投与にて回復。 C 群：特に傾向なし 血小板 各群に特別な傾向なし IgG 抗体価 移植前 DFPP により著明に減少後に回復，各群に特別な傾向なし

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
					80-100ng・h/mL，以降 50 ng・h/mL) 又は CyA (8mg/kg/日，移植 4-5 日から AUC_{0-4} 3000-3500ng・h/mL，以降 2000 ng・h/mL)を投与。 MP(移植術中に 500mg)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。		
56	Hum Immunol 2013; 74(9): 1111-1118.	日本 Yamanaga ら	HLAi 26 例 対照群 ABO-I 88 例(B 肝/C 肝ウイルス 5 例は本薬投与ではなく脾摘実施) ABOId/C 207 例	移植 14 日前と 1 日前に 200mg/body を 2 回投与，又は移植 1 日前に 200mg/body を 1 回投与	全例共通： 移植 2 日前から Tac(AUC_{0-4} 80ng ・h/mL，移植 3 ヵ月後より 50ng・h/mL),又は CyA(AUC_{0-4} 3500ng・h/mL，移植 3 ヵ月後より 2000ng/mL)を投与。 移植翌日から MMF(Tac 併用時 2500mg/日，移植 15 日後より 2000mg/日，CyA 併用時 3g/日，移植 15 日後より 1.5g/日)を投与。 PSL(移植当日 60mg/日，移植 19 日から 10mg/日，移植 6 ヵ月後以降 5mg /日)を投与。 MP(0.5g,)を移植当日に投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	HLAi，ABO-I 例のみ： 移植 14 日前から MMF(1000mg/日)，PSL(10mg/日)を投与。 DFPP を 4 回実施。	CMV 抗原血症 HLAi 群：9 例(34.6%) ABO-I 群：25 例(28.4%) ABO-Id/C 群：48 例(23.2%) ヘルペス感染症 HLAi 群：0 例 ABO-I 群：0 例 ABO-Id/C 群：2 例(1.0%) アデノウイルス膀胱炎 HLAi 群：0 例 ABO-I 群：1 例(1.1%) ABO-Id/C 群：3 例(1.4%) 水痘帯状疱疹 HLAi 群：1 例(3.8%) ABO-I 群：5 例(5.7%) ABO-Id/C 群：6 例(2.9%) BKV 腎症 HLAi 群：0 例 ABO-I 群：0 例 ABO-Id/C 群：1 例(0.5%)
72	Kidney Int 2014; 85(2): 425-430.	日本 Ashimine ら	ABO-I 群　92 例 うち本薬投与 30 例，脾摘 51 例，本	移植前に 200mg/body を 2 回投与	共通： MP(0.5g)を移植術中に投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。 移植後から PSL(移植当日	ABO-I 患者 ： CPA 又は MMF を移植 2 週前から投与。 DFPP を移植 6,	CMV 感染症 本薬投与群：12 例/30 例(40.0%) 脾摘群：2 例 5/51 例(49.0%) 本薬及び脾摘なし群：6 例/11 例(54.5%) ABO-C 群：67 例/228 例(29.4%)

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
			薬非投与かつ脾摘なし 11 例 ABO-Id/C 群 228 例		60mg/日，移植 19 日後から 60mg/日，以降漸減し移植 3 ヵ月後から 5-7.5mg /日), Tac(移植 3 ヵ月後まで AUC_{0-4} 80ng・h/mL，以降 50ng h/mL) 又は CyA(移植 3 ヵ月後まで AUC_{0-4} 3500ng・h/mL，以降 2000ng・h /mL)，MMF(Tac 併用時 2.5g/日で開始し移植 14 日後以降 1.5g/日へ減量，CyA 併用時 3g/日で開始し移植 14 日後以降 2g/日へ減量)，又は MMF の代わりに AZ，Mz もしくは EVR を投与。	4, 2,1 日前に 4 回実施。	重篤な感染症 本薬投与群：1 例/30 例(3.3%) 脾摘群：4 例/51 例(7.8%) 本薬及び脾摘なし群：1 例/11 例(9.0%) ABO-C 群：22 例/228 例(9.6%) 死亡例(原因は心血管障害，感染症，悪性腫瘍，呼吸不全，交通事故) 本薬投与群：1 例，脾摘群：6 例，ABO-C 群：6 例 死亡又は廃絶例 本薬投与群：心血管障害 1 例，慢性 AMR 1 例 脾摘群：心血管障害 3 例，感染症 2 例，慢性 AMR 1 例，悪性腫瘍 1 例，交通事故 1 例 本薬及び脾摘なし群：感染症 1 例 ABO-C 群：慢性 AMR 2 例，感染症 2 例，心血管障害 1 例，悪性腫瘍 1 例，呼吸不全 1 例
125	ABO 血液型不適合移植の新戦略-2012- 2012; 34-41.	日本 伊藤ら	膵腎同時移植 6 例 (25-40 歳) 本薬投与 3 例	移植 14 日前に 200mg/body を投与	MMF(移植 28 日前-移植日 1000mg，移植後は 1500mg), Tac(移植 10 日前から 0.15mg/kg)又は CyA(移植 10 日前から 6-8mg/kg), PSL(移植 10 日前から 10mg，移植日 50mg，以降漸減し移植 30 日以降 5mg 又は中止),MP(移植日 250mg), BXM(20mg を 2 回投与)を投与。	移植前に DFPP を 3 回, PP を 1 回実施。 腹腔鏡補助下膵体尾部切除+左腎切除術を施行。	CMV 感染症が本薬を未投与 2 例，及び本薬投与症例 1 例に認められたが，ガンシクロビル投与にて軽快した。 本薬未投与 1 例で PTLD を発症したが，Tac を中止し，本薬投与で軽快した。
50	今日の移植 2009; 22: 193-197.	日本 剣持ら	ABO-I 計 33 例 第 I 期群 10 例：2004 年 4 月から 2006 年 8 月，脾摘実施(平均 47.5 歳)	第 III 期群： 移植 14 日前に 200mg/body を投与 ※HBc 抗体陽性に対しては本薬を投与せず脾摘を実施	第 I 期群：CPA+PSL+DFPP+PP+脾摘 第 II 期群：MMF+PSL+DFPP+PP+脾摘 第 III 期群： 移植 28 日前から MMF(1000mg/日，移植当日以降 1500mg/日)，移植 10 日前か	DFPP を移植前に 3 回，PP を移植 1 日前に 1 回実施。 (脱感作療法施行前に抗体価が 8 倍以下の場合は DFPP と	感染症発症頻度 CMV 抗原血症陽性率：第 I 期群 70%(7 例/10 例), 第 II 期群 50%(7 例/14 例), 第 III 期群 22%(2 例/9 例)。 第 I 期群のみニューモシスティス肺炎 30%(3 例/10 例)，帯状疱疹 50%(5 例/10 例)。 第 III 期群での本薬投与に伴う有害事象 3 例(熱感，嘔気，微熱，頭痛)，及び 2 例で移植 2 ヵ

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
			第 II 期群 14 例：2006 年 9 月から 2007 年 11 月, 脾摘実施(平均 43.0 歳) 第 III 期群 9 例：2007 年 12 月から 2009 年 1 月, 脾摘なし，本薬投与(平均 46.2 歳)		ら Tac(0.15-0.2mg/kg)， PSL (10mg/日，移植 1 日後から 50mg，以降漸減して移植 1 ヵ月後 5mg)を投与。 MP(移植当日に 250mg)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	PP は実施せず。) 第 I 期群と第 II 期群は移植 14 日前に脾摘を施行。	月後，3 ヵ月後に白血球減少症が出現し，1 例は G-CSF の投与を必要とした。 治療を必要とする重篤な有害事象なし。
172	Transplant Proc 2012; 44(1): 307-308.	日本 Otsuki ら	1 例 (36 歳)	移植 14 日前に 200mg/kg を投与	移植 28 日前から MMF(1440mg，移植 1 ヵ月後有害事象により 1000mg/日に減量)を投与。 Tac(6mg/日)，PDN(5 mg/日)を投与	DFPP を 3 回，PP を 1 回実施	移植 1 ヵ月後に，小水疱性皮疹を認めないラムゼイ・ハント症候群を発現した。 抗ウイルス剤と免疫抑制剤の減量により耳鳴とめまいは 1 ヵ月後に改善, 顔面神経麻痺は 3 日間の PSL(50mg)投与を行い，10 ヵ月後に完全消失した。
139	Clin Transplant 2011; 25 Suppl 23: 19-22.	日本 Miura ら	1 例 (21 歳)	移植 7 日前と 1 日前に 50mg/m^2 を投与 拒絶反応治療時に 500mg/body を 4 回投与	移植 14 日前から TAC, MMF, MP を投与。	移植 5 日前-1 日前に PP を 5 回実施。 移植 1 日前に IVIG を投与。	腎動脈の重篤な狭窄を認め，再建術を行った(移植 91 日後)。その後，尿道カテーテル感染症による敗血症を認めた。 また、本薬投与及びステロイドパルス療法後に細菌性腸炎が発現し，免疫抑制療法を漸減した。
126	泌尿紀要 2014; 60(8): 387-392.	日本 上田ら	1 例 (60 歳)	移植 2 週前と前日に 100mg/body を投与	移植 4 週前から MMF(1g/日), PSL(10 mg/日)，Tac(5mg, 0.1mg/kg/日)を投与。 なお、Tac は移植後 6mg に増量するも移植 4 日目に有害事象のため 2mg へ減量し、EVR(以降 1.5mg)を投与。有害事象は改善せず，移植 5 日後に Tac を中止し，CyA(200mg/	DFPP(移植 6 日前，4 日前)を 2 回, PP を 1 回実施。 IVIG(20g(400mg/kg))を移植 1 日前に投与。	移植 4 日後に視覚障害等を認め，頭部 MRI により出血を伴う可逆性後白質脳症症候群と診断。Tac を少量の CyA 200mg に変更し，血圧管理，脳浮腫対策と拒絶反応予防を行い改善。移植 55 日後に自覚症状なく退院した。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
					日から漸減)を投与。		
134	Nephrology(Carlton) 2014; 19 Suppl 3: 52-56.	日本 Nishikawa ら	1 例 (51 歳)	導入療法として本薬を使用。	BXM を投与。 移植後に Tac, MMF, MP を投与。	PP を 3 回実施。	移植 2 年後に IgG4 関連腎臓病に相似した，IgG4 陽性形質細胞に富む尿細管間質性腎炎を認めた。ステロイド量調整(MP 2→16→8→6mg/日)と免疫抑制剤変更(MMF→Mz)により治療可能であった。
123	Transplant Proc 2012; 44(1): 254-256.	日本 Ishikawa ら	生体腎移植 112 例(2003 年 4 月から 2011 年 3 月) Non-RDT 44 例(平均 55.0±8.8 歳)，うち ABO-I 18 例(40.9%) RDT 66 例(平均 36.1±12.4 歳)，うち ABO-I 7 例(10.6%)	移植前に 200-300mg/body を投与 (2010 年 3 月以降，用法不明)	ABO-I： DFPP 又は PP を移植前に 2-6 回実施し抗体価 64 倍以下とする。 移植前又は移植時に脾摘を実施(2010 年 2 月まで)。 移植 7 日前から Tac(0.1mg/kg/日)，MMF(1g/日)，MP(20mg/日)を投与。 ABO-C： 移植 5 日前から Tac(0.1mg/kg/日)又は CyA(8mg/kg/日)及び MMF(1g/日)を投与。 共通(移植時及び移植後)： 移植日より Tac(0.03mg/kg/日)又は CyA(3mg/kg/日)，MP(移植時 250-500mg/日，移植 2 ヵ月後に 4mg/日へ漸減)を投与。 BXM を移植当日及び移植 4 日後に投与。		Non-RDT 44 例と RDT 66 例の比較を行った。 Non-RDT 1 例で移植腎機能が維持したまま外傷性硬膜下血腫で死亡した。 CMV 抗原血症：Non-RDT 21 例，RDT 20 例。 CMV 症状：Non-RDT 1 例，RDT 9 例。CMV 疾患：Non-RDT 1 例，Non-RDT 0 例。 BKV 腎症：Non-RDT 0 例，RDT 3 例。 アデノウイルス膀胱炎：Non-RDT 1 例，RDT 5 例。 PTLD：Non-RDT 0 例，RDT 0 例。 致死性の感染症は認められなかった。
91	Transplant Proc 2013; 45(3): 1242-1244.	日本 Ishikawa ら	生体腎移植 112 例(2003 年 4 月から 2011 年 3 月) Non-RDT 44 例(平均 55.0±8.8 歳)，うち ABO-I 18 例(40.9%) RDT 66 例(平均 36.1±12.4 歳)，うち ABO-I 7 例	移植前に 200-300mg/body を投与 (2010 年 3 月以降，用法不明)	ABO-I： 移植 7 日前から Tac(0.1mg/kg/日)，MMF(1g/日)，MP(20mg/日)を投与。 ABO-C： 移植 5 日前から Tac(0.1mg/kg/日)又は CyA(8mg/kg/日)及び MMF(1g/日)を投与。 共通(移植時及び移植後)： 移植日より Tac(0.03mg/kg/日)又は CyA(3mg/kg/日)，MP(移植時 250-500mg/日，移植 2 ヵ月後に 4mg/日へ漸減)を投与。	ABO-I： DFPP 又は PP(移植前 2-6 回，IgG/IgM<1:64)を実施。 脾摘(移植前又は移植時，2010 年 2 月まで)を施行。	配偶者からの Non-RDT 44 例と RDT 66 例の比較を行った。 CMV 抗原血症：Non-RDT 21 例，RDT 21 例，(p=0.092)。 CMV 症状：Non-RDT 2 例，RDT 9 例。CMV 疾患：Non-RDT 1 例，RDT 0 例。 BKV 腎症：Non-RDT 0 例，RDT 3 例。 アデノウイルス膀胱炎：Non-RDT 1 例，RDT 5 例。 結核：Non-RDT 1 例，RDT 0 例。 致死性の感染症はほとんど認められなかったが，RDT において 1 例で PTLD を認めた。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
			(10.6%)		BXM を移植当日及び移植 4 日後に投与。		
53	Transplant Proc 2014; 46(2): 445-448.	日本 Hatakeyama ら	ABO-I 群 13 例，平均 45±12 歳，本薬投与，脾摘回避 ABO-C 群 29 例，平均 42±15 歳	移植 3 週前に 100mg/m^2 を 1 回投与	共通：BXM を移植当日及び移植 4 日後に投与。 ABO-I 群： 移植の 7 日前から CyA 又は Tac，MMF 及び MP を投与。 移植当日から NM を投与，以降サルポグレラート塩酸塩を投与。 ABO-C 群： 移植の 3 日前から CyA 又は Tac 及び MMF，移植当日から MP を投与。	ABO-I 群： DFPP を移植前に 1-2 回，PP を移植 1 日前に 1 回実施。	CMV 感染症： ABO-I 群 3 例/13 例(23%)，ABO-C 群 11 例/29 例(38%)。 BKV 感染症： ABO-I 群 0 例/13 例(0%)，ABO-C 群 3 例/29 例(10%)。
112	Am J Transplant 2004; 4(8): 1315-1322.	米国 Sonnenday ら	6 例 (32-73 歳)	移植 2 日前又は 1 日前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 10 日前から Tac(0.1 mg/kg/日), MMF(2g/日)を投与。 移植日より MP (手術開始時 500mg，以降 6 時間ごとに 125mg を 6 回)，daclizumab(移植腎血流再開後に 2mg/kg，以後 1 週毎に 1mg/kg を 4 回)を投与。 移植後より Tac (トラフ値 10-12ng/mL), PSL (30mg/日から漸減し 20mg/日)を投与。	PP を移植 10-2 日前より隔日で 5 回，移植 1, 3, 5 日後に 3 回実施。	2 例で尿路感染症を，1 例で留置カテーテル処置の必要な尿閉を認めたが，いずれの症例も抗生剤の投与により回復した。 移植 2 ヵ月後に 1 例で造袋術を要するリンパ嚢腫を認めた。 また，冠動脈血管形成術及びステント留置を要する不安定な狭心症が移植前の脱感作療法中に 1 例で認められた。
107	Transplantation 2007; 83(1): 99-100.	米国 Kaplan ら	4 例 (平均 40 歳)	移植 1 日前に 500mg/body を 1 回投与	ステロイド(移植時 500mg/日，5 日後に 1mg/kg/日から漸減開始), micophenolate(移植 1 日前より 2g/日)，Tac (移植 1 日前より 0.1mg/kg)を投与。	PP 及び IVIG(100mg/kg)を移植前隔日で 4 回，移植後隔日で最低1週間投与。 ATG (1.5mg/kg) を PP 非実施日	1 例で脾摘 1 ヵ月後に創感染を認めるも抗生物質の投与とドレーン設置により回復。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
						に計 7.5mg/kg まで隔日投与。	
60	Clin Transplant 2007; 21(5): 628-632.	米国 Grim ら	2001 年 7 月から 2004 年 12 月 ABO-I 又は PCM 腎移植患者：34 例 ，うち本薬投与群 25 例(平均 43 歳, 範囲 19-66 歳，ABO-I8 例，PCM 17 例), 本薬なし対照群 9 例(平均 38 歳，範囲 20-49 歳，全例 PCM)	500mg/body を 1 回投与	ATG (1.5mg/kg) を 4 回投与。 脾摘：本薬投与群のうち ABO-I 患者 4/8 例に実施(3 例は移植前，1 例は移植 6 日後 isoagglutinin 値増加と腎機能低下のため)。 PCM 患者 1 例過去脾摘あり。	移植前の PP： 本薬投与群 ABO-I 患者 9 回, PCM 患者 8 回実施。 本薬投与群のみ IVIG(100 mg/kg)を投与。	感染症は，腎移植例 34 例中 13 例に 21 件発現した。 本薬投与群の発現率は 12 例/25 例(48%, ABO-I 群 3 例/8 例，PCM 群 9 例/17 例)であり，本薬投与なしの対照群 11%(1 例/9 例)と比較して有意差はなかった。 感染症 21 件のうち 8 件(38%)が，皮膚及び軟組織感染症であり，最も多い感染症は多菌性のものであった。血流感染症は 5 例/21 件(24%)であり，3 件の食道炎(CMV 及びカンジダ・アルビカンスの同時感染，CMV 感染症，カンジダ・アルビカンス感染症，それぞれ 1 件)，及び 2 件の腹膜炎(コアグラーゼ陰性ブドウ球菌，α 溶血性レンサ球菌)であった。その他に，肺炎，クロストリジウム・ディフィシル大腸炎が 1 件発現した。BKV 移植腎症は発現しなかった。
58	J Clin Apher 2009; 24(4): 155-160.	米国 Sivakumaran ら	10 例 (平均 42.5 歳, 範囲 27-69 歳)	PP 開始 1 週前 375mg/m^2 を 1 回投与	初回 PP 開始 2 週前から MPA(720mg/日)を投与 移植後 移植当日と移植 14 日後に Alemtuzumab (1mg/kg), 又は移植当日に declizumab(30mg)を投与。 MPA 又は MMF(2g/日又は 1440mg/日から開始), MP(移植当日に 125mg), PDN(移植 1 日後から 60mg/日，以降漸減し 5mg/日) , Tac(トラフ値 10-12ng/m)を投与。	PP を移植前に 2-3 回実施。 IVIG (2g/kg)を投与。	2 例に移植合併症(下腹部の血管吻合部からの出血による貧血，尿管瘻孔による高濃度のクレアチニンを含む液体漏出)を認めた。いずれも手術による治療を行った。
84	Clin J Am Soc Nephrol 2011;	米国 Kahwaji ら	本薬投与群 170 例(中央値	移植 3 週前に 1000mg/body を 1 回投与	本薬投与群： 移植 1 ヵ月前より MMF を投	PP を移植前に 5 回実施(ABO-I	死亡例は本薬投与群で 5 例，本薬非投与群では 7 例で，それぞれ 2 例(計 4 例)が感染症との

