

審議結果報告書

令和5年12月11日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] リツキサン点滴静注100mg、同点滴静注500mg
[一般名] リツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 令和5年4月6日

[審議結果]

令和5年12月8日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和5年11月22日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
[一般名] リツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 令和5年4月6日
[剤形・含量] 1バイアル中にリツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：指定番号（R5 薬）第 560 号及び（R5 薬）第 561 号、令和5年3月27日付け薬生審査発 0327 第 15 号）
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
5. ~~既存治療で効果不十分なループス腎炎~~
6. 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）
7. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
8. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
9. 全身性強皮症
10. 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
11. 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
12. 下記の ~~ABO 血液型不適合臓器移植~~における抗体関連型拒絶反応の抑制

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植

13. 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植

14. インジウム (¹¹¹In) 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 (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与

(下線部追加・変更、取消線部削除、点線部は令和5年8月23日付け一部変更承認済み)

[用法及び用量]

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

<CD20 陽性の慢性リンパ性白血球病に用いる場合>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として初回に 1 回量 375 mg/m²、2 回目以降は 1 回量 500 mg/m² を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1 サイクルあたり 1 回点滴静注する。最大投与回数は 6 回とする。

<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。

<多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病及び全身性強皮症に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

<既存治療で効果不十分なループス腎炎に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

<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) に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。

<難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。

<視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、初回投与から 6 ヶ月毎に 1 回量 1,000 mg/body (固定用量) を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。

<ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に用いる場合>

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

<インジウム (¹¹¹In) 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 (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m²を1回、点滴静注する。

2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4 mg/mLに希釈調製し使用する。

（下線部追加、取消線部削除、点線部は令和5年8月23日付け一部変更承認済み）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和5年10月27日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
- [一般名] リツキシマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] 全薬工業株式会社
- [申請年月日] 令和5年4月6日
- [剤形・含量] 1バイアル中にリツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果]
1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
 2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
 3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
 4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
 5. 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）
 6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
 7. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
 8. 全身性強皮症
 9. 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
 10. 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
 11. 下記の ~~ABO 血液型不適合臓器移植~~ における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
 12. 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
 13. 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）注射液投与の前投与
(下線部追加、取消線部削除)

[申請時の用法・用量]

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。
維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

＜CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に1回量 375 mg/m²、2回目以降は1回量 500 mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

＜免疫抑制状態下のCD20 陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

＜多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病及び全身性強皮症に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

＜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）に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

ただし、1回あたりの最大投与量は500 mgまでとする。

＜難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 1,000 mg/body を2週間間隔で2回点滴静注する。

＜視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量 1,000 mg/body（固定用量）を2週間間隔で2回点滴静注する。

＜~~ABO血液型不適合腎移植・肝移植における臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制~~及び治療に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

＜インジウム (¹¹¹In) 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 (⁹⁰Y)

イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250 mg/m²を1回、点滴静注する。

2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4 mg/mLに希釈調製し使用する。

（下線部追加、取消線部削除）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	50

9. 審査報告（1）作成時における総合評価50

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

臓器移植後の拒絶反応は移植臓器の機能不全や廃絶の主な原因であり、患者の生命にも影響することから、拒絶反応を抑制するために術前に原因抗体を減少させること（脱感作）、拒絶反応が発現した場合には適切に治療することで、移植臓器の長期生着及び患者の生存期間の延長が期待できる。拒絶反応のうち、抗体関連型拒絶反応（ABMR）は、患者が有する抗体と移植臓器の抗原による抗原抗体反応を介した補体活性化による内皮細胞の障害により、血栓形成、出血、梗塞、壊死等が惹起され、移植臓器が傷害される反応であり、ABMR がコントロールできない場合には、移植臓器の廃絶に至る。ABMR の原因となる抗ドナー抗体には、抗 A/抗 B 抗体、抗 HLA 抗体、及びそれらとは異なる抗原を認識する抗 non-HLA 抗体があり、ドナーの HLA や non-HLA に特異的に反応する抗体はドナー特異的抗体（DSA）、移植前にレシピエントに存在が確認された原因抗体（消失後、再度発現した場合も含む）は **preformed** 抗体、移植後にレシピエントに発現が確認された原因抗体は *de novo* 抗体とそれぞれ定義される。

リツキシマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、IDEC Pharmaceuticals 社（米国）により創製されたマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体であり、CD20 陽性の B 細胞を傷害することで抗体産生細胞への分化を抑制し、ABMR の原因となる抗体産生を抑制することから、ABMR に対する有効性が期待される。本邦で本薬は 2001 年 6 月に CD20 陽性の低悪性度又は原胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に係る効能・効果で承認されて以降、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）等の複数の効能・効果で承認されている。2023 年 3 月現在、海外では、本薬は米国及び欧州を含む約 140 カ国で承認されており、「臓器移植における ABMR の抑制又は治療」に係る効能・効果で承認されている国又は地域はないものの、各国のガイドラインに沿って、ABMR の抑制及び治療に本薬が用いられている（7.2.2 参照）。

本邦における本薬の「腎移植における抗体関連型拒絶反応の治療」及び「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」に対する開発について、日本移植学会から厚生労働省に対して開発要望が提出され、平成 30 年 3 月 23 日開催の第 34 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において医療上の必要性が高いと判断され開発要請が行われた（平成 30 年 3 月 30 日付け医政研発 0330 第 1 号、薬生薬審発 0330 第 1 号）。

今般、申請者は、DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者、及び生体腎移植又は献腎移植後に ABMR を発現した患者を対象とした国内臨床試験をそれぞれ実施し、その結果と日本移植学会が実施した使用実態調査の結果、公表文献等を纏めた臓器移植における ABMR の抑制及び治療に関する本薬の有効性及び安全性に係る資料を基に、本薬の効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本薬は、「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」及び「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」を予定される効能・効果として、令和 5 年 3 月 27 日付けで希少疾病用医薬品に指定（指定番号（R5 薬）第 560 号及び（R5 薬）第 561 号）されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に審査済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に審査済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に審査済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し、生物薬剤学試験に関する新たな資料は提出されていない。

本申請において評価資料として提出された臨床試験（IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験）では、血清中本薬濃度及び ADA の測定には ELISA 法が用いられ、それぞれの定量下限値は 5 ng/mL 及び 10 ng/mL であった。また、末梢血中 B 細胞数の測定¹⁾にはフローサイトメトリー法が用いられ、DSA 及び抗 HLA 抗体の測定²⁾には移植前後のドナー特異的抗体のモニタリングに用いられる測定キット（LABScreen Single Antigen 及び LABScreen Single Antigen Supplement）が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした国内第 III 相試験 (T2 試験) (CTD 5.3.5.2-1-T2 : 試験番号 IDEC-C2B8-T2 <2019 年 4 月～2021 年 9 月>)

DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象に、ABMR の抑制のための脱感作療法を目的として腎移植前に本薬を点滴静脈内投与したときの薬物動態及び薬力学が検討された（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1.1 参照）。

用法・用量は、腎移植 14 日前及び 1 日前に本薬 375 mg/m²/回を合計 2 回静脈内投与³⁾することとされた。

本薬が投与された 24 例が薬物動態解析対象集団とされた。薬物動態について、本薬の血清中薬物動態パラメータ⁴⁾は表 1 のとおりであった。

表 1 本薬を 1 回又は 2 回投与したときの本薬の血清中薬物動態パラメータ (T2 試験)

本薬投与回数	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-last} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/hr)	V (L)
1 回	6	251±54.8	62,500±12,500	94.3±27.4	0.019±0.0047	2.60±1.00
2 回	14	289±54.7	179,000±32,500	79.5±42.9 ^{a)}	0.026±0.012 ^{a)}	2.39±0.563 ^{a)}

平均値±標準偏差

a) 12 例

¹⁾ B 細胞数は CD19 陽性細胞割合及び CD20 陽性細胞割合を測定し、細胞数を算出することで集計された。

²⁾ 登録時に得られたレシピエントとドナーの HLA タイピング結果から DSA を判定した。

³⁾ 被験者の状態により投与回数を 2 回（原則）から 1 回に変更することができるが、移植 14 日前の投与は必須とされた。

⁴⁾ 実施計画書の規定どおりに採血が行われ、採血時間の確認ができた症例（本薬を 1 回投与された 10 例のうち 6 例及び本薬を 2 回投与された 14 例）を対象に、薬物動態パラメータが算出された。

末梢血中の CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数の推移は表 2 のとおりであり、本薬 1 回投与及び 2 回投与のいずれにおいても本薬の 1 回目投与後（移植 14 日前）から腎移植 7 日前までの間に減少を認め、腎移植 24 週後まで維持され、腎移植 24～36 週後に回復し始める傾向が認められた。

表 2 本薬を 1 回又は 2 回投与したときの末梢血中の CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数の推移（T2 試験）

測定時点	血液中の CD19 陽性細胞数 (/μL)		血液中の CD20 陽性細胞数 (/μL)	
	本薬 1 回投与	本薬 2 回投与	本薬 1 回投与	本薬 2 回投与
移植 14 日前	106.75±100.70 (10)	97.36±85.53 (14)	105.36±87.90 (10)	103.06±81.62 (14)
移植 7 日前	4.78±1.91 (10)	5.77±6.51 (11)	3.02±1.55 (10)	3.38±3.01 (11)
移植 1 日前	2.69±0.86 (8)	5.87±9.70 (13)	4.28±5.08 (8)	3.47±1.79 (13)
移植 4 週後	1.99±1.12 (8)	1.96±1.98 (14)	6.36±7.79 (8)	3.34±3.17 (14)
移植 12 週後	1.84±0.81 (8)	1.87±2.06 (12)	2.61±1.43 (8)	2.60±2.30 (12)
移植 24 週後	2.11±1.06 (8)	4.01±7.74 (10)	5.54±4.04 (8)	6.46±7.83 (10)
移植 36 週後	5.31±4.12 (8)	8.09±12.77 (14)	9.73±7.87 (8)	10.58±13.84 (14)
移植 48 週後	14.16±18.84 (7)	10.92±15.57 (11)	15.94±12.62 (7)	13.82±19.57 (11)

平均値±標準偏差（例数）

DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の被験者割合、及び 1 例あたりの DSA 又は抗 HLA 抗体陽性数の推移は表 3 のとおりであり、いずれも移植 1 日前又は移植日までに減少を認め、移植後も減少した状態を維持した。申請者は、ABMR の抑制のため本薬を投与した際に B 細胞傷害作用による抗体産生抑制の目的は達成されていると考えると説明している。

表 3 本薬を 1 回又は 2 回投与したときの DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の被験者割合、並びに被験者 1 例あたりの DSA 又は抗 HLA 抗体陽性数の推移（T2 試験）

測定時点	DSA		抗 HLA 抗体	
	1 つ以上陽性の被験者割合 ^{a)}	1 例あたりの陽性数 ^{b)}	1 つ以上陽性の被験者割合 ^{a)}	1 例あたりの陽性数 ^{b)}
登録時	87.5 (21/24)	1.8±1.4 (24)	100 (24/24)	17.6±18.1 (24)
移植 7 日前	79.2 (19/24)	1.7±1.5 (24)	95.8 (23/24)	16.9±18.7 (24)
移植 1 日前/当日	54.5 (12/22)	0.7±0.8 (22)	95.5 (21/22)	10.6±14.0 (22)
移植 4 週後	31.8 (7/22)	0.6±1.1 (22)	77.3 (17/22)	10.3±20.2 (22)
移植 12 週後	31.8 (7/22)	0.6±1.0 (22)	72.7 (16/22)	10.6±19.0 (22)
移植 24 週後	36.4 (8/22)	0.6±0.9 (22)	81.8 (18/22)	9.2±13.3 (22)
移植 36 週後	40.9 (9/22)	0.7±1.0 (22)	90.9 (20/22)	10.5±17.1 (22)
移植 48 週後	40.9 (9/22)	0.6±0.9 (22)	95.5 (21/22)	9.9±13.6 (22)

a) 割合%（該当例数/解析対象例数）

b) 平均値±標準偏差（例数）

本薬投与後に ADA 陽性となった症例は認められなかった。

6.2.2 生体腎移植又は献腎移植後に ABMR を発現した患者を対象とした第 III 相試験（T3 試験）（CTD 5.3.5.2-1-T3：試験番号 IDEC-C2B8-T3 <2019 年 1 月～2021 年 1 月>）

生体腎移植又は献腎移植後に ABMR を発現した患者を対象に、ABMR の治療を目的として本薬を点滴静脈内投与したときの薬力学が検討された（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1.2 参照）。

用法・用量は、本薬 375 mg/m²/回を 1 回投与又は必要に応じて最大 2 回投与⁵⁾ することとされた。

末梢血中の CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数の推移は表 4 のとおりであり、本薬 1 回投与及び 2 回投与のいずれにおいても投与 1 週間後には減少を認め、投与 3 カ月後まで維持され、投与 6 カ月後に回復し始める傾向が認められた。

⁵⁾ B 細胞数や抗体価の推移に応じて、1 回目投与から 1 週間後に追加で 1 回投与することが可能とされた。

表 4 本薬を1回又は2回投与したときの末梢血中の CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数の推移 (T3 試験)

測定時点	血液中の CD19 陽性細胞数 (/ μ L)		血液中の CD20 陽性細胞数 (/ μ L)	
	本薬 1 回投与	本薬 2 回投与	本薬 1 回投与	本薬 2 回投与
投与開始日	103.11 \pm 97.59	619.2 ^{a)}	117.65 \pm 113.63	619.2 ^{a)}
投与 1 週後	3.35 \pm 3.08	18.7 ^{a)}	4.77 \pm 4.40	3.1 ^{a)}
投与 1 カ月後	1.55 \pm 0.83	1.5 ^{a)}	2.14 \pm 1.26	1.5 ^{a)}
投与 3 カ月後	1.73 \pm 1.43	1.7 ^{a)}	3.52 \pm 2.27	1.7 ^{a)}
投与 6 カ月後	5.35 \pm 8.01	4.2 ^{a)}	6.80 \pm 7.51	2.1 ^{a)}

24 例の平均値 \pm 標準偏差

a) 1 例の個別値

DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の被験者割合、及び 1 例あたりの DSA 又は抗 HLA 抗体陽性数の推移は表 5 のとおりであり、本薬投与後に DSA 陽性の被験者数の変化はほとんど認められず、抗 HLA 抗体陽性の被験者数に変化はなかった。一方で、登録時に確認された DSA 陽性数が限られることに留意は必要であるものの、1 例あたりの DSA 又は抗 HLA 抗体陽性数は、本薬投与後に減少する傾向が認められた。申請者は、抗 HLA 抗体及び DSA の陽性数の減少の程度は大きくなかったものの、ABMR の治療として本薬を投与した際に B 細胞傷害作用による抗体産生抑制作用は得られていると考えたと説明している。

表 5 本薬を1回又は2回投与したときの DSA 陽性及び抗 HLA 抗体陽性の被験者割合、並びに被験者 1 例当たりの DSA 及び抗 HLA 抗体陽性数の推移 (T3 試験)

測定時点	DSA		抗 HLA 抗体	
	1 つ以上陽性の被験者割合 ^{a)}	1 例あたりの陽性数 ^{b)}	1 つ以上陽性の被験者割合 ^{a)}	1 例あたりの陽性数 ^{b)}
登録時	96.0 (24/25)	1.4 \pm 0.9 (25)	100 (25/25)	10.6 \pm 8.5 (25)
投与 1 カ月後	92.0 (23/25)	1.2 \pm 0.6 (25)	100 (25/25)	7.9 \pm 6.0 (25)
投与 3 カ月後	92.0 (23/25)	1.2 \pm 0.7 (25)	100 (25/25)	8.3 \pm 6.8 (25)
投与 6 カ月後	84.0 (21/25)	1.0 \pm 0.7 (25)	100 (25/25)	7.5 \pm 5.8 (25)

a) 割合% (該当例数/解析対象例数)

b) 平均値 \pm 標準偏差 (例数)

6.2.3 肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植時の ABMR 抑制に係る公表文献

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植時の ABMR の抑制のための本薬を含む脱感作療法に関する公表文献から、B 細胞数の推移について検討した結果、表 6 のとおり、いずれの臓器移植においても本薬投与後に B 細胞数の低下が認められた。

表 6 ABMR 抑制のための本薬を含む脱感作療法における B 細胞数の推移 (公表文献)

臓器	文献	対象患者	B 細胞の推移
肝臓	使用実態調査 (日本) ^{a)}	CD20 陽性細胞数の推移が確認できた DSA 陽性の肝移植例 (24 例)	CD20 陽性細胞数が本薬投与後に減少し、一部の症例では 6 カ月時点で回復傾向を認め、12 カ月時点で多くの症例で回復する傾向にあった。
	後方視的研究 (米国) ^{b)}	肝移植例 (20 例)	CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数が本薬投与により顕著に減少し、移植 12 カ月後までに徐々に回復した。
心臓	症例報告 (米国) ^{c)}	小児の心移植例	本薬投与により CD20 陽性細胞数が減少し、本薬 2 回目投与時点で 0 であった。
肺	症例報告 (ドイツ) ^{d)}	ABO 血液型不適合両肺移植例	本薬投与により移植 54 日後に末梢血中 B 細胞が完全に枯渇していることを確認した。
膵臓	症例報告 (スウェーデン) ^{e)}	ABO 血液型不適合の膵腎同時移植例	本薬を移植日に投与したが CD20 陽性 B 細胞の枯渇が不完全であり、移植 7 日後に本薬の 2 回目投与が行われ、B 細胞の完全な枯渇を認めた。
小腸	使用実態調査 (日本) ^{f)}	DSA 陽性小腸移植例 (1 例)	CD19 陽性細胞数は、本薬投与前に 9.5%であったが、投与後 (移植前) に 2%、移植 6 カ月後は 1.9%と低値を維持していた。

a) Transplant Direct 2021; 7: e729、b) Transplantation 2014; 97: 56-63、c) J Heart Lung Transplant 2005; 24: 628-30、d) Am J Transplant 2008; 8: 2476-8、e) Transpl Int 2011; 24: e61-6、f) 移植 2021; 56: 159-64

また、DSA 及び抗 HLA 抗体について、表 7 のとおり、いずれの臓器移植においても本薬投与後に、症例によるばらつきも認められるが、DSA 及び抗 HLA 抗体の消失や DSA 及び抗 HLA 抗体数の低下が認められた。

表 7 本薬を含む脱感作時の DSA 及び抗 HLA 抗体の推移 (公表文献)

臓器	文献	対象患者	DSA 及び抗 HLA 抗体の推移
肝臓	使用実態調査 (日本) ^{a)}	DSA 陽性の肝移植例 (クラス I: 27 例、クラス II: 22 例)	クラス I の DSA はほとんどの症例で移植 1 カ月後に顕著な低下を認め、クラス II の DSA は、症例ごとにばらつきがあったものの、移植後に低下する傾向が認められた。
	特定臨床研究 (日本) ^{b)}	肝移植例 (4 例)	全例で、本薬投与後に DSA (抗 HLA 抗体を含む) が低下傾向を示し、移植後に <i>de novo</i> DSA の発現は認められなかった。
心臓	特定臨床研究 (日本) ^{b)}	心移植例 (1 例)	本薬投与 8 日後に抗 HLA 抗体の低下傾向が認められたが、本薬投与 28 日後には抗 HLA 抗体が上昇傾向を示した。
	後方視的研究 (米国) ^{c)}	心移植例 (19 例)	19 例のうち 4 例で移植 14 日後に DSA が陰性化し、6 カ月時点で 19 例で 46 個の DSA のうち 29 個が消失した。
肺	後方視的研究 (米国) ^{d)}	肺移植例 (18 例)	治療前の抗 HLA 抗体の値により違いが認められたものの、概ね脱感作を完了した症例で抗 HLA 抗体が低下する傾向が認められた。
膵臓	特定臨床研究 (日本) ^{b)}	膵腎同時移植例 (3 例)	本薬が 1 回投与された 2 例では、本薬投与後に顕著な DSA の低下は認められなかったものの、移植後に <i>de novo</i> DSA の発現は認められなかった。本薬が 2 回投与された 1 例では、本薬投与後に DSA が低下し、移植後に <i>de novo</i> DSA の発現も認められなかった。
小腸	使用実態調査 (日本) ^{e)}	DSA 陽性小腸移植例 (1 例)	本薬を 2 回投与した後、DSA は認められず、約 2 年間拒絶反応は認められなかった。
	前方視的研究 (米国) ^{f)}	クロスマッチ陽性の小腸移植例 (4 例)	4 例中 3 例について、本薬投与後に既存の DSA の有意な低下が認められた。

a) Transplant Direct 2021; 7: e729、b) 移植 2023; 58: 43-57、c) Am J Transplant 2022; 22: 2064-76、d) Am J Transplant 2014; 14: 849-56、e) 移植 2021; 56: 159-64、f) Transplant Proc 2016; 48: 489-91。

6.2.4 肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の ABMR 治療に係る公表文献

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の ABMR に対する本薬の使用に関する公表文献から、B 細胞数の推移について検討した結果、表 8 のとおり、いずれの臓器移植においても本薬投与後に B 細胞数の低下が認められた。

表 8 ABMR に対する本薬投与時の B 細胞数の推移 (公表文献)

臓器	文献	対象患者	B 細胞の推移
肝臓	使用実態調査 (日本) ^{a)}	肝移植後に Chronic ABMR を認めた成人 5 例、小児 3 例	ほとんどの症例で、本薬投与直後に CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞の割合は急激に減少した。
心臓	使用実態調査 (日本) ^{b)}	心移植後に Acute ABMR 及び TCMR 併発を認めた成人 (1 例)	B 細胞の割合は、本薬の 1 回目投与から 2 日後には 8.4%、4 日後に 6.1%であったが、本薬の 2 回目投与から 5 日後には 1.6%まで低下した。
	症例報告 (米国) ^{c)}	心移植後に ABMR 及び TCMR 併発を認めた成人	本薬の 4 回目投与前に CD19 陽性及び CD20 陽性細胞が消失した。
肺	症例報告 (スイス) ^{d)}	両肺移植後に Acute ABMR を認めた成人	本薬投与後 3 年間の追跡期間中、末梢 B 細胞が 10 個/μL 未満であった。
膵臓	使用実態調査 (日本) ^{e)}	膵移植後に ABMR を認めた成人 (1 例)	CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数は投与前でそれぞれ 43.8%と 41.2%に対して、投与 2 日後に 9.9%と 0.4%に低下し、投与 9 日後まで枯渇状態を持続した。
小腸	症例報告 (中国) ^{f)}	小腸移植後に遅発性の ABMR を認めた成人	本薬投与後に末梢血中 CD19 陽性細胞が消失し、ABMR 治療開始 5 カ月後に回復する傾向を認めた。

a) Hepatol Res 2021; 51: 990-9、b) 移植 2021; 56: 43-52、c) Transplantation 2002; 73: 907-10、d) Transplantation 2018; 102: e301-3、e) 移植 2021; 56: 35-42、f) Transplant Proc 2017; 49: 232-6

また、DSA 及び抗 HLA 抗体について、表 9 のとおり、いずれの臓器移植においても本薬投与後に、症例によるばらつきも認められるが、DSA 及び抗 HLA 抗体の消失や DSA 及び抗 HLA 抗体数の低下が認められた。

表9 ABMRに対する本薬投与時のDSA及び抗HLA抗体の推移（公表文献）

臓器	文献	対象患者	DSA及び抗HLA抗体の推移
肝臓	使用実態調査 (日本) ^{a)}	肝移植後にABMRを認めた小児(4例)	2例で治療後に診断前のDSAよりも著しく低下したが、2例では診断前の値を持続した。
	特定臨床研究 (日本) ^{b)}	肝移植後にABMRを認めた成人(2例)	Chronic ABMRが認められた1例では、本薬投与後のDSA低下の程度は大きくなかったものの最終観察時点まで明らかな増加を認めなかった。Acute ABMRが認められた1例では、本薬投与後にDSAが陰性化した。
心臓	特定臨床研究 (日本) ^{b)}	心移植後にChronic ABMRを認めた成人(2例)	本薬の投与後のDSA低下の程度は大きくなかったものの、最終観察時点まで明らかな増加を認めなかった。
	症例報告 (米国) ^{c)}	心移植後にABMRを認めた患者	当初、本薬を含まない治療が実施されていたものの、ABMRが進行し移植21日後に本薬が投与された。移植9日後に上昇した抗HLA抗体は徐々に低下する傾向を認め、移植67日後に消失した。
	後方視的研究 (英国) ^{d)}	心移植後にde novo DSAによるABMRを認めた成人(15例)	ABMR診断時と比較して、本薬を含むABMR治療後にDSAは平均76%低下した。
肺	特定臨床研究 (日本) ^{b)}	肺移植後にAcute ABMRを認めた成人(1例)	本薬の投与1週間から1カ月後に肺機能の改善を認めたものの、本薬投与3カ月後からDSAの上昇傾向と移植肺機能の悪化が認められた。
	前方視的研究 (米国) ^{e)}	肺移植後にDSA陽性が検出された成人(44例)	44例中27例でDSAが消失した。
	症例報告 (スイス) ^{f)}	両肺移植後にAcute ABMRを認めた成人	移植7~13日目にDSA増加を認め、本薬を含まない治療が3週間実施された後に、移植28日目に本薬が投与された。移植41日目までにDSAが低下し、その後も低下したまま維持した。
脾臓	症例報告 (フランス) ^{g)}	脾臓移植後にABMRを認めた成人	本薬の2回目の投与から1週間後に、クラスIIの抗HLA抗体が陰性となり、6カ月後まで概ね維持する傾向が認められた。
小腸	症例報告 (中国) ^{h)}	小腸移植後に遅発性のABMRを認めた成人	本薬を2回投与した後、DSA及び抗HLA抗体は低下した。

a) Hepatol Res 2021; 51: 990-9、b) 移植 2023; 58: 43-57、c) Transplantation 2002; 73: 907-10、d) Transplantation 2012; 93: 650-6、e) J Heart Lung Transplant 2010; 29: 973-80、f) Transplantation 2018; 102: e301-3、g) Am J Transplant 2009; 9: 1961-6、h) Transplant Proc 2017; 49: 232-6

