＊2021年6月改訂（第2版、効能変更、用法及び用量変更）
2019年5月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：3年（カプセル）
　　2年（懸濁用散）

日本標準商品分類番号
87399

	カプセル	懸濁用散
承認番号	21100AMY00240	22700AMX00733
販売開始	1999年11月	2015年12月

免疫抑制剤
ミコフェノール酸　モフェチル製剤
劇薬、処方箋医薬品注）

セルセプト®カプセル250
セルセプト®懸濁用散31.8%
CELLCEPT® Capsules
CELLCEPT® Powder for Oral Suspension

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

＊ **1．警告**

〈効能共通〉

1.1 本剤はヒトにおいて催奇形性が報告されているので、妊娠する可能性のある女性に投与する際は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、本剤投与前から投与中止後6週間は、信頼できる確実な避妊法の実施を徹底させるとともに、問診、妊娠検査を行うなどにより、妊娠していないことを定期的に確認すること。［9.4、9.5参照］

〈臓器移植及び造血幹細胞移植〉

1.2 本剤の投与は免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

〈ループス腎炎〉

1.3 本剤の投与はループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

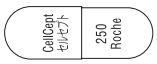
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.3 本剤投与中は生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	セルセプトカプセル250	セルセプト懸濁用散31.8%
有効成分	1カプセル中 ミコフェノール酸　モフェチル　250mg	1ボトル、110g中 ミコフェノール酸　モフェチル　34.98g
添加剤	内容物：アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ゼラチン、酸化チタン、食用青色2号、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム	軽質無水ケイ酸、キサンタンガム、大豆レシチン、D-ソルビトール、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、無水クエン酸、クエン酸ナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸メチル、マルトデキストリン、精製白糖、アラビアゴム、香料、第三リン酸カルシウム

3.2 製剤の性状

販売名	セルセプトカプセル250
剤　形	硬カプセル
色　調	キャップ：淡青色 ボディ：淡赤褐色
外　形	
長　径	約19.6mm

号　数	1号
質　量	約379mg

販売名	セルセプト懸濁用散31.8%
性　状	白色の粉末 精製水を加えて懸濁するとき、白色の懸濁液である
1ボトル（110g）に精製水94mLを加えて調製した懸濁液は次のとおり	
懸濁液の濃度	ミコフェノール酸　モフェチル 200mg/mL
懸濁液の液量	175mL

＊4．効能又は効果

○腎移植後の難治性拒絶反応の治療
（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）
○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植
○ループス腎炎
○造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

5．効能又は効果に関連する注意

〈ループス腎炎〉

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投与すること。

＊6．用法及び用量

〈腎移植〉

○腎移植後の難治性拒絶反応の治療
通常、成人にはミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

○腎移植における拒絶反応の抑制
成人：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。
小児：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回300～600mg/m^{2}を1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。

〈心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制〉

通常、成人にはミコフェノール酸　モフェチルとして1回500～1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

〈ループス腎炎〉

成人：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回250～1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。
小児：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回150～600mg/m^{2}を1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。
〈造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制〉
成人：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回250～1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とし、1日3回食後経口投与することもできる。
小児：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回300～600mg/m^{2}を1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
製剤共通
7.1 重度の慢性腎不全患者（糸球体濾過率（GFR）が25mL/分/1.73 m^{2}未満）では血中濃度が高くなるおそれがあるので、1回投与量は1,000mgまで（1日2回）とし、患者を十分に観察すること。[9.2.1、16.6.2参照]
懸濁用散
7.2 本剤の曝露を最小限とするため、慎重に本剤の懸濁液調製を行うとともに、カプセルでの投与が困難な患者のみに使用すること。[14.2.1参照]
〈ループス腎炎〉
製剤共通
7.3 本剤の投与開始時には原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

[参考：懸濁液の投与量（mL）]

ミコフェノール酸　モフェチルの1回投与量	懸濁液200mg/mLの液量
200mg	1mL
500mg	2.5mL
1,000mg	5mL
2,000mg	10mL

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉
8.1 他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染（日和見感染症や進行性多巣性白質脳症（PML））に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍（特に皮膚）が発現する可能性があるので、十分注意すること。[11.1.1-11.1.3、11.1.5参照]
8.2 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わりうる適切な者に、次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。
8.2.1 感染症状、予期せぬ挫傷、出血又は貧血等の骨髄抑制症状、又は下痢等の消化器症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。[11.1.1-11.1.4、11.1.7参照]
8.2.2 皮膚癌の危険性を避けるため、帽子等の衣類や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光やUV光線の照射を避けること。[11.1.5参照]
8.3 重度の好中球減少等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]
8.4 本剤は、イノシンモノホスフェイト脱水素酵素（IMPDH）阻害剤であるため、ヒポキサンチン-グアニン-ホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT）欠損症（Lesch-Nyhan症候群、Kelley-Seegmiller症候群）の患者に使用すると、高尿酸血症を増悪させる可能性があるので十分注意すること。
8.5 重度の腎障害が起こることがあるので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白等）を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]
8.6 心障害が起こることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11参照]
〈腎移植後の難治性拒絶反応の治療〉
8.7 急性拒絶反応と確定診断された患者で、既存の治療薬（高用量ステロイド等）が無効又は副作用等のため投与できない患者に投与すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈製剤共通〉
9.1.1 重篤な消化器系疾患のある患者
症状を増悪させるおそれがある。
9.1.2 腎移植後臓器機能再開遅延患者
血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。[16.6.2参照]
9.1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者
肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。[11.1.1参照]
〈懸濁用散〉
9.1.4 フェニルケトン尿症の患者
症状を増悪させるおそれがある。調製後の懸濁液は1mL中1mgのアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）を含有する。
9.1.5 遺伝性フルクトース不耐症の患者
症状を増悪させるおそれがある。調製後の懸濁液は1mL中399mgのD-ソルビトールを含有する。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 慢性腎不全の患者
血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。[7.1、16.6.2参照]
9.2.2 重度の腎障害のある患者
重度の腎障害のある心移植、肝移植、肺移植患者に対する臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性への使用に際しては、患者に次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。本剤には催奇形性がある。[1.1、9.5、14.2.1参照]
9.4.1 本剤は催奇形性が報告されていること。
9.4.2 本剤の投与開始前に妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。
9.4.3 本剤投与前、投与中及び投与中止後6週間は避妊すること。
9.4.4 本剤投与中は、追加の妊娠検査を行うなど、妊娠していないことを定期的に確認すること。妊娠が疑われる場合には、直ちに担当医に連絡すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中に本剤を服用した患者において、耳（外耳道閉鎖、小耳症等）、眼（眼欠損症、小眼球症等）、顔面（両眼隔離症、小顎症等）、手指（合指、多指、短指等）、心臓（心房中隔欠損症、心室中隔欠損症等）、食道（食道閉鎖等）、神経系（二分脊椎等）等の催奇形性が報告されている。本剤を服用した妊婦における流産は45～49%との報告がある[1),2)]。また、ラットで、脳露出、腹壁破裂（6mg/kg/日）等が、ウサギで、動脈管開存、胸部及び腹壁破裂（90mg/kg/日）等が報告されている。[1.1、2.2、9.4、14.2.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行（6mg/kg単回投与）が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータはない。[16.5.2参照]

＊9.7 小児等

〈腎移植における拒絶反応の抑制〉
国外で行われた生後3カ月から18歳以下の小児患者100例を対象とした臨床試験において発現した副作用の種類及び発現率は、成人に投与した場合と類似していたが、下痢、白血球減少、敗血症、感染、貧血は小児での発現率が10%以上であり、小児（特に6歳未満）の方が成人に比べて高かった。低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈腎移植後の難治性拒絶反応の治療及び心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制〉
〈ループス腎炎〉
〈造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制〉
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
観察を十分に行い、必要に応じて用量等の調節を行うこと。感染症、消化管出血等の副作用発現の危険性が増加するおそれがある。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン （乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン　等） [2.3参照]	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アザチオプリン ミゾリビン	骨髄機能抑制が起こるおそれがある。	両剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。
シクロスポリン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本剤の腸肝循環が阻害され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。
腸肝循環に影響を与える薬剤 コレスチラミン コレスチミド		コレスチラミンとの併用により、本剤のAUCが40％低下したとの報告がある。
マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤		併用により、本剤の吸収が減少したとの報告がある。
ランソプラゾール		併用により、本剤の吸収が減少したとの報告がある。併用薬によるpHの上昇により、本剤の溶解性が低下すると考えられる。
セベラマー		併用により、本剤のC_{max}が30％、AUCが25％低下したとの報告がある。
シプロフロキサシン アモキシシリン・クラブラン酸（合剤）		併用により、本剤のトラフ値が約50％低下したとの報告がある。併用薬により腸内細菌叢が変化することにより、本剤の腸肝循環が阻害され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。
リファンピシン		リファンピシンが肝代謝酵素を誘導することにより本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。
アシクロビル バラシクロビル ガンシクロビル バルガンシクロビル	副作用があらわれるおそれがある。	腎尿細管での分泌が競合し、本剤の代謝物及びアシクロビル、ガンシクロビル等の血中濃度が上昇する。
不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（頻度不明）
免疫抑制療法は、二次的感染症に対し感受性を高め、日和見感染を起こす可能性がある。サイトメガロウイルス感染症、非定型抗酸菌感染症、アスペルギルス感染症、カンジダ感染症、ムコール感染症、ニューモシスティス感染症、パルボウイルス感染症、ノカルジア感染症、黄色ブドウ球菌感染症、リステリア感染症、結核等があらわれることがある。また、肺炎、敗血症、感染性心内膜炎、帯状疱疹、単純疱疹、上気道感染、気管支炎、感冒、髄膜炎、創感染、腹膜炎、食道炎、腸炎、胆管炎、膿瘍があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質、抗ウイルス剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.1、8.2.1、9.1.3参照]

11.1.2 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、8.2.1参照]

11.1.3 BKウイルス腎症（頻度不明）
[8.1、8.2.1参照]

11.1.4 血液障害
汎血球減少（1.4%）、好中球減少（0.6%）、無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（12.0%）、血小板減少（1.7%）、貧血（5.8%）、赤芽球癆（0.1%）があらわれることがある。[8.2.1、8.3参照]

11.1.5 悪性リンパ腫（0.2%）、**リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）**（以上0.7%）
他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがある。[8.1、8.2.2参照]

11.1.6 消化管障害
消化管潰瘍（1.1%）、消化管出血（0.3%）、消化管穿孔（0.1%）、イレウス（0.4%）があらわれることがある。

11.1.7 重度の下痢（頻度不明）
脱水症状に至った症例も報告されている。患者の状態により止瀉薬の投与、補液等の適切な処置を行うこと。[8.2.1参照]

11.1.8 アシドーシス、低酸素症（以上頻度不明）、**糖尿病**（0.5%）、**脱水症**（0.2%）

11.1.9 血栓症（0.2%）
脳梗塞、網膜静脈血栓症、動脈血栓症があらわれることがある。

11.1.10 重度の腎障害（頻度不明）
腎不全、腎尿細管壊死、水腎症、腎機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.11 心障害
心不全（0.3%）、狭心症（0.1%）、心停止（頻度不明）、不整脈（期外収縮、心房細動、心房粗動、上室性・心室性頻脈等）（0.1%）、肺高血圧症、心嚢液貯留（以上頻度不明）があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.12 肝機能障害（1.8%）、**黄疸**（0.2%）
AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン、LDHの上昇、黄疸があらわれることがある。

11.1.13 肺水腫（0.1%）、**無呼吸**（頻度不明）、**気胸**（0.1%）

11.1.14 痙攣（0.3%）、**錯乱、幻覚、精神病**（以上頻度不明）
異常が認められた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うこと。

11.1.15 アレルギー反応（頻度不明）、**難聴**（0.1%）

11.2 その他の副作用[注1)]

	1%以上	1%未満	頻度不明
血液	ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、好中球数増加、白血球数増加	網赤血球増加・減少、低色素性貧血	赤血球増加症、プロトロンビン時間延長、トロンボプラスチン時間延長、斑状出血、点状出血
消化器	下痢（12.0%）、腹痛、嘔吐、嘔気、食欲不振、アミラーゼ上昇、腸炎、腹部膨満	胃炎、口内炎、便秘、膵炎、メレナ、消化不良、嚥下障害	腸絨毛萎縮[注2)]、直腸障害、鼓腸、歯肉炎、歯肉肥厚、口渇、口内乾燥
精神神経系		頭痛、しびれ（四肢・舌等）、めまい、うつ、振戦、不眠、失神、ニューロパシー、不安、譫妄	筋緊張亢進、異常感覚、傾眠、発声障害、激越、情動障害、思考異常
肝臓	AST、ALT、γ-GTP、LDHの上昇	Al-P、ビリルビン、LAPの上昇	
腎臓	尿路感染	出血性膀胱炎、BUN上昇、蛋白尿、クレアチニン上昇、血尿、尿閉	頻尿、遺尿、尿失禁、排尿困難
代謝異常	高尿酸血症（4.9%）、Mg上昇、トリグリセライド上昇、高脂血症	コレステロール上昇、コリンエステラーゼ低下、血清総蛋白減少、AG比異常、血清アルブミン低下、血糖値上昇、K上昇・低下、P、Cl、Naの低下、低カルシウム血症、高リン酸血症、痛風、低マグネシウム血症	循環血液量増加・減少、高カルシウム血症、低血糖、アルカローシス
皮膚		脱毛、発疹、蜂巣炎、痤瘡、小水疱性皮疹、皮膚潰瘍	真菌性皮膚炎、皮膚肥厚、瘙痒、発汗、男性型多毛症
呼吸器	鼻咽頭炎	副鼻腔炎、咳増加、胸水、喘息	呼吸困難、喀痰増加、過換気、無気肺、鼻出血、喀血、しゃっくり
筋・骨格		骨粗鬆症、関節痛、筋力低下、筋痛	下腿痙直
循環器		高血圧、頻脈	起立性低血圧、低血圧、血管拡張、徐脈、静脈圧増加、血管痙攣
眼		白内障	結膜炎、視覚障害、弱視、眼出血
耳			耳痛、耳鳴
内分泌		甲状腺機能低下	副甲状腺障害、クッシング症候群
＊その他	免疫グロブリン減少（3.6%）、発熱、サイトメガロウイルス抗体増加[注3)]、CRP上昇	倦怠感、浮腫、胸痛、体重減少、免疫グロブリン増加、ヘルニア、悪寒、出血、無力症	顔面浮腫、腹水、嚢腫（リンパ嚢腫、陰嚢水腫を含む）、体重増加、インフルエンザ様症状、疼痛、骨盤痛、頚部痛、インポテンス、蒼白、急性炎症反応[注4)]

注1）発現頻度は使用成績調査を含む。

注2）遷延する下痢、また、重症の場合には、体重減少があらわれることがある。

注3）腎移植の効能又は効果追加時までの発現頻度は16.4%であった。

＊注4）本剤による炎症反応であり、症状及び徴候として、発熱、関節痛、関節炎、筋肉痛、CRP等の炎症マーカーの上昇が複合的に発現することがある。

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は通常血液透析では除去されないが、コレスチラミン（胆汁酸結合剤）投与により排泄を促進することによって除去できる。

14. 適用上の注意

〈カプセル〉

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈懸濁用散〉

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 本剤は催奇形性を有するため、調製時には手袋等を着用し、安全キャビネット内で実施することが望ましい。皮膚及び粘膜に本剤が付着した場合には石けんと水で十分に洗い流し、眼に付着した場合は水で洗浄すること。［7.2、9.4、9.5参照］

14.2.2 他剤と混ぜないこと。

14.2.3 調製は次の手順で行うこと。

(1) 施栓したままボトルを数回たたいて懸濁用散をほぐす。

(2) メスシリンダーで94mLの精製水を量り取る。

(3) 量り取った精製水の半量程度をボトルに添加し、施栓して約1分間激しく転倒混和する。

(4) 残りの精製水を添加し、施栓して約1分間激しく転倒混和する。

(5) チャイルドレジスタントキャップを外し、ボトルアダプターをボトルの口に差し込む。チャイルドレジスタントキャップをしっかり締めて施栓することにより、ボトルアダプターがボトルの適切な位置に固定され、キャップのチャイルドレジスタント状態が確保される。

(6) 調製後の懸濁液の濃度は、ミコフェノール酸　モフェチルとして200mg/mLとなる（懸濁後の液量は175mL、採取可能な懸濁液の液量は160～165mLである）。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 調製後の懸濁液は、患者向けの説明書及び経口投与用ディスペンサーとともにボトルごと交付すること。また、服用方法、保管方法を患者に十分説明すること。

14.3.2 激しく転倒混和後に使用すること。他剤と混ぜないこと。

14.3.3 調製後の懸濁液は、凍結を避けて室温で保存し、調製後60日以内に使用すること。処方された服用期限後の残液は、廃棄すること。

15．その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 脾臓摘出/血漿交換ラットの実験（40mg/kg/日を7日間、その後20mg/kg/日に減量して更に7日間連続経口投与）で投与中は血中自然抗体価の回復を抑制したが、投与中止後にはリバウンドを呈したとの報告がある[3]。

15.2.2 サルで、下痢、貧血、白血球減少（45mg/kg/日以上）が報告されている。

15.2.3 細菌を用いる復帰突然変異試験、酵母を用いる遺伝子変換試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマTK試験及びげっ歯類を用いる小核試験が実施され、細胞毒性を生ずる用量で、マウスリンフォーマTK試験で小コロニーの誘発及びげっ歯類を用いる小核試験で陽性の結果が得られ、染色体異常誘発性が認められた。

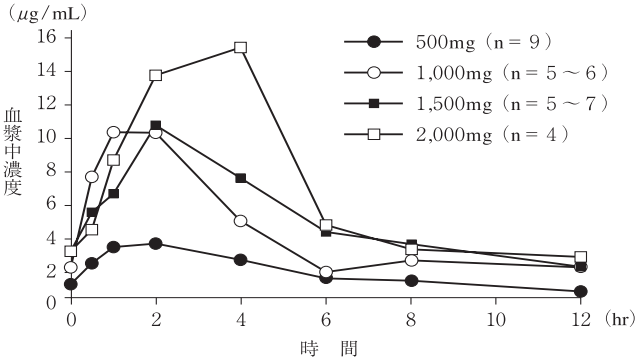
16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 腎移植患者

腎移植患者にミコフェノール酸　モフェチルとして1回500～2,000mg[注1)]を1日2回反復経口投与したとき、投与開始3週目における活性代謝物ミコフェノール酸（MPA）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCに用量比例性が認められた[4),5)]。

反復経口投与3週目における平均血漿中MPA濃度



反復経口投与3週目におけるMPAの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (μg・hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)
500（n＝9）	18.4±3.16	4.74±2.36	0.56±0.23
1,000（n＝5）	48.8±16.4	12.6±5.22	1.95±0.99
1,500（n＝5）	57.8±21.3	11.8±2.73	1.99±2.01
2,000（n＝4）[注1)]	80.6±16.7	19.3±5.17	2.61±0.91

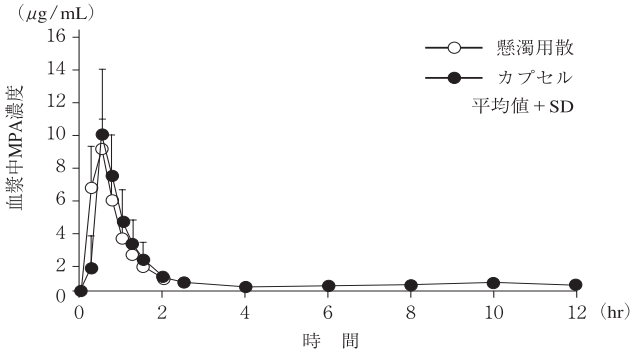
平均値±SD、n；症例数

注1）本剤の腎移植における承認最大用量は1回1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与である。

16.1.2 剤形間の生物学的同等性試験

懸濁用散（試験製剤）とカプセル（標準製剤）を、クロスオーバー法によりそれぞれ1.25mL又は1カプセル（ミコフェノール酸　モフェチルとして250mg）を健康成人男性に絶食時単回経口投与したときの血漿中MPA濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}48h}$）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内にあり、両剤形の生物学的同等性が確認された[6)]。

懸濁用散及びカプセル単回経口投与後の平均血漿中MPA濃度



剤形別血漿中MPA薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}48h}$ (μg・hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
懸濁用散 (n=37)	9.35±1.86	15.5±3.74	0.460±0.138	12.9±4.87
カプセル (n=36)	10.9±3.44	16.4±4.17	0.639±0.211	13.1±3.65

平均値±SD、n；症例数

16.1.3 健康成人

健康成人12例にミコフェノール酸　モフェチルとして1,000mgを単回経口投与したときの血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7)]（外国人データ）。

	T_{max} (hr)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg・hr/mL)
MPA	0.726±0.443	24.0±11.9	15.8±8.40	57.9±16.4

平均値±SD

16.2 吸収

16.2.1 腸肝循環

^{14}C-ミコフェノール酸　モフェチル5mg/kgを経口投与した雄ラットから投与後1時間までに排泄された胆汁を別の雄ラットに経口投与したところ、胆汁中に排泄された放射能の約85%が再吸収された[8)]。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

MPAの血漿蛋白結合率は、0.3～200μg/mLの濃度範囲では97～98%であり、そのうち約96%が血清アルブミンへの結合であった（*in vitro*）（外国人データ）。

16.4 代謝

ミコフェノール酸　モフェチルは投与後速やかにヒトの消化管粘膜、肝臓、血液でMPAと非活性代謝物ヒドロキシエチルモルフォリン（HEM）に加水分解される（外国人データ）。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人

MPA由来の代謝物については、健康成人4例に^{14}C-ミコフェノール酸　モフェチルを1,000mg単回経口投与したとき、投与後72時間までに約90%が尿中に、約5%が糞中に排泄された。このうち尿中排泄物の約95%はMPAのグルクロン酸抱合体（MPAG）であった。HEM由来の代謝物は、投与後24時間までに約92.1%が尿中に排泄され、主代謝物としてはHEMの酸化反応生成物カルボキシメチルモルフォリンであった（外国人データ）。

16.5.2 乳汁移行

^{14}C-ミコフェノール酸　モフェチル6mg/kgを授乳ラットに単回経口投与したところ、投与後24時間までの乳汁中放射能のAUCは血漿中放射能のAUCの19%であった。また、乳汁中には未変化体は認められず主代謝物はMPA及びMPAGであった[9)]。［9.6参照］

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児腎移植患者での薬物動態

(1) 小児腎移植患者（2～17歳）

小児腎移植患者（2～17歳）にミコフェノール酸　モフェチルとして1回300～600mg/m^{2}を1日2回反復経口投与した時の投与3カ月目における血漿中のMPAの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。なお、試験全期間（12カ月）における平均投与量は655.0mg/m^2/日であった[10]。

反復経口投与3カ月目におけるMPAの薬物動態パラメータ

年齢範囲（例数）	T_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{0-12h}（μg·hr/mL）
<6歳（3）	0.5±0.0	11.5±7.8	−
6歳～<12歳（5）	0.5±0.2	25.3±10.4	−
12歳～（7）	1.0±0.6	19.1±8.0	−
全患者（15）	−	20.9±10.2	46.7±19.0

(2) 小児腎移植患者（生後3カ月～18歳以下）

小児腎移植患者（生後3カ月～18歳以下）にミコフェノール酸　モフェチル（懸濁用散）として1回600mg/m^{2}を1日2回反復経口投与した時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。小児腎移植患者におけるMPAの平均AUC_{0-12h}は、ミコフェノール酸　モフェチル（カプセル）として1回1,000mgを1日2回反復経口投与した成人腎移植患者の結果と同様であった（外国人データ）。

測定時期	年齢範囲（例数）	T_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）注2)	AUC_{0-12h}（μg·hr/mL）注2)
移植後7日目	3カ月～<2歳（6）注3)	3.03±4.70	10.3±5.80	22.5±6.66
	3カ月～<6歳（17）	1.63±2.85	13.2±7.16	27.4±9.54
	6歳～<12歳（16）	0.940±0.546	13.1±6.30	33.2±12.1
	12歳～18歳（21）	1.16±0.830	11.7±10.7	26.3±9.14注4)
	全患者（54）	1.24±1.70	12.6±8.37	28.7±10.5
移植後3カ月目	3カ月～<2歳（4）注3)	0.725±0.276	23.8±13.4	47.4±14.7
	3カ月～<6歳（15）	0.989±0.511	22.7±10.1	49.7±18.2
	6歳～<12歳（14）	1.21±0.532	27.8±14.3	61.9±19.6
	12歳～18歳（17）	0.978±0.484	17.9±9.57	53.6±20.3注5)
	全患者（46）	1.05±0.507	22.5±11.8	54.9±19.6注6)
移植後9カ月目	3カ月～<2歳（4）注3)	0.604±0.208	25.6±4.25	55.8±11.6
	3カ月～<6歳（12）	0.869±0.479	30.4±9.16	61.0±10.7
	6歳～<12歳（11）	1.12±0.462	29.2±12.6	66.8±21.2
	12歳～18歳（14）	1.09±0.518	18.1±7.29	56.7±14.0
	全患者（37）	1.03±0.488	25.4±11.1	61.1±15.7

注2）600mg/m^{2}用量に補正した
注3）3カ月～<6歳と重複する
注4）n=20
注5）n=16
注6）n=45

16.6.2 腎機能低下患者での薬物動態

健康成人、腎機能低下患者及び透析患者にミコフェノール酸　モフェチルとして1,000mgを単回経口投与したときの血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[11]（外国人データ）。[7.1、9.1.2、9.2.1参照]

GFR（mL/min/1.73m^2）	T_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{0-96h}（μg・hr/mL）
>80（n=6）	0.8±0.3	25.3±8.0	45.0±22.6
50-80（n=6）	0.8±0.3	26.0±3.8	59.9±12.9
25-49（n=6）	0.8±0.3	19.0±13.2	52.9±25.5
<25（n=6）	1.0±0.4	16.3±10.8	78.6±46.4
透析後投与（n=6）	0.8±0.3	16.1±7.3	76.9±25.4
投与後透析（n=6）	2.3±3.8	7.1±2.8	60.5±38.1

平均値±SD、n；症例数

16.6.3 心移植患者での薬物動態

心移植患者にミコフェノール酸　モフェチルとして1,500mgを1日2回反復経口投与した時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[12]（外国人データ）。

測定時期	T_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{0-12h}（μg・hr/mL）
心移植後1日目	2.02±1.83（n=17）	11.6±7.45（n=17）	36.7±11.9（n=16）
心移植後5日目	1.58±0.998（n=10）	13.3±7.80（n=10）	実施せず
心移植後退院前日	1.77±1.32（n=11）	11.5±6.76（n=11）	43.3±20.8（n=9）
心移植後6カ月	1.12±0.655（n=52）	19.8±9.27（n=54）	53.9±20.0（n=53）

平均値±SD、n；症例数

16.6.4 肝移植患者での薬物動態

肝移植患者にミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,000mg 1日2回7日間の静脈投与注1)に引き続き、ミコフェノール酸　モフェチルとして1,500mgを1日2回反復経口投与した時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[13]（外国人データ）。

測定時期	T_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{0-12h}（μg・hr/mL）
初回投与日（n=21）	1.13±0.430	13.2±6.64	31.0±14.3
投与開始6カ月後（n=14）	1.07±0.600	29.3±17.2	60.6±18.4

平均値±SD、n；症例数

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈腎移植後の難治性拒絶反応の治療〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

腎移植後の難治性拒絶反応患者41例に対して、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,500mgを1日2回12週間経口投与したときの治療効果を検討した国内臨床試験において、有効性評価対象症例26例の成績概要は以下のとおりであった[14]。

難治性拒絶反応に対する治療効果　症例数（%）

著　効	有　効	やや有効	無　効	計
12（46.2）	6（23.1）	3（11.5）	5（19.2）	26
18（69.2）		8（30.8）		

拒絶反応再発率　症例数（%）

再発なし	再発あり
22（84.6）	4（15.4）

移植腎生着率　症例数（%）

生　着	機能廃絶
23（88.5）	3（11.5）

17.1.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

腎移植後の難治性拒絶反応患者77例に対して、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,500mgを1日2回8週間経口投与したときの治療効果を検討した米国での第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験成績をもとに、投与前の血清クレアチニン値が5.0mg/dL以上群と5.0mg/dL未満群の2群で層別解析した結果、完全寛解例数は以下のとおりであった（外国人データ）。

投与開始前血清クレアチニン値による治療効果　症例数（%）

≧5.0mg/dL	<5.0mg/dL	計
7/13（53.8）	45/64（70.3）	52/77（67.5）

〈腎移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（成人）

腎移植後の患者136例に対して、シクロスポリン及びステロイド併用下にミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,000mg又は1,500mgを1日2回24週間経口投与したときの拒絶反応抑制効果を検討した二重盲検比較試験において、有効性評価対象症例125例の成績は以下のとおりであった[15]。

急性拒絶反応の発現率　症例数（%）

1回投与量	急性拒絶反応の発現例数（%）	投与例数
1,000mg	22（34.9）	63
1,500mg	17（27.4）	62

生存率　症例数（%）

1回投与量	生存例数（%）
1,000mg	63（100）
1,500mg	61（98.4）

移植腎生着率　症例数（%）

1回投与量	生着例数（%）
1,000mg	62（98.4）
1,500mg	58（93.5）

17.1.4 国内臨床試験（小児）

小児腎移植患者25例（2～17歳）に対して、他の免疫抑制剤との併用下でミコフェノール酸　モフェチルとして1回300～600mg/m^{2}を1日2回経口投与したときの拒絶反応抑制効果を検討した臨床試験において、腎移植後6カ月の拒絶反応発現率は24.0%（6/25例）、腎移植後1年の生存率及び生着率はいずれも100.0%（25/25例）であった[10]。

副作用は25例中16例（64.0%）に30件発現し、主な副作用は、サイトメガロウイルス血症9件、サイトメガロウイルス感染4件、下痢3件等であった。

〈心移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

心移植後患者578例を対象とした二重盲検比較試験において、シクロスポリン及びステロイド併用下でミコフェノール酸　モフェチル（MMF;1回1,500mgを1日2回経口投与）あるいはアザチオプリン（AZA;1.5～3.0mg/kg/日の経口投与）を投与したときの有効性に関する成績は以下のとおりであった[16]（外国人データ）。

有効性に関する成績

評価項目	MMF群 n=289	AZA群 n=289
移植後6カ月間における心血行動態に影響を伴った拒絶反応の発現例数（死亡又は再移植を含む）（%）	92（31.8）	100（34.6）
移植後1年以内に死亡又は再移植した例数（%）	18（6.2）	33（11.4）

〈肝移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

肝移植後患者565例を対象とした二重盲検比較試験において、シクロスポリン及びステロイド併用下でミコフェノール酸　モフェチル（MMF;1回1,500mgを1日2回経口投与）あるいはアザチオプリン（AZA;1.0～2.0mg/kg/日の経口投与）を投与したときの有効性に関する成績は以下のとおりであった[17]（外国人データ）。

有効性に関する成績

評価項目	MMF群 n=278	AZA群 n=287
移植後6カ月間に生検により確認され、治療を受けた拒絶反応の発現例数（死亡又は再移植を含む）（%）	106（38.1）	137（47.7）
移植後1年以内に死亡又は再移植した例数（%）	39（14.0）	42（14.6）

〈肺移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.7 海外成績

肺移植患者における拒絶反応の抑制効果が認められている[18)-20)]（外国人データ）。

〈膵移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.8 海外成績

膵移植（膵腎同時移植）患者における拒絶反応の抑制効果が認められている[21)-28)]（外国人データ）。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ミコフェノール酸　モフェチルは、生体内で速やかにMPAに加水分解される。MPAは、*de novo*系、salvage系2つのプリン生合成経路の内、*de novo*経路の律速酵素であるイノシンモノホスフェイト脱水素酵素を不競合的、可逆的かつ特異的に阻害することにより、GTP、デオキシGTPを枯渇させ、DNA合成を抑制する[29)-32)]。T、Bリンパ球細胞は核酸合成を主として*de novo*系に依存するのに対して、免疫系以外の細胞は*de novo*、salvage両系に依存している[29),33)]。MPAはsalvage系酵素には影響しないため、結果的にリンパ球細胞の増殖を選択的に抑制し、臓器移植後に発症する拒絶反応の形成不全を誘導する[29),30)]。

18.2 免疫薬理作用

18.2.1 *in vitro* 試験

ヒトリンパ球系細胞株の増殖、マイトジェン刺激したヒト末梢血リンパ球及び脾臓Bリンパ球の増殖や抗体産生、並びにヒトリンパ球の混合リンパ球反応を強力に抑制した[32),34),35)]。一方、ヒト線維芽細胞、臍帯内皮細胞の増殖抑制は軽度であった[32)]。

18.2.2 *in vivo* 試験

マウス細胞傷害性Tリンパ球の誘導抑制、感作マウス及びラット脾臓の抗体産生抑制、脾臓摘出ラットの血中自然抗体産生能低下、感作マウスリンパ節、脾臓のDNA合成の特異的抑制を示した[3),35)-37)]。

18.3 移植免疫抑制作用

動物の同種臓器移植において、進行性急性拒絶反応の改善を認めた（イヌ腎臓、ラット心臓・小腸）。また、急性拒絶反応を抑制し、移植臓器片の生着・生存期間を延長させ、他剤との併用投与により免疫抑制作用を増強した（イヌ腎臓・肝臓、ラット心臓・小腸、マウス膵臓）[38)-45)]。さらに、ラット脈管炎モデルでの冠状動脈炎、内膜増殖・肥厚を抑制した[46)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ミコフェノール酸　モフェチル
（Mycophenolate Mofetil）（JAN）

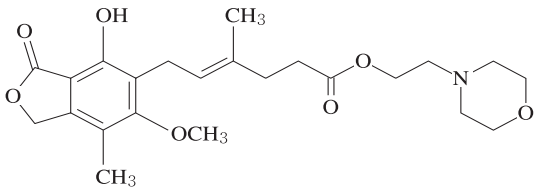
化学名：2-morpholinyl（*E*）-6-（1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl）-4-methyl-4-hexenoate

分子式：$C_{23}H_{31}NO_7$

分子量：433.49

性　状：白色の結晶性の粉末である。*N*, *N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（95）及びジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



融解範囲：94～98℃（融解開始点と融解終点の差は2.5℃以内）

20．取扱い上の注意

カプセルは、湿気を避けて保存すること。

21．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。

22．包装

〈セルセプトカプセル250〉

100カプセル（PTP10カプセル×10）
100カプセル（バラ）

〈セルセプト懸濁用散31.8%〉

110g（ボトル）

23．主要文献

1）Hoeltzenbein M，et al．Am J Med Genet A．2012;158A:588-96．
2）Coscia LA，et al．Clin Transpl．2009:103-22．
3）Figueroa J，et al．Transplantation．1993;55:1371-4．
4）高橋公太，他．移植．1997;32:135-46．
5）腎移植患者における薬物動態（国内）（1999年9月22日承認、申請資料概要へ.3-1-3）
6）社内資料：剤形間の生物学的同等性試験（国内）
7）健康成人における薬物動態（海外）（1999年9月22日承認、申請資料概要へ.3-1-1）
8）胆汁中排泄及び腸肝循環（1999年9月22日承認、申請資料概要へ.2-4-3）
9）乳汁中移行（1999年9月22日承認、申請資料概要へ.2-4-4）
10）飯島一誠，他．日本小児腎臓病学会雑誌．2011;24:36-46．
11）Johnson HJ，et al．Clin Pharmacol Ther．1998;63:512-8
12）心移植患者における薬物動態（海外）（2003年1月31日承認、申請資料概要へ.1-1）
13）肝移植患者における薬物動態（海外）（2003年1月31日承認、申請資料概要へ.1-2）
14）打田和治，他．移植．2000;35:29-42．
15）高橋公太，他．移植．2001;36:39-61．
16）Kobashigawa J，et al．Transplantation．1998;66:507-15．
17）肝移植患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（海外）（2003年1月31日承認、申請資料概要ト.2-1-2）
18）Zuckermann A，et al．J Heart Lung Transplant．1999;18:432-40．
19）Ross DJ，et al．J Heart Lung Transplant．1998;17:768-74．
20）Palmer SM，et al．Transplantation．2001;71:1772-6．
21）Odorico JS，et al．Transplantation．1998;66:1751-9．
22）Rigotti P，et al．Clin Nephrol．2000;53:52-4．
23）Merion RM，et al．Transplantation．2000;70:105-11．
24）Oh JM，et al．J Clin Pharmacol．2001;41:861-9．
25）Stegall MD，et al．Transplantation．1997;64:1695-700．
26）Bruce DS，et al．Transplant Proc．1998;30:1538-40．
27）Gruessner RWG，et al．Transplantation．1998;66:318-23．
28）Kaufman DB，et al．Transplantation．1999;67:586-93．
29）Allison AC，et al．Immunol Rev．1993;136:5-28．
30）Lee HJ，et al．Cancer Res．1985;45:5512-20．
31）IMPDH，GMPSの特異的抑制作用（1999年9月22日承認、申請資料概要ホ.1-1-2）
32）Eugui EM，et al．Scand J Immunol．1991;33:161-73．
33）Allison AC，et al．Lancet．1975;2:1179-83．
34）Grailer A，et al．Transplant Proc．1991;23:314-5．
35）抗体産生抑制作用（1999年9月22日承認、申請資料概要ホ.1-2-1-4）
36）Eugui EM，et al．Scand J Immunol．1991;33:175-83．
37）Eugui EM，et al．Transplant Proc．1991;23 Suppl 2:15-8．
38）Platz KP，et al．Surgery.1991;110:736-41．
39）Morris RE，et al．Transplant Proc．1990;22:1659-62．
40）Platz KP，et al．Transplantation．1991;51:27-31．
41）Bechstein WO，et al．Transplant Proc．1993;25:702-3．
42）Hao L，et al．Transplant Proc．1990;22:876-9．
43）Morris RE，et al．Transplant Proc．1991;23 Suppl 2:19-25．
44）Steele DM，et al．Transplant Proc．1993;25:754-5．
45）Yoshida S，et al．Transplant Proc．2000;32:2492-3．
46）ラット脈管炎モデルにおける内膜肥厚抑制作用（1999年9月22日承認、申請資料概要ホ.1-2-2-5-3）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax ：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ 登録商標

DAF112

astellas

＊＊2020年４月改訂（第２版）
＊2019年６月改訂

日本標準商品分類番号
873999

免疫抑制剤
日本薬局方

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

タクロリムスカプセル
プログラフ®カプセル0.5mg
プログラフ®カプセル1mg
Prograf® Capsules 0.5mg・1mg

	カプセル0.5mg	カプセル１mg
承認番号	20800AMZ00693	20500AMZ00157
販売開始	1996年８月	1993年６月

貯法：室温保存
有効期間：３年

1.警告
〈効能共通〉
1.1 本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等）により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。
1.2 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。［16.1.10 参照］
〈臓器移植〉
1.3 本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
〈関節リウマチ〉
1.4 関節リウマチ治療に精通している医師のみが使用するとともに、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期にわたることなどを予め十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与すること。また、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止するとともに、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。
〈ループス腎炎〉
1.5 本剤の投与は、ループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。
〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉
1.6 本剤の投与は、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者［10.1 参照］
2.3 カリウム保持性利尿剤投与中の患者［8.2、10.1 参照］
2.4 生ワクチンを接種しないこと［10.1 参照］

3.組成･性状
3.1 組成

	有効成分（１カプセル中）	添加剤
プログラフカプセル0.5mg	日局 タクロリムス水和物　0.51mg（タクロリムスとして0.5mg）	乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム
プログラフカプセル１mg	日局 タクロリムス水和物　1.02mg（タクロリムスとして１mg）	

3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・号数・重量		識別コード
プログラフカプセル0.5mg	硬カプセル剤	淡黄色			＋607
			号数	重量	
			５号	約93mg	
プログラフカプセル１mg	硬カプセル剤	白色			＋617
			号数	重量	
			５号	約93mg	

4.効能又は効果
○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
○重症筋無力症
○関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）
○ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
○難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）
○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

5.効能又は効果に関連する注意
〈骨髄移植〉
5.1 HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。
〈重症筋無力症〉
5.2 本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない。
〈関節リウマチ〉
5.3 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。
〈ループス腎炎〉
5.4 急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。
〈潰瘍性大腸炎〉
5.5 治療指針等を参考に、難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）であることを確認すること。
5.6 本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

6.用法及び用量
〈腎移植の場合〉
通常、移植２日前よりタクロリムスとして１回0.15mg/kgを１日２回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして１回0.15mg/kgを１日２回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は１回0.06mg/kg、１日２回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

47813SgK
PRG31102Z31

〈肝移植の場合〉
通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。
〈心移植の場合〉
通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。
〈肺移植の場合〉
通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。
〈膵移植の場合〉
通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。
〈小腸移植の場合〉
通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。
〈骨髄移植の場合〉
通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

〈重症筋無力症の場合〉
通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。
〈関節リウマチの場合〉
通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。
〈ループス腎炎の場合〉
通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。
〈潰瘍性大腸炎の場合〉
通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10～15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし投与量を調節する。
〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合〉
通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.0375mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。

7.用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
7.2 カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。
7.2.1 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。［顆粒のカプセルに対するCmax比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08；16.1.10参照］
7.2.2 カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
7.3 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与12時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。［11.1.1参照］
7.4 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性がある。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
〈肝移植、腎移植及び骨髄移植〉
7.5 市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。［16.1.1、16.1.2、16.1.4、17.2.1、17.2.2、17.2.6参照］
〈骨髄移植〉
7.6 クレアチニン値が投与前の25％以上上昇した場合には、本剤の25％以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。［11.1.1参照］
7.7 血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10～20ng/mLとすること。
〈重症筋無力症〉
7.8 副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
〈関節リウマチ〉
7.9 高齢者には、投与開始4週後まで1日1.5mg投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1日3mgに増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。［9.8参照］
〈ループス腎炎〉
7.10 副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を2カ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
〈潰瘍性大腸炎〉
7.11 治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。
7.12 原則、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調節すること。［17.1.12参照］
7.12.1 初回投与から2週間まで
・初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調節を実施する。
・1回目の用量調節後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回目の用量調節を実施する。

・2回目の用量調節から1.5日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時（3回目）の用量調節を実施する。

7.12.2 2週以降

・投与開始後2週時（3回目）の用量調節から1週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始4週以降は4週間に1回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。

7.12.3 用量調節にあたっては服薬時の食事条件（食後投与/空腹時投与）が同じ血中トラフ濃度を用いる。

7.13 カプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。

7.14 2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。

7.15 通常、3カ月までの投与とすること。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

7.16 1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。

7.17 カプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。

7.18 投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後にはステロイド剤の漸減を考慮すること。[17.1.13参照]

8.重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 腎障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中β_2ミクログロブリン等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。[8.11、8.12、11.1.1参照]

8.2 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン）の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。[2.3、10.1参照]

8.3 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。[11.1.14、11.1.15参照]

8.4 本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害（心機能低下、壁肥厚を含む）等が認められているので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。[8.13、11.1.2参照]

8.5 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。

8.6 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.10参照]

8.7 過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるので、十分注意すること。[10.2、11.1.13参照]

8.8 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。

〈骨髄移植〉

8.9 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。

〈重症筋無力症〉

8.10 胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない。

〈関節リウマチ〉

8.11 少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を2剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので腎障害の発現に注意すること。[8.1参照]

〈ループス腎炎〉

8.12 病態の進行による腎障害の悪化がみられるので特に注意すること。[8.1参照]

8.13 基礎疾患である全身性エリテマトーデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併する場合が多いことから、それらの疾患の適切な治療を進めながら本剤を投与すること。[8.4参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

8.14 本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

8.15 本剤によりニューモシスティス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症のある患者

感染症が悪化する可能性がある。[8.6、11.1.10参照]

9.1.2 関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者

間質性肺炎が悪化する可能性がある。[11.1.18参照]

9.1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。[11.1.10参照]