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
	6(12): 2894-2900.		47.5 歳，範囲 36-57 歳，うち ABO-I 26 例), 本薬非投与群 191 例(中央値 53 歳，範囲 42-63 歳)		与。 移植後より Tac(移植 6 カ月後までトラフ値 7-9ng/mL，移植 1 年後まで 5-7ng/mL，以降 4-6ng/mL)，MMF(1000mg/日)，PSL(2-4 週間かけて 5mg まで漸減)を投与。 本薬非投与群： 移植後より Tac(移植 3 ヵ月後までトラフ値 8-10ng/mL，移植 6 ヵ月後まで 7-9ng/mL，移植 1 年後まで 5-7ng/mL，以降 4-6ng/mL を投与)，MMF(2000mg/日)，PSL(2-4 週間かけて 5mg まで漸減)を投与。IL-2R 阻害薬を投与。	症例のみ)。 IVIG(2g/kg，最大 140g)を，HLAi 例は 1 ヵ月間隔で 2 回，ABO-I 例は最終の PP 後に 1 回投与。	関連性が認められた。両群 1 例で細菌感染症による敗血症で死亡した。真菌感染症による死亡を両群でそれぞれ 1 例(本薬投与群コクシジオイデス症，本薬非投与群クリプトコッカス)に認めた。本薬非投与群の 1 例は，EBV 陰性の PTLD により死亡した。 両群で発現した感染症は類似しており，移植後 3 ヵ月目までに最も発現が多かった。細菌感染症(本薬投与群 59 例(34.7%)，本薬非投与群 75 例(39.1%)，以下同順)，ウイルス感染症(37 例(21.8%)，48 例(25.1%))，真菌感染症(10 例(5.9%)，10 例(5.2%))で両群の発現に差異はなかった。 ウイルス感染症は CMV 感染症が(17 例(10.0%)，29 例(15.2%))，BKV 感染症が(18 例(10.6%)，11 例(5.8%))に発現を認めた。 真菌感染症で発現が多かった感染症は尿路感染症及び口腔カンジダであった。 重篤な感染症の発現は，本薬投与群で 39 例(23%)に 51 件，本薬非投与群に 49 例(26%)に 67 件認め，差異はなかった。
95	Surg Infect (Larchmt) 2014; 15(3): 182-186.	米国 Turza ら	DS 群 25 例 (ABO-I 6 例，HLAi 17 例，ABO-I 及び HLAi 2 例，脱感作後に生体移植) Controls：NDS 群 50 例(脱感作なし)	移植前に 375 mg/m^2 を 1 回投与	FCXM が陽性で抗 ABO 抗体価が 1:8 より高い患者は脱感作療法を実施。 移植 6-8 週前から MMF 1000 mg/日を投与。	移植 2 週前から IVIG(0.5 g/kg)を投与，PP を実施。	DS 群の 9 例(36%)，NDS 群の 14 例(28%)が 1 回以上の感染症を発現した(P=0.1)。 2 群間(DS 群 vsNDS 群)で日和見感染症(20% vs 8%，p=0.1)，局所感染症(56% vs 30%，p=0.08)，及び全身感染症(4% vs 4%，p=1.0)の発現頻度に差は認められなかった。 感染症の平均発現時期は，DS 群で 6.1±10.1 ヵ月，NDS 群で 3.0±5.9 ヵ月であった(p=0.07)。
117	Transplantation	スウェーデン	4 例	移植 10 日前に 375mg/m^2	移植 10 日前から	IA を移植 6, 5,	全例で有害事象は認めなかった。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
	2003; 76(4): 730-731.	Tydén ら	（19-58 歳）	を 1 回投与	Tac(0.3mg/kg，トラフ値 20-25 ng/mL)，MMF(3g/日，AUC 200μmol・h/L)，PSL(30mg/日)を投与。 移植後から Tac(移植 1 ヵ月後までトラフ値 15 ng/mL，移植 2 ヵ月後まで 10ng/mL，以降 5ng/mL)，MMF(移植 3 ヵ月後まで 2g/日，以降 1g/日へ減量)，PSL(移植 1 日後 100mg/日，以降毎日 10mg/日ずつ漸減し移植 1 ヵ月後まで 20mg/日，移植 2 ヵ月後まで 15mg/日，以降 10mg/日へ漸減)を投与。	4, 1 日前，及び移植後 3 日毎に最大 3 回までに実施。 IVIG(0.5g/kg)を移植 1 日前の IA 実施後に投与。	
118	Am J Transplant 2005; 5(1): 145-148.	スウェーデン Tydén ら	11 例 (1 歳-58 歳) (20 歳未満 3 例，1 歳，13 歳，19 歳)	IA 実施の 4-2 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	IA 実施の 1 週前から Tac (0.2-0.3 mg/kg，トラフ値 15-20 ng/mL) , MMF(2-3g，AUC 200μmol・h/L), PSL(30mg)を投与。 移植後から Tac(移植後 1 ヵ月後までトラフ値 15ng/mL，移植 2 ヵ月後まで 10ng/mL，以降 5ng/mL), MMF(移植後 3 ヵ月後まで 2g，以降 1g へ減量), PSL(移植 1 日後 100mg/日，以降毎日 10mg/日ずつ漸減し移植 1 ヵ月後まで 20mg/日，移植 2 ヵ月後まで 15mg/日，以降 10mg/日へ漸減)を投与。	IA を移植前に 4 回，及び移植後 3 日毎に最大 3 回まで実施。 IVIG (0.5g/kg)を 移植前 4 回目の IA 終了後に投与。	本薬治療に関連した副作用は見られず，特に重篤な感染合併症も認められなかった。
119	Transplant Proc 2005; 37(8): 3286-3287.	スウェーデン Tydén ら	ABO-I 12 例	移植 10 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与。	移植 10 日前から Tac(0.2 mg/kg)，MMF(2 g/日)，PSL(30 mg/日)を投与。 移植後標準的な 3 剤免疫抑制療法プロトコルを実施。	IA を移植 6, 5, 2, 1 日前，及び移植後 3 日毎に 9 日間で 3 回まで実施。	重篤な副作用，重篤な感染症は認められなかった。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
						IVIG(0.5g/kg)を移植1日前のIA実施後に投与。	
120	Xenotransplantation 2006; 13(2): 105-107.	スウェーデン Tydén ら	21 例 （年齢不明）	移植 30 日前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 13 日前から Tac(0.2mg/kg), MMF(2g/日), PSL(30mg/日)を投与。 移植後から Tac(移植後 1 ヵ月後までトラフ値 15ng/mL，移植 2 ヵ月後まで 10ng/mL，以降 5ng/mL), MMF(移植後 3 ヵ月後まで 2g，以降 1g へ減量),PSL(移植 1 日後 100mg/日，以降 10mg/日ずつ漸減し移植 1 ヵ月後まで 20mg/日，移植 2 ヵ月後まで 15mg/日，以降 10mg/日へ漸減)を投与。	IA を移植 6, 5, 2, 1 日前，及び移植後 3 日毎に 9 日間で 3 回まで実施。 IVIG(0.5g/kg)を移植1日前のIA実施後に投与。	副作用なし。
108	Xenotransplantation 2006; 13(2): 148-153.	スウェーデン イギリス Nordén ら	8 例 (37-66 歳)	移植前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 10 日前より MMF (2g/日)又は MPA (1.44g/日)，移植時より Tac 及びステロイドを投与。	IA を実施	1 例に発熱と振戦を認めた。1 例に移植 2-3 週後，重篤な白血球減少が認められたが，一時的に MMF を中止することで回復した。
65	Transplantation. 2007 15; 83(9): 1153-1155.	スウェーデン ドイツ Tydén ら	60 例 Stockholm 26 例(平均 30.8 歳，範囲 1-63 歳) Freiburg 21 例 (平均 45.3 歳，範囲 21-63 歳) Uppsala 13 例	IA の 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	IA の 10-7 日前から MMF (2g/日)，Tac (移植後トラフ値 12-15ng/mL)，PSL 又は PDN(各実施施設の方法により漸減)を投与する。	移植前に4回の IA を実施し抗体価を 8 倍以下とした。8 倍以下にならない場合は移植を 1 週間延期し，IA をさらに 4 回実施。 IVIG(0.5g/kg)を投与。 移植後に追加で Stockholm と	重症のクロストリジウム大腸炎により移植腎の機能を保持したまま移植 4 ヵ月後に 1 例が死亡。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
			(平均 46.3 歳, 範囲 19-69 歳)			Uppsala では 3 日毎に最大 9 日まで，Freiburg では抗体価が 2 倍以上の再上昇を認めた場合のみ IA を実施。	
5	Transplantation. 2008; 85(12): 1745-1754.	スウェーデン Genberg ら	成人 ABO-I 群(16 歳以上)：15 例(平均 35.1 歳) 成人 ABO-C 群(16 歳以上, 対照群)：30 例(平均 42.4 歳) 小児 ABO-I (16 歳未満)：5 例 小児 ABO-C(16 歳未満，対照群)：18 例	移植 30 日前に 375mg/m^2 を 1 回投与 成人 ABO-I 群: 2 例のみ 2 回投与	成人患者において，移植 10 日前から Tac(トラフ値 20 ng/mL から 15 ng/mL), MMF(3g/日から 2g/日), PSL(移植後漸減)。	IA を実施。IVIG(0.5 g/kg) を移植 1 日前に 1 回投与。	感染症発現率：成人 ABO-I 群 40%(6 例/15 例), 成人 ABO-C 群 63.3%(19 例/30 例)に発現した。有意差はなかった。 感染症の内訳は，成人 ABO-I 群で，CMV 感染症 1 例，敗血症 1 例，尿路感染症 2 例，創感染 2 例，その他の感染症 4 例であった。 成人 ABO-C 群では，CMV 感染症 7 例，EBV 感染症 1 例，敗血症 6 例，尿路感染症 11 例，クロストリジウム・ディフィシル大腸炎 2 例，創感染 3 例，その他の感染症 3 例であった。 小児においては，ABO-I 群で 2 例に尿路感染症(BKV 関連腎症 1 例，敗血症 1 例)を認め，治療を行い回復した。 その他の有害事象として，小児 ABO-I 群で，膀胱機能障害，及び膀胱尿管逆流それぞれ 2 例，難治性尿管結石症，難治性リンパ嚢腫，及び温阻血時間の延長それぞれ 1 例認めた。
77	Transplantation 2007; 84(12 Suppl): S44-S47.	スウェーデン Genberg ら	ABO-I 群 15 例(年齢 35.1±14.3 歳) ABO-C 群 30 例(年齢 45.1±11.9 歳)	移植 30 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与	移植 10 日前から Tac，MMF，PSL を投与(用量記載なし)。	移植 6 日前，5 日前，2 日前，及び移植 1 日前に IA を実施。移植 1 日前に IVIG(0.5 g/kg) 投与。 移植 2 日後，5 日後，8 日後に	入院を要する感染症は，ABO-I 群で CMV 感染症 1 例，敗血症 1 例，尿路感染症 2 例，手術創感染 2 例に認めた。ABO-C 群では，CMV 感染症 7 例，EBV 感染症 1 例，敗血症 6 例，尿路感染症 11 例，クロストリジウム・ディフィシル大腸炎 1 例，手術創感染 3 例であった。それぞれの感染症の発現率に有意な差は認めなかった。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
						IA を実施。	
94	Transfus Apher Sci 2010; 43(2): 231-235.	スウェーデン Genberg ら	ABO-I 50 例	移植 30 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与	移植 13 日前から標準的維持免疫抑制として Tac，MMF，CS を投与。	移植前 6 日，5 日，2 日，1 日，移植後 2 日，5 日，8 日の計 7 回 IA を実施。 移植 1 日前又は移植当日に IVIG を投与。	重篤な副作用は観察されなかった。
34	Xenotransplantation 2006; 13(2): 141-147.	ドイツ Ahlenstiel ら	1 例 (8 歳)	移植 21 日前(初回 IA の 2 週前)に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 9 日前から Tac(トラフ値 15-20ng/mL),MMF(600-700mg/m^2/日), PSL(45mg/m^2)を投与。移植後から，Tac(移植 1.5 ヵ月までトラフ値 15-20ng/mL，移植 3.5 ヵ月まで 10-15ng/mL，移植 3.5 ヵ月以降 10ng/mL で維持投与), PSL(移植 1 週目 60mg/m^2，移植 2 週目 30mg/m^2，移植 3 週目 15mg/m^2，　移植 4 週後以降 12mg/m^2，　移植 8 週後以降 9mg/m^2，　移植 12 週後以降 6mg/m^2) を投与。	IA を移植前に 6 回，移植後に 3 回実施。 IVIG(0.5g/kg) を移植 1 日前に投与。	移植 6 ヵ月後に胃腸炎によるクレアチニンの上昇を認め，その後軽度の細菌皮膚感染症を認めた。さらに 5 ヵ月後，再び胃腸炎を認めた。移植 12 ヵ月後，それ以外の目立った感染症は認めなかった。
99	Xenotransplantation 2006; 13(2): 108-110.	ドイツ Donauer ら	11 例(平均 52 歳, 範囲 22-63 歳)	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 8 日前より MMF(2000 mg/日)，Tac(10 mg/日)，PDN (30 mg/日)を投与。移植後は施設の ABO-C 移植の投与方法に従って漸減。	本薬投与 3 週後に IA を 2 回実施。最後の IA 後に IVIG(0.5g/kg) を投与。	1 例が移植 4 週後にクロストリジウム･ディフィシルによる病的巨大結腸及びグラム陰性敗血症を誘発し，移植腎が機能している状態で死亡した。
67	Nephrol Dial Transplant 2007; 22(10): 3048-3051.	ドイツ Wilpert ら	22 例 (22-63 歳)	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	Tac，MPA，PDN を投与。	IA を実施。 移植 5 日前から移植 1 日前に IVIG (0.5g/kg) を投与。	1 例が移植 4 ヵ月後にクロストリジウム･ディフィシルによる敗血症で死亡した。 CNI 毒性は 3 例，BKV 腎症は 1 例に認めた。 2 例で無症候性の CMV 感染症を認めた。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
68	J Clin Apher 2007; 22(6): 314-322.	ドイツ Wilpert ら	27 例 (45±11 歳，範囲 22 歳-63 歳)	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 1 週前から Tac(トラフ値 12-15ng/mL), MPA(2g/日), PDN(30mg/日)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	IA を実施。 移植 5 日前から移植 1 日前に IVIG (0.5g/kg)を投与。	開始時の抗体価が高い群で，外科的手術や感染症の合併は高頻度で認めなかった。 重篤な有害事象は認めなかった。 無尿症の患者 1 名がクエン酸抗凝固療法中に追加の水分を投与したことにより，IA 後の血液ろ過をした。
69	Nephrol Dial Transplant 2010; 25(11): 3778-3786.	ドイツ Wilpert ら	ABO-I 群 40 例(平均 46 歳) ABO-C 群 43 例(平均 44 歳)	ABO-I 群に本薬 375 mg/m^2 を移植前 4 週以内に 1 回投与	移植の 7 日前から Tac(トラフ値 12-15 ng/mL，移植 3 ヵ月後から 4-8 ng/mL で維持投与)，MMF(2 g/日)又は MPA(1440 mg/日)及び PDN(30 mg/日，移植日 500 mg，移植 1 日後 250 mg，2 日後 100 mg，以降 15-20 mg/日まで漸減し、移植 3 ヵ月後から 5mg/日で維持投与)。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	抗体価が 4 倍以下となるまで移植前に IA を実施。 移植 5 日前から移植 1 日前に IVIG (0.5g/kg)を投与。 移植後は抗体価の上昇に応じて IA を追加で実施。	有害事象による死亡例は ABO-I 群で 1 例，ABO-C 群で 1 例認め，ABO-I 群は移植 115 日後にクロストリジウム・ディフィシル敗血症，ABO-C 群は移植 276 日後に食道がんで死亡した。 ABO-I 群での本薬の投与直後に発現した有害事象として，1 例に発汗，1 例に下痢及び発熱を認めた。 手術合併症として，ABO-I 群では，ABO-C 群と比較して，リンパ嚢腫が有意に高く発現した(要手術 11 例 28% vs 3 例 7%)が，生存率，移植腎生着率に影響はなく，移植後の血清クレアチニン，糸球体ろ過量あるいは尿蛋白にも両群間で差がなかった。出血は ABO-I 群 10 例 25%，ABO-C 群 5 例 11%に認めた。 二次癌は，ABO-I 群で 1 例(3%)に皮膚腫瘍，ABO-C 群で上皮性悪性腫瘍，及び PTLD を 1 例(2%)ずつに認めた。 入院を要する感染症は ABO-I 群で 9 例/40 例(23%), ABO-C 群で 13 例/43 例(30%)に認めた。その他の感染症として，ABO-I 群で，抗生物質の必要な再発尿路感染症，CMV 疾患，BKV 性腎症がそれぞれ 3 例/40 例(8%)，敗血症，ニューモシスティス肺炎がそれぞれ 1 例(3%)に発現した。ABO-C 群では抗生物質の必要な再発尿路感染症 4 例/43 例(9%), CMV 疾患 3 例/43 例(7%)，敗血症，BKV 腎症がそれぞれ 1 例/43 例(2%)に発現した。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
61	Nephrol Dial Transplant 2011; 26(12): 4124-4131.	ドイツ Habicht ら	ABO-I 群 21 例(平均 45.6 歳) ABO-C 群 47 例(平均 45.9 歳)	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 4 週前から Tac(トラフ値 10-12ng/mL，移植後 3 ヵ月間 8-12ng/mL，以降 6-10ng/mL)，MMF (2000mg/日)，PSL(0.3mg/kg)を投与。 MP(術中 500mg，移植 1 日後 250mg，移植 6 カ月後以降 5mg/日へ漸減)を投与。	IA を実施し，抗体価を 8 倍以下とした。 IVIG(30g)を移植 2-1 日前に投与。	CMV，HSV，VZV，及び BKV を含むウイルス感染症の発現は，ABO-I 群(50%)で ABO-C 群(21%)と比較して有意に高かった(P=0.038)。 CMV 感染症(ABO-I 群 3 例，ABO-C 群 3 例，以下同順)，単純ヘルペス感染症(2 例，2 例)，水痘帯状疱疹(2 例，0 例)，BKV 感染症(5 例，4 例)。 入院を要する細菌感染症で主なものは，肺炎が ABO-I 群 5%，ABO-C 群 4%，尿性敗血症が ABO-I 群 10%，ABO-C 群 6.3%であり，有意な差は認めなかった。 ABO-I 群の 1 例が移植 10 日後に移植臓器の機能を保ったまま肺塞栓で，ABO-C 群で 1 例が移植 18 ヵ月後に重篤な H1N1 感染症により死亡した。
100	Transpl Infect Dis 2011; 13(3): 278-384.	ドイツ Geyer ら	1 例 (39 歳) 2 度目の腎移植時に使用	移植前に 1 回投与(投与量不明) 蛋白尿を伴う糸球体症に対する治療的単回投与(投与量不明)	BXM を投与。 移植後に PDN，MPA，Tac，sirolimus(急性細胞性拒絶反応時)を投与。	IA を 10 回実施。 IVIG(1 回)を投与。	移植 21 ヵ月後，MRI 検査により肝臓の腫瘍確認。多胞性エキノコックス症と診断され，膿胞部を外科的切除。
109	Pediatr Nephrol 2013; 28(2): 327-332.	ドイツ Schaefer ら	3 例 ①1.9 歳 ②18.2 歳 ③19.7 歳	移植 44，24，1 日前に 375mg/m^2 を各 1 回投与	移植前初回 IA 実施時から MP，Tac(トラフ値 10–12ng/mL)，MMF(トラフ値 1.5-4mg/L),を投与。 BXM(体重 35kg 以下で 10mg，35kg 以上で 20mg)を移植前及び移植 4 日後に投与。	IA を実施。 IVIG(0.5g/kg,)を移植日に投与。	2 例(②及び③)で移植後の出血を認め，②は輸血を繰り返し，③は再置換術を行った。
103	Transfus Apher Sci 2014; 50(2): 263-266.	ドイツ Hickstein ら	1 例 (32 歳)	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 1 週前から PSL，MMF，Tac を投与。 BXM を移植当日及び移植 4 日後に投与。	IA を移植 7, 6, 5, 3, 1 日前に計 5 回，移植 1 日後に 1 回実施。 IVIG(0.5g/kg)を移植 1 日前に投与。	移植 9 日後に手術部位の出血のため再手術を行い，以降安定し移植後 500 日まで有害事象なし。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
115	J Formos Med Assoc 2006; 105(9): 775-779.	台湾 Tsai ら	1 例 (27 歳)	移植当日に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 7 日前から Tac(0.2mg/kg/日，トラフ値 10ng/mL), MMF(2g/日), MP(80mg/日から漸減)。 有害事象のため，移植 10 日後に MMF から sirolimus に変更。	DFPP を 6 回実施。	移植後に激しい心窩部痛と嘔吐が認められた。MMF から sirolimus に変更し治療。
173	Int J Artif Organs 2009; 32(5): 308-309.	台湾 Tsai ら	2 例 (HCV 陽性， 症例 1 : 38 歳， 症例 2 : 51 歳)	移植 14 日前，移植再灌流 1 時間前に 200mg/body を投与	CyA，MMF，MP を投与。	DFPP を 4 回実施。	症例 1 : 移植後 ALT 値安定，HCV RNA は，移植 1 ヵ月は低下し，以降 12 ヵ月後まで上昇。 症例 2 : 移植 1 週間後から ALT 値，HCV RNA とも急激に上昇。ALT6 ヵ月後一旦下がるも以降上昇。
97	Med J Aust 2007; 187(5): 306-308	オーストラリア Cohney ら	1 例 (24 歳)	移植 5 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植前から MMF(2000mg/日，移植 1 ヵ月後まで 1500mg/日，移植 20 ヵ月後に 1000mg/日), Tac(トラフ値 8–12ng/mL，移植 1 ヵ月後まで 5-8ng/mL，移植 20 ヵ月後に 3-6ng/mL), PSL (25mg/日，移植 1 ヵ月後まで 15 mg/日，移植 20 ヵ月後時点で 5mg/日まで漸減) , daclizumab (移植当日)を投与。	移植前に IA を 5 回, PP を 9 回実施。 移植後は IA を 1 回, PP を 2 回実施。 IVIG(0.5g/kg)を移植 1 日前に投与。	日和見感染症や予期せぬ入院はなかった。
102	Wien Klin Wochenschr 2009; 121(7-8): 247-255.	オーストリア Haidinger ら	4 例 (25-66 歳)	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 14 日前から Tac (0.15mg/kg/日，トラフ値 12-15 ng/mL), MMF(2g/日), PSL(25mg/日)を投与。 移植日に DX(40mg)を投与。 移植後は Tac(移植 3 ヵ月後にトラフ値 7.5-10ng/mL まで漸減), PSL (移植 1 週目は 20mg/日，その後 10mg 以下に漸減)を投与。	IA を実施。 IVIG (0.5g/kg)を移植 6 日前から 4 日前に 1 回投与。	追跡期間中に重篤な感染合併症は認めなかった。 尿路感染症 3 例，BKV 血症 2 例，リンパ嚢腫 2 例，下痢 2 例，創感染 1 例，CMV 抗原血症 1 例が認められた。
106	Nephrol Dial Transplant 2010; 25(1): 310-313.	デンマーク Just ら	1 例 (54 歳) (本薬投与後	移植 42 日前に 1 回投与	移植 18 日前より Tac，MMF，PSL を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び	IA を移植前に 7 回，移植後に 3 回実施。	本薬投与 24 時間後に無菌性腹膜炎を認めた。 移植 34 日後下痢。 移植 42 日後以降拒絶反応にともなう軽度の発