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 DSA陽性又は抗HLA抗体陽性の生体腎移植患者における本薬の薬物動態について

申請者は、DSA陽性又は抗HLA抗体陽性の生体腎移植患者における本薬の薬物動態について、以下のように説明している。

本薬 375 mg/m²/回を合計2回静脈内投与したときの本薬の薬物動態について、ABO血液型不適合腎移植患者（「リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg」審査報告書〈平成28年1月21日〉）と比べ、国内第III相試験（T2試験）の対象とされたDSA陽性又は抗HLA抗体陽性の生体腎移植患者（6.2.1参照）では、AUCは同程度であったものの、C_{max}は高く、t_{1/2}は短い傾向であった。T2試験におけるC_{max}について、他疾患の患者に投与したときの血清中本薬濃度推移⁶⁾と比較しても、大きく異なる傾向ではなかった。T2試験でt_{1/2}がABO血液型不適合腎移植患者よりも短くなった一因として、T2試験では血漿交換を実施した症例が比較的多く（23/24例、そのうち本薬2回投与の場合は14/14例）、移植前に実施した血漿交換により本薬が除去されたことが考えられた。T2試験において本薬を2回投与した時の血漿交換の実施回数別の本薬の薬物動態パラメータは表10のとおりであり、血漿交換の実施回数が0~2回のデータは限られているものの、血漿交換の実施回数の増加に伴い、t_{1/2}が短く、CLが大きくなる傾向が認められた。一方、AUC及びC_{max}への影響は大きくなかった。

⁶⁾ 難治性ネフローゼ症候群、全身性強皮症並びに難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における本薬1回目から2回目投与時の血清中本薬濃度

表 10 血漿交換の実施回数別の本薬の血清中薬物動態パラメータ (T2 試験)

血漿交換 実施回数	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (mg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/hr)	V (L)
1 回	1	314 ^{a)}	179 ^{a)}	168 ^{a)}	0.0122 ^{a)}	2.96 ^{a)}
3 回	7	295±95	181±35	107±21	0.0148±0.0052	2.22±0.69
4 回	6	301±46	177±35	46.8±15	0.0313±0.0074	2.00±0.29

平均値±標準偏差

a) 1 例の個別値

本薬を 2 回投与したときの血漿交換の実施回数別の末梢血中の CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数は表 11 のとおりであり、症例ごとにばらつきがあったものの、本薬投与後に減少し 24 週まで低下傾向が持続したことから、血漿交換の実施回数の違いによる影響はないと考える。

表 11 血漿交換の実施回数別の末梢血中の CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数の推移 (T2 試験)

測定時点	血液中の CD19 陽性細胞数 (/µL)			血液中の CD20 陽性細胞数 (/µL)		
	血漿交換 1 回	血漿交換 3 回	血漿交換 4 回	血漿交換 1 回	血漿交換 3 回	血漿交換 4 回
移植 14 日前	76.2 (1)	113.0 (7)	82.7 (6)	83.4 (1)	116.8 (7)	90.3 (6)
移植 7 日前	4.9 (1)	11.1 (7)	2.4 (6)	4.9 (1)	5.7 (7)	1.6 (6)
移植 1 日前	—	9.0 (7)	2.2 (6)	—	4.3 (7)	2.5 (6)
移植 4 週後	0.9 (1)	1.6 (7)	2.6 (6)	0.9 (1)	4.7 (7)	2.2 (6)
移植 12 週後	7.7 (1)	2.2 (7)	0.7 (6)	1.5 (1)	4.0 (7)	1.6 (6)
移植 24 週後	4.5 (1)	7.3 (7)	1.3 (6)	10.5 (1)	8.6 (7)	4.0 (6)
移植 36 週後	5.9 (1)	10.2 (7)	6.0 (6)	13.2 (1)	12.0 (7)	8.5 (6)
移植 48 週後	2.6 (1)	8.7 (7)	13.8 (6)	5.1 (1)	15.1 (7)	14.5 (6)

平均値 (例数)、—: 該当なし

以上より、DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者に本薬を投与したとき、薬物動態学的に問題となる点は特にないと考える。

機構は、本薬の薬物動態について適切に考察されており、今回の対象においても既承認効能・効果での使用時と同様の薬物動態が得られるものと考えられる。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 12 に示す国内 2 試験の成績が、参考資料として、抗ドナー抗体を有する臓器移植患者における本薬の使用実態調査等に関する公表文献及び国内外の診療ガイドラインがそれぞれ提出された。

表 12 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	IDEC-C2B8-T2	III	DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者	25	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	有効性 安全性
評価	国内	IDEC-C2B8-T3	III	生体腎移植又は献腎移植後に ABMR を発現した患者	28	本薬 375 mg/m ² を投与。必要に応じて、本薬初回投与の 7 日後に本薬 375 mg/m ² を追加投与。	有効性 安全性

7.1 臨床試験

7.1.1 DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした国内第 III 相試験 (T2 試験) (5.3.5.2-1-T2: IDEC-C2B8-T2 試験 <2019 年 4 月～2021 年 9 月>)

生体腎移植が予定されている DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性のレシピエント (目標症例数 23 例⁷⁾) を

⁷⁾ 既報 (Am J Transplant. 2008; 8: 324-31) の腎生着率をもとに事前分布を設定して T2 試験のデータを用いた推定を行い、移植 24 週時点の生着率が 74.9% を下回る事後確率が 5% 未満となるためには、21 例中 16 例での生着が必要とされた。脱落を考慮し、目標被験者数は 23 例とされた。

対象に、ABMR の抑制のための脱感作療法における本薬の有効性と安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 10 施設で実施された。

主な選択基準は、表 13 のとおりとされた。

表 13 主な選択基準 (T2 試験)

<ul style="list-style-type: none"> • 本治験参加への同意取得時の年齢が満 16 歳以上、満 75 歳未満 • 生体腎移植が予定されている日本人のレシピエント (移植歴は問わない) • 以下の少なくとも 1 つに該当する患者 <ol style="list-style-type: none"> 1. 登録時までの T 細胞/B 細胞の CDCXM が陽性 2. 登録時までの T 細胞/B 細胞の FCXM が陽性 3. 登録時までに DSA 陽性が確認
--

用法・用量について、本薬 375 mg/m²/回を腎移植 14 日前及び 1 日前に合計 2 回投与することとされた。併用する免疫抑制療法として、移植 28～7 日前より移植 1 日前まで、タクロリムスを初回投与量として原則 1 回 0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口投与 (徐放剤の場合は、初回投与量として原則 1 回 0.15～0.20 mg/kg を 1 日 1 回経口投与) し、以後、各実施医療機関の免疫抑制プロトコルに従って投与量を調節することとされた。また、移植 14 日前から MMF (1,500 mg/日) 及び副腎皮質ホルモン剤 (PSL 換算 10 mg/日) を、移植当日及び移植後 4 日目にバンリキシマブ 20 mg/回をそれぞれ投与することとされた。血漿交換は移植前に 4 回まで、移植後に 2 回まで実施可能とされた。観察期間は移植 48 週間までとされた。

登録された 25 例のうち、併用禁止薬剤を用いたため治験中止となった 1 例を除く 24 例に本薬が投与された。10 例では移植 14 日前の 1 回投与のみ行われた。本薬が投与された 24 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。本薬投与後に治験が中止された 2 例⁸⁾を除く 22 例に生体腎移植が実施された。

有効性について、主要評価項目は、移植 24 週間 (day 168) 時点の腎生着率⁹⁾とされた。移植 24 週後の腎生着率 [95%CI] は 91.7 [73.0, 99.0] % (22/24 例)、既報 (Am J Transplant. 2008; 8: 324-31) の腎生着率を更新して得られた移植 24 週間時点の腎生着率の事後分布における最頻値¹⁰⁾ [95%信用区間] は 90.8 [81.3, 95.6] % であり、移植 24 週間時点の腎生着率が公表文献から推定された移植 24 週間時点の腎生着率の 95%CI 下限 (74.9%) を下回る事後確率は 0.1% であった。また、主な副次評価項目の結果は表 14 のとおりであった。

表 14 主な有効性の評価項目の結果 (FAS)

	評価時期	割合% (例数/評価例数)
腎移植実施率	-	91.7 (22/24)
腎生着率 ^{a)}	移植 24 週間後	91.7 (22/24)
	移植 48 週間後	91.7 (22/24)
ABMR の無発現率 ^{b)}	移植 24 週間後	86.4 (19/22)
	移植 48 週間後	81.8 (18/22)
拒絶反応の無発現率 ^{b)}	移植 24 週間後	86.4 (19/22)
	移植 48 週間後	81.8 (18/22)

a) 24 例中 2 例は腎移植未実施

b) 腎移植を実施した 22 例を評価例数として算出

⁸⁾ 1 例は除外基準に該当したため (移植までに齧歯が未治癒)、他の 1 例は重篤な有害事象 (脾動脈瘤破裂) が発現し、治験継続が困難と判断されたために治験が中止された。

⁹⁾ 「生着」とは廃絶を認めないこととされ、「廃絶」とは「透析に移行した症例又はそれに準じる腎機能の悪化 (血清クレアチニン値 5.0 mg/dL 以上) を認めた場合」と定義された。

¹⁰⁾ 移植 24 週後の腎生着率に対して文献 (Am J Transplant. 2008; 8: 324-31) を用いて事前分布にベータ分布 Beta (38, 5) を設定し、T2 試験の移植 24 週後の腎生着の分布を解析対象被験者数 n 例、生着被験者数 k 例の二項分布として、移植 24 週後の腎生着率の事後分布が推定された。さらに、移植 24 週後の腎生着率の事後分布の最頻値、95%信用区間及び移植 24 週後の腎生着率が 74.9% を下回る事後確率が算出された。

安全性について、有害事象は 24 例全例に、副作用は 75.0% (18/24 例) に認められた。20%以上に認められた有害事象及び 2 例以上に認められた副作用を表 15 に示す。

表 15 20%以上に認められた有害事象及び 2 例以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	本薬投与例 (24 例)	
	有害事象	副作用
全事象	100 (24)	75.0 (18)
下痢	50.0 (12)	16.7 (4)
嘔吐	50.0 (12)	12.5 (3)
処置による疼痛	45.8 (11)	0
背部痛	41.7 (10)	0
貧血	41.7 (10)	12.5 (3)
悪心	33.3 (8)	8.3 (2)
口内炎	29.2 (7)	0
そう痒症	29.2 (7)	4.2 (1)
腹痛	25.0 (6)	0
尿路感染	25.0 (6)	25.0 (6)
発熱	20.8 (5)	8.3 (2)
頭痛	20.8 (5)	8.3 (2)
不眠症	20.8 (5)	0
低カルシウム血症	20.8 (5)	0
蕁麻疹	20.8 (5)	0
白血球数減少	16.7 (4)	16.7 (4)
高血圧	16.7 (4)	8.3 (2)
CMV 検査陽性	12.5 (3)	12.5 (3)
腎盂腎炎	8.3 (2)	8.3 (2)
口腔ヘルペス	8.3 (2)	8.3 (2)
歯周炎	8.3 (2)	8.3 (2)
爪の皮膚糸状菌症	8.3 (2)	8.3 (2)
好中球数減少	8.3 (2)	8.3 (2)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.24.0

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 12 例に認められ、内訳は後腹膜出血、腎血管障害、発熱・尿管損傷・月経中間期出血、アナフィラキシーショック、巣状分節性糸球体硬化症・卵巣嚢胞、処置後出血、腹膜透析合併症、動脈瘤破裂、アデノウイルス感染、口内炎・急性腎盂腎炎・腎盂腎炎、腎機能障害、リンパ嚢腫であった。そのうち、3 例に認められた急性腎盂腎炎・腎盂腎炎、発熱、アデノウイルス感染は治験薬との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の有害事象は 17 例に認められ、2 例以上に認められた事象は貧血 6 例、処置による疼痛 4 例、高血糖 3 例、高血圧、好中球数減少各 2 例であった。そのうち、貧血 3 例、好中球数減少 2 例、高血圧 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は 1 例 (肝障害) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2 生体腎移植又は献腎移植後に ABMR を発現した患者を対象とした国内第 III 相試験 (T3 試験) (5.3.5.2-1-T3: IDEC-C2B8-T3 試験 <2019 年 1 月～2021 年 1 月>)

生体腎移植又は献腎移植後に ABMR を発現した患者 (目標症例数 20 例¹¹⁾) を対象に、ABMR 治療における本薬の有効性と安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 10 施設で実施された。

主な選択基準は、表 16 のとおりとされた。

¹¹⁾ 日本移植学会により実施された使用実態調査の結果等を踏まえ、各実施医療機関から登録される被験者数を 2 例程度、参加実施医療機関数を 10 施設程度と見込んで 20 例と設定された。

表 16 主な選択基準 (T3 試験)

- ABMR が発現又は ABMR が疑われ、本薬投与が必要と判断された患者で、以下に該当する 16 歳以上の日本人患者
 - ABMR が発現又は ABMR が疑われた時点の血清クレアチニン値が、移植後の腎機能が安定していた時期の血清クレアチニン値 (ABMR が発現又は ABMR が疑われた時点より前の「血清クレアチニンの最良値」) より悪化している患者。
 - 病理診断において、Revised Banff 2017 classification of antibody-mediated rejection (ABMR) and T cell-mediated rejection (TCMR) in renal allografts (Am J Transplant 2018; 18: 293-307) に基づき、Active ABMR 又は Chronic active ABMR と診断された患者。ただし、Chronic active ABMR と診断された患者では、同意取得から登録までに確認された血清クレアチニン値がいずれも 2.5 mg/dL 以下。

用法・用量について、生体腎移植又は献腎移植後に ABMR を発現した患者に対して、ステロイドパルス療法 (MP 500 mg/日) を 2~3 日間、及び血漿交換¹²⁾ を任意で 1~2 回実施後に、本薬 375 mg/m² を 1 回投与し、必要に応じて、本薬初回投与の 7 日後に本薬 375 mg/m² を追加投与することとされた。血漿交換は、ABMR の状態により、治験責任 (分担) 医師の判断で追加実施が可能とされた。また、観察期間は本薬初回投与から最大 6 カ月間とされた。

登録された 31 例のうち、3 例¹³⁾ を除く 28 例に本薬が投与され、本薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされた。本薬が投与され、病理中央診断の結果から Active ABMR 又は Chronic active ABMR と診断された 25 例 (Active ABMR 4 例 (うち 1 例は TCMR が併存)、Chronic active ABMR 21 例) が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。本薬が 1 回投与された被験者は 27 例、本薬が 2 回投与された被験者は 1 例であった。

有効性について、主要評価項目である、FAS における「本薬初回投与後 1 カ月時点の血清クレアチニン値が、ABMR 治療開始時の血清クレアチニンの最悪値以下となった被験者の割合 (血清クレアチニン最悪値以下となった被験者数/有効性評価対象被験者数)」 [95%CI] は、76.0 [54.9, 90.6] % (19/25 例) であり、有効性の達成基準とされた 50%¹⁴⁾ を上回った。

主な副次評価項目である ABMR の治療効果の推移及び血清クレアチニン値の推移は表 17 のとおりであった。なお、FAS の 25 例に移植腎廃絶は認められず、投与 6 カ月後までの腎生着率及び生存率はいずれも 100%であった。

表 17 ABMR の治療効果及び腎機能 (血清クレアチニン値) の推移 (FAS)

	本薬投与例 (25 例)				
	ABMR の治療効果 ^{a)} (割合% (例数))			血清クレアチニン値 (mg/dL)	
	改善	悪化傾向を認めない	悪化	平均値±標準偏差	中央値 (最小, 最大)
最悪値 (治験薬投与開始前)				1.557±0.454	1.520 (0.91, 2.52)
登録時				1.484±0.357	1.380 (0.87, 2.00)
ABMR 治療開始日				1.487±0.413	1.430 (0.91, 2.23)
治験薬投与開始日				1.484±0.412	1.470 (0.88, 2.52)
投与 1 週後	20.0 (5)	76.0 (19)	4.0 (1)	1.482±0.375	1.460 (0.88, 2.22)
投与 1 カ月後	20.0 (5)	80.0 (20)	0	1.450±0.378	1.400 (0.86, 2.14)
投与 3 カ月後	0	88.0 (22)	12.0 (3)	1.534±0.406	1.490 (0.90, 2.17)
投与 6 カ月後	4.0 (1)	68.0 (17)	28.0 (7)	1.612±0.521	1.550 (0.85, 3.04)

a) 治験担当医が移植腎機能の推移 (臨床検査値、腎機能検査)、被験者の状態 (自他覚症状等) 等を考慮し評価

安全性について、有害事象は 78.6% (22/28 例) に、副作用は 57.1% (16/28 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 18 のとおりであった。

¹²⁾ 二重濾過血漿交換法又は全血漿交換

¹³⁾ 2 例は選択基準を満たさない又は除外基準に該当したため、他の 1 例は治験責任医師により治験継続が困難と判断されたため、本薬が投与されなかった。

¹⁴⁾ 腎移植の専門医より意見を聴取した結果、ABMR では進行性に腎機能が悪化すること、また、治療対象となる患者の原因抗体、ABMR 発現時期、脱感作療法実施の有無、維持免疫療法内容の相違による患者背景のばらつき、腎機能の指標である血清クレアチニン値の推移が患者ごとに異なること、本薬は産生された抗体や抗体を産生している形質細胞を抑制する効果は無いことから、本薬投与により、移植腎機能が改善する又は本薬投与前より移植腎機能が悪化しない状態となるのが重要と考え、50%以上の被験者で血清クレアチニン値が改善又は悪化を認めない場合は ABMR の治療として本薬が有用と判断され、有効性の達成基準が 50%と設定された。

表 18 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	本薬投与例 (28 例)	
	有害事象	副作用
全事象	78.6 (22)	57.1 (16)
口腔咽頭不快感	25.0 (7)	25.0 (7)
下痢	10.7 (3)	0
上咽頭炎	10.7 (3)	10.7 (3)
アレルギー性鼻炎	10.7 (3)	0
口内炎	7.1 (2)	0
結膜炎	7.1 (2)	7.1 (2)
膀胱炎	7.1 (2)	7.1 (2)
発疹	7.1 (2)	7.1 (2)
皮下出血	7.1 (2)	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.24.0

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（透析関連合併症）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。Grade 3 以上の有害事象は 4 例（膀胱炎、腎性貧血、透析関連合併症、発熱性好中球減少症・好中球数減少）に認められ、そのうち、2 例に認められた膀胱炎、発熱性好中球減少症・好中球数減少は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 ABMR の抑制及び治療に関する主な診療ガイドライン

7.2.1 国内診療ガイドライン（日本移植学会 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版）

本邦における臓器移植時の ABMR の抑制及び治療に関する診療ガイドラインの記載は表 19 及び表 20 のとおりであった。

表 19 臓器移植抗体陽性診療ガイドラインにおける ABMR の抑制のための脱感作療法に関する記載

臓器	記載内容
共通	血漿交換、リツキシマブ、IVIG を単独又は併用で脱感作療法が施行されている。 推奨グレード B
腎臓	血漿交換、リツキシマブ、IVIG を単独又は組み合わせた脱感作療法が施行されている。 推奨グレード A
肝臓	特定の脱感作療法を推奨するエビデンスはなく明確なコンセンサスはない。 推奨グレード C1
心臓	IVIG、血漿交換、さらにリツキシマブやボルテゾミブが挙げられる。 推奨グレード C1
肺	肺移植前 DSA 陽性症例に対して、何らかの脱感作療法を検討することを推奨するが、特定の脱感作療法を推奨するエビデンスは存在しない。 推奨グレード C1
膵臓	血漿交換、IVIG、リツキシマブ、アレムツズマブ、ATG、proteasome inhibitor（ボルテゾミブ）や complement C5 inhibitor（エクリズマブ）等が挙げられる。 推奨グレード C1
小腸	リツキシマブ、MMF、IVIG、血漿交換等の報告がある。複数を併用することがあるが、報告数が少なく、どの薬剤が優れているか、どの併用が優れているかについては不明確である。 推奨グレード C1

表 20 臓器移植抗体陽性診療ガイドラインにおける ABMR の治療に関する記載

臓器	記載内容
共通	ステロイドパルス療法、ATG、血漿交換の単独やIVIGを併用した治療が推奨されている。 推奨グレードC1 ただし、確立した治療レジメンはない。他にリツキシマブ、ボルテゾミブ、エクリズマブ等の報告があるが、血漿交換やIVIGも含め本邦では保険収載されていない。ATGは急性拒絶反応の治療として保険収載されている。
腎臓	血漿交換単独又はIVIGを併用した治療が推奨されている。 推奨グレードC1
肝臓	原因抗体の除去や新たな抗体産生の抑制を目的とした治療を行うことを考慮してもよいが、確固たる治療プロトコールはない。 推奨グレードC1
心臓	ステロイドパルス、血漿交換、IVIG、ATG、CNI 静注やMMF 投与、さらには強心剤および昇圧剤、機械的循環補助がある。 推奨グレードB
肺	原因抗体の除去や新たな抗体産生の抑制を目的とした治療を行うことを考慮してもよいが、確固たる治療プロトコールはない。 推奨グレードC1
脾臓	ステロイドパルス、IVIG、血漿交換、リツキシマブ等が報告されている。 推奨グレードC1
小腸	ABMR あるいはABMR を疑うDSA、C4d 陽性の難治性拒絶反応に対する治療法は確立していないが、TCMR に対する治療に加え、リツキシマブ、IVIG、血漿交換、ボルテゾミブ、エクリズマブによる脱感作療法が有効である可能性がある。 推奨グレードC1

7.2.2 海外診療ガイドライン

海外における臓器移植時の ABMR の抑制及び治療に関するガイドライン¹⁵⁾における記載は、それぞれ表 21 及び表 22 のとおりであった。

表 21 海外ガイドラインにおける ABMR の抑制のための脱感作療法に関する記載

文献	ガイドライン名	記載内容
腎①	British Transplantation Society. Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation Third Edition. The United Kingdom. 2016.	タクロリムスと MMF が移植前から投与開始されており、リツキシマブと IVIG の併用も使用されている。 推奨グレード 1C
腎②	The Renal Association, the National Institute for Health and Care Excellence and the British Transplantation Society. Post-Operative Care in the Kidney Transplant Recipient. The United Kingdom. 2022.	抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) は、拒絶反応の抑制目的に日常的に使用する薬剤としては適していない。リツキシマブは ABO 血液型不適合移植の脱感作に有用な可能性がある。
心①	The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010;29: 914-56.	脱感作療法として、IVIG、血漿交換、リツキシマブを単独又は併用、場合によっては脾摘が考慮される。 エビデンスレベル C
心②	The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document. J Heart Lung Transplant. 2018; 37: 537-47.	脱感作療法の第一選択として、IVIG、血漿交換、免疫吸着療法及びリツキシマブが挙げられる。
心③	Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference update on cardiac transplantation 2008: Executive Summary. Can J Cardiol. 2009;25: 197-205.	リツキシマブが腎移植及び心移植レシピエントにおける抗ドナー抗体を低下する作用が示されている。
心④	Sensitization in Heart Transplantation: Emerging Knowledge: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019; 139: e553-78.	IVIG、血漿交換及びリツキシマブの併用は効果的に抗体を低下させる。
肺①	Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2016; 35: 397-406.	レシピエントが抗ドナー抗体を有する場合、血漿交換、免疫吸着療法、IVIG 又はリツキシマブによる周術期の処置は、患者の予後を改善する可能性がある。