9.2 腎機能障害患者

腎障害が悪化する可能性がある。副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

9.3 肝機能障害患者

薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている[1)]。ヒトで胎盤を通過することが報告されている[2)]。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害）の報告がある[3)4)]。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.2参照]

9.7 小児等

特に2歳未満の乳幼児例において、リンパ腫等の悪性腫瘍の発現の可能性が高い。[11.1.13参照] 骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。[7.9参照]

10. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4.1参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 等 [2.4参照]	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン （サンディミュン、ネオーラル） [2.2参照]	副作用が増強されたとの報告[5]がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤との併用によりシクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告がある[5]。シクロスポリンはCYP3A4で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン （トラクリア） [2.2参照]	ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。	本剤との併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン （アルダクトンA） カンレノ酸カリウム （ソルダクトン） トリアムテレン （トリテレン） [2.3、8.2参照]	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン※ ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 ブロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソパム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
	テラプレビル	本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。テラプレビル750mg1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告がある[6]。
*	グラゾプレビル レテルモビル	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル（25mg・150mg・100mg）1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。
	抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン※※ 抗生物質 リファンピシン リファブチン	拒絶反応出現の可能性がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
飲食物 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬 （DMARD） メトトレキサート等 [8.7 参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	ともに免疫抑制作用を有する。
エプレレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

※併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。

※※併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある（機序不明）。

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 急性腎障害（0.1～５％未満）、**ネフローゼ症候群**（0.1％未満）

[7.3、7.6、8.1 参照]

11.1.2 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害（各0.1～５％未満）

心筋障害（ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.3 中枢神経系障害（0.1～５％未満）

可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。

11.1.4 脳血管障害（0.1～５％未満）

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うこと。

11.1.5 血栓性微小血管障害（0.1～５％未満）

溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。

11.1.6 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（各0.1～５％未満）、**無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆**（いずれも頻度不明）

11.1.7 イレウス（0.1～５％未満）

11.1.8 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.9 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各0.1～５％未満）

11.1.10 感染症（15%以上）

細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症が発現又は増悪することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等を行うこと。[8.6、9.1.1、9.1.3 参照]

11.1.11 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.13 リンパ腫等の悪性腫瘍（0.1～５％未満）

Epstein-Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがある。[8.7、9.7 参照]

11.1.14 膵炎（0.1～５％未満）

[8.3 参照]

11.1.15 糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～５％未満）、**高血糖**（15％以上）

[8.3 参照]

11.1.16 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、γ-GTP、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

〈重症筋無力症〉

11.1.17 クリーゼ（頻度不明）

症状があらわれた場合には、人工呼吸等を行うこと。

〈関節リウマチ〉

11.1.18 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]

11.2 その他の副作用

	５％以上	0.1～５％未満	0.1％未満	頻度不明
腎臓	腎障害（BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白）（23.1％）	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感	
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖		CK上昇

	5％以上	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈	
精神神経系	振戦	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮	運動失調、幻覚
消化器		腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血	胸やけ、消化管出血
膵臓		アミラーゼ上昇		
肝臓	肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇）			
血液		貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少	好中球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛		
その他		胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常	疼痛、発赤、眼痛、多汗、口渇、冷感、胸痛

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での臨床試験及び市販後の調査成績に基づいている。

8 1 3 S 9 K

プログラフ®カプセル0.5mg/1mg

13. 過量投与

13.1 症状

BUN上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている[7)8)]。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。透析によって除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある。

〈関節リウマチ〉

15.1.2 本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬あるいは抗TNFα製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。

15.1.3 人工関節置換術等の手術時における本剤の安全性は確立していない。

〈ループス腎炎〉

＊＊15.1.4 承認時までの臨床試験において、28週投与によりクレアチニンクリアランスの低下がみられている。なお、市販後の調査（1355例）において、5年観察終了時のクレアチニン上昇の発現率は2.9％であった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた[9)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 腎移植［7.5参照］

(1) 承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にプログラフカプセル0.16mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[10)]。

Tmax（h）	Cmax（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（ng·h/mL）	トラフ値※（ng/mL）	F※※（%）
4.2±2.9	44±45	274±198	16±12	20±17.8

※12時間後血中濃度　（平均±S.D.）

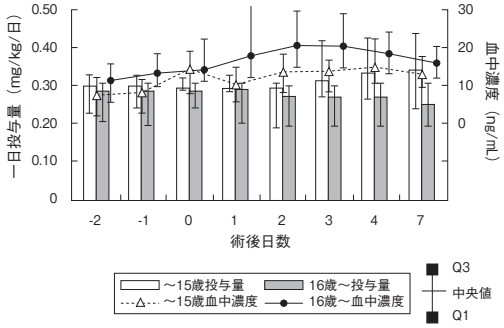
※※生体内利用率

(2) 市販後の調査において、小児腎移植患者5例（平均年齢9歳）にプログラフ（平均投与量0.218mg/kg）を朝食1時間前と朝食直後に投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[11)]。

	Tmax（h）	Cmax（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（ng·h/mL）	F※（%）
朝食1時間前	1.6±0.5	51±24	247±85	11.9±3.7
朝食直後	2.8±0.8	28±11	205±78	10.0±3.9

※生体内利用率　（平均±S.D.）

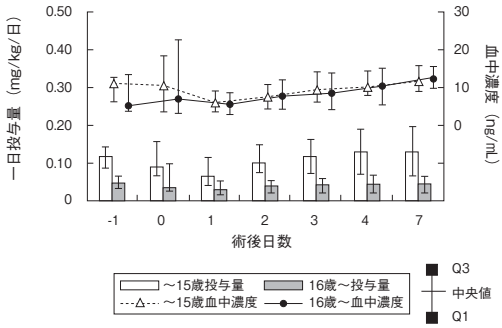
(3) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった[12)]。



16.1.2 肝移植［7.5参照］

(1) 小児肝移植患者（平均年齢5.3歳）においては、成人に比べ体重換算で2.7～4.4倍の経口投与量で同程度の血清中濃度が得られた[13)]（外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ）。

(2) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった[14)]。

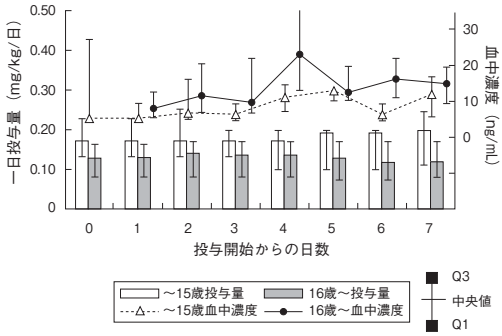


16.1.3 小腸移植

小児小腸移植患者（平均年齢2.9歳）においては、成人に比べ体重換算で1.3〜2.5倍の経口投与量で同程度の血漿中濃度が得られた[15]（外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ）。

16.1.4 骨髄移植［7.5参照］

治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった[16]。



16.1.5 重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、成人重症筋無力症患者90例にプログラフカプセル3mgを経口投与したときの投与8〜16時間後の平均血中濃度は4.19ng/mL（0.65ng/mL〜22.44ng/mL）であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は2例であった[17]。

市販後の調査において、プログラフ（カプセル・顆粒）3mgを経口投与した重症筋無力症患者539例の使用実態下における平均血中濃度は4.73ng/mL（検出限界以下〜14.2ng/mL）であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は17例であった[18]。

16.1.6 関節リウマチ

成人関節リウマチ患者12例にプログラフカプセル3mgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[19]（外国人データ）。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	F※ (%)
1.3±0.58	19.64±6.32	192.88±86.42	34.89±8.69	25.1±14.4

※生体内利用率　（平均±S.D.）

また、国内の成人関節リウマチ患者にプログラフカプセル1.5及び3mgを経口投与したときの血中濃度は用量の増加に伴い増加した[20)21)]。

なお、国内の成人関節リウマチ患者での臨床試験において血中濃度を測定した326例中、本剤投与8〜16時間後の平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は8例のみであった。クレアチニン上昇等の副作用は血中濃度が高い場合に多く認められる傾向にあった。

16.1.7 ループス腎炎

成人ループス腎炎患者25例にプログラフカプセル3mgを経口投与したときの投与8〜16時間後の平均血中濃度は4.35ng/mL（1.70〜7.30ng/mL）であった[22]。

16.1.8 潰瘍性大腸炎

成人潰瘍性大腸炎患者8例にプログラフカプセル0.05mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[23]。

Tmax（h）	Cmax（ng/mL）	AUC_{0-12h}（ng·h/mL）
2.4±1.4	22±13	136±105

（平均±S.D.）

16.1.9 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

成人多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例にプログラフカプセルを1日2回経口投与したときの平均血中トラフ濃度は6.55ng/mL（2.52〜11.40ng/mL）であった。その時の平均投与量は0.0721mg/kg/日（0.030〜0.156mg/kg/日）であった。なお、平均血中トラフ濃度が10ng/mL以上を示した患者は3例であった[24]。

16.1.10 プログラフカプセルとプログラフ顆粒の比較

成人腎移植患者9例にプログラフカプセル及びプログラフ顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[25]。［1.2、7.2.1参照］

症例番号	投与量 (mg/kg/回)	カプセル		顆粒		比（顆粒/カプセル）	
		Cmax (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax	AUC_{0-12h}
1	0.03	10	42.7	18	94.4	1.80	2.21
2	0.02	10	70.2	9.3	68.6	0.93	0.98
3	0.06	27	165.4	23	113.3	0.85	0.69
4	0.02	14	105.6	7.2	41.8	0.51	0.40
6	0.02	9.9	61.5	14	69.2	1.41	1.13
7	0.03	13	92.0	13	103.8	1.00	1.13
8	0.02	6.2	36.7	6.8	27.6	1.10	0.75
9	0.02	4.1	32.6	3.8	34.1	0.93	1.05
10	0.04	20	230.8	42	320.0	2.10	1.39
平均値±S.D.	−	−	−	−	−	1.18±0.50	1.08±0.51

16.2 吸収

16.2.1 健康成人にて食事による本剤薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後1.5時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意にCmax及びAUCの低下がみられ、Tmaxは延長した[26]（外国人データ）。

16.2.2 成人潰瘍性大腸炎患者におけるトラフ濃度を用いた母集団薬物動態解析から、本剤を食後投与時の経口吸収性は、平均的に絶食下服薬時の62%と推定された[27]。

16.3 分布

16.3.1 本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上であった。

16.3.2 肝移植後の授乳婦6例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血漿中濃度の約半分の移行が認められた[4]（外国人データ）。［9.6参照］

16.3.3 ラットに^{14}C標識タクロリムス0.32mg/kgを静注したところ、5分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった[28]。

16.4 代謝

16.4.1 本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。［10.参照］

16.4.2 肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった[29]（外国人データ）。

16.5 排泄

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は1%以下であった[30]（外国人データ）。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

16.7 薬物相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、CYP3A4で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤がCYP3A4での代謝を阻害することにより、CYP3A4で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性がある。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈移植領域〉

17.1.1 腎移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内前期第Ⅱ相試験（35例）、国内後期第Ⅱ相試験（69例）、国内第Ⅲ相比較試験（82例）

承認時までの臨床試験（1990〜1994年）において、腎移植後の一次治療効果は、186例で検討され、1年累積生存率及び1年累積生着率はそれぞれ97.3%及び93.0%であった。拒絶反応は74/186例（39.8%）で延べ101回みられた[10)31)32)]。

(2) 国内第Ⅲ相試験

救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例104例にプログラフ（注射液・カプセル）が投与され、55例（52.9%）で「有効」以上の成績が得られた[33]。

プログラフ顆粒を17例に12週間投与して検討した結果（1996〜1998年）、生着率は94.1%（16/17例）、拒絶反応が発現した症例は2/17例（11.8%）であった。プログラフカプセルからの切り換

え例（19例）での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった[25)34)]。

17.1.2 肝移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内試験

承認時までの臨床試験（1990～1991年）において、国内で生体部分肝移植手術を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された24例の6カ月累積生存率は65.6％であった。このうち8例は救済的治療であった。拒絶反応は4/24例（16.7％）で延べ7回みられたが、いずれも軽度でそのうちの1回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、上記の成績を含め、1990～1995年に国内で生体部分肝移植を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された120例の6カ月生存率は81.7％であった[35)36)]。

プログラフ顆粒を7例に12週間投与して検討した結果（1997～1998年）、生着率は100％、拒絶反応が発現した症例は4/7例（57.1％）であった。プログラフカプセルからの切り換え例（8例）での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった[37)38)]。

17.1.3 心移植における拒絶反応の抑制

心移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[39)～42)]（外国人データ）。

17.1.4 肺移植における拒絶反応の抑制

肺移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[41)43)44)]（外国人データ）。

17.1.5 膵移植における拒絶反応の抑制

膵移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[45)46)]（外国人データ）。

17.1.6 小腸移植における拒絶反応の抑制

小腸移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[47)～49)]（外国人データ）。

17.1.7 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

［予防投与］

(1) 国内前期第Ⅱ相試験（21例）、国内後期第Ⅱ相試験（38例）、国内第Ⅲ相比較試験（66例）

承認時までの臨床試験（1991～1996年）において、骨髄移植後の移植片対宿主病（GVHD）の予防を目的にプログラフ（注射液・カプセル）を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgradeⅡ以上のGVHDの発症は18例（14.4％）であった[50)～52)]。

プログラフ顆粒を9例に投与して検討した結果（1996～1998年）、gradeⅡ以上のGVHDの発現率は33.3％（3/9例）であった[53)]。

［治療投与］

(2) 国内試験

承認時までの臨床試験（1990～1993年）において、骨髄移植後のGVHD39例に対しプログラフ（注射液･カプセル）を投与し､急性GVHD7/13例（53.8％）及び慢性GVHD12/26例（46.2％）が有効以上の効果を示した[54)]。

〈重症筋無力症〉

17.1.8 国内前期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験

胸腺摘除後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症14例に既存薬剤（ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等）に加え、プログラフカプセルを投与した結果、10例で筋力等の改善を認めた。また、易疲労感の改善や入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた[55)]。

ステロイド剤で症状の安定が得られている胸腺摘除後もしくは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、プログラフカプセルを28週間投与し、併用ステロイド剤の投与量をプラセボ群と比較した。本試験では、5mg/隔日/4週の割合でステロイド剤を減量し、症状の安定が維持できない場合には、ステロイド剤の増量を行った。その結果、タクロリムス群では、症状の安定を維持したままステロイド剤の減量を認め、投与終了前12週間及び投与終了前4週間のステロイド平均投与量（プレドニゾロン換算量）は、それぞれ4.91mg/日及び3.81mg/日であった[56)]。

ステロイド平均投与量※（mg/日）の推移

	タクロリムス群［n＝40］	プラセボ群［n＝40］	調整済の平均の差※※［95％信頼区間］
投与開始時	13.78±3.958	13.88±3.545	－
投与終了前12週間	4.91±4.041	6.51±4.889	－1.58［－3.342～0.184］
投与終了前4週間	3.81±4.066	7.23±7.319	－3.48［－6.010～－0.953］

※プレドニゾロン換算量　（平均±S.D.）

※※タクロリムス群－プラセボ群

17.1.9 国内第Ⅲ相非盲検試験

ステロイド剤の投与によっても効果不十分で、胸腺非摘除の重症筋無力症患者10例に、プログラフカプセルを28週間投与した第Ⅲ相試験において、8例で筋力（合計QMGスコア）の改善を認め、9例で併用ステロイド剤が減量された（中間成績）[57)]。

合計QMGスコアの推移

投与開始時［n＝10］	最終時［n＝10］	変化量［n＝10］
13.3±5.17	10.6±6.17	－2.7±2.26

（平均±S.D.）

〈関節リウマチ〉

17.1.10 国内後期第Ⅱ相高齢者試験及び国内第Ⅲ相比較試験

過去の治療において抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者に、プログラフカプセルを後期第Ⅱ相試験では16週間、第Ⅲ相試験では28週間投与した。その結果、プログラフカプセルの第Ⅲ相試験における米国リウマチ学会（ACR）の有効性評価方法での20％改善例の割合（ACR20改善率）は、非高齢者では49.0％（50/102例）、高齢者は50.0％（27/54例）であった[58)～61)]。

ACR20改善率（非高齢者）

試験名	一日投与量※		
	プラセボ	1.5mg	3mg
後期第Ⅱ相用量検索試験	9/64（14.1）	14/57（24.6）	28/58（48.3）
第Ⅲ相比較試験※※	－	－	50/102（49.0）
計	9/64（14.1）	14/57（24.6）	78/160（48.8）

［改善例/症例数（％）］

※非高齢者に対するプログラフカプセルの承認された1日用量は、通常3mgである。

※※実薬対照比較試験

ACR20改善率（高齢者）

試験名	一日投与量※		
	1.5mg	1.5mg開始3mgまで増量可	3mg
後期第Ⅱ相高齢者試験	9/27（33.3）	－	11/25（44.0）
第Ⅲ相高齢者試験	－	27/54（50.0）	－

［改善例/症例数（％）］

※高齢者に対するプログラフカプセルの承認された1日用量は、通常1.5mgであり、症状により3mgまで増量可である。

〈ループス腎炎〉

17.1.11 国内第Ⅲ相比較試験

ステロイド剤だけでは治療困難で持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有するループス腎炎患者63例を対象とし、プログラフカプセル群28例、プラセボ群35例に28週間投与した。プログラフカプセル群における最終時の疾患活動性合計スコア※の変化率は－32.9％であり、持続性腎炎所見、免疫学的活動性の指標である1日尿蛋白量、補体（C3）の実測値の変化率は各々－60.8％、16.4％であった。なお、クレアチニンクリアランス（Ccr）の変化率は－22.0％であった[62)]。

	タクロリムス群［n＝27］	プラセボ群［n＝34］	群間差の95％信頼区間
疾患活動性合計スコア※の変化率（％）mean±S.D.	－32.9±31.0	3.3±38.2	－
1日尿蛋白量の実測値の変化率（％）中央値（第1四分位、第3四分位）	－60.8（－73.7、－37.2）	8.7（－14.0、90.0）	［－115.0～－48.7］
補体（C3）の実測値の変化率（％）中央値（第1四分位、第3四分位）	16.4（10.3、27.5）	－2.8（－11.1、18.2）	［8.5～26.7］
Ccrの実測値の変化率（％）中央値（第1四分位、第3四分位）	－22.0※※（－33.5、－4.2）	－1.4（－19.3、16.9）	［－30.5～－3.4］

※疾患活動性合計スコアは1日尿蛋白量、尿中赤血球数、血清クレアチニン、抗dsDNA抗体、補体（C3）の5項目のスコア（各々0～3点の4段階）からなる。

※※Ccrについてのみタクロリムス群の評価症例数は26例。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.12 国内第Ⅲ相比較試験及び国内第Ⅲ相非盲検試験［7.12参照］

中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者62例を対象とし、プログラフカプセル群32例、プラセボ群30例に2週間投与した（比較試験）。プログラフカプセル群における改善率（DAIスコアによる改善度）は表1のとおりであった[63)]。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者11例に、プログラフカプセルを2週間投与した（非盲検試験）。改善率（DAIスコアによる改善度）は45.5％（5/11例）であった[64)]。両試験とも用量は1回0.025mg/kg1日2回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度（10～15ng/mL）となるよう用量調節した[注)]。

また、第Ⅲ相比較試験のタクロリムス群患者及び重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、2週以降の目標トラフ濃度を5～10ng/mLとしてプログラフカプセルを最長12週間投与した結果、最終投与時における改善率（DAIスコアによる改善度）は、それぞれ61.9％（13/21例）[63)]及び66.7％（6/9例）[64)]であった。

表1　DAIスコア改善率

	改善例/症例数（%）	
	タクロリムス群	プラセボ群
DAIスコアによる改善度※	16/32（50.0）	4/30（13.3）

※DAIスコアにおいて排便回数、血便、下部消化管内視鏡所見、医師の全般的評価の4項目全てが改善した場合を「改善」とした。

注)第Ⅲ相試験での用量調節法[63)64)]

以下のとおり用量を規定し、少なくとも投与開始日から2週間は服薬時の食事条件（経口食/絶食）は変えず、入院管理下で投与した。全期間を通じ、1日投与量の上限は目標トラフ濃度が得られなくとも0.3mg/kg/日相当とした。

用量調節機会	血中トラフ濃度の測定時期	用量調節方法
1回目※1 原則、投与4日目	投与1日目（12及び24時間値）	$D_{new}=D_{old}\times 12.5/((C_{12h}+C_{24h})/2\times 3)$
2回目※2 原則、投与10日目	1回目の調節から2、3日経過時点（原則、投与7、8日目）で2時点	$D_{new}=D_{old}\times 12.5/C^{\$}$
3回目※3 投与15日目	2回目の調節から1.5日以上経過時点（原則、投与12日目）で1時点	$D_{new}=D_{old}\times 7.5/C^{\#}$
3回目の調節以降随時（必要に応じて）	3、4、6、8、10、12週時又は中止/終了時	$D_{new}=D_{old}\times 7.5/C_{trough}$

D_{old}：調節前の投与量（投与開始時は0.025mg/kg）。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

投与開始時の投与量

体重(kg)	30≦～<50.0	50.0≦～<70.0	70.0≦～<90.0	90.0≦～≦100.0
投与量（mg/回）	1	1.5	2	2.5

D_{new}：調節後の投与量。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

※1：C_{12h}が定量下限値未満又は欠測の場合、C_{24h}を用いた式；$D_{new}=D_{old}\times 12.5/(C_{24h}\times 2.5)$より、また$C_{24h}$が定量下限値未満又は欠測の場合、$C_{12h}$を用いた式；$D_{new}=D_{old}\times 12.5/(C_{12h}\times 4)$より2回目の用量を算出する。共に定量下限値未満又は欠測の場合には、定量下限値の半値を代入して表中の式により算出する。

※2：調節後算出された投与量の増加分が1回目増量分の2分の1を超える場合、血中トラフ濃度が既に10ng/mL以上の場合には用量調節せず、また10ng/mL未満の場合には増加分を1回目増量分の2分の1とする。

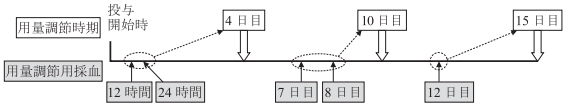
※3：$C^{\#}$が7.5ng/mL以上15ng/mL未満の場合には、直近の用量を単に0.6倍（＝7.5/12.5倍）した用量とする。

$C^{\$}$：1回目の調節から2、3日経過時点における2点の血中トラフ濃度の平均値。

$C^{\#}$：2回目の調節から1.5日以上経過時点における血中トラフ濃度。2点ある場合はその平均値。

C_{trough}：2週以降において、目標濃度域（5～10ng/mL）を逸脱した血中トラフ濃度。

投与2週までの投与量調節・標準スケジュール



〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

17.1.13 国内多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する医師主導治験（単群の多施設共同オープン試験）［7.18参照］

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例に、ステロイド剤との併用下でプログラフカプセルを52週間投与した。その結果、投与52週後における全生存率及び無増悪生存率はそれぞれ88.0%及び76.4%であった[65)]。

17.2 製造販売後調査等

〈移植領域〉

17.2.1 腎移植における拒絶反応の抑制［7.5参照］

（1）使用成績調査・小児特別調査・長期特別調査

市販後の調査（1996～2006年）における1年累積生存率及び1年累積生着率は、成人（1,233例）ではそれぞれ98.6%及び95.8%、小児（205例）ではそれぞれ99.3%及び97.3%であった[66)]。

17.2.2 肝移植における拒絶反応の抑制［7.5参照］

（1）使用成績調査

市販後の調査（1993～2003年）における6カ月累積生存率は、成人（244例）では74.1%、小児（504例）では87.9%であった[67)]。

17.2.3 心移植における拒絶反応の抑制

（1）使用成績調査・長期特別調査

市販後の調査における心移植一次治療症例（10例）の12週累積生存率及び12週累積生着率はいずれも100%、12週累積拒絶反応発現率は40.0%であった。また、3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも100%、3年累積拒絶反応発現率は50.0%であった[68)]。

17.2.4 肺移植における拒絶反応の抑制

（1）特定使用成績調査

市販後の調査における肺移植一次治療症例（12例）の3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも82.5%、3年累積拒絶反応発現率は75.0%であった[69)]。

17.2.5 膵移植における拒絶反応の抑制

（1）特定使用成績調査

市販後の調査における膵移植一次治療症例（35例）の4年累積生存率は100%、4年累積生着率は78.3%、4年累積拒絶反応発現率は37.7%、4年累積インスリン離脱率は95.5%であった[70)]。

17.2.6 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制［7.5参照］

（1）使用成績調査・小児特別調査

［予防投与］

市販後の調査（1999～2004年）におけるgradeⅡ以上のGVHDの累積発現率（移植後100日時点）は、成人（215例）では44.1%、小児（117例）では40.8%であった[71)]。

なお、承認時までの臨床試験では、HLA適合同胞間移植が64.0%を占めていたのに対し、市販後の調査では2.1%であった。

［治療投与］

市販後の調査（1994～2004年）における急性GVHDに対する有効率は、56.8%（42/74例）であった[71)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タクロリムスは、T細胞受容体等からのシグナル伝達を介した免疫亢進作用に重要な酵素であるカルシニューリンを阻害することで、サイトカイン産生抑制及びそれに伴う免疫抑制作用を示す[72)]。

18.2 *In vitro*作用

18.2.1 T細胞刺激によるT細胞からのインターロイキン（IL）-2及びインターフェロン（IFN）-γのみならず、腫瘍壊死因子α、IL-1β及びIL-6等の産生も抑制する[73)～75)]。

18.2.2 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、免疫系細胞に対する選択性が示されている[73)74)]。

18.3 移植に対する作用

18.3.1 同所性肝移植モデル（カニクイザル[76)]、イヌ[77)]、ラット[78)]）における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.2 ラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する[79)～81)]。

18.3.3 移植片対宿主病モデル（マウス[82)]、ラット[83)]）において、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.4 腎移植モデル（ヒヒ[84)]、イヌ[85)]、ラット[86)]）、心移植モデル（ラット）[87)]、肺移植モデル（イヌ）[88)]及び膵移植モデル（イヌ）[89)]における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.4 関節炎に対する作用

関節炎モデル（ラット）における炎症性サイトカイン産生を抑制し、関節炎症及び骨・軟骨病変を改善する[90)～92)]。

18.5 腎炎に対する作用

腎炎モデル（マウス）における抗二重鎖DNA抗体産生及び血中の補体成分の低下を抑制し、糸球体腎炎病変の悪化及び尿蛋白の上昇を抑制する[93)94)]。

18.6 大腸炎に対する作用

炎症性腸疾患モデル（マウス）において、大腸粘膜の活性化T細胞からのIFN-γの産生を抑制し[95)]、大腸炎病態を軽減する[96)]。

18.7 間質性肺炎に対する作用

間質性肺炎モデル（マウス）の肺胞におけるT細胞に起因する炎症反応及び線維化を抑制する[97)]。また、肺傷害モデル（マウス、イヌ）の生存率を改善する[98)99)]。

18.8 重症筋無力症に対する作用

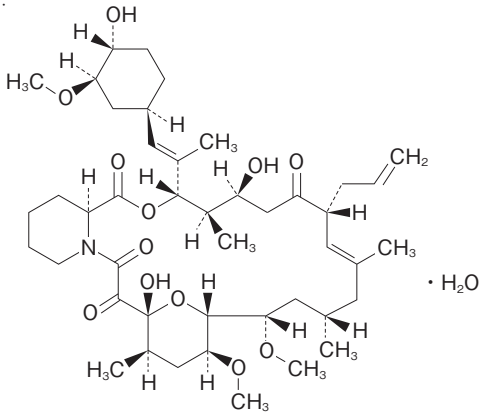
重症筋無力症モデル（ラット）において、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善する[100)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：タクロリムス水和物（Tacrolimus Hydrate）

化学名：(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26a*S*)-5, 19-Dihydroxy-3-{(1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl}-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26a-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate

構造式：



分子式：$C_{44}H_{69}NO_{12}・H_2O$
分子量：822.03
融　点：130～133℃
分配係数：1000以上（1-オクタノール/水系）
性　状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、*N, N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール（95）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

本品はアルミ袋により品質保持をはかっているので、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈プログラフカプセル0.5mg〉
100カプセル（10カプセル×10、乾燥剤入り）
〈プログラフカプセル1mg〉
100カプセル（10カプセル×10、乾燥剤入り）

23. 主要文献

1）Saegusa, T. et al.：基礎と臨床 1992；26（3）：969-981［PRG-01148］
2）Zheng, S. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 2013；76（6）：988-996［PRG-36798］
3）Coscia, L.A. et al.：Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014；28（8）：1174-1187［PRG-36799］
4）Jain, A. et al.：Transplantation 1997；64（4）：559-565［PRG-05533］
5）Fung, J. J. et al.：Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：6-12［PRG-00191］
6）Garg, V. et al.：Hepatology 2011；54（1）：20-27［PRG-28255］
7）Curran, C. F. et al.：Transplantation 1996；62（9）：1376-1377［PRG-04546］
8）Mrvos, R. et al.：J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997；35（4）：395-399［PRG-05400］
9）社内報告書：ラット・生殖毒性（DIR940072）
10）石橋道男 他：移植 1994；29（3）：294-313［PRG-02352］
11）社内報告書：小児腎移植患者・薬物動態（DIR080173）
12）社内報告書：腎移植患者・薬物動態（DIR080174）
13）McDiarmid, S. V. et al.：Transplantation 1993；55（6）：1328-1332［PRG-01716］
14）社内報告書：肝移植患者・薬物動態（DIR080175）
15）Jain, A. et al.：Transplant. Proc. 1994；26（3）：1609-1610［PRG-02370］
16）社内報告書：骨髄移植患者・薬物動態（DIR080176）
17）社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態（DIR090173）
18）社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態（DIR160018）
19）社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年4月11日承認 申請資料概要ヘ－1－2）－（1））（DIR050001）
20）社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年4月11日承認 申請資料概要ヘ－1－2）－（2））（DIR050002）
21）社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年4月11日承認 申請資料概要ヘ－1－2）－（3））（DIR050003）
22）社内報告書：ループス腎炎患者・薬物動態（2007年1月26日承認 CTD 2.7.2）（DIR070003）
23）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（DIR090108）
24）社内報告書：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験・薬物動態（DIR130021）
25）高原史郎 他：今日の移植 1999；12（5）：537-543［PRG-08414］
26）Dressler, D. et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 1996；59（2）：151［PRG-03974］
27）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（2009年7月7日承認 CTD 2.7.2.3.3）（DIR090109）
28）Iwasaki, K. et al.：薬物動態 1998；13（3）：259-265［PRG-06905］
29）Christians, U. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2741-2744［PRG-00688］
30）Venkataramanan, R. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2736-2740［PRG-00687］
31）深尾　立 他：移植 1994；29（6）：614-631［PRG-02754］
32）落合武徳 他：移植 1994；29（6）：650-681［PRG-02756］
33）高橋公太 他：移植 1994；29（6）：682-697［PRG-02757］
34）大島伸一 他：移植 2001；36（1）：20-38［PRG-10222］
35）上本伸二 他：臨床麻酔 1993；17（8）：1087-1089［PRG-01833］
36）Inomata, Y. et al.：Transplantation 1996；61（2）：247-252［PRG-03643］
37）上本伸二 他：今日の移植 1999；12（4）：445-451［PRG-08155］
38）上本伸二 他：今日の移植 2000；13（2）：185-194［PRG-08973］
39）Reichart, B. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1998；17（8）：775-781［PRG-07233］
40）Taylor, D. O. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1999；18（4）：336-345［PRG-07960］
41）Mentzer, R. M. Jr. et al.：Transplantation 1998；65（1）：109-113［PRG-06237］
42）Pham, S. M. et al.：J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996；111（4）：764-772［PRG-03803］
43）Keenan, R. J. et al.：Ann. Thorac. Surg. 1995；60（3）：580-585［PRG-03344］
44）Reichenspurner, H. et al.：Transplantation 1999；68（1）：67-71［PRG-08173］
45）Gruessner, R. W. G.：Clin. Transplant. 1997；11（4）：299-312［PRG-05540］
46）Corry, R. J. et al.：Transplant. Proc. 1998；30（2）：521［PRG-06437］
47）Atkison, P. et al.：Pediatr. Transplant. 1997；1（2）：111-118［PRG-08067］
48）古川博之 他：今日の移植 1997；10（4）：527-536［PRG-05378］
49）Kareem, M. A. et al.：Ann. Surg. 2009；250（4）：567-581［PRG-25785］
50）平岡　諦 他：今日の移植 1997；10（4）：593-604［PRG-05380］
51）金丸昭久 他：今日の移植 1998；11（3）：367-380［PRG-06465］
52）平岡　諦 他：今日の移植 1998；11（5）：649-676［PRG-07196］
53）平岡　諦 他：今日の移植 2000；13（3）：277-288［PRG-09279］
54）正岡　徹 他：今日の移植 1993；6（3）：313-320［PRG-01707］
55）社内報告書：全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験（DIR090168）
56）社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR090170）
57）社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR090171）
58）Kondo, H. et al.：J. Rheumatol. 2004；31（2）：243-251［PRG-15720］
59）社内報告書：関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相高齢者試験（2005年4月11日承認 申請資料概要ト－1－4））（DIR050004）
60）社内報告書：関節リウマチ患者・第Ⅲ相比較試験（2005年4月11日承認 申請資料概要ト－1－5））（DIR050005）
61）Kawai, S. et al.：Rheumatology 2006；45（4）：441-444［PRG-19478］
62）社内報告書：ループス腎炎患者・第Ⅲ相比較試験（2007年1月26日承認 CTD 2.7.6.1、CTD 2.7.3.3）（DIR070004）

63）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相比較試験（2009年７月７日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR090105）
64）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者･第Ⅲ相非盲検試験（2009年７月７日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR090106）
65）社内報告書：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験（2013年６月14日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR130022）
66）社内報告書：腎移植患者・使用成績調査等（DIR080178）
67）社内報告書：肝移植患者・使用成績調査（DIR080177）
68）社内報告書：心移植患者・使用成績調査等（DIR120159）
69）社内報告書：肺移植患者・特定使用成績調査（DIR120160）
70）社内報告書：膵移植患者・特定使用成績調査（DIR120161）
71）社内報告書：骨髄移植患者・使用成績調査等（DIR080179）
72）奥原正國 他：日本農芸化学会誌 1996；70（1）：1-8［PRG-03740］
73）Kino, T. et al.：J. Antibiot. 1987；40（9）：1256-1265［PRG-00003］
74）Sakuma, S. et al.：Br. J. Pharmacol. 2000；130（7）：1655-1663［PRG-09368］
75）Sakuma, S. et al.：Int. Immunopharmacol. 2001；1（4）：749-757［PRG-10660］
76）Monden, M. et al.：Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：66-71［PRG-00207］
77）Todo, S. et al.：Transplant. Proc. 1987；19（5）Suppl.6：64-67［PRG-00039］
78）稲垣和郎：広島大学医学雑誌 1988；36（1）：81-89［PRG-00110］
79）岡村直孝：移植 1991；26（5）：436-444［PRG-00678］
80）Mazzaferro, V. et al.：Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：93-95［PRG-00216］
81）Loreal, O. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2825-2828［PRG-00715］
82）社内報告書：マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用（DIR940004）
83）Markus, P. M. et al.：Surgery 1991；110（2）：357-364［PRG-00582］
84）Todo, S. et al.：Surgery 1989；106（2）：444-451［PRG-00091］
85）Ochiai, T. et al.：Transplant. Proc. 1987；19（5）Suppl.6：53-56［PRG-00035］
86）社内報告書：ラット腎移植モデル・薬理作用（DIR960009）
87）Ochiai, T. et al.：Transplantation 1987；44（6）：734-738［PRG-00050］
88）和田洋巳 他：今日の移植 1992；5（4）：387-391［PRG-01270］
89）剣持　敬 他：日本外科学会雑誌 1992；93（6）：626-631［PRG-01169］
90）Sakuma, S. et al.：Inflamm. Res. 2001；50（10）：509-514［PRG-11482］
91）Magari, K. et al.：Inflamm. Res. 2003；52（12）：524-529［PRG-15696］
92）Magari, K. et al.：J. Rheumatol. 2003；30（10）：2193-2200［PRG-15312］
93）社内報告書：マウス腎炎モデル・薬理作用（DIR060209）
94）社内報告書：マウス腎炎モデル・薬理作用（DIR060210）
95）社内報告書：IL10欠損マウス・薬理作用（DIR090125）
96）社内報告書：IL10欠損マウス・薬理作用（DIR090123）
97）Fujiki, M. et al.：Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1999；21（6）：675-683［PRG-08654］
98）Koshika, T. et al.：Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001；163（1）：79-84［PRG-10109］
99）Koshika, T. et al.：Eur. J. Pharmacol. 2005；515（1-3）：169-178［PRG-18045］
100）Yoshikawa, H. et al.：J. Autoimmun. 1997；10（1）：11-16［PRG-04959］

24.文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町２丁目５番１号
フリーダイヤル　0120-189-371

26.製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

**2022年7月改訂（第2版）
*2020年7月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
872456

合成副腎皮質ホルモン剤

日本薬局方　プレドニゾロン錠

処方箋医薬品注)

プレドニン®錠5mg

PREDONINE® Tablets

承認番号	16000AMZ01740000
販売開始	1956年3月

貯　　法：室温保存
有効期間：5年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プレドニン錠5mg
有効成分	1錠中 プレドニゾロン5mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	プレドニン錠5mg		
性状・剤形	うすいだいだい色の素錠である。		
外形	 表面	 裏面	 側面
大きさ	直径　約5.0mm 厚さ　約2.3mm		
質量	約0.05g		
識別コード	341：5		

4. 効能・効果

○ **内科・小児科領域**

(1) **内分泌疾患**：慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH単独欠損症
(2) **リウマチ疾患**：関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛
(3) **膠原病**：エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症
(4) **川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）**
(5) **腎疾患**：ネフローゼ及びネフローゼ症候群
(6) **心疾患**：うっ血性心不全
(7) **アレルギー性疾患**：気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病
(8) **重症感染症**：重症感染症（化学療法と併用する）
(9) **血液疾患**：溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因
(10) **消化器疾患**：限局性腸炎、潰瘍性大腸炎
(11) **重症消耗性疾患**：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）
(12) **肝疾患**：劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）
(13) **肺疾患**：サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）
(14) **結核性疾患（抗結核剤と併用する）**
肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）、結核性髄膜炎、結核性胸膜炎、結核性腹膜炎、結核性心のう炎
(15) **神経疾患**：脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞踏病、顔面神経麻痺、脊髄蜘網膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー
(16) **悪性腫瘍**：悪性リンパ腫及び類似疾患（近縁疾患）、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移
(17) **その他の内科的疾患**：特発性低血糖症、原因不明の発熱

○ **外科領域**

副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）

○ **整形外科領域**

強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）

○ **産婦人科領域**

卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害

○ **泌尿器科領域**

前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結

○ **皮膚科領域**

△印の付されている効能・効果に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること
△湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、△痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）

（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、△乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕、△掌蹠膿疱症（重症例に限る）、△毛孔性紅色粃糠疹（重症例に限る）、△扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（△多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA 血管炎（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、△円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、△紅皮症（ヘブラ紅色粃糠疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状粃糠疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ

○ 眼科領域

内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症

○ 耳鼻咽喉科領域

急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）、嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎

6. 用法・用量

通常、成人にはプレドニゾロンとして 1 日 5～60mg を 1～4 回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、悪性リンパ腫に用いる場合、抗悪性腫瘍剤との併用において、1 日量として 100mg/m^2（体表面積）まで投与できる。

川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾロンとして 1 日 2mg/kg（最大 60mg）を 3 回に分割経口投与する。

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤の投与量、投与スケジュール、漸減中止方法等については、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。

〈川崎病の急性期〉

7.2 有熱期間は注射剤で治療し、解熱後に本剤に切り替えること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化管潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。

8.1.1 投与に際しては、特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。

8.1.2 投与中は副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。

8.1.3 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。［11.1.1 参照］

・本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。

・水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。

・水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。

8.1.4 連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。

8.2 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後 6 ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。［11.1.1 参照］

8.3 連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。［9.1.1、11.1.7 参照］

〈強皮症〉

8.4 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 以下の患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与しないこと。

(1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者

免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。［11.1.1 参照］

(2) 消化性潰瘍の患者

肉芽組織増殖抑制作用により、潰瘍治癒（組織修復）が障害されるおそれがある。［11.1.3 参照］

(3) 精神病の患者

大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え、症状が増悪することがある。［11.1.5 参照］

(4) 結核性疾患の患者

免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。［11.1.1 参照］

(5) 単純疱疹性角膜炎の患者

免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。［11.1.1 参照］

(6) 後嚢白内障の患者

症状が増悪することがある。［8.3、11.1.7 参照］

(7) 緑内障の患者

眼圧の亢進により、緑内障が増悪することがある。［8.3、11.1.7 参照］

(8) 高血圧症の患者

電解質代謝作用により、高血圧症が増悪することがある。

(9) 電解質異常のある患者

電解質代謝作用により、電解質異常が増悪することがある。

(10) 血栓症の患者

血液凝固促進作用により、症状が増悪することがある。［11.1.8

参照］

（11）最近行った内臓の手術創のある患者

創傷治癒（組織修復）が障害されることがある。

（12）急性心筋梗塞を起こした患者

心破裂を起こしたとの報告がある。［11.1.9 参照］

9.1.2 感染症の患者（有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症を除く）

免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。［11.1.1 参照］

9.1.3 糖尿病の患者

糖新生作用等により血糖が上昇し、糖尿病が増悪するおそれがある。［11.1.2 参照］

9.1.4 骨粗鬆症の患者

蛋白異化作用等により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。［11.1.6 参照］

9.1.5 甲状腺機能低下のある患者

血中半減期が延長するとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。

9.1.6 脂肪肝の患者

脂肪分解・再分布作用により、肝臓への脂肪沈着が増大し、脂肪肝が増悪するおそれがある。

9.1.7 脂肪塞栓症の患者

大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり、症状が増悪するおそれがある。

9.1.8 重症筋無力症の患者

使用当初、一時症状が増悪するおそれがある。

9.1.9 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者

B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。［11.1.1 参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

薬物の排泄が遅延するため、体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。［16.1.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝硬変の患者

代謝酵素活性の低下等により、副作用があらわれやすい。［16.1.1 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット[1]、マウス[2]、ウサギ[3]、ハムスター[4]）で催奇形作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中へ移行することがある。

9.7 小児等

9.7.1 観察を十分に行うこと。発育抑制があらわれることがある。

9.7.2 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。

9.8 高齢者

長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。［16.1.2 参照］

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3A4で代謝される。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト（男性における夜間多尿による夜間頻尿） ［2.2 参照］	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序は不明である。

＊10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。
	サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
	抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
	糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤 インスリン製剤等	糖尿病用薬、インスリン製剤等の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。
	利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
	活性型ビタミンD_3製剤 アルファカルシドール等	高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがあるので、併用する場合には、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、用量に注意すること。	機序は不明である。 本剤は尿細管でのカルシウムの再吸収阻害、骨吸収促進等により、また、活性型ビタミンD_3製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
	シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。
	エリスロマイシン	本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。
	非脱分極性筋弛緩剤 パンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物	筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明である。
＊	キノロン系抗菌剤 レボフロキサシン水和物、メシル酸ガレノキサシン水和物等	腱障害のリスクを増加させるとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異

常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 誘発感染症、感染症の増悪（頻度不明）

B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。［8.1.3、8.2、9.1.1、9.1.2、9.1.9参照］