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
			抗 B 抗体価上昇(512-1000 倍)により移植延期)		移植 4 日後に投与。	IVIG 移植日に 1 回実施。	熱，血尿，腹痛，乏尿。
110	Dan Med Bull 2010; 57(10): A4197.	デンマーク Schousboe ら	11 例	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 14 日前に Tac(0.25mg/kg/日，トラフ値 15ng/mL 維持，移植 1 ヵ月後 10ng/mL，2 ヵ月後 5ng/mL)，MMF (2g/日，移植 3 ヵ月後 1g/日へ減量)，PSL(30mg/日，移植当日 100mg, 以降 10mg/日ずつ漸減し移植 1 ヵ月後まで 20mg/日で維持，移植 2 ヵ月後から 15 mg/日，移植 3 ヵ月後から 10 mg/日とし, 移植 6 ヵ月後に中止)を投与。	IA を移植 5, 4, 1 日前に 3 回実施。 IVIG(0.5g/kg)を投与。	1 例が心筋梗塞により, 移植 3 日後に死亡した(移植腎の機能は維持されていた)。 CMV 陽性ドナーから移植された CMV 陰性レシピエント 2 例で，CMV 抗原血症を認め，1 例でバルガンシクロビルの投与を行った。
105	Xenotransplantation 2006; 13(2): 123-125.	マケドニア Ivanovski ら	2 例 (18 歳，52 歳)	移植 15- 10 日前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 7 日前より CyA を投与。移植後は CyA，MMF，PSL，daclizumab(2 週間ごとに合計 5 回)を投与した。	PP を 4-5 回実施。 IVIG(0.5g/kg)を移植 1 日前に投与。 腹腔鏡下脾摘を実施。	両例に平均 1 回の消化管出血と一時的な発熱数件が両例に認められたが，いずれも自然治癒。
104	Vojnosanit Pregl 2009; 66(2): 117-122.	セルビア Ignjatović ら	12 例 (平均 40.17 歳，29-59 歳)	移植 14 日前に 375mg/m^2 を 1 回投与。	移植 7 日前から，PSL(0.5mg/kg，移植後漸減)，MMF(1g/日, 移植後 2g/日から 1g/日へ減量)，Tac(トラフ値 15-20ng/mL)を投与。 移植 1 日前から Daclizumab(2mg/kg，移植 13 日後に 1mg/kg，4 例のみ)を投与。	移植 7 日前から PP，IA を実施。	1 例で腹壁からの出血により濾過赤血球, 及びドナー型の新鮮凍結血漿の大量輸液が必要になった。その症例は尿貯留腫，及び急性腎盂腎炎を繰り返していたが，手術により回復した。 1 例で術中の出血と緑膿菌感染による敗血症と多臓器不全を併発し 6 日以内に移植腎の機能喪失。 尿路感染症を全例に確認。 CMV の再活性化 4 例は gancyclovir により治療。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
							CMV の初感染 1 例は gancyclovir, 及び acyclovir により治療。
116	Transplant Proc 2012; 44(6): 1703-1705.	トルコ Tuncer ら	5 例 (21-58 歳)	移植 4-3 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 7 日前から Tac (0.15mg/kg)，MMF(2g/日), simvastatin(20mg/日)を投与。	IA を実施。	1 例が急性心筋梗塞で死亡した。
113	Pediatr Transplant 2014; 18(3): E74-E76.	英国 Thalgahagoda ら	1 例 (12 歳)	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 7 日前から PSL(移植前 30mg/m^2，移植後 60mg/m^2 から 6 週後 10mg/m^2 まで漸減, 3 ヵ月後中止), MMF(1200mg/m^2/日)，Tac (移植 3 週後まで 0.3mg/kg/日，トラフ値 10-15μg/L，以降 4-8μg/L)，MP(移植術中 600mg/m^2)を投与。	移植 7 日前に DFPP を実施。IVIG(0.5g/kg)を移植当日に投与。	感染合併症あるいは他の合併症に起因する入院はなし。
76	Transpl Int 2014; 27(2): 187-196.	英国 Barnett ら	ABO-I：62 例 (平均 46.7 歳, 男女 35:27, 追跡期間中央値 779 日, 本薬投与は 52 例) ABO-C：167 例(平均 42.9 歳，男女 102:65，追跡期間中央値 1018 日)	【ABO-I　2008 年以前】 移植 4 週前 375 mg/m^2 【ABO-I　2008 年-2009 年】 抗 A 抗 B 抗体価 が 8 倍以下では本薬投与せず。抗体価が 16-64 倍では本薬 375 mg/m^2 投与及び DFPP 施行。抗体価が 64 倍より高値では本薬 375 mg/m^2 投与及び IA 施行。 【ABO-I　2009 年-2010 年】 抗 A 抗 B 抗体価が 8 倍未満では本薬投与せず。抗体価 8 倍では本薬 375 mg/m^2 投与。抗体価が 16-64 倍では本薬 375 mg/m^2 投与及び DFPP 施	【ABO-I 2009 年以前】 移植 1 週前より Tac，MMF を投与。また，BXM，ステロイドを投与。 【ABO-I 2009 年-2010 年】 移植 1 週前より Tac，MMF を投与。また，BXM，MP，ステロイドを投与。	【ABO-I 2008 年以前】 移植 4 週前に IVIG(0.5 g/kg), 移植前後に IA を実施。 【ABO-I 2008 年-2010 年】 移植前後に IA を実施。	【ABO-I】 死亡 4 例(全て腎機能保持)あり，理由は以下のとおり。 1．PTLD 確認の骨髄生検の合併症として重度の出血に続く敗血症のため。本患者は移植前に本薬投与及び抗体除去実施なし。 2．ニューモシスティスカリニ肺炎(移植後 205 日)のため。本患者は移植前に本薬 3 回投与，IVIG1 コース，抗体除去計 18 サイクル実施。 3．ニューモシスティスカリニ肺炎(移植後 222 日)のため。本患者は本薬 1 回投与，抗体除去 4 サイクル実施。 4．ニューモシスティスカリニ肺炎(移植後 629 日)のため。本患者は本薬 1 回投与，抗体除去 3 サイクル実施。 【ABO-C】 死亡 4 例(全て腎機能保持)あり，理由は以下のとおり。 1．重度の肺静脈塞栓(移植後 248 日)のため。 2．外陰部の扁平上皮がんの再発転移(移植後

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
				行。抗体価が 64 倍より高値では本薬 375 mg/m^2 投与及び IA 施行。			866 日)のため。 3．多形性膠芽腫(移植後 1449 日)のため。 4．食道腺がん(移植後 2001 日)のため。
98	BMC Nephrol 2014; 15: 31.	オランダ de Weerd ら	1 例 (58 歳)	移植 4 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 14 日前から PDN(20mg/日)，MMF(2000mg/日)，Tac (0.2mg/kg/日)を投与。 移植後は，Tac (8mg/日)，MMF(2000mg/日)，PDN(20mg/日)を投与。	移植前に IA 及び PP を 5 回実施。 IVIG(0.5g/kg)を移植 1 日前に投与。	入院中に下痢，尿路感染症を認め、ciprofloxacin にて治療。 移植 7 週後に発熱，及び軟便で入院，糖尿病を認めたため，静注インスリンを開始。また，多数の小型腫瘍による腎盂腎炎を伴う移植臓器の肥大が確認されたため，薬剤療法を実施。 移植 11 週後に発熱，頻脈，疼痛を認め，血液培養によりセラチアマルセセンス陽性を認め，その 5 日後にクレアチニン上昇，水分貯留，拡張期血圧の測定不能等を伴う拒絶反応を認めた。
71	J Transplant 2014; 913902.	オランダ van Agteren ら	ABO-I 50 例 年齢(平均 54 歳，範囲 22-75 歳)	移植 1 ヵ月前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 2 週前から MPA(2000 mg/日)，Tac(トラフ値 10-15 mg/L)，PDN(20 mg/日)を投与。	抗体価が 8 倍以下となるまで移植前に IA を実施。 IVIG(0.5g/kg)を投与。	ABO-I プロトコルに関連する有害事象は認められなかった。 ABO-I 群で自殺，及び嵌頓ヘルニアによる腹部敗血症でそれぞれ 1 例が死亡した。 ABO-I 群の移植後ウイルス感染症は，CMV(2 例)，BKV (3 例)，帯状疱疹ウイルス(3 例)が原因であった。さらにニューモシスティスカリニ肺炎が 1 例報告された。これらの感染症の頻度は，ABO-C プログラムの範囲内であり，本薬や IVIG の使用に関連するものではない。
64	Nefrologia 2010; 30: 54-63.	スペイン Oppenheimer ら	11 例(平均年齢 44.4±14.1 歳，範囲 26-70 歳)	旧プロトコル：移植 8 日前に 375mg/m^2 を投与。 新プロトコル：旧プロトコルより早い時期に投与。	Tac 及び PDN を移植日から，MMF 又は MPA を移植前から投与。BXM 又は ATG を状況に合わせて使用する。	旧プロトコル：移植前に 4 回の IA を実施し，移植 1 日前の IA 実施前に IVIG(500mg/kg)を 1 回投与。 移植後は最初の 1 週間に IA を 3 回実施。	1 例が移植 3 日後に手術時血管吻合の縫合不全により誘発されたと考えられる血液量減少性ショックで死亡。 観察期間中，9 例に感染症が認められ，尿路感染症が 6 件で最も多かった。原因菌として，大腸菌，シトロバクター - フロインディ，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌，エンテロコッカス - フェシウム，緑膿菌，エンテロバクター・アエロゲネス，クレブシエラ・ニューモニエが認められた。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
						新プロトコル:移植前に IA を 5 回実施。移植 4 日前に IVIG(250mg/kg)を 2 回投与。	CMV 感染症が 1 例に認められ，同一症例でポリオーマウイルス抗原陽性が認められたが腎疾患は認めなかった。 移植直後に皮膚単純ヘルペスウイルス感染症と，移植 25 ヵ月後に帯状疱疹性髄膜炎が認められた。
75	Nephron Extra 2012; 2(1): 66-75.	韓国 Baek ら	①ABO-I 及び HLAi 群：67 例(平均 44.88 歳，うち ABO-I 46 例) ②ABO-C 群：87 例(平均 42.72 歳)	①移植 10-7 日前に 200mg(33 例)又は 500mg(PCM 47 例)を 1 回投与(投与は全 80 例，選択基準により 13 例を評価から除外)	①移植 10-7 日前に Tac(0.1mg/kg/日，トラフ値 5-10ng/mL で維持)，MMF (1.5g/日，移植 30 日後 1g/日へ減量)，MP(16mg/日，移植当日より 500mg，移植 30 日後 12-16mg/日に減量，8mg/日で維持)。 ②移植 3-2 日前から Tac，MMF，MP を投与。 ①②とも移植当日及び移植 4 日後に BXM を投与。	①PP(1-6 回，抗体価 1：4 以下になるか，T フローサイト陰性になるまで)を実施。	グループ 1 の 3 例が泌尿器敗血症に関連する敗血症性ショック，真菌感染性心内膜炎，代謝性アシドーシスによりそれぞれ 1 例ずつ死亡。 感染症(35 例 52.2% vs 35 例 40.2%，グループ 1 vs グループ 2，以下同順)，CMV 感染症(11 例 16.4% vs 5 例 5.7%), BKV 感染症(9 例 13.4% vs 7 例 8%)，尿路感染症(6 例 9% vs 14 例 16.1%)，肺炎(6 例 9.0% vs 1 例 1.1%), 敗血症 4 例 6% vs 2 例 2.3%)が発現した。CMV 感染症及び肺炎で有意な差を認めた。 重篤な有害事象は本薬投与後の腎移植で高くなる傾向があったが移植後早期に MMF の減量を行うことで対処可能であった。 グループ 1 で，移植 8 ヵ月後に皮膚の扁平上皮細胞がん，及び移植 5 ヵ月後に副甲状腺がんをそれぞれ 1 例に認めた。
7	Ren Fail 2012; 34(8): 974-979.	韓国 Chung ら	32 例 ①標準用量群(PRA が 50%超，再移植，AB 型からO型への移植)：15 例(年齢 46.5 歳) ②低用量群：17 例(年齢 41.4 歳)	移植 30 日前に 1 回投与 ①標準用量群:375mg/m^2 を 1 回投与 ②低用量群：100mg/m^2 を 1 回投与	移植 7 日前から Tac，MMF，ステロイドを投与。 BXM 20mg を移植当日及び移植 4 日後に投与。	PP を実施 IVIG を投与	①4 例/14 例(28.6%)に 6 件, ②4 例/17 例(23.5%)に 4 件の感染症が発現した。 ①は，1 例に CMV 感染症及び細菌感染症，1 例に CMV 抗原血症及び BKV 抗原血症，その他の感染症 2 例に発現した。 ②は，CMV 感染症 1 例，BKV 感染症 1 例，細菌感染症 1 例，真菌感染症 1 例に発現した。 移植後の出血は両群で 2 例ずつ発現した(① 14.3% vs ②11.8%)。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
174	Ren Fail 2011; 33(2): 150-158.	韓国 Chung ら	14 例(低抗体価群 6 例，高抗体価群 8 例)	高抗体価群 ①移植 30 日前に 375 mg/m^2 を 1 回：3 例 ②移植 30 日前及び 7 日前に 375 mg/m^2 を 2 回：2 例 ③移植 30 日前に 100 mg/m^2 を 1 回：2 例 ④移植 30 日前に 375 mg/m^2 を 1 回，及び Bortezomib を 2 回：1 例 低抗体価群 ⑤移植 30 日前に 375 mg/m^2 を 1 回：2 例 ⑥移植 30 日前及び 7 日前に 375 mg/m^2 を 2 回：1 例 ⑦移植 30 日前に 100 mg/m^2 を 1 回：3 例	移植 7 日前より Tac(0.1 mg/kg/日，トラフ値 10-15 mg/mL)，MMF(2 g/日)，PSL(30 mg)を投与。 BXM(20 mg)を移植日及び移植 4 日後に投与。	移植 20-15 日前から PP を実施。 IVIG(200mg/kg)を投与。抗体価が 32 倍に到達しない場合，追加で PP を実施及び IVIG を投与。移植後は抗体価が 32 倍を超えたときのみ実施。	②で 1 例 2 件にウイルス感染症を認めた。1 件は CMV 感染症であり，ガンシクロビルの投与で回復した。1 件はヘルペスによる歯肉炎でありアシクロビルの投与で回復した。 ②及び⑦1 例ずつに出血を認めた。⑦の 1 例はコントロールできたが，②の 1 例はコントロールできずに，移植 23 日後に移植腎を摘出した。
62	Clin Transplant 2013; 27(6): 875-881.	韓国 Kong ら	ABO-I 118 例	投与量： 375 mg/ m^2 又は 500 mg/body：62 例，100 mg/m^2 又は 200 mg/body：56 例 投与時期： 移植 1 ヵ月前：53 例(45%)，移植前 PP 開始の 2-1 週前：52 例(44%)，移植 2-1 日前：13 例(11%)	移植前： PP 時より Tac(トラフ値 8-12 ng/mL，移植 1 ヵ月後まで)，又は CyA(それぞれ 96%, 4%)。 MMF(1.5g/日，移植 1 ヵ月後まで)を投与。 IL-2R 阻害剤(97%)又は ATG(3%)を投与。	PP を実施(移植日の抗 A 抗 B 抗体価は 8 倍あるいは 16 倍まで低下，及び移植後)。 IVIG (100 又は 200 mg/kg)を投与。	尿路感染症が 6 例に発現し，そのうち 1 例が死亡した。 細菌性肺炎 3 例，ニューモシスティス肺炎 2 例，肺結核 2 例，帯状疱疹 4 例，CMV 疾患 1 例，PVN4 例に発現した。 また，1 例で移植 10 ヵ月後に PML を発症したが，免疫抑制剤の減量後に神経症状が改善した。 9 例にリンパ嚢腫が発現し，2 例は腹膜開窓術施行により管理された。1 例が Tac に起因する白質脳症で，投与量減量後に改善した。 1 例で移植 19 ヵ月後に FSGS が再発したが，追加で本薬を投与し，蛋白尿は完全寛解した。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
101	Exp Clin Transplant 2014; 12(5): 401-404.	韓国 Han ら	13 例	移植 2 週前に 200 mg/m^2 を 1 回投与	移植 2 週前に MMF(体重 ＞60 kg の場合 2.0 g/日，体重 ＜60 kg の場合 1.5 g/日)。移植 10 日前から Tac(0.1 mg/kg/日)，CS(0.5 mg/kg/日)を投与。	移植 10 日前から DFPP を抗 A/抗 B 抗体価が 1:8 より下がるまで実施。	移植後の出血 1 例を除いて外科合併症は認められなかった。
70	J Clin Apher 2014; 29(5): 243-250.	韓国 Won ら	ABO-I 95 例(範囲 44.6±12.1 歳)	初回 PP の 6-2 日前に投与：42 例 初回 PP の 18-7 日前に投与：53 例 78 例が 200 mg/body，17 例が 500 mg/body を 1 回投与	移植 10-7 日前から Tac(0.1 mg/kg/日，トラフ値 5-10 ng/mL)，MMF(1.5 g/日，移植 1 ヵ月後 1 g/日に減量)，ステロイド(16 mg/日，移植中 500 mg/日，以降漸減し移植 1 ヵ月後から 8 mg/日)を投与。 BXM 20mg/日を移植当日及び移植 4 日後に投与。	抗体価が 4 倍以下となるまで移植前に PP を実施。 移植前 PP は 4.2±1.5 回(範囲 1-12 回)実施。 移植後に PP を実施した患者は 22 例。	本薬を 500mg 投与した患者は 200mg 投与した患者より有意に多く感染症の発現が認められた(8 例/17 例(47.1%)vs 11 例/78 例(8.2%)，P=0.005)。 CNI の毒性が 3 例(3.2%)に認められた。 感染症の発現は 20 例(21.1%)であり，内訳は CMV 感染症が 10 例(10.5%)，BKV 感染症が 7 例(7.4%)，ニューモシスティス肺炎が 2 例(2.1%)，敗血症が 5 例(5.3%)であった。 敗血症で 3 例，技術的問題による血管のねじれで 1 例が死亡した。
111	Transplant Proc 2014 Sep; 46(7): 2209-2213.	イタリア Silvestre ら	10 例	移植 1 ヵ月前に 375 mg/m^2 を 1 回投与	初回 PP 時から Tac(0.1 mg/kg/日，トラフ値 12-15 ng/mL)，MMF(2 g/日)を投与。移植当日に MP500 mg，BXM 20 mg を投与。1 例のみ，ドナー特異的抗体存在のため，導入治療として ATG(2 mg/kg)を投与した。	PP を実施。	1 例で BKV 感染症を発現し，免疫抑制剤の減量で対応した。
90	Transplant Proc 2013; 45(4): 1423-1426.	サウジアラビア Al Meshari ら	124 例 (HLAi ：85 例，ABO-I：39 例，男女 57:67，年齢中央値 43 歳，範囲 15-83 歳，HCV+ 10 例，≥3 HLA ミスマッチ	①高リスク患者：DSA，T 細胞 CDC CXM 陽性，あるいは先の抗原曝露を伴う再移植で FCXM 陽性 ②中程度リスク患者：DSA，T 及び／又は B 細胞 FCXM 陽性 ③低リスク患者：DSA のみ	全ての脱感作患者：導入として MP，ATG を静注投与，以降 Tac，MMF，PSL を維持投与。	【HLAi 患者】 ①治療目標は T 細胞 CDC CXM あるいは B 細胞 CXM CS が 250 より低値。移植 14 日前から移植 1 日前まで IVIG(100 mg/kg)を伴う	HLAi 移植を含む 124 例において， 自動車事故，及び脳卒中それぞれ 1 例で移植腎が生存したまま，患者が死亡した。 腎静脈血栓症 1 例，体液量減少 1 例で移植片を損失した。 CMV 感染症及び BKV 感染症の発現は認められなかった。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
			79 例 ， Pre-emptive 16 例, 移植>1 が 25 例，初回移植 99 例)。 ①高リスク患者 61 例 (49%) ②中程度リスク患者 42 例(34%) ③低リスク患者 21 例 (17%)	【HLAi 患者】 ①，②の患者で移植 14 日前までに 500 mg/body を単回投与 【ABO-I 患者】 移植 7 日前までに 500mg/body を単回投与		PP。 移植 1 日前から移植 1 日後まで IVIG(2.0 g/kg)。 ②移植 2 日前から移植当日まで IVIG(2.0 g/kg)。 ③移植 1 日前から移植当日まで IVIG(1.0 g/kg)。 【ABO-I 患者】 移植 7 日前から移植当日：目標は同種凝集素価≤4 で，IVIG(100 mg/kg)を伴う PP を施行。 移植当日から 14 日後:目標は同種凝集素価≤8 で, IVIG(100 mg/kg)を伴う PP を施行，最後に 2 週間 IVIG(2.0 g/kg)を投与。	
2	Nephrology Dialysis Transplantation 2009; 24:	スイス Oettl ら	10 例 (34-70 歳)	移植 4 週前に 375 mg/m^2 を 1 回投与	移植 14 日前から Tac(0.2mg/kg/日), MMF(2000mg/日,又は体重 50kg 未満の場合 1000mg/日),	IA を実施 IVIG (0.5g/kg) を移植 1 日前に投与。	7 例が血液中でポリオーマ BKV 複製が陽性であったが，ポリオーマに起因する腎症は認められなかった。