¹⁵⁾ 海外の診療ガイドラインは関連学会等の Web サイトにおいて公表されている場合があるため、2022 年 9 月 9 日までに、Web の検索ツールを使用し、“Transplant” 及び “Guidelines” を key word に検索を行い、“rituximab” 又は “anti CD20 antibody” があるガイドラインを選択し、ABMR の抑制及び ABMR の治療に対する本薬の使用について記載があるガイドラインを選択した。また、文献として公表されている関連学会等からのコンセンサス又はステートメントについて、後述の公表文献による検索で得られたものに加えて、2022 年 8 月 24 日までに、“Transplant”、“Guidelines” 及び “rituximab” で選択された文献から、ABMR の抑制及び ABMR の治療に対する本薬の使用に関する記載がある文献を選択した。

表 22 海外ガイドラインにおける ABMR の治療に関する記載

文献	ガイドライン名	記載内容
腎①	British Transplantation Society. Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation Third Edition. The United Kingdom. 2016.	IVIG、ATG、リツキシマブ又はボルテゾミブが他の薬剤と併用で使用されている。 推奨グレード 2D
腎②	The Renal Association, the National Institute for Health and Care Excellence and the British Transplantation Society. Post-Operative Care in the Kidney Transplant Recipient. The United Kingdom. 2022.	ステロイド、血漿交換、IVIG、抗 CD20 抗体、リンパ球除去抗体又はボルテゾミブを単独又は複数併用で行うべきである。 推奨グレード 2C
腎③	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009; 9 Suppl 3:S1-155.	血漿交換、IVIG、抗 CD20 抗体又はリンパ球除去抗体を単独又は複数併用で行う。コルチコステロイドも併用することがある。 推奨グレード 2C
腎④	The Kidney Health Australia-Caring for Australasians with Renal Impairment (KHA-CARI). The Kidney Health Australia-Caring for Australasians with Renal Impairment (KHA-CARI) Guidelines Adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. Australia. 2012.	血漿交換、IVIG、抗 CD20 抗体又は抗 T 細胞リンパ球抗体が有効である。
腎⑤	Canadian Society of Transplantation and Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. Am J Kidney Dis. 2010; 56: 219-46.	血漿交換、IVIG、抗 CD20 抗体又はリンパ球除去抗体を単独又は複数併用で行う。コルチコステロイドも併用することがある。 推奨グレード 2C
腎⑥	Vancouver Coastal Health, Providence Health Care and BC Transplant. Clinical Guidelines for Kidney Transplantation. Canada. 2021.	通常、血漿交換、IVIG 及び抗 CD20 抗体で行う。
腎⑦	European Association of Urology. EAU Guidelines on renal transplantation. EU. 2023.	DSA 陽性の活動性 ABMR の治療として、ステロイドパルス、IVIG、血漿交換又は免疫吸着療法が推奨される。補体阻害薬、リツキシマブ又は脾摘は重症の Acute ABMR に対する補完的治療として考慮される。
腎⑧・ 脾①	The British Transplantation Society. Kidney & Pancreas Transplantation in Patients with HIV Second Edition. The United Kingdom. 2017.	ABMR と診断された場合、治療には血漿交換、リツキシマブ又は IVIG が考慮され、リンパ球除去抗体の追加も検討される。
脾②	The British Transplantation Society. The detection & characterisation of clinically relevant antibodies in allotransplantation. The United Kingdom. 2015.	最近の症例報告では、液性拒絶反応が発現した場合にリツキシマブ及び IVIG による治療が行われる。
心①	The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010;29:914-56.	ABMR の治療において、リツキシマブは拒絶反応の再発リスクの抑制の目的で追加される (エビデンスレベル C)。投与例として、375 mg/m ² の週 1 回、1~4 週間投与が挙げられる。
心②	Sensitization in Heart Transplantation: Emerging Knowledge: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019; 139: e553-78.	治療抵抗性の ABMR に対して、リツキシマブが救済治療に用いられ、改善効果を示したことが複数報告されている。
心③	Antibody-Mediated Rejection in Cardiac Transplantation: Emerging Knowledge in Diagnosis and Management A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2015; 131: 1608-39.	ABMR の治療において、リツキシマブは 375 mg/m ² で週 1 回、1~4 週間投与されることが多く、主に他の治療と併用で用いられる。また、リンパ球除去抗体、グルココルチコイド、血漿交換及び CPA の併用で効果不十分な ABMR の救済療法として有効であったと報告されている。
心④	The Canadian Cardiac Transplant Network (CCTN). Clinical Guidelines for Adult Heart Transplantation British Columbia. Canada. 2022.	生検で ABMR が認められた場合、リツキシマブ 375 mg/m ² の 1 回投与を行う。DSA MFI の 50%以上の減少が認められない場合、CD19/20 の低下が認められない場合は、2 回目の投与を考慮すべきである。
肺①	The British Transplantation Society. The detection & characterisation of clinically relevant antibodies in allotransplantation. The United Kingdom. 2015.	移植後、 <i>de novo</i> DSA 陽性となった患者に対して、IVIG 又はリツキシマブの投与は生命予後を改善し、閉塞性細気管支炎症候群の発症を抑制する可能性がある。

7.3 公表文献

7.3.1 本薬の国内使用実態調査

7.3.1.1 ABMR の抑制のための脱感作療法における国内使用実態調査

国内の DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の臓器移植患者における ABMR の抑制を目的とした脱感作の実施件数及び本薬の使用実態を把握するために、日本移植学会により国内使用実態調査が後方視的に実施された。2001 年 8 月から 2016 年 12 月まで臓器移植を実施していた医療機関における ABMR の抑制を目的とした脱感作のプロトコール、脱感作の実施件数及び本薬の使用実態を把握するために一次調査 (移植 2020; 55: 39-50) が実施され、脱感作を目的に本薬が投与された患者が認められた肝移植及び小

腸移植では、個別症例の有効性及び安全性を確認する二次調査が行われた(Transplant Direct 2021; 7: e729、移植 2021; 56: 159-64)。

一次調査の結果、DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性患者に対して ABMR の抑制を目的に脱感作で本薬を投与していた施設は、腎移植が 75 診療科（成人：74 診療科、小児：4 診療科（重複あり））、肝移植が 15 診療科（成人：14 診療科、小児：2 診療科（重複あり））、小腸移植が 1 診療科（成人）であった。

国内で実施された DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性症例に対する移植の状況について、腎移植は 529 例（小児 8 例を含む）で実施され、そのうち 462 例（小児 2 例を含む）に本薬を含む脱感作が実施された。肝移植は 135 例（小児 11 例を含む）で実施され、そのうち 48 例（小児 4 例を含む）に本薬を含む脱感作が実施された。小腸移植は成人 1 例であり、本薬を含む脱感作が実施された。

二次調査の結果は表 23 のとおりであった。なお、肝移植の成人 1 例はデータが得られなかったため除外された。

表 23 国内使用実態調査（二次調査）の結果（ABMR の抑制）

臓器	例数	用法・用量、併用療法	結果の概要	生着率
肝臓 ^{a)}	47 例 (うち小児 2 例)	本薬（平均値±標準偏差） 287±159 mg、体表面積換算中 央値 319(範囲 50~916)mg/m ² タクロリムス、MMF、IVIG、 MP、ミゾリピン又は血漿交換 を併用	成人 45 例における 1 年、3 年及び 5 年の生着率はそれぞれ 85%、83%及び 83%、生存率はそれぞれ 81%、77%及び 74%であり、小児は観察期間において 2 例全例で生着した。 ABMR は 6 例に認められ、本薬低用量群（300 mg/m ² 以下）で高用量群に比べて発現割合が高かった（高用量群 4%、低用量群 24%）。 ABMR が発現した 6 例中 3 例が死亡し、うち 2 例は ABMR による移植肝の廃絶が原因で死亡した（それぞれ移植日から 70 日及び 542 日後）。	成人 1 年：85% 3 年：83% 5 年：83% 小児：100% 観察期間中央値 40 カ月、範囲 0.3~96 カ月
小腸 ^{b)}	成人 1 例	本薬 500 mg/回を移植 10 日前 及び移植 2 日後に投与 血漿交換、daclizumab（抗 IL- 2 受容体抗体、本邦未承認）及 び IVIG を併用	移植後約 2 年間は拒絶反応を認めなかったが、その後数年の間に急性拒絶反応を繰り返し、慢性拒絶反応からグラフト機能不全に陥りグラフトを摘出（生着期間 2,919 日）。病理診断で ABMR の所見を認めず、本薬に関連した有害事象を認めなかった。	0% 観察期間：2,929 日

a) Transplant Direct 2021; 7: e729、b) 移植 2021; 56: 159-64

7.3.1.2 ABMR の治療における国内使用実態調査

国内の臓器移植患者における ABMR の治療の実施件数及び本薬の使用実態を把握するために、日本移植学会により国内使用実態調査が後方視的に実施された。2001 年 8 月から 2016 年 12 月までの ABMR の治療件数及び ABMR の治療を目的とした本薬の投与件数を把握するために一次調査（移植 2020; 55: 51-9）が実施され、臨床試験が実施された腎移植以外の ABMR の治療を目的に本薬が投与された患者について、個別症例の有効性及び安全性を確認する二次調査が行われ、肝移植（Hepatol Res 2021; 51: 990-9）、心移植（移植 2021; 56: 43-52）、肺移植（移植 2021; 56: 53-68）、膵移植（移植 2021; 56: 35-42）及び小腸移植（移植 2021; 56: 159-64）について報告された。

一次調査の結果、ABMR に対して本薬が投与された施設は、腎移植が 63 診療科（成人：62 診療科、小児：3 診療科（重複あり））、肝移植が 8 診療科（成人：4 診療科、小児：5 診療科（重複あり））、心移植が 3 診療科（成人）、肺移植が 3 診療科（成人：3 診療科、小児：2 診療科（重複あり））、膵移植が 3 診療科（成人）、小腸移植が 1 診療科（成人）であった。国内で実施された ABMR の治療例数については、表 24 のとおりであった。

表 24 国内使用実態調査（一次調査）の結果（ABMR の治療）

臓器	腎臓	肝臓	心臓	肺	膵臓	小腸	合計
調査回答診療科数	143	50	9	9	8	5	227
ABMR の治療例数（全体）	493	81	16	22	4	2	618
うち本薬使用例数	288	18	4	14 ^{a)}	4	1	329
ABMR の治療例数（成人）	487	63	16	20	4	2	592
うち本薬使用例数	283	12	4	13 ^{a)}	4	1	317
ABMR の治療例数（小児）	6	18	0	2	0	0	26
うち本薬使用例数	5	6	0	1	0	0	12

a) 肺の成人1例は調査期間外（2017年）に本薬が投与された。

二次調査の結果は表 25 のとおりであった。

表 25 国内使用実態調査（二次調査）の結果（ABMR の治療）

臓器	例数	用法・用量、併用療法	結果の概要
肝臓 ^{a)}	13例 (うち小児5例)	成人8例 Acute ABMR 3例（本薬 500 mg 1回、200 mg 2回、180 mg 1回） Chronic ABMR 5例（いずれも本薬 50 mg/m ² 1回） 3例は本薬のみ、2例はステロイド、IVIg 及び血漿交換を併用、1例はステロイド及び血漿交換を併用、1例はボルテゾミブを併用、1例はIVIgを併用。 小児5例 Acute ABMR 1例（本薬 200 mg/m ² 1回） Chronic ABMR 4例（本薬 50 mg/m ² 1回 2例、50 mg/m ² 2回 1例、200 mg/m ² 2回 1例） 4例は本薬のみ、1例はステロイド、ATG、IVIg 及び mTOR 阻害薬を併用。	成人では、Acute ABMR の3例中2例がそれぞれ ABMR の診断後3日、151日目に死亡。Chronic ABMR の5例中2例がそれぞれ ABMR 発現後137日、539日に死亡。他の3例は生着、生存（観察期間はそれぞれ ABMR 発現後1,401日、1,788日及び1,884日） 小児5例中 Chronic ABMR の2例で本薬投与後に ABMR 所見改善。1例は DSA 抗体価が低下し、他の1例では DSA が陰性化。
心臓 ^{b)}	4例 (うち小児1例)	症例1：本薬 600 mg 2回 症例2：本薬 375 mg/m ² 1回（小児） 症例3：本薬 500 mg 2回 症例4：本薬 700 mg 2回	全例で本薬投与後に ABMR は改善。1例（症例3、帯状疱疹により死亡）を除く3例は生着、生存。 観察期間 症例1：移植後1,222日、症例2：移植後4,599日、症例3：移植後121日、症例4：移植後4,177日
肺 ^{c)}	14例 (うち小児1例)	本薬の初回投与量は、1施設での1例を除き 375 mg/m ² 14例中11例で単回投与。 2回投与した成人2例では、初回投与の翌週に同量投与。小児の1例では、初回投与30日後に 375 mg/m ² を2回投与。	本薬投与後3カ月以内の ABMR の転帰は、回復又は軽快が8例、未回復が4例、廃絶が2例（うち小児1例） 本薬投与3カ月以降では11例が廃絶。再生体肺移植が行われた2例を除く9例が死亡。 観察期間 中央値357日（範囲6～1,567日） 生存期間 中央値646日（範囲6～1,567日）
膵臓 ^{d)}	成人4例	症例1：本薬 50 mg/m ² (81 mg) を拒絶反応発現9日後に1回投与 症例2：本薬 200 mg を拒絶反応発現7日後に1回投与 症例3：本薬 200 mg を拒絶反応発現20日後に1回投与 症例4：本薬 200 mg を拒絶反応発現1日後に1回投与 タクロリムス、MMF、IVIg 及び ATG をそれぞれ2例、ステロイドを4例、血漿交換を3例で実施。	1例（症例2）のみ生着し、3例はグラフト廃絶。廃絶した3例での生着期間は移植後45日、224日及び792日。廃絶の理由は、症例1及び症例3が拒絶反応、症例4は、グラフト十二指腸穿孔に対する膵グラフト摘出。 症例3及び症例4は、拒絶反応により移植腎も廃絶し、生着期間はそれぞれ366日と51日。症例2は移植後1,284日時点で移植膵臓グラフトとともに生着。 調査期間中において、死亡は認めず（調査期間1,114～2,966日）。
小腸 ^{e)}	成人1例	再移植3年7カ月後に本薬 200 mg を1回投与。ステロイド、ボルテゾミブ、抗 TNF- α 製剤を併用。	本薬投与後に DSA は陰性化するも、慢性拒絶反応が進行し、本薬投与1カ月後にグラフト摘出。静脈栄養管理にて生存。

a) Hepatol Res 2021; 51: 990-9、b) 移植 2021; 56: 43-52、c) 移植 2021; 56: 53-68、d) 移植 2021; 56: 35-42、e) 移植 2021; 56: 159-64

7.3.2 国内で実施された特定臨床研究

7.3.2.1 DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性患者における ABMR の抑制及び臓器移植後の ABMR の治療に関する特定臨床研究¹⁶⁾（移植 2023; 58: 43-57）

ABMR の抑制について、9例（肝移植4例、心移植1例、膵移植4例（うち3例は膵腎同時移植））が登録され、脱感作療法が実施された。本薬の用法・用量は、「375 mg/m²を原則1回、静脈内点滴投与

¹⁶⁾ 国立研究開発法人日本医療開発機構からの移植医療技術開発研究事業並びに文部科学省及び日本学術振興会からの科学研究費助成事業による資金提供を受けて実施された。

する。投与のタイミングは、原則移植 2 週間以上前とする。全身状態により適宜減量可能とし、効果が不十分な時（B 細胞数や抗体量が十分に下がらなかった場合等）に、1 回追加投与を可能とする。」とされた。本薬の用法・用量、併用療法及び患者背景は表 26 のとおりであった。

表26 ABMRの抑制のための脱感作療法における本薬の用法・用量及び患者背景（特定臨床研究）

臓器	心臓 ^{a)}	肝臓	肝臓	肝臓	肝臓	膵臓	膵臓	膵臓	膵臓 ^{b)}
ドナー	—	生体	生体	生体	生体	脳死	脳死	脳死	—
投与量	575 mg	500 mg	500 mg	500 mg	550 mg	605 mg	554 mg	500 mg 150 mg	550 mg
投与回数	1回	1回	1回	1回	1回	1回	1回	2回	1回
投与時期	—	移植14日前	移植11日前	移植15日前	移植15日前	移植 286日前	移植21日前	移植114日 前、当日	—
併用療法	ステロイド	血漿交換	CNI、 MMF	—	CNI、 MMF、 血漿交換	CNI、 MMF、 ステロイド	MMF、パ シリキシマ ブ	CNI	CNI、 ステロイド

a) 研究期間中に移植が実施されなかった

b) 移植前に研究を中止したため評価不能

移植前に研究を中止したため評価不能であった膵移植 1 例を除く 8 例のうち 7 例で移植が実施され、全例で移植後の 6 カ月間に ABMR は認められず、移植手術日に膵血栓が発現し移植臓器の機能が廃絶した膵移植の 1 例（本薬との因果関係は否定）以外は生着した。移植待機中で、研究期間中に移植が実施されなかった心移植の 1 例では、抗 HLA 抗体の低下が認められた。

ABMR の治療について、5 例（肝移植 2 例、心移植 2 例、肺移植 1 例）の成人患者が登録され、ABMR 治療が実施された。本薬の用法・用量は、「375 mg/m²を原則 1 回投与し、全身状態により適宜減量可能とし、効果が不十分な時に 1 回追加投与を可能とする。」とされた。本薬の用法・用量、併用療法及び患者背景は表 27 のとおりであった。

表27 ABMRの治療における本薬の用法・用量及び患者背景（特定臨床研究）

臓器	心臓	心臓	肝臓	肝臓	肺
拒絶反応の種類	Chronic ABMR	Chronic ABMR	Chronic ABMR	Acute ABMR	Acute ABMR
投与量	600 mg	660 mg	663 mg	600 mg	660 mg
投与回数	1	1	1	1	1
併用療法	mTOR、 ステロイド、 IVIG	CNI、mTOR、 MMF	—	CNI、 ステロイド、 MMF	CNI、ステロイ ド、MMF、 IVIG、血漿交換
移植からABMR診断までの期間	18.2年	11.4年	13.5年	12日	580日
ABMR診断から本薬投与までの期間	44日	48日	45日	1日	19日

本薬を含む ABMR の治療後に、1 例（肝移植：Acute ABMR）で抗体の陰性化及び臨床症状の改善が認められ、3 例（肝移植（Chronic ABMR）1 例、心移植 2 例）で抗体が増加せず、臨床症状の悪化が認められなかったが、1 例（肺移植）では短期的に臨床所見の改善が認められたものの、ABMR が再発し、移植臓器機能が廃絶した。

7.3.3 公表文献（臨床研究及び症例報告¹⁷⁾）

¹⁷⁾ 肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の公表文献については、2022 年 9 月 2 日までに、“rituximab”及び“transplant”の key word に加えて、各臓器移植について、肝移植（“liver”、445 件）、心移植（“heart”、227 件）、肺移植（“lung”、230 件）、膵移植（“pancreas”及び“islet”、61 件）及び小腸移植（“small intestine”又は“intestine”、96 件）の key word をそれぞれ組み合わせて検索し、得られた結果について ABMR の抑制及び治療に対する本薬の使用に関する記載がある文献を選択した。また、日本移植学会の臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年度版において、ABMR の抑制及び治療に対する本薬の使用に関する記載部分で引用されている公表文献の内容を確認し追加した。ABO 血液型不適合の心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の公表文献については、2022 年 9 月 2 日までに、“ABO incompatible”及び“transplant”の key word に加えて、各臓器移植について、心移植（“heart”、203 件）、肺移植（“lung”、72 件）、膵移植（“pancreas”及び“islet”、46 件）及び小腸移植（“small intestine”又は“intestine”、24 件）の key word をそれぞれ組み合わせて検索し、得られた結果について ABMR の抑制に対する本薬の使用に関する記載がある文献を選択した。

7.3.3.1 ABMR の抑制

国内外の肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植時の ABMR の抑制に関する公表文献における本薬の使用状況は、それぞれ表 28～表 32 のとおりであった。

表 28 肝移植における ABMR の抑制に関する公表文献

文献	対象	用法・用量、併用療法	結果の概要	生着率
症例報告 (国内) 肝 D-①	T-CDCXM 陽性の成人 1 例	移植 21 日前に本薬 375 mg/m ² を 1 回 血漿交換、脾摘、バシリキシマブ、 MP、タクロリムス、MMF を併用	本薬投与及び血漿交換で T-CDCXM が陰性化。移植 27 日後に軽度の TCMR を認めたが、ステロイド治 療により回復。移植 1 年後も陰性で、移植肝機能は 維持。	100% 観察期間 1 年
症例報告 (国内) 肝 D-②	DSA 陽性の 成人 1 例	移植前に本薬 500 mg (投与時期不 明) を 1 回、移植 1 日後に本薬 100 mg を 1 回 血漿交換、タクロリムス (途中か ら CsA に変更)、MMF、ステロイ ドを併用	移植 18 カ月後まで DSA は確認されなかった。	100% 観察期間 23 カ月
症例報告 (国内) 肝 D-③	再移植、DSA 陽性の小児 1 例 (3 歳)	再移植 4 日後に本薬 100 mg/m ² を 1 回 IVIG、血漿交換、ステロイド、プ ロスタグランジン E1 及びガベキ サートメシル酸塩の門脈局所注 入療法、ATG、タクロリムス、MMF を併用	再移植前の FCXM は陰性であったが、移植 1 日後 に DSA 抗体価が高値のため本薬を移植 4 日後に投 与。移植 11 日後の病理所見では ABMR を示唆する 所見は認めず、DSA 抗体価は低下。	100% 観察期間 6 カ月
後方視的 研究 (韓国) 肝 D-④	CDCXM 陽 性成人 6 例 CDCXM 陰 性 219 例と 比較	移植 21 日前に本薬 375 mg/m ² を 5 例に、IVIG を 1 例に投与 血漿交換、バシリキシマブ、ステ ロイド、タクロリムス、MMF を併 用	本薬が投与された 5 例中 3 例で CDCXM 陰性化。1 例は移植前に一時的に抗体価が低下したが移植直 前に上昇。残り 1 例は脱感作前後で抗体価の変化を 認めず。 CDCXM 陰性例と比較し、生存及び拒絶反応の発現 に有意差を認めず。	100% 観察期間 中央値 57.5 カ月、範囲 40 ～84 カ月
後方視的 研究 (米国) 肝 D-⑤	脳死/心停 止下肝移植 1,000例 本薬投与群、 本薬非投与 群で比較	895 例に対して、移植 3 日後に本 薬 150 mg/m ² を 1 回 ATG、ステロイド、タクロリムスを 併用	生着率は本薬投与群で本薬非投与群に比べてわず かに高かったが、生着に影響がある要因を調整した Cox 回帰分析では有意差を認めなかった。	1 年生着率 89%
症例報告 (台湾) 肝 D-⑥	DSA 陽性、 ABO 血液型 不適合肝腎 同時移植成 人 1 例	移植 21 日前に本薬 375 mg/m ² を 1 回、移植 1 日後に本薬 150 mg/m ² を 1 回 血漿交換、バシリキシマブ、タク ロリムス、MMF、ステロイドを併用	脱感作後に抗 B 抗体及び DSA の抗体価は低下し、 FCXM-T が陰性化。 移植 10 日後に血中クレアチニン値が上昇し急性拒 絶反応が疑われた。ATG が投与され、血中クレアチ ニン値が正常範囲内に回復した。	100% 観察期間 13 カ月

肝 D-① : J Gastroenterol 2012; 47: 486-8、肝 D-② : Transplant Proc 2017; 49: 1634-8、肝 D-③ : Hepatol Res 2018; 48: E360-6、肝 D-④ : J Korean Med Sci. 2014; 29: 640-7、肝 D-⑤ : Transplantation 2014; 97: 56-63、肝 D-⑥ : Transplant Proc 2018; 50: 4008-11