11.1.2 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病（頻度不明）

［9.1.3参照］

11.1.3 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血（頻度不明）

［9.1.1参照］

11.1.4 膵炎（頻度不明）

11.1.5 精神変調、うつ状態、痙攣（頻度不明）

［9.1.1参照］

11.1.6 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー（頻度不明）

［9.1.4参照］

11.1.7 緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）

連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがある。［8.3、9.1.1参照］

11.1.8 血栓症（頻度不明）

［9.1.1参照］

11.1.9 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤（頻度不明）

長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。［9.1.1参照］

11.1.10 硬膜外脂肪腫（頻度不明）

11.1.11 腱断裂（頻度不明）

アキレス腱等の腱断裂があらわれることがある。

****11.2 その他の副作用**

種類＼頻度	頻度不明
過敏症	発疹
内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進、腸管嚢胞様気腫症
**循環器	血圧上昇、徐脈
呼吸器	縦隔気腫
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい、易刺激性
筋・骨格	筋肉痛、関節痛
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝
体液・電解質	浮腫、低カリウム性アルカローシス
眼	網膜障害、眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン（種痘等）を接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 プレドニゾロン静脈内投与

健康成人、慢性肝疾患患者及び慢性腎不全患者に、プレドニゾロン1mgをエタノール0.25mLで溶解し、生理食塩液30mLを加えて単回静注したときのプレドニゾロンの薬物動態パラメータを表16-1に示す[5]。［9.2.1、9.3.1参照］

表16-1 プレドニゾロン薬物動態パラメータ

対象	例数	$T_{1/2}$(hr)	MCR[注1]（L/day・m^2）
健康成人	16	2.5±0.7	75±25
慢性肝疾患患者	20	3.0±0.7	61±14
慢性腎不全患者	16	3.7±1.2[注2]	47±22[注2]

注1：metabolic clearance rate
注2：健康成人と有意差あり $p<0.01$（t検定）
（測定法：RIA）（平均値±標準偏差）

16.1.2 プレドニゾン経口投与

健康成人と高齢者にプレドニゾン※0.8mg/kgを単回経口投与したときのプレドニゾロンの薬物動態パラメータを表16-2に示す[6]（外国人データ）。［9.8参照］

※：プレドニゾンは主として肝で急速にプレドニゾロンに変換され活性型となる。

表16-2 プレドニゾロン薬物動態パラメータ

対象	例数	Cmax（μg/mL）	Tmax（hr）	CL（mL/min・kg）
健康成人	19	0.648±0.115	1.283±0.700	2.74±0.39
高齢者	12	0.735±0.089[注]	1.100±0.800	2.04±0.28[注]

注：健康成人と有意差あり $p<0.01$（t検定）
（測定法：HPLC）（平均値±標準偏差）

16.3 分布

血漿蛋白結合率：90～95%

16.4 代謝

16.4.1 代謝物

(1) 健康成人3例に^{14}C-標識プレドニゾロン30mgを経口投与したとき、尿中に排泄された総放射活性の33～42%が未変化体、12～29%が6β-水酸化体であった[7]。

(2) 強皮症患者1例に^{14}C-標識プレドニゾロン4mgを経口投与したとき、尿中に未変化体、プレドニゾン、20-ジヒドロ体、6β-水酸化体、6β-水酸化-20-ジヒドロ体の存在が確認された[8]（外国人データ）。

16.4.2 代謝酵素

プレドニゾロンの一部はC-6位が代謝され6β-水酸化体になる。その主な代謝酵素はCYP3A4である[9)、10)]。

16.4.3 初回通過効果

慢性肝疾患患者及び肝結紮患者のCmax及びTmaxは健康成人と有意な変化を認めなかった。プレドニゾロン内服時の初回通過効果は臨床上重要ではないことが示唆された[11]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人3例に^{14}C-標識プレドニゾロン30mgを経口投与したとき、7日間で総放射活性の42～75%が尿中に排泄された[7]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ステロイドは細胞質に存在する熱ショック蛋白質、抑制蛋白質と複合体を形成したステロイド受容体に結合後核内に移行し、ステロイド反応性の遺伝子を活性化させ、その薬理作用を発揮すると考えられている。また、血管内皮細胞やリンパ球等の細胞膜の障害を抑制するような膜の安定性に関与する作用や、フォスフォリパーゼA_2と呼ばれる細胞膜リン脂質からロイコトリエンやプロスタグランジンなど種々の炎症惹起物質を誘導する重要な酵素の機能を抑える作用も知られている。

炎症制御機序としては、単量体のステロイドとその受容体が複合体を形成することで、NFκBやAP-1と呼ばれるサイトカイン産生の誘導や細胞接着分子の発現等を調節している細胞内転写因子

の機能を抑制し、2量体の受容体と結合した場合は、リポコルチン等の誘導を介すると考えられている[12]。一方、免疫抑制機序は多彩である。リンパ組織からTリンパ球の遊出を抑制すると共に、その増殖や活性化に係るIL-2の産生を抑制し、更にアポトーシスを促進すること等により血中Tリンパ球数を低下させ細胞性免疫を障害する。また、好中球の遊走能及び貪食能を障害すると共に、マクロファージの貪食・殺菌能障害、TNF-α、IL-1などの炎症性サイトカイン産生抑制及びリンパ球への抗原提示能障害により液性及び細胞性免疫に影響する。更に、血中Bリンパ球数を低下させ、長期間使用時には免疫グロブリン産生量を低下させる。これら以外にも、好酸球や好塩基球、肥満細胞等にも影響する[13]。

18.2 薬理作用

プレドニゾロンは合成糖質副腎皮質ホルモンで、抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用のほか、広範囲にわたる代謝作用を有する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：プレドニゾロン
(Prednisolone)（JAN）［日局］

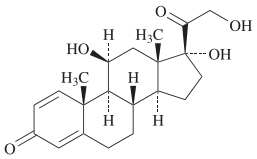
化学名：11β,17,21-Trihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione

分子式：$C_{21}H_{28}O_5$

分子量：360.44

性状：白色の結晶性の粉末である。
メタノール又はエタノール（95）にやや溶けやすく、酢酸エチルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。
結晶多形が認められる。

化学構造式：



融点：約235℃（分解）

分配係数：35.48［pH7、1-オクタノール/緩衝液］

20. 取扱い上の注意

本剤の錠剤表面に斑点が認められることがあるが、これは使用色素によるものである。

22. 包装

500錠［瓶、バラ］
100錠［10錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］

23. 主要文献

〔文献請求番号〕
1) Momma,K.et al.:Pediatr Res.1981;15:19-21〔198101672〕
2) Pinsky,L.et al.:Science.1965;147:402-403〔200401965〕
3) Walker,B.E.:Proc Soc Exp Biol Med.1967;125:1281-1284〔196700167〕
4) Shah,R.M.et al.:J Embryol Exp Morph.1976;36:101-108〔200401966〕
5) Kawai,S.et al.:J Clin Endocrinol Metab.1985;60:848-854〔198503953〕
6) Stuck,A.E.et al.:Clin Pharmacol Ther.1988;43:354-362〔198802202〕
7) 中川卓雄:J Kyoto Pref Univ Med.1972;81:145-159〔197200400〕
8) Vermeulen,A.:J Endocrinol.1959;18:278-291〔195900090〕
9) 千葉寛:治療.1994;76:2214-2220〔199401231〕
10) 宮崎達男:ステロイドホルモン（清水直容編）.東京:中外医学社;1988.p48-54
11) Bergrem,H.et al.:Scand J Gastroenterol.1983;18:273-276〔198302390〕
12) 片山一朗:アレルギー.2006;55:1279-1283〔201900450〕
13) 藤井毅:一冊できわめるステロイド診療ガイド（田中廣壽ら編）.東京:文光堂;2015.p160-164〔201900451〕

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
https://www.shionogi.co.jp/med/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

シオノギファーマ株式会社
大阪府摂津市三島2丁目5番1号

26.2 販売元

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町3丁目1番8号

Ⓡ：登録商標

＊2021年7月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
872456

副腎皮質ホルモン剤

注射用メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム

貯　　法：室温保存
有効期間：5年（40mgのみ3年）

処方箋医薬品注）

ソル・メドロール®静注用40mg
ソル・メドロール®静注用125mg
ソル・メドロール®静注用500mg
ソル・メドロール®静注用1000mg

Solu-Medrol® for Intravenous Use 40mg・125mg・500mg・1000mg

	40mg	125mg	500mg	1000mg
承認番号	22000AMX00322	22000AMX00321	22000AMX00311	22000AMX00384
販売開始	1980年9月	1980年9月	1980年2月	1980年2月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。[7.5参照]

1.2 血清クレアチニンの高値（>2.0mg/dL）を示す敗血症症候群及び感染性ショックの患者で本剤の大量投与により死亡率を増加させたとの報告がある。投与に際しては患者の選択、用法及び用量に特に留意すること[1]。[9.1.1、9.2.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者［10.1参照］

＊ 2.3 免疫抑制が生じる量の本剤を投与中の患者には生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ソル・メドロール静注用40mg	ソル・メドロール静注用125mg	ソル・メドロール静注用500mg	ソル・メドロール静注用1000mg
有効成分	1バイアル中 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（メチルプレドニゾロン相当量）			
	53.0mg（40mg）	165.7mg（125mg）	663.0mg（500mg）	1326.0mg（1000mg）
添加剤	乳糖水和物 25.0mg 無水リン酸一水素ナトリウム リン酸二水素ナトリウム一水和物 pH調節剤	— 無水リン酸一水素ナトリウム リン酸二水素ナトリウム一水和物 pH調節剤	— 無水リン酸一水素ナトリウム リン酸二水素ナトリウム一水和物 pH調節剤	— 無水リン酸一水素ナトリウム リン酸二水素ナトリウム一水和物 pH調節剤

各製剤には溶解用液が添付されている。[22.参照]

3.2 製剤の性状

販売名	ソル・メドロール静注用40mg	ソル・メドロール静注用125mg	ソル・メドロール静注用500mg	ソル・メドロール静注用1000mg
pH	7.0～8.0			
浸透圧比（生理食塩液対比）	約2	約1		
性状	白色の塊又は粉末で、添付溶解用液で溶かした注射液は、無色～微黄色澄明			

4. 効能又は効果

〈ソル・メドロール静注用40mg、125mg、500mg、1000mg〉

○急性循環不全（出血性ショック、感染性ショック）

○腎臓移植に伴う免疫反応の抑制

○受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善

○ネフローゼ症候群

○多発性硬化症の急性増悪

○治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患

〈ソル・メドロール静注用40mg、125mg〉

○気管支喘息

〈ソル・メドロール静注用40mg、125mg、500mg〉

○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

再発又は難治性の悪性リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈ネフローゼ症候群、治療抵抗性のリウマチ性疾患〉

原則として、経口副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン等）による適切な治療で十分な効果がみられない場合に使用すること。

〈気管支喘息〉

本剤の投与にあたっては、最新のガイドラインを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること[2～4]。

6. 用法及び用量

〈ソル・メドロール静注用40mg、125mg、500mg、1000mg〉

〈急性循環不全〉

出血性ショック

通常、メチルプレドニゾロンとして1回125～2000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。

感染性ショック

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1回1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1000mgを追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈腎臓移植に伴う免疫反応の抑制〉

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日40～1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善〉

受傷後8時間以内に、メチルプレドニゾロンとして30mg/kgを15分間かけて点滴静注し、その後45分間休薬し、5.4mg/kg/時間を23時間点滴静注する。

〈ネフローゼ症候群〉

・通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日500～1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。

・通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして1日30mg/kg（最大1000mg）を緩徐に静注又は点滴静注する。

〈多発性硬化症の急性増悪〉

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日500～1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。

〈治療抵抗性のリウマチ性疾患〉
・通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日500～1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。
・通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして1日30mg/kgを緩徐に静注又は点滴静注する。なお、症状や患者の反応に応じて適宜増減するが、1日1000mgを超えないこと。
〈ソル・メドロール静注用40mg、125mg〉
〈気管支喘息〉
・通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして初回量40～125mgを緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、40～80mgを4～6時間ごとに緩徐に追加投与する。
・通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして1.0～1.5mg/kgを緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、1.0～1.5mg/kgを4～6時間ごとに緩徐に追加投与する。
〈ソル・メドロール静注用40mg、125mg、500mg〉
〈再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合〉
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本剤の投与量及び投与方法はメチルプレドニゾロンとして250～500mgを1日1回5日間、緩徐に静注又は点滴静注する。これを1コースとして、3～4週ごとに繰り返す。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈急性循環不全（出血性ショック、感染性ショック）、腎臓移植に伴う免疫反応の抑制〉
7.1 投与量が250mgを超えるときには、少なくとも30分間以上かけて投与することが望ましい。[8.1参照]
〈受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善〉
7.2 受傷後8時間以内に投与を開始すること。投与に際しては、用法及び用量に記載の体重換算用量を厳守すること。
〈ネフローゼ症候群〉
7.3 本剤を投与する際は、本剤の投与回数や投与スケジュールについて、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考にすること[5,6]。
〈多発性硬化症の急性増悪〉
7.4 本剤を投与する際は、本剤の投与回数等について、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考にすること[7]。
〈再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合〉
7.5 関連文献（「抗がん剤報告書:シスプラチン（悪性リンパ腫）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。[1.1参照]

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 本剤の高用量を急速静注（500mgを超える用量を10分未満で投与）することにより、心停止、循環性虚脱、不整脈等があらわれたとの報告があるので、本剤の高用量を使用する場合にはこれらの副作用の出現に十分注意の上緩徐に投与すること。異常が認められた場合には、心臓蘇生法、輸液、昇圧剤、抗不整脈剤等の適切な救急処置を行うこと。[7.1、11.1.2参照]
8.2 本剤の投与により、誘発感染症、循環器障害、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の点に注意すること。また、投与中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行うこと。
8.2.1 感染性ショックの場合は発生初期において、直ちに投与を開始することが望ましく、用法及び用量どおり使用しても効果が認められないときは投与を中止すること。なお、副腎皮質ホルモン剤は感染症を悪化させることがあるので、本剤投与中及びショック離脱後も十分な量の抗菌剤の投与等の感染症に対する適切な処置を行うこと。
8.2.2 ショック状態の患者には、ショックが改善すれば、直ちに投与を中止すること。
8.3 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
8.3.1 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
8.3.2 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を行うこと。
8.3.3 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。
8.4 連用により眼圧亢進、緑内障、後嚢白内障を来すことがあるので、定期的に検査することが望ましい。[9.1.9、9.1.10、11.1.12参照]
〈腎臓移植に伴う免疫反応の抑制〉
8.5 副腎皮質ホルモン剤を連用することがあるので、連用中並びに連用後は以下の点に注意すること。
8.5.1 連用中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。
8.5.2 連用後に投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。
〈受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善〉
8.6 急性脊髄損傷における神経機能障害の改善の場合は、受傷後8時間以内に30mg/kgを15分かけて点滴静注するため、心電図モニターによる十分な観察を行うとともに、これらの副作用に対する適切な処置（除細動器の使用等）についてもあらかじめ考慮しておくこと。
〈強皮症〉
8.7 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 以下の患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。
(1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者
免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させるので、感染症を悪化させるおそれがある。[11.1.3参照]
(2) 腎機能低下及び慢性腎不全のある重症感染症の患者
[1.2、9.2.2、11.1.3参照]
(3) 急性心筋梗塞を起こした患者
心破裂を起こしたとの報告がある。[11.1.14参照]
9.1.2 消化性潰瘍、憩室炎、腸吻合術後初期の患者
消化管粘膜保護作用を減弱させ、また、組織の修復を阻害するので、症状を悪化させるおそれがある。[11.1.6参照]
9.1.3 糖尿病の患者
糖新生を促進させ、また、細胞のインスリンに対する感受性を低下させるので、症状を悪化させるおそれがある。[11.1.11参照]
9.1.4 感染症の患者（有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者を除く）
感染症に対する適切な処置を行うこと。免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。また、炎症反応を抑制し、徴候を隠蔽するおそれがある。[11.1.3参照]
9.1.5 結核性疾患の患者
適宜抗結核療法を併用すること。免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させ、症状を悪化又は顕性化させるおそれがある。[11.1.3参照]
9.1.6 単純疱疹性角膜炎の患者
角膜に穿孔が生じるおそれがある。[11.1.3参照]
9.1.7 骨粗鬆症の患者
骨基質の合成を阻害し、骨形成を抑制するので、症状を悪化させるおそれがある。[11.1.5参照]
9.1.8 精神病の患者
中枢神経刺激作用により、症状を悪化させるおそれがある。[11.1.10参照]

9.1.9 後嚢白内障の患者

水晶体嚢の透過性を変化させ、症状を悪化させるおそれがある。[8.4、11.1.12参照]

9.1.10 緑内障の患者

眼圧を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。[8.4、11.1.12参照]

9.1.11 高血圧症、うっ血性心不全の患者

ナトリウム貯留作用により、症状を悪化させるおそれがある。[11.1.16参照]

9.1.12 電解質異常のある患者

電解質代謝に影響を与えるので、症状を悪化させるおそれがある。

9.1.13 甲状腺機能低下のある患者

代謝が阻害され、副作用があらわれるおそれがある。

9.1.14 脂肪肝、脂肪塞栓症の患者

脂質代謝に影響を与えるので、症状を悪化させるおそれがある。

9.1.15 血栓症の患者

血液凝固促進作用により、症状を悪化させるおそれがある。[11.1.8参照]

9.1.16 重症筋無力症の患者

使用当初、一時症状を悪化させるおそれがある。

9.1.17 気管支喘息の患者

薬物、食物、添加物等に過敏な喘息患者（アスピリン喘息の既往を有する患者等）には特に注意が必要である。本剤投与により、気管支喘息患者の喘息発作を悪化させることがある。[11.1.13参照]

9.1.18 乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者

40mg製剤には、添加物として、牛の乳由来の乳糖を使用している。乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に投与すると、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、牛の乳由来の乳糖を含有しない他の製剤の使用を考慮すること。

9.1.19 潰瘍性大腸炎（切迫穿孔、膿瘍、他の化膿性感染症の疑いがある場合）の患者

炎症反応を抑制するので、これらの疑いがある場合、その徴候を隠蔽するおそれがある。

9.1.20 B型肝炎ウイルスキャリアの患者

本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。副腎皮質ホルモン剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。また、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。[11.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

ナトリウム貯留作用により、症状を悪化させるおそれがある。

9.2.2 腎機能低下及び慢性腎不全のある重症感染症の患者

[1.2、9.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝硬変の患者

代謝が阻害され、副作用があらわれるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。糖質コルチコイドを用いた動物実験で催奇形作用（口蓋裂）が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。糖質コルチコイドは乳汁中へ移行することがある。

9.7 小児等

9.7.1 観察を十分に行うこと。発育抑制があらわれることがある。

9.7.2 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。

9.7.3 治療抵抗性のリウマチ性疾患における低出生体重児、新生児、乳児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン （乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥BCGワクチン等） [2.3参照]	ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰があらわれるおそれがある。	免疫抑制が生じる量の副腎皮質ホルモン剤の投与を受けている患者
デスモプレシン酢酸塩水和物（ミニリンメルト）（男性における夜間多尿による夜間頻尿） [2.2参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	双方の血中濃度が上昇するおそれがある。また、痙攣が起こるおそれがある。 必要に応じて本剤又はシクロスポリンを減量するなど用量に注意すること。	相互に代謝が阻害される。
エリスロマイシン イトラコナゾール ミコナゾール キヌプリスチン ダルホプリスチン エストロゲン（経口避妊薬を含む） アプレピタント[8,9]	本剤の作用が増強するおそれがある。 必要に応じて本剤又はこれらの薬剤を減量するなど用量に注意すること。	これらの薬剤がCYP3A4を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。
抗凝血剤 バルナパリンナトリウム ワルファリンカリウム等	抗凝血剤の作用を増強又は減弱させるおそれがある。 必要に応じて本剤又は抗凝血剤の用量を調節すること。	本剤は血液凝固能を高め、抗凝血剤の効果に拮抗する可能性がある。 また一方、本剤の消化器系の副作用により、抗凝血剤の出血の危険性が増大する可能性がある。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム臭化物 パンクロニウム臭化物等	非脱分極性筋弛緩剤の作用を増強又は減弱させるおそれがある。 また、併用により短期間でミオパチーがあらわれ、四肢麻痺に至るおそれがある。 必要に応じて本剤又は非脱分極性筋弛緩剤の用量を調節すること。	機序不明
非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 サザピリン ジクロフェナク等	消化器系の副作用（消化性潰瘍、消化管出血等）を起こすおそれが高くなる。 必要に応じて本剤又は非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤を減量するなど用量に注意すること。	ともに消化器系の副作用を起こすおそれがある。
カリウム排泄型利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド フロセミド等	低カリウム血症があらわれるおそれがある。 必要に応じて本剤又はカリウム排泄型利尿剤を減量するなど用量に注意すること。	カリウム排泄が促進される。
ジゴキシン	ジゴキシン中毒があらわれるおそれがある。 必要に応じて本剤又はジゴキシンを減量するなど用量に注意すること。	カリウム排泄による血中カリウム値低下により、ジゴキシンの作用が増強する。
サリチル酸誘導体 サザピリン アスピリン等	サリチル酸中毒（めまい、耳鳴、悪心・嘔吐、過呼吸、高熱、意識障害等の症状）を起こすおそれがある。 必要に応じて本剤又はサリチル酸誘導体の用量を調節すること。 サリチル酸中毒があらわれた場合には、サリチル酸誘導体の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤はサリチル酸誘導体の代謝・排泄を促進すると考えられているので、本剤の急な減量又は中止により、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール等 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン[8,9]	本剤の作用が減弱するおそれがある。 必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の用量を調節すること。	これらの薬剤はCYP3A4を誘導し、本剤の代謝が促進される。
糖尿病用剤 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤 インスリン製剤等	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。 必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の用量を調節すること。	本剤の糖新生促進作用等により、血糖値を上昇させる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（0.08%）

呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシーを伴うことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 心停止（頻度不明）、**循環性虚脱**（頻度不明）、**不整脈**（頻度不明）

本剤の高用量を急速静注することにより、心停止、循環性虚脱、不整脈等があらわれたとの報告があるので、本剤の高用量を使用する場合には緩徐に投与すること。[8.1参照]

11.1.3 感染症（2.54%）

ウイルス、細菌、真菌、原虫、寄生虫等による感染症の誘発又は徴候の隠蔽、感染症の悪化等があらわれることがある。これらの感染症の発現頻度は、副腎皮質ホルモン剤を増量すると高くなるとの報告があるので、抗菌剤等による適切な処置を行うこと。[9.1.1、9.1.4-9.1.6、9.1.20参照]

11.1.4 続発性副腎皮質機能不全（頻度不明）

観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに再投与又は増量するなど適切な処置を行うこと。

11.1.5 骨粗鬆症（頻度不明）、**骨頭無菌性壊死**（0.36%）

脊椎圧迫骨折、病的骨折を起こすことがある。また、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死があらわれることがある。疼痛等の症状の観察を十分に行い、異常が認められた場合にはMRI等の検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.7参照]

11.1.6 胃腸穿孔（0.02%）、**消化管出血**（0.80%）、**消化性潰瘍**（0.02%）

便潜血のチェック等の観察を十分に行うこと。[9.1.2参照]

11.1.7 ミオパチー（頻度不明）

連用によりミオパチーがあらわれることがある。また、非脱分極性筋弛緩剤との併用又は重症筋無力症等の神経筋接合部位障害のある患者において短期間でミオパチーがあらわれ、四肢麻痺に至ったことが報告されているので、筋力低下、CKの上昇等の観察を十分に行うこと。

11.1.8 血栓症（頻度不明）

心筋梗塞、腸間膜動脈血栓症等の血栓症があらわれることがある。また、血液凝固能亢進に伴って血小板減少が生じることがある。[9.1.15参照]

11.1.9 頭蓋内圧亢進（頻度不明）、**痙攣**（頻度不明）

11.1.10 精神変調（0.06%）、**うつ状態**（0.02%）

[9.1.8参照]

11.1.11 糖尿病（3.95%）

[9.1.3参照]

11.1.12 緑内障（頻度不明）、**後嚢白内障**（0.09%）、**中心性漿液性脈絡網膜症**（頻度不明）、**多発性後極部網膜色素上皮症**（頻度不明）

連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性脈絡網膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性脈絡網膜症では限局性の網膜剝離がみられ、進行すると広範な網膜剝離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがある。[8.4、9.1.9、9.1.10参照]

11.1.13 気管支喘息（頻度不明）

喘息発作の誘発又は悪化があらわれることがある。[9.1.17参照]

11.1.14 心破裂（頻度不明）

急性心筋梗塞を起こした患者で、心破裂があらわれたとの報告がある。[9.1.1参照]

11.1.15 膵炎（0.03%）

出血性膵炎等の膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、輸液等の適切な処置を行うこと。

11.1.16 うっ血性心不全（0.02%）

異常が認められた場合には心電図等の検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.11参照]

11.1.17 食道炎（頻度不明）

11.1.18 カポジ肉腫（頻度不明）

11.1.19 腱断裂（頻度不明）

アキレス腱等の腱断裂があらわれたとの報告がある。

11.1.20 肝機能障害（1.21%）、**黄疸**（頻度不明）

AST、ALT、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
内分泌			月経異常、クッシング様症状
消化器		嘔吐、悪心	下痢、腹痛、胸やけ、腹部膨満感、食欲不振、食欲亢進
循環器	血圧降下、血圧上昇	徐脈	
精神神経系			多幸症、不眠、頭痛、めまい
筋・骨格		関節痛	筋力低下、筋肉痛
脂質・蛋白質代謝		満月様顔貌	窒素負平衡、体重増加
肝臓			脂肪肝
体液・電解質			浮腫、低カリウム性アルカローシス、カリウム低下、ナトリウム貯留
眼			網膜障害、眼球突出
血液	白血球増多		
皮膚	創傷治癒障害		紫斑、ざ瘡、発汗異常、脂肪織炎、皮膚菲薄化・脆弱化、多毛症、皮膚線条
過敏症		そう痒、発疹、紅斑	
その他		発熱	疲労感、仮性脳腫瘍、しゃっくり、易刺激性

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

副腎皮質ホルモン剤の投与により、皮膚試験の反応が抑制されることがあるので、本剤投与中に皮膚試験を実施する場合は注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、添付の溶解用液を用いて用時溶解すること。溶解した液を輸液と混合して使用する場合には、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等を使用すること。なおその際、本剤はpHの変動等により白沈を生じることがあるので、輸液等と混合する場合には注意すること。また、本剤を数種薬剤と混合して使用する場合には、特に注意する必要がある。

14.1.2 溶解後はなるべく速やかに使用すること。なお、保存を必要とする場合でも10℃以下で保存し24時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、用法及び用量にしたがって、静注又は点滴静注のみに使用すること。本剤は動脈注射、筋肉内注射、脊髄腔内注射、硬膜外注射、眼科用等に対して使用しないこと。

14.2.2 静脈内投与により、血管痛、静脈炎があらわれることがあるので、これを予防するため、注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分注意し、その注射速度はできるだけ遅くすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫抑制剤による治療を受けた腎移植患者では、腫瘍（特に悪性リンパ腫、皮膚癌）の発生率が高いとする報告がある。

15.1.2 β_2-刺激剤との併用により、低カリウム血症があらわれることがある。

15.1.3 外国において、死菌ワクチン又は不活化ワクチンの効果を減弱させるとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人に本剤をメチルプレドニゾロンとして500mg/ヒトを静脈内投与した結果、定常状態において、血漿中メチルプレドニゾロンのAUCは11.3±1.2 μg・hr/mL（平均値±標準偏差）、消失速度定数は0.33±0.02hr^{-1}（半減期：2.1hr）であった。また、本剤をメチルプレドニゾロンとして10～3000mg/ヒトの投与量の範囲において血漿中メチルプレドニゾロンのAUCは投与量に比例して増加した[10,11]（外国人データ）。

16.3 分布

ラットに^{3}H-メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムをメチルプレドニゾロンとして30mg/kg静脈内投与したとき、5分後にはほとんどの組織に放射能の分布がみられ、臓器内濃度は肝、腸で最も高く、次いで腎、副腎、血漿、心、膵、脳下垂体、肺、胃の順に高かった。投与後24時間には、各組織内濃度は速やかに減少した[12]。

損傷30分後の脊髄損傷ネコにメチルプレドニゾロンとして30mg/kgを静脈内投与したとき、損傷脊髄濃度は0.5～1時間後に最高値に達し、その後は2相性の消失を示した[13]。

ラットにおいて、胎児移行が認められた[12]。

16.4 代謝

一般にステロイド骨格の6β水酸化反応はCYP3A4により触媒され、本薬の活性本体であるメチルプレドニゾロンにおいても6β水酸化体が主要代謝物であった[14]。

16.5 排泄

ラットに^{3}H-メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムをメチルプレドニゾロンとして30mg/kg静脈内投与したとき、24時間後に尿中へ14.3%、糞中へ67.2%が排泄された。また、ラットにおいて乳汁移行が認められた[12]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈急性循環不全（出血性ショック、感染性ショック）〉

17.1.1 急性循環不全（出血性ショック、感染性ショック）患者を対象として、二重盲検比較試験を含む臨床試験を行った結果、本剤の有用性が認められた[15,16]。感染性ショック患者を対象とした二重盲検比較試験において、因果関係ありの臨床検査値異常として白血球増多が認められた[16]。

〈腎臓移植に伴う免疫反応の抑制〉

17.1.2 腎臓移植患者を対象として、比較試験を含む臨床試験を行った結果、本剤の有用性が認められた[17]。

〈受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善〉

17.1.3 急性脊髄損傷患者を対象として、比較臨床試験を行った結果、運動機能障害のみを示す患者では対照群と比較して有意差は認められなかったが、運動機能障害及び感覚機能障害を有する患者において有意な改善が認められた。因果関係ありの副作用として糖尿2例、血糖上昇3例が認められた[18]。

〈気管支喘息〉

17.1.4 気管支喘息の急性増悪患者を対象とした海外における二重盲検比較試験の文献報告を検討した結果、本剤の有用性が認められた[19～23]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

糖質コルチコイドは細胞膜を通過し、細胞内の受容体との結合を介しDNAに働き、遺伝子の転写を調節する。

18.2 抗炎症作用及び免疫抑制作用[24,25]

糖質コルチコイドは、リンパ球の数に対する作用に加え、リンパ球の免疫反応を著明に変化させ、抗炎症作用及び免疫抑制作用を示す。糖質コルチコイドにより炎症反応を誘起する重要な因子の産生が抑制され、血管活性因子及び化学走化性因子の放出が低下することで脂肪分解酵素及びタンパク質分解酵素の分泌が減少し、損傷部位への白血球の血管外遊出が減少し、最終的にフィブリン沈着が抑制される。また、糖質コルチコイドによりリンパ球が減少し、抗体産生、抗原抗体反応及び免疫複合体沈着が抑制されることで、免疫機能が抑制される。さらに、糖質コルチコイドは、炎症及び免疫系に関与するサイトカインの発現も減少させる。

18.3 抗ショック作用[26～29]

ライソゾーム膜の安定化
膜透過性亢進の抑制
心筋抑制因子（MDF）の増加抑制

18.4 抗アレルギー作用、抗体産生の抑制[25]

18.5 脊髄損傷に対する改善効果[30～34]

運動障害の改善
脊髄血流量低下の抑制
エネルギー代謝の改善
脂質過酸化の抑制

18.6 抗喘息作用[35～42]

炎症メディエーター産生抑制
血管透過性亢進抑制
炎症性サイトカイン・ケモカイン産生抑制
好酸球などの炎症細胞の気管・肺への浸潤抑制
アドレナリンβ受容体感受性低下抑制
気道における粘液分泌抑制

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
（Methylprednisolone Sodium Succinate）

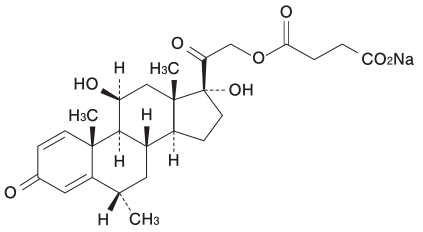
化学名：11β,17,21-trihydroxy-6α-methyl-1,4-pregnadiene-3,20-dione 21-sodium succinate

分子式：$C_{26}H_{33}NaO_8$

分子量：496.53

性状：白色の結晶性の粉末で、においはない。水、メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、クロロホルムにほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

外箱から取り出した後は、光を避けて保存すること。

22. 包装

〈ソル・メドロール静注用40mg〉
5バイアル（溶解用液　日局　注射用水　1mL添付）［3.1参照］

〈ソル・メドロール静注用125mg〉
1バイアル、5バイアル（溶解用液　日局　注射用水　2mL添付）［3.1参照］

〈ソル・メドロール静注用500mg〉
1バイアル、5バイアル（溶解用液　日局　注射用水　8mL添付）［3.1参照］

〈ソル・メドロール静注用1000mg〉
1バイアル、5バイアル（溶解用液　日局　注射用水　16mL添付）［3.1参照］

23. 主要文献

1) Bone R. C, et al. : N Engl J Med. 1987；317（11）：653-658
2) 一般社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会　監修. : 喘息予防・管理ガイドライン2012「7　薬物によるコントロール　7-2　急性増悪（発作）への対応（成人）」. 2012；140-154
3) 濱崎　雄平ほか監修. : 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012「第6章急性発作への対応」協和企画. 2011；88-109
4) 濱崎　雄平ほか監修. : 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012「第8章乳児喘息」協和企画. 2011；138-164
5) 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」. : 日本小児腎臓病学会雑誌. 2005；18（2）：170-181（他2誌：日本腎臓学会誌. 2005；47（7）：790-803、日本小児科学会雑誌. 2005；109（8）：1066-1075）
6) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班　難治性ネフローゼ症候群分科会. : 日本腎臓学会誌. 2011；53（2）：78-122
7) 多発性硬化症治療ガイドライン作成委員会. : 多発性硬化症治療ガイドライン2010 医学書院. : 18-27
8) Feldweg A. M, et al. : J Clin Rheumatol. 1999；5（3）：143-150
9) Horn J. R, et al. : Pharm Times. 2008；74（9）：37
10) 社内資料：健康成人における血漿中濃度　［L20031119041］
11) Ferry J. J, et al. : J Clin Pharmacol. 1994；34（11）：1109-1115
12) 北川　晴雄ほか. : 応用薬理. 1977；13（2）：235-247

13）Braughler J. M, et al. : J Neurosurg. 1983 ; 58（4）: 538-542
14）Waxman D. J, et al. : Arch Biochem Biophys. 1988 ; 263（2）: 424-436
15）隅田　幸男ほか. : 基礎と臨床. 1977 ; 11（1）: 239-250
16）山村　秀夫. : 医学のあゆみ. 1992 ; 163（11）: 857-871
17）田口　喜雄ほか. : 移植. 1977 ; 11（Suppl. ）: 269-274
18）大谷　清ほか. : 脊椎脊髄ジャーナル. 1994 ; 7（8）: 633-647
19）Haskell R. J, et al. : Arch Intern Med. 1983 ; 143（7）: 1324-1327
20）Fiel S. B, et al. : Am J Med. 1983 ; 75（2）: 259-262
21）Littenberg B, et al. : N Engl J Med. 1986 ; 314（3）: 150-152
22）Younger R. E, et al. : Pediatrics. 1987 ; 80（2）: 225-230
23）Tal A, et al. : Pediatrics. 1990 ; 86（3）: 350-356
24）山田　健二ほか. : 応用薬理. 1976 ; 12（6）: 849-854
25）小林　豊ほか. : 日本腎臓学会誌. 1980 ; 22（9）: 1231-1247
26）Ferguson W. W, et al. : Surg Forum. 1973 ; 24 : 64-66
27）Motsay G. J, et al. : Fed Proc. 1970 ; 29（6）: 1861-1873
28）Glenn T. M, et al. : Circ Res. 1970 ; 27（5）: 783-797
29）Bruns D. L, et al. : Surg Forum. 1960 ; 10 : 382-385
30）Braughler J. M, et al. : J Neurosurg. 1987 ; 67（1）: 102-105
31）Hall E. D, et al. : J Neurosurg. 1984 ; 61（1）: 124-130
32）Braughler J. M, et al. : J Neurosurg. 1984 ; 61（2）: 290-295
33）Hall E. D, et al. : J Neurosurg. 1982 ; 57（2）: 247-253
34）Braughler J. M. : J Neurochem. 1985 ; 44（4）: 1282-1288
35）Abraham W. M, et al. : Am Rev Respir Dis. 1988 ; 138（6）: 1565-1571
36）Richards I. M, et al. : Ann N Y Acad Sci. 1991 ; 629 : 274-287
37）Dahlen S-E, et al. : Agents Actions. 1985 ; 17（3-4）: 310-311
38）Marom Z, et al. : Am Rev Respir Dis. 1984 ; 129（1）: 62-65
39）Thorne K. J. I, et al. : Int Arch Allergy Appl Immunol. 1988 ; 85（2）: 257-259
40）Miyamasu M, et al. : J Allergy Clin Immunol. 1998 ; 101（1-1）: 75-83
41）Sauder R. A, et al. : Anesthesiology. 1993 ; 79（6）: 1278-1283
42）Peters-Golden M, et al. : Am Rev Respir Dis. 1987 ; 135（5）: 1020-1026

24．文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標
015
PAA162864

※※2014年８月改訂 12
※2011年３月改訂 11

日本標準商品分類番号
８７３９９９

免疫抑制剤

スパニジン®点滴静注用100mg

Spanidin® for I.V. Infusion 100mg

グスペリムス塩酸塩製剤

〈規制区分〉
劇薬、処方箋医薬品*
〈貯　法〉
冷所保存（15℃以下）
〈使用期限〉
３年（バイアル及び外箱に表示）

＊注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22000AMX01787
薬価収載	2008年12月
販売開始	1994年４月
再審査結果	2003年11月
国際誕生	1994年１月

【禁　忌】（次の患者には投与しないこと）
妊婦又は授乳婦
[「4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

１．組成

スパニジン点滴静注用100mgは、１バイアル中に次の成分を含有する。

有効成分・含有量	グスペリムス塩酸塩	100mg
添加物･含有量	乳糖水和物 pH調整剤	200mg

２．製剤の性状

スパニジン点滴静注用100mgは､白色の凍結乾燥注射剤である。

ｐＨ	4.5～6.0 （本剤１バイアルを注射用水５mLに溶解時）
浸透圧比	約１ （本剤１バイアルを注射用水４mLに溶解時）

（浸透圧比：生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

腎移植後の拒絶反応（促進型及び急性）の治療

【用法・用量】

本剤は、通常、成人にはグスペリムス塩酸塩として１日１回、体重１kg当たり３～５mgを注射用水、生理食塩液又は５％ブドウ糖注射液で溶解し、更に100～500mLの生理食塩液又は５％ブドウ糖注射液で希釈し、３時間かけて点滴静注する。なお、投与期間は連続７日間とするが、患者の病態に応じ連続10日間投与することもできる。

【使用上の注意】

１．**慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）

（1）骨髄抑制のある患者
[骨髄抑制を増悪させるおそれがある。]
（2）出血性素因のある患者
[出血傾向を増長させるおそれがある。]
（3）腎機能又は肝機能が著しく低下している患者
[副作用（特に血液障害、消化器症状）の発現率が高くなる。]

※２．重要な基本的注意

（1）免疫抑制療法及び腎移植患者の管理に精通している医師が使用すること。
（2）拒絶反応の確定診断後に本剤を投与すること。
（3）本剤の投与により**血液障害**が起こる場合があり、**投与開始後約２週目に最低値**となることが認められている。また、投与期間が長くなると血液障害の程度が強くなる傾向があるので、本剤の投与終了後も患者の状態を十分に観察すること。
（4）**腎機能又は肝機能が低下している患者**では副作用（特に血液障害、消化器症状）の発現率が高くなるので、減量するなど慎重に投与すること。
（5）本剤の投与にあたっては、血漿中濃度の急激な上昇に伴う呼吸抑制の発現を避けるため、**必ず３時間かけて点滴静注**すること。
（6）本剤を同一患者に再使用する場合には、**２週間以上の間隔をおき使用**すること。
（7）もし、透析を行う必要のある場合、本剤は**透析終了後**に投与すること。
（8）免疫抑制療法は、**二次的感染症**（サイトメガロウイルス等）に対して感受性を高める可能性がある。もし、二次的感染が生じた場合には適切な治療を行うこと。
（9）免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

３．副作用

〈概 要〉

総症例983例（承認時270例、使用成績調査713例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は68.7％であり、主なものは、血小板減少40.7％、白血球減少39.3％、ヘモグロビン減少18.8％、赤血球減少17.6％、ヘマトクリット減少14.6％、顔面潮紅5.0％、顔面のしびれ感4.7％、ALT（GPT）上昇3.8％等であった。〔再審査終了時〕

※（1）重大な副作用

1）**血液障害**：汎血球減少、白血球減少、血小板減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行い、必要に応じて輸血等の適切な処置を行うこと。
2）**呼吸抑制**：呼吸抑制があらわれることがある。呼吸抑制が発現した場合には、直ちに酸素吸入を行い、透析にて本剤を除去すること。

3）**進行性多巣性白質脳症（PML）**：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4）**BKウイルス腎症**：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5）**感染症**：免疫抑制剤を投与された患者において、肺炎、敗血症があらわれることがある。また、免疫抑制剤を投与されたB型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

	1％以上	1％未満
精神神経系	しびれ感（顔面、口唇周囲、手足等）、頭痛・頭重	
消化器	悪心・嘔気、食欲不振	嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹部膨満感
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇	γ-GTP上昇
その他	顔面潮紅、ほてり、倦怠感、総蛋白減少、トリグリセライド上昇	総コレステロール減少、尿糖、電解質異常（カリウム異常、ナトリウム異常等）

4．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
［動物実験（ラット、ウサギ）において、胎仔又は出生仔の発育遅延、胎生期死亡等が認められている。］

（2）授乳中の婦人には投与しないこと。
［動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。］

5．小児等への投与

小児に対する安全性は確立されていない（使用経験が少ない）。

6．適用上の注意

調製時：

（1）他の製剤と混注しないこと。

（2）本剤は注射用水、生理食塩液又は5％ブドウ糖注射液に用時溶解すること。

7．その他の注意

免疫抑制剤による治療を受けた腎移植患者では、腫瘍（特に悪性リンパ腫、皮膚癌）の発生率が高いとする報告がある。

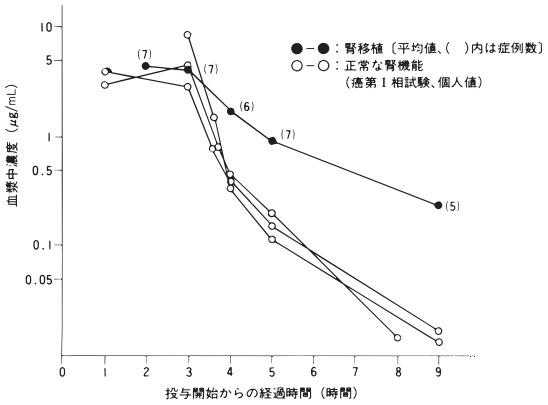
【薬物動態】

〈血中濃度〉

（1）本剤を20～500mg/㎡/日で、5日間静脈内反復投与したときの最高血漿中濃度（Cmax）は投与量に依存して増大し、20～400mg/㎡/日の範囲で線形性を示した。

（2）腎移植患者における本剤の血漿からの消失半減期は、癌患者におけるそれよりも長くなる傾向が認められた。

本剤180mg/m²/日（約4.5mg/kg/日）を静脈内投与したときの血漿中濃度の比較（3時間持続投与）



【臨床成績】[1～4)]

臨床試験における有効率は75.3％（122/162）であった。

【薬効薬理】[5～7)]

1．免疫抑制作用

（1）本剤はラット同種皮膚移植において、移植片の生着日数を有意に延長させ、急性拒絶反応の治療効果を示した。

（2）本剤は、イヌ同種腎移植における進行中の急性拒絶反応に対し、治療効果を示した。

2．作用機序[8～12)]

本剤は細胞傷害性Tリンパ球の前駆細胞から細胞傷害性Tリンパ球への成熟及び細胞傷害性Tリンパ球の増殖を抑制することによって拒絶反応の進行を妨げるとともに、活性化Bリンパ球の増殖又は分化を抑制することによって抗体産生を抑制する。また本剤はリンフォカイン産生の抑制作用、抗炎症作用などを有さないことから、シクロスポリンやステロイドの作用機序とは異なる。リンパ球の増殖阻害という点ではアザチオプリンやミゾリビンと類似するが、本剤は核酸合成の阻害作用や殺細胞作用を持たない点でこれらの薬剤とは異なる。