付録 2.7.4.7-1　ABO 血液型不適合腎移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
	298-303				PDN(30mg/日)を投与。 BXM 20mg を移植当日及び移植 4 日後に投与。		

略語：ABO-C, ABO 血液型適合移植; ABO-I, ABO 血液型不適合移植; ABO-Id/C, ABO 血液型一致又は適合移植; ALG, 抗リンパ球グロブリン; ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; AMR, 抗体関連型拒絶反応; ATG, 抗胸腺細胞グロブリン; AUC, 血中濃度曲線下面積; AZ, アザチオプリン; BAFF, B 細胞活性化因子; BKV, BK ウイルス; BXM, バシリキシマブ; CDC, 補体依存性細胞傷害作用; CKD5, 慢性腎臓病ステージ 5; CMV, サイトメガロウイルス; CNI, カルシニューリン阻害剤; CPA, シクロホスファミド; CS, コルチコステロイド; CXM, クロスマッチ試験; CyA, シクロスポリン A; DFPP, 二重膜濾過血漿交換; DS, 脱感作; DSA, ドナー特異的抗体; DSG, 15-デオシキスパーガリン; DX, デキサメタゾン; EBV, EB ウイルス; EVR, エベロリムス; FCXM, フローサイトクロスマッチ試験; FOY, ガベキサートメシル酸塩; FSGS, 巣状分節状糸球体硬化症; G-CSF, 顆粒球コロニー刺激因子; HBc, B 型肝炎ウイルス核; HBs, B 型肝炎ウイルス表面; HBV, B 型肝炎ウイルス; HCV, C 型肝炎ウイルス; HLA, ヒト白血球抗原; HLAi, HLA 抗体陽性; HSV, 単純ヘルペスウイルス; IA, 免疫吸着; Ig, 免疫グロブリン; IL-2R, 可溶性インターロイキン-2 受容体; IVIG, 静注免疫グロブリン; LON, 遅発性好中球減少; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; MP, メチルプレドニゾロン; MPA, ミコフェノール酸; MRI, 核磁気共鳴画像法; MRSA, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌; MRSE, メチシリン耐性表皮ブドウ球菌; Mz, ミゾリビン; NDS, 非脱感作; NM, ナファモスタットメシル酸塩; PCI, 経皮的冠動脈形成術; PCM, クロスマッチ陽性; PDN, プレドニゾン; PML, 進行性多巣性白質脳症; PP, 血漿交換法; PRA, パネル反応性抗体; PSL, プレドニゾロン/プレドニン; PTLD, 移植後リンパ増殖性疾患; PTDM, 移植後糖尿病; PVN, ポリオーマウイルス腎症; RDT, 血縁者間移植; RIT, リツキシマブ(本薬); Tac, タクロリムス; VZV, 水痘帯状疱疹ウイルス

付録 2.7.4.7-2　ABO 血液型不適合肝移植の公表論文一覧

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
30	Clin Transplant 2007; 21(1): 24-31.	日本 Usui ら	3 例 症例 1(60 歳) 症例 2(25 歳) 症例 3(58 歳)	移植 21 日前，14 日前，7 日前に 375mg/m^2 を計 3 回	移植後から Tac，MMF(1500mg/日)，MP(再灌流前 10mg/kg，移植 1-3 日後 1mg/kg/日，移植 4-6 日後 0.5mg/kg/日，その後 PSL を移植 7 日後 0.5mg/kg/日，以降 1 ヵ月後に 0.1mg/kg/日まで漸減)を投与。 動注療法：PGE1(0.01γ)，MP(移植 1 週後まで 125mg/日，2 週後まで 50mg/日)，ヘパリン(5000IU/kg/h) を施行 門注療法：protease inhibitor(2-3 週間)を投与。	PP(3 回)を実施。 脾摘を施行。	①CMV 感染症を認めた。 ②CMV 感染症を認めた。 MRSA 陽性の腹腔内膿瘍を発現したが，腹腔内ドレナージにて回復した。 ③CMV 感染症を認めた。 移植 3 週後に CMV 及びニューモシスティスカリニ感染による重篤な肺炎を発現し，ガンシクロビル及びスルファメトキサゾールトリメトプリムにより回復したが，その後骨髄抑制を発現し，移植 2 ヵ月後に腹腔内膿瘍による敗血症のため死亡。
167	Transplant Proc 2008; 40(8): 2497-500.	日本 Matsuno ら	5 例 (肝細胞癌患者 8 例中本薬投与，年齢 47-66 歳)	移植 7 日前に 500mg/body を 1 回	移植 7 日前から MMF(1000-1500mg/日)を投与。移植日から Tac(トラフ値 15ng/mL，移植 8 日後から 10-15ng/mL，移植 22 日後以降 5-10ng/mL)，MP(48mg/日，移植 1 ヵ月後から 10mg/日まで減量)を投与。 動注療法：PGE1(0.005-0.01μg/kg/分，移植日から移植 14 日後まで)を施行。	PP を実施。 脾摘を施行(5 例中 4 例)。	顕著な血液毒性は認められなかった。5 例中 2 例で血管内血栓が発現したが，放射線治療にて回復した。1 例に肝臓及び骨髄の腫瘍再発が認められ，移植 6 ヵ月後に死亡した。

付録 2.7.4.7-2　ABO 血液型不適合肝移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
171	臨床外科 2009; 64: 107-111.	日本 吉松ら	1 例 (年齢 21 歳)	移植 3 日前及び移植再灌流後後の 計 2 回投与	BXM を移植再灌流後及び移植 4 日後に投与。 MMF，Tac，MP，PSL を投与。 (詳細記載はなし)	PP(3 回)を実施。 脾摘を施行。	移植 19 日後に CMV 抗原陽性(ガンシクロビルにより治療)。 移植 67 日後に CMV 腸炎及び CMV 肺炎を発現(ガンシクロビル及び免疫抑制剤の減量により回復)。 移植 181 日後に再度 CMV 抗原陽性(ガンシクロビルを投与したが紅斑が認められ，ガンシクロビル投与を中止することで軽快)。CMV 抗原も著明に低下。 移植 8 ヵ月後に再度 CMV 抗原が上昇(ヒト免疫グロブリンにより陰性化)
31	Transplantation 2009; 88(3): 303-307.	日本 Ikegami ら	5 例 (年齢 20-55 歳) (全 7 例中の本薬投与)	375mg/m^2 を 1 回投与 移植 3 日前：2 例 移植 22 日前：1 例 移植-29 日前：1 例 移植-36 日前：1 例	移植 7 日前から MMF(2g/日，移植後から 3g/日，以降 2g/日に減量)，移植後 3 日以内から Tac(1 ヵ月目 12-15 ng/mL，以降数ヵ月 8-10ng/mL 漸減)又は CyA(1 ヵ月目 200-250 ng/mL，以降数ヵ月 100-150ng/mL 漸減)を投与。移植後から MP(再灌流後 1g，移植 10 日後から 200mg，以降 40mg に漸減)，その後 PSL(20mg から漸減，移植 6 ヵ月以内中止) を投与。 門注療法(1 例，移植後 14 日間)：NM (200mg/日)，PGE1(500mg/日)，MP (50mg/日)を施行。	PP を実施。 脾摘(全例)を施行。 IVIG(4 例，2-5 回)。	GLI を行わず，IVIG 療法を行った 4 例中(全例で本薬投与)CMV 感染症 3 例。 GLI を行った 3 例中(本薬投与 1 例)，CMV 感染症 2 例，敗血症 2 例。
18	Transplantation 2011; 92(10): 1134-1139.	日本 Uchiyama ら	15 例	移植 21 日前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 7 日前から MMF(1000mg/日)を投与。 再灌流時から MP(1000mg 日，移植当日から 20mg/日へ漸減)，移植 1 日後から	PP を実施。 脾摘を施行。 IVIG(600mg/kg/日)を 6 例に投与。	CMV 抗原血症 57.1%。 移植前の PP 後にカテーテル関連敗血症を 2 例に認め，移植を延期した。 移植 9 ヵ月後に事故により 1 例が死亡。

付録 2.7.4.7-2　ABO 血液型不適合肝移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
					Tac(トラフ値 10ng/mL)又は CyA(トラフ値 200ng/mL)を投与。		
42	Clin Transplant 2013; 27(2): 227-231.	日本 Soejima ら	7 例 (年齢 25-69 歳)	移植 4-2 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 7 日前から MMF(1-2g/日)，Tac(トラフ値，移植 1 ヵ月後まで 10-15ng/mL，3 ヵ月後まで 10ng/mL，1 年後まで 5-8ng/mL)，ステロイド(1000mg，以降 20mg/日まで漸減し，移植 6-12 ヵ月後に中止)を投与。	PP(3-5 回)を実施。 脾摘を施行。	HCV の再発 1 例。 CMV 抗原血症 2 例(ガンシクロビル治療)。 他の合併症として胆管吻合部狭窄及び遅発性門脈血栓症がそれぞれ 1 例。
149	ABO 血液型不適合移植の新戦略-2013- 2013; 55-62.	日本 副島ら	本薬投与 例：15 例 2001-2005 年： 1 例(21 歳) 2007-2008 年： 4 例(20-47 歳) 2009 年以降 10 例(25-69 歳)	2001-2005 年 投与時期不明 2007-2008 年 移植 21 日前に 375 mg/m^2 を投与：3 例。 移植 4 日前及び当日に 375 mg/m^2 を 2 回投与：1 例(劇症肝炎症例のため)。 2009 年以降 移植 3-2 週間前に 375mg/m^2 を投与。	2001-2005 年 動注療法実施。 2007-2008 年，2009 年以降 移植 7 日前から MMF(1-2g/日)，CNI(Tac 又は CyA)，ステロイド(1g-20mg/日，移植当日から漸減)。	2001-2005 年 PP を実施。 脾摘を施行 2007-2008 年 PP を実施。 脾摘を施行 IVIG(0.8g/kg，移植後 2 日間)を投与。 2009 年以降 PP を実施。 脾摘を施行。	2001-2005 年：肝動脈乖離，血栓症を発症し，移植 16 日後にカテーテル抜去及び肝動脈再建。 2007-2008 年 記載無し（安全性の集計の対象としない）。 2009 年以降：胆管吻合部狭窄を 2 例で認めたが，内視鏡的胆管拡張術で治癒。 1 例で重症 C 型肝炎再発を認めたが，インターフェロン+リバビリン療法で改善。 1 例で移植後門脈血栓，静脈閉塞性疾患を認め，門脈血行再建術を施行した。 いずれの合併症も ABO-I 肝移植との関連は無いと考えられた。 その他に，1 例が原因不明で病死した。
169	J Pediatr Surg 2006; 41(12): 1976-1979.	日本 Yamada ら	3 例 ①：24 歳 ②：13 歳 ③：9 歳	375mg/m^2 を 1-3 回投与	移植 7 日前から CPA(移植 21 日後まで，以降 MMF)，移植当日から Tac(トラフ値 15-20ng/mL，移植 8-21 日後 10-15ng/mL，以降 5-10ng/mL)，MP(10mg/kg/日，移植 7 日後から 0.5mg/kg/日まで漸減，以降	PP(移植前：移植 7 日前より平均 6 回，移植後：1 例のみ抗体価上昇のため 5 回)を実施 脾摘を施行。	2 例(①②)で門脈血栓症を発現したが回復した。 3 例全例で CMV 感染症を認めたが，抗ウイルス剤投与により治癒した。

付録 2.7.4.7-2　ABO 血液型不適合肝移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
					PSL 0.5mg/kg/日)を投与 門脈注入療法： PGE1(0.005-0.01μg/kg/分)/MP(2-3mg/kg/日)/FOY(1mg/kg/時)を投与		
155	ABO 血液型不適合移植の新戦略-2009- 2009; 68-72.	日本 篠田ら	2005 年以前: 4 例(本薬投与なし) 2005 年以降: 12 例(本薬投与あり) (全例成人)	2005 年以降： 移植 21 日前，7 日前，移植当日の計 3 回，500mg/body 投与 術前 2 回，術後 1 回を基本としているが，抗ドナー血液型抗体価が低い症例や緊急移植症例では術前投与回数を 1 回にすることを検討	移植 1 週前から CPA(100mg/日，移植 21 日後以降 Mz へ変更)，又は Mz(200mg/日，移植 21 日後以降 100-200mg/日)， PSL(5-10mg/日)を投与。 MP(移植当日に 1000mg) 移植後から Tac(トラフ値 10-20ng/mL，移植 21 日後以降 5-8ng/mL)，又は CyA(トラフ値 250-350ng/mL，移植 21 日後 100-150ng/mL)，ステロイド(移植後 20 日目まで通常使用するステロイド，それ以降 PSL5-10mg/日)を投与。 移植 2-3 週後まで門注療法により PGE1(0.005-0.01γ)，FOY(1000mg/日)，MP(125mg/日から 50mg/日に漸減)を投与。	移植前： 移植 7 日前から DFPP を実施。 脾摘を施行。 移植後： DFPP を実施。	全例 16 例の安全性。 CMV 感染症を 15 例(94%)に認めたが，14 例(87%)が抗原血症のみであった。 TMA を 5 例/16 例(31%)に認め，4 例が死亡した。 その他の有害事象は出血，急性腎不全，及び神経障害それぞれ 44%，胆管狭窄，及び胆汁漏出それぞれ 19%，門脈狭窄，及び薬剤性肝炎それぞれ 6%であった。
148	ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010- 2010; 89-93.	日本 日比ら	ABO-I 実施 17 例 うち本薬投与 13 例)	移植 3-2 週前，10-7 日前及び当日に 500mg/body を投与 抗ドナー血液型抗体価が低い症例や緊急移植症例では投与回数の減数を検討	移植 1 週前から Mz 又は MMF，PSL を投与。 移植時：MP(1000mg 静注) 移植後から Mz 又は MMF(移植 21 日後以降漸減), PSL(移植後 20 日目まで通常量，移植 21 日後からは 5-10mg/日	移植前：PP を実施(抗体価 128 倍未満目標)。 移植時：脾摘を施行。 移植後：PP を	ABO-I 17 例の安全性。 CMV 抗原血症 82%(14 例/17 例，対照の ABO-C と比し有意に多い) 術後出血は，ABO-C と比較して有意に多かった(p=0.016)。 黄疸の遷延や腹部貯留の発生は両群で差はないが，術後 3 ヵ月以上の長期入院を要し

付録 2.7.4.7-2　ABO 血液型不適合肝移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
					に減量)，CyA(移植後 20 日目まで 300-350ng/mL，移植 21 日後からトラフ値 100-150ng/mL)又は Tac(移植後 20 日目まで 8-10ng/mL，移植 21 日後からトラフ値 5-8ng/mL)を投与。移植後 3 週以降は免疫抑制剤を減量。 門注療法： PGE1(0.005-0.01γ)， FOY(1000mg/日)， MP(125mg/日から 50mg まで漸減後中止)以上を 2-3 週間投与。	実施(抗体価 256 倍以上の場合)。	た症例は ABO-I 群で有意に多かった(p=0.002)。 TMA 6 例，うち 4 例死亡。
168	ABO 血液型不適合移植の新戦略-2012- 2012; 63-69.	日本 三原ら	1 例 (年齢 38 歳)	移植 3-2 週前，10-7 日前，移植当日に 500 mg/body を投与	移植 1 週前から Mz(200mg/日，移植 21 日以降 100-200mg/日)，PSL(5mg/日，移植後から通常の使用方法，移植 21 日以降 5-10mg/日)を投与。 移植時 MP 1000mg を投与。 移植後から Tac(トラフ値 5ng/mL，移植 450 日後から 8-10ng/mL)，MMF(1000mg/日)を投与。 移植直後から 1-3 週間，3 剤併用[PGE1(0.005-0.01γ)，FOY(1000mg/日)，MP(125mg/日から 50mg/日に漸減)]の門注療法を施行。	移植 1 週前から DFPP 及び移植後に DFPP を実施。移植時に脾摘を施行。	移植 105 日後に退院するまでに遷延性黄疸を認めた。 移植 250 日後に胆管吻合部狭窄を発現し，経皮経肝的胆管ドレナージチューブを留置した。 移植 450 日後にグラフト胆管の多発性狭窄が発現し，胆管内外瘻チューブの挿入と免疫抑制の強化を行い緩やかに肝機能の改善を認め，移植 30 ヵ月後の時点で加療中である。
45	Case Rep Transplant 2014; 507621.	日本 Umemura ら	1 例 (47 歳)	移植 2 週前と移植直後に 375mg/m^2 を投与	移植 1 週前から MMF (500mg)，PSL(5mg)を投与。 移植後から Tac を投与。	脾摘を施行。	移植 3 ヵ月後に HCV の再発を認め，PEG-IFN-α 2a，ribavirin，PSL 治療を行い，現在も治療継続中。

付録 2.7.4.7-2　ABO 血液型不適合肝移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
					門注療法：PGE1，FOY，HBIG(20000IU)，エンテカビルを投与 (退院後 MMF/Tac は Mz/CyA に変更)		
46	Transplant Proc 2009; 41(9): 3941-3944.	日本 Takeda ら	1 例 (47 歳，HCV 肝硬変レシピエントに HBc 抗体陽性ドナーからの移植)	移植 1 週前に 375mg/m^2(500mg)を 1 回投与	移植 14 日前から MMF(1000-2000mg/日)，移植 1 日後から Tac を投与。 動注療法(移植後 3 週間)：PGE1，MP を施行。	PP(移植前 2-3 回)を実施。 脾摘を施行。	移植 136 日後，肺炎連鎖球菌，ニューモシスティスカリニ，真菌の複合感染性と思われる肺炎を発現。抗生物質，抗真菌薬，γ グロブリン投与により回復。
170	Transplant Proc 2005; 37(4): 1718-1719.	日本 Yoshizawa ら	8 例 (年齢 29-65 歳，肝硬変 4 例，胆汁性肝硬変 3 例，ウィルソン病 1 例)	移植 14-2 日前に 375mg/m^2 を 1 回投与	動注療法：移植後 2-3 週間，PGE1(0.01γ)，MP(125mg/body)を施行。 免疫抑制療法：Tac，MP，CPA(2mg/kg/日を 2 週間静注，その後の 2 週間は経口)を投与。	PP(移植前)を実施。	CMV 感染症：3 例(38%)。脾摘での発現率(81%)より有意に低かった(p=0.018) 誤嚥性肺炎及び腸穿孔によりそれぞれ 1 例が死亡。
15	Liver Transpl 2007; 13(4): 579-588.	日本 Egawa ら	37 例 I 群：17 例(17-69 歳) II 群：8 例(29-66 歳) III 群：5 例(35-60 歳) IV 群：4 例(10-63 歳) V 群：3 例(60-66 歳)	I，V 群： 本薬なし II 群： 移植 7 日前以降に本薬 375mg/m^2 を 1 回投与 III，IV 群： 移植 7 日前以前に本薬 375mg/m^2 を 1 回投与	移植 1 日後から経口 Tac，再灌流時から静注 CS(10mg/kg，1 日後から 1mg/kg/日，以降漸減)，静注 CPA(2mg/kg/日，2 週間)，MMF(移植 2 週後から 1000mg/日，V 群は CPA 又は MMF なし)を投与。 動注療法(I-IV 群)：MP(移植 1 週目 125mg/日，以降 2 週間 50mg/日)，PGE1(0.01mg/kg/分 3 週間)を施行。	PP を実施。 脾摘を施行(脾摘は IV，V 群のみ)。	脾摘なしの I，II，III 群では，真菌感染症(I 群 6 例，II 群 4 例，III 群 3 例，以降同順)，ウイルス感染症(12 例，1 例，0 例)，及び細菌感染症(6 例，4 例，3 例)が発現した。III 群の 2 例で移植 3 ヵ月後に結核を発現(治療により回復)。 全症例で本薬に関連するアレルギー性合併症又は好中球数増加は認められず。 Group II では 2 例，Group III では 1 例が敗血症により死亡した。 Group IV 及び V の安全性は報告されていない（安全性の集計の対象としない）。
17	Transplantation	日本	37 例	脾摘あり：移植前平均	Tac(移植 2 週後までトラフ	PP(移植前 1-3	ウイルス感染症

