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 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
75gOGTT	oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験/ 75g 経口ブドウ糖負荷試験
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用
ABMR	antibody- mediated rejection	抗体関連型拒絶反応
ADA	anti-drug antibody	ヒト抗薬物抗体
AGRN	Agrin	LABScreen Autoantibody の Agrin に対する Antigen ID
AGT	Angiotensinogen	LABScreen Autoantibody の Angiotensinogen に対する Antigen ID
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit.	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
AUC	area under the curve	血中濃度曲線下面積
BAL	bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
BOS	bronchiolitis obliterans syndrome	閉塞性細気管支炎症候群
BXM	basiliximab（genetical recombination）	バシリキシマブ（遺伝子組換え）
C4d	complement component 4d	-
CCs	Corticosteroids	副腎皮質ホルモン剤
CD19	cluster of differentiation 19	（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）
CD20	cluster of differentiation 20	
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害作用
CDCXM	complement-dependent cytotoxicity crossmatch	補体依存性細胞傷害クロスマッチ
CI	confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CLAD	chronic lung allograft dysfunction	慢性移植肺機能不全
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害剤

略語	英名	和名及び定義
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CQ	clinical question	臨床疑問
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CTL	cytotoxic T lymphocyte	細胞傷害性 T 細胞
cPRA	calculated PRA	-
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CXCL9	C-X-C motif chemokine 9	LABScreen Autoantibody の C-X-C motif chemokine 9 に対する Antigen ID
CXCL10	C-X-C motif chemokine 10	LABScreen Autoantibody の C-X-C motif chemokine 10 に対する Antigen ID
CXCL11	C-X-C motif chemokine 11	LABScreen Autoantibody の C-X-C motif chemokine 11 に対する Antigen ID
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSA	donor-specific antibody	抗ドナー特異的抗体
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン・バールウイルス
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
EIF2A	Eukaryotic translation initiation factor 2A	LABScreen Autoantibody の Eukaryotic translation initiation factor 2A に対する Antigen ID
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着法
eGFR/GFR	estimate glomerular filtration rate/ glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量/ 糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大解析対象集団
FCXM	flow cytometry crossmatch	フローサイトメトリークロスマッチ
FK506/ FK506E(MR4)	tacrolimus hydrate	タクロリムス水和物
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	LABScreen Autoantibody の Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase に対する Antigen ID
GDNF	Glial cell line-derived neurotrophic factor	LABScreen Autoantibody の Glial cell line-derived neurotrophic factor に対する Antigen ID

略語	英名	和名及び定義
GSTT1	Glutathione S-transferase theta-1	LABScreen Autoantibody の Glutathione S-transferase theta-1 に対する Antigen ID
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HNRNPK	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K	LABScreen Autoantibody の Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K に対する Antigen ID
IFIH1	Interferon-induced helicase C domain-containing protein 1	LABScreen Autoantibody の Interferon-induced helicase C domain-containing protein 1 に対する Antigen ID
IFNG	Interferon gamma	LABScreen Autoantibody の Interferon gamma に対する Antigen ID
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IQR	interquartile range	四分位範囲
IVIG	intravenous immunoglobulin	静注免疫グロブリン
K10_HL	Constant K 10 half-life	中央コンパートメントにおける消失速度定数に基づく半減期
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LMNA	Prelamin-A/C	LABScreen Autoantibody の Prelamin-A/C に対する Antigen ID
MFI/nMFI	mean fluorescence intensity/ normalized Mean Fluorescence Intensity	平均蛍光強度／標準化平均蛍光強度
MICA	major histocompatibility complex class I-related chain A	主要組織適合遺伝子複合体クラス I 関連鎖 A
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸 モフェチル
MRT	mean residence time	平均滞留時間
Myosin	Myosin-binding protein C, cardiac-type	LABScreen Autoantibody の Myosin-binding protein C, cardiac-type に対する Antigen ID
non-HLA	non-human leukocyte antigen	非ヒト白血球抗原
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応

略語	英名	和名及び定義
PECR	Peroxisomal trans-2-enoyl-CoA reductase	LABScreen Autoantibody の Peroxisomal trans-2-enoyl-CoA reductase に対する Antigen ID
PLA2R	Secretory phospholipase A2 receptor	LABScreen Autoantibody の Secretory phospholipase A2 receptor に対する Antigen ID
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPIA	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A	LABScreen Autoantibody の Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A に対する Antigen ID
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PRA	panel reactive antibody	パネル反応性抗体
PRKCH	Protein kinase C eta type	LABScreen Autoantibody の Protein kinase C eta type に対する Antigen ID
PRKCZ	Protein kinase C zeta type	LABScreen Autoantibody の Protein kinase C zeta type に対する Antigen ID
PTCA	percutaneous transluminal catheter angioplasty	経皮的冠動脈形成術
QOL	quality of life	生活の質
RAS	restrictive allograft syndrome	拘束性障害
REG3A	Regenerating islet-derived protein 3-alpha	LABScreen Autoantibody の Regenerating islet-derived protein 3-alpha に対する Antigen ID
SAS	safety analysis set	安全性解析対象集団
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TCMR	T cell-mediated rejection	T 細胞関連型拒絶反応
TLNI	total lymphoid irradiation	全リンパ節照射
TNFα	Tumor necrosis factorα	腫瘍壊死因子
TNFA	Tumor necrosis factor	LABScreen Autoantibody の Tumor necrosis factor に対する Antigen ID
TUBA1B	Tubulin alpha-1B chain	LABScreen Autoantibody の Tubulin alpha-1B chain に対する Antigen ID
VIM	Vimentin	LABScreen Autoantibody の Vimentin に対する Antigen ID
Vss	volume of distribution	分布容積
XM	crossmatch (test)	クロスマッチ（検査）

目次

2.5　臨床に関する概括評価 10
2.5.1　製品開発の根拠 10
2.5.1.1　臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療について 10
2.5.1.1.1　臓器移植について 10
2.5.1.1.2　抗体関連型拒絶反応について 11
2.5.1.1.3　抗体陽性と移植について 11
2.5.1.1.4　ABMR の抑制と治療について 12
2.5.1.2　開発の経緯 12
2.5.1.2.1　本薬の ABMR の抑制と治療に対する開発の背景 12
2.5.1.2.2　臨床試験の概略 13
2.5.1.2.2.1　国内臨床試験 13
2.5.1.2.2.2　海外臨床試験 14
2.5.1.2.3　試験方法の適切性 14
2.5.1.2.4　治験相談の実施状況 15
2.5.1.2.4.1 [redacted]相談 15
2.5.1.2.4.2 [redacted]相談 15
2.5.1.2.5　申請データパッケージ 16
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 18
2.5.2.1　製剤開発の経緯 18
2.5.2.2　バイオアベイラビリティ 18
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.3.1　ABMR の抑制及び ABMR 治療における本薬の作用機序について 19
2.5.3.2　薬物動態 19
2.5.3.2.1　本薬の末梢血中濃度推移と薬物動態パラメータ 19
2.5.3.2.2　特別な患者集団における薬物動態 20
2.5.3.2.3　民族学的要因の影響 20
2.5.3.2.4　外的要因の影響 20
2.5.3.2.5　薬物相互作用 20
2.5.3.3　薬力学 20
2.5.3.3.1　B 細胞の推移 20
2.5.3.3.2　ヒト抗薬物抗体の発現 21
2.5.3.3.3　抗 HLA 抗体及び DSA の推移 21
2.5.3.3.4　抗 A/抗 B 抗体の推移 23
2.5.3.3.5　抗 non-HLA 抗体の推移 23
2.5.3.4　臨床薬理のまとめ 24
2.5.4　有効性の概括評価 27

2.5.4.1　ABMR の抑制 27
2.5.4.1.1　ABMR の抑制において有効性評価に用いた臨床試験の概略 27
2.5.4.1.2　患者背景 28
2.5.4.1.3　有効性の評価 28
2.5.4.1.3.1　主要評価項目 28
2.5.4.1.3.2　副次的評価項目 28
2.5.4.1.3.3　その他の評価項目 32
2.5.4.2　ABMR 治療 33
2.5.4.2.1　ABMR 治療において有効性評価に用いた臨床試験の概略 33
2.5.4.2.2　患者背景 33
2.5.4.2.3　有効性の評価 34
2.5.4.2.3.1　主要評価項目 34
2.5.4.2.3.2　副次的評価項目 34
2.5.4.2.3.3　その他の評価項目 35
2.5.4.3　特別な患者集団及び状況下における有効性 35
2.5.4.3.1　ABMR の抑制における登録時のリンパ球交差試験（T 細胞 CDCXM、B 細胞 CDCXM、T 細胞 FCXM、B 細胞 FCXM）の結果による有効性 36
2.5.4.3.2　外因性要因 36
2.5.4.4　有効性のまとめ 36
2.5.4.4.1　ABMR の抑制 36
2.5.4.4.2　ABMR 治療 39
2.5.5　安全性の概括評価 45
2.5.5.1　治験薬の投与状況 45
2.5.5.1.1　ABMR の抑制に関する安全性評価に用いた臨床試験の治験薬の投与状況 45
2.5.5.1.2　ABMR 治療に関する安全性評価に用いた臨床試験の治験薬の投与状況 45
2.5.5.2　安全性情報の概要 45
2.5.5.2.1　ABMR の抑制に関する安全性評価に用いた臨床試験の安全性情報の概要 45
2.5.5.2.2　ABMR 治療に関する安全性評価に用いた臨床試験の安全性情報の概要 46
2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象 46
2.5.5.3.1　ABMR の抑制 46
2.5.5.3.2　ABMR 治療 48
2.5.5.4　死亡 52
2.5.5.4.1　ABMR の抑制 52
2.5.5.4.2　ABMR 治療 53
2.5.5.5　重篤な有害事象 55
2.5.5.5.1　ABMR の抑制 55
2.5.5.5.2　ABMR 治療 55
2.5.5.6　その他の重要な有害事象 56

2.5.5.6.1　治験中止の原因となった有害事象 56
2.5.5.6.1.1　ABMR の抑制 56
2.5.5.6.1.2　ABMR 治療 57
2.5.5.6.2　治療中止の原因となった有害事象 57
2.5.5.6.2.1　ABMR の抑制 57
2.5.5.6.2.2　ABMR 治療 57
2.5.5.6.3　Infusion reaction 57
2.5.5.6.3.1　ABMR の抑制 57
2.5.5.6.3.2　ABMR 治療 58
2.5.5.6.4　感染症 58
2.5.5.6.4.1　ABMR の抑制 58
2.5.5.6.4.2　ABMR の治療 59
2.5.5.7　臨床検査値の評価 61
2.5.5.7.1　血液学的及び生化学的検査 61
2.5.5.7.1.1　ABMR の抑制 61
2.5.5.7.1.2　ABMR 治療 62
2.5.5.7.2　免疫グロブリン 63
2.5.5.7.2.1　ABMR の抑制 63
2.5.5.7.2.2　ABMR 治療 63
2.5.5.8　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 64
2.5.5.8.1　ABMR の抑制 64
2.5.5.8.2　ABMR 治療 64
2.5.5.9　特別な患者集団及び状況下における安全性 64
2.5.5.9.1　内因性要因 64
2.5.5.9.2　外因性要因 64
2.5.5.9.3　薬物相互作用 64
2.5.5.9.4　妊娠及び授乳時の使用 65
2.5.5.9.5　過量投与 65
2.5.5.9.6　薬物乱用 65
2.5.5.9.7　離脱症状及び反跳現象 65
2.5.5.9.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 65
2.5.5.9.9　市販後データ 65
2.5.5.10 安全性のまとめ 65
2.5.5.10.1 ABMR の抑制 65
2.5.5.10.2 ABMR 治療 66
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 67
2.5.6.1　治療の背景 67
2.5.6.1.1　疾患又は症状 67

2.5.6.1.1.1　ABMR の抑制 67
2.5.6.1.1.2　ABMR 治療 67
2.5.6.1.2　現行の治療 68
2.5.6.1.2.1　ABMR の抑制 68
2.5.6.1.2.2　ABMR 治療 69
2.5.6.2　ベネフィット 69
2.5.6.2.1　ABMR の抑制 69
2.5.6.2.2　ABMR 治療 89
2.5.6.3　リスク 123
2.5.6.3.1　ABMR の抑制 123
2.5.6.3.2　ABMR 治療 123
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 124
2.5.6.4.1　ABMR の抑制 124
2.5.6.4.2　ABMR 治療 124
2.5.7　参考文献 126

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

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

本邦においては､本薬は既に B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin lymphoma、以下、B-NHL）、慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia、以下、CLL）の他、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、ABO 血液型不適合腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する効能又は効果、さらにインジウム（^{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薬として承認され、広く使用されている。

本一変申請は､「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」に関する本薬の効能又は効果、並びに用法及び用量を追加することを目的としている。なお、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」に対する適応は、国外のいずれの国及び地域においても承認されていない。

2.5.1.1　臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療について

2.5.1.1.1　臓器移植について

臓器移植は、対象臓器が機能不全となり、内科的又は外科的治療が困難なため臓器の置換によって機能回復（再生）が期待できる場合に実施され、救命や生活の質（quality of life、以下、QOL）改善のための優れた治療手段である。日本国内では、脳死下又は心停止下における臓器提供が限定的であることから､生体ドナーからの臓器提供が可能となる腎移植や肝移植では、生体移植の割合が約 80～90%と高い [1)]。脳死下又は心停止下における臓器提供の場合は、血液型が一致又は適合、並びにレシピエント血液中にドナーリンパ球を傷害する抗体がないことを前提に臓器移植が実施される。一方、生体臓器移植では、移植患者と臓器提供者の関係性が限定され､血液型又はヒト白血球抗原（human leukocyte antigen､以下､HLA）の適合性が異なる場合が多く､拒絶反応の発現リスクが高くなる。拒絶反応により移植臓器が障害される場合には、移植臓器の機能不全や廃絶に至り、患者の生死にも影響する。そのため、拒絶反応を抑制し、拒絶反応が発現した場合には適切に治療することで、移植臓器の長期生着及び患者の生存期間の延長が期待できる。

2.5.1.1.2　抗体関連型拒絶反応について

移植臓器の傷害に関連する拒絶反応には、抗体関連型拒絶反応（antibody-mediated rejection、以下、ABMR）と T 細胞関連型拒絶反応（T cell-mediated rejection、以下、TCMR）があり、ABMR はレシピエントが有する抗体により移植臓器が傷害される反応であり、TCMR はレシピエントの CD8 陽性 T 細胞が細胞傷害性 T 細胞（cytotoxic T lymphocyte、以下、CTL）へ活性化され移植臓器を傷害する [2)]。

ABMR の原因となる抗体は、血液型に関連する抗 A/抗 B 抗体 [3)]、HLA に対する抗 HLA 抗体、又は抗 A/抗 B 抗体及び抗 HLA 抗体とは異なる抗原（MHC Class I chain-related gene A（以下、MICA）に対する抗原等を認識する抗体（抗 non-HLA 抗体）がある [4)]。ドナーの HLA や non-HLA に特異的に反応する抗体をドナー特異的抗体（donor specific antibody、以下、DSA）、ドナーが保有しない HLA や non-HLA に対して反応する抗体を non-DSA（又は、DSA と区別し、単に抗 HLA 抗体や抗 non-HLA 抗体）とし、移植前にレシピエントに存在が確認された抗 HLA 抗体や抗 non-HLA 抗体を preformed 抗体（消失後、再度発現した場合も含む）、移植後にレシピエントに発現が確認された抗 HLA 抗体や抗 non-HLA 抗体を *de novo* 抗体と定義される [4)]。抗体の種類にかかわらず、レシピエントが有する抗体と移植臓器のドナーの抗原が反応することで、補体活性化による内皮細胞傷害が惹起され ABMR が発現し、また、移植直後から慢性期において ABMR が発現する可能性があり、ABMR の抑制と、ABMR が発現した場合には、効果的な治療を行う必要がある。

2.5.1.1.3　抗体陽性と移植について

血液型不適合移植時は抗 A/抗 B 抗体が急性拒絶反応に関与するとされ、移植前の輸血、妊娠又は臓器移植により感作されたレシピエントでは、移植前に preformed の抗 HLA 抗体がレシピエント体内で確認され、HLA のミスマッチがある又はミスマッチが多いレシピエントとドナーの組み合わせの場合には、preformed の抗 HLA 抗体が DSA となる可能性があり、また、移植後にドナー特異的な抗 HLA 抗体が発現する可能性がある。抗 HLA 抗体のクラス I 抗体は、予後不良の超急性拒絶反応の発現に関連し [5)]、抗 HLA 抗体のクラス II 抗体は、移植臓器機能の悪化に関連するとされており、クラス I 抗体及びクラス II 抗体の両方が陽性の場合は、移植臓器の機能廃絶につながる確率が高いといわれている [6)]。また、抗 non-HLA 抗体については、ABMR との関連が示唆されてる標的抗原や抗 non-HLA 抗体 [7) 8) 9) 10) 11) 12) 13) 14) 15)]が見出されているが、ABMR 発現との関連性に関する臨床上の重要性については議論の余地がある。

ABMR は、一旦発現すると治療が困難となる可能性が高く、移植臓器の廃絶に至る場合もあるため、DSA や抗 HLA 抗体を有する患者に対する臓器移植、又は ABO 血液型が不適合の組み合わせは、移植後の ABMR の発現及び移植臓器の廃絶リスクが高く、原則として移植は禁忌であるが、日本国内においては、脳死又は心停止ドナーによる臓器提供が限られている状況もあり、抗 HLA 抗体に関連する臓器移植時のレシピエント選択基準又はドナー適応基準（表 1.5.2.4-1 参照）及び ABO 血液型に関する臓器移植時のレシピエント選択基準（表 1.5.2.4-2 参照）が定められており、これらの基準に従い、臓器移植が実施されている。また、抗 HLA 抗体に関連する臓器移植時のレシピエント選択基準又はドナー適応基準について、現状では、リンパ球交差試験（全リンパ球又は T リンパ球）が陰性、または選択基準にしないことが示されており、抗 HLA 抗体シングル同定検査（LABScreen Single antigen 等の検査）による DSA の同定及び確認は定められていないため、いずれの臓器においてもレシピエントが DSA 陽性となる移植が実施される可能性がある。

2.5.1.1.4　ABMR の抑制と治療について

レシピエントとドナーの血液型が異なり、抗原-抗体反応の発現リスクが高い血液型不適合の組み合わせになる場合、又は、レシピエントとドナーの HLA ミスマッチがあり、レシピエントが抗 HLA 抗体や DSA を有する場合は、臓器移植前にレシピエント体内に存在する抗体を除去し、臓器移植後の新たな抗体産生（*de novo* 抗体）を抑制するための治療が必要となる。ABMR は、一旦発現すると治療が困難となる可能性が高く、移植臓器の廃絶に至る場合もあるため、臓器移植では、ABMR を抑制することが重要な治療戦略となる。

また、ABMR が発現した場合、移植臓器障害に対する治療とともに、原因抗体を除去し抗体産生抑制のための治療が行われる。

2.5.1.2　開発の経緯

2.5.1.2.1　本薬の ABMR の抑制と治療に対する開発の背景

本薬は、CD20 陽性の B 細胞を傷害する抗 CD20 モノクローナル抗体であり、本薬の投与により B 細胞を低下又は枯渇状態にすることで、抗体産生細胞への新たな分化の抑制及び移植臓器に対する抗体産生の抑制が期待され、2016 年 2 月に「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」に対する承認を取得しており、ABO 血液型不適合腎臓移植及び肝臓移植において、ABMR の抑制を目的に臨床現場で使用されている。

臓器移植においては、HLA に対する抗体が関連する ABMR の抑制及び治療が課題となっており、本薬が DSA・抗 HLA 抗体陽性の移植患者における術前脱感作や ABMR の治療において使用される報告がある。ABO 血液型不適合移植と同様に、DSA 及び抗 HLA 抗体が関与する ABMR の抑制や治療においても、本薬の有用性が期待できることから、第 3 回　医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集において、一般社団法人 日本移植学会（以下、日本移植学会）より開発要望が提出された（表 1.5.3-1 参照）。

本薬の開発について検討するため、医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency、以下、PMDA）及び日本移植学会と協議のうえ、DSA・抗 HLA 抗体陽性の移植患者における術前の脱感作と ABMR 治療における本薬の使用実態を把握するため、日本移植学会の主導のもとで関連学会の協力を得て、後方視的な使用実態調査（以下、使用実態調査）が実施され、本薬の開発可能性はあると判断されたことから、日本国内で移植患者数が多い腎臓移植患者を対象として本薬の DSA・抗 HLA 抗体陽性の移植患者における術前脱感作及び ABMR の治療に関する治験を実施した。また、本薬の作用機序が、レシピエント体内の成熟 B 細胞（CD20 陽性 B 細胞）を傷害して体内の B 細胞数を低下、枯渇し、成熟 B 細胞から抗体産生細胞への分化を抑制し、抗体産生を抑制することで、移植臓器に発現するドナー抗原への抗原抗体反応を抑制することで ABMR を抑制することであり、この作用機序は、腎移植以外の、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植、あるいは ABMR の原因となる抗体が異なる場合（抗 A/抗 B 抗体、抗 HLA 抗体及び抗 non-HLA 抗体の DSA）でも共通であることから、移植医が実施する臓器移植における抗体関連型拒絶反応の新規治療法の開発に関する「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）」の結果、国内外のガイドラインにおける本薬の記述や関連文献等の情報を収集することで開発を進めた。

なお、本申請の効能又は効果である「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」について、

2023 年 3 月 3 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において、希少疾病用医薬品指定が了承されている（2023 年 3 月 27 日現在）。

2.5.1.2.2　臨床試験の概略

本邦において、腎移植患者を対象として、ABMR の抑制における本薬の有効性及び安全性を評価した「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）」（5.3.5.2-1-T2 参照）を 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）に実施し、また、腎移植患者を対象として、ABMR 治療における本薬の有効性及び安全性を評価した「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）」（5.3.5.2-1-T3 参照）を、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）に実施した。

2.5.1.2.2.1　国内臨床試験

1. IDEC-C2B8-T2 試験

IDEC-C2B8-T2 試験（5.3.5.2-1-T2 参照）は、DSA 陽性及び／又は抗 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本薬の有用性を確認し、併せて、生体腎移植患者に対して移植 28～7 日前から FK506 又は 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第 III 相、オープンラベル、非ランダム化、単群、多施設共同試験として、目標症例数を 23 例とし、各被験者について、腎移植日を day 0 として最大 48 週後（day 336）が経過した日まで追跡した。

脱感作において、本薬 375 mg/m^2/回を、移植 14 日前及び移植 1 日前に投与した。なお、被験者の状態により投与回数を 2 回から 1 回へ変更することは可能だが、移植 14 日前の投与は必須とした。また、FK506 を投与する場合、移植 28～7 日前より移植 1 日前まで 1 日 2 回経口投与し、初回投与量は原則 1 回 0.15 mg/kg とし、以後、各実施医療機関の免疫抑制プロトコルに準じて投与量を調節し、MR4 は、移植 28～7 日前より移植 1 日前まで 1 日 1 回朝経口投与し、初回投与量は原則 1 回 0.15～0.20 mg/kg とし、以後、各実施医療機関の免疫抑制プロトコルに準じて投与量を調節した。移植 14 日前から、ミコフェノール酸 モフェチル（1500mg/日、mycophenolate mofetil、以下、MMF）及び副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算 10 mg/日、corticosteroids、以下、CCs）の投与を開始し、移植前の血漿交換を 4 回実施可能とした。腎移植は、各実施医療機関の手技、手法及び術後管理により実施し、移植後の免疫抑制療法は、バシリキシマブ（遺伝子組換え）（20 mg/回、basiliximab（genetical recombination）、以下、BXM）を移植当日（移植前）及び移植 4 日後に投与し、移植後の血漿交換の実施可能回数を 2 回までとしたほかは、各実施医療機関の免疫抑制プロトコルに従い実施した。

主要評価項目は、既報[16)]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、副次的評価項目は、腎移植実施率、腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）時点及び移植 48 週後（day 336）時点の ABMR の無発現率、腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）時点及び移植 48 週後（day 336）時点の拒絶反応の無発現率、腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）時点及び移植 48 週後（day 336）時点における腎生着率、腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）時点及び移植 48 週後（day 336）時点の生存率、移植腎機能の評価（血清クレアチニン値、推定糸球体濾

過量（estimate glomerular filtration rate、以下、eGFR）値、尿蛋白等）、既存抗体又は *de novo* 抗体の推移、及び ABMR 発現との関連性の評価及び安全性とし、その他の評価として、末梢血液中 B 細胞数及び T 細胞数の推移、末梢血液中本薬濃度の推移、末梢血液中ヒト抗薬物抗体（anti-drug antibody、以下、ADA）の発現の確認、免疫グロブリン値の推移（IgG、IgA、IgM、サイトメガロウイルス（cytomegalovirus、以下、CMV）IgG、麻疹ウイルス IgG、風疹ウイルス IgG、ムンプスウイルス IgG、Epstein-Barr virus（以下、EBV）IgG、単純ヘルペスウイルス IgG 及び水痘・帯状疱疹ウイルス IgG）、抗 non-HLA 抗体の推移と ABMR との関連性及びリンパ球交差試験結果別による副次的評価項目のサブグループ解析を実施した。

2.　IDEC-C2B8-T3 試験

IDEC-C2B8-T3 試験（5.3.5.2-1-T3 参照）は、生体腎移植後又は献腎移植後に ABMR を発現した患者に対する ABMR 治療における本薬の有効性及び安全性を確認する第 III 相、オープンラベル、非ランダム化、単群、多施設共同試験として、目標症例数を 20 例とし、各被験者を、初回本薬投与日（day 1）から最大 6 ヵ月後（day 169）まで追跡した。

生体腎移植後又は献腎移植後に ABMR を発現した被験者に対し、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た。

主要評価項目は、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（投与前後の血清クレアチニン値の変化）として、初回本薬投与開始日（day 1）から 1 ヵ月後（day 29）時点の血清クレアチニン値が、ABMR 治療開始時の血清クレアチニンの最悪値以下となった被験者の割合（血清クレアチニン最悪値以下となった被験者数／有効性評価対象被験者数）を算出し、有効性の達成基準を 50%に設定した。

副次的評価項目は、初回本薬投与開始日（day 1）から起算して、1 週間後（day 8）、1 ヵ月後（day 29）、3 ヵ月後（day 85）及び 6 ヵ月後（day 169）時点における、移植腎機能の推移（臨床検査値、腎機能検査）及び被験者の状態（自他覚症状 等）を考慮した ABMR の改善、悪化の傾向を認めない又は悪化に関する治験責任（分担）医師の評価、初回本薬投与開始日（day 1）から起算して、1 ヵ月後（day 29）、3 ヵ月後（day 85）及び 6 ヵ月後（day 169）時点の臨床検査値による腎機能の推移（血清クレアチニン値、eGFR 値及び尿蛋白 等）、初回本薬投与開始日（day 1）から起算して、1 ヵ月後（day 29）、3 ヵ月後（day 85）及び 6 ヵ月後（day 169）時点の腎生着率及び生存率、ABMR に関連する抗体の推移と ABMR との関連性及び安全性について評価した。その他の評価として、末梢血液中 B 細胞数及び T 細胞数の推移、抗 non-HLA 抗体の推移と ABMR との関連性を評価した。

2.5.1.2.2.2　海外臨床試験

本一変申請に関連し、海外で実施された臨床試験はない。

2.5.1.2.3　試験方法の適切性

本薬の ABMR の抑制及び ABMR の治療に対する開発は、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、日本移植学会から抗体関連型拒絶反応の治療（成人（III-②-6）、小児（III-②-7））及び術前脱感作（成人（III-②-8）、小児（III-②-9））が提出され（表 1.5.3-1 参照）、本薬の開発について検討するため、PMDA 及び日本移植学会と協議のうえ、DSA・抗 HLA 抗体陽性の移植患者における術前脱感作と ABMR 治療における本薬の使用実態を把握するため、日本移植学会の主導のもとで関連学会の協力を得て、国内の使用実態調査を実施した。

臓器移植実施医療機関における移植患者数、DSA・抗 HLA 抗体陽性例における移植数、本薬の使用患者数及び各医療機関の施設プロトコルに関するアンケート調査としての一次調査[17) 18)]、一次調査で本薬投与が確認された患者に関する診療、予後及び安全性に関する個別調査としての二次調査[19) 20) 21) 22) 23) 24)]を 2016 年 12 月 9 日から 2019 年 9 月 30 日に実施した。使用実態調査の一次調査結果が日本移植学会より報告され、移植臓器によりバラつきがあるものの、日本国内において、本薬が DSA・抗 HLA 抗体陽性の移植患者における術前脱感作及び ABMR の治療で使用されている実態が把握されたことから、本薬の開発可能性はあると判断され、[redacted]について協議するため、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、日本移植学会に所属する医師の同席のもとで、PMDA との[redacted]相談（[redacted]）を実施した（1.13.2-1 参照）。[redacted]相談及びその前後に実施した事前面談を含め、[redacted]について協議し、さらに[redacted]が確認され、[redacted]を確認した。なお、PMDA との[redacted]相談（#[redacted]）（1.13.2-1 参照）において、[redacted]について、PMDA から助言を得た。また、治験組織において、腎移植等の臓器移植に関する十分な知識及び経験を有する医師に参画頂き、治験実施医療機関の治験責任医師及び治験分担医師の助言を得たうえで治験実施計画を策定した。

[redacted]（5.3.5.2-1-T2 参照）。

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 03300 第 1 号）において、「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」及び「腎移植における抗体関連型拒絶反応の治療」に対する開発要請が発出され、当該開発要請に基づき IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験を開始した。

以上より、本一変申請の評価資料である IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験は適切に策定された治験実施計画書により実施されたと考えられる。

2.5.1.2.4　治験相談の実施状況

2.5.1.2.4.1　[redacted]相談

IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験の治験実施計画の策定に際し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA との[redacted]相談（#[redacted]）（1.13.2-1 参照）を実施し、[redacted]ついて助言を得たうえで、IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験を計画した。

2.5.1.2.4.2　[redacted]相談

本邦において、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」の適応拡大一変申請を行うにあたり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（#[redacted]）（1.13.2-2 参照）を実施し、[redacted]について確認した。

2.5.1.2.5　申請データパッケージ

本一変申請の評価資料として用いた臨床試験を表 2.5.1.2.5-1 に示す。

「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」について、腎移植における有効性及び安全性は IDEC-C2B8-T2 試験（5.3.5.2-1-T2 参照）により評価し、「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」について、腎移植における有効性及び安全性は IDEC-C2B8-T3 試験（5.3.5.2-1-T3 参照）により評価した。

また、「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」における肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植については、国内使用実態調査の結果、特定臨床研究の結果、及び国内外の公表文献を参考資料として、有効性及び安全性について評価し、「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」においても同様に、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植については、国内使用実態調査の結果、日本で実施された臓器移植における抗体関連型拒絶反応の新規治療法の開発に関する特定臨床研究の結果、及び国内外の公表文献を参考資料として含めて、有効性及び安全性について評価した。

なお、本薬のベネフィットとリスク（2.5.6 参照）に関して、国内外のガイドラインに関する本薬の推奨に関する内容を参考として含めた。

表 2.5.1.2.5-1　本一変申請に用いた臨床試験

試験番号（国内・海外）	相	試験デザイン	対象患者	治療	症例数	主要評価項目	CTD番号
IDEC-C2B8-T2 試験（国内）	III	オープンラベル、非ランダム化、単群、多施設共同	抗ドナー特異的抗体陽性・抗ヒト白血球抗原抗体陽性の生体腎移植患者	タクロリムス水和物を移植 28～7 日前より開始し、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移植 14 日前から開始し、本薬 375mg/m^2/回を移植 14 日前及び 1 日前に原則 2 回投与した。移植前に血漿交換を最大 4 回実施可能とした。移植後にバシリキシマブ（遺伝子組換え）を 2 回投与した。	登録例 25 例	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	5.3.5.2-1-T2（評価資料）
IDEC-C2B8-T3 試験（国内）	III	オープンラベル、非ランダム化、単群、多施設共同	生体腎移植後又は献腎移植後に抗体関連型拒絶反応を発現した患者	ステロイドパルス療法及び血漿交換（任意、最大 2 回実施）に加え本薬 375 mg/m^2/回）を 1 回投与（day 1）し、必要に応じて、初回投与の 1 週間後（day 8）に 1 回追加投与した。	登録例 31 例	初回投与開始日（day 1）から 1 ヵ月後（day 29）時点の抗体関連型拒絶反応に対する有効性（投与前後の血清クレアチニン値の変化）	5.3.5.2-1-T3（評価資料）

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発の経緯

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

国内で実施した IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験で使用した治験薬は、市販品のリツキサン®点滴静注 500mg（リツキシマブ（遺伝子組換え））と同一製剤であり、本一変申請において本薬の品質、規格及び試験方法についての変更はない。

IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験で使用した本薬は、国内の本薬の製造販売元である全薬工業株式会社が治験用に包装及び表示し、実施医療機関に提供した。

2.5.2.2　バイオアベイラビリティ

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

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　ABMR の抑制及び ABMR 治療における本薬の作用機序について

本薬は、遺伝子組換え技術により創製されたマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し、CDC、ADCC による直接的な細胞傷害作用によって標的細胞である CD20 陽性 B 細胞を傷害し、薬理作用を示す。

ABMR の抑制及び ABMR 治療における本薬投与の目的は、レシピエント体内の成熟 B 細胞（CD20 陽性 B 細胞）を傷害して体内の B 細胞数を低下、枯渇し、成熟 B 細胞から抗体産生細胞への分化を抑制し、抗体産生を抑制することで、移植臓器に発現するドナー抗原への抗原抗体反応を抑制することにある。

2.5.3.2　薬物動態

2.5.3.2.1　本薬の末梢血中濃度推移と薬物動態パラメータ

IDEC-C2B8-T2 試験において本薬の末梢血中濃度を測定した。なお、IDEC-C2B8-T3 試験では、本薬の末梢血中濃度を測定していない。

IDEC-C2B8-T2 試験に登録された 25 例中 24 例に本薬 375mg/m^2 が投与され、10 例に本薬が 1 回、14 例に本薬が 2 回投与された。

移植 14 日前（本薬の 1 回目投与日）の本薬投与開始前 15 分以内及び投与終了後 15 分以内の 2 回、移植 1 日前（本薬の 2 回目投与日）の本薬投与開始前 15 分以内及び投与終了後 15 分以内の 2 回（本薬の 2 回目投与を実施しない場合は 1 回）、また、移植 4 週後、移植 12 週後、移植 24 週後、移植 36 週後、移植 48 週後、又は治験中止時にそれぞれ 1 回採血し、酵素結合免疫吸着検査法（Enzyme-Linked Immunosorbent Assay、以下、ELISA）法により測定した。また、薬物動態パラメータは、血中濃度曲線下面積（area under the curve、以下、AUC）及び最高血中濃度（以下、C_{max}）を非モデル解析法により算出し、半減期（K10_HL）、クリアランス（CL）、平均滞留時間（MRT）及び分布容積（Vss）を、1-コンパートメントモデル解析法により算出した

本薬の 1 回投与及び 2 回投与のいずれにおいても、本薬投与後に末梢血液中の濃度が上昇し、1 回投与した症例では移植 12 週後まで、2 回投与した症例では移植 24 週後まで、本薬が末梢血中に残存した（表 2.7.2.2.1-1、図 2.7.2.2.1-1、図 2.7.2.2.1-2 参照）

本薬を 1 回投与した 10 例で規定回数（8 回）の採血を実施した 6 例と、本薬を 2 回投与し規定回数（9 回）の採血が実施された 14 例を対象に薬物動態パラメータを解析した（表 2.7.2.2.1-2 参照）。

本薬を 1 回投与し規定回数（8 回）の採血を行った 6 例における AUC 及び C_{max} の平均値±標準偏差（standard deviation、以下、SD）は、それぞれ 62500±12500 μg･hr/mL、251000±54800 ng/mL であった。また、半減期が 94.3±27.4 hr、クリアランスが 0.019±0.00473 L/hr、平均滞留時間が 136±39.3 hr、分布容積が 2.60±1.00 L であった。

本薬を 2 回投与し規定回数（9 回）の採血を行った 14 例における AUC 及び C_{max} の平均値±SD は、それぞれ 179000±32500 μg･hr/mL、289000±54700 ng/mL であった。また、半減期が 79.5±42.9 hr、クリアランス、平均滞留時間及び分布容積は、12 例で算出可能であり、それぞれ 0.0258±0.0120 L/hr、115±61.8 hr 及び 2.39±0.563 L であった。

既承認の ABO 血液型不適合腎移植における ABMR の抑制時と IDEC-C2B8-T2 試験の薬物動態パラメータを比較した場合、AUC は同等であり、C_{max} が IDEC-C2B8-T2 試験で高く、半減期及び平均滞留時間は IDEC-C2B8-T2 試験で短い傾向であった（表 2.7.2.3.1-1 参照）。

2.5.3.2.2　特別な患者集団における薬物動態

IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験において、特別な患者集団における薬物動態は検討していない。

2.5.3.2.3　民族学的要因の影響

本薬はマウスーヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、本質的にヒト IgG1 であることから、本薬の体内動態に人種差はなく、本薬の薬物動態が国内外で異なることはないと考えられる。

2.5.3.2.4　外的要因の影響

本薬は静脈内投与製剤であるため、外的要因による制限の必要性は推定されない。

2.5.3.2.5　薬物相互作用

本一変申請に関連し、薬物相互作用についての検討は行われていない。

2.5.3.3　薬力学

2.5.3.3.1　B 細胞の推移

本薬は、B 細胞表面に発現している CD20 抗原に対する抗体であり、CD20 抗原に結合することで CDC や ADCC により特異的に B 細胞を傷害する。臓器移植時の ABMR の抑制及び治療において、抗体産生細胞へ分化する末梢血 B 細胞数の推移は本薬の薬効発現の指標となるため、IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験において、末梢血の CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞をフローサイトメトリー法により測定した。

IDEC-C2B8-T2 試験では、移植 14 日前、移植 7 日前、移植 1 日前、移植 4 週後、移植 12 週後、移植 24 週後、移植 36 週後、移植 48 週後、拒絶反応発現（疑い）時又は治験中止時に採血し、IDEC-C2B8-T3 試験では、登録時、本薬投与開始時（day 1）、本薬投与 1 週間後、本薬投与 1 ヵ月後、本薬投与 3 ヵ月後、本薬投与 6 ヵ月後、拒絶反応の評価時又は治験中止時に採血した。

1. IDEC-C2B8-T2 試験

IDEC-C2B8-T2 試験で本薬が投与された 24 例において、本薬を 1 回投与した 10 例と、本薬を 2 回投与した 14 例のいずれにおいても、本薬の 1 回目投与後から移植 7 日前までに CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数の減少を認め、移植 24 週後まで減少した状態が持続し、移植 24 週後から移植 36 週後にかけて回復する傾向を認めた（表 2.7.2.2.2-1、表 2.7.2.2.2-2、図 2.7.2.2.2-1、図 2.7.2.2.2-2 参照）。

2. IDEC-C2B8-T3 試験

IDEC-C2B8-T3 試験で、ABMR と診断され本薬が投与された 25 例において、本薬を 1 回投与した 24 例と、本薬を 2 回投与した 1 例のいずれにおいても、本薬の 1 回目投与後から投与 1 週間後までに CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数の減少を認め、本薬投与 3 ヵ月

後まで減少した状態が持続し、本薬投与 6 ヵ月後に回復する傾向を認めた（表 2.7.2.2.2-3、表 2.7.2.2.2-4、図 2.7.2.2.2-3、図 2.7.2.2.2-4 参照）。

2.5.3.3.2　ヒト抗薬物抗体の発現

本薬に対する ADA が発現した場合、本薬の効果が十分に得られない可能性があることから、IDEC-C2B8-T2 試験において、ADA の発現を ELISA 法により測定した。IDEC-C2B8-T2 試験期間中の、移植 14 日前、移植 1 日前、移植 4 週後、移植 24 週後、移植 48 週後又は治験中止時に採血した。

IDEC-C2B8-T2 試験に登録され、ADA を 1 回以上測定した 24 例において、本薬投与前に 2 例が陽性であったが、本薬投与後は ADA を認めた症例はいなかった（表 2.7.2.2.3-1 参照）。また、本薬投与前に ADA が陽性であった 2 例において、本薬の末梢血中濃度の推移に特段の影響は認められず、B 細胞の低下を認めた。

なお、IDEC-C2B8-T3 試験では、ADA を測定しなかった。

2.5.3.3.3　抗 HLA 抗体及び DSA の推移

ABMR の抑制及び ABMR 治療における本薬投与の目的は、レシピエント体内の成熟 B 細胞（CD20 陽性 B 細胞）を傷害して体内の B 細胞数を低下、枯渇し、成熟 B 細胞から抗体産生細胞への分化を抑制し、抗体産生を抑制することであることから、IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験において、抗 HLA 抗体及び DSA の推移を確認した。

IDEC-C2B8-T2 試験は、登録時、移植 7～3 日前、移植 1 日前又は移植当日の移植前、移植 4 週後、移植 12 週後、移植 24 週後、移植 36 週後、移植 48 週後、拒絶反応発現（疑い）時又は治験中止時に採血し、IDEC-C2B8-T3 試験では、登録時、本薬投与 1 ヵ月後、本薬投与 3 ヵ月後、本薬投与 6 ヵ月後、拒絶反応の評価時又は治験中止時に採血し、LABScreen Single Antigen（ONE LAMDA、アメリカ）及び LABScreen Single Antigen Supplement（ONE LAMDA、アメリカ）を用いて測定し、登録時に得られたレシピエントとドナーの HLA タイピング結果から DSA を判定し、DSA の推移を示した。

1.　IDEC-C2B8-T2 試験

IDEC-C2B8-T2 試験に登録された 25 例のうち本薬が 1 回以上投与された 24 例において 1 つ以上の抗 HLA 抗体が確認され（抗体陽性は LABScreen Single Antigen 又は LABScreen Single Antigen Supplement で標準化平均蛍光強度（normalized Mean Fluorescence Intensity、以下、nMFI 又は MFI）値が 1000 以上の抗体を認めた場合）、クラス I（HLA-A、HLA-B 及び HLA-C）及びクラス II（HLA-DR 及び HLA-DQ）の抗体のいずれも、登録時から移植当日にかけて顕著な変動は認められなかったが、移植後に抗 HLA 抗体が陽性の症例数が減少し（表 2.7.2.2.4-1 参照）、1 例あたりの抗 HLA 抗体の陽性数は、HLA-A、HLA-B、HLA-DR 及び HLA-DQ で登録時から移植 1 日前又は移植当日までに減少し、移植後も増加を認めず、HLA-C は移植 1 日前又は移植当日に増加したが、移植後に減少を認めた（表 2.7.2.2.4-2 参照）。また、登録時から抗 HLA 抗体の陽性数が減少する傾向にあり、登録後から移植 1 日前又は移植当日にかけての減少が最も大きく、平均変化数が-8.5±12.6、平均変化率が-29.4±50.0%であった。また、移植後においても減少する傾向が認められた。

既存抗 HLA 抗体の消失と再出現について、移植日に全ての既存抗 HLA 抗体が消失した症例が 1 例（1 例/22 例、4.5%）、移植日に 1 つ以上の既存抗 HLA 抗体が消失した症例が 21 例（21 例/22 例、95.5%）、消失した既存抗 HLA 抗体が移植後に再出現した症例が 16 例（16 例/22 例、72.7%）であった。消失した既存抗 HLA 抗体が移植後に再出現した症例について、クラス I の抗 HLA 抗体が 13 例（59.1%）、クラス II の抗 HLA 抗体が 10 例（45.5%）、HLA-

A、HLA-B 及び HLA-C に対する抗 HLA 抗体では、それぞれ 6 例（27.3%）、7 例（31.8%）及び 6 例(27.3%)、HLA-DR 及び HLA-DQ に対する抗 HLA 抗体では、それぞれ 9 例(40.9%)と 4 例（18.2%）であった（表 2.7.2.2.4-3 参照)。また、*de novo* 抗 HLA 抗体の出現について、*de novo* 抗 HLA 抗体の出現を認めた症例は 12 例（12 例/22 例、54.5%）であり、クラス I 及びクラス II の *de novo* 抗 HLA 抗体がいずれも 9 例（9 例/22 例、40.9%）に認められ、HLA-A、HLA-B 及び HLA-C に対する *de novo* 抗 HLA 抗体が、それぞれ 4 例（4 例/22 例、18.2%)、6 例（6 例/22 例、27.3%）及び 3 例（3 例/22 例、13.6%）に、HLA-DR 及び HLA-DQ に対する *de novo* 抗 HLA 抗体が 7 例（7 例/22 例 31.8%）及び 3 例（3 例/22 例、13.6%）に認められた（表 2.7.2.2.4-4 参照)。

IDEC-C2B8-T2 試験に登録され本薬が 1 回以上投与された 24 例において、1 つ以上の DSA が確認された 21 例について、クラス I（HLA-A、HLA-B 及び HLA-C）及びクラス II（HLA-DR 及び HLA-DQ）の DSA が、いずれも、登録時と比較して移植 1 日前又は移植当日に減少を認め、移植後も減少した状態が維持された（表 2.7.2.2.4-5 参照)。また、1 例あたりの DSA の陽性数も同様に、登録時と比較して移植 1 日前又は移植当日までに減少し、移植後も減少した状態が維持された（表 2.7.2.2.4-6 参照)。登録時から DSA 陽性数が減少する傾向にあり、登録後から移植 1 日前又は移植当日にかけて DSA 陽性数の減少が最も大きく、平均変化数が-1.1±1.3、平均変化率が-50.8±44.5%であり、移植後においても減少が維持された。

既存 DSA の消失及び再出現について、移植を実施した 22 例のうち、登録時に DSA が陰性であった症例が 3 例、移植日に全ての既存 DSA が消失した症例が 7 例(7 例/19 例、36.8%)、移植日において 1 つ以上の既存 DSA が消失した症例が 12 例（12 例/19 例、63.2%)、消失した DSA が移植後に再出現した症例が 3 例であり、いずれもクラス II の HLA-DR に対する DSA の再出現であった（3 例/22 例、13.6%）（表 2.7.2.2.4-7 参照)。また、*de novo* DSA の出現について、*de novo* DSA の出現を認めた症例は 3 例（3 例/22 例、13.6%）であり、クラス I とクラス II の *de novo* DSA が、それぞれ 2 例（2 例/22 例、9.1%）と 1 例（1 例/22 例、4.5%）に認められ、抗原型別では、HLA-A、HLA-B、HLA-C 及び HLA-DR に対する *de novo* DSA が各 1 例（1 例/22 例 4.5%）に認められ、HLA-DQ に対する *de novo* DSA は認めなかった（表 2.7.2.2.4-8 参照)。

2. IDEC-C2B8-T3 試験

IDEC-C2B8-T3 試験に登録された症例で、ABMR と診断され本薬が 1 回以上投与された 25 例において、1 つ以上の抗 HLA 抗体が確認され、治療開始後に、抗 HLA 抗体陽性の症例割合に変化はなく、クラス I の HLA-A 及び HLA-B に対する抗 HLA 抗体、クラス II の HLA-DR 及び HLA-DQ に対する抗 HLA 抗体は、登録時と比較し投与 1 ヵ月後以降に陰性例が増加した（表 2.7.2.2.4-9 参照)。また、1 例あたりの抗 HLA 抗体の陽性数、1 例あたりの HLA クラス別抗 HLA 抗体の陽性数、1 例あたりの HLA 抗原型別抗 HLA 抗体の陽性数は、登録時と比較し投与 1 ヵ月後以降に減少する傾向が認められた（表 2.7.2.2.4-10 参照)。

IDEC-C2B8-T3 試験に登録された症例で、ABMR と診断され本薬が 1 回以上投与された 25 例において、24 例で 1 つ以上の DSA が確認され、クラス I の HLA-A に対する DSA は認められず、治療開始後に DSA 陽性の症例の割合が、登録時の 24 例から投与 1 ヵ月後及び投与 3 ヵ月後に 23 例となり、投与 6 ヵ月後に 21 例と減少した。クラス I の DSA（HLA-B、HLA-C）及びクラス II の DSA（HLA-DR、HLA-DQ）において、登録時と比較し投与 1 ヵ月後以降に陰性例が増加したが、顕著な変化は認めなかった（表 2.7.2.2.4-11 参照)。また、1 例あたりの DSA の陽性数、HLA クラス別 DSA の陽性数及び抗原型別 DSA の陽性数について、1 例あたりの DSA の数は多くなかったが、クラス II の DSA において、登録時と比較し投与 1 ヵ月後以降に減少した（表 2.7.2.2.4-12 参照)。

2.5.3.3.4　抗 A/抗 B 抗体の推移

IDEC-C2B8-T3 試験は、抗体の種類にかかわらず生体腎移植後又は献腎移植後に ABMR を発現した患者を対象とした治験であり、ABO 血液型不適合移植が確認された症例又はレシピエントとドナーの血液型の組み合わせが確認できなかった症例において、登録時、本薬投与 1 ヵ月後、本薬投与 3 ヵ月後、本薬投与 6 ヵ月後、拒絶反応の評価時又は治験中止時に採血し、IgM を生理食塩水法で、IgG をクームス法で測定した。