【有効成分に関する理化学的知見】

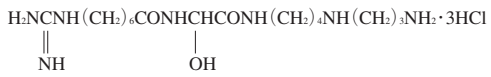
一般名：グスペリムス塩酸塩(Gusperimus Hydrochloride)

化学名：(±)-1-amino-19-guanidino-11-hydroxy- 4,9,12-triazanonadecane-10,13-dione trihydrochloride

分子式：$C_{17}H_{37}N_7O_3$・3 HCl

分子量：496.90

構造式：



性　状：グスペリムス塩酸塩は、白色の結晶性の粉末である。水又はギ酸に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（95）に溶けにくく、酢酸（100）、アセトン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包　装】

1バイアル

※※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1）雨宮 浩他：基礎と臨床, 25, 3491（1991）
2）雨宮 浩他：基礎と臨床, 25, 3501（1991）
3）雨宮 浩他：移植, 26, 604（1991）
4）雨宮 浩他：移植, 26, 615（1991）
5）Nemoto K., et al.：Ag. Action, 36, 306（1992）
6）雨宮 浩他：基礎と臨床, 25, 2119（1991）
7）Itoh J.,et al.：J. Antibiot., 41, 1503（1988）
8）Nemoto K.,et al.：J. Antibiot., 40, 1062（1987）
9）Nishimura K.,et al.：Immunol., 68, 66（1989）
10）Fujii H.,et al.：J. Antibiot., 42, 788（1989）
11）Fujii H.,et al.：Int. J. Immunopharmac., 14, 731（1992）
12）Fujii H.,et al.：J. Antibiot., 43, 213（1990）

〈文献請求先〉

日本化薬株式会社 医薬事業本部
営業本部　医薬品情報センター
（住所）〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
（TEL）0120-505-282（フリーダイヤル）

® 登録商標

※※製造販売元 日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

リツキサン点滴静注 100mg
リツキサン点滴静注 500mg
（リツキシマブ（遺伝子組換え））

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

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
ABMR	antibody-mediated rejection	抗体関連型拒絶反応
CD20	cluster of differentiation 20	（ヒト白血球分化抗原及びその抗原を認識するモノクローナル抗体の国際的分類法）
CI	confidence interval	信頼区間
DSA	Donor-specific antibody	抗ドナー特異的抗体
HLA	Human Leukocyte Antigen	ヒト白血球抗原
IVIG	Intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン大量静注療法
TEN	toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
TSE	transmissible spongiform encephalopathy	伝達性海綿状脳症

目次

1.8　添付文書（案）　4
1.8.1　効能又は効果、用法及び用量の設定の根拠　5
1.8.1.1　効能又は効果及びその設定理由　5
1.8.1.2　用法及び用量及びその設定理由　10
1.8.2　その他の使用上の注意（案）及びその設定理由　21
1.8.3　参考文献　38

1.8　添付文書（案）

資料番号 1.8-02：添付文書（案）を参照。

1.8.1　効能又は効果、用法及び用量の設定の根拠

リツキシマブ（遺伝子組換え）（開発コード：IDEC-C2B8、以下、本薬）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、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治療　腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」に関する効能又は効果、用法及び用量の案は、本一変申請の評価資料である、国内で実施された「抗ドナー抗体陽性・抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者に対する術前脱感作における IDEC-C2B8 の有用性を確認する臨床第 III 相試験／生体腎移植患者に対して移植 28～7 日前から FK506／FK506E（MR4）を投与した場合の有効性、安全性及び薬物動態を確認する臨床第 III 相試験（実施計画書番号：IDEC-C2B8-T2）（以下、IDEC-C2B8-T2 試験）」及び「腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対する IDEC-C2B8 の有用性を検討する臨床第 III 相試験（実施計画書番号：IDEC-C2B8-T3）（以下、IDEC-C2B8-T3 試験）」の結果、また、本一変申請の参考資料である「臓器移植における抗体関連拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究（jRCTs031180264、以下、特定臨床研究）」、抗体関連型拒絶反応（antibody-mediated rejection、以下、ABMR）の抑制及び ABMR の治療に関する国内使用実態調査結果、並びに本薬を使用した国内外の論文を基に設定した。

1.8.1.1　効能又は効果及びその設定理由

本申請における本薬の ABMR の抑制及び ABMR の治療に関する効能又は効果を以下のとおり設定した。

4. 効能又は効果
- ○ CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
- ○ CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
- ○ 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
- ○ 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
- ○ 既存治療で効果不十分なループス腎炎
- ○ 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）
- ○ 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
- ○ 全身性強皮症
- ○ 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
- ○ 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
- ○ 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
- ○ 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：今回の変更箇所）

1.8.1.1.1　ABMR の抑制の効能又は効果の設定根拠

本薬は、「下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制　腎移植、肝移植」を効能又は効果として、2016 年 2 月 29 日に承認されていたが、臓器移植医療にお

いて、ドナー特異的抗体（donor specific antibody、以下、DSA）、ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen、以下、HLA）に対する抗 HLA 抗体陽性患者における術前脱感作での本薬使用可能性及び開発要望の高まりをうけ、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「抗ドナー抗体陽性腎移植の術前脱感作治療」の開発要望が提出され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構と[redacted]相談（受付番号：#[redacted]、1.13.2-1 参照）を実施し、2018 年 3 月 30 日付厚生労働省医政局研究開発振興課長及び厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（医政研発 0330 第 1 号、薬生薬審発 0330 第 1 号）による開発要請に基づき開発を開始した。

2018 年 10 月より DSA 陽性･抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした IDEC-C2B8-T2 試験（5.3.5.2-1-T2 参照）を開始した。また、IDEC-C2B8-T2 試験の開始に先立ち、日本国内において DSA 陽性時の ABMR の抑制を目的として、移植前の脱感作における本薬の使用実態を調査した。さらに、アカデミアによる、医師主導の前方視的な特定臨床研究が実施された。なお、本申請において、IDEC-C2B8-T2 試験の結果は評価資料、使用実態調査及び特定臨床研究の結果は参考資料として提出している。

IDEC-C2B8-T2 試験では、主要評価項目である「既報 [1]の腎生着率を更新して得られた移植 24 週後（day 168）時点の腎生着率」において最大解析対象集団（full analysis set、以下、FAS）、本治験の移植 24 週時点の腎生着率（22 例/24 例、91.7%、95% 信頼区間（以下、CI）：73.0%; 99.0%）を用いて既報の腎生着率を更新して得られた移植 24 週後（day 168）時点の腎生着率の最頻値が 90.8%（95%信用区間：81.3%; 95.6%）であり、移植 24 週後時点の腎生着率の真値が 74.9%を下回る確率は 0.1%であったことから、本薬の有用性が確認され、また、忍容性も確認されている。

使用実態調査は、日本国内の DSA・抗 HLA 抗体陽性の移植患者における術前脱感作の実施状況及び本薬の使用実態を把握するため実施した。臓器移植を実施している医療機関の ABMR の抑制を目的とした脱感作のプロトコル、また、脱感作を実施した実績と本薬の使用実態の把握を目的とした一次調査 [2]を実施し、脱感作において本薬が投与された患者を認めた場合には、治験を実施する腎移植を除き、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 [3]と小腸移植 [4]について調査結果がまとめられた。一次調査の結果 [2]、DSA 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（成人患者に対する使用が 74 診療科、小児患者に対する使用が 4 診療科）、肝移植が 15 診療科（成人患者に対する使用が 14 診療科、小児患者に対する使用が 2 診療科）、小腸移植が 1 診療科（成人患者に対する使用が 1 診療科）であった。肝移植の二次調査結果 [3]では、移植前に DSA を認めた成人患者 45 例、小児患者 2 例に対して、ABMR の抑制を目的に本薬 287±159 mg を免疫抑制剤等と併用して投与し、ABMR が 13%で認められ、1 ヵ月後、3 ヵ月後及び 12 ヵ月後の累積 ABMR 発現率が 11%、13%及び 13%、成人患者 45 例における 1 年後、3 年後及び 5 年後の生着率が 85%、83%及び 83%であり、1 年後、3 年後、5 年後の生存率が 81%、77%及び 74%であった。小児患者の 2 例で廃絶、死亡は認めなかった。また、忍容性も認められた。小腸移植の二次調査結果 [4]では、脱感作として、移植の 10 日前と移植 2 日後に本薬 500 mg/回を 2 回、免疫抑制剤等と併用して投与し、移植後早期のグラフト病理所見で急性 ABMR、急性の T 細胞関連型拒絶反応（T cell-mediated rejection、以下、TCMR）のいずれを疑う所見を認めず、その後、DSA を認めず、約 2 年間は拒絶反応を認めなかった。しかし、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したが（生着期間 2919 日）、病理診断で ABMR の所見を認めなかったこと、本薬に関連した有害事象を認めなかったことが報告されている。

特定臨床研究 [5] では、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における DSA 陽性、抗 HLA 抗体陽性患者を対象として、肝移植、心移植、膵腎同時移植の患者 9 例が登録され、本薬 375 mg/m^2、500 mg/回を 1 回又は本薬 500 mg/回と 150 mg/回を 2 回、免疫抑制剤等と

併用して投与する脱感作療法を実施した場合、移植を実施せず評価不能の 1 例と移植待機中のため移植を実施しなかった 1 例を除く 7 例（77.8%）で、移植後の 6 ヵ月間に ABMR を認めなかった。また、移植待機中のため移植を実施しなかった 1 例では、抗 HLA 抗体の低下を認めたことが報告され、忍容性も確認された。

腎移植を除く、肝移植[6)7)8)9)10)11)]、心移植[12)13)14)15)16)]、肺移植[17)18)]、膵移植[19)20)]及び小腸移植[21)22)]に関する国内外からの報告があり、ABMR の抑制に対して本薬が使用され、有効性及び忍容性が確認されている。

ABO 血液型不適合の心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植について、以下の報告が確認されている。

心移植について、離乳前（主に 2 歳ごろまで）は抗 A 抗 B 抗体が体内で産生されていないため、ABO 血液型不適合移植が安全に実施でき[23)]、また、小児の ABO 血液型不適合心移植におけるシステマティックレビューでは、年上の患者又は感作歴を有する ABO 血液型不適合心臓移植例に対して、移植前に抗 CD20 モノクローナル抗体等を投与することが報告されている[24)]。海外からの報告では、5 歳のレシピエントに対する ABO 血液型不適合心臓移植において、移植 7 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与し移植が実施されたことが報告されている[25)]。

肺移植について、海外からの報告で、造血幹細胞移植後の脳死下ドナーからの ABO 血液型不適合肺移植に対して、脱感作として本薬 500mg/body（330 mg/m^2）を移植当日、移植 1 日後及び移植 7 日後に 3 回投与し移植が実施された報告[26)]、本薬 11mg/kg を移植 3 日後及び移植 11 日後に 2 回投与し移植が実施されたことが報告されている[27)]。また、国内において、ABO 血液型不適合生体肺移植が実施され、本薬を移植 3 週間前に投与し、移植が成功し、経過が良好であったことが報告されている[28)]。

膵移植では、日本からの報告で、2004 年から 2011 年までに ABO 血液型不適合膵腎同時移植が 6 例に対して実施され、術前脱感作として、移植 14 日前に本薬 200mg/body が 1 回投与され移植が実施されたこと[29)]、海外からの報告として、脳死ドナーからの膵腎同時移植例に対して、本薬 375 mg/m^2 を移植当日及び移植 7 日後に 2 回投与し移植が実施されたことが報告されている[30)]。

小腸移植では、2014 年の United Network for Organ Sharing （UNOS）の調査結果において、2441 例の小腸移植（脳死下：2400 例、生体：41 例）のうち ABO 血液型不適合小腸移植は 4 例に実施されおり[31)]、海外からの報告として、親子間の生体移植例で、16 歳のレシピエントでの移植において本薬 375 mg/m^2 が移植 20 日前に 1 回投与され移植が実施された報告[32)]、17 歳のレシピエントの移植では、投与量は不明であるが、本薬を移植 18 日前に 1 回投与され、移植が実施されたことが報告されている[33)]。

以上より、ABO 血液型不適合移植の患者、DSA 又は抗 HLA 抗体陽性の患者において、抗体の種類や移植臓器にかかわらず、ABMR の抑制のため、移植前の脱感作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。また、抗 non-HLA 抗体陽性が考慮される可能性も考えられる。さらに、成人患者又は小児患者を問わず ABMR 抑制において本薬が投与されることから、効能又は効果を「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」と設定した。

1.8.1.1.2　ABMR の治療の効能又は効果の設定根拠

本薬は、「下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制　腎移植、肝移植」を効能又は効果として、2016 年 2 月 29 日に承認されていたが、移植時の ABMR 治療における本薬の使用可能性及び開発要望の高まりをうけ、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「ドナー抗体関連型拒絶反応

の治療」の開発要望が提出され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構と[redacted]相談（受付番号：#[redacted]、1.13.2-1 参照）を実施し、2018 年 3 月 30 日付厚生労働省医政局研究開発振興課長及び厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（医政研発 0330 第 1 号、薬生薬審発 0330 第 1 号）による開発要請に基づき開発を開始した。

腎移植後に ABMR を発現した腎移植患者を対象とした IDEC-C2B8-T3 試験（5.3.5.2-1-T3 参照）は、2018 年 10 月より開始した。また、IDEC-C2B8-T3 試験の開始に先立ち、日本国内において ABMR 治療を目的とした本薬の使用実態調査を実施し、さらに、アカデミアによる特定臨床研究が実施された。なお、本申請において、IDEC-C2B8-T3 試験の結果は評価資料、使用実態調査及び特定臨床研究の結果は参考資料として提出している。

IDEC-C2B8-T3 試験では、主要評価項目を「初回本薬投与開始日（day 1）から 1 ヵ月後（day 29）時点の ABMR に対する本薬の有効性」として、有効性の達成基準を「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が 50%以上」と設定した。FAS における主要評価項目の結果は、76.0%（19/25 例）であり、有効性の達成基準を上回ったことから本薬の有効性が確認され、また、忍容性も確認されている。

使用実態調査は、日本国内の ABMR 治療における本薬の使用実態を把握するため実施した。臓器移植を実施している医療機関における ABMR 治療のプロトコル、ABMR 治療及び本薬が投与された実績の把握を目的として一次調査 [34]を実施し、ABMR 治療において本薬が投与された患者を認めた場合には、治験を実施する腎移植を除き、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 [35]、心移植 [36]、肺移植 [37]、膵移植 [38]と小腸移植 [4]について調査結果がまとめられた。一次調査の結果 [34]、ABMR 治療で本薬が投与された施設は、腎移植が 63 診療科（成人患者に対する使用が 62 診療科、小児患者に対する使用が 30 診療科）、肝移植が 8 診療科（成人患者に対する使用が 4 診療科、小児患者に対する使用が 5 診療科）、心移植が 3 診療科（成人患者に対する使用が 3 診療科）、肺移植が 3 診療科成人患者に対する使用が 3 診療科、小児患者に対する使用が 2 診療科）、膵移植が 3 診療科（成人患者に対する使用が 3 診療科）、小腸移植が 1 診療科（成人患者に対する使用が 1 診療科）であった。二次調査の結果について、肝移植 [35]では、移植後に ABMR（疑いを含む）と診断された成人患者 8 例に本薬 50mg/m^2、125mg/m^2、323mg/m^2 を 1 回、又は 132mg/m^2 を 2 回投与し、小児患者 5 例に本薬 50mg/m^2 又は 200mg/m^2 を 1 回又は 2 回を免疫抑制剤等と併用して投与した場合、成人 4 例と小児 2 例で ABMR の改善を認めた。心移植 [36]では、移植後に ABMR（疑いを含む）と診断された成人患者 3 例の 4 件の ABMR（疑いを含む）に、本薬 372mg/m^2 を 1 回、368mg/m^2 又は 383mg/m^2 を 2 回投与し、小児患者 1 例の 1 件の ABMR に 375mg/m^2 を 1 回、免疫抑制剤等と併用して投与した場合、4 例の 5 件の ABMR で改善を認めた。肺移植 [37]では、移植後に ABMR（疑いを含む）と診断された成人患者 13 例の 14 件の ABMR に、本薬 348mg/m^2 から 377mg/m^2 を 1 回又は 2 回投与し、小児患者 1 例の 1 件の ABMR に 375mg/m^2 を 1 回、免疫抑制剤等と併用して投与した場合、9 件で ABMR の回復又は軽快を認めた。膵移植 [38]では、移植後に ABMR（疑いを含む）と診断された成人患者 4 例に本薬 50mg/m^2 又は 200mg/回を 1 回、免疫抑制剤等と併用して投与した場合、1 例で生着を認めたが徐々に耐糖能が悪化し、3 例で廃絶を認めた。小腸移植 [4]では、成人患者 1 例の ABMR に対して、通常 375mg/m^2 投与であるところ、体格を考慮して本薬 200mg/回を投与し、投与回数は安全性を考慮し 1 回投与とされたが慢性拒絶反応の進行に伴いグラフトが摘出されたことが報告されている。

特定臨床研究 [5]では、肝移植、心移植、肺移植の患者 5 例が登録され、本薬 375mg/m^2、600mg/回又は 660mg/回を 1 回、免疫抑制剤等と併用して投与した場合、移植後の 6 ヵ月間において、抗体の陰性化と臨床所見の改善を認めたが患者が 1 例（20%）、抗体の増加と臨

床症状の悪化を認めなかった患者が3例（60%）、短期的に臨床所見の改善を認めたが、ABMRが再発した患者が1例（20%）であった。

腎移植を除く、肝移植[39) 40) 41) 42)]、心移植[42) 43) 44) 45) 46) 47) 48) 49) 50) 51) 52) 53) 54) 55) 56) 57) 58) 59)]、肺移植[60) 61) 62) 63) 64) 65) 66) 67) 68) 69) 70)]、膵移植[71)]及び小腸移植[72) 73)]に関する国内外からの報告があり、ABMRの抑制に対して本薬が使用され、有効性及び忍容性が確認されている。

以上より、ABO血液型不適合移植の患者、DSA又は抗HLA抗体陽性の患者において、抗体の種類や移植臓器にかかわらず、ABMRが発現した際の治療において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。また、抗non-HLA抗体とABMR発現が考慮される可能性も考えられる。さらに、成人患者又は小児患者を問わずABMR治療において本薬が投与されることを考慮し、効能又は効果を「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」と設定した。

1.8.1.2　用法及び用量及びその設定理由

本申請における本薬の ABMR の抑制及び ABMR の治療に関する用法及び用量を以下のとおり設定した。

6. 用法及び用量
〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/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 375mg/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。
〈慢性リンパ性白血病〉
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 375mg/m^2、2 回目以降は 1 回量 500mg/m^2 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 B 細胞性リンパ増殖性疾患〉
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/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。
〈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、全身性強皮症〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^2 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〉
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^2 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〉
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^2 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 500mg までとする。
〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 1,000mg/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の再発予防〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^2 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 1,000mg/body（固定用量）を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。
〈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 375mg/m^2 を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。
〈イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250mg/m^2 を 1 回、点滴静注する。
〈効能共通〉
本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 1～4mg/mL に希釈調製し使用する。

（下線部：今回の変更箇所）

1.8.1.2.1　腎移植の抗体関連型拒絶反応の抑制における用法及び用量の設定理由

本薬は、「下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制　腎移植、肝移植」を効能又は効果として、「通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^2 を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。」を用法及び用量として、2016 年 2 月 29 日に承認されており、用法及び用量に関連する注意として、「ABO 血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術 2 週間前及び 1 日前に 2 回点滴静注する。」が示されていた。

DSA・抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした ABMR の抑制に関する IDEC-C2B8-T2 試験（5.3.5.2-1-T2 参照）の用法及び用量は、既承認の腎移植における ABO 血液型不適合移植における ABMR の抑制の用法及び用量、並びに使用実態調査の結果[2)] を基に検討し、[redacted]年（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日に実施した[redacted]相談（[redacted]（受付番号：#[redacted]、1.13.2-1 参照）を経て、「移植 14 日前及び移植 1 日前に投与する（移植日を day 0 として、day -14 及び day -1 に投与する）。なお、被験者の状態により投与回数を 2 回から 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する。本剤投与日に血漿交換を実施する場合は、血漿交換実施後に本剤を投与する。」として治験を実施した。主要評価項目である「既報[1)]の腎生着率を更新して得られた移植 24 週後（day 168）時点の腎生着率」について、FAS における本治験の移植 24 週時点の腎生着率（22 例/24 例、91.7%、95% CI : 73.0%; 99.0%）を用いて既報の腎生着率を更新して得られた移植 24 週後（day 168）時点の腎生着率の最頻値が 90.8%（95%信用区間：81.3%; 95.6%）であり、移植 24 週後時点の腎生着率の真値が 74.9%を下回る確率は 0.1%であったことから、IDEC-C2B8 の有用性が確認され、また、忍容性も確認されている。

使用実態調査[2)]の結果では、DSA 陽性の腎移植における移植前の脱感作プロトコルとして、本薬の用法及び用量は、100mg/回から 200mg/回を 1 回から 2 回（総投与量が 100mg から 200mg）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 日より前に 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い状況にあった（表 1.8.1.2.1-1、表 1.8.1.2.1-2）。

表 1.8.1.2.1-1　DSA 陽性例に対する脱感作時の本薬投与（腎臓、成人）

1 回投与							
投与量	総投与量[*1]		用量		診療科数		
	100mg		100mg/回		2		
	150mg		100mg/m^2		2		
	200～100mg		200～100mg/回		1		
	200mg		200mg/回		32		
	225mg		150mg/m^2		1		
	300mg		200mg/m^2		2		
	500mg		500mg/回		2		
投与時期	1～6 日前	7 日前	8～13 日前	14 日前	15～30 日前	31 日以前	その他
診療科数	9	9	2	17	1	0	4
2 回投与							
投与量	総投与量[*1]		用量		診療科数		
	200mg		100mg/回		14		
	300mg		100mg/m^2		1		
	300mg		200mg/回、100mg/回		2		
	400mg		200mg/回		8		
	450mg		150mg/m^2		1		
	600mg		500mg/回、100mg/回		1		
	700mg		200mg/回、500mg/回		1		
	400～200mg		200～100mg/回		1		
	700～400mg		500～200mg/回、200mg/回		1		
投与時期							
1 回目投与	1～6 日前	7 日前	8～13 日前	14 日前	15～30 日前	31 日以前	その他
診療科数	1	0	4	19	5	1	0
2 回目投与	1 日前		2 日前		7 日前		14 日前
診療科数	23		3		2		2

*1 用量が体表面積換算の場合は、1.5m^2 として算出。

表 1.8.1.2.1-2　DSA 陽性例に対する脱感作時の本薬投与（腎臓、小児）

腎臓 総投与量[*1]	用量	投与回数	診療科数	成人と同一[*2] （診療科数）	投与日 （移植前）
150mg	100mg/m^2	1	1	1	14 日前
200mg	200mg/回	1	4	4	14 日前：2 診療科 7 日前：1 診療科 7 から 3 日前：1 診療科
563mg	375mg/m^2	1	1	0	14 日前
200mg	100mg/回	2	1	0	14 日前と 7 日前
400mg	200mg/回	2	1	0	10 日前と 1 日前
肝臓 総投与量[*1]	用量	投与回数	診療科数	成人と同一 （診療科数）	投与日 （移植前）
300mg	200mg/m^2	1	1	1	14 日前
500mg	500mg/回	1	1	1	21 日前
563mg	375mg/m^2	1	1	1	21 日前

*1 用量が体表面積換算の場合は、1.5m^2 として算出。
*2 成人の脱感作プロトコルと同一であることを示す。

使用実態調査の結果に基づき、IDEC-C2B8-T2 試験へ参加予定の医療機関の医師に、本薬の用法及び用量の設定理由及び既承認の 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「375mg/m^2」の使用可能性について確認した。また、「375mg/m^2」より少ない用量で設定されている理由を確認し、B 細胞の枯渇状況を確認したうえでの設定、並びに、適応外使用であることから費用面を考慮した用量設定であることが示さ、一方で、患者の体格、B 細胞が低下しない又は低下しないことが予測される患者、効果不十分と考えられる患者に対しては「375mg/m^2」が考慮されることも示された。そのうえで、治験参加予定の医療機関において、本薬の用量を「375mg/m^2」として治験の実施が可能であることを確認し、IDEC-C2B8-T2 試験における本薬の用量とした。また、医師と協議のうえ、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）や脱感作療法の内容（本薬投与のタイミングと血漿交換の実施時期）も考慮し、投与回数については、患者の状態に合わせて 1 回投与を可能とし、「被験者の状態により投与回数を 2 回から 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する」と設定した。IDEC-C2B8-T2 試験では、ABMR の抑制に対する本薬の有効性が認められ、忍容性が確認されている。

また、ABMR の抑制に対する本薬の用法及び用量について、DSA・抗 HLA 抗体陽性腎移植における術前脱感作の対象患者は、生体移植のみならず、脳死又は心停止ドナーからの移植も想定され、脳死又は心停止ドナーからの移植では生体移植で実施される計画的な移植が実施できない可能性も考慮し、本薬の 1 回目投与の時期を「移植術 2 週間以上前」と設定した。さらに、腎移植患者においては、移植前に透析が実施されている場合や移植前の抗体除去のために血漿交換が実施される場合もあることから、本薬の投与により、末梢血 B 細胞数は急速に低下する傾向にあると考えられるが、透析や血漿交換により本薬が除去される可能性もあるため、本薬の第 1 回目投与後一定期間（2 週間以上）の間隔を空け、また、移植直前に B 細胞数を十分に低下させ、臓器移植直後の抗体産生を抑制するため、第 2 回目の本薬投与を移植 1 日前と設定した。

以上より、腎移植時の ABMR 抑制において、ABO 血液型不適合移植及び DSA 又は抗 HLA 抗体陽性の腎移植患者、あるいは、抗 non-HLA 抗体陽性の腎移植患者が本薬の投与対象となり、抗体の種類にかかわらず、ABMR の抑制を目的とした移植前の脱感作は有効である

と考えられる。既承認の用法及び用量、IDEC-C2B8-T2 試験結果、使用実態調査[2)]の結果、並びに、腎移植時の ABMR 抑制に対して想定される本薬の使用法、成人患者又は小児患者を問わず ABMR 抑制において本薬が投与されることを考慮し、用法及び用量を「通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^2 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、用法及び用量に関連する注意において、投与時期及び投与回数を明記し、以下を設定した。

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。
・腎移植の場合は、移植術 2 週間以上前及び 1 日前に 2 回点滴静注する。

1.8.1.2.2　肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の抗体関連型拒絶反応の抑制における用法及び用量の設定理由

本薬は、「下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制　腎移植、肝移植」を効能又は効果として、「通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^2 を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。」を用法及び用量として、2016 年 2 月 29 日に承認されており、用法及び用量に関連する注意として、ABO 血液型不適合肝移植時の脱感作について、「ABO 血液型不適合肝移植の場合は、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。」が示されていた。

特定臨床研究[5)]では、本薬の投与方法を「抗 CD20 抗体（375mg/m^2）を原則 1 回、静脈内点滴投与する（投与のタイミング：原則移植 2 週間以上前に投与する）。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。」とし、心移植 1 例、肝移植 4 例、膵移植 4 例の 9 例が登録され、375mg/m^2 の 1 回投与が 5 例、500mg/回の 1 回投与が 3 例、500mg/回と 150mg/回の計 2 回投与が 1 例であり、本薬の有効性及び忍容性が確認されている。

使用実態調査[2)]で報告された脱感作プロトコルにおける本薬の用法及び用量は、肝移植では、本薬 1 回投与の場合、200mg/m^2 を移植 14 日前に投与が 1 診療科、500mg/回で移植 21 日前投与が 3 診療科、移植 21 日前から移植当日に投与が 1 診療科、375mg/m^2 で移植 21 日前投与が 2 診療科、14 日前投与が 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、375mg/m^2 を移植 14 日前と 7 日前投与が 1 診療科、580mg/回を移植 2 日前と 1 日前投与が 1 診療科であった。膵移植では、200mg/m^2 を移植当日に投与、小腸では移植 10 日前に 500mg/回および移植 2 日後に 500mg を投与、肺移植では移植終了後循環動態の安定を待って 375mg/m^2 の投与であった。

使用実態調査の二次調査（個別症例の有効性及び安全性の確認）において、肝移植[3)]では、成人患者 45 例、小児患 2 例に関して報告があり、移植前に DSA が確認された 43 例で移植前に本薬が投与され、本薬投与から移植日までの中央値が 14 日（範囲 0 から 85 日）、4 例で移植後に DSA が確認され、移植日から本薬投与までの中央値が 1 日（範囲 0 から 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、本薬の累積投与量が 287±159mg（中央値 319 mg/m^2（範囲 50 から 916 mg/m^2））、本薬の投与量は、500mg/回が 20 例（7 施設）、300mg/回が 16 例（4 施設）、375mg/m^2 が 5 例（2 施設）、50mg/m^2 が 5 例（1 施設）、100mg/m^2 が 1 例（1 施設）であり、本薬の有効性及び忍容性が報告されている。小腸移植[4)]では、脱感作として、移植の 10 日前と移植 2 日後に本薬 500mg/回を 2 回投与し、移植後早期のグラフト病理所見で急性 ABMR、急性 TCMR のいずれを疑う所見を認めなかった。その後、DSA を認めず、約 2 年間は拒絶反応を認めなかった。しかし、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した（生着期間 2919 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ことが報告されている。

なお、ABMR の抑制に対して本薬が使用されている海外からの報告において、本薬の用法及び用量が報告されており、多くの場合に 375mg/m^2 であった。投与回数及び投与時期にバラつきが認められるが、日本における本薬の用法及び用量と大きく異なるものではなく、海外においても、本申請で設定している用法及び用量が使用されていると考える（表 1.8.1.2.2-1）。

表 1.8.1.2.2-1　ABMR 抑制に対し本薬が使用されている海外文献での用法及び用量

移植臓器	報告国	報告種類	用法及び用量
肝移植	韓国	後方視的試験 [7]	375mg/m^2、1 回、移植 3 週間前
	アメリカ	後方視的試験 [8]	150mg/m^2、1 回、移植 3 日後
	台湾	症例報告 [11]	375mg/m^2、1 回、移植 21 日前、150mg/m^2、1 回、移植 1 日後
心移植	アメリカ	症例報告 [12]	375mg/m^2、2 回、Day 53/72 に投与、Day108 に移植
	アメリカ	症例報告 [13]	375mg/m^2、1 回、移植前（投与時期は不明）
	アメリカ	後方視的試験 [14]	375mg/m^2、1 回、移植前（投与時期は不明）
	アメリカ	後方視的試験 [16]	375mg/m^2、1 回、初回 IgM-IVIG 投与翌日（移植 5 日後）
肺移植	アメリカ	後方視的試験 [17]	375mg/m^2、1 回、血漿交換、IVIG 投与に合わせて投与
	アメリカ	後方視的試験 [18]	375mg/m^2、1 回、脱感作プロトコルの Day 1 と Day 19 に投与
膵移植	アメリカ	後方視的試験 [19]	150mg/m^2、1 回、移植翌日
	ドイツ	症例報告 [20]	375mg/m^2（650mg）、1 回、血漿交換/IVIG 治療の前
小腸移植	アメリカ	前方視的検討 [21]	375mg/m^2、4 回、隔週
	アメリカ	前方視的検討 [22]	150mg/m^2、1 回、術前

略語：IVIG, 免疫グロブリン大量静注療法.

ABO 血液型不適合の心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植について、以下の報告が確認されている。

心移植について、離乳前（主に 2 歳ごろまで）は抗 A 抗 B 抗体が体内で産生されていないため、ABO 血液型不適合移植が安全に実施でき [23]、また、小児の ABO 血液型不適合心移植におけるシステマティックレビューでは、年上の患者又は感作歴を有する ABO 血液型不適合心臓移植例に対して、移植前に抗 CD20 モノクローナル抗体等を投与することが報告されている [24]。海外からの報告で、5 歳のレシピエントに対する ABO 血液型不適合心臓移植において、移植 7 日前に 375 mg/m^2 を 1 回投与したことが報告されている [25]。

肺移植について、造血幹細胞移植後の脳死下ドナーからの ABO 血液型不適合肺移植に対して、脱感作として本薬を使用した海外からの 2 つの症例報告 [26] [27]で、本薬 500mg/body（330 mg/m^2）を移植当日、移植 1 日後及び移植 7 日後に 3 回投与 [26]、本薬 11mg/kg を移植 3 日後及び移植 11 日後に 2 回投与したことが報告されている [27]。なお、、国内において、ABO 血液型不適合生体肺移植が実施され、本薬 375mg/m^2 を移植 3 週間前に投与したことが報告されている [28]。

膵移植では、日本からの報告で、2004 年から 2011 年までに ABO 血液型不適合膵腎同時移植が 6 例に対して実施され、術前脱感作として、移植 14 日前に本薬 200mg/body が 1 回投与されている[29]。海外からの報告として、脳死ドナーからの膵腎同時移植例に対して、本薬 375 mg/m^2 を移植当日及び移植 7 日後に 2 回投与したことが報告されている[30]。

小腸移植では、海外からの報告として、親子間の生体移植例で、16 歳のレシピエントの移植において本薬 375 mg/m^2 が移植 20 日前に 1 回投与され[32]、17 歳のレシピエントの移植では、投与量は不明であるが、本薬が移植 18 日前に 1 回投与されたことが報告されている[33]。

以上より、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR 抑制を目的とした脱感作において、DSA 又は抗 HLA 抗体陽性患者、又は、ABO 血液型不適合移植患者が本薬の投与対象となり、抗体の種類にかかわらず、本薬を含む脱感作は有効であると考えられる。また、抗 non-HLA 抗体陽性が考慮される可能性も考えられる。本薬の作用機序は、CD20 陽性 B 細胞の傷害と B 細胞数の低下及び B 細胞の枯渇による抗体産生細胞への分化抑制と抗体産生の抑制であり、移植臓器に関係なく B 細胞数の低下及び B 細胞の枯渇が得られることを考慮した場合、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植においても本薬の ABMR 抑制に対する有効性及び忍容性が期待できること、使用実態調査[2) 3) 4)]の結果、特定臨床研究の結果[5)] 並びに国内外の文献報告の内容[6) 7) 8) 9) 10) 11) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18) 19) 20) 21) 22) 23) 24) 25) 26) 27) 28) 29) 30) 31) 32) 33)]から本薬の ABMR の抑制に対する有効性及び忍容性が期待できる。

成人患者又は小児患者を問わず ABMR 抑制において本薬が投与されることを考慮し、用法及び用量を「通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^2 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、用法及び用量に関連する注意において、投与時期及び投与回数を明記し、以下を設定した。

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。

・肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合は、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。

1.8.1.2.3　抗体関連型拒絶反応の治療における用法及び用量の設定理由

腎移植後に ABMR を発現した患者を対象とした IDEC-C2B8-T3 試験（5.3.5.2-1-T3 参照）の用法及び用量は、使用実態調査の結果[34)] を基に検討し、[redacted]年（20[redacted]年）[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談[redacted] 受付番号：#[redacted]、1.13.2-1 参照）を経て、「ステロイドパルス療法（500 mg/日）及び血漿交換（任意、最大 2 回実施）に加えて、本薬 375 mg/m^2/回を 1 回投与（day 1）し、必要に応じて、本薬 375 mg/m^2/回を初回本薬投与の 1 週間後（day 8）に 1 回追加投与することを可能」とし、治験を実施した。なお、使用実態調査[34)]の結果、腎移植における ABMR 治療の本薬用法及び用量について、100mg/回から 200mg/回と回答した施設が多い状況であったが、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 375mg/m^2 が投与され有効性及び安全性が確認されていること、また、患者の体格、B 細胞が低下しない又は低下しないことが予測される患者、効果不十分と考えられる患者に対して 375mg/m^2 が考慮されること、IDEC-C2B8-T3 試験へ参加予定の医療機関の医師に本薬の用法・用量の設定理由を説明し、既承認の ABO 血液型不適合腎移植及び肝移植の用量である 375mg/m^2 の使用可能性を確認したうえで、IDEC-C2B8-T3 試験の用法及び用量を設定した。主要評価項目を「初回本薬投与開始日（day 1）から 1 ヵ月後（day 29）時点の ABMR に対する本薬の有効性」として、有効性の達成基準を「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が

50%以上」と設定した。FAS における主要評価項目の結果は 76.0%（19/25 例）であり、有効性の達成基準を上回ったことから本薬の有効性が確認され、また、忍容性も確認されている。

使用実態調査[34]の結果では、成人患者に対する ABMR 治療プロトコルとして、腎移植、膵移植及び小腸移植では、本薬 100mg/回から 200mg/回を 1 回から 2 回投与（総投与量が 100mg から 200mg）を採用している場合が多く、肝移植では 375mg/m^2 を 1 回投与する場合、心臓では 375mg/m^2 を 1 回から 2 回投与、肺移植では 375mg/m^2 を 1 回投与する場合と 375mg/m^2 を 1 回から 5 回投与する場合が確認された（表 1.8.1.2.3-1）。

表 1.8.1.2.3-1　ABMR 治療における本薬投与（成人）

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

*1 体表面積 1.5m^2 として算出。

小児患者の場合の場合、腎移植では 200mg/回又は 375mg/m^2 を 1 回投与、肝移植では、50mg/m^2 から 375mg/m^2 又は 300mg/回を 1 回投与、肺移植では、375mg/m^2 を 1 回投与又は 1 回から 5 回投与する方法が確認された（表 1.8.1.2.3-2）。

表 1.8.1.2.3-2　ABMR 治療における本薬投与（小児）

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

*1 体表面積 1.5m^2 として算出。

使用実態調査の二次調査（個別症例の有効性及び安全性の確認）において、肝移植 [35]では、移植後に ABMR が確認された 13 例（成人患者 8 例、小児患者 5 例）に本薬が投与され、成人患者 8 例では、50mg/m^2 の 1 回投与が 5 例、125mg/m^2 の 1 回投与が 1 例、132mg/m^2 の 2 回投与が 1 例、323mg/m^2 の 1 回投与が 1 例であり、小児患者 5 例では、50mg/m^2 の 1 回投与が 2 例、50mg/m^2 の 2 回投与が 1 例、200mg/m^2 の 1 回投与が 1 例、200mg/m^2 の 2 回投与が 1 例であり、成人 4 例と小児 2 例で ABMR の改善を認めた。心移植 [36]では、成人患者 3 例における 4 件の ABMR に対して、本薬 372mg/m^2 を 1 回（1 例 2 件）、368mg/m^2 を 2 回（1 例 1 件）、383mg/m^2 を 2 回投与（1 例 1 件）、小児患者 1 例の 1 件の ABMR に 375mg/m^2 を 1 回投与し、ABMR の改善を認めた。肺移植 [37]では、成人患者 13 例の 14 件の ABMR に対して、本薬 348mg/m^2 から 377mg/m^2 を 1 回又は 2 回投与し、小児患者 1 例の 1 件の ABMR に 375mg/m^2 を 1 回投与し、9 件の ABMR において回復又は軽快を認めた。膵移植 [38]では、成人患者 4 例の ABMR に対して、50mg/m^2 を 1 回投与が 1 例、200mg/回を 1 回投与が 3 例であり、1 例で生着を認めたが徐々に耐糖能が悪化し、のこりの 3 例で廃絶を認めたことが報告されている。小腸移植 [4]では、成人患者 1 例の ABMR に対して、通常 375mg/m^2 投与であるところ、体格を考慮して本薬 200mg/回を投与し、投与回数は安全性を考慮し 1 回投与とされた。慢性拒絶反応の進行に伴いグラフトが摘出され、また、本薬等の免疫抑制剤との因果関係は不明であるが、敗血症と乳がんを認めた。

特定臨床研究 [5]では、本薬の投与方法を「抗 CD20 抗体（375mg/m^2）を原則 1 回、静脈内点滴投与する（投与のタイミング：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、診断後直ちにリツキシマブの投与を行う）。全身状態により適宜減量可能とし、効果が不十分な時（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。」とした。心移植 2 例、肝移植 2 例、肺移植 1 例の 5 例が登録され、375mg/m^2 を 1 回投与が 2 例、600mg/回の 1 回投与が 2 例、660mg/回の 1 回投与が 1 例であり、本薬の有効性及び忍容性が確認されている。

なお、ABMR 治療に対して本薬が使用されている海外からの報告において、本薬の用法及び用量が示されており、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植の投与量は、多くの場合において 375mg/m^2 であった。投与回数及び投与時期についてバラつきを認めるが、日本における本薬の用法及び用量と大きく異なるものではなく、海外においても、本申請で設定している用法及び用量が使用されていると考える（表 1.8.1.2.3-3）。

表 1.8.1.2.3-3　ABMR 治療に対し本薬が使用されている海外文献での用法及び用量

移植臓器	報告国	報告種類	用法及び用量
肝移植	台湾	後方視的試験 [39]	375mg/m^2、1 回
	アメリカ	症例報告 [40]	525mg、1 回
	イラン	症例報告 [41]	500mg、1 回
心移植	アメリカ	症例報告 [43]	375mg/m^2、週 1 回、4 回
	アメリカ	症例報告 [44]	375mg/m^2、週 1 回、4 回
	アメリカ	症例報告 [45]	375mg/m^2、1 回
	アメリカ	症例報告 [46]	375mg/m^2、週 1 回、4 回
	オーストラリア	症例報告 [47]	375mg/m^2、週 1 回、4 回
	アメリカ	症例報告 [48]	375mg/m^2、週 1 回、4 回
	ドイツ	症例報告 [49]	375mg/m^2、1 回
	アメリカ	症例報告 [51]	375mg/m^2、週 1 回、4 回
	アメリカ	症例報告 [52]	100mg/m^2、2 回
	イギリス	症例報告 [53]	375mg/m^2、1 回
	トルコ	症例報告 [56]	375mg/m^2、1 回又は 2 回（7 例に合計 12 回投与）
	ドイツ	症例報告 [57]	375mg/m^2、週 1 回、4 回
	オーストラリア	症例報告 [58]	375mg/m^2、回数不明
	スイス	症例報告 [59]	375mg/m^2、2 回
肺移植	アメリカ	前方視的観察研究 [60]	375mg/m^2、1 回
	アメリカ	症例報告 [61]	375mg/m^2、1 回
	ドイツ	後方視的観察研究 [63]	375mg/m^2、1 回
	ドイツ	観察研究 [64]	375mg/m^2、1 回
	アメリカ	後方視的試験 [66]	375mg/m^2、2 回
	スイス	症例報告 [67]	375mg/m^2、1 回
	ドイツ	後方視的試験 [68]	375mg/m^2、1 回
	アメリカ	後方視的試験 [70]	375mg/m^2、1 回又は 2 回（2 週間間隔）
膵移植	フランス	症例報告 [71]	移植 42 ヵ月後に本薬 375mg/m^2、2 回（2 週間後に 2 回目投与）投与
小腸移植	中国	症例報告 [72]	375mg/m^2、2 回、その後、10 ヵ月から 12 ヵ月毎に 4 回投与
	フランス	後方視的試験 [73]	375mg/m^2、1～4 回

以上より、腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR 治療において、DSA 又は抗 HLA 抗体による ABMR、又は、ABO 血液型不適合移植後の ABMR（抗 A/抗 B 抗体）に対して本薬を投与することが想定され、抗体の種類にかかわらず、ABMR の治療において本薬を投与することは有効であると考えられ、腎移植患者を対象とした IDEC-C2B8-T3 試験結果、また、使用実態調査 [34) 35) 36) 37) 38)]の結果、特定臨床研究の結果 [5)] 及び海外の文献報告の内容 [39) 40) 41) 42) 43) 44) 45) 46) 47) 48) 49) 50) 51) 52) 53) 54) 55) 56) 57) 58) 59) 60) 61) 62) 63) 64) 65) 66) 67) 68) 69) 70) 71) 72) 73)] から ABMR 治療における本薬の有効性及び忍容性が期待できる。また、抗 non-HLA 抗体と ABMR 発現が考慮される可能性も考えられる。