表 29 心移植における ABMR の抑制に関する公表文献

文献	対象	用法・用量、併用療法	結果の概要	生着率
後方視的研究 (米国) 心 D-①	移植前のピーク PRA 値が 10% 超の患者 95 例のうち移植前に脱感作された 21 例 ピーク PRA 値 10% 未満の 428 例 (対照群) と比較	本薬 375 mg/m ² を 6 回 脱感作の実施状況 血漿交換+IVIG+本薬: 5 例 血漿交換+IVIG: 4 例 血漿交換のみ: 12 例 移植後も PRA が持続的に上昇した 6 例に ATG を投与。 移植後に 11 例で血漿交換を実施。 移植後にタクロリムス、MMF、ステロイドを投与。	脱感作群 (21 例) では、脱感作後に平均 PRA は 70.5% から 30.2% に低下、DSA XM が陰性となり、心臓移植が実施された。ABMR の無発現率は、脱感作群 (66.7%) では、未治療群 (89.2%) 及び対照群 (96.5%) と比較して低かった。 移植心の血管障害の 5 年無発現率は、脱感作群 74.3%、未治療群 72.7%、対照群 76.2% と、各群で同様であった。 脱感作群 (21 例) の 5 年生存率 71.4% は、未治療群 (74 例) の 81.1%、対照群 (428 例) の 75.7% と同様であった。	71.4% 観察期間 5 年
後方視的研究 (米国) 心 D-②	cPRA が 80% 超又は MFI が 3,000 超の心移植待機成人 10 例	① cPRA が 50% 以上又は許容できない抗体が 3 種類以上認められた患者が脱感作の対象とされ、IVIG+本薬を投与 (投与量不明) cPRA が 50% 未満、許容できない抗体が 1/3 以下となった場合に治療成功 ② ①の治療で、cPRA が 50% 以上だが低下が 25% 以上の場合又は許容できない抗体が 1/3 以上消失した場合、IVIG+本薬を追加投与 ③ ①の治療後に効果が認められなかった場合 (cPRA が 50% 以上で、低下が 25% 未満の場合又は許容できない抗体の消失が 1/3 未満の場合)、ボルテゾミブ+血漿交換を追加部分的な効果が認められた場合は、一連の処置を最大 3 回繰り返した	10 例中 7 例で心臓移植を実施。待機期間は脱感作により短縮された (登録から脱感作実施までの期間が 189 日、脱感作開始から移植までの期間が 102 日)。移植患者は全例生存し、最終観察時点の生存期間中央値は 472 日。脱感作を中止した 3 例も試験終了時点で生存。 1 例で臨床的重大な拒絶反応 (TCMR) を認め、3 例で DSA の上昇傾向を認めた。	100% 観察期間中央値 472 日、範囲 58~1,850 日
後方視的研究 (米国) 心 D-③	脳死心移植成人 117 例のうち脱感作を実施した 19 例 脱感作を実施しなかった 97 例と比較	移植 5 日後に本薬 375 mg/m ² を 1 回 トシリズマブ、血漿交換、IVIG、ATG、MP、タクロリムス、MMF、ステロイドを併用	脱感作後、移植 14 日後に 15 例は DSA 陽性であったが、4 例は陰性化した。 脱感作実施例と未実施例で、冷虚血時間、一次移植片機能障害に対する移植後の体外生命維持使用時間及び集中治療室滞在時間、腎代替療法の実施、移植後 CMV 感染症の発現、院内死亡率に差はなかった。 移植 6 カ月、1 年及び 2 年時の生存率は、脱感作実施群でいずれも 94.7%、未実施群で 89.8%、81.4% 及び 79.1% で差はなかった。 移植 48 カ月後までの TCMR 又は ABMR の発現率に差はなかった。	94.7% 観察期間 2 年
症例報告 (米国) 心 D-④	脳死心移植小児 1 例 (10 歳 9 カ月)	脱感作プロトコール治療開始 53 日後及び 72 日後 (移植 56 日前及び 37 日前) に本薬 375 mg/m ² を 1 回ずつ	本薬 1 回目投与後に %PRA が 55% から 69% に増加したが、その後 43% に低下。移植当日は 18% になり心臓移植を実施。 重大な拒絶反応を認め、アドヒアランス不良が原因と考えられたが、高用量ステロイド投与で回復した。	100% 観察期間 1 年
症例報告 (米国) 心 D-⑤	脳死心移植成人 1 例	移植 4 カ月前に本薬 375 mg/m ² を 1 回 IVIG、血漿交換、ATG、タクロリムス、MMF、ステロイドを併用	移植 7 日後の生検では拒絶反応所見を認めなかったが、移植 3 週後の生検では、Grade 2R の拒絶反応を認め、ステロイドパルスで治療し回復。	100% 観察期間 1 年以上
症例報告 (スウェーデン) 心 D-⑥	DSA 陽性・ABO 血液型不適合脳死心移植小児 1 例 (5 歳)	移植 7 日前に本薬 375 mg/m ² を 1 回 IVIG、血漿交換、PSL、タクロリムス、MMF を併用	脱感作後、移植時に抗 A ₁ 抗体価が陰性化。移植後は拒絶反応が発現し、抗体価が 2 倍から 64 倍まで上昇したが、治療により 2 倍に低下し、その後は 8 倍以下で推移。超急性拒絶反応は認めず、拒絶反応を 3 回 (ABMR 1 回、TCMR 2 回) 認めたが、治療により回復。 移植 16 カ月後に、拒絶や血管障害に関する臨床的、組織学的な徴候を認めず。	100% 観察期間 16 カ月

心 D-① : Clin Transplant 2011; 25: E61-7、心 D-② : J Heart Lung Transplant 2021; 40: 1107-11、心 D-③ : Am J Transplant 2022; 22: 2064-76、心 D-④ : J Heart Lung Transplant 2005; 24: 628-30、心 D-⑤ : J Heart Lung Transplant 2008; 27: 568-71、心 D-⑥ : Transpl Int 2006; 19: 239-44

表 30 肺移植における ABMR の抑制に関する公表文献

文献	対象	用法・用量、併用療法	結果の概要	生着率
症例報告 (国内) 肺 D-①	ABO 血液型 不適合肺移 植小児 1 例	移植 3 週間前に本薬 375 mg/m ² を 1 回 PSL、CNI、MMF 及び血漿交換 を併用	脱感作後に抗 B 抗体価が減少し、ABMR の発現を認め なかった。	100% 観察期間 6 カ月
後方視的 研究 (米国) 肺 D-②	cPRA 値が 50% 超の肺 移植予定成 人 4 例	本薬 375 mg/m ² を 1 回 血漿交換、IVIG を併用	脱感作 3 カ月後の cPRA 値は、2 例が変化なし、2 例で 低下。cPRA 値が低下した 2 例のうち 1 例は、脱感作 後に cPRA 値が低下したが持続せず。もう 1 例は、脱 感作を 2 回実施し、1 回目の後に cPRA 値が増加した が、2 回目の後に低下し約 500 日間低下が持続し、移 植が成功。	-
後方視的 研究 (米国) 肺 D-③	cPRA 値が 80% 超の脳 死肺移植成 人 18 例	全例に脱感作プロトコール 1 日 目及び 19 日目に本薬 375 mg/m ² を 1 回ずつ 血漿交換、MP、ボルテゾミブ、 IVIG を併用	脱感作により 18 例中 9 例で移植を実施。 移植を実施した 9 例の移植 1 年後の生存率 (65%) は、 脱感作を実施しなかった症例 (cPRA 値が 80% 以下、 85%) と同等であった。	65% (移植実施 9 例) 観察期間 1 年
症例報告 (独国) 肺 D-④	ABO 血液型 不適合脳死 肺移植成人 1 例	本薬 500 mg を移植当日、移植 1 日後及び 7 日後の合計 3 回 IVIG、血漿交換、免疫吸着療法、 MP、MMF、タクロリムスを併 用	抗 A/抗 B 抗体価は、脱感作前及び術前の 128 倍から移 植 2 日後に 0~2 倍に低下するが、移植 6 日後に 128~ 256 倍まで上昇した。血漿交換と免疫吸着療法が実施 され 16 倍以下に低下。移植後の PRA は移植 30~61 日 後で陰性。肺機能は改善。	100% 観察期間 9 カ月
症例報告 (英国) 肺 D-⑤	ABO 血液型 不適合脳死 肺移植成人 1 例	移植 3 日後及び 11 日後に本薬 11 mg/kg を 1 回ずつ ATG、IVIG、血漿交換、免疫吸 着療法、AZA、MP、ミコフェノ ール酸エステル、CsA を投与	移植前の抗 A 抗体の IgM 及び IgG の合計、IgG 単独 の抗体価はそれぞれ 256 倍で、脱感作後に IgM 及び IgG の合計が 32 倍、IgG 単独の抗体価が 16 倍に低下。 移植 46 日後に呼吸機能低下のため入院。抗 A 抗体価 は上昇せず、TCMR と診断されステロイドで治療し、 肺機能が改善。	100% 観察期間 128 日

肺 D-① : Am J Transplant 2023 ; S1600-6135: 457-4、肺 D-② : Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 1234-9、肺 D-③ : Am J Transplant 2014; 14: 849-56、肺 D-④ : Am J Transplant 2008; 8: 2476-8、肺 D-⑤ : Am J Transplant 2004; 4: 1192-6

表 31 膵移植における ABMR の抑制に関する公表文献

文献	対象	用法・用量、併用療法	結果の概要	生着率
症例報告 (国内) 膵 D-①	ABO 血液型 不適合の生 体膵腎同時 移植成人 3 例	全例に移植 14 日前に本薬 200 mg を 1 回 MMF、PSL、MP、CNI (タクロ リムス又は CsA)、血漿交換、パ シリキシマブを併用	抗 A/抗 B 抗体価は、全例で脱感作前 32~256 倍から移 植前 8 倍以下に低下し、拒絶反応の発現なし。血糖が正 常化しインスリン離脱、無自覚性の低血糖発作が消失。	100% 観察期間 3 年
後方視的 研究 (米国) 膵 D-②	脳死膵単 独移植 本薬投与群 (ATG+本 薬) : 131 例 本薬非投与 群 (ATG 単 独) : 35 例	本薬投与群では、移植 1 日後に 本薬 150 mg/m ² を 1 回 ATG、タクロリムス、MMF、シ ロリムスを併用。25 例はパシリ キシマブを併用	移植 7 日後と 90 日後の廃絶率は、本薬投与群でそれぞ れ 3% 及び 6%、本薬非投与群でそれぞれ 5% 及び 6%、 移植から 1 年時点の患者の生存率及び生着率は、本薬投 与群でいずれも 97%、本薬非投与群でそれぞれ 92% 及 び 86% であった。 移植 1 年後までの拒絶反応発現率は、本薬投与例群 7%、 本薬未投与群 6% と両群で同様であった。観察期間 (中 央値 80 カ月) において、生存率及び生着率に本薬投与の 有無で差は無かった。	92% 観察期間 1 年
症例報告 (独国) 膵 D-③	脳死膵腎同 時移植の成 人 1 例	本薬 375 mg/m ² を 1 回 血漿交換、免疫吸着療法、IVIG、 ATG、PSL、タクロリムス、MMF を併用	移植後に血糖関連検査は正常化。血中クレアチニン値の 上昇を認め、腎生検の結果、境界型細胞性拒絶反応と診 断。ステロイドパルス療法で回復。DSA は検出されなかつ た。	100% 観察期間 4 年 以上
症例報告 (スウェ ーデン) 膵 D-④	ABO 血液型 不適合の脳 死膵腎同時 移植 1 例	移植当日に本薬 375 mg/m ² を 1 回、移植後の B 細胞低下が不十 分のため移植 7 日後に 2 回目を 追加 血漿交換、免疫吸着療法、パシリ キシマブ、タクロリムス、MMF、 ステロイドを併用	抗 A/抗 B 抗体価は、脱感作前の 4 倍から移植前に 0 ま で低下。移植 9 日後に 32 倍に上昇し、移植 18 日以降は 8 倍以下で推移。移植 9 日後に重篤な ABMR を発現した が、エクリズマブ投与で回復。DSA は未検出。 移植 6 カ月後時点で移植膵及び腎機能は正常。移植 3 カ 月及び 6 カ月時点の組織学的評価で移植臓器の障害は認め ず。	100% 観察期間 6 カ 月

膵 D-① : ABO 血液型不適合移植の新戦略 2012: 34-41、膵 D-② : Am J Transplant 2018; 18: 3000-6、膵 D-③ : Transplant Proc 2017; 49: 1652-5、膵 D-④ : Transpl Int 2011; 24: e61-6

表 32 小腸移植における ABMR の抑制に関する公表文献

文献	対象	用法・用量、併用療法	結果の概要	生着率
前方視的研究 (米国) 小 D-①	PRA が 20% を超える小腸移植候補 6 例 (小腸と腎の同時移植の 1 例含む)	第 1 段階: IVIG を隔週 2 回。1 週間後の PRA が 50% 超低下した場合、又は 2 回目投与終了時に PRA が 20% の場合、治療を移植まで継続。 無効の場合 第 2 段階: IVIG 隔週 2 回追加。 無効の場合 第 3 段階: IVIG と血漿交換 (週 3 回) 又は MMF。 無効の場合 第 4 段階: 本薬 375 mg/m ² を隔週で合計 4 回。 移植後、ATG、IVIG、タクロリムス、MMF、PSL を併用	脱感作により 4 例の PRA が低下し (平均 66.2% から 25.5%)、移植が成功。 第 4 段階で本薬が投与された 1 例では PRA の低下を認めず、移植に至らなかった。 移植 90 日時点の生検で、PRA 低値の症例と PRA 高値の症例で拒絶反応の発現率に有意差はなし。 移植例全例で中心静脈栄養から離脱し、平均 10 カ月間の追跡で移植した小腸が機能。	100% (移植実施 4 例) 平均観察期間 10 カ月
前方視的研究 (米国) 小 D-②	FCXM 陽性の脳死小腸移植 4 例	全例に、移植 4 時間前に本薬 150 mg/m ² を 1 回 IVIG、ATG、パシリキシマブ、タクロリムス、MP を併用	全例で移植が実施された。3 例で既存 DSA の抗体価が有意に低下し、1 例は移植 7 カ月後に DSA の抗体価が上昇したが、BXM 投与後に低下した。観察期間中、1 例で移植 10 カ月後に重篤な Acute TCMR を認め、免疫抑制剤の増量、本薬、ATG、アダリムマブ投与で回復。	100% 平均観察期間 12 カ月
症例報告 (中国) 小 D-③	クラス I の DSA とクラス I の non-DSA が陽性で、ABO 血液型不適合の成人 1 例 (16 歳)	移植 20 日前に本薬 375 mg/m ² を 1 回 IVIG、PSL、ATG、タクロリムス、血漿交換、脾摘を併用	抗 B 抗体価は、脱感作前の 64 倍から移植時に 1 倍まで低下し、移植後は 4 倍以下で推移。DSA の抗体価も低下。移植 2 週間後に軽微な急性拒絶反応を発現したが治療で回復。移植 60 日後より完全静脈栄養から離脱し食事摂取可能に。移植 1 年後に安定した小腸の運動を確認。移植 2 年後で生着。	100% 観察期間 2 年
症例報告 (中国) 小 D-④	ABO 血液型不適合の成人 1 例 (17 歳)	移植 18 日前に本薬 (投与量不明) を投与。 血漿交換、ATG、タクロリムス、Pawnee Long succinate (免疫抑制剤の一種) を併用。	脱感作前に 64 倍であった抗 B 抗体価は、脱感作後に 1 倍まで低下。移植後から移植 7 日後まで 1~4 倍で推移、移植 4 カ月後時点で 4 倍未満。 移植 2 週間後に軽微な急性拒絶反応を発現したが治療で回復。移植 8 カ月後の組織及び腹腔鏡検査で拒絶反応を認めず、小腸機能は正常。	100% 観察期間 8 カ月

小 D-① : Transplantation 2006; 81: 1743-1746、小 D-② : Transplant Proc 2016; 48: 489-491、小 D-③ : Am J Transplant 2015; 15: 1432-1435、小 D-④ : Biomed Rep 2014; 2: 39-40

7.3.3.2 ABMR の治療

国内外の肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の ABMR の治療に関する公表文献における本薬の使用状況は、それぞれ表 33~表 37 のとおりであった。

表 33 肝移植における ABMR の治療に関する公表文献

文献	対象	用法・用量、併用療法	結果の概要	生着率・生存率
後方視的研究 (日本) 肝 T-①	ABO 血液型不適合肝移植後に Acute ABMR を認めた小児 12 例	末梢血 B 細胞を認め、ステロイドパルス療法、IVIg、血漿交換による治療後も Acute ABMR の病理所見が認められる場合に、本薬 375 mg/m ² を追加	12 例中 10 例に ABMR と TCMR が併存した。うち 1 例 (1 歳 8 カ月) に肝内胆道合併症を認め、本薬、ATG、血漿交換で治療し生存。ABMR と TCMR を認めた 1 例は治療開始 10 カ月後に腸閉塞による肝不全で死亡。	生着率：91.6% 観察期間 死亡 (1 例)：10 カ月 生存 (11 例)：中央値 1.7 年、範囲 10 カ月～6.6 年
後方視的研究 (台湾) 肝 T-②	肝移植後に Acute ABMR を認めた成人 9 例	全例に本薬 375 mg/m ² を 1 回ステロイドパルス、血漿交換 (±ボルテゾミブ) を併用	本薬とボルテゾミブを併用した被験者 6 例中 4 例が回復。ボルテゾミブを併用しなかった 3 例は ABMR 発現後数日以内に死亡。追跡期間中央値 22.3 カ月の時点で 9 例中 3 例が生存。	生存率：33.3% 観察期間中央値 23 カ月、範囲 18～26 カ月
症例報告 (米国) 肝 T-③	肝移植後に ABMR を認めた成人 1 例	ABMR 発症後 8、12 日後 (移植 9、13 日後) に本薬 525 mg をそれぞれ 1 回 MP、血漿交換、IVIg、ATG、タクロリムスを併用	本薬投与後数日でトランスアミナーゼ値はほぼ正常まで回復。移植後の 1 年間で DSA 及び FCXM は低下傾向。移植 4 年後の DSA は消失し、肝機能は良好。	100% 観察期間 4 年
症例報告 (イラン) 肝 T-④	肝移植後に ABMR を認めた成人 8 例	4 例に本薬 500 mg を 1 回全例に MP を併用 血漿交換、IVIg、MMF の増量、CsA からタクロリムスへの変更 ATG が 4 例、ボルテゾミブを 1 例に併用	5 例 (うち本薬投与 3 例) で最終観察まで肝機能が維持されたが、2 例 (うち本薬投与 1 例) は肝の原疾患の再発により再移植を実施。1 例は ABMR の治療中に死亡 (COVID-19、結核及び CMV の再活性化)。	生着率：75% 生存率：100% 観察期間中央値 9.5 カ月、範囲 1～63 カ月

肝 T-①：Transplant Direct 2022; 8: e1359、肝 T-②：Transplant Proc 2012; 44: 529-31、肝 T-③：Hum Immunol 2014; 75: 578-83、肝 T-④：J Clin Pharmacol 2022; 62: 254-71

表 34 心移植における ABMR の治療に関する公表文献

文献	対象	用法・用量、併用療法	結果の概要	生着率・生存率
症例報告 (日本) 心 T ①	心移植後に ABMR を認めた成人 1 例	ABMR 発症当日、4、20 日後 (移植 8、12、28 日後) に本薬 375 mg/m ² を 1 回ずつステロイドパルス、血漿交換を併用。MMF の増量、CsA からタクロリムスへ変更	本薬を含む初回治療後、移植した心臓機能は回復。移植後 2 週目の心内膜心筋生検で C4d 沈着を認め、再度血漿交換後に本薬を投与し、移植後 3 週目に C4d が陰性となった。その後、循環動態は安定するが、移植 1 カ月後に PRA 増加、C4d 及び DSA 陽性となったため、血漿交換後に本薬を投与。以降、PRA 及び C4d は陰性で全身状態は回復。	100% 観察期間 109 日
症例報告 (日本) 心 T ②	心移植後に ABMR を認めた成人 1 例	ABMR 発症 6、15 日後 (移植 9、18 日後) に本薬 600 mg を 1 回ずつステロイドパルス、血漿交換、バシリキシマブを併用	本薬投与後に DSA は陰性化し、本薬投与 13 日後までに PRA が 38% に低下。その後、心拡張能が徐々に低下したため、本薬初回投与 15 日後に本薬を追加投与。心収縮能が改善し、拡張能が徐々に正常化した。移植 1 年後までに拒絶反応を認めず、心機能は安定。DSA は陰性、PRA は低値で推移。	100% 観察期間 1 年
後方視的研究 (英国) 心 T ③	心移植後に ABMR を認めた成人 15 例	全例に本薬 375 mg/m ² を 1 回投与 IVIG、血漿交換又は免疫吸着療法を併用 TCMR 併存例は MP、ATG、全リンパ節照射又はボルテゾミブを追加	ABMR 治療後の抗体価は低下傾向を示した。3 例は血漿交換、本薬及び IVIG による治療で効果を認めず、全リンパ節照射を追加。3 例中 2 例は効果不十分のためボルテゾミブを投与され、生存が確認されたが、慢性心不全を発症した。ABMR 診断後の生存率は、1 カ月時点が 80%、6 カ月時点が 67%、1 年時点が 53% で、この期間の平均生存期間と生存期間中央値はそれぞれ 1.3 年と 0.8 年であった。心エコー検査による左心室収縮機能は、6 カ月時点において評価可能であった 9 例中 5 例で、FS が回復。5 例が心臓の合併症で死亡し、2 例が肺塞栓、1 例が多臓器不全で死亡。残りの患者の死因は不明であった。	生存率 1 カ月 : 80% 6 カ月 : 67% 1 年 : 53% 生存期間 平均 1.3 年 観察期間中央値 277 日、範囲 8 ~ 1,230 日
後方視的研究 (米国) 心 T ④	心移植後に ABMR を認めた成人 33 例	13 例に本薬投与 (用法・用量不明) 全例でステロイド投与と血漿交換を実施、3 例で IVIG を投与	1 週間以上の生存率は、本薬投与群で非投与群と比較して高かった (本薬投与群 100%、非投与群 80%)。3 年生存率は、本薬投与群で 75.2%、非投与群で 36.5% であった。免疫抑制剤の差を調整した生存率は本薬投与群で有意に高い傾向 (ハザード比 [95%CI] : 0.24 [0.07, 0.84]) であった。	3 年生存率 本薬投与群 75.2% 本薬非投与群 36.5%
後方視的研究 (トルコ) 心 T ⑤	心移植後に ABMR を認めた小児 7 例	本薬 375 mg/m ² を 1 回又は反復投与 血漿交換、ステロイド、MMF、タクロリムス (又はシロリムス)、IVIG を併用。必要に応じて MP を併用	ABMR 治療後に 3 例が改善し生存、1 例で改善を認めるも死亡、2 例で改善を認めず死亡、1 例で改善を認めず再移植を実施したが、ABMR 及び慢性血管拒絶反応 (移植心冠動脈病変) により死亡。	生着率/生存率 : 42.9% 平均観察期間 26.7 カ月、範囲 4~72 カ月
症例報告 (米国) 心 T ⑥	心移植後に ABMR を認めた成人 1 例	ABMR 発症 17 日後 (移植 21 日後) より本薬 375 mg/m ² を週 1 回、計 4 回投与。 MP、OKT3、血漿交換、CPA、IVIG を併用	本薬投与開始後 4 日 (移植 25 日後) の心内膜心筋生検では ABMR が持続する所見が認められたが、移植 1~6 カ月後の生検では ABMR 所見の改善傾向を認めた。左室駆出率は 60% から 65% に改善し、移植 9 カ月後に実施した冠動脈造影の結果は正常であった。	100% 観察期間 1 年
症例報告 (米国) 心 T ⑦	ABMR を認めた成人 1 例	本薬 375 mg/m ² を週 1 回、計 4 回投与 血漿交換、CPA を併用	ABMR 発現後、血漿交換を実施するが効果不十分のため本薬を投与。左室駆出率が回復した。	100% 観察期間 1 年
症例報告 (米国) 心 T ⑧	心移植後に ABMR を認めた成人 1 例	本薬 375 mg/m ² を 1 回 MP、OKT3、CPA、血漿交換、IVIG、タクロリムス増量	本薬投与 10 日後の生検で ABMR の所見は認めず。その後 2 年間は ABMR の再発を認めず。	100% 観察期間 2 年
症例報告 (米国) 心 T ⑨	心移植後に血管拒絶反応を認めた成人 8 例	全例に本薬 375 mg/m ² を週 1 回、計 4 回投与。1 例では 15 カ月後に再投与。 標準的な免疫抑制療法は継続。	全例で血管拒絶反応の組織所見が回復。LVEF はベースラインに回復した。 1 例は、初回の拒絶反応から 15 カ月後に 2 回目の血管拒絶反応を認め、本薬を再度投与。 2 回目の本薬投与 6 カ月後に狭窄性左前下行性冠動脈病変を認め、冠動脈形成術を実施するが、投与 21 カ月後に死亡。他の症例は生存。	生着率/生存率 : 87.5% 平均観察期間 15 カ月、範囲 4~42 カ月
症例報告 (豪州) 心 T ⑩	心移植後に ABMR を認めた成人 1 例	本薬 375 mg/m ² を週 1 回、計 4 回投与。再度の心不全所見に対し、375 mg/m ² を 1 回投与	本薬投与後、ABMR に伴う心不全症状が消失し、通常の活動が可能となった。改善は 18 カ月間維持。その後再度、心不全の徴候を認めたことから、本薬で治療した結果、心不全症状が改善。	100% 観察期間 2 年 9 カ月
症例報告 (米国) 心 T ⑪	心移植後に ABMR を認めた成人 4 例	全例に本薬 375 mg/m ² を週 1 回、計 4 回	症例 1 : ABMR 治療後に改善を認めたが終了直後に再発。血漿交換、IVIG、CPA で治療した。 症例 2 : ABMR 治療後に心不全症状は消失し心機能は正常。退院から 10 日以内に駆出率が 40% に低下し、生検で TCMR を認めた。ATG を投与し、両室機能が正常化。2 週間後に心機能低下し、心内膜心筋生検で ABMR を認	生着率 50% 観察期間中央値 19 週間、範囲 5 ~36 週間