付録 2.7.4.7-2　ABO 血液型不適合肝移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
	2012; 93(1): 99-105.	Raut ら	脾摘あり 27 例(47.9±14.5 歳) 脾摘なし 10 例(48.6±8.1 歳)	17.6 日に 329.6mg/body を投与 脾摘なし：移植前平均 26.6 日に 320.0mg/body を投与	値 10-15ng/mL，3 週から 8 週目まで 7-10ng/mL，6 ヵ月目まで 5-7ng/mL，以降 5ng/mL 以下), MP(125mg/日を移植 7 日後まで，移植 8 日後から経口 PSL を 3mg/kg, 4 週目 1mg/kg まで漸減, 3 ヵ月目に投与中止)，CPA(100mg/日を移植 7 日後まで，以降経口 MMF 1000mg/日)を投与。 動注療法：PGE1（移植日に 0.005μg/kg/分，移植 1-21 日後まで 0.01μg/kg/分）を投与。	回)を実施。 37 例中 27 例で脾摘を施行。	脾摘：12 例(44.4%) 脾摘なし：2 例(20%) 細菌感染症 脾摘：14 例(51.9%) 脾摘なし：7 例(70%) 死亡 脾摘：敗血症(2 例)，C 型肝炎再感染(1 例)，AMR による移植片廃絶(1 例) 脾摘なし:肝動脈カテーテル抜去時の出血(2 例)，腸管穿孔(1 例)，慢性腎不全(1 例)
146	Pediatr Transplantation 2015: 19: 279–286	日本 Okada ら	28 例に 29 回の ABO-I 移植が行われ，2004 年以降の 2 歳以上の症例 11 例に 12 回本薬が投与された。	本薬は 2004 年以降の 2 歳以上で抗体価が 64 倍以上の症例，又は 5 歳以上の全症例に投与された。 第 1 期(2004 年 1 月 -2007 年 8 月)：移植 2 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与(2 例) 第 2 期(2007 年 9 月 -2008 年 4 月)：移植 2 週前に 50mg/m^2 を 1 回投与(2 例) 第 3 期(2008 年 5 月 -2011 年 7 月)：移植 3 週前に 200mg/m^2 を 1 回投与(8 例)	5 歳以上の症例に移植 1 週前から MMF を投与。 移植後から Tac(移植 1 週後までトラフ値が 15-20ng/mL，1 ヵ月後まで 8-12ng/mL，6 ヵ月後まで 5-8ng/mL，1 年後まで 3-5ng/mL，以降 2-4ng/mL), MP(移植日 20mg/kg，移植 1 日後まで 3mg/kg/日，移植 7 日後まで 0.5mg/kg/日，移植 1 ヵ月後まで 0.25mg/kg/日，1 年以内に中止)を投与。また移植 1 週後まで PGE1(0.01μg/kg/分)，移植 10 日後まで NM(0.1mg/kg/h)を静脈注射。5 歳以上の症例には MMF を投与。	1 歳以上の症例には血液抗体価が 16 倍以下になるまで PP を実施。 5 歳以上の全症例で脾摘を施行。	本薬を投与した 12 回の肝移植において，CMV 感染症が 7 例 58.3%，EBV 感染症，及び胆管合併症がそれぞれ 2 例 16.7%に認めた。 ニューモシスティス肺炎，血球貪食症候群でそれぞれ 1 例が死亡した。 また，PTLD が 1 例に発現した。
161	Transplant Proc	ポルトガル	急性肝不全	5 回目の PP 終了後に	BXM 20mg を移植当日と 4	PP を実施。	本薬を移植前に投与した 2 例の有害事象は

付録 2.7.4.7-2　ABO 血液型不適合肝移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
	2013; 45(3): 1110-1115.	Mendes ら	成人 10 例(本薬移植前投与 1 例, 移植前及び後に投与 1 例, 移植後投与 6 例, 投与なし 2 例)	375mg/m を投与 ^{2}(治療前 2 例，治療後 7 例の計 8 例，1-4 回)	日後に投与。 移植後から MP(500mg，4 日目から PSL 経口 1mg/kg/日，最大 60mg/日から徐々に漸減) Tac(トラフ値 0.05mg/kg，移植 5 日後から 8-12ng/mL，以降 7ng/mL に減量)，移植 3 日目から MMF(1g/日)を投与。	IVIG(2g/kg，抗体価 128 倍を超える場合)を投与。	以下の通りであった。 1 例は移植 17 ヵ月後に二次性の免疫不全により敗血症性多臓器不全のため死亡した。 また，1 例は虚血性肝障害のため 14 日後に ABO-C 移植による再移植を行ったが，2 回目の移植の 10 日後に肝動脈血栓症により死亡した。 その他の有害事象として，ニューモシスティス肺炎 1 例を認めた。
24	Transplant Proc 2008; 40(10): 3772-3777.	韓国 Kim ら	3 例 症例 1 : 43 歳 症例 2 : 54 歳 症例 3 : 63 歳	移植 15 日前と 8 日前に 375mg/m^2 を 計 2 回投与	Tac(0.03mg/kg/日，移植 1 週後までトラフ値 15-20ng/mL，い移植 21 日後まで 10-15ng/mL)，MP(無肝期 1000mg，移植 1 日後 200mg/日，徐々に漸減し移植 7 日後に 40mg/日, その後 PSL 0.5mg/kg/日に切り替え)，MMF(500-1000mg/12h)を投与。 BXM 20mg を移植当日と 4 日後に投与。 動注療法：PGEl(0.01μg/kg/分，3 週間)，MP(125mg/日で 7 日間, 続く 14 日間 1mg/kg/日)，FOY(1 mg/kg/日，3 週間) を施行。	PP を実施。 IVIG(0.4g/kg)を投与。	①移植 3 日後に腹部で出血があったが，開腹術で回復。 移植 28 日後に MRSA 感染症が認められたが，バンコマイシンにより回復 ②移植 20 日後に MRSA 及びエンテロコッカス・フェシウムの感染が確認され，抗生剤により治療されたが，移植 35 日後にシュードモナス肺炎を認めた。 ③移植 27 日後に SIRS を発現し，移植 28 日後に死亡。
163	Transplant Proc 2013; 45(1): 272-275.	韓国 Song ら	10 例(平均 48.5±5.7 歳)	移植 2 週前に 375mg/m^2 を 1 回投与	再灌流直前に MP(10mg/kg)を投与。 持続注入療法：MP(1 週目 125mg/日，以降 50mg/日)，PGE1(0.01μg/kg/分を 3 週間)を施行，移植 3 週後にカテーテル抜去(動注療法 9 例,	PP を実施。	1 例が胆管狭窄に伴う敗血症により移植 4 ヵ月後に死亡。 持続注入療法カテーテル合併症を含む移植後合併症が 6 例に 8 件。 感染症 4 例(40%)，真菌肺炎 2 例，いずれも抗真菌剤で回復。 肺結核再活性化 1 例，治療に 1 年。

付録 2.7.4.7-2　ABO 血液型不適合肝移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
					門注療法 1 例)。 持続注入療法終了後経口 MP(0.5mg/kg，移植 3 ヵ月以上かけて漸減)。CPA(2mg/kg/日，1 週間)，以降 MMF(500mg，1 日 2 回)を投与。		胆管空腸吻合部の狭窄による胆道炎再発 1 例，経皮経肝胆道ドレナージにより回復。
157	J Hepatol 2013; 59(6): 1215-1222.	韓国 Kim ら	22 例 年齢中央値 54 歳(範囲：28-64 歳)	移植 2 週前に 375mg/m^2 を 1 回	移植中に BXM を投与。 移植後から PGE1，FOY，MP, Tac, ステロイド, MMF。 MP(肝摘出から移植 2 日後まで 500mg 静注，以降 5 日間で 60mg/日ずつ漸減, 移植 8 日後から 8mg を 1 日 2 回，1 ヵ月間, 以降 2 ヵ月間 4mg を 1 日 2 回，移植 3 ヵ月経過後投与終了)を投与。 移植 3 日後から Tac(トラフ値 10ng/mL, 移植 1 ヵ月後以降 5-8ng/mL), CPA(100-200ng/mL)。 MMF(移植 1 日後から 750mg を 1 日 2 回投与)。	PP を実施。	胆管合併症 5 例(1 例は経皮カテーテルドレナージと内視鏡的逆行性胆管ドレナージによる治療)。 肝動脈合併症 2 例(1 例は肝動脈血栓で再手術，もう 1 例はステント挿入)。 合計 6 例に対して再手術(肝動脈血栓 1 例，門脈血栓 1 例，肝破裂 1 例，手術創離開 3 例)。 感染症は CMV 感染症が 11 例，真菌感染症が 1 例，細菌感染症が 9 例で，全例で回復。CMV 感染症 11 例は，ウイルス血症のみでウイルス症候群や組織障害は認めなかった。
153	J Hepatol 2014; 61(3): 575-582.	韓国 Song ら	142 例 (18 歳以上)	移植 3-2 週前に 300mg/m^2 を 1 回投与 ※概要は 300mg/m^2-375mg/m^2 と記載。	CNI, MMF(1.0mg/日), BXM, CS(移植後 3 ヵ月以上かけて漸減)を投与。 CPA(2mg/kg/日)の局所投与 15 例。	PP を実施。	死亡例が 8 例に認められ，肝細胞癌 4 例，胆管敗血症 3 例，慢性拒絶反応 1 例。 びまん性の肝内胆管狭窄が 12 例(8.5%)に発現。5 例で治療が成功し，残り 7 例のうち，3 例(上記の敗血症死亡例 2 例，再移植後に死亡 1 例)が死亡，再移植で 3 例が治療成功し，1 例は献腎移植を待っている状態である。
25	HPB(Oxford) 2014; 16(9): 807-813.	韓国 Lee ら	15 例 (平均年齢 51.8±9.4 歳,	移植 2 週前に 300mg/m^2 を 1 回投与	BXM 20mg を移植当日と 4 日後に投与。 移植後から Tac(移植 2 日後	PP を実施。 IVIG(0.8g/kg，移植 1 日後と 4	細菌感染症及び真菌感染症なし。 1 例が移植 6 ヵ月後に多発性腫瘍の再発により死亡した。

付録 2.7.4.7-2　ABO 血液型不適合肝移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
			男性 11 例, 女性 4 例, 肝硬変 3 例, 肝細胞癌 12 例, 原因は B 型肝炎ウイルス感染 13 例, C 型肝炎ウイルス感染 1 例, アルコール性肝硬変 1 例)		までに開始，移植 1 ヵ月間のトラフ値 10-12ng/mL，その後数ヵ月 8-10ng/mL，1 年後約 5ng/mL で維持)，ステロイド(移植 6 ヵ月後までに漸減後中止)，移植 2 日後から MMF(1.5g/日，白血球数により投与量を調節，移植 12 ヵ月後に漸減後中止)を投与。 B 型肝炎ウイルス感染を認めた 13 例中 3 例で B 型肝炎ウイルスを検出し，本薬投与前に抗ウイルス剤を投与。	日後)。	肝外胆管狭窄 3 例, 移植後の出血 1 例, CMV 抗原血症 1 例，播種性帯状疱疹 1 例。
160	Transplant Proc 2014; 46(3): 754-757.	韓国 Kim ら	14 例(平均年齢 51.1±7.3 歳)	移植 7 日以前に 300mg/m^2（11 例）又は 375mg/m^2（3 例）を 1 回投与	移植 3 日前より MMF(1.5g/日)を投与。 移植後 Tac，ステロイド及び MMF を投与。 重篤な脾機能亢進及び門脈過還流を認めた 1 例のみ局所投与。	IVIG(0.6g/kg, 移植 1，3，5 日後)を投与。 PP を実施。 重篤な脾機能亢進及び門脈過還流を認めた 1 例のみ脾摘を施行。	1 例で移植後細菌性肺炎発現(抗生物質で治療)。 300mg/m^2 を投与した 1 例が，移植 2 ヵ月後に外傷性硬膜下出血により死亡。
151	Transpl Immunol 2015; 32: 29-34.	韓国 Lee ら	20 例(年齢 51.9±8.6 歳)	移植 2 週前に 300 mg/m^2 を投与	移植中に高用量 CS を投与し，移植後から CS と合わせて，Tac(トラフ値 10-12ng/mL)，MMF(1.5g/日)を投与。CS は漸減し，移植後 6 ヵ月で中止する。 BXM 20mg を移植当日と 4 日後に投与。	数回の PP を実施し，移植 1 週前に抗体価を 16 倍以下に減少させる。 IVIG(0.8g/kg)を移植 1，4 日後に投与。	5 例に肝外胆管狭窄を認め，経皮内視鏡的胆道ドレナージで治療した。 2 例に出血を認め，動脈の再吻合，又は再手術を行った。移植後の重篤な敗血症は認められなかった。3 例(15%)が移植後に CMV 抗体価陽性であったため，ガンシクロビルの投与を行った。1 例で移植 1 ヵ月以内に C 型肝炎の再活性化を認めた。
162	Indian J Gastroenterol	インド Soin ら	1 例 42 歳	移植 4 週前に 100mg/body を 1 回投与	標準的免疫抑制療法 移植 7 日前から	PP(移植前 7 回)を実施。	CMV 感染症, クレブシエラ敗血症を認めた。

付録 2.7.4.7-2　ABO 血液型不適合肝移植の公表論文一覧（続き）

文献番号	書誌情報	国・報告者	患者数	本薬 用法・用量	併用薬剤・処置		安全性
	2014; 33(1): 72-76.				MMF(1000mg/日)を投与。 移植後から Tac(トラフ値 10-15ng/mL，移植 2 週後から 7-10ng/mL，移植 12 週後から 6 ヵ月後まで 5-7ng/mL)，PSL(2mg/kg，移植 1 週後以降 1mg/kg，移植 4 週後までに 0.5mg/kg まで漸減，3 ヵ月後中止)を投与。	IVIG を移植後に投与。	
14	Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2014; 13(4): 395-401.	中国 Shen ら	ABO-I 群 35 例(平均年齢 46.7±12.1 歳，HBV 肝不全 32 例，薬剤関連肝不全 2 例，移植後早期機能不全(PNF)による再移植 1 例) ABO-C 群 66 例(平均年齢 42.6±10.2 歳)	移植当日に 375mg/m^2 を 1 回投与	移植後 CS (移植 1 ヵ月で終了)，Tac(移植後 1 ヵ月間のトラフ値 8-12ng/mL，以降 5-8ng/mL)，MMF(移植後 1000mg)を投与。 BXM 40mg を移植 1 日後と 4 日後に投与。	IVIG(0.4g/kg/日，移植術時及び移植後 10 日間)を投与。 PP を実施。	ABO-I 群：細菌感染症 6 例，真菌感染症 5 例，移植片対宿主病 1 例，胆管合併症 2 例，腹腔内出血 2 例，脳出血 2 例，腎機能障害 2 例。 有害事象での死亡は，重篤な肺感染症 3 例，移植片対宿主病 1 例，脳出血 2 例。 ABO-C 群：細菌感染症 13 例，真菌感染症 7 例，移植片対宿主病 1 例，胆管合併症 4 例，腹腔内出血 3 例，脳出血 1 例，腎機能障害 4 例。 有害事象での死亡は，重篤な細菌又は真菌感染症 5 例，移植片対宿主病 1 例，脳出血 1 例，腹腔内出血 1 例であった。

略語：ABO-C, ABO 血液型適合移植; ABO-I, ABO 血液型不適合移植; AMR，抗体関連型拒絶反応; BXM，バシリキシマブ; CMV，サイトメガロウイルス; CNI，カルシニューリン阻害剤; CPA，シクロホスファミド; CS，コルチコステロイド; CyA，シクロスポリン A; DFPP，二重膜濾過血漿交換; EBV，EB ウイルス; FOY，ガベキサートメシル酸塩; GLI，局所注入療法; HBIG，抗 HBs 人免疫グロブリン; HCV, C 型肝炎ウイルス; IVIG，静注免疫グロブリン; MMF，ミコフェノール酸モフェチル; MP，メチルプレドニゾロン; MRSA，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌; Mz，ミゾリビン; NM，ナファモスタットメシル酸塩; PGE1，プロスタグランジン E1; PEG-IFN，ペグインターフェロン; PP，血漿交換; PSL，プレドニゾロン/プレドニン; PTLD，移植後リンパ増殖性疾患; SIRS，全身性炎症反応症候群; Tac，タクロリムス; TMA，血栓性微小血管障害症.

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）

2.7.5　参考文献

全薬工業株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3

2.7.5　参考文献

1) 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.
2) Oettl T, Halter J, Bachmann A, et al. ABO blood group-incompatible living donor kidney transplantation: a prospective, single-centre analysis including serial protocol biopsies. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 298-303.
3) Genberg H, Hansson A, Wernerson A, et al. Pharmacodynamics of rituximab in kidney allotransplantation. Am J Transplant 2006; 6: 2418-2428.
4) Genberg H, Hansson A, Wernerson A, et al. Pharmacodynamics of rituximab in kidney transplantation. Transplantation 2007; 84(12S): S33-S36.
5) Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. Transplantation 2008; 85(12): 1745-1754.
6) Kamburova EG, Koenen HJPM, Borgman KJE, et al. A single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function. Am J Transplant 2013; 13: 1503-1511.
7) Chung BH, Hong YA, Sun IO, et al. Determination of rituximab dose according to immunologic risk in ABO-incompatible kidney transplantation. Renal Failure 2012; 34(8): 974-979.
8) 齋藤和英, 中川由紀, 田崎正行, 他. ABO 血液型不適合腎移植におけるリツキシマブによる抗体抑制. 今日の移植 2009; 22(2): 171-179.
9) 中川由紀, 田崎正行, 金子公亮, 他. 新潟大学における ABO 血液型不適合腎移植. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2011-,日本医学館(東京), 2011, 30-37.
10) 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.
11) 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.
12) Kabei K, Uchida J, Iwai T, et al. Late-onset neutropenia and acute rejection in ABO-incompatible kidney transplant recipients receiving rituximab and mycophenolate mofetil. Transpl Immunol 2014; 31(2): 92-97.
13) 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.
14) Shen T, Lin BY, Jia JJ, et al. A modified protocol with rituximab and intravenous immunoglobulin in emergent ABO-incompatible liver transplantation for acute liver failure. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2014; 13(4): 395-401.
15) Egawa H, Ohmori K, Haga H, et al. B-cell surface marker analysis for improvement of rituximab prophylaxis in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation. Liver Transpl 2007; 13(4): 579-588.
16) 尾池文隆, 江川裕人, 小倉靖弘, 他. 京都大学における ABO 血液型不適合肝移植の経験と今後の展望. 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, 52-59.
17) Raut V, Mori A, Kaido T, et al. Splenectomy does not offer immunological benefits in ABO-incompatible liver transplantation with a preoperative rituximab. Transplantation 2012; 93(1): 99-105.

18) Uchiyama H, Mano Y, Taketomi A, et al. Kinetics of anti-blood type isoagglutinin titers and B lymphocytes in ABO-incompatible living donor liver transplantation with rituximab and plasma exchange. Transplantation 2011; 92(10): 1134-1139.
19) Toki D, Ishida H, Horita S, et al. Impact of low-dose rituximab on splenic B cells in ABO-incompatible renal transplant recipients. Transpl Int 2009; 22(4): 447-454.
20) 齋藤満, 佐藤滋, 井上高光, 他. Highly sensitized 腎移植における rituximab の予防的投与効果. 移植 2006; 41(6): 559-565.
21) Chikaraishi T, Sasaki H, Tsutsumi H, et al. ABO blood type incompatible kidney transplantation without splenectomy prepared with plasma exchange and rituximab. Transplant Proc 2008; 40: 3445-3447.
22) Monteiro I, McLoughlin LM, Fisher A, et al. Rituximab with plasmapheresis and splenectomy in ABO- incompatible liver transplantation. Transplantation 2003; 76: 1648-1649.
23) Song GW, Lee SG, Hwang S, et al. Dual living donor liver transplantation with ABO-incompatible and ABO-compatible grafts to overcome small-for-size graft and ABO blood group barrier. Liver Transpl 2010; 16: 491-498.
24) Kim BW, Park YK, Kim YB, et al. Effects and problems of adult ABO-incompatible living donor liver transplantation using protocol of plasma exchange, intra-arterial infusion therapy, and anti-CD20 monoclonal antibody without splenectomy: case reports of initial experiences and results in Korea. Transplant Proc 2008; 40: 3772-3777.
25) Lee SD, Kim SH, Kong SY, et al. ABO-incompatible living donor liver transplantation without graft local infusion and splenectomy. HPB (Oxford) 2014; 16(9): 807-813.
26) 江川裕人. ABO 血液型不適合肝移植の現状. 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, 28-34.
27) Usuda M, Fujimori K, Koyamada N, et al. Successful use of anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for ABO-incompatible living related liver transplantation. Transplantation 2005; 79: 12-16.
28) Kawagishi N, Satoh K, Enomoto Y, et al. New strategy for ABO-incompatible living donor liver transplantation with anti-CD20 antibody (rituximab) and plasma exchange. Transplant Proc 2005; 37: 1205-1206.
29) Kawagishi N, Takeda I, Miyagi S, et al. Long-term outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation: a single-center experience. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009; 16: 468-472.
30) Usui M, Isaji S, Mizuno S, et al. Experiences and problems pre-operative anti-CD20 monoclonal antibody infusion therapy with splenectomy and plasma exchange for ABO-incompatible living-donor liver transplantation. Clin Transplant 2007; 21: 24-31.
31) Ikegami T, Taketomi A, Soejima Y, et al. Rituximab, IVIG, and plasma exchange without graft local infusion treatment: a new protocol in ABO incompatible living donor liver transplantation. Transplantation 2009; 88(3): 303-307.
32) Sawada T, Fuchinoue S, Kawase T, et al. Preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusions, splenectomy and DFPP-enabled non-responders to undergo ABO-incompatible kidney transplantation. Clin transplant 2004; 18: 254-260.
33) 渕之上昌平, 寺岡慧. リツキシマブを用いた ABO 血液型不適合腎移植の経験. 今日の移植 2009; 22(2); 187-192.
34) Ahlenstiel T, Offner G, Strehlau J, et al. ABO-incompatible kidney transplantation of an 8-yr-old girl with donor/recipient-constellation A1B/B. Xenotransplantation 2006; 13: 141-147.
35) Sawada T, Fuchinoue S, Teraoka S. Successful A1-to-O ABO-incompatible kidney transplantation after a preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusions, splenectomy, and double-filtration plasmapheresis. Transplantation 2002; 74(9): 1207-1210.