成人患者又は小児患者を問わず ABMR 治療において本薬が投与されることを考慮し、用法及び用量を「通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^2 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、用法及び用量に関連する注意において、投与時期及び投与回数を明記し、以下を設定した。

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。

なお、ABMR 治療においては、ABMR による組織傷害や炎症の進行を抑える治療を行うと共に、原因抗体の除去や産生抑制のための治療を行う必要があり、本薬の作用機序である B 細胞傷害により、成熟 B 細胞の抗体産生細胞への分化抑制及び抗体産生の抑制が本薬投与の目的となる。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、その効果が数ヵ月持続するため、多くの場合には ABMR 治療として本薬を 1 回投与することで、本薬投与の目的が達成されることが想定されるが、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もあり、その場合には本薬を追加投与する必要性もある。本薬の投与回数を原則 1 回としたうえで、追加投与できる設定は妥当と考える。

1.8.2　その他の使用上の注意（案）及びその設定理由

用法及び用量、及び用法及び用量に関連する注意以外の使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠

（＿＿部：変更・追加）

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1　本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、適応対象の治療又は臓器移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。	1. 警告の項 1.1　現行のとおり
1.2　本剤の投与開始後 30 分～2 時間よりあらわれる infusion reaction のうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後 24 時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。［7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1 参照］ ・ 血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL 以上）など腫瘍量の多い患者 ・ 脾腫を伴う患者 ・ 心機能、肺機能障害を有する患者	1.2　現行のとおり
1.3　腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高リン血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後 12～24 時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤	1.3　現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。［8.2、11.1.2 参照］	
1.4 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。［8.3、9.1.3、11.1.3 参照］	1.4 現行のとおり
1.5 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[11.1.5 参照]	1.5 現行のとおり
1.6 間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者で、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されている。［2.2、9.1.9、11.1.9 参照］	1.6 現行のとおり
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 〈効能共通〉 2.1 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者	2. 禁忌の項 2.1 現行のとおり
〈全身性強皮症〉 2.2 重度の間質性肺炎を有する患者［症状が悪化するおそれがある］［1.6 参照］	 2.2 現行のとおり
5. 効能又は効果に関連する注意 〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患〉 5.1 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。	5. 効能又は効果に関連する注意の項 5.1 現行のとおり
5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により CD20 抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。	5.2 現行のとおり
〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉 5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。	 5.3 現行のとおり
〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉	

使用上の注意（案）	設定根拠
5.4 既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、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。	5.4 現行のとおり
〈難治性のネフローゼ症候群〉 5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン[1)]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。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。	5.5 現行のとおり
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉 5.6 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、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。	5.6 現行のとおり
〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉 5.7 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、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。	5.7 現行のとおり
〈全身性強皮症〉 5.8 「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。	5.8 現行のとおり
5.9 皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。	5.9 現行のとおり
〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉 5.10 経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮す	5.10 現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
こと。また、「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、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。	
〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉 5.11 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）[注)]の患者に使用すること。 注)「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2023」（日本神経学会）を参考にすること。	5.11 ガイドラインが改訂されたため、最新のガイドラインに変更した。
5.12 本剤は、抗アクアポリン 4 抗体陽性の患者に投与すること。	5.12 現行のとおり
〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉 5.13 「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。	5.13 「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、膵移植及び小腸移植における抗体関連型拒絶反応の治療」において本剤を投与する際に、臨床成績及び診療ガイドライン等の最新の情報を参考にして、本剤の投与対象患者を選択することを追記した。
7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉	7. 用法及び用量に関連する注意の項
7.1 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。［1.2、7.8、11.1.1 参照］	7.1 現行のとおり
7.2 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、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。［1.2、11.1.1 参照］	7.2 現行のとおり

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
7.3　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。
<table>
<tr><th>効能又は効果</th><th>投与時期</th><th>注入速度</th></tr>
<tr><td>・B 細胞性非ホジキンリンパ腫</td><td>初回投与</td><td>最初の 30 分は 50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">・慢性リンパ性白血病
・免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患
・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
・既存治療で効果不十分なループス腎炎
・難治性のネフローゼ症候群（小児以外に用いる場合）
・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
・全身性強皮症
・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡</td><td>2 回目以降</td><td>下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。
・初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。
・臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が 5,000/μL 未満である場合、90 分間で投与（最初の 30 分で投与量の 20%を投与し、その後 60 分で投与量の 80%を投与）することができる。</td></tr>
<tr><td>初回投与</td><td>最初の 30 分は 50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。</td></tr>
<tr><td>2 回目以降</td><td>初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。</td></tr>
</table>
</td><td>
7.3
「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、膵移植及び小腸移植における抗体関連型拒絶反応の治療」の効能又は効果追加に伴い、当該疾患に対する投与速度として、IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験で使用した投与速度を指定した。
</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
・イブリツモマブチウキセタンの前投与			
・視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防	初回投与	最初の 30 分は 50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。	
	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、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。 なお、初回投与から 6 ヵ月目以降の投与の場合、6 ヵ月毎に 1 回目の投与は「初回投与」の注入速度に従って投与すること。	
・難治性のネフローゼ症候群（小児に用いる場合）［17.1.5 参照］	初回投与	最初の 1 時間は 25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の 1 時間は 100mg/時、その後は最大 200mg/時までを目安とすること。	
・臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療	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、100mg/時まで上げて投与を開始できる。	
〈免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、既存治療で効果不十分なループス腎炎、難治性のネフローゼ症候群、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、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉			
7.4　再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。			7.4　現行のとおり
〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉			
7.5　維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2 参照］			7.5　現行のとおり
7.6　中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。			7.6　現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。［17.1.2 参照］	7.7 現行のとおり
7.8 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、本剤を 90 分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。［1.2、7.1、11.1.1 参照］	7.8 現行のとおり
〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉 7.9 原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。	7.9 現行のとおり
〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉 7.10 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。	7.10 現行のとおり
7.11 本剤による一定期間の治療の後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤による治療の中止を検討すること。	7.11 現行のとおり
〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉 7.12 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。 ・ 腎移植の場合は、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、膵移植及び小腸移植の場合は、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。	7.12 「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抗体関連型拒絶反応の抑制」の効能又は効果の追加に伴い、腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植又は小腸移植での本剤投与時期、投与回数及び追加投与時の要件を明記した。
〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉 7.13 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。	7.13 「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抗体関連型拒絶反応の治療」の効能又は効果の追加に伴い、本剤投与時の投与回数及び追加投与時の要件を明記した。

使用上の注意（案）	設定根拠
8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉	8. 重要な基本的注意の項
8.1 Infusion reaction があらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。［1.2、11.1.1 参照］	8.1 現行のとおり
8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［1.3、11.1.2 参照］	8.2 現行のとおり
8.3 本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立って B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。［1.4、9.1.3、11.1.3 参照］	8.3 現行のとおり
8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。［11.1.4 参照］	8.4 現行のとおり
8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。［9.1.5、11.1.6 参照］	8.5 現行のとおり
8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。［9.1.4、11.1.7 参照］	8.6 現行のとおり
8.7 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。［11.1.12 参照］	8.7 現行のとおり
8.8 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認	8.8 現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
している。しかしながら、TSE の潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。	
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉 8.9　本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［15.1.2 参照］	8.9　現行のとおり
〈免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患〉 8.10 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患（成人））」等[2),3)]）を熟読すること。	8.10 現行のとおり
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1　合併症・既往歴等のある患者 〈効能共通〉	9. 特定の背景を有する患者に関する注意の項
9.1.1　心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者 投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。［11.1.10 参照］	9.1.1　現行のとおり
9.1.2　肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者 投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。［1.2、11.1.1 参照］	9.1.2　現行のとおり
9.1.3　肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者 本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）で、本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスの再活性化に	9.1.3　現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
よる劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs 抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs 抗体が陰性の急性 B 型肝炎を発症した例が報告されている。［1.4、8.3、11.1.3 参照］	
9.1.4 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者 免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。［8.6、11.1.7 参照］	9.1.4　現行のとおり
9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者 好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。［8.5、11.1.6 参照］	9.1.5　現行のとおり
9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者	9.1.6　現行のとおり
9.1.7 アレルギー素因のある患者	9.1.7　現行のとおり
〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉 9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者 病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。	9.1.8　現行のとおり
〈全身性強皮症〉 9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者 間質性肺炎の増悪があらわれることがあるので、定期的に胸部 CT 検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。［1.6 参照］	9.1.9　現行のとおり
9.1.10全身性強皮症に伴う肺高血圧症、腎クリーゼ等の重篤な合併症を有する患者 臨床試験では除外されている。［5.7、17.1.6 参照］	9.1.10 現行のとおり
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。	9.5　現行のとおり

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている[4)]。</td><td>9.6 現行のとおり</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等
〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、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、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉
9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>9.7 現行のとおり
9.7.1 現行のとおり</td></tr>
<tr><td>〈免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患、既存治療で効果不十分なループス腎炎、臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉
9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>9.7.2
「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抗体関連型拒絶反応の抑制」及び「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抗体関連型拒絶反応の治療」の効能又は効果の追加に伴い、症例報告等で小児患者に対する本剤の使用が報告されているが、小児患者を対象とした臨床試験が実施されていないことを明記した。</td></tr>
<tr><td>〈難治性のネフローゼ症候群〉
9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児及び 3 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>9.7.3 現行のとおり</td></tr>
<tr><td>9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。</td><td>9.8 現行のとおり</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>生ワクチン
又は</td><td>接種した生ワクチンの原病に基づく</td><td>B リンパ球傷害作用により発</td></tr>
</table></td><td>10. 相互作用の項
10.2 現行のとおり</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
弱毒生ワクチン	症状が発現した場合には適切な処置を行う。	病するおそれがある。	
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	B リンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。	
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。	
降圧剤［11.1.13 参照］	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。	

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11. 副作用の項
現行のとおり

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（頻度不明）
本剤の投与中又は投与開始後 24 時間以内に多くあらわれる infusion reaction（症状:発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）が、投与患者の約 90%に報告されており、これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎（間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む）、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）があらわれることがある。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤な infusion reaction が発現したとの報告がある。異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、

11.1.1 現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［1.2、7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2 参照］	
11.1.2 腫瘍崩壊症候群（頻度不明） 異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［1.3、8.2 参照］	11.1.2 現行のとおり
11.1.3 B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明） B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。［1.4、8.3、9.1.3 参照］	11.1.3 現行のとおり
11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明） AST 上昇（8.7%）、ALT 上昇（8.9%）、Al-P 上昇（3.6%）、総ビリルビン上昇（3.4%）等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。［8.4 参照］	11.1.4 IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験の安全性データを反映し改訂した。
11.1.5 皮膚粘膜症状（頻度不明） 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。［1.5 参照］	11.1.5 現行のとおり
11.1.6 血球減少 汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（41.6%）、好中球減少（39.7%）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（12.3%）があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から 4 週間以上経過して発現する例が報告されている。［8.5、9.1.5 参照］	11.1.6 IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験の安全性データを反映し改訂した。
11.1.7 感染症（43.1%） 細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあるの	11.1.7 IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験の安全性データを反映し改訂した。

使用上の注意（案）	設定根拠
で、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。［8.6、9.1.4 参照］	
11.1.8 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明） 本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。	11.1.8 現行のとおり
11.1.9 間質性肺炎（頻度不明）	11.1.9 現行のとおり
11.1.10心障害（10.2%） 心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。［9.1.1 参照］	11.1.10 IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験の安全性データを反映し改訂した。
11.1.11腎障害（頻度不明） 血清クレアチニン上昇（0.8%）、BUN 上昇（2.3%）等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。	11.1.11 IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験の安全性データを反映し改訂した。
11.1.12消化管穿孔・閉塞（頻度不明） 異常が認められた場合は、直ちに X 線、CT 検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。［8.7 参照］	11.1.12現行のとおり
11.1.13血圧下降（6.2%） 一過性の血圧下降が発現することがある。［10.2 参照］	11.1.13 IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験の安全性データを反映し改訂した。
11.1.14可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明） 可逆性後白質脳症症候群（症状:痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）があらわれることがある。また、本剤の治療終了後 6 ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。	11.1.14現行のとおり
11.2 その他の副作用 | | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 | | --- | --- | --- | --- | | 呼吸器 | 咽喉頭炎（26.5%）、鼻炎（16.6%）、口腔 | 呼吸障害、喘鳴、鼻出血 | |	11.2 IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験の安全性データを反映し改訂した。

使用上の注意（案）				設定根拠
	咽頭不快感（12.1%）、咳			
循環器	血圧上昇（12.5%）、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血		
消化器	悪心・嘔吐（16.3%）、口内炎、腹痛、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹		
過敏症	発熱（31.8%）、そう痒（14.6%）、発疹（14.2%）、悪寒（13.8%）、ほてり（10.0%）	関節痛、蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病	
全身状態	疼痛（26.8%）、倦怠感（16.6%）、虚脱感（15.9%）、頭痛（14.4%）、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症		
精神神経系		異常感覚、しびれ感、眩暈、不眠症		
血液・凝固	貧血（18.7%）	好酸球増多	フィブリン分解産物［FDP、Dダイマー］増加、血小板増加	
腎臓	電解質異常	BUN 上昇、クレアチニン上昇		
肝臓	ALT 上昇、AST 上昇	Al-P 上昇、総ビリルビン上昇		
その他	CRP 上昇（14.4%）、LDH 上昇	帯状疱疹、結膜炎、総蛋白減少、尿酸値上昇、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり、筋攣縮		

注）副作用の頻度は、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフロー

使用上の注意（案）	設定根拠
ゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内臨床第Ⅱ相試験、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第 II/III 相試験、ABO 血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する国内臨床第Ⅲ相試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する国内臨床第Ⅲ相試験を基に集計した。	
14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。	14 適用上の注意の項 14.1　現行のとおり 14.1.1 現行のとおり
14.1.2 希釈液として生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。	14.1.2 現行のとおり
14.1.3 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。	14.1.3 現行のとおり
14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。	14.1.4 現行のとおり
14.2 薬剤投与時の注意 他剤との混注はしないこと。	14.2　現行のとおり
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報	15. その他の注意の項 15.1　現行のとおり
〈効能共通〉 15.1.1 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。 臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。 (1) CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績	15.1.1 IDEC-C2B8-T2 試験でヒト抗キメラ抗体を測定し、その結果を追記した。また、対象患者の記載について統一するため、国内及び海外の記載があるものについては「日本人の」及び「外国人の」の記載を整備した。

使用上の注意（案）	設定根拠
国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された 140 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 4 例に検出された[5)-8)]。 (2) CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績（参考） 国外臨床試験において測定された 356 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 4 例に検出された[9)]（外国人データ）。 (3) CD20 陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績 国内臨床第Ⅱ相試験において測定された 7 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[10)]。 (4) 難治性ネフローゼ症候群患者における成績 国内臨床試験において測定された 54 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 7 例に検出された[11)]。 (5) 全身性強皮症患者における成績 国内臨床試験において測定された 48 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 9 例に検出された[12)]。 (6) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における成績 国内臨床試験において測定された 20 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 5 例に検出された[13)]。 (7) 視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績 国内臨床試験において測定された 19 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 1 例に検出された[14)]。 (8) ABO 血液型不適合腎移植患者における成績 国内臨床試験において測定された 20 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[15)]。 (9) 腎移植患者に対する抗体関連型拒絶反応の抑制における成績 国内臨床試験において測定された 24 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[16)]。	
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉 15.1.2 海外において、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある[17)]。［8.9 参照］	15.1.2 現行のとおり 参考文献番号の繰り下げ。

1.8.3　参考文献

1) Lefaucheur C, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, et al. Clinical Relevance of Preformed HLA Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplantation. Am J Transplant. 2008; 8(2): 324-331.
2) 中川健、赤松延久、伊藤泰平、他. 抗ドナー特異的抗体陽性臓器移植の実態と rituximab の使用に関する全国使用実態調査結果. 移植. 2020; 55(1): 39-50.
3) Akamatsu N, Hasegawa K, Sakamoto S, Ohdan H, Nakagawa K, Egawa H. Rituximab Desensitization in Liver Transplant Recipients With Preformed Donor-specific HLA Antibodies: A Japanese Nationwide Survey. Transplant Direct. 2021; 7(8): e729.
4) 上野豪久、奥山宏臣、工藤博典、他. リツキサン使用の実態調査　二次調査　小腸. 移植. 2021; 56(2): 159-164.
5) Egawa H, Ito T, Hasegawa K, et al. Effectiveness and safety of rituximab in desensitization and for treatment of antibody-mediated rejection in a multicenter prospective study assessing liver, pancreas, lung, and heart transplantation. 移植. 2023; 58(1): 43-57.
6) Aoki T, Sugawara Y, Takahashi M, et al. Living donor liver transplantation using sensitized lymphocytotoxic crossmatch positive graft. J Gastroenterol. 2012; 47(4): 486-488.
7) Hong G, Yi NJ, Suh SW, et al. Preoperative selective desensitization of live donor liver transplant recipients considering the degree of T lymphocyte cross-match titer, model for end-stage liver disease score, and graft liver volume. J Korean Med Sci. 2014; 29(5): 640-647.
8) Kubal CA, Mangus RS, Saxena R, et al. Crossmatch-positive liver transplantation in patients receiving thymoglobulin-rituximab induction. Transplantation. 2014; 97(1): 56-63.
9) Nakano R, Ohira M, Ishiyama K, et al. Acute Graft Rejection and Formation of De Novo Donor-Specific Antibodies Triggered by Low Cyclosporine Levels and Interferon Therapy for Recurrent Hepatitis C Infection After Liver Transplantation: A Case Report. Transplant Proc. 2017;49(7):1634-1638.
10) Yamada Y, Hoshino K, Mori T, et al. Successful living donor liver retransplantation for graft failure within 7 days due to acute de novo donor-specific anti-human leukocyte antigen antibody-mediated rejection. Hepatol Res. 2018 Feb;48(3):E360-E366.
11) Hsieh CE, Yang Y, Lin KH, et al. Impact of Positive Donor-Specific HLA Antibodies Crossmatch on Graft Survival in ABO-Incompatible Liver-Kidney Transplantation: A Case Report. Transplant Proc. 2018;50(10):4008-4011.
12) Balfour IC, Fiore A, Graff RJ, et al. Use of rixtuximab to decrease panel reactive antibodies. J Heart Lung Transplant 2005; 24(5): 628-630.
13) McGee EC Jr, Cotts W, Tambur AR, et al. Successful bridge to transplant in a highly sensitized patient with a complicated pump pocket infection. J Heart Lung Transplant. 2008; 27(5): 568–571.
14) Kobashigawa JA, Patel JK, Kittleson MM, et al. The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation. Clin Transplant. 2011; 25(1): E61-E67.
15) Saadi TA, Lawrecki T, Narang N, et al. Outcomes of pre- heart transplantation desensitization in a series of highly sensitized patients bridged with left ventricular assist devices. J Heart Lung Transplant. 2021; 40(10): 1107-1111.
16) Sommer W, Avsar M, Aburahma K, et al. Heart transplantation across preformed donor-specific antibody barriers using a perioperative desensitization protocol. Am J Transplant. 2022; 22(8): 2064-2076.
17) Kim M, Townsend KR, Wood IG, et al. Impact of pretransplant anti- HLA antibodies on outcomes in lung transplant candidates. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 189(10): 1234-1239.

18) Snyder LD, Gray AL, Reynolds JM, et al. Antibody desensitization therapy in highly sensitized lung transplant candidates. Am J Transplant. 2014; 14(4): 849-856.
19) Fridell JA, Mangus RS, Chen JM, et al. Steroid-free three-drug maintenance regimen for pancreas transplant alone: Comparison of induction with rabbit antithymocyte globulin +/- rituximab. Am J Transplant. 2018; 18(12): 3000-3006.
20) Kykalos S, Wunsch A, Klein T, et al. Successful Simultaneous Pancreas-Kidney Re-transplantation in a Highly Human Leukocyte Antigen-Sensitized Patient. Transplant Proc. 2017; 49(7): 1652-1655.
21) Gondolesi G, Blondeau B, Maurette R, et al. Pretransplant immunomodulation of highly sensitized small bowel transplant candidates with intravenous immune globulin. Transplantation. 2006; 81(12): 1743-1746.
22) Parekh R, Kazimi M, Skorupski S, et al. Intestine Transplantation Across a Positive Crossmatch With Preformed Donor-Specific Antibodies. Transplant Proc. 2016; 48(2): 489-491.
23) British Transplantation Society. Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation. The United Kingdom. 2016. Available from URL: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/02_BTS_Antibody_Guidelines-1.pdf [cited January 11, 2023]
24) Beeman A, Muthialu N. ABO-incompatible heart transplantation in children-a systematic review of current practice. Indian J Thorac Cardiovasc Surg. 2020; 36(Suppl 2): 190-193.
25) Bucin D, Johansson S, Malm T, et al. Heart transplantation across the antibodies against HLA and ABO. Transpl Int. 2006; 19(3): 239-244.
26) Strüber M, Warnecke G, Hafer C, et al. Intentional ABO-incompatible lung transplantation. Am J Transplant. 2008; 8(11): 2476-2478.
27) R Banner NR, Rose ML, Cummins D, et al. Management of an ABO-incompatible lung transplant. Am J Transplant. 2004; 4(7): 1192-1196.
28) 京都大学医学部附属病院「京都大学医学部附属病院における ABO 血液型不適合生体肺移植手術の実施報告」，2022 年 4 月 12 日．Available from URL: https://www.kyoto-u.ac.jp/sites/default/files/inline-files/2200412-press-8ef185deac28c9e9a88376a52bba8665.pdf [cited March 7, 2023]
29) 伊藤泰平、剣持敬、丸山通広、他．国立病院機構千葉東病院における ABO 血液型不適合生体膵腎同時移植術. ABO 血液型不適合移植の新戦略. 2012: 34-41.
30) Biglarnia AR, Nilsson B, Nilsson T, et al. Prompt reversal of a severe complement activation by eculizumab in a patient undergoing intentional ABO-incompatible pancreas and kidney transplantation. Transpl Int. 2011; 24(8): e61-66.
31) Cai J, Wu G, Qing A, et al. Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients 2014 Data Report: Intestine. Clin Transpl. 2014;33-47.
32) Fan DM, Zhao QC, Wang WZ, et al. Successful ABO-incompatible living-related intestinal transplantation: a 2-year follow-up. Am J Transplant. 2015; 15(5): 1432-1435.
33) Zhang Q, Hu X, Xia A, et al. Plasma exchange in small intestinal transplantation between ABO-incompatible individuals: A case report. Biomed Rep. 2014; 2(1): 39-40.
34) 中川健、赤松延久、伊藤泰平、他．臓器移植における抗体関連型拒絶反応治療の実態と rituximab 使用に関する全国使用実態調査の結果．移植 2020; 55(1): 51-59.
35) Sakamoto S, Akamatsu N, Hasegawa K, Ohdan H, Nakagawa K, Egawa H. The efficacy of rituximab treatment for antibody-mediated rejection in liver transplantation: A retrospective Japanese nationwide study. Hepatol Res. 2021; 51(9): 990-999.
36) 縄田寛、吉岡大輔、小野稔、他．心臓臓器移植における AMR 治療の実態と rituximab（遺伝子組換え）使用に関する全国使用実態調査の結果．移植. 2021; 56(1): 43-52.
37) 芳川豊史、伊達洋至、杉本誠一郎、白石武史、中川　健、江川裕人．肺移植後の抗体関連拒絶に対する rituximab（遺伝子組換え）．移植. 2021; 56(1): 53-68.

38) 伊藤泰平、剣持敬、栗原啓、他. 本邦膵臓移植症例における rituximab（遺伝子組換え）に関する使用実態調査の結果　-膵移植後 rituximab 使用 4 症例の報告-. 移植. 2021; 56(1): 35-42.
39) Lee CF, Eldeen FZ, Chan KM, et al. Bortezomib is effective to treat acute humoral rejection after liver transplantation. Transplant Proc. 2012; 44(2): 529-531.
40) Kheradmand T, Anthony TL, Harland RC, et al. Antibody-mediated rejection in ABO compatible husband to wife living donor liver transplant and review of the literature. Hum Immunol. 2014; 75(6): 578-83.
41) Baradaran H, Dashti-Khavidaki S, Taher M, et al. Antibody-Mediated Rejection in Adult Liver Transplant Recipients: A Case Series and Literature Review. J Clin Pharmacol. 2022; 62(2): 254-271.
42) Yanagi Y, Sakamoto S, Yamada M, et al. Acute Antibody-mediated Rejection Coexisting With T Cell-mediated Rejection in Pediatric ABO-incompatible Transplantation. Transplant Direct. 2022;8(9):e1359.
43) Aranda JM Jr, Scornik JC, Normann SJ, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy for acute cardiac humoral rejection: a case report. Transplantation. 2002; 73(6): 907-910.
44) Garrett HE Jr, Groshart K, Duvall-Seaman D, et al. Treatment of humoral rejection with rituximab. Ann Thorac Surg. 2002; 74(4): 1240-1242.
45) Baran DA, Lubitz S, Alvi S, et al. Refractory humoral cardiac allograft rejection successfully treated with a single dose of rituximab. Transplant Proc. 2004; 36(10): 3164-3166.
46) Garrett HE Jr, Duvall-Seaman D, Helsley B, et al. Treatment of vascular rejection with rituximab in cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2005; 24(9): 1337-1342.
47) Keren A, Hayes HM, O'Driscoll G, et al. Late humoral rejection in a cardiac transplant recipient treated with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. Transplant Proc. 2006; 38(5): 1520–1522.
48) Bierl C, Miller B, Prak EL, et al. Antibody-mediated rejection in heart transplant recipients : potential efficacy of B-cell depletion and antibody removal. Clin Transpl. 2006; 489-496.
49) Kaczmarek I, Deutsch MA, Sadoni S, et al. Successful management of antibody-mediated cardiac allograft rejection with combined immunoadsorption and anti-CD20 monoclonal antibody treatment: case report and literature review. J Heart Lung Transplant. 2007; 26(5): 511-515.
50) Saito S, Matsumiya G, Fukushima N, et al. Successful treatment of cardiogenic shock caused by humoral cardiac allograft rejection. Circ J. 2009; 73(5): 970-973.
51) Stendahl G, Berger S, Ellis T, et al. Humoral rejection after pediatric heart transplantation: a case report. Prog Transplant. 2010; 20(3): 288-291.
52) Aggarwal A, Pyle J, Hamilton J, Bhat G. Low-dose rituximab therapy for antibody-mediated rejection in a highly sensitized heart-transplant recipient. Tex Heart Inst J. 2012; 39(6): 901-905.
53) Hodges AM, Lyster H, McDermott A et al. Late Antibody-Mediated Rejection After Heart Transplantation Following the Development of De Novo Donor-Specific Human Leukocyte Antigen Antibody. Transplantation. 2012; 93(6): 650-656.
54) Ravichandran AK, Schilling JD, Novak E, et al. Rituximab is associated with improved survival in cardiac allograft patients with antibody-mediated rejection : a single center review. Clin Transplant. 2013; 27(6): 961-967.
55) Akiyama M, Takahara S, Kawatsu S, et al. Successful management of antibody-mediated rejection after cardiac transplantation in a patient supported by a left ventricular assist device for more than 3 years. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2017; 65(12): 710-712.
56) Erdogan I, Varan B, Sezgin A, et al. Rituximab Therapy for Rejection in Pediatric Heart Transplant. Exp Clin Transplant. 2018; 16(2): 199-203.
57) Ludwig B, Schneider J, Föll D, et al. Antibody-mediated rejection with detection of de novo donor-specific anti-human leucocyte antigen Class II antibodies 3 years after heart transplantation: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2020; 4(1): 1-4.

58) Kearney K, Macdonald P, Hayward C, et al. The use of eculizumab as a bridge to retransplantation for chronic antibody-mediated rejection in a heart transplant recipient: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2021; 5(5): ytab180.
59) Yerly P, Rotman S, Regamey J, et al. Complement blockade with eculizumab to treat acute symptomatic humoral rejection after heart transplantation. Xenotransplantation. 2022; 29(1): e12726.
60) Hachem RR, Yusen RD, Meyers BF et al. Anti-human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody-directed therapy after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2010; 29(9): 973-980.
61) Daoud AH, Betensley AD. Diagnosis and treatment of antibody mediated rejection in lung transplantation: a retrospective case series. Transpl Immunol. 2013; 28(1): 1-5.
62) Otani S, Davis AK, Cantwell L, et al. Evolving experience of treating antibody-mediated rejection following lung transplantation. Transpl Immunol. 2014 Aug;31(2):75-80.
63) Ius F, Sommer W, Tudorache I, et al. Preemptive treatment with therapeutic plasma exchange and rituximab for early donor-specific antibodies after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015; 34(1): 50-58.
64) Ius F, Sommer W, Kieneke D, et al. IgM-Enriched Human Intravenous Immunoglobulin-Based Treatment of Patients With Early Donor Specific Anti-HLA Antibodies After Lung Transplantation. Transplantation. 2016; 100(12): 2682-2692.
65) Roux A, Bendib Le Lan I, Holifanjaniaina S, et al. Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation: Clinical Outcomes and Donor-Specific Antibody Characteristics. Am J Transplant. 2016; 16(4): 1216-1228.
66) Vacha M, Chery G, Hulbert A, et al. Antibody depletion strategy for the treatment of suspected antibody-mediated rejection in lung transplant recipients: Does it work? Clin Transplant. 2017; 31(3). doi: 10.1111/ctr.12886.
67) Muller YD, Aubert JD, Vionnet J, et al. Acute Antibody-mediated Rejection 1 Week After Lung Transplantation Successfully Treated With Eculizumab, Intravenous Immunoglobulins, and Rituximab. Transplantation. 2018; 102(6): e301-e303.
68) Ius F, Muller C, Sommer W, et al. Six-year experience with treatment of early donor-specific anti-HLA antibodies in pediatric lung transplantation using a human immunoglobulin-based protocol. Pediatr Pulmonol. 2020; 55(3): 754-764.
69) Yamanashi K, Chen-Yoshikawa TF, Hamaji M, et al. Outcomes of combination therapy including rituximab for antibody-mediated rejection after lung transplantation. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2020; 68(2): 142-149.
70) Neuhaus K, Hohlfelder B, Bollinger J, et al. Antibody-Mediated Rejection Management Following Lung Transplantation. Ann Pharmacother. 2022; 56(1): 60-64.
71) Kessler L, Parissiadis A, Bayle F, et al. Evidence for humoral rejection of a pancreatic islet graft and rescue with Rituximab and IV immunoglobulin therapy. Am J Transplant 2009; 9(8): 1961-1966.
72) Wu GS, Zhao QC, Li ZS, et al. Successful Rescue of Late-onset Antibody-mediated Rejection 12 Years After Living-donor Intestinal Transplantation：A Case Report. Transplant Proc. 2017; 49: 232-236.
73) Petit LM, Rabant M, Canioni D, et al. Impacts of donor-specific anti-HLA antibodies and antibody-mediated rejection on outcomes after intestinal transplantation in children. Pediatr Transplant. 2017 Mar;21(2). doi: 10.1111/petr.12847.

最新の添付文書を参照すること

**2023年●月改訂（第 10 版、効能変更、用法及び用量変更）
*2023年 8月改訂（第 9 版、効能変更、用法及び用量変更）

貯法：凍結を避け2～8℃に保存
有効期間：36箇月

生物由来製品
処方箋医薬品注）

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

リツキサン®点滴静注 100mg
リツキサン®点滴静注 500mg
Rituxan® Intravenous Infusion

日本標準商品分類番号
874291

	100mg	500mg
承認番号	23000AMX00185	23000AMX00186
販売開始	2001年 9 月	

1. 警告

* 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、適応疾患の治療又は臓器移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。［7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1 参照］

・血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL以上）など腫瘍量の多い患者
・脾腫を伴う患者
・心機能、肺機能障害を有する患者

1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高リン血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。［8.2、11.1.2 参照］

1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。［8.3、9.1.3、11.1.3 参照］

1.5 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。［11.1.5 参照］

1.6 間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者で、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されている。［2.2、9.1.9、11.1.9 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者

〈全身性強皮症〉

2.2 重度の間質性肺炎を有する患者［症状が悪化するおそれがある］［1.6 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名			リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
容量（1バイアル中）			10mL	50mL
成分・含量	有効成分	リツキシマブ（遺伝子組換え）注）	100mg	500mg
	添加剤	ポリソルベート80	7mg	35mg
		塩化ナトリウム	90mg	450mg
		クエン酸ナトリウム、pH調整剤		

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分（ウシ胎児血清及びフェツイン）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分（D-ガラクトース）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH	6.5±0.3	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対して）	

**4. 効能又は効果

○ CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
○ CD20陽性の慢性リンパ性白血病
○ 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
○ 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
○ 既存治療で効果不十分なループス腎炎
○ 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）
○ 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
○ 全身性強皮症
○ 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
○ 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
○ 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
○ 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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

5.1 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。

5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

* 5.4 既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、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。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン[1)]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。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.6 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、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。

〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

5.7 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、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。

〈全身性強皮症〉

5.8 「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。

5.9 皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

5.10 経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「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、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

5.11 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）[注)]の患者に使用すること。

注）「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2023」（日本神経学会）を参考にすること。

5.12 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

** 5.13 「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。

** 6. 用法及び用量

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/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375mg/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。

〈慢性リンパ性白血病〉

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375mg/m^2、2回目以降は1回量500mg/m^{2}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B細胞性リンパ増殖性疾患〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/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。

〈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、全身性強皮症〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}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〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}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〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}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500mgまでとする。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量1,000mg/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の再発予防〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}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1,000mg/body（固定用量）を2週間間隔で2回点滴静注する。

〈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375mg/m^{2}を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

〈イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m^{2}を1回、点滴静注する。

〈効能共通〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。［1.2、7.8、11.1.1 参照］

7.2 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、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。［1.2、11.1.1 参照］

** 7.3 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。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・B細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 ・臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が 5,000/μL未満である場合、90分間で投与（最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与）することができる。
・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。

炎 ・既存治療で効果不十分なループス腎炎 ・難治性のネフローゼ症候群（小児以外に用いる場合） ・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 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・イブリツモマブ　チウキセタンの前投与	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、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	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、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 なお、初回投与から6ヵ月目以降の投与の場合、6ヵ月毎に1回目の投与は「初回投与」の注入速度に従って投与すること。
・難治性のネフローゼ症候群（小児に用いる場合）［17.1.5 参照］ ・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25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/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、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、既存治療で効果不十分なループス腎炎、難治性のネフローゼ症候群、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、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

*7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2 参照］

7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。［17.1.2 参照］

7.8 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、本剤を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。［1.2、7.1、11.1.1 参照］

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

*7.9 原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

7.10 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

7.11 本剤による一定期間の治療の後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤による治療の中止を検討すること。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

**7.12 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。

・腎移植の場合は、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、膵移植及び小腸移植の場合は、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〉

**7.13 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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。［1.2、11.1.1 参照］

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［1.3、11.1.2 参照］

8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。［1.4、9.1.3、11.1.3 参照］

8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。［11.1.4 参照］

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。［9.1.5、11.1.6 参照］

8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。［9.1.4、11.1.7 参照］

8.7 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。［11.1.12 参照］

8.8 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

8.9 本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［15.1.2 参照］

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

8.10 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人））」等[2),3)]）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.10 参照]

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.1 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。[1.4、8.3、11.1.3 参照]

9.1.4 感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[8.6、11.1.7 参照]

9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5、11.1.6 参照]

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。

〈全身性強皮症〉

9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者

間質性肺炎の増悪があらわれることがあるので、定期的に胸部CT検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[1.6 参照]

9.1.10 全身性強皮症に伴う肺高血圧症、腎クリーゼ等の重篤な合併症を有する患者

臨床試験では除外されている。[5.8、17.1.6 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている[4)]。

9.7 小児等

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、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、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、既存治療で効果不十分なループス腎炎、臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 又は 弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症(細菌及びウイルス等)に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 [11.1.13 参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction(頻度不明)

本剤の投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction(症状:発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等)が、投与患者の約90%に報告されており、これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等)があらわれることがある。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2 参照]

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明)

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[1.4、8.3、9.1.3 参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST上昇(8.7%)、ALT上昇(8.9%)、Al-P上昇(3.6%)、総ビリルビン上昇(3.4%)等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 皮膚粘膜症状(頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[1.5 参照]

11.1.6 血球減少

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(41.6%)、好中球減少(39.7%)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(12.3%)があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。

好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]

11.1.7 **感染症（43.1%）**

細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4 参照]

11.1.8 **進行性多巣性白質脳症（PML）**（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 **間質性肺炎**（頻度不明）

11.1.10 **心障害（10.2%）**

心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1 参照]

11.1.11 **腎障害（頻度不明）**

血清クレアチニン上昇（0.8%）、BUN上昇（2.3%）等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 **消化管穿孔・閉塞**（頻度不明）

異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。[8.7 参照]

11.1.13 **血圧下降（6.2%）**

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

11.1.14 **可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状**（頻度不明）

可逆性後白質脳症症候群（症状:痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
** 呼吸器	咽喉頭炎（26.5%）、鼻炎（16.6%）、口腔咽頭不快感（12.1%）、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
** 循環器	血圧上昇（12.5%）、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
** 消化器	悪心・嘔吐（16.3%）、口内炎、腹痛、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
** 過敏症	発熱（31.8%）、そう痒（14.6%）、発疹（14.2%）、悪寒（13.8%）、ほてり（10.0%）	関節痛、蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
** 全身状態	疼痛（26.8%）、倦怠感（16.6%）、虚脱感（15.9%）、頭痛（14.4%）、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
** 精神神経系		異常感覚、しびれ感、眩暈、不眠症	
** 血液・凝固	貧血（18.7%）	好酸球増多	フィブリン分解産物［FDP、Dダイマー］増加、血小板増加
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇	
肝臓	ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、総ビリルビン上昇	
** その他	CRP上昇（14.4%）、LDH上昇	帯状疱疹、結膜炎、総蛋白減少、尿酸値上昇、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり、筋攣縮	

注）副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内臨床第Ⅱ相試験、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第II/III相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する国内臨床第Ⅲ相試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する国内臨床第Ⅲ相試験を基に集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

14.1.3 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

**15.1.1 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。

臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。

（1）CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績

国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[5)-8)]。

（2）CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績（参考）

海外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[9)]（外国人データ）。

（3）CD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績

国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[10)]。

（4）難治性ネフローゼ症候群患者における成績

国内臨床試験において測定された54例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は7例に検出された[11)]。

（5）全身性強皮症患者における成績

国内臨床試験において測定された48例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は9例に検出された[12)]。

（6）難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は5例に検出された[13)]。

（7）視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績

国内臨床試験において測定された19例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は1例に検出された[14)]。

（8）ABO血液型不適合腎移植患者における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[15]。

（9）腎移植患者に対する抗体関連型拒絶反応の抑制における成績

国内臨床試験において測定された24例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[16]。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

15.1.2 海外において、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある[17]。［8.9 参照］

**16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.1.1 国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤375mg/m^{2}を週1回4週又は8週投与、CHOPレジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン）との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法、及び寛解導入療法の第2サイクル以降に90分間投与を実施した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[18]。

表16-1

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間（hrs）	AUC (μg・hr/mL)
375 ×4週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118237 ±53412

Mean±SD（n=8）

表16-2

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間（hrs）	AUC (μg・hr/mL)
375 ×8週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502147 ±174273

Mean±SD（n=15）

表16-3

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間（hrs）	AUC (μg・hr/mL)
375 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	3370000 ±714000

Mean±SD（n=12）

表16-4

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間（hrs）	AUC (μg・hr/mL)
375 ×6回	294.0 ±41.4	270 ±46.1	389 ±66.6	548000 ±93900
375 ×8回	329.0 ±46.4	282 ±64.1	407 ±92.5	753000 ±119000

Mean±SD（6回：n=13、8回：n=8）

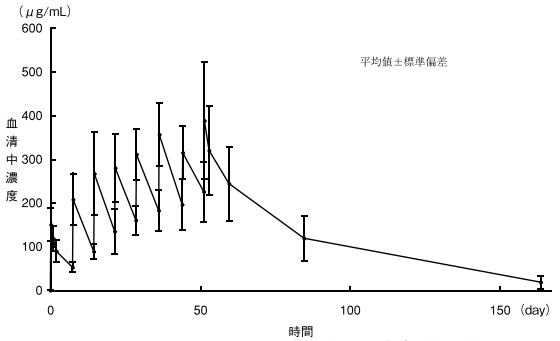


図16-1　週1回8回反復投与時の血清中濃度（n=15）

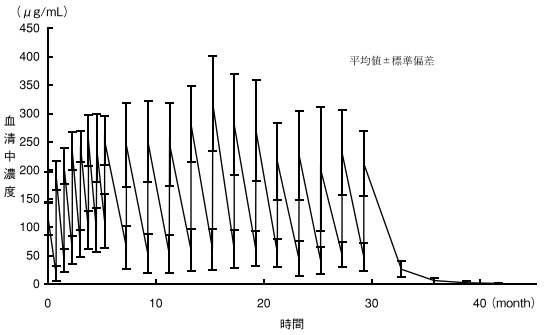


図16-2　CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度（n=12）

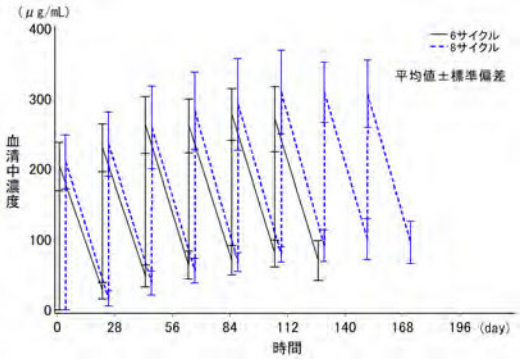


図16-3　第2サイクル以降に90分間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度（6サイクル：n=13、8サイクル：n=8）

〈慢性リンパ性白血病〉

16.1.2 国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）との併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m^2、第2サイクル以降は本剤500mg/m^{2}を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[19]。

表16-5

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間（hrs）	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m^2×1回	351	242	349	804000
500mg/m^2×5回	±36.3	±237	±342	±155000

Mean±SD（n=5）

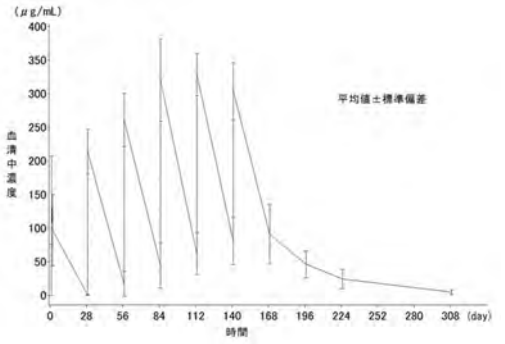


図16-4　FCレジメンと併用投与時の血清中濃度（n=5）

〈難治性のネフローゼ症候群〉

16.1.3 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤375mg/m^2（最大量500mg/回）を投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[20]。

表16-6

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間（hrs）	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m^2 (500mg/回) ×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366000 ±110000

Mean±SD（n=22）

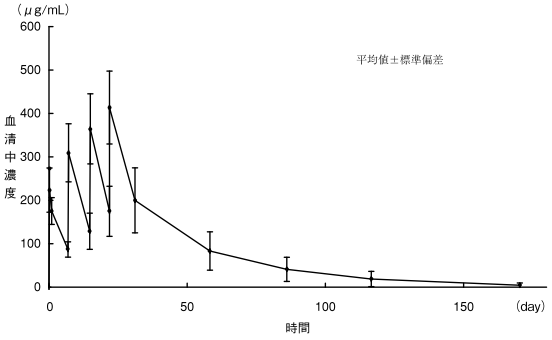


図16-5　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=23）

〈全身性強皮症〉

16.1.4 国内の全身性強皮症患者に、本剤375mg/m^{2}を週1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[21]。

表16-7

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs) 注1)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×4週	485 ±268	515 ±140	789 ±284	338000 ±117000