文献	対象	用法・用量、併用療法	結果の概要	生着率・生存率
			めたため、さらに血漿交換、IVIg、CPA で治療した。両室駆出率は低下しているが状態は安定。 症例 3 : MP と本薬による治療で症状が改善し退院するが、翌週に心不全症状で入院。Acute TCMR と持続する ABMR を認めた。治療後も改善せず血漿交換を実施し、本薬投与 5 週間後に再移植を受けた。 症例 4 : ABMR 治療開始後も心不全症状が悪化し、6 週間後に再移植を実施。	
症例報告 (独国) 心 T-⑫	心移植後に ABMR を認めた成人 1 例	本薬 375 mg/m ² を 1 回 免疫吸着療法を併用	治療後、抗 HLA 抗体は消失し、その後も検出されず。心機能及び心不全症状は顕著に改善し、改善は 6 カ月持続した。	100% 観察期間 6 カ月
症例報告 (米国) 心 T-⑬	心移植後に ABMR を認めた小児 1 例	本薬 375 mg/m ² を週 1 回、計 4 回 血漿交換、ATG、IVIg を併用	治療開始後 5 日目に ECMO から離脱。心臓、腎臓及び肺の機能はほぼ正常まで回復。抗 HLA 抗体は持続的に低下し、治療 4 カ月後及び 6 カ月後の心内膜心筋生検では、Acute TCMR 又は ABMR 所見を認めず。	100% 観察期間 6 カ月
症例報告 (米国) 心 T-⑭	心移植後に ABMR を認めた成人 1 例	ABMR 発症 2、4 週後(移植 13、15 週後)に本薬 100 mg/m ² をそれぞれ 1 回 ステロイドパルス、ATG を併用	ABMR に対して ATG とステロイドパルスで治療後に本薬を投与。再生検で ABMR 所見が持続しており、抗 HLA 抗体が強陽性のため、1 週間後に本薬を再投与。ABMR 所見を認めなくなり、LVEF は良好で経過。移植 5 カ月後(最後の生検から 2 週間後)、心停止を発現し死亡。ABMR 又は TCMR の所見を認めず。	0% 観察期間 5 カ月
症例報告 (独国) 心 T-⑮	心移植後に ABMR を認めた成人 1 例	本薬 375 mg/m ² を週 1 回、計 4 回 高用量 PSL、IVIg、血漿交換、免疫吸着療法、ボルテゾミブを併用	移植 3 年後に心不全症状及び心機能低下が出現。DSA 抗体陽性で、 <i>de novo</i> DSA の発現が示唆され、生検で遅発性の ABMR と診断。高用量プレドニゾロン、IVIg、血漿交換による治療を実施したが、心機能が改善せず、本薬を追加投与。DSA 高値が続くため、血漿交換から免疫吸着療法に変更し、IVIg 投与を再度実施。治療開始 35 日後に心機能が改善するが、DSA の低下は認めなかった。ボルテゾミブ及び免疫吸着療法を実施しても、DSA は高値で持続。ABMR 診断 3 年後で、移植心機能はほぼ正常であり、DSA の MFI は高値だが、移植心の血管障害は認めず。	100% 観察期間 1 年 8 カ月
症例報告 (豪州) 心 T-⑯	心移植後に ABMR を認めた成人 1 例	本薬 375 mg/m ² を 3 回(約 9 カ月間隔) MP、血漿交換、IVIg、ボルテゾミブ、脾臓への放射線照射、トシリズマブ、エクリズマブを併用	本薬を含む治療で持続的な効果を認めず、中等度の心機能低下、心不全症状が持続し、再移植に至った。	0% (再移植) 観察期間 4 年 10 カ月
症例報告 (スイス) 心 T-⑰	心移植後に ABMR を認めた成人 1 例	本薬 375 mg/m ² を 11 日毎に 2 回投与 MP、ATG、エクリズマブ、IVIg を併用	治療開始後、血行動態は早期に改善し、DSA は 4 週間で徐々に低下。治療後 6 カ月間において、冠動脈造影にて移植後冠動脈硬化症を認めなかった。	100% 観察期間 6 カ月

心 T-① : Circ J 2009; 73: 970-3、心 T-② : Gen Thorac Cardiovasc Surg 2017; 65: 710-2、心 T-③ : Transplantation 2012; 93: 650-6、心 T-④ : Clin Transplant 2013; 27: 961-7、心 T-⑤ : Exp Clin Transplant 2018; 16: 199-203、心 T-⑥ : Transplantation 2002; 73: 907-10、心 T-⑦ : Ann Thorac Surg 2002; 74: 1240-2、心 T-⑧ : Transplant Proc 2004; 36: 3164-6、心 T-⑨ : J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1337-42、心 T-⑩ : Transplant Proc 2006; 38: 1520-2、心 T-⑪ : Clin Transpl. 2006; 489-96、心 T-⑫ : J Heart Lung Transplant 2007; 26: 511-5、心 T-⑬ : Prog Transplant 2010; 20: 288-91、心 T-⑭ : Tex Heart Inst J 2012; 39: 901-5、心 T-⑮ : Eur Heart J Case Rep 2020; 4: 1-4、心 T-⑯ : Eur Heart J Case Rep. 2021; 5: ytab180、心 T-⑰ : Xenotransplantation 2022; 29: e12726

表 35 肺移植における ABMR 治療に関する公表文献

文献	対象	用法・用量、併用療法	結果の概要	生着率・生存率
後方視的 研究 (日本) 肺 T.①	ABMR を認め た成人 8 例	全例に本薬 375 mg/m ² を 1 回 投与 IVIG、血漿交換を併用 5 例は MP を併用。うち 1 例 は ATG も併用	ABMR 治療後に DSA の MFI 低下が 3 例で認められ、治 療 3 カ月後に呼吸機能の改善 (1 例) 又は呼吸機能の維持 (3 例) を認め、1 例では慢性期にも呼吸機能の改善が 認められた。	生着率 6 カ月 : 87.5% 1 年 : 50.0% 観察期間中央値 22.1 カ月、範囲 0.6~34.2 カ月
後方視的 研究 (米国) 肺 T.②	ABMR 所見を 認めた成人 14 例 (DSA 陽性及 び病理組織所見 があるも臨床症 状なし (latent ABMR) : 4 例 DSA 陰性で病 理組織所見及び 臨床症状あり (possible ABMR) : 3 例 DSA 陽性、病理 組織所見及び臨 床症状あり (probable ABMR) : 7 例)	7 例 (probable AMR の 6 例、 possible ABMR の 1 例) に血 漿交換、IVIG を実施。 そのうち、感染症の併存の懸 念がない 4 例 (probable ABMR の 4 例) に本薬 375 mg/m ² を 1 回投与 3 例 (probable ABMR 1 例、 possible ABMR 2 例) は上記 治療が行われず抗菌薬投与 Latent ABMR の 4 例は上記 の治療を行わず、2 例に Acute TCMR 治療を実施 (ス テロイド)	生存例は latent ABMR は 4 例全例、possible AMR が 1 例、probable ABMR が 4 例 (うち本薬投与 2 例) であっ た。	生存率 : 50% (本 薬投与 4 例) 観察期間中央値 614 日、範囲 290 ~704 日
後方視的 研究 (仏国) 肺 T.③	ABMR を認め た成人 : 22 例 (A 群) DSA 陽性 (2 種 類以上、2 回以 上の測定) で ABMR なし : 83 例 (B 群) DSA 限定 (1 種 類の DSA が 1 回 の測定のみ MFI が 500 から 1000) で ABMR なし : 13 例 (C 群) DSA 陰性で ABMR なし : 88 例 (D 群) A 群とその他 3 群を比較	A 群 本薬 (用法・用量不明)、血 漿交換及び IVIG : 17 例 血漿交換のみ : 3 例 (IVIG 及 び本薬投与前に死亡) IVIG のみ : 2 例 1 例はボルテゾミブを維持療 法として併用	ABMR を発現した 22 例において、12 例 (死亡 8 例、再 移植を実施 4 例) で廃絶を認め、A 群の生着率は他の 3 群と比較し有意に低かった。 追跡期間終了時の抗体について、A 群の生存例 (10 例中 8 例) では、廃絶を認めた症例 (12 例中 2 例) と比べて 陰性率が高かった。	1 年生着率 : 約 65% 観察期間中央値 598 日、IQR 300 ~1,117 日
後方視的 研究 (米国) 肺 T.④	肺移植後に ABMR が疑わ れた 16 例	本薬 375 mg/m ² を 2 回 ボルテゾミブ、血漿交換、 MP、IVIG を併用	16 例中 11 例が ABMR 治療後 6 カ月時点で生存し、こ のうち 3 例で治療後 6 カ月以内に DSA が消失した。治 療開始日から全ての DSA が消失した日までの期間中央 値は 43 日であった。 9 例が治療開始後 12 カ月時点で生存した。 5 例が進行性の移植肺の機能不全により死亡し、ABMR 治療との関連は否定された。	生着率 6 カ月 : 68.7% 1 年 : 56.2%
後方視的 研究 (米国) 肺 T.⑤	ABMR を認め た成人 55 例	本薬 375 mg/m ² を 1~2 回 本薬、IVIG 及び血漿交換 : 27 例 本薬、ATG、IVIG 及び血漿 交換 : 4 例 IVIG 及び血漿交換 : 15 例 IVIG 単独 : 4 例 IVIG、血漿交換及びボルテ ゾミブ : 3 例 IVIG、血漿交換及び ATG : 1 例 IVIG 及びボルテゾミブ : 1 例	ABMR 治療開始時点で 43 例が DSA 陽性で、うち 37 例 で治療後に DSA が低下した。 DSA 陽性の 28 例では IVIG、血漿交換及び本薬による治 療が行われ、1 例で ATG が投与された。28 例中 24 例で DSA が低下した。 DSA 陽性の 11 例に IVIG 及び/又は血漿交換が実施さ れ、9 例で DSA が低下。DSA が低下しなかった 2 例で は MFI の上昇を認め、そのうち 1 例は感染症が併存し ていたことから、本薬を投与できなかった。 DSA 陽性で、IVIG 及び/又は血漿交換とボルテゾミブ を投与した 4 例では、全例で DSA が低下し、3 例で DSA が消失し、1 例は MFI が低下しその後安定していた。 55 例中 13 例で移植肺の廃絶及び再移植が必要となっ た。	生着率 1 年 : 40%

文献	対象	用法・用量、併用療法	結果の概要	生着率・生存率
			入院期間中央値 29 日において 10 例が入院期間中に死亡。死亡原因の 60%が ABMR に関連し、20%は原因不明の急性障害、20%が多臓器不全と敗血症であった。死亡 10 例のうち 7 例が IVIG 及び血漿交換、2 例が IVIG 単独、血漿交換及び本薬、1 例が IVIG、血漿交換、本薬及び ATG の治療を受けていた。	
症例報告 (豪州) 肺 T-⑥	ABMR を認めた成人 9 例	本薬 1~6 回投与 (投与量不明) MP、血漿交換、IVIG 併用	治療後に 9 例の DSA 総数は 53 から 45 に減少し、DSA の MFI が低下した。治療後に臨床的改善が 5 例で認められ、DSA の MFI の低下と関連した。臨床上の改善を認めなかった 4 例では、DSA の MFI の低下が認められなかった。6 例が移植 79~610 日後に CLAD で死亡した。	生存率 33.3% 観察期間中央値 288 日、IQR 179~486 日
症例報告 (スイス) 肺 T-⑦	ABMR を認めた成人 1 例	ABMR 発現 1 日後 (移植 8 日後) に本薬 375 mg/m ² を 1 回 エクリズマブ、MP、IVIG を併用	治療開始後に酸素要求量が減少し、治療開始 6 日後までに酸素療法を中止した。DSA は治療開始 35 日後までに MFI 2000 未満に低下し、その後も維持した。移植 18 カ月後の生検では ABMR を認めず。3 年間の追跡期間中は安定して推移し、CLAD を認めず。	100% 観察期間 3 年

肺 T-① : Gen Thorac Cardiovasc Surg 2020; 68: 142-49、肺 T-② : Transpl Immunol 2013; 28: 1-5、肺 T-③ : Am J Transplant 2016; 16: 1216-28、肺 T-④ : Clin Transplant 2017; 31. doi: 10.1111/ctr.12886、肺 T-⑤ : Ann Pharmacother 2022; 56: 60-4、肺 T-⑥ : Transpl Immunol 2014; 31: 75-80、肺 T-⑦ : Transplantation 2018; 102: e301-3

表 36 膵移植における ABMR 治療に関する公表文献

文献	対象	用法・用量、併用療法	結果の概要	生着率・生存率
症例報告 (仏国) 膵 T-①	膵島移植後に ABMR を認めた成人 1 例	本薬 375 mg/m ² を 2 週間毎に 2 回 IVIG 併用	ABMR の 2 回目の治療から 1 週間後に抗 HLA 抗体のクラス II 抗体は陰性化し、治療の 6 カ月後も ELISA では陰性。治療により血糖コントロールが改善し、インスリンから離脱した。	生着率/生存率 : 100%/100% 観察期間 11 カ月

膵 T-① : Am J Transplant 2009; 9: 1961-6

表 37 小腸移植における ABMR の治療に関する公表文献

文献	対象	用法・用量、併用療法	結果の概要	生着率・生存率
後方視的研究 (仏国) 小 T-①	ABMR が疑われた小児 22 例 (DSA 陽性及び臨床症状あり 9 例、DSA 陽性及び臨床症状なし 10 例、DSA 陰性 3 例)	血漿交換、IVIG 治療で効果を認めない場合に、本薬 375 mg/m ² を 1~4 回 (3 例) ・インフリキシマブ (1 例) ・ATG (1 例) ・エクリズマブ (2 例) ・ボルテゾミブ (1 例) TCMR 併存例 ・MP ・タクロリムス	DSA 陽性で臨床症状があった 9 例では、全例で TCMR の組織学的徴候が認められ、4 例で重篤なタンパク質喪失性腸疾患、7 例で ABMR を認めた。6 例 (うち本薬 1 例) で治療効果を認めた。タンパク漏出性腸症と重度の急性拒絶反応を認めた 3 例 (うち本薬 1 例) では、1 例 (エクリズマブ及びボルテゾミブ) のみに効果が認められた。最終追跡時点で 15 例が生存、13 例 (DSA 陽性+臨床症状あり 3 例、DSA 陽性+臨床症状なし 7 例、DSA 陰性 3 例) で移植臓器が機能していた。	生着率/生存率 : 66.7%/0% (本薬投与 3 例) 観察期間中央値 4 カ月、範囲 1~5 カ月
症例報告 (中国) 小 T-②	ABMR を認めた成人 1 例	本薬 375 mg/m ² を 3 週間毎に 2 回投与。治療開始 10 カ月後より 12 カ月間隔で 4 回投与ステロイド、ATG、IVIG、MMF を併用	1 回目の治療後 3 週間で症状が改善し、本薬の 2 回目投与後に、DSA 及び抗 HLA 抗体の MFI が低下した。17 年間の追跡で ABMR は認められなかった。	生着率/生存率 100% 観察期間 5 年

小 T-① : Pediatr Transplant 2017 Mar; 21. doi: 10.1111/ptr.12847、小 T-② : Transplant Proc 2017; 49: 232-36

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発の経緯と機構の審査方針について

申請者は、臓器移植における ABMR の抑制及び治療に係る本薬開発の経緯について、以下のように説明している。

本薬は、CD20 陽性の B 細胞を傷害する抗 CD20 モノクローナル抗体であり、本薬の投与により B 細胞数を低下又は B 細胞を枯渇状態にすることで、抗体産生細胞への新たな分化を抑制し、移植臓器に対する抗体産生を抑制することが期待され、2016 年 2 月に ABO 血液型不適合の腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に係る効能・効果で承認を取得した。

臓器移植においては、主に DSA 及び抗 HLA 抗体に関連する ABMR の抑制 (移植時の術前脱感作) 及び ABMR の治療が課題となっているが、本薬が DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の移植患者における術

前脱感作や ABMR の治療において使用された国内外の報告が多数ある (7.3 参照)。本薬には、ABO 血液型不適合移植と同様に、DSA 又は抗 HLA 抗体が関与する ABMR の抑制効果が期待でき、ABMR の治療効果も期待できることから、第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集に日本移植学会より開発要望が提出され、医療上の必要性が高いと判断され、厚生労働省より開発要請がなされた。

そこで、DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の臓器移植患者における ABMR の抑制及び臓器移植後の ABMR の治療に係る本薬の使用実態を把握する目的で、日本移植学会により、国内使用実態調査 (7.3.1 参照) が実施された。申請者は、当該調査の結果を踏まえ、腎移植については DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の ABMR の抑制及び腎移植後の ABMR 治療に関する本薬の有効性及び安全性を検討する臨床試験の実施は可能と考え、国内臨床試験 (T2 試験及び T3 試験) を実施した。なお、DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者数は限られており、移植医療の特性を考慮した場合、プラセボを対照とした比較試験を実施することは困難と考え、T2 試験及び T3 試験を非盲検非対照試験として実施した。一方、腎以外の臓器移植 (肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植) については、患者数が非常に限られており、臨床試験の実施は困難と考え、国内使用実態調査の二次調査、特定臨床研究の結果及び国内の公表文献 (ガイドラインを含む)¹⁷⁾、海外の公表文献 (診療ガイドライン、ステートメントを含む)^{15,17)} についても確認し、腎以外の臓器移植における ABMR に対する本薬の有効性及び安全性を説明することとした。

機構は、以下のように考える。

臓器移植における ABMR の抑制 (術前の脱感作) 及び ABMR の治療において、本薬の国内での使用実態を踏まえると患者数が限られており、比較的患者数が多い腎移植でも比較対照臨床試験の実施は困難であり、非盲検非対照試験としたことはやむを得ない。また、その他の臓器移植においても ABMR の抑制及び ABMR の治療は重要であり、作用機序から本薬による有効性も期待できるが、腎移植よりもさらに患者数が少なく、臨床試験の実施が困難であることから、国内使用実態調査や特定臨床研究、国内外の公表文献に基づいて評価を行うとした申請者の検討方針は妥当である。したがって、本薬の審査にあたっては、T2 試験及び T3 試験の成績に加えて、国内使用実態調査や特定臨床研究、公表文献も参考に、腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植における ABMR の抑制及び治療に関する本薬の有効性及び安全性について検討することとする。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 ABMR の抑制に関する有効性について

機構は、7.R.2.1.1~7.R.2.1.3 の検討より、臓器移植時の ABMR の抑制に関する本薬の臨床的意義がある有効性は期待できると考える。

7.R.2.1.1 腎移植

申請者は、腎移植における ABMR の抑制に関する本薬の有効性について、以下のように説明している。

DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした T2 試験において、主要評価項目である「移植 24 週後時点の腎生着率」及び副次評価項目 (腎移植実施率、ABMR の無発現率及び拒絶反応の無発現率) について、本薬の有効性が確認された (表 14)。また、国内外の診療ガイドラインにおい

て本薬が有用である旨が記載されていること、国内使用実態調査において本薬の使用が確認されていることから、本薬の有効性を裏付けられると考える。

機構は、T2 試験においてベイズ流解析が主解析として実施されていることを踏まえ、事前分布に対する結果の頑健性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

事前分布として無情報である Jeffreys 事前分布 Beta (0.5, 0.5) を設定した場合について事後的に検討した。その結果、移植 24 週後時点の腎生着率における事後分布の最頻値 [95%信用区間] は 93.5 [75.9, 98.2] %、閾値 (74.9%) を下回る事後確率は 2.0% であり、主解析と同様に事前規定された事後確率の基準である 5% を下回った。また、主解析における移植後 24 週後時点の腎生着率における事後分布の最頻値 [95%信用区間] が 90.8 [81.3, 95.6] % であったことと比較しても、有効性の結果に大きな差はなく、事前分布に対して結果は頑健であると考えた。

機構は、以下のように考える。

T2 試験の移植 24 週後時点の腎生着率における事後分布の最頻値 [95%信用区間] が 90.8 [81.3, 95.6] % であり、事前分布に対する検討から当該結果が頑健であることを踏まえると、DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の腎移植患者における本薬投与時の腎生着率は、臨床的に意義がある結果と判断できる。さらに、T2 試験における副次評価項目の結果、国内外の診療ガイドラインの記載内容及び国内使用実態調査の結果も勘案すると、DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の腎移植患者における ABMR の抑制に関する本薬の有効性は期待できる。

7.R.2.1.2 肝移植

申請者は、肝移植における ABMR の抑制に関する本薬の有効性について、以下のように説明している。

国内使用実態調査の二次調査において、DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の肝移植に対して本薬を用いた脱感作を実施した成人 45 例における 1 年、3 年及び 5 年の生着率及び生存率は、それぞれ 85%、83% 及び 83% 並びに 81%、77% 及び 74% であり、小児 2 例では廃絶及び死亡は確認されなかった。ABMR は移植後 7 日から 34 日の間に 12.8% (6/47 例) に認められ、移植後 1 カ月、3 カ月及び 12 カ月時点の ABMR の累積発現率は、11%、13% 及び 13% であった。ABMR の発現は本薬低用量群 (300 mg/m² 未満) で高用量群 (300 mg/m² 以上) に比べて高い傾向にあった (低用量群 24% (5/21 例)、高用量群 4% (1/26 例))。ABMR が発現した 6 例のうち 3 例が死亡し、うち 2 例は ABMR による移植肝臓の廃絶による死亡 (それぞれ移植日から 70 日と 542 日で死亡) であった。以上の結果を日本肝移植学会による肝移植症例登録報告の結果 (移植 2021; 56: 217-33) と比較すると、生着率は同程度であり、生存率は低い傾向であったが大きな差はなく (表 38)、DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の肝移植は高リスクで、救命の意義があることを考慮すると、臨床的に意義のある成績であると考えた。

表 38 国内使用実態調査と日本肝移植学会の肝移植症例登録報告との生着率及び生存率の比較

		生着率			生存率		
		1 年	3 年	5 年	1 年	3 年	5 年
国内使用実態調査 (成人 45 例)		85%	83%	83%	81%	77%	74%
肝移植症例登録報告 ^{a)}	脳死・心停止移植 (658 例)	88.5%	85.8%	82.4%	89.0%	86.2%	82.9%
	生体移植 (9760 例)	84.9%	80.7%	78.1%	85.5%	81.7%	79.2%

a) 移植 2021; 56: 217-33

特定臨床研究において、登録された成人 4 例全例で ABMR の抑制を目的とした本薬投与後に DSA 又は抗 HLA 抗体価が低下した。肝移植後に ABMR は発現せず、全例で移植臓器の生着及び患者の生存が確認された。

公表文献において、国内外の DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の患者に対して、ABMR の抑制を目的とした本薬投与後に肝移植が行われ、移植臓器の生着及び患者の生存が報告されており（表 28）、本薬の有効性が裏付けられたと考える。

機構は、以下のように考える。

国内使用実態調査の結果、DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の肝移植において、日本肝移植学会による肝移植症例登録報告の結果と比較して遜色ない生着率が報告されており、本薬が臨床的に意義のある有効性を示すことが推定できる。特定臨床研究や複数の公表文献においても、本薬の効果を示唆する結果が報告されている。また、ABO 血液型不適合肝移植における本薬の有効性が認められており（「リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg」審査報告書〈平成 28 年 1 月 21 日〉）、T2 試験において腎移植時の ABMR の抑制に関する本薬の有効性が確認されている。本薬の作用機序は B 細胞の傷害による ABMR の原因となる抗体産生の抑制であり、抗体の種類や移植臓器によらず共通と考えられることも踏まえると、ABO 血液型不適合肝移植や腎移植と同様に、DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の肝移植における ABMR の抑制に関する本薬の有効性は期待できる。

7.R.2.1.3 心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植

申請者は、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における ABMR の抑制に関する本薬の有効性について、以下のように説明している。

国内使用実態調査では、心移植、肺移植及び膵移植における本薬使用例は報告されなかったが、小腸移植については 1 例報告があった。DSA 陽性の小腸の再移植の成人 1 例に対し本薬を含む脱感作療法を実施した結果、再移植後に *de novo* DSA は認められず、約 2 年間は拒絶反応は認められなかった。数年の間に急性拒絶反応を繰り返し、慢性拒絶反応から移植小腸機能の廃絶に至ったが、摘出グラフト組織に ABMR の所見は認められなかった。

特定臨床研究では、肺移植及び小腸移植については登録されなかったが、心移植で 1 例、膵移植で 4 例が登録された。心移植の 1 例は観察期間中に移植に至らなかったものの、本薬投与後に抗 HLA 抗体の低下が認められた。膵移植の 4 例については、移植前に研究を中止した 1 例を除く 3 例の詳細が報告された。2 例では本薬投与後から移植日までに DSA の顕著な低下は認められなかったが CDCXM が陰性化し、他の 1 例では本薬投与後から DSA が低下し、膵腎同時移植が実施された。移植後に ABMR の発現及び *de novo* DSA の発現は認められず、膵臓機能関連の臨床検査値の改善が認められた。1 例で移植後の合併症として血栓症によって移植膵臓の廃絶に至ったが、全例の生存が確認された。