いずれの抗体価についても、不変又は近接する倍率への移行のみが確認され、顕著な変化は認められなかった（表 2.7.2.2.5-1、表 2.7.2.2.5-2）。

2.5.3.3.5　抗 non-HLA 抗体の推移

IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験において、MICA を LABScreen Mixed（ONE LAMDA, アメリカ）で検出し、LABScreen Autoantibody, Group 1（ONE LAMDA, アメリカ）により検出される抗 non-HLA 抗体の推移を確認した。なお、抗 non-HLA 抗体陽性例と ABMR 発現との関連性を示唆する報告があるが、現状では、ABMR 発現における臨床的意義について議論の余地がある。

IDEC-C2B8-T2 試験は、登録時、移植 7～3 日前、移植 1 日前又は移植当日の移植前、移植 4 週後、移植 12 週後、移植 24 週後、移植 36 週後、移植 48 週後、拒絶反応発現（疑い）時又は治験中止時に採血し、IDEC-C2B8-T3 試験では、登録時、本薬投与 1 ヵ月後、本薬投与 3 ヵ月後、本薬投与 6 ヵ月後、拒絶反応の評価時又は治験中止時に採血した。

1. IDEC-C2B8-T2 試験

IDEC-C2B8-T2 試験に登録された 25 例のうち本薬が 1 回以上投与された 24 例において、登録時の MICA は 9 例が陽性であり、移植 1 日前又は移植当日までに陽性例が増加したが、移植後は陽性例が減少した。LABScreen Autoantibody Group 1 で検出される抗 non-HLA 抗体において、それぞれの抗体により推移は異なっていた。腎移植との関連性が示されている AGRN[7]、AGT[8) 9)]、CXCL9[15)]、CXCL11[15)]、GSTT1[10)]、IFNG[15)]、PECR[11)]、PLA2R 及び VIM[12) 13) 14)]に対する抗 non-HLA 抗体の推移について、AGRN に対する抗 non-HLA 抗体は移植 1 日前又は移植当日に一旦増加後に移植 4 週後から減少する傾向、AGT に対する抗 non-HLA 抗体は移植 12 週後から減少する傾向、GSTT1 及び PLA2R に対する抗 non-HLA 抗体は移植 7 日前から 3 日前の検査時に減少し、PECR に対する抗 non-HLA 抗体は移植 4 週後以降に減少する傾向、VIM に対する抗 non-HLA 抗体は移植 1 日前又は移植当日に一旦増加後に移植 12 週後から減少する傾向を認めた。CXCL9 に対する抗 non-HLA 抗体は登録後から移植 1 日前又は移植当日及び移植 4 週後にかけて増加した後、陽性例数が維持される傾向にあり、CXCL11 及び IFNG に対する抗 non-HLA 抗体は、増減を認めたが特定の傾向は認めなかった（表 2.7.2.2.6-1 参照）。

また、症例毎の抗 non-HLA 抗体の陽性数の推移について、腎移植との関連性が示されている AGRN[7]、AGT[8) 9)]、CXCL9[15)]、CXCL11[15)]、GSTT1[10)]、IFNG[15)]、PECR[11)]、PLA2R 及び VIM[12) 13) 14)]に対する抗 non-HLA 抗体の推移では、症例毎にバラつきがあったが、一部の症例（症例番号 7、12、15、16、17、20 及び 24）で移植前に陽性数が増加する傾向が認められた。しかしながら、治験期間全般を通じて、MICA 及び LABScreen Autoantibody Group 1 で測定される抗 non-HLA 抗体については、特定の推移を認めず、症例毎に推移が異なっていた（表 2.7.2.2.6-2 参照）。

2. IDEC-C2B8-T3 試験

IDEC-C2B8-T3 試験に登録された症例で、ABMR と診断され本薬が 1 回以上投与された 25 例において、登録時の MICA は 11 例で陽性で、本薬投与の 1 ヵ月後が 9 例、3 ヵ月後が 10 例、6 ヵ月後が 8 例であった。LABScreen Autoantibody Group 1 で検出される抗 non-HLA 抗体において、それぞれの抗体により推移は異なっていたが、腎移植との関連性が示されている AGRN[7]、AGT[8) 9)]、CXCL9[15)]、CXCL11[15)]、GSTT1[10)]、IFNG[15)]、PECR[11)]、PLA2R 及び VIM[12) 13) 14)]に対する抗 non-HLA 抗体の推移は、AGRN、AGT、GSTT1 及び VIM に対する抗 non-HLA 抗体の陽性例が 3 例以上減少したが、IFNG に対する抗 non-HLA 抗体は登録時の 13 例と比較し、本薬投与の 1 ヵ月後が 14 例、3 ヵ月後に 10 例となったが、6 ヵ月後に 12 例となった。また、CXCL9、PECR 及び PLA2R に対する抗 non-HLA 抗体では 3 例以上の変動はなく、CXCL11 に対する抗 non-HLA 抗体では、登録時と本薬投与 1 ヵ月後が 13 例であったが、3 ヵ月後が 14 例、6 ヵ月後が 16 例であり、増加する傾向であった。（表 2.7.2.2.6-3 参照）

また、症例毎の抗 non-HLA 抗体の陽性数の推移について、腎移植との関連性が示されている AGRN[7)]、AGT[8) 9)]、CXCL9[15)]、CXCL11[15)]、GSTT1[10)]、IFNG[15)]、PECR[11)]、PLA2R 及び VIM[12) 13) 14)]に対する抗 non-HLA 抗体の推移では、症例毎、また、病理組織診断の active ABMR と chronic active ABMR で特定の推移を認めず、症例毎に推移が異なっていた。なお、この傾向は、LABScreen Autoantibody Group 1 で測定される他の抗 non-HLA 抗体についても同様であり、特定の推移を認めず、症例毎に推移が異なっていた（表 2.7.2.2.6-4 参照）。

2.5.3.4　臨床薬理のまとめ

ABMR の抑制に関する IDEC-C2B8-T2 試験のデータを用いた臨床薬理の評価、また、ABMR 治療に関する IDEC-C2B8-T3 試のデータを用いた臨床薬理の評価は以下のとおりである。

- ABMR の抑制及び ABMR の治療における本薬の作用機序は、レシピエント体内の成熟 B 細胞（CD20 陽性 B 細胞）を傷害して体内の B 細胞数を低下、枯渇し、成熟 B 細胞から抗体産生細胞への分化を抑制し、抗体産生を抑制することで、移植臓器に発現するドナー抗原への抗原抗体反応を抑制し ABMR を抑制することであり、本薬により ABMR に関連する抗 A/抗 B 抗体、抗 HLA 抗体及び抗 non-HLA 抗体（DSA、preformed 抗体、*de novo* 抗体を含む）の発現を抑制できると考えられる。
- IDEC-C2B8-T2 試験において本薬の末梢血中濃度が測定され、本薬 375mg/m^2 を 1 回投与した 10 例では移植 12 週後まで、2 回投与した 14 例では移植 24 週後まで、本薬が血中に残存したことが確認された。また、既承認の ABO 血液型不適合腎移植における ABMR の抑制時と IDEC-C2B8-T2 試験の薬物動態パラメータを比較した場合、AUC は同等であり、C_{max} が IDEC-C2B8-T2 試験で高く、半減期及び平均滞留時間は IDEC-C2B8-T2 試験で短い傾向であった。ABMR の抑制を目的とした場合、B 細胞を低下又は枯渇させるために十分な末梢血中濃度が得られ、また、十分な期間において本薬が末梢血中に残存することが確認された。
- ABMR の抑制及び ABMR の治療において、IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験の B 細胞数（CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数）の推移から、ABMR に関連する抗体産生を抑制するために十分な末梢血中 B 細胞数の低下又は枯渇が得られ、また、十分な期間において末梢血中 B 細胞数の低下又は枯渇が持続することが確認された。
- IDEC-C2B8-T2 試験において、ADA を測定し、本薬投与後は ADA を発現した症例を認めなかったため、ADA による本薬の末梢血中濃度及び B 細胞数（CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数）の低下又は枯渇への影響は確認できなかった。なお、本薬投与前に ADA が陽性

であった 2 例では、本薬の末梢血中濃度の推移に特段の影響は認めず、B 細胞の低下を認めた。

- ABMR の抑制において、IDEC-C2B8-T2 試験の抗 HLA 抗体及び DSA の推移から、本薬投与後、既存抗体の再出現や *de novo* 抗体の発現を認める場合もあるが、全般的に HLA 抗体及び DSA の陽性例数、1 例あたりの陽性数が減少する傾向にあったことが確認された。ABMR の治療において、IDEC-C2B8-T3 試験の抗 HLA 抗体及び DSA の推移から、本薬投与後、全般的に HLA 抗体及び DSA の陽性例数、1 例あたりの陽性数が減少する傾向にあったことが確認された。
- ABMR の治療において、IDEC-C2B8-T3 試験の抗 A/抗 B 抗体の推移から、いずれの抗体価についても、不変又は近接する倍率への移行のみが確認され、顕著な変化は認められず、抗体価が上昇する傾向は認めなかった。
- ABMR の抑制において、IDEC-C2B8-T2 試験の抗 non-HLA 抗体の推移から、本薬投与後、全般的に抗 non-HLA 抗体の陽性例数が減少する傾向にあるが抗体によっては増加する場合もあり、1 例あたりの陽性数については、被験者毎にバラつきがあり、特定の傾向は確認できなかった。また、ABMR の治療においても、IDEC-C2B8-T3 試験の抗 non-HLA 抗体の推移から、本薬投与後、全般的に抗 non-HLA 抗体の陽性例数が減少する傾向にあるが抗体によっては増加する場合もあり、1 例あたりの陽性数については、被験者毎にバラつきがあり、特定の傾向は確認できなかった。
- 肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植時の ABMR の抑制及び ABMR の治療において、国内使用実態調査の結果、日本で実施された臓器移植における抗体関連型拒絶反応の新規治療法の開発に関する特定臨床研究の結果、及び国内外の公表文献より、B 細胞（CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞）の低下、ABMR に関連する抗 HLA 抗体や DSA の低下が確認されている（2.7.2.3.2、2.7.2.3.4 参照）。なお、DSA 及び抗 HLA 抗体の消失や MFI の低下、抗 A/抗 B 抗体の低下については、症例によるばらつきも認められ、特に ABMR 治療においては、本薬を含む治療後に追加の治療が必要となる場合も報告されており、患者の状態を十分に観察し、患者に適した ABMR に関連する抗体を除去又は低下させるための治療が考慮される必要性があると考える

以上より、ABMR の抑制に対して、腎移植時に本薬 375 mg/m^2/回を、移植 14 日前及び移植 1 日前に投与（被験者の状態により投与回数を 2 回から 1 回へ変更、移植 14 日前の投与は必須）した場合、末梢血中に本薬が十分な濃度で一定期間残存し、一定期間において末梢血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数）の低下又は枯渇を認め、ABMR に関連する抗 HLA 抗体や DSA、あるいは抗 non-HLA 抗体の低下が認められたことから、本薬投与による ABMR 抑制の効果が期待でき、また、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植時において、本薬 375 mg/m^2/回を移植術 2 週間以上前に 1 回点滴静注し、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 回追加投与することで、末梢血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数）の低下又は枯渇、ABMR に関連する抗 HLA 抗体や DSA の低下を認めたことが報告されていることから、本薬投与による ABMR 抑制の効果が期待できる。

また、腎移植後の ABMR 治療に対して本薬（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）を初回投与の 1 週間後（day 8）に 1 回追加投与した場合、一定期間において末梢血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数）の低下又は枯渇を認め、ABMR に関連する抗 HLA 抗体や DSA、抗 A/抗 B 抗体あるいは抗 non-HLA 抗体の低下を認められたことから、本薬投与による ABMR 治療の効果が期待でき、同様に、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植後の ABMR 治療において、末梢血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数）の低下又は枯渇、ABMR に関連する抗 HLA 抗体

や DSA、抗 A/抗 B 抗体の低下を認めたことが報告されていることから、本薬投与による ABMR 治療の効果が期待できる。

2.5.4　有効性の概括評価

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」に対する有効性は、国内で実施した IDEC-C2B8-T2 試験に基づいて評価し、「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」に対する有効性は、国内で実施した IDEC-C2B8-T3 試験に基づき評価した。

また、「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」に関連する、国内使用実態調査の結果、日本で実施された臓器移植における抗体関連型拒絶反応の新規治療法の開発に関する特定臨床研究の結果、及び国内外の公表文献を参考資料として含めた。

2.5.4.1　ABMR の抑制

2.5.4.1.1　ABMR の抑制において有効性評価に用いた臨床試験の概略

IDEC-C2B8-T2 試験は（5.3.5.2-1-T2 参照）、DSA 陽性及び HLA に対する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本薬の有用性を確認し、併せて、生体腎移植患者に対して移植 28～7 日前から FK506 又は 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第 III 相、オープンラベル、非ランダム化、単群、多施設共同試験として実施した。

本薬の有効性及び安全性を評価するため、DSA 陽性・抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者に対して、移植の最大 28 日前から IDEC-C2B8 及び FK506 又は MR4 を含む脱感作を行い、腎移植後、既報の腎生着率を更新して得られた移植 24 週後（day 168）時点の移植腎の生着率を主要評価項目として確認した。各被験者について、腎移植日を day 0 として最大 48 週後（day 336）が経過した日まで追跡した。

脱感作において、本薬 375 mg/m^2/回を、移植 14 日前及び移植 1 日前に投与した。なお、被験者の状態により投与回数を 2 回から 1 回へ変更することは可能だが、移植 14 日前の投与は必須とした。また、FK506 を投与する場合、移植 28～7 日前より移植 1 日前まで 1 日 2 回経口投与し、初回投与量は原則 1 回 0.15 mg/kg とし、以後、各実施医療機関の免疫抑制プロトコルに準じて投与量を調節し、MR4 は、移植 28～7 日前より移植 1 日前まで 1 日 1 回朝経口投与し、初回投与量は原則 1 回 0.15～0.20 mg/kg とし、以後、各実施医療機関の免疫抑制プロトコルに準じて投与量を調節した。移植 14 日前から、MMF（1500mg/日）及び CCs（プレドニゾロン換算 10 mg/日）の投与を開始し、移植前の血漿交換を 4 回実施可能とした。腎移植は、各実施医療機関の手技、手法及び術後管理により実施し、移植後の免疫抑制療法は、BXM（20 mg/回）を移植当日（移植前）及び移植 4 日後に投与し、移植後の血漿交換の実施可能回数を 2 回までとしたほかは、各実施医療機関の免疫抑制プロトコルに従い実施した。

主要評価項目は、既報[16)]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、副次的評価項目は、腎移植実施率、腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）時点及び移植 48 週後（day 336）時点の ABMR の無発現率、腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）時点及び移植 48 週後（day 336）時点の拒絶反応の無発現率、腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）時点及び移植 48 週後（day 336）時点における腎生着率、腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）時点及び移植 48 週後（day 336）時点の生存率、移植腎機能の評価（血清クレアチニン値、eGFR 値、尿蛋白等）、既存抗体又は *de novo* 抗体の推移、ABMR 発現との関連性の評価及び安全性とし、

その他の評価として、末梢血液中 B 細胞数及び T 細胞数の推移、末梢血液中本薬濃度の推移、末梢血液中 ADA の発現の確認、免疫グロブリン値の推移（IgG、IgA、IgM、CMV IgG、麻疹ウイルス IgG、風疹ウイルス IgG、ムンプスウイルス IgG、EBV IgG、単純ヘルペスウイルス IgG 及び水痘・帯状疱疹ウイルス IgG）、抗 non-HLA 抗体の推移と ABMR との関連性及びリンパ球交差試験結果別による副次的評価項目のサブグループ解析を実施した。

目標症例数は 23 例とした。

2.5.4.1.2　患者背景

IDEC-C2B8-T2 試験では、目標症例数 23 例に対して、34 例で同意が取得され、そのうち 25 例が登録された。25 例中 3 例が腎移植前に治験を中止し、中止理由は、1 例が併用禁止薬剤を使用、1 例が選択基基準を満たさなかった又は除外基準に該当、1 例は重篤な有害事象又は併存疾患の増悪であった。25 例のうち本薬が 1 回以上投与された 24 例を最大解析対象集団（full analysis set、以下、FAS）及び安全性解析対象集団（safety analysis set、以下、SAS）とし、治験実施計画書に適合した解析対象集団（per protocol set、以下、PPS）は 19 例であった。

IDEC-C2B8-T2 試験の FAS について、登録時におけるレシピエントの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1-2、レシピエントの原疾患を表 2.7.3.3.1-3、ドナーの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1-4、抗体産生リスクに関する背景情報を表 2.7.3.3.1-5 に示した。

2.5.4.1.3　有効性の評価

2.5.4.1.3.1　主要評価項目

IDEC-C2B8-T2 試験の FAS 24 例において移植腎が廃絶した被験者は認めず、治験中止が 2 例であり、生着を確認した被験者は腎移植日（day 0）から起算して、移植 24 週後（day 168）時点で 22 例（91.7%、95% 信頼区間（confidence interval、以下、CI）：73.0%; 99.0%）であった（表 2.7.3.3.2-1 参照）。既報[16]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は 90.8%（95%信用区間：81.3%; 95.6%）で、移植 24 週後時点の生着率の真値が 74.9%を下回る確率は 0.1%であり、本薬の有用性が確認された（表 2.7.3.3.2-2 参照）。

2.5.4.1.3.2　副次的評価項目

IDEC-C2B8-T2 試験の主な副次的評価項目の結果を表 2.5.4.1.3.2-1 に示す。

FAS の 24 例における腎移植実施率は 91.7%であり（表 2.7.3.3.2-3 参照）、24 例中 2 例はそれぞれ、選択基準を満たさない又は除外基準に該当（活動性の感染症を認める（齲蝕））、又は重篤な有害事象又は併存疾患の増悪等により治験継続が困難（移植予定 1 日前に動脈瘤破裂を発現、治験薬との関連性なし）であると判断され、腎移植前に治験が中止された。

腎移植日（day 0）から起算して、移植 24 週後（day 168）時点及び移植 48 週後（day 336）時点の ABMR の無発現率及び累積 ABMR 無発現率、拒絶反応の無発現率及び累積拒絶反応の無発現率、生着率及び累積生着率、並びに、生存率及び累積生存率の結果を表 2.5.4.1.3.2-1 に示す。

表 2.5.4.1.3.2-1　IDEC-C2B8-T2 試験の主な副次的評価項目の結果

項目	N	移植 24 週後	N	移植 48 週後
ABMR の無発現率*1	22	86.4% (95%CI: 65.1%; 97.1%)	22	81.8% (95%CI: 59.7%; 94.8%)
累積 ABMR 無発現率*2	22	86.4% (95%CI: 63.4%; 95.4%)	22	81.6% (95%CI: 58.0%; 92.7%)
拒絶反応の無発現率*3	22	86.4% (95%CI: 65.1%; 97.1%)	22	81.8% (95%CI: 59.7%; 94.8%)
累積拒絶反応の無発現率*2	22	86.4% (95%CI: 63.4%; 95.4%)	22	81.6% (95%CI: 58.0%; 92.7%)
生着率	22	91.7% (95%CI: 73.0%; 99.0%)	22	91.7% (95%CI: 73.0%; 99.0%)
累積生着率*2	-	-	22	100.0% (95%CI: 100.0%; 100.0%)
生存率*4	24	100.0% (95%CI: 85.8%; 100.0%)	24	100.0% (95%CI: 85.8%; 100.0%)
累積生存率*2	22	100.0% (95%CI: 100.0%; 100.0%)	22	100.0% (95%CI: 100.0%; 100.0%)

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; CI, 信頼区間.

*1 拒絶反応発現例には、拒絶反応の発現以外で移植 24 週後又は移植 48 週後時点までに中止した被験者は含まない。ABMR が発現しなかった被験者には生検未実施例を含む。

*2 移植 24 週後の時点は腎移植後 176 日時点、移植 48 週後の時点は腎移植後 344 日時点とし、腎移植を実施した被験者を対象とした。

*3 拒絶反応発現例には、拒絶反応の発現以外で移植 24 週後又は移植 48 週後時点までに中止した被験者は含まない。腎移植実施被験者数における拒絶反応無発現率。

*4 生存例には、移植 24 週後又は移植 48 週後時点までに死亡が確認されずに治験を中止した被験者を含む。

参照：表 2.7.3.3.2-2、表 2.7.3.3.2-4、表 2.7.3.3.2-5、表 2.7.3.3.2-6、表 2.7.3.3.2-7、表 2.7.3.3.2-8、表 2.7.3.3.2-9、表 2.7.3.3.2-10、表 2.7.3.3.2-11

FAS の 24 例における平均血清クレアチニン値は、登録時の 7.057±3.039 mg/dL から、移植 4 週後以降に低下し、移植 24 週後が 1.106±0.357 mg/dL、移植 48 週後が 1.154±0.399 mg/dL であり、移植後に改善を認めた（表 2.7.3.3.2-12 参照）。FAS の 24 例における平均 eGFR 値は、登録時の 7.41±3.07 mL/min/1.73 m^2 から、移植 4 週後には改善を認め、移植 24 週後は 53.15±24.27 mL/min/1.73 m^2、移植 48 週後は 50.23±19.40 mL/min/1.73 m^2 であり、移植後に改善を認めた（表 2.7.3.3.2-13 参照）。また、FAS の 24 例において、移植前に尿蛋白の検査が実施された被験者は 15 例から 17 例であり、「-」又は「±」の被験者の合計が 2 例（13.3%）から 5 例（33.3%）の範囲で推移していた。移植 4 週後以降は 22 例で尿蛋白検査が実施され、「-」又は「±」の被験者の合計は、移植 4 週後と移植 12 週後は 17 例（77.3%）であり、移植 24 週後が 18 例（81.8%）、移植 36 週後が 19 例（86.4%）、移植 48 週後が 20 例（90.9%）と改善する傾向を認め、また、移植 36 週後及び移植 48 週後では、「3+」又は「4+」の被験者を認めなかった（表 2.7.3.3.2-14 参照）。

既存抗体又は *de novo* 抗体の推移及び ABMR 発現との関連性の評価について、FAS の 24 例において、クラス I の HLA-A、HLA-B 及び HLA-C に対する抗 HLA 抗体の陽性例の割合は、登録時が 50.0%、70.8%及び 50.0%で、移植 1 日前又は移植当日はそれぞれ 40.9%、59.1%及び 54.5%であり、顕著な変動は認められなかった。クラス II の HLA-DR 及び HLA-DQ に

対する抗 HLA 抗体の陽性例の割合は、登録時が 75.0%と 50.0%であり、移植 1 日前又は移植当日はそれぞれ63.6%と45.5%であり、クラスIと同様に顕著な変動は認められなかった。移植 1 日前又は移植当日と比べて、移植後に、抗 HLA 抗体の陽性例の割合は低下した。移植 1 日前又は移植当日と比べて、クラス I の HLA-A、HLA-B 及び HLA-C に対する抗 HLA 抗体陽性例の割合、クラス II の HLA-DR 及び HLA-DQ に対する抗 HLA 抗体陽性例の割合は、それぞれ低下した（付録 2.7.3.6-2 参照）。

また、被験者 1 例あたりの抗 HLA 抗体の陽性数、クラス I 及びクラス II の抗 HLA 抗体、HLA-A、HLA-B、HLA-DR 及び HLA-DQ に対する抗 HLA 抗体の陽性数は、いずれも移植 1 日前又は移植当日までに減少し、移植後も増加する傾向は認められなかった。HLA-C に対する抗 HLA 抗体の陽性数は、移植 1 日前又は移植当日に増加したが移植後に減少した（付録 2.7.3.6-3 参照）。

移植日に全ての既存抗 HLA 抗体が消失した被験者が 1 例（1 例/22 例、4.5%）、移植日に 1 つ以上の既存抗 HLA 抗体が消失した被験者が 21 例（21 例/22 例、95.5%）であり、消失した既存抗 HLA 抗体が移植後に再出現した被験者が 16 例（16 例/22 例、72.7%）であった。消失した既存抗 HLA 抗体が移植後に再出現した被験者について、クラス I の既存抗 HLA 抗体では 13 例（59.1%）、クラス II の既存抗 HLA 抗体では 10 例（45.5%）、HLA-A、HLA-B 及び HLA-C に対する抗 HLA 抗体では、それぞれ 6 例（27.3%）、7 例（31.8%）及び 6 例（27.3%）であり、HLA-DR 及び HLA-DQ に対する抗 HLA 抗体では、それぞれ 9 例（40.9%）と 4 例（18.2%）であった。消失した抗 HLA 抗体について、移植日から最初の抗 HLA 抗体再出現までの平均日数は 84.2±104.2 日（中央値 : 29.0 日、範囲 : 8～364 日）であった（付録 2.7.3.6-4 参照）。

登録時から抗 HLA 抗体陽性数が減少する傾向にあり、登録後から移植 1 日前又は移植当日にかけての減少が最も大きく、平均変化数が-8.5±12.6、平均変化率が-29.4±50.0%であった。また、移植後においても減少する傾向が認められた（付録 2.7.3.6-5 参照）。

De novo 抗 HLA 抗体の出現を認めた被験者は 12 例（12 例/22 例、54.5%）であり、クラス I 及びクラス II の *de novo* 抗 HLA 抗体がいずれも 9 例（9 例/22 例、40.9%）に認められた。抗原型別の *de novo* 抗 HLA 抗体の出現では、クラス I の HLA-A、HLA-B 及び HLA-C に対する *de novo* 抗 HLA 抗体が、それぞれ 4 例（4 例/22 例、18.2%）、6 例（6 例/22 例、27.3%）及び 3 例（3 例/22 例、13.6%）に、クラス II の HLA-DR 及び HLA-DQ に対する *de novo* 抗 HLA 抗体が 7 例（7 例/22 例 31.8%）及び 3 例（3 例/22 例、13.6%）に認められた。移植日から *de novo* 抗 HLA 抗体の出現までの平均日数は、120.3±108.5 日（中央値 : 84.0 日、範囲 : 8～338 日）であった（付録 2.7.3.6-6 参照）。

FAS の 24 例について、1 つ以上の DSA、クラス I 及びクラス II の DSA、HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DR 及び HLA-DQ に対する DSA の陽性例の割合は、いずれも登録時と比較して移植 1 日前又は移植当日に低下を認め、クラス I の HLA-A、HLA-B 及び HLA-C に対する DSA 陽性例の割合は、それぞれ、20.8%から 4.5%、33.3%から 13.6%、8.3%から 4.5%であり、クラス II の HLA-DR 及び HLA-DQ に対する DSA 陽性例の割合は、それぞれ 54.2%から 22.7%及び 20.8%から 9.1%であった。また、移植後も DSA が減少した状態を維持する傾向にあった（付録 2.7.3.6-7 参照）。

また、被験者 1 例あたりの DSA の陽性数、クラス I 及びクラス II の DSA、HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DR 及び HLA-DQ に対する DSA の陽性被験者数は、いずれも移植 1 日前又は移植当日までに減少し、移植後も増加する傾向は認めなかった（付録 2.7.3.6-8 参照）。

既存 DSA の消失及び再出現の状況について、移植を実施した 22 例のうち登録時に DSA が陰性であった被検者が 3 例、移植日に全ての既存 DSA が消失した被験者が 7 例（7 例/19 例、36.8%）、移植日において 1 つ以上の既存 DSA が消失した被験者が 12 例（12 例/19 例、63.2%）であった。消失した DSA が移植後に再出現した被験者が 3 例であり、いずれの被験者もクラス II の HLA-DR に対する DSA の再出現であった（3 例/22 例、13.6%）。消失した

DSA について、移植日から最初の DSA 再出現までの平均日数は、82.7±92.1 日であった（付録 2.7.3.6-9 参照）。

DSA の陽性数の変化について、登録時から DSA 陽性数が減少する傾向にあり、登録後から移植 1 日前又は移植当日にかけて DSA 陽性数の減少が最も大きく、平均変化数が-1.1±1.3、平均変化率が-50.8±44.5%であった。また、移植後においても減少する傾向が認められた（付録 2.7.3.6-10 参照）。

De novo DSA の出現を認めた被験者は 3 例（3 例/22 例、13.6%）であり、クラス I とクラス II の *de novo* DSA の出現が、それぞれ 2 例（2 例/22 例、9.1%）と 1 例（1 例/22 例、4.5%）に認められた。抗原型別の *de novo* DSA の出現について、HLA-A、HLA-B、HLA-C 及び HLA-DR に対する *de novo* DSA が各 1 例（1 例/22 例 4.5%）に認められ、HLA-DQ に対する *de novo* DSA の出現は認めなかった。移植日から *de novo* DSA の出現までの平均日数は、40.0±39.4 日であった（付録 2.7.3.6-11 参照）。

本治験では、腎移植日（day 0）から起算して移植 24 週後（day 168）時点までに 3 例、腎移植日（day 0）から起算して移植 48 週後（day 336）時点までに 4 例において、拒絶反応の発現を認め、すべて ABMR であった。このうち、既存抗体又は *de novo* 抗体の推移と ABMR 発現との関連性について、治験責任（分担）医師の評価が実施された 2 例について、1 例は ABMR と DSA との関連性があり、抗 non-HLA 抗体との関連性は不明と評価された（表 2.7.3.3.2-15 参照）。もう 1 例では、ABMR と DSA との関連性はなし、non-DSA 及び抗 non-HLA 抗体との関連性は低いと評価された。なお、治験責任（分担）医師の評価が実施されなかった 2 例のうち、1 例（被験者番号 07）は、移植当日の 1 時間生検標本について実施医療機関では正常と判断されたが、病理中央診断委員会で ABMR と診断されたため、既存抗体又は *de novo* 抗体の推移と ABMR 発現との関連性評価が実施されなかった。また、別の 1 例（被験者番号 17）は、移植 48 週後の生検標本にて ABMR と診断されたが、拒絶反応発現（疑い）時 Visit を実施せず、そのまま治験を終了したため、治験責任（分担）医師の評価未実施となった。

ABMR を認めた 4 例（被験者番号 07、被験者番号 15、被験者番号 17 及び被験者番号 24）の腎機能検査の経過及び抗体の推移は以下のとおりであった。

被験者番号 07 について、移植当日の 1 時間生検標本について実施医療機関では正常と判断されたが、病理中央診断委員会で ABMR と診断された。登録時に補体依存性細胞傷害クロスマッチ（complement-dependent cytotoxicity crossmatch、以下、CDCXM）の B 細胞 CDCXM とフローサイトメトリークロスマッチ（flow cytometry crossmatch、以下、FCXM）の B 細胞 FCXM が陽性及び LABScreen PRA（パネル反応性抗体／panel reactive antibody、以下、PRA）が陽性で、移植前に DQ8 及び Cw1 に対する DSA が確認され、治験終了時まで確認された。

被験者番号 15 について、登録時に B 細胞 CDCXM 陽性及び LABScreen PRA が陽性で、移植 7 日前から 3 日前では、B 細胞 CDCXM 及び B 細胞 FCXM が陽性であった。登録時に DR14 に対する DSA を認め、また、移植 4 週後に DR52 に対する DSA を認めた。医師の評価においても、DSA と ABMR との関連性が指摘された。

被験者番号 17 について、登録時に B 細胞 CDCXM 陽性及び LABScreen PRA が陽性で、移植 7 日前から 3 日前では、B 細胞 CDCXM 及び B 細胞 FCXM が陽性であった。登録時に Cw10、Cw12、DR9、DR14 及び DR52 に対する DSA を認め、移植 7 日～3 日前のみに、DQ9 に対する DSA を認めた。Cw12 及び DR9 は治験期間を通して確認されたが、Cw10、DR14 及び DR52 に対する DSA は移植前に消失した。

被験者番号 24 について、登録時に T 細胞 FCXM と B 細胞 FCXM が陽性及び LABScreen PRA が陽性であり、B52、DQ6 及び DR15 に対する DSA が陽性であった。移植 7 日前から 3 日前では、B 細胞 CDCXM、T 細胞 FCXM 及び B 細胞 FCXM が陽性であった。DSA はいずれも移植前に消失した。医師の評価においても「新規抗体はなく、陽性はすべて non-DSA にて関連は低い。」とされている。

MICA については、被験者番号 07 では、移植 1 日前に陽性、被験者番号 15 は治験期間を通じて陰性、被験者番号 17 では、移植 7～3 日前以降陽性、被験者番号 24 では、移植 1 日前に陽性であった。

ABMR 発現との関連性が示唆されている AGRN[7]、AGT[8) 9)]、GSTT1[10)]、PECR[11)]及び VIM[12) 13) 14)]について、被験者番号 07 では、AGRN が移植 7～3 日前と移植 1 日前に陽性、AGT が移植 1 日前に陽性、GSTT1 が登録時と移植 7～3 日前に陽性、PECR と VIM が移植 1 日前に陽性であり、被験者番号 15 では、AGRN が移植 7～3 日前から移植 4 週後まで陽性、AGT、GSTT1、PECR 及び VIM が治験期間中陽性であったが、ABMR との関連性は不明と評価された。被験者番号 17 では、AGRN が登録時と移植 1 日前が陽性、AGT が移植 1 日前に陽性、GSTT1 が治験期間中陽性、登録時と移植 7～3 日前が陽性、PECR が移植 1 日前に陽性、VIM が移植 1 日前と移植 4 週後が陽性であった。被験者番号 24 では、AGRN が移植 1 日前に陽性、AGT と GSTT1 は治験期間を通じて陰性、PECR が登録時から移植 1 日前まで陽性、VIM が移植 1 日前と移植 4 週後が陽性であった。

2.5.4.1.3.3　その他の評価項目

抗 non-HLA 抗体の有無及び推移について、FAS の 24 例における抗 MICA 抗体の陽性例は、登録時に 37.5%（9 例/24 例）であったが、移植 1 日前又は移植当日には 54.5%（12 例/22 例）であり、移植後は低下（18.2～36.4%）する傾向にあった。また、LABScreen Autoantibody Group 1 により測定される抗 non-HLA 抗体は、それぞれにより推移が異なっていた（表 2.7.2.2.6-1 参照）。EIF2A 及び LMNA に対する抗 non-HLA 抗体は本治験中に認められなかった。登録時から移植 1 日前又は移植当日、あるいは移植後に陽性を示す被験者が減少した抗 non-HLA 抗体は、AGRN、AGT、AURKA、GDNF、GSTT1、Myosin、PECR、PPIA、TNFA、TUBA1B 及び VIM に対する抗 non-HLA 抗体であり、CXCL9 と GAPDH に対する抗 non-HLA 抗体は、移植 1 日前又は移植当日、あるいは移植後に陽性を示す被験者が増加する傾向にあった。また、PRKCZ に対する抗 non-HLA 抗体については、移植 1 日前又は移植当日から移植 4 週後にかけて陽性を示す被験者が増加した。他の抗原に対する抗 non-HLA 抗体は、治験期間中に変動を認めたが、特定の傾向は認められなかった。なお、PRKCH 及び REG3A に対する抗 non-HLA 抗体は、登録時から陽性を示す被験者が多く（それぞれ、87.5%及び 95.8%）、治験期間中も陽性を示す被験者が多かった（それぞれ、77.3～95.5%及び 86.4～100.0%）。なお、AGRN[7]、AGT[8) 9)]、CXCL9[15)]、GSTT1[10)]、PECR[11)]、及び VIM[12) 13) 14)]に対する抗 non-HLA 抗体は腎臓移植との関連性が報告されている

また、症例毎の抗 non-HLA 抗体の陽性数の推移について、腎移植との関連性が示されている AGRN、AGT、CXCL9、CXCL11、GSTT1、IFNG、PECR、PLA2R 及び VIM に対する抗 non-HLA 抗体の推移では、症例毎にバラつきがあったが、一部の症例（症例番号 7、12、15、16、17、20 及び 24）で移植前に陽性数が増加する傾向が認められた。なお、治験期間全般を通じて、MICA 及び LABScreen Autoantibody Group 1 で測定される抗 non-HLA 抗体については、特定の推移を認めず、症例毎に推移が異なっていた（表 2.7.2.2.6-2 参照）。

抗 non-HLA 抗体と ABMR との関連性の評価について、腎移植日（day 0）から起算して移植 48 週後（day 336）時点までに 4 例で ABMR の発現を認めた。このうち、既存抗体又は *de novo* 抗体の推移と ABMR 発現との関連性が評価された 2 例において、1 例は ABMR と抗 non-HLA 抗体との関連性は不明、もう 1 例では ABMR と抗 non-HLA 抗体の関連性は低いと評価された（表 2.7.3.3.2-15 参照）。なお、残り 2 例のうち、1 例（被験者番号 07）は、移植当日の 1 時間生検標本について実施医療機関では正常と判断されたが、病理中央診断委員会で ABMR と診断されたため、治験責任（分担）医師の評価が実施されなかった。また、別の 1 例（被験者番号 17）は、移植 48 週後の生検標本にて ABMR と診断されたが、

拒絶反応発現（疑い）時 Visit を実施せず、そのまま治験を終了したため、治験責任（分担）医師の評価未実施となった。

2.5.4.2　ABMR 治療

2.5.4.2.1　ABMR 治療において有効性評価に用いた臨床試験の概略

IDEC-C2B8-T3 試験（5.3.5.2-1-T3 参照）は、生体腎移植後又は献腎移植後に ABMR を発現した患者に対する ABMR 治療における本薬の有効性及び安全性を確認する第 III 相、オープンラベル、非ランダム化、単群、多施設共同試験である。

生体腎移植後又は献腎移植後に ABMR を発現した被験者に対し、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、初回本薬投与日（day 1）から最大 6 ヵ月後（day 169）まで追跡した。

主要評価項目は、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（投与前後の血清クレアチニン値の変化）とし、初回本薬投与開始日（day 1）から 1 ヵ月後（day 29）時点の血清クレアチニン値が、ABMR 治療開始時の血清クレアチニンの最悪値以下となった被験者の割合（血清クレアチニン最悪値以下となった被験者数／有効性評価対象被験者数）を算出し、有効性の達成基準を 50%に設定した。

副次的評価項目は、初回本薬投与開始日（day 1）から起算して、1 週間後（day 8）、1 ヵ月後（day 29）、3 ヵ月後（day 85）及び 6 ヵ月後（day 169）時点における、移植腎機能の推移（臨床検査値、腎機能検査）及び被験者の状態（自他覚症状 等）を考慮した ABMR の改善、悪化の傾向を認めない又は悪化に関する治験責任（分担）医師の評価、初回本薬投与開始日（day 1）から起算して、1 ヵ月後（day 29）、3 ヵ月後（day 85）及び 6 ヵ月後（day 169）時点の臨床検査値による腎機能の推移（血清クレアチニン値、eGFR 値及び尿蛋白 等）、初回本薬投与開始日（day 1）から起算して、1 ヵ月後（day 29）、3 ヵ月後（day 85）及び 6 ヵ月後（day 169）時点の腎生着率及び生存率、ABMR に関連する抗体の推移と ABMR との関連性及び安全性について評価した。その他の評価として、末梢血液中 B 細胞数及び T 細胞数の推移、抗 non-HLA 抗体の推移と ABMR との関連性を評価した。

目標症例数は 20 例とした。

2.5.4.2.2　患者背景

IDEC-C2B8-T3 試験は、目標症例数 20 例に対して、41 例で同意が取得され、そのうち 31 例が登録された。本治験の目標症例数は、当初、「20 例　なお、登録期間中に登録被験者数が 20 例に達した場合でも登録は終了せず、本治験に登録が可能な被験者がいる場合には、本治験への登録を可能とする」としていたが、被験者登録が進まず治験期間を延長する際に「20 例」に変更し、20 例が登録された後に登録可能な被験者がいる場合であっても本治験への登録はしないこととしたが、20 例目が登録された時点で、ほとんどの登録被験者が chronic active ABMR と診断された被験者であり、active ABMR と診断された被験者の登録が限られ、登録被験者の病理組織分類に偏りが生じたため、active ABMR と診断された患者の登録を目的に被験者の登録を継続し、結果として 31 例目が登録された時点で登録を完了した。

31 例中 3 例が治験を中止し、中止理由は、2 例が選択基基準を満たさなかった又は除外基準に該当、1 例は治験責任（分担）医師が本治験の継続が困難であると判断したためであった。31 例のうち、本薬が 1 回以上投与され、病理中央診断の結果、Active ABMR 又は Chronic

active ABMR（ABMR と TCMR の混合を含む）と診断された 25 例を有効性の FAS とし、本治験に登録された被験者のうち、治験結果に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱を認めなかった 25 例を PPS とした。本薬が 1 回以上投与された 28 例を SAS とした。

IDEC-C2B8-T3 試験の FAS について、登録時におけるレシピエントの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1-2、原疾患を表 2.7.3.3.1-3、ABMR に関する背景情報を表 2.7.3.3.1-4、登録時に DSA 陽性を認めた被験者の割合を表 2.7.3.3.1-5 に示した。

2.5.4.2.3　有効性の評価

2.5.4.2.3.1　主要評価項目

IDEC-C2B8-T3 試験において、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（投与前後の血清クレアチニン値の変化）を評価するため、初回本薬投与開始日（day 1）から 1 ヵ月後（day 29）時点の血清クレアチニン値が ABMR 治療開始時の血清クレアチニンの最悪値以下となった被験者の割合を算出した。なお、初回の本薬投与開始日（day 1）から 1 ヵ月後（day 29）時点で複数回血清クレアチニン検査を実施していた場合は、原則として day 29 の検査結果又は day 29 に最も近い検査日の結果を主要評価項目の評価に使用し、day 29 に複数回検査が実施されていた場合は、初回検査の結果を評価に使用した。

本薬投与開始から 1 ヵ月後時点で血清クレアチニン値が最悪値以下となった被験者の割合は 76.0%［19 例/25 例、95% CI：54.9; 90.6］であり、有効性の達成基準である 50%を上回った（表 2.7.3.3.2-1 参照）。

2.5.4.2.3.2　副次的評価項目

FAS の 25 例において、本薬投与後に改善又は悪化傾向を認めないと評価された被験者の割合は、投与 1 ヵ月後（day 29）時点で 100%であった。投与 3 ヵ月後（day 85）と投与 6 ヵ月後（day 169）時点で悪化したと評価された被験者は増加したが、改善又は悪化傾向を認めないと評価された被験者の割合は、それぞれ 88.0%（22 例/25 例）と 72.0%（18 例/25 例）であった（表 2.7.3.3.2-2 参照）。

FAS の 25 例における、血清クレアチニン値の推移は、最悪値（1.557±0.454 mg/dL）又は登録時（1.484±0.357 mg/dL）から投与 1 ヵ月後にかけて低下傾向を示し、最低値（1.450±0.378 mg/dL）を示したが、投与 3 ヵ月後以降は上昇傾向を認めた（投与 3 ヵ月後が 1.534±0.406 mg/dL、投与 6 ヵ月後が 1.612±0.521 mg/dL）であった（表 2.7.3.3.2-3 参照）。eGFR 値は、登録時が 41.48±13.19 mL/min/1.73 m^2、ABMR 治療開始日が 41.75±12.96 mL/min/1.73 m^2 であり、投与 1 ヵ月後（42.81±13.87 mL/min/1.73 m^2）に増加傾向を示したが、投与 3 ヵ月後以降は減少傾向を示した（投与 3 ヵ月後が 40.43±13.57 mL/min/1.73 m^2、投与 6 ヵ月後が 39.38±14.57 mL/min/1.73 m^2）。なお、eGFR 値の平均値の変動について、投与 1 ヵ月後から投与 6 ヵ月後の変動は小さく（3.43 mL/min/1.73 m^2）、顕著な変化は認めなかった（表 2.7.3.3.2-4 参照）。なお、尿蛋白の推移について、特定の傾向は確認されなかった（表 2.7.3.3.2-5 参照）。

初回本薬投与開始日（day 1）から起算して、1 ヵ月後（day 29）、3 ヵ月後（day 85）及び 6 ヵ月後（day 169）時点の累積腎生着率及び累積生存率について、廃絶及び死亡を認めず、いずれも 100%（95%CI 100.0%; 100.0%）であった。

抗 HLA 抗体及び DSA の推移を含む ABMR に関連する抗体の評価について、治療開始後に、抗 HLA 抗体陽性の被験者割合に変化はなく、クラス I の HLA-A 及び HLA-B に対する抗 HLA 抗体、クラス II の HLA-DR 及び HLA-DQ に対する抗 HLA 抗体は、登録時と比較し

投与 1 ヵ月後以降に陰性例が増加した（付録 2.7.3.6-5 参照）。また、1 例あたりの抗 HLA 抗体の陽性数、1 例あたりの HLA クラス別抗 HLA 抗体の陽性数、1 例あたりの HLA 抗原型別抗 HLA 抗体の陽性数は、登録時と比較し投与 1 ヵ月後以降に減少する傾向が認められた（付録 2.7.3.6-6 参照）。DSA について、クラス I の HLA-A に対する DSA は認められなかった。治療開始後に、DSA 陽性の被験者割合は登録時の 24 例から投与 1 ヵ月後及び投与 3 ヵ月後に 23 例となり、投与 6 ヵ月後に 21 例と減少した。クラス I の DSA（HLA-B、HLA-C）及びクラス II の DSA（HLA-DR、HLA-DQ）において、登録時と比較し投与 1 ヵ月後以降に陰性例が増加したが、顕著な変化は認めなかった（付録 2.7.3.6-7 参照）。また、1 例あたりの DSA の陽性数、1 例あたりの HLA クラス別 DSA の陽性数、1 例あたりの HLA 抗原型別 DSA の陽性数について、1 例あたりの DSA の数は多くなかったが、クラス II の DSA において、登録時と比較し投与 1 ヵ月後以降に減少する傾向が認められた（付録 2.7.3.6-8 参照）。

FAS の 25 例において ABO 血液型不適合移植であることが確認された 4 例及びレシピエントとドナーの血液型の組み合わせが不明であった 1 例について、生理食塩液法及びクームス法にて抗 A／抗 B 血液型抗体の有無を確認した。血液型不適合移植例の IgM 及び IgG の抗 A 抗体価及び抗 B 抗体価の推移、レシピエントとドナーの血液型の組み合わせが不明例においては抗 A 抗体を認めず、IgM 及び IgG の抗 B 抗体の推移を確認した。いずれの抗体価についても、不変又は近接する倍率への移行のみが確認され、顕著な変化は認めなかった（付録 2.7.3.6-9、付録 2.7.3.6-10 参照）。

2.5.4.2.3.3　その他の評価項目

腎移植の成績に関連すると考えられる抗 non-HLA 抗体の有無及び推移について、抗 MICA 抗体の推移は、登録時の陽性例は 11 例（44%）であったが、投与開始後 1 ヵ月後が 9 例（36%）、投与 3 ヵ月後が 10 例（40%）、投与 6 ヵ月後が 8 例（32%）であり、特定の傾向は認められなかった（表 2.7.2.2.6-3 参照）。抗 non-HLA 抗体（LABScreen Autoantibody Group 1）の推移について、EIF2A は本治験中に陽性を認めた被験者はいなかった。治療開始後、AGRN、AGT、GSTT1、IFIH1、IFNG、PPIA、PRKCH 及び VIM に対する抗体陽性例が減少したが、CXCL10、CXCL11、GAPDH 及び HNRNPK に対する抗体陽性例が増加した。このうち、AGRN[7]、AGT[8)9)]、CXCL11[15)]、GSTT1[10)]、IFNG[15)]及び VIM[12)13)14)]に対する抗体は、腎臓移植時の ABMR 発現との関連性が示唆されている。なお、治験期間中、陽性及び陰性の変動がない、又は治療開始後に陽性化する抗体や被験者もあり、抗 non-HLA 抗体の挙動について特定の傾向は確認できなかった（表 2.7.2.2.6-3、表 2.7.2.2.6-4 参照）。

治験期間中に新たな拒絶反応を認めたと報告された被験者は 25 例中 2 例（8.0%）であったが、いずれも本治験の対象となる ABMR の悪化時に追加で収集された情報であり、本治験の対象となる ABMR 以外に新たな拒絶反応を認めた被験者はいなかった。

2.5.4.3　特別な患者集団及び状況下における有効性

IDEC-C2B8-T2 試験において、副次的評価項目である腎移植実施率、累積腎生着率、累積 ABMR 無発現率、累積拒絶反応無発現率、累積生存率について、登録時のリンパ球交差試験（T 細胞 CDCXM、B 細胞 CDCXM、T 細胞 FCXM、B 細胞 FCXM）の結果により被験者をサブグループに分類し解析を実施した。

特別な患者集団及び状況下における有効性の評価は実施していない。

2.5.4.3.1　ABMR の抑制における登録時のリンパ球交差試験（T 細胞 CDCXM、B 細胞 CDCXM、T 細胞 FCXM、B 細胞 FCXM）の結果による有効性

IDEC-C2B8-T2 試験の副次的評価項目（腎移植実施率、累積腎生着率、累積 ABMR 無発現率、累積拒絶反応無発現率、累積生存率）について、登録時のリンパ球交差試験（T 細胞 CDCXM、B 細胞 CDCXM、T 細胞 FCXM、B 細胞 FCXM）の陽性又は陰性により被験者をサブグループに分類し解析した結果、いずれのサブグループ解析においても、T 細胞 CDCXM の陽性／陰性及び T 細胞 FCXM の陽性／陰性、あるいは B 細胞 CDCXM の陽性／陰性及び B 細胞 FCXM の陽性／陰性の間で差は認められなかった（5.3.5.2-1-T2　11.1.4.2.8 参照）。