36) 甲斐耕太郎, 小山一郎, 関島光裕, 他. 汎血球減少を来し治療に難渋した血液型不適合生体腎移植の 1 例. 東京女子医科大学雑誌 2005; 75: 26-31.
37) Imamura R, Ishiguro S, Shi Y, et al. ABO-incompatible kidney transplantation with anti-CD20 monoclonal antibodies, intravenous immunoglobulin and plasmapheresis without splenectomy: a case report. Xenotransplantation 2006; 13: 133-135.
38) 伊禮俊充, 大段秀樹, 五十嵐友香, 他. B 細胞分化制御により脾臓温存が可能となった血液型不適合腎移植の 1 例. 広島医学 2007; 60(10): 581-585.
39) 吉村了勇, 岡本雅彦, 牛込秀隆, 他. ABO 血液型不適合腎移植におけるリツキシマブの効果と問題点. 今日の移植 2009; 22(2): 198-203.
40) Kawaguchi Y, Tashiro H, Amano H, et al. ABO-blood type incompatible living donor liver transplantation in a patient with Budd-Chiari Syndrome secondary to essential thrombocythemia. Hepatol Res 2009; 39: 520-524.
41) 五十嵐友香, 伊禮俊充, 井手健太郎, 他. 当科における ABO 血液型不適合肝移植 8 例の報告. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2009-, 日本医学館(東京), 2009, 78-83.
42) Soejima Y, Muto J, Matono R, et al. Strategic breakthrough in adult ABO-incompatible living donor liver transplantation: preliminary results of consecutive seven cases. Clin Transplant 2013; 27: 227-231.
43) Shimoda M, Marubashi S, Dono K, et al. ABO-incompatible adult liver transplantation when the anti-ABO antibody titer is high. Hepato-Gastroenterology 2009; 56: 1174-1177.
44) Iso Y, Sawada T, Kita J, et al. Discrepancy of B cell frequency between periphery and spleen after rituximab treatment in ABO-incompatible liver transplantation. Hepato-Gastroenterology 2013; 60: 1624-1626.
45) Umemura A, Nitta H, Sasaki A, et al. ABO-incompatible living donor liver transplantation from hepatitis B core antibody positive donor to hepatitis C liver cirrhosis recipient: a case report. Case Rep Transplant 2014; 507621.
46) Takeda K, Morioka D, Kumamoto T, et al. A survival case of ABO-incompatible liver transplantation complicated with severe preoperative infection and subsequent overwhelming postsplenectomy infection. Transplant Proc 2009; 41: 3941-3944.
47) 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.
48) Ishida H, Inui M, Furusawa M, et al. Late-onset neutropenia (LON) after low-dose rituximab treatment in living related kidney transplantation--single-center study.Transpl Immunol 2013; 28(2-3): 93-99.
49) 打田和治. ABO 血液型不適合腎移植における B 細胞免疫抑制　シクロホスファミドからリツキシマブへの変更の経験. 今日の移植 2009; 22: 180-186.
50) 剣持敬, 丸山通広, 鈴木亜希子. 当施設での ABO 血液型不適合腎移植 治療戦略の変遷とリツキシマブの有用性. 今日の移植 2009; 22: 193-197.
51) 剣持敬, 西郷健一, 丸山通広, 他. 特集：臓器移植　IV,臓器移植の現状と将来展望　腎移植. 日本臨牀 2010; 68: 2291-2295.
52) Tanabe K. Japanese experience of ABO-incompatible living kidney transplantation.Transplantation 2007; 84(12 Suppl): S4-S7.
53) Hatakeyama S, Fujita T, Murakami R, et al. Outcome comparison of ABO-incompatible kidney transplantation with low-dose rituximab and ABO-compatible kidney transplantation: a single-center experience. Transplant Proc 2014; 46(2): 445-448.
54) 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.

55) 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.
56) Yamanaga S, Watarai Y, Yamamoto T, et al. Frequent development of subclinical chronic antibody-mediated rejection within 1 year after renal transplantation with pre-transplant positive donor-specific antibodies and negative CDC crossmatches. Hum Immunol 2013; 74(9): 1111-1118.
57) 渡井至彦, 泉久美子, 岡田学, 他. 脾臓摘出を行わない 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-2011-, 日本医学館(東京), 2011, 23-29.
58) Sivakumaran P, Vo AA, Villicana R, et al. Therapeutic plasma exchange for desensitization prior to transplantation in ABO-incompatible renal allografts. J Clin Apher 2009; 24(4): 155-160.
59) Geyer M, Fischer K.G, Drognitz O, et al. ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption and rituximab-insights and uncertainties. Contrib Nephrol 2009; 162: 47-60.
60) Grim SA, Pham T, Thielke J, et al. Infectious complications associated with the use of rituximab for ABO-incompatible and positive cross-match renal transplant recipients. Clin Transplant 2007; 21(5): 628-632.
61) Habicht A, Broker V, Blume C, et al. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients--a single centre experience. Nephrol Dial Transplant 2011; 26(12): 4124-4131.
62) Kong JM, Ahn J, Park JB, et al. ABO incompatible living donor kidney transplantation in Korea: highly uniform protocols and good medium-term outcome. Clin Transplant 2013; 27(6): 875-881.
63) Montgomery RA, Locke JE, King KE, et al. ABO incompatible renal transplantation: a paradigm ready for broad implementation. Transplantation 2009; 87: 1246-1255.
64) Oppenheimer F, Revuelta I, Serra N, et al. ABO incompatible kidney transplant: the dream becomes reality. An experience at Hospital Clinic de Barcelona. Nefrologia 2010; 30: 54-63.
65) Tyden G, Donauer J, Wadstrom J, et al. Implementation of a protocol for ABO-incompatible kidney transplantation--a three-center experience with 60 consecutive transplantations. Transplantation 2007; 83(9): 1153-1155.
66) Tyden G, Kumlien G, Berg UB. ABO-incompatible kidney transplantation in children. Pediatr Transplant 2011; 15(5): 502-504.
67) Wilpert J, Geyer M, Pisarski P, et al. On-demand strategy as an alternative to conventionally scheduled post-transplant immunoadsorptions after ABO-incompatible kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant 2007; 22(10): 3048-3051.
68) Wilpert J, Geyer M, Teschner S, et al. ABO-incompatible kidney transplantation-proposal of an intensified apheresis strategy for patients with high initial isoagglutinine titers. J Clin Apher 2007; 22(6): 314-322.
69) Wilpert J, Fischer KG, Pisarski P, et al. Long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation based on antigen-specific desensitization. An observational comparative analysis. Nephrol Dial Transplant 2010; 25(11): 3778-3786.
70) Won D, Choe W, Kim HJ, et al. Significance of isoagglutinin titer in ABO-incompatible kidney transplantation. J Clin Apher 2014; 29(5): 243-250.
71) van Agteren M, Weimar W, de Weerd AE, et al. The first fifty ABO blood group incompatible kidney transplantations: the Rotterdam experience. J Transplant 2014; 913902.
72) 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.
73) Takagi T, Ishida H, Shirakawa H, et al. Evaluation of low-dose rituximab induction therapy in living related kidney transplantation.Transplantation 2010; 89: 1466-1470.

74) Hirai T, Ishida H, Toki D, et al. Comparison of the acute rejection incidence rate in spousal donor transplantation before and after anti-CD20 antibody (rituximab) protocol as desensitization therapy. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2011; 15: 89-97.
75) Baek CH, Yang WS, Park KS, et al. Infectious risks and optimal strength of maintenance immunosuppressants in rituximab-treated kidney transplantation. Nephron Extra 2012; 2(1): 66-75.
76) Barnett ANR, Manook M, Nagendran M, et al. Tailored desensitization strategies in ABO blood group antibody incompatible renal transplantation. Transpl Int 2014; 27(2): 187-196.
77) Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al. Long-term results of ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption and rituximab.Transplantation 2007; 84(12 Suppl): 44S-47S.
78) Ramos E.J, Pollinger H.S, Stegall M.D, et al. The effect of desensitization protocols on human splenic B-cell populations in vivo. Am J Transplant 2007; 7(2): 402-407.
79) 牛込秀隆, 益澤尚子, 串山律子, 他. ABO 血液型不適合かつ donor specific antibody 陽性症例の検討. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2012-, 日本医学館(東京), 2012, 28-33.
80) 岡本雅彦, 坂井利規, 昇修治, 他. リツキシマブ, バシリキシマブを用い脾臓摘出を回避した ABO 血液型不適合腎移植症例. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2011-, 日本医学館(東京), 2011, 16-22.
81) Yoshimura N, Ushigome H, Matsuyama M, et al. The efficacy and safety of high-dose mizoribine in ABO-incompatible kidney transplantation using anti-CD20 and anti-CD25 antibody without splenectomy treatment. Transplant Proc 2012; 44(1): 140-143.
82) Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al. The efficacy of antigen-specific immunoadsorption and rebound of anti-A/B antibodies in ABO-incompatible kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant 2011; 26(7): 2394-2400.
83) 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.
84) 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.
85) 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(2): 111–117.
86) Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation. Transplant Rev 2013; 27(1): 1-8.
87) Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. Am J Transplant 2004; 4: 1089-1096.
88) Takahashi K. ABO-incompatible kidney transplantation – Overcoming hyperacute rejection and establishing clinical strategies. Elsevier, Amsterdam, 2013, pp1-40.
89) Takahashi K. A new concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation. Clin Transplant 2005; 19 Suppl 14: 76-85.
90) Al Meshari K, Pall A, Chaballout A, et al. Outcome of desensitization in human leukocyte antigen- and ABO-incompatible living donor kidney transplantation: a single-center experience in more than 100 patients. Transplant Proc 2013; 45(4): 1423-1426.
91) Ishikawa N, Yagisawa T, Kimura T, et al. Kidney transplantation of living unrelated and ABO-incompatible donor-recipient combinations.Transplant Proc 2013; 45(3): 1242-1244.
92) Sakai K, Okamoto M, Suzuki T, et al. The excellent results of spousal kidney transplantation: experience in a Japanese single center. Transplant Proc 2008; 40: 2118-2120.

93) Shirai H, Suzuki M, Tomita Y, et al. Renal transplantation in patients with human T-cell lymphotropic virus type 1. Transplant Proc 2012; 44(1): 83-86.
94) Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al. Isoagglutinin adsorption in ABO-incompatible transplantation. Transfus Apher Sci 2010; 43(2): 231-235.
95) Turza KC, Shafique M, Lobo PI, et al. Infectious complications in living-donor kidney transplant recipients undergoing multi-modal desensitization. Surg Infect (Larchmt) 2014; 15(3): 182-186.
96) Biglarnia AR, Nilsson B, Ekdahl KN, et al. Desensitization with antigen-specific immunoadsorption interferes with complement in ABO-incompatible kidney transplantation. Transplantation 2012; 93(1): 87-92.
97) Cohney SJ, Walker RG, Haeusler MN, et al. Blood group incompatibility in kidney transplantation: definitely time to re-examine! Med J Aust 2007; 187(5): 306-308.
98) de Weerd A, Vonk A, van der Hoek H, et al. Late antibody-mediated rejection after ABO-incompatible kidney transplantation during Gram-negative sepsis. BMC Nephrol 2014; 15: 31.
99) Donauer J, Wilpert J, Geyer M, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a single center experience. Xenotransplantation 2006; 13(2): 108-110.
100) Geyer M, Wilpert J, Wiech T, et al. Rapidly progressive hepatic alveolar echinococcosis in an ABO-incompatible renal transplant recipient. Transpl Infect Dis 2011; 13(3): 278-284.
101) Han S, Hwang E, Park S, et al. Clinical outcomes of ABO-incompatible kidney transplant with rituximab and double-filtration plasmapheresis. Exp Clin Transplant 2014; 12(5): 401-404.
102) Haidinger M, Schmaldienst S, Kormoczi G, et al. Vienna experience of ABO-incompatible living-donor kidney transplantation. Wien Klin Wochenschr 2009; 121(7-8): 247-255.
103) Hickstein H, Koball S, Lehmann R, et al. ABO incompatible kidney transplantation using unspecific immunoadsorption. Transfus Apher Sci 2014; 50(2): 263-266.
104) Ignjatovic L, Kovacevic Z, Jovanovic D, et al. Our first experiences in applying an original method for removal of ABO-isoagglutinins in ABO-incompatible kidney recipients. Vojnosanit Pregl 2009; 66(2): 117-122.
105) Ivanovski N, Popov Z, Masin-Spasovska J, et al. First two ABO-incompatible living renal transplantations using splenectomy, rituximab, plasmapheresis and IVIG as a preconditioning regimen: a single center experience in the Balkans. Xenotransplantation 2006; 13(2): 123-125.
106) Just SA, Marcussen N, Sprogoe U, et al. Acute antibody-mediated rejection after ABO-incompatible kidney transplantation treated successfully with antigen-specific immunoadsorption.Nephrol Dial Transplant 2010; 25(1): 310-313.
107) Kaplan B, Gangemi A, Thielke J, et al. Successful rescue of refractory, severe antibody mediated rejection with splenectomy. Transplantation 2007; 83(1): 99-100.
108) Norden G, Briggs D, Cockwell P, et al. ABO-incompatible live donor renal transplantation using blood group A/B carbohydrate antigen immunoadsorption and anti-CD20 antibody treatment. Xenotransplantation 2006; 13(2): 148-153.
109) Schaefer B, Tonshoff B, Schmidt J, et al. Bleeding complications in pediatric ABO-incompatible kidney transplantation. Pediatr Nephrol 2013; 28(2): 327-332.
110) Schousboe K, Titlestad K, Baudier F, et al. ABO-incompatible kidney transplantation. Dan Med Bull 2010; 57(10): A4197.
111) Silvestre C, Furian L, Marson P, et al. Desensitization with plasmapheresis and anti-Cd20 for ABO incompatible kidney transplantation from living donor: experience of a single center in Italy. Transplant Proc 2014 Sep; 46(7): 2209-2213.

112) Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. Am J Transplant 2004; 4(8): 1315-1322.
113) Thalgahagoda S, Webb NJA, Roberts D, et al. Successful ABO incompatible renal transplantation following rituximab and DFPP after failed immunoadsorption. Pediatr Transplant 2014; 18(3): E74-E76.
114) Townamchai N, Watanaboonyongcharoen P, Chancharoenthana W, et al. A case of nearly mistaken AB para-Bombay blood group donor transplanted to a group 'O' recipient. BMJ Case Rep 2014; 2014 206374.
115) Tsai MK, Wu MH, Lo SC, et al. Initial experience with ABO-incompatible live donor renal transplantation. J Formos Med Assoc 2006; 105(9): 775-779.
116) Tuncer M, Yucetin L, Tekin S, et al. ABO-incompatible kidney transplantation: first cases in Turkey. Transplant Proc 2012; 44(6): 1703-1705.
117) Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. Transplantation 2003; 76(4): 730-731.
118) Tyden G, Kumlien G, Genberg H, et al. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. Am J Transplant 2005; 5(1): 145-148.
119) Tyden G, Kumlien G, Genberg H, et al. ABO-incompatible kidney transplantation and rituximab. Transplant Proc 2005; 37(8): 3286-3287.
120) Tyden G, Kumlien G, Genberg H, et al. The Stockholm experience with ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy. Xenotransplantation 2006; 13(2): 105-107.
121) Westphal S, Hansson S, Stelin G, et al. Successful treatment of severe ABO antibody-mediated rejection using bortezomib: a case report. Transplant Proc 2013; 45(3): 1213-1215.
122) Wilde B, Pietruck F, Kribben A, et al. Isoagglutinin titre adsorption: breaking the barrier in major ABO-incompatible organ transplantation. Transfus Apher Sci 2009; 41(1): 45-48.
123) Ishikawa N, Yagisawa T, Sakuma Y, et al. Kidney transplantation of living unrelated donor-recipient combinations. Transplant Proc 2012; 44(1): 254-256.
124) Tanabe K. Double-filtration plasmapheresis. Transplantation 2007; 84(12 Suppl): S30-S32.
125) 伊藤泰平, 剣持敬, 丸山通広, 他. 国立病院機構千葉東病院における ABO 血液型不適合生体膵腎同時移植術. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2012-, 日本医学館(東京), 2012, 34-41.
126) 上田倫央, 川村正隆, 中澤成晃, 他. 生体腎移植術後に可逆性後白質脳症症候群 Posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES)を来たした 1 例. 泌尿紀要. 2014; 60(8): 387-392.
127) 内田潤次, 岩井友明, 北本興市郎, 他. リツキシマブを使用した ABO 血液型不適合腎移植症例（抗血液型抗体価高値症例）.今日の移植 2008; 21: 241-243.
128) Uchida J, Iwai T, Kato M, et al. A novel approach to successful ABO-incompatible high-titer renal transplantation. Transplant Proc 2008; 40(7): 2285-2288.
129) Uchida J, Machida Y, Iwai T, et al. Desensitization protocol in highly HLA-sensitized and ABO-incompatible high titer kidney transplantation. Transplant Proc 2010; 42(10): 3998-4002.
130) Uchida J, Iwai T, Machida Y, et al. ABO-incompatible kidney transplantation in elderly patients over 60 years of age. Int Urol Nephrol 2012; 44(5): 1563-1570.
131) 齋藤和英, 高橋公太. MMF/ Rituximab 脱感作療法を用いた脾摘を行わない ABO 血液型不適合腎移植. 移植 2006; 41: 566-572.
132) Sawada T, Ando T, Sato S, et al. Immunization by blood-type antigen in human immunoglobulin products before ABO-incompatible kidney transplantation. Clin Transplant 2004; 18(2): 219-221.

133) 篠森健介, 堀見孔星, 西村謙一, 他. 抗血液型 IgG 抗体価が高値であった ABO 血液型不適合腎移植. 今日の移植 2008; 21: 237-240.
134) Nishikawa K, Takeda A, Masui S, et al. A case of IgG4-positive plasma cell-rich tubulointerstitial nephritis in a kidney allograft mimicking IgG4-related kidney disease. Nephrology (Carlton) 2014; 19 Suppl 3: 52-56.
135) 原田浩, 三浦正義, 関利盛, 他. 腎移植におけるリツキシマブの使用経験. 今日の移植 2006; 19: 463-467.
136) Fujii A, Yamaguchi Y, Horita S, et al. A case of ABO-incompatible renal transplantation with smoldering antibody-mediated rejection that led to chronic vascular rejection 14 months after transplantation. Clinical Transplantation 2007; 21: 50-53.
137) 松本敬優, 小林恭, 村上薫, 他. 導入免疫抑制剤投与により生体腎移植当日に無顆粒球症をきたした慢性腎不全の 1 例. 泌尿紀要. 2014; 60(6): 275-278.
138) 三浦正義, 下田直彦, 原田浩, 他. 既存抗体陽性腎移植の臨床的検討. 移植 2006; 41: 551-558.
139) Miura M, Fujita H, Suzuki A, et al. A case of progressive thrombotic microangiopathy after ABO-incompatible renal transplantation. Clin Transplant 2011; 25 Suppl 23: 19-22.
140) 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.
141) Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. Hepatology 2008; 47: 143-152.
142) Egawa H, Oike F, Buhler L, et al. Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living donor living donor liver transplantation. Transplantation 2004; 77: 403-411.
143) Haga H, Egawa H, Shirase T, et al. Periportal edema and necrosis as diagnostic histological features of early humoral rejection in ABO-incompatible liver transplantation. Liver Transpl 2004; 10: 16-27.
144) Haga H, Egawa H, Fujimoto Y, et al. Acute humoral rejection and C4d immunostaining in ABO blood type-incompatible liver transplantation. Liver Transpl 2006; 12: 457-464.
145) Demetris A, Adams D, Ballamy C, et al. Update of the international Banff schema for liver allograft rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. Hepatology 2000; 31: 792-799.
146) Okada N, Sanada Y, Hirata Y, et al. The impact of rituximab in ABO-incompatible pediatric living donor liver transplantation: the experience of a single center. Pediatr Transplant 2015; 19: 279-286.
147) 篠田昌宏, 板野理, 尾原秀明, 他. 慶應義塾大学における成人 ABO 血液型不適合生体肝移植 15 年間の成績. 今日の移植 2014; 27: 287-290.
148) 日比泰造, 田邉稔, 星野健, 他. 慶應義塾大学における ABO 血液型不適合生体肝移植の治療成績. 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, 89-93.
149) 副島雄二, 調憲, 吉住朋晴, 他. ABO 血液型不適合生体肝移植におけるブレークスルー グラフト門脈注入療法を必要としない免疫抑制プロトコールの妥当性. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2013-, 日本医学館(東京), 2013, 55-62.
150) 森章, 尾池文隆, 小倉靖弘, 他. 京都大学における ABO 血液型不適合成人生体肝移植の現況とあらたな工夫. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦-2011-,日本医学館(東京), 2011, 57-61.
151) Lee SD, Kim SH, Kong SY, et al. Kinetics of B, T, NK lymphocytes and isoagglutinin titers in ABO incompatible living donor liver transplantation using rituximab and basiliximab. Transpl Immunol 2015; 32: 29-34.