注1）n=26　　Mean±SD（n=28）

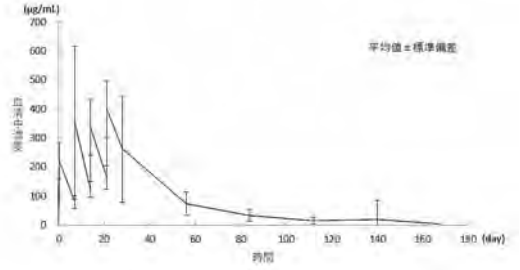


図16-6　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=28）

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

16.1.5 国内の臨床試験において、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者に、本剤1,000mg/bodyを2週間間隔で2回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[22]。

表16-8

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs) 注2)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
1,000mg/body ×2回	433 ±79.5	535 ±255	566 ±310	283000 ±90200

注2）n=11　　Mean±SD（n=19）

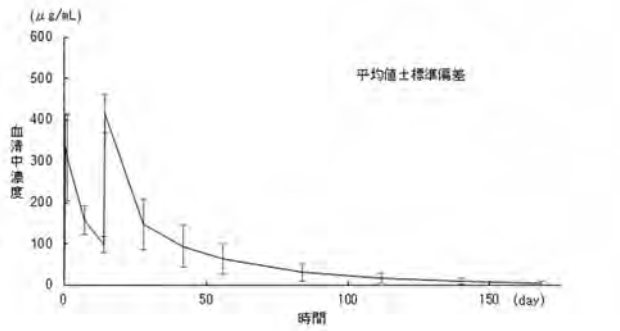


図16-7　2週間間隔2回反復投与時の血清中濃度（n=19）

〈腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制〉

16.1.6 国内のABO血液型不適合腎移植患者に、本剤375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[23]。

表16-9

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×2回	192.0 ±49.6	172 ±112	248 ±161	178000 ±38500

Mean±SD（n=15）

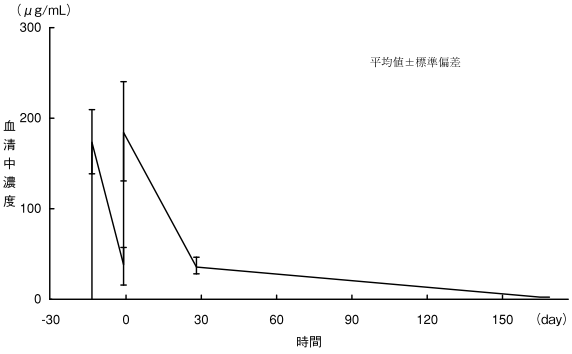


図16-8　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度（n=16）

16.1.7 国内の臨床試験において、DSA陽性・抗HLA抗体陽性腎移植患者に抗体関連型拒絶反応の抑制として本剤375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に2回投与した時及び本剤375mg/m²を移植術の14日前に1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[24]。

表 16-10

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×2回	289.0 ±54.7	79.5 ±42.9 注3)	115 ±61.8 注3)	179000 ±32500
375 ×1回	251.0 ±54.8	94.3 ±27.4	136 ±39.3	62500 ±12500

注3）n=12　　Mean±SD（2回：n=14、1回：n=6）

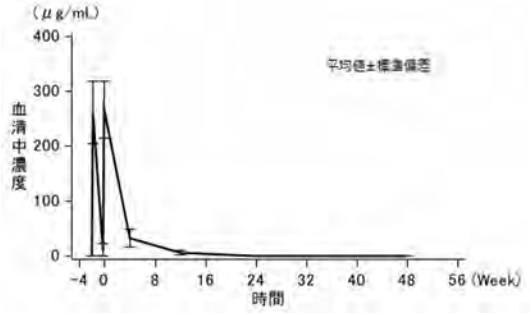


図16-9　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度（n=14）

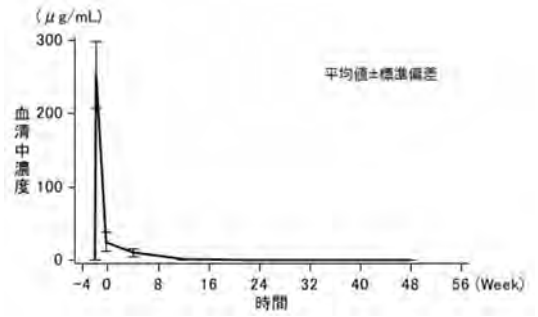


図16-10　移植術14日前に投与した場合の血清中濃度（n=9）

16.3 分布

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.3.1 腫瘍への移行

海外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤100、250、500mg/m²注4) を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7例中6例に認め、結合した割合は30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例（$T_{1/2}$:21.2hrs）については、腫瘍組織中への移行を認めなかった[25]（外国人データ）。

注4）承認用量は375mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.1 単剤治療

（1）国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-2試験）

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[5),6)]。

表17-1

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
低悪性度又はろ胞性リンパ腫	61	14	23	61% (47%、73%)	245日 (189日、337日)
マントル細胞リンパ腫	13	0	6	46% (19%、75%)	111日 (50日、146日)

protocol compatible解析　　奏効率:部分寛解以上

PFS（progression-free survival:無増悪生存期間）

安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱（66.7%）、悪寒（37.8%）、血圧上昇（28.9%）、そう痒（27.8%）、頻脈（25.6%）、頭痛（23.3%）、発疹（21.1%）、ほてり（17.8%）で、血液障害は以下のとおりであった[6)]。

表17-2主な血液障害

副作用名	発現頻度	最低値（/μL）中央値（範囲）	最低値までの期間 中央値（範囲）	回復までの期間 中央値（範囲）
白血球減少	55.6%（2,000/μL未満:15.6%）	2,510（900～3,900）	12.5日（1～266日）	13日（3～125日）
好中球減少	55.6%（1,000/μL未満:20.0%）	1,370（250～1,980）	29.5日（1～266日）	14日（3～154日）
血小板減少	15.6%（5万/μL未満:3.3%）	6.75万（2万～9.9万）	2日（0～201日）	5.5日（2～42日）
ヘモグロビン減少	20.0%	9.95[注1)]（9.0～10.9）	20日（1～178日）	7日（2～63日）

注1）「ヘモグロビン減少」での単位は（g/dL）　n=90

また、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった[6),7)]。

表17-3

	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
再投与症例[注2)]	13	0	5	38%（14%、68%）	152日（124日、230日）

奏効率:部分寛解以上

注2）低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱（50.0%）、そう痒（43.8%）、血圧上昇（37.5%）、発疹（25.0%）、悪寒（12.5%）、頻脈（12.5%）であった。主な臨床検査値異常は白血球減少（68.8%、2,000/μL未満の白血球減少6.3%）、好中球減少（68.8%、1,000/μL未満の好中球減少6.3%）であった[6)]。

（2）国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-3試験）

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[6)]。

表17-4

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
中・高悪性度リンパ腫[注3)]	57	7	14	37%（24%、51%）	54日（35日、111日）

protocol compatible解析　奏効率:部分寛解以上

注3）マントル細胞リンパ腫5例を含む。

安全性評価症例67例中、副作用は88.1%に認められ、主な副作用は、発熱（61.2%）、悪寒（29.9%）、ほてり（23.9%）、倦怠感（20.9%）、頭痛（17.9%）、疼痛（16.4%）、発汗（14.9%）、そう痒（13.4%）で、血液障害は以下のとおりであった[6)]。

表17-5主な血液障害

副作用名	発現頻度	発現までの期間 中央値（範囲）	回復までの期間 中央値（範囲）
白血球減少	37.3%（2,000/μL未満:7.5%）	35日（2～148日）	6日（1～77日）
好中球減少	32.8%（1,000/μL未満:16.4%）	39日（2～148日）	5日（1～35日）
血小板減少	3.0%	33日（31～35日）	7日（7～7日）

n=67

また、再投与症例（適格症例）2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった[6)]。

再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例、倦怠感1例、頭痛1例、疼痛1例、発赤1例であった。臨床検査値異常は白血球減少（2例、2,000/μL未満の白血球減少2例）、好中球減少（2例、1,000/μL未満の好中球減少2例）であった[6)]。

17.1.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

（1）国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-6試験）

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用）による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m^{2}を8週間隔で最大12回投与）を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった[6)]。［7.5、7.7 参照］

寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率（95%信頼区間）は95.2%（86.5%、99.0%）であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率（95%信頼区間）は69.8%（55.9%、80.0%）であった[6)]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は鼻咽頭炎等の感染症（48.4%）、悪心（46.8%）、倦怠感（43.5%）、食欲減退（40.3%）、口内炎（37.1%）、味覚異常（35.5%）、発熱（32.3%）、口腔咽頭不快感（27.4%）、嘔吐（25.8%）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少（100%、2,000/μL未満の白血球減少82.3%）、好中球数減少（95.2%、1,000/μL未満の好中球減少90.3%）であった。

維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（69.0%）であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少（63.8%、2,000/μL未満の白血球減少5.2%）、好中球減少（58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%）であった[6)]。

（2）国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-L7試験）

未治療の非ホジキンリンパ腫患者（ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫）に、R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用）による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与し、Grade 3以上のinfusion reaction（NCI-CTCAEによる）及び臨床的に重篤な心疾患（Grade 3又は4の高血圧、心筋梗塞、急性冠動脈症候群又は心室性不整脈、及びNYHA分類グレードⅡ以上）が認められず、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤375 mg/m^{2}を全量として250mLに調製（希釈濃度は1～4 mg/mL）して90分間で投与した。なお、本剤投与時は、R-CHOPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3以上のinfusion reactionの発現率は、0%（0/30例）であった。副次評価項目であるろ胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の奏効率（95%信頼区間）は、それぞれ100%（63.1%、100%）（8/8例）、91.7%（73.0%、99.0%）（22/24例）であった。

安全性評価症例 32 例中、副作用は 90.6%に認められ、主な副作用は、高血圧（15.6%）、そう痒症（15.6%）であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少（78.1%、1,000/μL 未満の好中球減少78.1%）、白血球数減少（68.8%、2,000/μL 未満の白血球減少68.8%）、発熱性好中球減少症（15.6%）であった[6)]。

（3）海外臨床第Ⅲ相試験（PRIMA試験）

未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）、R-CVPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-FCMレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m^{2}を8週間隔で最大12回投与）又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった[26)]。［7.5、7.7 参照］

881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率（95%信頼区間）は、それぞれ92.8%（90.9%、94.5%）、84.7%（79.8%、88.8%）、75.0%（59.7%、86.8%）であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[26)]。

表17-6　治験責任医師判定によるPFS（2009年1月14日データカットオフ）

	維持療法群（n=505）	無治療観察群（n=513）
中央値（95%信頼区間）	NE（NE、NE）	NE（34.5ヵ月、NE）
ハザード比（95%信頼区間）	0.50（0.39、0.64）	
p値（log-rank検定）	p<0.0001	

intent to treat解析

NE（not estimable:評価不能）

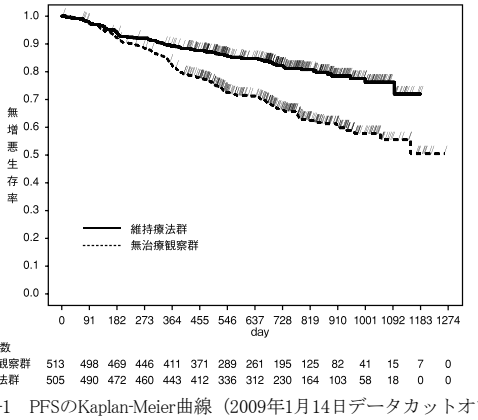


図17-1　PFSのKaplan-Meier曲線（2009年1月14日データカットオフ）

R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導

入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン（881例）で16.7%、R-CVPレジメン（268例）で14.9%、R-FCMレジメン（44例）で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症（2.1%）、薬物過敏症（1.2%）、肺炎（1.2%）、発熱（0.9%）、好中球減少症（0.8%）、注入に伴う反応（0.6%）及び便秘（0.6%）であった[26]。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用又は本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが29.3%に認められ、主に気管支炎（5.2%）、好中球減少症（3.4%）、上気道感染（3.4%）、副鼻腔炎（2.2%）、白血球減少症（1.6%）、口腔ヘルペス（1.4%）、尿路感染（1.4%）、感染（1.2%）及び肺炎（1.2%）であった[26]。

（4）海外臨床第Ⅲ相試験（EORTC20981試験）

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であった[27]。［7.5、7.7 参照］

231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%（95%信頼区間67.9%、79.6%）、87.2%（95%信頼区間82.2%、91.2%）であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった（p=0.0003、カイ二乗検定）[27]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現頻度が5%以上高かった副作用は、脱毛症（45.3%）、便秘（26.9%）、過敏症（17.5%）及び悪寒（7.7%）であった[27]。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群（166例）の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現頻度が5%以上高かった副作用は、無力症（25.3%）、関節痛（9.0%）、咳嗽（7.8%）、口内炎（7.8%）及び上気道感染（6.0%）であった[27]。

（5）海外臨床第Ⅲ相試験（RATE試験）

未治療の非ホジキンリンパ腫患者（ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫）に、R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-CVPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を1～4mg/mLとして投与し、第1サイクルにおいて、Grade 3以上のinfusion reaction（NCI-CTCAEによる）が認められず、初回投与時に、併用化学療法に含まれる以外の副腎皮質ホルモン剤を前投薬として用いていない場合で、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤（希釈濃度は1～4mg/mL）を90分間で投与した。なお、90分間投与時は、R-CHOPレジメン又はR-CVPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時の Grade 3又は4のinfusion reactionの発現率（95%信頼区間）は、1.1%（0.3%、2.8%）（4/363例）であった。

安全性評価症例425例中、副作用は51.8%に認められ、主な副作用は、疲労（12.0%）、悪心（9.9%）、悪寒（6.6%）、そう痒症（5.4%）であった。[6]

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

（1）国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-CL1試験）

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された7例であった。治験期間中の全奏効率（95%信頼区間）は71.4%（29.0%、96.3%）であった[28]。

安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心（28.6%）、発熱（28.6%）、鼻咽頭炎（28.6%）、低血圧（28.6%）、低酸素症（28.6%）、斑状丘疹状皮疹（28.6%）であった。臨床検査値異常は白血球数減少（85.7%、2,000/μL未満の白血球減少85.7%）、好中球数減少（85.7%、1,000/μL未満の好中球減少85.7%）、血小板数減少（85.7%）、ヘモグロビン減少（71.4%）、赤血球数減少（42.9%）等であった[29]。

（2）海外臨床第Ⅲ相試験（CLL8試験）

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）又はFCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[28),30)]。

表17-7　治験責任医師判定によるPFS（2007年7月4日データカットオフ）

	FCレジメン群 (n=407)	FCRレジメン群 (n=403)
中央値 (95%信頼区間)	981日 (835日、1,069日)	1,212日 (1,098日、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.43、0.72)	
p値（log-rank検定） （有意水準両側0.016）	p<0.0001	

intent to treat解析

NE（not estimable:評価不能）

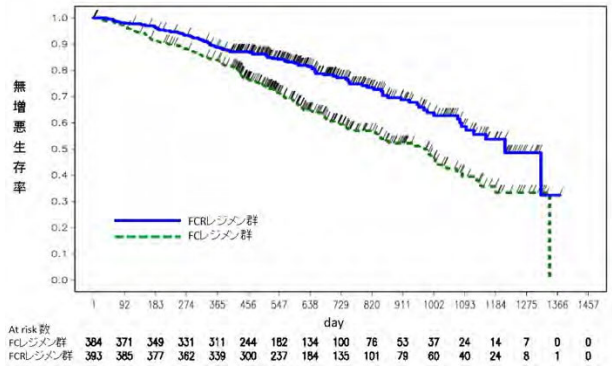


図17-2　PFSのKaplan-Meier曲線（2007年7月4日データカットオフ）

安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン群（402例）の70.9%に認められた。FCレジメン群（398例）と比較してFCRレジメン群で発現頻度が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症（30.3%）、白血球減少症（23.1%）、発熱性好中球減少症（9.0%）であった[30]。

（3）海外臨床第Ⅲ相試験（REACH試験）

再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）又はFCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[28),31)]。

表17-8　治験責任医師判定によるPFS（2008年7月23日データカットオフ）

	FCレジメン群 (n=276)	FCRレジメン群 (n=276)
中央値 (95%信頼区間)	627日 (550日、731日)	932日 (792日、1,161日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51、0.82)	
p値（log-rank検定） （有意水準両側0.045）	p=0.0002	

intent to treat解析

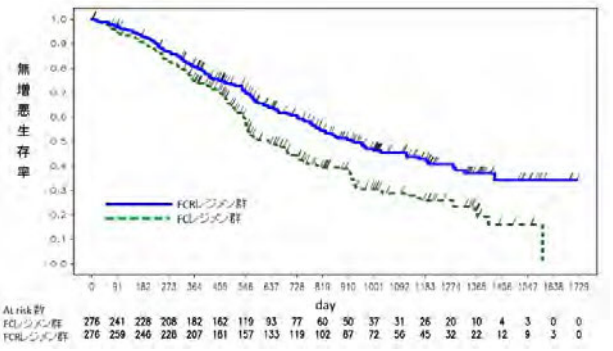


図17-3　PFSのKaplan-Meier曲線（2008年7月23日データカットオフ）

安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群（274例）の95.6%に認められた。FCレジメン群（272例）と比較してFCRレジメン群で発現頻度が3%以上高かった副作用は、悪心（38.7%）、発熱（20.1%）、悪寒（15.0%）、下痢（9.9%）、便秘（9.9%）、低血圧（7.3%）、食欲減退（7.3%）、そう痒症（5.8%）、蕁麻疹（4.4%）であった[31]。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

17.1.4 海外臨床第Ⅲ相試験

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」（リツキシマブ群）と「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]とシクロホスファミド水和物の併用療法」（シクロホスファミド群）との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった[32]。

注4）静注メチルプレドニゾロン（1,000mg/body/日）を1～3回投与。

また、両群ともに経口プレドニゾン（1mg/kg/日、国内未承認）を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

表17-9

	リツキシマブ群（n=99）	シクロホスファミド群（n=98）	2群間の有効率の差（リツキシマブ群-シクロホスファミド群）
完全寛解率[注5)]（95%信頼区間）	64%（54%、73%）	53%（43%、63%）	11%[注6)]（-3%、24%）

注5）治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾン（国内未承認）の投与を中止できた場合と定義した。

注6）下限値が非劣性マージンとして設定した-20%を上回っており（-3%＞-20%）、非劣性が示された。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

17.1.5 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤1回量375mg/m^2（最大量500mg/回）（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与[注7)]した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性（中間解析時）は以下のとおりであった[33),34)]。

注7）本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始した。［7.3 参照］

表17-10

	リツキシマブ群（21例）	プラセボ群（21例）
無再発期間[注8)]（95%信頼区間）	234日（170日、358日）	100日（76日、156日）
ハザード比（95%信頼区間）	0.1917（0.0728、0.5043）	
p値（log-rank検定）	p=0.00015	

intent to treat解析

注8）登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。

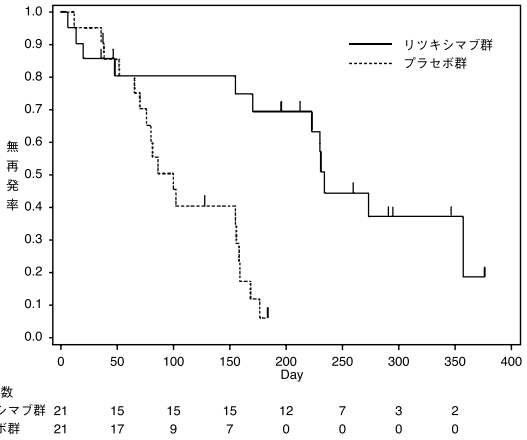


図17-4　無再発期間（リツキシマブ群21例、プラセボ群21例）

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇（22.2%）であり、主な臨床検査値異常は、CRP上昇（40.7%）、ALT上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）であった。また、infusion reactionは63.0%に認められた[35)]。

〈全身性強皮症〉

17.1.6 国内臨床第Ⅱ相試験

mRSSによる皮膚硬化の重症度が2（moderate）以上の全身性強皮症患者（%VC60%未満又は%DLco40 %未満の十分な呼吸機能上の予備能のない患者、肺高血圧症を合併する患者、腎クリーゼ等の全身性強皮症に伴う重篤な合併症を有する患者、著しい心疾患等を有する患者は除外）を対象に、本剤1回量375mg/m^2（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与（第1クール）し[注9)]、24週間後に両群共に本剤1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回投与（第2クール）した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験[注10),注11)]において、有効性の主要評価項目である投与24週時のmRSSのベースラインからの変化量は以下のとおりであった[36)]。

注9）アザチオプリン等の免疫抑制剤の併用、10mg/日以上の経口副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止

注10）第1クールはプラセボ対照、無作為化、二重盲検、第2クールは単群、非盲検。

注11）罹病期間の中央値：52ヵ月（範囲：0～268ヵ月）。

表17-11　mRSSによる皮膚硬化のベースラインからの変化量

	リツキシマブ群	プラセボ群
ベースライン	14.4±3.7 (28)	15.7±5.5 (26)
投与24週時	8.3±4.0 (27)	18.2±8.7 (22)
ベースラインからの変化量[注12)]	−6.3±0.9	2.1±0.9
プラセボ群との差[注12)][95%信頼区間] p値[注12), 注13)]	−8.4 [−11.0, −5.9] ＜0.001	

full analysis set解析

mRSS（modified Rodnan Total Skin Thickness Score）

平均値±標準偏差（例数）、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差

注12）投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間（6年以内／超）及び間質性肺炎合併（有／無）を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM（Mixed effect Model for Repeated Measures:反復測定混合効果モデル解析）

注13）有意水準両側5%

第1クールの安全性評価症例28例中、副作用は21例に認められ、主な副作用は上咽頭炎（39.3%）、CRP上昇（10.7%）、好中球数減少（10.7%）、白血球数減少（10.7%）であった。第2クールのリツキシマブ群の安全性評価症例26例中、副作用は14例に認められ、主な副作用は上咽頭炎（42.3%）であった。第1クールのプラセボ群で第2クールに本剤を投与した安全性評価症例20例中、副作用は12例に認められ、主な副作用は上咽頭炎（40.0%）であった。また、infusion reactionは1例に認められた[37),38)]。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

17.1.7 国内臨床第Ⅱ相試験

経口プレドニゾロン治療中に、再燃[注14)]のため経口プレドニゾロン10mg/日への減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者[注15)]に、プレドニゾロン併用下[注16)]で本剤1回1,000mgを2週間間隔で2回投与した非盲検非対照試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始24週時に完全寛解又は部分寛解[注17)]を達成した被験者の割合（寛解率）は以下のとおりであった[39)]。

注14）病勢が一旦コントロールされた患者で、次のいずれかの条件を満たす場合：a）月に3つ以上の新生病変を認め、かつ1週間以内に自然消退しない、b）既存病変の拡大を認める。

注15）組み入れられた患者のPDAI（Pemphigus Disease Area Index）スコア（平均値±標準偏差）は、11.7±7.7であった。

注16）併用するプレドニゾロンについては、本剤の最終投与2週後から初期投与量に応じた規定の減量スケジュールに従い漸減し、本剤投与開始16週後の時点で10mg/日を目指した。

注17）完全寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱[注18)]又は新たな紅斑[注19)]を認めない状態（PDAIスコアが0点）を8週間持続した場合。
部分寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療を8週間継続中に、プレドニゾロンを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合。

注18）水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。

注19）紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。

表17-12

	リツキシマブ群（20例）
投与24週時の寛解率[注20)]（95%信頼区間）	75.0%（50.9%、91.3%）

full analysis set解析

Clopper−Pearson法により信頼区間を算出

注20）投与24週時より前に試験を中止した被験者は無効と取り扱われた。

安全性評価症例20例中、副作用は25.0%に認められ、発現した副作用は動悸（5.0%）、発熱（5.0%）、低γグロブリン血症（5.0%）、肺炎（5.0%）であった。臨床検査値異常は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（5.0%）、免疫グロブリン減少（5.0%）であった。また、infusion reactionは5.0%に認められた[40)]。

17.1.8 海外臨床第Ⅲ相試験（PEMPHIX試験）

プレドニゾン（国内未承認）60～120mg/日又は1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口ステロイド投与を必要とする、中等症から重症の尋常性天疱瘡患者[注21)]を対象として、経口ステロイド併用下[注22)]で、「本剤[注23)]＋ミコフェノール酸　モフェチルプラセボの併用療法」（リツキシマブ群）と「本剤プラセボ[注23)]＋ミコフェノール酸　モフェチル（国内未承認）の併用療法」（ミコフェノール酸　モフェチル群）を比較した二重盲検実薬対照比較試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始52週までに治療失敗に該当せず完全寛解持続[注24)]を達成した被験者の割合（完全寛解持続達成率）は以下のとおりであった[41)]。

注21）組み入れられた患者のPDAIスコア（平均値±標準偏差）は、24.36±16.67であった。

注22）両群ともに治療開始時より60mg又は80mgの経口プレドニゾン（国内未承認）相当量の経口ステロイドを併用し、投与開始24週までに計画的に漸減させ投与終了すると設定された。
注23）本剤（1回1,000 mg）又はプラセボを2週間間隔で2回投与（1クール）し、24週後に2週間隔で2回投与（2クール）した。
注24）PDAIスコア0点かつプレドニゾン（国内未承認）0mg/日が16週間以上継続した場合と定義した。

表17-13

	リツキシマブ群（62例）	ミコフェノール酸モフェチル群（63例）
投与開始52週までの完全寛解持続達成率[注25]	40.3%	9.5%
ミコフェノール酸　モフェチル群との差[注26]（95%信頼区間） p値[注27]	30.80%（14.70%, 45.15%） p < 0.0001	

modified intent to treat解析[注28]

注25）例数、欠測について：試験中止までに完全寛解持続の定義を満たさなかった被験者は無効と取り扱われた。
注26）罹患期間（スクリーニング前1年以内／1年以上）及び地理的地域（北アメリカ〔カナダ及び米国〕／北アメリカ以外の地域）を層としたMantel-Haenszel検定
注27）有意水準両側5%、罹患期間（スクリーニング前1年以内／1年以上）及び地理的地域（北アメリカ〔カナダ及び米国〕／北アメリカ以外の地域）を層としたMantel-Haenszel検定
注28）遠隔診療にて試験に参加した10例を除外した解析対象集団。
安全性評価症例135例中、リツキシマブ群67例では、副作用は47.8%に認められ、主な副作用は頭痛（6.0%）、上気道感染（4.5%）、疲労（4.5%）であった。また、infusion reactionは20.9%に認められた[42]。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

17.1.9 国内臨床第II/III相試験

抗アクアポリン4抗体陽性（過去に陽性だった患者を含む）の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者を対象に、経口プレドニゾロン併用下[注29]で、本剤1回量375mg/m^2（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与し、24週後及び48週後に維持治療として本剤1回量1000mg/body（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を2週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性は以下のとおりであった[43),44)]。

注29）両群ともにスクリーニング時に服用している経口ステロイド量に相当する経口プレドニゾロンを併用し、投与8週後から1ヵ月毎に10%ずつ減量し、最小2mg/日まで漸減すると設定した。

表17-14

	リツキシマブ群（19例）	プラセボ群（19例）
72週時点の累積無再発率	100%	63.2%
再発までの週数（平均値±標準偏差）	NE	38.4±19.6
p値（log-rank検定）	p=0.0058	

full analysis set解析

NE（not estimable：評価不能）

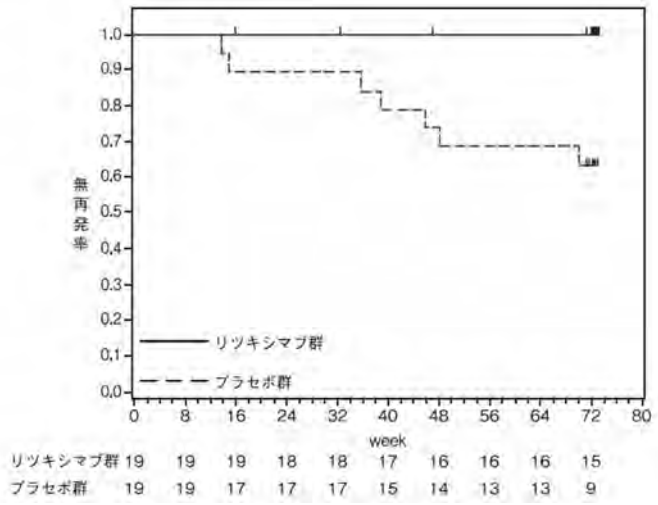


図17-5　無再発期間（リツキシマブ群19例、プラセボ群19例）

安全性評価症例19例中、副作用は89.5%に認められ、主な副作用は上咽頭炎（26.3%）であった。また、infusion reactionは36.8%に認められた[44)]。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

17.1.10　国内一般臨床試験

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法[注30]で、本剤1回量375mg/m^{2}を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりであった[45)]。

注30）移植28日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植1日前からシクロスポリンまたは移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換は移植前に最大4回実施した。

表17-15

例数	移植4週後の抗A抗B抗体関連型拒絶反応無発現率[注31]（95%信頼区間）	移植48週後の腎生着率（95%信頼区間）	移植48週後の生存率（95%信頼区間）
17	100% （80.5%、100%）	100% （80.5%、100%）	100% （80.5%、100%）

per protocol set解析

注31）抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした。

安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱（40.0%）、サイトメガロウイルス感染（25.0%）であった。主な臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少（85.0%）、免疫グロブリンG減少（85.0%）、白血球減少（60.0%、2,000/μL未満の白血球減少15.0%）、免疫グロブリンA減少（55.0%）、好中球減少（40.0%、1,000/μL未満の好中球減少25.0%）であった。また、infusion reactionは65.0%に認められた[46),47)]。

****17.1.11　国内臨床第III相試験**

抗体関連型拒絶反応の抑制として、抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植前の脱感作療法[注32]で、本剤1回量375mg/m^{2}を移植術14日前及び1日前に2回投与、又は本剤1回量375mg/m^{2}を移植術14日前に1回投与した後に移植が行われた非盲検非対照試験での有効性は以下のとおりであった[48)]。

注32）移植14日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植28日前から移植7日前までにタクロリムスの投与を開始した。血漿交換は移植前に最大4回実施可能とした。

表17-16

例数	移植24週後時点の腎生着率[注33]（95%信用区間）	移植48週後の抗体関連型拒絶反応無発現率[注34]（95%信頼区間）	移植48週後の腎生着率（95%信頼区間）	移植48週後の生存率（95%信頼区間）
24	90.8%[注35] （81.3%、95.6%）	81.8%[注36] （59.7%、94.8%）	91.7%[注37] （73.0%、99.0%）	100% （85.8%、100%）

full analysis set解析

注33）既報[49)]から推定される移植6ヵ月後時点の腎生着率をもとに事前分布としてBeta（38, 5）を設定し、本治験の移植24週後時点の腎生着の成績（24例中、腎移植未実施の2例を除く22例で達成）で事前分布を更新し推定した事後分布の最頻値。
注34）Banff分類2017により診断した[50)]。
注35）既報の95%信頼区間下限である74.9%を下回る事後確率が0.1%であり、事前に規定された事後確率の閾値である5%を下回った。
注36）腎移植未実施の2例を除いた22例を解析対象とした。
注37）腎移植未実施の2例は非生着として解析した。

安全性評価症例24例中、副作用は75.0%に認められた。主な副作用は、尿路感染（25.0％）、下痢（16.7%）、嘔吐（12.5%）、貧血（12.5%）であり、主な臨床検査値異常は、白血球数減少（16.7%）、サイトメガロウイルス検査陽性（12.5%）、好中球数減少（8.3%）であった。また、infusion reactionは20.8%に認められた[51)]。

****17.1.12　国内特定臨床研究**

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性患者を対象とした臨床研究において、肝移植、心移植、膵腎同時移植の患者9例が登録され、本剤375mg/m^2[注38]、500mg/回を1回[注38]、又は本剤500mg/回と150mg/回[注38]を2回、免疫抑制剤等と併用して投与する脱感作療法を実施した場合、移植を実施せず評価不能の1例と移植待機中のため移植を実施しなかった1例を除く7例（77.8%）で、移植後の6ヵ月間に抗体関連型拒絶反応を認めなかった。なお、移植待機中のため移植を実施しなかった1例では、抗HLA抗体の低下を認めた[52)]。

9例中、副作用は66.7%に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症（44.4%）、白血球数減少（22.2%）、尿路感染症（22.2%）であった[52)]。

注38）承認用量は375mg/m^{2}である。

17.1.13　国内使用実態調査

ABO血液型不適合肝移植成人患者33例において、移植前に本剤375mg/m²[注39]、500mg/回[注39]、300mg/回[注39]又は100mg/回[注39]を、1回又は2回投与した1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、1年時点の生存率は82%であった。また、国内のABO血液型不適合肝移植小児患者4例では、移植前に本剤375mg/m²を1回又は100mg/m²[注39]を2回投与し、観察期間[注40]における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%であった[53]。

安全性評価症例37例中、副作用は51.4%に認められた。主な副作用は、CMVアンチゲネミア陽性（29.7%）、発熱（16.2%）、細菌感染症（16.2%）、ほてり（8.1%）、全身倦怠感（虚脱感、無力感）（8.1%）、血小板減少（8.1%）、ウイルス感染症（8.1%）であった[53]。

注39）承認用量は375mg/m²である。

注40）観察期間の中央値477.5日（範囲:283～617日）

**17.1.14　国内使用実態調査

移植前に抗ドナー抗体を認めた肝移植成人患者45例及び小児患者2例において、移植前に本剤287±159mg（375mg/m²[注41]、100mg/m²[注41]、50mg/m²[注41]、500mg/回[注41]、300mg/回[注41]）を免疫抑制剤等と併用して投与した脱感作療法を実施し、抗体関連型拒絶反応が13%で認められ、1ヵ月後、3ヵ月後、12ヵ月後の累積抗体関連型拒絶反応発現率は、11%、13%、13%であった。成人45例における1年後、3年後、5年後の生着率が85%、83%、83%であり、1年後、3年後、5年後の生存率が81%、77%、74%であった。小児の2例で廃絶、死亡は認めなかった[54]。

成人45例において、移植前に10例、移植後に24例に有害事象を認め、移植前の主な副作用は、infusion reactionであり、移植後の主な副作用は、サイトメガロウイルス血症、尿路感染症、サイトメガロウイルス感染症、白血球数減少（好中球数減少）であった。またinfusion reactionは成人患者の4.4%に認められた[54]。

注41）承認用量は375mg/m²である。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉

**17.1.15　国内臨床第Ⅲ相試験

腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対して本剤1回量375mg/m²を1回又は2回投与を含む治療[注42]を実施した非盲検非対照試験での有効性は以下のとおりであった[55]。

注42）ステロイドパルス療法後に本剤を投与。血漿交換は本剤投与前に最大2回実施可能とした。

表17-17

例数	本剤投与1ヵ月後の血清クレアチニン値の改善率[注43]（95%信頼区間）
25	76.0%（54.9%、90.6%）

full analysis set解析

注43）本剤投与1ヵ月後の血清クレアチニン値が、抗体関連型拒絶反応治療開始時の血清クレアチニン値（最悪値）以下となった被験者の割合を算出。

安全性評価症例28例中、副作用は57.1%に認められた。主な副作用は、口腔咽頭不快感（25.0%）、上咽頭炎（10.7%）であり、臨床検査値異常は、血圧低下（3.6%）、血中アルカリホスファターゼ増加（3.6%）、白血球数減少（3.6%）、好中球数減少（3.6%）であった。また、infusion reactionは32.1%に認められた[56]。

**17.1.16　国内特定臨床研究

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後に抗体関連型拒絶反応と診断された患者を対象とした臨床研究において、肝移植、心移植、肺移植の患者5例が登録され、本剤375mg/m²[注44]、600mg/回[注44]、660mg/回[注44]を1回、免疫抑制剤等と併用して投与した場合、移植後の6ヵ月間において、抗体の陰性化と臨床所見の改善を認めた患者が1例（20%）、抗体の増加と臨床症状の悪化を認めなかった患者が3例（60%）、短期的に臨床所見の改善を認めたが、抗体関連型拒絶反応が再発した患者が1例（20%）であった[52]。

5例中、副作用は60.0%に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症（40.0%）であった[52]。

注44）承認用量は375mg/m²である。

**17.1.17　国内使用実態調査

肝移植において、成人8例に本剤50mg/m²から323mg/m²[注45]を1回又は132mg/m²[注45]を2回、小児5例に本剤50mg/m²又は200mg/m²[注45]を1回又は2回投与し成人4例と小児2例で抗体関連型拒絶反応の改善を認め、成人4例と小児4例で生存（期間　12日から7343日）を認めた[57]。

心移植において、成人3例に本剤372mg/m²[注45]を1回、368mg/m²又は383mg/m²[注45]を2回投与し、小児1例に375mg/m²[注45]を1回投与し、4例で5件の抗体関連型拒絶反応の改善を認め、4例で生着（期間　121日から4599日）、3例で生存（期間　121日から4599日）を認めた[58]。肺移植において、成人13例に本剤348mg/m²から377mg/m²[注45]を1回又は2回、小児1例に375mg/m²[注45]を1回投与し、治療3ヵ月以内の改善を8例で認め、3例で生着（期間　27日から1727日）、4例で生存（期間　27日から1727日）を認めた[59]。膵移植において、成人4例に本剤50mg/m²又は200mg/回[注45]を1回投与し、1例で生着（期間　45日から1284日）、4例で生存（期間　1114日から2966日）を認めた[60]。副作用は、肝移植の46.2%、心移植の75.0%、肺移植の57.1%、膵移植の50.0%で認め、infusion reaction、感染症、サイトメガロウイルス検査陽性、血小板数減少、血中ビリルビン増加、白血球数減少、好中球数減少、肺炎、貧血等であった[57)-60)]。

注45）承認用量は375mg/m²である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、pre-B細胞と成熟B細胞の細胞表面に存在するCD20抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用（CDC）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）により、B細胞を傷害する[9]。

18.2 補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity、CDC）

本剤はヒト補体の存在下、2.2μg/mLの濃度でSB細胞（ヒト由来CD20陽性細胞）の50%を溶解したが、HSB細胞（ヒト由来CD20陰性細胞）は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞（CD34陽性細胞）のコロニー形成能に影響しなかった[61]。

18.3 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC）

本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9μg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された[61]。

18.4 *In vitro* CD20抗原特異的結合作用

IDEC-2B8（リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位（可変部領域）を有するマウス型CD20モノクローナル抗体）は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC$_{50}$（50%阻害濃度）値はB1、Leu16（抗ヒトCD20抗体）の1/2～1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤（マウス-ヒトキメラ型抗体）でも維持されていた[62]。

18.5 *In vitro* Bリンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった[63]。

18.6 *In vivo* Bリンパ球傷害作用

カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった[61]。

18.7 ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった[64]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）
Rituximab（Genetical Recombination）（JAN）

分子量：144,510 Da（daltons）

本　質：ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20（リンタンパク質）に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位（可変部領域）がマウス由来、それ以外の部分（定常部領域）がヒト由来（IgG1κ）のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

21.2 ABO血液型不適合肝移植については、国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈リツキサン点滴静注100mg〉
10mL［1バイアル］
〈リツキサン点滴静注500mg〉
50mL［1バイアル］

**23. 主要文献

1）日本小児腎臓病学会編　小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020

2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20

陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人））
3）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（小児））
4）Krysko KM, et al.：Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020；7（1）：e637
5）Igarashi T,et al.：Ann. Oncol. 2002;13:928-943
6）「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（社内資料）
7）Igarashi T,et al.：Int.J.Hematol. 2001;73:213-221
8）Tobinai K,et al.：Ann. Oncol.1998;9:527-534
9）米国添付文書 2001
10）「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2）
11）「IDEC-C2B8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）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.3.3.2）
12）「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.3）
13）「IDEC-C2B8 難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.5.3.3.2）
14）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.5.3.3.3）
15）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.3.2）
16）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」（CTD 2.5.3.3.2）
17）Alasfoor K, et al.：Ann. Hematol. 2009;88:239-243
18）「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）
19）「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.7.2.2）
20）「IDEC-C2B8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）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.2.1）
21）「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.1）
22）「IDEC-C2B8 難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.2.2.2）
23）「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.2）
24）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制におけるIDEC-C2B8薬物動態」（CTD 2.7.2.2.1）
25）「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」（承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要へ. 吸収、分布、代謝、排泄）
26）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」（社内資料）
27）「IDEC-C2B8再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」（社内資料）
28）「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.4.3）
29）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」（社内資料）
30）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」（社内資料）
31）「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」（社内資料）
32）Stone J. et al.：N. Engl. J. Med. 2010;363:221-232
33）「IDEC-C2B8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）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4）
34）「IDEC-C2B8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）国内臨床試験（RCRNS-01試験：中間解析）の概要」（社内資料）
35）「IDEC-C2B8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）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1）
36）「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」（社内資料）
37）「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.2.2）
38）「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.3.1）
39）「IDEC-C2B8 難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.2）
40）「IDEC-C2B8 難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1）
41）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.1）
42）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1）
43）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（承認年月日：2022年6月20日、CTD2.7.3.3.2）
44）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（社内資料）
45）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.3.2.1）
46）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.2.1）
47）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.3.1）
48）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」（CTD 2.7.3.2）
49）Lefaucheur C,et al.：Am J Transplant.2008;8:324-331
50）Haas M, et al.：Am J Transplant.2018;18:293-307
51）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」（CTD 2.7.4.2）
52）江川ら.：移植.2023;58:43-57
53）江川ら.：移植.2015;50:62-77
54）Akamatsu N,et al.：Transplant Direct.2021;7:e729
55）「腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要」（CTD 2.7.3.2）
56）「腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要」（CTD 2.7.4.2）
57）Sakamoto S,et al.：Hepatol Res.2021;51:990-999
58）縄田ら.：移植.2021;56:43-52
59）芳川ら.：移植.2021;56:53-68
60）伊藤ら.：移植.2021;56:35-42
61）Reff ME,et al.：Blood.1994;83:435-445
62）「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」（社内資料）
63）「マウスーヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」（社内資料）
64）「ヒト正常組織との交叉反応性試験」（承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要ニ. 毒性）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

全薬販売株式会社　医薬情報部　営業学術課
〒112-0012　東京都文京区大塚5-29-4
TEL　03-3946-1119
FAX　03-3946-1103

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ZENYAKU 全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

26.2 発売元

ZENYAKU 全薬販売株式会社
東京都豊島区東池袋3-22-14

リツキサン点滴静注 100mg
リツキサン点滴静注 500mg
（リツキシマブ（遺伝子組換え））

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

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

全薬工業株式会社

目次

1.9　一般的名称に係る文書 3

1.9　一般的名称に係る文書

リツキサン点滴静注 100mg、及びリツキサン点滴静注 500mg は既承認医薬品であり、本一変申請に際して記載しない。

リツキサン点滴静注 100mg
リツキサン点滴静注 500mg
（リツキシマブ（遺伝子組換え））

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

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

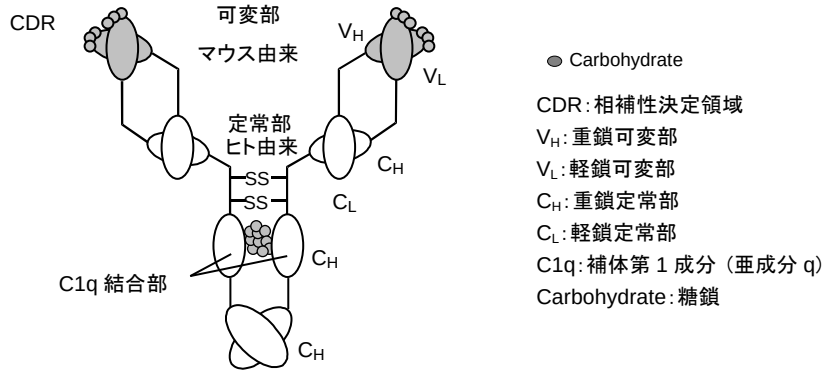
全薬工業株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	ヒトーマウスモノクローナル IDEC-C2B8　κ 鎖とジスルフィド結合で結ばれた免疫グロブリン G1(抗ヒト CD20 抗原ヒトーマウスモノクローナル IDEC-C2B8　γ1 鎖、二量体)〔リツキシマブ(遺伝子組換え)〕(CAS 登録番号：174722-31-7)
構造式	分子式：C_{6426} H_{9900} N_{1700} O_{2008} S_{44} 分子量：144,510 daltons (1,328 アミノ酸残基) 
効能・効果	○ CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○ CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 ○ 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ○ 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ○ 既存治療で効果不十分なループス腎炎 ○ 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） ○ 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 ○ 全身性強皮症 ○ 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ○ 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 ○ 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植 ○ 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
用法・用量	＜B 細胞性非ホジキンリンパ腫＞ 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、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。 ＜慢性リンパ性白血病＞ 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/m^2、2 回目以降は 1 回量 500 mg/m^2 を、併用する抗悪性腫