2.5.4.3.2　外因性要因

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

2.5.4.4　有効性のまとめ

2.5.4.4.1　ABMR の抑制

DSA 陽性及び抗 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本薬の有用性を確認した IDEC-C2B8-T2 試験では、主要評価項目である既報 [16]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本薬の有効性が認められ、選択基準を満たさない又は除外基準に該当、あるいは重篤な有害事象又は併存疾患の増悪等により治験継続が困難であると判断され、腎移植前に治験が中止された 2 例を除き、全例で腎移植が実施され、また、移植した腎臓の廃絶や患者の死亡を認めず、FAS を対象とした腎移植日から起算して移植 24 週後（day 168）時点の ABMR の無発現率は、国内の後方視的試験において報告 [85) 86)]された成績に劣るものではなく、また、抗 HLA 抗体及び DSA の低下を認めたことから、本薬の腎移植時の脱感作における有効性が確認された。

また、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植については、以下のとおり、国内使用実態調査、国内で実施された特定臨床研究及び国内外の報告より、本薬による移植前の脱感作において有効性が確認された。

(1)　肝移植

国内使用実態調査 [19]において DSA 陽性の肝移植患者 47 例（成人 45 例、小児 2 例）に関してデータが収集され、成人における 1 年、3 年及び 5 年の生着率と生存率がそれぞれ 85%、83%及び 83%並びに 81%、77%及び 74%であり、小児患者では、廃絶及び死亡は確認されなかったことが報告された。ABMR は 6 例に認められ、1 ヵ月、3 ヵ月及び 12 ヵ月時点の累積発現率は、11%、13%及び 13%であり、ABMR の発現は、本薬投与量が低い群で高い傾向にあった（カットオフ値 300mg/m^2、高用量群 4%、低用量群 24%、p=0.041）。ABMR が発現した 6 例のうち 3 例が死亡し、2 例は ABMR による移植した肝臓の廃絶が原因であった。日本肝移植学会の肝移植症例登録報告 [87]おいて報告されている脳死又は心停止移植例あるいは生体移植の生着率又は生存率と比較し（表 2.7.3.3.2-16 参照）、1 年及び 3 年生着率は脳死又は心停止移植例より低い傾向ではあるが大きな差はなく、生体移植と同等であり、5 年

生着率は、脳死又は心停止移植例と同等で、生体移植より高い傾向であった。1 年、3 年及び 5 年生存率は、脳死又は心停止移植及び生体移植と比較して低い傾向にあったが、大きな差はないと考えられた。

国内で実施された特定臨床研究[25]において、肝移植の 4 例で、DSA 又は抗 HLA 抗体の低下を 4 例で認め、TCMR が 2 例で認められたが、ABMR は認めなかった。4 例で移植臓器の生着と患者の生存を確認している。また、韓国からの後方視的試験[29]では、CDCXM 陰性例と CDCXM 陽性例で生存（p=1.000）と拒絶反応の発現（p=0.605）に有意差を認めず、アメリカの後方視的試験[26]では、慢性拒絶による廃絶においてクロスマッチ（crossmatch、以下、XM）陽性との関連性が認められたが（XM 陽性 4%、XM 陰性 1%、p<0.01）、未調整の 5 年生着率は、T 細胞 XM 陽性例で 73%、T 細胞 XM 陰性例で 79%、B 細胞 XM 陽性例で 75%、B 細胞 XM 陰性例で 79%であり、大きな差はなかったことが報告された。日本[27) 39) 40)]及び台湾[30]の症例報告では、抗体の陰性化又は MFI の低下に合わせて、移植が実施され生存及び生着が報告されている。

(2)　心移植

国内で実施された特定臨床研究[25]において 1 例が登録され、移植待機中の症例であり研究期間中に心移植には至らなかったが、本薬投与 8 日後の検査では抗 HLA 抗体が低下傾向を認めたが、本薬投与 28 日には抗 HLA 抗体が上昇傾向を示し、一時的な有効性が示された。

アメリカの後方視的試験において、1 つ目の後方視的試験[31]では、5 年生存率、移植心の血管障害の無発現率、NF-MACE の無発現率が、脱感作群、未治療群及びコントロール群で同様であり、移植 1 年時点の治療が必要な拒絶反応の無発現率は脱感作群で低いことが報告された。2 つ目の後方視的試験[32]では、10 例中 7 例で心臓移植が実施され、待機期間が脱感作により短縮されたこと、移植患者は全例が生存し（最終観察時点の生存期間中央値 472 日）、また、脱感作を中止した 3 例も試験終了時点で全例生存を確認していることが報告された。3 つ目の後方視的試験[33]では、移植 6 ヵ月、1 年及び 2 年時の生存率が、脱感作実施群でそれぞれ 94.7%、94.7%及び 94.7%、未実施群で 89.8%、81.4%及び 79.1%（p=0.22）、心エコー検査による血行動態障害及び/又は収縮障害による急性拒絶反応に対する 24 ヵ月時点のステロイドパルス無実施率が、脱感作実施群が 73.3%、未実施群が 63.6%（p=0.76）でいずれ差が無かったことが報告されている。アメリカからの症例報告[28) 41)]において、本薬投与後に移植が実施され、移植後に拒絶反応を認めたが（1 例はアドヒアランスが不十分）、CCs による治療で回復したことが報告されており、また、スウェーデンからの ABO 血液型不適合移植の報告[68]では、脱感作により抗体価が低下し、移植が実施され、移植後に拒絶反応を 3 回認めたが、いずれも治療により回復（1 回目：移植 8 日後に TCMR Grade3、2 回目：移植 14 日後に ABMR Grade 4、3 回目：移植 35 日後に TCMR Grade 3A）したことが報告されている。

(3)　肺移植

アメリカの後方視的試験において、1 つ目の後方視的試験[34]では、Group1 が抗 HLA 抗体陰性（MFI≦1000）で 93 例、Group2 が抗 HLA 抗体陰性（1000<MFI<3000）で 54 例、Group3 が抗 HLA 抗体陰性（MFI≧3000）77 例で、calculated PRA（以下、cPRA）が 50%を超える 4 例（いずれも Group3）に脱感作が実施され、脱感作を実施した 4 例中 2 例で、cPRA 値が変化無し又は若干の低下を認め、他の 2 例で cPRA 値が低下し、1 例では脱感作後に cPRA 値が低下したが持続せず、もう 1 例は、脱感作を 2 セッション実施し、1 セッション後に cPRA 値の増加を認めたが、2 セッション後に低下を認め、約 500 日間低下が持続し、移植も成功したことが報告されている。なお、移植待機中の死亡率は、Group 1 が 8.6%、Group 2 が 7.4%、Group 3 が 10.4%と同等であり、ABMR 発現率は、Group 3（20%）で Group 1（0%、p= 0.01）

及び Group 2（6.3%、p=0.05）と比較し高い傾向であり、移植 1 年後の死亡率は Group 間で異なる傾向はなかったことが報告されている。2 つ目の後方視的試験[35]では、cPRA 値が 80%を超える脳死肺移植患者 18 例に脱感作を実施し 9 例が移植に至り、抗 HLA 抗体のクラス I 抗体の PRA は、脱感作後も経時的に有意な変化はなく、部分的な脱感作で最小限の変化を認め（部分的な脱感作：p=0.05、脱感作が完了した場合：p=0.21）、抗 HLA 抗体のクラス II 抗体の PRA は、部分的又は脱感作が完了した場合でも経時的に有意な変化を示さなかった（p=0.6 及び p=0.64）。抗 HLA 抗体の MFI により 5000 未満、5000 から 10000、10000 を超える場合に分類し、MFI が 5000 から 10000 のグループのクラス I 抗体（部分的な脱感作の場合：p=0.0075、脱感作が完了した場合 p=0.0004）とクラス II 抗体（脱感作が完了した場合 p=0.0001）で最大の低下が認められ、MFI が 5000 未満のグループ及び 10000 を超えるグループでは、一部の症例を除き、MFI は低下しなかったことが報告されているが、移植を実施した 9 例の移植 1 年後の生存率は、脱感作を実施しなかった症例（cPRA 値が 80%以下）と同等（p=0.15）であったことが報告されている。

また、ABO 血液型不適合移植に関する症例報告[71]では、1 例では脱感作後に抗体価が低下するが移植後に上昇を認めたため血漿交換と免疫吸着療法を実施し、その後低下を維持し、肺機能の改善と生着、生存を確認している。もう 1 例の ABO 血液型不適合移植に関する症例報告[72]については、脱感作後に抗体価が低下し、移植後に TCMR を認めたがステロイド治療により回復し、その後の患者の状態が良好であることが報告された。

(4)　膵移植

国内で実施された特定臨床研究[25]において 4 例が登録され、膵腎移植の 1 例（P-PA-04）は移植前に本研究を中止し、評価不能であった。残りの 3 例では、1 例目（P-PA-01）では、本薬投与後から移植日までに DSA の顕著な低下は認められなかったが、本薬を含む脱感作により T 細胞 CDCXM が陰性化し、脳死ドナーの臓器が斡旋され膵腎同時移植が実施され、移植後に ABMR の発現及び *de novo* DSA の発現を認めず、膵臓機能のマーカーとなる臨床検査値の改善を認めた。2 例目（P-PA-02）は、本薬投与後から移植日までに DSA の顕著な低下は認められなかったが、本薬を含む脱感作により CDCXM が陰性化し、脳死ドナーの臓器が斡旋され膵腎同時移植が実施され、移植後に *de novo* DSA の発現を認めず、移植後の合併症として血栓症を認め移植した膵臓が廃絶となったが、同時に移植した腎臓は ABMR の発現もなく観察を終了した。3 例目（P-PA-03）は、本薬による脱感作実施後に全ての DSA が低下傾向を認め膵腎同時移植が実施され、移植後に ABMR の発現及び *de novo* DSA の発現を認めず、膵臓機能のマーカーとなる臨床検査値の改善を認めた。2 例で移植臓器の生着、また、移植を実施した 3 例で患者の生存を確認している。

アメリカで実施された後方視的試験[42]では、本薬投与例群と本薬未投与群の移植 7 日後と 90 日後の廃絶率は、それぞれ 3%と 6%及び 5%と 6%であり、移植から 1 年時点の患者の生存及び生着率は、それぞれ 97%と 97%及び 92%と 86%（p=0.22）、ベースラインの糸球体濾過量（glomerular filtration rate、以下、GFR）中央値が、両群で 90 mL/分/1.73 m^2 であり、移植 1 年後は本薬投与例群が 76 mL/min/1.73 m^2 及び本薬未投与群が 84 mL/min/1.73 m^2 であり、移植 1 年後までの拒絶反応発現率（本薬投与例群 7%、本薬未投与群 6%、p=1）は両群で差が無く、また、移植 10 年後の患者生存率（p=0.65）及び生着率（p=0.19）において本薬投与の有無で差は無かったが、死亡を打ち切りとした生着率では、本薬投与群で良好であることを示す生存曲線が得られた（p=0.17）。ドイツの症例報告[36]では、移植された膵臓及び腎臓は、いずれも術後に順調な経過を認め、初期の一次機能を示し、4 年以上観察を行い、膵臓及び腎臓共に機能が安定した状態であることが報告されている。

ABO 血液型不適合移植に関する症例報告では、日本の症例報告（3 例）[69]で、全例で抗 A/抗 B 抗体価が、脱感作前の 32 倍～256 倍から移植前に 8 倍以下に低下し、全例で血糖が正常化、インスリン離脱、無自覚性の低血糖発作が消失、M 値の低下、耐糖能（空腹時血糖、

血清 C-ペプチド、ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c、以下、HbA1c）、経口ブドウ糖負荷試験（oral glucose tolerance test、75gOGTT））の改善を認め、拒絶反応（ABMR 及び TCMR）を認めなかったこと、スウェーデンの症例報告[70]では、抗 A/抗 B 抗体価が、脱感作前が 4 倍で、移植前に 0 まで低下したが、移植 9 日後に 32 倍まで上昇し、移植 18 日以降は 8 倍以下で推移し、移植 9 日後に重篤な ABMR（腎生検で確認）を発現したが、エクリズマブよる治療で回復し、移植 6 ヵ月後時点で膵臓及び腎臓の機能は正常（血漿クレアチニン、シスタチン-C、GFR、HbA1c、耐糖能）で、移植 3 ヵ月及び 6 ヵ月時点の組織学的評価で移植臓器の障害は認めなかったことが報告されている。

(5)　小腸移植

国内使用実態[20]として、小腸移植の 1 例に対して、本薬を含む脱感作を実施し、移植後に B 細胞クロスマッチ検査で陽性が確認されたため静注免疫グロブリン（intravenous immunoglobulin、以下、IVIG）と本薬を投与した後、移植後早期のグラフト病理所見では、急性 ABMR 及び急性 TCMR を疑う所見を認めなかった。その後、DSA は認めず、約 2 年間は拒絶反応を認めなかったが、その後数年の間に急性拒絶反応を繰り返し、慢性拒絶反応からグラフト機能不全に陥りグラフト摘出した（生着期間：2919 日）。摘出グラフトの病理診断も慢性拒絶反応で、ABMR の所見は認めなかったことが報告されている。なお、当該症例は、静脈栄養を再導入し経過を見ていたが、グラフト摘出後の無腸状態に伴う肝不全、急性膵炎、腹腔内膿瘍などにて死亡した（生存期間：3313 日）。

アメリカの前方視的試験[37]において、脱感作により、4 例の PRA が低下し（平均 66.2%から 25.5%に低下、p=0.01）、移植が成功し、同期間に移植された PRA 低値の 8 例と待機期間に有意差は無かったこと（78±47.8 日と 129±95.5 日、p=0.24）、移植を実施した 4 例中 1 例は、T 細胞/B 細胞 CDCXM のいずれも陽性であったが、移植日の PRA は 21%となり、移植が成功し、術後の経過で拒絶反応等は認めなかったこと、移植 90 日時点の生検で、PRA 低値の症例と PRA 高値の症例で拒絶反応の発現率に有意差はなく、PRA 高値の症例において、1 例で移植 1 ヵ月までに軽度の拒絶反応を認め、2 例で移植から 3 ヵ月以内に軽度の拒絶反応を 2 件認めたが、CCs による治療で回復したこと、移植例全例で中心静脈栄養から離脱し、平均 10 ヵ月間の追跡で移植した小腸が機能していることが報告された。アメリカで実施された別の前方視的試験[38]において、FCXM 陽性 4 例（2 例が小腸移植、2 例が多臓器移植）で移植が実施され、1 例で TCMR を認め、3 例で既存 DSA の低下を認めたが、1 例で移植 7 ヵ月後に上昇を認め BXM 投与で低下を認めたこと、ABMR を認めなかったことが報告されている。

ABO 血液型不適合移植[73) 74)]について、脱感作後に抗体価が低下し移植を実施したこと、移植後に軽微な急性拒絶反応を認めたが、治療で回復したこと、その後は、移植した小腸が生着し生存を認めていることが報告されている。

2.5.4.4.2　ABMR 治療

生体腎移植後又は献腎移植後に ABMR を発現した患者に対する ABMR 治療における本薬の有効性を確認した IDEC-C2B8-T3 試験では、主要評価項目である本薬投与開始から 1 ヵ月後時点で血清クレアチニン値が最悪値以下となった被験者の割合が有効性の達成基準である 50%を上回り、副次的評価項目である本薬投与後に改善又は悪化傾向を認めないと評価された被験者の割合は、治験期間を通じて悪化と評価された症例の割合を上回り、血清クレアチン値及び eGFR 値で改善を認め、移植した腎臓の廃絶や患者の死亡を認めなかったことから、本薬の腎移植時の脱感作における有効性が確認された。

また、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植については、以下のとおり、国内使用実態調査、国内で実施された特定臨床研究及び国内外の報告より、本薬による ABMR 治療の有効性が確認された。

(1)　肝移植

国内使用実態調査[21)]において、肝移植後に ABMR を認めた患者 13 例（成人 8 例、小児 5 例）に関してデータが収集された。小児 5 例では、chronic AMR が 4 例、indeterminate acute AMR が 1 例であり、chronic ABMR の 4 例について、probable chronic AMR が 2 例（P-2 及び P-3）、possible chronic AMR が 2 例（P-4 及び P-5）であり、2 例で肝機能検査及び病理学的所見の改善を認め、1 例（P-2）では DSA の MFI 値減少を認め、もう 1 例（P-3）では治療後に DSA が陰性化した。一方で、線維化が進行し、DSA の MFI 値の高値が持続した 2 例（P-4 及び P-5）では、治療効果は認めなかった。Indeterminate acute AMR と診断された 1 例（P-1）は、本薬（200mg/m^2）、IVIG 及びラパマイシン阻害剤による治療を実施したが、効果が認められず、ABMR 診断後 87 日目に移植した肝臓の機能不全により死亡した。成人 8 例の ABMR は、chronic AMR が 5 例、acute AMR が 3 例であった。Chronic AMR の 5 例は、全例で possible chronic AMR であり、2 例（A-7 及び A-8）で移植した肝臓の廃絶を認め、1 例（A-7）は ABMR 診断後 137 日目に敗血症を合併し、1 例（A-8）は ABMR 診断後 539 日目で線維化の進行を認め、死亡した。残りの 3 例（A-4、A-5 及び A-6）は、ABMR 診断後から 1401 日目、1788 日目及び 1884 日目に生存を確認した。これらの 3 例では、線維化の進行を認めず肝機能検査の改善を認めた。Acute ABMR は、suspicious acute AMR が 2 例、indeterminate acute AMR が 1 例で、1 例（A-1）では肝機能の急激な悪化を認め、病理学的所見で C4d 陽性の広範な肝細胞壊死を認め、ABMR 治療を実施したが、ABMR 診断後 3 日目に移植した肝臓が廃絶し死亡した。別の 1 例（A-2）は、病理学的所見で C4d 陽性の重度の肝細胞変性を認め、治療開始後に DSA 陽性を確認し、2 回目の肝生検で、C4d の持続的な陽性と広範な肝細胞壊死を認め再度本薬を投与したが、移植した肝臓の廃絶と重篤な感染症により、初回 ABMR の診断から 151 日後に死亡した。3 例目（A-3）は、病理診断で門脈微小血管内皮に TCMR と C4d 陽性を認め治療を開始し、TCMR は改善したが、C4d 沈着は持続し本薬投与後 1 ヵ月間隔で血漿交換を実施した結果、肝機能検査と病理学的所見で改善を認めた。

国内で実施された特定臨床研究[25)]に 2 例が登録され、慢性 ABMR の 1 例（R-LI-01）では、本薬投与により PRA クラス II 抗体の陰性化や顕著な DSA 低下、肝機能症状の改善は認めなかったが、DSA の明らかな増加を認めず、肝機能のマーカーとなる臨床検査値に顕著な変動がなく悪化を認めず、一定の効果が認められたと考えられた。なお、本症例は最終観察終了後に再肝移植を実施した。また、急性 ABMR の 1 例（R-LI-02）は、本薬を含む治療後に DSA が陰性化し、肝機能のマーカーとなる臨床検査値の改善を認めた。

台湾において実施された後方視的試験[75)]で A 群の 3 例にステロイドパルス、本薬及び血漿交換の治療を実施し、B 群の 6 例にステロイドパルス、本薬、血漿交換及びボルテゾミブ（1.3mg/ m^2、1 回投与）による治療を実施し、A 群の 3 例では急性 ABMR 発現後数日以内に死亡したが、B 群の 4 例（66.7%）で回復を認め、追跡期間中央値が 22.3 ヵ月（範囲 18～26 ヵ月）の時点で、3 例（50%）で生存を認めたことが報告されている。日本における ABO 血液型不適合肝移植後に急性 ABMR を認めた小児患者を対象とした後方視的試験[77)]では、若年者グループ（Y 群、2017 年までは 2 歳未満、その後 18 ヵ月未満に変更）及び年長者グループ（O 群）の全例で、治療後生存を認め、Y 群の 3 年間生着率は、急性 ABMR 患者で 83.3%、急性 ABMR を認めない患者で 92.9%（Wilcoxon 検定、p=0.25）、O 群（20 例）の 3 年及び 5 年生存率は、急性 ABMR 患者で 100%、急性 ABMR を認めない患者で 92.9%であり（Wilcoxon 検定、p=0.43）で、ABO 適合性移植と同等の成績であったことが報告されている。アメリカの症例報告[49)]では、拒絶反応（TCMR と C4d 沈着）に対する治療により肝

機能が回復し、移植後の 1 年間で DSA 及び FCXM は低下傾向にあり、移植 4 年後の DSA（クラス I 抗体及びクラス II 抗体）は消失しており、肝臓の機能も良好であったことが報告されており、また、イランの症例報告[76]では、8 例中 5 例で、最終観察まで肝臓機能が適切に維持されたが、2 例は原疾患の再発により再移植を実施し、1 例は ABMR 治療中に死亡したことが報告されている。

(2)　心移植

国内使用実態調査[22]において、成人 3 例と小児 1 例のデータが収集され、本薬を含む ABMR 治療が実施され、ABMR の改善が認められたことが報告されている。なお、成人の 1 例については、複数の ABMR を認め、ABMR から軽快したが、移植後 121 日目に感染症（帯状疱疹）により死亡したことが報告されている。

国内で実施された特定臨床研究[25]では、慢性 ABMR の 2 例が登録され、本薬を含む ABMR 治療後に、顕著な DSA 低下や心機能症状の改善は認めなかったが、最終観察時点まで心機能が維持され、DSA の明らかな増加を認めず、心機能のマーカーとなる検査値に顕著な変動がなく、悪化を認めなかったことは、一定の効果が認められたと考えられた。

イギリスの後方視的試験[53]では、ABMR 治療後に MFI の低下を認め、15 例中 3 例で、血漿交換、本薬及び IVIG による治療で効果を認めず、抗体産生が持続している徴候を認め、全リンパ節照射（total lymphoid irradiation、以下、TLNI）を実施したが、3 例中 2 例で TLNI に耐性を示し、その後ボルテゾミブを投与した。この 2 例は、研究期間終了時に生存を確認したが慢性心不全を発症していた。ABMR 診断後の生存率は、1 ヵ月時点が 80%、6 ヵ月時点が 67%、1 年時点が 53%で、この期間の平均生存期間と生存期間中央値は、それぞれ 1.3 年と 0.8 年であった。左心室収縮機能を心エコー検査による FS により評価し、6 ヵ月時点において評価可能であった 9 例（死亡が 5 例、追跡中止が 1 例）中 5 例で、FS が以前の評価値の 10%以内に回復し、残りの 4 例では、FS がベースラインを平均 21%下回る状態であったことが報告されている。アメリカの後方視的試験[81]では、本薬投与群で、非投与群と比較し生存率が有意に高く（p=0.0089）、患者が 1 週間以上生存する推定確率は、本薬投与群が 100%、非投与群が 80%、3 年時点のそれはそれぞれ 75%と 29%であり、統計学的に有意ではないが、非投与群に比較し、本薬投与群で左心駆出率が顕著に改善する傾向であり（12%と 4%、p=0.13）、免疫抑制剤の差を調整した生存率の解析においても、本薬投与群で有意に生存率が高かった（ハザード比 0.24、95%信頼区間 0.07; 0.84、p=0.0261）。トルコの後方視的試験[82]では、ABMR を認めた小児心移植患者 7 例において、治療後に 3 例の改善、2 例で ABMR 治療後に改善を認めず死亡、1 例で ABMR 治療後に改善を認め死亡、1 例で ABMR 治療後に改善を認めず再移植を実施したが、ABMR 及び慢性血管拒絶反応（移植心冠動脈病変）により死亡したことが報告されている。

症例報告では、血管拒絶反応（Vascular rejection）の 8 例[44]においては、免疫蛍光染色により診断した血管拒絶反応について全例で回復し、全例で免疫蛍光染色による IgG 又は補体の沈着を認めず（Grade 0）、左室駆出率がベースライン（平均 53%、範囲 50%～60%）に回復したことが報告されている。また、ABMR を認めた心移植患者 4 例の報告[50]では、3 例で ABMR 治療により回復を認めたが、1 例でその後心機能の悪化により再移植を実施し、また、残りの 1 例は ABMR 治療で回復せず再移植が実施されたことが報告されている。また、ABMR 治療後に回復が 11 報[43) 45) 46) 51) 52) 54) 55) 57) 78) 79) 80)]、ABMR 治療後に心機能の改善を認めたが心エコー検査では、持続的な拡張機能障害と生理機能の抑制が認められ再移植を実施したことが 1 報[56]で報告されている。

(3)　肺移植

国内使用実態調査[23)]では、本薬は、14 例で 20 回投与され、成人症例のグラフトの生着期間中央値は、移植日から起算して 684 日（範囲 27～1727 日）、本薬初回投与日から起算して 357 日（範囲 6～1567 日）であった。一方、生存期間中央値は、移植日から起算して 713 日（範囲 27～1727 日）、本薬初回投与日から起算して 646 日（範囲 6～1567 日）であった。本薬治療後 3 ヵ月以内の ABMR の転帰は、回復又は軽快が 8 例、未回復が 4 例、廃絶が 2 例であった。回復又は軽快した 8 例のうち、definite clinical AMR は 2 例、probable clinical AMR は 2 例、possible clinical AMR は 4 例（1 例は possible clinical AMR を 2 回発現）であった。移植日から拒絶反応発現日までの期間中央値は 11 日（範囲 5～363 日）、未回復の 4 例は、全例が possible clinical AMR であった。2 例は本薬投与により ABMR の悪化傾向が止まったが、残り 2 例は継続的に悪化した。廃絶を認めた 2 例のうち、1 例は definite clinical AMR、もう 1 例は DSA を認めず ABMR の確定診断ができなかった小児の症例であった。本薬治療 3 ヵ月後以降において、移植肺は 3 例（21%）で生着したが、11 例（79%）で廃絶し、本薬治療後 3 ヵ月以内に回復又は軽快を認めた 8 例のうち、probable clinical AMR の 2 例、拒絶反応を 3 回（うち 2 回は possible clinical AMR）発現した症例、definite clinical AMR の 1 例及び possible clinical AMR の 1 例の計 5 例（63%）で廃絶した。一方で、未回復 4 例は全例（100%）が廃絶し、このうち 1 例は possible clinical AMR の既往を有していた。11 例のグラフト廃絶の症例のうち、再度の生体肺移植が行われた 2 例を除き、9 例が死亡した。3 例の生着例のうち 1 例では、本薬投与後 40 日目に敗血症で死亡した。本薬投与後の死亡は 10 例であり、その原因は、ABMR 及びそれに伴う慢性移植肺機能不全（chronic lung allograft dysfunction、以下、CLAD）が 9 例（そのうち 3 例に感染を伴った）で、敗血症（ABMR 治療後の尿路感染症からの敗血症）が 1 例であった。なお、小児の 1 例は、拒絶反応により移植 42 日後に廃絶し、廃絶日をもって本調査の追跡を終了したが、再移植後の生存を確認している。移植肺の生着期間について、回復又は軽快であった群の本薬初回投与後の 2 年生着率は 28.6%、未回復又は廃絶群の本薬初回投与後の 2 年生着率は 16.7%と、回復又は軽快であった群で、有意に長い傾向（p＝0.053）を示したことが報告されている。

国内で実施された特定臨床研究[25)]において、1 例が登録され、本薬を含む ABMR 治療後に回復傾向を認め、ABMR が改善したと判断されたが、本薬投与の 3 ヵ月後に DSA の MFI の上昇と移植臓器の機能低下を認め、ABMR の再発と診断され、再発から 3 ヵ月後に移植した肺の廃絶と死亡を認めた。

アメリカで実施された後方視的試験[59)]において、DSA 陽性と病理組織学的変化を認め機能不全を認めなかった 4 例（latent AMR）、DSA 陰性で病理組織学的変化と機能不全を認めた 3 例（possible AMR）、DSA 陽性、臨床的な機能低下及び病理組織の変化を認めた 7 例（probable AMR）において、14 例中 7 例（possible AMR：2 例、probable AMR：5 例）に対して血漿交換を実施して IVIG を投与し、血漿交換終了後、7 例中 4 例に本薬を投与し、latent AMR の 4 例全例、possible AMR の 1 例、probable AMR の 4 例で生存を認めたことが報告されている。フランスで実施された後方視的試験[83)]では、DSA 陽性で ABMR 陽性（A 群）、DSA 陽性で ABMR 陰性（B 群）、DSA 限定（1 種類の DSA の MFI が 500 から 1000）で ABMR 陰性（C 群）、DSA 陰性で AMR 陰性（D 群）について比較が行われ、追跡期間終了時の抗体検査（Single antigen）において、A 群の生存例（8 例/10 例）で、廃絶を認めた症例（2 例/12 例）と比較し、陰性率が高く（フィッシャーの正確確率検定、p=0.008）、ABMR 発現例において、死亡した 8 例と再移植を実施した 4 例で廃絶を認め、A 群の生着率は他の 3 群と比較し有意に悪く、CLAD の解析対象であった 117 例で、他の 3 群と比較して A 群で早期 CLAD 発現例が多く（追跡 1 年以内の発現が 34%、約 60%が追跡 2 年以内に発現）、ABMR を発現しなかった症例では、追跡期間終了まで 80%の症例で CLAD を認めなかった。また、A 群のみで拘束性障害（restrictive allograft syndrome、以下、RAS）を認め、BOS 又は混合 CLAD（BOS/RAS）は各群で認められた。C4d 陽性の ABMR 症例と B 群を比較した場合、生着率と CLAD の発現に有意な差を認め、B 群、C 群及び D 群において、CLAD の発

現及び生着率に差はなく、単変量解析で、CLAD の発現が ABMR（ハザード比 7.28）と有意に関連した。廃絶は ABMR（ハザード比 3.06）、肺線維症（ハザード比 4.13）、BMI（ハザード比 1.1）、lung allocation score（ハザード比 1.02）、術前又は術後体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation、ECMO）実施（ハザード比はそれぞれ 1.83 と 2.7）及び 72 時間時点の Grade 3 の移植肺機能不全（ハザード比 1.99）と相関し、多変量解析では、ABMR が、CLAD 発現（ハザード比 10.13）及び廃絶（ハザード比 7.56）の高リスクと関連していたことが報告されている。アメリカで実施された後方視的試験[63]で、16 例中 11 例が治療 6 ヵ月時点で生存しており、このうち 3 例（27%）で 6 ヵ月以内に DSA が消失し、9 例（56.2%）が治療開始後 12 ヵ月時点で生存していたことが報告されている。日本で実施された後方視的試験[65]において、8 例中 7 例（87.5%）で、ABMR 発現後約 1 ヵ月以内に本薬を投与し、DSA の MFI 低下（2000 未満）が 3 例で認められ、治療 3 ヵ月後に呼吸機能の改善（1 例）又は呼吸機能の維持（3 例）を認め、1 例では慢性期においても呼吸機能の改善が認められた。治療前に CLAD を認めた症例は、移植肺の廃絶により死亡又は再移植を実施し、8 例中 7 例（87.5%）で、ABMR 発現後 6 ヵ月間の生存を認め、そのうち 4 例（50.0%）は 12 ヵ月間の生存を認め、移植 3 年後の全生存率は 50.0%であったことが報告されている。アメリカで実施された後方視的試験[66]において、ABMR 治療開始時点で 43 例が DSA 陽性で 37 例（86%）で治療後に DSA が減少し、55 例中 13 例（23.6%）で移植した肺の廃絶及び再移植が必要となったことが報告されている。

症例報告では、オーストラリアからの 9 例の報告[60]では、治療後に DSA の総数の減少と MFI の低下が認められ、5 例で臨床上の改善を認め、ABMR 診断時からの追跡期間中央値 288（IQR 179; 486)日にて、生存していた症例が 3 例であったことが報告されている。スイスからの症例報告[47]では、移植 7 日後に急速に進行する低酸素血症を伴う呼吸困難を発現し、移植 8 日後から治療を開始して本薬を移植 28 日後に投与し、DSA が移植 41 日目までに MFI が 2000 未満に減少し、その後も 2000 未満を維持し、移植 18 ヵ月後の生検で、ABMR を示す免疫組織学的所見は認めず（C4d 陰性）、3 年間の追跡期間中、順調に推移し、CLAD を認めなかったことが報告されている。

(4)　膵移植

国内使用実態調査、海外の報告 1 報から、本薬の ABMR 治療に対する有効性が認められていると考える。

国内使用実態調査[24]において、4 例のデータが収集された。3 例（症例 2、症例 3 及び症例 4）が膵腎同時移植、1 例（症例 1）が腎移植後膵移植であり、治療後の膵グラフト予後は、症例 2 を除く残りの 3 例でグラフトが喪失し、グラフトが喪失した 3 例の膵グラフトの生着期間は移植後 45 日、224 日及び 792 日であり、グラフト喪失理由は、症例 1 と症例 3 が拒絶反応、症例 4 は、グラフト十二指腸穿孔に対する膵グラフト摘出であった。腎グラフトについて、症例 3 と症例 4 は、拒絶反応により腎グラフトも喪失し、生着期間はそれぞれ 366 日と 51 日であった。症例 2 は移植後 1284 日時点で移植膵腎グラフトとともに生着していた。調査期間中において、死亡例は認めなかった（生存期間　1114 日～2966 日）ことが報告されている。

フランスからの症例報告[67]において、膵島移植後に ABMR を認めた症例で、2 回の治療が行われ、2 回目の治療から 1 週間後に抗 HLA 抗体のクラス II 抗体は陰性化し、本薬治療の 6 ヵ月後も ELISA では陰性を示したが、Luminex では、DR17 と DR18 に対する抗体が陽性で、‘47VY＝non DQ2’を有する HLA-DQ 分子に対する抗体は弱陽性であり、膵島移植 29 ヵ月から 36 ヵ月の間に増加し、本薬の初回治療後 1 週間で減少し、2 回目の治療後に再び上昇した後に低下した。また、治療により、血糖コントロールが改善し、再度インスリンから離脱したことが報告されている。

(5)　小腸移植

国内使用実態調査[20]において、再移植後に ABMR 治療を実施した 1 例について報告があり、1 年後の急性 TCMR に一部の毛細血管内皮で C4d が陽性であり、DSA 陽性のため、再移植 1 年 3 ヵ月後にボルテゾミブにより治療を行い DSA が陰性化し、再移植 1 年 9 ヵ月後のストマ閉鎖の前に、ABMR の治療目的に本薬を使用した。再移植 3 年 4 ヵ月後に DSA が再び陽性化し（陽性化の検査結果は不明）、腹痛や発熱を伴い、小腸グラフト多発潰瘍の進行が疑われ、病理診断にて好中球の浸潤、陰窩アポトーシスを認めたため、ABMR の明確な基準はないが DSA 陽性の ABMR として、再移植 3 年 6 ヵ月後に CCs（37 日間増量投与）、ボルテゾミブ（1.3mg/m^2、9 回投与）及び抗 TNFα 製剤（用法・用量不明）による治療を行った後、病理診断で絨毛の萎縮、陰窩の消失を認めたが、病理診断上は回復傾向を認めた。しかしながら、DSA が軽度陽性で、ドナー非特異的な抗 HLA 抗体も陽性だったため、再移植 3 年 7 ヵ月後に治療目的で、本薬（200mg/body）を 1 回使用し、DSA は陰性化したが、腹痛の増強及び下血伴う慢性拒絶反応が進行し、再移植 3 年 8 ヵ月後（生着期間）にグラフトを摘出、患者は短腸症候群、静脈栄養管理にて生存中であることが報告されている。

フランスで実施された後方視的試験[84]において、DSA 陽性で臨床症状がなかった 10 例のうち、2 例で不確定な拒絶反応、4 例で軽度又は中等度の急性拒絶反応を認めたが、全例で非経口栄養から離脱し退院し、7 例で移植した臓器機能が正常、2 例で死亡、1 例（死亡）で移植臓器を摘出した。DSA 陽性で臨床症状があった 9 例（肝臓移植 5 例、再移植 2 例）では、全例で TCMR の組織学的徴候が認められ、タンパク質喪失性腸疾患の 4 例で重篤であり、7 例で ABMR を認め、6 例で治療効果を認めたが、タンパク漏出性腸症と重度の急性拒絶反応を認めた症例では、1 例のみに効果が認められた。最終追跡時点で、22 例中 15 例（68%）が生存、13 例（DSA 陰性：3 例、DSA 陽性＋臨床症状なし：7 例、DSA 陽性＋臨床症状あり：3 例）で移植臓器が機能しており、2 例（DSA 陽性＋臨床症状なし：1 例、DSA 陽性＋臨床症状あり：1 例）は中心静脈栄養を実施していた。移植後の予後不良因子は、ABMR が疑われた際に臨床症状がある場合（p=0.033）、C4d 沈着のスコアが 2 を超える場合（p=0.006）であり、小腸単独移植の群では、ABMR 診断時に DSA クラス II 抗体及び DSA DQ を認める場合に、追跡終了時の死亡との関連があり（p=0.018）、DSA の MFI が 2000 を超え、C4d 沈着のスコアが 2 を超える場合に、重篤な転帰で死亡に至る傾向（p=0.055）を認めたことが報告されている。中国からの症例報告[48]で、治療後に DSA 及び抗 HLA 抗体の MFI が低下し、17 年間の追跡において、内視鏡と生検により移植した小腸の粘膜が正常な形態であることが確認され、最終評価では TCMR 又は ABMR の所見は認められなかったことが報告されている。

2.5.5　安全性の概括評価

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」に対する安全性は、国内で実施した DSA 陽性及び抗 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本薬の有効性及び安全性を確認した IDEC-C2B8-T2 試験に基づいて評価し、「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」に対する安全性は、国内で実施した腎移植後の ABMR に対する本薬の有効性及び安全性を確認した IDEC-C2B8-T3 試験に基づき評価した。

また、「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」に関連する、国内使用実態調査の結果、日本で実施された臓器移植における抗体関連型拒絶反応の新規治療法の開発に関する特定臨床研究の結果、及び国内外の公表文献を参考資料として含めた。

2.5.5.1　治験薬の投与状況

2.5.5.1.1　ABMR の抑制に関する安全性評価に用いた臨床試験の治験薬の投与状況

DSA 陽性及び抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした実施した IDEC-C2B8-T2 試験では、本薬の用法及び用量を「本薬 375mg/m^2 を、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」とし、本薬を 2 回投与した被験者が 14 例、本薬を 1 回投与した被験者が 10 例であり、全ての投与で規定された投与量（375 mg/m^2/回）が投与された（表 2.7.4.1.2-1 参照）。

2.5.5.1.2　ABMR 治療に関する安全性評価に用いた臨床試験の治験薬の投与状況

腎移植後に ABMR を発現した患者を対象に実施した IDEC-C2B8-T3 試験では、本薬の用法及び用量を「本剤 375 mg/m^2/回を 1 回投与（day 1）し、必要に応じて、本剤 375 mg/m^2/回を初回本剤投与の 1 週間後（day 8）に 1 回追加投与することを可能」とし、本薬を 1 回（day 1）投与した被験者が 27 例、本薬を 2 回（day 1 及び day 8）投与した被験者が 1 例であり、本治験中に合計 29 回の投与が行われた（表 2.7.4.1.2-3 参照）。

2.5.5.2　安全性情報の概要

2.5.5.2.1　ABMR の抑制に関する安全性評価に用いた臨床試験の安全性情報の概要

DSA 陽性及び抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象として実施した IDEC-C2B8-T2 試験において、本治験の登録日から治験終了までに、SAS の 24 例の全例（100.0%）に合計 320 件の有害事象が認められ、薬物有害反応は 18 例（75.0%）に 83 件認められた。重篤な有害事象は、SAS の 24 例中 12 例（50.0%）に 20 件認められ、そのうちの 3 例（12.5%）に発現した 7 件の事象が本薬との関連性が否定されなかった。Grade 3 以上の有害事象は 17 例

（70.8%）に認められ、その内の 9 例（37.5%）で発現した事象は本薬との関連性が否定されなかった。死亡に至った有害事象は認められず、治験中止に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はそれぞれ 1 例に認められ、投与中止に至った 1 例に認められた事象は本薬との関連性が否定されなかった。Infusion reaction は 5 例（20.8%）で認められた（表 2.7.4.2.1.1-1 参照）。

2.5.5.2.2　ABMR 治療に関する安全性評価に用いた臨床試験の安全性情報の概要

腎移植後に ABMR を発現した患者を対象に実施した IDEC-C2B8-T3 試験において、本治験の登録日から治験終了までに、SAS の 28 例中 22 例（78.6%）に合計 65 件の有害事象が認められ、16 例（57.1%）において本薬との関連性が否定されない薬物有害反応が 32 件認められた。重篤な有害事象は、SAS の 28 例中 1 例（3.6%）に 1 件認められ、本事象は入院又は入院期間の延長措置に該当した。本事象は未知の事象として報告されたが、本薬との関連性はないと判定され、合併症に起因する有害事象であると考えられた。Grade 3 以上の有害事象が 4 例（14.3%）に認められ、その内の 2 例（7.1%）で発現した事象は本薬との関連性が否定されなかった。死亡に至った有害事象、治験中止に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認めず、infusion reaction は SAS の 28 例中 9 例（32.1%）で認めた（表 2.7.4.2.1.1-2 参照）。

2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.3.1　ABMR の抑制

IDEC-C2B8-T2 試験の SAS の 24 例において、比較的よく見られる有害事象として、発現割合が 20.0%以上の有害事象は、下痢及び嘔吐がそれぞれ 50.0%（12 例/24 例）、処置による疼痛が 45.8%（11 例/24 例）、背部痛及び貧血がそれぞれ 41.7%（10 例/24 例）、悪心が 33.3%（8 例/24 例）、口内炎及びそう痒症がそれぞれ 29.2%（7 例/24 例）、腹痛及び尿路感染がそれぞれ 25.0%（6 例/24 例）、発熱、頭痛、不眠症、低カルシウム血症及び蕁麻疹がそれぞれ 20.8%（5 例/24 例）であった。Grade 4 の有害事象として動脈瘤破裂が 1 例に認められ、Grade 3 の有害事象は、貧血が 25.0%（6 例/24 例）、処置による疼痛が 16.7%（4 例/24 例）、高血糖が 12.5%（3 例/24 例）、高血圧及び好中球数減少が 8.3%（2 例/24 例）、後腹膜出血、口内炎、齲歯、発熱、アデノウイルス感染、急性腎盂腎炎、腎盂腎炎、肝障害、リンパ嚢腫、処置後出血、尿管損傷、腹膜透析合併症、腱断裂、巣状分節性糸球体硬化症、高脂血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、アナフィラキシーショック及び白血球数減少が、それぞれ 4.2%（1 例/24 例）であった。

また、発現割合が 20.0%以上の薬物有害反応は、尿路感染が 25.0%（6 例/24 例）のみで、発現割合が 10%以上の薬物有害反応は、下痢及び白血球数減少がそれぞれ 16.7%（4 例/24 例）、嘔吐、貧血及び CMV 検査陽性がそれぞれ 12.5%（3 例/24 例）であり、Grade 3 の薬物有害反応は、貧血が 12.5%（3 例/24 例）、好中球数減少が 8.3%（2 例/24 例）、齲歯、発熱、アデノウイルス感染、急性腎盂腎炎、腎盂腎炎、肝障害、高血圧、低カリウム血症及び白血球数減少が 4.2%（1 例/24 例）であった。

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制に関する国内使用実態調査の結果、特定臨床研究及び国内外の公表文献で認められた有害事象は以下のとおり。

(1)　肝移植

47 例（小児 2 例を含む）を対象とした国内使用実態調査[19]において、移植前は、10 例に 20 件の有害事象を認め、その内訳は、注入に伴う反応（4 件）、血小板数減少（4 件）、白血

球数減少（2 件）、腎障害（2 件）、肝酵素上昇（2 件）、CMV 抗原血症（1 件）、血清ビリルビン上昇（1 件）、血清乳酸脱水素酵素（lactate dehydrogenase、以下、LDH）異常（1 件）、処置後の出血（1 件）、貧血（1 件）及び下肢浮腫（1 件）であり、そのうち、6 件は本薬に関連あり、8 件は関連なし、6 件は関連不明であった。Grade 3 以上の有害事象は、処置後の出血（1 件、Grade 4）、血小板数減少（3 件、Grade 3)、血清ビリルビン値の上昇（1 件、Grade 3）、肝酵素上昇（2 件、Grade 3）、下肢浮腫（1 件、Grade 3）及び貧血（1 件、Grade 3）であった。移植後は 24 例で 79 件の有害事象を認め、そのうち 5 件は本薬との関連あり、51 件は関連不明、23 件は関連なしであった。本薬投与に関連する重篤な有害事象は認めなかった。Grade 3 以上の有害事象は、いずれも本薬との関連が不明又は関連なしで、カテーテル感染症（1 件、Grade 5）、敗血症（1 件、Grade 5）、呼吸不全（1 件、Grade 4）、肺水腫（1 件、Grade 4）、好中球数減少（2 件、Grade 3 及び Grade 4）、白血球数減少（2 件、Grade 3 及び Grade 4）、C 型肝炎（1 件、Grade 3）、pneumocystis jirovecii 肺炎（1 件、Grade 3）、細菌性肺炎（2 件、Grade 3）、尿路感染症（5 件、Grade 3）、腹膜炎（1 件、Grade 3）、急性胆管炎（1 件、Grade 3）及び胆管吻合合併症（1 件、Grade 3）であった。

特定臨床研究[25]において、4 例に 16 件の有害事象を認め、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase、以下、ALT）上昇（いずれも Grade 1）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase、以下、AST）上昇（いずれも Grade 1）、CMV 血症（Grade 1 と Grade 2）、好中球数減少（Grade 2 と Grade 4）及び白血球数減少（Grade 2 と Grade 3）が 2 例（50%）で認められ、C-反応性蛋白（C-reactive protein、以下、CRP）上昇、LDH 上昇、血小板数減少（Grade 4）、総ビリルビン上昇（Grade 3）、貧血（Grade 2）及び免疫グロブリン減少が 1 例（25%）に認められ、本薬との関連性が否定されなかった事象は 3 例に 6 件認め、CMV 血症の 2 例（Grade 1 と Grade 2）、ALT 上昇（Grade 1）、AST 上昇（Grade 1）、CRP 上昇及び白血球数減少（Grade 2）のそれぞれ 1 例であった（表 2.7.4.2.1.1-3 参照）。

公表文献からの安全性の報告[29) 30) 40)]では、蕁麻疹、血漿交換中の一過性の低血圧、遺伝子型 2a の C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus、以下、HCV）感染症、発熱と悪寒及びアシネトバクター・バウマニ感染症が報告されている（表 2.7.4.2.1.1-4 参照）。

(2)　心移植

国内使用実態調査で本薬を使用した症例は確認されず、特定臨床研究において 2 例が登録されたが、有害事象は報告されなかった[25]。

公表文献からの安全性報告内容は以下のとおりであった（表 2.7.4.2.1.1-5 参照）。

国内外の報告では、アメリカの後方視的試験[31]において、治療が必要な感染症の無発現率が、未治療群、コントロール群、脱感作群（それぞれ、73.8%、71.6%、71.4%、p=0.75）で同等であったこと、別のアメリカの後方視的試験[32]で、脱感作を実施した 1 例で、ボルテゾミブによる神経障害を認め、10 例中 2 例で重篤な副作用（貧血、血小板数減少、胃炎、イレウス）を認め、脱感作を中止したこと、脱感作中に 10 例中 3 例で感染症を認め、移植例 7 例全例で感染症が発現したことが報告されている。また、別のアメリカの後方視的試験[33]で、移植 1 年後に複数の経皮的冠動脈形成術（percutaneous transluminal catheter angioplasty、以下、PTCA）/ステント埋め込み術を必要とする重度の血管障害を発現した 1 例が報告され、スウェーデンの症例報告[68]では、光化学療法中に中心静脈カテーテル感染による敗血症及び無症候性の CMV 増幅を認めたが、治療により回復したことが報告されている。

(3)　肺移植

国内使用実態調査で本薬を使用した症例は確認されず、特定臨床研究において登録はなかった。

アメリカの後方視的試験[35]において、脱感作を実施した 18 例のうち 3 例が死亡し、術直後の肝不全、進行性の遠位気道狭窄、脳卒中を伴う吻合合併症とその後の多臓器不全が各 1 例であり、脱感作と関連する死亡例は認めず、出血の懸念がある血小板数減少が 4 例で発現し脱感作を中止し、血漿交換実施中に 1 例で上室頻拍が発現し脱感作を中止したことが報告されている（表 2.7.4.2.1.1-6 参照）。

(4)　膵移植

国内使用実態調査で本薬を使用した症例は確認されなかった。

特定臨床研究[25]において 4 例が登録され、4 例中 3 例に 19 件の有害事象を認め、本薬との関連性があるとされた薬物有害反応は、3 例に 6 件認めた。死亡例は認めず、重篤な有害事象が 2 例に 3 件認められ、1 例（P-PA-01）は、左脛骨骨折（Grade 3）と CMV 血症（Grade 2）でいずれも軽快又は回復を認め、もう 1 例（P-PA-02）は移植膵グラフト血栓症（Grade 4）で移植した膵臓の廃絶を認めた。重篤な有害事象と本薬との関連性は、P-PA-03 の CMV 血症（Grade 2）が関連性ありとされている。また、Grade 3 の貧血が 3 例で 3 件認められ、Grade 3 の好中球数減少が 1 例に 1 件確認された。その他に、本薬との関連性がありと判断された事象は、P-PA-01 の尿路感染と白血球数減少（いずれも Grade 2）、P-PA-02 の尿路感染（Grade 2）と CMV 血症（Grade 1）、P-PA-03 の貧血（Grade 3）であった。移植膵グラフト血栓症を除く全ての有害事象で、回復を認めた（表 2.7.4.2.1.1-7 参照）。