152) Song GW, Lee SG, Hwang S, et al. A desensitizing protocol without local graft infusion therapy and splenectomy is a safe and effective method in ABO-incompatible adult LDLT. Transplantation 2014; 97 Suppl 8: S59-S66.
153) Song GW, Lee SG, Hwang S, et al. Biliary stricture is the only concern in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation in the rituximab era. J Hepatol 2014; 61(3): 575-582.
154) 大島剛, 田邉稔, 河地茂行, 他. 慶応義塾大学における ABO 血液型不適合生体肝移植の現況とあらたな工夫. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2011-, 日本医学館(東京), 2011, 62-67.
155) 篠田昌宏, 田辺稔, 河地茂行, 他. 当科における成人 ABO 血液型不適合生体肝移植の門注療法を中心とした免疫抑制療法. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2009-, 日本医学館(東京), 2009, 68-72.
156) 田邉稔, 星野健, 渕本康史, 他. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合生体肝移植：治療の変遷と今後の課題. ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010-, 日本医学館(東京), 2010, 40-46.
157) Kim JM, Kwon HD, Joh JW, et al. ABO-incompatible living donor liver transplantation is suitable in patients without ABO-matched donor. J Hepatol 2013; 59(6): 1215-1222.
158) 江川裕人. 日本における ABO 血液型不適行肝移植の統計 2012. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2013-, 日本医学館(東京), 2013,19-29.
159) Boberg K.M, Foss A, Midtvedt K, et al. ABO-incompatible deceased donor liver transplantation with the use of antigen-specific immunoadsorption and anti-CD20 monoclonal antibody. Clin Transplant 2006; 20(2): 265-268.
160) Kim JD, Choi DL, Han Y.S. Fourteen successful consecutive cases of ABO-incompatible living donor liver transplantation: new simplified intravenous immunoglobulin protocol without local infusion therapy. Transplant Proc 2014; 46(3): 754-757.
161) Mendes M, Ferreira A.C, Ferreira A, et al. ABO-incompatible liver transplantation in acute liver failure: a single Portuguese center study. Transplant Proc 2013; 45(3): 1110-1115.
162) Soin AS, Raut V, Mohanka R, et al. The use of ABO-incompatible grafts in living donor liver transplantation-First report from India. Indian J Gastroenterol 2014; 33(1): 72-76.
163) Song GW, Lee SG, Hwang S, et al. Successful experiences of ABO-incompatible adult living donor liver transplantation in a single institute: no immunological failure in 10 consecutive cases. Transplant Proc 2013; 45(1): 272-275.
164) 阿部雄太, 篠田昌宏, 田邉稔, 他. 緊急 ABO 血液型不適合生体肝移植での免疫抑制プロトコール. 今日の移植 2014; 27: 141-145.
165) Kawagishi N, Takeda I, Miyagi S, et al. Management of anti-allogeneic antibody elimination by apheresis in living donor liver transplantation. Ther Apher Dial 2007; 11(5): 319-324.
166) Kozaki K, Egawa H, Ueda M, et al. The role of apheresis therapy for ABO incompatible living donor liver transplantation: the Kyoto University experience. Ther Apher Dial 2006; 10(5): 441-448.
167) Matsuno N, Iwamoto H, Nakamura Y, et al. ABO-incompatible adult living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Transplant Proc 2008; 40(8): 2497-2500.
168) 三原規奨, 田邉稔, 河地茂行, 他. 成人 ABO 血液型不適合肝移植後に生じた遅発性肝内胆管障害の 1 例. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2012-, 日本医学館(東京), 2012, 63-69.
169) Yamada Y, Hoshino K, Morikawa Y, et al. Successful liver transplantation across the ABO incompatibility barrier in 6 cases of biliary atresia. J Pediatr Surg 2006; 41(12): 1976-1979.
170) Yoshizawa A, Sakamoto S, Ogawa K, et al. New protocol of immunosuppression for liver transplantation across ABO barrier: the use of rituximab, hepatic arterial infusion, and preservation of spleen. Transplant Proc 2005; 37: 1718-1719.

171) 吉松正憲, 副島雄二, 吉住朋晴, 他. ABO 不適合生体肝移植術後にサイトメガロウイルス感染症を発症し, 経過中に多形紅斑を認めた 1 例. 臨床外科 2009; 64: 107-111.
172) Otsuki K, Kenmochi T, Maruyama M, et al. A case of Ramsay Hunt syndrome in living-kidney transplant recipient. Transplant Proc 2012; 44(1): 307-308.
173) Tsai MK, Yang CY, Wu MS, et al. Application of rituximab to hepatitis C-positive, ABO-incompatible renal transplantation. Int J Artif Organs 2009; 32(5): 308-309.
174) Chung BH, Lee JY, Kang SH, et al. Comparison of clinical outcome between high and low baseline anti-ABO antibody titers in ABO-incompatible kidney transplantation. Ren Fail 2011; 33(2): 150-158.
175) 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.
176) 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.
177) 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

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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
ABO-C KT	ABO compatible kidney transplantation	ABO 血液型適合腎移植
ABO-I KT	ABO incompatible kidney transplantation	ABO 血液型不適合腎移植
ABO-I LDLT	ABO incompatible liver transplantation	ABO 血液型不適合肝移植
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
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis	持続的携行式腹膜還流
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	
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	full analysis set	全登録例を対象とした解析集団
FCXM	flow cytometry cross match	フローサイトメトリークロスマッチ試験
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
HACA	human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎ウイルス核
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原

略語	英名	和名及び定義
HTLV-1	human T-cell lymphotropic virus	ヒト T リンパ球好性ウイルス 1 型
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IVIG	intravenous immunoglobulin	静注免疫グロブリン
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
LCT 法	lymphocyte cytotoxicity test	リンパ球細胞傷害試験
MELD	model for end-stage liver disease	（末期肝障害の予後予測の指標）
PPS	per protocol set	評価可能症例を対象とした解析集団
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty	経皮的冠動脈形成術
PTCR	percutaneous transluminal coronary recanalization	経皮経管的冠動脈血栓溶解療法

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1　IDEC-C2B8-T1 試験の概要 6
2.7.6.2　国内使用実績調査結果公表文献の概要（移植. 2015; 50(1): 62-77.） 14
2.7.6.3　国内使用実績調査結果公表文献の概要（Am J Transplant. 2014; 14: 102-114） 17

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　海外臨床第 III 相試験及び国内臨床第 II 相試験（評価資料）

試験番号 （国内・海外）	相	試験 デザイン	試験の目的	対象患者	治療	症例数	主要評価項目	CTD 番号
IDEC-C2B8-T1 （国内）	一般臨床試験	単一 arm 試験	ABO 血液型不適合生体腎移植前の脱感作療法に，B 細胞を標的とする IDEC-C2B8 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）による急性抗体関連型拒絶反応の抑制が可能であることを確認する。	ABO 血液型不適合生体腎移植患者[*1]	移植前に 375 mg/m^2 を 2 回投与[*2]	20 例	抗体関連型拒絶反応無発現率[*3]	5.3.5.2-1 (評価資料)
後方視的使用実態調査 （国内）	－	後方視的使用実態調査	2013 年に日本の医療機関において実施された ABO-I LT について後方視的に解析を行い，有効性及び安全性を評価し，本薬の ABO-I LT における標準的な用法・用量について検討する。	2013 年の ABO 血液型不適合肝移植患者	移植前に 375 mg/m^2 又は 500 mg/body を 1 回投与等[*4]	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)
後方視的使用実態調査 （国内）	－	後方視的使用実態調査	ABO-I LT における本薬移植前投与の効果を評価し，効果的かつ安全な本薬レジメを検討する。	2001 年から 2011 年の 16 歳以上の ABO 血液型不適合肝移植患者	移植前に 375 mg/m^2，300 mg/body 又は 500 mg/body を 1 回投与等[*5]	381 例 本薬投与例 259 例， 本薬非投与例 119 例， 本薬投与状況不明例 3 例	有効性，安全性	5.3.5.2-3 (参考資料)

*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。
*4 成人症例 33 例の本薬初回投与量は，500 mg/body が 16 例（48%），375 mg/m^2 が 12 例（36%），300 mg/body が 4 例（12%），100 mg/body が 1 例（3%）。初回投与量が 500 mg/body 投与の 2 例と 300 mg/body の 1 例および 100 mg/body の 1 例で本薬が 2 回投与され，それぞれの 2 回目投与量は 300 mg/body，300 mg/body，300 mg/body 及び 100 mg/body。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。
*5 500 mg/body が 113 例，300 mg/body 以下が 66 例，375 mg/m^2 が 49 例。投与回数は 1 回が 225 例，2 回が 22 例，3 回が 12 例。

2.7.6.1 IDEC-C2B8-T1 試験の概要

<table>
<tr><td>治験依頼者名又は会社名：
橋本 弘一
全薬工業株式会社　代表取締役</td><td>各治験の要約表</td><td>（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td>商品名：
リツキサン注 10 mg/mL</td><td rowspan="3"></td><td rowspan="3"></td></tr>
<tr><td>有効成分名：
リツキシマブ（遺伝子組換え）
rituximab (genetical recombination)</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験の標題：
ABO 血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関する IDEC-C2B8 の一般臨床試験</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験責任医師：
[redacted]　[redacted]　他 7 名（5.3.5.2-1　付録 16.1.4 参照）</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施施設：
[redacted]　[redacted]　他 6 施設 7 診療科（5.3.5.2-1　付録 16.1.4 参照）</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献（本治験結果の報告文献）：
該当なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終観察日）</td><td>開発のフェーズ：
一般臨床試験</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：
ABO 血液型不適合生体腎移植前の脱感作療法に，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）による急性抗体関連型拒絶反応の抑制が可能であることを確認する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験方法：
オープンラベル，非ランダム化，多施設共同治験とする。ABO 血液型不適合生体腎移植前の患者に脱感作療法として本薬 375 mg/m^2/回を腎移植 14 日前及び 1 日前に投与する。移植 4 週後に腎生検による病理学的診断を行い，有効性及び安全性を確認した。

主要評価項目：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

以下①，②及び③の全てに該当する場合に「抗体関連型拒絶反応あり」とする。
① 抗血液型抗体（抗 A 抗 B 血液型抗体）の上昇を認める。
② 治験責任医師又は治験分担医師が抗体関連型拒絶反応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。
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 で抗体関連型拒絶反応（antibody-mediated rejection）を認める。

副次的評価項目：
(1) 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（day 336）における腎生着率
(2) 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（day 336）までの拒絶</td></tr>
</table>

反応無発現率
(3)　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（day 336）における症例の生存率

その他の評価項目：
(1)　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〕
(2)　抗 A 抗 B 血液型抗体価の推移
(3)　末梢血液中 B 細胞（CD19，CD20），末梢血液中 T 細胞（CD3，CD4，CD8）の推移
(4)　末梢血液中本薬濃度の推移
(5)　ヒト抗キメラ抗体（HACA）の発現の確認

安全性の評価項目：
有害事象及び臨床検査値データを集計し，背景因子との解析を行った。
(1)　臨床検査値の異常
(2)　有害事象及び薬物有害反応
(3)　重篤な有害事象及び薬物有害反応
(4)　治験中止の原因となった有害事象及び薬物有害反応
(5)　本薬投与後 24 時間以内に発現した infusion reaction
(6)　感染症の発現
(7)　悪性腫瘍の発現

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：23 症例[redacted]を目標[redacted]
度 解析時：登録例数 20 例
本治験に登録された 20 例に移植前の脱感作療法として本剤が 1 回以上投与された。腎移植が行われた症例は 18 例であった。
有効性の評価対象は，Full analysis set （FAS 解析対象集団）18 例，Per protocol set （PPS 解析対象集団）17 例であり，安全性の評価対象は 20 例とした。

診断及び主要な組み入れ基準：

レシピエントの選択基準
以下の全ての基準を満足したレシピエントを登録した。
(1)　ABO 血液型不適合腎移植が計画されている末期腎不全（慢性腎臓病（CKD）の病期（ステージ）が第 4 期，第 5 期）の症例
(2)　臓器移植がはじめての症例
(3)　同意取得時の年齢が満 16 歳以上，満 74 歳以下の症例
(4)　腎臓以外の主要臓器の機能が保持されている症例
① 血液：好中球数≥1.5×10^3/μL，血小板数≥10.0×10^4/μL，ヘモグロビン数≥8.0 g/dL
② 肝臓：AST（GOT）及び ALT（GPT） ≤3.0×施設正常値上限
総ビリルビン≤2.0 mg/dL （34 μmol/L）
③ 心臓・肺臓の機能が保持されていると判断できる症例
(5)　少なくとも 12 ヵ月以上生存・観察が可能と推定される症例
(6)　本治験の目的・内容・危険性が理解でき，患者本人が本治験に参加することに対して文書で同意した症例。ただし，同意取得時に満 20 歳未満の患者にあっては，患者本人の同意に加え代諾者の同意も必要とした。
(7)　初回本薬投与時に入院可能な症例
■ 初回本薬投与当日から 1 泊 2 日の入院とした。

レシピエントの除外基準

以下のいずれかの基準に該当する場合には，レシピエントとしての登録は不可とした。

(1) プレドニゾロン，メチルプレドニゾロン，ミコフェノール酸モフェチル，バシリキシマブのいずれか 1 つ以上の薬剤が禁忌，又は，タクロリムス，シクロスポリンのいずれか 1 つ以上の薬剤が禁忌の症例

(2) マウス由来成分に感受性又はアレルギーを有する症例

(3) 悪性腫瘍に罹患している症例

■ ただし，登録時までに治癒（完全寛解）の判定がなされていれば登録可能としたが，定期的又は不定期の治療を行っている患者（地固め療法，維持療法等）は除外した。

(4) 慢性及び活動性の感染症に罹患している症例

1) HIV に罹患している症例（HIV 抗体陽性が確認された症例）
2) HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，及び HCV 抗体の 1 つ以上が陽性である症例
3) HTLV-1 に罹患している症例（HTLV-1 抗体陽性が確認された症例）
4) 活動性の感染症（齲蝕，ヘルペス，白癬菌，カンジダ症等）を有する症例

■ 登録時に完治していることが確認できた症例は登録可能とした。

■ 限局性の白癬菌感染症（水虫等）は，治療を行っていない場合，又は外用剤による局所治療のみの場合であって，治験責任医師又は治験分担医師が本治験の参加に問題がないと判断した場合は登録可能とした。

■ 齲蝕については，登録時に治癒していない場合でも移植までに治療が可能である症例は登録可能とした。

(5) 登録時に抗ドナー抗体（抗 HLA 抗体）が陽性の症例

■ ドナーリンパ球とレシピエント血清を用いた LCT 法と FCXM 法の両方を実施し，いずれか一方でも陽性が確認された症例は除外した。

(6) 治験責任医師又は治験分担医師が，本治験の有効性及び安全性評価に影響を与えると判断した合併症を有する症例

■ コントロールできない消化性腫瘍を有する症例，等

(7) 中枢神経系に障害のある症例

(8) 凝固障害の既往を有する，又は抗凝固療法を必要とする患者で，腎生検の実施が困難と判断された症例

■ 腎生検を行う前に抗凝固療法を中断することで，腎生検が可能な症例は登録可能とした。

(9) 登録前 6 ヵ月以内に虚血性心疾患，脳血管障害を発症したことのある症例，又は末梢動脈病変のある症例

■ 経皮的冠動脈形成術（PTCA），経皮経管的冠動脈血栓溶解療法（PTCR）により既に回復したと判断される虚血性心疾患の患者についても除外した。

(10) 治験責任医師又は治験分担医師が，アルコール中毒，薬物中毒，精神障害あるいは精神的に不安定な症例，又は術後の免疫抑制剤などを処方通りに服用することが困難であると判断した症例

(11) 登録前 28 日以内に外科手術を受けていた症例（生検，内シャント及び外シャント設置術，CAPD カテーテル腹腔内留置術を除く）

(12) モノクローナル抗体投与歴のある症例（リツキシマブを含む）

(13) 妊婦，妊娠検査陽性の女性（原則として，女性患者は血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査を行う。）

(14) 同意取得から腎移植までの間，及び腎移植後，治験責任医師又は治験分担医師が指示する期間において避妊ができない症例（男性及び女性）

(15) 本治験の同意取得時に同時に他の臨床試験，又は臨床研究に参加していた症例

(16) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の参加に不適切と考えた症例

ドナーの選択基準

The Consensus Statement of the Amsterdam Forum（2004 年），生体腎移植ガイドライン（日本移植学会）及び日本移植学会倫理指針に則り，各医療機関で運用されているドナーの選択・除外基準により，選択されたドナーとした。

処置方法

(1)　脱感作療法

腎移植 28 日前からミコフェノール酸モフェチル及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンの投与を開始し，シクロスポリンを腎移植 1 日前から，又はタクロリムスを腎移植 2 日前から投与した。

本薬は腎移植 14 日前，及び 1 日前に 375 mg/m^2/回を投与した。

抗血液型抗体価に応じ，腎移植前は原則 4 回まで血漿交換を施行することとした。

(2)　腎移植当日

各医療機関の免疫抑制プロトコールに従い，プレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン，バシリキシマブ，ミコフェノール酸モフェチル，タクロリムス又はシクロスポリン等を投与した。

各医療機関の移植用腎採取術及び生体腎移植術により移植を行った。

(3)　腎移植後の免疫抑制療法

各医療機関の免疫抑制プロトコールに従った。

抗血液型抗体価の上昇を認める場合には，腎移植後は原則 2 回まで血漿交換を施行することとした。

被験薬，用量及び投与方法，製造番号，併用禁止薬剤：

本薬は [redacted]，100 mg/10 mL/vial，500 mg/50 mL/vial を使用した。本薬の製造番号は以下のとおりであった。

100 mg/10 mL/vial : D9101（使用期限[redacted]年[redacted]月）
500 mg/50 mL/vial : D9204（使用期限[redacted]年[redacted]月）

ABO 血液型不適合腎移植を計画していた患者に対して，本薬（375 mg/m^2/回）を，DuBOIS の公式で算出した被験者の体表面積に基づき，日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液で 10 倍に希釈して最終濃度を 1 mg/mL とし，腎移植 14 日前及び 1 日前に 2 回投与した。

本薬投与の 30 分前に，抗ヒスタミン剤，解熱鎮痛剤等の前投与を行った。前投与薬の種類については実施医療機関の判断に従った。なお，実施医療機関の判断で，脱感作療法のプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンの投与をもって前投与薬とすることを可能とした。

投与速度は 25 mg/時×1 時間から開始して，100 mg/時×1 時間を経て最大 200 mg/時まで上昇させた。2 回目の投与（移植 1 日前の投与）においては，初回投与時（移植 2 週前）に grade 3 以上の非血液毒性が発現していない場合，100 mg/時×1 時間から開始してもよいこととした。

本治験で併用した免疫抑制剤は，原則として実施医療機関における採用医薬品（市販品）を使用した。なお，併用禁止薬剤は以下の通り。

脱感作療法期間

(1)　治験実施計画書に規定されていない免疫抑制剤
(2)　治験実施計画書に規定されていないステロイド剤
※ 軟膏及びクリーム剤等の局所投与は使用可能とした。
※ 内服剤及び注射剤は本薬による薬物有害反応が強く発現した場合は使用可能とした。
(3)　拒絶反応抑制を目的とした免疫グロブリン製剤
(4)　生ワクチン，又は弱毒性ワクチン

※ 不活化ワクチンは治験責任医師，又は治験分担医師の判断により使用可能とした。
(5)　開発治験中の薬剤を含む国内未承認薬剤
(6)　リツキシマブ（遺伝子組み換え）
※ 治験実施計画書で規定した脱感作療法で治験薬を投与する場合（375 mg/m2，2 回投与）を除いた。

腎移植日以降
(1)　生ワクチン，又は弱毒性ワクチン
※ 不活化ワクチンは治験責任医師，又は治験分担医師の判断により使用可能とした。
(2)　開発治験中の薬剤を含む国内未承認薬剤
(3)　リツキシマブ（遺伝子組換え）

治療期間：
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）まで追跡を行った。

対照薬，用量及び投与方法，製造番号：
対照薬なし。

評価基準：
有効性
腎臓の病理標本に関する病理学的診断では，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，抗体関連型拒絶反応の出現の有無を評価した。
安全性
有害事象について，Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) ver 16.1 で読み替えた後，集計を行った。重篤度は，「有害事象共通用語規準　ver.4.0 日本語訳 JCOG 版（2011 年 4 月 25 日）」を用いて判定した。

統計手法：
有効性評価及び安全性評価に係わる解析集団
Full analysis set　（FAS 解析対象集団）
本治験に登録された症例のうち，本薬を 1 回以上投与し，腎移植を行った全ての症例を対象とした。
Per protocol set　（PPS 解析対象集団）
本治験に登録された症例のうち，選択基準・除外基準に適合し，移植直前の抗 A 抗 B 血液型抗体価（IgG）が 32 倍以下であり，本薬を本治験実施計画書通りに 2 回投与し，腎移植を行った症例を対象とした。
安全性の解析対象集団
治験の中止に係わらず，本薬が 1 回以上投与された症例を，安全性評価対象集団に含めた。

主要評価項目及び副次的評価項目と，歴史的対照（ヒストリカルコントロール）との比較
主要評価項目は PPS 解析対象集団について評価を行い，参考として FAS 解析対象集団についても評価を行った。また，副次的評価項目は PPS 解析対象集団及び FAS 解析対象集団について評価を行った。
主要評価項目及び副次的評価項目については，公表文献等における ABO 血液型適合生体腎移植の成績，及び／又は脾臓摘出による ABO 血液型不適合腎移植の成績と比較検討し，本治験成績が歴史的対照と比較して，有効性及び安全性に遜色がないことを確認した。

その他の評価項目に関する解析

時系列的に追跡を行い，推移を確認し，評価した。

安全性に関する解析

有害事象及び臨床検査値データを集計した。

上記の解析及びその他の探索的な解析については，治験依頼者の統計解析者が行った。

要約・結論：

有効性

本治験に登録された 20 例のうち，本剤を 1 回以上投与し，腎移植を行った症例 18 例（FAS 解析対象集団）を対象とした解析（以下，FAS 解析），及び，治験実施計画書に規定した 2 回投与を実施し，移植前の抗 A 抗 B 抗体価が規定以下であった適格症例 17 例（PPS 解析対象集団）を対象とした解析（以下，PPS 解析）は以下のとおりである。