国内外の公表文献（心移植：海外 6 報、肺移植：国内 1 報、海外 4 報、膵移植：国内 1 報、海外 3 報、小腸移植：海外 4 報）では、本薬投与後に各種原因抗体（DSA、抗 A/抗 B 抗体、PRA 等）の抗体価の低下が認められ移植実施に至ったこと、移植後の生着や患者の生存が認められていること等が報告されている。

以上より、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における本薬の ABMR の抑制に関する有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

国内使用実態調査の結果から、1例ではあるものの、小腸移植患者における本薬の有効性を示唆する結果が得られており、特定臨床研究では心移植及び膵移植患者における本薬の有効性を示唆する結果が得られている。また、国内外の報告が非常に限られているが、複数の公表文献で、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植において本薬の効果を示唆する結果が報告されている。さらに、T2試験において腎移植時のABMRの抑制に関する本薬の有効性が確認され、肝移植についても一定の報告がなされている。以上を踏まえると、本薬が腎移植及び肝移植と同じ機序で有効性を示すと推定される心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植についても、移植臓器によらずABMRの抑制に関する本薬の有効性は期待できる。

7.R.2.2 ABMRの治療に関する有効性について

機構は、7.R.2.2.1～7.R.2.2.6の検討より、臓器移植時のABMRの治療に関する本薬の臨床的意義がある有効性は期待できると考える。

7.R.2.2.1 腎移植

申請者は、腎移植におけるABMRの治療に関する本薬の有効性について、以下のように説明している。

腎移植後のABMR患者を対象としたT3試験において、主要評価項目である「初回本薬投与開始日から1カ月後時点の血清クレアチニン値がABMR治療開始時の血清クレアチニン値の最悪値以下となった被験者の割合」について、FASにおける結果は76.0%（19/25例）であり、有効性の達成基準である50%を上回ったことから、本薬の有効性が確認された。副次評価項目について、本薬投与1カ月後の治験担当医師によるABMRに対する治療効果の評価では悪化例は認められず、本薬投与1カ月後の腎機能（血清クレアチニン値）が改善する傾向が認められた（表17）。また、試験期間中に移植腎の廃絶及び死亡は認められなかった。さらに、本薬投与後に末梢血中B細胞の低下が認められ、ABMRの原因となるDSA陽性又は抗HLA抗体陽性の被験者の割合の減少が認められた（6.2.2参照）。

なお、T3試験において、初回本薬投与開始日から投与3カ月以降は治験担当医師によりABMRが悪化したと評価された被験者が増加し、血清クレアチニン値の平均値が上昇傾向であった。本薬投与1カ月以降に血清クレアチニン値の最悪値からの低下が認められた患者9例に比べて、最悪値から低下を認めない又は悪化を認めた患者16例では、拒絶反応の既往歴を有する割合が高い傾向が認められ（それぞれ11.1%（1/9例）及び56.3%（9/16例））、移植日からABMR発現までの期間やABMRの種類には両集団で大きな差は認めなかった。拒絶反応の既往がありABMR治療に抵抗性を示す場合、強力なABMR治療が必要になる可能性がある。したがって、拒絶反応の既往がある患者では、本薬を含むABMR治療による有効性が得られない可能性があることを考慮し、患者毎にABMR治療の内容を検討し、治療を実施する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

腎移植後にABMRを発現した患者を対象としたT3試験において、主要評価項目である初回本薬投与開始日から1カ月後時点の血清クレアチニン値がABMR治療開始時の血清クレアチニン値の最悪値以下となった被験者の割合について、事前に設定した有効性の達成基準を上回っており、ABMRの重篤性等を考慮すると、臨床的に意義がある結果と判断できる。また、副次評価項目であるABMRの治療効果、血清クレアチニン値についても、投与1カ月後に改善傾向が認められ、投与6カ月後までの腎生着率は

100%であった。以上の結果から、腎移植における ABMR の治療における本薬の有効性は期待できる。なお、T3 試験において投与 3 カ月以降には血清クレアチニン値の平均値が上昇する傾向が認められていることから、本薬の効果が認められ症状が改善した後も経過を慎重に観察すべきであり、T3 試験における血清クレアチニン値の推移については、資材等において情報提供することが適切である。

7.R.2.2.2 肝移植、心移植及び肺移植

申請者は、肝移植、心移植及び肺移植における ABMR の治療に関する本薬の有効性について、以下のように説明している。

国内使用実態調査（表 25）では、肝移植で 13 例、心移植で 4 例、肺移植で 14 例が報告され、多くの症例で本薬投与後に ABMR が改善し、移植臓器の生着及び患者の生存が認められた。特定臨床研究では、肝移植 2 例、心移植 2 例、肺移植 1 例が登録され、臨床症状の改善又は悪化の抑制が認められた。また、国内外の公表文献（肝移植：国内 1 報及び海外 3 報、心移植：国内 2 報及び海外 15 報、肺移植：国内 1 報及び海外 6 報）では、本薬投与後に臨床症状の改善、抗体価の低下、移植臓器の生着及び患者の生存が確認されたことが報告されている。以上より、肝移植、心移植及び肺移植における本薬の ABMR の治療に関する有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

国内実態調査や特定臨床研究において、肝移植、心移植及び肺移植後の ABMR の治療に関する本薬の有効性を示唆する結果が得られており、国内外の公表文献においても肝移植、心移植及び肺移植後の ABMR の治療に対して本薬の効果を示唆する結果が報告されている。さらに、T3 試験において腎移植後の ABMR の治療に関する本薬の有効性が確認されており、本薬の作用機序は移植臓器によらず共通であると考えられる。以上を踏まえると、肝移植、心移植及び肺移植後のいずれにおいても、腎移植後と類似した ABMR 治療に関する本薬の有効性は期待できると考える。

7.R.2.2.3 膵移植及び小腸移植

申請者は、膵移植及び小腸移植における ABMR の治療に関する本薬の有効性について、以下のように説明している。

国内使用実態調査（表 25）では、膵移植で 4 例、小腸移植で 1 例が報告され、膵移植では 4 例中 1 例のみ生着、小腸移植の 1 例では 1 カ月後に移植臓器機能の廃絶に至ったが、DSA は陰性化した。海外の公表文献（膵移植 1 報、小腸移植 2 報）では、本薬を含む ABMR 治療に関する報告数は少ないものの、ABMR から回復した例が認められていた。以上より、膵移植及び小腸移植における本薬の ABMR 治療に関する有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

膵移植及び小腸移植後の ABMR 治療に関する本薬の有効性について、国内使用実態調査では報告例数が限られており、本薬の治療効果を十分に説明するものではなかったものの、海外公表文献では本薬投与後に ABMR の改善が認められ、長期間にわたり生着及び生存が確認された例も報告されている。T3 試験において腎移植後の ABMR の治療に関する本薬の有効性が確認されており、本薬は移植臓器によらず同じ作用機序で有効性を示すと考えられることも踏まえると、膵移植及び小腸移植についても、ABMR の治療に関する本薬の一定の有効性は期待できると考える。

7.R.3 安全性について

機構は、腎移植患者対象の国内臨床試験（T2 試験及び T3 試験）、国内使用実態調査、特定使用成績調査及び国内外の公表文献における安全性情報（腎以外の臓器移植）に基づく以下の 7.R.3.1 及び 7.R.3.2 の検討から、既承認の ABO 血液型不適合腎移植に関する本薬の安全性と比べて新たな懸念は認められず、臓器移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで添付文書における注意喚起に基づいて適切に使用するのであれば、臓器移植時の ABMR の抑制及び治療に関する本薬の安全性は管理可能と考える。

7.R.3.1 ABMR の抑制に関する安全性について

申請者は、臓器移植における ABMR の抑制に関する本薬の安全性について、以下のように説明している。

7.R.3.1.1 腎移植

DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした T2 試験において、本薬と関連する有害事象、腎移植時の処置及び脱感作、免疫抑制療法で使用される免疫抑制剤に起因すると考えられる有害事象が認められたが、ABO 血液型不適合腎移植患者を対象とした国内一般臨床試験（T1 試験）の結果と比べて、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表 39 既承認効能の臨床試験との安全性の比較（T1 試験及び T2 試験、安全性解析対象集団）

	T2 試験 (24 例)		T1 試験 (20 例)	
	全事象	Grade 3 以上	全事象	Grade 3 以上
有害事象	100 (24)	70.8 (17)	100 (20)	100 (20)
副作用	75.0 (18)	37.5 (9)	100 (20)	45.0 (9)
重篤な有害事象	50.0 (12)	41.7 (10)	40.0 (8)	35.0 (7)
Infusion reaction ^{a)}	20.8 (5)	4.2 (1)	65.0 (13)	5.0 (1)

発現割合% (例数)

a) 本薬投与後から翌日までに発現した因果関係が否定できない事象（臨床検査値異常を除く）

個々の事象について、T2 試験で T1 試験に比べて発現割合が 10%以上高かった有害事象は、背部痛（T2 試験 41.7%、T1 試験 0%、以下同順）、処置による疼痛（45.8%、5.0%）、貧血（41.7%、20.0%）、腹痛（25.0%、5.0%）、口内炎（29.2%、10.0%）、高血糖（16.7%、0%）、高脂血症（16.7%、0%）、そう痒症（29.2%、15.0%）、疼痛（12.5%、0%）、血尿（12.5%、0%）、CMV 検査陽性（12.5%、0%）、低カルシウム血症（20.8%、10.0%）、尿路感染（25.0%、15.0%）であった。また、T2 試験で発現率が 10%以上高かった副作用は下痢（16.7%、0%）、CMV 検査陽性（12.5%、0%）、尿路感染（25.0%、15.0%）であったが、いずれの事象も本薬で既知の事象であり、本薬で未知かつ発現割合が高い傾向を示した事象はなかった。

7.R.3.1.2 肝移植

国内使用実態調査で報告された 47 例（うち小児 2 例）について、移植前は 10 例で 20 件の有害事象（注入に伴う反応（4 件）、血小板数減少（4 件）、白血球数減少（2 件）、腎障害（2 件）、肝酵素上昇（2 件）、CMV 抗原血症（1 件）、血清ビリルビン上昇（1 件）、LDH 異常（1 件）、処置後の出血（1 件）、貧血（1 件）及び下肢浮腫（1 件））を認め、そのうち、6 件は本薬と関連あり、6 件は関連不明、8 件は関連なしであった。Grade 3 以上の有害事象は、血小板数減少（3 件）、肝酵素上昇（2 件）、処置後の出血（1 件）、血清ビリルビン値の上昇（1 件）、下肢浮腫（1 件）及び貧血（1 件）であった。

移植後は 24 例で 79 件の有害事象を認め、そのうち 5 件は本薬との関連あり、51 件は関連不明、23 件は関連なしであった。本薬投与に関連する重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

特定臨床研究に登録された 4 例において、16 件の有害事象（ALT 上昇、AST 上昇、CMV 血症、好中球数減少及び白血球数減少（各 2 件）、CRP 上昇、LDH 上昇、血小板数減少、総ビリルビン上昇、貧血及び免疫グロブリン減少（各 1 件））を認め、本薬との関連ありとされた事象は 3 例に 6 件（CMV 血症 2 件、ALT 上昇、AST 上昇、CRP 上昇及び白血球数減少、各 1 件）認められた。Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及び総ビリルビン上昇（各 1 件）であった。

公表文献（肝 D-②、肝 D-④、肝 D-⑥）では、それぞれ遺伝子型 2a の C 型肝炎ウイルス感染症、蕁麻疹及び血漿交換中の一過性の低血圧、発熱と悪寒及びアシネトバクター・バウマニ感染症が報告された。

7.R.3.1.3 心移植

特定臨床研究に登録された 2 例において、有害事象は報告されなかった。

公表文献において報告された安全性に関する結果の概要は、表 40 のとおりであった。

表 40 心移植における ABMR の抑制に関する公表文献（安全性）

文献	対象	安全性に関する結果の概要
後方視的研究 (米国) 心 D-①	移植前のピーク PRA 値が 10% 超で移植前に脱感作された 21 例（うち小児 15 例） ピーク PRA 値 10% 未満の 428 例と比較（対照群）	治療が必要な感染症の無発現率は、未治療群 73.8%、対照群 71.6%、脱感作群 71.4% と、3 群で同程度であった。
後方視的研究 (米国) 心 D-②	cPRA が 80% 超又は MFI が 3000 超の心移植待機患者 10 例	2 例で重篤な副作用（貧血、血小板数減少、胃炎、イレウス）が認められ、脱感作を中止した。 脱感作中に 10 例中 3 例で感染症が認められた。移植後は移植例 7 例全例で感染症が発現し、感染症発現までの期間中央値は移植後 16 日であった。
後方視的研究 (米国) 心 D-③	脳死心移植患者 117 例のうち脱感作を実施した 19 例 脱感作を実施しなかった群と比較	脱感作で DSA が陰性化した 4 例のうち 1 例は CDCXM 陽性で、移植 1 年後に複数の PTCA/ステント埋め込み術を必要とする重度の血管障害を発現した。 脱感作において重度の有害反応（アナフィラキシー反応等）は認められなかった。
症例報告 (スウェーデン) 心 D-⑥	DSA 陽性・ABO 血液型不適合の脳死心移植の女児 1 例	中心静脈カテーテル感染による敗血症及び無症候性の CMV 増幅が認められたが、治療により回復。

心 D-① : Clin Transplant 2011; 25: E61-7、心 D-② : J Heart Lung Transplant 2021; 40: 1107-11、心 D-③ : Am J Transplant 2022; 22: 2064-76、心 D-⑥ : Transpl Int 2006; 19: 239-44

7.R.3.1.4 肺移植

米国の後方視的研究（肺 D-③）において、本薬を含む脱感作を実施した 18 例のうち 3 例が死亡した。死因は術直後の肝不全、進行性の遠位気道狭窄、脳卒中を伴う吻合合併症とその後の多臓器不全が各 1 例であり、いずれも脱感作との因果関係は否定された。脱感作の中止に至った事象は、出血の懸念がある血小板数減少が 4 例、血漿交換実施中に発現した上室性頻拍 1 例であった。

7.R.3.1.5 膵移植

特定臨床研究に登録された 4 例中 3 例に 19 件の有害事象が認められた。本薬との関連ありとされた有害事象は 3 例に 6 件（尿路感染・白血球数減少・CMV 血症、尿路感染・CMV 血症、貧血）認められた。死亡は認められなかった。重篤な有害事象が 2 例に 3 件（脛骨骨折・CMV 血症、移植膵グラフト血栓症）認められ、CMV 血症は本薬との関連ありとされた。移植膵グラフト血栓症により移植膵の廃絶に至ったが、それ以外の有害事象の転帰はいずれも回復であった。

公表文献において報告された安全性に関する結果の概要は、表 41 のとおりであった。

表 41 膵移植における ABMR の抑制に関する公表文献（安全性）

文献	対象	安全性に関する結果の概要
症例報告 (日本) 膵 D-①	ABO 血液型不適合の生体膵腎同時移植成人 3 例	1 例で CMV 感染症が認められたが、ガンシクロビル投与で軽快。
後方視的研究 (米国) 膵 D-②	脳死膵臓単独移植患者 本薬投与群 (ATG+本薬) : 131 例 本薬非投与群 (ATG 単独) : 35 例	移植 1 年後までの感染症発現率 (本薬投与群 41%、本薬未投与群 51%)、CMV 感染症発現率 (本薬投与群 12%、本薬未投与群 9%) に差は無かった。 本薬投与群の 17 例が死亡。術後合併症 3 例 (漏出 1 例、誤嚥性肺炎 2 例)、GVHD 1 例、自殺 1 例、事故死 2 例 (自動車事故、空気塞栓)、悪性腫瘍 2 例 (急性骨髄性白血病、転移性扁平上皮肺癌)、心臓死 3 例、晩期の死亡 2 例 (敗血症性ショックを伴う腎不全、消化管出血を伴う腎不全)、原因不明の死亡 3 例。
症例報告 (独国) 膵 D-③	脳死膵腎同時移植の成人 1 例	入院治療を必要とする尿路感染が発現した。
症例報告 (スウェーデン) 膵 D-④	ABO 血液型不適合の脳死膵腎同時移植 1 例	移植 9 日後に CRP 上昇を伴う急性腹痛を発症し、再手術を実施。ABMR が原因とされ、手術の合併症ではないとされた。

膵 D-① : ABO 血液型不適合移植の新戦略. 2012; 34-41、膵 D-② : Am J Transplant 2018; 18: 3000-6、膵 D-③ : Transplant Proc 2017; 49: 1652-5、膵 D-④ : Transpl Int 2011; 24: e61-6

7.R.3.1.6 小腸移植

国内使用実態調査で報告された 1 例について、本薬に関連した有害事象は報告されなかった。

米国の前方視的研究 (小 D-②) において、4 例中 1 例に重度の細菌感染、その他 3 例に軽度の細菌感染が認められた。中国の症例報告 (小 D-③) では、移植 5 日後に遠位結腸及び回腸吻合部より過剰出血、移植 3 カ月後に腹腔内膿腫が認められた。

7.R.3.1.1~7.R.3.1.6 の検討より、腎移植における ABMR の抑制について、DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした T2 試験において、本薬に関連する有害事象が認められたが、死亡は認められず、既承認効能の臨床試験で認められている有害事象と異なる傾向や新たな安全性の懸念は認められなかった。また、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における ABMR の抑制について、国内使用実態調査、特定臨床研究及び国内外の公表文献で認められた有害事象は、これまでに本薬で認められている事象又は臓器移植に関連する合併症及び拒絶反応に関連する事象であり、死亡は主に臓器移植に関連する合併症及び拒絶反応によるものと考えた。したがって、T2 試験及び国内使用実態調査、特定臨床研究、国内外の公表文献から、腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における ABMR の抑制において、本薬を含む脱感作の忍容性が認められていると考える。なお、臓器移植時の ABMR の抑制では、移植前の脱感作において、本薬と他の免疫抑制剤が併用され、移植後は免疫抑制療法が実施されるため、ABMR の発現を抑制しつつ、また、過度な免疫抑制状態とならないように免疫抑制剤の投与量等の管理を行う必要があるが、個々の患者や状態によって管理の方法や免疫抑制剤の投与量等が異なることから、本薬と免疫抑制剤の併用で過度の免疫抑制を来すことによる感染症リスクについては、十分な注意が必要と考える。

機構は、以下のように考える。

DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の腎移植患者を対象とした T2 試験における有害事象の発現状況について、ABO 血液型不適合腎移植患者を対象とした T1 試験より発現割合が高い傾向を示した副作用が認められたものの、いずれも既承認効能の添付文書で既に注意喚起されていることを踏まえると、腎移植における ABMR 抑制に関する本薬の安全性について新たな懸念は示されていない。また、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植についても、国内使用実態調査、特定臨床研究及び国内外の公表文献

において本薬を含む脱感作療法の実施時に認められた有害事象は、これまでに本薬で認められている事象又は臓器移植に関連する合併症及び拒絶反応に関連する事象であったことを踏まえると、本薬の安全性に臨床で大きな問題はない。したがって、臓器移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで添付文書における注意喚起に基づいて適切に使用するのであれば、臓器移植における ABMR の抑制を目的とした本薬投与時の安全性は管理可能である。

7.R.3.2 ABMR の治療に関する安全性について

申請者は、臓器移植後の ABMR の治療に関する本薬の安全性について、以下のように説明している。

7.R.3.2.1 腎移植

腎移植後の ABMR 患者を対象に実施した T3 試験において認められた有害事象及び副作用の発現状況（表 18）は、本薬でこれまでに認められている事象の種類及び発現傾向と異なるものではなかった。なお、重篤な有害事象として報告された透析関連合併症（透析性脊椎症の悪化）は未知の事象であったが、透析時の合併症としての脊椎症の悪化であり本薬との関連は否定された。本薬との関連が否定されなかった感染症¹⁸⁾は 32.1%（9/28 例）に認められ、Grade 3 の事象は 1 例（膀胱炎）に認められたが、その他の事象は Grade 1 又は Grade 2 であった。Infusion reaction¹⁹⁾は 32.1%（9/28 例）に認められたが、いずれも Grade 1 又は Grade 2 の事象であった。

7.R.3.2.2 肝移植

国内使用実態調査において、13 例（うち小児 5 例）のうち、6 例（うち小児 3 例）で 17 件の本薬に関連した有害事象が認められた。Infusion reaction は 3 例（本薬投与当日に発現した嘔吐・頭痛、悪心・低血圧、嘔吐、いずれも Grade 1）に認められた。感染症は本薬投与後 3 カ月以内に 3 例（うち小児 1 例）に認められた。小児の 1 例では、本薬投与後 2 日目に上気道感染症、緑膿菌による菌血症及びベータグルカン陽性が認められた。成人の 1 例では、本薬投与後 48 日目に尿路感染を伴う敗血症が認められ、他の 1 例では、本薬 2 回目投与後 33 日目に肺炎及び腹膜炎が認められた。感染症を発現した 3 例は、いずれも死亡した。

特定臨床研究では、2 例に 6 件の有害事象が認められた。1 例では重篤な菌血症及び腎機能障害（いずれも Grade 4）が認められた。いずれも本薬との関連は否定され、菌血症は回復したが、腎機能障害の転帰は未回復であった。当該症例では、腹水増多及び腎機能障害（いずれも Grade 2）が認められ、本薬との関連ありと判断されたが、転帰は回復であった。他の 1 例では、CMV 血症（Grade 2）及び発熱（Grade 1）が認められ、本薬との関連ありと判断されたが、転帰は回復であった。

公表文献において、日本の後方視的研究（肝 T-①）では、ABO 血液型不適合肝移植後の小児患者 12 例のうち、若年者グループ（2 歳未満又は 18 カ月未満）の 1 例でイレウスによる肝不全での死亡が認められた。台湾の後方視的研究（肝 T-②）では、重大な副作用は認められなかった。イランの症例報告（肝 T-④）では、8 例中 1 例で ABMR 治療中に COVID-19、結核及び CMV の再活性化による死亡が報告された。

¹⁸⁾ MedDRA SOC で「感染症および寄生虫症」に該当する事象

¹⁹⁾ 有害事象のうち本薬の投与当日の投与開始時以降から翌日までに発現した全ての過敏症様症状、アレルギー様症状（アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害を含む）で、本薬との関連が否定できない事象（バイタルサインの異常も含む）

7.R.3.2.3 心移植

国内使用実態調査で報告された4例において、本薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は1例に7件（肺真菌症、帯状疱疹、胃腸出血、急性腎障害、血中クレアチニン増加、血中尿素増加及びCRP増加）認められた。当該症例は、CPAによる過剰免疫抑制が原因と考えられる帯状疱疹（本薬との関連不明）により移植121日後に死亡した。本薬との関連ありと判断された非重篤の有害事象は、3例に13件（血小板数減少及び血中ビリルビン増加各2件、貧血、CRP増加、ALT増加、CMV検査陽性、血中クレアチニン増加、血中LDH増加、血中尿素増加、白血球数減少及び免疫グロブリン減少各1件）認められ、Grade 3以上の事象は血小板数減少及び血中ビリルビン増加各2例、貧血及びALT増加各1例であり、いずれの事象も転帰は回復又は軽快であった。

特定臨床研究に登録された2例では、有害事象は報告されなかった。

公表文献において報告された安全性に関する結果の概要は、表42のとおりであった。

表42 心移植におけるABMR治療に関する公表文献（安全性）

文献	対象	安全性に関する結果の概要
後方視的研究 （英国） 心T-③	心移植後にABMRを認めた成人15例	5例が心臓の合併症で死亡し、2例が肺塞栓、1例が多臓器不全で死亡。残りの患者の死因は不明であった。 感染による二次的な死亡は認められなかった。
後方視的研究 （米国） 心T-④	心移植後にABMRを認めた成人33例 （本薬投与群13例、非投与群20例）	感染症は、本薬投与群で4例、非投与群で2例に認められた。 再入院の頻度に、本薬投与群と非投与群で差は認められなかった。 死亡率は、本薬投与群で23.1%（3/13例）、非投与群で70.0%（14/20例）であった。
後方視的研究 （トルコ） 心T-⑤	心移植後にABMRを認めた小児7例	症例1及び症例2：拒絶反応発現から6カ月以内に2例とも死亡した。 症例3：最後の拒絶反応から2カ月後に突然死した。 症例5：再移植後にABMR及び慢性血管拒絶反応（移植心冠動脈病変）により死亡した。 症例4及び症例6：報告なし。 症例7：本薬による副作用は認められなかった。
症例報告 （米国） 心T-⑥	心移植後にABMRを認めた成人1例	CPA投与後に白血球数1,500個/mm ³ に減少し、CPAの投与を中止した。 本薬による有害事象は認められず、細菌感染やウイルス感染は認められなかった。
症例報告 （米国） 心T-⑦	ABMRを認めた成人1例	本薬による副作用は認められなかった。本薬治療の1年後にトキソプラズマ症に感染したが、抗菌薬治療で回復した。
症例報告 （米国） 心T-⑧	心移植後に血管拒絶反応を認めた成人8例	本薬による副作用は認められなかった。
症例報告 （独国） 心T-⑨	心移植後にABMRを認めた成人1例	本薬による副作用は認められなかった。
症例報告 （米国） 心T-⑩	心移植後にABMRを認めた小児1例	入院2週後に、単純ヘルペスウイルス陽性であった。脳脊髄液中の単純ヘルペスウイルスPCR検査は陰性であった。 CMV PCR検査は、入院時陰性だったが入院2週後に陽性化し（ドナー血清陽性、レシピエント血清陰性）、活動性のCMV感染の徴候を認めずガンシクロビルにより治療した。 入院4週間後、アスペルギルス感染を発現し、ボリコナゾールで治療した。
症例報告 （米国） 心T-⑪	心移植後にABMRを認めた成人1例	移植5カ月後（最後の生検から2週間後）、非収縮期心停止を発現し死亡。ABMR又はTCMRの所見を認めず。 重度の血小板数減少（血小板数が30~40×10 ⁹ /L）が進行。
症例報告 （豪州） 心T-⑫	心移植後にABMRを認めた成人1例	感染症は認められなかった。
症例報告 （スイス） 心T-⑬	心移植後にABMRを認めた成人1例	重大な感染症又は悪性腫瘍は認められなかった。