公表文献からの安全性報告内容は以下のとおりであった（表 2.7.4.2.1.1-8 参照）。

アメリカの後方視的試験[42]では、移植 1 年後までの感染症発現率（本薬投与例群 41%、本薬未投与群 51%、p=0.24）、CMV 感染症発現率（本薬投与例群 12%、本薬未投与群 9%、p=0.65）について、本薬投与群と本薬未投与群で差が無く、本薬投与群のうち、17 例が死亡し、3 例が術後合併症（漏出が 1 例、誤嚥性肺炎が 2 例）、移植片対宿主病が 1 例、自殺が 1 例、事故死（自動車事故と空気塞栓）が 2 例で、悪性腫瘍（急性骨髄性白血病と転移性扁平上皮肺癌）が 2 例、心臓死が 3 例、晩期の死亡（敗血症性ショックを伴う腎不全と消化管出血を伴う腎不全）が 2 例及び原因不明の死亡が 3 例であり、このうち 14 例は、移植した膵臓が機能した状態での死亡であったことが報告されている。ドイツの症例報告[36]では、入院治療を必要とする尿路感染症を認め、国内の ABO 血液型不適合移植の 3 例の症例報告[69]では、1 例で CMV 感染症を認め、スウェーデンの ABO 血液型不適合移植に関する症例報告[70]では、移植 9 日後に CRP 上昇を伴う急性腹痛を発症し再手術を実施したことが報告されている（手術合併症は否定され ABMR と診断）。

(5)　小腸移植

国内使用実態調査[20]で報告があった 1 例について、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、摘出グラフトの病理診断で慢性拒絶反応を認め、ABMR の所見は認めず静脈栄養を再導入したが、グラフト摘出後の無腸状態に伴う肝不全、急性膵炎、腹腔内膿瘍などにより死亡したが、本薬に関連した有害事象は報告されなかった。

特定臨床研究において登録はなかった。

アメリカの前方視的試験[38]において、4 例中 1 例に重度の細菌感染、その他 3 例に軽度の細菌感染を認め、中国の症例報告[74]では、移植 5 日後に遠位結腸及び回腸吻合部より過剰出血、移植 3 ヵ月後に腹腔内膿腫を認めたことが報告されている（表 2.7.4.2.1.1-9 参照）。

2.5.5.3.2　ABMR 治療

IDEC-C2B8-T3 試験の SAS の 28 例において、比較的よく見られる有害事象として、発現割合が 10%以上の有害事象は、口腔咽頭不快感が 25.0%（7 例/28 例））、下痢、上咽頭炎及

びアレルギー性鼻炎が、それぞれ 10.7%（3 例/28 例）に認められ、Grade 3 の有害事象として、膀胱炎、腎性貧血、発熱性好中球減少症、透析関連合併症、好中球数減少が、それぞれ 3.6 %（1 例/28 例）に発現した。

発現割合が 10%以上の薬物有害反応は、口腔咽頭不快感が 25.0%（7 例/28 例）、上咽頭炎が 10.7%（3 例/28 例）であり、Grade 3 の薬物有害反応は、感染症および寄生虫症で 3.6%（1 例/28 例、膀胱炎）、血液およびリンパ系障害で 3.6%（1 例/28 例、発熱性好中球減少症）、臨床検査で 3.6%（1 例/28 例、好中球数減少）であった。

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR 治療に関する国内使用実態調査の結果、特定臨床研究及び国内外の公表文献で認められた有害事象は以下のとおり。

(1)　肝移植

小児 5 例と成人 8 例の合計 13 例に関する使用実態調査[21]において、6 例（小児の 3 例、成人の 3 例）で 17 件の薬物有害反応を認めた。Grade 1 の infusion reaction が 3 例に認められ、本薬投与当日に嘔吐と頭痛（本薬投与量：200 mg/m^2 投与例）、悪心と低血圧（50 mg/m^2 投与例）、嘔吐（50 mg/m^2 投与例）を発現した。本薬投与後 3 ヵ月以内に、小児 1 例と成人 2 例で細菌感染を認め、小児の 1 例（P-1）は、本薬投与（200mg/m^2）後 2 日目に、上気道感染症、緑膿菌による菌血症及びベータグルカン陽性を認めた。成人の 1 例（A-7）は、本薬投与（50mg/m^2）後 48 日目に尿路感染を伴う敗血症を認め、ボルテゾミブが追加投与された（1.3mg/m^2、4 回）。もう 1 例（A-2）は、本薬投与（200mg（132mg/m^2）、2 回）後 33 日目に肺炎と腹膜炎を認めた。細菌感染症を認めた全ての症例が死亡した。

特定臨床研究[25]では、肝移植の 2 例に 6 件の有害事象を認めた。1 例目（R-LI-01）において重篤な菌血症と腎機能障害（いずれも Grade 4）を認めたが、本薬との関連性はないと判断され、菌血症は回復を認めたが、腎機能障害は研究期間中に回復を認めなかった。また、腹水増多と腎機能障害（いずれも Grade 2）を認め、本薬との関連性がありと判断されたが、回復を認めた。2 例目（R-LI-02）において、CMV 血症（Grade 2）と発熱（Grade 2）を認め、本薬との関連性がありと判断されたが、回復を認めた。

日本の ABO 血液型不適合肝移植後に急性 ABMR を認めた小児患者 12 例後方視的試験[77]では、若年者グループ（2 歳未満又は 18 ヵ月未満）の 1 例でイレウスによる肝不全での死亡を認め、イランの 8 例に関する症例報告[76]では、1 例で ABMR 治療中に新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019、以下、COVID-19）、結核及び CMV の再活性化により死亡したことが報告されている（表 2.7.4.2.1.1-10 参照）。

(2)　心移植

国内使用実態調査[22]において、4 例について情報が収集され、重篤と報告された事象（いずれも本薬との関連性が否定されていない事象）は、1 例（症例 3）で 7 件発現し、肺真菌症、帯状疱疹、胃腸出血、急性腎障害、血中クレアチニン増加、血中尿素増加および CRP 増加であった。当該症例は、本薬との関連性は不明だが、シクロホスファミド使用による過剰免疫抑制が原因と示唆される帯状疱疹により移植 121 日後に死亡した。重篤ではない有害事象（いずれも本薬との関連性が否定されていない事象）は、3 例（症例 1、症例 3 及び症例 4）で 13 件発現し、血小板数減少（いずれも Grade 3）、血中ビリルビン増加（いずれも Grade 3）が 2 例（50%）、貧血（Grade 3）、CRP 増加、ALT 増加（Grade 4）、CMV 検査陽性（Grade 2）、血中クレアチニン増加（Grade 1）、血中 LDH 増加、血中尿素増加、白血球数減少（Grade 2）、免疫グロブリン減少が 1 例（25%）であり、infusion reaction は認めず、いずれの事象も回復または軽快した。

特定臨床研究[25]に 2 例が登録されたが、有害事象は確認されなかった。

公表文献からの安全性報告内容は以下のとおりであった（表 2.7.4.2.1.1-11 参照）。

イギリスの後方視的試験（15 例）[53)]において、5 例が心臓の合併症で死亡した。2 例が肺塞栓、1 例が多臓器不全で死亡し、残りの患者の死因は不明であった。アメリカの後方視的試験 [81)]において、感染症が非投与群で 2 例、本薬投与群で 4 例に発現し、再入院の頻度が、非投与群と投与群で差を認めず、死亡率が、非投与群で 14 例、本薬投与群で 3 例であり、有意に非投与群で高かった（p=0.0134）ことが報告されている。トルコの ABMR を認めた小児 7 例の後方視的試験 [82)]において、4 例の死亡（拒絶反応発現から 6 ヵ月以内の死亡が 2 例、拒絶反応から 2 ヵ月後の突然死が 1 例、再移植後の ABMR 及び慢性血管拒絶反応（移植心冠動脈病変）による死亡が 1 例）が報告され、別の 1 例で血漿交換による掻痒と蕁麻疹が報告されている。アメリカからの症例報告で、1 つ目の症例報告 [78)]ではシクロホスファミド投与後の白血球数減少（1500 個/mm^3）、2 つ目の症例報告 [43)]では本薬治療の 1 年後にトキソプラズマ症の発現、3 つ目の血管拒絶反応（Vascular rejection）の症例報告（8 例）[44)]では、拒絶反応に対する治療を実施した血管拒絶反応を認めない症例と比較し、血管拒絶反応に対する治療を実施した症例で、感染症の発現率が異なる傾向でなかったこと、また、当該施設の入院治療を必要とする感染症の発現率が 0.35 件/人/年、ABMR 治療で本薬投与例のそれは 0.25 件/人/年であったこと、1 例で、治療後 11 ヵ月間の入院が必要となる肺トキソプラズマ症と治療 13 ヵ月後に尿路感染症を認め、他の 1 例では、本薬治療の 2 週間後に腎盂腎炎に関連した細菌性敗血症を発現し、別の 1 例では治療 18 ヵ月後に Sternal wire の感染を認め、喫煙歴のある 1 例で、治療の 20 ヵ月後に骨転移を伴う肺の腺癌を発現し、1 例が本薬治療 21 ヵ月後にびまん性冠血管障害を発症し死亡したことが報告されている。4 つ目の小児の症例報告 [52)]では、CMV PCR 検査が入院時陰性だったが入院 2 週後に陽性化し（ドナー血清陽性、レシピエント血清陰性）、活動性の CMV 感染の徴候を認めずガンシクロビルにより治療し、入院 4 週間後、アスペルギルス感染を発現したことが報告されている。5 つ目の症例報告 [46)]では、重度の血小板数減少（血小板数が 30～40×10^9/L）が進行し、また、移植 5 ヵ月後（最後の生検から 2 週間後）に非収縮期心停止を発現して死亡したが ABMR 又は TCMR の所見を認めず、心臓では肉眼的及び組織学的に注目すべき所見はなかったが、肺、血管、肝臓及び脾臓のうっ血が体液過負荷を示唆されたことが報告されている。

(3)　肺移植

国内使用実態調査 [23)]において、本薬が使用された 14 例（成人 13 例、小児 1 例）について情報が収集され、本薬投与後の死亡例は 10 例であり、その原因は、ABMR 及びそれに伴う CLAD が 9 例（そのうち 3 例は感染を伴った）、敗血症（ABMR 治療後の尿路感染症からの敗血症）が 1 例であり、小児の 1 例は再移植後に生存を認めている。有害事象は、14 例中全例に認められ、成人 13 例で 79 件、小児 1 例で 11 件が認められた。主な有害事象は、白血球数減少（9 例、64%）、CMV 検査陽性（6 例、43%）、ALT 増加（6 例、43%）、肺炎（5 例、36%）、血小板数減少（5 例、36%）、AST 増加（5 例、36%）、好中球数減少（5 例、36%）、CRP 増加（4 例、29%）、血中 LDH 増加（4 例、29%）、血中尿素増加（4 例、29%）であり、血中アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase、以下、Alp）増加、貧血、免疫グロブリン減少がそれぞれ 3 例（21%）、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加、呼吸困難、尿路感染、発熱がそれぞれ 2 例（14%）であった。本薬と関連が否定できない薬物有害反応は、8 例で 33 件に認めた。2 例以上で発現した事象は、白血球数減少 5 例（36%）、CMV 検査陽性 4 例（29%）、血小板数減少（3 例、21%）、肺炎（3 例、21%）であった。重篤な有害事象は 11 例（79%）に 14 件認め、内訳は成人例 10 例に 13 件、小児例で 1 件であった。肺炎が 4 例（29%）、呼吸困難が 2 例（14%）であり、CRP 増加、シュードモナス感染、意識変容状態、急性腎障害、菌血症、上腹部痛、肺真菌症、発熱がそれぞれ 1 例（7%）であった。本薬との関連性が否定できない事象は、成人 3 例で 3 件に発現し、肺炎 2 例（14%）、意識変容状態が 1 例（7%）であった。

特定臨床研究[25]に 1 例が登録され、CMV 血症（Grade 1、本薬との関連性あり）を 1 件認め、CLAD（重篤、Grade 5、本薬との関連性なし）により当該症例は死亡した

公表文献からの安全性報告内容は以下のとおりであった（表 2.7.4.2.1.1-12 参照）。

アメリカで実施された前方視的試験[58]において、DSA 陽性の 65 例中 17 例で死亡を認め、4 例は未治療例、6 例は IVIG と本薬で治療され、7 例は IVIG のみで治療され、死亡の原因は、17 例中 7 例が BOS、6 例が肺炎であったことが報告されている。アメリカの後方視的試験で、1 つ目の後方視的試験（14 例）[59]では、気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage、以下、BAL）により、9 例で感染症の併存又は細菌の定着の可能性を認め、6 例では主に緑膿菌の増殖を認め、2 例ではアスペルギルスの定着も認めた。また、残りの 3 例では、ウイルス性病原体（RS ウイルス、CMV 及びライノウイルス）の増殖を認めた。Possible AMR の 3 例中 1 例が閉塞性細気管支炎、1 例が血漿交換カテーテルの感染に続発したグラム陰性敗血症で、probable AMR の 7 例中 1 例が心筋梗塞、2 例が医療関連肺炎で死亡したことが報告されている。2 つ目の後方視的試験[63]では、16 例中 8 例に血小板数減少（100×10^9/L 未満）、3 例に腹痛または胃部不快感、1 例に末梢神経障害が発現し、5 例が進行性の移植肺の機能不全により死亡したが、全例が治療に関連する死因ではなかったことが報告されている。3 つ目の後方視的試験[66]では、入院期間中央値 29（IQR 12; 70）日において、55 例中 10 例が ABMR 治療のための入院期間中に死亡し、60%が ABMR によるもので、20%は原因不明の急性障害、20%が多臓器不全と敗血症であった。死亡した 10 例のうち 7 例が IVIG と血漿交換による治療、2 例が IVIG、血漿交換及び本薬による治療、1 例が IVIG、血漿交換、本薬及び抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit、以下、ATG）による治療で、ボルテゾミブを投与された症例で ABMR 治療のための入院中に死亡した症例はなく、最初の入院から 1 年以内に、さらに 11 例が死亡し、7 例（64%）が移植した肺の廃絶と CLAD により ABMR が死亡原因となったことは排除できず、2 例は CLAD に進行していない低酸素性呼吸不全、残りの 2 例は ABMR とは関係ない敗血症等の原因で死亡したことが報告されている。ドイツの後方視的試験で、1 つ目の後方視的試験[61]において、治療介入群の 56 例で、ダブルルーメン静脈アクセス配置後の気胸を発現した 1 例（2%）を除き、治療による周術期の合併症は認めず、7 例で死亡を認め、移植肺の機能不全が 4 例、悪性腫瘍が 1 例、肺出血が 1 例、心停止が 1 例であり、心停止の 1 例は血漿交換終了の翌日に死亡し、重大な心肥大を伴う左心不全の徴候が示され、不整脈の可能性が最も高いと考えられた。追跡期間中に 8 例（16%）が死亡し、3 例が BOS、1 例が感染症、悪性腫瘍が 2 例、その他の原因が 2 例であった。追跡調査期間中の入院が必要な感染症は、18 例（37%）で認められた。2 つ目の後方視的試験[62]において、*de novo* DSA 陽性、CDCXM 陽性で治療を実施した 57 例中 1 例が、急性拒絶反応疑いで治療 3 週間後に敗血症で死亡し、また、悪性腫瘍を 1 例で認め、6 ヵ月及び 1 年の追跡で入院が必要な感染症の回復について、歴史的対照群及び DSA 陰性群と比較し有意な差がなかったことが報告されている。また、肺移植後早期に DSA を認めた小児を対象とした後方視的試験[64]において、DSA 陽性群（IVIG 治療実施群）の 27 例中 1 例で免疫グロブリン治療中にアレルギー反応を認め、また、27 例中 8 例（30%）で IVIG 補充療法を必要とする低ガンマグロブリン血症を認めたが DSA 陰性群（未実施群）の 38 例との差はなく、DSA 陽性群の 12 例で、追跡期間中に入院を必要とする感染症が 1 回以上発現したが、DSA 陰性群（未実施群）と入院回数に差は認めず（2 回と 2 回、p=0.63）、肺における感染症は、DSA 陽性群の 12 例（100%）で認め（p=0.62）、ウイルス感染症と細菌感染症は、9 例（75%、p=0.53）と 7 例（58%、p=0.46）で認めたが、DSA 陰性群（未実施群）との差はなかった。追跡期間中に、4 例で死亡を認め、1 例目は再移植の 1 年後に早期 CLAD で死亡（DSA の新規発現、再発現はなし）、2 例目は移植 1 年後の敗血症、3 例目は DSA 消失後の再発現と移植肺機能不全を認め、生検で ABMR が示唆され definite clinical AMR と診断され、血漿交換とアレムツズマブにより治療されたが、移植肺機能不全は回復せず死亡した。4 例目は、複数の感染症治療で回復後に劇症の移

植肺機能不全を発現し、DSA の新規発現及び再発現並びに生検で ABMR の所見を認めず、ステロイドパルス療法、血漿交換及び IVIG で治療したが、移植肺機能不全は回復せず移植 8 ヵ月後に死亡した。日本の後方視的試験（8 例）[65]では、本薬に関連する有害事象として 1 例に Grade 3 の白血球数減少及び好中球数減少を認め、移植 3 年後時点で 5 例が死亡したが治療に関連するものはなく、全例が移植肺機能不全の進行によるものであったことが報告されている。オーストラリアの症例報告（9 例）[60]では、6 例が移植 79 日後～610 日後に CLAD で死亡したことが報告されている。

(4)　膵移植

国内使用実態調査 [24]において、本薬が使用された 4 例について情報が収集され、有害事象は、2 例で 4 件発現した。症例 3 で本薬との関連性がある Grade 3 の CMV 抗原血症を認め、薬物治療により発現から 70 日で回復を認めた。その他の感染症は認めなかった。また、感染症以外の有害事象として、症例 1 で Grade 1 の白血球数減少及び好中球数減少と症例 3 で Grade 3 の貧血を認め、本薬との関連性は不明と判断されたが、すべての有害事象は回復し、患者生命予後に影響を及ぼすような有害事象は観察されなかった。死亡例は認めなかった。

特定臨床研究に膵移植患者は登録されず、膵移植における ABMR 治療に関する報告で、安全性に関する報告内容は確認されなかった。

(5)　小腸移植

国内使用実態調査 [20]において 1 例の報告があり、本薬などの免疫抑制剤との因果関係が不明の乳がんを発症し、治療中であった。また、本薬投与 2 ヵ月後に、本薬との因果関係が不明の Grade 3 のカテーテル敗血症を発現し、血液培養陽性で、抗菌薬治療・エタノールロックで軽快したことが報告されている。

特定臨床研究において登録はなかった。

フランスの小児に関する後方視的試験 [84]では、DSA 陽性及び臨床症状なしの 10 例中 2 例が、アデノウイルス感染症と敗血症により死亡し、DSA 陽性及び臨床症状ありの 9 例中 5 例が死亡し、原因は敗血症が 3 例、敗血症と肝不全が 1 例、膵炎による感染および腹部出血が 1 例であったことが報告されている（表 2.7.4.2.1.1-13 参照）。

2.5.5.4　死亡

2.5.5.4.1　ABMR の抑制

DSA 陽性及び抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした実施した IDEC-C2B8-T2 試験では死亡例は認めなかった。

なお、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制における使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告での死亡例について、以下に示した。

国内の使用実態調査において、肝移植 [19]の 47 例中、成人患者で ABMR が発現した 6 例のうち 3 例で死亡を認め、2 例は ABMR による移植した肝臓の廃絶により（移植日から 70 日と 542 日）1 例は呼吸不全で移植日から 21 日後に死亡した。また、小腸移植 [20]の 1 例で、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（生着期間：2919 日）、摘出グラフトの病理診断で慢性拒絶反応を認めたが ABMR の所見は認めず、静脈栄養を再導入したが、グラフト摘出後の無腸状態に伴う肝不全、急性膵炎、腹腔内膿瘍などにより死亡したことが報告されている。

国内で実施された特定臨床研究では、死亡例を認めなかった。

文献で報告された死亡例について、肝臓、心臓及び小腸で死亡例の報告はなく、肺移植について、アメリカの後方視的試験[35)]において、脱感作を実施した症例のうち 18 例中 3 例が死亡し、術直後の肝不全、進行性の遠位気道狭窄、脳卒中を伴う吻合合併症とその後の多臓器不全が各 1 例であり、脱感作と関連する死亡例は認めなかったことが報告されている。膵移植について、アメリカの後方視的試験[42)]において、本薬投与群のうち、17 例が死亡し、3 例が術後合併症（漏出が 1 例、誤嚥性肺炎が 2 例）、移植片対宿主病が 1 例、自殺が 1 例、事故死（自動車事故と空気塞栓）が 2 例で、悪性腫瘍（急性骨髄性白血病と転移性扁平上皮肺癌）が 2 例、心臓死が 3 例、晩期の死亡（敗血症性ショックを伴う腎不全と消化管出血を伴う腎不全）が 2 例及び原因不明の死亡が 3 例であり、このうち 14 例は、移植した膵臓が機能した状態での死亡であったことが報告されている（表 2.7.4.2.1.2-1 参照）。

2.5.5.4.2　ABMR 治療

腎移植後に ABMR を発現した患者を対象に実施した IDEC-C2B8-T3 試験では死亡例は認めなかった。

なお、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制における使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告での死亡例について、以下に示した。

国内の使用実態調査において、肝移植後に ABMR を認めた患者 13 例（成人 8 例、小児 5 例）[21)]中、小児の indeterminate acute AMR の 1 例（P-1）は、TCMR 発現後にステロイドと抗胸腺細胞免疫グロブリンにより治療したが肝機能検査及び病理診断で改善を認めず、C4d 沈着により indeterminate acute AMR と診断され、本薬（200mg/m^2）、IVIG 及びラパマイシン阻害剤による治療を実施したが、効果が認められず、ABMR 診断後 87 日目に移植した肝臓の機能不全により死亡した。また、成人の 2 例で本薬投与（50mg/m^2）後 48 日目に尿路感染症を伴う敗血症を認めた 1 例と、本薬投与（200mg（132mg/m^2）、2 回）後 33 日目に肺炎と腹膜炎を認めた 1 例の死亡が報告されている。

心移植[22)]では、4 例中、本薬との関連性が否定されていない重篤な有害事象（肺真菌症、帯状疱疹、胃腸出血、急性腎障害、血中クレアチニン増加、血中尿素増加および CRP 増加）を発現した 1 例において、本薬との関連性は不明だが、シクロホスファミド使用による過剰免疫抑制が原因と示唆される帯状疱疹により移植 121 日後に死亡したことが報告されている。

肺移植[23)]では、14 例中 11 例で移植した肺の廃絶を認め、再移植が行われた 2 例を除き、9 例が死亡した。また、移植した肺の生着を認めた 3 例のうち 1 例では、本薬投与の 40 日後に敗血症で死亡した。本薬投与後の死亡例は 10 例であり、その原因は、ABMR 及びそれに伴う CLAD が 9 例（そのうち 3 例は感染を伴った）、敗血症（ABMR 治療後の尿路感染症からの敗血症）が 1 例であった。

国内で実施された特定臨床研究[25)]では、肺移植後の ABMR に対して治療した 1 例で、CLAD による死亡が報告されている。

文献で報告された死亡例について、膵移植に関する文献で死亡例は報告されていない（表 2.7.4.2.1.2-2 参照）。

肝移植では、日本の ABO 血液型不適合肝移植後に急性 ABMR を認めた小児患者 12 例を対象とした後方視的試験[77)]において、若年者グループ（2 歳未満又は 18 ヵ月未満）の 1 例でイレウスによる肝不全での死亡を認め、イランの 8 例に関する症例報告[76)]では、1 例で ABMR 治療中に COVID-19、結核及び CMV の再活性化により死亡したことが報告されている。

心移植では、イギリスの後方視的試験[53)]において、15 例中 5 例が心臓の合併症で死亡し、その内訳として 2 例が肺塞栓、1 例が多臓器不全で死亡し、残りの患者の死因は不明であること、アメリカの後方視的試験[81)]において、死亡率が、非投与群で 70%（14 例/20 例）、本

薬投与群で 23.0%（3 例/13 例）であり、有意に非投与群で高かった（p=0.0134）ことが報告されている。トルコの ABMR を認めた小児 7 例の後方視的試験[82]において、4 例の死亡が報告され、拒絶反応発現から 6 ヵ月以内の死亡が 2 例、拒絶反応から 2 ヵ月後の突然死が 1 例、再移植後の ABMR 及び慢性血管拒絶反応（移植心冠動脈病変）による死亡が 1 例とされている。アメリカからの症例報告[44]の 1 つで、1 例が本薬治療 21 ヵ月後にびまん性冠血管障害を発症し死亡したことが報告され、別の症例報告[46]では、移植 5 ヵ月後（最後の生検から 2 週間後）に非収縮期心停止を発現して死亡し、ABMR 又は TCMR の所見を認めず、心臓では肉眼的及び組織学的に注目すべき所見はなかったが、肺、血管、肝臓及び脾臓のうっ血が体液過負荷を示唆されたことが報告されている。

肺移植では、アメリカで実施された前方視的試験[58]において、DSA 陽性の 65 例中 17 例で死亡を認め、4 例は未治療例、6 例は IVIG と本薬で治療され、7 例は IVIG のみで治療され、死亡の原因は、17 例中 7 例が BOS、6 例が肺炎であったことが報告されている。アメリカの後方視的試験で、1 つ目の後方視的試験[59]では、14 例において、possible AMR の 3 例中 1 例が閉塞性細気管支炎、1 例が血漿交換カテーテルの感染に続発したグラム陰性敗血症で、probable AMR の 7 例中 1 例が心筋梗塞、2 例が医療関連肺炎で死亡したことが報告されている。2 つ目の後方視的試験[63]では、16 例中 5 例が進行性の移植肺の機能不全により死亡したが、全例が治療に関連する死因ではなかったことが報告されている。3 つ目の後方視的試験[66]では、入院期間中央値 29（IQR 12; 70）日において、55 例中 10 例が ABMR 治療のための入院期間中に死亡し、60%が ABMR によるもので、20%は原因不明の急性障害、20%が多臓器不全と敗血症であった。死亡した 10 例のうち 7 例が IVIG と血漿交換による治療、2 例が IVIG、血漿交換及び本薬による治療、1 例が IVIG、血漿交換、本薬及び ATG による治療で、ボルテゾミブを投与された症例で ABMR 治療のための入院中に死亡した症例はなく、最初の入院から 1 年以内に、さらに 11 例が死亡し、7 例（64%）が移植した肺の廃絶と CLAD により ABMR が死亡原因となったことが排除できず、2 例は CLAD に進行していない低酸素性呼吸不全、残りの 2 例は ABMR とは関係ない、敗血症等の原因で死亡したことが報告されている。ドイツの後方視的試験で、1 つ目の後方視的試験[61]において、治療介入群の 56 例中 7 例で死亡を認め、移植肺の機能不全が 4 例、悪性腫瘍が 1 例、肺出血が 1 例、心停止が 1 例であり、心停止の 1 例は血漿交換終了の翌日に死亡し、重大な心肥大を伴う左心不全の徴候が示され、不整脈の可能性が最も高いと考えられた。追跡期間中に 8 例（16%）が死亡し、3 例が BOS、1 例が感染症、悪性腫瘍が 2 例、その他の原因が 2 例であった。2 つ目の後方視的試験[62]において、*de novo* DSA 陽性、CDCXM 陽性で治療を実施した 57 例中 1 例が、急性拒絶反応疑いで治療 3 週間後に敗血症で死亡した。また、肺移植後早期に DSA を認めた小児を対象とした後方視的試験[64]において、追跡期間中に、4 例で死亡を認め、1 例目は再移植の 1 年後に早期 CLAD で死亡（DSA の新規発現、再発現はなし）、2 例目は移植 1 年後の敗血症、3 例目は DSA 消失後の再発現と移植肺機能不全を認め、生検で ABMR が示唆され definite clinical AMR と診断され、血漿交換とアレムツズマブにより治療されたが、移植肺機能不全は回復せず死亡した。4 例目は、複数の感染症治療で回復後に劇症の移植肺機能不全を発現し、DSA の新規発現及び再発現並びに生検で ABMR の所見を認めず、ステロイドパルス療法、血漿交換及び IVIG で治療したが、移植肺機能不全は回復せず移植 8 ヵ月後に死亡した。日本の後方視的試験（8 例）[65]では、移植 3 年後時点で 5 例が死亡したが治療に関連するものはなく、全例が移植肺機能不全の進行によるものであったことが報告されている。オーストラリアの症例報告[60]では、9 例中 6 例が移植 79 日後～610 日後に CLAD で死亡したことが報告されている。

小腸移植では、フランスの後方視的試験[84]において、22 例中、DSA 陽性で臨床症状がなかった 10 例のうち、2 例アデノウイルス感染症と敗血症により死亡し、DSA 陽性で臨床症状ありの 9 例のうち 5 例が敗血症（3 例）、敗血症と肝不全（1 例）、膵炎による感染及び腹部出血（1 例）により死亡したことが報告されている。

2.5.5.5　重篤な有害事象

2.5.5.5.1　ABMR の抑制

DSA 陽性及び抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした実施した IDEC-C2B8-T2 試験で、登録日から治験終了までに SAS の 24 例中 12 例（50.0%）で 22 件の重篤な有害事象報告されたが（表 2.7.4.2.1.3-1 参照）、そのうち抗体関連型急性拒絶反応及び ABMR の 2 件は有害事象の規定に該当しなかったことから、本治験における重篤な有害事象とはしなかった。残りの 20 件のうち、急性腎盂腎炎が 1 例に 3 件、腎盂腎炎が 1 例に 2 件認められたが、他の事象は 1 例に 1 件のみ認められた。動脈瘤破裂の 1 件が死亡のおそれがあると評価され、アナフィラキシーショック、腎血管障害及び尿管損傷の 3 件がその他医学的に重要な状態と判断される事象又は反応と判断され、残りの 16 件は入院又は入院の延長措置であった。動脈瘤破裂を認めた 1 例は未回復で治験を中止し、尿管損傷の 1 例は未回復とされたが、治験を最終観察まで継続し完了した。残りの事象については回復又は軽快を認めた。重篤な有害事象のうち、本薬との関連性が否定されなかった重篤な有害事象は、急性腎盂腎炎の 1 例の 3 件、腎盂腎炎の 1 例の 2 件、発熱の 1 例の 1 件、アデノウイルス感染の 1 例の 1 件であった。

なお、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制における使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告での重篤な有害事象の報告について、以下に示した。

国内の使用実態調査 [19) 20)]において、重篤な有害事象としての報告は確認されていない。

国内で実施された特定臨床研究 [25)]において、膵移植の 2 例で、重篤な有害事象として、1 例に左脛骨骨折（Grade 3）と CMV 血症（Grade 2）を認め、いずれも軽快又は回復を認め、もう 1 例は移植膵グラフト血栓症（Grade 4）で移植した膵臓の廃絶を認めたが、重篤な有害事象と本薬との関連性は、CMV 血症（Grade 2）のみが関連性ありとされたことが報告されている。

文献で報告された重篤な有害事象について、肝移植及び肺移植に関する文献で重篤な有害事象は報告されていない（表 2.7.4.2.1.3-2 参照）。

心移植のアメリカの後方視的試験 [33)]において、19 例中 1 例で移植 1 年後に複数の PTCA/ステント埋め込み術を必要とする重度の血管障害を発現し、膵移植に関するドイツ [36)]及びスウェーデン [70)]の症例報告で、入院治療を必要とする尿路感染症が 1 例、移植 9 日後に CRP 上昇を伴う急性腹痛を発症し再手術を実施（手術合併症は否定、AMR と診断）した 1 例が報告されている。小腸移植に関するアメリカの前方視的試験 [38)]において、4 例中 1 例において、12 ヵ月間の追跡で重度の細菌感染が発現し、中国の症例報告 [74)]で、移植 5 日後に遠位結腸及び回腸吻合部より過剰出血を認め治療によりコントロールし、移植 3 ヵ月後に腹腔内膿腫を認め開腹ドレナージにより回復したことが報告されている。

2.5.5.5.2　ABMR 治療

腎移植後に ABMR を発現した患者を対象に実施した IDEC-C2B8-T3 試験では、登録日から治験終了までに SAS の 28 例中 1 例（3.6%）で 1 件の重篤な有害事象（透析性脊椎症の悪化、Grade 3）が認められた。本事象は入院又は入院期間の延長措置に該当し、回復を認めた。また、透析性脊椎症は未知の事象として報告されたが、本薬との関連性が否定されており、腎移植後に腎臓機能が低下し透析が実施された移植患者に特徴的な有害事象であると考えられた。なお、本治験中に治験実施医療機関より報告された重篤な有害事象は、SAS の 28 例中 3 例で 3 件であったが、1 件は ABMR の悪化であり、本治験の有害事象の規定に該当せず、もう 1 件は右乳癌であったが、本治験終了後に実施された検査で当該事象の発現が否

定され、実施医療機関より重篤な有害事象報告の撤回があったことから、これら 2 件の事象は、本治験における重篤な有害事象とはしなかった。

なお、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR 治療における使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告での重篤な有害事象の報告について、以下に示した。

国内の使用実態調査において、肝移植、膵移植及び小腸移植において、重篤な有害事象としての報告は確認されていない。心移植の使用実態調査[22]で、1 例において発現した肺真菌症、帯状疱疹、胃腸出血、急性腎障害、血中クレアチニン増加、血中尿素増加および CRP 増加が重篤と報告された。肺移植[23]では、重篤な有害事象は 11 例（79%）に 14 件認め、内訳は成人例 10 例に 13 件、小児例で 1 件であった。肺炎が 4 例（29%）、呼吸困難が 2 例（14%）であり、CRP 増加、シュードモナス感染、意識変容状態、急性腎障害、菌血症、上腹部痛、肺真菌症、発熱がそれぞれ 1 例（7%）であった。本薬との関連性が否定できない事象は、成人 3 例で 3 件に発現し、肺炎 2 例（14%）、意識変容状態が 1 例（7%）であった。

国内で実施された特定臨床研究[25]において、肝移植の 1 例に重篤な菌血症と腎機能障害（いずれも Grade 4）を認めたが、本薬との関連性は無いと判断され、菌血症は回復を認めたが、腎機能障害は研究期間中に回復を認めなかった。また、肺移植では、CLAD（重篤、Grade 5、本薬との関連性なし）を認めた。

文献で報告された重篤な有害事象について、肝移植、膵移植及び小腸移植に関する文献で重篤な有害事象は報告されていない（表 2.7.4.2.1.3-3 参照）。

心移植において、アメリカの症例報告[46]で重度の血小板数減少（血小板数が 30～40×10^9/L）を認め、肺移植のドイツにおける後方視的試験[61]で、56 例中 18 例で入院が必要な感染症が認められ、また、別のドイツにおける後方視的試験[62]で、6 ヵ月及び 1 年の追跡で入院が必要な感染症の回復について、*de novo* DSA 陽性で CDCXM 陽性の ABMR 治療群、歴史的対照群及び DSA 陰性群の間で有意な差がなかったことが報告されており、別のドイツにおける小児患者を対象とした後方視的試験[64]で、IVIG を含む ABMR 治療を実施した 27 例中 12 例で追跡期間中に入院を必要とする感染症が 1 回以上発現したが、対照群（治療未実施群）と比較して入院回数に差（2 回と 2 回、p=0.63）を認めなかったことが報告されている。

2.5.5.6　その他の重要な有害事象

IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験で認められたその他の重要な有害事象として、治験中止の原因となった有害事象、治療中止の原因となった有害事象、infusion reaction 及び感染症を以下に示す。

治療の継続性は、ABMR の抑制及び ABMR 治療において移植臓器の機能維持及び移植臓器の生着に影響することから重要であると考える。また、本薬において重要な有害事象として infusion reaction があることから、infusion reaction の発現について示し、ABMR の抑制及び ABMR 治療では、本薬が複数の免疫抑制剤と併用される可能性があり、免疫機能の抑制に伴う感染症の発現が懸念されることから、感染症の発現についても示す。

なお、国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告で、治療中止の原因となった有害事象、infusion reaction 及び感染症の発現について報告が認められる場合には、報告内容を示した。

2.5.5.6.1　治験中止の原因となった有害事象

2.5.5.6.1.1　ABMR の抑制

DSA 陽性及び抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした実施した IDEC-C2B8-T2 試験において、治験中止に至った有害事象として、動脈瘤破裂を 1 例で 1 件認めた。当該事象

は、重篤な有害事象として移植 1 日前（本薬初回投与から 13 日後）に脾動脈瘤の破裂を認め治験を中止した。本薬との関連性は否定された。

2.5.5.6.1.2　ABMR 治療

腎移植後に ABMR を発現した患者を対象に実施した IDEC-C2B8-T3 試験において、有害事象の発現により治験を中止した被験者はいなかった。

2.5.5.6.2　治療中止の原因となった有害事象

2.5.5.6.2.1　ABMR の抑制

DSA 陽性及び抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした実施した IDEC-C2B8-T2 試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象として、1 例に肝酵素の上昇を伴う肝障害を認め、移植 1 日前の本薬投与が中止された。なお、肝障害と本薬との関連性は否定されなかった。

また、文献報告により、心移植の cPRA が 80%超又は MFI が 3000 超の心臓移植候補患者 10 例に関するアメリカからの報告[32)]において、2 例で重篤な副作用（貧血、血小板数減少、胃炎、イレウス）を認め、脱感作を中止したことが報告されており、肺移植の cPRA 値が 80%を超える脳死肺移植患者 18 例に関するアメリカからの報告[35)]において、出血の懸念がある血小板数減少が 4 例で発現し脱感作を中止し、また、血漿交換実施中に 1 例で上室頻拍が発現し、脱感作を中止したことが報告されている。

2.5.5.6.2.2　ABMR 治療

腎移植後に ABMR を発現した患者を対象に実施した IDEC-C2B8-T3 試験において、有害事象の発現により本薬の投与を中止した被験者はいなかった。

また、使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告において、有害事象により ABMR 治療を中止した報告は確認できなかった。

2.5.5.6.3　Infusion reaction

IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験で認められた infusion reaction を以下に示す。

また、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制及び ABMR 治療における文献報告で報告された infusion reaction についても以下に示した。

2.5.5.6.3.1　ABMR の抑制

DSA 陽性及び抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした実施した IDEC-C2B8-T2 試験において、SAS の 24 例中 5 例（20.8%）に 5 件の infusion reaction を認めた。Infusion reaction の内容は、高血圧が 2 件認められ、倦怠感、低血圧及びそう痒症がそれぞれ 1 件だった。高血圧の 1 件が Grade 3 の事象であったが、その他の事象は、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。いずれの事象も回復を認めた。

また、国内使用実態調査において、肝移植[19)]での本薬の輸注関連有害事象の発現率は 4.4%（2 例/45 例、成人患者）であり、いずれも軽度で治療は不要であったことが報告されている。

2.5.5.6.3.2　ABMR 治療

腎移植後に ABMR を発現した患者を対象に実施した IDEC-C2B8-T3 試験において、SAS の 28 例中 9 例（32.1 %）に 12 件の infusion reaction を認めた。Infusion reaction の内容は、口腔咽頭不快感が 7 例（25.0 %）、発疹が 2 例（7.1 %）、眼そう痒症が 1 例（3.6 %）、そう痒症が 1 例（3.6 %）、血圧低下が 1 例（3.6 %）であった。また、Grade 1 の infusion reaction が 12 件中 7 件（58.3%）、Grade 2 が 12 件中 5 件（41.7%）であり、Grade 3 以上の infusion reaction は認めなかった。いずれの事象も回復を認めた。

また、国内使用実態調査において、肝移植 [21]で Grade 1 の infusion reaction が 3 例に認められ、本薬投与当日に嘔吐と頭痛（本薬投与量 : 200 mg/m^2 投与例）、悪心と低血圧（50 mg/m^2 投与例）、嘔吐（50 mg/m^2 投与例）を認めたことが報告されている。

2.5.5.6.4　感染症

IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験で認められた感染症を以下に示す。

また、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制及び ABMR 治療における文献報告で報告された感染症についても以下に示した。

2.5.5.6.4.1　ABMR の抑制

DSA 陽性及び抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした実施した IDEC-C2B8-T2 試験において、器官別大分類（System Organ Class、以下、SOC）の感染症および寄生虫症の有害事象は、SAS の 24 例中 12 例（50.0%）で 28 件認められ、Grade 1 が 5 例（20.8%）13 件、Grade 2 が 5 例（20.8%）9 件、Grade 3 が 2 例（8.3%）6 件であった。その内訳は、尿路感染が 6 例（25.0%）6 件、腎盂腎炎（3 件）、口腔ヘルペス（2 件）、歯周炎（2 件）、爪の皮膚糸状菌症（2 件）がそれぞれ 2 例（8.3%）、アデノウイルス感染（1 件）、急性腎盂腎炎（3 件）、インフルエンザ（1 件）、CMV 感染（1 件）、医療機器関連感染（1 件）、上咽頭炎（1 件）、帯状疱疹（1 件）、中耳炎（1 件）、麦粒腫（1 件）、蜂巣炎（1 件）及び膀胱炎（1 件）がそれぞれ 1 例（4.2%）であった。Grade 3 の事象は、腎盂腎炎が 1 例（4.2%）2 件、急性腎盂腎炎が 1 例（4.2%）3 件、アデノウイルス感染が 1 例（4.2%）1 件であり、Grade 4 以上の事象は認めず、その他事象は Grade 1 又は Grade 2 であった。また、全ての事象が本薬との関連性があると判断された。

移植前後の感染症の発現状況について、本薬投与から移植当日の移植前検査前（移植前）までの間と移植前検査後から移植 48 週後の Visit までの間（移植後）により集計した場合、移植前は中耳炎が 1 例（4.2%）1 件であったが、その他の事象は移植後に発現していた。

肝移植について、国内使用実態調査 [19]では、47 例（小児 2 例を含む）を対象に情報が収集され、移植前に感染症は認めなかった。移植後に、本薬との関連性がありとされた感染症は、CMV 感染（Grade 2）2 件、真菌感染（Grade 2）1 件、本薬との関連性が不明とされた感染症は、敗血症（Grade 5）1 件、真菌感染（Grade 2）1 件、細菌性肺炎（Grade 2～3）3 件、尿路感染（Grade 1～3）6 件、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（Grade 3）1 件、CMV 感染（Grade 2）2 件、ウイルス性肝炎の再発（Grade 2～3）2 件、ヘルペスウイルス感染（Grade 3）2 件、腹膜炎（Grade 3）1 件、胆管炎（Grade 3）1 件、医療機器関連感染（Grade 5）1 件、本薬との関連性が否定された敗血症（Grade 5）1 件、真菌感染（Grade 5）1 件、ウイルス性肝炎の再発（Grade 2～4）3 件が報告されている。国内で実施された特定臨床研究 [25]では、4 例中 2 例に CMV 血症（Grade 1 と Grade 2）が認められ、いずれも本薬との関連性がありと判断されている。国内外の報告では、日本の症例報告 [40]で、移植前に遺伝子型 2a の HCV 感染症と診断された 1 例、台湾からの症例報告 [30]で、移植 18 日後に、発熱と悪寒を訴え、

血液培養により、アシネトバクター・バウマニ感染症を認め、抗生物質で治療した 1 例が報告されている。

心移植では、海外の報告で、アメリカからの後方視的試験[31]において、治療が必要な感染症の無発現率が 3 群で同等であったこと（未治療群 73.8%、コントロール群 71.6%、脱感作群 71.4%、p = 0.75）、別のアメリカの後方視的試験[32]において、脱感作中に 10 例中 3 例で感染症を認め、移植後は移植例 7 例全例で感染症が発現し、感染症発現までの期間中央値は移植後 16 日であったこと、スウェーデンの症例報告[68]では、光化学療法を移植 7 週間後から 3 ヵ月実施したが、その期間中に中心静脈カテーテル感染による敗血症及び無症候性の CMV 増幅を認めたが、治療により回復したことが報告されている。

肺移植では、感染症の発現に関する報告は確認されなかった。

膵移植について、国内で実施された特定臨床研究[25]において、4 例中 1 例（P-PA-01）で重篤な有害事象としての CMV 血症（Grade 2）を認め、本薬との関連性ありと判断され、重篤ではない有害事象として、2 例で尿路感染（いずれも Grade2）を認め、本薬との関連あり、2 例で CMV 血症を認め、1 例（P-PA-02、Grade 1）は本薬との関連性あり、もう 1 例（P-PA-03、Grade 1）は本薬との関連性なしと判断された。国内外の報告では、アメリカの後方視的試験[42]において、移植 1 年後までの感染症発現率（本薬投与例群 41%、本薬未投与群 51%、p=0.24）及び CMV 感染症発現率（本薬投与例群 12%、本薬未投与群 9%、p=0.65）に差は無かったこと、本薬投与群で死亡を認めた 17 例において、術後合併症の 2 例が誤嚥性肺炎、晩期の死亡の 1 例で敗血症性ショックと消化管出血を伴う腎不全を認めたことが報告されている。また、ドイツの症例報告[36]では、入院治療を必要とする尿路感染の発現、日本の症例報告（3 例）[69]では、1 例に CMV 感染を認めたことが報告されている。

小腸移植では、国内使用実態調査[20]において、1 例でグラフト摘出後に静脈栄養を再導入し、無腸状態に伴う腹腔内膿瘍のほか、肝不全、急性膵炎などにより死亡したことが報告されている。海外の報告で、アメリカの前方視的試験（4 例）[38]において、CMV 感染は認めなかったが、12 ヵ月間の追跡において、FCXM 陽性の 4 例中 1 例に重度の細菌感染、その他 3 例に軽度の細菌感染が発現したことが報告されている。

2.5.5.6.4.2　ABMR の治療

腎移植後に ABMR を発現した患者を対象に実施した IDEC-C2B8-T3 試験において、感染症および寄生虫症の有害事象は、SAS の 28 例中 9 例（32.1 %）に 13 件認められ、Grade 1 が 3 例（10.7%）4 件、Grade 2 が 5 例（17.9%）8 件、Grade 3 が 1 例（3.6%）1 件であった。その内訳は、上咽頭炎が 3 例（10.7%）4 件、結膜炎（2 件）、膀胱炎（3 件）がそれぞれ 2 例（7.1%）、インフルエンザ、CMV 感染再燃、感染性腸炎及び毛包炎がそれぞれ 1 例（3.6%）1 件であった。Grade 3 の事象は膀胱炎が 1 例（3.6%）1 件認められ、Grade 4 以上の事象は認めず、その他事象は Grade 1 又は Grade 2 であった。また、膀胱炎（Grade 2）の 1 件を除き、その他の事象は本薬との関連性があると判断された。

肝移植において、国内使用実態調査[19]において、13 例（小児 5 例、成人 8 例）中、本薬投与後 3 ヵ月以内に、小児 1 例と成人 2 例で細菌感染を認め、小児の 1 例（P-1）は、本薬投与（200mg/m^2）後 2 日目に、上気道感染症、緑膿菌による菌血症及びベータグルカン陽性を認め、成人の 1 例（A-7）は、本薬投与（50mg/m^2）後 48 日目に尿路感染症を伴う敗血症を認め、ボルテゾミブが追加投与され（1.3mg/m^2、4 回）、もう 1 例（A-2）は、本薬投与（200mg（132mg/m^2）、2 回）後 33 日目に肺炎と腹膜炎を認めた。細菌感染症を認めた全ての症例が死亡したことが報告されている。国内で実施された特定臨床研究[25]において、1 例（R-LI-01）で、重篤な菌血症と腎機能障害（いずれも Grade 4、本薬との関連性なし）を認め、もう 1 例（R-LI-02）で CMV 血症（Grade 2、本薬との関連性あり）が報告されている。

海外の報告で、イランからの症例報告（8 例）[76]において、ABMR 治療中に COVID-19、結核及び CMV の再活性化により 1 例が死亡したことが報告されている。

心移植では、国内使用実態調査 [21]において、4 例中 1 例で、重篤な肺真菌症及び帯状疱疹とともに胃腸出血、急性腎障害、血中クレアチニン増加、血中尿素増加および CRP 増加が認められ（本薬との関連性は否定されていない）、本薬との関連性は不明だが、シクロホスファミド使用による過剰免疫抑制が原因と示唆される帯状疱疹により移植 121 日後に死亡したことが報告されている。海外からの報告で、アメリカの後方視的試験 [81]において、感染症が、本薬非投与群で 20 例中 2 例、本薬投与群で 13 例中 4 例に発現したこと、アメリカからの症例報告 [43]において本薬治療の 1 年後にトキソプラズマ症が発現したこと、別のアメリカからの症例報告（8 例）[44]において、1 例で、治療後 11 ヵ月間の入院が必要となる肺トキソプラズマ症を発現したがその後再発を認めず、治療から 13 ヵ月後に尿路感染を認めたこと、別の 1 例で本薬治療の 2 週間後に腎盂腎炎に関連し、細菌性敗血症を発現したこと、別の 1 例で治療 18 ヵ月後に Sternal wire の感染を認めたことが報告され、また、当該施設における入院治療を必要とする感染症の発現率が 0.35 件/人/年であり、本薬投与例で 0.25 件/人/年であったことが報告されている。また、別のアメリカからの症例報告 [52]において、入院時陰性であった CMV PCR 検査が入院 2 週後に陽性化したが活動性の CMV 感染の徴候を認めず（ドナー血清陽性、レシピエント血清陰性）、また、入院 4 週間後、アスペルギルス感染を発現したことが報告されている。