（現行）（続き）

<table>
<tr><td>用法・用量
（続き）</td><td>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 B 細胞性リンパ増殖性疾患＞
通常、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。
＜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、全身性強皮症＞
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 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〉
通常、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 4 回点滴静注する。
＜難治性のネフローゼ症候群＞
通常、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 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＞
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の再発予防＞
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 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＞
通常、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。ただし、患者の状態により適宜減量する。
＜イブリツモマブ チウキセタンの前投与>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m^2 を 1 回、点滴静注する。
＜効能共通＞
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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>生物由来製品、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：リツキシマブ(遺伝子組換え)
製剤：リツキサン点滴静注 100 mg、リツキサン点滴静注 500 mg</td></tr>
<tr><td>毒　性</td><td>
<table>
<tr><td>急　性</td><td>LD50(mg/kg)
サル♂♀</td><td>経口
———</td><td>皮下
———</td><td>静脈内
＞ 100</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td>亜急性</td><td>動物種</td><td>投与期間
（週）</td><td>投与経路</td><td>投与量
(mg/kg/日)</td><td>無毒性量
(mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td></td><td>サル
♂♀</td><td>4
（週 1 回
4 回投与）</td><td>静脈内</td><td>0.25, 2.1,
16.8</td><td>＞ 16.8</td><td>リンパ球数減少</td></tr>
<tr><td></td><td>サル
♂♀</td><td>4, 8
（週 1 回
4, 8 回投与）</td><td>静脈内</td><td>20</td><td>＞ 20</td><td>B リンパ球数減少
リンパろ胞萎縮
白脾髄萎縮</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

（現行）（続き）

副作用	CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 本薬単剤投与 副作用発現率　147/157=93.6%　　臨床検査値異常発現率　124/157=79.0% 副作用の種類 例数／評価例数（発現率）　臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率） 発熱 101/157（64.3%）　白血球減少 75/157（47.8%、12.1%*） 悪寒 54/157（34.4%）　好中球減少 72/157（45.9%、18.5%*） そう痒 34/157（21.7%）　ヘモグロビン減少 18/157（11.5%） 頭痛 33/157（21.0%）　血小板減少 16/157（10.2%、 1.9%*） ほてり 32/157（20.4%）　AST（GOT）上昇 17/157（10.8%） 血圧上昇 28/157（17.8%）　*印は grade 3 以上の発現率 頻脈 27/157（17.2%） CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 化学療法（CHOP 療法）との併用 副作用発現率　61/62 = 98.4%　　臨床検査値異常発現率　62/62 =100% 副作用の種類 例数／評価例数（発現率）　臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率） 鼻咽頭炎等の感染症 30/62（48.4%）　白血球減少 62/62（100%、82.3%*） 悪心 29/62（46.8%）　好中球減少 59/62（95.2%、90.3%*） 倦怠感 27/62（43.5%）　*印は grade 3 以上の発現率 食欲減退 25/62（40.3%） 口内炎 23/62（37.1%） 味覚異常 22/62（35.5%） 発熱 20/62（32.3%） 口腔咽頭不快感 17/62（27.4%） 嘔吐 16/62（25.8%） CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 本薬維持療法（国内試験） 副作用発現率　50/58 = 86.2%　　臨床検査値異常発現率　58/58 =100% 副作用の種類 例数／評価例数（発現率）　臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率） 鼻咽頭炎等の感染症 40/58（69.0%）　白血球減少 37/58（63.8%、 5.2%*） 倦怠感 10/58（17.2%）　好中球減少 34/58（58.6%、17.2%*） 口内炎 9/58（15.5%）　*印は grade 3 以上の発現率 低体温 6/58（10.3%） 感覚鈍麻 6/58（10.3%） CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 90 分間投与（国内試験） 副作用発現率　29/32 = 90.6%　　臨床検査値異常発現率　26/32 =81.3% 副作用の種類 例数／評価例数（発現率）　臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率） 発熱性好中球減少症 5/32（15.6%）　好中球数減少 25/32（81.3%、81.3%*） 高血圧 5/32（15.6%）　白血球数減少 22/32（68.8%、68.8%*） そう痒症 5/32（15.6%）　リンパ球数減少 8/32（25.0%、21.9%*） *印は grade 3 以上の発現率

（現行）（続き）

副作用（続き）

CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

副作用発現率　7/7 = 100%　　臨床検査値異常発現率　7/7 =100%

副作用の種類	例数／評価例数(発現率)
悪心	2/7（28.6%）
発熱	2/7（28.6%）
鼻咽頭炎	2/7（28.6%）
低血圧	2/7（28.6%）
低酸素症	2/7（28.6%）
斑状丘疹状皮疹	2/7（28.6%）

臨床検査値異常	例数／評価例数（発現率）
好中球数減少	6/7（85.7%、85.7%*）
白血球数減少	6/7（85.7%、85.7%*）
血小板数減少	6/7（85.7%、28.6%*）
リンパ球数減少	5/7（71.4%、71.4%*）
ヘモグロビン減少	5/7（71.4%、28.6%*）

*印は grade 3 以上の発現率

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）

副作用発現率　54/54=100%　　臨床検査値異常発現率　45/54=83.3%

副作用の種類	例数／評価例数(発現率)
感染症	49/54（90.7%）
結膜炎	12/54（22.2%）
血圧上昇	12/54（22.2%）
湿疹	10/54（18.5%）
発熱	9/54（16.7%）
呼吸困難	8/54（14.8%）
尿酸値上昇	8/54（14.8%）
皮脂欠乏性湿疹	6/54（11.1%）
頭痛	6/54（11.1%）
そう痒	6/54（11.1%）
口腔咽頭不快感	6/54（11.1%）

臨床検査値異常	例数／評価例数(発現率)
CRP 上昇	22/54（40.7%）
ALT 上昇	14/54（25.9%、3.7%*）
好酸球増多	11/54（20.4%）
好中球減少	9/54（16.7%、11.1%*）
白血球減少	9/54（16.7%）

*印は grade 3 以上の発現率

全身性強皮症

二重盲検期（1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注の 1 クール目）

副作用発現率 21/28 = 75.0%　　臨床検査値異常発現率 9/28 = 32.1%

副作用の種類	例数／評価例数（発現率）
上咽頭炎	11/28（39.3%）
貧血	1/28（3.6%）
口角口唇炎	1/28（3.6%）
口内炎	1/28（3.6%）
せつ	1/28（3.6%）
胃腸炎	1/28（3.6%）
帯状疱疹	1/28（3.6%）
爪囲炎	1/28（3.6%）
腎盂腎炎	1/28（3.6%）
副鼻腔炎	1/28（3.6%）
皮膚乳頭腫	1/28（3.6%）

臨床検査値異常	例数／評価例数（発現率）
C-反応性蛋白増加	3/28（10.7%）
好中球数減少	3/28（10.7%、3.6%*）
白血球数減少	3/28（10.7%、3.6%*）
リンパ球数減少	2/28（7.1%、3.6%*）

（現行）（続き）

副作用（続き）

長期投与期（1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注の 2 クール目）

副作用発現率 14/26 = 53.8%　　臨床検査値異常発現率 2/26 = 7.7%

副作用の種類 例数／評価例数（発現率）		臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率）	
上咽頭炎	11/26（42.3%）	血中免疫グロブリン G 減少	1/26（3.8%）
胃腸炎	1/26（3.8%）	C-反応性蛋白増加	1/26（3.8%）
爪囲炎	1/26（3.8%）		
乾癬性皮膚嚢腫	1/26（3.8%）		
ざ瘡	1/26（3.8%）		

長期投与期（1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注）

上咽頭炎	8/20（40.0%）	血小板数減少	1/20（5.0%）
倦怠感	1/20（5.0%）	白血球数減少	1/20（5.0%）
発熱	1/20（5.0%）		
蜂巣炎	1/20（5.0%）		
帯状疱疹	1/20（5.0%）		
肺炎球菌性肺炎	1/20（5.0%）		
四肢膿瘍	1/20（5.0%）		
感染性皮膚嚢腫	1/20（5.0%）		
多汗症	1/20（5.0%）		

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状性天疱瘡

副作用発現率 5/20 = 25.0%　　臨床検査値異常発現率 2/20 =10.0%

副作用の種類 例数／評価例数（発現率）		臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率）	
動悸	1/20（5.0%）	γ-GTP 増加	1/20（5.0%）
発熱	1/20（5.0%）	免疫グロブリン減少	1/20（5.0%）
低γグロブリン血症	1/20（5.0%）		
肺炎	1/20（5.0%）		
注入に伴う反応	1/20（5.0%）		

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

副作用発現率 17/19 = 89.5%　　臨床検査値異常発現率 2/19 =10.5%

副作用の種類 例数／評価例数（発現率）		臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率）	
注入に伴う反応	7/19（36.8%）	リンパ球数減少	2/19（10.5%、0.0%*）
上咽頭炎	5/19（26.3%）	好中球数減少	1/19（5.3%、5.3%*）
咽頭炎	2/19（10.5%）	白血球数減少	1/19（5.3%、5.3%*）
結膜炎	2/19（10.5%）	*印は grade 3 以上の発現率	
蜂巣炎	2/19（10.5%）		
膀胱炎	2/19（10.5%）		
頭痛	2/19（10.5%）		
上気道の炎症	2/19（10.5%）		
発熱	2/19（10.5%）		

（現行）（続き）

副作用 （続き）	ABO 血液型不適合腎移植 副作用発現率　18/20 = 90.0%　　臨床検査値異常発現率　20/20 =100% 副作用の種類 例数／評価例数(発現率)　　臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率） 発熱 8/20（40.0%）　　IgM 減少 17/20（85.0%） CMV 感染 5/20（25.0%）　　IgG 減少 17/20（85.0%） CMV 血症 3/20（15.0%）　　白血球減少 12/20（60.0%、15%*） 尿路感染 3/20（15.0%）　　IgA 減少 11/20（55.0%） 悪寒 3/20（15.0%）　　好中球減少 8/20（40.0%、25%*） 血圧上昇 3/20（15.0%）　　*印は grade 3 以上の発現率 嘔吐 2/20（10.0%） 倦怠感 2/20（10.0%） 鼻咽頭炎 2/20（10.0%） 帯状疱疹 2/20（10.0%） 口腔咽頭不快感 2/20（10.0%） 上気道の炎症 2/20（10.0%） ABO 血液型不適合肝移植 副作用発現率　19/37 = 51.4%　　臨床検査値異常発現率　不明 副作用の種類 例数／評価例数(発現率)　　臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率） CMV 抗原血症陽性 11/37（29.7%）　　血小板減少 3/37（ 8.1%、2.7%*） 発熱 6/37（16.2%）　　総ビリルビン上昇 1/37（ 2.7%、2.7%*） 細菌感染症 6/37（16.2%）　　白血球減少 1/37（ 2.7%） ほてり 3/37（ 8.1%）　　血清クレアチニン上昇 1/37（ 2.7%） 全身倦怠感（虚脱感、無力感） 3/37（ 8.1%）　　好中球減少 1/37（ 2.7%） 血小板減少 3/37（ 8.1%）　　BUN 上昇 1/37（ 2.7%） ウイルス感染症 3/37（ 8.1%）　　CRP 上昇 1/37（ 2.7%） 貧血 2/37（ 5.4%）　　*印は grade 3 以上の発現率 悪寒 2/37（ 5.4%）
会　社	全薬工業株式会社　　製剤：輸入

（変更）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	○ CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○ CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 ○ 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ○ 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ○ 既存治療で効果不十分なループス腎炎 ○ 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） ○ 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 ○ 全身性強皮症 ○ 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ○ 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 ○ 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 ○ 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：変更点）
用法・用量	＜B 細胞性非ホジキンリンパ腫＞ 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、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。 ＜慢性リンパ性白血病＞ 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/m^2、2 回目以降は 1 回量 500 mg/m^2 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 B 細胞性リンパ増殖性疾患＞ 通常、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。 ＜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、全身性強皮症＞ 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 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〉 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

（変更）（続き）

用法・用量（続き）	＜難治性のネフローゼ症候群＞ 通常、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 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＞ 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の再発予防＞ 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 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。 <u>＜臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療＞</u> 通常、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。ただし、患者の状態により適宜減量する。 ＜イブリツモマブ チウキセタンの前投与>＜br>通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m^2 を 1 回、点滴静注する。 ＜効能共通＞ 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：変更点）
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒　性	
副作用	
会　社	

（追加）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	
用法・用量	
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒　性	
副作用	腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 副作用発現率　18/24 = 75.0%　　臨床検査値異常発現率　9/24 =37.5% 副作用の種類 例数／評価例数(発現率)　臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率） 尿路感染　6/24（25.0%）　白血球数減少　4/24（16.7%、4.2%*） 下痢　4/24（16.7%）　CMV 検査陽性　3/24（12.5%） 嘔吐　3/24（12.5%）　*印は grade 3 以上の発現率 貧血　3/24（12.5%） 肝移植、心移植、膵移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 副作用発現率　6/9 = 66.7%　　臨床検査値異常発現率　2/9 =22.2% 副作用の種類 例数／評価例数(発現率)　臨床検査値異常 例数／評価例数(発現率) CMV 血症　4/9（44.4%）　白血球数減少　2/9（22.2%） 尿路感染　2/9（22.2%）　ALT 上昇　1/9（11.1%） 貧血　1/9（11.1%）　AST 上昇　1/9（11.1%） CRP 上昇　1/9（11.1%） 肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 有害事象発現率　27/45 = 60.0% 副作用の種類 例数／評価例数(発現率) 感染症　22/47（46.8%） CMV 感染　17/47（36.2%） Infusion reaction　2/47（ 4.3%） 移植前 有害事象の種類　件数/発現件数　　臨床検査値異常　件数/発現件数 Infusion reaction　4/20　血小板数減少　4/20（3/20*） 腎機能障害　2/20　白血球数減少　2/20 肝酵素上昇　2/20（2/20*） *印は grade 3 以上の臨床検査値異常 移植後 副作用の種類　件数/発現件数　　臨床検査値異常　件数/発現件数 尿路感染　6/79　CMV 抗原血症　15/79 CMV 感染　4/79　白血球数減少　7/79（4/79*） 細菌性肺炎　3/79　（好中球減少症） ヘルペスウイルス感染　3/79　*印は grade 3 以上の臨床検査値異常 発熱　3/79 ウイルス肝炎再発　2/79

（追加）（続き）

副作用 （続き）	腎移植における抗体関連型拒絶反応の治療 副作用発現率　16/28 = 57.1%　　臨床検査値異常発現率　3/28 =10.7% 副作用の種類 例数／評価例数（発現率）　臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率） 口腔咽頭不快感 7/28（25.0%）　血圧低下 1/28（3.6%） 上咽頭炎 3/28（10.7%）　血中 Alp 増加 1/28（3.6%） 結膜炎 2/28（7.1%）　好中球数減少 1/28（3.6%、3.6%*） 膀胱炎 2/28（7.1%）　白血球数減少 1/28（3.6%） 発疹 2/28（7.1%）　*印は grade 3 以上の発現率 肝移植、心移植、肺移植における抗体関連型拒絶反応の治療 副作用発現率　3/5 = 60.0%　　臨床検査値異常発現率　0/5 =0.0% 副作用の種類 例数／評価例数（発現率）　臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率） CMV 血症 2/5（40.0%） 腹水 1/5（20.0%） 腎機能障害 1/5（20.0%） 発熱 1/5（20.0%） 肝移植における抗体関連型拒絶反応の治療 副作用発現率　6/13 = 46.2%　　臨床検査値異常発現率　- 副作用の種類 例数／評価例数（発現率）　臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率） Infusion reaction 3/13（23.1%） 細菌感染 3/13（23.1%） 心移植における抗体関連型拒絶反応の治療 副作用発現率　3/4 = 75.0%　　臨床検査値異常発現率　3/4 = 75.0% 副作用の種類 例数／評価例数（発現率）　臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率） 胃腸出血 1/4（25.0%）　血小板数減少 2/4（50.0%、50.0%*） 急性腎障害 1/4（25.0%）　血中ビリルビン増加 2/4（50.0%、50.0%*） 帯状疱疹 1/4（25.0%）　CRP 増加 2/4（50.0%） 肺真菌症 1/4（25.0%）　*印は grade 3 以上の発現率 肺炎 1/4（25.0%） 肺移植における抗体関連型拒絶反応の治療 副作用発現率　8/14 = 57.1%　　臨床検査値異常発現率　- 副作用の種類 例数／評価例数（発現率）　臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率） 肺炎 3/14（21.4%）　白血球数減少 5/14（35.7%、21.4%*） CMV 検査陽性 4/14（28.6%） 血小板数減少 3/14（21.4%） *印は grade 3 以上の発現率

（追加）（続き）

	膵移植における抗体関連型拒絶反応の治療 副作用発現率　2/4 = 50.0%　　臨床検査値異常発現率　2/4 = 50.0% 副作用の種類 例数／評価例数（発現率）　臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率） 貧血　1/4（25.0%）　CMV 抗原血症　1/4（25.0%、25.0%*） 好中球数減少　1/4（25.0%） 白血球数減少　1/4（25.0%） *印は grade 3 以上の発現率
会　社	

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧

5.3　試験報告書及び関連資料

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	Varidation report VR-00949. [redacted] (Date: [redacted] 20[redacted])	[redacted]	—	—	海外	—	参考資料
5.3.1.4-2	Partial validation report VR-00949-a. [redacted] (Date: [redacted] 20[redacted])	[redacted]	—	—	海外	—	参考資料
5.3.1.4-3	Validation report VR-00949-b. [redacted] (Date: [redacted] 20[redacted])	[redacted]	—	—	海外	—	参考資料
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1-T2	抗ドナー抗体陽性・抗HLA抗体陽性の生体腎移植患者に対する術前脱感作におけるIDEC-C2B8の有用性を確認する臨床第III相試験／生体腎移植患者に対して移植28～7日前からFK506／FK506E（MR4）を投与した場合の有効性、安全性及び薬物動態を確認する臨床第III相試験	全薬工業株式会社	2019年4月18日（最初の被験者の同意取得日）から2021年9月2日（最後の被験者の最終観察日）	日本 11施設	国内	-	評価資料

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧

5.3　試験報告書及び関連資料

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.2-1-T3	腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対するIDEC-C2B8の有用性を検討する臨床第III相試験	全薬工業株式会社	2019年1月24日（最初の被験者の同意取得日）から2021年1月30日（最後の被験者の最終観察日）	日本 10施設	国内	-	評価資料
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report. Report No. 1117927. [redacted] 20[redacted].	F. Hoffmann La Roche社	Interval Covered by this Report: [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	－	海外	－	参考資料
5.3.6-2	リツキサン点滴静注　使用成績調査　最終報告 調査対象：下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制（腎移植）	全薬工業株式会社	調査期間：2016年7月～2022年2月2日	－	国内	－	参考資料
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1-1	症例一覧表	全薬工業株式会社	－	－	－	－	評価資料
5.3.7.2-1	有害事象一覧表	全薬工業株式会社	－	－	－	－	評価資料
5.3.7.3-1	重篤な有害事象一覧表	全薬工業株式会社	－	－	－	－	評価資料
5.3.7.4-1	臨床検査値異常変動症例一覧表	全薬工業株式会社	－	－	－	－	評価資料
5.3.7.5-1	臨床検査値変動図	全薬工業株式会社	－	－	－	－	評価資料

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-1	ファクトブック2021.	日本移植学会編	Available from URL: http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2021.pdf [cited February 14, 2023]	1.5.11-2 2.5.7-1
5.4-2	337 腎不全治療における移植.	-	福井次矢, 黒川清. ハリソン内科学第5 版. メディカル・サイエンス・インターナショナル（東京）. 2017. pp1875-1881.	1.5.11-3 2.5.7-2
5.4-3	生体腎移植におけるABO血液型一致、不一致、不適合.	齋藤和英.	高橋公太編集 腎移植のすべて, メジカルビュー社（東京）, 2009, pp227-231.	1.5.11-4 2.5.7-3
5.4-4	抗体の定義.	日本移植学会 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会 編.	臓器移植抗体陽性診療ガイドライン2018年版. 東京, メディカルレビュー社. 2018年, pp4-5.	1.5.11-5 2.5.7-4
5.4-5	Identification and characterization of major proteins carrying ABO blood group antigens in the human kidney.	Tasaki M, Yoshida Y, Miyamoto M et al.	Transplantation. 2009; 87(8): 1125-1133.	1.5.11-6
5.4-6	Chemical Basis for Qualitative and Quantitative Differences Between ABO Blood Groups and Subgroups: Implications for Organ Transplantation.	Jeyakanthan M, Tao K, Zou L, et al.	Am J Transplant. 2015; 15(10): 2602-2615.	1.5.11-7
5.4-7	ABO血液型不適合腎移植 なぜ超急性拒絶反応は発生しないのか.	高橋公太.	Organ Biology 2011; 18(1): 11-32.	1.5.11-8
5.4-8	HLAの基礎知識1.	小川公明.	Major Histocompatibility Complex. 2016; 23(2): 115-122.	1.5.11-9
5.4-9	HLAの基礎知識2.	小川公明.	Major Histocompatibility Complex. 2016; 23(3): 185-192.	1.5.11-10
5.4-10	組織適合性検査：組織適合性とは.	安尾美年子.	高橋公太編集 腎移植のすべて, メジカルビュー社（東京）, 2009, pp62-63.	1.5.11-11 2.5.7-89
5.4-11	腎移植の免疫反応.	寺岡慧.	高橋公太編集 腎移植のすべて, メジカルビュー社（東京）, 2009, pp242-253.	1.5.11-12 2.5.7-5
5.4-12	組織適合性検査：クロスマッチテスト.	古澤美由紀, 石田英樹.	高橋公太編集 腎移植のすべて, メジカルビュー社（東京）, 2009, pp64-65.	1.5.11-13 2.5.7-6

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-13	抗ドナー抗体を有する腎移植.	田邉一成.	高橋公太編集 腎移植のすべて, メジカルビュー社（東京）, 2009, pp235-236.	1.5.11-14
5.4-14	Antibody response against the glomerular basement membrane protein agrin in patients with transplant glomerulopathy.	Joosten SA, Sijpkens YWJ, van Ham V, et al.	Am J Transplant. 2005; 5(2): 383-393.	1.5.11-15 2.5.7-7 2.7.5-60
5.4-15	Differential immunogenicity and clinical relevance of kidney compartment specific antigens after renal transplantation.	Li L, Sigdel T, Vitalone M, Lee SH and Sarwa M.	J Proteome Res. 2010; 9(12): 6715-6721.	1.5.11-16 2.5.7-8 2.7.5-61
5.4-16	Identifying compartment-specific non-HLA targets after renal transplantation by integrating transcriptome and "antibodyome" measures.	Li L, Wadia P, Chen R, et al.	Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106(11): 4148-4153.	1.5.11-17 2.5.7-9 2.7.5-62
5.4-17	Donor-specific antibodies against HLA, MICA, and GSTT1 in patients with allograft rejection and C4d deposition in renal biopsies.	Alvarez-Márquez A, Aguilera I, Gentil MA, et al.	Transplantation. 2009; 87(1): 94-99.	1.5.11-18 2.5.7-10 2.7.5-63
5.4-18	Antibodies reactive to non-HLA antigens in transplant glomerulopathy.	Dinavahi R, George A, Tretin A, et al.	J Am Soc Nephrol. 2011; 22(6): 1168-1178.	1.5.11-19 2.5.7-11 2.7.5-64
5.4-19	Impact of Non-Human Leukocyte Antigen-Specific Antibodies in Kidney and Heart Transplantation.	Zhang X, Reinsmoen NL.	Front Immunol. 2017; 8: 434.	1.5.11-20 2.5.7-12 2.7.5-65
5.4-20	Anti-vimentin Antibodies Present at the Time of Transplantation May Predict Early Development of Interstitial Fibrosis/Tubular Atrophy.	Lopez-Soler RI, Borgia JA, Kanangat S, et al.	Transplant Proc. 2016; 48(6): 2023-2033.	1.5.11-21 2.5.7-13 2.7.5-66
5.4-21	Vimentin antibody production in transplant patients and immunomodulatory effects of vimentin in-vitro.	Carter V, Howell WM.	Hum Immunol. 2013; 74(11): 1463-1469.	1.5.11-22 2.5.7-14 2.7.5-67
5.4-22	Non-HLA antibodies to immunogenic epitopes predict the evolution of chronic renal allograft injury.	Sigdel TK, Li L, Tran TQ, et al.	J Am Soc Nephrol. 2012; 23(4): 750-763.	1.5.11-23 2.5.7-15 2.7.5-68
5.4-23	心臓移植希望者(レシピエント)選択基準.	公益社団法人 日本臓器移植ネットワーク.	Available from URL: https://www.jotnw.or.jp/files/page/medical/manual/doc/rec-heart.pdf [cited February 14, 2023]	1.5.11-24
5.4-24	肺移植希望者(レシピエント)選択基準.	公益社団法人 日本臓器移植ネットワーク.	Available from URL: https://www.jotnw.or.jp/files/page/medical/manual/doc/rec-lungs.pdf [cited February 14, 2023]	1.5.11-25

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-25	肝臓移植希望者(レシピエント)選択基準.	公益社団法人 日本臓器移植ネットワーク.	Available from URL: https://www.jotnw.or.jp/files/page/medical/manual/doc/rec-liver.pdf [cited February 14, 2023]	1.5.11-26
5.4-26	膵臓移植希望者(レシピエント)選択基準.	公益社団法人 日本臓器移植ネットワーク.	Available from URL: https://www.jotnw.or.jp/files/page/medical/manual/doc/rec-pancreas.pdf [cited February 14, 2023]	1.5.11-27
5.4-27	腎臓移植希望者(レシピエント)選択基準.	公益社団法人 日本臓器移植ネットワーク.	Available from URL: https://www.jotnw.or.jp/files/page/medical/manual/doc/rec-kidney.pdf [cited February 14, 2023]	1.5.11-28
5.4-28	小腸移植希望者(レシピエント)選択基準.	公益社団法人 日本臓器移植ネットワーク.	Available from URL: https://www.jotnw.or.jp/files/page/medical/manual/doc/rec-intestine.pdf [cited February 14, 2023]	1.5.11-29
5.4-29	膵島移植について　適応と選択基準.	一般社団法人 日本・膵島移植学会.	Available from URL: http://plaza.umin.ac.jp/~jpita/islettransplant/01.html [cited February 14, 2023]	1.5.11-30
5.4-30	生体腎移植ガイドライン.	一般社団法人 日本移植学会.	Available from URL: http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_002jinishoku..pdf [cited February 14, 2023]	1.5.11-31
5.4-31	生体肝移植ガイドライン.	一般社団法人 日本移植学会.	Available from URL: http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_001kanishoku.pdf [cited February 14, 2023]	1.5.11-32
5.4-32	生体部分肺移植ガイドライン.	一般社団法人 日本移植学会.	Available from URL: http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_003haiishoku.pdf [cited February 14, 2023]	1.5.11-33
5.4-33	生体膵臓移植ガイドライン.	一般社団法人 日本移植学会.	Available from URL: http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_004.pdf [cited February 14, 2023]	1.5.11-34
5.4-34	生体小腸移植実施指針.	一般社団法人 日本移植学会.	Available from URL: http://www.asas.or.jp/jst/pdf/info_20180401.pdf?isbn=9784307470421 [cited February 14, 2023]	1.5.11-35
5.4-35	腎移植における抗体関連型拒絶反応の病理.	本田一穂.	信州医誌. 2015; 63(5): 273-280.	1.5.11-36 2.5.7-90

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-36	抗ドナー特異的抗体陽性臓器移植の実態とrituximabの使用に関する全国使用実態調査結果.	中川健, 赤松延久, 伊藤泰平、ほか.	移植. 2020; 55(1): 39-50.	1.5.11-37 1.8.3-2 2.5.7-17 2.7.5-70
5.4-37	臓器移植における抗体関連型拒絶反応治療の実態とrituximab 使用に関する全国使用実態調査の結果.	中川健, 赤松延久, 伊藤泰平　ほか.	移植. 2020; 55(1): 51-59.	1.5.11-38 1.8.3-34 2.5.7-18 2.7.5-85
5.4-38	Rituximab Desensitization in Liver Transplant Recipients With Preformed Donor-specific HLA Antibodies: A Japanese Nationwide Survey.	Akamatsu N, Hasegawa K, Sakamoto S, Ohdan H, Nakagawa K, Egawa H.	Transplant Direct. 2021; 7(8): e729.	1.5.11-39 1.8.3-3 2.5.7-19 2.7.5-1
5.4-39	リツキサン使用の実態調査　二次調査　小腸.	上野豪久, 奥山宏臣, 工藤博典, ほか.	移植. 2021; 56(2): 159-164.	1.5.11-40 1.8.3-4 2.5.7-20 2.7.5-8
5.4-40	The efficacy of rituximab treatment for antibody-mediated rejection in liver transplantation: A retrospective Japanese nationwide study.	Sakamoto S, Akamatsu N, Hasegawa K, Ohdan H, Nakagawa K, Egawa H.	Hepatol Res. 2021; 51(9): 990-999.	1.5.11-41 1.8.3-35 2.5.7-21 2.7.5-10
5.4-41	心臓臓器移植におけるAMR 治療の実態とrituximab（遺伝子組換え）使用に関する全国使用実態調査の結果.	縄田寛, 吉岡大輔, 小野稔, ほか.	移植. 2021; 56(1): 43-52.	1.5.11-42 1.8.3-36 2.5.7-22 2.7.5-11
5.4-42	肺移植後の抗体関連拒絶に対するrituximab（遺伝子組換え）.	芳川豊史, 伊達洋至, 杉本誠一郎, 白石武史, 中川健, 江川裕人.	移植. 2021; 56(1): 53-68.	1.5.11-43 1.8.3-37 2.5.7-23 2.7.5-74
5.4-43	本邦膵臓移植症例におけるrituximab（遺伝子組換え）に関する使用実態調査の結果　-膵移植後rituximab 使用4 症例の報告-.	伊藤泰平, 剣持敬, 栗原啓, ほか.	移植. 2021; 56(1): 35-42.	1.5.11-44 1.8.3-38 2.5.7-24 2.7.5-18

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-44	Effectiveness and safety of rituximab in desensitization and for treatment of antibody-mediated rejection in a multicenter prospective study assessing liver, pancreas, lung, and heart transplantation.	Egawa H, Ito T, Hasegawa K, et al.	移植. 2023; 58(1): 43-57.	1.5.11-45 1.8.3-5 2.5.7-25 2.7.5-20
5.4-45	Living donor liver transplantation using sensitized lymphocytotoxic crossmatch positive graft.	Aoki T, Sugawara Y, Takahashi M, et al.	J Gastroenterol. 2012; 47(4): 486-488.	1.5.11-47 1.8.3-6 2.5.7-39 2.7.5-53
5.4-46	Preoperative selective desensitization of live donor liver transplant recipients considering the degree of T lymphocyte cross-match titer, model for end-stage liver disease score, and graft liver volume.	Hong G, Yi NJ, Suh SW, et al.	J Korean Med Sci. 2014; 29(5): 640-647.	1.5.11-48 1.8.3-7 2.5.7-29 2.7.5-21
5.4-47	Crossmatch-positive liver transplantation in patients receiving thymoglobulin-rituximab induction.	Kubal CA, Mangus RS, Saxena R, et al.	Transplantation. 2014; 97(1): 56-63.	1.5.11-49 1.8.3-8 2.5.7-26 2.7.5-2
5.4-48	Acute Graft Rejection and Formation of De Novo Donor-Specific Antibodies Triggered by Low Cyclosporine Levels and Interferon Therapy for Recurrent Hepatitis C Infection After Liver Transplantation: A Case Report.	Nakano R, Ohira M, Ishiyama K, et al.	Transplant Proc. 2017;49(7):1634-1638.	1.5.11-50 1.8.3-9 2.5.7-40 2.7.5-54
5.4-49	Successful living donor liver retransplantation for graft failure within 7 days due to acute de novo donor-specific anti-human leukocyte antigen antibody-mediated rejection.	Yamada Y, Hoshino K, Mori T, et al.	Hepatol Res. 2018;48(3):E360-E366.	1.5.11-51 1.8.3-10 2.5.7-27 2.7.5-3
5.4-50	Impact of Positive Donor-Specific HLA Antibodies Crossmatch on Graft Survival in ABO-Incompatible Liver-Kidney Transplantation: A Case Report.	Hsieh CE, Yang Y, Lin KH, et al.	Transplant Proc. 2018;50(10):4008-4011.	1.5.11-52 1.8.3-11 2.5.7-30 2.7.5-22
5.4-51	Use of rixtuximab to decrease panel reactive antibodies.	Balfour IC, Fiore A, Graff RJ and Knutsen AP.	J Heart Lung Transplant 2005; 24(5): 628-630.	1.5.11-53 1.8.3-12 2.5.7-28 2.7.5-4

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-52	Successful bridge to transplant in a highly sensitized patient with a complicated pump pocket infection.	McGee EC Jr, Cotts W, Tambur AR, et al.	J Heart Lung Transplant. 2008; 27(5): 568–571.	1.5.11-54 1.8.3-13 2.5.7-41 2.7.5-55
5.4-53	The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation.	Kobashigawa JA, Patel JK, Kittleson MM, et al.	Clin Transplant. 2011; 25(1): E61-E67.	1.5.11-55 1.8.3-14 2.5.7-31 2.7.5-23
5.4-54	Outcomes of pre- heart transplantation desensitization in a series of highly sensitized patients bridged with left ventricular assist devices.	Saadi TA, Lawrecki T, Narang N, et al.	J Heart Lung Transplant. 2021; 40(10): 1107-1111.	1.5.11-56 1.8.3-15 2.5.7-32 2.7.5-24
5.4-55	Heart transplantation across preformed donor-specific antibody barriers using a perioperative desensitization protocol.	Sommer W, Avsar M, Aburahma K, et al.	Am J Transplant. 2022; 22(8): 2064-2076.	1.5.11-57 1.8.3-16 2.5.7-33 2.7.5-25
5.4-56	Impact of pretransplant anti- HLA antibodies on outcomes in lung transplant candidates.	Kim M, Townsend KR, Wood IG, et al.	Am J Respir Crit Care Med. 2014; 189(10): 1234-1239.	1.5.11-58 1.8.3-17 2.5.7-34 2.7.5-26
5.4-57	Antibody desensitization therapy in highly sensitized lung transplant candidates.	Snyder LD, Gray AL, Reynolds JM, et al.	Am J Transplant. 2014; 14(4): 849-856.	1.5.11-59 1.8.3-18 2.5.7-35 2.7.5-27
5.4-58	Steroid-free three-drug maintenance regimen for pancreas transplant alone: Comparison of induction with rabbit antithymocyte globulin +/- rituximab.	Fridell JA, Mangus RS, Chen JM, et al.	Am J Transplant. 2018; 18(12): 3000-3006.	1.5.11-60 1.8.3-19 2.5.7-42 2.7.5-56
5.4-59	Successful Simultaneous Pancreas-Kidney Re-transplantation in a Highly Human Leukocyte Antigen-Sensitized Patient.	Kykalos S, Wunsch A, Klein T, Viebahn R and Schenker P.	Transplant Proc. 2017; 49(7): 1652-1655.	1.5.11-61 1.8.3-20 2.5.7-36 2.7.5-28

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-60	Pretransplant immunomodulation of highly sensitized small bowel transplant candidates with intravenous immune globulin.	Gondolesi G, Blondeau B, Maurette R, et al.	Transplantation. 2006; 81(12): 1743-1746.	1.5.11-62 1.8.3-21 2.5.7-37 2.7.5-29
5.4-61	Intestine Transplantation Across a Positive Crossmatch With Preformed Donor-Specific Antibodies.	Parekh R, Kazimi M, Skorupski S, Fagoaga O, Jafri S and Segovia MC.	Transplant Proc. 2016; 48(2): 489-491.	1.5.11-63 1.8.3-22 2.5.7-38 2.7.5-30
5.4-62	Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation. The United Kingdom.	British Transplantation Society.	https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/02_BTS_Antibody_Guidelines-1.pdf [cited February 14, 2023]	1.5.11-64 1.8.3-23 2.5.7-92
5.4-63	ABO-incompatible heart transplantation in children-a systematic review of current practice.	Beeman A, Muthialu N.	Indian J Thorac Cardiovasc Surg. 2020; 36(Suppl 2): 190-193.	1.5.11-65 1.8.3-24
5.4-64	Heart transplantation across the antibodies against HLA and ABO.	Bucin D, Johansson S, Malm T, et al.	Transpl Int. 2006; 19(3): 239-244.	1.5.11-66 1.8.3-25 2.5.7-68 2.7.5-50
5.4-65	Intentional ABO-incompatible lung transplantation.	Strüber M, Warnecke G, Hafer C, et al.	Am J Transplant. 2008; 8(11): 2476-2478.	1.5.11-67 1.8.3-26 2.5.7-71 2.7.5-5
5.4-66	Management of an ABO-incompatible lung transplant.	R Banner NR, Rose ML, Cummins D, et al.	Am J Transplant. 2004; 4(7): 1192-1196.	1.5.11-68 1.8.3-27 2.5.7-72 2.7.5-6
5.4-67	2022年4月12日「京都大学医学部附属病院におけるABO血液型不適合生体肺移植手術の実施報告」	京都大学医学部附属病院	Available from URL: https://www.kyoto-u.ac.jp/sites/default/files/inline-files/2200412-press-8ef185deac28c9e9a88376a52bba8665.pdf [cited March 7, 2023]	1.5.11-69 1.8.3-28 2.5.7-73

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-68	国立病院機構千葉東病院におけるABO血液型不適合生体膵腎同時移植術.	伊藤泰平, 剣持敬, 丸山通広, ほか.	ABO血液型不適合移植の新戦略. 2012: 34-41.	1.5.11-70 1.8.3-29 2.5.7-69 2.7.5-51
5.4-69	Prompt reversal of a severe complement activation by eculizumab in a patient undergoing intentional ABO-incompatible pancreas and kidney transplantation.	Biglarnia AR, Nilsson B, Nilsson T, et al.	Transpl Int. 2011; 24(8): e61-e66.	1.5.11-71 1.8.3-30 2.5.7-70 2.7.5-7
5.4-70	Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients 2014 Data Report: Intestine.	Cai J, Wu G, Qing A, et al.	Clin Transpl. 2014;33-47.	1.5.11-72 1.8.3-31
5.4-71	Successful ABO-incompatible living-related intestinal transplantation: a 2-year follow-up.	Fan DM, Zhao QC, Wang WZ, et al.	Am J Transplant. 2015; 15(5): 1432-1435.	1.5.11-73 1.8.3-32 2.5.7-74 2.7.5-9
5.4-72	Plasma exchange in small intestinal transplantation between ABO-incompatible individuals: A case report.	Zhang Q, Hu X, Xia A, Yi J, An Q and Zhang X.	Biomed Rep. 2014; 2(1): 39-40.	1.5.11-74 1.8.3-33 2.5.7-73 2.7.5-52
5.4-73	Bortezomib is effective to treat acute humoral rejection after liver transplantation.	Lee CF, Eldeen FZ, Chan KM, et al.	Transplant Proc. 2012; 44(2): 529-531.	1.5.11-75 1.8.3-39 2.5.7-75 2.7.5-75
5.4-74	Antibody-mediated rejection in ABO compatible husband to wife living donor liver transplant and review of the literature.	Kheradmand T, Anthony TL, Harland RC, et al.	Hum Immunol. 2014; 75(6): 578-583.	1.5.11-76 1.8.3-40 2.5.7-49 2.7.5-31
5.4-75	Antibody-Mediated Rejection in Adult Liver Transplant Recipients: A Case Series and Literature Review.	Baradaran H, Dashti-Khavidaki S, Taher M, Talebian M, Nasiri-Toosi M and Jafarian A.	J Clin Pharmacol. 2022; 62(2): 254-271.	1.5.11-77 1.8.3-41 2.5.7-76 2.7.5-76

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-76	Acute Antibody-mediated Rejection Coexisting With T Cell-mediated Rejection in Pediatric ABO-incompatible Transplantation.	Yanagi Y, Sakamoto S, Yamada M, et al.	Transplant Direct. 2022;8(9):e1359.	1.5.11-78 1.8.3-42 2.5.7-77 2.7.5-77
5.4-77	Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy for acute cardiac humoral rejection: a case report.	Aranda JM Jr, Scornik JC, Normann SJ, et al.	Transplantation. 2002; 73(6): 907-910.	1.5.11-79 1.8.3-43 2.5.7-78 2.7.5-12
5.4-78	Treatment of humoral rejection with rituximab.	Garrett HE Jr, Groshart K, Duvall-Seaman D, Combs D and Suggs R.	Ann Thorac Surg. 2002; 74(4): 1240-1242.	1.5.11-80 1.8.3-44 2.5.7-43 2.7.5-13
5.4-79	Refractory humoral cardiac allograft rejection successfully treated with a single dose of rituximab.	Baran DA, Lubitz S, Alvi S, et al.	Transplant Proc. 2004; 36(10): 3164-3166.	1.5.11-81 1.8.3-45 2.5.7-79 2.7.5-78
5.4-80	Treatment of vascular rejection with rituximab in cardiac transplantation.	Garrett HE Jr, Duvall-Seaman D, Helsley B and Groshart K.	J Heart Lung Transplant. 2005; 24(9): 1337-1342.	1.5.11-82 1.8.3-46 2.5.7-44 2.7.5-14
5.4-81	Late humoral rejection in a cardiac transplant recipient treated with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab.	Keren A, Hayes HM, O'Driscoll G, et al.	Transplant Proc. 2006; 38(5): 1520–1522.	1.5.11-83 1.8.3-47 2.5.7-80 2.7.5-79
5.4-82	Antibody-mediated rejection in heart transplant recipients：potential efficacy of B-cell depletion and antibody removal.	Bierl C, Miller B, Prak EL, et al.	Clin Transpl. 2006; 489-496.	1.5.11-84 1.8.3-48 2.5.7-50 2.7.5-32
5.4-83	Successful management of antibody-mediated cardiac allograft rejection with combined immunoadsorption and anti-CD20 monoclonal antibody treatment: case report and literature review.	Kaczmarek I, Deutsch MA, Sadoni S, et al.	J Heart Lung Transplant. 2007; 26(5): 511-515.	1.5.11-85 1.8.3-49 2.5.7-45 2.7.5-15