心T-③：Transplantation 2012; 93: 650-6、心T-④：Clin Transplant 2013; 27: 961-7、心T-⑤：Exp Clin Transplant 2018; 16: 199-203、心T-⑥：Transplantation 2002; 73: 907-10、心T-⑦：Ann Thorac Surg 2002; 74: 1240-2、心T-⑧：J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1337-42、心T-⑨：J Heart Lung Transplant 2007; 26: 511-5、心T-⑩：Prog Transplant 2010; 20: 288-91、心T-⑪：Tex Heart Inst J 2012; 39: 901-5、心T-⑫：Eur Heart J Case Rep. 2021; 5: ytab180、心T-⑬：Xenotransplantation 2022; 29: e12726

7.R.3.2.4 肺移植

国内使用実態調査において報告された14例（うち小児1例）について、本薬投与後の死亡は10例（いずれも成人）であった。死因の内訳は、ABMR及びそれに伴うCLADが9例（うち3例は感染症を合併）、敗血症が1例であった。有害事象は全例に認められ、2例以上で発現した有害事象は、白血球数減少9例、CMV検査陽性及びALT増加各6例、肺炎、血小板数減少、AST増加及び好中球数減少各5例、CRP増加、血中LDH増加及び血中尿素増加各4例、血中アルカリホスファターゼ増加、貧血及び免疫グロブリン減少各3例、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加、呼吸困難、尿路感染及び発熱各2例であった。本薬と関連ありとされた有害事象は8例に認められ、2例以上に認められた事象は、白血球数減少5例、CMV検査陽性4例、血小板数減少及び肺炎各3例であった。重篤な有害事象は11例（うち小児1例）に認められ、内訳は肺炎4例、呼吸困難2例、CRP増加、シェードモナス感染、意識変容状態、急性腎障害、菌血症、上腹部痛、肺真菌症及び発熱各1例であった。本薬と関連ありとされた重篤な有害事象は、成人3例（肺炎2例、意識変容状態1例）に認められた。

特定臨床研究に登録された1例では、CMV血症1件（本薬との関連あり）が認められ、当該症例はCLAD（本薬との関連なし）により死亡した。

公表文献において報告された安全性に関する結果の概要は、表43のとおりであった。

表43 肺移植におけるABMR治療に関する公表文献（安全性）

文献	対象	安全性に関する結果の概要
後方視的研究 （日本） 肺 T-①	ABMRを認めた成人8例	本薬に関連する有害事象として1例にGrade3の白血球数減少及び好中球数減少が認められた。移植3年後時点で5例が死亡した。治療に関連する死亡はなく、全例が移植肺機能不全の進行によるものであった。
後方視的研究 （米国） 肺 T-②	ABMR所見を認めた成人14例 latent AMR：4例 possible AMR：3例 probable AMR：7例	気管支肺胞洗浄により、9例で感染症の併存又は細菌の定着の可能性が認められ、6例では主に緑膿菌の増殖が、2例ではアスペルギルス菌の定着も認められた。また、残りの3例では、ウイルス性病原体（RSウイルス、CMV及びライノウイルス）の増殖が認められた。Possible ABMRでは、1例が閉塞性細気管支炎、1例が血漿交換カテーテルの感染に続発したグラム陰性敗血症で、probable AMRでは、1例が心筋梗塞、2例が医療ケア関連肺炎で死亡した。AMR発現から死亡までの期間は、1～704日であった。
後方視的研究 （仏国） 肺 T-③	ABMRを認めた成人22例	5例が死亡した。死因は、突然の心停止が1例（ABMRとの関連：不明）、ABMR又は重篤な胃不全麻痺に伴う吸入肺炎による二次的な急性呼吸窮迫症候群（ARDS）が1例（ABMRとの関連：おそらくあり）、活動性ABMR及び同時に発現した感染症による二次的なARDSが1例（ABMRとの関連：おそらくあり）、多臓器不全及びABMR治療後のARDSが1例（ABMRとの関連：おそらくあり）、活動性のABMRによるARDSが1例（ABMRとの関連：あり）であった。
後方視的研究 （米国） 肺 T-④	ABMRを認めた成人16例	5例が進行性の移植肺の機能不全により死亡したが、ABMR治療との関連は否定された。8例に血小板数減少、3例に腹痛又は胃部不快感、1例に末梢神経障害が認められた。
後方視的研究 （米国） 肺 T-⑤	ABMRを認めた成人55例	入院期間中央値（IQR）29（12,70）日間で10例が死亡した。死因の60%がABMR、20%は原因不明の急性障害、20%が多臓器不全及び敗血症であった。死亡10例のうち7例がIVIG及び血漿交換による治療、2例がIVIG、血漿交換及び本薬による治療、1例がIVIG、血漿交換、本薬及びATGによる治療を受けていた。最初の入院から1年以内にさらに11例が死亡した。死因は、7例が移植肺の廃絶及びCLADでABMRは否定できず、2例はCLADに至っていない低酸素性呼吸不全、残りの2例はABMRと関係ない敗血症等であった。
症例報告 （豪州） 肺 T-⑥	ABMRを認めた成人9例	6例が移植79～610日後にCLADで死亡した。

肺 T-①：Gen Thorac Cardiovasc Surg 2020; 68: 142-9、肺 T-②：Transpl Immunol 2013; 28: 1-5、肺 T-③：Am J Transplant 2016; 16: 1216-28、肺 T-④：Clin Transplant 2017; 31. doi: 10.1111/ctr.12886、肺 T-⑤：Ann Pharmacother 2022; 56: 60-4、肺 T-⑥：Transpl Immunol 2014; 31: 75-80

7.R.3.2.5 脾移植

国内使用実態調査において、本薬が投与された4例のうち2例で有害事象が認められた。感染症について、1例で本薬との関連があるGrade3のCMV抗原血症が認められたが、薬物治療により回復した。感染症以外の有害事象として、白血球数減少及び好中球数減少（いずれもGrade1）並びに貧血（Grade

3) が認められ、本薬との関連不明と判断された。いずれの事象も転帰は回復で、死亡は認められなかった。

7.R.3.2.6 小腸移植

国内使用実態調査において本薬が投与された 1 例に、本薬及び免疫抑制剤との因果関係が不明の乳癌が認められた。また、本薬投与 2 カ月後に、本薬との因果関係が不明のカテーテル敗血症 (Grade 3) が認められたが、抗菌薬等の治療で改善した。

公表文献では、仏国の小児に関する後方視的研究 (小 T-①) で、DSA 陽性かつ臨床症状ありの 9 例中 5 例が死亡し、死因は敗血症が 3 例、敗血症及び肝不全が 1 例、膵炎による感染及び腹部出血が 1 例であった。また、DSA 陽性かつ臨床症状なしの 10 例中 2 例がアデノウイルス感染症及び敗血症により死亡した。

7.R.3.2.1～7.R.3.2.6 の検討より、腎移植後の ABMR 患者を対象とした T3 試験、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の ABMR 治療に関する国内使用実態調査の結果、並びに特定臨床研究及び国内外の公表文献で認められた有害事象について、多くが本薬でこれまでに認められている事象又は ABMR 治療で使用される他の薬剤や治療に関連する事象、臓器移植に関連する合併症及び拒絶反応に関連する事象であった。死亡例の報告は、ABMR の進行や臓器移植の合併症によるものが多かった。特に心移植や肺移植での報告が多く、ABMR により心臓や肺の機能が低下した場合には、全身状態が低下していることが理由として想定される。ABMR に対する治療は免疫抑制が主体であり、感染症リスクの管理が必要となるため、既承認効能と同様に、他の免疫抑制剤との併用及び感染症の発現に関する注意喚起を行い、個々の患者毎に適切な処置が行われる必要があると考える。したがって、臓器移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本薬を含む ABMR 治療が実施される場合には、本薬の安全性は管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

腎移植後に ABMR を発現した患者を対象とした T3 試験、国内使用実態調査、特定臨床研究及び国内外の公表文献で認められた有害事象について、本薬の既知の安全性プロファイルと異なる傾向は示されていない。また、認められた有害事象の多くは本薬でこれまでに認められている事象又は ABMR 治療で使用される他の薬剤や治療に関連する事象、臓器移植に関連する合併症及び拒絶反応に関連する事象であった。以上より、臓器移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで添付文書における注意喚起に基づいて適切に使用するのであれば、臓器移植後の ABMR の治療に関する本薬の安全性は管理可能と考える。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、ABMR の抑制及び治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

ABMR の抑制について、本邦では、脳死下又は心停止下における臓器提供が少ないことから、生体ドナーからの臓器提供が可能となる腎移植や肝移植では生体移植の割合が約 80～90% と高く (日本移植学会編. 臓器移植ファクトブック 2021)、レシピエント選択基準又はドナー適応基準により移植患者と臓器提供者の関係性が限定される。そのため、レシピエントとドナーの ABO 血液型不適合又は HLA のミ

スマッチが多くなる傾向があり、本来であれば避けるべきである高リスクの移植の実施が必要となる場合がある。

ABMR は一旦発現すると治療が困難で、移植臓器の廃絶に至る場合もある。そのため、ABMR の発現リスクが高い ABO 血液型不適合や、レシピエントが DSA や抗 HLA 抗体を有する場合は、移植前に ABMR を抑制するための脱感作が必要となる。移植前の脱感作では、作用機序の異なる複数の薬剤投与や処置が併用され、患者の抗体価に基づき、抗体除去を目的とした血漿交換及び IVIG 投与に加えて本薬が投与される。その他、基本的な薬剤として T 細胞活性化抑制やサイトカイン産生抑制により免疫抑制作用を示す CNI、リンパ球全般の抑制を示すステロイド及びリンパ球増殖を抑制する代謝拮抗薬 (MMF) が投与され、さらに移植時に T 細胞の活性化及び増殖抑制を目的に抗 CD25 モノクローナル抗体が投与される。

移植前の脱感作を行っても ABMR の発現を完全に抑制することは困難であり、ABMR が発現した場合は、原因抗体の除去、抗体産生抑制を目的とした治療が行われる。初期ではステロイドパルス療法や血漿交換、免疫抑制薬 (MMF 又は CNI) 又はステロイドの増量が行われる。ステロイドパルス療法単独では効果が不十分な場合が多く、血漿交換は拒絶反応の原因となる抗体を除去するが、ABMR の原因となる抗体産生を直接的に抑制するものではない。また、免疫抑制薬及びステロイドは、B 細胞数の低下や免疫グロブリン産生量抑制を期待するには長期投与が必要である。よって、ABMR 治療において、迅速に B 細胞や抗体産生に対する抑制効果が得られる薬剤が必要とされている。

本薬は CD20 陽性の B 細胞を傷害し、末梢血中の成熟 B 細胞を低下又は枯渇させ、抗体産生を抑制する作用を有し、ABMR の抑制及び治療において重要な役割を持つ。DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の腎移植患者を対象とした T2 試験及び腎移植後に ABMR を発現した患者を対象とした T3 試験において、それぞれ ABMR の抑制及び ABMR の治療における本薬の有効性及び安全性が確認された。また、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植については、国内使用実態調査、特定臨床研究及び国内外の公表文献で、ABMR の抑制及び治療における本薬の有効性及び安全性が報告されている。

日本移植学会 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版では、DSA 又は抗 HLA 抗体陽性レシピエントの術前脱感作及び ABMR 治療において本薬の使用が推奨され (表 19 及び表 20)、海外のガイドラインにおいても本薬の使用が推奨されている (表 21 及び表 22)。さらに、第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集において、日本移植学会より開発要望が提出され、第 34 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において必要性が高いと判断されている。

以上より、B 細胞を直接傷害し、臨床試験や使用実態調査、特定臨床研究、公表文献等から有効性及び安全性が確認されている本薬は、脳死又は心停止ドナーからの臓器提供が限られる本邦において有益と考えられる。なお、臓器移植は高度に専門的な医療であり、十分な専門性及び経験がある医師のもとで本薬による ABMR の抑制及び治療が実施されることから、本薬投与により発現が予測される感染症等のリスクを最小限にするよう管理が可能であると考えられる。よって、本薬による ABMR の抑制及び治療は、ベネフィットがリスクを上回り、臨床的に意義があると考えられる。

機構は、臓器移植における ABMR の抑制及び治療に関する本薬の有効性について、一定の意義がある効果が期待でき (7.R.2 参照)、本薬により得られる有効性を踏まえれば、臓器移植に精通した医師のもとで本薬を使用する限り、安全性は許容可能と考え得ることから (7.R.3 参照)、本薬によるベネフィット

はリスクを上回り、本薬を ABMR の抑制及び治療の選択肢の 1 つとして臨床現場に提供することの意義はあると考える。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明している。

T2 試験、T3 試験、国内使用実態調査及び特定臨床研究の結果並びに公表文献での報告から (7.R.2、7.R.3 参照)、抗体の種類や移植臓器にかかわらず、臓器移植における ABMR の抑制及び治療の目的で本薬が使用されることが確認され、有効性及び忍容性が認められていると考えられる。

小児の臓器移植における ABMR の抑制及び治療については、T2 試験及び T3 試験では検討されていないが、国内使用実態調査から小児での本薬の使用が確認されている。また、公表文献 (腎移植については、ABMR の抑制 : *Pediatr Transplant* 2022; 26: e14359、*Pediatr Transplant* 2017; 21. doi: 10.1111/ptr.13042 等、ABMR の治療 : *CEN Case Rep* 2018; 7: 288-91、*Am J Transplant* 2008; 8: 2607-17 等、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植については表 31~表 40 参照) においても、小児に対して本薬が使用され、有効性が認められ、安全性に懸念はなかった旨が報告されている。

以上より、効能・効果を「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」、「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」と設定することは適切と考える。なお、効能・効果に関連する注意において、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本薬の投与が適切と判断される患者に使用する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

実施可能性の問題から、本薬の有効性及び安全性について、十分な検討ができないことはやむを得ないが、提出された資料を見る限り、抗体の種類にかかわらず臓器移植 (腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植) における ABMR の抑制及び治療の目的で本薬が使用されることが確認され、有効性について一定の意義がある効果が期待できる (7.R.2 参照)。安全性については、移植臓器に関連する有害事象が認められるが、既承認効能・効果と比較して新たな安全性上の懸念は認められておらず、本薬により得られる有効性を踏まえれば、臓器移植に精通した医師のもと本薬を使用する限り、安全性は許容可能と考え得る (7.R.3 参照)。

以上より、本薬の効能・効果は、申請されたとおり、「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」、「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」とし、効能・効果に関連する注意において、「「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。」と注意喚起することは適切である。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 ABMR の抑制について

申請者は、ABMR の抑制に関する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

7.R.6.1.1 腎移植

使用実態調査の一次調査の結果では、DSA 陽性腎移植における本薬の用法・用量は、成人、小児とも 100～200 mg を 1～2 回（総投与量が 100～200 mg）を採用している場合が多く、1 回投与の場合では移植 14 日前の投与、2 回投与の場合では、移植の 14 日以上前に 1 回目を投与し、2 回目を移植 1 日前に投与している場合が多かった（表 44～表 46）。

表44 DSA陽性腎移植のABMRの抑制のための脱感作療法における本薬の用法・用量（国内使用実態調査、成人）

投与回数	用量	総投与量 ^{a)}	診療科数
1回	100 mg/回	100 mg	2
	100 mg/m ²	150 mg	2
	100～200 mg/回	100～200 mg	1
	200 mg/回	200 mg	32
	150 mg/m ²	225 mg	1
	200 mg/m ²	300 mg	2
2回	500 mg/回	500 mg	2
	100 mg/回	200 mg	14
	100 mg/m ²	300 mg	1
	200 mg/回、100 mg/回	300 mg	2
	200 mg/回	400 mg	8
	150 mg/m ²	450 mg	1
	500 mg/回、100 mg/回	600 mg	1
	200 mg/回、500 mg/回	700 mg	1
	100～200 mg/回	200～400 mg	1
200～500 mg/回、200 mg/回	400～700 mg	1	

a) 体表面積 1.5 m²として算出

表45 DSA陽性腎移植のABMRの抑制のための脱感作療法における本薬の投与時期（国内使用実態調査、成人）

投与回数1回		投与回数2回			
		1回目		2回目	
投与時期	診療科数	投与時期	診療科数	投与時期	診療科数
1～6日前	9	1～6日前	1	1日前	23
7日前	9	7日前	0	2日前	3
8～13日前	2	8～13日前	4	7日前	2
14日前	17	14日前	19	14日前	2
15～30日前	1	15～30日前	5		
31日以前	0	31日以前	1		
その他	4	その他	0		

表46 DSA陽性腎移植のABMRの抑制のための脱感作療法における本薬の用法・用量及び投与時期（国内使用実態調査、小児）

投与回数	用量	総投与量 ^{a)}	診療科数	投与時期
1回	100 mg/m ²	150 mg	1	14日前
	200 mg/回	200 mg	4	14日前：2診療科、7日前：1診療科、7～3日前：1診療科
	375 mg/m ²	563 mg	1	14日前
2回	100 mg/回	200 mg	1	14日前、7日前
	200 mg/回	400 mg	1	10日前、1日前

a) 体表面積 1.5 m²として算出

上記の調査結果を踏まえ、T2 試験に参加予定の医療機関の医師に、本薬の用法・用量が既承認の ABO 血液型不適合腎・肝移植時の ABMR の抑制に関する用量である「375 mg/m²/回」より少ない理由を確認したところ、B 細胞の枯渇状況に加え、適応外使用のため費用を考慮したこと等が挙げられた。一方、十分な効果を得るためには「375 mg/m²/回」が考慮され、臨床試験の用量を「375 mg/m²/回」とすることは可能との意見であった。そこで、T2 試験の本薬の用量は ABO 血液型不適合移植における ABMR の抑制と同じ「375 mg/m²/回」と設定し、投与時期と回数については、移植 14 日前及び 1 日前の 2 回投与を基本とするが、患者の状態に合わせて移植 14 日前の 1 回投与も可能と設定した。その結果、T2 試験において、ABMR の抑制に関する本薬の有効性が認められ、安全性が確認された。

以上より、本薬の申請用法・用量において、通常用量を「375 mg/m²」とし、患者の状態（B 細胞の

低下、既存抗体の消失・低下、体格の大小) に応じて適宜減量が可能と設定した。また、投与時期については、脳死又は心停止ドナーからの移植では生体移植と異なり計画的な移植が実施できない可能性も考慮し、用法・用量に関連する注意において「移植術2週間以上前及び1日前」を目安とするよう設定した。

7.R.6.1.2 肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植

国内使用実態調査の一次調査で報告された脱感作プロトコールにおける本薬の用法・用量は、肝移植では、本薬1回投与の場合、200 mg/m²を移植14日前に投与が1診療科(小児にも使用)、500 mgを移植21日前に投与が3診療科(うち1診療科は小児にも使用)、移植21日前から移植当日に投与が1診療科、375 mg/m²を移植21日前に投与が2診療科(うち1診療科は小児にも使用)、14日前に投与が4診療科、脱感作時に投与が1診療科であり、本薬を2回投与する場合、375 mg/m²を移植14日前と7日前に投与が1診療科、580 mgを移植2日前と1日前に投与が1診療科であった。肺移植では375 mg/m²を移植終了後に循環動態の安定を待って投与、膵移植では、200 mg/m²を移植当日に投与、小腸移植では500 mgを移植10日前及び移植2日後に投与であった。

国内使用実態調査の二次調査において、肝移植では、47例(うち小児2例)の報告があった。移植前にDSAが確認され本薬が投与された43例では、本薬投与から移植日までの中央値(範囲)が14(0~85)日であり、移植後にDSAが確認された4例では、移植日から本薬投与までの中央値(範囲)が1(0~4)日であった。2例では移植直前と直後に本薬が投与された。本薬の用量について、合計投与量(平均値±標準偏差)は287±159 mg(体表面積換算 中央値(範囲): 319(50~916) mg/m²)で、500 mg/回が20例(7施設)、300 mg/回が16例(4施設)、375 mg/m²が5例(2施設)、50 mg/m²が5例(1施設)、100 mg/m²が1例(1施設)であった。小腸移植の1例では、移植の10日前と移植2日後に本薬500 mgを2回投与であった。

特定臨床研究では、本薬の用法・用量は「375 mg/m²を原則1回、静脈内点滴投与する。投与のタイミングは、原則移植2週間以上前とする。全身状態により適宜減量可能とし、効果が不十分な時(B細胞数や抗体量が十分に下がらなかった場合等)に、1回追加投与を可能とする。」と設定された。肝移植4例、心移植1例、膵移植4例の9例が登録され、実際に投与された本薬の用量及び投与時期は表47のとおりであった。

表47 特定臨床研究(ABMRの抑制)における本薬の用量及び投与時期

臓器	ドナーの種類	用量及び投与時期
肝臓	生体	500 mg 1回 移植14日前
	生体	500 mg 1回 移植11日前
	生体	500 mg 1回 移植15日前
	生体	375 mg/m ² 1回 移植15日前
心臓	—	375 mg/m ² 1回 (移植実施されず)
膵臓	脳死	375 mg/m ² 1回 移植21日前
	脳死	375 mg/m ² 1回 移植286日前
	脳死	500 mg 1回 移植114日前、150 mg 1回 移植当日
	—	375 mg/m ² 1回 (移植実施されず)

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植におけるABMRの抑制(肝移植以外はABO血液型不適合移植を含む)を目的として本薬が使用された国内外の公表文献のうち、本薬の用法・用量が記載されていた文献における本薬の用法・用量は、表48のとおりであった。本薬の用量は、多くが375 mg/m²であり、投与回数及び投与時期にばらつきがあるが、既承認のABO血液型不適合肝移植の用法・用量に関連する注意に記載されている内容と大きく異ならなかった。

表48 ABMRの抑制に対して本薬が使用されている国内外の公表文献での用法・用量

臓器	文献	報告国	報告種類	用法・用量
肝臓	肝D-①	日本	症例報告	375 mg/m ² 1回 移植21日前
	肝D-②	日本	症例報告	500 mg 1回 (投与時期不明)、100 mg 1回 移植1日後
	肝D-③	日本 ^{b)}	症例報告	100 mg/m ² 1回 移植4日後
	肝D-④	韓国	後方視的研究	375 mg/m ² 1回 移植21日前
	肝D-⑥	台湾 ^{a)}	症例報告	375 mg/m ² 1回 移植21日前、150 mg/m ² 1回 移植1日後
心臓	心D-①	米国	後方視的研究	375 mg/m ² 6回 (投与時期は不明)
	心D-③	米国	後方視的研究	375 mg/m ² 1回 移植5日後
	心D-④	米国 ^{b)}	症例報告	375 mg/m ² 2回 脱感作プロトコールの53日目、72日目 (移植56日前及び37日前) に投与
	心D-⑤	米国	症例報告	375 mg/m ² 1回 移植4カ月前
	心D-⑥	スウェーデン ^{a, b)}	症例報告	375 mg/m ² 1回 移植7日後
肺	肺D-①	日本 ^{a, b)}	症例報告	375 mg/m ² 1回 移植21日前
	肺D-②	米国	後方視的研究	375 mg/m ² 1回 血漿交換、IVIG投与に合わせて投与
	肺D-③	米国	後方視的研究	375 mg/m ² 1回 脱感作プロトコールの1日目と19日目に投与
	肺D-④	独国 ^{a)}	症例報告	500 mg 3回 移植当日、移植1日後、7日後
	肺D-⑤	英国 ^{a)}	症例報告	11 mg/kg 2回 移植3日後、11日後
脾臓	脾D-①	日本 ^{a)}	症例報告	200 mg 1回 移植14日前
	脾D-②	米国	後方視的研究	150 mg/m ² 1回 移植1日後
	脾D-③	独国	症例報告	375 mg/m ² (650 mg) 1回 (血漿交換/IVIG治療の前)
	脾D-④	スウェーデン ^{a)}	症例報告	375 mg/m ² 1回 移植当日、移植7日後
小腸	小D-①	米国	前方視的研究	375 mg/m ² 4回 隔週
	小D-②	米国	前方視的研究	150 mg/m ² 1回 移植4時間前
	小D-③	中国 ^{a)}	症例報告	375 mg/m ² 1回 移植20日前
	小D-④	中国 ^{a)}	症例報告	用量不明 1回 移植18日前

a) ABO血液型不適合移植を対象とした報告、b) 小児が対象に含まれる報告

以上より、肝移植、心移植、肺移植、脾臓移植及び小腸移植における ABMR の抑制に関する本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意については、抗体の種類や患者の年齢にかかわらず、既承認の ABO 血液型不適合肝移植と同一の設定とすることが適切と考える。