肺移植において、国内使用実態調査 [23]において、14 例中 1 例が ABMR 治療後の尿路感染からの敗血症により死亡し、主な有害事象として肺炎（5 例、36%）、尿路感染（2 例、14%）を認め、薬物有害反応として肺炎 3 例（21%）を認めた。重篤な有害事象として、肺炎が 4 例（29%）、シュードモナス感染、菌血症及び肺真菌症がそれぞれ 1 例（7%）に認められ、そのうち、肺炎の 2 例（14%）が本薬との関連性が否定されなかった。国内で実施された特定臨床研究 [25]において、CMV 血症（Grade 1、本薬との関連性あり）を 1 例で 1 件認めた。国内外の報告で、アメリカの前方視的試験 [58]において、DSA 陽性で急性拒絶反応を認めた肺移植患者 65 例において本薬治療を行い、対照群（DSA 陰性群 51 例）と比較し、CMV 血症、CMV 肺炎、細菌性気管支炎、細菌性肺炎、市中感染性呼吸器ウイルス感染又はアスペルギルスの気道への定着の頻度は、DSA 陽性群と DSA 陰性群で有意差はなく、DSA 陽性例で死亡を認めた 17 例中 6 例が肺炎で死亡したことが報告されている。アメリカの後方視的試験 [59]において、14 例中、BAL により 9 例で感染症の併存又は細菌の定着の可能性を認め、6 例では主に緑膿菌の増殖、2 例ではアスペルギルスの定着、残りの 3 例では、ウイルス性病原体（RS ウイルス、CMV 及びライノウイルス）の増殖を認め、1 例が血漿交換カテーテルの感染に続発したグラム陰性敗血症、2 例が医療ケア関連肺炎で死亡したことが報告されている。ドイツの後方視的試験 [61]において、早期に DSA が発現し本薬による治療介入を行った群（A 群 56 例）の 1 例が追跡期間中に感染症で死亡し（無治療群が 2 例）、無治療群（B 群 30 例）と早期に DSA が発現し本薬による治療介入を行った群（A 群）との比較において、追跡調査期間中に、入院が必要な感染症は、A 群の 18 例（37%）、B 群の 18 例（41%）（p=0.73）で認めたことが報告されている。別のドイツの後方視的試験 [62]において、*de novo* DSA 陽性、CDCXM 陽性で治療を実施した 57 例（A 群）、歴史的対照として血漿交換ベースの治療を実施した 56 例（B 群）及び DSA 陰性 180 例（C 群）について比較が行われ、A 群で急性拒絶反応疑いを認めた 1 例が治療 3 週間後に敗血症で死亡したこと、6 ヵ月及び 1 年の追跡で入院が必要な感染症の回復について、3 群間で有意な差がなかったことが報告されている。フランスの後方視的試験 [83]において、DSA 陽性で ABMR 陽性の 22 例（A 群）、DSA 陽性で ABMR 陰性の 83 例（B 群）、DSA 限定（1 種類の DSA の MFI が 500 から 1000）で ABMR 陰性の 13 例（C 群）、DSA 陰性で AMR 陰性の 88 例（D 群）の比較において、A 群の 5 例が死亡を認め、そのうちの活動性 ABMR 及び同時に発現した感染症による二次的な ARDS（ABMR との関連性：おそらくあり）が原因であったことが報告されている。アメ

リカの後方視的試験[66]において、55 例中、入院期間中（中央値 29 日）に 10 例が死亡し、そのうちの 20%（2 例）が多臓器不全と敗血症によるもので、最初の入院から 1 年以内にさらに 11 例が死亡し、2 例は ABMR とは関係ない、敗血症等の原因で死亡したことが報告されている。ドイツの小児患者を対象とした後方視的試験[64]において、DSA 陽性群（IVIG 治療実施群）27 例と DSA 陰性群（未実施群）38 例の比較が行われ、追跡期間中に DSA 陽性群の 4 例が死亡し、そのうちの 1 例が移植 1 年後の敗血症、1 例が複数の感染症治療で回復後の劇症の移植肺機能不全によるものであり、DSA 陽性群の 12 例と DSA 陰性群の 20 例で、追跡期間中に入院を必要とする感染症が 1 回以上発現したが、両群間で、入院回数に差は認めず（2 回と 2 回、p=0.63）、肺における感染症は、DSA 陽性群の 12 例（100%）と DSA 陰性群の 19 例（95%）で認め（p=0.62）、ウイルス感染症と細菌感染症は、DSA 陽性群が 9 例（75%）と 7 例（58%）、DSA 陰性群が 16 例（80%、p=0.53）と 10 例（50%、p=0.46）であったことが報告されている。

膵移植に関する報告は確認されなかった。

小腸移植において、国内使用実態調査[20]において、1 例で本薬投与 2 ヵ月後に、本薬との因果関係が不明の Grade 3 のカテーテル敗血症を発現し、血液培養陽性であったことが報告されている。海外の報告で、フランスの後方視的試験[84]において、22 例中 DSA 陰性の 3 例、DSA 陽性及び臨床症状なしの 10 例、DSA 陽性及び臨床症状ありの 9 例のうち、DSA 陽性及び臨床症状なしの 2 例が、アデノウイルス感染症と敗血症により死亡し、DSA 陽性及び臨床症状ありの 5 例が死亡し、原因は敗血症が 3 例、敗血症と肝不全が 1 例、膵炎による感染および腹部出血が 1 例であったことが報告されている。

2.5.5.7　臨床検査値の評価

2.5.5.7.1　血液学的及び生化学的検査

2.5.5.7.1.1　ABMR の抑制

DSA 陽性及び抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした実施した IDEC-C2B8-T2 試験において、SOC の臨床検査で報告された臨床検査値異常は、SAS の 24 例中 12 例（50.0%）に 25 件認められ、Grade 1 が 7 件、Grade 2 が 14 件、Grade 3 が 4 件であった（付録 2.7.4.7-1、付録 2.7.4.7-2）。内訳は、白血球数減少が 4 例（16.7%）、CMV 検査陽性が 3 例（12.5%）、ALT 増加と好中球数減少が 2 例（8.3%）に認められ、AST 増加、血圧低下、血小板数減少、血中尿酸増加、脂質異常、前立腺特異性抗原増加、体重増加及び尿量減少がそれぞれ 1 例（4.2%）に認められた。好中球数減少の 2 例の 2 件と白血球数減少の 1 例の 2 件は Grade 3 の事象であった。いずれも既知の事象であり、好中球数減少の 2 件と白血球数減少の 1 件は、治療により 10 日又は 71 日後に回復したが、残り 1 件の白血球数減少は、治療により 243 日後に軽快となった。また、白血球数減少の 4 例（16.7%）、CMV 検査陽性の 3 例（12.5%）、好中球数減少の 2 例（8.3%）、AST 増加、ALT 増加及び血小板数減少のそれぞれ 1 例（4.2%）が本薬との関連性が否定されず、好中球数減少の 2 例と白血球数減少の 1 例は Grade 3 の事象であった。

国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告での臨床検査値異常の報告は以下のとおりであった。

国内使用実態調査において、DSA 陽性の肝移植患者 47 例（成人 45 例、小児 2 例）[19]では、移植前に血小板数減少（4 件）、白血球数減少（2 件）、肝酵素上昇（2 件）、CMV 抗原血症（1 件）、血清ビリルビン上昇（1 件）、血清 LDH 異常（1 件）が有害事象として報告され、Grade 3 以上が血小板数減少（3 件、Grade 3）、血清ビリルビン値の上昇（1 件、Grade 3）、肝酵素上昇（2 件、Grade 3）であり、移植後は、本薬と関連がある CMV 抗原血症 2 件

（Grade 1～2）、本薬との関連が不明の CMV 抗原血症 13 件（Grade 1～2）、白血球数減少（好中球数減少）7 件（Grade 2～4）、本薬との関連が否定されている低血圧（Grade 2）1 件、高血圧（Grade 2）1 件が認められている。Grade 3 以上の有害事象として好中球数減少（2 件、Grade 3 及び Grade 4）、白血球数減少（2 件、Grade 3 及び Grade 4）を認めた。

国内で実施された特定臨床研究[25]において、肝移植の 4 例中 3 例で臨床検査値異常を認めた（表 2.7.4.2.1.1-3 参照）。1 例目（P-LI-01）は、好中球数減少（Grade 4）、血小板数減少（Grade 4）、白血球数減少（Grade 3）及び貧血（Grade 2）で、いずれも本薬との関連性はなしと判断され、2 例目（P-LI-03）は、白血球数減少（Grade 2）、ALT 上昇（Grade 1）、AST 上昇（Grade 1）及び CRP 上昇で、いずれも本薬との関連性ありと判断され、3 例目（P-LI-04）は、総ビリルビン上昇（Grade 3）、好中球数減少（Grade 2）、ALT 上昇（Grade 1）、AST 上昇（Grade 1）、LDH 上昇、免疫グロブリン減少を認め、いずれも本薬との関連性はなしと判断された。膵移植では（表 2.7.4.2.1.1-7 参照）、4 例中 3 例に臨床検査値異常を認め、1 例目（P-PA-01）は、白血球数減少（Grade 2）、血圧上昇（Grade 2）及び CRP 上昇を認め、いずれも本薬との関連性がありと判断された。2 例目（P-PA-02）は、血圧上昇（Grade 2、関連性なし）、3 例目（P-PA-03）は好中球数減少（Grade 3）を認めたが本薬との関連性はないと判断された。

文献報告では（表 2.7.4.3.1-1 参照）、肝移植での報告は確認されず、心移植のアメリカの後方視的試験[32]において、10 例中 2 例で重篤な有害事象として血小板数減少が含まれており、スウェーデンの症例報告[68]では、CMV の増幅が報告されている。肺移植のアメリカの後方視的試験[35]では、出血の懸念がある血小板数減少が 18 例中 4 例で発現し脱感作を中止したことが報告されている。膵移植の症例報告[70]では CRP 上昇を伴う急性腹痛の発現が報告されている。

2.5.5.7.1.2　ABMR 治療

腎移植後に ABMR を発現した患者を対象に実施した IDEC-C2B8-T3 試験において、SOC の臨床検査で報告された臨床検査値異常は、SAS の 28 例中 3 例（10.7 %）に 5 件認められ、Grade 1 の ALT 増加、血圧低下、血中 ALP 増加及び白血球数減少がそれぞれ 1 件（合計 4 件）、Grade 3 の好中球数減少が 1 件認められた（付録 2.7.4.7-11、付録 2.7.4.7-12 参照）。

本薬との関連が否定できない臨床検査値異常は、28 例中 3 例（10.7%）に 4 件認められ、Grade 1 の血圧低下、血中 ALP 増加及び白血球数減少がそれぞれ 1 件（合計 3 件）、Grade 3 の好中球数減少が 1 件であった。Grade 3 の好中球数減少は、既知の事象であり、治療により 23 日後に回復した（付録 2.7.4.7-13、付録 2.7.4.7-14）。

国内使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告での臨床検査値異常の報告は以下のとおりであった。

国内使用実態調査において、肝移植[21]の DSA 陽性の肝移植患者 47 例（成人 45 例、小児 2 例）中、小児の 1 例で緑膿菌による菌血症及びベータグルカン陽性を認め、心移植[22]の 4 例中 1 例で、重篤な有害事象として血中クレアチニン増加、血中尿素増加及び CRP 増加を認め、本薬との関連性が否定されなかった。また、非重篤の有害事象（本薬との関連性が否定されていない事象）として、CRP 増加（1 例）、ALT 増加（Grade 4 が 1 例）、CMV 検査陽性（Grade 2 が 1 例）、血小板数減少（Grade 3 が 2 例）、血中クレアチニン値増加（Grade 2 が 1 例）、血中ビリルビン増加（Grade 3 が 2 例）、血中 LDH 増加（1 例）、血中尿素増加（1 例）、白血球数減少（Grade 2 が 1 例）及び免疫グロブリン減少（1 例）を認めた。肺移植[23]では、14 例（成人 13 例、小児 1 例）中、白血球数減少（9 例、64%）、CMV 検査陽性（6 例、43%）、ALT 増加（6 例、43%）、血小板数減少（5 例、36%）、AST 増加（5 例、36%）、好中球数減少（5 例、36%）、CRP 増加（4 例、29%）、血中 LDH 増加（4 例、29%）、血中尿素増加（4 例、29%）、血中 ALP 増加及び免疫グロブリン減少がそれぞれ 3 例（21%）、血中クレ

アチニン増加及び血中ビリルビン増加がそれぞれ 2 例（14%）に認められた。本薬と関連が否定できない薬物有害反応として、2 例以上で発現した事象は、白血球数減少 5 例（36%）、CMV 検査陽性 4 例（29%）、血小板数減少（3 例、21%）であった。また、重篤な有害事象として CRP 増加が 1 例に認められている。膵移植[24]では、4 例中 1 例で本薬との関連性がある Grade 3 の CMV 検査陽性を認め、薬物治療により発現から 70 日で回復し、他の 1 例で Grade 1 の白血球数減少及び好中球数減少を認め、本薬との関連性は不明と判断されたが、回復を認めている。小腸移植[20]では、本薬との因果関係が不明の Grade 3 のカテーテル敗血症を発現し、血液培養陽性が確認され、抗菌薬治療・エタノールロックで軽快したことが報告されている。

国内で実施された特定臨床研究[25]において、臨床検査値異常は認めなかった。

文献報告では（表 2.7.4.3.1-2 参照）、心移植の症例報告で、CMV PCR 検査が陽性となった 1 例[52]と重度の血小板数減少（血小板数が 30～40×10^9/L）を認めた 1 例[46]について報告があった。肺移植では、アメリカの後方視的試験[63]で、16 例中 8 例で血小板数減少（100×10^9/L 未満）を認め、日本の後方視的試験[65]では、8 例中 1 例に Grade 3 の白血球数減少及び好中球数減少を認め、ドイツの小児を対象とした後方視的試験[64]で、IVIG を含む治療を実施した 27 例中 8 例（30%）で IVIG 補充療法を必要とする低ガンマグロブリン血症を認めたことが報告されている。

2.5.5.7.2　免疫グロブリン

2.5.5.7.2.1　ABMR の抑制

DSA 陽性及び抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした実施した IDEC-C2B8-T2 試験で、SAS の 24 例における免疫グロブリン（IgG、IgA 及び IgM）の推移について確認し、IgG、IgA 及び IgM のいずれにおいても、移植 14 日前及び移植 7 日前から移植 1 日前にかけて低下する傾向にあり、移植 4 週後から上昇し、移植 12 週後からプラトーになる傾向であった（表 2.7.4.3.2-1 参照）。参照

また、SAS の 24 例における免疫グロブリン（CMV IgG、麻疹ウイルス IgG、風疹ウイルス IgG、ムンプスウイルス IgG、EBV IgG、単純ヘルペスウイルス IgG 及び水痘・帯状疱疹ウイルス IgG）の推移について、いずれも特異的な傾向は認められなかった（表 2.7.4.3.2-2 参照）。

なお、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制における使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告での免疫グロブリンの評価について、国内で実施された特定臨床研究[25]において、肝移植の 4 例中 1 例で免疫グロブリン減少を認めている。

2.5.5.7.2.2　ABMR 治療

腎移植後に ABMR を発現した患者を対象に実施した IDEC-C2B8-T3 試験では免疫グロブリンを測定していない。

なお、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR 治療における使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告での免疫グロブリンの評価について、国内使用実態調査において、肝移植[21]の 1 例で免疫グロブリン減少（1 例）を認めた。肺移植[23]では、14 例（成人 13 例、小児 1 例）中、免疫グロブリン減少を 3 例（21%）で認めた。

また、文献の報告では、ドイツの肺移植後早期に DSA を認めた小児に対して ABMR の先行治療を実施した後方視的試験[64]において、DSA 陽性群の 8 例（30%）と DSA 陰性群の 7 例（21%）で IVIG 補充療法を必要とする低ガンマグロブリン血症を認めた（p=0.41）ことが報告されている。

2.5.5.8　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.8.1　ABMR の抑制

DSA 陽性及び抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした実施した IDEC-C2B8-T2 試験で、Infusion reaction としての高血圧が 2 例で 2 件（Grade 2 又は Grade 3）、Grade 1 の低血圧が 1 例で 1 件認められた。Grade 3 の高血圧のみ投薬治療が実施されたが、いずれも回復した。その他、臨床的に特に意義のあると考えられる事象は認められなかった。

なお、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制における使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告では、国内使用実態調査において、肝移植[19)]の 47 例（成人 45 例、小児 2 例）中 2 例で高血圧（血圧上昇）（いずれも Grade 2）を認め、国内で実施された特定臨床研究[25)]において、膵移植では、4 例中 2 例で高血圧（血圧上昇）（いずれも Grade 2）を認めことが報告されている（表 2.7.4.2.1.1-7 参照）。

文献報告では、肝移植の CDCXM 陽性 11 例のうち抗ヒトグロブリン反応増強法により高抗体価（>1:16）であった 5 例と低抗体価で高 MELD スコア（36）の 1 例に関する韓国からの報告において、1 例で血漿交換中の一過性の低血圧が発現したことが報告されている[29)]。

2.5.5.8.2　ABMR 治療

腎移植後に ABMR を発現した患者を対象に実施した IDEC-C2B8-T3 試験では、本薬を 2 回投与した 1 例において、本薬 2 回目投与中に infusion reaction として Grade 1 の血圧低下を認めたが、規定投与速度で投与が行われ、投与が完了した。その他、臨床的に特に問題となる事象は認められなかった。

なお、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR 治療における使用実態調査、特定臨床研究及び文献報告では、国内使用実態調査において、肝移植[21)]の 13 例（成人 8 例、小児 5 例）中 1 例で、Grade 1 の infusion reaction として低血圧を認めたことが報告されている。

2.5.5.9　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.9.1　内因性要因

IDEC-C2B8-T2 試験は登録症例数が 25 例と少なかったため、安全性に及ぼす内因性要因については検討しなかった。また、IDEC-C2B8-T3 試験は登録症例数が 31 例と少なかったため、安全性に及ぼす内因性要因については検討しなかった。

2.5.5.9.2　外因性要因

新たな情報は得られていない。

本薬は静脈内投与製剤であり、気候、文化的要因又は生活様式的な要因による特別な制限の必要性は予想されないため、本薬の安全性に及ぼす外因性要因については検討しなかった。

2.5.5.9.3　薬物相互作用

新たな情報は得られていない。

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

2.5.5.9.4　妊娠及び授乳時の使用

新たな情報は得られていない。

本申請に関連し、妊娠及び授乳時の使用に関する検討は行わなかった。

なお、IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 において、妊婦及び授乳婦への投与は認められなかった。

2.5.5.9.5　過量投与

新たな情報は得られていない。

IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 において、あらかじめ設定された本薬投与量を超えて投与された症例はいない。

2.5.5.9.6　薬物乱用

新たな情報は得られていない。

抗体療法が薬物乱用の原因となることは考えにくく、薬物乱用は検討しなかった。

2.5.5.9.7　離脱症状及び反跳現象

新たな情報は得られていない。

抗体療法が依存症の原因となることは考えにくく、離脱症状及び反跳現象は検討しなかった。

2.5.5.9.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

新たな情報は得られていない。

IDEC-C2B8-T2 試験及び IDEC-C2B8-T3 試験において、本薬に関連して発現する神経系障害及び精神障害は発現割合が低く、軽度であり、有害事象等の発現傾向に変化はなかった。

2.5.5.9.9　市販後データ

本薬に関して早急に安全性確保措置を講じる必要はないと考えられた。

2.5.5.10　安全性のまとめ

2.5.5.10.1　ABMR の抑制

DSA 陽性及び抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象として実施した IDEC-C2B8-T2 試験において、本治験期間をとおして、本薬に関連する薬物有害反応が認められたが、これまでに認められている事象及び発現傾向と異なるものでなく、新たな安全性の懸念は認められなかった。また、腎移植時の処置及び脱感作、免疫抑制療法で使用される免疫抑制剤に起因すると考えられる有害事象が認められた。死亡例は認められず、有害事象（動脈瘤破裂）を

理由に治験を中止した 1 例においても、出血の原因が血漿交換であると考えられ、本薬との関連性は否定されている。本薬の投与中止に至った有害事象として、Grade 3 の肝障害が 1 例で認められ、当該被験者では 2 回目の本薬の投与を中止したが、腎移植は予定どおり実施され治験も完了した。IDEC-C2B8-T2 試験で確認された薬物有害反応について、これまでに得られている事象の種類や発現傾向に変化はなかった。DSA 陽性・抗 HLA 抗体陽性生体腎移植患者に対して移植 14 日前及び 1 日前に IDEC-C2B8 を 375 mg/m^2/回投与する脱感作を実施することにより腎移植が実施でき、死亡例を認めることなく治験が完了でき、また、これまでに得られている本薬投与時の有害事象及び／又は副作用の種類や発現傾向に変化はないことから、本薬を含む本治験の処置の忍容性が認められた。

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制に関する国内使用実態調査の結果、特定臨床研究及び国内外の公表文献で認められた有害事象について、これまでに本薬で認められている事象であり、また、臓器移植に関連する合併症及び拒絶反応に関連する事象が認められ、死亡例は主に臓器移植に関連する合併症及び拒絶反応によるものと考えられた。

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制において、本薬を含む脱感作の忍容性が認められていると考える。

2.5.5.10.2　ABMR 治療

腎移植後に ABMR を発現した患者を対象に実施した IDEC-C2B8-T3 試験において認められた有害事象及び薬物有害反応は、本薬でこれまでに認められている事象の種類及び発現傾向と異なるものではなかった。なお、重篤な有害事象として報告された透析関連合併症（透析性脊椎症の悪化）は未知の事象であったが、透析時の合併症としての脊椎症の悪化であり本薬との関連が否定されている。感染症では Grade 3 の膀胱炎を認めたが、その他の事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、infusion reaction は全て Grade 1 又は Grade 2 の事象であった。腎移植後に ABMR を発現した患者に対し、ステロイドパルス療法及び血漿交換を併用し、本薬 375 mg/m^2/回を 1 回投与し（day 1）、B 細胞数や抗体価の推移より、必要に応じて 1 回目投与から 1 週間後（day 8）に追加で 1 回投与する治療の忍容性が認められた。

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の治療に関する国内使用実態調査の結果、特定臨床研究及び国内外の公表文献で認められた有害事象について、本薬でこれまでに認められている事象のほか、ABMR 治療で使用される他の薬剤や治療に関連する事象、臓器移植に関連する合併症及び拒絶反応に関連する事象が認められている。死亡例の報告では、ABMR の進行や臓器移植の合併症によるものが多く認められている。特に肺移植では、実臨床において、感染症、移植肺機能不全（急性期）、急性拒絶反応、CLAD、BOS、RAS による死亡が多いとの国内報告 [88]があり、国内使用実態調査、特定臨床研究及び国内外の文献報告と同様の傾向であると考える。

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の治療において、本薬を含む ABMR 治療の忍容性が認められていると考えるが、ABMR が発現した場合、ABMR の進行を抑制し移植臓器の機能維持及び生着の維持を目的に治療が行われ、その治療は、炎症の抑制や障害の回復と共に免疫抑制が主体となることから感染症発現の管理も必要となるため、個々の患者毎に、十分な注意をもって適切な処置が行われる必要がある。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

2.5.6.1.1.1　ABMR の抑制

臓器移植は、対象臓器が機能不全となり、内科的又は外科的治療が困難なため臓器の置換によって機能回復（再生）が期待できる場合に実施され、救命や患者の QOL 改善のための優れた治療手段であるが、日本国内では、脳死下又は心停止下における臓器提供が限定的であることから、生体ドナーからの臓器提供が可能となる腎移植や肝移植では、生体移植の割合が約 80～90%と高く [1)]、レシピエント選択基準又はドナー適応基準により移植患者と臓器提供者の関係性が限定され、血液型又は HLA の適合性が異なる場合が多くなる。脳死下又は心停止下における臓器提供の場合、レシピエントとドナーの血液型又は HLA の適合性を確認し移植が実施されるが、生体移植の場合にはレシピエントとドナーの ABO 血液型不適合又は HLA のミスマッチが多い移植となる場合もあり、本来であれば禁忌となる高リスクの移植ではあるが、脳死下又は心停止下における臓器提供が限定的である日本においては、移植前に拒絶反応発現や移植臓器の廃絶リスクを軽減する脱感作を実施して、移植が実施される。また、抗 HLA 抗体に関連する臓器移植時のレシピエント選択基準又はドナー適応基準について、現状では、リンパ球交差試験（全リンパ球又は T リンパ球）が陰性、または選択基準にしないことが示されており、抗 HLA 抗体シングル同定検査（LABScreen Single antigen 等の検査）による DSA の同定及び確認は定められていないため、いずれの臓器においても、拒絶反応の発現リスクが高いと考えられる DSA 陽性の移植となる可能性がある。

ABMR は、一旦発現すると治療が困難となり、移植臓器の廃絶に至る場合もある。そのため、レシピエントとドナーの血液型が異なり、抗原-抗体反応の発現リスクが高い ABO 血液型不適合の組み合わせになる場合、又は、レシピエントとドナーの HLA ミスマッチがあり、レシピエントが抗 HLA 抗体や DSA を有する場合は、臓器移植前にレシピエント体内に存在する抗体を除去し、臓器移植後の新たな抗体産生（*de novo* 抗体）を抑制するための治療が必要となる。

2.5.6.1.1.2　ABMR 治療

臓器移植は、対象臓器が機能不全となり、内科的又は外科的治療が困難なため臓器の置換によって機能回復（再生）が期待できる場合に実施され、救命や患者の QOL 改善のための優れた治療手段であるが、日本国内では、脳死下又は心停止下における臓器提供が限定的であることから、生体ドナーからの臓器提供が可能となる腎移植や肝移植では、生体移植の割合が約 80～90%と高く [1)]、レシピエント選択基準又はドナー適応基準により移植患者と臓器提供者の関係性が限定され、血液型又は HLA の適合性が異なる場合が多くなる。脳死下又は心停止下における臓器提供の場合、レシピエントとドナーの血液型又は HLA の適合性を確認し移植が実施されるが、生体移植の場合にはレシピエントとドナーの ABO 血液型不適合又は HLA のミスマッチが多い移植となる場合もあり、本来であれば禁忌となる高リスクの移植ではあるが、脳死下又は心停止下における臓器提供が限定的である日本においては、移植前に拒絶反応発現や移植臓器の廃絶リスクを軽減する脱感作を実施して、移植が実施される。また、抗 HLA 抗体に関連する臓器移植時のレシピエント選択基準又はドナー適応基準について、現状では、リンパ球交差試験（全リンパ球又は T リンパ球）が陰性、または選択基準にしないことが示されており、抗 HLA 抗体シングル同定検査（LABScreen Single

antigen 等の検査）による DSA の同定及び確認は定められていないため、いずれの臓器においても拒絶反応の発現リスクが高いと考えられる DSA 陽性の移植が実施される可能性がある。拒絶反応の発現を抑制又はリスクを軽減するため、移植前の脱感作を実施し、移植後に適切な免疫抑制療法を実施し、レシピエントの管理が行われるが、拒絶反応の発現を完全に抑制することは困難であり、拒絶反応が発現した場合には、適切な治療を行う必要がある。

拒絶反応は、TCMR と ABMR の 2 種類があり、TCMR では、CTL がドナーの標的細胞に直接接触して融解することで臓器障害を引き起こすため[2)]、TCMR を抑制するには、T 細胞の活性化・増殖を抑制することが重要となり、T 細胞に対する免疫抑制剤の投与により TCMR の抑制及び治療が可能となっている。

一方で、ABMR は、一旦発現すると治療が困難となる可能性が高く、移植臓器の廃絶に至る場合もある。ABMR は、移植臓器の血管内皮細胞に抗体が吸着し、補体の活性化、内皮細胞の生存・増殖・防御シグナルへの直接作用、又は白血球の Fcγ 受容体を介した炎症誘導により内皮細胞を傷害することをきっかけに血栓形成、出血又は壊死を引き起こす[89) 90)]。ABMR が発現した場合は、移植臓器障害に対する治療とともに、原因抗体を除去し抗体産生抑制のための治療が行われる。

2.5.6.1.2　現行の治療

2.5.6.1.2.1　ABMR の抑制

ABMR の発現の抑制のため、臓器移植前に脱感作が実施される。移植後の ABMR を抑制するため、脱感作により既存抗体を除去し抗体価を低下させ、既存抗体による移植直後の ABMR 発現の抑制、また、移植時点おける患者の免疫応答性を低下させ、移植後の抗原-抗体反応による新たな抗体産生（*de novo* 抗体）を抑制し、ABMR 発現を抑制することが目的となる。

移植前の脱感作では、免疫抑制剤の作用機序、治療の目的を考慮して、複数の薬剤の投与及び治療が併用される。T 細胞活性化抑制やサイトカイン産生抑制により免疫抑制作用を示すカルシニューリン阻害剤（タクロリムス、シクロスポリン）、リンパ球全般の抑制を示すCCs（副腎皮質ホルモン剤）及びリンパ球増殖を抑制する代謝拮抗薬（MMF）が基本的な薬剤に位置づけられ、抗体価を考慮し、抗体除去を目的とした血漿交換が実施され、移植時に T 細胞の活性化及び増殖抑制を目的に抗 CD25 モノクローナル抗体（BXM）が投与される。なお、アザチオプリンやミゾリビンは個々の患者の状態を考慮し使用される場合がある。

ABO 血液型不適合移植や抗 HLA 抗体（DSA）陽性患者における移植は、適切な追加処置を行わない場合には ABMR が発現する高リスクの移植であり、本薬やポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンの投与が必須となる。ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンは、抗 HLA 抗体（DSA）陽性患者における腎移植（腎以外は適応外使用）において、胎児性 Fc 受容体（FcRn）を介した抗ドナー抗体の異化代謝比率の増加や Fcγ 受容体 IIB を介した抗体産生の抑制を目的に投与され、抗 HLA 抗体（DSA）陽性患者における移植では、本薬とポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（以下、IVIG）が併用される場合も多い。また、本薬や IVIG による治療で抗体価が十分に低下しない場合には、プロテアソーム阻害剤の使用も考慮される。

本薬は、CD20 陽性の B 細胞を傷害し、末梢血中の成熟 B 細胞を低下又は枯渇させ、B 細胞が抗体産生細胞へ分化することを抑制し、抗体産生を抑制することを目的に投与される唯一の薬剤であり、脱感作においては必要不可欠な薬剤である。

2.5.6.1.2.2　ABMR 治療

臓器移植時に発現した ABMR に対して、初期の拒絶反応治療においては、ステロイドパルス療法や血漿交換、免疫抑制療法として投与されている薬剤（CCs、MMF、又はカルシニューリン阻害剤）の増量が行われる。ABMR に対し、ステロイドパルス療法単独では効果が不十分な場合も多く、血漿交換は血液中に存在する拒絶反応の原因となる抗体を直接的に除去するが、ABMR の原因となる抗体産生を直接的に抑制するものではない。

また、CCs は、主に T 細胞及びマクロファージに対する抑制と抗炎症作用を有するが、B 細胞数の低下や免疫グロブリン産生量には長期投与が必要であり、代謝拮抗薬で T 細胞及び B 細胞の抑制効果が認められる MMF は経口剤であり、プリン代謝系の DNA 抑制により、T 細胞及び B 細胞における核酸合成を抑制し増殖抑制を示すが、ABMR 発現時においては、迅速に B 細胞の抑制や抗体産生の抑制効果が得られる薬剤が必要とされる。

本薬は、CD20 陽性 B 細胞を直接傷害し、投与直後には急速に末梢血 B 細胞数の低下を示し、新たな抗体産生細胞への分化を抑制し抗体産生を抑制することから、ステロイドパルス療法や血漿交換、並びにその他の薬剤と併用して使用されることで、ABMR に対する治療効果が期待できる。

また、ABMR 発現時の抗体価が高い又は抗体価の低下が得られない状況も認められ、ABMR からの回復が得られない高リスクの患者もおり、特に抗 HLA 抗体の DSA 陽性の ABMR に対しては、既承認の薬剤や治療法では十分な治療効果が得られないことから、薬剤の作用機序に基づいた臨床への応用（適応外使用）が検討されており、その中で本薬の使用が検討され、IVIG、プロテアソーム阻害剤又は抗 C5 抗体製剤との併用も検討されている。

IVIG とプロテアソーム阻害剤は、いずれも抗体産生を抑制する薬剤として使用されており、また、抗 C5 抗体製剤は、終末補体複合体の生成を抑制し、組織障害を阻害することを目的に使用されるが、本薬の作用機序である成熟 B 細胞の傷害による抗体産生細胞への分化抑制による抗体産生抑制を示す作用機序と異なり、投与目的が異なる。

現状では、本薬及び IVIG を併用することで、成熟 B 細胞から抗体産生細胞への分化から抗体産生を抑制し、ステロイドパルス療法による障害の治療、血漿交換による抗体除去を組み合わせた ABMR が行われており、本薬や IVIG による治療で抗体価が十分に低下しない場合には、プロテアソーム阻害剤の使用が考慮され、また、組織障害が強い場合には、抗 C5 抗体製剤の使用が考慮される ABMR 治療方針が一般的になりつつある。

本薬は、ABMR 治療において、直接 B 細胞を傷害し新たな抗体産生細胞への分化を抑制し抗体産生を抑制する唯一の薬剤であり、ABMR 治療においては必要不可欠な薬剤である。

2.5.6.2　ベネフィット

2.5.6.2.1　ABMR の抑制

DSA 陽性及び抗 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本薬の有用性を確認した IDEC-C2B8-T2 試験では、主要評価項目である既報の腎生着率を更新して得られた移植 24 週後（day 168）時点の腎生着率において本薬の有効性が認められた。また、選択基準を満たさない又は除外基準に該当、又は重篤な有害事象又は併存疾患の増悪等により治験継続が困難であると判断され、腎移植前に治験が中止された 2 例を除き、全例で腎移植が実施された。移植した腎臓の廃絶や患者の死亡を認めず、FAS を対象とした腎移植日から起算して移植 24 週後（day 168）時点の ABMR の無発現率は、国内の後方視的試験において報告された成績[85) 86)]に劣るものではなく、また、抗 HLA 抗体及び DSA の低下を認めたことから、本薬の作用機序に基づく目的とする効果が得られ、腎移植時の脱感作における有効性が確認された。

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植については、DSA 陽性及び／又は抗 HLA 抗体陽性例に対する本薬を含む脱感作に関する国内使用実態調査、国内で実施された特定臨床研究及び国内外の文献報告より、本薬による脱感作を実施することで、脱感作後に DSA 陽性及び／又は抗 HLA 抗体の低下を認め、移植が可能になり、術後の経過において移植した臓器の機能が維持され、生着を認め、患者の生存も認められる報告から、本薬の有効性が確認された。

また、日本移植学会　臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会　臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版[91]では、移植前抗体陽性の脱感作において本薬（リツキシマブ）の使用が推奨されており（表 2.5.6.2.1-1）、海外のガイドラインにおいて、腎移植の脱感作[92)93)]、心移植の脱感作[94)95)96)97)]、肺移植の脱感作[98)]に対して本薬の使用が推奨されている。

脱感作に関する臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインの表記について、表 2.5.6.2.1-2 に示す。

表 2.5.6.2.1-1　国内ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨

移植前抗体陽性（脱感作）	
臓器	CQ4-4　どのような脱感作療法があるのか
臓器共通	血漿交換、リツキシマブ、IVIG を単独または併用で脱感作療法が施行されている。推奨グレード B 他に ATG やボルテゾミブ、エクリズマブなどの報告があるが、推奨される特定の脱感作療法は確立していない。
腎	血漿交換、リツキシマブ、IVIG を単独または組み合わせた脱感作療法が施行されている。推奨グレード A
肝	特定の脱感作療法を推奨するエビデンスはなく明確なコンセンサスはない。推奨グレード C1
膵	PE、IVIG、リツキシマブ、アレムツズマブ、ATG、proteasome inhibitor（ボルテゾミブ）や complement C5 inhibitor（エクリズマブ）などが挙げられる。推奨グレード C1
心	IVIG、PE、さらにリツキシマブやボルテゾミブが挙げられる。推奨グレード C1
肺	肺移植前 DSA 陽性症例に対して、何らかの脱感作療法を検討することを推奨するが、特定の脱感作療法を推奨するエビデンスは存在しない。推奨グレード C1
小腸	リツキシマブ、MMF、IVIG、PE などの報告がある。複数を併用することがあるが、報告数が少なく、どの薬剤が優れているか、どの併用が優れているかについては不明である。推奨グレード C1

略語：ATG, 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン; CQ, 臨床疑問; DSA, 抗ドナー特異的抗体; IVIG, 静注免疫グロブリン; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル.

表 2.5.6.2.1-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
腎臓	● Guideline No. 1: British Transplantation Society. Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation Third Edition. The United Kingdom. 2016. Available from URL: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/02_BTS_Antibody_Guidelines-1.pdf [cited March 14, 2023] [92)] Page: 14(page:38) **2 EXECUTIVE SUMMARY OF RECOMMENDATIONS** **Conditioning Treatment before Transplantation (5 CONDITIONING TREATMENT BEFORE TRANSPLANTATION, Statements of Recommendation)** ***We recommend that*:** •Extracorporeal therapies must be used to remove HLA or ABO antibodies so that they are at levels at the time of implantation where the risks of AMR and graft loss are reduced. A reduced risk transplant may be considered where HLA antibody levels give a negative cytotoxic crossmatch or microbead measurement of MFI <5000, but this level may be flexible depending on an overall risk assessment. In ABOi, a haemagglutination titre of <1/8 is considered to be acceptable. (1C) • In HLAi, the usual drug therapy before the transplant and at induction should be indicated in the unit's guidelines. Tacrolimus and mycophenolate may be started before the transplant. Combinations of IVIg and **rituximab** may also be used. (1C) Page: 40 **5 CONDITIONING TREATMENT BEFORE TRANSPLANTATION** **5.3 Pre-transplant Drug Therapy** There is no good evidence that any particular drug therapy given alongside extracorporeal antibody removal will effectively suppress donor specific antibody production. There is randomised trial evidence that IVIg reduces sensitisation levels, though the trial showed only a transient fall in sensitisation and it is not clear whether the increased transplant rate in the treated group was purely due to IVIg (2). **Rituximab** may have some benefit in HLAi, though there is no high quality trial evidence to support its use (17). Data on other agents, such as mycophenolate or proteasome inhibitor (18,19), do not indicate clearly whether there is	臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版 臓器移植 CQ4-4　どのような脱感作療法があるのか [91)] ［臓器共通］ PE、リツキシマブ、IVIG を単独または併用で脱感作療法が施行されている。（推奨グレード B） 他に rATG やボルテゾミブ、エクリズマブなどの報告があるが、推奨される特定の脱感作療法は確立していない。 [腎] PE、リツキシマブ、IVIG を単独または組み合わせた脱感作療法が施行されている。（推奨グレード A） 解説 [腎] IVIG の脱感作効果は 2004 年に報告されたランダム化プラセボ対照試験（NIH IG02 Trial）によって報告された。PRA が 50%以上の患者に対して IVIG 2 g/kg/月を 4 ヵ月間投与した群は、プラセボ群と比較して PRA を著明に低下させ腎移植可能となる割合が高かった [1)]。国内においても高用量 IVIG の有効性は報告されている [2)]。脱感作療法として使用する場合には高用量 IVIG 以外 [3)] にも、PE 併用低用量 IVIG（100 mg/kg）[4)] の 2 つのプロトコールが用いられている。IVIG と PE は現在においても脱感作療法の基軸を成しており、2 つのプロトコールにさまざまな新規薬剤を加えた脱感作療法の有効性が報告されている。IVIG とリツキシマブによる脱感作療法の有用性は知られており [5、6)]、近年ではランダム化プラセボ対照試験によって DSA のリバウンドを防ぎ AMR の発生を低下させることが報告された [7)]。また低用量 IVIG ＋ PE ＋リツキシマブによる脱感作療法は、高用量 IVIG 単回投与よりも T-cell CDC クロスマッチ陽性患者に対して有効であったという報告もある。ボルテゾミブと IVIG や PE、リツキシマブとの併用による脱感作療法の有効性を示す報告もなされている [8、9)]。 文献（下線部：海外ガイドラインの引用と共通の文献） 1) Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease:

表 2.5.6.2.1-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
腎臓 (続き)	significant benefit. Preliminary results from a randomised trial using an interleukin-6 receptor specific humanised monoclonal antibody have been reported, but further studies are required before recommendations can be made (4). References 2 Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al. 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. J Am Soc Nephrol. 2004; 15: 3256-62. [109)] 4 Vo AA, Choi J, Kim I, et al. A phase I/II trial of the interleukin-6 receptor specific humanized monoclonal (Tocilizumab) + intravenous immunoglobulin in difficult to desensitize patients. Transplantation 2015; 99: 2356-2363. [118)] 17 Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for desensitization in renal transplantation. Transplantation 2014; 98: 794-805. [119)] 18 Aubert O, Suberbielle C, Gauthe R, Francois H, Obada EN, Durrbach A. Effect of a proteasome inhibitor plus steroids on HLA antibodies in sensitised patients awaiting a renal transplant. Transplantation 2014; 97: 946-52. [120)] 19 Woodle ES, Shields AR, Ejaz NS, et al. Prospective iterative trial of proteasome inhibitor based desensitisation. Am J Transplant 2015; 15: 101-18. [117)] Page: 45 **6. INITIAL THERAPY AND MONITORING IN THE EARLY POST-TRANSPLANT PHASE** **6.2 Choice of Immunosuppression in HLAi** Agents that may reduce the rates of antibody production post-transplant include **rituximab** (9), and bortezomib (10). Evidence for their efficacy remains anecdotal and their use is not recommended in lower risk transplants. References 9 Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for desensitization in renal transplantation. Transplantation 2014; 98: 794-805. [119)]	report of the NIH IG02 trial. J Am Soc Nephrol. 2004; 15: 3256-62. （II） [109)] 2）Kakuta Y, Satoh S, Watarai Y, et al. Successful Desensitization of T cell Flow Cytometry Crossmatch Positive Renal Transplant Recipients Using Plasmapheresis and Super High-Dose Intravenous Immunoglobulin. Transplant Direct. 2017; 4: e336. （III） [110)] 3）Glotz D, Antoine C, Julia P, et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins（IVIg）. Am J Transplant. 2002; 2: 758-60. （IV） [111)] 4）Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. N Engl J Med. 2011; 365: 318-26. （III） [112)] 5）Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. N Engl J Med. 2008; 359: 242-51. （IV） [113)] 6）Okada D, Okumi M, Kakuta Y, et al. Outcome of the risk-stratified desensitization protocol in donor-specific antibody-positive living kidney transplant recipients: a retrospective study. Transpl Int. 2018; 31: 1008-17. （III） [114)] 7）Vo AA, Choi J, Cisneros K, et al. Benefits of rituximab combined with intravenous immunoglobulin for desensitization in kidney transplant recipients. Transplantation. 2014; 98: 312-9.（II） [115)] 8）Jeong JC, Jambaldorj E, Kwon HY, et al. Desensitization Using Bortezomib and High-dose Immunoglobulin Increases Rate of Deceased Donor Kidney Transplantation. Medicine（Baltimore）. 2016; 95: e2635. （III） [116)] 9）Woodle ES, Shields AR, Ejaz NS, et al. Prospective iterative trial of proteasome inhibitor-based desensitization. Am J Transplant. 2015; 15: 101-18. （IV） [117)]

表 2.5.6.2.1-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨（続き）

<table>
<tr><th>臓器</th><th>海外ガイドライン　記載内容</th><th>国内ガイドライン　記載内容</th></tr>
<tr><td>腎臓
(続き)</td><td>10 Woodle ES, Shields AR, Ejaz NS, et al. Prospective iterative trial of proteasome inhibitor based desensitization. Am J Transplant 2015; 15: 101-18. [117)]

Page: 53
7.6 Rituximab
Biological agents targeting B-cells, plasma cells and their derivatives have been increasingly used as adjuvant therapy in both desensitisation and AMR treatment protocols over the past decade (8,19).

Rituximab is a B-cell depleting monoclonal antibody directed against the cell surface molecule CD20. Following administration, rituximab depletes both immature and mature B-cells, but not plasma cells or memory B cells. Preliminary case reports and series suggested a benefit of the addition of rituximab to the standard treatment protocols of acute AMR (32,47). Rituximab is now the commonest add-on agent used in the treatment of acute severe AMR (15,19). However, two notable studies have emerged which cast considerable doubt over the putative benefit of rituximab for the treatment of acute AMR. The first is a retrospective case-control observation comparing the use of bortezomib with rituximab as an add-on immunosuppressive agent in patients with acute AMR receiving plasmapheresis and IVIg. In this study, there was a trend toward superior allograft survival and improved allograft function in the patients receiving bortezomib (48). The second study is a randomised controlled trial, Ritux ERAH (NCT01066689), which has published one year outcomes in abstract form (49). This double blinded randomised controlled trial analysed the effectiveness of rituximab versus placebo in patients with acute AMR receiving plasmapheresis, IVIg and corticosteroids. At one year, there was no benefit of adjuvant rituximab in terms of allograft survival or improvement in function (21,49). The longer term outcomes have yet to be reported.

Table 7.1 Summary of studies into the use of agents to treat acute AMR
<table>
<tr><th>Mechanism of action</th><th>Agent (predominant mechanism)</th><th>References</th></tr>
<tr><td>Reduce DSA production</td><td>Rituximab (anti-B cell)</td><td>32, 47, 48, 49*</td></tr>
</table>
*Randomised controlled trials</td><td></td></tr>
</table>

表 2.5.6.2.1-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
腎臓 (続き)	References 8 Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. CJASN 2011; 6: 922-36. [121)] 15 Burton SA, Amir N, Asbury A, Lange A, Hardinger KL. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. Clin Transplant 2015; 29: 118-23.[122)] 19 Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients - a systematic review. Transplantation 2012; 94: 775-83. [123)] 21 Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group. Mycophenolate mofetil for the treatment of a first acute renal allograft rejection: three year follow-up. The mycophenolate mofetil acute renal rejection study group. Transplantation 2001; 71: 1091-7. [124)] 32 Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody mediated rejection. Am J Transplant 2009; 9: 1099-107. [125)] 47 Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. Clin Transplant 2009; 23: 63-73. [126)] 48 Waiser J, Budde K, Schutz M, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 1246-51. [127)] 49 Sautenet BG, Buchler M, Morelon E, et al. One year results of the effects of rituximab on acute humoral rejection in renal transplantation: RITUX ERAH, a multicenter randomized placebo controlled trial [abstract]. Am J Transplant 2013; 13 (suppl 5). [128)] ● Guideline No. 2: The Renal Association, the National Institute for Health and Care Excellence and the British Transplantation Society. Post-Operative Care in the Kidney Transplant Recipient. The United Kingdom. 2022. Available from URL: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2017/06/FINAL_PostOperative_Care_Guideline.pdf [cited March 14, 2023] [93)] Page: 27 **Guideline 3.2 - KTR: Induction Immunosuppression** Rational	

表 2.5.6.2.1-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
腎臓 (続き)	There is limited evidence to suggest that the clinical profile of alemtuzumab differs from that of other T cell depleting antibodies, with a lower incidence of post transplant lymphoproliferative disease (PTLD)[28]. Preliminary evidence suggests that that B lymphocyte depleting antibodies, such as anti-CD20, (rituximab) are not suitable as routine induction agents[29,30]. References 28. Kirk AD, Cherikh WS, Ring M, et al. Dissociation of depletional induction and posttransplant lymphoproliferative disease in kidney recipients treated with alemtuzumab. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2007; 7: 2619-25.[129)] 29. Clatworthy MR, Watson CJ, Plotnek G, et al. B-cell-depleting induction therapy and acute cellular rejection. The New England journal of medicine 2009; 360: 2683-5.[130)] 30. Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab as induction therapy in renal transplantation. Transplantation reviews 2015; 29: 103-8.[131)]	
心臓	● Guideline No. 1: Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010; 29(8): 914-956.[94)] Page: 921 Recommendations for the Risk-Assessment and Prophylaxis Strategies for Allosensitized Heart Transplant Candidates[80,85]: (See Table 3) *Class IIb:* 2. Choices to consider as desensitization therapies include IV immunoglobulin (Ig) infusion, plasmapheresis, either alone or combined, rituximab, and in very selected cases, splenectomy. Level of Evidence: C.	臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版 CQ4-4　どのような脱感作療法があるのか[91)] ［臓器共通］ PE、リツキシマブ、IVIG を単独または併用で脱感作療法が施行されている。（推奨グレード B） 他に rATG やボルテゾミブ、エクリズマブなどの報告があるが、推奨される特定の脱感作療法は確立していない。 [心] IVIG、PE、さらにリツキシマブやボルテゾミブが挙げられる。（推奨グレード C1） 解説 [心] まだ統一された脱感作療法は確立されておらず、個々の症例に応じた治療法を選択すべきである。特に、心臓移植待機患者の多くは補助人工心臓を装着しており、易感染性のため、患者の状態に応じて治療法を選択するとともに、% PRA の低下や HLA 抗体の消失の

表 2.5.6.2.1-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨（続き）

<table>
<tr><th>臓器</th><th>海外ガイドライン　記載内容</th><th>国内ガイドライン　記載内容</th></tr>
<tr><td>心臓
(続き)</td><td>Table 3 Examples of Desensitization Therapies
<table><tr><th>Therapy</th><th>Dose</th><th>Frequency</th></tr><tr><td><u>Rituximab</u></td><td>1g IV
(C, E) 375mg/m^2
(G) 500mg</td><td>(A) Weekly x 4
(C) x 2 doses
(E) Weekly x 4
(G) Every 2 weeks</td></tr></table>(A) UCLA; (C) University of Maryland; (E) University of Wisconsin; (G) University of Berlin.