主要評価項目である，腎移植日から起算して移植 4 週後までの抗 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は PPS 解析が 100%，FAS 解析も 100%であり，あらかじめ設定した抗体関連型拒絶反応の発現率 20%（95%信頼区間 5.73～43.7%）を超えなかった。なお，1 例において抗 HLA 抗体（ドナー特異的抗体，以下，DSA）に起因する抗体関連型拒絶反応を認めた。この症例では, 移植 2 日目に拒絶反応との関連性が不明の有害事象（手術後の消化器症状, grade 2）を，また移植 3 日目に腎移植抗体関連型拒絶反応が報告され，移植 7 日後の腎生検にて抗体関連型拒絶反応と診断された。また，別の 1 例において，移植 6 週後に拒絶反応の疑いが認められ，ステロイドパルス療法を行ったが，最終的には拒絶反応ではないと判断された。

副次的評価項目については，FAS 解析の 18 例において，移植 24 週後及び移植 48 週後の腎臓の生着率と被験者の生存率は，いずれも 100%であった。移植 24 週後及び移植 48 週後の拒絶反応無発現率は，DSA による拒絶反応が 1 例に認められたため，いずれも 94.4%であった。PPS 解析の 17 例についても同様の結果であり，移植 24 週後及び移植 48 週後の腎生着率及び生存率はいずれも 100%，拒絶反応無発現率は 94.1%であった。

本治験結果と歴史的対照で比較が可能な，1 年生存率，1 年腎生着率（本試験の移植 48 週後）及び 6 ヵ月時点（本試験の移植 24 週後）の拒絶反応発現率（拒絶反応無発現率）について比較・検討した。

1 年生存率は，ABO 血液型不適合腎移植で本剤を投与した場合，本試験及び歴史的対照ともに 100%であった。1 年腎生着率は，ABO 血液型不適合腎移植（以下，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 血液型適合腎移植（以下，ABO-C KT）で本剤を投与しない場合は 98.6%～100%であった。6 ヵ月時点の拒絶反応発現率は，本試験では 5.6%又は 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。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。

移植腎の機能については，移植後から血清クレアチニン，eGFR 及び尿蛋白の改善が認められ，移植腎が機能していることが確認された。抗 A 抗 B 血液型抗体価については, 免疫グロブリン（以下，Ig）M 抗体 A 型，IgM 抗体 B 型及び IgG 抗体 A 型のいずれにおいても，移植当日から移植後にかけて有意な低下が認められた。IgG 抗体 B 型でも移植当日から移植後に低下傾向を認めたものの有意な低下ではなかった。

末梢血 B 細胞数は初回投与後枯渇状態となり，その後低値を維持し，移植 48 週後に回復する傾向が認められた。末梢血 T 細胞数では特定の傾向は認めなかった。

末梢血中の本薬濃度は，移植 14 日前の第 1 回目投与から移植 1 日前の第 2 回目投与にかけて上昇し，移植 4 週後には低下した。移植 24 週後まで血中に本薬が確認されたが，移植 48 週後には消失した。また，本薬濃度がほぼ消失するにしたがい，B 細胞が回復する傾向が認められた。

また，本治験で本薬を投与した 20 例で，HACA 産生は確認されなかった。

以上より，ABO 血液型不適合腎移植時の脱感作療法における本薬投与は，移植前に B 細胞を枯渇させ，移植後の抗 A 抗 B 血液型抗体による抗体関連型拒絶反応の抑制に有効であり，長期間の移植腎の生着及び患者の生存が期待できる有効な手段であると考えられた。

安全性

有害事象は安全性評価対象集団 20 例の全例に 244 件認められ，発現頻度が高かった事象は，嘔吐（50.0%），発熱（45.0%），下痢（45.0%），悪心（40.0%），鼻咽頭炎（35.0%）であった。Grade 4 の有害事象は，貧血と腎機能障害が各 1 例，grade 3 の有害事象は，下痢とサイトメガロウイルス（以下，CMV）感染が各 2 例，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，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，毛細血管障害が各 1 例発現した。

薬物有害反応は 18 例（90.0%）に 64 件認められ，発現頻度の高かった事象は発熱（40.0%）であった。Grade 4 の薬物有害反応はなく，grade 3 の薬物有害反応は CMV 感染が 2 例，小腸出血，十二指腸潰瘍，尿路感染，帯状疱疹，血圧上昇，上気道の炎症が各 1 例発現した。

本薬との関連性が否定できない臨床検査値異常は 20 例（100%）に 110 件認められ，発現頻度の高かった臨床検査値異常は，血中 IgM 減少（85.0%），血中 IgG 減少（85.0%），白血球数減少（60.0%），血中 IgA 減少（55.0%），好中球数減少（40.0%）であった。Grade 4 の好中球数減少が 2 例，grade 3 の白血球数減少と好中球数減少が各 3 例に認められた。

重篤な有害事象は 8 例（40.0%）に 9 件報告され，本薬との関連性が否定されなかった事象は 7 件（十二指腸潰瘍，上気道炎，尿路感染，CMV 感染，手足口病と発熱（同一症例で同一時期に発現）及び帯状疱疹）で，いずれも回復あるいは軽快した。なお，未知の重篤な有害事象として grade 4 の移植腎機能障害が 1 例に認められたが，本薬との関連性は否定され，腎移植特有の有害事象と考えられた。その他の有害事象は全て既知であった。

Infusion reaction は 13 例（65.0%）に 29 件発現し，その多くは grade 1 であった。Grade 3 の血圧上昇が 1 例に認められた。2 回の投与のうち，第 1 回目に infusion reaction が多く発現する傾向が認められた。発現頻度が 20.0%以上の infusion reaction は発熱（40.0%）のみであった。

感染症は 16 例（80.0%）に 32 件発現し，grade 3 の感染症及び寄生虫症は，CMV 感染が 2 例，鼻咽頭炎，尿路感染，帯状疱疹が各 1 例に認められたが，いずれも治療により回復又は軽快した。Grade 4 の感染症は認めなかった。

移植後，12 例（60.0%）に好中球数減少が発現したが，G-CSF の投与もしくは経過観察により 9 例が回復し，3 例は grade 2 以下まで回復したが未回復のまま治験を終了した。

有効性について比較を行った歴史的対照で報告された安全性情報と，本治験の安全性の結果について比較，検討した。

ABO 血液型不適合腎移植において本剤を投与した場合に報告された主な有害事象は，CMV 感染又は CMV 感染症，白血球減少，好中球減少，貧血，感染症，腎移植に関連した合併症等であった。一方 IDEC-C2B8-T1 試験における主な薬物有害反応としては，発熱（40.0%），CMV 感染（25.0%）であり，器官大分類別毎の薬物有害反応発現頻度は，感染症および寄生虫症が 12 例（60.0%，grade3 が 20.0%）で最も多く，grade 4 の好中球数減少が 2 例（10.0%），grade 3 の白血球数減少と好中球数減少がそれぞれ 3 例（15.0%）に認められた。

ABO 血液型不適合腎移植の脱感作療法において本剤を投与した場合，感染症，白血球減少，好中球減少症が多く認められる傾向であり, IDEC-C2B8-T1 試験の安全性情報も異なるものではないと考えられた。また，IDEC-C2B8T1 試験の安全性情報は，本剤でこれまでに確認されている事象であった。

以上より，ABO 血液型不適合腎移植の脱感作療法における本薬の投与で，忍容性が認められたと考えられた。

結論

ABO 血液型不適合腎移植に対する脱感作療法としての本薬の投与は, 抗 A 抗 B 血液型抗体による抗体関連型拒絶反応の抑制に有効であり，忍容性も認められた。

報告書の日付：　[redacted] 年　[redacted] 月　[redacted] 日（第 1.0 版）
[redacted] 年　[redacted] 月　[redacted] 日（第 2.0 版）

2.7.6.2 国内使用実績調査結果公表文献の概要（移植. 2015; 50(1): 62-77.）

標題：
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

著者：
江川　裕人（東京女子医科大学）　他 33 名

対象施設：
東京女子医科大学　他 14 施設

公表文献：
移植. 2015; 50(1): 62-77.

目的：
2013 年に日本の医療機関において実施された ABO-I LDLT について後方視的に解析を行い，有効性及び安全性を評価し，本薬の ABO-I LDLT における標準的な用法・用量について検討する。

対象と方法：
日本肝移植研究会レジストリーに登録された肝移植症例の中から 2013 年に実施された血液型不適合移植症例を対象とし，調査票により患者背景，ABO-I LDLT の脱感作療法及び免疫抑制療法，治療経過に関する情報を収集し，後方視的に解析を行った。

結果：

1. 患者背景

日本肝移植研究会レジストリーに登録され，2013 年に血液型不適合移植が実施された施設のうち，15 施設より移植前に本薬を投与した成人（18 歳以上）33 例，小児（18 歳未満）4 例の情報を回収した。レシピエントの移植時年齢は成人が 19～68 歳（中央値：53 歳），小児が 1 歳 3 ヵ月～5 歳 3 ヵ月（中央値 3 歳）であった。原疾患は，成人では肝細胞がんまたは肝がんが 12 例（36%），B 型肝硬変が 4 例（12%），C 型肝硬変が 6 例（18%）であり，小児は胆道閉鎖症が 3 例（75%）であった。

2. B 細胞脱感作療法における本薬の投与状況

成人症例 33 例の本薬の初回投与量について，500 mg/body が 16 例（48%），375 mg/m^2 が 12 例（36%），300 mg/body が 4 例（12%），100 mg/body が 1 例（3%）であった。300 mg/body および 100 mg/body を投与された 5 例のうち, 300 mg/body を投与された 1 例は術前に脾機能亢進による汎血球減少が原因と考えられる感染傾向による減量, 残りの 4 例は移植当時の施設の規定投与量であった。初回投与量が 500 mg/body 投与の 2 例と 300 mg/body の 1 例および 100 mg/body の 1 例で本薬が 2 回投与され，残りの 29 例（88%）は 1 回投与であった。本薬を 2 回投与された 4 例の投与日と本薬投与量は，1 例目が移植術 98 日前に 500 mg/body と移植術 7 日前に 300 mg/body，2 例目が移植術 16 日前と 6 日前に 300 mg/body，3 例目が移植術の 23 日前に 500 mg/body と 1 日前に 300 mg/body，4 例目が移植術 14 日前と 7 日前に 100 mg/body であった。また，本薬投与時期は医療機関であらかじめ規定されており，15 施設中 14 施設（93%）が移植術の 2 週間以上前の本薬投与を規定していた。33 例中 12 例に対して 375 mg/m^2 が投与され，これらの症例の本薬投与量は全例で 500 mg/body を超えていた（平均 607±75 mg/body，範囲 509～726 mg/body）。

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。

3. B 細胞脱感作療法，免疫抑制療法及び移植術

成人症例 33 例において，移植術前に全例に対してステロイド剤が投与され，22 例（67%）に免疫抑制剤が投与された。また，23 例（70%）で脾摘が行われていた。移植術後は，全例に対してステロイド剤，カルシニューリン阻害剤および代謝拮抗剤の 3 剤からなる免疫抑制剤が投与された。

術前血液浄化法は 25 例（76%）に行われ，施行回数の中央値は 2 回であった。持続注入療法は 11 例（33%）に施行された。

4. 有効性

抗体関連型拒絶反応（antibody mediated rejection：AMR）は，成人症例 33 例中 3 例（9%）で認められ，移植術後 1 年時点の AMR 無発現率は 91%であった。これら 3 例はいずれも本薬の低用量（100 mg/body または 300 mg/body）が投与された症例であった。

移植術後 1 年時点の生存率は 82%（27 例/33 例）であり，ABO 血液型不適合肝移植を行った 33 例中 6 例で死亡を認め，死亡原因は，脾動脈破裂（移植術後 10 日目），食道静脈瘤破裂（移植術後 29 日目），肝不全（移植術後 88 日目），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よる肺アスペルギルス症（移植術後 141 日目），抗体関連拒絶後の敗血症（移植術後 225 日目）であった。

小児の 4 例において，AMR は認めず，急性拒絶反応が 3 例に認められたが，全例の生存を確認している。

5. 安全性

成人症例および小児症例の 37 例において，有害事象は 29 例（78%）に認められ，主な有害事象は，細菌感染症（17 例，46%），サイトメガロウイルス（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，白血球減少および悪寒がそれぞれ 5 例（14%），腎機能障害，ウイルス感染症，および全身倦怠感がそれぞれ 4 例（11%），低血圧，肝胆道系障害，およ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%），および低血圧（3 例，8%）であり，好中球減少，白血球減少，および総ビリルビン上昇がそれぞれ 2 例（5%）であった。

重篤な有害事象は，細菌感染症が 4 例（11%，胆嚢炎と腹膜炎 1 例，腹膜炎 1 例，腹腔内感染 1 例，および硬化性胆管炎 1 例），低血圧が 3 例（8%），貧血，および総ビリルビン上昇がそれぞれ 2 例（5%），血小板減少，発熱，悪寒，腎機能障害，食道静脈瘤，C 型肝炎急性増悪（劇症肝炎），真菌感染症（肺アスペルギルス症），肝不全に伴う呼吸状態の悪化，血清クレアチニン上昇，BUN 上昇，および CRP 上昇がそれぞれ 1 例（3%）に認められた。有害事象は，移植後 3 ヵ月以内の発現頻度および重症度が高く，細菌感染症およびウイルス感染症のほとんどがこの時期に発現していた。移植後 4 ヵ月以降の有害事象の発現は低下する傾向にあった。

本薬と関連のある副作用は 9 例（24%）で認められ，すべて grade 1 の infusion reaction であり，発現時期は移植前に限られた。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%），および悪寒 2 例（5%）であった。

2 例で有害事象により移植を延期した。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，経過観察の間に施設を変更したため，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，血圧低下および敗血症を認め，移植が 20 日間延期された。2 症例とも移植は完了した。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。回復後，本薬を全量投与できた。

6. 部分集団の解析

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 または 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。

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）。AMR 発現までの期間中央値は，2 つの群で未到達であった（p=0.131，log-rank 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かった（p=0.034，log-rank 検定)。また，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)。

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，カイ二乗検定)，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，カイ二乗検定)，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，カイ二乗検定）であった。

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 例について，有効性と安全性を比較した。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)。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，カイ二乗検定)，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，カイ二乗検定)，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，カイ二乗検定）であった。

7. B 細胞の推移

CD19 陽性細胞の推移が確認できた 13 例において，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。

8. IgM 抗体及び IgG 抗体の推移

IgM 抗体価の移植術前ピーク値，移植術直前および移植術後ピーク値は，それぞれ 8～512 倍，1～256 倍，1～512 倍であり，IgG 抗体価の移植術前ピーク値，移植術直前および移植術後ピーク値は，それぞれ 2～8,000 倍，1 倍未満～128 倍，1～512 倍であった。IgM 抗体価（28 例）および IgG 抗体価（33 例）が，ほとんどの患者において移植直前に低下する傾向であったが，移植術後のピーク値が高くなった患者が IgM では 3 例，IgG では 5 例認められた。AMR を認めた 3 例において，移植術後の抗体価ピーク値が高くなる傾向は認めなかった。

また，標準レジメ群（13 例）と標準レジメ外群（20 例）の IgG および IgM 抗体価中央値の推移について，いずれの群でも移植直前までに抗体価が低下し，移植後 IgG 抗体価が若干高くなる傾向であったが，IgM 抗体価は低値を維持した。

結論：

2013 年に実施された，本薬を投与した ABO-I LDLT の後方視的解析結果から，本薬を投与した ABO-I LDLT の AMR および生存率は，これまで報告されている成績と同様であり，その忍容性も高かった。本報告は少数例の後方視的解析の結果であり結果の解釈には注意が必要であるが，ここで示された有効性及び安全性の結果は，日本における ABO 血液型不適合肝移植の最近の実態を反映しており，一定の本薬の用法・用量において AMR の抑制および長期の生存期間が示されたと考える。

2.7.6.3 国内使用実績調査結果公表文献の概要（Am J Transplant. 2014; 14: 102-114）

標題：
Impact of Rituximab Desensitization on Blood-Type-Incompatible Adult Living Donor Liver Transplantation: A Japanese Multicenter Study

著者：
H. Egawa（東京女子医科大学）　他 9 名

対象施設：
東京女子医科大学　他 36 施設

公表文献：
Am J Transplant. 2014; 14: 102-114

目的：
ABO-I LT における本薬移植前投与の効果を評価し，効果的かつ安全な本薬レジメを検討する。

対象と方法：
2011 年 12 月までに日本で ABO-I LDLT が実施され登録された 663 例の中から 16 歳以上の 381 例を対象とし，調査票により患者背景，ABO-I LDLT の脱感作療法及び免疫抑制療法，治療経過に関する情報を収集した。

結果：

1. 患者背景

レシピエントの年齢中央値は 52 歳（範囲：16～70 歳）で，MELD スコア中央値は 18（範囲：17～66）であった。原疾患は，肝細胞がんが 104 例，C 型肝炎肝硬変が 58 例，B 型肝炎肝硬変が 22 例，アルコール性肝硬変が 14 例，原発性胆汁性肝硬変が 57 例，原発性硬化性胆管炎が 10 例，自己免疫性肝炎に続発する肝硬変 5 例，胆管閉鎖症に対する葛西手術後の肝硬変が 24 例，劇症肝不全が 22 例，ウィルソン病が 8 例，非アルコール性脂肪性肝炎に続発する肝硬変が 6 例，特発性肝硬変が 5 例，特発性門脈圧亢進症が 5 例，再移植が 16 例，その他の疾患が 25 例であった。

2. B 細胞脱感作療法，免疫抑制療法及び移植術

全例に対して，2 剤（CNI 及びステロイド，36 例）もしくは 3 剤（CNI，ステロイド及び代謝拮抗剤，345 例）併用免疫抑制療法を行っていた。血漿交換が 320 例，局所注入法が 312 例，脾摘が 241 例，IVIG 投与が 56 例に行われていた。

3. B 細胞脱感作療法における本薬の投与状況

本薬は 259 例で投与されていた。500 mg/body が 113 例，300 mg/body 以下が 66 例，375 mg/m^2 が 49 例であり，投与回数は 1 回が 225 例，2 回が 22 例，3 回が 12 例であった。本薬初回投与から移植までの日数は 0 日～66 日であり，移植前 6 日以内の投与は 22 例であった。

4. 予後因子解析

単変量解析において，患者の生存期間において，予後が良好であるとされた因子は，移植時期（移植が実施された年代，2005 年以降），移植前の患者の管理状態（在宅），MELD スコア（23 未満），本薬前投与，ドナー特異抗体の移植後の IgM，IgG ピーク値（64 倍未満），細菌感染，真菌感染及び AMR の発現を認めないであった。AMR の発現について，リスク因子は，移植時期（移植が実施された年代，2000 年まで，又は 2001 年～2004 年），自己免疫疾患を有する，移植前の状態（ICU に入院），ドナー特異抗体の移植前の IgG ピーク値（64 倍以上），ドナー特異抗体の移植時の IgG 値（16 倍以上），MELD スコア（23 以上），本薬を投与しない，ドナー特異抗体の移植後の IgM，IgG ピーク値（共に 64 倍以上），真菌感染の発現であった。

5.　本薬の効果

AMR の発現率は，本薬投与群（6%）が本薬非投与群（23%）と比較して有意に低かった（p<0.001）。ACR 発現率，細菌感染，CMV 感染の発現率には両群間に有意差はなかった。真菌感染発現率は，本薬群（4%）が本薬非投与群（19%）と比較して有意に低かった（p<0.001）。

本薬の副作用は 4 例に認められた。好中球数減少は本薬 300 mg/body の初回投与後に発現した。腎機能障害，敗血症，肺浮腫に関しては，500 mg/body を 2 回，もしくは 3 回投与後に発現した。腎機能障害の 1 例は上腸間膜動脈における大量の血栓により移植 63 日後に死亡した。また，敗血症の 1 例は，病巣不明の敗血症により移植 202 日後に死亡した。残りの 2 例は回復し，生存している。

6.　本薬投与症例のサブグループ解析

本薬投与症例のサブグループ解析では，局所注入法及び/又は脾摘の実施の有無，抗リンパ球抗体及び/又は IVIG の投与の有無は，生存期間や AMR 発現率において有意な差がなかった。本薬を複数回投与した症例，もしくは 500 mg/body や 375 mg/m^2 を投与した症例は，AMR の発現率が低くなる傾向が認められたが，有意差は認められなかった（p=0.062）。一方，本薬を複数回投与された症例は，単回投与症例と比較して真菌感染及び CMV 感染の頻度が有意に高く（p=0.010 及び p=0.004），500 mg/body や 375 mg/m^2 を投与した症例は 300 mg/body 以下の少量投与症例と比較して CMV 感染率が高かった（p=0.011）。局所注入療法と本薬投与を併用した症例と，局所注入療法，本薬投与及び脾摘を併用した症例は，本薬と脾摘を行った症例と比較し，CMV 感染率が高かった（p=0.021，p=0.004）。

本薬の投与レジメ間では，AMR 発現率及び生存期間に有意差はなかった。本薬の早期投与についても，AMR 発現率及び生存期間に有意な影響はなかった。

本薬投与症例について，AMR 無発現症例と比較して，AMR 発現症例は有意に移植後のドナー特異抗体の IgG 値及び IgM 値が高かった（いずれも p<0.001）。AMR 発現率を抗体価の高い症例と低い症例で比較すると，移植前の IgG ピーク値（128 倍以上又は 128 倍未満，p=0.042），移植後の IgM ピーク値（64 倍以上又は 64 倍未満，p<0.001），移植後の IgG ピーク値（128 倍以上又は 128 倍未満，p<0.001）が高くなると AMR 発現が高かった。

結論：

成人の ABO-I LDLT の結果は，本薬の導入により，近年有意に改善している。