7.R.5.1.1 及び 7.R.5.1.2 における検討を踏まえ、腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾臓移植及び小腸移植における ABMR の抑制に関する本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、以下のとおり設定することが適切と考える。

【用法・用量（案）】（関連部分のみ）

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m² を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量に関連する注意（案）】（関連部分のみ）

本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。

- 腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制の場合は、原則、移植術 2 週間以上前及び 1 日前に 2 回点滴静注する。
- 肝移植、心移植、肺移植、脾臓移植及び小腸移植における抗体関連型拒絶反応の抑制の場合は、原則、移植術 2 週間以上前に 1 回点滴静注する。1 回投与で抗体価又は B 細胞数の減少が不十分な場合には、さらに 1 回追加投与する。

機構は、以下のように考える。

腎移植について、DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の臓器移植患者を対象とした国内使用実態調査では、100～200 mg を 1～2 回投与している報告が比較的多いが、患者の状態によっては本薬 375 mg/m² が必要となる場合が想定され、375 mg/m² を移植術 14 日前及び 1 日前の 2 回投与を基本とした T2 試験において本薬の有効性及び安全性が確認されている（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。ABO 血液型不適合腎移植については、T1 試験で本薬 375 mg/m² を移植術 14 日前及び 1 日前の 2 回投与したときの有効性及び安全性が確認されている（「リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg」審査報告書〈平成 28 年 1 月 21 日〉）。

肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植については、DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の臓器移植患者を対象とした国内使用実態調査及び ABO 血液型不適合移植を含む公表文献における本薬の用量は 375 mg/m² 又は 500 mg/回が多かったが、375 mg/m² より低用量が投与されている場合があり、投与回数及び投与時期にばらつきが認められるものの、1 回投与及び移植 14 日以上前の投与が比較的多かった。また、ABO 血液型不適合肝移植患者に対しては、1 回量を 375 mg/m² として承認されている（「リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg」審査報告書〈平成 28 年 1 月 21 日〉）。

小児については、国内使用実態調査及び公表文献では、成人と同様の用法・用量が使用されていた。

以上より、ABMR の抑制に関する本薬の用法・用量を、抗体の種類や患者の年齢、移植臓器にかかわらず「通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。」とし、投与回数及び投与時期については、用法・用量に関連する注意に、申請者案のとおり設定することは妥当である。

7.R.6.2 ABMR の治療について

申請者は、ABMR の治療に関する用法・用量について、以下のように説明している。

使用実態調査の一次調査の結果、成人の ABMR に対する治療プロトコールとして、腎移植、脾移植及び小腸移植では、本薬 100～200 mg を 1～2 回投与するケースが多く、肝移植では 375 mg/m² を 1 回投与、心移植では 375 mg/m² を 1～2 回投与、肺移植では 375 mg/m² を 1 回又は 1～5 回投与する方法が確認された（表 49）。小児患者では、腎移植では 200 mg 又は 375 mg/m² を 1 回投与、肝移植では 50～375 mg/m² 又は 300 mg を 1 回投与、肺移植では 375 mg/m² を 1 回又は 1～5 回投与する方法が確認された（表 50）。

表49 ABMRの治療における本薬の用法・用量（国内使用実態調査の一次調査、成人）

臓器	投与回数	投与量	総投与量 ^{a)}	診療科数
腎臓	1	100 mg/回	100 mg	12
	1	100 mg/m ²	150 mg	1
	1~2	100 mg/回	100~200 mg	2
	1	100~200 mg/回	100~200 mg	1
	2	100 mg/回	200 mg	1
	1	200 mg/回	200 mg	32
	1	150 mg/m ²	225 mg	2
	1	300 mg/回	300 mg	1
	1~2	200 mg/回	200~400 mg	5
	1	500 mg/回	500 mg	2
肝臓	1	375 mg/m ²	563 mg	2
	1	50 mg/m ²	75 mg	1
	1	200 mg/回	200 mg	2
	1	300 mg/回	300 mg	1
脾臓	1	375 mg/m ²	563 mg	5
	1	100 mg/回	100 mg	1
	1	200 mg/回	200 mg	1
心臓	1~2	200 mg/回	200~400 mg	1
	1	375 mg/m ²	563 mg	1
	2	375 mg/m ²	1125 mg	1
肺	不明	375 mg/m ²	—	2
	1	520 mg/回	520 mg	1
	1	375 mg/m ²	563 mg	1
小腸	1~5	375 mg/m ²	563~2813 mg	1
	1	200 mg/回	200 mg	1

a) 体表面積 1.5 m²として算出

表50 ABMRの治療における本薬の用法・用量（国内使用実態調査の一次調査、小児）

臓器	投与回数	投与量	総投与量 ^{a)}	診療科数
腎臓	1	200 mg/回	200 mg	2
	1	375 mg/m ²	563 mg	1
肝臓	1	50 mg/m ²	75 mg	1
	1	100 mg/m ²	150 mg	1
	1	200 mg/m ²	300 mg	1
	1	300 mg/回	300 mg	1
	1	200~375 mg/m ²	300~563 mg	1
肺	1	375 mg/m ²	563 mg	1
	1~5	375 mg/m ²	563~2813 mg	1

a) 体表面積1.5 m²として算出

腎移植における ABMR の治療に関する用法・用量について、国内使用実態調査の一次調査の結果、100~200 mg/回と回答した施設が多かったが、ABO 血液型不適合腎移植患者の移植前脱感作において、本薬 375 mg/m²の有効性及び安全性が確認されていること、患者の状態から 100~200 mg/回では効果不十分と考えられる場合には 375 mg/m²が考慮されること等を踏まえ、T3 試験における用法・用量を「本剤 375 mg/m²を 1 回投与し、必要に応じて、本剤 375 mg/m²を初回投与の 1 週間後に 1 回追加投与することを可能」と設定した。その結果、T3 試験において ABMR の治療における本薬の有効性及び安全性が確認された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

肝移植、心移植、肺移植、脾臓移植及び小腸移植における ABMR の治療に関する用法・用量について、国内使用実態調査の二次調査における本薬の用法・用量は以下のとおりであった。

肝移植では、本薬投与例 13 例（成人 8 例、小児 5 例）のうち、成人 8 例では、50 mg/m²の 1 回投与が 5 例、125 mg/m²の 1 回投与が 1 例、132 mg/m²の 2 回投与が 1 例、323 mg/m²の 1 回投与が 1 例であり、小児 5 例では、50 mg/m²の 1 回投与が 2 例、50 mg/m²の 2 回投与が 1 例、200 mg/m²の 1 回投与が 1 例、200 mg/m²の 2 回投与が 1 例であった。心移植では、成人 3 例 4 件に本薬 372 mg/m²が 1 回（1 例 2 件）、368 mg/m²が 2 回（1 例 1 件）、383 mg/m²が 2 回（1 例 1 件）投与され、小児 1 例 1 件に本薬 375 mg/m²

が1回投与された。肺移植では、成人13例14件に対して、本薬348~377 mg/m²が1~2回投与され、小児1例1件には本薬375 mg/m²が1回投与された。膵移植では、成人4例において、1例は本薬50 mg/m²が1回、3例は200 mg/回が1回投与された。小腸移植では、成人1例において、通常375 mg/m²のところ、体格を考慮して本薬200 mg/回が投与され、投与回数は安全性を考慮し1回投与とされた。

特定臨床研究では、本薬の用法・用量を「375 mg/m²を原則1回、静脈内点滴投与する。投与のタイミングは、他の合併症が原因で数日以内に死亡する危険性が高いと判断された場合を除き、診断後直ちに行う。全身状態により適宜減量可能とし、効果が不十分な時に、1回追加投与を可能とする。」と設定した。その結果、心移植2例、肝移植2例及び肺移植1例の5例が登録され、本薬の投与量の内訳は、375 mg/m²を1回投与が2例（心移植、肝移植）、600 mgの1回投与が2例（心移植、肝移植）、660 mgの1回投与が1例（肝移植）であった。

また、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植におけるABMRの治療を目的として本薬が使用されている国内外の公表文献で報告された本薬の用法・用量は、表51のとおりであった。本薬の投与量は多くが375 mg/m²であり、投与回数にはばらつきがあるが、T3試験や特定臨床研究における用法・用量と大きく異ならなかった。

表51 ABMRの治療に対して本薬が使用されている国内外の公表文献における用法・用量

臓器	文献	報告国	報告の種類	用法・用量
肝臓	肝T①	日本 ^{a, b)}	後方視的研究	375 mg/m ² 、1回
	肝T②	台湾	後方視的研究	375 mg/m ² 、1回
	肝T③	米国	症例報告	525 mg、2回
	肝T④	イラン	症例報告	500 mg、1回
心臓	心T①	日本	症例報告	375 mg/m ² 、3回ABMR発症当日、4、20日後
	心T②	日本	症例報告	600 mg/回、2回ABMR発症6、15日後
	心T③	英国	後方視的研究	375 mg/m ² 、1回
	心T⑤	トルコ	後方視的研究	375 mg/m ² 、1回又は2回（7例に合計12回投与）
	心T⑥	米国	症例報告	375 mg/m ² 、週1回、4回
	心T⑦	米国	症例報告	375 mg/m ² 、週1回、4回
	心T⑧	米国	症例報告	375 mg/m ² 、1回
	心T⑨	米国	症例報告	375 mg/m ² 、週1回、4回
	心T⑩	豪州	症例報告	375 mg/m ² 、週1回、4回
	心T⑪	米国	症例報告	375 mg/m ² 、週1回、4回
	心T⑫	独国	症例報告	375 mg/m ² 、1回
	心T⑬	米国 ^{b)}	症例報告	375 mg/m ² 、週1回、4回
	心T⑭	米国	症例報告	100 mg/m ² 、2回 ABMR発症後2、4週後
	心T⑮	独国	症例報告	375 mg/m ² 、週1回、4回
心T⑯	豪州	症例報告	375 mg/m ² 、3回（約9カ月間隔）	
心T⑰	スイス	症例報告	375 mg/m ² 、2回（11日毎）	
肺	肺T①	日本	後方視的研究	375 mg/m ² 、1回
	肺T②	米国	後方視的研究	375 mg/m ² 、1回
	肺T④	米国	後方視的研究	375 mg/m ² 、2回
	肺T⑤	米国	後方視的研究	375 mg/m ² 、1回又は2回（2週間間隔）
	肺T⑦	スイス	症例報告	375 mg/m ² 、1回
膵臓	膵T①	仏国	症例報告	375 mg/m ² 、2回（1回目の2週間後に2回目投与）
小腸	小T①	仏国 ^{b)}	後方視的研究	375 mg/m ² 、1~4回
	小T②	中国	症例報告	375 mg/m ² 、2回（3週間間隔）、その後、10カ月から12カ月毎に4回投与

a) ABO不適合移植を対象とした報告、b) 小児が対象に含まれる報告

以上より、移植臓器や抗体の種類、対象患者の年齢にかかわらず、本薬の用量を「375 mg/m²」とし、投与回数については、用法・用量に関連する注意において「原則、1回」と設定することが適切と考える。なお、本薬の投与により急速に末梢血中のB細胞数が減少又は血中のB細胞が枯渇し、効果が数カ月持続するため、多くの場合には本薬を1回投与することで治療が可能であると考えられる。しかしながら、末梢血中のB細胞の低下が不十分な場合や抗体価が十分に低下しない場合があることも想定され、その

際には追加投与も可能とすることが適切と考える。したがって、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、以下のとおり設定することが適切と考える。

【用法・用量（案）】（関連部分のみ）

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量に関連する注意（案）】（関連部分のみ）

原則、1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。

機構は、以下のように考える。

本薬の用量について、T3試験の結果から、腎移植後のABMRに対して本薬 375 mg/m²が投与された際の有効性及び安全性が確認されている（7.R.2及び7.R.3参照）。国内使用実態調査では、腎移植、膵移植及び小腸移植では100～200 mg/回の投与が比較的多いが、公表文献では、肝移植、心移植及び肺移植も含めて本薬 375 mg/m²が投与された例が多く認められており、いずれの臓器移植においても患者の状態によっては本薬 375 mg/m²が必要となる場合が想定されることから、T3試験と同様の用量を設定することは妥当である。投与回数については、国内使用実態調査及び公表文献では1～2回が多いが、心移植及び肺移植においては4回以上の投与も報告されている。また、T3試験の結果、拒絶反応の既往歴がある集団ではABMR治療6カ月後までに腎機能が悪化する被験者が認められており（7.R.2.2.1参照）、本薬の再投与が必要となる場合が想定される。なお、国内使用実態調査及び公表文献において、小児に特有の安全性上の懸念は認められておらず、本薬の有効性が認められていることから、小児に対しても成人と同様の用法・用量を設定することは妥当である。

以上より、ABMRの治療に関する本薬の用法・用量を、抗体の種類や患者の年齢、移植臓器にかかわらず「通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。」とし、投与回数については、用法・用量に関連する注意に、申請者案のとおり設定することは妥当である。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明している。

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植におけるABMRの抑制及び治療に関する国内使用実態調査、特定臨床研究及び国内外の公表文献で認められた有害事象には、これまでに本薬で認められている事象が多く、その他、臓器移植に関連する合併症及び拒絶反応に関連する事象が認められ、死亡例は主に臓器移植に関連する合併症及び拒絶反応によるものであった。以上を踏まえ、臓器移植におけるABMRの抑制及び治療に関する本薬の安全性について、製造販売後調査で検討すべきリサーチクエスチョンはなく、追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績等を見る限り、腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植におけるABMRの抑制及び治療に関する本薬の安全性について、製造販売後調査等の追加の医薬品安全性

監視活動を実施する必要はないとした申請者の説明は妥当である。したがって、まずは、通常の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施し、安全性が懸念されるシグナルが認められた場合は改めての追加の医薬品安全性監視活動等の必要性を検討することが妥当である。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1-T2、CTD 5.3.5.2-1-T3）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植」及び「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植」に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 11 月 22 日

申請品目

[販 売 名] リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
[一 般 名] リツキシマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 4 月 6 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告 (1) 「7.R.2.1 ABMR の抑制に関する有効性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。また、審査報告 (1) 「7.R.2.2 ABMR の治療に関する有効性について」に関して、専門委員からは以下のような意見が出された。

- ABMR の治療に関して、T3 試験において一定の有効性が認められた一方で、腎移植後の ABMR に対してプラセボ又は本薬を血漿交換、IVIG 及びステロイドと併用した場合の有効性及び安全性を検討した無作為化比較試験では、本薬追加による有効性の改善が認められなかったとする報告 (Transplantation 2016; 100: 391-9) があることも踏まえて、ABMR の治療に係る本薬の有効性について確認する必要がある。

当該試験の成績を踏まえた ABMR の治療に関する本薬の有効性について、申請者は以下のように回答した。

当該試験は、本薬投与から主要評価項目の評価までの期間が 7 日間と短かったこと、目標症例数に到達しておらず検出力が不足していること等から、本薬の有効性を適切に評価できていない可能性があると考えられる。また、病理組織診断において、本薬群では治療開始 6 カ月後に微小血管の炎症スコア (糸球体炎及び尿細管周囲毛細血管炎) が組入れ時と比較して減少した一方で、プラセボ群では治療開始 6 カ月後に慢性障害の間質性線維症と尿細管萎縮が組入れ時と比較して増加した。以上の点に加え、T3 試験で本薬の有効性が認められたこと、国内使用実態調査結果 (7.3.1.2 参照) 等を踏まえると、ABMR の治療に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

有効性の評価時期や症例数等を考慮すると、当該試験の解釈は慎重に行う必要があり、その結果のみから ABMR の治療に係る本薬の有効性について結論付けることは適切ではない。申請者の説明に加えて、当該試験の結果の公表後も国内外の医療現場で本薬が ABMR の治療を目的に使用されていること、国内外の診療ガイドラインにおいても本薬が ABMR に対する治療選択肢の 1 つとされていることも踏まえると、当該試験の結果をもって ABMR の治療に係る本薬の有効性を否定するべきではない。

以上の検討も踏まえ、ABMR の治療においても本薬の有効性は期待できるとする機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告 (1) 「7.R.3 安全性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) 「7.R.5 効能・効果について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の効能・効果を以下のとおりとすることが適切と判断した。また、ABMR の抑制及び治療に係る効能・効果に関連する注意について、以下のとおり、申請時案から変更することなく設定することが適切と判断した。

【効能・効果】 (ABMR に係る記載のみ抜粋)

下記の ABO 血液型不適合臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

(下線部追加、取消線部削除)

【効能・効果に関連する注意】 (ABMR に係る記載のみ抜粋)

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

(下線部追加)

1.4 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) 「7.R.6 用法・用量について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の用法・用量を以下のとおりとすることが適切と判断した。また、ABMR の抑制及び治療に係る用法・用量に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断した。

【用法・用量】（ABMRに係る記載のみ抜粋）

〈~~ABO血液型不適合腎移植・肝臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療~~〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加、取消線部削除）

【用法・用量に関連する注意】（ABMRに係る記載のみ抜粋）

〈効能共通〉

- 本剤投与時に頻発してあらわれる **infusion reaction** を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
- 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以上の注入速度で投与を開始する。
- 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能・効果	投与時期	注入速度
• ABO血液型不適合腎移植・肝臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療	初回投与	最初の1時間は25 mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100 mg/時、その後は最大200 mg/時までを目安とすること。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈~~ABO血液型不適合腎移植・肝臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制~~〉

- 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。
 - ~~ABO血液型不適合腎移植~~の場合は、原則、移植術2週間以上前及び1日前に2回点滴静注する。
 - ~~ABO血液型不適合肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植~~の場合は、原則、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

〈~~臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療~~〉

- 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与回数については、下記を目安とする。
 - 1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

（下線部追加、取消線部削除）

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載したように、通常の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施し、安全性が懸念されるシグナルが認められた場合は改めての追加の医薬品安全性監視活動等の必要性を検討することが妥当であるとの機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 52）の変更は現時点では不要と判断した。また、表 53 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 52 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ Infusion reaction ・ B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪 ・ 肝機能障害、黄疸 ・ 皮膚粘膜眼症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）等の皮膚粘膜症状 ・ 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 ・ 感染症 ・ 進行性多巣性白質脳症（PML） ・ 間質性肺炎 ・ 心障害 ・ 胃障害 ・ 消化管穿孔・閉塞 ・ 血圧下降 ・ 可逆性後白質脳症候群（RPLS） ・ 腫瘍崩壊症候群（TLS） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 免疫反応性の低下 ・ 悪性腫瘍の出現 	<ul style="list-style-type: none"> ・ NMOSD における長期の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ ABOi 腎移植における有効性 ・ ABOi 肝移植における有効性 		

（変更なし）

表 53 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査） ・ CD20 陽性の CLL における一般使用成績調査 ・ 全身性強皮症における一般使用成績調査 ・ 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡における一般使用成績調査 ・ NMOSD における特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ NS における医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・ ABOi 腎移植、ABOi 肝臓器移植における医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・ 全身性強皮症における医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・ 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡における医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・ NMOSD における医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

（下線部追加、取消線部削除）

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
17	6	国内で実施された DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性症例に対する移植の状況について、腎移植は 529 例（小児 8 例を含む）で実施され、そのうち 462 例（小児 2 例を含む）に本薬を含む脱感作が実施された。肝移植は 135 例（小児 11 例を含む）で実施され、そのうち 48 例（小児 4 例を含む）に本薬を含む脱感作が実施された。	国内で実施された DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性症例に対する移植の状況について、腎移植は 529 例（小児 8 例を含む）で実施され、そのうち 462 例（小児 4 例を含む）に本薬を含む脱感作が実施された。肝移植は 135 例（小児 11 例を含む）で実施され、そのうち 48 例（小児 2 例を含む）に本薬を含む脱感作が実施された。
47	10	T3 試験における用法・用量を「本剤 375 mg/m ² を 1 回投与し、必要に応じて、本剤 375 mg/m ² を初回投与の 1 週間後に 1 回追加投与することを可能」と設定した。	T3 試験における用法・用量を「本薬 375 mg/m ² を 1 回投与し、必要に応じて、本薬 375 mg/m ² を初回投与の 1 週間後に 1 回追加投与することを可能」と設定した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本品目を承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は、追加される効能・効果が希少疾病用医薬品に指定されていることから、10 年と設定する。

[効能又は効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
5. 既存治療で効果不十分なループス腎炎
6. 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）
7. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
8. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
9. 全身性強皮症
10. 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
11. 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
12. 下記の ABO 血液型不適合臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植
13. 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植
14. インジウム (¹¹¹In) 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 (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与前投与
(下線部追加・変更、取消線部削除、点線部は令和 5 年 8 月 23 日付け一部変更承認済み)

[用法及び用量]

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。
維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。
- <CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に1回量 375 mg/m²、2回目以降は1回量 500 mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

＜免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

＜多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病及び全身性強皮症に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

＜既存治療で効果不十分なループス腎炎に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

＜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）に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

ただし、1回あたりの最大投与量は500 mgまでとする。

＜難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 1,000 mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。

＜視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量 1,000 mg/body（固定用量）を2週間間隔で2回点滴静注する。

＜~~ABO血液型不適合腎移植・肝移植における臓器移植時の~~抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

＜インジウム (¹¹¹In) 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 (⁹⁰Y)

イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250 mg/m²を1回、点滴静注する。

2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4 mg/mLに希釈調製し使用する。

（下線部追加、取消線部削除、点線部は令和5年8月23日付け一部変更承認済み）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABMR	Antibody- mediated rejection	抗体関連型拒絶反応
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARDS	Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸逼迫症候群
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	Anti-human Thymocyte Immunoglobulin	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AZA	Azathioprine	アザチオプリン
C4d	Complement component 4d	－
CD19	Cluster of differentiation 19	－
CD20	Cluster of differentiation 20	－
CDCXM	Complement-dependent cytotoxicity crossmatch	補体依存性細胞障害クロスマッチ
CL	Clearance	クリアランス
CLAD	Chronic lung allograft dysfunction	慢性移植肺機能不全
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNI	Calcineurin inhibitor	カルシニューリンインヒビター
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPA	Cyclophosphamide	シクロホスファミド
cPRA	calculated PRA	-
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
CsA	Cyclosporine	シクロスポリン
DSA	Donor-specific antibody	抗ドナー特異的抗体
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
ELISA	Enzyme-linked immunosolvent assay	酵素免疫測定
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
FCXM	Flow cytometry crossmatch	フローサイトメトリークロスマッチ
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
IQR	Interquartile range	四分位範囲
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注免疫グロブリン
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LVEF	Left ventricle ejection fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities terminology	国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities terminology/Japan	国際医薬用語集日本語版
MFI	Mean fluorescence intensity	平均蛍光強度
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
mTOR	mTOR inhibitor	mTOR 阻害剤
OKT3	Anti-CD3 antibody	抗 CD3 抗体
PRA	Panel reactive antibody	パネル反応性抗体
PSL	Prednisolone	プレドニゾロン

SOC	System organ class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
T1 試験	—	ABO 血液型不適合腎移植患者を対象とした国内一般臨床試験(試験番号 IDEC-C2B8-T1)
T2 試験	—	DSA 陽性又は抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした国内第 III 相試験(試験番号 IDEC-C2B8-T2)
T3 試験	—	生体腎移植又は献腎移植後に ABMR を発現した患者を対象とした国内第 III 相試験(試験番号 IDEC-C2B8-T3)
TCMR	T cell-mediated rejection	T 細胞関連型拒絶反応
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
インフリキシマブ	Infliximab (genetical recombination)	インフリキシマブ (遺伝子組換え)
エクリズマブ	Eculizumab (Genetical Recombination)	エクリズマブ (遺伝子組換え)
トシリズマブ	Tocilizumab (Genetical Recombination)	トシリズマブ (遺伝子組換え)
日本移植学会	—	一般社団法人日本移植学会
日本肝移植学会	—	一般社団法人日本肝移植学会
バシリキシマブ	Basiliximab (genetical recombination)	バシリキシマブ (遺伝子組換え)
本薬	—	リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
リツキシマブ	Rituximab (Genetical Recombination)	リツキシマブ (遺伝子組換え)