Page: 922
Recommendations for Monitoring of Allosensitization Status of Heart Transplant Candidates and Recipients[78,80,85]:
(Table 4)
Class IIb:
6. Lymphocyte sub-populations should be measured before and after the use of <u>rituximab</u>.
Level of Evidence: C.

References
78 Betkowski AS, Graff R, Chen JJ, Hauptman PJ. Panel-reactive antibody screening practices prior to heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 644-50. [141]
80 Kobashigawa J, Mehra M, West L, et al. Report from a consensus conference on the sensitized patient awaiting heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2009; 28: 213-25. [142]
85 Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. Am J Transplant 2004; 4: 1033-41. [143]

● Guideline No. 2:
Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, et al. The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document. J Heart Lung Transplant. 2018; 37(5): 537-547. [95]

Page 543
Desensitization strategies
Table 2 Treatment Options for Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation
Immunosuppressive agents[75]:
• Corticosteroids
• <u>Rituximab (anti-CD20), depletes B-cells[76]</u>
• Bortezomib (proteasome inhibitor), depletes plasmacells[77]
• Alemtuzumab (anti-CD52), partly depletes T- and B-cells</td><td>程度をみながら、強化することが望ましい[1-3]。脱感作療法には、①抗体の不活化（高用量 IVIG[4]）、②抗体の除去（PE）、③抗体産生抑制（リツキシマブ[5]、ボルテゾミブ[6、7]）が挙げられる。以前は、シクロフォスファミドが用いられていた[8]が、リツキシマブの登場以来、あまり使用されなくなった[7]。
心臓移植待機患者が易感染性であることを考慮すると、まず IVIG を試みる[1-3、7]。免疫グロブリンで% PRA が低下しない場合で、感染症のリスクが少ない場合には、リツキシマブを投与する。それでも効果がない場合に、ボルテゾミブ± PE を行う施設もある 7)。PE は抗体除去に有効である[7、9-11]が、侵襲が大きく、感染症などの合併症を誘発する危険性に注意が必要である。適合するドナーが出現して、CDC 陰性でも、virtual クロスマッチまたはドナーリンパ球を用いた FCXM で高力価陽性の場合には、有効とされている。しかし、C1q 結合能がない場合には、液性拒絶は発生しないという報告もある[12]。

文献（下線部：海外ガイドラインの引用と共通の文献）
1) Kobashigawa JA, Sabad A, Drinkwater D, et al. Pretransplant panel reactive-antibody screens. Are they truly a marker for poor outcome after cardiac transplantation? Circulation. 1996; 94(9 Suppl): II294-7. (IV) [132]
2) Nwakanma LU, Williams JA, Weiss ES, et al. Influence of pretransplant panel-reactive antibody on outcomes in 8,160 heart transplant recipients in recent era. Ann Thorac Surg. 2007; 84: 1556-62; discussion 1562-3. (III) [133]
3) <u>Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015; 131: 1608-39. (I)</u> [107]
4) John R, Lietz K, Burke E, et al. Intravenous immunoglobulin reduces anti-HLA alloreactivity and shortens waiting time to cardiac transplantation in highly sensitized left ventricular assist device recipients. Circulation. 1999; 100: II229-35. (IV) [134]
5) <u>Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. N Engl J Med. 2008; 359: 242-51. (IV)</u> [113]</td></tr>
</table>

表 2.5.6.2.1-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	• Eculizumab (C5 inhibitor) blocks antibody-mediated complement activation • Anti-thymocyte globulin (depletes thymic cells: T-cells and T-precursor cells, and partly B-cells) • Cyclophosphamide (cytostatic, rarely used) Page 544 **Consensus statements for the management of antibodies in transplantation** • First-line therapies for desensitizing patients include IVIg, plasmapheresis, immunoadsorption, and rituximab. References 75. Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015; 131: 1608-39. [107)] 76. Kaczmarek I, Deutsch MA, Sadoni S, et al. Successful management of antibody-mediated cardiac allograft rejection with combined immunoadsorption andanti-CD20 monoclonal antibody treatment: case report and literature review. J Heart Lung Transplant. 2007; 26: 511-5. [45)] 77. Everly JJ, Walsh RC, Alloway RR, et al. Proteasome inhibition for antibody-mediated rejection. Curr Opin Organ Transplant. 2009; 14: 662-6. [144)] ● Guideline No. 3: Haddad H, Isaac D, Legare JF, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference update on cardiac transplantation 2008: Executive Summary. Can J Cardiol. 2009;25(4):197-205. [96)] Page: 199 RECIPIENT MANAGEMENT The highly sensitized patient More recently, **rituximab, a chimeric murine anti-CD20 antibody**, was shown to reduce antibodies against prospective donors in select potential renal and cardiac transplant recipients (35,36). Studies are ongoing to determine the efficacy of this therapy in reducing PRA in patients awaiting transplantation with elevated PRA. While no consensus exists, it appears that a regimen of IV Ig with	6) Patel J, Everly M, Chang D, et al. Reduction of alloantibodies via proteasome inhibition in cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2011; 30: 1320-6. (IV) [135)] 7) Kobashigawa JA, Patel JK, Kittleson MM, et al. The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation. Clin Transplant. 2011; 25: E61-7. (IV) [31)] 8) Itescu S, Burke E, Lietz K, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide is an effective and safe treatment for sensitized cardiac allograft recipients. Circulation. 2002; 105: 1214-9. (IV) [136)] 9) Pisani BA, Mullen GM, Malinowska K, et al. Plasmapheresis with intravenous immunoglobulin G is effective in patients with elevated panel reactive antibody prior to cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 1999; 18: 701-6. (IV) [137)] 10) Leech SH, Lopez-Cepero M, LeFor WM, Management of the sensitized cardiac recipient: the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. Clin Transplant. 2006; 20: 476-84. (IV) [138)] 11) Ratkovec RM, Hammond EH, O'Connell JB, et al. Outcome of cardiac transplant recipients with a positive donor specific crossmatch-preliminary results with plasmapheresis. Transplantation. 1992; 54: 651-5. (IV) [139)] 12) Sutherland SM, Chen G, Sequeira FA, et al. Complement-fixing donor-specific antibodies identified by a novel C1q assay are associated with allograft loss. Pediatr Transplant. 2012; 16: 12-7. (IV) [140)]

表 2.5.6.2.1-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	cyclophosphamide is superior to plasmapheresis for the reduction of allosensitization and shortens the waiting time to cardiac transplantation in sensitized patients. The use of **anti-CD20 therapy** is promising. References 35. Vieira CA, Agarwal A, Book BK, et al. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. Transplantation. 2004; 77: 542-8. [145)] 36. Balfour IC, Fiore A, Graff RJ, Knuntsen AP. Use of rituximab to decrease panel reactive antibodies. J Heart Lung Transplant. 2005; 24: 628-30. [28)] ● Guideline No. 4: Colvin MM, Cook JL, Chang PP, et al. Sensitization in Heart Transplantation: Emerging Knowledge: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019; 139(12): e553-e578. [97)] **Page e555** **Table 1 Clinical Pearls** Management Highly sensitized patients with cPRA >50%-80% are likely reasonable candidates for desensitization, especially if they have had multiple positive crossmatches. TPE is effective in reducing antibodies, although it is associated with rebound by week 1 and may not achieve maximal antibody reduction until week 4. IVIG results in early reduction in antibodies but reduction in efficacy by week 4. IVIG+rituximab may reduce wait time and may be more effective in preventing rebound that IVIG alone. The combination of IVIG, TPE, and rituximab effectively lowers antibody. Recipients who receive this protocol may have more rejection than untreated sensitized patients. Bortezomib results in rapid reduction in antibodies, but infection is common. **Page e562** **Managing the Positive Crossmatch/Transplanting Across a Positive Crossmatch** Induction therapy with interleukin (IL)-2 receptor antagonists or cytolytic agents, plasmapheresis with and without IVIG,	

表 2.5.6.2.1-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	photopheresis, cyclophosphamide, alemtuzumab, rituximab, and bortezomib have all been reported. **Page e565** **Rituximab** Rituximab is a genetically engineered, chimeric murine human monoclonal antibody against the B-cell marker CD20. CD20 phosphorylation is involved in regulation of B-cell development and differentiation and is found on (mature) memory B cells. The variable region of the antibody binds CD20, and the constant Fc region binds to Fcγ receptors expressed on natural killer cells, macrophages, and monocytes. B-cell destruction is achieved by complement-mediated and antibody mediated cytotoxicity. Apoptosis is induced by CD20 cross-linking, resulting in calcium influx and activation of caspases. Rituximab was first introduced for the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma but is also used for the treatment of posttransplantation lymphoproliferative disorder and other autoimmune diseases.[114] Given its effect on B cells and ability to decrease alloantibody levels, rituximab has been used for desensitization therapy and as treatment for AMR in solid-organ transplant recipients. However, it does not affect early (naïve) B cells or plasma cells that are CD20 negative. However, there are no randomized trials documenting its efficacy for these indications in heart transplant recipients, and the available data on its efficacy as desensitization therapy stem primarily from the renal transplantation literature.[97] Although the exact mechanism of action is unknown, rituximab is believed to deplete B lymphocytes through a combination of antibody-dependent cytotoxicity, complement-mediated cell lysis, and induction of apoptosis.[115] It is commonly administered at a dose of 375 mg/m^2 intravenously weekly for 1 to 4 weeks.[89,116] Circulating B lymphocytes are generally saturated at small doses (5-10 mg/m^2), but more is required in the lymph nodes, which may remain partially saturated at doses as high as 800 mg/m^2.[114] B-cell counts drop dramatically within the first week, but because rituximab does not affect the stem cell compartment, counts return to normal within 6 to 9 months.[117] The maximal response to rituximab in lymphoma studies is seen 3 to 4 months after treatment. The half-life of rituximab is proportional to the dose, and drug is detectable in serum 3 to 6 months after treatment.[118,119] The toxicity	

表 2.5.6.2.1-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	profile of rituximab is mild. Infusion related reactions, such as fever, chills, rash, nausea, myalgia, and headache, are common during the first infusion and occur in up to 70% of patients.[114,116,117] Reactions are milder and less frequent in subsequent infusions. Serious side effects occur in <2% of patients and include bronchospasm, hypotension, neutropenia, and thrombocytopenia. These side effects are typically reported in the setting of high lymphocyte burden in patients treated for lymphoma. Cytopenia does not occur because CD20 is not exposed in bone marrow stem cells.[116] Infectious complications are rare, likely because of the preservation of near-normal serum immunoglobulin levels given that plasma cells do not express CD20 and remain unaffected.[114,117] Caution should be used in patients with active infections. The efficacy of rituximab has been studied in renal transplantation, in which, in combination with either IVIG or TPE, it has been shown to decrease circulating antibodies for 1 to 4 months.[68] In terms of outcomes, rituximab is effective at lowering DSAs at the time of transplantation, preventing rebound DSAs compared with IVIG alone, and preventing AMR.[113] A 6-year follow-up of sensitized kidney transplant recipients showed similar rates of rejection between sensitized patients treated with rituximab and IVIG and nonsensitized patients.[120] There was no difference in survival between the 2 groups. A similar picture exists in heart transplantation, albeit demonstrated by a smaller, retrospective study of 21 highly sensitized patients.[10] Rituximab and IVIG were effective in lowering the pretransplantation PRA from a mean of 70.5% to 30.2%, allowing negative prospective crossmatches and successful transplantation. Survival and freedom from CAV were similar to those of nonsensitized and moderately sensitized patients. Among highly sensitized renal transplantation candidates, rituximab has been demonstrated to reduce wait times, although in these studies patients also received IVIG.[121,122] Vo et al[123] randomized 13 renal transplantation candidates to IVIG plus rituximab or placebo. The study was discontinued because of 3 serious AMR adverse events, all of which occurred in the IVIG plus placebo group (P=0.06). There were 2 graft losses in the placebo group versus zero in the rituximab group. Although the analysis was limited by the small number of observations, the findings suggest a trend toward poorer outcomes in the IVIG plus placebo group. In combination with IVIG, rituximab was associated with improved graft function at 6 and 12 months (P<0.05 for both).	

表 2.5.6.2.1-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	The mean time to transplantation was similar in both groups: 6 months with IVIG plus rituximab versus 7 months with IVIG plus placebo.[123] Although both regimens appeared affective in reducing DSAs to levels allowable for transplantation, the combination of IVIG and rituximab appeared more effective in preventing DSA rebound than IVIG alone. Data on the role of rituximab for desensitization among heart transplantation candidates are limited to isolated case reports.[124,125] In 1 report of a sensitized cardiac patient with antibodies refractory to treatment with IVIG, mycophenolate mofetil, and TPE, PRA fell from 55% to 18% after 2 subsequent doses of rituximab (375 mg/m^2).[125] Combination protocols with rituximab, TPE, and IVIG in sensitized heart transplantation candidates have been reported.124 Several reports also describe the successful use of rituximab as salvage therapy for refractory AMR.[118,119,126-128] **Page 566** **TPE, IVIG, and Rituximab Combination Therapy** Antibody removal without addressing ongoing antibody production is likely an insufficient strategy for reducing allosensitization. Although TPE is effective at removing circulating antibodies, it does not suppress continued antibody production, which allows the reemergence of alloantibodies after a treatment course. TPE is therefore most commonly used in combination with other immunomodulatory therapies, including IVIG and rituximab. In sensitized renal transplantation candidates, combination protocols have led to significant reductions in HLA antibodies and increased rates of transplantation.[129] Similar protocols have been used in heart transplantation candidates. Among 35 sensitized (PRA >10%) patients awaiting cardiac transplantation, TPE combined with IVIG lowered circulating alloantibody levels sufficiently to allow successful cardiac transplantation, including against a positive crossmatch. TPE protocol consisted of 1.5 PV exchange with 4 units of FFP to replenish clotting factors administered every other day for 5 treatments. IVIG 20 g reconstituted with 400 cm^3 of 5% dextrose and water was administered after each TPE session and infused at a rate of 0.01 to 0.02 mL·kg−1·min−1 for the first 30 minutes. If no adverse events occurred, the rate was increased to 0.08 mL·kg−1·min−1.[95] PRA to class I HLA fell from 66.2±6.8% before therapy to 34.3±7.7% after therapy (P=0.002). PRA to class II HLA similarly decreased from 65.0±12.5% to	

表 2.5.6.2.1-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	37.1±16.1% (P=0.046).[95] Likewise, in a separate study, 16 heart transplantation candidates with PRA >10% were treated with a single pretransplantation 1.5-PV session of TPE with albumin replacement and 4 units of FFP with 20 g IVIG, followed by standard posttransplantation immunosuppressive triple therapy (cyclosporine, azathioprine, prednisone).[108] Mean pretreatment PRA was 55.5% compared with 34.9% after TPE. Despite a greater proportion of sensitized patients having a positive crossmatch (75%) compared with those who were not sensitized (4%), no significant difference in survival was seen over a mean follow-up of 22 months, and rates of cell-mediated rejection and AMR were similar between groups.[108] Kobashigawa et al[11] described the results of sensitized heart transplantation candidates (PRA >10%) treated with a regimen of TPE, IVIG (2 g/kg), and rituximab 375 mg/m^2. Of 523 patients, 95 were sensitized, 21 of whom underwent desensitization therapy. Seventy-four sensitized patients were untreated, and 428 patients were not sensitized. Most sensitized patients had a PRA of 50% to 100%. Patients were treated if they had 2 prospective positive crossmatches against potential donors or PRA >80%. The desensitization protocol included 1 to 6 courses of combination therapy: TPE daily for 5 days and/or IVIG 2 g/kg divided over 2 days and/or rituximab 375 mg/m^2 if refractory to therapy. Desensitization resulted in a mean decrease in PRA from 70.5% to 30.2%. Five-year survival in the treated sensitized group was 71.4% compared with 81.1% in the untreated sensitized group and 75.7% in the unsensitized control group (P=0.52). Freedom from treated rejection at 1 year, however, was lower in treated compared with untreated sensitized patients (57.1% versus 85.1%; P=0.013) and with control subjects (87.4%; P<0.001).[11] The treated group had less freedom from AMR in the first year than the untreated and control groups: 66.7%, 89.2%, and 96.5%, respectively. Rates of vasculopathy and treated infection were similar between groups. **Page e567** **Bortezomib** Bortezomib should be used cautiously in patients with underlying neuropathy, infection, or baseline thrombocytopenia. In an in vitro study of bone marrow-derived plasma cells, IVIG, rituximab, and recombinant ATG all failed to cause apoptosis of plasma cells, and neither rituximab nor recombinant ATG blocked antibody	

表 2.5.6.2.1-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	production.[136] In contrast, treatment with bortezomib led to plasma cell apoptosis, thereby blocking in vitro HLA antibody secretion. In a prospective, iterative trial of bortezomib dosing, Woodle et al[137] explored the efficacy of bortezomib to reduce HLA antibody levels in kidney transplantation candidates. Forty-four patients wait-listed for kidney transplantation were treated with 5 different bortezomib dosing regimens in combination with TPE and rituximab. This regimen was associated with a 20% reduction in the dominant HLA antibody for up to 10 months in 86% of treated patients. Among those treated with bortezomib alone, 15 of 18 (83%) demonstrated antibody reduction with a mean decline in antibody levels of 51.5%. An acceptably low proportion (19%) of those transplanted subsequently had episodes of acute rejection.[137] Bortezomib has been used as a rescue therapy in combination with other immunotherapy for refractory AMR.[136,138] Eleven kidney transplant recipients with elevated antibody levels were treated with bortezomib (1.3 mg/m^2) on days 1, 4, 8, and 11 with adjuvant intravenous methylprednisone (250 mg) followed by 2 to 4 sessions of TPE.[133] This protocol led to substantial reductions in both DSA and non-DSA levels. [133] In contrast, in a small series of 4 renal transplant recipients with subacute AMR and persistent DSAs >2000 MFI, a single course of bortezomib alone (4 doses of 1.3 mg/m^2) did not significantly decrease DSA levels in any patient.[135] In addition, bortezomib in this series was not well tolerated, with 3 of these 4 patients experiencing significant fatigue for up to 4 weeks. As with other agents, data on the role of bortezomib therapy in the sensitized heart transplantation candidate are limited. Patel et al[139] reported the Cedars-Sinai experience with a bortezomib desensitization protocol in 7 patients with PRA >50% (MFI threshold ≥5000). TPE was administered for 2 days before bortezomib administration. Bortezomib was given on days 1, 3, 7, and 10 at a dose of 1.4 mg/m^2, and HLA antibodies were determined 1 to 2 weeks after completion of therapy. TPE was performed before administration of bortezomib in an attempt to enhance the sensitivity of plasma cells to proteasome inhibition by removing potential IgG-mediated negative feedback inhibition. The removal of circulating antibody results in increased antibody production, and the metabolic demand of plasma cells and consequently antibody removal may enhance the sensitivity of these cells to proteasome inhibition. Six of the 7 patients experienced a significant decline in antibody	

表 2.5.6.2.1-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	levels, with a mean reduction in PRA from 62% to 35% (P=0.01).[139] This protocol led to a more rapid reduction in antibody levels than may be seen with other treatment regimens such as IVIG and rituximab, which may take up to 1 month to administer. Infection was a common adverse event. One patient died of sepsis while awaiting transplantation. Five patients were transplanted, 4 of whom did not develop evidence of graft dysfunction or rejection. One patient had early graft dysfunction and died of sepsis at 1 month. Although the data demonstrating the benefit of desensitization strategies in heart transplantation are limited, combinations that could be considered are IVIG plus TPE, rituximab plus IVIG plus TPE, bortezomib plus TPE, and rituximab plus IVIG (Table 4). CLINICAL TRIALS Rituximab and CTOT-11 The CTOT-11 (Prevention of Cardiac Allograft Vasculopathy Using Rituximab [Rituxan] Therapy in Cardiac Transplantation; URL: https://www.clinicaltrials.gov; Unique identifier: NCT01278745) sought to evaluate the efficacy of rituximab as an induction agent in reducing the incidence of CAV. It was a multicenter, prospective, randomized controlled trial comparing rituximab with placebo in nonsensitized patients (PRA >10%). The primary end point was the change in percent atheroma volume, measured by intravascular ultrasound, from early after transplantation to 1 year later. The study began in September 2011 and enrolled 362 patients. Unfortunately, the study was terminated early because of an inability to meet accrual goals within the funding period. Preliminary results of current data suggest that rituximab was not beneficial in these nonsensitized patients. References 10. Urban M, Gazdic T, Slimackova E, et al. Alloimmunosensitization in left ventricular assist device recipients and impact on posttransplantation outcome. ASAIO J. 2012; 58: 554-561. [146)] 11. Kobashigawa JA, Patel JK, Kittleson MM, et al. The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation. Clin Transplant. 2011; 25: E61-E67. [31)] 68 Kittleson M, Patel J, Kawano M, et al. Pre-transplant strength of circulating antibody as expressed in the	

表 2.5.6.2.1-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	calculated panel reactive antibody score predicts antibody-mediated rejection after heart transplant. J Heart Lung Transplant. 2011; 30: S175. [147)] 89 Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010; 29: 914-956. [94)] 95 Leech SH, Lopez-Cepero M, LeFor WM, et al. Management of the sensitized cardiac recipient: the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. Clin Transplant. 2006; 20: 476-484. [138)] 97 Velez M, Johnson MR. Management of allosensitized cardiac transplant candidates. Transplant Rev (Orlando). 2009; 23: 235-247. [148)] 108 Pisani BA, Mullen GM, Malinowska K, et al. Plasmapheresis with intravenous immunoglobulin G is effective in patients with elevated panel reactive antibody prior to cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 1999; 18: 701-706. [137)] 113. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al. 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. J Am Soc Nephrol. 2004; 15: 3256-3262. [109)] 114. Gopal AK, Press OW. Clinical applications of anti-CD20 antibodies. J Lab Clin Med. 1999; 134: 445-450. [149)] 115. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. Oncogene. 2003; 22: 7359-7368. [150)] 116. Hagberg H, Holmbom E. Risk factors for side effects during first infusion of rituximab-definition of a low risk group. Med Oncol. 2000; 17: 218-221. [151)] 117. Vieira CA, Agarwal A, Book BK, et al. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation, 1: safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. Transplantation. 2004; 77: 542-548. [145)] 118 Keren A, Hayes HM, O'Driscoll G. Late humoral rejection in a cardiac transplant recipient treated with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. Transplant Proc. 2006; 38: 1520-1522. [80)] 119. Aranda JM Jr, Scornik JC, Normann SJ, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy for acute	

表 2.5.6.2.1-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	cardiac humoral rejection: a case report. Transplantation. 2002; 73: 907-910. [78)] 120. Xydas S, Yang JK, Burke EM, et al. Utility of post-transplant anti-HLA antibody measurements in pediatric cardiac transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2005; 24: 1289-1296. [152)] 121. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. N Engl J Med. 2008; 359: 242-251. [113)] 122. Vo AA, Peng A, Toyoda M, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. Transplantation. 2010; 89: 1095-1102. [153)] 123. Vo AA, Choi J, Cisneros K, et al. Benefits of rituximab combined with intravenous immunoglobulin for desensitization in kidney transplant recipients. Transplantation. 2014; 98: 312-319. [115)] 124. 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: 568-571. [41)] 125. Balfour IC, Fiore A, Graff RJ, Knutsen AP. Use of rituximab to decrease panel-reactive antibodies. J Heart Lung Transplant. 2005; 24: 628-630. [28)] 126. 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: 3164-3166. [79)] 127. Garrett HE Jr, Groshart K, Duvall-Seaman D, et al. Treatment of humoral rejection with rituximab. Ann Thorac Surg. 2002; 74: 1240-1242. [43)] 128. 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: 511-515. [45)] 129. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. N Engl J Med. 2011; 365: 318-326. [112)] 135 Sberro-Soussan R, Zuber J, Suberbielle-Boissel C, et al. Bortezomib as the sole postrenal transplantation	

表 2.5.6.2.1-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	desensitization agent does not decrease donor specific anti-HLA antibodies. Am J Transplant. 2010; 10: 681-686. [154)] 136. Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. Am J Transplant. 2009; 9: 201-209. [155)] 137. Woodle ES, Shields AR, Ejaz NS, et al. Prospective iterative trial of proteasome inhibitor-based desensitization. Am J Transplant. 2015; 15: 101-118. [117)] 138. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. Transplantation. 2008; 86: 1754-1761.[156)] 139. Patel J, Everly M, Chang D, et al. Reduction of alloantibodies via proteasome inhibition in cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2011; 30: 1320-1326. [135)]	
肺	● Guideline No. 1 Levine DJ, Glanville AR, Aboyoun C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2016; 35(4): 397-406. [98)] Page: 402 **The sensitized patient** The sensitized candidate presents unique challenges both pre- and post- transplant. To fully characterize the candidate, HLA antibodies should be screened by solid-phase assays with specificities determined by single antigen beads. These patients should have frequent updates (monthly to every 3 months) while on the waitlist and after sensitizing events such as transfusion of blood products and pregnancy. Waitlist protocols for desensitization have generally been based on kidney transplant candidate protocols and involve intravenous immunoglobulin (IVIg) and plasmapheresis with occasional addition of bortezomib and **rituximab**.[68-72] Notably, these interventions may reduce MFI without changing the panel-reactive antibodies (PRA) and thus may not increase the donor pool. Furthermore, the vast majority of lung transplants are unscheduled, making the timing of waitlist desensitization problematic if antibody levels rebound. If the recipient is known to have a DSA, observational data suggest that peri-operative management	臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版 CQ4-4　どのような脱感作療法があるのか [91)] ［臓器共通］ PE、リツキシマブ、IVIG を単独または併用で脱感作療法が施行されている。（推奨グレード B） 他に rATG やボルテゾミブ、エクリズマブなどの報告があるが、推奨される特定の脱感作療法は確立していない。 [肺] 肺移植前 DSA 陽性症例に対して、何らかの脱感作療法を検討することを推奨するが、特定の脱感作療法を推奨するエビデンスは存在しない。（推奨グレード C1） 解説 [肺] 肺移植前の DSA 陽性症例に対する脱感作療法の報告は限られており、各施設での経験に基づくものである。肺移植において、脱感作療法の選択、組み合わせに関する比較試験などは報告されていない。これまで報告されている代表的な脱感作療法の選択肢には PE、IVIG、rATG、リツキシマブ、ボルテゾミブなどがある。 死体肺移植については、PRA 高値の症例に対してあらかじめ脱感作療法を行う、またはドナー出現後の周術期に脱感作療法を行う方法が考えられる。前者については

表 2.5.6.2.1-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける脱感作に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
肺 (続き)	with plasmapheresis, immunoabsorption, IVIg or **rituximab** may improve outcomes. The role of risk stratification based on virtual crossmatch versus cell-based crossmatch requires further study. References 68. Magee CC, Felgueiras J, Tinckam K, et al. Renal transplantation in patients with positive lymphocytotoxicity crossmatches: one center's experience. Transplantation. 2008; 86: 96-103. [159)] 69. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. N Engl J Med 2011; 365:318-26. [112)] 70. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. N EnglJMed2008; 359: 242-51. [113)] 71. Vo AA, Peng A, Toyoda M, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. Transplantation. 2010; 89: 1095-102. [153)] 72. Vo AA, Petrozzino J, Yeung K, et al. Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab. Trans-plantation 2013; 95: 852-8. [160)]	Duke 大学からの報告があり、PE、ステロイド、ボルテゾミブ、リツキシマブ、IVIG の組み合わせが MFI 低下に寄与したものの PRA の低下は認められなかった[1)]。後者については Toronto 大学からの報告があり、移植時 DSA 陽性症例に対して、術中より PE を開始し、術後 rATG および IVIG を投与することで、DSA 陰性例と同等の急性拒絶、CLAD 発症率であったことが報告されている[2)]。 一方、本邦の肺移植の特徴として生体肺移植の頻度が比較的高いことが挙げられる。生体肺移植は予定手術として実施されるため、DSA 陽性例ではその準備期間中に脱感作療法を行いその成果を MFI で評価しうる。しかし、脱感作療法とその臨床アウトカムについては死体肺移植同様確立されたエビデンスはない。 肺移植は腎移植など他の固形臓器移植と比べて一般に感染のリスクが高く、また感染のリスクは、レシピエントの移植前の状態（感染の合併の有無、その他）、ドナー肺の状態、両肺移植か病気肺が残る片肺移植か、など複数の因子があり、症例によって大きく異なる。上記の脱感作療法のいくつかは感染のリスクが上がることが示唆されており、たとえば rATG の使用と侵襲性アスペルギルス症との有意な関連が報告されている[3)]。DSA 陽性症例に対しては何らかの脱感作療法が推奨されるものの（推奨グレード C1）、腎移植など他臓器における脱感作療法のレジメンを参考にしつつ、肺移植において現段階では感染症その他のリスクとのバランスを念頭に慎重に実施する必要がある。 文献（下線部：海外ガイドラインの引用と共通の文献） 1) Snyder LD, Gray AL, Reynolds JM, et al. Antibody desensitization therapy in highly sensitized lung transplant candidates. Am J Transplant. 2014; 14: 849-56. (IV) [35)] 2) Tinckam KJ, Keshavjee S, Chaparro C, et al. Survival in sensitized lung transplant recipients with perioperative desensitization. Am J Transplant. 2015; 15: 417-26. (IV) [157)] 3) Hosseini-Moghaddam SM, Chaparro C, Luong ML, et al. The Effectiveness of Culture-Directed Preemptive Anti-Aspergillus Treatment in Lung Transplant Recipients at One Year After Transplant. Transplantation. 2015; 99: 2387-93. (IV) [158)]

略語: ABMR/AMR 抗体関連型拒絶反応; ABOi, ABO 血液型不適合移植; ATG/rATG, 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン; CAV, 移植心冠動脈病変; CDC, 補体依存性細胞傷害; CLAD, 慢性移植肺機能不全; CQ, クリニカルクエスチョン; CTD, コモンテクニカルドキュメント; DSA, 抗ドナー特異的抗体; FCXM, フローサイトメトリークロスマッチ; FFP, 新鮮凍結血漿; HLA, ヒト白血球抗原; IV, 静注; IVIG/IVIg, 静注免疫グロブリン; MFI, 平均蛍光強度; NIH, アメリカ国立衛生研究所; PE/TPE, 血漿交換; PRA, パネル反応性抗体; PTLD, 移植後リンパ増殖性疾患; PV, 血漿量; %PRA：パーセント PRA.

DSA 陽性及び／又は抗 HLA 抗体陽性例又は ABO 血液型不適合移植は、高リスクの移植ではあるが、日本国内では脳死下又は心停止下における臓器提供が限定的であり、また、移植前の感作により抗 HLA 抗体又は／及び DSA を有するレシピエントもおり、HLA ミスマッチが生じることを考慮した場合、DSA 陽性及び／又は抗 HLA 抗体陽性又は ABO 血液型不適合の移植を必要とする患者が存在することから、本薬を他の免疫抑制剤や血漿交換と併用した脱感作を実施することで、高リスクの移植が実施可能となり、移植後も順調な経過が期待できることのベネフィットは大きいと考える。また、脳死又は心停止ドナーからの臓器提供や、HLA のミスマッチが少ない場合においても、DSA 陽性のレシピエントにおける臓器移植となる可能性があることから、個々の患者の状態を考慮し、移植後の ABMR の抑制を目的に本薬を含む脱感作が実施されることのベネフィットは大きいと考える。

2.5.6.2.2　ABMR 治療

腎移植後に ABMR を発現した患者を対象に実施した IDEC-C2B8-T3 試験では、主要評価項目である本薬投与開始から 1 ヵ月後時点で血清クレアチニン値が最悪値以下となった被験者の割合が有効性の達成基準である 50%を上回り、副次的評価項目である本薬投与後に改善又は悪化傾向を認めないと評価された被験者の割合は、治験期間を通じて悪化と評価された症例の割合を上回り、血清クレアチン値及び eGFR 値で改善を認め、移植した腎臓の廃絶や患者の死亡を認めなかったことから、本薬の腎移植時の脱感作における有効性が確認された。

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植については、抗 A/抗 B 抗体、DSA 陽性及び／又は抗 HLA 抗体陽性による ABMR に対して、本薬を含む ABMR 治療実施に関する国内使用実態調査、国内で実施された特定臨床研究及び国内外の報告より、本薬により抗 A/抗 B 抗体、DSA 陽性及び／又は抗 HLA 抗体の低下を認め、移植した臓器の機能の回復又は維持、移植した臓器の生着を認め、患者の生存も認められる報告から、本薬の有効性が確認された。

また、日本移植学会　臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会　臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版[99]において、抗体関連型拒絶反応の治療法において本薬の使用が推奨されており（表 2.5.6.2.2-1）、海外のガイドラインにおいて、腎移植後の ABMR 治療[92) 93) 100) 101) 102) 103) 104) 105)]、膵移植後の ABMR 治療[105)]、膵島移植後の ABMR 治療[106)]、肺移植後に *de novo* DSA により閉塞性細気管支炎を発現した症例に対する治療[106)]、心移植後の ABMR 治療[94) 97) 107) 108)]に対して、本薬の使用が推奨されている。

ABMR 治療に関する臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインの表記について、表 2.5.6.2.2-2 に示す。

表 2.5.6.2.2-1　国内ガイドラインにおける抗体関連型拒絶反応の治療法に対する　本薬の推奨

抗体関連型拒絶反応（ABMR 治療）	
臓器	CQ5-7 抗体関連型拒絶反応の治療法は何があるのか
臓器共通	ステロイドパルス療法、ATG、PE 単独や IVIG を併用した治療が推奨されている。 推奨グレード C1 ただし、確立した治療レジメンはない。他にリツキシマブ、ボルテゾミブ、エクリズマブなどの報告があるが PE や IVIG も含め本邦では保険収載されていない。ATG は急性拒絶反応の治療として保険収載されている。
腎	PE 単独または IVIG を併用した治療が推奨されている。推奨グレード C1
肝	原因抗体の除去や新たな抗体産生の抑制を目的とした治療を行うことを考慮してもよいが、確固たる治療プロトコールはない。推奨グレード C1
膵	ステロイドパルス、IVIG、血漿交換、リツキシマブなどが報告されている。推奨グレード C1
心	ステロイドパルス、血漿交換、IVIG、ATG、CNI 静注や MMF 投与、さらには強心剤および昇圧剤、機械的循環補助がある。推奨グレード B
肺	原因抗体の除去や新たな抗体産生の抑制を目的とした治療を行うことを考慮してもよいが、確固たる治療プロトコールはない。推奨グレード C1
小腸	ABMR あるいは ABMR を疑う DSA、C4d 陽性の難治性拒絶反応に対する治療法は確立していないが、TCMR に対する治療に加え、リツキシマブ、IVIG、血漿交換、ボルテゾミブ、エクリズマブによる脱感作療法が有効である可能性がある。推奨グレード C1

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; ATG, 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン; C4d, complement component 4d; CNI, カルシニューリン阻害剤; CQ, 臨床疑問; DSA, 抗ドナー特異的抗体; IVIG, 静注免疫グロブリン; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; TCMR, T 細胞関連型拒絶反応.

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
腎臓	● Guideline No. 1: British Transplantation Society. Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation Third Edition. The United Kingdom. 2016. Available from URL: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/02_BTS_Antibody_Guidelines-1.pdf [cited March 14, 2023] [92)] Page: 15 (page:51) **Diagnosis and Treatment of Acute Antibody Mediated Rejection (7 DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE ANTIBODY MEDIATED REJECTION, Statements of Recommendation)** ***We suggested that*:** • IVIg, ATG, rituximab or bortezomib may be used in combination with other agents until evidence emerges to the contrary. (2D) • Eculizumab may be considered for rescue therapy in resistant acute AMR in cases which are C4d positive or the DSA have complement fixing properties. (2D) • Splenectomy may be considered (with or without additional eculizumab) to rescue acute AMR presenting with acute onset oligo/anuria in the early period after AIT. Where possible, the diagnosis should be confirmed pre-splenectomy by biopsy. (2D) Page: 49 **7 DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE ANTIBODY MEDIATED REJECTION** **Statements of Recommendation** **We suggest that:** • IVIg, ATG, rituximab or bortezomib may be used in combination with other agents until evidence emerges to the contrary. (2D) • Eculizumab may be considered for rescue therapy in resistant acute AMR in cases which are C4d positive or the DSA have complement fixing properties. (2D) • Splenectomy may be considered (with or without additional eculizumab) to rescue acute AMR presenting with acute onset oligo/anuria in the early period after AIT. Where possible, the diagnosis should be confirmed pre-splenectomy by biopsy. (2D)	臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版 CQ5-7 抗体関連型拒絶反応の治療法は何があるのか [99)] [臓器共通] ステロイドパルス療法，rATG，PE 単独や IVIG を併用した治療が推奨されている。（推奨グレード C1） ただし，確立した治療レジメンはない。他にリツキシマブ，ボルテゾミブ、エクリズマブなどの報告があるが PE や IVIG も含め本邦では保険収載されていない。 rATG は急性拒絶反応の治療として保険収載されている。 [腎] PE 単独または IVIG を併用した治療が推奨されている。（推奨グレード C1） 解説 [腎] ステロイドパルスは単独での効果は低く、その他の薬剤との併用が望ましい [1)]。PE を用いた抗体除去療法は、ランダム化比較試験でも効果があるとされており [2)]、急性および慢性期を含む AMR に対して PE と IVIG を併用した治療は無治療群に対して効果を認めている [3)]。 デオキシスパーガリンの AMR に対する効果は単独では明らかでなく、PE との併用で効果があったとの症例報告にとどまっている [4)]。リツキシマブを PE および大量 IVIG または大量 IVIG 単独に追加することは、特に aAMR において複数の後ろ向き研究で効果を認めた報告があるが、リツキシマブ追加が短期間の移植腎生着率を改善しなかった報告もあり [5)]、今後のエビデンスの蓄積が望まれる。ボルテゾミブは、効果を指摘する複数の報告がある一方で、ランダム化比較試験ではプラセボと比較し有意差を示せなかったという報告もあり治療効果は明らかでない [2、6)]。エクリズマブは、その他の治療に抵抗性の AMR に対して効果があったとの症例報告が複数あり [7)]、今後さらなるエビデンスレベルの高い臨床試験が望まれる。 文献（下線部：海外ガイドラインの引用と共通の文献） 1) Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, et al. Acute humoral rejection in renal allograft recipients：I. Incidence, serology and clinical characteristics. Transplantation. 2001; 71: 652-8.(IV) [161)]

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
腎臓 (続き)	Page: 53 **7.6 Rituximab** Biological agents targeting B-cells, plasma cells and their derivatives have been increasingly used as adjuvant therapy in both desensitisation and AMR treatment protocols over the past decade (8,19). Rituximab is a B-cell depleting monoclonal antibody directed against the cell surface molecule CD20. Following administration, rituximab depletes both immature and mature B-cells, but not plasma cells or memory B cells. Preliminary case reports and series suggested a benefit of the addition of rituximab to the standard treatment protocols of acute AMR (32,47). Rituximab is now the commonest add-on agent used in the treatment of acute severe AMR (15,19). However, two notable studies have emerged which cast considerable doubt over the putative benefit of rituximab for the treatment of acute AMR. The first is a retrospective case-control observation comparing the use of bortezomib with rituximab as an add-on immunosuppressive agent in patients with acute AMR receiving plasmapheresis and IVIg. In this study, there was a trend toward superior allograft survival and improved allograft function in the patients receiving bortezomib (48). The second study is a randomised controlled trial, Ritux ERAH (NCT01066689), which has published one year outcomes in abstract form (49). This double blinded randomised controlled trial analysed the effectiveness of rituximab versus placebo in patients with acute AMR receiving plasmapheresis, IVIg and corticosteroids. At one year, there was no benefit of adjuvant rituximab in terms of allograft survival or improvement in function (21,49). The longer term outcomes have yet to be reported. **7.7 Bortezomib** Bortezomib is a proteasome inhibitor which induces apoptosis in metabolically active plasma cells. The first description of the use of bortezomib for acute AMR was published in 2008 by Everly et al (50). They described six cases of mixed AMR and ACR which were successfully treated with Bortezomib. However, five of these patients also received rituximab or ATG, and all received plasmapheresis.	2) Wan SS, Ying TD, Wyburn K, et al. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Transplantation. 2018; 102: 557-68. (I) [162)] 3) Lee CY, Lin WC, Wu MS, et al. Repeated cycles of high-dose intravenous immunoglobulin and plasmapheresis for treatment of late antibody-mediated rejection of renal transplants. J Formos Med Assoc. 2016; 115: 845-52. (III) [163)] 4) Nojima M, Yoshimoto T, Nakao A, et al. Combined therapy of deoxyspergualin and plasmapheresis: a useful treatment for antibody-mediated acute rejection after kidney transplantation. Transplant Proc. 2005; 37: 930-3. (V) [164)] 5) Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for the treatment of antibody mediated renal transplant rejection. Transplant Rev (Orlando). 2017; 31: 87-95. (I) [165)] 6) Eskandary F, Regele H, Baumann L, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. J Am Soc Nephrol. 2018; 29: 591-605. (I) [166)] 7) Ghirardo G, Benetti E, Poli F, et al. Plasmapheresis-resistant acute humoral rejection successfully treated with anti-C5 antibody. Pediatr Transplant. 2014; 18: E1-5. (V) [167)]

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

<table>
<tr><th>臓器</th><th>海外ガイドライン　記載内容</th><th>国内ガイドライン　記載内容</th></tr>
<tr><td>腎臓
(続き)</td><td>
Table 7.1 Summary of studies into the use of agents to treat acute AMR
<table>
<tr><th>Mechanism of action</th><th>Agent (predominant mechanism)</th><th>References</th></tr>
<tr><td>Reduce DSA production</td><td>Rituximab (anti-B cell)</td><td>32, 47, 48, 49*</td></tr>
</table>
*Randomised controlled trials

Page: 62
8. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC ANTIBODY MEDIATED REJECTION
8.1 Diagnosis and Management
There is a lack of evidence and no graded recommendations regarding the treatment of transplant glomerulopathy. A number of studies are being undertaken in this field as outlined previously. The RituxiCAN-C4 study aims to assess if rituximab can improve allograft function and reduce proteinuria in renal transplant recipients with chronic AMR (NCT00476164). The TRIBUTE study (NCT02201576) is an efficacy study which aims to assess the benefit of bortezomib in conjunction with plasmapheresis and IVIg in preventing progression of the histological features of chronic AMR. There is an ongoing study assessing the use of eculizumab in the treatment of chronic complement-mediated injury of renal allografts (NCT01327573).