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-84	Successful treatment of cardiogenic shock caused by humoral cardiac allograft rejection.	Saito S, Matsumiya G, Fukushima N, et al.	Circ J. 2009; 73(5): 970-973.	1.5.11-86 1.8.3-50 2.5.7-51 2.7.5-33
5.4-85	Humoral rejection after pediatric heart transplantation: a case report.	Stendahl G, Berger S, Ellis T, et al.	Prog Transplant. 2010; 20(3): 288-291.	1.5.11-87 1.8.3-51 2.5.7-52 2.7.5-34
5.4-86	Low-dose rituximab therapy for antibody-mediated rejection in a highly sensitized heart-transplant recipient.	Aggarwal A, Pyle J, Hamilton J and Bhat G.	Tex Heart Inst J. 2012; 39(6): 901-905.	1.5.11-88 1.8.3-52 2.5.7-46 2.7.5-16
5.4-87	Late Antibody-Mediated Rejection After Heart Transplantation Following the Development of De Novo Donor-Specific Human Leukocyte Antigen Antibody.	Hodges AM, Lyster H, McDermott A et al.	Transplantation. 2012; 93(6): 650-656.	1.5.11-89 1.8.3-53 2.5.7-53 2.7.5-35
5.4-88	Rituximab is associated with improved survival in cardiac allograft patients with antibody-mediated rejection：a single center review.	Ravichandran AK, Schilling JD, Novak E, et al.	Clin Transplant. 2013; 27(6): 961-967.	1.5.11-90 1.8.3-54 2.5.7-81 2.7.5-80
5.4-89	Successful management of antibody-mediated rejection after cardiac transplantation in a patient supported by a left ventricular assist device for more than 3 years.	Akiyama M, Takahara S, Kawatsu S, et al.	Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2017; 65(12): 710-712.	1.5.11-91 1.8.3-55 2.5.7-54 2.7.5-36
5.4-90	Rituximab Therapy for Rejection in Pediatric Heart Transplant.	Erdogan I, Varan B, Sezgin A, Pirat A and Zeyneloglu P.	Exp Clin Transplant. 2018; 16(2): 199-203.	1.5.11-92 1.8.3-56 2.5.7-82 2.7.5-81
5.4-91	Antibody-mediated rejection with detection of de novo donor-specific anti-human leucocyte antigen Class II antibodies 3 years after heart transplantation: a case report.	Ludwig B, Schneider J, Föll D and Zhou Q.	Eur Heart J Case Rep. 2020; 4(1): 1-4.	1.5.11-93 1.8.3-57 2.5.7-55 2.7.5-37

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-92	The use of eculizumab as a bridge to retransplantation for chronic antibody-mediated rejection in a heart transplant recipient: a case report.	Kearney K, Macdonald P, Hayward C and Muthiah K.	Eur Heart J Case Rep. 2021; 5(5): ytab180.	1.5.11-94 1.8.3-58 2.5.7-56 2.7.5-38
5.4-93	Complement blockade with eculizumab to treat acute symptomatic humoral rejection after heart transplantation.	Yerly P, Rotman S, Regamey J, et al.	Xenotransplantation. 2022; 29(1): e12726.	1.5.11-95 1.8.3-59 2.5.7-57 2.7.5-39
5.4-94	Anti-human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody-directed therapy after lung transplantation.	Hachem RR, Yusen RD, Meyers BF et al.	J Heart Lung Transplant. 2010; 29(9): 973-980.	1.5.11-96 1.8.3-60 2.5.7-58 2.7.5-40
5.4-95	Diagnosis and treatment of antibody mediated rejection in lung transplantation: a retrospective case series.	Daoud AHS and Betensley AD.	Transpl Immunol. 2013; 28(1): 1-5.	1.5.11-97 1.8.3-61 2.5.7-59 2.7.5-41
5.4-96	Evolving experience of treating antibody-mediated rejection following lung transplantation.	Otani S, Davis AK, Cantwell L, et al.	Transpl Immunol. 2014;31(2):75-80.	1.5.11-98 1.8.3-62 2.5.7-60 2.7.5-42
5.4-97	Preemptive treatment with therapeutic plasma exchange and rituximab for early donor-specific antibodies after lung transplantation.	Ius F, Sommer W, Tudorache I, et al.	J Heart Lung Transplant. 2015; 34(1): 50-58.	1.5.11-99 1.8.3-63 2.5.7-61 2.7.5-43
5.4-98	IgM-Enriched Human Intravenous Immunoglobulin-Based Treatment of Patients With Early Donor Specific Anti-HLA Antibodies After Lung Transplantation.	Ius F, Sommer W, Kieneke D, et al.	Transplantation. 2016; 100(12): 2682-2692.	1.5.11-100 1.8.3-64 2.5.7-62 2.7.5-44
5.4-99	Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation: Clinical Outcomes and Donor-Specific Antibody Characteristics.	Roux A, Bendib Le Lan I, Holifanjaniaina S, et al.	Am J Transplant. 2016; 16(4): 1216-1228.	1.5.11-101 1.8.3-65 2.5.7-83 2.7.5-82

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-100	Antibody depletion strategy for the treatment of suspected antibody-mediated rejection in lung transplant recipients: Does it work?	Vacha M, Chery G, Hulbert A, et al.	Clin Transplant. 2017; 31(3). doi: 10.1111/ctr.12886.	1.5.11-102 1.8.3-66 2.5.7-63 2.7.5-45
5.4-101	Acute Antibody-mediated Rejection 1 Week After Lung Transplantation Successfully Treated With Eculizumab, Intravenous Immunoglobulins, and Rituximab.	Muller YD, Aubert JD, Vionnet J, et al.	Transplantation. 2018; 102(6): e301-e303.	1.5.11-103 1.8.3-67 2.5.7-47 2.7.5-17
5.4-102	Six-year experience with treatment of early donor-specific anti-HLA antibodies in pediatric lung transplantation using a human immunoglobulin-based protocol.	Ius F, Muller C, Sommer W, et al.	Pediatr Pulmonol. 2020; 55(3): 754-764.	1.5.11-104 1.8.3-68 2.5.7-64 2.7.5-46
5.4-103	Outcomes of combination therapy including rituximab for antibody-mediated rejection after lung transplantation.	Yamanashi K, Chen-Yoshikawa TF, Hamaji M, et al.	Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2020; 68(2): 142-149.	1.5.11-105 1.8.3-69 2.5.7-65 2.7.5-47
5.4-104	Antibody-Mediated Rejection Management Following Lung Transplantation.	Neuhaus K, Hohlfelder B, Bollinger J, Haug 3rd M and Torbic H.	Ann Pharmacother. 2022; 56(1): 60-64.	1.5.11-106 1.8.3-70 2.5.7-66 2.7.5-48
5.4-105	Evidence for humoral rejection of a pancreatic islet graft and rescue with Rituximab and IV immunoglobulin therapy.	Kessler L, Parissiadis A, Bayle F, et al.	Am J Transplant 2009; 9(8): 1961-1966.	1.5.11-107 1.8.3-71 2.5.7-67 2.7.5-49
5.4-106	Successful Rescue of Late-onset Antibody-mediated Rejection 12 Years After Living-donor Intestinal Transplantation：A Case Report.	Wu GS, Zhao QC, Li ZS, et al.	Transplant Proc. 2017; 49: 232-236.	1.5.11-108 1.8.3-72 2.5.7-48 2.7.5-19
5.4-107	Impacts of donor-specific anti-HLA antibodies and antibody-mediated rejection on outcomes after intestinal transplantation in children.	Petit LM, Rabant M, Canioni D, et al.	Pediatr Transplant. 2017 Mar;21(2). doi: 10.1111/petr.12847.	1.5.11-109 1.8.3-73 2.5.7-84 2.7.5-83

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-108	Clinical Relevance of Preformed HLA Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplantation.	Lefaucheur C, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, et al.	Am J Transplant. 2008; 8(2): 324-331.	1.5.11-46 1.8.3-1 2.5.7-16 2.7.5-57
5.4-109	Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant.	Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al.	N Engl J Med. 1999; 341(23): 1725-1730.	2.7.5-58
5.4-110	Renal transplantation in patients with pre-transplant donor-specific antibodies and negative flow cytometry crossmatches.	Patel AM, Pancoska C, Mulgaonkar S and Weng FL.	Am J Transplant. 2007; 7(10): 2371-2377.	2.7.5-59
5.4-111	肝移植症例登録報告	日本肝移植学会	移植. 2021; 56(3): 217-233.	2.5.7-87 2.7.5-69
5.4-112	Frequent development of subclinical chronic antibody-mediated rejection within 1 year after renal transplantation with pre-transplant positive donor-specific antibodies and negative CDC crossmatches.	Yamanaga S, Watarai Y, Yamamoto T, et al.	Hum Immunol. 2013; 74(9): 1111-1118.	2.5.7-85 2.7.5-71
5.4-113	Influence of preoperative anti-HLA antibodies on short- and long-term graft survival in recipients with or without rituximab treatment.	Ishida H, Furusawa M, Shimizu T, Nozaki T and Tanabe K.	Transpl Int. 2014; 27(4): 371-382.	2.5.7-86 2.7.5-72
5.4-114	The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell–mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials.	Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al.	Am J Transplant. 2018; 18: 293-307.	2.7.5-84
5.4-115	本邦肺移植症例登録報告 −2021-	日本肺および心肺移植研究会	移植. 2021; 56(3): 245-251.	2.5.7-88 2.7.5-87
5.4-116	The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology.	Loupy A, Haas M, Solez K, et al.	Am J Transplant 2017; 17: 28-41.	2.7.5-86
5.4-117	CQ4-4：どのような脱感作療法があるのか.	本移植学会 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会 編.	臓器移植抗体陽性診療ガイドライン2018年版. 東京, メディカルレビュー社. 2018年, pp38-43.	1.5.11-110 2.5.7-91

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-118	Post-Operative Care in the Kidney Transplant Recipient (2022).	The Renal Association, the National Institute for Health and Care Excellence and the British Transplantation Society.	Available from URL: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2017/06/FINAL_PostOperative_Care_Guideline.pdf [cited March 14, 2023]	1.5.11-111 2.5.7-93
5.4-119	The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients.	Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al.	J Heart Lung Transplant. 2010;29(8):914-956.	1.5.11-112 2.5.7-94
5.4-120	The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document.	Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, et al.	J Heart Lung Transplant. 2018; 37(5): 537–547.	1.5.11-113 2.5.7-95
5.4-121	Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference update on cardiac transplantation 2008: Executive Summary.	Haddad H, Isaac D, Legare JF, et al.	Can J Cardiol. 2009;25(4):197-205.	1.5.11-114 2.5.7-96
5.4-122	Sensitization in Heart Transplantation: Emerging Knowledge: A Scientific Statement From the American Heart Association.	Colvin MM, Cook JL, Chang PP, et al.	Circulation. 2019; 139(12): e553-e578.	1.5.11-115 2.5.7-97
5.4-123	Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation.	Levine DJ, Glanville AR, Aboyoun C, et al.	J Heart Lung Transplant. 2016; 35(4): 397–406.	1.5.11-116 2.5.7-98
5.4-124	CQ5-7：抗体関連型拒絶反応の治療法は何があるのか.	日本移植学会 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会 編.	臓器移植抗体陽性診療ガイドライン2018年版. 東京, メディカルレビュー社. 2018年, pp96-105.	1.5.11-117 2.5.7-99
5.4-125	KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients.	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group.	Am J Transplant. 2009; 9 Suppl 3:S1-155.	1.5.11-118 2.5.7-100
5.4-126	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 (2012).	The Kidney Health Australia-Caring for Australasians with Renal Impairment (KHA-CARI).	Available from URL: https://www.cariguidelines.org/wp-content/plugins/pdfjs-viewer-shortcode/pdfjs/web/viewer.php?file=/wp-content/uploads/Transplantation/transplantation%20care%20of%20recipients/KHA-CARI_KDIGO_ADAPTATION_v-04-04-2012_complete.pdf&attachment_id=0&dButton=true&pButton=true&oButton=false&sButton=true#zoom=auto&pagemode=none&_wpnonce=60c04d421f [cited March 14, 2023]	1.5.11-119 2.5.7-101

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-127	Canadian Society of Transplantation and Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients.	Knoll GA, Blydt-Hansen TD, Campbell P, et al.	Am J Kidney Dis. 2010; 56(2):219-246.	1.5.11-120 2.5.7-102
5.4-128	Clinical Guidelines for Kidney Transplantation(2021).	Vancouver Coastal Health, Providence Health Care and BC Transplant.	Available from URL: http://www.transplant.bc.ca/Documents/Statistics/Clinical%20Guidelines%20for%20Kidney%20Transplantation.pdf [cited March 14, 2023]	1.5.11-121 2.5.7-103
5.4-129	EAU Guidelines on renal transplantation (2023).	European Association of Urology.	Available from URL: https://uroweb.org/guidelines/renal-transplantation/chapter/the-guideline [cited March 14, 2023]	1.5.11-122 2.5.7-104
5.4-130	Kidney & Pancreas Transplantation in Patients with HIV Second Edition (2017).	The British Transplantation Society.	Available from URL: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2017/04/02_BTS_Kidney_Pancreas_HIV.pdf [cited March 14, 2023]	1.5.11-123 2.5.7-105
5.4-131	The detection & characterisation of clinically relevant antibodies in allotransplantation (2015).	The British Transplantation Society.	Available from URL: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/06_BTS_BSHI_Antibodies-1.pdf [cited March 14, 2023]	1.5.11-124 2.5.7-106
5.4-132	Antibody-Mediated Rejection in Cardiac Transplantation: Emerging Knowledge in Diagnosis and Management A Scientific Statement From the American Heart Association.	Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al.	Circulation. 2015; 131(18): 1608-1639.	1.5.11-125 2.5.7-107
5.4-133	Clinical Guidelines for Adult Heart Transplantation British Columbia(2022).	The Canadian Cardiac Transplant Network (CCTN).	Available from URL: https://www.heartcentre.ca/sites/default/files/Heart%20Transplant%20Clinical%20Guidelines%202022.pdf [cited March 14, 2023]	1.5.11-126 2.5.7-108
5.4-134	Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial.	Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al.	J Am Soc Nephrol. 2004; 15(12): 3256-3262.	2.5.7-109
5.4-135	Successful Desensitization of T cell Flow Cytometry Crossmatch Positive Renal Transplant Recipients Using Plasmapheresis and Super High-Dose Intravenous Immunoglobulin.	Kakuta Y, Satoh S, Watarai Y, et al.	Transplant Direct. 2017; 4(1): e336.	2.5.7-110

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-136	Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg).	Glotz D, Antoine C, Julia P, et al.	Am J Transplant. 2002; 2(8): 758-760.	2.5.7-111
5.4-137	Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival.	Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al.	N Engl J Med. 2011; 365(4): 318-326.	2.5.7-112
5.4-138	Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation.	Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al.	N Engl J Med. 2008; 359(3): 242-251.	2.5.7-113
5.4-139	Outcome of the risk-stratified desensitization protocol in donor-specific antibody-positive living kidney transplant recipients: a retrospective study.	Okada D, Okumi M, Kakuta Y, et al.	Transpl Int. 2018; 31: 1008-1017. doi: 10.1111/tri.13269.	2.5.7-114
5.4-140	Benefits of rituximab combined with intravenous immunoglobulin for desensitization in kidney transplant recipients.	Vo AA, Choi J, Cisneros K, et al.	Transplantation. 2014; 98(3): 312-319.	2.5.7-115
5.4-141	Desensitization Using Bortezomib and High-dose Immunoglobulin Increases Rate of Deceased Donor Kidney Transplantation.	Jeong JC, Jambaldorj E, Kwon HY, et al.	Medicine（Baltimore）. 2016; 95(5): e2635.	2.5.7-116
5.4-142	Prospective iterative trial of proteasome inhibitor-based desensitization.	Woodle ES, Shields AR, Ejaz NS, et al.	Am J Transplant. 2015; 15(1): 101-118.	2.5.7-117
5.4-143	A phase I/II trial of the interleukin-6 receptor specific humanized monoclonal (Tocilizumab) + intravenous mmunoglobulin in difficult to desensitize patients.	Vo AA, Choi J, Kim I, et al.	Transplantation. 2015; 99(11): 2356-2363.	2.5.7-118
5.4-144	A systematic review of the use of rituximab for desensitization in renal transplantation.	Macklin PS, Morris PJ, Knight SR.	Transplantation. 2014; 98(8): 794-805.	2.5.7-119
5.4-145	Effect of a proteasome inhibitor plus steroids on HLA antibodies in sensitised patients awaiting a renal transplant.	Aubert O, Suberbielle C, Gauthe R, Francois H, Obada EN, Durrbach A.	Transplantation. 2014; 97(9): 946-952.	2.5.7-120
5.4-146	Desensitization protocols and their outcome.	Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E.	CJASN. 2011; 6(4): 922-936.	2.5.7-121
5.4-147	Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey.	Burton SA, Amir N, Asbury A, Lange A, Hardinger KL.	Clin Transplant. 2015; 29(2): 118-123.	2.5.7-122

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-148	The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients - a systematic review.	Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ.	Transplantation. 2012; 94(8): 775-783.	2.5.7-123
5.4-149	Mycophenolate mofetil for the treatment of a first acute renal allograft rejection: three year follow-up. The mycophenolate mofetil acute renal rejection study group.	Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group.	Transplantation. 2001; 71(1): 1091-1097.	2.5.7-124
5.4-150	Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody mediated rejection.	Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al.	Am J Transplant. 2009; 9(5): 1099-1107.	2.5.7-125
5.4-151	Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection.	Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, et al.	Clin Transplant. 2009; 23(1): 63-73.	2.5.7-126
5.4-152	Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection.	Waiser J, Budde K, Schutz M, et al.	Nephrol Dial Transplant. 2012; 27(3): 1246-1251.	2.5.7-127
5.4-153	One year results of the effects of rituximab on acute humoral rejection in renal transplantation: RITUX ERAH, a multicenter randomized placebo controlled trial [abstract].	Sautenet BG, Buchler M, Morelon E, et al.	Am J Transplant. 2013; 13 (suppl 5).	2.5.7-128
5.4-154	Dissociation of depletional induction and posttransplant lymphoproliferative disease in kidney recipients treated with alemtuzumab.	Kirk AD, Cherikh WS, Ring M, et al.	Am J Transplant. 2007;7(11):2619-2625.	2.5.7-129
5.4-155	B-cell-depleting induction therapy and acute cellular rejection.	Clatworthy MR, Watson CJE, Plotnek G, et al.	N Engl J Med. 2009. 360(25): 2683-2685.	2.5.7-130
5.4-156	A systematic review of the use of rituximab as induction therapy in renal transplantation.	Macklin PS, Morris PJ, Knight SR.	Transplantation reviews. 2015;29(2):103-108.	2.5.7-131
5.4-157	Pretransplant panel reactive-antibody screens. Are they truly a marker for poor outcome after cardiac transplantation?	Kobashigawa JA, Sabad A, Drinkwater D, et al.	Circulation. 1996; 94(9 Suppl): II294-7.	2.5.7-132
5.4-158	Influence of pretransplant panel-reactive antibody on outcomes in 8,160 heart transplant recipients in recent era.	Nwakanma LU, Williams JA, Weiss ES, et al.	Ann Thorac Surg. 2007; 84(5): 1556-62; discussion 1562-1563.	2.5.7-133

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-159	Intravenous immunoglobulin reduces anti-HLA alloreactivity and shortens waiting time to cardiac transplantation in highly sensitized left ventricular assist device recipients.	John R, Lietz K, Burke E, et al.	Circulation. 1999; 100 (19 Suppl): II229-235.	2.5.7-134
5.4-160	Reduction of alloantibodies via proteasome inhibition in cardiac transplantation.	Patel J, Everly M, Chang D, et al.	J Heart Lung Transplant. 2011; 30(12): 1320-1326.	2.5.7-135
5.4-161	Intravenous pulse administration of cyclophosphamide is an effective and safe treatment for sensitized cardiac allograft recipients.	Itescu S, Burke E, Lietz K, et al.	Circulation. 2002; 105(10): 1214-1219.	2.5.7-136
5.4-162	Plasmapheresis with intravenous immunoglobulin G is effective in patients with elevated panel reactive antibody prior to cardiac transplantation.	Pisani BA, Mullen GM, Malinowska K, et al.	J Heart Lung Transplant. 1999; 18(7): 701-706.	2.5.7-137
5.4-163	Management of the sensitized cardiac recipient: the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin.	Leech SH, Lopez-Cepero M, LeFor WM, et al.	Clin Transplant. 2006; 20(4): 476-484.	2.5.7-138
5.4-164	Outcome of cardiac transplant recipients with a positive donor specific crossmatch– preliminary results with plasmapheresis.	Ratkovec RM, Hammond EH, O'Connell JB, et al.	Transplantation. 1992; 54(4): 651-655.	2.5.7-139
5.4-165	Complement-fixing donor-specific antibodies identified by a novel C1q assay are associated with allograft loss.	Sutherland SM, Chen G, Sequeira FA, et al.	Pediatr Transplant. 2012; 16(1): 12-17.	2.5.7-140
5.4-166	Panel-reactive antibody screening practices prior to heart transplantation.	Betkowski AS, Graff R, Chen JJ, Hauptman PJ.	J Heart Lung Transplant. 2002;21(6):644-650.	2.5.7-141
5.4-167	Report from a consensus conference on the sensitized patient awaiting heart transplantation.	Kobashigawa J, Mehra M, West L, et al.	J Heart Lung Transplant. 2009;28(3):213-225.	2.5.7-142
5.4-168	National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation.	Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, et al.	Am J Transplant. 2004;4(7):1033-1041.	2.5.7-143
5.4-169	Proteasome inhibition for antibody-mediated rejection.	Everly JJ, Walsh RC, Alloway RR, et al.	Curr Opin Organ Transplant. 2009;14(6):662-666.	2.5.7-144

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-170	Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation, 1: safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics.	Vieira CA, Agarwal A, Book BK, et al.	Transplantation. 2004;77(4):542-548.	2.5.7-145
5.4-171	Alloimmunosensitization in left ventricular assist device recipients and impact on posttransplantation outcome.	Urban M, Gazdic T, Slimackova E, et al.	ASAIO J. 2012;58(6):554-561.	2.5.7-146
5.4-172	Pre-transplant strength of circulating antibody as expressed in the calculated panel reactive antibody score predicts antibody-mediated rejection after heart transplant.	Kittleson M, Patel J, Kawano M, et al.	J Heart Lung Transplant. 2011;30:S175.	2.5.7-147
5.4-173	Management of allosensitized cardiac transplant candidates.	Velez M, Johnson MR.	Transplant Rev. 2009;23(4):235-247.	2.5.7-148
5.4-174	Clinical applications of anti-CD20 antibodies.	Gopal AK, Press OW.	J Lab Clin Med. 1999;134(5):445-450.	2.5.7-149
5.4-175	Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance.	Smith MR.	Oncogene. 2003;22(47):7359-7368.	2.5.7-150
5.4-176	Risk factors for side effects during first infusion of rituximab-definition of a low risk group.	Hagberg H, Holmbom E.	Med Oncol. 2000;17(3):218-221.	2.5.7-151
5.4-177	Utility of post-transplant anti-HLA antibody measurements in pediatric cardiac transplant recipients.	Xydas S, Yang JK, Burke EM, et al.	J Heart Lung Transplant. 2005;24(9):1289-1296.	2.5.7-152
5.4-178	Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation.	Vo AA, Peng A, Toyoda M, et al.	Transplantation. 2010;89(9):1095-1102.	2.5.7-153
5.4-179	Bortezomib as the sole postrenal transplantation desensitization agent does not decrease donor specific anti-HLA antibodies.	Sberro-Soussan R, Zuber J, Suberbielle-Boissel C, et al.	Am J Transplant. 2010;10(3):681-686.	2.5.7-154
5.4-180	Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production.	Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, et al.	Am J Transplant. 2009;9(1):201-209.	2.5.7-155

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-181	Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection.	Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al.	Transplantation. 2008; 86(12): 1754-1761.	2.5.7-156
5.4-182	Survival in sensitized lung transplant recipients with perioperative desensitization.	Tinckam KJ, Keshavjee S, Chaparro C, et al.	Am J Transplant. 2015; 15(2): 417-426.	2.5.7-157
5.4-183	The Effectiveness of Culture-Directed Preemptive Anti-Aspergillus Treatment in Lung Transplant Recipients at One Year After Transplant.	Hosseini-Moghaddam SM, Chaparro C, Luong ML, et al.	Transplantation. 2015; 99(11): 2387-2393.	2.5.7-158
5.4-184	Renal transplantation in patients with positive lymphocytotoxicity crossmatches: one center's experience.	Magee CC, Felgueiras J, Tinckam K, et al.	Transplantation. 2008;86(1):96-103.	2.5.7-159
5.4-185	Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab.	Vo AA, Petrozzino J, Yeung K, et al.	Transplantation. 2013;95(8):852-858.	2.5.7-160
5.4-186	Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics.	Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, et al.	Transplantation. 2001; 71(5): 652-658.	2.5.7-161
5.4-187	The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis.	Wan SS, Ying TD, Wyburn K, et al.	Transplantation. 2018; 102(4): 557-568.	2.5.7-162
5.4-188	Repeated cycles of high-dose intravenous immunoglobulin and plasmapheresis for treatment of late antibody-mediated rejection of renal transplants.	Lee CY, Lin WC, Wu MS, et al.	J Formos Med Assoc. 2016; 115(10): 845-852.	2.5.7-163
5.4-189	Combined therapy of deoxyspergualin and plasmapheresis: a useful treatment for antibody-mediated acute rejection after kidney transplantation.	Nojima M, Yoshimoto T, Nakao A, et al.	Transplant Proc. 2005; 37(2): 930-933.	2.5.7-164
5.4-190	A systematic review of the use of rituximab for the treatment of antibody mediated renal transplant rejection.	Macklin PS, Morris PJ, Knight SR.	Transplant Rev(Orlando). 2017; 31(2): 87-95.	2.5.7-165
5.4-191	A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection.	Eskandary F, Regele H, Baumann L, et al.	J Am Soc Nephrol. 2018; 29(2): 591-605.	2.5.7-166

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-192	Plasmapheresis-resistant acute humoral rejection successfully treated with anti-C5 antibody.	Ghirardo G, Benetti E, Poli F, et al.	Pediatr Transplant. 2014; 18(1): E1-5.	2.5.7-167
5.4-193	The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection.	Locke JE, Magro CM, Singer AL, et al.	Am J Transplant. 2009;9(1):231-235.	2.5.7-168
5.4-194	A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation.	Zarkhin V, Li L, Kambham N et al.	Am J Transplant. 2008; 8(12): 2607-2617.	2.5.7-169
5.4-195	A randomized, double blind, placebo-controlled, study of single-dose rituximab as induction in renal transplantation.	Tyden G, Genberg H, Tollemar J, et al.	Transplantation. 2009. 87(9): 1325-1329.	2.5.7-170
5.4-196	The use of immunoglobulin therapy for patients undergoing solid organ transplantation: an evidence-based practice guideline.	Shehata N, Palda VA, Meyer RM, et al.	Transfus Med Rev. 2010;24(suppl 1):S7-27.	2.5.7-171
5.4-197	Population pharmacokinetics of rituximab with or without plasmapheresis in kidney patients with antibody-mediated disease.	Puisset F, White-Koning M, Kamar N, et al.	Br J Clin Pharmacol. 2013;76(5): 734-740.	2.5.7-172
5.4-198	Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation.	Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al.	Transplantation. 2013; 95(1): 19-47.	2.5.7-173
5.4-199	Modern approaches to incompatible kidney transplantation.	Wongsaroj P, Kahwaji J, Vo AA, Jordan SC.	World J Nephrol. 2015; 4(3): 354-362.	2.5.7-174
5.4-200	Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients.	Webster AC, Wu S, Tallapragada K, et al.	Cochrane Database of Syst Rev. 2017; 7(7): CD004756.	2.5.7-175
5.4-201	Advances in pharmacotherapy to treat kidney transplant rejection.	Bamoulid J, Staeck O, Halleck F, et al.	Expert Opin Pharmacother. 2015; 16(11): 1627-1648.	2.5.7-176
5.4-202	Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: the 2019 Expert Consensus From the Transplantion Society Working Group.	Schinstock CA, Mannon R, Budde K, et al.	Transplantation. 2020; 104(5): 911-922.	2.5.7-177

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-203	Antibody-mediated rejection.	Amore A.	Curr Opin Organ Transplant. 2015; 20(5): 536-542.	2.5.7-178
5.4-204	Current status of the evaluation and management of antibody-mediated rejection in kidney transplantation.	Haririan A.	Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015; 24(6): 576-581.	2.5.7-179
5.4-205	One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo controlled Trial.	Sautenet B, Blancho G, Buchler M, et al.	Transplantation. 2016;100(2): 391-399.	2.5.7-180
5.4-206	Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts.	Loupy A, Lefaucheur C.	N Engl J Med. 2018; 379(12): 1150-1160.	2.5.7-181
5.4-207	Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients.	Kamar N, Milioto O, Puissant-Lubrano B, et al.	Am J Transplant. 2010; 10(1): 89-98.	2.5.7-182
5.4-208	Summary of 2017 FDA Public Workshop: Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation.	Velidedeoglu E, Cavaillé-Coll MW, Bala S, et al.	Transplantation. 2018; 102(6): e257-e264.	2.5.7-183
5.4-209	Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease.	Bhagani S, Sweny P, Brook G.	HIV Med. 2006; 7(3): 133-139.	2.5.7-184
5.4-210	Immunosuppression regimen and the risk of acute rejection in HIV-infected kidney transplant recipients.	Locke JE, James NT, Mannon RB, et al.	Transplantation. 2014; 97(4): 446-450.	2.5.7-185
5.4-211	Antibody-mediated rejection(AMR)after pancreas and pancreas-kidney transplantation.	Rangel EB, Malheiros DM, de Castro MC, et al.	Transpl Int. 2010; 23(6): 602-610.	2.5.7-186
5.4-212	Specific humoral rejection of a pancreas allograft in a recipient of pancreas after kidney transplantation.	Carbajal R, Karam G, Renaudin K, et al.	Nephrol Dial Transplant. 2007; 22(3): 942-944.	2.5.7-187
5.4-213	Antibody-mediated rejection of the pancreas allograft.	Torrealba JR, Odorico J.	Transplantation. 2009; 88(2): 292-293.	2.5.7-188

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-214	The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation.	Flechner SM, Fatica R, Askar M, et al.	Transplantation. 2010; 90(12): 1486-1492.	2.5.7-189
5.4-215	Diagnosis and Treatment of Pancreas Rejection.	Redfield RR, Kaufman DB, Odorico JS. Redfield RR, Kaufman DB, Odorico JS.	Curr Transplant Rep. 2015; 2(2): 169-175.	2.5.7-190
5.4-216	High risk of sensitisation after failed islet transplantation.	Campbell PM, Senior PA, Salam A, et al.	Am J Transplant. 2007; 7(10): 2311-2317.	2.5.7-191
5.4-217	Low risk of anti- human leukocyte antigen antibody sensitization after combined kidney and islet transplantation.	Ferrari-Lacraz S, Berney T, Morel P, et al.	Transplantation. 2008; 86(2): 357-359.	2.5.7-192
5.4-218	Allosensitisation of islet allograft recipients.	Cardini R, Pileggi A, Ricordi C, et al.	Transplantation. 2007; 84(11): 1413-1427.	2.5.7-193
5.4-219	Report from a consensus conference on antibody mediated rejection in heart transplantation.	Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al.	J Heart Lung Transplant. 2011; 30(3): 252-269.	2.5.7-194
5.4-220	Heart retransplantation.	Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, et al.	Am J Transplant. 2007; 7(9): 2075-2081.	2.5.7-195
5.4-221	Utility of histologic parameters in screening for antibody-mediated rejection of the cardiac allograft: a study of 3,170 biopsies.	Hammond ME, Stehlik J, Snow G, et al.	J Heart Lung Transplant. 2005; 24(12): 2015-2021.	2.5.7-196
5.4-222	A randomized prospective comparison of MALG with OKT3 for rescue therapy of acute myocardial rejection.	Deeb GM, Bolling SF, Steimle CN, et al.	Transplantation. 1991; 51(1): 180-183.	2.5.7-197
5.4-223	Current and future challenges in therapy for antibody-mediated rejection.	Nair N, Ball T, Uber PA, Mehra MR.	J Heart Lung Transplant. 2011; 30(6): 612-617.	2.5.7-198
5.4-224	Vascular rejection in heart transplant recipients.	Miller LW, Wesp A, Jennison SH, et al.	J Heart Lung Transplant. 1993; 12: S147-152.	2.5.7-199

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-225	Plasmapheresis and cyclophosphamide in the treatment of humoral rejection after heart transplantation.	Grauhan O, Knosalla C, Ewert R, et al.	J Heart Lung Transplant. 2001; 20(3): 316-321.	2.5.7-200
5.4-226	Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes.	Singh N, Pirsch J, Samaniego M.	Transplant Rev(Orlando). 2009; 23(1): 34-46.	2.5.7-201
5.4-227	Humoral heart rejection(severe allograft dysfunction with no signs of cellular rejection or ischemia): incidence, management, and the value of C4d for diagnosis.	Crespo-Leiro MG, Veiga-Barreiro A, Doménech N, et al.	Am J Transplant. 2005; 5(10): 2560-2564.	2.5.7-202
5.4-228	Effect of plasmapheresis for acute humoral rejection after heart transplantation.	Wang SS, Chou NK, Ko WJ, et al.	Transplant Proc. 2006; 38(10): 3692-3694.	2.5.7-203
5.4-229	Plasma Exchange and Immunoadsorption of Patients with Thoracic Organ Transplantation.	Rummler S, Barz D.	Transfus Med Hemother. 2012; 39(4): 234-240.	2.5.7-204
5.4-230	Removal of pathogenic autoantibodies by immunoadsorption.	Hershko AY, Naparstek Y.	Ann N Y Acad Sci. 2005; 1051: 635-646.	2.5.7-205
5.4-231	Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies.	Dalakas MC.	Neurology. 2002; 59 (12 Suppl 6): S13-21.	2.5.7-206
5.4-232	Manipulating the immune system with immune globulin.	Dwyer JM.	N Engl J Med. 1992; 326(2): 107-116.	2.5.7-207
5.4-233	Intravenous immunoglobulin a natural regulator of immunity and inflammation.	Jordan SC, Toyoda M, Vo AA.	Transplantation. 2009; 88(1): 1-6.	2.5.7-208
5.4-234	Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients.	Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, Vo AA.	Am J Transplant. 2011; 11(2): 196-202.	2.5.7-209
5.4-235	Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin.	Nimmerjahn F, Ravetch JV.	Annu Rev Immunol. 2008; 26: 513-533.	2.5.7-210

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-236	Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gamma globulin)to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action.	Jordan SC, Quartel AW, Czer LS, et al.	Transplantation. 1998; 66(6): 800-805.	2.5.7-211
5.4-237	Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants.	Reed EF, Demetris AJ, Hammond E, et al.	J Heart Lung Transplant. 2006; 25(2): 153-159.	2.5.7-212
5.4-238	Use of mechanical circulatory support in pediatric patients with acute cardiac graft rejection.	Morales DL, Braud BE, Price JF, et al.	ASAIO J. 2007; 53(6): 701-705.	2.5.7-213
5.4-239	Heart transplant recipients supported with extracorporeal membrane oxygenation: outcomes from a single-center experience.	Kittleson MM, Patel JK, Moriguchi JD, et al.	J Heart Lung Transplant. 2011; 30(11): 1250-1256.	2.5.7-214
5.4-240	Antibody-mediated rejection in human cardiac allografts: evaluation of immunoglobulins and complement activation products C4d and C3d as markers.	Rodriguez ER, Skojec DV, Tan CD, et al.	Am J Transplant. 2005; 5(11): 2778-2785.	2.5.7-215
5.4-241	Mycophenolate mofetil decreases antibody production after cardiac transplantation.	Rose ML, Smith J, Dureau G, et al.	J Heart Lung Transplant. 2002; 21(2): 282-285.	2.5.7-216
5.4-242	Effects of immunosuppressive drugs on purified human B cells: evidence supporting the use of MMF and rapamycin.	Heidt S, Roelen DL, Eijsink C, et al.	Transplantation. 2008; 86(9): 1292-1300.	2.5.7-217
5.4-243	Morphological observations in the epicardial coronary arteries and their surroundings late after cardiac transplantation(allograft vascular disease).	Arbustini E, Roberts WC.	Am J Cardiol. 1996; 78(7): 814-820.	2.5.7-218
5.4-244	Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy.	Fishbein MC, Kobashigawa J.	Curr Opin Cardiol. 2004; 19(2): 166-169.	2.5.7-219
5.4-245	Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease.	Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, et al.	J Heart Lung Transplant. 2003; 22(1): 58-69.	2.5.7-220
5.4-246	Early screening for antibody-mediated rejection in heart transplant recipients.	Kfoury AG, Hammond ME, Snow GL, et al.	J Heart Lung Transplant. 2007;26(12):1264-1269.	2.5.7-221

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-247	Outcome of subclinical antibody mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor specific antibodies.	Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill G, et al.	Am J Transplant. 2009;9(11):2561-2570.	2.5.7-222
5.4-248	The effect of a six-week program of yoga and meditation on brachial artery reactivity: do psychosocial interventions affect vascular tone?	Sivasankaran S, Pollard-Quintner S, Sachdeva R, et al.	Clin Cardiol. 2006;29(9):393-398.	2.5.7-223
5.4-249	Alemtuzumab (CAMPATH-1H) for the treatment of acute rejection in kidney transplant recipients: long-term follow-up.	Clatworthy MR, Friend PJ, Calne RY, et al.	Transplantation. 2009;87(7):1092-1095.	2.5.7-224
5.4-250	A Comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody.	Stegall M, Gloor J, Winters J, et al.	Am J Transplant. 2006;6(2):346-351.	2.5.7-225
5.4-251	Acute antibody mediated rejection in pediatric kidney transplants: a single center experience.	Twombley K, Thach L, Ribeiro A, et al.	Pediatr Transplant. 2013;17(7):E149-E155.	2.5.7-226
5.4-252	Update on extracorporeal photopheresis in heart and lung transplantation.	Marques M, Schwartz J.	J Clin Apher. 2011;26(3):146-151.	2.5.7-227
5.4-253	Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions.	Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al.	Am J Transplant. 2008;8(4):753-760.	2.5.7-228
5.4-254	Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone.	Frey BM, Frey FJ.	Clin Pharmacokinet. 1990;19(2):126-146.	2.5.7-229
5.4-255	Reversal of severe late left ventricular failure after pediatric heart transplantation and possible role of plasmapheresis.	Pahl E, Crawford SE, Cohn RA, et al.	Am J Cardiol. 2000;85(6):735-739.	2.5.7-230
5.4-256	Efficacy of extracorporeal photopheresis in clearance of antibodies to donor-specific and lung-specific antigens in lung transplant recipients.	Baskaran G, Tiriveedhi V, Ramachandran S, et al.	J Heart Lung Transplant. 2014; 33(9): 950-956.	2.5.7-231
5.4-257	Proteasome Inhibitor Carfilzomib-Based Therapy for Antibody-Mediated Rejection of the Pulmonary Allograft: Use and Short-Term Findings.	Ensor CR, Yousem SA, Marrari M, et al.	Am J Transplant. 2017; 17(5): 1380-1388.	2.5.7-232

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-258	Measurement of donor-specific HLA antibodies following plasma exchange therapy predicts clinical outcome in pediatric heart and lung transplant recipients with antibody mediated rejection.	Jackups R Jr, Canter C, Sweet SC, et al.	J Clin Apher. 2013; 28(4): 301-308.	2.5.7-233
5.4-259	Bronchiolitis obliterans syndrome due to donor-specific HLA-antibodies.	Kauke T, Kneidinger N, Martin B, et al.	Tissue Antigens. 2015; 86(3): 178-185.	2.5.7-234
5.4-260	De-novo donor-specific anti-HLA antibodies 30 days after lung transplantation are associated with a worse outcome.	Le Pavec J, Suberbielle C, Lamrani L, et al.	J Heart Lung Transplant. 2016; 35(9): 1067-1077.	2.5.7-235
5.4-261	Donor-specific antibodies are associated with antibody-mediated rejection, acute cellular rejection, bronchiolitis obliterans syndrome, and cystic fibrosis after lung transplantation.	Lobo LJ, Aris RM, Schmitz J, Neuringer IP.	J Heart Lung Transplant. 2013; 32(1): 70-77.	2.5.7-236
5.4-262	A 3-Center Study Reveals New Insights Into the Impact of Non-HLA Antibodies on Lung Transplantation Outcome.	Reinsmoen NL, Mirocha J, Ensor CR, et al.	Transplantation. 2017; 101(6): 1215-1221.	2.5.7-237
5.4-263	De novo donor HLA-specific antibodies predict development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation.	Safavi S, Robinson DR, Soresi S, et al.	J Heart Lung Transplant. 2014; 33(12): 1273-1281.	2.5.7-238
5.4-264	De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated with Chronic Lung Allograft Dysfunction after Lung Transplantation.	Tikkanen JM, Singer LG, Kim SJ, et al.	Am J Respir Crit Care Med. 2016; 194(5): 596-606.	2.5.7-239
5.4-265	Donor-specific and-nonspecific HLA antibodies and outcome post lung transplantation.	Verleden SE, Vanaudenaerde BM, Emonds MP, et al.	Eur Respir J. 2017; 50(5): 1701248.	2.5.7-240
5.4-266	Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation.	Witt CA, Gaut JP, Yusen RD, et al.	J Heart Lung Transplant. 2013; 32(10): 1034-1040.	2.5.7-241
5.4-267	Acute rejection.	Benzimra M, Calligaro GL, Glanville AR.	J Thorac Dis. 2017; 9(12): 5440-5457.	2.5.7-242
5.4-268	Clinical relevance of human leukocyte antigen antibodies in liver, heart, lung and intestine transplantation.	Campbell P.	Curr Opin Organ Transplant. 2013; 18(4): 463-469.	2.5.7-243

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-269	Update on Alloantibodies in Solid Organ Transplantation.	Everly MJ.	Clin Transpl. 2014: 125-129.	2.5.7-244
5.4-270	Antibody-mediated rejection in lung transplantation: myth or reality?	Glanville AR.	J Heart Lung Transplant. 2010; 29(4): 395-400.	2.5.7-245
5.4-271	Antibody-Mediated Lung Transplant Rejection.	Hachem R.	Curr Respir Care Rep. 2012; 1(3): 157-161.	2.5.7-246
5.4-272	Lung allograft rejection: diagnosis and management.	Hachem RR.	Curr Opin Organ Transplant. 2009; 14(5): 477-482.	2.5.7-247
5.4-273	Humoral responses after lung transplantation.	Hachem RR.	Curr Opin Organ Transplant. 2016; 21(3): 267-271.	2.5.7-248
5.4-274	Antibody-mediated Rejection in Lung Transplantation.	Kulkarni HS, Bemiss BC, Hachem RR.	Curr Transplant Rep. 2015; 2(4): 316-323.	2.5.7-249
5.4-275	Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients.	Martinu T, Chen DF, Palmer SM.	Proc Am Thorac Soc. 2009; 6(1): 54-65.	2.5.7-250
5.4-276	Acute cellular rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients.	Martinu T, Howell DN, Palmer SM.	Semin Respir Crit Care Med. 2010; 31(2): 179-188.	2.5.7-251
5.4-277	Acute allograft rejection: cellular and humoral processes.	Martinu T, Pavlisko EN, Chen DF, Palmer SM.	Clin Chest Med. 2011; 32(2): 295-310.	2.5.7-252
5.4-278	Acute cellular and antibody-mediated allograft rejection.	McManigle W, Pavlisko EN, Martinu T.	Semin Respir Crit Care Med. 2013; 34(3): 320-335.	2.5.7-253
5.4-279	Antibody-mediated rejection.	Westall GP, Paraskeva MA, Snell GI.	Curr Opin Organ Transplant. 2015; 20(5): 492-497.	2.5.7-254
5.4-280	Antibody-mediated rejection in lung transplantation: fable, spin, or fact?	Westall GP, Snell GI.	Transplantation. 2014; 98(9): 927-930.	2.5.7-255

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-281	Detection and clinical impact of human leukocyte antigen antibodies in lung transplantation: A systematic review and meta-analysis.	Courtwright A, Diamond JM, Wood I, et al.	HLA. 2018; 91(2): 102-111.	2.5.7-256

提出すべき資料がない項目

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報 1.9　一般的名称に係る文書
第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー） 2.3　品質に関する概括資料 2.4　非臨床試験の概括評価 2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
第3部（モジュール3）：品質に関する文書
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
第5部（モジュール5）： 5.3.1 生物薬剤学試験報告書 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期容認性試験報告書 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 5.3.5.4 その他の試験報告書