References
8. Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. CJASN 2011; 6: 922-36. [121)]
15. Burton SA, Amir N, Asbury A, Lange A, Hardinger KL. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. Clin Transplant 2015; 29:118-23. [122)]
19. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients - a systematic review. Transplantation 2012; 94: 775-83. [123)]
21. Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group. Mycophenolate mofetil for the treatment of a first acute renal allograft rejection: three year follow-up. The mycophenolate mofetil acute renal rejection study group. Transplantation 2001; 71: 1091-7. [124)]
32. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-
</td><td></td></tr>
</table>

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
腎臓 (続き)	dose IVIg in the treatment of antibody mediated rejection. Am J Transplant 2009; 9: 1099-107. [125)] 47. Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. Clin Transplant 2009; 23: 63-73. [126)] 48. Waiser J, Budde K, Schutz M, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27: 1246-51. [127)] 49. Sautenet BG, Buchler M, Morelon E, et al. One year results of the effects of rituximab on acute humoral rejection in renal transplantation: RITUX ERAH, a multicenter randomized placebo controlled trial [abstract]. Am J Transplant 2013; 13 (suppl 5). [128)] 50. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. Transplantation 2008; 86: 1754-61. [156)] ● Guideline No. 2: The Renal Association, the National Institute for Health and Care Excellence and the British Transplantation Society. Post-Operative Care in the Kidney Transplant Recipient. The United Kingdom. 2022. Available from URL: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2017/06/FINAL_PostOperative_Care_Guideline.pdf [cited March 14, 2023] [93)] Page: 9, 37 **Guideline 4.11.1 - KTR: Treatment of acute rejection** We suggest that antibody mediated rejection (AMR) should be treated with one or more of the following modalities: steroids; plasma exchange; intravenous immunoglobulin; anti-CD20 antibody, lymphocyte-depleting antibody or bortezomib (2C) Page: 38 **Guideline 4.12 - KTR: Treatment of acute rejection** Rational If AMR is diagnosed, there is limited evidence that treatment with alternative modalities including plasmapheresis, immunoadsorption, intravenous immunoglobulin or monoclonal antibodies may be beneficial[87]. Trial evidence is conflicting and of low quality. Small non-randomised studies and case reports suggest that monoclonal antibodies targeting	

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
腎臓 (続き)	B cell function and thus antibody production (rituximab and bortezomib) may be of benefit, as may terminal complement inhibition with eculizimab. However, there is insufficient evidence to recommend these agents and the risks and benefits, particularly of biologic therapies, must be considered on an individual basis[87-89]. References 87. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. Transplantation 2012; 94: 775-83. [123)] 88. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2009;9:1099-107. [125)] 89. Locke JE, Magro CM, Singer AL, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2009; 9: 231-5. [168)] ● Guideline No. 3: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009; 9 Suppl 3:S1-155. [100)] Page: S21 **Chapter 6: Treatment of Acute Rejection** 6.4: We suggest treating antibody-mediated acute rejection with one or more of the following alternatives, with or without corticosteroids (2C): • plasma exchange; • intravenous immunoglobulin; • anti-CD20 antibody; • lymphocyte-depleting antibody. Rational • A number of measures may be effective in treating antibody-	

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
腎臓 (続き)	mediated rejections, including plasma exchange, intravenous immunuoglobulin, anti-CD20 antibody and anti-T-cell antibodies. Page: S22 Therapeutic strategies that include combinations of plasma exchange to remove donor-specific antibody, and/or intravenous immunoglobulins and anti-CD20+ monoclonal antibody (rituximab) to suppress donor-specific antibody production have been used to successfully treat acute humoral rejection. However, the optimal protocol to treat acute humoral rejection remains to be determined. Indeed, there are no RCTs with adequate statistical power to compare the safety and efficacy of these different therapeutic strategies. In a RCT in 20 children, **rituximab** was associated with better function and improved postrejection biopsy scores compared to treatment with anti-T-cell antibody and/or corticosteroids (108). Clearly, additional studies to define the optimal treatment of acute humoral rejection are needed. References 108. Zarkhin V, Li L, Kambham N et al. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. Am J Transplant 2008; 8: 2607–2617. [169)] ● Guideline No. 4: The Kidney Health Australia-Caring for Australasians with Renal Impairment (KHA-CARI). The Kidney Health Australia-Caring for Australasians with Renal Impairment (KHA-CARI) Guidelines Adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. Australia. 2012. 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] [101)]	

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
腎臓 (続き)	Page: 13 **Topic 1. Induction Therapy** **OVERVIEW OF THE EVIDENCE** ***Other agents*** **<u>Rituximab</u>** Rituximab is a monoclonal antibody with activity against CD20 that depletes B cells. Rituximab induction was compared to placebo in a prospective, randomised, double-blinded multicentre trial involving 136 participants in [31] Sweden. Recipients received a single dose of rituximab 375 mg/m^2 or placebo within 24 hours of revascularisation. Maintenance immunosuppression consisted of prednisolone, tacrolimus and mycophenolate mofetil. Exclusion criteria included a PRA >50% in the preceding 6 months, recipients of HLA-identical grafts, third or subsequent transplants and multiple organ transplants. The treatment arms were well matched with the exception of a higher number of live donor recipients in the placebo arm (25/68 vs. 19/68) and more recipients of a first graft in the rituximab group (62/68 for placebo vs. 68/68 for rituximab). There were more episodes of BPAR in the placebo group (17.6% vs. 11.6% for rituximab) but the difference was not statistically different (P=0.317). There were 5 episodes of steroid resistant rejection in the placebo group and 2 in the rituximab group. In each group there was one patient death and 1 graft loss unrelated to rejection. Patient and death-censored graft survival rates at 6 months were 98.5% in both groups. Rituximab appeared to be associated with minimal harm, and was not associated with an increased risk of infection. Severe leucopaenia (WCC <10^9 cells/L) occurred in 3 patients who received rituximab, and in all cases responded to temporary withdrawal of mycophenolate mofetil. A RCT of induction therapy with rituximab vs. daclizumab was commenced in the United Kingdom. However, this study was terminated early after recruitment of 13 patients due to a high rate of ACR in the rituximab group (5 of 6 patients (83%) compared to 14% in the daclizumab group) [32]. Page: 50 Topic 6. Treatment of Acute Rejection OVERVIEW OF THE EVIDENCE *Antibody-mediated rejection* A number of measures may be effective in treating antibody-mediated rejections, including plasma exchange, intravenous	

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
腎臓 (続き)	immunoglobulin, anti-CD20 antibody and anti-T-cell antibodies. Therapeutic strategies that include combinations of plasma exchange to remove donor-specific antibody, and/or intravenous immunoglobulins and anti-CD20+ monoclonal antibody (rituximab) to suppress donor-specific antibody production have been used to successfully treat acute humoral rejection. However, the optimal protocol to treat acute humoral rejection remains to be determined. Indeed, there are no RCTs with adequate statistical power to compare the safety and efficacy of these different therapeutic strategies. In a RCT in 20 children, rituximab was associated with better function and improved post rejection biopsy scores compared to treatment with anti-T-cell antibody and/or corticosteroids [195]. Clearly, additional studies to define the optimal treatment of acute humoral rejection are needed. A typical protocol may include IV steroids and plasma exchange, 1-3 cycles, combined with IVIG to a total dose of 1-2g/kg. As IVIG is effectively removed by plasma exchange, at least part of the IVIG dose should be given after the last plasma exchange. References 31. Tyden G, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled, study of single-dose rituximab as induction in renal transplantation. Transplantation. 2009; 87(9): 1325-9. [170)] 32. Clatworthy MR, et al. B-cell-depleting induction therapy and acute cellular rejection. N Engl J Med. 2009; 360(25): 2683-5. [130)] 195. Zarkhin V, Li L, Kambham N, et al. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. Am J Transplant. 2008; 8: 2607-2617. [169)] ● Guideline No. 5: Knoll GA, Blydt-Hansen TD, Campbell P, et al. Canadian Society of Transplantation and Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. Am J Kidney Dis. 2010; 56(2): 219-246. [102)] Page: 224 Commentary on Chapter 6: Treatment of Acute Rejection **Box 6**. KDIGO Recommendations Concerning Treatment of	

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
腎臓 (続き)	Acute Rejection 6.4: We suggest treating antibody-mediated acute rejection with one or more of the following alternatives, with or without corticosteroids (2C): plasma exchange; intravenous immunoglobulin; anti-CD20 antibody; lymphocyte- depleting antibody. *[see comments]* *Implications Within Canadian Health Care* 2. The CST/CSN work group agrees that the optimal therapy for antibody-mediated acute rejection is not known. Although there are recent Canadian guidelines for the use of intravenous (IV) immunoglobulin (IVIG) in solid-organ transplants, [21] the evidence base for these guidelines is low. Access to the various therapies, such as rituximab, plasma exchange, and IVIG, vary from province to province and even between centers within the same province. Until high quality data are published showing significant benefit of one therapeutic strategy, it seems reasonable for Canadian centers to use the agent or combination of agents that is readily available and approved in their jurisdiction. References 21. Shehata N, Palda VA, Meyer RM, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients undergoing solid organ transplantation: an evidence-based practice guideline. Transfus Med Rev. 2010; 24(suppl 1): S7-27. 171) ● Guideline No. 6: Vancouver Coastal Health, Providence Health Care and BC Transplant. Clinical Guidelines for Kidney Transplantation. Canada. 2021. Available from URL: http://www.transplant.bc.ca/Documents/Statistics/Clinical%20Guidelines%20for%20Kidney%20Transplantation.pdf [cited March 14, 2023] 103) Page: 28 3.3 TYPES OF REJECTION 4. Antibody Mediated Rejection (AMR) The diagnosis of antibody mediated rejection (AMR) is based on histology showing capillary involvement, C4d deposition in peritubular capillaries and demonstration of circulating donor specific antibodies (DSA). Treatment usually includes Therapeutic Plasma Exchange (TPE), Intravenous	

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
腎臓 (続き)	Immunoglobulin (IVIg) and rituximab. The AMR Treatment Protocol outlined in Appendix VII. Page 62 Appendix VII Antibody Mediated Rejection Treatment Protocol (updated Sept 2019) 2. AMR Treatment Protocol (Day 1-15, Day 1 = treatment start date) III. Rituximab (1-2 doses)[4]: • Rituximab 375 mg/m^2/dose IV given on Day 4 (could be given after PLEX and IVIG if there is adequate time and space) • Pre-mediate Rituximab infusion with: i. Diphenhydramine 50 mg PO/IV prior to Rituximab and Q4hr thereafter ii. Acetaminophen 650 mg PO 30 min prior to Rituximab and Q4hr thereafter • Wait for a minimum of 24 hrs (ideally 48 hrs) before resuming PLEX after dosing Rituximab • Repeat CD19 and CD20 counts after last plex - if CD19/20 ≥ 5 cells/mm^2, consider giving a second dose of Rituximab Reference 4. Puisset F, White-Koning M, Kamar N, et al. Population pharmacokinetics of rituximab with or without plasmapheresis in kidney patients with antibody-mediated disease. Br J Clin Pharmacol. 2013; 76(5): 734-740. [172)] ● Guideline No. 7: European Association of Urology. EAU Guidelines on renal transplantation. EU. 2023. Available from URL: https://uroweb.org/guidelines/renal-transplantation /chapter/the-guideline [cited March 14, 2023] [104)] Page: 33 **3. THE GUIDELINE** **3.1 Organ retrieval and transplantation surgery** **3.1.11 Immunological complications** 3.1.11.3 Treatment of antibody mediated rejection (ABMR) Treatment of ABMR relies mainly on retrospective studies and empirical treatment guidelines [367]. Consensus is that it is important to classify the clinical and histological phenotype of	

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
腎臓 (続き)	the rejection in order to make adequate treatment decisions [367]. Important clinical factors are time of rejection (early acute < 30 days post-transplant vs. late), preformed vs. de novo donor-specific antibodies (DSA), and histology (active vs. chronic rejection). For active ABMR due to pre-existing DSA treatment with a steroid bolus (at least three days of 500 mg/day) in combination with intravenous immunoglobulin (IVIG) and plasmapheresis or immune-adsorption is recommended. Intravenous immunoglobulin (IVIG) [243, 358, 368-373] may modulate and/or suppress antibody production. Intravenous immunoglobulin alone seems insufficient for effective treatment and IVIG is used today in a multimodal regimen. Dosages vary widely from 0.2-2.0 g/kg bodyweight, and no comparative studies (e.g. on the dose or optimal concomitant immunosuppression) have been published. Retrospective and prospective case series clearly suggest efficacy of antibody removal using plasmapheresis or immune-adsorption columns [243, 358, 368-373], although details of the procedures vary widely. Adjunctive therapies such as complement inhibitors, rituximab or splenectomy might be considered in severe early acute cases. Despite controversial data on the utility of anti-CD20 antibody [243, 343, 358, 368-373], rituximab may also be considered as adjunctive therapy in late active ABMR according to expert consensus. Although T-cell depleting agents such as ATG appear to have limited value they are frequently used during mixed acute rejection [241]. However, retrospective series suggests aggravated toxicity, when rituximab is combined with ATG [374], or steroids [343]. Furthermore, many centres will optimise maintenance therapy with MPA and steroids and sufficient tacrolimus trough levels should be achieved [243, 358, 368-370, 373]. Chronic acute mixed rejection due to pre-existent DSA has no specific treatment recommendations except for optimisation of maintenance therapy and eventually IVIG as an adjunctive treatment with a low level of evidence. In patients presenting with de novo DSA optimisation of maintenance, immunosuppression is recommended and non-adherence should be addressed and managed accordingly. If histology shows active ABMR plasmapheresis, rituximab and IVIG can be considered as potential adjunctive agents without good evidence from clinical trials. If biopsy demonstrates pure chronic ABMR no special treatment is recommended due to lack of convincing data, except for IVIG as potential treatment	

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
腎臓 (続き)	option without firm evidence. Treatment for chronic ABMR appears to be less successful [358, 368, 370]. In summary, several regimens have proven some efficacy in ABMR. However, except for a beneficial effect of early antibody removal, the lack of firm evidence does not permit evidence-based recommendations for treatment. As a consequence, prevention of ABMR by adequate pre-transplant screening, regular DSA monitoring, avoidance of suboptimal immunosuppression and reinforcement of adherence are crucial [230, 358, 372, 375]. **Recommendation** Treatment of antibody mediated rejection should include antibody elimination. **Strength rating** Strong Reference 230 Tait, BD, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. Transplantation. 2013; 95: 19. [173)] 241 Wongsaroj P, et al. Modern approaches to incompatible kidney transplantation. World J Nephrol. 2015; 4: 354. [174)] 243 Kidney Disease Improving Global Outcomes Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009; 9 Suppl 3: S1. [100)] 343 Webster, A.C, et al. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. Cochrane Database of Syst Rev. 2017; 2017: CD004756. [175)] 358 Bamoulid J, et al. Advances in pharmacotherapy to treat kidney transplant rejection. Expert Opin Pharmacother. 2015; 16: 1627. [176)] 367 Schinstock CA, et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: the 2019 Expert Consensus From the Transplantion Society Working Group. Transplantation. 2020. [177)] 368 Amore A. Antibody-mediated rejection. Curr Opin Organ Transplant. 2015; 20: 536. [178)] 369 Burton SA, et al. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. Clin Transplant. 2015; 29: 118. [122)] 370 Haririan A. Current status of the evaluation and	

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
腎臓 (続き)	management of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015; 24: 576. [179)] 371 Sautenet B, et al. 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. Transplantation. 2016; 100: 391. [180)] 372 Loupy A, et al. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. N Engl J Med. 2018; 379: 1150. [181)] 373 Wan SS, et al. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Transplantation. 2018; 102: 557. [162)] 374 Kamar N, et al. Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. Am J Transplant. 2010; 10: 89. [182)] 375 Velidedeoglu E, et al. Summary of 2017 FDA Public Workshop: Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation. Transplantation. 2018; 102: e257. [183)] ● Guideline No. 8: The British Transplantation Society. Kidney & Pancreas Transplantation in Patients with HIV Second Edition. The United Kingdom. 2017. Available from URL: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2017/04/02_BTS_Kidney_Pancreas_HIV.pdf [cited March 14, 2023] [105)] Page: 63 **12. INDUCTION AND MAINTENANCE IMMUNOSUPPRESSION** **12.3 Management of acute rejection** In the non-HIV kidney transplant population, the treatment of acute rejection has rarely been subject to randomised controlled trials but a general consensus has arisen that the initial treatment of acute T-cell mediated (cellular) rejection should be with corticosteroids with an increase in background immunosuppression (12). Failure to control acute cellular rejection usually involves escalation to lymphocyte-depleting antibodies or, if there is antibody- mediated rejection, consideration of plasma-exchange, anti-CD20 monoclonal antibody or intravenous immunoglobulin, with or without lymphocyte-depleting agents (12). The evidence	

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
腎臓 (続き)	base for any treatment beyond pulsed corticosteroids and augmented background immunosuppression is very weak and, in the HIV kidney transplant setting, merely extrapolation. However, there is no reason to suppose that HIV-positive kidney transplant recipients are at higher risk from pulsed corticosteroids and this would therefore seem appropriate first line treatment. Previous guidelines have shied away from the use of lymphocyte-depleting agents in HIV-positive kidney transplant recipients (3) but, as stated above, there is growing evidence that ATG at least can be used relatively safely in this population (4). Ultimately the decision to treat rejection with a lymphocyte-depleting agent is complex and depends on the quality of the transplanted organ and the robustness of the recipient. References 3. Bhagani S, Sweny P, Brook G. Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. HIV Med 2006; 7: 133-9. [184)] 4. Locke JE, James NT, Mannon RB, et al. Immunosuppression regimen and the risk of acute rejection in HIV-infected kidney transplant recipients. Transplantation 2014; 97: 446-50. [185)] 12. KDIGO Clinical practice guidelines for the care of Kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 Suppl 3: S1-155. [100)]	
膵臓	● Guideline No. 1: The British Transplantation Society. Kidney & Pancreas Transplantation in Patients with HIV Second Edition. The United Kingdom. 2017. Available from URL: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2017/04/02_BTS_Kidney_Pancreas_HIV.pdf [cited March 14, 2023] [105)] Page: 63 **12. INDUCTION AND MAINTENANCE IMMUNOSUPPRESSION** **12.3 Management of acute rejection** In the non-HIV kidney transplant population, the treatment of acute rejection has rarely been subject to randomised controlled trials but a general consensus has arisen that the initial treatment of acute T-cell mediated (cellular) rejection should be with corticosteroids with an increase in background immunosuppression (12). Failure to control acute	臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版 CQ5-7 抗体関連型拒絶反応の治療法は何があるのか [99)] [臓器共通] ステロイドパルス療法，rATG，PE 単独や IVIG を併用した治療が推奨されている。（推奨グレード C1） ただし，確立した治療レジメンはない。他にリツキシマブ，ボルテゾミブ、エクリズマブなどの報告があるが PE や IVIG も含め本邦では保険収載されていない。 rATG は急性拒絶反応の治療として保険収載されている。 [膵] ステロイドパルス、IVIG、血漿交換、リツキシマブなどが報告されている。（推奨グレード C1）

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
膵臓 (続き)	cellular rejection usually involves escalation to lymphocyte-depleting antibodies or, if there is antibody- mediated rejection, consideration of plasma-exchange, anti-CD20 monoclonal antibody or intravenous immunoglobulin, with or without lymphocyte-depleting agents (12). The evidence base for any treatment beyond pulsed corticosteroids and augmented background immunosuppression is very weak and, in the HIV kidney transplant setting, merely extrapolation. However, there is no reason to suppose that HIV-positive kidney transplant recipients are at higher risk from pulsed corticosteroids and this would therefore seem appropriate first line treatment. Previous guidelines have shied away from the use of lymphocyte-depleting agents in HIV-positive kidney transplant recipients (3) but, as stated above, there is growing evidence that ATG at least can be used relatively safely in this population (4). Ultimately the decision to treat rejection with a lymphocyte-depleting agent is complex and depends on the quality of the transplanted organ and the robustness of the recipient. References 3. Bhagani S, Sweny P, Brook G. Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. HIV Med 2006; 7: 133-9. [184)] 4. Locke JE, James NT, Mannon RB, et al. Immunosuppression regimen and the risk of acute rejection in HIV-infected kidney transplant recipients. Transplantation 2014; 97: 446-50. [185)] 12. KDIGO Clinical practice guidelines for the care of Kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 Suppl 3: S1-155. [100)] ● Guideline No. 2: The British Transplantation Society. The detection & characterisation of clinically relevant antibodies in allotransplantation. The United Kingdom. 2015. Available from URL: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/06_BTS_BSHI_Antibodies-1.pdf [cited March 14, 2023] [106)] Page: 51 of 94 11 ISLET TRANSPLANTATION 11.2 Post-first transplant and pre-second transplant antibodies	解説 [膵] ステロイドパルス、IVIG、PE、リツキシマブなどが報告されているが、いずれも高いレベルのエビデンスはない。Rangel ら[1)] は生検組織中の T-cell カウント数により拒絶の程度を grading し、軽度な場合はステロイドパルスを行い、中-高度な場合は rATG や OKT3 を投与するとしている。また IVIG、PE、リツキシマブも併用される[2、3)]。Flechner ら[4)] は膵腎同時移植 3 例を含む 20 例の腎移植後の AMR においてボルテゾミブを投与し、グラフト生着率は 85%であったと報告している。治療抵抗性の場合エクリズマブが有効であった報告もある[5)]。TCR と AMR の混合タイプの場合 rATG を考慮する[1、6)]。 文献（下線部：海外ガイドラインの引用と共通の文献） 1) Rangel EB, Malheiros DM, de Castro MC, et al. Antibody-mediated rejection (AMR)after pancreas and pancreas-kidney transplantation. Transpl Int. 2010; 23: 602-10. (IV) [186)] 2) Carbajal R, Karam G, Renaudin K, et al. Specific humoral rejection of a pancreas allograft in a recipient of pancreas after kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2007; 22: 942-4. (V) [187)] 3) Torrealba JR, Odorico J. Antibody-mediated rejection of the pancreas allograft. Transplantation. 2009; 88: 292-3. (V) [188)] 4) Flechner SM, Fatica R, Askar M, et al. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. Transplantation. 2010; 90: 1486-92. (IV) [189)] 5) 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: e61-6. (V) [70)] 6) Redfield RR, Kaufman DB, Odorico JS. Redfield RR, Kaufman DB, Odorico JS. Diagnosis and Treatment of Pancreas Rejection. Curr Transplant Rep. 2015; 2: 169-75. (IV) [190)]

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
膵臓 (続き)	The appearance of donor HLA-specific antibodies has been reported following successful islet transplantation and in a recent case study, humoral rejection occurred in a graft that was subsequently rescued with rituximab and IVIg therapy [3]. The incidence of DSA following transplantation is difficult to determine from the literature as studies have used technologies that differ in sensitivity and some report data on relatively small cohorts of patients. In islet alone transplant recipients, 23% patients developed DSA whilst on immunosuppression [4] and in combined kidney and islet transplants the incidence of sensitisation has been reported to be similar to that in kidney transplants alone [5]. The incidence of HLA-specific antibodies has been reported to rise significantly after failure of islet transplants and withdrawal of immunosuppression [6]. References 3 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; 9:1961-1966. [67)] 4 Campbell PM, Senior PA, Salam A, et al. High risk of sensitisation after failed islet transplantation. Am J Transplant 2007; 7: 2311-2317. [191)] 5 Ferrari-Lacraz S, Berney T, Morel P, et al. Low risk of anti- human leukocyte antigen antibody sensitization after combined kidney and islet transplantation. Transplantation 2008; 86: 357-359. [192)] 6 Cardini R, Pileggi A, Ricordi C, et al. Allosensitisation of islet allograft recipients. Transplantation 2007; 84: 1413-1427. [193)]	
心臓	● Guideline No. 1: Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010; 29(8): 914-956. [94)] Recommendations for the Treatment of Antibody-Mediated Rejection:[80,86] *Class IIa:* 2. Rituximab can be added to reduce the risk of recurrent rejection. Level of Evidence: C.	臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版 CQ5-7 抗体関連型拒絶反応の治療法は何があるのか [99)] [臓器共通] ステロイドパルス療法，rATG，PE 単独や IVIG を併用した治療が推奨されている。（推奨グレード C1） ただし，確立した治療レジメンはない。他にリツキシマブ，ボルテゾミブ、エクリズマブなどの報告があるが PE や IVIG も含め本邦では保険収載されていない。 rATG は急性拒絶反応の治療として保険収載されている。 [心]

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

<table>
<tr><th>臓器</th><th>海外ガイドライン　記載内容</th><th>国内ガイドライン　記載内容</th></tr>
<tr><td>心臓
(続き)</td><td>Page: 932
Recommendations for Treatment of Antibody Mediated Rejection[85,221-229]:
(See Table 12)
Table 12 Examples of Therapies for Antibody-Mediated Rejection
<table>
<tr><th>Therapeutic modality</th><th>Dose</th><th>Frequency</th><th>Duration</th></tr>
<tr><td>Rituximab</td><td>375 mg/m^2</td><td>Once weekly</td><td>1-4 weeks</td></tr>
</table>
References
80. Kobashigawa J, Mehra M, West L, et al. Report from a consensus conference on the sensitized patient awaiting heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2009; 28: 213-25. [142)]
85. Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. Am J Transplant 2004; 4: 1033-41. [143)]
86. Pisani BA, Mullen GM, Malinowska K, et al. Plasmapheresis with intravenous immunoglobulin G is effective in patients with elevated panel reactive antibody prior to cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant 1999; 18: 701-6. [137)]
221. Grauhan O, Knosalla C, Ewert R, et al. Plasmapheresis and cyclophosphamide in the treatment of humoral rejection after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 316-21. [200)]
222. 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: 511-5. [45)]
223. Garrett HE Jr, Duvall-Seaman D, Helsley B, Groshart K. Treatment of vascular rejection with rituximab in cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1337-42. [44)]
224. Rose ML, Smith J, Dureau G, Keogh A, Kobashigowa J. Mycophenolate mofetil decreases antibody production after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 282-5. [216)]
225. Itescu S, Burke E, Lietz K, et al. Intravenous pulse</td><td>ステロイドパルス、血漿交換、IVIG、ATG、CNI 静注や MMF 投与、さらには強心剤および昇圧剤、機械的循環補助がある。（推奨グレード B）

解説
[心]
超急性拒絶反応の治療は診断後直ちに（時には手術室内で）開始するべきである。治療法には、①高用量ステロイドの静脈内投与、② PE、③高用量 IVIG、④ rATG、⑤ CNI の静脈内投与および MMF 投与、⑥強心剤および昇圧剤の投与、⑦機械的循環補助が含まれる[1-3)]。なお、腎機能障害を認めたときには、rATG を使用して CNI は控える。術中の心筋内生検で、超急性拒絶反応の診断を確定するべきである。もしこれらすべての治療が奏効しない場合には、緊急の再心臓移植を考慮する。しかし、超急性拒絶反応に対する再心臓移植後の死亡率は高い[1、4)]。
後述の治療は、AMR の際の移植心の抗体関連型障害を治すのに用いられる：①高用量ステロイドの静脈内投与 1)、②抗胸腺細胞・リンパ球抗体製剤（rATG など）[1-3、5、6)]。後述の治療は、循環血液中の HLA 抗体の量を減らしたり、再活性化を防いだりするときに用いられる：① PE1、[7-13)]、②抗体吸着療法[1、14-16)]、③高用量 IVIG[17-24)] 表 5-7-1)。後述の治療は心拍出量と収縮期血圧を上昇させるために用いられる[1-3)]：①強心剤または昇圧剤の静脈内投与、②機械的循環補助[25-28)]。
リツキシマブは、AMR 再発のリスクを減らすために追加することができる[26、29-38)]。AMR が疑われる場合には、心筋生検の評価に、補体分解産物や考えられる抗体に対する免疫組織学的検査を加えて行う[1-4、39、40)]。
レシピエント血清中の DSA の有無、力価および特異度をスクリーニングすべきである[1-4)]。治療開始後 1-4 週後に、経過観察のための心筋生検の病理組織学的検査には免疫組織学的検査を加えて行う[1-4)]。
維持免疫抑制療法の調整を考慮してもよい。これには、現在の薬剤の増量、新しい薬剤の追加、または新しい薬剤への変更が含まれる[1-4、41、42)]。全身への抗凝血薬療法は、移植心内の血管内塞栓を減少させる[43、44)]。もしこれらすべての治療が奏効しない場合には、緊急の再心臓移植を考慮する。しかし、超急性拒絶反応に対する再心臓移植後の死亡率は高い[1、45)]。
病理組織学的に AMR の所見があっても、移植心機能障害を来していない場合があるが、移植心冠動脈病変や心血管障害による死亡に至ることが知られている。</td></tr>
</table>

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

<table>
<tr><th>臓器</th><th>海外ガイドライン　記載内容</th><th>国内ガイドライン　記載内容</th></tr>
<tr><td>心臓
(続き)</td><td>administration of cyclophosphamide is an effective and safe treatment for sensitized cardiac allograft recipients. Circulation 2002; 105: 1214-9. [136)]
226. Leech SH, Lopez-Cepero M, LeFor WM, et al. Management of the sensitized cardiac recipient: the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. Clin Transplant 2006; 20: 476-84. [138)]
227. Kfoury AG, Hammond ME, Snow GL, et al. Early screening for antibody-mediated rejection in heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 1264-9. [221)]
228. Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. J Heart Lung Transplant 2003; 22: 58-69. [220)]
229. Miller LW, Wesp A, Jennison SH, et al. Vascular rejection in heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 1993; 12: S147-52. [199)]

● Guideline No. 2:
Colvin MM, Cook JL, Chang PP, et al. Sensitization in Heart Transplantation: Emerging Knowledge: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019; 139(12): e553-e578. [97)]

Page e565
Rituximab
Rituximab is a genetically engineered, chimeric murine human monoclonal antibody against the B-cell marker CD20. CD20 phosphorylation is involved in regulation of B-cell development and differentiation and is found on (mature) memory B cells. The variable region of the antibody binds CD20, and the constant Fc region binds to Fcγ receptors expressed on natural killer cells, macrophages, and monocytes. B-cell destruction is achieved by complement-mediated and antibody mediated cytotoxicity. Apoptosis is induced by CD20 cross-linking, resulting in calcium influx and activation of caspases. Rituximab was first introduced for the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma but is also used for the treatment of posttransplantation lymphoproliferative disorder and other autoimmune diseases.[114] Given its effect on B cells and ability to decrease</td><td>しかし、どのような治療が予後を改善するかいまだ不明であり、無症状の AMR と診断された場合には、維持免疫抑制療法を適正に管理し、頻回のモニターが重要である。

［表 5-7-1］AMR の治療の例 [2)]
<table><tr><th>Therapeutic Modality</th><th>Dose</th><th>Frequency</th><th>Duration</th></tr><tr><td>Plasmapheresis</td><td>1-2 plasma exchanges</td><td>Daily
Every other day
3 times per week Once weekly</td><td>3-5 days
1-2 weeks
1-4 weeks
2-4 weeks</td></tr><tr><td>IVIG</td><td>100–1,000 mg/kg</td><td>1–3 times per week, often given after each plasmapheresis</td><td>1-4 weeks</td></tr><tr><td>リツキシマブ</td><td>375 mg/m^2</td><td>Once weekly</td><td>1-4 weeks</td></tr></table>IVIG：intravenous immunoglobulin.
([心]文献 8、9、11、14、37、46、47 より作表）

文献（下線部：海外ガイドラインの引用と共通の文献）
1) Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010; 29: 914-56. (I) [94)]
2) Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015; 131: 1608-39. (I) [107)]
3) Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody mediated rejection in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2011; 30: 252-69. (I) [194)]
4) Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, et al. Heart retransplantation. Am J Transplant. 2007; 7: 2075-81. (I) [195)]
5) Hammond ME, Stehlik J, Snow G, et al. Utility of histologic parameters in screening for antibody-mediated rejection of the cardiac allograft: a study of 3,170 biopsies. J Heart Lung Transplant. 2005; 24: 2015-21. (IV) [196)]
6) Deeb GM, Bolling SF, Steimle CN, et al. A randomized prospective comparison of MALG with OKT3 for rescue therapy of acute myocardial rejection. Transplantation.</td></tr>
</table>

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	alloantibody levels, rituximab has been used for desensitization therapy and as treatment for AMR in solid-organ transplant recipients. However, it does not affect early (naïve) B cells or plasma cells that are CD20 negative. However, there are no randomized trials documenting its efficacy for these indications in heart transplant recipients, and the available data on its efficacy as desensitization therapy stem primarily from the renal transplantation literature.[97] Although the exact mechanism of action is unknown, rituximab is believed to deplete B lymphocytes through a combination of antibody-dependent cytotoxicity, complement-mediated cell lysis, and induction of apoptosis.[115] It is commonly administered at a dose of 375 mg/m^2 intravenously weekly for 1 to 4 weeks.[89,116] Circulating B lymphocytes are generally saturated at small doses (5-10 mg/m^2), but more is required in the lymph nodes, which may remain partially saturated at doses as high as 800 mg/m^2.[114] B-cell counts drop dramatically within the first week, but because rituximab does not affect the stem cell compartment, counts return to normal within 6 to 9 months.[117] The maximal response to rituximab in lymphoma studies is seen 3 to 4 months after treatment. The half-life of rituximab is proportional to the dose, and drug is detectable in serum 3 to 6 months after treatment.[118,119] The toxicity profile of rituximab is mild. Infusion related reactions, such as fever, chills, rash, nausea, myalgia, and headache, are common during the first infusion and occur in up to 70% of patients.[114,116,117] Reactions are milder and less frequent in subsequent infusions. Serious side effects occur in <2% of patients and include bronchospasm, hypotension, neutropenia, and thrombocytopenia. These side effects are typically reported in the setting of high lymphocyte burden in patients treated for lymphoma. Cytopenia does not occur because CD20 is not exposed in bone marrow stem cells.[116] Infectious complications are rare, likely because of the preservation of near-normal serum immunoglobulin levels given that plasma cells do not express CD20 and remain unaffected.[114,117] Caution should be used in patients with active infections. The efficacy of rituximab has been studied in renal transplantation, in which, in combination with either IVIG or TPE, it has been shown to decrease circulating antibodies for 1 to 4 months.[68] In terms of outcomes, rituximab is effective at lowering DSAs at the time of transplantation, preventing rebound DSAs compared with IVIG alone, and preventing AMR.[113] A 6-year	1991; 51: 180-3. (II) [197)] 7) Nair N, Ball T, Uber PA, Mehra MR. Current and future challenges in therapy for antibody-mediated rejection. J Heart Lung Transplant. 2011; 30: 612-7. (IV) [198)] 8) Miller LW, Wesp A, Jennison SH, et al. Vascular rejection in heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 1993; 12: S147-52. (IV) [199)] 9) Grauhan O, Knosalla C, Ewert R, et al. Plasmapheresis and cyclophosphamide in the treatment of humoral rejection after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2001; 20: 316-21. (IV) [200)] 10) Singh N, Pirsch J, Samaniego M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. Transplant Rev (Orlando). 2009; 23: 34-46. (IV) [201)] 11) Leech SH, Lopez-Cepero M, LeFor WM, Management of the sensitized cardiac recipient: the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. Clin Transplant. 2006; 20: 476-84. (IV) [138)] 12) Crespo-Leiro MG, Veiga-Barreiro A, Doménech N, et al. Humoral heart rejection (severe allograft dysfunction with no signs of cellular rejection or ischemia): incidence, management, and the value of C4d for diagnosis. Am J Transplant. 2005; 5: 2560-4. (IV) [202)] 13) Wang SS, Chou NK, Ko WJ, et al. Effect of plasmapheresis for acute humoral rejection after heart transplantation. Transplant Proc. 2006; 38: 3692-4. (IV) [203)] 14) Rummler S, Barz D. Plasma Exchange and Immunoadsorption of Patients with Thoracic Organ Transplantation. Transfus Med Hemother. 2012; 39: 234-40. (IV) [204)] 15) 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: 511-5. (V) [45)] 16) Hershko AY, Naparstek Y. Removal of pathogenic autoantibodies by immunoadsorption. Ann N Y Acad Sci. 2005; 1051: 635-46. (V) [205)] 17) Dalakas MC. Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. Neurology. 2002; 59: S13-21. (IV) [206)] 18) Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. N Engl J Med. 1992; 326: 107-16.

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	follow-up of sensitized kidney transplant recipients showed similar rates of rejection between sensitized patients treated with rituximab and IVIG and nonsensitized patients.[120] There was no difference in survival between the 2 groups. A similar picture exists in heart transplantation, albeit demonstrated by a smaller, retrospective study of 21 highly sensitized patients.[10] Rituximab and IVIG were effective in lowering the pretransplantation PRA from a mean of 70.5% to 30.2%, allowing negative prospective crossmatches and successful transplantation. Survival and freedom from CAV were similar to those of nonsensitized and moderately sensitized patients. Among highly sensitized renal transplantation candidates, rituximab has been demonstrated to reduce wait times, although in these studies patients also received IVIG.[121,122] Vo et al[123] randomized 13 renal transplantation candidates to IVIG plus rituximab or placebo. The study was discontinued because of 3 serious AMR adverse events, all of which occurred in the IVIG plus placebo group (P=0.06). There were 2 graft losses in the placebo group versus zero in the rituximab group. Although the analysis was limited by the small number of observations, the findings suggest a trend toward poorer outcomes in the IVIG plus placebo group. In combination with IVIG, rituximab was associated with improved graft function at 6 and 12 months (P<0.05 for both). The mean time to transplantation was similar in both groups: 6 months with IVIG plus rituximab versus 7 months with IVIG plus placebo.[123] Although both regimens appeared affective in reducing DSAs to levels allowable for transplantation, the combination of IVIG and rituximab appeared more effective in preventing DSA rebound than IVIG alone. Data on the role of rituximab for desensitization among heart transplantation candidates are limited to isolated case reports.[124,125] In 1 report of a sensitized cardiac patient with antibodies refractory to treatment with IVIG, mycophenolate mofetil, and TPE, PRA fell from 55% to 18% after 2 subsequent doses of rituximab (375 mg/m^2).[125] Combination protocols with rituximab, TPE, and IVIG in sensitized heart transplantation candidates have been reported.124 Several reports also describe the successful use of rituximab as salvage therapy for refractory AMR.[118,119,126-128] References 68 Kittleson M, Patel J, Kawano M, et al. Pre-transplant strength of circulating antibody as expressed in the	(IV) [207] 19) Singh N, Pirsch J, Samaniego M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. Transplant Rev (Orlando). 2009; 23: 34-46. (IV) [201] 20) Jordan SC, Toyoda M, Vo AA. Intravenous immunoglobulin a natural regulator of immunity and inflammation. Transplantation. 2009; 88: 1-6. (IV) [208] 21) Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, Vo AA. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2011; 11: 196-202. (IV) [209] 22) Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. Annu Rev Immunol. 2008; 26: 513-33. (IV) [210] 23) Jordan SC, Quartel AW, Czer LS, et al. 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. Transplantation. 1998; 66: 800-5. (IV) [211] 24) Reed EF, Demetris AJ, Hammond E, et al. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. J Heart Lung Transplant. 2006; 25: 153-9. (I) [212] 25) Stendahl G, Berger S, Ellis T, et al. Humoral rejection after pediatric heart transplantation: a case report. Prog Transplant. 2010; 20: 288-91. (IV) [52] 26) Saito S, Matsumiya G, Fukushima N, et al. Successful treatment of cardiogenic shock caused by humoral cardiac allograft rejection. Circ J. 2009; 73: 970-3. (V) [51] 27) Morales DL, Braud BE, Price JF, et al. Use of mechanical circulatory support in pediatric patients with acute cardiac graft rejection. ASAIO J. 2007; 53: 701-5. (IV) [213] 28) Kittleson MM, Patel JK, Moriguchi JD, et al. Heart transplant recipients supported with extracorporeal membrane oxygenation: outcomes from a single-center experience. J Heart Lung Transplant. 2011; 30: 1250-6. (IV) [214] 29) Garrett HE Jr, Groshart K, Duvall-Seaman D, et al. Treatment of humoral rejection with rituximab. Ann Thorac Surg. 2002; 74: 1240-2. (V) [43] 30) Garrett HE Jr, Duvall-Seaman D, Helsley B, Groshart K. Treatment of vascular rejection with rituximab in cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2005; 24: 1337-42. (IV) [44]

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	calculated panel reactive antibody score predicts antibody-mediated rejection after heart transplant. J Heart Lung Transplant. 2011; 30: S175. [147)] 89 Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010; 29: 914–956. [94)] 113 Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al. 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. J Am Soc Nephrol. 2004; 15: 3256–3262. [109)] 114. Gopal AK, Press OW. Clinical applications of anti-CD20 antibodies. J Lab Clin Med. 1999; 134: 445–450. [149)] 115 Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. Oncogene. 2003; 22: 7359–7368. [150)] 116 Hagberg H, Holmbom E. Risk factors for side effects during first infusion of rituximab-definition of a low risk group. Med Oncol. 2000; 17: 218–221. [151)] 117 Vieira CA, Agarwal A, Book BK, et al. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation, 1: safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. Transplantation. 2004; 77: 542–548. [145)] 118. Keren A, Hayes HM, O'Driscoll G. Late humoral rejection in a cardiac transplant recipient treated with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. Transplant Proc. 2006; 38: 1520–1522. [80)] 119. 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: 907–910. [78)] 120. Xydas S, Yang JK, Burke EM, et al. Utility of post-transplant anti-HLA antibody measurements in pediatric cardiac transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2005; 24: 1289–1296. [152)] 121. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. N Engl J Med. 2008; 359: 242-251.[113)] 122. Vo AA, Peng A, Toyoda M, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney	31) 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: 907-10. (V) [78)] 32) 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: 3164-6. (V) [79)] 33) 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: 511-5. (V) [45)] 34) Keren A, Hayes HM, O'Driscoll G. Late humoral rejection in a cardiac transplant recipient treated with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. Transplant Proc. 2006; 38: 1520-2. (V) [80)] 35) 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: 901-5. (V) [46)] 36) 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: 650-6. (V) [53)] 37) 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: 961-7. (IV) [81)] 38) 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: 489-96. (IV) [50)] 39) Crespo-Leiro MG, Veiga-Barreiro A, Doménech N, et al. Humoral heart rejection (severe allograft dysfunction with no signs of cellular rejection or ischemia): incidence, management, and the value of C4d for diagnosis. Am J Transplant. 2005; 5: 2560-4. (IV) [202)] 40) Rodriguez ER, Skojec DV, Tan CD, et al. Antibody-mediated rejection in human cardiac allografts: evaluation of immunoglobulins and complement activation

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	transplantation. Transplantation. 2010; 89: 1095–1102. [153)] 123. Vo AA, Choi J, Cisneros K, et al. Benefits of rituximab combined with intravenous immunoglobulin for desensitization in kidney transplant recipients. Transplantation. 2014; 98: 312–319. [115)] 124. 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: 568–571. [41)] 125. Balfour IC, Fiore A, Graff RJ, et al. Use of rituximab to decrease panel-reactive antibodies. J Heart Lung Transplant. 2005; 24: 628–630. [28)] 126. 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: 3164–3166. [79)] 127. Garrett HE Jr, Groshart K, Duvall-Seaman D, et al. Treatment of humoral rejection with rituximab. Ann Thorac Surg. 2002; 74: 1240–1242. [43)] 128. 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: 511–515. [45)] ● Guideline No. 3: Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-Mediated Rejection in Cardiac Transplantation: Emerging Knowledge in Diagnosis and Management A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2015; 131(18): 1608-1639. [107)] Page 1617 **Current Management Strategies for AMR** **Overview** The guiding principles for the management of AMR comprise removing circulating alloantibodies, reducing production of additional alloantibodies, and suppressing T-cell and B-cell responses. To date, there have been no large randomized trials evaluating therapies for AMR in heart transplant recipients. Guidelines for treatment have recently been suggested by the ISHLT, but currently there are no level	products C4d and C3d as markers. Am J Transplant. 2005; 5: 2778-85. (IV) [215)] 41) Rose ML, Smith J, Dureau G, et al. Mycophenolate mofetil decreases antibody production after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2002; 21: 282-5. (IV) [216)] 42) Heidt S, Roelen DL, Eijsink C, et al. Effects of immunosuppressive drugs on purified human B cells: evidence supporting the use of MMF and rapamycin. Transplantation. 2008; 86: 1292-300. (IV) [217)] 43) Arbustini E, Roberts WC. Morphological observations in the epicardial coronary arteries and their surroundings late after cardiac transplantation (allograft vascular disease). Am J Cardiol. 1996; 78: 814-20. (IV) [218)] 44) Fishbein MC, Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy. Curr Opin Cardiol. 2004; 19: 166-9. (IV) [219)] 45) Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, et al. Heart retransplantation. Am J Transplant. 2007; 7: 2075-81. (IV) [195)] 46) Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. J Heart Lung Transplant. 2003; 22: 58-69. (IV) [220)] 47) Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2004; 4: 1033-41. (I) [143)]

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	I recommendations, and all recommendations are based on consensus (level of evidence C).[106] The following section describes currently available treatment of AMR. Given the extremely limited resource of heart transplantation, the heart transplant community has typically taken its lead from experience in renal transplantation, adapting therapies that were originally designed to treat hematologic diseases, malignancies, and autoimmune disorders. [81,107-113] Broadly speaking, the underlying mechanisms for these therapies are based on the following: (1) Suppression of the T-cell response (eg, corticosteroids, mycophenolate mofetil (MMF), anti-lymphocyte antibodies, photopheresis, or total lymphoid irradiation), (2) elimination of circulating antibodies (eg, plasmapheresis), (3) inhibition of residual antibodies (eg, intravenous immunoglobulins), (4) suppression or depletion of B cells (eg, corticosteroids, rituximab, or splenectomy), (5) suppression or depletion of plasma cells (eg, bortezomib), and (6) inhibition of complement (eg, eculizumab, intravenous gamma globulin [IVIg]). Page 1618 **Table 8. Summary of Commonly Used Agents for AMR** Therapeutic Modality: Rituximab Mechanism of Action: B lymphocyte depletion, Antibody depletion, Complement-induced cell lysis, Induction of apoptosis Adverse Events: Fever, chills, nausea, headache, myalgia, rash Dose: 375 mg/m^2 weekly Frequency: Weekly Duration: 1-4 wk Cost: $ to $$$$ (<$1000 to >$10 000 to $20 000) Page 1621 **Monoclonal Antibodies** **Rituximab** Rituximab is a genetically engineered, chimeric murine-human monoclonal antibody against the pan B-cell marker CD20. CD20 phosphorylation is involved in regulation of B-cell development and differentiation. Rituximab was first introduced for the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma but is also used for the treatment of autoimmune disease such as myasthenia gravis and posttransplantation lymphoproliferative disorder.[157] When used for the	

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	management of AMR or as desensitization therapy, rituximab has largely been used in combination with other therapies, which hampers the evaluation of its efficacy as a solo agent. The most convincing evidence for the use of rituximab in heart transplantation comes from a series of patients with AMR treated with rituximab as monotherapy. AMR was defined as the presence of diffuse staining for IgG or complement on the vascular endothelium without evidence of cellular rejection in the setting of LV dysfunction (25% reduction in LV ejection fraction). Garrett et al[32] treated 8 patients with 375 mg/m^2 per week for 4 weeks. All patients had normalization of LV function with complete histological resolution of AMR. There were no reports of significant infection or drug-related complications.[32] There are multiple case reports of the successful use of rituximab as salvage therapy for refractory AMR after failure of combination therapy with cytolytic antibodies, corticosteroids, plasma exchange, and cyclophosphamide.[43,158-161] Similarly, rituximab decreased PRA in a sensitized patient who failed to respond to combination therapy with IVIg, MMF, and plasma exchange.[162] Rituximab has been used successfully as combination therapy with plasma exchange and IVIg in other cardiac desensitization protocols.[163] Page 1626 Therapies described for hemodynamic compromise with suspected AMR include methylprednisolone, cytolytic agents, plasmapheresis, rituximab, and ECMO support.[130,277,278,280] Page 1626 **Summary: Strategies for Standardizing Diagnosis and Management** Clinical trials should include the evaluation of these newer therapies, desensitization protocols that include rituximab and other monoclonal antibodies and their effects on the development of AMR, and AMR protocols that incorporate combination therapies such as thymoglobulin and rituximab, rituximab and bortezomib, and rituximab and eculizumab. Page 1627 **Recommendations for the Diagnosis and Management of AMR** **Management**	

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	As has been highlighted in this document, published data regarding the treatment of AMR are sparse. The ISHLT Consensus Conference on AMR in 2010 revealed that there is significant variation in AMR protocols by centers. In a survey of 5 centers, the most common regimens included intravenous methylprednisolone, plasmapheresis, and IVIg with or without ATG. The most experience among the survey participants resides with IVIg, methylprednisolone, and ATG. Recently, there has been increasing use of rituximab and bortezomib. Page 1629 **Management Recommendations** 2. It is reasonable for secondary therapy for AMR to include rituximab, bortezomib, and anti-complement antibodies (Class IIa; Level of Evidence C). 32. 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: 1337–1342. [44)] 43. Aranda JM Jr, Scornik JC, Normann SJ, et al. Anti-CD20monoclonal antibody (rituximab) therapy for acute cardiac humoral rejection: a case report. Transplantation. 2002; 73: 907–910. [78)] 81. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill G, et al. Outcome of subclinical antibody mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor specific antibodies. Am J Transplant. 2009; 9: 2561–2570. [222)] 106. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010; 29: 914–956. [94)] 107. Sivasankaran S, Pollard-Quintner S, Sachdeva R, et al. The effect of a six-week program of yoga and meditation on brachial artery reactivity: do psychosocial interventions affect vascular tone? Clin Cardiol. 2006; 29: 393–398. [223)] 108. Vieira CA, Agarwal A, Book BK, et al. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1: safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. Transplantation. 2004; 77: 542–548. [145)] 109. Clatworthy MR, Friend PJ, Calne RY, et al. Alemtuzumab (CAMPATH-1H) for the treatment of acute rejection in kidney transplant recipients: long-term follow-up. Transplantation. 2009; 87: 1092–1095. [224)]	

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	110. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody and cell-mediated acute rejection. Transplantation. 2008; 86: 1754–1761. [156)] 111. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2009; 9: 1099–1107. [125)] 112. Stegall M, Gloor J, Winters J, et al. A Comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. Am J Transplant. 2006; 6: 346–351. [225)] 113. Twombley K, Thach L, Ribeiro A, et al. Acute antibody mediated rejection in pediatric kidney transplants: a single center experience. Pediatr Transplant. 2013; 17: E149–E155. [226)] 130. Marques M, Schwartz J. Update on extracorporeal photopheresis in heart and lung transplantation. J Clin Apher. 2011; 26: 146–151. [227)] 157. Gopal AK, Press OW. Clinical applications of anti-CD20 antibodies. J Lab Clin Med. 1999; 134: 445–450. [149)] 158. 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: 3164–3166. [79)] 159. Garrett HE Jr, Groshart K, Duvall-Seaman D, et al. Treatment of humoral rejection with rituximab. Ann Thorac Surg. 2002; 74: 1240–1242. [43)] 160. 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: 511–515. [45)] 161. Keren A, Hayes HM, O'Driscoll G. Late humoral rejection in a cardiac transplant recipient treated with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. Transplant Proc. 2006; 38: 1520–1522. [80)] 162. Balfour IC, Fiore A, Graff RJ, et al. Use of rituximab to decrease panel-reactive antibodies. J Heart Lung Transplant. 2005; 24: 628–630. [28)] 163. McGee EC Jr, Cotts W, Tambur AR, et al. Successful	

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	bridge to transplant in a highly sensitized patient with a complicated pump pocket infection. J Heart Lung Transplant. 2008; 27: 568–571. [41)] 277. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. Am J Transplant. 2008; 8: 753–760. [228)] 278. Frey BM, Frey FJ. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. Clin Pharmacokinet. 1990; 19: 126–146. [229)] 280. Pahl E, Crawford SE, Cohn RA, et al. Reversal of severe late left ventricular failure after pediatric heart transplantation and possible role of plasmapheresis. Am J Cardiol. 2000; 85: 735–739. [230)] ● Guideline No. 4: The Canadian Cardiac Transplant Network (CCTN). Clinical Guidelines for Adult Heart Transplantation British Columbia. Canada. 2022. Available from URL: https://www.heartcentre.ca/sites/default/files/Heart%20Transplant%20Clinical%20Guidelines%202022.pdf [cited March 14, 2023] [108)] Page 59 7.2 Antibody Mediated Rejection Guideline for approach to AMR management is per algorithm below. However, each case is individualized and plan/treatment is brought to multidisciplinary team for discussion. Patient’s symptomology, graft function, transplant date, infection and rejection history is taken into careful consideration. 7.2.1 Antibody Mediated Rejection (AMR) Treatment TRANASPLANT HEART Antibody Mediated Rejection (AMR) (Multiphase), AMR Initiation (Example below only shows Plex 1, additional day orders available on the PowerPlan) TRANSPLANT HEART Antibody Mediated Rejection (AMR) (Multiphase), AMR Initiation (Planned Pending) Medications To order rituximab administration, select TRANPLANT SERVICES Rituximab Infusion for Biopsy Proven Antibody Mediated Transplant Rejection PowerPlan. If not possible to	

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
心臓 (続き)	give 48 hours before , administer immediately after first PLEX. TRANSPLANT HEART Antibody Mediated Rejection (AMR) (Multiphase), AMR Order for PLEX 1 (Planned Pending) Medications To order rituximab administration, select TRANPLANT SERVICES Rituximab Infusion for Biopsy Proven Antibody Mediated Transplant Rejection PowerPlan. If not possible to give 48 hours before, administer immediately after first PLEX. 7.2.2 Transplant HEART KIDNEY Rituximab for Biopsy Proven AMR Rejection (Module) Biologic Agents riTUXimab 375mg/m^2, IV, once, drug form: bag Provider to round to nearest 50mg. For first infusion: start infusion at 50mg/h. After 60 minute, increase rate by 50mg/… 7.2.2.1 After Initial AMR Treatment If 50% drop in DSA MFI not seen following treatment, a second round of Section 6.6.1.1 and 6.6.1.2 could be considered. Additional Rituximab dosing should be considered if no drop in CD 19/20 result. If second round does not demonstrate a 50% drop in DSA MFI, discussion with the team should occur, with creation of an individualized treatment plan that should be documented on the patient biography outlining frequency of surveillance and what action is required. In the long term, for all AMR patients, once initial round is completed, continue IVIG at 1g/kg which may be divided into 2 doses over 2 days if necessary monthly x 3. This is to be arranged via Medical Short Stay.	
肺	● Guideline No. 1: The British Transplantation Society. The detection & characterisation of clinically relevant antibodies in allotransplantation. The United Kingdom. 2015. Available from URL: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/06_BTS_BSHI_Antibodies-1.pdf [cited March 14, 2023] [106)] Page: 59 of 94 **12 THORACIC ORGAN TRANSPLANTATION**	臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版 CQ5-7 抗体関連型拒絶反応の治療法は何があるのか [99)] [臓器共通] ステロイドパルス療法，rATG，PE 単独や IVIG を併用した治療が推奨されている。（推奨グレード C1） ただし，確立した治療レジメンはない。他にリツキシマブ，ボルテゾミブ、エクリズマブなどの報告があるが PE や IVIG も含め本邦では保険収載されていない。rATG は急性拒絶反応の治療として保険収載されている。

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
肺 (続き)	**12.2 Post-transplant production of HLA-specific antibodies** Hachem et al treated patients with *de novo* DSA with IVIg and/or rituximab and found improved survival and increased freedom from BOS in patients where DSA had been cleared suggesting that *de novo* DSA are implicated in the development of BOS [26]. 12.5 References for Thoracic Transplantation 26 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. [58)]	[肺] 原因抗体の除去や新たな抗体産生の抑制を目的とした治療を行うことを考慮してもよいが、確固たる治療プロトコールはない。（推奨グレード C1） 解説 [肺] ランダム化/ 非ランダム化比較試験はなく、強い科学的根拠は存在しない。したがって現在報告されている肺移植後の AMR に対する治療法は、主に腎移植後 AMR に対する治療成績を参考に、原因となっている抗体の除去や新たな抗体産生の抑制を目的としたさまざまな組み合わせでの治療であるため、確固たる治療プロトコールはない [1-19)]。治療に言及した海外のガイドラインとしては唯一、ISHLT のコンセンサスレポートが 2016 年に発表されている [20)]。その他に 15 のレビューがあるが、科学的根拠が少ないためいずれも妥当な可能性のある治療を示すにとどまっている [21-35)]。具体的な治療は、ステロイドパルス療法に加えて、PE、大量 IVIG、リツキシマブ、ボルテゾミブやカルフィルゾミブ、エクリズマブ、アレムツズマブなどの組み合わせで行われる。他に、体外循環式光化学療法、MMF やエベロリムスへの変更、rATG 投与などが行われることがある。各治療法の適正な組み合わせ、量、回数などを示す科学的根拠はないが、肺移植後の dnDSA の出現は CLAD の増加および生存率の低下と相関があることがメタアナリシスにより示されており、治療の必要性は示唆されている [36)]。また、治療の副作用に関しての検討は少ないが、上記の治療は感染などによる重篤な副作用の可能性もあるため、将来的には副作用の検討を含めた治療方法の比較試験を行うことが望ましい。さらに、現在のところ前述の治療のほとんどが本邦では保険診療ではなく、治療コストは低くないため、費用対効果の検討も行われるべきである。 文献（下線部：海外ガイドラインの引用と共通の文献） 1) Baskaran G, Tiriveedhi V, Ramachandran S, et al. Efficacy of extracorporeal photopheresis in clearance of antibodies to donor-specific and lung-specific antigens in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2014; 33: 950-6. (IV) [231)] 2) Daoud AH, Betensley AD. Diagnosis and treatment of antibody mediated rejection in lung transplantation：a retrospective case series. Transpl Immunol. 2013; 28: 1-5. (IV) [59)]

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
肺 (続き)		3) Ensor CR, Yousem SA, Marrari M, et al. Proteasome Inhibitor Carfilzomib-Based Therapy for Antibody-Mediated Rejection of the Pulmonary Allograft: Use and Short-Term Findings. Am J Transplant. 2017; 17: 1380-8. (IV) [232)] 4) 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: 973-80. (IV) [58)] 5) 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: 2682-92. (IV) [62)] 6) 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: 50-8. (IV) [61)] 7) Jackups R Jr, Canter C, Sweet SC, et al. Measurement of donor-specific HLA antibodies following plasma exchange therapy predicts clinical outcome in pediatric heart and lung transplant recipients with antibody mediated rejection. J Clin Apher. 2013; 28: 301-8. (IV) [233)] 8) Kauke T, Kneidinger N, Martin B, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome due to donor-specific HLA-antibodies. Tissue Antigens. 2015; 86: 178-85. (IV) [234)] 9) 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: 1234-9. (IV) [34)] 10) Le Pavec J, Suberbielle C, Lamrani L, et al. De-novo donor-specific anti-HLA antibodies 30 days after lung transplantation are associated with a worse outcome. J Heart Lung Transplant. 2016; 35: 1067-77. (IV) [235)] 11) Lobo LJ, Aris RM, Schmitz J, Neuringer IP. Donor-specific antibodies are associated with antibody-mediated rejection, acute cellular rejection, bronchiolitis obliterans syndrome, and cystic fibrosis after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2013; 32: 70-7. (IV) [236)] 12) Otani S, Davis AK, Cantwell L, et al. Evolving experience of treating antibody-mediated rejection following lung transplantation. Transpl Immunol. 2014; 31: 75-80. (IV) [60)] 13) Reinsmoen NL, Mirocha J, Ensor CR, et al. A 3-Center Study Reveals New Insights Into the Impact of Non-HLA

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
肺 (続き)		Antibodies on Lung Transplantation Outcome. Transplantation. 2017; 101: 1215-21. (IV) [237)] 14) 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: 1216-28. (IV) [83)] 15) Safavi S, Robinson DR, Soresi S, et al. De novo donor HLA-specific antibodies predict development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2014; 33: 1273-81. (IV) [238)] 16) Tikkanen JM, Singer LG, Kim SJ, et al. De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated with Chronic Lung Allograft Dysfunction after Lung Transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 194: 596-606. (IV)[239)] 17) 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. (IV) [63)] 18) Verleden SE, Vanaudenaerde BM, Emonds MP, et al. Donor-specific and-nonspecific HLA antibodies and outcome post lung transplantation. Eur Respir J. 2017; 50. pii: 1701248. (IV) [240)] 19) Witt CA, Gaut JP, Yusen RD, et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2013; 32: 1034-40. (IV) [241)] 20) Levine DJ, Glanville AR, Aboyoun C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2016; 35: 397-406. (I) [98)] 21) Benzimra M, Calligaro GL, Glanville AR. Acute rejection. J Thorac Dis. 2017; 9: 5440-57. (IV) [242)] 22) Campbell P. Clinical relevance of human leukocyte antigen antibodies in liver, heart, lung and intestine transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2013; 18: 463-9. (IV) [243)] 23) Everly MJ. Update on Alloantibodies in Solid Organ Transplantation. Clin Transpl. 2014: 125-9. (IV) [244)] 24) Glanville AR. Antibody-mediated rejection in lung transplantation: myth or reality? J Heart Lung Transplant. 2010; 29: 395-400. (IV) [245)] 25) Hachem R. Antibody-Mediated Lung Transplant Rejection. Curr Respir Care Rep. 2012; 1: 157-61. (IV) [246)]

表 2.5.6.2.2-2　臓器ごとの国内ガイドラインと海外ガイドラインにおける ABMR 治療に対する本薬の推奨（続き）

臓器	海外ガイドライン　記載内容	国内ガイドライン　記載内容
肺 (続き)		26) Hachem RR. Lung allograft rejection: diagnosis and management. Curr Opin Organ Transplant. 2009; 14: 477-82. (IV) [247)] 27) Hachem RR. Humoral responses after lung transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2016; 21: 267-71. (IV) [248)] 28) Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, Vo AA. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2011; 11: 196-202. (IV) [209)] 29) Kulkarni HS, Bemiss BC, Hachem RR. Antibody-mediated Rejection in Lung Transplantation. Curr Transplant Rep. 2015; 2: 316-23. (IV) [249)] 30) Martinu T, Chen DF, Palmer SM. Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. Proc Am Thorac Soc. 2009; 6: 54-65. (IV) [250)] 31) Martinu T, Howell DN, Palmer SM. Acute cellular rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. Semin Respir Crit Care Med. 2010; 31: 179-88. (IV) [250)] 32) Martinu T, Pavlisko EN, Chen DF, Palmer SM. Acute allograft rejection: cellular and humoral processes. Clin Chest Med. 2011; 32: 295-310. (IV) [252)] 33) McManigle W, Pavlisko EN, Martinu T. Acute cellular and antibody-mediated allograft rejection. Semin Respir Crit Care Med. 2013; 34: 320-35. (IV) [253)] 34) Westall GP, Paraskeva MA, Snell GI. Antibody-mediated rejection. Curr Opin Organ Transplant. 2015; 20: 492-7. (IV) [254)] 35) Westall GP, Snell GI. Antibody-mediated rejection in lung transplantation: fable, spin, or fact? Transplantation. 2014; 98: 927-30. (IV) [255)] 36) Courtwright A, Diamond JM, Wood I, et al. Detection and clinical impact of human leukocyte antigen antibodies in lung transplantation: A systematic review and meta-analysis. HLA. 2018; 91: 102-11. (III) [256)]

略語: ABMR/AMR 抗体関連型拒絶反応; aAMR, 急性抗体関連型拒絶反応; ACR/TCR, T 細胞関連型拒絶反応; ATG/rATG, 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン; BOS, 閉塞性細気管支炎症候群; BPAR, 生検で証明された急性拒絶反応; C4d, complement component 4d; CAV, 移植心冠動脈病変; CLAD, 慢性移植肺機能不全; CNI, カルシニューリン阻害剤; CQ, クリニカルクエスチョン; CTD, コモンテクニカルドキュメント; dnDSA, de novo DSA; DSA, 抗ドナー特異的抗体; ECMO, 体外式膜型人工肺; HLA, ヒト白血球抗原; HIV, ヒト免疫不全ウイルス; ISHLT, 国際心肺移植学会; IV, 静注; IVIG/IVIg, 静注免疫グロブリン; LV, 左心室; MFI, 平均蛍光強度; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; OKT3, 抗 CD3 抗体; PE/PLEX/TPE, PO, 経口; 血漿交換; PRA, パネル反応性抗体; RCT, ランダム化比較試験; WCC, 白血球数; Wk, 週.

ABMR は、一旦発現すると治療が困難となる可能性が高いが、CCs や他の免疫抑制剤との併用及び血漿交換により既に存在する抗体の除去と併せて、本薬の B 細胞傷害作用により B 細胞が抗体産生細胞へ分化することを抑制し、ABMR の原因となる抗体産生を抑制することは、ABMR 治療において重要であり、本薬を含む ABMR 治療を実施することで、移植した臓器の回復又は維持、移植した臓器の生着が得られることで、患者の生存にもつながることから、ベネフィットは大きいと考える。

2.5.6.3　リスク

2.5.6.3.1　ABMR の抑制

DSA 陽性及び抗 HLA 抗体陽性の生体腎移植患者を対象とした実施した IDEC-C2B8-T2 試験において、本治験期間をとおして、本薬に関連する薬物有害反応が認められたが、死亡例は認められず、これまでに認められている有害事象及び薬物有害反応の種類や発現傾向と異なるものでなく、新たな安全性の懸念は認められなかった。

また、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制に関する国内使用実態調査の結果、特定臨床研究及び国内外の公表文献で認められた有害事象について、これまでに本薬で認められている事象であり、また、臓器移植に関連する合併症及び拒絶反応に関連する事象が認められ、死亡例は主に臓器移植に関連する合併症及び拒絶反応によるものと考えられた。

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制において、本薬を含む脱感作の忍容性が認められていると考える。

臓器移植時の ABMR の抑制では、移植前の脱感作において、本薬と他の免疫抑制剤が併用され、移植後は免疫抑制療法が実施される。ABMR の発現を抑制しつつ、また、過度な免疫抑制状態とならない様に免疫抑制剤の投与量等の管理が行われるが、個々の患者や状態により管理の方法や免疫抑制剤の投与量等が異なる。そのため、本薬と免疫抑制剤との併用が前提となることによる、過度の免疫抑制による感染症の発現については、十分な注意が必要と考える。

また、脱感作を実施後に移植を実施しても、その後に ABMR が発現する可能性がある。脱感作の第一の目的は移植が実施できる状態にすることであり、移植後の管理については個々の患者や状態に合わせた管理を行うことで、移植した臓器の機能維持、生着及び患者の生存が期待できる。

2.5.6.3.2　ABMR 治療

腎移植後に ABMR を発現した患者を対象に実施した IDEC-C2B8-T3 試験において認められた有害事象及び薬物有害反応は、本薬でこれまでに認められている事象の種類及び発現傾向と異なるものではなかった。なお、重篤な有害事象として報告された透析関連合併症（透析性脊椎症の悪化）は未知の事象であったが、透析時の合併症としての脊椎症の悪化であり本薬との関連が否定されている。IDEC-C2B8-T3 試験の結果より、ステロイドパルス療法及び血漿交換を併用し、本薬 375 mg/m^2/回を 1 回投与し（day 1）、B 細胞数や抗体価の推移より、必要に応じて 1 回目投与から 1 週間後（day 8）に追加で 1 回投与する治療の忍容性が認められた。

肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の ABMR の抑制に関する国内使用実態調査の結果、特定臨床研究及び国内外の公表文献で認められた有害事象について、本薬でこれまでに認められている事象のほか、ABMR 治療で使用される他の薬剤や治療に関連する事象、臓器移植に関連する合併症及び拒絶反応に関連する事象が認められている。死亡例の報

告では、ABMR の進行や臓器移植の合併症によるものが多い。特に心移植や肺移植での報告が多く、ABMR により心臓や肺の機能が低下した場合には、全身状態が低下していることも想定される。ABMR が発現した場合、ABMR の進行を抑制し移植臓器の機能維持及び生着の維持を目的に治療が行われ、その治療は、炎症の抑制や障害の回復と共に免疫抑制が主体となることから感染症発現の管理も必要となる。ABMR の悪化を抑制し、併せて感染症等の合併症の発現を極力抑制する治療が個々の患者や状態により実施される。その際に、本薬の B 細胞傷害作用が、他の免疫抑制剤との併用における過度の免疫抑制や感染症の発現につながるリスクが考えられるため、これまでどおり他の免疫抑制剤との併用に関する注意、感染症の発現に関する注意喚起が必要と考える。

特に肺移植では、実臨床において、感染症、移植肺機能不全（急性期）、急性拒絶反応、慢 CLAD、BOS、RAS による死亡が多いとの国内報告[88]があり、国内使用実態調査、特定臨床研究及び国内外の文献報告でも同様の傾向にあったことから、本薬を含む ABMR 治療実施時においても注意喚起が必要と考える。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

2.5.6.4.1　ABMR の抑制

DSA 陽性及び抗 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本薬の有用性を確認した IDEC-C2B8-T2 試験で、本薬を含む脱感作の有効性及び安全性が確認され、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植については、DSA 陽性及び／又は抗 HLA 抗体陽性例に対する本薬を含む脱感作に関する国内使用実態調査、国内で実施された特定臨床研究及び国内外の報告より、本薬による脱感作の有効性及び安全性が確認されている。

臓器移植時の脱感作で使用される薬剤において、B 細胞を直接傷害し、B 細胞の抗体産生細胞への分化を抑制し、抗体産生を抑制する薬剤は本薬のみであり、ABO 血液型不適合移植、DSA 陽性及び／又は抗 HLA 抗体陽性の高リスクの移植において、移植を実施可能とすることは、脳死又は心停止ドナーからの臓器提供が限られる本邦においては、移植患者にとって有益であると考えられる。また、臓器移植は、高度に専門的な医療であり、十分な専門性及び経験がある医師のもとで、本薬を含む脱感作が実施される場合には、脱感作により発現が予測される感染症等の有害事象は管理可能又はリスクを最小限にすることが可能であると考えられることから、本薬を含む脱感作による ABMR の抑制は、ベネフィットがリスクを上回り、臨床的に意義がある治療と考える。

2.5.6.4.2　ABMR 治療

腎移植後に ABMR を発現した患者を対象に実施した IDEC-C2B8-T3 試験で、本薬を含む ABMR 治療の有効性及び安全性が確認され、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植については、DSA 陽性及び／又は抗 HLA 抗体陽性例に対する本薬を含む ABMR 治療に関する国内使用実態調査、国内で実施された特定臨床研究及び国内外の報告より、本薬による ABMR 治療の有効性及び安全性が確認されている。

ABMR 治療で使用される薬剤において、B 細胞を直接傷害し、B 細胞の抗体産生細胞への分化を抑制し、ABMR の原因となる抗体産生を抑制する薬剤は本薬のみであり、一旦発現すると治療が困難となる可能性が高い ABMR に対して、他の薬剤や治療と併用することで、ABMR からの回復、移植臓器の機能維持や生着、患者の生存につながることが期待できる。

ABMR の治療では、ABMR の悪化を抑制し、併せて感染症等の合併症の発現を極力抑制する治療が個々の患者や状態により実施される必要があるが、高度に専門的な知識や、十分な専門性及び経験がある医師のもとで、本薬を含む ABMR 治療が実施される場合には、最

善の治療が実施されると考えられ、また、ABMR 治療において発現が予測される感染症等の有害事象は管理可能又はリスクを最小限にすることが可能であると考えられることから、本薬を含む ABMR 治療は、ベネフィットがリスクを上回り、臨床的に意義がある治療と考える。

2.5.7　参考文献

1) 日本移植学会編. 臓器移植ファクトブック 2021. 2021. Available from URL: http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2021.pdf [cited February 14, 2022]
2) 福井次矢, 黒川清. 337 腎不全治療における移植. 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.
3) 齋藤和英. 生体腎移植における ABO 血液型一致、不一致、不適合. 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.
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.
5) 寺岡慧. 腎移植の免疫反応. 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.
6) 古澤美由紀, 石田英樹. 組織適合性検査: クロスマッチテスト. 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.
7) Joosten SA, Sijpkens YWJ, van Ham V, et al. Antibody response against the glomerular basement membrane protein agrin in patients with transplant glomerulopathy. Am J Transplant. 2005; 5(2): 383-393.
8) Li L, Sigdel T, Vitalone M, Lee SH, Sarwa M. Differential immunogenicity and clinical relevance of kidney compartment specific antigens after renal transplantation. J Proteome Res. 2010; 9(12): 6715-6721.
9) Li L, Wadia P, Chen R, et al. Identifying compartment-specific non-HLA targets after renal transplantation by integrating transcriptome and "antibodyome" measures. Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106(11): 4148-4153.
10) Alvarez-Márquez A, Aguilera I, Gentil MA, et al. Donor-specific antibodies against HLA, MICA, and GSTT1 in patients with allograft rejection and C4d deposition in renal biopsies. Transplantation. 2009; 87(1): 94-99.
11) Dinavahi R, George A, Tretin A, Akalin E, et al. Antibodies reactive to non-HLA antigens in transplant glomerulopathy. J Am Soc Nephrol. 2011; 22(6): 1168-1178.
12) Zhang X, Reinsmoen NL. Impact of Non-Human Leukocyte Antigen-Specific Antibodies in Kidney and Heart Transplantation. Front Immunol. 2017; 8: 434.
13) Lopez-Soler RI, Borgia JA, Kanangat S, et al. Anti-vimentin Antibodies Present at the Time of Transplantation May Predict Early Development of Interstitial Fibrosis/Tubular Atrophy. Transplant Proc. 2016; 48(6): 2023-2033.
14) Carter V, Howell WM. Vimentin antibody production in transplant patients and immunomodulatory effects of vimentin in-vitro. Hum Immunol. 2013; 74(11): 1463-1469.
15) Sigdel TK, Li L, Tran TQ, et al. Non-HLA antibodies to immunogenic epitopes predict the evolution of chronic renal allograft injury. J Am Soc Nephrol. 2012; 23(4): 750-763.
16) 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.
17) 中川　健, 赤松延久, 伊藤泰平、ほか. 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.
18) 中川　健, 赤松延久, 伊藤泰平　ほか. 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.
19) 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.

20) 上野豪久, 奥山宏臣, 工藤博典, ほか. 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.
21) 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.
22) 縄田寛, 吉岡大輔, 小野稔, ほか. 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.
23) 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.
24) 伊藤泰平, 剣持敬, 栗原啓, ほか. 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.
25) 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.
26) Kubal CA, Mangus RS, Saxena R, et al. Crossmatch-positive liver transplantation in patients receiving thymoglobulin-rituximab induction. Transplantation. 2014; 97(1): 56-63.
27) 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.
28) 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.
29) 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.
30) 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.
31) 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.
32) 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.
33) 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.
34) 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.
35) 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.
36) Kykalos S, Wunsch A, Klein T, Viebahn R and Schenker P. Successful Simultaneous Pancreas-Kidney Re-transplantation in a Highly Human Leukocyte Antigen-Sensitized Patient. Transplant Proc. 2017; 49(7): 1652-1655.
37) 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.

38) Parekh R, Kazimi M, Skorupski S, Fagoaga O, Jafri S and Segovia MC. Intestine Transplantation Across a Positive Crossmatch With Preformed Donor-Specific Antibodies. Transplant Proc. 2016; 48(2): 489-491.
39) 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.
40) 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.
41) 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.
42) 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.
43) Garrett HE Jr, Groshart K, Duvall-Seaman D, et al. Treatment of humoral rejection with rituximab. Ann Thorac Surg. 2002; 74(4): 1240-1242.
44) 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.
45) 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.
46) 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.
47) 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.
48) 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.
49) 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): 578-583.
50) 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.
51) 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.
52) Stendahl G, Berger S, Ellis T, et al. Humoral rejection after pediatric heart transplantation: a case report. Prog Transplant. 2010; 20(3): 288-291.
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) 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.
55) Ludwig B, Schneider J, Föll D and Zhou Q. ntibody-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.

56) Kearney K, Macdonald P, Hayward C and Muthiah K. 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.
57) 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.
58) 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.
59) 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.
60) Otani S, Davis AK, Cantwell L, et al. Evolving experience of treating antibody-mediated rejection following lung transplantation. Transpl Immunol. 2014; 31(2): 75-80.
61) 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.
62) 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.
63) 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.
64) Ius F, Müller 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.
65) 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.
66) Neuhaus K, Hohlfelder B, Bollinger J, Haug 3rd M, and Torbic H. Antibody-Mediated Rejection Management Following Lung Transplantation. Ann Pharmacother. 2022; 56(1): 60-64.
67) 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.
68) Bucin D, Johansson S, Malm T, et al. Heart transplantation across the antibodies against HLA and ABO. Transpl Int. 2006; 19(3): 239-244.
69) 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.
70) 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-e66.
71) Strüber M, Warnecke G, Hafer C, et al. Intentional ABO-incompatible lung transplantation. Am J Transplant. 2008; 8(11): 2476-2478.
72) R Banner NR, Rose ML, Cummins D, et al. Management of an ABO-incompatible lung transplant. Am J Transplant. 2004; 4(7): 1192-1196.
73) Zhang Q, Hu X, Xia A, Yi J, An Q and Zhang X. Plasma exchange in small intestinal transplantation between ABO-incompatible individuals: A case report. Biomed Rep. 2014; 2(1): 39-40.
74) Fan DM, Zhao QC, Wang WZ, Yi J, An Q and Zhang X. Successful ABO-incompatible living-related intestinal transplantation: a 2-year follow-up. Am J Transplant. 2015; 15(5): 1432-1435.

75) 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.
76) 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.
77) 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.
78) 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.
79) 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.
80) Keren A, Hayes HM and O'Driscoll G. Late humoral rejection in a cardiac transplant recipient treated with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. Transplant Proc. 2006; 38(5): 1520–1522.
81) 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.
82) Erdogan I, Varan B, Sezgin A, Pirat A and Zeyneloglu P. Rituximab Therapy for Rejection in Pediatric Heart Transplant. Exp Clin Transplant. 2018; 16(2): 199-203.
83) 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.
84) 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.
85) Yamanaga S, Watarai Y, Yamamoto T, et al. Frequent development of subclinical chronic antibody-mediated rejection within 1 year after renal transplantation with pre-transplant positive donor-specific antibodies and negative CDC crossmatches. Hum Immunol. 2013; 74(9): 1111-1118.
86) Ishida H, Furusawa M, Shimizu T, Nozaki T and Tanabe K. Influence of preoperative anti-HLA antibodies on short- and long-term graft survival in recipients with or without rituximab treatment. Transpl Int. 2014; 27(4): 371-382.
87) 日本肝移植学会. 肝移植症例登録報告. 移植. 2021; 56(3): 217-233.
88) 日本肺および心肺移植研究会. 本邦肺移植症例登録報告 -2021-. 移植. 2021; 56(3): 245-251.
89) 安尾美年子. 組織適合性検査: 組織適合性とは. 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.
90) 本田一穂. 腎移植における抗体関連型拒絶反応の病理. 信州医誌. 2015; 63(5): 273-280.
91) CQ4-4: どのような脱感作療法があるのか. 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, pp38-43.
92) British Transplantation Society. Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation Third Edition. The United Kingdom. 2016. Available from URL: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/02_BTS_Antibody_Guidelines-1.pdf [cited March 14, 2022]
93) The Renal Association, the National Institute for Health and Care Excellence and the British Transplantation Society. Post-Operative Care in the Kidney Transplant Recipient. The United Kingdom. 2022. Available from URL: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2017/06/FINAL_PostOperative_Care_Guideline.pdf [cited March 14, 2022]

94) Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010; 29(8): 914-956.
95) Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, et al. The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document. J Heart Lung Transplant. 2018; 37(5): 537–547.
96) Haddad H, Isaac D, Legare JF, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference update on cardiac transplantation 2008: Executive Summary. Can J Cardiol. 2009;25(4):197-205.
97) Colvin MM, Cook JL, Chang PP, et al. Sensitization in Heart Transplantation: Emerging Knowledge: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019; 139(12): e553-e578.
98) Levine DJ, Glanville AR, Aboyoun C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2016; 35(4): 397–406.
99) 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.
100) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009; 9 Suppl 3: S1-155.
101) The Kidney Health Australia-Caring for Australasians with Renal Impairment (KHA-CARI). The Kidney Health Australia-Caring for Australasians with Renal Impairment (KHA-CARI) Guidelines Adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. Australia. 2012. 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, 2022]
102) Knoll GA, Blydt-Hansen TD, Campbell P, et al. Canadian Society of Transplantation and Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. Am J Kidney Dis. 2010; 56(2):219-246.
103) Vancouver Coastal Health, Providence Health Care and BC Transplant. Clinical Guidelines for Kidney Transplantation. Canada. 2021. Available from URL: http://www.transplant.bc.ca/Documents/Statistics/Clinical%20Guidelines%20for%20Kidney%20Transplantation.pdf [cited March 14, 2022]
104) European Association of Urology. EAU Guidelines on renal transplantation. EU. 2023. Available from URL: https://uroweb.org/guidelines/renal-transplantation/chapter/the-guideline [cited March 14, 2022]
105) The British Transplantation Society. Kidney & Pancreas Transplantation in Patients with HIV Second Edition. The United Kingdom. 2017. Available from URL: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2017/04/02_BTS_Kidney_Pancreas_HIV.pdf [cited March 14, 2022]
106) The British Transplantation Society. The detection & characterisation of clinically relevant antibodies in allotransplantation. The United Kingdom. 2015. Available from URL: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/06_BTS_BSHI_Antibodies-1.pdf [cited March 14, 2022]
107) Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-Mediated Rejection in Cardiac Transplantation: Emerging Knowledge in Diagnosis and Management A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2015; 131(18): 1608-1639.

108) The Canadian Cardiac Transplant Network (CCTN). Clinical Guidelines for Adult Heart Transplantation British Columbia. Canada. 2022. Available from URL: https://www.heartcentre.ca/sites/default/files/Heart%20Transplant%20Clinical%20Guidelines%202022.pdf [cited March 14, 2022]
109) Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al. 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. J Am Soc Nephrol. 2004; 15(12): 3256-3262.
110) Kakuta Y, Satoh S, Watarai Y, et al. Successful Desensitization of T cell Flow Cytometry Crossmatch Positive Renal Transplant Recipients Using Plasmapheresis and Super High-Dose Intravenous Immunoglobulin. Transplant Direct. 2017; 4(1): e336.
111) Glotz D, Antoine C, Julia P, et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). Am J Transplant. 2002; 2(8): 758-760.
112) Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. N Engl J Med. 2011; 365(4): 318-326.
113) Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. N Engl J Med. 2008; 359(3): 242-251.
114) Okada D, Okumi M, Kakuta Y, et al. Outcome of the risk-stratified desensitization protocol in donor-specific antibody-positive living kidney transplant recipients: a retrospective study. Transpl Int. 2018; 31: 1008-1017. doi: 10.1111/tri.13269.
115) Vo AA, Choi J, Cisneros K, et al. Benefits of rituximab combined with intravenous immunoglobulin for desensitization in kidney transplant recipients. Transplantation. 2014; 98(3): 312-319.
116) Jeong JC, Jambaldorj E, Kwon HY, et al. Desensitization Using Bortezomib and High-dose Immunoglobulin Increases Rate of Deceased Donor Kidney Transplantation. Medicine（Baltimore）. 2016; 95(5): e2635.
117) Woodle ES, Shields AR, Ejaz NS, et al. Prospective iterative trial of proteasome inhibitor-based desensitization. Am J Transplant. 2015; 15(1): 101-118.
118) Vo AA, Choi J, Kim I, et al. A phase I/II trial of the interleukin-6 receptor specific humanized monoclonal (Tocilizumab) + intravenous immunoglobulin in difficult to desensitize patients. Transplantation. 2015; 99(11): 2356-2363.
119) Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for desensitization in renal transplantation. Transplantation. 2014; 98(8): 794-805.
120) Aubert O, Suberbielle C, Gauthe R, Francois H, Obada EN, Durrbach A. Effect of a proteasome inhibitor plus steroids on HLA antibodies in sensitised patients awaiting a renal transplant. Transplantation. 2014; 97(9): 946-952.
121) Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. CJASN. 2011; 6(4): 922-936.
122) Burton SA, Amir N, Asbury A, Lange A, Hardinger KL. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. Clin Transplant. 2015; 29(2): 118-123.
123) Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients - a systematic review. Transplantation. 2012; 94(8): 775-783.
124) Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group. Mycophenolate mofetil for the treatment of a first acute renal allograft rejection: three year follow-up. The mycophenolate mofetil acute renal rejection study group. Transplantation. 2001; 71(1): 1091-1097.
125) Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody mediated rejection. Am J Transplant. 2009; 9(5): 1099-1107.

126) Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. Clin Transplant. 2009; 23(1): 63-73.
127) Waiser J, Budde K, Schutz M, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27(3): 1246-1251.
128) Sautenet BG, Buchler M, Morelon E, et al. One year results of the effects of rituximab on acute humoral rejection in renal transplantation: RITUX ERAH, a multicenter randomized placebo controlled trial [abstract]. Am J Transplant. 2013; 13 (suppl 5).
129) Kirk AD, Cherikh WS, Ring M, et al. Dissociation of depletional induction and posttransplant lymphoproliferative disease in kidney recipients treated with alemtuzumab. Am J Transplant. 2007; 7(11): 2619-2625.
130) Clatworthy MR, Watson CJE, Plotnek G, et al. B-cell-depleting induction therapy and acute cellular rejection. N Engl J Med. 2009; 360(25): 2683-2685.
131) Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab as induction therapy in renal transplantation. Transplantation reviews. 2015; 29(2): 103-108.
132) Kobashigawa JA, Sabad A, Drinkwater D, et al. Pretransplant panel reactive-antibody screens. Are they truly a marker for poor outcome after cardiac transplantation? Circulation. 1996; 94(9 Suppl): II294-7.
133) Nwakanma LU, Williams JA, Weiss ES, et al. Influence of pretransplant panel-reactive antibody on outcomes in 8,160 heart transplant recipients in recent era. Ann Thorac Surg. 2007; 84(5): 1556-62; discussion 1562-1563.
134) John R, Lietz K, Burke E, et al. Intravenous immunoglobulin reduces anti-HLA alloreactivity and shortens waiting time to cardiac transplantation in highly sensitized left ventricular assist device recipients. Circulation. 1999; 100 (19 Suppl): II229-235.
135) Patel J, Everly M, Chang D, et al. Reduction of alloantibodies via proteasome inhibition in cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2011; 30(12): 1320-1326.
136) Itescu S, Burke E, Lietz K, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide is an effective and safe treatment for sensitized cardiac allograft recipients. Circulation. 2002; 105(10): 1214-1219.
137) Pisani BA, Mullen GM, Malinowska K, et al. Plasmapheresis with intravenous immunoglobulin G is effective in patients with elevated panel reactive antibody prior to cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 1999; 18(7): 701-706.
138) Leech SH, Lopez-Cepero M, LeFor WM, et al. Management of the sensitized cardiac recipient: the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. Clin Transplant. 2006; 20(4): 476-484.
139) Ratkovec RM, Hammond EH, O'Connell JB, et al. Outcome of cardiac transplant recipients with a positive donor specific crossmatch–preliminary results with plasmapheresis. Transplantation. 1992; 54(4): 651-655.
140) Sutherland SM, Chen G, Sequeira FA, et al. Complement-fixing donor-specific antibodies identified by a novel C1q assay are associated with allograft loss. Pediatr Transplant. 2012; 16(1): 12-17.
141) Betkowski AS, Graff R, Chen JJ, Hauptman PJ. Panel-reactive antibody screening practices prior to heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2002; 21(6): 644-650.
142) Kobashigawa J, Mehra M, West L, et al. Report from a consensus conference on the sensitized patient awaiting heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2009; 28(3): 213-225.
143) Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2004; 4(7): 1033-1041.
144) Everly JJ, Walsh RC, Alloway RR, et al. Proteasome inhibition for antibody-mediated rejection. Curr Opin Organ Transplant. 2009; 14(6): 662-666.

145) Vieira CA, Agarwal A, Book BK, et al. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation, 1: safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. Transplantation. 2004; 77(4): 542-548.
146) Urban M, Gazdic T, Slimackova E, et al. Alloimmunosensitization in left ventricular assist device recipients and impact on posttransplantation outcome. ASAIO J. 2012; 58(6): 554-561.
147) Kittleson M, Patel J, Kawano M, et al. Pre-transplant strength of circulating antibody as expressed in the calculated panel reactive antibody score predicts antibody-mediated rejection after heart transplant. J Heart Lung Transplant. 2011; 30: S175.
148) Velez M, Johnson MR. Management of allosensitized cardiac transplant candidates. Transplant Rev. 2009; 23(4): 235-247.
149) Gopal AK, Press OW. Clinical applications of anti-CD20 antibodies. J Lab Clin Med. 1999; 134(5): 445-450.
150) Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. Oncogene. 2003; 22(47): 7359-7368.
151) Hagberg H, Holmbom E. Risk factors for side effects during first infusion of rituximab-definition of a low risk group. Med Oncol. 2000; 17(3): 218-221.
152) Xydas S, Yang JK, Burke EM, et al. Utility of post-transplant anti-HLA antibody measurements in pediatric cardiac transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2005; 24(9): 1289-1296.
153) Vo AA, Peng A, Toyoda M, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. Transplantation. 2010; 89(9): 1095-1102.
154) Sberro-Soussan R, Zuber J, Suberbielle-Boissel C, et al. Bortezomib as the sole postrenal transplantation desensitization agent does not decrease donor specific anti-HLA antibodies. Am J Transplant. 2010; 10(3): 681-686.
155) Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. Am J Transplant. 2009; 9(1): 201-209.
156) Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. Transplantation. 2008; 86(12): 1754-1761.
157) Tinckam KJ, Keshavjee S, Chaparro C, et al. Survival in sensitized lung transplant recipients with perioperative desensitization. Am J Transplant. 2015; 15(2): 417-426.
158) Hosseini-Moghaddam SM, Chaparro C, Luong ML, et al. The Effectiveness of Culture-Directed Preemptive Anti-Aspergillus Treatment in Lung Transplant Recipients at One Year After Transplant. Transplantation. 2015; 99(11): 2387-2393.
159) Magee CC, Felgueiras J, Tinckam K, et al. Renal transplantation in patients with positive lymphocytotoxicity crossmatches: one center's experience. Transplantation. 2008; 86(1): 96-103.
160) Vo AA, Petrozzino J, Yeung K, et al. Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab. Transplantation. 2013; 95(8): 852-858.
161) Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, et al. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. Transplantation. 2001; 71(5): 652-658.
162) Wan SS, Ying TD, Wyburn K, et al. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Transplantation. 2018; 102(4): 557-568.
163) Lee CY, Lin WC, Wu MS, et al. Repeated cycles of high-dose intravenous immunoglobulin and plasmapheresis for treatment of late antibody-mediated rejection of renal transplants. J Formos Med Assoc. 2016; 115(10): 845-852.

164) Nojima M, Yoshimoto T, Nakao A, et al. Combined therapy of deoxyspergualin and plasmapheresis: a useful treatment for antibody-mediated acute rejection after kidney transplantation. Transplant Proc. 2005; 37(2): 930-933.
165) Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for the treatment of antibody mediated renal transplant rejection. Transplant Rev(Orlando). 2017; 31(2): 87-95.
166) Eskandary F, Regele H, Baumann L, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. J Am Soc Nephrol. 2018; 29(2): 591-605.
167) Ghirardo G, Benetti E, Poli F, et al. Plasmapheresis-resistant acute humoral rejection successfully treated with anti-C5 antibody. Pediatr Transplant. 2014; 18(1): E1-5.
168) Locke JE, Magro CM, Singer AL, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2009; 9(1): 231-235.
169) Zarkhin V, Li L, Kambham N et al. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. Am J Transplant. 2008; 8(12): 2607-2617.
170) Tyden G, Genberg H, Tollemar J, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled, study of single-dose rituximab as induction in renal transplantation. Transplantation. 2009. 87(9): 1325-1329.
171) Shehata N, Palda VA, Meyer RM, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients undergoing solid organ transplantation: an evidence-based practice guideline. Transfus Med Rev. 2010; 24(suppl 1): S7-27.
172) Puisset F, White-Koning M, Kamar N, et al. Population pharmacokinetics of rituximab with or without plasmapheresis in kidney patients with antibody-mediated disease. Br J Clin Pharmacol. 2013; 76(5): 734-740.
173) Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. Transplantation. 2013; 95(1): 19-47.
174) Wongsaroj P, Kahwaji J, Vo AA, Jordan SC. Modern approaches to incompatible kidney transplantation. World J Nephrol. 2015; 4(3): 354-362.
175) Webster AC, Wu S, Tallapragada K, et al. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. Cochrane Database of Syst Rev. 2017; 7(7): CD004756.
176) Bamoulid J, Staeck O, Halleck F, et al. Advances in pharmacotherapy to treat kidney transplant rejection. Expert Opin Pharmacother. 2015; 16(11): 1627-1648.
177) Schinstock CA, Mannon R, Budde K, et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: the 2019 Expert Consensus From the Transplantion Society Working Group. Transplantation. 2020; 104(5): 911-922.
178) Amore A. Antibody-mediated rejection. Curr Opin Organ Transplant. 2015; 20(5): 536-542.
179) Haririan A. Current status of the evaluation and management of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015; 24(6): 576-581.
180) Sautenet B, Blancho G, Buchler M, et al. 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. Transplantation. 2016; 100(2): 391-399.
181) Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. N Engl J Med. 2018; 379(12): 1150-1160.
182) Kamar N, Milioto O, Puissant-Lubrano B, et al. Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. Am J Transplant. 2010; 10(1): 89-98.
183) Velidedeoglu E, Cavaillé-Coll MW, Bala S, et al. Summary of 2017 FDA Public Workshop: Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation. Transplantation. 2018; 102(6): e257-e264.

184) Bhagani S, Sweny P, Brook G. Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. HIV Med. 2006; 7(3): 133-139.
185) Locke JE, James NT, Mannon RB, et al. Immunosuppression regimen and the risk of acute rejection in HIV-infected kidney transplant recipients. Transplantation. 2014; 97(4): 446-450.
186) Rangel EB, Malheiros DM, de Castro MC, et al. Antibody-mediated rejection(AMR)after pancreas and pancreas-kidney transplantation. Transpl Int. 2010; 23(6): 602-610.
187) Carbajal R, Karam G, Renaudin K, et al. Specific humoral rejection of a pancreas allograft in a recipient of pancreas after kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2007; 22(3): 942-944.
188) Torrealba JR, Odorico J. Antibody-mediated rejection of the pancreas allograft. Transplantation. 2009; 88(2): 292-293.
189) Flechner SM, Fatica R, Askar M, et al. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. Transplantation. 2010; 90(12): 1486-1492.
190) Redfield RR, Kaufman DB, Odorico JS. Redfield RR, Kaufman DB, Odorico JS. Diagnosis and Treatment of Pancreas Rejection. Curr Transplant Rep. 2015; 2(2): 169-175.
191) Campbell PM, Senior PA, Salam A, et al. High risk of sensitisation after failed islet transplantation. Am J Transplant. 2007; 7(10): 2311-2317.
192) Ferrari-Lacraz S, Berney T, Morel P, et al. Low risk of anti- human leukocyte antigen antibody sensitization after combined kidney and islet transplantation. Transplantation. 2008; 86(2): 357-359.
193) Cardini R, Pileggi A, Ricordi C, et al. Allosensitisation of islet allograft recipients. Transplantation. 2007; 84(11): 1413-1427.
194) Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody mediated rejection in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2011; 30(3): 252-269.
195) Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, et al. Heart retransplantation. Am J Transplant. 2007; 7(9): 2075-2081.
196) Hammond ME, Stehlik J, Snow G, et al. Utility of histologic parameters in screening for antibody-mediated rejection of the cardiac allograft: a study of 3,170 biopsies. J Heart Lung Transplant. 2005; 24(12): 2015-2021.
197) Deeb GM, Bolling SF, Steimle CN, et al. A randomized prospective comparison of MALG with OKT3 for rescue therapy of acute myocardial rejection. Transplantation. 1991; 51(1): 180-183.
198) Nair N, Ball T, Uber PA, Mehra MR. Current and future challenges in therapy for antibody-mediated rejection. J Heart Lung Transplant. 2011; 30(6): 612-617.
199) Miller LW, Wesp A, Jennison SH, et al. Vascular rejection in heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 1993; 12: S147-152.
200) Grauhan O, Knosalla C, Ewert R, et al. Plasmapheresis and cyclophosphamide in the treatment of humoral rejection after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2001; 20(3): 316-321.
201) Singh N, Pirsch J, Samaniego M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. Transplant Rev(Orlando). 2009; 23(1): 34-46.
202) Crespo-Leiro MG, Veiga-Barreiro A, Doménech N, et al. Humoral heart rejection(severe allograft dysfunction with no signs of cellular rejection or ischemia): incidence, management, and the value of C4d for diagnosis. Am J Transplant. 2005; 5(10): 2560-2564.
203) Wang SS, Chou NK, Ko WJ, et al. Effect of plasmapheresis for acute humoral rejection after heart transplantation. Transplant Proc. 2006; 38(10): 3692-3694.
204) Rummler S, Barz D. Plasma Exchange and Immunoadsorption of Patients with Thoracic Organ Transplantation. Transfus Med Hemother. 2012; 39(4): 234-240.
205) Hershko AY, Naparstek Y. Removal of pathogenic autoantibodies by immunoadsorption. Ann N Y Acad Sci. 2005; 1051: 635-646.

206) Dalakas MC. Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. Neurology. 2002; 59 (12 Suppl 6): S13-21.
207) Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. N Engl J Med. 1992; 326(2): 107-116.
208) Jordan SC, Toyoda M, Vo AA. Intravenous immunoglobulin a natural regulator of immunity and inflammation. Transplantation. 2009; 88(1): 1-6.
209) Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, Vo AA. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2011; 11(2): 196-202.
210) Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. Annu Rev Immunol. 2008; 26: 513-533.
211) Jordan SC, Quartel AW, Czer LS, et al. 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. Transplantation. 1998; 66(6): 800-805.
212) Reed EF, Demetris AJ, Hammond E, et al. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. J Heart Lung Transplant. 2006; 25(2): 153-159.
213) Morales DL, Braud BE, Price JF, et al. Use of mechanical circulatory support in pediatric patients with acute cardiac graft rejection. ASAIO J. 2007; 53(6): 701-705.
214) Kittleson MM, Patel JK, Moriguchi JD, et al. Heart transplant recipients supported with extracorporeal membrane oxygenation: outcomes from a single-center experience. J Heart Lung Transplant. 2011; 30(11): 1250-1256.
215) Rodriguez ER, Skojec DV, Tan CD, et al. Antibody-mediated rejection in human cardiac allografts: evaluation of immunoglobulins and complement activation products C4d and C3d as markers. Am J Transplant. 2005; 5(11): 2778-2785.
216) Rose ML, Smith J, Dureau G, et al. Mycophenolate mofetil decreases antibody production after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2002; 21(2): 282-285.
217) Heidt S, Roelen DL, Eijsink C, et al. Effects of immunosuppressive drugs on purified human B cells: evidence supporting the use of MMF and rapamycin. Transplantation. 2008; 86(9): 1292-1300.
218) Arbustini E, Roberts WC. Morphological observations in the epicardial coronary arteries and their surroundings late after cardiac transplantation(allograft vascular disease). Am J Cardiol. 1996; 78(7): 814-820.
219) Fishbein MC, Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy. Curr Opin Cardiol. 2004; 19(2): 166-169.
220) Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. J Heart Lung Transplant. 2003; 22(1): 58-69.
221) Kfoury AG, Hammond ME, Snow GL, et al. Early screening for antibody-mediated rejection in heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2007; 26(12): 1264-1269.
222) Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill G, et al. Outcome of subclinical antibody mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor specific antibodies. Am J Transplant. 2009; 9(11): 2561-2570.
223) Sivasankaran S, Pollard-Quintner S, Sachdeva R, et al. The effect of a six-week program of yoga and meditation on brachial artery reactivity: do psychosocial interventions affect vascular tone? Clin Cardiol. 2006; 29(9): 393-398.
224) Clatworthy MR, Friend PJ, Calne RY, et al. Alemtuzumab (CAMPATH-1H) for the treatment of acute rejection in kidney transplant recipients: long-term follow-up. Transplantation. 2009; 87(7): 1092-1095.

225) Stegall M, Gloor J, Winters J, et al. A Comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. Am J Transplant. 2006; 6(2): 346-351.
226) Twombley K, Thach L, Ribeiro A, et al. Acute antibody mediated rejection in pediatric kidney transplants: a single center experience. Pediatr Transplant. 2013; 17(7): E149-E155.
227) Marques M, Schwartz J. Update on extracorporeal photopheresis in heart and lung transplantation. J Clin Apher. 2011; 26(3): 146-151.
228) Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. Am J Transplant. 2008; 8(4): 753-760.
229) Frey BM, Frey FJ. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. Clin Pharmacokinet. 1990; 19(2): 126-146.
230) Pahl E, Crawford SE, Cohn RA, et al. Reversal of severe late left ventricular failure after pediatric heart transplantation and possible role of plasmapheresis. Am J Cardiol. 2000; 85(6): 735-739.
231) Baskaran G, Tiriveedhi V, Ramachandran S, et al. Efficacy of extracorporeal photopheresis in clearance of antibodies to donor-specific and lung-specific antigens in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2014; 33(9): 950-956.
232) Ensor CR, Yousem SA, Marrari M, et al. Proteasome Inhibitor Carfilzomib-Based Therapy for Antibody-Mediated Rejection of the Pulmonary Allograft: Use and Short-Term Findings. Am J Transplant. 2017; 17(5): 1380-1388.
233) Jackups R Jr, Canter C, Sweet SC, et al. Measurement of donor-specific HLA antibodies following plasma exchange therapy predicts clinical outcome in pediatric heart and lung transplant recipients with antibody mediated rejection. J Clin Apher. 2013; 28(4): 301-308.
234) Kauke T, Kneidinger N, Martin B, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome due to donor-specific HLA-antibodies. Tissue Antigens. 2015; 86(3): 178-185.
235) Le Pavec J, Suberbielle C, Lamrani L, et al. De-novo donor-specific anti-HLA antibodies 30 days after lung transplantation are associated with a worse outcome. J Heart Lung Transplant. 2016; 35(9): 1067-1077.
236) Lobo LJ, Aris RM, Schmitz J, Neuringer IP. Donor-specific antibodies are associated with antibody-mediated rejection, acute cellular rejection, bronchiolitis obliterans syndrome, and cystic fibrosis after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2013; 32(1): 70-77.
237) Reinsmoen NL, Mirocha J, Ensor CR, et al. A 3-Center Study Reveals New Insights Into the Impact of Non-HLA Antibodies on Lung Transplantation Outcome. Transplantation. 2017; 101(6): 1215-1221.
238) Safavi S, Robinson DR, Soresi S, et al. De novo donor HLA-specific antibodies predict development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2014; 33(12): 1273-1281.
239) Tikkanen JM, Singer LG, Kim SJ, et al. De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated with Chronic Lung Allograft Dysfunction after Lung Transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 194(5): 596-606.
240) Verleden SE, Vanaudenaerde BM, Emonds MP, et al. Donor-specific and-nonspecific HLA antibodies and outcome post lung transplantation. Eur Respir J. 2017; 50(5): 1701248.
241) Witt CA, Gaut JP, Yusen RD, et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2013; 32(10): 1034-1040.
242) Benzimra M, Calligaro GL, Glanville AR. Acute rejection. J Thorac Dis. 2017; 9(12): 5440-5457.
243) Campbell P. Clinical relevance of human leukocyte antigen antibodies in liver, heart, lung and intestine transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2013; 18(4): 463-469.
244) Everly MJ. Update on Alloantibodies in Solid Organ Transplantation. Clin Transpl. 2014: 125-129.

245) Glanville AR. Antibody-mediated rejection in lung transplantation: myth or reality? J Heart Lung Transplant. 2010; 29(4): 395-400.
246) Hachem R. Antibody-Mediated Lung Transplant Rejection. Curr Respir Care Rep. 2012; 1(3): 157-161.
247) Hachem RR. Lung allograft rejection: diagnosis and management. Curr Opin Organ Transplant. 2009; 14(5): 477-482.
248) Hachem RR. Humoral responses after lung transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2016; 21(3): 267-271.
249) Kulkarni HS, Bemiss BC, Hachem RR. Antibody-mediated Rejection in Lung Transplantation. Curr Transplant Rep. 2015; 2(4): 316-323.
250) Martinu T, Chen DF, Palmer SM. Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. Proc Am Thorac Soc. 2009; 6(1): 54-65.
251) Martinu T, Howell DN, Palmer SM. Acute cellular rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. Semin Respir Crit Care Med. 2010; 31(2): 179-188.
252) Martinu T, Pavlisko EN, Chen DF, Palmer SM. Acute allograft rejection: cellular and humoral processes. Clin Chest Med. 2011; 32(2): 295-310.
253) McManigle W, Pavlisko EN, Martinu T. Acute cellular and antibody-mediated allograft rejection. Semin Respir Crit Care Med. 2013; 34(3): 320-335.
254) Westall GP, Paraskeva MA, Snell GI. Antibody-mediated rejection. Curr Opin Organ Transplant. 2015; 20(5): 492-497.
255) Westall GP, Snell GI. Antibody-mediated rejection in lung transplantation: fable, spin, or fact? Transplantation. 2014; 98(9): 927-930.
256) Courtwright A, Diamond JM, Wood I, et al. Detection and clinical impact of human leukocyte antigen antibodies in lung transplantation: A systematic review and meta-analysis. HLA. 2018; 91(2): 102-111.